

SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS FUNCIONALIZADOS COM QUINAZOLINONAS ATRAVÉS DA CATÁLISE DE COBRE

MANOELA SACRAMENTO¹; LUÍS PEDRO AFONSO PIÚMA²; JOSÉ EDMILSON R. DO NASCIMENTO³; GELSON PERIN⁴; DIEGO ALVES⁵

¹Universidade Federal de Pelotas – manoelasacramento@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – luisppiuma@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – jedmilsonrn@gmail.com

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

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

1. INTRODUÇÃO

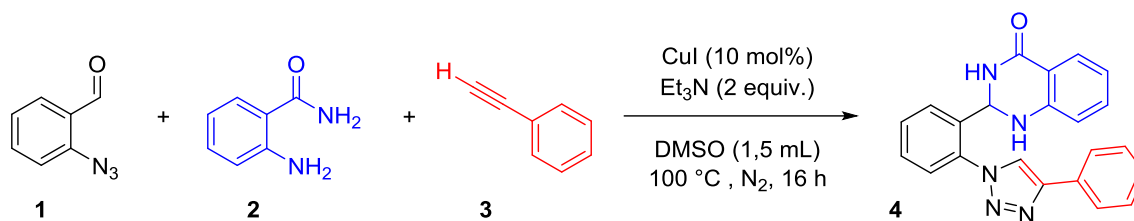
Nos últimos anos, uma classe de compostos que vem ganhando destaque em química orgânica são os compostos heterocíclicos, uma vez que estes estão presentes na estrutura de diversos fármacos, como por exemplo, na estrutura do fármaco Diazepam que é utilizado para alívio sintomático da ansiedade, terapêutico para epilepsia, espasmos musculares e abstinência de álcool (CALCATERRA et al. 2017). Dentre os diversos heterociclos que podem ser encontrados na literatura, a classe das quinazolinonas bem como os triazóis apresentam diversas propriedades farmacológicas, apresentando atividades antioxidante e antiinflamatório (RAKESH et al. 2015), anticancerígena (LIANG et al. 2011), atividade antitubercular (MACCHI et al. 2018), dentre outras (KUMAR et al. 2018).

Uma forma de unir estas classes de heterociclos seria através de reações multicomponentes, sendo que estas se mostram eficazes para síntese de diversas classes de compostos. Essas reações apresentam 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. Estas são caracterizadas por partirem com três ou mais 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 reações multicomponente, tem-se como objetivo deste trabalho a síntese de triazóis funcionalizados com quinazolinonas, através da reação entre 2-azidobenzaldeído **1**, antranilamida **2** e fenilacetileno **3** utilizando a catálise de cobre na presença de uma base.

2. METODOLOGIA

Inicialmente, foi usado os substratos 2-azidobenzaldeído **1** (0,5 mmol), antranilamida **2** (0,5 mmol) e fenilacetileno **3** (0,5 mmol), na presença de iodeto de cobre (10 mol%) como catalisador, DMSO (1,5 mL) como solvente, trietilamina (2 equiv.) como base, atmosfera de N₂, durante 24 h a uma 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 **4** com rendimento de 82% (Esquema 1).

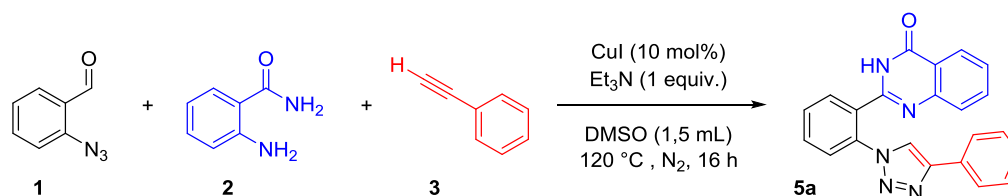


Esquema 1

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após as análises de difração por raio-x, massas de alta resolução e ressonância magnética nuclear de H^1 e C^{13} , confirmou-se a formação do produto **4**. Após ser confirmada a formação do produto, apesar do rendimento ter sido satisfatório, buscou-se aprimorar as condições reacionais testando outros sais de cobre, bem como qual seria a melhor temperatura para esta reação, assim como a estequiometria da mesma, passando por diversos testes com intuito de se obter a melhor condição reacional.

Preliminarmente, 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 de interesse, demonstrando a importância do mesmo para esta reação. Posteriormente, foram feitas duas reações utilizando quantidades equivalentes de Et_3N obtendo rendimentos de 66% à 100 °C e 87% quando realizada a reação à 120 °C, sob estas condições, foi observada a formação do produto aromático **5a**, o qual é de grande interesse, uma vez que possui aromaticidade (Esquema 2).



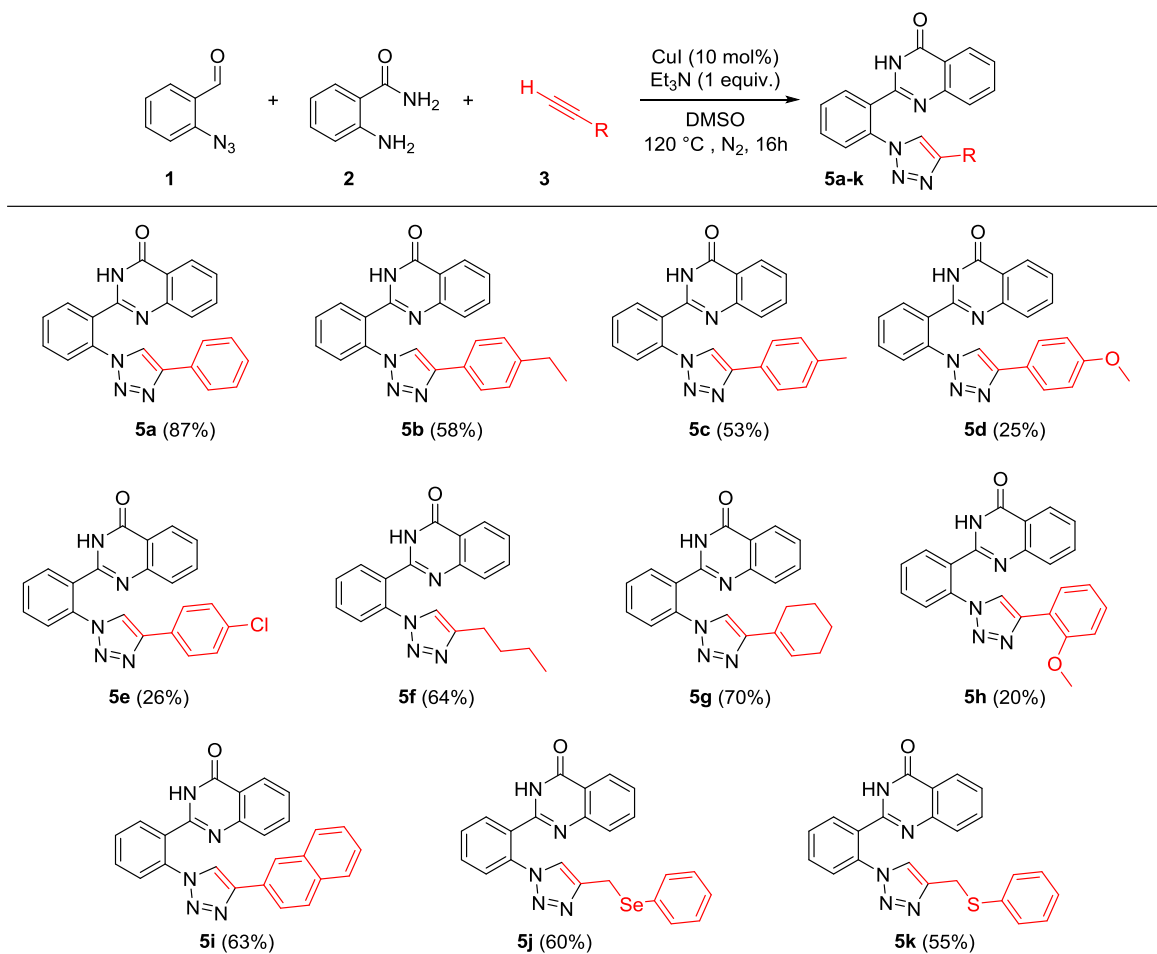
Esquema 2

Diante do que foi observado, voltou-se na literatura onde foi possível atestar que a síntese do composto **5** é mais vantajosa frente ao seu análogo não aromático **4**, pois, sabe-se que para aromatização de um composto são necessárias outras etapas reacionais, com longos tempos reacionais e altas temperaturas (HU et al. 2019). Desta forma, seguimos os estudos de otimização afim de se obter o produto **5**. Foram testados alguns solventes, diferentes catalisadores, bem como a estequiometria da reação e obtivemos como melhor condição reacional a qual utiliza 1 equivalente dos reagentes **1**, **2** e **3**, utilizando DMSO (1,5 mL) como solvente, CuI (10 mol%) como catalisador, e Et_3N (1 equiv.) como base à 120 °C durante o tempo reacional de 16 h.

Sequencialmente, com a melhor condição reacional em mãos, testou-se o método desenvolvido frente a diferentes alquinos terminais direcionando a obtenção dos produtos de interesse **5a-k** (Figura 1). Ao utilizar grupos doadores de elétrons, como os alquinos terminais com substituintes *p*-etila, *p*-metila, *p*-metoxila no anel aromático, foi possível obter os produtos com 58, 53 e 25% de rendimento respectivamente. Quando utilizado um grupo retirador de elétrons, o *p*-cloro, o produto **5e** foi obtido com 26% de rendimento. Ainda, foram testados

grupos alifáticos, obtendo-se os produtos **5f** e **5g** com 64 e 70% de rendimento, respectivamente. Quando um grupo impedido estericamente foi utilizado, foi possível obter o produto **5h** com 20% de rendimento. Testou-se um grupo volumoso, como o substituinte naftila, obtendo o produto **5i** com 63% de rendimento. Além disso, foi possível obter dois compostos com os calcogênios selênio e enxofre como substituintes, obtendo os produtos **5j** e **5k**, com 60 e 55% de rendimento respectivamente.

Figura 1: Variação do escopo reacional.^a



a) Reação utilizando 2-azidobenzaldeído **1** (0,5 mmol), antranilamida **2** (0,5 mmol), alquino **3** (0,5 mmol), Et₃N (1 equiv.), CuI (10 mol%) e DMSO (1,5 mL) a temperatura de 120 °C, por 16 h sob atmosfera de N₂. Rendimento isolado.

4. CONCLUSÕES

Com base no que foi proposto para a síntese de moléculas funcionalizadas com o núcleo triazol juntamente com o núcleo quinazolinonas, pode-se concluir que até o presente momento, os resultados obtidos se mostraram promissores. Foram obtidos onze exemplos com diferentes grupos funcionais e rendimentos que variaram de 20 a 87%. Além disso, a metodologia desenvolvida apresenta diversas vantagens, como por exemplo, ser realizada em apenas uma etapa reacional através de uma reação multicomponente, bem como a obtenção dos produtos não-aromático **4** e aromático **5** seletivamente. Tem-se como perspectiva ampliar a versatilidade do método frente outros alquinos terminais, assim como

realizar a aplicação dos compostos para a obtenção de moléculas mais complexas.

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.

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.

HU, B.; WANG, L.; YANG, L.; XIANG, J.; TANG, Y. Copper-Catalyzed Intramolecular C–C Bond Cleavage To Construct 2-Substituted Quinazolinones. **European Journal Of Organic Chemistry**, p.4504, 2015.

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

KUMAR, V.; KUMAR, R.; DWIVEDI, A. R.; NEHA. Recent Synthetic Strategies for Monocyclic Azole Nucleus and Its Role in Drug Discovery and Development. **Current Organic Synthesis**, v.15, p.321, 2018.

LIANG, J. L.; CHA H. C.; JAHNG, Y. Recent Advances in the Studies on Luotonins. **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.