

SÍNTESE DE 1,5-DIARIL(1,2,3-TRIAZOL-4-IL)PIRIDINAS ATRAVÉS DE REAÇÕES ENTRE ARILAZIDAS E α -2-PIRIDINIL-ACETOFENONAS LÍVIA DRAWANZ JESKE¹; ALLYA LARROZA²; DIEGO ALVES³

¹ Universidade Federal de Pelotas – liviadjeske@gmail.com

² Universidade Federal de Pelotas – allya.larroza@gmail.com

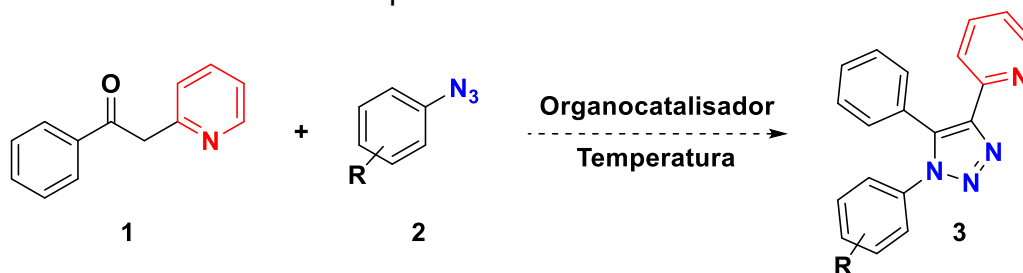
³ Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Os heterociclos representam uma classe de compostos de grande relevância, constituindo mais da metade de todos os compostos orgânicos conhecidos.¹ Essa importância decorre de sua ampla aplicabilidade, sendo essenciais em diversas áreas, na medicina em fármacos, em agroquímicos, além de se destacar na síntese orgânica como intermediários reacionais, grupos de proteção, auxiliares quirais e, principalmente, como organocatalisadores.² Dentre os compostos heterocíclicos os que trazem maior destaque são os que contêm átomos de nitrogênio, com sua importância sendo indiscutível, considerando que 59% dos medicamentos aprovados pela FDA (Food and Drug Administration) nos Estados Unidos contêm pelo menos um heterociclo nitrogenado em sua estrutura.³

Nesse sentido a classe dos triazóis, mais especificamente os 1,2,3-triazóis são moléculas de interesse, já que agrupam as contribuições positivas dos heterociclos nitrogenados ainda com uma ampla gama de funcionalizações já descritas na literatura.^{4,5} Porém, a síntese dos mesmos anteriormente descrita na literatura traz algumas limitações já que demonstra uso de altas temperaturas de reação e metais de transição como cobre e rutênio nas suas sínteses.^{6,7,8}

Com essas limitações em vista e o interesse para obtenção de 1,2,3-triazóis de maneira mais branda, a organocatálise emergiu como uma abordagem promissora e eficaz para essa síntese.^{9,10,11} Dado o potencial dos triazóis e o interesse por desenvolver métodos mais brandos, esse trabalho tem como objetivo sintetizar 2-(1,5-diaril-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridina a partir de arilazidas com α -2-piridinil-acetofenonas catalisadas por DBU.



Esquema 1. Objetivo do trabalho proposto.

2. METODOLOGIA

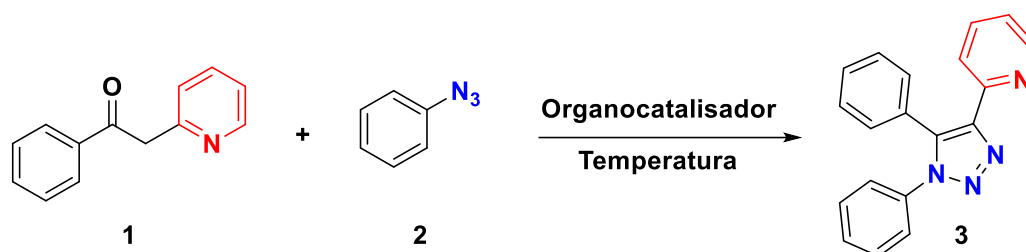
Primeiramente, foi realizada a síntese da qual consistiu em utilizar 0,25 mmol de 1-fenil-2-(piridin-2-il)etan-1-ona **1**, 0,375 mmol da fenilazida **2**, 0,5 mL de DMSO como solvente e 10 mol% de pirrolidina como organocatalisador a temperatura de 70 °C sob agitação magnética. Nessas condições, após 24 horas, foi observado por cromatografia em camada delgada (CCD), que os reagentes haviam sido consumidos. Nesse momento, realizou-se uma extração líquido-líquido utilizando acetato de etila e água, em que a fase orgânica foi separada, seca com sulfato de

magnésio anidro e o solvente foi removido através de pressão reduzida. Feito isso, realizou-se a purificação por coluna cromatográfica e o produto desejado foi obtido em 30%.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após um rendimento insatisfatório, com intuito de melhorar o método, realizou-se a otimização da reação, assim sendo testados diferentes organocatalisadores e quantidade dos mesmos, frente a temperaturas distintas. Observou-se que a condição de reação mais eficiente para os substratos utilizados envolve o uso de 5 mol% de DBU como organocatalisador, empregando DMSO como solvente à 50 °C, o que resultou na obtenção do produto **3** em um rendimento de 93% (Tabela 1, linha 11).

Tabela 1. Otimização de reação.^a



| Linha | Organocatalisador (mol%) | T (°C) | Rendimento 3 ^b (%) |
|-------|--------------------------|--------|--------------------------------------|
| 1 | Pirrolidina (10) | 70 | 30 |
| 2 | Prolina (10) | 70 | 18 |
| 3 | Et ₂ NH (10) | 70 | 21 |
| 4 | DABCO (10) | 70 | 36 |
| 5 | Et ₃ N (10) | 70 | 17 |
| 6 | DBU (10) | 70 | 97 |
| 7 | - | 70 | 11 |
| 8 | DBU (10) | 30 | 79 |
| 9 | DBU (2) | 30 | 36 |
| 10 | DBU (2) | 70 | 50 |
| 11 | DBU (5) | 50 | 93 |

^a Reações realizadas utilizando-se 0,25 mmol de 1-fenil-2-(piridin-2-il)etan-1-ona **1**, 0,375 mmol da fenilazida **2** e 0,5 mL de DMSO como solvente, durante 24 horas. ^b Rendimento do produto isolado.

Com a melhor condição de reação estabelecida, seguiu-se para a variação do escopo reacional. Para isso, utilizou-se diferentes azidas orgânicas e derivados do substrato **1**, frente a essa metodologia, a fim de explorar a sua versatilidade, obtendo-se os produtos esperados com rendimentos de moderados a excelentes, como mostra a Figura 1.

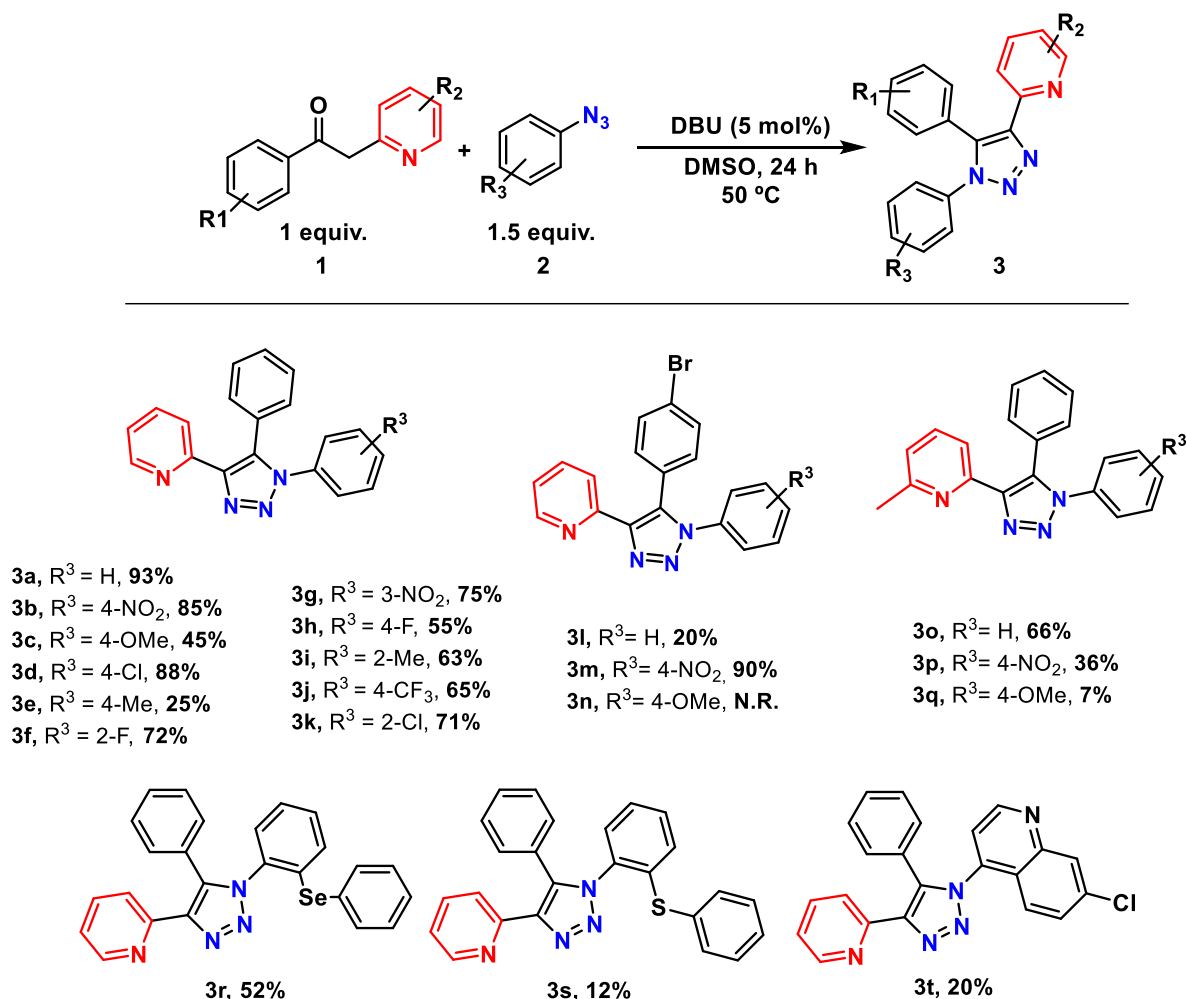


Figura 1. Variação do escopo de reação.

Partindo de azidas orgânicas com substituintes retiradores de elétrons, os produtos **3b** (*p*-nitro), **3d** (*p*-cloro), **3f** (*o*-flúor), **3g** (*m*-nitro), **3h** (*p*-flúor) e **3k** (*o*-cloro) foram obtidos com rendimentos de 85%, 88%, 72%, 75%, 55% e 71%, respectivamente. Em contrapartida, ao utilizar azidas com substituintes doadores e fortemente doadoras de elétrons, obteve-se produtos com rendimentos inferiores, demonstrando que a reação é mais eficiente para grupos retiradores de elétrons no anel aromático.

Os compostos oriundos de azidas com grupos doadores de elétrons geraram os produtos **3c** (*p*-metoxi), **3e** (*p*-metil) e **3i** (*o*-metil), com rendimentos de 45%, 25% e 63%, respectivamente. Já quando utilizou-se uma arilazida com um grupo fortemente retirador de elétrons na posição *orto* do anel aromático (*o*-CF₃), obteve-se o composto **3j** em 75% de rendimento. Além disso, foram avaliadas azidas com grupos retiradores e doadores de elétrons frente ao substrato **1b** com substituinte *p*-bromo na posição R¹. Assim, foram obtidos os compostos **3l** (H) e **3m** (*p*-nitro) em rendimentos de 20% e 90%, respectivamente. De forma inesperada, ao reagir o substrato **1b** com azida orgânica contendo o grupo *p*-metoxi no anel aromático, não foi possível observar a formação do produto.

Ainda, quando utilizado o substrato **1c** contendo um substituinte *o*-metila na posição R², os produtos **3o** (H), **3p** (*p*-nitro) e **3q** (*p*-metoxi) foram obtidos em rendimentos de 66%, 36% e 7% respectivamente. Também foi possível realizar a síntese de compostos contendo selênio e enxofre, em que, para isso, foram

utilizadas azidas orgânicas contendo essas unidades. Como resultado, dois produtos triazólicos foram obtidos em rendimentos de 52% e 12% (**3r** e **3s**, respectivamente). Uma azida orgânica contendo a unidade quinolina foi utilizada, levando a formação do produto **3t** em 20% de rendimento.

4. CONCLUSÕES

Tendo em vista o que foi proposto para a síntese dos compostos de interesse e, avaliando os resultados obtidos até o momento, é possível salientar que a metodologia aplicada é eficaz, pois foram sintetizados vinte produtos com rendimentos de 7% a 93% de rendimento. Cabe destacar que o método engloba alguns pontos da química verde, dentre eles a organocatálise e métodos brandos e seguros de reação.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Eftekhari-Sis, B.; Zirak, M.; Akbari, A.; *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5.
- [2] Rezki, N.; Almeahmadi, M. A.; Saleh Ihmaid, S.; Shehata, A. M.; Omar, A. M.; Ahmed, H. E. A.; Aouad, M. R.; *Bioorg. Chem.* **2020**, *103*, 104133.
- [3] Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T.; *J. Med. Chem.* **2014**, *24*, 10257.
- [4] Tian X.; Yang, F.; Rasina, D.; Bauer, M.; Warratz, S.; Ferlin, F.; Vaccaro, L.; Ackermann, L.; *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 9777.
- [5] Alves, D.; Goldani, B.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Schumacher, R. F.; Paixão, M. W. *Chem. Rec.* **2018**, *18*, 527.
- [6] Huisgen, R.; *Angew. Chem.* **1963**, *2*, 11, 633.
- [7] Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Forkin, V. V.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem.* **2002**, *41*, 2596.
- [8] Chuprakov S.; Chernyak, N.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan V.; *Org. Lett.* **2007**, *12*, 2333.
- [9] Larroza, A.; Soares, L. K.; Morais, R. B.; Bach, M. F.; Jacoby, C. G.; Iglesias, B. A.; Schneider, P. H.; Alves, D.; *ChemBioChem*, **2024**, *25*, 7, e202300844.
- [10] Da Costa, G. P.; Blödorn, G.; Barcellos, T.; Silva, M. S.; Luque, R.; Alves, D.; *EurJOC*, **2023**, *26*, e202300604.
- [11] Saraiva, M. T.; Da Costa, G.; Seus, N.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Paixão, M. W.; Luque, R.; Alves, D.; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6206.