

SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE TRIAZOCINATIONA UTILIZANDO CATÁLISE DE COBRE.

ÍTALO FRANCO COELHO DIAS¹; GABRIEL PEREIRA DA COSTA²; JOSÉ
EDMILSON RIBEIRO DO NASCIMENTO³; RAQUEL GUIMARÃES JACOB⁴;
GELSON PERIN⁵

¹UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – italo@chemist.com

²UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – gabrielpdacosta@hotmail.com

³UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – jedmilsonrn@gmail.com

⁴UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – raquelgjacob@yahoo.com.br

⁵UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – gelsonperin@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

Na química orgânica, os compostos contendo heterocíclis aromáticos pertencem a uma classe de compostos amplamente estudada, pois podem apresentar atividades biológicas, como por exemplo atividades antidepressiva, antifúngica e antibacteriana (QUIN; TYRELL, 2010). Dentro da classe de compostos heterocíclicos, encontra-se uma subclasse de compostos contendo anéis de 7 a 12 membros em sua estrutura (SMITH; MARCH, 2007).

Esses compostos podem apresentar um grande potencial biológico (McDonald, I. M et al, 2000). Entretanto, essa subclasse de compostos, apresenta muitas dificuldades em ser sintetizada e com isso acaba ocorrendo algumas dificuldades de estudá-la no meio científico. As metodologias descritas na literatura para a síntese desses heterocíclicos contendo anéis médios, normalmente requerem o uso de catalisadores caros, grande quantidade de reagentes e um alto nível de entropia do sistema. Isso aumenta a energia necessária para se alcançar o estado de transição, elevando o custo reacional, e muitas vezes resultando em um baixo rendimento do produto desejado.

Baseado no exposto, nosso grupo de pesquisa (LASOL) vem desenvolvendo nos últimos anos algumas novas metodologias para a síntese de heterocíclis nitrogenados de 9 membros (triazoninas), (Fernando Peringer, 2017; José Edmilson R. do Nascimento, 2016; Aquino 2017), como demonstrado na figura abaixo.

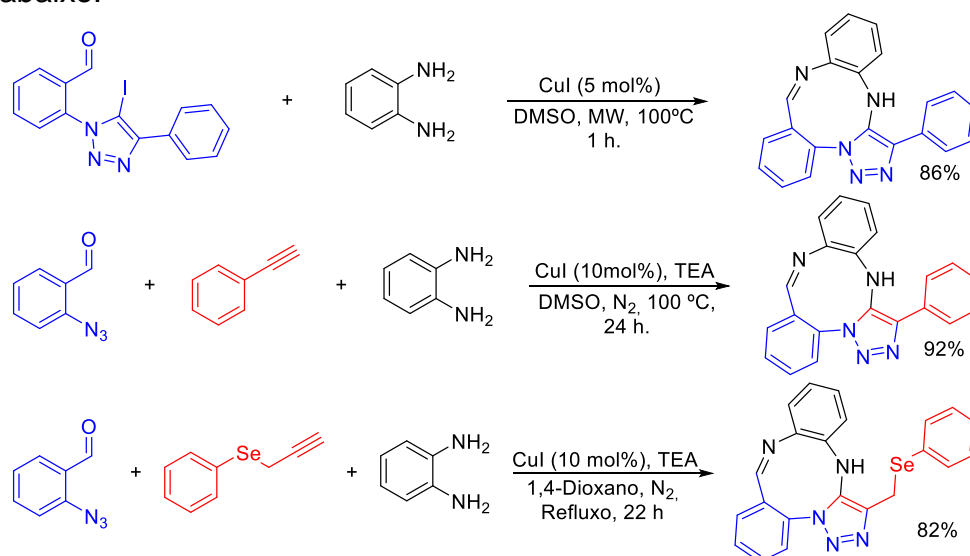


Figura 1: Metodologias para a síntese de triazoninas desenvolvidas pelo grupo de pesquisa LASOL.

Com isso, o objetivo do presente trabalho é a síntese de uma nova classe de heterocíclico nitrogenado, contendo um anel de 8 membros em sua estrutura (triazocinas), a 3-fenilbenzo[*g*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,5]triazocinationa **4a** utilizando uma reação multicomponente, catalisada por sais de cobre e visando bons rendimentos.

2. METODOLOGIA

Os reagentes utilizados no desenvolvimento deste trabalho foram obtidos de fonte comercial, com exceção do reagente **1a** (FELDMAN et al., 2014;) que foi sintetizado em nosso laboratório de acordo com metodologias descritas na literatura, porém com algumas modificações.

Para sintetizar as 3-fenilbenzo[*g*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,5]triazocinationa, utilizou-se um tubo de ensaio de 10,0 mL, 0,5 mmol do fenilacetileno (**2a**), 1,0 mL DMSO como solvente, 1,0 mmol de trietilamina como base, 0,5 mmol de tiourea (**3a**), 0,5 mmol de 2-azidobenzaldeído (**1a**) e 0,05 mmol de iodeto de cobre como catalisador, como demonstrado na figura 2.

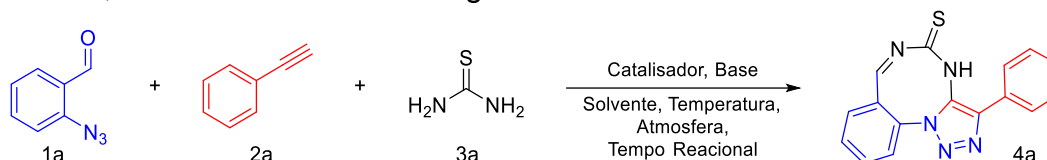


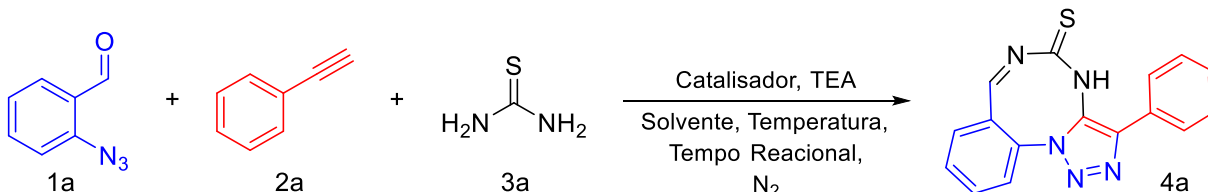
Figura 2: Esquema reacional para a síntese de triazocinotonas.

Posteriormente, o sistema reacional foi colocado sob atmosfera inerte de nitrogênio, sob agitação magnética a uma temperatura de 100 °C por 24 horas. O consumo dos materiais de partida foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD). Após o término da reação o produto foi purificado em coluna cromatográfica, usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano/acetato de etila (7:1) como eluente, obtendo um rendimento de 83% do produto **4a** desejado. Posteriormente o composto isolado foi caracterizado por RMN ¹H e ¹³C além da espectrometria de massas de alta resolução.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após comprovar que a substância sintetizada era a molécula de interesse, iniciou-se a etapa de otimização com o objetivo de melhorar o rendimento do composto **4a**, como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1: Otimização da síntese triazocinationa.



Linha	Catalisador	Solvente	Tempo (h)	Temp. (°C)	Rend. 4a (%) ^b
1	--	DMSO	24	100	N.D.
2	CuI(10 mol%)	DMSO	24	100	83
3 ^c	CuI(10 mol%)	DMSO	24	100	50
4	CuI(10 mol%)	DMSO	24	120	25
5	CuI(10 mol%)	DMSO	24	80	50
6	CuI(10 mol%)	DMSO	12	100	38

7	CuI (10 mol%)	DMSO	36	100	63
8 ^d	CuI (10 mol%)	DMSO	24	100	63
9 ^e	CuI (10 mol%)	DMSO	24	100	57
10 ^f	CuI (10 mol%)	DMSO	24	100	31
11 ^g	CuI (10 mol%)	DMSO	24	100	82
12	CuI (10 mol%)	Tolueno	24	100	N.D.
13	CuI (10 mol%)	DMF	24	100	26
14	CuI (10 mol%)	1,4-Dioxano	24	100	11
15	CuI (10 mol%)	PEG-400	24	100	23
16 ^h	CuI (10 mol%)	DMSO	24	100	38
17 ⁱ	CuI (10 mol%)	DMSO	24	100	71
18	CuBr	DMSO	24	100	22
19	CuCl	DMSO	24	100	39
20	CuBr ₂	DMSO	24	100	N.D.
21	CuO	DMSO	24	100	N.D.
22	Cu(OAc) ₂	DMSO	24	100	27
23	CuI (5 mol%)	DMSO	24	100	45
24	CuI (20 mol%)	DMSO	24	100	39

a) Reação utilizando 2-azidobenzaldeído (**1a**) (0,5 mmol), fenilacetileno (**2a**) (0,5 mmol), tioureia (**3a**) (0,5 mmol), Et₃N (1,0 mmol), CuI (10 mol%) e DMSO (1,0 mL). b) produto isolado. c) Atmosfera de ar. d) Estudo estequiométrico, excesso de **2a** (1,5 equiv.). e) Estudo estequiométrico, excesso de **2a** (2,0 equiv.). f) Estudo estequiométrico, excesso de **1a** e **3a** (1,2 equiv.). g) Estudo estequiométrico, excesso de **3a** (1,2 equiv.). h) Utilizando TEA (1,0 equiv.). i) Utilizando TEA (1,5 equiv.).

Após determinar a melhor condição reacional, descrita na Tabela 1 linha 2, para a obtenção da triazocinona **4a**, iniciou-se a etapa de sistematização com o objetivo de avaliar a metodologia desenvolvida. Para isso, realizou-se o estudo da influência de diversos alquinos substituídos na reação. Como demonstrado na Figura 3 abaixo.

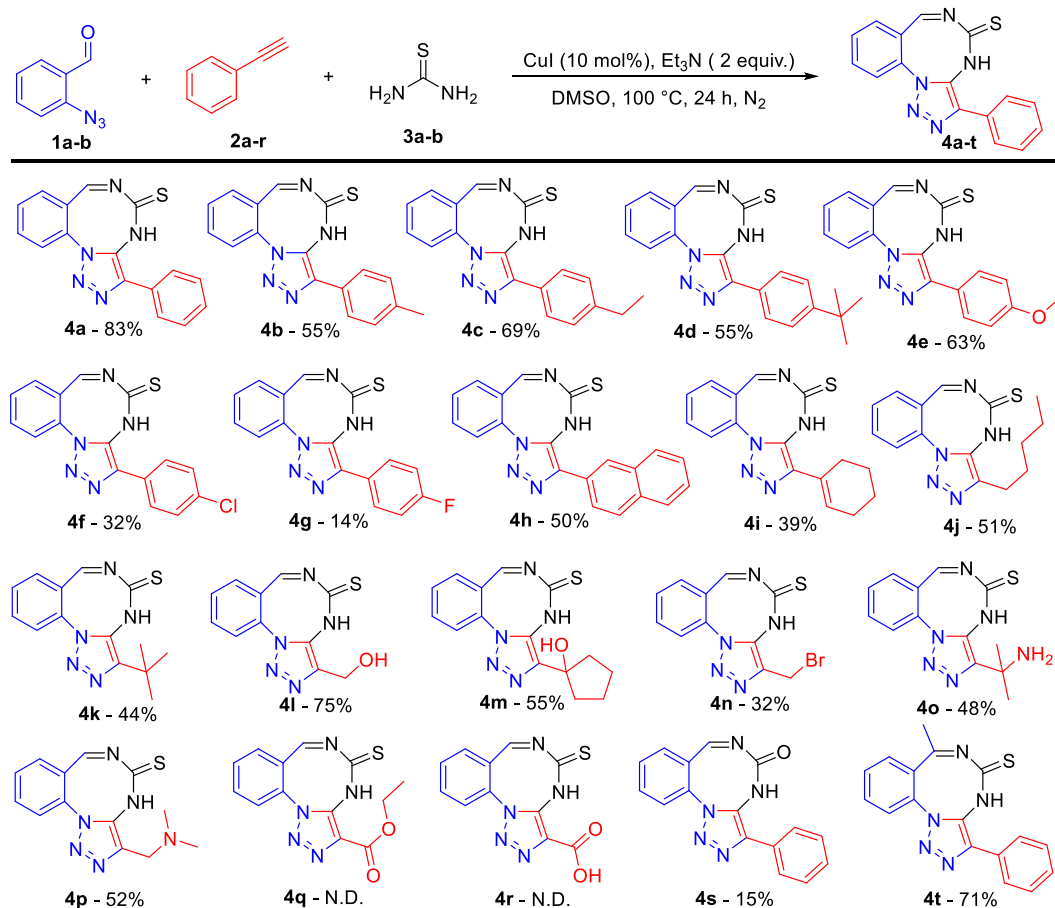


Figura 3: Escopo reacional para a síntese de triazocinonas e triazocinoninas.

4. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados expostos neste trabalho, podemos concluir que foi possível sintetizar a 3-fenilbenzo[g][1,2,3]triazol[1,5-a][1,3,5]triazocinona funcionalizada com diversos grupos retiradores, doadores, volumosos e com diferentes grupos funcionais, demonstrando a versatilidade da metodologia encontrada frente a um escopo reacional diverso. Podemos observar que grupos volumosos e doadores de elétrons no anel aromático apresentaram um melhor resultado se comparado a grupos retiradores de elétrons no anel aromático, grupos funcionais do tipo amina e álcool, resultaram em um bom rendimento, porém o mesmo não foi observado para o grupo carboxílico e seus derivados.

Quando a ureia foi utilizada para a síntese de triazocinona **4s**, foi obtido um baixo rendimento. Entretanto, pretende-se melhorar as condições reacionais para expandir o escopo reacional, possibilitando esta síntese utilizando outros precursores. Cabe-se destacar que os produtos aqui descritos são todos inéditos na literatura, podendo apresentar aplicações em síntese orgânica e na química medicinal.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aquino, T. F. B. **Síntese multicomponente de 1-((arilcalcogenil)alquil)-15H-dibenzo[d,h][1,2,3] triazol[1,5-a][1,3,6]triazoninas catalisada por CuI**. 2017. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) - Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Pelotas.

FELDMAN, K. S.; GONZALEZ, I. Y.; GLINKERMAN, C. M. Intramolecular [3 + 2] Cyclocondensations of Alkenes with Indolidenes and Indolidenium Cations.

Journal of the American Chemical Society, v. 136, n. 43, p. 15138–15141, 29 out. 2014.

Fernando Peringer, José Edmilson R. do Nascimento, Paola B. Abib, Thiago Barcellos, Erik V. Van der Eycken, Gelson Perin, Raquel G. Jacob, and Diego Alves. Copper-Catalyzed Multicomponent Reactions: Synthesis of Fused 1,2,3-Triazolo-1,3,6-triazonines. **Eur. J. Org. Chem**, p 2579-2586, 2017.

José Edmilson R. do Nascimento, Lóren C. C. Gonçalves, Geert Hooyberghs, Erik V. Van der Eycken, Diego Alves, Eder J. Lenardão, Gelson Perin, Raquel G. Jacob. Synthesis of fused 1,2,3-triazolo-1,3,6-triazonines through copper-catalyzed intramolecular Ullmann cross-coupling reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 57, p. 4885-5889, 2016.

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.; Vinter, J. G. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3518.

QUIN, L. D.; TYRELL, J. A. **Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals**. Hoboken, N.J: Wiley, 2010.

SMITH, M. B.; MARCH, J. **March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure**. Hoboken, N.J: John Wiley & Sons, 2007.