



UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO DE JANEIRO



Universidade Federal do Rio de Janeiro

Jaime Crispim Neto

Halogenação de 1,3,4-Tiadiazóis

Rio de Janeiro

2018

Jaime Crispim Neto

Halogenação de 1,3,4-Tiadiazóis

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de bacharel em Química

Orientadora: Lúcia Cruz de Sequeira Aguiar

Rio de Janeiro

2018

## **Agradecimentos**

A meus pais, Jaime Crispim Filho e Josélia Sobrinho Crispim, que sempre foram minha fundação para todos os meus projetos

A minha esposa, Geisa Pires Nogueira de Lima, que me ajudou a melhorar e continuar seguindo em frente

A professora Lúcia Cruz de Sequeira Aguiar por ter me orientado durante a maior parte da graduação, com ética e profissionalismo, e por toda sua generosidade e orientações oferecidas ao longo desses 4 anos.

Ao Doutor Márcio Vieira Costa por me guiar nos meus primeiros passos no laboratório

Aos amigos do laboratório 617 Raphael Beuavillain, Carlos Mario, Lucas Raggio, Márcio Donza, Victor Carvalho, Bruna Marques, Rafael Leitão, Vinícius Tarouquela, Gabriel Alves, Roberto Almeida, Roberson Girão, Quelli Santana, Tereza Cristina, Fred Noronha, Cristiane Diniz, Felipe Martínez e Milena Macedo, pelas discussões químicas, ou não.

Aos meu colegas e amigos da graduação que proporcionaram esse ótimo período.

## Resumo

Substâncias que possuem o núcleo 1,3,4-tiadiazol já foram descritas como possuindo diversas atividade biológicas (anticâncer, antibacteriana, antifúngica e anticonvulsivante). Os 1,3,4-tiadiazóis 2-aminossubstituídos são comumente obtidos a partir do tratamento ácido da tiossemicarbazida análoga, Como não existem métodos para a halogenação direta de tiadiazóis e, muitas vezes, substâncias possuindo esse núcleo têm melhores resultados em testes biológicos quando possuem uma arila ligada a um átomo de halogênio. escolheu-se o 2-aminofenil-5-(4-piridinil)-1,3,4-tiadiazol (**2**) como molécula modelo para um estudo de halogenação do grupamento N-fenila. Foi investigado o uso dos agentes de halogenação  $KICl_2$  (iodação), ácido tricloisocianúrico (cloração) e N-bromosuccinimida (bromação). Através do estudo de halogenação de **2**, assim como da sua tiossemicarbazida análoga, verificou-se que a reação em “um só pote” (ciclização seguida de halogenação) levou à formação dos tiadiazóis iodado/clorados/bromados desejados (**1a-c**), em bons rendimentos. A metodologia desenvolvida também já permitiu a obtenção de outro tiadiazol iodado a partir da sua respectiva tiossemicarbazida.

## Sumário

Introdução.....	7
1. 1. 1,3,4-Tiadiazóis.....	7
1. 2. Sínteses de 1,3,4-tiadiazóis.....	11
2. Objetivo.....	16
3. Resultados e Discussões.....	17
3. 1. Estratégia sintética escolhida.....	17
3.2. Síntese dos intermediários sintéticos necessários aos estudos de halogenação do tiadiazol <b>2</b> :.....	19
3. 2. 1 - Síntese da tiossemicarbazida <b>3</b> .....	19
3. 2. 2 - Síntese do tiadiazol <b>2</b> .....	20
3. 3. Halogenação do tiadiazol <b>2</b> .....	21
3. 3. 1 Iodação do tiadiazol <b>2</b> (síntese de <b>1a</b> ).....	21
3. 3. 2 Cloração do tiadiazol <b>2</b> (síntese de <b>1b</b> ).....	25
3. 3. 3 Bromação do tiadiazol <b>2</b> (síntese de <b>1c</b> ).....	27
3. 4. Extensão da metodologia de halogenação desenvolvida (processo “telescope”) para diferentes tiossemicarbazidas.....	28
4. Conclusões.....	31
5. Experimental.....	32
5. 1. Material e métodos.....	32
5. 2. Experimentos realizados.....	32
5. 2. 1-Síntese do tiossemicarbazida <b>3</b> .....	32
5. 2. 2-Síntese do tiadiazol <b>2</b> (ABDO, 2015).....	33
5. 2. 3-Síntese do tiadiazol <i>para</i> -iodado <b>1a</b> .....	35

5. 2. 4-Síntese do tiadiazol clorado <b>1b</b> .....	40
5. 2. 5-Bromação do tiadiazol <b>2</b> .....	47
5. 2. 6-Síntese da tiossemicarbazida <b>5</b> .....	49
5. 2. 7-Síntese do tiadiazol iodado <b>6</b> .....	50
6. Referências.....	53

## Introdução

### 1. 1,3,4-Tiadiazóis

Tiadiazóis são heteroaromáticos de 5 membros que podem existir sob a forma de 4 regioisômeros: 1,2,3-tiadiazol; 1,2,4-tiadiazol; 1,2,5-tiadiazol e 1,3,4-tiadiazol (Figura 1).

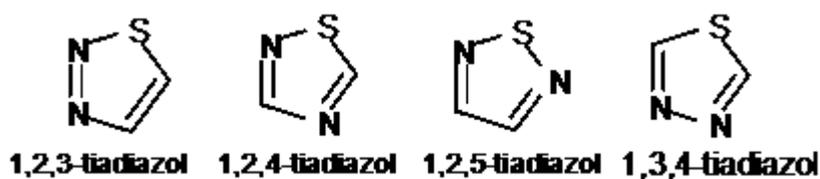


Figura 1: Regioisômeros do tiadiazol

Desde a primeira síntese de um derivado possuindo o núcleo tiadiazólico (BOLKOWSKI, 1937; FRIEDMAN, 1937), essas substâncias têm sido utilizadas em tintas anticorrosivas, na indústria naval (RAJENDRAN, 1995), em estudos de fluorescência (GLOSSMAN-MITNIK, 2006) e, principalmente, em química medicinal por possuírem diversas propriedades biológicas.

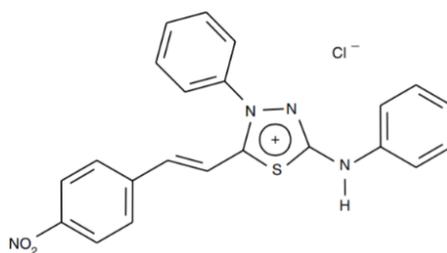
Diversos tiadiazóis substituídos já são fármacos comercializados (Figura 2) como o **Timolol** (tratamento de glaucoma), a **Acetazolamida** (diurético) e o **Sulfametizol** (antibiótico).



Figura 2: Fármacos contendo o núcleo tiadiazol

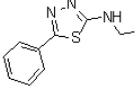
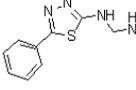
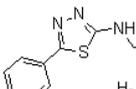
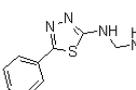
Assim como a Acetazolamida e o Sulfametizol, outros compostos que possuem um núcleo 1,3,4-tiadiazol têm sido relatados por suas diversas atividades biológicas, como: anticâncer, anticonvulsivante, antitubercular, antimicrobiana, dentre outras (SRIVASTAVA, 2014).

1,3,4-Tiadiazóis N-substituídos também podem assumir formas mesoiônicas (Figura 3), o que atribui maior lipossolubilidade a esses compostos (SEFFF-RIBEIRO, 2004).



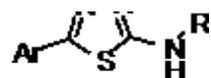
**Figura 3:** Exemplo de 1,3,4-Tiadiazol mesoiônico (SEFFF-RIBEIRO, 2004)

Em 2013, Raj e colaboradores sintetizaram novos 1,3,4-tiadiazóis 2-amino-substituídos (Quadro 1; RAJ, 2013), demonstrando a eficácia dessas substâncias para a inibição do crescimento de diversas bactérias, com atividades análogas às da estreptomicina (antibiótico comercial). Inclusive, todos os compostos sintetizados tiveram uma concentração inibitória mínima (CIM) menor do que o produto já comercializado.

Comp.	Dados antibacteriano de CIM( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			
	S. a. u. r. e. u. s.	B. c. e. r. e. u. s.	<i>P.Aeruginosa</i>	<i>E.coli</i>
	8	8	5	7
	9	8	10	9
	5	4	7	6
	8	6	9	9
Estreptomicina	10	9	12	10

**Quadro 1:** Concentração inibitória mínima (CIM) de tiadiazóis para diversas espécies de bactérias (RAJ, 2013, p. 816, adaptado)

A atividade antituberculosa contra o *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, de 1,3,4-tiadiazóis 2-amino-substituídos (Tabela 1; ORUÇ,2004) já foi demonstrada por Oruç e colaboradores, podendo ser destacados os compostos contendo flúor na posição *-para* de um dos substituintes arila (entradas 4, 16 e 19 – Tabela 1). Cabe ressaltar que diversos outros compostos 5-piridinil substituídos, possuindo átomos de bromo (entrada 32 – Tabela 1), cloro (entrada 33) e flúor (entrada 34), também apresentaram boa atividade inibitória.



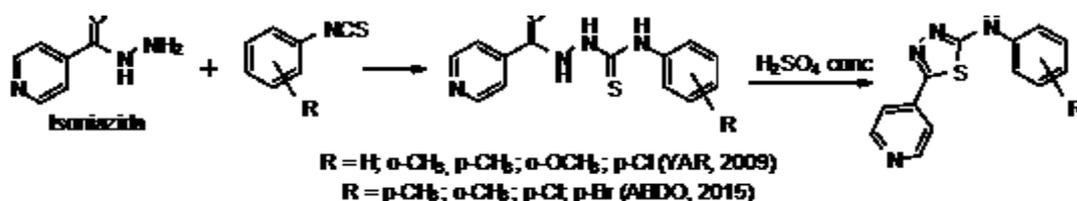
E n t r a d a .	Ar	R	% i n i b .	E n t r a d a .	Ar	R	% i n i b .
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	65	19	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	69
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	36	20	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>7</sub>	40
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	21	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>7</sub>	42
4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	50	22	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>7</sub>	52
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	21	23	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>7</sub>	39
6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	18	24	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>7</sub>	8

		4				H <sub>7</sub>	
7	4- BrC 6H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H 5	0	2 5	4- NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H 4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3 9
8	4- BrC 6H <sub>4</sub>	4- BrC 6H <sub>5</sub>	3 3	2 6	4- NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H 4	4- Br C <sub>6</sub> H <sub>8</sub>	2 6
9	4- BrC 6H <sub>4</sub>	4- ClC 6H <sub>5</sub>	3 3	2 7	4- NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H 4	4- ClC 6H <sub>8</sub>	2 9
10	4- BrC 6H <sub>4</sub>	4- FC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4 2	2 8	4- NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H 4	4- FC <sub>6</sub> H <sub>8</sub>	3 0
11	4- BrC 6H <sub>4</sub>	4- CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H 5	3 1	2 9	4- NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H 4	4- CH 3C <sub>6</sub> H <sub>8</sub>	3 3
12	4- BrC 6H <sub>4</sub>	4- NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H 5	4 3	3 0	4- NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H 4	4- NO 2C <sub>6</sub> H <sub>8</sub>	2 0
13	4- ClC 6H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H 5	5 0	3 1	4- C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3 8
14	4- ClC 6H <sub>4</sub>	4- BrC 6H <sub>6</sub>	3 4	3 2	4- C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	4- Br C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5 3
15	4- ClC 6H <sub>4</sub>	4- ClC 6H <sub>6</sub>	3 2	3 3	4- C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	4- ClC 6H <sub>4</sub>	5 9
16	4- ClC 6H <sub>4</sub>	4- FC <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	5 4	3 4	4- C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	4- FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4 9
17	4-	4-	4	3	4-	4-	3

7	ClC 6H4	CH3 C6H 6	2	5	C5 H4N	CH 3C6 H4	8
1	4- ClC 6H4	4- NO2 C6H 6	4	3	4- C5 H4N	4- NO 2C6 H4	1
8			4	6			8

**Tabela 1:** % inibitória de 1,3,4-tiadiazóis para *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ORUÇ, 2004)

Outros grupos de pesquisa como os de Abdo (2015) e Yar (2009) sintetizaram tiadiazóis, observando que a presença de anéis aromáticos halogenados, como substituintes de 1,3,4-tiadiazóis 2-amino-substituídos, aumentou a atividade biológica em comparação com seus tiadiazóis não halogenados correspondentes (Esquema 1; Quadros 2-3).



**Esquema 1** - 2-Aminoaril-1,3,4-tiadiazóis sintetizados por Abdo (2015) e Yar(2009)

Nesses trabalhos foram avaliadas as atividades anticonvulsivante (YAR, 2009) e anticâncer (ABDO, 2015) dos 1,3,4-tiadiazóis-2-aminoaril substituídos sintetizados. Pode-se observar, pelas tabelas abaixo, que o derivado *p*-clorado (Quadro 2) apresentou a maior atividade anticonvulsivante, enquanto que os maiores efeitos citotóxicos encontrados por Abdo foram relativos aos derivados clorado e bromado na posição *para* (Quadro 3).

R	Dose (mg/kg)	Atividade anticonvulsivante (% proteção)
H	25	83,33
o-CH <sub>3</sub>	25	49,99
p-CH <sub>3</sub>	25	49,99
o-OCH <sub>3</sub>	25	33,33

p-OCH <sub>3</sub>	25	66,66
p-Cl	25	100

**Quadro 2:** % de proteção anticonvulsivante de 2-aminoaril-1,3,4-tiadiazóis (YAR, 2009)

R	Citotoxicidade (EC50 em μM)
---	-----------------------------

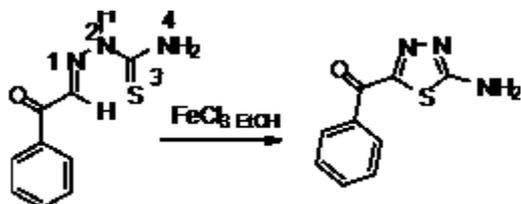
	NUGC	DLDI	HA22T
p-CH <sub>3</sub>	1,142	2,222	1,348
p-OCH <sub>3</sub>	1,165	1,322	2,350

p-Cl	0,418	0,135	0,753
p-Br	0,028	0,229	0,180

**Quadro 3:** EC<sub>50</sub> de 2-aminoaril-1,3,4-tiadiazóis para variadas células cancerígenas (ABDO, 2015)

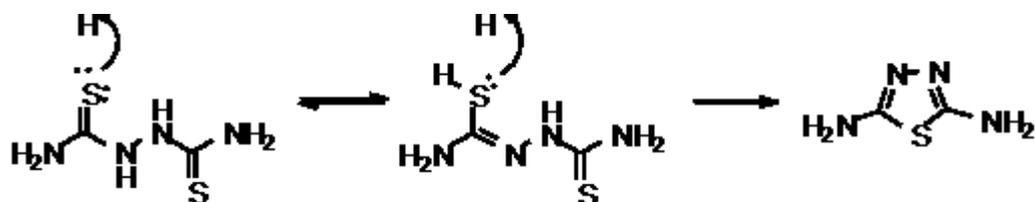
## I. 2. Sínteses de 1,3,4-tiadiazóis

Os métodos para a formação do núcleo tiadiazólico se baseiam na ciclização de moléculas contendo, geralmente, ligações C=S e/ou C=O. Tiossemicarbazonas, por exemplo, podem sofrer ciclização levando a 1,3,4-tiadiazóis-2,5-dissubstituídos, em reações promovidas por cloreto férrico (Esquema 2; WERBER, 1975). Cabe ressaltar que para a obtenção do anel 1,3,4-tiadiazólico, o nitrogênio da posição-2, da tiossemicarbazona, não pode estar substituído, caso contrário é formada a 1,2,4-triazolina e/ou 1,3,4-tiadiazolina análoga (NOTO, 1991).



**Esquema 2:** Ciclização de tiossemicarbazonas promovida por FeCl<sub>3</sub> (WERBER, 1975)

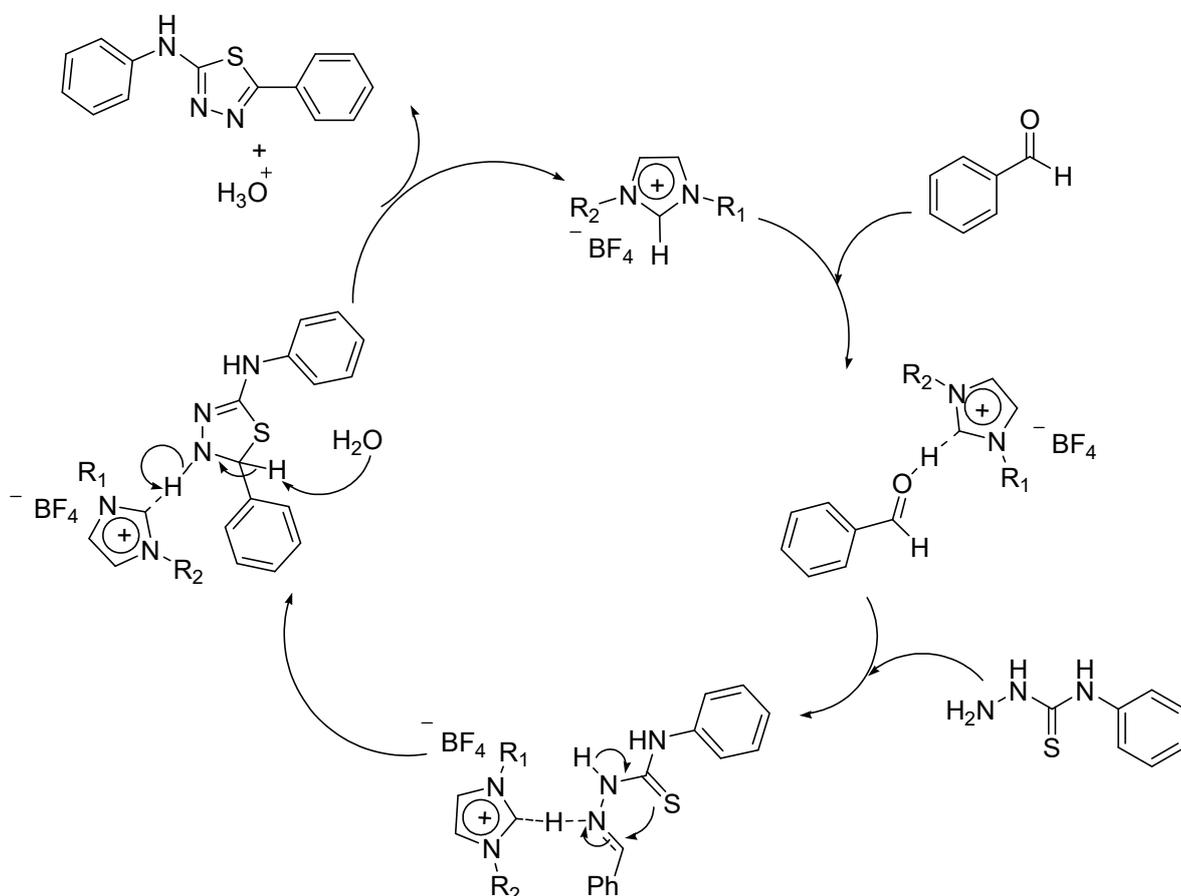
Obaleye e colaboradores (2011) descreveram a formação do 2,5-diamino-1,3,4-tiadiazol, a partir do tratamento da bitiourea com solução 3% de peróxido de hidrogênio. O mecanismo proposto pelos autores (Esquema 3) está mostrado no esquema abaixo, indicando que o tautômero mercapto da bitiourea é inicialmente protonado, favorecendo a ciclização com a liberação de H<sub>2</sub>S.



**Esquema 3** - Mecanismo proposto por Obaleye (2011) para ciclização da bitiourea com uso de  $\text{H}_2\text{O}_2$

Novas sínteses de “um só pote” para 2-aminoaril-1,3,4-tiadiazóis foram investigadas por Rostamizadeh (2007). O uso de líquidos iônicos, especialmente o tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazólio ( $[\text{bmim}]\text{BF}_4$ ), como solvente e catalisador da reação de arilisotiocianatos, benzaldeídos e hidrato de hidrazina, resultou em 1,3,4-tiadiazóis substituídos em bons rendimentos.

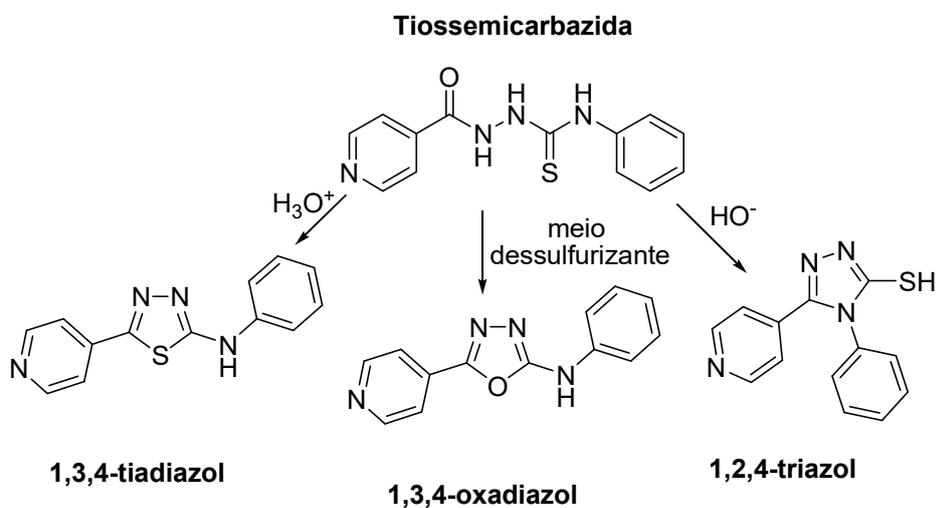
No mesmo trabalho, é proposto um mecanismo que demonstra que o líquido iônico é regenerado no ciclo catalítico da reação (Esquema 4), possibilitando o reuso do sal para mais de uma reação, tornando esta uma química “mais verde”.



**Esquema 4:** Mecanismo para a síntese de tiadiazóis via reação de “um só pote” (ROSTAMIZADEH, 2007)

A metodologia mais utilizada para a obtenção de 1,3,4-tiadiazóis-2,5-dissubstituídos é a que se baseia na reação de desidratação das tiossemicarbazidas análogas, promovida por tratamento com ácidos (ex.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado). Além das tiossemicarbazidas serem facilmente

obtidas através das reações de suas hidrazidas com isotiocianatos (*vide* Esquema 1; ABDO, 2015; SRIVASTAVA, 2014), essas mesmas tiossemicarbazidas podem ser utilizadas como intermediários sintéticos comuns para a obtenção de 1,3,4-oxadiazóis, quando submetidas a um meio dessulfurizante, e para a obtenção de 1,2,4-triazóis, quando submetidas a um meio alcalino (Esquema 5; ABDO, 2015; KAUR, 2018; SEVAILLE, 2017).



**Esquema 5** : Exemplo da reatividade de tiossemicarbazidas em meio ácido/básico/dessulfurizante.

Cabe ressaltar que 1,3,4-oxadiazóis, assim como 1,2,4-triazóis, são anéis presentes em diversos fármacos e/ou moléculas bioativas (Figura 4).

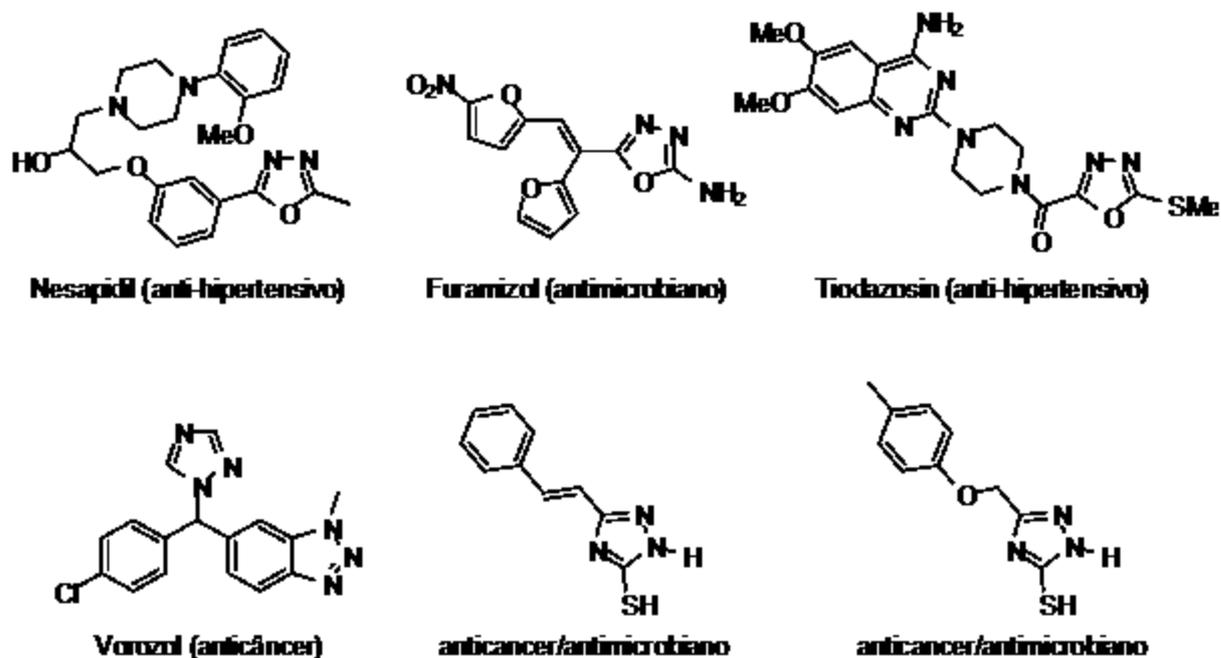
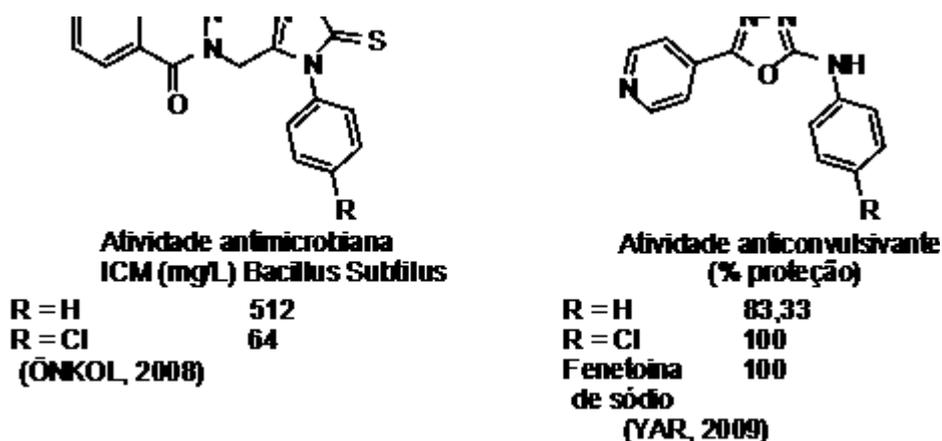


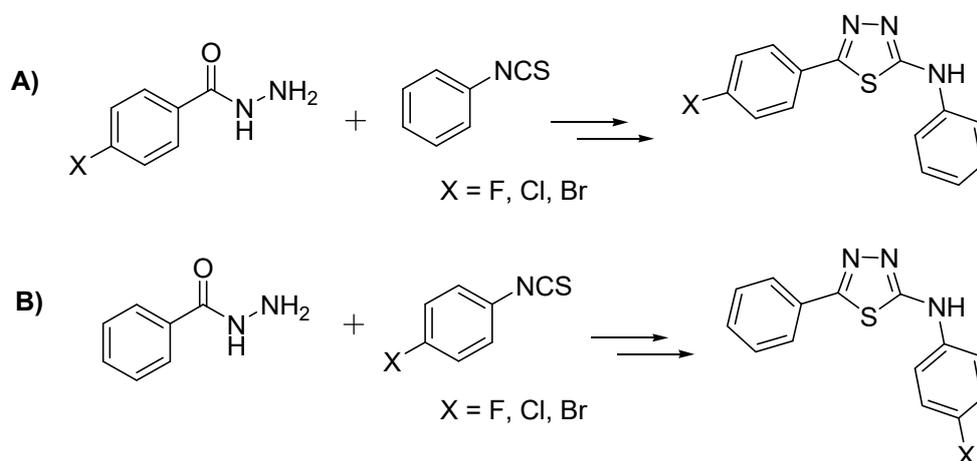
Figura 4: Fármacos e/ou moléculas bioativas que possuem o grupamento 1,3,4-oxadiazol ou 1,2,4-triazol em sua estrutura

Na literatura observa-se, também, que a presença de átomos de halogênio nessas moléculas da classe dos 1,2,4-triazóis (ÖNKOL, 2008) e 1,3,4-oxadiazóis (YAR, 2009) intensifica e/ou modifica suas atividades biológicas em relação às mesmas estruturas não halogenadas (Figura 5), assim como já descrito para 1,3,4-tiadiazóis halogenados (*vide* Tabela 1 e Quadros 1-2).



**Figura 5:** Atividades biológicas de 1,3,4-oxadiazol/1,2,4-triazol e derivados clorados

Cabe ressaltar que embora esses heterociclos halogenados sejam muitas vezes mais ativos, não existe na literatura nenhum relato de tentativas de halogenação direta dos diferentes grupamentos arila ligados a 1,3,4-tiadiazóis ou aos seus análogos 1,3,4-oxadiazóis e 1,2,4-triazóis. Nas diversas sínteses descritas para essas substâncias, a presença do halogênio é oriunda da “porção hidrazida” (exemplo A; ORUÇ, 2004– Esquema 6) ou já se encontra presente no arilisotiocianato utilizado para a formação do produto final (exemplo B; ORUÇ 2004 – Esquema 6).



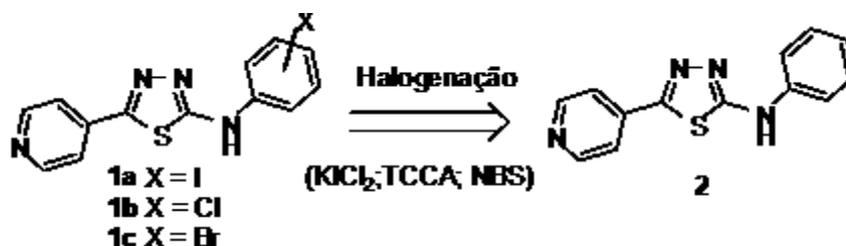
**Esquema 6:** Diferentes estratégias de obtenção de tiadiazóis halogenados

Além da importância da presença do átomo de halogênio para estudos de avaliação de bioatividades de tiadiazóis, oxadiazóis e triazóis, esses heterocíclicos halogenados poderão ser futuramente utilizados como intermediários sintéticos em reações de acoplamento cruzado C-C e C-N, uma vez que não existe ainda nenhum estudo descrito sobre a reatividade dessas substâncias em reações de acoplamento.

## 2. Objetivo

O objetivo principal do presente trabalho é o desenvolvimento de metodologias sintéticas visando a obtenção dos tiadiazóis **1a-c**, a partir das reações de halogenação do 2-

aminofenil-5-(4-piridinil)-1,3,4-tiadiazol (**2**), escolhido como substrato-modelo para este estudo de halogenação direta de 1,3,4-tiadiazóis (Esquema 7).



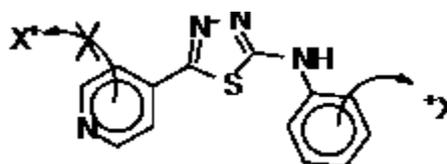
Esquema 7: Proposta para a halogenação direta do tiadiazol **2**

Serão empregados como agentes de halogenação: KICl<sub>2</sub> (reações de iodação), ácido tricloroisocianúrico (TCCA; cloração) e N-bromossuccinimida (NBS; bromação).

### 3. Resultados e Discussões

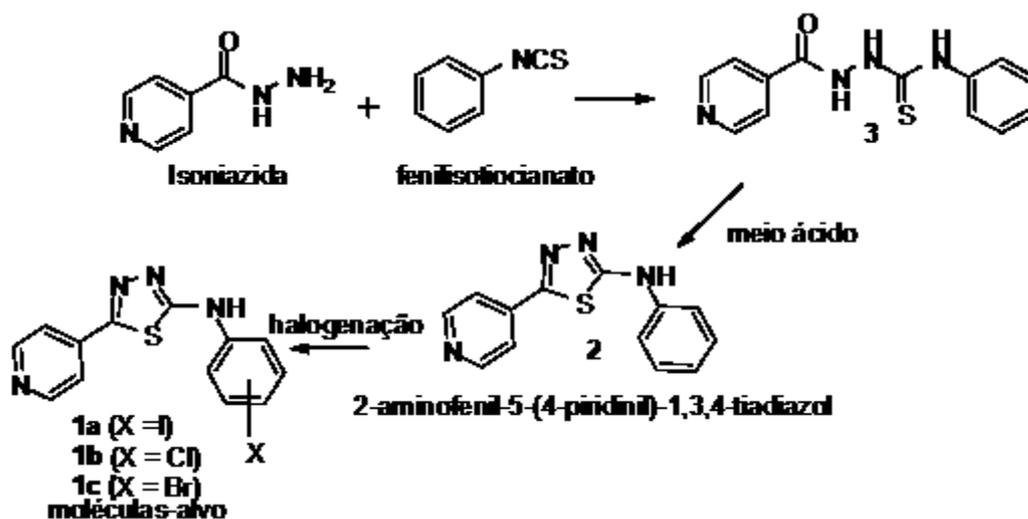
#### 3. 1. Estratégia sintética escolhida

O uso do tiadiazol **2** para o estudo da halogenação se faz interessante por possuir um anel ativado (aminofenil) e um desativado (4-piridinil) para a substituição eletrofílica aromática, podendo levar a uma quimiosseletividade (halogenação preferencialmente no anel ligado ao grupamento amino; Esquema 8).



Esquema 8: Proposta de quimiosseletividade nas reações de halogenação do tiadiazol **2**

Além disso, esse mesmo tiadiazol **2** pode ser facilmente obtido através do tratamento em meio ácido do produto da reação da isoniazida (fármaco amplamente usado no tratamento da tuberculose) com o fenilisotiocianato, também comercial (Esquema 9).



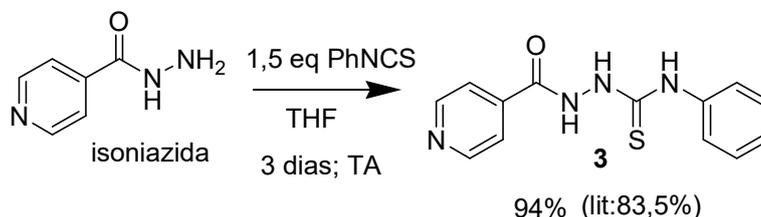
Esquema 9: Método de obtenção de 2-aminofenil-5-(4-piridinil)-1,3,4-tiadiazol (2)

Os agentes de halogenação escolhidos TCCA e  $\text{KICl}_2$  já foram utilizados pelo nosso grupo de pesquisa em outros sistemas, como a halogenação de ureias (SANABRIA, 2017) e dessulfurização de tioureias aromáticas (VIANA, 2013; COSTA, 2016). Sendo assim, para as reações de iodação (e/ou dessulfurização) será utilizado uma solução aquosa de  $\text{KICl}_2$  (~2M), preparada segundo a literatura (LARSEN, 1956). Para as reações de cloração, será usado o ácido tricloroisocianúrico (TCCA) e N-bromossuccinimida (NBS), nas reações de bromação (ambos comerciais).

Os compostos sintetizados serão caracterizados por  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN e CG-EM e seus dados comparados com os da literatura.

### 3.2. Síntese dos intermediários sintéticos necessários aos estudos de halogenação do tiadiazol 2:

#### 3. 2. 1 - Síntese da tiossemicarbazida 3

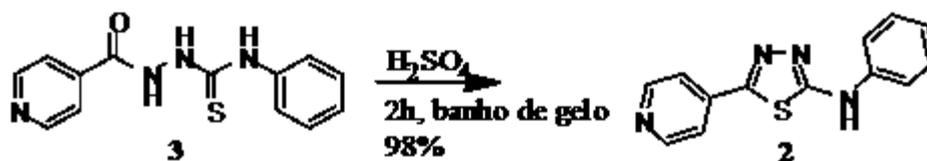


**Esquema 10:** Reação de isoniazida com fenilisotiocianato (THF)

A síntese da tiossemicarbazida 3 (Esquema 10), matéria-prima necessária para a síntese do tiadiazol 2, foi inicialmente realizada a partir da reação de 1,5 equivalentes do fenilisotiocianato com a isoniazida comercial, utilizando etanol absoluto como solvente conforme descrito na literatura (MOALLEM, 2012). Como o rendimento de 83,5% citado pelos autores não foi alcançado, buscou-se novas condições reacionais para melhorar o rendimento da síntese proposta. Após 3 dias de reação (TA), com uso de THF como solvente e excesso de 50% de fenilisotiocianato, ocorreu a precipitação de um sólido branco, que após a análise por cromatografia em camada fina (CCF) evidenciou a formação de um produto único, diferente dos reagentes de partida. A tiossemicarbazida 3 também foi avaliada por CG-EM, entretanto observou-se possível degradação do da mesma, com obtenção de picos cujas massas correspondem aos reagentes de partida utilizados.

O espectro de <sup>1</sup>H RMN foi comparado com os dados espectrais relatados na literatura (CETIN, 2006), confirmando a obtenção da tiossemicarbazida 3 (*vide* Espectro 1; Seção V-Experimental).

#### 3. 2. 2 - Síntese do tiadiazol 2



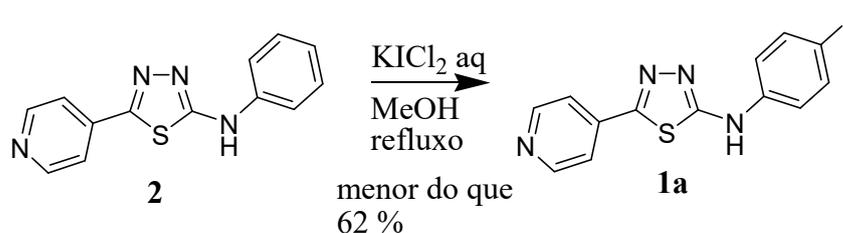
**Esquema 11:** Tratamento ácido de **3** para a obtenção do tiadiazol **2**

Para a síntese de **2** reproduziu-se o método utilizado por Abdo (2015) para a obtenção de tiadiazóis, devido à sua simplicidade e facilidade de execução. Após o tratamento da tiossemicarbazida **3** com ácido sulfúrico concentrado, em banho de gelo (Esquema 11), a reação foi isolada adicionando-se água destilada e, em seguida, solução de  $NH_4OH$  até pH alcalino. O precipitado formado foi filtrado, obtendo-se um sólido amarelo pálido cuja análise por CCF indicou uma única mancha, com  $R_f$  diferente ao da tiossemicarbazida **3**. A análise por CG-EM desse produto revelou somente um pico no cromatograma com massa molecular de  $m/z$  referente a 254 (Cromatograma 1; V- Experimental). O tiadiazol **2** também teve sua estrutura confirmada pela análise de  $^1H$  RMN (Espectro 2), apresentando dados correspondentes aos relatados na literatura (DULARE, 2010).

### 3. 3. Halogenação do tiadiazol **2**

#### 3. 3. 1 Iodação do tiadiazol **2** (síntese de **1a**)

A) A partir do tiadiazol **2**



**Esquema 12:** Iodação de **2** utilizando  $\text{KICl}_2$

Anteriormente o grupo já havia utilizado  $\text{KICl}_2$  como agente dessulfurizante para a conversão de tioureias em ureias (VIANA, 2013) e tioureias em guanidinas (COSTA, 2016). Dependendo da equivalência molar desse reagente com o substrato, também havia sido possível realizar iodações em anéis aromáticos, seletivamente na posição *para*. No presente trabalho, investigou-se a possibilidade de iodação quimiosseletiva do substituinte fenila, presente no tiadiazol **2**.

A reação ocorreu em MeOH (refluxo por 4 horas), com o uso de 60 equivalentes de uma solução aquosa de  $\text{KICl}_2$  (~2M), visto que tentativas com menor quantidade desse reagente não possibilitaram a iodação completa do tiadiazol **2** (Esquema 12). A reação foi interrompida com a adição de solução aquosa saturada de  $\text{NaHSO}_3$  e o produto isolado por meio de extração com acetato de etila. Durante a extração, uma fração do produto precipita sob a forma de um sólido alaranjado, demonstrando que o produto não apresenta boa solubilidade em acetato de etila. A evaporação da fase orgânica resultou também em um sólido alaranjado, semelhante ao precipitado formado anteriormente. Pelo balanço de massa realizado, calculou-se um rendimento total (bruto) correspondente a 62% da massa esperada do produto iodado.

A análise por CCF demonstrou que a fração obtida a partir da extração do meio reacional e do precipitado apresentam o mesmo perfil de manchas, ou seja, 1 substância com  $R_f$  muito próximo ao do reagente de partida e 1 substância que se manteve na origem. Posteriormente, uma análise por CG-EM do precipitado (Cromatograma 2) indicou a presença de 3 substâncias, sendo 11,3% correspondente ao tiadiazol **2** de partida, um pico relativo a 83,4% da massa correspondente ao tiadiazol iodado **1a** e um pico menor (5,4%) relativo a um produto cujo espectro de massas não corresponde a nenhum reagente utilizado e nem ao

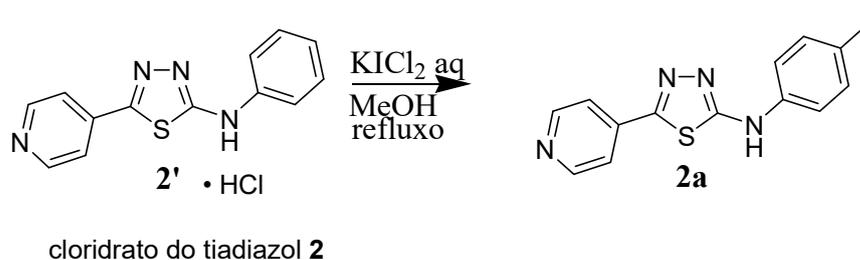
qualquer produto esperado. Dessa forma, dada a presença de impurezas no sólido obtido, tem-se que o rendimento para o produto iodado foi inferior a 62%.

Esse mesmo sólido foi recristalizado em etanol, permitindo a obtenção de um espectro de  $^1\text{H}$  RMN a partir de uma amostra analítica de **1a**, onde fica evidenciada a entrada do átomo de iodo na posição *para* da N-fenila (Espectro 3). A análise do espectro de  $^1\text{H}$  RMN do sólido alaranjado (recristalizado) apresentou dois novos sinais (dupletos) em 7,70 e 7,52 ppm (DMSO- $d_6$ ) relativos a um anel aromático 1,4-dissubstituído. O espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (Espectro 4) apresenta um sinal em 85,5 ppm, condizente com a presença de uma ligação C-I. Muito embora o produto já tenha sido sintetizado anteriormente (IQBAL, 1997), não existem espectros de RMN disponíveis na literatura para comparação.

É interessante observar que alguns sinais do tiadiazol *para*-iodado-**1a**, com o uso de DMSO- $d_6$ , podem se sobrepor com sinais do tiadiazol **2** (não iodado), podendo prejudicar a análise por  $^1\text{H}$  RMN desse produto, quando a conversão de **2** não é total. Todavia, esse problema pôde ser resolvido utilizando-se MeOD- $d_4$ , que permite distinguir com exatidão os sinais relativos ao anel N-arila dessas duas substâncias (Espectro 5).

#### B) A partir do cloridrato do tiadiazol **2**

Como a solução de  $\text{KICl}_2$  apresenta um pH próximo a 3 e o tiadiazol **2** tem nitrogênios em sua estrutura que são passíveis de protonação, tornou-se relevante o estudo da reatividade do cloridrato do 2-aminofenil-5-(4-piridinil)-1,3,4-tiadiazol (**2'**), sob as mesmas condições reacionais (Esquema 13).



**Esquema 13:** Teste de reatividade de **2'** em condições de iodação

Inicialmente, o tiadiazol **2** foi suspenso em MeOH e tratado com solução aquosa de HCl concentrado (4 equivalentes). O solvente foi evaporado, obtendo-se um sólido amarelo intenso, e este mesmo sólido (cloridrato de **2**) foi submetido a condições reacionais idênticas às da iodação do tiadiazol **2**. No processo de isolamento ocorreu precipitação de um sólido alaranjado durante a extração com acetato de etila, de forma similar a que ocorreu na iodação de **2**. O mesmo rendimento químico inferior a 62% foi atribuído a **1a** (a partir de **2'**) uma vez que a análise por CCF do precipitado e da fração solúvel em acetato de etila demonstrou que, embora os sólidos isolados por essa técnica possuíssem maior grau de pureza pela ausência da mancha na origem do que os advindos da reação de **2** (forma não salina), eles ainda estavam impuros com o tiadiazol **2**.

C) A partir da preparação do tiadiazol **2** seguida da reação de iodação em “um só pote”



**Esquema 14:** Síntese do tiadiazol iodado **1a** a partir de reação de “um só pote”

Como o uso do cloridrato **2'** demonstrou uma relativa melhora no grau de pureza dos produtos isolados no esquema 13 e como a reação de ciclização da tiossemicarbazida **3** usa um excesso de ácido sulfúrico e possui uma alta conversão de substrato em produto, imaginou-se a realização dessas duas etapas de reação (**3**→**2'** e **2'**→**1a**) em “um só pote”, para a obtenção do tiadiazol iodado **1a**, direto a partir da tiossemicarbazida **3**. Este tipo de processo “*telescope*” (HAYASHI, 2016) se mostra promissor, pois elimina a etapa de isolamento inicial, reduzindo a quantidade de recursos para a rota sintética, assim como de maiores perdas no processo.

Cabe ressaltar que, se a tiossemicarbazida **3** fosse submetida inicialmente a um meio dessulfurizante, essa substância poderia ser convertida no 1,3,4-oxadiazol análogo (*vide* esquema 5; KAUR, 2018) e não no tiadiazol **2** desejado. Devido a esse fato, foi importante observar (CCF) se a tiossemicarbazida **3** já havia sido totalmente consumida, antes da adição da solução aquosa de  $KICl_2$ . Caso contrário, poderíamos também vir a formar o oxadiazol correspondente, impurificando o tiadiazol (halogenado ou não). Atualmente, existe outro projeto em desenvolvimento no nosso laboratório, visando a obtenção de oxadiazóis. Nesses estudos preliminares, já ficou demonstrado que o uso da solução aquosa de  $KICl_2$  (meio dessulfurizante) leva à ciclização dessa mesma tiossemicarbazida **3**, para o 1,3,4-oxadiazol análogo (resultados não publicados). Dessa forma, visando somente a formação de **1a**, realizou-se a reação da tiossemicarbazida **3** com ácido sulfúrico concentrado em banho de gelo e, após 2 horas, verificou-se por CCF que não existia mais substrato no meio reacional. Adicionou-se então, ao meio reacional, o co-solvente MeOH, além de 60 equivalentes de  $KICl_2$ , sendo a temperatura do banho elevada para  $80^\circ C$ . Após 5 horas, interrompeu-se o aquecimento e finalizou-se a reação adicionando solução aquosa saturada de  $NaHSO_3$ . O meio reacional foi levado a pH alcalino com adição de solução de  $NH_4OH$  concentrado, sendo observada a precipitação de um sólido amarelado (Esquema 14), que foi posteriormente filtrado e caracterizado (CG-EM e RMN. Cromatograma 3).

A análise por CCF demonstrou apenas uma mancha de  $R_f$  ligeiramente menor do que o tiadiazol **2** e a análise por CG-EM confirmou a presença de um único produto, cujo espectro de massas possui pico com  $m/z$  relativo a 380, confirmando a obtenção regioselectiva do produto *para*-iodado-**1a**, em alto rendimento (95%).

### 3. 3. 2 Cloração do tiadiazol **2** (síntese de **1b**)

#### A) A partir do tiadiazol **2** e do seu cloridrato **2'**

Anteriormente, nosso grupo de pesquisa já havia estudado o uso de um método brando de cloração de ureias (N-aril e N-benzil-substituídas) com o uso do ácido tricloroisocianúrico TCCA (SANABRIA, 2017). Este reagente de cloração é interessante porque além de barato é

obtido facilmente, por ser um produto usado no tratamento de piscinas. O TCCA também possui uma alta eficiência atômica, já que os 3 átomos de cloro presentes em sua estrutura podem ser utilizados em reações de substituição eletrofílica aromática. Portanto, tentou-se inicialmente reproduzir as condições de cloração estabelecidas previamente para as ureias, visando a mono-cloração do tiadiazol **2**.



Esquema 15: Reação de cloração de **2** com TCCA

A reação de cloração de **2** foi conduzida solubilizando o tiadiazol em  $\text{CH}_3\text{CN}$  e adicionando-se 1/3 equivalentes de TCCA (Esquema 15). Após 2 dias à temperatura ambiente e em agitação, interrompeu-se a reação com a adição de uma solução aquosa de  $\text{NaHSO}_3$  (15%p/v), sendo o produto extraído com acetato de etila. O solvente da fase orgânica foi evaporado, obtendo-se um sólido vermelho cuja análise por CCF indicou uma mancha com o mesmo  $R_f$  que o tiadiazol **2** e outras 2 manchas, uma possuindo maior  $R_f$  (*orto*-Cl-**1b**) que o reagente de partida e outra possuindo  $R_f$  menor (*para*-Cl-**1b**).

A análise por CG-EM (Cromatograma 4) indicou baixa conversão do tiadiazol **2** nos produtos mono-clorados (68 % de conversão), o que dificultou a análise dos sinais no espectro de  $^1\text{H}$  RMN (Espectro 6) dessa mesma mistura bruta, contendo o tiadiazol **2** e os regioisômeros mono-clorados-**1b**. A coincidência dos sinais relativos ao tiadiazol **2**, com a dos deslocamentos químicos relativos aos produtos **1b**, impossibilitou a análise das proporções relativas dos produtos *orto/para*, através dessa técnica.

Também foi realizado um estudo visando a cloração do grupamento arila do sal do tiadiazol **2** (cloridrato) e, novamente, não ocorreu melhora dos rendimentos já obtidos quando da reação de cloração do tiadiazol **2** (forma não salina) - (Esquema 16).

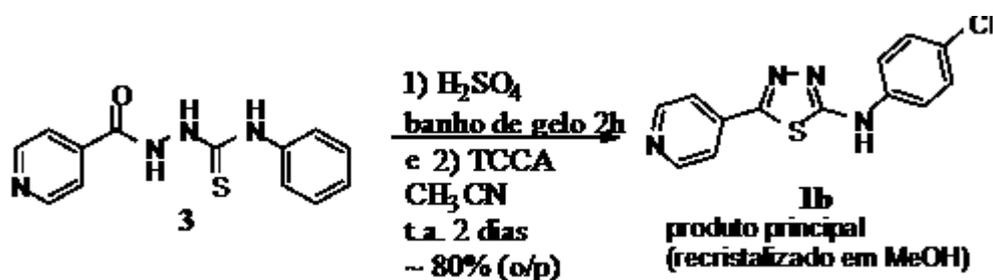


cloridrato do tiadiazol **2**

**Esquema 16:** Teste de reatividade de **2'** em condições de cloração (TCCA)

B) A partir da preparação do tiadiazol **2** seguida de reação de cloração “em um só pote”

Assim como na iodação, observou-se que o uso do reagente ácido **2'** não prejudicava a obtenção de **1b**. Dessa forma, tentou-se realizar a cloração em “um só pote”, a partir da adição de TCCA ao produto da reação de ciclização da tiossemicarbazida **3**, após tratamento com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (Esquema 17).



**Esquema 17:** Síntese do tiadiazol clorado **1b** a partir de reação de “um só pote”

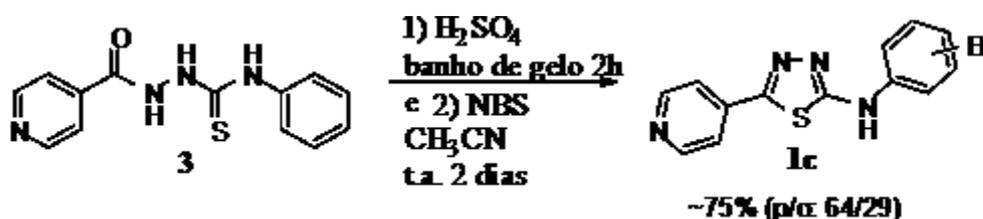
De forma análoga, inicialmente a tiossemicarbazida **3** foi tratada com ácido sulfúrico concentrado (2 horas sob banho de gelo). Logo em seguida, adicionou-se CH<sub>3</sub>CN e TCCA (1/3 equivalentes) e a reação continuou à temperatura ambiente por 2 dias, sendo encerrada por adição de uma solução aquosa de NaHSO<sub>3</sub> (15% p/v). O meio reacional foi levado a pH alcalino (~9) com adição de solução concentrada de NH<sub>4</sub>OH. Ocorreu então a precipitação de um sólido amarelado, que foi filtrado a vácuo. Após extração do filtrado com acetato de etila, evaporou-se a fase orgânica, obtendo-se um outro sólido amarelado.

Uma análise por CG-EM dos dois sólidos mostrou, em seus respectivos cromatogramas, que o “sólido precipitado” continha majoritariamente o produto *para*-clorado-**1b** (~93%) e pequena quantidade de produto *orto*-clorado-**1b** (~7%; Cromatograma 5). Entretanto, o cromatograma do sólido proveniente da extração apresentava um pico

referente ao produto *orto*-clorado-**1b** (~95%) como majoritário, além da presença em menor escala do tiadiazol **2** de partida (~5%; Cromatograma 6). O rendimento dessa reação de cloração ficou na ordem de 80% (rendimento não otimizado). Cabe ressaltar que foi possível a caracterização do produto *para*-clorado-**1b** por meio de uma recristalização inicial (MeOH) do “sólido precipitado” e posterior análise do seu espectro de <sup>1</sup>H RMN, cujos sinais corresponderam a um sistema *para*-dissubstituído para o anel aromático halogenado (Espectro 7). Ainda não foi possível a obtenção do produto *orto*-clorado-**1b** puro. Entretanto, o espectro de <sup>1</sup>H RMN do “sólido extraído” (Espectro 8; produto bruto), relativo à mistura desse produto *orto*-clorado-**1b** (~95%) com mais ~5% do tiadiazol **2**, indicou que os sinais relativos aos hidrogênios do produto *orto*-clorado-**1b** se apresentam em deslocamentos químicos ligeiramente diferentes (*vide* Espectro 8).

### 3. 3. 3 Bromação do tiadiazol **2** (síntese de **1c**)

Como o uso da metodologia de “um só pote” possibilitou uma maior eficiência na obtenção dos tiadiazóis halogenados (*p*-iodado e (*o/p*)-clorados), conduziu-se somente a bromação através desse procedimento, para a tentativa de obtenção do tiadiazol bromado **1c** (Esquema 18).



Esquema 18: Síntese do tiadiazol bromado **1c** a partir de reação de “um só pote”.

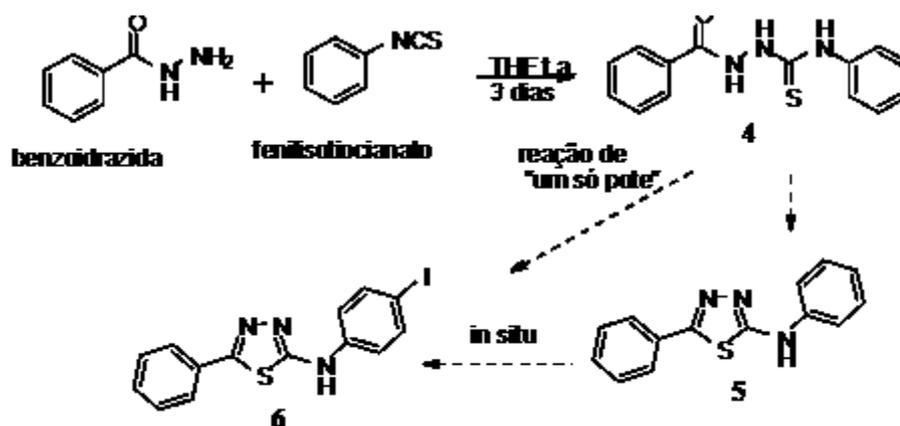
Similarmente às reações de “um só pote” anteriores, a tiossemicarbazida **3** foi tratada com ácido sulfúrico concentrado por 2 horas, sob banho de gelo. Posteriormente, adiciona-se MeOH e N-bromossuccinimida (NBS ; 1 equivalente) e após 2 dias adiciona-se solução aquosa de NaHSO<sub>3</sub> (15% p/v) e solução de NH<sub>4</sub>OH concentrado, até levar o meio reacional a pH próximo de 9. Ocorre, então, a precipitação de um sólido amarelado, que é filtrado. É feita também uma extração (acetato de etila) do filtrado anteriormente obtido, porém ao evaporar o

solvente da fase orgânica não se observou massa de sólidos significativa, ou seja, só foi considerada a massa do sólido precipitado.

O produto da reação de bromação (sólido precipitado) foi analisado por de CG-EM, indicando uma conversão quase total (~97%) do tiadiazol **2**. Foram formados os produtos *para*-bromado-**1c** (~64%), *orto*-bromado (29%), assim como um pouco do produto di-bromado (Cromatograma 7). A purificação do produto *para*-bromado se fez possível através de uma recristalização com MeOH, obtendo-se uma amostra analítica para a caracterização por <sup>1</sup>H RMN (Espectro 9). Tal purificação não foi possível para os demais produtos, pois estes possuem Rfs muito próximos e, portanto, difíceis para separação em coluna cromatográfica ou placa preparativa. Apesar de não ter sido otimizado, obteve-se um rendimento de aproximadamente 75% da mistura de produtos bromados-**1c** (p/o : 64/29).

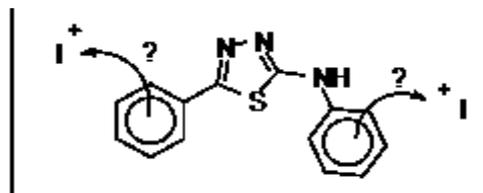
### 3. 4. Extensão da metodologia de halogenação desenvolvida (processo “telescope”) para diferentes tiossemicarbazidas

Com o objetivo de testar a eficácia da metodologia de halogenação (reação de “um só pote”) para tiossemicarbazidas similares a **3** (estudo modelo), foi preparado o intermediário sintético 1-benzoil-4-feniltiossemicarbazida (**4**), a partir da reação do fenilisotiocianato, com a benzoidrazida (Esquema 19). O objetivo desse novo estudo é verificar se através de uma reação de um só pote é possível, também, a ciclização dessa tiossemicarbazida **4** no tiadiazol **5**, seguida da halogenação quimiosseletiva (iodação; KICl<sub>2</sub>) da N-fenila, presente em **5**, *in situ*.



**Esquema 19:** Estratégia sintética para a obtenção do tiadiazol iodado **4**

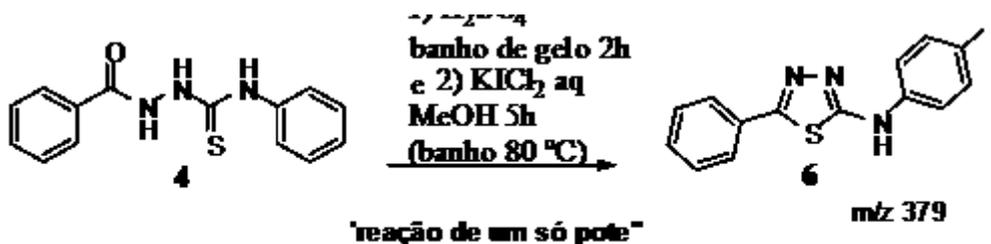
Em contraste com a reação de substituição eletrofílica aromática de **2** (*vide* Esquema 8), onde um dos anéis aromáticos possuía menor possibilidade de realizar um ataque ao halogênio eletrofílico. Nesse novo sistema, os 2 anéis aromáticos poderiam ser iodados na posição *para*. Entretanto, há possibilidade de também ocorrer alguma quimiosseletividade, uma vez que um anel aromático ligado a um grupamento amino possui maior densidade de carga eletrônica, favorecendo a entrada do halogênio (Esquema 20).



**Esquema 20:** Proposta de quimiosseletividade na reação de ciclização seguida de iodação de **4**

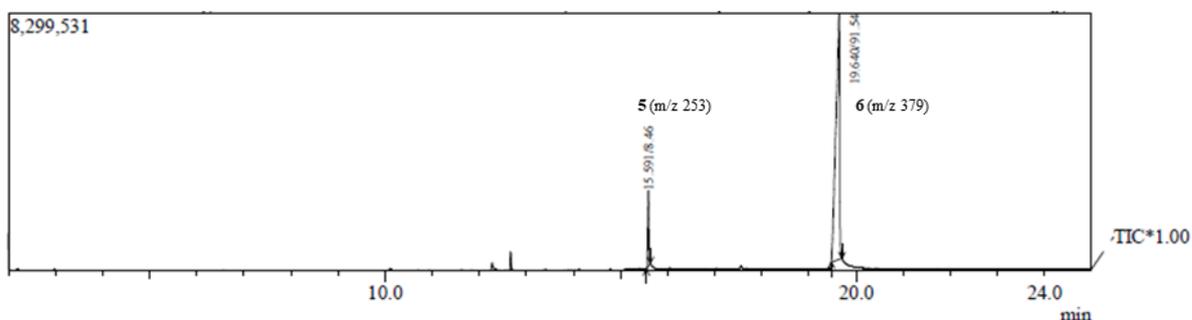
De forma análoga, a formação da tiossemicarbazida **4** se deu pela reação de benzoidrazida com 1,6 equivalentes do fenilisotiocianato, com uso de THF como solvente. A reação ocorreu por 3 dias em temperatura ambiente, levando à formação de um precipitado branco. O rendimento não foi otimizado e a massa do sólido bruto obtido, na única tentativa realizada, correspondeu a 18%. A análise por CCF indicou a presença de um produto, junto com os reagentes de partida. Este sólido foi analisado por <sup>1</sup>H RMN (Espectro 10), permitindo confirmar a obtenção da tiossemicarbazida **4**, uma vez que os dados são compatíveis com os sinais descritos na literatura (NIE, 2004).

A tiossemicarbazida **4** foi então submetida às condições de ciclização/iodação em “um só pote” (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> em um banho de gelo/2 horas e posteriormente adição 60 equivalentes de KICl<sub>2</sub>/ MeOH como co-solvente/80 °C; Esquema 21).



Esquema 21: Iodação de “um só pote” utilizando a tiossemicarbazida 4

Após isolamento, observa-se a formação de um precipitado, com a massa relativa a 27% da massa do produto iodado **6** esperado. Uma análise por CG-EM do sólido obtido indicou 2 picos: ~92% do tiadiazol iodado **6** ( $m/z = 379$ ) e ~8% relativo ao tiadiazol análogo não iodado **5** ( $m/z = 253$ ) (Cromatograma 8).



Recorte do cromatograma 8

Como só foi evidenciado um único pico de massa relativa a um único produto iodado, pode-se afirmar que a iodação ocorreu de forma quimiosseletiva em um dos anéis fenila da molécula. Entretanto, como só obtivemos, até o momento, o espectro de <sup>1</sup>H RMN do tiadiazol iodado **6** (produto bruto), não se pode ainda afirmar, de forma inequívoca, que a iodação ocorreu no substituinte N-fenila do tiadiazol **5** (gerado *in situ*).

É importante ressaltar que, embora a metodologia de halogenação (iodação/cloração/bromação) de tiossemicarbazidas via reação de “um só pote” ainda não tenha sido otimizada e melhor explorada, ela parece ser robusta e promissora.

## 4. Conclusões

Foi possível a obtenção das tiossemicarbazidas **3** e **4** e do tiadiazol **2**, através das metodologias relatadas na literatura.

O uso dos agentes de halogenação propostos ( $KICl_2$ ; TCCA e NBS) permitiu a iodação/cloração/bromação do tiadiazol **2** e, via “reação de um só pote”, da respectiva tiossemicarbazida **3**.

Embora não otimizados, os rendimentos químicos dos tiadiazóis halogenados **1a**, **1b** e **1c** ficaram na faixa de 79-95%, via processo “*telescope*”.

A presença do  $H_2SO_4$  no meio reacional, favoreceu a substituição eletrofílica aromática (halogenação). Dessa forma, foi possível aumentar significativamente as taxas de conversão na iodação e cloração do tiadiazol **2** e obter de forma satisfatória (não otimizada), o produto de bromação **1c**.

A metodologia desenvolvida, via “um só pote”, também permitiu realizar a ciclização/iodação da tiossemicarbazida **4** de forma quimiosseletiva, embora ainda não se possa afirmar, categoricamente, aonde ocorreu a entrada do átomo de iodo no tiadiazol iodado **6**.

## 5. Experimental

### 5. 1. Material e métodos

Os reagentes e solventes empregados nos diversos experimentos foram obtidos a partir de fontes comerciais e utilizados sem purificação prévia.

A cromatografia em camada fina (CCF) foi feita em folhas de alumínio recobertas com gel de sílica (Macherey-Nagel, gel de sílica 60) com indicador de fluorescência UV<sub>254</sub>. Os reveladores empregados para a visualização das cromatofolhas foram a luz ultravioleta (254 nm) e vapores de iodo.

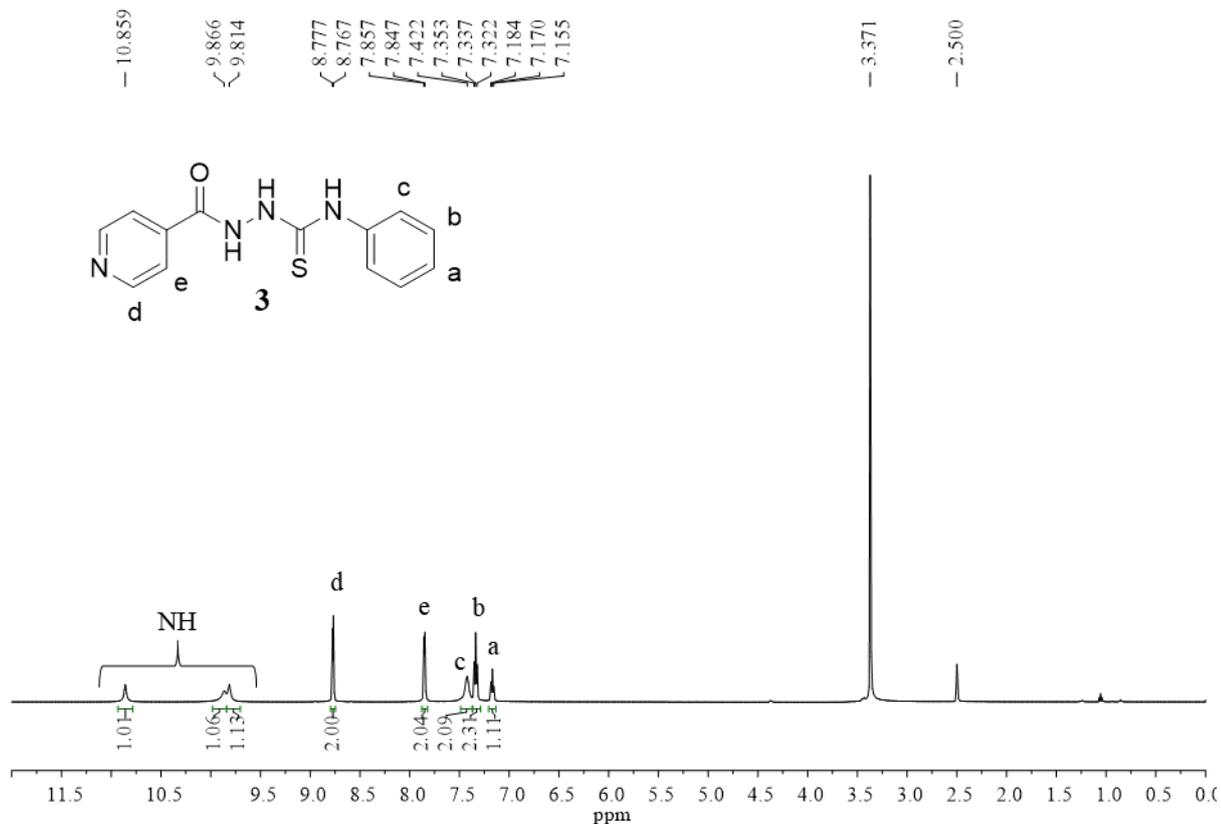
Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance de 400 e 500 MHz, usando MeOD-*d*<sub>4</sub> ou DMSO-*d*<sub>6</sub> como solvente e o tetrametilsilano (TMS) como referência interna, à temperatura ambiente. As amostras foram preparadas em tubos de vidro com cerca de 5-10 mg (RMN de <sup>1</sup>H) ou cerca de 15-25 mg (RMN de <sup>13</sup>C) do produto dissolvido no solvente deuterado.

A solução aquosa do KICl<sub>2</sub> utilizada nas reações de iodação foi preparada no laboratório, na concentração de ~2M, segundo a metodologia descrita por Larsen e colaboradores (LARSEN et al, 1956).

## **5. 2. Experimentos realizados**

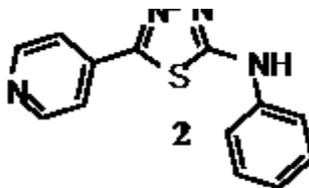
### **5. 2. 1-Síntese do tiossemicarbazida 3**

Em um balão de 25 mL adicionam-se 503 mg (3,7 mmol) de isoniazida, 10,0 mL de THF e 739 mg (5,5 mmol) de fenilisotiocianato. A reação ocorre sob agitação constante na temperatura ambiente. Após 3 dias, observa-se formação de precipitado branco, que é filtrado e lavado com hexano. A análise por CCF, com fase móvel 80% acetato de etila/hexano (AcOEt/Hex), demonstrou apenas uma mancha com R<sub>f</sub> igual a 0,11.

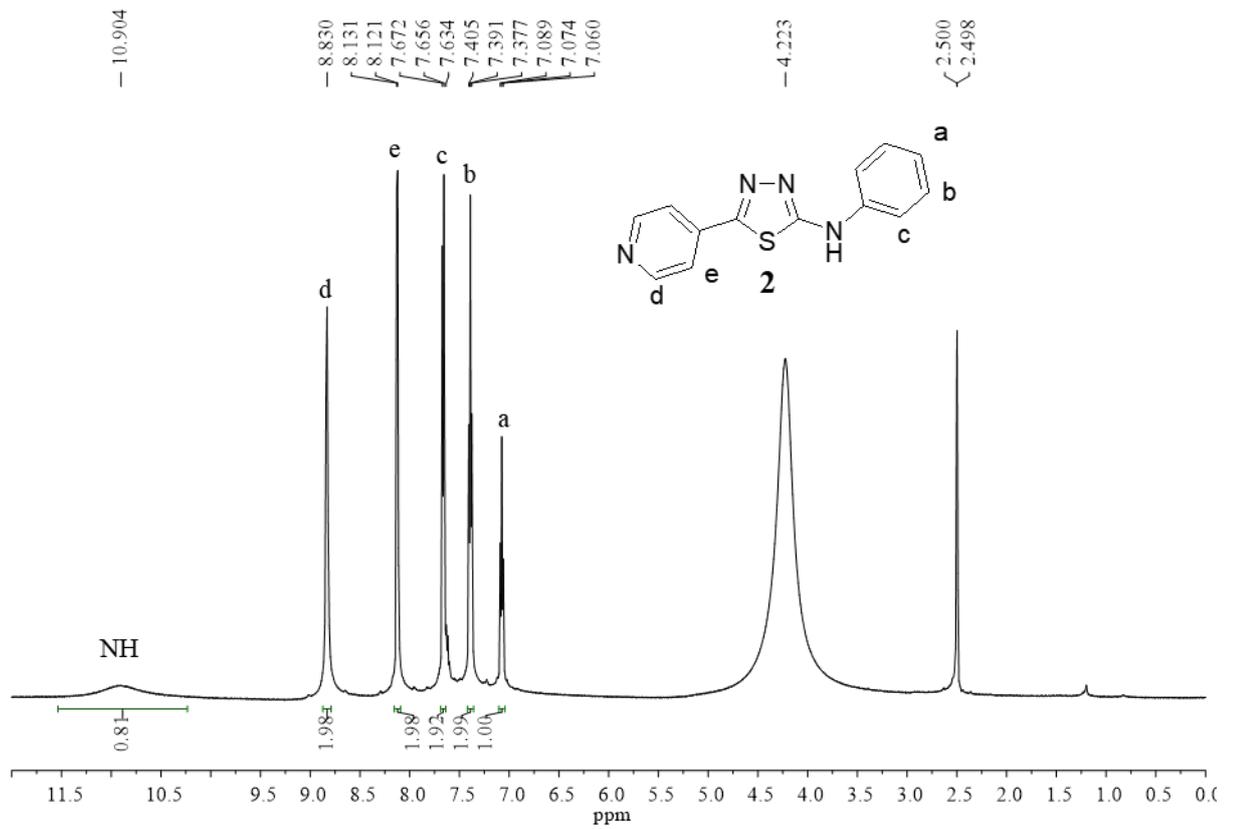


**Espectro 1:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ ) da tiossemicarbazida **3**

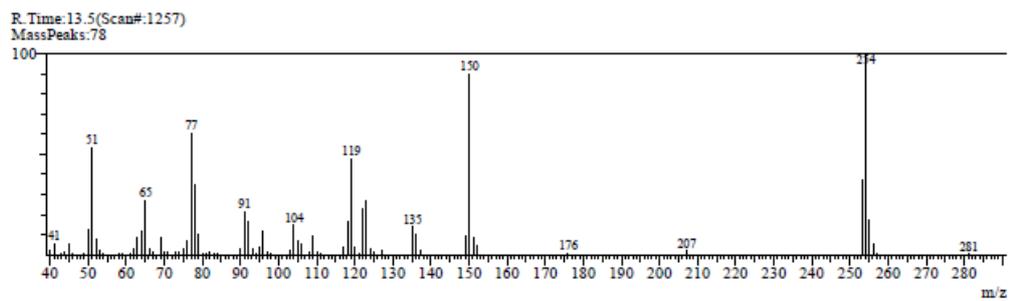
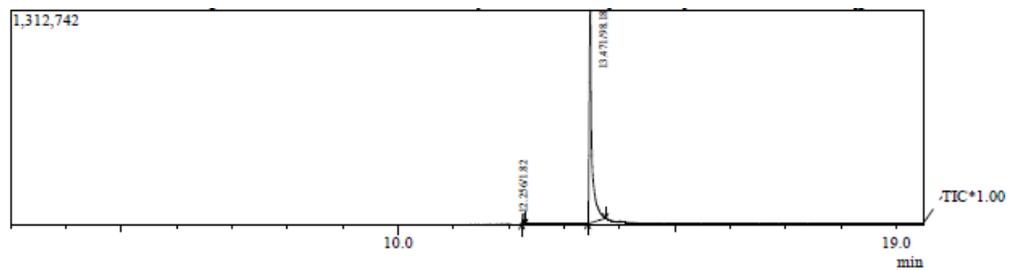
### 5. 2. 2-Síntese do tiadiazol **2** (ABDO, 2015)



Em um balão de fundo redondo de 10 mL, adicionam-se 177 mg da tiossemicarbazida **3** (0,65 mmol) e 1,30 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . A reação foi mantida sob agitação constante e banho de gelo. Após 2 horas, adicionam-se 3,00 mL de água destilada e 3,0 mL de solução de  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado, ocorre a precipitação de um sólido amarelo pálido que é filtrado e lavado com água destilada, obtém-se 162 mg (98%) desse sólido.

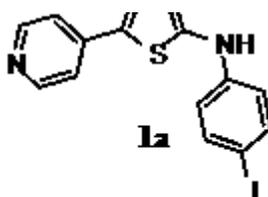


**Espectro 2:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ ) do tiadiazol 2



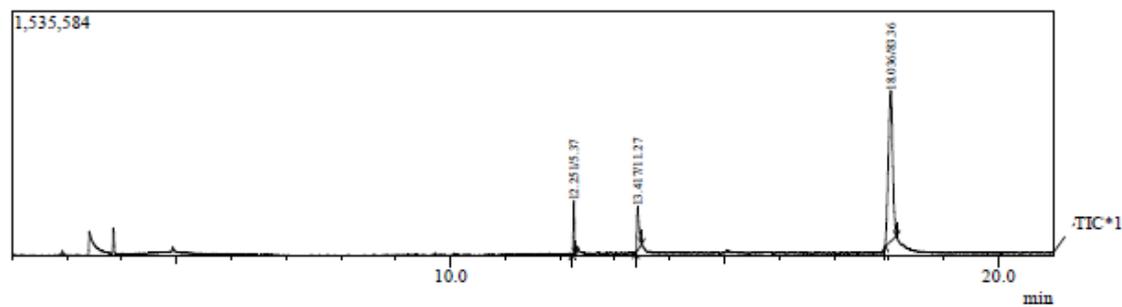
**Cromatograma 1:** CG-EM do tiadiazol 2.

### 5. 2. 3-Síntese do tiadiazol *para*-iodado **1a**

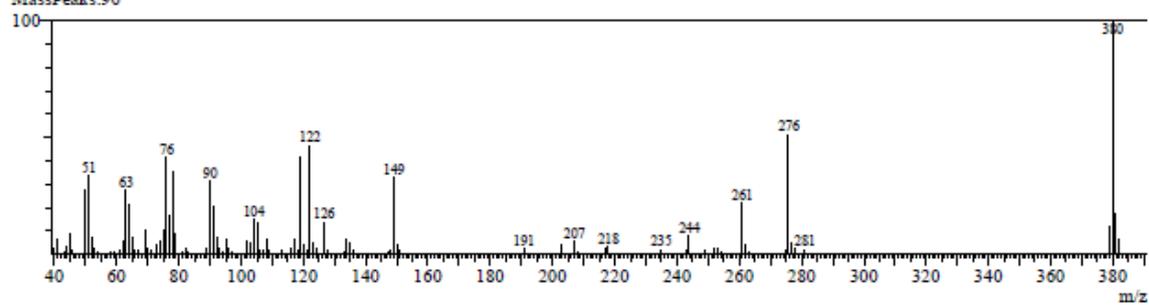


#### A) A partir do tiadiazol **2**

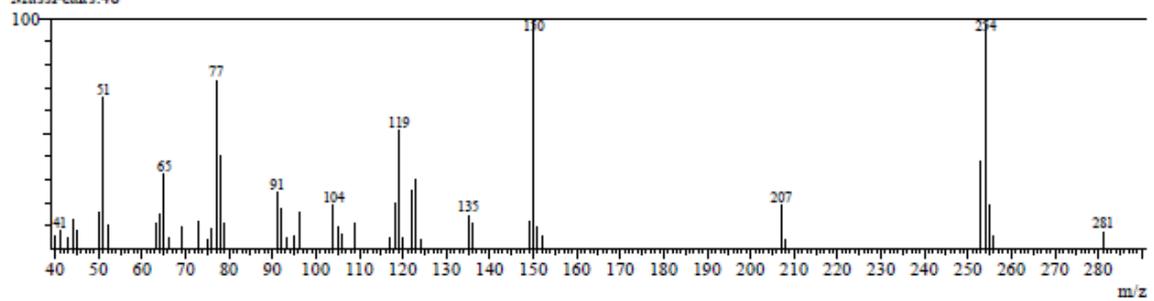
Em um balão de fundo redondo de 25 mL adicionam-se 64 mg (0,25 mmol) do tiadiazol **2** e 3,0 mL de MeOH, em seguida adicionam-se 7,5 mL de solução aquosa de  $KICl_2$  (~15 mmol). A reação foi mantida sob agitação e refluxo (temperatura do banho) durante 4 horas. Após resfriamento, adicionam-se 10 mL de solução aquosa saturada de  $NaHSO_3$  e mantém-se a agitação por mais 10 minutos. O meio reacional é extraído com acetato de etila (3 x 15 mL) e há formação de precipitado pouco solúvel em ambas as fases, que é filtrado, obtendo-se um sólido laranja (16 mg). A fase orgânica é evaporada, obtendo-se um sólido laranja (44 mg). Entretanto, em uma análise por CCF com fase móvel 50% AcOEt/Hex, os dois sólidos apresentaram as mesmas duas manchas ( $R_f = \sim 0$  e 0,15), mostrando que o produto **1a** ( $R_f = 0,15$ ) está impuro, ou seja, foi obtido em rendimento menor do que 62%. O produto foi posteriormente recristalizado em etanol, permitindo a obtenção de um espectro de  $^1H$  RMN a partir de uma amostra analítica de **1a**, onde fica evidenciada a entrada do átomo de iodo na posição *para* da N-fenila (Espectro 3). O espectro de  $^{13}C$  RMN confirma a presença da nova ligação C-I (Espectro 4).



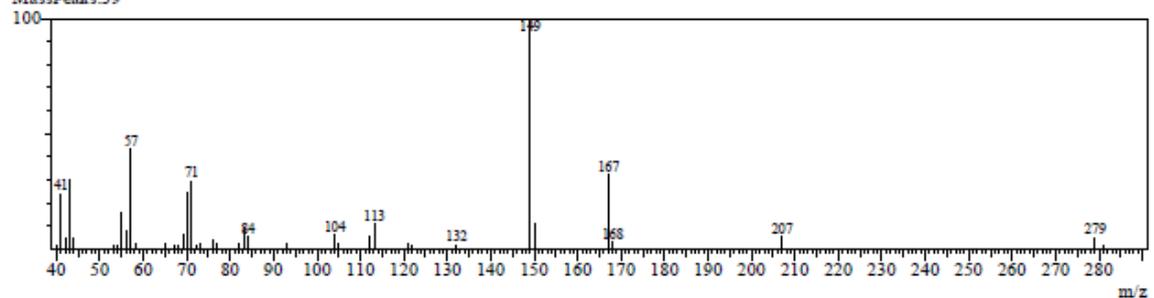
R. Time: 18.0 (Scan#: 1925)  
MassPeaks: 96



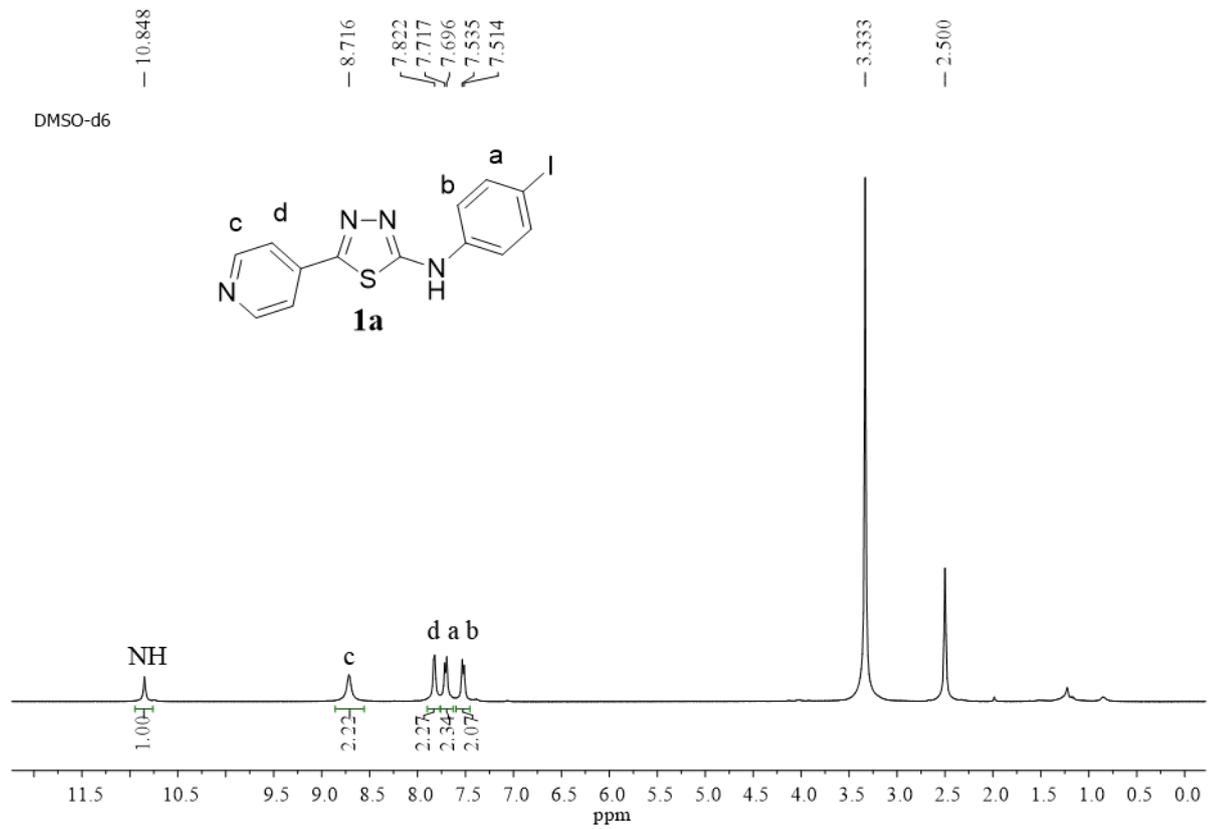
R. Time: 13.4 (Scan#: 1370)  
MassPeaks: 48



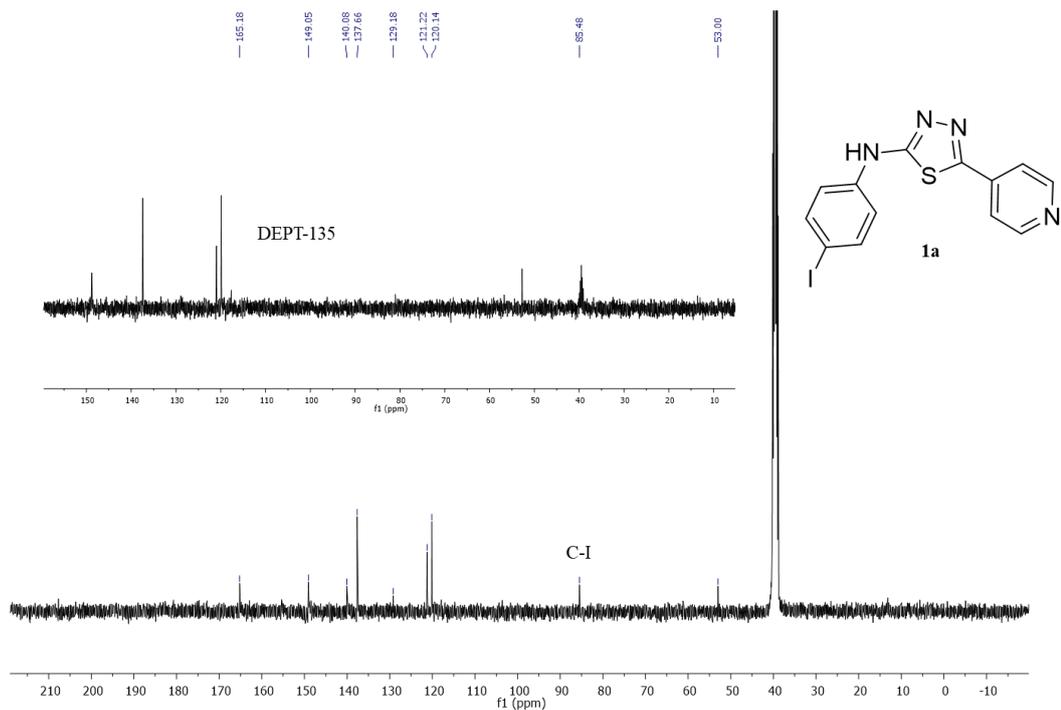
R. Time: 12.3 (Scan#: 1231)  
MassPeaks: 39



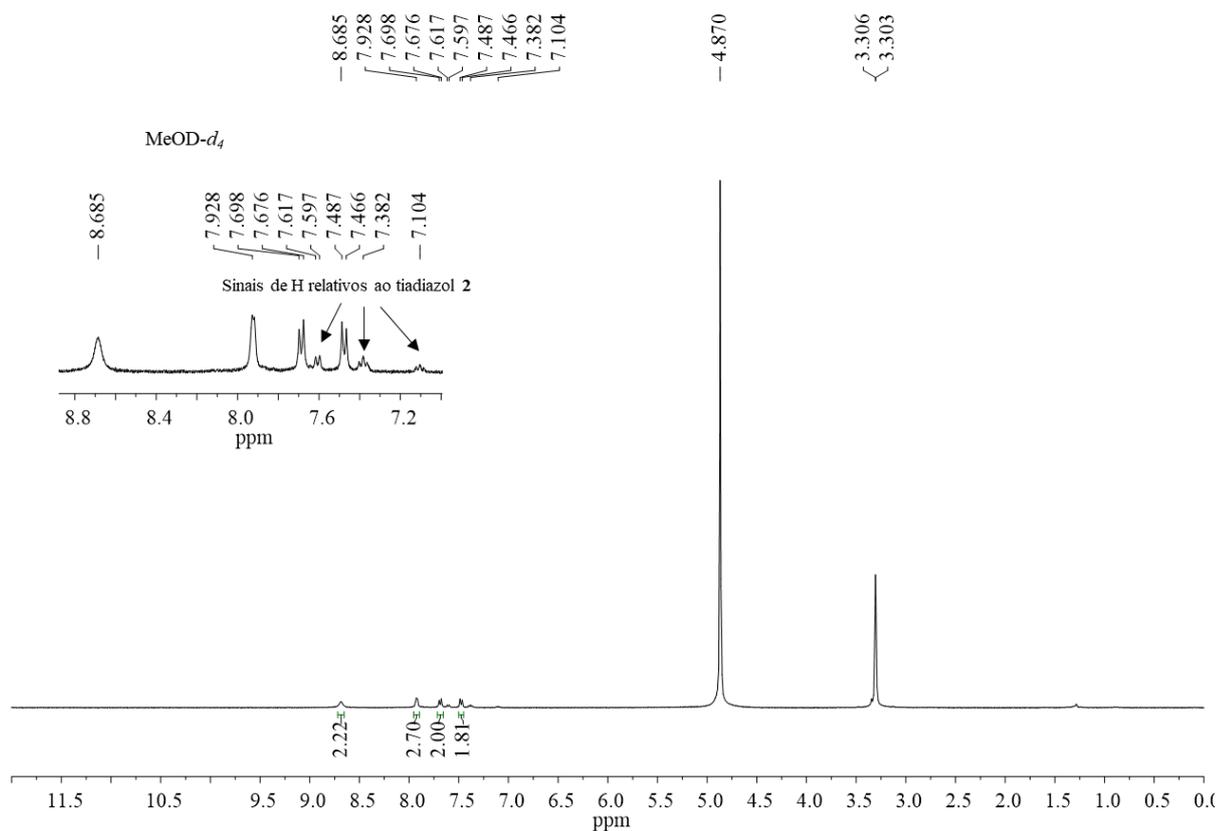
Cromatograma 2: Cromatograma do tiadiazol iodado 1a



**Espectro 3:** Espectro de <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) do tiadiazol iodado **1a**



**Espectro 4:** Espectro de <sup>13</sup>C RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) da tiadiazol iodado **1a**



**Espectro 5:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (MeOD- $d_4$ ) do tiadiazol iodado **1a** com pequena adição de tiadiazol **2**

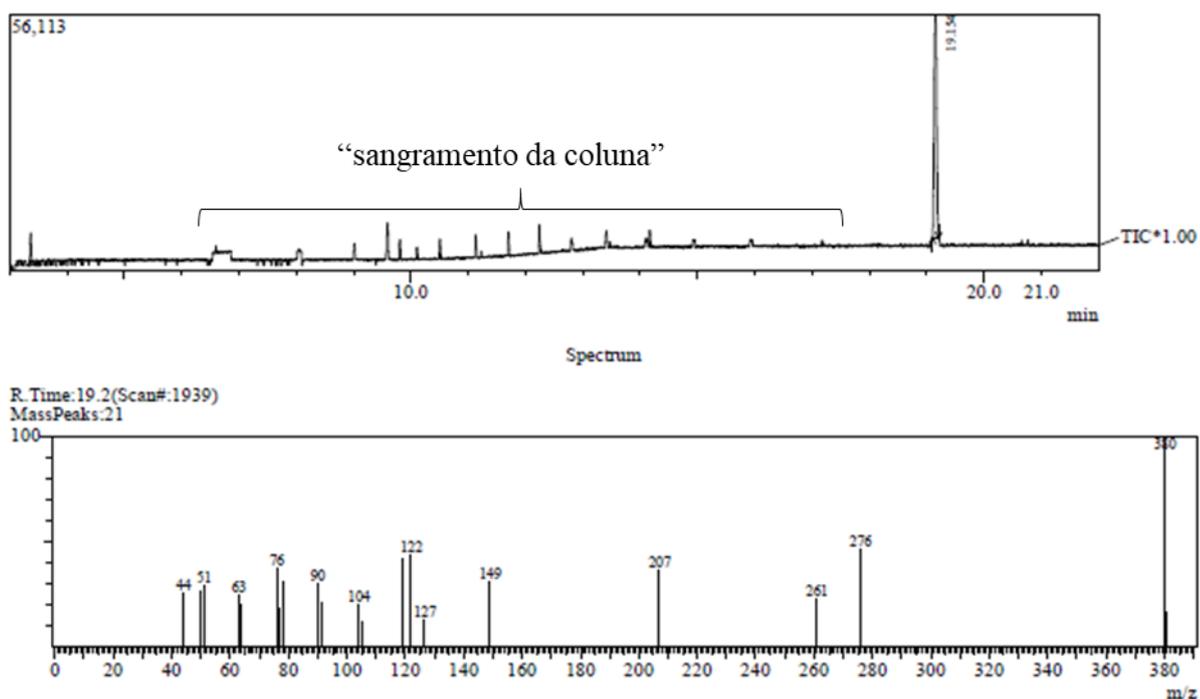
## B) A partir do cloridrato de tiadiazol **2'**

Em um balão de 25 mL adicionam-se 164 mg do tiadiazol **2** (0,64 mmol) e 5,0 mL de MeOH e 5 gotas de solução aquosa de HCl concentrado. A reação é mantida sob agitação constante, na temperatura ambiente, por 2 horas. Evapora-se o solvente da reação, obtendo-se 192 mg de um sólido amarelo. Logo após, adicionam-se, em um balão de 25 mL, 89 mg (0,3 mmol) do sólido amarelo produzido (cloridrato), mais 4,2 mL de MeOH e 10,5 mL de solução de  $\text{KICl}_2$  (21 mmol). A reação é mantida sob agitação constante e aquecimento (temperatura do banho: 80 °C), durante 4 horas. Após resfriamento, adicionam-se 10 mL de solução aquosa saturada de  $\text{NaHSO}_3$ , mantendo-se a agitação por mais 10 minutos. O meio reacional é extraído com acetato de etila (3 x 15 mL), a fase orgânica é evaporada, obtendo-se 71 mg de um sólido laranja (~62% bruto). Em uma análise por CCF, com fase móvel 50% AcOEt/Hex o sólido apresentou uma mancha de  $R_f$  igual a 0,15, entretanto a análise por CG-MS ainda

indicou pequena percentagem do tiadiazol **2**. Cabe ressaltar que o Rf do tiadiazol **2** é muito próximo ao do tiadiazol iodado **1a**.

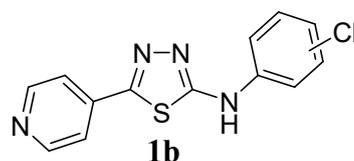
C) A partir da preparação do tiadiazol **2** seguida da reação de iodação em “um só pote”

Em um balão de 50 mL, adicionam-se 136 mg (0,5 mmol) da tiossemicarbazida **3** e 1,0 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. A reação ocorre sob agitação constante e submetida a um banho de gelo por 2 horas. Em seguida, adicionam-se 6,0 mL de MeOH e 15,0 mL de solução aquosa de KICl<sub>2</sub> (30 mmol) e a reação é mantida por mais 5 horas em banho maria (temperatura do banho ~80 °C). Após resfriamento, adicionam-se 10 mL de solução aquosa saturada de NaHSO<sub>3</sub>, o balão é colocado em um banho de gelo, adicionando-se solução aquosa concentrada de NH<sub>4</sub>OH até pH 9. Ocorre então a precipitação de um sólido, que é filtrado e lavado com água, obtendo-se 180 mg de um sólido amarelo pálido (rendimento de 95%). Em uma análise por CCF com fase móvel 50% AcOEt/Hex o sólido apresenta uma mancha de Rf igual a 0,15 e tanto as suas análises por CG-EM, quanto por RMN indicam que o produto *para*-iodado **1a** está puro (iodação regioseletiva).



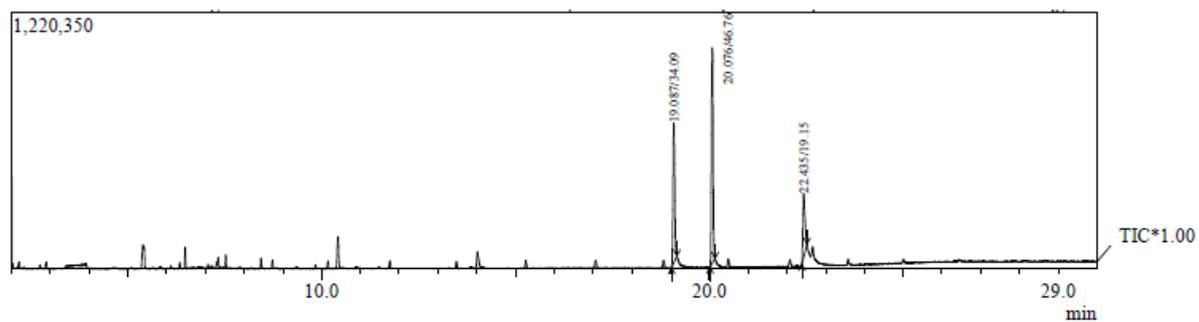
**Cromatograma 3:** Cromatograma do tiadiazol iodado **1a** proveniente da reação de “um só pote”

#### 5. 2. 4-Síntese do tiadiazol clorado **1b**



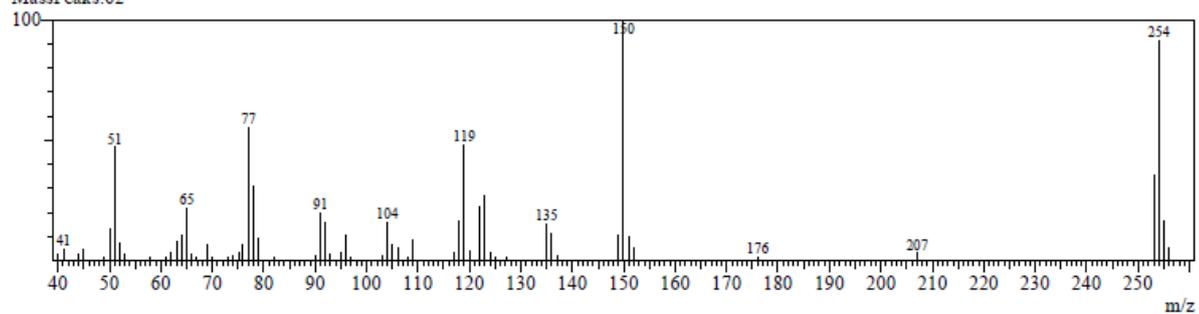
##### A) A partir do tiadiazol **2**

Em um balão de fundo redondo de 25 mL, adicionam-se 126 mg (0,49 mmol) do tiadiazol **2** e 10,0 mL de CH<sub>3</sub>CN, por fim adicionam-se 38 mg (0,16 mmol) de TCCA. A reação ocorre por 2 dias na temperatura ambiente e encerra-se a reação adicionando 10,0 mL de solução aquosa de NaHSO<sub>3</sub> (15% p/v). Realiza-se uma extração com acetato de etila (3x 10,0 mL) e evapora-se a fase orgânica, obtendo-se 121 mg de um sólido vermelho, cuja análise por CCF indicou, usando fase móvel de 50% AcOEt/Hex, 3 manchas com R<sub>f</sub>: 0,12 (*para*-Cl); 0,16 (tiadiazol **2**) e 0,19 (*orto*-Cl). Foram realizadas as análises de CG-EM (Cromatograma 4) e <sup>1</sup>H RMN (Espectro 6), que demonstraram baixa conversão do tiadiazol **2** nos produtos clorados **1b** (~68%), através dessa metodologia.



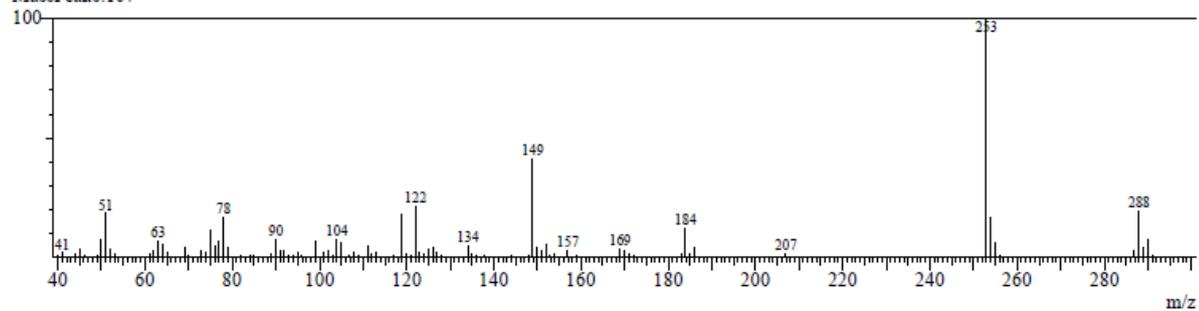
Spectrum

R.Time:19.1(Scan#:2051)  
MassPeaks:62



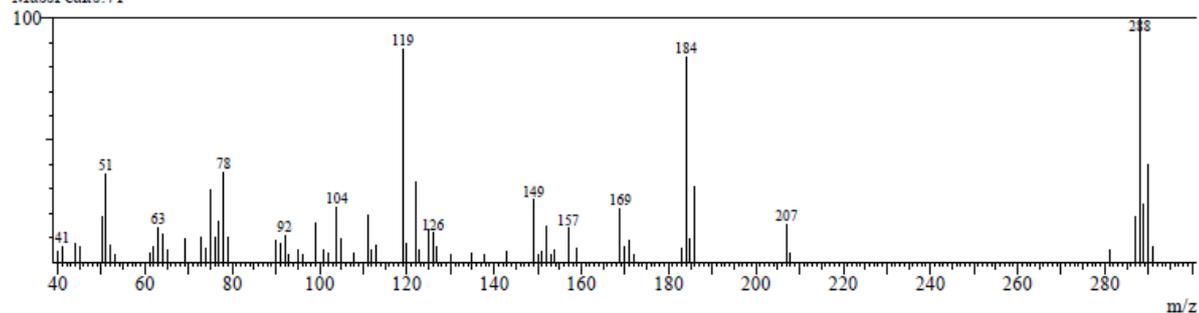
Spectrum

R.Time:20.1(Scan#:2170)  
MassPeaks:107

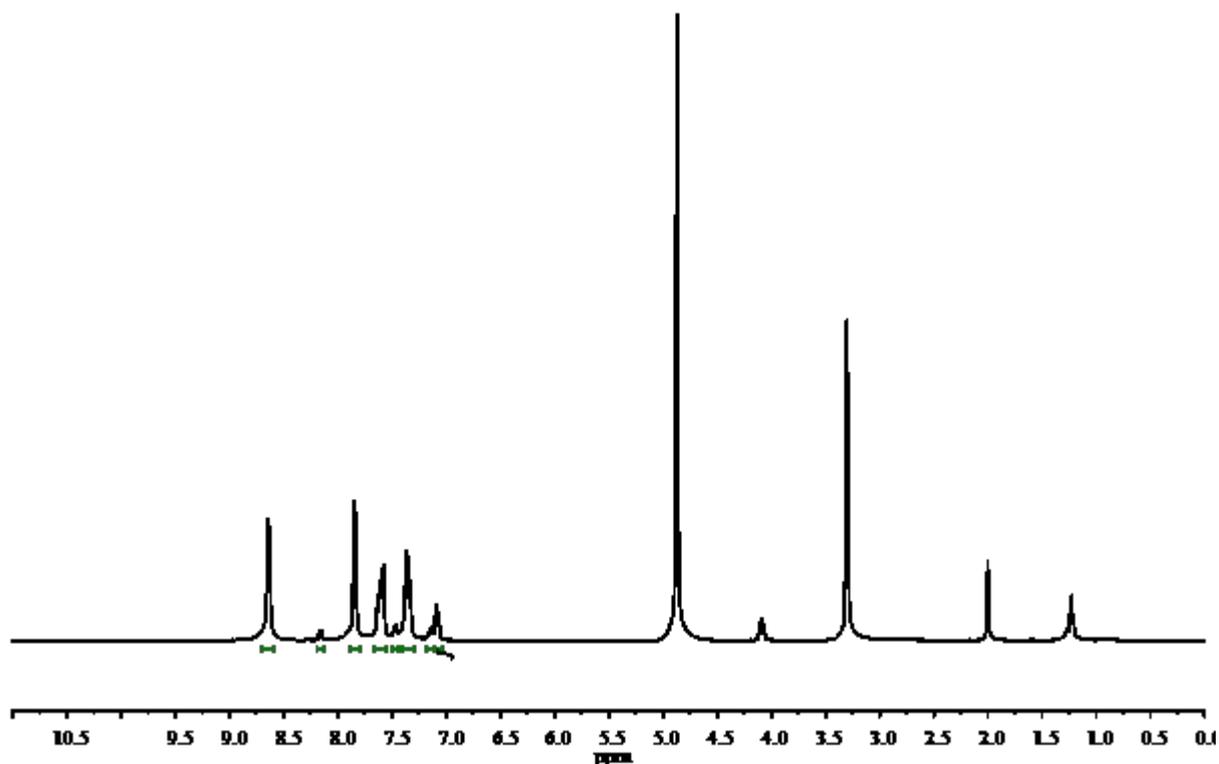


Spectrum

R.Time:22.4(Scan#:2453)  
MassPeaks:71



**Cromatograma 4:** CG-EM do produto isolado da reação de cloração do tiadiazol **2**.



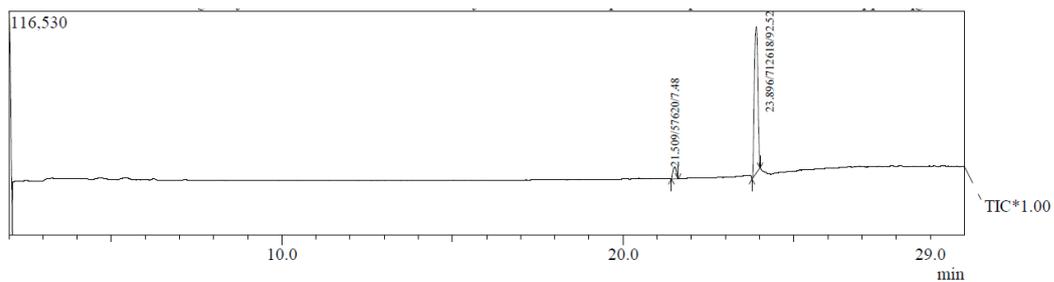
**Espectro 6:** <sup>1</sup>H RMN (MeOD-d<sub>4</sub>) da mistura correspondente a presença somente de 38% de conversão do tiadiazol **2**, nos produtos mono-clorados **1b**.

#### B) A partir do cloridrato de tiadiazol **2'**

Em um balão de fundo redondo de 25 mL, adicionam-se 52 mg (0,20 mmol) do tiadiazol **2**, 5 mL de CH<sub>3</sub>CN e 4 gotas de solução aquosa de HCl concentrado e 16 mg (0,07 mmol) de TCCA. A reação ocorre por 2 dias na temperatura ambiente e encerra-se a reação adicionando-se 10,0 mL de solução aquosa de NaHSO<sub>3</sub> (15% p/v). Realiza-se uma extração com acetato de etila (3x 10,0 mL) e evapora-se a fase orgânica, obtendo-se um sólido vermelho, cuja análise por CCF demonstrou, usando fase móvel de 50% AcOEt/Hex, 3 manchas com R<sub>f</sub>: 0,12; 0,16 e 0,19. Não houve qualquer melhora na mono-cloração de **2**.

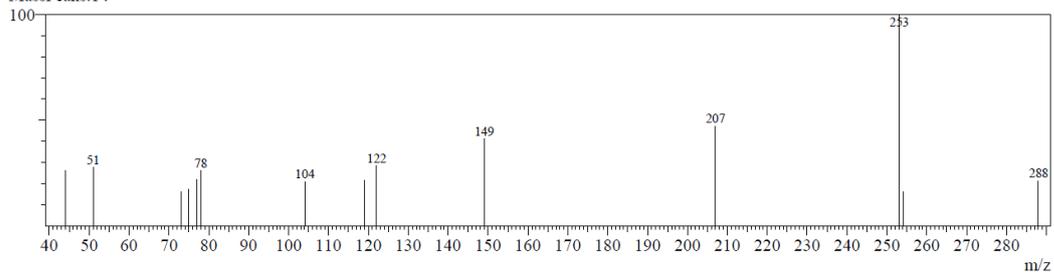
C) A partir da preparação do tiadiazol **2** seguida da reação de cloração em “um só pote”

Em um balão de 25 mL, adicionam-se 137 mg (0,5 mmol) da tiossemicarbazida **3** e 1,0 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. A reação ocorre sob agitação constante, com uso de um banho de gelo por 2 horas. Em seguida, adicionam-se 6,0 mL de MeOH e 38 mg (0,16 mmol) de TCCA e a reação é mantida por mais 20 horas à temperatura ambiente. Após esse tempo, adiciona-se NaOH até pH alcalino. Ocorre a precipitação de um sólido, que é filtrado e lavado com água e recolhem-se 79 mg de um sólido amarelo pálido. O filtrado é extraído com acetato de etila (3x 15mL) e a fase orgânica é evaporada, obtendo-se 41 mg de um sólido amarelo. Em uma análise por CCF, com fase móvel 50% AcOEt/Hex, o produto extraído apresenta 2 manchas com R<sub>f</sub>s muito próximos, assim como o sólido recém-precipitado. A seguir, realizou-se uma análise por CG-EM, que indicou que o sólido precipitado (Cromatograma 5) e o sólido extraído (Cromatograma 6) possuíam produtos majoritários distintos (m/z igual a 288), correspondentes aos dois regioisômeros mono-clorados-**1b**. Após recristalização de 54 mg do “sólido precipitado”, em 25 mL de MeOH, recuperou-se um produto puro, cuja análise por <sup>1</sup>H RMN indicou ser o *para*-clorado-**1b** (Espectro 7). O espectro de <sup>1</sup>H RMN do “sólido extraído” (Espectro 8) demonstra que alguns sinais do produto majoritário podem ter caído junto dos sinais do tiadiazol de partida **2**.



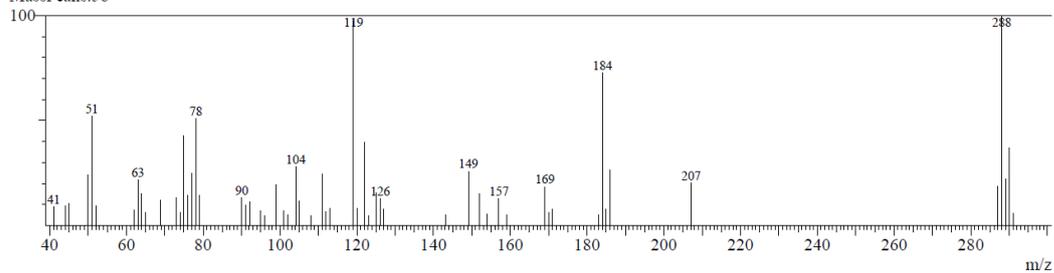
Spectrum

R. Time:21.5(Scan#:2342)  
MassPeaks:14

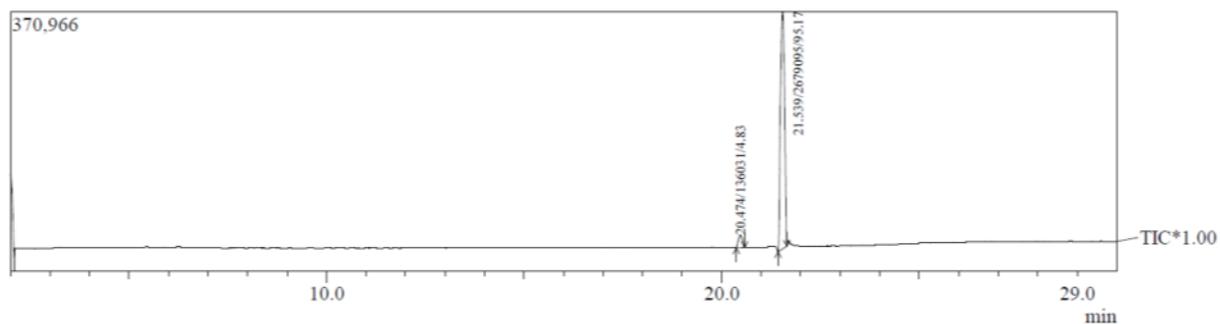


Spectrum

R. Time:23.9(Scan#:2629)  
MassPeaks:58

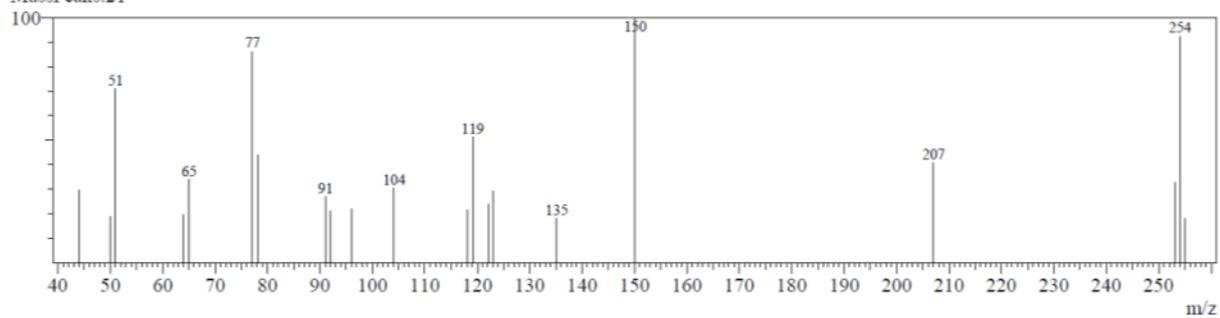


**Cromatograma 5:** CG-EM do “sólido precipitado” proveniente da reação de “um só pote” da cloração do tiadiazol **2**.



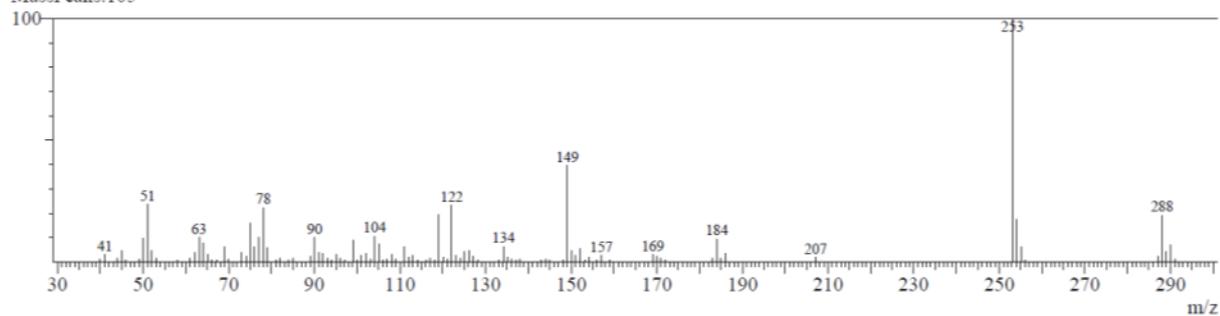
Spectrum

R. Time: 20.5 (Scan#: 2218)  
MassPeaks: 21

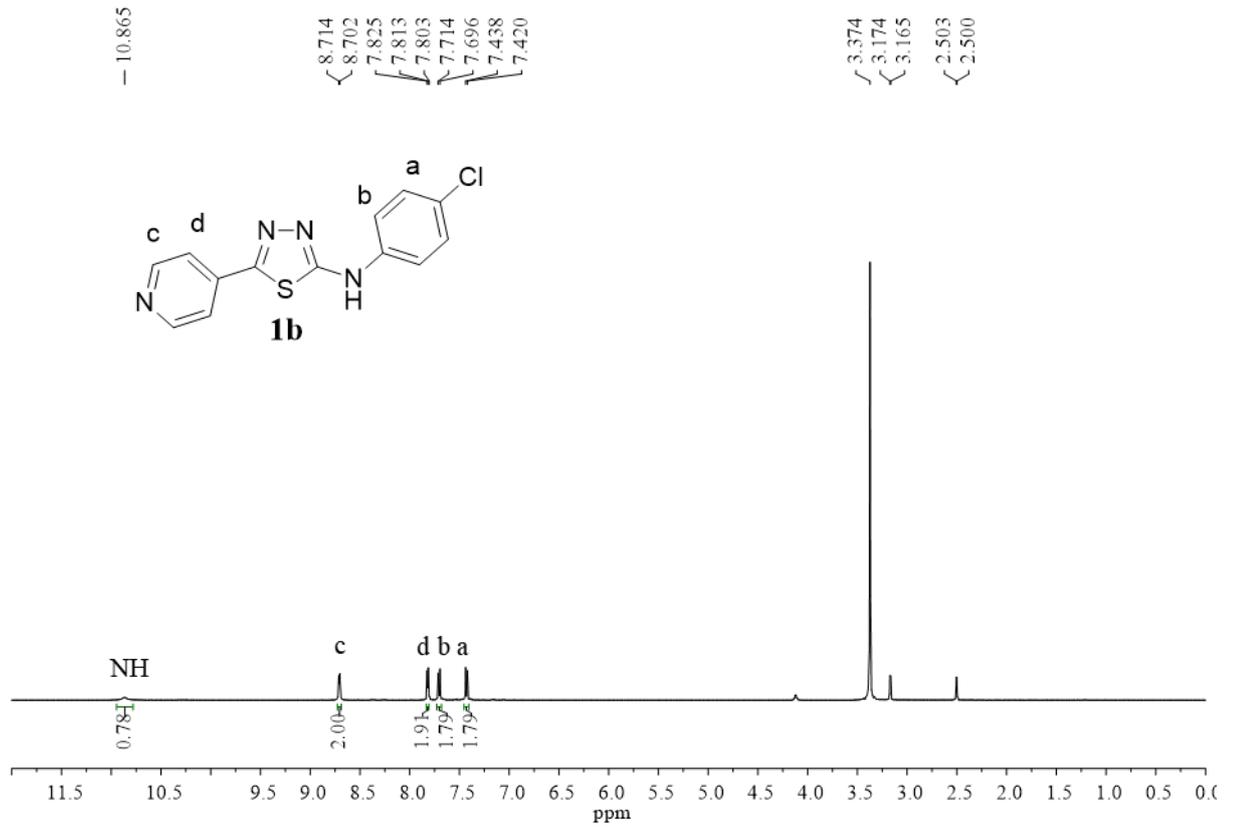


Spectrum

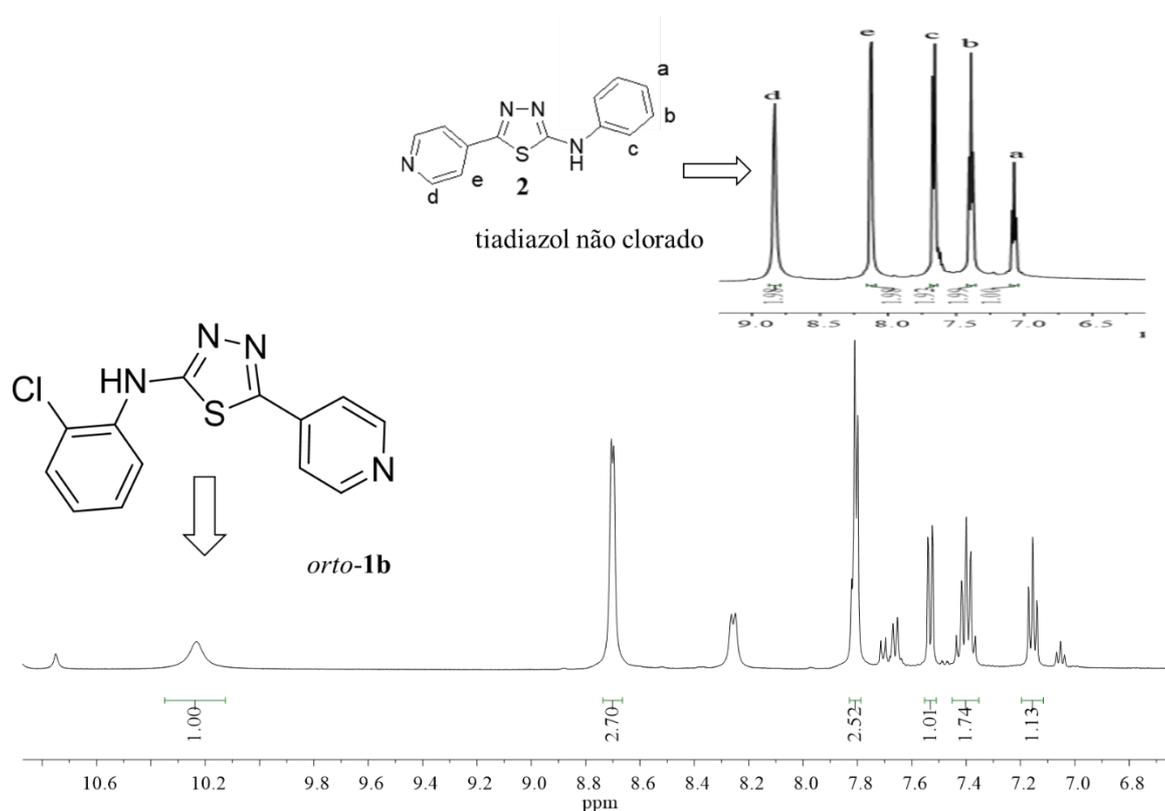
R. Time: 21.5 (Scan#: 2346)  
MassPeaks: 105



**Cromatograma 6:** CG-EM do “sólido precipitado” proveniente da reação de “um só pote” da cloração do tiadiazol **2**.



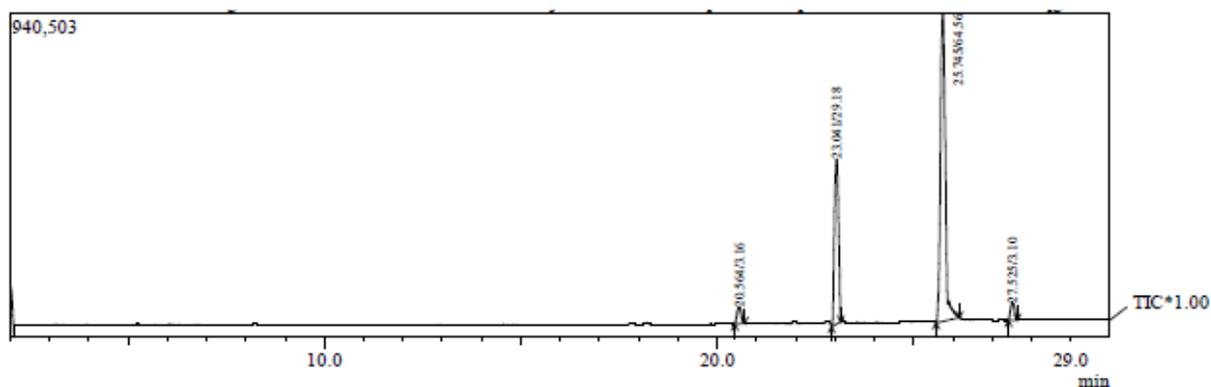
**Espectro 7:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ ) do tiadiazol *para*-clorado **1b**



**Espectro 8:** Comparação do espectro de <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) do “sólido extraído” da cloração de **2** (via reação em “um só pote”) com o espectro do tiadiazol de partida.

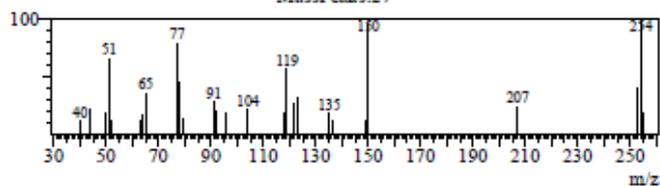
### 5. 2. 5–Bromação do tiadiazol **2**

Em um balão de 25 mL, adicionam-se 128 mg (0,47 mmol) da tiossemicarbazida **3** e 1,0 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. A reação ocorre sob agitação constante e submetida a um banho de gelo por 2 horas. Em seguida, adicionam-se 6,0 mL de MeOH e 105 mg (0,6 mmol) de NBS. A reação ocorreu por mais 2 dias na temperatura ambiente e, após esse período, adicionou-se NH<sub>4</sub>OH concentrado até pH alcalino. Ocorreu, então, a precipitação de um sólido, que foi filtrado e lavado com água, obtendo-se 125 mg de um sólido amarelo pálido (rendimento bruto de 80%). Em uma análise por CCF, com fase móvel 50% AcOEt/Hex, o produto precipitado apresentou uma só mancha com R<sub>f</sub> de 0,15. Entretanto, a análise por CG-EM mostrou que além de pequena percentagem do tiadiazol (~2%), ainda foram detectados os produtos mono-bromados (orto:~29% e para:~64%) e 1% do produto di-bromado.



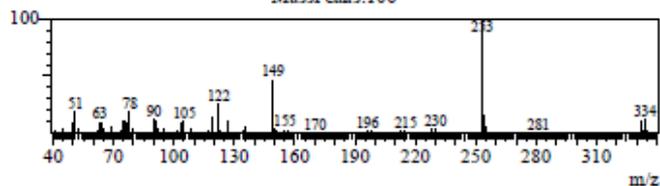
Spectrum

R. Time: 20.6 (Scan#: 2229)  
MassPeaks: 27



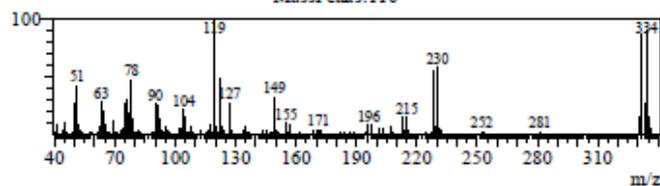
Spectrum

R. Time: 23.0 (Scan#: 2526)  
MassPeaks: 106



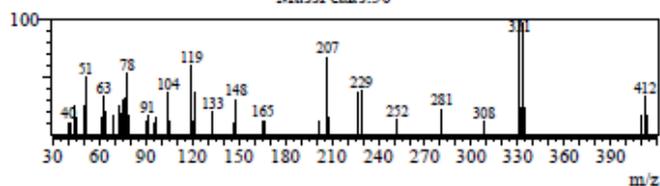
Spectrum

R. Time: 25.7 (Scan#: 2850)  
MassPeaks: 116



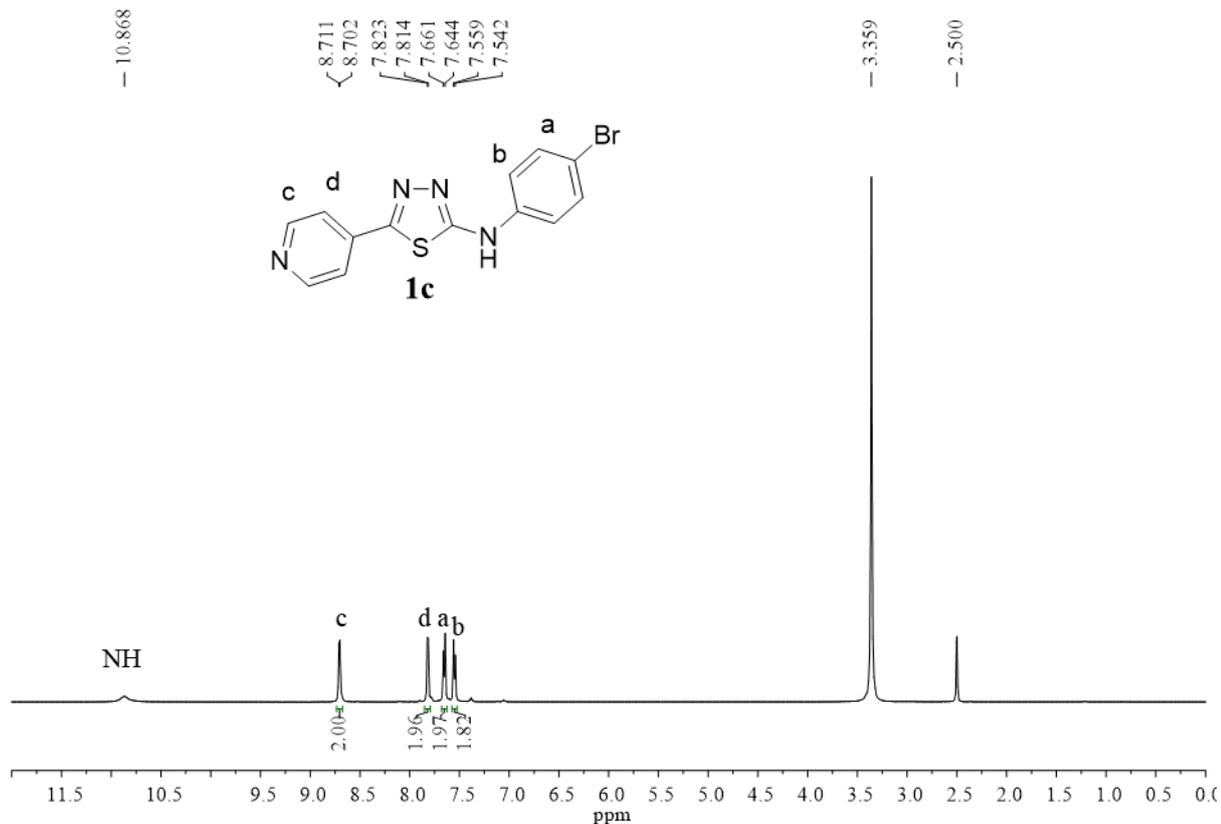
Spectrum

R. Time: 27.5 (Scan#: 3064)  
MassPeaks: 50



**Cromatograma 7:** Cromatograma do produto isolado da reação de bromação de “um só pote”

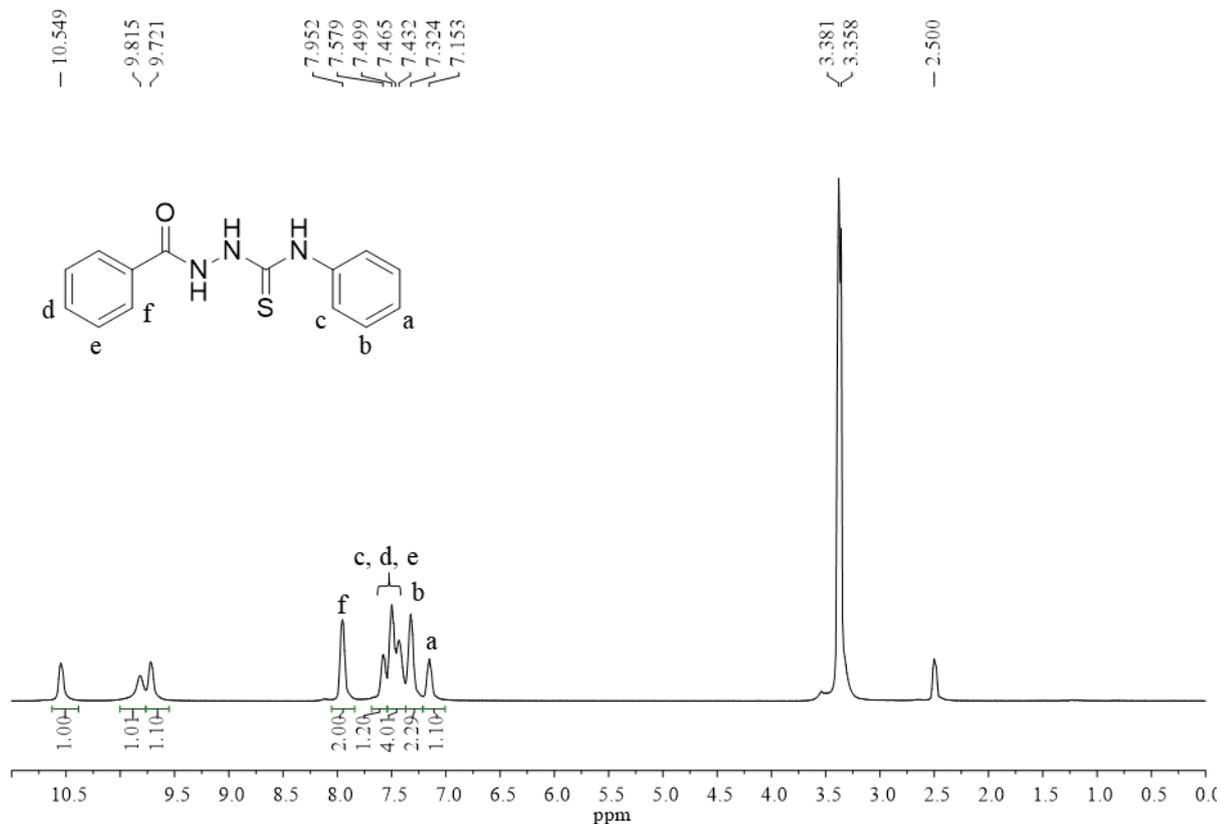
A seguir, realiza-se uma recristalização de 60 mg do precipitado, com 25 mL de MeOH, obtendo-se 42 mg de um sólido amarelo pálido, caracterizado como sendo o *para*-bromado-1c (Espectro 9).



**Espectro 9:** Espectro de <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) do tiadiazol *para*-bromado **1c**

### 5. 2. 6–Síntese da tiossemicarbazida **5**

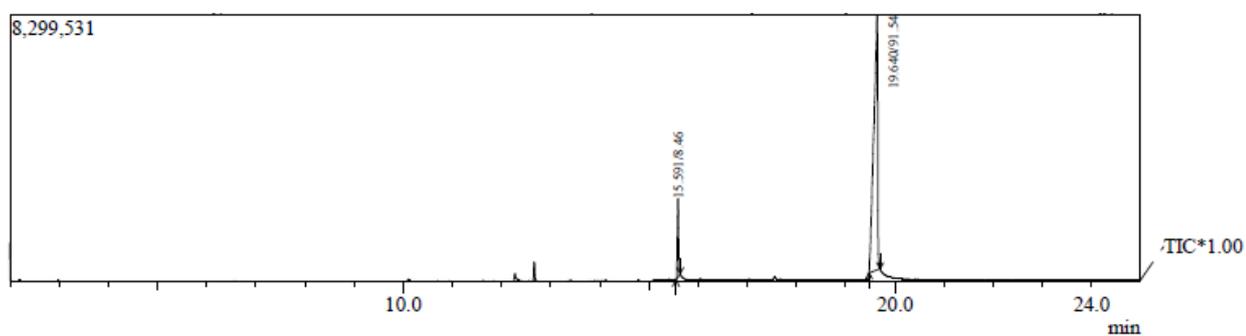
Em um balão de 25 mL adicionam-se 118 mg (0,87 mmol) de benzoidrazida, 2,0 mL de THF e 176 mg (1,3 mmol) de fenilisotiocianato. A reação ocorre sob agitação constante na temperatura ambiente. Após 3 dias, observa-se formação de precipitado branco, que é filtrado e lavado com hexano. Obtém-se 43 mg de um sólido branco relativo a um rendimento de 18%. Realiza-se (Espectro 10).



**Espectro 10:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ ) da tiossemicarbazida 5

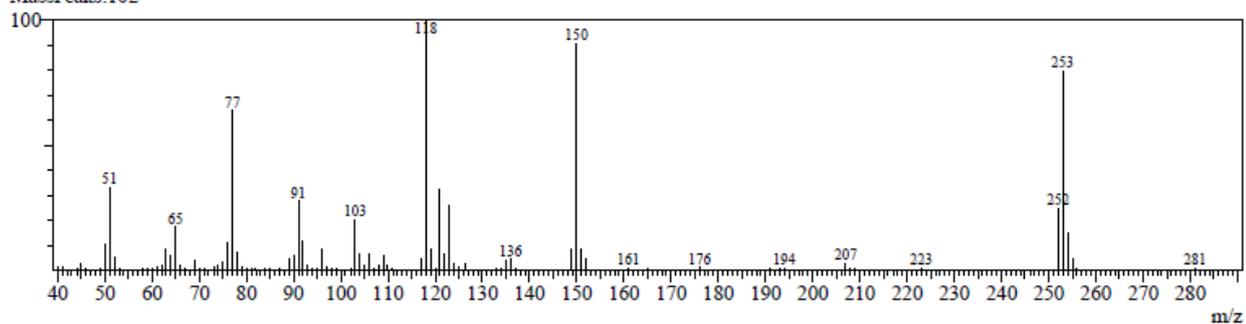
### 5. 2. 7–Síntese do tiadiazol iodado 6

Em um balão de 25 mL, adicionam-se 40 mg (0,15 mmol) da tiossemicarbazida 4 e 0,3 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado. A reação ocorre sob agitação constante e submetida a um banho de gelo por 2 horas. Em seguida, adicionam-se 1,8 mL de MeOH e 4,5 mL de solução aquosa de  $\text{KICl}_2$  (18 mmol) e a reação é mantida por mais 5 horas em banho maria (temperatura do banho  $\sim 80^\circ\text{C}$ ). Após resfriamento, adicionam-se 10 mL de solução aquosa saturada de  $\text{NaHSO}_3$ , o balão é colocado em um banho de gelo, adicionando-se solução aquosa concentrada de  $\text{NH}_4\text{OH}$  até pH 9. Ocorre então a precipitação de um sólido, que é filtrado e lavado com água, obtendo-se 16 mg de um sólido branco. Uma análise por CG-EM revelou 2 picos no cromatograma referentes ao tiadiazol iodado 6 e ao tiadiazol não iodado 5 (Cromatograma 8). A seguir também é indicado o espectro de  $^1\text{H}$  RMN do produto de iodação obtido (Espectro 11).



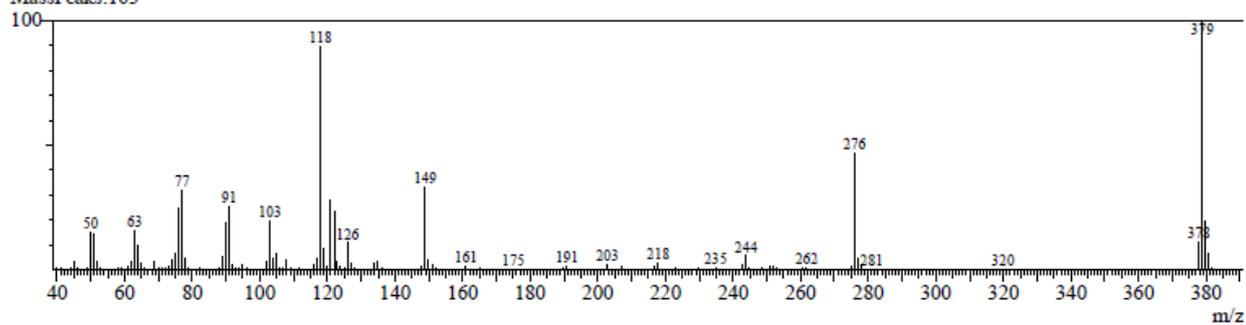
Spectrum

R.Time:15.6(Scan#:1632)  
MassPeaks:102

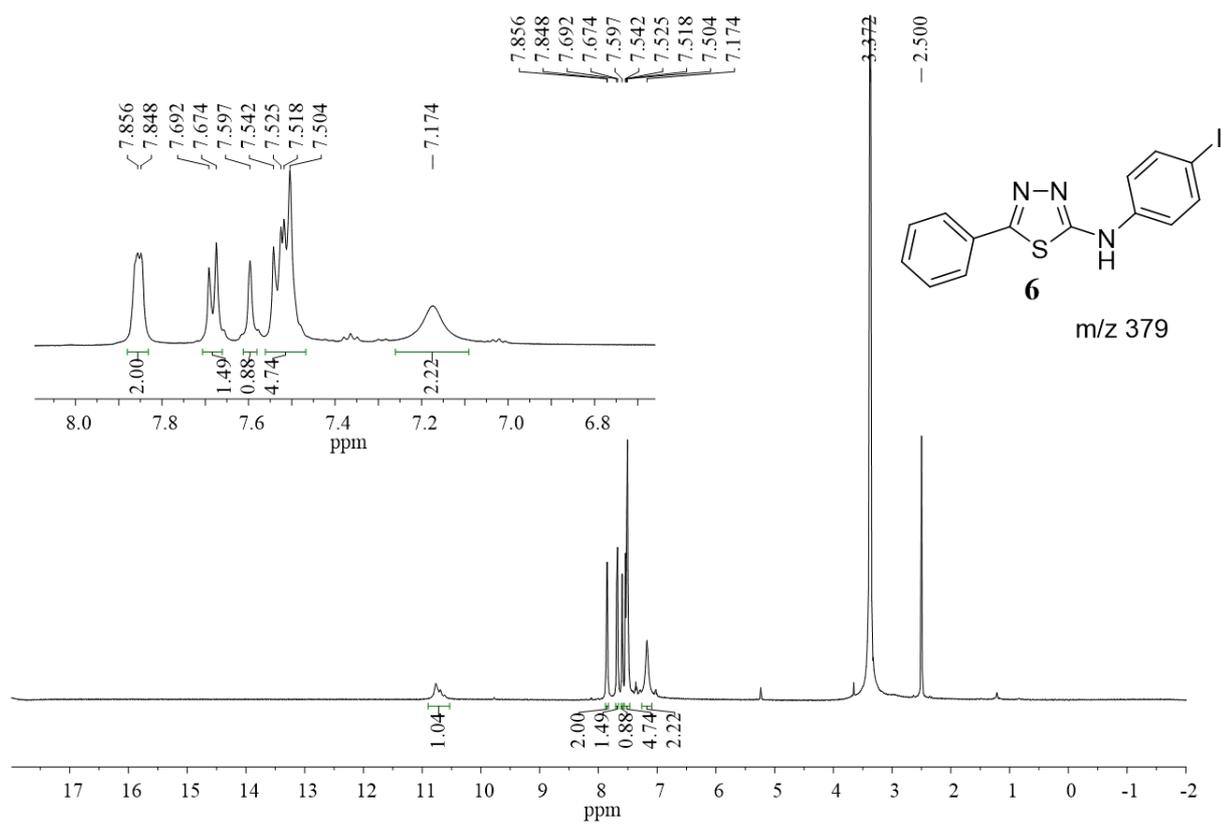


Spectrum

R.Time:19.6(Scan#:2118)  
MassPeaks:163



**Cromatograma 8:** CG-EM do produto isolado da reação de “um só pote” da tiossemicarbazida **4**



**Espectro 11:** Espectro referente ao produto isolado da reação de “um pote só” da tiossemicarbazida **4**.

## 6. Referências

- ABDO, N. Y. M.; KAMEL, M. M. Synthesis and Anticancer Evaluation of 1,3,4-Oxadiazoles, 1,3,4-Thiadiazoles, 1,2,4-Triazoles and Mannich Bases. *Chem. Pharm. Bull.*, v. 63, n. 5, p. 369–376, 2015.
- BOLKOWSKI, A. Production of inositolhexaphosphoric acid and its salts. *Pamiętnik Farmaceutyczny* v. 64, 147-148, 2012.
- CETIN, A.; CANSIZ, A.; KOPARIR, M.; KAZAZ, C. The Synthesis And Spectral Investigations Of New Derivatives Of 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-Thiadiazole, And 1,2,4-Triazole *OCAIJ*, v. 2, n. 5-6, p. 140-149, 2006.
- COSTA, M. V.; AGUIAR, L. C. S.; MALTA, L. F. B.; VIANA, G. M.; COSTA, B. B. S. Simple and efficient methodology to prepare guanidines from 1,3-disubstituted thioureas. *Tetrahedron Letters*, v. 57, p. 1585–1588, 2016.
- DULARE, R.; KUSHAWAHA, S. K.; BHARTY, M. K.; SINGH, N.K. Syntheses, spectral and crystallographic studies of novel monometallic Co(II) and Zn(II) complexes with phenyl-(5-pyridin-4-yl[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-amine. *Journal of Molecular Structure* v. 984, n. 1-3, p. 96–101, 2010.
- ELÇİN E. O.; SEVİM R.; FATMA K.; NATHALY S.; ANATHOLY S. D. 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. Synthesis, Structure Elucidation, and Structure–Antituberculosis Activity Relationship Investigation. *J. Med. Chem.*, v. 47 n. 27, p. 6760–676, 2004.
- FRIEDMAN, B. S.; SPARKS, M.; ADAMS R. Aminophenyl Oxazoles and Thiazoles. *Journal of the American Chemical Society*, v. 59, n. 11, p. 2262-2264, 1937.
- GLOSSMAN-MITNIK, D. Computational Study of 3,4-Diphenyl-1,2,5-Thiadiazole 1-Oxide for Organic Photovoltaics. *International Journal of Photoenergy*, v. 24, p. 596-607, 2006.
- HAYASHI, Y. Pot economy and one-pot synthesis. *Chem. Sci.*, v. 7, p. 866-880, 2016.
- KAUR, R.; KAUR, P. Synthesis and Pharmacological Activities of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives: A Review. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, v. 5, n. 6, p. 865-877, 2018.
- MIOC, M.; SOICA, C.; BERCEAN, V.; AVRAM, S.; BALAN-PORCARASU, M.; CORICOVAC, D.; KURUNCZI, L. Design, synthesis and pharmaco-toxicological assessment of 5-mercapto-1,2,4-triazole derivatives with antibacterial and antiproliferative activity. *International Journal of Oncology*, v. 50, n. 4, p. 1175–1183, 2017.
- MOALLEM, S. A.; HADIZADEH, F.; ABADI, F. A.; SHAHRAKI M.; SHAMSARA, J. Synthesis and Evaluation of Pyridinyltriazoles as Inhibitors of p38 MAP Kinase. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, v. 15, n. 4, 945-950, 2012
- NIE, L.; LI, Z.; HAN, J.; ZHANG, X.; YANG, R.; LIU, W.; WU, F.; XIE, J., ZHAO, Y.; JIANG, Y. Development of N-Benzamidothioureas as a New Generation of Thiourea-Based Receptors for Anion Recognition and Sensing. *J. Org. Chem.* v. 69, n. 19, p. 6449-6454, 2004
- NOTO, R.; BUCCHERI, F.; CUSMANO, G.; GRUTTADAURIA, M.; WERBER, G. Substituent effect on oxidative cyclization of aldehyde thiosemicarbazones with ferric chloride. *J. heterocyclic chem.*, v. 28, n. 5, p. 1421-1427, 1991.

- OBALEYE, J. A.; ADEDIJI, J. F.; ADEBAYO, M. A. Synthesis and Biological Activities on Metal Complexes of 2,5-Diamino-1,3,4-thiadiazole Derived from Semicarbazide Hydrochloride. *Molecules*, v. 16, n. 7, p. 5861-5874, 2011.
- ÖNKOL, T.; DOĞRUER, D. S.; UZUN, L.; ADAK, S.; ÖZKAN, S.; ŞAHİN, M. F. Synthesis and anti microbial activity of new 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, v. 23, n. 2, p. 277-284, 2008.
- RAJ, M. M.; PATEL, H. V.; RAJ, L. M.; PATEL, N. K. Synthesis and biological evaluation of some new 1,3,4-thiadiazole derivatives for their antimicrobial activities. *Int. J. Pharm. Chem. Biol. Sci.*, v. 3, n. 3, p. 814-820, 2013.
- RAJENDRAN, N.; RAVICHANDRAN, K.; RAJESWARI, S. Influence of substituents in thiadiazole on the localized corrosion of 316L stainless steel in simulated flue gas desulphurization environment. *Anti-Corrosion Methods and Materials*, v. 42 n. 1 p. 8-10, 1995.
- ROSTAMIZADEH, S.; ARYAN, R. GHAIENI, H. R.; AMANI A. M. An efficient one-pot procedure for the preparation of 1,3,4-thiadiazoles in ionic liquid [bmim]BF<sub>4</sub> as dual solvent and catalyst. *Heteroatom Chemistry* v. 19, n. 3, p. 320-324, 2008.
- SANABRIA, C. M.; COSTA, B. B. S.; VIANA G. M.; AGUIAR, L. C. S.; DE MATTOS, M. C. S. Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Synthesis* v. 50, p. 1359–1367, 2018.
- SENF-FRIBEIRO, A.; ECHEVARRIA, A.; SILVA E. F., FRANCO, C. R., VEIGA, S. S.; OLIVEIRA, M. B. Cytotoxic effect of a new 1,3,4-thiadiazolium mesoionic compound (MI-D) on cell lines of human melanoma. *Br. J. Cancer*, v. 91, n. 2, p. 297-304, 2004.
- SEVAILLE, L.; GAVARA, L.; BEBRONE, C. 1,2,4-Triazole-3-thione Compounds as Inhibitors of Zinc Metallo-β-lactamases. *CHEMMEDCHEM*, v. 12, n. 12, p. 972-985, 2017.
- SRIVASTAVA, S.; RAJ, K. P.; RAKESH, S. THIADIAZOLE: A BRIEF REVIEW. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 3, n. 9, p. 1198-1212, 2014.
- VIANA, G. M.; AGUIAR, L.C. S.; FERRÃO, J. A.; SIMAS, A. B. C.; VASCONCELOS, M. G. The use of aqueous potassium dichloroiodate for the synthesis of ureas. *Tetrahedron Letters*, v. 54, p. 936–940, 2013.
- WERBER, G.; BUCCHERO, F.; MARINO, M. L. Synthesis of 2-amino-5-benzoyl-1,3,4-thiadiazoles and Δ<sup>2</sup>-1,3,4-thiadiazolines from thiosemicarbazones of phenylglyoxal. *J. Heterocyclic Chem.*, v. 12, n. 3, p. 581-583, 1975.
- YAR, M. S.; AKHTER, M. W. Synthesis and Anticonvulsant Activity of Substituted Oxadiazole and Thiadiazole Derivatives. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, v. 66 n. 4 p. 393-397, 2009.
- IQBAL, R.; RAMA, N. H.; YUNUS, U.; ZAMANI, K.; SAEED, A. Synthesis of some new 2-(4-halophenylamino)-5-(isomeric pyridyl)-1,3,4-thiadiazoles. *Jour. Chem. Soc. Pak.* v. 19, n. 1, p. 77-82, 1997.