



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
INSTITUTO DE QUÍMICA E GEOCIÊNCIAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**APLICAÇÃO DE SONOQUÍMICA NA TIOESTERIFICAÇÃO E AMIDAÇÃO DE  
BENZOXA(TIA)ZÓIS.**

**Dissertação de Mestrado**

**Anaí Duarte**

**Pelotas, RS, Brasil  
2009**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**APLICAÇÃO DE SONOQUÍMICA NA TIOESTERIFICAÇÃO E AMIDAÇÃO DE  
BENZOXA(TIA)ZÓIS.**

**por**

**Anáí Duarte**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de  
Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em  
Química Orgânica, da Universidade Federal de Pelotas (UFPeL, RS), como requisito para  
obtenção do grau de  
**Mestre em Química**

**Orientador: Prof. Dr. Geonir Machado Siqueira**

**Pelotas, RS, Brasil  
2009**

**Universidade Federal de Pelotas  
Instituto de Química e Geociências  
Programa de Pós-Graduação em Química**

**A Comissão Examinadora, abaixo assinada,  
aprova a Dissertação de Mestrado**

**APLICAÇÃO DE SONOQUÍMICA NA TIOESTERIFICAÇÃO E AMIDAÇÃO DE  
BENZOXA(TIA)ZÓIS.**

elaborada por  
**Anáí Duarte**

Como requisito para a obtenção do grau de  
**Mestre em Química**

**Comissão Examinadora:**

---

Prof. Dr. Geonir Machado Siqueira – (Orientador) – UFPel

---

Prof. Dr. Claudio Martin Pereira de Pereira – UFPel

---

Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores – UFSM

Pelotas, 2009.

*“Hoje eu acordei mais cedo  
Tomei sozinho o chimarrão  
Procurei a noite na memória, procurei em vão  
Hoje eu acordei mais leve, nem li o jornal  
Tudo deve estar suspenso...nada deve pesar  
Já vivi tanta coisa, tenho tantas a viver  
Tô no meio da estrada e nenhuma derrota vai me vencer  
Hoje eu acordei livre, não devo nada a ninguém  
Não há nada que me prenda  
Ainda era noite, esperei o dia amanhecer  
Como quem aquece a água sem deixar ferver  
Hoje eu acordei, agora eu sei viver no escuro  
Até que a chama se acenda  
Verde...quente...erva...ventre...dentro...entranhas  
Mate amargo noite adentro estrada estranha  
Nunca me deram mole não, melhor assim  
Não sou a fim de pactuar, sai pra lá  
Se pensam que tenho as mãos vazias e frias, melhor assim  
Se pensam que as minhas mãos estão presas: Surpresa!  
Mãos e coração, livres e quentes, chimarrão e leveza  
  
... ilex paraguariensis...  
... rilex, agora paciência...”*

*Humberto Gessinger*

*Ao Prof. Dr. Geonir Machado Siqueira  
pelo acompanhamento neste trabalho, amizade,  
dedicação e esforço extremos, o meu agradecimento*

*À minha querida mãe...*

*...obrigada!!*

*“Sempre que eu preciso me desconectar,*

*Todos os caminhos levam ao mesmo lugar*

*É o meu esconderijo, o meu altar*

*Quando todo mundo quer me crucificar*

*Quando o tempo fecha e o céu quer desabar*

*Perto do limite, difícil de agüentar*

*Eu volto pra casa, e te peço pra ficar*

*Em silêncio, só ficar...”*

## AGRADECIMENTOS

-Aos professores Geonir Machado Siqueira, Rogério Antônio Freitag, Claudio Pereira e Wilson Cunico, pelos ensinamentos e colaboração;

-À minha família;

-Aos amigos que me ajudaram e estiveram comigo em todos os momentos, inclusive nos mais difíceis, mesmo que em pensamento;

-À minha amiga e colega Lizandra Bretanha, que me acolheu no laboratório e sempre me ensinou muitas coisas, agradeço pelas horas de conversa, risadas, parceria, paciência e compreensão;

-À aluna de iniciação científica, hoje mestranda, Patrícia Devantier Neuenfeldt pela ajuda a mim prestada;

-À todos os colegas do laboratório 410, Lizandra, Patrícia, Pauline, Dalila, Daniela, Bruna, Alexander, Vinícius, Marina, Tanize e Luciana;

- Aos servidores Marco Aurélio Ziemann dos Santos, Hélio Coutinho, Ivone Maria Borchadt pela assistência, amizade e convivência diária;

-Aos demais colegas e professores de mestrado;

-À CAPES pela bolsa de mestrado;

-À Deus, que apesar de todas as minhas falhas e fraquezas me dá sempre a oportunidade de chegar a calmaria depois do temporal, e que com certeza, ainda vai me dar mais força pra me tornar melhor como pessoa, chegar a muitos outros lugares, tudo o quanto for possível conquistar... sei que estás comigo....

## RESUMO

Dissertação de Mestrado  
Programa de Pós-Graduação em Química  
Universidade Federal de Pelotas

### **APLICAÇÃO DE SONOQUÍMICA NA TIOESTERIFICAÇÃO E AMIDAÇÃO DE BENZOXA(TIA)ZÓIS.**

AUTORA: ANAÍ DUARTE  
ORIENTADOR: Prof. Dr. GEONIR MACHADO SIQUEIRA

Neste trabalho é descrita a síntese sistemática de quatorze tioésteres derivados de 2-mercaptobenzoxazol e 2-mercaptobenzotiazol a partir de reações de acilação de cloretos de acila ( $R^1C(=O)Cl$  onde  $R^1 = C_6H_5, 4-CH_3C_6H_4, 2-OCH_3C_6H_4, 4-OCH_3C_6H_4, 2-FC_6H_4, 3-FC_6H_4, 4-NO_2C_6H_4$ ) e de sete amidas derivadas do 2-aminobenzotiazol reagindo com estes acilantes. Dentre estes vinte e um compostos, são descritas técnicas de síntese de oito compostos inéditos. Além da metodologia convencional, com transferência de calor por aquecimento do balão reacional, foram empregadas também irradiação na região do ultrassom e microondas. Para reações com ultrassom foi utilizado o aparelho modelo VC 500, 500Watts, frequência 20KHz, 220 Voltz, utilizando um probe de 13mm (1/2 polegada, volume de 10-250 mL, intensidade alta, amplitude superior a 100, comprimento 139 mm) e para reações em microondas foi utilizado um aparelho doméstico Panasonic *Piccolo* Modelo NN-S42BK de 20L, 220v-60Hz (Frequência de microondas de 2.450MHz e Potência de saída de 800W e consumo de 1.400W). Os rendimentos obtidos através da irradiação de ultrassom foram superiores àqueles obtidos pelo uso das outras metodologias testadas (81-98%), num tempo de reação menor (5 minutos) com sistema de reator de vidro aberto e sem monitoramento do calor gerado. Todos os compostos sintetizados tiveram seus pontos fusão determinados e foram analisados por espectrometria de massas e Ressonância Magnética Nuclear de  $^1H$  e  $^{13}C$  para elucidação de estrutura.

**Pelotas, 2009.**

**ABSTRACT**

Master Dissertation  
Graduate Program in Chemistry  
Universidade Federal de Pelotas

**SONOCHEMISTRY PROMOTED THIOESTERIFICATION AND AMIDATION OF BENZOXA(THIA)ZOLES.**

AUTHOR: ANAÍ DUARTE  
ADVISOR: GEONIR MACHADO SIQUEIRA

This work describes the systematic synthesis of fourteen thioesters derived from 2-mercaptobenzoxazoles and 2-mercaptobenzothiazoles from acylation reaction of acyl chlorides ( $R_1C(=O)Cl$  where  $R_1 = C_6H_5, 4-CH_3C_6H_4, 2-OCH_3C_6H_4, 4-OCH_3C_6H_4, 2-FC_6H_4, 3-FC_6H_4, 4-NO_2C_6H_4$ ) and seven amides derived from reaction of 2-aminobenzothiazol with the same acyl chlorides. Among these twenty-one derivatives, this work described new techniques for the synthesis of eight novel compounds. Besides the conventional method, that transfer heat by heating the reaction flask, were also employed ultrasound and microwave irradiation. Sonication was performed in ultrasound reactor model VC 500, 500Watts, frequency 20KHz, 220 VOLTZ, using a probe of 13mm (1 / 2 inch, 10-250 mL, high intensity, magnitude greater than 100, length 139 mm) and microwave performed in a oven Piccolo Panasonic Model NN-S42BK of 20L, 220v-60Hz (frequency of 2.450MHz and a microwave power of 800W output and consumption of 1.400W). The yields obtained by ultrasonic irradiation were higher than the other methods tested (81-98%) with a reaction time of smaller (5 minutes) with a glass reactor system with open and monitoring the heat generated. Both analytical and spectral data ( $^1H$  and  $^{13}C$ ) and melting points of all compound are in full agreement with the proposed structures helped us to assign the correct signals of compounds.

**Pelotas, 2009.**

## SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	VII
RESUMO	VIII
ABSTRACT	IX
LISTA DE TABELAS	XII
LISTA DE FIGURAS	XIII
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1. Revisão sobre Sonoquímica	4
2.1.1. Introdução	4
2.1.2. Efeito de ultrassom em reações químicas	7
2.2. Reação com microondas	9
2.3. Síntese de tioésteres	11
2.3.1. Síntese de tioésteres a partir de cloretos de ácidos	11
2.3.2. Síntese de tioésteres a partir de ácidos carboxílicos	14
2.3.3. Síntese de tioésteres a partir de aldeídos	15
2.3.4. Síntese de tioésteres a partir de iodo arenos	16
2.3.5. Síntese de tioésteres a partir de acetilenos	17
2.4. Reações com 2-Amino-benzotiazol	18
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	28
3.1. Numeração e nomenclatura dos compostos sintetizados	29
3.2. Síntese dos compostos <b>5-7a-g</b>	32
3.3. Identificação dos compostos <b>5-7a-g</b>	41
3.4. Mecanismos de formação dos compostos <b>5-7a-g</b>	52
4. PARTE EXPERIMENTAL	53
4.1. Métodos de Identificação	53
4.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	53
4.1.2. Ponto de Fusão	53
4.1.3. Espectrometria de massas (CG/EM)	53
4.2. Forno de microondas	53
4.3. Aparelho de ultrassom	53

4.4.	Reagentes e solventes utilizados	54
4.5.	Síntese dos compostos <b>5-7a-g</b>	55
4.5.1.	Procedimento geral das reações de acilação por metodologia convencional	55
4.5.2.	Procedimento geral das reações por metodologia empregando ultrasom	55
4.5.3.	Procedimento geral das reações por metodologia empregando microondas	56
5.	Conclusões	57
6.	Sugestões para continuidade do trabalho	58
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
1.	Anexo 1 - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$	62
	Anexo 2 - Espectros de massas dos compostos	76

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1	Numeração e nomenclatura dos Compostos <b>5-7a-g</b>	29
Tabela 2	Reações dos compostos <b>1-3</b> com vários derivados de acila.	33
Tabela 3	Reações dos compostos <b>1-3</b> com o acilante <b>4a</b>	34
Tabela 4	Rendimentos dos compostos isolados <b>5-7a-g</b> obtidos com o método tradicional, irradiação de ultrassom e de microondas	38
Tabela 5	Aspectos Físicos e Pontos de Fusão dos produtos isolados <b>5-7a-g</b>	41
Tabela 6	Dados de massas dos compostos <b>5-7a-g</b>	44
Tabela 7	Fragmentações de massas propostas para os compostos <b>5-7a-g</b>	48
Tabela 8	Dados de RMN $^1\text{H}$ e/ou $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>5-7a-g</b>	49

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 a) Estrutura e nomenclatura do anti-helmintico parasitário Praziquantel; b) 2  
Estrutura e nomenclatura do fármaco Fenitoína; c) Estrutura e  
nomenclatura do antibiótico 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(6-  
metilsulfonyl)benzo[*d*]tiazol-2-il) uréia.
- Figura 2 Escala de frequências de som 5
- Figura 3 Aparelho de ultrassom modelo VC 500, serial No 480357, 500Watts, 37  
frequência 20KHz, 220 Voltz. a) foto geral da reação em ultrassom; b)  
foto ampliada utilizando um probe de 13mm (1/2 polegada, volume de  
10-250 mL, intensidade alta, amplitude superior a 100, comprimento 139  
mm); c) foto ampliada da reação usando um probe com *microtip* cônico  
de 3mm (1/8 polegada (630-0418), volume de 1-10mL, intensidade ultra  
alta, amplitude máxima 40%, comprimento 159 mm).
- Figura 4 Espectro de RMN de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  desacoplado da N-2-benzotiazolil *p*- 63  
metilbenzamida (**7b**). Espectrômetro Bruker DPX 200,  $\text{CDCl}_3$ .
- Figura 5 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  desacoplado do S-2-benzoxazolil *p*- 64  
metoxitiobenzoato (**5d**). Espectrômetro Bruker DPX 200,  $\text{CDCl}_3$ .
- Figura 6 Espectro de RMN de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  desacoplado do S-2-benzotiazolil *p*- 65  
metoxitiobenzoato (**6d**). Espectrômetro Bruker DPX 200,  $\text{CDCl}_3$ .
- Figura 7 Espectro de RMN de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  desacoplado da N-2-benzotiazolil *p*- 66  
metoxibenzamida (**7d**). Espectrômetro Bruker DPX 200,  $\text{CDCl}_3$ .
- Figura 8 Espectro de RMN de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  desacoplado do S-2-benzoxazolil *o*- 67  
fluortibenzoato (**5e**). Espectrômetro Bruker DPX 200,  $\text{CDCl}_3$ .
- Figura 9 Espectro de RMN de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  desacoplado do S-2-benzotiazolil *o*- 68  
fluortibenzoato (**6e**). Espectrômetro Bruker DPX 200,  $\text{CDCl}_3$ .
- Figura 10 Espectro de RMN de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  desacoplado da N-2-benzotiazolil *o*- 69  
fluorbenzamida (**7e**). Espectrômetro Bruker DPX 200,  $\text{CDCl}_3$ .
- Figura 11 Espectro de RMN de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  desacoplado do S-2- benzoxazolil *m*- 70  
fluortibenzoato (**5f**). Espectrômetro Bruker DPX 200,  $\text{CDCl}_3$ .
- Figura 12 Espectro de RMN de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  desacoplado do S-2-benzotiazolil *m*- 71  
fluortibenzoato (**6f**). Espectrômetro Bruker DPX 200,  $\text{CDCl}_3$ .
- Figura 13 Espectro de RMN de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  desacoplado da N-2-benzotiazolil *m*- 72

- fluorbenzamida (**7f**). Espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl<sub>3</sub>.
- Figura 14 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C desacoplado do S-2- benzoxazolil *p*- 73  
nitrotiobenzoato (**5g**). Espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl<sub>3</sub>.
- Figura 15 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C desacoplado do S-2-benzotiazolil *p*- 74  
nitrotiobenzoato (**6g**). Espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl<sub>3</sub>.
- Figura 16 Figura 16: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C desacoplado da N-2-benzotiazolil 75  
*p*-nitrobenzamida (**7g**). Espectrômetro Bruker DPX 200, CDCl<sub>3</sub>.
- Figura 17 a) Espectro de massas do composto S-2-benzoxazolil tiobenzoato (**5a**); b) 77  
Espectro de massas do composto S-2-benzotiazolil tiobenzoato (**6a**); c)  
Espectro de massas do composto N-2-benzotiazolil benzamida (**7a**).
- Figura 18 a) Espectro de massas do composto S-2-benzoxazolil *p*-metiltiobenzoato 78  
(**5b**); b) Espectro de massas do composto S-2-benzotiazolil *p*-  
metiltiobenzoato (**6b**); c) Espectro de massas do composto N-2-  
benzotiazolil *p*-metilbenzamida (**7b**).
- Figura 19 a) Espectro de massas do composto S-2-benzoxazolil *o*-metoxitiobenzoato 79  
(**5c**); b) Espectro de massas do composto S-2-benzotiazolil *o*-  
metoxitiobenzoato (**6c**); c) Espectro de massas do composto N-2-  
benzotiazolil *o*-metoxibenzamida (**7c**).
- Figura 20 a) Espectro de massas do composto S-2-benzoxazolil *p*-metoxitiobenzoato 80  
(**5d**); b) Espectro de massas do composto S-2-benzotiazolil *p*-  
metoxitiobenzoato (**6d**); c) Espectro de massas do composto N-2-  
benzotiazolil *p*-metoxibenzamida (**7d**).
- Figura 21 a) Espectro de massas do composto S-2-*benzoxazolil o*-fluortiobenzoato 81  
(**5e**); b) Espectro de massas do composto S-2-benzotiazolil *o*-  
fluortiobenzoato (**6e**); c) Espectro de massas do composto N-2-  
benzotiazolil *o*-fluorbenzamida (**7e**).
- Figura 22 a) Espectro de massas do composto S-2- *benzoxazolil m*-fluortiobenzoato 82  
(**5f**); b) Espectro de massas do composto S-2-benzotiazolil *m*-  
fluortiobenzoato (**6f**); c) Espectro de massas do composto N-2-  
benzotiazolil *m*-fluorbenzamida (**7f**).
- Figura 23 a) Espectro de massas do composto S-2-*benzoxazolil p*-nitrotiobenzoato 83  
(**5g**); b) Espectro de massas do composto S-2-benzotiazolil *p*-  
nitrotiobenzoato (**6g**); c) Espectro de massas do composto N-2-

benzotiazolil *p*-nitrobenzamida (**7g**).

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Ácidos carboxílicos são um dos mais importantes grupos de compostos em Química Orgânica. Os ácidos calcogenocarboxílicos  $[R-C(=Y)Y^1H]$ , onde  $Y$  e  $Y^1 = O, S, Se, Te$  são derivados de ácidos carboxílicos pela troca de um ou mais átomos de oxigênio do grupo carboxila por enxofre, selênio ou telúrio. Os calcogenoésteres (tiol, selenol e telurol ésteres) são usualmente intermediários sintéticos que têm sido usados como reagentes de acilação, construtores de blocos de heterocíclicos, precursores de radicais e ânions acila, e em reações aldólicas assimétricas. Também podem ser convertidos a outros grupos funcionais com bons rendimentos e sob condições brandas. Eles são mais reativos e seletivos como nucleófilos que seus análogos *O*-ésteres. Desempenham papel importante em síntese biológica, tais como na acetil coenzima A, que se trata do tioéster mais comum da natureza.<sup>1</sup>

Tioésteres são derivados de ácidos carboxílicos que contém o elemento enxofre ligado a carbonila ( $R^1-C(=O)SR^2$ ). É um produto da esterificação de um ácido carboxílico com um tiol. Possuem como isômeros os tionoésteres ( $R^1-C(=S)OR^2$ ) que se caracterizam pela troca do oxigênio carbonílico por átomo de enxofre, e são preparados usualmente pela reação de cloreto de tioacil com um álcool.<sup>1</sup>

Compostos heterocíclicos em geral desempenham um importante papel no desenvolvimento da vida no planeta. Assim, muitos estudos abordando o isolamento, síntese e identificação de compostos desta classe têm crescido de modo exponencial. Seu uso em química deve-se a sua versatilidade sintética, com possibilidade de reações em seus substituintes e/ou abertura do anel heterocíclico, bem como do seu potencial biológico. Como exemplos podem ser citados o praziquantel<sup>2</sup> e a fenitoína<sup>3</sup> (Figuras 1a e 1b, respectivamente). O praziquantel é um anti-helmíntico parasitário de amplo espectro, contra numerosas espécies de cestódeos e trematódeos, para tratar a esquistossomose (*Schistosoma mansoni*, *S. Japonicum*), a cisticercose, *Taenia solium*, *Hymenolepis nanis* e fasciolíase. Devido a este fato, este composto tem sido usado como parâmetro em testes de atividade biológica de derivados contendo enxofre, como aqueles que contêm o anel 2-aminobenzotiazóis.<sup>4</sup> A fenitoína é um anticonvulsivante, antiepilético e antinevrálgico encontrado no mercado como o nome de Epelin ou Unifenitoin e que também serve de padrão em testes de atividade biológica. Mais especificamente, pode ser citado o composto 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(6-metilsulfonil)benzo[*d*]tiazol-2-il) uréia<sup>5</sup> (Figura 1c) que mostrou ser um bom antibiótico contra a pneumonia.

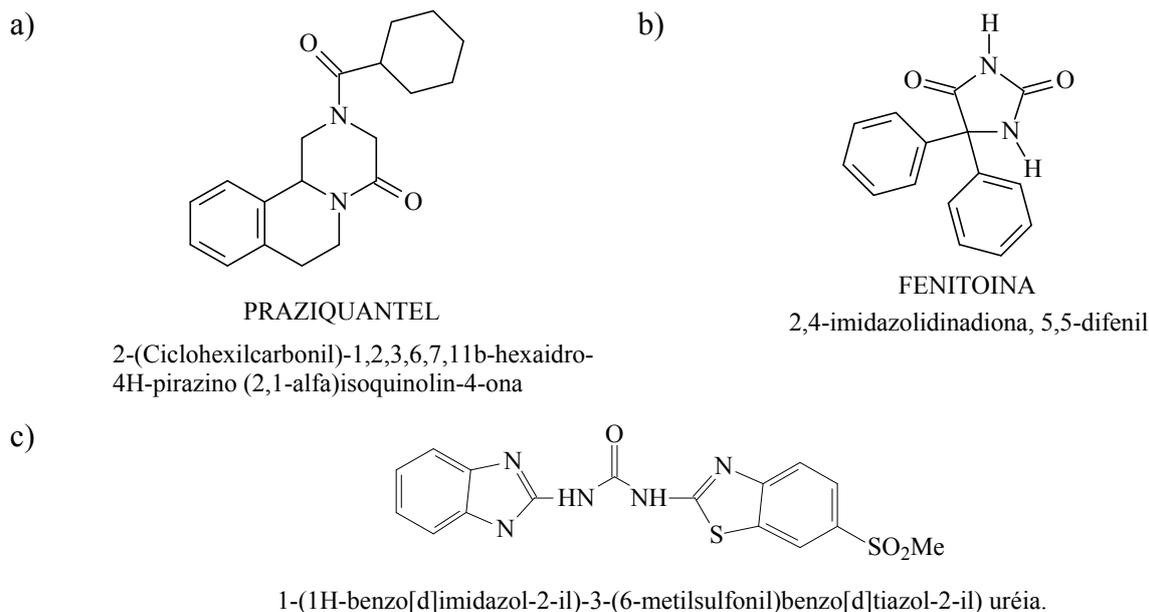


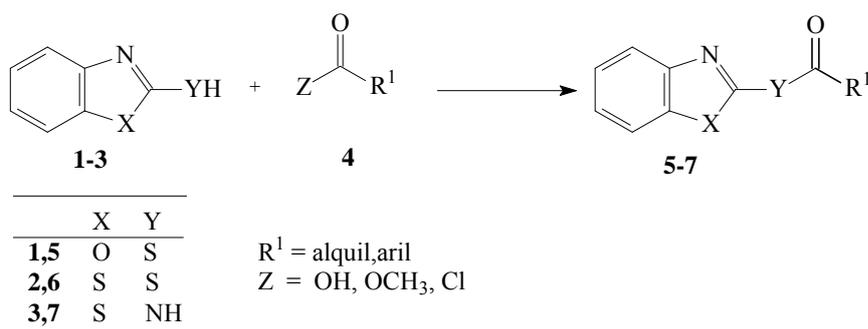
Figura 1. a) Estrutura e nomenclatura do anti-helmintico parasitário Praziquantel; b) Estrutura e nomenclatura do fármaco Fenitoína; c) Estrutura e nomenclatura do antibiótico 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(6-metilsulfonil)benzo[d]tiazol-2-il) uréia.

Com relação às metodologias empregadas na síntese de compostos orgânicos intermediários e/ou com potencial biológico, nos últimos anos têm surgido estudos para tornar estes processos menos agressivos ao meio ambiente. Assim, ocorreu um desenvolvimento considerável de técnicas de síntese que utilizam procedimentos reacionais menos agressivos ao meio ambiente (menor passivo ambiental) e que levam a obtenção dos compostos de interesse com maiores rendimentos e menores tempos reacionais. Neste contexto, metodologias empregando reações com irradiação de ultrassom (sonoquímica)<sup>6-11</sup> e microondas<sup>12-15</sup> têm mostrado ser uma alternativa de sucesso com relação às metodologias convencionais.

Assim foram planejadas para esta dissertação os seguintes objetivos:

1. Sintetizar uma série sistemática de tioésteres derivados de 2-mercaptobenzoxazol e 2-mercaptobenzotiazol a partir de reações de acilação com cloretos de ácidos, ácidos carboxílicos e ésteres, por metodologia convencional, irradiação de ultrasom e microondas (Esquema 1);
2. Sintetizar uma série de amidas derivadas da reação do 2-aminobenzotiazol com cloretos de benzoíla, também por metodologia convencional, irradiação de ultrasom e microondas, e compará-las com produtos obtidos utilizando os compostos 2-mercaptobenzoxazol e 2-mercaptobenzotiazol.
3. Comparar as metodologias testadas com relação a rendimentos e pureza dos produtos obtidos;

Esquema 1.



## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem o objetivo de abordar as referências bibliográficas que estão relacionadas especificamente ao estudo realizado neste trabalho. Inicialmente será mostrada uma breve revisão sobre o uso de ultrasom em química orgânica. Em seguida, serão abordadas algumas reações importantes com uso de irradiação em microondas. Também serão mostrados trabalhos envolvendo a síntese de tioésteres a partir de diferentes reagentes, e reações específicas envolvendo o 2-aminobenzotiazol.

## 2.1. Revisão sobre Sonoquímica

Neste espaço não se tem a intenção de esgotar o assunto sobre o tema ultrassom e sonoquímica e sim abordar uma breve introdução sobre esta importante técnica. Para maior esclarecimento recomendamos consultar os artigos [6-8].

### 2.1.1. Introdução<sup>6-8</sup>

A descoberta do ultrassom ocorreu em 1880 por Curie estudando o efeito piezoeletrico. Thornycroft e Barnaby em 1894 observaram que na propulsão de mísseis lançados pelo destróier uma fonte de vibração era gerada causando implosão de bolhas e/ou cavidades na água. Essa vibração ficou conhecida como cavitação. Em 1927, Alfredo Loomis foi o primeiro químico a reconhecer o efeito anômalo de ondas sonoras intensas propagando-se pelo líquido. Este efeito é denominado de efeito sonoquímico. A partir de 1980 a sonoquímica sofreu grande avanço e muitos trabalhos foram publicados em diferentes sistemas. O ultrassom é usado na indústria para limpeza de materiais, solda de plásticos, processos químicos, preparação de emulsão e suspensão, desgaseificação de solventes e avaliação não-destrutiva em materiais, isto é, a obtenção de informações sobre defeitos, fraturas, aglomerados, inclusão e anisotropia; em hospitais para análise de imagem e estimulação do calo ósseo.

O ultrassom é definido como um som de frequência que vai além do que o ouvido humano pode responder. O intervalo normal de audição está entre cerca de 16-18 KHz e o do ultrassom é geralmente considerado no intervalo de 16 KHz a 1 MHz. Sendo que frequências de 1 a 10 MHz correspondem à região de alta frequência. O símbolo internacional de ultrassom é  $\text{MHz}$ )).

A sonoquímica geralmente utiliza frequências de 20 e 40 KHz, as quais são comuns em equipamentos de laboratório. Contudo, a cavitação acústica pode ser gerada bem acima destas frequências, pesquisas recentes em sonoquímica utilizam uma gama muito mais ampla, como mostra a Figura 2.

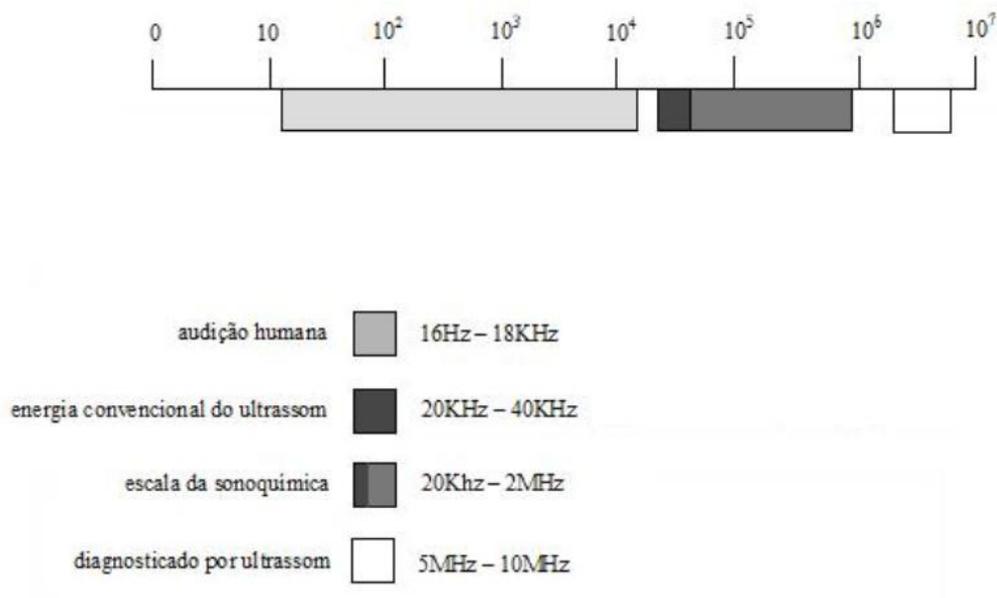


Figura 2: Escala de frequências de som

Como todas as energias de som, o ultrassom é reproduzido através de uma série de compressão e rarefação das ondas induzidas nas moléculas através do meio pelo qual elas passam. Na potência suficientemente alta o ciclo de rarefação pode exceder as forças de atração das moléculas do líquido e a cavitação irá formar bolhas. Estas bolhas vão crescer mais um pouco, tendo alguns ciclos de vapor ou gás a partir do meio (difusão retificada), para um tamanho de equilíbrio que coincida a frequência de ressonância das bolhas com a frequência sonora aplicada. O campo acústico da bolha não é estável, devido à interferência de outras bolhas que estão se formando e ressonando em torno dela. Como resultado, algumas bolhas sofrem de uma súbita expansão de tamanho instável, e colapsam violentamente. O destino destas cavidades ao colapsar é gerar energia para efeitos químicos e mecânicos. A temperatura de implosão no interior da cavidade é cerca de 5500°C, enquanto que ao redor da cavidade é cerca de 2100°C. A pressão é estimada em torno de 500 atm. Pode-se comparar a temperatura média com a chama do acetileno que é aproximadamente 2400°C. Esses valores de temperatura e pressão alcançados em pontos locais por período de tempo muito curto, durante a implosão da cavidade, provocam um efeito não usual em reações químicas.

O uso do ultrassom em química (sonoquímica) oferece ao químico sintético um método de ativação química com amplas aplicações e que utiliza equipamento relativamente barato. A força motriz para a sonoquímica é a cavitação e, portanto, uma exigência geral é que pelo menos uma das fases da reação seja uma mistura líquida. No entanto, o seu desenvolvimento nos últimos 15 anos revelou que tem uma aplicabilidade muito mais vasta e,

ainda, que apresenta um desafio científico para a compreensão do seu fenômeno físico acústico de cavitação. O número cada vez maior de aplicações da sonoquímica em síntese a tornou atrativa para muitos pesquisadores, e esta se espalhou além de pesquisa acadêmica em laboratórios, indústria e engenharia química. Há uma gama de aplicações da sonoquímica, incluindo síntese química, proteção ambiental (destruição de contaminantes biológicos e químicos) e engenharia de processos (melhoria da extração, cristalização, galvanoplastia e novos métodos em tecnologia de polímeros). O ultrassom de alta potência pode gerar cavitação através de um líquido, e a cavitação fornece uma fonte de energia que pode ser utilizada para reforçar uma série de processos químicos. Tais utilizações de ultrassom foram agrupadas com uma denominação geral de sonoquímica. Esta revisão irá se concentrar em aplicações na síntese orgânica onde o ultrassom parece proporcionar uma alternativa diferente para outras técnicas mais tradicionais, com melhoria no produto e rendimentos, em alguns casos também oferecendo novas rotas sintéticas.

O primeiro requisito para a sonoquímica é uma fonte de ultrassom, e qualquer tipo de instrumento comercial pode ser utilizado. A energia será gerada através de um transdutor ultrasônico, dispositivo pelo qual a energia elétrica ou mecânica pode ser convertida em energia sonora. Existem três tipos principais de transdutores ultrasônicos utilizados em sonoquímica: impulsionado por líquido (assobios eficazes no líquido), magnoestritivos (com base na redução de tamanho de alguns metais, por exemplo, o níquel, quando colocado em um campo magnético) e piezoelétricos. A maior parte dos equipamentos atuais para sonoquímica utiliza transdutores construídos com cerâmica piezoelétrica. Eles são frágeis e por isso é normal que sejam fixados entre blocos metálicos de proteção. A estrutura global é a de um “sanduíche” piezoelétrico. Normalmente os dois elementos de cerâmica são combinados de modo a tendência é de o movimento mecânico ser aditivo. Transdutores piezoelétricos são muito eficientes e, dependendo de suas dimensões pode funcionar em toda a faixa ultrasônica. As duas fontes mais comuns de ultrassom para laboratório de sonoquímica são os ultrasons de banho limpo e sistemas de sonda. Eles geralmente operam em frequências de cerca de 40 e 20 KHz, respectivamente. O ultrassom de probe é um aparelho que permite que a energia acústica seja introduzida diretamente no sistema, ao invés de transferência por meio de um banho. A potência destes sistemas é controlável, e pode variar no máximo até  $100 \text{ W cm}^{-2}$ . O sistema de probe é mais caro do que o de banho, e um pouco menos conveniente, em especial porque será necessário vedar em reações que envolvem refluxo, atmosferas inertes ou pressões acima ou abaixo da ambiente.

Uma classificação empírica das reações sonoquímicas em três tipos foi proposta por J.L. Luche, baseada nos efeitos puramente químicos induzidos pela cavitação. Outros efeitos (mecânicos), como o colapso das bolhas de cavitação (por exemplo, emulsificação) foi considerado como sendo físicos e não químicos, e são julgados como “falsa” sonoquímica. Os chamados efeitos “falsos” são muitas vezes importantes e tem sido incluído na seguinte interpretação dos três tipos de reações originais suscetíveis a sonoquímica:

Tipo 1 – Sistemas homogêneos que procedem via radical ou íon radicalar intermediário. Isto implica que a sonicação é capaz de produzir efeitos através de radicais e ainda, que é improvável o efeito iônico das reações.

Tipo 2 – Sistemas heterogêneos que procedem através de íons intermediários. Aqui, a reação é influenciada principalmente através dos efeitos mecânicos de cavitação, como limpeza da superfície, redução da dimensão das partículas e melhoria na transferência de massa. É o que tem sido referido como “falsas” reações sonoquímicas.

Tipo 3 – Reações heterogêneas que incluem radicais ou via mecanismo misto, ou seja, radical e iônico. As reações radicalares serão quimicamente reforçadas pela sonicação em geral, mas o efeito mecânico referido acima pode ser muito bem aplicado. Se os mecanismos radicalares e iônicos conduzirem a diferentes produtos, o ultrassom deve favorecer o percurso radicalar, o que pode levar a uma mudança na natureza dos produtos da reação.

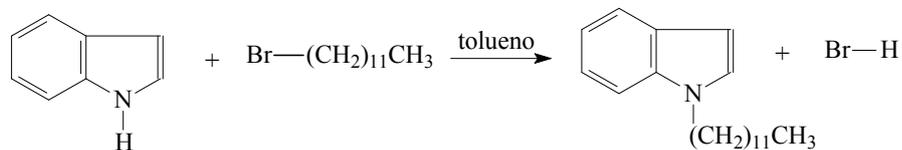
Nesta dissertação o termo sonoquímica será utilizado a fim de abranger qualquer efeito benéfico na síntese induzida pela cavitação em processos químicos ou físicos.

### **2.1.2. Efeito de ultrassom em reações químicas.**

Apesar de ultrassom ser uma importante metodologia em Química Orgânica, reações envolvendo acilação por esta metodologia não foram encontradas. Assim, são apresentadas a seguir outras reações em que esta metodologia desempenhou importante papel, tanto no aumento de rendimento quanto na diminuição do tempo de reação.

Em reações de alquilação do indol, o ultrassom favorece a interação entre diferentes fases e a migração do nucleófilo para a fase orgânica, tornando o ataque mais fácil. A utilização de ultrassom aumentou o rendimento de 19% para 90%, diminuindo o tempo de reação de 3 horas para 1,3 horas e aumentando a pureza do produto obtido. Esquema 2.

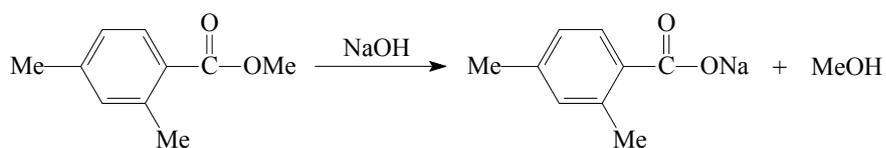
Esquema 2.



tempo reacional (horas)	condição reacional	Rendimento (%)
3	refluxo	19
1,3	ultrasom	90

Na hidrólise de éster, o ultrasom aumentou o rendimento e a velocidade de reação quando comparado com o método convencional, porque favoreceu a formação de emulsão mais estável de partículas pequenas dos reagentes. Esquema 3

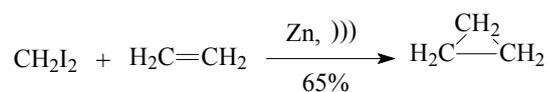
Esquema 3.



tempo reacional (min.)	condição reacional	Rendimento (%)
90	refluxo	15
60	ultrasom	94

Na reação de Simmons-Smith do diiodometano com eteno, o ultrasom é muito útil na geração de carbeno. A reação de ciclopropanação ocorre usando-se somente zinco como catalisador e, portanto, dispensando o catalisador zinco-cobre, que torna o procedimento mais dispendioso. Esquema 4.

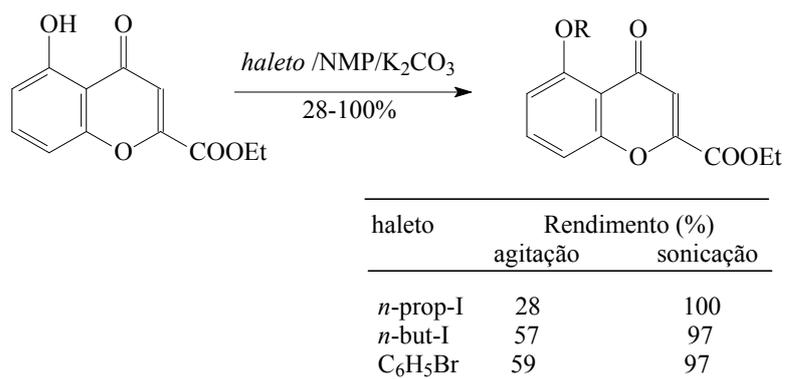
Esquema 4.



Em 1997, Mason<sup>7</sup> relatou uma serie de reações envolvendo o uso de ultrasom. Algumas delas são abordadas a seguir.

A reação do ácido 5-hidróxi-4-oxo-4*H*-1-benzopirran-2-carboxílico etil éster com 1-iodopropano, na presença de *N*-metilpirrolidiona (NMP)/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base, forneceu um rendimento de 28% do produto *o*-propil, obtido depois de 1,5h à 65°C. Com a sonicação, num probe de 20KHz, estes rendimentos (determinados por cromatografia) aumentaram significativamente. Esquema 5.

Esquema 5.

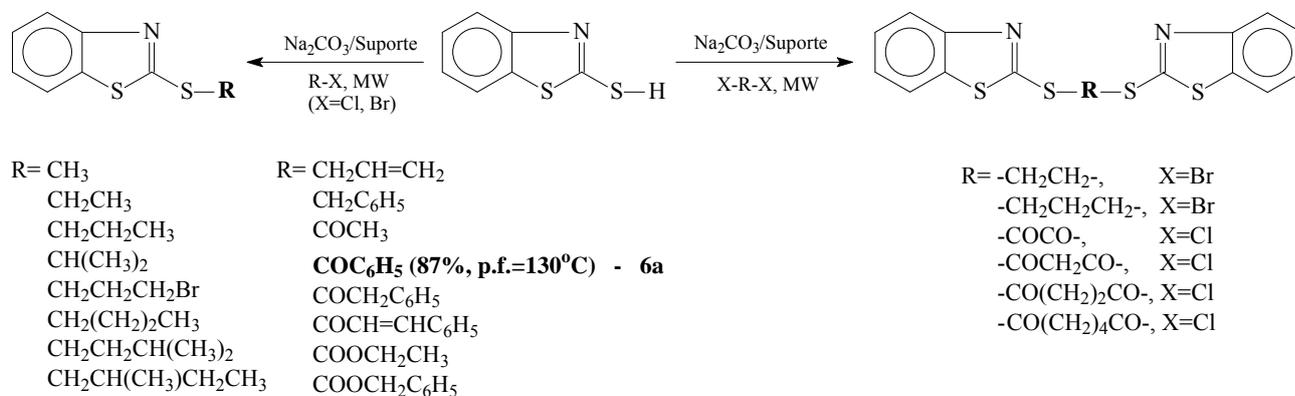


## 2.2. Reação com microondas

Existe na literatura um vasto material do emprego da metodologia de microondas envolvendo diferentes reagentes e condições reacionais. De modo específico, estão descritas abaixo reações envolvendo os reagentes 2-mercaptobenzotiazol e 2-aminobenzotiazol.

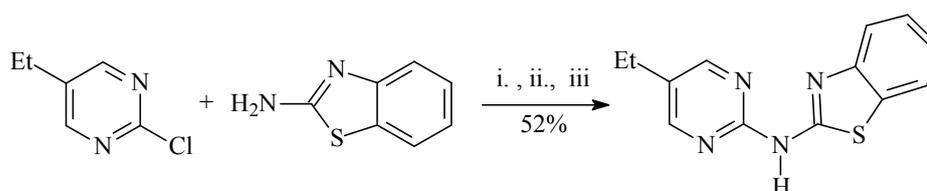
Em 2007, Narkhede e colaboradores<sup>13</sup> desenvolveram uma metodologia de síntese de dezesseis tioésteres e seis tioéteres, com irradiação de microondas sob suporte sólido de sílica gel ou alumina, reagindo uma mistura de 2-mercaptobenzotiazol (MBT) com carbonato de sódio com haletos de alquila e acila, em rendimentos do produto isolado que variaram de 75-88% (Esquema 6). O procedimento geral envolve a dissolução do MBT (10 mmol) em uma solução de carbonato de sódio aquoso (5ml, 2N). Então, foi adicionado o suporte, sílica gel ou alumina (1,5g). A mistura foi evaporada em microondas até remover completamente a água. Depois disso, foi adicionado haleto de alquila ou arila (10 mmol), ou  $\alpha,\omega$ -dibromoalcano ou cloreto diácido (5mmol) e a mistura irradiada em microondas à 270W em pulsos de 30 segundos, até 1-5 minutos. Depois de completar a reação (monitorada por cromatografia de camada delgada (CCD)), a mistura foi resfriada e extraída com diclorometano (2x25mL). O produto extraído foi seco com cloreto de cálcio anidro e filtrado para remover o solvente, obtendo-se rendimentos de 75 à 87%.

Esquema 6.



Em 2006, Zhang e colaboradores<sup>16</sup> mostraram um eficiente método para a síntese de catorze 2-arylaminopirimidinas em microondas (Discover, da CEM Corporation), mediado por aminação de 2-cloropirimidinas com Pd. O método é superior ao método clássico de refluxo, particularmente quando o material de partida é uma heteroarilamina. As reações foram realizadas em tubos selados de 10 mL. Mais especificamente, o esquema 7 mostra a reação do 2-aminobenzotiazol com a 2-cloro-5-etilpiridina.

Esquema 7.



- i. Pd(OAc)<sub>2</sub> (2mol %), xantfos (3mol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv), dioxano (1,5 mL), microondas 160° C, 40 minutos, Rend. 52%
- ii. n-BuOH (1,5 mL), 4N HCl/dioxano (0,4 equiv 4N), microondas 160°C, 40 minutos, Não reagiu!
- iii. n-BuOH (1,5 mL), 4N HCl/dioxano (0,4 equiv 4N), banho de óleo 100°C, 18 horas, Não reagiu!

Em um procedimento típico para irradiação de microondas catalisada por Pd, numa mistura de 4-aminopirimidina (0,5 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,01 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 mmol) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantfos, 0,015 mmol) foi adicionado 2-cloro-5-etilpirimidina (0,5 mmol) em 1,4-dioxano anidro (1,5 mL). O tubo foi selado e submetido à irradiação à 160°C, por 40 minutos. Depois de resfriado até temperatura ambiente, a reação foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado com coluna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1) em sílica gel para dar 81% do produto.

### 2.3. Síntese de tioésteres

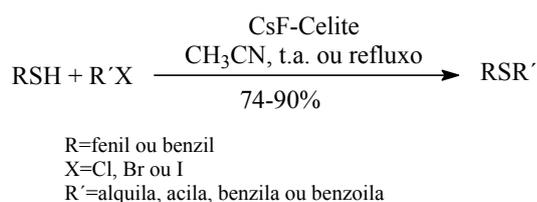
Tioésteres tem sido sintetizados pelo emprego de metodologia convencional, com várias classes de compostos e sob várias condições de reação. Geralmente estas condições exigem um tempo de reação longo, condições especiais com uso de suportes sólidos, condições inertes ou variação de pressão. Assim, abaixo são descritos alguns trabalhos que caracterizam estas observações.

#### 2.3.1. Síntese de tioésteres a partir de cloretos de ácidos

Em 2002, Voelter e colaboradores<sup>17</sup> sintetizaram uma série de tioéteres e tioésteres reagindo tióis com haletos de alquila, acila, benzila ou benzoila com tioálcoois, em acetonitrila e usando CsF-celite como base sólida, em rendimentos que variaram de 74-90%.

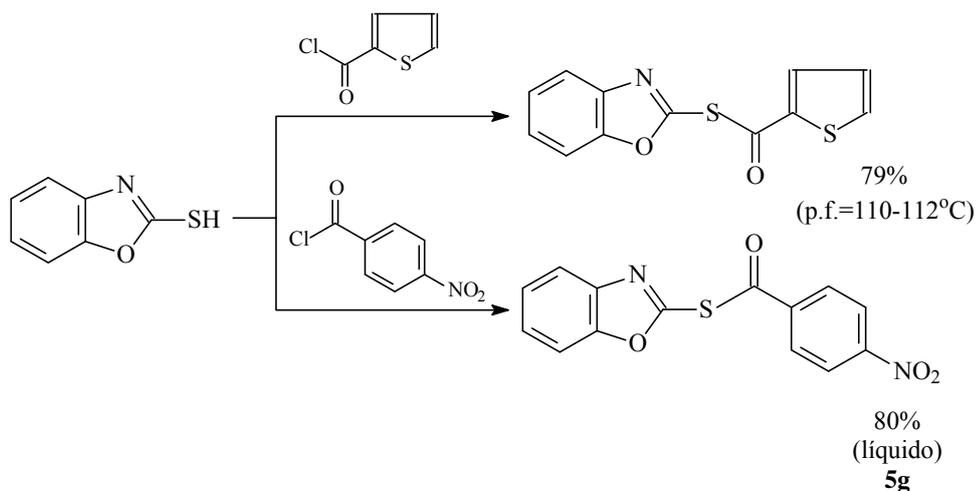
Esquema 8.

Esquema 8.



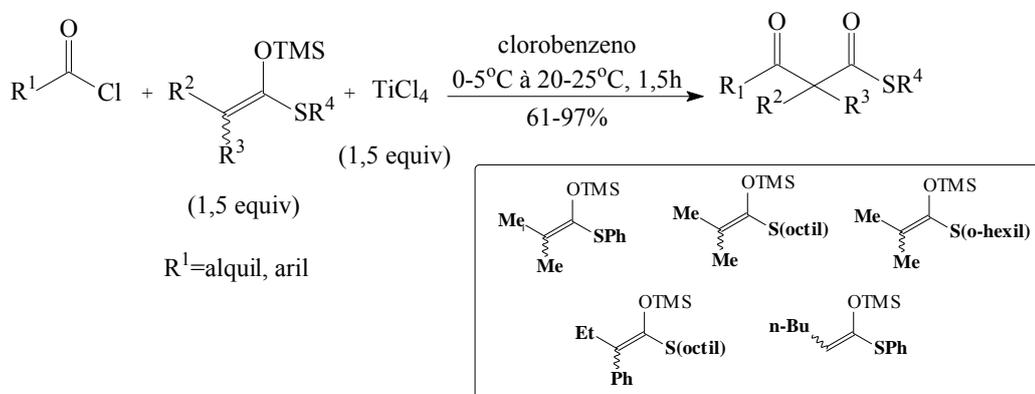
Mais especificamente, o Esquema 9 traz as reações de síntese de tioésteres derivados de 2-mercaptobenzoxazol, sob refluxo de acetonitrila a 82°C num tempo de 2-48h (determinado por CCD), mas não especificado pelo autor) em bons rendimentos (79-80%). Uma reação geral envolveu uma mistura de tiol (1,0 mol) e CsF–Celite (1,5 mol) em 20 mL de acetonitrila. Foram adicionados haletos de alquila, acila, benzila, ou benzoila (2.0 mol). Então, a mistura foi agitada a temperatura ambiente ou refluxada até o final da reação, a qual foi monitorada por CCD. A reação foi filtrada e o solvente evaporado. O produto foi purificado, quando necessário, por coluna cromatográfica de sílica gel, usando solvente apropriado, um sistema de diclorometano e éter de petróleo para isolar os tioésteres.

Esquema 9.



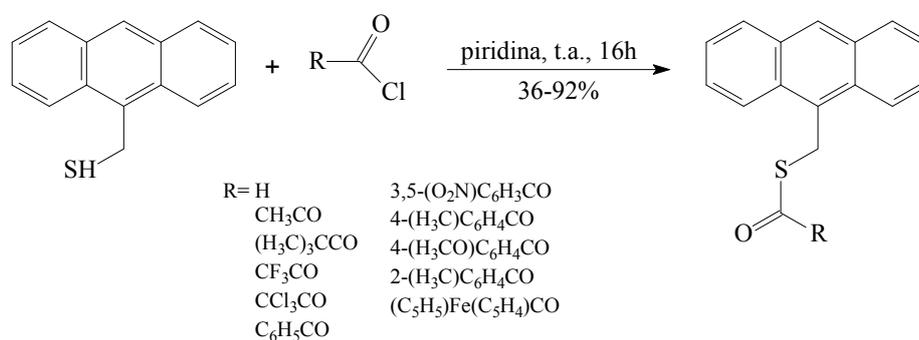
Tanabe e colaboradores<sup>18</sup>, em 2006, promoveram a síntese de  $\beta$ -ceto tioésteres  $\alpha,\alpha$ -dialquilados via condensação de Claisen, a partir da reação de ceteno silil acetais com cloretos de ácidos, usando  $\text{TiCl}_4$  como ácido de Lewis e clorobenzeno como solvente, com rendimentos de 61-97%. Esquema 10

Esquema 10.



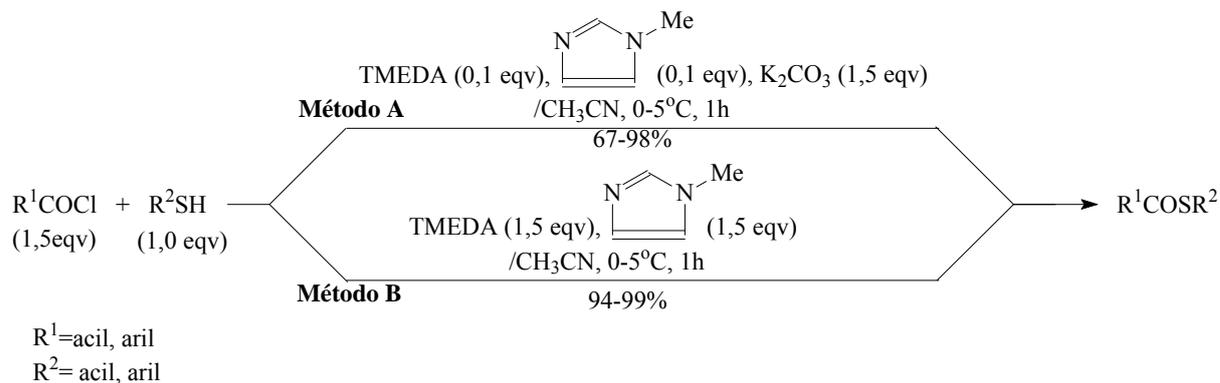
Terfort e colaboradores<sup>19</sup>, em 2007, sintetizaram tioésteres pela reação do 9-(mercaptometil) antraceno com cloretos de acila, usando piridina e sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . Uma solução de 9-(mercaptometil)antraceno (6,69mmol) em Tetrahydrofurano (THF) absoluto (30mL) foi adicionada em uma solução de piridina (13,4 mmol) e cloreto de acila (13,4 mmol) em THF absoluto (10 mL) Depois de agitar à temperatura ambiente por 16h a mistura foi lavada com solução tampão de acetato de sódio (duas vezes) e água. O solvente orgânico foi removido sob vácuo e o resíduo recristalizado com acetonitrila, dando os tioésteres puros com rendimentos de 36-92%. Esquema 11

Esquema 11.



Tanabe e colaboradores<sup>20</sup>, também em 2007, sintetizaram tioésteres, comparando dois métodos. No método *A*, o PhCH<sub>2</sub>COCl (1,5 mmol) foi adicionado a uma suspensão sob agitação do 1-octanotiol (1mmol), *N*-metilimidazol (0,1 mmol), Tetrametiletilenodiamina (TMEDA) (0,1 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 mmol) em CH<sub>3</sub>CN (1 mL) à 0-5°C sob atmosfera de argônio, e a mistura foi agitada a mesma temperatura por uma hora, e a 20-25°C por 1 hora. Ainda sob agitação foi adicionada água, e extraiu-se com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada. O produto cru obtido foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (hexano/acetato de etila 25:1) para dar o S-1-octil 3-fenilpropanotioato, 89%. No método *B*, o *t*-BuCOCl (1,5 mmol) foi adicionado a uma suspensão sob agitação do 1-octanotiol (1mmol), *N*-metilimidazol (1,5 mmol), TMEDA (1,5 mmol) em CH<sub>3</sub>CN (1 mL) à 0-5°C sob atmosfera de argônio, e a mistura foi agitada a mesma temperatura por uma hora, e a 20-25°C por uma hora. Ainda sob agitação foi adicionada água, e extraiu-se com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada. O produto cru obtido foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (hexano/acetato de etila 25:1) para dar o S-1-octil 2,2-dimetilpropanotioato, 99%. Esquema 12.

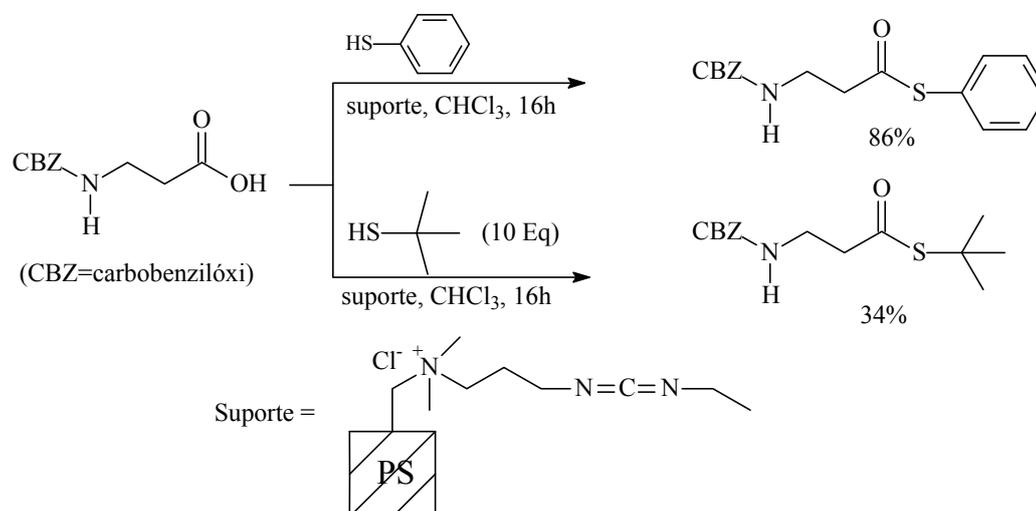
Esquema 12.



### 2.3.2. Síntese de tioésteres a partir de ácidos carboxílicos

Em 1996, Adamczyk e Fishpaugh<sup>21</sup> prepararam uma variedade de tioésteres a partir de tióis e ácidos carboxílicos usando o polímero etil 3(dimetilamino)propil carbodiimida (EDAC) como suporte sólido, com rendimentos bons a altos para tioésteres arílicos e primários e com baixos rendimentos para tioésteres secundários e terciários. Esquema 13.

Esquema 13.

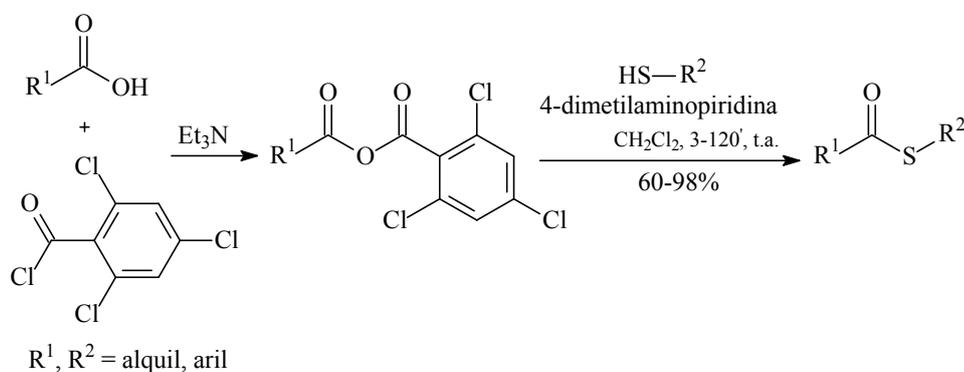


As reações foram monitoradas por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). O procedimento geral para a síntese destes compostos é relatado a seguir: Clorofórmio (3.5 mL) foram adicionados a 600mg do polímero de suporte EDAC e agitado por 5 minutos para o polímero inchar. Uma solução do ácido carboxílico (0,115 mmol)/1,0 mL clorofórmio foi adicionada em uma suspensão de polímero inchado, agitada por 5 minutos e o tiol líquido (0,10 mmol puro) ou uma solução do tiol sólido (0,10mmol/0,5 mL CHCl<sub>3</sub>) foi adicionado. A mistura de reação resultante foi agitada até que o tiol fosse

consumido e já não houvesse mais produção do tiol éster desejado, como observado por CLAE. Filtrada através de 0,5cm de celite. Os solventes foram removidos em vácuo para dar os tioésteres desejados. Todos os tioésteres foram identificados por RMN  $^1\text{H}$  e massas, com pureza >98%.

Em 1981, Kawanami e colaboradores<sup>22</sup> sintetizaram uma série de tioésteres a partir de ácidos carboxílicos, obtendo o anidrido que posteriormente reagiu com tióis alquílicos e arílicos, na presença de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) usando diclorometano e temperatura ambiente, em rendimentos que variaram de 60-98%, num tempo reacional que variou de 3-120 minutos. Esquema 14.

Esquema 14.

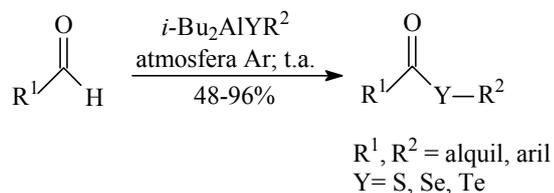


Conforme procedimento experimental, o cloreto de ácido (0,5mmol) foi adicionado sob agitação a uma mistura do ácido (0,5mmol), trietilamina (0,5mmol) e diclorometano (0,8 mL). Depois de uma hora, a reação foi filtrada em uma coluna de celite seco. Ao filtrado foi adicionado o tiol (0,5mmol) e DMAP (0,5mmol) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente até completar a reação. A mistura foi diluída com éter, lavada sucessivamente com solução aquosa de ácido fosfórico a 5%, com uma solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e salmoura, seca com sulfato de sódio e destilada a pressão reduzida.

### 2.3.3. Síntese de tioésteres a partir de aldeídos

Em 1994, Sonoda e colaboradores<sup>23</sup> sintetizaram calcogenoésteres a partir de aldeídos reagindo com calcogenoatos de diisobutilalumínio, sob atmosfera inerte e temperatura ambiente, com rendimentos que variaram de 48-96%. O reagente  $i\text{-Bu}_2\text{AlSR}$  (1mmol) foi preparado pela reação de  $\text{RSH}$  (1 mmol) com 1 mL de  $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$  (1N em hexano), misturado com o aldeído (2mmol) em THF (2mL)/hexano (1mL) e mantido a temperatura ambiente até completar a reação. Esquema 15.

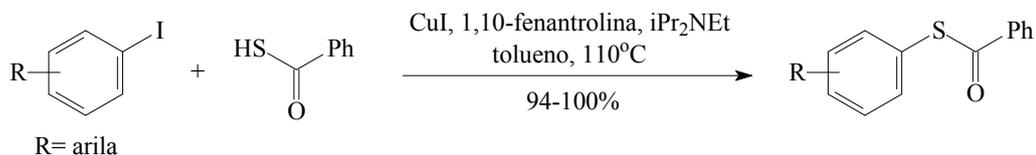
Esquema 15.



### 2.3.4. Síntese de tioésteres a partir de iodo arenos

Nobuyoshi e colaboradores<sup>24</sup>, em 2006, sintetizaram tioésteres por reação de acoplamento catalizada por cobre. Esquema 16.

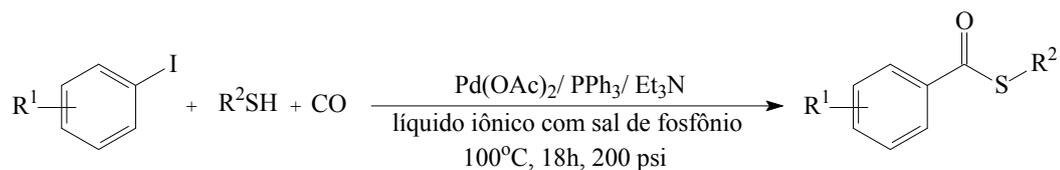
Esquema 16.



Uma reação teste foi feita com iodobenzeno para determinar quais seriam as melhores condições reacionais, obtendo-se o melhor rendimento com utilização de CuI, 1,10-fenantroila, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, tolueno e temperatura de 110°C. Em uma solução de iodeto de arila (2,45mmol), ácido tiobenzóico (2,94mmol), 1,10-fenantroila (0,49mmol) e *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (4,9mmol) em tolueno (5mL) foi adicionado CuI (0,25mmol). A mistura resultante foi desgaseificada e então agitada sob N<sub>2</sub> à 110°C por 24horas. A mistura reacional foi então resfriada a temperatura ambiente e diluída a 50 mL com CH<sub>3</sub>CN. A mistura resultante foi analisada em CLAE, 94-100%.

Alper e colaboradores<sup>25</sup>, em 2008, também sintetizaram tioésteres pela reação de iodoarenos com tióis, usando líquido iônico com sal de fosfônio. Esquema 17

Esquema 17.

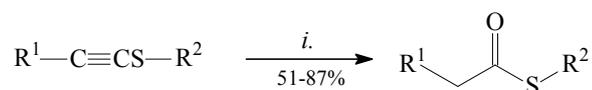


Uma reação modelo foi feita com o iodobenzeno e tiofenol, onde foi testado o cátion trihexil(tetradecil)fosfônio com diversos ânions, sendo o PF<sub>6</sub> o mais eficiente (trihexil(tetradecil)fosfônio hexaflúorofosfato). Foram testadas também diferentes temperaturas e pressões, onde ficaram determinados os valores de 100°C e 200psi. Uma mistura de iodoareno (1,2 mmol), tiol (1mmol), trietilamina (2mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,05mmol), PPh<sub>3</sub> (0,2mmol) e LISP (1,5g) foi adicionada em autoclave. A autoclave foi fechada, purgada com monóxido de carbono em três tempos, pressurizada com 200 psi de CO, e aquecida até 100°C por 18 horas. O excesso de Co foi descarregado à temperatura ambiente. A solução resultante foi extraída com hexano e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna de sílica gel (gradiente de hexano para hexano/acetato de etila 20:1, para dar o tioéster (43-97%). Para a recuperação e reutilização do líquido iônico contendo catalisador de paládio, iodeto fresco, tiol e trietilamina foram adicionados ao líquido iônico remanescente para a próxima rota.

### 2.3.5. Síntese de tioésteres a partir de acetilenos

Em 1998, Braga e colaboradores<sup>26</sup> sintetizaram uma série de tioésteres, em bons rendimentos, reagindo tioacetilenos suportado em sílica e na presença de ácidos (*p*-toluenosulfônico (*p*-TsOH), ácido trifluoracético, HCl, ácido acético, HClO<sub>4</sub>) num tempo de reação que variou de 2-140h, dependendo do ácido. De forma geral, os maiores rendimentos, num tempo menor de reação, foram obtidos usando o ácido trifluoracético. Esquema 18

Esquema 18.



*i.* ácido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1 g de sílica/  
40°C/ filtração/purificação em  
coluna usando eluente hexano.

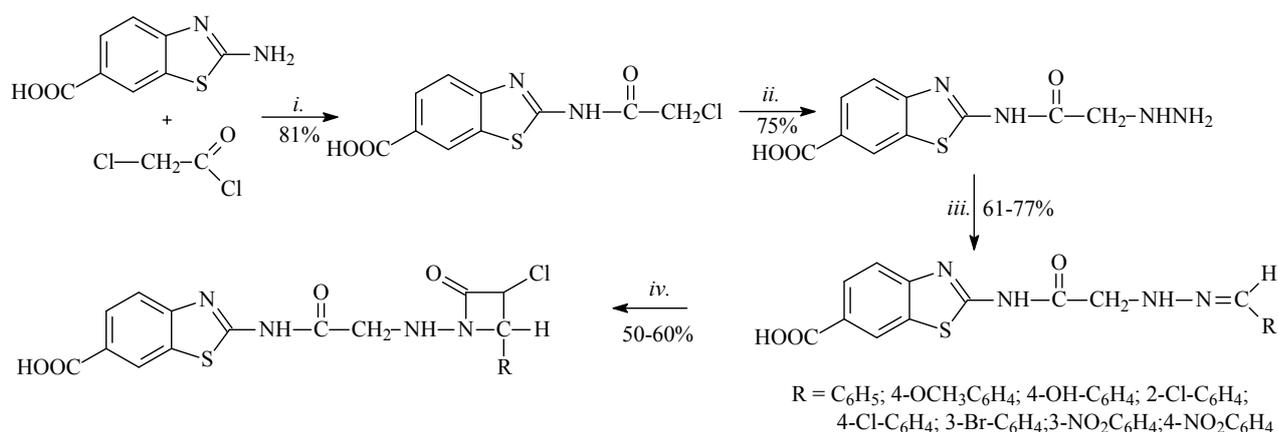
R<sup>1</sup>= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, AcOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;  
R<sup>2</sup>= CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C, CHCl, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

## 2.4. Reações com 2-Amino-benzotiazol

Como foi mostrado anteriormente, heterocíclicos tem sido sintetizados de modo exponencial pelo fato de sua estrutura química propiciar à estes compostos potencial biológico. Além disso, seu uso como intermediário pode levar a compostos de interesse por modificações em sua cadeia lateral ou abertura do anel heterocíclico. Dentre estas atividades biológicas, tem mostrado ser constituintes de medicamentos anticonvulsivantes, antiepilépticos, antinevrálgicos, antifúngicos, antibacterianos, entre outros. Assim, neste trabalho serão abordados, especificamente, compostos com atividade biológica que contenham em sua estrutura o anel 2-amino-benzotiazol.

Em 2007, Chavan e Pai<sup>27</sup> sintetizaram uma série de ácidos 2-{2-[3-cloro-2-(aril)-4-oxoazetidín-1-ilamino]-acetilamino}benzotiazol-6-carboxílicos, depois de 4 etapas, partindo do ácido 2-aminobenzotiazol-6-carboxílico condensando com cloreto de cloroacetila. Estes compostos, juntamente com ácidos 2-{2-[N'-(arilideno)hidrazino]acetilamino}benzotiazol-6-carboxílicos, tiveram sua atividade antibacteriana testada para os microorganismos *Staphylococcus aureus* (gram-positivo), *Bacillus subtilis* (gram-positivo), *Pseudomonas aeruginosa* (gram-negativo) e *Escherichia coli* (gram-negativo). Os testes mostraram atividade antibacteriana de boa à moderada. A atividade antifúngica destes compostos também foi testada em três diferentes espécies de fungos. Entretanto, nenhum deles se mostrou ativo nas espécies testadas. Esquema 19

Esquema 19.



*i.* ácido (0,1mol), cloreto de acila (0,1mol), CHCl (30mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,1mol), refluxo 12h;

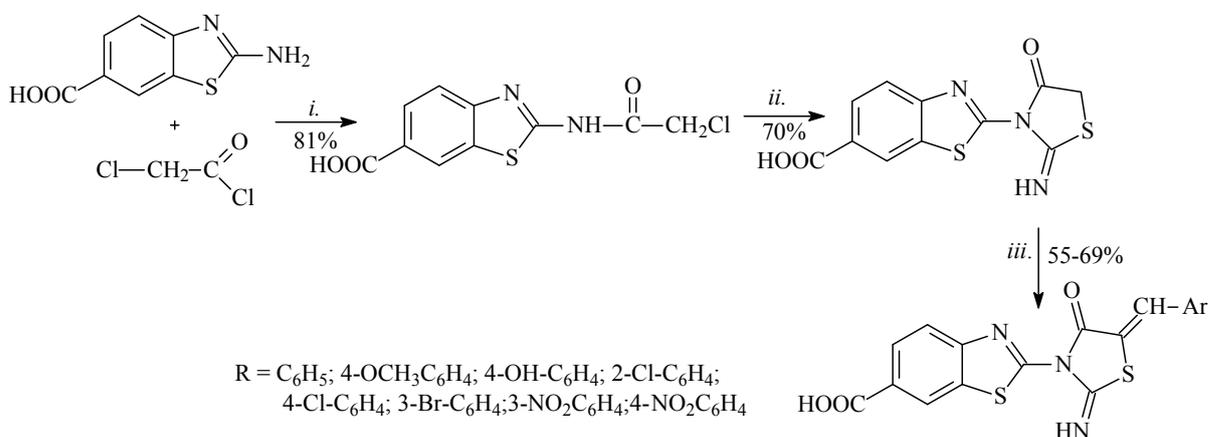
*ii.* reagente (0,1mol), H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (0,1mol), etanol (30mL), refluxo 6h;

*iii.* reagente (0,01mol), aldeído (0,01mol), Ácido acético glacial(catalítico), etanol, refluxo 5h;

*iv.* base de Schiff (0,05mol), Et<sub>3</sub>N (0,01mol), dioxano (50mL), cloreto de acila (0,01mol), 0°C, 5h

Ainda no ano de 2007, os mesmos autores mostraram a síntese de uma série de ácidos 2-[5-(arilideno)-2-imino-4-oxo-tiazolidin-3-il]benzotiazol-6-carboxílicos ácido<sup>28</sup> que foram testados quanto à sua atividade, sendo bons agentes antibacterianos e antifúngicos. A síntese destes compostos começa pela condensação do ácido 2-aminobenzotiazol-6-carboxílico com cloreto de cloroacetila em refluxo de clorofórmio, na presença de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro, que fornece o ácido 2-(2-cloroacetilamino)benzotiazol-6-carboxílico, que ao ser tratado com KSCN em refluxo de acetona fornece o correspondente ácido 2-(2-imino-4-oxo-tiazolidin-3-il)benzotiazol-6-carboxílico. Este último ao condensar com vários aldeídos aromáticos fornece aqueles primeiros com rendimentos que variaram de 55-69%. Esquema 20

Esquema 20.



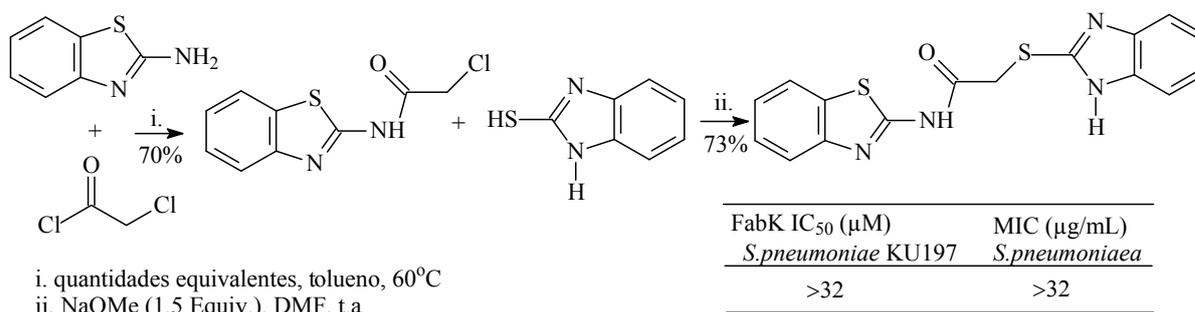
i. ácido (0,1mol), cloreto de acila (0,1mol), CHCl<sub>3</sub> (30mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,1mol), refluxo 12h;

ii. reagente (0,01mol), KSCN (0,02mol), acetona (50mL), refluxo 3h;

iii. reagente (0,01mol), aldeído aromático (0,02mol), sol. de NaOAc anidro (0,02mol) em AcOH (30mL), refluxo 5h a 120°C

Também em 2007, Kitagawa e colaboradores<sup>5</sup> sintetizaram novos inibidores da enzima redutase FabK (inibidor da síntese de ácidos graxos) com moderada atividade antibacteriana contra *Streptococcus pneumoniae*. O 2-aminobenzotiazol comercial foi tratado com cloreto de cloroacetila em tolueno, à 60°C, com 70% de rendimento do composto que posteriormente reagiu com 2-mercaptobenzoimidazol em Dimetilformamida (DMF) à temperatura ambiente, em presença de metóxido de sódio, dando o derivado de amida em 73% de rendimento. Esquema 21

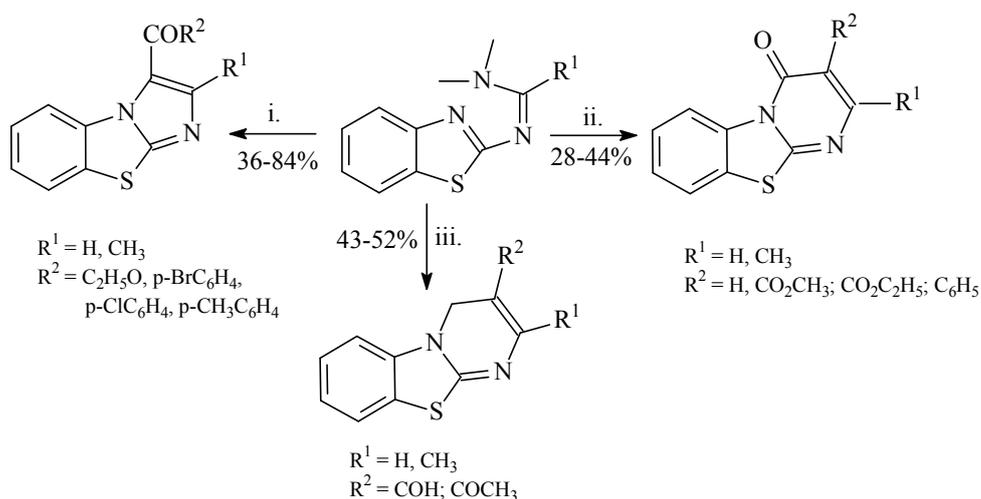
Esquema 21.



Em 2002, Deniaud e colaboradores<sup>29</sup> prepararam e caracterizaram compostos triheterocíclicos, via anelação. Amidinas reagiram com compostos bromometil substituídos, cloretos de ácidos e dienófilos acrílicos para formar os correspondentes imidazo [2,1-*b*] benzotiazóis e pirido [2,1-*b*] benzotiazóis. Esquema 22

O procedimento geral para síntese da amidina, parte de uma suspensão de 2-aminobenzotiazol (10 mmol) e N, N-dimetilformamida dimetil acetal (11 mmol) ou N, N-dimetilacetamida dimetil acetal (13 mmol) em refluxo de diclorometano (10 mL) por 16 horas. Depois de removido o solvente, o resíduo foi submetido à cromatografia, usando eluente diclorometano-acetato de etila (5:1) (Rendimento de 82-83%).

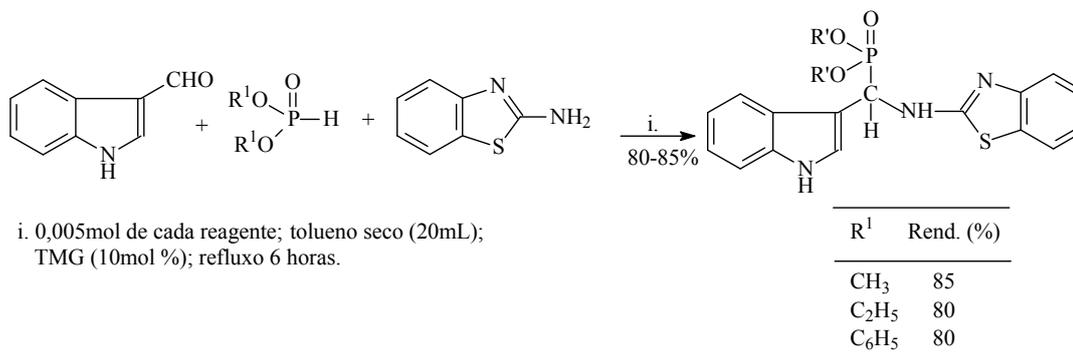
Esquema 22.



- brometo de amidinio (1,5mmol); KOH (3mmol); etanol (20mL); refluxo 18h
- amidina (2mmol); cloreto ácido (2,4mmol); CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL); agitação 4h a t.a.; trietilamina (4,8mmol), agitação por 16h;
- amidina (4mmol); acroleína (10mmol)/CHCl<sub>3</sub>(10mL) ou metilvinilcetona (5mL); agitação por 20-72h a t.a.;

Em 2007, Reddy e colaboradores<sup>30</sup> sintetizaram  $\alpha$ -aminofosfonatos em altos rendimentos pela reação de Kabachnik–Fields. A reação simultânea de uma etapa de indol-3-carboxaldeído, um dialquil ou difenil fosfito, e diferentes aminas heterocíclicas, cíclicas, ou outras primárias na presença de tetrametilguanidina (TMG - 10 mol%) como catalisador em refluxo de tolueno. Estes compostos exibiram atividade antimicrobiana e antifúngica moderada a alta, frente a *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* (quando comparado com penicilina) e *Aspergillus Niger* e *Helminthosporium oryzae* (quando comparado com griseofulvin), respectivamente. De modo específico, 2-aminobenzotiazol (0,005mol) reagiu com dialquil ou difenil fosfito (0,005mol) e indol-3-carboxaldeído (0,005mol), em tolueno seco (20mL) e TMG (10mol %) em refluxo do tolueno por 6 horas, para fornecer os produtos  $\alpha$ -aminofosfonatos em rendimentos que variaram de 80-85% após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel (80-120 mesh) usando éter de petróleo-acetato de etila (8:3) como eluente. Esquema 23

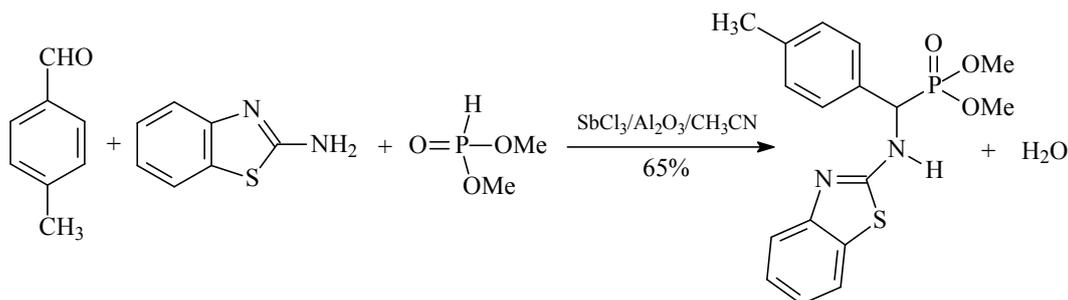
Esquema 23.



No ano seguinte Kapoor e colaboradores<sup>31</sup> também mostraram a síntese em uma só etapa de  $\alpha$ -aminofosfonatos, em bons rendimentos, catalisada por tricloreto de antimônio adsorvido em alumina. O composto SbCl<sub>3</sub> adsorvido em Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> é um catalisador eficiente e reciclável para promover três reações de acoplamento de aldeídos (aromáticos e alifáticos), aminas (aril aminas, aminas alifáticas e ésteres de S- $\alpha$ -aminoácidos) e dialquilfosfitos para dar os correspondentes  $\alpha$ -aminofosfonatos em bons rendimentos. A reação do 2-aminobenzotiazol (10mmol) com 4-metilbenzaldeído (10mmol) e dialquilfosfito (12mmol), em peneira molecular 5A<sup>o</sup> (200mg)/ SbCl<sub>3</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5 mol % com relação à quantidade de SbCl<sub>3</sub>), em CH<sub>3</sub>CN (65 mL), foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 5 horas. Depois o CH<sub>3</sub>CN foi destilado à pressão reduzida e o resíduo diluído com EtOAc (70 mL) e filtrado para a remoção de materiais sólidos. O filtrado foi lavado com água (2x20 mL) e salmoura

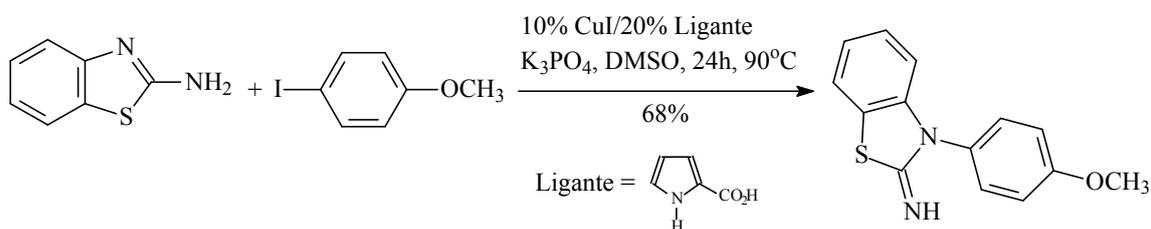
(20 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada sobre pressão reduzida para dar o produto crú, que foi passado em uma coluna de sílica (60–120 mesh) usando EtOAc–éter de petróleo como eluente para dar o  $\alpha$ -aminofosfonato correspondente com rendimento de 65%. Esquema 24.

Esquema 24.



Em 2008, Altman e colaboradores<sup>32</sup> utilizaram o ácido pirrol 2-carboxílico (0,2mmol) como um ligante para as reações de aminas aromáticas primárias (2,0mmol) com haletos de arila (1,0mmol), na presença de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,0mmol)/CuI (0,1mmol) e Dimetilsulfóxido (DMSO) (0,5mL). As reações foram feitas em tubos fechados sob atmosfera de N<sub>2</sub> numa temperatura que variou de 70-90°C e tempo de reação 24h. Para o 2-amino-mercaptobenzotiazol reagindo com o 4-iodo-anisol o rendimento foi de 68%. Esquema 25.

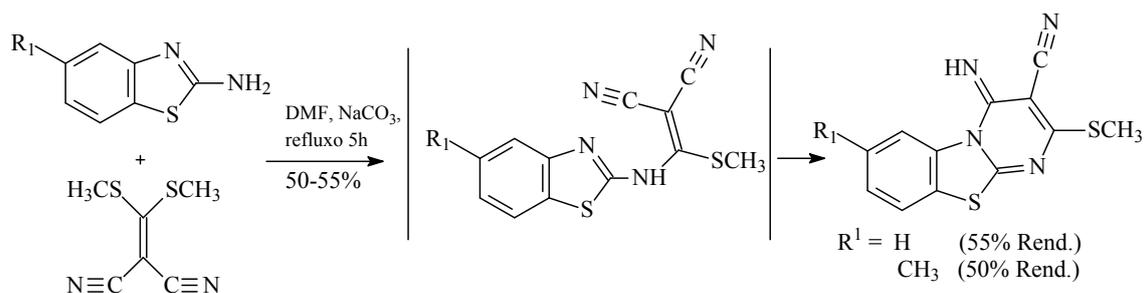
Esquema 25.



Kuberkar e colaboradores<sup>33</sup> em 2006, reagiram 2-Amino benzotiazol e 2-amino-6-metil benzotiazol com bis(metiltio)metileno malononitrila para formar 3-ciano-4-imino-2-metiltio-4*H*-pirimido [2,1-*b*] [1,3] benzotiazol e 3-ciano-4-imino-2-metiltio-8-metil-4*H*-pirimido [2,1-*b*] [1,3] benzotiazol, com rendimentos de 55% e 50%, respectivamente. A síntese envolveu uma mistura de 2-aminobenzotiazol ou 2-amino-6-metilbenzotiazol (0,01 mol) e bis(metiltio)metileno malononitrila (0,01mol) em 15 mL de N,N'-dimetil formamida e

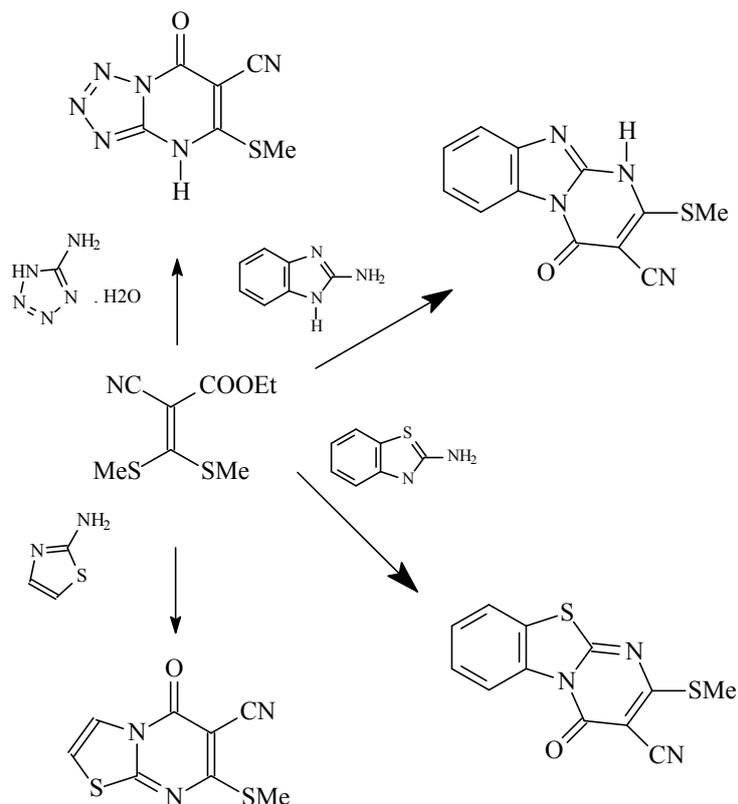
carbonato de potássio anidro (10 mg) em refluxo por 5 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e vertida em água gelada. O produto sólido separado foi filtrado, lavado com água e recristalizado em uma mistura de *N,N'*-dimetil formamida-etanol para dar os produtos puros. Esquema 26

Esquema 26.



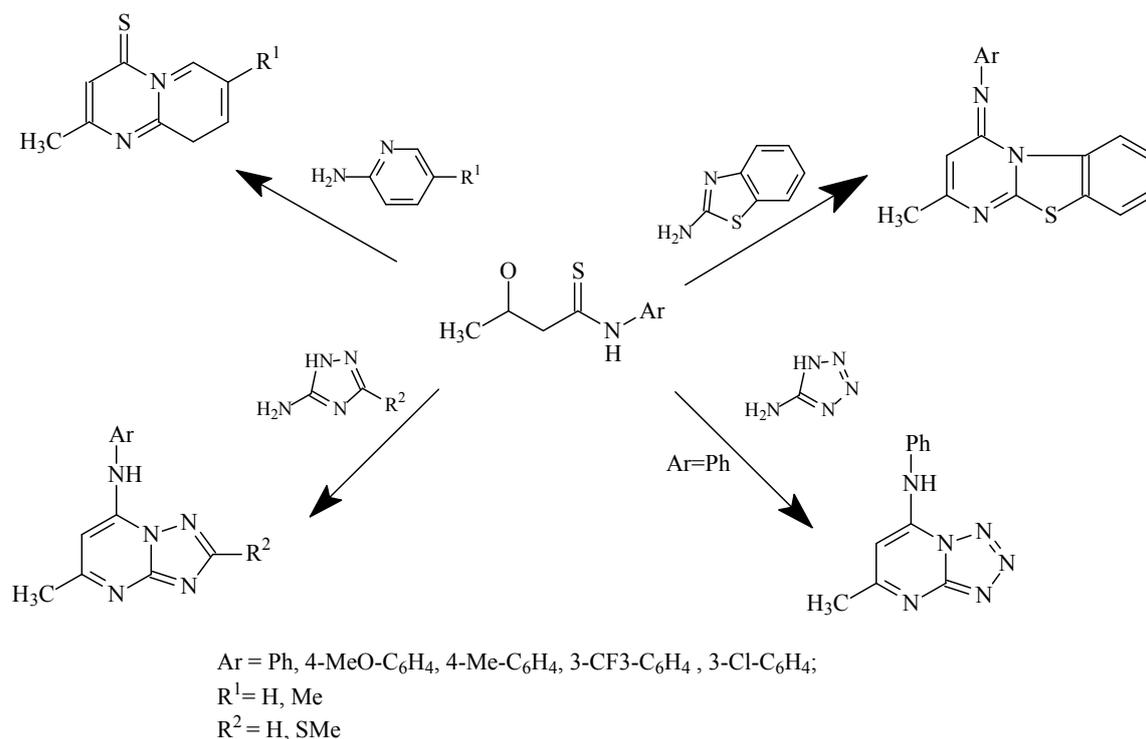
Etman e colaboradores<sup>34</sup> em 2007, mostraram a versatilidade de cetenos *S,S*-acetais como atrativos substratos para a síntese de heterocíclicos, ao reagirem com aminoazóis (5-aminotetrazol monohidrato, 2-aminobenzimidazol, 2-aminobenzotiazol e 2-aminotiazol, na presença ou ausência de trietilamina, para formar os correspondentes tetrazolopirimidinonas, benzimidazopirimidinonas, benzotiazolopirimidinonas, e tiazolopirimidinonas. Em particular, os derivados de pirimidina tem sido o assunto de estudos químicos e biológicos devido ao seu interesse como fármaco, incluindo atividade antipirética, analgésica, anti-inflamatório em potencial, bem como herbicida, fungicida e propriedades antileishmaniase. Esquema 27.

Esquema 27.



Outros heterocíclicos importantes também foram sintetizados por Britsun e colaboradores<sup>35</sup> a partir da reação de *N*-aril-3-oxobutanotioamidas com aminoazóis. O Procedimento geral, envolve o aquecimento por 1-2horas a 120°C de uma mistura de *N*-aril-3-oxobutanotioamida (5mmol) e aminoazóis (5mmol). A mistura resfriada é diluída em éter etílico (8mL) e o precipitado filtrado. Esquema 28.

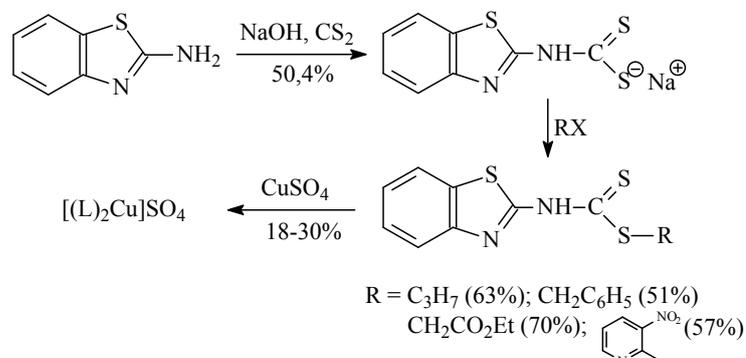
Esquema 28.



Em 2007, Mahran colaboradores<sup>4</sup> sintetizaram uma série de benzotiazol-2-il-ditiocarbamatos juntamente com os complexos de cobre, a partir da reação de derivados de haletos com sais de sódio do ácido benzotiazol-2-il-ditiocarbâmico, seguido da complexação com sulfato de cobre. O Benzotiazol-2-ilditiocarbamato de sódio foi sintetizado pela reação do 2-aminobenzotiazol (20mmol)/DMF (10 mL) e NaOH (20mmol). Nesta mistura foi adicionado lentamente e com agitação CS<sub>2</sub> (20mmol). A agitação foi mantida até a dissolução do NaOH. Finalmente, um excesso de clorofórmio foi adicionado e o sal de sódio amarelo (p.f.= 298-300°C) obtido foi filtrado, lavado com clorofórmio e seco, dando um rendimento de 50,4%. A seguir este composto (10mmol) foi dissolvido em 10mL de etanol e o derivado de haleto adicionado (12mmol), refluxado por 30 minutos, solvente evaporado sob vácuo e mistura agitada com água gelada em excesso. O precipitado foi filtrado, lavado com água gelada (3x10 mL) e cristalizado com etanol aquoso (51-70%). A seguir o éster ditiocarbamato (20mmol) foi misturado em etanol quente (10mL) e adicionado sobre uma solução de CuSO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O (10mmol)/etanol (10mL). Refluxo por 1 hora. Filtragem do sólido a temperatura ambiente, lavagem com etanol. Secagem e recristalização com uma mistura etanol/água (7:3) dando rendimentos de 18-30%. Os compostos de cobre foram testados quanto a atividade *in vitro* contra *Schistosoma mansoni* em três diferentes níveis de dosagem (10, 50 and 100 µg/ml) e mostraram atividade contra a esquistossomose similar ao PRAZIQUANTEL, com

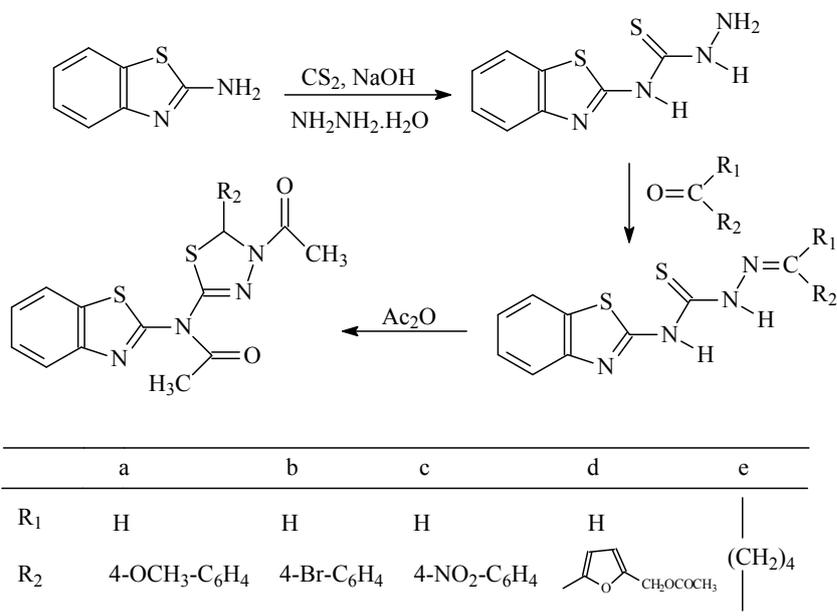
100% de mortalidade a 10 µg/mL. Estes compostos constituem uma nova classe de potentes agentes contra esquistossomose. Esquema 29.

Esquema 29.



Estes autores também testaram variações nas reações acima, ao acrescentarem hidratado de hidrazina na presença de CS<sub>2</sub>/NaOH ao 2-aminobenzotiazol para formar a 4-(benzotiazol-2-il)tiosemicarbazida. Esta última (10mmol) ao reagir com derivados carbonílicos (12mmol) em etanol absoluto (15mL) com quantidades catalíticas de ácido acético glacial e sob refluxo por 1 hora, levou a formação do precipitado identificado como tiosemicarbazonas em rendimentos que variaram de 41-56%. Por sua vez, as tiosemicarbazonas (10mmol) foram transformadas em *N*-(4-Acetil-5-aryl-4,5-diidro-1,3,4-tiadiazol-2-il)-*N*-benzotiazol-2-il-acetamidas, em rendimentos que variaram de 33-48%, ao reagirem com anidrido acético (3mL) sob aquecimento por 5horas. Esquema 30.

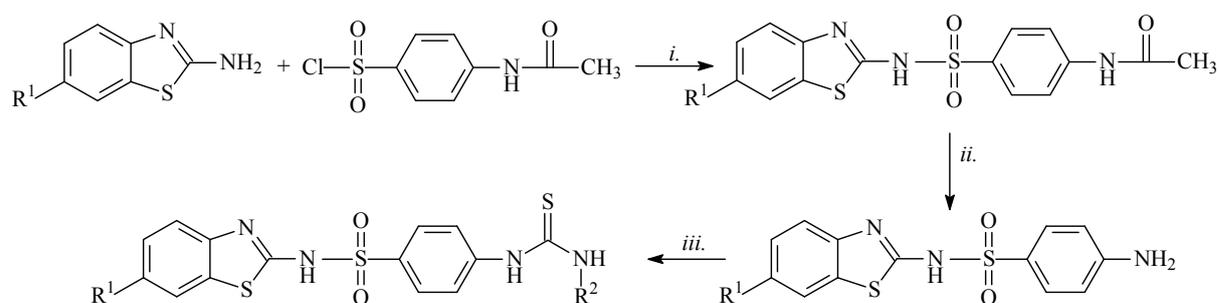
Esquema 30.



Uma série de derivados da sulfonamida foram sintetizados em bons rendimentos (50-70%) por Siddiqui e colaboradores<sup>3</sup> em 2007. Também foram testadas suas possíveis atividades anticonvulsantes. A maioria dos compostos foi ativa nos testes MES e sPTZ e, todos os compostos foram menos tóxicos que a droga padrão fenitoina, que é um fármaco do grupo dos antiepilépticos e é encontrado no mercado com o nome de Epelin ou Unifenitoin. A atividade anticonvulsiva e prejudicação motora mínima de derivados sulfonamida foram feitas através de injeção intraperitoneal em ratos com doses de 30, 100 e 300 mg/Kg e os animais analisados depois de 0,5h e 4,0 da aplicação.

Um procedimento geral envolve a mistura do benzotiazol (0,01mol) com piridina (4mL) e anidrido acético (20mL). Cloreto de *p*-acetamidobenzenosulfonil (0,01mol) foi adicionado e a mistura aquecida por 2h em banho-maria, formando o N-(4-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] com 80% rendimento. Este é hidrolisado por aquecimento em 50mL de ácido acético (a 80%) por 6h, para formar o respectivo 4-amino-N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il) benzeno sulfonamida, que é refluxada por 2 horas com 25mL de etanol e etilisotiocianato, para formar os compostos N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-4-[(aminosubstituído)carbonotioil] amino} benzeno sulfonamida. Esquema 31

Esquema 31.



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rend.(%)
F	CH <sub>3</sub>	50
F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	70
Cl	CH <sub>3</sub>	58
Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	54
OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	55
OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	52

*i.* piridina, Ac<sub>2</sub>O; 100°C por 2h  
*ii.* AcOH (80%), refluxo 6h  
*iii.* R<sup>2</sup>NCS, Etanol, refluxo 2h

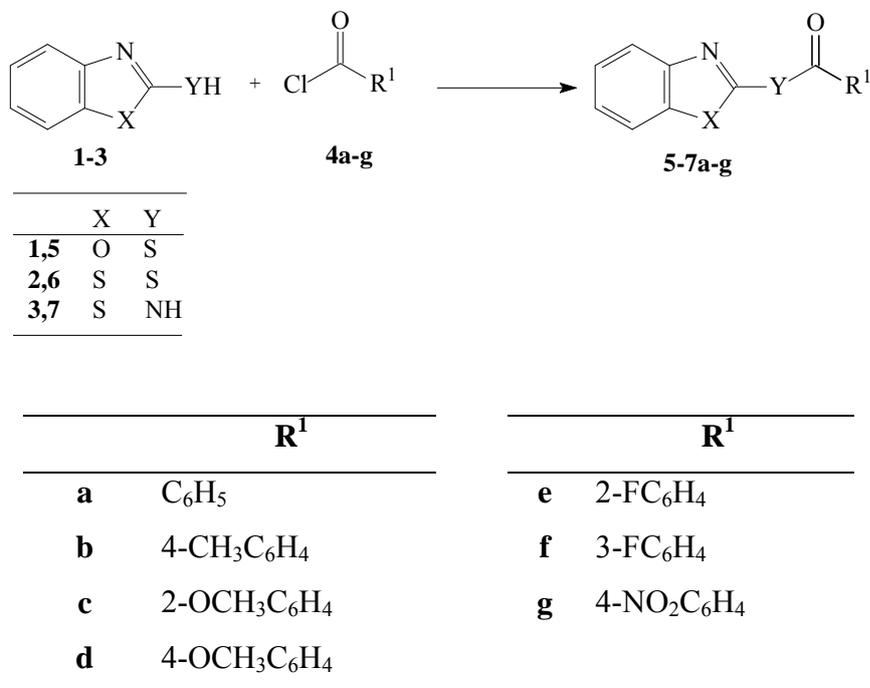
### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo será apresentada a numeração e nomenclatura adotada para os tioésteres e amidas **5-7a-g**, sintetizados neste trabalho. Posteriormente serão mostrados procedimentos de síntese destes compostos, discutindo condições de reação, metodologias empregadas, mecanismo de reações e rendimentos dos compostos isolados. Também serão mostrados os métodos de identificação, usando determinação do ponto de fusão, espectrometria de massas e Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

### 3.1. Numeração e nomenclatura dos compostos sintetizados

O critério adotado para numeração das séries de compostos sintetizados nesta dissertação segue o Esquema 32.

Esquema 32.



A Tabela 1 mostra a nomenclatura oficial dos compostos com base na nomenclatura do *Chemical Abstracts*.

Tabela 1. Numeração e nomenclatura dos Compostos **5-7a-g**

Estrutura	Numeração	Nomenclatura
<p>C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>S (255,29)</p>	<b>5a</b>	S-2- benzoxazolil tiobenzoato
<p>C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S (269,19)</p>	<b>5b</b>	S-2- benzoxazolil p-metiltiobenzoato

Tabela 1. Numeração e nomenclatura dos Compostos **5-7a-g** (Continuação)

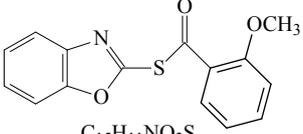
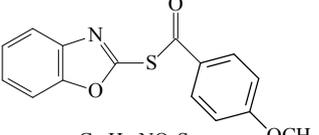
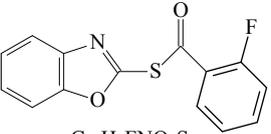
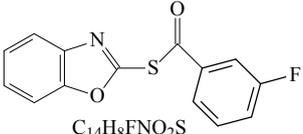
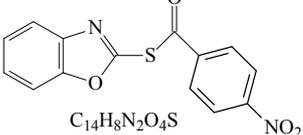
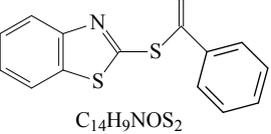
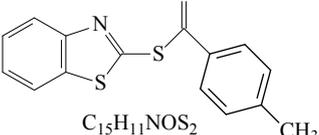
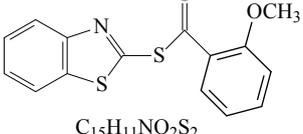
Estrutura	Numeração	Nomenclatura
 $C_{15}H_{11}NO_3S$ (285,19)	<b>5c</b>	S-2- benzoxazolil <i>o</i> -metoxitiobenzoato
 $C_{15}H_{11}NO_3S$ (285,19)	<b>5d</b>	S-2- benzoxazolil <i>p</i> -metoxitiobenzoato
 $C_{14}H_8FNO_2S$ (273,19)	<b>5e</b>	S-2- benzoxazolil <i>o</i> -fluortibenzoato
 $C_{14}H_8FNO_2S$ (273,19)	<b>5f</b>	S-2- benzoxazolil <i>m</i> -fluortibenzoato
 $C_{14}H_8N_2O_4S$ (300,29)	<b>5g</b>	S-2- benzoxazolil <i>p</i> -nitrotibenzoato
 $C_{14}H_9NOS_2$ (271,36)	<b>6a</b>	S-2- benzotiazolil tiobenzoato
 $C_{15}H_{11}NOS_2$ (285,25)	<b>6b</b>	S-2-benzotiazolil <i>p</i> -metiltibenzoato
 $C_{15}H_{11}NO_2S_2$ (301,25)	<b>6c</b>	S-2-benzotiazolil <i>o</i> -metoxitiobenzoato

Tabela 1. Numeração e nomenclatura dos Compostos **5-7a-g** (Continuação)

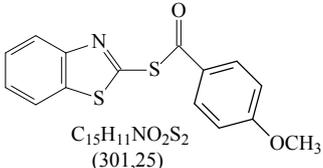
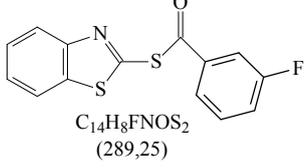
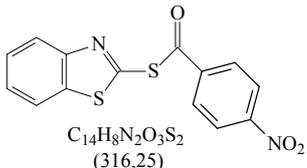
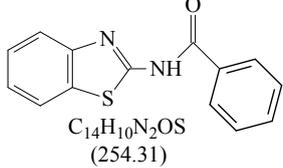
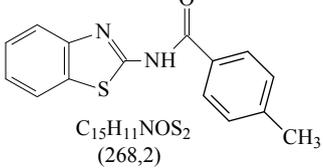
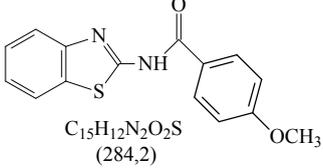
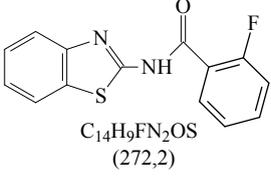
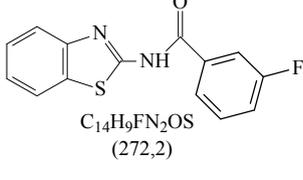
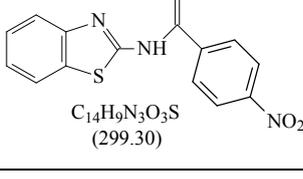
Estrutura	Numeração	Nomenclatura
 <p><math>C_{15}H_{11}NO_2S_2</math> (301,25)</p>	<b>6d</b>	S-2-benzotiazolil <i>p</i> -metoxitienzoato
 <p><math>C_{14}H_8FNOS_2</math> (289,25)</p>	<b>6e</b>	S-2-benzotiazolil <i>o</i> -fluortienzoato
 <p><math>C_{14}H_8FNOS_2</math> (289,25)</p>	<b>6f</b>	S-2-benzotiazolil <i>m</i> -fluortienzoato
 <p><math>C_{14}H_8N_2O_3S_2</math> (316,25)</p>	<b>6g</b>	S-2-benzotiazolil <i>p</i> -nitrotienzoato
 <p><math>C_{14}H_{10}N_2OS</math> (254,31)</p>	<b>7a</b>	N-2-benzotiazolil benzamida
 <p><math>C_{15}H_{11}NOS_2</math> (268,2)</p>	<b>7b</b>	N-2-benzotiazolil <i>p</i> -metilbenzamida
 <p><math>C_{15}H_{12}N_2O_2S</math> (284,2)</p>	<b>7c</b>	N-2-benzotiazolil <i>o</i> -metoxibenzamida
 <p><math>C_{15}H_{12}N_2O_2S</math> (284,2)</p>	<b>7d</b>	N-2-benzotiazolil <i>p</i> -metoxibenzamida

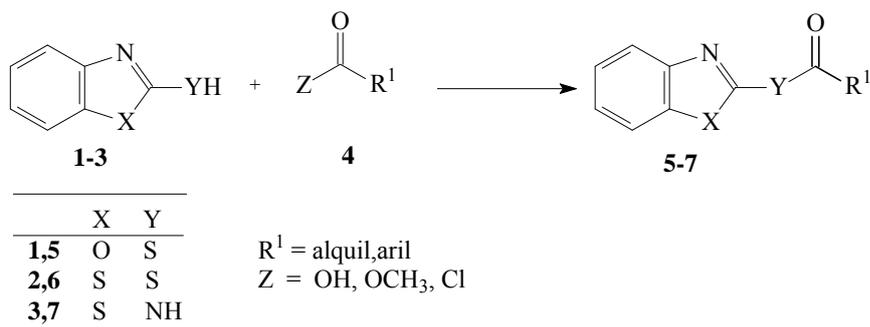
Tabela 1. Numeração e nomenclatura dos Compostos **5-7a-g** (Continuação)

Estrutura	Numeração	Nomenclatura
 $C_{14}H_9FN_2OS$ (272,2)	<b>7e</b>	N-2-benzotiazolil o-fluorbenzamida
 $C_{14}H_9FN_2OS$ (272,2)	<b>7f</b>	N-2-benzotiazolil m-fluorbenzamida
 $C_{14}H_9N_3O_3S$ (299.30)	<b>7g</b>	N-2-benzotiazolil p-nitrobenzamida

### 3.2. Síntese dos compostos 5-7a-g

Inicialmente, foram testadas reações dos precursores **1**, **2** e **3** com o ácido benzóico, em irradiação de ultrassom utilizando  $Et_3N$  como base, THF como solvente e tempo de reação até 40 minutos. Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) usando hexano/acetato de etila (7:3) em intervalos de 5 minutos e, não foi observada a formação dos produtos, sendo identificado apenas os compostos de partida. Depois disso, testou-se reações do precursor **1** com alguns ácidos e ésteres, em metodologia com irradiação de ultrassom, em diferentes meios reacionais ácidos e básicos ( $H_2SO_4$  ou *p*-TsOH; KOH ou  $Et_3N$ ), usando novamente THF como solvente, em tempo de reação até 40 minutos. Também foram testadas estas condições em metodologia convencional por 24 horas, onde novamente não ocorreu a formação dos tioésteres e amidas esperadas. Quanto às quantidades relativas dos reagentes, foi testada primeiramente uma relação 1:1 entre reagentes **1-3** e compostos de acila<sup>36</sup> (2mmol). Entretanto, estas quantidades não levaram a formação dos produtos esperados, mesmo quando estas proporções passaram a ser de 1:2 com excesso do acilante. Esquema 1 e Tabela 2.

Esquema 1.

Tabela 2. Reações dos compostos **1-3** com vários derivados de acila.

Reagente <b>1-3</b>	Ácidos e Ésteres	Condições	Produto esperado	Rend. (%)
		Et <sub>3</sub> N, ultrassom, 40min.	<b>5a</b>	- <sup>a</sup>
		Et <sub>3</sub> N, ultrassom, 40min.	<b>6a</b>	- <sup>a</sup>
		Et <sub>3</sub> N, ultrassom, 40min.	<b>7a</b>	- <sup>a</sup>
		KOH/água, ultrassom, 40 min.	-	- <sup>a</sup>
		H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , ultrassom, 40min.	<b>5a</b>	- <sup>a</sup>
		Et <sub>3</sub> N, ultrassom, 40min.	<b>5a</b>	- <sup>a</sup>
		<i>p</i> -TsOH, ultrassom, 40min.	<b>5a</b>	- <sup>a</sup>
		KOH, THF, ultrassom, 40 min.	-	- <sup>a</sup>
		KOH, THF, refluxo 72 h	-	- <sup>a</sup>
		KOH, THF, refluxo 24h	-	- <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Reação acompanhada por CCD (hexano/acetato de etila 7:3). Isolado composto de partida.

Como não houve acilação pela reação dos precursores **1,2** e **3** com os ésteres e ácidos carboxílicos, foi então realizado um teste piloto com o cloreto de benzoíla **4a**, envolvendo as metodologias por irradiação de ultrassom, microondas e convencional. Nas reações com irradiação de ultrassom, a base utilizada foi piridina em meio THF como solvente. Essas reações foram monitoradas em intervalos de 5 minutos, onde neste tempo já foi observado a formação de produtos **5-7a** por CCD. As reações em microondas foram executadas de acordo com procedimento descritos na literatura<sup>13</sup> e apresentado na parte experimental (pág. 49) utilizando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e THF como solvente. Novamente as reações foram monitoradas em intervalos de 5 minutos, e constatou-se que em 10 minutos de reação foram formados os compostos. Finalmente, para as reações em metodologia convencional, foram testadas três diferentes bases (KOH, piridina e Et<sub>3</sub>N), monitorando-se em intervalos de uma hora (durante as primeiras 5 horas) e 24 horas depois (conforme literatura<sup>36</sup>) observando a formação dos produtos. Conforme procedimento anterior, quanto às quantidades relativas dos reagentes, foi testada uma relação 1:1 entre reagentes **1-3** e cloreto de benzoíla **4a**. Entretanto, estas quantidades levaram a formação dos produtos esperados com baixos rendimentos. Quando estas proporções passaram a ser 1:2 com excesso do acilante, estes rendimentos aumentaram significativamente, Esquema 33 e Tabela 3. Estas condições empregadas para a formação dos compostos **5-7a** foram estendidas à formação dos demais compostos da série **5-7a-g**.

Esquema 33.

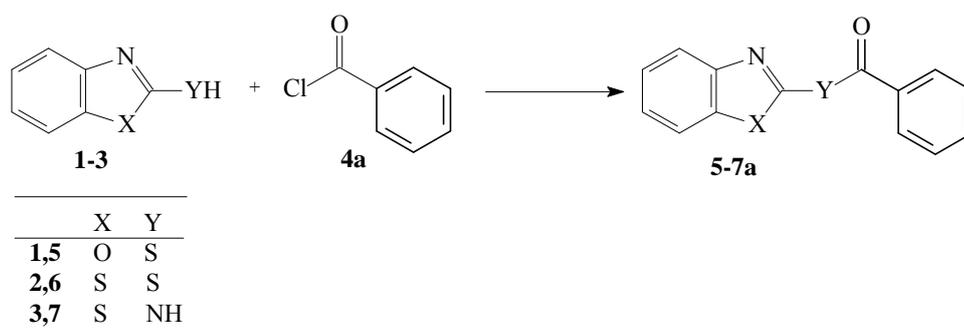


Tabela 3. Reações dos compostos **1-3** com o acilante **4a**

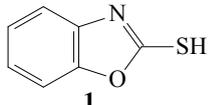
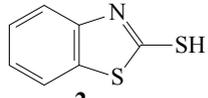
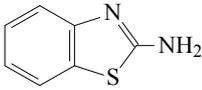
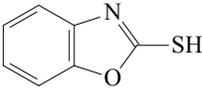
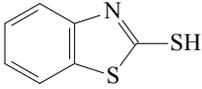
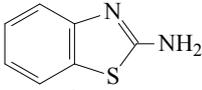
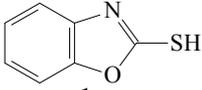
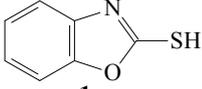
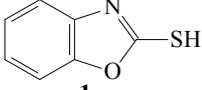
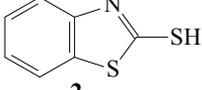
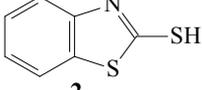
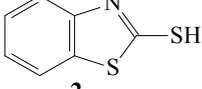
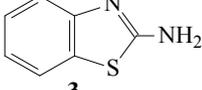
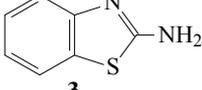
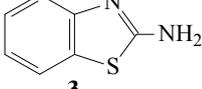
Reagente <b>1-3</b>	Condições <sup>a</sup>	Produto esperado	Rend. (%)
 <b>1</b>	Piridina, ultrassom, 5min.	5a	92
 <b>2</b>	Piridina, ultrassom, 5min.	6a	94

Tabela 3. Reações dos compostos **1-3** com o acilante **4a** (Continuação)

Reagente <b>1-3</b>	Condições <sup>a</sup>	Produto esperado	Rend. (%)
 <b>3</b>	Piridina, ultrasom, 5min.	7a	95
 <b>1</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , microondas, 10min.	5a	42
 <b>2</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , microondas, 10min	6a	10
 <b>3</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , microondas, 10min.	7a	13
 <b>1</b>	Et <sub>3</sub> N, refluxo, 24h.	5a	68
 <b>1</b>	Piridina, refluxo, 24h.	5a	68
 <b>1</b>	KOH, refluxo, 24h.	5a	69
 <b>2</b>	Et <sub>3</sub> N, refluxo, 24h.	6a	70
 <b>2</b>	Piridina, refluxo, 24h.	6a	70
 <b>2</b>	KOH, refluxo, 24h.	6a	72
 <b>3</b>	Et <sub>3</sub> N, refluxo, 24h.	7a	70
 <b>3</b>	Piridina, refluxo, 24h.	7a	71
 <b>3</b>	KOH, refluxo, 24h.	7a	71

<sup>a</sup> Reação acompanhada por CCD (hexano/acetato de etila 7:3).

Para todas as reações, então, independente da metodologia empregada, foi utilizado um excesso dos cloretos de benzoíla em uma proporção 1:2 em relação aos reagentes **1-3**, uma vez que quantidade equimolar do acilante sempre levou a baixos rendimentos. Isto é explicado pelo fato do sistema ser aberto (metodologia ultrasom e microondas) e pode ocorrer perda do acilante por evaporação ou hidrólise com formação do respectivo ácido carboxílico (para todas as metodologias). Também foi usada uma quantidade 1:3 de acilante, entretanto os rendimentos não variaram significativamente. Todas as reações foram acompanhadas por CCD para determinar o tempo de reação, usando como eluente hexano/acetato de etila (7:3). A purificação dos compostos, quando necessário, foi feita por cromatografia em coluna (coluna de vidro de 30cm, diâmetro interno de 20mm/ 15g sílica gel 400 mesh) usando como eluente a mistura  $\text{CHCl}_3$ /metanol (9:1).

As reações pela metodologia convencional, com refluxo do THF seco, foram feitas num tempo de reação de 24h. Os rendimentos gravimétricos brutos, após filtragem para retenção de sais formados e remoção do solvente, foram superiores a 100% evidenciando a presença de material de partida, identificado por CCD. Assim, foram testadas três diferentes bases nesta metodologia (KOH,  $\text{Et}_3\text{N}$  e piridina) visando um aumento no rendimento do produto isolado, bem como maior facilidade no procedimento experimental, visando uma maior facilidade na remoção do sal.

Assim, o procedimento experimental envolveu a remoção do THF, adição de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e extração com solução aquosa de HCl 0,1N e com água destilada para remoção do sal, levando a obtenção dos compostos desejados em rendimentos que variaram na faixa de 65-89%. Tabela 4, pág 38.

Por sua vez, as reações utilizando irradiação de ultrasom (Figura 3), levaram a bons rendimentos (81-98%), conforme mostrado na Tabela 4, num tempo de reação de 5 minutos. Tempos maiores de reação (10-15 minutos) também foram testados em alguns casos sem que ocorresse variação significativa no rendimento.

a)



b)



c)

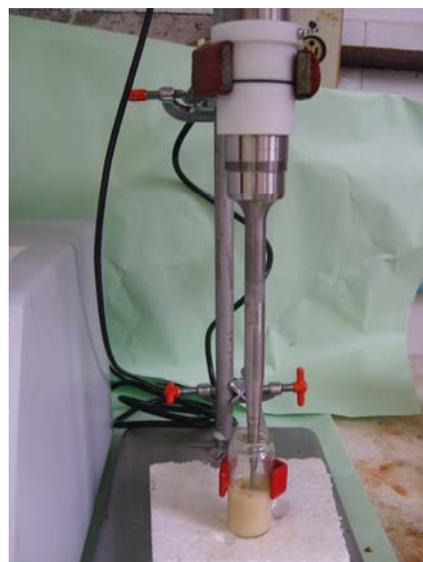


Figura 3. Aparelho de ultrassom modelo VC 500, serial No 480357, 500Watts, frequência 20KHz, 220 Voltz. a) foto geral da reação em ultrassom; b) foto ampliada utilizando um probe de 13mm (1/2 polegada, volume de 10-250 mL, intensidade alta, amplitude superior a 100, comprimento 139 mm); c) foto ampliada da reação usando um probe com *microtip* cônico de 3mm (1/8 polegada (630-0418), volume de 1-10mL, intensidade ultra alta, amplitude máxima 40%, comprimento 159 mm).

A técnica por metodologia de microondas<sup>13</sup> durou 10 minutos e levaram a formação de compostos com maior pureza. Entretanto, foi observado que os rendimentos apresentaram uma faixa maior de variação e foram mais baixos (11-86%) do que aqueles obtidos pela metodologia convencional e ultrassom. Um aumento na concentração dos cloretos de benzoíla após 5 minutos de reação com seguimento da mesma até 10 minutos, não alterou estes rendimentos. As prováveis causas dos rendimentos menores devem-se ao fato do sistema não ser totalmente homogêneo e poder ocorrer perdas por evaporação devido ao forte

aquecimento e tratar-se de um sistema aberto com hidrólise do acilante pela eventual presença de água remanescente da solução aquosa de  $K_2CO_3$  2N, Tabela 4.

Conforme observações feitas, dentre as metodologias empregadas, o ultrassom mostrou ser mais conveniente para a síntese dos compostos **5-7a-g**, uma vez que estes foram obtidos em tempo reacional menor e que levou aos maiores rendimentos.

Tabela 4: Rendimentos dos compostos isolados **5-7a-g** obtidos com o método tradicional, irradiação de ultrassom e de microondas.

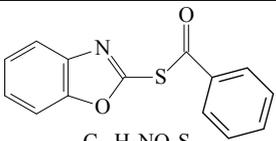
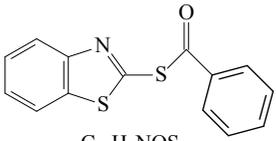
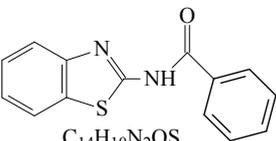
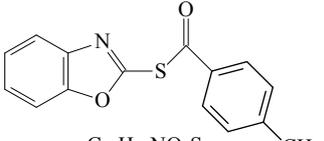
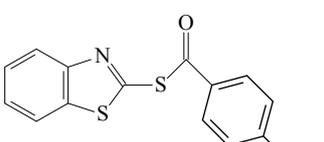
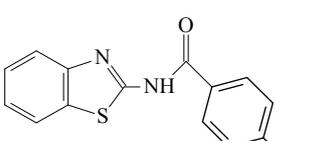
<b>Estrutura</b>	<b>Tioésteres e Amidas</b>	<b>Método Tradicional<sup>a</sup></b>	<b>Ultrassom<sup>a</sup></b>	<b>Microondas<sup>a</sup></b>
 $C_{14}H_9NO_2S$ (255,29)	<b>5a</b>	72%	96%	45%
 $C_{14}H_9NOS_2$ (271.36)	<b>6a</b>	70%	98%	11%
 $C_{14}H_{10}N_2OS$ (254.31)	<b>7a</b>	70%	97%	16%
 $C_{15}H_{11}NO_2S$ (269,19)	<b>5b</b>	77%	87%	11%
 $C_{15}H_{11}NOS_2$ (285,25)	<b>6b</b>	81%	86%	12%
 $C_{15}H_{11}NOS_2$ (268,2)	<b>7b</b>	72%	95%	19%

Tabela 4: Rendimentos dos compostos isolados **5-7a-g** obtidos com o método tradicional, irradiação de ultrassom e de microondas (Continuação)

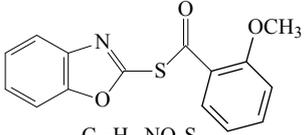
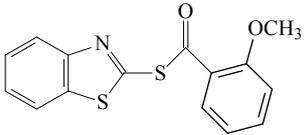
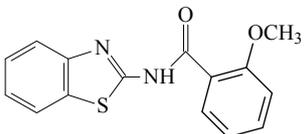
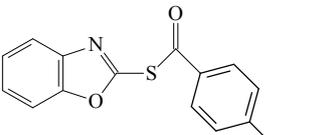
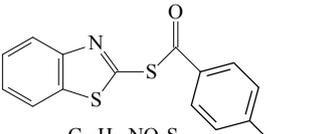
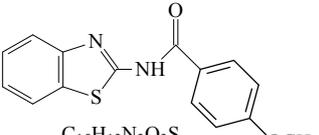
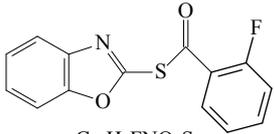
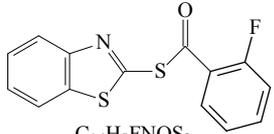
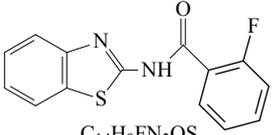
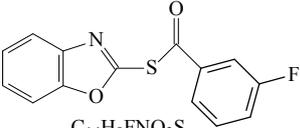
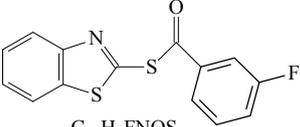
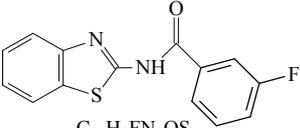
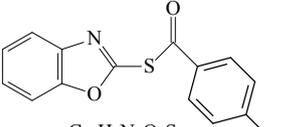
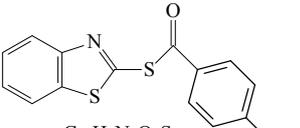
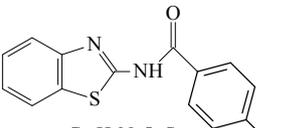
Estrutura	Tioésteres e Amidas	Método Tradicional <sup>a</sup>	Ultrassom <sup>a</sup>	Microondas <sup>a</sup>
 C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> S (285,19)	<b>5c</b>	83%	91%	- <sup>b</sup>
 C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (301,25)	<b>6c</b>	72%	89%	- <sup>b</sup>
 C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (284,2)	<b>7c</b>	76%	94%	- <sup>b</sup>
 C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> S (285,19)	<b>5d</b>	78%	94%	65%
 C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (301,25)	<b>6d</b>	76%	92%	34%
 C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (284,2)	<b>7d</b>	79%	100%	86%
 C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> FNO <sub>2</sub> S (273,19)	<b>5e</b>	60%	81%	7%
 C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> FNOS <sub>2</sub> (289,25)	<b>6e</b>	71%	84%	11%

Tabela 4: Rendimentos dos compostos isolados **5-7a-g** obtidos com o método tradicional, irradiação de ultrassom e de microondas (Continuação)

Estrutura	Tioésteres e	Método	Ultrassom <sup>a</sup>	Microondas <sup>a</sup>
	Amidas	Tradicional <sup>a</sup>		
 $C_{14}H_9FN_2OS$ (272,2)	<b>7e</b>	65%	83%	- <sup>b</sup>
 $C_{14}H_8FNO_2S$ (273,19)	<b>5f</b>	82%	89%	13%
 $C_{14}H_8FNOS_2$ (289,25)	<b>6f</b>	67%	93%	22%
 $C_{14}H_9FN_2OS$ (272,2)	<b>7f</b>	70%	88%	- <sup>b</sup>
 $C_{14}H_8N_2O_4S$ (300,29)	<b>5g</b>	87%	96%	54%
 $C_{14}H_8N_2O_3S_2$ (316,25)	<b>6g</b>	89%	98%	22%
 $C_{14}H_9N_3O_3S$ (299,30)	<b>7g</b>	87%	92%	- <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Conforme procedimento experimental, pág. 55-56; <sup>b</sup> reação não executada.

### 3.3. Identificação dos compostos 5-7a-g

Os compostos **5-7a-g** foram analisados pelo ponto de fusão, determinado em aparelho Fisatom (com três tubos capilares, modelo 430, 230V, 60Hz, 50W, com termômetro de até 360°C e certificado de calibração). Os pontos de fusão obtidos para a série de tioésteres e amidas **5-7a-g** foram comparados com os precursores benzoazóis derivados **1-3** e cloretos de benzoíla **4a-g** conforme dados da literatura<sup>37</sup> (Parte experimental, pág. 54). Foi observado que os mesmos diferiam dos reagentes precursores e eram semelhantes aqueles determinados em trabalhos anteriores (Tabela 5). Assim, esta técnica de identificação pode ser aplicada neste trabalho.

Tabela 5: Aspectos Físicos e Pontos de Fusão dos produtos isolados **5-7a-g**.

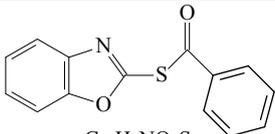
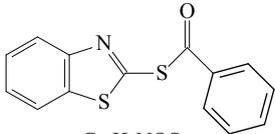
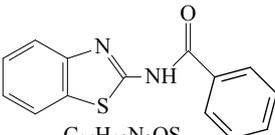
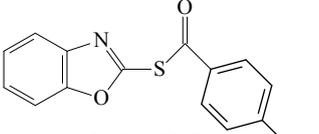
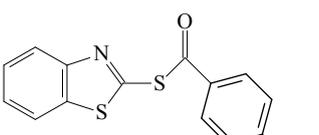
Estrutura	Tioésteres e Amidas	Aspectos Físicos	P.F. (°C)
 $C_{14}H_9NO_2S$ (255,29)	<b>5a</b>	sólido marrom	- <sup>a</sup>
 $C_{14}H_9NOS_2$ (271,36)	<b>6a</b>	sólido amarelo	95
 $C_{14}H_{10}N_2OS$ (254,31)	<b>7a</b>	sólido branco	135
 $C_{15}H_{11}NO_2S$ (269,19)	<b>5b</b>	sólido amarelo	110
 $C_{15}H_{11}NOS_2$ (285,25)	<b>6b</b>	sólido amarelo	120

Tabela 5: Aspectos Físicos e Pontos de Fusão dos produtos isolados **5-7a-g** (Continuação)

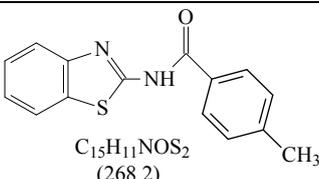
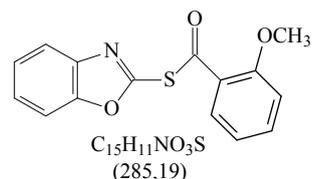
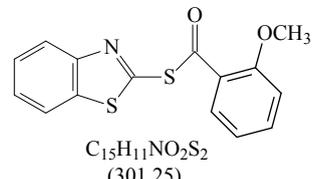
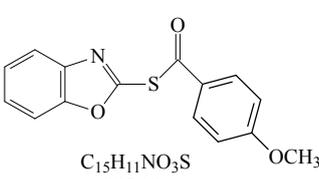
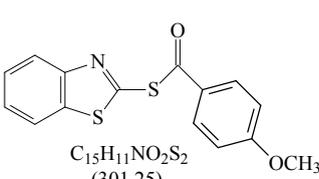
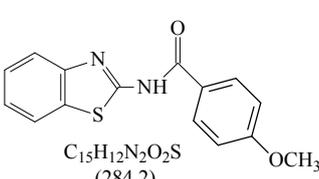
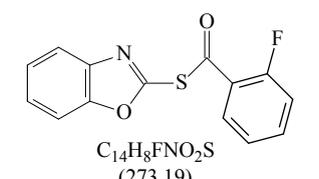
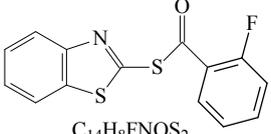
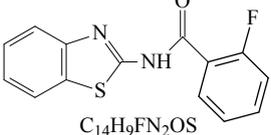
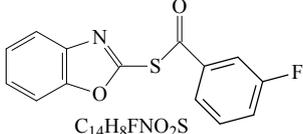
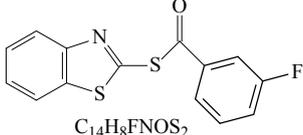
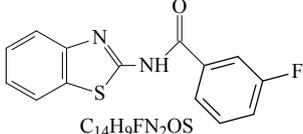
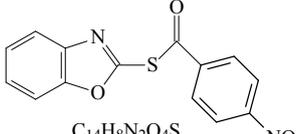
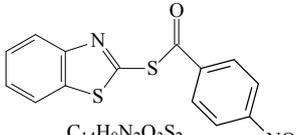
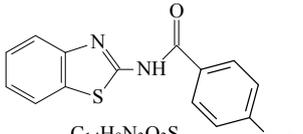
Estrutura	Tioésteres e Amidas	Aspectos Físicos	P.F. (°C)
 $C_{15}H_{11}NOS_2$ (268,2)	<b>7b</b>	sólido branco	-
 $C_{15}H_{11}NO_3S$ (285,19)	<b>5c</b>	sólido marrom	105
 $C_{15}H_{11}NO_2S_2$ (301,25)	<b>6c</b>	sólido amarelo	-
 $C_{15}H_{12}N_2O_2S$ (284,2)	<b>7c</b>	sólido branco	-
 $C_{15}H_{11}NO_3S$ (285,19)	<b>5d</b>	sólido branco	85
 $C_{15}H_{11}NO_2S_2$ (301,25)	<b>6d</b>	sólido marrom	62
 $C_{15}H_{12}N_2O_2S$ (284,2)	<b>7d</b>	sólido branco	99
 $C_{14}H_8FNO_2S$ (273,19)	<b>5e</b>	sólido bege	115

Tabela 5: Aspectos Físicos e Pontos de Fusão dos produtos isolados **5-7a-g** (Continuação)

Estrutura	Tioésteres e Amidas	Aspectos Físicos	P.F. (°C)
 $C_{14}H_8FNOS_2$ (289,25)	<b>6e</b>	sólido marrom	-
 $C_{14}H_9FN_2OS$ (272,2)	<b>7e</b>	sólido bege	130
 $C_{14}H_8FNO_2S$ (273,19)	<b>5f</b>	sólido marrom	59
 $C_{14}H_8FNOS_2$ (289,25)	<b>6f</b>	sólido amarelo	129-132
 $C_{14}H_9FN_2OS$ (272,2)	<b>7f</b>	sólido branco	177-196
 $C_{14}H_8N_2O_4S$ (300,29)	<b>5g</b>	sólido amarelo	122-136
 $C_{14}H_8N_2O_3S_2$ (316,25)	<b>6g</b>	sólido amarelo	176-258
 $C_{14}H_9N_3O_3S$ (299,30)	<b>7g</b>	sólido amarelo	254-263

<sup>a</sup>Dados referência [36]: p.f.=83-85°C, Rendimento de 90%.

Quanto aos dados envolvendo espectrometria de massas, as amostras foram primeiramente submetidas à análise em aparelho de cromatografia gasosa acoplado a um

detector de massas (CG-EM). Foi observado que as mesmas sofreram degradações sob estas condições de análise mostrando vários picos com tempo de retenção distinto e conseqüentes fragmentações de difícil análise. Este fato, de ocorrer interação da amostra com fases estacionárias ou sob condições drásticas ocorrer a formação de dímeros ou trímeros, envolvendo compostos que possuem calcogênios (S, Se, Te) já foi observado com compostos correlatos<sup>1</sup>. Assim, as amostras foram submetidas a análise por técnica de inserção direta em Cromatógrafo à Gás SHIMADZU 2010 acoplado a um detector de massas CG-EM (ver parte experimental pág. 41), que mostraram a presença dos compostos de interesse, conforme mostrado na Tabela 6.

As análises por Espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos compostos foram feitas em aparelho Bruker DPX 400 em tubos de 5mm e temperatura de 300K, concentração de 0,5M clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) como solvente, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. SF 400,23MHz para <sup>1</sup>H e 100,32MHz para <sup>13</sup>C (ver parte experimental pág.40) e são mostrados na Tabela 6.

Tabela 6. Dados de massas<sup>1</sup> dos compostos **5-7a-g**.

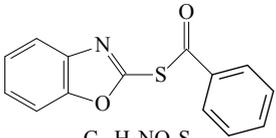
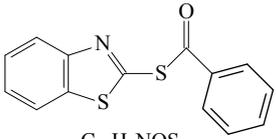
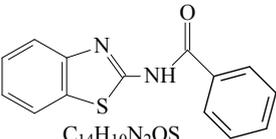
Estrutura	Comp.	Dados de massas (%)
 <chem>C14H9NO2S</chem> (255,29)	<b>5a</b>	255M <sup>+</sup> (5), 195 (25), 105 (100), 77 (45), 43 (20)
 <chem>C14H9NOS2</chem> (271.36)	<b>6a</b>	271M <sup>+</sup> (5), 197 (5), 149 (8), 105 (100%), 77 (45), 43 (70)
 <chem>C14H10N2OS</chem> (254.31)	<b>7a</b>	254 M <sup>+</sup> (20), 226 (25), 105 (100%), 77 (50), 51 (10)

Tabela 6. Dados de massas<sup>1</sup> dos compostos **5-7a-g** (Continuação)

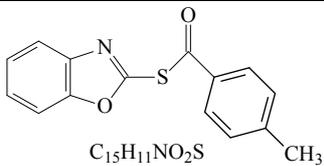
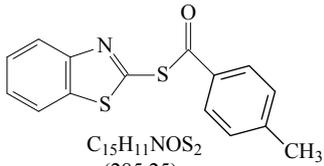
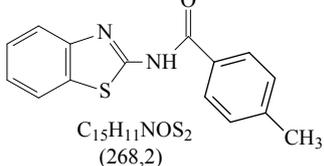
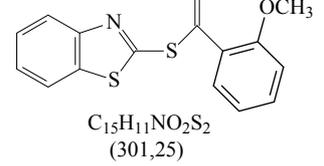
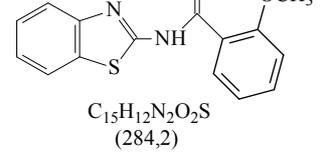
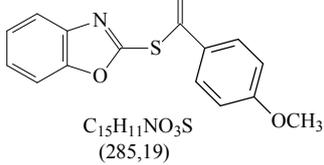
Estrutura	Comp.	Dados de massas (%)
 $C_{15}H_{11}NO_2S$ (269,19)	<b>5b<sup>2</sup></b>	269 M <sup>+</sup> (5), 209 (2), 119 (100%), 91 (40), 65 (12)
 $C_{15}H_{11}NOS_2$ (285,25)	<b>6b</b>	285 M <sup>+</sup> (2), 167 (2), 119 (100%), 108 (2), 91 (35), 65 (12)
 $C_{15}H_{11}NOS_2$ (268,2)	<b>7b</b>	268 M <sup>+</sup> (10), 240 (10), 119 (100%), 91(15), 40 (12)
 $C_{15}H_{11}NO_3S$ (285,19)	<b>5c<sup>2</sup></b>	284 M <sup>+</sup> (12), 253 (16) 135(100%), 77 (24), 40 (65)
 $C_{15}H_{11}NO_2S_2$ (301,25)	<b>6c<sup>2</sup></b>	-
 $C_{15}H_{12}N_2O_2S$ (284,2)	<b>7c</b>	284 M <sup>+</sup> (12), 253 (15) 135(100%), 77 (20), 40 (55)
 $C_{15}H_{11}NO_3S$ (285,19)	<b>5d<sup>2</sup></b>	285 M <sup>+</sup> (2), 258 (2), 135 (100%), 107 (10), 92 (8), 77 (13)

Tabela 6. Dados de massas<sup>1</sup> dos compostos **5-7a-g** (Continuação)

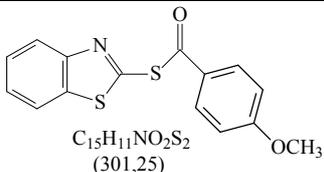
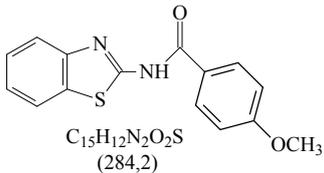
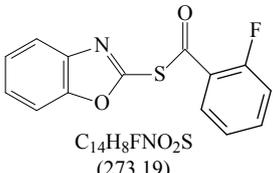
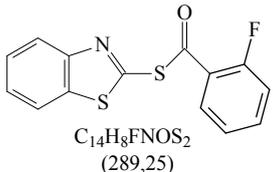
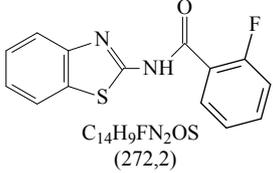
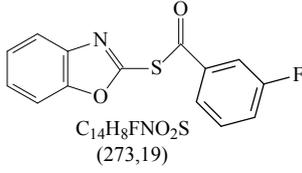
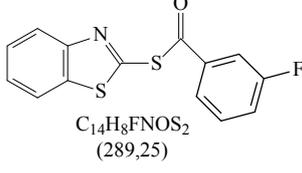
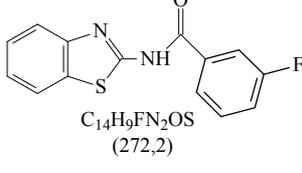
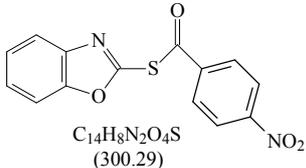
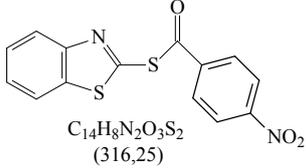
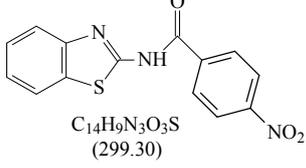
Estrutura	Comp.	Dados de massas (%)
 $C_{15}H_{11}NO_2S_2$ (301,25)	<b>6d</b>	301 M <sup>+</sup> (2), 273 (2), 135 (100%), 107 (8), 92 (8), 77 (15)
 $C_{15}H_{12}N_2O_2S$ (284,2)	<b>7d</b>	284 M <sup>+</sup> (10), 256 (2), 135 (100%), 107 (10), 92 (8), 77 (12)
 $C_{14}H_8FNO_2S$ (273,19)	<b>5e<sup>2</sup></b>	273 M <sup>+</sup> (5), 213 (2), 123 (100%), 95 (27), 75 (12), 43 (18)
 $C_{14}H_8FNOS_2$ (289,25)	<b>6e<sup>2</sup></b>	289 M <sup>+</sup> (4), 261 (2), 123 (100%), 95 (25), 75 (10)
 $C_{14}H_9FN_2OS$ (272,2)	<b>7e</b>	272 M <sup>+</sup> (15), 244 (15), 140 (18), 123 (100%), 95 (32), 75 (10), 40 (80)
 $C_{14}H_8FNO_2S$ (273,19)	<b>5f<sup>2</sup></b>	273 M <sup>+</sup> (5), 123 (100%), 95 (33), 75 (5), 40(20)
 $C_{14}H_8FNOS_2$ (289,25)	<b>6f<sup>2</sup></b>	289 M <sup>+</sup> (5), 123 (100%), 95 (43), 40 (90)
 $C_{14}H_9FN_2OS$ (272,2)	<b>7f</b>	272 M <sup>+</sup> (25), 244 (30), 123(100%), 95 (51), 75 (7), 40 (60)

Tabela 6. Dados de massas<sup>1</sup> dos compostos **5-7a-g** (Continuação)

Estrutura	Comp.	Dados de massas (%)
 $C_{14}H_8N_2O_4S$ (300.29)	<b>5g</b>	300 M <sup>+</sup> (10), 167 (5), 150 (100%), 104 (30), 76 (25)
 $C_{14}H_8N_2O_3S_2$ (316.25)	<b>6g</b>	316 M <sup>+</sup> (5), 167 (10), 150 (100%), 120 (20), 104 (25), 76 (20)
 $C_{14}H_9N_3O_3S$ (299.30)	<b>7g</b>	299 M <sup>+</sup> (45), 271 (57), 177 (7), 150 (100%), 104 (60), 76 (35), 40 (84)

<sup>1</sup> Técnica de Inserção direta no aparelho de massas; <sup>2</sup> composto inédito;

A Tabela 7 propõe as possíveis fragmentações<sup>38</sup> resultantes de compostos que possuem a ligação C=O, como no caso de ésteres e amidas. As fragmentações referentes a “1” e “3” implicariam em uma quebra na ligação-alfa a um substituinte aromático, o que contraria a regra-7 das fragmentações mais comuns, que diz que: em compostos aromáticos alquil substituídos a quebra é mais provável na ligação-beta ao anel, gerando íon benzílio, que é estabilizado por ressonância, ou o íon tropílio (m/z 91). Tais quebras não foram observadas nos compostos sintetizados, onde foi observado em todos os casos a fragmentação referente a “2”, com formação de um fragmento muito estabilizado por ressonância contendo o substituinte R<sup>1</sup> e o grupo C=O (pico base) em acordo com a regra-8 das fragmentações mais comuns. Os demais fragmentos, com relação m/z entre o íon molecular e o pico base são de intensidade muito baixa, o que evidencia sua pouca estabilidade como consequência de uma quebra não favorecida. No caso dos compostos **5-7c,d**, com substituinte OCH<sub>3</sub> na posição *orto* e *para* do anel benzênico, não foi observada a saída de um fragmento neutro CH<sub>3</sub> (-15), talvez pelo fato deste grupo estar em conjugação com o grupo acila.

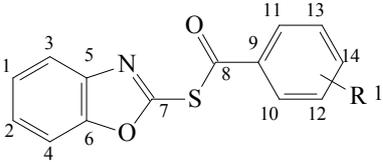
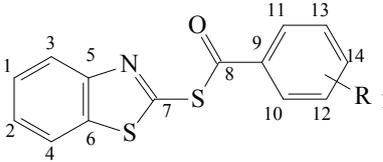
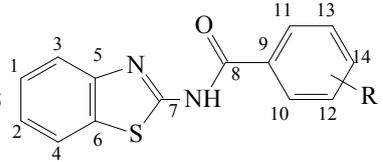
Tabela 7. Fragmentações de massas propostas para os compostos **5-7a-g**.

**5a-g** Z=O; Y=S  
**6a-g** Z=S; Y=S  
**7a-g** Z=S; Y=NH<sub>2</sub>

Compostos	Fragmento	m/z	Compostos	Fragmento	m/z
<b>4a</b>		105	<b>4e</b>		123
<b>4b</b>		119	<b>4f</b>		123
<b>4c</b>		135	<b>4g</b>		150
<b>4d</b>		135	-	-	-
<b>1</b>		150	<b>2</b>		166
<b>3</b>		149	-	-	-

Para atribuição relativa de sinais das séries de compostos **5-7a-g**, os espectros obtidos foram comparados com aqueles disponíveis em artigos da literatura e bancos de dados acessados através de ferramentas de buscas como SciFinder Scholar e ScienceDirect. Tabela 8.

Tabela 8. Dados de RMN  $^1\text{H}$  e/ou  $^{13}\text{C}$  dos compostos **5-7a-g**.

			
	<b>5a-g</b>	<b>6a-g</b>	<b>7a-g</b>
<b>5a</b>	Experimento não realizado.		
<b>5b</b>	Experimento não realizado.		
<b>5c</b>	Experimento não realizado.		
<b>5d</b>	$^1\text{H}$ : 3,8 (s, 3H, H15); 6,8-7,7 (m, 8H, aril); $^{13}\text{C}$ : <b>179,0 (C8); 166,5 (C7); 53,3 (C15); 165,2; 147,4; 133,6; 131,5; 125,2; 123,2; 114,3; 113,6; 112,2; 110,2</b>		
<b>5e</b>	$^1\text{H}$ : 7,0-8,2 (m, 8H, aril); $^{13}\text{C}$ : <b>178,7 (C8); 161,2 (C7); 165,0; 158,2; 146,8; 134,9; 134,8; 130,8; 129,5; 126,0; 125,4; 121,9; 116,2; 110,0.</b>		
<b>5f</b>	$^1\text{H}$ : 7,0-8,5 (m, 8H, aril); $^{13}\text{C}$ : <b>171,4 (C8); 163,2 (C7); 163,7; 146,7; 138,8; 130,3; 127,9; 126,8; 126,1; 123,3; 121,2; 121,0; 117,4; 117,2</b>		
<b>5g</b>	Experimento não realizado.		
<b>6a</b> <sup>1</sup>	Experimento não realizado.		
<b>6b</b> <sup>1</sup>	Experimento não realizado.		
<b>6c</b>	Experimento não realizado.		
<b>6d</b> <sup>1</sup>	$^1\text{H}$ : 3,8 (s, 3H, H15); 6,9-8,2 (m, 8H, aril); $^{13}\text{C}$ : <b>185,0 (C8); 164,7 (C7); 55,5 (C15); 151,5; 136,0; 132,7; 128,1; 126,2; 125,3; 122,8; 121,1; 114,2; 113,6.</b>		
<b>6e</b>	$^1\text{H}$ : 7,0-8,2 (m, 8H, aril); $^{13}\text{C}$ : <b>191,0 (C8); 168,7 (C7); 163,8; 161,2; 140,3; 135,4; 135,3; 132,6; 129,9; 127,1; 124,0; 121,2; 117,6; 112,3.</b>		
<b>6f</b>	Experimento não realizado.		
<b>6g</b> <sup>1</sup>	Experimento não realizado.		
<b>7a</b> <sup>2,3</sup>	Experimento não realizado.		
<b>7b</b>	$^1\text{H}$ : 2,4 (s, 3H, H15); 11,9 (s, 1H, NH); 7,2-8,1 (m, 8H, aril); $^{13}\text{C}$ : <b>172,0 (C7); 162,5 (C8); 21,7 (C15); 148,9; 144,6; 130,8; 129,5; 129,1; 126,4; 125,3; 125,2; 124,2; 112,5.</b>		
<b>7c</b>	Experimento não realizado.		
<b>7d</b>	$^1\text{H}$ : 3,8 (s, 3H, H15); 10,3 (s, 1H, NH); 6,9-8,2 (m, 8H, aril); $^{13}\text{C}$ : <b>171,3 (C7); 165,1 (C8); 55,5 (C15); 164,5; 155,1; 131,4; 126,1; 123,9; 122,8; 121,3; 120,0; 114,1; 114,0.</b>		
<b>7e</b>	$^1\text{H}$ : 7,0-8,2 (m, 8H, aril); 9,5 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C}$ : <b>168,7 (C7); 163,6 (C8); 162,0; 159,4; 146,8; 134,9; 134,8; 131,2; 126,5; 124,3; 123,9; 121,4; 119,8; 118,4</b>		
<b>7f</b>	Experimento não realizado.		
<b>7g</b>	Experimento não realizado.		

<sup>1</sup> Dados [Ref. 39] composto **6a**  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 8,02-8,23 (m, 4H), 7,40-7,58 (m, 5H); [Ref. 40]  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.1-8.0 (m, 3H), 7.9 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 7.7-7.6 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 7.6-7.4 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 186.97, 157.84, 151.69, 136.09, 135.51, 134.69, 129.14, 127.73, 126.38, 125.59, 123.03, 121.24.; composto **6b**  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 8.14-8.23 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.55-7.91 (m, 4H), 7.28 (d, 2H,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.42 (s, 3H); composto **6d** :  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 8.14-8.23 (d, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.55-7.86 (m, 4H), 7.05 (d, 2H,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 3.65 (s, 3H); composto **6g**  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 8.42 (d, 2H,  $J=5\text{Hz}$ ); 8.12-8.25 (m, 4H), 7.61 (d, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); <sup>2</sup> Dados composto **7a** [Ref. 41]:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 12.91 s (s, 1H); 8.14 (d, 2H); 8.00 (d, 1H); 7.78 (d, 2H); 7.49-7.69 (m, 3H); 7.49 (dd, 1H); 7.32 (dd, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN: [ $\text{DMSO-d}_6$ ] 167.07 (C-q); 159.97 (C-q); 149.24 (C-q); 133.84 (CH); 132.93 (C-q); 132.48 (C-q); 129.61 (CH); 129.32 (CH); 127.15 (CH); 124.65 (CH); 122.70 (CH); 121.28 (CH). <sup>3</sup> Dados composto **7a** [Ref. 42]  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 12.89 (s, 1H); 8.20 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H); 8.09 (s, 1H); 7.80 (m, 2H); 7.72-7.54 (m, 3H); 7.36 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN: (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 170.1, 162.3, 150.6, 135.4, 133.8, 132.6, 130.7, 129.3, 128.6, 125.4, 123.5, 122.7.

Em relação à análise de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , os dados encontrados na literatura trazem informações de deslocamentos químicos geralmente em DMSO- $d_6$ , enquanto que neste trabalho foi utilizado  $\text{CDCl}_3$ . Pelos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  adquiridos, não foi possível fazer uma atribuição absoluta de sinais dos compostos **5-7a-g**, principalmente daqueles átomos pertencentes aos ciclos aromáticos (C1-6 e C9-14). Também não foi objeto de estudo a determinação dos valores das constantes de acoplamento daqueles compostos com átomo de Flúor na sua fórmula molecular (**5-7e,f**). Para um estudo mais aprofundado em RMN, buscando elucidação das estruturas destes compostos, é recomendável o emprego de outras técnicas, como RMN de  $^{13}\text{C}$  parcialmente ou totalmente acoplado, DEPT 135, e técnicas de correlações 2D (HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence) e HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence)). Mesmo assim, somado aos dados obtidos por espectrometria de massas e aqueles obtidos na literatura, o uso de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , serviu como uma importante ferramenta na comprovação da síntese dos compostos propostos.

Dentre a série de compostos **5-7a-g**, as observações mais relevantes contidas na Tabela 6, estão relacionados aos dados de deslocamentos químicos em RMN de  $^1\text{H}$  (H15 e H arílicos) e dos carbonos C7, C8 e C15 obtidos por RMN de  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado. Desta forma, apesar do número limitado de dados, é possível observar o comportamento relativo ao deslocamento químico destes átomos, em compostos representativos presentes nas séries sistemáticas propostas neste trabalho.

Para o composto **5d** os dados de  $\delta$  em RMN de  $^1\text{H}$  mostraram um singlete referente aos três hidrogênios do grupo métoxi em 3,8 ppm (H15), e um multiplete referente aos nove hidrogênios arílicos no intervalo de 6,8-8,5 ppm, de forma semelhante ao observado para os compostos **5e** e **5f**. Os dados de  $\delta$  (em ppm) de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos Carbonos C7, C8 e C15 para o composto **5d** foi de 166,5; 179,0; 53,3 respectivamente. Enquanto que para os compostos **5e** e **5f** foi de 161,2; 163,2 (C7) e 178,7; 171,4 (C8) respectivamente.

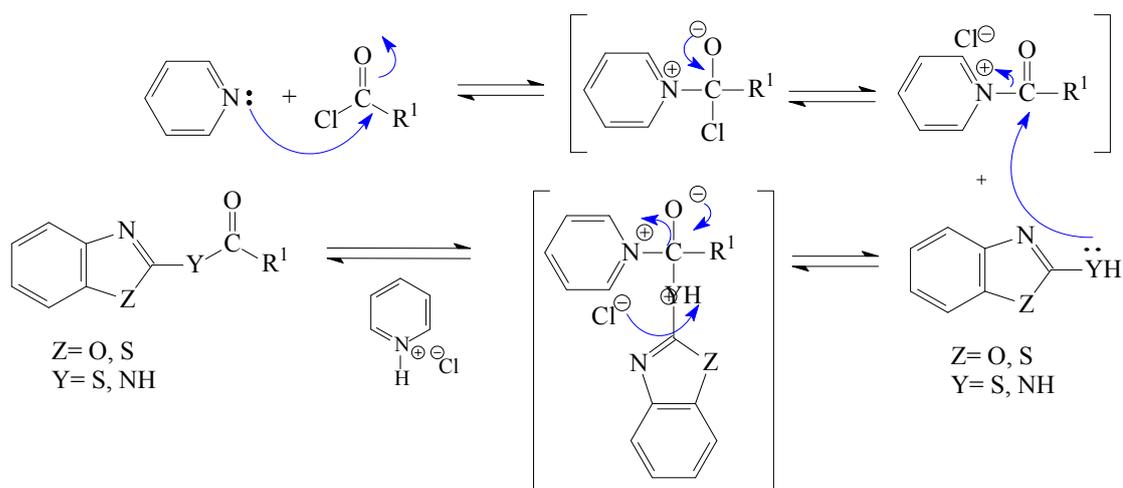
Para o composto **6d**, semelhante ao composto **5d**, os  $\delta$  em RMN de  $^1\text{H}$  foram de 3,8 ppm (H15), levemente desblindado quando comparado ao dados da literatura<sup>39</sup> para este composto (3,65 ppm), e num intervalo de 6,9-8,2ppm (H arílicos), de forma semelhante ao observado para o composto **6e**. Por sua vez, os dados de  $\delta$  (em ppm) de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos Carbonos C7, C8 e C15 para o composto **6d** foi de 164,7; 185,0; 55,5 respectivamente. Enquanto que para o composto **6e** foi de 168,7 (C7) e de 191,0 (C8). Estes valores de  $\delta$  estão próximos aqueles obtidos para o composto **6a** encontrado na literatura<sup>40</sup> ( $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 186.97 (C8) e 157.84 (C7)).

Para o composto **7a**, dados da literatura<sup>41,42</sup> de RMN de <sup>1</sup>H mostram atribuições de sinais para o grupo NH de 12,8 ppm em DMSO-d<sub>6</sub>. Este grupo apareceu mais blindado na série de compostos **7a-g**, como observado no composto **7b** (11,9 ppm (NH); 2,4 ppm (s, 3H, H15)), **7d** (10,3 ppm (NH); 3,8 ppm (s, 3H, H15)) e **7e** (9,5 ppm). Tal comportamento, provavelmente seja pelo efeito do solvente sobre o deslocamento químico. Os hidrogênios referentes aos anéis arílicos (H1-4 e H10-14) mostraram deslocamentos característicos na faixa de 6,8-8,5 ppm. Quanto aos dados de RMN de <sup>13</sup>C para o δ do C7 e C8 em DMSO-d<sub>6</sub> para o composto **7a** mostraram ser de 167,0 ppm; 159,9ppm<sup>41</sup> e de 170,1 ppm; 162,3<sup>42</sup> respectivamente. Estes valores foram usados como parâmetro para atribuição de δ (em ppm) do C7 e C8 da série de compostos **7a-g**. Assim, os valores atribuídos para o **7b** foi de 172,0 ppm;162,5 ppm, para o **7d** foi de 171,3 ppm;165,1 ppm e para o **7e** foi de 168,7 ppm;163,6 ppm, respectivamente.

### 3.4. Mecanismos de formação dos compostos 5-7a-g.

O mecanismo para formação dos tioésteres **5,6a-g** e amidas **7a-g** seguem o mecanismo clássico de Adição Nucleofílica/Elaboração observado em compostos que possuem o grupo acila, como os ácidos carboxílicos e seus derivados<sup>43</sup>. A etapa inicial envolve a adição nucleofílica do átomo de enxofre (compostos **1** e **2**) ou do Nitrogênio do grupo amina (composto **3**) no átomo de carbono do grupo acila (compostos **4a-**), com formação de um intermediário tetraédrico que imediatamente elimina um grupo abandonador (íon cloreto) que é uma base muito fraca, sendo por isto um bom grupo abandonador. Na presença de uma base (como exemplo piridina) ocorre reação com o cloreto de acila para formar o íon acilpiridínio, que é um intermediário até mais reativo frente a um nucleófilo do que o cloreto de acila. Abaixo é mostrado um mecanismo usando a piridina como base. Esquema 33.

Esquema 33.



## **4. PARTE EXPERIMENTAL**

### **4.1. Métodos de Identificação**

#### **4.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram adquiridos em um espectrômetro Bruker DPX 400, tubos de 5mm e temperatura de 300K, com 0,5mL de clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como solvente, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. SF 400,23MHz para  $^1\text{H}$  e 100,32MHz para  $^{13}\text{C}$ , lock interno pelo  $^2\text{D}$  do solvente, largura de pulso 9,9 $\mu\text{s}$  para 1H e 19,5 $\mu\text{s}$  para 13C, tempo de aquisição de 3,9s para  $^1\text{H}$  e 2,8s para 13C, janela espectral 2400Hz para 1H e 11500Hz para  $^{13}\text{C}$ , número de varreduras de 8 a 32 para  $^1\text{H}$  e 2000 a 20000 para  $^{13}\text{C}$  dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,12887 para  $^1\text{H}$  e 0,17994 para  $^{13}\text{C}$ .

#### **4.1.2. Ponto de Fusão**

Os compostos sólidos obtidos tiveram seus pontos de fusões determinados em um aparelho Fisatom, com três tubos capilares, modelo 430, 230V, 60Hz, 50W. Termômetro de até 360°C com certificado de calibração.

#### **4.1.3. Espectrometria de massas (CG/EM)**

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo à Gás SHIMADZU 2010 acoplado a um detector de massas GCMS – QP 2010 plus SHIMADZU, por inserção direta dos compostos. Fluxo de gás hélio de 3 mL/min, pressão de 8 psi. Seringa de 10 uL, com injeção de 1 uL; Programa de temperatura: 20°C/min - 80°C/min (1min) e após aquecimento de 80°C/min - 250°C/min (20min). Temperatura de interface: 280°C. Temperatura de origem: 280°C. Modo scan.

## **4.2. Forno de microondas**

Foi utilizado nas reações um forno de microondas doméstico produzido no Brasil, marca Panasonic *Piccolo* Modelo NN-S42BK de 20L, 220v-60Hz. Frequência de microondas de 2.450MHz e Potência de saída de 800W e consumo de 1.400W.

## **4.3. Aparelho de ultrassom**

Foi utilizado um aparelho de ultrassom Sonics, modelo VC 500, serial No 480357, 500Watts, frequência 20KHz, 220 Voltz utilizando um probe de 13mm (1/2 polegada, volume de 10-250 mL, intensidade alta, amplitude superior a 100, comprimento 139 mm) ou

probe com microtip cônico de 3mm (1/8 polegada (630-0418), volume de 1-10mL, intensidade ultra alta, amplitude máxima 40%, comprimento 159 mm).

#### 4.4. Reagentes e solventes utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para síntese dos compostos em estudo, foram de qualidade técnica ou p.a., ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório:

- Clorofórmio: Vetec, seco com cloreto de cálcio, refluxado com pentóxido de fósforo e destilado sobre peneira molecular. p.e.=62°C, d=1,48g/ml;
- Metanol: Vetec, refluxado com magnésio ativado e iodo, destilado sobre peneira molecular. p.e.=65°C, d=0,791g/ml;
- Piridina: Vetec, refluxado com hidróxido de potássio e destilado sobre hidróxido de potássio. p.e.=115°C, d=0,978g/ml;
- THF Vetec – destilado. Refluxo com P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> seguido de destilação. Tratamento com sódio metálico.
- Éter etílico – destilado. Seco com CaCl<sub>2</sub>. Refluxo e destilação. Tratamento com sódio metálico.
- Cloreto de tricloroacetila - destilado
- Sulfato de magnésio anidro 98%: Vetec;
- Carbonato de sódio anidro: Vetec;
- Água destilada ou deionizada;
- CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> p.a.
- Ácido p-toluenosulfônico.
- Ácido sulfúrico: Merck; d=1,84g/ml, 96-98%;
- Ácido clorídrico: Merck;
- 2-mercaptobenzoxazol<sup>37</sup>: Aldrich; p.f.: 192-195 °C;
- 2-mercaptobenzotiazol<sup>37</sup>: Aldrich; p.f.: 177-181 °C;
- 2-aminobenzotiazol<sup>37</sup>: Aldrich; p.f.: 126-129 °C;
- Cloretos de ácidos<sup>37</sup>: Aldrich. Cloreto de benzoíla: p.f.: -1°C; d = 1,213g/mL; Cloreto de 4-metilbenzoíla: d = 1,169g/mL; Cloreto de 2-metóxi benzoíla: d = 1,268g/mL; Cloreto de 4-metóxi benzoíla: p.f.: 22°C; d = 1,239g/mL; Cloreto de 2-flúorbenzoíla: p.f.: 4°C; d = 1,337g/mL; Cloreto de 3-flúorbenzoíla: p.f.: -30°C; d = 1,322g/mL; Cloreto de 4-nitrobenzoíla: p.f.: 71-74°C;

## 4.5. Síntese dos compostos 5-7a-g

### 4.5.1. Procedimento geral das reações de acilação por metodologia convencional

Em um balão de 25ml de duas bocas, a temperatura ambiente e sob agitação magnética, foi colocado 2mmol do substrato (2-mercaptobenzoxazol (**1**), 2-mercaptobenzotiazol (**2**) ou 2-aminobenzotiazol (**3**)) e adicionado 10mL de THF seco e 4mmol da base (KOH, Et<sub>3</sub>N ou piridina). A seguir, foi acrescentado lentamente 4mmol do acilante (**4a-g**) com auxílio de um funil de adição. Após adição, o sistema foi aquecido até refluxo do THF por 24h. O isolamento foi realizado evaporando o solvente em rota evaporador, extraíndo com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15mL) e lavando com solução de HCl 0,1N (1x 15mL ) e água destilada (2x30mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente retirado em rota evaporador e depois em bomba de vácuo. As reações foram monitoradas por CCD, usando como eluente acetato/hexano (3:7) para 2-mercaptobenzoxazol e 2-mercaptobenzotiazol e clorofórmio/metanol (9:1) para o 2-aminobenzotiazol. Compostos obtidos com alto grau de pureza.

### 4.5.2. Procedimento geral das reações por metodologia empregando ultrassom

Em uma cubeta de vidro de 30mL foi colocado 2mmol do substrato (2-mercaptobenzoxazol (**1**), 2-mercaptobenzotiazol (**2**) ou 2-aminobenzotiazol (**3**)) e adicionado 10mL de THF seco e 4mmol da base (KOH, Et<sub>3</sub>N ou piridina). A seguir, foi adicionado 4mmol do acilante (**4a-g**) e a reação foi processada em ultrassom por 10 minutos, com monitoramento por CCF a cada 5 minutos. O isolamento foi realizado evaporando o solvente em rota evaporador, extraíndo com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15mL) e lavando com solução de HCl 0,1N (1x 15mL ) e água destilada (2x30mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente retirado em rota evaporador e depois em bomba de vácuo. As reações foram monitoradas por CCD, usando como eluente acetato/hexano (3:7) para 2-mercaptobenzoxazol e 2-mercaptobenzotiazol e clorofórmio/metanol (9:1) para o 2-aminobenzotiazol. Compostos obtidos com alto grau de pureza.

#### **4.5.3. Procedimento geral das reações por metodologia empregando microondas<sup>13</sup>**

Em um erlemmeyer foram pesados 2mmol do substrato (2-mercaptobenzoxazol (1), 2-mercaptobenzotiazol (2) ou 2-aminobenzotiazol (3)) e adicionado 10mL de uma solução de  $K_2CO_3$  2N. com agitação até completa dissolução. Foi colocado um funil de vidro na parte superior e levado ao microondas na potência máxima, em intervalos de 30 segundos, até que toda água fosse evaporada. Depois de resfriar, o sólido resultante foi raspado até ficar um pó homogêneo. A seguir, foi adicionado 4mmol de acilante (4a-g), misturado e levado ao microondas na potência máxima por 5 minutos, com intervalos de 30 segundos. A reação foi monitorada por CCD, usando eluente éter  $CHCl_3$ /metanol (9:1). O produto foi extraído com  $CH_2Cl_2$ , filtrado, seco com  $MgSO_4$ . Depois o solvente foi removido em rotaevaporador para obtenção dos correspondentes compostos. Compostos obtidos com alto grau de pureza.

## 5. CONCLUSÕES

A partir deste trabalho, pode-se concluir que:

1. Os precursores 2-mercaptobenzoxazol e 2-mercaptobenzotiazol foram reagentes eficientes para a síntese de tioésteres **5,6a-g**, ao reagirem com cloretos de benzoila **4a-g**, empregando metodologias convencionais e de ultrasom, mostrando-se um método mais prático e rápido de síntese em vista das condições drásticas empregadas para formação destes compostos, em reações observadas na literatura. As reações em microondas se mostraram desvantajosas, em virtude dos rendimentos obtidos serem muito baixos. Outros derivados de acila, como ésteres e ácidos carboxílicos, não reagiram nas condições testadas para aqueles reagentes;
2. O reagente 2-aminobenzotiazol também foi eficiente ao reagir com cloretos de benzoila **4a-g** para formar as correspondentes amidas **7a-g** em rendimentos semelhantes aqueles obtidos empregando os compostos 2-mercaptobenzoxazol e 2-mercaptobenzotiazol;
3. Na comparação entre as três metodologias (convencional, ultrasom e microondas), a de ultrasom mostrou-se a mais eficiente, pois resultou em produtos com os melhores rendimentos (acima de 81%) e menores tempos reacionais (5 minutos); a metodologia de microondas por sua vez, formou produtos puros em um tempo de reação curto (10 minutos). Entretanto, com rendimentos baixos e variáveis (entre 7-86%). Destas metodologias, a convencional mostrou-se a menos vantajosa, com os maiores tempos reacionais (24 horas).

## 6. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

1. Fazer reações de 2-mercaptobenzoxazol, 2-mercaptobenzotiazol e 2-aminobenzotiazol, com diferentes metodologias, empregando uma série de cloretos de acila e comparar os rendimentos com aqueles obtidos para derivados arílicos;
2. Realizar testes de atividade biológica com os compostos **5-7a-g**;
3. Buscar aperfeiçoar as técnicas utilizadas neste trabalho, visando o aumento de rendimentos, produtos mais puros e condições reacionais para uma química menos agressiva ao meio ambiente (redução ou não utilização de solventes, etc...);
4. Usar os compostos da série **5-7a-g** como precursores na síntese de heterocíclicos com potencial biológico.

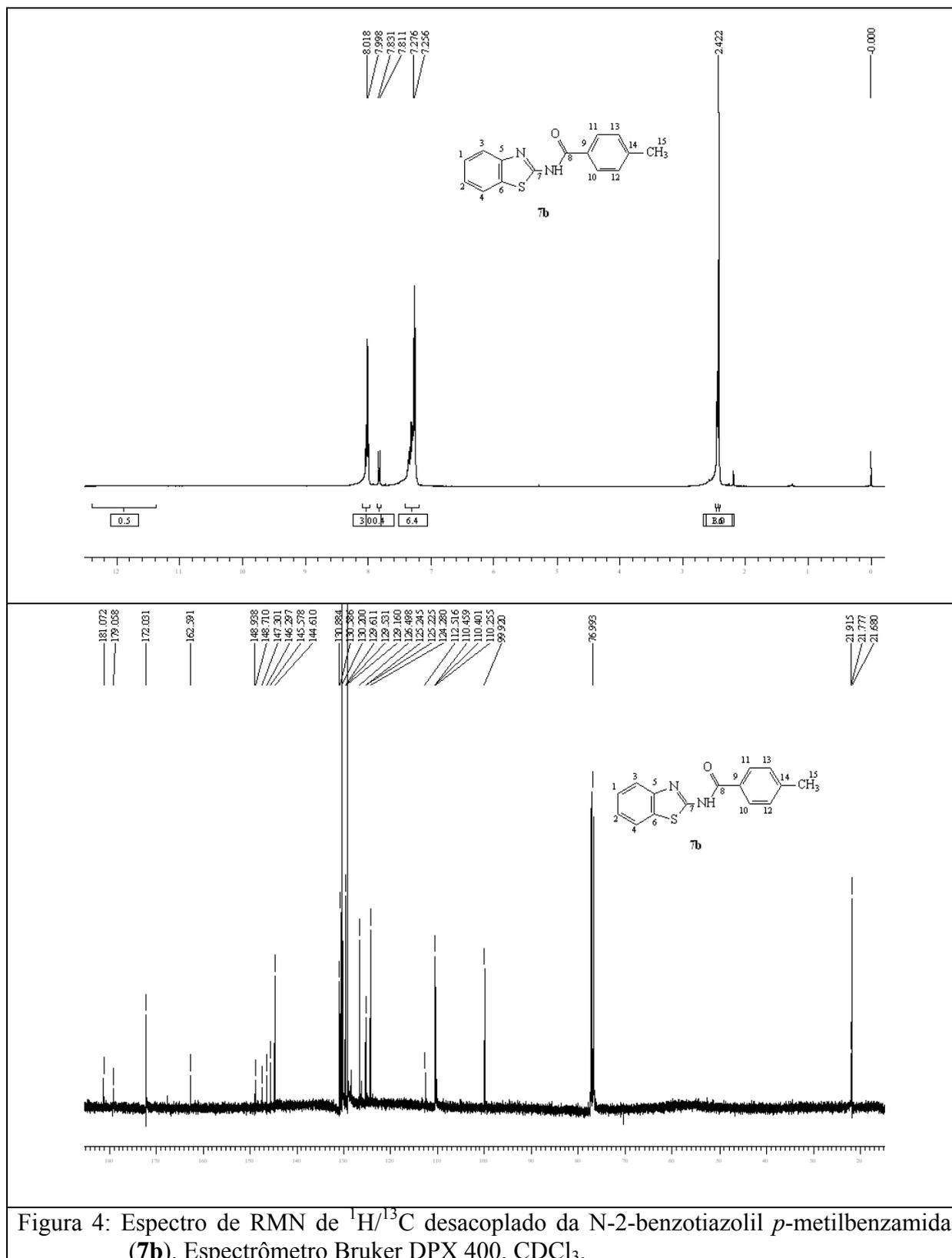
## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fujiwara, S.; Kambe, N., *Top. Curr.Chem.* **2005**, *251*, 87-140.
2. Novaes, M. R. C. G.; Souza, J. P. de; Araújo, H. C. de; *Quím. Nova.* **1999**, *22(1)*, 5-10.
3. Siddiqui, N.; Pandeya, S. N.; Khan, S. A.; Stables, J.; Rana, A.; Alam, M.; Arshad, M. F.; Bhat, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 255–259.
4. Mahran, M. A.; William, S.; Ramzy, F.; Sembel, A. M. *Molecules.* **2007**, *12*, 622-633.
5. Kitagawa, H.; Ozawa, T.; Takahatab, S.; Iida, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4982–4986.
6. Low, C.M.R. *Ultrason. Sonochem.* **1995**, *2*, 153-163.
7. Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 443-451.
8. Martines, M. A. U.; Davolos, .M. R.; Júnior, M. J. *Quím. Nova.* **2000**, *23*, 251-256.
9. Török, B.; Balázsik, K.; Felföldi, K.; Bartók, M. *Ultrason. Sonochem.* **2001**, *8*, 191-200.
10. Mason, T. J. *Ultrason. Sonochem.* **2003**, *10*, 175–179.
11. Cravotto, G.; Cintas, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 180–196.
12. La Hoz, A. de; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164-178.
13. Narkhede, H.P.; More, U.B.; Dalal, D.S.; Pawar, N.S.; More, D.H.; Mahulikar, P.P., *Synthetic Commun.* **2007**, *37*, 573-577
14. Dallinger, D.; Kappe, C.O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2563-2591.
15. Polshettiwar, V.; Varma, S.R. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1546-1557.
16. Zhang, H. Q.; Xia, Z.; Vasudevan, A.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4881–4884.
17. Shah, S. T. A.; Khan, K. M.; Heinricha, A. M.; Voeltera, W. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8281–8283.
18. Iida, A.; Tomohito, O.; Horii, A.; Misaki, T.; Tanabe, Y.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 23, 5215-5218.
19. Fowelin, C.; Schüpbach, B.; Terfort, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1013-1017.
20. Nakatsuji, H.; Morimoto, M.; Misaki, T.; Tanabe, Y.; *Tetrahedron.* **2007**, *6*, 12071-12080.

21. Adamczyk, M.; Fishpaugh, J.R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4305-4308.
22. Kawanami, Y.; Dainobu, Y.; Inanaga, J.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 943-944.
23. Inoue, T.; Takeda, T.; Kambe, N.; Ogawa, A.; Ryu, I.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5824-5827.
24. Sawada, N.; Itoh, T.; Yasuda, N.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6595-6597.
25. Cao, H.; McNamee, L.; Alper, H.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3530-3534.
26. Braga, A. L.; Rodrigues, O. E. D.; Avila, E.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3395-3396.
27. Chavan, A. A.; Pai, N. R. *Molecules.* **2007**, *12*, 2467-2477.
28. Chavan, A. A.; Pai, N. R. *Arkivoc.* **2007**, xvi, 148-155.
29. Landreau, C.; Deniaud, D.; Evain, M.; Reliquet, A.; Meslin, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2002**, *1*, 741-745.
30. Reddy, M. V. N.; Kumar, B. S.; Balakrishna, A.; Reddy, C.S.; Nayak, S. K.; Reddy, C. D. *Arkivoc.* **2007**, xv, 246-254.
31. Ambica, K. S.; Taneja, S. C.; Hundal, M. S.; Kapoor, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2208-2212.
32. Altman, R. A.; Anderson, K. W.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5167-5169.
33. Pingle, M. S.; Vartale, S. P.; Bhosale, V. N.; Kuberkar, S. V. *Arkivoc.* **2006**, x, 190-198.
34. Metwally, M. A.; Desoky, E. I.; Fawzy, R.; Etman, H. A. *Chem. Het. Comp.* **2007**, *43*, 382.
35. Britsun, V. N.; Borisevich, A. N.; Lozinskii, M. O. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1548-1552.
36. Ueda, M.; Seki, K.; Imai, Y. *Synthesis.* **1981**, *12*, 991-993.
37. <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search/substructure/SubstructureSearchPage>, acessado em 21/06/2009.
38. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 7<sup>th</sup> edition, LTC, Rio de Janeiro, 2007.
39. Feng, L.; Chen, Z. *Sensor. Actuat. B-Chem.* **2007**, *120*, 665-668.
40. Lee, J. H.; Kim, J. D. *Bull. K. Chem. Soc.* **1997**, *18*, 442-444.

41. Angulo-Cornejo, J.; Lino-Pacheco, M; Richter, R.; Henning, L.; Hallmeier, K., Beyer, L. *Inorg. Chim. Acta.* **2000**, *305*, 38-45.
42. Wang, J.; Peng, F.; Jiang, J.; Lu, Z.; Wang, L.; Bai, J.; Pan, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 467-470.
43. Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. *Química Orgânica*, volume 2, LTC, Rio de Janeiro, 2006.

**ANEXO 1**  
**Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$**



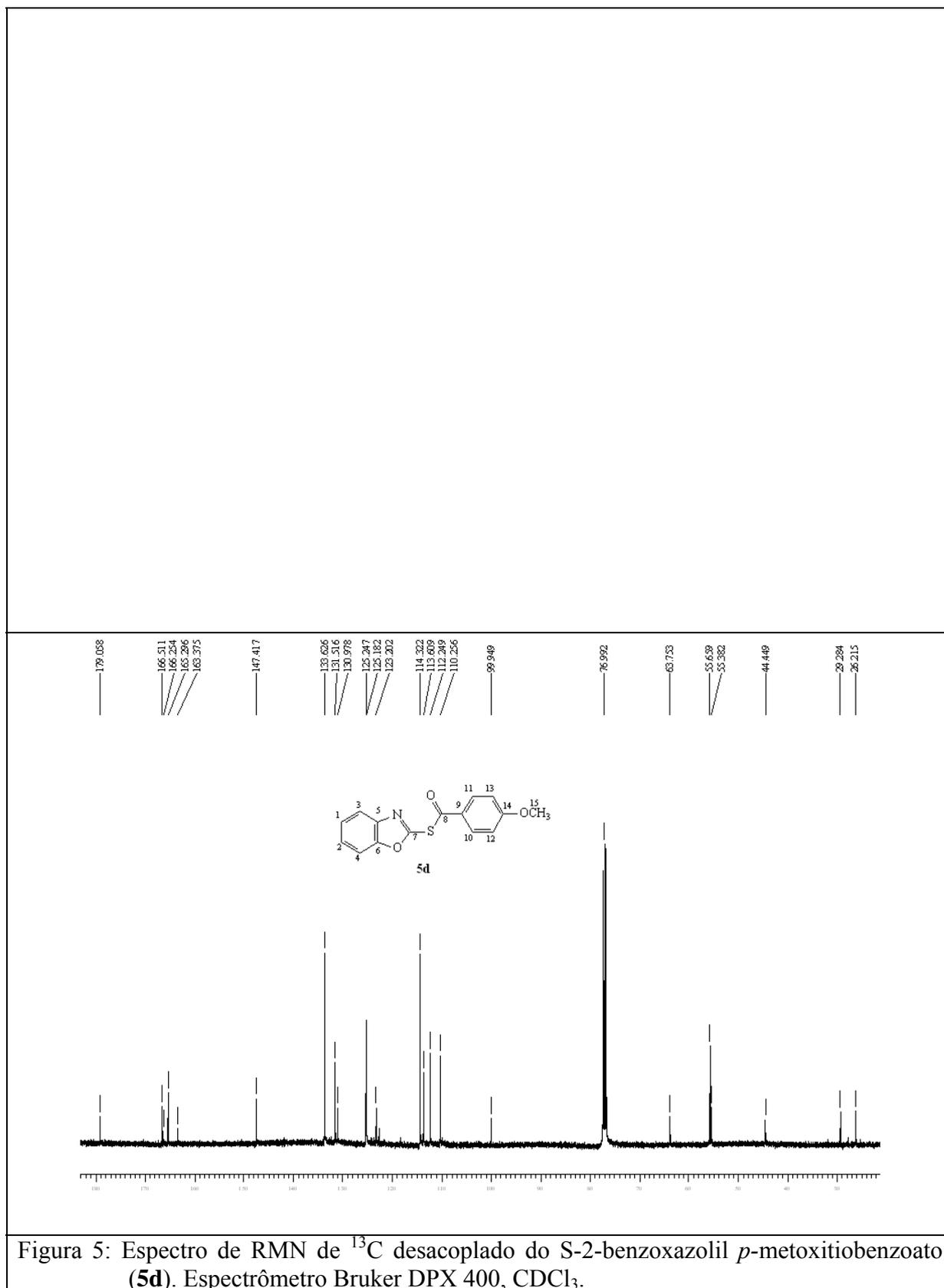


Figura 5: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  desacoplado do S-2-benzoxazolil *p*-metoxitiobenzoato (**5d**). Espectrômetro Bruker DPX 400,  $\text{CDCl}_3$ .

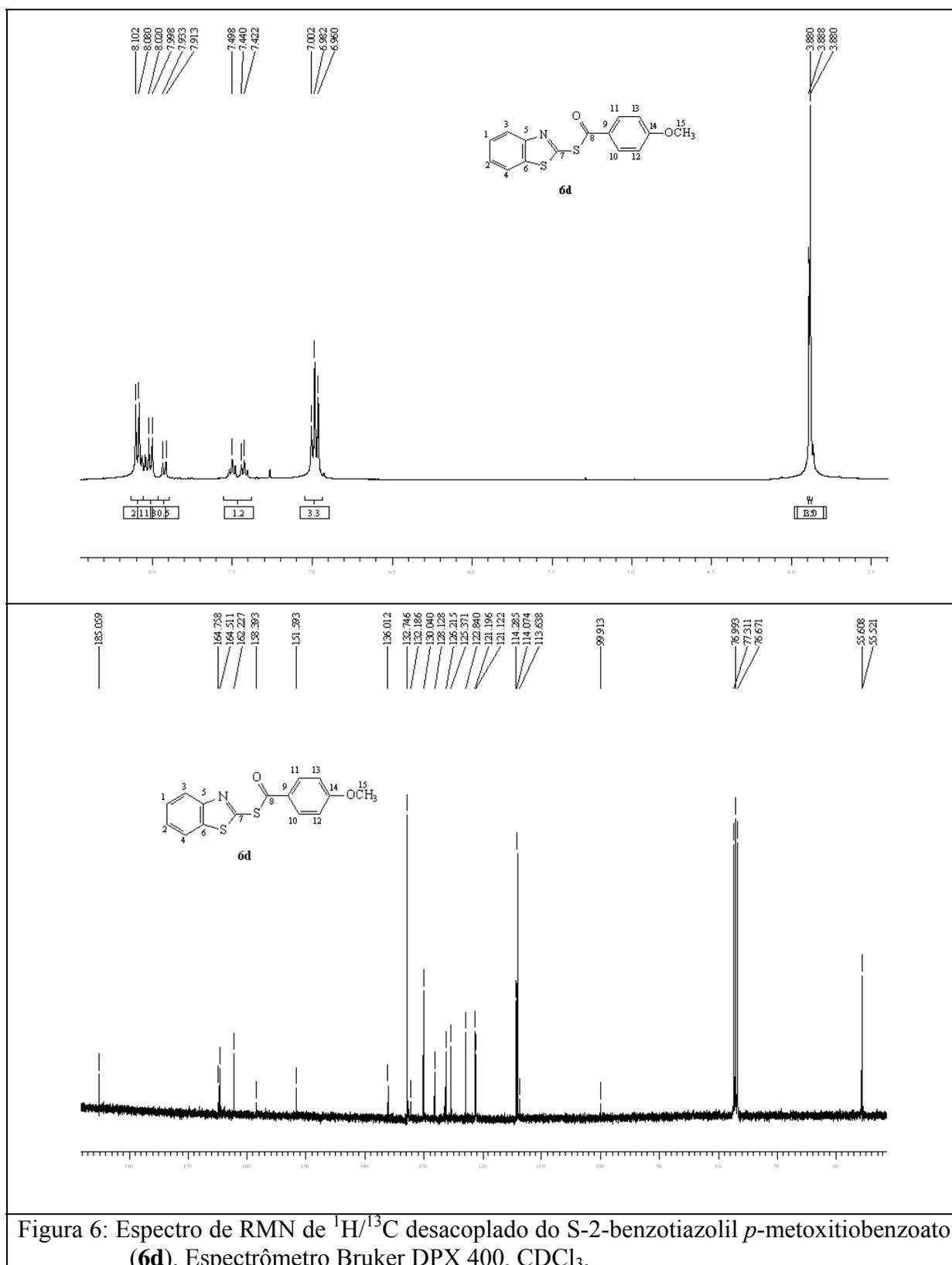


Figura 6: Espectro de RMN de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  desacoplado do S-2-benzotiazolil *p*-metoxitiobenzoato (**6d**). Espectrômetro Bruker DPX 400,  $\text{CDCl}_3$ .

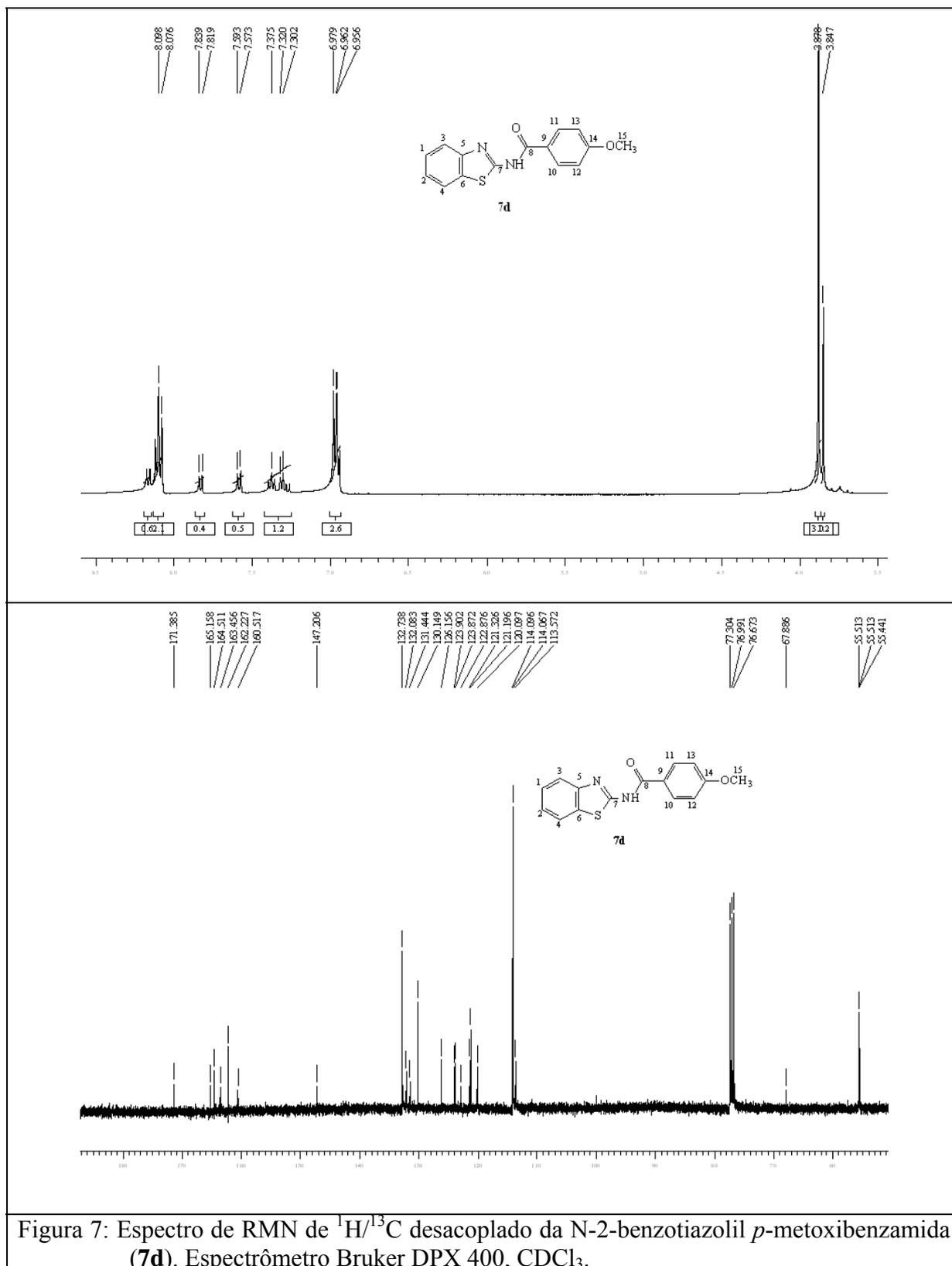


Figura 7: Espectro de RMN de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  desacoplado da N-2-benzotiazolil *p*-metoxibenzamida (**7d**). Espectrômetro Bruker DPX 400,  $\text{CDCl}_3$ .

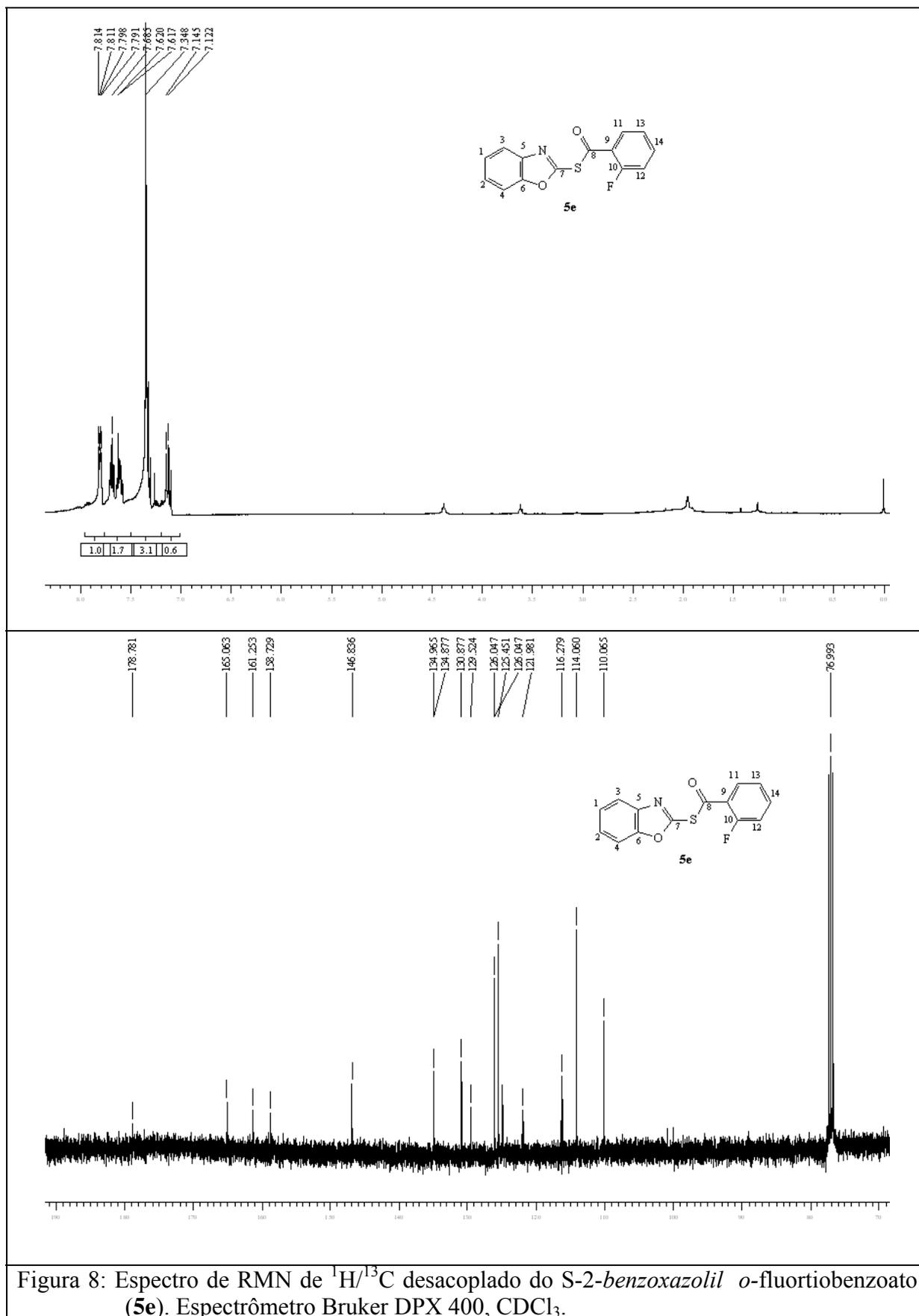


Figura 8: Espectro de RMN de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  desacoplado do *S*-2-benzoxazolil *o*-fluortiobenzoato (**5e**). Espectrômetro Bruker DPX 400,  $\text{CDCl}_3$ .



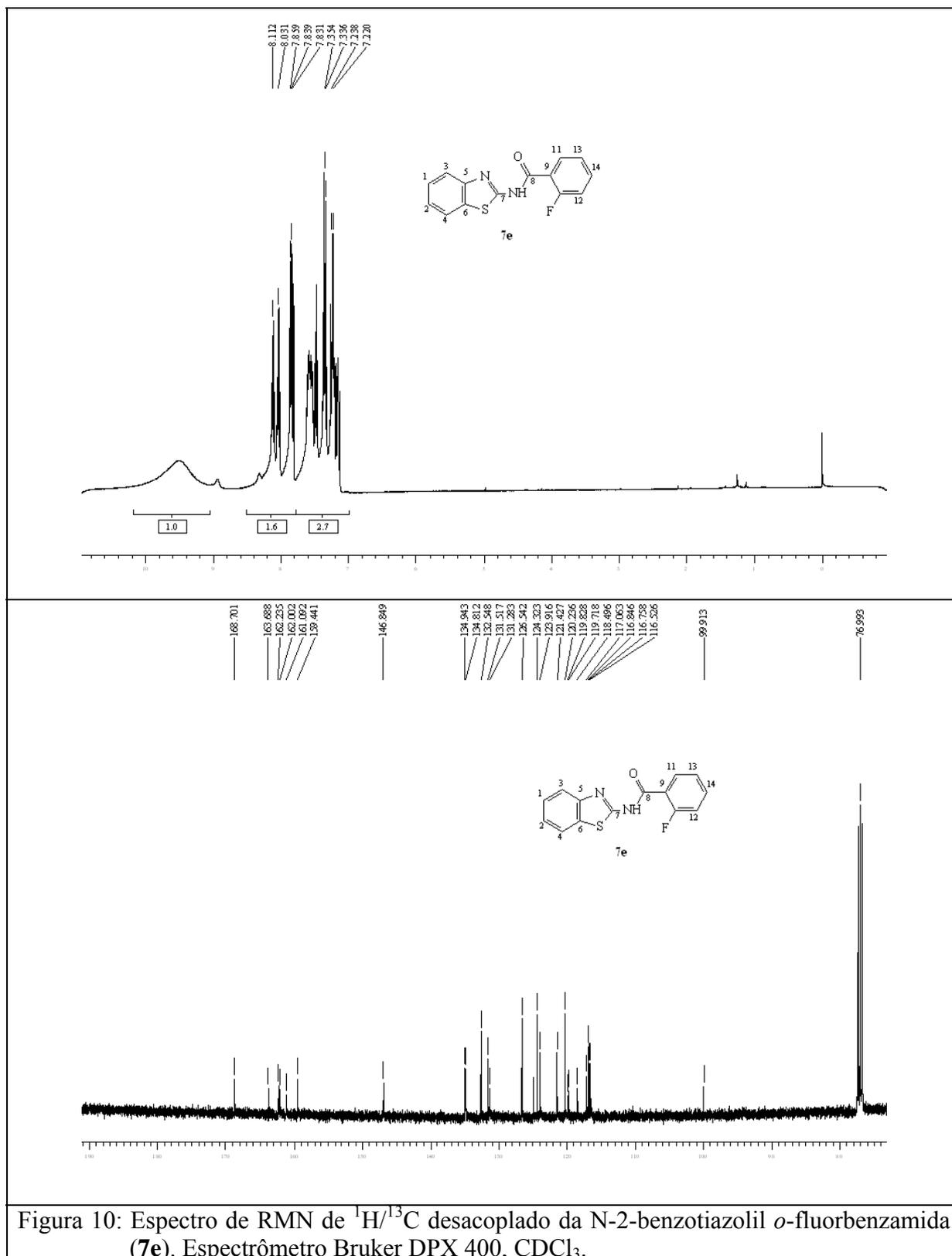


Figura 10: Espectro de RMN de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  desacoplado da N-2-benzotiazolil *o*-fluorbenzamida (**7e**). Espectrômetro Bruker DPX 400,  $\text{CDCl}_3$ .

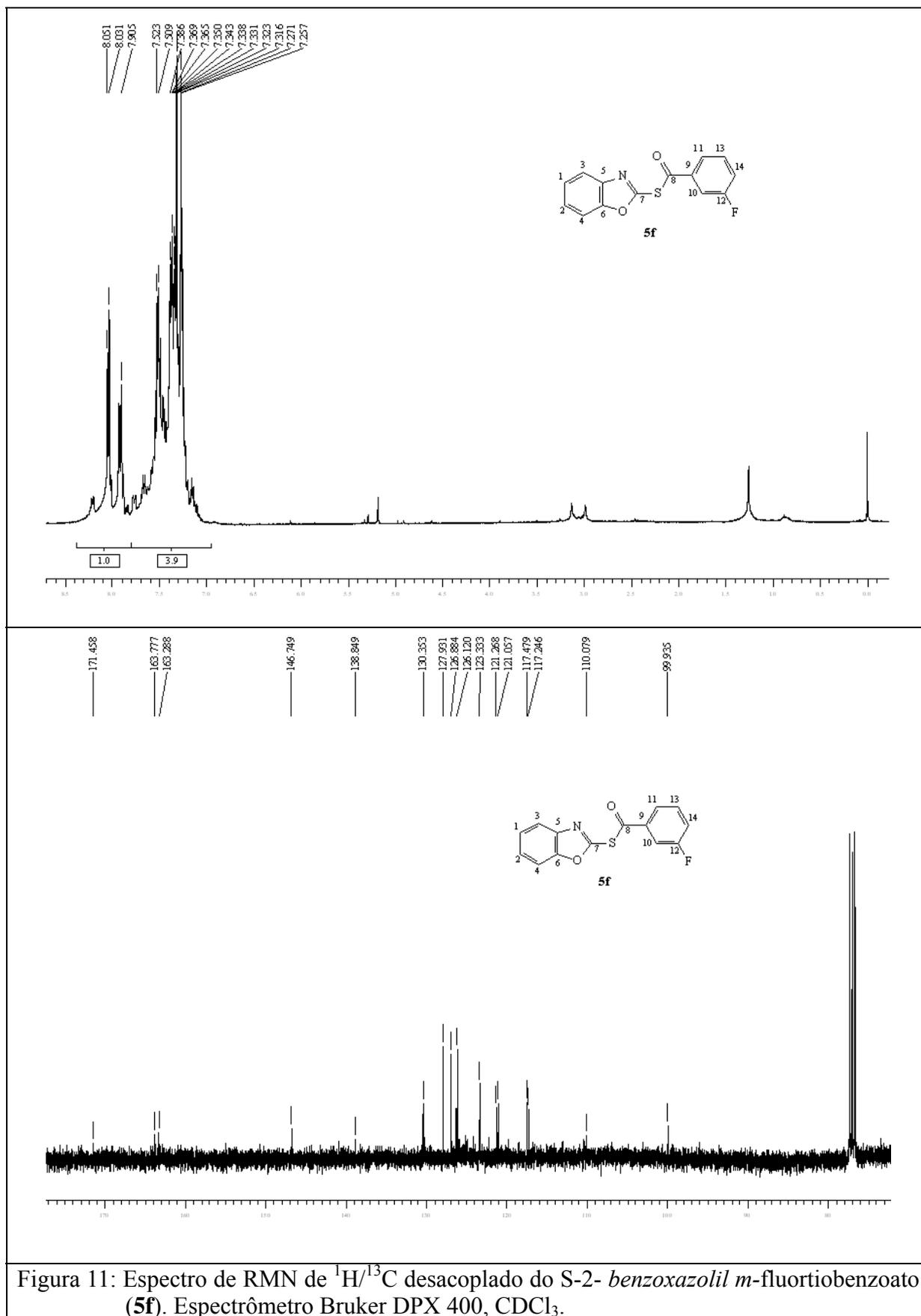


Figura 11: Espectro de RMN de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  desacoplado do S-2- benzoxazolil *m*-fluortibenzoato (**5f**). Espectrômetro Bruker DPX 400,  $\text{CDCl}_3$ .

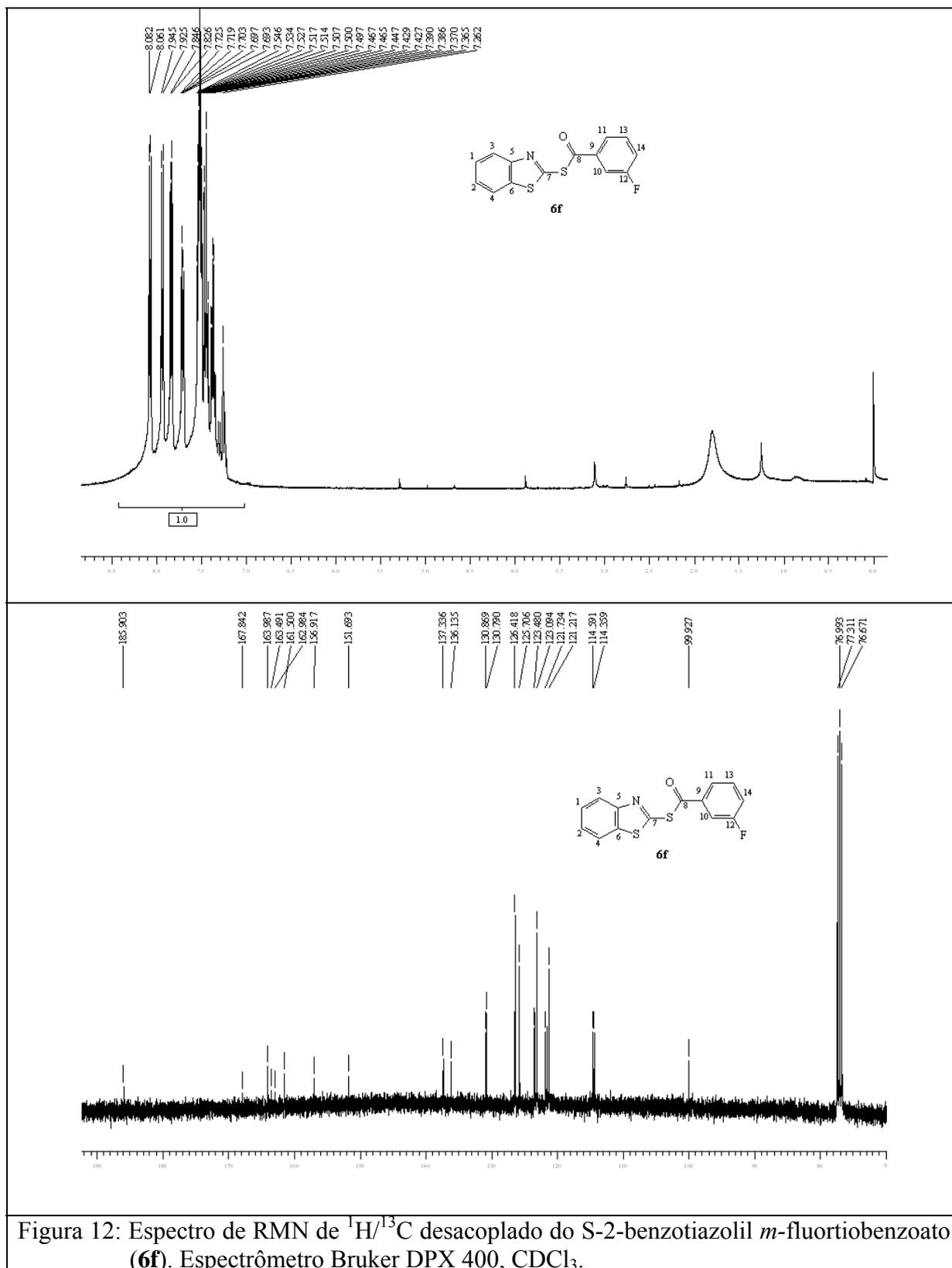


Figura 12: Espectro de RMN de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  desacoplado do S-2-benzotiazolil *m*-fluortiobenzoato (**6f**). Espectrômetro Bruker DPX 400,  $\text{CDCl}_3$ .

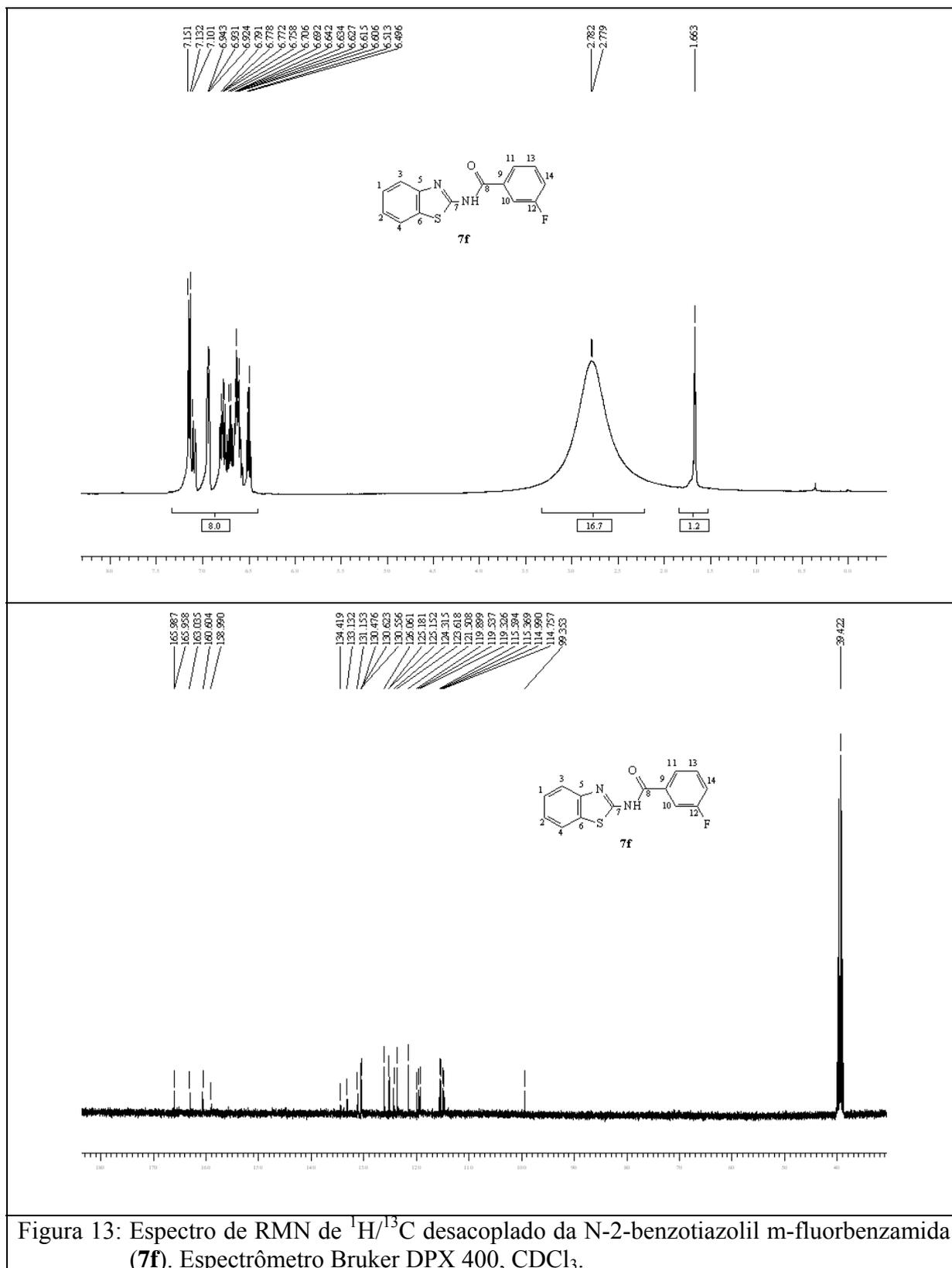


Figura 13: Espectro de RMN de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  desacoplado da N-2-benzotiazolil m-fluorbenzamida (**7f**). Espectrômetro Bruker DPX 400, CDCl<sub>3</sub>.

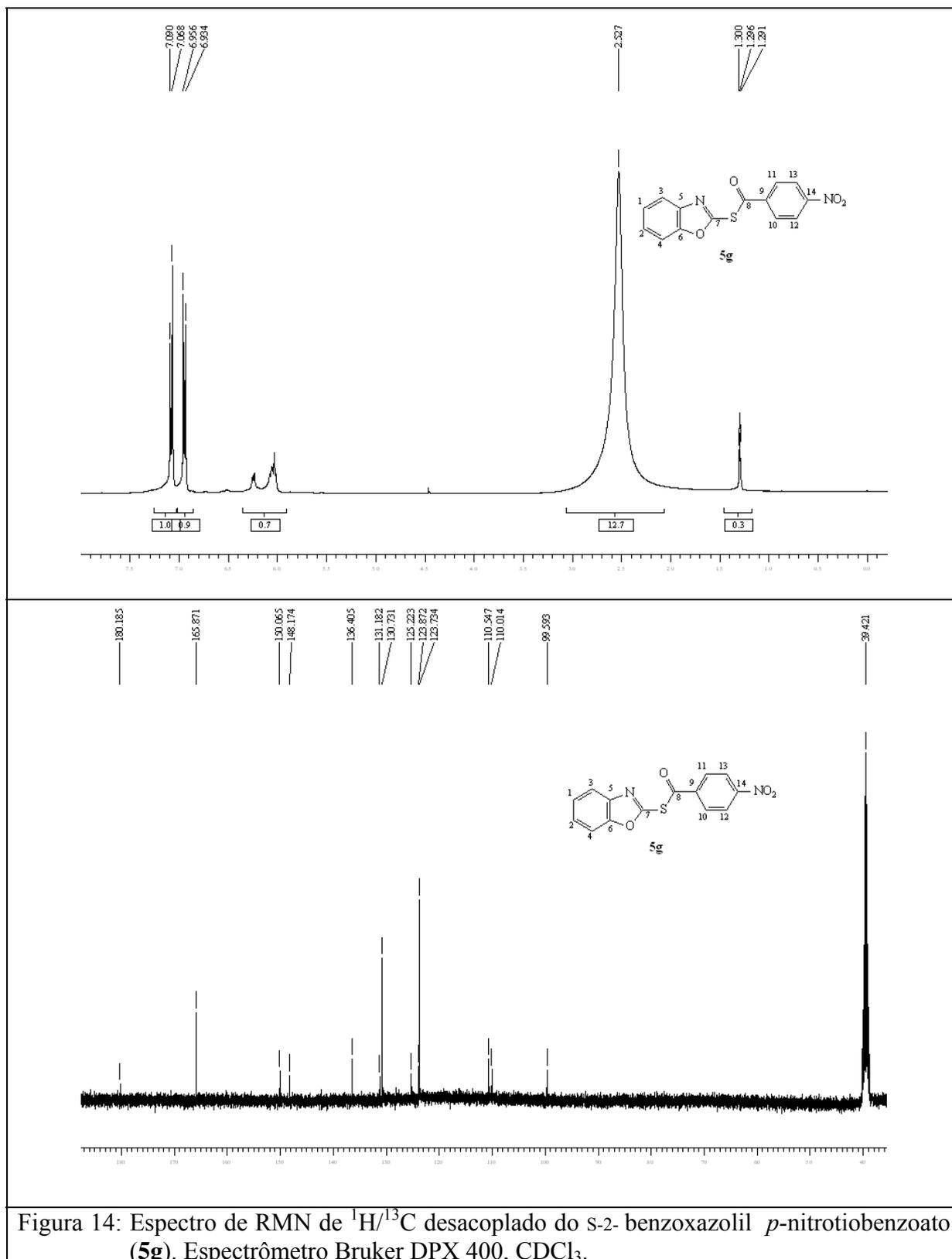


Figura 14: Espectro de RMN de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  desacoplado do *s*-2- benzoxazolil *p*-nitrobenzoato (**5g**). Espectrômetro Bruker DPX 400,  $\text{CDCl}_3$ .

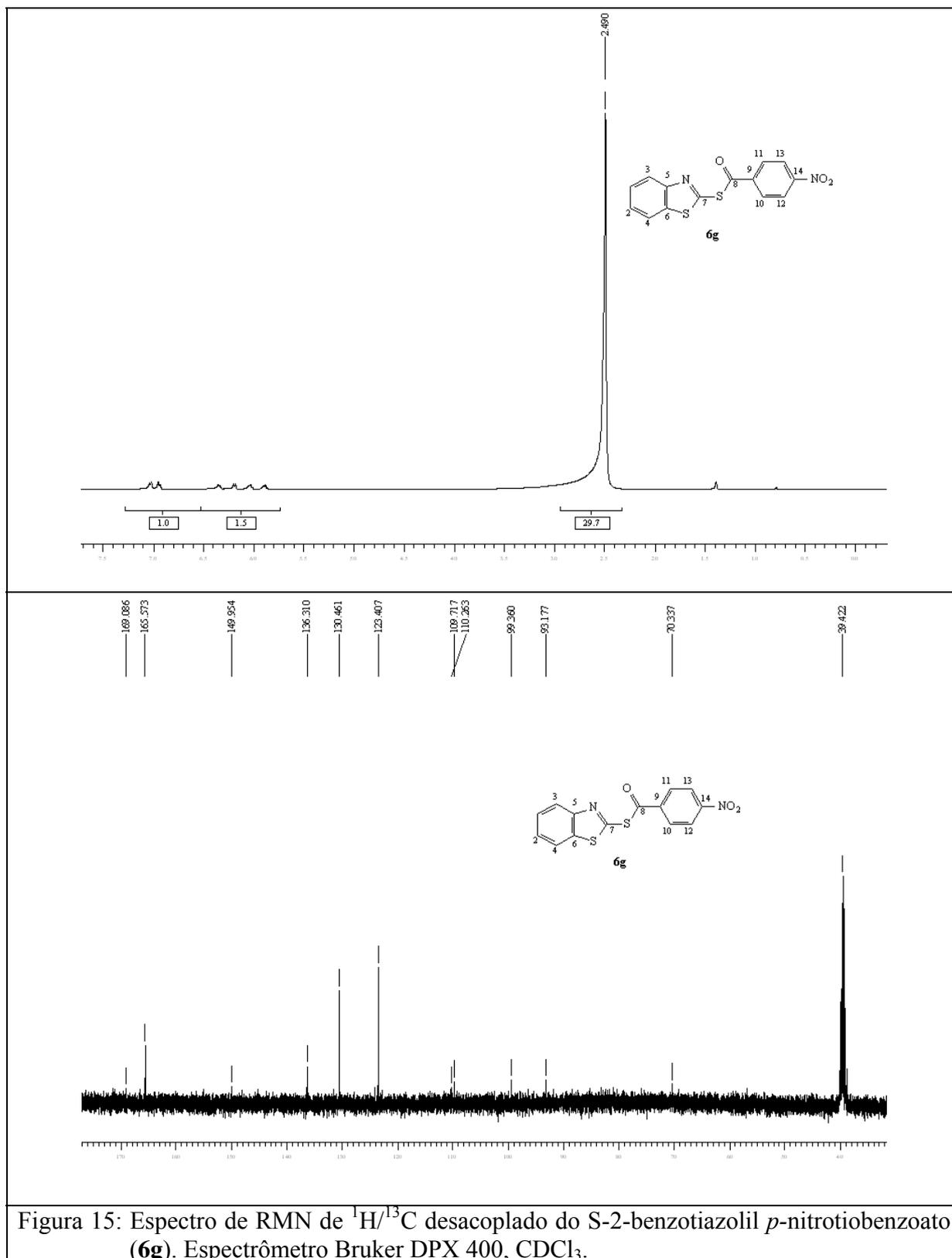


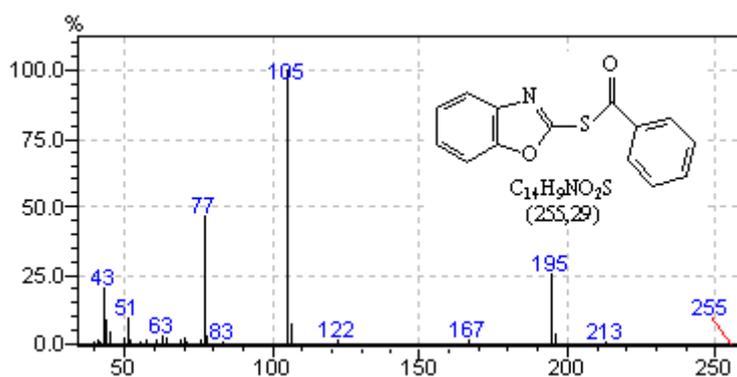
Figura 15: Espectro de RMN de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  desacoplado do S-2-benzotiazolil *p*-nitrobenzoato (**6g**). Espectrômetro Bruker DPX 400,  $\text{CDCl}_3$ .



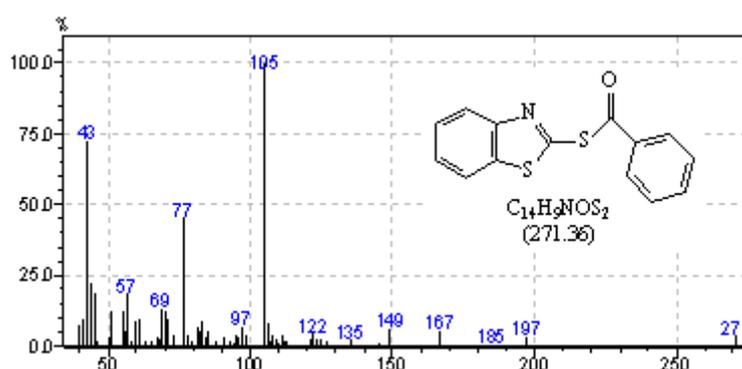
## **ANEXO 2**

### **Espectros de massas dos compostos**

a)



b)



c)

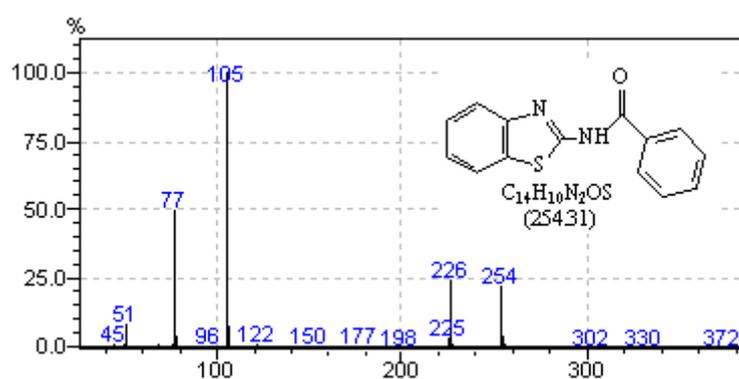


Figura 17: a) Espectro de massas do composto S-2-benzoxazolil tienzoato (**5a**); b) Espectro de massas do composto S-2-benzotiazolil tienzoato (**6a**); c) Espectro de massas do composto N-2-benzotiazolil benzamida (**7a**).

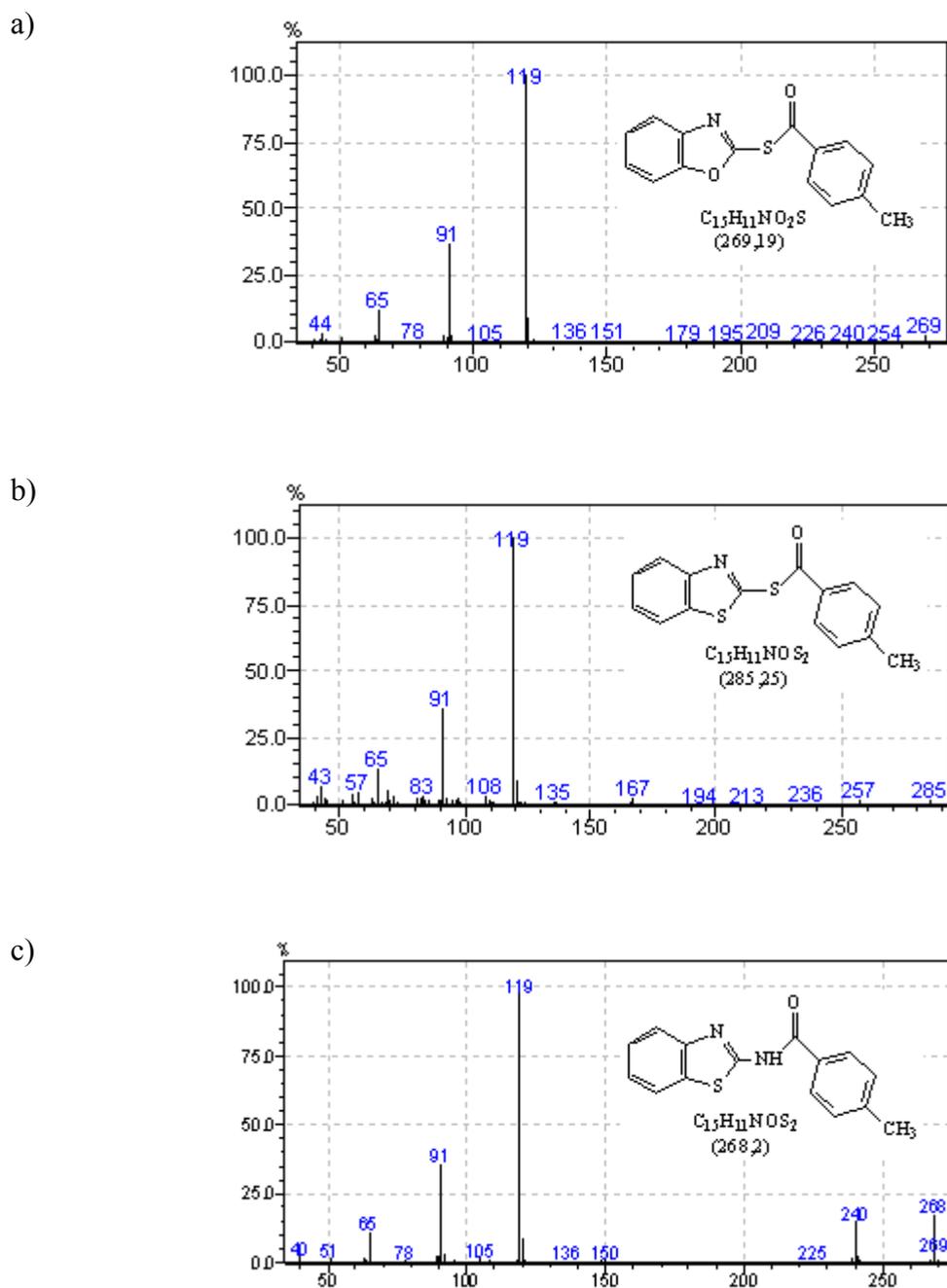
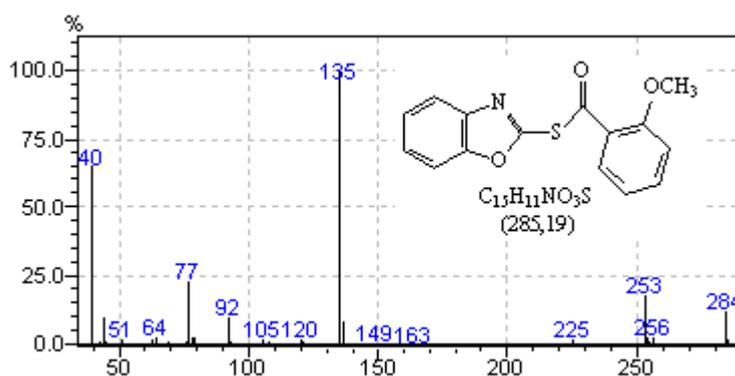


Figura 18: a) Espectro de massas do composto S-2-benzoxazolil *p*-metiltiobenzoato (**5b**); b) Espectro de massas do composto S-2-benzotiazolil *p*-metiltiobenzoato (**6b**); c) Espectro de massas do composto N-2-benzotiazolil *p*-metilbenzamida (**7b**).

a)



b)

c)

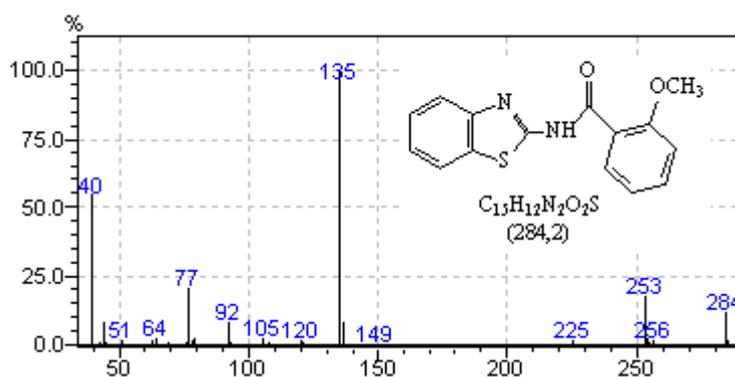


Figura 19: a) Espectro de massas do composto S-2-benzoxazolil *o*-metoxitiobenzoato (5c); b) Espectro de massas do composto S-2-benzotiazolil *o*-metoxitiobenzoato (6c); c) Espectro de massas do composto N-2-benzotiazolil *o*-metoxibenzamida (7c).

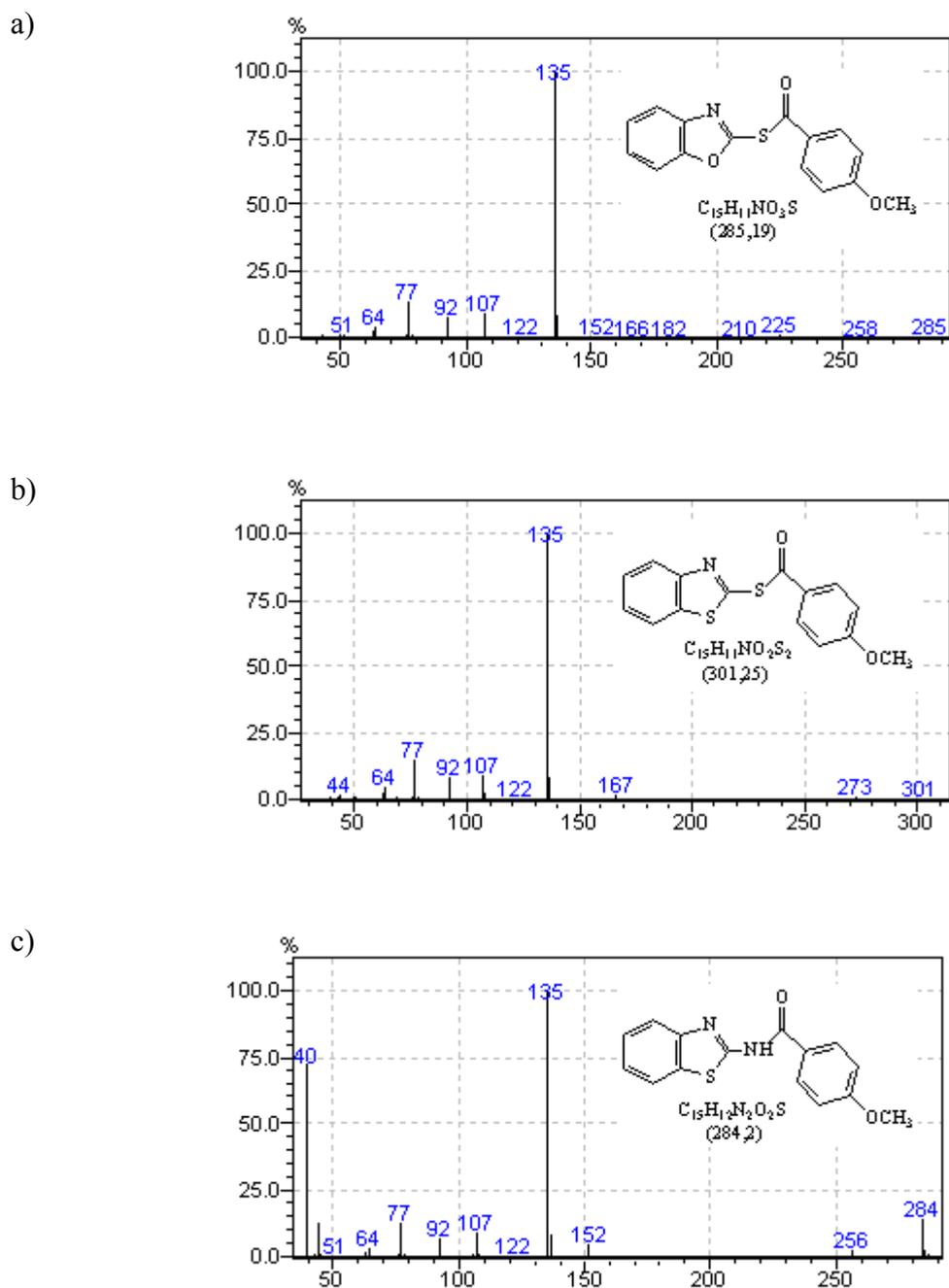


Figura 20: a) Espectro de massas do composto S-2-benzoxazolil *p*-metoxitiobenzoato (**5d**); b) Espectro de massas do composto S-2-benzotiazolil *p*-metoxitiobenzoato (**6d**); c) Espectro de massas do composto N-2-benzotiazolil *p*-metoxibenzamida (**7d**).

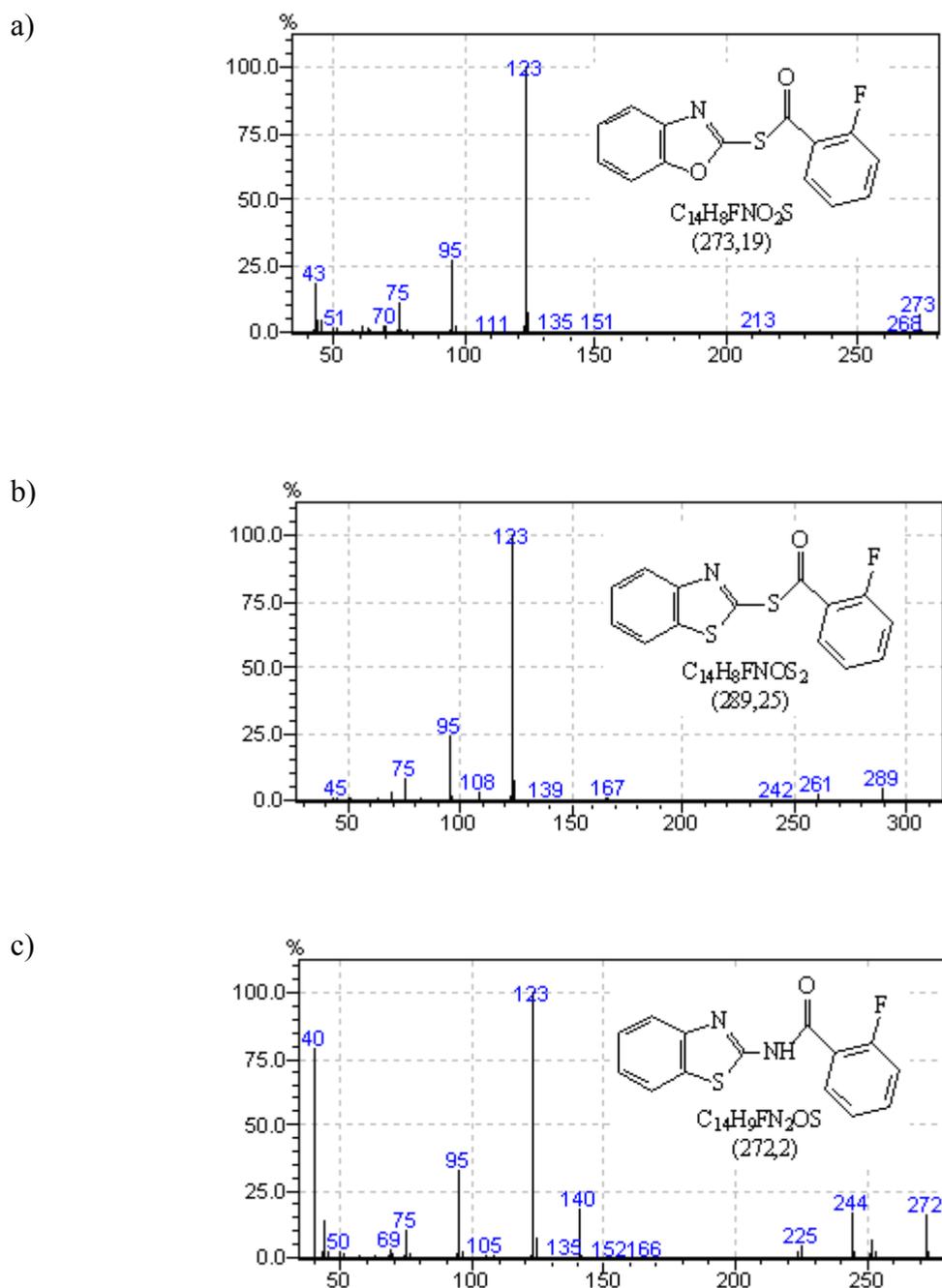


Figura 21: a) Espectro de massas do composto S-2-benzoxazolil *o*-fluortiobenzoato (**5e**); b) Espectro de massas do composto S-2-benzotiazolil *o*-fluortiobenzoato (**6e**); c) Espectro de massas do composto N-2-benzotiazolil *o*-fluorbenzamida (**7e**).

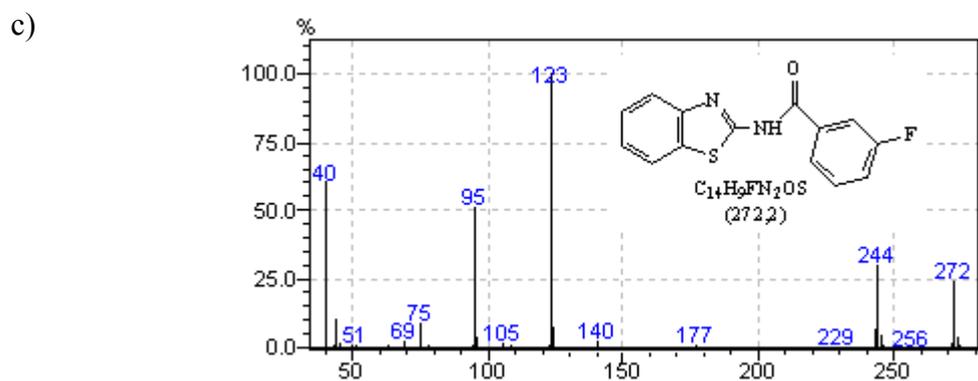
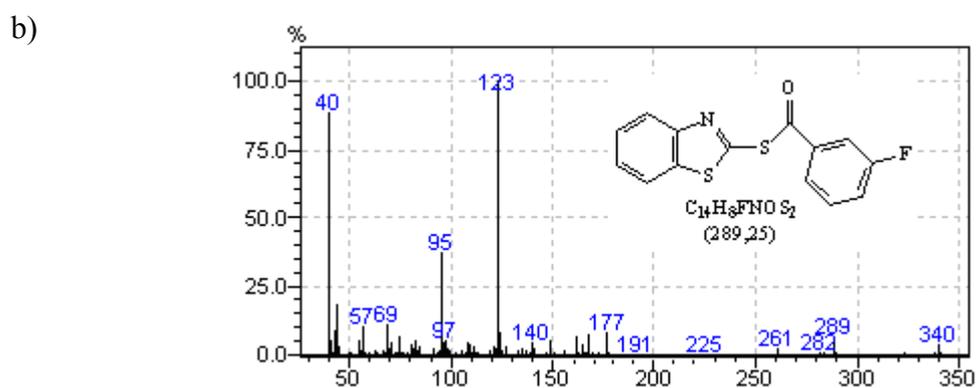
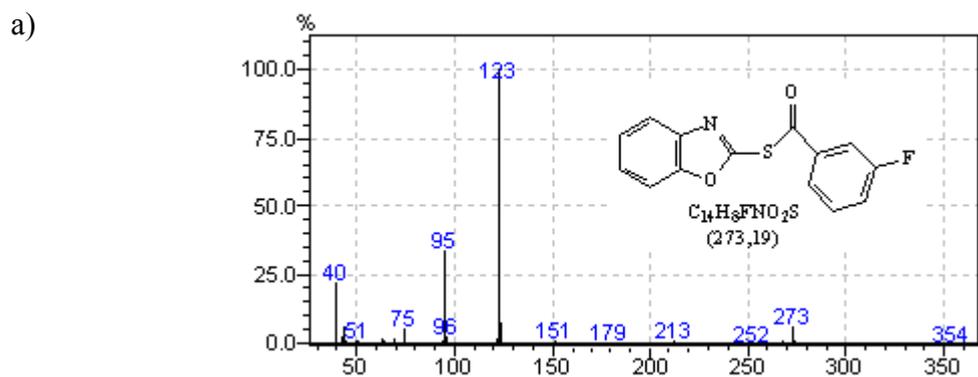


Figura 22: a) Espectro de massas do composto S-2- benzoxazolil *m*-fluortiobenzoato (**5f**); b) Espectro de massas do composto S-2-benzotiazolil *m*-fluortiobenzoato (**6f**); c) Espectro de massas do composto N-2-benzotiazolil *m*-fluorbenzamida (**7f**).

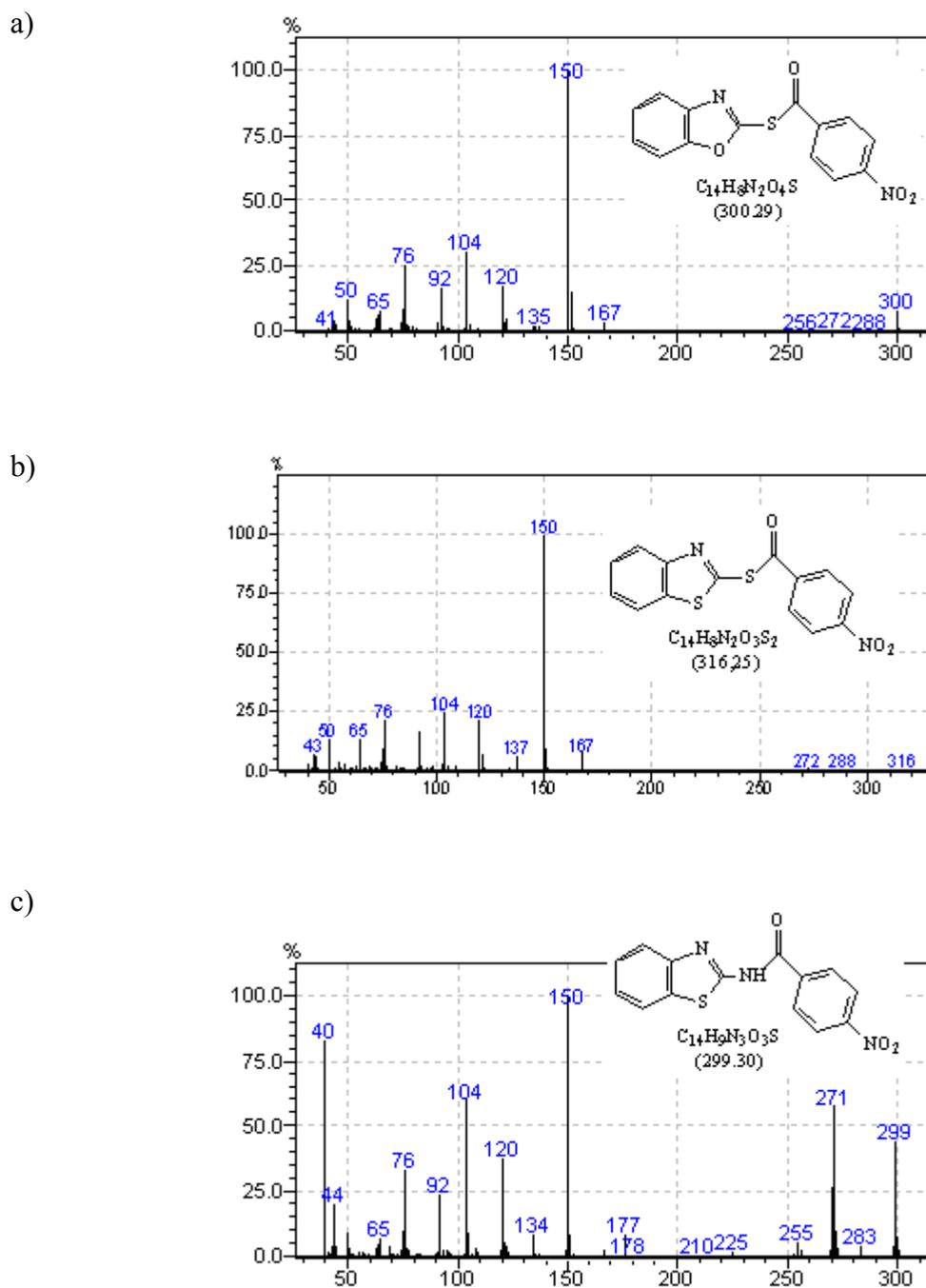


Figura 23: a) Espectro de massas do composto S-2-benzoxazolil *p*-nitrobenzoato (**5g**); b) Espectro de massas do composto S-2-benzotiazolil *p*-nitrobenzoato (**6g**); c) Espectro de massas do composto N-2-benzotiazolil *p*-nitrobenzamida (**7g**).

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)