

UTILIZAÇÃO DE ÁCIDOS α -FENILGLIOXÍLICOS NA SÍNTESE DE 2-ARILBENZOTIAZÓIS E 1,4-BENZOXAzi-2-ONAS

MARCELO M. VIEIRA¹; FILIPE V. P. SCARANARO¹; EDER J. LENARDÃO¹

¹Universidade Federal de Pelotas – Centro de Ciências Químicas Farmacêuticas e de Alimentos
Email correspondente: marcelo.mmv7@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Os ácidos α -oxocarboxílicos são uma classe de ácidos carboxílicos que vem sendo muito utilizada na síntese de compostos orgânicos, devido a sua versatilidade, tanto na transferência de grupamentos acila como em reações de adição à carbonila seguidas de ciclizações.¹

Por outro lado, os heterocíclicos são uma importante classe de compostos, uma vez que eles estão presentes em diferentes fármacos comercializados mundialmente, além de fazerem parte da estrutura de muitos produtos de ocorrência natural.² Dentre eles, a classe dos 2-arylbenzotiazóis é uma das mais importantes, uma vez que estes apresentam diversas atividades biológicas, tais como antitumoral, antiviral e antimicrobiana,³ além de estarem frequentemente presentes em outros produtos de interesse comercial, incluindo tintas e agroquímicos.⁴

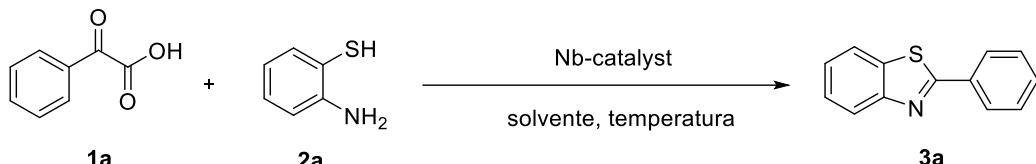
As principais metodologias para a obtenção de 2-arylbenzotiazóis envolvem a condensação de 2-aminotiofenóis com aldeídos ou cloretos de ácido, utilizando atmosfera de oxigênio e elevados tempos reacionais⁵. Com cloretos de acila é utilizada uma maior quantidade de catalisador e, além disso, HCl, um subproduto tóxico e de difícil manipulação, é gerado na reação.⁶ Alternativamente, 2-arylbenzotiazóis podem ser obtidos pela reação entre benzotiazóis e haletos de arila na presença de metais de transição, como Cu e Pd.

Outra importante classe de compostos heterocíclicos são as 1,4-benzoxazinas, uma vez que vários estudos descrevem o potencial biológico destas estruturas.⁷ Por outro lado, as 1,4-benzoxazin-2-onas análogas são conhecidas por serem estruturas fotoativas, porém pouco se sabe sobre o potencial biológico dessa classe de compostos, o que as torna moléculas interessantes para futuros estudos farmacológicos. Tendo em vista o interesse do nosso grupo em desenvolver metodologias verdes para a síntese de moléculas que apresentam atividade biológica e farmacológica e também de estruturas potencialmente bioativas, propomos aqui uma nova metodologia para a preparação de 2-arylbenzotiazóis e 1,4-benzoxazin-2-onas. Esta nova abordagem vai ao encontro dos princípios da química verde, destacando os princípios # 6 e 9, que visam, respectivamente, a busca pela eficiência no uso de energia e a utilização de catalisador em detrimento a quantidades estequiométricas de reagentes.

2. METODOLOGIA

Os estudos iniciais tiveram o objetivo de determinar as melhores condições reacionais para a preparação dos 2-arylbenzotiazóis utilizando . Assim, foram adicionados em um tudo de ensaio o ácido α -fenilgioxílico (**1a**, 0,6 mmol) e o 2-aminotiofenol (**2a**, 0,5 mmol); em seguida foram adicionados o óxido de nióbio amoniacial (ANO, 10 mol%) e o PEG-400 (1 mL). O sistema foi submetido a aquecimento e mantido sob constante agitação (Esquema 1). O processo

reacional foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD). Após o consumo total do reagente limitante (**2a**), a mistura reacional foi recebida em solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etila. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Como análises qualitativas e quantitativas, foram utilizadas técnicas de cromatografia gasosa, espectrometria de massas e espetroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono.



Esquema 1: Síntese do 2-fenilbenzotiazol **3a**.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fim de obter a melhor condição para a obtenção do 2-fenilbenzotiazol **3a**, inicialmente foi utilizado **1a** (0,6 mmol), 2-aminobenzenotiol **2a** (0,5 mmol) e alguns parâmetros foram avaliados, tais como espécie catalítica, solvente, temperatura e estequiometria. Primeiramente, foi avaliado o comportamento de três diferentes catalisadores de nióbio. Assim, dentre estes, 10 mol% de ANO ($\text{NH}_4[\text{NbO}(\text{C}_2\text{O}_4)_2(\text{H}_2\text{O})]$) mostrou-se o melhor catalisador utilizando PEG-400 (1 mL) como solvente (Tabela 1, entradas 1-3).

Posteriormente, foi estudado o efeito da quantidade de catalisador, bem como o comportamento da reação na ausência de catalisador. Entretanto, foi observado que 10 mol% é a quantidade necessária para que bons resultados sejam obtidos, enquanto, na ausência de catalisador, há formação do produto em apenas 30% de rendimento, mostrando a importância do ANO como catalisador da reação (Tabela 1, entradas 4-6).

Tabela 1: Otimização das condições reacionais.

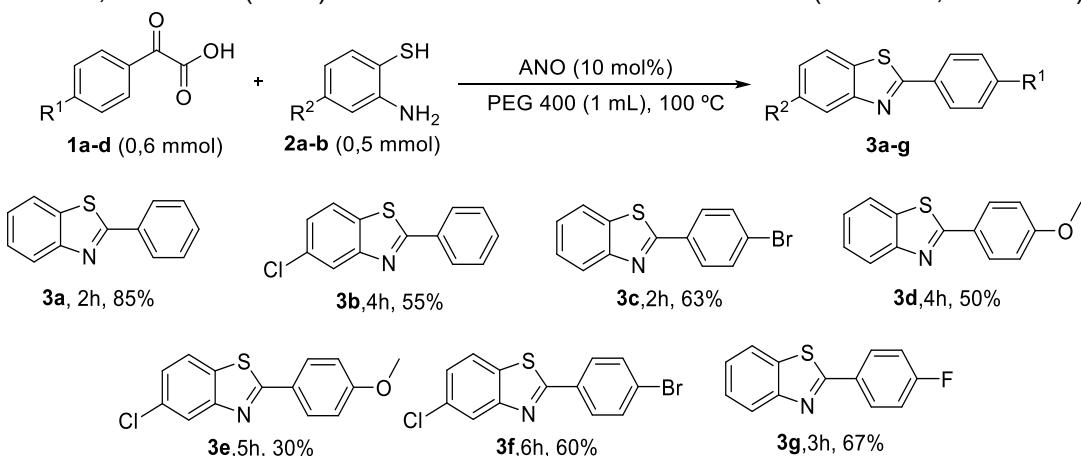
Entrada	1a (mmol)	2a (mmol)	Catalisador (mol%)	Solvente (1 mL)	Temperatura (°C)	Rend. (%) ^a
1	0,6	0,5	ANO (10)	PEG-400	100	85
2	0,6	0,5	Nb ₂ O ₅ (10)	PEG-400	100	84
3	0,6	0,5	Nb ₂ O ₅ ·H ₂ O (10)	PEG-400	100	46
4	0,6	0,5	ANO(5)	PEG-400	100	42
5	0,6	0,5	ANO(15)	PEG-400	100	60
6	0,6	0,5	-	PEG-400	100	30
7	0,6	0,5	ANO(10)	Glicerol	100	50
8	0,6	0,5	ANO(10)	H ₂ O	100	44
9	0,6	0,5	ANO(10)	DMSO	100	45
10	0,6	0,5	ANO(10)	DMF	100	NR
11	0,5	0,5	ANO(10)	PEG-400	100	73
12	0,6	0,5	ANO(10)	PEG-400	60	NR

a Rendimento após purificação por coluna cromatográfica. NR: não formou produto.

Em seguida, foi estudado o efeito do solvente na reação, entretanto, quando utilizado glicerol, H₂O e DMSO, ocorreu decréscimo no rendimento, para 50, 44 e 45%, respectivamente (Tabela 1, entradas 7-9). Quando foi utilizado DMF como solvente, não ocorreu reação (Tabela 1, entrada 10).

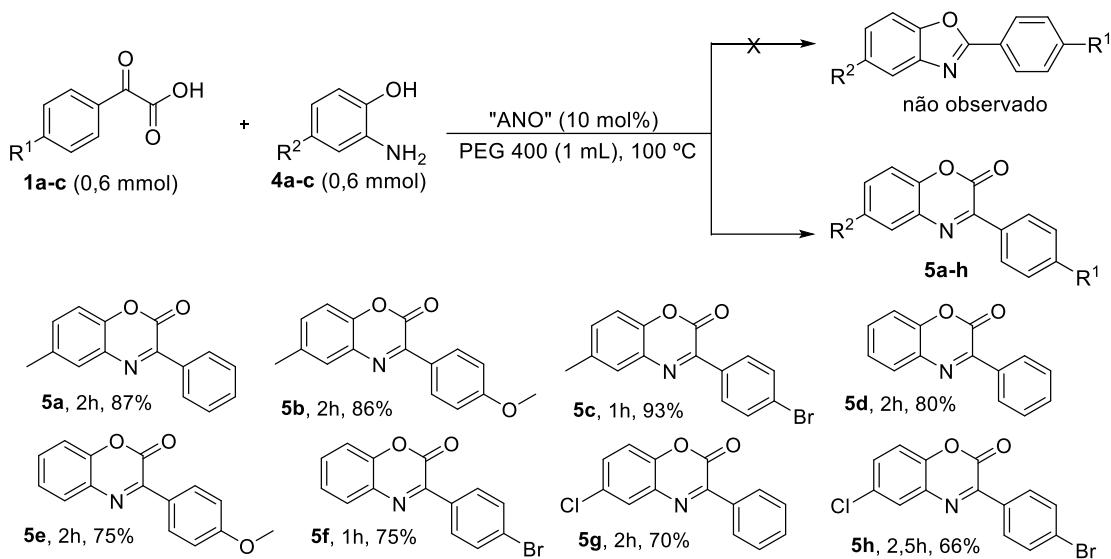
Finalmente, foi estudado o efeito da estequiometria dos reagentes na reação. Utilizando-se os materiais de partida **1a** e **2a** em uma proporção 1:1 ocorreu um decréscimo do rendimento para 73%, concluindo que é necessário um excesso do ácido α -fenilgioxílico (Tabela 1, entrada 11). Além disso, ao realizar um experimento à temperatura de 60 °C, não houve formação do produto (Tabela 1, entrada 12).

1, entrada 12). Deste modo, a melhor condição para a obtenção do produto **3a** foi utilizando **1a** (0,6 mmol), 2-aminobenzenotiol **2a** (0,5 mmol), ANO (10 mol%) como catalisador, PEG-400 (1 mL) como solvente a 100 °C durante 2 h (Tabela 1, entrada 1).



Foram utilizados derivados do ácido α -fenilgioxílico **1** e derivados do 2-aminotiofenol **2** substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons. A metodologia se mostrou satisfatória e 7 produtos foram obtidos e devidamente caracterizados, com rendimentos entre moderados e excelentes (Figura 1).

Essa mesma estratégia foi aplicada utilizando-se no lugar do 2-aminotiofenol **2a** e seus derivados, o 2-aminofenol **4a** e seus derivados, na tentativa da melhoria dos resultados do escopo, ao procedermos à reação entre o ácido α -fenilgioxílico **1a** e o 2-amino-4-metilfenol **4a**, nas mesmas condições que foram estabelecidas no estudo de otimização para preparação dos benzotiazóis **3a**, não obtivemos o 2-aryl-5-metil-benzoxazol, mas sim, a 3-fenil-6-metil-1,4-benzoxazi-2-ona **5a** (Figura 2).



Com os bons resultados obtidos na síntese da 1,4-benzoxazi-2-onas **5** no método convencional, decidimos expandir nossa metodologia para o uso de irradiação de ultrassom como fonte alternativa de energia, visando reduzir o tempo reacional e melhorar o rendimento. Nesse estudo obtivemos ótimos resultados, principalmente quanto à redução do tempo reacional (Figura 3).

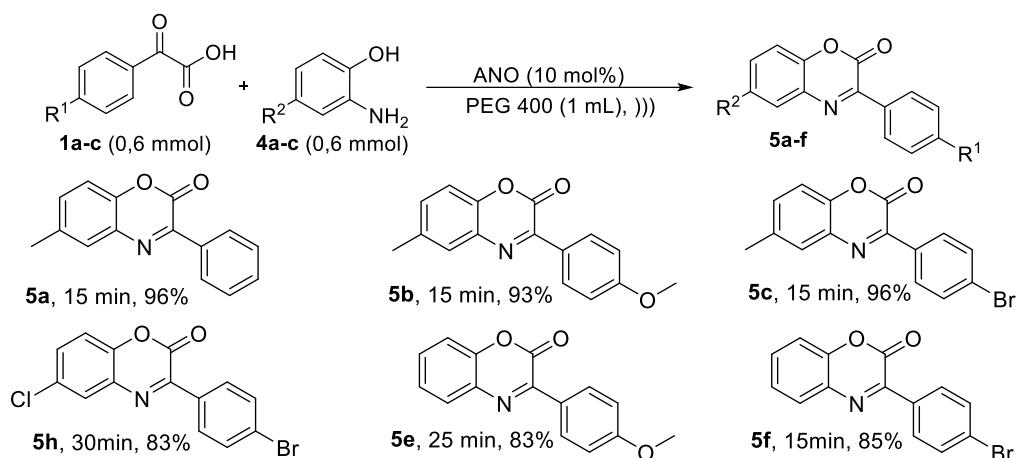


Figura 3: Escopo do método para 1,4-benzoxazin-2-onas 5 sob sonicação.

4. CONCLUSÕES

O objetivo de desenvolver uma nova metodologia para síntese de importantes estruturas, como os benzotiazóis, levando em conta menores tempos reacionais, catalisadores de menor custo e solventes menos agressivos ao meio ambiente e com menor toxicidade foi alcançado.

Além disso, a metodologia foi estendida para a obtenção das 1,4-benzoxazin-2-onas, obtendo-se diversos destes compostos em rendimentos que variaram entre bons e ótimos. Finalmente, aplicamos a metodologia utilizando ultrassom como fonte alternativa de energia e resultados excelentes foram obtidos, obtendo os produtos em apenas alguns minutos de reação.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] - (a) Goossen, L. J.; Deng, G. J.; Levy, L. M. *Science* **2006**, 313, 662. (b) Goossen, L. J.; Rodriguez, N.; Melzer, B.; Linder, C.; Deng, G. J.; Levy, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4824.
- [2] - Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry*. Wiley-VCH: Weinheim, **2010**. (b) Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*. Wiley-VCH: Weinheim, 2010.
- [3] - Zirngibl, L. *Antifungal Azoles: A comprehensive Survey of Their Structures and Properties*; Wiley-VCH: Weinheim, 1998.
- [4] - Baker, D. R.; Basarab, G. S.; Fenyes, J. G. *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals IV*; American Chemical Society: Washington D. C., 1995.
- [5] - (a) Rudrawar, S.; Kondaskar, A.; Chakraborti, A. K. *Synthesis* **2005**, 15, 2521. (b) Chen, Y.-X.; Quian, L.; Zuang, W.; Han, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9330.
- [6] - Nadaf, R. N.; Siddiqui, S. A.; Thomas, D.; Lahoti, R. J.; Srinivasan K. V. *Mol. Catal. A-Chem.* **2014**, 214, 155.
- [7] - Hasui, T.; Ohra, T.; Ohyabu, N.; Asano, K.; Matsui, H.; Fukumoto, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 5983.
- [8] - Hu, M.; Fan, J.; Li, H.; Song, K.; Wang, S.; Cheng, G.; Peng, X. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 980.

Agradecimentos:

CNPq, CAPES e FAPERGS.