

Síntese multicomponente de dibenzotriazoninas

PAOLA BORK ABIB¹; JOSÉ EDMILSON RIBEIRO DO NASCIMENTO²;
FERNANDO PERINGER²; RAQUEL GUIMARÃES JACOB³

¹Universidade Federal de Pelotas – paola02bork@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – jedmilsonrn@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – fernando_thewho@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – raquelgjacob@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos com anéis de tamanhos médios (8 - 11 membros), constituem uma classe de substâncias que vêm despertando grande interesse científico em química orgânica, pois essas moléculas quando encontradas em produtos naturais são biologicamente ativas, e potentes candidatas a fármacos (NUBBEMEYER et al., 2012).

Dentro desse grupo destacam-se as azoninas (Figura 1; **A**) que são heterociclos nitrogenados contendo nove membros, podendo haver mais de um átomo de nitrogênio em sua estrutura, como por exemplo, a diazonina (**B**) que possui dois átomos de nitrogênio no anel e apresenta efeito antagonista do receptor de CCK₂ (MCDONALD et al., 2000). Já as triazoninas (**C**) são caracterizadas pela presença de três átomos de nitrogênio no anel, onde de acordo com a literatura, essas moléculas apresentam alta seletividade para o receptor CCK-A e CCK-B que é receptor antagonista da gastrina (ESCHERICH et al., 1999). Essas substâncias apesar de ainda não terem seu potencial biológico muito explorado, já proporcionam interesse sintético (RAMIG et al., 2013).

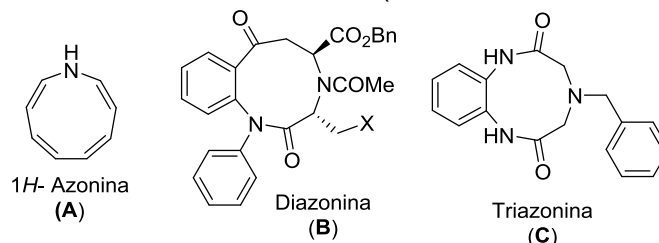


Figura 1: Exemplos de Azoninas, Dizoninas e Triazoninas.

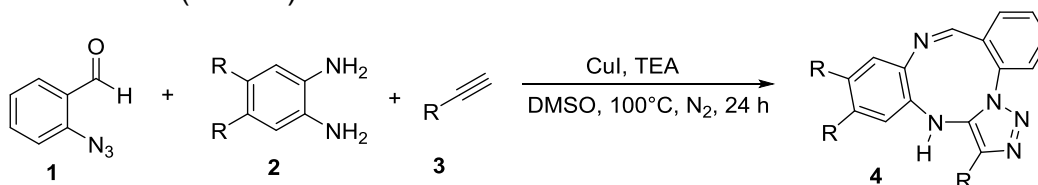
Outro exemplo de compostos orgânicos que apresentam atividade biológica dentro do grupo das azoninas, são as benzotriazoninas que além de terem três átomos de nitrogênio no anel de nove membros, possuem também um anel benzênico fundido à cadeia principal. Estas moléculas, de acordo com a literatura, são receptoras seletivas da Colecistoquinina-A (BARREIRO et al., 2008).

Nesse sentido, considerando que existem poucos relatos na literatura que descrevem a síntese de dibenzotriazoninas, nosso grupo de pesquisa buscou desenvolver uma nova metodologia multicomponente para a síntese destes compostos, utilizando como materiais de partida o 2-azidobenzaldeído, ortofenilenodiamino e um alquino terminal sob catálise de cobre.

2. METODOLOGIA

Para obtenção das dibenzotriazoninas, primeiramente foi necessária a síntese do 2-azidobenzaldeído de acordo com a metodologia desenvolvida por (PELKEY et al., 1997). Os demais reagentes utilizados foram obtidos comercialmente.

Para sintetizar as dibenzotriazoninas, foi utilizado um balão reacional de duas bocas de 25 mL, onde foi adicionado 1,0 mmol de 2-azidobenzaldeído, 1,0 mmol de ortofenilenodiamino, 2,0 mmol do alquino terminal, 2,0 mmol de trietilamina (TEA), 10 mol% de iodeto de cobre e 1 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente. A reação procedeu-se sob atmosfera de nitrogênio a uma temperatura de 100° C, sob agitação constante durante 24 horas. A formação do produto foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD). A mistura reacional foi extraída com diclorometano, e o produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de hexano - acetato de etila (70 / 30).



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram realizados diferentes estudos para determinar as melhores condições reacionais para a síntese das dibenzotriazoninas, onde os resultados obtidos encontram-se descritos na Tabela 1. Neste processo de otimização, foram mantidas as proporções de 1,0 mmol dos reagentes 2-azidobenzaldeído (1) e ortofenilenodiamino (2), e estudou-se outras variáveis, como quantidade estequiométrica do alquino (3) e de trietilamina assim como o uso de diferentes solventes, sais de cobre, tempo e temperatura.

Tabela 1: Estudo de otimização para a síntese de dibenzotriazoninas.

Linha	Alquino (3) (mmol)	TEA (mmol)	Catalisador	Tempo (h)	Solvente	Rend. (%) ^b
1 ^{c,d}	1,0	1,0	CuI (10%)	48	DMSO	55
2 ^d	1,0	1,0	CuI (10%)	24	DMSO	72
3	1,0	1,0	CuI (10%)	24	DMSO	81
4	1,5	1,0	CuI (10%)	24	DMSO	85
5	1,5	1,5	CuI (10%)	24	DMSO	88
6	2,0	2,0	CuI (10%)	24	DMSO	98
7	2,0	2,0	CuI (10%)	24	Glicerol	55
8	2,0	2,0	CuI (10%)	24	PEG-400	78
9	2,0	2,0	CuI (10%)	24	DMF	65
10	2,0	2,0	CuO (10%)	24	DMSO	27
11	2,0	2,0	CuBr (10%)	24	DMSO	85
12	2,0	2,0	CuI (5%)	24	DMSO	82

^{a)} Reação usando 2-azidobenzaldeído (1,0 mmol), ortofenilenodiamino (1,0 mmol) e 1mL solvente sob atmosfera de nitrogênio a 100 °C. ^{b)} Rendimento isolado por coluna cromatográfica; ^{c)} R Reação procedida a 60°C; ^{d)} Reação sem atmosfera de nitrogênio.

Inicialmente, avaliou-se a reatividade do sistema reacional em diferentes temperaturas (Tabela 1, linhas 1-2) sob atmosfera aberta, onde se pode observar que o aumento da temperatura favorece a formação do produto, sendo possível a

obtenção mesmo com um rendimento de 72%. Na sequência, fixou-se a temperatura de 100 °C como ideal e avaliou-se a influência do uso de atmosfera de nitrogênio no meio reacional, onde se pode constatar que houve um acréscimo no rendimento para 81% (Tabela 1, linha 3). Posteriormente, foi avaliada a quantidade estequiométrica ideal do alquino **3** e de TEA no sistema reacional (Tabela 1, linhas 4-6). Nesse caso observou-se que o aumento da concentração de ambos reagentes favorece na formação do produto, logo se elegeu as quantidades estequiométricas descritas na linha 6 como ideal.

Na sequência, foram avaliados o uso de diferentes solventes (Tabela 1, linhas 7-9). Entretanto, não foram obtidos resultados mais significativos do que quando comparados ao uso do DMSO como solvente. A seguir, avaliou-se o uso de outros sais de cobre como catalisador (Tabela 1, linhas 10-11), sendo estes óxido de cobre e brometo de cobre, onde se pode evidenciar a obtenção do respectivo produto com rendimentos de 27% e 85%, respectivamente. E por fim, foi avaliado o processo reacional com uma quantidade menor de catalisador, 5 mol%, no entanto observou-se o decréscimo no rendimento para 82% (Tabela 1, linha 12).

Nesse sentido, considerando-se os resultados apresentados na Tabela 1, pode-se observar que a melhor condição reacional é a descrita na linha 6, onde utiliza-se 2,0 mmol do reagente alquino (**3**) e da trietilamina, a reação ocorre em 24 horas, sob atmosfera inerte de nitrogênio, à uma temperatura de 100° C, utilizando iodeto de cobre 10 mol% e DMSO, obtendo 98% de rendimento.

Dessa forma, após determinada a melhor condição reacional avaliou-se a influência da presença de diferentes substituintes ligados diretamente aos compostos diaminos (**4a** a **4c**) e alquinos (**4d** a **4f**) na reatividade desta reação (Figura 2), onde foi possível observar que não houve diferença significativa frente aos rendimentos obtidos, que foram considerados bons e variaram de 51 à 98%. Apenas quando utilizado um alquino substituído com um grupo doador de elétrons (**4e**) e quando usado um alquino alifático estericamente impedido (**4f**), observou-se um decréscimo nos respectivos rendimentos.

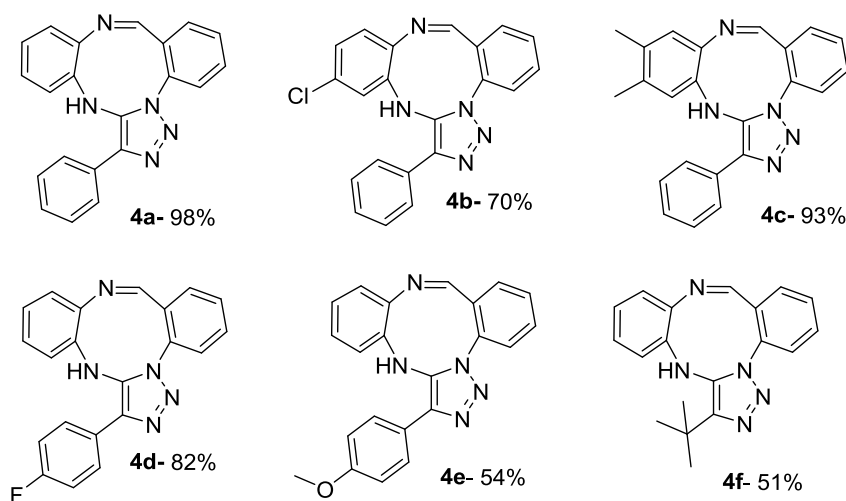


Figura 2: Exemplos de dibenzotriazinonas substituídas.

4. CONCLUSÕES

Em face do que foi exposto anteriormente, podemos concluir que através da metodologia proposta neste trabalho, foi possível sintetizar seis dibenzotriazinonas substituídas, onde todos os compostos sintetizados foram

obtidos com bons rendimentos a partir de uma metodologia multicomponente simples e eficiente catalisada por iodeto de cobre.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARREIRO, E.T.; FRAGA, C.A.F.; **Em Química medicinal: As Bases Moleculares de Ação de Fármacos**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2008.

ESCHERICH, A.; ESCRIEUT, C.; FOURMY, D.; MORODER, L. Benzotriazonine as a new core structure for the design of CCK-receptor antagonists. **Journal of Peptide Science**, Alemanha, v.5, n.3, p.155-158, 1999.

MCDONALD, I.M.; DUNSTONE, D.J.; KALINDJIAN, S.B.; LINNEY, I.D.; CAROLINE, M.; LOW, R.; PETHER, M.J.; STEEL, I.M.; TOZER, M.J.; UINTER, J.G.J. 2,7-Dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1*H*-benzo[*h*][1,4]diazonine as a New Template for the Design of CCK₂ Receptor Antagonists. **Journal of Medicinal Chemistry**. V.43, n.19, p.3518-3529, 2000.

NUBBEMEYER, U.; PERSCHEID, M.; SCHOLLMEYER, D. First Synthesis of Medium-Sized Ring Allenyl Lactams. **Chem.Inform.** v.43, n.7, p.125, 2012.

PELKEY, E.T.; GRIBBLE, G.W.T. Synthesis of 2-nitroindoles via the Sundberg indole synthesis. **Tetrahedron Letters**, USA, v.38, n.32, p.5603-5606, 1997.

RAMIG, K. Stereodynamic properties of medium-ring benzo-fused nitrogenous heterocycles: benzodiazepines, benzazepines, benzazocines, and benzazonines. **Tetrahedron**, New York, v.69, n.1020, p.10783-10795, 2013.