



**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.<sup>1</sup>

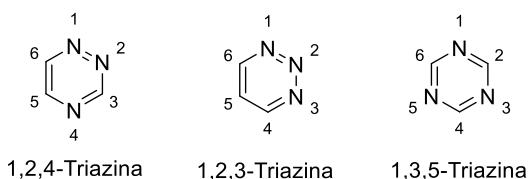


Figura 1: Isômeros da Triazina

Existem diversos estudos que exploram a utilização destes núcleos *N*-heterocíclicos no desenvolvimento e avaliação de fármacos como anticancerígeno, anticonvulsionante e estimulador respiratório.<sup>2-3</sup> 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-trianizas 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  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , em altos rendimentos reacionais com boa tolerabilidade de grupos funcionais.<sup>4</sup>

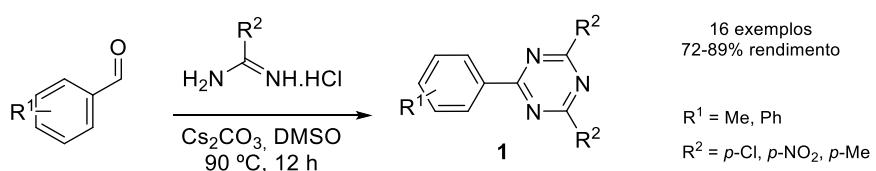


Figura 2: Síntese 1,3,5-Triazina

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

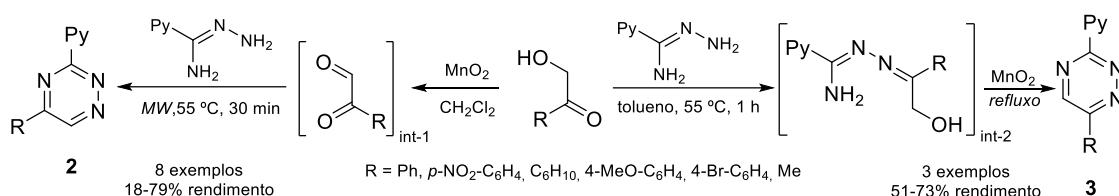


Figura 3: Síntese 1,2,4-Triazinas

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.<sup>6</sup>

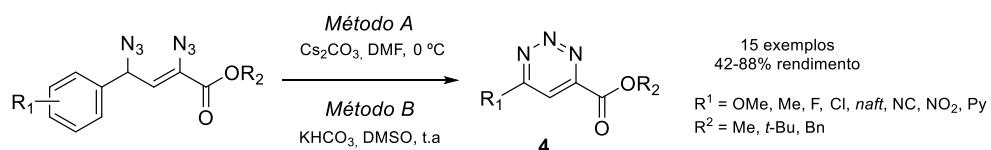


Figura 4: Síntese 1,2,3-Triazinas

### 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  $\pi$  que interagem com um dienófilo constituído de dois elétrons  $\pi$  para formar um único estado de transição com seis elétrons  $\pi$ , formando-se duas novas ligações  $\sigma$  (C-C) e uma nova ligação  $\pi$ . Como demonstrado na figura abaixo.

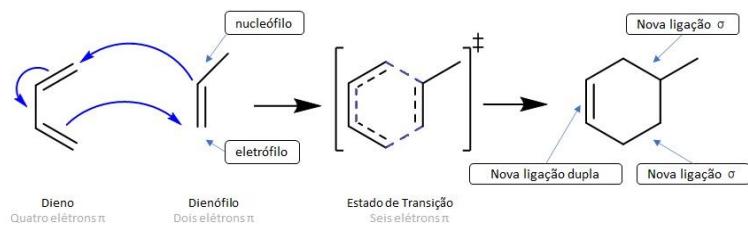


Figura 5: Mecanismo de Reações de Diels-Alder

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.<sup>7</sup>

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.<sup>8</sup>

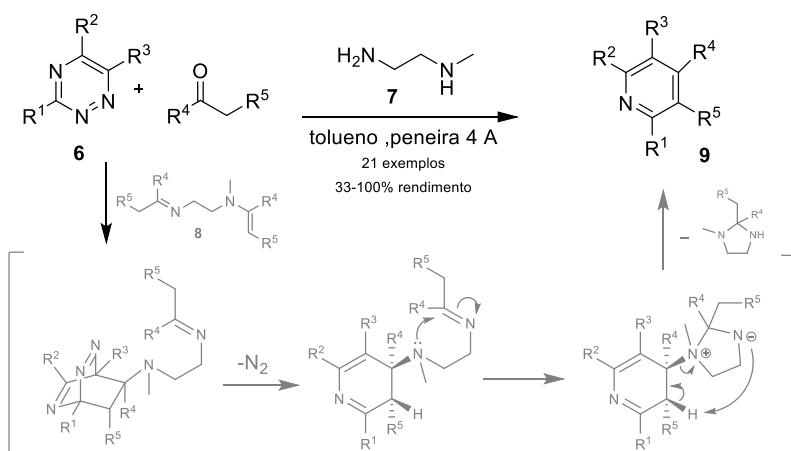


Figura 6: Síntese de Piridinas

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