

UTILIZAÇÃO DE TIOUREIA COMO LIGANTE EM SISTEMAS CATALITICOS CuAAC PARA A SÍNTESE DE 2-(1,2,3-TRIAZOIL)BENZALDEÍDOS

ÍTALO F. C. DIAS (IC)¹; GABRIEL P. DA COSTA (PG)²; JOSÉ R. DO NASCIMENTO (PQ)³; GELSON PERIN (PQ)⁴; DIEGO ALVES (PQ)⁵; RAQUEL G. JACOB (PQ)⁶

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 – gelsonperin@yahoo.com.br

⁵UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – diego.alves@ufpel.edu.br

⁶UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – raquelgjacob@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

Na química orgânica, os compostos contendo heterocíclicos aromáticos pertencem a uma classe de compostos amplamente estudada, pois apresentam atividades biológicas, como por exemplo atividades antidepressiva, antifúngica e antibacteriana (QUIN; TYRELL, 2010). Dentro da classe de heterocíclicos aromáticos, temos os compostos heterocíclicos nitrogenados, que são uma classe de elevada importância, uma vez que estes estão presentes em fármacos, novos materiais, agroquímicos, dentre outros produtos industriais. 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-dissubstituídos, os quais realizaram a reação de cicloadição entre azida orgânica e alquino terminal catalisada por espécies de cobre (CuAAC). É importante destacar que estas metodologias se utilizam de sais de cobre(I) ou cobre(II), e quando aplicado Cu(I) é necessário quantidades equivalentes de aditivos e/ou ligantes para evitar a formação de subprodutos. Entretanto, quando utilizado Cu(II) se faz necessária a presença de um agente redutor (ROSTOVTSSEV, et.al. 2002; TORNÉE, et.al. 2002).

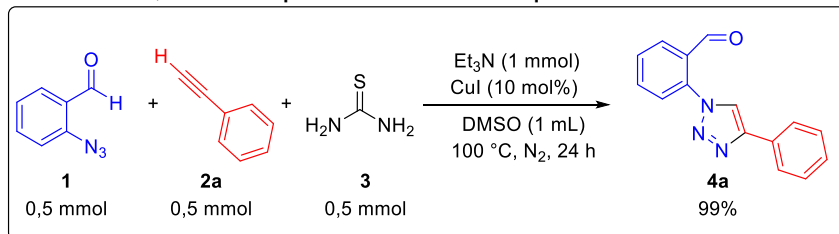
Alguns ligantes contendo átomos de nitrogênio, enxofre, fósforo ou oxigênio, tais como, trietilamina, bipyridina, 1,10-fenantrolina, *N*-fenil-tiobenzamida, fosforamidita e ureia, são utilizados com essa finalidade. Nos últimos anos tem sido relatado na literatura estudos aplicando ureia e tioureias 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 lentos e difíceis (BARMAN, et. al. 2016; ALI, et. al. 2016; WANG, et. al. 2017; MOHAMMADI, et. al. 2017).

Com isso, o objetivo do presente trabalho é a síntese de 2-(1,2,3-triazoil)benzaldeídos a partir de uma metodologia eficiente, empregando a catalise de cobre e tioureia como ligante.

2. METODOLOGIA

Os reagentes utilizados no desenvolvimento deste trabalho foram obtidos de fonte comercial, com exceção do reagente **1** (FELDMAN et al., 2014;) que foi sintetizado em nosso laboratório, a partir de metodologias adaptadas da literatura química.

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. A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética por um período de 24 h, atmosfera de nitrogênio, a uma temperatura de 100 °C, como representado no Esquema 1.



Esquema 1

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 a fase estacionária e uma mistura de hexano/acetato de etila (7:1) como eluente, obtendo o produto desejado **4a** com rendimento de 99%. O 2-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldeído (**4a**) foi identificado por espectrometria de massas de baixa e alta resolução além de RMN de ^1H e ^{13}C , aliado a técnicas de COSY, HSQC e HMBC.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após confirmar que a substância sintetizada é a molécula de interesse, iniciou-se a etapa de otimização com o objetivo de melhorar as condições reacionais para a obtenção do composto **4a**, como demonstrado na tabela 1.

Tabela 1: Otimização da síntese 2-(1,2,3-triazolil)benzaldeídos^a

Linha	Catalisador	Solvente	Ligante	Rend. 4a (%) ^b
1	CuI(10 mol%)	DMSO	1 equiv.	99
2	CuI(10 mol%)	DMSO	--	55
3	CuI(10 mol%)	DMSO	20mol% tioureia	96
4	CuI(10 mol%)	DMSO	20mol% biperidina	94
5	CuI(10 mol%)	DMSO	10mol% tioureia	72
6	CuI(10 mol%)	DMSO	10mol% biperidina	48
7 ^c	CuI(10 mol%)	DMSO	20mol% tioureia	62
8 ^d	CuI(10 mol%)	DMSO	20mol% tioureia	31
9 ^e	CuI(10 mol%)	DMSO	20mol% tioureia	62
10 ^f	CuI(10 mol%)	DMSO	20mol% tioureia	47
11 ^g	CuI(10 mol%)	DMSO	20mol% tioureia	77
12 ^h	CuI(10 mol%)	DMSO	20mol% tioureia	77
13 ⁱ	CuI(10 mol%)	DMSO	20mol% tioureia	70
14 ^j	CuI(10 mol%)	DMSO	20mol% tioureia	38
15 ^k	CuI(10 mol%)	DMSO	20mol% tioureia	87
16 ^l	CuI(10 mol%)	DMSO	20mol% tioureia	47
17	CuI(10 mol%)	Tolueno	20mol% tioureia	n.f.
18	CuI(10 mol%)	DMF	20mol% tioureia	32
19	CuI(10 mol%)	1,4-Dioxano	20mol% tioureia	14
20	CuI(10 mol%)	PEG-400	20mol% tioureia	28
21	CuBr	DMSO	20mol% tioureia	27
22	CuCl	DMSO	20mol% tioureia	48
23	CuBr ₂	DMSO	20mol% tioureia	n.f.
24	CuCl ₂	DMSO	20mol% tioureia	n.f.
25	CuO	DMSO	20mol% tioureia	n.f.
26	Cu(OAc) ₂	DMSO	20mol% tioureia	33
27	CuI (5 mol%)	DMSO	20mol% tioureia	55
28	CuI (20 mol%)	DMSO	20mol% tioureia	60
29	--	DMSO	--	n.f.

a) Reação utilizando 2-azidobenzaldeído (**1**) (0,5 mmol), fenilacetileno (**2a**) (0,5 mmol), tiourea (**3**) (0,5 mmol), Et₃N (1.0 mmol), CuI (10 mol%), DMSO (1,0 mL), atmosfera inerte de N₂, 100 °C em 24 horas. b) produto isolado. c) Atmosfera de ar. d) Temperatura de 120 °C. e) Temperatura de 80 °C. f) Reação realizada em 12 horas. g) Reação realizada em 36 horas. h) Excesso do **2a** (1.5 equiv.). i) Excesso do **2a** (2.0 equiv.). j) Excesso do **1a** (1.2 equiv.). k) Usando 1.5 equiv. de Et₃N. l) Usando 1.0 equiv. de Et₃N. [i] n.f= não formado.

Após determinar a melhor condição reacional, descrita na tabela 1 linha 3, para a obtenção da 2-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzaldeído **4a**, iniciou-se a etapa de sistematização com o objetivo de avaliar a metodologia desenvolvida. Para isso, realizou-se o estudo da influência de diferentes alquinos substituídos com grupos arila, alquila, volumosos além de diferentes grupos funcionais, na reação. Como demonstrado na figura 1 abaixo.

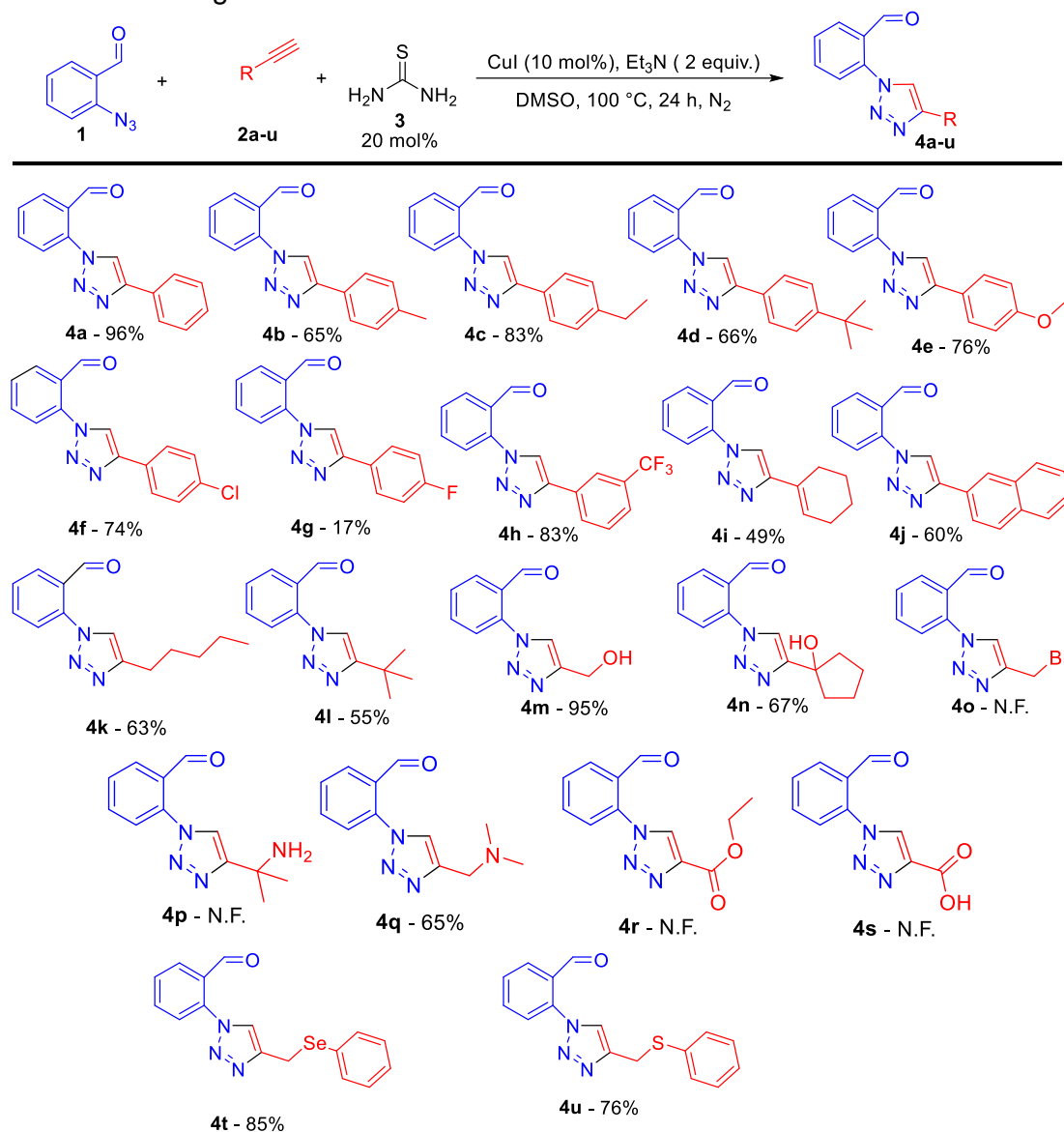


Figura 1: Escopo reacional para a síntese de 2-(1,2,3-triazol-1-il)benzaldeídos.

Ainda foi possível aplicar a irradiação de ultrassom como fonte alternativa de energia para a reação, obtendo o 2-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzaldeído **4a** com rendimento de 78% em um curto tempo reacional (30 minutos), com um pequeno decréscimo no rendimento.

4. CONCLUSÕES

Em conclusão, demonstramos a possibilidade do uso eficiente da tioureia como ligante para a formação de 1,2,3-triazóis em sistemas CuAAC. A tioureia mostrou-se vantajosa por apresentar alta eficiência no processo reacional minimizando a formação de subprodutos, além de ser comercialmente disponível, de fácil manuseio bem como ser estável, atóxica e possuir baixo custo 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 foram isolados em rendimentos que variaram de baixo a excelente (17-96%).

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