

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

² UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – gabrielpdacosta@hotmail.com

³ UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – jedmilsonrn@gmail.com

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

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

1. INTRODUÇÃO

Na química orgânica, os compostos contendo heterocíclcos 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 heterocíclos nitrogenados de 9 membros (triazoninas), (Fernando Peringer, 2017; José Edmilson R. do Nascimento, 2016; Aquino 2017), como demonstrado na figura abaixo.

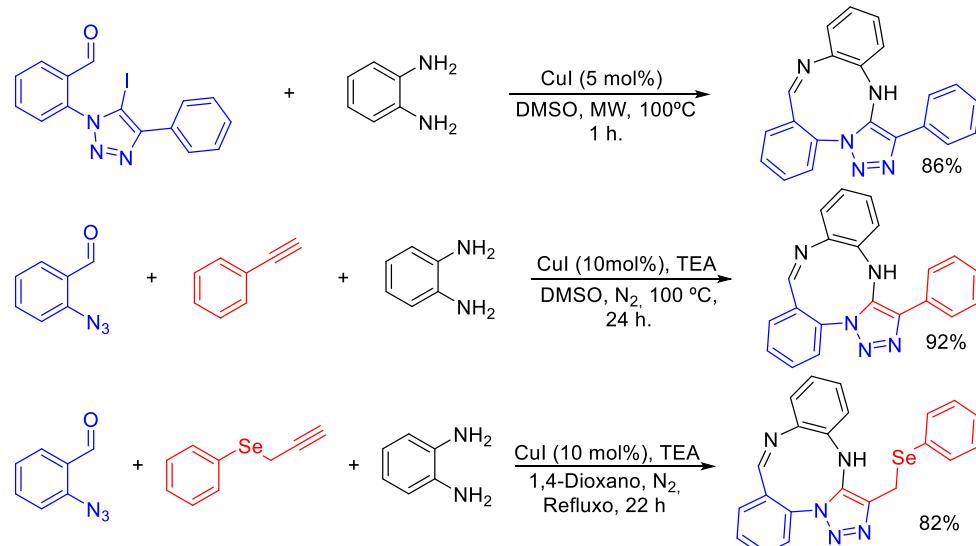


Figura 1: Metodologias para a síntese de triazoninas desenvolvidas pelo grupo de pesquisa LASOL.

Com isso, o objetivo do presente trabalho é a síntese de uma nova classe de heterocílico 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 tioureia (**3a**), 0,5 mmol de 2-azidobenzaldeído (**1a**) e 0,05 mmol de iodeto de cobre como catalisador, como demonstrado na figura 2.

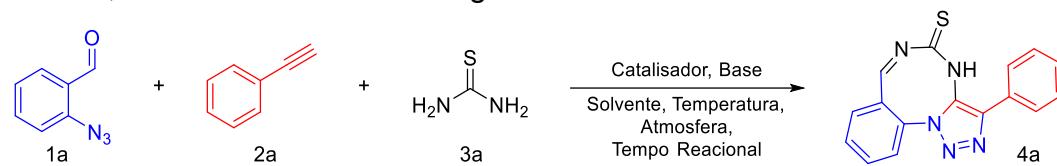


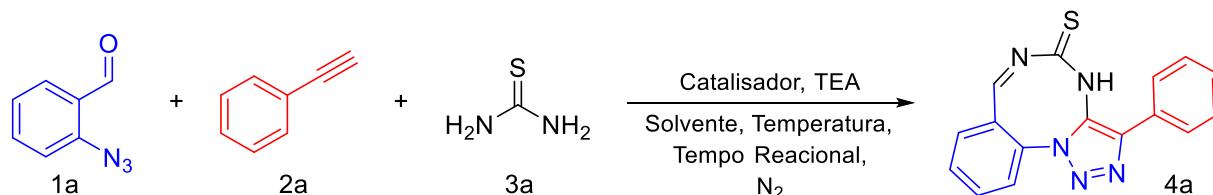
Figura 2: Esquema reacional para a síntese de triazocinationas.

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 triazocinationa **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.

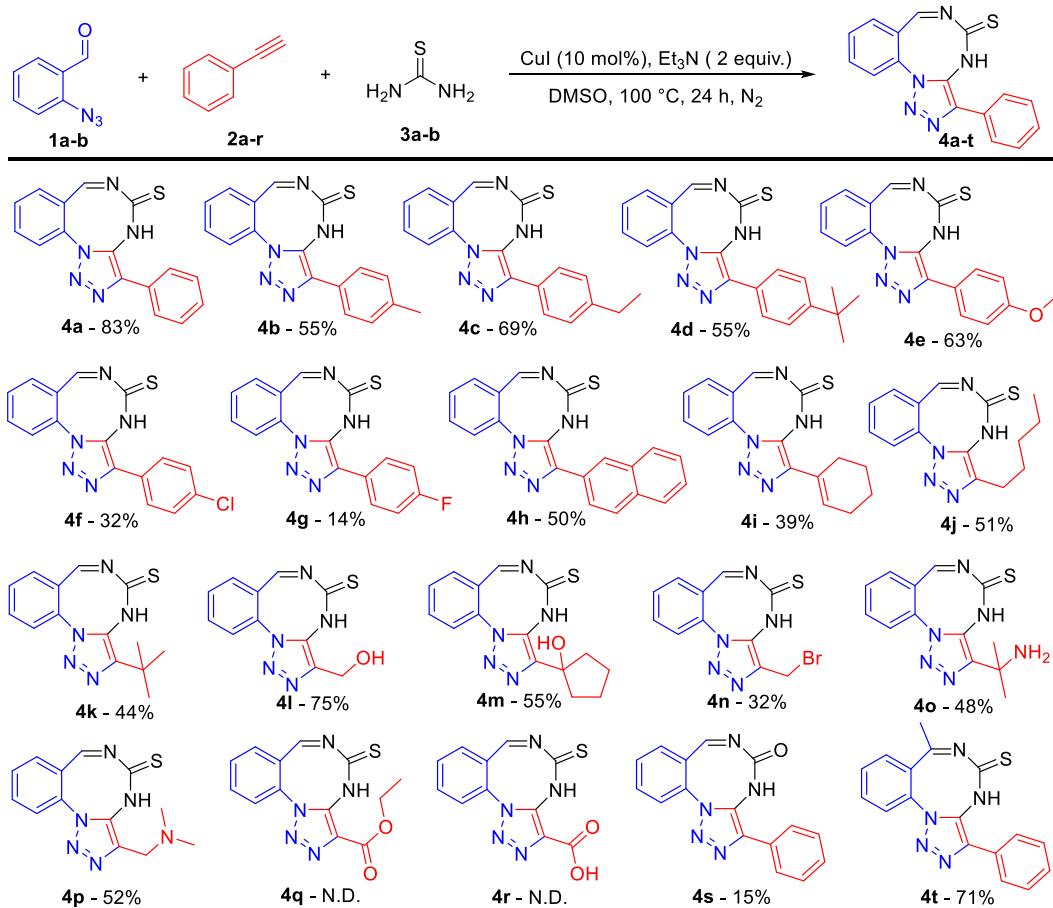


Figura 3: Escopo reacional para a síntese de triazocinationas e triazocinonas.

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 percursos. 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 Cul. 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.