

SÍNTESE DO BISTRIAZOL 1,3-BIS(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)PROPAN-2-ONA, VIA APLICAÇÃO DA METODOLOGIA *CuAAC*, A PARTIR DE UMA FONTE DE BAIXO CUSTO DE ACETILENO

Carla Larissa Costa Meira,¹ Maurício Moraes Victor².

1. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Departamento de Ciências Naturais e Exatas, Laboratório de Química Orgânica e Alimentos, BR 415, Itapetinga - BA, 45700-000.
2. Universidade Federal da Bahia, Instituto de Química, R. Barão de Jeremoabo, 147 - Ondina, Salvador - BA, 40170-115.

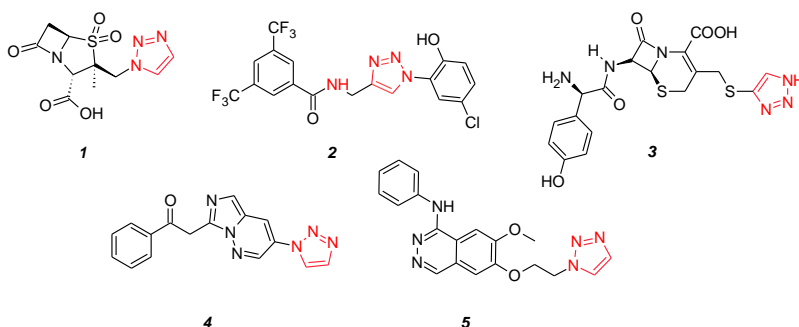
Palavras-Chave: Síntese Orgânica, Química *click*, Química verde.

Introdução

Das diversas substâncias orgânicas existentes e já identificados, a grande maioria é derivada de fontes naturais, especificamente dos metabólitos especiais de plantas, fungos e bactérias. Estes seres, por meio de vias metabólicas específicas, são capazes de produzir uma grande variedade de compostos químicos, com as mais diversas funcionalidades e possíveis bioatividades. A ocorrência destas substâncias impulsiona os estudos da química orgânica sintética, que busca mimetizar os processos biológicos da síntese de substâncias, bem como desenvolver novas combinações estruturais a fim de aprimorar suas aplicações.

Dentre o universo destes compostos, podemos destacar aqueles contendo um ou mais átomos de nitrogênio, em cadeias acíclicas ou cíclicas, que constituem unidades frequentemente encontradas em fontes naturais. Os triazóis e seus análogos, sobretudo os 1,2,3-triazóis, objeto de estudo deste trabalho, são compostos heterocíclicos nitrogenados e tornaram-se alvos de promissoras investigações no que se refere aos seus potenciais biológicos, tais como leishmanicida,¹ antimicrobiana,² antiviral,³ antineoplásico,⁴ tripanossomicida,⁵ bactericida,⁶ anti-inflamatório,⁷ anti-HIV⁸ e antituberculose,⁹ além de fármacos já reconhecido comercialmente, contendo o anel triazólico em sua estrutura, tais como o antibiótico tazobactam **1**, o triazol-PITs **2** anticancerígeno e o cefatrizina **3**, potencial antifúngico reconhecido mundialmente, além dos compostos **4** e **5**, com suas reconhecidas atividades anticancerígenas e receptor tirosina quinase do fator de crescimento endotelial vascular, respectivamente (**Figura 1**).¹⁰

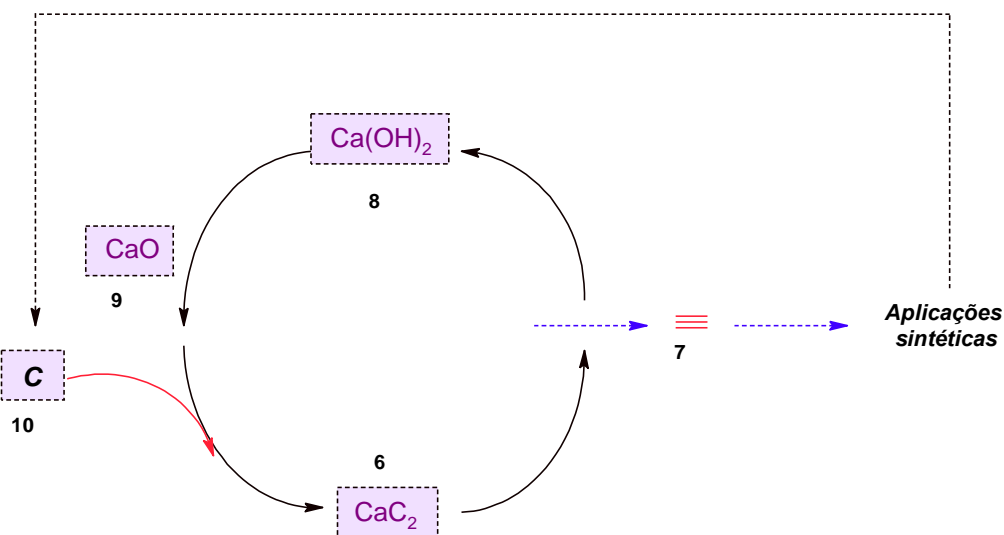
Figura 1. Exemplos de fármacos comerciais contendo o anel triazólico.



Ao longo das décadas de estudos sintéticos, diversas metodologias foram desenvolvidas para a obtenção do anel bistriazólico. Atualmente a reação *CuAAC* (do inglês *Copper(I)-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition*) representa um método mais robusto, eficiente e prático para a síntese regioespecífica de *1H*-1,2,3-triazóis.¹¹ A reação *CuAAC* é considerada um tipo de reação “*click*”, devido as suas características correlacionadas a esta classe de reações, compreendendo processos termodinamicamente favoráveis, que levam à formação de um produto com economia atômica e altos rendimentos.

Na síntese de triazóis e bistriazóis, a fonte do alcino torna-se uma barreira em função dos altos custos de mercado atribuídos a estes compostos. Dentre as fontes de alcinos com potencial utilização, têm-se o acetileno, menor molécula pertencente à classe. A utilização do gás acetileno em química orgânica sintética envolve diversas limitações de segurança por ser um composto inflamável e explosivo, armazenamento específico em cilindros, além de que a manipulação do reagente gasoso também implica na perda de controle quantitativo, com conseqüente contaminação ambiental. A utilização do carvão de cálcio **6** representa uma fonte sustentável desse alcino **7**, numa abordagem sintética dentro dos princípios da química verde. O resíduo de hidróxido de cálcio **8** gerado, pode ser redirecionado para a indústria de carvão de cálcio, via pirólise, que se baseia numa reação envolvendo uma fonte de CaO **9** com uma fonte de carbono orgânico reciclável **10** (**Esquema 1**).¹²

Esquema 1. Reciclagem de carbono orgânico através da utilização de carboneto de cálcio.



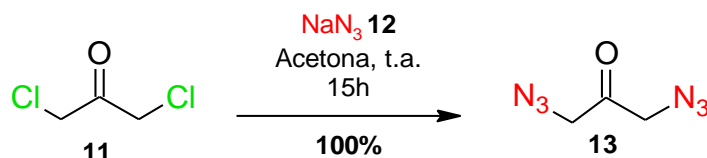
Fonte: Adaptado de Rodygin *et al* (2020).¹²

Nesse sentido, este trabalho apresenta a síntese de um bistriazol carbonilado simétrico monossustituído, sem características regioquímicas e com fonte de acetileno de baixo custo, por meio da utilização do carvão de cálcio (CaC_2) como substrato, fornecendo um produto de alto grau de pureza e consideráveis rendimentos.

Material e Métodos

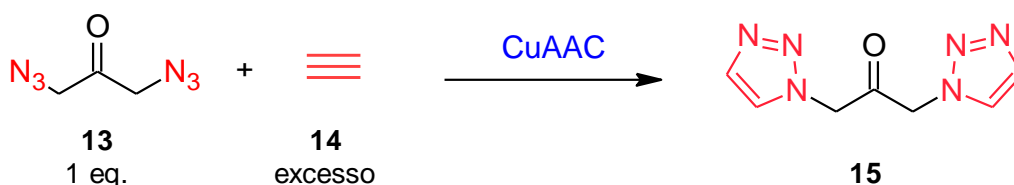
Os reagentes foram adquiridos da Sigma-Aldrich, Merck e Acros Química, e foram utilizados sem purificação adicional. As análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram feitas em placas de sílica-gel 60 F254 /0,2 mm suportada em alumínio (Merck), utilizando o fator de retenção (fr) como um dos parâmetros de comparação. Para visualização foram utilizadas irradiação com luz UV (254 e 366 nm) reveladores químicos: Dragendorff, iodo molecular, solução ácida de permanganato de potássio (KMnO₄) e vanilina. Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H (500 MHz) e ¹³C (125 MHz) foram adquiridos em equipamentos *Varian Gemini 500* e os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm. O tetrametilsilano (TMS) e os sinais de CHCl₃ e DMSO residuais foram usados como referências internas. As análises foram realizadas em DMSO deuterado (DMSO-d₆) e clorofórmio deuterado (CDCl₃). As faixas de fusão foram determinadas em um aparelho Microquímica MQAPF 302. As análises de infravermelho foram realizadas num aparelho FTIR da Shimatzu IRAffinity-1, analisados na forma de pastilha homogêneas de brometo de potássio (KBr) e expressos em termos de absorção em número de ondas (cm⁻¹).

- *Síntese da 1,3-diazidopropan-2-ona 13 (C₃H₄N₆O)*



Foi adicionada azida de sódio (3,0 eq., 12,15 mmol) a uma solução contendo 1,3-dicloroacetona (1,0 eq., 4,05 mmol) com acetona (15 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 horas. O sólido foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado em vácuo para obter um óleo amarelo (fr. 0,8 – EtOAc 100%), com rendimento quantitativo.

- *Síntese do 1,3-bis(1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ona 15*



Inicialmente foi montado um sistema de geração de acetileno, partindo da reação do carbeto de cálcio (~1g) e água (500 mL). Este foi conectado, por meio de uma cânula, a um balão reacional contendo a diazida (1,0 eq.; 1,0 mmol; 140,1 mg), 6 mL de uma solução *t*-BuOH/H₂O (1:1) e uma solução aquosa de acetato de cobre (II) monohidratado (0,30 mmol; 59,9 mg) e ascorbato de sódio (0,60 mmol; 118,9 mg), de forma que o gás borbulhe diretamente na solução, resfriada em banho de gelo, entre 1 e 2 minutos. Após a purga do sistema, garantindo que todo o ar atmosférico foi substituído por excesso de acetileno (3 x 5 segundos), o sistema foi fechado e colocado sob atmosfera de acetileno, coletado numa

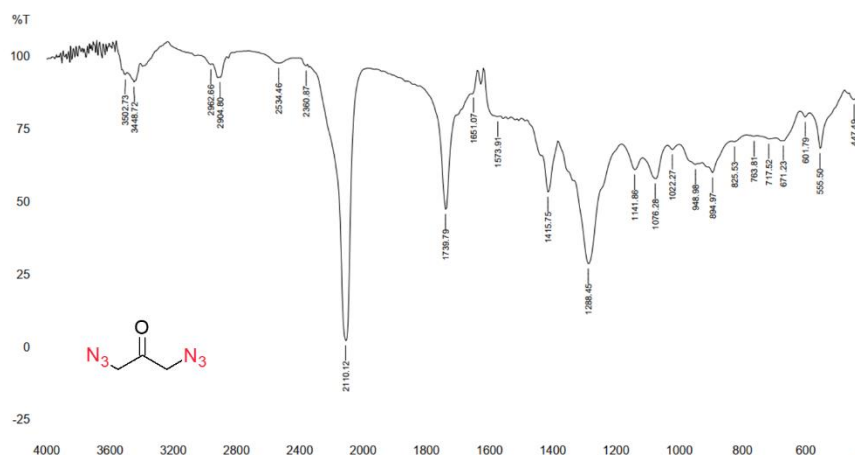
bexiga comum. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 17 horas. O balão foi colocado em banho de gelo, o precipitado recolhido por filtração à vácuo e lavado com acetato de etila resfriado. O sólido foi mantido sob vácuo para eliminar toda umidade residual e fornecendo 144,1 mg do 1,3-bis(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propano-2-ona como único produto da reação.

Resultados e Discussão

O processo de síntese deu-se início na preparação da 1,3-diazida propano-2-ona **13**, necessária para a preparação do bistriazol, utilizou-se a azida de sódio (NaN₃) **12** e a 1,3-dicloro acetona **11**, reagindo por meio de um mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular de segunda ordem (S_N2). A bisazida carbonilada foi isolada em rendimento quantitativo, num procedimento de fácil purificação, como um óleo amarelo viscoso. O composto apresentou relativa instabilidade, alterando a sua coloração quando armazenada por longos períodos, mesmo sob refrigeração. A alternativa adotada foi a síntese e utilização imediata subsequente, a fim de manter as propriedades físico-químicas deste substrato.

A análise do espectro de absorção no infravermelho (IV-TF) (**Figura 2**) permitiu a identificação de bandas que puderam ser atribuídas a este composto, tais como em 2110 cm⁻¹, referente à deformação axial das ligações entre os nitrogênios (N=N=N), e em 1739 cm⁻¹, referente à absorção de estiramento do grupo carbonila (C=O).

Figura 2. Espectro no infravermelho (NaCl, filme) do composto **13**.



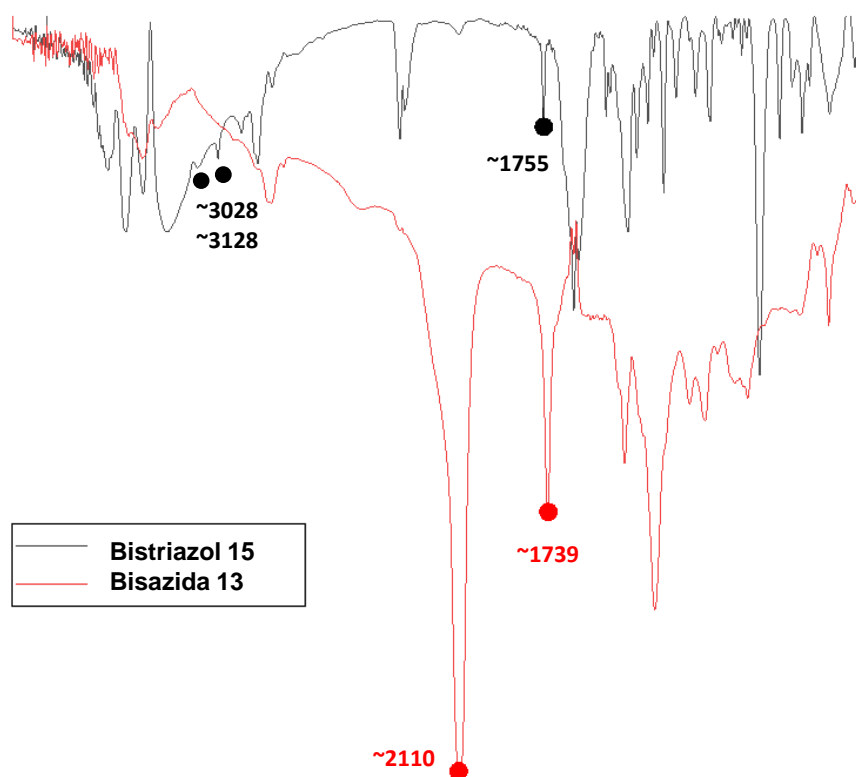
Fonte: elaborada pelos autores (2024).

Aplicando a metodologia *CuAAC* o bistriazol **15** foi sintetizado, com rendimento médio de 75%. Dados da literatura apontam a vasta utilização do carbeto de cálcio como fonte de acetileno, aplicado à síntese orgânica. Alguns autores descreveram a síntese de monotriazóis lançando mão desta metodologia, entretanto a maioria deles promove a geração do gás *in situ*, via adição direta do carbeto de cálcio na reação, ou a utilização do gás acetileno comercial. Wu e colaboradores (2013) apresentaram uma metodologia semelhante a aplicada neste trabalho, com a geração do acetileno e armazenamento num balão, para posteriormente ser adicionado à mistura reacional contendo a azida e o cobre. Apesar de terem adotado outra abordagem metodológica, os resultados espectrais desse trabalho foram

úteis para a caracterização do composto **15**, sobretudo nos sinais de deslocamentos químicos dos hidrogênios dos anéis triazólicos.

A análise dos espectros sobrepostos no infravermelho (**Figura 3**) torna evidente o desaparecimento da banda em $\sim 2110\text{ cm}^{-1}$, referente à deformação axial das ligações entre os nitrogênios ($\text{N}=\text{N}=\text{N}$), e o deslocamento da banda referente ao grupo carbonila, para um maior número de onda. Sugere-se que este último ocorre em função dos dois anéis triazólicos que foram formados no produto, na posição β em relação à carbonila, onde o efeito indutivo de retirada de elétrons torna-se mais expressivo, de forma que a ligação $\text{C}=\text{O}$ fique, de alguma maneira, mais forte, resultando numa frequência de absorção mais alta. Ainda no espectro de infravermelho foram identificadas as bandas de estiramento $\text{C}-\text{H}$ nos carbonos sp^2 , acima de 3000 cm^{-1} , além das bandas de estiramento $\text{C}=\text{C}$, na região de 1627 cm^{-1} . fornecendo espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C bastante elucidativos

Figura 3. Sobreposição dos espectros no infravermelho dos compostos **13** e **15**



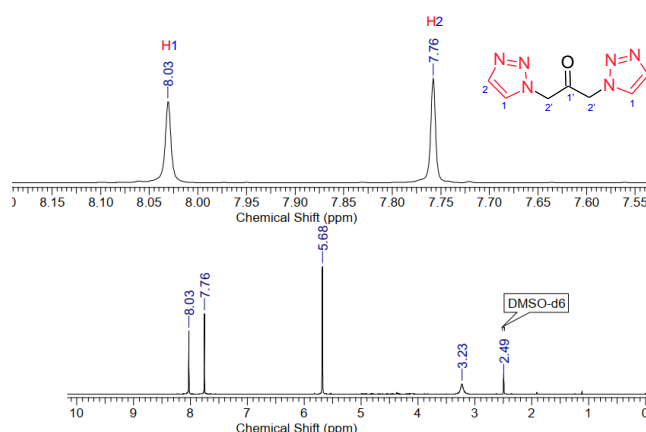
Fonte: elaborada pelos autores (2024).

Os espectros de RMN trouxeram a confirmação estrutural do bistriazol sintetizado. A presença do plano de simetria no composto traz implicações nas análises espectroscópicas, visto que a simetria é um fator determinante da quantidade de sinais esperados devido a sua influência nas regras de seleção, influenciado pela presença de núcleos homotópicos. Em decorrência do plano de simetria C_2 presente nas estruturas, os núcleos são isócronos e

apresentam a mesma magnitude de acoplamento. Desta forma, o que vemos do espectro é a “metade” da estrutura, requerendo uma integração duplicada dos sinais observados num espectro de primeira ordem.

O espectro de RMN de ^1H apresentou dois sinais referentes aos hidrogênios triazólicos, devido à ausência de grupos substituintes (**Figura 4**). Era esperado o desdobramento destes sinais por conta do acoplamento dos prótons H1 e H2, em 8,03 e 7,76 ppm, respectivamente. Entretanto, a presença de substituintes de maior eletronegatividade tende a diminuir a constante de acoplamento, fazendo com que não haja o desdobramento deste sinal, aparecendo como singletos no espectro de ^1H . A comparação dos deslocamentos químicos dos prótons do bistriazol **17** com um Monotriazol sintetizado por Wu e colaboradores (2013), veio corroborar no processo elucidativo e na comprovação da síntese desta estrutura (**Tabela 1**)¹³.

Figura 4. Espectro de RMN de ^1H do composto **15** (DMSO- d_6 , 500 MHz)



Fonte: elaborada pelos autores (2024).

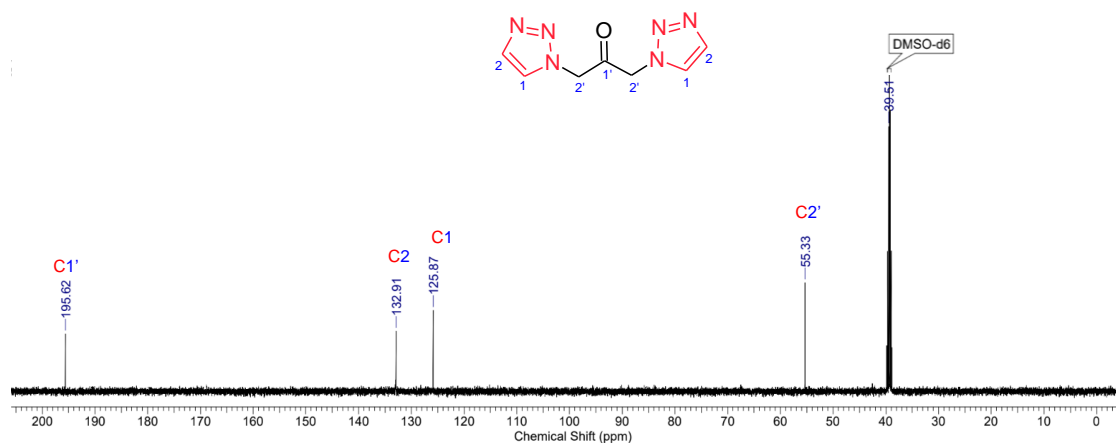
Tabela 1. Comparação dos valores de δ dos hidrogênios triazólicos com valores descritos na literatura.

Composto	δ RMN de ^1H
	$H1 = 8.04 \text{ ppm (s, 1H)}$ $H2 = 7.82 \text{ ppm (s, 1H)}$
	$H1 = 8.03 \text{ ppm (s, 2H)}$ $H2 = 7.76 \text{ ppm (s, 2H)}$

Fonte: adaptada de Wu *et al* (2013).

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 5**) é possível observar o sinal referente ao carbono carbonílico $C1'$ em 195,6 ppm, os carbonos metilenos insaturados dos anéis triazólicos $C2$ e $C1$, em 132,9 e 125,9 ppm, respectivamente e, por fim, o sinal referente aos carbonos α -carbonílicos $C2'$, em 55,3 ppm.

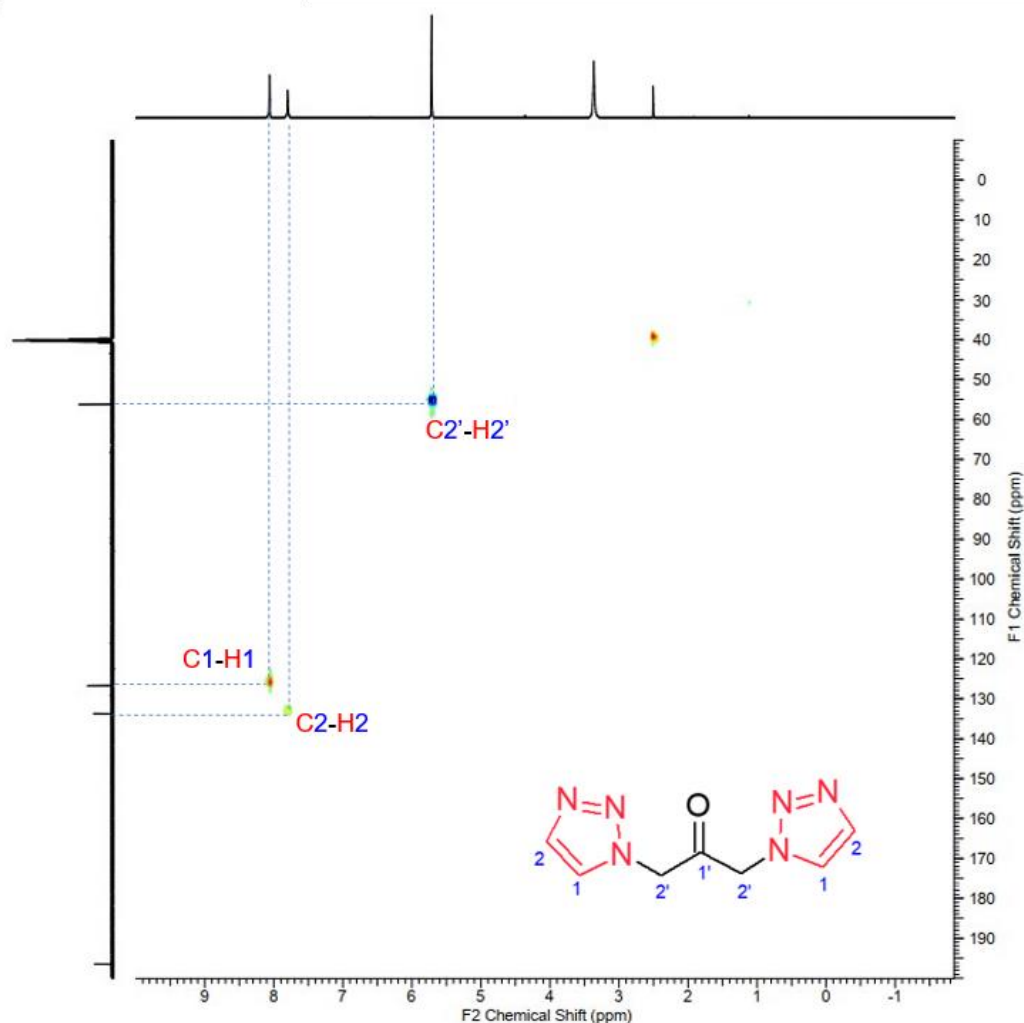
Figura 5. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **15** (DMSO- d_6 , 125 MHz)



Fonte: elaborada pelos autores (2024).

O espectro bidimensional de HSQC foi realizado para corroborar com a caracterização estrutural, fornecendo a correlação direta entre os prótons e seus respectivos carbonos, com informações suficientes para a atribuição dos sinais (**Figura 6**). A análise deste espectro trouxe um caráter elucidativo sobre os carbonos do anel triazólico, podendo concluir que o $C2$ é mais desprotegido do campo magnético, em detrimento a $C1$, com deslocamentos em 132,9 e 125,9 ppm, respectivamente.

Figura 6. Espectro de HSQC do composto **15**



Fonte: elaborada pelos autores (2024).

Conclusões

Após a realização deste trabalho, exposição e discussão dos resultados foi possível concluir que foi alcançada a síntese de um bistriazol carbonilado (75% de rendimento) e ainda não descrito na literatura, por meio da metodologia *CuAAC*, partindo de uma fonte de alcino de baixo custo, além de se adequar aos princípios de química verde. A síntese desse composto representa um leque de oportunidades de modificações estruturais, sobretudo com a presença da carbonila, um importante sítio reativo nos estudos da química orgânica sintética.

Agradecimentos

Capes, UFBA e CIEnAm.

Referências

1. MELO, J. O.; DONICI, C. L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V. F.; DE SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. C. 1,2,3-triazolic heterocycles: history, preparations, applications and pharmacological activities. **Quím. Nova**, v. 29, n. 3, p. 569-579, jun. 2006.
2. DALIGAUX, P.; POMEL, S.; LEBLANC, K.; LOISEAU, P. M.; CAVÉ, C.; Simple and efficient synthesis of 5-aryl-5-deoxyguanosine analogs by azidealkyne click reaction and their antileishmanial activities. **Mol. Diversity**, v. 20, p. 507–519, jan. 2016.
3. KANT, R.; KUMAR, D.; AGARWAL, D.; GUPTA, R. D.; TILAK, R.; AWASTI, S. K.; AGARWAL, A. Synthesis of Newer 1,2,3-Triazole Linked Chalcone and Flavone Hybrid Compounds and Evaluation of their Antimicrobial and Cytotoxic Activities. **Europ. Jour. of Med. Chemistry**, v. 113, p. 34-49, fev. 2016.
4. LAZREK, H. B.; OUAHROUCH, A.; TAOURIRTE, M.; SCHOLS, D.; SNOECK, R.; ANDREI, G.; ENGELS, J. W. Design, Synthesis, and Antiviral Activity of Novel Ribonucleosides of 1,2,3-Triazolylbenzylaminophosphonates. **Arch. Pharm. Chem. Life Sci.**, v. 349, p. 30–41, jan. 2016.
5. ASHWINI, N.; GARG, M.; MOHAN, C. D.; FUCHS, J. E.; RANGAPPA, S.; ANUSHA, S.; SWAROOP, T. R.; RAKESH, K. S.; KANOJIA, D.; MADAN, V.; BENDER, A.; PHILLIP, K. H.; BASAPPA, R. K. S. Synthesis of 1,2-Benzisoxazole Tethered 1,2,3-Triazoles That Exhibit Anticancer Activity in Acute Myeloid Leukemia Cell Lines by Inhibiting Histone Deacetylases, and Inducing p21 and Tubulin Acetylation, **Bioorg. Med. Chem.**, v. 28, n. 18, p. 6157-6165, jul. 2015.
6. CASSAMALE, T. B.; COSTA, E. C.; CARVALHO, D. B.; CASSEMIRO, N. S.; TOMAZELA, C. C.; MARQUES, M. C. S.; OJEDA, M.; MATOS, M. F. C.; ALBUQUERQUE, S.; ARRUDA, C. C. P.; BARONI, A. C. M. Synthesis and Antitrypanosomastid Activity of 1,4-Diaryl-1,2,3-triazole Analogues of Neolignans Veraguensin, Grandisin and Machilin G. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 27, n. 7, p. 1217-1228, 2016.
7. TAJBAKSH, M.; ISFAHANI, H. N.; TAJBAKSH, M.; MOHSENI, M.; ZABIHI, E.; ABEDIAN, Z. Antibacterial and Cytotoxic Effects of Cyclodextrin-Triazole-Titanium Based Nanocomposite. **Braz. Arch. Biol. Technol.**, v. 64, p. 1-13, 2022.
8. ASSIS, S. P. O.; SILVA, M. T. D.; SILVA, F. T. D.; SANT'ANNA, M. P.; TENÓRIO, C. M. B. A.; SANTOS, C. F. B. D.; FONSECA, C. S. M. D.; SEABRA, G.; LIMA, V. L. M.; OLIVEIRA, R. N. Design and Synthesis of Triazole-Phthalimide Hybrids with Antiinflammatory Activity. **Chem. Pharm. Bull.**, v. 67, n. 2, p. 96-105, jan. 2019.
9. FENG, L. S.; ZENG, M. J.; ZHAO, F.; LIU, D. 1,2,3-Triazole hybrids with anti-HIV-1 activity. **Arch Pharm.**, v. 2, p. 1-10, agos. 2020.
10. ZALA, M.; VORA, J. J.; KHEDKAR, V. M. Synthesis, Characterization, Antitubercular Activity, and Molecular Docking Studies of Pyrazolylpyrazoline-Clubbed Triazole and Tetrazole Hybrids. **ACS Omega**, v. 8, n. 23, p. 20262-20271, jun. 2023.
11. KOMMAGALLA, Y.; CORNEA, S.; RIEHLE, R.; TORCHILIN, V.; DEGTEREV, A.; RAMANA, C. V. Optimization of the anti-cancer activity of the phosphatidylinositol-3 kinase pathway inhibitor PITENIN-1: switching thiourea with 1,2,3-triazole. **Med. Chem. Commun.**, v. 5, n. 9, p. 1359-1344, mai. 2014.
12. RODYGIN, K. S.; LEDOVSKAYA, M. S.; VORONIN, V. V.; LOTSMAN, K. A.; ANANIKOV, V. P. Calcium Carbide: Versatile Synthetic Applications, Green Methodology and Sustainability. **Eur. J. Org. Chem.**, v. 1, p. 43-52, 2020.
13. WU, L.; YAN, B.; YANG, G.; CHEN, Y. Green synthesis of 1-monosubstituted 1,2,3-triazoles via 'click chemistry' in water. **Heterocycl. Commun.**, v. 19, n. 6, p. 397–400, 2013.