

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação

Síntese de compostos 1-fenil-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas através de reação multicomponente catalisada por CuI

Fernando Peringer

Pelotas, março de 2015

Síntese de compostos 1-fenil-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas através de reação multicomponente catalisada por CuI

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências (área do conhecimento: Química)

Orientador: Prof.^a Dr.^a Raquel Guimarães Jacob

Pelotas, março de 2015

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada: **“Síntese de compostos 1-fenil-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas através de reação multicomponente catalisada por Cul”**, de autoria de Fernando Peringer

Banca Examinadora:

Prof.^a Dr.^a Raquel Guimarães Jacob – Orientadora - UFPel

Prof. Dr. Juliano Roehrs - UFPel

Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher - UFPel

*Ao grande criador por sua imensurável generosidade
Ao meu irmão Daniel por seus conselhos e erudição
À Dona Clair por seu desmedido amor
Ao seu Fausto pela confiança
Ao meu irmão André pelo seu zelo*

À Nathalia Padilha
A jovem senhorita que me faz todo dia um homem
melhor através de sua forma singular
de ser e gostar de mim.
Dedico esta também a você.

Agradecimentos

Agradeço ao casal de professores Raquel G. Jacob e Gelson Perin por sua confiança em meu potencial e sua acolhida filial.

Aos irmãos Felipe Penteado, David Borba Lima, José Eduardo Garcia e Ricardo Schumacher.

Ao meu bom amigo Guilherme Stach, por sua incansável dedicação em me fazer disponível tudo o que não estava combinado e que queima meus neurônios.

Ao meu amigo Leonardo “no mercy” Rodrigues e demais amigos da casa.

Aos amigos: Eduardo, Patrick Nobre, Samuel Thurow, Eric Lopes, Ítalo Franco, Paola Bork, José Edmilson Nascimento, Roberta Krügger, Pedro Yokemura, Beatriz Vieira.

Aos amigos de “Caesars Palace”

À professora Janice Francesquett e aos demais amigos de Uri – Santo Ângelo pelo apoio e confiança.

Aos amigos Rodrigo Ari Wentroba e Lenon Brand pela amizade.

Aos professores Éder Lenardão e Diego Alves por sua ajuda e aconselhamento.

À UFSM pelas análises realizadas.

À Fapergs e demais órgãos de fomento pelo apoio financeiro.

Aos demais alunos do grupo LASOL.

A todos aqueles que, mesmo anônimos ou com pequenos gestos ajudaram a tornar possível esta realização.

*“O primeiro gole do copo das ciências torna ateu, mas no
fundo do copo, Deus aguarda”*

Werner Heisenberg (1901-1976)

Resumo

Título: Síntese de compostos 1-fenil-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas através de reação multicomponente catalisada por CuI.

Autor: Fernando Peringer

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Raquel Guimarães Jacob

Neste trabalho foi desenvolvida uma metodologia multicomponente para a síntese de compostos 1-fenil-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas, utilizando iodeto de cobre como catalisador.

A reação entre 2-azidobenzaldeído **1**, ortofenilenodiamina **2** e um alquino terminal **3**, ocorreu sob atmosfera de N₂, a 100 °C, na presença de TEA como base, DMSO como solvente e CuI em quantidades catalíticas de 10 mol%. Após 24 horas de reação, os compostos 1-fenil-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas **4** foram obtidos com rendimentos que variaram de 45 a 98%.



R' = H-, CH₃-. R'' = H-, CH₃-, Cl-. R''' = CH₃C₆H₄-, CH₃OC₆H₄-, FC₆H₄-, ClC₆H₄-, Cl₂C₆H₃-, CH₃(CH₂)₃-, (CH₃)₃C-, OH(CH₂)₂-.

Abstract

Title: Synthesis of compounds 1-phenyl-15*H*-dibenzo[*d, h*] [1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazonines by multicomponent reaction catalyzed by CuI.

Author: Fernando Peringer

Advisor: Prof.^a Dr.^a Raquel Guimarães Jacob

In this work we developed a multicomponent method for the synthesis of compounds 1-phenyl-15*H*-dibenzo[*d, h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazonines using copper iodide as catalyst.

The reaction between 2-azidobenzaldehyde **1**, *ortho*-phenylenediamine **2** and a terminal alkyne **3** occurred at mild conditions, under N₂ atmosphere and 100 °C, in the presence of TEA as base, DMSO as solvent and CuI in catalytic amounts of 10 mol%. After 24 hours of reaction, the 1-phenyl-15*H*-dibenzo[*d, h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazonines compounds **4** were obtained with 45-98% yields.



R' = H-, CH₃-. R'' = H-, CH₃-, Cl-. R''' = CH₃C₆H₄-, CH₃OC₆H₄-, FC₆H₄-, ClC₆H₄-, Cl₂C₆H₃-, CH₃(CH₂)₃-, (CH₃)₃C-, OH(CH₂)₂-.

Sumário

Dedicatória.....	IV
Agradecimentos.....	VI
Epígrafe.....	VII
Resumo.....	VIII
Abstract.....	IX
Índice de Tabelas.....	XII
Índice de Figuras.....	XIII
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	XIV
Introdução e Objetivo.....	2
Capítulo 1: Revisão Bibliográfica	7
1.1. Triazóis obtidos via cicloadição 1,3 dipolar.....	8
1.2. Anéis heterocíclicos de tamanho médio contendo nitrogênio	13
1.3. Aplicações biológicas.....	17
1.4. Síntese multicomponente.....	18
Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados	19
2.1. Apresentação e Discussão dos Resultados.....	20
2.1.1. Síntese do 2-azidobenzaldeído	20
2.1.2. Síntese dos compostos 1-fenil-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazol[1,5-a][1,3,6]triazoninas.	20
Considerações Finais e Conclusões.....	30
Capítulo 3: Parte Experimental.....	32
3.1 Materiais e métodos.....	33
3.1.1. Espectroscopia de Ressonância magnética nuclear.....	33
3.1.2. Pontos de fusão.....	33

3.1.3. Solventes e reagentes.....	33
3.2 Procedimentos Experimentais.....	34
3.2.1. Procedimento geral para a síntese da 2-azidobenzaldeído.....	34
3.2.2. Procedimento geral para a síntese dos compostos [1,2,3]-triazol-[1,3,6]- triazoninas.....	34
Dados dos Espectros de RMN- ¹ H, RMN- ¹³ C.....	35
Capítulo 4. Espectros selecionados.....	39

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Estudo das condições reacionais para a síntese de compostos 1-fenil-15 <i>H</i> -dibenzo[<i>d,h</i>][1,2,3]triazol[1,5- <i>a</i>][1,3,6]triazoninas.....	21
Tabela 2: Variação de grupos funcionais.....	24

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Alguns compostos poli-heterocíclicos sintetizados via reações dominó.	4
Figura 2. Algumas azoninas usadas como fármaco.	5
Figura 3. Alguns exemplos de benzotriazoninas.	5
Figura 4. Benzodiazepina	6
Figura 5. Compostos sintetizados através de metodologia multicomponente a partir do sistema RCAACu.	11
Figura 6. Versatilidade dos benzodiazepínicos.	14
Figura 7. Modelos químicos potenciais para antagonista do receptor CCK	17
Figura 8. Mecanismo proposto para a reação de formação do produto 4a .	27
Figura 9. Espectro de RMN- ¹ H do composto 4a em DMSO-d ₆ a 400 MHz.	28
Figura 10. Espectro de RMN- ¹³ C do composto 4a em DMSO-d ₆ a 100 MHz.	29

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CCK	Colecistoquinina
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
Equiv.	Equivalente
RCAA	Reações de cicloadição 1,3-dipolar entre alquinos terminais e azidas
RCAACu	Reações de cicloadição 1,3-dipolar entre alquinos terminais e azidas catalisadas por espécies de cobre
RCAARu	Reações de cicloadição 1,3-dipolar entre alquinos terminais e azidas catalisadas por espécies de Rutênio
TEA	Trietilamina

1. Introdução

A química de heterocíclicos é tão abrangente que pode ser considerada um campo a parte devido à sua histórica relevância tanto na atualidade quanto em suas perspectivas futuras. Hoje compostos heterocíclicos estão presentes na nossa vida principalmente como fármacos antivirais, antifúngicos, antitumorais, antiinflamatórios, antimicrobianos.¹ Estão igualmente presentes em campos correlatos como bioquímica, polímeros e ciência dos materiais.²

Dentre os heterocíclis estão os triazóis que são uma classe de compostos nitrogenados que possuem uma estrutura surpreendentemente estável se comparados com outros compostos orgânicos com três átomos nitrogenados adjacentes.³ O nome triazol foi dado por Bladin em meados de 1885 ao anel composto por átomos de carbono e nitrogênio cuja fórmula é descrita $C_2N_3H_6$. Posteriormente em 1889, Andreocci denominou estes compostos de pirrodiazol devido a sua semelhança com o pirrol.¹ Algumas décadas mais tarde, entre os anos de 1925 e 1946, o interesse nestes compostos ressurgiu e logo, a indústria química renovou o interesse tanto em seus sistemas simples quanto nos sistemas fundidos através de sua utilidade como herbicidas e convulsantes.²

Desde então, os compostos triazólicos têm sido alvo de extensa pesquisa, especialmente devido à procura por novas moléculas terapêuticas.⁴ Seu núcleo heterocíclico é de vital importância em diversos campos da biologia, fazendo parte de compostos que apresentam atividade antifúngica,⁵ antimicrobiana,⁶ anticonvulsiva,⁷ anticâncer,⁸ e anti-inflamatória.⁹

¹ Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. Em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre 2008.

² Aswar, N. A. *Int. J. Curr. Sci.* **2014**, *6*, 5248.

³ Kumar, S. S.; Kavitha, H. P. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2013**, *10*, 40.

⁴ Waghmare, S.; Piste, P. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* **2013**, *4*, 310.

⁵ Wang, Y.; Xu, K.; Bai, G.; Huang, L.; Wu, Q.; Pan, W.; Yu, S. *Molecules*, **2014**, *19*, 11333.

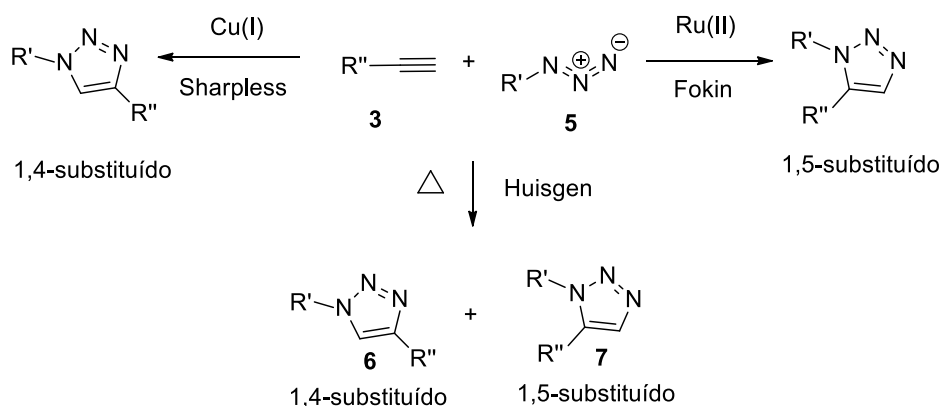
⁶ Prasad, D. J.; Ashok, M.; Karegoudar, P.; Poojary, B.; Holla, B. S.; Kumari, N. S. *J. Med. Chem.* **2009**, *6*, 391.

⁷ Gilchrist, J.; Dutton, S.; Diaz-Bustamante, M.; McPershon, A.; Olivares, N.; Kalia, J.; Escayg, A.; Bosmans, F. *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9*, 1204.

⁸ Xue, D.; Zhang, X.; Wang, C.; Ma, L.; Nan, Z.; He, P.; Shao, K.; Chen, P.; Gu, Y.; Zhang, X.; Wang, C.; Ji, C.; Zhang, Q.; Liu, H.; *Eur J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 235.

⁹ Krishna, B. G.; Sarojini, B. K.; Darshanraj, C. G.; *Der Pharm Chem* **2014**, *6*, 345.

Huisgen, na década de 60, foi o pioneiro nos estudos da reação mais utilizada até hoje para a síntese de 1,2,3-triazóis: a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre alquinos terminais **3** e azidas **5** (RCAA). Porém, esta reação tinha uma série de inconvenientes, porque exigia altas temperaturas, longo tempo reacional e, além disso, muitas vezes o produto era uma mistura de 1,4-regioisômeros **6** e 1,5-substituídos **7** (Esquema 1).¹⁰



Esquema 1. Reações de Cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alquinos terminais (RCAA).

Tendo em vista este panorama acerca das RCAA, surgiu como alternativa a catálise através de espécies de Cu (I) descoberta por Sharpless,¹¹ para a obtenção de anéis triazólicos 1,4-substituídos e a catálise através de espécies de rutênio (II), descoberta por Fokin,^{12,13} para a obtenção de triazóis 1,5-substituídos, contornado os problemas de regioseletividade das RCAA (Esquema 1).¹⁰

As reações de cicloadição 1,3-dipolar de alquinos terminais e azidas orgânicas catalisadas por espécies de cobre (RCAACu), demonstram muita versatilidade, pois permitem a síntese regioseletiva de compostos triazólicos, o que torna a porção triazólica útil do ponto de vista bioquímico.¹⁴ Também pode ser usada como ligante, simultaneamente para diferentes moléculas,¹⁴ como fármacos e em processos de conjugação de biomoléculas, ajudando em alguns casos a aumentar o potencial

¹⁰ Majundar, K. C.; Ray, K. *Synthesis*, **2011**, 23, 3767.

¹¹ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.

¹² Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15998.

¹³ Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8923.

¹⁴ Bock, V. D.; Hiemstra, H.; Maarsseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51.

farmacocinético de uma molécula.¹⁵ O anel triazólico também permite ligar dois componentes, o que pode vir a aumentar as afinidades de ambos ligantes para com o sítio ativo ao qual vão se ligar.¹⁶

As RCAACu demonstram-se excelentes ferramentas para a obtenção de compostos heterocíclicos fundidos são utilizadas para a síntese de compostos pirrol-pirimidínicos com núcleos triazólicos (Figura 1) através de reações do tipo dominó.^{15,17}

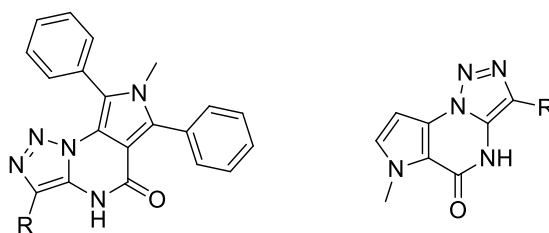


Figura 1. Alguns compostos poli heterocíclicos sintetizados via reações dominó.

A proposta das reações dominó é a formação de várias ligações em sequencia sem a necessidade de isolar intermediários através da mudança das condições reacionais ou adicionar reagentes, minimizando a geração de resíduos, o gasto energético, a quantidade de solvente e até economia laboral, tornando esta forma de síntese ecológica e economicamente favorável.¹⁷

Compostos heterocíclicos contendo anéis de tamanho médio (8-11 membros) constituem um grupo de compostos muito importantes, presentes em produtos naturais biologicamente ativos,¹⁸ fármacos,¹⁹ materiais,²⁰ e catalisadores.²¹ Dentro deste grande grupo de compostos existem as azoninas que são compostos heterocíclicos que contêm como núcleo, anéis de nove membros nitrogenados. Estes compostos podem ser encontrados de forma natural ou sintética em importantes moléculas do ponto de vista farmacêutico como a rhazinilam **8**, a

¹⁵ Lauria, A.; Delisi, R.; Mingoia, F.; Terensi, A.; Martorana, A.; Barone, G.; Almerico, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 16, 3289.

¹⁶ Wermuth, C. G. *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, New York, **2003**.

¹⁷ Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115.

¹⁸ Maier, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2073.

¹⁹ Tauton, J.; Collins, J. L.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10412.

²⁰ Bong, D. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 988.

²¹ Jarvo, E. R.; Miller, S. J. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2481.

clavamina **9** e a tuberostemonona **10** (Figura 2) que é uma substância inibidora da tubulina, que é uma família de proteínas globulares.²²

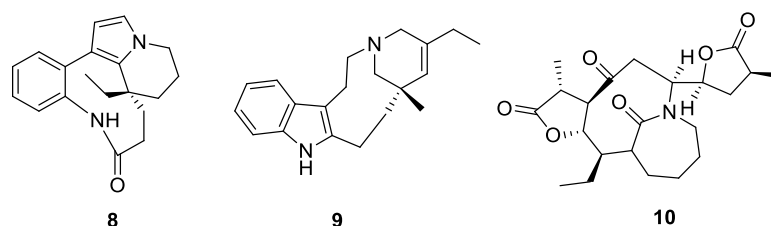


Figura 2. Algumas azoninas usadas como fármacos.

Dentro das azoninas destacam-se as benzotriazoninas, que apresentam um anel de nove membros contendo 3 nitrogênios e fundido a um anel benzênico. (Figura 3).

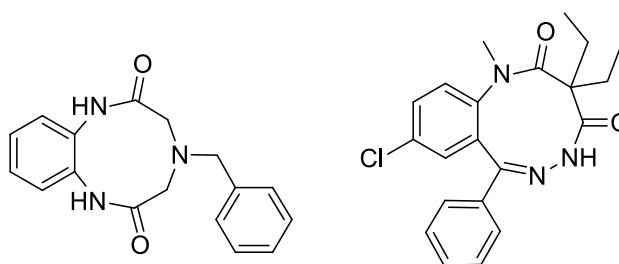


Figura 3. Alguns exemplos de benzotriazoninas

Estes compostos apresentam atividade biológica e seletividade ao receptor Colecistoquinina-A. Além disso, as benzotriazoninas têm semelhanças estruturais evidentes com as benzodiazepinas (Figura 4), que são compostos que entraram no mercado farmacêutico na década de 1960, representando importante inovação para o tratamento da ansiedade.¹ Hoje estão presentes em vários medicamentos entre eles o diazepam que é comercializado mundialmente. Embora apresentem as mais diversas utilizações, a síntese de anéis médios, em especial os de 8 à 11 membros ainda constitui um desafio para a síntese orgânica em especial devido a tensão dos seus intermediários.^{18,22}

²²Troin, Y.; Sinibaldi, M. *Asymmetric Synthesis of nitrogen heterocycles*, Wiley, Weinheim, 2009, 139.

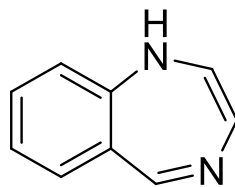


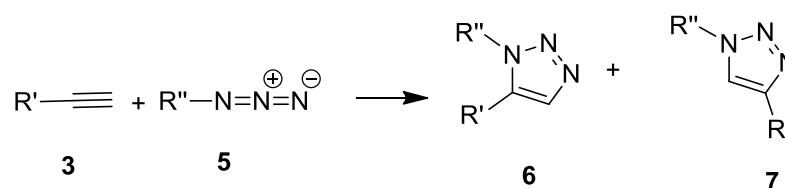
Figura 4. Benzodiazepina.

Portanto, este trabalho tem como objetivo desenvolver uma metodologia sintética para a obtenção de benzotriazoninas, através de reação multicomponente, atendendo aos princípios da Química Verde. A presença do núcleo 1,2,3-triazol e do núcleo [1,3,6]-triazínico poderá conferir a estes compostos um potencial biológico devido as suas similaridades estruturais com compostos diazepínicos, que tem sua atividade biológica largamente consolidada através de conhecidos fármacos como o diazepam.



1.1. [1,2,3]-Triazóis obtidos *via* cicloadição 1,3-dipolar.

Inicialmente, foram desenvolvidos por Huisgen, na década de 60, estudos que mostraram a cicloadição 1,3-dipolar entre azidas orgânicas e alquinos como um processo de fusão exergônico eficiente. Este permite alcançar de forma facilitada uma ampla variedade de anéis heterocíclicos de 5 membros. No caso de alquinos e azidas, resultava na síntese de compostos triazólicos.¹¹ A utilidade desta reação reside na funcionalização relativamente fácil de moléculas orgânicas a partir de alquinos e azidas, e também da estabilidade destes grupos funcionais sob condições variadas. Entretanto, existem certas limitações na cicloadição 1,3-dipolar pioneira desenvolvida por Huisgen, como o uso de temperaturas elevadas, grandes tempos reacionais exigidos e que esta reação geralmente resulta na formação de uma mistura de 1,4- e 1,5- triazóis regioisômeros como produto (Esquema 2).¹¹



Esquema 2. Reação de ciclização 1,3-dipolar de Huisgen.

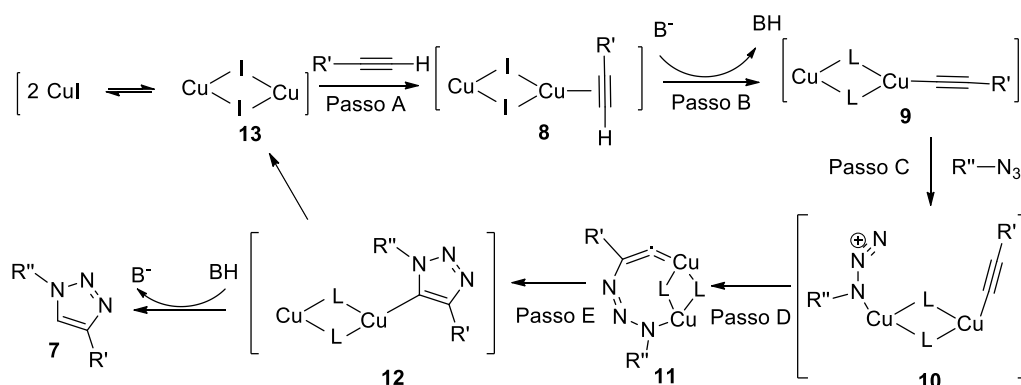
No ano 2001, porém, os cientistas Sharpless¹¹ e Meldal²³ descobriram de forma independente, como contornar estas limitações. Através de sistemas catalíticos de cobre, melhoraram a regioseletividade desta reação, tornando possível que a cicloadição fosse realizada utilizando temperaturas reacionais mais amenas, permitindo a obtenção mais rápida do 1,4-regioisômero 7. Desta forma, o produto pode ser obtido de forma regioseletiva em um alto rendimento.¹⁰ Acredita-se que versões catalisadas da RCAA funcionam 10⁷ vezes mais rápido que a versão não catalisada.^{11, 23} O mais importante é que à temperatura ambiente ou apenas com aquecimento moderado, o uso de catalisadores de cobre leva a formação do 1,4-regioisômero dissustituído. Até o momento, esta reação é a mais popular das “click chemistry” caracterizada pela alta especificidade.²⁴

A proposta de mecanismo (Esquema 3) descreve na primeira etapa (passo A) a complexação de uma das ligações π de um alquino terminal com o dímero da

²³ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.

²⁴ Hou, J.; Liu, X.; Shen, J.; Zhao, G.; Wang, P. G. *Expert. Opin. Drug. Discov.* **2012**, 7, 489.

espécie de cobre (I) **8**. Posteriormente há a remoção do hidrogênio terminal do alquino (passo B), formando a espécie de Cu ligada ao carbono do alquino que posteriormente tem seu hidrogênio terminal abstraído formando a espécie de cobre acetilída **9**. Para induzir a desprotonação do alquino, que é uma etapa crucial para complexação,^{25,26} utiliza-se uma base, usualmente uma amina terciária como a trietilamina (TEA). Em seguida (passo C), um dos nitrogênios da azida desloca um dos ligantes do segundo cobre do complexo Cu-acetileno, para formar o complexo **10**. Este processo ativa a azida para um ataque nucleofílico do carbono do acetileno, permitindo um ataque fácil por parte do outro nitrogênio ao segundo carbono do alquino. Isto leva ao ciclo **11** (passo D) que posteriormente se contrai, levando ao complexo **12** (passo E), que libera o produto final **7** e a espécie de cobre **13** para realizar um novo ciclo catalítico.^{11,15}



Esquema 3. Mecanismo reacional das RCAACu.

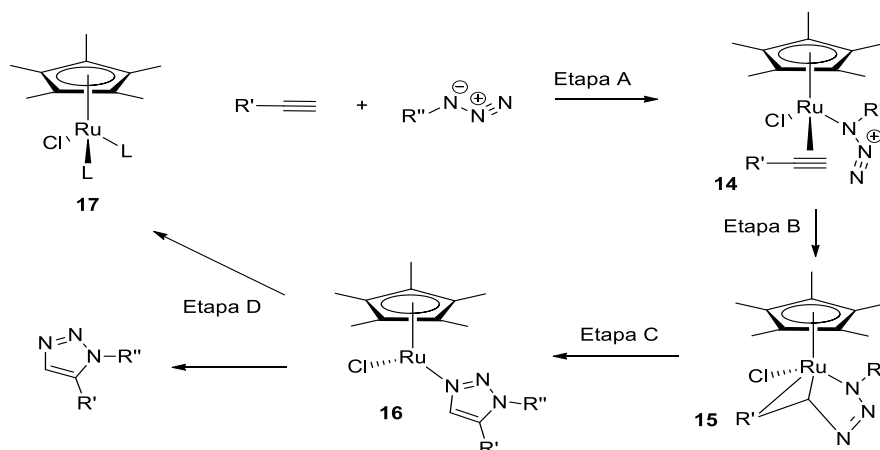
Posteriormente, outro trabalho veio complementar o controle regioseletivo destas cicloadições. Fokin e colaboradores descobriram que através da utilização de catalisadores de Rutênio (II) conduzem à formação dos regioisômeros 1,5 do 1,2,3-triazol.¹³

Neste estudo, acredita-se que a disposição dos ligantes do catalisador de rutênio (etapa A), produz o complexo ativado **14**, o qual é convertido através de acoplamento oxidativo de um alquino e uma azida (etapa B) ao ciclo de rutênio **15**. Esta etapa é determinante para a regioseletividade da reação, a nova ligação C-N é formada entre o carbono mais eletronegativo e mais estericamente desimpedido do

²⁵ Horne, W. S.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9372.

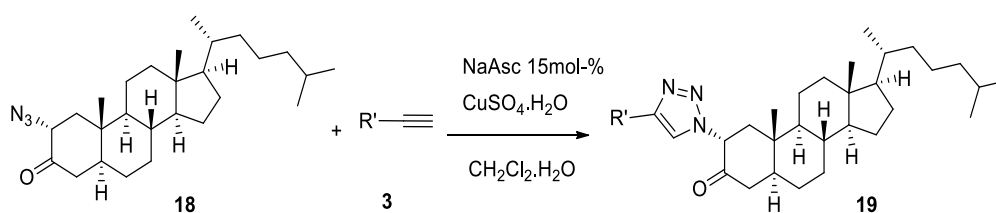
²⁶ Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8235.

alquino e o nitrogênio terminal da azida. O ciclo intermediário **16** sofre eliminação redutiva liberando como produto o triazol aromático e regenerando o catalisador **17**.¹³



Esquema 4. Mecanismo reacional das RCAARu.

Existem muitos trabalhos que já exploram a utilização do sistema catalítico de cobre para reações de cicloadição entre alquinos e azidas, mas poucos deles aplicados a síntese de azidas esteroidais **18**. Em um destes trabalhos,²⁷ através do tratamento com um alquino terminal **3**, buscou-se um método eficiente de síntese para a obtenção de uma colestanona **19** que possuisse atividade antiproliferativa. Foram sintetizadas algumas moléculas de 1,2,3-triazolilcolestan-3-onas **19** em bons rendimentos (Esquema 5).²⁷



Esquema 5. Síntese de azidas esteroidais utilizando RCAACu.

Existem relatos que evidenciam que as RCAACu, se mostram eficientes para a obtenção de compostos mais complexos. Este sistema pode inclusive, ser utilizado para a geração de compostos através de reação multicomponente.²⁸ Estas reações oferecem como vantagem a economia laboral, e a economia molecular se comparados às sínteses lineares convencionais. Existem relatos da síntese de

²⁷ Bandy, A. H.; Shameem, S. A.; Gupta, B. D.; Kumar H. M. S. *Steroids*, **2010**, 75, 801.

²⁸ Dhevalapally, B.; Ramachary, D. B.; Barbas III, C. F. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5323.

estruturas complexas utilizando metodologia multicomponente seguida de cicloadição 1,3-dipolar.²⁸

As dispirolactonas sintetizadas, apresentaram atividade antioxidante.²⁹ Foram gerados novos compostos da família das triazol-espirotrionas **20** e **21** (Figura 5), em relativamente pouco tempo.

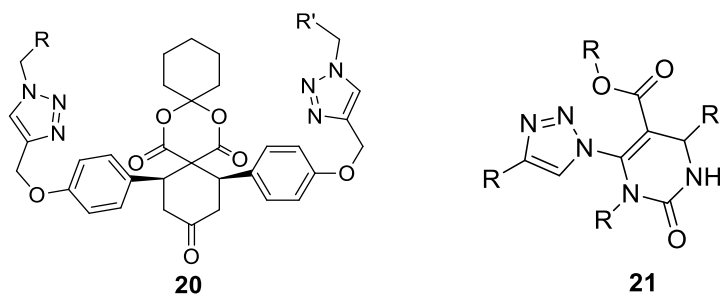
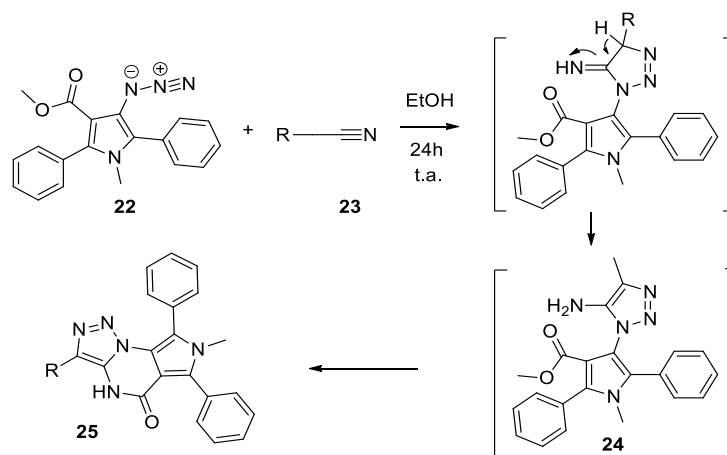


Figura 5. Compostos sintetizados através de metodologia multicomponente a partir do sistema RCAACu.

Todas estas reações multicomponente bem como suas subseqüentes RCAACu. Citadas, servem para ilustrar como este tipo de reação é uma alternativa viável para a obtenção de compostos [1,2,3]-triazólicos mais complexos.

1.1.2. [1,2,3]-triazóis fundidos em poli-heterocíclicos

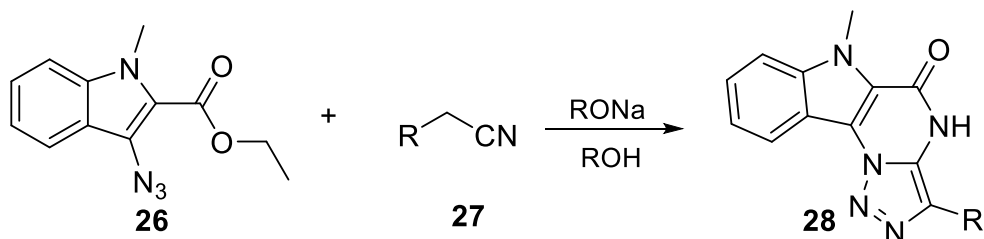
Há poucas décadas, as reações de cicloadição 1,3-dipolar são utilizadas como boas ferramentas para a síntese de compostos de anéis heterocíclicos. Demonstraram sua importância também nas primeiras etapas de reações ditas “reações dominó”, levando a alguns sistemas poli-heterocíclicos com atividade em potencial para ser intercaladores do DNA.²⁹ Um exemplo destas reações envolve a síntese da piridimina contendo o grupo [1,2,3]-triazol (Esquema 6). Neste exemplo, a azida **22** atua como componente de uma cicloadição 1,3-dipolar, com o ânion **23**.



Esquema 6. Síntese de um pirrol contendo um grupo [1,2,3]-triazólico através de reações dominó.

O intermediário **24**, que possui um grupo amino, é suscetível a mais uma ciclização com a porção carboxietil da mesma molécula, gerando o produto ciclizado **25**.²⁹

Existem exemplos de compostos sintetizados através de RCCACu na síntese de moléculas biologicamente ativas, tratam-se de algumas indol-triazol-pirimidinas (Esquema 7).³⁰



Esquema 7. Síntese dominó de algumas indol-triazol-pirimidinas via ciclização 1,3-dipolar.

O composto **26**, contendo os grupos carbóxi e azido, através da reação com a nitrila **27** levou ao seu análogo contendo um triazol e o anel pirimidínico **28**.

²⁹ Lauria, A.; Diana, P.; Barraja, P.; Almerico, A. M.; Cirrincione, G.; Dattolo, G. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 747.

³⁰ Lauria, A.; Diana, P.; Barraja, P.; Patella, C.; Almerico, A. M.; Cirrincione, G.; Montalbano, A.; Dattolo, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2187.

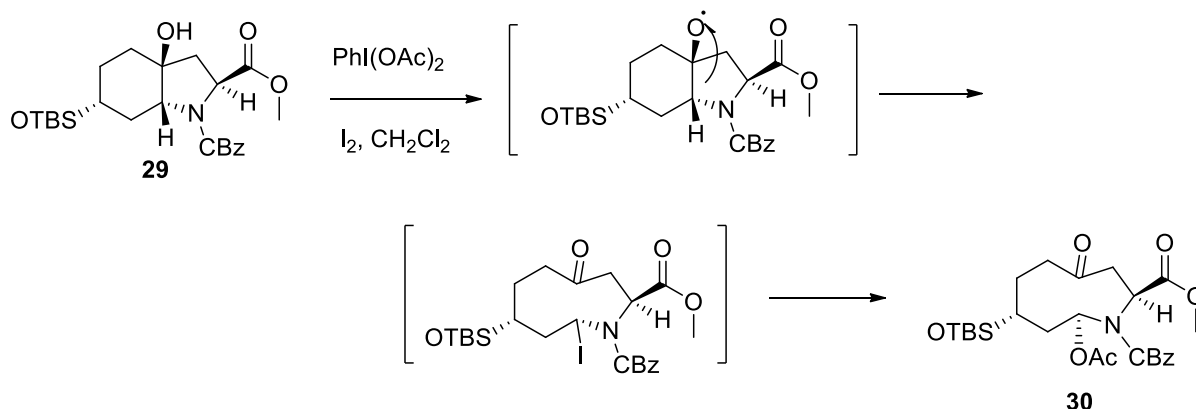
1.2. Anéis heterocíclicos de tamanho médio contendo nitrogênio

Anéis heterocíclicos médios (8-11 membros) são estruturas de ampla disponibilidade na natureza, muitas vezes são integrantes de produtos naturais biologicamente ativos,¹⁸ estando presentes em áreas como a farmacêutica.¹⁹ Existem diversas classes de anéis médios, entre eles destacam-se os nitrogenados como as azoninas que muitas vezes integram moléculas importantes como a tuberostemonona,³¹ as benzodiazepinas,¹ que são compostos largamente utilizados como ansiolíticos e as benzotriazoninas que ainda são pouco exploradas na literatura, mas que mostram exemplos consideravelmente seletivos de inibidores dos receptores CCK.³²

1.2.1. Azoninas

Dentre os anéis médios nitrogenados uma classe que merece particular atenção são as azoninas. Estes heterocíclicos são encontrados como subunidades de moléculas naturais e farmacêuticas rhazinilam **8**, a clavamina **9** e a tuberostemonona **10** (Figura 2, pág. 5).²²

Uma das formas mais interessante para a síntese de azoninas se dá através de alargamento de um anel menor através da inserção de um átomo de N ou C usando reações de rearranjo ou fragmentação (Esquema 8).



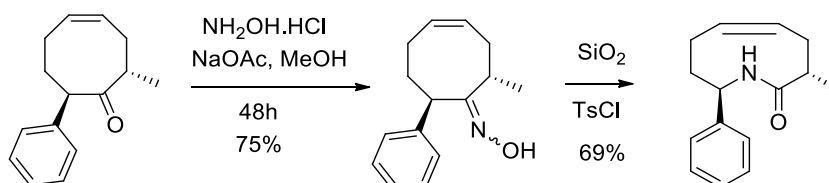
Esquema 8. Expansão de 4-hidroindóis.

³¹ Wipf, P.; Li, W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4576.

³² Chang, R. S. L.; Lotti, V. J. *Natl. Acad. Sci. USA*, **1986**, *83*, 4923.

Por exemplo, o hidroxindol **29** quando exposto a uma mistura de diacetato de iodo benzeno e iodo, gera o composto **30** em 72% de rendimento.³¹

Outra forma de obter azoninas é através de rearranjo de Beckmann como feito no trabalho de Olson e colaboradores (Esquema 9).³³



Esquema 9. Azonina sintetizada via rearranjo de Beckmann.

1.2.2. Benzodiazepinas.

A benzodiazepinas, são anéis nitrogenados de 7 membros, estruturalmente semelhantes às benzotriazoninas que fazem parte de uma importante classe de fármacos terapêuticos denominados ansiolíticos.¹ No início dos anos 50, medicamentos a base de benzodiazepinas eram utilizados para o tratamento da ansiedade e outras neuroses.¹

Os benzodiazepínicos (Figura 6) são estruturalmente versáteis, além disso, são de fácil acesso e permitem ampla funcionalização. Através deles se pode obter uma série de novos compostos sintéticos bem como explorar a sua reatividade.¹

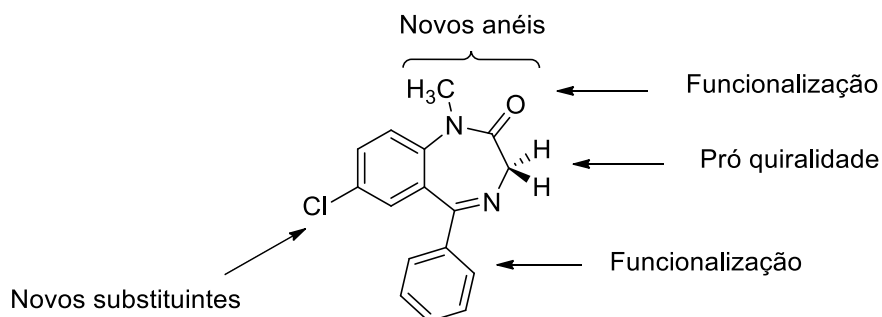
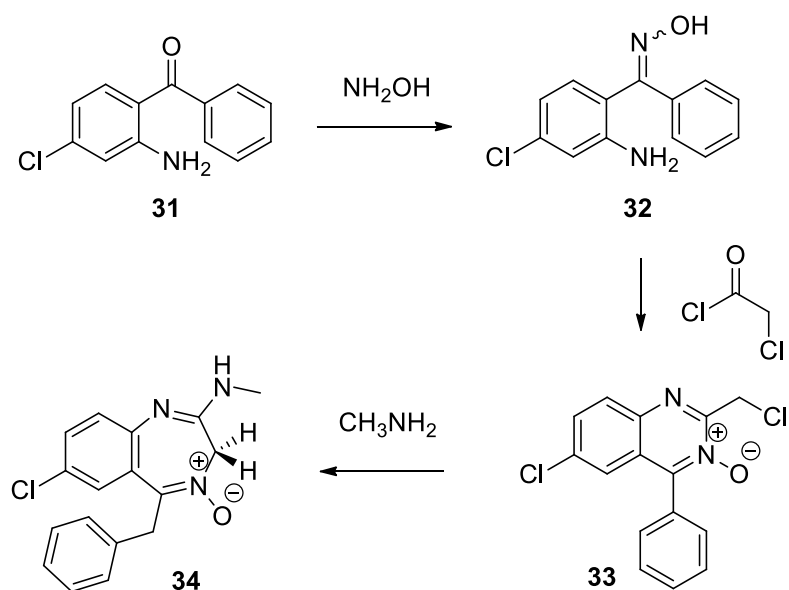


Figura 6. Versatilidade dos benzodiazepínicos

³³ Olson, G. L.; Voss, M. E.; Hill, D. E.; Kahn, M.; Madison, V. S.; Cook, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 323.

Estes agentes terapêuticos representaram uma importante inovação à época. Foram descobertos por Leo H. Sternbach, nos laboratórios Suíços Roche. Para a síntese do mesmo (Esquema 10), são utilizados orto-aminoacilfenonas **31** que através da reação de condensação com hidroxilamina fornece a sua oxima correspondente **32**, então é submetida a reação com cloreto de 2-cloroacetila. O material de partida **32** era funcionalizado com um grupo cloro metila gerando o composto **33** e por fim tratado com metilamina, para a formação do produto benzodiazepínico **34** que se dá pela expansão do anel *via* rearranjo.¹



Esquema 10. Síntese do clodiazepóxido, espécie precursora dos fármacos diazepínicos.

Os clordiazepóxidos entraram no mercado na década de 60 como uma inovação para o tratamento da ansiedade e a partir da identificação das suas propriedades, dúzias de novos derivados benzodiazepínicos foram comercializados, incluindo o diazepam que é um dos fármacos mais comercializados mundialmente.¹

1.2.3. Benzotriazoninas.

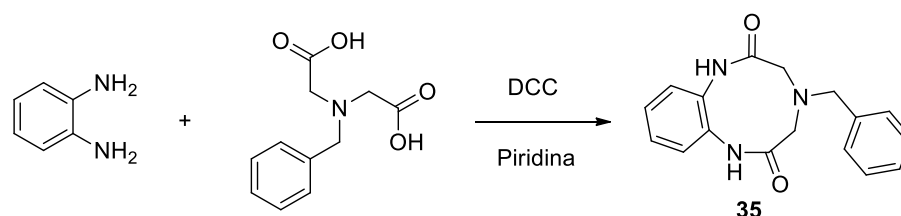
Existem poucos relatos acerca de compostos benzotriazonínicos. Até o ano de 1977 não se haviam relatos sobre eles. A única perspectiva para os cientistas pioneiros no estudo destes anéis de 9 membros, apenas era baseada na observação de que o alargamento de um anel menor para um maior não diminuía a atividade farmacológica do mesmo.³²

Além disso, foram feitos estudos, evidenciando que tamanho e impedimento do anel desempenham papel decisivo na atividade biológica conferindo maior ou menor desempenho através da disposição dos anéis aromáticos.³²

A procura por novas estruturas leva a análise das benzotriazoninas, que são compostos com anéis de 9 membros que possuem forte semelhança com as 1,5 benzodiazepinas.³²

É descrito que as benzotriazoninas podem ter propriedades farmacológicas favoráveis, o que leva a pesquisa de potencial atividade farmacológica dos mesmos e potenciais afinidades de derivados benzotriazonínicos com os receptores CCK-A e CCK-B da gastrina, que são hormônios reconhecidos como neurotransmissores, cuja a ativação em tecidos periféricos desempenha função importante no controle da secreção pancreática, nas contrações da vesícula biliar e na atividade do intestino.^{32,34}

Um método simples para a síntese de triazoninonas foi descrito por Escherich e colaboradores, e está resumido no Esquema 11. Segundo os autores os testes biológicos feitos acerca do composto **35** dizem que esta é uma estrutura promissora para a síntese de um potente e seletivo antagonista dos receptores CCK.³⁵



Esquema 11. Síntese de benzotriazoninonas antagonistas dos receptores CCK.

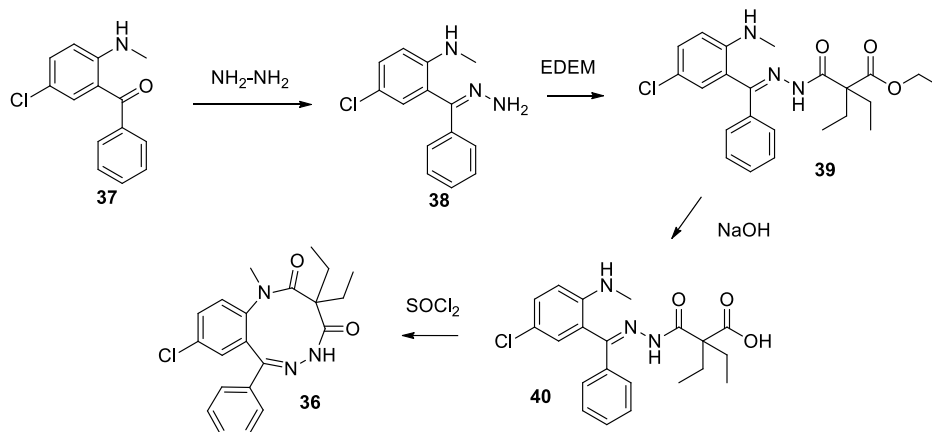
Outro método de síntese de benzotriazoninonas foi descrito por Orzalesi (Esquema 12).³⁶ Para a síntese da 9-cloro-2,3,4,5-tetraidro-1-metil-3,3-di-*et*il-7-fenil-1*H*-benzo-[1,5,6]-triazonina-2,4-diona **36**, inicialmente foi realizada a reação da 2-amino-5-clorobenzofenona **37** com hidrazina para obter a hidrazona **38**. Em seguida, esta hidrazona foi tratada com etildietilmalonato (EDEM) para a obtenção do éster **39**. Posteriormente, foi realizada a hidrólise com NaOH para a obtenção do

³⁴ Freidinger, R. M. *Med. Res. Rev.* **1989**, 9, 271.

³⁵ Escherich, A.; Escrieut, C.; Fourmy, D.; Moroder, L.; *J. Peptide Sci.* **1999**, 5, 155.

³⁶ Orzalesi, G.; Salleri, R.; Vitorry, R. L.; Innocenti, F. *J. Heterocyclic Chem.* **1977**, 14, 733.

ácido carboxílico **40** correspondente. Por fim, foi realizada a reação com cloreto de tionila para gerar o cloreto do ácido que reagiu com a amina levando à obtenção da benzotriazoninona **36**.



Esquema 12. Síntese de benzotriazoninonas de Orzalezi.

1.3. Aplicações biológicas

A literatura descreve compostos estruturalmente semelhantes as benzotriazoninas como as, 7-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexaidro-1*H*-benzo[*h*][1,4]diazoninas **35** e a 4-*N*-benzil-2,3,4,5,6,7-hexaidro-1*H*-1,4,7-benzotriazonina-2,6-diona³⁵ **41** (Figura 7) que se revelam como um modelo químico potencial para atividade antagonista do receptor CCK.³⁷

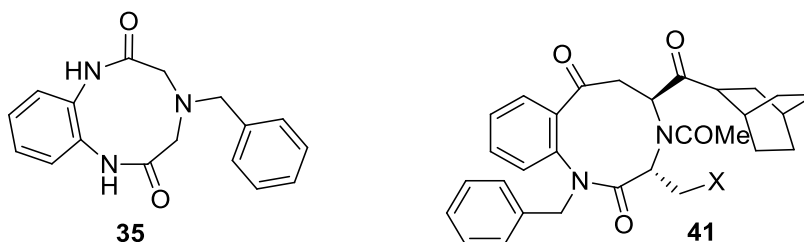


Figura 7. Modelos químicos potenciais para antagonista do receptor CCK.

O bloqueio de ações de hormônios peptídicos como a CCK hormônio gastrointestinal que estimula a contração da vesícula biliar e do pâncreas, além

³⁷ McDonald, I. M.; Dunstone, D. J.; Kalindjian, S. B.; Linney, I. D.; Caroline, M.; Low, R.; Pether, M. J.; Steel, .; I. M.; Tozer, M. J.; Vinter, J. G. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3518.

disso, esta relacionada à digestão e sensação de saciedade. O receptor gastrina, é responsável pela estimulação a secreção de ácido clorídrico no estômago e também do crescimento de mucosa gástrica, por este motivo, tem sido alvo de interesse de estudos, além disso, exerce papel fundamental tanto no sistema nervoso central como em tecidos periféricos.³⁷

1.4. Síntese multicomponente.

Muitas reações orgânicas e sequências de reação têm sido desenvolvidas para a construção de compostos policíclicos estruturalmente complexos.²⁹ Tipicamente, estas reações e sequências de reações não são tão eficientes em termos de regio, diastereo e enantiosseletividade ou na ecologia e economia de reações químicas.²⁸

A partir do ponto de vista químico de síntese, estratégias ideais de síntese para a preparação de substâncias estruturalmente complexas, devem envolver uma sequência de reações estereocontroladas levando a formação de múltiplas ligações num único passo, a partir de materiais de partida simples e prontamente disponíveis.²⁸ Como resultado, uma grande atenção tem sido dada para o desenvolvimento de reações multicomponente, por causa de seu alto grau de economia de átomos, economia laboral e energética.²⁸

Apesar do interesse, há poucos relatos de síntese enantiosseletiva para a síntese compostos policíclicos complexos.²⁸ Como alternativa surge a síntese multicomponente, que se apresenta como uma metodologia que visa o emprego de mais de dois materiais de partida, onde a maioria dos átomos são incorporados no produto final.³⁸ Estas reações são átomo-econômicas, uma vez que a maioria, se não todos, os átomos dos materiais de partida são incorporados no produto. Tratam-se de reações eficientes, para produzir o produto desde o material de partida em um só passo, como alternativa aos múltiplos passos sequenciais.³⁸ Dado a estas características frequentemente a síntese multicomponente vai ao encontro aos princípios da Química Verde^{39,40} como: 1° prevenção, 2° Economia de átomos, 6° busca pela eficiência de energia, 8° evitar a formação de derivados e 9° catálise.

³⁸ Domling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083

³⁹ Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, J. M.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova*, **2003**, *26*, 123.

⁴⁰ Sanseverino, A. M. *Quim. Nova*, **2000**, *23*, 102.

Capítulo 2

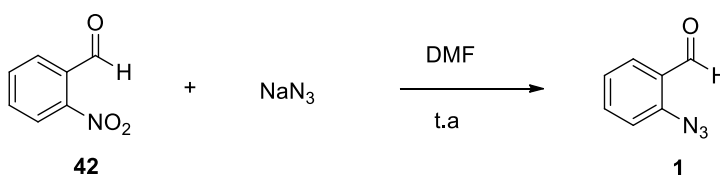
Apresentação e Discussão dos Resultados

2.1. Apresentação e Discussão dos Resultados

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos a partir da parte experimental deste trabalho. Na primeira etapa será explicada a síntese do 2-azidobenzaldeído **1** sendo esse o único componente desta síntese não obtido comercialmente e que foi utilizado como um dos materiais de partida. Posteriormente serão discutidos os resultados referentes à síntese dos compostos 1-fenil-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas.

2.1.1. Preparação da 2-azidobenzaldeído

Para a preparação da azida **1** (Esquema 13), utilizou-se o procedimento geral descrito por Pelkey e Gribble,⁴¹ onde reagiu-se o 2-nitrobenzaldeído **42** (10 mmol), com NaN₃ (40 mmol) em DMF (25 mL) como solvente. Manteve-se a mistura reacional sob agitação a 60 °C por 24h. Extraíu-se o produto com acetato de etila. Após evaporar o solvente, o produto **1** foi purificado por coluna cromatográfica de gel de sílica e obtido com rendimento de 84%.



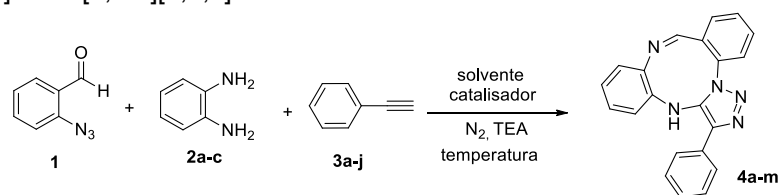
Esquema 13. Síntese de 2-azidobenzaldeído **1**.

2.1.2 Síntese dos compostos 1-fenil-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas.

A partir da 2-azidobenzaldeído foram estudadas as melhores condições reacionais para a síntese dos compostos 1-fenil-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas **4**. Estes estudos estão resumidos na Tabela 1.

⁴¹ Pelkey, E. T.; Gribble, G. W. T *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5606.

Tabela 1: Estudo das condições reacionais para a síntese de compostos 1-fenil-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoninas.



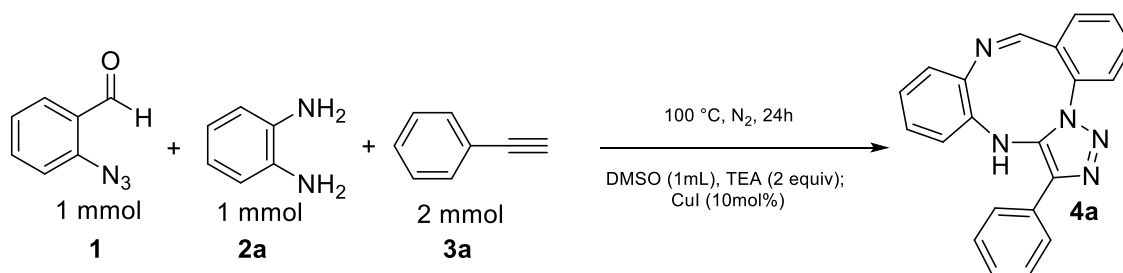
Linha	Alquino 3	Temp °C	Catalisador	Tempo (h)	Solvente	Rend (%) ^a
1	1,0 mmol	60	CuI(10%)	24	DMSO	20 ^b
2	1,0 mmol	60	CuI(10%)	48	DMSO	55 ^b
3	1,0 mmol	100	CuI(10%)	24	DMSO	72 ^b
4	1,0 mmol	80	CuI(10%)	2	DMSO	42 ^{b,c}
5	1,0 mmol	100	CuI(10%)	2	DMSO	46 ^{b,c}
6	1,0 mmol	100	CuI(10%)	24	DMSO	81
7	1,2 mmol	100	CuI(10%)	24	DMSO	76 ^d
8	1,5 mmol	100	CuI(10%)	24	DMSO	85 ^e
9	2,0 mmol	100	CuI(10%)	24	DMSO	98^f
10	2,0 mmol	100	CuI(10%)	24	DMSO	12 ^g
11	2,0 mmol	100	CuI(10%)	24	DMSO	41 ^h
12	2,0 mmol	100	CuI(10%)	24	DMSO	88 ⁱ
13	2,0 mmol	100	CuI(10%)	24	Glicerol	55
14	2,0 mmol	100	CuI(10%)	24	PEG-400	78
15	2,0 mmol	100	CuI(10%)	24	DMF	65
16	2,0 mmol	100	CuI(10%)	24	Tolueno	74
17	2,0 mmol	100	Cu(OAc) ₂ (10%)	24	DMSO	68
18	2,0 mmol	100	CuO(10%)	24	DMSO	27
19	2,0 mmol	100	CuCl(10%)	24	DMSO	70
20	2,0 mmol	100	CuBr(10%)	24	DMSO	85
21	2,0 mmol	100	CuBr ₂ (10%)	24	DMSO	57
22	2,0 mmol	100	CuI (5%)	24	DMSO	82
23	2,0 mmol	100	CuI (1%)	24	DMSO	29

^a) Rendimento isolado por coluna cromatográfica; ^b) Reação feita na ausência de atmosfera de nitrogênio;

^c) Reação em micro-ondas; ^d) reação na ausência de base; ^e) 1,2 equiv. de TEA; ^e) 1,5 equiv. de TEA; ^f) 2,0 equiv. de TEA; ^g) reação na ausência de base; ^h) 1,0 equiv de base; ⁱ) 1,5 equiv. de base.

Inicialmente, em um balão reacional de 25 mL, adicionou-se 1 mmol de 2-azidobenzaldeído **1**, 1 mmol da diamina **2**, 1 mmol do alquino **3**, 1 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente, iodeto de cobre I (CuI) em quantidade catalítica de 10 mol% e 1 equiv. de trietilamina (TEA) como base. Colocou-se a mistura reacional sob agitação magnética, por um período de 24 horas, sob aquecimento convencional de 60 °C e acoplado a um condensador de refluxo. O produto 1-fenil-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazonina **4a** foi obtido com 20% de rendimento (linha1, Tabela 1).

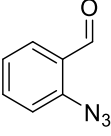
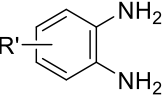
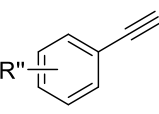
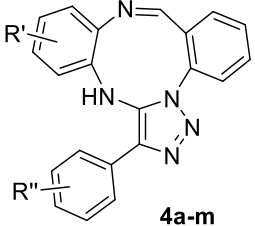
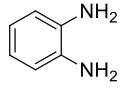
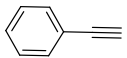
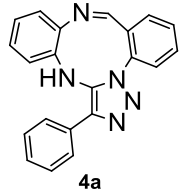
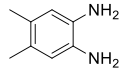
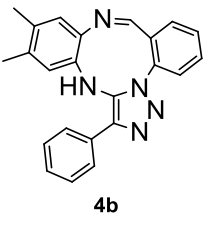
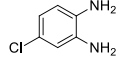
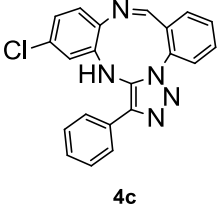
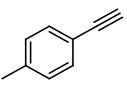
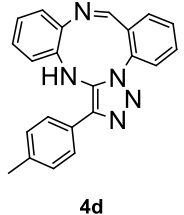
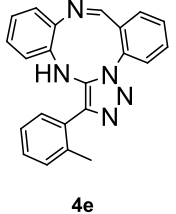
A fim de melhorar o rendimento desta reação, testaram-se outras condições reacionais com a variação de tempo, de temperatura e do uso da irradiação de micro-ondas (linhas 2-5, Tabela 1). Nestas condições testadas foi observado o melhor resultado quando a mistura reacional foi mantida sob agitação por 24 horas, na temperatura de 100 °C utilizando aquecimento convencional (linha 3, Tabela 1). O rendimento foi de 72%, mostrando que a alta temperatura influencia de forma determinante no rendimento da reação. Quando esta mesma reação foi realizada sob atmosfera de nitrogênio, houve um acréscimo no rendimento para 81% (linha 6, Tabela 1). Mostrando que a atmosfera oxidativa do ambiente pode prejudicar a formação do produto. Em seguida foi realizado o estudo estequiométrico dos reagentes, e da quantidade de base necessária para promover a reação (linhas 7-12, Tabela 1). Desta forma, determinou-se que a melhor condição reacional envolve as condições descritas na linha 9 da Tabela 1. O uso de um leve excesso de **3** se faz necessário talvez pela sua fácil volatilização a altas temperaturas. A utilização de 1 Equiv. da base TEA, provavelmente seja virtude de que a base é necessária tanto na etapa de formação do intermediário imínico quanto para a remoção do hidrogênio terminal do alquino na etapa de formação do triazol. Posteriormente, foi estudado o uso de outros solventes como glicerol, polietilenoglicol-400 (PEG-400), DMF e tolueno para a reação. Entretanto, observou-se que o DMSO permitiu melhor resultado do que os demais (linhas 13-16, Tabela 1). A reação também foi realizada variando-se os sais de cobre (linha 17-21, Tabela 1) e o melhor resultado foi obtido utilizando o CuI como catalisador (linha 9, Tabela 1). Observando-se a Tabela pode-se inferir que os catalisadores de cobre II se mostraram menos eficientes que os catalisadores de cobre I e dentre estes, pode-se observar que quanto maior o halogênio ligado ao cobre maior o rendimento reacional (linha 9, 19 e 20, Tabela 1) devido a sua polarizabilidade facilitada. Por fim foram feitos estudos variando a quantidade do catalisador, utilizando além de 10 mol%, 1 mol% e 5 mol% (linhas 22-23, Tabela 1). Os rendimentos foram inferiores ao observado com 10 mol%. Portanto, a melhor condição encontrada foi a descrita na linha 9 da Tabela 1, onde a reação foi mantida sob agitação a 100 °C, durante 24 horas, usando 10 mol% de CuI, 2 equiv. de TEA, 1 mL de DMSO e 2 mmol de **3** para 1 mmol dos demais reagentes em atmosfera de N₂ (Esquema 14).

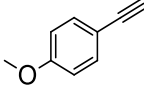
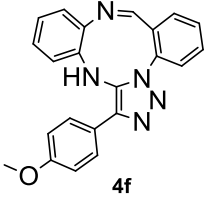
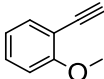
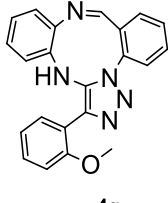
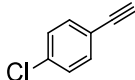
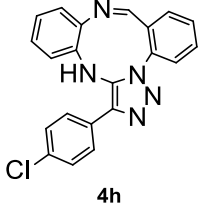
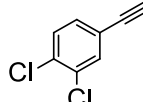
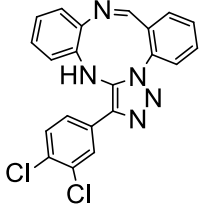
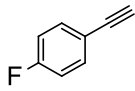
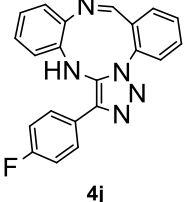
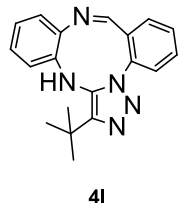
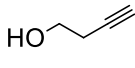
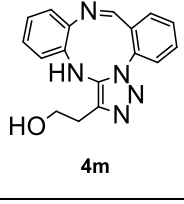


Esquema 14: Esquema geral da variação de grupos funcionais das dibenzotriazoninas.

Após determinar a melhor condição reacional para esta síntese, a metodologia foi estendida para a obtenção de outras moléculas de dibenzotriazoninas **4** (Tabela 2). Primeiramente, escolheu-se utilizar compostos diamínicos aromáticos substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons. Os produtos **4b** e **4c** (linha 2 e 3, Tabela 2) foram obtidos com rendimentos de 93% e 70% (linhas 2-3, Tabela 1) respectivamente. Como esperado, os grupos doadores de elétrons deixam os pares de elétrons dos grupos amina mais disponíveis para o ataque nucleofílico, o que acarretou em um aumento do rendimento reacional. Também foram feitos estudos utilizando como material de partida alquinos substituídos com grupos doadores e atratores de elétrons, que permitiram a obtenção dos produtos **4d-4m** (linhas 4-12, Tabela 2). Assim, os alquinos **3b-3e** (linhas 4-7, Tabela 2) substituídos com grupos doadores de elétrons foram utilizados, gerando bons rendimentos. Quando utilizados alquinos substituídos com grupos atratores de elétrons como **3f**, **3g**, **3h** (linhas 8-10, Tabela 2), nota-se um leve decréscimo no rendimento reacional, porém os rendimentos ainda são bons com exceção do composto **3f** (linha 8, Tabela 2). Nota-se que quanto mais pronunciado o caráter elétron atrator dos substituintes, maior o rendimento reacional, isso porque estes grupos deixam o hidrogênio terminal do alquino mais ácido facilitando a reação de cicloadição 1,3-dipolar. Foi observada a formação de produtos obtidos a partir de alquinos alifáticos estericamente impedidos como o **4i** (linha 11, Tabela 2). A metodologia foi estendida através da utilização de álcool propargílico **3j** permitindo a obtenção do produto correspondente **4m** (linha 12, Tabela 2), estes, porém apresentaram rendimentos menores devido a ausência do grupo fenil que confere estabilidade por ressonância aos intermediários.

Tabela 2: Variação de grupos funcionais

 1a +  2a-c +  3a-j DMSO, TEA Cul (10mol%) 24h, N₂ 100 °C  4a-m				
Linha	Diamina	Alquino	Produto	Rendimento (%) ^a
1	 2a	 3a	 4a	98
2	 2b	 3a	 4b	93
3	 2c	 3a	 4c	70
4	2a	 3b	 4d	85
5	2a	 3c	 4e	63

6	2a	 3d	 4f	54
7	2a	 3e	 4g	89
8	2a	 3f	 4h	34
9	2a	 3g	 4i	63
10	2a	 3h	 4j	82
11	2a	 3i	 4l	51
12	2a	 3j	 4m	45

a) Rendimentos obtidos a partir dos produtos isolados por cromatografia em coluna b) quantidades condição padrão

A partir da análise da Tabela 2 pode-se inferir que as condições reacionais estudadas na otimização desta síntese foram eficientes para a obtenção de 12 diferentes compostos.

O mecanismo proposto (Figura 8) para esta reação consiste primeiramente, na interação do alquino terminal **3** com o catalisador de cobre **42**, que com auxílio da TEA que abstrai o hidrogênio terminal do alquino **3** forma o intermediário **43**. O nitrogênio negativamente carregado da porção azida do 2-azidobenzaldeído **1** vai doar um de seus pares de elétrons para fazer uma interação com o cobre. Por sua vez, o alquino realiza interação com o nitrogênio positivamente carregado da azida **44**, formando o ciclo **45**, concluindo a formação do triazol **46** que libera o catalisador para um novo ciclo. Como observado experimentalmente, este se forma primeiro. Posteriormente a diamina **2** reage como nucleófilo frente a porção aldeído do triazol **46**. A TEA presente no meio atua como base abstraindo um hidrogênio da amina **47**, então o oxigênio da carbonila é protonado, gerando o intermediário **48**. Em seguida, ocorre a desidratação como descrito por Singh e colaboradores⁴², gerando o intermediário imínico **50** que, como comprovado experimentalmente, se forma depois do intermediário **46**. Em seguida, o intermediário **50** complexa com a espécie catalítica formando o complexo **51** que tem um hidrogênio ácido abstraído pela TEA gerando a espécie **52**. Este complexa com o catalisador gerando a espécie **53**. Posteriormente, o sal de cobre sofre eliminação redutiva formando o intermediário **54** e por fim, através da abstração de um hidrogênio ácido pela TEA é gerado o produto **55** com o núcleo benzotriazonina fundido ao triazol característico dos compostos sintetizados neste trabalho.

⁴² Singh, S. P.; Kumar, P.; Batra, H.; Naithani, R.; Rozas, I.; Euguero, J.; *Can J Chem* **2000**, 78, 1109.

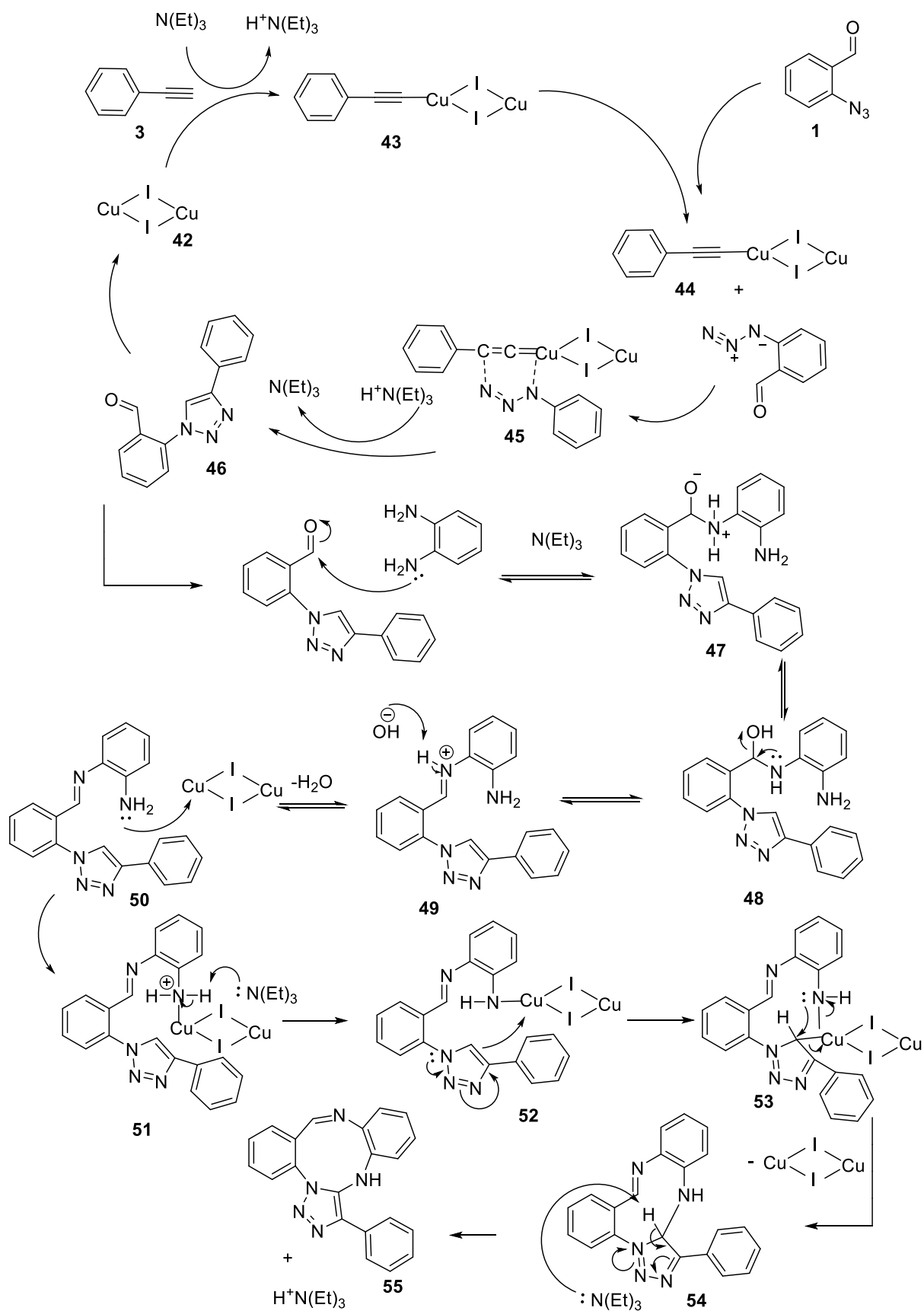


Figura 8. Mecanismo proposto para a reação de formação do produto **4a**.

Os compostos obtidos tiveram suas estruturas confirmadas a partir de espectroscopia de ressonância magnética de (RMN- ^1H e RMN- ^{13}C).

No espectro de RMN- ^1H (Figura 9), podemos verificar em 12,65 ppm, a presença de um singletto largo característico do hidrogênio ligado ao nitrogênio (N-H). Em 8,88 ppm, encontramos um singletto referente ao hidrogênio imínico presente na molécula. Na região entre 8,02 e 7,16 ppm, encontra-se os picos dos demais 13 hidrogênios presentes nos anéis aromáticos. Em 2,48 ppm um sinal referente ao DMSO, e em 3,38 ppm um singletto referente à água.

No espectro de RMN- ^{13}C do composto **4a** observa-se (Figura 10) observa-se um total de 19 sinais, referentes aos carbonos da molécula. Em 148,40 ppm observa-se o sinal do carbono imínico. Em 145,97 ppm encontra-se o carbono do núcleo triazólico ligado à fenila, em 143,40 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono do núcleo triazólico ligado ao nitrogênio da amina. Os demais deslocamentos entre 135,16 e 111,33 ppm referem-se aos carbonos aromáticos da molécula.

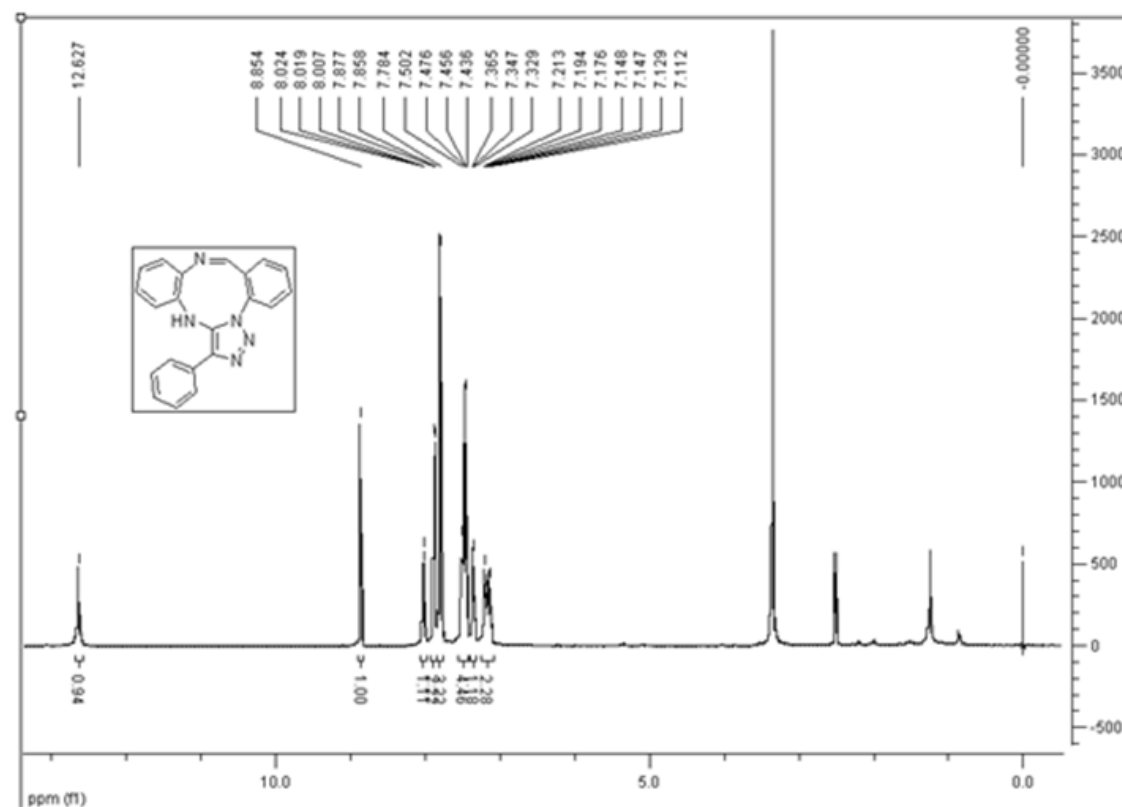


Figura 9: Espectro de RMN- ^1H do composto **4a** em DMSO-d_6 a 400 MHz

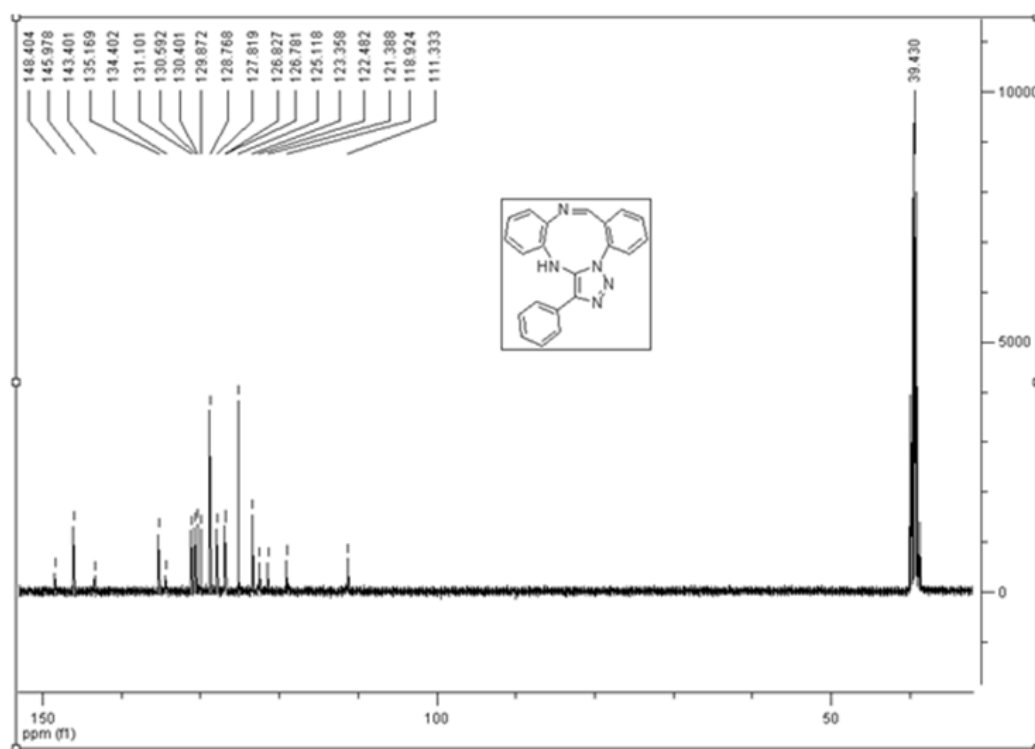


Figura 10: Espectro de RMN- ^{13}C do composto **4a** em DMSO-d_6 a 100 MHz

Considerações Finais e Conclusão

Considerando-se os objetivos propostos para este trabalho e a análise dos resultados dele obtidos, serão realizadas nesta parte, algumas considerações finais a respeito de todo o estudo.

O presente trabalho descreveu a síntese multicomponente de compostos 1-fenil-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazonina, através de catálise por CuI e com utilização de TEA como base orgânica. Foram sintetizados 12 compostos através da utilização desta metodologia, que pode ser considerada simples para a síntese de compostos complexos, contendo um núcleo [1,2,3]-triazólico fundido a um núcleo [1,3,6]-triazonínico, inferindo potencial aplicabilidade biológica para estes compostos. Isto porque compostos triazólicos são amplamente reconhecidos pela sua atividade biológica, presente em medicamentos como o fluconazol e o itraconazol. As triazoninas por sua vez, são reconhecidas por seu potencial inibidor de CCK, além de sua estrutura semelhante às benzodiazepinas presentes em fármacos mundialmente reconhecidos como o diazepam.

Além disto, trata-se de uma metodologia limpa que atende aos princípios da Química Verde, principalmente relacionados à prevenção, economia de átomos e minimização de resíduos, pois evita o isolamento e a purificação de intermediários.

3.1. Materiais e métodos:

3.1.1. Espectroscopia de Ressonância magnética Nuclear

Os espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C foram obtidos em espectrômetro de ressonância magnética nuclear que opera na frequência de 400 MHz (Instituto de Química da Universidade Federal de Santa Maria) e os deslocamentos químicos δ estão dispostos na grandeza de ppm (partes por milhão) em relação ao padrão interno (DMSO-d₆ utilizado como padrão para os espectros de RMN-¹H e para os espectros de RMN-¹³C, colocando-se entre parênteses a referida multiplicidade (s= singlete, sl= singlete largo, d= dubleto, t= tripleto, q= quarteto, m= multipeto) o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (*J*) expressa em Hertz (Hz).

3.1.2. Pontos de Fusão

Os pontos de fusão das amostras sólidas foram medidos utilizando Aparelho de Ponto de Fusão Digital Modelo PFDIII, da marca Marte.

3.1.3. Solventes e reagentes

Os solventes Hexano (Hex) e acetato de etila (AcOEt) foram purificados através de destilação fracionada. O reagente 2-azidobenzaldeído **1** foi preparado através de reação de substituição do 2-nitrobenzaldeído **42** e azida sódica. As diaminas **2a-c** e o alquino terminal **3a-l** foram obtidas de fontes comerciais.

3.2. Procedimentos experimentais

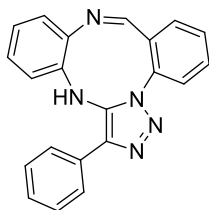
3.2.1. Procedimento geral para a síntese da 2-azidobenzaldeído **1**:

Em um balão de 100 mL foram colocados 10 mmol (1,47 g) de 2-nitrobenzaldeído, **42** e 25 ml de dimetilformamida (DMF) como solvente. Posteriormente foram adicionados 40 mmol (2,56 g) de NaN_3 . Esta mistura foi mantida sob agitação durante 24 horas a 60 °C. A extração foi realizada 3 vezes com acetato de etila totalizando 300 mL, um total de 700 mL de solução aquosa saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado a baixa pressão, levando à obtenção do produto. Este foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando solução de hexano/AcOEt (9:1) como eluente e o produto foi obtido com 84% de rendimento.

3.2.2. Procedimento geral para a síntese dos compostos 1-fenil-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazonina

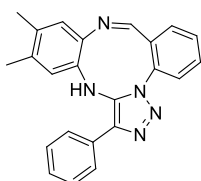
Em um balão de 50 mL, foram adicionados 1 mmol de 2-azidobenzaldeído **1** (0,147g), 1 mmol (0,108g) de *orto*-fenilenodiamina **2**, 2 mmol (0,204g) do alquino **3**, DMSO (1 mL), TEA (1 Equiv.) e CuI (10 mol%). O balão foi acoplado a um condensador de refluxo, colocado sob aquecimento em banho de óleo sobre agitador magnético e sob atmosfera de nitrogênio. O meio reacional foi mantido a 100 °C sob agitação por 24 horas. Após este tempo, a mistura foi lavada 3 vezes com solução aquosa saturada de NaCl totalizando 300 mL e posteriormente com diclorometano (DCM). A fase orgânica foi separada e seca através da adição de MgSO_4 anidro. Posteriormente, o solvente foi evaporado sob baixa pressão. Os produtos foram purificados através de cromatografia em coluna de sílica gel, e como eluente foi utilizada uma mistura Hex/AcOEt (4:1).

Dados dos Espectros de RMN-¹H, RMN-¹³C dos compostos 4a-m



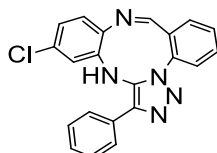
1-fenil-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazol[1,5-a][1,3,6]triazonina (4a)

Rend: 0,330g; (98%) sólido branco. P.F. 259-261 °C RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) ppm δ: 12,65 (sl, 1H); 8,88 (s, 1H); 8,00-8,02 (m, 1H); 7,85-7,88 (d, *J*=7,2 Hz, 2H); 7,72-7,81 (m, 3H); 7,43-7,49 (m, 4H); 7,32-7,37 (m, 1H); 7,15-7,16 (d, *J*= 2,6 Hz, 2H). RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) ppm δ: 148,52; 146,10; 135,28; 131,24; 130,74; 130,52; 130,01; 128,91; 127,96; 126,92; 125,22; 123,50.



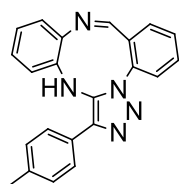
12,13-dimetil-1-fenil-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazol[1,5-a][1,3,6]triazonina (4b)

Rend: 0,339g; (93%) sólido branco. P.F. 259-262 °C RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) ppm δ: 12,39 (sl, 1H); 8,83 (s, 1H); 7,97-7,99 (d, *J*= 4,9 Hz, 1H); 7,86-7,88 (d, *J*=7,2 Hz, 2H); 7,72-7,79 (m, 3H); 7,43-7,48 (m, 2H); 7,32-7,37 (m, 1H); 7,22 (s, 2H); 2,26 (s, 6H). RMN-¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) ppm δ: 146,78; 145,34; 134,57; 130,26; 130,10; 129,92; 129,78; 129,72; 129,69; 129,57; 129,22; 129,10; 128,08; 127,11; 126,55; 126,20; 124,57; 122,69; 19,91; 19,03.



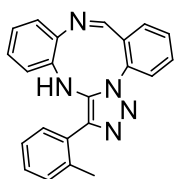
1-cloro-1-fenil-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazol[1,5-a][1,3,6]triazonina (4c)

Rend: 0,260g; (70%) sólido branco. P.F. 224-226 °C RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) ppm δ: 12,88 (sl, 1H); 8,91 (s, 1H); 7,99-8,02 (m, 1H); 7,86-7,89 (d, *J*=7,5 Hz, 2H); 7,80-7,81 (d, *J*=2,6 Hz, 3H); 7,44-7,53 (m, 4H); 7,33-7,37 (m, 1H); 7,19 (s, 1H). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) ppm δ: 146,16; 135,14; 131,23; 131,11; 130,86; 130,32; 129,83; 128,99; 128,91; 128,85; 128,73 127,81; 126,63; 126,37; 126,30; 125,24; 125,11; 123,20; 122,64.



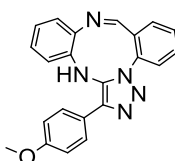
1-(p-tolil)-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazol[1,5-a][1,3,6]triazonina (4d)

Rend: 0,298g (85%) sólido branco. P. F. 259-262 °C RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) ppm δ: 12,66 (sl, 1H); 8,82 (s, 1H); 7,99-8,02 (m, 1H); 7,75-7,82 (m, 5H); 7,45-7,52 (m, 2H); 7,26-7,28 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,10-7,20 (m, 2H); 2,34 (s, 3H). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) ppm δ: 148,2; 146,1; 137,2; 135,2; 131,2; 130,7; 129,9; 129,4; 127,6; 126,8; 126,8; 125,1; 123,0; 20,8.



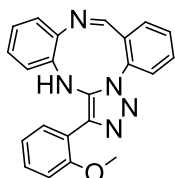
1-(*o*-tolil)-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazonina (4e)

Rend: 0,221g (63%) sólido branco. P.F. 228-230 °C RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) ppm δ: 12,54 (sl, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,04-8,00 (m, 1H); 7,84-7,77 (m, 3H); 7,70-7,67 (m, 1H); 7,49-7,51 (t, 2H) 7,27-7,26 (d, *J*= 7,3 Hz, 3H) 719-717 (dd, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) ppm δ: 148,0; 144,9; 135,1; 135,0; 130,6; 130,3; 129,5; 129,5; 128,1; 127,5; 126,6; 125,5; 125,0; 121,8; 121,7; 121,7; 121,6; 20,2.



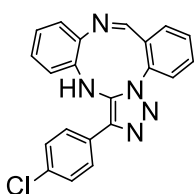
1-(4-metoxifenil)-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazonina (4f)

Rend: 0,198g (54%) sólido branco. P.F. 252-254 °C RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) ppm δ: 12,62 (sl, 1H) 8,73 (s, 1H); 7,99-8,01 (m, 1H); 7,71-7,83 (m, 5H); 7,48-7,50 (m, 2H), 7,17 (sl, 2H); 7,01-7,03 (d, *J*= 7,0 Hz, 2H); 3,78 (s, 3H) RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) ppm δ: 159,00 ; 148,54; 148,51; 146,03; 145,98; 135,28; 131,29; 131,20; 130,62; 130,51; 129,78; 126,80; 126,69; 126,52; 123,04; 122,97; 122,40; 122,34; 114,24; 55,05.



1-(2-metoxifenil)-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazonina (4g)

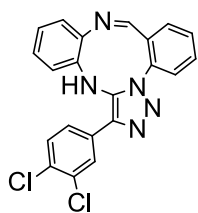
Rend: 0,326g (89%) sólido branco. P.F. 241-243 °C RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) ppm δ: 12,54 (sl, 1H); 8,29 (s, 1H), 8,12-8,14 (d, 1H); 7,74-7,95 (m, 4H), 7,51 (s, 4H); 7,04-7,30 (m, 5H), 3,60 (s, 3H). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) ppm δ: 156,01; 149,09; 142,35; 135,99; 132,02; 131,91; 131,27; 129,97; 129,51; 127,22; 126,99; 126,66; 125,45; 122,80; 122,75; 122,58; 121,16; 119,42; 112,21; 55,63.



1-(4-clorofenil)-15*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazonina (4h)

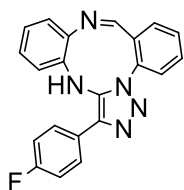
Rend: 0,126g (34%) sólido branco. P.F. 258-260 °C RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) ppm δ: 12,58 (sl, 1H); 8,85 (s, 1H); 8,01-8,02 (d, *J*=8,0 Hz, 1H); 7,87-7,89 (d, *J*=7,9 Hz, 2H); 7,77 (s, 3H); 7,46-7,52 (m, 4H); 7,16 (s, 2H); RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz,) ppm δ: 148,19; 144,81; 144,75; 135,00; 134,80;

132,20; 132,06; 130,92; 130,43; 129,81; 129,26; 128,70; 128,63; 126,71; 123,64; 122,37; 121,28; 118,86; 118,80; 111,22; 111,19.



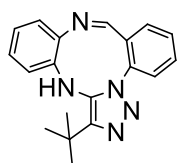
1-(3,4-diclorofenil)-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazol[1,5-a][1,3,6]triazonina (4i)

Rend: 0,256g (63%) sólido branco. P.F. 275-277 °C RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) ppm δ: 12,06 (sl, 1H); 8,40 (s, 1H); 7,48-7,48 (d, J= 7,5 Hz, 1H) 7,39-7,41 (m, 1H); 7,24-7,26 (dd, J= 5,0 e 5,1 Hz); 7,14-7,19 (m, 3H) 7,08-7,10 (d, J= 7,1 Hz, 1H); 6,83-6,85 (d, J= 6,8 Hz, 2H); 6,53 (s, 2H) RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) ppm δ: 148,84; 144,37; 143,96; 135,51; 134,99; 132,27; 131,72; 131,69; 131,63; 131,23; 130,71; 127,47; 127,39; 127,25; 126,57; 125,67; 125,12; 123,14; 122,08; 119,53; 111,95.



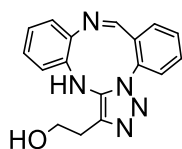
1-(p-fluorofenil)-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazol[1,5-a][1,3,6]triazonina (4j)

Rend: 0,291g (82%) sólido branco P.F. 254-256 °C RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) ppm δ: 12,72 (sl, 1H); 8,90 (s, 1H); 8,01-8,02 (d, J=4,1 Hz, 1H); 7,89-7,94 (dd, J=8,3 e 5,7 Hz, 2H); 7,75-7,82 (m, 3H); 7,47-7,50 (m, 2H); 7,28-7,34 (t, J=8,7 Hz, 2H); 7,15-7,18 (dd, J=5,7 e 3,00 Hz, 2H). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz), ppm δ: 162,94-160,51 (J= 244,8 Hz); 148,4; 145,15; 143,44; 135,13; 134,43; 131,13; 130,62; 129,94; 127,19-127,11 (J= 8,26 Hz) 127,01-126,98 (J= 2,93 Hz); 126,84; 126,82; 123,34; 122,52; 121,43; 118,96; 115,86-115-64; (J= 21,68 Hz); 111,36.



1-(tert-butil)-15H-dibenzo[d,h][1,2,3]triazol[1,5-a][1,3,6]triazonina (4l)

Rend: 0,162g (51%) sólido branco. P.F. 221-223 °C RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) ppm δ: 12,52 (sl, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,72 (s, 3H); 7,48 (s, 2H); 7,17 (s, 2H); 1,23 (s, 9H). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz,) ppm δ: 155,80; 154,82; 148,30; 135,70; 135,66; 130,77; 130,68; 130,54; 129,49; 126,87; 126,84; 126,75; 126,58; 126,52; 122,00; 30,22; 30,05.



2-(15-*H*-dibenzo[*d,h*][1,2,3]triazol[1,5-*a*][1,3,6]triazoni-1-il)etanol
(4m)

Rend: 0,137g (45%) sólido branco. P.F. 187-190 °C RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) ppm δ : 12,51 (sl, 1H); 8,01-8,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,63-7,73 (m, 3H); 7,51 (s, 2H); 7,19 (s, 2H) 4,71 (s, 1H); 3,43-3,63 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,78-2,82 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) ppm δ : 149,04; 144,59; 144,13; 136,05; 135,16; 131,72; 131,17; 130,09; 127,21; 127,08; 124,91; 122,99; 122,21; 119,47; 111,88; 60,96; 29,58.

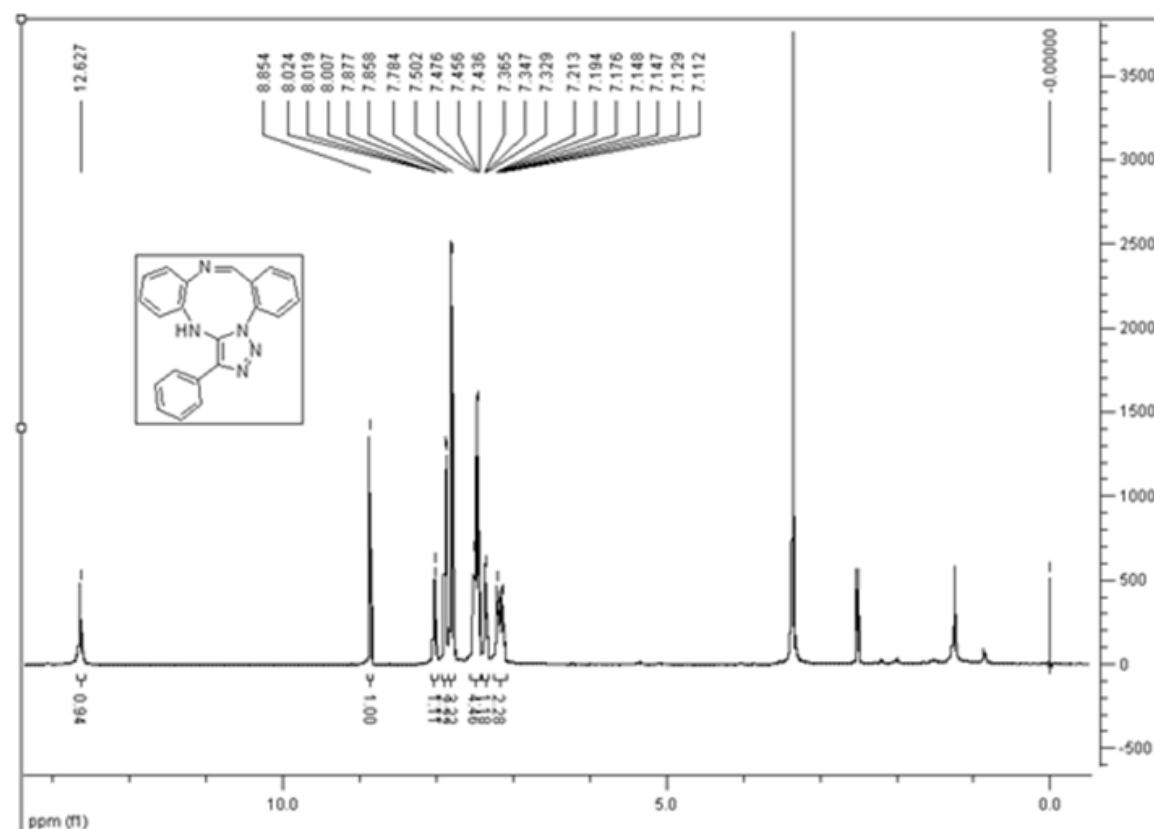


Figura 12: Espectro de RMN-¹H do composto **4a** em DMSO-d₆ a 400 MHz.

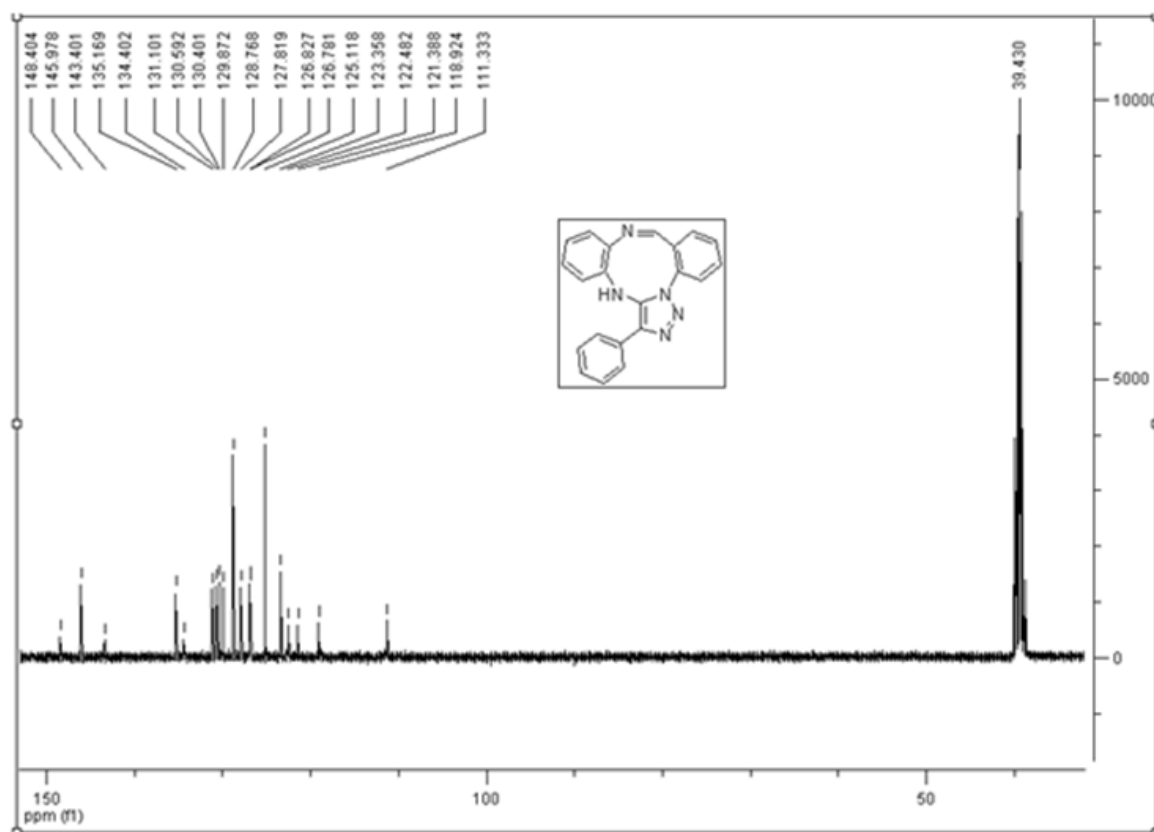


Figura 13: Espectro de RMN-¹³C do composto **4a** em DMSO-d₆ a 100 MHz.

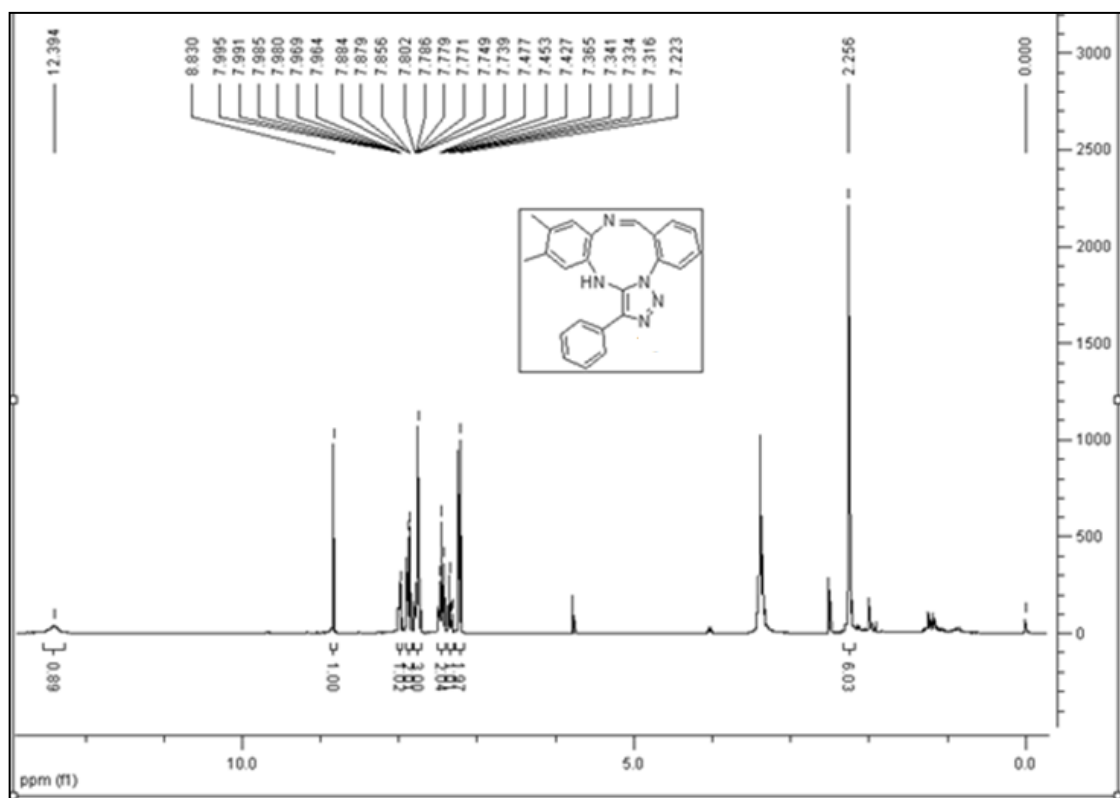


Figura 14: Espectro de RMN-¹H do composto **4b** em DMSO-d₆ a 400 MHz.

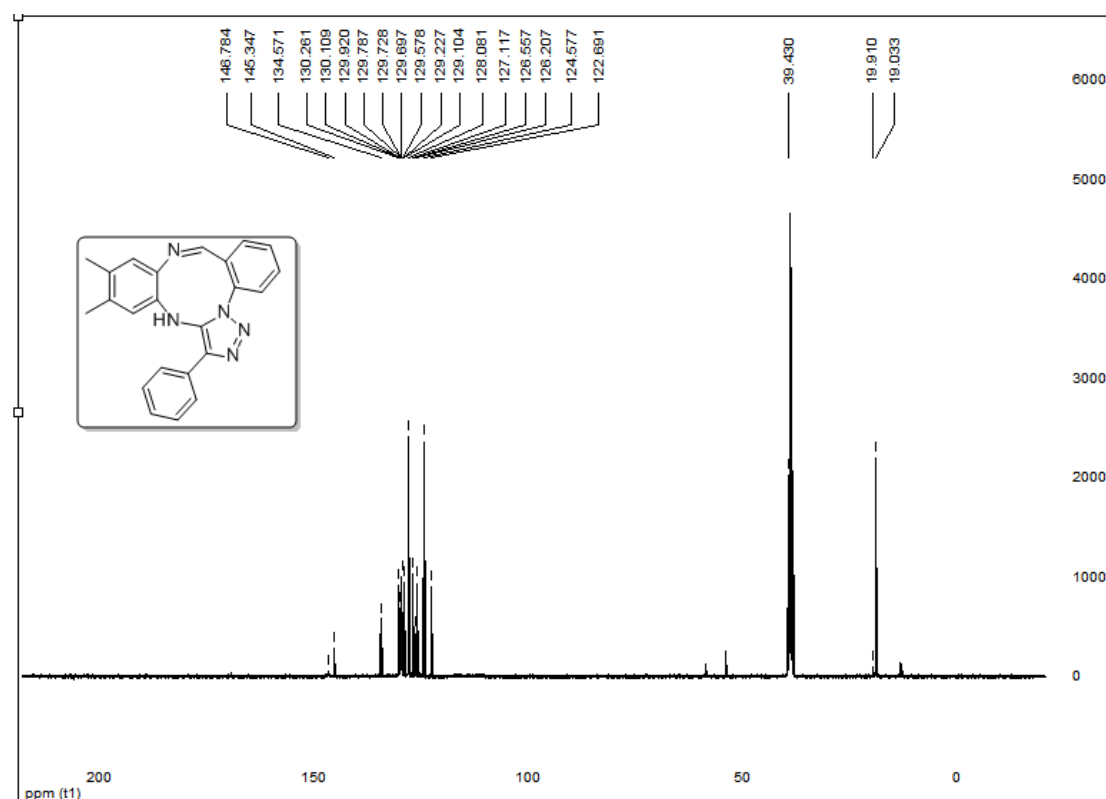


Figura 15: Espectro de RMN-¹³C do composto **4b** em DMSO-d₆ a 100 MHz.

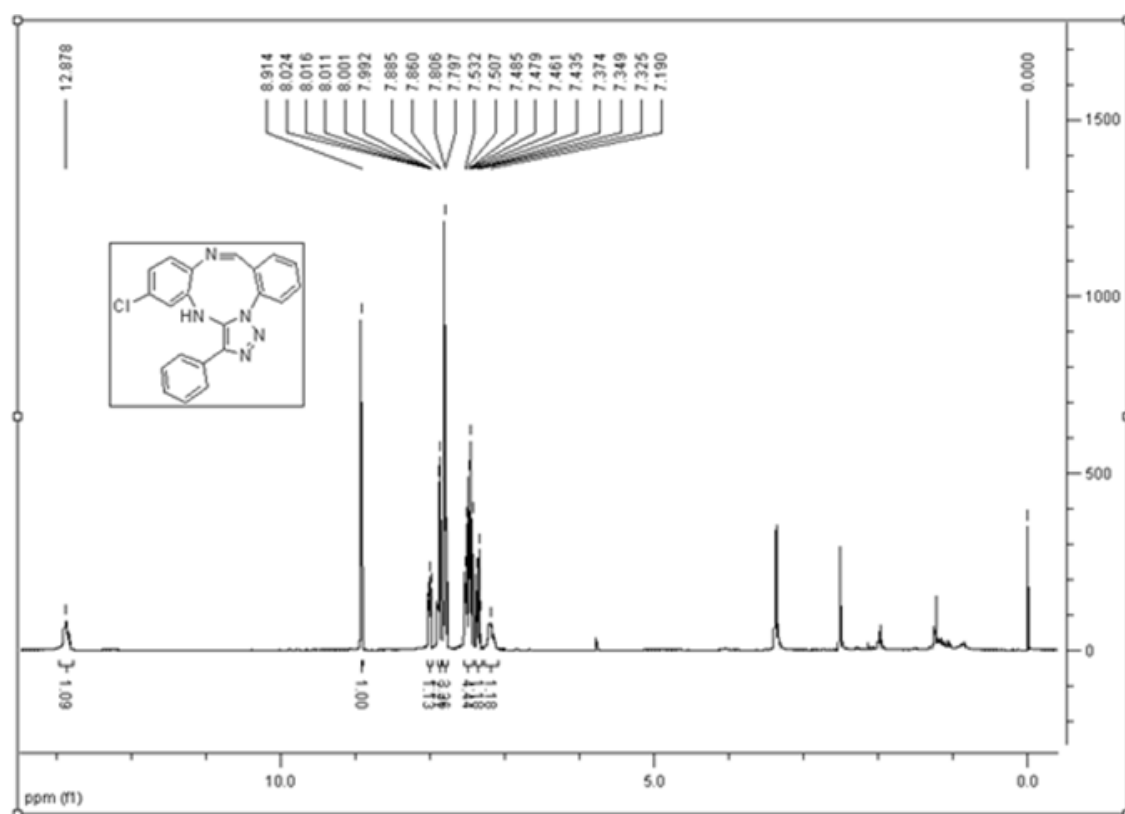


Figura 16: Espectro de RMN-¹H do composto **4c** em DMSO-d₆ a 400 MHz.

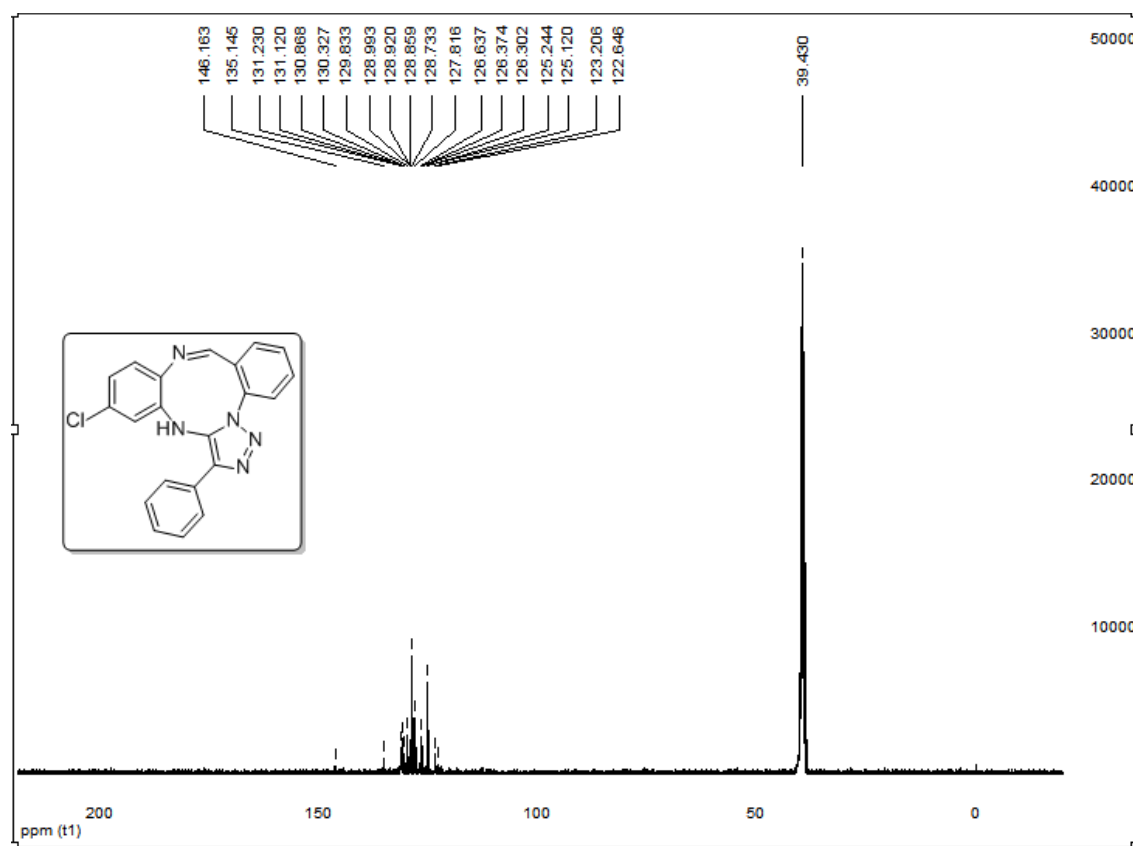


Figura 17: Espectro de RMN-¹³C do composto **4c** em DMSO-d₆ a 100 MHz.

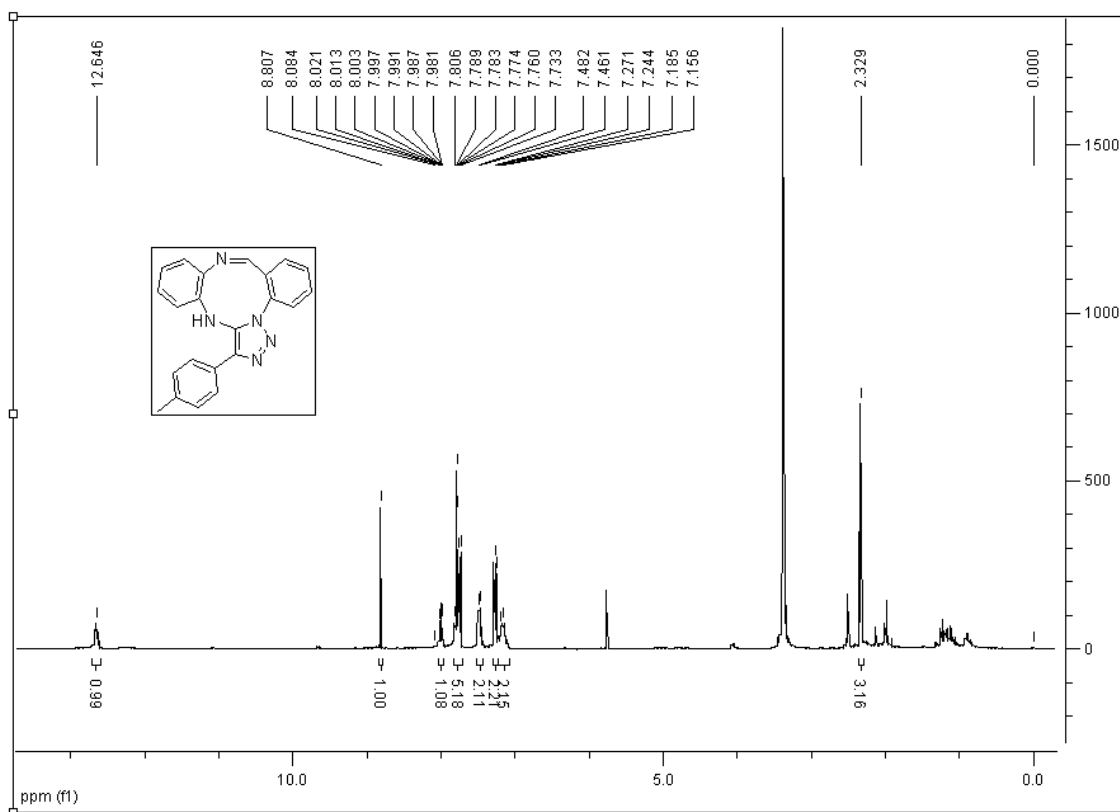


Figura 18: Espectro de RMN-¹H do composto **4d** em DMSO-d₆ a 400 MHz.

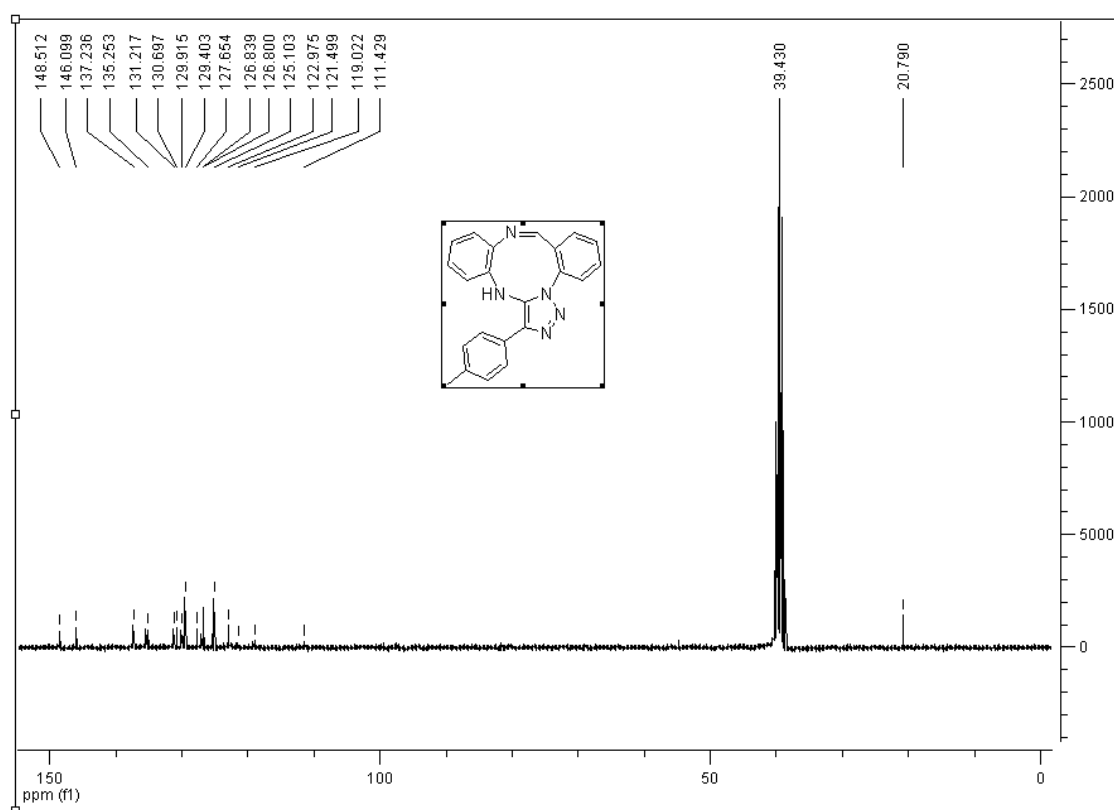


Figura 19: Espectro de RMN-¹³C do composto **4d** em DMSO-d₆ a 100 MHz.

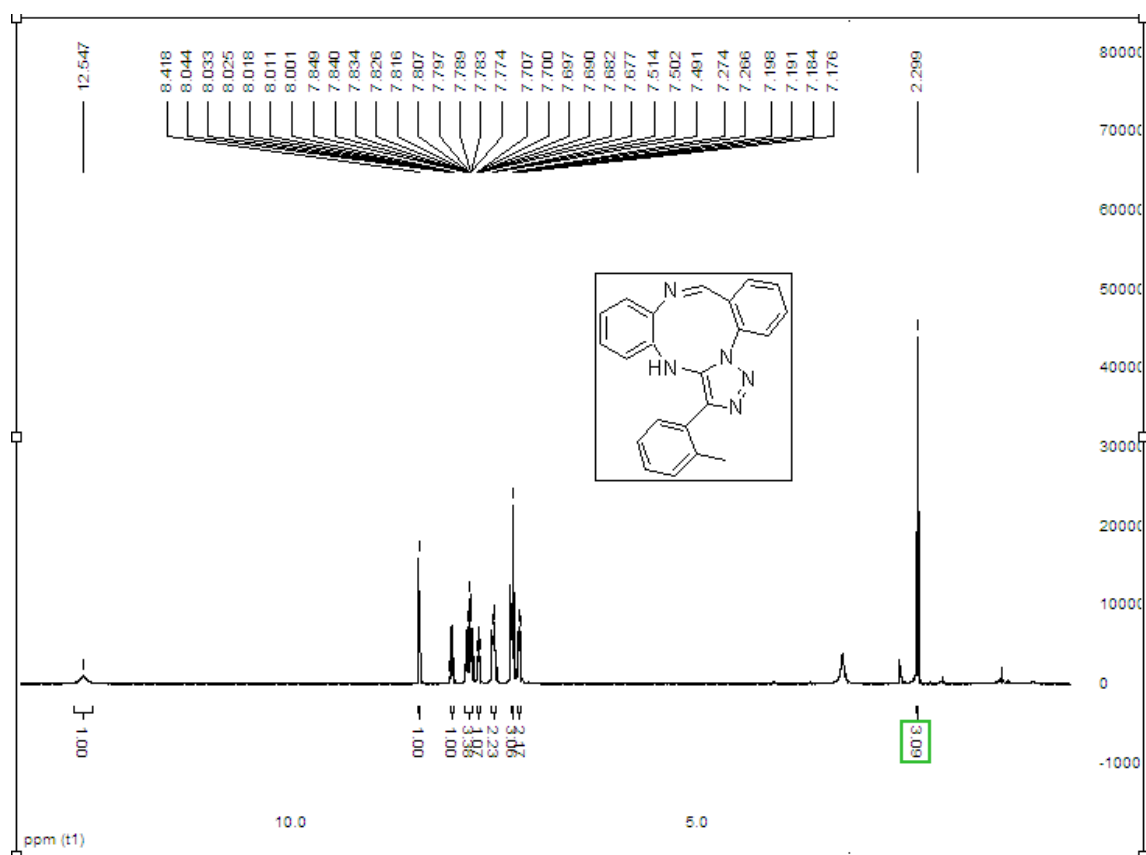


Figura 20: Espectro de RMN-¹H do composto **4e** em DMSO-d₆ a 400 MHz.

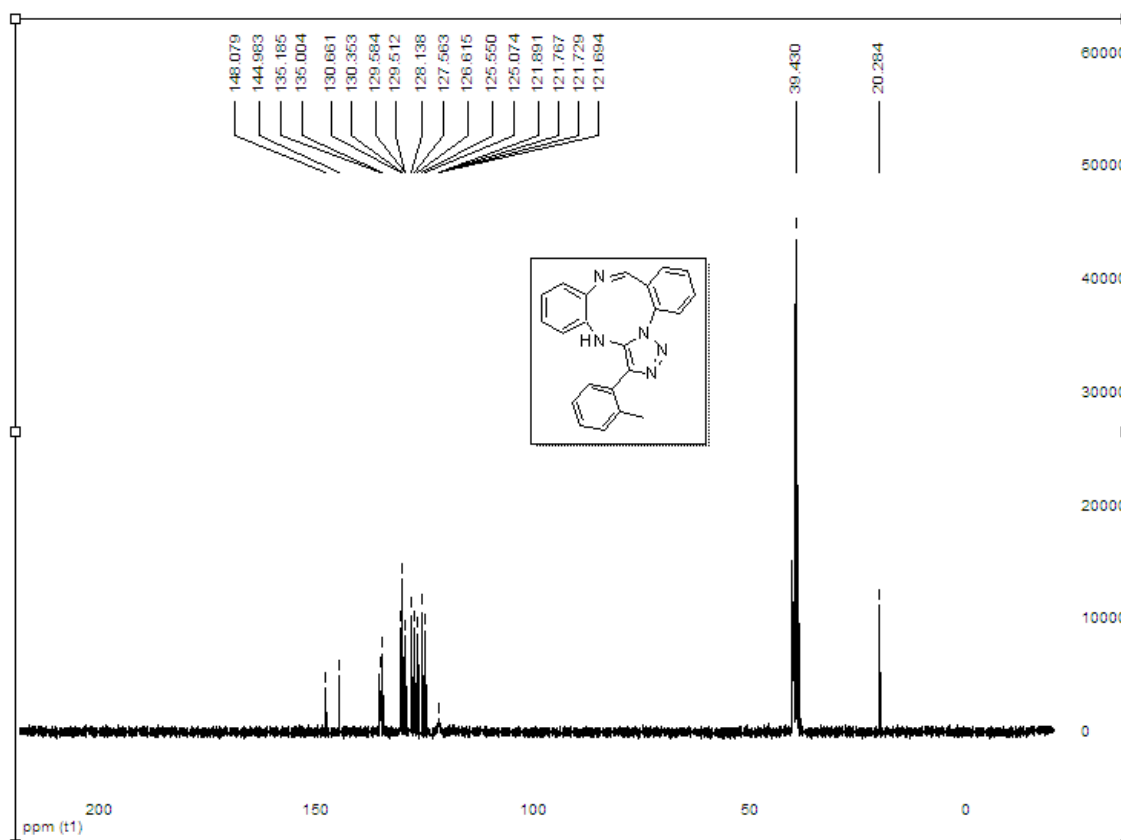


Figura 21: Espectro de RMN-¹³C do composto **4e** em DMSO-d₆ a 100 MHz.

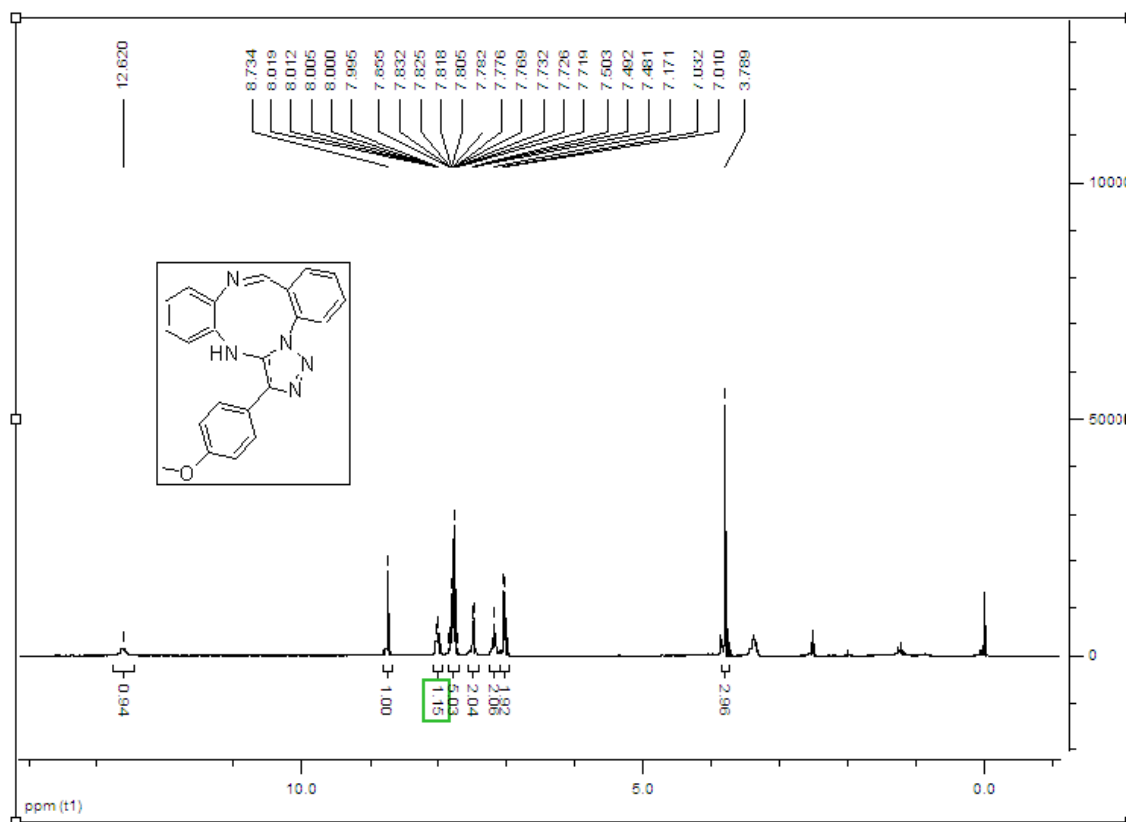


Figura 22: Espectro de RMN-¹H do composto **4f** em DMSO-d₆ a 400 MHz.

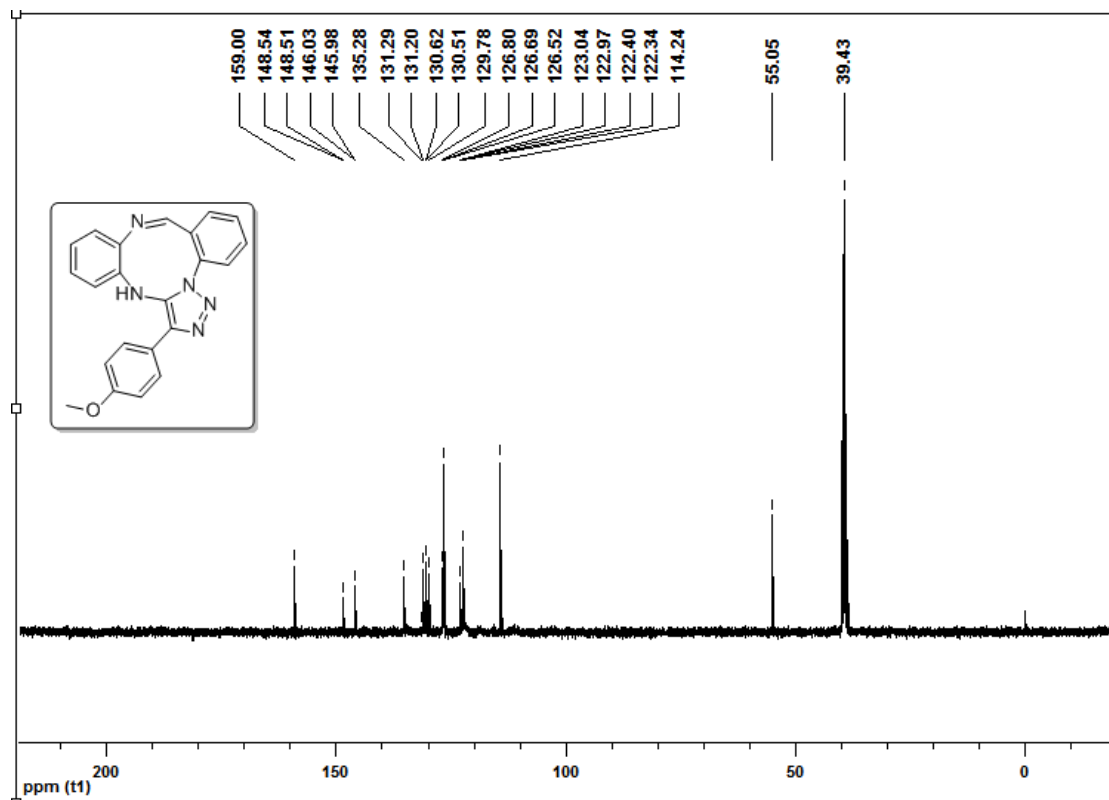


Figura 23: Espectro de RMN-¹³C do composto **4f** em DMSO-d₆ a 100 MHz.

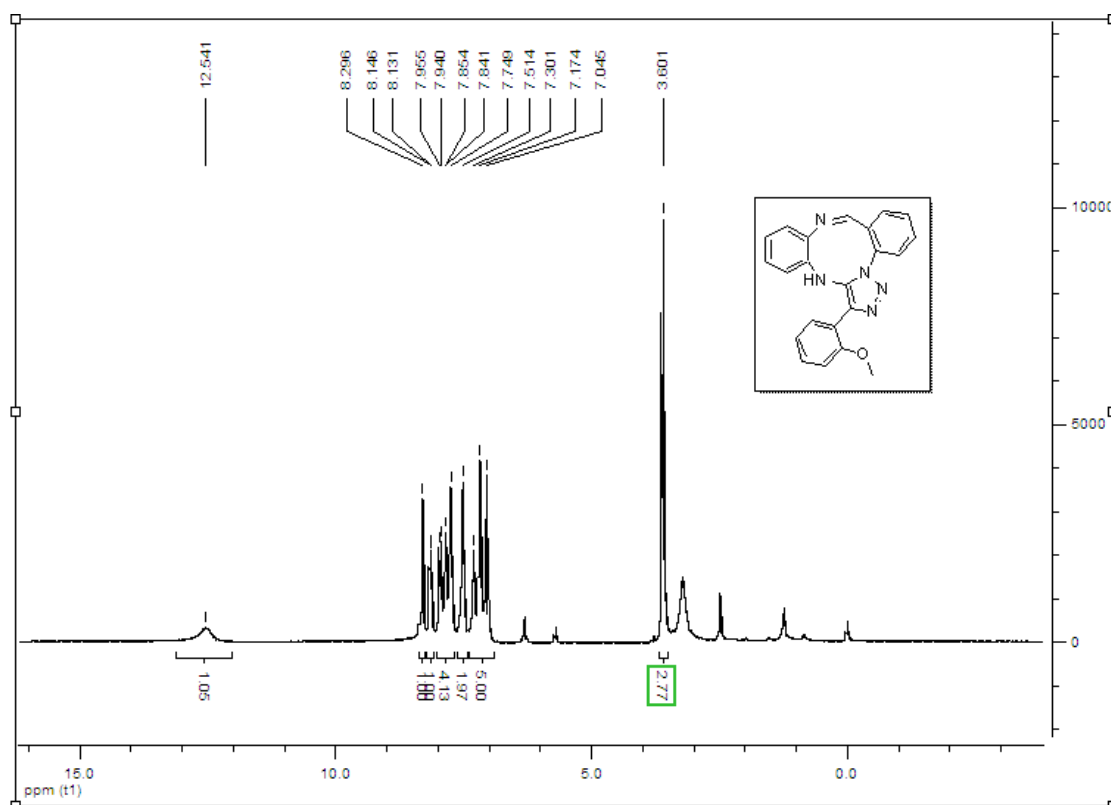


Figura 24: Espectro de RMN-¹H do composto **4g** em DMSO-d₆ a 400 MHz.

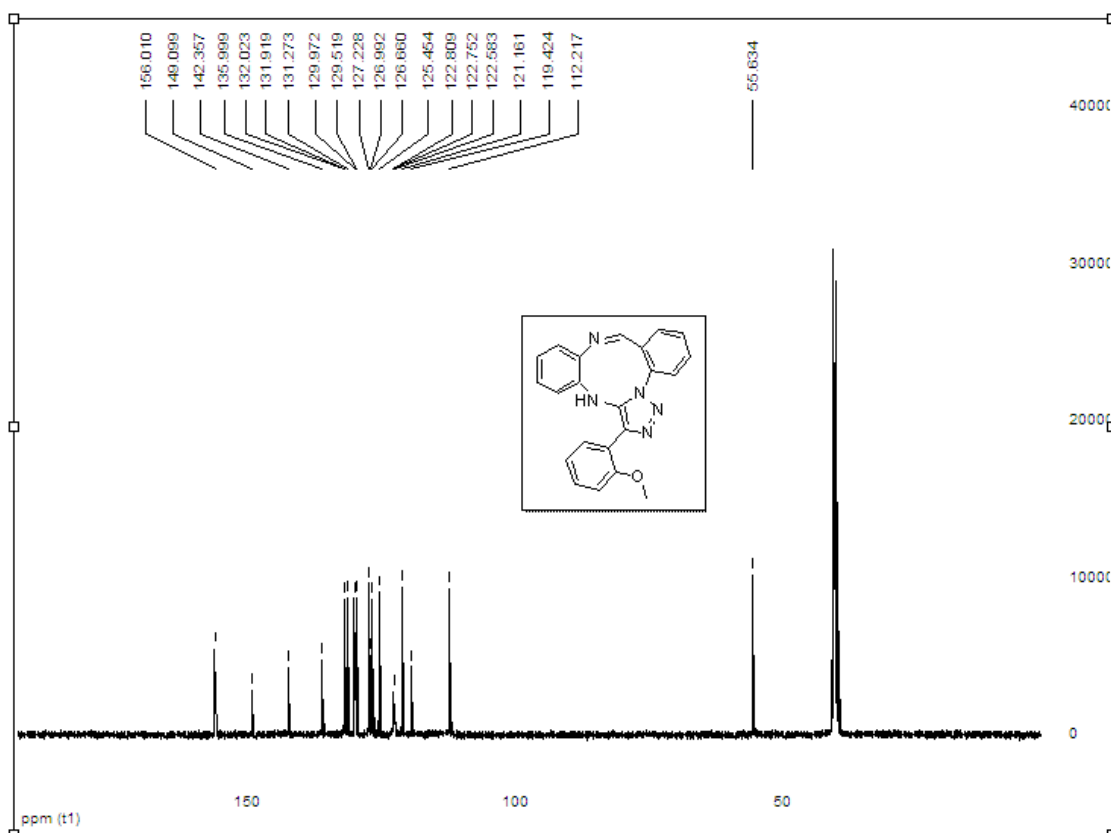


Figura 25: Espectro de RMN-¹³C do composto **4g** em DMSO-d₆ a 100 MHz.

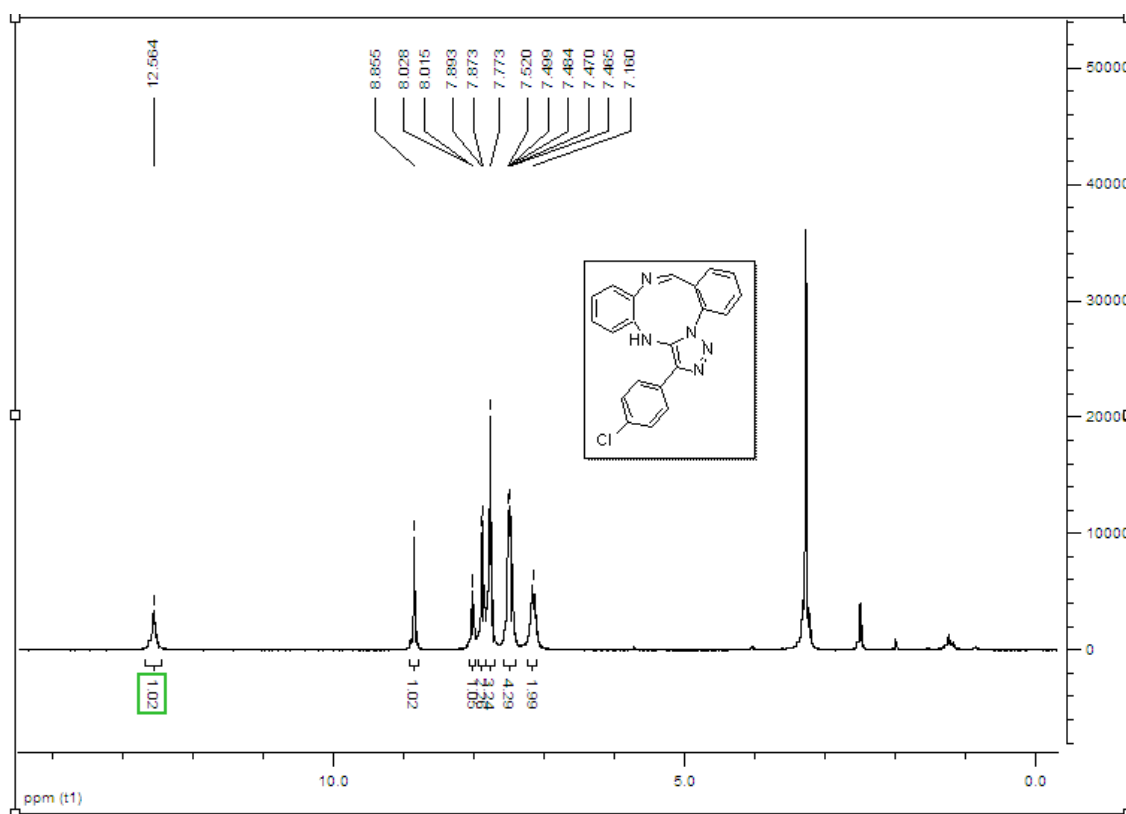


Figura 26: Espectro de RMN-¹H do composto **4h** em DMSO-d₆ a 400 MHz.

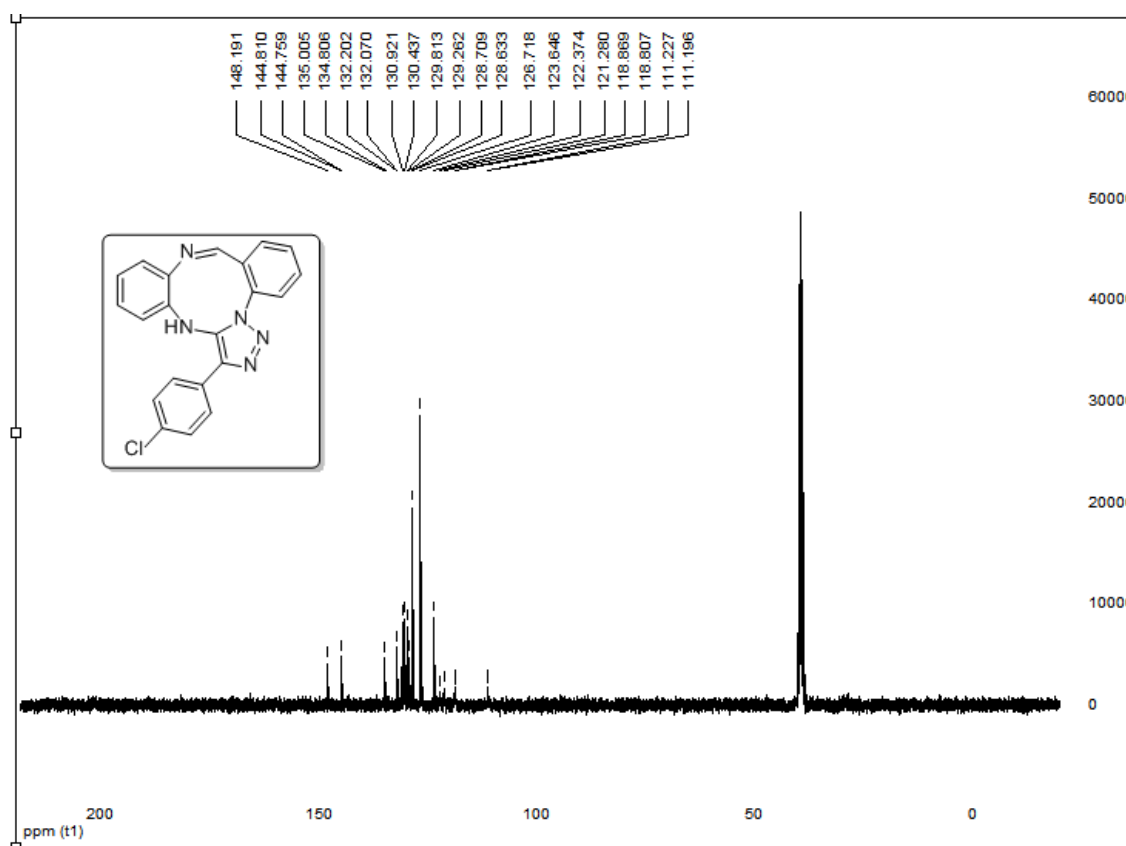


Figura 27: Espectro de RMN-¹³C do composto **4h** em DMSO-d₆ a 100 MHz.

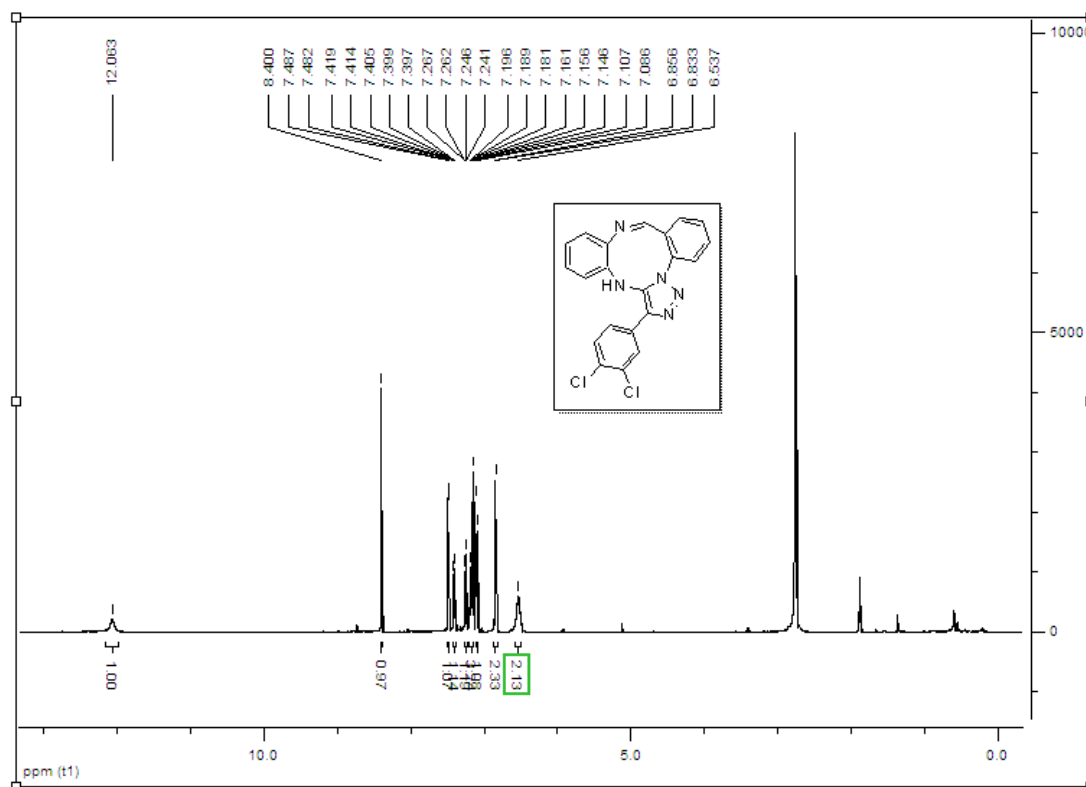


Figura 28: Espectro de RMN-¹H do composto **4i** em DMSO-d₆ a 400 MHz.

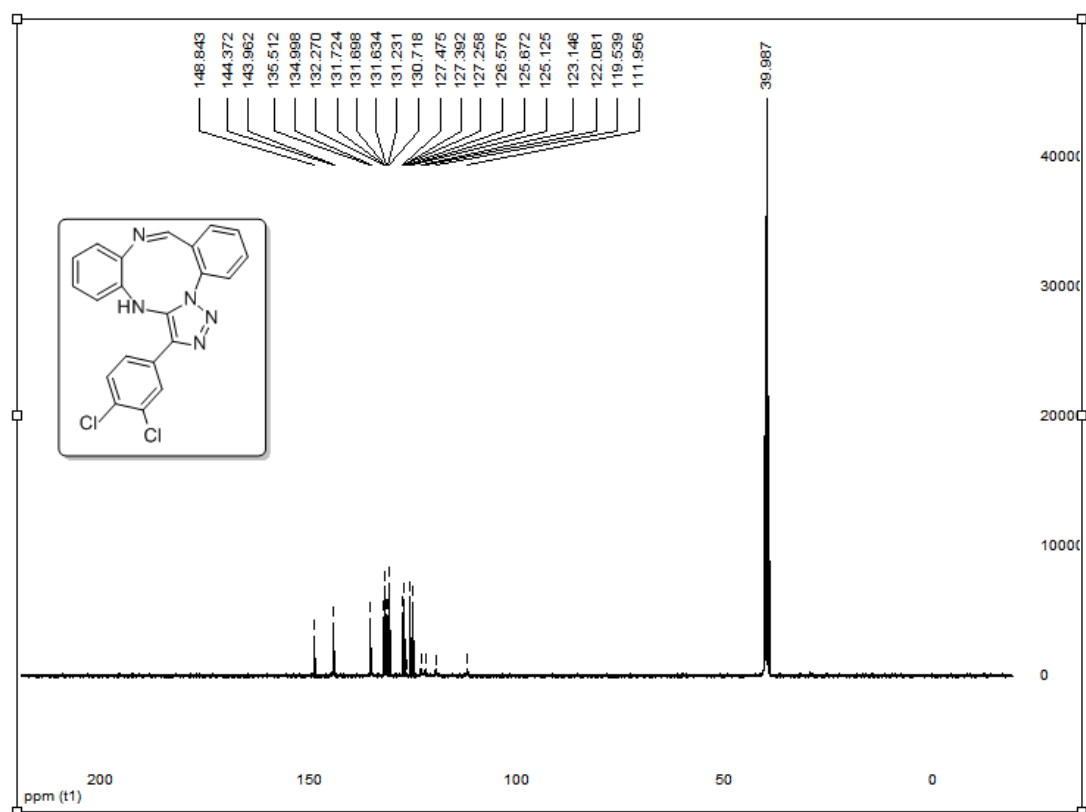


Figura 29: Espectro de RMN-¹³C do composto **4i** em DMSO-d₆ a 100 MHz.

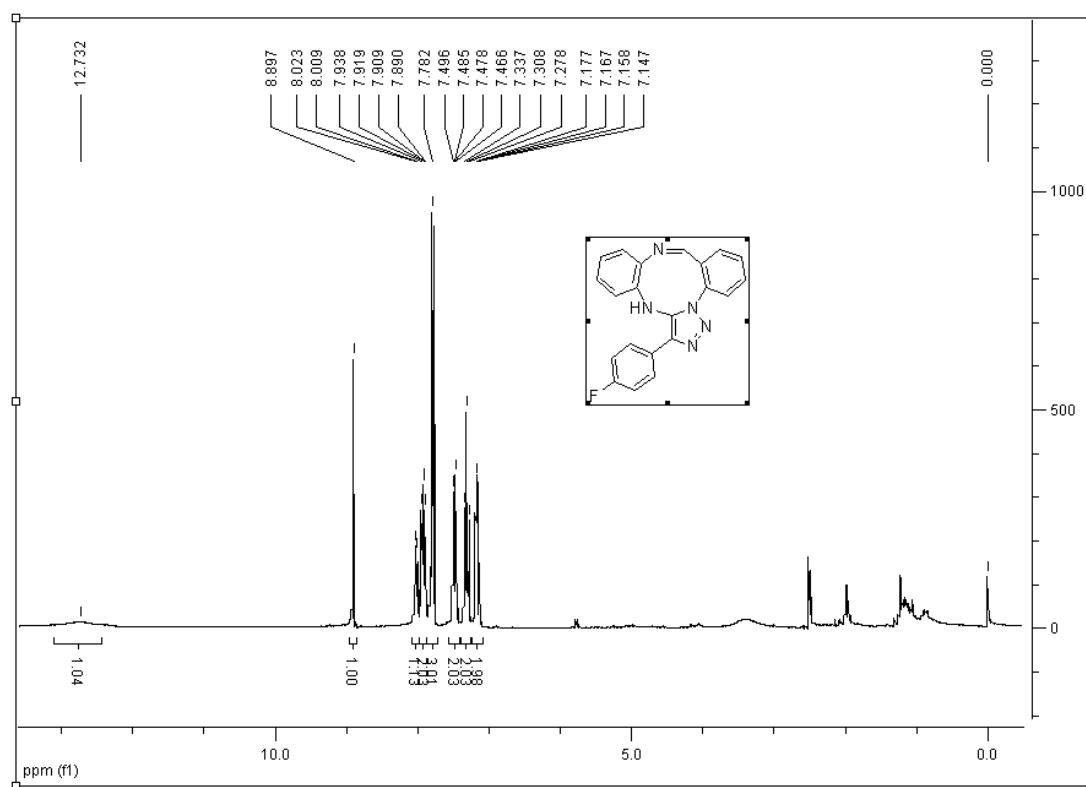


Figura 30: Espectro de RMN-¹H do composto **4j** em DMSO-d₆ a 400 MHz.

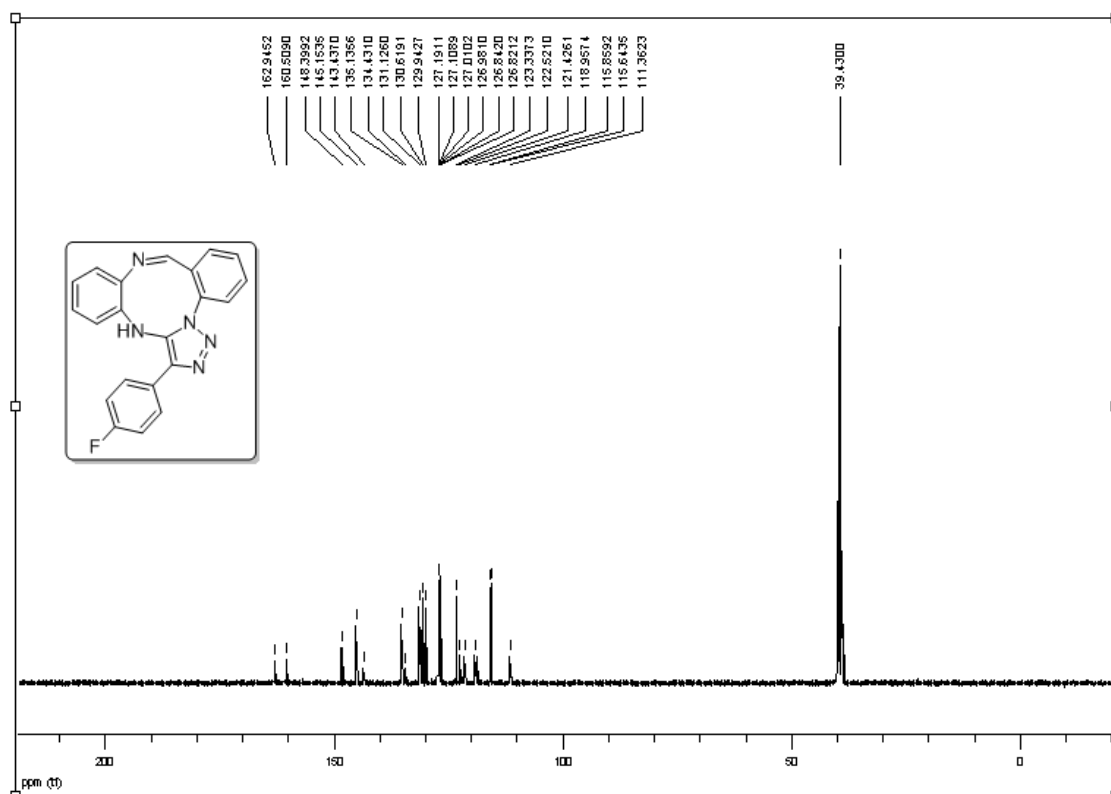


Figura 31: Espectro de RMN-¹³C do composto **4j** em DMSO-d₆ a 100 MHz.

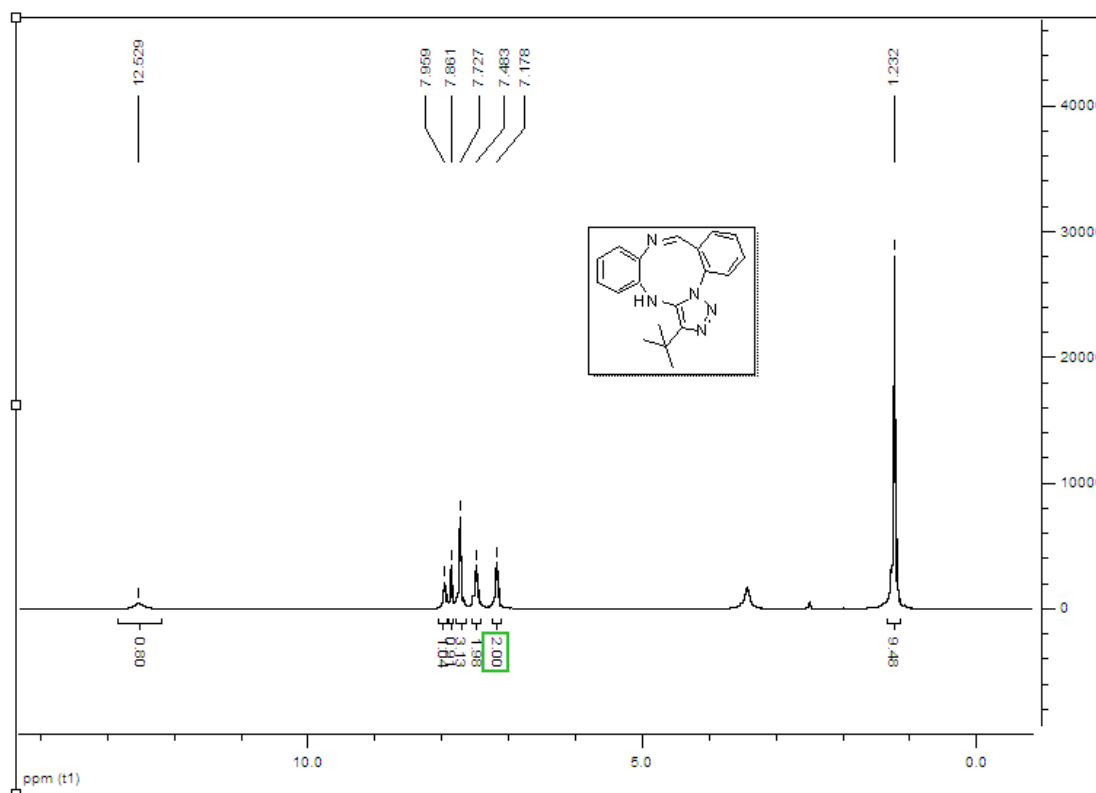


Figura 32: Espectro de RMN-¹H do composto **4I** em DMSO-d₆ a 400 MHz.

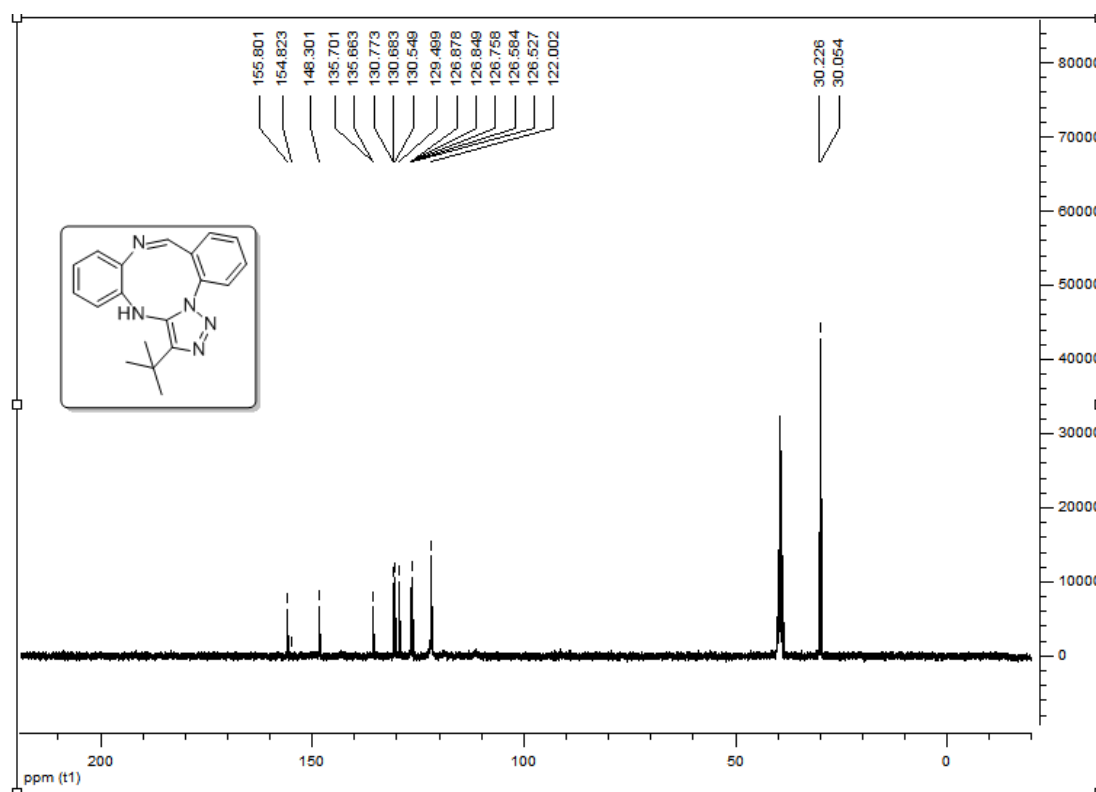


Figura 33: Espectro de RMN-¹³C do composto **4I** em DMSO-d₆ a 100 MHz.

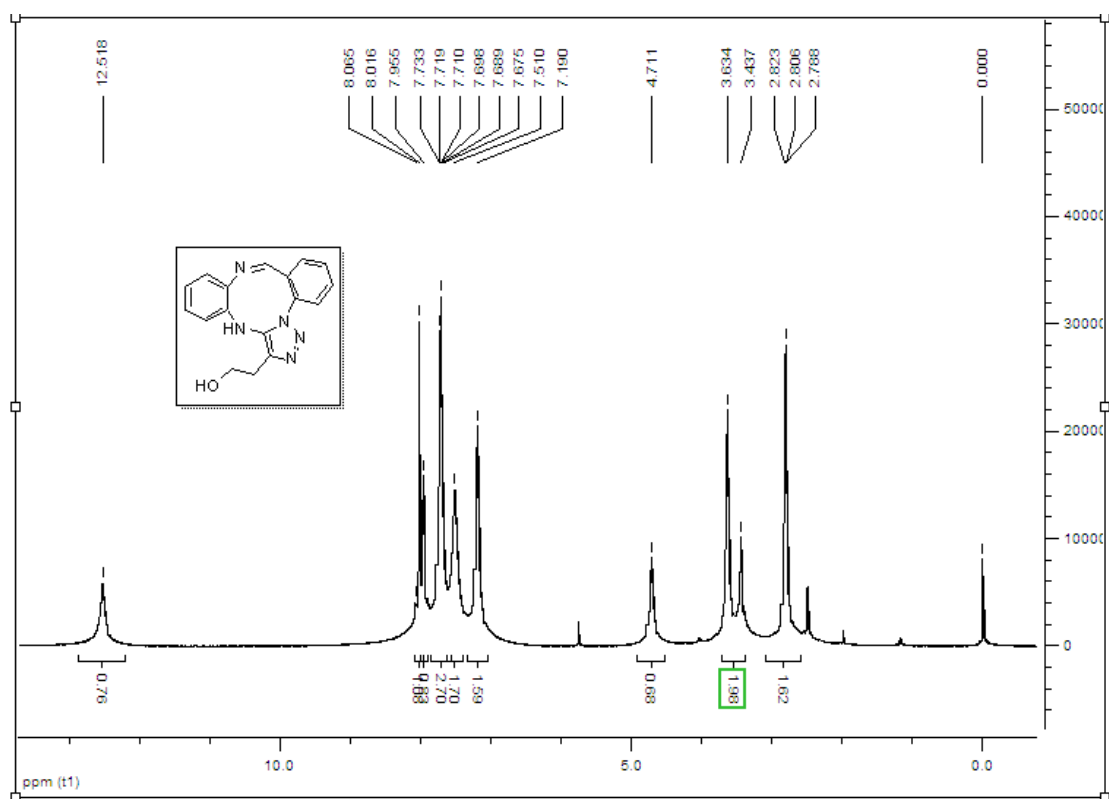


Figura 34: Espectro de RMN-¹H do composto **4m** em DMSO-d₆ a 400 MHz.

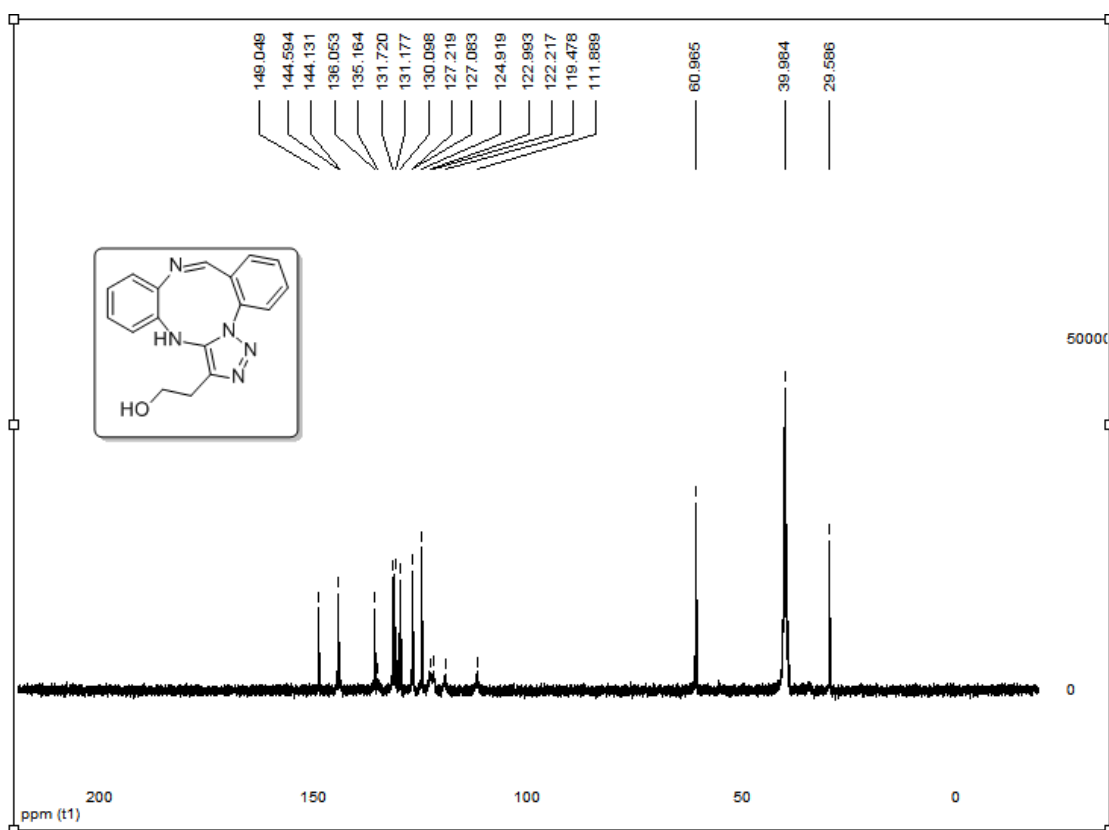


Figura 35: Espectro de RMN-¹³C do composto **4m** em DMSO-d₆ a 100 MHz.