



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DISCIPLINA DE SEMINÁRIOS II – QMC967

**TRIAZINAS: SÍNTESE E REAÇÃO DE DIELS-ALDER DE DEMANDA INVERSA DE
ELÉTRONS**

DISCENTE: GUILHERME LUTZ DA SILVA

ÁREA DE ATUAÇÃO: QUÍMICA ORGÂNICA

Santa Maria, 17 de outubro de 2022

1. Introdução

As triazinas são importantes heterociclos aromáticos de seis membros constituídos de três átomos de carbono e três átomos de nitrogênio, convertendo-se em uma série de três regioisômeros: 1,2,4-triazinas, 1,2,3-triazinas e 1,3,5-triazinas. Estes heterociclos são quase estruturas planares, exibem aromaticidade semelhante ao benzeno.¹

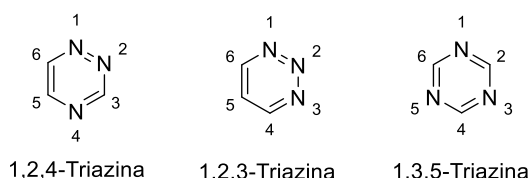


Figura 1: Isômeros da Triazina

Existem diversos estudos que exploram a utilização destes núcleos *N*-heterocíclicos no desenvolvimento e avaliação de fármacos como anticancerígeno, anticonvulsante e estimulador respiratório.²⁻³ Mas também são amplamente encontrados em compostos agroquímicos, como herbicidas para controle de ervas daninhas. As triazinas tem a peculiaridade de sofrerem reações químicas, mais especificamente, as triazinas são um tipo único de aza-dienos cíclicos deficientes em elétrons, em que reações de Diels-Alder de demanda inversa de elétrons tornam-se uma metodologia sintética eficiente para a construção de diversos *N*-heterociclos oferecendo uma grande oportunidade em rotas sintéticas para a preparação de produtos naturais e na química bioortogonal.

2. Síntese das Triazinas

Dentre os três regioisômeros das triazinas, a rota sintética para a produção das 1,3,5-triazinas são muito estudadas, devido a utilização destes núcleos heterocíclicos na produção industrial de herbicidas. Do ponto de vista retrossintético, reações de anelação para a formação de triazinas são de excelente escolha. Batra e colaboradores desenvolveram uma eficiente metodologia para a preparação de uma série de 1,3,5-triazinas trissubstituídas **1**, baseada na ciclização de amidinas e benzaldeídos, promovidas por Cs₂CO₃, em altos rendimentos reacionais com boa tolerabilidade de grupos funcionais.⁴

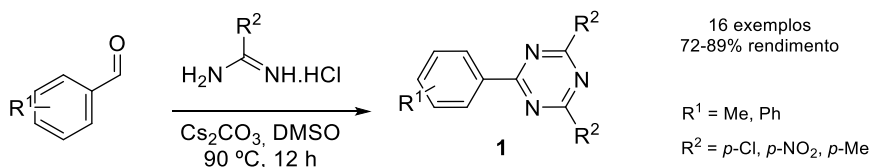


Figura 2: Síntese 1,3,5-Triazina

As 1,2,4-Triazinas possuem um grande desafio sintético devido a regioseletividade e purificação destes compostos. Reações de anelação [4+2] utilizando α -hidroxicetonas e amidrazonas, mediadas por um agente oxidante, foi descrita por Taylor e colaboradores,⁵ onde produziram 1,2,4-triazinas dissustituídas **2** em ótima regioseletividade e rendimentos ruins a bons. Uma pequena modificação no procedimento reacional, pode-se chegar a outra série dos regioisômeros **3** dissustituídos.

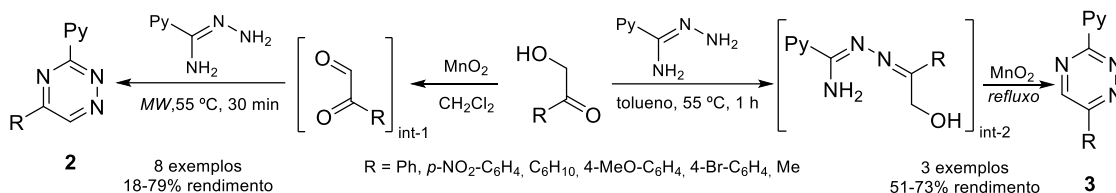


Figura 3: Síntese 1,2,4-Triazinas

O desenvolvimento da abordagem para a construção de 1,2,3-Triazinas é extremamente desafiador para reações de anelação. Logo, reações de expansão de anéis e ciclizações intramoleculares representam uma abordagem mais viável na síntese destes compostos. Sugimura e colaboradores desenvolveram uma reação de ciclização intramolecular de (Z)-2,4-diazida-4-fenilbut-2-enoatos mediadas por uma base o que levou a formação de 1,2,3-Triazina-4-carboxilatos **4**, em rendimentos moderados a bons.⁶

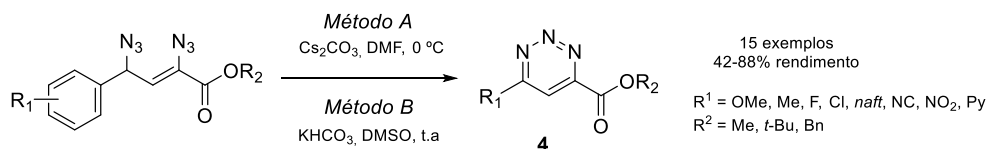


Figura 4: Síntese 1,2,3-Triazinas

3. Reação de Diels-Alder de demanda inversa de elétrons

Reações de Diels-Alder são reações de cicloadição [4+2] popularmente conhecidas devido a sua simplicidade, rápida velocidade reacional, ampla aplicabilidade e condições reacionais suaves. Esta reação envolve um dieno constituído de quatro elétrons π que interagem com um dienófilo constituído de dois elétrons π para formar um único estado de transição com seis elétrons π , formando-se duas novas ligações σ (C-C) e uma nova ligação π . Como demonstrado na figura abaixo.

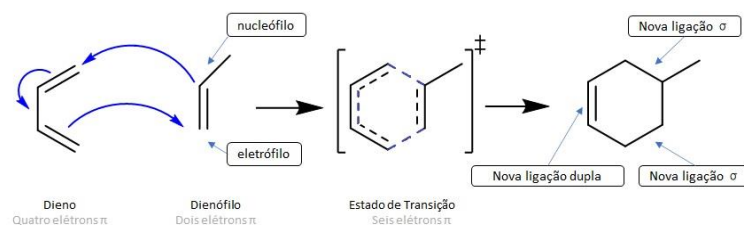


Figura 5: Mecanismo de Reações de Diels-Alder

A eficácia da reação de Diels-Alder pode ser ampliada utilizando dienos ricos em elétrons e dienófilos pobres em elétrons, devido ao aumento da energia do orbital molecular mais alto ocupado (HOMO) do dieno com a diminuição da energia do orbital desocupado de mais baixa energia (LUMO) do dienófilo.

A reação de Diels-Alder de demanda inversa de elétrons, ou IEDDA envolvem um sistema contrário ao de Diels-Alder, onde o dieno é pobre em elétrons e o dienófilo é rico em elétrons. Baseado na teoria do orbital molecular de fronteira (TOM) a cinética da reação de IEDDA é governada pela diferença de energia entre o correspondente HOMO e LUMO dos reagentes. Em particular quaisquer pares de dieno/dienófilo com menor diferença de energia reagirão mais rapidamente nestes tipos de reação. Logo atribuir triazinas como um aza-dieno de baixa densidade eletrônica faz com que esses compostos sejam de ótima utilização em reações IEDDA.⁷

Taylor e Raw descreveram uma reação de IEDDA com a utilização de 1,2,4-Triazinas como heterociclos aza-dienos e enaminas como dienófilos para a síntese de diversas piridinas. Nesta abordagem, gerou-se *in situ* a enamina **8** a partir da *N*-Metiletilendiamina **7** com duas moléculas de cetonas. A cicloadição [4+2] da enamina **8** com a 1,2,4-triazina **6** deu origem as piridinas tetrassubstituídas **9** em rendimentos moderados a bons.⁸

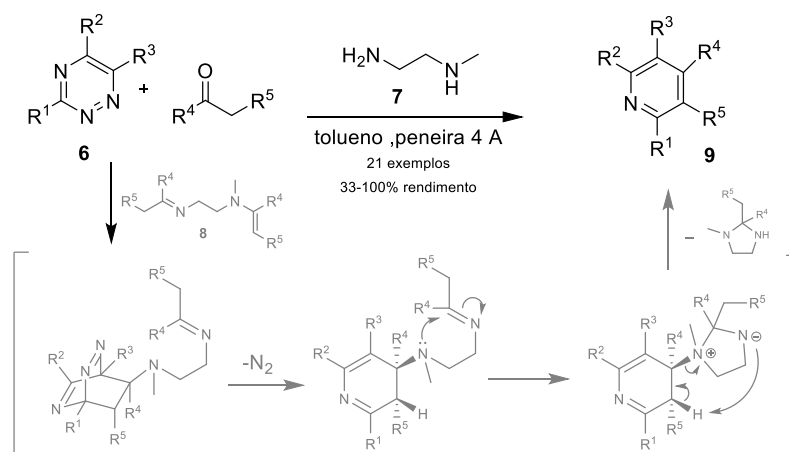


Figura 6: Síntese de Piridinas

As reações de IEDDA com triazinas permitem a síntese de diversos *N*-heterociclos, incluindo piridinas, azepinas, piridazinas, pirazinas e pirimidinas, que são amplamente encontradas em produtos naturais. Como exemplo temos a síntese da Estreptomicina, um poderoso antibiótico extraído da bactéria *Streptomyces flocculus*, que pode ser sintetizada a partir de reações de IEDDA entre 1,2,4-triazinas e enaminas. Outra aplicabilidade das triazinas nestes tipos de reações está na química bioortogonal, devido a estes compostos possuírem alta estabilidade em meio celular e reagirem facilmente com dienófilos tensos constituídos em células. Esse mérito permite as triazinas atuarem como sondas biológicas.

4. Conclusão

Nas últimas décadas houve um grande avanço nos estudos de triazinas, tanto em sua sintetização em reações de anelação quanto em sua reatividade frente a Reação de Diels-Alder de demanda inversa de elétrons, onde a reatividade se mostrou de grande importância para a síntese de diversos *N*-heterociclos constituídos em produtos naturais e na química bioortogonal.

5. Referências

- (1) Zhan, F-G; Chen, Z; Tang, X; Jun-An Ma. Triazines: Syntheses and Inverse Electron-demand Diels–Alder Reactions. *Chem. Rev.* 2021, 121, 14555–14593.
- (2) Goldsmith, D. R.; Wagstaff, A. J.; Ibbotson, T.; Perry, C. M. Lamotrigine: A Review of its Use in Bipolar Disorder. *Drugs* 2003, 63, 2029–2050.
- (3) Allain, H.; Bentué-Ferrer, D. Clinical Efficacy of AlmitrineRaubasine. An Overview. *Eur Neurol.* 1998, 39, 39–44.
- (4) Biswas, S.; Batra, S. One-Step Synthesis of 2-Amino-5Hpyrimido[5,4-b]indoles, Substituted 2-(1,3,5-triazin-2-yl)-1H-indoles, and 1,3,5-Triazines from Aldehydes. *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 2012, 3492–3499.
- (5) Laphookhieo, S.; Jones, S.; Raw, S. A.; Sainz, Y. F.; Taylor, R. J. K. Tandem Oxidation Processes for the Regioselective Preparation of 5- Substituted and 6-Substituted 1,2,4-Triazines. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 3865–3870.
- (6) Sugimura, H.; Takeuchi, R.; Ichikawa, S.; Nagayama, E.; Sasaki, I. Synthesis of 1,2,3-Triazines Using the Base-Mediated Cyclization of (Z)-2,4-Diazido-2-alkenoates. *Org. Lett.* 2018, 20, 3434–3437.
- (7) B. L. Oliveira, Z. Guo†a and G. J. L. Bernardes. Inverse electron demand Diels–Alder reactions in chemical biology. *Chem. Soc. Rev.* 2017, 46, 4895-495
- (8) Raw, S. A.; Taylor, R. J. K. Highly Substituted Pyridines via Tethered Imine–enamine (TIE) Methodology. *Chem. Commun.* 2004, 508–509