

Organocatálise aplicada na síntese de 4-sulfonil-1,2,3-triazóis via cicloadição entre azidas e β -cetossulfonas

GABRIEL PEREIRA DA COSTA¹; NATALIA SEUS²; MAIARA SARAIVA³; DIEGO ALVES⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – Curso de Química Industrial Bacharelado –
gabrielpdacosta@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de
Alimentos – nataliaseusd@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de
Alimentos – maiara.torchelsen@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de
Alimentos – diego.alves@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos, dando ênfase aos heterociclos nitrogenados, constituem uma classe de grande importância no que se refere a química orgânica sintética, uma vez que grande parte das moléculas presentes nos organismos vivos e em diversos fármacos apresentam um ou mais heteroátomos e cadeias cíclicas em sua estrutura. (ROTH, et.al. 1988; TAVARES, 1996; GILMAM, et.al. 1991).

Assim os heterociclos se tornam de grande importância uma vez que apresentam uma vasta gama de atividades farmacológicas, tais como, antiviral, antitumoral, antifúngica, anti-inflamatória, analgésica, antiprotzoária, antimicrobiana, inibidora da β -lactamase, dentre outras (GILMAM, et.al. 1991; BARREIRO e FRAGA, 2001).

Os heterociclos aromáticos de cinco membros que apresentam pelo menos um átomo de nitrogênio ou adicionalmente ao átomo de nitrogênio possuem um átomo de oxigênio ou enxofre, são de forma genérica denominados azóis, (KATRITZKY e POZHARSKII, 2000; EICHER e HAUPTMANN, 2003). Dentro desta classe os triazóis, os quais apresentam três átomos de nitrogênio e dois átomos de carbono em seu ciclo, têm despertado um grande interesse de síntese devido ao fato possuírem uma vasta aplicação, podendo variar desde o uso como agroquímicos, fármacos até explosivos (GRIMETT, et.al. 1979).

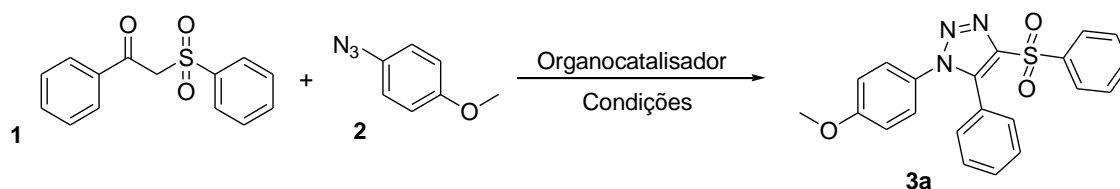
Existem já descritas na literatura diversas rotas sintéticas para a obtenção de 1,2,3-triazóis. Porém, muitas destas metodologias utilizam metais de transição como catalisadores, restringindo a utilização destas moléculas em futuras aplicações biológicas (ROSTOVTSEV, et. al. 2002 e TORNØE, et. al. 2002).

Uma forma de contornar esse problema é através da utilização de organocatalisadores, estes têm o propósito de evitar o uso de metais de transição nas reações de ciclo-adição 1,3-dipolar (RAMACHARY, et. al. 2008; BELKHEIRA, et. al. 2011; DANENCE, et. al. 2011).

Outra classe de compostos que tem despertado grande interesse na química de síntese orgânica e medicinal são as sulfonas, em especial as β -cetossulfonas, devido estas exibirem características estruturais atraentes como intermediários orgânicos, as quais são empregadas principalmente como precursores nas reações de obtenção de chalconas, alcinos, pirróis e também na síntese de ciclos nitrogenados quirais, apresentando diversas atividades biológicas (CURTI, et. al.

2007; RAIS-BAHRAMI, et. al. 2004; DUARTE, et. al. 2010; BILLARD, et. al. 2000; BATEY, et. al. 2007; PADMAVATHI, et. al. 2008).

Em vista do que foi exposto, o presente trabalho tem como objetivo a síntese de moléculas que apresentam em suas estruturas sulfonas aliadas ao núcleo heterocíclico 1,2,3-triazóis (Esquema 1).



Esquema 1

2. METODOLOGIA

Inicialmente, foi realizado um teste baseado em metodologias já descritas na literatura para a síntese de triazóis através de reações de cicloadição 1,3-dipolar. Desta forma, em um tubo de ensaio adicionou-se 0,33 mmol da 4-metoxifenilazida (2) e 0,3 mmol de 2-benzenosulfonil 1-feniletanona (1) em 0,6 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente e 1 mol% de dietilamina (Et_2NH) como organocatalisador, sob agitação magnética constante e temperatura ambiente. Após um período de 24 horas a reação foi purificada por coluna cromatográfica, obtendo-se o produto desejado com 30% de rendimento.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após o teste inicial aumentou-se a quantidade do organocatalisador Et_2NH de 1 mol% para 5, 10 e 20 mol% mantendo-se todas as reações a temperatura ambiente por um período de 24 horas, obtendo-se o produto desejado (3a) com rendimentos de 35, 60 e 65%, respectivamente (Tabela 1, Linha 2,3,4). Também realizou-se um ensaio onde foi adicionado 10 mol% de Et_2NH a uma temperatura de 70°C , por um período de 4 horas, obtendo-se o produto desejado com 84 % de rendimento (Tabela 1, Linha 5).

Verificando-se que a condição reacional estipulada na Linha 5 apresentou um rendimento elevado, manteve-se esta condição e variou-se o catalisador, utilizando-se 10 mol% de pirrolidina, e após 4 horas de reação, a 70°C o produto foi obtido com 87% de rendimento (Tabela 1, Linha 6). Quando a reação procedeu-se a temperatura ambiente, foi necessário 24 horas para a obtenção do produto desejado com 92% de rendimento (Tabela 1, Linha 7).

Também realizou-se a reação na presença de 5 mol% de pirrolidina, a temperatura ambiente e após 24 horas o produto foi obtido com 92% de rendimento (Tabela 1, Linha 8). Posteriormente, testou-se a reação nestas mesmas condições, contudo a 70°C , podendo-se obter o produto em 93% de rendimento, após 4 horas de reação (Tabela 1, Linha 9).

Por fim, com a finalidade de diminuir ainda mais a quantidade do organocatalisador utilizado, realizou-se a reação com 1 mol% de pirrolidina a temperatura ambiente e após 24 horas de reação o produto foi obtido com 45% de rendimento (Tabela 1, Linha 10).

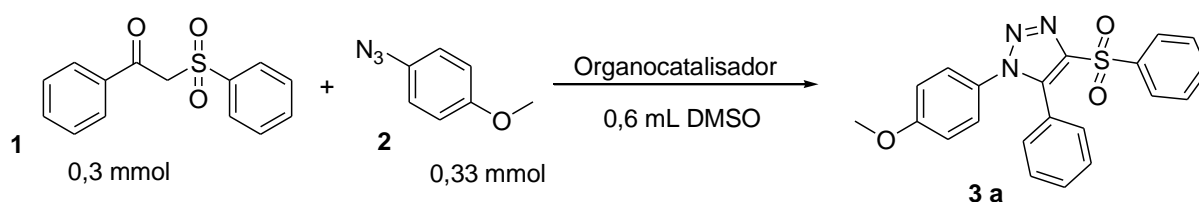
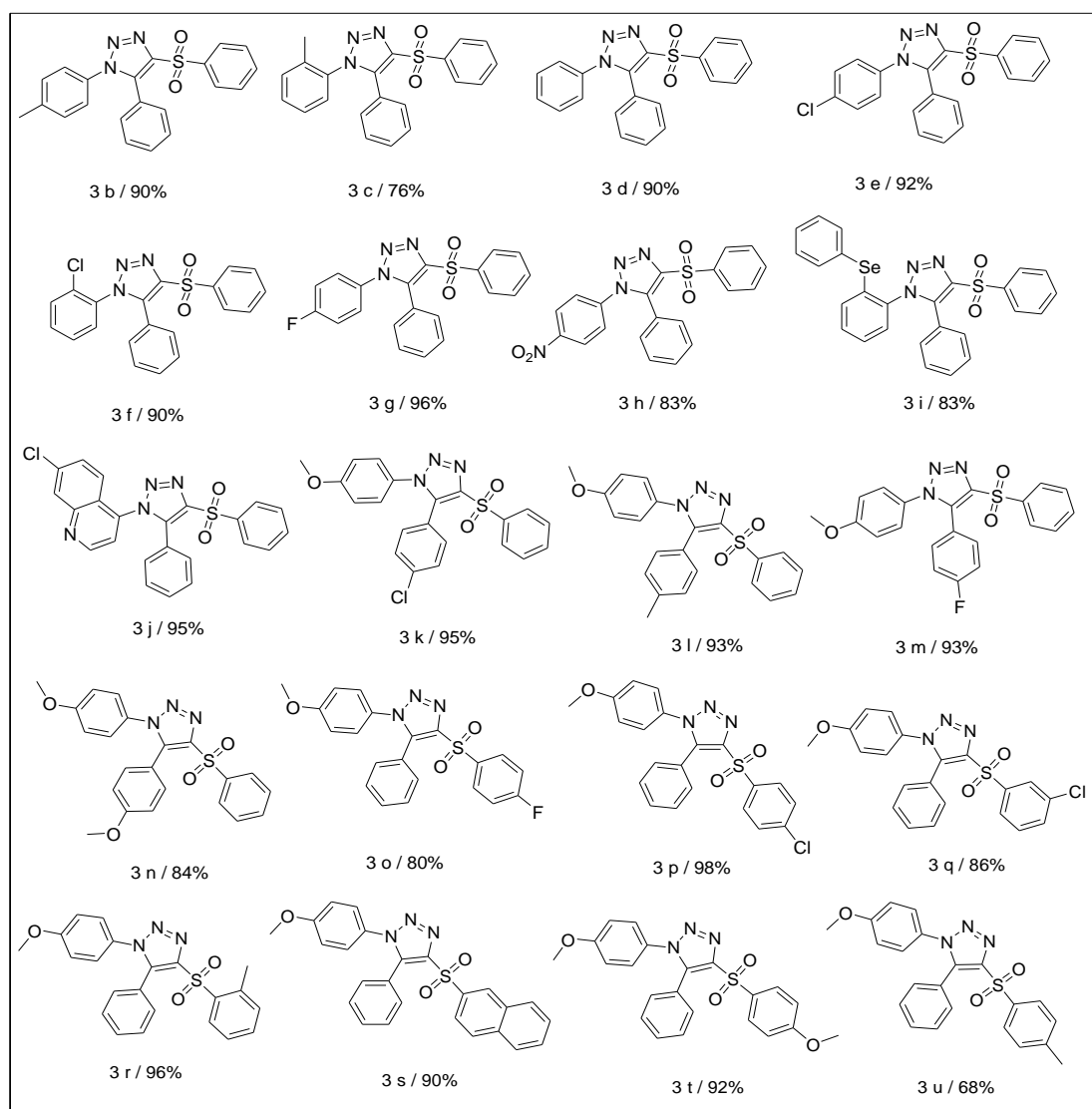


Tabela 1: Tabela de otimização reacional

Entrada	Organocatalisador (mol%)	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (19a)%
1	Et ₂ NH (1)	24	t.a.	30
2	Et ₂ NH (5)	24	t.a.	35
3	Et ₂ NH (10)	24	t.a.	60
4	Et ₂ NH (20)	24	t.a.	65
5	Et ₂ NH (10)	4	70	84
6	Pirrolidina (10)	4	70	87
7	Pirrolidina (10)	24	t.a.	92
8	Pirrolidina (5)	24	t.a.	92
9	Pirrolidina (5)	4	70	93
10	Pirrolidina (1)	24	rT	45

Observando-se os resultados descritos acima, definiu-se como melhor condição reacional a linha 8, e dessa forma foi possível variar o escopo da reação, variando-se diferentes substituintes dos materiais de partida (Figura 1).

**Figura 1:** variação do escopo reacional

De forma geral foi possível obter os produtos desejados com bons a excelentes rendimentos, os quais variaram de 68 a 98%, onde foi realizado variações de diferentes substituintes das azidas (2) e das sulfonas (1), com grupamentos doadores e retiradores de elétrons, em posições orto e para substituintes.

Todos os produtos foram identificados por espectrometria de massas, análise de ressonância magnética nuclear de carbono 13 (RMN ^{13}C) e hidrogênio (RMN ^1H), cujas estruturas propostas foram comprovadas por meio dos dados obtidos.

4. CONCLUSÕES

Considerando o que foi proposto no objetivo, foi possível desenvolver a síntese de diferentes 4-sulfonil-1,2,3-triazóis (3 a-u), sob condições brandas de reação, através da cicloadição entre diferentes azidas (2) e diferentes β -cetossulfonas (1), via organocatálise. Destacando-se que os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de bons a excelentes, ressaltando-se ainda que os exemplos sintetizados são inéditos na literatura.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. F., **Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos**, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, p.53.
- CURTI, C.; LAGET, M.; CARLE, A.O.; GELLIS, A.; VANELLE, P. **Eur. J. Med. Chem.** 2007; RAIS-BAHRAMI, K.; MAJD, M.; VESZELOVSZKY, E.; SHORT, B. L. **Am. J. Perinatol** 2004; DUARTE, J. D.; COOPER-DEHOFF, R.M. **Expert Rev. Cardiovasc. ther.** 2010; BILLARD, W.; BINCH, H.; BRATZLER, K.; CHEN, L.Y.; CROSBY JR., G.; DUFFY, R. A.; DUGAR, S.; LACHOWICZ, J.; MCQUADE, R.; PUSHPAVANAM, P.; RUPERTO, V. B.; TAYLOR, L. A.; CLADER, J. W. **Inorg. Med. Chem. Let**, 2000; BATEY, R. A.; HUANG, F. **Tetrahedron**, 2007; EICHER, T.; HAUPTMANN, S., **The Chemistry of Heterocycles**; Wiley-VCH, 2003.
- GILMAM, A. G.; RALL, T.W.; NIES, A. S.; TAYLOR, P.; **Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica**, Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1991.
- GRIMETT, M. R.; BARTON, D.; OLLIS, D., **Comprehensive Organic Chemistry**, Pergamon Press: Reino Unido, 1979.
- KATRITZKY, A. R.; POZHARSKII, A. F., **Handbook of Heterocyclic Chemistry**, Pergamon: Oxford, 2000. 2ªed.;
- RAMACHARY, D. B.; RAMAKUMAR, K.; NARAYANA, V. V., **Chem. Eur. J.** 2008; M. BELKHEIRA, D. E. ABED, J.-M. PONS, C. BRESSY, **Chem. Eur. J.** 2011; DANENCE, L. J. T.; GAO, Y., LI, M., HUANG, Y., WANG, J. **Chem. Eur. J.** 2011; ROSTOVTSSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B. **Angew. Chem. Int.** 2002; TORNØE, C. W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M., **J. Org. Chem.** 2002.
- ROTH, H. J.; KLEEMANN, A.; BEISSWENGER, T.; **Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis**, Chichester: Ellis Harwood, 1988.
- TAVARES, W.; **Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfeciosos**, Atheneu: Belo Horizonte, 1996.