

## OBTENÇÃO DE TRIAZOCINACIONAS ATRAVÉS DE REAÇÕES MULTICOMPONENTES

GABRIEL PEREIRA DA COSTA<sup>1</sup>; ÍTALO FRANCO COELHO DIAS<sup>2</sup>; JOSÉ EDMILSON RIBEIRO DO NASCIMENTO<sup>3</sup>; GELSON PERIN<sup>4</sup>; DIEGO DA SILVA ALVES<sup>5</sup>;

<sup>1</sup>UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – gabrielpdacosta@hotmail.com

<sup>2</sup>UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – italo@chemist.com

<sup>3</sup>UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – jedmilsonrn@gmail.com

<sup>4</sup>UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – gelsonperin@yahoo.com.br

<sup>5</sup>UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – diego.alves@ufpel.edu.br

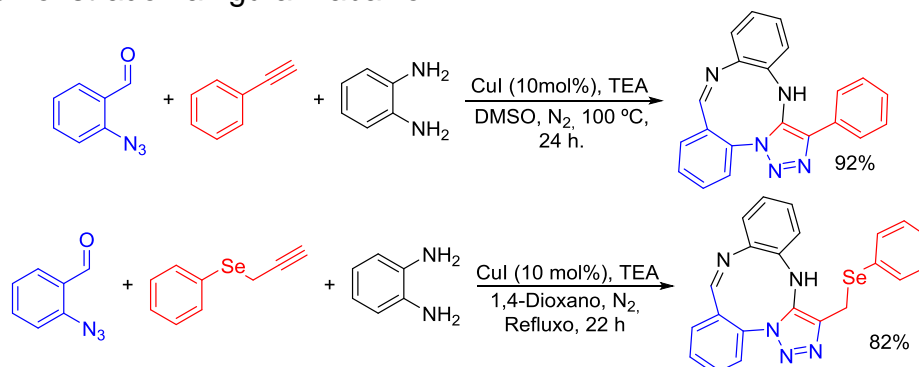
### 1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos, obtidos de fontes naturais ou sintéticas, com enfoque aos nitrogenados e em especial os triazóis, constituem uma classe de extrema importância na área de síntese orgânica. A maioria das moléculas orgânicas e diversos fármacos mundialmente conhecidos contém em sua estrutura um ou mais heteroátomos e cadeias cíclicas (ROTH, et.al. 1988; TAVARES, 1996; GILMAM, et.al. 1991). Dessa forma, os compostos triazólicos possuem uma grande importância, devido ao fato de estarem presentes em fármacos, possuindo atividades farmacológicas diversas, como: antitumoral, antiviral, antifúngica, anti-inflamatória, analgésica, dentre outras (GILMAM, et.al. 1991; BARREIRO e FRAGA, 2001).

Outra classe de heterocíclis que tem despertado um grande interesse dos químicos orgânicos, são os compostos que contém em sua estrutura anéis médios (8 a 12 membros) (SMITH; MARCH, 2007), devido ao fato destes compostos poderem apresentar um grande potencial biológico (McDonald, I. M et al, 200).

Contudo estes anéis médios não são obtidos facilmente, e dessa forma é pouco relatada na literatura a obtenção dos mesmos. As metodologias descritas para a síntese destes necessitam de catalisadores caros, grande quantidade de reagentes, um alto nível de entropia do sistema e em diversos casos os produtos desejados ainda são obtidos com baixos rendimentos.

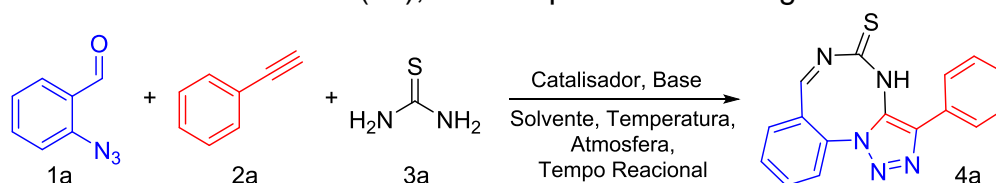
Recentemente, o nosso grupo de pesquisa (LASOL) desenvolveu algumas metodologias novas para a obtenção de heterocíclis nitrogenados contendo anéis de 9 membros (triazoninas), (Nascimento, 2015; Peringer, 2015; Aquino 2017), como demonstrado na figura 1 abaixo.



**Figura 1:** Algumas metodologias para a síntese de triazoninas desenvolvidas pelo grupo de pesquisa LASOL.

## 2. METODOLOGIA

Inicialmente foi realizado um teste utilizando 0,5 mmol do fenilacetileno (**2a**), 1,0 mL de 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 (10 mol%) de iodeto de cobre como catalisador, sob atmosfera inerte de nitrogênio, a uma temperatura de 100 °C, sob agitação magnética por um período de 24 horas a fim de obter a triazocinotona (**4a**), como representado na figura 2.



**Figura 2:** Esquema reacional para a síntese de triazocinotonas.

A reação foi controlada pelo consumo dos materiais de partida através de 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 o produto desejado **4a** com rendimento de 83%, sendo identificado por espectrometria de massas de alta resolução e RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e HRMS.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apesar do rendimento inicial ser satisfatório, foram variados alguns fatores a fim de otimizar e obter assim uma melhor condição reacional, com a finalidade de elevar ainda mais o rendimento do produto **4a**.

**Tabela 1:** Otimização da síntese triazocinotona.

The reaction scheme shows the synthesis of triazocinotona (**4a**) from 2-azidobenzaldehyde (**1a**), phenylacetylene (**2a**), and thiourea (**3a**). The reaction conditions are: Catalisador, TEA; Solvente, Temperatura, Tempo Reacional,  $\text{N}_2$ .

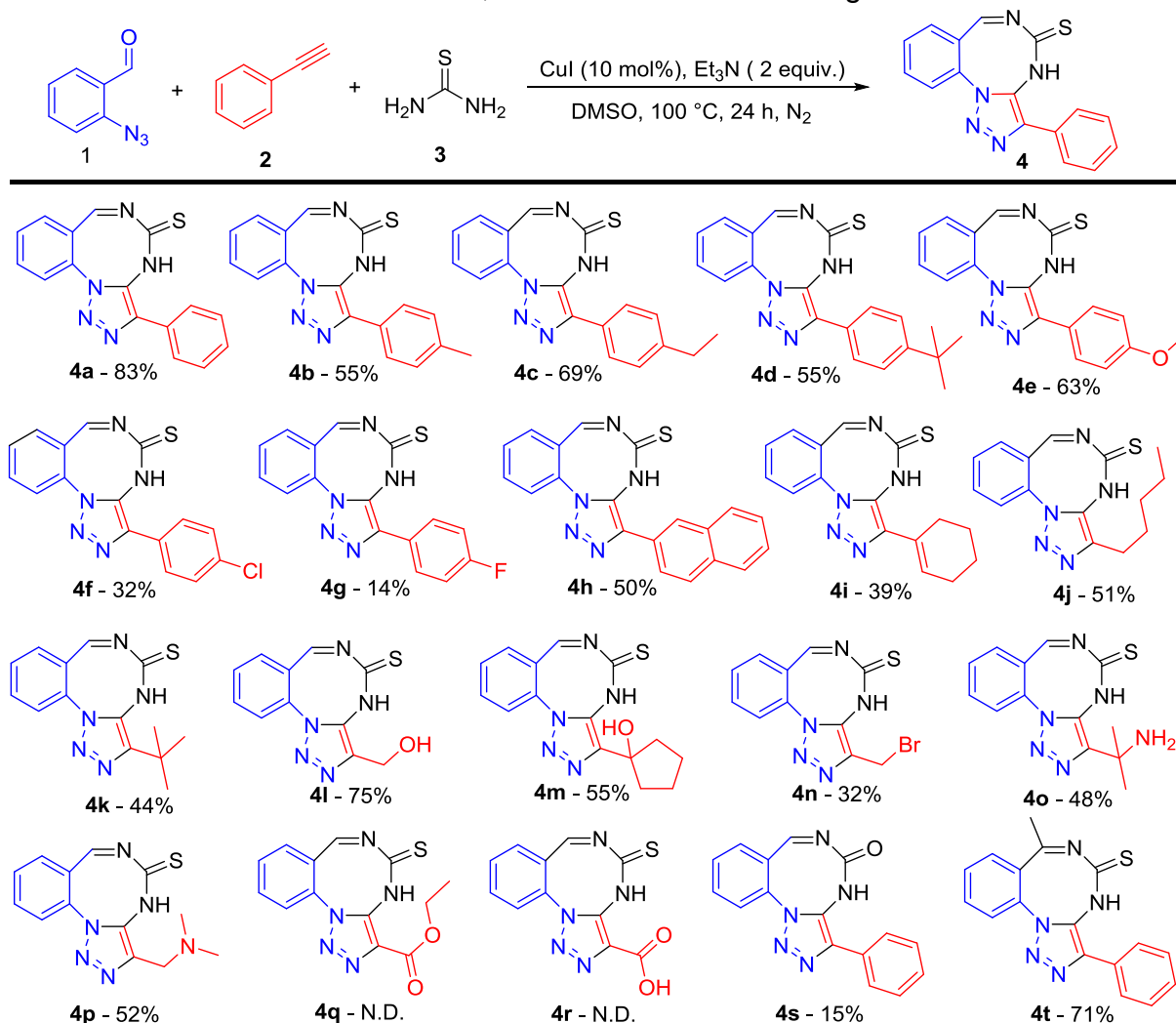
Linha	Catalisador	Solvente	Tempo (h)	Temp. (°C)	Rend. <b>4a</b> (%) <sup>b</sup>
1	CuI(10 mol%)	DMSO	24	100	83
2 <sup>c</sup>	CuI(10 mol%)	DMSO	24	100	50
3	CuI(10 mol%)	DMSO	24	120	25
4	CuI(10 mol%)	DMSO	24	80	50
5	CuI(10 mol%)	DMSO	12	100	38
6	CuI(10 mol%)	DMSO	36	100	63
7 <sup>d</sup>	CuI(10 mol%)	DMSO	24	100	63
8 <sup>e</sup>	CuI(10 mol%)	DMSO	24	100	57
9 <sup>f</sup>	CuI(10 mol%)	DMSO	24	100	31
10 <sup>g</sup>	CuI(10 mol%)	DMSO	24	100	82
11	CuI(10 mol%)	Tolueno	24	100	nd
12	CuI(10 mol%)	DMF	24	100	26
13	CuI(10 mol%)	1,4-Dioxano	24	100	11
14	CuI(10 mol%)	PEG-400	24	100	23
15 <sup>h</sup>	CuI(10 mol%)	DMSO	24	100	38
16 <sup>i</sup>	CuI(10 mol%)	DMSO	24	100	71

17	CuBr	DMSO	24	100	22
18	CuCl	DMSO	24	100	39
19	CuBr <sub>2</sub>	DMSO	24	100	nd
20	CuCl <sub>2</sub>	DMSO	24	100	nd
21	CuO	DMSO	24	100	nd
22	Cu(OAc) <sub>2</sub>	DMSO	24	100	27
23	CuI (5 mol%)	DMSO	24	100	45
24	CuI (20 mol%)	DMSO	24	100	39
25	--	DMSO	24	100	nd

a) Reação utilizando 2-azidobenzaldeído (**1a**) (0,5 mmol), fenilacetileno (**2a**) (0,5 mmol), tiourea (**3a**) (0,5 mmol), Et<sub>3</sub>N (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 Et<sub>3</sub>N (1,0 equiv.). i) Utilizando Et<sub>3</sub>N (1,5 equiv.).

Dessa forma foram variados diferentes solventes, catalisadores de cobre, temperaturas e quantidades estequiométricas dos reagentes, obtendo como melhor condição reacional, descrita na Tabela 1 linha 1.

Posteriormente, a fim de verificar a versatilidade da reação, foi realizado o estudo da influência de diversos alquinos substituídos com diferentes grupos doadores e retiradores de elétrons, como demonstrado na Figura 3.



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

#### 4. CONCLUSÕES

Considerando os resultados obtidos do presente trabalho, conclui-se que foi possível obter a 3-fenilbenzo[g][1,2,3]triazol[1,5-a][1,3,5]triazocinona com rendimento elevado, através de uma metodologia simples utilizando reagentes de fácil manuseio e baixo custo comercial.

A reação mostrou-se eficiente para uma gama de alquinos terminais para a obtenção de uma variedade de triazocinonas funcionalizadas com grupos substituintes retiradores e doadores de elétrons no anel aromático, bem como o uso de grupos volumosos, alifáticos e na presença de grupos funcionais como aminas, álcoois e haletos, em geral os resultados variaram de moderados a excelentes rendimentos.

O mesmo não pode ser confirmado ao utilizar alquinos terminais contendo ácidos carboxílicos e ésteres, onde não foi possível observar a formação do produto.

Outro resultado importante foi obtido quando tioureia foi substituída pela ureia para a obtenção da triazocinona, porém o produto desejado foi obtido com rendimento baixo o qual segue em estudo, e tem como finalidade obter uma série de novos compostos aumentando ainda mais o escopo reacional. 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.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. F., **Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos**, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, p.53.
- 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.
- GILMAN, A. G.; RALL, T.W.; NIES, A. S.; TAYLOR, P.; **Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica**, Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1991.
- 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.
- ROTH, H. J.; KLEEMANN, A.; BEISSWENGER, T.; **Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis**, Chichester: Ellis Harwood, 1988.
- SMITH, M. B.; MARCH, J. **March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure**. Hoboken, N.J: John Wiley & Sons, 2007.
- TAVARES, W.; **Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Anti-infecciosos**, Atheneu: Belo Horizonte, 1996.