



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

CENTRO DE CIÊNCIAS QUÍMICAS FARMACÊUTICAS E DE ALIMENTOS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SÍNTESE DE BENZOTIAZÓIS 2-SUBSTITUÍDOS UTILIZANDO

α -CETOÁCIDOS E $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$

David Borba Lima

Pelotas, Novembro de 2016.

SÍNTESE DE BENZOTIAZÓIS 2-SUBSTITUÍDOS UTILIZANDO

α -CETOÁCIDOS E $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$

por

David Borba Lima

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial para a obtenção do título de
Mestre em Química

Orientador: Prof. Dr. Eder João Lenardão

Pelotas, Novembro de 2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
CENTRO DE CIÊNCIAS QUÍMICAS FARMACÊUTICAS E DE ALIMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

A comissão examinadora, abaixo assinada, aprova a Defesa de Mestrado intitulada:

SÍNTESE DE BENZOTIAZÓIS 2-SUBSTITUÍDOS UTILIZANDO α -CETOÁCIDOS E $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$

Elaborada por

David Borba Lima

Como requisito parcial para obtenção do grau de

Mestre em Química

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Eder João Lenardão – UFPel
(Presidente/Orientador)

Prof. Dr. Juliano Braun de Azeredo - UNIPAMPA

Prof^a. Dr^a. Raquel Guimarães Jacob – UFPel

À minha família por todo amor,
carinho e seu suporte
incondicional desde sempre,
serei eternamente grato.

À minha namorada Vanessa, por
todo seu amor e carinho e
principalmente pelo seu suporte
nas horas mais difíceis. Tenho
certeza que foi Deus que te
colocou no meu caminho.

"Nunca deixe que alguém te diga que não pode fazer algo. Nem mesmo eu. Se você tem um sonho, tem que protegê-lo. As pessoas que não podem fazer por si mesmas, dirão que você não consegue. Se quer alguma coisa, vá e lute por ela. Ponto final."

Filme: *À procura da felicidade*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus sobre todas as coisas por iluminar o meu caminho. Agradeço também a minha família, por todo suporte e a dedicação em me garantir uma educação de qualidade e, principalmente, na formação do meu caráter. Não posso esquecer-me de agradecer a minha namorada Vanessa, que apesar de fazer pouco tempo que está na minha vida, pelo seu suporte nas horas mais difíceis.

Um agradecimento em especial ao meu orientador e amigo, Prof. Eder João Lenardão, por me oferecer a oportunidade desde o início da minha graduação em trabalhar em seu laboratório sob sua supervisão. Sei que aprendi muito contigo, e espero que ainda não tenha terminado aqui seus ensinamentos.

Aos Professores Diego, Perin, Ricardo, Raquel e Lucielli, que sempre estiveram presentes ensinando e dedicando parte de seu precioso tempo comigo, além de participarem de forma direta e indireta das oportunidades que desfrutei durante a graduação e mestrado.

Aos meus amigos e companheiros desde o início, Eduardo Quadros e Filipe Penteado, por essa nova conquista, vocês que me acompanharam desde o início da graduação.

Ao meu amigo Marcelo Vieira (Mão frenética), que ajudou na realização deste trabalho e também pelas boas conversas.

Aos amigos do laboratório Beatriz(Bia), Samuel (Sami), Eric (Soreto), Bianca, Natalia(Naty), Monaliza(Mona), Sergio, Juliano, Patrick(Ney), Stach, Elton, Angelita, Thiago, Kelvin(Celsius), Gabriel, Eduardo (Stronda), Thalita, Paola(Papa), Camila e Laura pelas conversas e o tempo que passamos juntos todos os dias.

Aos amigos Massato (Japa), José (Zéh), Bianca, Matheus (Telo), Marcelo (Preto), Anderson (Indio) pela amizade, mesmo com alguns estando longe.

À Capes, por fornecer a bolsa de mestrado para que eu pudesse me dedicar integralmente aos estudos.

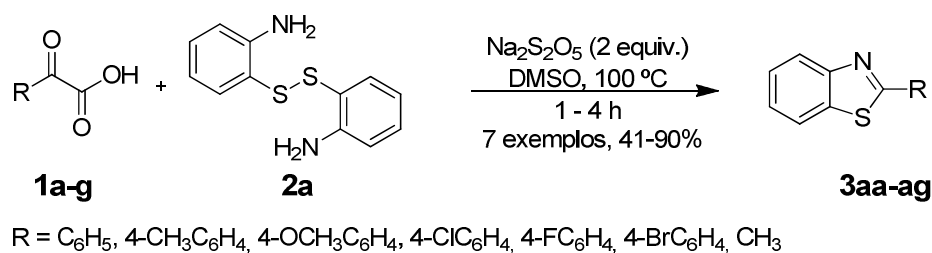
RESUMO

Titulo: Síntese de benzotiazóis 2-substituídos utilizando α -cetoácidos e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$.

Autor: David Borba Lima

Orientador: Eder João Lenardão

No presente trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia para a síntese de benzotiazóis 2-substituídos a partir de α -cetoácidos e do dissulfeto de bis(2-aminofenila), na qual se utilizou de um sistema metabissulfito e DMSO (Esquema 1). O protocolo é bastante simples, não sendo necessária atmosfera inerte ou cuidados especiais com umidade e foi possível obter diferentes benzotiazóis partindo de reagentes disponíveis comercialmente.



Esquema 1.

A metodologia consiste na simples agitação magnética de todos os reagentes em um tubo de ensaio aberto a 100 °C por 1 a 4 horas, levando aos produtos desejados em rendimentos de bons a excelentes. O método é eficiente e versátil para a síntese de benzotiazóis 2-substituídos e não é afetado por efeitos eletrônicos no anel do ácido fenilgioxílico. Além disso, utiliza dissulfeto como material de partida, reagente mais estável e fácil de manipular do que os tióis análogos.

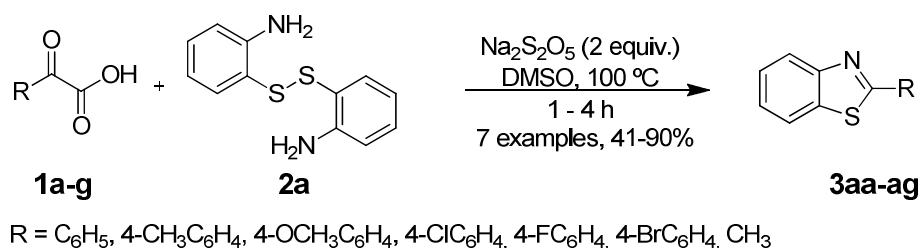
ABSTRACT

Title: Synthesis of 2-substituted benzothiazoles from α -keto acids using $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$.

Author: David Borba Lima

Academic Advisor: Eder João Lenardão

In this work, it has been developed a new methodology to synthesize 2-substituted benzothiazoles from α -keto acids and bis(2-aminophenyl)disulfide, using the $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5/\text{DMSO}$ system (Scheme 1). The protocol is simple and neither inert atmosphere nor anhydrous media are necessary. By this procedure, several differently substituted benzothiazoles were prepared starting from commercially available reagents.



Scheme 1.

This methodology consists in simply stirring the reagents in a vessel at 100 °C for 1-4 h, giving the desired products in good to excellent yields. This is an efficient and versatile alternative to 2-substituted benzothiazoles, which is not sensible to electronic effects in the phenylglyoxylic acid. Additionally, the use of disulfide as starting material, which is more stable and easy to manipulate than thiols, is another advantage of this new approach.

ÍNDICE

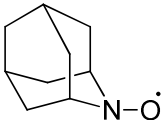
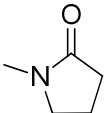
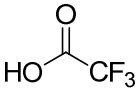
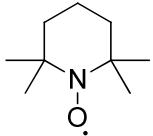
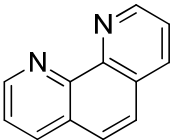
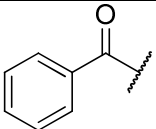
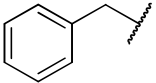
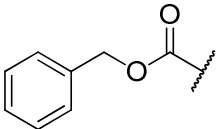
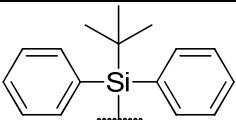
RESUMO.....	viii
ABSTRACT	ix
LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS	xiii
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	15
2. REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1. Compostos organocalcogênicos.....	18
2.2. Heterocíclicos	19
2.3. α -CETOÁCIDOS	23
2.3.1. Principais métodos de obtenção dos α -cetoácidos.....	23
2.3.2. Aplicações dos α -cetoácidos	24
2.3.3. Síntese de benzotiazóis a partir de α -cetoácidos.....	30
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	37
3.1. Otimização das condições reacionais	37
3.2. Versatilidade da metodologia na obtenção de benzotiazóis 2-substituídos..	39
3.3. Proposta Mecanística	41
3.4. Apresentação e Discussão dos Dados Espectrais.....	44
3.4.1. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e carbono-13 (RMN ^{13}C) para o 2-(4-bromofenil)benzotiazol 3ab	44
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	49
5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	50
5.1. Materiais e Métodos	50
5.1.1. Cromatografia em Camada Delgada (CCD)	50
5.1.2. Coluna Cromatográfica (CC)	50
5.1.3. Cromatografia Gasosa (CG)	50
5.1.4. Ponto de Fusão	50
5.2. Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	51
5.3. Procedimentos Gerais.....	51
5.3.1. Procedimento Geral para a síntese dos ácidos α -fenilglioxílicos 1a-g ...	51

5.3.2. Procedimento geral para a síntese de benzotiazóis 2-substituídos	52
5.4. Dados Espectrais dos benzotiazóis 2-substituídos	53
6. ESPECTROS SELECIONADOS.....	57
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura do Riluzol [®] , droga contendo o núcleo benzotiazol.....	15
Figura 2: Compostos Heterocíclicos.....	19
Figura 3: Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 3ab	45
Figura 4: Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 3ab	46
Figura 5: Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 3aa	57
Figura 6: Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 3aa	57
Figura 7: Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 3ab	58
Figura 8: Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 3ab	58
Figura 9: Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 3ac	59
Figura 10: Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 3ac	59
Figura 11: Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 3ad	60
Figura 12: Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 3ad	60
Figura 13: Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 3ae	61
Figura 14: Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 3ae	61
Figura 15: Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 3af	62
Figura 16: Espectro de RMN ¹³ C(100 MHz, CDCl ₃) do composto 3af	62
Figura 17: Espectro de RMN ¹ H(400 MHz, CDCl ₃) do composto 3ag	63

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Nomenclatura	Estrutura
AZADO	2-Azaadamantano <i>N</i> -Oxil	
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona	
TFA	Ácido trifluoracético	
TEMPO	<i>N</i> -Oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina	
Phen	Fenantrolina	
Bz	Benzoil	
Bn	Benzil	
Cbz	Carboxibenzil	
TBDPSO	<i>tert</i> -butildifenilsilil	

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Os heterocíclicos fazem parte de uma importante classe de compostos, frequentemente presentes em produtos de ocorrência natural, além de estarem presentes em diversos fármacos de origem sintética comercializados atualmente.¹

Benzotiazóis de origem natural ou sintéticos são heterociclos com uma larga faixa de aplicações, tais como corantes industriais, materiais funcionais e compostos agroquímicos.² Além disso, apresentam importantes atividades farmacológicas, tais como anticâncer,³ anti-HIV,⁴ antioxidante⁵ e antimicrobiana.⁶ Entretanto, o núcleo benzotiazólico se tornou um importante alvo de estudos com a síntese do fármaco conhecido como Riluzol[®] **A** (Figura 1), sendo este utilizado no tratamento da esclerose lateral amiotrófica.⁷

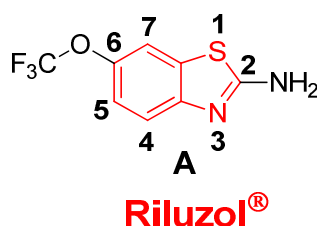


Figura 1: Estrutura do Riluzol[®], droga contendo o núcleo benzotiazol.

Existem muitas metodologias para a obtenção de benzotiazóis 2-substituídos, as quais tipicamente envolvem duas rotas principais. A primeira, através da ciclização intramolecular catalisada por metais de transição de *o*-haloanilidas e seus análogos.⁸ A segunda, envolve a condensação de 2-aminobenzenotióis com ácidos carboxílicos e seus derivados sob condições

¹ Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry*, Wiley/VCH: Weinheim, 2010.

² Hartley, D.; Kidd, H. *The Agrochemical Handbook*; Royal Society of Chemistry: Nottingham, 1983. (b) Baker, D. R.; Basarab, G. S.; Fenyves, J. G. *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals IV*; American Chemical Society: Washington D. C., 1995.

³ J. Easmon, G. P. rstinger, K.-S. Thies, G. Heinisch, J. Hofmann, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6343.

⁴ Massari, S.; Daelemans, D.; Barreca, M. L.; Knezevich, A.; Sabatini, S.; Cecchetti, V.; Marcello, A.; Pannecouque, C.; Tabarrini, O.; *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 641.

⁵ Cressier, D.; Prouillac, C.; Hernandez, P.; Amourette, C.; Diserbo, M.; Lion, C.; Rima, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5278.

⁶ Palmer, P. J.; Trigg, R. B.; Warrington, J. V. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 248.

⁷ Harriet, M. B.; Bret, F.; Paul, B. *Drugs* **1996**, *52*, 549.

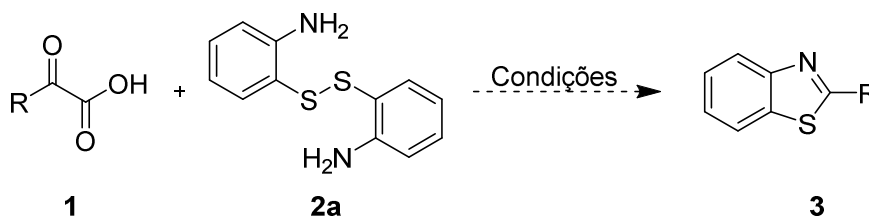
⁸ (a) Evindar, G.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1802. (b) Bose, D. S.; Idrees, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8261. (c) Itoh, T.; Mase, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3687. (d) Saha, P.; Ramana, T.; Purkait, N.; Ali, M.; Paul, R.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8719. (e) Wang, H.; Wang, L.; Shang, J.; Li, X.; Wang, H.; Gui, J.; Lei, A. W. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 76. (f) Bernardi, D.; Ba, L. A.; Kirsch, G. *Synlett* **2007**, 2121. (g) Benedi, C.; Bravo, F.; Uriz, P.; Fernandez, E.; Claver, C.; Castillon, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6073.

fortemente ácidas/altas temperaturas ou com aldeídos aromáticos em condições fortemente oxidantes.⁹

Desse modo, novas metodologias que buscam condições mais brandas e seletivas para a síntese de heterocíclicos, tais como os benzotiazóis, são sempre alvo de estudos. Uma das estratégias para alcançar esse objetivo é a busca por novos substratos que possibilitem a síntese de benzotiazóis funcionalizados com diversos grupos funcionais.

Neste sentido, o nosso grupo de pesquisa vem trabalhando na busca por metodologias que visam ir ao encontro dos princípios da química verde, assim como, a busca de novos substratos que possam ser precursores viáveis para a funcionalização e a substituição de moléculas mais complexas. Uma classe de compostos promissora que vem chamando muita atenção é a dos α -cetoácidos, devido a sua versatilidade e aplicação na síntese de diversos compostos.

Desta maneira, o trabalho aqui apresentado tem como objetivo a síntese de benzotiazóis 2-substituídos utilizando α -cetoácidos **1** e dissulfetos de bis(2-aminofenila) **2** como materiais de partida (Esquema 1). Uma vez que, estes reagentes vão ao encontro de metodologias ambientalmente mais verdes e seguras devida a sua estabilidade e propriedades.



Esquema 1.

⁹ (a) Riadi, Y.; Azzalou, R.; Lazar, S.; Mamouni, R.; Haddad, M.; Routier, S.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3492. (b) Bose, D. S.; Idrees, M. *Synthesis* **2010**, 398. (c) Chen, F.; Shen, C.; Yang, D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2128. (d) Kangani, C.; Kelley, D.; Day, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6497. (e) Wang, Y.; Sarris, K.; Sauer, D.; Djuric, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4823. (f) Seijas, J.; Vazquez-Tato, M.; Carballido-Reboredo, M.; Crecente-Campo, J.; Romar-Lopez, L. *Synlett* **2007**, 313.

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

Inicialmente, serão brevemente abordados os compostos organocalcogênios e heterocíclicos, com ênfase à sua importância e nos métodos de obtenção de benzotiazóis 2-substituídos. Posteriormente, será apresentada uma revisão sobre os α -cetoácidos, desde os modos de obtenção, até sua aplicação em síntese orgânica, não somente na síntese de diversas moléculas, bem como na síntese de benzotiazóis.

2.1. Compostos organocalcogênios

O termo calcogênio surgiu pela primeira vez na literatura em 1932, termo este que deriva do antigo grego “*chalcos*” que significa minério, proposto por Biltz e col..¹⁰ Os calcogênios são os elementos pertencentes ao grupo 16 da tabela periódica: oxigênio (O), enxofre (S), selênio (Se), telúrio (Te) e polônio (Po), os quais possuem em sua camada de valência 6 elétrons.

Os compostos orgânicos que possuem em sua estrutura um ou mais átomos de calcogênio (conhecidos como organocalcogênios) são alvo de grande interesse e vêm sendo largamente estudados por vários grupos de pesquisa pelo mundo. O grande destaque destes compostos é a sua larga faixa de aplicações nas áreas biológicas,¹¹ síntese orgânica,¹² bem como em catálise.¹³

¹⁰ Fischer, W. *J. Chem. Educ.* **2001**, 78, 1333.

¹¹ Nogueira, C.W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.

¹² (a) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry in: Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000; (b) Devillanova, F. A. *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives S, Se, Te*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2006. (c) Freudendahi, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649. (d) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1277.

¹³ (a) Freudendahi, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. *Angew Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8409. (b) Godoi, M.; Paixao, M. W.; Braga, A. L. *Dalton Trans.* **2011**, 40, 11347. (c) Schwab, R. S.; Soares, L. C.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Paixao, M. W.; Godoi, M.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3574. (e) Braga, A. L.; Lüdtle, D. S.; Vargas, F. *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 1921.

2.2. Heterocíclicos

Compostos heterocíclicos orgânicos podem ser definidos como compostos cíclicos de carbono que possuam em sua estrutura pelo menos um heteroátomo (Figura 2).¹ De modo geral, frequentemente são mais encontrados heterocíclicos com heteroátomo de oxigênio, nitrogênio e enxofre, entretanto também podemos encontrar átomos como selênio, telúrio, entre outros.¹⁴

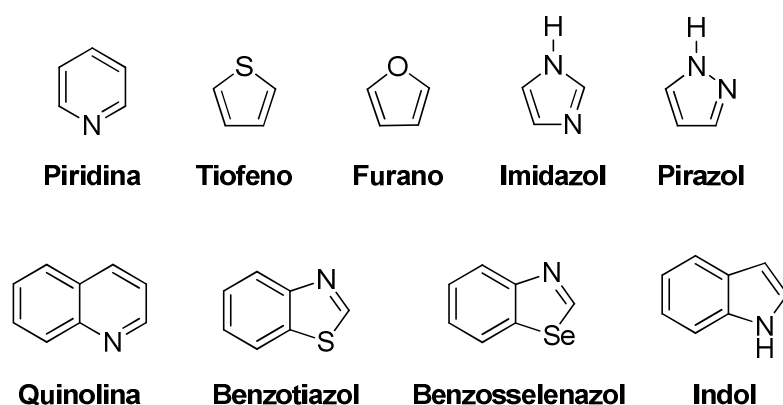


Figura 2: Compostos Heterocíclicos.

Os heterociclos que possuem calcogênio em sua estrutura são alvo de diversos estudos por vários grupos de pesquisa pelo mundo, inclusive pelo nosso grupo de pesquisa. Isto se deve à sua aplicação em síntese orgânica¹² e por suas propriedades farmacológicas,¹¹ como já mencionado.

Dentre esses heterocíclicos, vale destacar o benzotiazol 2-substituído **3** e o benzosselenazol, que possuem atividade farmacológica, atuando como agentes anticâncer,³ anti-HIV,⁴ antioxidante⁵ e antimicrobiano,⁶ como já relatado. Os 2-arilbenzotiazóis podem ser obtidos através da condensação de 2-aminotiofenol com aldeídos aromáticos,¹⁵ ácidos carboxílicos,¹⁶ nitrilas,^{16a} cloreto de acila,^{16d,17} álcoois¹⁸

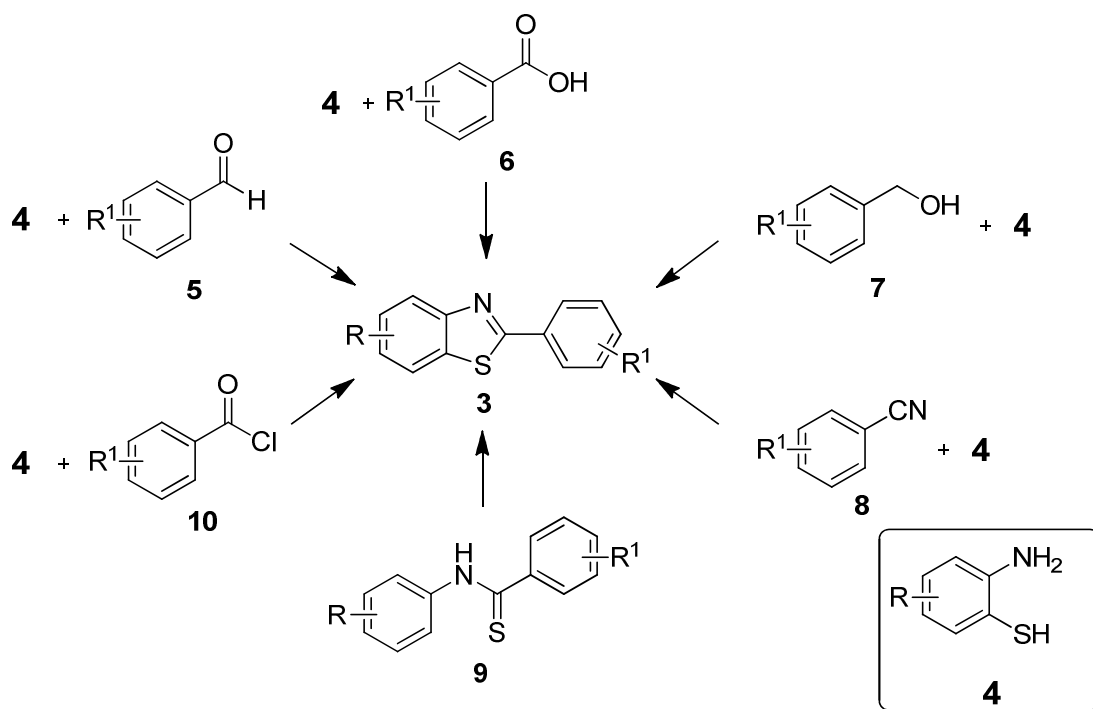
¹⁴ Alvarez- Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*, Wiley/VHC: Weinheim, 2011.

¹⁵ (a) Parikh, N.; Kumar, D.; Roy, S. R.; Chakraborti, A. K. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1797. (b) Riadi, Y.; Mamouni, R.; Azzalou, R.; Haddad, M. E.; Routier, S.; Guillaumet, G.; Lazar, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3492. (c) Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Naali, F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6835. (d) Itoh, T.; Nagata, K.; Ishikawa, H.; Ohsawa, A. *Heterocycles* **2004**, 63, 2769.

¹⁶ (a) Hein, D. W.; Alheim, R. J.; Leavitt, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 427. (b) Sharghi, H.; Asemani, O. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 860. (c) Deligeorgiev, T. G. *Dyes Pigments* **1990**, 12, 243. (d) Rudrawar, S.; Kondaskar, A.; Chakraborti, A. K. *Synthesis* **2005**, 15, 2521.

¹⁷ Nadaf, R. N.; Siddiqui, S. A.; Thomas, D.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, 214, 155.

ou através da ciclização de tiobenzoanilidas na presença de ferrocianato de potássio (Esquema 2).¹⁹ Entretanto, em sua maioria, essas metodologias utilizam-se de altas temperaturas, longos períodos reacionais, condições ácidas, oxidantes, além de possuírem limitações quanto ao substrato e grupos funcionais substituídos.



Esquema 2.

Por outro lado, diversas metodologias para a síntese de benzotiazóis 2-substituídos **3** através do acoplamento cruzado de benzotiazóis com haletos de arila,²⁰ arilsilanos,²¹ ácidos carboxílicos aromáticos,²² ácidos borônicos,²³ sulfinatos

¹⁸ (a) Raghavendra, G. M.; Ramesha, A. B.; Revanna, C. N.; Nandeesh, K. N.; Mantelingu, K.; Rangappa, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5571. (b) Wilfred, C. D.; Taylor, R. J. K. *Synlett* **2004**, 9, 1628.

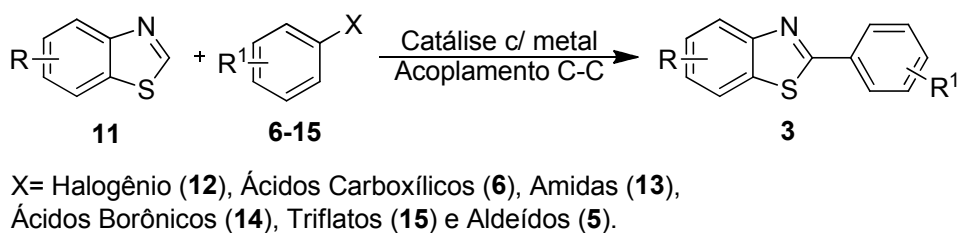
¹⁹ a) Hutchinson, I.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 425. (b) Humenik, M.; Kutschy, P.; Valkova, K.; Horvath, B.; Kovacik, V.; Bekesova, S. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2005**, 70, 72.

²⁰ (a) Kondo, Y.; Komine, T.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3111. (b) Gallagher, W.; Maleczka, J. *Org. Chem.* **2003**, 68, 6775. (c) Sezen, B.; Sames, D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3607. (d) Chiong, H.; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1449. (e) Turner, G.; Morris, J.; Greaney, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 7996. (f) Do, H.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12404. (g) Lewis, J.; Berman, A.; Bergman, R.; Ellman, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2493. (h) Canivet, J.; Yamaguchi, J.; Ban, I.; Itami, K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1733. (i) Zhao, D.; Wang, W.; Yang, F.; Lan, J.; Yang, L.; Gao, G.; You, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3296. (j) Huang, J.; Chan, J.; Chen, Y.; Borths, C.; Kyle, K.; Larsen, R.; Margaret, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3674. (k) Yamamoto, T.; Muto, K.; Komiyama, M.; Canivet, J.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem.-Eur. J.* **2011**, 17, 10113.

²¹ Hachiya, H.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2202.

²² Zhang, F. Z.; Greaney, M. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 2768.

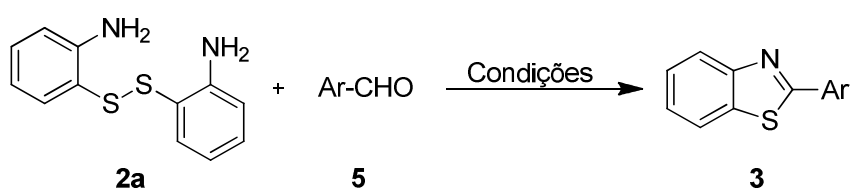
de sódio²⁴ e aril triflatos²⁵ catalisada por metais de transição vem sendo descritas nos últimos anos (Esquema 3).



Esquema 3.

Por outro lado, a busca por novas metodologias e substratos que possam ser utilizados de maneira versátil livre de limitações do escopo reacional ainda é um desafio dentro da síntese de benzotiazóis.

A síntese de benzotiazóis está na maior parte das vezes relacionada à condensação de 2-aminobenzenotiol com aldeídos e seus derivados. Entretanto, a utilização dessa reação se torna desvantajosa, uma vez que o 2-aminobenzenotiol é mal cheiroso, difícil de trabalhar em laboratório, tóxico, age como “veneno” catalítico, é instável e pronto a se oxidar ao dissulfeto que é mais estável. Por outro lado, o dissulfeto de bis(2-aminofenila) apresenta propriedades antagônicas ao seu precursor, sendo este inodoro, não tóxico, de fácil manuseio e estável. Neste sentido, metodologias eficientes na obtenção de benzotiazóis 2-substituídos por reações de dissulfetos com aldeídos através da clivagem da ligação S-S via redução e oxidação foram descritas nos últimos anos (Esquema 4).²⁶



Esquema 4

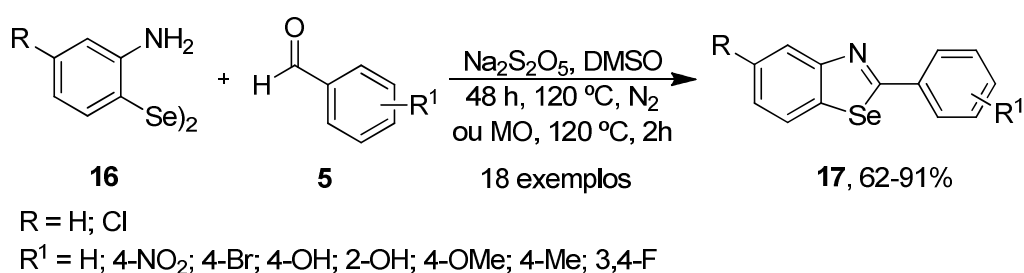
²³ (a) Guchhait, S. K.; Kashyap, M.; Saraf, S. *Synthesis* **2010**, 1166. (b) Liu, B.; Qin, X.; Li, K.; Li, X.; Guo, Q.; Lan, J.; You, J. *Chem.–Eur. J.* **2010**, *16*, 11836. (c) Ranjit, S.; Liu, X. *Chem.–Eur. J.* **2011**, *17*, 1105. (d) Kirchberg, S.; Tani, S.; Ueda, K.; Yamaguchi, J.; Studer, A.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2387.

²⁴ (a) Chen, R.; Liu, S.; Liu, X.; Yang, L.; Deng, G. J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7675. (b) Liu, B.; Guo, Q.; Cheng, Y.; Lan, J.; You, J. S. *Chem.–Eur. J.* **2011**, *17*, 13415.

²⁵ (a) Roger, J.; Doucet, H. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 169. (b) So, C.; Lau, C.; Kwong, F. *Chem.–Eur. J.* **2011**, *17*, 761; (c) Ackermann, L.; Althammer, A.; Fenner, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 201.

²⁶ (a) Shi, D. Q.; Rong, S. F.; Dou, G. L. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 2302. (b) Mortimer, C. G.; Wells, G.; Crochard, J. P.; Stone, E. L.; Bradshaw, T. D.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 179. (c) Weekes, A. A.; Bagley, M. C.; Westwell, A. D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7743.

Os benzosselenazóis são os análogos de selênio dos benzotiazóis, cujo interesse sintético é amplamente investigado. Dessa forma, as metodologias para obtenção de benzosselenazóis muitas vezes podem ser estendidas de modo viável para os benzotiazóis. Neste sentido, vale destacar o trabalho de Radatz e col.,²⁷ no qual eles relatam a síntese de benzosselenazóis através da reação de disselenetos de bis(2-aminofenila) **16** com aldeídos **5** usando metabissulfito de sódio (Esquema 5).



Esquema 5.

Nesta metodologia, Radatz e col. sintetizaram diversos benzotiazóis substituídos com bons rendimentos. Entretanto, foram necessários longos tempos reacionais e atmosfera inerte de nitrogênio. Este problema foi contornado ao empregar aquecimento com micro-ondas, reduzindo o tempo de 48 para apenas 2 horas.

Apesar de algumas limitações e de condições reacionais, às vezes, prejudiciais ao ambiente, durante muito tempo estes métodos foram utilizados, devido à falta de uma metodologia que contorne estas limitações. Neste sentido, os α -ceto ácidos vêm se demonstrando um substrato versátil na construção de compostos heterocíclicos, ainda que a síntese de benzotiazóis utilizando estas espécies como precursores tem sido escassamente explorada.

²⁷ Radatz, C. S.; Alves, D.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2013**, 69, 1316.

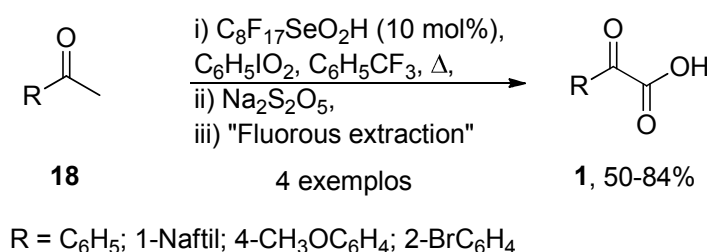
2.3. α -CETOÁCIDOS

Neste tópico será apresentada uma revisão sobre os α -cetoácidos, desde os modos de obtenção até sua aplicação na construção de moléculas mais complexas. Além disso, será demonstrada a utilização destes para a síntese de benzotiazóis 2-substituídos.

2.3.1. Principais métodos de obtenção dos α -cetoácidos

O primeiro relato na literatura da síntese de α -cetoácidos data de 1891, descrito por Neukranz e Claus,²⁸ os quais oxidaram cetonas utilizando permanganato de potássio, KMnO_4 . Desde então, vários outros autores descrevem a síntese de α -ceto ácidos e aprimoraram sua síntese.^{29,30,31}

Crich e col.²⁹ descrevem a síntese de α -cetoácidos **1** através da oxidação catalítica adjacentes a grupos carbonílicos e benzílicos com ácido selenínico polifluorado na presença de iodoxibenzeno (Esquema 6). Por este procedimento foram preparados diversos derivados do ácido fenilgloxílico em rendimentos de moderados a muito bons.



Esquema 6.

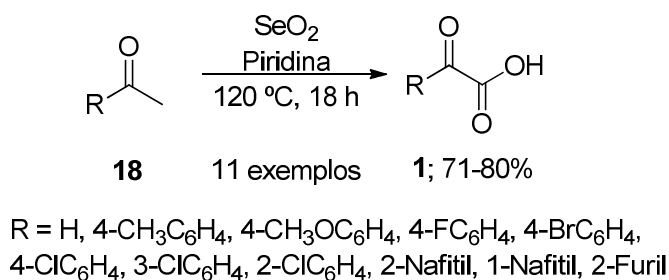
Zhuang e col.³⁰ descrevem a síntese de ácidos arilgloxílicos utilizando dióxido de selênio, SeO_2 , como oxidante partindo de acetofenonas com diferentes padrões de substituição (Esquema 7).

²⁸ Claus, A.; Neukranz, W. *J. Prakt. Chem.* **1891**, 44, 77.

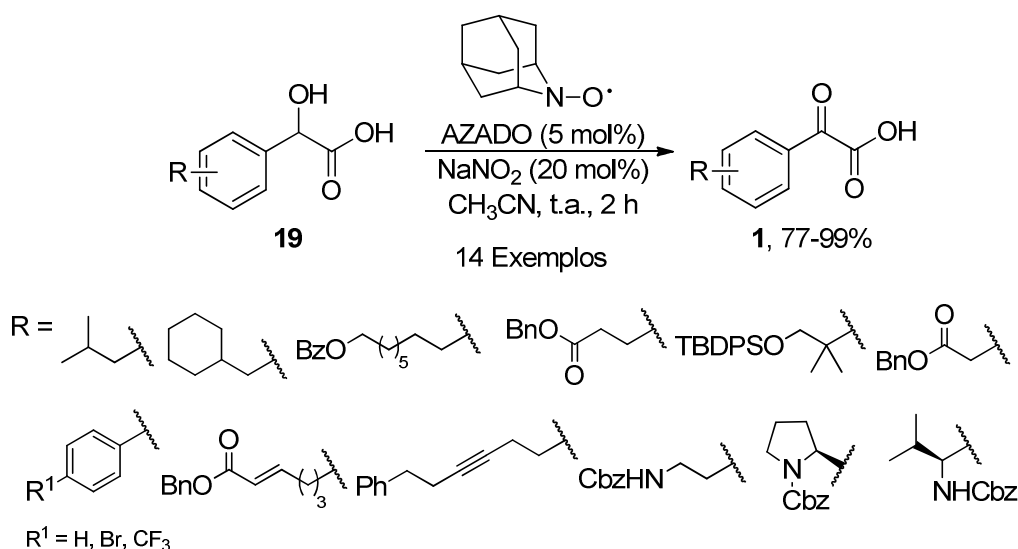
²⁹ Crich, D.; Zou, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3309.

³⁰ Zhuang, J.; Wang, C.; Xie, F.; Zhang, W. *Tetrahedron* **2009**, 65, 9797.

³¹ Furukawa, K.; Inada, H.; Shibuya, M.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2016**, 18, 4230.

**Esquema 7.**

Furukawa e col.³¹ descrevem a síntese de α -cetoácidos **1** utilizando α -hidróxi-ácidos **19**, ao invés de cetonas, na conversão quimiosseletiva pela oxidação aeróbica catalisada pelo radical nitroxil (Esquema 8).

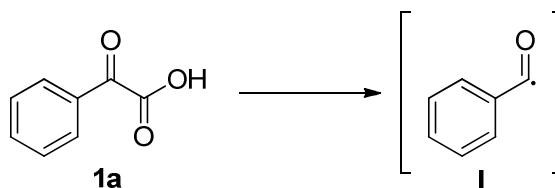
**Esquema 8.**

Estas são somente algumas das metodologias mais relevantes da literatura. Entretanto, cabe aqui não somente destacar os métodos de síntese, porém elucidar as principais características e aplicações dos α -cetoácidos, cujo assunto será tratado a seguir.

2.3.2. Aplicações dos α -cetoácidos

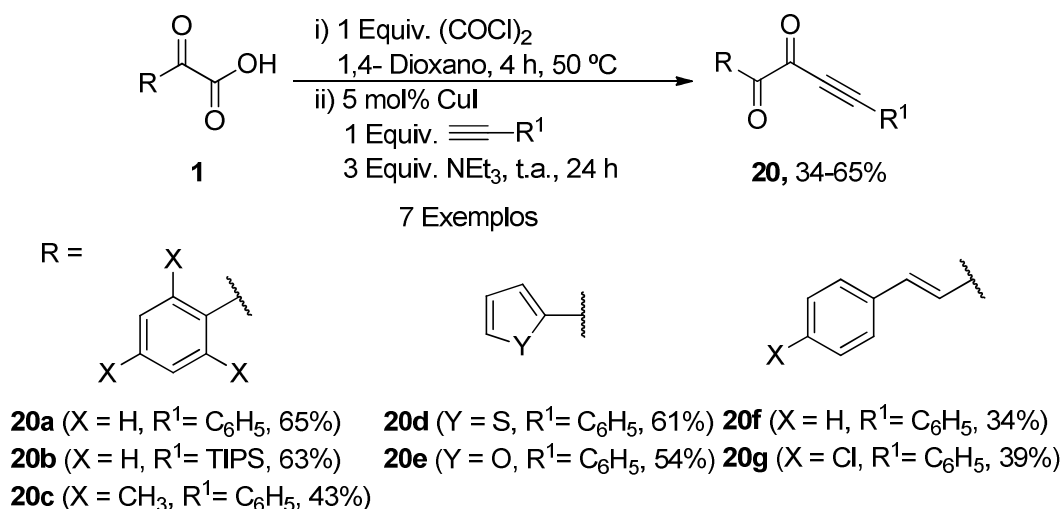
Os α -cetoácidos têm a propriedade de gerar radicais acila *in situ*, levando à acilação de diversas moléculas (Esquema 9). Além disso, também são utilizados como reagentes versáteis na síntese de moléculas mais complexas, além da produção de diversos “esqueletos”, os quais podem ter variadas aplicações. Apesar de seu vasto potencial de aplicação, os α -cetoácidos são pouco explorados em

síntese orgânica. Serão descritos a seguir algumas aplicações selecionadas destas espécies.



Esquema 9.

Boersch e col.³² descrevem a síntese de inonas e inodionas **20**, catalisada pela ativação *in situ* de ácidos carboxílicos com cloreto de oxalila. As inodionas são interessantes moléculas, devido ao fato de conter as funções 1,2-diona e alquino, o que as torna eletrófilos densamente funcionalizados, capazes de sofrer transformações susceptíveis na formação de heterocíclicos.^{33,34} Apesar de seu potencial sintético e suas aplicações, elas permanecem escassamente exploradas devido à falta de um método genérico e prático para prepará-las.³⁵ Entretanto, Boersch e col. desenvolveram um método versátil e eficiente utilizando α -cetoácidos na síntese *one-pot* de inodionas.



Esquema 10.

Além da síntese de inodionas, comentada anteriormente, outra aplicação de α -cetoácidos é na preparação de cetonas. Goossen e col.³⁶ descrevem a síntese de

³² Boersch, C.; Merkul, E.; Muller, T. J. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10448.

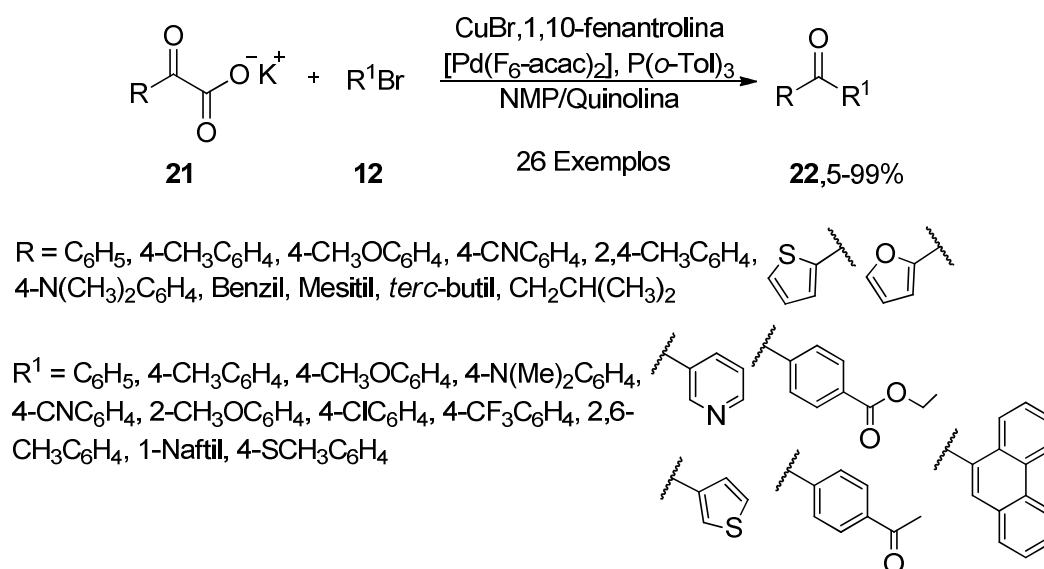
³³ Liu, Y.; Liu, M.; Guo, S.; Tu, H.; Zhou, Y.; Gao, H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3445.

³⁴ Merkul, E.; Dohe, J.; Gers, C.; Rominger, F.; Muller, T. J. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2966.

³⁵ Kashiwabara, T.; Tanaka, M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3958.

³⁶ Goossen, L. J.; Rudolphi, F.; Oppel, C.; Rodriguez, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3043.

cetonas a partir de α -oxocarboxilatos e brometos de arila pelo acoplamento descarboxilativo catalisado por cobre/paládio (Esquema 11).



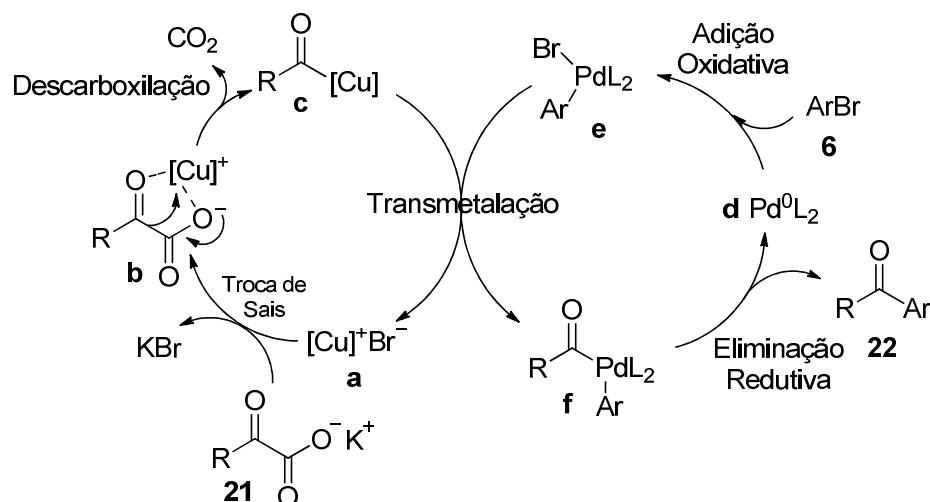
Esquema 11.

A vantagem desta metodologia perante as outras já existentes, é a ausência de compostos organometálicos,³⁷ assim como a geração de nucleófilos acila *in situ*, sem a necessidade de grupos protetores e bases fortes, utilizando sais de ácidos α -oxocarboxílicos, que são estáveis e acessíveis.³⁸

Goossen e col. sugerem uma proposta mecanística, segundo a qual, a reação se inicia através da complexação de sais de cobre com α -oxocarboxilatos **18**, levando à espécie **b** que, após uma descarboxilação, com a liberação de CO₂ como subproduto verde, leva à formação da espécie de cobre-acila **c**. Posteriormente, esta reage com o haleto de arila complexado ao paládio (espécie **e**) por uma transmetalção, levando à espécie **f**, a qual, por uma eliminação redutiva, leva ao produto **22**. A etapa de descarboxilação da espécie **b**, seguida do acoplamento cruzado da espécie cobre-acila **c** com a espécie de paládio **e** constitui uma via única para a produção de cetonas, que é largamente aplicável, livre de reagentes organometálicos. Além disso, este é um método versátil e fácil na produção de nucleófilos acila podendo ser aplicados na síntese de diversos compostos.

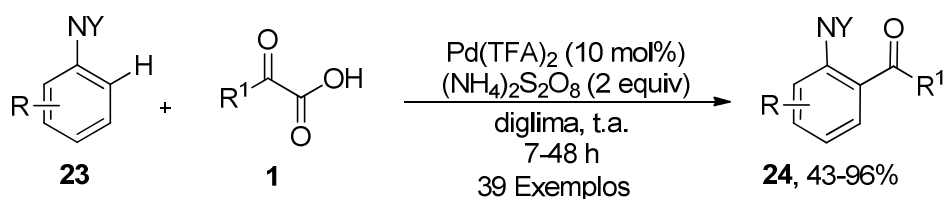
³⁷ Cason, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 1106.

³⁸ Seyferth, D.; Hui, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4551.



Esquema 12.

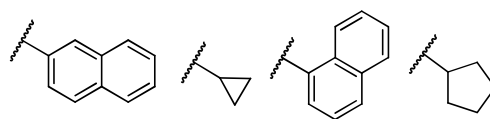
Fang e col.³⁹ descrevem a *orto*-acilação de acetanilidas com ácidos α -oxocarboxílicos através da descarboxilação catalisada por paládio à temperatura ambiente. A arilação descarboxilativa de arenos não ativados através da ativação da ligação C-H catalisada por paládio já era conhecida,⁴⁰ entretanto, em todos esses processos há a utilização de altas temperaturas, o que reduz a sua aplicabilidade. Baseado no trabalho de Goossen e col.,³⁶ que reportaram o acoplamento descarboxilativo de haletos de arila com α -oxocarboxilatos de potássio, já aqui relatada (Esquema 11), Fang e col. promoveram a *orto*-acilação de acetanilidas com ácidos α -oxocarboxílicos catalisada por paládio utilizando persulfato de amônio (Esquema 13). Vale ressaltar que esta metodologia é um complemento do processo direto de litiação/acilação, fornecendo então as *orto*-acilacetoanilidas.



Y = NHAc, NHCOⁱPropil, NHCOciclopropil, NHCON(CH₃)₂

R = H, 3-CH₃, 3-CH₃O, 3-CH₂CH₂CH₃, 3-F, 3-Bn, 3-Cl, 4-CH₃, 4-F, 4-Acetil, 4-CO₂CH₃, 4-CO₂H, 3,4-CH₃, 3,4-F, 3-F-4-CH₃, 3-Cl-4-CH₃, 3-Br-4-CH₃

R¹ = C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 2-CH₃C₆H₄, 2-FC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 2-BrC₆H₄, 2,4-CH₃C₆H₄, Mesityl, CH₃, CH₂CH₃, 2-CH(CH₃)₂

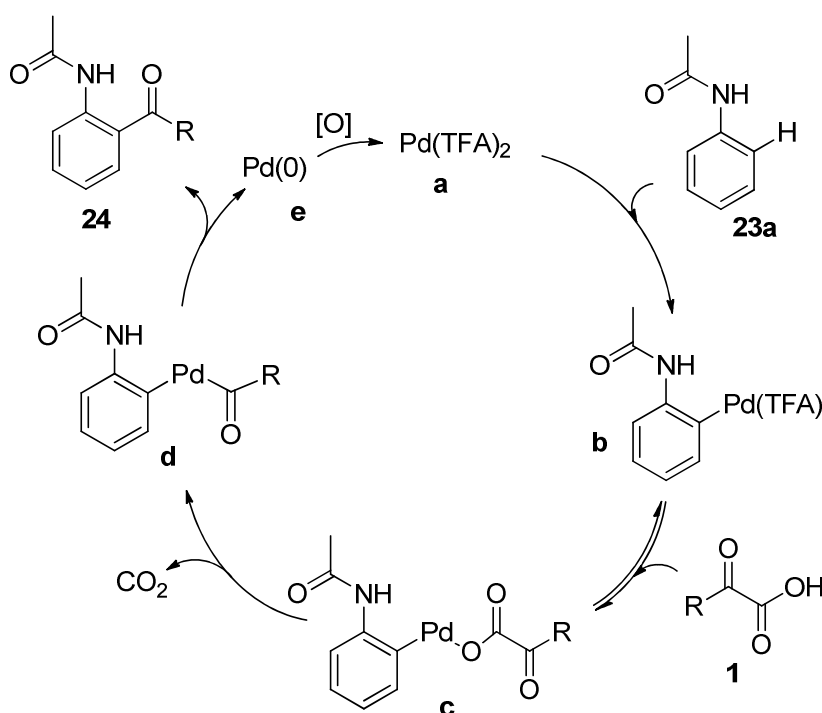


Esquema 13.

³⁹ Fang, P.; Li, M.; Ge, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11898.

⁴⁰ Cornella, J.; Lu, P. F.; Larrosa, I. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5506.

Embora o mecanismo da reação não seja totalmente claro, Fang e col. sugerem que ocorre uma adição oxidativa do paládio na posição *orto* da acetanilida, levando à espécie **b**, a qual através de uma troca de ânion com ácidos α -oxocarboxílicos, gera a espécie **c**. Esta, por sua vez, sofre uma descarboxilação seguida de uma eliminação reductiva, levando ao produto acilado **21** (Esquema 14).



Esquema 14.

Como podemos observar pelo que foi apresentado até aqui, a acilação de compostos orgânicos é extremamente importante, contudo os métodos para o fornecimento do grupo acila são de difícil acesso e considerados agressivos ao meio ambiente, visto que para obtenção de desses é necessário à utilização de cloretos de ácidos, o que remete a liberação de ácido clorídrico como subproduto, diferentemente dos α -cetoácidos. Ainda, os métodos para Acilação de compostos orgânicos se faz uso de métodos clássicos, tais como, Acilação de Friedel-Crafts,⁴¹ bem como através de reações de acoplamento cruzado utilizando metais de transição,^{42,43} e organometálicos.^{44,45} Dessa forma, a acilação de compostos orgânicos apesar de já ter sido amplamente estudada na literatura, ainda se torna

⁴¹ Sharghi, H.; Jokar, M.; Doroodmand, M. M.; Khalifeh, R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3031.

⁴² Lerebours, R.; Camacho-Soto, A.; Wolf, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8601.

⁴³ Semler, M.; Stepnicka, P. *Catalysis Today* **2015**, 243, 128.

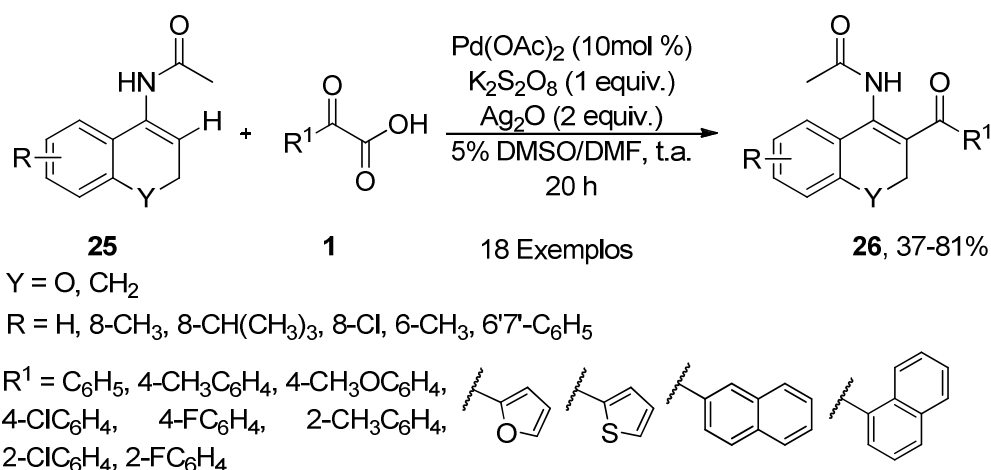
⁴⁴ Park, J. K.; Shin, W. K.; An, D. K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 53, 3199.

⁴⁵ Oikawa, A.; Kindaichi, G.; Shimotori, Y.; Okimoto, M.; Hoshi, M. *Tetrahedron* **2015**, 71, 1705.

um desafio do ponto de vista da química verde, uma vez que, para sua obtenção é necessários uso de cloretos de ácidos, metais de transição, organometálicos e muitas vezes altas temperaturas levando ainda liberação de ácido clorídrico como produto. Dessa forma, as metodologias utilizando os α -cetoácidos demonstraram ser extremamente versáteis, podendo ser amplamente empregadas.

O que podemos notar que foi realizado até aqui é: Goossen relata a primeira formação de diaril cetonas não simétricas utilizando sais de ácidos α -oxocarboxílicos como equivalentes de ânions acilantes através do acoplamento cruzado descarboxilativo. Mais tarde, estudos da acilação descarboxilativa de arenos não ativados com ácidos α -oxocarboxílicos via ativação da ligação C-H catalisada por paládio foram descritos por Fang.³⁹ Entretanto, o acoplamento cruzado deidrogenativo descarboxilativo de alquenos via ativação da ligação C-H foi pouco explorado até o presente.

Os métodos para a funcionalização direta de olefinas de enamidas tipicamente contam com a utilização de reagentes organometálicos, acrilatos ou arenos. Uma metodologia alternativa foi desenvolvida por Wang e col.⁴⁶ em 2012. Eles descreveram a primeira acilação descarboxilativa de enamidas cíclicas com α -ceto ácidos, via ativação da ligação C-H de alquenos catalisada por paládio e sob condições brandas (Esquema 15).



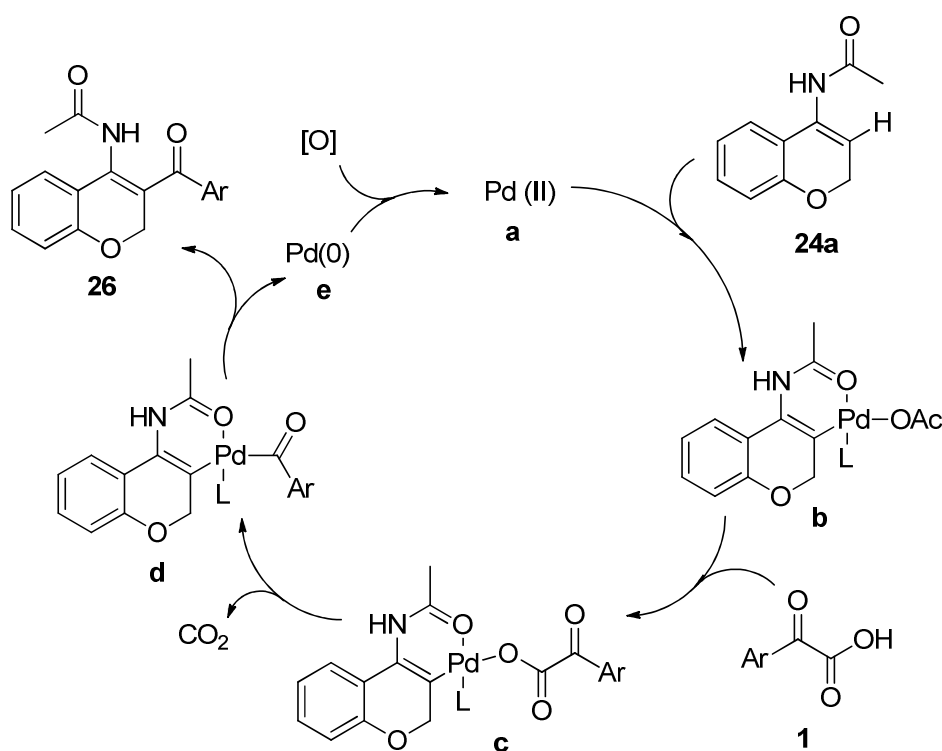
Esquema 15.

Foi investigado o mecanismo da reação, para o qual foi proposto um ciclo catalítico. Contudo, antes de descrevê-lo, vale ressaltar que também foi realizada a

⁴⁶ Wang, H.; Guo, L. N.; Duan, X. H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4358.

reação utilizando o inibidor radicalar TEMPO (N-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina). Mas não foi verificada nenhuma mudança no rendimento da reação, sugerindo que a mesma não se procede via formação de radical.

No ciclo catalítico, temos a ativação da ligação C-H do alqueno na presença de paládio, levando à espécie **b**. A troca de ânion do paládio com o α -ceto ácido leva ao complexo **c** que, por sua vez, sofre uma descarboxilação seguida de uma eliminação redutiva, formando a enamida acilada **26**. O Pd(0) formado é oxidado a Pd(II) pelo oxidante, participando novamente da reação (Esquema 16).



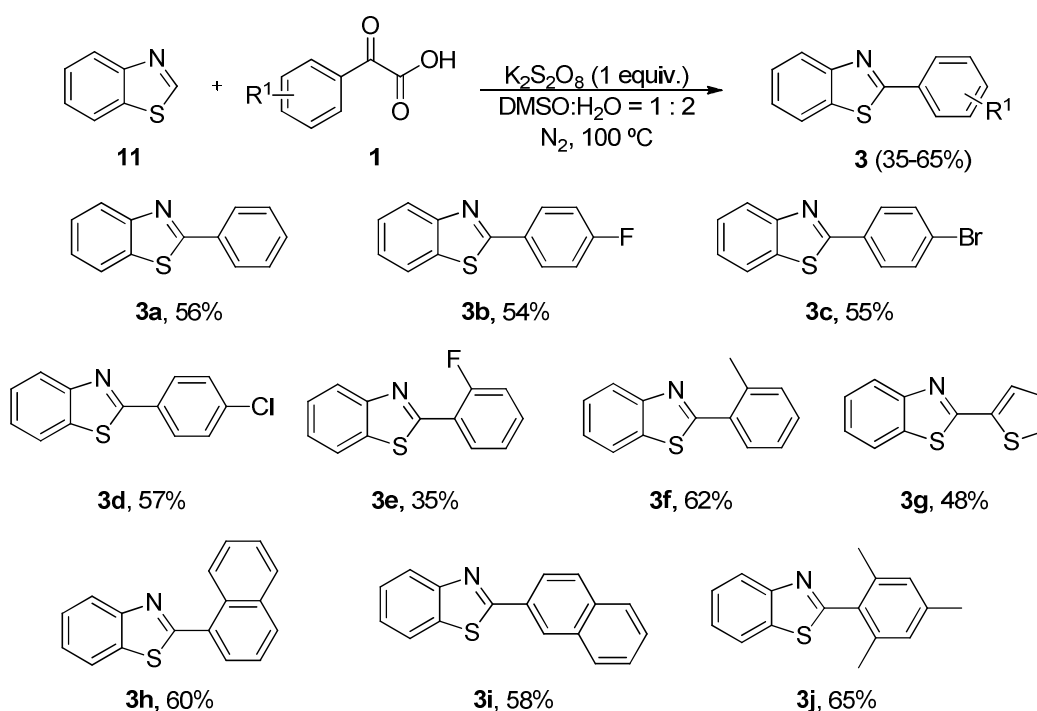
Esquema 16.

2.3.3. Síntese de benzotiazóis a partir de α -cetoácidos

Benzotiazóis 2-substituídos são uma classe importante de moléculas, devido ao fato de estarem presentes em diversos compostos biologicamente ativos, como já relatado anteriormente. Há diversos relatos encontrados na literatura para a síntese dos mesmos, sendo que a principal via sintética para sua síntese é baseada na condensação de 2-aminotiofenol com aldeídos aromáticos,¹⁵ ácidos carboxílicos,¹⁶ nitrilas,^{16a} cloretos de acila,^{16d,17} álcoois¹⁸ ou através da ciclização de tiobenzoanilidas na presença de ferrocianato de potássio.¹⁹

Apesar da diversidade de métodos para síntese de 2-arilbenzotiazóis a partir de inúmeros substratos, podemos encontrar poucos relatos utilizando α -cetoácidos. Além de substratos versáteis para a construção de moléculas mais complexas, α -cetoácidos são agentes acilantes interessantes, pois na maioria das suas reações é gerado CO_2 como subproduto. Esta característica vai ao encontro dos 12 princípios da química verde, como já reportado anteriormente nessa dissertação. Deste modo, apresentaremos alguns exemplos do uso de α -cetoácidos na síntese de 2-arilbenzotiazóis.

O primeiro relato da síntese de 2-arilbenzotiazóis utilizando α -ceto ácidos foi descrito por Yang e col.⁴⁷ em 2012, que descreve a condensação de benzotiazóis com α -cetoácidos na presença de persulfato de potássio $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ como oxidante (Esquema 17). Nesta metodologia foram realizados ensaios que provaram que o mecanismo da reação ocorre através da abertura do anel tiazólico do composto **11** pelo $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, formando o 2-aminotiofenol **4**, que posteriormente, mediante uma condensação oxidativa, leva ao produto **3** (Esquema 18).

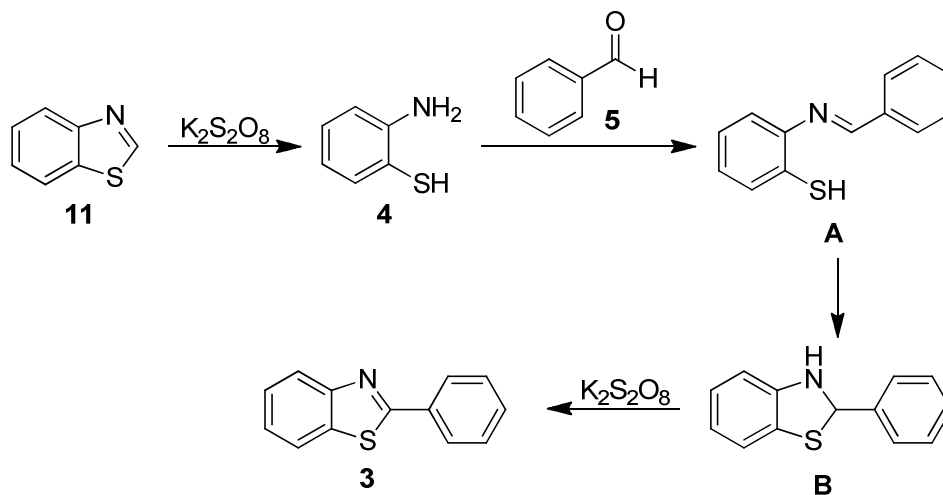


Esquema 17.

Nesta metodologia, foi possível a obtenção de 10 produtos com rendimentos moderados, cuja avaliação referente a efeitos eletrônicos e estéricos se torna difícil,

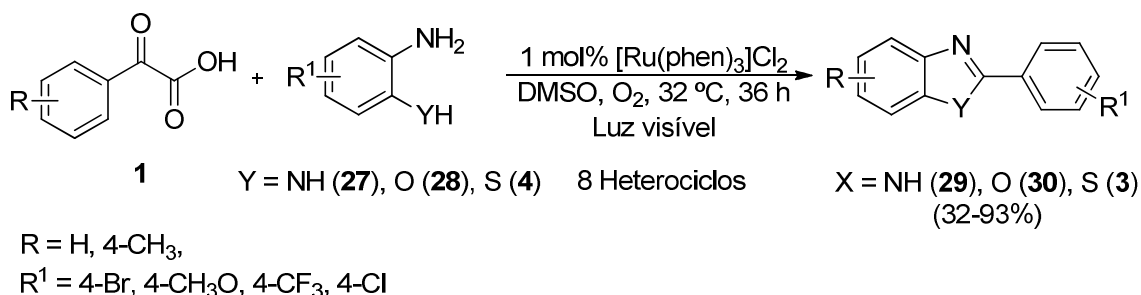
⁴⁷ Yang, Z.; Chen, X.; Wang, S.; Liu, J.; Xie, K.; Wang, A.; Tan, Z. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7086.

uma vez que os rendimentos são muito próximos em um mesmo período de tempo. Entretanto, apesar de notar uma versatilidade perante aos α -cetoácidos aromáticos, o mesmo não foi testado perante a α -cetoácidos alifáticos.



Esquema 18.

Mais tarde, em 2014, Liu e col.⁴⁸ descreveram a síntese de amidas e heterocíclicos mediada por luz visível através da descarboxilação oxidativa de α -cetoácidos com aminas sobre condições brandas usando O_2 (Esquema 19). Neste artigo é descrita a primeira descarboxilação oxidativa de α -ceto ácidos fotocatalizada aerobicamente mediada por luz visível. Nesta reação foi utilizado um fotocatalisador de rutênio, no qual a luz é capaz de promover o processo de transferência de um único elétron (SET). Além disso, uma interessante característica deste processo aeróbico é que o O_2 pode atuar como oxidante terminal na reoxidação do catalisador, quando este participa de uma reação fotocatalisada por luz visível.



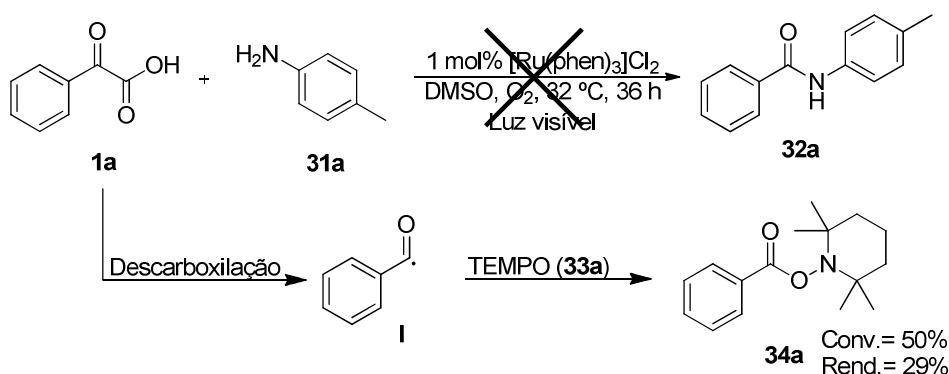
Esquema 19.

Já era conhecido que os α -cetoácidos possuem um forte caráter acilante e, para provar que o mecanismo da reação se procedia por via radicalar, cujo estado de transição poderia ser um radical acíla I, foi utilizado TEMPO **33a** para trapear a reação. Neste caso, foi possível observar a formação do produto **34a**, proveniente

⁴⁸ Liu, J.; Liu, Q.; Yi, H.; Qin, C.; Bai, R.; Qi, X.; Lan, Y.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 502.

da reação de TEMPO com o radical acila, sugerindo que ele pode ser o possível estado de transição da reação (Esquema 20).

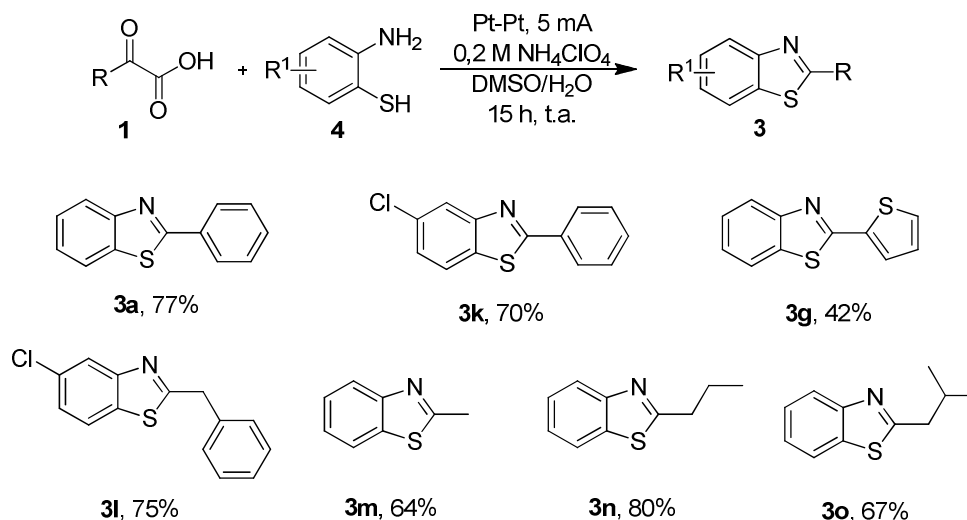
Liu e col. prepararam por esta metodologia 18 amidas e 8 compostos heterocíclicos aromáticos (**3**, **29** e **30**), com rendimentos de moderados a bons, utilizando como fonte de energia somente a luz visível, algo inédito perante aos α -cetoácidos até então. Apesar de extremamente interessante, o método não se mostrou muito eficiente para síntese do benzotiazol **3a**, com rendimento de 32%.



Esquema 20.

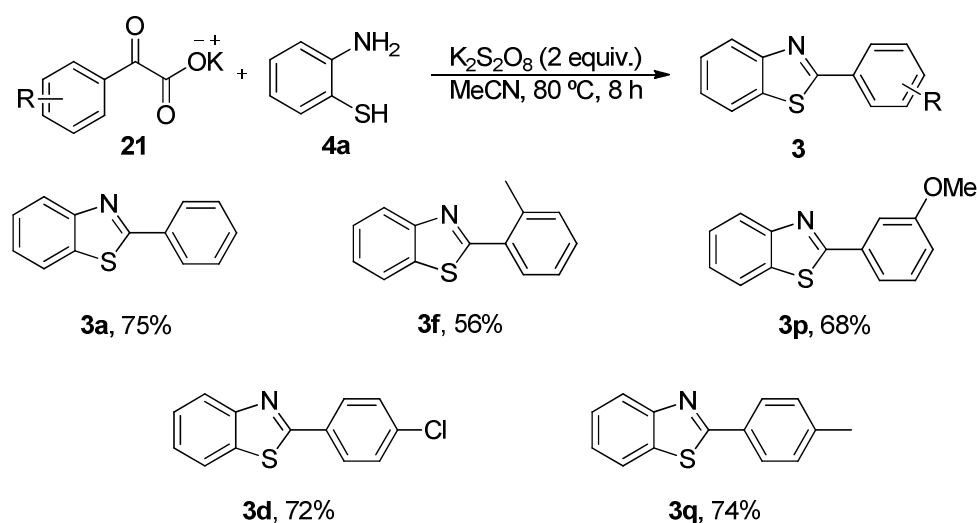
Por outro lado, Wang e col.⁴⁹ descreveram a descarboxilação de α -cetoácidos com *orto*-fenilenodiamina promovida por um método eletroquímico em meio aquoso (Esquema 21). Esta metodologia foi estendida para a síntese de benzotiazóis **3**. Através de corrente elétrica, utilizando um cátodo-ânodo de platina, foi possível sintetizar diversos benzotiazóis substituídos **3a-o** em rendimentos de bons a moderados. Pode-se observar que esta metodologia se mostrou eficiente quando usado α -cetoácidos alifáticos, o que foi de grande relevância, uma vez que benzotiazóis com substituintes alquílicos na posição 2 são extremamente difíceis de serem sintetizados. Além disso, as metodologias descritas até então, não eram aplicáveis a α -cetoácidos alifáticos.

⁴⁹ Wang, H. B.; Huang, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1975.



Esquema 21.

Laha e col.⁵⁰ descreveram a formação de amidas e a suas reações intermoleculares na síntese de uma diversidade de heterocíclicos. O principal foco do estudo foi o uso de 2-aminobezamidas e sais de ácidos α-oxocarboxílicos **21** na formação de 2-arylquinazolinonas, inclusive com a síntese do fármaco comercial, Sildenafil. Entretanto, quando *o*-aminotiofenol **4a** foi utilizado como material de partida, benzotiazóis **3** foram obtidos (Esquema 22). Nesta metodologia, o oxidante K₂S₂O₈ foi utilizado, gerando inicialmente o radical acila. Posteriormente, a reação pode ir por duas vias: aniônica ou radicalar, gerando a amida como intermediário, que por último, através de uma ciclização iônica, forma o produto desejado.



Esquema 22.

⁵⁰ Laha, J. K.; Patel, K. V.; Tummalapalli, K. S. S.; Dayal, N. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 10245.

Neste artigo, Laha e col. prepararam 5 benzotiazóis, com rendimentos de moderados a bons. Podemos observar uma menor reatividade quando utilizados grupos impedidos estericamente, conforme observado na obtenção do composto **3f**, com uma metila na posição 2. Entretanto, não é possível atribuir nenhum efeito quando utilizados grupos elétron-doadores e elétron-retiradores.

Apesar da grande versatilidade dos α -cetoácidos para a obtenção de benzotiazóis 2-substituídos e de outros heterocíclicos, as metodologias descritas utilizam-se do emprego de atmosfera inerte, longos tempos reacionais e a utilização de tióis como materiais de partida, além de limitações frente aos substratos utilizados. Deste modo, metodologias alternativas, mais eficientes e robustas são necessárias, explorando ainda mais as propriedades dos α -cetoácidos.

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos em relação à síntese de benzotiazóis 2-substituídos, utilizando metabissulfito de sódio, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, como oxidante e DMSO como solvente. Inicialmente, será apresentada e discutida a otimização das condições reacionais, seguida do estudo do escopo reacional. Será discutida a generalidade frente a grupos elétron-doadores e retiradores, no anel aromático dos substratos utilizados. Por fim, os dados espectroscópicos de RMN referentes aos produtos sintetizados serão apresentados e discutidos.

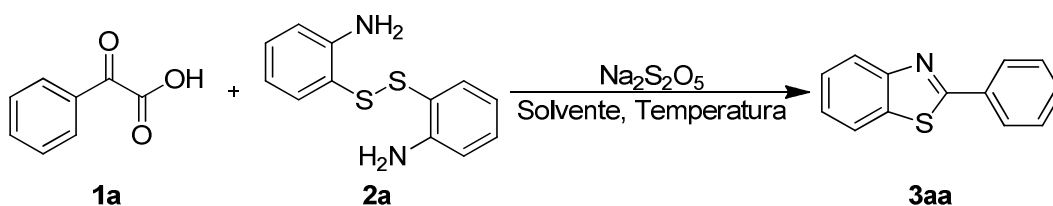
3.1. Otimização das condições reacionais

A fim de estabelecer a melhor condição reacional, foram escolhidos o ácido fenilgloxílico **1a** e o dissulfeto de bis(2-aminofenila) **2a** e metabissulfito de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) como oxidante. Variou-se o solvente da reação e posteriormente foram investigados outros parâmetros, tais como: estequiometria, temperatura, fontes alternativas de energia e tempo reacional para a síntese do benzotiazol.

Inicialmente, a reação foi conduzida, sob agitação magnética à temperatura de 100°C, utilizando ácido α -fenilgloxílico **1a** (0,5 mmol), dissulfeto de bis(2-aminofenila) **2a** (0,25 mmol), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (0,5 mmol) e DMSO (1,0 mL). A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada e após 3 h de reação, esta foi recebida em solução de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etila. Após purificação por coluna cromatográfica, o benzotiazol **3aa** foi obtido em 83% de rendimento (Tabela 1, entrada1). Após isto, foi realizado um teste utilizando um pequeno excesso do ácido **1a** (0,6 mmol), levando a um aumento do rendimento de **3aa** para 90% (Tabela 1, entrada 2).

A quantidade de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ necessária na reação foi investigada e observou-se que quando se utilizou 1 e 3 equiv. em relação ao dissulfeto de bis(2-aminofenila) **2a**, os resultados não foram satisfatórios (Tabela 1, entradas 3-4).

Após estabelecida a melhor condição reacional com DMSO, foram testados diferentes solventes, tais como: DMF, PEG, glicerol e água. Entretanto, nenhuns desses resultados demonstraram-se satisfatórios (Tabela 1, entradas 5-8).

Tabela 1: Estudo de otimização da reação para obtenção de **3aa**.^a

	Na ₂ S ₂ O ₅ (Equiv.)	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%)
1 ^b	2	DMSO	3	83
2	2	DMSO	3	90
3	1	DMSO	6	75
4	3	DMSO	3	80
5	2	DMF	20	77
6	2	PEG-400	20	29
7	2	glicerol	3	75
8	2	H ₂ O	5	61
9 ^c	2	DMSO	24	53
10 ^d	2	DMSO	1	30
11 ^e	-	DMSO	5	57

^a A reação foi realizada utilizando ácido fenilglioixílico **1a** (0,6 mmol), dissulfeto de bis(2-aminofenila) **2a** (0,25 mmol), Na₂S₂O₅, Solvente (1 mL), a 100 °C. ^b Foi utilizado 0,5 mmol de ácido fenilglioixílico **1a**. ^c A reação foi procedida a 60 °C. ^d A reação foi realizada sob irradiação de ultrassom. ^e A reação foi conduzida na ausência de Na₂S₂O₅.

Também foi investigado se a reação se procedia da mesma forma em condições mais brandas de temperatura. Entretanto, quando a temperatura foi mantida a 60 °C, o produto **3aa** foi obtido em apenas 53% de rendimento (Tabela 1, entrada 9).

Com o objetivo de reduzir o tempo reacional, através da maximização do uso de energia, a reação foi realizada sob irradiação de ultrassom utilizando uma sonda, contudo não se observou resultado satisfatório (Tabela 1, entrada 10).

Por fim, foi realizado um teste na ausência de Na₂S₂O₅, para se verificar a necessidade do mesmo. Neste caso, o composto desejado **3aa** foi obtido em apenas 57% de rendimento após 5 h de reação, demonstrando que a presença do

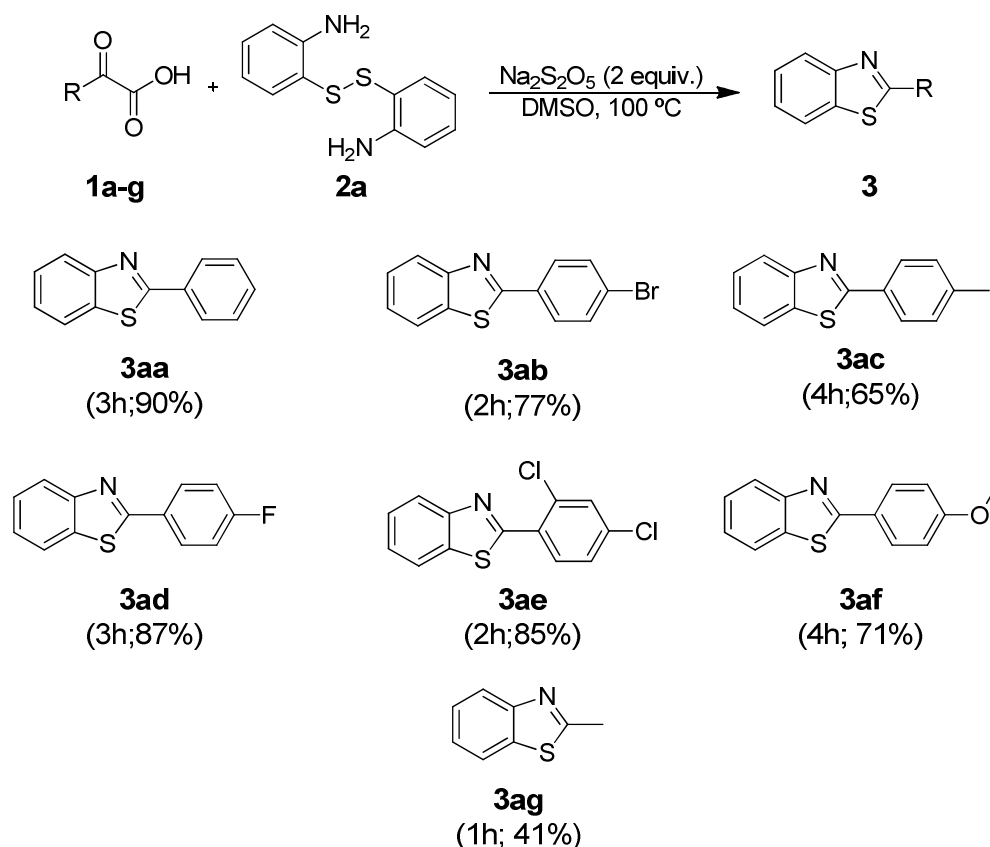
metabissulfito de sódio é necessária (Tabela 1, entrada 11). Interessantemente, podemos observar os resultados similares quando a reação foi submetida a um longo tempo reacional em condições brandas de temperatura e na ausência de metabissulfito (Tabela 1, entrada 9 e 11). Isto nos diz muito do ponto de vista termodinâmico na formação do produto **3a** indicando que talvez há um favorecimento na sua formação quando esta reação é submetida há maior período de tempo, atingindo dessa forma a energia de ativação para formação do produto. Demonstrando que possivelmente o efeito termodinâmico seja o processo chave na formação do produto.

Deste modo, podemos estabelecer como melhor condição reacional para a síntese de benzotiazóis a entrada 2 da Tabela 1, que envolve a agitação de uma mistura do ácido α -fenilglioxílico **1a** (0,6 mmol), dissulfeto de bis(2-aminofenila) **2a** (0,25 mmol) e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (0,5 mmol) em DMSO (1,0 mL) a 100 °C durante 3 horas.

3.2. Versatilidade da metodologia na obtenção de benzotiazóis 2-substituídos.

Uma vez estabelecida a melhor condição reacional, foram realizados estudos para a extensão do método a variação estrutural dos α -cetoácidos. A fim de identificar a eficiência do método, foram utilizados substratos com grupos elétron-retiradores e elétron-doadores ligados ao anel aromático dos α -cetoácidos, bem como a influência de fatores estéricos. Quando α -cetoácidos substituídos com grupos elétron-retiradores no anel aromático foram utilizados, observamos bons rendimentos em curtos períodos reacionais, como é o caso dos compostos **3ab** (R= 4-Br) e **3ad** (R= 4-F), que foram obtidos respectivamente em 77 e 87% de rendimento após 2-3 h de reação (Esquema 21). Entretanto, quando um grupo elétron-doador estava presente, como no caso de **3ac** (R= 4-CH₃) e **3af** (R= 4-OCH₃), observamos uma ligeira diminuição na reatividade, já que foram necessárias 4 h para fornecer o produto em 65% e 71% de rendimento respectivamente (Esquema 21). Por fim, também foi investigada a metodologia frente a fatores como o impedimento estérico. Assim, quando foi utilizado o α -cetoácido substituído com o 2 átomos de cloro, um na posição 4 e outro na posição 2 do anel aromático,

observamos um ótimo rendimento do respectivo produto **3ae** em curto período reacional (85% em 2 h de reação). Este resultado demonstra que não há limitações frente a fatores como impedimento estérico ou, ainda, que a ativação devida à presença de dois grupos elétron-retiradores supera eventual impedimento estérico do átomo de cloro na posição 2 (Esquema 21). Por fim, ainda foi investigada a reação utilizando ácido pirúvico **1g**, um α -cetoácido alifático, levando ao 2-metilbenzotiazol desejado, **3ag** em 41% de rendimento. Apesar do rendimento modesto, o mesmo é extremamente interessante, visto que a substituição de benzotiazóis com grupos alifáticos na posição 2 não é trivial, com poucos exemplos descritos na literatura.



Esquema 21.

Desse modo, obtivemos um método versátil e eficiente na síntese de benzotiazóis 2-substituídos livre de limitações frente a grupos eletrônicos ligados ao anel aromático, bem como, grupos volumosos ligados ao anel que provocaria impedimento estérico. Ainda, podemos dizer que o método se demonstrou extremamente interessante, uma vez que foi possível a utilização do ácido pirúvico,

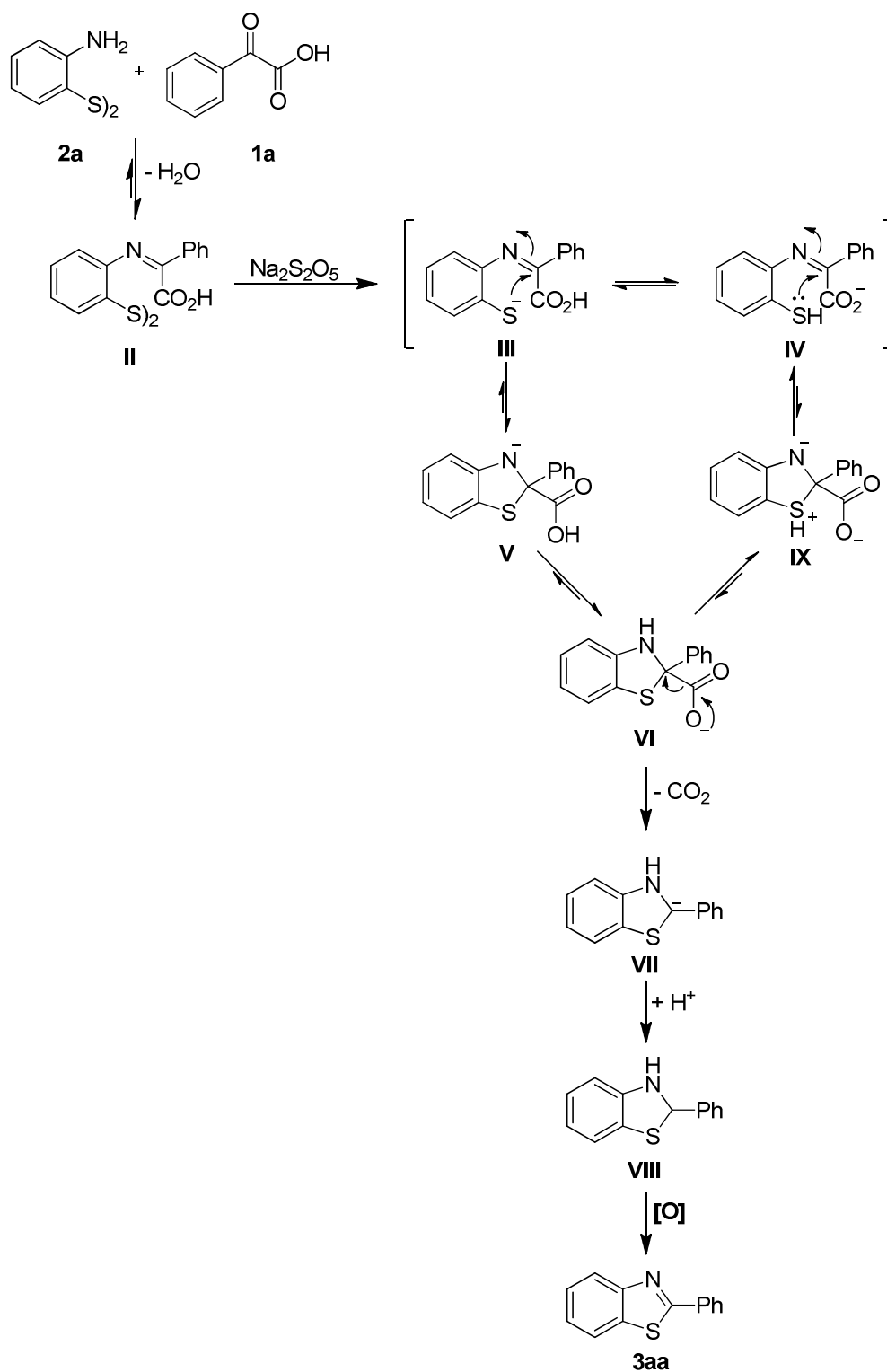
A fim de elucidar o mecanismo da reação, foi realizado um teste com a melhor condição reacional (Tabela 1, entrada 2) utilizando o inibidor radicalar TEMPO (3 equiv. em relação ao dissulfeto de bis(2-aminofenila) **2a**), uma vez que, esperava-se que a reação se procedia via radicalar, conforme os relatos da literatura. Entretanto, não se observou a inibição radicalar durante a reação, visto que nenhum outro composto ou subproduto foi detectado e não houve diminuição no rendimento do produto **3aa**, que foi isolado em 90% de rendimento (Esquema 22). Deste modo, podemos notar que talvez a reação não se proceda via mecanismo radicalar e sim por via aniônica.



41

formar o benzotiazol **3aa**. Na segunda via, o par de elétrons do enxofre da espécie **IV** ataca o carbono imínico, deslocando os elétrons da ligação π para o nitrogênio, formando a espécie **IX**, que está em equilíbrio com a espécie **VI**. A partir daí, a reação segue a mesma rota até chegar ao produto **3aa**.

Mais estudos serão realizados para confirmar o presente mecanismo, uma vez que há poucos relatos com de reações envolvendo estes substratos sob as condições aqui descritas.



3.4. Apresentação e Discussão dos Dados Espectrais

Para todos os produtos descritos no Esquema 21 foram realizadas análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e de carbono-13 (RMN ^{13}C), através das quais foi possível confirmar as estruturas dos produtos obtidos.

3.4.1. Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e carbono-13 (RMN ^{13}C) para o 2-(4-bromofenil)benzotiazol **3ab**

Com a finalidade de exemplificar como as análises de RMN foram úteis na identificação dos produtos obtidos, apresentaremos aqui como exemplo ilustrativo, a discussão do espectro de RMN do 2-(4-bromofenil)benzotiazol **3ab**, começando pelo RMN de hidrogênio.

O espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **3ab** apresenta sinais apenas na região dos hidrogênios aromáticos, como esperado para sua estrutura. Ao analisarmos os sinais devidos aos hidrogênios do anel 1,4-disubstituído podemos ver que os mesmos aparecem como dois multipletos, com integral relativa a 2 H, referentes aos hidrogênios H_1/H_1' e H_2/H_2' em 7,89 e 7,56 ppm, respectivamente. Embora eles tenham um formato similar a dois dubletos, pode-se verificar um desdobramento que caracteriza um acoplamento entre eles, isto é, um duplo-duplo-dublete, mas não foi possível determinar as constantes de acoplamento (J).

Os átomos de hidrogênio do anel benzotiazólico H_3 , H_4 , H_5 e H_6 aparecem, respectivamente em 7,83 ppm (d, $J = 8,0$ Hz, H_3), 8,03 ppm (d, $J = 8,0$ Hz, H_6), 7,46 ppm (ddd, $J = 8,3$; 7,2 e 1,2 Hz, H_4) e 7,35 ppm (ddd, $J = 8,3$; 7,2 e 1,2 Hz, H_5). Deste modo, foi possível elucidar e confirmar a formação do composto **3ab**. A mesma analogia foi empregada na atribuição dos sinais dos átomos de hidrogênio dos demais benzotiazóis sintetizados neste trabalho.

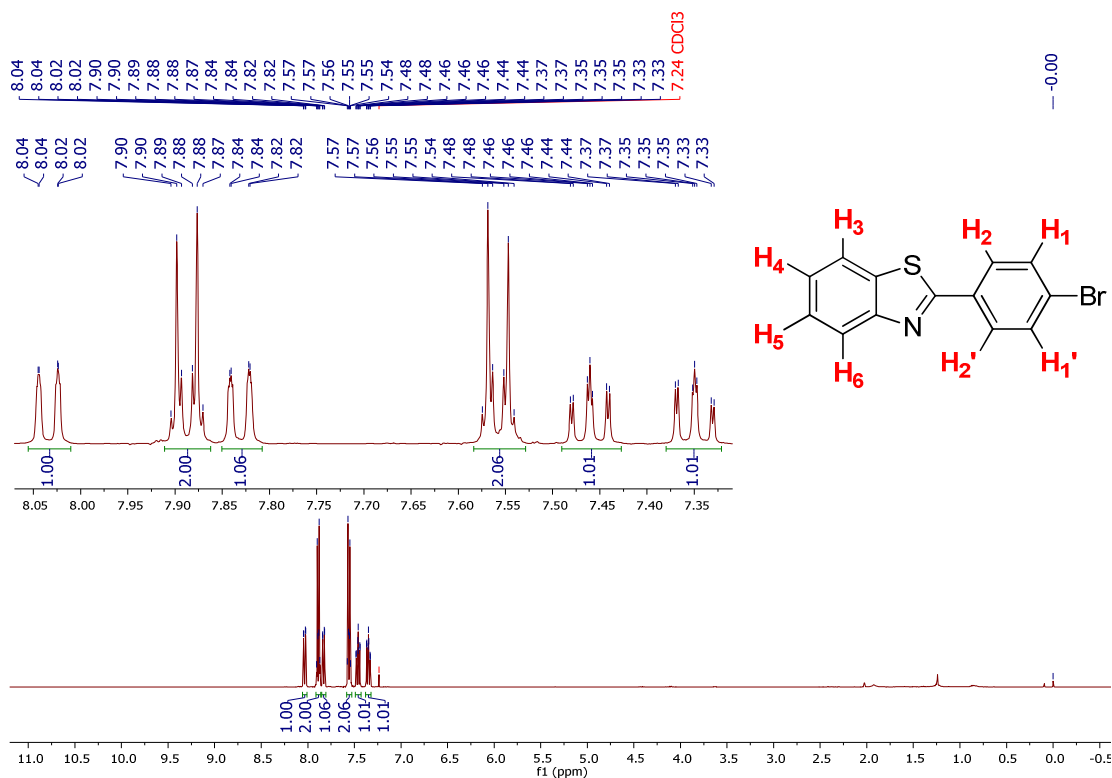


Figura 3: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3ab**.

O espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **3ab**, por sua vez, apresenta 11 picos, como esperado para este composto. Dentre os 5 sinais dos carbonos quaternários C-1, C-4, C-5, C-6 e C-11 (menor intensidade) esperados, foi possível observar todos eles, sendo que se apresentaram nos deslocamentos químicos (δ) de 166,53; 153,96; 134,93; 132,40 e 125,31. Os sinais referentes aos carbonos C-2/C-2' e C-3/C-3' estão presentes no deslocamento químico (δ) de 132,09 e 128,76, enquanto os sinais referentes aos carbonos C-7, C-8, C-9 e C-10, pertencentes ao anel aromático fundido ao anel tiazólico aparecem nos deslocamentos químicos (δ) de 125,33; 125,31; 123,22 e 121,55. Deste modo, foi possível elucidar e confirmar a formação do produto **3ab** e também dos demais produtos sintetizados.

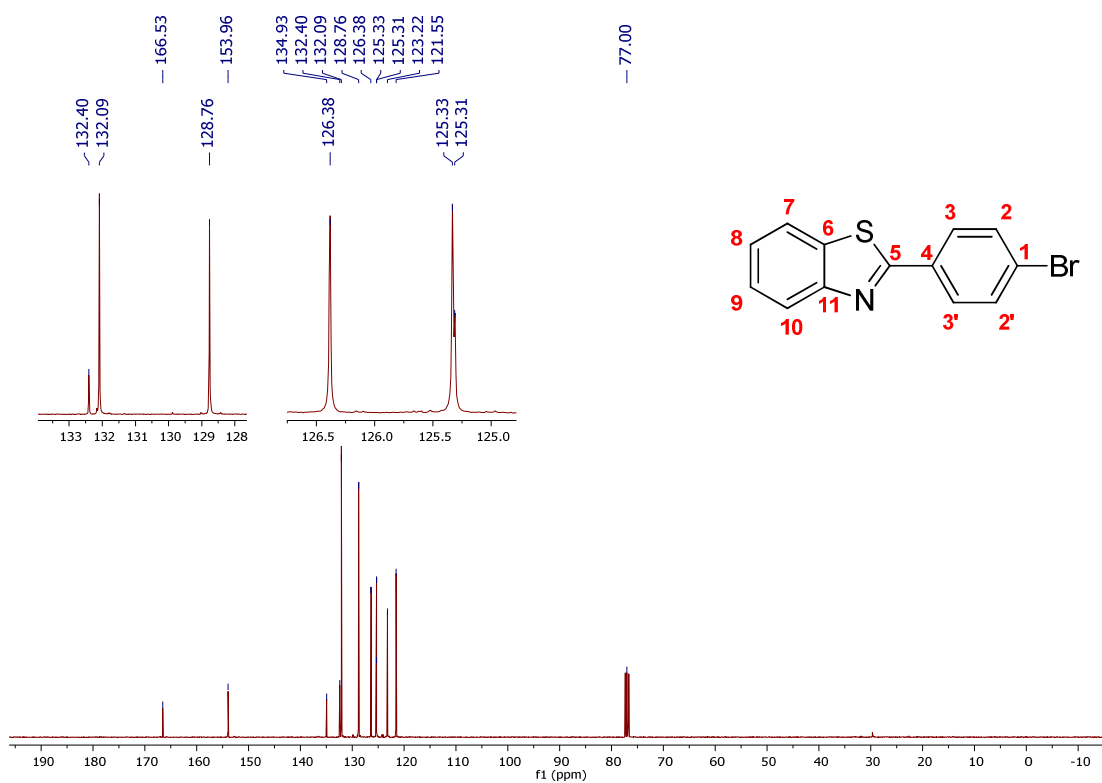


Figura 4: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3ab**.

Considerações Finais

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando o objetivo proposto inicialmente, o qual buscava a utilização de α -cetoácidos e dissulfeto na síntese de benzotiazóis 2-substituídos, pode-se concluir que o mesmo foi alcançado com sucesso, uma vez que essa metodologia constituiu-se em um método versátil para a obtenção dos compostos desejados.

Nesta metodologia foi possível a síntese de 7 benzotiazóis com diferentes padrões de substituição, incluindo um derivado do ácido pirúvico. O método se mostrou robusto e geral, não sendo sensível a efeitos eletrônicos e estéricos. Além disso, foi possível obter benzotiazóis 2-substituídos em curtos períodos reacionais, em atmosfera aberta e livre de metais de transição, indicando sua eficiência e suas vantagens perante as metodologias já existentes.

Com relação às perspectivas futuras, são necessários mais estudos a respeito do mecanismo reacional, bem como sobre a possibilidade de empregar esta estratégia a outros substratos. Ainda, pretende-se estender o método a heterocíclicos análogos do benzotiazóis, tais como: benzosselenazóis, benzoxazóis, entre outros heterocíclicos. Além disso, esperamos realizar uma investigação mais refinada no que diz respeito aos α -cetoácidos, para que os mesmos possam ser utilizados na construção de moléculas mais complexas. Deste modo, pode-se vislumbrar nos α -cetoácidos uma nova possibilidade para a química de organocalcogênios, permitindo a síntese de moléculas interessantes de maneira simples e ambientalmente mais amigável.

PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Neste capítulo serão apresentadas as técnicas utilizadas para caracterizar os produtos obtidos, bem como as metodologias utilizadas na preparação dos produtos e dos materiais de partida que não são disponíveis comercialmente ou que são de difícil aquisição.

5.1. Materiais e Métodos

5.1.1. Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

As placas utilizadas na técnica de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas comercialmente; Silica G/UV254 (0,20 mm). Como eluente, foram utilizadas soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Foram utilizados I₂, luz ultravioleta e solução ácida contendo vanilina como agentes para a revelação.

5.1.2. Coluna Cromatográfica (CC)

A purificação dos compostos foi realizada através de coluna cromatográfica, utilizando sílica gel 40-a 63 µm (230-400 mesh) – Merck e, como eluente foram utilizados hexano e soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções.

5.1.3. Cromatografia Gasosa (CG)

A pureza de alguns materiais de partida, bem como de alguns produtos foram analisados através de um cromatógrafo a gás acoplado a um espectrômetro de massas, modelo GCMS-QP2010 Plus Shimadzu, da Central Analítica da UFPel.

5.1.4. Ponto de Fusão

Os valores de ponto de fusão (m.p.) foram determinados por um equipamento Marte, modelo PFD III com uma precisão de 0,1 °C.

5.2. Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos através de um espectrômetro Bruker Nuclear Ascend 400 MHz (CIA-FURG), operando a uma frequência de 400 MHz para hidrogênio e 100 MHz para carbono. Os deslocamentos químicos (δ) estão descritos em partes por milhão (ppm), em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno nos espectros de ^1H RMN) e CDCl_3 (para os espectros de ^{13}C RMN). A multiplicidade dos sinais estão destacadas entre parênteses (singleto = s, dubleto = d, dubleto de dubletos = dd, dubleto de tripletos = dt, duplo duplo dubleto = ddd, tripleto = t, quarteto = qua, quinteto = qui, sexteto = sex, multipeto = m e singleto largo = bs), o número de hidrogênios determinados por integral relativa e as constantes de acoplamento (J), expressas em Hertz (Hz).

5.3. Procedimentos Gerais

5.3.1. Procedimento Geral para a síntese dos ácidos α -fenilglioxílicos 1a-g

Um balão de duas bocas de 25 mL, equipado com uma barra magnética, foi devidamente seco e saturado de argônio. Assim, foi adicionado as aril-acetofenonas (1 mmol) e dióxido de selênio (Se_2O , 0,167 g, 1,5 mmol, 1,5 equiv). Em seguida, foi adicionada piridina seca (10 mL) e o sistema reacional foi aquecido até 110 $^\circ\text{C}$, utilizando um banho de óleo, por 1 hora. Então, a temperatura do banho foi reduzida para 90 $^\circ\text{C}$ e a mistura foi mantida sob constante agitação por mais 4 horas, sendo que o consumo do material de partida foi monitorado por CCD.

Após o fim da reação, determinado por CCD, a solução foi filtrada utilizando um funil de buchner, a fim de eliminar as partículas de Se^0 precipitadas no fundo do balão, e o resíduo foi lavado com acetato de etila (50 mL).⁵¹ Diferentemente da ref 29, a metodologia para a extração do produto obtido foi adaptada, a fim de melhorar os rendimentos. Assim, o filtrado obtido foi tratado com solução de NaOH 1 mol/L (20 mL) e a fase aquosa foi separada, sendo que, esse procedimento foi repetido por mais três vezes e as fases aquosas foram somadas em apenas um frasco. Com isso, a fase aquosa foi acidificada até pH 1,0 utilizando uma solução concentrada de HCl. Posteriormente, a solução acidificada foi extraída com acetato de etila (3 X 50

⁵¹ Wadhwa, K.; Yang, C.; West, P. R.; Deming, K. C.; Chemburkar, S. R.; Reddy, R. E. *Synth. Commun.*, **2008**, 38, 4434.

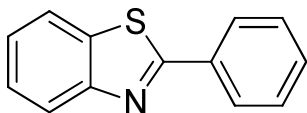
mL) e as fases orgânicas, juntas, foram secas com MgSO_4 anidro e concentradas com o auxílio de um rota evaporador (temperatura do banho: 40 – 45 °C). Em geral, os ácidos α -fenilglioxílicos são obtidos puros após o processo descrito acima, entretanto, em alguns casos é necessário uma breve purificação em coluna cromatográfica em sílica-gel, utilizando uma mistura de acetato de etila/hexano (9:1) como eluente.

5.3.2.Procedimento geral para a síntese de benzotiazóis 2-substituídos

Em um tubo de ensaio foi adicionado o ácidos α -fenilglioxílico e seus derivados **1a-g** (0,6 mmol), dissulfeto de bis(2-aminofenila) **2a** (0,25 mmol), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (0,5 mmol; 0,095 g) e DMSO (1 mL), respectivamente. Então, a mistura obtida foi submetida agitação magnética e aquecida a 100 °C utilizando um banho de óleo, sendo mantida durante os tempos reacionais indicados na Tabela 1 e Esquema 21. Após o fim da reação, determinado por CCD, a mistura reacional foi recebida em solução saturada de bicarbonato de sódio (60 mL) e então extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada com o auxílio de um rota evaporador. Assim, o resíduo obtido foi purificado através de coluna cromatográfica, utilizando sílica-gel como fase estacionária e a mistura hexano/acetato de etila (98/2) como eluente.

5.4. Dados Espectrais dos benzotiazóis 2-substituídos

2-(fenil)-benzotiazol (3aa)

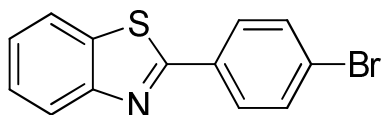


Rendimento: 0,095 g (90%); Sólido branco; p.f.: 100-105 °C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,11 – 8,07 (m, 3H); 7,91 – 7,89 (m, 1H); 7,51 – 7,47 (m, 4H); 7,39 (ddd, $J = 8,3; 7,3; 1,2$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 168,06; 154,13; 135,05; 133,62; 130,95; 129,00; 127,55; 126,30; 125,17; 123,22; 121,60.

2-(4-bromofenil)benzotiazol (3ab)

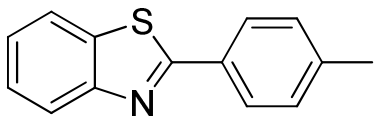


Procedimento: 0,1115 g (77%); Sólido branco; p.f.: 122-124 °C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,90 – 7,82 (m, 2H); 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,57 – 7,54 (m, 2H); 7,46 (ddd, $J = 8,3; 7,2; 1,2$ Hz, 1H); 7,35 (ddd, $J = 8,3; 7,2; 1,2$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 166,53; 153,96; 134,93; 132,40; 132,09; 128,76; 126,38; 125,33; 125,22; 123,22; 121,55.

2-(4-metilfenil)-benzotiazol (3ac)

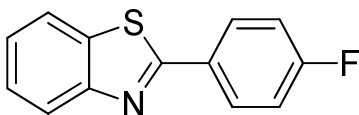


Rendimento: 0,0728 g (65%); Sólido branco; p.f.: 70-73 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,50 – 7,43 (m, 1H); 7,37 – 7,31 (m, 1H); 7,27 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 2,40 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 168,16; 154,11; 141,34; 134,89; 130,90; 129,64; 127,42; 126,17; 122,99; 121,49; 21,44 .

2-(4-fluorofenil)benzotiazol (3ad)

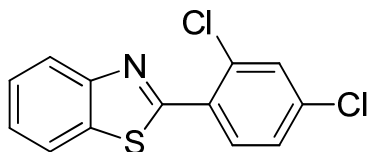


Rendimento: 0,0993 g (87%); Sólido branco: p.f.: 96-99 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,09 – 8,04 (m, 3H); 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,48 (ddd, $J = 8,3$; 7,2; 1,2 Hz, 1H); 7,37 (ddd, $J = 8,3$; 7,2; 1,2 Hz, 1H); 7,21 – 7,13 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 166,69; 164,42 (d, $J = 251,7$ Hz); 154,07; 135,02; 129,93 (d, $J = 3,2$ Hz); 129,48 (d, $J = 8,7$ Hz); 126,37; 125,21; 123,16; 121,57; 116,11 (d, $J = 22,3$ Hz).

2-(2,4-Clorofenil)benzotiazol (3ae)

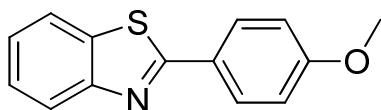


Rendimento: 0,118 g (85%); Sólido Amarelo Claro; p.f.:130-133°C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 162.87 , 152.29 , 136.57 , 135.99 , 133.26 , 132.48 , 130.76 , 130.51 , 127.52 , 126.40 , 125.58 , 123.44 , 121.36 .

2-(4-metóxfenil)benzotiazol (3af)

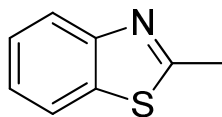


Rendimento: 0,085 g (71%); sólido branco; p.f. 114-116 °C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,03 – 8,00 (m, 3H); 7,86 – 7,84 (m, 1H); 7,45 (ddd, $J = 8,2; 7,3; 1,2$ Hz, 1H); 7,33 (ddd, $J = 8,2; 7,3; 1,2$ Hz, 1H); 6,99 – 6,97 (m, 2H); 3,85 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 167,78; 161,85; 154,17; 134,80; 129,04; 126,37; 126,13; 124,72; 122,76; 121,44; 114,30; 55,37.

2-metilbenzotiazol (3ag)



Rendimento: 0,0301 g (41%); Óleo amarelo.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 1H), 2,77 (s, 3H).

ESPECTROS SELECCIONADOS

6. ESPECTROS SELECCIONADOS

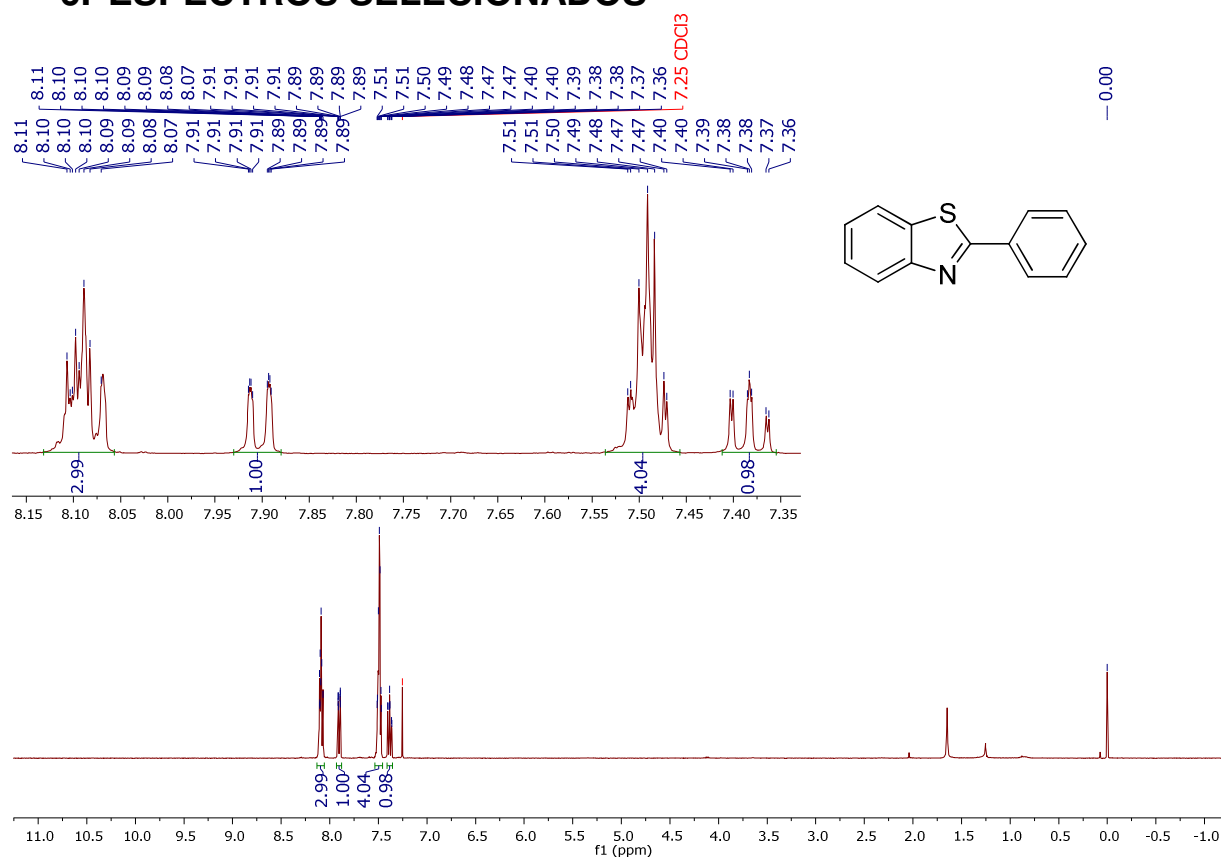


Figura 5: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 3aa.

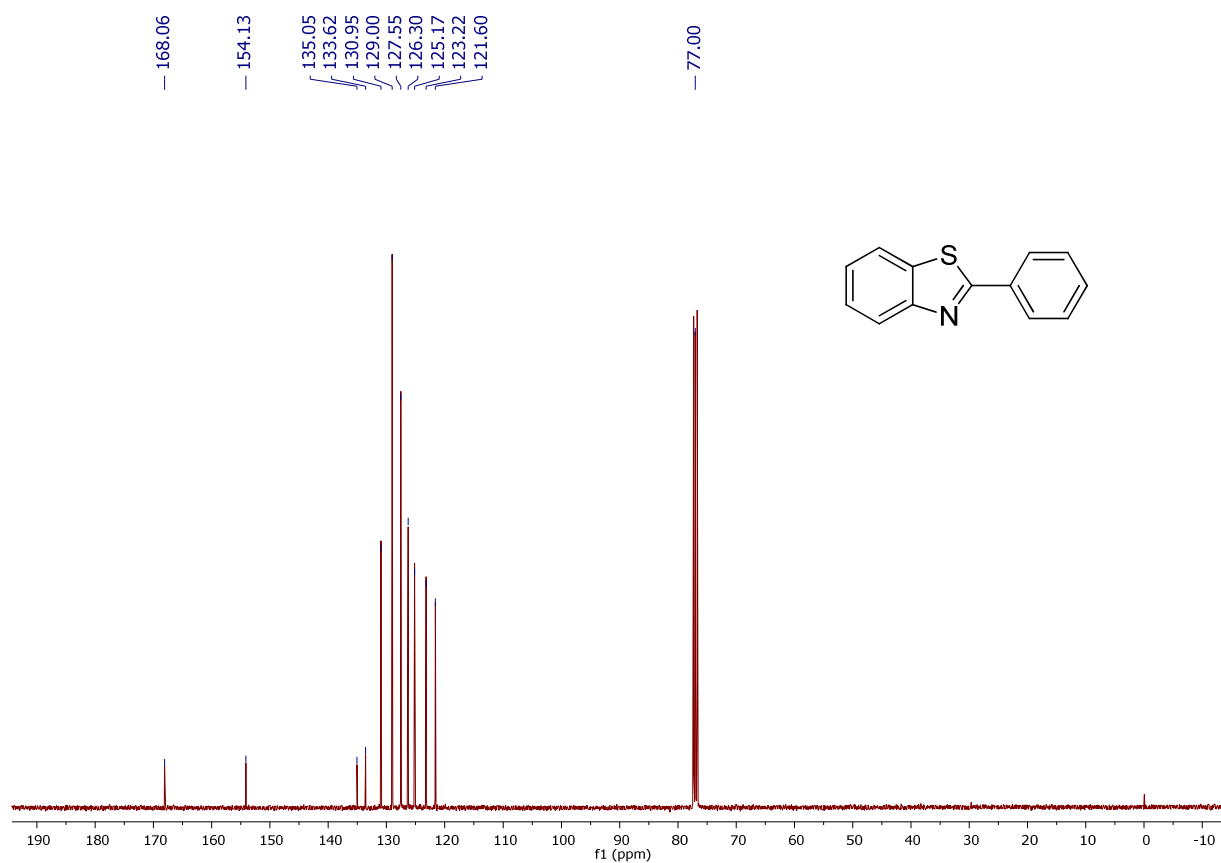


Figura 6: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 3aa.

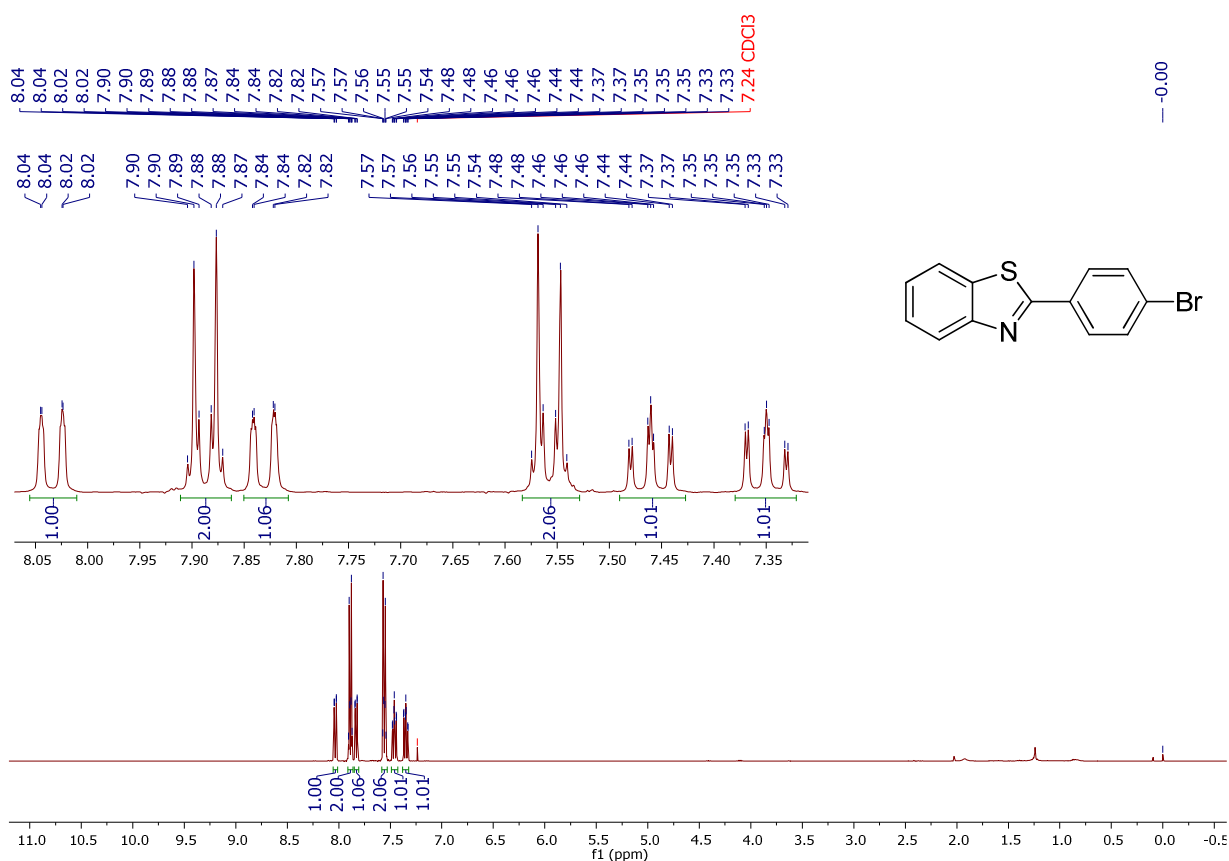


Figura 7: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3ab**.

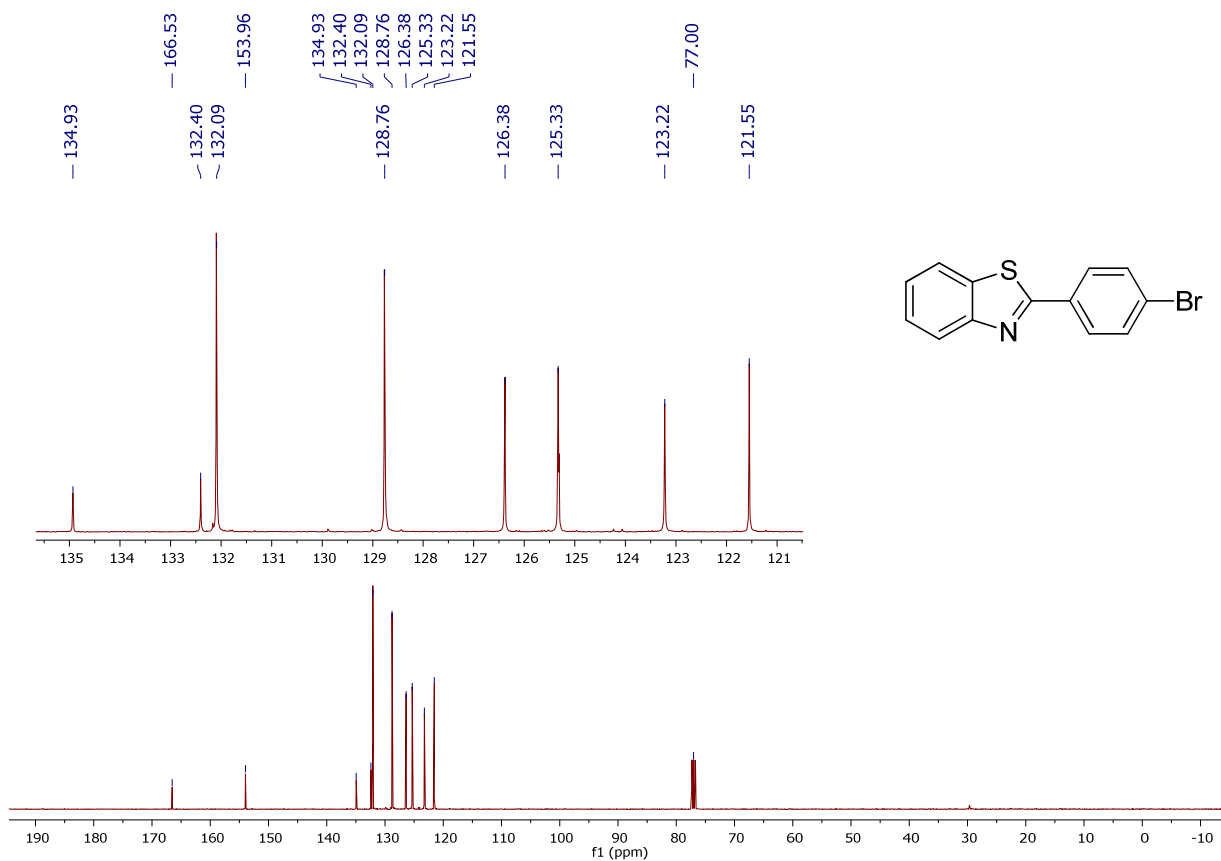


Figura 8: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3ab**.

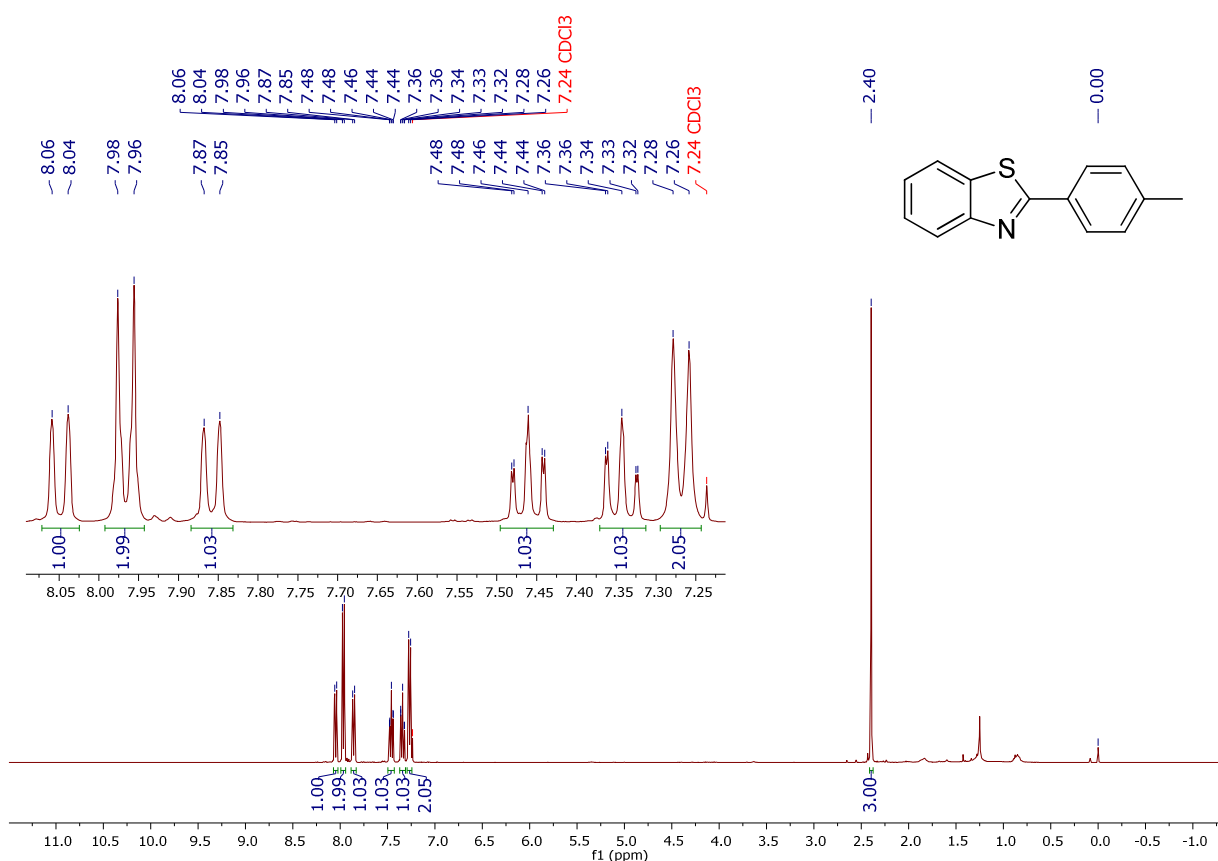


Figura 9: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 3ac.

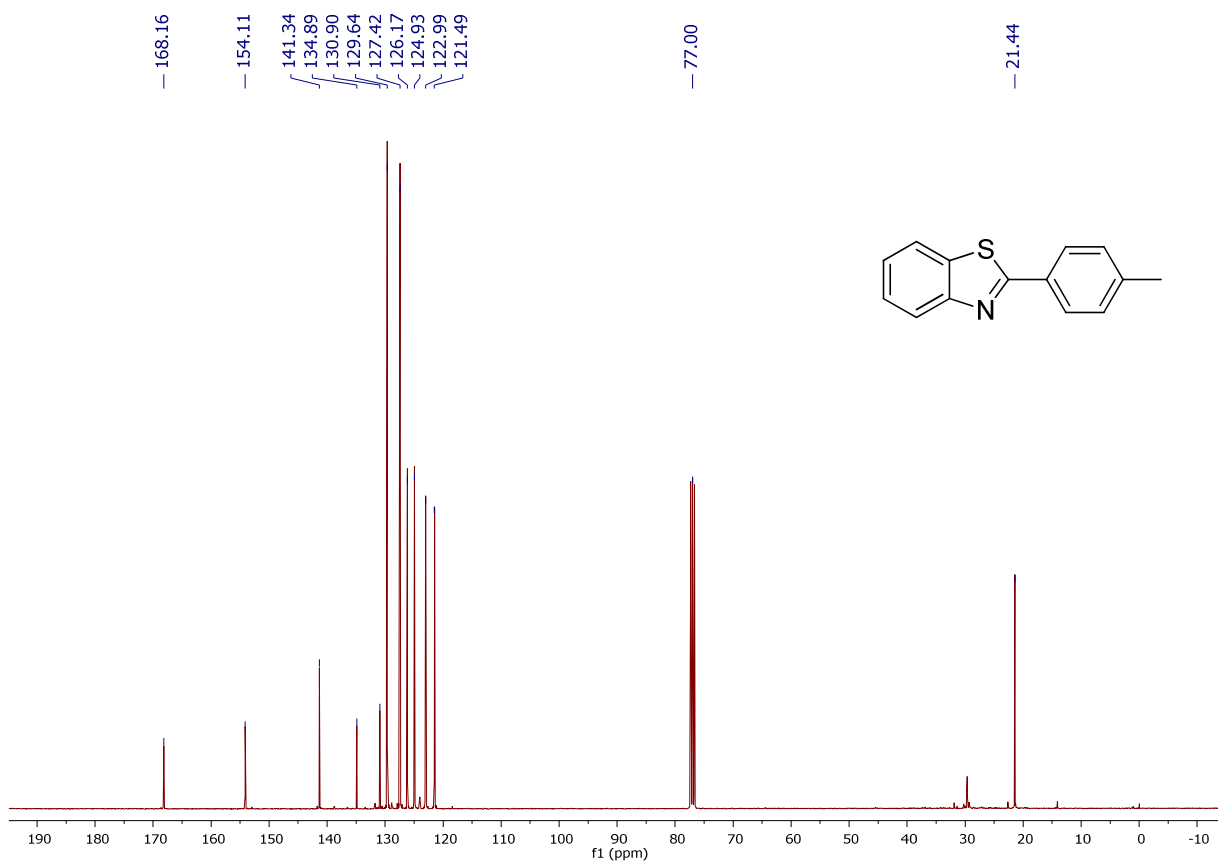


Figura 10: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 3ac.

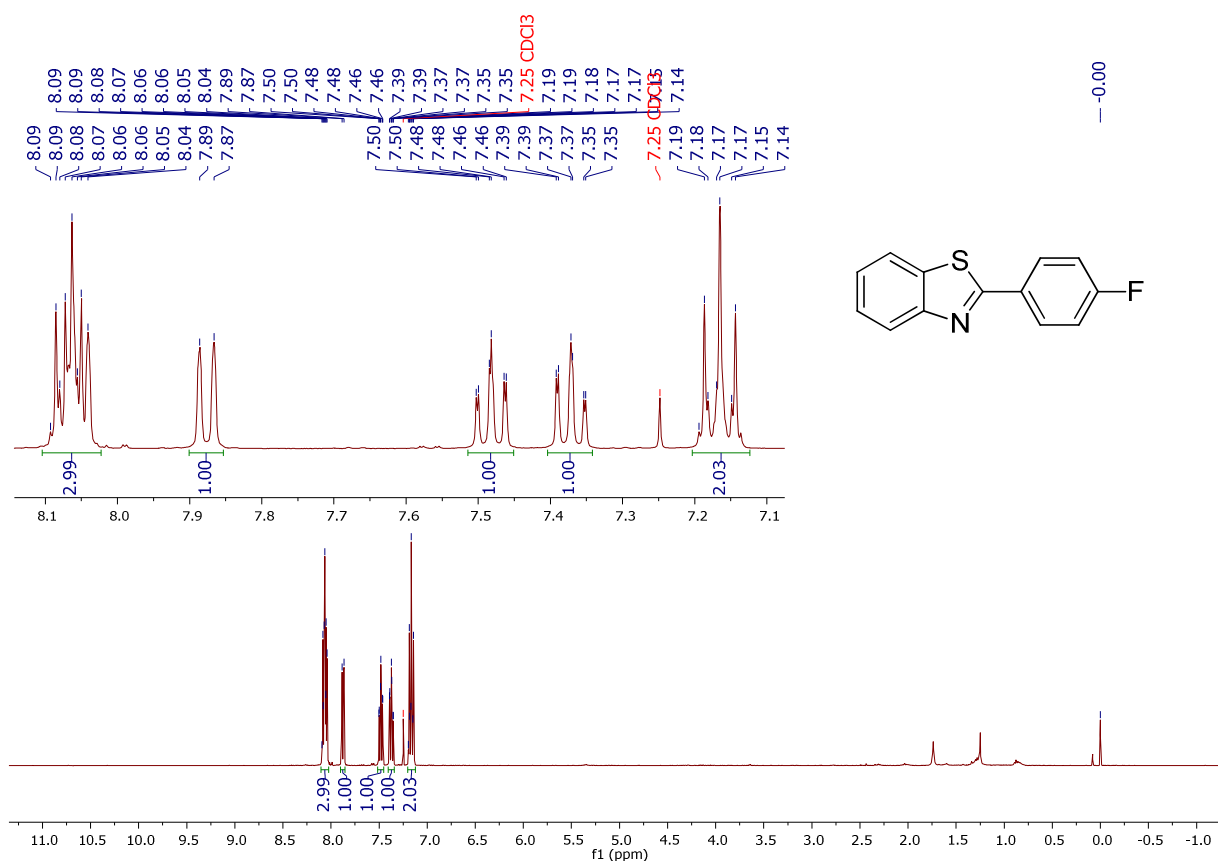


Figura 11: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 3ad.

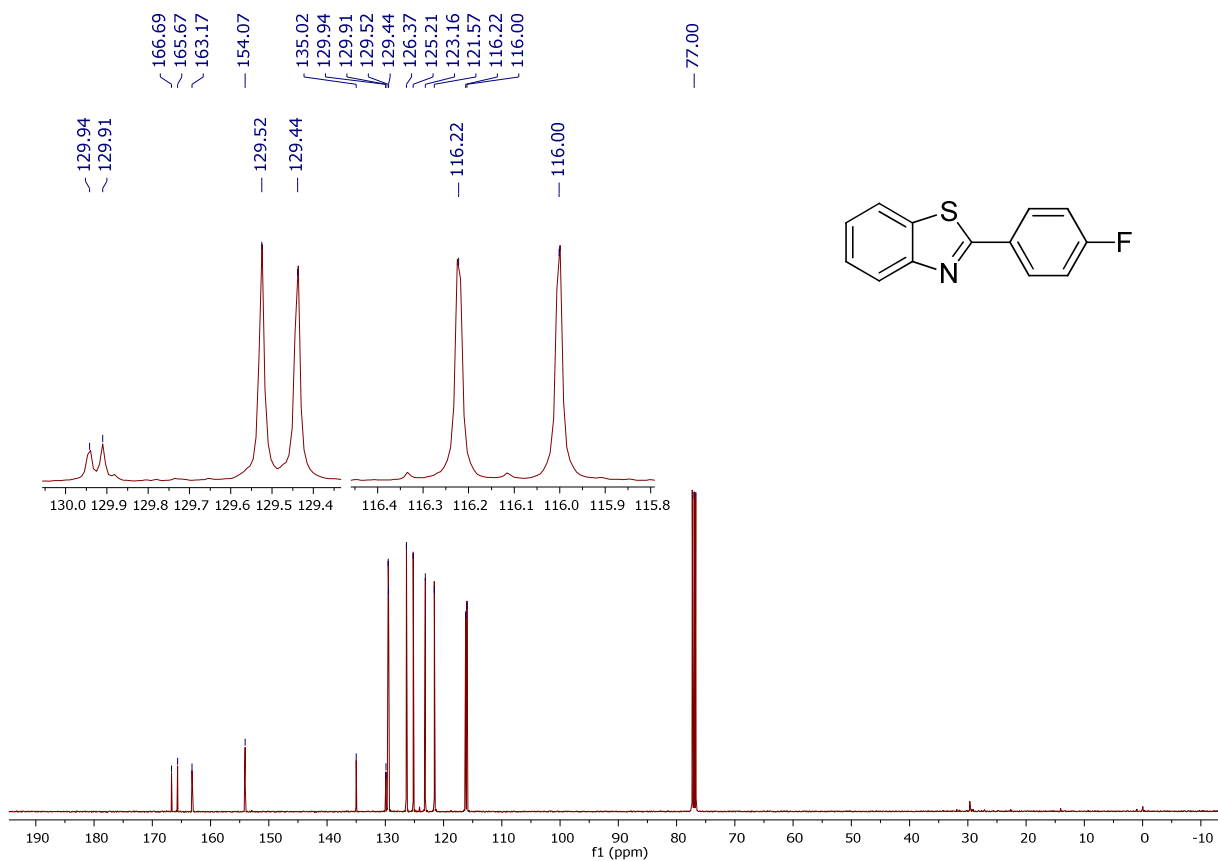


Figura 12: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 3ad.

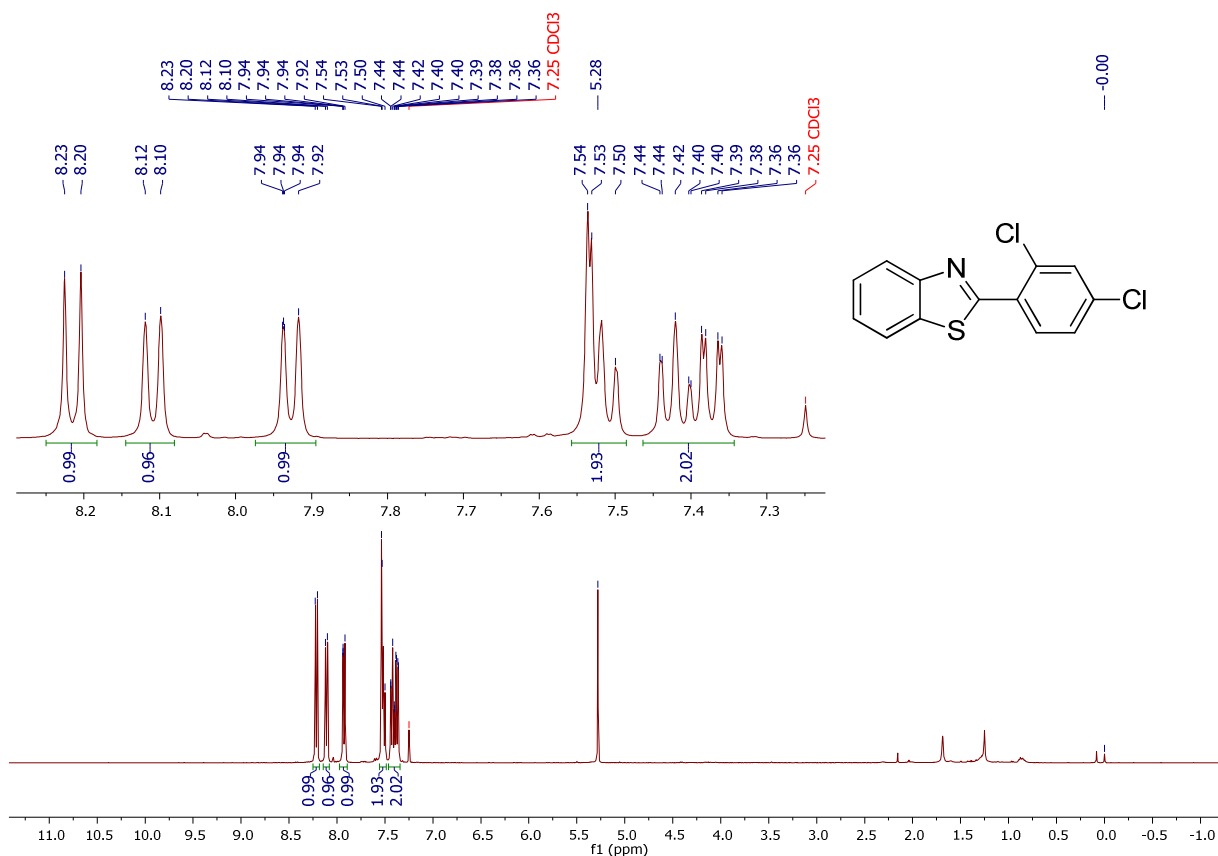


Figura 13: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3ae**.

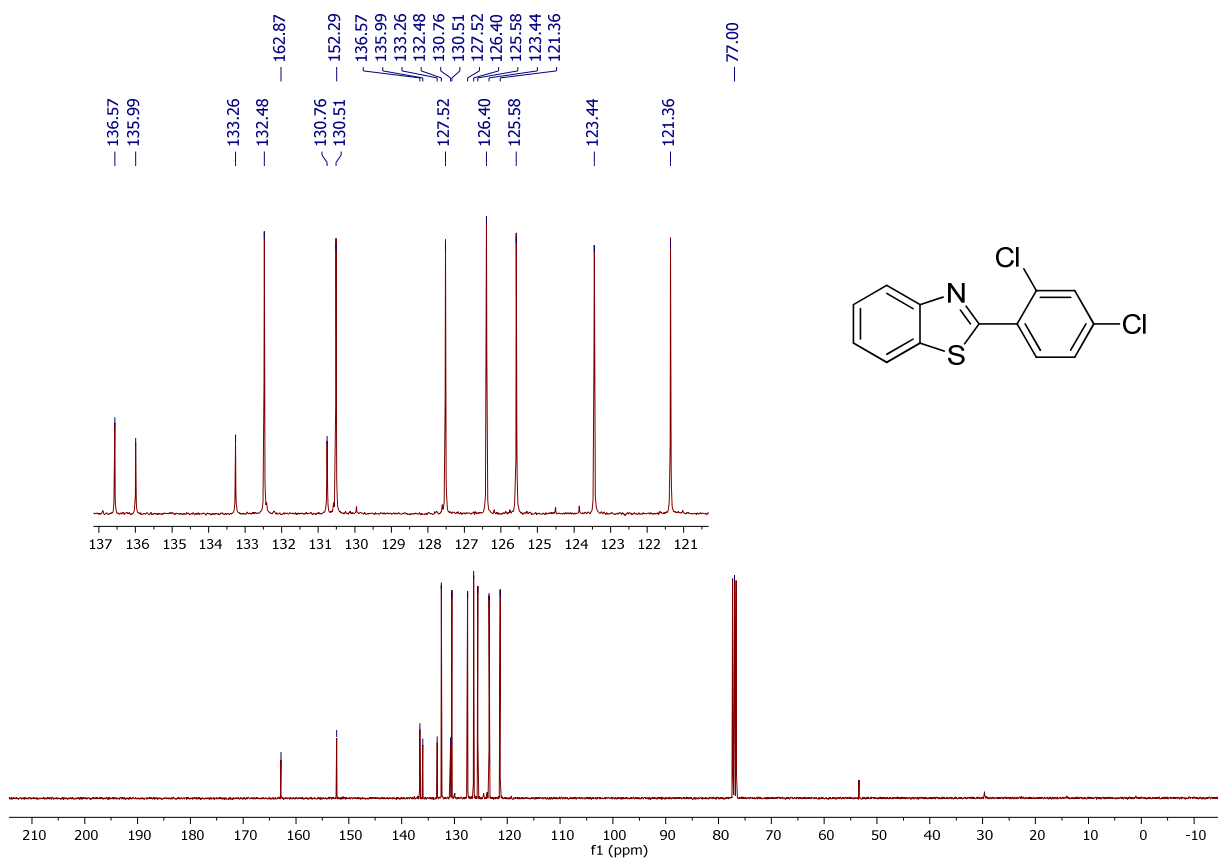


Figura 14: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3ae**.

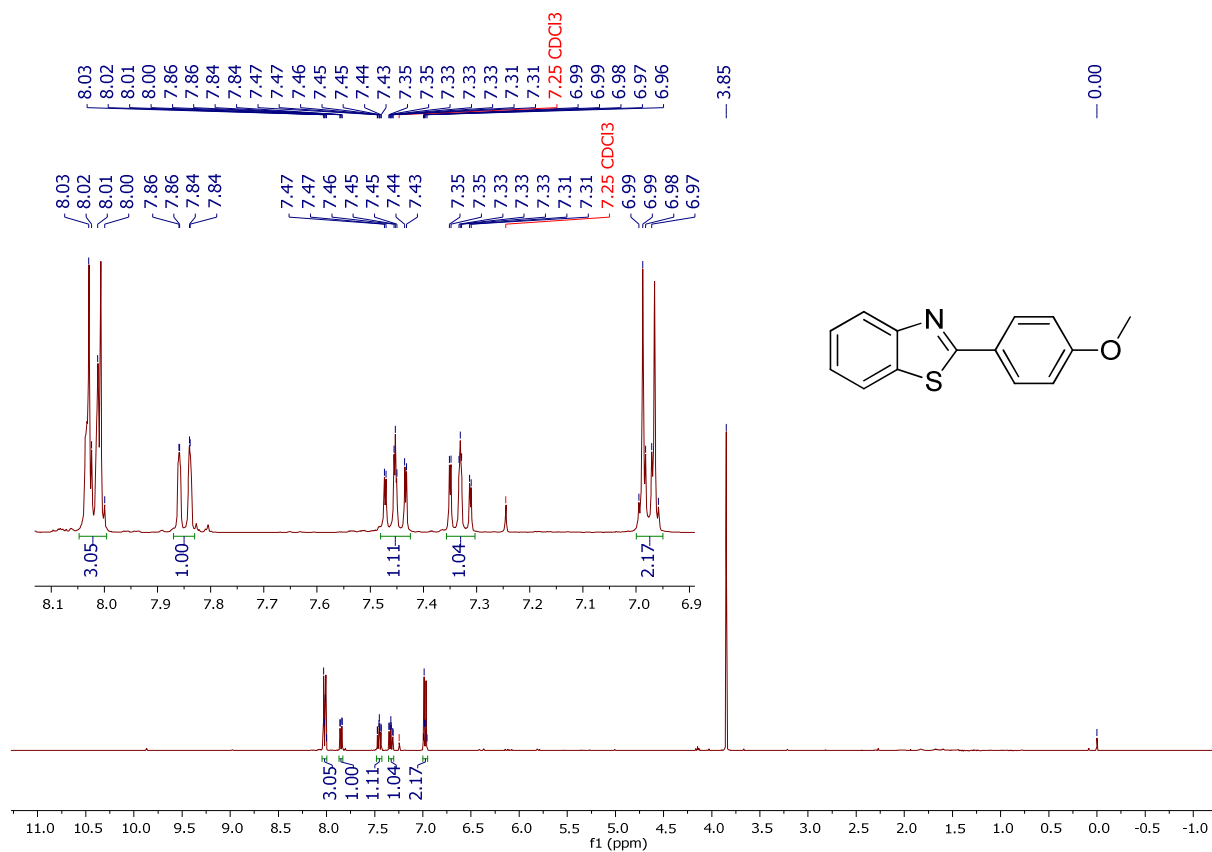


Figura 15: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 3af.

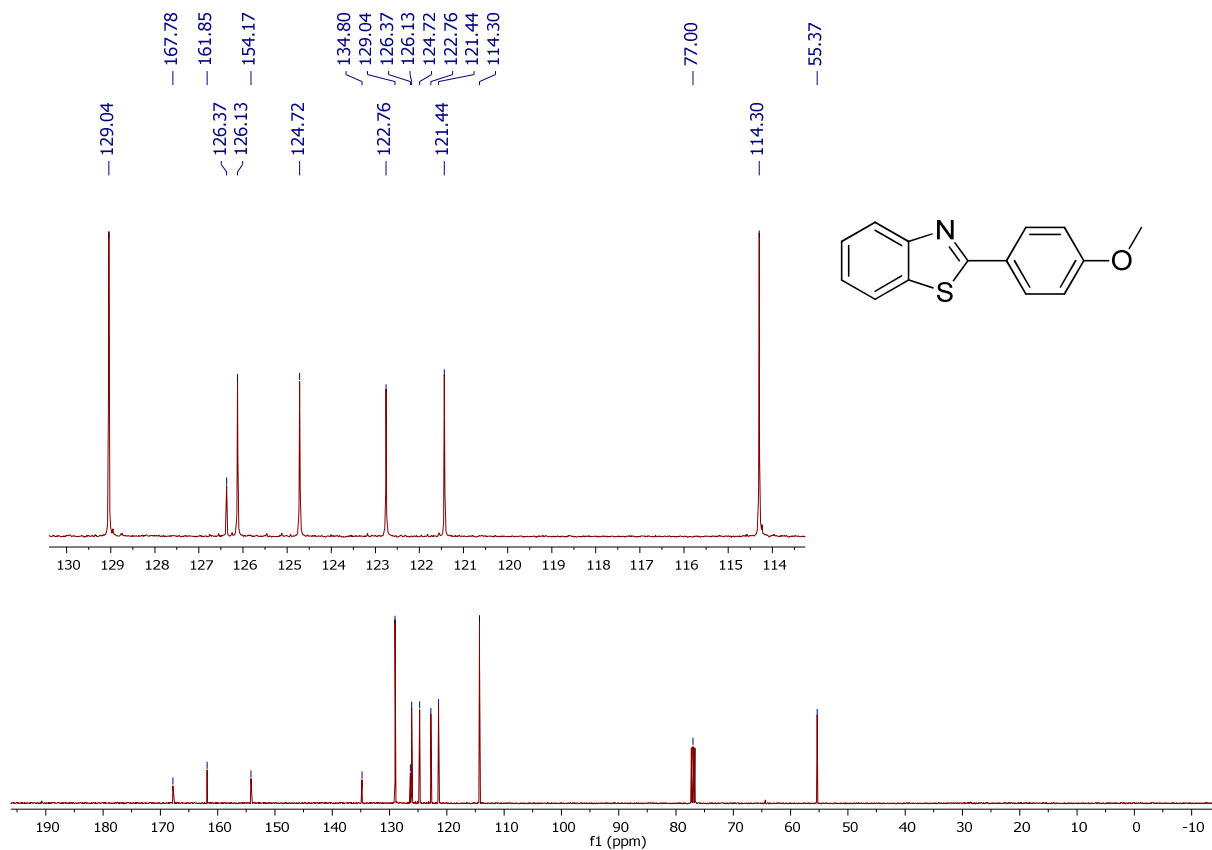


Figura 16: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 3af

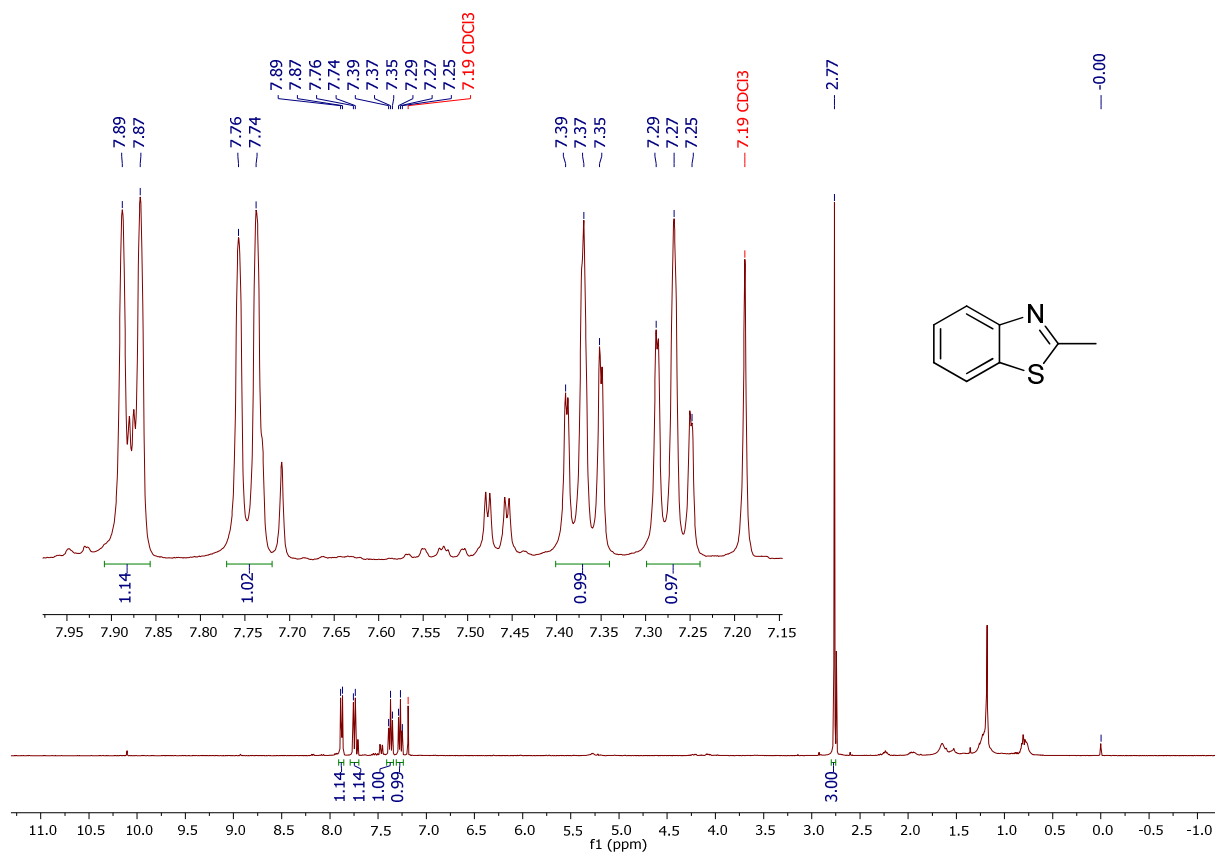


Figura 17: Espectro de RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) do composto **3ag**.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry*, Wiley/VCH: Weinheim, 2010.
2. (a) Hartley, D.; Kidd, H. *The Agrochemical Handbook*; Royal Society of Chemistry: Nottingham, 1983. (b) Baker, D. R.; Basarab, G. S.; Fenyves, J. G. *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals IV*; American Chemical Society: Washington D. C., 1995.
3. J. Easmon, G. Prstinger, K.-S. Thies, G. Heinisch, J. Hofmann, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6343.
4. Massari, S.; Daelemans, D.; Barreca, M. L.; Knezevich, A.; Sabatini, S.; Cecchetti, V.; Marcello, A.; Pannecouque, C.; Tabarrini, O.; *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 641.
5. Cressier, D.; Prouillac, C.; Hernandez, P.; Amourette, C.; Diserbo, M.; Lion, C.; Rima, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5278.
6. Palmer, P. J.; Trigg, R. B.; Warrington, J. V. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 248.
7. Harriet, M. B.; Bret, F.; Paul, B. *Drugs* **1996**, *52*, 549.
8. (a) Evindar, G.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1802. (b) Bose, D. S.; Idrees, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8261. (c) Itoh, T.; Mase, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3687. (d) Saha, P.; Ramana, T.; Purkait, N.; Ali, M.; Paul, R.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8719. (e) Wang, H.; Wang, L.; Shang, J.; Li, X.; Wang, H.; Gui, J.; Lei, A. W. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 76. (f) Bernardi, D.; Ba, L. A.; Kirsch, G. *Synlett* **2007**, 2121. (g) Benedi, C.; Bravo, F.; Uriz, P.; Fernandez, E.; Claver, C.; Castillon, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6073.
9. (a) Riadi, Y.; Azzalou, R.; Lazar, S.; Mamouni, R.; Haddad, M.; Routier, S.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3492. (b) Bose, D. S.; Idrees, M. *Synthesis* **2010**, 398. (c) Chen, F.; Shen, C.; Yang, D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2128. (d) Kangani, C.; Kelley, D.; Day, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6497. (e) Wang, Y.; Sarris, K.; Sauer, D.; Djuric, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4823. (f) Seijas, J.; Vazquez-Tato, M.; Carballido-Reboredo, M.; Crecente-Campo, J.; Romar-Lopez, L. *Synlett* **2007**, 313.
10. Fischer, W. *J. Chem. Educ.* **2001**, *78*, 1333.
11. Nogueira, C.W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
12. (a) Wirth, T. Organoselenium Chemistry in: *Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000; (b) Devillanova, F. A. *Handbook of Chalcogen*

- Chemistry: New Perspectives S, Se, Te*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2006. (c) Freudendahi, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649. (d) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1277.
- 13.** (a) Freudendahi, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. *Angew Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8409. (b) Godoi, M.; Paixao, M. W.; Braga, A. L. *Dalton Trans.* **2011**, 40, 11347. (c) Schwab, R. S.; Soares, L. C.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Paixao, M. W.; Godoi, M.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3574. (e) Braga, A. L.; Lüdttle, D. S.; Vargas, F. *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 1921.
- 14.** Alvarez- Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*, Wiley/VHC: Weinheim, 2011.
- 15.** (a) Parikh, N.; Kumar, D.; Roy, S. R.; Chakraborti, A. K. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1797. (b) Riadi, Y.; Mamouni, R.; Azzalou, R.; Haddad, M. E.; Routier, S.; Guillaumet, G.; Lazar, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3492. (c) Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Naali, F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6835. (d) Itoh, T.; Nagata, K.; Ishikawa, H.; Ohsawa, A. *Heterocycles* **2004**, 63, 2769.
- 16.** (a) Hein, D. W.; Alheim, R. J.; Leavitt, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 427. (b) Sharghi, H.; Asemani, O. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 860. (c) Deligeorgiev, T. G. *Dyes Pigments* **1990**, 12, 243. (d) Rudrawar, S.; Kondaskar, A.; Chakraborti, A. K. *Synthesis* **2005**, 15, 2521.
- 17.** Nadaf, R. N.; Siddiqui, S. A.; Thomas, D.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, 214, 155.
- 18.** Nadaf, R. N.; Siddiqui, S. A.; Thomas, D.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, 214, 155–160.
- 19.** a) Hutchinson, I.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 425. (b) Humenik, M.; Kutschy, P.; Valkova, K.; Horvath, B.; Kovacik, V.; Bekesova, S. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2005**, 70, 72.
- 20.** (a) Kondo, Y.; Komine, T.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3111. (b) Gallagher, W.; Maleczka, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6775. (c) Sezen, B.; Sames, D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3607. (d) Chiong, H.; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1449. (e) Turner, G.; Morris, J.; Greaney, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7996. (f) Do, H.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12404. (g) Lewis, J.; Berman, A.;

- Bergman, R.; Ellman, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2493. (h) Canivet, J.; Yamaguchi, J.; Ban, I.; Itami, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1733. (i) Zhao, D.; Wang, W.; Yang, F.; Lan, J.; Yang, L.; Gao, G.; You, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3296. (j) Huang, J.; Chan, J.; Chen, Y.; Borths, C.; Kyle, K.; Larsen, R.; Margaret, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3674. (K) Yamamoto, T.; Muto, K.; Komiyama, M.; Canivet, J.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem.–Eur. J.* **2011**, *17*, 10113.
21. Hachiya, H.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2202.
 22. Zhang, F. Z.; Greaney, M. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2768.
 23. (a) Guchhait, S. K.; Kashyap, M.; Saraf, S. *Synthesis* **2010**, 1166. (b) Liu, B.; Qin, X.; Li, K.; Li, X.; Guo, Q.; Lan, J.; You, J. *Chem.–Eur. J.* **2010**, *16*, 11836. (c) Ranjit, S.; Liu, X. *Chem.–Eur. J.* **2011**, *17*, 1105. (d) Kirchberg, S.; Tani, S.; Ueda, K.; Yamaguchi, J.; Studer, A.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2387.
 24. (a) Chen, R.; Liu, S.; Liu, X.; Yang, L.; Deng, G. *J. Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7675. (b) Liu, B.; Guo, Q.; Cheng, Y.; Lan, J.; You, J. *S. Chem.–Eur. J.* **2011**, *17*, 13415.
 25. (a) Roger, J.; Doucet, H. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 169. (b) So, C.; Lau, C.; Kwong, F. *Chem.–Eur. J.* **2011**, *17*, 761; (c) Ackermann, L.; Althammer, A.; Fenner, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 201.
 26. (a) Shi, D. Q.; Rong, S. F.; Dou, G. L. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 2302. (b) Mortimer, C. G.; Wells, G.; Crochard, J. P.; Stone, E. L.; Bradshaw, T. D.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 179. (c) Weekes, A. A.; Bagley, M. C.; Westwell, A. D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7743.
 27. Radatz, C. S.; Alves, D.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1316.
 28. Claus, A.; Neukrantz, W. *J. Prakt. Chem.* **1891**, *44*, 77.
 29. Crich, D.; Zou, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3309.
 30. Zhuang, J.; Wang, C.; Xie, F.; Zhang, W. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9797.
 31. Furukawa, K.; Inada, H.; Shibuya, M.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4230.
 32. Boersch, C.; Merkul, E.; Muller, T. J. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10448.
 33. Liu, Y.; Liu, M.; Guo, S.; Tu, H.; Zhou, Y.; Gao, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3445.
 34. Merkul, E.; Dohe, J.; Gers, C.; Rominger, F.; Muller, T. J. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2966.
 35. Kashiwabara, T.; Tanaka, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3958.

36. Gooben, L. J.; Rudolphi, F.; Oppel, C.; Rodriguez, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3043.
37. Cason, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 1106.
38. Seyferth, D.; Hui, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4551.
39. Fang, P.; Li, M.; Ge, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11898.
40. Cornella, J.; Lu, P. F.; Larrosa, I. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5506.
41. Sharghi, H.; Jokar, M.; Doroodmand, M. M.; Khalifeh, R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3031.
42. Lerebours, R.; Camacho-Soto, A.; Wolf, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8601.
43. Semler, M.; Stepnicka, P. *Catalysis Today* **2015**, 243, 128.
44. Park, J. K.; Shin, W. K.; An, D. K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 53, 3199.
45. Oikawa, A.; Kindaichi, G.; Shimotori, Y.; Okimoto, M.; Hoshi, M. *Tetrahedron* **2015**, 71, 1705.
46. Wang, H.; Guo, L. N.; Duan, X. H. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4358.
47. Yang, Z.; Chen, X.; Wang, S.; Liu, J.; Xie, K.; Wang, A.; Tan, Z. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7086.
48. Liu, J.; Liu, Q.; Yi, H.; Qin, C.; Bai, R.; Qi, X.; Lan, Y.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 502.
49. Wang, H. B.; Huang, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1975.
50. Laha, J. K.; Patel, K. V.; Tummalapalli, K. S. S.; Dayal, N. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 10245.
51. Wadhwa, K.; Yang, C.; West, P. R.; Deming, K. C.; Chemburkar, S. R.; Reddy, R. E. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 4434.