

## TIOUREIA COMO LIGANTE EM REAÇÕES CuAAC PARA A FORMAÇÃO DE 2-(1,2,3-TRIAZOIL)BENZALDEÍDOS

GABRIEL P. DA COSTA (PG)<sup>1</sup>; ÍTALO F. C. DIAS (PG)<sup>2</sup>; JOSÉ R. DO NASCIMENTO (PQ)<sup>3</sup>; RAQUEL G. JACOB (PQ)<sup>4</sup>; GELSON PERIN (PQ)<sup>5</sup>; DIEGO ALVES (PQ)<sup>6</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 – raquelgjacob@yahoo.com.br

<sup>5</sup>UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – gelsonperin@yahoo.com.br

<sup>6</sup>UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – diego.alves@ufpel.edu.br

### 1. INTRODUÇÃO

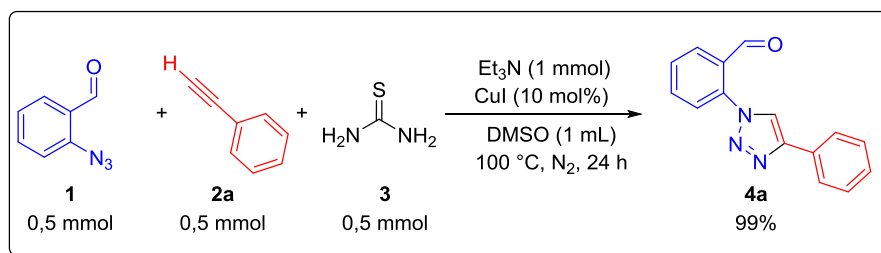
Os compostos heterocíclicos nitrogenados são uma classe estrutural de elevada importância, uma vez que estes estão presentes em fármacos, novos materiais, agroquímicos, dentre outros produtos industriais. Em especial, os 1,2,3-triazóis possuem uma vasta importância, devido ao fato de possuir atividades farmacológicas diversificadas, tais como: ação antitumoral, antiviral, antifúngica, anti-inflamatória, analgésica, dentre outras (GILMAM, et.al. 1991; BARREIRO e FRAGA, 2001; VITAKU, et.al. 2014; NEHA, et. al. 2018).

No ano de 2002 Sharpless e Meldal relataram os primeiros trabalhos para a síntese regioseletiva de 1,2,3-triazóis 1,4-disubstituídos, os quais realizaram a reação de cicloadição entre azida e alquino catalisada por cobre (CuAAC). Estas metodologias utilizam sais de cobre(I) ou cobre(II), quando aplicado Cu(I) é necessário quantidades equivalentes de aditivos e/ou ligantes para evitar a formação de subprodutos, já quando utilizado Cu(II) necessita a presença de um agente redutor (ROSTOVTSSEV, et.al. 2002; TORNÉE, et.al. 2002).

Alguns ligantes contendo átomos de nitrogênio, enxofre, fósforo e oxigênio, tais como, a trietilamina, a bipyridina, a fenantrolina, a *N*-fenil-tiobenzamida, a fosforamida e a ureia, são utilizados com essa finalidade. Nos últimos anos tem sido relatado na literatura estudos aplicando ureia e tioureias substituídas como agentes redutores das espécies de cobre(II) em reações de CuAAC. Adicionalmente a essa capacidade de redução, a tioureia facilmente se coordena a espécies de cobre(I) geradas *in situ*, melhorando o processo da reação. No entanto, poucos ligantes à base de enxofre são empregados nas reações de CuAAC, pois os processos para obtenção destes ligantes envolvem processos morosos (BARMAN, et. al. 2016; ALI, et. al. 2016; WANG, et. al. 2017; MOHAMMADI, et. al. 2017).

### 2. METODOLOGIA

Inicialmente foi realizada uma reação utilizando 0,5 mmol de 2-azidobenzaldeído (**1**), 0,5 mmol do fenilacetileno (**2a**), 1,0 mL de DMSO como solvente, 1,0 mmol de trietilamina como base, 1 equivalente de tioureia (**3**) como ligante e 10 mol% de iodeto de cobre como catalisador. Sob agitação magnética por um período de 24 h, atmosfera de nitrogênio, a uma temperatura de 100 °C, o 2-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzalaldeído (**4a**) foi isolado em 99% de rendimento, como representado no Esquema 1.

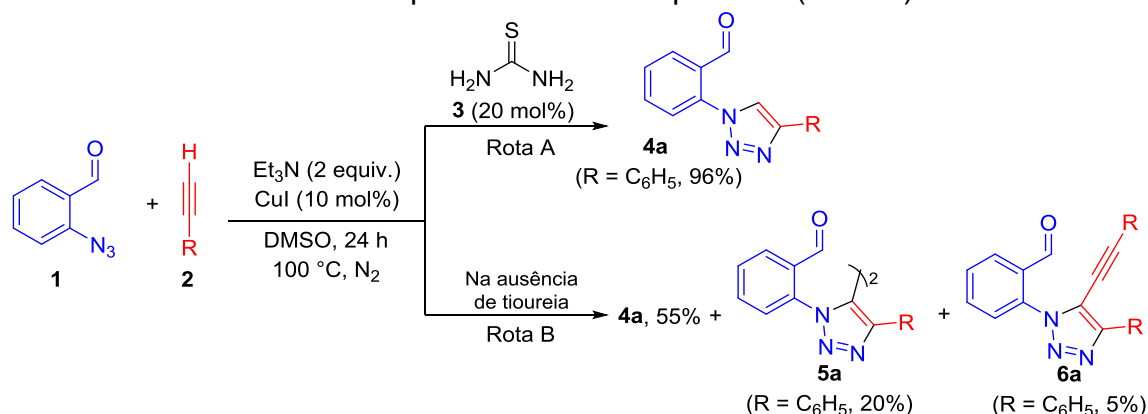


Esquema 1

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. O produto desejado **4a** foi identificado por espectrometria de massas de baixa e alta resolução além de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , aliado a técnicas de COSY, HSQC e HMBC.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apesar do rendimento inicial ser excelente, foram variados alguns parâmetros a fim de otimizar a melhor condição reacional para a obtenção do composto **4a**. Dessa forma foram variados diferentes solventes (DMF, DMSO, 1,4-dioxano, tolueno e PEG-400), catalisadores de cobre ( $\text{CuBr}$ ,  $\text{CuCl}$ ,  $\text{CuBr}_2$ ,  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{CuO}$  e  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ), temperatura (120 e 80  $^\circ\text{C}$ ), aditivos (tiourea e bipyridina) e suas quantidades (100, 20 e 10 mol%). Foi obtido como melhor condição reacional a utilização em quantidades estequiométricas da azida **1** e do alquino **2a**, DMSO como solvente, 20 mol% de tiourea (**3**) como ligante, 10 mol% de iodeto de cobre como catalisador, sob atmosfera de nitrogênio, a uma temperatura de 100  $^\circ\text{C}$ , por um período de 24 h. Assim, o triazol **4a** foi obtido em 96% de rendimento como representado no Esquema 2 (Rota A).

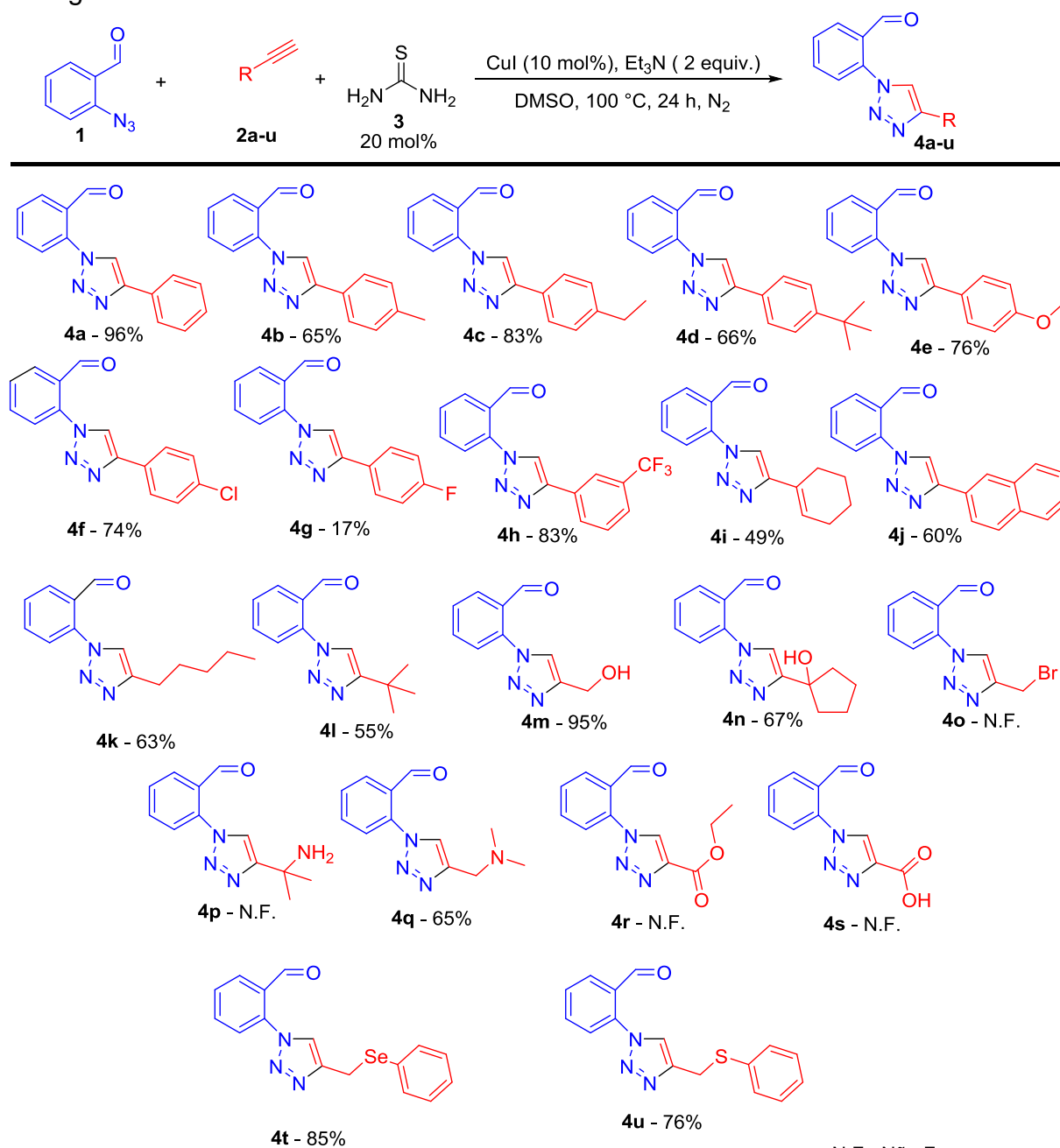


Esquema 2

Adicionalmente foi realizado a reação nas condições otimizadas na ausência de tiourea, neste caso o produto **4a** foi obtido com apenas 55% de rendimento. Este decréscimo no rendimento ocorreu devido a formação dos subprodutos **5a** e **6a** como representado no Esquema 2 (Rota B), comprovando a importância da tiourea no meio reacional.

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 ligados ao anel aromático, bem como, grupos

volumosos e alquinos contendo diferentes grupos funcionais como demonstrado na Figura 1.



N.F.= Não Formou

**Figura 1:** Escopo reacional para a síntese de 2-(1,2,3-triazol-1-yl)benzaldeídos.

Adicionalmente foi possível aplicar a irradiação de ultrassom como fonte alternativa de energia, e um decréscimo significativo no tempo de reacional foi observado (de 24 horas para 30 minutos) na obtenção do 2-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzaldeído **4a** com rendimento de 78%.

## 4. CONCLUSÕES

Em conclusão, demonstramos o uso de tiourea como ligante para a formação de 1,2,3-triazóis em sistemas CuAAC. A tiourea mostrou-se vantajosa por apresentar alta eficiência no processo reacional minimizando a formação de subprodutos, ser comercialmente disponível, de fácil manuseio além de ser

estável e atóxica, além de possuindo baixo custo quando comparado aos ligantes tradicionais.

Com esta nova metodologia, foram obtidos 18 exemplos de 2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzaldeídos **4a-u** substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático, grupos volumosos e alifáticos. Estes formam isolados em rendimentos que variaram de baixo a excelente (17-96%). Ainda, sintetizou-se triazóis funcionalizados com diferentes grupos funcionais como, álcoois aminas e com átomos de calcogênios (enxofre e selênio).

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALI, A. A.; CHETIA, M.; SARMA, D. Urea assisted copper (I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reactions in water. **Tetrahedron Letters**, v.57, p. 1711-1714, 2016.
- BARMAN, M.; SINHA, A. K.; NEMBENNA S. An efficient and recyclable thiourea-supported copper(I) chloride catalyst for azide-alkyne cycloaddition reactions. **Green Chemistry**, v. 18, p. 2534–2541, 2016.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. F., **Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos**, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, p.53.
- GILMAM, A. G.; RALL, T.W.; NIES, A. S.; TAYLOR, P.; **Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica**, Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1991.
- MOHAMMADI, L.; ZOLFIGOL, M. A.; KHAZAEI, A.; YARIE, M.; ANSARI, S.; AZIZIAN, S.; KHOSRAVI, M. Synthesis of nanomagnetic supported thiourea-copper(I) catalyst and its application in the synthesis of triazoles and benzamides. **Applied Organometallic Chemistry**, e3933, p. 1-13, 2017.
- NEHA; DWIVEDI, R.A.; KUMAR, R.; KUMAR, V. Recent synthetic strategies for monocyclic azole nucleus and its role in drug discovery and development. **Current Organic Synthesis**, v. 15, n.3, p. 321-340, 2018.
- ROSTOVTSSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes. **Angewandte Chemie, International Edition**, v. 41, n.14, p. 2596-2599, 2002.
- TORNÉE, C. W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(i)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. **Journal Organic Chemistry**, v. 67, n. 9, p. 3057-3064, 2002.
- VITAKU, E.; SMITH, D. T.; NJARDARSON, J. T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, p. 10257–10274, 2014.
- WANG, S.; JIA, K.; CHENG, J.; CHEN, Y.; YUAN, Y. Dual roles of substituted thiourea as reductant and ligand in CuAAC reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 58, p. 3717–3721, 2017.