

ESTUDO DO EFEITO DO MEIO CATALÍTICO NA SÍNTESE DE TETRAZOLO[1,5-*a*]PIRIMIDINA VIA REAÇÃO MULTICOMPONENTE.

Gabriel Costa Melo (PG)*¹, Hamilton Barbosa Napolitano (PQ)², Luciana Machado Ramos (PQ)³

*1998gabrielcosta@gmail.com

Universidade Estadual de Goiás Campus de Ciências Exatas e Tecnológicas. Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Moleculares.

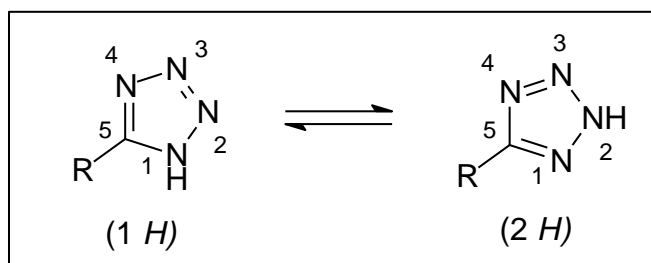
Resumo: O interesse das reações multicomponentes utilizando o 5-aminotetrazol vem aumentando devido a sua reatividade e amplas atividades farmacológicas ligadas aos produtos formados por eles, sendo elas: antimicrobianas, antifúngicas, anticâncer e analgésica. Utilizando-se 5-aminotetrazol como reagente de partida e com objetivo de propor novas condições reacionais de acordo com princípios da química verde, empregou-se diferentes catalisadores ácidos e básicos comerciais além de líquidos iônicos para síntese do tetrazolo[1,5-*a*]pirimidina via reação multicomponente Biginelli-like. Neste trabalho o catalisador que estabeleceu um rendimento mais satisfatório em relação aos demais catalisadores foi a PEI.LI, uma enzima sintética básica obtendo rendimento de até 41% confirmando a catálise básica.

Palavras-chave: PEI.LI. 5-aminotetrazol. Química verde.

Introdução

Os tetrazóis (Figura 1) pertencem à classe dos compostos aza heterocíclicos, em um anel de cinco membros que contém quatro átomos de nitrogênio e um átomo de carbono (SARVARY; MALEKI, 2015) com atividades biológicas: atividades antimicrobianas (GAO; XIAO; HUANG, 2019), antifúngicas (SAMBANDAM et al. 2019), anticâncer (GOHEL et al. 2018), analgésicos (MOHITE; BHASKAR, 2011) e anti-hipertensivas (OJEDA et al. 2019).

Figura 1. Estrutura química do 5-substituído tetrazol 1*H* e 2*H*.



Fonte: NEOCHORITIS; ZHAO; DÖMLING, 2019.

Os tetrazóis são importantes para síntese orgânica, reconhecido nas reações multicomponentes por sua reatividade regente 1,3-binucleofílico, enquanto em outras

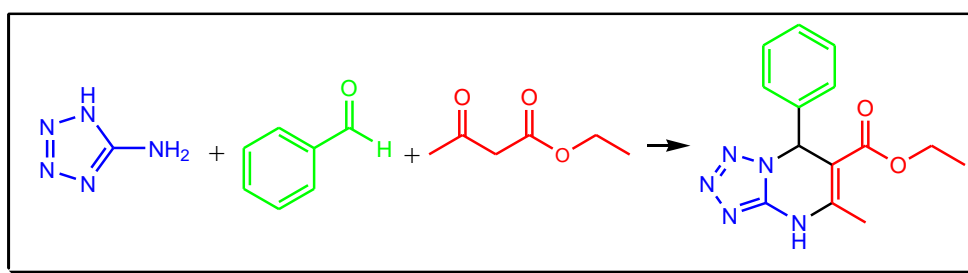
reações o grupo amino é o reativo. O interesse das reações multicomponentes (RMCs) utilizando o 5-aminotetrazol é uma importante estratégia para alcançar transformações sustentáveis e ecologicamente corretas (ALVIM et al, 2014) com o desenvolvimento de novas condições reacionais na presença de líquidos iônicos (LIs).

A síntese com LIs é em razão as suas propriedades químicas ímpares em relação a solventes orgânicos tradicionais além de atuar como catalisadores nas reações químicas podendo realizar o reciclo do mesmo (SHAHVELAYATI et al. 2018). Esses LIs apareceram como uma alternativa sustentável, constituídos por cátions e ânions, conseguindo modular para possuir propriedades definidas e projetados para adequarem as reações químicas (VEKARIYA, 2017). Neste sentido, as RMCs aliadas com LIs como catalisador via Biginelli-like é uma estratégia bastante promissora para sintetizar o tetrazolo[1,5-a]pirimidina.

Material e Métodos

Para sintetizar tetrazolo[1,5-a]pirimidina (Esquema 1) utilizou-se um balão 25 mL de fundo redondo adaptado para refluxo adicionando 1 mmol benzaldeído, 1 mmol acetoacetato de etila e 1 mmol 5-aminotetrazol em 2 mL de etanol a temperatura de 80°C por 2 horas de reação com agitação.

Esquema 1. Síntese tetrazolo[1,5-a]pirimidina via reação de biginelli-like.



Fonte: Autor.

Resultados e Discussão

Diferentes catalisadores (Tabela 1) ácidos e básicos foram empregados na síntese para verificar sua atividade catalítica.

Tabela 1: Rendimento em relação ao meio catalítico.

Entrada	Catalisador	Rendimento (%)	Ponto de Fusão (°C)
1	Diácido HPW	10	>280
2	<i>p</i> -TSOH	6	204-206
3	MAI.Cl ⁻	Traços	206
4	PEI.LI-PW	24	209-211
5	Diácido Imidazol	21	201-202
6	PEI.LI	41	206

Condições Reacionais: 1 mmol de 5-aminotetrazol, 1mmol de benzaldeído, 1mmol de acetoacetato de etila. 80°C, 2h de reação, 2 mL de etanol. Catalisador 50mg.

Com base na tabela 1 os catalisadores com os sítios ácidos de Lewis e Brønsted apresentaram rendimentos baixos dentre os testados. O catalisador mais básicos PEI.LI (Entrada 6) teve sua síntese realizada de acordo com a literatura (FERREIRA et al. 2015) foi o melhor catalisador para esta reação. A PEI.LI é um polímero polietilenoimina catiônico com propriedades químicas e físicas que podem ser alteradas e ajustadas de acordo com as modificações na sua estrutura (CHEN et al. 2020).

A presença de imidazólio, grupos amina no líquido iônico favoreceu a formação de produto. Este catalisador de líquido iônico é uma enzima sintética que provou ser capaz para esta reação (FERREIRA et al. 2015) com baixa toxicidade e solúvel em água qual é facilmente separado do meio reacional.

Considerações Finais

As condições utilizadas para a síntese do tetrazolo[1,5-*a*]pirimidina via reação de Biginelli-like para avaliar o efeito do catalisador na reação proporcionou a obtenção do produto através de um catalisador não tóxico podendo ser amplamente empregada para síntese de diversos heterocíclicos com aplicações variadas.

Agradecimentos



Referências

ALVIM, H.; DA SILVA JUNIOR, E. N.; NETO, B. AD. What do we know about multicomponent reactions? Mechanisms and trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCRs. **Rsc Advances**, v. 4, n. 97, 2014.

Chen, T. L.; Kim, H.; Pan, S. Y.; Tseng, P. C.; Lin, Y. P.; Chiang, P. C. Implementation of green chemistry principles in circular economy system towards sustainable development goals: Challenges and perspectives. **Science of the Total Environment**, v. 716, 2020.

FERREIRA, J. G. L.; RAMOS, L. M.; OLIVEIRA, A. L.; ORTH, E. S.; NETO, B. A. D. An Ionically Tagged Water-Soluble Artificial Enzyme Promotes the Dephosphorylation Reaction with Nitroimidazole: Enhanced Ionic Liquid Effect and Mechanism. **The Journal of organic chemistry**, v. 80, n. 11, 2015.

GAO, F.; XIAO, J.; HUANG, G. Current scenario of tetrazole hybrids for antibacterial activity. **European journal of medicinal chemistry**, v. 184, 2019.

GOHEL, J. N.; LUNAGARIYA, K. S.; KAPADIYA, K. M.; KHUNT, R. C. An Efficient Protocol for the Synthesis of 1, 5-disubstituted Tetrazole Derivatives via a TMS-N₃ Based Ugi Reaction and their Anti-cancer Activity. **ChemistrySelect**, v. 3, n. 41, 2018.

MOHITE, P. B.; BHASKAR, V. H. Potential pharmacological activities of tetrazoles in the new millennium. **Int. J. PharmTech Res**, v. 3, n. 3, 2011.

NEOCHORITIS, C. G.; ZHAO, T.; DÖMLING, A. Tetrazoles via multicomponent reactions. **Chemical reviews**, v. 119, n. 3, 2019.

OJEDA, G. M.; RANJAN, P.; FEDOSEEV, P.; AMABLE, L.; SHARMA, U. K.; RIVERA, D. G.; EYCKEN, E. V. V. D. Combining the Ugi-Azide multicomponent reaction and rhodium (III) – catalyzed annulation for the synthesis of tetrazole-isoquinolone/pyridone hybrids. **Beilstein Journal Of Organic Chemistry**, v. 15, n. 1, 2019.

SAMBANDAM, C.; DHANAVEL, S.; HARIDOSS, M.; MANNUTHUSAMY, G. Docking, Synthesis, Spectral Characterization, and Evaluation of In Vitro Antifungal Activity of Bis/Monophenyl-1-aryl-1 H-tetrazole-5-carboxylate. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 56, n. 10, 2019.

SARVARY, A; MALEKI, A. A review of syntheses of 1, 5-disubstituted tetrazole derivatives. **Molecular diversity**, v. 19, n. 1, 2015.

SHAHVELAYATI, A. S.; GHAZVINI, M.; YADOLLAHZADEH, K.; DELBARI, A. S. A Phosphine-mediated Synthesis of 2, 3, 4, 5-tetra-substituted N-hydroxypyrrroles from α -oximino Ketones and Dialkyl Acetylenedicarboxylates Under Ionic Liquid Green-media. **Combinatorial chemistry & high throughput screening**, v. 21, n. 1, 2018.

VEKARIYA, R. L. A review of ionic liquids: Applications towards catalytic organic transformations. **Journal of Molecular Liquids**, v. 227, 2017.