

Síntese de derivados de triazóis carbonilados, obtidos a partir de reações CuAAC, com potenciais biológico e eletroquímico

Ricardo C. S. P. Matos¹; Maurício M. Victor².

*Graduando em Licenciatura em Química pela Universidade Federal da Bahia (UFBA).
Universidade Federal da Bahia (UFBA), Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica.*

Palavras-Chave: Síntese orgânica; Química click; Carbohidrazida.

Introdução

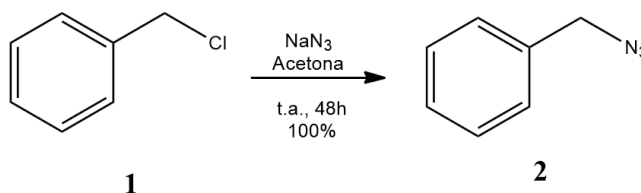
Os triazóis são substâncias de uma classe de compostos orgânicos caracterizados pela presença de pelo menos um anel heterocíclico de 5 membros, com 3 átomos de nitrogênio e 2 átomos de carbono, formados principalmente através de reações de cicloadição azida-alcino catalisada por um metal de transição, resultando em 1,2,3-triazóis ou 1,2,4-triazóis (Liu, 2021, Victor, 2019). Um dos métodos de síntese dos triazóis mais comuns é a reação CuAAC, denominada cicloadição catalisada por cobre, que se destaca pelo uso de um catalisador de baixo custo. A reação de CuAAC é eficiente na síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos (Castro, 2016; Heron, 2022; Victor, 2019).

O grupo de pesquisa do qual faço parte, ao longo dos anos, sintetizou grupos de triazóis que apresentaram resultados de atividades biológicas e eletroquímicas interessantes, dentre eles monotriazóis e bistriazóis carbonilados, e bistriazóis hidroxilados. Diante dos resultados promissores, este trabalho teve como objetivo sintetizar novos derivados de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos com potenciais biológico e eletroquímico.

Material e Métodos

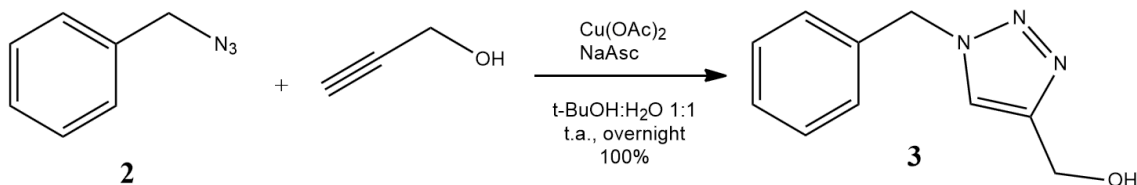
A síntese do derivado carbazida de um 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído foi realizada em 5 etapas, em que foi utilizada a técnica de cromatografia em camada delgada (CCD) em placas de sílica-gel 60 F254/0,2 mm suportada em alumínio (Merck) para acompanhar as reações, usando como parâmetro o fator de retenção (*fr*) dos diferentes *spots*. Os produtos foram isolados e caracterizados por espectroscopia vibracional na região do infravermelho, no instrumento Shimadzu IRAffinity-1, em pastilhas de brometo de potássio (KBr); e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H, com análises realizadas em clorofórmio deuterado (CDCl₃). O ponto de fusão do produto (6) foi determinado através do Gehaka PF1500 FARMA.

- Síntese da benzilazida (2):



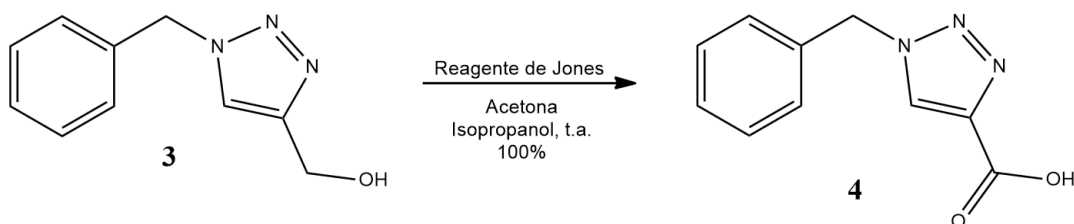
O cloreto de benzila (1,0 eq) foi transferido para um balão de fundo redondo dentro da capela e mantido sob agitação em uma solução de 3:1 acetona:água. À mistura, foi adicionado azida de sódio (2,0 eq) e o sistema foi mantido sob agitação à temperatura ambiente por 48 horas. O produto foi extraído com clorofórmio, resultando em um óleo castanho.

- Síntese do 1-benzil-1-*H*-1,2,3-triazol-4-metanol (**3**):



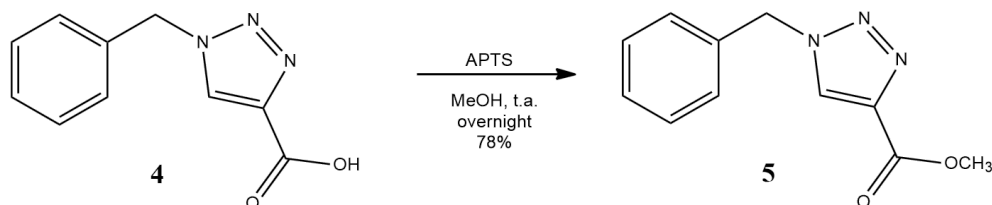
À um balão foram adicionados benzilazida (1,0 eq) e um terço de uma solução 1:1 água:t-BuOH, mantendo o sistema sob agitação. Uma mistura de ascorbato de sódio (0,1 eq) e acetato de cobre (0,05 eq) foi preparada em um terço de uma solução 1:1 água:t-BuOH e adicionada ao balão simultaneamente à adição de álcool propargílico (1,2 eq). O produto é um sólido laranja obtido a partir da extração com clorofórmio.

- Síntese do ácido 1-benzil-1-*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico (**4**):



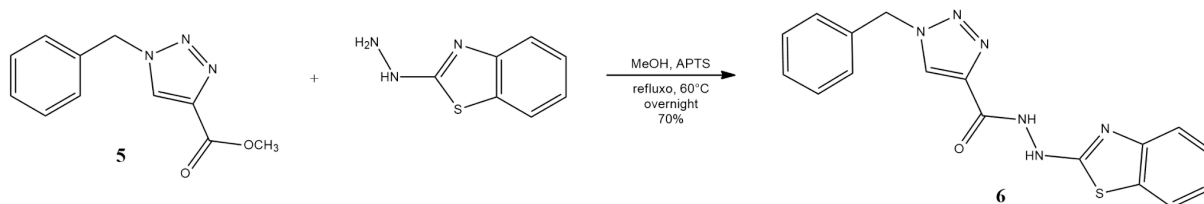
O 1-benzil-1-*H*-1,2,3-triazol-4-metanol foi dissolvido em acetona e a solução foi gotejado lentamente Reagente de Jones. A adição de Jones foi cessada quando a cor laranja da mistura se manteve estável. Foi adicionado isopropanol até a cor mudar completamente para verde. O produto foi extraído com água e éter, resultando em um sólido branco.

- Síntese do 1-benzil-1-*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (**5**):



O ácido 1-benzil-1-*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico (1,0 eq) foi dissolvido em metanol e ao balão foi adicionado APTS (0,05 eq). A solução foi mantida sob agitação por 24 horas à temperatura ambiente e posteriormente neutralizada com bicarbonato de sódio (0,05 eq). O produto obtido após evaporação do solvente era um sólido amarelo.

- Síntese da *N*'-(benzotiazol-2-il)-1-benzil-1-*H*-1,2,3-triazol-4-carbohidrazida (**6**):

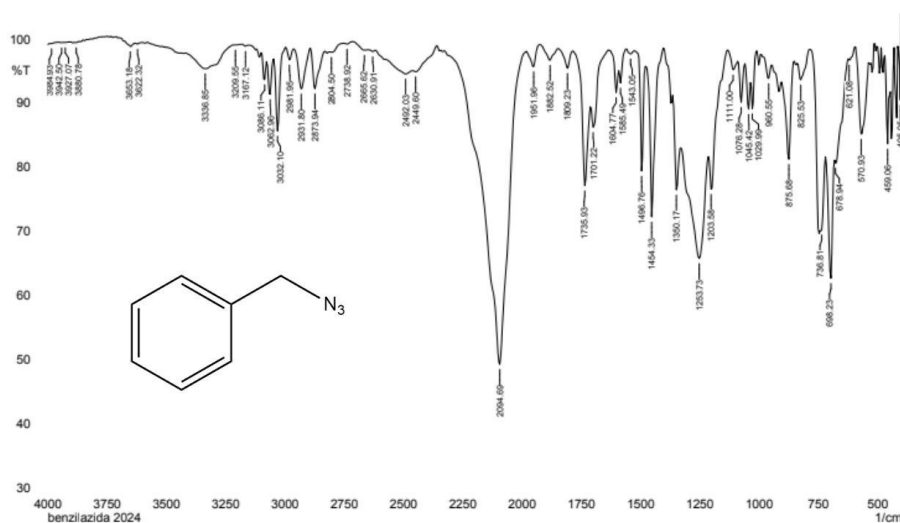


O 1-benzil-1-*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (1,0 eq) foi dissolvido em metanol e à solução foram adicionados 2-hidrazinobenzotiazol (1,2 eq), previamente recristalizado, e APTS (0,05 eq). O sistema foi aquecido à 60°C, mantido sob refluxo durante 24 horas. A mistura foi neutralizada com bicarbonato de sódio (0,05 eq) e o produto foi purificado através de coluna cromatográfica.

Resultados e Discussão

A síntese da *N*^o-(benzotiazol-2-il)-1-benzil-1-*H*-1,2,3-triazol-4-carbohidrazida (**6**) se deu em 5 etapas, com o isolamento de 5 produtos distintos no processo. Partiu-se do cloreto de benzila (**1**), um líquido transparente e volátil, que foi gotejado em uma solução de azida de sódio em acetona e água. O espectro de infravermelho indicou a formação do produto pela presença da banda em 2094 cm⁻¹, caracterizado pela presença do grupo azida (**Figura 1**).

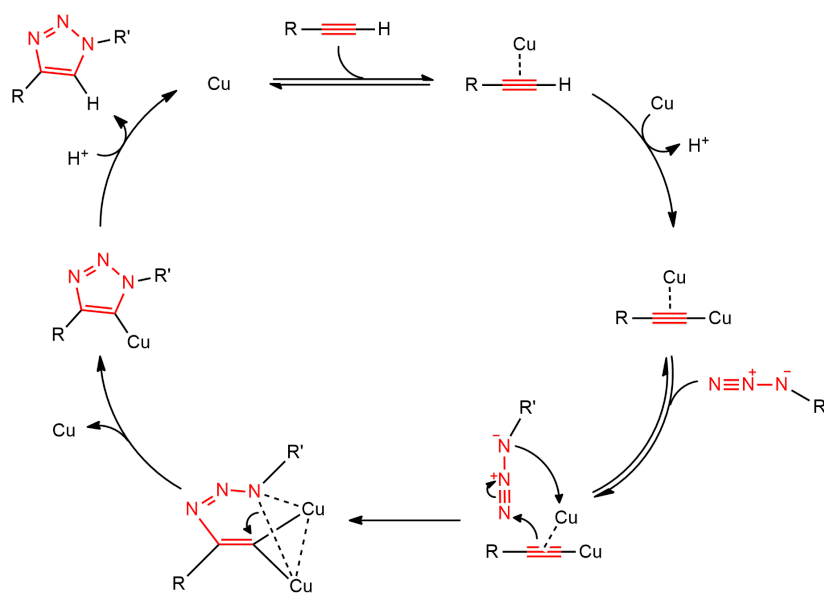
Figura 1. Espectro vibracional na região do infravermelho da benzilazida (**2**).



Fonte: elaborado pelos autores (2024).

A partir da benzilazida (**2**), foi sintetizado o 1-benzil-1-*H*-1,2,3-triazol-4-metanol (**3**), numa reação de cicloadição azida-alcino catalisada por cobre(I) (CuAAC), conforme descrita no ciclo catalítico da **Figura 2**. Segundo este mecanismo, uma interação π entre um equivalente de Cu(I) o alcino, gera um complexo que permite a formação de uma ligação σ desta espécie com outro equivalente de Cu(I), formando o intermediário complexo acetileno de cobre (I). Este complexo se coordena reversivelmente à espécie azida, favorecendo um ataque nucleofílico do C-2 do acetileno de cobre ao N-3 da azida. Após isso, o par de elétrons não-ligantes do N-1 interage com o orbital π anti-ligante do C-1, formando a segunda ligação σ C-N e finalizando a ciclização, gerando a espécie triazolida cuprosa. A acidificação do meio reacional promove a protonação do anel, resultando no 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído e retornando o cobre(I) ao ciclo catalítico (Meira, 2023; Fokin, 2005).

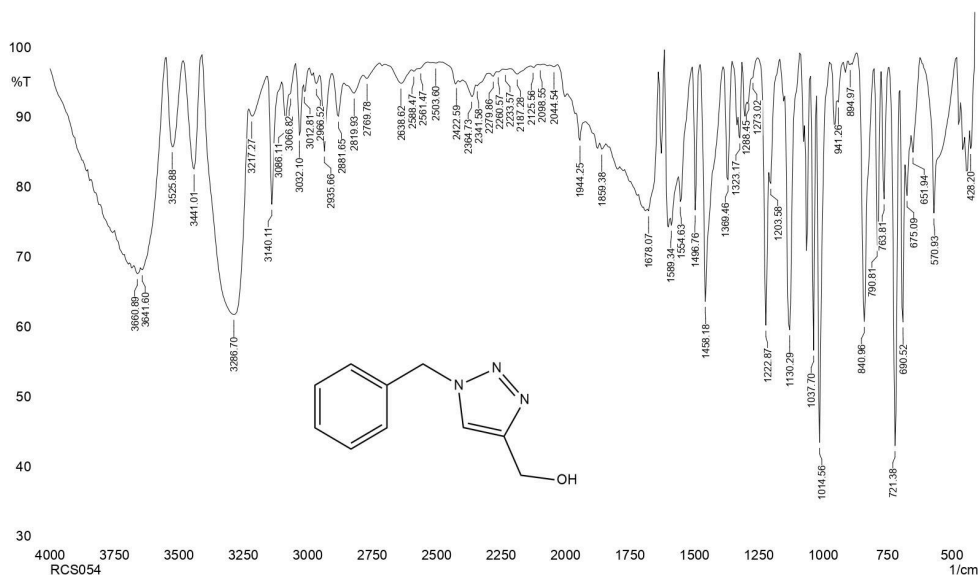
Figura 2. Ciclo catalítico do cobre(I) na síntese do 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído.



Fonte: adaptado de Fokin (2005 e 2007).

A formação do produto (3) foi indicada pela presença de uma banda larga de hidroxila (O-H) acima de 3000 cm^{-1} (**Figura 3**).

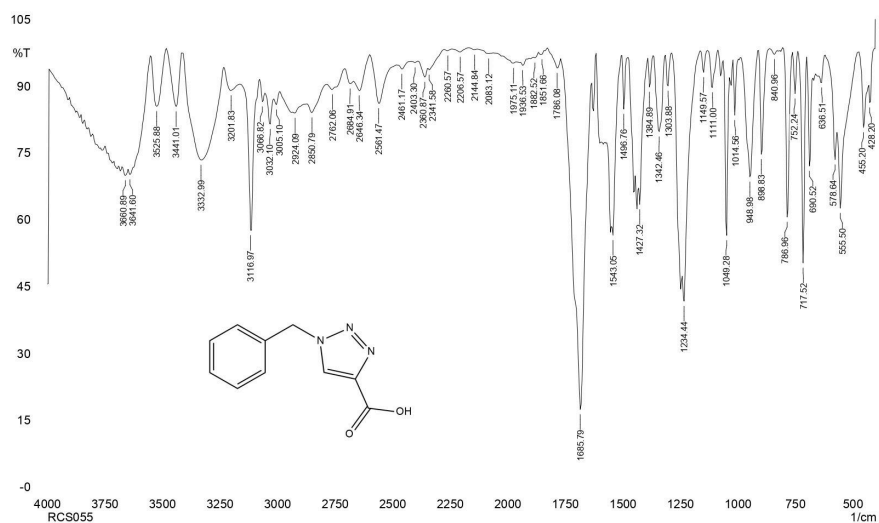
Figura 3. Espectro vibracional na região do infravermelho do 1-benzil-1-*H*-1,2,3-triazol-4-metanol (3).



Fonte: elaborado pelos autores (2024).

O álcool (3) sintetizado foi oxidado com reagentes de Jones para a formação do ácido 1-benzil-1-*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico (4). O reagente de Jones foi adicionado e a mistura presente no balão passou de cor laranja para verde, com precipitação de sólido de mesma cor, indicando a redução do Cr(VI) para Cr(III). A adição do reagente de Jones foi cessada quando não houve mais mudança de cor e a cor laranja do reagente se manteve na mistura. O excesso dele foi consumido pela adição de isopropanol. O produto foi caracterizado por infravermelho e sua formação foi confirmada pela presença da banda de estiramento C=O em 1685 cm^{-1} , indicando a presença de uma carbonila na substância (**Figura 4**).

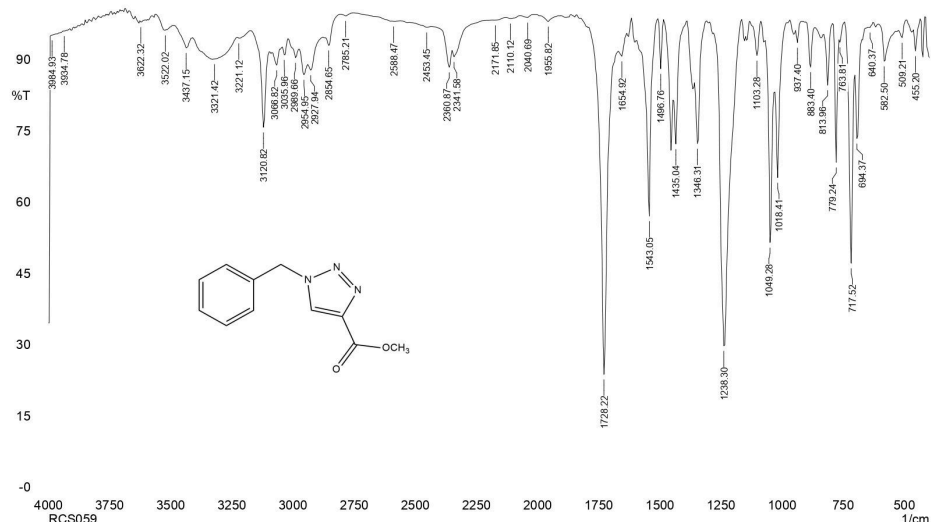
Figura 4. Espectro vibracional na região do infravermelho do ácido 1-benzil-1-*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico (**4**).



Fonte: elaborado pelos autores (2024).

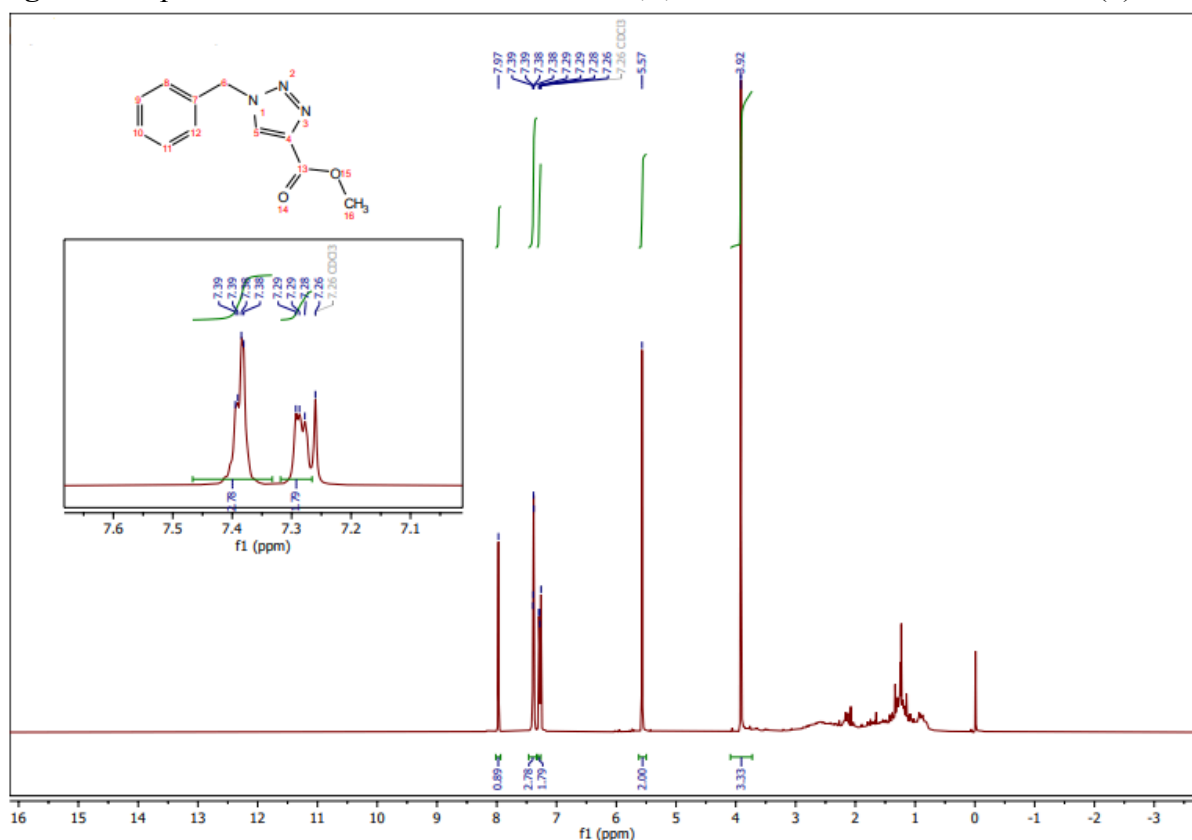
Foi realizada uma esterificação do derivado ácido carboxílico (**4**) para a obtenção do 1-benzil-1-*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (**5**), utilizando ácido *p*-toluenossulfônico (APTS) e metanol. A reação ocorrida é uma substituição nucleofílica em meio ácido, em que a adição do metanol à carbonila e saída de uma molécula de água (Clayden, 2001). O espectro de infravermelho indicou a formação do derivado éster pelo deslocamento da banda estiramento do grupo carbonila (C=O) e desaparecimento da banda larga de hidroxila (O-H), acima de 3000 cm^{-1} (**Figura 5**).

Figura 5. Espectro vibracional na região do infravermelho do 1-benzil-1-*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (**5**).



Fonte: elaborado pelos autores (2024).

A formação do éster também foi sustentada pelo espectro de RMN ^1H , com a presença de dois singletos, um dubleto e dois tripletos, com integrações equivalentes à quantidade de hidrogênios da molécula do produto (**Figura 6**). Pode-se atribuir o singlete em 3,33 ppm e 5,57 ppm aos hidrogênios dos carbonos da metila e do $-\text{CH}_2$ benzílico, respectivamente; em 7,97 ppm ao hidrogênio do anel triazólico, e os sinais entre 7,26 e 7,39 ppm, aos hidrogênios aromáticos.

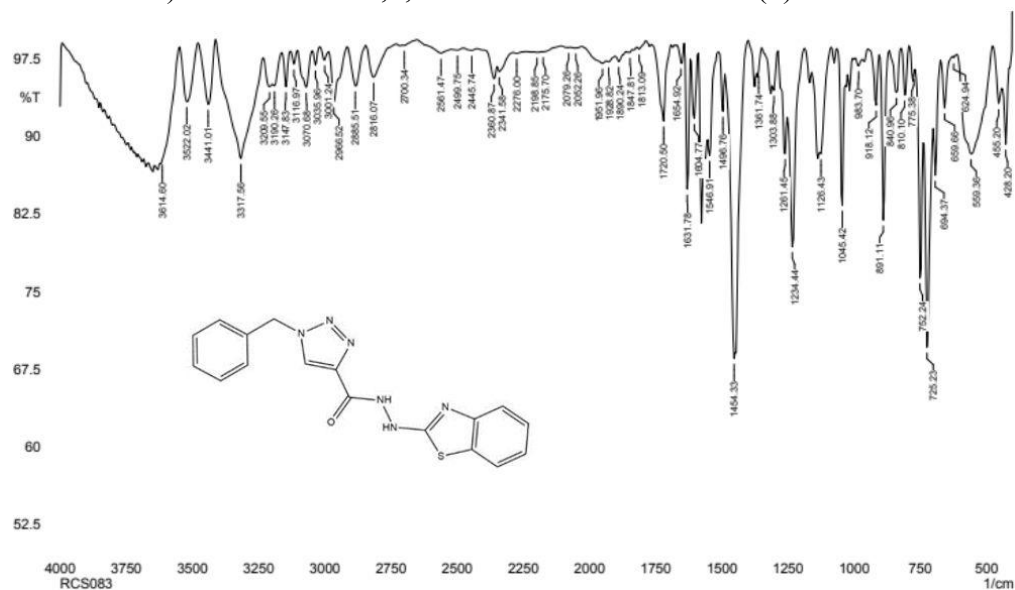
Figura 6. Espectro de RMN ^1H do 1-benzil-1-*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (5).

Fonte: elaborado pelos autores (2024).

Para a obtenção do produto desejado (6), foi realizada uma reação entre o éster (5) e o 2-hidrazinobenzotiazol, que foi recristalizado um dia antes da reação. Acontece uma reação de substituição nucleofílica em meio ácido, em que a hidrazina atua como nucleófilo mais forte que o metanol. A análise qualitativa feita por cromatografia em camada delgada (CCD) para acompanhar a reação indicou que o produto apresentou um *spot* de *fr* 0,5 no sistema Acetato de etila:Hexano 2:1, supostamente do produto (6), uma vez que os reagentes também foram analisados por CCD e nenhum deles apresentava esse *spot*. Este produto apresentou ponto de fusão na faixa de 208 a 210°C, enquanto o 2-hidrazinobenzotiazol, um dos reagentes, tem ponto de fusão igual a 205°C.

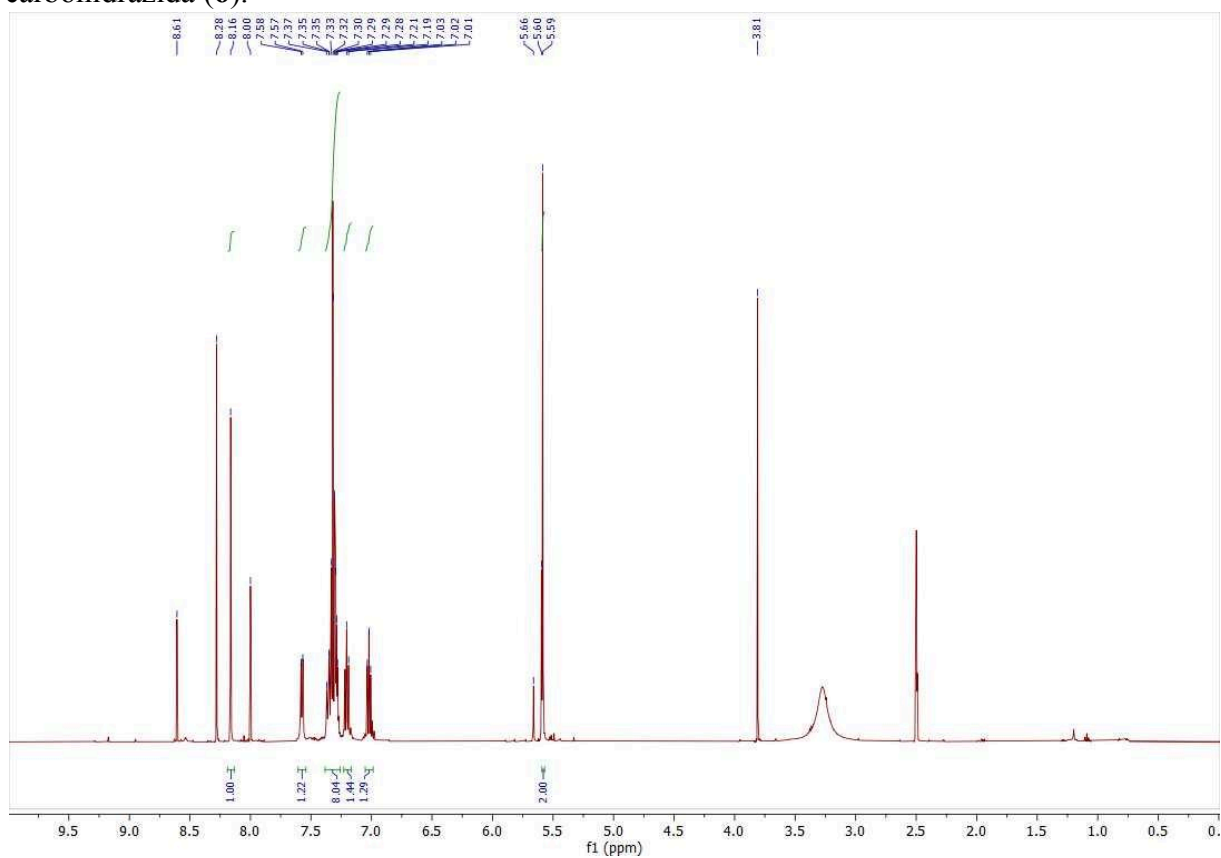
O espectro de infravermelho desse produto apresentou perfil semelhante ao do 2-hidrazinobenzotiazol, na região abaixo de 1650 cm^{-1} , e uma banda de carbonila em 1720 cm^{-1} (Figura 7). O espectro de RMN ^1H (Figura 8) apresentou sinais com integrações equivalentes à quantidade de átomos hidrogênios esperado ter no produto, supondo como atribuição 5,59 ppm como hidrogênio do $-\text{CH}_2$ benzílico, 8,16 ppm referente ao hidrogênio do anel triazólico; 7,59, 7,37, 7,21 e 7,03 ppm aos hidrogênios do anel aromático proveniente do 2-hidrazinobenzotiazol; e os sinais entre 7,25 e 7,35 ppm aos hidrogênios do anel aromático proveniente do substrato éster. A presença de sinais que não correspondem ao produto e de sinais sobrepostos, que dificultaram o processo de atribuir todos os sinais aos respectivos hidrogênios da molécula da substância, indicam a necessidade de otimizar o processo de purificação. Desta forma, tanto a síntese quanto a purificação do produto já estão sendo otimizadas, de modo a obter um produto com espectros ^1H e ^{13}C melhores para a identificação da carbohidrazida, para posterior encaminhamento das amostras do produto para testes biológicos e eletroquímico.

Figura 7. Espectro vibracional na região do infravermelho do *N*'-(benzotiazol-2-il)-1-benzil-1-*H*-1,2,3-triazol-4-carbohidrazida (**6**).



Fonte: elaborado pelos autores (2024).

Figura 8. Espectro de RMN ¹H do *N*'-(benzotiazol-2-il)-1-benzil-1-*H*-1,2,3-triazol-4-carbohidrazida (**6**).



Fonte: elaborado pelos autores (2024).



Conclusões

A *N*'-(benzotiazol-2-il)-1-benzil-1-*H*-1,2,3-triazol-4-carbohidrazida foi sintetizada em 5 etapas e caracterizada por espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e determinação de ponto de fusão, em etapas finais de purificação para ser enviada para realização de testes biológicos e eletroquímicos. Outros derivados carbohidrazida triazólicos estão sendo sintetizados em paralelo com o mesmo objetivo.

Agradecimentos

Ao Instituto de Química da UFBA, GPSQ e CIEnAm pelo espaço e apoio e ao CNPq pela bolsa de iniciação científica.

Referências

- CASTRO, V., RODRÍGUEZ, H., ALBERICIO, F. CuAAC: An Effecton Click Chemistry Reaction on Solid Phase. Publicado em **ACS Combinatorial Science**, 2016, 18, 1-14.
- CLAYDEN, J., GREEVES, N., WARREN, S. AND WOTHERS, P. (2001) **Organic Chemistry**. Oxford University Press Inc.: New York, 2001.
- FOKIN, V. V.; FINN, M. G.; RODIONOV, V. O. Mechanism of the Ligand-Free CuI -Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition Reaction. **Angew. Chem. Int. Ed.** v. 44, p. 2210–2215, 2005.
- FOKIN, V. V.; AHLQUIST, M. Enhanced Reactivity of Dinuclear Copper(I) Acetylides in Dipolar Cycloadditions. **Organometallics**, v. 26, p. 4389-4391, mar. 2007.
- HÉRON, J. BALCELLS, D. Concerted Cycloaddition Mechanism in the CuAAC Reaction Catalyzed by 1,8-Naphthyridine Dicopper Complexes. **Publicado em ACS Catalysis**, v. 12, ed. 8, 2022.
- LIU, E.C, TOPCZEWSKI, J.J. Enantioselective Nickel-Catalyzed Alkyne–Azide Cycloaddition by Dynamic Kinetic Resolution. Publicado em **Journal of The American Society**, 143, 5308-5313, 2021.
- MEIRA, C. L. C. **Síntese de bistriazóis carbonilados simétricos via reação CuAAC. Caracterização e estudos da reatividade, avaliação de suas propriedades biológicas e potencial uso como ligantes na determinação eletroquímica de metais. Estudos sobre metodologias de abatimento do teor de cobre residual.** Universidade Federal da Bahia. Tese de Doutorado, 2023.
- VICTOR, M. M., *et.al.* Synthesis and Evaluation of Antifungal and Antitrypanosomastid Activities of Symmetrical 1,4-Disubstituted-1,2,3-Bistriazoles Obtained by CuAAC Conditions. Publicado em **Medicinal Chemistry**, Vol. 15, No. 4, 2019.