

Reação de Cicloadição Enamino-Azida entre 4-Azidoquinolinas e β -Cetoésteres para a Síntese de Quinolino-Triazoil Carboxilatos

KRÜGER, Roberta¹; SARAIVA, Maiara²; ALVES, Diego³

¹Universidade Federal de Pelotas- UFPel, Curso de Química Industrial Bacharelado; ²Universidade Federal de Pelotas- UFPel, Curso de Mestrado em Química; ³Universidade Federal de Pelotas- UFPel- Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos- CCFQA.
diego.alves@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

A importância dos compostos heterocíclicos é incontestável, destacando-se os 1,2,3-triazóis, que têm despertado muito interesse pelo fato de possuírem um vasto campo de aplicações, que vão desde usos como explosivos, até como agroquímicos e fármacos.¹ Contudo, devido às descobertas mais recentes de metodologias de obtenção de 1,2,3-triazóis funcionalizados, o interesse relativo nesta classe de compostos vem aumentando, e, dentre estas metodologias de síntese, destaca-se a cicloadição 1,3-dipolar enamino-azida.²

Da mesma forma, outra classe de heterociclos amplamente estudados são as quinolinas, sendo estas caracterizadas por conterem em sua estrutura um anel benzênico fundido a um anel piridínico.³ O interesse na síntese de derivados de quinolinas também vem aumentando, por estas apresentam propriedades farmacológicas reconhecidas.⁴

Uma vez vista a importância relacionada à estas duas classes de compostos heterocíclicos e devido a potencial aplicabilidade biológica, este trabalho descreve a síntese de quinolino-triazoil carboxilatos através de reações de cicloadição enamino-azida entre 4-azidoquinolinas e β -cetoésteres, utilizando para isto um organocatalisador.

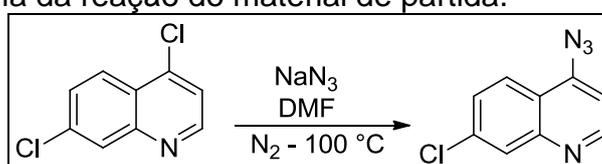
2. METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

2.1. PREPARAÇÃO DO MATERIAL DE PARTIDA

2.1.1. Síntese da Azido-quinolina

Visando a obtenção da azidoquinolina, inicialmente colocou-se em um balão de duas bocas (25 mL) 1,97 g da quinolina. Após adicionou-se 1,95 g de azida e 9 mL de Dimetilformamida (DMF) como solvente. A seguir a reação foi mantida sob agitação magnética sob N_2 e temperatura à 100 °C por 24 horas. Extraíu-se a reação com Diclorometano e água destilada. Após realizou-se a purificação em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20).

Figura 1. Esquema da reação do material de partida.



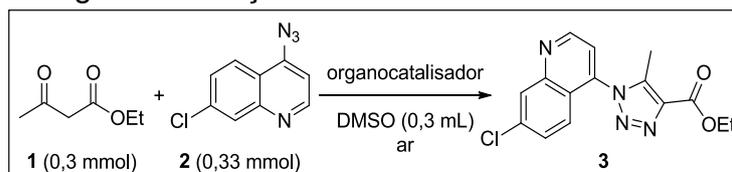
2.1.2. Síntese do composto 3a, utilizando Pirrolidina (10%) e DMSO como solvente.

Em um tubo de ensaio adicionou-se 0,3 mmol de Acetoacetato de Etila (0,039g), juntamente com 0,33 mmol de azidoquinolina (0,0673g) e 0,3 mL de DMSO (dimetilsulfóxido) como solvente, em seguida adicionou-se 0,03 mmol de pirrolidina 10% (0,0025 g). A reação ficou sob agitação magnética e na temperatura ambiente com tempo reacional de 24 horas. Após realizou-se diretamente a purificação em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (60:40), obtendo-se o produto em rendimento de 80%.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, estudos foram realizados para determinar a melhor condição de reação. Para isto, reagiu-se o acetoacetato de etila **1** com a 4-azidoquinolina **2** e diferentes organocatalisadores (Pirrolidina, Piperidina, L-Prolina, Et₂NH, Et₃N), utilizando-se DMSO como solvente em diferentes concentrações.

Figura 2. Esquema geral da reação.



Após análise dos resultados, observamos que o 1-quinolino-triazol carboxilato **3**, foi obtido em melhor rendimento (80%), reagindo-se acetoacetato de etila **1a** (0,3 mmol) com a 4-azidoquinolina **2a** (0,33 mmol) na presença de pirrolidina como organocatalisador (10 mol%) e dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente (0,3 mL) à uma temperatura ambiente durante 24 horas.

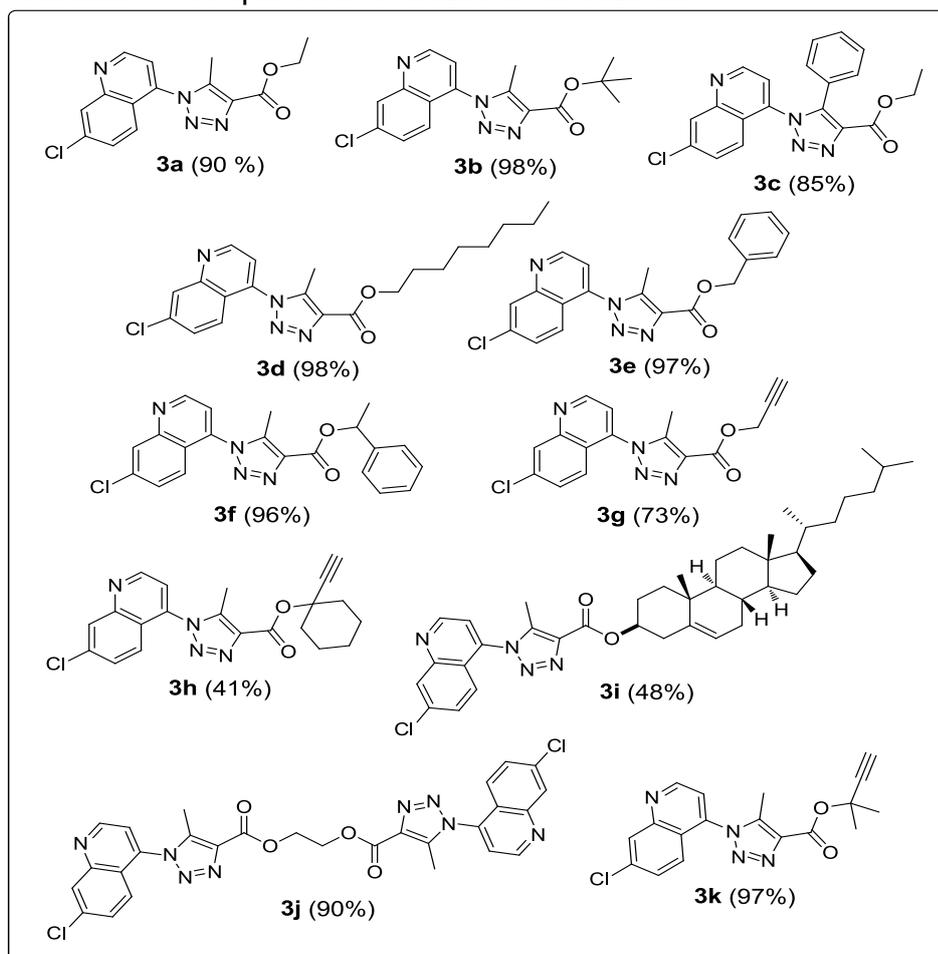
Tabela 1. Otimização das condições reacionais.

#	Catalisador (mol %)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rend. (%) ^a
1 ^b	Pirrolidina (10)	70	24	85
2 ^c	Pirrolidina (10)	70	24	74
3	Pirrolidina (10)	70	24	87
4	Piperidina (10)	70	24	90
5	L-Prolina (10)	70	24	57
6	Dietilamina (10)	70	24	80
7	Trietilamina (10)	70	24	78
8	Pirrolidina (10)	t.a.	24	80

^a Rendimentos dos produtos isolados. ^b Reação utilizando-se 0,6 mL de DMSO e 0,3 mmol da azida **2**. ^c Reação utilizando-se 0,6 mL de DMSO.

Após definida a melhor condição reacional explorou-se o escopo e limitações para esta metodologia com uma série de β-cetoésteres **3a-k** substituídos (Figura 3).

Figura 3. Carboxilatos de quinolina-3-triazoil-k sintetizada.



4. CONCLUSÃO

Explorou-se a síntese de moléculas contendo os heterocíclis triazol e quinolina através de reações de cicloadição 1,3-dipolar enamino-azida entre o β -cetoéster **1** e a 4-azidoquinolina **2**, utilizando para isto, piperidina como organocatalisador. O 1-quinolino-triazoil carboxilato **3** foi obtido em condição de reação branda e em excelente rendimento. Estudos de variabilidade das azidoquinolinas, bem como dos β -cetoésteres, estão em andamento em nosso laboratório.

5. REFERÊNCIAS

- ¹ Grimmett, M. R. Em *Comprehensive Organic Chemistry*, Barton, D.; Ollis, D., eds.; Pergamon Press: Reino Unido, **1979**.
- ² Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3584.
- ³ Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2ed; Pergamon: Oxford, **2000**.
- ⁴ Musiol, R.; Jampilek, J.; Buchta, V.; Silva, L.; Niedbala, H.; Podeszwa, B.; Palka, A.; Majerz-maniecka, K.; Oleksyn, B.; Polanski, J. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 3592.