

SÍNTESE DE 2-(2-(4-FENIL-1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)FENIL)-2,3-DIHI-DROQUINAZOLIN-4(1H)-ONA ATRAVÉS DE REAÇÕES MULTICOMPONENTE

LUÍS PEDRO AFONSO PIÚMA¹; JOSÉ EDMILSON R. DO NASCIMENTO²;
MANOELA SACRAMENTO³; GELSON PERIN⁴; DIEGO ALVES⁵

¹Universidade Federal de Pelotas – luisppiuma@gmail.com

² Universidade Federal de Pelotas - jedmilsonrn@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – manoelasacramento@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – gelson_perin@ufpel.edu.br

⁵Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, uma classe de compostos que vem ganhando destaque em química orgânica são os compostos heterocíclicos, uma vez que estes são conhecidos por possuírem em sua estrutura pelo menos um átomo distinto do átomo de carbono, sendo designados heteroátomos, e dentre eles, os mais usuais são nitrogênio (N), oxigênio (O) e enxofre (S) (EICHER et al. 2003). Estes compostos estão presentes na estrutura de diversos fármacos, como por exemplo, na estrutura do fármaco Diazepam que é utilizado para alívio sintomático da ansiedade, terapêutico para epilepsia, espasmos musculares e abstinência de álcool (CALCATERRA et al. 2017).

Neste sentido, os compostos das classes quinazolinonas e seus derivados são conhecidos por possuírem dois átomos de nitrogênio na sua estrutura, estes se destacam devido as suas propriedades farmacológicas, como por exemplo, atividade antioxidante e antiinflamatória (RAKESH et al. 2015), anticancerígena (LIANG et al. 2011) e atividade antitubercular (MACCHI et al. 2018), por isso, estão presentes em fármacos atuais (HAIKARAINEN et al. 2013).

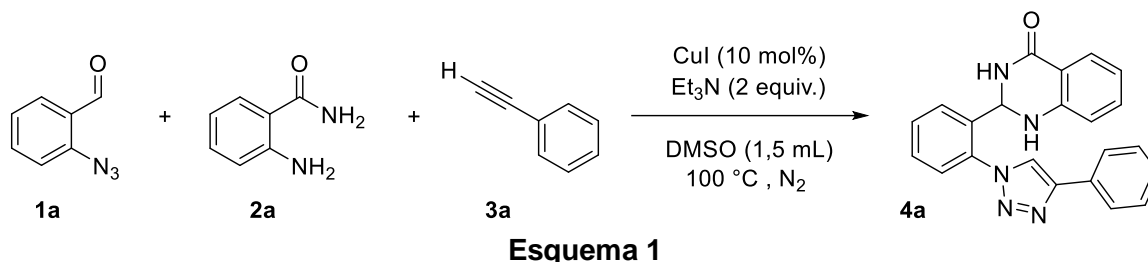
Ainda, em relação a compostos heterocíclicos, outra classe de grande interesse são os triazóis. Estes compostos possuem em sua estrutura um anel de cinco membros contendo três átomos de nitrogênio. Os triazóis e seus derivados possuem uma vasta gama de aplicabilidades, que vão desde uso como agroquímicos, explosivos e fármacos, além disso, destacam-se por apresentarem diversas atividades biológicas já descritas. Há diversas metodologias para a síntese desses compostos, destacando-se a cicloadição [3+2] de Huisgen (HUISGEN, 1963).

Uma forma de unir estas classes de heterociclos seria através de reações multicomponentes, sendo que estas se mostram muito eficazes para síntese de diversas classes de compostos. Essas reações tem como vantagens serem menos poluentes, uma vez que o número de etapas é reduzido, não havendo a necessidade de isolar intermediários gerando assim, menos resíduos. São reações com três mais ou componentes, aos quais reagem em sequência até o término da reação (RUIJTER et al. 2011).

Desta forma, com base no que foi mencionado anteriormente, e visando a síntese através de reação multicomponente, tem-se como objetivo deste trabalho a síntese de triazóis funcionalizados com dihidroquinazolinonas, através da reação entre 2-azidobenzaldeído **1a**, antranilamida **2a** e fenilacetileno **3a** através da catálise de cobre em presença de uma base.

2. METODOLOGIA

Inicialmente foi usado os substratos 2-azidobenzaldeído (**1a** – 0,5 mmol), antranilamida (**2a** – 0,5 mmol) e fenilacetileno (**3a** – 0,5 mmol), na presença de iodeto de cobre (CuI - 10 mol%) como catalisador, DMSO (1,5 mL) como solvente, Et₃N (2 equiv.) como base, em atmosfera de N₂, durante 24 h em temperatura de 100 °C, sob agitação magnética. Após decorrido o tempo reacional, purificou-se a reação por cromatografia em coluna, sendo sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano/acetato de etila como fase móvel, obtendo o produto desejado **4a** com rendimento de 66% (Esquema 1).



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

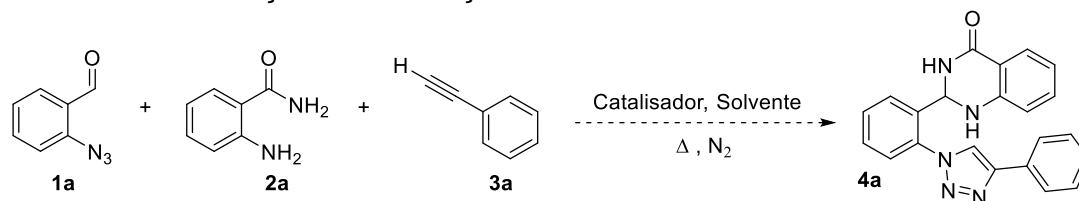
Após ter sido confirmada a formação do produto **4a**, buscou-se melhorar as condições reacionais, testando-se outros sais de cobre, qual seria a melhor temperatura para esta reação, bem como a estequiometria da mesma. Inicialmente, realizou-se a reação na ausência de catalisador, no intuito de verificar a necessidade do mesmo, e após 24 h de reação não foi observado a formação do produto **4a** (Tabela 1, linha 1), demonstrando assim, a necessidade do catalisador de cobre na reação.

Posteriormente, foram feitas duas reações utilizando-se 1 e 2 equivalentes de Et₃N obtendo-se o produto desejado com rendimentos de 66% e 82%, respectivamente (Tabela 1, linhas 2-3). Em seguida, realizou-se uma reação em atmosfera aberta e após 24 h de reação não foi observado a formação do produto desejado, demonstrando a importância da atmosfera de N₂ para esta reação (Tabela 1, linha 4).

A quantidade estequiométrica de alquino também foi avaliada, testando-se as quantidades de 1,0 e 0,75 mmol. Entretanto, houve um decréscimo no rendimento se comparado ao quando utilizado 0,5 mmol (Tabela 1, linhas 5-6 vs linha 3). Foram realizadas três reações com diferentes temperaturas de 140, 120 e 80 °C (Tabela 1, linhas 7, 8 e 9) e, apesar dos rendimentos serem superiores quando utilizou-se as temperaturas de 120 e 140 °C, manteve-se a temperatura de 100 °C. Variou-se alguns solventes, como tolueno, dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano e polietilenoglicol 400 (PEG-400) entretanto, os rendimentos obtidos foram inferiores ao quando utilizado o DMSO (Tabela 1, linhas 10-13).

Em seguida, outras espécies de cobre (I) e (II) também foram testadas. Quando utilizou-se sais de cobre (II) não foi observado a formação do produto (Tabela 1, linhas 14-18). Modificando-se a quantidade catalítica de cobre, utilizando-se 20 e 5 mol%, obteve-se rendimentos de 43 e 31% respectivamente (Tabela 1, linhas 19-20). Desta forma, até o presente momento, as condições descritas na linha 3 mostraram-se mais eficientes, a qual o produto de interesse foi obtido com um rendimento de 82%.

Tabela 1: Otimização das condições reacionais.^a



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

a) Reação utilizando 2-azidobenzaldeído (**1a**) (0,5 mmol), antranilamida (**2a**) (0,5 mmol), fenilacetileno (**3a**), Et₃N, catalise de cobre e solvente (1,5 mL). b) Atmosfera de ar. c) Rendimento isolado.

4. CONCLUSÕES

Com base no que foi proposto para a síntese dos triazóis funcionalizados com hidroquinazolinonas, pode-se concluir que até o presente momento, os resultados obtidos mostraram-se promissores. Cabe salientar que o produto desejado foi obtido em um bom rendimento e, além disso, essa metodologia desenvolvida apresenta muitas vantagens como por exemplo, ser realizada em apenas uma etapa reacional através de uma reação multicomponente. Este trabalho ainda está em fase inicial de estudo, onde pretende-se avaliar a

versatilidade do método frente a diferentes alquinos terminais, verificando-se a influência de grupos doadores e retiradores de elétrons bem como grupos alifáticos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CALCATERRA, N. E.; BARROW, J. C. Classics in Chemical Neuroscience Diazepam (Valium). **ACS Chemical Neuroscience** v.5, p.253, 2018.

EICHER, T.; HAPTMANN, S. **The chemistry of heterocycles**. Federal Republic of Germany: WILEY-VCH GmbH & Co. KGaA, 2003. 2v.

HAIKARAINEN, T.; KOIVUNEN, J.; NARWAL, M.; VENKANNAGARI, H.; OBAJI, E.; JOENSUU, P.; PIHLAJANIEMI, T.; LEHTIÖ, L. *para*-Substituted 2-Phenyl-3,4-dihydroquinazolin-4-ones As Potent and Selective Tankyrase Inhibitors. **ChemMedChem**, v.8, p.1978, 2013.

HUISGEN, R. Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. **Angewandte Chemie**, v.75, p.604, 1963.

LIANG, J. L.; CHA H. C.; JAHNG, Y. Recent Advances in the Studies on Luotoninins. **Molecules**, v.16, p.4861, 2011.

MACCHI, F. S.; PISSINATEA, K.; VILLELAA, A. D.; ABBADIA, B. L.; RODRIGUES-JUNIOR, V.; NABINGERB, D. D.; ALTENHOFENB, S.; SPEROTTOA, N.; DADDAA, A. S.; SUBTILA, F. T.; FREIASA, T. F.; RAUBERA, A. P. E.; BORSOIA, A. F.; BONANB, C. D.; BIZARROA, C. V.; BASSOA, L. A.; SANTOSA, D. S.; MACHADOA, P. 1*H*-Benzo[d]imidazoles and 3,4-dihydroquinazolin-4-ones: design, synthesis and antitubercular activity, **European Journal Of Medical Chemistry** v.155, p.153, 2018.

RAKESH, K. P.; MANUKUMAR, H. M.; GOWDA, D. C. Schiff's bases of quinazolinone derivatives: Synthesis and SAR studies of a novel series of potential anti-inflammatory and antioxidants. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.25, p.1072, 2015.

RUIJTER, E.; SCHEFFELAAR, R.; ORRU, R. V. A. Multicomponent Reaction Design in the Quest for Molecular Complexity and Diversity **Angewandte Chemie Int. Ed.**, v.50, p.6234, 2011.