

SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE 1,2,3-TRIAZOL- DIHIDROQUINAZOLINONA E 1,2,3-TRIAZOL-1,3,7-TRIAZECIN-4-ONA

MANOELA SACRAMENTO¹, LUÍS PEDRO PIÚMA², JOSÉ EDMILSON R. DO
NASCIMENTO³, DIEGO ALVES⁴

¹Universidade Federal de Pelotas, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - manoelasacramento@hotmail.com; ² Universidade Federal de Pelotas, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - luisppiuma@gmail.com; ³Universidade Federal de Pelotas, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - jedmilsonrn@gmail.com

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

1. INTRODUÇÃO

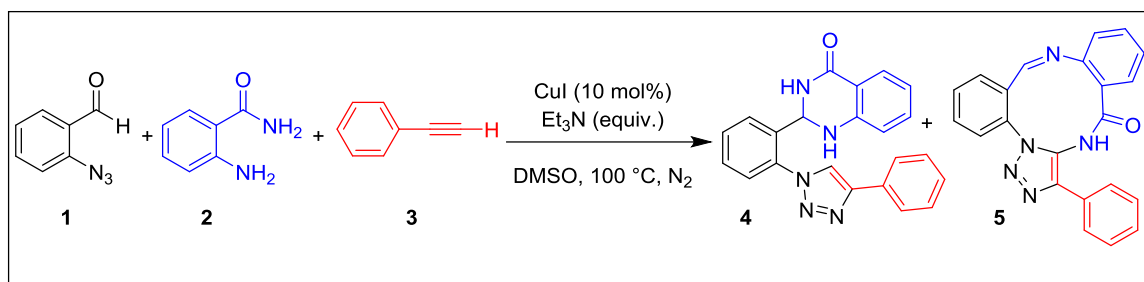
Os compostos heterocíclicos estão presentes em diversos fármacos com distintas aplicações, o que torna a sua importância incontestável (NEHA, et al. 2018). Dentre os sistemas heterocíclicos mais estudados encontram-se os 1,2,3-triazóis, que têm despertado interesse pelo fato de apresentarem inúmeras aplicações que vão desde o uso como explosivos, agroquímicos e principalmente pelo seu potencial biológico (GRIMETT, 1979). Estes compostos apresentam diferentes atividades farmacológicas, tais como antitumoral, anti-inflamatória, analgésica, antifúngica, antiviral, entre outras (LAURIA, et al. 2014). Na literatura é possível encontrar diversas metodologias de síntese para a obtenção de triazóis, dentre estas, destaca-se a cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alquinos terminais, conhecida como cicloadição [3 + 2] de Huisgen (HUISGEN, 1963).

Outra classe de compostos que tem atraído a atenção de químicos orgânicos sintéticos são as hidroquinazolinonas, esta classe, assim como os triazóis, possuem variadas propriedades farmacológicas, envolvendo atividades anti-hipertensiva, antitumoral, dentre outras (FARAJ, et al. 2014)(BALAKUMAR, et al. 2010). Assim como os triazóis e as hidroquinazolinonas, os compostos orgânicos que contêm em sua estrutura anéis médios (8 a 12 membros) despertam um grande interesse, por apresentarem um grande potencial biológico (SMITH, 2007). Contudo estes anéis médios não são obtidos facilmente, e dessa forma ainda é pouco relatada na literatura a obtenção dos mesmos. As metodologias descritas para a síntese destes, necessitam de catalisadores caros, grande quantidade de reagentes e em diversos casos os produtos desejados são obtidos com baixos rendimentos (MCDONALD, et al. 2000).

Uma forma de unir estas classes de compostos heterocíclicos nitrogenados é através de reações multicomponentes, as quais três ou mais materiais de partida reagem levando a formação dos produtos, onde todos ou a maioria dos átomos envolvidos são incorporados nos produtos (RUIJTER, et al. 2011). Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo principal a síntese de triazóis funcionalizados com dihidroquinazolinonas e 1,3,7-triazecin-4-onas.

2. METODOLOGIA

Inicialmente, realizou-se a reação entre o 2-azidobenzaldeído (**1** – 0,5 mmol), antranilamida (**2** – 0,5 mmol) e fenilacetileno (**3** – 0,5 mmol), utilizando-se DMSO (1,5 mL) como solvente, CuI (10 mol%) como catalisador na presença de Et₃N (1 equiv.) como base (Esquema 1). O sistema foi mantido à temperatura de 100 °C sob atmosfera de nitrogênio e com agitação magnética por 24 h. Os produtos obtidos (**4** - **5**) foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando-se sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano/acetato de etila como fase móvel obtendo-se os produtos desejados com um rendimento de 66% em uma proporção de 0,2:1 respectivamente (Esquema 1).



Esquema 1

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

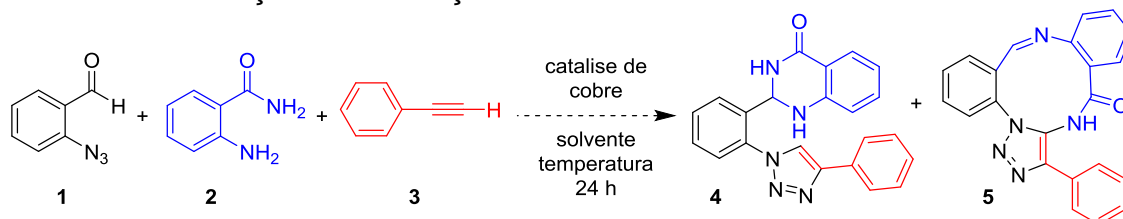
Após ser confirmado a formação dos produtos através de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C (RMN), realizou-se uma série de estudos em busca de uma metodologia mais viável gerando os produtos de interesse (Tabela 1), ou seja, condições de reação que favoreçam de forma isolada ambos os produtos, uma vez que não é possível separá-los por cromatografia em coluna, sendo a razão entre eles, determinada por ressonância magnética nuclear de ¹H.

Inicialmente realizamos a reação na ausência de catalisador afim de verificar a importância do mesmo na reação, onde após 24 h de reação, não foi observado a formação dos produtos de interesse (Tabela 1, linha 1). Após verificar a necessidade da catálise de cobre, realizou-se dois testes com iodeto de cobre (CuI – 10 mol%) a temperaturas de 100 e 120 °C, utilizando-se trietilamina (Et₃N – 0,5 mmol), obtendo-se os produtos com rendimentos de 66 e 89% respectivamente (Tabela 1, linha 2-3). Posteriormente foi realizado uma reação com 2 equiv. de Et₃N à uma temperatura de 100 °C obtendo-se os produtos com rendimentos de 82% (Tabela 1, linha 4) destaca-se que nesta condição o produto **4** foi obtido exclusivamente.

Realizou-se uma reação em atmosfera aberta, e após 24 h de reação não foi possível obter os produtos de interesse, demonstrando assim a importância da atmosfera inerte para esta reação (Tabela 1, linha 5). Quando a quantidade estequiométrica do reagente **3** foi elevada, houve um decréscimo nos rendimentos, entretanto, foi possível verificar a mudança na proporção dos produtos formados (Tabela 1, linhas 6-7). Manteve-se a reação utilizando-se 0,5 mmol do **3** e verificou-se a temperatura ideal para a reação, realizando testes com temperaturas de 140, 120 e 80 °C, respectivamente (Tabela 1, linhas 8-10). Alguns solventes também foram testados, como tolueno, dimetilformamida, 1,4-dioxano e PEG-400 (polietilenoglicol 400), entretanto nenhum dos solventes testados apresentou um rendimento superior ao quando foi utilizado o DMSO (Tabela 1, linhas 11-14).

Espécies de cobre I e II também foram avaliadas, contudo, os catalisadores de cobre (II) não levam à formação dos produtos desejados (Tabela 1, linhas 15-18) mantendo-se então o CuI como melhor espécie de cobre para esta reação. Por fim, realizou-se dois testes variando-se a quantidade catalítica de cobre, utilizando-se 5 e 20 mol%, entretanto os produtos foram obtidos com rendimentos inferiores do que quando utilizou-se 10 mol % (Tabela 1, linhas 20-21 vs linhas 3 e 4). Desta forma, até o presente momento as linhas 3 e 4 mostraram-se mais eficientes, as quais obtêm os produtos de interesse **4** e **5** com rendimentos de 89 e 82% respectivamente.

Tabela 1: Otimização das condições reacionais.^a



Linha	3 (mmol)	Et ₃ N (mmol)	Catalisador	Solvente	Temp. (°C)	Rend. ^c	Razão ^d 4:5
1	0,5	0,5	--	DMSO	100	--	--
2	0,5	0,5	CuI(10 mol%)	DMSO	100	66	0,2 : 1
3	0,5	0,5	CuI(10 mol%)	DMSO	120	89	0,2 : 1
4	0,5	1	CuI(10 mol%)	DMSO	100	82	1 : 0
5 ^b	0,5	1	CuI(10 mol%)	DMSO	100	-	--
6	1	1	CuI(10 mol%)	DMSO	100	65	1 : 0
7	0,75	1	CuI(10 mol%)	DMSO	100	67	0,6 : 1
8	0,5	1	CuI(10 mol%)	DMSO	140	90	1 : 0,7
9	0,5	1	CuI(10 mol%)	DMSO	120	88	1 : 0,5
10	0,5	1	CuI(10 mol%)	DMSO	80	60	1 : 0
11	0,5	1	CuI(10 mol%)	tolueno	100	61	1:0
12	0,5	1	CuI(10 mol%)	DMF	100	--	--
13	0,5	1	CuI(10 mol%)	1,4-dioxano	100	36	1:0
14	0,5	1	CuI(10 mol%)	PEG-400	100	58	1:0
15	0,5	1	CuBr	DMSO	100	21	1:0
16	0,5	1	CuCl	DMSO	100	27	1:0
17	0,5	1	CuBr₂	DMSO	100	--	--
18	0,5	1	CuCl₂	DMSO	100	--	--
19	0,5	1	Cu(OAc)₂	DMSO	100	38	1:0
20	0,5	1	CuI (5 mol%)	DMSO	100	43	1:0
21	0,5	1	CuI (20 mol%)	DMSO	100	31	1:0

a) Reação utilizando 2-azidobenzaldeído (**1**) (0,5 mmol), antranilamida (**2**) (0,5 mmol), fenilacetileno (**3**), Et₃N, catálise de cobre e solvente (1,5 mL).

b) Atmosfera de ar.

c) Rendimento isolado.

d) Proporção por RMN

4. CONCLUSÕES

Com base na importância dos compostos sintetizados, bem como da dificuldade de direcionar a formação dos produtos de interesse em reações multicomponentes, pode-se concluir que os resultados obtidos até o presente momento, mostraram-se promissores uma vez que é possível direcionar a formação dos produtos de forma isolada utilizando-se para isto metodologias distintas. Cabe ressaltar que este trabalho está em fase inicial de desenvolvimento, onde pretende-se expandir a metodologia para diferentes alquinos terminais afim de verificar a versatilidade do método.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- GRIMETT, M. R. **Comprehensive Organic Chemistry**; Barton, D.; Ollis, D., eds.; Pergamon Press: Reino Unido, 1979.
- 2- HUISGEN, R. **Angew. Chem.**, v. 75, p. 604, 1963.
- 3- NEHA; DWIVEDI, A. R.; KUMAR, R.; KUMAR, V. **Curr. Org. Synth.**, v. 15, p. 321, 2018.
- 4- LAURIA, A.; DELISI, R.; MINGOIA, F.; TERENCEI, A.; MARTORANA, A.; BARONE, G.; ALMERICO, A. M. **Eur. J. Org. Chem.**, v. 2014, p. 3289, 2014.
- 5- FARAJ, F. L.; ZAHEDIFARD, M.; PAYDAR, M.; LOOI, C. Y.; MAJID, N. A.; ALI H. M.; AHMAD, N.; GWARAM, N. S M.; ABDULLA A. **Sci. World J.**, v. 2014, p.15, 2014.
- 6- BALAKUMAR, C.; LAMBA, P.; KISHORE, D. P.; NARAYANA, B. L.; RAO, K. V.; RAJWINDER, K.; RAO, A. R.; SHIREESHA B.; NARSAIAH, B. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 45, p. 4904, 2010.
- 7- RUIJTER, E.; SCHEFFELAAR, R.; ORRU, R. V. A. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 50, p. 6234, 2011.
- 8- SMITH, M. B.; MARCH, J. **March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure**. hoboken, n.j: john wiley & sons, 2007.
- 9- 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.**, v. 43, p. 3518, 2000.