

SÍNTESE DE 5-METIL-3-FENIL-[1,2,3]-TRIAZOL-[1,5]-QUINAZOLINA UTILIZANDO HIDRÓXIDO DE POTÁSSIO COMO SISTEMA CATALÍTICO

GABRIELA G. ACOSTA¹; ÍTAO F. C. DIAS²; THALITA F. B. DE AQUINO³; RAQUEL G. JACOB⁴; DANIELA H. DE OLIVEIRA⁵.

¹UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – gabi.gacosta@hotmail.com

²UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – italo@chemist.com

³UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – thalitafer10@hotmail.com

⁴UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – raquelgjacob@yahoo.com.br

⁵UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – dani.hartwig@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos aromáticos são uma classe de compostos orgânicos amplamente estudados, pois apresentam diferentes potenciais biológicos, como por exemplo antifúngico e bactericida. (QUIN; TYRELL, 2010). Dentro da classe de heterocíclicos aromáticos, destacam-se os compostos heterocíclicos nitrogenados, os quais apresentam grande relevância e estão presentes em diversos produtos farmacêuticos e agroquímicos, podendo ainda serem explorados por outros segmentos industriais.

Os 1,2,3-triazóis e as quinazolinas (figura 1) apresentam uma vasta importância por possuírem grandes atividades farmacológicas associadas. As quinazolinas são utilizadas para tratamento contra câncer além de possuir atividades anti-inflamatórias, anticonvulsivas e antidepressivas (OUAHOUCHE et al., 2014). Entretanto os 1,2,3-triazóis, possuem atividades, antibacteriana, antifúngica, antiviral, anticâncer, entre outras (BANERJEE et al., 2018). Nesse sentido, a fusão de dois núcleos importantes permite o desenvolvimento de novas moléculas, as quais tornam-se promissoras quanto a sua aplicação, uma vez que estas podem ter seu potencial biológico aumentado. De acordo com a literatura, verificou-se que quando testada uma quinazolina fundida a um anel triazólico, foi possível desenvolver compostos com atividades antidepressivas promissoras. (JOSHI; GOYAL, 2009)

É valido ressaltar que moléculas derivadas dos 1,2,3-triazóis, nos últimos anos tem atraído a atenção por possuírem interessantes propriedades eletro-óptico, logo a grande capacidade de transporte de carga desses compostos os torna candidatos atraentes para utilização como diodos emissores de luz orgânicos. (KRÜGER et al., 2019)

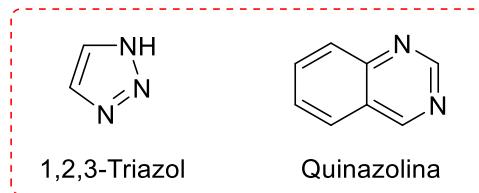


Figura 1: Compostos heterocíclos nitrogenados.

No ano de 1997, por Thomas Porter e Robert Smalley foi relatado o primeiro trabalho para a síntese de 1,2,3-triazol[1,5-*a*]quinazolina (figura 2). Foram realizadas condensações com ciano carbânioms, utilizando-se a 2-azidoacetofenona e 2-azidobenzonitrila, em um solvente aprótico, e uma base como catalizador. É valido ressaltar que para a obtenção do triazol-quinazolina foram utilizadas altas temperaturas, grandes quantidades de solvente, bem como um longo tempo reacional.

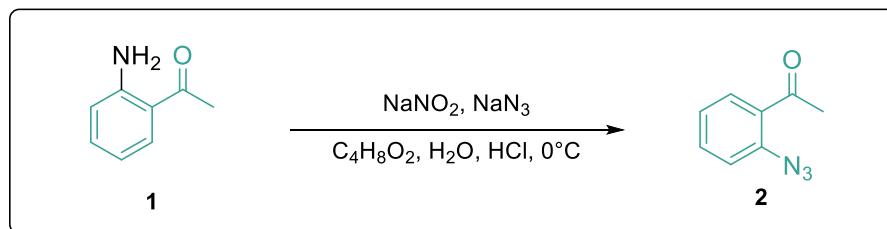


Figura 2: 1,2,3-triazol[1,5-a]quinazolina.

Em face do que foi exposto, o objetivo do presente trabalho é desenvolver uma metodologia mais verde e eficiente para a síntese do composto orgânico 5-metil-3-fenil-[1,2,3]-triazol-[1,5]-quinazolina, visando a obtenção de bons rendimentos, assim como o desenvolvimento de uma possível aplicação tecnológica.

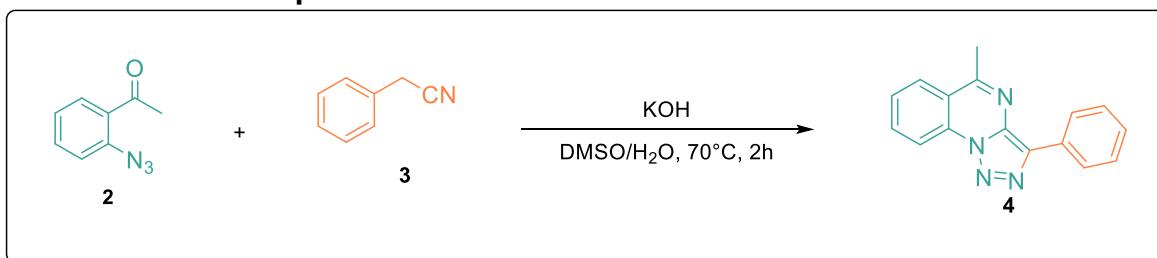
2. METODOLOGIA

Para o desenvolvimento desse trabalho, foi necessário a síntese do material de partida 2-azidoacetofenona **2**, que foi baseado em uma metodologia já descrita na literatura, a qual passa por uma reação de diazotação, seguido por uma substituição nucleofílica aromática, como mostra o Esquema 1 (CHENG et al., 2012). Em um balão reacional, com uma temperatura de 0°C e sob agitação magnética, foi adicionado a 2-aminoacetofenona **1** (5,47 mmol), acetato de etila (10 ml), H₂O (1,2 ml), e com a ajuda de uma seringa adicionou-se HCl concentrado (3 ml) gota a gota. Após 10 minutos de reação foi adicionado, gota a gota, uma solução de NaNO₂ (9,2 mmol) em H₂O (1,8 ml), e deixou-se reagir por 30 minutos. Por fim adicionou-se na reação, gota a gota, uma solução de NaN₃ (9,27 mmol) em H₂O (2ml) e deixou-se reagir por mais 30 minutos. Após o término da reação foi realizado uma extração com acetato de etila (3 x 25 ml) e água destilada (75 ml), sendo essa a etapa de purificação.



Esquema 1: Obtenção do 2-azidoacetofenona.

Após a síntese do material de partida, afim de obter o respectivo triazol-quinazolina, a reação com as melhores condições reacionais, ocorreu da seguinte forma: em um tubo de ensaio de 10 mL, com uma temperatura de 70°C e sob agitação magnética, adicionou-se a 2-azidoacetofenona (0,25 mmol) **2**, a fenilacetonitrila (0,25 mmol) **3**, KOH (15 mol%) como base, e por fim 0,25 mL de uma mistura de DMSO e H₂O (7:3) como solvente. A mistura reacional reagiu por 2 horas, conforme mostra o esquema 2.



Esquema 2: Síntese para a obtenção do 5-metil-3-fenil-[1,2,3]-triazol-[1,5]-quinazolina.

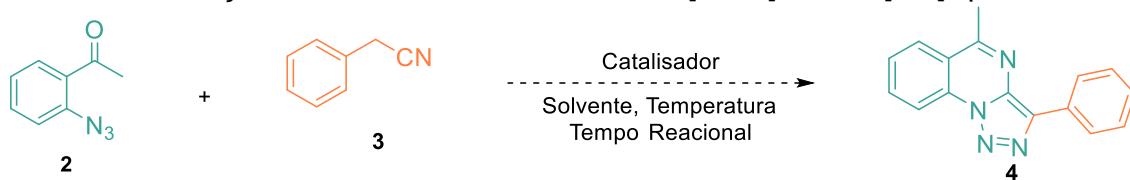
A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD) e após o término da reação, para a purificação do composto **4** foi realizada uma

cromatografia em coluna de sílica gel usando hexano e acetato de etila como eluente (92:8), obtendo 72 % de rendimento. Posteriormente a amostra foi encaminhada para a análise de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H), para confirmar a possível estrutura do composto de interesse **4**.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o respectivo composto **4** obtido e devidamente caracterizado, iniciou-se o estudo de otimização para a obtenção dessa classe de compostos. Foram avaliados diversos parâmetros reacionais, dentre os quais destacam-se a avaliação de diferentes quantidades dos reagentes, temperaturas, tempos reacionais e o uso de diferentes solventes e catalisadores, conforme apresentado na **Tabela 1**.

Tabela 1: Otimização da síntese do 5-metil-3-fenil-[1,2,3]-triazol-[1,5]-quinazolina **4**.



Linha	Reag. 2 (mmol)	Reag. 3 (mmol)	Temp. (°C)	Catalizador (mol %)	Solvante (7:3)	Rend. (%) ^c
1	0,30	0,25	70	Cs ₂ CO ₃ (20)	DMSO : H ₂ O	68
2 ^b	0,30	0,25	t.a.	Cs ₂ CO ₃ (20)	DMSO : H ₂ O	50
3	0,30	0,25	70	KOH (20)	DMSO : H ₂ O	60
4	0,25	0,25	70	KOH (20)	DMSO : H ₂ O	72
5	0,25	0,30	70	KOH (20)	DMSO : H ₂ O	72
6	0,25	0,25	70	KOH (10)	DMSO : H ₂ O	55
7	0,25	0,25	70	KOH (15)	DMSO : H₂O	72
8	0,25	0,25	70	KOH (15)	PEG 400	29
9	0,25	0,25	70	KOH (15)	DMSO	44
10	0,25	0,25	85	KOH (15)	DMSO : H ₂ O	55
11	0,25	0,25	55	KOH (15)	DMSO : H ₂ O	42

a) A reação procedeu-se em 0,5 mL de solvente, 2 horas reacionais; b) A reação procedeu-se em 0,5 mL de solvente, 24 horas reacionais e 25 °C de temperatura; c) Rendimento do produto isolado por coluna cromatográfica.

Após concluir a otimização da reação, considerando a **Tabela 1**, podemos observar que a melhor condição reacional está descrita na linha 7, onde foi obtido um bom rendimento de 72%. Durante o estudo de diferentes catalisadores, foi observado que apesar de ser possível a obtenção do produto **4** utilizando Cs₂CO₃, o KOH se mostrou o catalisador ideal para a reação. Na sequência, foram estudadas as quantidades dos reagentes **2** e **3**, e observamos que a quantidade ideal para a obtenção do produto **4** se dá a partir do uso de quantidades equivalentes (1:1). Também foi avaliada a carga catalítica, onde avaliou-se o uso de 20 mol%, 15mol% e 10mol%. O teste realizado com 15 mol% apresentou o mesmo resultado de quando a reação foi desenvolvida com 20 mol%. Dessa forma, elegeu-se 15 mol% como carga catalítica para o sistema. Em seguida foi realizado o estudo sobre a influência do solvente no meio reacional, onde observou-se que os diferentes tipos de solvente testados, apresentaram um decréscimo no rendimento para a obtenção do produto **4**. Baseado nisso, elegeu-se a mistura de DMSO e H₂O como o melhor solvente para esta síntese.

Posteriormente foi realizado um estudo sobre a influência da temperatura na reação, e quando utilizado temperaturas maiores ou menores do que 70 °C obtivemos baixos rendimentos. Quando avaliados tempos reacionais inferiores a 2 horas, o qual é considerado ideal para esta reação, também observamos decréscimos no rendimento. O uso da atmosfera inerte de nitrogênio não promoveu nenhuma

melhoria para a obtenção do respectivo produto, e desta forma não se mostrou necessária.

Além disso, foi observado que o produto de interesse **4**, possui características eletro-ópticas, apresentando uma coloração amarelo fluorescente quando se tem a presença de luz ultravioleta. Com isso, espera-se que os compostos obtidos apresentem propriedades promissoras para a aplicação em materiais. Cabe ressaltar que este trabalho ainda se encontra em desenvolvimento e pretende-se submeter o mesmo para publicação em uma revista da área após a finalização.

4. CONCLUSÕES

Em face do que foi exposto podemos concluir que até o presente momento resultados significativos puderam ser obtidos para a síntese dos compostos pertencentes a classe dos triazol-quinazolinas. Foi possível desenvolver uma metodologia sintética simples e eficiente. Na sequência, espera-se expandir o escopo desta reação para avaliar o comportamento dos triazóis-quinazolinas quanto a presença de grupos substituintes doadores e/ou retiradores de elétrons em sua estrutura, bem como avaliar sua possível aplicação tecnológica.

Entretanto, devido a pandemia, foi necessário um afastamento das atividades experimentais, fazendo com que não seja possível dar continuidade ao trabalho neste momento. Mas, atividades relacionadas a revisão da literatura e leitura de artigos científicos, continuam a ser executadas mesmo com o afastamento. Assim o presente projeto encontra-se ainda em fase de execução.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BANERJI, B *et al.* Synthesis of Triazole-Substituted Quinazoline Hybrids for Anticancer Activity and a Lead Compound as the EGFR Blocker and ROS Inducer Agent. **ACS Omega** , [s. l.], 2018.

CHENG, H *et al.* Design, Synthesis, and in Vitro Biological Evaluation of 1H-1,2,3-Triazole-4-carboxamide Derivatives as New Anti-influenza A Agents Targeting Virus Nucleoprotein. **Journal of Medicinal Chemistry**, China, p. 2144–2153, 2012.

JOSHI, N; GOYAL, A. Antidepressant Activity of Some Novel 1, 2, 4 Triazole Substituted Quinazoline Derivatives. **International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis**, [s. l.], p. 162-167, 2009.

KRÜGER, R. *et al.* Synthesis, photophysics, electrochemistry and biomolecules interactive studies of symmetrical and unsymmetrical 4,7-bisarylvinyl-benzo-2,1,3-chalcogenodiazoles. **European Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], 2019

OUAHOUCHE, A. *et al.* Synthesis of New 1,2,3-Triazol-4-yl-quinazoline Nucleoside and Acyclonucleoside Analogues. **Molecules**, [s. l.], 2014.

PORTER, T. C. *et al.* Tetrazolo[1,5-a]quinolines and 1,2,3-Triazolo[1,5-a]quinazolines by the action of cyanocarbonions on 2-azidoarylcarbonyl compounds. **Synthesis**, UK, p. 773-777, 1997.

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