

## ORGANOCATÁLISE HETEROGÊNEA PARA A SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS

RHAYANE TAVARES<sup>1</sup>; GUSTAVO B. BLÖDORN<sup>2</sup>; DIEGO ALVES<sup>3</sup>

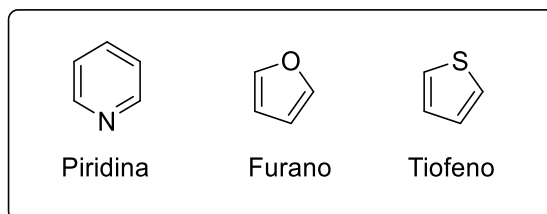
<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – rhayanebuchhorn@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – gustavoblodorn@hotmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br

### 1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos possuem uma importância incontestável no cotidiano, estão presentes nas mais diversas estruturas biologicamente ativas, sendo bastante explorados na indústria como potentes agroquímicos, fármacos e cosméticos. Estes compostos caracterizam-se por conter uma estrutura cíclica com pelo menos dois tipos diferentes de átomos, podendo conter por exemplo, átomos de nitrogênio, oxigênio e enxofre (Figura 1).<sup>1</sup>



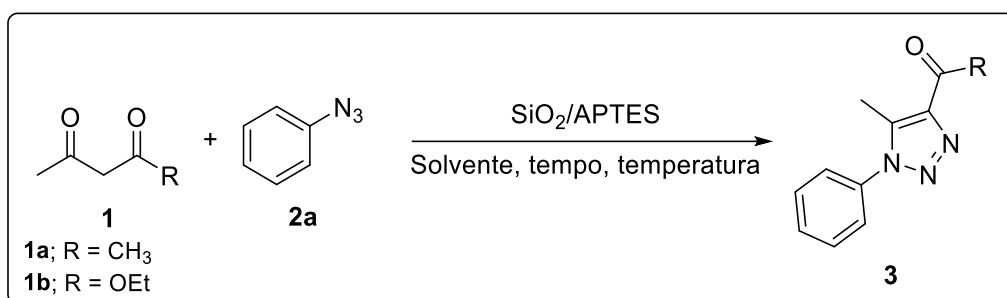
**Figura 1.** Exemplos de compostos heterocíclicos.

Uma classe de compostos heterocíclicos contendo átomos de nitrogênio que se destaca pela sua versatilidade são os triazóis. Esses compostos podem ser sintetizados tanto por reações com organocatalisadores quanto por catálise com cobre. O 1,2,3-triazol, conhecido desde o final do século XIX, é um sistema heterocíclico amplamente utilizado, presente em muitas substâncias sintéticas, produtos comerciais e compostos farmacêuticos. Ele possui diversas aplicações medicinais, como no tratamento de câncer, AIDS, Parkinson e Alzheimer. O método mais comum e rápido para a preparação de 1,2,3-triazóis é a reação entre azidas e acetilenos em presença de catálise com cobre.<sup>2</sup>

Por outro lado, o organossilano APTES (3-(aminopropil)triétoxissilano) é amplamente utilizado na funcionalização de superfícies de óxido de silício (SiO<sub>2</sub>),<sup>3</sup> principalmente devido à presença de seu grupo amino terminal. Capaz de formar uma monocamada auto-montada covalentemente ligada, o APTES pode se ligar a uma variedade de compostos orgânicos e inorgânicos, incluindo o óxido de silício (SiO<sub>2</sub>).<sup>4</sup> A modificação da superfície da sílica aumenta a estabilidade das partículas em solventes orgânicos, devido à sua menor reatividade e nível de energia.<sup>5</sup> Estudos já descritos na literatura demonstram que materiais funcionalizados com APTES podem ser empregados como organocatalisadores em diversas reações orgânicas, incluindo a síntese de vários derivados de xantana.<sup>6</sup>

Considerando a relevância dos compostos 1,2,3-triazólicos e o crescente interesse no desenvolvimento de métodos de síntese mais sustentáveis, este trabalho propõe o uso de um catalisador à base de SiO<sub>2</sub> funcionalizado com APTES para a síntese dessa classe de compostos (Esquema 1). A utilização de um organocatalisador heterogêneo (SiO<sub>2</sub>/APTES) representa uma abordagem mais

suave e alinhada com diversos princípios da química verde para a obtenção de 1,2,3-triazóis.



Esquema 1. Reação para a síntese dos compostos **3**.

## 2. METODOLOGIA

As reações foram realizadas com base em trabalhos anteriores de nosso grupo de pesquisa.<sup>7</sup> Neste estudo, a síntese foi conduzida utilizando 0,3 mmol de uma cetona **1a** ou éster **1b**, 0,33 mmol da fenilazida **2a**, e o catalisador SiO<sub>2</sub>/APTES, sob condições pré-estabelecidas de solvente, tempo e temperatura (Esquema 1). Após o término da reação, o catalisador foi lavado três vezes com 10 mL de diclorometano. O solvente foi, então, evaporado utilizando um evaporador rotativo.

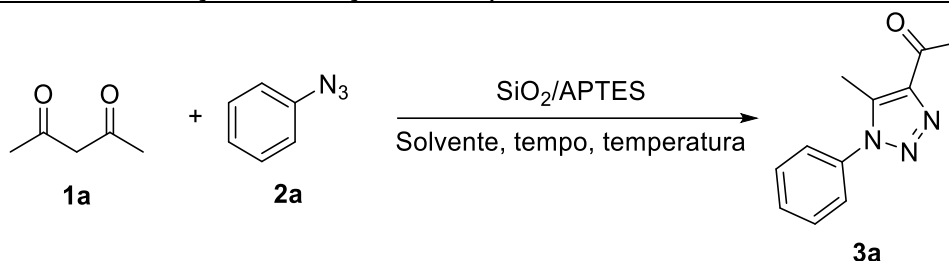
Quando necessário, realizamos a extração líquido-líquido utilizando água e acetato de etila. Após a extração, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e filtrada. Em seguida, foi realizada a cromatografia em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e um gradiente de hexano e acetato de etila como fase móvel. Os compostos sintetizados tiveram suas estruturas elucidadas por meio de análises de cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas e de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio e carbono (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C).

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente, utilizamos a pentano-2,4-diona (**1a**) (0,3 mmol) e fenilazida (**2a**) (0,33) mmol como substratos, empregando o óxido de silício (SiO<sub>2</sub>) funcionalizado com APTES como catalisador e acetato de etila como solvente. Após 48 horas de reação à uma temperatura de 80 °C, foi possível obter um rendimento de 65% do produto **3a** (Tabela 1, linha 1). Em um segundo teste, avaliamos a necessidade da funcionalização da base de SiO<sub>2</sub> com APTES. Sem esta funcionalização, o produto **3a** não foi formado após 48 horas, o que demonstra que o grupo NH<sub>2</sub> livre do APTES é essencial para catalisar a reação (Tabela 1, linha 2).

Adicionalmente, realizamos a síntese utilizando um banho de ultrassom como fonte de energia, com o objetivo de incorporar mais princípios da química verde ao método. Utilizamos acetato de etila como solvente, e após 2 horas de reação, a análise por cromatografia em camada delgada indicou que o produto desejado não havia sido formado (Tabela 1, linha 3).

**Tabela 1.** Otimização da reação entre pentano-2,4-diona **1a** e fenilazida **2a**.<sup>a</sup>



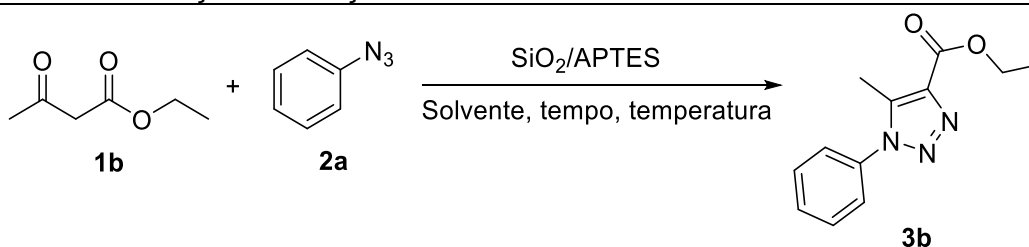
Linha	Solvente	Temperatura °C	Rendimento (%) <sup>b</sup>
<b>1</b>	<b>AcOEt</b>	<b>80</b>	<b>65</b>
2 <sup>c</sup>	AcOEt	80	NR
3	AcOEt	US	NR

<sup>a</sup> Reação realizada utilizando 0,30 mmol de **1a** e 0,33 mmol de **2a**, com catalisador de SiO<sub>2</sub> incorporado com APTES, sob as condições determinadas até a confirmação do final da reação por CCD. <sup>b</sup> Rendimento após purificação por coluna cromatográfica. <sup>c</sup> Reação utilizando apenas a base de SiO<sub>2</sub> do catalisador, sem APTES adsorvido. NR = Não reagiu.

Adicionalmente, realizamos as reações entre o 3-oxobutanoato de etila (**1b**) e a fenilazida (**2a**) utilizando o mesmo catalisador de SiO<sub>2</sub> funcionalizado com APTES. Empregando 0,30 mmol de **1b** e 0,33 mmol de **2a**, realizamos a reação em DMSO como solvente a 120 °C por 48 horas, resultando na formação do produto desejado **3b** com um rendimento de 20% (Tabela 2, linha 1). Em seguida, reduzimos a temperatura da reação para avaliar se isso poderia evitar a degradação do produto, mas o rendimento de **3b** diminuiu para apenas 12% após 48 horas (Tabela 2, linha 2).

Testamos novamente o ultrassom como uma fonte alternativa de energia, esperando que a reação ocorresse com esses substratos e solvente; no entanto, após 2 horas, não foi possível observar a formação do produto **3b** por cromatografia em camada delgada (CCD) (Tabela 2, linha 3). Por fim, realizamos a reação com acetato de etila como solvente, que havia demonstrado o melhor rendimento na reação entre a pentano-2,4-diona (**1a**) e a fenilazida (**2a**). Contudo, o aumento no rendimento foi menor do que o esperado, resultando em apenas 26% de rendimento para o produto **3b** (Tabela 2, linha 4).

**Tabela 2.** Otimização da reação entre 3-oxobutanoato de etila **1b** e fenilazida **2a**.<sup>a</sup>



Linha	Solvente	Temperatura °C	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	DMSO	120	20
2	DMSO	80	12
3	DMSO	US	NR
4	AcOEt	80	26

<sup>a</sup> Reação realizada utilizando 0,30 mmol de **1b** e 0,33 mmol de **2a**, com catalisador de SiO<sub>2</sub> incorporado com APTES, sob as condições determinadas até a confirmação do final da reação por CCD. <sup>b</sup> Rendimento após purificação por coluna cromatográfica. NR = Não reagiu.

É importante ressaltar que este trabalho ainda está em fase inicial, e novas reações serão desenvolvidas para avaliar o método mais eficaz na síntese dos 1,2,3-triazóis utilizando o catalisador SiO<sub>2</sub>/APTES. Além disso, após a otimização do método, será conduzido um estudo sobre a versatilidade da reação, explorando diferentes substratos orgânicos carbonilados e diversas azidas orgânicas.

#### 4. CONCLUSÕES

Considerando os resultados obtidos, testamos um método promissor de catálise utilizando SiO<sub>2</sub>/APTES, que apresentou rendimentos moderados variando de 12% a 65% com grupos cetona e ésteres. Como fase inicial do trabalho, foi possível demonstrar a aplicabilidade do material à base de SiO<sub>2</sub>/APTES em reações de cicloadição [3+2] para a formação de 1,2,3-triazóis. É importante destacar que os experimentos de síntese foram conduzidos seguindo rigorosamente os cuidados e princípios da química verde.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BEHRA, A. K.; MAJUNDAR, P.; PATI, A.; PATRA, M.; BEHERA, R. K. *Acid Hydrazides, Potent Reagents for Synthesis of Oxygen-, Nitrogen-, and/or Sulfur-Containing Heterocyclic Rings*. **Chemical Reviews**, v. 5, p. 2942-2977, 2014.
2. MELO J. O. F.; DONNICI C. L.; AUGUSTI R.; FERREIRA V. F.; SOUZA M. C. B. V.; FERREIRA M. L. G.; CUNHA A. C. *Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas*. **Quim. Nova**, v. 29, p. 569-579, 2006.
3. MIRANDA, A.; MARTÍNEZ, L., BEULE, P. A.A. *Facile synthesis of an aminopropylsilane layer on Si/SiO<sub>2</sub> substrates using ethanol as APTES solvent*. **ScienceDirect**, v. 7, p. 100931, 2020.
4. PASTERNAK, R. M.; AMY, S. R.; CHABAL, Y. J. *Attachment of 3-(Aminopropyl)triethoxysilane on Silicon Oxide Surfaces: Dependence on Solution Temperature*. **Langmuir**, v. 24(22), p. 12963-12971, 2008.
5. RAHMAN, I. A.; JAFARZADEH, M.; SIPAUT, C. S. *Synthesis of organofunctionalized nanosilica via a co-condensation modification using  $\gamma$ -aminopropyltriethoxysilane (APTES)*. **Ceramics International**, v. 35, p. 1883-1888, 2009.
6. KARIMIAN, A.; NOROUZI, M.; EBRAHIMNIA, A.; NOZARI, A. *Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@APTES@MPIB-Mn(II) as an eco-friendly and magnetically recyclable for the green synthesis of various xanthene derivatives*. **J. Mol. Struct.**, v. 1297, p. 137014, 2024.
7. COSTA, G. P.; BLODORN, G. B.; BARCELLOS, T.; SILVA, M. S.; LUQUE, R.; ALVES, D. *Synthesis of [1,2,3]Triazolo[1,5]quinoline-3-carboxamides Promoted by Organocatalyst and Base*. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 26, p. 202300604, 2023.