

SÍNTESE DE BENZO-2,1,3-TIADIAZÓIS 4,7-BIS-SUBSTITUÍDOS ATRAVÉS DE REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CRUZADO DE SONOGASHIRA

INGRID CARDOSO OLIVEIRA¹; GUSTAVO B. BLÖDORN²; DIEGO ALVES³

¹*Universidade Federal de Pelotas – ingridcardosooliveira@gmail.com*

²*Universidade Federal de Pelotas – gustavoblodorn@hotmail.com*

³*Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br*

1. INTRODUÇÃO

Os heterociclos são compostos orgânicos caracterizados por possuírem em sua estrutura anéis, aromáticos ou não-aromáticos, que contêm pelo menos um átomo distinto do átomo de carbono (heteroátomo). Os heteroátomos mais comuns são nitrogênio (N), oxigênio (O) e enxofre (S) e são encontrados, principalmente, em ciclos de 5 ou 6 membros. Estes compostos constituem uma das áreas mais desenvolvidas da síntese orgânica, tendo em vista a sua ampla gama de aplicações, que inclui desde agroquímicos e explosivos até fármacos e cosméticos.¹

Dentre as diversas classes de compostos heterocíclicos, destaca-se o benzotiadiazol (BTD). Estes compostos possuem um anel benzênico fundido a um anel aromático de cinco membros, com três heteroátomos: um enxofre e dois nitrogênios. Os BTDs são especialmente relevantes devido às suas diversas aplicações na química medicinal e na indústria de materiais, em virtude das suas propriedades fluorescentes.²

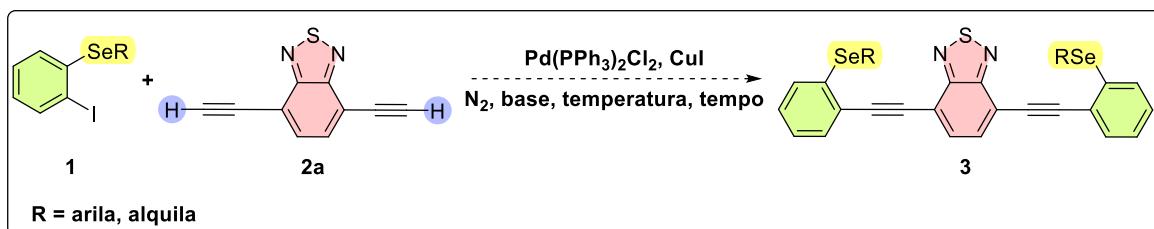
Os compostos fluorescentes, por sua vez, têm sido amplamente explorados em contextos científicos e tecnológicos, sendo investigados como alternativas econômicas aos semicondutores inorgânicos tradicionais. Eles são considerados promissores para o desenvolvimento de diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs), dispositivos orgânicos fotovoltaicos e biossondas para análise de bioimagens.³

Paralelamente, outra classe extensivamente estudada é a dos compostos orgânicos contendo selênio. O interesse por esses compostos foi significativamente impulsionado após a descoberta, por Schwarz e Foltz em 1957, de que o selênio é um oligoelemento essencial presente no aminoácido selenocisteína. A importância do selênio na dieta humana é tão crucial que sua deficiência pode causar graves distúrbios e aumentar a suscetibilidade a infecções virais perigosas.⁴

Sendo assim, ao longo dos anos, diversas pesquisas evidenciaram o seu potencial farmacológico. Estudos demonstram que os compostos contendo selênio possuem propriedades biológicas notáveis, incluindo atividade antioxidante, antiviral, neuroprotetora, anti-inflamatória, anticarcinogênica, entre outras. Além disso, os compostos organosselenados também se caracterizam por sua versatilidade, atuando na ciência de materiais e possuindo aplicações promissoras como catalisadores e intermediários sintéticos.⁵

Diante desse panorama, a síntese de novos compostos orgânicos que contenham a estrutura do BTD e átomos de selênio despertou o interesse do nosso grupo de pesquisa, tendo em vista a importância dessas moléculas na exploração de substâncias bioativas e na criação de novos materiais. Portanto, o presente trabalho tem como principal objetivo desenvolver uma metodologia para a síntese de benzo-2,1,3-tiadiazóis 4,7-bis-substituídos **3**, através de reações de

acoplamento cruzado de Sonogashira entre selenetos de (2-iodofenil)arila **1** e o 4,7-dietinilbenzo[c][1,2,5]tiadiazol **2a** (**Esquema 1**).



Esquema 1. Objetivo do trabalho.

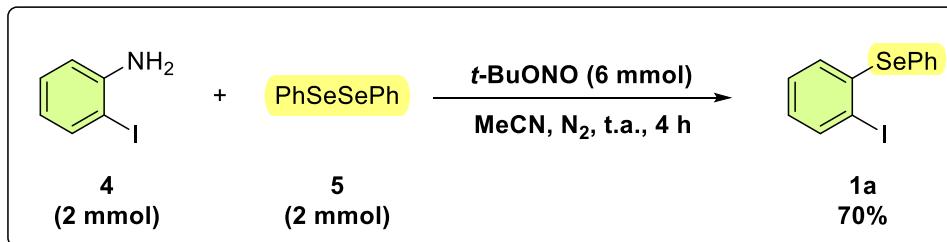
2. METODOLOGIA

Fundamentando-se em uma reação de acoplamento cruzado de Sonogashira,⁶ em um primeiro momento, realizou-se uma reação entre o seleneto de (2-iodofenil)fenila **1a** (2 equiv.) e o alquino terminal **2a** (1 equiv.), utilizando Et₃N como base e um sistema catalítico de Cul e Pd(PPh₃)₂Cl₂. Após 18 horas sob agitação magnética, à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de gás nitrogênio (N₂), constatou-se, por cromatografia em camada delgada (CCD), o consumo dos reagentes.

Posteriormente, a fase orgânica foi separada por meio de uma extração líquido-líquido, utilizando diclorometano e solução saturada de cloreto de amônio. Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi evaporado a pressão reduzida com o uso de um evaporador rotativo. Cabe destacar que, para esse projeto, foi necessário realizar, previamente, a síntese dos substratos **1a** e **2a**, de acordo com metodologias descritas na literatura.⁷ Todas as reações foram purificadas por cromatografia em coluna e a confirmação da formação dos produtos de interesse foi realizada através da caracterização dos compostos por cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

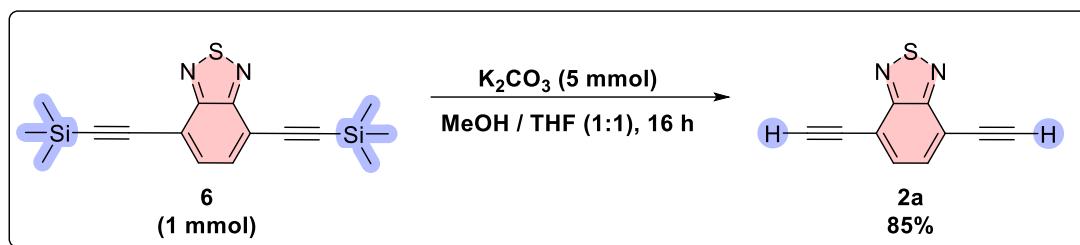
O substrato **1a** foi sintetizado em 70% de rendimento por meio de uma reação entre a 2-iodoanilina **4**, o disseleno de difenila **5** e o *t*-butilnitrito como oxidante, tendo como base a metodologia descrita por Shieh e colaboradores (**Esquema 2**).^{7a}



Esquema 2. Reação para obtenção do composto **1a**.

Já para síntese do substrato **2a**, foi necessário realizar três etapas, seguindo a metodologia de Neto e colaboradores.^{7b} Para a primeira etapa, foi reagido benzo[c][1,2,5]tiadiazol com N-bromosuccinimida, utilizando ácido sulfúrico, a 60

°C por um período de 3 horas, obtendo o composto 4,7-dibromobenzo[c][1,2,5]tiadiazol em 86% de rendimento. Em seguida, foi realizada uma reação de Sonogashira entre o 4,7-dibromobenzo[c][1,2,5]tiadiazol e etiniltrimetilsilano. Para isso, foi utilizado Et₃N como base, THF como solvente e um sistema catalítico de CuI e Pd(PPh₃)₂Cl₂, sob uma atmosfera de N₂, à 70 °C, por 4 horas, obtendo-se o composto 4,7-bis(trimetilsilil)ethinylbenzo[c][1,2,5]tiadiazol em 59% de rendimento. Para a etapa final, realizou-se a reação de desproteção do composto obtido anteriormente, formando o material de partida **2a** em 85% de rendimento (**Esquema 3**).

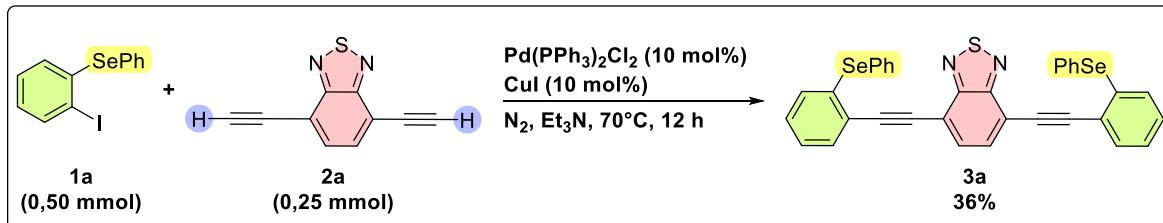


Esquema 3. Reação para obtenção do composto **2a**.

Após a síntese e caracterização dos materiais de partida, realizou-se a síntese do produto de interesse **3a**, de acordo com a metodologia supracitada para esse trabalho. Em um primeiro momento, reagiu-se 0,50 mmol do composto **1a** com 0,25 mmol do substrato **2a**, utilizando Et₃N como base e um sistema catalítico de CuI (2 mol%) e Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mol%), sob uma atmosfera de N₂, à temperatura ambiente. Nessas condições, após um período de reação de 18 horas, o composto **3a** foi obtido em 25% de rendimento. Como o resultado inicial não foi satisfatório, foi realizada uma variação dos parâmetros de reação, de acordo com outras metodologias descritas na literatura, a fim de alcançar o produto desejado **3a** em rendimentos superiores.

Nesse sentido, testou-se um método adaptado de Peng e colaboradores,⁸ utilizando 0,50 mmol do reagente **1a**, 0,25 mmol do reagente **2a**, 0,5 mol% de CuI e 0,5 mol% de Pd(PPh₃)₂Cl₂. Após 6 horas, sob atmosfera inerte de N₂, à 40 °C e utilizando Et₂NH como base, essa reação forneceu o composto **3a** em um rendimento de 13%.

Como esse resultado foi abaixo do esperado, avaliou-se então um método desenvolvido por nosso grupo de pesquisa.² Para essa reação foram utilizados 0,50 mmol do reagente **1a**, 0,25 mmol do reagente **2a**, 10 mol% de CuI, 10 mol% de Pd(PPh₃)₂Cl₂ e Et₃N, sob atmosfera de N₂, à 70 °C, por 12 horas. Sob essas condições, o produto desejado foi obtido em 36% de rendimento (**Esquema 4**).



Esquema 4. Método de Alves e colaboradores² para obtenção do composto **3a**.

Observando que o aumento das quantidades dos catalisadores resultou em um aumento de rendimento do produto, decidiu-se aplicar a metodologia de Alves

e colaboradores com uma elevação adicional na quantidade de Cul e Pd(PPh_3) $_2\text{Cl}_2$. Nesse sentido, aumentou-se as quantidades dos catalisadores de 10 mol% para 20 mol%. No entanto, não foi observado aumento no rendimento, uma vez que, sob essas novas condições, o produto **3a** pode ser obtido em apenas 14%.

4. CONCLUSÕES

Com base no objetivo estabelecido, conclui-se que foi possível realizar a síntese do composto **3a** em 36% de rendimento, tendo a sua estrutura química devidamente comprovada por análise de RMN. Cabe destacar que esse trabalho está em fase inicial de desenvolvimento e, como perspectivas futuras, tem-se o propósito de ampliar a otimização a fim de se obter o composto **3a** em rendimentos superiores. Além disso, após a determinação da melhor condição de reação para a síntese do produto desejado, pretende-se ampliar o escopo de reação, utilizando o método otimizado em reações entre diferentes selenetos de (2-iodofenil)arila **1** e o 4,7-dietinilbenzo[*c*][1,2,5]tiadiazol **2a**. Por fim, ainda almeja-se estudar as atividades fotofísicas das moléculas sintetizadas, por meio de colaborações com laboratórios parceiros, visto que esses compostos são inéditos na literatura e seus análogos se caracterizam por possuir elevada fluorescência.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Qadir, T.; Amin, A.; Sharma, P. K.; Jeelani, I.; Abe, H. *The Open Medicinal Chemistry Journal*. **2021**, 16, e187410452202280.
- ² Neto, J. S. S.; Krüger, R.; Balaguez, R. A.; Fronza, M. G.; Acunha, T. V.; Oliboni, R. S.; Savegnago, L.; Iglesias, B. A.; Alves, D. *New J. Chem.* **2020**, 44, 2768-2780.
- ³ Elnagdy, H. M. F. *Dyes and Pigments*. **2024**, 229, 112251. (b) Neto, B. A. D.; Carvalho, P. H. P. R.; Correa, J. R. *Accounts of Chemical Research*. **2015**, 48, 1560-1569.
- ⁴ (a) Schwarz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3292-3293; (b) Stapleton, S. R. *Cell. Mol. Life Sci.* **2000**, 57, 1823-1824; (c) Harthill, M. *Biol. Trace Elem. Res.* **2011**, 143, 1325-1336.
- ⁵ (a) (a) Jastrzebska, I.; Grzes, P. A.; Niemirowicz-Laskowska, K.; Car, H. *J. Steroid Biochem. Mol.* **2021**, 213, 105975; (b) Silva, R. B.; Coelho, F. L.; Junior, H. C. S.; Germino, J. C.; Atvars, T. D. Z.; Rodembusch, F. S.; Duarte, L. G. T. A.; Schneider, P. H. *J. Fluoresc.* **2023**, 34, 1427–1439; (c) Costa, G. P.; Blödorn, G. B.; Barcellos, A. M.; Alves, D. **2023**, 28, 6614; (d) Azeredo, J. B.; Penteado, F.; Nascimento, V.; Sancinetto, L.; Braga, A. L.; Lenardao, E. J.; Santi, C. *Molecules*. **2022**, 27, 1597.
- ⁶ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagiwara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467–4470.
- ⁷ (a) Shieh, Y.; Du, K.; Basha, R. S.; Xue, Y.; Shih, B.; Li, L.; Lee, C. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 6223–6231. (b) Neto, B. A. S.; Lopes, A.S.; Ebeling; G.; Gonçalves, R. S.; Costa, E. V. U.; Quina, F. H.; Dupont, J. *Tetrahedron*. **2005**, 61, 10975.
- ⁸ Peng, K.; Chen, Y.; Chen, C. *Dalton Trans.* **2015**, 44, 9610-9619.