

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

DOUGLAS BERNARDO PAIXÃO

**NOVA METODOLOGIA PARA A SÍNTESE DE 2,5-DIARILTIOFENOS
UTILIZANDO UM SISTEMA SUPERBÁSICO**

PORTO ALEGRE

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

DOUGLAS BERNARDO PAIXÃO

**NOVA METODOLOGIA PARA A SÍNTESE DE 2,5-DIARILTIOFENOS
UTILIZANDO UM SISTEMA SUPERBÁSICO**

Trabalho de conclusão apresentado junto à atividade de ensino “Trabalho de Conclusão de Curso – QUI” do Curso de Química, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química.

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

Orientador

Prof. Dr. Daniel da Silveira Rampon

Co-Orientador

PORTO ALEGRE

2018

Agradecimentos

Aos meus pais, Marisa e Jonas, por seus amores incondicionais e pelo esforço inestimável que sempre fizeram para que eu pudesse estudar, ter uma boa condição de vida e por sempre estarem ao meu lado em todas as situações que a vida oferece. Ao meu irmão Leonardo, pela sabedoria sempre oferecida, a amizade, os valores e por, desde pequenos, despertar-me a vontade de aprender novas coisas. Aos meus padrinhos, Alexandre e Ana, por todo o apoio e base familiar durante esses anos.

À minha namorada Bruna, por estar ao meu lado desde o início da graduação, com sua amizade e amor imensuráveis; pela “conexão” que sempre tivemos; por, às vezes, parecer me conhecer melhor do que eu mesmo e, assim, ajudar a me tornar uma pessoa melhor e a lidar com todos os obstáculos até aqui.

Ao Professor Paulo H. Schneider, pela orientação durante esses anos e, principalmente, pelo seu profissionalismo e amizade, fazendo com que eu e seus outros alunos o vejamos acima de tudo como um amigo.

Ao Professor Daniel Rampon, pela amizade e ensinamentos; por toda a co-orientação neste trabalho e por transmitir a mim a paixão que tem pela Química Orgânica.

A todos os professores e funcionários do Instituto de Química da UFRGS que contribuíram para o meu crescimento pessoal, intelectual e científico ao longo desses anos.

Aos meus prezados e amados amigos do curso de Química e aos amigos da vida.

A todos os integrantes do LAMOCA e do laboratório 302, em especial à Helena Salles pela ajuda em laboratório e aos meus amigos Lucas (Luba), Eduardo (Musó), Pedro (Pipão) e Roger (Ginho), que tornaram os meus períodos em laboratório mais engraçados.

RESUMO

Neste trabalho, foi desenvolvido um novo método para a obtenção de 2,5-diariltiofenos a partir de 1,4-diarilbutadiinos, utilizando a formação *in situ* do ânion tritiocarbonato (CS_3^{2-}), que pode atuar como nucleófilo. Na otimização reacional, foi sintetizado o composto 2,5-difeniltiofeno a partir do 1,4-difenilbutadiino, empregando um sistema superbásico para a formação da espécie nucleofílica. Nas melhores condições reacionais, o 2,5-difeniltiofeno foi obtido em 76% de rendimento, a partir de reagentes de baixo custo e fácil disponibilidade em laboratórios de pesquisa, sendo um método promissor para a obtenção de 2,5-diariltiofenos.

Palavras-chave: ânion tritiocarbonato, 2,5-diariltiofenos, sistema superbásico.

ABSTRACT

In this work, a new methodology was developed to obtain 2,5-diarylthiophenes from 1,4-diarylbutadiynes, using the *in situ* formation of trithiocarbonate anion (CS_3^{2-}), which can act as a nucleophile. For the reaction optimization, 2,5-diphenylthiophene was synthesized from 1,4-diphenylbutadiyne, employing a superbasic system to generate the nucleophile. In the best reaction conditions, 2,5-diphenylthiophene was obtained in 76% yield from low cost and easily available reagents in research's laboratories, being a promising method to achieve 2,5-diarylthiophenes.

Keywords: trithiocarbonate anion, 2,5-diarylthiophenes, superbasic system.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Exemplos de moléculas heterocíclicas de relevância e com diferentes aplicações.	4
Figura 2: Estruturas dos compostos furano, pirrol e tiofeno.	5
Figura 3: Exemplos de tiofenos substituídos com diferentes aplicações.....	6
Figura 4: Exemplos de tiofenos substituídos que apresentam atividade anti-tumoral. 6	
Figura 5: Estrutura do composto 2,5-difeniltiofeno.	7
Figura 6: Estrutura da molécula "H101".	7
Figura 7: Estrutura teórica do complexo de solvatação entre KOH e DMSO.	18
Figura 8: Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ (400 MHz) do composto 1,4-difenilbutadiino.	22
Figura 9: Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ (100 MHz) do composto 1,4-difenilbutadiino.	23
Figura 10: Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ (400 MHz) do composto 2,5-difeniltiofeno.	26
Figura 11: Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ (100 MHz) do composto 2,5-difeniltiofeno.	27

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reações desenvolvidas neste trabalho para a obtenção de compostos 2,5-diariltiofenos	2
Esquema 2: Representação geral de uma reação de Substituição Eletrofílica Aromática para o pirrol, furano e tiofeno.	8
Esquema 3: Monobromação de tiofenos 2-substituídos utilizando NBS como fonte eletrofílica.	8
Esquema 4: Reação de bromação como uma das etapas na preparação da molécula H101.....	9
Esquema 5: Exemplo da reação de litiação do tiofeno como uma das etapas na síntese da ticlopidina.....	9
Esquema 6: Exemplos das reações de Heck, Sonogashira, Kumada e Suzuki para a funcionalização de halotiofenos.	10
Esquema 7: Representação da metodologia de Paal-Knorr para a síntese de furanos, pirróis e tiofenos substituídos.	11
Esquema 8: Exemplo da reação de Paal-Knorr na síntese de 2,5-diariltiofenos.....	12
Esquema 9: Mecanismo para a síntese de tiofenos tetrassubstituídos a partir de tioeninos.	13
Esquema 10: Representação geral da obtenção de tiofenos 2,4-dissubstituídos a partir de 1,4-eninos.	14
Esquema 11: Representação geral para a síntese de furanos, pirróis e tiofenos 2,5-dissubstituídos a partir de 1,3-diinos.	15
Esquema 12: Metodologia livre de metais de transição para a síntese de furanos, pirróis e tiofenos 2,5-dissubstituídos a partir de 1,3-diinos.....	16
Esquema 13: Representação geral da síntese de tritiocarbonatos alquílicos utilizando um sistema superbásico.....	17
Esquema 14: Mecanismo de formação do ânion CS_3^{2-} proposto por Yousefi.	19
Esquema 15: Reação de dimerização para a obtenção do 1,4-difenilbutadiino.....	21
Esquema 16: Mecanismo de dimerização proposto por Li e colaboradores.....	22
Esquema 17: Propostas mecanísticas para a formação do 2,5-difeniltiofeno em meio superbásico	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resultados obtidos por Bartolo e colaboradores na síntese de tiofenos tetrassubstituídos a partir de tioeninos	13
Tabela 2: Otimização de solventes para a síntese de tritiocarbonatos dialquílicos...	19
Tabela 3: Escopo reacional para a síntese de tritiocarbonatos dialquílicos	20
Tabela 4: Resultados da otimização reacional na síntese do 2,5-difeniltiofeno	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1,10-phen	1,10-fenantrolina
CCD	Cromatografia por camada delgada
DMA	Dimetilacetamida
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
dppp	1,3-bis(difenilfosfina)propano
DTP	Ditieno(3,2- <i>b</i> :2',3'- <i>d</i>)pirrol
eq.	Equivalente
GRE	Grupo Retirador de Elétrons
Hz	Hertz
m	Multiplete
NBS	N-Bromosuccinimida
PEDOT	Poli(3,4-etilenodioxitiofeno)
ppm	Parte por milhão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
S _E Ar	Substituição Eletrofílica Aromática
S _N 2	Substituição Nucleofílica Bimolecular
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	2
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
3.1	HETEROCICLOS E SUA IMPORTÂNCIA	3
3.2	FURANO, PIRROL E TIOFENO.....	4
3.3	TIOFENOS SUBSTITUÍDOS: IMPORTÂNCIA E MÉTODOS DE OBTENÇÃO.....	5
3.4	SÍNTESE DE TIOFENOS SUBSTITUÍDOS A PARTIR DE ENINOS E 1,3- BUTADIINOS-1,4-DISSUBSTITUÍDOS	12
3.5	FORMAÇÃO DO ÂNION CS_3^{2-} EM SISTEMA SUPERBÁSICO.....	17
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
4.1	SÍNTESE DO 1,4-DIFENILBUTADIINO	21
4.2	SÍNTESE DO 2,5-DIFENILTIOFENO UTILIZANDO UM SISTEMA SUPERBÁSICO	23
5	CONCLUSÕES.....	29
6	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	30
6.1	1,4-DIFENILBUTADIINO.....	30
6.2	2,5-DIFENILTIOFENO	30
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

1 INTRODUÇÃO

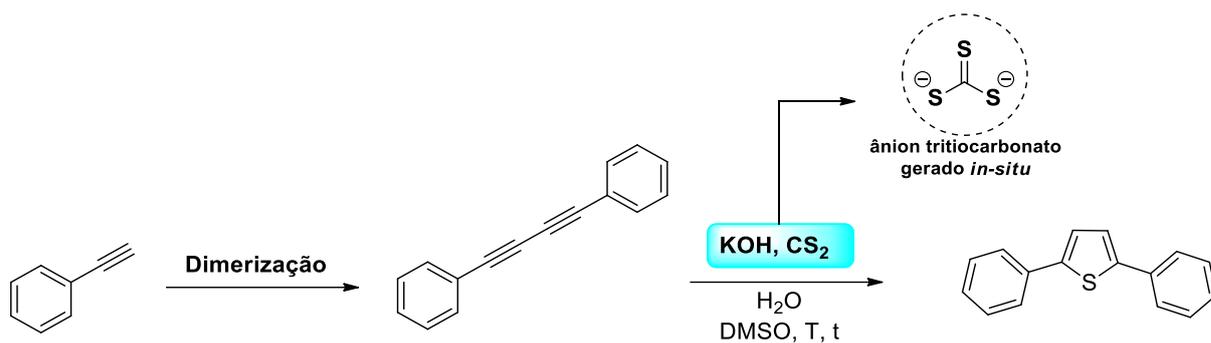
Compostos contendo o heterociclo tiofeno têm despertado considerável interesse nos últimos anos, apresentando inúmeras aplicações em Química Medicinal e Ciência dos Materiais.¹ Neste contexto, 2,5-diariltiofenos estão dentro desta classe de moléculas, tornando-se fundamental a busca por novas metodologias e rotas sintéticas para a obtenção desses compostos.

A reação de Paal-Knorr é um método tradicional para a preparação de 2,5-diariltiofenos. Contudo, essa metodologia pode envolver longos tempos reacionais e intermediários sintéticos de difícil acesso: os compostos 1,4-dicarbonílicos.² Alternativamente, a catálise empregando metais de transição destaca-se para a preparação de 2,5-diariltiofenos, porém utiliza reagentes de elevado custo.³

Uma abordagem promissora para a obtenção destes heterociclos envolve a reação entre moléculas do tipo 1,4-diarilbutadiino e um nucleófilo contendo o átomo de enxofre, o que evita a preparação de intermediários sintéticos complexos e também o emprego de metais de transição.⁴ Recentemente, Yousefi relatou a formação de um interessante nucleófilo gerado *in situ* em um sistema superbásico: o ânion tritiocarbonato (CS_3^{2-}), empregando-o na preparação de tritiocarbonatos alquílicos.⁵ Acredita-se que este ânion possa ser um promissor nucleófilo na construção de tiofenos através da metodologia livre de metais de transição anteriormente descrita.

2 OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo desenvolver um novo método para a obtenção de compostos 2,5-diariltiofenos a partir de 1,4-diarilbutadiinos, utilizando o ânion CS_3^{2-} como nucleófilo (Esquema 1).



Esquema 1: Reações desenvolvidas neste trabalho para a obtenção de compostos 2,5-diariltiofenos

Desse modo, busca-se aprimorar as condições reacionais (estequiometria, temperatura e tempo reacional) para a obtenção destes heterociclos, bem como realizar a caracterização dos compostos sintetizados através de Ressonância Magnética Nuclear.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 HETEROCICLOS E SUA IMPORTÂNCIA

Os compostos heterocíclicos são denominados como uma classe de moléculas contendo em sua arquitetura no mínimo um anel com dois átomos diferentes. Individualmente, este anel é chamado de heterociclo. Em química orgânica, os heterociclos são representados por cadeias cíclicas contendo pelo menos um átomo de carbono, com os demais átomos distintos sendo chamados de heteroátomos. Dentre esses, os mais comuns são: oxigênio, nitrogênio e enxofre, embora sejam conhecidos heterociclos contendo outros heteroátomos, como fósforo, selênio e telúrio, por exemplo.⁶

A química de heterociclos está presente em diversos aspectos: desde a molécula de cafeína presente no café, até a composição das bases nitrogenadas do DNA, moléculas essenciais para a existência da vida (Figura 1).⁷ Do ponto de vista estrutural, existem inúmeras possibilidades para o arranjo dos heterociclos, desde a variação dos heteroátomos e natureza da estrutura cíclica, até os tipos de substituintes exocíclicos. Em 2008, um estudo já revelava mais de 24 milhões de compostos cíclicos no *Chemical Abstracts*, sendo em sua maioria heterociclos.⁸

Produzidos de forma natural ou sintética, esses compostos desempenham importante papel na agroquímica, na produção de plásticos e no desenvolvimento de corantes e materiais condutores.⁹ Também são inúmeros os compostos heterocíclicos relacionados a processos biológicos, tornando-os alvos valiosos para aplicação na química medicinal.¹⁰ Dentre uma infinidade de moléculas heterocíclicas utilizadas como fármacos, pode-se citar como exemplo a penicilina. Desenvolvida por Alexander Fleming e comercializada inicialmente na década de 40, a penicilina ficou conhecida como o primeiro antibiótico a ser utilizado com sucesso na medicina, representando um grande avanço para a humanidade.¹¹ Recentemente, um estudo publicado em 2016, na revista *Nature*, demonstrou que um composto conhecido como “PZM21” (que contém um heterociclo tiofeno em sua estrutura) apresenta um efeito analgésico tão potente quanto o da morfina, com a vantagem de possuir efeitos colaterais mínimos, sendo mais uma prova da grande importância da química de heterociclos e das pesquisas que visam à obtenção desses compostos (Figura 1).¹²

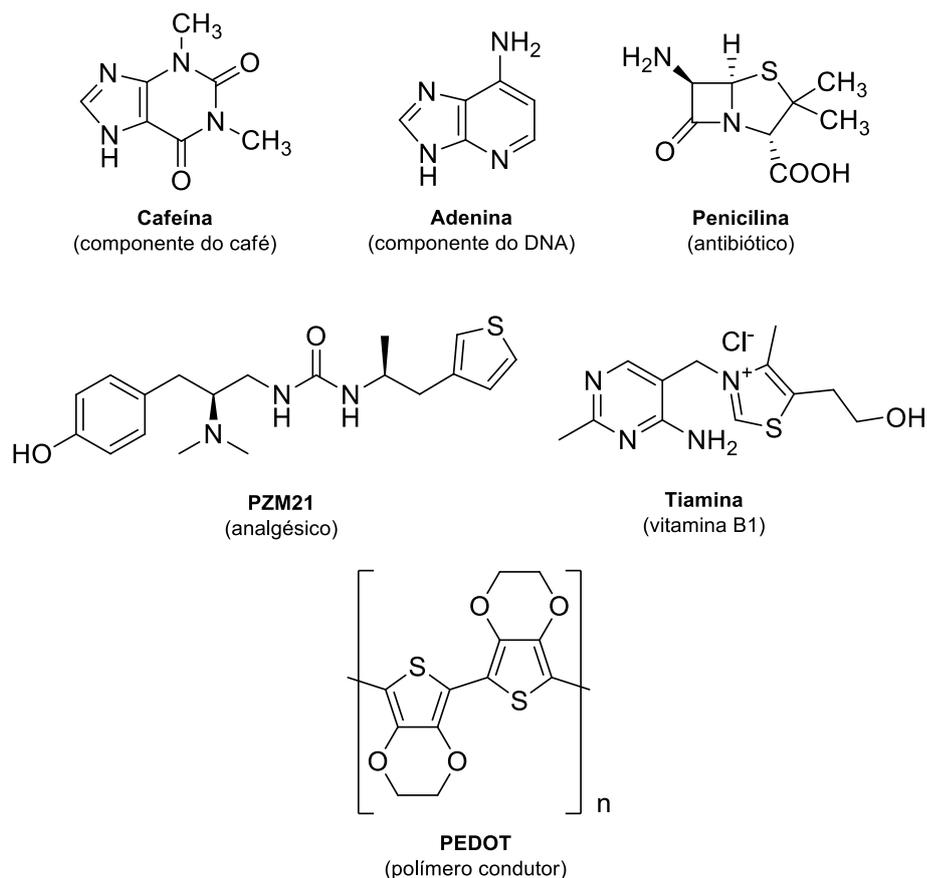


Figura 1: Exemplos de moléculas heterocíclicas de relevância e com diferentes aplicações.^{9,10,11,12}

Como observa-se na Figura 1, heterociclos aromáticos de cinco membros estão presentes em moléculas de grande relevância. Estes fragmentos moleculares conferem inúmeras propriedades distintas se comparados aos heterociclos saturados. Com isso, inúmeros compostos de interesse medicinal e tecnológico possuem em sua estrutura o anel furano, pirrol ou tiofeno, assim merecendo evidência frente aos demais heterociclos aromáticos.

3.2 FURANO, PIRROL E TIOFENO

Uma importante classe de compostos heterocíclicos é representada pelo furano, pirrol e tiofeno – heterociclos aromáticos de cinco membros contendo um heteroátomo de oxigênio, nitrogênio e enxofre, respectivamente (Figura 2).⁷

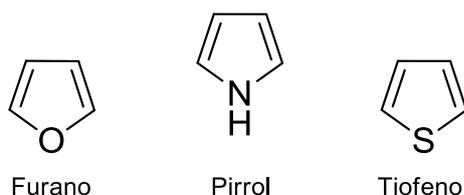


Figura 2: Estruturas dos compostos furano, pirrol e tiofeno.

Em condições normais de temperatura e pressão, esses compostos são líquidos, incolores e inflamáveis. Suas produções em larga escala não estão relacionadas à separação de misturas contendo hidrocarbonetos e compostos aromáticos (como o petróleo), como é a produção industrial, por exemplo, do benzeno. A obtenção industrial desses heterociclos está relacionada a transformações feitas em moléculas menores que contenham o núcleo heterocíclico de interesse, normalmente extraídas de fontes naturais. Desta forma, o furano é produzido industrialmente através da descarboxilação do furfural na presença de um catalisador de ZnO e CrO₃ a 400°C. Por outro lado, o pirrol é preparado através de uma reação entre furano e amônia. Já a produção industrial de tiofeno é baseada no butano e suas reações com enxofre e dissulfeto de carbono.¹³

De maneira isolada, furano, pirrol e tiofeno não possuem aplicações sofisticadas; porém, podem ser utilizados como precursores de seus derivados substituídos, os quais podem exibir as mais diversas aplicações. Com isso, torna-se fundamental o desenvolvimento de novas estratégias sintéticas para a obtenção desses heterociclos substituídos, principalmente utilizando materiais de partida simples, que não possuem necessariamente estes núcleos heterocíclicos pré-formados em suas estruturas moleculares.

3.3 TIOFENOS SUBSTITUÍDOS: IMPORTÂNCIA E MÉTODOS DE OBTENÇÃO

Tiofenos substituídos possuem muitas aplicações, que podem ser desde o uso como moléculas biologicamente ativas até o uso como polímeros e materiais condutores.³ A Figura 3 ilustra exemplos de tiofenos substituídos utilizados como fármacos, corantes e polímeros fluorescentes.¹⁴

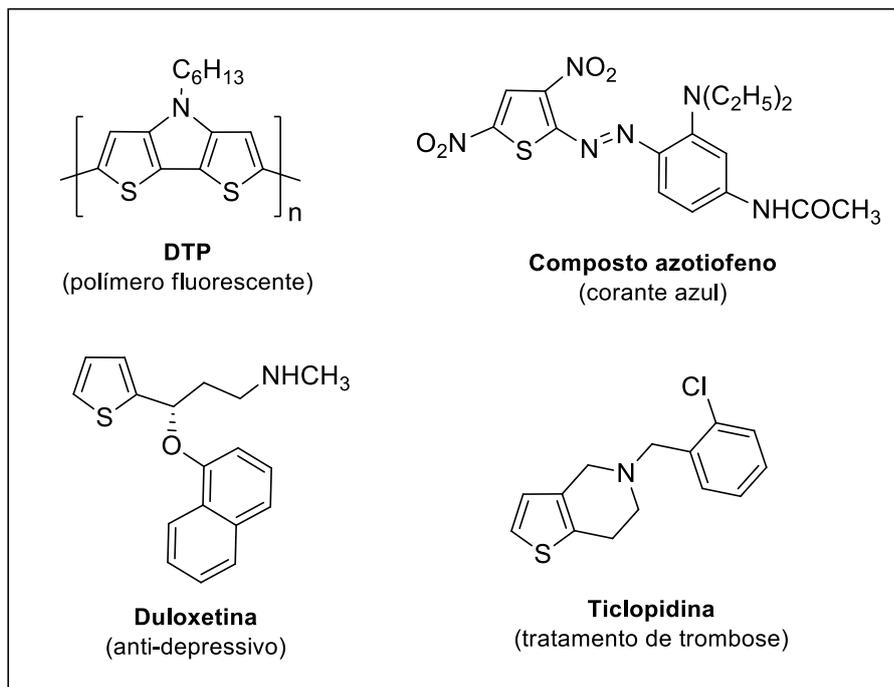


Figura 3: Exemplos de tiofenos substituídos com diferentes aplicações.¹⁴

Enfatizando os compostos ariltiofenos, pode-se citar o trabalho de Bey e colaboradores: em um estudo com diferentes heterociclos substituídos, os autores destacam uma classe de ariltiofenos que apresentam atividade anti-tumoral (Figura 4).¹⁵

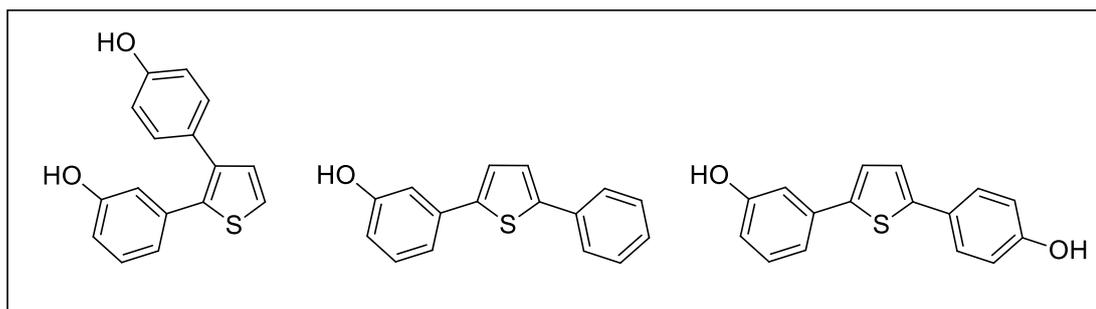


Figura 4: Exemplos de tiofenos substituídos que apresentam atividade anti-tumoral.

Em 2016, Nuchu e colaboradores demonstraram que o 2,5-difeniltiofeno (Figura 5), composto sintetizado neste Trabalho de Conclusão de Curso, possui propriedades interessantes, como atividade antifúngica.¹⁶ Em um outro estudo, o mesmo composto é utilizado como precursor para a obtenção de politiofenos.¹⁷

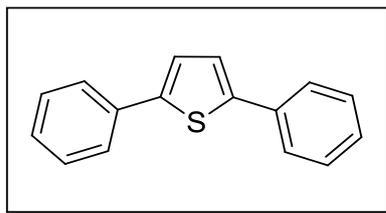


Figura 5: Estrutura do composto 2,5-difeniltiofeno.

Recentemente, uma molécula conhecida como “H101” (Figura 6), que contém o núcleo 2,5-diariltiofeno, foi descrita em diversos trabalhos como um promissor material condutor para ser utilizado em células solares, apresentando alta eficiência na conversão de energia solar.¹⁸

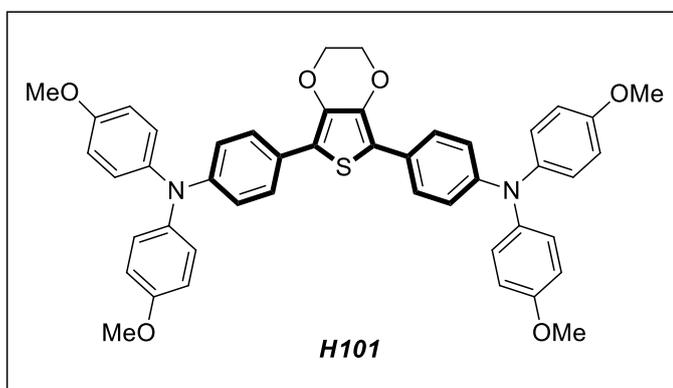
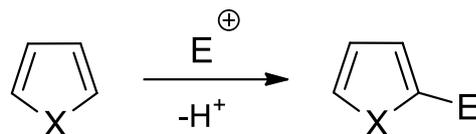


Figura 6: Estrutura da molécula “H101”.

Neste cenário, fica clara a importância dos tiofenos substituídos para síntese de compostos com interesse medicinal e tecnológico. De maneira geral, os métodos para construção desses compostos são divididos em dois tipos: funcionalização dos heterociclos pré-formados ou construção do anel tiofeno contendo substituintes mediante a uma reação de ciclização.¹⁹ Dentre os métodos que utilizam o tiofeno como material de partida, pode-se citar a reação de substituição eletrofílica aromática (S_EAr). Por obedecerem à regra de Hückel e possuírem estruturas planares, cíclicas e conjugadas, furano, pirrol e tiofeno são compostos aromáticos, apresentando reatividade superior à do benzeno na presença dos mais variados eletrófilos. Nestes heterociclos aromáticos, a reação do tipo S_EAr ocorre preferencialmente a posição 2 do anel (Esquema 2).²⁰

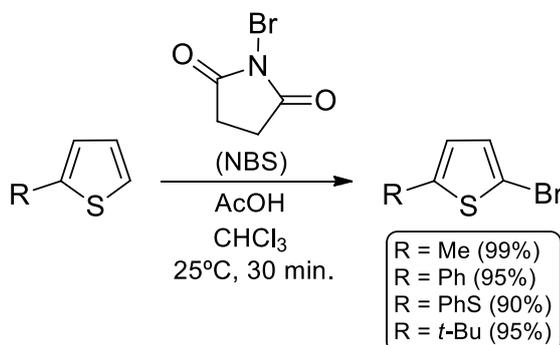


X = NH, O, S.
E = Eletrófilo

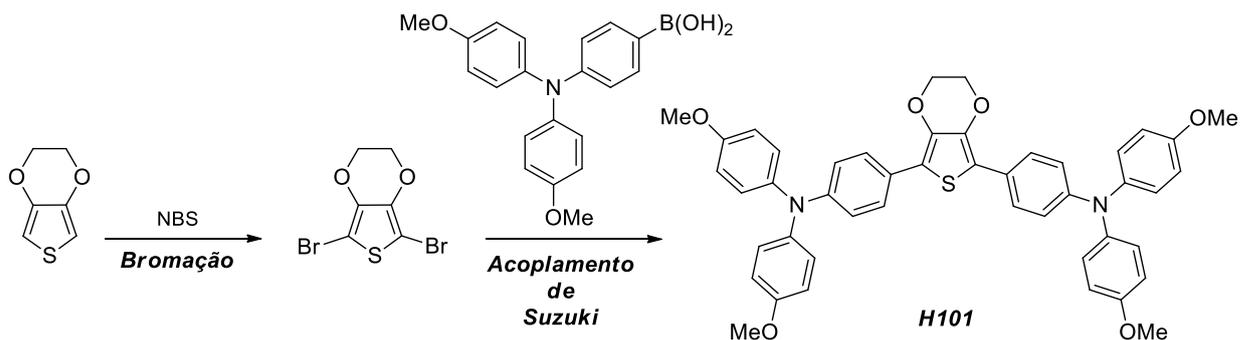
Esquema 2: Representação geral de uma reação de Substituição Eletrofílica Aromática para o pirrol, furano e tiofeno.

Um cuidado principal ao utilizar a reação de S_{EAr} para funcionalização do tiofeno envolve o controle frente às polissubstituições neste heterociclo, que normalmente acontece através do controle da temperatura reacional e estequiometria dos reagentes. Além disso, estas reações se limitam a funcionalizações de caráter simples, como a halogenação, alquilação e acilação, normalmente presentes nas etapas iniciais de rotas sintéticas.³

Um exemplo de aplicação da reação de S_{EAr} é a bromação do tiofeno (Esquema 3). À temperatura ambiente e utilizando NBS como fonte eletrofílica de bromo, a reação ocorre em tempos curtos e com ótimos rendimentos de monohalogenação.²¹ Os tiofenos halogenados são importantes para a síntese de moléculas mais complexas, uma vez que podem ser submetidos aos acoplamentos cruzados catalisados por metais de transição (Esquema 4). Por exemplo, após a dibromação do composto 3,4-etilenodioxitiofeno, Li e colaboradores prepararam a molécula H101 (Figura 6) através do acoplamento de Suzuki.^{18a}

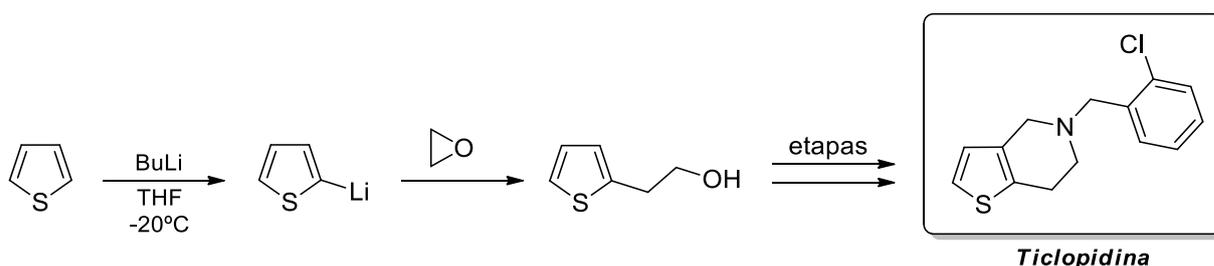


Esquema 3: Monobromação de tiofenos 2-substituídos utilizando NBS como fonte eletrofílica.²¹



Esquema 4: Reação de bromação como uma das etapas na preparação da molécula H101.^{18a}

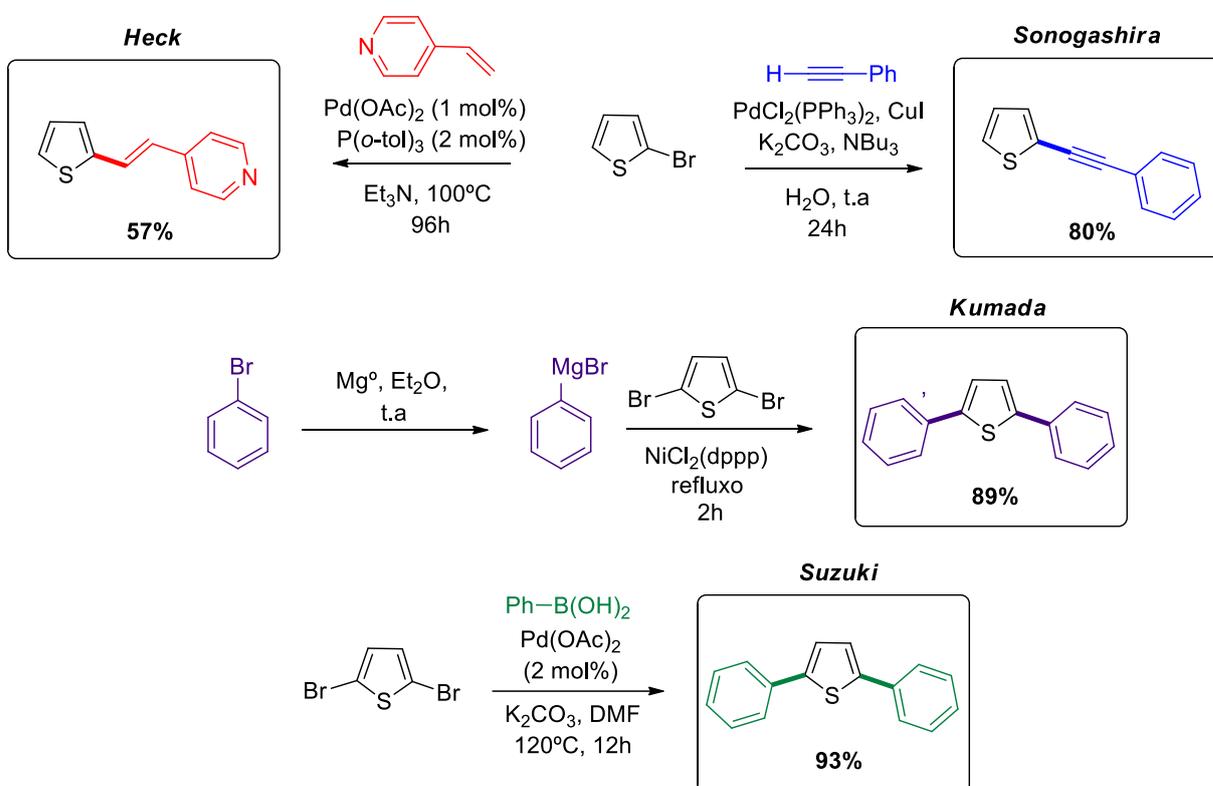
Outro método relevante para a funcionalização de tiofenos é a reação de litiação, utilizando *n*-butil-lítio em solventes etéreos. Em THF e temperatura de -20°C , o tiofeno pode ser desprotonado na posição 2 ou 5, ou seja, próximo ao átomo de enxofre, para formar o 2-litiotiofeno.²² Ao utilizar dois equivalentes de agente litiante, é possível obter o 2,5-dilitiotiofeno. Esses compostos reagem prontamente com diversos eletrófilos, permitindo a funcionalização do anel. A principal vantagem dessa reação trata-se do envolvimento de uma simples desprotonação, não sendo necessária a funcionalização prévia do anel. No entanto, os métodos envolvendo a troca halogênio-lítio continuam sendo úteis para inserção de substituintes nestes heterociclos. O Esquema 5 mostra um exemplo de litiação do tiofeno com posterior adição de óxido de etileno como eletrófilo, sendo uma das etapas na obtenção da ticlopidina.²³



Esquema 5: Exemplo da reação de litiação do tiofeno como uma das etapas na síntese da ticlopidina.

Com o advento das reações de acoplamentos cruzados empregando metais de transição, muitas reações baseadas na química do paládio e níquel se mostraram úteis para a funcionalização de tiofenos. Como exemplo, pode-se citar as reações de Heck, Sonogashira, Kumada e Suzuki (Esquema 6).²⁴ O acoplamento de Heck pode ser usado no preparo de tiofenos vinílicos. O acoplamento de Sonogashira permite a

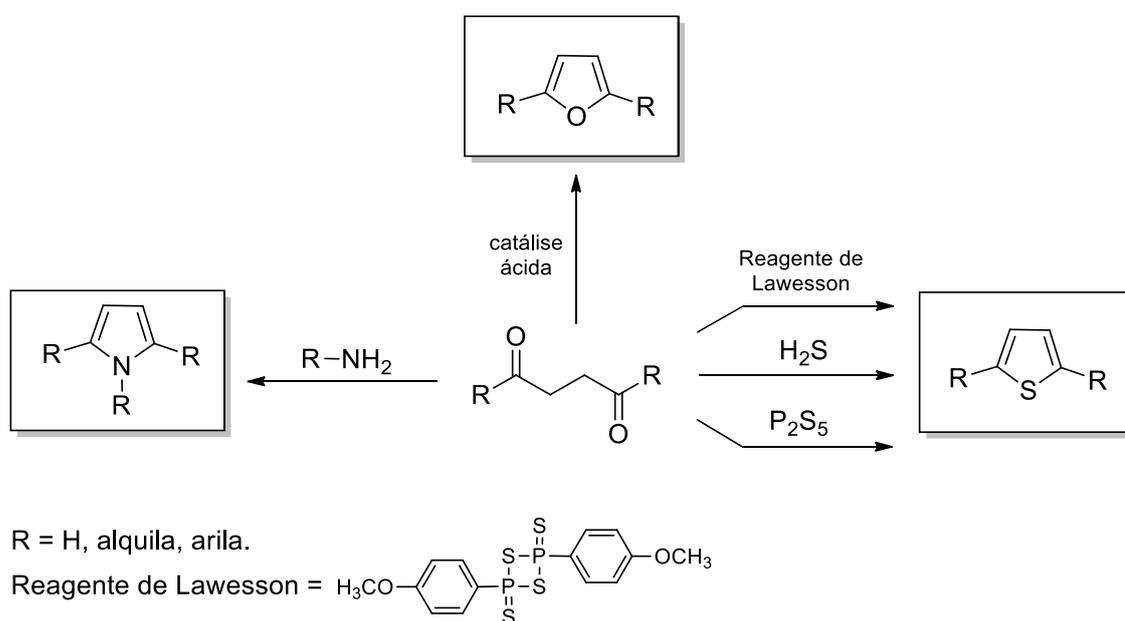
inserção direta de um alcino ao tiofeno, à temperatura ambiente e com bons rendimentos. Já os acoplamentos de Kumada e Suzuki permitem a arilação direta do tiofeno, sendo exemplos de como preparar compostos 2,5-diariltiofenos. Como vantagens, essas metodologias demonstram uma maior tolerância a grupos funcionais, com ampla variação de escopo reacional e economia de etapas em rotas sintéticas. Como desvantagens, estas reações apresentam baixa economia atômica e utilizam reagentes de custo elevado (em especial, os reagentes que fornecem as espécies catalíticas de paládio).³ Além disso, muitas vezes, altas temperaturas são empregadas, como mostra a reação de Suzuki no Esquema 6.



Esquema 6: Exemplos das reações de Heck, Sonogashira, Kumada e Suzuki para a funcionalização de halotiofenos.²⁴

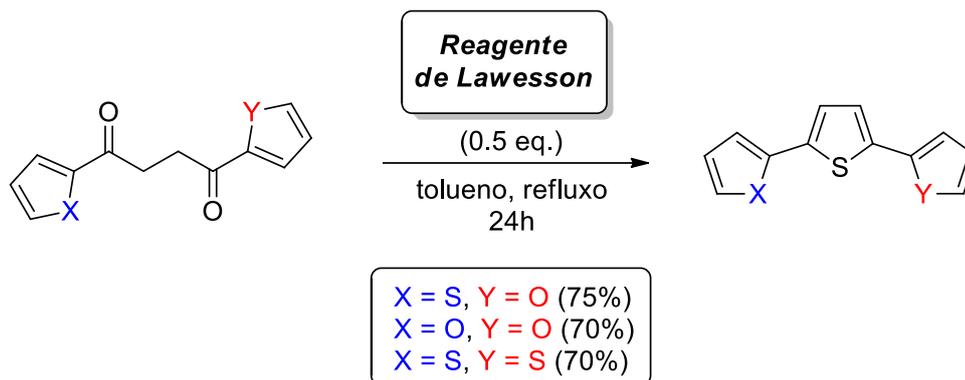
Um método clássico para sintetizar pirróis, furanos e tiofenos substituídos, utilizando materiais de partida que não possuem o anel de interesse em suas estruturas, é a reação de Paal-Knorr (Esquema 7).²⁵ A partir de compostos 1,4-dicarbonílicos, é possível obter esses heterociclos substituídos desde a forma mono até a forma tetrassubstituída com grupos alquila e arila, sendo um relevante exemplo para a preparação de 2,5-diariltiofenos. Para a síntese de pirróis, a reação envolve

um composto 1,4-dicarbonílico e uma amina primária como nucleófilo, ocorrendo uma adição nucleofílica à carbonila com posterior ciclização. Para a síntese de furanos, uma simples catálise ácida é capaz de protonar uma das carbonilas e promover a ciclização intramolecular. Para a síntese de tiofenos substituídos, é possível utilizar H_2S para ativação da carbonila e formação dos sulfetos como nucleófilos, porém o método mais comum está relacionado com a formação *in situ* de tiocetonas, empregando o reagente de Lawesson ou P_2S_5 . As tiocetonas são menos estáveis que as cetonas e, uma vez formadas, favorecem a ciclização intramolecular.²⁰



Esquema 7: Representação da metodologia de Paal-Knorr para a síntese de furanos, pirróis e tiofenos substituídos.²⁵

Um exemplo da reação de Paal-Knorr na síntese de 2,5-diariltiofenos é o trabalho de Joshi e colaboradores sobre a condutividade elétrica de diferentes tiofenos.²⁶ Os autores obtiveram as moléculas de interesse em bons rendimentos a partir de compostos 1,4-dicarbonílicos com o reagente de Lawesson.



Esquema 8: Exemplo da reação de Paal-Knorr na síntese de 2,5-diariltiofenos.²⁶

Embora seja uma reação bem estabelecida, a síntese de Paal-Knorr apresenta algumas limitações. A obtenção dos precursores 1,4-dicarbonílicos não é trivial, e muitos grupos funcionais são sensíveis às condições ácidas de reação.² Além disso, em diversos casos, altas temperaturas e longos tempos reacionais são requeridos.²⁷ Outra limitação envolve a possível reação aldólica intramolecular em meio básico nos compostos 1,4-dicarbonílicos.²⁰

Desta forma, o desenvolvimento de metodologias seletivas e de fácil execução para a preparação de tiofenos 2,5-dissubstituídos torna-se importante. Compostos 1,3-diinos têm se mostrado precursores interessantes para a construção destes heterociclos. O próximo tópico abordará os principais pontos da literatura sobre a síntese de tiofenos substituídos a partir desses compostos.

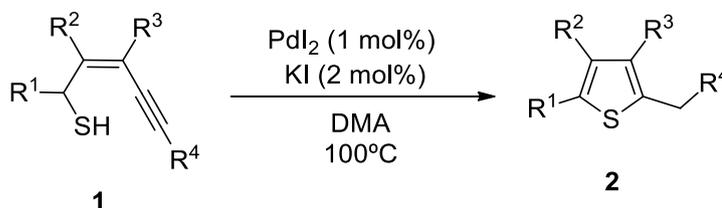
3.4 SÍNTESE DE TIOFENOS SUBSTITUÍDOS A PARTIR DE ENINOS E 1,3-BUTADIINOS-1,4-DISSUBSTITUÍDOS

O preparo de tiofenos substituídos a partir de 1,3-butadiinos-1,4-dissubstituídos tem se mostrado eficiente, seletivo e com boa economia atômica, sendo também uma alternativa para o preparo de furanos e pirróis substituídos.²⁸ Além disso, alguns autores apresentam essa metodologia sem a utilização de metais de transição, diminuindo o custo da reação e tornando-a atrativa.⁴

Antes de apresentar exemplos práticos, cabe citar alguns estudos onde o preparo de tiofenos substituídos é feito a partir de eninos, já que, mecanisticamente, a ideia chave dessas reações é similar à dos 1,3-diinos. Bartolo e colaboradores relataram a síntese de tiofenos tetrassubstituídos a partir de tioeninos, utilizando PdI₂

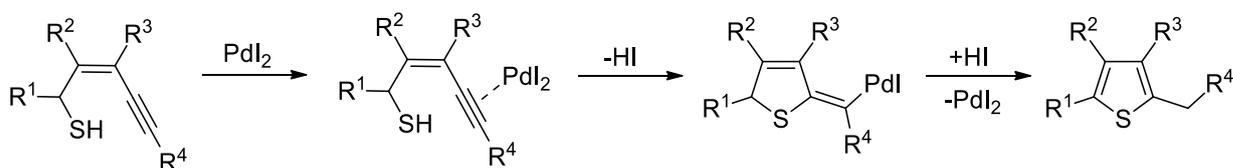
como catalisador e obtendo os tiofenos de interesse em até 89% de rendimento, como é mostrado na Tabela 1.²⁹

Tabela 1: Resultados obtidos por Bartolo e colaboradores na síntese de tiofenos tetrassubstituídos a partir de tioeninos.²⁹



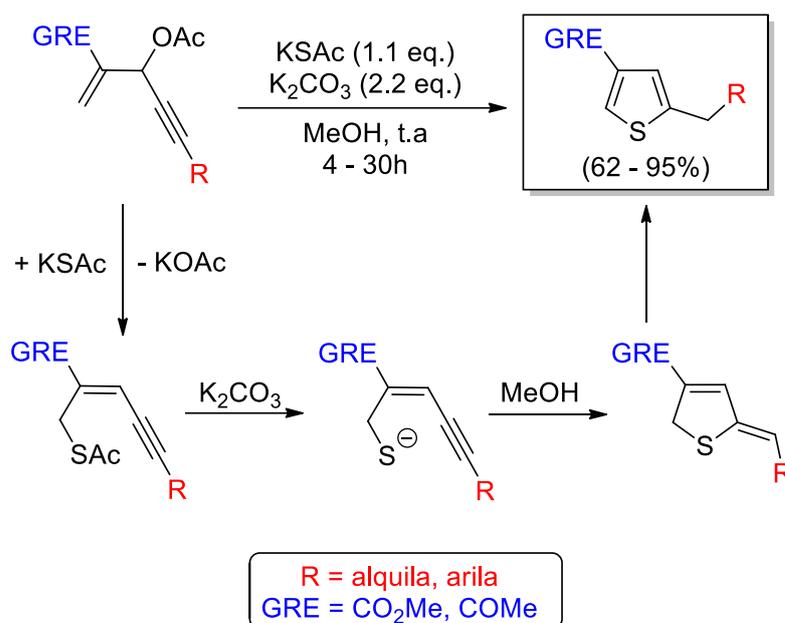
Entrada	1	t (h)	2	Rendimento (%)
1		1		89
2		1,5		58
3		1		71
4		15		44

Segundo os autores, a reação inicia com a coordenação da espécie de Pd^{2+} à tripla ligação, aumentando a eletrofilicidade desta e favorecendo um ataque nucleofílico intramolecular do grupo tiol (Esquema 9). Após, ocorre a protonação e regeneração da espécie catalítica de Pd^{2+} , dando origem à aromaticidade do anel. Os autores ressaltam que a reação não ocorre sem a utilização do catalisador de paládio, sendo a ativação eletrofílica da tripla ligação um fator crucial para que a reação ocorra.



Esquema 9: Mecanismo para a síntese de tiofenos tetrassubstituídos a partir de tioeninos.²⁹

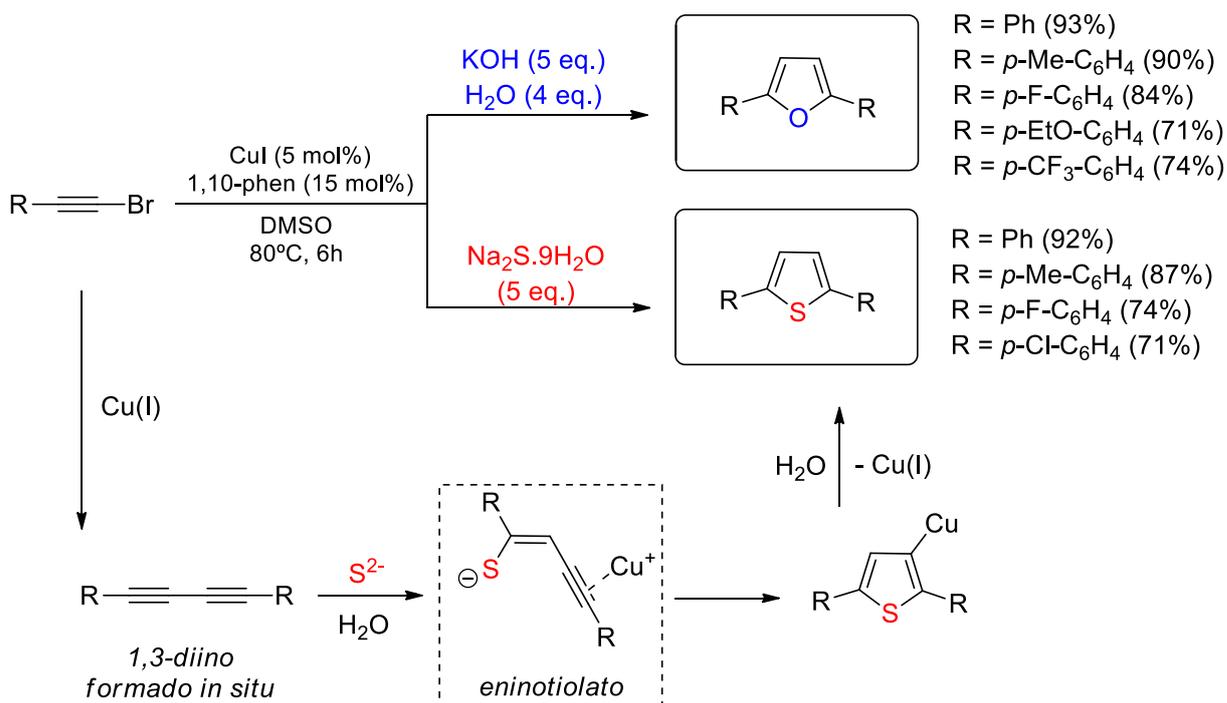
Em 2013, Valletti e colaboradores desenvolveram um método livre de metais de transição para o preparo de tiofenos 2,4-dissubstituídos a partir de 1,4-eninos, obtendo os tiofenos de interesse em até 95% de rendimento.³⁰ Como demonstra o Esquema 10, o sucesso na transformação ocorre ao utilizar determinados grupos funcionais em posições estratégicas do substrato: inicialmente, ocorre a adição nucleofílica do ânion tioacetato (^-SAc) à dupla ligação, onde a presença de um grupo retirador de elétrons (GRE) na posição 2 favorece a saída do grupo acetato presente na posição 3, formando um intermediário 2,4-enino que contém um grupo tioacetato. O tioéster formado é desacetilado devido à presença de K_2CO_3 no meio, formando um intermediário eniotiolato, capaz de efetuar um ataque nucleofílico intramolecular na tripla ligação vizinha sem a necessidade prévia da coordenação desta a metais de transição.



Esquema 10: Representação geral da obtenção de tiofenos 2,4-dissubstituídos a partir de 1,4-eninos.³⁰

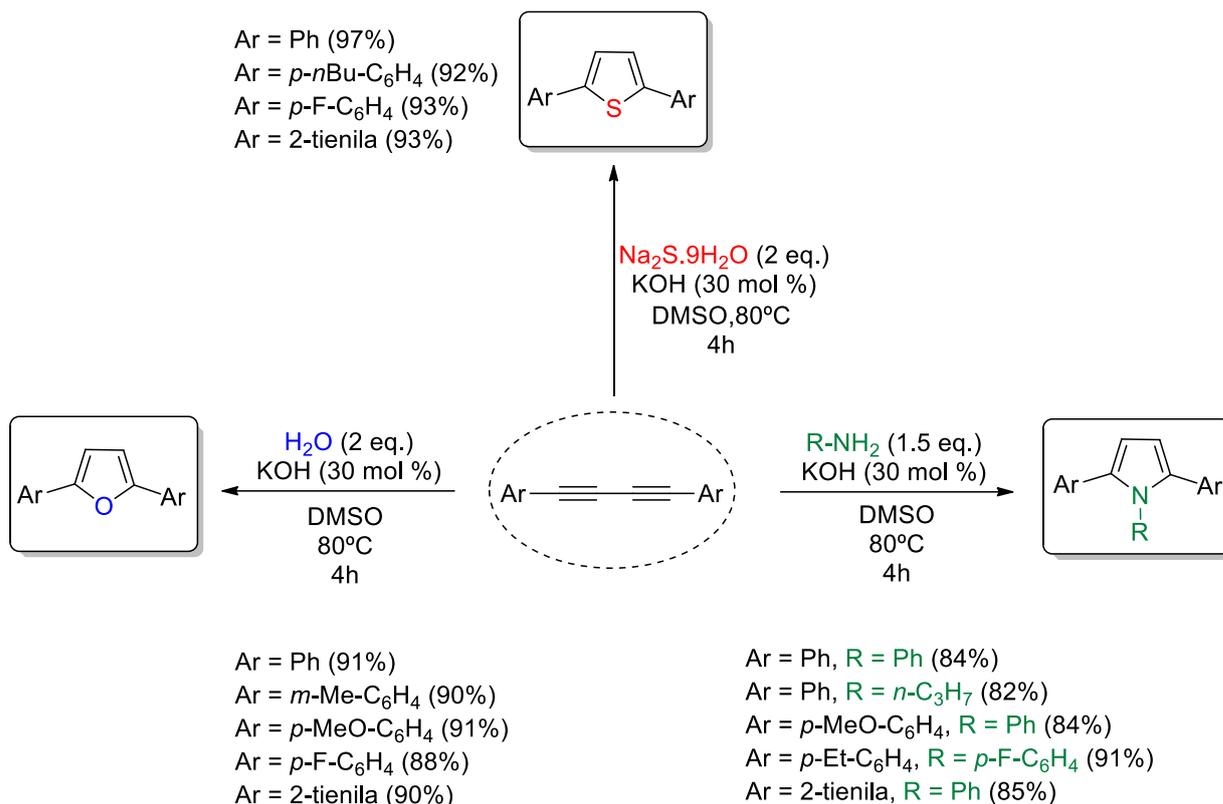
Uma vez entendido o preparo de tiofenos substituídos a partir de eninos, fica plausível compreender a metodologia para o preparo de heterociclos 2,5-dissubstituídos a partir de 1,3-diinos. Neste contexto, o método origina-se na possibilidade dos butadienos receberem um ataque nucleofílico na posição 1 ou 4, formando intermediários capazes de ciclizar e formar heterociclos aromáticos de cinco membros. Jiang e colaboradores descreveram a síntese de furanos e tiofenos 2,5-

dissubstituídos utilizando essa abordagem.³¹ A ideia do trabalho foi dimerizar 1-bromoalcinos na presença de CuI e um ligante, gerando *in situ* um composto 1,3-diino que, no mesmo frasco reacional, reage com uma espécie altamente nucleofílica de S²⁻ (proveniente do Na₂S.9H₂O), formando um intermediário eninotiolato capaz de promover a ciclização intramolecular, facilitada pela presença de cobre no meio (Esquema 11). Para o preparo dos furanos, a metodologia é a mesma, porém é utilizada água como fonte nucleofílica.



Esquema 11: Representação geral para a síntese de furanos, pirróis e tiofenos 2,5-dissubstituídos a partir de 1,3-diinos.³¹

Similarmente, Zheng e colaboradores desenvolveram um método livre de metais de transição para o preparo de tiofenos e furanos 2,5-diarilssubstituídos e de 1,2,5-triarilpirróis (Esquema 12).⁴ Os autores partiram de 1,3-diinos previamente sintetizados e utilizaram uma combinação de KOH (30 mol %), DMSO e as respectivas espécies nucleofílicas necessárias para as ciclizações, obtendo os heterociclos de interesse em tempos reacionais curtos e com bons rendimentos.



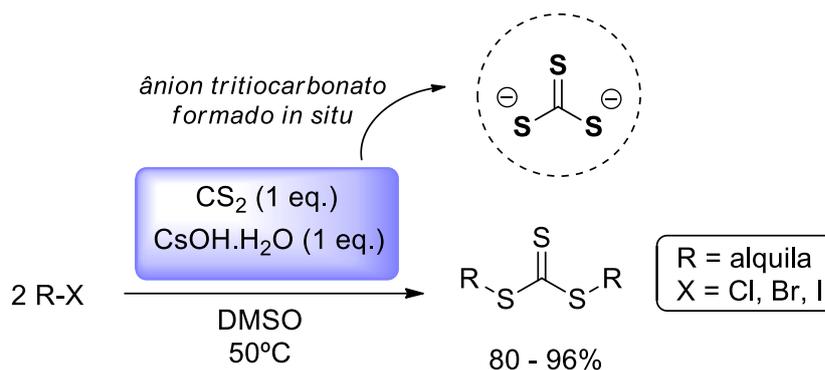
Esquema 12: Metodologia livre de metais de transição para a síntese de furanos, pirróis e tiofenos 2,5-dissubstituídos a partir de 1,3-diinos.

Como demonstrado no Esquema 12, a metodologia descrita pelos autores é bastante atrativa: os rendimentos são bons e os reagentes utilizados são de baixo valor comercial e de fácil manuseio e disponibilidade em laboratórios de pesquisa. Desse modo, essa metodologia é uma alternativa viável quando comparada aos métodos convencionais de preparo de heterociclos 2,5-diarilssubstituídos descritos no tópico anterior deste trabalho, como a reação de Paal-Knorr e o acoplamento de Suzuki.^{18a, 25}

Para a síntese de 2,5-diariltiofenos, há poucos trabalhos na literatura que utilizam 1,3-diinos como materiais de partida, sendo importante a busca por novas metodologias que aumentem a possibilidade de preparo desses compostos.³² Desta maneira, torna-se relevante investigar formas alternativas para formação de íons sulfeto, que podem atacar nucleofilicamente butadiinos para formação desta classe de compostos. Neste contexto, o próximo tópico irá abordar a formação e utilização do ânion tritiocarbonato (CS_3^{2-}), um possível nucleófilo nestas transformações.

3.5 FORMAÇÃO DO ÂNION CS_3^{2-} EM SISTEMA SUPERBÁSICO

Em 2015, Yousefi descreveu a síntese de tritiocarbonatos dialquílicos a partir de CS_2 , haletos de alquila e um sistema superbásico formado por $CsOH$ e DMSO (Esquema 13).⁵



Esquema 13: Representação geral da síntese de tritiocarbonatos alquílicos utilizando um sistema superbásico.⁵

Por definição, um sistema superbásico é composto por uma base forte e um solvente coordenante capaz de solvatar especificamente os cátions que compõem a base, tornando os ânions mais reativos.³³ Um exemplo clássico desses sistemas envolve bases do tipo MOH (onde $M = Li, Na, K$) e DMSO como solvente, sendo o sistema KOH -DMSO comumente utilizado em síntese orgânica. Trofimov e colaboradores realizaram um estudo teórico sobre o sistema KOH -DMSO, propondo que o cátion K^+ encontra-se solvatado em uma esfera de coordenação composta por até 5 moléculas de DMSO (Figura 7). Esse efeito de solvatação pode levar a um aumento de até $0,499 \text{ \AA}$ na distância entre cátion e ânion, justificando o aumento da basicidade do sistema. Como vantagens, reações que, em condições normais, requerem altas temperaturas e altas pressões, podem ocorrer em temperaturas moderadas e à pressão atmosférica.

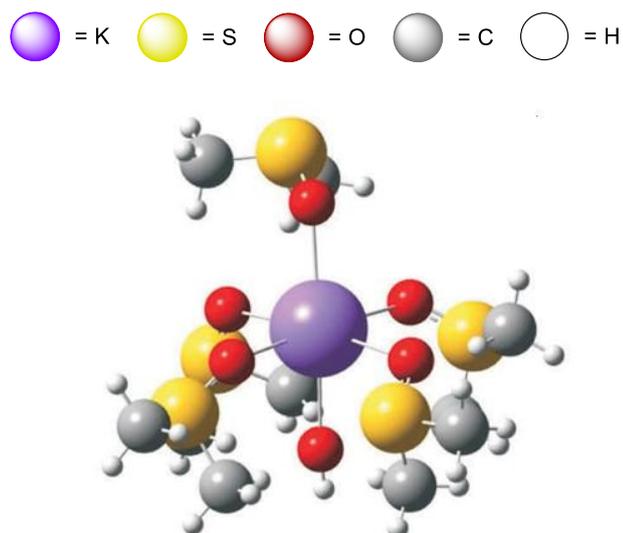
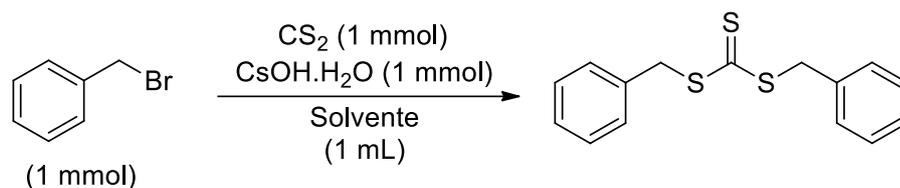


Figura 7: Estrutura teórica do complexo de solvatação entre KOH e DMSO.³³

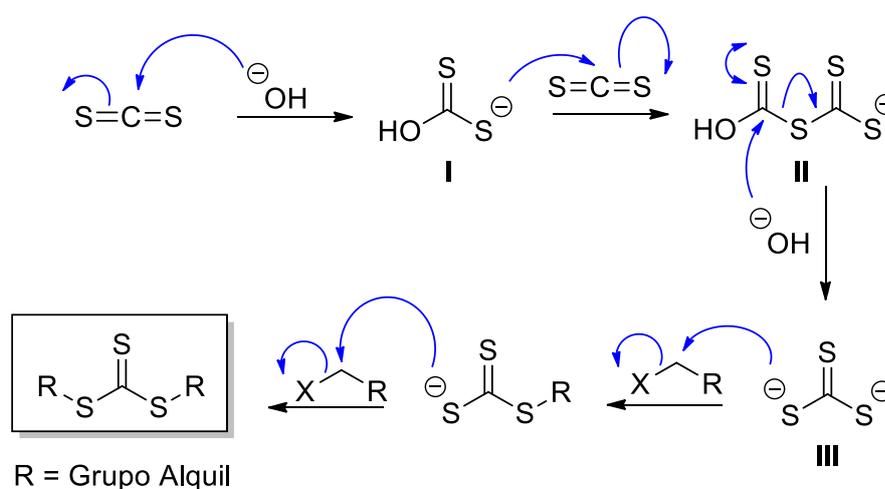
Yousefi demonstrou a influência de um sistema superbásico ao realizar a otimização de solventes para o preparo de tritiocarbonatos dialquílicos (Tabela 2). Ao examinar a reação entre brometo de benzila e CS₂ na presença de CsOH em diferentes solventes, não houve formação de produto em meios com polaridade intermediária ou próticos, como clorofórmio, acetato de etila, água e etanol (entradas 3, 5, 6 e 7, respectivamente), mesmo sob longos tempos reacionais. Porém, ao utilizar solventes polares e apróticos, como DMF e acetonitrila (entradas 2 e 4), houve a formação de produto indicando que, mesmo com baixos rendimentos, solventes com habilidades de solvatar especificamente cátions favorecem a reação. Por fim, ao utilizar DMSO como solvente, em apenas 30 minutos de reação e a 50°C houve a formação de produto com 96% de rendimento, indicando a influência de um sistema superbásico formado por CsOH e DMSO.

Tabela 2: Otimização de solventes para a síntese de tritocarbonatos dialquílicos.



Entrada	Solvente	t (h)	T (°C)	Rendimento (%)
1	THF	24	25	0
2	DMF	24	50	51
3	CHCl ₃	24	25	0
4	MeCN	24	25	42
5	AcOEt	24	25	0
6	H ₂ O	24	50	0
7	EtOH	24	50	0
8	DMSO	0,5	50	96

A proposta mecanística de Yousefi para a formação do ânion CS_3^{2-} é demonstrada no Esquema 14: inicialmente, o ânion HO^- ataca o eletrófilo CS_2 , formando a espécie I. Esta reage com outra molécula de CS_2 , formando a espécie II que, prontamente, reage com um ânion HO^- devido à favorável liberação da espécie III (CS_3^{2-}), estabilizada por deslocalização eletrônica. Por fim, a espécie III atua como nucleófilo na presença de haletos de alquila, formando os tritocarbonatos dialquílicos.

Esquema 14: Mecanismo de formação do ânion CS_3^{2-} proposto por Yousefi.⁵

A Tabela 3 mostra os resultados do escopo desta transformação para diferentes haletos de alquila. Inicialmente, é interessante notar que não há formação de produto ao utilizar haletos de alquila terciários (entradas 11 e 15), o que sugere uma reação do tipo S_N2 entre CS₃²⁻ e os haletos de alquila. A reação tende aos melhores rendimentos na presença de haletos de alquila primários e que possuem insaturações vicinais à ligação carbono-halogênio, capazes de estabilizar o estado de transição reacional (entradas 1,2,7 e 8). Ao utilizar haletos de alquila secundários, os rendimentos reacionais são menores, devido a uma maior dificuldade de aproximação da espécie nucleofílica de CS₃²⁻ ao orbital σ* da ligação carbono-halogênio (entradas 10 e 13). De modo geral, o ânion CS₃²⁻ se mostra uma espécie binucleofílica interessante e eficiente, com rendimentos reacionais variando entre 80 e 96% neste estudo.

Tabela 3: Escopo reacional para a síntese de tritiocarbonatos dialquílicos.

Entrada	Haleta de alquila	t	Rendimento (%)
1	PhCH ₂ Br	30 min	96
2	PhCH ₂ Cl	45 min	94
3	CH ₃ I	30 min	84
4	CH ₃ CH ₂ I	30 min	90
5	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₂ Br	60 min	91
6	CH ₃ (CH ₂) ₆ CH ₂ I	60 min	91
7	CH ₂ =CHCH ₂ Br	30 min	94
8	CH ₂ =CHCH ₂ Cl	45 min	93
9	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CH ₂ Br	60 min	80
10	PhCH(CH ₃)Br	60 min	81
11	PhC(CH ₃) ₂ Br	24 h	0
12	BrCH ₂ CH ₂ Br	60 min	90
13	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)Br	90 min	81
14	(CH ₃) ₂ CHBr	90 min	92
15	(CH ₃)CBr	24 h	0

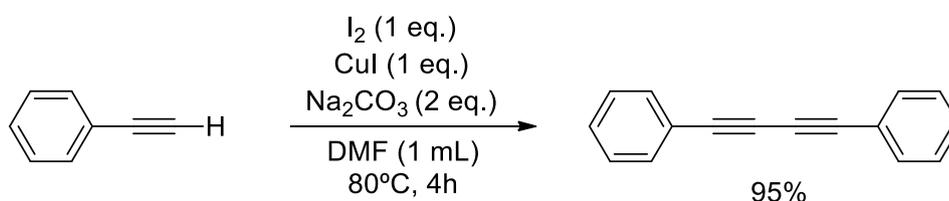
Nesse contexto, o ânion CS₃²⁻ torna-se um possível equivalente sintético de íons sulfeto na obtenção de 2,5-diariltiofenos a partir de 1,4-diarilbutadiinos, podendo promover um ataque nucleofílico à tripla ligação em butadiinos e posterior ciclização.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

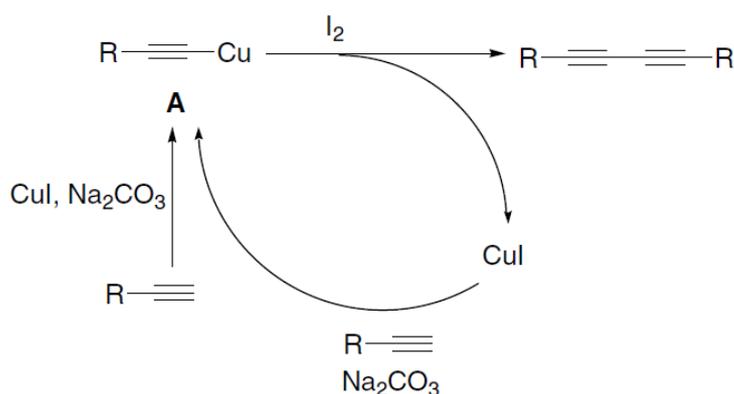
Os estudos realizados neste trabalho estão organizados considerando primeiramente a síntese do material de partida, ou seja, do 1,4-difenilbutadiino. Posteriormente, os resultados frente ao desenvolvimento de uma nova metodologia para preparação do 2,5-difeniltiofeno utilizando o ânion CS_3^{2-} será discutida.

4.1 SÍNTESE DO 1,4-DIFENILBUTADIINO

Inicialmente, o composto 1,4-difenilbutadiino foi preparado a partir do fenilacetileno através de uma reação de dimerização, conforme o trabalho de Li e colaboradores.³⁴ Os autores citam a importância de compostos 1,3-diinos na construção de moléculas complexas e enfatizam a ausência de catalisadores de paládio e ligantes de fosfina em sua metodologia, que obteve bons rendimentos. O Esquema 15 ilustra a reação de dimerização realizada, onde o produto 1,4-difenilbutadiino foi obtido com 95% de rendimento. O Esquema 16 mostra o ciclo catalítico proposto pelos autores onde, basicamente, é demonstrada a formação de acetileno de cobre e posterior dimerização devido à presença de I_2 . Embora os autores não demonstrem como o I_2 efetivamente atua no ciclo catalítico, é provável que essa espécie leve à formação de iodoalcano ao reagir com os alcinos terminais de partida. Uma vez que há a formação de iodoalcano, essa espécie pode promover uma adição oxidativa ao acetileno de cobre, formando intermediários de Cu^{3+} . Por fim, mediante eliminação redutiva dessas espécies, ocorre a formação do produto de dimerização.



Esquema 15: Reação de dimerização para a obtenção do 1,4-difenilbutadiino.



Esquema 16: Mecanismo de dimerização proposto por Li e colaboradores.

As Figuras 8 e 9 apresentam os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C do 1,4-difenilbutadiino sintetizado. Pelo espectro de RMN de ^1H , foi possível observar os sinais dos hidrogênios ligados aos anéis aromáticos, na forma de um multiplete entre 7,59 e 7,53 ppm, referente aos hidrogênios das posições *orto* e um multiplete entre 7,43 e 7,33 ppm, referente aos hidrogênios das posições *meta* e *para*. Pelo espectro de RMN ^{13}C , observa-se quatro sinais entre 135 e 120 ppm, referentes aos carbonos da porção aromática, como também a presença de um sinal em 81,6 ppm e um sinal em 74,1 ppm, referentes aos carbonos *sp*.

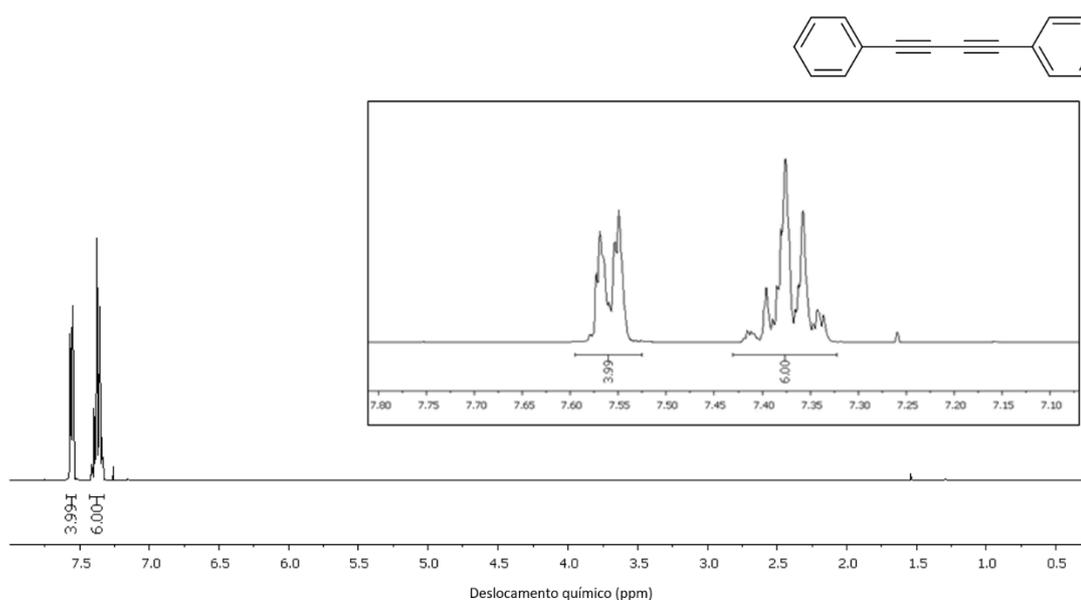


Figura 8: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto 1,4-difenilbutadiino.

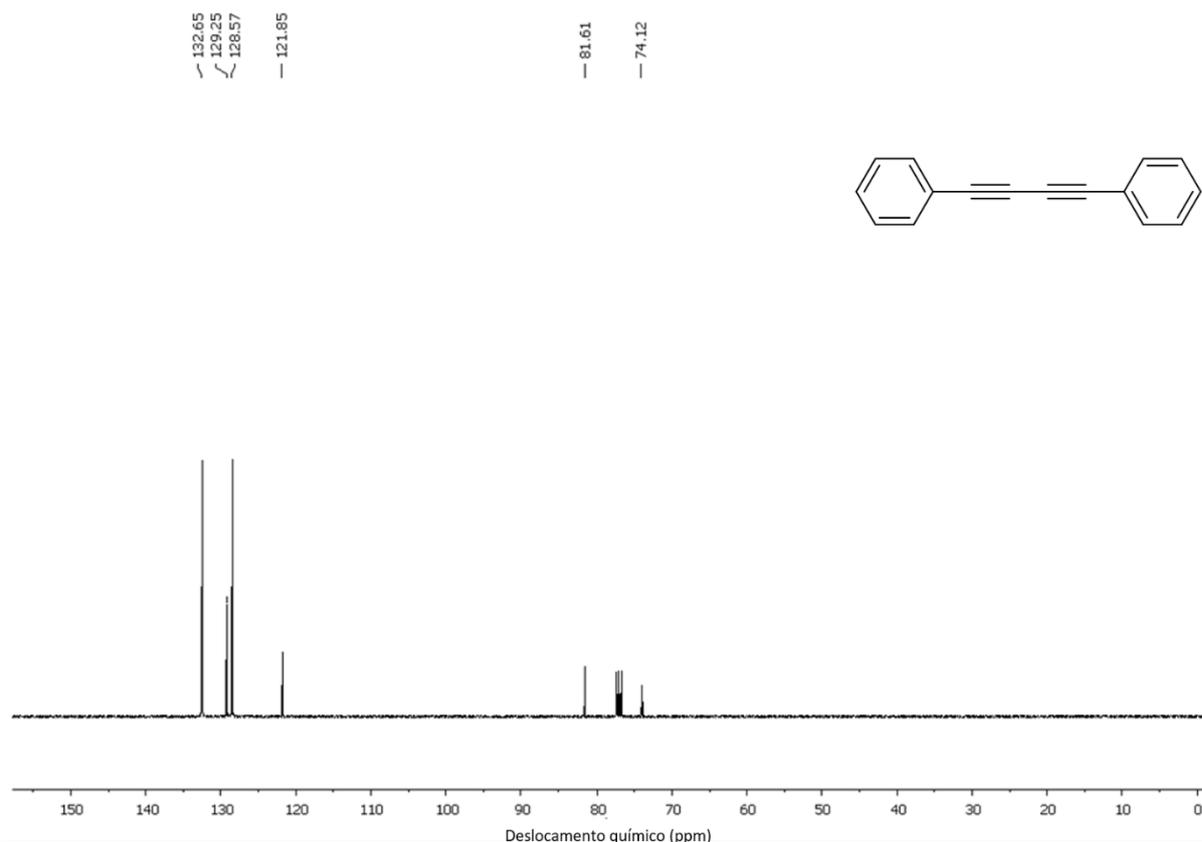
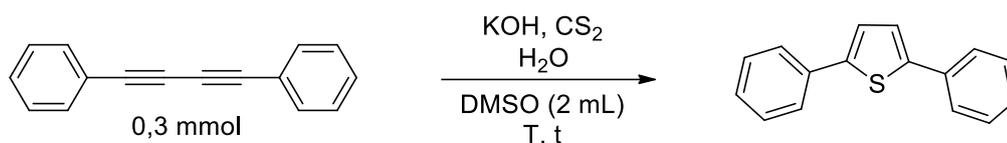


Figura 9: Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ (100 MHz) do composto 1,4-difenilbutadiino.

4.2 SÍNTESE DO 2,5-DIFENILTIOFENO UTILIZANDO UM SISTEMA SUPERBÁSICO

Uma vez preparado o composto 1,4-difenilbutadiino, realizou-se uma série de testes para a obtenção do 2,5-difeniltiofeno utilizando o ânion CS₃²⁻ como nucleófilo. Para a formação do respectivo ânion em um sistema superbásico, a base escolhida para os testes de otimização reacional foi KOH e o solvente escolhido foi DMSO (2 mL), baseado nos estudos apresentados anteriormente por Yousefi e Trofimov.^{5, 33} Optou-se por utilizar pequenas quantidades de água na reação, de modo a garantir a presença de uma fonte prótica na etapa de ciclização, embora se saiba que o DMSO, quando submetido a um sistema superbásico, pode se comportar como fonte prótica.³⁵ Os resultados da otimização reacional são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Resultados da otimização reacional na síntese do 2,5-difeniltiofeno.



Entrada	KOH	CS ₂	H ₂ O	t (h)	T(°C)	Rendimento (%)
1	1 eq.	1 eq.	2 eq.	24	70	30
2	2 eq.	2 eq.	2 eq.	24	70	34
3	4 eq.	4 eq.	2 eq.	2,5	70	67
4	6 eq.	4 eq.	2 eq.	2,5	70	66
5	8 eq.	4 eq.	2 eq.	2,0	70	66
6	4 eq.	8 eq.	2 eq.	2,5	70	62
7	8 eq.	8 eq.	2 eq.	2,0	70	67
8	10 mol%	4 eq.	2 eq.	2,5	70	0
9	4 eq.	4 eq.	2 eq.	5,0	70	66
10	4 eq.	4 eq.	-	2,5	70	60
11	4 eq.	4 eq.	4 eq.	2,5	70	68
12	4 eq.	4 eq.	4 eq.	2,5	90	62
13	4 eq.	4 eq.	4 eq.	2,5	120	59
14	4 eq.	4 eq.	4 eq.	5,0	50	76
15	4 eq.	4 eq.	4 eq.	5,0	t.a	5
16	4 eq.	4 eq.	4 eq.	24	t.a	38
17	4 eq.	4 eq.	4 eq.	4,0	50	75
18	4 eq.	4 eq.	4 eq.	6,0	50	72

Os experimentos apresentados na Tabela 4 seguiram o mesmo procedimento experimental, ou seja, preparação prévia *in situ* do ânion CS₃²⁻, seguido de adição do 1,4-difenilbutadiino. Neste sentido, a coloração da mistura reacional adquire uma cor vermelha escura, característica da formação do ânion CS₃²⁻, conforme relatado por Yousefi.⁵ Após, adicionou-se o 1,4-difenilbutadiino e por fim a água. A água foi adicionada por último para garantir que ela atue apenas como fonte prótica no meio reacional e não atue como nucleófilo, evitando a formação de 2,5-difenilfurano.

Nas entradas de 1 a 8, foram investigadas diferentes combinações estequiométricas de KOH e CS₂, mantendo temperatura de 70°C. Inicialmente, foi utilizado 1 equivalente para ambos os reagentes, e a reação foi monitorada por CCD (cromatografia por camada delgada) durante as primeiras horas, com o produto sendo observado como uma mancha fluorescente sob irradiação em 254 nm (entrada 1). Após 24 horas de reação, o material de partida ainda era observado por CCD, no entanto a reação foi encerrada, fornecendo o 2,5-difeniltiofeno em rendimento isolado de 30%. Nas entradas 2 e 3, aumentou-se a proporção de KOH e CS₂, com a relação 4:4 equivalentes (entrada 3) levando ao consumo total do material de partida em

apenas 2,5 horas sob temperatura de 70°C, obtendo-se o produto com 67% de rendimento. Com base nos trabalhos de Zheng e colaboradores,⁴ era esperado o aumento do rendimento de produto com maiores proporções de equivalentes entre KOH e CS₂, visto que essas ciclizações requerem um excesso na concentração da espécie nucleofílica. Com o intuito de aumentar a concentração de CS₃²⁻ no meio reacional, realizou-se testes com excesso de KOH em relação ao CS₂ (entradas 4 e 5), um teste com excesso de CS₂ em relação ao KOH (entrada 6) e um teste com maior proporção de KOH e CS₂ (entrada 7), porém os rendimentos reacionais foram similares ao da entrada 3. Analogamente ao trabalho de Zhang, quantidades catalíticas de KOH foram testadas para essa reação (entrada 8), porém não houve formação de produto. Não houve a formação de uma solução vermelha escura relativa à formação *in situ* do ânion CS₃²⁻, o que sugere a necessidade da relação 1:1 entre KOH:CS₂ para a produção da espécie nucleofílica.

Uma vez definidas as condições adequadas para a reação frente a estequiometria dos reagentes (entrada 3), outros parâmetros reacionais foram investigados. Quando a reação foi desenvolvida com um tempo reacional maior (entrada 9), após 5 horas o rendimento foi similar ao da entrada 3. Nas entradas 10 e 11 foram investigadas as influências da água como fonte prótica no meio reacional. A partir da ausência de água no meio (entrada 10), o produto foi isolado com 60% de rendimento, indicando que o DMSO pode atuar como fonte prótica nessas condições reacionais.³⁶ No entanto, o rendimento do produto foi suavemente menor (60%), sugerindo que a presença de água pode favorecer a formação do produto. Esta hipótese recebe suporte através do experimento na entrada 11, onde se alcançou o produto esperado com 68% de rendimento com a utilização de 4 equivalentes de água.

Nas entradas 12 a 16 a temperatura reacional foi avaliada, utilizando as mesmas relações estequiométricas da entrada 11. Desta maneira, o aumento da temperatura para 90°C não aumentou o rendimento do 2,5-difeniltiofeno, que foi obtido em 62%. Além disso, sob temperatura de 120°C o produto foi isolado com 59% de rendimento (entrada 13). Nesses dois experimentos, as análises por CCD indicam o consumo de todo o material de partida, sendo um indício de que a reação pode seguir por caminhos paralelos sob temperaturas elevadas, desfavorecendo a formação do 2,5-difeniltiofeno. Com base nessas observações, foi realizado um teste com temperatura de 50°C (entrada 14). Após 5 horas de reação todo o material de partida

foi consumido (por CCD), e o produto foi obtido com 76% de rendimento, indicando uma maior seletividade na reação com a redução da temperatura. As entradas 15 e 16 foram realizadas sob temperatura ambiente por 5 horas e 24 horas, respectivamente, buscando avaliar o rendimento reacional em temperaturas inferiores a 50°C. Em ambas as entradas, os rendimentos foram baixos (5% e 38%, respectivamente), mostrando que a temperatura mais adequada para esta transformação é 50°C. Por fim, observa-se que, em tempos reacionais de 4 horas ou 6 horas (entradas 17 e 18, respectivamente), o produto pode ser obtido com rendimento similar ao da entrada 14.

O composto 2,5-difeniltiofeno foi caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C . Pelo espectro de RMN de ^1H (Figura 10), observou-se os sinais característicos na região dos hidrogênios aromáticos, com um multiplete entre 7,70 e 7,64 ppm, referente aos hidrogênios *orto* dos grupos fenila; um multiplete entre 7,45 e 7,39 ppm, referente aos hidrogênios *meta* dos grupos fenila; e um multiplete entre 7,35 e 7,29 ppm, referente aos hidrogênios *para* dos grupos fenila e aos hidrogênios do anel tiofeno. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 11), notou-se o desaparecimento dos dois sinais dos carbonos hibridizado *sp* presentes no 1,4-difenilbutadieno, e o aparecimento de seis sinais na região dos aromáticos, referentes aos carbonos dos grupos fenila e do anel tiofeno.

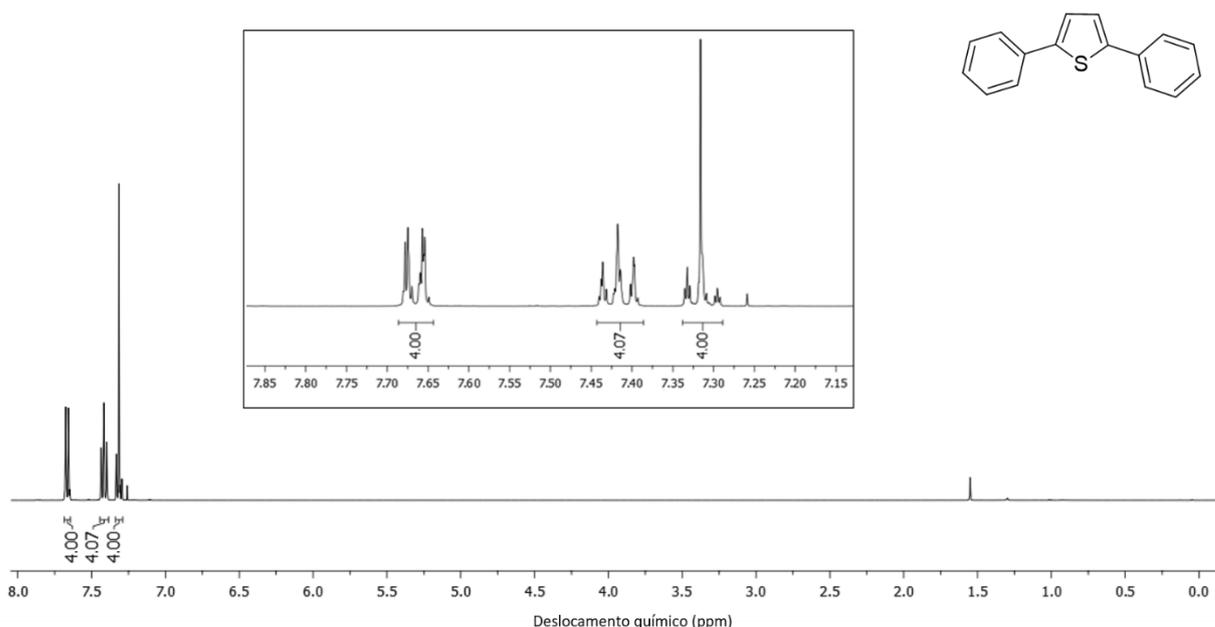


Figura 10: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto 2,5-difeniltiofeno.

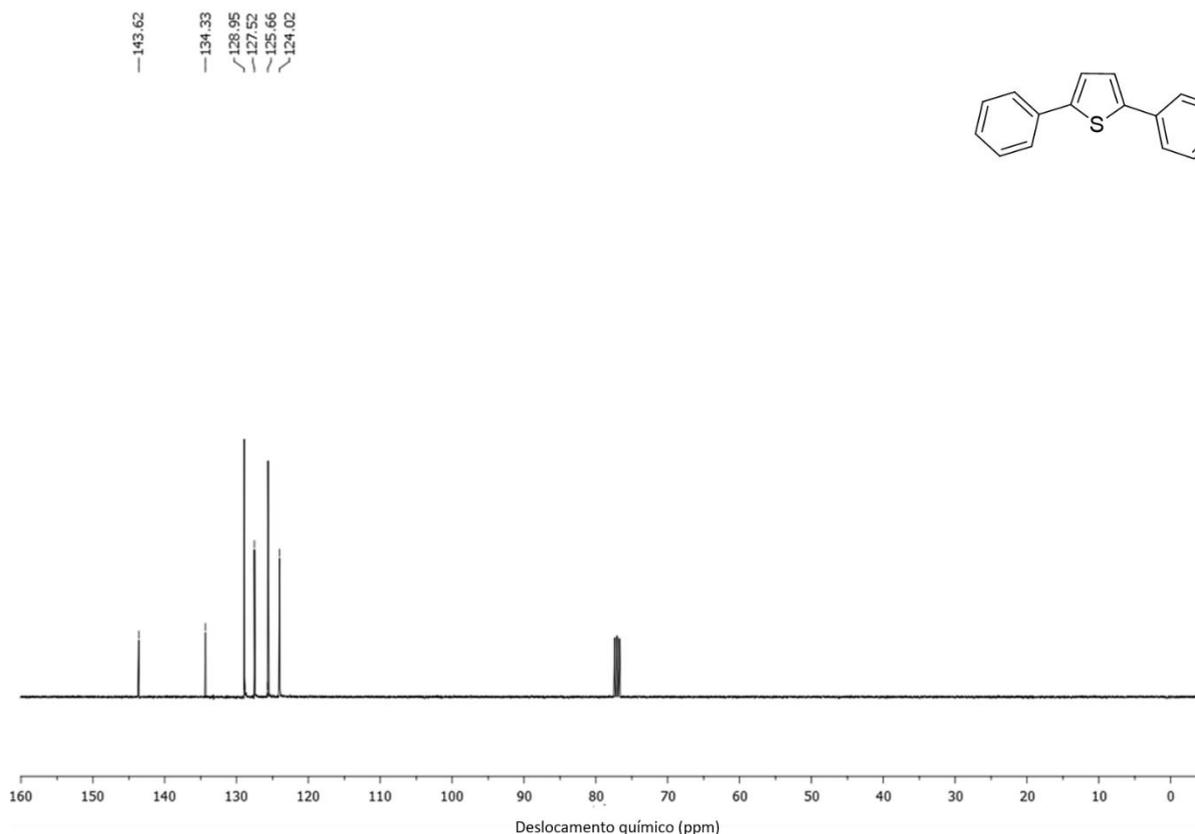
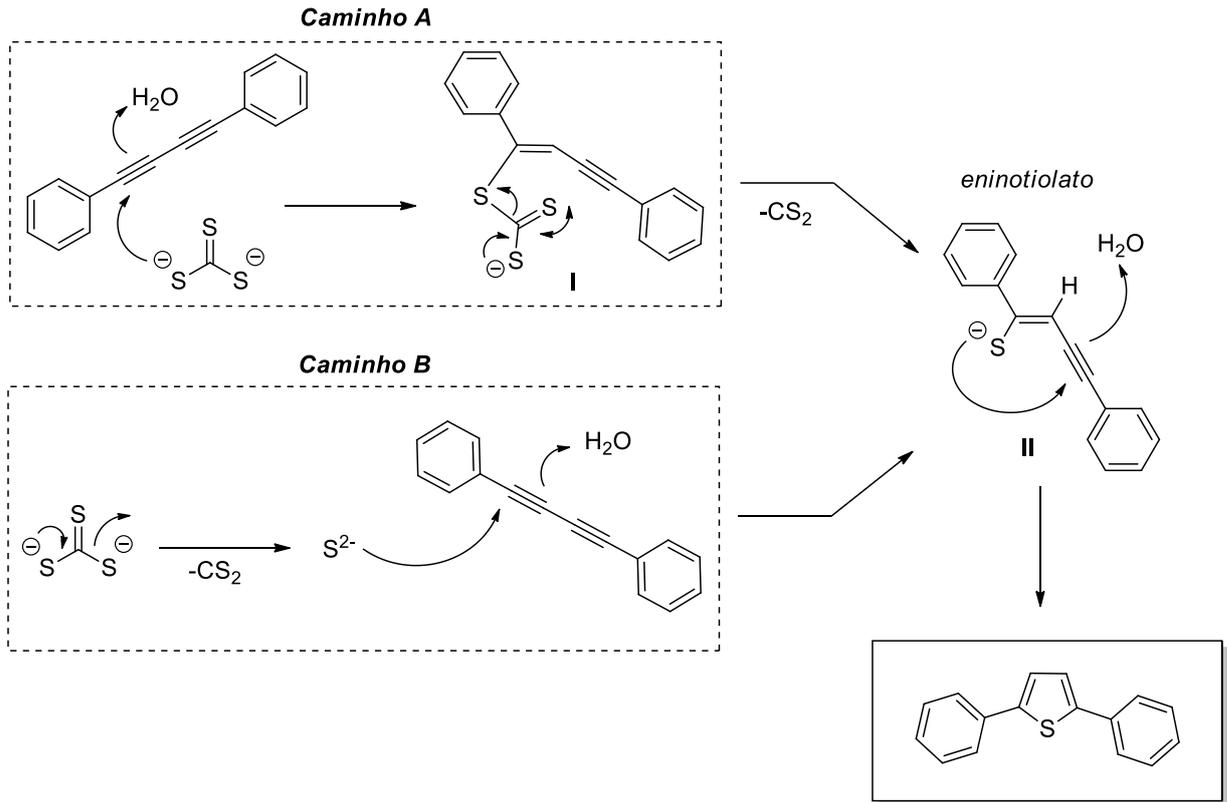


Figura 11: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do composto 2,5-difeniltiofeno.

A partir dos resultados obtidos e dados da literatura, propõe-se dois caminhos mecanísticos plausíveis para esta reação no Esquema 17. Pelo **Caminho A**, pode ocorrer uma adição nucleofílica do ânion CS_3^{2-} à tripla ligação do 1,4-difenilbutadiino, com concomitante protonação do carbono adjacente à adição, formando a espécie **I**. É importante ressaltar que a fonte prótica em todas as etapas pode ser a água ou o DMSO, como demonstrado nos resultados de aprimoramento da reação. A espécie **I** libera uma molécula estável de CS_2 , formando a espécie **II**, um eninotiolato. Uma vez formado o eninotiolato, a ciclização intramolecular ocorre, seguida da abstração de um próton do meio reacional, formando o 2,5-difeniltiofeno. A outra proposta mecanística (**Caminho B**) é similar à primeira, porém o nucleófilo que se adiciona à tripla ligação do 1,4-difenilbutadiino é o ânion S^{2-} , formado, inicialmente, pela deslocalização eletrônica do ânion CS_3^{2-} e liberação de CS_2 .



Esquema 17: Propostas mecanísticas para a formação do 2,5-difeniltiofeno em meio superbásico.

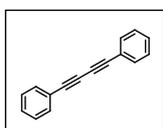
5 CONCLUSÕES

Conforme o objetivo do trabalho, foi possível empregar o ânion CS_3^{2-} na síntese do 2,5-difeniltiofeno a partir do 1,4-difenilbutadiino, em condições simples de reação e com reagentes de baixo custo, obtendo o produto de interesse em até 76% de rendimento, mostrando-se uma alternativa interessante para a obtenção desses compostos quando comparada aos métodos descritos na literatura. Os produtos de dimerização e ciclização foram caracterizados com sucesso via RMN¹H e RMN¹³C, sendo possível elaborar uma proposta mecanística para a formação do 2,5-difeniltiofeno em um sistema superbásico.

6 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

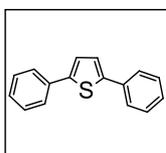
Os espectros de RMN ^1H foram obtidos em um espectrômetro Varian Inova 400MHz. Os deslocamentos químicos (δ) estão descritos em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno. Foram colocados entre parênteses a multiplicidade e o número de hidrogênios deduzidos a partir da integral relativa.

6.1 1,4-DIFENILBUTADIINO



Em um um schlenk de 50 mL, adicionou-se DMF (10 mL) previamente seco, fenilacetileno (10 mmol; 1,10 mL), CuI (10 mmol; 1,904 g), Na_2CO_3 (20 mmol; 2,12 g) e I_2 (10 mmol; 2,54 g). A mistura reacional foi mantida sob agitação à 80°C por 4 h. Em seguida, adicionou-se acetato de etila (50 mL) ao schlenk e foi feita uma filtração em uma coluna contendo celite. O filtrado foi extraído utilizando soluções saturadas de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e NaCl e seco com MgSO_4 . O produto foi purificado através de coluna cromatográfica de sílica, utilizando hexano como eluente e obtendo-se um sólido branco. Rendimento: 95% (0,96 g). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,59–7,53 (m, 4H); 7,43–7,33 (m, 6H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 132,6; 129,2; 128,6; 121,8; 81,6; 74,1.

6.2 2,5-DIFENILTIOFENO



Em um schlenk de 25 mL sob atmosfera de argônio, foram adicionados DMSO (2 mL), KOH (1,2 mmol; 0,067g) e CS_2 (1,2 mmol; 72 μL). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até adquirir uma coloração vermelha escura. Após, adicionou-se o 1,4-difenilbutadiino (0,3 mmol; 0,0606 g) e o sistema foi levado à temperatura de 50°C. Após 10 minutos, foi adicionado H_2O (1,2 mmol; 22 μL) e deixado o sistema a 50°C por 4h. Após, foram adicionados 25 mL de acetato de etila ao schlenk, realizadas 3 extrações com solução saturada de NaCl, secagem da fase orgânica com MgSO_4 e posterior evaporação do solvente em rotaevaporador. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica, utilizando hexano como eluente e obtendo-se um

sólido branco. Rendimento: 76%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,70-7,64 (m, 4H); 7,45-7,39 (m, 4H); 7,35-7,29 (m, 4H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 143,6; 134,3; 128,9; 127,5; 125,7; 124,0.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GRONOWITZ, S.; HORNFEELDT, A. **Thiophenes**. 1 ed. Oxford: Elsevier, 2004. 967 p.
2. KÜRTI, L.; CZAKÓ, B. **Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis**. 1. ed. London: Elsevier Academic Press. 2005, 758 p.
3. JOULE, J. A. **Thiophenes (Topics in Heterocyclic Chemistry)**. 1. ed. Berlin: Springer, 2015, 298 p.
4. ZHENG, Q.; HUA, R.; JIANG, J.; ZHANG, L. A general approach to arylated furans, pyrroles, and thiophenes. **Tetrahedron**. v. 70, p. 8252-8256, 2014.
5. YOUSEFI, A. Superbasic system CsOH/DMSO as a reagent for a fast one-step synthesis of symmetrical dialkyl trithiocarbonates. **Journal of Sulfur Chemistry**. v. 36, p. 672-677, 2015
6. EICHER, T.; HAUPTMANN, S. **The Chemistry of Heterocycles**. 2. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2003. 572 p.
7. QUIN, L. D.; TYRELL, J. A. **Fundamentals of Heterocyclic Chemistry**. Hoboken: Wiley, 2010. 323 p.
8. LIPKUS, A. H. *et al.* Structural Diversity of Organic Chemistry. A Scaffold Analysis of the CAS Registry. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 12, p. 4443-4451, 2008.
9. MANTIONE, D.; AGUA, I.; SANCHEZ, A. S.; MECERREYES, D. Poly(3,4-ethylenedioxythiophene) (PEDOT) Derivatives: Innovative Conductive Polymers For Bioelectronics. **Polymers**. v. 9, p. 354, 2017.
10. DUA, R.; *et al.* Pharmacological Significance of Synthetic Heterocycles Scaffold: A Review. **Advances in Biological Research**. v. 5, p. 120-144, 2011.
11. TAN, S. Y.; TATSUMURA, Y. Alexander Fleming (1181-1955): Discoverer of Penicillin. **Singapore Medical Journal**. v. 56, p. 366-367, 2015.

12. MANGLIK, A. *et al.* Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects. **Nature**, v. 537, n. 7619, p. 185-190, 2016.

13. FRANCK, H. G.; STADELHOFER, J. W. **Industrial Aromatic Chemistry**. 1. ed. Berlin: Springer-Verlag, 1988. 485 p.

14. (a) MAJER, J.; KWIATKOWSKI, P.; JURCZAK, J. Highly Enantioselective Friedel-Crafts Reaction of Thiophenes with Glyoxylates: Formal Synthesis of Duloxetine. **Organic Letters**, v. 11, p. 4636-4639, 2009. (b) ABDOU, M. M. Thiophene-Based Azo Dyes and Their Applications in Dyes Chemistry. **American Journal of Chemistry**, v. 3, p. 126-135, 2013. (c) RASMUSSEN, S. C.; EVERSON, S. J.; MCCAUSLAND, C. B. Fluorescent thiophene-based materials and their outlook for emissive applications. **Chemical Communications**, v. 51, p. 4528-4543, 2015.

15. BEY, E. *et al.* Design, Synthesis, Biological Evaluation and Pharmacokinetics of Bis(hydroxyphenyl) substituted Azoles, Thiophenes, Benzenes, and Aza-Benzenes as Potent and Selective Nonsteroidal Inhibitors of 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 (17 β -HSD1). **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, p. 6725-6739, 2008.

16. NUCHU, R. *et al.* Synthesis and Characterization of Organo Sulphur Heterocyclic Derivates and Their Anti-Fungal Activity. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, p. 941-953, 2016.

17. MA, C.; XU, Y.; ZHANG, C.; XU, Y.; XIANG, W.; OUYANG, M. Electrochemical polymerization of a β - β linkages polythiophene derivative based on 2,5-diphenylthiophene. **Journal of Electroanalytical Chemistry**. v. 634, p. 31-34, 2009.

18. (a) LI, H. *et al.* A Simple 3,4-Ethylenedioxythiophene Based Hole-Transporting Material for Perovskite Solar Cells. **Angewandte Chemie. Int. Ed.**, v. 53, p. 1-5, 2014. (b) KLEIN, J. R. *et al.* Quantifying ultrafast charge carrier injection from methylammonium lead iodide into the hole-transport material H101 and mesoporous TiO₂ using Vis-NIR transient absorption. **Physical Chemistry Chemical Physics**. v. 19, p. 17952-17959, 2017.

19. JOULE, J. A.; MILLS, K. **Heterocyclic Chemistry**. 4. ed. Oxford: Blackwell Science, 2000. 559 p.

20. CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2012. 1234 p.

21. M. LÖB, P. *et al.* Bromination of Thiophene in Micro Reactors. **Letters in Organic Chemistry**. v. 2, p. 767-779, 2005.

22. CLAYDEN, J. **Organolithiums: Selectivity for Synthesis**. 1. ed. Oxford: Elsevier Science, 2002, 383 p.

23. TOTTER, F.; RITTMAYER, P. **Organometallics in Synthesis**. 1. Ed. New York: Wiley. 1994, 603 p.

24. (a) BUMAGIN, N.; *et al.* Catalytic Coupling of Terminal Acetylenes with Iodoarenes and Diaryliodonium Salts in Water. **Tetrahedron Letters**, v. 37, p. 897-900, 1996. (b) SONG, G.; *et al.* Highly efficient C-C cross-coupling for installing thiophene rings into π -conjugated systems. **Organic Chemistry Frontiers**. v. 1, p. 817-820, 2014. (c) FRANK, W. C.; KIM, Y. C.; HECK, R. F. Palladium-catalyzed Vinylic Substitution Reactions with Heterocyclic Bromides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 43, p. 2947-2949, 1978. (d) Vechorkin, O.; PROUST, V.; HU, X. Functional Group Tolerant Kumada-Corriu-Tamao Coupling of Nanoactivated Alkyl Halides with Aryl and Heteroaryl Nucleophiles: Catalysis by a Nickel Pincer Complex Permits the Coupling of Functionalized Grignard Reagents. **Journal of The American Chemical Society**, v. 558, p. 9756-9766, 2009.

25. LI, J. J.; COREY, E. J. **Name Reactions in Heterocyclic Chemistry**. 1. ed. Hoboken: Wiley. 2005, 558 p.

26. JOSHI, M. V.; *et al.* Synthesis, Electrical Conductivity and Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy of Polymers derived from NOPF₆ – Doped XYZ-Triheterocycles Based on Pyrrole, Furan and Thiophene. **Journal of Chemical Society, Perkin Transaction**. v. 2, p. 1081-1086, 1993.

27. MINETTO, G.; *et al.* Microwave-Assisted Paal-Knorr Reaction – Three-Step Regiocontrolled Synthesis of Polysubstituted Furans, Pyrroles and Thiophenes. **European Journal of Organic Chemistry**. v. 2005, p. 5277-5288, 2005.

28. MANCUSO, R.; GABRIELE, B.; Recent Advances in the Synthesis of Thiophene Derivatives by Cyclization of Functionalized Alkynes. **Molecules**. v. 19, p. 15687-15719, 2014.

-
29. GABRIELE, B.; SALERNO, G.; FAZIO, A. Novel Synthesis of Substituted Thiophenes by Palladium-Catalyzed Cycloisomerization of (Z)-2-En-4-yne-1-thiols. **Organic Letters**. v. 2, p. 351-352, 2000.
30. VALLETI, R. R.; REDDY, C. R.; REDDY, M. D. A Thioannulation Approach to Substituted Thiophenes from Morita-Baylis-Hillman Acetates of Acetylenic Aldehydes. **The Journal of Organic Chemistry**. v. 78, p. 6495-6502, 2013.
31. JIANG, H.; *et al.* Copper(I)-Catalyzed Synthesis of 2,5-Disubstituted Furans and Thiophenes from Haloalkynes or 1,3-Diynes. **The Journal of Organic Chemistry**. v. 77, p. 5179-5183, 2012.
32. NIZAMI, T. A.; HUA, R. Cycloaddition of 1,3-Butadiynes: Efficient Synthesis of Carbo- and Heterocycles. **Molecules**. v. 19, p. 13788-13802, 2014.
33. TROFIMOV, B. A.; *et al.* Nucleophilic addition of methanol and methanethiol to acetylene in the superbasic system KOH-DMSO: a quantum chemical model. **Russian Chemical Bulletin, Internation Edition**. v. 62, p. 26-32, 2013.
34. LI, D.; YIN, K.; LI, J.; JIA, X. CuI/Iodine-mediated homocoupling reaction of terminal alkynes to 1,3-diynes. **Tetrahedron Letters**. v. 49, p. 5918-5919, 2008.
35. CHEN, H.; *et al.* Efficient and selective nitrile hydration reactions in water catalyzed by an unexpected dimethylsulfinyl anion generated *in situ* from CsOH and DMSO. **Green Chemistry**. v. 16, p. 2136-2141, 2014.