

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Síntese de 1,2,3-Triazóis 1,4,5-Trissubstituídos via Catálise  
Heterogênea Empregando Reações em Micro-ondas e Fluxo  
contínuo**

**Cássio da Silva Dias\***

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção  
do título de DOUTOR EM CIÊNCIAS, área de  
concentração: QUÍMICA ORGÂNICA.

**Orientador: Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab**

**\* Bolsista PROQUALIS/IFMA**

**São Carlos - SP**  
**2018**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia  
Programa de Pós-Graduação em Química

---

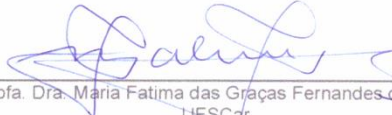
**Folha de Aprovação**

---

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Tese de Doutorado do candidato Cássio da Silva Dias, realizada em 05/07/2018:



Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab  
UFSCar



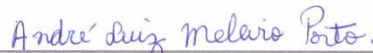
Profa. Dra. Maria Fatima das Graças Fernandes da Silva  
UFSCar



Prof. Dr. Tiago Venâncio  
UFSCar



Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho  
UNESP



Prof. Dr. Andre Luiz Meleiro Porto  
IQSC/USP

*Tudo tem seu tempo e até certas manifestações mais vigorosas e originais entram em voga ou saem de moda. Mas a sabedoria tem uma vantagem: é eterna." (Baltasar Gracián)*

## AGRADECIMENTOS

Ao Soberano Deus, pela sua infinita graça e misericórdia.

A minha esposa Aline pelo companheirismo, apoio e ajuda nos momentos que eu mais precisei. Ao meu filho Cassiano, pois a sua chegada me deu mais motivação para alcançar voos mais altos.

Aos meus pais, Antônia e Raimundo pelo apoio e incentivo durante mais essa jornada acadêmica. Aos meus irmãos: Wesley, Adriana, Luciana, Andréia, Maria Hérica e Safira, pelo apoio e entenderem minha ausência.

Ao professor Dr. Ricardo Samuel Schwab pela oportunidade, pela orientação, pela atenção dispensada, pelos conhecimentos transmitidos, amizade e confiança durante o desenvolvimento do trabalho de tese. Meu muito obrigado!

Aos professores Arlene Corrêa, Márcio Paixão e Marco Antônio, pelos conhecimentos transmitidos, contribuições, amizade e incentivo a pesquisa.

Ao Dr. Thiago Lima e Dra. Carolina Guimarães pelas contribuições nas etapas de desenvolvimento desse trabalho.

Ao Colega Alexandre Costa da Química Teórica e a amiga Waléria Rabêlo do PN pelas contribuições.

Ao Colega Gabriel Scatena pela parceria no trabalho de fluxo contínuo.

Ao Laboratório de Síntese de Produtos Naturais (LSPN) e ao Centre of Excellence for Research in Sustainable Chemistry (Cersuschem)/UFSCar pela oportunidade de participar desse grupo de excelência em pesquisa, pelas experiências e conhecimentos adquiridos que foram e serão fundamentais na minha vida profissional.

A todos os colegas do Laboratório de Síntese de Produtos Naturais pela amizade e convivência durante os 4 anos na UFSCar.

Aos membros da banca examinadora desse trabalho, pelas relevantes contribuições.

Ao Instituto Federal do Maranhão pela Licença para esta oportunidade de qualificação em nível de doutorado.

Ao Programa de Qualificação de Servidores (PROQUALIS/IFMA), pela bolsa concedida.

Ao PPGQ, a UFSCar e aos professores e técnicos do Departamento de Química.



## Lista de Abreviaturas, Símbolos e Fórmulas

**1,3-DC:** Cicloadição 1,3-dipolar (do inglês: 1,3 Dipolar Cycloaddition)

**2-Me-THF:** 2-Metil-tetraidrofurano

**AcOEt:** Acetato de etila

**BMIM (Br):** Brometo de 1-metil-3-butylimidazol

**BPR:** Regulador de Pressão (do inglês *Back –Pressure Regulators*)

**CCD:** Cromatografia em Camada Delgada

**CDCl<sub>3</sub>:** Clorofórmio Deuterado

**CLAE:** Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

**CuAAC:** Copper Catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition

*d:* Dupleto

**DBU:** 1,8-Diazobicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno

*dd:* Duplo-dupleto

*ddd:* duplo duplo dupleto

**DIPA:** Diisopropilamina

**DMAP:** Dimetil Aminopiridina

**DMSO:** Dimetilssulfóxido

**DMSO-*d*<sub>6</sub>:** Dimetil Sulfóxido Deuterado

*dt:* duplo tripleto

**ET:** Estado de Transição

**EtOH:** Álcool etílico

**FC.:** Fluxo Contínuo

**GDE:** Grupo Doador de Elétrons

**GRE:** Grupo Retirador de Elétrons

*hept:* hepteto

**HOMO:** Orbital Molecular de Maior Energia

**HRMS:** Massa de Alta Resolução

***i*-PrOH:** Álcool isopropílico

**IV:** Infravermelho

***J*:** Constante de Acoplamento

**LUMO:** Orbital Molecular de Baixa Energia

***m*:** Multiplete

**MO:** Micro-ondas

**NPs:** Nanopartículas

**OMF:** Orbital Molecular de Fronteira

**PEG-400:** Polietileno glicol 400

**RMN <sup>13</sup>C:** Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

**RMN <sup>1</sup>H:** Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

**s.:** Singleto

***sl*:** Singleto largo

***t*:** Tripleto

***t.a.*:** Temperatura Ambiente


**TEA:** Trietilamina

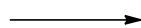
**T<sub>R</sub>:** Tempo de Residência

**UV:** Ultravioleta


**$\delta$ :** Deslocamento Químico

## Lista de Símbolos do Fluxo

 : Sistema de bombeamento

 : Tubo Polimérico

 ou **BPR** : Regulador de Pressão

 : Misturador

 : Reator Tubular em Fluxo

 : Coluna Contendo Reagente Suportado

## Lista de Tabelas

	Pág.
<b>Tabela 1.1</b> Tangentes de perdas para alguns solventes (2,45 GHz, 20 °C).....	30
<b>Tabela 3.1</b> Reações preliminares catalisadas por Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> <b>72</b> .....	50
<b>Tabela 3.2</b> Reação de síntese de 1,2,3-triazóis empregando diferentes catalisadores..	52
<b>Tabela 3.3</b> Testes preliminares de recuperação do catalisador.....	53
<b>Tabela 3.4</b> Reação de síntese de 1,2,3-triazóis empregando diferentes solventes.....	55
<b>Tabela 3.5</b> Reação de síntese de 1,2,3-triazóis empregando diferentes tempos e temperaturas.....	56
<b>Tabela 3.6</b> Ceficientes de HOMO e LUMO para o enol derivado da acetilacetona <b>1a</b> e <i>p</i> -azidabenzonitrila <b>2a</b> .....	71
<b>Tabela 3.7</b> Tentativas de reativação do catalisador por tratamento térmico.....	73
<b>Tabela 3.8</b> Quantidade total de sítios básicos e ácidos para as nanopartículas de CuO novas, desativadas e reativadas obtidas por análise de TPD.....	81
<b>Tabela 3.9</b> Síntese de 1,2,3-triazóis empregando catalisador de SiO <sub>2</sub> .....	86
<b>Tabela 3.10</b> Síntese de 1,2,3-triazóis empregando peneira molecular como catalisador.	87

## Lista de Figuras

	Pág.
<b>Figura 1.1</b> Equilíbrio tautomérico de 1,2,3 e 1,2,4-triazóis (Fig. <i>adaptada</i> ).....	03
<b>Figura 1.2</b> Classificações de 1,2,3-triazóis .....	03
<b>Figura 1.3</b> Moléculas com o núcleo 1,2,3-triazol com atividade biológica .....	04
<b>Figura 1.4</b> Classificação de Sustman para reação de cicloadição 1,3-dipolar .....	06
<b>Figura 1.5</b> Regiosseletividade de reação (a) Tipo I, (b) Tipo II e (c) Tipo III (Fig. <i>adaptada</i> ).....	08
<b>Figura 1.6</b> Comparação entre catálise homogênea, nanocatálise e catálise heterogênea.....	18
<b>Figura 1.7</b> Estrutura de um cristal de zeólita tipo A.....	24
<b>Figura 1.8</b> Representação da unidade básica de uma zeólita com carga negativa compensada por um cátion M <sup>+</sup> .....	25
<b>Figura 1.9</b> Região de MO no espectro eletromagnético.....	28
<b>Figura 1.10</b> Ilustração do perfil de aquecimento por MO (a), aquecimento convencional (b), representação dos mecanismos de aquecimento por MO (c) e (d).....	29
<b>Figura 1.11</b> Ilustração do equipamento de micro-ondas multi-modo (a) e micro-ondas mono-modo (b).....	31
<b>Figura 1.12</b> Diagrama simplificado de representação dos componentes de um sistema de fluxo contínuo.....	35
<b>Figura 1.13</b> Tipos de reatores utilizados em fluxo: microchip (a), tubular (b) e de leito fixo (c).....	35
<b>Figura 1.14</b> Aumento da área de superfície/volume como efeito da diminuição do tamanho entre reatores.....	36
<b>Figura 3.1</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>3c</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	48
<b>Figura 3.2</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>3c</b> em CDCl <sub>3</sub> a 101 MHz.....	49
<b>Figura 3.3</b> Espectro de infravermelho da arilazida <b>2a</b> .....	64
<b>Figura 3.4</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da azida <b>2a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	64
<b>Figura 3.5</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da azida <b>2a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 101 MHz.....	65
<b>Figura 3.6</b> Espectro de RMN de NOEdiff do composto <b>3c</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz .....	69

<b>Figura 3.7</b>	Representação ORTEP da análise de raios X de um monocristal do triazol <b>3a</b> .....	70
<b>Figura 3.8</b>	Difratograma de DRX para as NPs de CuO reativadas, desativadas e novas.....	75
<b>Figura 3.9</b>	Imagens de STEM em campo claro das NPs de CuO novas ( <b>a</b> ) e NPs de CuO desativadas ( <b>b</b> ).....	75
<b>Figura 3.10</b>	Microscopia de transmissão das NPs de CuO após o 1º ciclo reacional ( <b>a</b> ) imagem STEM em campo claro e ( <b>b</b> ) imagem STEM em campo escuro c) mapa de C, <b>d</b> ) mapa de Cu <b>e</b> ) mapa de O, obtidos através da espectroscopia de raios X por dispersão de energia.....	76
<b>Figura 3.11</b>	Espectros de XPS do nanocatalisador (CuO) novo ( <b>a</b> ), desativado ( <b>b</b> ) e reativado após lavagem com solução de NaOH 0,01 mol L <sup>-1</sup> ( <b>c</b> ).....	78
<b>Figura 3.12</b>	Espectros de XPS em nível 1s do oxigênio do nanocatalisador (CuO) novo ( <b>a</b> ), desativado após o 1º ciclo de reação ( <b>b</b> ) e reativado após tratamento com NaOH 0,01 mol L <sup>-1</sup> ( <b>c</b> ).....	79
<b>Figura 3.13</b>	Curvas de TPD de CO <sub>2</sub> ( <b>a</b> ) e NH <sub>3</sub> ( <b>b</b> ) das nanopartículas de CuO novas, desativadas e reativadas após lavagem com solução 0,01 mol/L de NaOH.....	80
<b>Figura 3.14</b>	Reciclagem das nanopartículas de CuO.....	82
<b>Figura 3.15</b>	Espectros de XPS das nanopartículas de CuO após o 3º reuso ( <b>a</b> ) espectro 2p do cobre ( <b>b</b> ) espectro 1s do oxigênio.....	83
<b>Figura 3.16</b>	Espectro de fluorescência de raios X obtido para elementos de Na-Sc ( <b>a</b> ) e Ti-U ( <b>b</b> ).....	84
<b>Figura 3.17</b>	Cromatograma obtido do bruto da reação de síntese do triazol <b>3a</b> , a partir da acetilacetona <b>1a</b> (t.r = 2,6 min) e <i>p</i> -azidabenzonitrila <b>2a</b> (t.r = 4,0 min); <b>3a</b> t.r. = 3,0 min. ....	92

## Lista de Esquemas

	Pág.
<b>Esquema 1.1</b>	Representação geral de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar..... 05
<b>Esquema 1.2</b>	Síntese de 1,2,3-triazol por método térmico..... 09
<b>Esquema 1.3</b>	Reação de síntese de 1,2,3-triazol (reação CuAAC/Regiosseletiva)..... 10
<b>Esquema 1.4</b>	Proposta de mecanismo para de síntese de 1,2,3-triazol catalisada por Cobre I..... 11
<b>Esquema 1.5</b>	Reação de síntese de 1,2,3-triazol (reação RuAAC/Regiosseletiva)..... 12
<b>Esquema 1.6</b>	Proposta de mecanismo para de síntese de 1,2,3-triazol catalisada por Rutênio..... 12
<b>Esquema 1.7</b>	Reação de síntese de 1,2,3-triazol via organocatálise com formação de enamina a partir de compostos $\beta$ -dicarbonílicos ou $\beta$ -cetonitrila..... 14
<b>Esquema 1.8</b>	Reação de síntese de 1,2,3-triazol organocatalisada via formação de íon imínio a partir de cetona $\alpha,\beta$ -insaturada..... 15
<b>Esquema 1.9</b>	Reação de síntese de 1,2,3-triazol organocatalisada via formação de enolatos a partir de aldeídos..... 16
<b>Esquema 1.10</b>	Reação de síntese de 1,2,3-triazol organocatalisada com formação de dienamina a partir de alilcetonas..... 17
<b>Esquema 1.11</b>	Funcionalização de nanopartículas de magnetita..... 19
<b>Esquema 1.12</b>	Síntese de 1,2,3-triazóis empregando glutationa-Cu imobilizado em magnetita como catalisador heterogêneo..... 20
<b>Esquema 1.13</b>	Síntese de 1,2,3-triazóis em reação <i>one pot</i> empregando nanopartículas de ferrita de cobre..... 21
<b>Esquema 1.14</b>	Síntese de 1,2,3-triazóis entre alilcetonas e azidas orgânicas catalisada por nanopartículas de CuO..... 22
<b>Esquema 1.15</b>	Síntese de 1,2,3-triazóis entre nitrolefinas e azidas orgânicas catalisada por nanopartículas de CuO..... 23
<b>Esquema 1.16</b>	Síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos em reação catalisada por zeólita.. 27
<b>Esquema 1.17</b>	Comparação de síntese de 1,2,3-triazóis em aquecimento convencional e aquecimento em MO..... 32

<b>Esquema 1.18</b>	Comparação da síntese em batelada ( <b>a</b> ), síntese ideal ( <b>b</b> ) e síntese em fluxo contínuo ( <b>c</b> ).....	34
<b>Esquema 1.19</b>	Síntese da Rufinamida com reagentes preparados <i>in situ</i> em fluxo contínuo.....	38
<b>Esquema 1.20</b>	Síntese multi-etapas de 1,2,3-triazóis a partir de reagentes preparados <i>in situ</i> em fluxo contínuo.....	39
<b>Esquema 1.21</b>	Síntese de 1,2,3-triazóis empregando $\beta$ -cetoésteres via organocatálise em fluxo contínuo.....	40
<b>Esquema 3.1</b>	Reação de síntese do <i>n</i> -(3-(trimetoxisilil)propil)butan-1-amina <b>71</b> .....	45
<b>Esquema 3.2</b>	Rota sintética para obtenção da magnetita <b>72 (a)</b> e imobilização do <i>n</i> -(3-(trimetoxisilil)propil)butan-1-amina <b>71</b> na magnetita ( <b>b</b> ).....	46
<b>Esquema 3.3</b>	Testes dos catalisadores na síntese do triazol <b>3c</b> .....	47
<b>Esquema 3.4</b>	Escopo da preparação de 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos empregando compostos dicarbonílicos obtidos de fontes comerciais.....	57
<b>Esquema 3.5</b>	Reações de preparação dos $\beta$ -cetoésteres e $\beta$ -oxo-amidas.....	59
<b>Esquema 3.6</b>	Proposta de mecanismo para a síntese dos $\beta$ -cetoésteres catalisada por ácido bórico.....	60
<b>Esquema 3.7</b>	Proposta de mecanismo para a síntese dos $\beta$ -cetoésteres catalisada por ferrita de cobre.....	60
<b>Esquema 3.8</b>	Escopo da preparação de 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos com $\beta$ -cetoésteres funcionalizados.....	62
<b>Esquema 3.9</b>	Escopo da preparação das arilazidas.....	63
<b>Esquema 3.10</b>	Mecanismo de preparação das arilazidas.....	66
<b>Esquema 3.11</b>	Reação de preparação da benzilazida.....	66
<b>Esquema 3.12</b>	Escopo da preparação de 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos com azidas funcionalizadas.....	68
<b>Esquema 3.13</b>	Estudos visando a reciclagem do nanocatalisador.....	72
<b>Esquema 3.14</b>	Proposta de hidroxilação da superfície das nanopartículas de CuO.....	80
<b>Esquema 3.15</b>	Recuperação e reativação das nanopartículas de CuO.....	81
<b>Esquema 3.16</b>	Proposta de mecanismo para a reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por NPs de CuO.....	85
<b>Esquema 3.17</b>	Testes preliminares em batelada empregando diferentes compostos carbonílicos e arilazidas em reação catalisada por peneira molecular.....	89

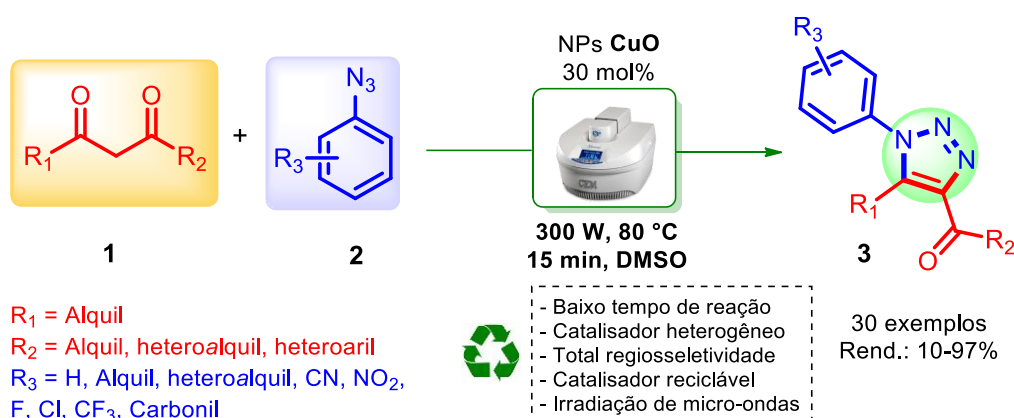


<b>Esquema 3.18</b>	Fluxograma de preparação dos triazóis em fluxo contínuo (a) e inversão na posição para da válvula para separação e análise pelo detector de UV (b).....	90
<b>Esquema 3.19</b>	Síntese de 1,2,3-triazóis em reação catalisada por peneira molecular empregando fluxo contínuo.....	91

# RESUMO

## SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS 1,4,5-TRISSUBSTITUÍDOS VIA CATÁLISE HETEROGÊNEA EMPREGANDO REAÇÕES EM MICRO-ONDAS E FLUXO CONTÍNUO

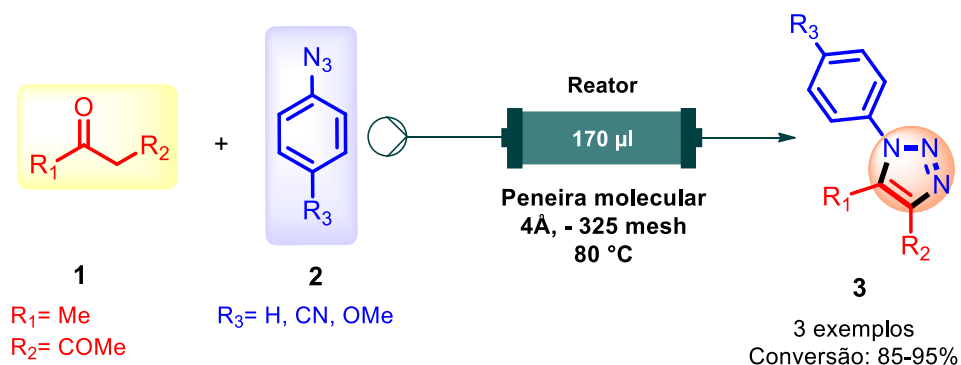
Compostos heterocíclicos que apresentam o núcleo 1,2,3-triazol têm recebido uma atenção especial no ramo da química sintética, haja vista que apresentam um vasto campo de aplicação nas áreas biológicas e de materiais. Neste trabalho desenvolveu-se uma nova metodologia, por meio de uma abordagem mais sustentável, para a síntese de 1,2,3-triazóis **3**, empregando a irradiação de micro-ondas como fonte de aquecimento para a reação de cicloadição 1,3-dipolar (Esquema 01). Como dipolarófilo foram utilizados compostos  $\beta$ -dicarbonílicos **1**, adquiridos comercialmente e outros preparados por meio de reações de transesterificação entre o acetoacetato de metila e diferentes álcoois. Como espécie dipolar foram preparadas diferentes azidas orgânicas **2**, via reação de formação de sal diazônio. Os triazóis foram sintetizados empregando nanopartículas de óxido de cobre II como catalisador, sob irradiação de micro-ondas. Esse novo protocolo permitiu a preparação de um amplo escopo de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos altamente funcionalizados em baixo tempo de reação, com bons e excelentes rendimentos. Ao término da síntese, um estudo foi realizado acerca da recuperação do nanocatalisador, sendo possível sua reutilização por até 3 ciclos reacionais levando aos triazóis com bons rendimentos.



**Esquema 01.** Síntese de 1,2,3-triazol-1,4,5-trissubstituídos sob irradiação de micro-ondas.

Ainda no contexto de metodologias mais sustentáveis os reatores em fluxo contínuo têm sido aplicados com sucesso no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas,

pois a eficiente transferência de calor e melhor mistura dos reagentes, implica em menor quantidade de subprodutos e leva a altas taxas de conversão, dentre outras vantagens. Nessa parte do trabalho, foi dado início ao desenvolvimento de uma nova metodologia de síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos **3**, via reação de cicloadição 1,3-dipolar entre substratos carbonílicos **1**, e arilazidas **2**, com reações catalisadas por peneira molecular em regime de fluxo, sendo obtidas altas taxas de conversão nos triazóis (Esquema 02).

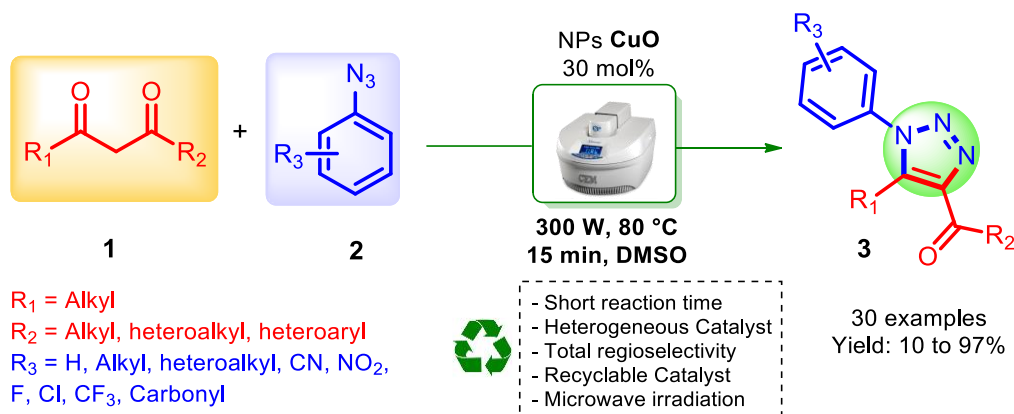


**Esquema 02.** Síntese de 1,2,3-triazol-1,4,5-trissubstituídos em regime de fluxo contínuo.

# ABSTRACT

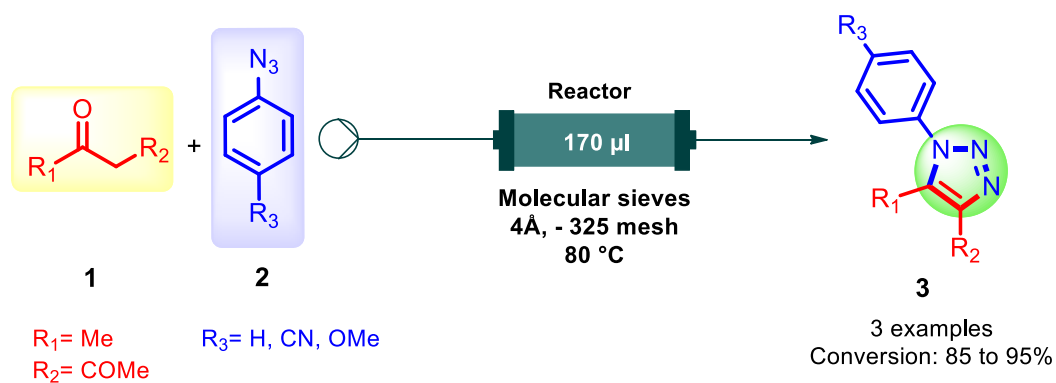
## SYNTHESIS OF 1,2,3-TRIAZOLES 1,4,5-TRISUBSTITUED VIA HETEROGENEOUS CATALYSTS EMPLOYING REACTIONS IN MICROWAVES AND CONTINUOUS FLOW

Heterocyclic compounds containing the 1,2,3-triazole nucleus have received special attention in the field of synthetic chemistry have seen that have a wide field of application in biological and material areas. In this work, a new methodology was developed through a more sustainable approach for the synthesis of 1,2,3-triazoles **3**, employing microwave irradiation as a heating source for the 1,3-dipolar cycloaddition reaction (Scheme 01). As dipolarophile,  $\beta$ -dicarbonyl compounds **1**, commercially available and others prepared by means of transesterification reactions between methyl acetoacetate and different alcohols were used. As the dipole species, different organic azides **2** were prepared via a diazonium salt formation reaction. The triazoles were synthesized using nanoparticles of copper oxide II as catalyst under microwave irradiation. This new protocol allowed the preparation of a broad scope of highly functionalized 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles in the short reaction time, in good to excellent yields. At the end of the synthesis, a study was performed on the recovery of the nanocatalyst, being possible its use for up to **3** reactional cycles with good yields of triazoles **3**.



**Scheme 01.** Synthesis of 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstituted under microwave irradiation.

Still in the context of more sustainable methodologies, the continuous flow reactors have been successfully applied in the development of new synthetic methodologies, since the efficient transfer of heat and better mixing of the reactants, has implied a smaller amount of byproducts and high conversion rates, among other advantages. In this part of the work, a new methodology for the synthesis of 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstituted **3** was initiated, via a reaction of 1,3-dipolar cycloaddition between carbonyl substrates **1**, and arylazides **2**, with reactions catalyzed by molecular sieves under continuous flow regime catalysed by molecular sieves, obtaining high conversion rates in the triazoles (Scheme 02).



**Scheme 02.** Synthesis of 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisubstituted in continuous flow regime.

# Sumário

	Pág.
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	01
<b>1.1 1,2,3-Triazóis</b> .....	02
1.1.2 Metodologias de síntese de 1,2,3-triazóis.....	05
1.1.2.1 Cicloadição 1,3-dipolar por via térmica.....	08
1.1.2.2 Cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre.....	09
1.1.2.3 Cicloadição 1,3-dipolar catalisada por rutênio.....	11
1.1.2.4 Síntese de triazóis empregando reações de organocatálise.....	13
1.1.2.5 Síntese de triazóis empregando catálise heterogênea.....	18
1.1.2.5.1 Nanocatalisadores.....	18
1.1.2.6 Zeólitas – Peneiras moleculares.....	23
<b>1.2 Uso de irradiação de micro-ondas em síntese orgânica</b> .....	27
<b>1.3 Reações em fluxo contínuo</b> .....	33
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	42
<b>2.2 Objetivo geral</b> .....	43
<b>2.1 Objetivos específicos</b> .....	43
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	44
<b>3.1 Síntese do catalisador</b> .....	45
<b>3.2 Avaliação do catalisador 73 na síntese de 1,2,3- triazóis-1,4,5- trissubstituídos</b> .....	46
<b>3.3 Recuperação e caracterização do nanocatalisador</b> .....	71
<b>3.4 Preparação de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos empregando reações em regime de fluxo contínuo</b> .....	85
<b>4. CONCLUSÃO</b> .....	92
<b>5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL</b> .....	94
<b>5.1 Generalidades</b> .....	95
5.1.2 Caracterização do nanocatalisador (CuO).....	96
<b>5.2 Preparação do <i>n</i>-(3-(trimetoxisilil)propil)butan-1-amina (71)</b> .....	97

5.2.1	Preparação da magnetita (72).....	97
5.2.2	Imobilização do <i>n</i> -(3-(trimetoxisilil)propil)butan-1-amina (71) na magnetita (72).....	97
<b>5.3</b>	<b>Procedimento geral de preparação dos β-cetoésteres empregando CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> como catalisador.....</b>	<b>98</b>
<b>5.4</b>	<b>Procedimento geral de preparação dos β-cetoésteres empregando H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> como catalisador.....</b>	<b>98</b>
<b>5.5</b>	<b>Procedimento geral de preparação das azidas.....</b>	<b>99</b>
<b>5.6</b>	<b>Procedimento de síntese dos triazóis em micro-ondas.....</b>	<b>100</b>
<b>5.7</b>	<b>Recuperação das nanopartículas de CuO.....</b>	<b>108</b>
<b>5.8</b>	<b>Preparação de 1,2,3-triazóis em batelada.....</b>	<b>108</b>
<b>5.9</b>	<b>Síntese de 1,2,3-triazóis em fluxo contínuo.....</b>	<b>110</b>
<b>6.</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>112</b>
	<i>APÊNDICE</i> .....	125
	<b>PUBLICAÇÕES</b> .....	<b>170</b>

# **1. INTRODUÇÃO**



## 1. INTRODUÇÃO

A crescente demanda por medicamentos para combate de novas doenças ou até mesmo as já existentes, implicam diretamente no desenvolvimento de metodologias sintéticas mais eficientes, bem como na síntese de novos compostos ou modificações estruturais em moléculas já conhecidas. Nesse contexto, os compostos heterocíclicos de maneira geral são de suma importância quando se trata de aplicações para fins biológicos,<sup>1</sup> dentre os quais os *N*-heterocíclicos têm recebido destaque por constituírem grande parte dos compostos farmacologicamente ativos.<sup>2</sup> Desse modo, os compostos pertencentes a classe dos azóis, como por exemplo 1,2,3-triazóis se encontram entre os sistemas *N*-heterocíclicos mais estudados atualmente, uma vez que possuem um vasto campo de aplicações, além de não serem encontrados na natureza.<sup>3</sup>

### 1.1 1,2,3-Triazóis

Os triazóis constituem uma importante classe de heterocíclicos com aplicações que vão desde a química medicinal até a ciência de materiais.<sup>4</sup> O anel triazólico possui cinco átomos, dos quais três são átomos de nitrogênio. Devido cada átomo possuir orbitais *p* (6 elétrons  $\pi$  disponíveis), a molécula ser planar e seguir a regra de Hückel, são considerados compostos aromáticos. Os triazóis são subclassificados como vicinais (1,2,3-triazóis), ou como triazóis simétricos (1,2,4-triazóis), sendo que a seletividade na obtenção de uma das formas, depende da metodologia empregada. Em triazóis que não apresentam substituintes no átomo de nitrogênio, ocorre o deslocamento de um próton ao longo da sua estrutura e, portanto se apresentam em três estruturas tautoméricas (Figura 1.1).<sup>3b</sup>

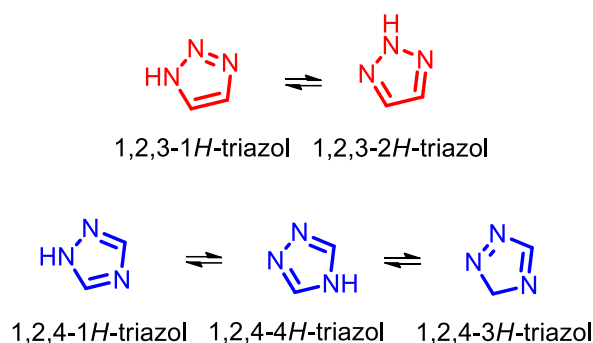
---

<sup>1</sup> (a) Martins, P.; Jesus, J.; Santos, S.; Raposo, L. R.; Roma-Rodrigues, C.; Baptista, P. V.; Fernandes, A. R. *Molecules*. **2015**, *20*, 16852.

<sup>2</sup> (a) Duarte, P. D.; Sangi, D. P.; Corrêa, A. G. *Rev. Virtual Quim.* **2010**, *2*, 204. (b) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.

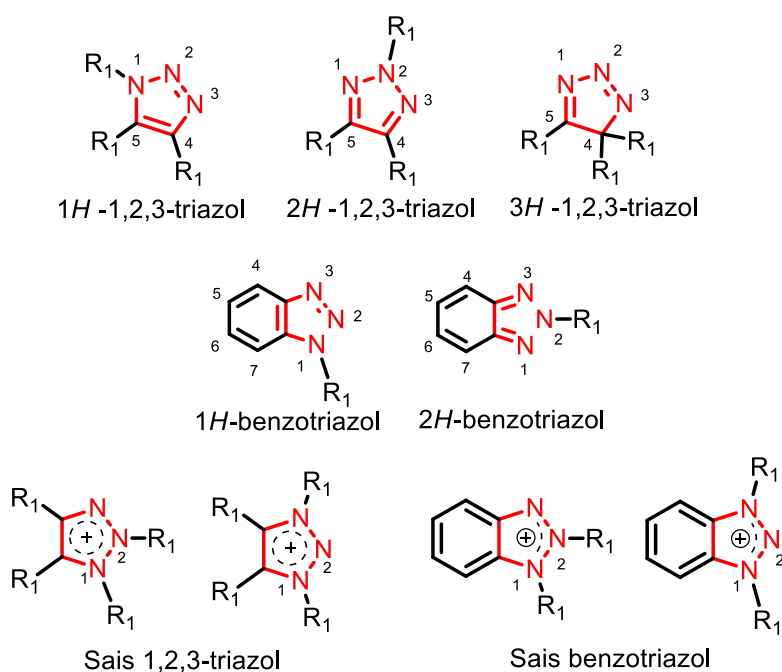
<sup>3</sup> (a) Lauria, A.; Delisi, R.; Mingoia, F.; Terenzi, A.; Martorana, A.; Barone, G.; Almerico, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3289. (b) Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. *Quím. Nova*. **2006**, *29*, 569.

<sup>4</sup> Dheer, D.; Singh, V.; Shankar, R. *Bioorg. Chem.* **2017**, *71*, 30.



**Figura 1.1.** Equilíbrio tautomérico de 1,2,3 e 1,2,4-triazóis (Fig. *adaptada*).<sup>3b</sup>

De modo geral 1,2,3-triazóis são divididos em três grupos: 1,2,3-triazóis monocíclicos, benzotriazóis e sais de 1,2,3-triazóis (Figura 1.2). Os dois primeiros são relatados com diversas aplicações biológicas e farmacológicas,<sup>5, 4</sup> já os sais de 1,2,3-triazóis têm sido bastante empregados como líquidos iônicos.<sup>6</sup>



**Figura 1.2.** Classificações de 1,2,3-triazóis.<sup>7</sup>

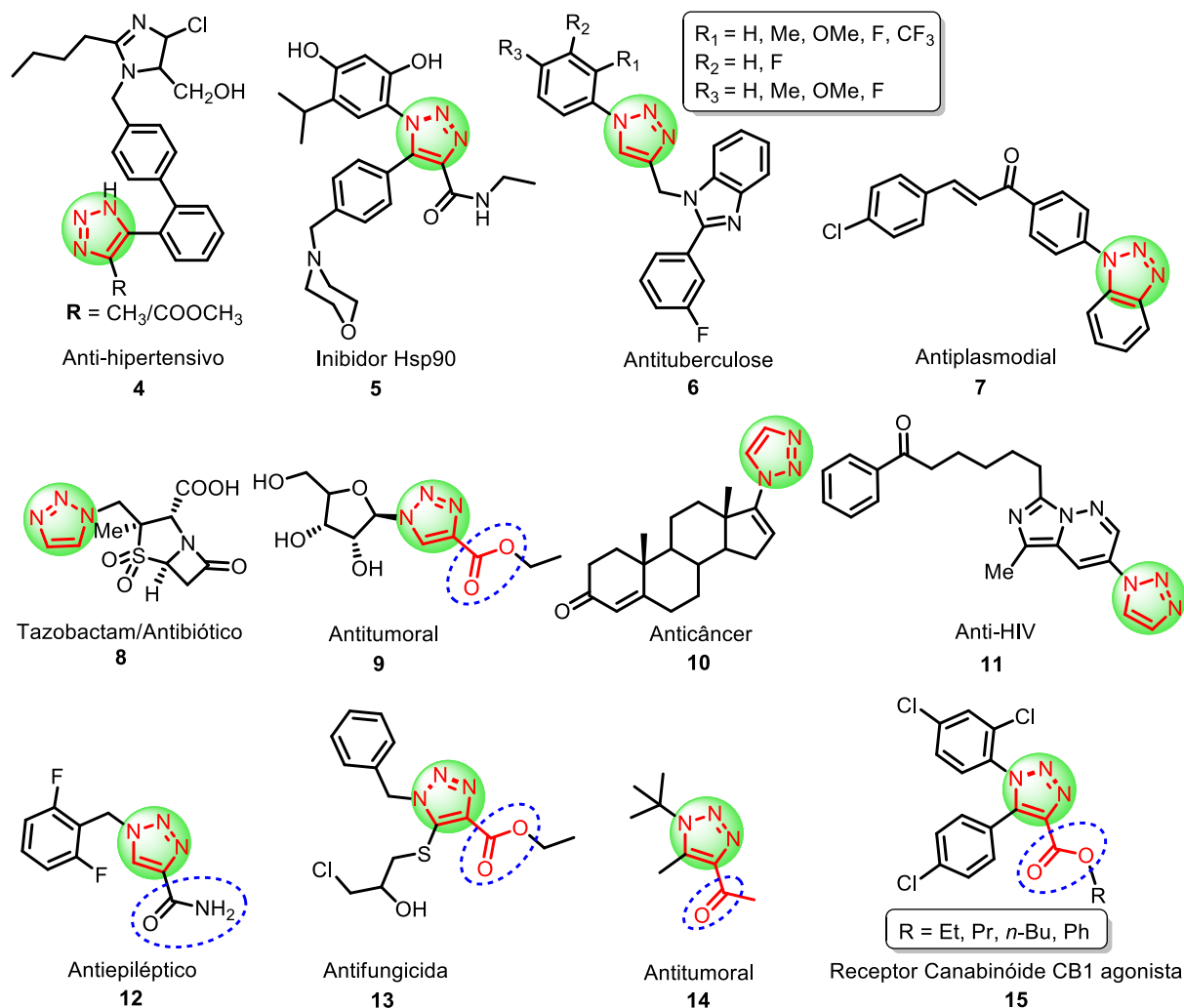
O interesse relativo em pesquisas com 1,2,3-triazóis têm crescido exponencialmente nos últimos anos, pois um número cada vez maior de estruturas que

<sup>5</sup> (a) Rezaei, Z.; Khabnadideh, S.; Pakshir, K.; Hossaini, Z.; Amiri, F.; Assadpour, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3064. (b) Briguglio, I.; Piras, S.; Corona, P.; Gavini, E.; Nieddu, M.; Boatto, G.; Carta, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 612.

<sup>6</sup> Jeong, Y.; Ryu, J-S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4183.

<sup>7</sup> A. C. Tomé. Product Class 13: 1,2,3-Triazoles, Science of Synthesis. Vol. 13. New York: Thieme, 2004. 601p.

apresentam o núcleo 1,2,3-triazol, têm sido relatadas com inúmeras atividades biológicas, dentre as quais podem ser citadas atividade anticâncer, anti-HIV, anti-hipertensivo, antifúngico, antibactericida, antiepilético etc (Figura 1.3).<sup>8</sup>



**Figura 1.3.** Moléculas com o núcleo 1,2,3-triazol com atividade biológica.<sup>4,9</sup>

Ainda nesse contexto, diversas estruturas contendo o núcleo 1,2,3-triazóis 1,4,5 trissubstituídos com a posição 4 do núcleo ocupada por grupos carbonilas e carboxilas (triazóis

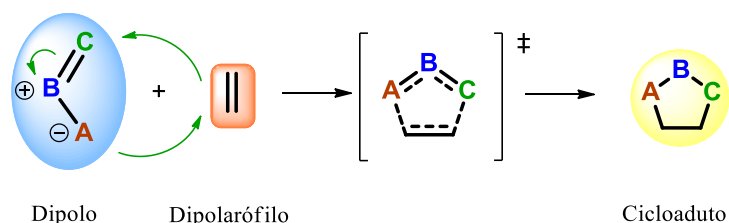
<sup>8</sup> Gilchrist, J.; Dutton, S.; Diaz-Bustamante, M.; McPherson, A.; Olivares, N.; Kalia, J.; Escayg, A.; Bosmans, F. *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9*, 1204.

<sup>9</sup> (a) Taddei, M.; Ferrini, S.; Giannotti, L.; Corsi, M.; Manetti, F.; Giannini, G.; Vesci, L.; Milazzo, F. M.; Alloatti, D.; Guglielmi, M. B.; Castorina, M.; Cervoni, M. L.; Barbarino, M.; Foderà, R.; Carollo, V.; Pisano, C.; Armaroli, S.; Cabri, W. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2258. (b) Mishra, N.; Arora, P.; Kumar, B.; Mishra, L. C.; Bhattacharya, A.; Awasthi, S. K.; Bhasin, V. K. *European J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1530. (c) Mandoli, A. *Molecules.* **2016**, *21*, 1. (d) Gill, C.; Jadhav, G.; Shaikh, M.; Kale, R.; Ghawalkar, A.; Nagargoje, D.; Shiradkar, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6244.

9, 12, 13, 14 e 15), são também descritos como de grande interesse medicinal.<sup>10</sup> Pesquisas centradas em compostos que possuem anéis triazólicos não estão limitadas apenas a descoberta de drogas, mas estendida a vários outros domínios científicos, como inibidores de corrosão, agroquímicos, fotoestabilizadores e materiais poliméricos.<sup>11</sup> Com base na importância dessa classe de heterocíclis, aliada ao seu amplo espectro de aplicação, diversos grupos de pesquisa no ramo de química sintética têm se interessado pelo desenvolvimento de novas metodologias para obtenção de 1,2,3-triazóis.<sup>12</sup>

### 1.1.2 Metodologias de síntese de 1,2,3-triazóis

Dentre as metodologias descritas para a síntese de heterocíclicos de cinco membros, a cicloadição 1,3-dipolar (**1,3 – DC** do inglês: *1,3-Dipolar Cycloaddition*), têm sido a ferramenta mais empregada. Esta reação ocorre através de um mecanismo concertado envolvendo a participação de 4 elétrons  $\pi$  de um *dipolo* com 2 elétrons  $\pi$  de um *dipolarófilo*. Na síntese de triazóis a reação pode ocorrer empregando como espécie *dipolar* azidas orgânicas, que em alguns casos são também formadas *in situ* a partir da azida de sódio. Como *dipolarófilo* geralmente são empregados alcinos, alcenos ativados ou espécie como enaminas, enolatos e íon imínio formadas *in situ* a partir de compostos carbonílicos.<sup>13</sup> Uma representação geral da reação de cicloadição 1,3-dipolar é mostrado no Esquema 1.1.



**Esquema 1.1.** Representação geral de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar.<sup>14</sup>

<sup>10</sup> (a) Morzherin, Y.; Prokhorova, P. E.; Musikhin, D. A.; Glukhareva, T. A.; Fan, Z. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 715. (b) Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9143. (c) Shu, H.; Izenwasser, S.; Wade, D.; Stevens, E. D.; Trudell, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 891.

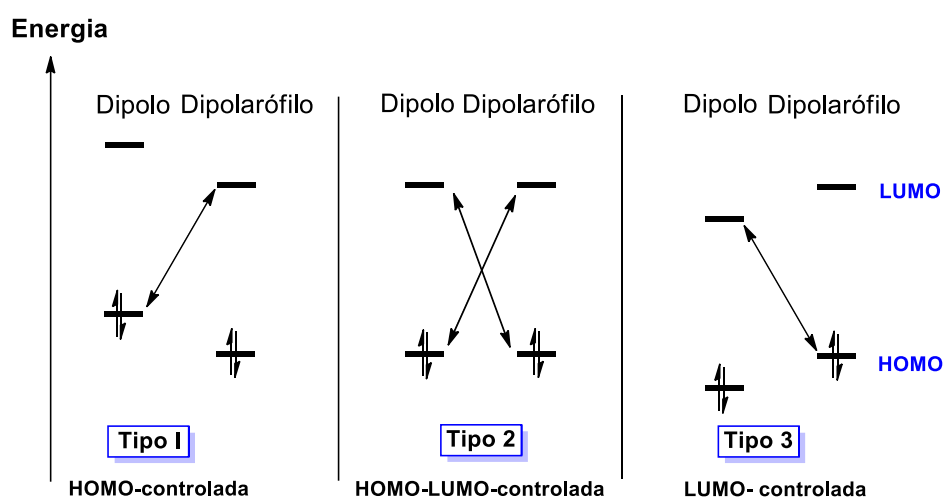
<sup>11</sup> (a) Lewis, P. G. F. G.; Boden, P. J. *Corros. Sci.* **1979**, *19*, 457. (b) Borgati, T. F.; Alves, R. B.; Teixeira, R. R.; Freitas, R. P.; Perdigão, T. G.; Silva, S. F.; Santos, A. A.; Bastidas, A. J. O. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24*, 953. (c) Evans, N. A. *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 691. (d) P. L. Golas and K. Matyjaszewski, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1338.

<sup>12</sup> Kumaraswamy, G.; Ankamma, K.; Pitchaiah, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9822.

<sup>13</sup> (a) Zeghada, S.; Bentabed-Ababsa, G.; Derdour, A.; Abdelmounium, S.; Domingo, L. R.; Sáez, J. A.; Roisnel T.; Nassar, E.; Mongin F. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 4295. (b) Chen, Y.; Nie, G.; Zhang, Q.; Ma, S.; Li, H.; Hu, Q. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1118. (c) John, J.; Thomas, J.; Dehaen, W. *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 10797. (d) Mukherjee, N.; Ahammed, S.; Bhadra, S.; Ranu, B. C. *Green Chem.*, **2013**, *15*, 389.

<sup>14</sup> Singh, M. S.; Chowdhury, S.; Koley, S. *Tetrahedron.* **2016**, *72*, 1603.

O estado de transição (ET) das reações de 1,3-DC são controlados pelos orbitais moleculares de fronteiras (OMF) do dipolo e dipolarófilo. De acordo com a classificação de Sustman essas reações podem ser de três tipos, com base nas energias relativas dos orbitais moleculares de fronteira (OMF) envolvidos, vide Figura 1.4. Na reação do **Tipo I**, ocorre a interação dominante entre os orbitais HOMO<sub>(dipolo)</sub> e LUMO<sub>(dipolarófilo)</sub>, essa reação é dita ser HOMO-controlada (de demanda normal de elétrons), sendo favorecida pela presença de um substituinte ligado ao dipolo que aumente a energia do HOMO ou que ligado ao dipolarófilo abaixe a energia do LUMO. Para este caso, a presença de um grupo retirador de elétrons (GRE) ligado ao dipolarófilo ou um grupo doador de elétrons (GDE) ligado ao dipolo provoca uma diminuição no *gap* de energia entre os OMF. Em reações do **Tipo II**, pode ocorrer interação entre os orbitais HOMO e LUMO, tanto do dipolo quanto do dipolarófilo, pois as energias são muito próximas e, portanto, a reação é dita ser HOMO-LUMO-controlada. A interação de ambos orbitais é forte e a presença de grupos retiradores de elétrons ou grupo doadores de elétrons ligados no dipolo e dipolarófilo favorece a reação. Na reação do **tipo III**, as interação dominante ocorrem entre os orbitais LUMO<sub>(dipolo)</sub> e HOMO<sub>(dipolarófilo)</sub>, a qual é dita ser uma reação LUMO-controlada (de demanda inversa de elétrons), sendo favorecida pela presença de substituintes que presentes no dipolo diminuem a energia do LUMO ou presentes no dipolarófilo aumentam a energia do HOMO, por exemplo, a presença de GRE ligado ao dipolo ou GDE ligado no dipolarófilo diminui o *gap* de energia entre os OMF e aumentam a velocidade da reação.<sup>15</sup>



**Figura 1.4.** Classificação de Sustman para reação de cicloadição 1,3-dipolar.<sup>15</sup>

<sup>15</sup> (a) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K.; A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863. (b) Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J. *J. Amer. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7301.

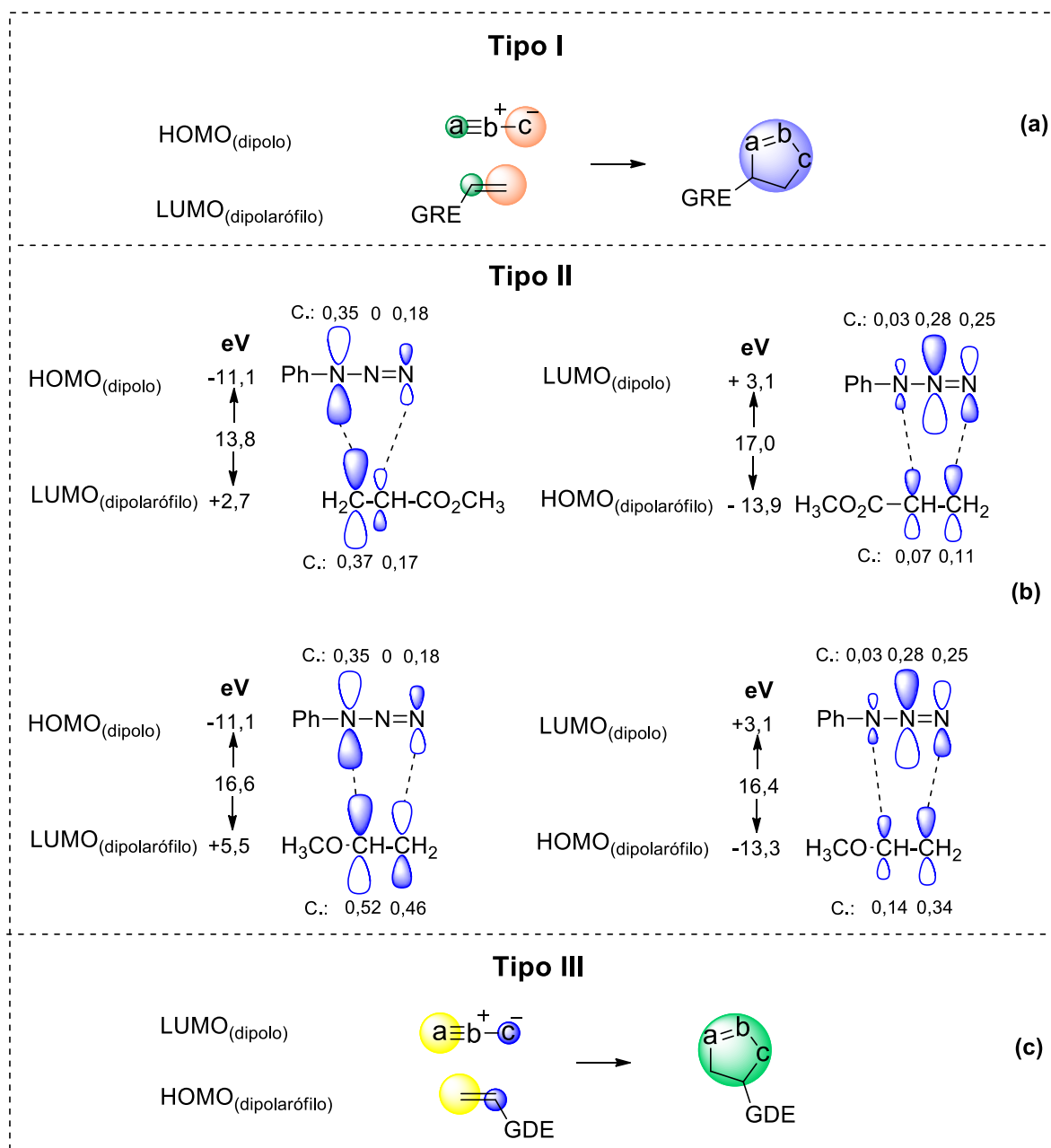
A regioselectividade observada na reação de 1,3-DC, é prevista com base nos OMF, sendo que o ET que conduz ao regioisômero majoritário, é aquele onde existe interação entre os orbitais com coeficientes grande-grande e pequeno-pequeno.<sup>16</sup> Uma maior participação dos OMF na reação pode ser aumentada com a presença de GRE ou GDE, de modo que a energia dos orbitais sejam alteradas e haja uma diminuição no gap de energia entre os OMF. De acordo com os estudos teóricos de Houk e colaboradores,<sup>15b</sup> acerca dos coeficientes orbitales, reações do **Tipo I** (HOMO<sub>(dipolo)</sub>-controlada), geralmente ocorrem de interações do HOMO<sub>(dipolo)</sub>, com maior coeficiente orbitalar situado na parte aniônica do dipolo e o maior coeficiente do LUMO<sub>(dipolarófilo)</sub> situado no carbono não substituído do dipolarófilo (Figura 1.5a).

Em reações do **Tipo II**, por serem HOMO-LUMO-controlada, há casos em que pode ocorrer formação de uma mistura de regioisômeros, uma vez que a diferença de energia entre os orbitais é muito pequena. Para este caso Husgein<sup>17</sup> menciona a reação entre a fenilazida<sub>(dipolo)</sub> e o acrilato de metila<sub>(dipolarófilo)</sub>, que apresenta um grupo retirador de elétrons (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), sendo esperado interações dominante do tipo HOMO<sub>(dipolo)</sub>-LUMO<sub>(dipolarófilo)</sub>, porém devido a pequena diferença de gap de energia, ocorre também interações do tipo HOMO<sub>(dipolarófilo)</sub>-LUMO<sub>(dipolo)</sub>, com ambas as interações formando produtos com substituintes nas posições 1,4 e 1,5 respectivamente, resultando assim em uma baixa regioselectividade. No entanto, a reação entre fenilazida e o éter vinílico que apresenta um grupo doador de elétrons (-OCH<sub>3</sub>), embora seja esperado interações entre LUMO<sub>(dipolo)</sub>-HOMO<sub>(dipolarófilo)</sub>, também ocorre interações entre o LUMO<sub>(dipolo)</sub>-HOMO<sub>(dipolarófilo)</sub>, observando que, ambas as contribuições orbitales para o ET são similares, com interações que levam a formação exclusiva do anel 1,5-dissubstituído. Em reações do **Tipo III**, os maiores coeficientes do LUMO encontram-se no átomo neutro do dipolo e os maiores coeficientes do HOMO no carbono não substituído do dipolarófilo (Figura 1.5c).<sup>17</sup>

---

<sup>16</sup> Merlo, A. A. Reações pericíclicas: *uma sinfonia de moléculas e elétrons*, 2012, 1ª ed. Editora UFRGS, 528p.

<sup>17</sup> Husgein, R. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 403.



**Figura 1.5.** Regiosseletividade de reação (a) Tipo I, (b) Tipo II e (c) Tipo III (Fig. adaptada).<sup>15b, 17.</sup>

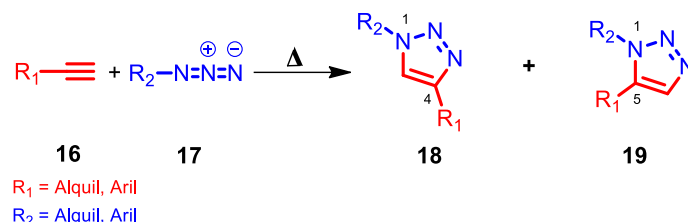
### 1.1.2.1 Cicloadição 1,3-dipolar por via térmica

A reação de cicloadição 1,3-dipolar é um método clássico aplicado à síntese de 1,2,3-triazóis, envolvendo azidas e alcinos. Essa reação foi originalmente descrita por Michael<sup>18, 3b</sup> em 1893 e desenvolvida por Huisgen em 1960.<sup>19</sup> No entanto, problemas associados a esta metodologia (por via térmica) têm nos últimos anos despertado o interesse de pesquisadores no

<sup>18</sup> (a) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952. (b) Freitas, L. B. O.; Ruela, F. A.; Pereira, G. Rocha.; Alves, R. B.; Freitas, R. P. *Quím. Nova.* **2011**, *34*, 1791.

<sup>19</sup> (a) Totobenazara, J.; Burke, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2853. (b) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565.

que tange ao desenvolvimento de novas condições reacionais, pois quando ocorre por via térmica esta reação exige longos tempos reacionais e elevadas temperaturas, além de fornecer baixos rendimentos e baixa regioselectividade ao utilizar alcinos não-simétricos, levando a mistura dos regioisômeros 1,4 dissustituído **18** e 1,5 dissustituído **19**, (Esquema **1.2**).



**Esquema 1.2.** Síntese de 1,2,3-triazol por método térmico.<sup>18a</sup>

A mistura de regioisômeros na reação é resultado da baixa energia dos orbitais moleculares não-ocupados da ligação C≡C, fazendo com que a reação seja controlada por ambos os orbitais do dipolo (HOMO<sub>dipolo</sub> e LUMO<sub>dipolo</sub>).<sup>20</sup> Uma explicação com base em estudos computacionais mostra que no caso da reação entre o propino e a metilazida, para formar o regioisômero 1,2,3-triazol 1,4-dissustituído tem energia de ativação (Ea) = 25,7 kcal.mol<sup>-1</sup> e para o regioisômero 1,2,3-triazol 1,5-dissustituído Ea= 26,0 kcal.mol<sup>-1</sup>, esses valores são próximos e relativamente altos, o que justifica a baixa regioselectividade e a baixa velocidade observada para a reação.<sup>21</sup>

### 1.1.2.2 Cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre

Com base na importância dos triazóis aliada à necessidade do desenvolvimento de metodologias mais eficientes, em 2001 K. B. Sharpless e colaboradores<sup>22</sup> introduziram na literatura científica o termo “*Click Chemistry*” para descrever reações realizadas a partir da conexão de duas moléculas de maneira simples, rápida e com altos rendimentos. No seu trabalho Sharpless enfatiza que para ser caracterizada como química “Click”, a reação deve ser estereoespecífica, mas não necessariamente enantiosseletiva, sem uso de solventes ou que sejam preferencialmente verdes, que forneçam subprodutos inofensivos e a purificação caso seja necessário, sem uso de cromatografia.

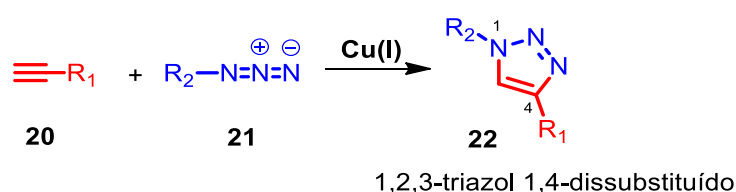
<sup>20</sup> Howell, S. J., Spencer, N., Philp, D., *Tetrahedron*. **2001**, *57*, 4945 .

<sup>21</sup> Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.

<sup>22</sup> Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.



Nesse contexto, os grupos dos pesquisadores Sharpless<sup>23</sup> e Meldal<sup>24</sup> em 2002, concomitantemente mostraram que a reação de 1,3-DC utilizando azidas e alcinos terminais poderia ser catalisada por cobre(I) em condições brandas, levando a formação exclusiva do regioisômero 1,4-dissubstituído **22**, reduzindo assim os longos tempos reacionais, com velocidade de cerca 10<sup>7</sup> vezes mais rápida em comparação a reação processada por via térmica (Figura 1.3), este método passou a ser descrito na literatura científica como **CuAAC** (do inglês: *Copper-catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition*).<sup>22, 23, 25</sup>



**Esquema 1.3.** Reação de síntese de 1,2,3-triazol (reação CuAAC/Regiosseletiva).

Para a reação catalisada por cobre (Esquema 1.3), o trabalho de Sharpless relata maiores vantagens quando o Cu<sup>I</sup> é gerado *in situ* a partir do sulfato de cobre II (CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O), utilizando ascorbato de sódio como agente redutor, tendo em vista, ser um processo menos oneroso, que não requer precauções especiais, além de apresentar maior pureza comparado a outras fontes de Cu(I). Nesse trabalho ficou evidente que a presença do cobre muda as características dessa reação, de modo que a mesma não ocorre mais via um mecanismo concertado, mas através de uma sequência de etapas que envolve um átomo de cobre, com a formação de um intermediário que determina a regiosseletividade da reação.<sup>24</sup>

Nesse contexto, o mecanismo para a reação de 1,3-DC catalisada por Cu(I) foi proposto por Fokin e Colaboradores (2013)<sup>26</sup>, na qual há participação de dois átomos de cobre e formação de intermediário dinuclear (Esquema 1.4). Nessa proposta primeiramente ocorre a complexação do cobre com a ligação  $\pi$  do alcino **20** para formar o intermediário **I**, que promove o aumento da acidez do H terminal ( $pK_a = 25$  para 9,8) possibilitando a complexação do segundo átomo de cobre com a ligação  $\sigma$  do alcino (**II**). Em seguida através de uma etapa reversível ocorre a coordenação da azida **21**, com um átomo de Cu(I) para formar o intermediário (**III**). Posteriormente na etapa regiosseletiva cuja a energia de ativação é menor (14,9 kcal mol<sup>-1</sup>), quando comparado a energia de ativação da reação por via térmica, ocorre o

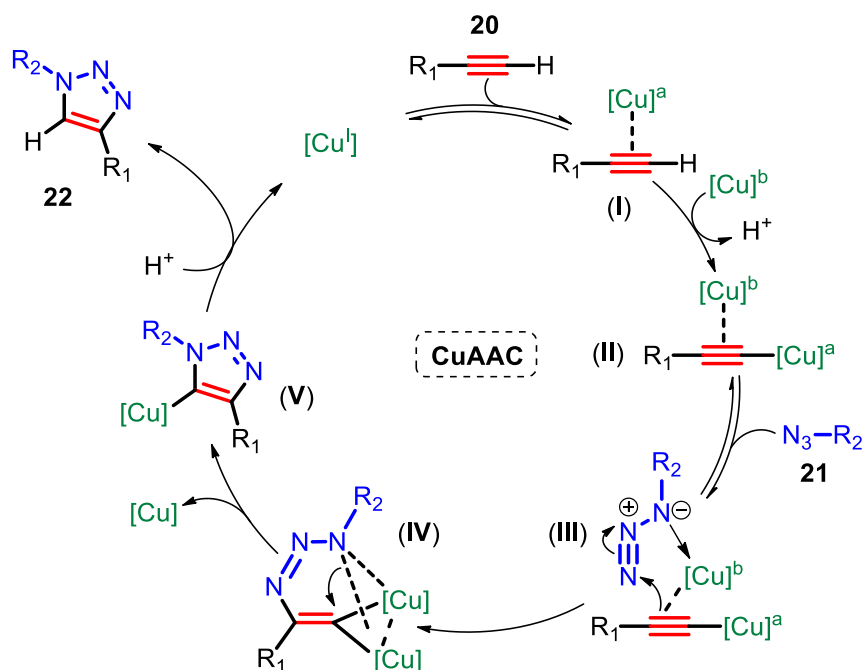
<sup>23</sup> Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.

<sup>24</sup> Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; V. V. Fokin, Sharpless, S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**

<sup>25</sup> Liang, L.; Astruc, D. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255, 2933.

<sup>26</sup> (a) Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science*. **2013**, 340, 457. (b) Li, L.; Zhang, Z. *Molecules*. **2016**, 21, 1. (c) Ayouchia, H. B. E.; Bahsis, L.; Anane, H.; Domingo, L. R.; Stiriba, S. *RSC Adv.* **2018**, 8, 7670.

ataque nucleofílico do carbono interno do acetileno ao nitrogênio terminal da azida, formando a primeira ligação C-N e o metalociclo **IV**. A formação do triazolila de cobre **V**, ocorre com a contração do metalociclo que provoca a saída de um átomo de cobre, e através de uma protonólise ocorre formação do 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído **22**.<sup>21</sup>



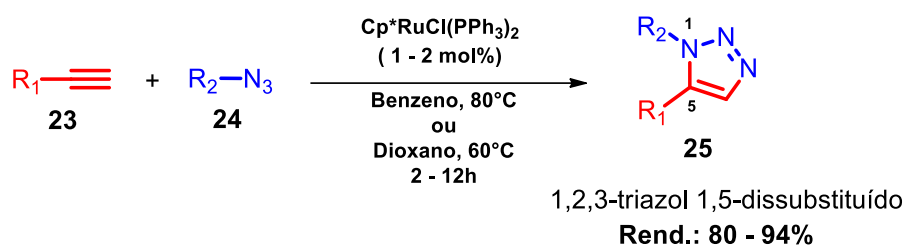
**Esquema 1.4:** Proposta de mecanismo para de síntese de 1,2,3-triazol catalisada por Cobre I.<sup>26</sup>

### 1.1.2.3 Cicloadição 1,3-dipolar catalisada por rutênio

Através dos trabalhos dos pesquisadores Fokin e Jia em colaboração com Sharpless (2005)<sup>27</sup>, foi desenvolvida uma metodologia que permitiu inversão da regioseletividade em relação ao método CuAAC. Ao empregar complexo de Ru(II) como catalisador para a reação de 1,3-DC, conseguiram a obtenção exclusiva do regioisômero 1,2,3-triazol-1,5-dissubstituído **25**. Na metodologia proposta pelo grupo de Fokin (RuAAC), foram empregadas azidas orgânicas e alcinos terminais, na presença de solventes como benzeno e dioxano, para fornecer rendimentos de até 94% (Esquema **1.5**). Uma grande vantagem em relação ao método CuAAC o qual é restrito ao uso de alcinos terminais, reside no fato de que o emprego do Ru(II) como catalisador, demonstrou-se tolerável ao uso de alcinos internos, como por exemplo, o difenilacetileno levando a total conversão em 1,2,3-triazóis 1,4,5-

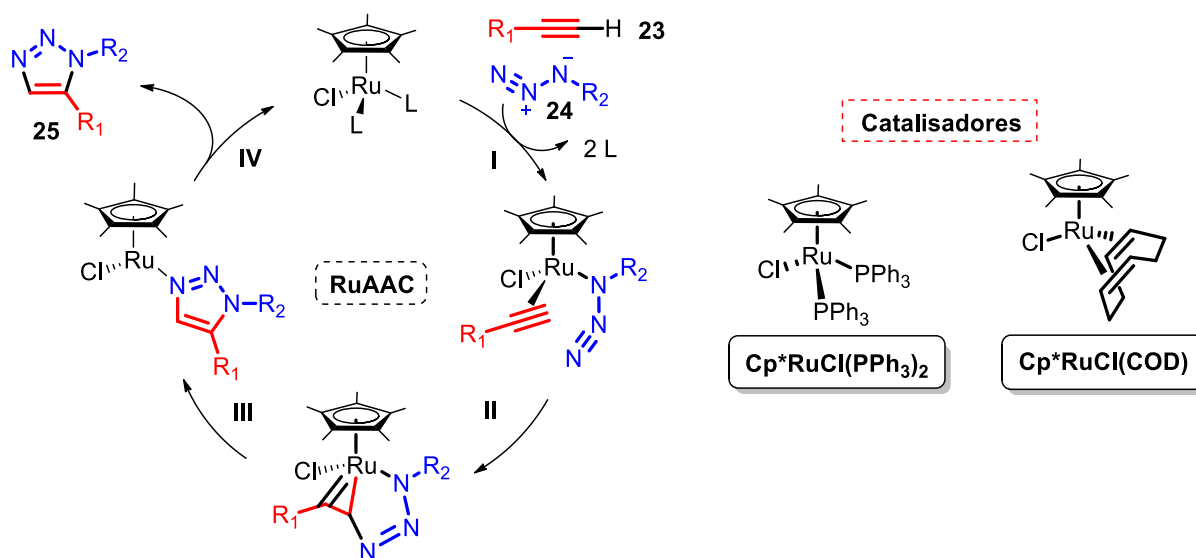
<sup>27</sup> Zhang, Li.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.

trissubstituídos. No entanto, essa nova metodologia apresentou queda no rendimento e baixa regioseletividade quando a reação ocorreu na presença de solventes polares e próticos.



**Esquema 1.5.** Reação de síntese de 1,2,3-triazol (reação RuAAC/Regiosseletiva).<sup>27</sup>

Na proposta de mecanismo para a obtenção do regioisômero 1,5 dissubstituído ocorre o deslocamento dos ligantes para formação de um complexo com o alcino **23**, e a azida **24**, na Etapa I (Esquema 1.6). Em seguida através de um acoplamento oxidativo (Etapa II) entre a azida e o alcino ocorre formação do rutenaciclo, sendo esta a etapa regioseletiva da reação. Uma ligação entre o carbono mais eletronegativo do alcino é formada com o nitrogênio terminal da azida e, o metalociclo sofre eliminação reductiva (etapa III) levando ao 1,2,3-triazol **31**, regenerando assim o catalisador na etapa IV.<sup>28</sup>



**Esquema 1.6.** Proposta de mecanismo para de síntese de 1,2,3-triazol catalisada por Rutênio.<sup>27, 28</sup>

Embora, a síntese altamente regioseletiva de 1,2,3-triazóis 1,4 e 1,5 dissusstituídos empregando sais de cobre e complexos de rutênio como catalisadores, permitiu

<sup>28</sup> Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923.

o desenvolvimento de métodos robustos para a síntese dessa classe de compostos, essas metodologias limitam-se ao uso de alcinos como substratos de partida. No entanto, uma variedade de outros substratos como  $\beta$ -dicetonas,  $\beta$ -oxamidas e  $\beta$ -cetoésteres, tem sido empregados como materiais de partidas na síntese de 1,2,3-triazóis-dissubstituídos e trissubstituídos através de reações de organocatálise.<sup>29</sup>

#### 1.1.2.4 Cicloadição 1,3-dipolar empregando reações de organocatálise

Nos últimos anos a organocatálise tem provado ser uma importante ferramenta para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos altamente funcionalizados.<sup>30</sup> Nessa metodologia, pequenas moléculas orgânicas como por exemplo, aminas e aminoácidos são empregados como catalisadores homogêneos, apresentando como vantagens a baixa toxicidade e valor comercial relativamente baixo.

Em organocatálise, compostos carbonilados como  $\beta$ -dicetonas,  $\beta$ -cetoésteres,  $\beta$ -oxo-amidas, enonas, alilcetonas e aldeídos encontram-se entre os substratos mais utilizados na síntese de 1,2,3-triazóis. Para os substratos carbonílicos mencionados, diferentes organocatalisadores como por exemplo trietilamina (TEA), diisopropilamina (DIPA), 1,8-diazobicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno (DBU), dimetilaminopiridina (DMAP), dietilamina, piperidina, pirrolidina, glicina e *L*-prolina têm demonstrado serem bastante eficazes na preparação de 1,2,3-triazóis di e trissubstituídos, os quais são descritos com excelentes rendimentos e alta regioseletividade.<sup>31</sup> Na reação entre uma  $\beta$ -dicetona e um organocatalisador a base de amina secundária por exemplo, primeiramente ocorre adição nucleofílica da amina à carbonila, para formação da enamina a qual atua como dipolarófilo na etapa de cicloadição com a azida.

O trabalho de Wang e colaboradores,<sup>32</sup> é descrito como o pioneiro no desenvolvimento do método organocatalítico para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos via reação de cicloadição entre azidas e enaminas, (Esquema 1.7). Neste trabalho, diferentes substratos como por exemplo,  $\beta$ -dicetonas,  $\beta$ -cetoésteres e  $\beta$ -cetonitrilas foram utilizados para geração das respectivas enaminas. Os produtos foram obtidos, com total regioseletividade e bons a excelentes rendimentos. Na proposta mecanística que ocorre por

---

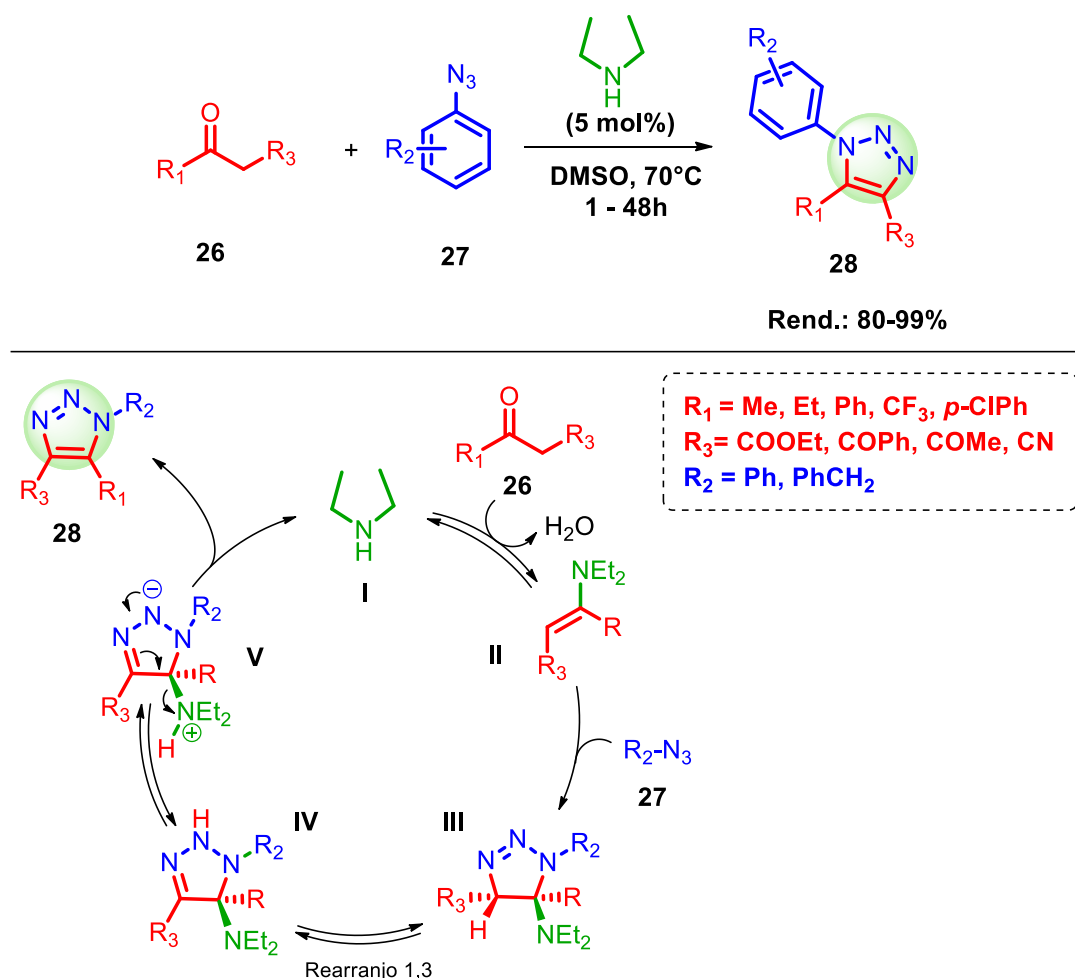
<sup>29</sup> Duarte, L. F. B.; Nascimento, N. M.; Perin, G.; Luque, R.; Alves, D.; Schumacher, R. F. *ChemistrySelect*. **2017**, *2*, 6645.

<sup>30</sup> Yeung, D. K. J.; Gao, T.; Huang, J.; Sun, S.; Guo, H.; Wang, J.; *Green Chem.* **2013**, *15*, 2384.

<sup>31</sup> (a) Lima, C. G. S.; Ali, A.; Berkel, S. S. v.; Westermann, B.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10784. (b) Seus, N.; Goldani, B.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; Paixão, M. W.; Alves, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1059.

<sup>32</sup> Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3584.

demanda inversa de elétrons, inicialmente tem-se a condensação da amina (organocatalisador) com o composto carbonílico **26**, para a eliminação de água e formação da enamina **II**, que irá atuar como dipolarófilo. Em seguida ocorre a etapa de cicloadição e regioseletiva entre a enamina **II** e a azida **27** para levar a triazolina **III** como intermediário. Um rearranjo 1,3-próton ocorre em equilíbrio com o intermediário **IV** e o intermediário zwitteriônico **V**, seguido por eliminação do organocatalisador e formação do triazol **28**.

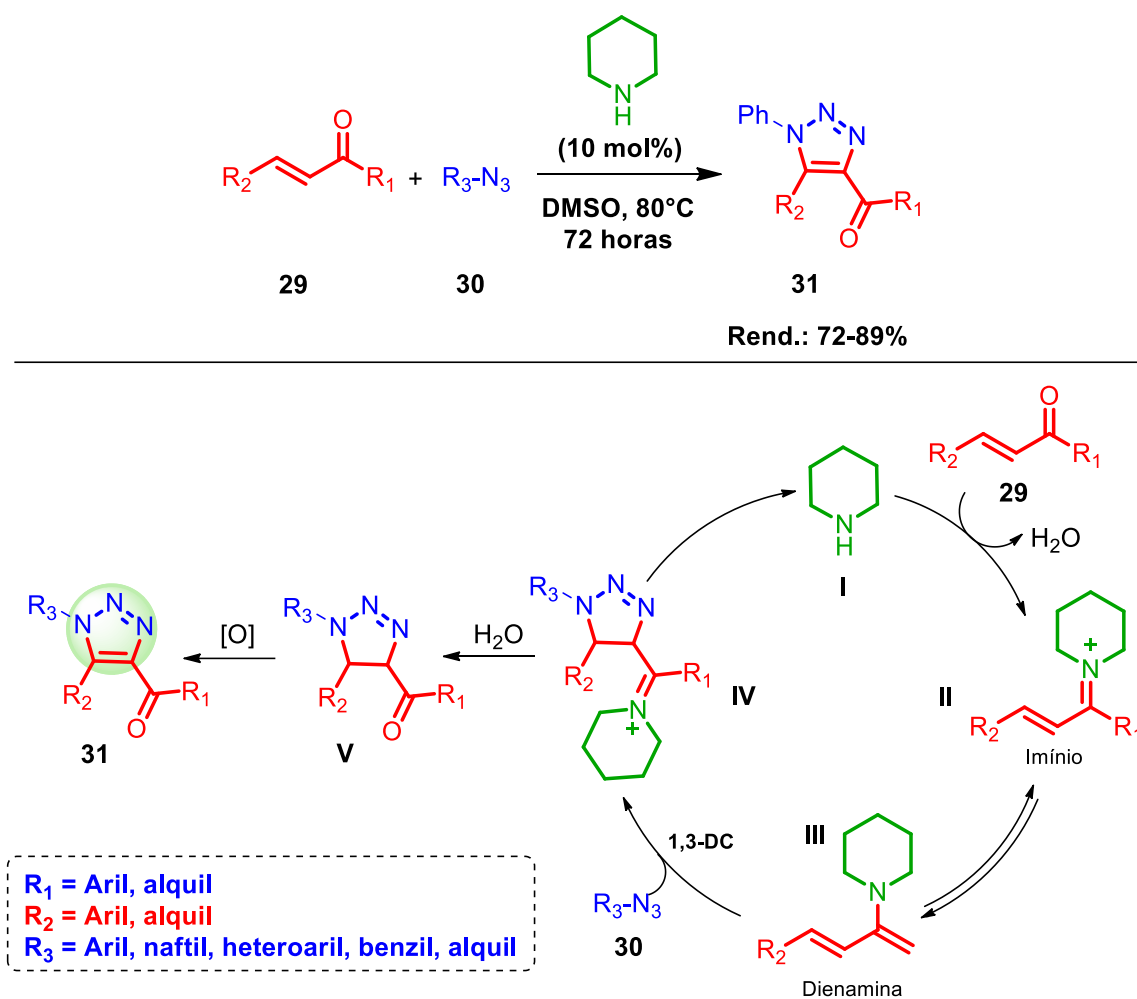


**Esquema 1.7.** Reação de síntese de 1,2,3-triazol via organocatálise com formação de enamina a partir de compostos  $\beta$ -dicarbonílicos ou  $\beta$ -cetonitrila.<sup>31</sup>

No que se refere a metodologias que empregam cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas como dipolarófilo, Li e colaboradores<sup>33</sup> em 2015 relataram a preparação de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos com altos rendimentos e total regioseletividade. Nesse trabalho, empregou-se aril e benzilazidas como espécie 1,3-dipolar e pirrolidina como organocatalisador (Esquema **1.8**). Um mecanismo proposto pelos autores para essa reação que ocorre por demanda normal

<sup>33</sup> Li, W.; Du, Z.; Zhang, K.; Wang, J. *Green Chem.* **2015**, *17*, 781.

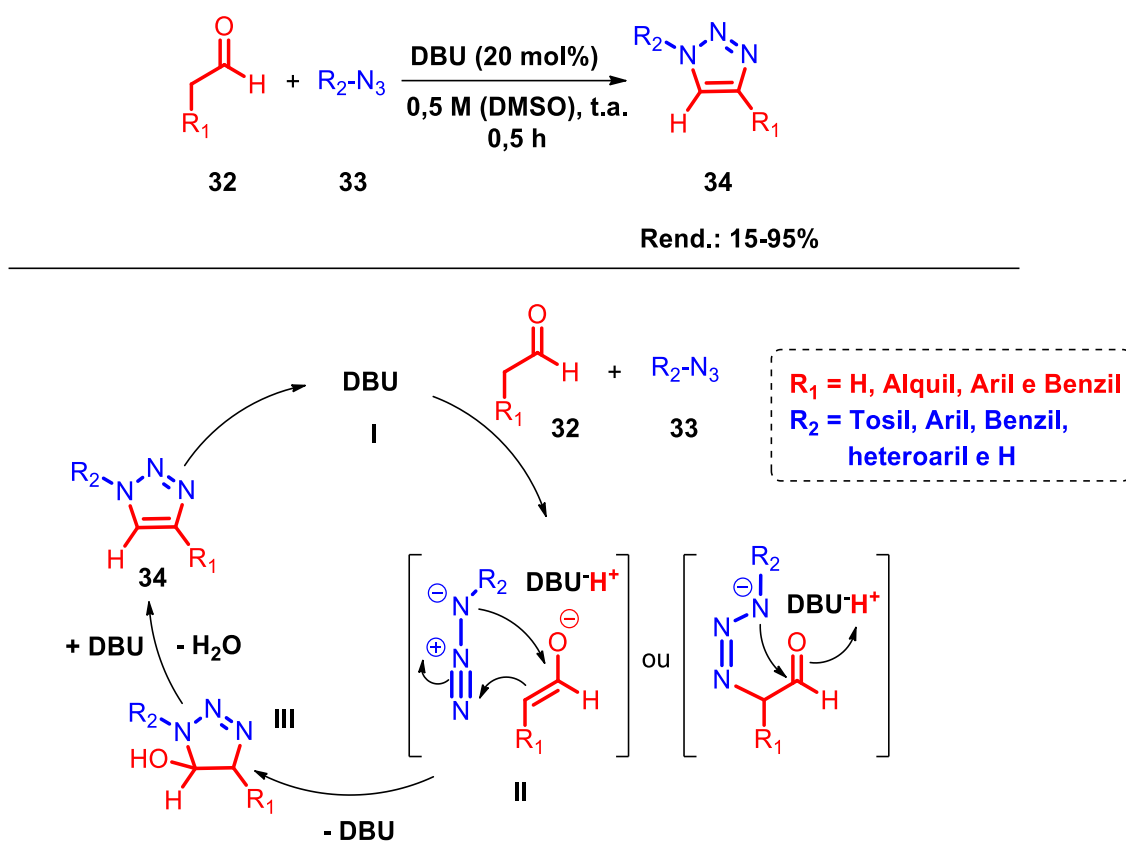
de elétrons, envolve primeiramente a reação da enona **29** com a pirrolidina **I** para a formação de um intermediário de íon imínio **II**, o qual encontra-se em equilíbrio com uma dienamina **III**. Em seguida na etapa de cicloadição entre a dienamina e azida **30** ocorre a formação da triazolina **IV** que restabelece a pirrolidina **I**, formando um intermediário **V** não-aromático, que sofre uma oxidação aeróbica levando ao produto 1,2,3-triazol **31**.



**Esquema 1.8.** Reação de síntese de 1,2,3-triazol organocatalisada via formação de íon imínio a partir de cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada.<sup>33</sup>

Outra alternativa para a obtenção de 1,2,3-triazóis é através da reação de cicloadição entre enolatos e azida, nesse caso a formação do enolato pode ocorrer por meio reação de um aldeído com uma base. Como exemplo desse tipo de transformação, Ramachary e colaboradores, empregando aldeídos alquílicos/benzílicos e arilazidas em reação catalisada por DBU, prepararam 45 exemplos de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos com altos rendimentos (Esquema **1.9**). Na proposta de mecanismo para essa reação, o aldeído **32**, é desprotonado pelo organocatalisador **I** para a formação do enolato **II**. Na etapa de 1,3-DC o enolato reage com

arilazida **33**, para formação da triazolina de 5 membros não-aromática, que em seguida elimina água, levando ao 1,2,3-triazol **34**.<sup>34</sup>

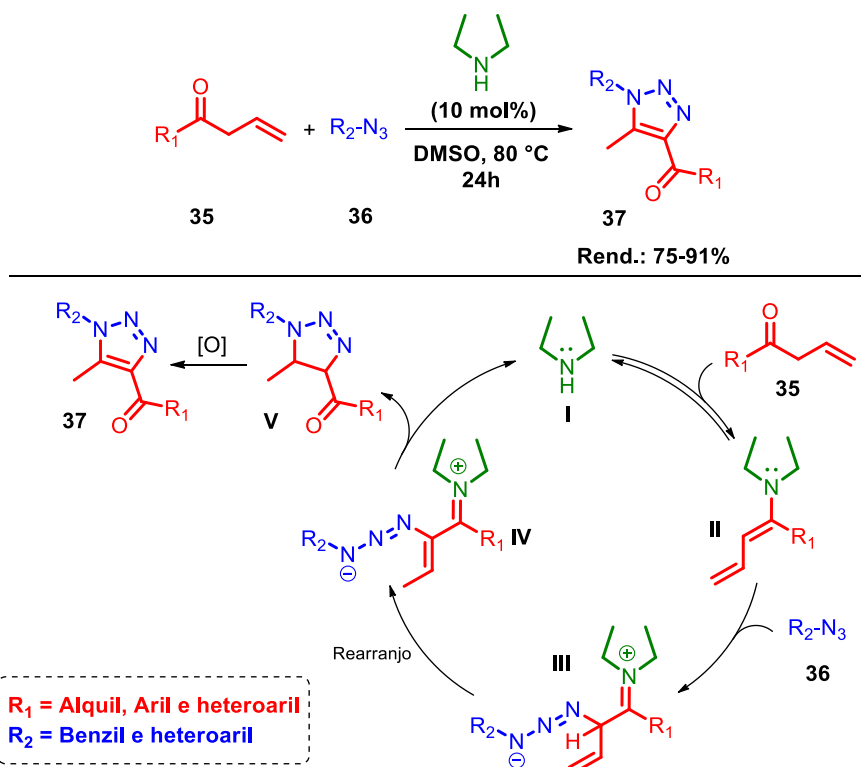


**Esquema 1.9.** Reação de síntese de 1,2,3-triazol organocatalisada via formação de enolatos a partir de aldeídos.<sup>34</sup>

Um outro exemplo envolvendo o uso de organocatalisador e substratos carbonílicos na preparação de triazóis, foi descrito por Wang e colaboradores em 2015<sup>35</sup>. Nesta metodologia, foram preparados 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos com rendimentos de 75 a 91% em reação de cicloadição entre alilcetonas e azidas, utilizando dietilamina como organocatalisador (Esquema 1.10). Neste trabalho os autores propuseram a adição nucleofílica da dietilamina **I** à alilcetona **35**, formando um intermediário dienamina **II** rico em elétrons. Na etapa seguinte a dienamina reage com o nitrogênio terminal (eletrofílico) da azida **36**, levando a formação de um intermediário de íon imínio **III**, o qual através de um rearranjo 1,3-próton formando o intermediário **IV**. Posteriormente através de uma adição intramolecular no intermediário **IV** ocorre a formação do heterociclo **V**, que por meio de uma oxidação aeróbica leva a obtenção do triazol **37**.

<sup>34</sup> Ramachary, D. B.; Shashank, A. B.; Karthik, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10420.

<sup>35</sup> Li, W.; Du, Z.; Huang, J.; Jia, Q.; Zhang, K.; Wang, J. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3003.



**Esquema 1.10.** Reação de síntese de 1,2,3-triazol organocatalisada com formação de dienamina a partir de alilcetonas.<sup>35</sup>

De um modo geral a organocatálise constitui uma importante ferramenta para síntese de 1,2,3-triazóis, proporcionando excelentes rendimentos, alta regioseletividade através do emprego de catalisadores simples e comercialmente disponíveis. Além disso, os organocatalisadores são aplicáveis a uma grande variedade de substratos de baixo custo, comparado as metodologias que empregam alcinos na síntese de triazóis.<sup>33</sup> Contudo, o emprego de catálise homogênea têm sido questionado pela comunidade científica devido as dificuldades encontradas na recuperação do organocatalisador do meio reacional.

Nesse contexto, têm-se recorrido ao uso de catalisadores heterogêneos devido a facilidade de recuperação quando comparado aos catalisadores homogêneos, além de permitir o reuso após o término da reação, a catálise heterogênea facilita também a purificação do produto.<sup>36</sup>

<sup>36</sup> (a) Park, I. S.; Kwon, M. S.; Kim, Y.; Lee, J. S.; Park, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 497. (b) Kumar, A.; Aerry, S.; Saxena, A.; de, A. Mozumdar, S. *Green Chem.*, **2012**, *14*, 1298. (c) Hudson, R.; Li, C.-J.; Moores, A. *Green Chem.* **2012**, *14*, 622.

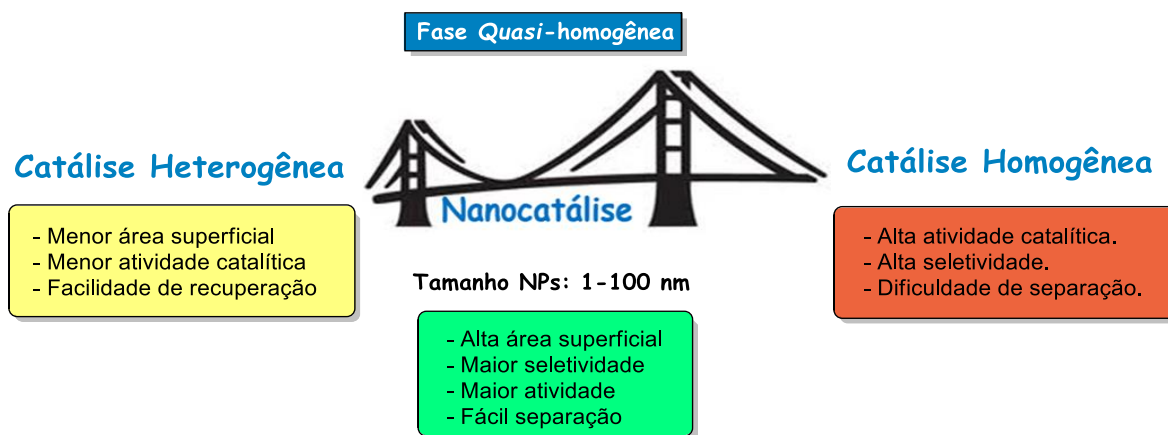


### 1.1.2.5 Síntese de triazóis empregando catálise heterogênea

No que se refere a abordagem dos conceitos de química verde, a catálise heterogênea tem ganhado cada vez mais espaço na síntese orgânica, uma vez que as dificuldades associadas à separação dos catalisadores homogêneos do meio reacional, podem ser solucionadas por meio da heterogeneização de moléculas empregadas como catalisadores.<sup>37</sup> Este procedimento tem sido conduzido através da imobilização de moléculas orgânicas na superfície de diferentes suportes sólidos como, sílica, alumina e materiais nanoparticulados para a aplicação em diferentes reações.<sup>38</sup>

#### 1.1.2.5.1 Nanocatalisadores

Dentre os suportes sólidos empregados em catálise heterogênea, os materiais nanoparticulados os quais apresentam tamanho de partícula da ordem de 1-100 nm<sup>39</sup> têm se destacado, haja vista apresentarem alta área superficial, permitindo uma maior atividade catalítica, além da sua natureza insolúvel, o que facilita a recuperação do meio reacional e uso em outros ciclos reacionais. Nesse contexto, a nanocatálise faz uma ponte entre a catálise homogênea e heterogênea, reunindo as vantagens de ambos os tipos de catálise<sup>40</sup> (Figura 1.6).



**Figura 1.6.** Comparação entre catálise homogênea, nanocatálise e catálise heterogênea.

Dentre os suportes nanoparticulados a magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) ocupa lugar de destaque, estando entre uma das classes de materiais mais amplamente estudadas em pesquisas-

<sup>37</sup> Polshettiwar, V.; Luque, R.; Fihri, A.; Zhu, H.; Bouhrara, M.; Basset, J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3036.

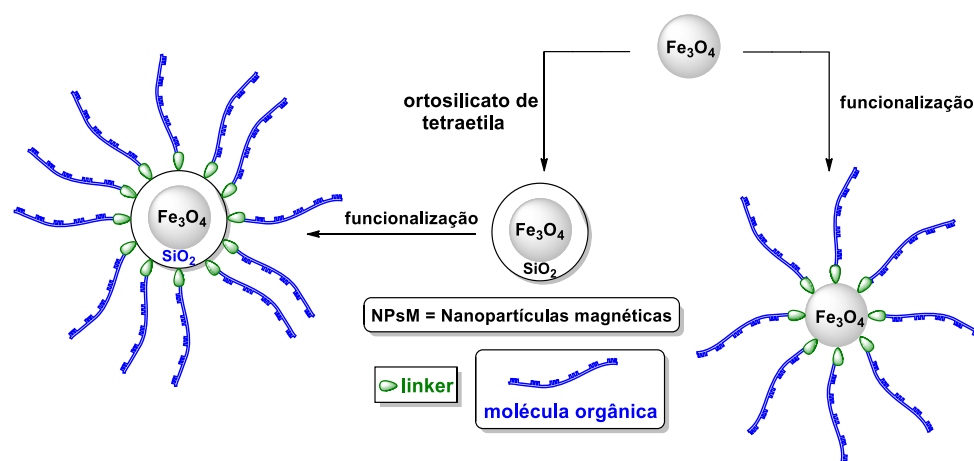
<sup>38</sup> (a) Soai, K.; Watanabe, M.; Yamamoto, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4832. (b) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Green Chem.* **2010**, *12*, 743.

<sup>39</sup> Gawande, M. B.; Branco, P. S.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 3371.

<sup>40</sup> Baig, R. B. N.; Varma, R. S. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 752.

multidisciplinares, nas quais se destacam a biotecnologia, biomedicina<sup>41</sup>, ressonância magnética por imagem, separação e catálise.<sup>42, 39</sup> NPs de um modo geral, podem ser adquiridas de fontes comerciais ou preparadas de acordo com procedimentos experimentais já descritos na literatura, como por exemplo, decomposição térmica,<sup>43</sup> método solvotérmico<sup>44</sup> ou co-precipitação.<sup>45</sup>

No emprego de nanopartículas como suporte, moléculas orgânicas por exemplo, podem ser ancoradas na superfície das nanopartículas através da utilização de um, “linker” adequado, ou inicialmente as NPs podem ser recobertas com uma camada de sílica, este passo reacional tem o objetivo de proteger o núcleo da nanopartícula magnética, posteriormente a molécula orgânica pode ser imobilizada na nanopartícula através de um “linker” apropriado (Esquema 1.11).



**Esquema 1.11.** Funcionalização de nanopartículas de magnetita.

A utilização de NPs de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  como suporte para a imobilização de pequenas moléculas orgânicas, ou como catalisadores em diferentes tipos de reações está também associado às propriedades magnéticas desse material, o que possibilita a sua recuperação do meio reacional através da aplicação de um campo magnético. Nanopartículas não-magnéticas

<sup>41</sup> Gallo, J.; Long, N. J.; Aboagye, E. O. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7816.

<sup>42</sup> Zhu, Y.; Stubbs, L. P.; Ho, F.; Liu, R.; Ship, C. P.; Maguire, J. A.; Hosmane, N. S. *ChemCatChem.* **2010**, *2*, 365.

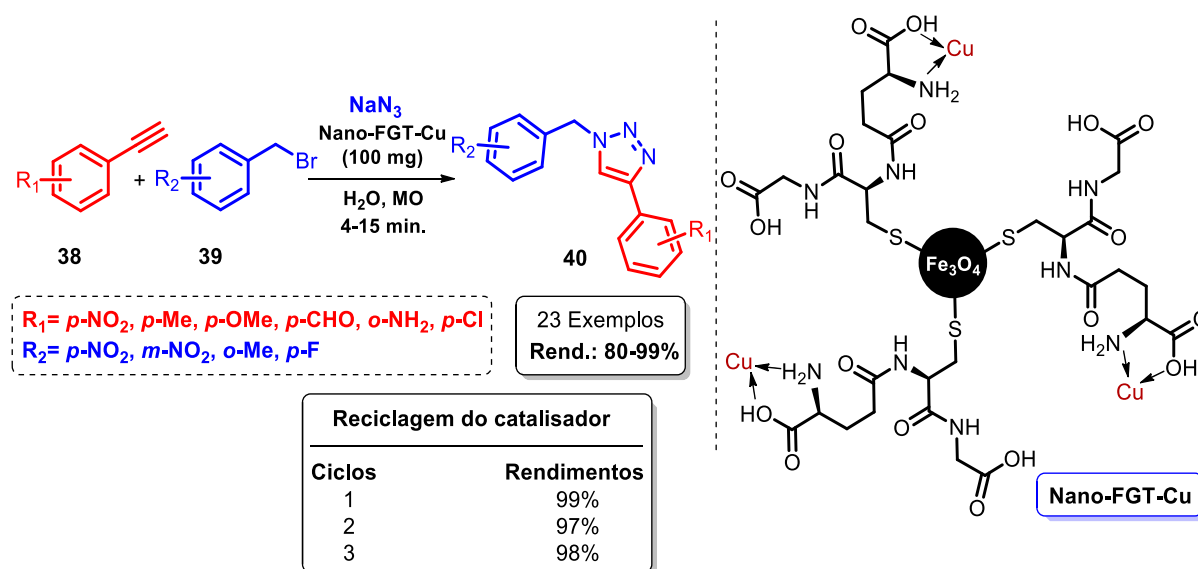
<sup>43</sup> Yana, H.; Lipinga, Z.; Weiweia, H.; Xiaojuanb, L.; Xiangnongc, L.; Yuxiang, Y.; *Glass Phys. Chem.* **2010**, *36*, 325.

<sup>44</sup> Hong, Z.; Cao, Y.; Deng, J. *Mater. Lett.* **2002**, *52*, 34.

<sup>45</sup> (a) Gawande, M. B.; Velhinho, A.; Nogueira, I. D.; Ghumman, C. A. A.; Teodorod, O. M. N. D.; Branco, P. S. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 6144. (b) Iniyavan, P.; Balaji, G. L.; Sarveswari, S.; Vijayakumar, V. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5002.

de CuO as quais tem sido aplicada em uma gama de reações,<sup>46</sup> podem ser recuperadas ao término da reação por meio de centrifugação e serem reutilizadas em outros ciclos reacionais.<sup>47</sup>

Quanto ao emprego na síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos via formação de um intermediário de enamina, até o presente momento não existem relatos envolvendo a aplicação de organocatalisadores (aminas ou aminoácidos) imobilizados em suportes magnéticos. No entanto, para a preparação de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos foi relatado o uso de catalisador derivado da glutatona-Cu imobilizada em magnetita (**Nano-FGT-Cu**), no qual o sítio catalítico reside no cobre que se encontra complexado no tripeptídeo (Esquema 1.12). Nesta metodologia que emprega alcino terminal **38** e azida orgânica preparada *in situ* a partir da azida de sódio e brometo de benzila **39**, foram obtidos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos **40** com rendimentos de 80-99%. Através do uso da magnetita como suporte, foi possível a recuperação do catalisador ao término da reação com um ímã e, reutilização por até dois ciclos reacionais com excelentes rendimentos dos triazóis.<sup>48</sup>



**Esquema 1.12.** Síntese de 1,2,3-triazóis empregando glutatona-Cu imobilizado em magnetita como catalisador heterogêneo.<sup>48</sup>

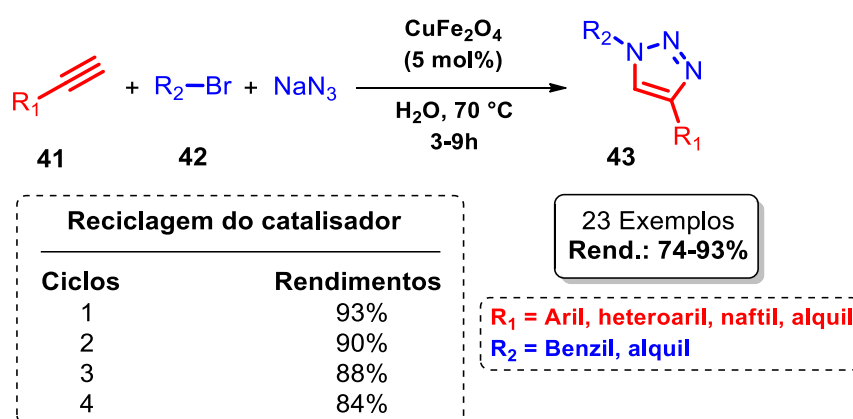
Em uma abordagem mais sustentável, comparada aos trabalhos que foram responsáveis pelo advento da *Click chemistry*, onde foram empregados catalisadores

<sup>46</sup> Ojha, N. K.; Zyryanov, G. V.; Majee, A.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N.; Santra, S. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, 353, 1.

<sup>47</sup> (a) Amini, M.; Anbari, A. P.; Ramezani, S.; Gautam, S.; Chae, K. H. *ChemistrySelect*, **2016**, 1, 4607. (b) Reddy, K. H. V.; Reddy, V. P.; Shankar, J.; Madhav, B.; Kumar, B. S. P. A.; Nageswar, Y. V. D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2679. (c) Padmaja, R. D.; Rej, S.; Chanda, K. *Chinese. J. Catal.* **2017**, 38, 1918.

<sup>48</sup> Baig, R. B. N.; Varma, R. S. *Green Chem.* **2012**, 14, 625.

homogêneos, para reações que utilizam alcinos terminais na síntese de triazóis, Nageswar e colaboradores,<sup>49</sup> empregaram NPs de ferrita de cobre (CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) como catalisador em reação *one pot* na preparação de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos **43** a partir de alcinos terminais **41** e benzilazida preparada *in situ*, sem a necessidade de manipulação de azidas orgânicas, além de utilizar água como solvente para a reação. Neste trabalho, foram obtidos rendimentos de 74-93% do triazol, sendo possível a recuperação do catalisador através da aplicação de um campo magnético externo e reuso por até três ciclos com altos rendimentos (Esquema 1.13).

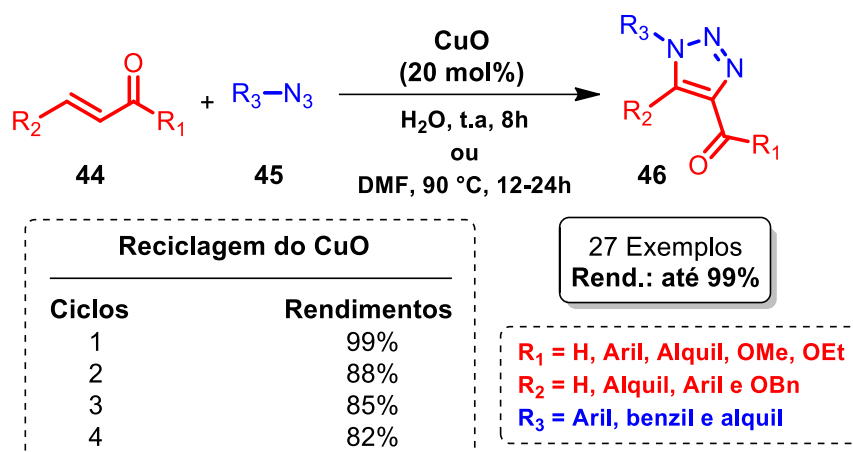


**Esquema 1.13.** Síntese de 1,2,3-triazóis em reação *one pot* empregando nanopartículas de ferrita de cobre.<sup>49</sup>

Outro exemplo que emprega NPs com cobre, foi descrito por Gangaprasad e colaboradores (2017),<sup>50</sup> em reação de cicloadição oxidativa entre vinilcetonas **44** e arilazidas **45**, catalisada por NPs de óxido de cobre II (CuO). Nesta metodologia foram preparados 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos e 1,4,5-trissubstituídos **46**, com rendimentos de até 99%, (Esquema 1.14). As NPs de CuO foram recuperadas por meio de centrifugação e reutilizadas em três ciclos com altos rendimentos, o que demonstra a sua eficiência em reações que empregam substratos carbonilados.

<sup>49</sup> Kumar, B. S. P. A.; Reddy, K. H. V.; Madhav, B.; Ramesh, K.; Nageswar, Y. V. D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4595.

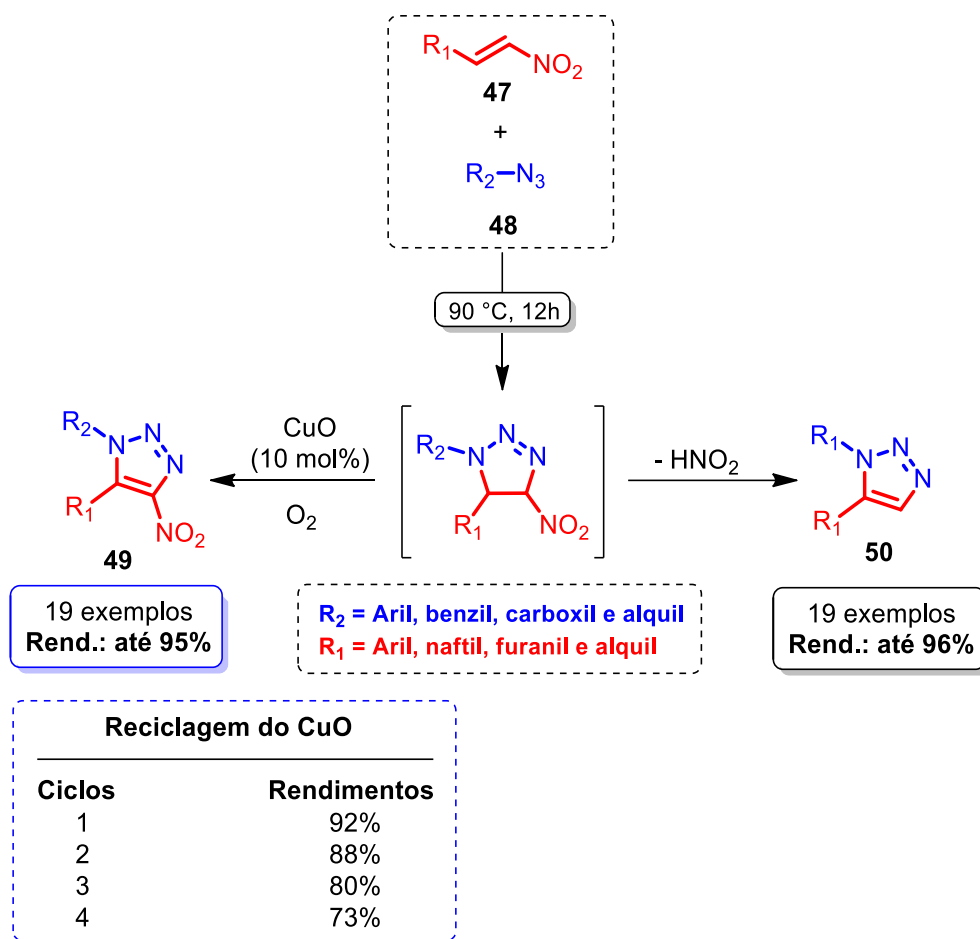
<sup>50</sup> (a) Gangaprasad, D.; Raj, J. P.; Kiranmye, T.; Sadik, S. S.; Elangovan, J. *RSC Adv.*, **2015**, 5, 63473. (b) Ojha, N. K.; Zyryanov, G. V.; Majee, A.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N.; Santra, S. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, 353, 1.



**Esquema 1.14.** Síntese de 1,2,3-triazóis entre alilcetonas e azidas orgânicas catalisada por nanopartículas de CuO.<sup>50</sup>

Recentemente pesquisadores do mesmo grupo<sup>51</sup> utilizando NPs de CuO, desenvolveram a síntese de 1,2,3-triazóis utilizando nitrolefinas **47** e azidas orgânicas **48** em condições “*solvent-free*”, levando a obtenção dos 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos **49**, com rendimentos de até 95%. Ampliando ainda mais o escopo reacional em condições ainda mais sustentáveis, no mesmo trabalho os autores preparam 1,2,3-triazóis 1,5-dissubstituídos **50**, em condições “*catalyst-free*” e “*solvent-free*” com rendimentos de 45-95%. No entanto, para esta última metodologia foi observado a eliminação de HNO<sub>2</sub>, atribuída a estabilização aromática do produto 1,2,3-triazol 1,5 dissubstituído e facilidade de saída do grupo NO<sub>2</sub>, sendo também um grupo retirador de elétrons ligado ao dipolarófilo, o que indica que esta reação deva ocorrer por demanda normal de elétrons (Esquema **1.15**). É importante ressaltar que as nanopartículas de CuO foram recuperadas por centrifugação ao final de cada ciclo, e reutilizadas em 3 ciclos reacionais.

<sup>51</sup> Gangaprasad, D.; Raj, J. P.; Kiranmye, T.; Sasikala, R.; Karthikeyan, K.; Rani, S. K.; Elangovan, J. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3105.



**Esquema 1.15.** Síntese de 1,2,3-triazóis entre nitrolefinas e azidas orgânicas catalisada por nanopartículas de CuO.<sup>51</sup>

### 1.1.2.6 Zeólitas - Peneiras moleculares

A busca por catalisadores cada vez mais eficientes, está entre os principais desafios dos pesquisadores para o desenvolvimento de novas metodologias de síntese. Nesse contexto, o uso de materiais microporosos e versáteis como por exemplo as zeólitas, têm se intensificado em catálise heterogênea.<sup>52</sup>

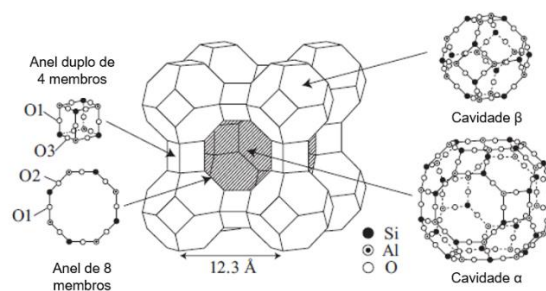
Os primeiros materiais zeolíticos foram descobertas em 1756 na Suécia por Freirrer Cronstedt o qual atribuiu o nome a esses minerais a partir das palavras derivadas do grego “Zeos” (ferver) e “líthos” (pedras), que significa “*pedras que fervem*” por ter observado a liberação de bolhas quando esses materiais eram colocados na presença de um líquido. Tal observação foi explicada quase 200 anos depois, com o surgimento do termo *peneira molecular*,

<sup>52</sup> Xu, Li.; Wu, S.; Guan, J.; Wang, H.; Ma, Y.; Song, K.; Xu, H.; Xing, H.; Xu, C.; Wang, Z.; Kan, Q. *Catal. Commun.* **2008**, 9, 1272.

o qual se refere a inserção seletiva de moléculas em materiais zeolíticos denominados “chabazita” com poros de cerca de 5Å.<sup>53</sup>

Zeólitas são aluminossilicatos microporosos e cristalinos de estruturas abertas, constituídas por tetraedros de  $[\text{SiO}_4]^{4-}$  e  $[\text{AlO}_4]^{5-}$  ligados entre-si por átomos de oxigênio. As cargas negativas das suas unidades tetraédricas são compensadas por cátions alcalinos, os quais podem ainda serem substituídos por cátions de metais de transição.<sup>54</sup> Os cátions de Al e Si ficam localizados no centro do tetraedro e os oxigênios no seu vértice. Esses materiais têm sido utilizados como adsorventes para purificação de gases, em sensores, trocadores iônicos e principalmente como catalisadores dentre outras aplicações. Sendo que a sua eficiência em catálise se deve a alta área superficial interna em relação a externa e a capacidade de adsorver seletivamente moléculas, limitado ao diâmetro do poro. Devido a essas propriedades, as zeólitas são também denominadas de peneiras moleculares.<sup>55</sup>

No que se refere a estrutura desses materiais, a literatura descreve diferentes tipos de zeólitas, sendo as mais comuns as zeólita A, X, e Y, mordenita, erionita, ZSM-5 e ZSM-11 as quais apresentam diferentes estruturas.<sup>53, 56</sup> Nesse caso, diferentes arranjos tridimensionais podem ser obtidos a partir da variação das unidades básicas de construção, para se obter estruturas com canais de dimensões moleculares. A título de exemplo a Figura 1.7, ilustra a estrutura de um cristal de zeólita tipo A.<sup>54, 55</sup>



**Figura 1.7.** Estrutura de um cristal de zeólita tipo A.<sup>57</sup>

As zeólitas são estruturas que podem ser obtidas ajustando variáveis que participam do processo de síntese como pH, fontes de alumínio, silício e contra-íons catiônicos.

<sup>53</sup> (a) Braga, A. C.; Morgan, N. H.; *Quím. Nova.* **2007**, *30*, 178. (b) Afonso, J. C.; Pontes, A. B.; Santos, E. S.; Menezes, M. S.; Aguiar, R. M. *Quim. Nova.* **2004**, *27*, 315. (c) Davis, M. E.; Lobo, R. F. *Chem. Mater.* **1992**, *4*, 756.

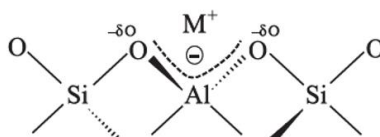
<sup>54</sup> Braga, A. N. S.; Simões, V. N.; Neiva, L. S.; Gama, L. *Rev. eletr. Mater. Proc.* **2012**, *7.3*, 215.

<sup>55</sup> Luna, F. J.; Schuchardt, U. *Quím. Nova.* **2001**, *24*, 885.

<sup>56</sup> Aguiar, M. R. M. P.; Novaes, A. C.; Guarino, A. W. S. *Quim. Nova.* **2002**, *25*, 1145.

<sup>57</sup> Duan, T. C.; Nakano, T.; Matsumoto, J.; Suehiro, R.; Watanabe, I.; Suzuki, T.; Kawamata, T.; Amato, A.; Pratt, F. L.; Nozue, Y. *Physica B.* **2009**, *404*, 634.

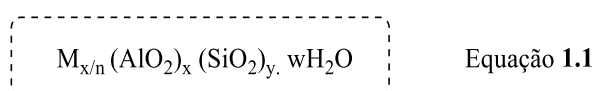
Na composição das peneiras moleculares além de alumínio e silício, metais ( $M^+$ ) como  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  dentre outros, podem ser adicionados para a compensação das cargas negativas (Figura 1.8), através do mecanismo de troca iônica, esses cátions encontram-se localizados nos canais e cavidades dos materiais zeolíticos. Dependendo do tipo de cátion presente na composição, a mesma tende a apresentar diferença no tamanho de poro e, portanto, isso tende a influenciar nas propriedades de adsorção da peneira molecular.<sup>58</sup>



**Figura 1.8.** Representação da unidade básica de uma zeólita com carga negativa compensada por um cátion  $M^+$ .<sup>58</sup>

As zeólitas permitem a adsorção seletiva de moléculas e íons de tamanhos iguais ou menores que diâmetro médio dos poros, sendo que cada tipo de zeólita possui uma unidade cristalina bem definida com poros e tamanhos específicos. De acordo com o tamanho médio do diâmetro do poro ( $d_p$ ) as zeólitas são classificadas como microporosa  $2 \text{ nm} \geq d_p$ , mesoporosa  $2 \text{ nm} < d_p \leq 50 \text{ nm}$  e macroporosa  $d_p > 50 \text{ nm}$ . As peneiras moleculares, apresentam geralmente diâmetro de poro entre 3 - 20 Å, sendo portanto, classificadas como materiais microporosos.<sup>59</sup>

Além da variação no tamanho do poro, as peneiras moleculares diferem entre si na composição química.<sup>60</sup> De forma genérica a composição de uma zeólita pode ser representada pela fórmula mostrada na Equação 1.1:



onde  $n$  a valência do cátion  $M$ ,  $w$  é o número de moléculas de água e  $x$  e  $y$  o número total de tetraedros.<sup>49</sup> Por exemplo, a zeólita do tipo 4A, na qual o cátion de compensação é sódio e diâmetro de poro igual a 4Å, tem como fórmula de representação da cela unitária  $Na_{12} \cdot [(AlO_2)_{12} \cdot (SiO_2)_{12}] \cdot 27H_2O$ .<sup>60, 61</sup>

<sup>58</sup> Martins, L.; Cardoso, D. *Quím. Nova*, **2006**, 29, 358.

<sup>59</sup> Weitkamp, J. *Solid State Ionics*. **2000**, 131, 175.

<sup>60</sup> Melo, R. C.; Riella, H. G. *Cerâmica*. **2010**, 56, 340.

<sup>61</sup> Reed, T. B.; Breck, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5972.



Quanto ao emprego de zeólitas em catálise, a eficiência desses materiais consiste na aproximação das moléculas dos reagentes pelos campos eletrostáticos que existem no interior dos canais e cavidades, fazendo com que haja um abaixamento da energia de ativação durante a catálise. Nesse contexto, as zeólitas tem sido materiais de importante aplicação pela indústria, como exemplo, pode-se destacar que zeólitas são empregadas no craqueamento térmico catalítico do petróleo.<sup>53b, 62</sup>

As zeólitas são catalisadores sólidos com sítios ácidos de Bronsted no seu interior apresentando, portanto, vantagens em comparação aos catalisadores ácidos homogêneos. Além disso, os átomos de alumínio com coordenação octaédrica localizados fora da rede, são responsáveis por sítios ácidos de Lewis. Já os sítios básicos em zeólitas, estão presentes no oxigênio da rede e a sua força está associada acidez do cátion  $M^+$  que neutraliza a carga do oxigênio, haja vista que, pesquisas relatam a existência de sítios ácidos-básicos conjugados em zeólitas.<sup>57, 63</sup>

Por último, as zeólitas são encontradas na natureza e também podem ser preparadas a partir de diferentes materiais, como resíduos industriais e argilominerais com controle preciso das variáveis físicas e químicas.<sup>60</sup> Para diversas aplicações, como adsorventes,<sup>64</sup> e catalisadores nos processos de síntese, as zeólitas podem ser funcionalizadas de acordo com a necessidade.<sup>65</sup> Outra vantagem é a possibilidade do reaproveitamento desses materiais após o uso, que em muitos são realizados através da lavagem com solventes/soluções,<sup>66</sup> apropriados e/ou tratamento térmico.<sup>67</sup>

Quanto ao emprego de zeólitas como catalisadores na síntese 1,2,3-triazóis são relatadas zeólitas com diâmetro de poro maiores que zeólitas sódicas (Tipo A), como por exemplo a zeólita Y, a qual apresenta diâmetro de poro  $\geq 7,4\text{Å}$ ,<sup>55</sup> permitindo dessa forma a entrada dos substratos empregados na síntese dessa classe de compostos pelos seus poros. Nesse contexto, Pale e colaboradores,<sup>68</sup> relataram a preparação de 1,2,3-triazóis 1,4 dissubstituídos **53**, em rendimentos de até 98%, empregando alcinos terminais **51** e azidas orgânicas preparadas *in situ* da reação de entre brometo de benzila **52** e azida de sódio. Como catalisador foi empregada zeólita contendo  $\text{Cu}^I$  como cátion de compensação (sítio ativo), neste trabalho o catalisador foi reutilizado por até 4 ciclos reacionais com altos rendimentos (Esquema **1.16**).

---

<sup>62</sup> Vermeiren, W.; Gilson, J.-P. *Top Catal.* **2009**, *52*, 1131.

<sup>63</sup> Barthomeuf, D. *Microporous Mesoporous Material.* **2003**, *66*, 1.

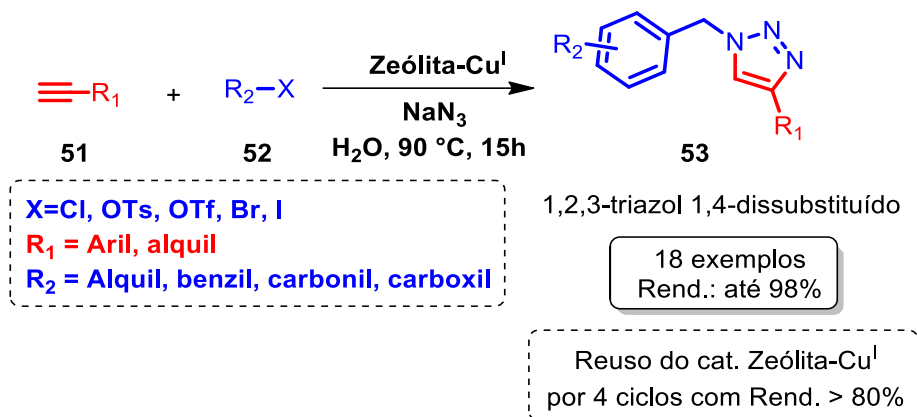
<sup>64</sup> Zikal, A.; Dominguez, I.; Mayerova, J.; Jiri, C. *Langmuir.* **2009**, *25*, 10314

<sup>65</sup> Vos, D. E.; Dams, M.; Sels, B. F.; Jacobs, P. A. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3615.

<sup>66</sup> Habibi, D.; Nasrollahzadeha, M.; Kamalib, T. A. *Green Chem.* **2011**, *13*, 3499.

<sup>67</sup> Das, B.; Ravikanth, B.; Ramu, R.; Rao, B. V. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1044.

<sup>68</sup> Bénétteau, V.; Olmos, A.; Boningari, T.; Sommer, J.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3673.



**Esquema 1.16.** Síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos em reação catalisada por zeólita.<sup>68</sup>

## 1.2 Uso de irradiação de micro-ondas em síntese orgânica

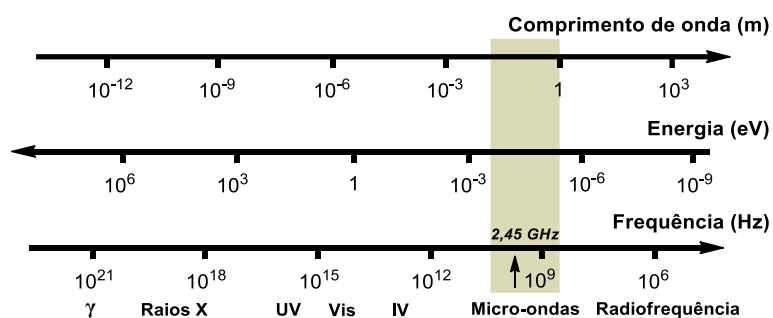
O uso de irradiação de micro-ondas (MO) como forma de aquecimento para acelerar transformações químicas tem sido uma das ferramentas que tem atraído consideravelmente o interesse de pesquisadores, principalmente no que tange ao desenvolvimento de metodologias sintéticas mais sustentáveis, pois esse tipo de irradiação é capaz de reduzir o tempo de uma reação química de horas para minutos e em muitos casos evita reações paralelas, resultando em maiores rendimentos e reprodutibilidade.<sup>69</sup> Dessa maneira, tem sido cada vez mais negligenciado o uso de banho de óleo, banho de areia e água, uma vez que a transmissão de calor para as reações químicas pelo método convencional, não ocorre de maneira tão homogênea e eficiente.<sup>70</sup>

A irradiação de MO é uma irradiação eletromagnética com uma frequência que vai de 0,3 a 300 GHz correspondente a comprimento de onda de 1 mm a 1m. A região de MO situa-se entre a região de infravermelho e ondas de rádio no espectro eletromagnético,<sup>71</sup> (Figura 1.9).

<sup>69</sup> Hoz, de la A.; Díaz-Ortiz, Á.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, 34, 164.

<sup>70</sup> (a) Kuhnert, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, **41**, 1862. (b) Nüchter, M.; Müller, Ondruschka, B.; Tied, A.; Lautenschläger, W. *Chem. Eng. Technol.* **2003**, **26**, 1207.

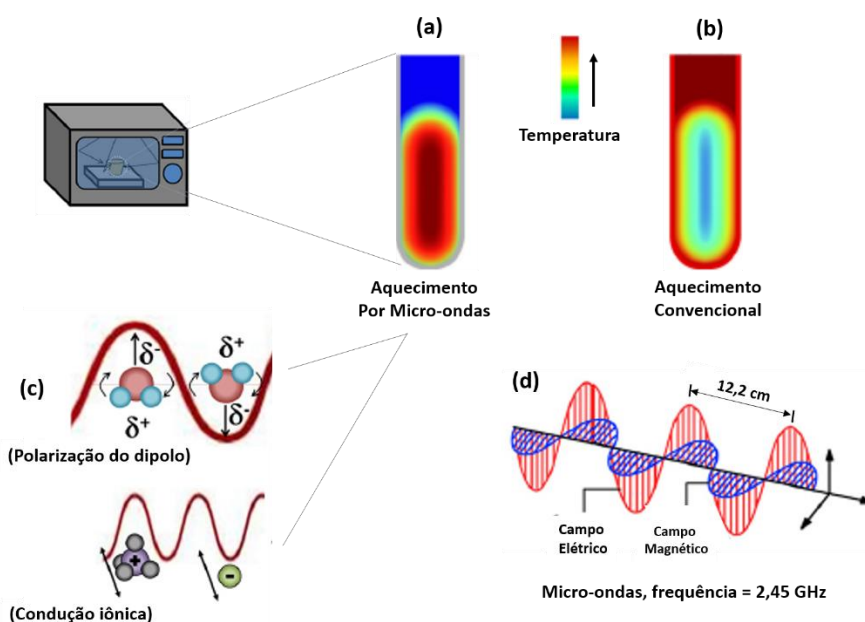
<sup>71</sup> (a) Oliver, C.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemistry: Strategies, Instruments, and Protocols*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**. (b) Sanseverino, A. M.; *Quim. Nova.* **2002**, **25**, 660.



**Figura 1.9.** Região de MO no espectro eletromagnético.<sup>71b</sup>

Ao contrário do que ocorre no aquecimento convencional, o aquecimento em MO (aquecimento dielétrico) ocorre do interior em direção aos limites do recipiente que contém as substâncias (Figura 1.10). A absorção da energia de micro-ondas ocorre sob certas condições que dependem da natureza dos reagentes que são colocadas em contato para reagir. Um dos mecanismos que explica a transformação da energia eletromagnética em calor, se baseia na rotação de dipolo, onde ocorre o alinhamento das moléculas com o campo elétrico aplicado. Essas moléculas voltam a um estado desordenado dissipando a energia absorvida na forma de calor, quando o campo elétrico é removido. No campo elétrico com frequência de 2,45 GHz há uma oscilação de cerca de  $4,9 \times 10^9$  vezes por segundo, ocorrendo um pronto aquecimento das moléculas. Outro mecanismo é chamado de condução iônica, onde íons se movem dentro da solução com base na orientação do campo elétrico aplicado, esse constante movimento em várias direções, causa um aumento da temperatura do meio, devido ao movimento de fricção e colisão das espécies.<sup>72</sup>

<sup>72</sup> Zhu, Y.; Chen, F. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 6462.



**Figura 1.10.** Ilustração do perfil de aquecimento por MO (a), aquecimento convencional (b), representação dos mecanismos de aquecimento por MO (c) e (d).<sup>73</sup>

O uso da irradiação de MO é comprovadamente uma alternativa para o aquecimento de maneira rápida em um menor tempo de reação (cerca de 10-100 vezes mais rápida).<sup>74</sup> No entanto, o aquecimento em MO depende da capacidade dos solventes ou reagentes empregados em absorverem a energia e converterem a mesma em calor para a reação, o que depende das propriedades dielétricas do material. A constante dielétrica ( $\epsilon'$ ), é uma medida que indica a polaridade da substância, e o fator perda dielétrica ( $\epsilon''$ ), mede a eficiência em que a radiação eletromagnética é convertida em calor. O fator de perda é expresso como o quociente  $\tan \delta = \epsilon'' / \epsilon'$ , que é proporcional a influência que a substância tem no MO, ou seja, quanto maior for a  $\tan \delta$  maior será o seu aquecimento. As tangentes de perdas para alguns solventes, são mostrados na Tabela 1.1, de modo geral a absorção de energia no MO é classificada como baixa quando a  $\tan \delta < 0,1$ , média  $\tan \delta 0,1-0,5$  e alta quando  $\tan \delta > 0,5$ .<sup>75</sup>

<sup>73</sup> Sousa Filho, P. C.; Serra, O. A. *Quim. Nova.* **2015**, 38, 679.

<sup>74</sup> Corrêa, A. G.; Oliveira, K. T.; Paixão, M. W.; Brocksom, T. J. *Quim. Org. Exp.: Uma abordagem de química verde.* 1ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, **2016**. 188p.

<sup>75</sup> Kappe, C. O. *Chimia.* **2006**, 60, 3008.

**Tabela 1.1.** Tangentes de perdas para alguns solventes (2,45 GHz, 20 °C).<sup>71a</sup>

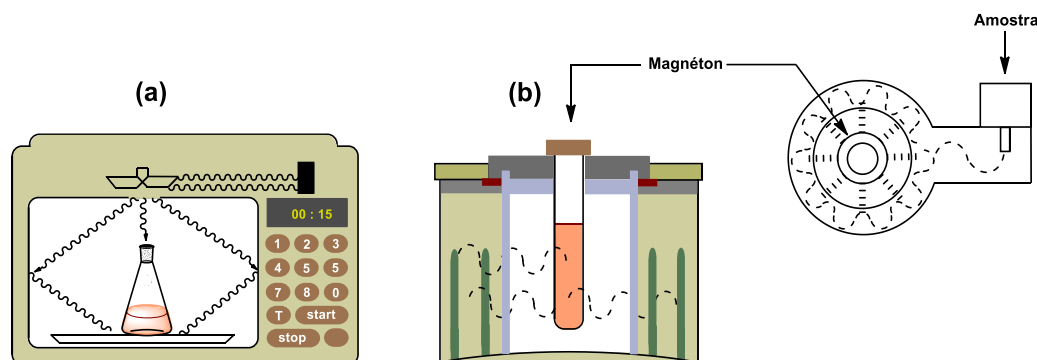
Solventes	$\tan \delta$	Solventes	$\tan \delta$
Etileno glicol	1,350	<i>N,N</i> -Dimetilformamida	0,161
Etanol	0,941	1,2-Dicloroetano	0,127
Dimetil sulfóxido	0,825	Água	0,123
2-propanol	0,799	Clorobenzeno	0,101
Ácido fórmico	0,722	Clorofórmio	0,091
Metanol	0,659	Acetonitrila	0,062
Nitrobenzeno	0,589	Acetato de etila	0,059
<i>n</i> -Butanol	0,571	Acetona	0,054
2-Butanol	0,447	Tetrahidrofurano	0,047
1,2-Diclorobenzeno	0,280	Diclorometano	0,042
1-metil-2-pirrolidina	0,275	Tolueno	0,040
Ácido acético	0,174	Hexano	0,020

Embora as primeiras pesquisas (1986), tenham sido iniciadas utilizando MO de uso domésticos, esse tipo de equipamento não é adequado para a realização de reações orgânicas, devido não ser possível fazer um controle rigoroso da temperatura, potência e agitação, podendo ocasionar o superaquecimento da mistura reacional e conseqüentemente leva a decomposição dos reagentes e produtos. Em muitos casos resulta ainda na falta de reprodutibilidade. Como resultado do avanço tecnológico, equipamentos mais específicos para o uso em laboratório foram projetados, visando uma maior segurança operacional, utilização de refluxo, pressão e possibilidade de se trabalhar em escalas reacionais cada vez menores. Desse modo, os equipamentos de MO são dos tipos multi-modo e mono-modo.<sup>76</sup>

O MO multi-modo funciona semelhantemente ao equipamento de uso doméstico, onde a distribuição de energia não é tão homogênea, o que indica que há regiões com diferentes temperaturas na cavidade do equipamento e a amostra é submetida sempre a mesma potência. A radiação fornecida por esse tipo de equipamento, entra na cavidade e reflete nas paredes gerando um campo em toda a cavidade do equipamento (Figura 1.11). No equipamento mono-modo, há possibilidade de realizar reações em potências menores, evitando

<sup>76</sup> Moseley, J. D.; Lenden, P.; Lockwood, M.; Ruda, K.; Sherlock, J.; Thomson, A. D.; Gilday, J. P. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 30.

assim a decomposição de algumas reações quando comparado ao MO multi-modo. As MO são distribuídas de maneira uniforme e direcionadas a amostra, pois a radiação eletromagnética passa por um guia de ondas e a amostra é irradiada em apenas um ponto, isso faz com que o campo produzido se torne constante.<sup>77</sup>



**Figura 1.11.** Ilustração do equipamento de micro-ondas multi-modo (a) e micro-ondas mono-modo (b)<sup>74</sup>

A velocidade com que as reações ocorrem quando são colocadas na presença da irradiação de MO é explicada pelos *efeitos térmicos/cinéticos e efeitos específicos* de MO, os quais têm sido bastante discutidos no meio científico.

O *efeito térmico/cinético* de MO explica que o considerável aumento na velocidade das reações sob irradiação de MO, é consequência das altas temperaturas quando materiais polares são irradiados em MO. Como por exemplo, o metanol que possui uma  $\delta = 0,659$ , o que indica pode ser rapidamente superaquecido a temperaturas  $> 100\text{ }^{\circ}\text{C}$  em tubo selado.<sup>71</sup>

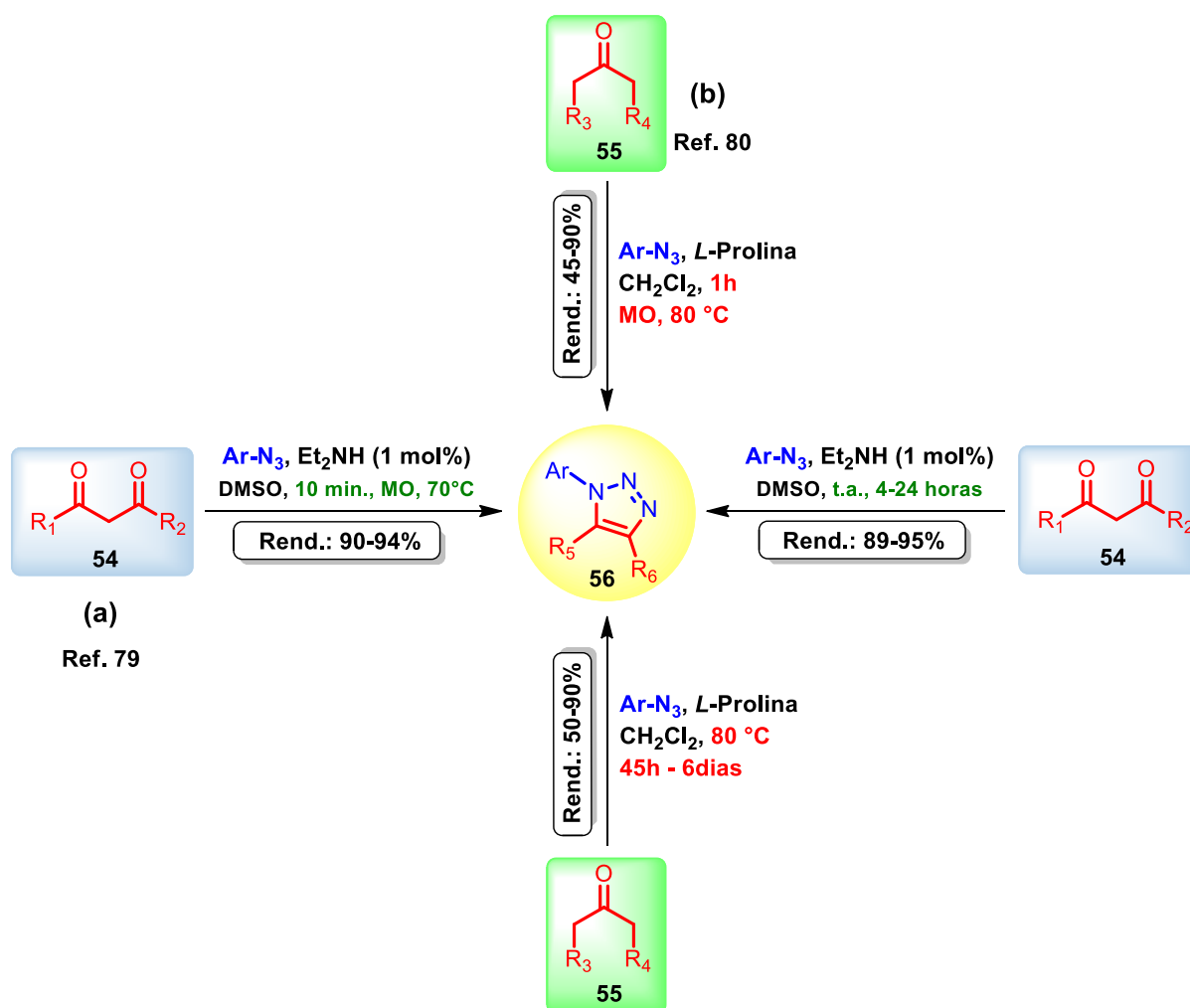
O *efeito específico* de MO é explicado com base no mecanismo de aquecimento dielétrico. É definido como aumento de velocidades de reações aquecidas em MO, que não pode ser atingido ou duplicado por aquecimento convencional. Esse efeito é essencialmente, ainda considerado efeito térmico. Como exemplo desse efeito, são citados o superaquecimento de solventes a pressão atmosférica e o aquecimento seletivo de catalisadores ou reagentes heterogêneos que absorvem fortemente as MO em um meio apolar.<sup>78</sup>

Comprovadamente, além de outras diferentes reações, há diversos relatos na literatura científica da utilização da irradiação de MO em reações de síntese de 1,2,3-triazóis, com a diminuição substancial do tempo, comparado as metodologias que empregam reações à

<sup>77</sup> Nüchter, M.; Müller, Ondruschka, B.; Tied, A.; Lautenschläger, W. *Chem. Eng. Technol.* **2003**, 26, 1207.

<sup>78</sup> (a) Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int.* **2013**, 52, 1088. (b) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250.

temperatura ambiente ou aquecimento convencional. Paixão e colaboradores em 2012,<sup>79</sup> prepararam 1,2,3-triazóis utilizando  $\beta$ -cetoésteres **54** e arilazidas via organocatálise com tempo de 4-24 horas em agitação convencional. Sob irradiação de MO a 70 °C empregando os mesmos substratos foi possível obter os produtos **56** com praticamente os mesmos rendimentos em apenas 10 minutos de reação (Esquema **1.17a**). No trabalho de Bressy e colaboradores<sup>80</sup> empregando reações entre cetonas **55** não ativadas e arilazidas catalisada por *L*-prolina, foram preparados 1,2,3-triazóis **56** em tempos de 45h – 6 dias no aquecimento convencional (80 °C), empregando irradiação de MO esse tempo foi reduzido para 1 hora (Esquema **1.17b**).



**Esquema 1.17.** Comparação de síntese de 1,2,3-triazóis em aquecimento convencional e aquecimento em MO.<sup>79, 80</sup>

<sup>79</sup> Seus, N.; Goncalves, L. C.; Deobald, A. M.; Savegnago, L.; Alves, D.; Paixão, M. W. *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 10456.

<sup>80</sup> Belkheira, M.; Abed, D. E.; Pons, J.; Bressy, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12917.

Embora o uso da irradiação de MO tenha sido aplicado com sucesso nos processos de síntese que abordam os conceitos de química verde, outras alternativas como por exemplo, os reatores em fluxo contínuo estão sendo aplicadas no desenvolvimento de metodologias mais sustentáveis pela academia e indústria.<sup>81</sup>

### 1.3 Reações em fluxo contínuo

O desenvolvimento de metodologias que visam o melhoramento dos processos de síntese baseado nos princípios da química verde, está entre os principais alvos dos pesquisadores do ramo de síntese,<sup>82</sup> pois inúmeras reações ainda são conduzidas através de metodologias consideradas ineficientes e insustentáveis.<sup>83</sup> Neste contexto, reações multi-etapas quando são conduzidas no método tradicional em batelada por exemplo, normalmente é necessário o isolamento dos intermediários ao final de cada etapa, o que torna os processos bastante onerosos, além de ocasionar a geração de resíduos em várias etapas de purificação.<sup>84</sup>

Embora avanços tenha ocorrido no desenvolvimento de metodologias de síntese mais eficientes, sabe-se que a síntese laboratorial ideal (Esquema **1.18b**) é difícil de ser alcançada. Contudo, os reatores em fluxo contínuo têm emergido como ferramentas indispensáveis para a aplicação no desenvolvimento de processos multi-etapas, onde diversas reações podem ser realizadas através de um único procedimento, haja vista a possibilidade de automação desses sistemas, onde em muitos casos não há necessidade de isolamento dos intermediários reacionais, o que garante maior segurança, além de se enquadrar nos padrões de sustentabilidade.<sup>85, 88</sup> No Esquema **1.18** é feito uma comparação de um processo multi-etapas tradicional em batelada, da síntese laboratorial ideal e de um processo multi-etapas utilizando reatores em fluxo contínuo.

---

<sup>81</sup> (a) Hartman, R. L.; McMullen, J. P.; Jensen, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7502. (b) Koenig, S. G.; Sneddon, H. F. *Green Chem.* **2017**, *19*, 1418.

<sup>82</sup> Britton, J.; Raston, C. L. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1250.

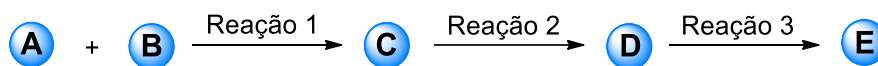
<sup>83</sup> Webb, D.; Jamison, T. F. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675.

<sup>84</sup> Ley, S. V.; *The Chem. Record.* **2012**, *12*, 378.

<sup>85</sup> Baxendale, I. R.; Deeley, J.; Griffiths-Jones, C. M.; Ley, S. V.; Saaby, S.; Tranmer, G. K. *Chem. Commun.* **2006**, 2566.

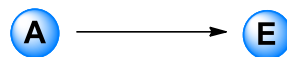


**(a) Síntese tradicional em batelada**



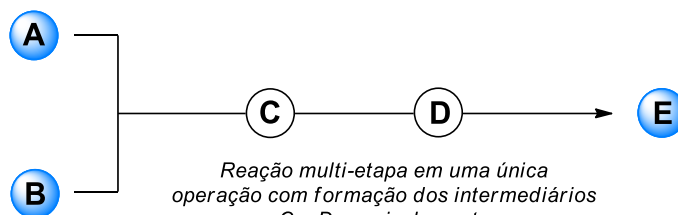
*Síntese em batelada etapa por etapa com purificação e isolamento de C e D.*

**(b) Síntese ideal**



*Reação em 1 etapa*

**(c) Síntese multi-etapa em fluxo**



*Reação multi-etapa em uma única operação com formação dos intermediários C e D sem isolamento*

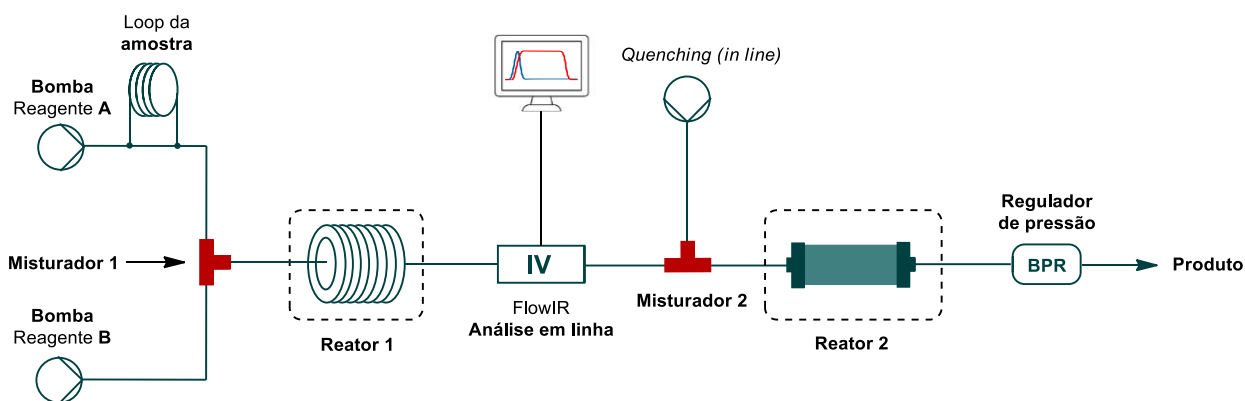
**Esquema 1.18:** Comparação da síntese em batelada (a), síntese ideal (b) e síntese em fluxo contínuo (c).<sup>83</sup>

Os sistemas em fluxo contínuo apresentam inúmeras vantagens comparado aos processos realizados em batelada, dentre as quais se destacam a eficiente transferência de calor para a mistura reacional, fácil escalonamento da reação e que as condições aplicadas em nível de pesquisas são de fácil e rápida aplicação pela indústria.<sup>86</sup>

Nas reações conduzidas em regime de fluxo a mistura de reagentes flui pelos reatores e as reações químicas ocorrem de maneira contínua. Um sistema simplificado com os componentes de um sistema de fluxo contínuo é ilustrado na Figura 1.12, no qual o fluxo de solventes e reagentes são realizados através de bombas de seringas ou de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), podendo ser acoplada a loops de injeção quando há necessidade do uso de pequenos volumes de reagentes. Os reagentes entram em contato dentro de misturadores que podem ser na forma de “T” antes de entrar no reator.<sup>87</sup>

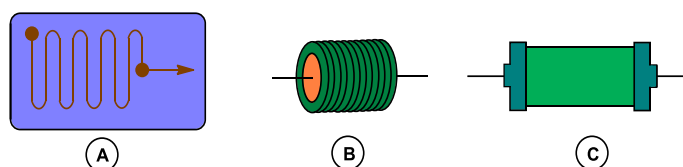
<sup>86</sup> Britton, J.; Jamison, T. F. *Nat. Protocols.* **2017**, *12*, 2423.

<sup>87</sup> Pastre, J. C.; Browne, D. L.; Ley, S. V. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 8849.



**Figura 1.12.** Diagrama simplificado de representação dos componentes de um sistema de fluxo contínuo.

Os reatores utilizados no sistema de fluxo contínuo podem ser do tipo microchip, tubular ou de leito fixo (Figura 1.13), os quais são geralmente constituídos de vidro, materiais poliméricos ou aço inoxidável. Sendo os do tipo tubular e leito fixo os mais empregados,<sup>88,82</sup> e seu uso está condicionado ao tipo de reação e reagentes empregados, como por exemplo os reatores tubulares constituídos por metais são apropriados para as reações conduzidas em altas temperaturas e altas pressões, já os reatores de leito fixo podem ser utilizados em reações onde são empregados reagentes suportados em fase sólida.<sup>89</sup>



**Figura 1.13.** Tipos de reatores utilizados em fluxo: microchip (a), tubular (b) e de leito fixo (c).<sup>90</sup>

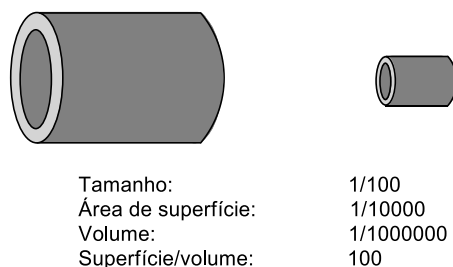
Nos laboratórios de pesquisa os processos em fluxo contínuo são geralmente executados em micro-reatores, e nesses dispositivos de pequenos diâmetros as reações ocorrem em condições rigorosamente controladas.<sup>91</sup> A maior razão área/volume nos micro-reatores (Figura 1.14), permite um rápido aquecimento e uma melhor transferência de calor e massa, comparado aos macrorreatores, o que torna as reações mais rápidas e com boa reprodutibilidade, além de favorecer altas taxas de conversão.<sup>89, 86</sup>

<sup>88</sup> Watts, P.; Wiles, C. J. *Chem. Res.* **2012**, 181.

<sup>89</sup> (a) Porta, R.; Benaglia, M.; Puglisi, A. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, 20, 2. (b) Razzaq, T.; C. Oliver Kappe. *C. O. Chem. Asian J.* **2010**, 5, 1274.

<sup>90</sup> Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 11796.

<sup>91</sup> Illg, T.; Löb, P.; Hessel, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 3707.



**Figura 1.14.** Aumento da área de superfície/volume como efeito da diminuição do tamanho entre reatores.<sup>92</sup>

O uso microrreatores não está necessariamente restrito a produção de pequenas quantidades de moléculas, pois eles podem produzir de milhares de toneladas de produtos ao ano pela indústria.<sup>92</sup> É importante destacar que as condições desenvolvidas e otimizadas nos microrreatores em laboratórios de pesquisas, podem ser aplicadas de maneira rápida pela indústria, inclusive em maiores escalas reacionais, com a mínima ou sem qualquer reotimização. Já nos processos em batelada o escalonamento pode ocasionar a formação de subprodutos, devido a distribuição não homogênea de calor e pior mistura entre os reagentes, resultando em menores rendimentos.<sup>93</sup> Em alguns casos o escalonamento em fluxo contínuo é realizado com o aumento do tempo de reação,<sup>94</sup> no entanto, esses tempos são ainda mais curtos comparado aos processos em batelada.

No fluxo o tempo de reação, também chamado de tempo de residência ( $T_R$ ) é determinado pela relação entre o volume do reator ( $V_R$ ) e a vazão ( $V_F$ ) no qual os reagentes são bombeados para os reatores (Equação 1.2). A passagem do fluxo de reagentes ocorre com reatores que já se encontram na temperatura ideal para que a reação aconteça, e esses tempos reacionais dentro dos protocolos de fluxo são descritos como da ordem de minutos.<sup>94</sup>

$$T_R = \frac{V_R}{V_F} \quad \text{Equação 1.2}$$

Mesmo com baixos tempos reacionais, visando ainda mais ganhos em termos de tempo e segurança, nos sistemas de fluxo reações mono e multi-fases são descritas com a combinação de vários reatores em linha, com a inserção de reagentes em diversos pontos, havendo ou não trocas de solventes, com a preparação de reagentes *in situ* sem isolamento, em

<sup>92</sup> Yoshida, J.; Kim, H.; Nagaki, A. *ChemSusChem*. **2011**, *4*, 331.

<sup>93</sup> (a) Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6688. (b) Brivio, M.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *Lab Chip*. **2006**, *6*, 329.

<sup>94</sup> Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M. *Rev. Virtual Quim.* **2014**, *6*, 34.

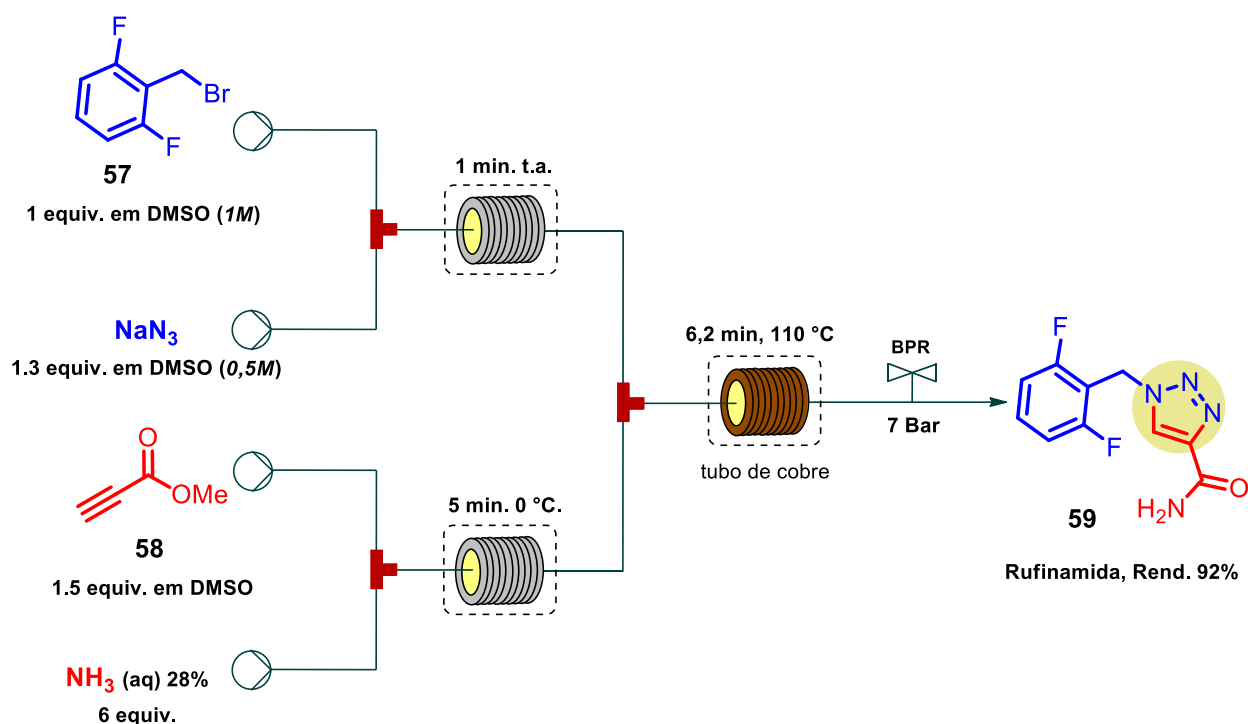
baixo tempo de residência. Nesse contexto, Jamison e colaboradores<sup>95</sup> estudaram a síntese total da Rufinamida, um anti-epiléptico que possui o núcleo 1,2,3-triazol 1,5 dissubstituído a partir de reagentes preparados *in situ* e todo o processo foi conduzido com a utilização de três reatores em diferentes temperaturas.

Os reagentes utilizados na síntese do triazol foram preparados sem a necessidade de acúmulo ou isolamento, o que garantiu maior segurança no processo, principalmente na preparação de azidas, pelo fato de serem explosivas.<sup>96</sup> Nesse trabalho, a difluorobenzilazida, foi preparada a partir da reação de substituição entre brometo correspondente **57** e  $\text{NaN}_3$  empregando DMSO como solvente a temperatura ambiente, com tempo de residência de 1 minuto. A propiolamida, também foi preparada *in situ* através da reação entre o propiolato de metila **58** e  $\text{NH}_{3(\text{aq})}$  a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  com tempo de residência de 5 minutos, nesse caso a temperatura do reator e tempo de residência foram fundamentais para evitar reações de polimerização, além do controle da pressão que manteve a boa dissolução da  $\text{NH}_3$ . Por último as duas correntes de fluxo da azida e da propiolamida foram misturadas e passadas através de um reator de cobre a temperatura de  $110\text{ }^\circ\text{C}$ , utilizando um taxa de fluxo suficiente para evitar a decomposição da azida. A rufinamida **59**, foi obtida com 98% de conversão determinado por CLAE e 92% de rendimento isolado, com tempo de residência total de 11 minutos (Esquema **1.19**).

---

<sup>95</sup> Zhang, P.; Russell, M. G.; Jamison, T. F. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1567.

<sup>96</sup> Brase, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.



**Esquema 1.19.** Síntese da Rufinamida com reagentes preparados *in situ* em fluxo contínuo.<sup>95</sup>

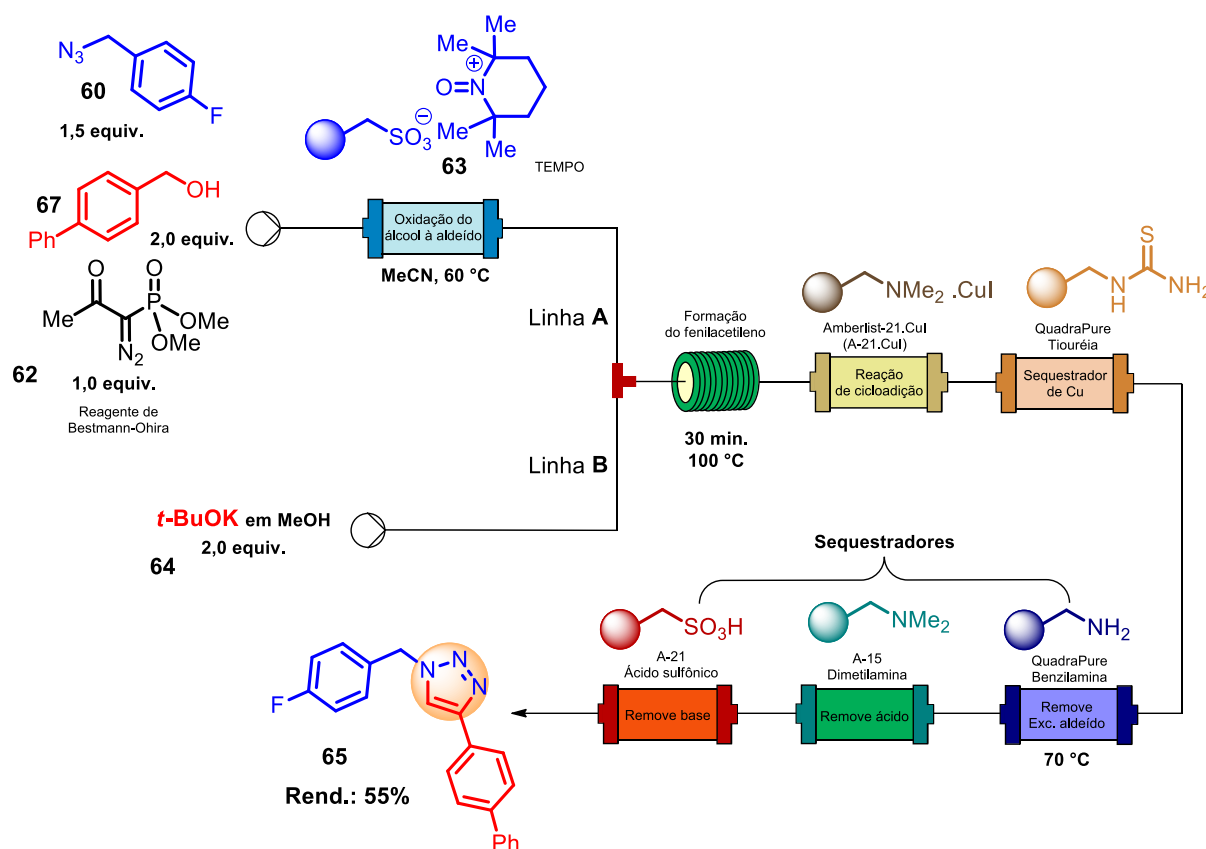
Muitos processos em fluxo contínuo são realizados com reagentes suportados em fase sólida dentro de colunas. Esses reagentes, em muitos casos são também empregados para a remoção de subprodutos e/ou reagentes utilizados em excesso, o que tem evitado o uso de cromatografia ou cristalização de intermediários reacionais, no caso de processos multi-etapas.<sup>97</sup>

Para esse tipo de reação em fluxo contínuo, Baxendale e colaboradores,<sup>98</sup> estudaram a síntese do 1,2,3-triazol a partir de um alcino terminal preparado *in situ*. Nesse trabalho (Esquema 1.20), inicialmente o *N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TEMPO) **63**, oxida seletivamente o álcool benzílico **61** a benzaldeído, sem afetar os demais componentes da mistura. Utilizando um misturador (em **T**) uniu-se as linhas de fluxo do benzaldeído (linha **A**), com a do *tert*-butóxido de potássio em metanol (linha **B**). A preparação do fenil acetileno ocorreu através da reação entre o benzaldeído e o reagente de Bestmann–Ohira **62** utilizando um microrreator a 100 °C. Para a etapa de cicloadição uma mistura do fenil acetileno e benzilazida **60**, foi introduzida no reator contendo o catalisador de Cu(I) imobilizado em amberlyst 21 (A-21.CuI). Por último foram utilizados 4 colunas contendo reagentes suportados

<sup>97</sup> Baxendale, R. I. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2013**, 88, 519.

<sup>98</sup> Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Mansfield, A. C.; Smith, C. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4017.

em resinas QuadraPure (QP) para obtenção do triazol **65** com 95% de pureza e 55% de rendimento após cristalização.



**Esquema 1.20.** Síntese multi-etapas de 1,2,3-triazóis a partir de reagentes preparados *in situ* em fluxo contínuo.<sup>98</sup>

Além da purificação em linha, a realização de *quenching* tem sido um procedimento frequente em reações conduzidas nos sistemas de fluxo contínuo. Pois a realização de procedimentos com reagentes finalizadores e confinados na linha do fluxo, tem aumentado a segurança, principalmente quando envolve a presença de substâncias tóxicas, voláteis e perigosas.<sup>99</sup>

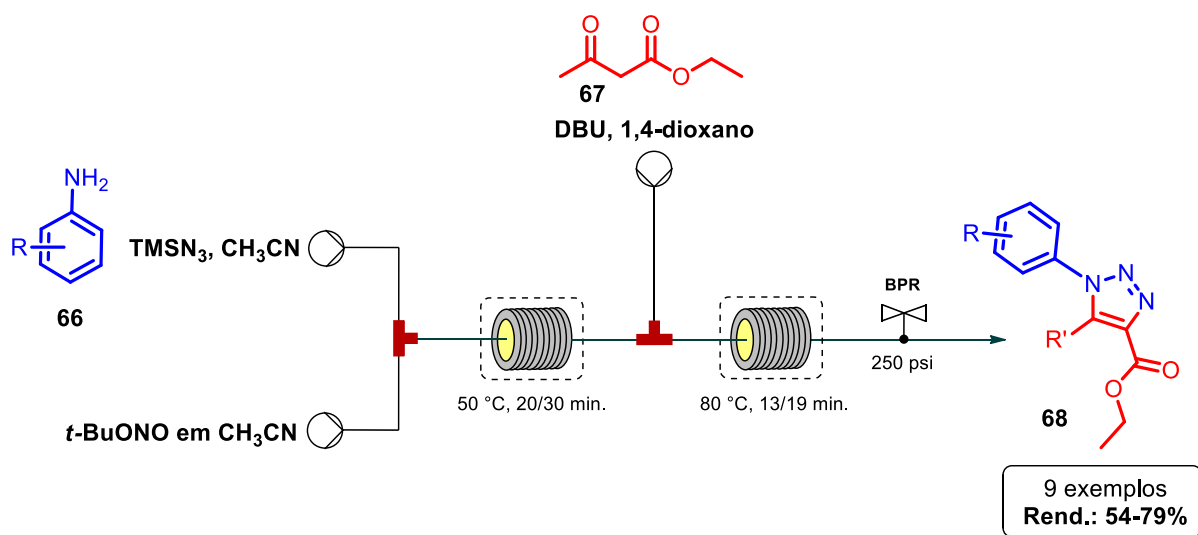
Através do uso de softwares apropriados é possível realizar o monitoramento *on-line* do perfil da reação, bem como fazer ajustes nos parâmetros reacionais em tempo real. Adicionalmente, o controle automatizado dos processos realizados em fluxo contínuo tem implicado no ganho de tempo, pois diminui o número de intervenções externas, garantindo segurança e maior confiabilidade nos resultados. Nesse contexto, os sistemas de fluxo contínuo

<sup>99</sup> Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11956.

se tornam ferramentas de grande interesse da indústria, principalmente para a realização de processos multi-etapas, uma vez que pode ser realizada em uma única operação.<sup>100</sup>

Outra vantagem dos sistemas de fluxo contínuo é a utilização dos reguladores de pressão (**BPR** do inglês *Back-Pressure Regulators*). O uso de BPR permite um maior controle na passagem do fluxo pelos reatores, inclusive de misturas contendo gases dissolvidos em líquidos. A pressurização no ambiente do fluxo permite que reações possam ocorrer em temperaturas muito acima do ponto de ebulição dos solventes, atingindo estados supercríticos para muitos solventes orgânicos e água, e neste caso, muitos solventes podem desenvolver atividades catalíticas específicas,<sup>101, 89b</sup> implicando em baixo **T<sub>R</sub>** e altas taxas de conversão.<sup>102</sup>

No que se refere a síntese de 1,2,3-triazóis em regime de fluxo contínuo, a maior parte das metodologias empregam compostos contendo ligações triplas terminais na etapa de cicloadição, inclusive alguns já relatados neste tópico. No entanto, o trabalho de Stazi e colaboradores,<sup>103</sup> descreve a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos **68** em duas etapas a partir de substratos carbonilados **67**. Inicialmente foram preparadas arilazidas *in situ* contendo substituintes retiradores de elétrons e na etapa de cicloadição foram utilizados diferentes β-cetoésteres empregando DBU como organocatalisador. Com uma pressão no sistema de 250 psi e tempo de residência total de 33 a 49 minutos foi possível obter o triazol de interesse em bons rendimentos e completa regioseletividade (Esquema 1.21).



**Esquema 1.21.** Síntese de 1,2,3-triazóis empregando β-cetoésteres via organocatálise em fluxo contínuo.<sup>103</sup>

<sup>100</sup> Yoshida, J.-i.; Nagaki, A.; Yamada, D. *Drug Discovery Today*. **2013**, *10*, e53.

<sup>101</sup> Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 17.

<sup>102</sup> Ahmed-Omer, B.; Brandt, J. C.; Wirth, T. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 733.

<sup>103</sup> Stazi, F.; Cancogni, D.; Turco, L.; Westerduin, P.; Bacchi, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5385.

Embora com todas as vantagens do uso da tecnologia de fluxo, problemas associados ao uso de reagentes sólidos e pouco solúveis no meio reacional têm limitado o uso dessa ferramenta em algumas reações. Enquanto que o uso de misturas líquido/líquido e gás/líquido não apresenta limitações em fluxo contínuo, reagentes ou produtos pouco solúveis, podem ocasionar o entupimento de tubulações e reatores.<sup>94, 104</sup>

---

<sup>104</sup> Deadman, B. J.; Browne, D. L.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Chem. Eng. Technol.* **2015**, 38, 259.



## **2. OBJETIVOS**

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

O presente trabalho teve por objetivo avaliar o uso de catalisadores heterogêneos na síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos empregando a irradiação de micro-ondas e síntese em fluxo contínuo.

### 2.2 Objetivos específicos

- ✓ Preparar diferentes  $\beta$ -cetoésteres por meio de reações de transesterificação para o uso como substratos na síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos.
- ✓ Desenvolver uma nova metodologia para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos, em reações de cicloadição 1,3-dipolar entre compostos  $\beta$ -dicarbonílicos e azidas empregando catalisador heterogêneo e irradiação de micro-ondas.
- ✓ Avaliar a eficiência da recuperação e da reutilização do catalisador por meio da análise da quantidade de ciclos reacionais que o mesmo atua sem perder atividade.
- ✓ Expandir a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos via catálise heterogênea através de reações realizadas em regime de fluxo contínuo.

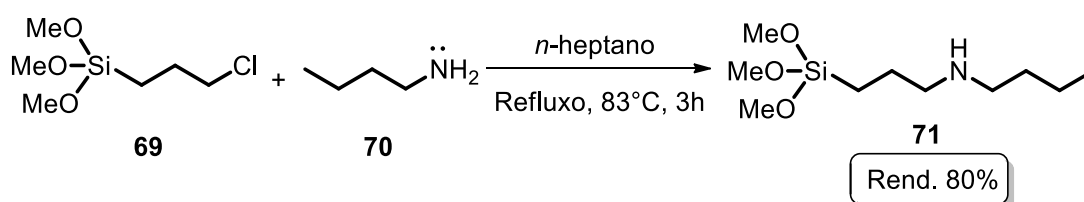
### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste tópico serão descritos passo a passo todas as etapas do trabalho, incluindo desde a preparação dos materiais de partida e catalisadores, realização de ensaios preliminares com o catalisador até a fase de recuperação e caracterização do mesmo.

#### 3.1 - Síntese do catalisador

Inicialmente o interesse do presente trabalho estava centrado na síntese de um catalisador que apresentasse uma amina secundária como sítio ativo, visto que, aminas secundárias reagem com compostos carbonílicos por adição nucleofílica. Sendo assim, os substratos dicarbonílicos, quando colocados na presença de um catalisador contendo uma amina secundária levam à formação de enaminas, as quais podem reagir com azidas orgânicas através de uma etapa de cicloadição 1,3-dipolar para formar 1,2,3-triazóis. Desse modo, iniciou-se os estudos objetivando-se a preparação das nanopartículas de magnetita funcionalizadas com uma amina secundária derivada da *n*-butilamina **70**. A amina secundária requerida para a imobilização na superfície das nanopartículas magnéticas foi convenientemente preparada através de uma reação de substituição nucleofílica entre o (3-cloropropil)trimetoxissilano **69** e a *n*-butilamina **70** para levar a *n*-(3-(trimetoxissilil)propil)butan-1-amina **71** como produto, conforme metodologia descrita na literatura científica (Esquema 3.1).<sup>105</sup>



**Esquema 3.1.** Reação de síntese do *n*-(3-(trimetoxissilil)propil)butan-1-amina **71**.

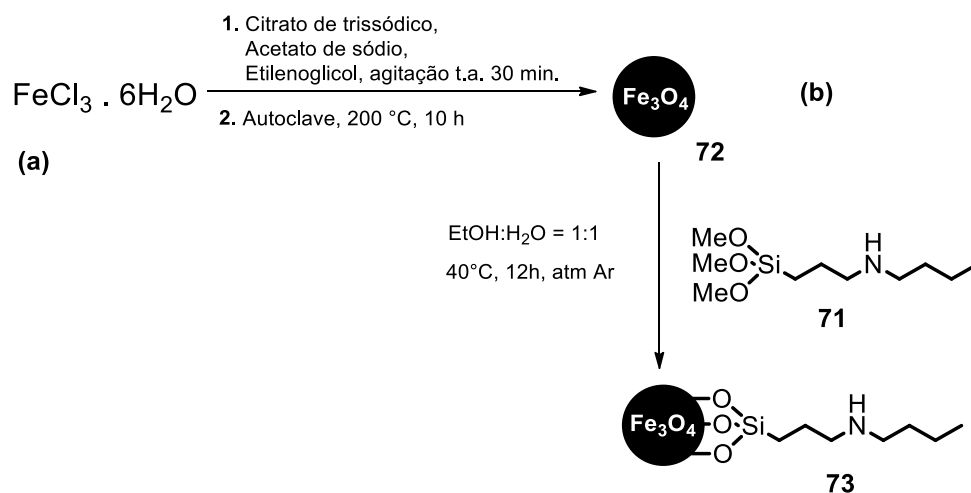
Tendo em vista, o interesse em avaliar o catalisador em vários ciclos reacionais recorreu-se a preparação de um suporte para a sua imobilização, de modo que o mesmo tornasse fácil a sua recuperação do meio reacional. Nesse sentido, empregou-se o método solvotérmico descrito na literatura científica,<sup>106</sup> para a obtenção da magnetita (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) **72**. Inicialmente foi preparado uma mistura de FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O e etilenoglicol como redutor. Para evitar as aglomerações foram utilizados citrato trissódico di-hidratado e acetato de sódio. Após agitação

<sup>105</sup> Hu, Jianghua, H.; Shuguan, G.; Jun, G.; Shengyun, C.; Chuanjun, Q.; Shaoyang, R.; Xin, W.; Can, W. Assignee: Jingzhou Jiangnan Fine Chemical Co., Ltd., Peop. Rep. China Patent CN 103333200, 2013.

<sup>106</sup> Sun, J.; Yu, G.; Liu, L.; Li, Z.; Kan, Q.; Huob, Q.; Guan, J. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 1246.

por 30 minutos a mistura foi transferida para um auto-clave e mantida a temperatura de 200 °C em forno mufla por um período de 10 horas (Esquema **3.2a**).

Ao término desse tempo a magnetita foi lavada com EtOH e H<sub>2</sub>O e seca em estufa. Em seguida a *n*-(3-(trimetoxisilil)propil)butan-1-amina foi suportada na magnetita, empregando-se uma mistura de etanol/água 1:1 em agitação por 12 horas a 40 °C<sup>107</sup> (Esquema **3.2b**).



**Esquema 3.2.** Rota sintética para obtenção da magnetita **72** (a) e imobilização do *n*-(3-(trimetoxisilil)propil)butan-1-amina (**71**) na magnetita (b).

Antes do teste de catálise na reação de cicloadição, uma avaliação preliminar da quantidade de *n*-(3-(trimetoxisilil)propil)butan-1-amina **71** imobilizado na magnetita foi realizada através da análise elementar do catalisador **73**. O resultado com base na porcentagem de nitrogênio indicou a presença de 0,149 mmol/g do *n*-(3-(trimetoxisilil)propil)butan-1-amina **71** imobilizado na magnetita **72**.

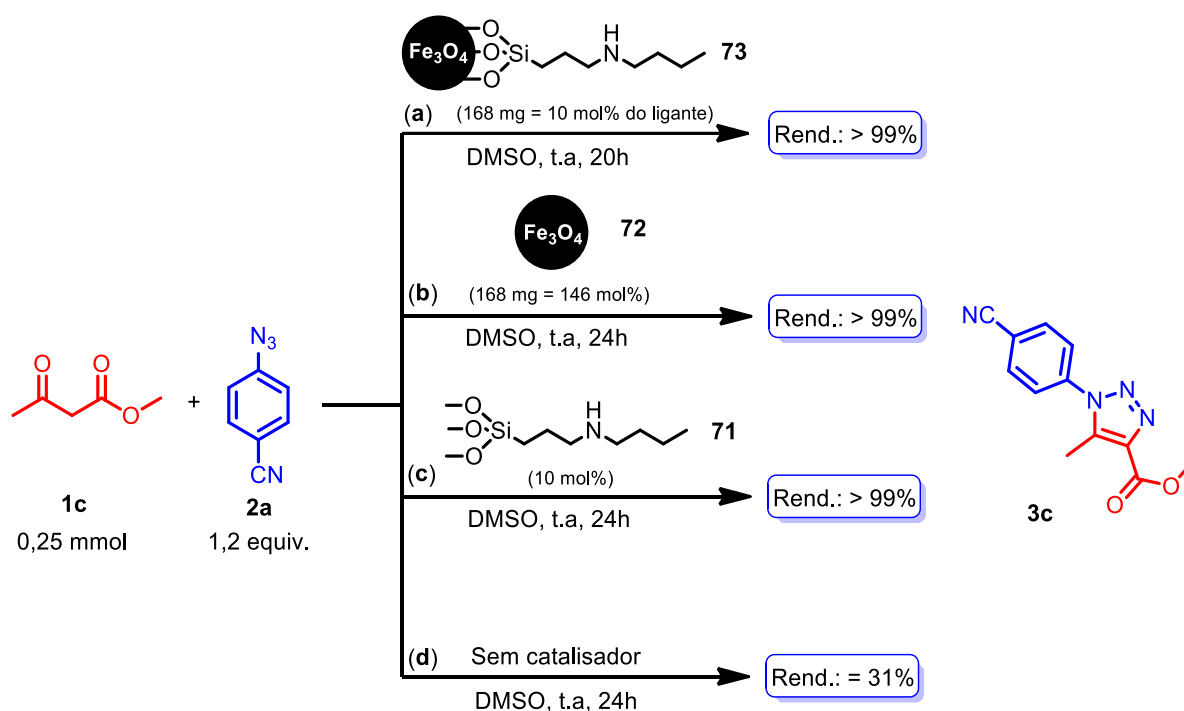
### 3.2 – Avaliação do catalisador **73** na síntese de 1,2,3- triazóis-1,4,5-trissubstituídos

Nesta etapa do trabalho, foi avaliado o desempenho do catalisador **73** na reação de cicloadição, empregando como substratos modelos o acetoacetato de metila **1c** (0,25 mmol) (obtido comercialmente) e a *p*-azidabenzonitrila **2a** (1,2 equiv.) preparada por metodologia já descrita na literatura<sup>108</sup>, com 168 mg do catalisador **73**, que corresponde a 10 mol% do *n*-(3-(trimetoxisilil)propil)butan-1-amina **71** imobilizada no suporte **72**. Nesse primeiro teste foi

<sup>107</sup> Xiong, X.; Cai, L. *Catal. Sci. Technol.* **2013**, 3, 1301.

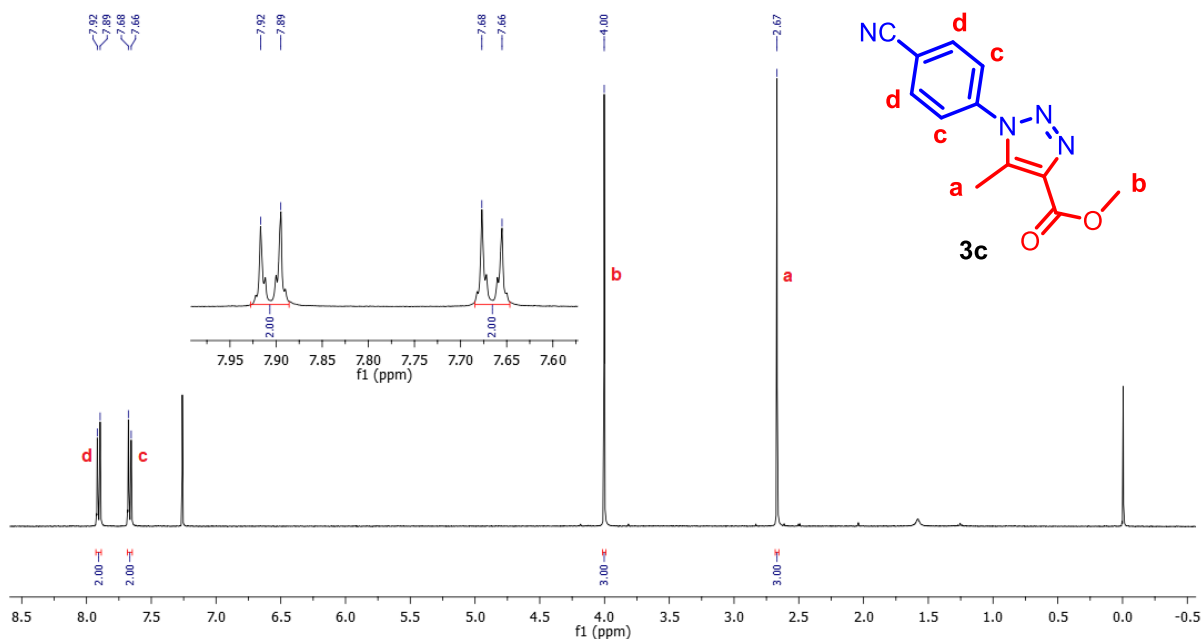
<sup>108</sup> Ali, A.; Corrêa, A. G.; Alves, D.; Zukerman-Schpector, J.; Westermann, B.; Ferreira, M. B. A.; Paixão, M. *W. Chem. Commun.* **2014**, 50, 11926

obtido rendimento quantitativo do triazol **3c** (Esquema 3.3a). No intuito de verificar se a *n*-(3-(trimetoxisilil)propil)butan-1-amina **71** era o único responsável pela catálise da reação, foi realizado um teste em branco, empregando apenas o suporte **72** como catalisador (168 mg) na reação de cicloadição, o que também levou a um rendimento quantitativo do triazol **3c** (Esquema 3.3b). Foi avaliado também apenas a *n*-(3-(trimetoxisilil)propil)butan-1-amina **71** como catalisador da reação de cicloadição, o que levou a um rendimento > 99% do triazol **3c** (Esquema 3.3c). Um teste foi conduzido sem catalisador, no qual foi obtido um rendimento de 31% do triazol (Esquema 3.3d).



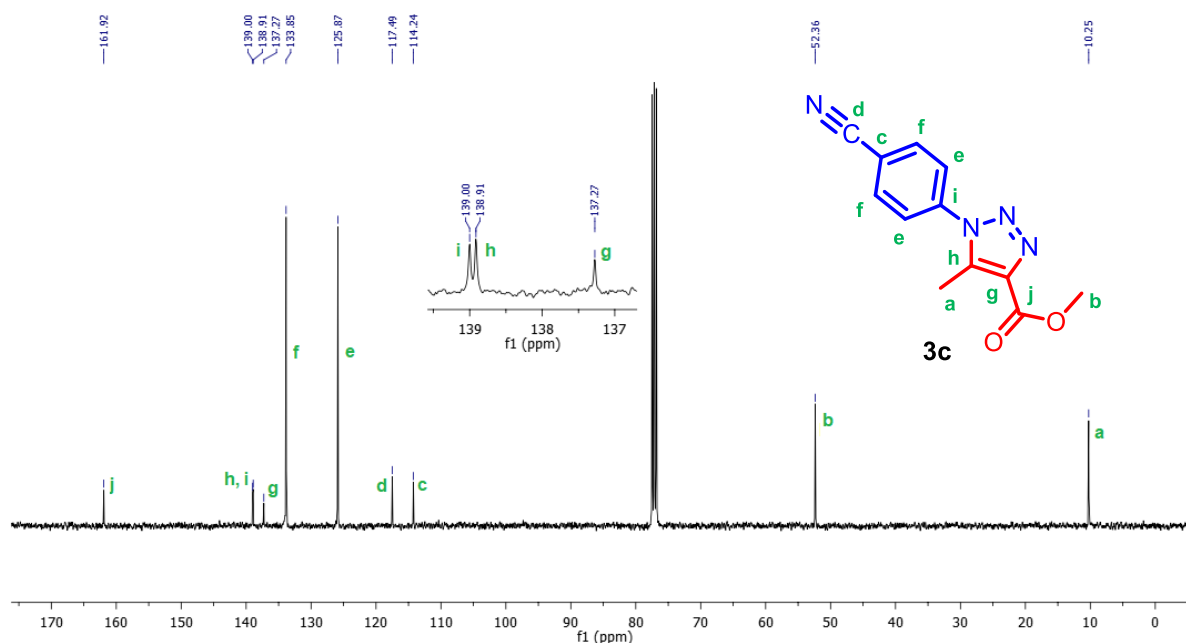
**Esquema 3.3.** Testes dos catalisadores na síntese do triazol **3c**.

A título de exemplo a estrutura do primeiro triazol **3c** obtido, foi confirmada através de experimentos de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 3.1), foram atribuídos os deslocamentos e realizado a integração dos sinais correspondentes aos 10 átomos de hidrogênios presentes na estrutura do triazol, sendo observado dois dubletos com deslocamentos de 7,91 e 7,67 ppm com integrações referentes aos hidrogênios aromáticos magneticamente equivalentes. Com deslocamentos de 4,00 e 2,67 ppm têm-se dois singletos referentes aos hidrogênios da metoxila e metila respectivamente.



**Figura 3.1.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3c** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

Foi realizado ainda experimento de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 3.2), com a atribuição no espectro dos deslocamentos dos sinais correspondentes aos átomos de carbono presentes na estrutura do triazol **3c**. Em deslocamento químico de 161,9 ppm encontra-se o carbono C-j correspondente ao carbono carboxílico. Na região compreendida entre 139,0 e 114,2 ppm, encontram-se os sinais referentes aos carbonos do anel aromático do triazol e da fenila. Em 117,5 ppm observa-se um sinal correspondente ao C-d, proveniente do grupo nitrila. Os sinais referentes aos carbonos C-b e C-a dos grupos metoxila e metila respectivamente, apresenta um deslocamento químico de 52,4 e 10,2 ppm respectivamente.



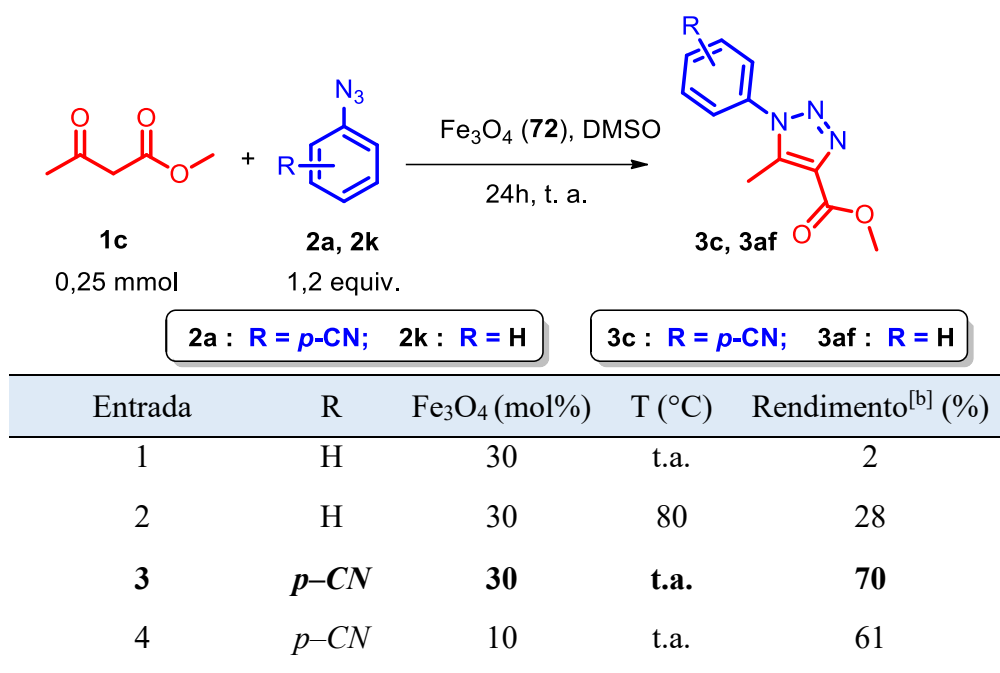
**Figura 3.2.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3c** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz

Considerando que foi obtido excelente rendimento empregando apenas a magnetita **72** como catalisador, sem a porção de amina imobilizada no suporte, entendeu-se que para seguir adiante com o este trabalho, não seria necessário preparar o catalisador **73** para a aplicação na reação de cicloadição, uma vez que a magnetita **72** encontra-se disponível comercialmente e o emprego da mesma como catalisador sem a porção orgânica imobilizada, implica na redução do número de etapas para a síntese do catalisador e consequentemente o custo do mesmo.

Em busca de resultados mais promissores utilizando a magnetita **72** como catalisador, foram realizados alguns testes com intuito de reduzir a carga de catalisador (Tabela **3.1**). Esses testes preliminares empregando 30 mol% do catalisador **72**, permitiram demonstrar que a reação é extremamente influenciada pela presença dos diferentes substituintes presentes no anel aromático. Nota-se na entrada **1** da Tabela **3.1**, que quando a reação foi conduzida a temperatura ambiente empregando-se a fenil azida **2k**, apenas traços do produto foi obtido. Ao conduzir essa mesma reação a 80 °C, foi possível observar uma melhora no rendimento do produto final (entrada **2**). Contudo os melhores resultados foram obtidos, para azidas contendo grupos retiradores de elétrons (entradas **3** e **4**). A *p*-azidabenzonitrila **2a** mostrou ser mais reativa, levando ao produto de cicloadição desejado **3c** com 70% de rendimento. A diminuição da quantidade do catalisador **72**, de 30 para 10 mol%, resultou na obtenção do 1,2,3-triazol **3c** com 61 % de rendimento.



**Tabela 3.1.** Reações preliminares catalisadas por Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> **72**.<sup>[a]</sup>



<sup>[a]</sup> Reações conduzidas com 0,25 mmol de **1c**; 1,2 equiv. de **2a** ou **2k** e 1 mL de DMSO.

<sup>[b]</sup> Rendimentos isolados.

De uma maneira geral os rendimentos dessas reações foram fortemente afetado pela presença de substituinte retirador de elétron. Esses testes também permitiram evidenciar a capacidade catalítica do suporte empregado, o que levou a seguir utilizando apenas o suporte magnetita (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) para os próximos testes, além da avaliação de novos óxidos nanoparticulados.

É importante ressaltar que para os próximos testes, elegeu-se a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a acetilacetona **1a** e a *p*-azidabenzonitrila **2a** como sistema padrão para uma avaliação do potencial dos nanocatalisadores. Os resultados desse estudo estão compilados na Tabela **3.2**. A fim de estabelecer o melhor nanocatalisador, a reação de cicloadição foi realizada à temperatura ambiente em 24 h de reação. Dentre os catalisadores magnéticos disponíveis comercialmente, a magnetita forneceu o produto com o melhor rendimento (entrada **1**), quando comparado com a ferrita de cobre (CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) e ferrita de cobre e zinco (CuZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>), (entradas **2** e **3**) respectivamente.

Observou-se baixo rendimento quando foi utilizado as magnetitas preparadas pelos métodos de decomposição térmica e solvotérmico, (entradas **7** e **8**) respectivamente. A magnetita preparada pelo método de decomposição térmica, apresenta uma camada de matéria orgânica (ácido oleico) impregnada na sua superfície oriunda do processo de síntese,<sup>109</sup> o que

<sup>109</sup> Goncalves, R. H.; Cardoso, C. A.; Leite, E. R. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 1167.

sugere uma diminuição da sua área superficial ou bloqueio dos sítios ativos do catalisador, embora apresente diâmetro médio das partículas de 5,64 nm. A magnetita preparada pelo método solvotérmico,<sup>106</sup> levou ao rendimento de 39% do triazol, o que pode estar relacionado ao diâmetro médio da microesfera de 226,6 nm, indicando uma baixa área superficial.

Ao testar magnetitas decoradas com óxido de nióbio, de níquel e de cobre, entradas 4, 5 e 6, preparadas pelo grupo de Paixão e colaboradores,<sup>110</sup> foram obtidos rendimentos de 89, 43 e 71% do triazol respectivamente.

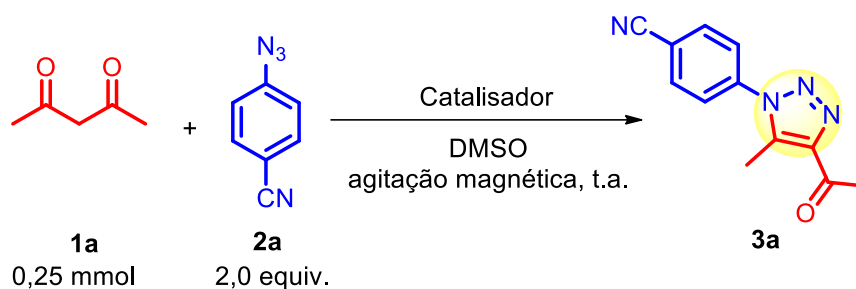
O melhor rendimento, contudo, foi obtido quando nanopartículas de CuO com diâmetro médio de 18 nm foram empregadas como catalisador (entrada 9). Com o intuito de verificar se a atividade catalítica do CuO nano estava associada a sua maior área superficial, uma reação de catálise empregando partículas de CuO (>100 nm) foi conduzida. De acordo com esse estudo, observou-se que, a menor área superficial, resultou em uma diminuição drástica no rendimento (Tabela **3.2**, entradas 9 vs 10). Quando a mesma reação foi conduzida na ausência do catalisador, o produto 1,2,3-triazol 1,4,5-trissubstituído foi obtido com apenas 7 % de rendimento (entrada **11**).

Ao comparar os rendimentos do triazol utilizando nanopartículas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (50-100 nm) e CuO nas entradas 1 e 9, o melhor resultado com NPs de CuO se justifica pela sua maior área superficial do CuO e o fato do Fe<sup>3+</sup> ser um ácido mais duro que o Cu<sup>2+</sup>,<sup>111</sup> uma vez que é sugerido a atuação desses catalisadores como ácidos de Lewis, formando um quelato com o composto dicarbonílico.<sup>111</sup>

---

<sup>110</sup> Lima, C. G. S.; Silva, S.; Gonçalves, R. H.; Leite, E. R.; Schwab, R. S.; Corrêa, A. G.; Paixão, M. W. *ChemCatChem*. **2014**, *6*, 3455.

<sup>111</sup> Costa, P. R. R.; Ferreira, V. F.; Esteves, P. M.; Vasconcelos, M. L. A. A. *Ácidos e bases em Quím. Org.* Porto Alegre: Bookman, **2005**. 151p.

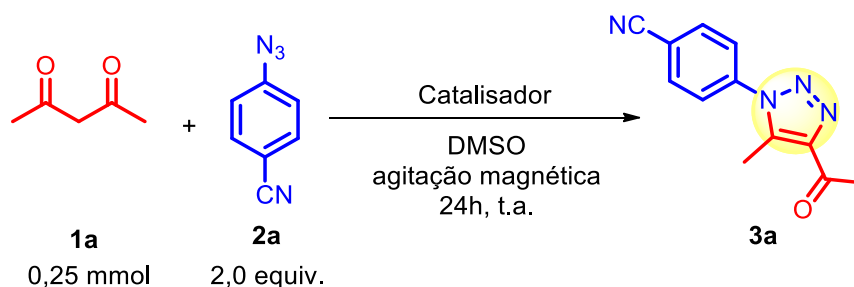
**Tabela 3.2.** Reação de síntese de 1,2,3-triazóis empregando diferentes catalisadores.<sup>[a]</sup>

Entrada	Catalisadores	Tempo (h)	Rendimento <sup>[b]</sup> (%)
1	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	24	85
2	CuFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	24	7
3	CuZnFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	24	6
4	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Nb <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	24	89
5	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> NiO	24	43
6	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> CuO	24	71
7	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (Decomp. Térm.)	24	22
8	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (Solvotérmico)	24	39
<b>9</b>	<b>CuO (Nanopowder)</b>	<b>24</b>	<b>97</b>
10	CuO (Powder)	24	5
11	Sem Catalisador	24	7

<sup>[a]</sup> Reações conduzidas a t.a. com 0,25 mmol de **1a**, 2,0 equiv. de **2a**, 1 mL de DMSO e 30 mol% de catalisador por 24 horas. <sup>[b]</sup> Rendimentos isolados.

Tendo em vista o bom resultado obtido com o emprego da magnetita, realizou-se testes preliminares para a avaliação da sua reciclabilidade. No 1º ciclo iniciou-se com maiores quantidades dos substratos e da magnetita, devido as perdas que ocorrem nas etapas de recuperação do catalisador (Tabela 3.3). As nanopartículas ao final de cada ciclo foram recuperadas com uso de um magneto externo e lavadas com acetato de etila, água e etanol, secando-as em bomba de alto vácuo. Devido aos baixos rendimentos do triazol **3a**, obtidos no reuso das nanopartículas de magnetita (entradas **2**, **3** e **4**), avaliou-se também um reuso das NPs de CuO (entrada **6**), para o qual não foi observado qualquer alteração no rendimento do triazol. A recuperação das NPs de CuO foi feita por meio de centrifugação, lavando-as com acetato de etila, por último foram secas sob vácuo. Com base nesses resultados, foi dado continuidade a otimização da reação empregando NPs de CuO como catalisador.

**Tabela 3.3.** Testes preliminares de recuperação do catalisador.<sup>[a]</sup>



Entrada	Catalisador	Ciclo	Rendimento <sup>[b]</sup> (%)
<b>1</b>	<b>Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub></b>	<b>1°</b>	<b>85</b>
2	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	2°	75
3	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	3°	50
4	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	4°	60
<b>5</b>	<b>CuO</b>	<b>1°</b>	<b>97</b>
6	CuO	2°	97

<sup>[a]</sup> O primeiro ciclo reacional foi conduzido com 0,5 mmol de **1a**; 2,0 equiv. de **2a** e 30 mol% de catalisador em 2mL de DMSO por 24 horas. <sup>[b]</sup> Rendimentos isolados.

O efeito de diferentes solventes também foi avaliado, tais como etanol, *i*-propanol, água, acetato de etila, 2-Me-THF, BMIM(Br) e PEG-400. É importante mencionar que a partir dessa etapa do processo de otimização para a síntese do 1,2,3-triazol **3a**, empregou-se a irradiação de micro-ondas como fonte de aquecimento, o que possibilitou reduzir o tempo reacional de 24 h para 20 min. Para todos esses solventes avaliados, o produto da cicloadição 1,3-dipolar foi obtido com rendimentos inferiores, quando comparado àquele obtido quando o DMSO havia sido utilizado como solvente da reação.

Assim, o solvente apresenta um papel fundamental para obtenção dos bons rendimentos durante a reação (Tabela 3.4, entradas 1 vs 2-9), e características como polaridade, constante dielétrica e capacidade de serem ou não doadores de ligações de hidrogênio (prótico ou aprótico) devem ser levados em consideração na escolha do solvente. No entanto, como este trabalho teve por objetivo empregar solventes com características verdes (Tabela 3.4), a reação de síntese do triazol **3a** foi realizada primeiramente em solventes polares próticos, como por exemplo, H<sub>2</sub>O, EtOH e *i*-POH. Os rendimentos obtidos, 5%, 12% e 7%, (entradas **2**, **3** e **4**) respectivamente, mostraram que, para as reações de cicloadição 1,3-dipolar não possuem uma boa performance, quando se emprega um composto dicarbonílico como um dos reagentes. Estudos da literatura científica mostram que no equilíbrio ceto-enólico a forma ceto é

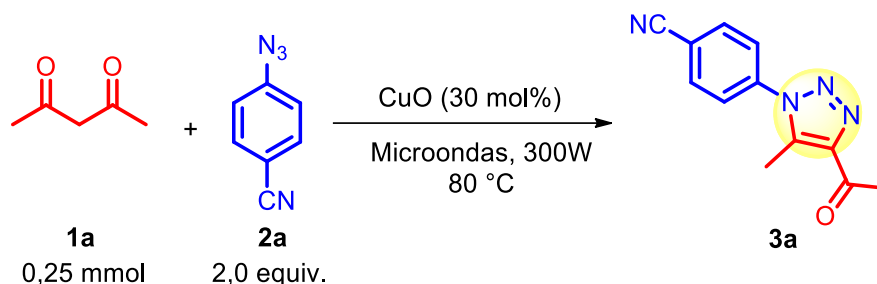
favorecida, uma vez que esse tipo de solvente estabelece ligação de hidrogênio intermolecular com o composto carbonílico, competindo com a ligação de hidrogênio intramolecular que leva à estabilização da forma enólica, além do que, a forma enólica ser considerado menos polar quando comparado com o tautômero ceto, pois a ligação de hidrogênio intramolecular do enol minimiza as repulsões dipolo-dipolo existente nos grupos carbonilas.<sup>112</sup> No entanto, estudos relatam uma maior concentração da forma enólica no equilíbrio em relação à forma ceto na presença de DMSO<sup>113</sup>, corroborando com os resultados descritos na literatura para as reações de obtenção de 1,2,3-triazóis,<sup>31b,35,79</sup> além do alto valor da tangente de perda ( $\tan \delta = 0,825$ ) do DMSO, o que implica na maior capacidade do DMSO absorver irradiação de micro-ondas e conversão em calor para a reação.<sup>75</sup> Quando a reação foi conduzida na presença de polietileno glicol 400, o produto de interesse foi obtido em apenas 30 % de rendimento, (entrada **5**). A utilização de solventes etéreos como 2-metiltetraidrofurano resultou em um decréscimo no rendimento quando comparado ao DMSO (entradas **1** vs **6**). A reação na presença de brometo de 1-butil-3-metilimidazol e acetato de etila, entradas **7** e **8** respectivamente, resultaram apenas em traços do produto. Acetonitrila também foi avaliada, (entrada **9**), porém foi observado um baixo rendimento para o triazol (11%) em comparação ao DMSO. O emprego de solventes orgânicos pode ser considerado a principal fonte de geração de resíduos em um processo de síntese,<sup>114</sup> levando isso em consideração, a síntese do 1,2,3-triazol 1,4,5-trissubstituído foi realizado na ausência de solvente, entretanto o rendimento obtido foi de apenas 13 % (entrada **10**).

---

<sup>112</sup> Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 3<sup>a</sup> Ed. Weinheim- Germany: Wiley-VCH, **2003**, 629p.

<sup>113</sup> (a) Emsley, J.; Freeman, N. *J. Mol. Struct* **1987**, *161*, 193. (b) Ishida, T.; Hirata, F.; Kato, S. *Journal of Chemical Physics*. **1999**, *110*, 3938.

<sup>114</sup> Clarke, C. J.; Tu, W.-C.; Levers, O.; Bröhl, A.; Hallett, J. P. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 747.

**Tabela 3.4.** Reação de síntese de 1,2,3-triazóis empregando diferentes solventes.<sup>[a]</sup>

Entrada	Catalisador (mol%)	Tempo (min)	Rendimento <sup>[b]</sup> (%)
1	DMSO	20	97
2	H <sub>2</sub> O	20	5
3	EtOH	20	12
4	<i>i</i> -PrOH	20	7
5	PEG-400	20	30
6	Me-THF	20	70
7	BMIM(Br)	20	traços
8	AcOEt	20	traços
9	CH <sub>3</sub> CN	20	11
10	Sem solvente	20	13

<sup>[a]</sup> Reações conduzidas em MO a 80 °C, com 0,25 mmol de **1a**, 2,0 equiv. de **2a**, 1 mL de solvente e 30 mol% de NPs de CuO. <sup>[b]</sup> Rendimentos isolados.

Após estabelecer-se o melhor nanocatalisador, bem como o solvente da reação, passou-se a avaliar a influência do tempo, temperatura e carga de catalisador (Tabela 3.5).

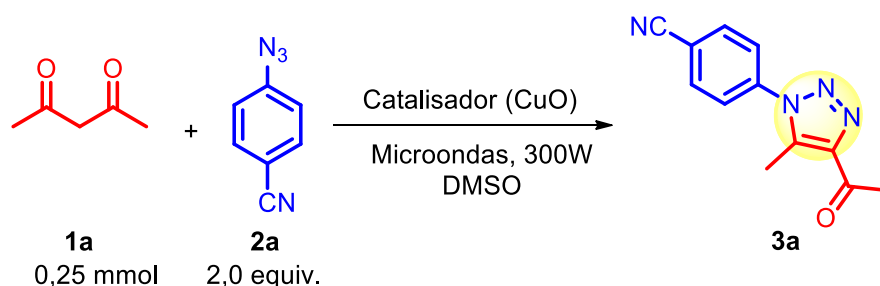
Para determinar a quantidade ideal do nanocatalisador (CuO), três proporções foram testadas. A diminuição da quantidade do catalisador de 30 para 25 e 20 mol%, resultou na obtenção do produto de cicloadição **3a** com 86 e 82 % de rendimento (Tabela 3.5). Novos testes foram realizados empregando-se 25 mol% de catalisador, para tanto duas novas reações foram conduzidas aumentando-se a temperatura para 100 e 120 °C (entradas **4** e **5**). Contudo, notou-se que o aumento da temperatura para ambas as reações, forneceu o produto com um significativo decréscimo nos rendimentos. Esse efeito pode ser explicado, baseado na estabilidade térmica das arilazidas, em maiores temperaturas as mesmas se decompõem rapidamente na respectiva arilamina.<sup>96,115</sup> Essa característica foi observada através da

<sup>115</sup> (a) L'abbe, G. *Chem. Rev.* **1969**, 69, 345. (b) Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 297.

cromatografia em camada delgada (CCD). Desse modo, resolveu-se aumentar o tempo reacional mantendo a temperatura em 80 °C (entrada 6), entretanto, não houve nenhum acréscimo significativo no rendimento reacional. Com base nesses dados, fica evidente que 30 mol% do nanocatalisador seria a quantidade ideal a ser utilizada na elaboração do próximo estudo.

O efeito do tempo reacional foi então avaliado empregando-se 30 mol% de CuO. Através desses testes foi possível evidenciar que a diminuição do tempo reacional de 20 para 15 min, forneceu o produto de interesse **3a** com o mesmo rendimento (entrada 7). Ao conduzir a reação empregando apenas 10 min (entrada 8), foi possível observar um leve decréscimo no rendimento. Estabelecido o tempo de reação ideal, avaliou-se a razão entre a acetilcetona e a *p*-azidabenzonitrila. Dessa forma verificou-se que a diminuição da quantidade de azida no meio reacional de 2 para 1,5 e 1,0 equiv (entradas 7 vs 9 e 10), levou a um decréscimo significativo nos rendimentos.

**Tabela 3.5.** Reação de síntese de 1,2,3-triazóis empregando diferentes tempos e temperaturas.<sup>[a]</sup>

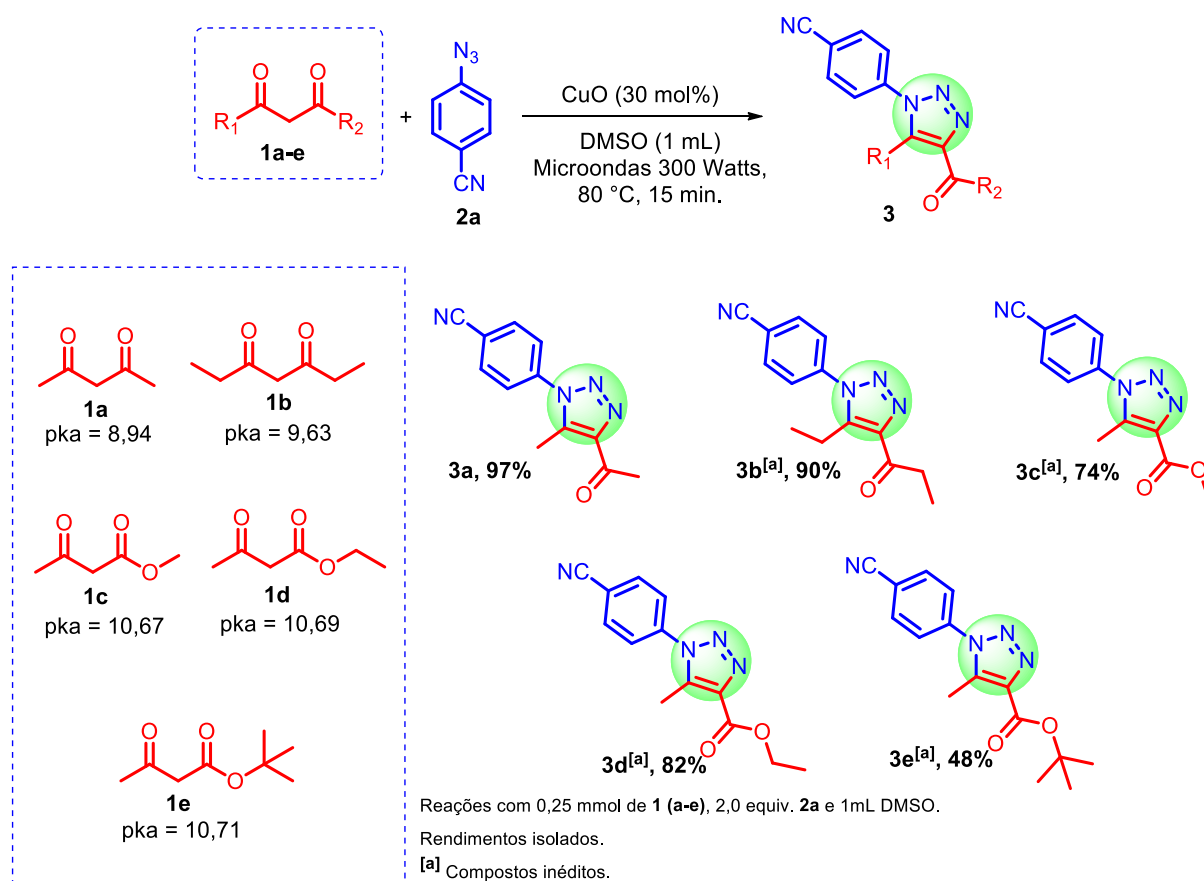


Entrada	Catalisador (mol%)	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Rendimentos <sup>[b]</sup> (%)
1	30	20	80	97
2	25	20	80	86
3	20	20	80	82
4	25	20	100	83
5	25	20	120	66
6	25	40	80	94
<b>7</b>	<b>30</b>	<b>15</b>	<b>80</b>	<b>97</b>
8	30	10	80	93
9 <sup>[c]</sup>	30	15	80	80
10 <sup>[d]</sup>	30	15	80	83

<sup>[a]</sup> Reações conduzidas em MO, com 0,25 mmol de **1a**, 2,0 equiv. de **2a**, 1 mL de DMSO.

<sup>[c]</sup> 0,25 mmol de **1a** e 1,2 equiv. de **2a**.; <sup>[d]</sup> = 0,25 mmol de **1a** e 1,5 equiv. de **2a**. <sup>[b]</sup> Rendimentos isolados.

Com a melhor condição reacional estabelecida, estenderam-se os estudos no sentido de se verificar a influência do uso de diferentes compostos dicarbonílicos comercialmente disponíveis e azida sintetizada no rendimento. Os resultados estão sumarizados no Esquema 3.4.



**Esquema 3.4.** Escopo da preparação de 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos empregando compostos dicarbonílicos obtidos de fontes comerciais.

Observou-se, a partir dos dados do Esquema 3.4, que o nanocatalisador CuO possui boa eficiência em reações de cicloadição 1,3-dipolar entre diferentes compostos dicarbonílicos ou β-cetoésteres e a *p*-azidabenzonitrila, com rendimentos variando de 48-97 %.

Através da análise dos resultados obtidos nas reações de cicloadição da *p*-azidabenzonitrila (2a) a dicetonas (1a-b), verificou-se que as mesmas apresentaram resultados superiores aos obtidos com o emprego de β-cetoésteres (1c-e). Esse decréscimo no rendimento para os 1,2,3-triazóis derivados de β-cetoésteres, provavelmente pode ser explicado, levando-



se em conta a menor acidez desses derivados. Os hidrogênios  $\alpha$  de  $\beta$ -cetoésteres são usualmente menos ácidos quando comparadas com as respectivas dicetonas, em função da conjugação cruzada ocasionada pela presença de um grupo éster, essa conjugação cruzada, reduz a estabilidade da base conjugada levando assim a uma menor acidez dos hidrogênios metilênicos.<sup>116</sup> No entanto, a menor acidez da  $\beta$ -dicetona **1b** em relação ao **1a**, resultou em ligeira queda de rendimento para o triazol **3b** o que também pode ser decorrente do impedimento estérico. Quando o acetoacetato de *terc*-butila **1e** foi empregado, observou-se que o produto **3e** foi obtido com um baixo rendimento em comparação com os demais  $\beta$ -cetoésteres. Uma explicação plausível para essa grande diferença nos resultados apresentados poderia encontrar-se na grande facilidade com que um éster *terc*-butílico sofre uma reação de hidrólise em condições extremamente brandas, além da influência do efeito estérico causado pelo grupo *terc*-butila.

Tendo em vista os bons rendimentos obtidos para os triazóis quando foram empregados alguns substratos dicarbonílicos comercialmente disponíveis, estendeu-se os estudos a outros compostos dicarbonílicos funcionalizados. Para alcançar tal objetivo, foi necessário dar início ao processo de preparação de diferentes  $\beta$ -cetoésteres através de reações de transesterificação.

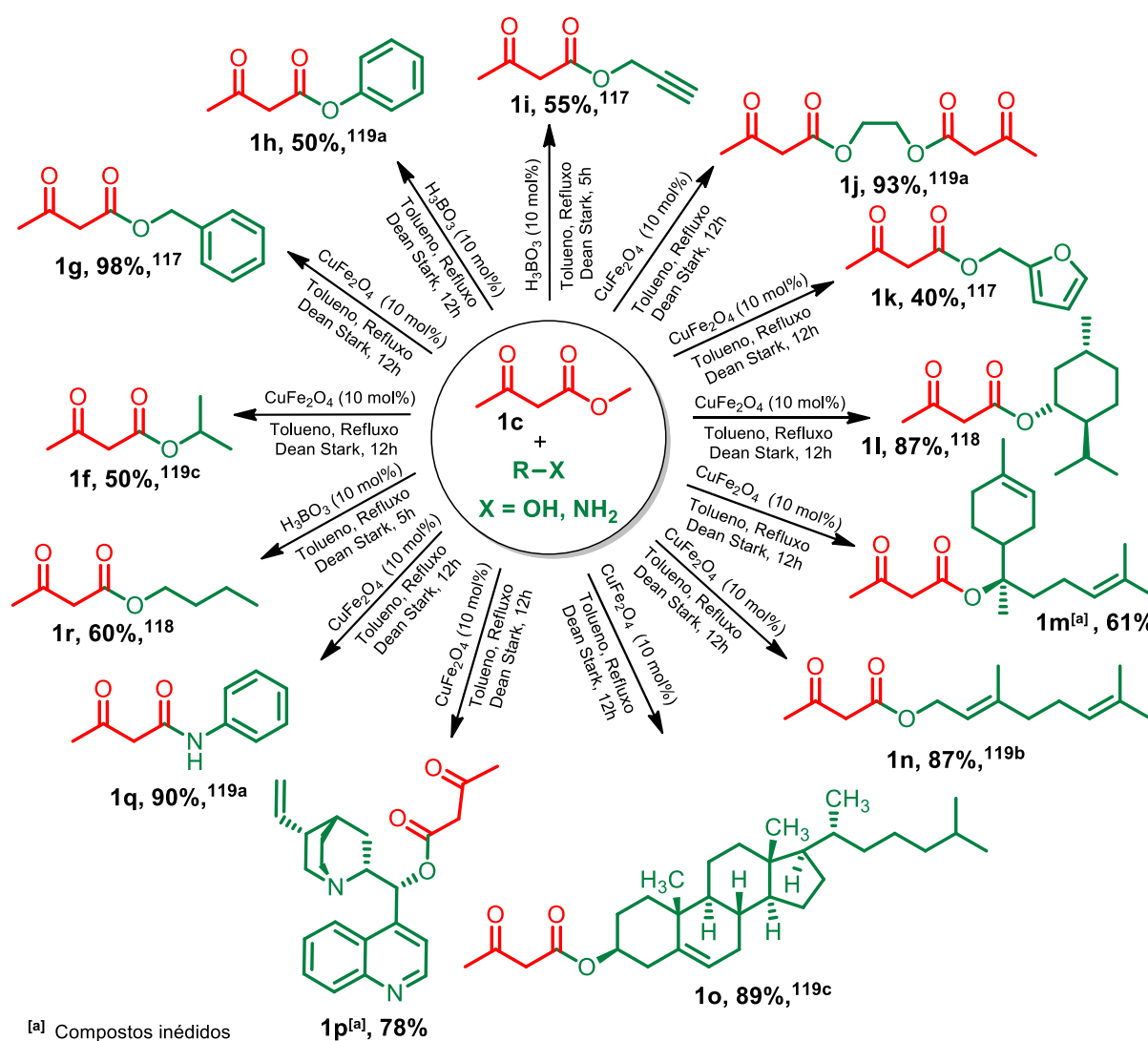
O acetoacetato de metila foi utilizado como material de partida para a reação de transesterificação. A síntese dos diferentes  $\beta$ -cetoésteres **1f-r** foi realizada partindo-se do acetoacetato de metila conforme mostrado no Esquema **3.5**. Para tal duas diferentes metodologias foram empregadas, na primeira delas foi empregado um ácido de Lewis como catalisador ferrita de cobre ( $\text{CuFe}_2\text{O}_4$ )<sup>117</sup> já para a segunda metodologia empregou-se um ácido de Brønsted como catalisador, ácido bórico ( $\text{H}_3\text{BO}_3$ ).<sup>118</sup> Ambas as reações foram conduzidas sob refluxo na presença de tolueno. De uma maneira geral, a reação de transesterificação pode ser aplicada a uma grande variedade de álcoois, o que é bastante interessante do ponto de vista sintético, gerando uma quimioteca de compostos. Os rendimentos obtidos para os produtos variaram de moderados a excelentes. Cabe destacar ainda que os  $\beta$ -cetoésteres **1m** derivado do (-)- $\alpha$ -bisabolol e **1p** derivado da cinchonidina, são compostos inéditos não havendo nenhum relato anterior a esse trabalho na literatura. Essa mesma metodologia permitiu ainda a obtenção de uma  $\beta$ -cetoamida com 90 % de rendimento.

---

<sup>116</sup> Bunting, J. W.; Kanter, J. P.; Nelander, R.; Wu, Z. *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1305.

<sup>117</sup> Gohain, M.; Kumar, V.; Tonder, J. H. V.; Swart, H. C.; Ntwaeaborwa, O. M.; Bezuidenhout, B. C. B. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 18972.

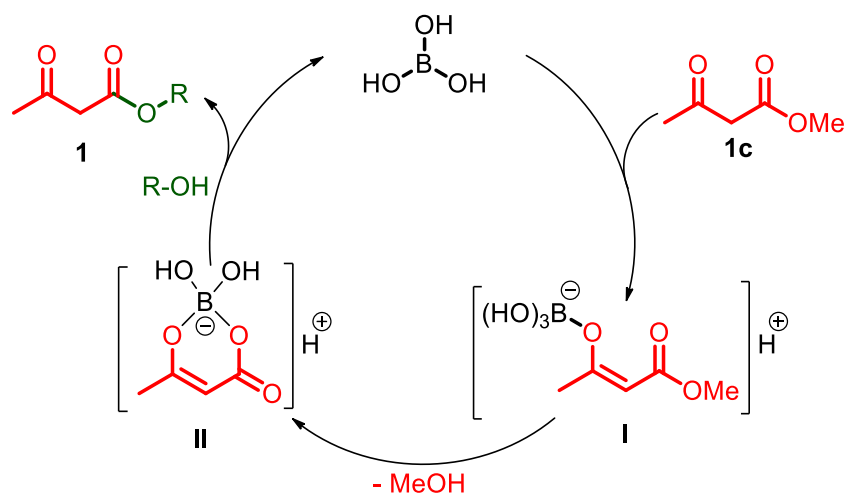
<sup>118</sup> Kondaiah, G. C. M.; Reddy, L. A.; Babu, K. S.; Gurav, V. M.; Hüge, K. G.; Bandichhor, R.; Reddy, P. P.; Bhattacharya, A.; Anand R. V. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 106-109.



**Esquema 3.5.** Reações de preparação dos  $\beta$ -cetoésteres e  $\beta$ -oxo-amidas.<sup>119</sup>

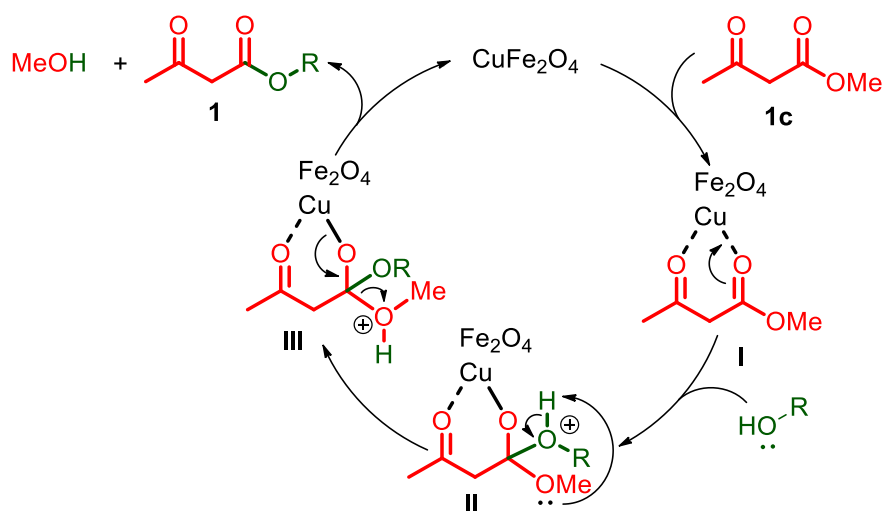
O mecanismo da reação de transesterificação catalisada por ácido bórico proposto por Anand e colaboradores,<sup>118</sup> envolve inicialmente a enolização do  $\beta$ -cetoéster **1c**, levando a formação do intermediário **I**, o qual é convertido em um intermediário cíclico **II**. A abertura do anel ocorre a partir de um ataque nucleofílico do álcool ao intermediário cíclico, levando a formação do produto **1** de interesse e eliminação do ácido bórico, Esquema 3.6.

<sup>119</sup> (a) Ponde, D. E.; Deshpande, V. H.; Bulbule, V. J.; Sudalai, A.; Gajare, A. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1058. (b) Rao, G. B. D.; Kaushik, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5104. (c) Sridharan, V.; Ruiz, M.; Menéndez, J. C. *Synthesis.* **2010**, *6*, 1053.



**Esquema 3.6.** Proposta de mecanismo para a síntese dos  $\beta$ -cetoésteres catalisada por ácido bórico.<sup>118</sup>

Quando a ferrita de cobre é empregada como catalisador, os autores<sup>117</sup> propõem que inicialmente deve ocorrer a complexação da  $\text{CuFe}_2\text{O}_4$  e o  $\beta$ -cetoéster **1c**, levando a formação de um complexo bi-dentado **I**, o qual favorece o ataque nucleofílico do álcool para formar um intermediário tetraédrico **II**, este então sofre uma subsequente transferência de próton para resultar no intermediário **III**. Após uma reação de eliminação de metanol a partir do intermediário **III**, obtém-se o produto **1**, bem como o catalisador é regenerado Esquema 3.7.

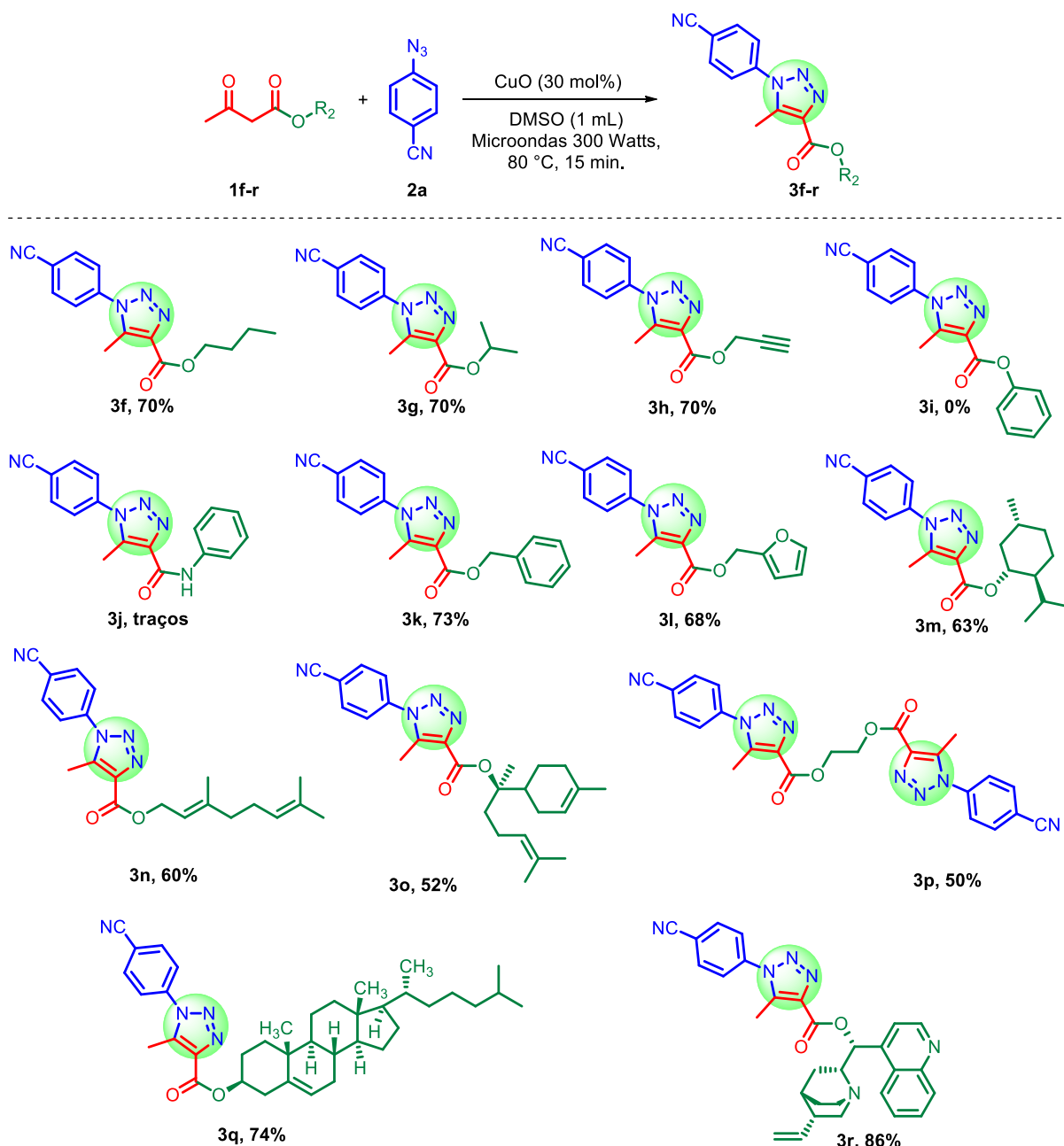


**Esquema 3.7.** Proposta de mecanismo para a síntese dos  $\beta$ -cetoésteres catalisada por ferrita de cobre.<sup>117</sup>

Com o intuito de avaliar o desempenho da nova metodologia, frente a diferentes  $\beta$ -cetoésteres funcionalizados o escopo reacional foi ampliado (Esquema 3.8). Utilizando a mesma condição reacional anteriormente empregada, foi possível preparar diferentes derivados triazólicos, com rendimentos moderados a muito bons.

Analisando-se os resultados obtidos nas reações de cicloadição 1,3-dipolar de diferentes  $\beta$ -cetoésteres, possuindo substituintes alquilas, verificou-se que os mesmos levaram aos 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos **3f-h**, **3k** e **3l** com rendimentos variando de 68-73%. Entretanto quando o acetoacetato de fenila **2i** foi empregado como reagente de partida, não foi observado a formação do produto **3i**. Ao término da reação foi possível recuperar os materiais de partida. Resultado semelhante também foi observado, quando o análogo nitrogenado **3j** foi empregado, após o término da reação apenas traços do produto **3j** foi observado através da CCD. Adicionalmente preparamos um derivado bis-triazólico em bom rendimento partindo do respectivo bis  $\beta$ -cetoéster **1j**.

A metodologia também foi estendida para a preparação de triazóis funcionalizados, partindo-se de compostos naturais. Aplicando-se a mesma metodologia e usando a *p*-azidabenzonitrila **2a** como substrato de partida, a reação de cicloadição 1,3-dipolar com diferentes  $\beta$ -cetoésteres derivados de produtos naturais, como por exemplo, mentol **1l**, geraniol **1n**, (-)- $\alpha$ -bisabolol **1m**, colesterol **1o** e alcalóides como a cinchonidina **1p** forneceram os respectivos produtos desejados **3m-3r** em bons rendimentos.

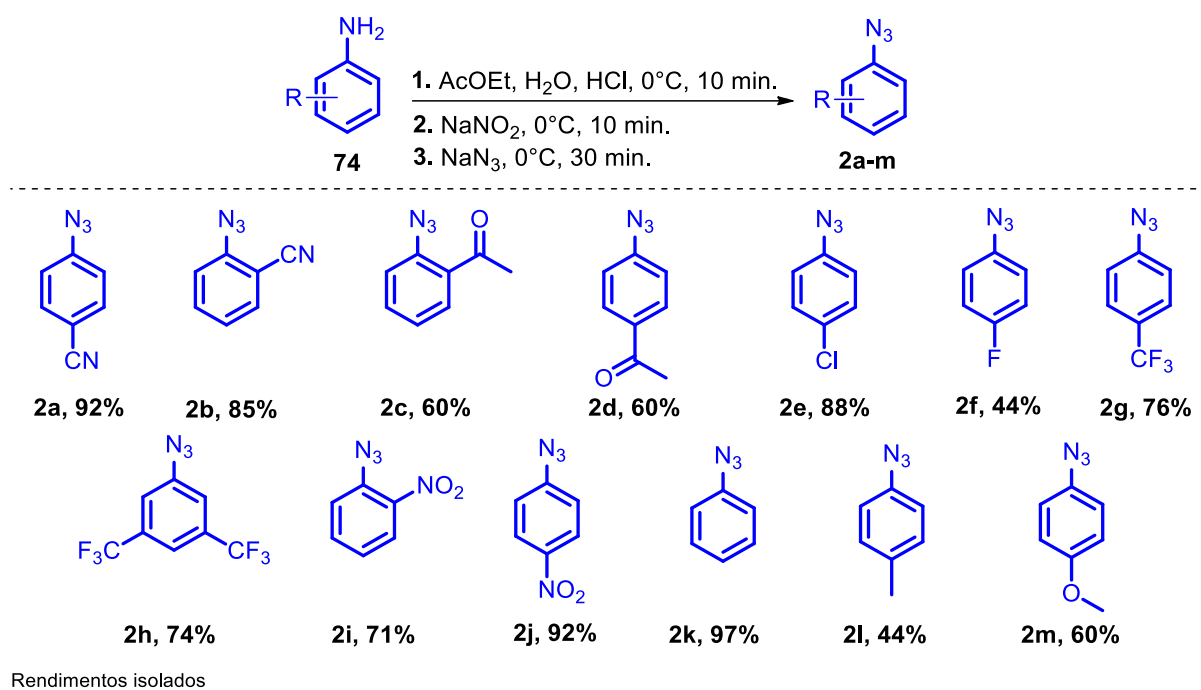


Reações com 0,25 mmol de **1 (f-r)**, 2,0 equiv. de **2a** e 1 mL DMSO.  
 Rendimentos isolados  
 Todos os compostos são inéditos.

**Esquema 3.8.** Escopo da preparação de 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos com β-cetoésteres funcionalizados.

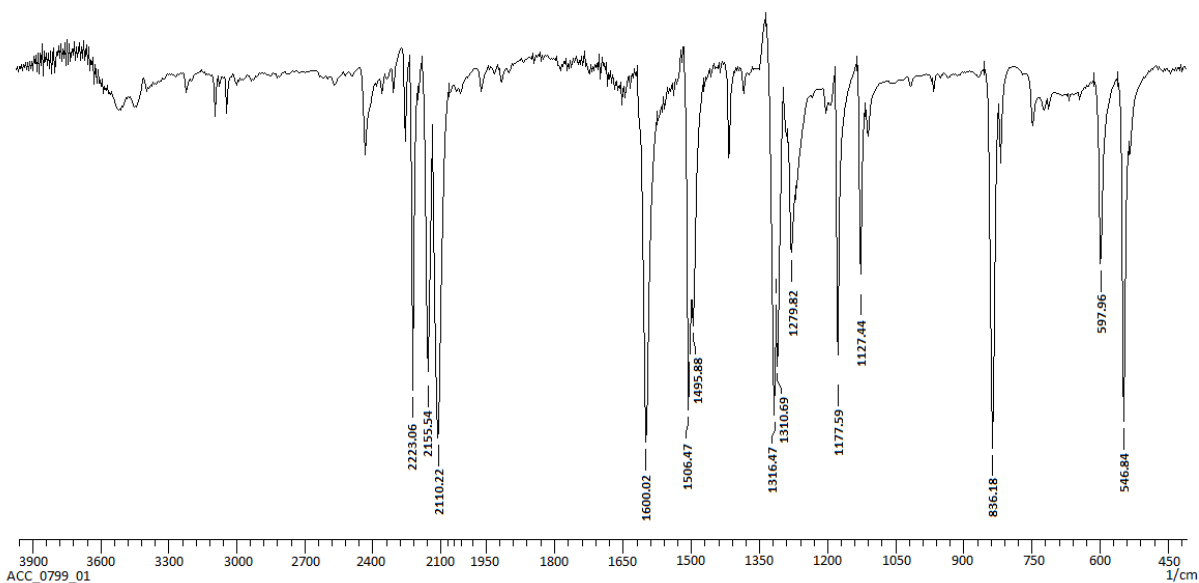
Todos os 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos sintetizados tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H) e carbono (RMN <sup>13</sup>C), cujo dados podem ser encontrados na parte experimental. Adicionalmente para os compostos inéditos, foram realizadas análises de massas de alta resolução, cujo os dados comprovaram a obtenção desses compostos. Todos esses dados, incluindo os rendimentos obtidos, características físicas e ponto de fusão dos compostos sintetizados estão descritos juntamente dos procedimentos experimentais.

A presente metodologia também foi estendida para a preparação de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos partindo-se de diferentes azidas aromáticas. Para avaliação das arilazidas funcionalizadas, contendo grupos retiradores e doadores de elétrons, nesta etapa do trabalho, foi necessário preparar as respectivas azidas aromáticas. Foram empregados procedimentos clássicos já descritos na literatura<sup>108</sup> via formação de sal diazônio, a qual consiste na reação das aminas aromáticas **74** em meio ácido (HCl), com NaNO<sub>2</sub>, NaN<sub>3</sub> e uma mistura de H<sub>2</sub>O/acetato de etila como solvente da reação. Os resultados obtidos encontram-se no Esquema 3.9.



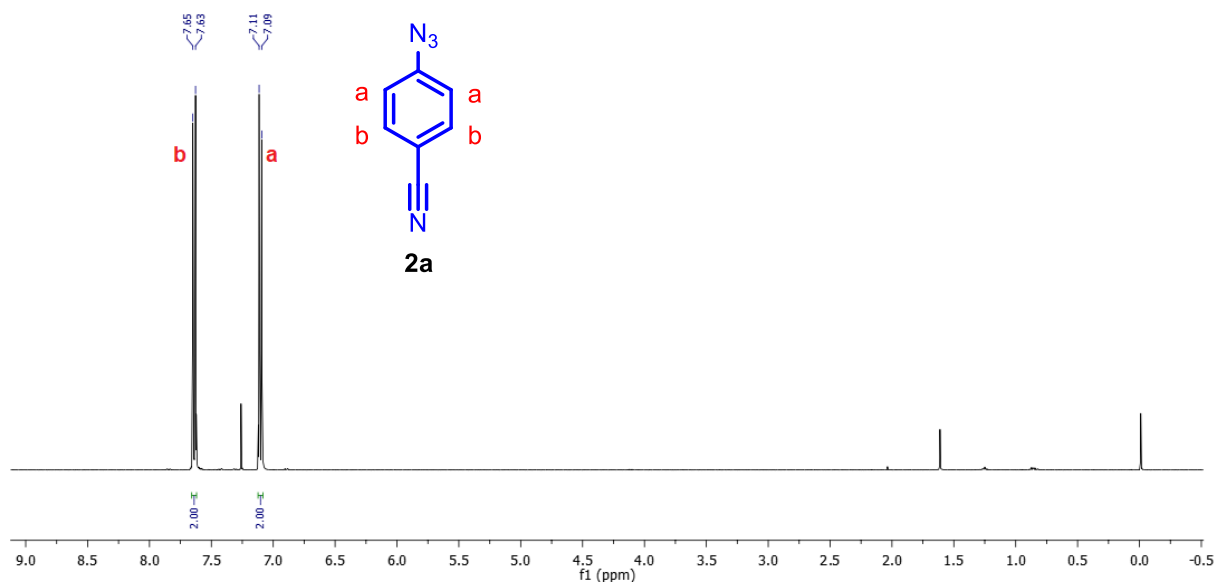
**Esquema 3.9:** Escopo da preparação das arilazidas.

Após a purificação da azida **2a**, a mesma foi submetida a análise por infravermelho (IV), sendo observada fortes evidências da formação do produto com base nas bandas de absorção que aparecem no espectro de IV, Figura 3.3. A banda em 3060,21cm<sup>-1</sup> é padrão característico de ligações C(sp<sup>2</sup>)-H do anel aromático que absorve nessa faixa, uma banda de intensidade média em 2223,06 cm<sup>-1</sup> é característica do grupo -CN, a banda em torno de 2110,22 cm<sup>-1</sup> é característico das ligações N=N=N, bandas de absorção em 1600,02 cm<sup>-1</sup> e 1506,47 cm<sup>-1</sup> são atribuídas as ligações C=C de anéis aromáticos e 836,18 cm<sup>-1</sup> é referente as vibrações C-H fora do plano do anel *p*-dissubstituído como é caso da azida analisada.



**Figura 3.3.** Espectro de infravermelho da arilazida **2a**.

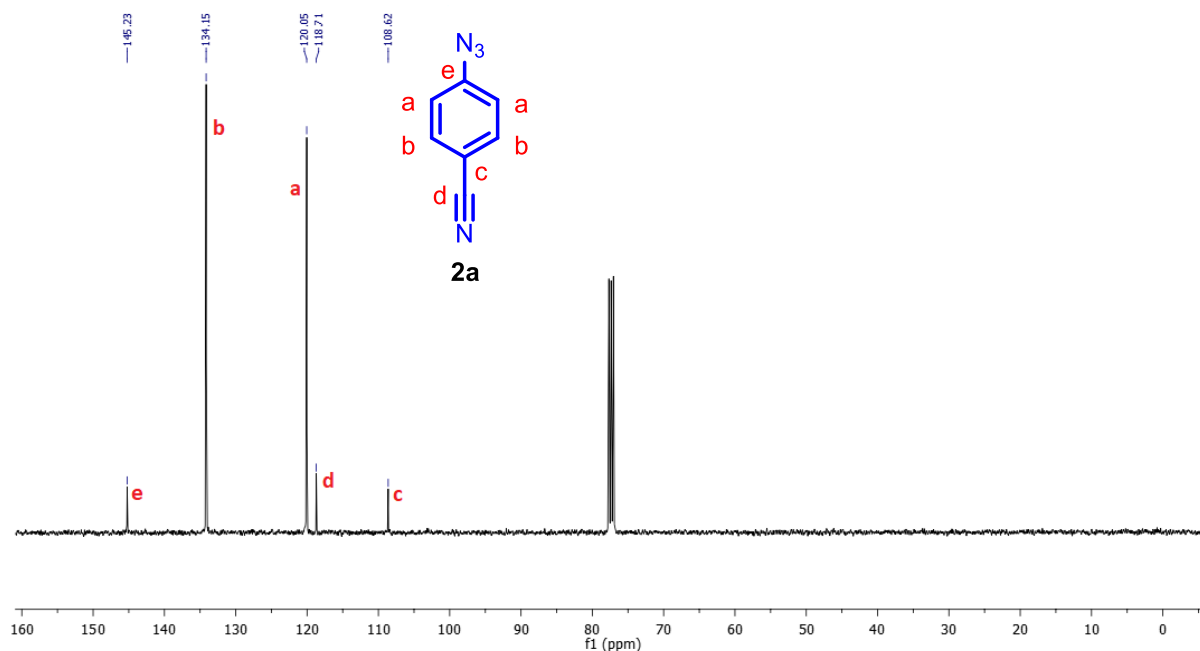
A azida **2a** foi ainda caracterizada por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 3.4), observa-se respectivamente, em 7,64 e 7,10 ppm dois duplos dubletos os quais são atribuídos aos quatro hidrogênios aromáticos do anel contendo o grupo nitrila na posição para.



**Figura 3.4.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da azida **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 3.5), por sua vez, observam-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula, totalizando 5 sinais. Em um deslocamento químico de 108,6 ppm, encontra-se o carbono C-c correspondente ao carbono do anel aromático no qual o grupo nitrila encontra-se ligado. O carbono C-d referente ao grupo ciano, encontra-se em um

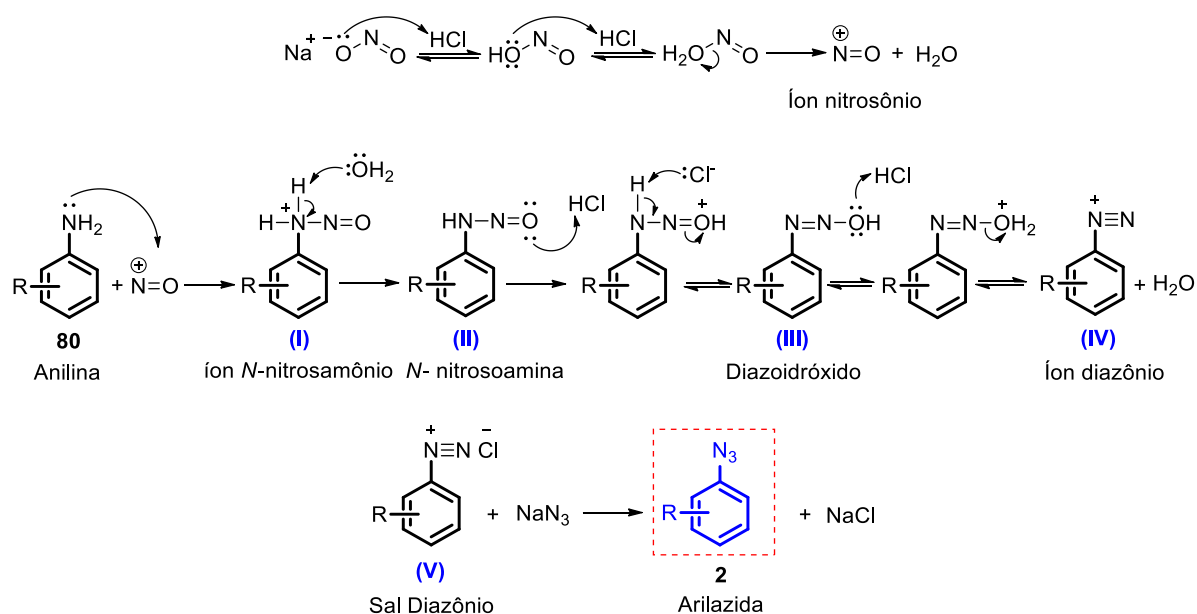
deslocamento de 118,7 ppm. Na região compreendida entre 120 e 140 ppm, encontram-se os sinais referentes aos carbonos hidrogenados do anel aromático da molécula, C-a e C-b 120,0 e 134,2 ppm respectivamente. Por fim o carbono do anel aromático ligado ao grupo azida, apresenta um deslocamento de 145,2 ppm.



**Figura 3.5.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da azida **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz

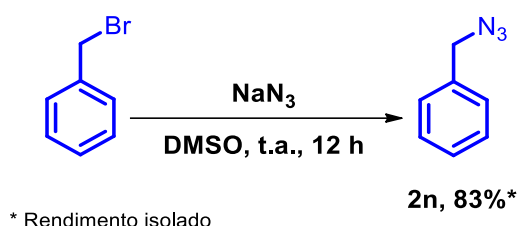
A proposta de mecanismo para a reação de síntese das arilazidas via formação de sal diazônio, consiste na reação entre o nitrito de sódio e ácido clorídrico para formar o ácido nitroso, o qual se dissocia formando o íon nitrosônio, após a eliminação de uma molécula de água. Na etapa seguinte ocorre adição nucleofílica da anilina ao íon nitrosônio para formar o íon *N*-nitrosoamônio (**I**), o qual perde um próton para formar *N*-nitrosamina (**II**). Na sequência a *N*-nitrosamina tautomeriza para formar o diazoidróxido (**III**). Em meio ácido o diazoidróxido elimina água levando a formação de íons diazônio (**IV**) os quais instáveis a temperaturas superiores a 5 °C. Na presença da espécie nucleofílica  $\text{NaN}_3$  o sal de diazônio (**V**) sofre uma reação de substituição nucleofílica levando a formação da respectiva arilazida (**2**), Esquema 3.10.





**Esquema 3.10.** Mecanismo de preparação das arilazidas.

Além das arilazidas foi preparada benzilazida **2n**, empregando metodologia já reportada na literatura,<sup>120</sup> conforme esquema **3.11**, para avaliação na etapa de cicloadição.



**Esquema 3.11:** Reação de preparação da benzilazida.<sup>120</sup>

Conforme observado no Esquema **3.12**, diversas azidas contendo grupos doadores e retiradores de elétrons foram avaliadas na síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos. Para as reações de cicloadição 1,3-dipolar empregou-se a acetilacetona, visto que este substrato forneceu os melhores resultados nos estudos anteriores. Observou-se, a partir dos resultados obtidos, que o protocolo aqui desenvolvido foi fortemente influenciado por fatores de natureza estérica-eletrônica.

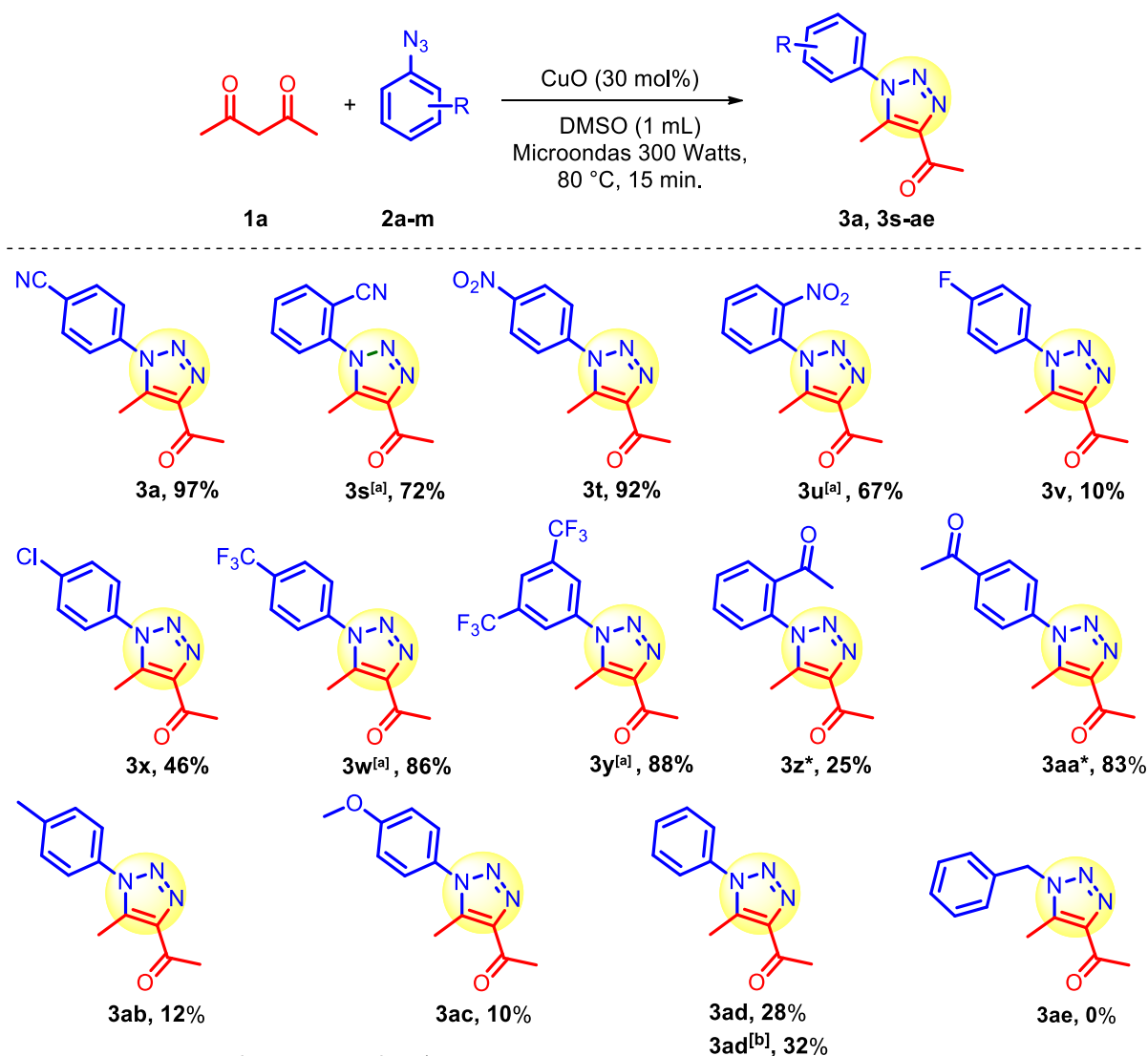
Através da análise dos resultados obtidos nas reações de cicloadição entre a acetilacetona e as azidas aromáticas possuindo substituintes na posição *para*, verificou-se que as mesmas apresentaram resultados superiores aos obtidos com o emprego de azidas com substituintes na posição *orto*. Ou seja, o sistema reacional foi bastante suscetível a efeitos

<sup>120</sup> Vallée, M. R. J., Artner, L. M., Dervede, J., Hackenberger, C. P. R. *Angew. Chem. Int.* **2013**, 52, 9504.

estéricos, uma vez que todos os rendimentos obtidos para as azidas com substituintes na posição *para* foram superiores.

Com relação à natureza eletrônica dos substituintes presentes na azida, observou-se que o sistema reacional foi extremamente suscetível a natureza eletrônica desses grupos. De maneira geral os grupamentos retiradores de elétrons, forneceram o produto com os melhores rendimentos, quando comparado com azidas contendo grupos doadores de elétrons. Por exemplo, um aumento na densidade eletrônica do anel aromático, no caso do *p*-Me e *p*-OMe-arilazida, resultaram em um decréscimo acentuado no rendimento, em comparação com a reação utilizando-se as *p*-CN e *p*-NO<sub>2</sub>-arilazidas (Esquema 3.12).

Os melhores resultados obtidos para arilazidas contendo grupos retiradores de elétrons, leva a supor que a metodologia aqui desenvolvida se enquadra no tipo III conforme classificação de Sustman.<sup>13</sup> Nesse sentido, a presença de grupos retiradores de elétrons diminuem a energia do orbital desocupado de menor energia (LUMO) da azida, o que implica em um menor *gap* de energia entre os orbitais de fronteira, resultando assim em uma reação controlada pelo LUMO do dipolo. A necessidade da presença de grupos retiradores de elétrons no anel aromático da azida fica mais uma vez evidente, ao analisarmos o rendimento da reação de cicloadição 1,3-dipolar obtido para a fenil azida. Cabe ressaltar que mesmo com o aumento do tempo reacional de 15 para 30 min, não foi possível observar nenhuma melhora no rendimento da reação. Para substituintes não conjugados com o grupo azida, como é o caso da benzilazida não foi observado formação de produto, sendo recuperado apenas os materiais de partida.



Reações com 0,25 mmol de 1a, 2,0 equiv. de 2 (a-n) e 1mL DMSO.

Rendimentos isolados.

<sup>[b]</sup> Reação em 30 minutos.

<sup>[a]</sup> Compostos inéditos.

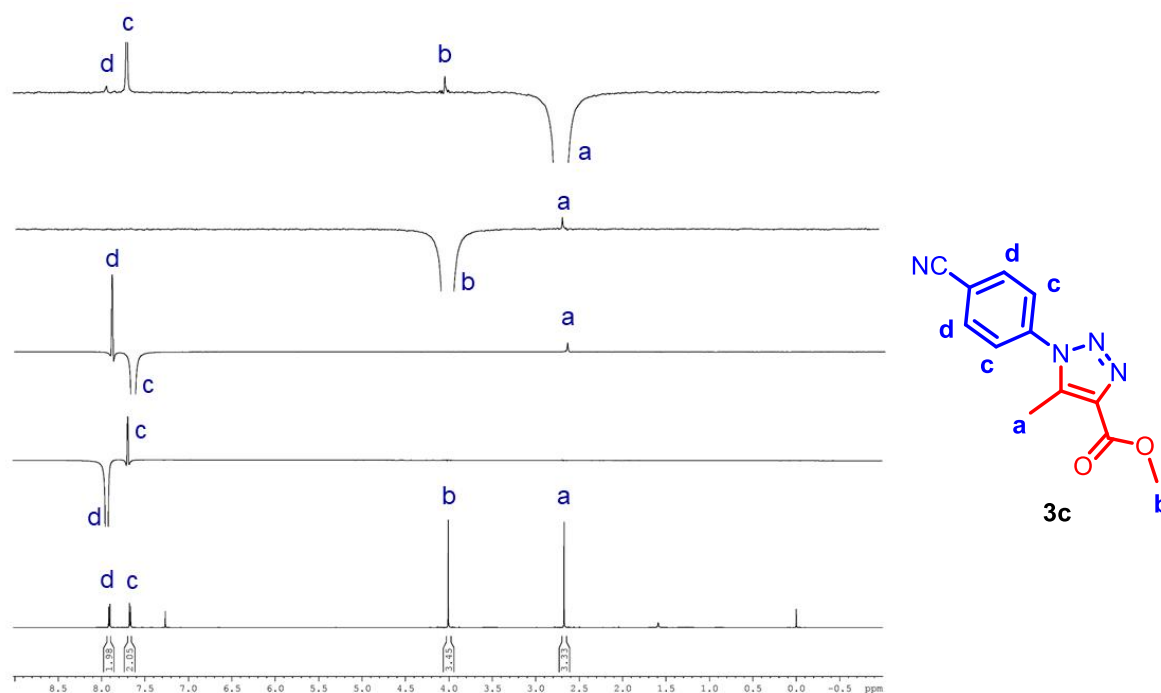
**Esquema 3.12.** Escopo da preparação de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos com azidas funcionalizadas.

A regioquímica dos produtos obtidos foi determinada por experimentos de NOEdiff (*Nuclear Overhauser effect difference spectroscopy*) e por difração de raios-X. A técnica de RMN NOEdiff permite observar interações entre núcleos sem que os mesmos estejam diretamente ligados, mas sim próximos uns dos outros no espaço (em torno de 4Å), os quais são capazes de reproduzir uma relaxação recíproca por um mecanismo dipolar.<sup>121</sup>

No espectro de RMN-NOEdiff (Figura 3.6) obtido para o triazol **3c**, foram analisados os acoplamentos hidrogênio-hidrogênio no espaço. Portanto pode-se obter

<sup>121</sup> Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. A. *Introdução a espectroscopia*, São Paulo: Cengage Learning, 2013.

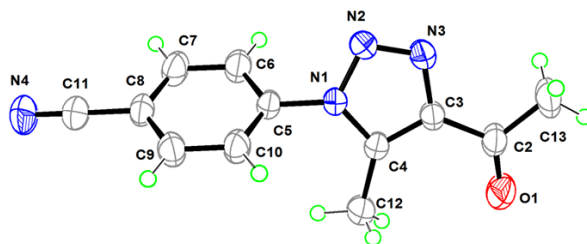
informações importante a respeito da regioquímica do produto. Quando os hidrogênios da metila (**a**) com deslocamento de 2,70 ppm foram irradiados, observou-se um acoplamento no espaço com os hidrogênios aromáticos (**c**) em 7,70 ppm, o que indica que esses átomos estão próximos espacialmente. Contudo, quando irradiou-se os hidrogênios do grupo metoxila (**b**) com deslocamento de 4,00 ppm, foi possível observar apenas o efeito NOE desta com os hidrogênios da metila (**a**). Isso vem confirmar que o grupo metoxila, encontra-se ligado ao carbono 4 do anel triazólico, uma vez que esse grupo não apresenta interações espaciais com os hidrogênios do anel aromático, em função da maior distância entre eles. Resultados semelhantes também foram obtidos quando os hidrogênios aromáticos (**c**) em 7,70 ppm foram irradiados, podendo ser observado correlações com os hidrogênios (**d**) em 7,90 ppm, bem como, com os hidrogênios do grupo metila (**a**). Por último irradiou-se os hidrogênios aromáticos (**d**) em 7,90 ppm, sendo observado apenas interações com os prótons aromáticos (**c**). Através de uma analogia com o composto **3c** alvo desse estudo, foi possível elucidar a estrutura dos demais 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos. Confirmando assim a presença do grupo éster na posição **4** e a metila na posição **5** do anel triazólico.



**Figura 3.6.** Espectro de RMN de NOEdiff do composto **3c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

A estrutura dos triazóis também foi comprovada por análise de cristalografia de raios **X**. A estrutura molecular do composto **3a** é apresentada na Figura **3.7**. Esse resultado está

de acordo com os obtidos anteriormente para o composto **3c**, através de experimentos de NOEdiff.

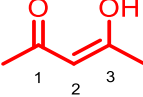
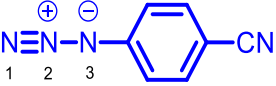


**Figura 3.7.** Representação ORTEP da análise de Raios X de um monocristal do triazol **3a**.

Tendo em vista que a regioselectividade de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar é explicada com base nos OMF e coeficientes orbitales do dipolo e dipolarófilo.<sup>15b</sup> Assim foram determinados os coeficientes de HOMO e LUMO dos compostos envolvidos na reação, pois a partir destes, pode-se predirer teoricamente qual é o centro com maior caráter nucleofílico e maior caráter eletrofílico no dipolo e no dipolarófilo. Nesse caso, escolheu-se o enol derivado da acetilacetona e *p*-azidobenzonitrila (dipolo) como modelos, os cálculos realizados, foram baseados na teoria funcional de densidade (DFT), no nível de teoria BL3YP/6-31G(d), utilizando o programa Gaussian 09.

De acordo com os resultados obtidos (Tabela **3.6**), o carbono **C2** do enol apresenta o maior coeficiente do HOMO, sendo, portanto caracterizado como o centro de maior caráter nucleofílico. Já o carbono **C3** do enol apresentou o maior coeficiente de LUMO, sendo, portanto caracterizado como centro de maior caráter eletrofílico. Na análise dos coeficientes do dipolo, tem-se o **N3** com maior coeficiente de HOMO, indicando o seu maior caráter nucleofílico. O átomo de nitrogênio terminal **N1** apresenta o maior coeficiente de LUMO e portanto, maior caráter eletrofílico.

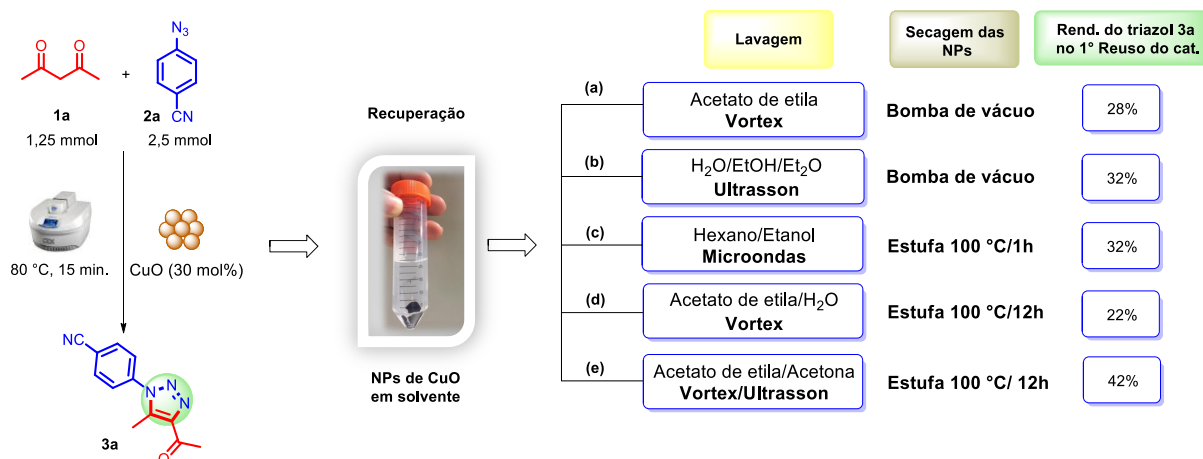
**Tabela 3.6** Coeficientes de HOMO e LUMO para o enol derivado da acetilcetona **1a** e *p*-azidobenzonitrila **2a**.

Composto	Coeficientes de HOMO			Coeficientes de LUMO		
	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>
	0,131	0,175*	0,047	0,337	0,224	0,406**
HOMO = - 5.986 eV; LUMO = - 0.754 eV						
Composto	Coeficientes de HOMO			Coeficientes de LUMO		
	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>
	0,265	0,068	0,299**	0,285*	0,261	0,044
HOMO = - 6.756 eV; LUMO = -1.913 eV						

Conforme os resultados já obtidos nesse trabalho, a reação de cicloadição demonstrou-se dependente de 1,3-dipolos contendo grupos retiradores de elétrons, indicando que a interação dominante ocorre entre o orbital LUMO do dipolo e HOMO do dipolarófilo (Tipo **III** – Classificação de Sustman), pois a presença desses substituintes diminui o *gap* de energia entre os OMF. Na formação do regioisômero preferencial, com base nos valores dos coeficientes orbitales (Tabela **3.6**), deduz-se que a sobreposição ocorre entre os orbitais do átomo de carbono C<sub>2</sub> do enol (nucleófilo - maior coeficiente de HOMO) e do átomo de nitrogênio N<sub>1</sub> da azida (eletrófilo - maior coeficiente de LUMO), tendo em vista ser o menor *gap* de energia. A outra sobreposição ocorre entre o átomo N<sub>3</sub> da azida (nucleófilo - maior coeficiente de HOMO) e o átomo C<sub>3</sub> do enol (eletrófilo – maior coeficiente de LUMO).

### 3.3 Recuperação e caracterização do nanocatalisador

Após o término do estudo referente ao escopo reacional, testes visando o estudo da recuperação e reutilização do nanocatalisador foram conduzidos. Assim essa seção é dedicada aos diferentes estudos e experimentos empregados com intuito de reativar as nanopartículas de CuO até a obtenção de uma metodologia eficiente, a qual permitiria levar ao produto final em bons rendimentos. Para esses estudos, elegeu-se a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a acetilcetona **1a** e a *p*-azidabenzonitrila **2a** como sistema padrão (Esquema **3.13**).



**Esquema 3.13.** Estudos visando a reciclagem do nanocatalisador.

Em um primeiro momento os estudos foram conduzidos de forma a permitirem o desenvolvimento de uma metodologia mais simples para a recuperação e reativação das nanopartículas de óxido de cobre. Após o término da reação o catalisador foi inicialmente recuperado por meio de centrifugação, o mesmo foi então lavado com ajuda de um vortex várias vezes com acetato de etila para a remoção de possíveis resíduos orgânicos. Por fim o catalisador foi seco sob vácuo. Entretanto esse procedimento não se mostrou eficiente, uma vez que o triazol foi obtido com apenas 28% de rendimento (Esquema **3.13a**). Visando melhorar esse rendimento, o catalisador obtido após centrifugação, foi lavado inicialmente com água, seguido de etanol e novamente água, é importante ressaltar que todo o processo de lavagem foi realizado com um auxílio de um banho de ultrassom, por fim o catalisador foi seco sob vácuo por um período de 3 horas. Contudo, novamente o produto foi obtido com apenas 32% de rendimento (Esquema **3.13b**).

Haja vista os baixos rendimentos obtidos, partiu-se para o desenvolvimento de um novo método de reativação das NPs de CuO lavando-as com uma mistura de hexano/etanol (1:1), utilizando irradiação de micro-ondas a 300W, 80°C por 60 minutos. Em seguida o solvente foi removido por centrifugação e as nanopartículas foram lavadas novamente com hexano, sendo posteriormente secas em estufa a 100 °C por 1 hora para remoção do solvente residual. Porém, mais uma vez não foi possível obter o produto em bons rendimentos (Esquema **3.13c**).

Assim considerando que somente a lavagem com diferentes solventes testados não foi suficiente para a reativação das nanopartículas, realizou-se a lavagem com acetato de etila e água com agitação em vortex e separação das nanopartículas de CuO por centrifugação (Esquema **3.13d**). Em seguida as nanopartículas, foram mantidas em estufa a 100°C por um período de 12 h as quais na etapa de reuso foi possível obter rendimento de 22% para o triazol.

Dando continuidade aos nossos estudos de recuperação e reativação do catalisador, introduzimos um solvente de maior polaridade durante a lavagem. Assim as nanopartículas foram lavadas inicialmente com acetato de etila seguida de acetona, com auxílio de um vortex e de um banho de ultrassom, após a remoção do solvente, as nanopartículas foram mantidas em estufa a 100°C por 12 horas o qual possibilitou o rendimento de 42% do triazol (Esquema 3.13e). Embora apenas um pequeno aumento no rendimento do triazol **3a** foi observado.

Em função dos resultados poucos expressivos obtidos até o presente momento para as etapas de recuperação e reativação do catalisador, decidimos mudar a nossa abordagem. Dessa forma um tratamento térmico em forno de mufla foi realizado, com o objetivo de eliminar qualquer resíduo de material orgânico impregnado na superfície do catalisador. Após a reação as nanopartículas foram lavadas com acetato de etila e auxílio de um vortex. Por fim o solvente foi removido por centrifugação. As nanopartículas foram então transferidas para um cadinho e levadas para a mufla, onde permaneceram por 5 h em diferentes temperaturas. Observou-se, a partir dos dados da Tabela 3.7, que a temperatura possui uma grande influência sobre os rendimentos obtidos. A fim de buscar a temperatura ideal, o processo de calcinação, para cada amostra de nanopartícula tratada, aumentava-se 60 °C de temperatura em relação à anterior, entradas 2- 5. Para tratamento térmico em mufla lavou-se ainda as nanopartículas com água, entrada 6, e Etanol/Acetona, entrada 7. Contudo, foi obtido rendimento máximo de 47% para o triazol.

**Tabela 3.7.** Tentativas de reativação do catalisador por tratamento térmico.

Entrada	Solventes	Calcinação das NPs CuO	Rend. (%) do triazol <b>3a</b> 1° Reuso
1	AcOEt	Mufla 120°C/5h	22
2	AcOEt	Mufla 180°C/5h	47
3	AcOEt	Mufla 240°C/5h	42
4	AcOEt	Mufla 300°C/5h	39
5	AcOEt	Mufla 360°C/5h	46
6	Água	Mufla 360°C/3,5h	27
7	Etanol/Acetona	Mufla 500°C/3,5h	30

As respectivas análises de determinação da área superficial do catalisador mostram resultados semelhantes. Após o 1º ciclo reacional as nanopartículas de óxido de cobre



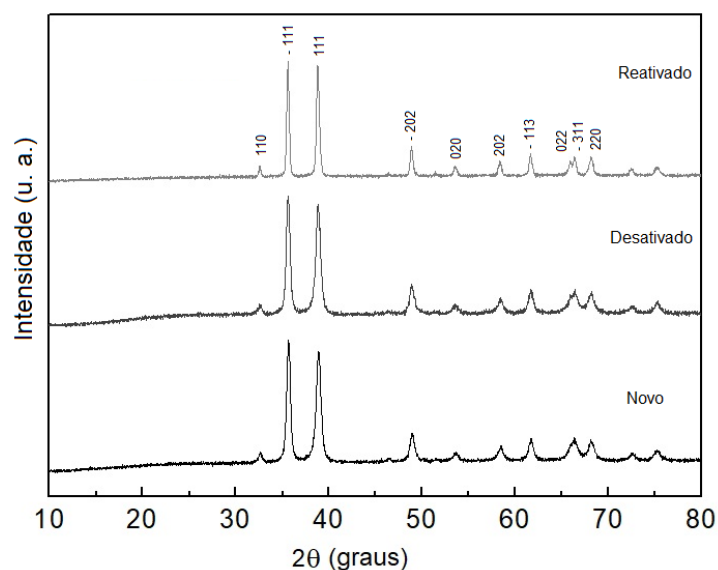
tiveram a sua área superficial determinada. O valor encontrado foi de 68,446 BET m<sup>2</sup>/g, muito próximo do valor de 75,055 BET m<sup>2</sup>/g obtido para as nanopartículas novas. Essa pequena diferença de área superficial, somada aos resultados negativos obtidos para os diferentes processos de lavagem realizados com diferentes solventes orgânicos, permitiu comprovar a ausência de material orgânico na superfície do catalisador.

Com base nos resultados obtidos, foi necessário realizar novamente uma modificação no procedimento experimental empregado para a reativação do catalisador. Inicialmente as nanopartículas foram lavadas com solução 0,01 mol L<sup>-1</sup> de HCl (63 mL) seguido de uma lavagem com o mesmo volume de água. Após a lavagem das nanopartículas as mesmas foram mantidas em estufa a 100 °C por 24 h. O catalisador de CuO foi então empregado em um novo ciclo reacional, contudo novamente o triazol **3a** foi obtido com um rendimento baixo (39 %). Para um efeito de comparação, decidimos substituir a lavagem ácida por uma lavagem básica. As nanopartículas de CuO foram inicialmente lavadas com uma solução 0,01 mol L<sup>-1</sup> de NaOH seguido de uma lavagem com água, as mesmas foram então secas em estufa a 100 °C por 24 h. Após a secagem o catalisador foi empregado em um novo ciclo reacional, resultando na formação do produto **3a** com rendimento de 88 %. Esse resultado mostra que o tratamento com solução de hidróxido de sódio permitiu a reativação da atividade catalítica do óxido de cobre. Baseado nesse resultado, decidimos realizar um estudo completo envolvendo a caracterização das nanopartículas desativadas, afim de investigar melhor o que poderia estar por trás desse resultado.

Com o objetivo de identificar possíveis alterações na estrutura cristalina das nanopartículas de óxido de cobre, análises de Difração de Raios-X (DRX) foram realizadas. As amostras analisadas foram divididas em três grupos: NPs de CuO novas, desativadas (após 1<sup>a</sup> reação) e NPs de CuO reativadas após a lavagem com solução 0,01 mol L<sup>-1</sup> de NaOH (Figura **3.8**). De acordo com as análises não foram detectadas impurezas nas nanopartículas de óxido de cobre desativadas em comparação com o catalisador novo. Os picos de difração observados e os planos cristalográficos (110), (111), (111), (202), (020), (202), (113), (022), (311), (220), são indexados à fase monoclínica do CuO e estão em concordância com a ficha JCPDS 05-0661 para NPs de CuO.<sup>122</sup> Além disso os difratogramas de DRX para as NPs novas, desativadas e reativadas são praticamente iguais, sugerindo que o processo de desativação não provocou alterações na sua estrutura. O tamanho médio de 18 nm das nanopartículas foi calculado pela equação de Scherrer's.

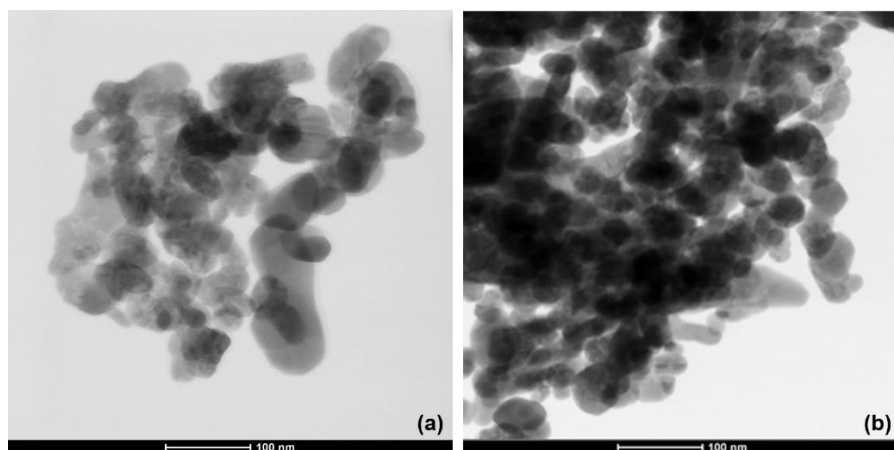
---

<sup>122</sup> (a) Dong, C.; Xiao, X.; Chen, G.; Guan, H.; Wang, Y. *Appl. Surf. Sci.*, **2015**, 349, 844. (b) Kayani, Z. N.; Umer, M.; Riaz, S.; Naseem, S. *J. Electron. Mater.* **2015**, 44, 3704. (c) Abdel-Monem, Y. K.; Emam, S. M.; Okda, H. M. Y. *J Mater Sci: Mater Electron*, 2017, 28, 2923.



**Figura 3.8.** Difratoograma de DRX para as NPs de CuO reativadas, desativadas e novas.

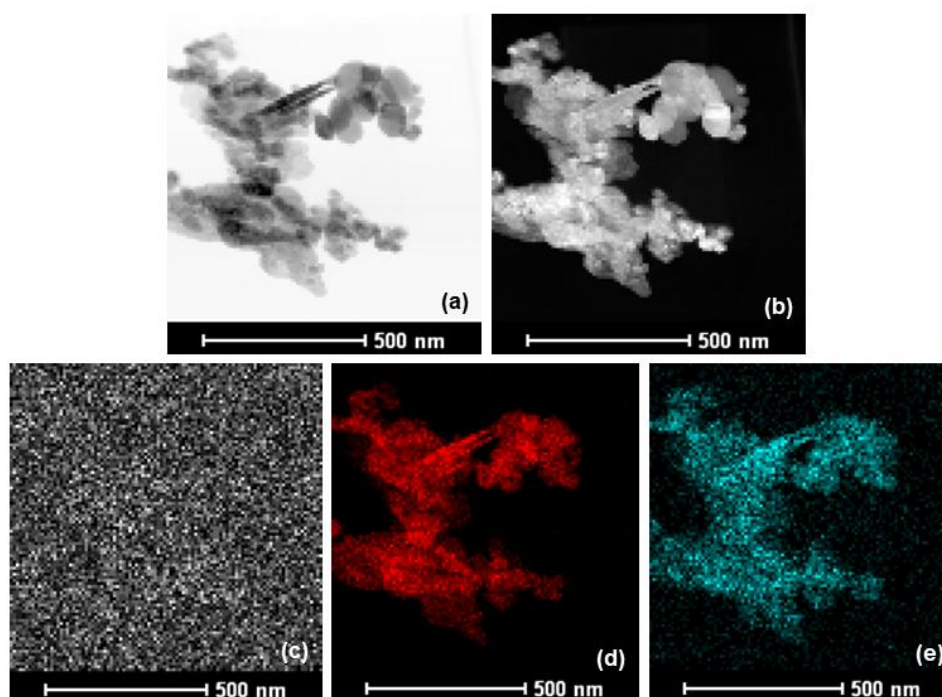
Para a avaliação da morfologia, análises de microscopia eletrônica de transmissão (MET) foram realizadas para ambas as nanopartículas novas e desativadas (Figura 3.9). A análise das imagens de MET para as amostras revelaram que a desativação do catalisador não implicou em alterações na morfologia do nanocatalisador.



**Figura 3.9.** Imagens de STEM em campo claro das NPs de CuO novas (a) e NPs de CuO desativadas (b).

Através da microscopia eletrônica de transmissão acoplada à técnica de espectroscopia de raios-X por dispersão de energia (EDS), foi possível fazer um mapeamento de composição elementar das NPs desativadas, Figura 3.10. As imagens 3.10a e 3.10b foram obtidas no modo de varredura STEM (do inglês: *Scanning Transmission Electron Microscope*)

em campo claro e campo escuro respectivamente, onde é possível observar partículas bem definidas de CuO. No mapa de  $^{12}\text{C}$  Figura 3.10c, não observou-se quantidade significativa de carbono, sugerindo que a desativação não estava ocorrendo por deposição de material orgânico sobre as nanopartículas, este resultado está de acordo com as conclusões obtidas a partir das análises de determinação da área superficial. Nas imagens 3.10d e 3.10e encontram-se os mapas de composição referentes aos elementos cobre e oxigênio presentes na composição das nanopartículas de óxido de cobre.



**Figura 3.10.** Microscopia de transmissão das NPs de CuO após o 1º ciclo reacional (a) imagem STEM em campo claro e (b) imagem STEM em campo escuro (c) mapa de C, (d) mapa de Cu (e) mapa de O, obtidos através da espectroscopia de raios-X por dispersão de energia.

Os resultados das análises obtidos até agora, permitiram descartar a presença de matéria orgânica na superfície das nanopartículas de óxido de cobre após o primeiro ciclo reacional, contudo não foram capazes de fornecer uma resposta para a desativação observada. Com o intuito de buscarmos respostas para isso, recorreremos a análise de Espectroscopia de Fotoelétrons Excitados por Raios-X (XPS), a qual é uma ferramenta muito utilizada para investigar as propriedades eletrônicas de espécies presentes na superfície da amostra, podendo

ser utilizada para elucidar alterações no estado de oxidação dos elementos,<sup>123</sup> presentes na amostra.

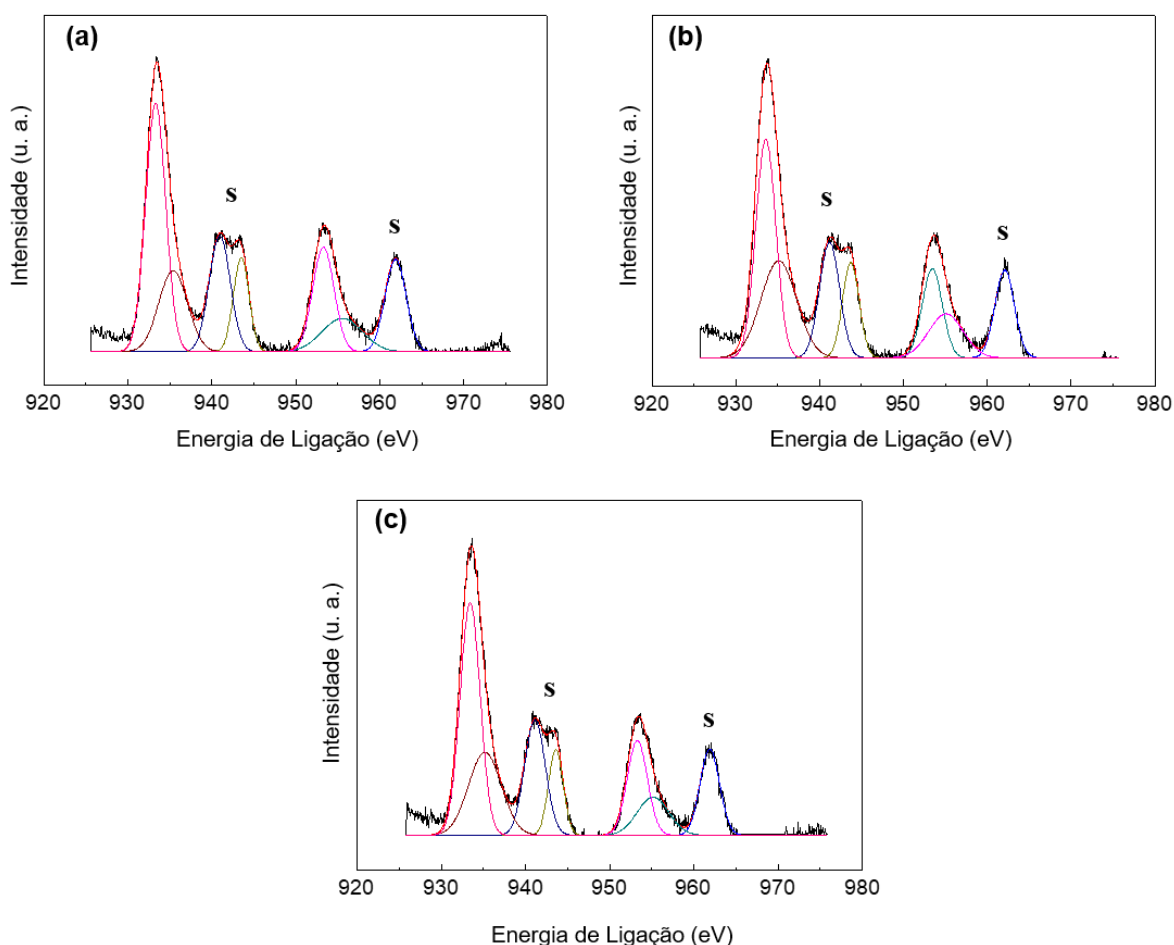
A Figura **3.11** mostra os espectros de XPS (calibração realizada pelo sinal do C 1s;  $e = 284,5$  eV) para as NPs de CuO novas (Figura **3.11a**), desativadas (após 1ª reação) (Figura **3.11b**) e NPs de CuO reativadas após a lavagem com solução 0,01 M de NaOH (Figura **3.11c**). Os três espectros de XPS exibem os picos característicos para o óxido de cobre(II). Os espectros 2p do cobre são compostos por dois picos principais, um centrado em 934 eV e o outro centrado em 948 eV, que são atribuídos às emissões de fotoelétrons dos níveis  $2p_{3/2}$  e  $2p_{1/2}$ , respectivamente. Além desses dois picos ainda é possível observar a presença de dois picos satélites, indicados nos espectros pela letra **S**. A presença desses picos satélites é um indicativo de materiais os quais possuem configuração parcialmente preenchida no estado fundamental ( $d^9$ ), como por exemplo CuO. Sawatzky e colaboradores em seus estudos com óxidos de cobre, atribuíram estes picos satélites à presença dos íons Cu(II) na rede do óxido.<sup>124</sup>

Ambos os espectros de XPS das nanopartículas de CuO novas e desativadas após o primeiro ciclo reacional, Figuras **3.11a** e **3.11b** são praticamente idênticos, não ocorrendo mudanças significativas nas posições dos picos ou em seus componentes, o que sugere que o processo de desativação após o 1º ciclo de reação não causou alterações na superfície do catalisador em relação ao cátion Cu(II) nas espécies de CuO.

---

<sup>123</sup> (a) Xu, J. F.; Ji, W.; Shen, Z. X.; Tang, S. H.; Ye, X. R.; Jia, D. Z.; Xin, X. Q. *J. Solid State Chem.* **1999**, *147*, 516. (b) Svintsitskiy, D. A.; Stadnichenko, A. I.; Demido, D. V.; Koscheev, S. V.; Boronin, A. I. *Appl. Surf. Sci.* **2011**, *257*, 8542.

<sup>124</sup> Ghijssen, J.; Tjeng, L. H.; Elp, J. V.; Eskes, H.; Westerink, J.; Sawatzky, G. A.; Czyzyk, M. T. *Phys. Rev. B*, **1988**, *38*, 11322.



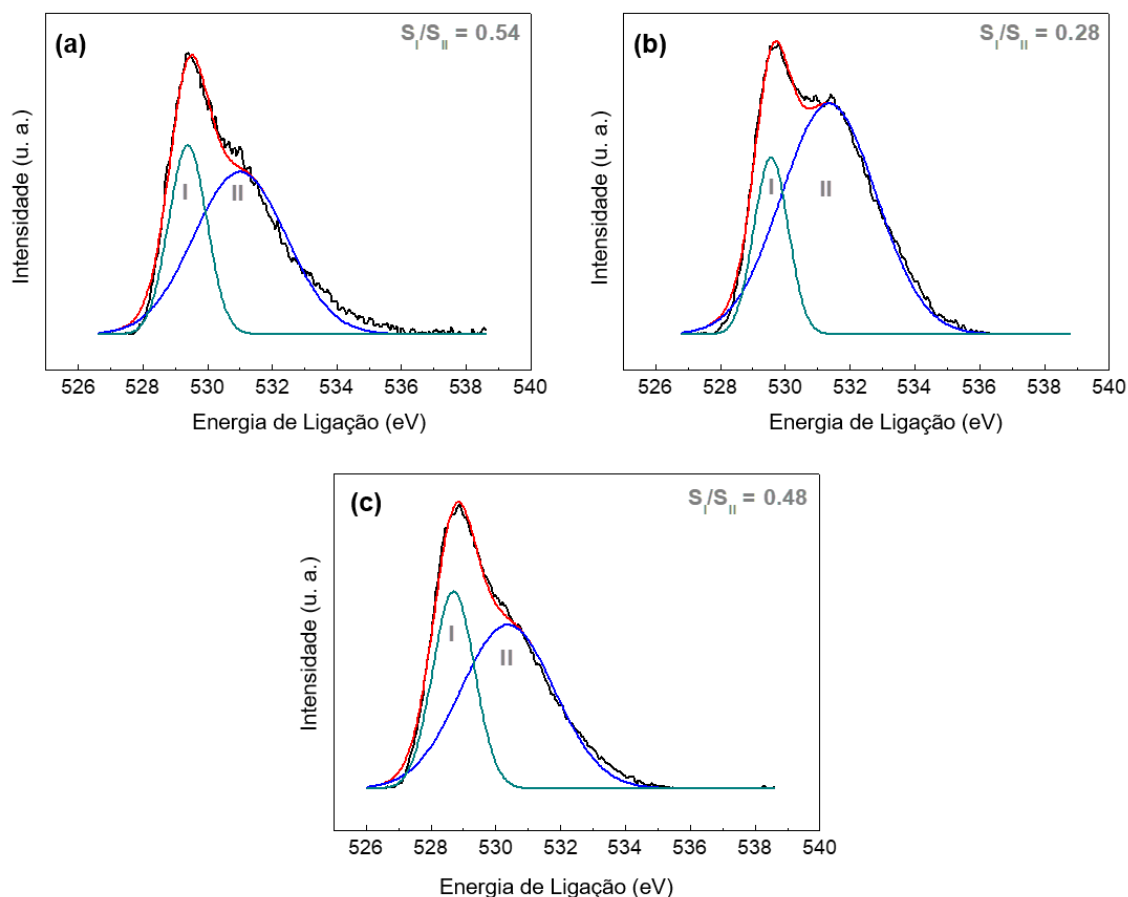
**Figura 3.11.** Espectros de XPS do nanocatalisador (CuO) novo (a), desativado (b) e reativado após lavagem com solução de NaOH 0,01 mol L<sup>-1</sup> (c).

Em contrapartida, mudanças significativas foram observadas nos espectros de XPS 1s do oxigênio (Figuras 3.12). De acordo com a literatura o espectro de XPS do oxigênio para o óxido de cobre pode facilmente ser deconvoluído em duas componentes com energia de ligação de 529,30 eV e 531.10 eV, sendo designados como picos **I** e **II** respectivamente. Estes dois componentes são atribuídos aos diferentes estados químicos dos átomos de oxigênio,<sup>125</sup> no qual o pico **I** centrado em energias de ligação inferiores é atribuído ao oxigênio O<sup>2-</sup> ligado aos íons Cu(II) na estrutura de CuO, enquanto o pico (**II**) centrado em maiores energias de ligação é atribuído ao oxigênio extra à rede, indicando uma superfície não estequiométrica com as NPs de CuO.<sup>126, 122a</sup> Neste contexto, as análises de XPS sugerem que a reação de síntese dos 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos promovida por NPs de CuO prosseguiu com o consumo do

<sup>125</sup> (a) Donga, C.; Xinga, X.; Chena, N.; Liua, X.; Wang, Y. *Sens. Actuators, B.* **2016**, *230*, 1. (b) Gomathisankar, P.; Hachisuka, K.; Katsumata, H.; Suzuki, T.; Funasakac, K.; Kaneco, S. *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 20429.

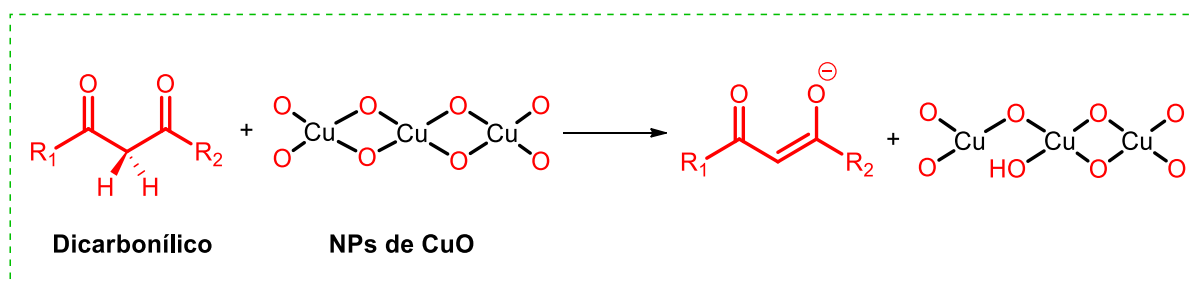
<sup>126</sup> (a) Xu, C.; Liu, Y.; Xu, G.; Wang, G. *Mater. Res. Bull.*, **2002**, *37*, 2365 (b) M. F. Al-Kuhaili, *Vacuum*, **2008**, *82*, 623.

oxigênio da superfície do nanocatalisador. Esses resultados ficam evidente, quando comparamos os espectros de XPS em nível 1s do oxigênio antes e após o primeiro ciclo reacional picos I e II (Figuras 3.12a e 3.12b), respectivamente.



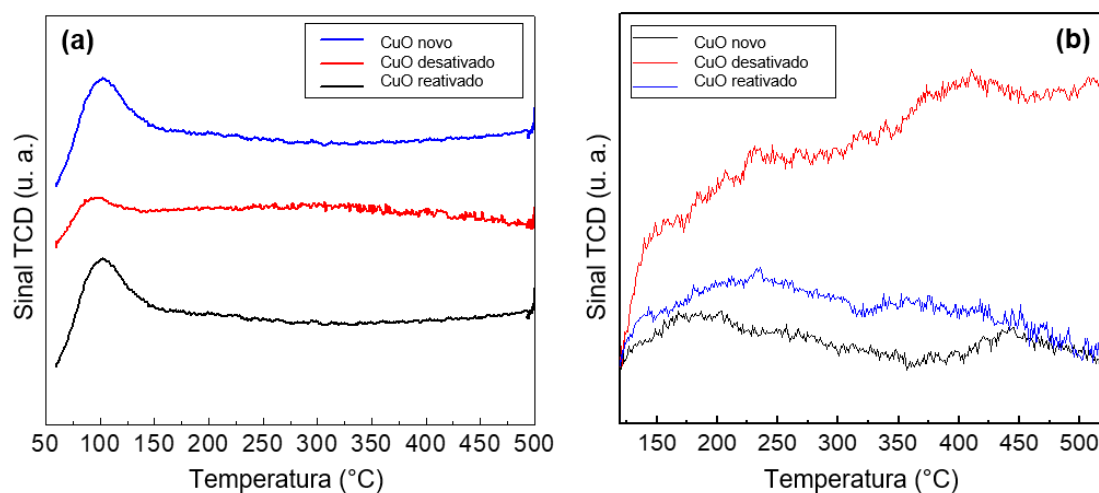
**Figura 3.12.** Espectros de XPS em nível 1s do oxigênio do nanocatalisador (CuO) novo (a), desativado após o 1º ciclo de reação (b) e reativado após tratamento com NaOH 0,01 mol L<sup>-1</sup> (c).

Considerando que o composto  $\beta$ -dicarbonílico é ativado pela coordenação do Cu<sup>2+</sup> com os dois grupos carbonilas formando um quelato; propõe-se que o próton ácido do metileno pode estar sendo removido por um sítio básico vizinho, sendo essa proposição feita com base na diminuição da intensidade do pico atribuído ao oxigênio da rede do CuO (Figura 3.12b) o qual é restabelecido quando as NPs são reativadas com solução de 0,01 mol L<sup>-1</sup> de NaOH. No espectro de XPS das NPs de CuO reativadas (Figura 3.12c) observou-se a restauração do pico I atribuído ao oxigênio da rede do CuO, confirmando assim a eficiência do procedimento de lavagem para o restabelecimento da atividade catalítica do nanocatalisador. Uma proposta de hidroxilação da superfície das NPs de CuO é apresentada no Esquema 3.14.



**Esquema 3.14.** Proposta de hidroxilação da superfície das nanopartículas de CuO.

A fim de confirmar esta hipótese, análises de dessorção termoprogramada de  $\text{CO}_2$  (TPD- $\text{CO}_2$ ) (Figura 3.13a) e de  $\text{NH}_3$  (TPD- $\text{NH}_3$ ) (Figura 3.13b), foram realizadas, com o objetivo de fornecer informações que pudessem quantificar os sítios básicos e ácidos, respectivamente. Os resultados mostraram uma diminuição dos sítios básicos após o 1º ciclo de reação, confirmando a hipótese da ocorrência de hidroxilação na superfície do catalisador pela captura do hidrogênio do carbono metileno, o que também resultou no aumento do número total de sítios ácidos com a desativação do catalisador.



**Figura 3.13.** Curvas de TPD de  $\text{CO}_2$  (a) e  $\text{NH}_3$  (b) das nanopartículas de CuO novas, desativadas e reativadas após lavagem com solução 0,01 mol/L de NaOH.

As medidas de TPD corroboram com a proposição de que durante a reação de cicloadição 1,3-dipolar as NPs de óxido de cobre são protonadas na sua superfície pois é possível observar uma diminuição dos sítios básicos presentes nas NPs de CuO desativadas em relação as nanopartículas novas (de 106,1 para 63  $\mu\text{mol.g}^{-1}$ ), sugerindo que as espécies de  $\text{Cu-O}^-$  ao capturar um próton levam a formação de  $\text{Cu-OH}$ . Além disso, também corroborando com essa hipótese, a desativação das NPs levam a um aumento no número destes sítios ácidos (de

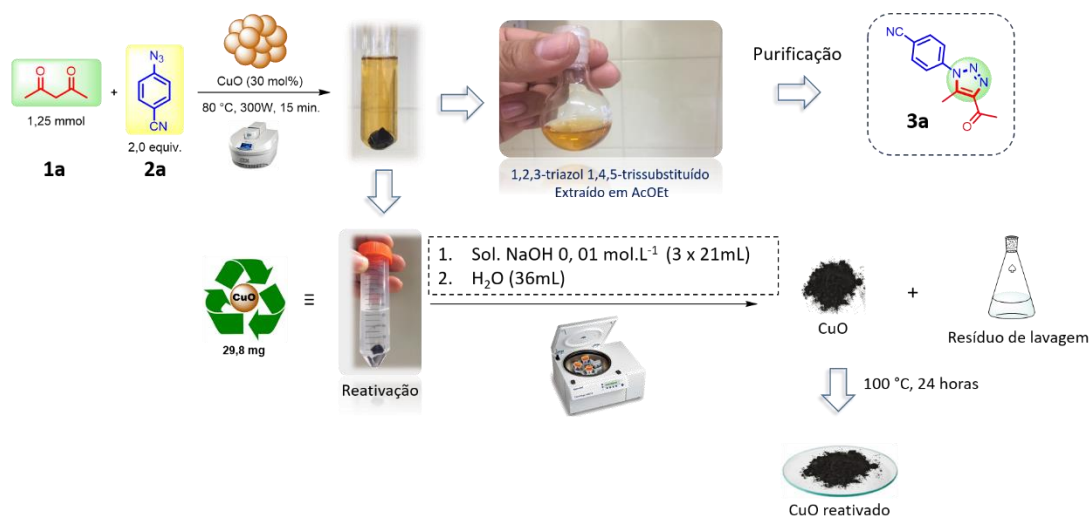
33,9 para 185,1  $\mu\text{mol.g}^{-1}$ ), sendo consequência da formação de Cu-OH na superfície do CuO, Tabela 3.8.

Esses resultados demonstraram assim claramente a necessidade da lavagem das nanopartículas de CuO com solução de NaOH 0,01 mol/L após cada ciclo reacional, objetivando a restauração dos sítios básicos do catalisador.

**Tabela 3.8.** Quantidade total de sítios básicos e ácidos para as nanopartículas de CuO novas, desativadas e reativadas obtidas por análise de TPD.

Amostra	Quantidade total de sítios básicos ( $\mu\text{mol.g}^{-1}$ )	Quantidade total de sítios ácidos ( $\mu\text{mol.g}^{-1}$ )
CuO novo	106,1	33,9
CuO desativado	63,0	185,1
CuO reativado	96,4	41,6

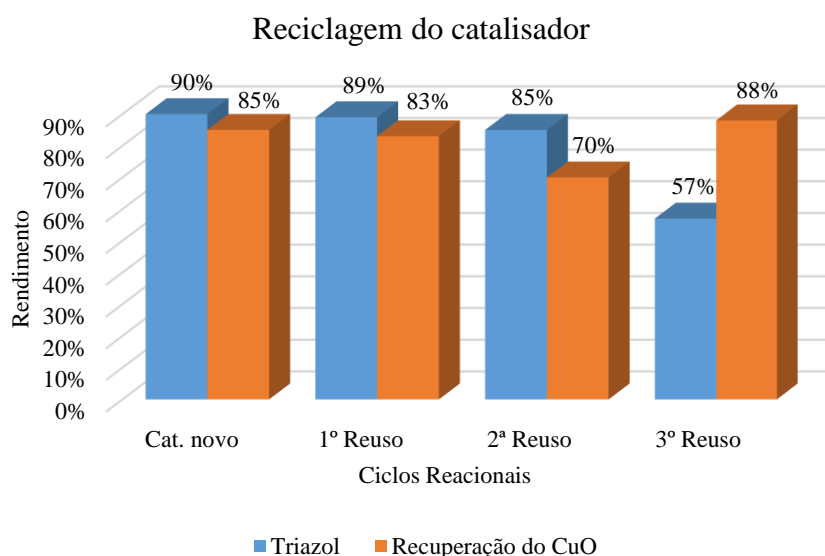
Uma vez elucidado o processo de desativação do catalisador, foi dado início a etapa de reciclagem do mesmo após o 1º ciclo reacional, lavando as nanopartículas de CuO inicialmente com um solvente orgânico (acetato de etila), seguido da lavagem com uma solução diluída de NaOH (0,01 mol/L) para promover a desprotonação dos sítios de Cu-OH e restaurar os sítios básicos originais (Cu-O<sup>-</sup>) no CuO. Após a lavagem com água, as NPs foram mantidas em estufa à 100 °C por 24 h para posterior reutilização, sendo que após cada ciclo reacional foi realizada uma nova etapa de reativação, Esquema 3.15.



**Esquema 3.15.** Recuperação e reativação das nanopartículas de CuO.

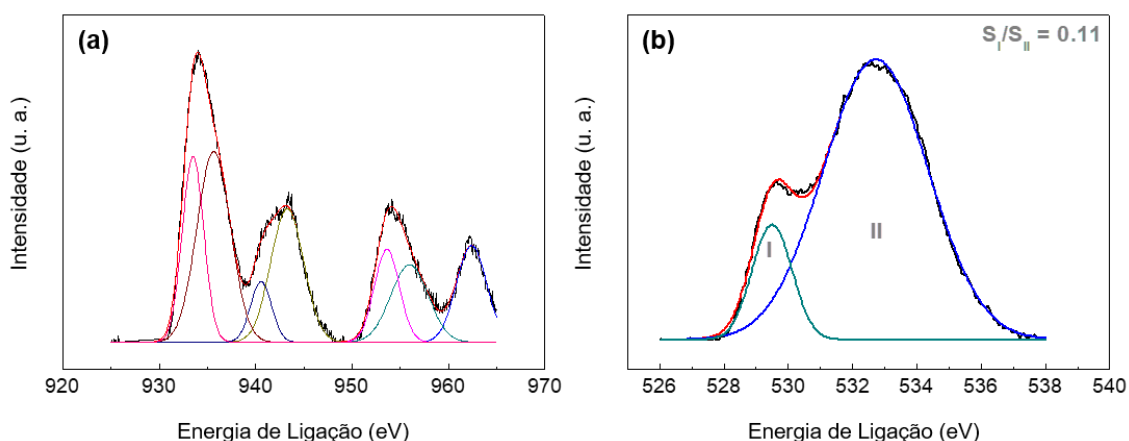


Utilizando o procedimento de lavagem descrito anteriormente, as nanopartículas de CuO foram capazes de catalisar eficientemente a reação de cicloadição 1,3-dipolar para a síntese do triazol **3a** por mais dois ciclos com bons rendimentos, sendo que após o 3º reuso do catalisador, observou-se uma diminuição acentuada no rendimento da reação, sugerindo uma desativação parcial das nanopartículas de CuO (Figura, **3.14**).



**Figura 3.14.** Reciclagem das nanopartículas de CuO.

Análises de XPS foram novamente utilizadas para a avaliação do baixo rendimento reacional obtido após o 3º reuso do nanocatalisador. É importante mencionar que essas análises foram conduzidas após o processo de reativação do nanocatalisador com solução de NaOH 0,01 mol/L (Figura **3.15**). O espectro de XPS 2 p do cobre não apresentou nenhuma alteração significativa. Já no espectro 1s do oxigênio tem-se uma notável diminuição da componente I (Figura **3.15b**). Esta observação sugere que após o 3º reuso do nanocatalisador, o procedimento de lavagem não foi mais eficiente para restabelecer a atividade do mesmo, indicando talvez a necessidade da realização de tratamentos adicionais para a sua reativação, uma vez que foi possível obter apenas 57% de rendimento isolado.

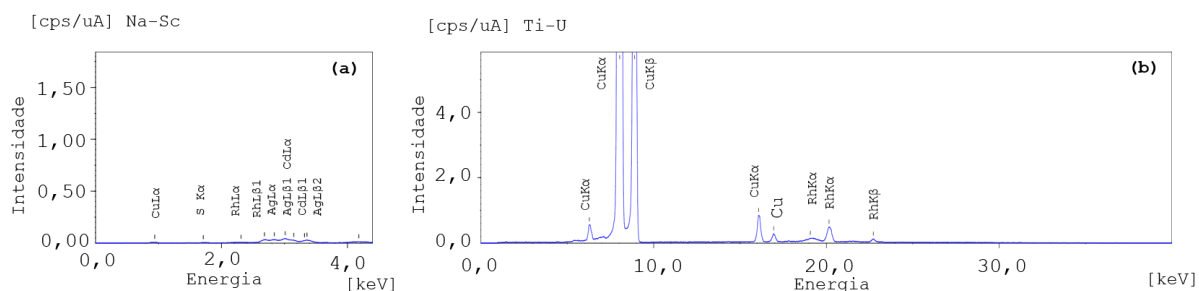


**Figura 3.15.** Espectros de XPS das nanopartículas de CuO após o 3º reuso (a) espectro 2p do cobre (b) espectro 1s do oxigênio.

Para confirmar que a solução de NaOH  $0,01 \text{ mol.L}^{-1}$  utilizada na reativação das nanopartículas de CuO não estaria catalisando a reação de cicloadição 1,3-dipolar, empregou-se espectrometria de fluorescência de raios X (FRX) que analisa a faixa de elementos que vai do  $_{11}\text{Na}$  ao  $_{92}\text{U}$ . Esta técnica permite fazer a determinação qualitativa pela incidência de um feixe de raios X na amostra provocando a ionização nas camadas mais internas de seus átomos constituintes, sendo que a emissão dos raios X fluorescentes pela amostra são característicos dos elementos constituintes com base nos seus comprimentos de onda. A intensidade dos raios X emitidos da amostra é resultado da concentração, sendo possível também a análise quantitativa.<sup>127</sup> Como resultado quantitativo foram encontrados Cu (99,824%), Si (0,143%) e S (0,033%) nas nanopartículas de CuO. Um espectro multielementar é mostrado na Figura 3.16a, onde não foi detectado a presença de sódio. Já na faixa  $_{22}\text{Ti}$ - $_{92}\text{U}$  (Figura 3.16b) existem picos de maiores intensidades  $K\alpha$  e  $K\beta$  do Cu constituinte das nanopartículas de CuO e picos de menores intensidades  $K\alpha$  e  $K\beta$  do Rh em torno de 20 keV, sendo estes últimos constituintes do alvo metálico no tubo gerador de raios X do equipamento utilizado na análise de FRX.<sup>128</sup>

<sup>127</sup> Bichinho, K. M.; Pires, G. P.; Stedile, F. C.; Santos, J. H. Z.; Wolf, C. R. *Spectrochim. Acta B.* **2005**, *60*, 599.

<sup>128</sup> Col, J. A.; Bueno, M. I. M. S. *Quim. Nova.* **2009**, *32*, 2407.

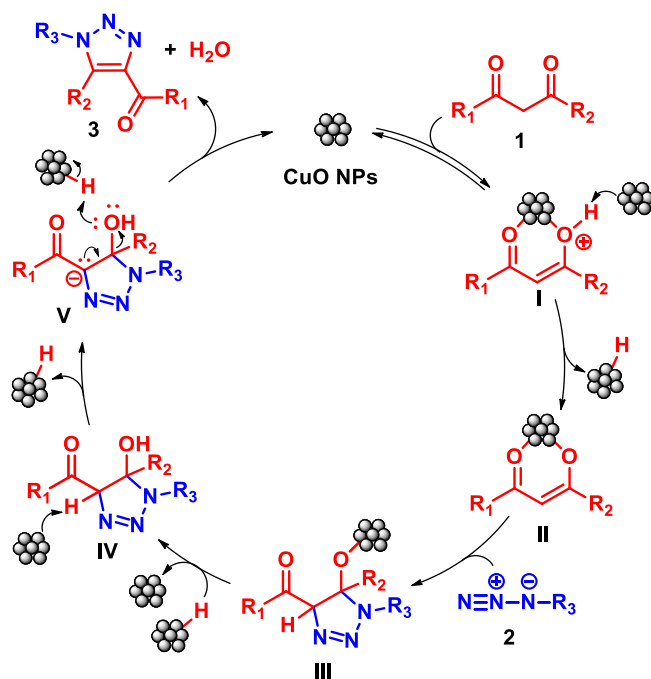


**Figura 3.16.** Espectro de fluorescência de raios X obtido para elementos de Na-Sc **(a)** e Ti-U **(b)**.

Apesar da desativação parcial após a reutilização na segunda reação, vale ressaltar que o óxido de cobre II possui baixo custo, alta abundância natural, além de estar comercialmente disponível.<sup>129</sup> Além disso, o uso de óxido de cobre como catalisador heterogêneo para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos representa um avanço no contexto da síntese orgânica, uma vez que a maioria dos estudos semelhantes emprega habitualmente uma amina secundária como um organocatalisador homogêneo não recuperável.<sup>13c, 29, 79, 80</sup> Neste contexto, o uso de catalisadores heterogêneos como CuO empregando microondas como fonte de calor também representa um caminho a ser seguido para se obter metodologias mais sustentáveis para a síntese de derivados de 1,2,3-triazóis.

Como mecanismo para a reação (Esquema **3.16**), é proposto que o composto  $\beta$ -dicarbonílico **1** reage com as NPs de CuO formando um enol (**I**), em seguida as NPs de CuO são responsáveis pela remoção de um próton resultando no enolato (**II**) que sofre cicloadição com a arilazida **2** formando a triazolina (**III**) a qual é protonada para se obter a triazolina **IV**. Por último ocorre eliminação de H<sub>2</sub>O via mecanismo E<sub>1</sub>cb assistido pelas NPs de CuO, levando a formação do triazol **3**.

<sup>129</sup> Gawande, M. B.; Goswami, A.; Felpin, F. X.; Asefa, T.; Huang, X.; Silva, R.; Zou, X.; Zboril, R.; Varma, R. S. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3722.



**Esquema 3.16.** Proposta de mecanismo para a reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por NPs de CuO.

### 3.4 Preparação de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos empregando reações em regime de fluxo contínuo

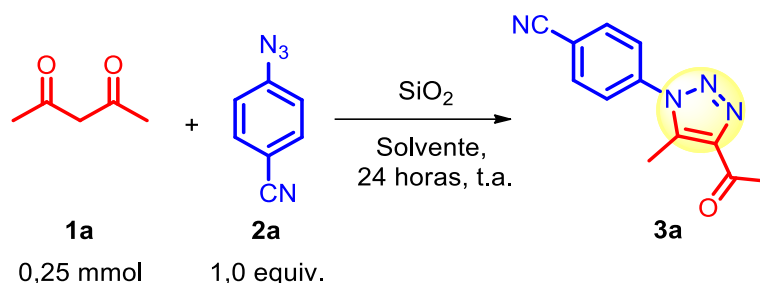
Nesta etapa do trabalho foi dado início ao desenvolvimento de uma metodologia, empregando reações de preparação de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos em regime de fluxo contínuo. Para essa metodologia foi feita uma investigação do desempenho de catalisadores com sítios ácidos e básicos de Bronsted e Lewis, disponível comercialmente e de baixo custo, sendo esta parte do trabalho, realizada em parceria com o grupo do professor Márcio Weber Paixão/DQ-UFSCar.

Como testes preliminares optou-se por avaliar a reação de cicloadição entre a pentano-2,4-diona e a 4-azidabenzonitrila, empregando diferentes catalisadores heterogêneos em reações em batelada a temperatura ambiente (Tabela 3.9). Nos primeiros testes foram empregados diferentes tipos de sílicas comercialmente disponíveis e outra preparada pelo método Stöber **S**<sub>1</sub>,<sup>130</sup> o qual se baseia no método sol-gel para a formação das micropartículas de sílica pela hidrólise e condensação do ortosilicato de tetraetila (TEOS), em uma mistura de EtOH/H<sub>2</sub>O em meio básico. O melhor rendimento para o 1,2,3-triazol 1,4,5-trissubstituído foi obtido com sílica preparada pelo método de Söber **S**<sub>1</sub>, (entrada **1**), quando comparado com as sílicas gel empregadas na purificação de compostos orgânicos via cromatografia **S**<sub>2</sub> e **S**<sub>3</sub>

<sup>130</sup> Stöber, W.; Fink, A. *J. Colloid. Interf. Sci.* **1968**, 26, 62.

(entradas **2** e **3**) respectivamente. A superfície bem como a porosidade da sílica é uma função das condições utilizadas na sua preparação, nesse sentido, pode haver variações no número de grupos silanóis livres e portanto influencia na acidez, além de variações no tamanho médio da partícula,<sup>130, 131</sup> o que pode justificar as diferenças de rendimentos dos 1,2,3-triazóis obtidos para as sílicas empregadas nesse trabalho como catalisador. O efeito de diferentes solventes também foi avaliado, tais como anisol e o dimetilcarbonato além da acetonitrila. Contudo, não foi possível visualizar por CCD a formação do produto de cicloadição para esses três solventes avaliados após 24 h de reação a temperatura ambiente. Assim mais uma vez optou-se por seguir os testes empregando DMSO como solvente para a reação.

**Tabela 3.9.** Síntese de 1,2,3-triazóis empregando catalisador de SiO<sub>2</sub>.<sup>[a]</sup>



Entrada	Solvente	Catalisador	Rendimento (%) <sup>[b]</sup>
1	DMSO	SiO <sub>2</sub> Stober (S <sub>1</sub> )	62
2	DMSO	SiO <sub>2</sub> gel 70-230 mesh, 60 Å (S <sub>2</sub> )	37
3	DMSO	SiO <sub>2</sub> gel 230-400 mesh, 60 Å (S <sub>3</sub> )	45
4	Anisol	SiO <sub>2</sub> Stober (S <sub>1</sub> )	NR
5	Dimetilcarbonato	SiO <sub>2</sub> Stober (S <sub>1</sub> )	NR
6	CH <sub>3</sub> CN	SiO <sub>2</sub> Stober (S <sub>1</sub> )	NR

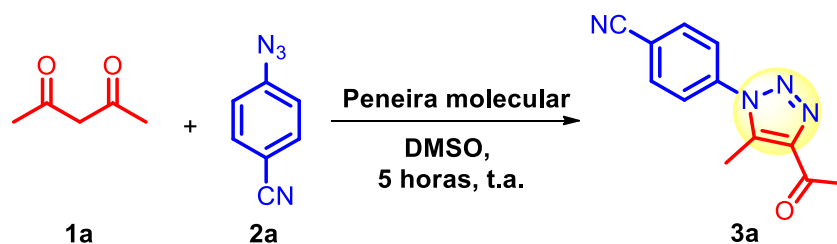
<sup>[a]</sup> Reações com 0,25 mmol de 1a, 0,25 mmol de 2a, 1mL de solvente e 30 mol% de SiO<sub>2</sub> conduzidas a t.a. por 24 horas. <sup>[b]</sup> Rendimento isolado.

No transcorrer do projeto surgiu a ideia de avaliarmos a atividade catalítica de diferentes tipos de peneiras moleculares, as quais eficientemente levaram a obtenção do 1,2,3-triazol **3a** em altos rendimentos após 5 horas de reação, (Tabela **3.10**, entradas 1-3). Partindo da hipótese que a peneira atua na remoção de água formada como subproduto da reação de cicloadição, levando assim a um deslocamento no equilíbrio, em favor do triazol resolvemos avaliar a reação de cicloadição 1,3-dipolar na presença de um agente secante. Nesse teste a peneira molecular foi substituída por 10 mg de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Após 5 horas de reação o produto

<sup>131</sup> Silva, C. R.; Jardim, I. C. S F.; Collins, C. H.; Airoidi, C. *Quim. Nova.* **2004**, 27, 270.

foi obtido com 88 % de rendimento (entrada **4**). Com o intuito de ratificar o real papel da peneira molecular, uma nova reação foi conduzida na presença de sulfato de sódio deca-hidratado (10 mg de  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ ). Para a nossa surpresa o produto foi obtido com 87% de rendimento (entrada **5**). Os resultados obtidos para o sulfato anidro e deca-hidratado, sugerem que o papel central da peneira molecular não se encontra na remoção de água formada durante o decurso da reação, mas talvez na ativação do composto dicarbonílico, uma vez que peneiras moleculares possuem tanto sítios ácidos e básicos de Bronsted e Lewis. Com base nesses resultados, uma nova reação foi conduzida empregando peneira molecular desativada (25 mg), pela adição de 100  $\mu\text{L}$  de água na mistura reacional, para a qual foi obtido um rendimento de **83%** para o 1,2,3-triazol após 5 horas de reação, entrada **6**. Este resultado sugere que a peneira molecular assim como  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, também pode atuar por diferentes mecanismos durante a reação de cicloadição.

**Tabela 3.10.** Síntese de 1,2,3-triazóis empregando peneira molecular como catalisador.



Entrada	Catalisador	Rendimento <sup>[b]</sup>
1 <sup>[a]</sup>	5Å, 8-12 mesh	95
2 <sup>[a]</sup>	3Å, 4-8 mesh	95
3 <sup>[a]</sup>	<b>4Å, -325 mesh</b>	<b>95</b>
4 <sup>[c]</sup>	$\text{Na}_2\text{SO}_4$ anidro	88
5 <sup>[c]</sup>	$\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$	87
6 <sup>[a]</sup>	4Å, -325 mesh	83

<sup>[a]</sup> Reações com 0,25 mmol de **1a**, 1,0 equiv. de **2a**, 1,0 mL de **DMSO** e 25 mg de catalisador em 5 horas.

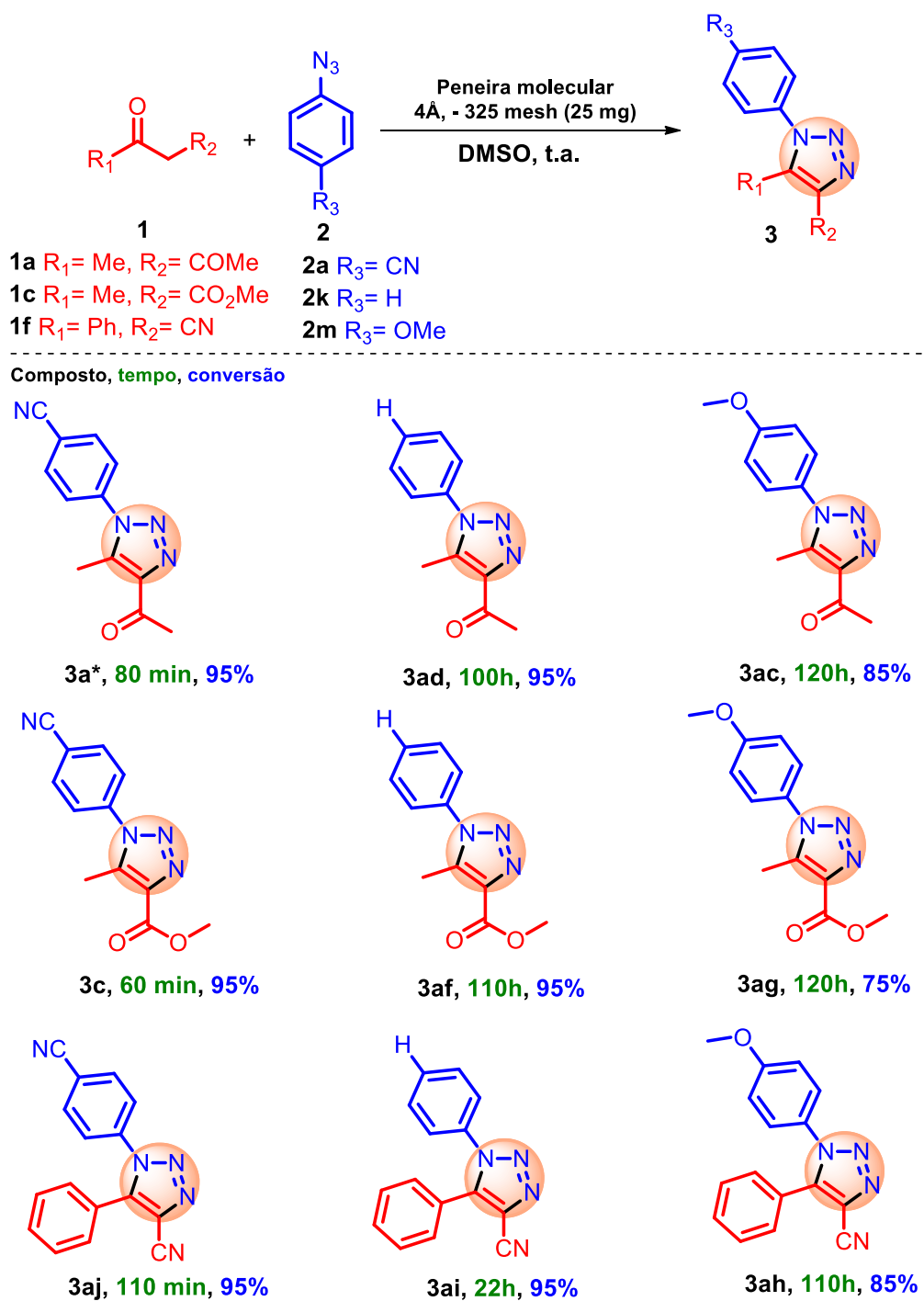
<sup>[b]</sup> Rendimentos isolados.

<sup>[c]</sup> Reações com 0,25 mmol de **1a**, 1,0 equiv. de **2a**, 1,0 mL de **DMSO** e 10 mg de sulfato de sódio.

Tendo em vista o bom desempenho apresentado para as três peneiras moleculares empregadas como catalisadores na reação de cicloadição, os próximos experimentos visando a otimização das condições reacionais para a reação de cicloadição foram conduzidos empregando a peneira molecular de 4Å, -325 mesh, (entrada **3**), haja vista que, essa

peneira encontra-se pulverizada, e isso facilita o suporte do catalisador no reator quando as reações forem avaliadas em fluxo contínuo, além de propiciar uma maior superfície de contato com os reagentes.

Visando otimizar as condições para o fluxo, um pequeno screening empregando diferentes compostos dicarbonílicos e azidas contendo diferentes grupos doadores e retiradores de elétrons foi realizado sob condições de batelada, antes que pudéssemos transpor a metodologia para condições de fluxo contínuo. De forma geral para todas as reações foram obtidos altas taxas de conversões, sendo demonstrado a eficiência do catalisador frente aos substratos empregados (Esquema **3.17**). No entanto, verificou-se também nessa metodologia a dependência da reação à dipolos contendo substituintes retiradores de elétrons, tendo em vista o curto tempo para a conversão nos triazóis **3a**, **3c** e **3aj**, quando foi empregada *p*-azidabenzonitrila **2a**. Ao empregar azidas **2m** foram necessários tempos substancialmente maiores para as conversões nos respectivos triazóis (**3ac**, **3ag** e **3ah**).



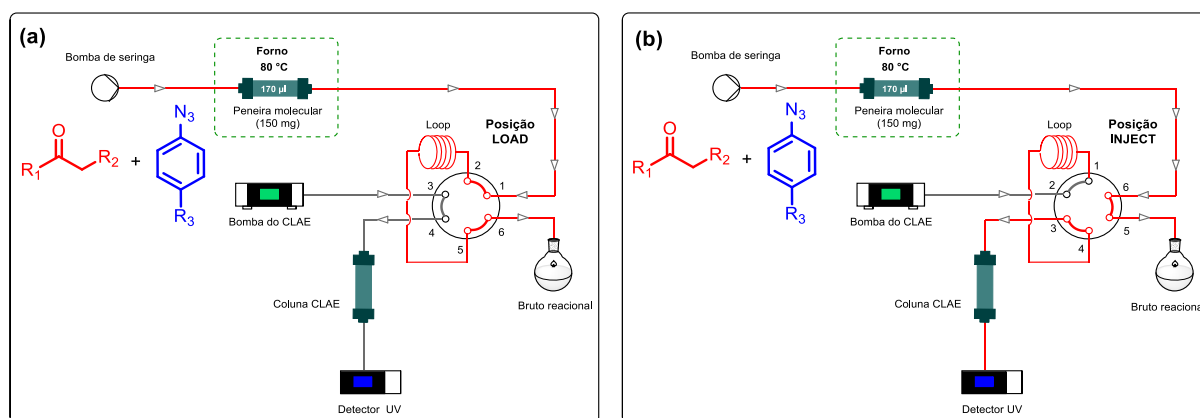
Reação em batelada com 0,2 M de **2** em DMSO (250  $\mu$ L), 1,2 equiv. de **1** e 25 mg de peneira molecular.  
 \* 0,2 M de **2a** em DMSO (2 mL), 1,2 equiv. de **1a** e 200 mg de peneira molecular, com rendimento isolado.  
 Conversão por curva de calibração.

**Esquema 3.17.** Testes preliminares em batelada empregando diferentes compostos carbonílicos e arilazidas em reação catalisada por peneira molecular.

Considerando que os produtos foram obtidos em altas taxas de conversão para as condições até então empregadas (Esquema 3.17), foi dado início ao estudo das reações de cicladição em regime de fluxo contínuo. Um sistema foi montado com o auxílio de uma bomba



de seringa, contendo uma mistura dos substratos em DMSO. O uso de uma única bomba de seringa contendo todos os substratos, dispensou o uso de misturadores, uma vez que os reagentes de partidas não reagem entre si na ausência do catalisador. O sistema conta com uma interface de loop de amostra que é capaz de armazenar 2  $\mu$ L da mesma na saída do reator (coluna de CLAE) com 170  $\mu$ L de volume interno, contendo 150 mg do catalisador (peneira molecular de 4  $\text{\AA}$ , -325 mesh) o qual foi fixado dentro do forno. Um sistema de válvulas é capaz de acoplar o loop de amostra na saída do reator ao balão coletor da reação, ou dependendo da posição dessa válvula, é capaz de acoplá-lo a uma coluna cromatográfica para a separação da mistura reacional e concomitante injeção no detector de UV (Esquema 3.18). Tal análise em primeira mão, permite acompanhar o progresso da reação em tempo real, possibilitando assim que o fluxo contínuo seja interrompido se os parâmetros de reação atingirem valores não desejados, por exemplo, uma conversão reduzida. Esta característica representa um avanço operacional importante em termos de custo e tempo, pois permite que a coleta convencional bem como a análise das operações inseparadas do produto sejam contornadas.

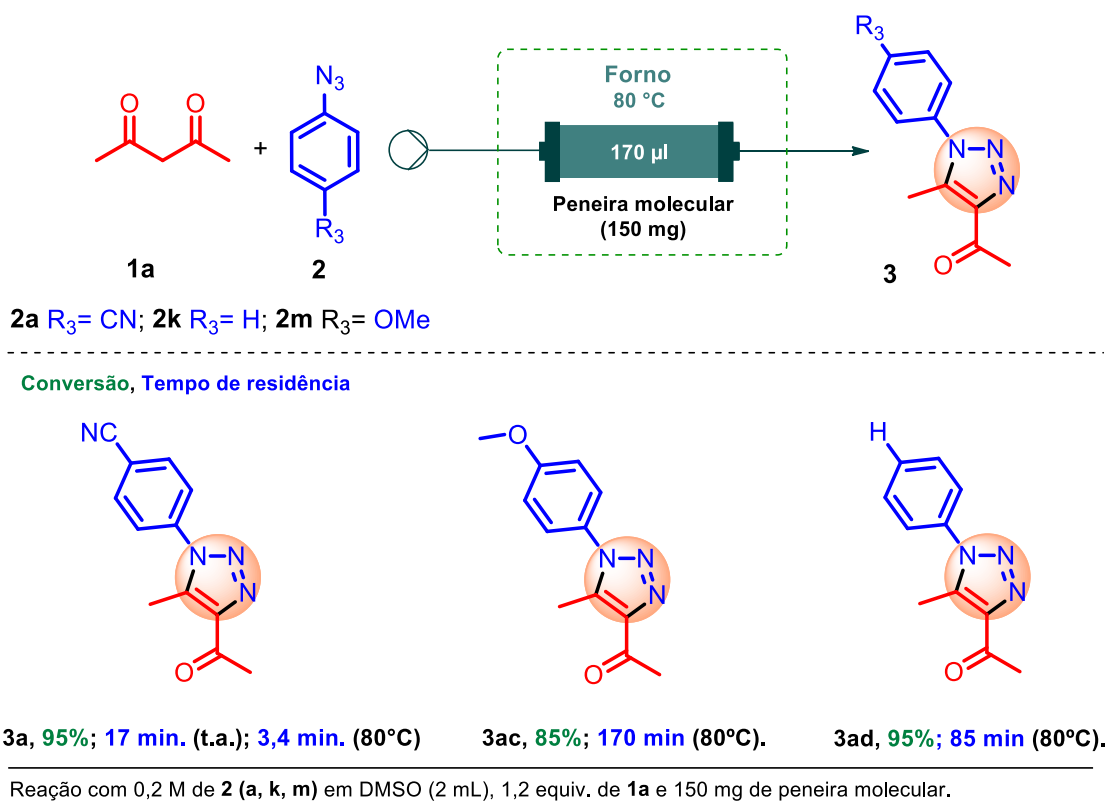


**Esquema 3.18.** Fluxograma de preparação dos triazóis em fluxo contínuo (a) e inversão na posição para da válvula para separação e análise pelo detector de UV (b).

Para esses testes iniciais novamente a acetilacetona **1a** foi selecionada como substrato dicarbonílico de partida, frente a três diferentes azidas *p*-azidabenzonitrila **2a**, fenilazida **2k** e 1-azida-4-metoxibenzeno **2m**.

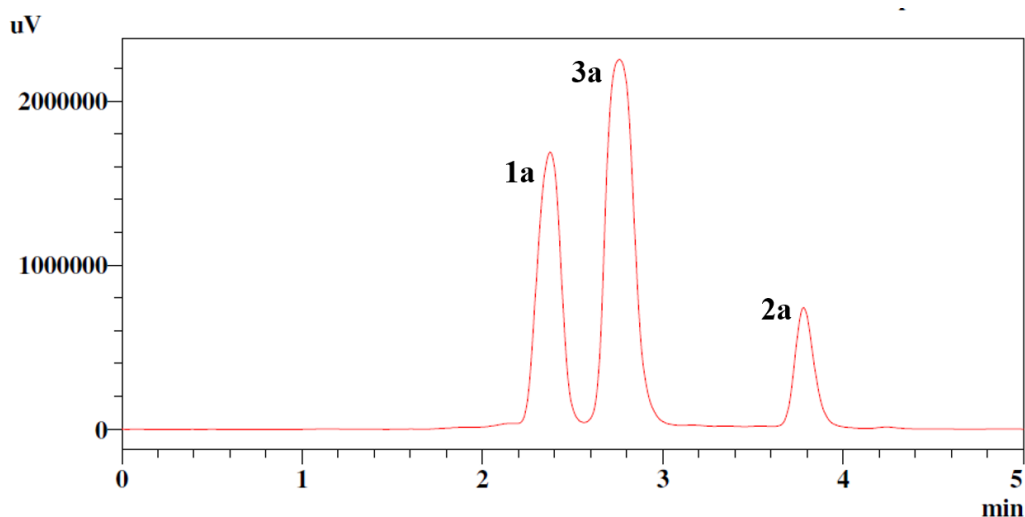
O acompanhamento das reações em fluxo contínuo foi realizado através de um detector de ultravioleta acoplado ao sistema. Através de curvas de calibração para os três triazóis sintetizados foi possível calcular a conversão obtida nos respectivos tempos de residência. A reação entre a acetilacetona **1a** e *p*-azidabenzonitrila **2a** a temperatura ambiente, forneceu o produto **3a** com 95% de rendimento em um tempo de residência de 17 minutos.

Quando aumentou-se a temperatura do reator para 80 °C, a mesma conversão foi capaz de ser alcançada em um tempo de residência de apenas 3,4 minutos (Esquema 3.19). O emprego da azida **2m** contendo um grupo doador de elétrons, levou a formação do triazol **3ac** em 85% de rendimento, contudo foi preciso aumentar o tempo de residência para 170 minutos, a fim de obtermos o produto desejado em maior conversão. Já quando a fenil azida foi utilizada, o 1,2,3-triazol **3ad** foi obtido com 95% de conversão empregando-se 85 minutos de tempo de residência com reator a 80 °C.



**Esquema 3.19.** Síntese de 1,2,3-triazóis em reação catalisada por peneira molecular empregando fluxo contínuo.

A título de exemplo, na Figura 3.17 tem-se um cromatograma obtido na análise por CLAE do bruto da reacional, no qual foram identificados os picos característicos da acetilacetona **1a**, *p*-azidabenzonitrila **2a** e do triazol **3a**. Para a separação dos compostos em tempo de retenção (t.r.) de 5 minutos, foi utilizado como solvente de arraste uma mistura  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (60 : 40) com 0,1% de ácido fórmico a temperatura ambiente, com volume de injeção da amostra de 2  $\mu\text{L}$  e os compostos identificados por um detector de UV ( $\lambda=280 \text{ nm}$ ).



**Figura 3.17.** Cromatograma obtido do bruto da reação de síntese do triazol **3a**, a partir da acetilacetona **1a** (t.r = 2,6 min) e *p*-azidabenzonitrila **2a** (t.r = 4,0 min); **3a** t.r. = 3,0 min.

Os resultados preliminares obtidos na síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos, comprovam o bom desempenho da peneira molecular empregada como catalisador heterogêneo na reação de cicloadição entre arilazidas e compostos carbonílicos, isso ficou comprovado nos testes de avaliação da reação à temperatura ambiente para os quais foram obtidos excelentes rendimentos dos triazóis (Esquema **3.16**). Transpondo essas reações para o regime de fluxo contínuo, foi possível obter altas taxas de conversão, a exemplo o triazol **3a** com 95% de rendimento em reação em batelada (80 minutos), foi obtido com 95% de conversão em 17 minutos de tempo de residência à temperatura ambiente e 3,4 minutos com o reator a 80 °C (Esquema **3.19**), o que comprova a eficiência dessa ferramenta no que tange a melhor transferência de massa e eficiente transferência de calor para a reação, resultado em maior conversão dos reagentes nos produtos desejados em menor tempo.

#### 4. CONCLUSÃO

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas considerações frente às reações estudadas.

Neste trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia mais sustentável para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos empregando catalisadores heterogêneos sob irradiação de micro-ondas e fluxo contínuo. Essas duas estratégias, portanto, permitiram a preparação de uma série de compostos, com variações nos substituintes, o que conferiu um caráter altamente modular. Cabe ressaltar que ambas as metodologias descrevem pela primeira vez o emprego de catalisadores heterogêneos na reação de cicloadição entre compostos contendo um hidrogênio metilênico ativado e azidas aromáticas.

É importante ressaltar que os diferentes  $\beta$ -cetoésteres funcionalizados, foram obtidos através de reações de transesterificação empregando-se como catalisador o ácido bórico e a ferrita de cobre.

A reação catalisada por nanopartículas de CuO sob irradiação de micro-ondas demonstrou ser altamente dependente dos substituintes presentes no anel aromático da azida. Essa metodologia permitiu a preparação de 30 exemplos, com rendimentos de até 97%. Através de um amplo estudo por meio de caracterizações do catalisador, foi elucidado o processo de desativação do nanocatalisador ao final de cada ciclo reacional, para o qual foi feita a reativação e reutilização do mesmo por até dois ciclos reacionais com altos rendimentos.

Esta parte do trabalho representa um avanço no que tange ao desenvolvimento de metodologias mais sustentáveis aplicadas à síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos, uma vez que, não há relatos na literatura científica de metodologias que empregam os mesmos substratos com nanocatalisadores recuperáveis em micro-ondas.

Empregando peneira molecular como catalisador em reações sob regime de fluxo contínuo foi possível preparar 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos a partir de substratos carbonilados e arilazidas em excelentes rendimentos. Essa metodologia de preparação de triazóis catalisada por peneira molecular, diferentemente da catálise com NPs de CuO em micro-ondas, mostrou-se tolerável à presença de substituintes doadores e retiradores de elétrons no dipolo, com altas taxas de conversão e tempos de residência relativamente baixos. Através da investigação de um novo catalisador disponível comercialmente, e de custo relativamente baixo para aplicação na reação de cicloadição em regime de fluxo contínuo, deu-se início ao desenvolvimento de uma nova metodologia com abordagens mais sustentáveis para a obtenção de 1,2,3-triazóis funcionalizados.

# **5. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL**

## 5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

### 5.1 Generalidades

Neste tópico são descritos os procedimentos experimentais passo a passo conforme foram realizados durante a execução deste trabalho.

Todos os reagentes e solventes utilizados neste trabalho foram de grau analítico adquirido da empresa Sigma Aldrich, portanto, não foi necessário nenhum tratamento antes da sua utilização.

Como fonte de aquecimento para as reações foi utilizado um micro-ondas modelo CEM – Discover.

A formação do produto foi preliminarmente acompanhada por cromatografia em camada delgada (TLC) da marca Merck: Sílica Gel 60 F<sub>254</sub>. Para visualização foi utilizada lâmpada UV e para revelação foram utilizadas soluções de KMnO<sub>4</sub> e de vanilina.

O produto foi purificado através de cromatografia em coluna utilizando como fase estacionária sílica gel 60 Å (230-400 mesh) e como fase móvel mistura de solventes descritos nos procedimentos experimentais.

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C foram obtidos no equipamento da marca Bruker Avance com frequência de 400 MHz e 101 MHz respectivamente no Laboratório de RMN do Depto de Química da UFSCar. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) são expressos em partes por milhão (ppm) tendo como padrão interno o tetrametilsilano (TMS, 0 ppm). A representação da multiplicidade dos sinais são: *s* = singlete, *d* = dublete, *dd* = duplo dublete, *ddd* = duplo duplo dublete, *dt* = duplo tripleto, *t* = tripleto, *q* = quarteto, *hept* = hepteto, *m* = multiplete. Constante de acoplamento (*J*) em Hz. O número de H foi determinado com base na integração relativa dos sinais. Os solventes utilizados nas análises foram: clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) e Dimetilssulfóxido deuterado (DMSO – *d*<sub>6</sub>).

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos no equipamento de marca Bruker Daltronics, usando ionização por eletronspray (ESI). Os íons parentais obtidos nas análises foram: [M + Na]<sup>+</sup> ou [M + H]<sup>+</sup> no SEPARARE – Núcleo de Pesquisa em Cromatografia do Depto de Química da UFSCar.

O ponto de fusão de cada composto sólido foi determinado pelo equipamento Melting Point M-560 da Marca BUCHI no LSPN/UFSCar.

### 5.1.2 Caracterização do nanocatalisador (CuO)

As análises de DRX foram realizadas no LIEC - UFSCar em um Difratorômetro DRX 6000 Shimadzu, usando a radiação  $K\alpha$  de uma fonte de cobre ( $\lambda=1.54056 \text{ \AA}$ ), 40 kV, 30 mA e  $2\theta$  na faixa de  $5^\circ$  a  $80^\circ$  a uma taxa de  $2^\circ \text{ min}^{-1}$ .

A análise de fluorescência de raios X foi realizada no LCE – DEMA da UFSCar em um espectrômetro de Raio X da Shimadzu EDX – 720 que analisa elementos na faixa do  $^{23}\text{Na}$  -  $^{92}\text{U}$  e detecta as linhas  $L\alpha$ ,  $L\beta$ ,  $K\alpha$  e  $L\beta$  dos elementos presentes na amostra.

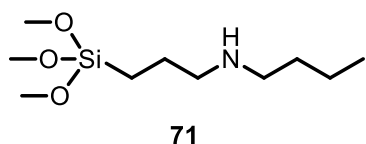
A espectroscopia fotoelétrica de raios X (XPS) foi realizada no Laboratório de Espectroscopia fotoelétrica de raios X do IFSC – USP de São Carlos utilizando um espectrômetro Scienta Omicron ESCA+ com um analisador hemisférico de alta performance (EA 125) com radiação monocromática Al  $K\alpha$  ( $h\nu = 1486.6 \text{ eV}$ ) como fonte de excitação. A pressão de operação na câmara ultra-alto vácuo (UHV) durante a análise foi de  $2 \times 10^{-9}$  mbar. Foram utilizadas rampas de energia de 50 e 20 eV para a análise e espectros de alta resolução respectivamente.

As medidas de Dessorção à Temperatura Programada (TPD) foram realizadas no LCE/DEMA – UFSCar utilizando um equipamento Micromeritics Autochem II 2920 Chemisorption Analyzer com um Detector de Condutividade Térmica (TCD). 50 mg da amostra foi pré-tratada sob He ( $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ) fluindo a uma taxa de aquecimento de  $10^\circ \text{C} \text{ min}^{-1}$  até  $500^\circ \text{C}$ , sendo essa temperatura mantida por 30 minutos. Em seguida foi diminuída a temperatura do reator para  $120^\circ \text{C}$  e o fluxo de He foi mantido por 60 minutos. A adsorção de dióxido de carbono foi realizada através da passagem de um fluxo de  $\text{CO}_2$  puro ( $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ) durante 30 minutos sobre a amostra. Após a saturação a amostra foi purgada com He por 1 hora para remover o excesso de  $\text{CO}_2$ . Finalmente a dessorção foi iniciada sob um fluxo de He ( $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ) a uma taxa de aquecimento de  $15^\circ \text{C} \text{ min}^{-1}$  até  $500^\circ \text{C}$ . Para quantificação dos sítios básicos calculou-se a área da curva do gráfico de Temperatura x Sinal TCD. Para a quantificação de locais ácidos, foi realizado o mesmo procedimento usando  $\text{NH}_3$  como sonda através de uma mistura de 15% v/v.

Estudos da morfologia e tamanho da partícula foram realizados por Microscopia Eletrônica e Transmissão (TEM) em um microscópio FEI TECNAI G<sup>2</sup> F20 no LCE/DEMA – UFSCar. As amostras em pó foram dispersas em etanol e submetidas a sonicação durante 5 minutos para uma melhor dispersão das nanopartículas de CuO. Uma gota da mistura foi colocada em uma grade de níquel de 400 mesh com filme de carbono e a amostra foi seca à temperatura ambiente.

## 5.2 Preparação do *n*-(3-(trimetoxisilil)propil)butan-1-amina (**71**)<sup>105</sup>

A síntese do catalisador seguiu rotas descritas na literatura científica.<sup>105</sup> Em um balão de duas vias, contendo 27 mL de butilamina (275 mmol) sob refluxo e atmosfera de argônio adicionou-se 9,1 mL de (3-cloropropil)trimetoxisilano (50 mmol) gota a gota por um período de 2 horas. Após esse tempo, elevou-se a temperatura da reação a 88 °C deixando em agitação por 3 horas. Em seguida baixou-se a temperatura para 30 °C e adicionou-se 36 mL de *n*-heptano deixando a sob agitação por mais 30 minutos. A fase orgânica foi separada do precipitado (cloridrato de *n*-butilamina) por filtração a vácuo. O produto *n*-(3-(trimetoxisilil)propil)butan-1-amina **71**, foi destilado a vácuo numa faixa de temperatura de 105-115 °C.



**N-(3-(trimetoxisilil)propil)butan-1-amina (71):** Rendimento: 80%; óleo incolor; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,57 (s, 9H); 3,56 (s, 1H); 2,60 (dt, *J* = 7,2; 5,1 Hz, 4H); 1,64-1,56 (m, 2H); 1,50 – 1,43 (m, 2H); 1,34 (dq, *J* = 14,8; 7,2 Hz, 2H); 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); 0,68 – 0,64 (m, 2H) ppm.

### 5.2.1 Preparação da magnetita (**72**)<sup>106</sup>

Em um béquer de 150 mL colocou-se 3,9 g de FeCl<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O (14,4 mmol), 1,2 g de citrato de trissódico (4,65 mmol), 7,2 g de acetato de sódio (87,8 mmol) e 60 mL de etilenoglicol (70 mmol) deixando agitar por 30 minutos. Após esse tempo transferiu-se a mistura para um copo de teflon adaptado a um autoclave. Levou-se ao aquecimento em forno mufla a 200 °C por período de 10 horas. Em seguida transferiu-se a magnetita (Composto **78**) para um tubo Falcon e lavou-se com água deionizada por 9 vezes com 40 mL e 3 vezes com 30 mL de EtOH, o catalisador foi separado por um ímã e seco em estufa a 100°C.

### 5.2.2 Imobilização do *n*-(3-(trimetoxisilil)propil)butan-1-amina (**71**) na magnetita (**72**)<sup>107</sup>

Em um balão de 100 mL, adicionou-se 1 g da magnetita (**78**) e adicionou-se uma mistura de álcool etílico e água 1:1 (70 mL). Sob atmosfera de argônio a mistura foi deixada por 30 minutos no ultrassom. Em seguida adicionou-se 0,54 mL de *n*-(3-(trimetoxisilil)propil)butan-1-amina (**71**) (0,5 mmol), a mistura reacional permaneceu sob agitação magnética a 40°C por 12 horas sob atmosfera de argônio.



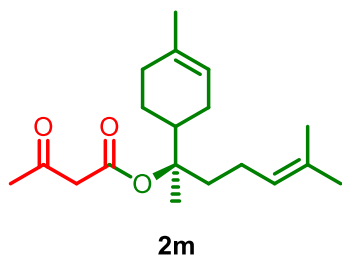
Ao término da reação o produto (catalisador **79**), foi lavado com água (3 x 40 ml) e etanol (3 x 40 mL). Deixou-se o catalisador **79** em uma estufa a 40°C por 12 horas e em seguida secou-se em bomba de vácuo por 5 horas. Uma amostra foi submetida a análise elementar para verificar a percentagem do *n*-propil-3-(trimetoxisilano)propan-1-amina **77** suportado na magnetita **78**.

### **5.3 Procedimento geral de preparação dos β-cetoésteres empregando CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> como catalisador<sup>117</sup>**

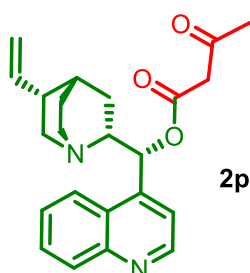
Em um balão de 2 vias foi adicionado 2 mmol de acetoacetato de metila, 3 mmol do álcool, 10 mol% de CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> e 10 mL de tolueno. A mistura foi agitada por um período de 5-12 horas em refluxo de tolueno, utilizando Dean-Stark para remover o metanol formado *in situ*. Após o término da reação o catalisador (CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) foi removido com auxílio de um ímã. A fase orgânica foi concentrada no rotaevaporador, e foi realizada a purificação em coluna cromatográfica com SiO<sub>2</sub> gel, utilizando uma mistura de hexano/acetato como eluente. A formação do produto foi confirmando por análise de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

### **5.4 Procedimento geral de preparação dos β-cetoésteres empregando H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> como catalisador<sup>118</sup>**

Em um balão de 2 vias foi adicionado 2 mmol de acetoacetato de metila, 3 mmol do álcool, 10 mol% de CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ou H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> e 10 mL de tolueno. A mistura foi agitada por um período de 5-12 horas em refluxo de tolueno, utilizando Dean-Stark para remover o metanol formado *in situ*. Após o término a reação foi lavada com 20 mL de solução de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. A fase orgânica foi concentrada no rotaevaporador, e foi realizada a purificação em coluna cromatográfica com SiO<sub>2</sub> gel, utilizando uma mistura de hexano/acetato como eluente. A formação do produto foi confirmando por análise de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.



**(2R)-6-metil-2-(4-metilciclohex-3-en-1-il)hept-5-en-2-il 3-oxobutanoato (1m):** Rendimento: 61%; óleo incolor; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,34 (s, 1H); 5,09 – 5,05 (m, 1H); 3,38 (s, 2H); 2,25 (s, 3H); 2,21-2,11 (m, 1H); 2,05-1,91 (m, 5H); 1,89- 1,84 (m, 2H); 1,82- 1,74 (m, 2H); 1,66 (s, 3H); 1,63 (s, 3H); 1,59 (s, 3H); 1,41 (s, 3H); 1,37- 1,24 (m, 1H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 201,4; 166,4; 134,5; 132,2; 124,1; 120,4; 89,4; 51,7; 40,6; 35,8; 31,1; 30,5; 26,6; 26,0; 23,9; 23,6; 22,3; 20,8; 17,9 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+Na]<sup>+</sup> para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>NaO calculado: 329,2093; encontrado: 329,2088.



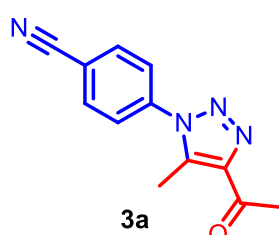
**(R)-quinolin-4-il((1S,2R,4S,5R)-5-vinilquinuclidin-2-il)metil 3-oxobutanoato (1p):** Rendimento: 78%; sólido amarelo; p. f.: 115-118 °C; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 8,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 8,12 (dd, *J* = 8,5; 0,8 Hz, 1H); 7,73-7,69 (m, 1H); 7,61-7,57 (m, 1H); 7,40 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 6,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 5,86-5,77 (m, 1H); 5,01 (dt, *J* = 7,3; 1,5 Hz, 1H); 4,97 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H); 3,49 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H); 3,41-3,35 (m, 1H); 3,14-3,06 (m, 1H); 3,01 (dd, *J* = 13,8; 10,0 Hz, 1H); 2,67-2,61 (m, 1H); 2,59-2,53 (m, 1H); 2,29-2,24 (m, 1H); 2,19 (s, 3H); 1,95-1,90 (m, 1H); 1,88-1,85 (m, 1H); 1,74-1,66 (m, 1H); 1,57-1,49 (m, 2H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200,1; 166,4; 150,3; 148,9; 144,9; 141,8; 130,8; 129,6; 127,3; 126,2; 123,5; 119,1; 114,9; 75,3; 59,9; 56,8; 50,4; 42,6; 39,8; 30,6; 27,9; 27,8; 24,9 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> calculado: 379,2022; encontrado: 379,2017.

## 5.5 Procedimento geral de preparação das azidas<sup>108</sup>

Em um balão de uma via contendo arilamina (5 mmol), 10 mL de acetato de etila e 5 mL de H<sub>2</sub>O em banho de gelo foi adicionado 2,8 mL de HCl gota a gota. Após 10 minutos foi adicionado 1,7 equiv. de NaNO<sub>2</sub> dissolvido em 3 mL de água gota a gota por 5 min. Após 30 minutos em agitação magnética em banho de gelo, foi adicionado 1,7 equiv. de NaN<sub>3</sub> dissolvido em 5 mL de H<sub>2</sub>O gota a gota. Após mais 30 minutos em agitação foi adicionado 15 mL de H<sub>2</sub>O na reação e a fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3x16 mL), a qual foi lavada com solução 1M de NaOH (3 x 20 mL) e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O produto foi concentrado no rotaevaporador e purificado em coluna cromatográfica com SiO<sub>2</sub> gel, usando uma mistura de hexano/acetato (9:1) como eluente.

## 5.6 Procedimento de síntese dos triazóis em micro-ondas

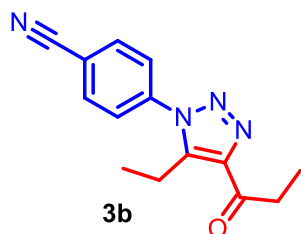
Em um tubo de micro-ondas foi adicionado 0,25 mol do  $\beta$ -dicarbonílico, 0,5 mmol da arilazida, 1 mL de DMSO e 5,96 mg de nanopartículas de óxido de cobre II (30 mol%). A mistura foi colocada para reagir em micro-ondas CEM Discover a 80 °C, 300W por 15 minutos. Ao término da reação o catalisador foi removido por centrifugação e lavado por 3 x 5 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água (3 x 20 mL) para extração do DMSO, em seguida foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada no rotaevaporador. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica com SiO<sub>2</sub> gel, utilizando uma mistura de hexano/acetato como eluente. O produto confirmando por análise de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.



**4-(4-acetil-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzonitrila (3a)<sup>132</sup>:**

Rendimento: 97%; sólido branco; p. f.: 153-155 °C; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7,91 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H); 7,65 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H); 2,76 (s, 3H); 2,66 (s, 3H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 194,3; 144,2; 138,9; 137,4; 133,8; 125,8; 117,5; 114,2; 28,1;

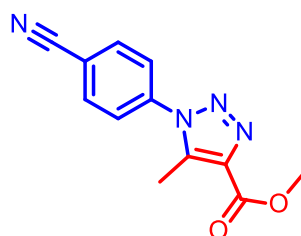
10,4 ppm.



**4-(5-etil-4-propionil-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzonitrila (3b):**

Rendimento: 90%; sólido branco; p. f.: 103-104 °C; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7,91 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H); 7,62 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H); 3,24 (q,  $J$  = 7,3 Hz, 2H); 3,03 (q,  $J$  = 7,5 Hz, 2H); 1,25 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3H); 1,19 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 3H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101

MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 197,2; 143,4; 143,3; 139,3; 134,1; 126,4; 117,7; 114,6; 33,8; 17,5; 13,3; 8,1 ppm. **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>NaO: calculado: 277,1065; encontrado: 277,1060.

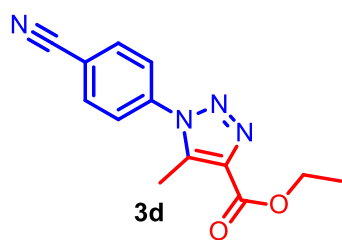


**metil 1-(4-cianofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (3c):**

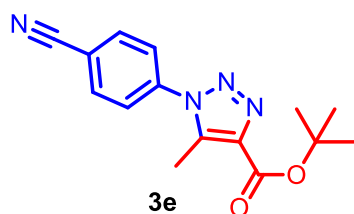
\*Rendimento: 74%; sólido branco; p. f.: 171-172 °C; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7,91 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 7,67 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 4,00 (s, 3H); 2,67 (s, 3H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 161,9; 139,0; 138,9; 137,3; 133,8; 125,9; 117,5;

<sup>132</sup> Kamalraj, R.; Senthil, S.; Kannan, P. *J. Molec. Struct.* **2008**, 892, 210.

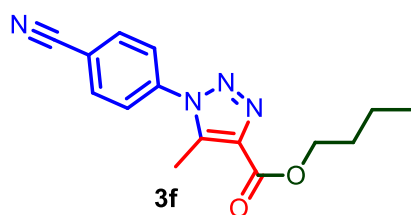
114,2; 52,4; 10,2 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+Na]<sup>+</sup> para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>2</sub> calculado: 265.0701; encontrado: 265.0697.



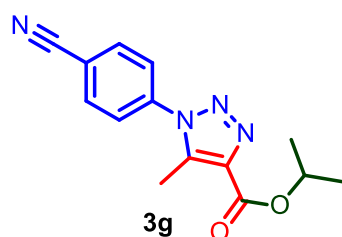
**etil 1-(4-cianofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (3d):** Rendimento: 82%; sólido branco; p. f.: 143,5-144,5 °C; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 4,48 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 2,66 (s, 3H); 1,45 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 161,6; 139,0; 138,9; 137,6; 133,8; 125,9; 117,5; 114,3; 61,5; 14,5; 10,3 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+Na]<sup>+</sup> para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>2</sub>: calculado: 279,0958; encontrado: 279,0851.



**tert-butil 1-(4-cianofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (3e):** Rendimento: 48%; sólido branco; p. f.: 158-160 °C; **RMN <sup>1</sup>H** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 2,62 (s, 3H); 1,65 (s, 9H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 160,8; 139,1; 138,7; 138,2; 133,8; 125,9; 117,6; 114,1; 82,7; 28,4; 10,4 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+Na]<sup>+</sup> para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>2</sub> calculado: 307,1171; encontrado: 307,1167.

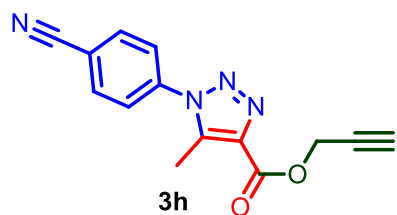


**butil 1-(4-cianofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (3f):** Rendimento: 70%; sólido branco; p. f.: 112-113 °C; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 4,40 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 2,65 (s, 3H); 1,79 (quintet, *J* = 14,1; 7,0 Hz, 2H); 1,48 (dq, *J* = 14,7; 7,4 Hz, 2H); 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 161,6; 138,9; 138,8; 137,5; 133,8; 125,9; 117,5; 114,2; 65,3; 30,8; 19,3; 13,8; 10,3 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+Na]<sup>+</sup> para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>2</sub>: calculado: 307,1171; encontrado: 307,1168.



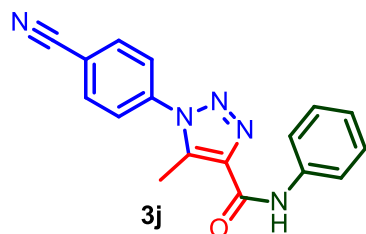
**isopropil 1-(4-cianofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (3g):** Rendimento: 70%; sólido branco; p. f.: 162-164 °C; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 5,34 (hept, *J* = 6,3 Hz, 1H); 2,65 (s, 3H); 1,43 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101

MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 161,1; 139,0; 138,7; 137,8; 133,8; 125,9; 117,5; 114,2; 69,2; 22,1; 10,3 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+Na]<sup>+</sup> para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>2</sub> calculado: 293,1014; encontrado: 293,1006.



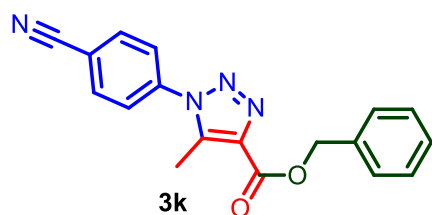
**prop-2-in-1-il 1-(4-cianofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (3h):** Rendimento: 70%; sólido branco; p. f.: 169,5-170,5 °C; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7,91 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 7,66 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 5,00 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 2H); 2,68 (s, 3H); 2,53 (t,  $J$  = 2,5 Hz, 1H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  =

160,7; 139,5; 138,8; 136,7; 133,9; 125,9; 117,5; 114,36; 77,3; 75,6; 52,7; 10,3 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+Na]<sup>+</sup> para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>2</sub> calculado: 289,0701; encontrado: 289,0695.



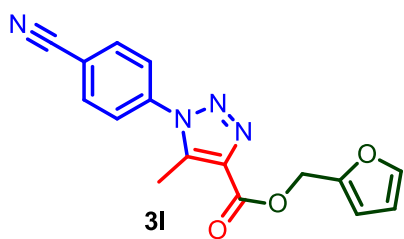
**1-(4-cianofenil)-5-metil-N-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3j):** Rendimento: traços; sólido branco; p. f.: 231-231,5 °C; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,04 (s, 1H); 7,92 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H); 7,70 (t,  $J$  = 7,9 Hz, 4H); 7,39 (t,  $J$  = 7,9 Hz, 2H); 7,17 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 1H); 2,76 (s, 3H); **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  159,1; 139,5; 139,2; 137,8; 137,7; 134,1; 129,5; 125,9; 124,9; 120,2; 117,7; 114,4; 10,2. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+Na]<sup>+</sup> para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>NaO calculado: 326,1018; encontrado: 326,1010.

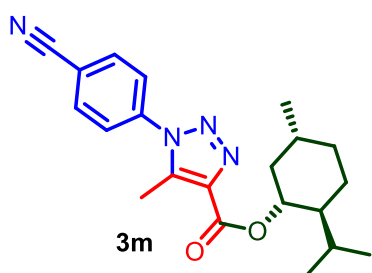


**benzil 1-(4-cianofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (3k):** Rendimento: 73%; sólido branco; p. f.: 158,4-159,4 °C; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7,89 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 7,64 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 7,49 (dd,  $J$  = 8,1; 1,5 Hz, 2H); 7,40-7,32 (m, 3H); 5,45 (s, 2H); 2,64 (s, 3H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101

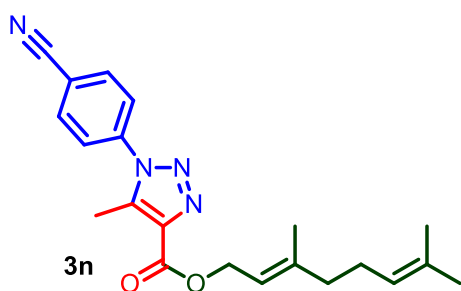
MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 161,3; 139,1; 138,9; 137,3; 135,6; 133,8; 128,8; 128,7; 128,6; 125,9; 117,5; 114,2; 67,0; 10,4 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+Na]<sup>+</sup> para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>2</sub> calculado: 341,1014; encontrado: 341,1007.



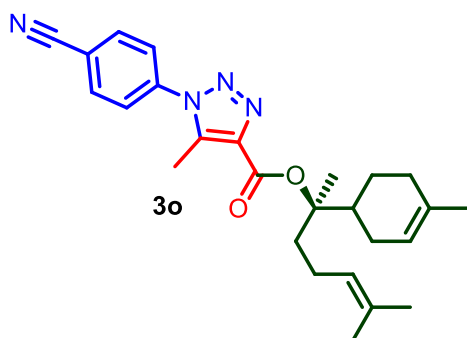
**furan-2-il metil 1-(4-cianofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (3l):** Rendimento: 68%; sólido branco; p.f.: 115-116 °C; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,44 (dd, *J* = 1,9; 0,8 Hz, 1H); 6,52 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H); 6,38 (dd, *J* = 3,3; 1,9 Hz, 1H); 5,40 (s, 2H); 2,65 (s, 3H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 161,1; 149,1; 143,6; 139,2; 138,9; 137,1; 133,8; 125,9; 117,5; 114,3; 111,6; 110,8; 58,7; 10,3 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+Na]<sup>+</sup> para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>3</sub> calculado: 331,0807; encontrado: 331,0803.



**(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil 1-(4-cianofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (3m):** Rendimento: 63%; sólido branco; p.f.: 141.4-142.5 °C; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 5,02 (td, *J* = 10,9; 4,4 Hz, 1H); 2,64 (s, 3H); 2,14-2,09 (m, 1H); 2,04-1,97 (m, 1H); 1,82-1,68 (m, 3H); 1,67-1,60 (m, 1H); 1,58-1,51 (m, 1H); 1,25-1,16 (m, 1H); 1,14-1,06 (m, 1H); 0,92 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H); 0,80 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 161,2; 139,0; 138,8; 137,7; 133,8; 125,9; 117,7; 114,1; 75,5; 46,9; 41,0; 34,3; 31,6; 26,4; 23,5; 22,1; 20,9; 16,4; 10,3 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+Na]<sup>+</sup> para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>2</sub> calculado: 389,1953; encontrado: 389,1948.

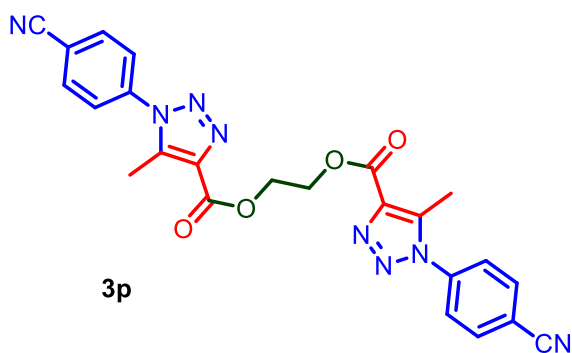


**(E)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il-(4-cianofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (3n):** Rendimento: 60%; sólido branco; p. f.: 95-96 °C; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 5,51 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 5,09 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H); 4,93 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,66 (s, 3H); 2,15-2,03 (m, 4H); 1,78 (s, 3H); 1,67 (s, 3H); 1,60 (s, 3H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 161,6; 143,1; 139,0; 138,8; 137,6; 133,8; 132,0; 125,9; 123,8; 118,0; 117,5; 114,2; 62,4; 39,7; 26,4; 25,8; 17,8; 16,8; 10,3 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** m/z [M+Na]<sup>+</sup> para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>2</sub> calculado: 387,1797; encontrado: 387,1793.



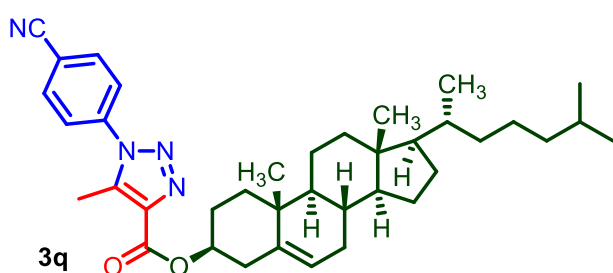
**(2R)-6-metil-2-(4-metilciclohex-3-en-1-il)hept-5-en-2-il 1-(4-cianofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (3o):** Rendimento: 52%; sólido branco; p. f.: 103-106 °C; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 5,36 (s, 1H); 5,10 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H); 2,61 (s, 3H); 2,46-2,38 (m, 1H); 2,12-2,01 (m, 4H); 2,00-1,83 (m, 5H); 1,63 (s, 6H); 1,57

(s, 3H); 1,56 (s, 3H); 1,43 (qd, *J* = 12,2, 5,2 Hz, 1H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 160,5; 139,1; 138,6; 138,0; 134,3; 133,8; 131,9; 125,9; 124,0; 120,2; 117,5; 113,9; 89,7; 40,8; 35,9; 30,9; 26,6; 25,7; 23,8; 23,4; 22,2; 20,8; 17,7; 10,4 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>2</sub> calculado: 455,2423; encontrado: 455,2418.



**etano-1,2-diil bis(1-(4-cianofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato) (3p):** rendimento: 50%; sólido branco; p. f.: 222-224 °C; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 8,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 4,69 (s, 2H); 2,56 (s, 3H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 161,6; 140,8; 139,4; 136,8;

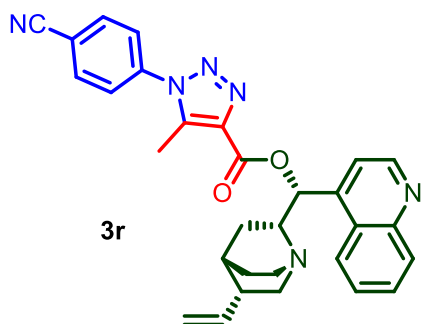
134,8; 127,2; 118,8; 113,7; 63,5; 10,7 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>8</sub>NaO<sub>4</sub> calculado: 505,1349; encontrado: 505,1345.



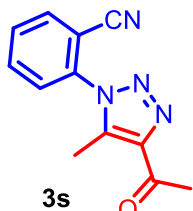
**(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimetil-17-((R)-6-metileptan-2-il)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il 1-(4-cianofenil)-5-metil-1H-1,2,**

**3-triazol-4-carboxilato (3q):** Rendimento: 74%; sólido branco; p. f.: 239-242 °C; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 5,43 (s, 1H); 4,98-4,90 (m, 1H); 2,64 (s, 3H); 2,57 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H); 2,48 (dd, *J* = 13,2; 4,6 Hz, 1H); 2,03-1,80 (m, 6H); 1,57 (s, 3H); 1,53-1,44 (m, 4H); 1,38-1,30 (m, 3H); 1,24-1,08 (m, 7H); 1,05 (s, 3H); 1,02-0,94 (m, 3H); 0,91 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); 0,85 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H); 0,68 (s, 3H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 161,0; 139,6; 139,0; 138,8; 137,7; 133,8; 125,9; 123,2; 117,5; 114,2; 75,4; 56,8; 56,3; 50,2; 42,5; 39,9; 39,6; 38,3; 37,2; 36,8; 36,3; 35,9; 32,1; 32,0; 28,4; 28,2; 27,9;

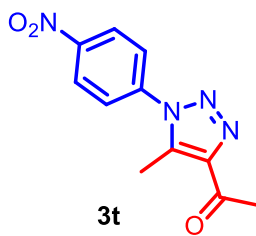
24,4; 23,9; 22,9; 22,7; 21,2; 19,5; 18,8; 12,0; 10,4 ppm. **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$   $[M+Na]^+$  para  $C_{38}H_{52}N_4NaO_2$  calculado: 619,3988; encontrado: 619,3991.



**(R)-quinolin-4-yl((1S,2R,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl 1-(4-cianofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (3r):** Rendimento: 86%; sólido branco; p. f.: 119-122 °C; **RMN  $^1H$** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,87 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H); 8,44 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 8,13 (dd,  $J = 8,4; 1,0$  Hz, 1H); 7,89 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 7,77-7,73 (m, 1H); 7,70-7,66 (m, 1H); 7,63 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 7,54 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H); 7,03 (s, 1H); 5,78 (ddd,  $J = 17,4; 10,4; 7,3$  Hz, 1H); 5,02 (dt,  $J = 9,6; 1,3$  Hz, 1H); 4,99 (m, 1H); 3,55 (m, 1H); 3,43 (m, 1H); 3,18 (dd,  $J = 13,7; 10,4$  Hz, 1H); 2,85-2,73 (m, 2H); 2,58 (s, 3H); 2,43-2,38 (m, 1H); 2,16-2,06 (m, 1H); 1,97 (m, 2H); 1,93-1,87 (m, 1H); 1,66 (m, 1H) ppm. **RMN  $^{13}C$**  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 160,6; 150,2; 148,8; 144,4; 140,9; 140,3; 138,9; 136,9; 134,1; 130,8; 129,9; 127,8; 125,9; 125,7; 123,6; 118,6; 117,6; 115,6; 114,5; 74,3; 59,8; 6,7; 43,4; 39,4; 27,9; 27,1; 23,4; 10,4$  ppm. **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$   $[M+H]^+$  para  $C_{30}H_{29}N_6O_2$  calculado: 505,2352; encontrado: 505,2346.

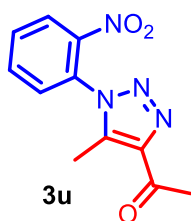


**2-(4-acetil-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzonitrila (3s):** Rendimento: 72%; sólido branco; p. f.: 139-140 °C; **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7,92$  (dd,  $J = 7,7; 1,2$  Hz, 1H); 7,86 (td,  $J = 7,8; 1,5$  Hz, 1H); 7,74 (td,  $J = 7,7; 1,2$  Hz, 1H); 7,55 (dd,  $J = 8,0; 0,8$  Hz, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,56 (s, 3H) ppm. **RMN  $^{13}C$**  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 194,1; 143,5; 138,8; 137,1; 134,2; 134,1; 131,2; 128,3; 114,6; 111,3; 27,9; 9,8$  ppm. **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$   $[M+Na]^+$  para  $C_{12}H_{10}N_4NaO$  calculado: 249,0752; encontrado: 249,0746.



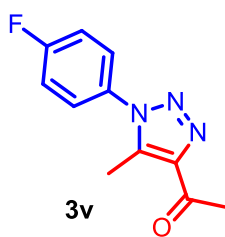
**1-(5-metil-1-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etanona (3t)<sup>132</sup>:** Rendimento: 72%; sólido; p. f.: 144-145 °C; **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 8,47$  (d,  $J = 9,1$  Hz, 2H); 7,73 (d,  $J = 9,1$  Hz, 2H); 2,76 (s, 3H); 2,68 (s, 3H) ppm. **RMN  $^{13}C$**  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 194,5; 148,6; 144,4; 140,5; 137,7; 126,1; 125,6; 28,3; 10,7$  ppm.





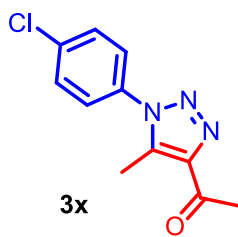
**1-(5-metil-1-(2-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanona (3u):**

Rendimento: 67%; sólido branco; p. f.: 111-112 °C; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,25 (dd, *J* = 8,1; 1,5 Hz, 1H); 7,85 (dtd, *J* = 24,3; 7,7; 1,5 Hz, 2H); 7,51 (dd, *J* = 7,7; 1,4 Hz, 1H); 2,76 (s, 3H); 2,50 (s, 3H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 194,4; 145,6; 143,6; 139,7; 134,7; 132,3; 129,9; 128,9; 126,3; 28,2; 9,8 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>3</sub> calculado: 269,0651; encontrado: 269,644.



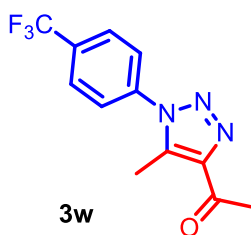
**1-(1-(4-fluorfenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanona (3v)<sup>132</sup>:**

Rendimento: 10%; sólido branco; p. f.: 74-76 °C; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,42-7,36 (m, 2H); 7,24-7,20 (m, 2H); 2,69 (s, 3H); 2,52 (s, 3H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 194,7; 163,6 (d, *J* = 251,4 Hz); 144,0; 137,8; 131,8; 127,7 (d, *J* = 8,9 Hz); 117,2 (d, *J* = 23,2 Hz); 28,2; 10,4 ppm.



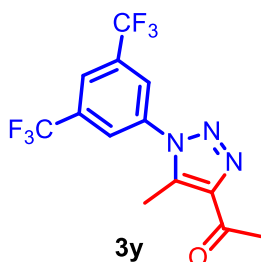
**1-(1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanona (3x)<sup>132</sup>:**

Rendimento: 46%; sólido branco; p. f.: 111-112 °C; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,53 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,38 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 2,72 (s, 3H); 2,56 (s, 3H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 194,7; 144,1; 137,7; 136,6; 134,1; 130,3; 126,8; 28,2; 10,5 ppm.



**1-(5-metil-1-(4-(trifluormetil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanona (3w):**

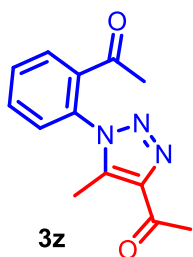
Rendimento: 86%; sólido branco; p. f.: 77,5-78,5 °C; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 2,72 (s, 3H); 2,62 (s, 3H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 194,5; 144,2; 138,5; 137,7; 132,4 (q, *J* = 33 Hz); 127,3 (q, *J* = 3,3 Hz); 125,9; 123,7 (q, *J* = 272 Hz); 28,2; 10,5 ppm. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>NaO calculado: 270,0854; encontrado: 270,0848.



**1-(1-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanona (3y):**

Rendimento: 88%; sólido branco; p.f.: 52,5-53,5 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,08 (s, 1H), 7,99 (s, 2H); 2,74 (s, 3H); 2,67 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 194,4; 144,4; 137,8; 137,0; 134,3 (q, *J* = 34,76 Hz); 125,7 (q, *J* = 3,5 Hz); 124,1 (hept, *J* =

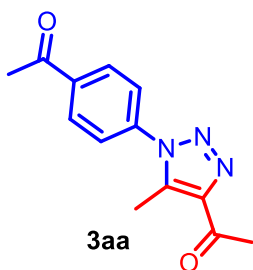
3,7 Hz); 122,7 (q,  $J = 273$  Hz); 28,3; 10,5 ppm. **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$   $[M+Na]^+$  for  $C_{13}H_9F_6N_3NaO$  calculado: 360,0548; encontrado: 360,0545.



**1-(2-(4-acetil-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etanona (3z):**

Rendimento: 25%; sólido; p. f.: 70-71 °C; **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7,91-7,87$  (m, 1H); 7,73-7,68 (m, 2H); 7,37-7,33 (m, 1H); 2,75 (s, 3H); 2,46 (s, 3H); 2,34 (s, 3H) ppm.  **$^{13}C$  NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 198,2$ ; 194,6; 143,5; 139,7; 136,8; 132,9; 132,8; 131,2; 129,9; 128,6; 29,1; 28,1; 10,0 ppm.

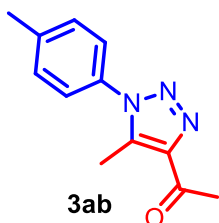
**HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$   $[M+Na]^+$  para  $C_{13}H_{13}N_3NaO_2$  calculado: 266,0905; encontrado: 266,0900.



**1-(4-(4-acetil-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)phenil)etanona (3aa):**

Yield: 83%; sólido branco; p. f.: 128-129 °C; **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 8,17$  (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 7,60 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 2,76 (s, 3H); 2,68 (s, 3H); 2,64 (s, 3H) ppm. **RMN  $^{13}C$**  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 196,9$ ; 194,6; 144,3; 139,2; 138,3; 137,7; 130,1; 125,6; 28,3; 27,1; 10,6 ppm. **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$   $[M+H]^+$  para  $C_{13}H_{14}N_3O_2$  calculado:

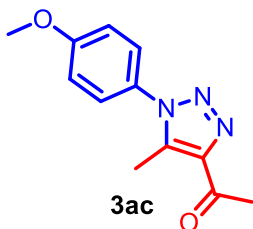
244,1086; encontrado: 244,1080.



**1-(5-metil-1-(p-toluil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanona (3ab)<sup>132</sup>:**

Rendimento: 12%; sólido branco; p. f.: 108,5-109,5 °C; **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7,37$  (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 7,31 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 2,75 (s, 3H); 2,57 (s, 3H); 2,46 (s, 3H) ppm. **RMN  $^{13}C$**  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 194,8$ ; 143,9; 140,7; 137,8; 133,2; 130,6; 125,4; 28,2; 21,6;

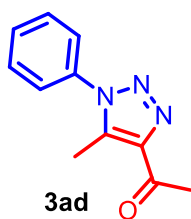
10,5 ppm.



**1-(1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanona (3ac)<sup>132</sup>:**

\*Rendimento: 10%; sólido branco; p. f.: 121-122 °C; **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7,35$  (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H); 7,06 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); 2,75 (s, 3H); 2,55 (s, 3H) ppm. **RMN  $^{13}C$**  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 194,5$ ; 160,7; 143,6; 137,6; 128,2; 126,7; 114,8; 55,7;

27,8; 10,1 ppm.



**1-(5-metil-1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanona (3ad)**<sup>33, 132</sup>; \*Rendimento: 28% (15 min); 32% (30 min.); sólido branco; p. f.: 99-100 °C; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,61-7,55 (m, 3H); 7,47-7,42 (m, 2H); 2,76 (s, 3H); 2,59 (s, 3H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 194,8; 144,0; 137,8; 135,7; 130,4; 130,0; 125,6; 28,2; 10,5 ppm.

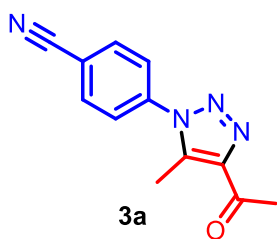
## 5.7 Recuperação das nanopartículas de CuO

Nesta etapa foram utilizados acetilacetona (1,25 mmol) e *p*-azidabenzonitrila (2,5 mmol) como substratos modelos. A reação foi conduzida em 5 mL de DMSO e 30 mol% (29,8 mg) de nanopartículas de CuO a 80°C, 300W em tempo de 15 minutos em MO. Ao término da reação, a fase orgânica foi separada do catalisador por meio de centrifugação e as NPs de CuO lavadas com acetato de etila (5mL) com agitação em vortex por 3 vezes. As fases orgânicas foram combinadas e lavada com 3 x 50 mL de H<sub>2</sub>O. Em seguida a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (30 mL), as fases orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi concentrada no rotaevaporador e purificada em coluna cromatográfica com SiO<sub>2</sub> gel, utilizando como eluente uma mistura hexano/acetato (8:2) para obter o triazol **3a**.

A reativação das nanopartículas (29,8 mg de CuO) foi realizada primeiramente, lavando-as com solução aquosa em concentração de 0,01M de NaOH (3 x 21 mL) com agitação em vortex e centrifugação para separação da fase aquosa. Em seguida as nanopartículas foram lavadas com 36 mL de água destilada agitando-as em vortex com separação por centrifugação. As NPs foram mantidas em estufa a 100 °C por 24 horas para em seguida serem reutilizadas. Esse procedimento foi repetido ao final de cada ciclo reacional de preparação do triazol **3a**, as quantidades de soluções/solventes utilizadas na reativação das nanopartículas nos ciclos posteriores, foram proporcionais as quantidades de NPs de CuO recuperadas.

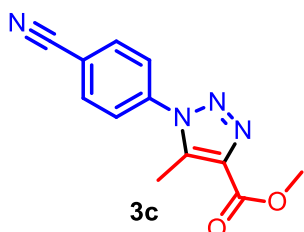
## 5.8 Preparação de 1,2,3-triazóis em batelada

Em um Eppendorf contendo uma solução 0,2 M de azida em DMSO (250 µL), 1,2 equiv. do composto dicarbonílico e 25 mg de peneira molecular deixou-se agitando a temperatura ambiente e acompanhada-a por CCD até total consumo da azida. A conversão dos reagentes no triazol foi calculada através de curvas de calibração.



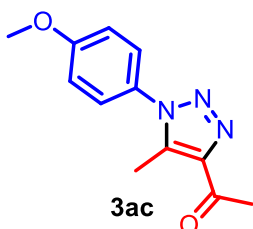
**4-(4-acetil-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrila (3a)<sup>132</sup>:**

Conversão: 95%; sólido branco; Dados espectroscópicos: vide seção 5.6.



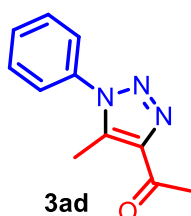
**metil 1-(4-cianofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (3c):**

Conversão: 95%; sólido branco; Dados espectroscópicos: vide seção 5.6.



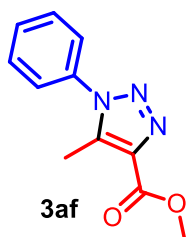
**1-(1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanona (3ac)<sup>132</sup>:**

Conversão: 85%; Sólido branco; Dados espectroscópicos: vide seção 5.6.



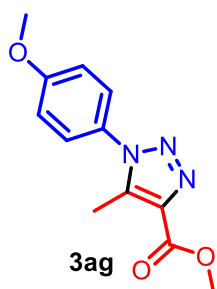
**1-(5-metil-1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanona (3ad)<sup>33, 132</sup>:**

Conversão: 85%; sólido branco; Dados espectroscópicos: vide seção 5.6.



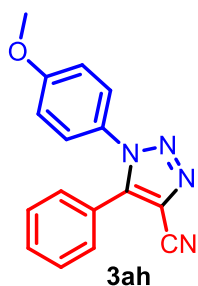
**metil 5-metil-1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (3af):**

Conversão: 95%; sólido branco; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 – 7,55 (m, 3H); 7,48 – 7,44 (m, 2H); 3,99 (s, 3H); 2,60 (s, 3H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162,5; 139,3; 136,8; 135,7; 130,4; 130,0; 125,7; 52,4; 10,3 ppm.

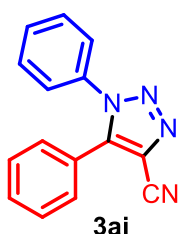


**metil 1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (3ag):**

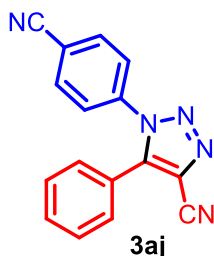
Conversão: 75%; sólido branco; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 3,97 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 2,54 (s, 3H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162,2; 160,7; 139,1; 136,2; 128,2; 126,7; 114,7; 55,6; 51,9; 9,8 ppm.



**1-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrila (3ah):** Conversão: 85%; sólido branco; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 – 7,42 (m, 3H); 7,36 – 7,33 (m, 2H); 7,26 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 6,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 3,86 (s, 3H); ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161,1; 143,3; 131,3; 129,7; 129,2; 128,4; 126,9; 123,8; 120,7; 115,2; 112,5; 55,9 ppm.



**1,5-difenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrila (3ai):** Conversão: 95%; sólido branco; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 – 7,42 (m, 6H); 7,36 – 7,33 (m, 4H); ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143,4; 135,6; 131,4; 130,6; 130,1; 129,7; 129,3; 125,5; 123,6; 120,9; 112,4 ppm.



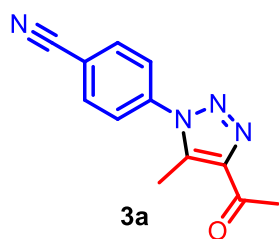
**1-(4-cianofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrila (3aj):** Conversão: 95%; sólido branco; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80 – 7,76 (m, 2H); 7,59 – 7,55 (m, 1H); 7,53 – 7,48 (m, 4H); 7,36 – 7,32 (m, 2H) ppm. **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142,6; 137,8; 133,0; 131,0; 129,2; 128,3; 124,8; 122,0; 120,7; 116,5; 113,6; 110,8 ppm.

## 5.9 Síntese de 1,2,3-triazóis em fluxo contínuo

Na linha do fluxo com vazão de 50 μL.min<sup>-1</sup> usou-se uma bomba de seringa, contendo a azida **2a** na concentração 0,2 M em DMSO (2 mL) e 1,2 equiv. de acetilacetona **1a**. A mistura dos reagentes foi bombeada para o interior de um reator em aço inox (coluna de cromatografia líquida de alta eficiência) de 170 μL de volume interno, contendo 150 mg de peneira molecular (4Å, -325 mesh) aquecido a 80 °C em um forno. A conversão dos reagentes no triazol foi calculada através de curvas de calibração. O tempo de residência para a obtenção do triazol **3a** foi de 3,4 minutos.

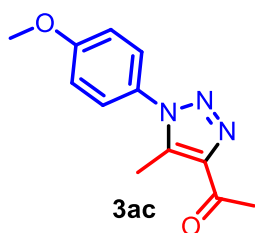
A síntese do triazol **3a** em fluxo foi também avaliada à temperatura ambiente utilizando uma vazão de 10 μL. min<sup>-1</sup>, na qual foi obtido 95% conversão no triazol **3a** com tempo de residência de 17 minutos.

Da mesma maneira foram preparados o triazol **3ac** (com acetilacetona **1a** e azida **2m**) e o triazol **3ad** (com acetilacetona **1a** e azida **2k**) utilizando vazões de 1 μL. min<sup>-1</sup> e 2 μL. min<sup>-1</sup> respectivamente, com reator a 80 °C.



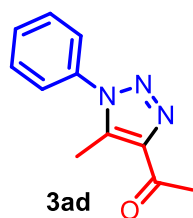
*4-(4-acetyl-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzonitrile* (**3a**)<sup>132</sup>:

Conversão: 95%; Sólido branco; Dados espectroscópicos: vide seção 5.6.



*1-(1-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)ethanone*

(**3ac**)<sup>132</sup>: Conversão: 85%; Sólido branco; Dados espectroscópicos: vide seção 5.6.



*1-(5-methyl-1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)ethanone* (**3ad**)<sup>132</sup>: Conversão:

85%; Sólido branco; Dados espectroscópicos: vide seção 5.6.

## **6. REFERÊNCIAS**

## 6. REFERÊNCIAS

1. MARTINS, P.; JESUS, J.; SANTOS, S.; RAPOSO, L. R.; ROMA-RODRIGUES, C.; BAPTISTA, P. V.; FERNANDES, A. R. "Heterocyclic Anticancer Compounds: Recent Advances and the Paradigm Shift towards the Use of Nanomedicine's Tool Box" *Molecules*. **20**, 16852-16891 (2015).
2. (a) DUARTE, P. D.; SANGI, D. P.; CORRÊA, A. G. "Síntese de Compostos *N*-Heterociclos Empregando Micro-ondas" *Rev. Virtual Quim.* **2**, 204-213 (2010). (b) VITAKU, E.; SMITH, D. T.; NJARDARSON, J. T. "Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals" *J. Med. Chem.* **57**, 10257-10274 (2014).
3. (a) LAURIA, A.; DELISI, R.; MINGOIA, F.; TERENCEZI, A.; MARTORANA, A.; BARONE, G.; ALMERICO, A. M. "1,2,3-Triazole in Heterocyclic Compounds, Endowed with Biological Activity, through 1,3-Dipolar Cycloadditions" *Eur. J. Org. Chem.* 3289-3306 (2014) (b) 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" *Quím. Nova*. **29**, 569-579 (2006).
4. DHEER, D.; SINGH, V. & SHANKAR, R. "Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments". *Bioorg. Chem.* **71**, 30-54 (2017).
5. (a) REZAEI, Z.; KHABNADIDEH, S.; PAKSHIR, K.; HOSSAINI, Z.; AMIRI, F.; ASSADPOUR, F. "Design, synthesis, and antifungal activity of triazole and benzotriazole derivatives" *Eur. J. Med. Chem.* **44**, 3064-3067 (2009). (b) BRIGUGLIO, I.; PIRAS, S.; CORONA, P.; GAVINI, E.; NIEDDU, M.; BOATTO, G.; CARTA, A. "Benzotriazole: An overview on its versatile biological behavior" *Eur. J. Med. Chem.* **97**, 612-648 (2015).
6. JEONG, Y.; RYU, J-S. "Synthesis of 1,3-Dialkyl-1,2,3-triazolium Ionic Liquids and Their Applications to the Baylis-Hillman Reaction" *J. Org. Chem.* **75**, 4183-4191 (2010).
7. A. C. TOMÉ. "Product Class 13: 1,2,3-Triazoles". *Sci. of Synth.* v. **13**. New York: Thieme; 415-601p (2004).
8. GILCHRIST, J.; DUTTON, S.; DIAZ-BUSTAMANTE, M.; MCPHERSON, A.; OLIVARES, N.; KALIA, J.; ESCAYG, A. & BOSMANS, F. "Nav1.1 Modulation by a Novel Triazole Compound Attenuates Epileptic Seizures in Rodents". *ACS Chem. Biol.* **9**, 1204-1212 (2014).
9. (a) TADDEI, M.; FERRINI, S.; GIANNOTTI, L.; CORSI, M.; MANETTI, F.; GIANNINI, G.; VESCI, L.; MILAZZO, F. M.; ALLOATTI, D.; GUGLIELMI, M. B.; CASTORINA, M.; CERVONI, M. L.; BARBARINO, M.; FODERÀ, R.; CAROLLO, V.; PISANO, C.; ARMAROLI, S.; CABRI, W. "Synthesis and Evaluation of New Hsp90 Inhibitors Based on a 1,4,5-Trisubstituted 1,2,3-Triazole Scaffold" *J. Med. Chem.* **57**, 2258-2274 (2014). (b) MISHRA, N.; ARORA, P.; KUMAR, B.; MISHRA, L. C.; BHATTACHARYA, A.; AWASTHI, S. K.; BHASIN, V. K. "Synthesis of novel substituted 1,3-diaryl propenone derivatives and their antimalarial activity in vitro" *Eur. J. Med. Chem.*, **43**, 1530-1535 (2008). (c) MANDOLI, A. "Recent Advances in Recoverable Systems for the Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction (CuAAC)" *Molecules*, **21**, 1-43 (2016). (d) GILL, C.;



JADHAV, G.; SHAIKH, M.; KALE, R.; GHAWALKAR, A.; NAGARGOJE, D.; SHIRADKAR, M. "Clubbed [1,2,3] triazoles by fluorine benzimidazole: A novel approach to H37Rv inhibitors as a potential treatment for tuberculosis" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **18**, 6244-6247 (2008).

**10.** (a) MORZHERIN, Y.; PROKHOROVA, P. E.; MUSIKHIN, D. A.; GLUKHAREVA, T. A. & FAN, Z. "2-Hydroxypropyl derivatives of 1,2,3-thiadiazole and 1,2,3-triazole: Synthesis and antifungal activity". *Pure Appl. Chem.* **83**, 715-722 (2011). (b) RAMACHARY, D. B.; RAMAKUMAR, K.; NARAYANA, V. V. "Amino Acid-Catalyzed Cascade [3+2]-Cycloaddition/Hydrolysis Reactions Based on the Push–Pull Dienamine Platform: Synthesis of Highly Functionalized NH-1,2,3-Triazoles" *Chem. Eur. J.* **14**, 9143-9147 (2008). (c) SHU, H.; IZENWASSER, S.; WADE, D.; STEVENS, E. D. & TRUDELL, M. L. "Synthesis and CB1 cannabinoid receptor affinity of 4-alkoxycarbonyl-1,5-diaryl-1,2,3-triazoles". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **19**, 891-893 (2009).

**11.** (a) LEWIS, P. G. F. G.; BODEN, P. J. "Some Chemical Aspects Of The Corrosion Inhibition Of Copper By Benzotriazole" *Corros. Sci.* **19**, 457-467 (1979). (b) BORGATI, T. F.; ALVES, R. B.; TEIXEIRA, R. R.; FREITAS, R. P.; PERDIGÃO, T. G.; SILVA, S. F.; SANTOS, A. A.; BASTIDAS, A. J. O. "Synthesis And Phytotoxic Activity Of 1,2,3-Triazole Derivatives" *J. Braz. Chem. Soc.* **24**, 953-961 (2013). (c) Evans, N. A. "New synthesis of benzotriazole photostabilizers" *Aust. J. Chem.* **34**, 691-695 (1981). (d) P. L. GOLAS AND K. MATYJASZEWSKI. "Marrying click chemistry with polymerization: expanding the scope of polymeric materials" *Chem. Soc. Rev.* **39**, 1338-1354 (2010).

**12.** KUMARASWAMY, G.; ANKAMMA, K.; PITCHAIAH, A. "Tandem Epoxide or Aziridine Ring Opening by Azide/Copper Catalyzed [3+2] Cycloaddition: Efficient Synthesis of 1,2,3-Triazolo  $\beta$ -Hydroxy or  $\beta$ -Tosylamino Functionality Motif" *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9822-9825.

**13.** (a) ZEGHADA, S.; BENTABED-ABABSA, G.; DERDOUR, A.; ABDELMOUNIUM, S.; DOMINGO, L. R.; SÁEZ, J. A.; ROISNEL T.; NASSAR, E.; MONGIN F. "A combined experimental and theoretical study of the thermal cycloaddition of aryl azides with activated alkenes" *Org. Biomol. Chem.* **9**, 4295-4305 (2011). (b) CHEN, Y.; NIE, G.; ZHANG, Q.; MA, S.; LI, H.; HU, Q. "Copper-Catalyzed [3 + 2] Cycloaddition/Oxidation Reactions between Nitro-olefins and Organic Azides: Highly Regioselective Synthesis of NO<sub>2</sub>-Substituted 1,2,3-Triazoles" *Org. Lett.* **17**, 1118-1121 (2015). (c) JOHN, J.; THOMAS, J.; DEHAEN, W. "Organocatalytic routes toward substituted 1,2,3-triazoles" *Chem. Commun.* **51**, 10797-10806 (2015). (d) MUKHERJEE, N.; AHAMMED, S.; BHADRA, S.; RANU, B. C. "Solvent-free one-pot synthesis of 1,2,3-triazole derivatives by the 'Click' reaction of alkyl halides or aryl boronic acids, sodium azide and terminal alkynes over a Cu/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> surface under ball-milling" *Green Chem.* **15**, 389-397 (2013).

**14.** SINGH, M. S.; CHOWDHURY, S.; KOLEY, S. "Progress in 1,3-dipolar cycloadditions in the recent decade: an update to strategic development towards the arsenal of organic synthesis" *Tetrahedron*, **72**, 1603-1644 (2016).

**15.** (a) GOTHELF, K. V.; JØRGENSEN, K.; A. "Asymmetric 1,3-dipolar Cycloaddition Reactions". *Chem. Rev.* **98**, 863-909 (1998). (b) HOUK, K. N.; SIMS, J.; WATTS, C. R.; LUSKUS, L. J. "The Origin of Reactivity, Regioselectivity, and Periselectivity in 1,3-Dipolar Cycloadditions". *J. Amer. Chem. Soc.* **95**, 7301-7315 (1973).

- 16.** MERLO, A. A. “Reações pericíclicas: *uma sinfonia de moléculas e elétrons*”, 1<sup>a</sup> ed. Editora UFRGS, 528p (2012).
- 17.** HUSGEIN, R. “The Concerted Nature of 1,3-Dipolar Cycloadditions and the Question of Diradical Intermediates” *J. Org. Chem.* **41**, 403-419 (1976).
- 18.** (a) MELDAL, M.; TORNØE, C. W. “Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition” *Chem. Rev.* **108**, 2952-3015 (2008). (b) FREITAS, L. B. O.; RUELA, F. A.; PEREIRA, G. ROCHA.; ALVES, R. B.; FREITAS, R. P. “A reação “Click” na síntese de 1,2,3-triazóis: Aspectos químicos e aplicações” *Quím. Nova.* **34**, 1791-1804 (2011).
- 19.** TOTOBENAZARA, J.; BURKE, A. J. “New click-chemistry methods for 1,2,3-triazoles synthesis: recente advances and applications” *Tetrahedron Lett.* **56**, 2853-2859 (2015). (b) HUISGEN, R. “1,3 - Dipolar Cycloaddition” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2**, 565-632 (1963).
- 20.** HOWELL, S. J., SPENCER, N., PHILP, D. “Recognition-mediated regiocontrol of a dipolar cycloaddition reaction” *Tetrahedron.* **57**, 4945-4954 (2001).
- 21.** HIMO, F.; LOVELL, T.; HILGRAF, R.; ROSTOVTSEV, V. V.; NOODLEMAN, L.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V. “Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates” *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 2010-216 (2005).
- 22.** KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. “Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions” *Angew. Chem. Int. Ed.* **40**, 2004-2021 (2001).
- 23.** TORNOE, C. W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M. “Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides” *J. Org. Chem.* **67**, 3057-3064 (2002).
- 24.** ROSTOVTSEV, V. V.; GREEN, L. G.; V. V. FOKIN & SHARPLESS, S. K. “A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes” *Angew. Chem. Int. Ed.* **41**, 2596-2599 (2002).
- 25.** LIANG, L.; ASTRUC, D. “The copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) “click” reaction and its applications. An overview” *Coord. Chem. Rev.* **255**, 2933-2945 (2011).
- 26.** (a) WORRELL, B. T.; MALIK, J. A. & FOKIN, V. V. “Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions” *Science.* **340**, 457-460 (2013). (b) Li, L.; Zhang, Z. “Development and Applications of the Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition (CuAAC) as a Bioorthogonal Reaction” *Molecules.* **21**, 1-22 (2016). (c) AYOUCIA, H. B. E.; BAHSIS, L.; ANANE, H.; DOMINGO, L. R.; STIRIBA, S. “Understanding the mechanism and regioselectivity of the copper(I) catalyzed [3 + 2] cycloaddition reaction between azide and alkyne: a systematic DFT study” *RSC Adv.* **8**, 7670-7678 (2018).
- 27.** ZHANG, LI.; CHEN, X.; XUE, P.; SUN, H. H. Y.; WILLIAMS, I. D.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V.; JIA, G. “Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides” *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 15998-15999 (2005).

- 28.** BOREN, B. C.; NARAYAN, S.; RASMUSSEN, L. K.; ZHANG, L.; ZHAO, H.; LIN, Z.; JIA, G.; FOKIN, V. V. "Ruthenium-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism" *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 8923-8930 (2008).
- 29.** DUARTE, L. F. B.; NASCIMENTO, N. M.; PERIN, G.; LUQUE, R.; ALVES, D.; SCHUMACHER, R. F. "Et<sub>2</sub>NH-Mediated 1,3-Dipolar Cycloaddition: Synthesis of 1-(2-(Organylselanyl)pyridin-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate Derivatives" *ChemistrySelect*. **2**, 6645-6649 (2017).
- 30.** YEUNG, D. K. J.; GAO, T.; HUANG, J.; SUN, S.; GUO, H.; WANG, J. "Organocatalytic 1,3-dipolar cycloaddition reactions of ketones and azides with water as a solvent" *Green Chem.* **15**, 2384-2388 (2013).
- 31.** (a) LIMA, C. G. S.; ALI, A.; BERKEL, S. S. V.; WESTERMANN, B.; PAIXÃO, M. W. "Emerging approaches for the synthesis of triazoles: beyond metal-catalyzed and strain-promoted azide-alkyne cycloaddition" *Chem. Commun.* **51**, 10784-10796 (2015). (b) SEUS, N.; GOLDANI, B.; LENARDÃO, E. J.; SAVEGNAGO, L.; PAIXÃO, M. W.; ALVES, D. "Organocatalytic Synthesis of (Arylselanyl)phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamides by Cycloaddition between Azidophenyl Arylselenides and  $\beta$ -Oxo-amides" *Eur. J. Org. Chem.* 1059-1065 (2014).
- 32.** DANENCE, L. J. T.; GAO, Y.; LI, M.; HUANG, Y.; WANG, J. "Organocatalytic Enamide-Azide Cycloaddition Reactions: Regiopecific Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted-1,2,3-Triazoles" *Chem. Eur. J.* **17**, 3584-3587 (2011).
- 33.** LI, W.; DU, Z.; ZHANG, K.; WANG, J. "Organocatalytic 1,3-dipolar cycloaddition reaction of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones with azides through iminium catalysis" *Green Chem.* **17**, 781-784 (2015).
- 34.** RAMACHARY, D. B.; SHASHANK, A. B.; KARTHIK, S. "An Organocatalytic Azide-Aldehyde [3+2] Cycloaddition: High-Yielding Regioselective Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles" *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**, 10420-10424 (2014).
- 35.** LI, W.; DU, Z.; HUANG, J.; JIA, Q.; ZHANG, K.; WANG, J. "Direct access to 1,2,3-triazoles through organocatalytic 1,3-dipolar cycloaddition reaction of allyl ketones with azides" *Green Chem.* **16**, 3003-3006 (2014).
- 36.** (a) PARK, I. S.; KWON, M. S.; KIM, Y.; LEE, J. S.; PARK, P. "Heterogeneous Copper Catalyst for the Cycloaddition of Azides and Alkynes without Additives under Ambient Conditions" *Org. Lett.* **10**, 497-500 (2008). (b) KUMAR, A.; AERRY, S.; SAXENA, A.; DE, A. Mozumdar, S. "Copper nanoparticulates in Guar-gum: a recyclable catalytic system for the Huisgen [3 + 2]-cycloaddition of azides and alkynes without additives under ambient conditions" *Green Chem.* **14**, 1298-1301 (2012). (c) HUDSON, R.; LI, C.-J.; MOORES, A. "Magnetic copper-iron nanoparticles as simple heterogeneous catalysts for the azide-alkyne click reaction in water" *Green Chem.* **14**, 622-624 (2012).
- 37.** POLSHETTIWAR, V.; LUQUE, R.; FIHRI, A.; ZHU, H.; BOUHRARA, M.; BASSET, J. "Magnetically Recoverable Nanocatalysts" *Chem. Rev.* **111**, 3036-3075 (2011).

- 38. (a)** SOAI, K.; WATANABE, M.; YAMAMOTO, A. “Enantioselective Addition of Dialkylzincs to Aldehydes Using Heterogeneous Chiral Catalysts Immobilized on Alumina and Silica Gel” *J. Org. Chem.* **55**, 4832-4835 (1990). **(b)** POLSHETTIWAR, V.; VARMA, R. S. “Green chemistry by nano-catalysis” *Green Chem.* **12**, 743-754 (2010).
- 39.** GAWANDE, M. B., BRANCO, P. S.; VARMA, R. S. “Nano-magnetite (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) as a support for recyclable catalysts in the development of sustainable methodologies” *Chem. Soc. Rev.* **42**, 3371-3393 (2013).
- 40.** BAIG, R. B. N.; VARMA, R. S. “Magnetically retrievable catalysts for organic synthesis” *Chem. Commun.* **49**, 752-770 (2013).
- 41.** GALLO, J.; LONG, N. J.; ABOAGYE, E. O. “Magnetic nanoparticles as contrast agents in the diagnosis and treatment of cancer” *Chem. Soc. Rev.* **42**, 7816-7833 (2013).
- 42.** ZHU, Y.; STUBBS, L. P.; HO, F.; LIU, R.; SHIP, C. P.; MAGUIRE, J. A.; HOSMANE, N. S. “Magnetic Nanocomposites: A New Perspective in Catalysis” *ChemCatChem.* **2**, 365-374 (2010).
- 43.** YANA, H.; LIPINGA, Z.; WEIWEIA, H.; XIAOJUANB, L.; XIANGNONGC, L.; YUXIANG, Y.; GLASS “A Study on Synthesis and Properties of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles by Solvothermal Method” *Phys. Chem.* **36**, 325-331 (2010).
- 44.** HONG, Z.; CAO, Y.; DENG, J. “A convenient alcohothermal approach for low temperature synthesis of CuO nanoparticles” *Mater. Lett.* **52**, 34-38 (2002).
- 45. (a)** GAWANDE, M. B.; VELHINHO, A.; NOGUEIRA, I. D.; GHUMMAN, C. A. A.; TEODOROD, O. M. N. D.; BRANCO, P. S. “A facile synthesis of cysteine–ferrite magnetic nanoparticles for application in multicomponent reactions—a sustainable protocol” *RSC Adv.* **2**, 6144-6149 (2012). **(b)** INIYAVAN, P.; BALAJI, G. L.; SARVESWARI, S.; VIJAYAKUMAR, V. “CuO nanoparticles: synthesis and application as an efficient reusable catalyst for the preparation of xanthene substituted 1,2,3-triazoles via click chemistry” *Tetrahedron Lett.* **56**, 5002-5009 (2015).
- 46.** OJHA, N. K.; ZYRYANOV, G.V.; MAJEE, A.; CHARUSHIN, V. N.; CHUPAKHIN, O. N.; SANTRA, S. “Copper nanoparticles as inexpensive and efficient catalyst: A valuable contribution in organic synthesis ” *Coord. Chem. Rev.* **353**, 1-57 (2017).
- 47. (a)** AMINI, M.; ANBARI, A. P.; RAMEZANI, S.; GAUTAM, S.; CHAE, K. H. “Copper (II) Oxide Nanoparticles as an Efficient Catalyst in the Azide–AlkyneCycloaddition” *ChemistrySelect*, **1**, 4607-4612 (2016). **(b).** REDDY, K. H. V.; REDDY, V. P.; SHANKAR, J.; MADHAV, B.; KUMAR, B. S. P. A.; NAGESWAR, Y. V. D. “Copper oxide nanoparticles catalyzed synthesis of aryl sulfides via cascade reaction of aryl halides with thiourea” *Tetrahedron Lett.* **52**, 2679-2683 (2011). **(C)** PADMAJA, R. D.; Rej, S.; Chanda, K. “Environmentally friendly, microwave-assisted synthesis of 5-substituted 1*H*-tetrazoles by recyclable CuO nanoparticles via (3+2) cycloaddition of nitriles and NaN<sub>3</sub>” *Chinese. J. Catal.* **38**, 1918-1924 (2017).
- 48.** BAIG, R. B. N.; VARMA, R. S. “A highly active magnetically recoverable nano ferrite-glutathione-copper (nano-FGT-Cu) catalyst for Huisgen 1,3-dipolar cycloadditions” *Green Chem.* **14**, 625-632 (2012).

- 49.** KUMAR, B. S. P. A.; REDDY, K. H. V.; MADHAV, B.; RAMESH, K.; NAGESWAR, Y. V. D. "Magnetically separable CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nano particles catalyzed multicomponent synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles in tap water using 'click chemistry'" *Tetrahedron Lett.* **53**, 4595-4599 (2012).
- 50.** (a) GANGAPRASAD, D.; RAJ, J. P.; KIRANMYE, T.; SADIK, S. S.; ELANGO VAN, J. "A new paradigm of copper oxide nanoparticles catalyzed reactions: synthesis of 1,2,3-triazoles through oxidative azide-olefin cycloaddition" *RSC Adv.*, **5**, 63473-63477 (2015). (b) OJHA, N. K.; ZYRYANOV, G. V.; MAJEE, A.; CHARUSHIN, V. N.; CHUPAKHIN, O. N.; SANTRA, S. "Copper nanoparticles as inexpensive and efficient catalyst: A valuable contribution in organic synthesis" *Coord. Chem. Rev.* **353**, 1-57 (2017).
- 51.** GANGAPRASAD, D.; RAJ, J. P.; KIRANMYE, T.; SASIKALA, R.; KARTHIKEYAN, K.; RANI, S. K.; ELANGO VAN, J. "A tunable route to oxidative and eliminative [3+2] cycloadditions of organic azides with nitroolefins: CuO nanoparticles catalyzed synthesis of 1,2,3-triazoles under solvent-free condition" *Tetrahedron Lett.* **57**, 3105-3108 (2016).
- 52.** XU, LI.; WU, S.; GUAN, J.; WANG, H.; MA, Y.; SONG, K.; XU, H.; XING, H.; XU, C.; WANG, Z.; KAN, Q. "Synthesis, characterization of hierarchical ZSM-5 zeolite catalyst and its catalytic performance for phenol tert-butylation reaction" *Catal. Commun.* **9**, 1272-1276 (2008).
- 53.** (a) BRAGA, A. C.; MORGAN, N. H. "Descrições Estruturais Cristalinas de Zeólitos" *Quím. Nova.* **30**, 178-188 (2007). (b) AFONSO, J. C.; PONTES, A. B.; SANTOS, E. S.; MENEZES, M. S.; AGUIAR, R. M. "Reciclagem Química de Zeólitas Comerciais Desativadas" *Quim. Nova.* **27**, 315-319 (2004). (c) DAVIS, M. E.; LOBO, R. F. "Zeolite and Molecular Sieve Synthesis" *Chem. Mater.* **4**, 756-768 (1992).
- 54.** BRAGA, A. N. S.; SIMÕES, V. N.; NEIVA, L. S.; GAMA, L. "Síntese de zeólitas pelo método hidrotérmico assistido por microondas: Uma revisão da literatura" *Rev. eletr. Mater. Proc.* **7.3**, 215-220 (2012).
- 55.** LUNA, F. J.; SCHUCHARDT, U. "Modificação de Zeólitas Para Uso Em Catálise" *Quím. Nova.* **24**, 885-892 (2001).
- 56.** AGUIAR, M. R. M. P.; NOVAES, A. C.; GUARINO, A. W. S. "Remoção de Metais Pesados de Efluentes Industriais Por Aluminossilicatos" *Quim. Nova.* **25**, 1145-1154 (2002).
- 57.** DUAN, T. C.; NAKANO, T.; MATSUMOTO, J.; SUEHIRO, R.; WATANABE, I.; SUZUKI, T.; KAWAMATA, T.; AMATO, A.; PRATT, F. L.; NOZUE, Y. "μSR study on ferromagnetic properties of Rb clusters incorporated into zeolite A" *Physica B.* **404**, 634-637 (2009).
- 58.** MARTINS, L.; CARDOSO, D. "Aplicação Catalítica de Peneiras Moleculares Básicas Micro e Mesoporosas" *Quím. Nova.* **29**, 358-364 (2006).
- 59.** WEITKAMP, J. "Zeolites and catalysis" *Solid State Ionics.* **131**, 175-188 (2000).
- 60.** MELO, R. C.; RIELLA, H. G. "Síntese de zeólita tipo NaA a partir de caulim para obtenção de zeólita 5A através de troca iônica" *Cerâmica.* **56**, 340-346 (2010).

- 61.** REED, T. B.; BRECK, D. W. "Crystalline Zeolites. II. Crystal Structure of Synthetic Zeolite, Type A" *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 5972-5977 (1956).
- 62.** VERMEIREN, W.; GILSON, J.-P. "Impact of Zeolites on the Petroleum and Petrochemical Industry" *Top Catal.* **52**, 1131-1161 (2009).
- 63.** BARTHOMEUF, D. "Framework induced basicity in zeolites" *Microporous Mesoporous Mater.* **66**, 1-14 (2003).
- 64.** ZUKAL, A.; DOMINGUEZ, I.; MAYEROVA, J.; JIRI, C. "Functionalization of Delaminated Zeolite ITQ-6 for the Adsorption of Carbon Dioxide" *Langmuir.* **25**, 10314-10321 (2009).
- 65.** VOS, D. E.; DAMS, M.; SELS, B. F.; JACOBS, P. A. "Ordered Mesoporous and Microporous Molecular Sieves Functionalized with Transition Metal Complexes as Catalysts for Selective Organic Transformations" *Chem. Rev.* **102**, 3615-3640 (2002).
- 66.** HABIBI, D.; NASROLLAHZADEHA, M.; KAMALIB, T. A. "Green synthesis of the 1-substituted 1*H*-1,2,3,4-tetrazoles by application of the Natrolite zeolite as a new and reusable heterogeneous catalyst" *Green Chem.* **13**, 3499-3504 (2011).
- 67.** DAS, B.; RAVIKANTH, B.; RAMU, R.; RAO, B. V. "An Efficient One-Pot Synthesis of Polyhydroquinolines at Room Temperature Using HY-Zeolite" *Chem. Pharm. Bull.* **54**, 1044-1045 (2006).
- 68.** BÉNÉTEAU, V.; OLMOS, A.; BONINGARI, T.; SOMMER, J.; PALE, P. "Zeo-click synthesis: CuI-zeolite-catalyzed one-pot two-step synthesis of triazoles from halides and related compounds" *Tetrahedron Lett.* **51**, 3673-3677 (2010).
- 69.** HOZ, DE LA A.; DÍAZ-ORTIZ, Á.; MORENO, A. "Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects" *Chem. Soc. Rev.* **34**, 164-178 (2005).
- 70.** (a) KUHNERT, N. "Microwave-Assisted Reactions in Organic Synthesis—Are There Any Nonthermal Microwave Effects?" *Angew. Chem. Int. Ed.* **41**, 1863-1866 (2002). (b) NÜCHTER, M.; MÜLLER, ONDRUSCHKA, B.; TIED, A.; LAUTENSCHLÄGER, W. "Microwave-Assisted Chemical Reactions" *Chem. Eng. Technol.* **26**, 1207-1216 (2003).
- 71.** (a) OLIVER, C.; DALLINGER, D.; MURPHEREE, S. S. "Practical Microwave Synthesis for Organic Chemistry: Strategies, Instruments, and Protocols", Wiley-VCH, Weinheim, (2009) 299p. (b) SANSEVERINO, A. M. "Microondas em Síntese Orgânica" *Quim. Nova.* **25**, 660-667, (2002).
- 72.** ZHU, Y.; CHEN, F. "Microwave-Assisted Preparation of Inorganic Nanostructures in Liquid Phase" *Chem. Rev.* **114**, 6462-6555 (2014).
- 73.** SOUSA FILHO, P. C.; SERRA, O. A. "Metodologias de Síntese em Fase Líquida para a Obtenção de Nanomateriais Inorgânicos À Base De Terras Raras" *Quim. Nova.* **38**, 679-696 (2015).

- 74.** CORRÊA, A. G.; OLIVEIRA, K. T.; PAIXÃO, M. W.; BROCKSOM, T. J. “Quim. Org. Exp.: Uma abordagem de química verde”. 1ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier. (2016) 188p.
- 75.** KAPPE, C. O. “The Use of Microwave Irradiation in Organic Synthesis. From Laboratory Curiosity to Standard Practice in Twenty Years” *Chimia*. **60**, 308-312 (2006).
- 76.** MOSELEY, J. D.; LENDEN, P.; LOCKWOOD, M.; RUDA, K.; SHERLOCK, J.; THOMSON, A. D.; GILDAY, J. P. “A Comparison of Commercial Microwave Reactors for Scale-Up within Process Chemistry” *Org. Process Res. Dev.* **12**, 30-40 (2008).
- 77.** NÜCHTER, M.; MÜLLER, ONDRUSCHKA, B.; TIED, A.; LAUTENSCHLÄGER, W. “Microwave-Assisted Chemical Reactions” *Chem. Eng. Technol.* **26**, 1207-1216 (2003).
- 78.** (a) KAPPE, C. O.; PIEBER, B.; DALLINGER, D. “Microwave Effects in Organic Synthesis: Myth or Reality?” *Angew. Chem. Int.* **52**, 1088-1094 (2013). (b) KAPPE, C. O. “Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis” *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**, 6250-6284 (2004).
- 79.** SEUS, N.; GONCALVES, L. C.; DEOBALD, A. M.; SAVEGNAGO, L.; ALVES, D.; PAIXÃO, M. W. “Synthesis of arylselenanyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylates by organocatalytic cycloaddition of azidophenyl arylselenides with  $\beta$ -keto-esters” *Tetrahedron*. **68**, 10456-10463 (2012).
- 80.** BELKHEIRA, M.; ABED, D. E.; PONS, J.; BRESSY, C. “Organocatalytic Synthesis of 1,2,3-Triazoles from Unactivated Ketones and Arylazides” *Chem. Eur. J.* **17**, 12917-12921 (2011).
- 81.** (a) HARTMAN, R. L.; MCMULLEN, J. P.; JENSEN, K. F. “Deciding Whether To Go with the Flow: Evaluating the Merits of Flow Reactors for Synthesis” *Angew. Chem. Int. Ed.* **50**, 7502-7519 (2011). (b) KOENIG, S. G.; SNEDDON, H. F. “Recent advances in flow chemistry in the pharmaceutical industry” *Green Chem.* **19**, 1418-149 (2017).
- 82.** BRITTON, J.; RASTON, C. L. “Multi-step continuous-flow synthesis” *Chem. Soc. Rev.* **46**, 1250-1271 (2017).
- 83.** WEBB, D.; JAMISON, T. F. “Continuous flow multi-step organic synthesis” *Chem. Sci.* **1**, 675-680 (2010).
- 84.** LEY, S. V. “On Being Green: Can Flow Chemistry Help?” *The Chem. Record.* **12**, 378-390 (2012).
- 85.** BAXENDALE, I. R.; DEELEY, J.; GRIFFITHS-JONES, C. M.; LEY, S. V.; SAABY, S.; TRANMER, G. K. “A flow process for the multi-step synthesis of the alkaloid natural product oxomaritidine: a new paradigm for molecular assembly” *Chem. Commun.* 2566-2568 (2006).
- 86.** BRITTON, J.; JAMISON, T. F. “The assembly and use of continuous flow systems for chemical synthesis” *Nat. Protoc.* **12**, 2423-2446 (2017).
- 87.** PASTRE, J. C.; BROWNE, D. L.; LEY, S. V. “Flow chemistry syntheses of natural products” *Chem. Soc. Rev.* **42**, 8849-8869 (2013).

- 88.** WATTS, P.; WILES, C. “Micro reactors, flow reactors and continuous flow synthesis” *J. Chem. Res.* 181-193 (2012).
- 89.** (a) PORTA, R.; BENAGLIA, M.; PUGLISI, A. “Flow Chemistry: Recent Developments in the Synthesis of Pharmaceutical Products” *Org. Process Res. Dev.* **20**, 2-25 (2016). (b) RAZZAQ, T.; C. OLIVER KAPPE. C. O. “Continuous Flow Organic Synthesis under High-Temperature/Pressure Conditions” *Chem. Asian J.* **5**, 1274-1289 (2010).
- 90.** PLUTSCHACK, M. B.; PIEBER, B.; GILMORE, K.; SEEBERGER, P. S. “The Hitchhiker’s Guide to Flow Chemistry” *Chem. Rev.* **117**, 11796-11893 (2017).
- 91.** ILLG, T.; LÖB, P.; HESSEL, V. “Flow chemistry using milli- and microstructured reactors-From conventional to novel process windows” *Bioorg. Med. Chem.* **18**, 3707-3719 (2010).
- 92.** YOSHIDA, J.; KIM, H.; NAGAKI, A. “Green and Sustainable Chemical Synthesis Using Flow Microreactors” *ChemSusChem.* **4**, 331-340 (2011).
- 93.** (a) GUTMANN, B.; CANTILLO, D.; KAPPE, C. O. “Continuous-Flow Technology - A Tool for the Safe Manufacturing of Active Pharmaceutical Ingredients” *Angew. Chem. Int. Ed.* **54**, 6688-6728 (2015). (b) BRIVIO, M.; VERBOOM, W.; REINHOUDT, D. N. “Miniaturized continuous flow reaction vessels: influence on chemical reactions” *Lab Chip.* **6**, 329-344 (2006).
- 94.** SOUZA, R. O. M. A.; MIRANDA, L. S. M. “Reações Sob Fluxo Contínuo: da Química Verde a um Processo Verde” *Rev. Virtual Quim.* **6**, 34-43 (2014).
- 95.** ZHANG, P.; RUSSELL, M. G.; JAMISON, T. F. “Continuous Flow Total Synthesis of Rufinamide” *Org. Process Res. Dev.* **18**, 1567- 1570 (2014).
- 96.** BRASE, S.; GIL, C.; KNEPPER, K.; ZIMMERMANN, V. “Organic Azides: An Exploding Diversity of a Unique Class of Compounds” *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 5188-5240 (2005).
- 97.** BAXENDALE. R. I. “The integration of flow reactors into synthetic organic chemistry” *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **88**, 519-552 (2013).
- 98.** BAXENDALE, I. R.; LEY, S. V.; MANSFIELD, A. C.; SMITH, C. D. “Multistep Synthesis Using Modular Flow Reactors: Bestmann–Ohira Reagent for the Formation of Alkynes and Triazoles” *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**, 4017-4021 (2009).
- 99.** GLASNOV, T. N.; KAPPE, C. O. “The Microwave-to-Flow Paradigm: Translating High-Temperature Batch Microwave Chemistry to Scalable Continuous-Flow Processes” *Chem. Eur. J.* **17**, 11956-11968 (2011).
- 100.** YOSHIDA, J.-i; NAGAKI, A.; YAMADA, D. “Continuous flow synthesis” *Drug Discovery Today.* **10**, e53-e59 (2013).
- 101.** WEGNER, J.; CEYLAN, S.; KIRSCHNING, A. “Flow Chemistry – A Key Enabling Technology for (Multistep) Organic Synthesis” *Adv. Synth. Catal.* **354**, 17-57 (2012).



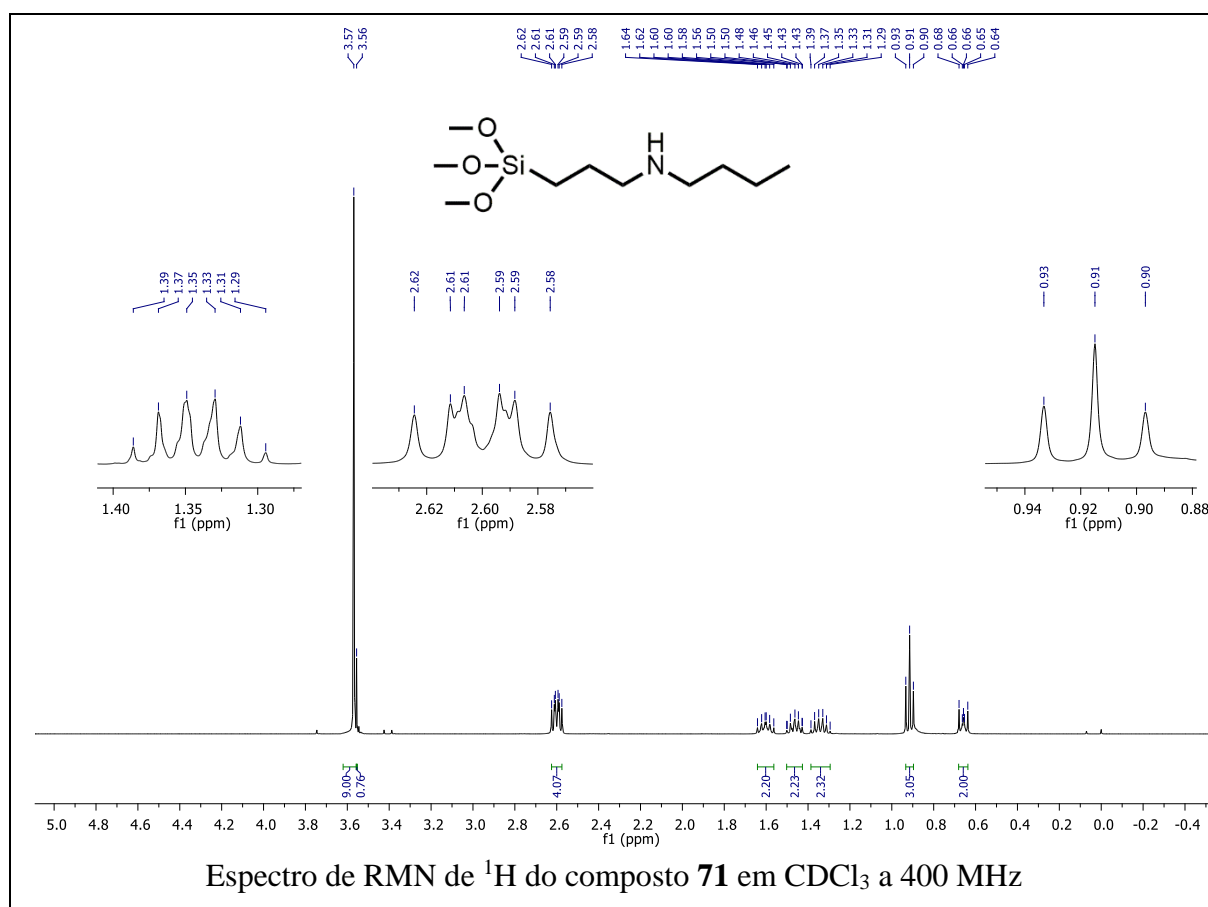
- 102.** AHMED-OMER, B.; BRANDT, J. C.; WIRTH, T. “Advanced organic synthesis using microreactor technology” *Org. Biomol. Chem.* **5**, 733-740 (2007).
- 103.** STAZI, F.; CANCOGNI, D.; TURCO, L.; WESTERDUIN, P.; BACCHI, S. “Highly efficient and safe procedure for the synthesis of aryl 1,2,3-triazoles from aromatic amine in a continuous flow reactor” *Tetrahedron Lett.* **51**, 5385-5387 (2010).
- 104.** DEADMAN, B. J.; BROWNE, D. L.; BAXENDALE, I. R.; LEY, S. V. “Back Pressure Regulation of Slurry-Forming Reactions in Continuous Flow” *Chem. Eng. Technol.* **38**, 259-264 (2015).
- 105.** HU, JIANGHUA, H.; SHUGUAN, G.; JUN, G.; SHENGYUN, C.; CHUANJUN, Q.; SHAOYANG, R.; XIN, W.; CAN, W. Assignee: Jingzhou Jiangnan Fine Chemical Co., Ltd., “Synthesis method of n-butyl-aminopropyl trialkoxysilane” *Peop. Rep. China Patent CN* 103333200, 2013.
- 106.** SUN, J.; YU, G.; LIU, L.; LI, Z.; KAN, Q.; HUOB, Q.; GUAN, J. “Core - shell structured Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> supported cobalt(II) or copper(II) acetylacetonate complexes: magnetically recoverable nanocatalysts for aerobic epoxidation of styrene” *Catal. Sci. Technol.* **4**, 1246-1252 (2014).
- 107.** XIONG, X.; CAI, L. “Application of magnetic nanoparticle-supported CuBr: a highly efficient and reusable catalyst for the one-pot and scale-up synthesis of 1,2,3-triazoles under microwave-assisted conditions” *Catal. Sci. Technol.* **3**, 1301-1307 (2013).
- 108.** ALI, A.; CORRÊA, A. G.; ALVES, D.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J.; WESTERMANN, B.; FERREIRA, M. B. A.; PAIXÃO, M. W. “Efficient Synthetic One-Pot Strategy for the Highly Regioselective Metal-Free Synthesis of 1,4-Disubstituted-1,2,3-Triazoles” *Chem. Commun.* **50**, 11926-11929 (2014).
- 109.** GONCALVES, R. H.; CARDOSO, C. A.; LEITE, E. R. “Synthesis of colloidal magnetite nanocrystals using high molecular weight solvent” *J. Mater. Chem.* **20**, 1167-1172 (2010).
- 110.** LIMA, C. G. S.; SILVA, S.; GONÇALVES, R. H.; LEITE, E. R.; SCHUWAB, R. S.; CORRÊA, A. G.; PAIXÃO, M. W. “Highly Efficient and Magnetically Recoverable Niobium Nanocatalyst for the Multicomponent Biginelli Reaction” *ChemCatChem.* **6**, 3455-3463 (2014).
- 111.** COSTA, P. R. R.; FERREIRA, V. F.; ESTEVES, P. M.; VASCONCELOS, M. L. A. A. *Ácidos e bases em Quím. Org. Porto Alegre: Bookman, 2005, 151p.*
- 112.** REICHARDT, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, 3<sup>a</sup> Ed. Weinheim-Germany: Wiley-VCH, 2003, 629p.*

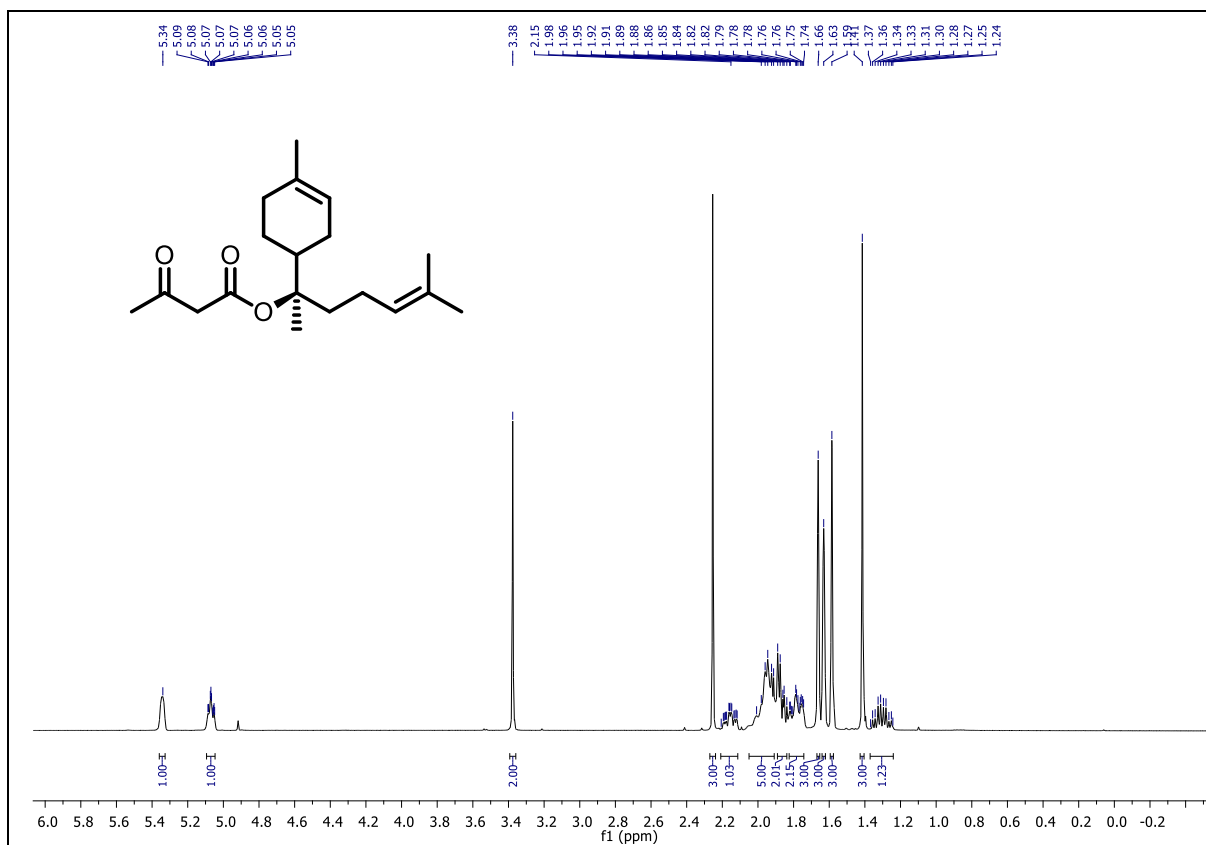
- 113.** (a) EMSLEY, J.; FREEMAN, N. J. “ $\beta$ -diketone interactions: Part 5. Solvent effects on the keto  $\rightleftharpoons$  enol equilibrium” *J. Mol. Struct.* **161**, 193-204 (1987). (b) ISHIDA, T.; HIRATA, F.; KATO, S. “Thermodynamic analysis of the solvent effect on tautomerization of acetylacetone: An ab initio approach” *J. Chem. Phys.* **110**, 3938-3945 (1999).
- 114.** CLARKE, C. J.; TU, W.-C.; LEVERS, O.; BRÖHL, A.; HALLETT, J. P. “Green and Sustainable Solvents in Chemical Processes” *Chem. Rev.* **118**, 747-800 (2018).
- 115.** (a) L’ABBE, G. “Decomposition and addition reactions of organic azides” *Chem. Rev.* **69**, 345-363 (1969). (b) SCRIVEN, E. F. V.; TURNBULL, K. “Azides: their preparation and synthetic uses” *Chem. Rev.* **88**, 297-368 (1988).
- 116.** BUNTING, J. W.; KANTER, J. P.; NELANDER, R.; WU, Z. “The acidity and tautomerism of  $\beta$ -diketones in aqueous solution” *Can. J. Chem.* **73**, 1305-1311 (1995).
- 117.** GOHAIN, M.; KUMAR, V.; TONDER, J. H. V.; SWART, H. C.; NTWAEABORWA, O. M.; BEZUIDENHOUDT, B. C. B. “Nano CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: an efficient, magnetically separable catalyst for transesterification of  $\beta$ -ketoesters” *RSC Adv.* **5**, 18972-18976 (2015).
- 118.** KONDAIAH, G. C. M.; REDDY, L. A.; BABU, K. S.; GURAV, V. M.; HUGE, K. G.; BANDICHHOR, R.; REDDY, P. P.; BHATTACHARYA, A.; ANAND R. V. “Boric acid: an efficient and environmentally benign catalyst for transesterification of ethyl acetoacetate” *Tetrahedron Lett.* **49**, 106-109 (2008).
- 119.** (a) PONDE, D. E.; DESHPANDE, V. H.; BULBULE, V. J.; SUDALAI, A.; GAJARE, A. S. Selective Catalytic Transesterification, Transthiol esterification, and Protection of Carbonyl Compounds over Natural Kaolinitic Clay” *J. Org. Chem.* **63**, 1058-1063 (1998). (b) RAO, G. B. D.; KAUSHIK, M. P. “Efficient trans-acetoacylation mediated by ytterbium (III) triflate as a catalyst under solvent-free condition” *Tetrahedron Lett.* **52**, 5104-5106 (2011). (c) SRIDHARAN, V.; RUIZ, M.; MENÉNDEZ, J. C. “Mild and High-Yielding Synthesis of  $\beta$ -Keto Esters and  $\beta$ -Ketoamides” *Synthesis*, **6**, 1053-1057 (2010).
- 120.** VALLÉE, M. R. J., ARTNER, L. M., DERNEDDE, J., HACKENBERGER, C. P. R. “Alkyne Phosphonites for Sequential Azide–Azide Couplings” *Angew. Chem. Int.* **52**, 9504-9508 (2013).
- 121.** PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. A. “*Introdução a espectroscopia*” São Paulo: Cengage Learning, **2013**, 691p.
- 122.** (a) DONG, C.; XIAO, X.; CHEN, G.; GUAN, H.; WANG, Y. “Morphology control of porous CuO by surfactant using combustion method” *Appl. Surf. Sci.* **349**, 844-848 (2015). (b) KAYANI, Z. N.; UMER, M.; RIAZ, S.; NASEEM, S. “Characterization of Copper Oxide Nanoparticles Fabricated by the Sol–Gel Method” *J. Electron. Mater.* **44**, 3704-3709 (2015). (c) “Solid state thermal decomposition synthesis of CuO nanoparticles from coordinated pyrazolopyridine as novel precursors” ABDEL-MONEM, Y. K.; EMAM, S. M.; OKDA, H. M. Y. *J. Mater. Sci. Mater. Electron.* **28**, 2923-2934 (2017).

- 123.** (a) XU, J. F.; JI, W.; SHEN, Z. X.; TANG, S. H.; YE, X. R.; JIA, D. Z.; XIN, X. Q. "Preparation and Characterization of CuO Nanocrystals" *J. Solid State Chem.* **147**, 516-519 (1999). (b) SVINTSITSKIY, D. A.; STADNICHENKO, A. I.; DEMIDO, D. V.; KOSCHEEV, S. V.; BORONIN, A. I. "Investigation of oxygen states and reactivities on a nanostructured cupric oxide surface" *Appl. Surf. Sci.* **257**, 8542-8549 (2011).
- 124.** GHIJSEN, J.; TJENG, L. H.; ELP, J. V.; ESKES, H.; WESTERINK, J.; SAWATZKY, G. A.; CZYZYK, M. T. "Electronic structure of Cu<sub>2</sub>O and CuO" *Phys. Rev. B.* **38**, 11322-11330 (1988).
- 125.** (a) DONGA, C.; XINGA, X.; CHENA, N.; LIUA, X.; WANG, Y. "Biomorphic synthesis of hollow CuO fibers for low-ppm-level *n*-propanol detection via a facile solution combustion method" *Sens. and Actuators B: Chem.* **230**, 1-8 (2016). (b) GOMATHISANKAR, P.; HACHISUKA, K.; KATSUMATA, H.; SUZUKI, T.; FUNASAKAC, K.; KANECO, S. "Photocatalytic hydrogen production from aqueous Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> + Na<sub>2</sub>S solution with B/CuO/ZnO under visible light irradiation" *RSC Adv.* **3**, 20429-20436 (2013).
- 126.** (a) XU, C.; LIU, Y.; XU, G.; WANG, G. "Preparation and characterization of CuO nanorods by thermal decomposition of CuC<sub>2</sub>O<sub>4</sub> precursor" *Mater. Res. Bull.* **37**, 2365-2372 (2002) (b) AL-KUHAILI, M. F. "Characterization of copper oxide thin films deposited by the thermal evaporation of cuprous oxide (Cu<sub>2</sub>O)" *Vacuum.* **2008**, 82, 623-629.
- 127.** BICHINHO, K. M.; PIRES, G. P.; STEDILE, F. C.; SANTOS, J. H. Z.; WOLF, C. R. "Determination of catalyst metal residues in polymers by X-ray fluorescence" *Spectrochim. Acta B.* **60**, 599-604 (2005).
- 128.** COL, J. A.; BUENO, M. I. M. S. "Emprego da Fluorescência de Raios X Por Dispersão de Energia Para o Mapeamento de Troncos de Árvores em Campinas, São Paulo" *Quim. Nova.* **32**, 2407-2411 (2009).
- 129.** GAWANDE, M. B.; GOSWAMI, A.; FELPIN, F. X.; ASEFA, T.; HUANG, X.; SILVA, R.; ZOU, X.; ZBORIL, R.; VARMA, R. S. "Cu and Cu-Based Nanoparticles: Synthesis and Applications in Catalysis" *Chem. Rev.* **116**, 3722-3811 (2016).
- 130.** STÖBER, W. FINK, A. "Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range" *J. Colloid. Interf. Sci.* **26**, 62 (1968).
- 131.** SILVA, C. R.; JARDIM, I. C. S F.; COLLINS, C. H.; AIROLDI, C. "Novas Fases Estacionárias à Base de Sílica para Cromatografia Líquida de Alta Eficiência" *Quim. Nova.* **27**, 270-276 (2004).
- 132.** KAMALRAJ, R.; SENTHIL, S.; KANNAN, P. "One-pot synthesis and the fluorescent behavior of 4-acetyl-5-methyl-1,2,3-triazole regioisomers" *J. Molec. Struct.* **892**, 210-215 (2008).

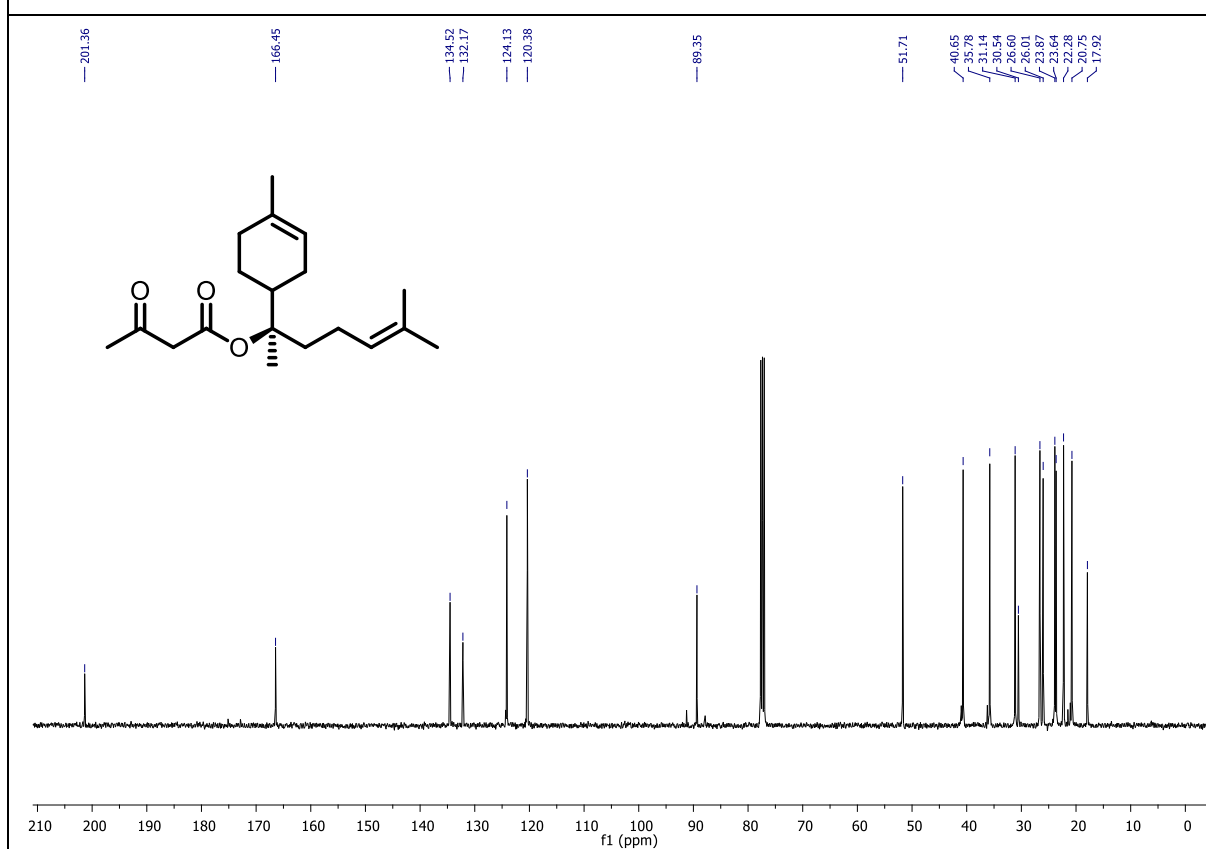
# APÊNDICE

# APÊNDICE

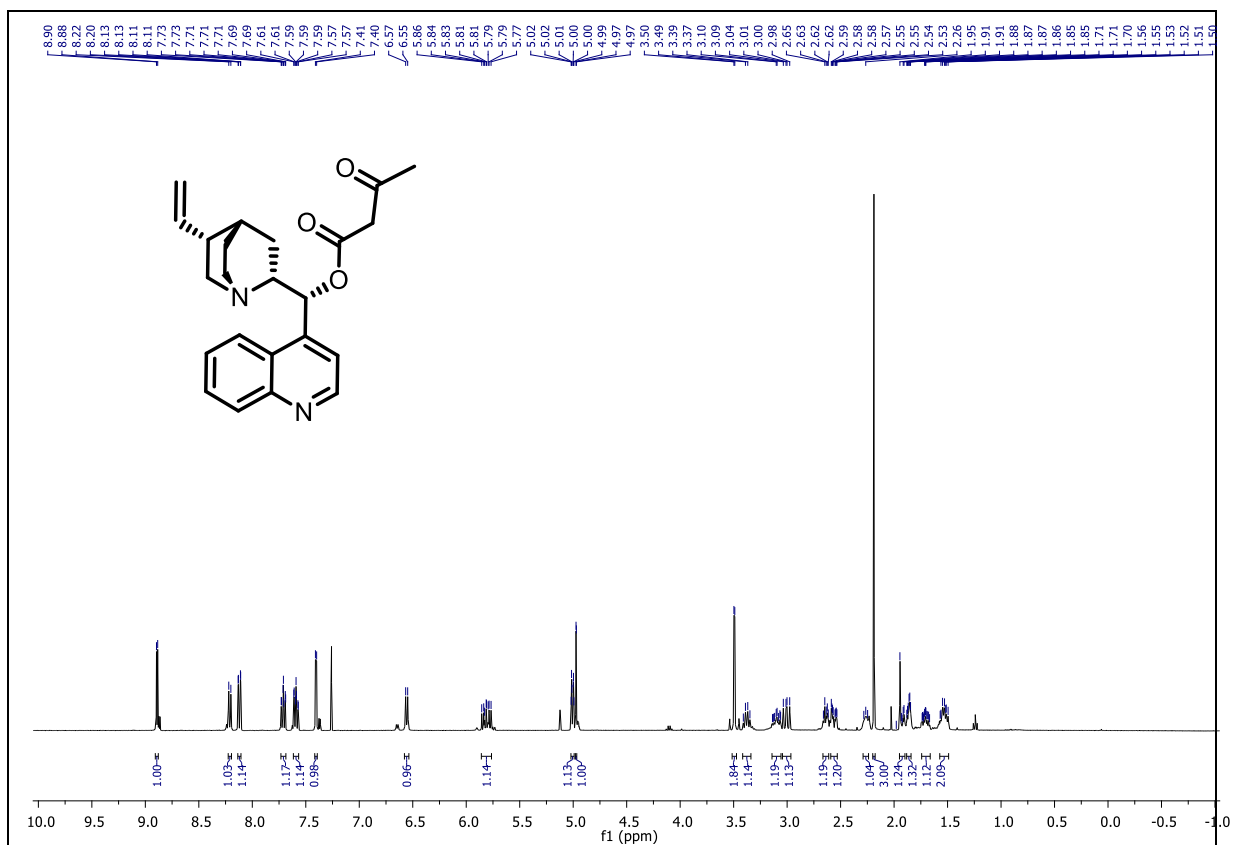




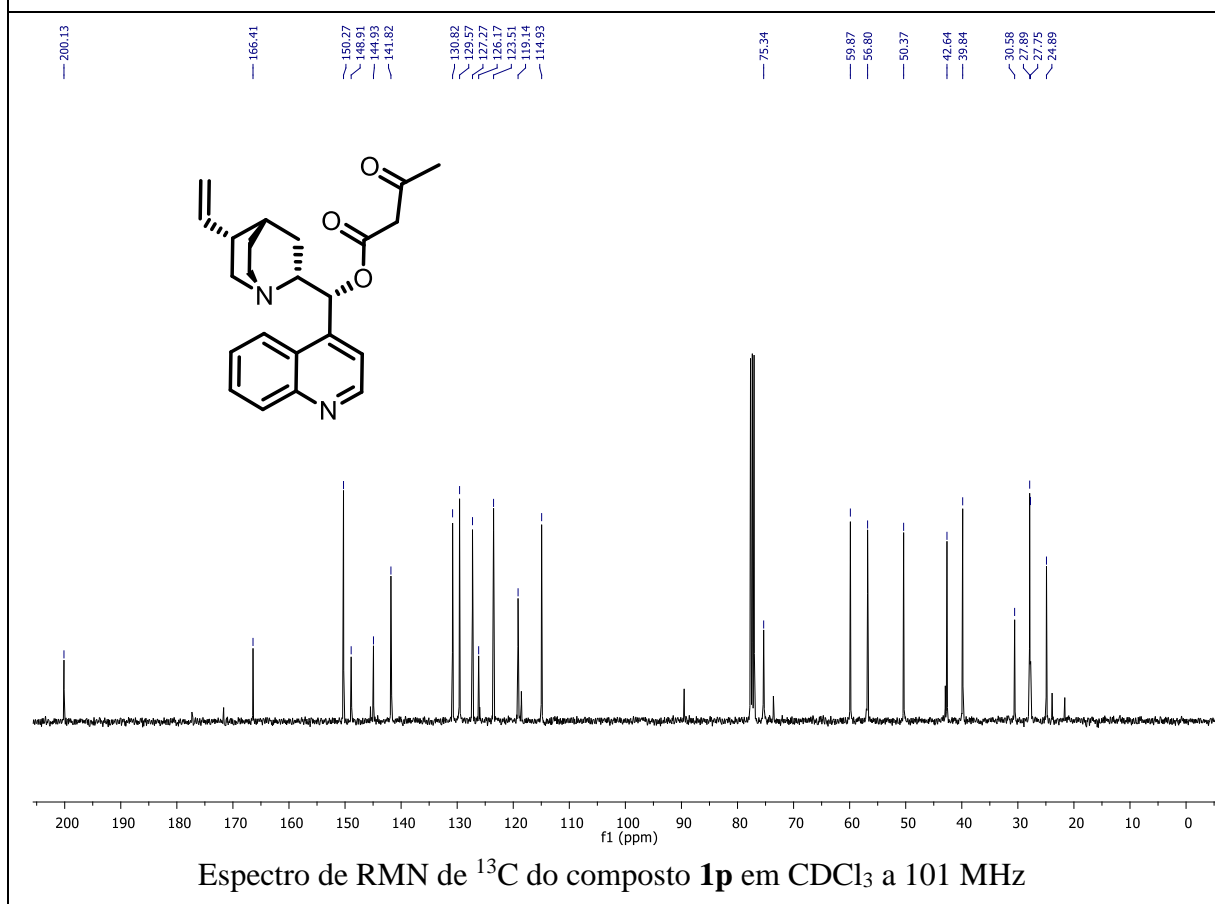
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **1m** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **1m** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz



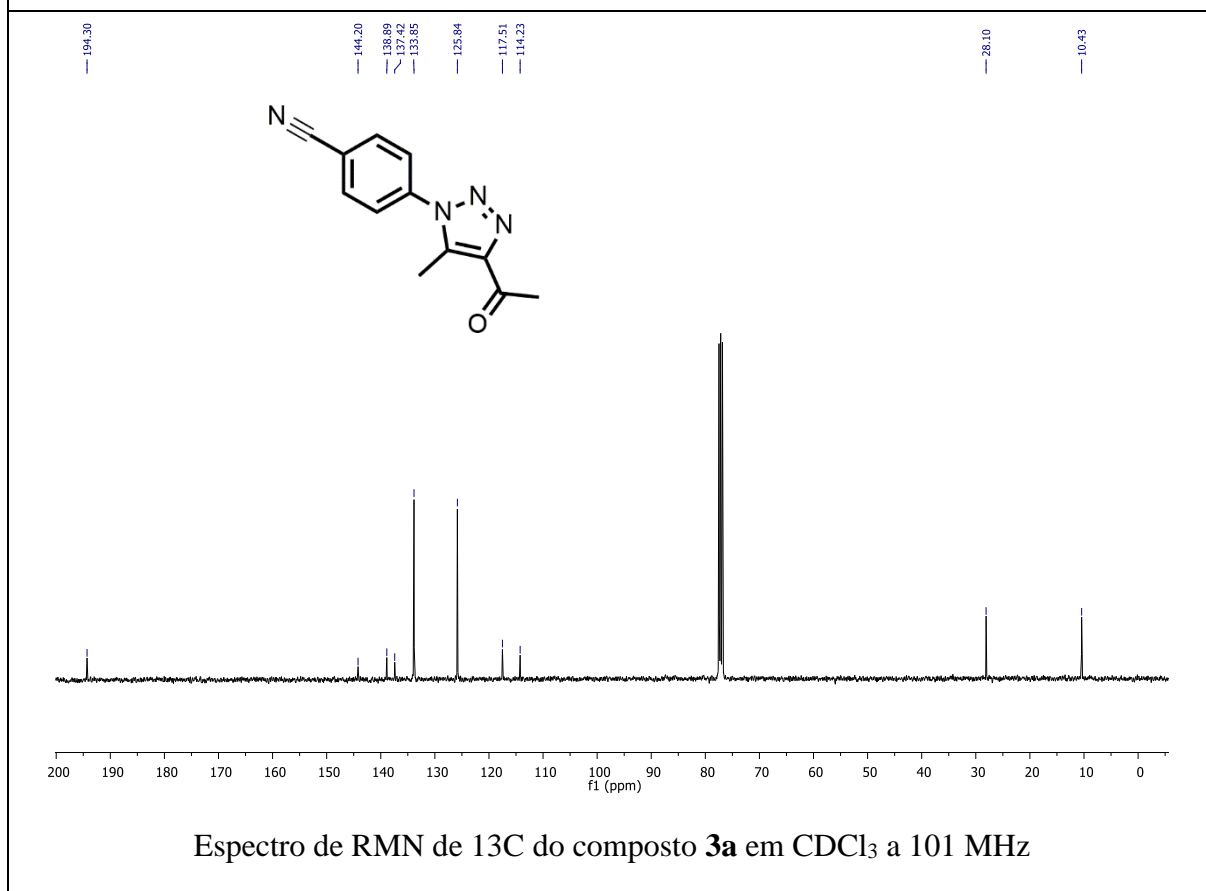
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **1p** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **1p** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz

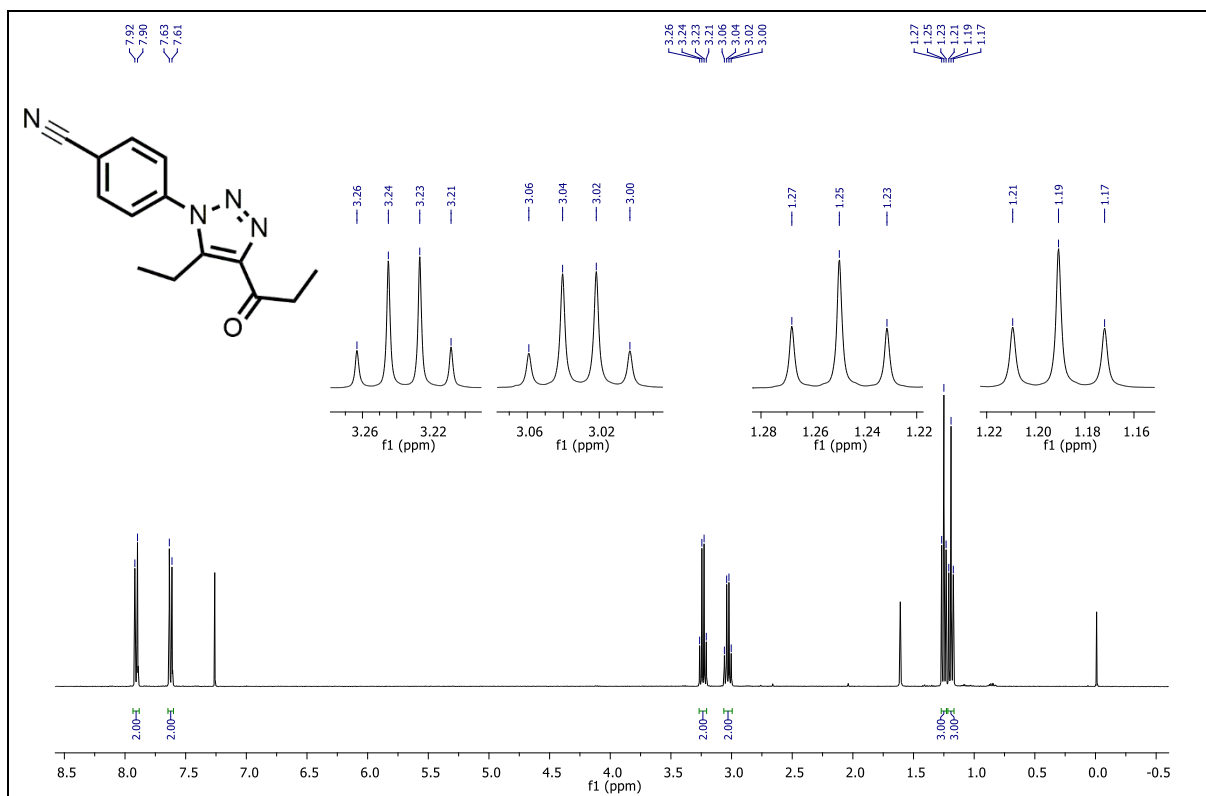


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3a** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz

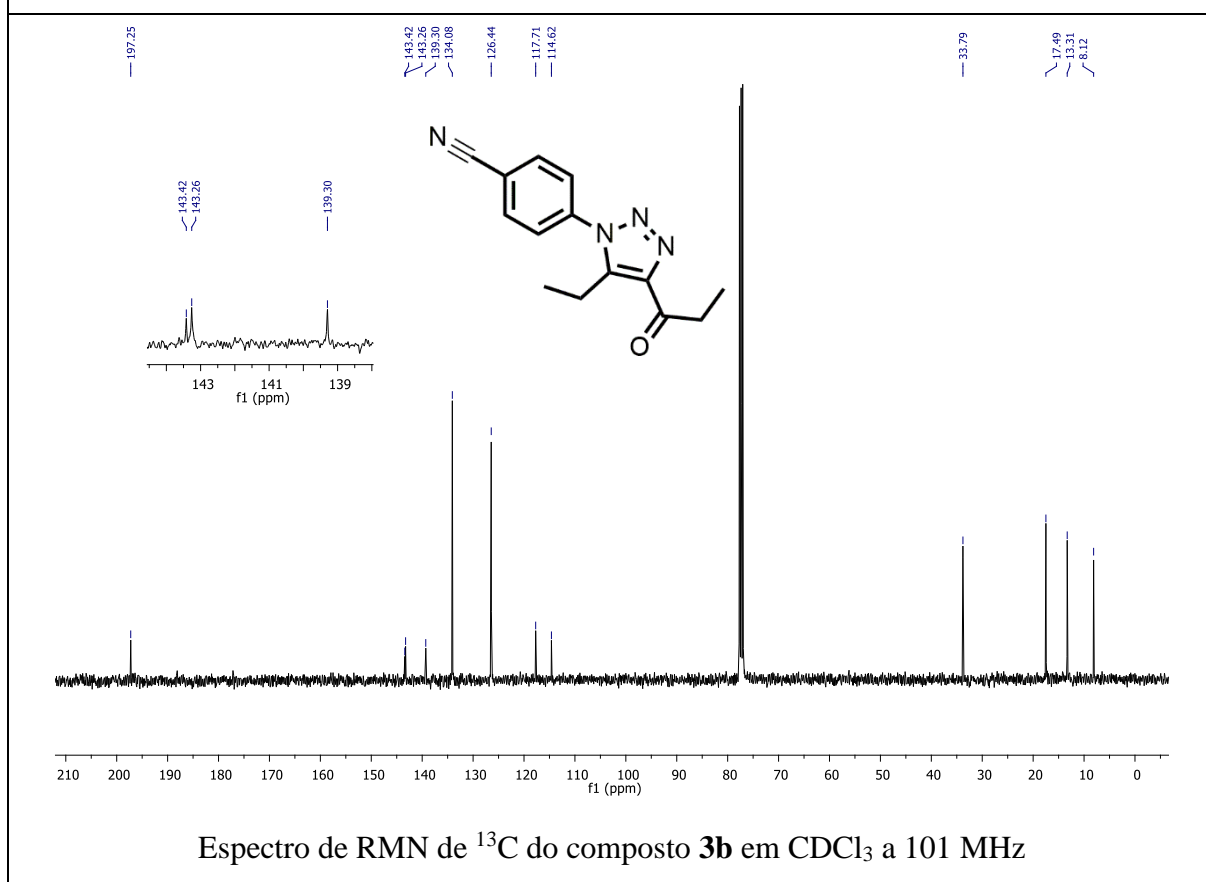


Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3a** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz

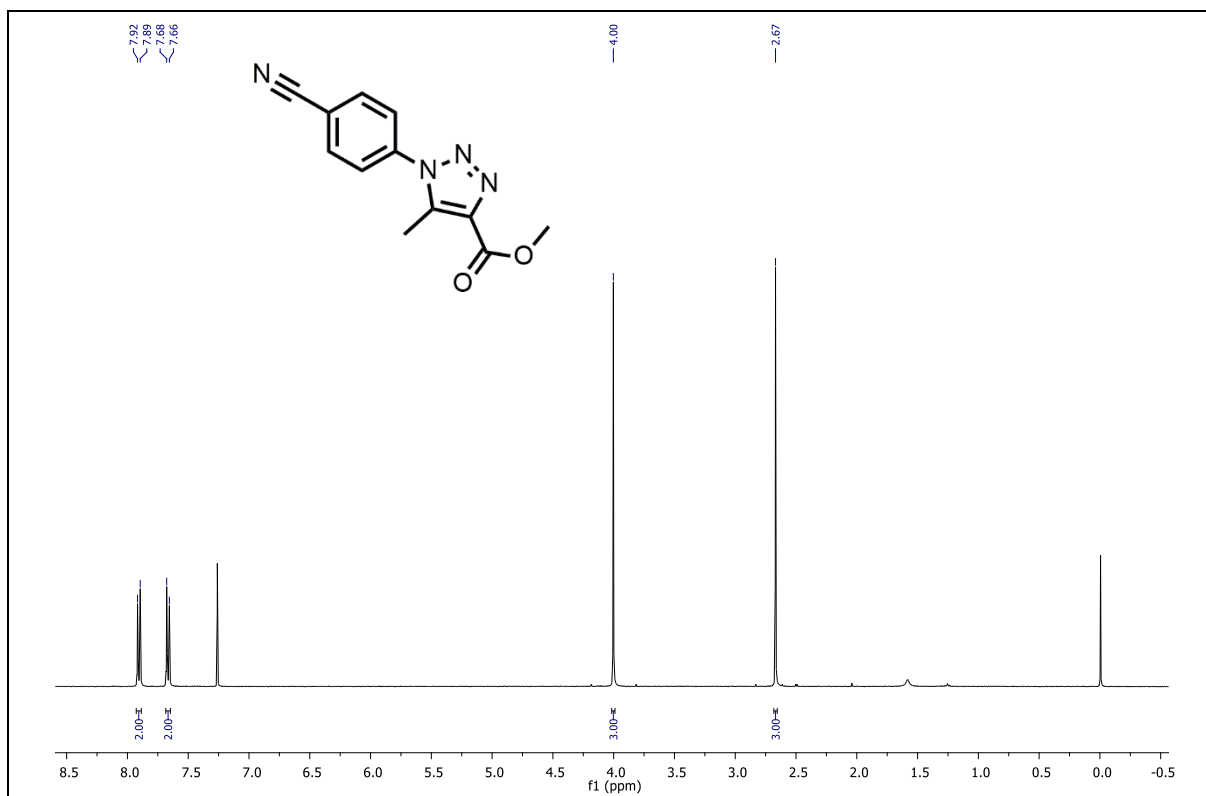




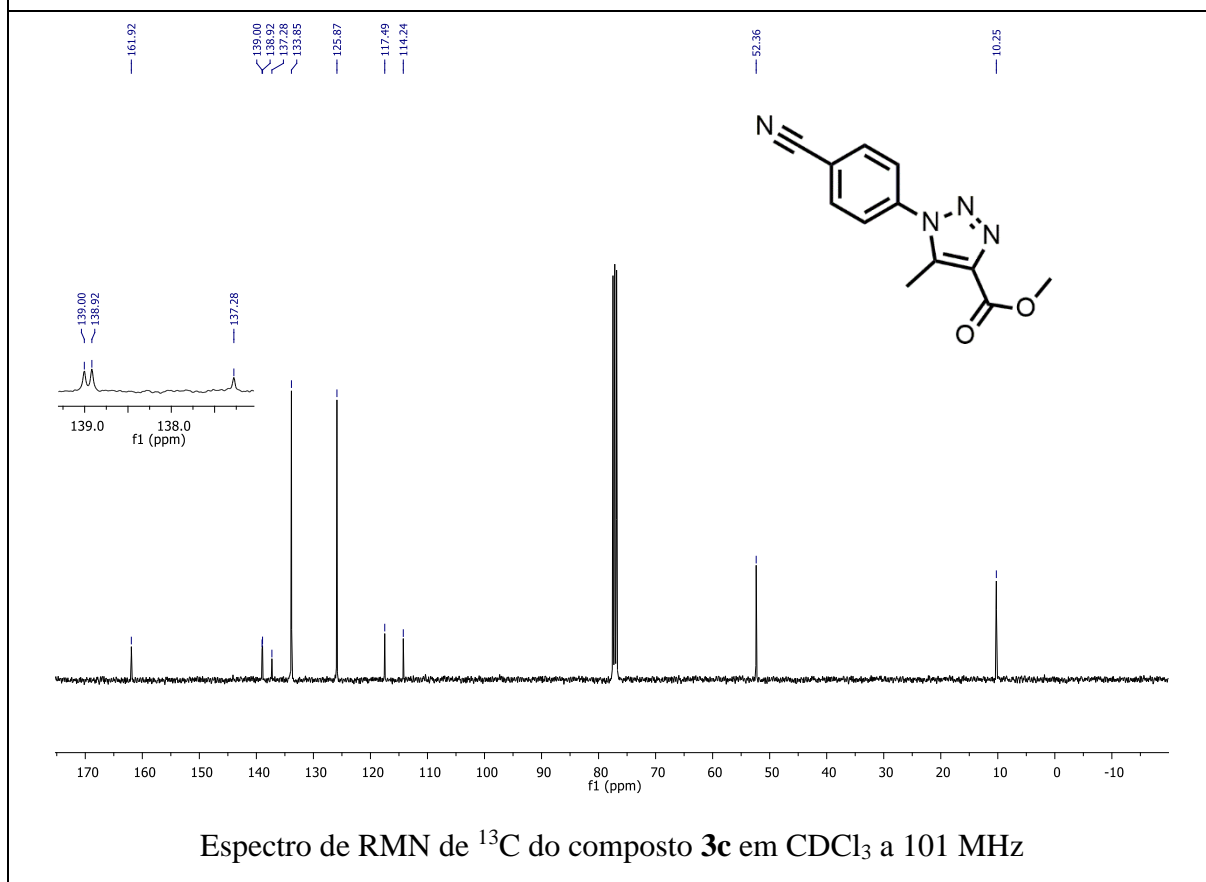
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3b** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



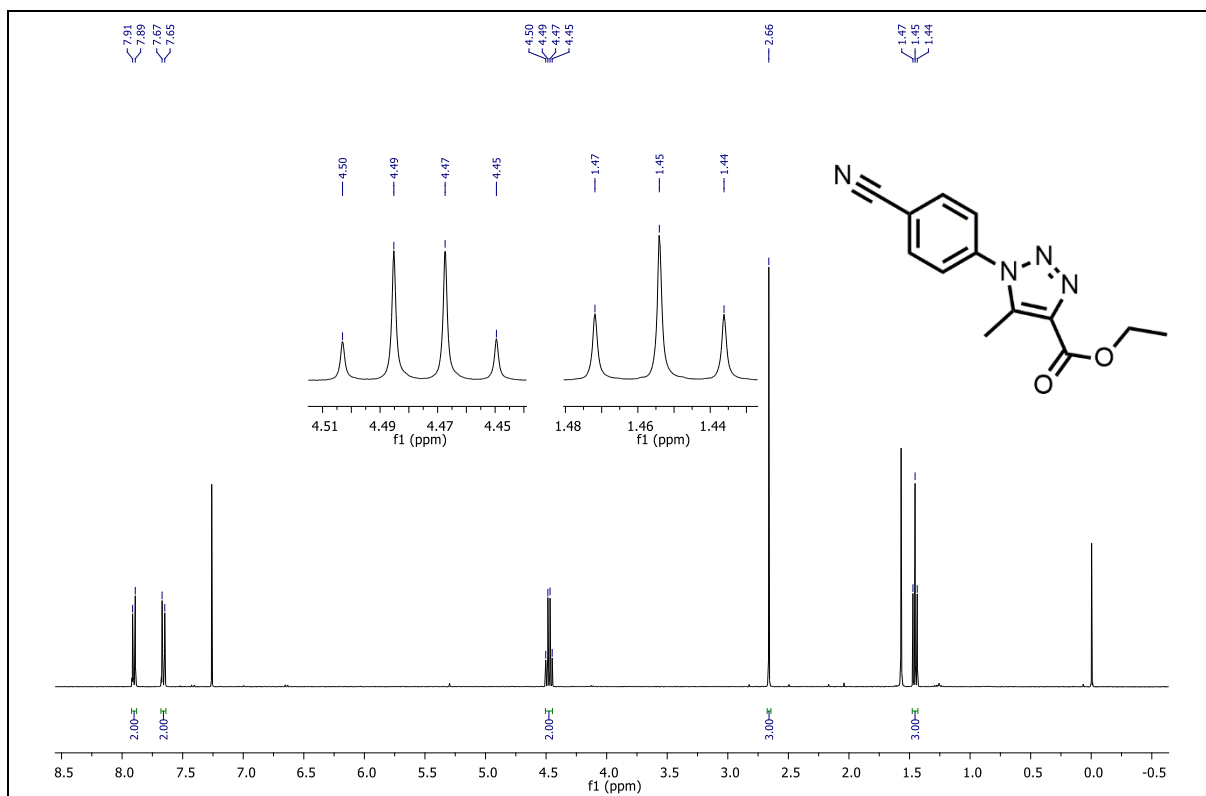
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3b** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz



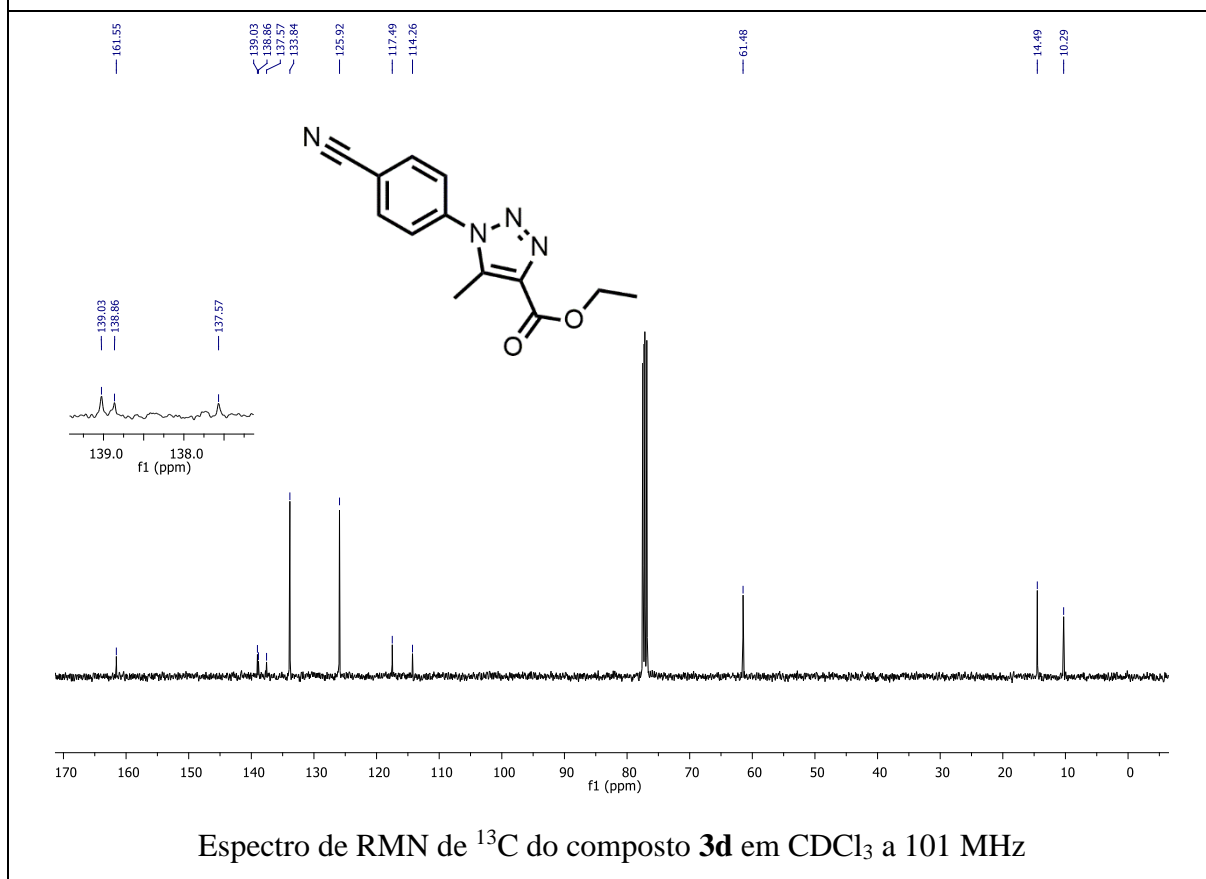
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3c** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



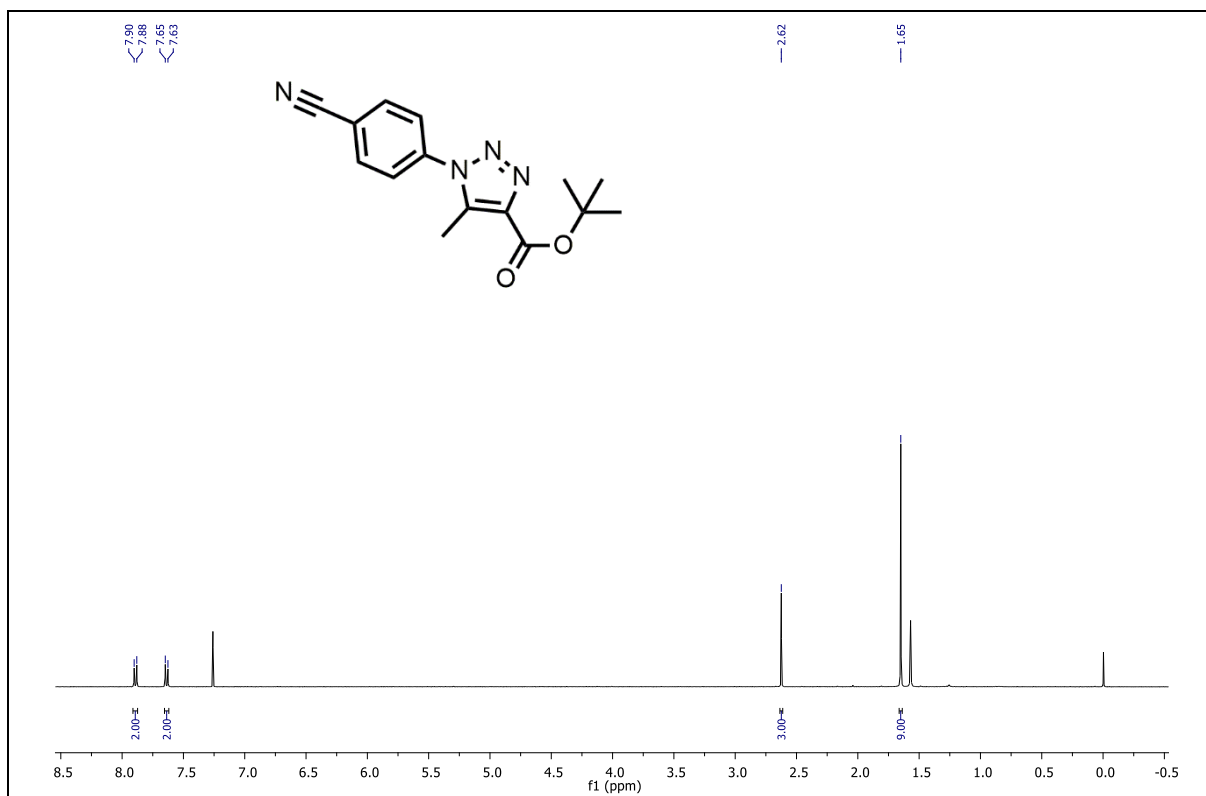
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3c** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz



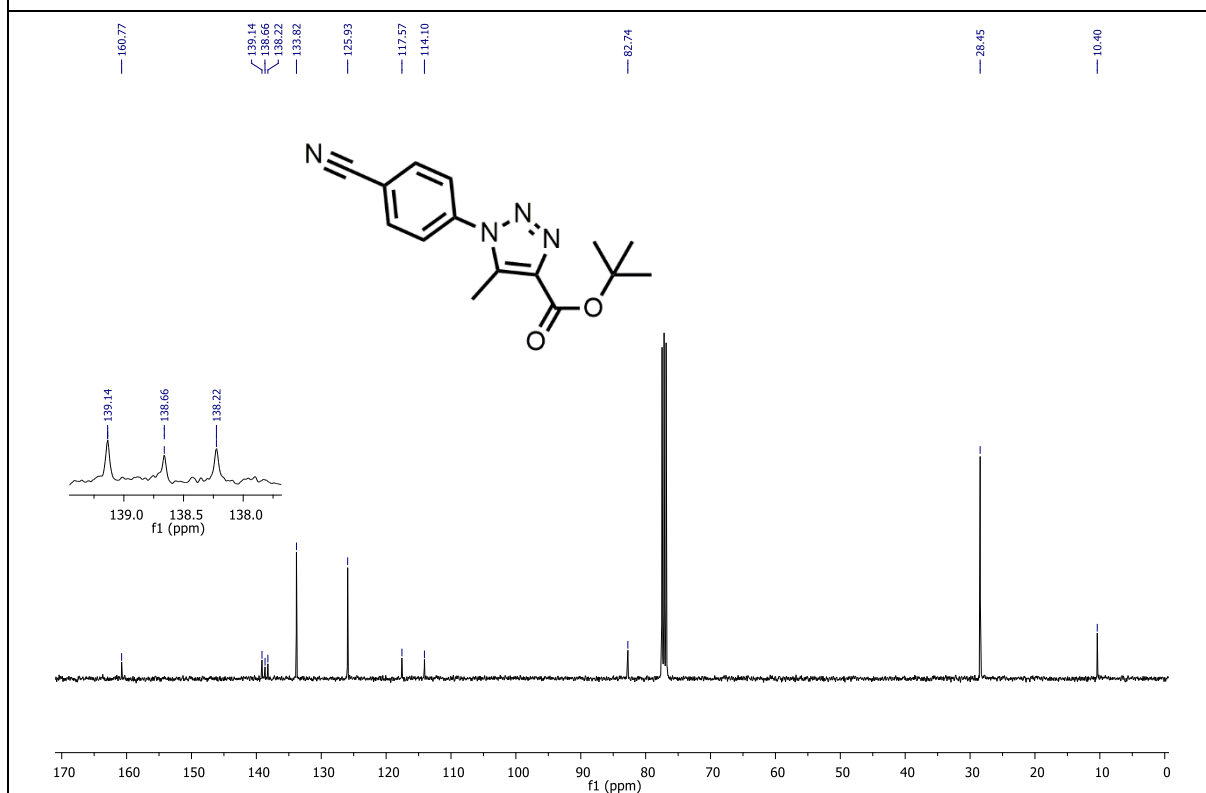
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3d** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



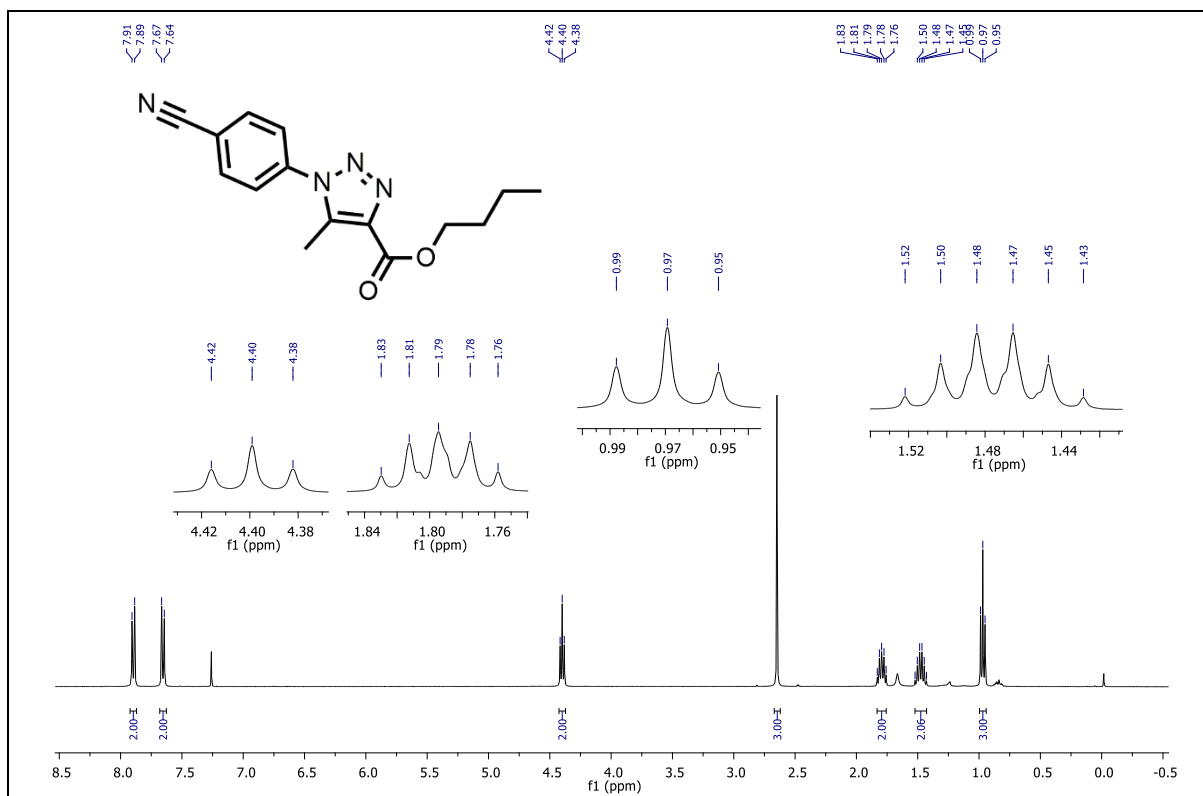
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3d** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz



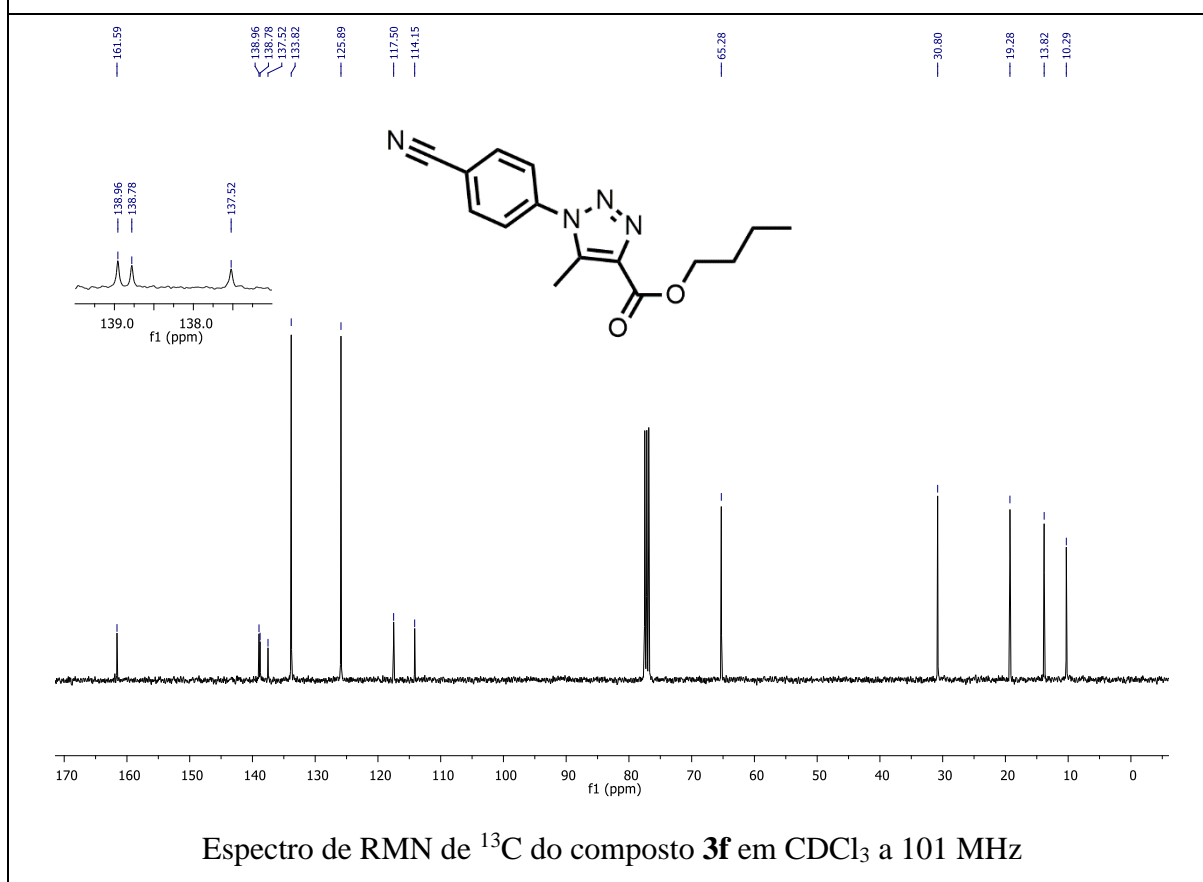
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3e** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



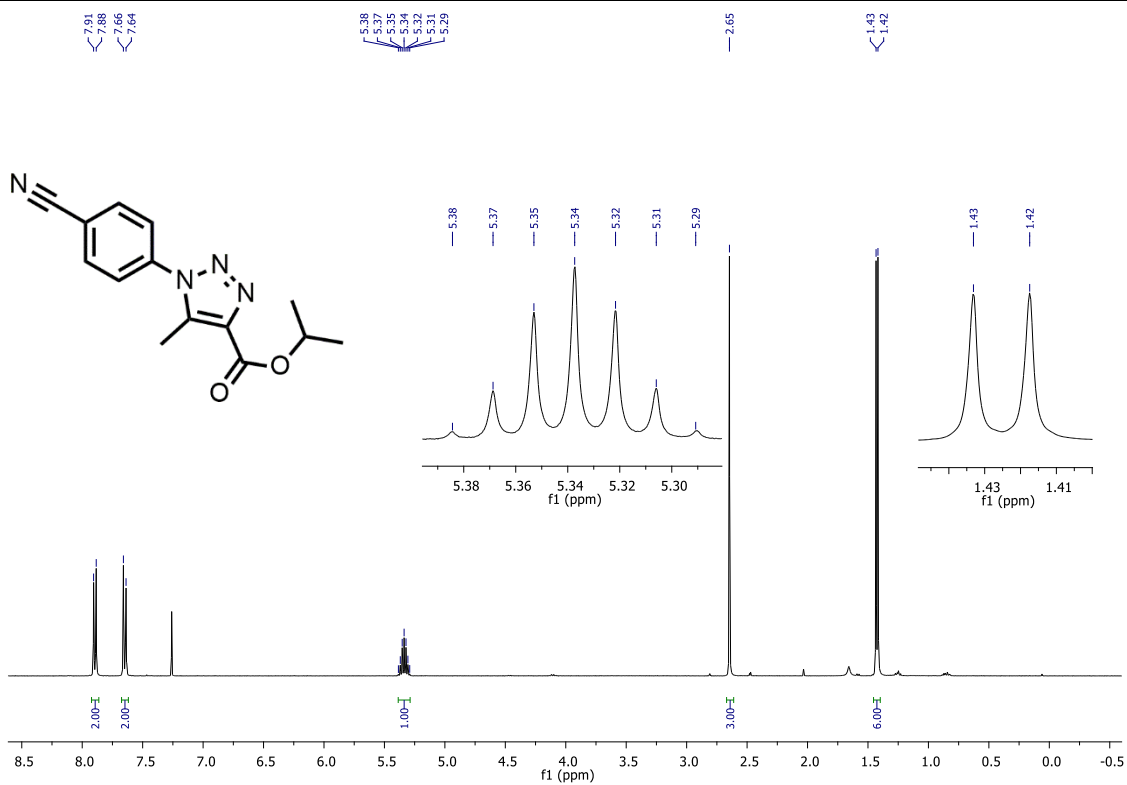
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3e** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz



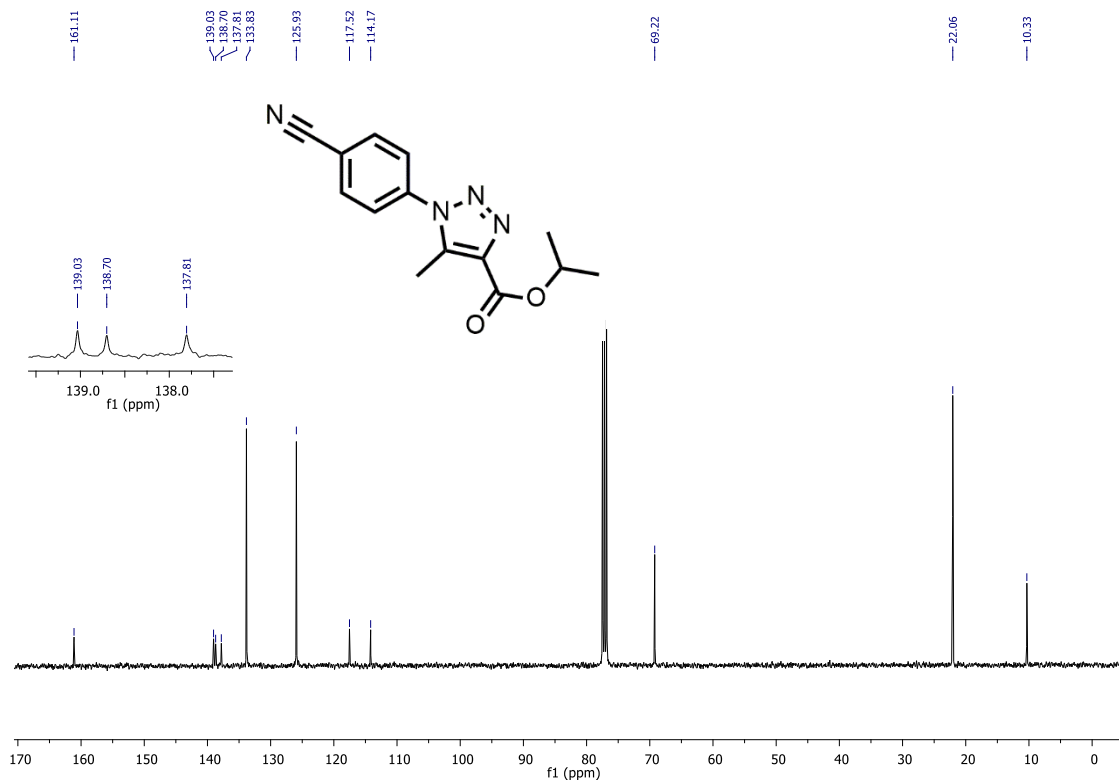
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3f** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



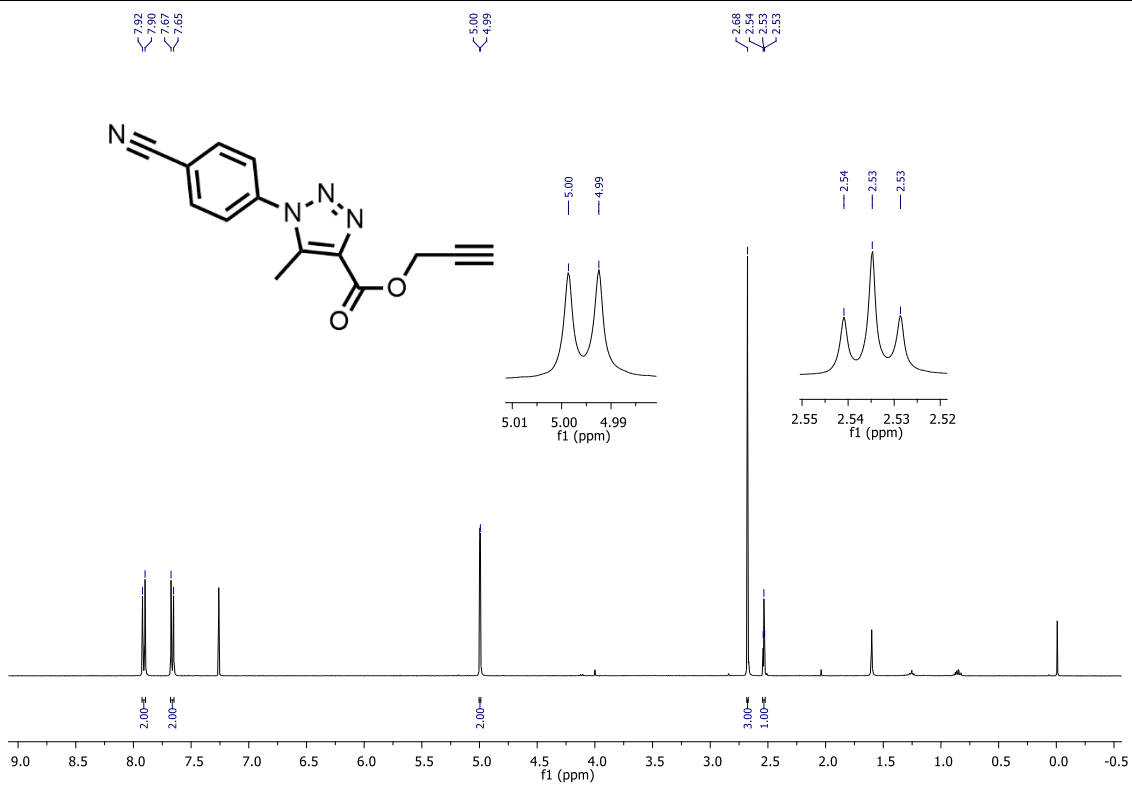
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3f** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz



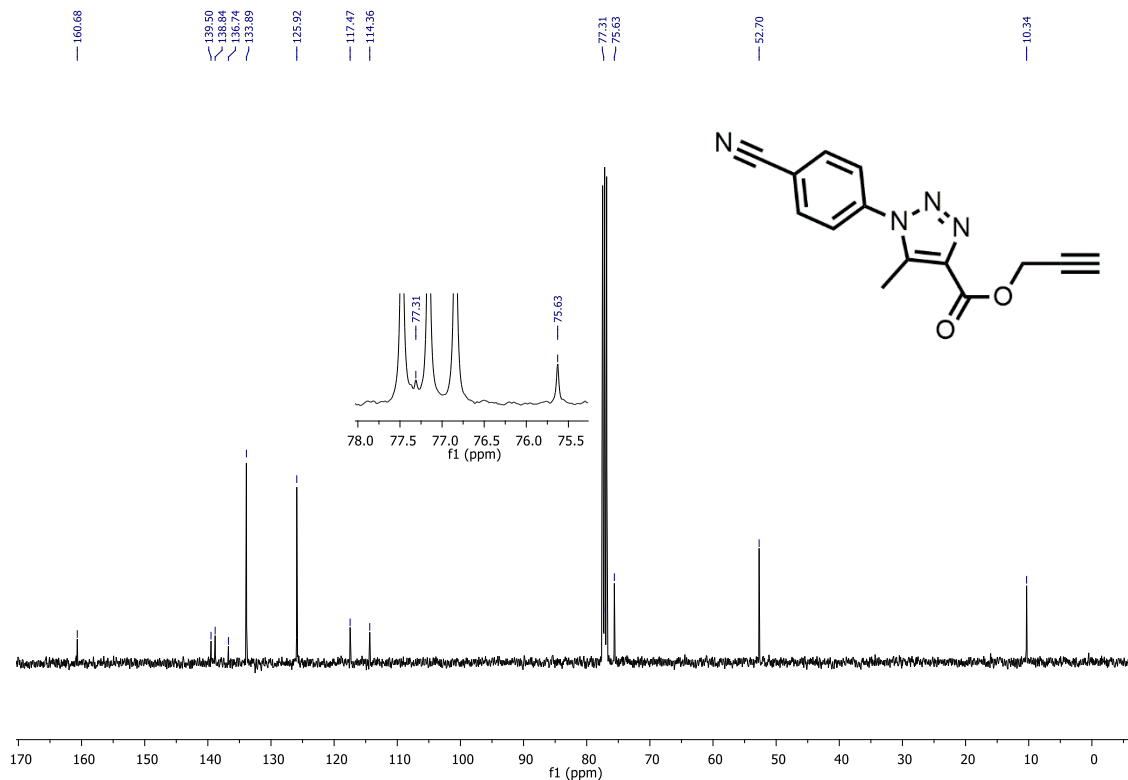
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3g** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



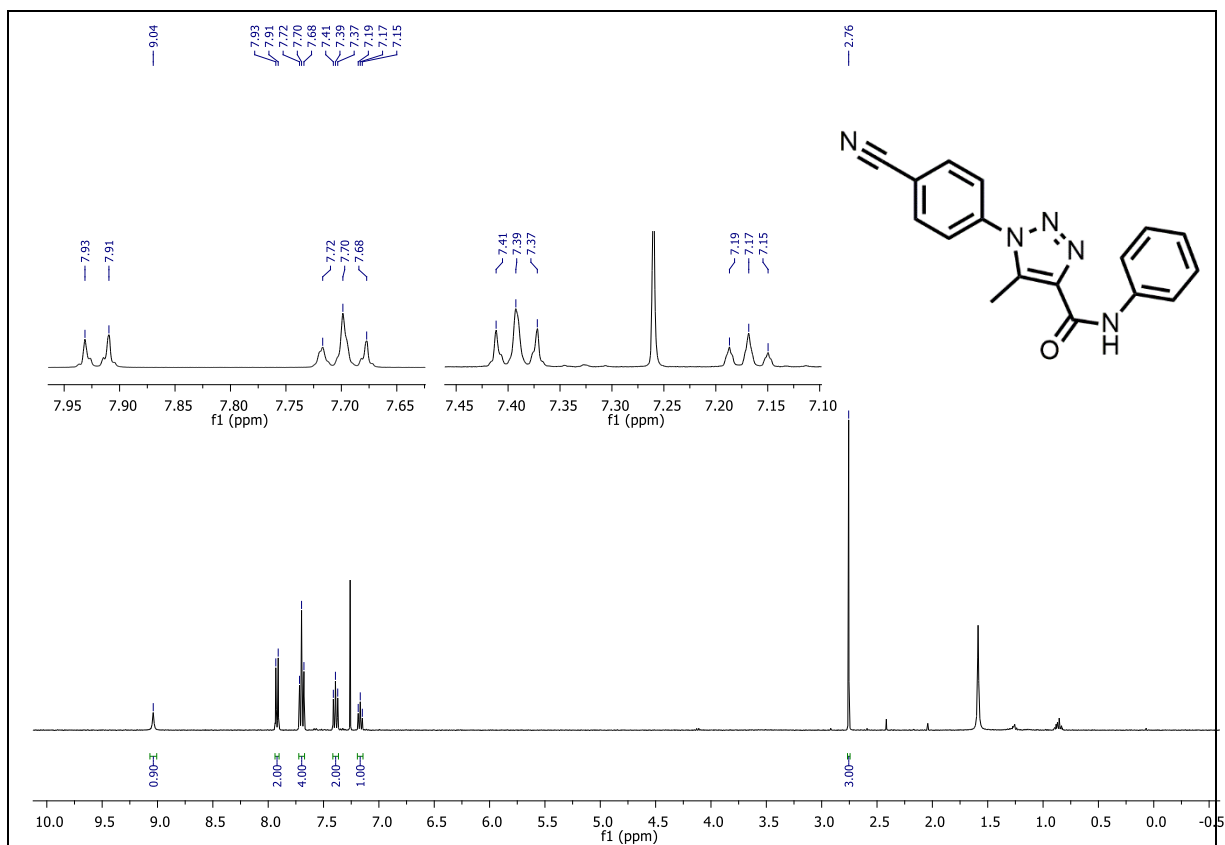
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3g** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz.



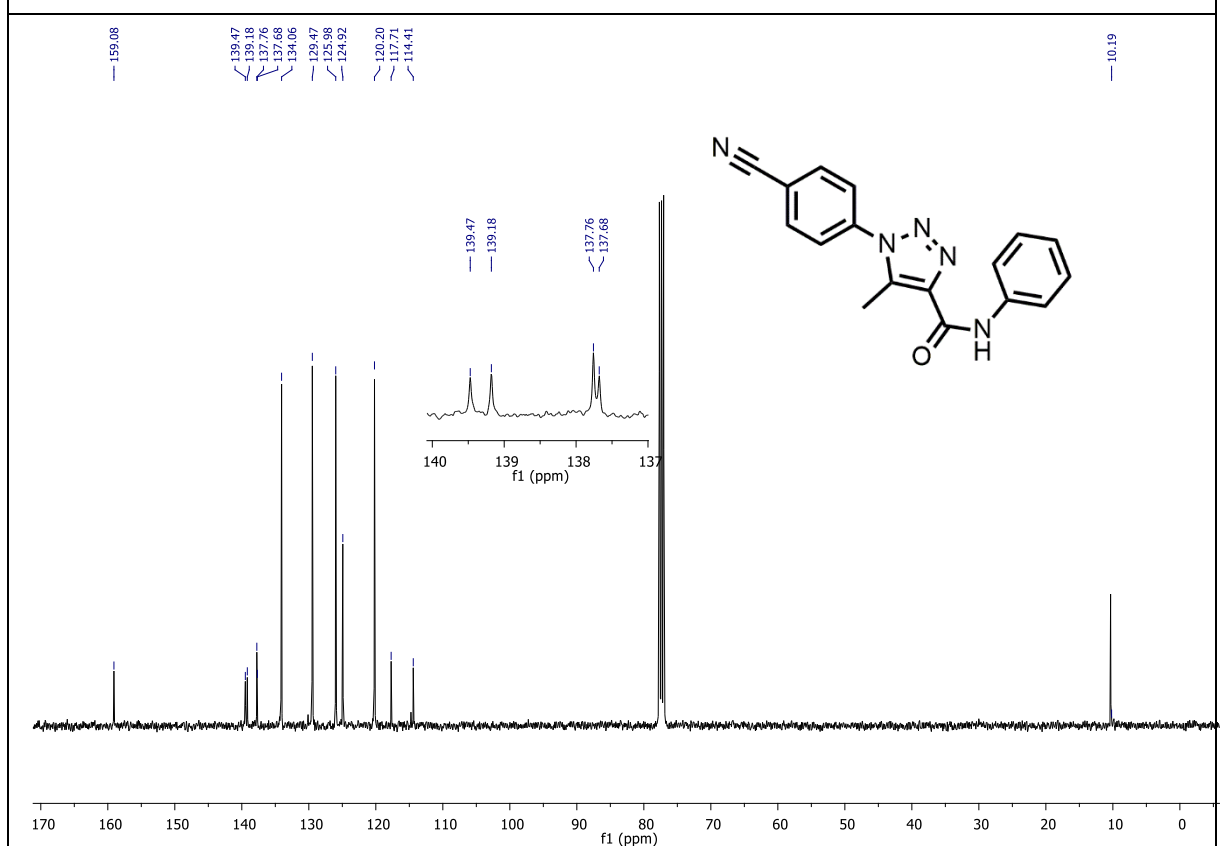
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3h** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3h** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz.



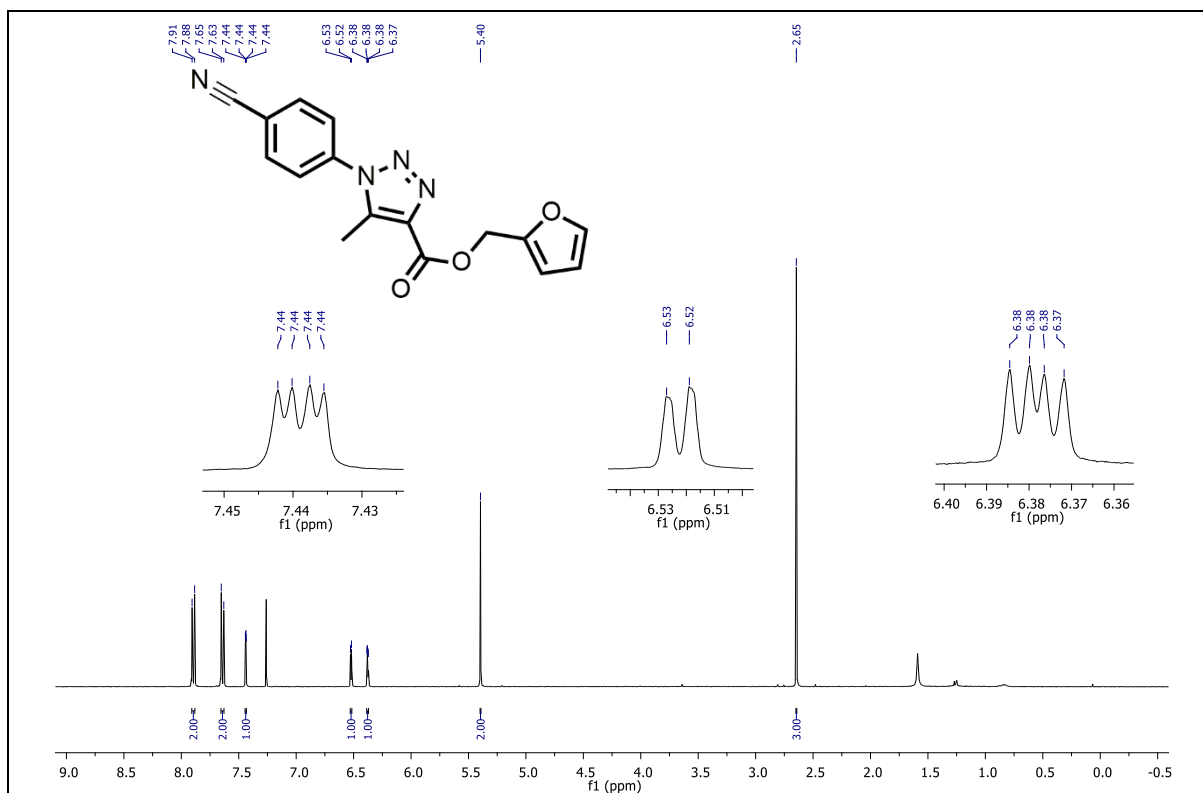
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3j** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



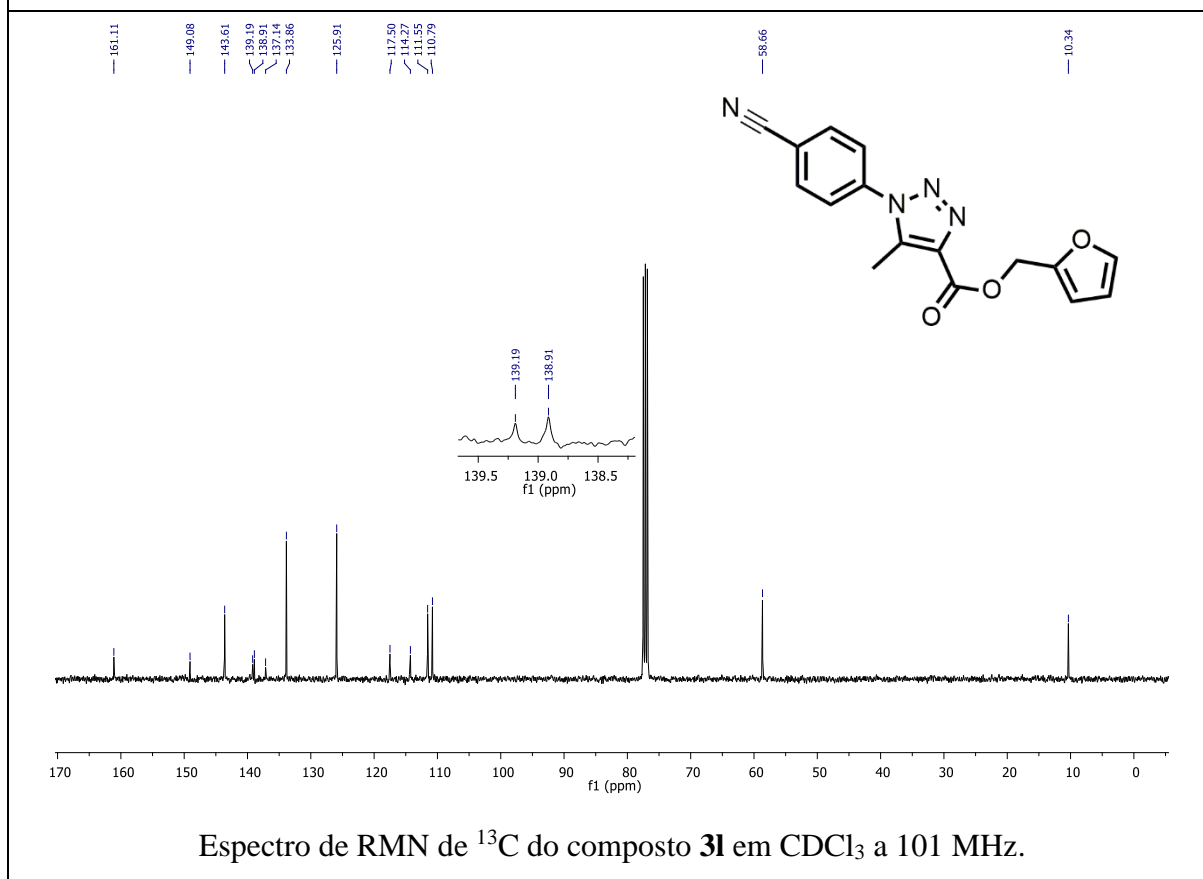
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3j** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz.



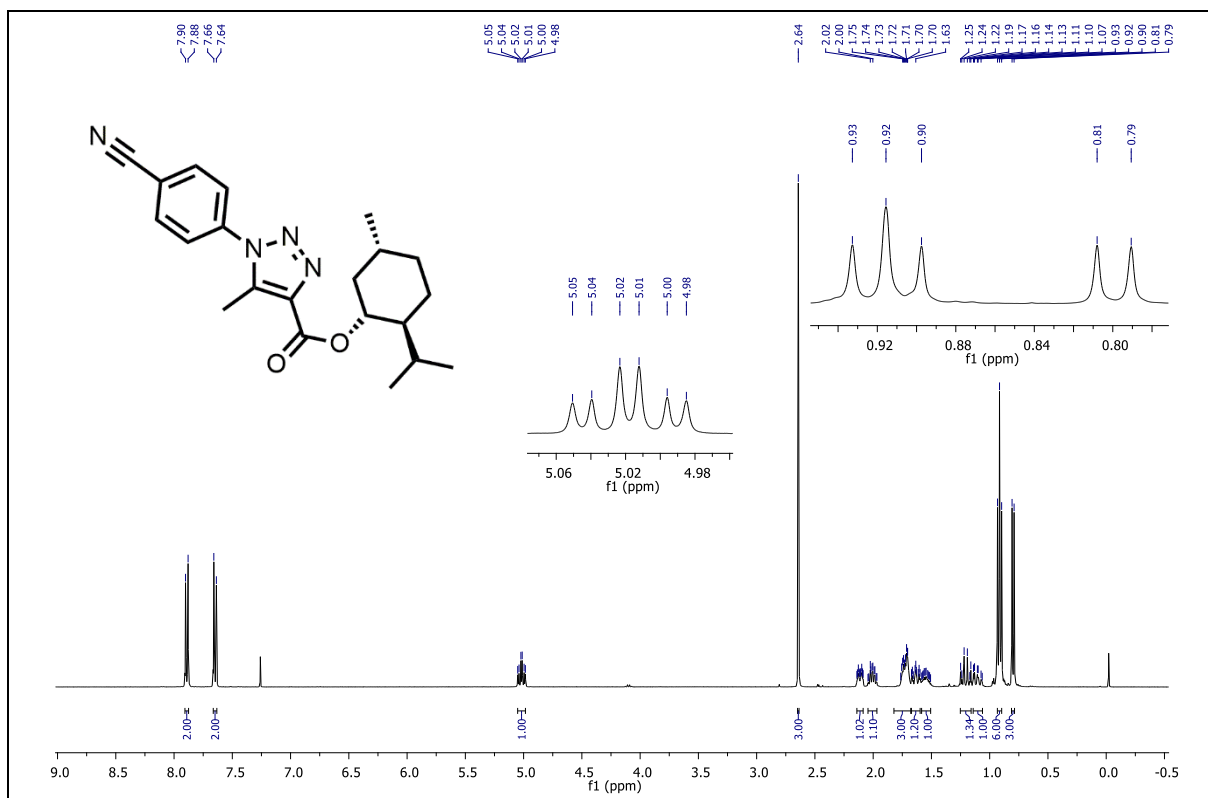




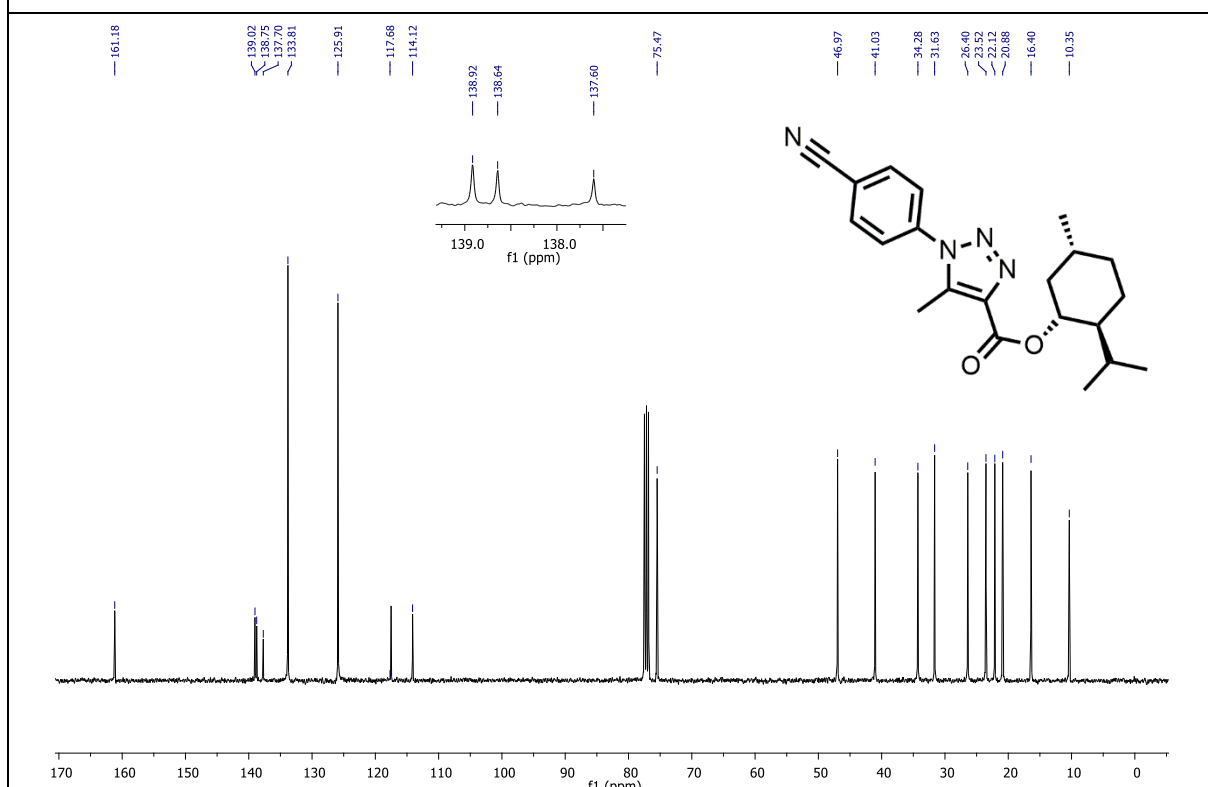
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3I** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



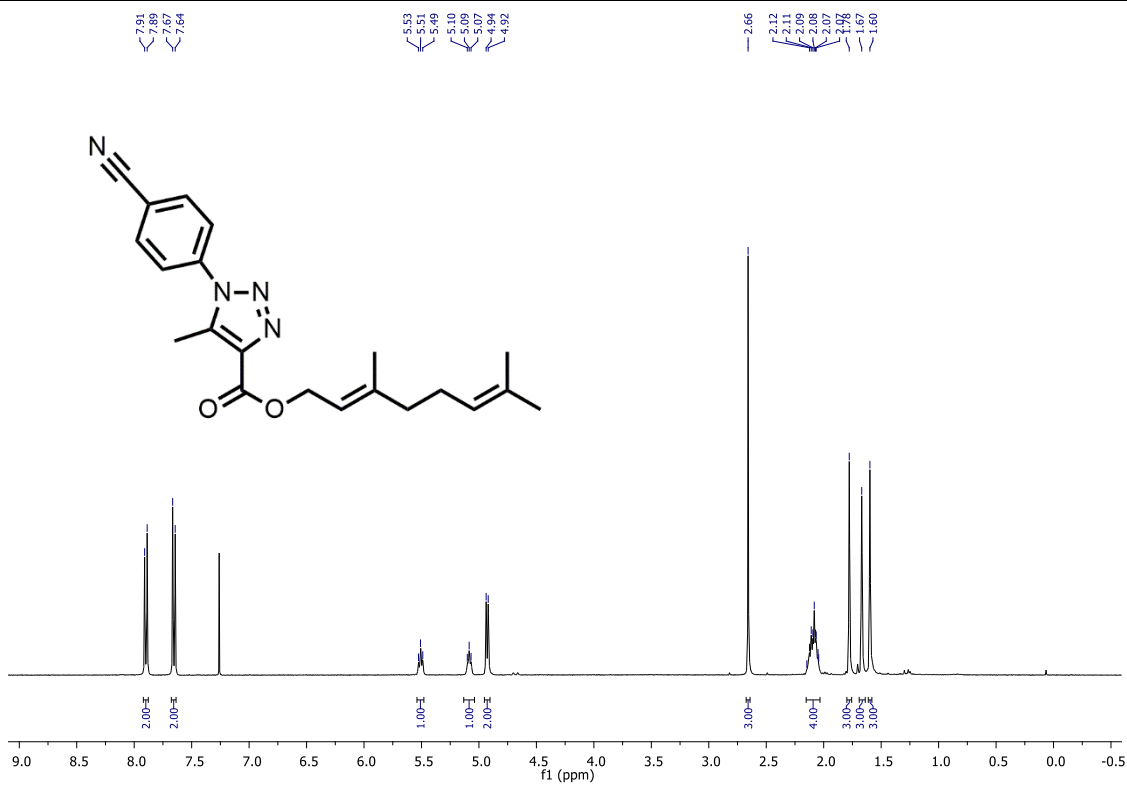
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3I** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz.



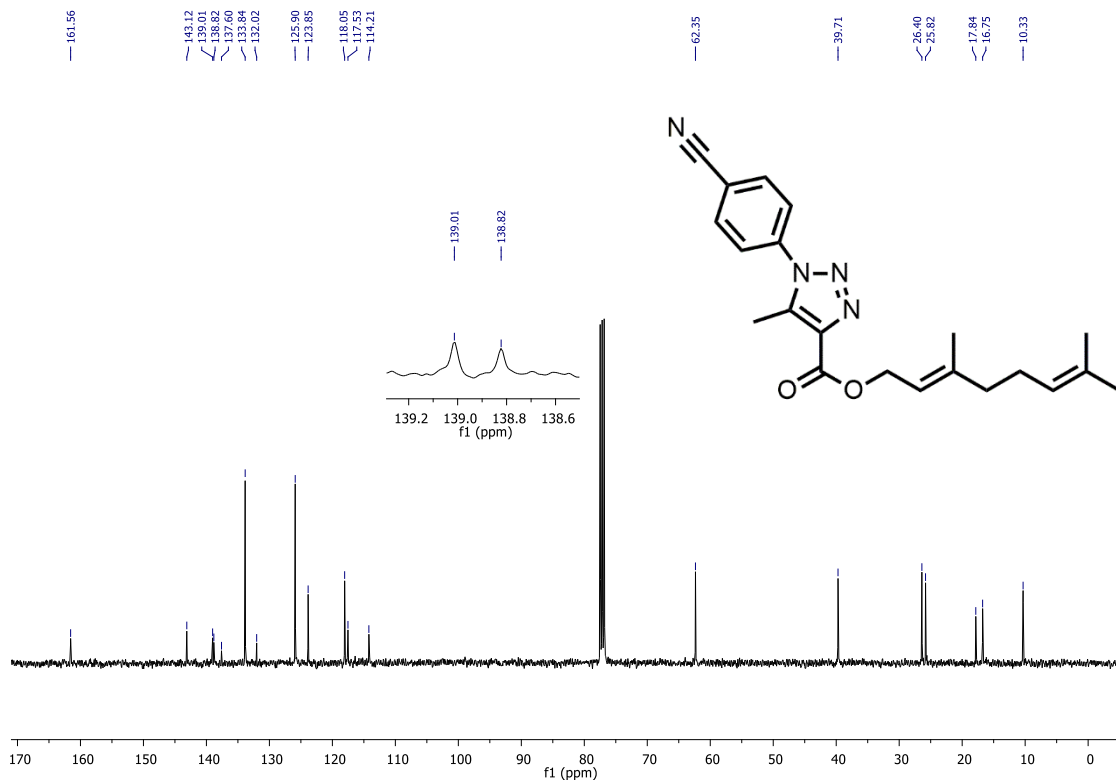
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3m** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



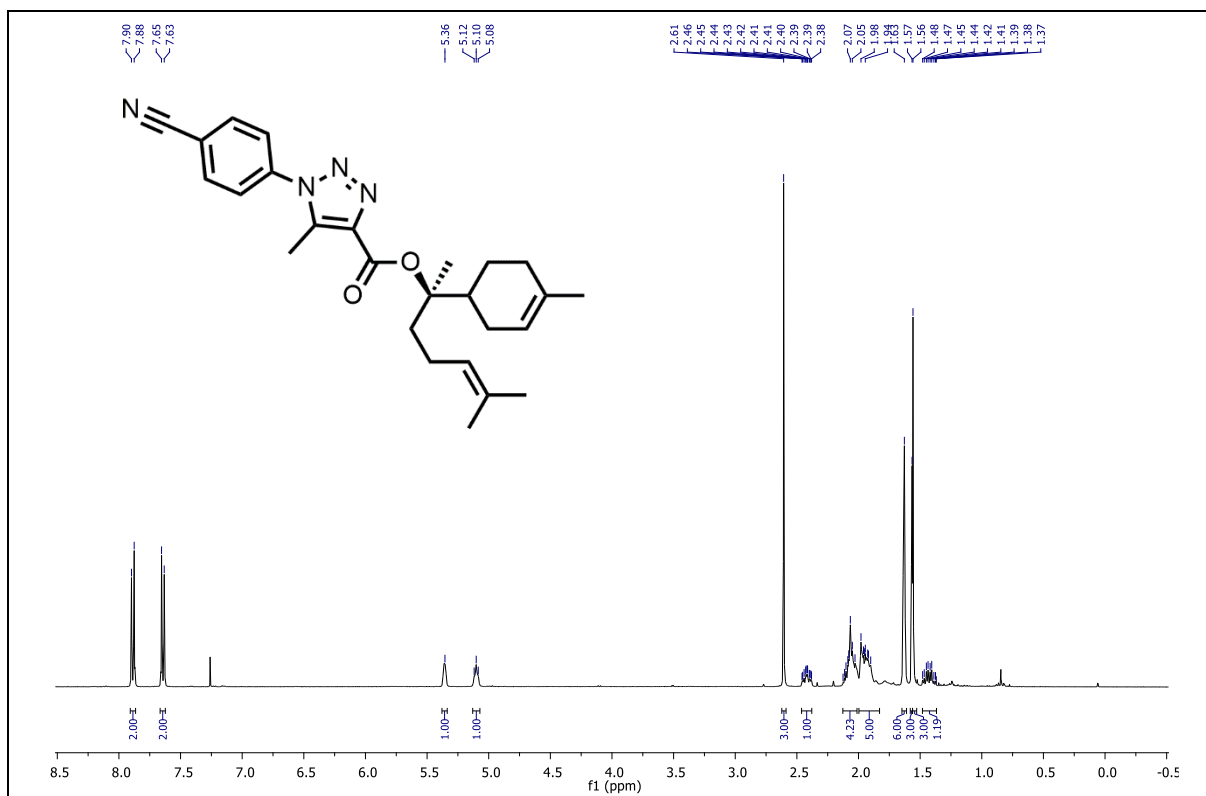
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3m** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz.



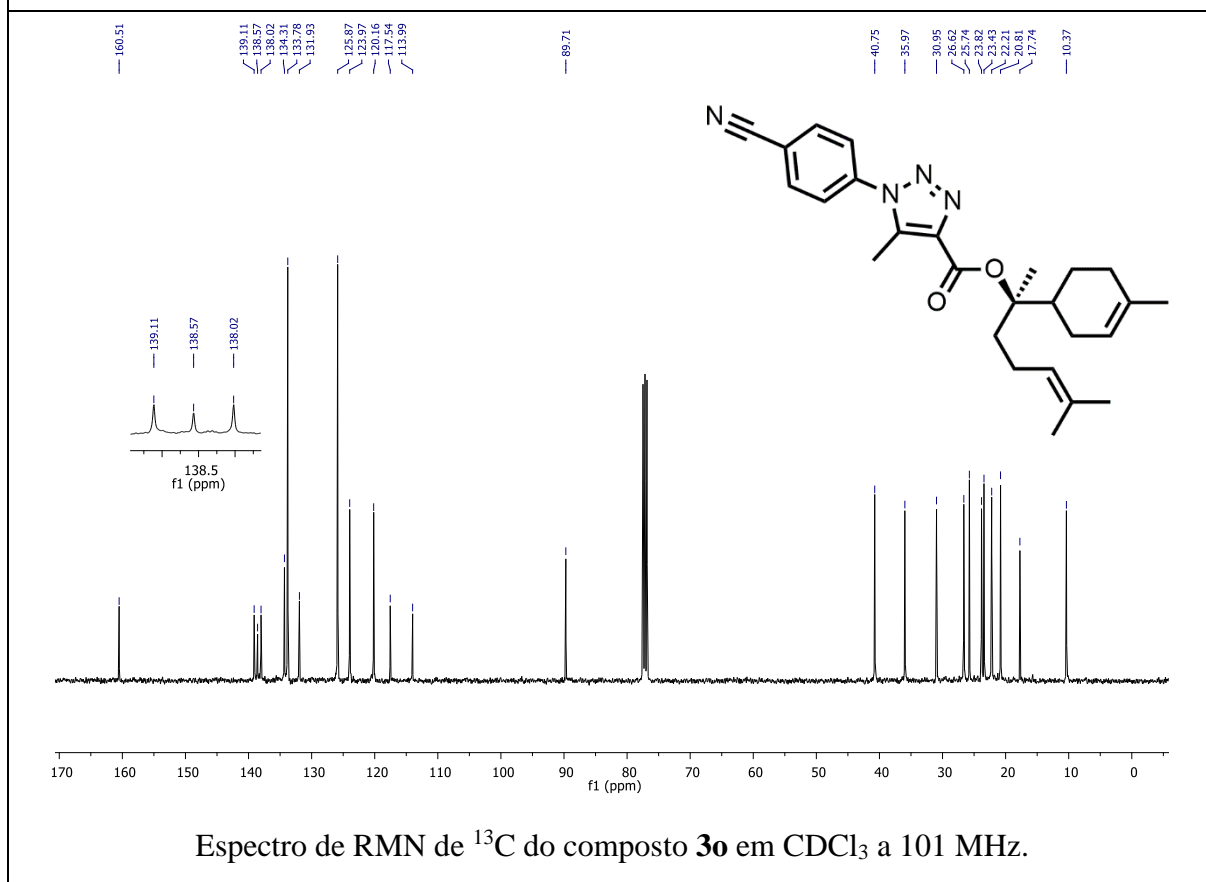
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3n** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



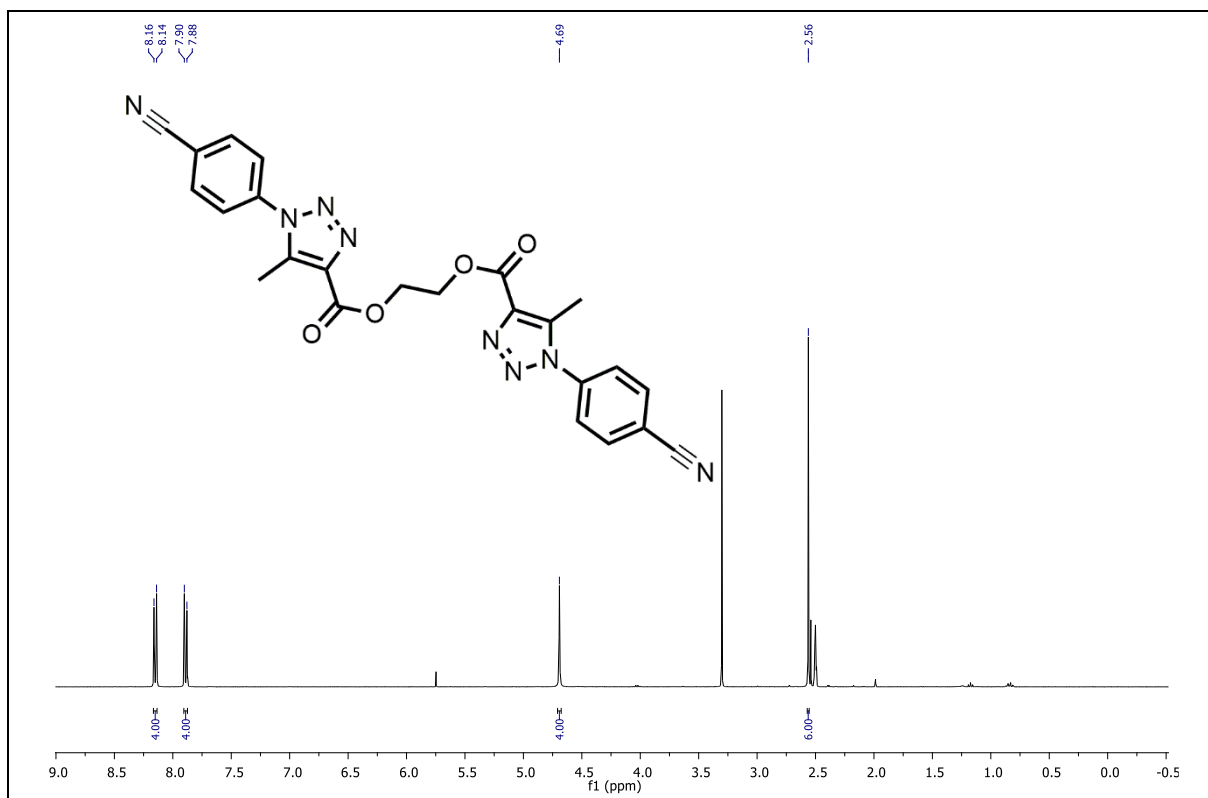
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3n** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



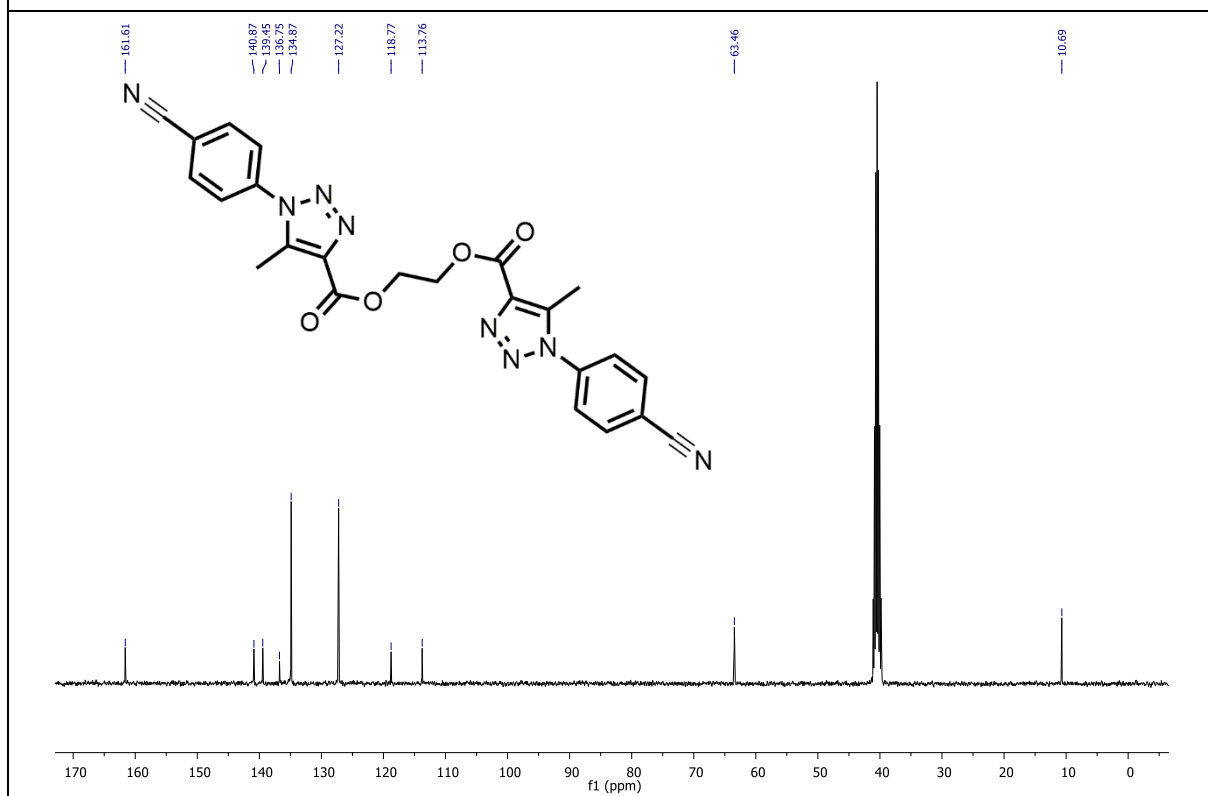
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **30** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



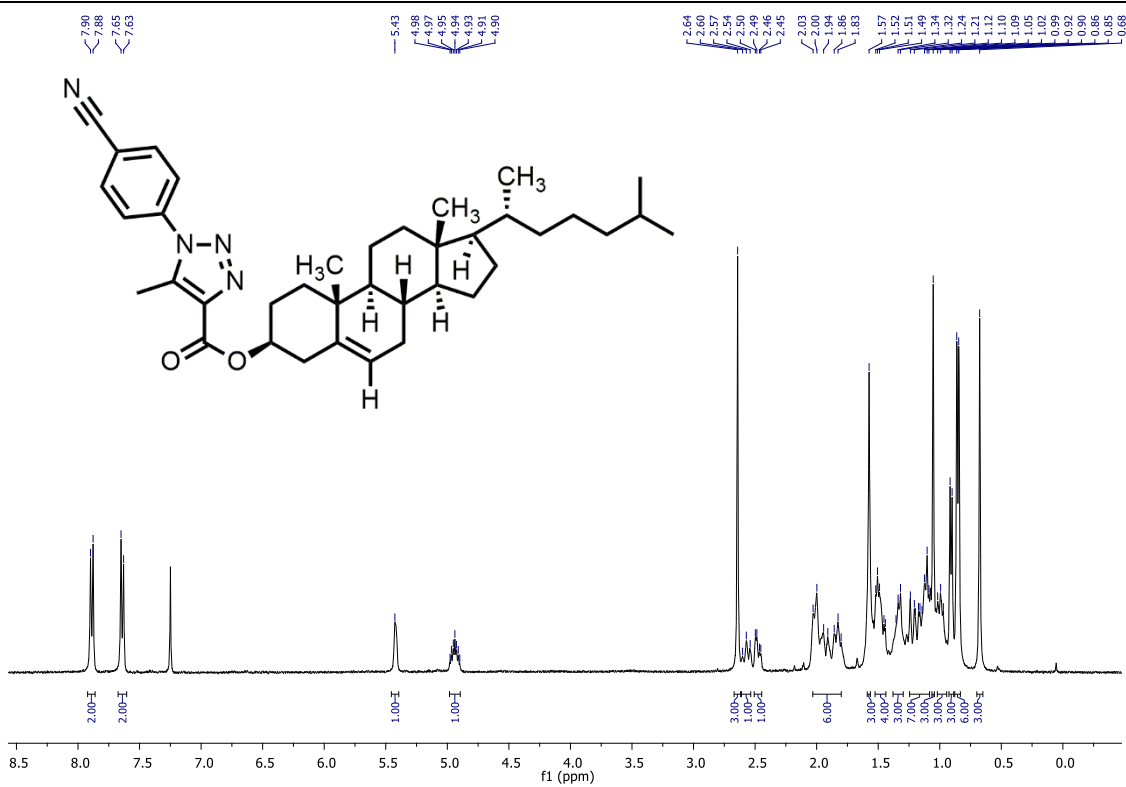
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **30** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz.



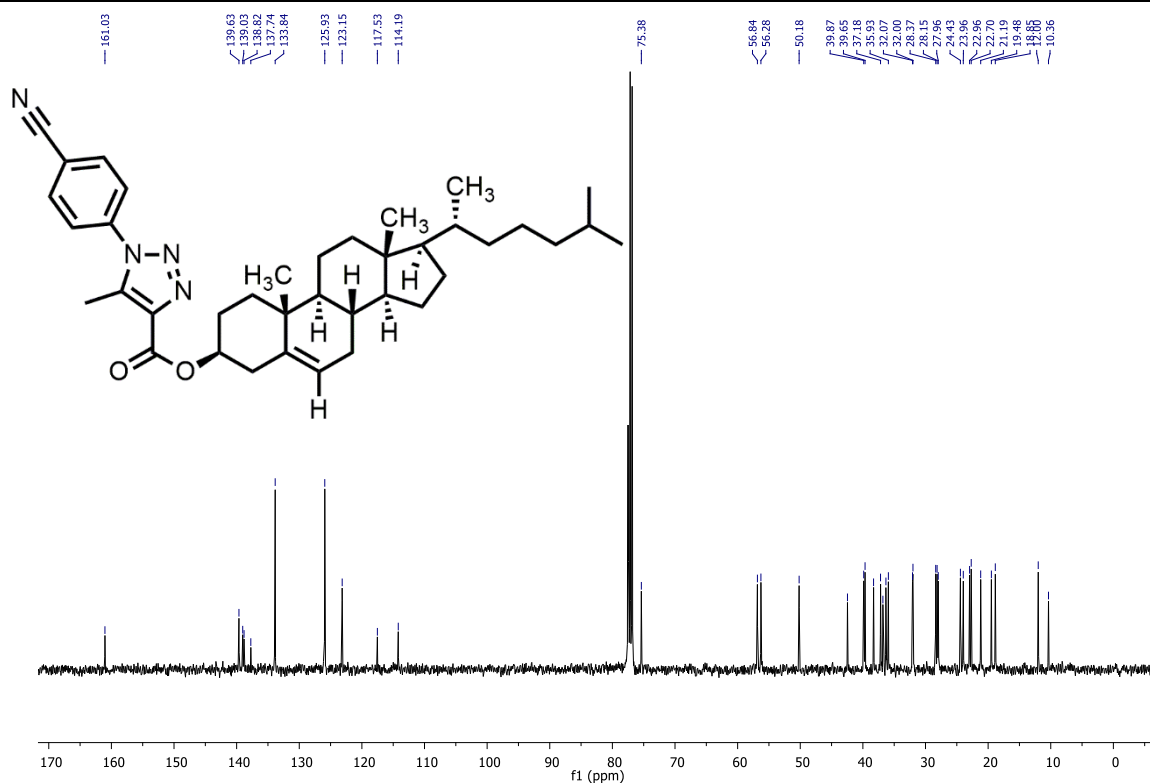
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3p** em DMSO- $d_6$  a 400 MHz.



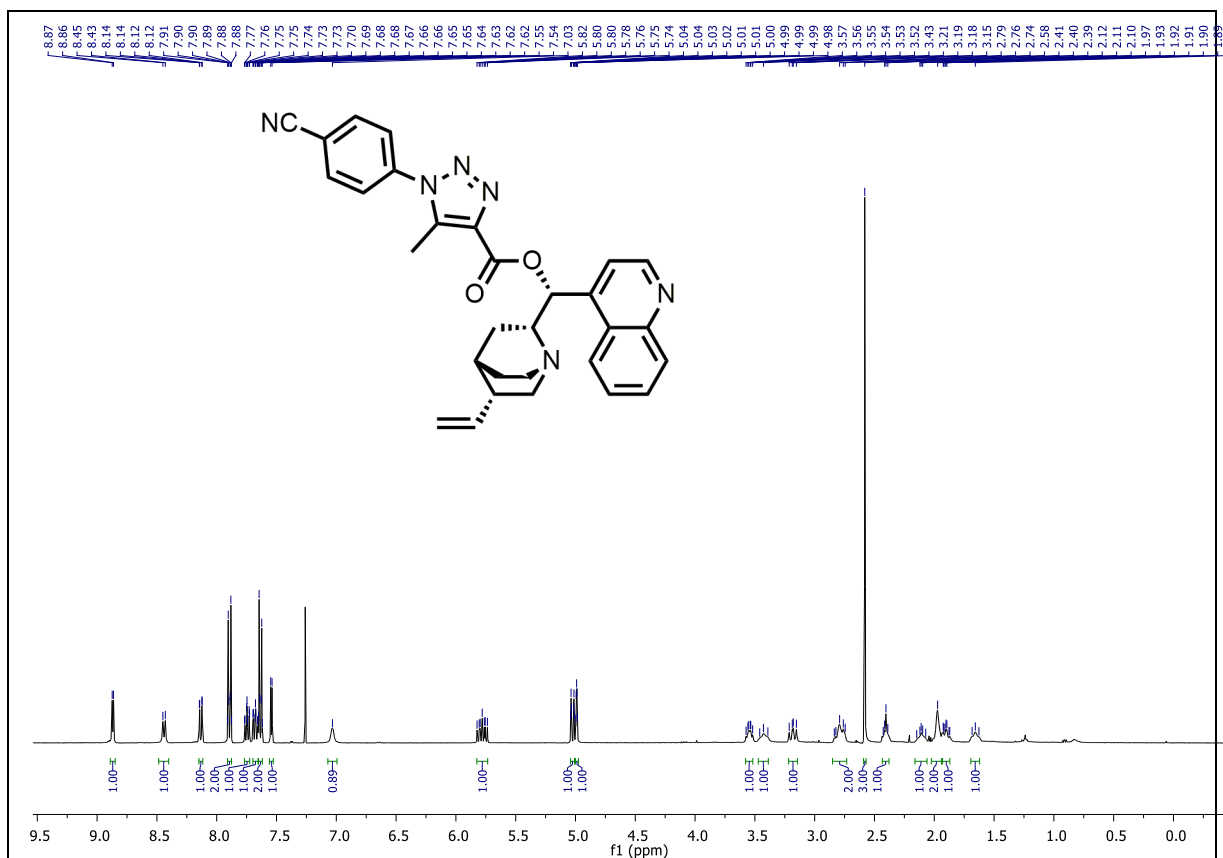
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3p** em DMSO- $d_6$  a 101 MHz.



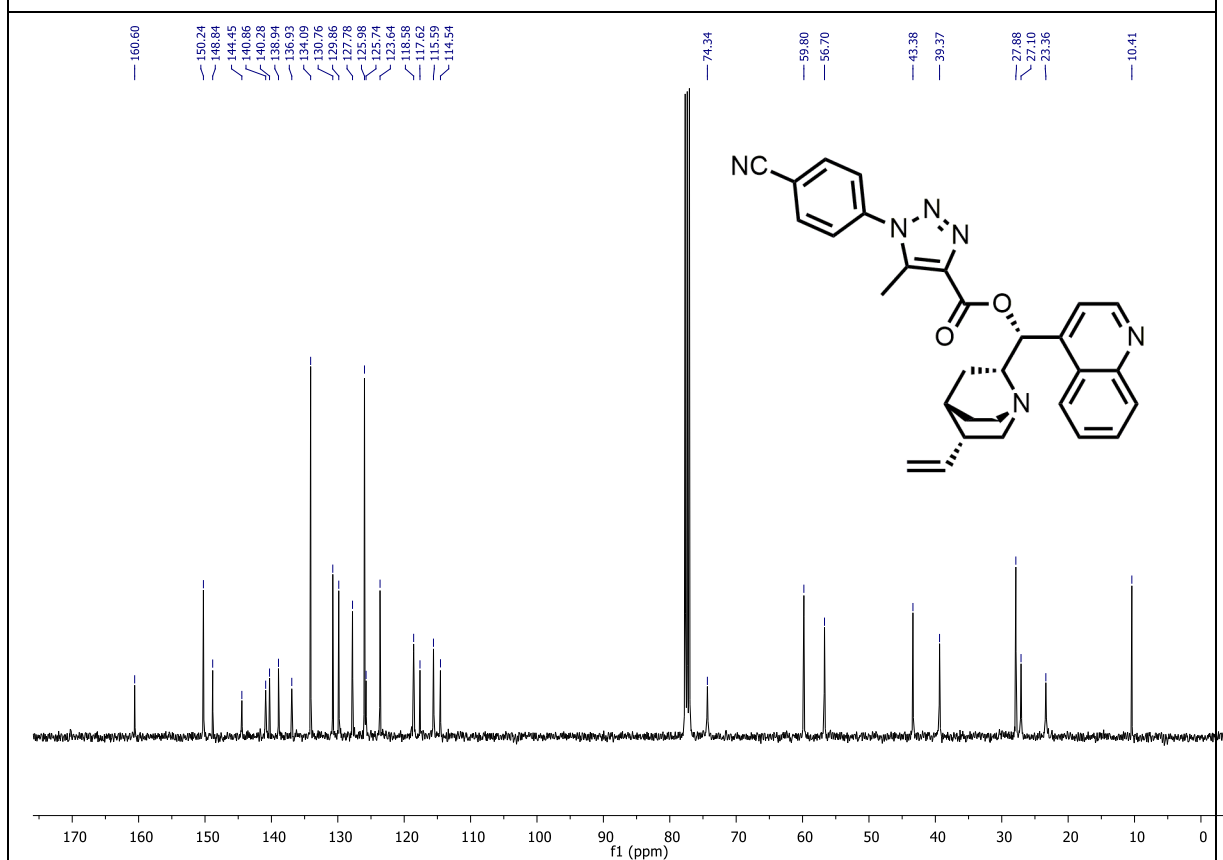
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3q** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3q** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz.

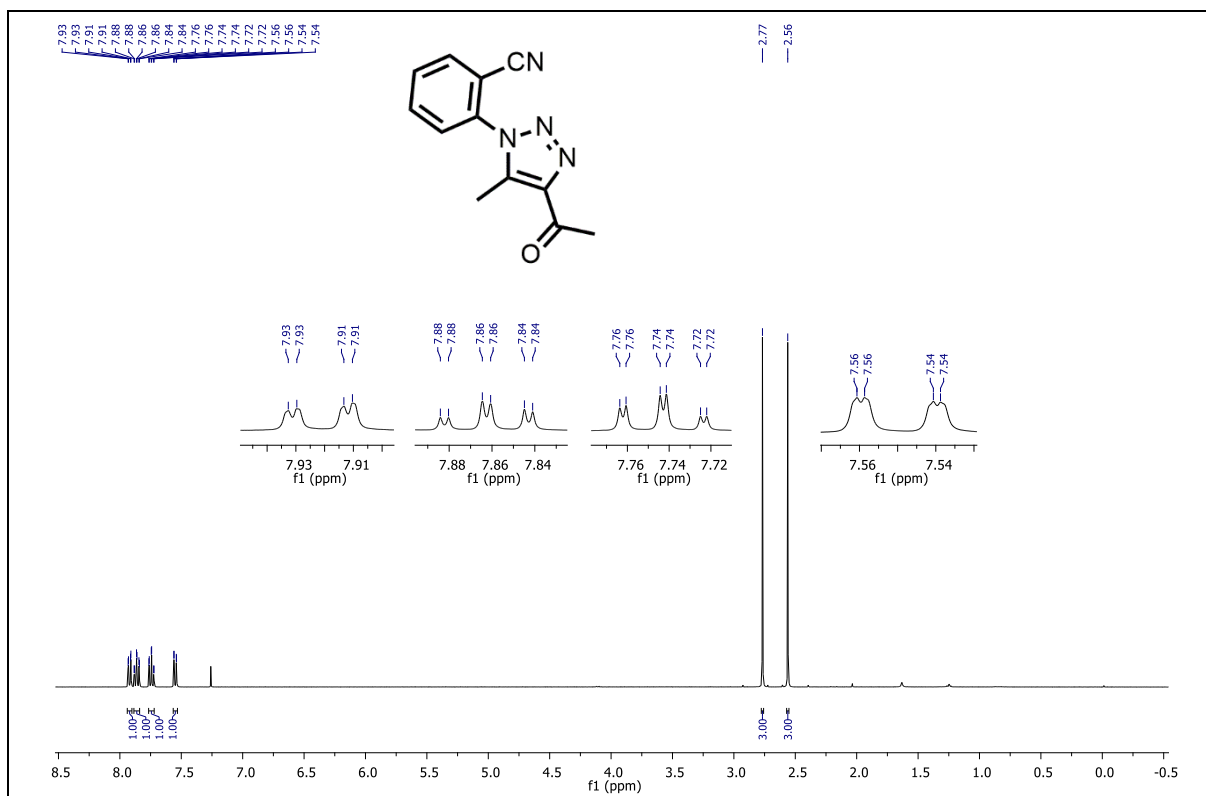


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3r** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

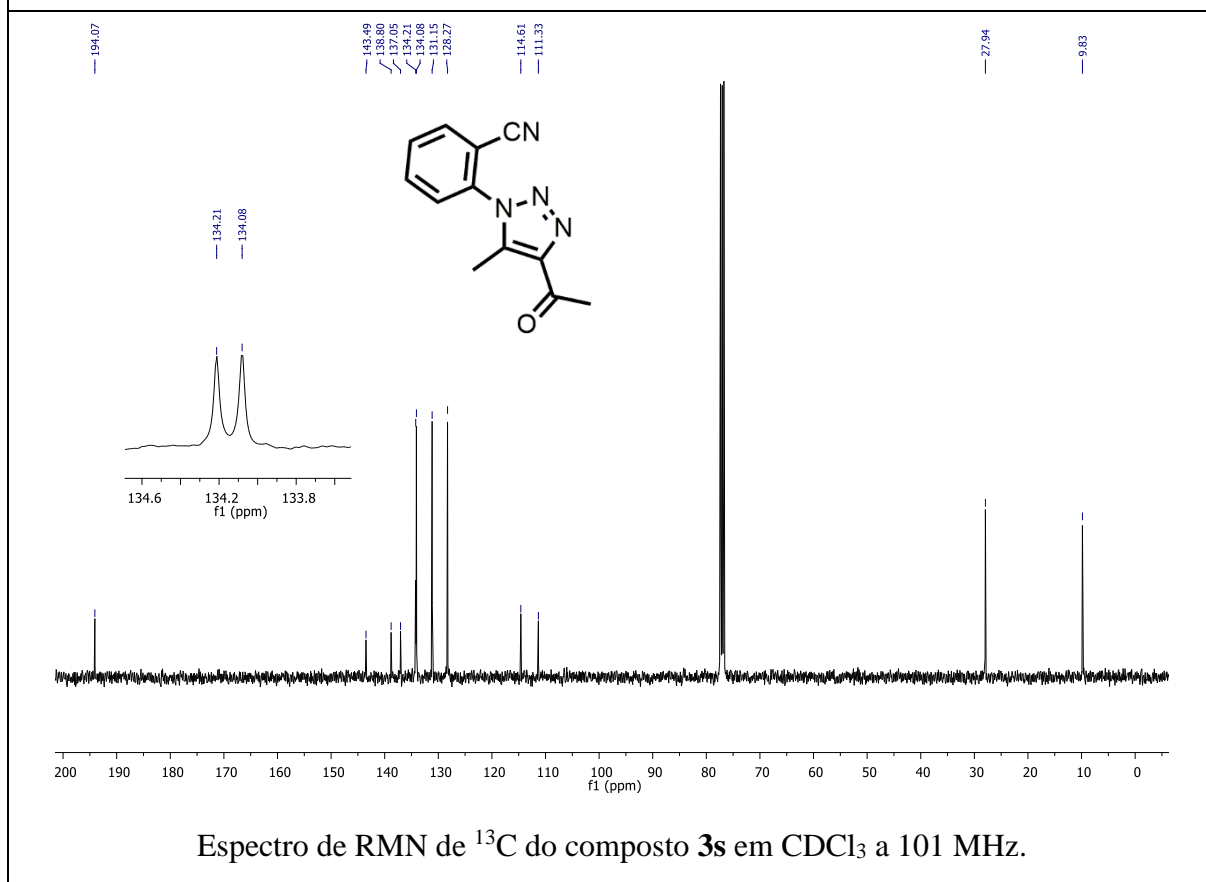


Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3r** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz.

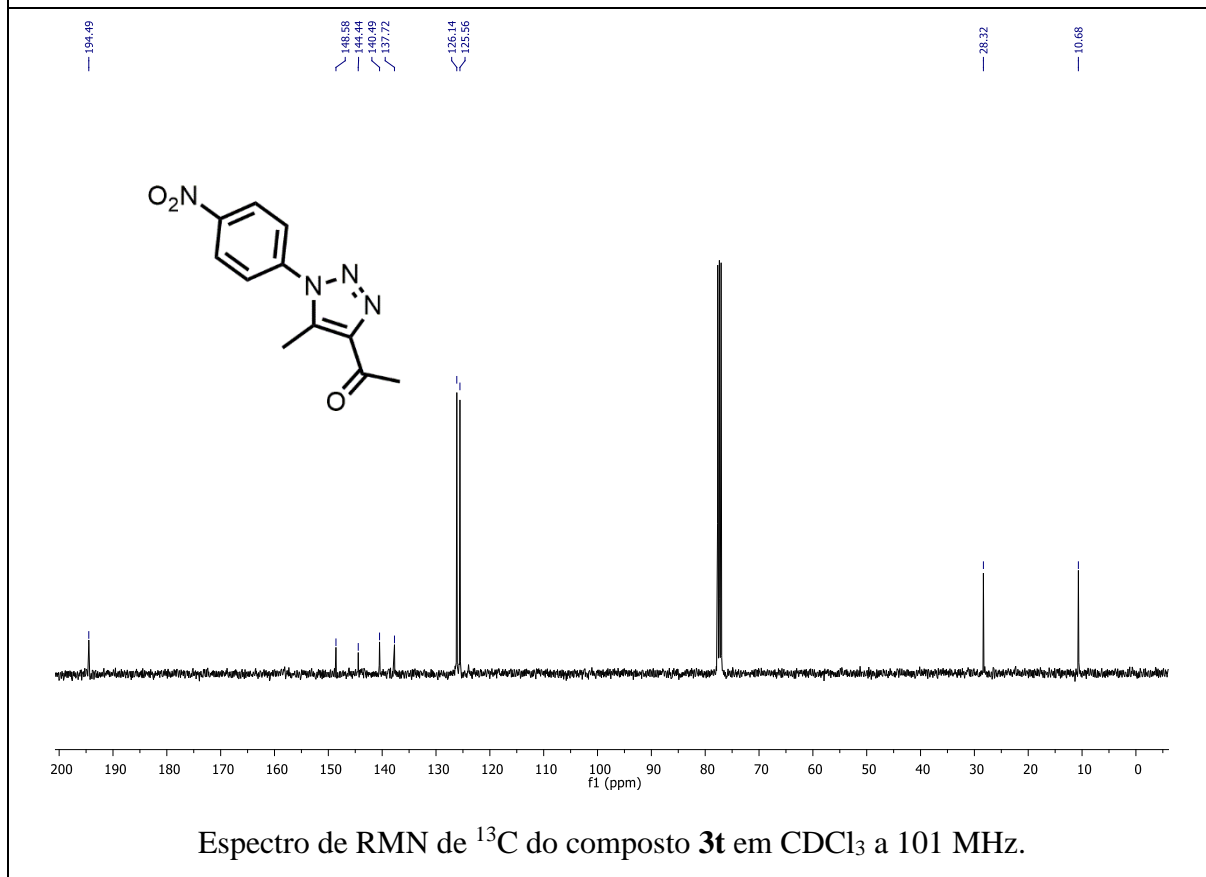
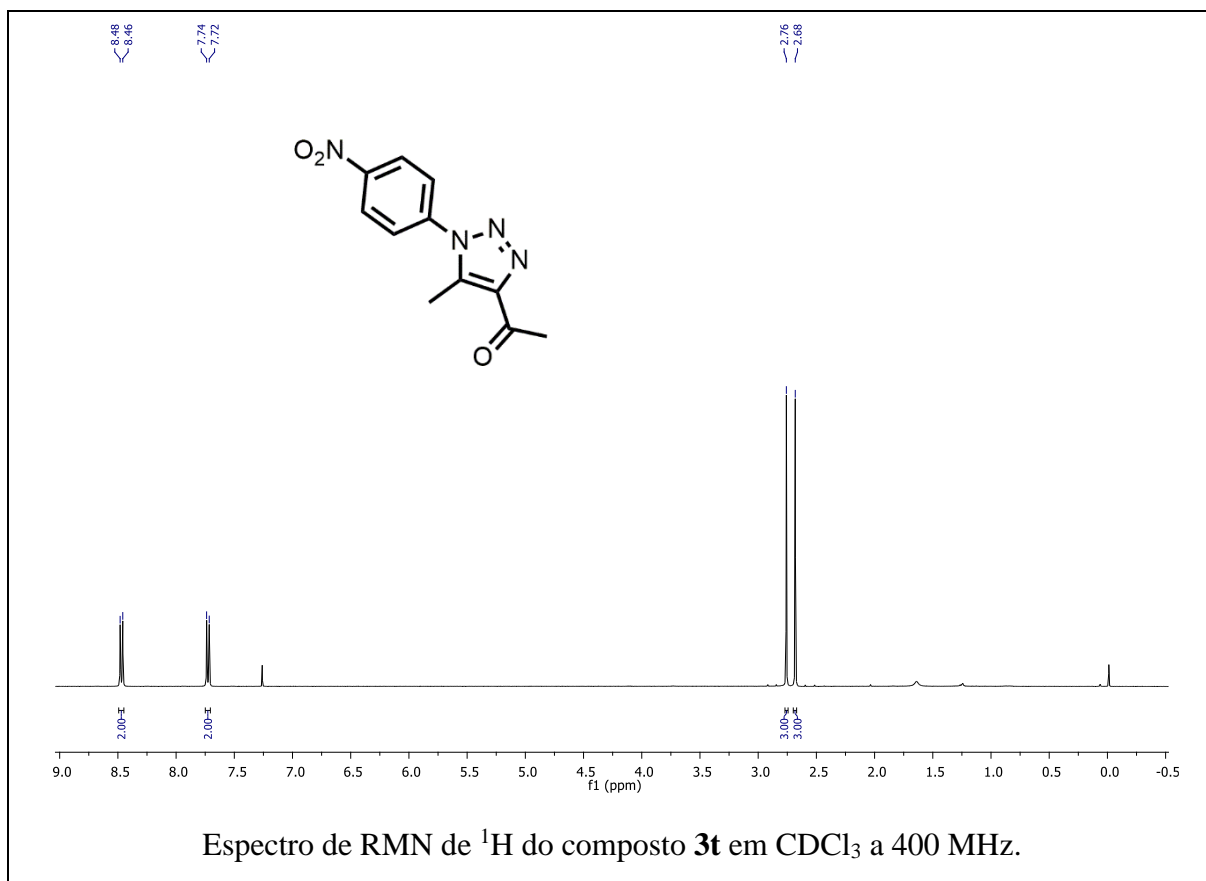


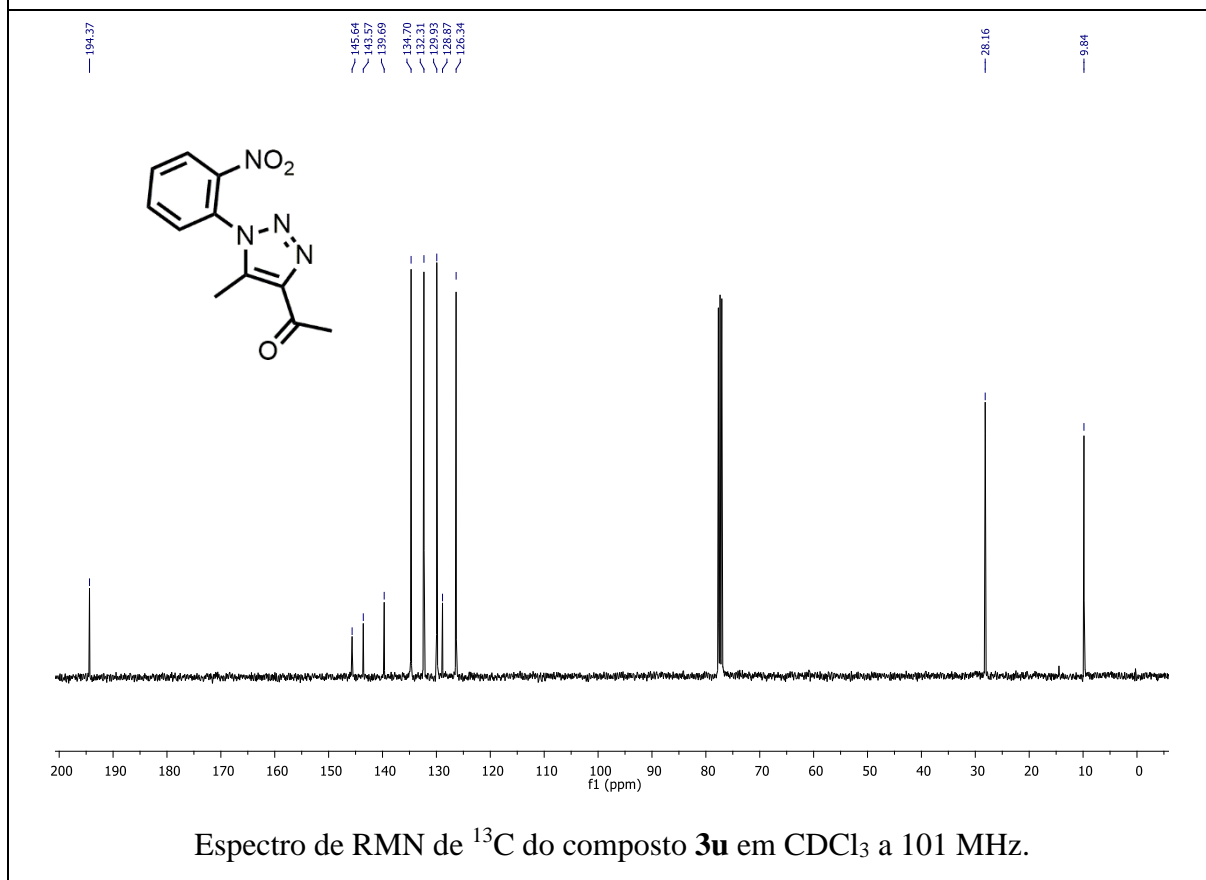
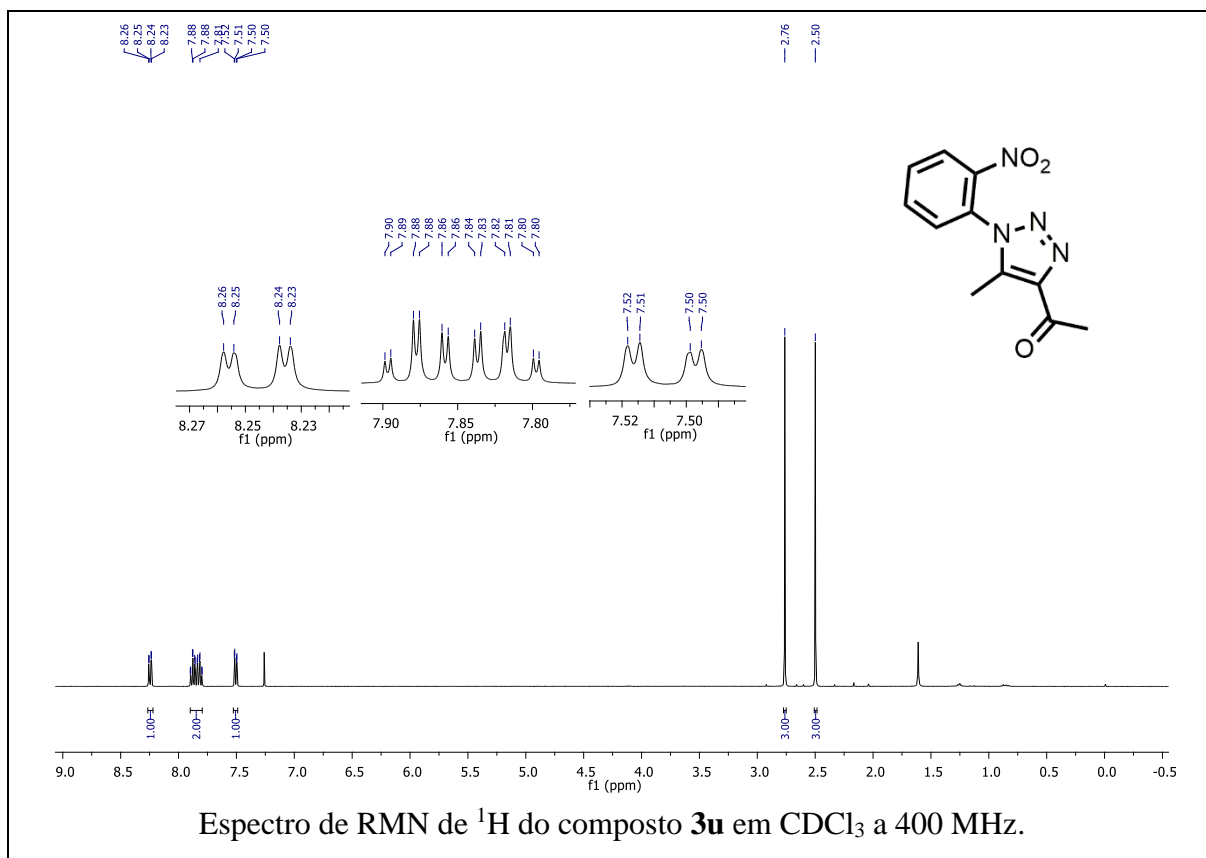


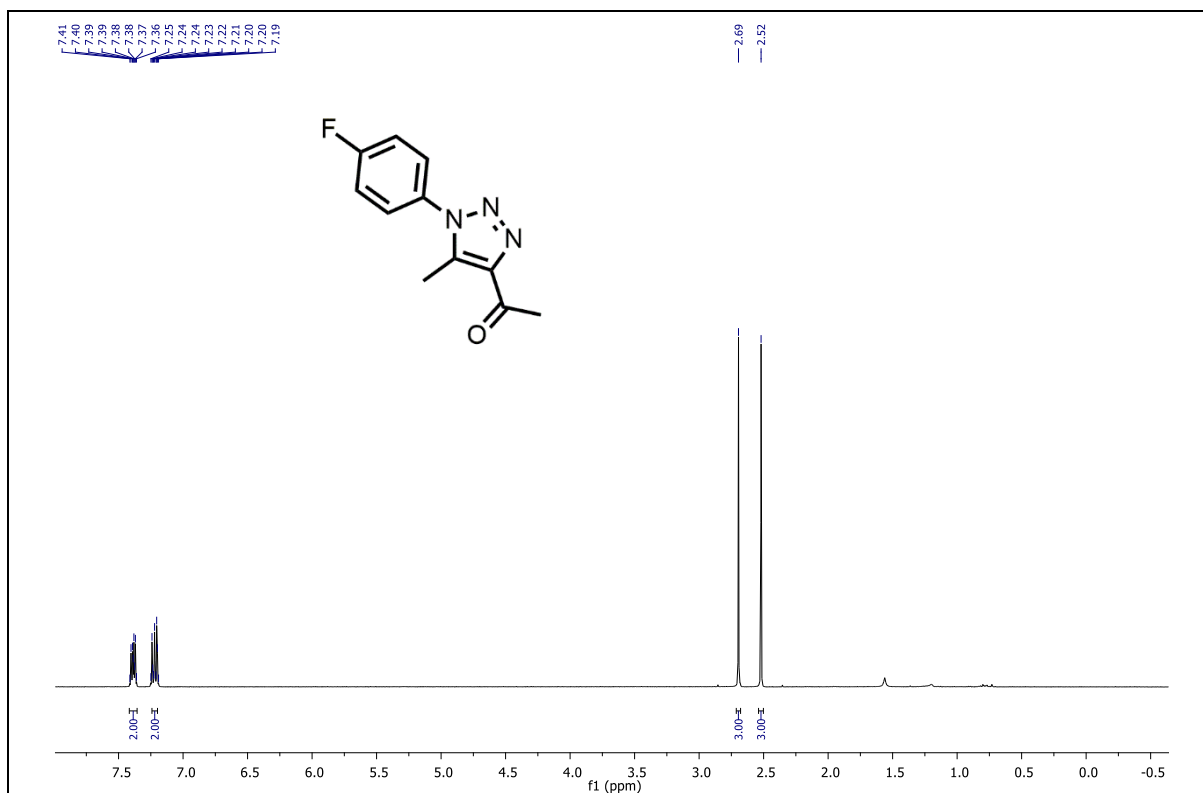
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3s** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



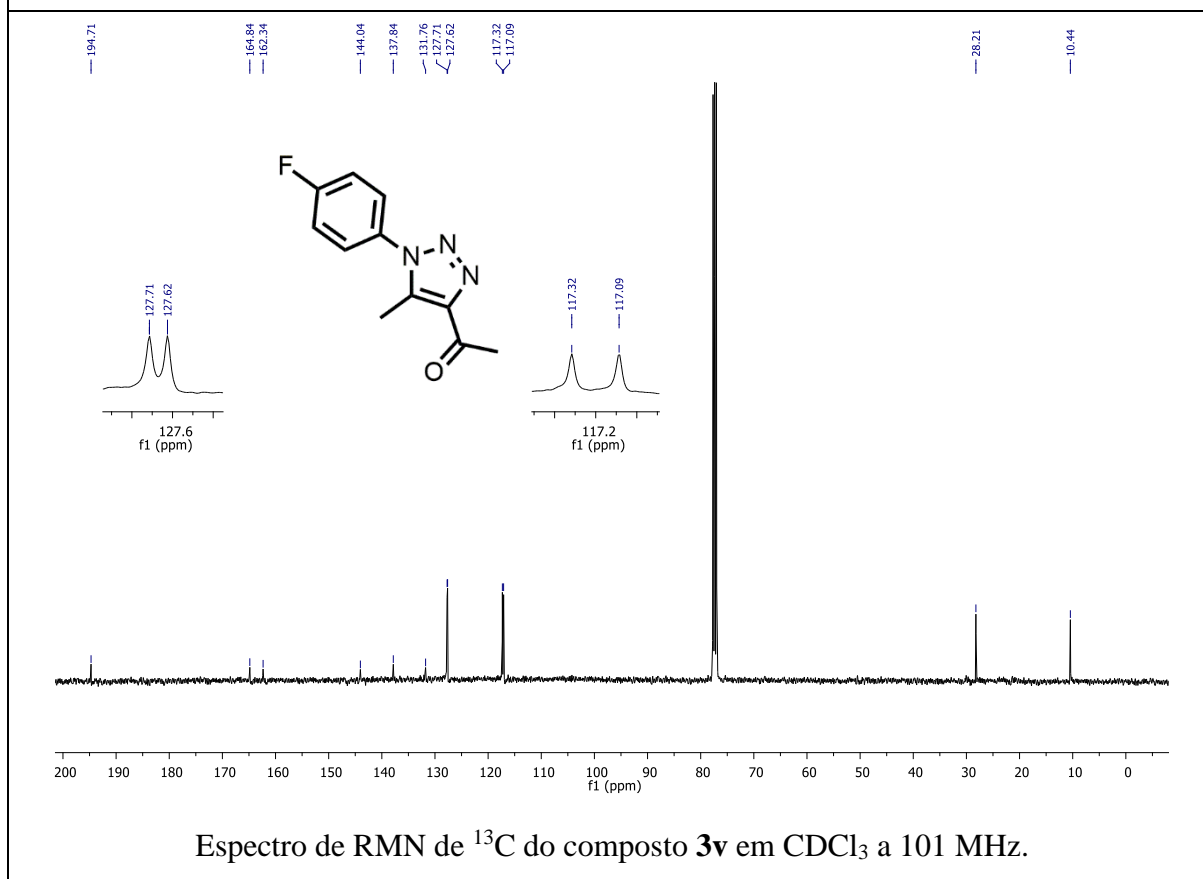
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3s** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz.



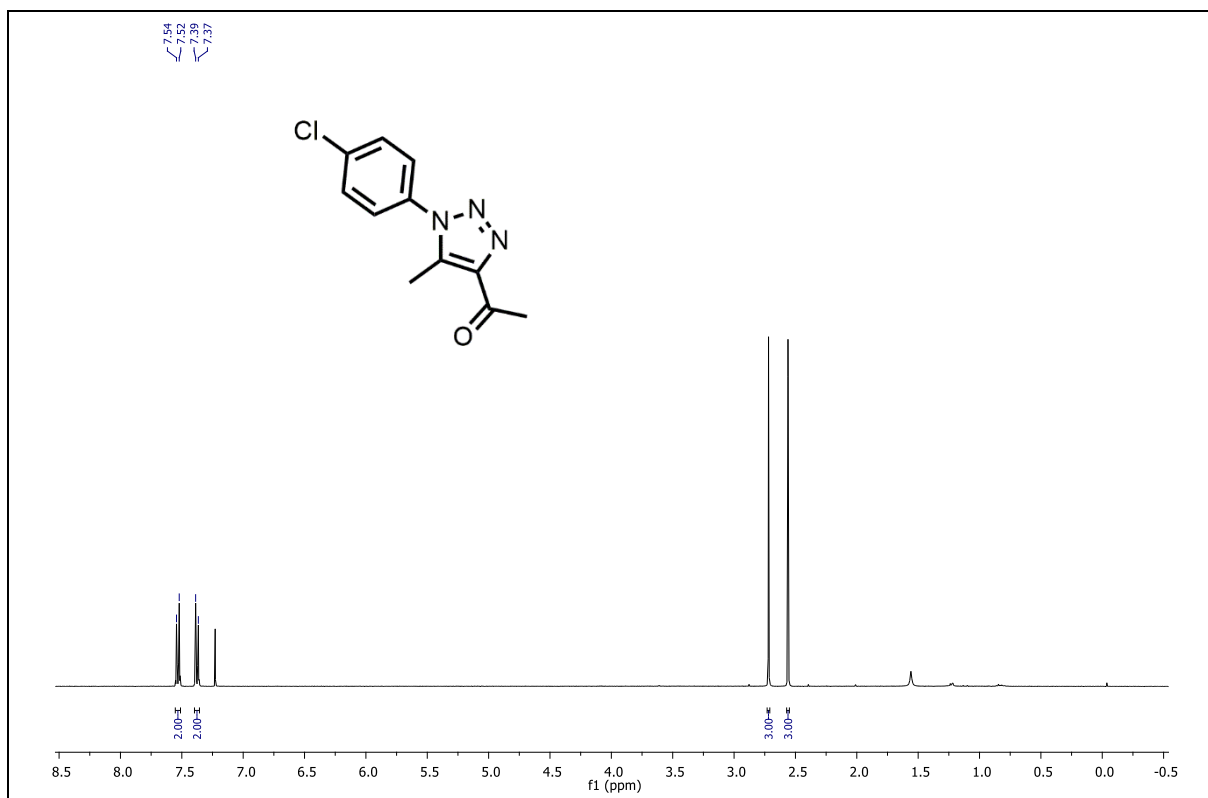




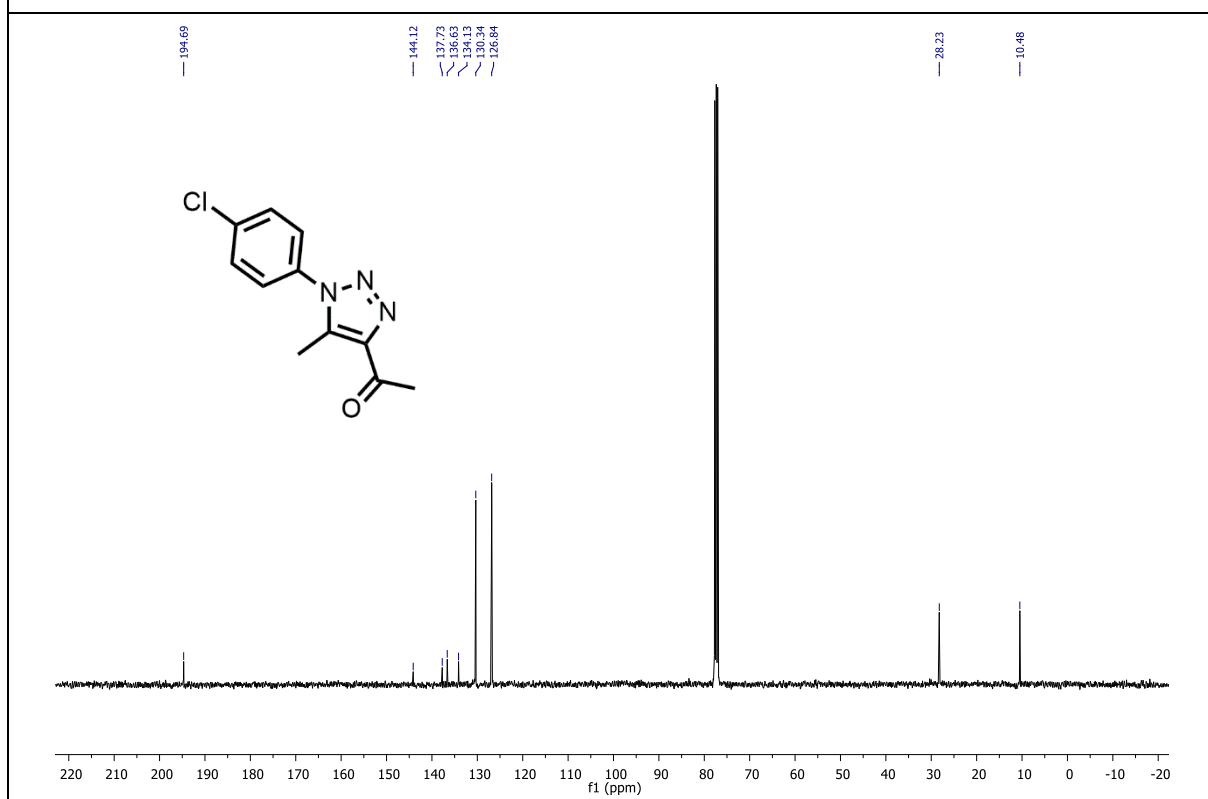
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3v** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



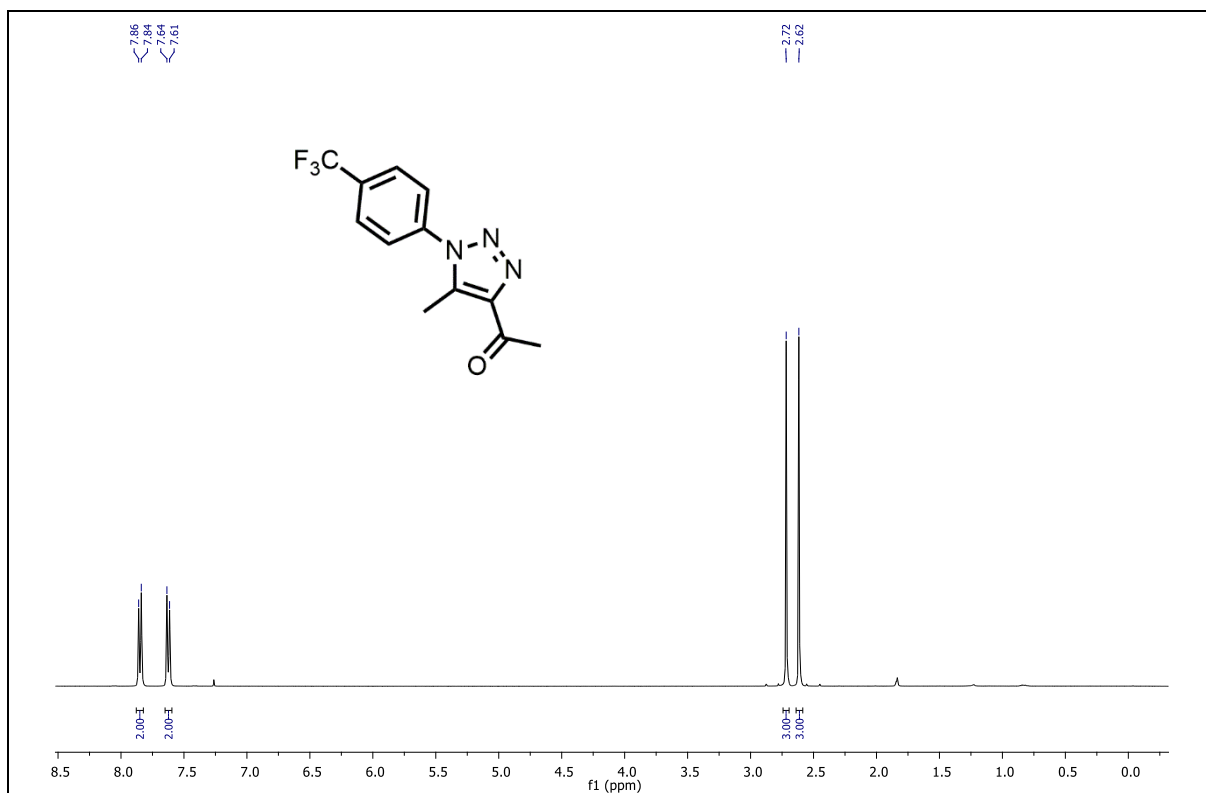
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3v** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz.



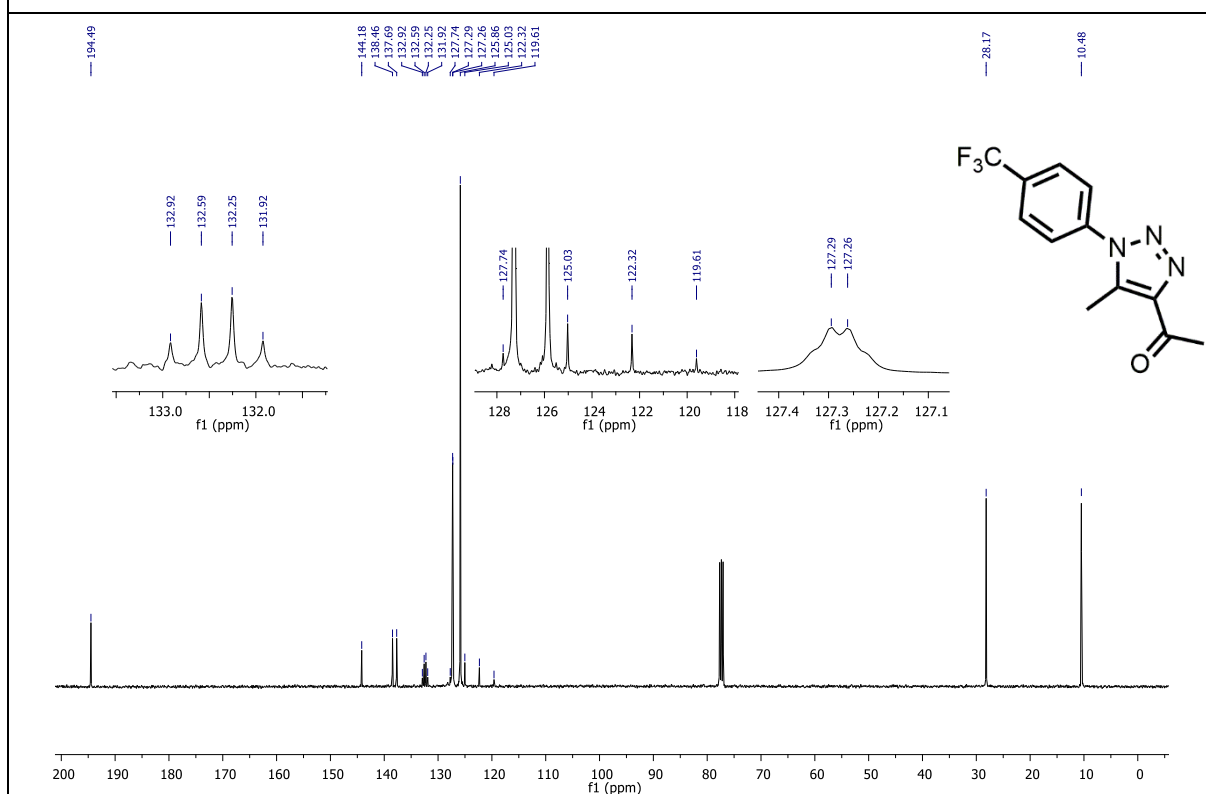
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3x** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



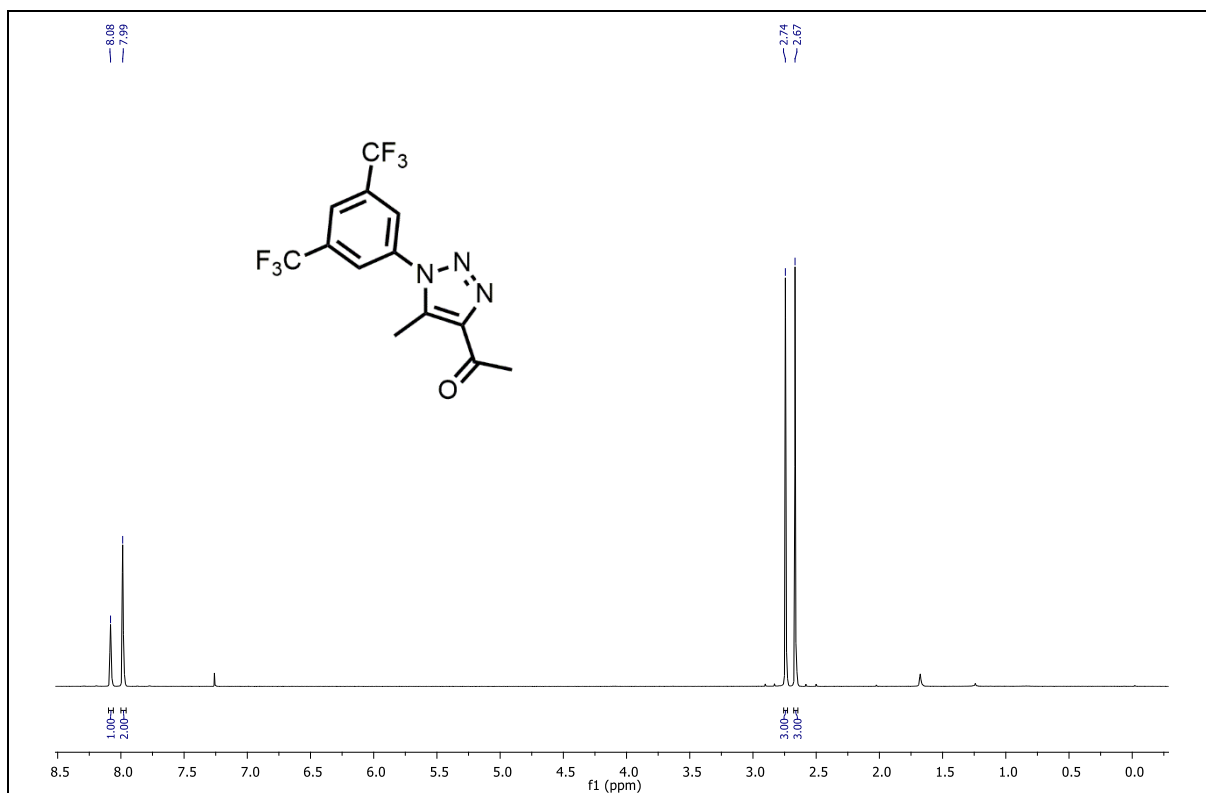
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3x** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz.



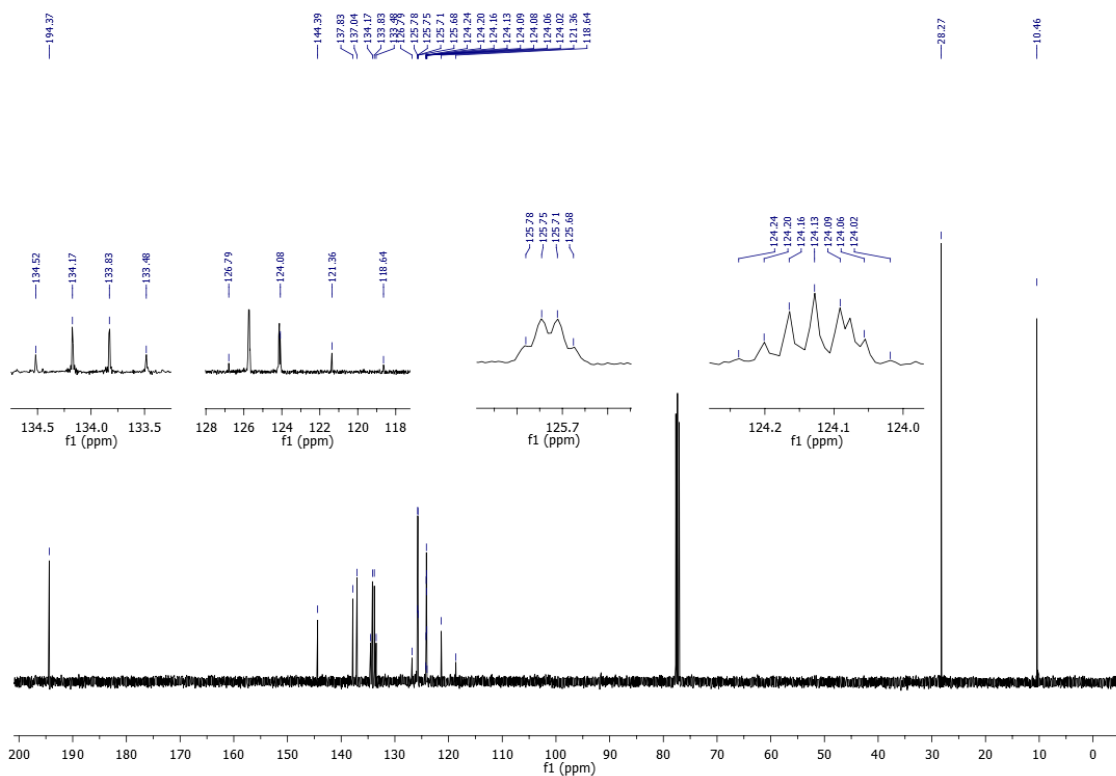
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3w** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3w** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



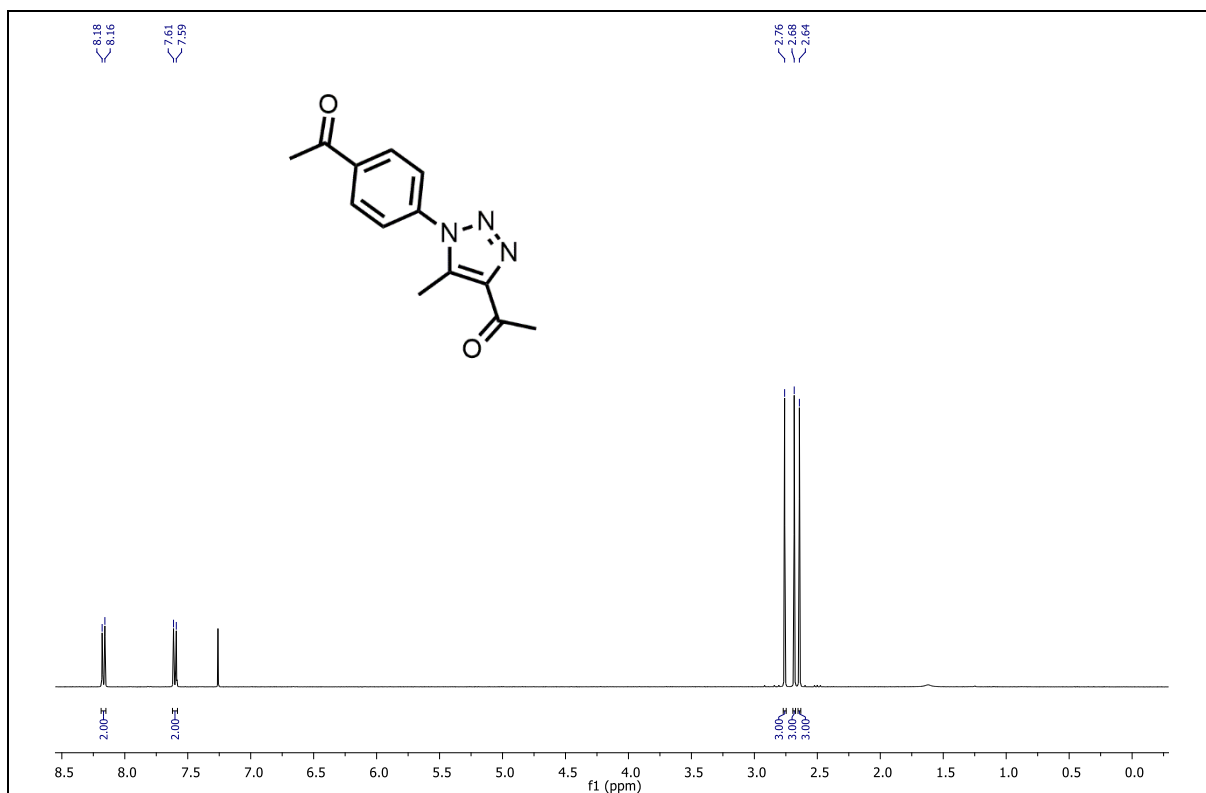
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3y** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



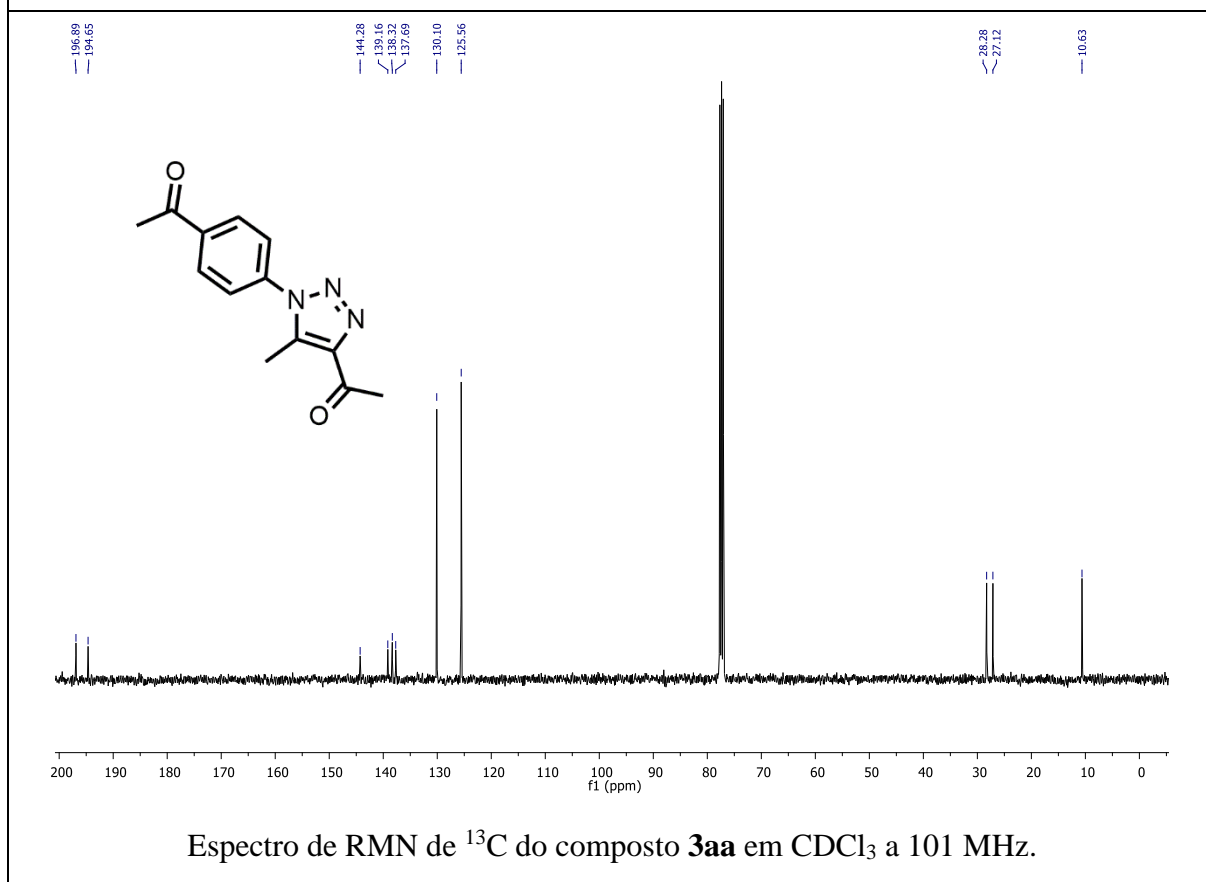
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3y** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz.



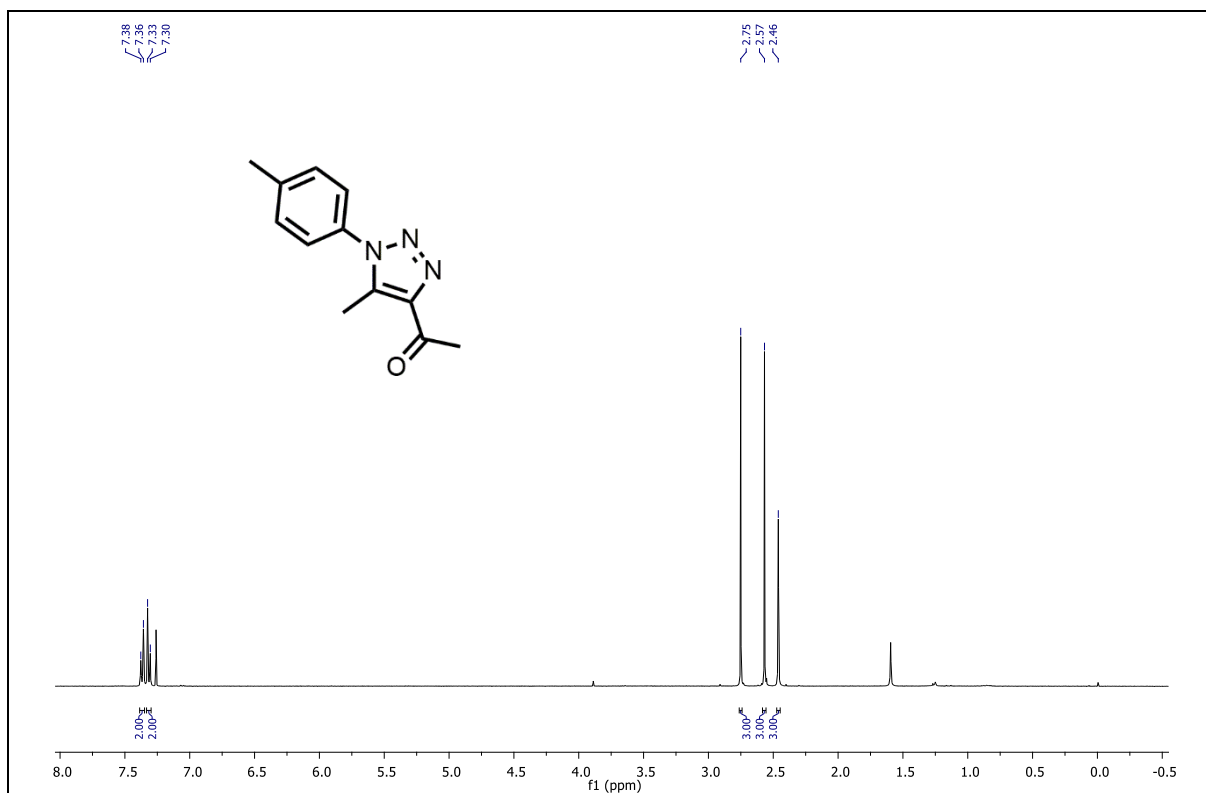




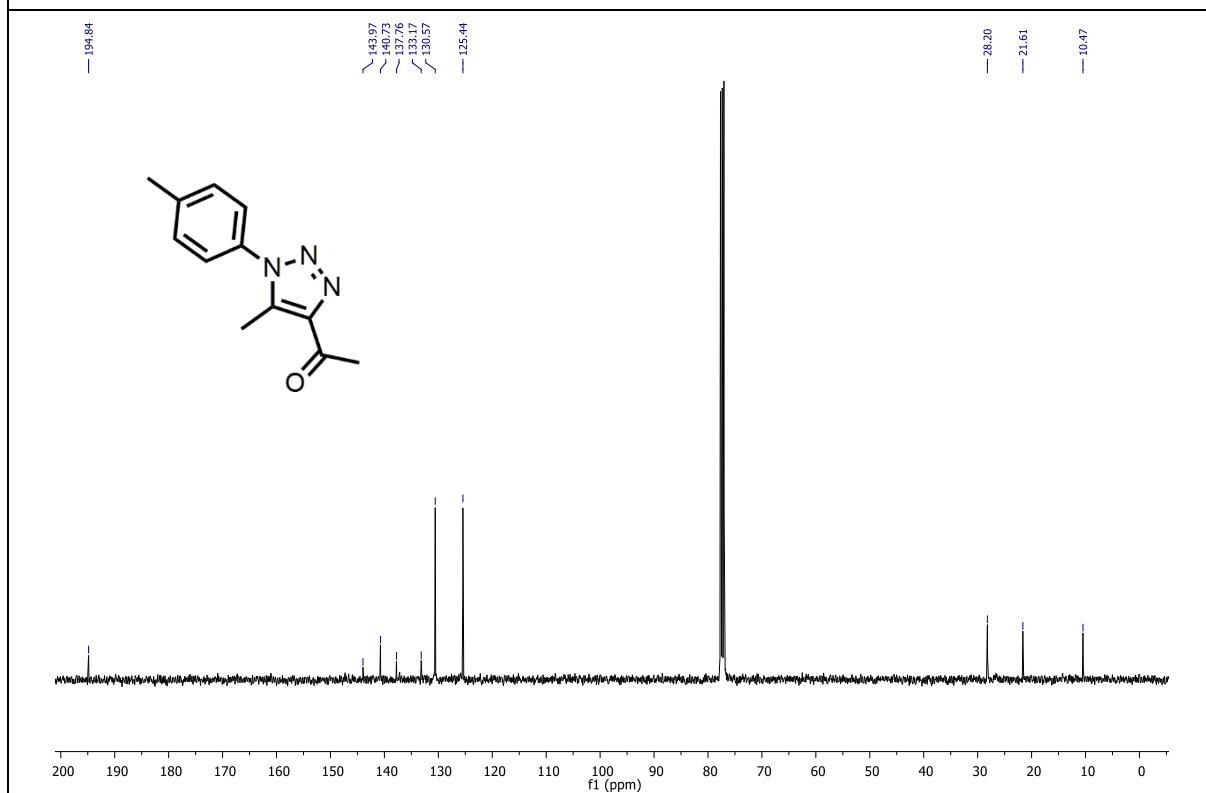
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3aa** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3aa** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz.



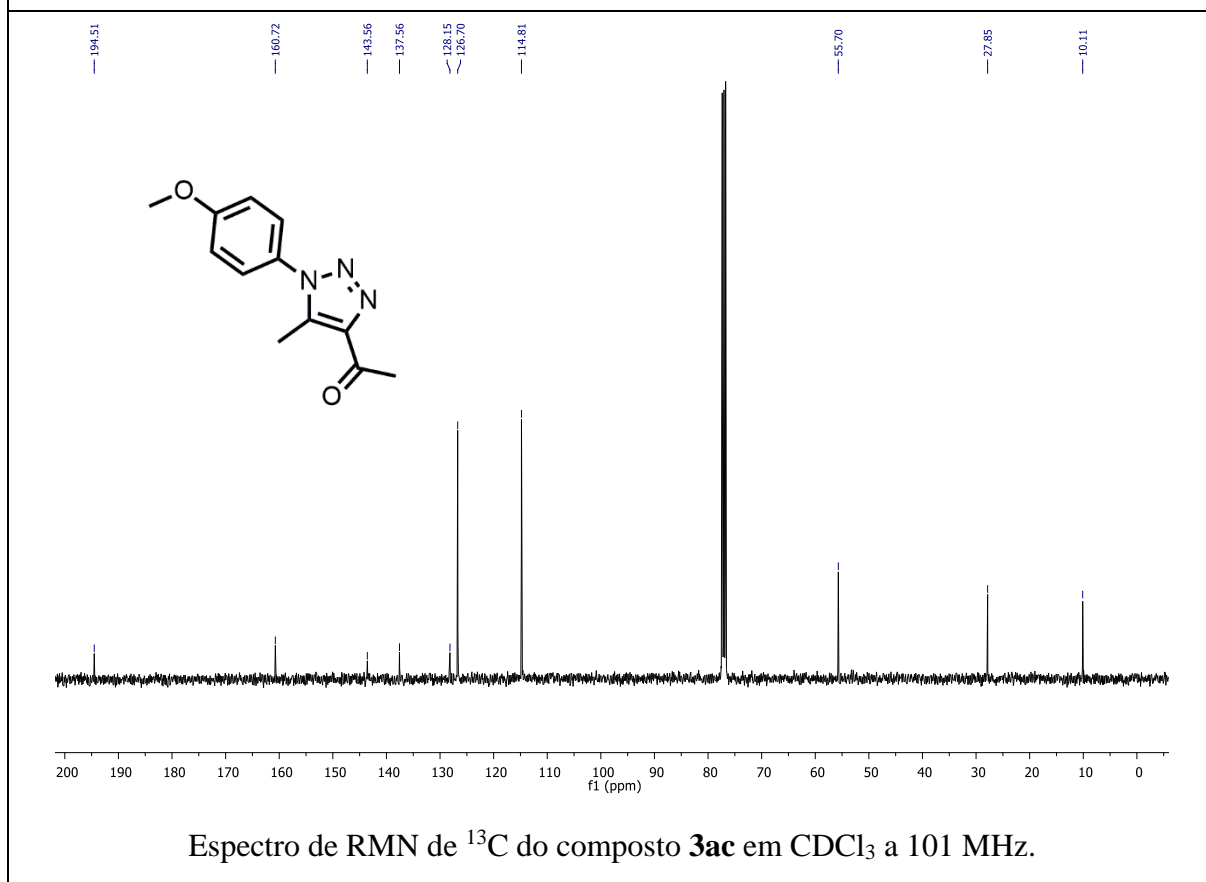
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3ab** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



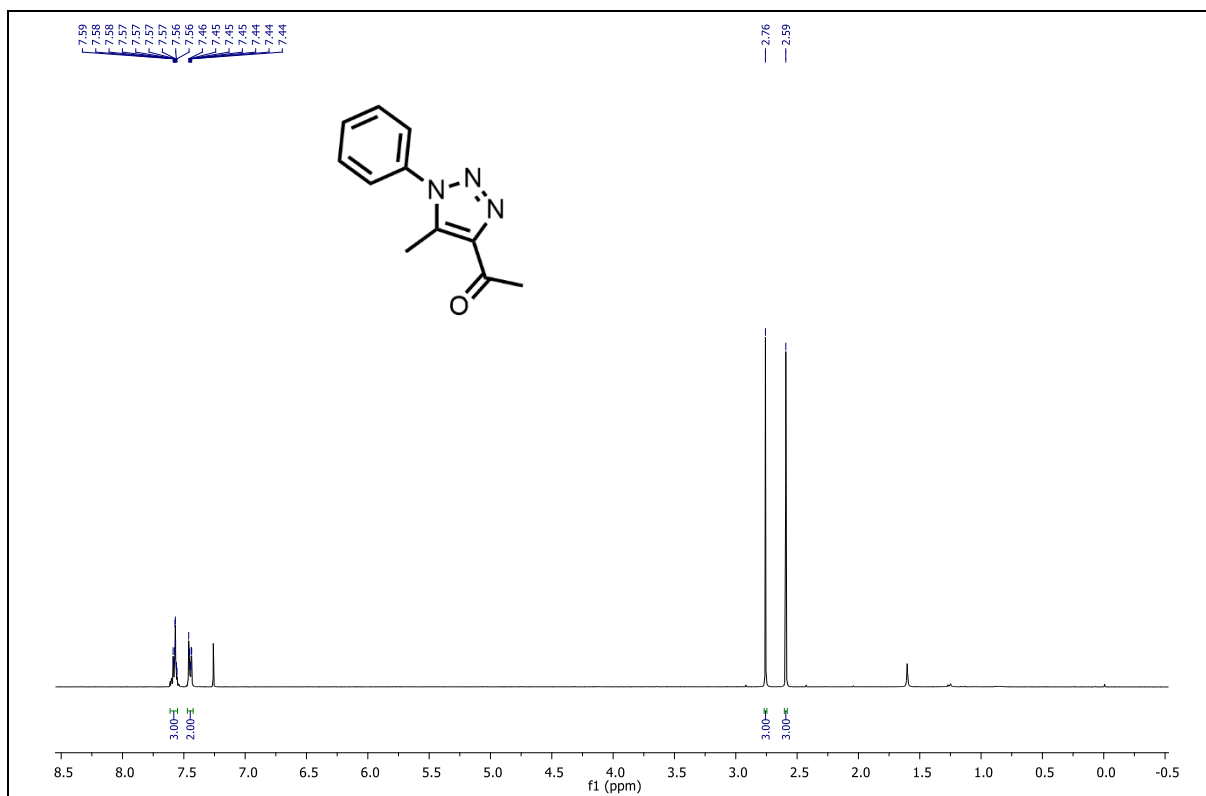
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3ab** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz.



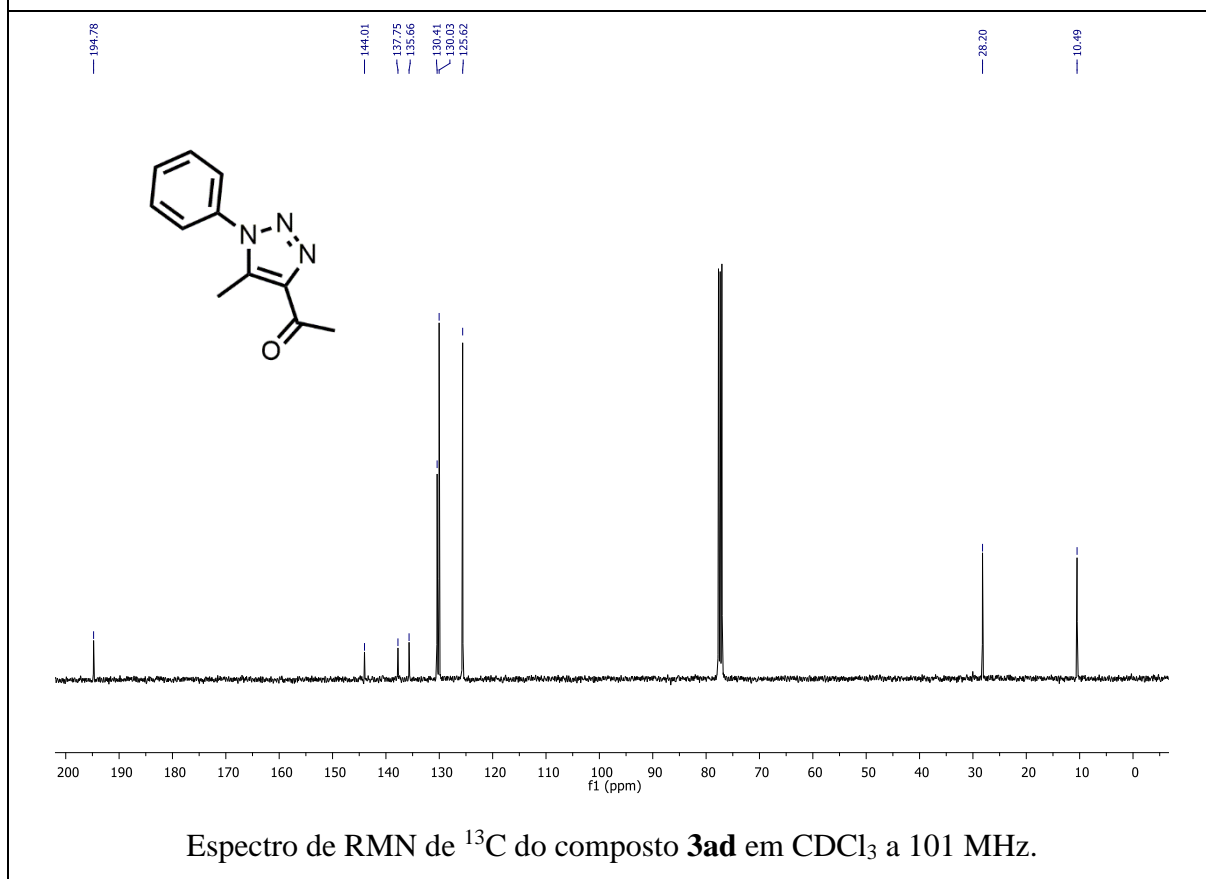
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3ac** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



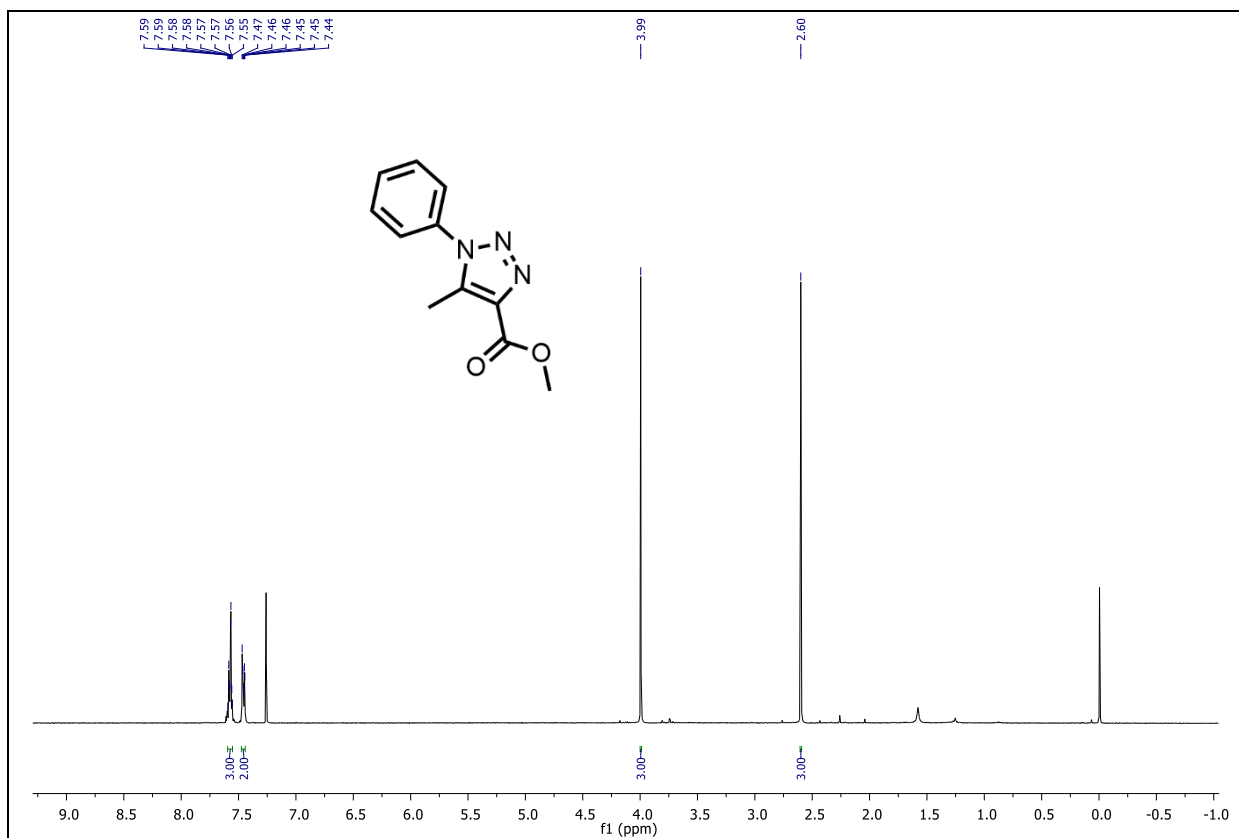
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3ac** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



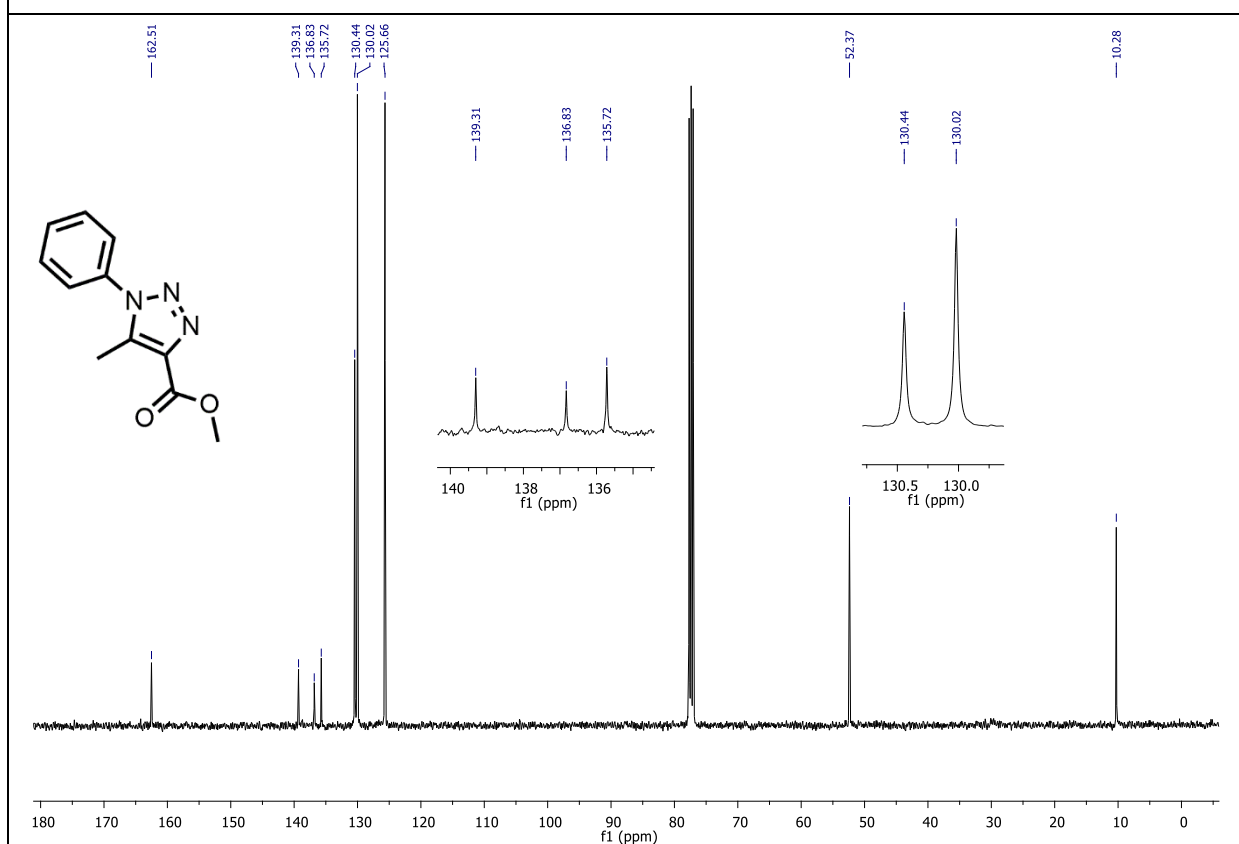
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3ad** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



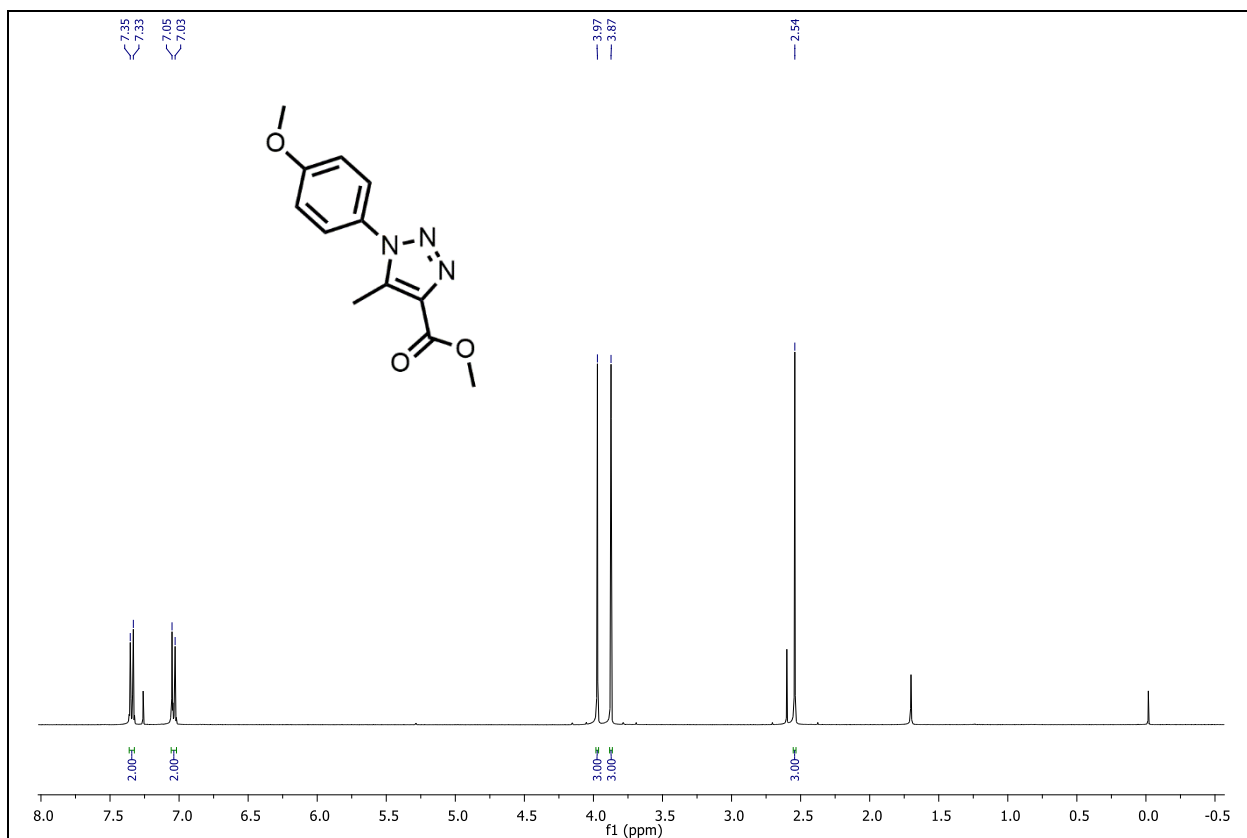
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3ad** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz.



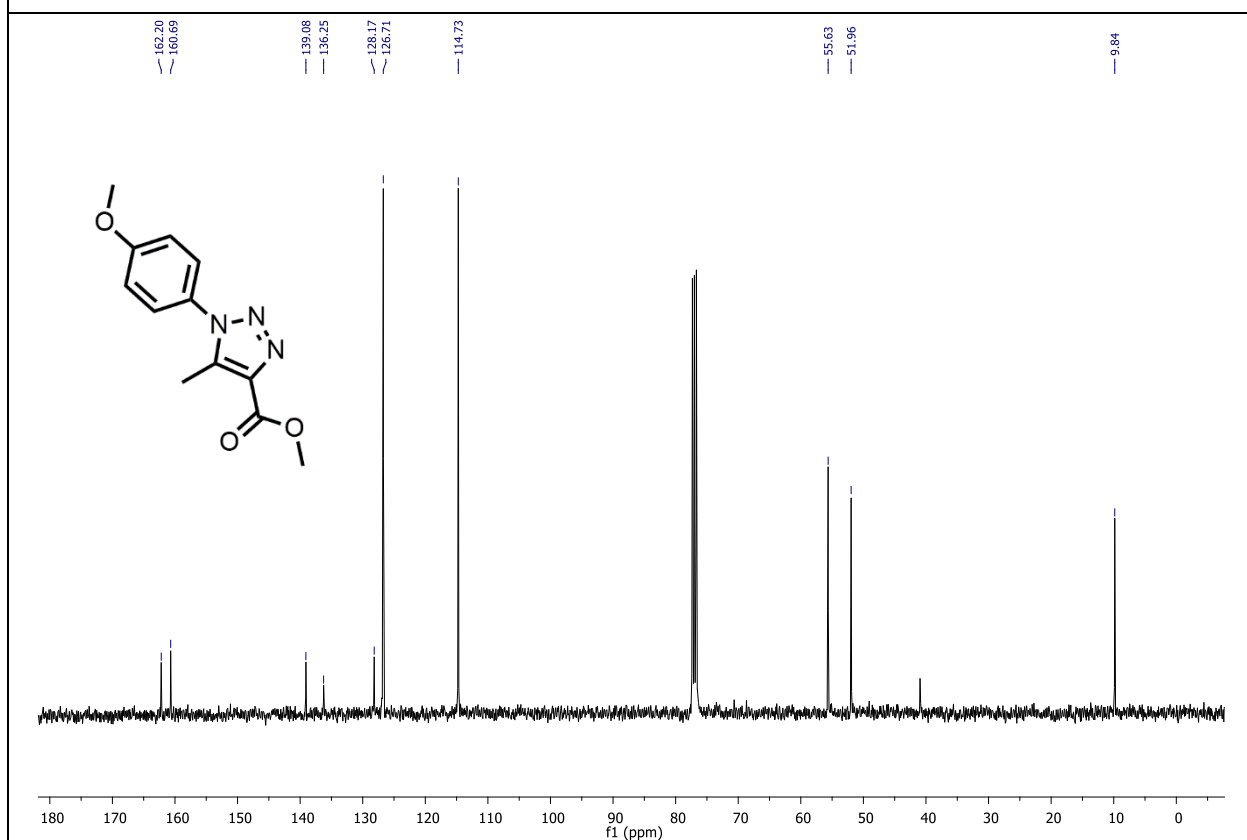
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3af** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



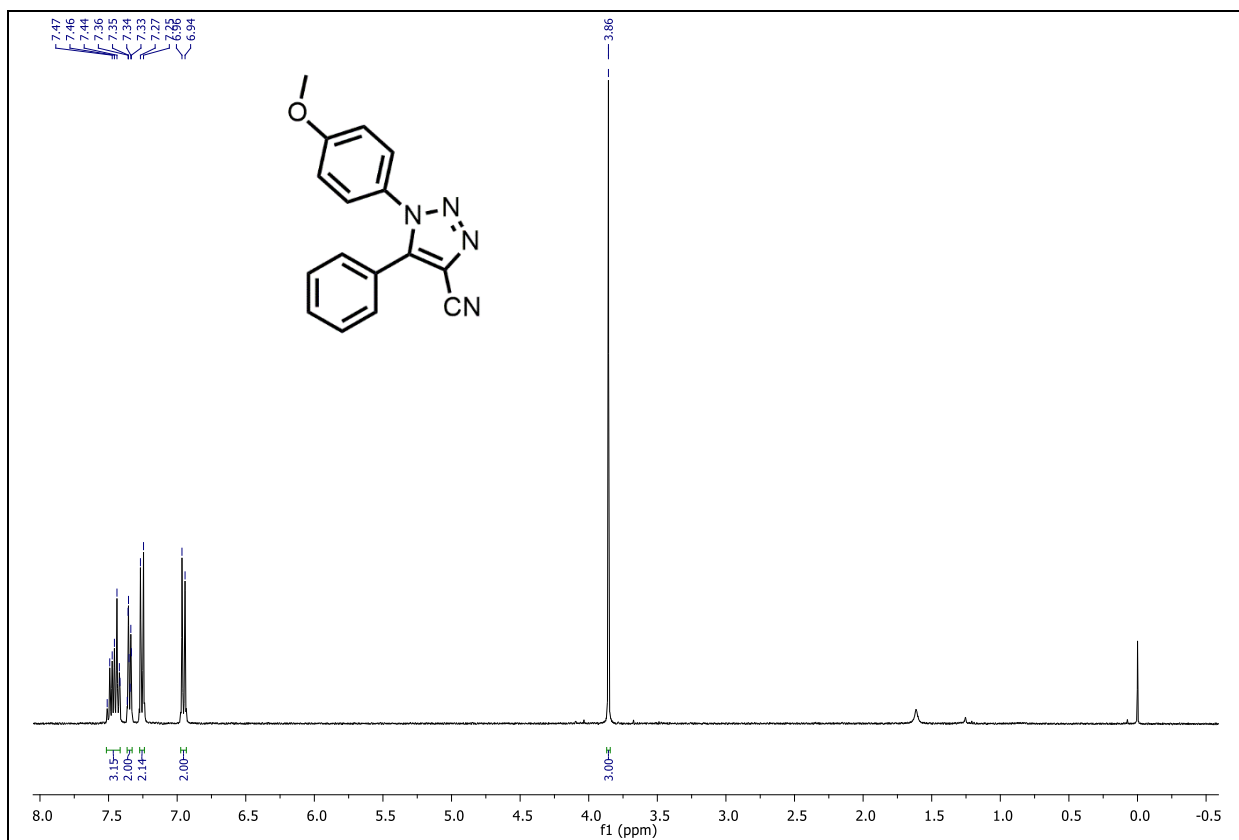
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3af** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz.



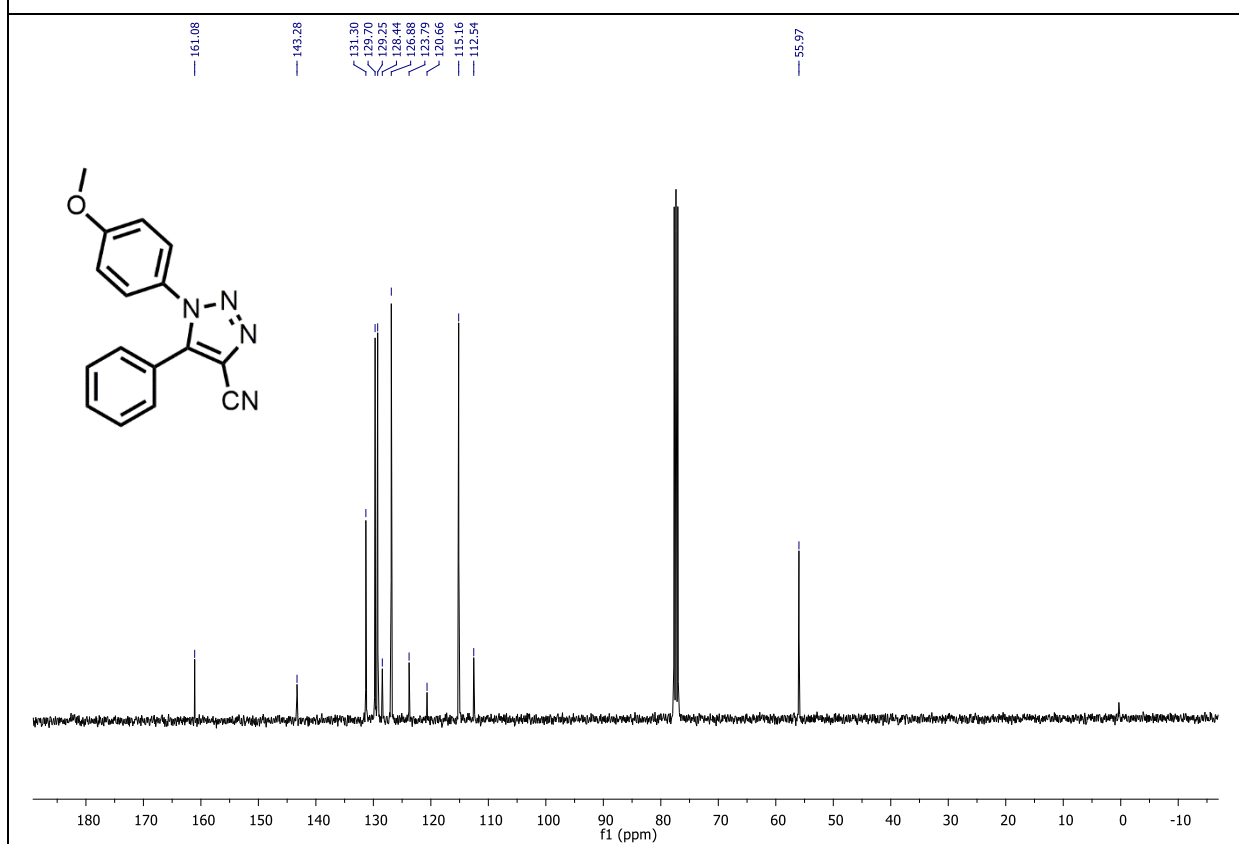
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3ag** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



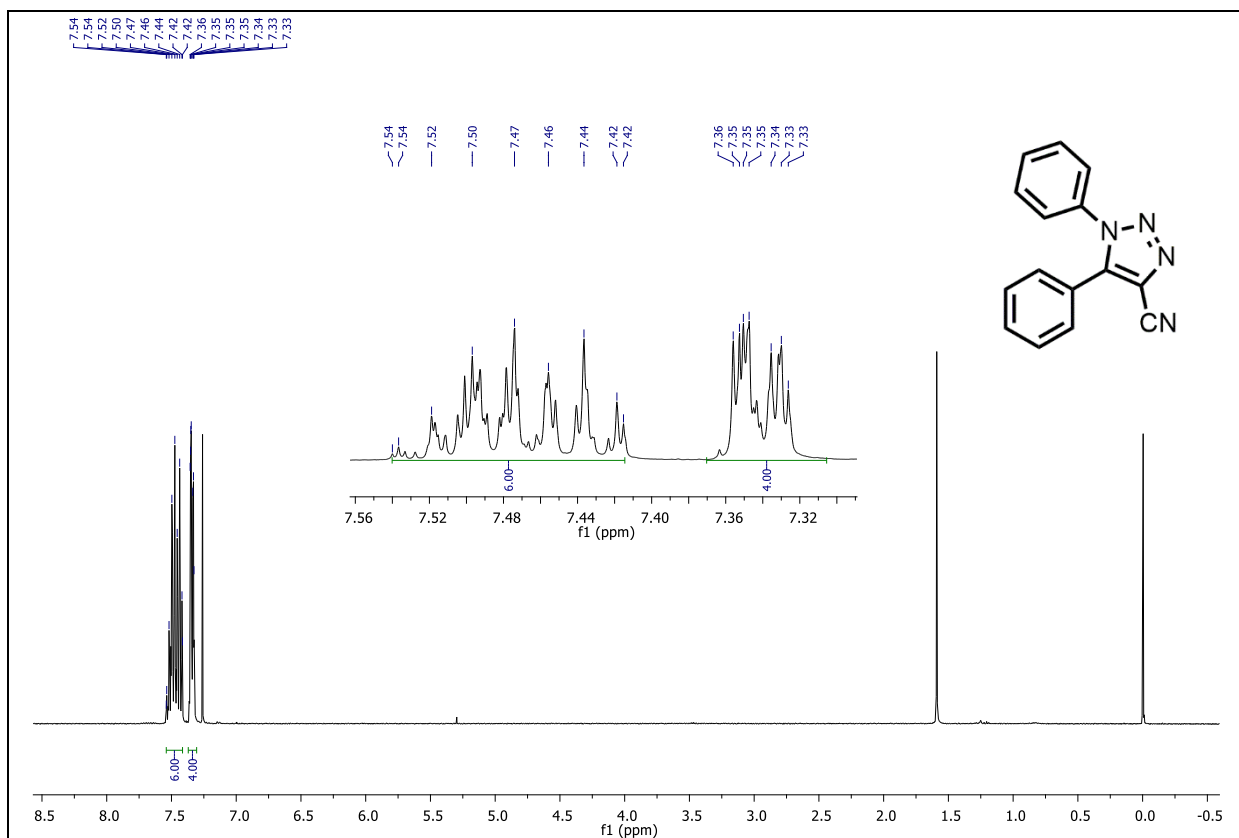
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3ag** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



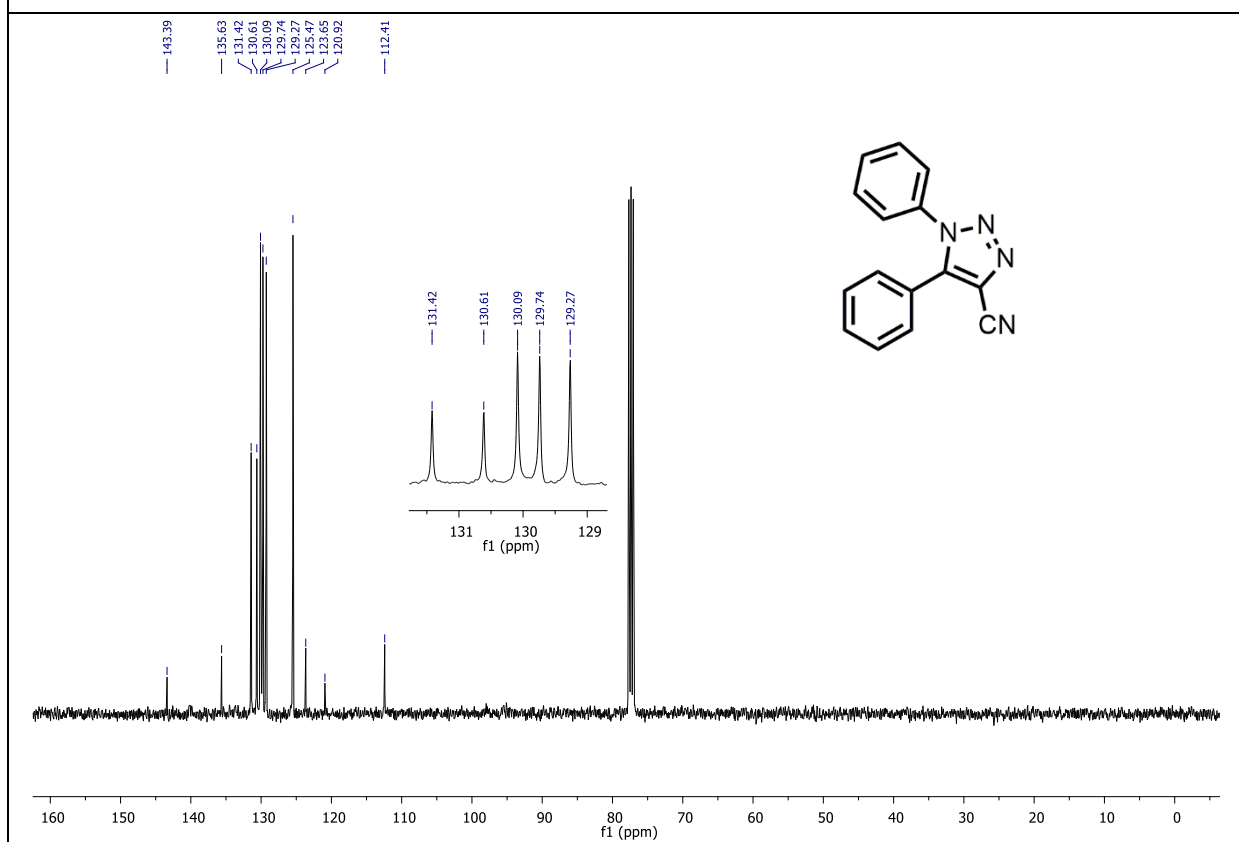
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3ah** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3ah** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz.

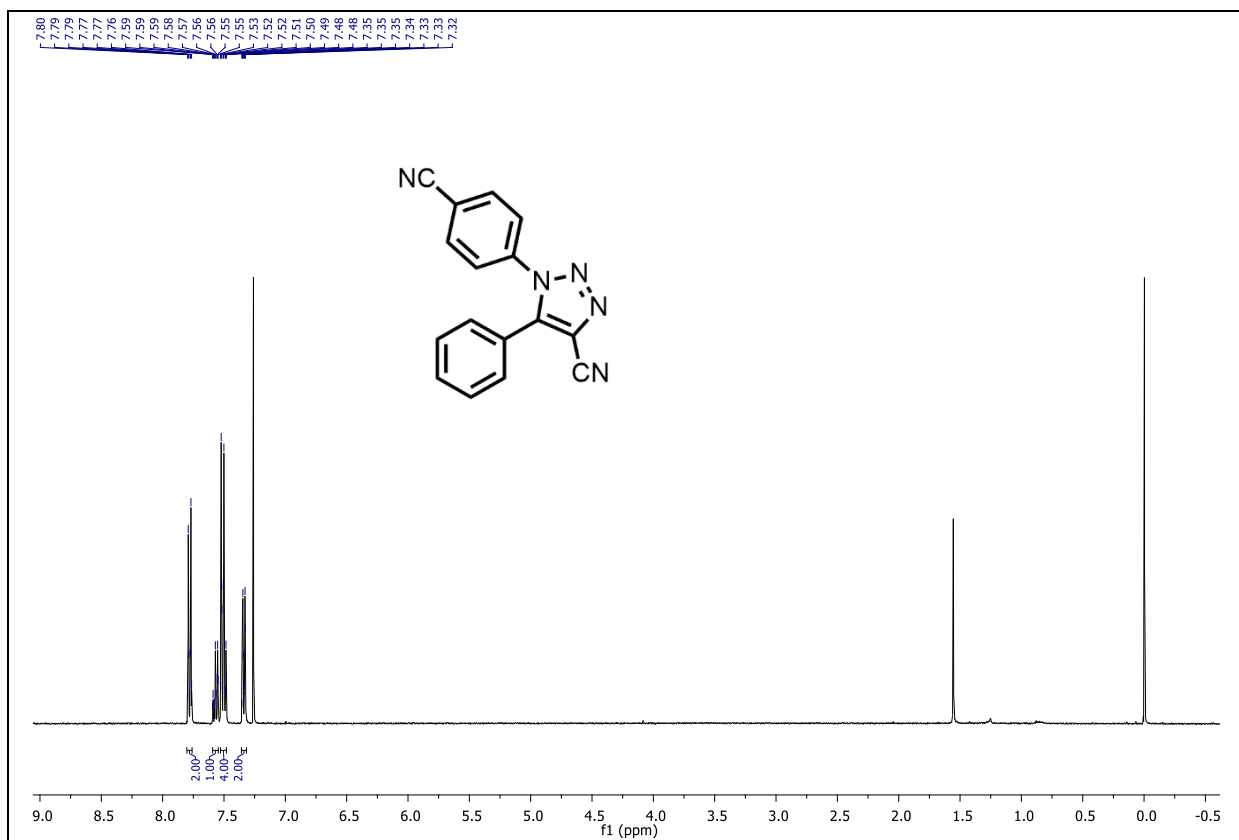


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3ai** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

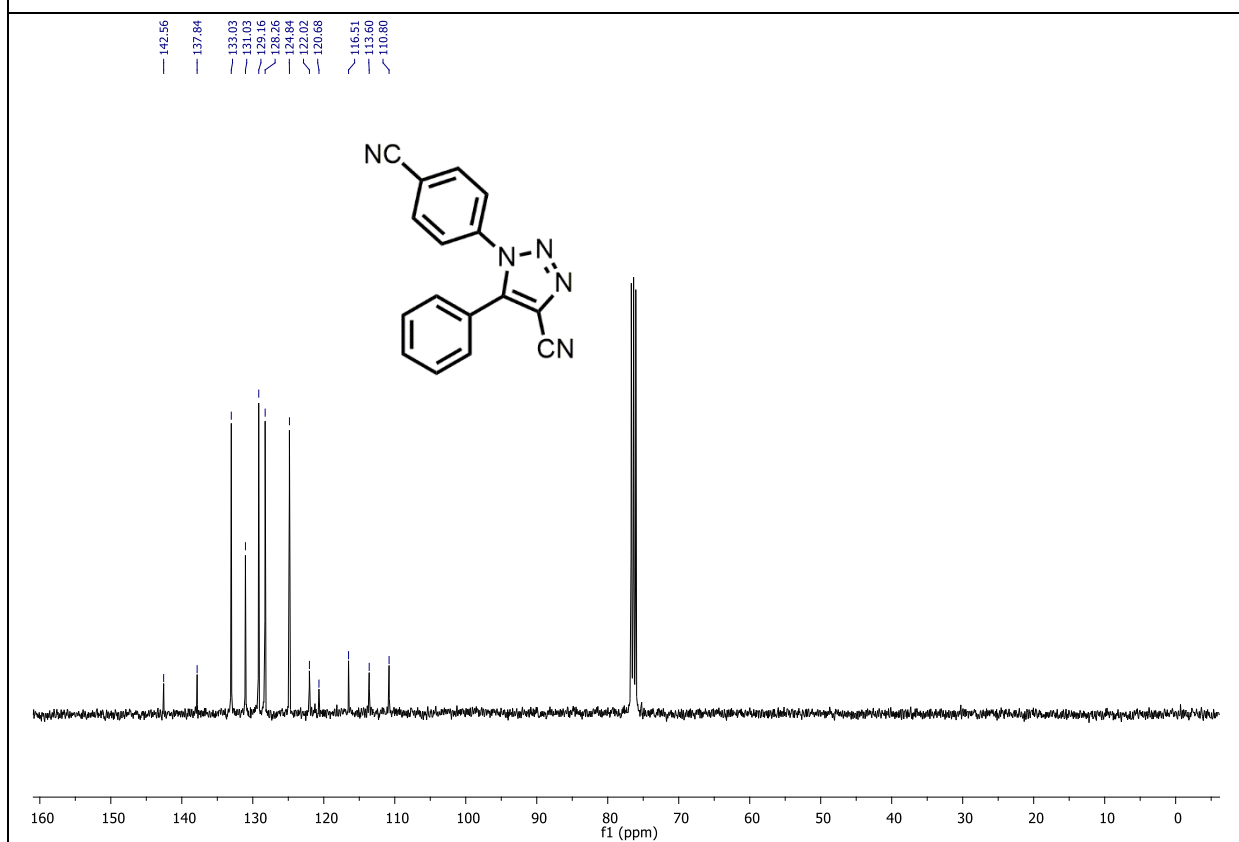


Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3ai** em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz.



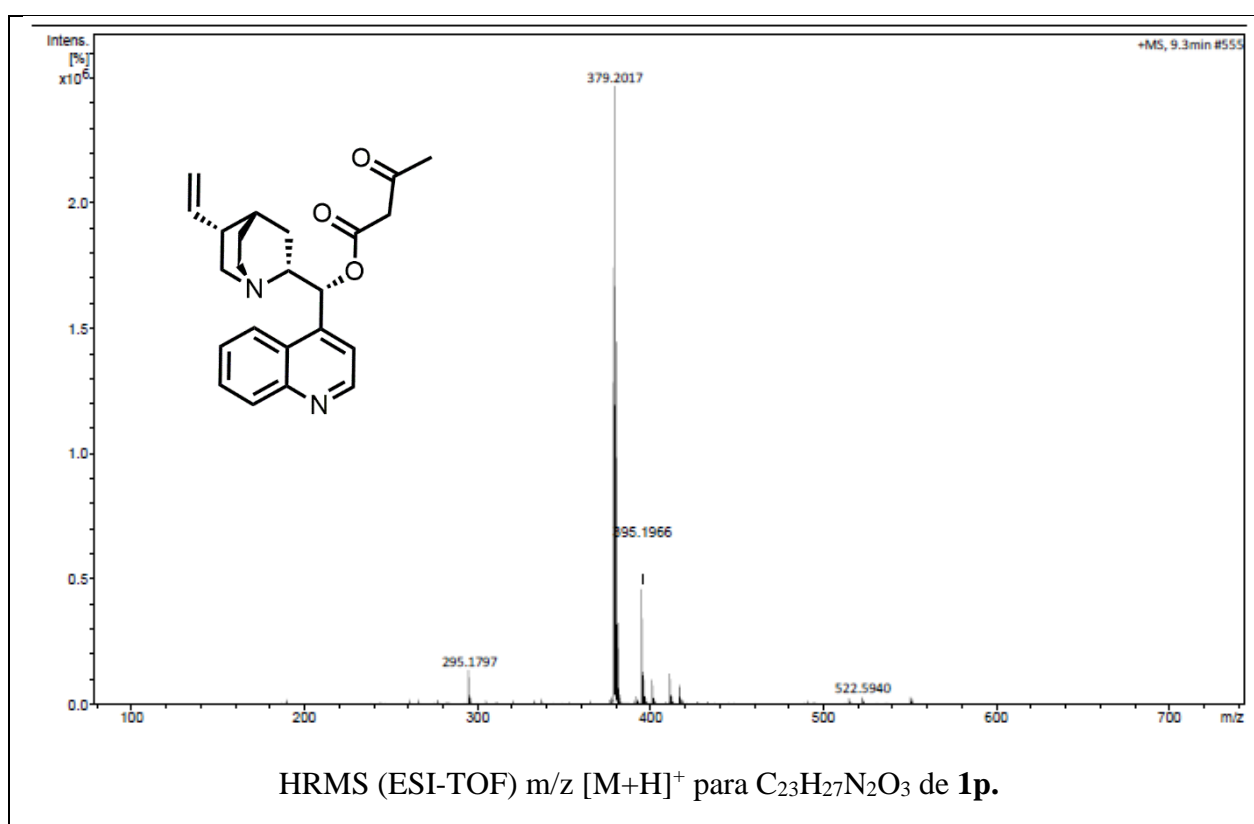
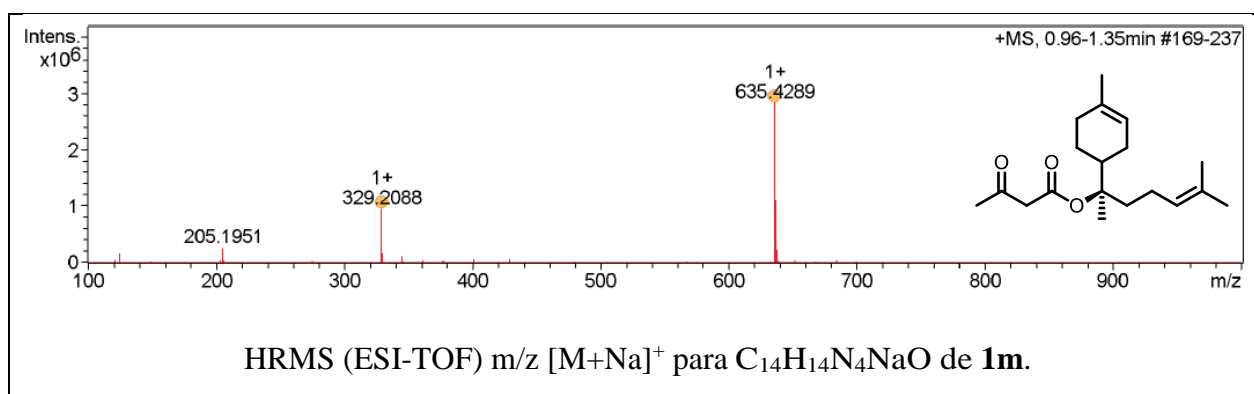


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3aj** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

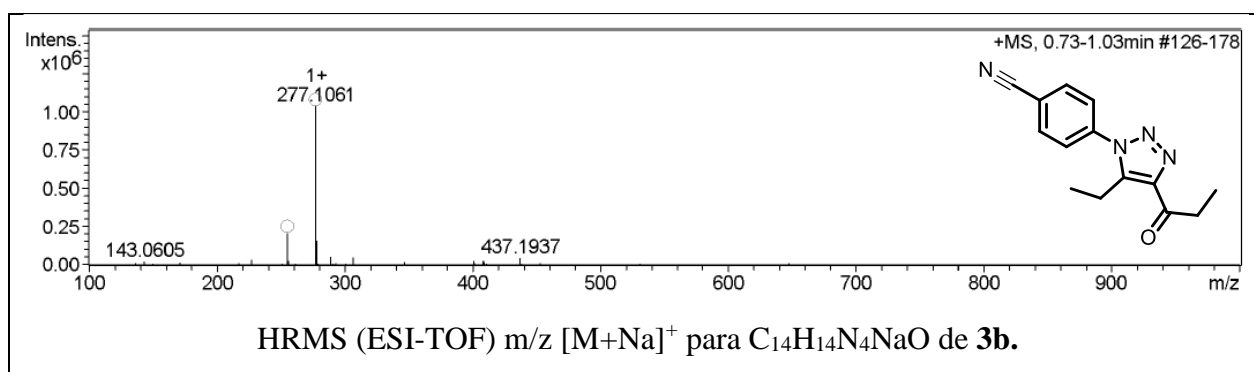


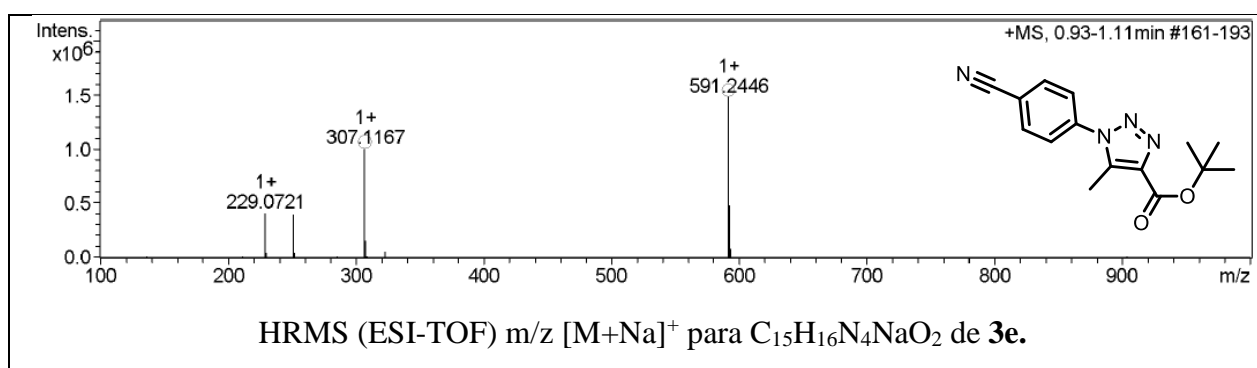
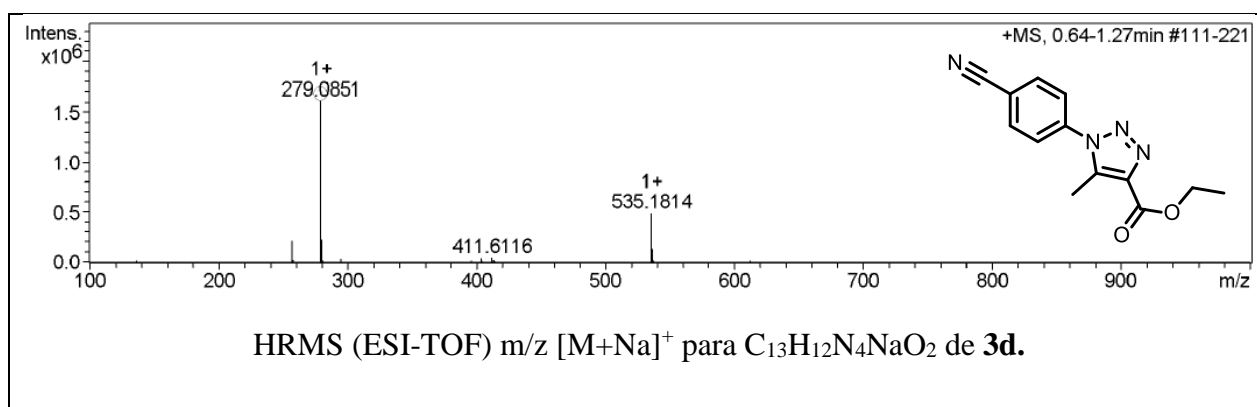
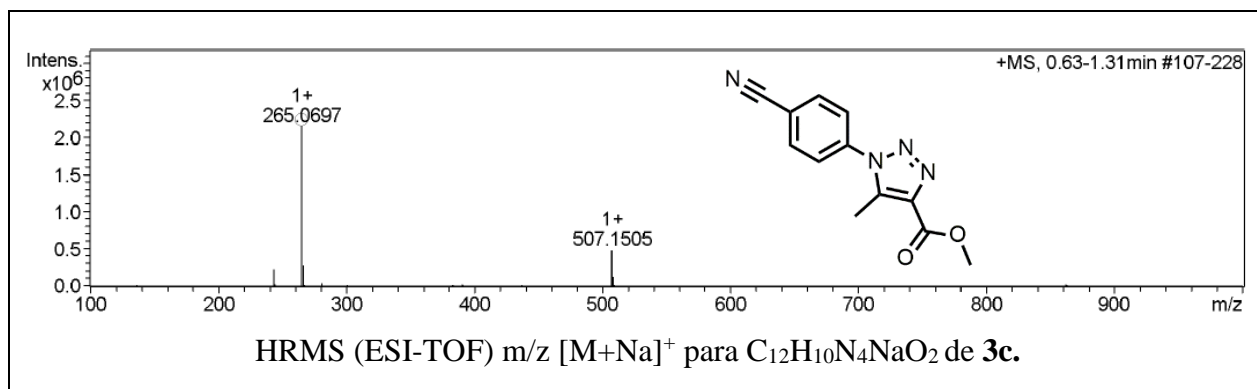
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3aj** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.

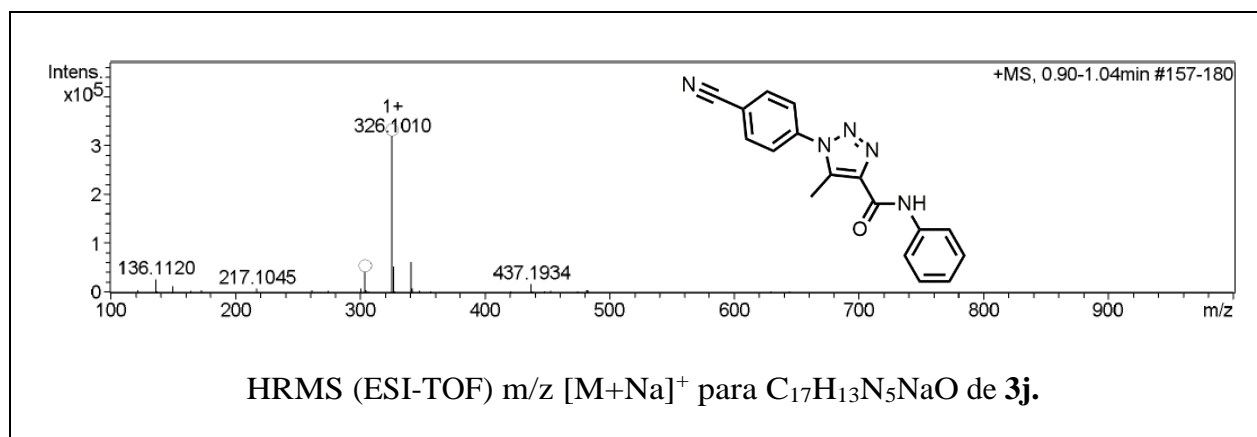
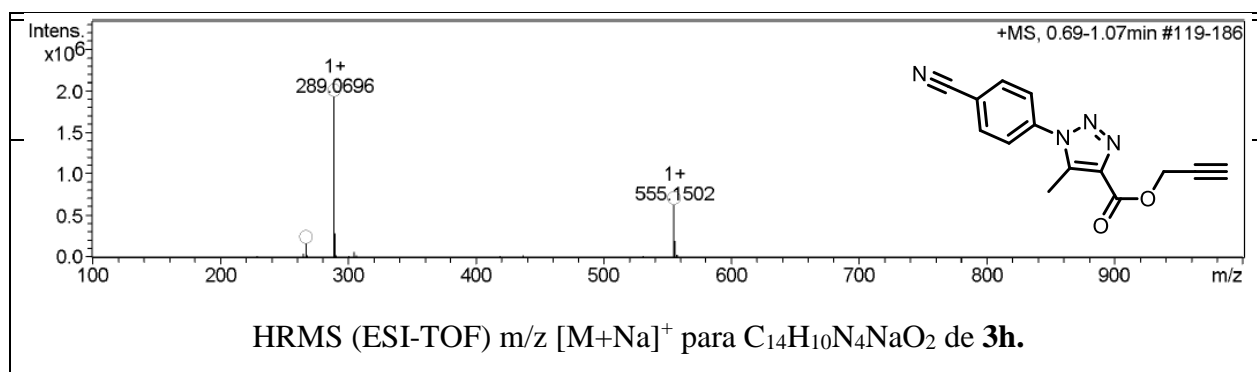
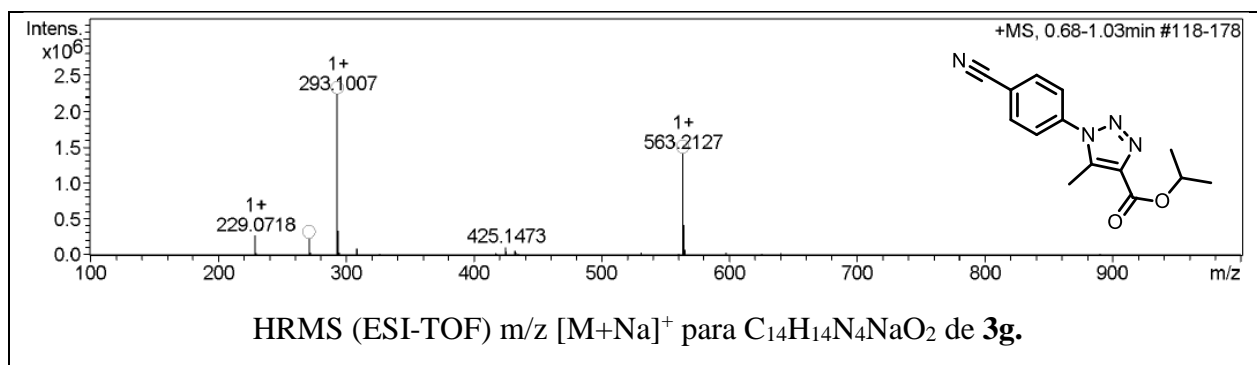
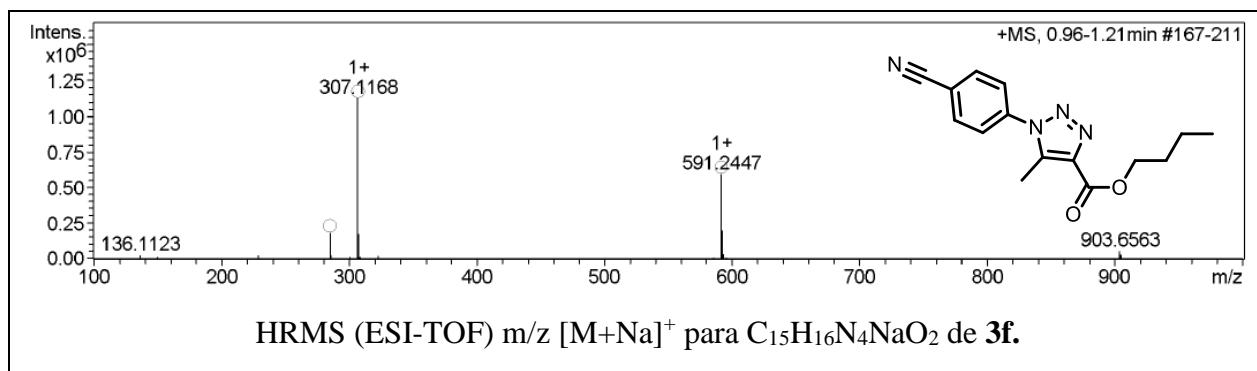
## Espectros de HRMS dos $\beta$ -cetoésteres **1m** e **1p**.

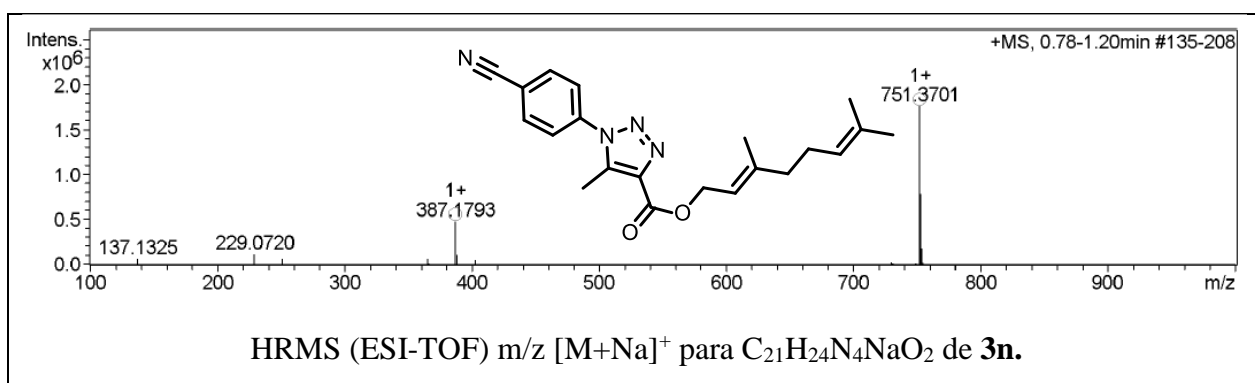
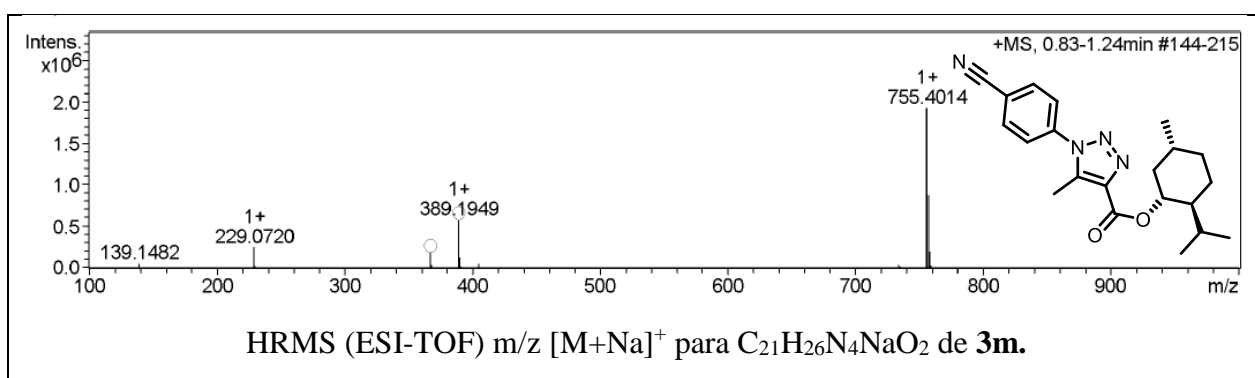
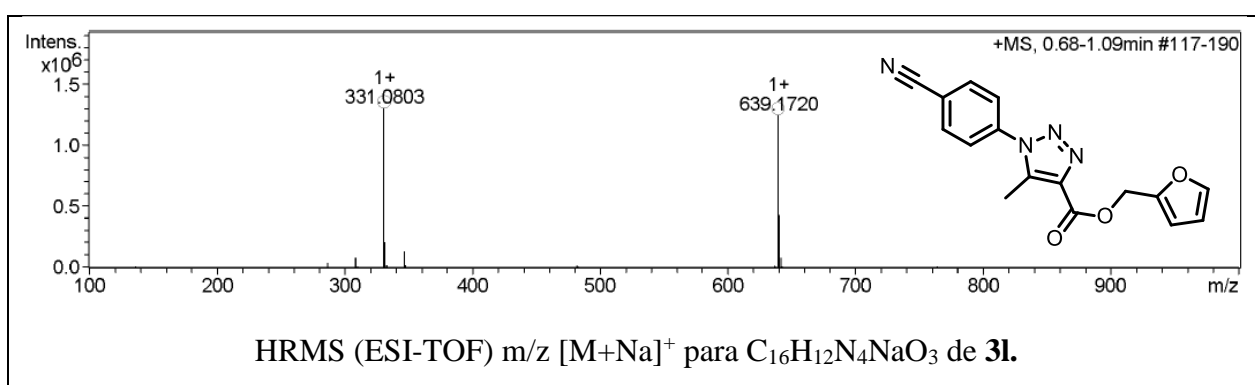
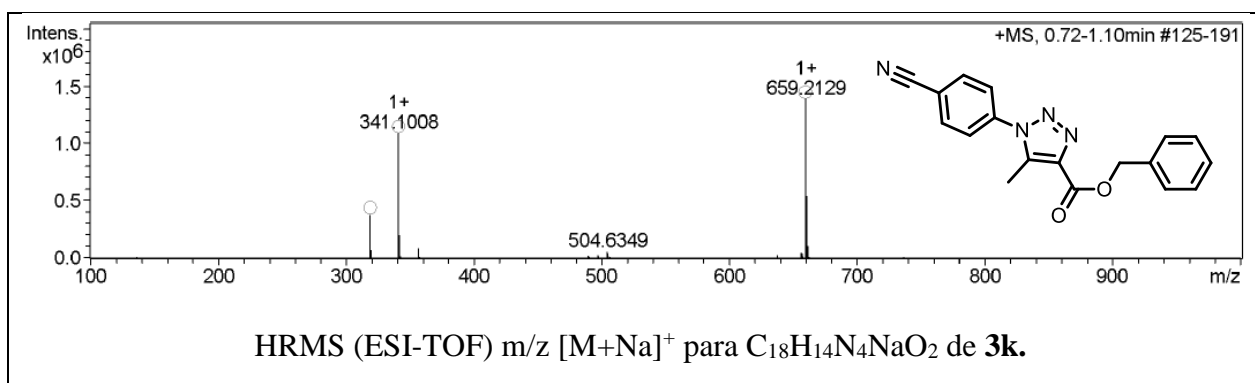


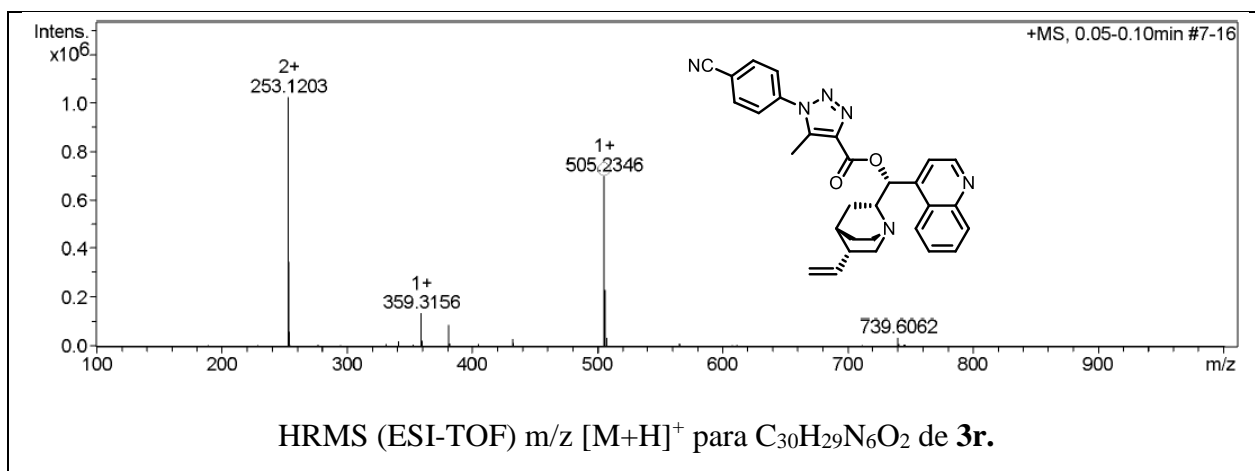
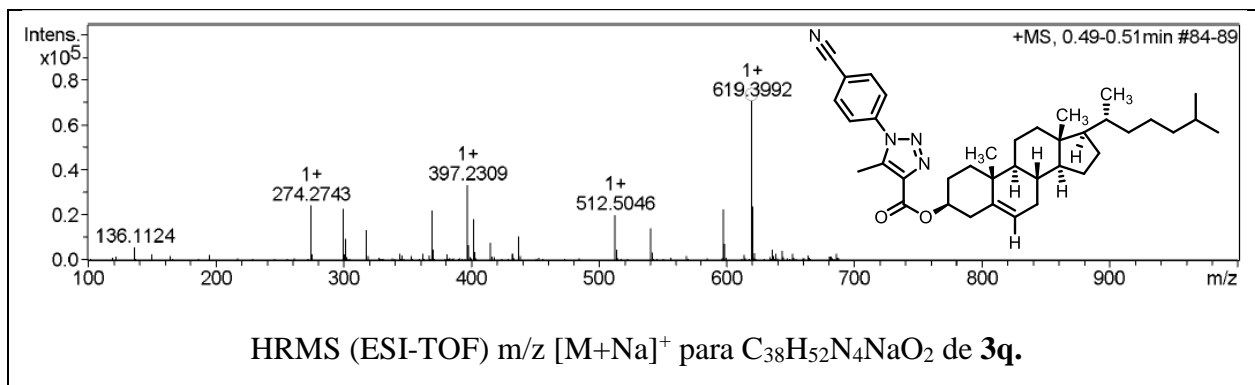
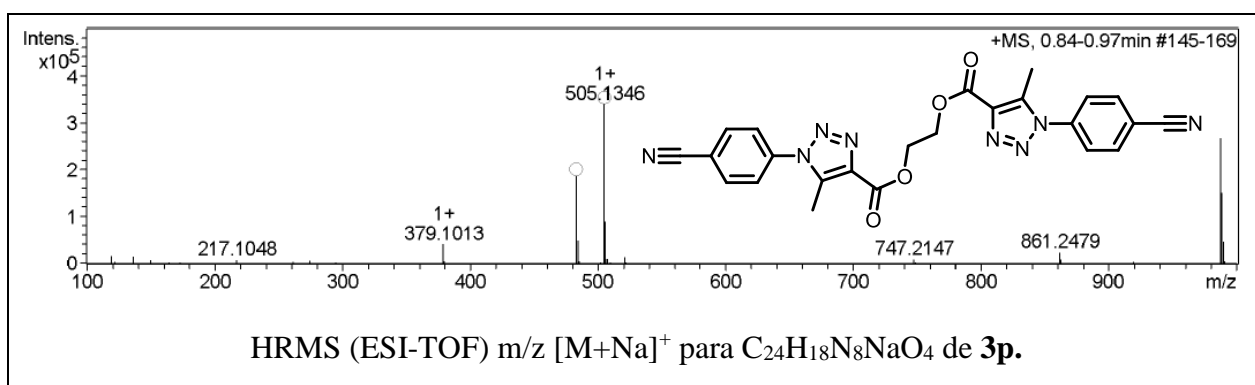
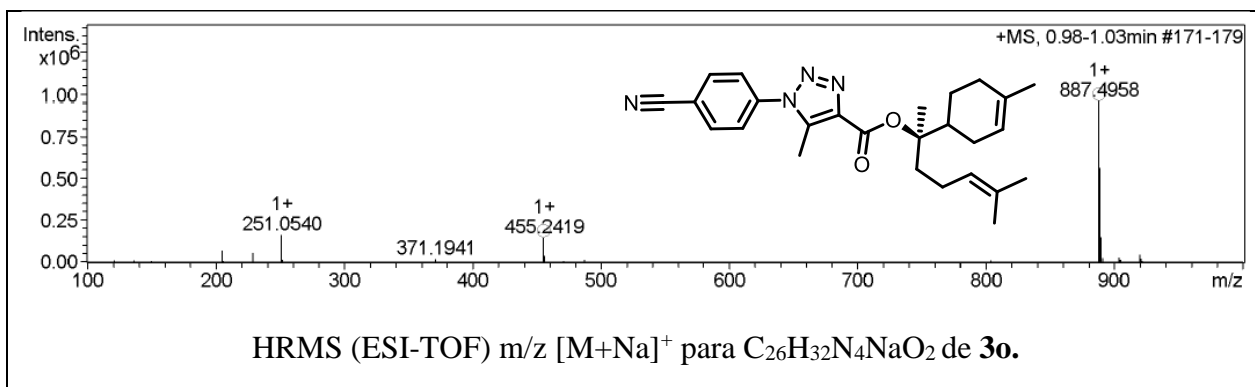
## Espectros de HRMS de 1,2,3-triazóis 1,4,5 trissubstituídos.

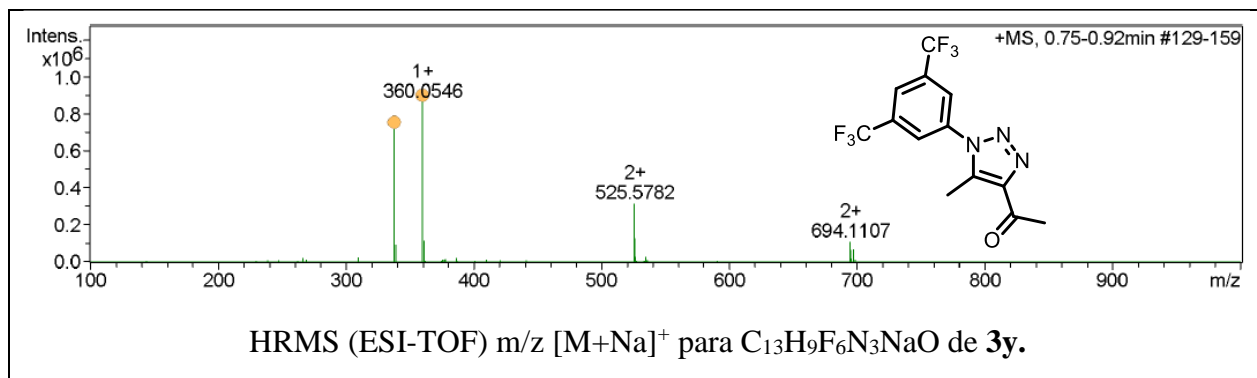
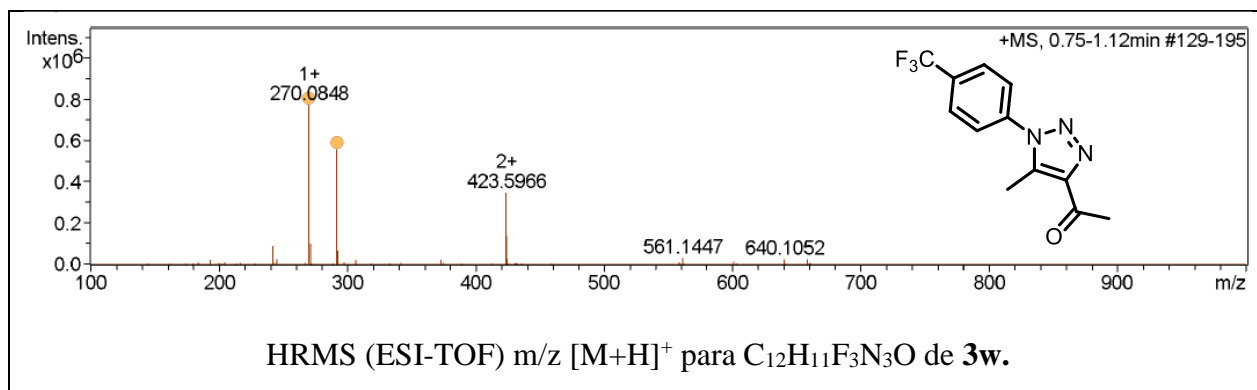
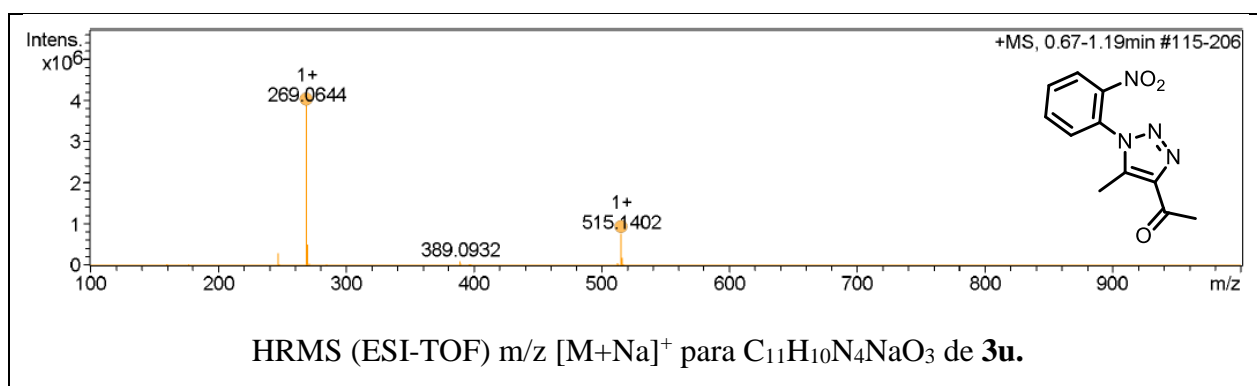
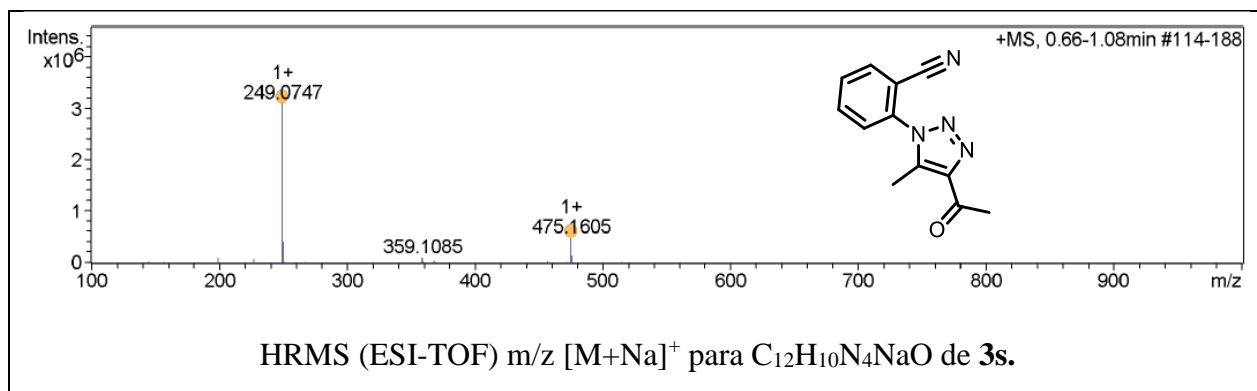


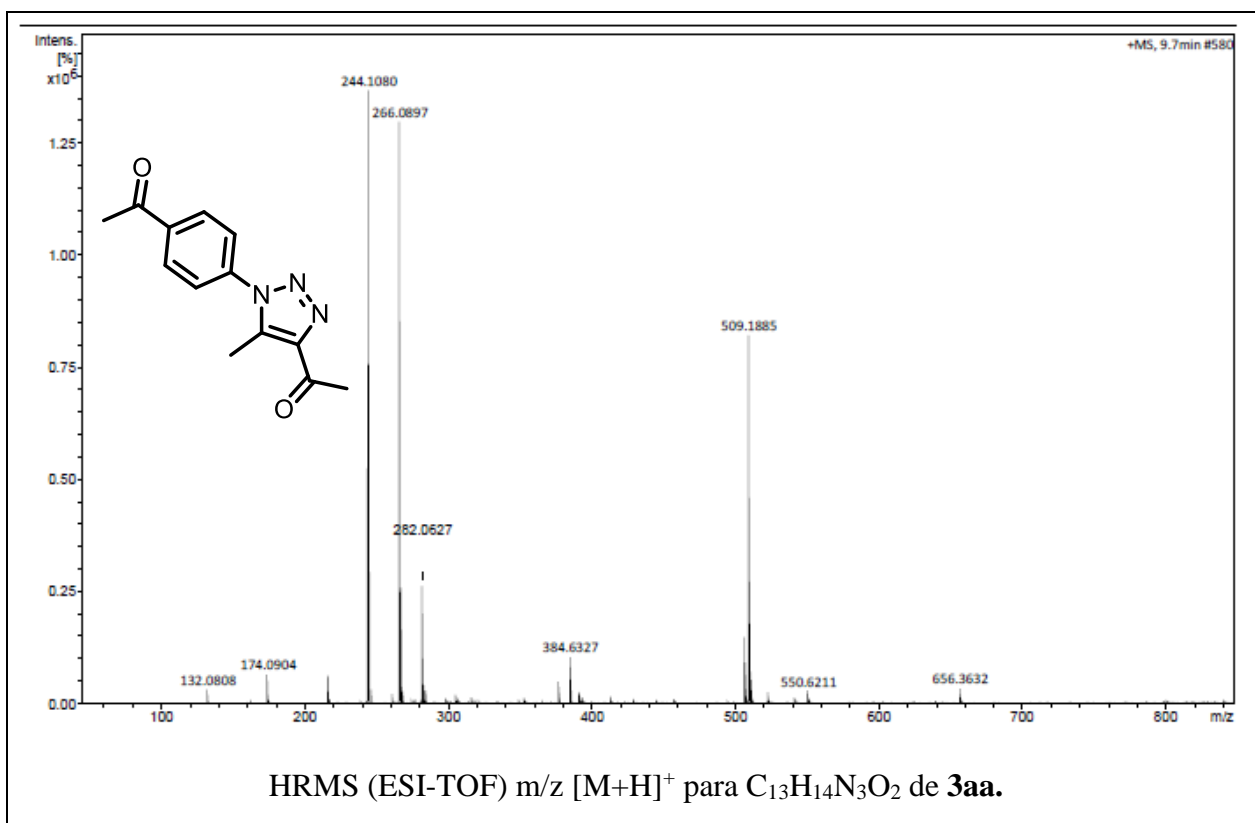
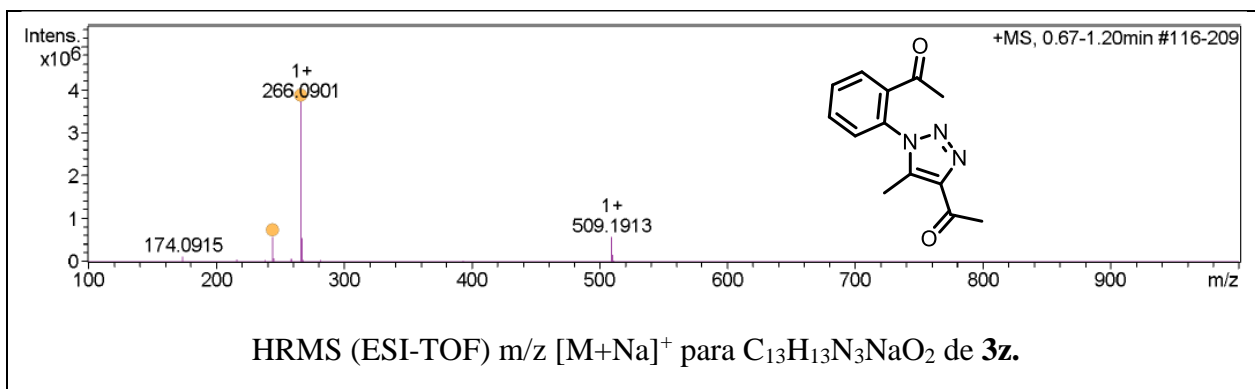














# **PUBLICAÇÕES**

## Catalysis

## CuO Nanoparticles as An Efficient Heterogeneous Catalyst for the 1,3-Dipolar Cycloaddition of Dicarbonyl Compounds to Azides

Cássio da S. Dias,<sup>[a, b]</sup> Thiago de M. Lima,<sup>[a, c]</sup> Carolina G. S. Lima,<sup>[a]</sup> Julio Zuekrman-Schpector,<sup>[d]</sup> and Ricardo S. Schwab<sup>\*[a]</sup>

Substituted 1,2,3-triazoles are important heterocyclic molecules with applications in diverse research areas. The organocatalytic (3 + 2) cycloaddition reaction of azides with active methylene compounds has proven to be a powerful strategy for the synthesis of a variety of 1,2,3-triazoles with different substituents. However the reported methods in the literature, commonly used a homogenous organocatalyst. Considering this

point, here we have reported a novel heterogeneous protocol for the synthesis of 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles by reaction of different dicarbonyl compounds with aryl azides catalyzed by copper oxide nanoparticles under microwave irradiation. The important features of this methodology are high yield products, short reaction times and recyclability of the CuO catalyst.

## Introduction

1,2,3-Triazoles are a very important class of heterocyclic compounds, whose core features in a vast number of bioactive molecules.<sup>[1]</sup> As a consequence, this nucleus has attracted considerable attention from both academia and industry in the last decades.<sup>[2]</sup> Particularly, 1,2,3-triazoles bearing COOR or COR groups have garnered much interest from researchers, once such class of compounds exhibit diverse biological activities; as shown in Figure 1, a sulfur and ester-functionalized triazole displays antifungal activity and is a potential herbicide,<sup>[3]</sup> while 4-alkoxycarbonyl-1,5-diaryl-1,2,3-triazoles are potent CB1 cannabinoid receptors<sup>[4]</sup> and *tert* butyl triazole exhibit potential antitumoral activity.<sup>[5]</sup> Furthermore, the application of the 1,2,3-triazole scaffold is not restricted to the biological field, as these molecules also find application as corrosion inhibitors, lubricants, dyes, photostabilizers and agrochemicals.<sup>[6]</sup>

Considering the special place occupied by 1,2,3-triazole in the biological and material science fields, several methodologies have been reported for the synthesis of this privileged

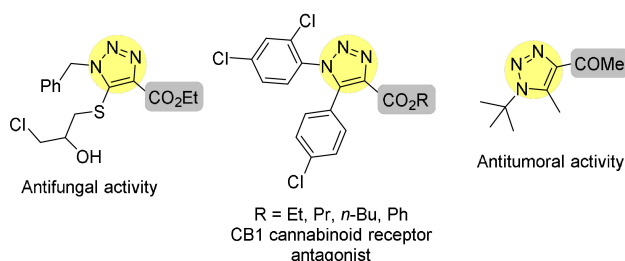


Figure 1. Examples of some biologically active 1,2,3-triazoles.

scaffold.<sup>[7]</sup> Among them, the copper catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction (CuAAC) to form 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles under mild reaction conditions, has found numerous applications.<sup>[8]</sup> However, this protocol is limited to terminal alkynes, and this constraint largely restricts more diverse applications. In very recent years, different elegant methodologies have been disclosed for the synthesis of new substituted 1,2,3-triazoles. Organocatalytic routes, in particular, have attracted considerable attention due to their high regioselectivity, substrate scope and high yields, although catalyst reusability is still a challenge in such approaches.<sup>[9]</sup>

The organocatalytic (3 + 2) cycloaddition reaction of azides with active methylene compounds has proven to be a powerful strategy for the synthesis of a variety of 1,4,5-trisubstituted-1,2,3-triazoles with different substituents (Scheme 1a).<sup>[10]</sup> However, most of the available methods use a homogenous organocatalyst, recovery of which from the reaction medium and reuse is severely compromised. In addition, despite its vast success in academia,<sup>[10]</sup> this strategy is not yet suitable for industrial applications due to the difficulties associated with the purification of the catalysts/products, which also calls on the development of more sustainable processes. In this context, heterogeneous catalysts appear to be the best solution to

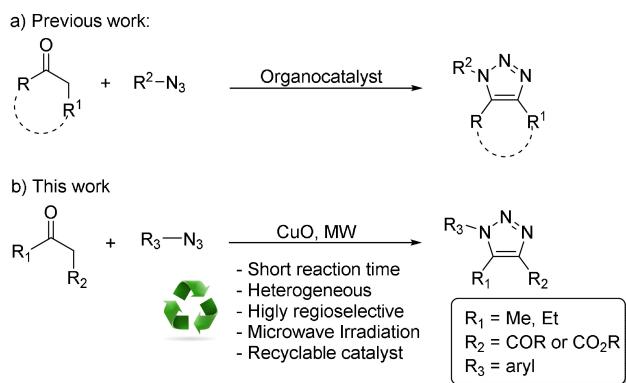
[a] Prof. C. da S. Dias, Prof. T. de M. Lima, Dr. C. G. S. Lima, Prof. R. S. Schwab  
Centre of Excellence for Research in Sustainable Chemistry (CERSusChem),  
Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos – UFSCar,  
Rodovia Washington Luís, km 235 - SP-310, São Carlos, São Paulo, 13565-  
905, Brazil  
E-mail: rschwab@ufscar.br

[b] Prof. C. da S. Dias  
Departamento de Ensino, Instituto Federal do Maranhão, Campus Açailândia,  
Av Projetada, s/n, Vila Progresso II, Açailândia-MA, 65.930-000,  
Brazil

[c] Prof. T. de M. Lima  
Departamento de Química Inorgânica, Universidade Federal Fluminense,  
Campus do Valonguinho, Outeiro São João Batista s/n, Centro, Niterói-RJ,  
24020-150, Brazil

[d] Prof. J. Zuekrman-Schpector  
Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos – UFSCar

Supporting information for this article is available on the WWW under  
<https://doi.org/10.1002/slct.201800816>



Scheme 1. Reaction design.

overcome the separation problems.<sup>[11]</sup> Additionally, organic reactions catalyzed by metallic nanostructures have emerged as sustainable alternatives to conventional materials, these materials have a significantly higher exposed surface area of the active component of the catalyst, which promotes a more effective contact between reactants and catalysts.<sup>[12]</sup> Recently, much emphasis has been placed on the use of CuO nanoparticle-catalyzed transformations, and significant progress has been made in this area.<sup>[13]</sup>

In view of the environmental concerns, we report for the first time a heterogeneous strategy for the synthesis of 1,4,5-trisubstituted-1,2,3-triazole through the 1,3-dipolar cycloaddition between aryl azides and active methylene compounds, such as diketones and  $\beta$ -ketoesters using CuO nanoparticles as catalyst in DMSO under microwave irradiation (Scheme 1b).

## Results and Discussion

We initiated our search for the best reaction conditions by screening a number of known heterogeneous nanocatalysts in the 1,3-dipolar cycloaddition between pentane-2,4-dione **1a** and 4-azidobenzonitrile **2a** in DMSO (Table 1, entries 1-7). These results revealed that the nature of nanocatalyst is highly important - interestingly,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles furnished the 1,4,5-trisubstituted-1,2,3-triazole **3aa** as single product with 85% yield (Table 1, entry 1), while copper and copper-zinc ferrites produced **3aa** in very low yields (7 and 6% respectively, entries 2 and 3).

Considering the recent development and application of catalysts based on metallic oxides supported on magnetic nanoparticles,<sup>[14]</sup> we prepared three different magnetically recoverable transition-metal oxide catalysts by decorating magnetite with nickel, copper and niobium oxides.<sup>[15]</sup> Among those, the  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Nb}_2\text{O}_5$  catalyst showed the best performance when compared to  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , affording the product **3aa** with 89% yield (entry 6). The most promising result, though, was obtained when the readily available copper oxide nanoparticles were used as catalyst (entry 7); in this case, the product was obtained with 97% yield. It is worth mentioning that the

Table 1. Optimization studies of catalytic cycloaddition of pentane-2,4-dione **1a** with 4-azidobenzonitrile **2a**.

Entry	Nanocatalyst	Solvent	Yield (%) <sup>[d]</sup>
1	$\text{Fe}_3\text{O}_4$	DMSO	85
2	$\text{CuFe}_2\text{O}_4$	DMSO	7
3	$\text{CuZnFe}_2\text{O}_4$	DMSO	6
4	$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NiO}$	DMSO	43
5	$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{CuO}$	DMSO	71
6	$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{Nb}_2\text{O}_5$	DMSO	89
7	CuO	DMSO	97
8	None	DMSO	7
9 <sup>[b]</sup>	CuO	DMSO	97
10 <sup>[b]</sup>	CuO <sup>[c]</sup>	DMSO	5
11 <sup>[b]</sup>	CuO	EtOH	12
12 <sup>[b]</sup>	CuO	<i>i</i> -PrOH	7
13 <sup>[b]</sup>	CuO	$\text{H}_2\text{O}$	5
14 <sup>[b]</sup>	CuO	AcOEt	trace
15 <sup>[b]</sup>	CuO	BMIM(Br)	trace
16 <sup>[b]</sup>	CuO	PEG-400	30
17 <sup>[b]</sup>	CuO	2-MeTHF	70
18 <sup>[b]</sup>	CuO	Neat	13

[a] Reaction conditions: Unless otherwise specified, all the reactions were performed with pentane-2,4-dione (0.25 mmol) **1a**, 4-azidobenzonitrile (0.5 mmol) **2a**, nanocatalyst (30 mol%) in the solvent (1.0 mL) in a Schlenk tube, at room temperature for 24 h. [b] The reaction was conducted under microwave irradiation at 80 °C for 20 min. [c] bulk CuO. [d] Yield of isolated product **3aa**.

product was obtained in only 7 % in the absence of catalyst (entry 8).

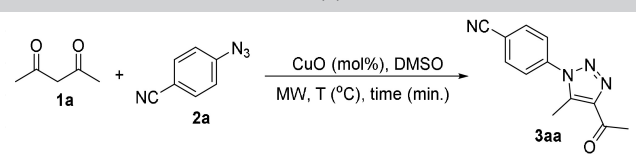
Microwave irradiation has been highlighted in the last few decades as an efficient and sustainable energy source since it allows the completion of reactions in considerably shorter times and improves reaction yields and product purity, when compared to experiments conducted under conventional heating.<sup>[16]</sup> Despite the controversy that still surrounds microwave-induced reactions, they have been widely used in organic synthesis.<sup>[17]</sup> Therefore, we have decided to evaluate the use of a microwave reactor in this stage of the optimization. Pleasingly, the same reaction under MW irradiation at 80°C afforded 97% yield in just 20 minutes (entry 9). However, when the reaction was performed with bulk CuO, a very low yield was achieved (entry 10). These results confirm that the catalytic activity derives from the CuO is increased significantly by the increase in its surface area.

Motivated by these findings, we next evaluated the effect of the solvent in this catalytic system, and in order to accomplish that, eight reactions were performed with 30 mol% of the CuO nanocatalyst in the presence of either green or bio-based solvents,<sup>[18]</sup> such as ethanol, *i*-propanol, water, ethyl acetate, PEG 400 or in the absence of any solvent (Table 1, entries 11-18). However, all tested solvents afforded inferior yields when compared that in DMSO (entry 9). With these results in hands, CuO was chosen as catalyst, DMSO as solvent

and microwave irradiation as heating source for the subsequent reactions.

Next, we evaluated the possibility of reducing the catalyst loading to 25% (Table 2, entry 2), and it was noted that product

**Table 2.** Optimization of the reaction conditions for the synthesis of 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles.<sup>[a]</sup>



Entry	CuO loading (mol%)	Time (min)	Temp (°C)	Yield (%) <sup>[b]</sup>
1	30	20	80	97
2	25	20	80	86
3	25	20	100	83
4	25	20	120	66
5	25	40	80	94
6	30	15	80	97
7	30	10	80	93
8 <sup>[c]</sup>	30	15	80	83
9 <sup>[d]</sup>	30	15	80	80

[a] Unless otherwise specified, all the reactions were performed with pentane-2,4-dione (0.25 mmol) **1a**, 4-azidobenzonitrile (0.5 mmol) **2a**, CuO in DMSO (1.0 mL) under microwave irradiation. [b] Yields for isolated products. [c] **1a/2a** = 1.0:1.5. [d] **1a/2a** = 1.0:1.1.

**3aa** was obtained with a significantly inferior yield (86%). The increase of the temperature when using this catalyst loading caused the yield to drop, and at 120 °C (entry 4) an aniline byproduct was observed, a consequence of the in-situ decomposition of the 4-azidobenzonitrile, a common occurrence at high temperatures.<sup>[19]</sup> Employing a longer reaction time (40 min) resulted in an isolated yield of 94 % (entry 5), which motivated us to further screen the reaction time using a 30mol% loading. In this case, a decrease to 15 min still provided a 97% yield (entry 6), but the further lowering in the reaction time (10 min, entry 7) caused a small drop in the chemical yield (93%). After identifying the best time for this process, we considered the **1a/2a** ratio for this reaction; 83 and 80 % yields were obtained when the amount of **2a** was decreased to 1.5 and 1.1 equiv. (entries 8 and 9, respectively).

With the optimized reaction conditions in hands, the scope and limitations of this novel greener methodology were explored. First, we turned our attention to a series of active methylene compounds, such as diketones **1a-b** and  $\beta$ -ketoesters **1c-q**.

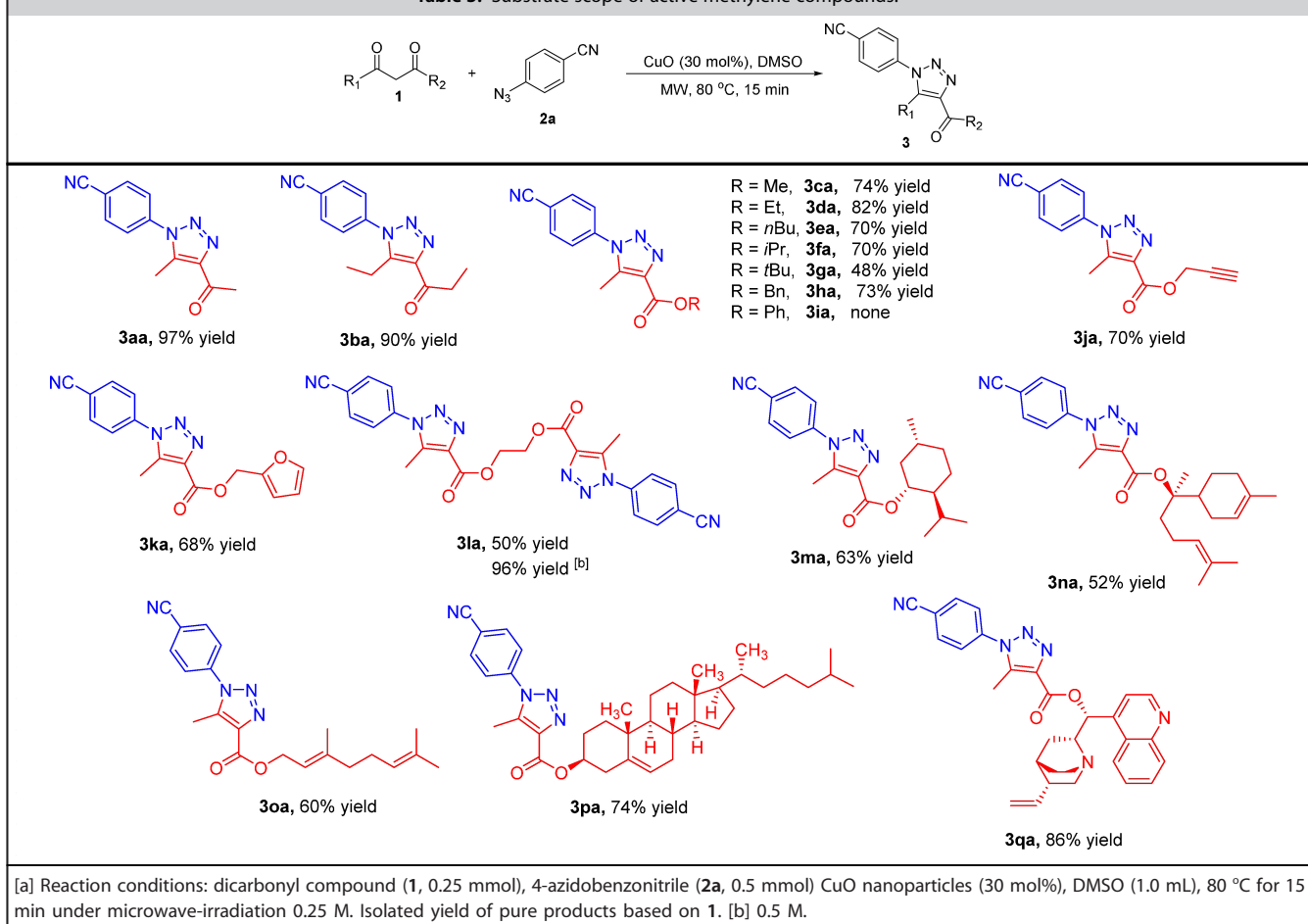
As shown in Table 3, a series of substituted  $\beta$ -ketoesters containing different groups including L-menthol, geraniol, (–)- $\alpha$ -Bisabolol, cholesterol and cinchonidine were synthesized and evaluated in this transformation.<sup>[20]</sup> The results revealed that our methodology worked well for a range of substituted 1,3-diketones and  $\beta$ -ketoesters, affording the highly functionalized products in good to high yields. We observed that steric effects exerted some influence in the process, since when a 1,3-diketone containing a methyl group was replaced by one with an ethyl group the product **3ba** was obtained in 90% yield.

Next,  $\beta$ -ketoesters **1c-k** were successfully introduced as partners in the cycloaddition reaction using the as-developed catalytic protocol (Table 3). High yields were achieved in 15 min (68–82%) for most substrates; however, when a  $\beta$ -ketoester containing a tert-butyl group was used, product **3ga** was obtained in a 48% yield. On the other hand, when a phenyl-containing  $\beta$ -ketoester was employed, the reaction did not yield the desired product **3ia**. Ethylene diacetoacetate **1l** was also a suitable substrate, giving the expected bis 1,2,3-triazole product **3la** in 50% yield.

As show in Table 3, even the more complex  $\beta$ -ketoesters, namely those derived from different biologically active compounds such as, L-menthol, (–)- $\alpha$ -bisabolol, geraniol, cholesterol and cinchonidine were all compatible under the optimal reaction conditions (Table 3, **3ma-qa**, 52–86 % yield). The structure and the regiochemistry of the products **3aa-qa** were confirmed by NMR and HRMS (ESI<sup>+</sup>) analysis and also finally confirmed by a NOEdiff experiment on **3ca** (See Figure S61 in the ESI<sup>+</sup>).

We next evaluated the reactivity of pentane-2,4-dione (**1a**) with different functionalized aryl azides (Table 4) under the same reaction conditions. Notably, the reaction was affected by both steric and electronic effects of the aryl moiety, since electron-withdrawing groups (EWG) attached at the para position afforded the products **3** in better yields. For instance, electron-withdrawing groups like 4-CN (**2a**), 4-NO<sub>2</sub> (**2c**), 4-COMe (**2e**) and 4-CF<sub>3</sub> (**2g**) afforded the corresponding products in better yields when compared to electron-donating (EDG), e.g., 4-Me (**2i**) and 4-MeO (**2m**), or electron-neutral ones (H, **2k**) on the phenyl ring of the azide. Overall, the reactivity trends observed in 1,3-dipolar cycloadditions are rationalized with basis on the frontier molecular orbitals, HOMO and LUMO. It is well-known that azides are ambiphilic dipoles (type II) which can display different substituent effects in reactions involving dipolarophiles.<sup>[21]</sup> Based on this and according to our experimental results, it is possible to infer that this reaction is controlled by the LUMO of dipole, and as a result, the presence of electron-donating groups on the aryl azide would raise the energy of said orbital, thus increasing the HOMO-LUMO energy gap between the partners, which compromises the process and thus leads to low yields. It is worth mentioning that longer reaction times caused no significant changes in the chemical yield - when the reaction of phenyl azide **2k** with pentane-2,4-dione **1a** was allowed to proceed for 30 min, the corresponding triazole product **3ak** was obtained with no change in the yield.

An interesting electronic effect was observed when the phenyl azide bearing the group 4-F was employed as a 1,3-dipolar species, the product **3aj** was obtained with only 10% yield. Not surprisingly, when the reaction was performed with aryl azide **2i**, containing an (4-Cl) in the aromatic ring, the corresponding product **3ai** was obtained in a better yield (46%). This may partially be explained by the contradictory effects of halo substituents, through their electron-withdrawing inductive effect, halo groups make the azide more deficient and consequently more reactive, however, through their electron-donating resonance effect, these halo substituents decrease the reactivity of phenyl azides. The reaction was also

Table 3. Substrate scope of active methylene compounds.<sup>[a]</sup>

affected by the steric hindrance, in all the examples the groups attached to the *ortho* position of the aromatic azides afforded the final products **3** with a lower yield when compared with the same groups attached at the *para* position.

Continuing our efforts towards the development of more sustainable synthetic methods, we attempted to reuse the CuO catalyst. To accomplish that, pentane-2,4-dione **1a** (1.25 mmol) and 4-azidobenzonitrile **2a** (2.5 mmol) were chosen as a model substrate, and after the completion of the reaction, the catalyst was separated from the reaction medium through centrifugation, washed with ethyl acetate and drying at 100 °C for 24 h. Surprisingly, the first reaction cycle after the catalyst recovery afforded a very low substrate, with only 28% yield of product **3aa** being obtained. In this sense, with the aim of shedding some light in the catalyst deactivation mechanism, we conducted a thorough characterization of the deactivated material.

Interestingly, no impurities were detected in the XRD diffractograms of the deactivated CuO nanoparticles when compared to a fresh sample (See Figure S85 in the ESI<sup>†</sup>); all peaks observed in both diffractograms were indexed to the monoclinic phase of CuO (JCPDS 05-0661).<sup>[22]</sup> In addition, the XRD diffractograms of the fresh and deactivated CuO nanoparticles are virtually the same, suggesting that the deactivation process did not lead to any changes in the crystalline

structure of the material. It is noteworthy to mention that the mean crystallite size, calculated using Scherrer's equation,<sup>[23]</sup> was 18 nm for both the fresh and deactivated CuO nanoparticles. Still, the analysis of the TEM images of fresh and deactivated CuO nanoparticles (shown in Figure S86, ESI<sup>†</sup>) revealed that the deactivation also did not result in any morphological changes. Additionally, in order to investigate if carbonaceous polymerization products - which could block the catalyst active sites - were formed over its surface, an elemental composition map was taken (Figure S87, ESI<sup>†</sup>). However, no significant amount of carbon was detected over the surface of the catalyst. All these factors combined led us to believe that changes in the chemical composition of the nanoparticles surface might be responsible for the catalyst loss of activity, and the X-ray photoelectron spectroscopy (XPS) technique was used to investigate such possibility.

The XPS spectra of the Cu2p core level for both fresh and deactivated samples (Fig. S88, ESI<sup>†</sup>) showed peaks from 934 to 948 eV, assigned to the 2p<sub>3/2</sub> core level, and peaks at higher binding energy (from 950 to 965 eV) assigned to the 2p<sub>1/2</sub> core level.<sup>[24]</sup>

The main peak at 934 eV is assigned to the Cu<sup>2+</sup> ions with satellite peaks at higher energies, which are an indication of spin-orbit coupling of a partially d<sup>9</sup> shell configuration in the



Table 4. Substrate scope of azides. <sup>[a]</sup>			
<p><b>3aa</b>, 97% yield</p>	<p><b>3ab</b>, 72% yield</p>	<p><b>3ac</b>, 92% yield</p>	
<p><b>3ad</b>, 67% yield</p>	<p><b>3ae</b>, 83% yield</p>	<p><b>3af</b>, 25% yield</p>	
<p><b>3ag</b>, 86% yield</p>	<p><b>3ah</b>, 88% yield</p>	<p><b>3ai</b>, 46% yield</p>	
<p><b>3aj</b>, 10% yield</p>	<p><b>3ak</b>, 28% yield 32% yield<sup>[b]</sup></p>	<p><b>3al</b>, 12% yield</p>	<p><b>3am</b>, 10% yield</p>
<p>[a] Reaction conditions: pentane-2,4-dione (<b>1a</b>, 0.25 mmol), aromatic azide (<b>2</b>, 0.5 mmol) CuO nanoparticles (30 mol%), DMSO (1.0 mL), 80 °C for 15 min under microwave-irradiation. Isolated yield of pure products based on <b>1a</b>. [b] The reaction was conducted for 30 min.</p>			

ground state. The XPS spectra of the fresh CuO nanoparticles (Figure S88-a, ESI<sup>†</sup>) and the deactivated sample (Figure S88-b, ESI<sup>†</sup>) are virtually the same, with no significant changes in the peak positions or in their components, which suggests that the deactivation process after the first reaction cycle did not cause changes in the catalyst surface concerning the Cu<sup>2+</sup> cations in the oxide species. On the other hand, a marked change was observed in the XPS spectra in the O1s core level (Figure 2). As well-reported the spectra of the O1s core level for CuO can be deconvoluted into two components located at 529.30 eV and 531.10 eV, with those assigned as peaks I and II, respectively.<sup>[25]</sup> These two components are ascribed to the different chemical states of oxygen atoms, in which the peak at the lower binding energy is attributed to the oxygen O<sup>2-</sup> interacting with Cu<sup>2+</sup> ions in the CuO structure, while the peak at the higher binding energy is assigned to the extra-lattice oxygen, indicating a non-

stoichiometric surface of the CuO particles. In this context, the XPS analyses suggested that the reaction for the synthesis of 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles **3aa** promoted by CuO nanoparticles proceeded with the consumption of surface oxygen.

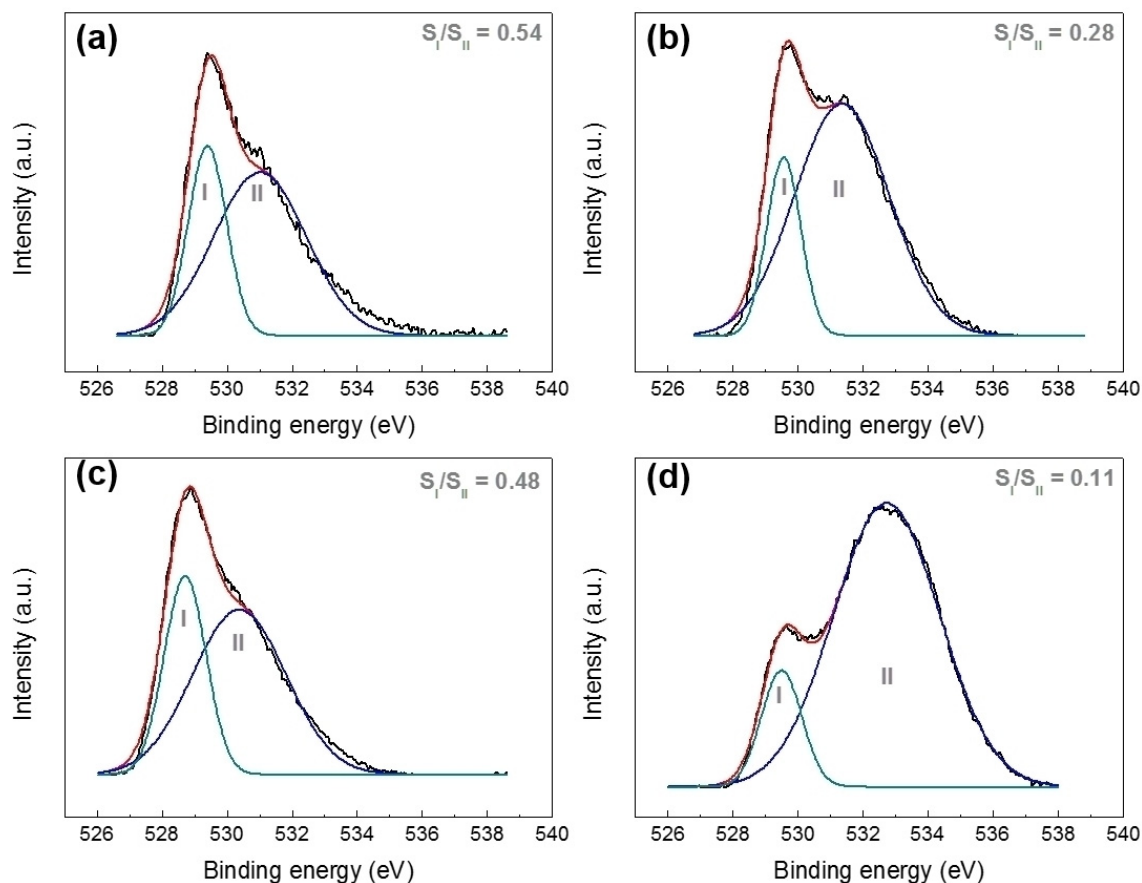
As already reported, the activation of the dicarbonyl compound might take place over the CuO surface through the coordination of Cu<sup>2+</sup> species with the two carbonyl groups, forming a chelate compound.<sup>[26]</sup> In that way, it is proposed that a neighboring basic site might interact and remove the acidic proton of the methylene group in the dicarbonyl compound. Indeed, this proposition bodes well with the marked decrease in the intensity of the component assigned to the framework oxygen in the O1s XPS spectrum (Figure 2b). In order to confirm this hypothesis, we performed thermoprogrammed desorption studies using probe molecules such as CO<sub>2</sub> and NH<sub>3</sub> in order to quantify the total amount of eventual basic and acidic sites, respectively. In that way, if our hypothesis is correct, the de-hydroxylation of the catalyst surface after the first reaction cycle would lead to a decrease in the amount of basic sites, with a corresponding increase of the acidic ones. The (Figure S89, ESI<sup>†</sup>) shows the thermoprogrammed desorption of CO<sub>2</sub> (TPD-CO<sub>2</sub>) and NH<sub>3</sub> (TPD-NH<sub>3</sub>), and (Table S1, ESI<sup>†</sup>) presents the total amount of basic and acidic sites obtained through the integration of the curves.

To our delight, the TPD measurements corroborated our proposition regarding the protonation of the CuO surface, in which the deactivated CuO sample obtained after the 1<sup>st</sup> reaction cycle possessed the lowest number of basic sites (63.0 μmol per gram of CuO), suggesting the protonation of the basic sites Cu-O<sup>-</sup> to form Cu-OH. Furthermore, also corroborating with this hypothesis, this sample possessed the highest number of acidic sites, a consequence of the Cu-OH formation on the CuO surface.

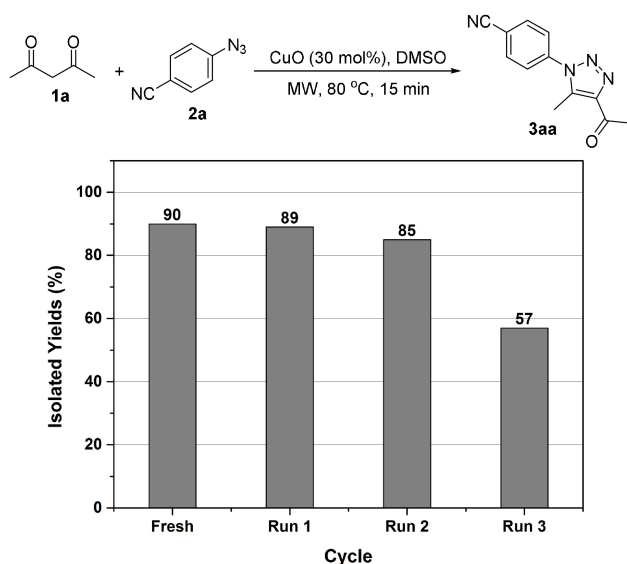
Enlightened by these findings, next we turned our attention to restore the catalytic activity of the CuO nanoparticles, and envisioned that the deprotonation of the catalytic material after its use could be successful to this end. In this context, the CuO sample deactivated after the 1<sup>st</sup> reaction cycle was washed with a diluted solution of NaOH (0.1 mol L<sup>-1</sup>) in order to promote the deprotonation of the Cu-OH sites and restore the original basic sites (Cu-O<sup>-</sup>) or CuO framework (Cu-O-Cu). In that way, the deactivated CuO sample was washed with ethyl acetate after the 1<sup>st</sup> reaction, sodium hydroxide 0.01 mol L<sup>-1</sup> and water, dried at 100 °C for 24 h and then reused for successive runs.

Once again, corroborating our proposition, the catalyst had its activity restored after this washing procedure, as shown in Figure 3. The XPS spectrum of the washed sample (Figure 2c) revealed the restoration the O1s component assigned to the framework oxygen (component I), thus reaffirming the efficiency of the washing procedure towards the catalytic activity reestablishment.

Using the washing procedure described above, the CuO nanoparticles were able to catalyze the reaction for the synthesis of triazole **3aa** for two more cycles with excellent yields. However, in the 3<sup>rd</sup> reuse reaction a marked decrease in the yield for the synthesis of **3aa** was observed suggesting a partial deactivation of the CuO nanoparticles. The XPS



**Figure 2.** XPS spectra in the O1s core level for the CuO nanoparticles (a) fresh, (b) deactivated after the 1<sup>st</sup> reaction cycle, (c) reactivated after washing with NaOH 0.01 mol L<sup>-1</sup> and (d) after 3<sup>rd</sup> reuse.



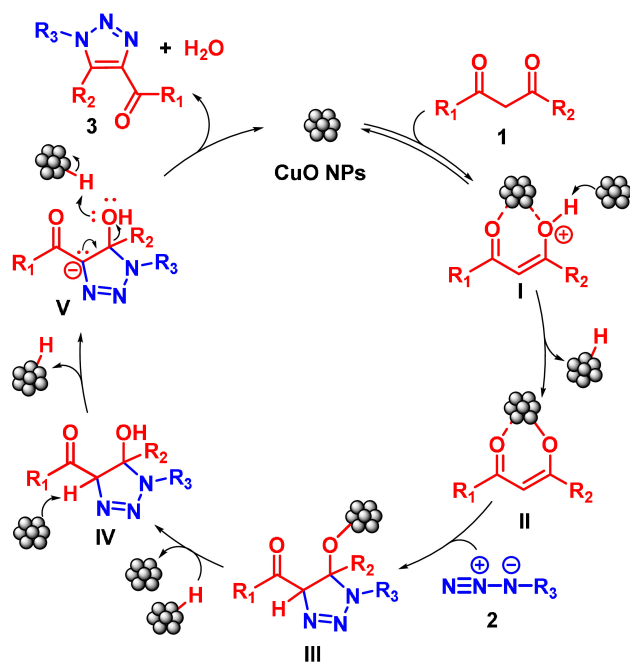
**Figure 3.** Evaluation of the recyclability of the CuO nanocatalyst.

spectrum of the washed and dried CuO sample employed in the 3<sup>rd</sup> reaction reuse is shown in Figure 2d, in which is possible to observed a remarkable decrease in the component I in the

O1s spectrum. This observation suggests that after the third consecutive catalytic reaction for the synthesis of 1,2,3-triazole **3aa**, the washing procedure was no longer efficient to re-establish the catalyst activity, and additional treatments might be required, although a 57% isolated yield was still observed.

Despite of this partial deactivation after the 2<sup>nd</sup> reaction reuse, it is noteworthy that copper oxide possesses a low cost, high natural abundance and is commercially available.<sup>[27]</sup> Furthermore, the use of copper oxide as a heterogeneous catalyst for the synthesis of 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles represents a breakthrough in the organic synthesis context, since most of the similar studies commonly employ a secondary or a tertiary amine as a homogeneous non-recoverable organocatalyst.<sup>[10e,d,28]</sup> In this context, the use of heterogenous catalysts such as CuO and microwave as heating source also represents a pathway to be followed in order to achieve more sustainable methodologies for the synthesis of 1,2,3-triazole derivatives.

Based on the obtained results, a plausible mechanism has been proposed to explain the reaction process (Scheme 2). First, the dicarbonyl compound **1** interacts with copper oxide nanoparticles to generate the enol **I**. The formation of the enolate **II** followed by a (3+2) cycloaddition with azide **2** might provide the adduct 1,2,3-triazoline **III**, which could undergo a



Scheme 2. Plausible mechanism of the reaction.

water elimination step (E1cB)<sup>[29]</sup> assisted by the CuO nanocatalyst, leading to the formation of product 3.

## Conclusions

Driven by the lack of an efficient and heterogeneous protocol for the synthesis of 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles, we have developed a versatile, inexpensive, regioselective and efficient methodology for the synthesis of a wide range of substituted 1,2,3-triazoles from the 1,3-dipolar cycloaddition reaction between different carbonyl compounds and azides using CuO nanoparticles as catalyst. This protocol has been applied to a range of substrates, and as a result, densely functionalized 1,2,3-triazoles were obtained in good to high yields. Furthermore, we gained insights into the mechanism of the reaction and the deactivation of the catalyst, having demonstrated that the CuO can be easily recovered and reused until 2<sup>nd</sup> run after washing with a diluted solution of NaOH in order to promote the reactivation of the nanocatalyst. In addition, we believe that the presented methodology will encourage researchers to develop new heterogeneous protocols in organic synthesis, thereby providing efficient access to a vast pool of highly functionalized 1,2,3-triazoles and related valuable molecules.

## Supporting Information Summary

General experimental details and characterization data of all new synthesized compounds, including <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR, NOEdiff, HRMS spectra and also some characterization analysis for fresh and reused CuO are available in the Supporting Information.

## Acknowledgements

All authors gratefully acknowledge The São Paulo Research Foundation (FAPESP) (2013/06558-3), and GlaxoSmithKline FAPESP (2014/50249-8). C. da S. Dias thank to ProQualis-IFMA and T. M. Lima thank to FAPESP/GSK (2017/06536-0) for his post-doctoral fellowship.

## Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** Azides · Copper nanoparticles · Dicarbonyl compounds · 1,3-dipolar cycloaddition · Heterogeneous catalysis

- [1] a) S. G. Agalave, S. R. Maujan, V. S. Pore, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2696–2718; b) X. Wang, B. Huang, X. Liu, Peng Zhan, *Drug Discov. Today* **2016**, *21*, 118–132; c) K. Kacprzak, I. Skiera, M. Piasecka, Z. Paryzek *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5689–5743; d) E. Bonandi, M. S. Christodoulou, G. Fumagalli, D. Perdicchia, G. Rastelli, D. Passarella, *Drug Discov. Today* **2017**, *22*, 1572–1581.
- [2] a) B. Schulze, U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2522; b) J.-F. Lutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2182–2184; c) D. Dheer, V. Singh, R. Shankar, *Bioorg. Chem.* **2017**, *71*, 30–54; d) J. L. Balcer, C. V. DeAmicis, P. L. Johnson, J. Klosin, G. T. Whiteker, C. S. Rao, D. Dai, *Pest. Manag. Sci.* **2011**, *67*, 556–559.
- [3] Y. Morzherin, P. E. Prokhorova, D. A. Musikhin, T. V. Glukhareva, Z. Fan, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 715.
- [4] H. Shu, S. Izenwasser, D. Wade, E. D. Stevens, M. L. Trudell, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 891.
- [5] J. O. F. Melo, C. L. Donnici, R. Augusti, M. T. P. Lopes, A. G. Mikhailovskii, *Heterocycl. Commun.* **2003**, *9*, 235–238.
- [6] a) S. Negrón, E. Guillermo, G. O. Rodrigo, A. B. Deyanira, M. C. Nidia, E. V. Araceli, E. P. P. Manuel, A. R. R. Mario, S. Rosa, *Molecules* **2013**, *18*, 4613–4627; b) F. Bentiss, M. Traisnel, H. Vezin, M. Lagrenée, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 3732–3736; c) S. Kantheti, R. Narayan, K. V. S. N. Raju *RSC Adv.* **2015**, *5*, 3687–3708; d) P. L. Golas, K. Matyjaszewski, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1338–1354; e) A. Qin, J. W. Y. Lam, B. Z. Tang, *J. Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2522–2544; f) X.-B. Chen, D.-Q. Shi, X.-F. Zhu, *Chinese J. Chem.* **2007**, *25*, 1854–1858; g) I. Recloux, F. Andreatta, M.-E. Druart, L. B. Coelho, C. Cepek, D. Cossement, L. Fedrizzi, M.-G. Olivier, *J. Alloy Compd.* **2018**, *735*, 2512–2522; h) P. A. Scattergood, A. Sinopoli, P. I. P. Elliott, *Coordin. Chem. Rev.* **2017**, *350*, 136–154.
- [7] a) J. Totobenazara, A. J. Burke, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2853–2859; b) Z. Chen, Z. Liu, G. Cao H. Li, H. Rena, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 202–224; c) S. Hassana, T. J. J. Müller, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 617–666.
- [8] a) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596; b) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057; a) N. V. Sokolovaab and V. G. Nenajdenko, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 16212–16242; b) M. Meldal, and C. W. Tornøe, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015; c) L. Liang and D. Astruc, *Coordin. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2933–2945.
- [9] a) C. G. S. Lima, A. Ali, S. S. van Berkel, B. Westermann, Márcio W. Paixão, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10784–10796; b) J. John, J. Thomas, W. Dehaen *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10797–10806.
- [10] a) L. Wang, S. Peng, L. J. T. Danence, Y. Gao, J. Wang, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6088–6093; b) L. J. T. Danence, Y. Gao, M. Li, Y. Huang, J. Wang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3584–3587; c) N. Seus, L. C. Gonçalves, A. M. Deobald, L. Savegnago, D. Alves, M. W. Paixão, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10456–10463. d) N. Seus, B. Goldani, E. J. Lenardão, L. Savegnago, M. W. Paixão, D. Alves, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1059–1065; e) X. Zhou, X. Xi, K. Liu, H. Gao, W. Wang and Wenjun, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1886–1890; f) D. K. Jonathan, T. Gao, J. Huang, S. Sun, H. Guo, J. Wang, *Green Chem.* **2013**, *15*, 2384–2388; g) H. Singh, J. Sindhu, J. M. Khurana, *RSC Adv.* **2013**, *3*,



- 22360-22366; h) H. Singh, G. Jitender, M. Khurana, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3075-3080.
- [11] a) W. J. Stark, P. R. Stoessel, W. Wohlleben, A. Hafner, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 5793-5805; b) S. Shylesh, V. Schünemann, W. R. Thiel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3428-3459; c) V. Polshettiwar, R. S. Varma, *Green Chem.* **2010**, *12*, 743-754; d) C. M. Friend, B. Xu, *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 517-521; e) J. D. A. Pelletier, J.-M. Basset *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 664-677.
- [12] a) J. Grunes, J. Zhu, G. A. Somorjai, *Chem. Commun.* **2003**, 2257-2260; b) R. J. White, R. Luque, V. L. Budarin, J. H. Clark, D. J. Macquarrie, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 481-494; c) V. Polshettiwar, B. Baruwati, R. S. Varma, *ACS Nano* **2009**, *3* 728-736; d) A. Schätz, O. Reiser, W. J. Stark, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8950- 8967; e) V. Polshettiwar, R. S. Varma, *Green Chem.* **2010**, *12*, 743-754.
- [13] a) J. Y. Kim, J. C. Park, H. Kang, H. Song, K. H. Park, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 439-411; b) S. M. Salman, S. Narayanaperumal, R. S. Schwab, C. R. Bender, O. E. D. Rodrigues, L. Dornelles, *RSC Advances* **2012**, *2*, 8478-8482; c) J. B. Azeredo, M. Godoi, R. S. Schwab, G. V. Botteselle, and A. L. Braga, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5188-5194; d) D. Gangaprasad, J. P. Raj, T. Kiranmye, S. S. Sadik, J. Elangovan, *RSC Advances* **2015**, *5*, 63473-63477; e) D. Gangaprasad, J. P. Raj, R. Sasikala, K. Karthikeyan, S. K. Rani, J. Elangovan, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3105-3108; f) A. L. Gajengi, T. Sasaki, B. M. Bhanage, *RSC Advances* **2016**, *6*, 101800-101807; g) N. K. Ojha, G. V. Zyryanov, A. Majee, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, S. Santra, *Coordin. Chem. Rev.* **2017**, *353*, 1-57.
- [14] a) A. Baeza, Gabriela Guillena, D. J. Ramón *ChemCatChem* **2016**, *8*, 49-67; b) M. B. Gawande, V. D. B. Bonifácio, R. S. Varma, I. D. Nogueira, N. Bundaleski, C. A. A. Ghumman, O. M. N. D. Teodoro, Paula S. Branco, *Green Chem.* **2013**, *15*, 1226-1231; c) M. B. Gawande, P. S. Branco, I. D. Nogueira, C. A. A. Ghumman, N. Bundaleski, A. Santos, O. M. N. D. Teodoro, Rafael Luque, *Green Chem.* **2013**, *15*, 682-689; d) J. M. Pérez, R. Cano, M. Yus, D. J. Ramón, *Synthesis* **2013**, *45*, 2768-2768.
- [15] C. G. S. Lima, S. Silva, R. H. Gonçalves, E. R. Leite, R. S. Schwab, A. G. Corrêa, M. W. Paixão *ChemCatChem* **2014**, *6*, 3455-3463.
- [16] a) R. B. Baig, R. S. Varma, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1559-1584. b) C. O. Kappe, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250-6284.
- [17] a) M. B. Gawande, S. N. Shelke, Z. Radek, R. S. Varma. *Acc. Chem. Rev.* **2014**, *47*, 1338-1348; b) A. K. Rathia, M. B. Gawande, R. Zboril, R. S. Varma, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *291*, 68-94; c) S. Horikoshi, N. Serpone, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 1197-1210; d) C. O. Kappe, B. Pieber, D. Dallinger *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088-1094; e) G. B. Dudley, A. E. Stiegman, M. R. Rosana, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7918-7923.
- [18] C. M. Alder, J. D. Hayler, R. K. Henderson, A. M. Redman, L. Shukla, L. E. Shuster, H. F. Sneddon, *Green Chem.* **2016**, *18*, 3879-3890.
- [19] J. Thomas, J. John, N. Parekh, W. Dehaen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 10155-10159.
- [20] a) G. C. M. Kondaiah, L. A. Reddy, K. S. Babu, V. M. Gurav, K. G. Hüge, R. Bandichhor, P. P. Reddy, A. Bhattacharyya, R. V. Anand, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 106-109; b) M. Gohain, V. Kumar, J. H. van Tonder, H. C. Swart, O. M. Ntwaeaborwa, B. C. B. Bezuidenhoudt, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 18972-18976.
- [21] R. Huisgen, In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; A. Padwa, Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1984; Vol. 1, pp 1-176.
- [22] a) C. Dong, X. Xia, G. Chen, H. Guan, Y. Wang, *Appl. Surf. Sci.* **2015**, *349*, 844-848; b) Z. N. Kayani, M. Umer, S. Riaz, S. Naseem, *J. Electron. Mater.* **2015**, *44*, 3704-3709.
- [23] B. D. Cullity, S. R. Stock, *Elements of X-Ray diffraction*, Ed. Pearson, pp 1-664.
- [24] J. F. Moulder, J. Chastain, *Handbook of X-ray Photoelectron Spectroscopy*, Physical Electronics Division, Perkin-Elmer Corporation, **1992**, pp.1-261.
- [25] a) C. Xu, Y. Liu, G. Xu and G. Wang, *Mater. Res. Bull.* **2002**, *37*, 2365-2372; b) J. F. Xu, W. Li, Z. X. Shen, S. H. Tang, X. R. Ye, D. Z. Jia, X. Q. Xin, *J. Solid State Chem.* **1999**, *147*, 516-519; c) M. F. Al-Kuhaili, *Vacuum* **2008**, *82*, 623-629.
- [26] a) G. Xue, Q. Shen, J. Dong, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1991**, *87*, 1021-1023; b) J. Oyarce, L. Hernández, G. Ahumada, J. P. Soto, M. A. del Valle, V. Dorcet, D. Carrillo, J.-R. Hamon, C. Manzur, *Polyhedron* **2017**, *123*, 277-284; c) S. Layek, S. Kumari, Anuradha, B. Agrahari, R. Ganguly, D. D. Pathak, *Inorg. Chim. Acta* **2016**, *453*, 735-741.
- [27] M. B. Gawande, A. Goswami, F. X. Felpin, T. Asefa, X. Huang, R. Silva, X. Zou, R. Zboril, R. S. Varma, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3722-3811.
- [28] a) Y. Zhang, X. Li, J. Li, J. Chen, X. Meng, M. Zhao, B. Chen, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 26-29; b) X. Liu, X. Li, Y. Chen, D. Wang, J. Chen, B. Chen, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 212-215.
- [29] a) Y. A. Rozin, J. Leban, W. Dehaen, V. G. Nenajdenko, V. M. Muzalevskiy, O. S. Eltsov, V. A. Bakulev, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 614-618; b) R. Ghadari, M. Zahedi, *Comput. Theor. Chem.* **2014**, *1043*, 64-70.

Submitted: March 16, 2018

Accepted: May 28, 2018

# 4-(4-Acetyl-5-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzo- nitrile: crystal structure and Hirshfeld surface analysis

Julio Zukerman-Schpector,<sup>a\*</sup> Cássio da S. Dias,<sup>b</sup> Ricardo S. Schwab,<sup>b</sup> Mukesh M. Jotani<sup>c</sup> and Edward R. T. Tiekink<sup>d‡</sup>

Received 27 July 2018

Accepted 29 July 2018

Edited by W. T. A. Harrison, University of Aberdeen, Scotland

‡ Additional correspondence author, e-mail: edwardt@sunway.edu.my.

**Keywords:** crystal structure; 1,2,3-triazol-1-yl; nitrile; Hirshfeld surface analysis; NCI plots.

**CCDC reference:** 1859008

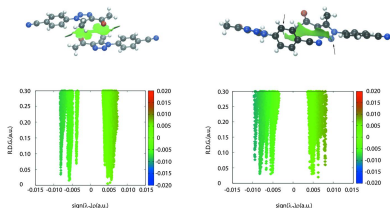
**Supporting information:** this article has supporting information at journals.iucr.org/e

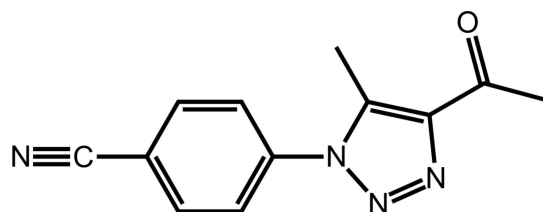
<sup>a</sup>Laboratório de Cristalografia, Esterodinâmica e Modelagem Molecular, Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, 13565-905 São Carlos, SP, Brazil, <sup>b</sup>Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, 13565-905 São Carlos, SP, Brazil, <sup>c</sup>Department of Physics, Bhavan's Sheth R. A. College of Science, Ahmedabad, Gujarat 380001, India, and <sup>d</sup>Research Centre for Crystalline Materials, School of Science and Technology, Sunway University, 47500 Bandar Sunway, Selangor Darul Ehsan, Malaysia. \*Correspondence e-mail: julio@power.ufscar.br

The title compound, C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O, comprises a central 1,2,3-triazole ring (r.m.s. deviation = 0.0030 Å) flanked by N-bound 4-cyanophenyl and C-bound acetyl groups, which make dihedral angles of 54.64 (5) and 6.8 (3)° with the five-membered ring, indicating a twisted molecule. In the crystal, the three-dimensional architecture is sustained by carbonyl-C=O... $\pi$ (triazoyl), cyano-C $\equiv$ N... $\pi$ (triazoyl) (these interactions are shown to be attractive based on non-covalent interaction plots) and  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions [intercentroid separation = 3.9242 (9) Å]. An analysis of the Hirshfeld surface shows the important contributions made by H...H (35.9%) and N...H (26.2%) contacts to the overall surface, as well as notable contributions by O...H (9.9%), C...H (8.7%), C...C (7.3%) and C...N (7.2%) contacts.

## 1. Chemical context

The 1,2,3-triazoles comprise an interesting class of heterocyclic compounds, with diverse applications in biological and material chemistry (Struthers *et al.*, 2010; Bonandi *et al.*, 2017; Dheer *et al.*, 2017). In particular, 1,2,3-triazoles containing a carbonyl or carboxyl group in their structures have received considerable attention as they are found in a great number of biologically and pharmaceutically active molecules that exhibit a broad spectrum of properties (Shu *et al.*, 2009; Morzherin *et al.*, 2011; Cheng *et al.*, 2012; Gilchrist *et al.*, 2014). In this context, the organocatalytic cycloaddition reaction of organic azides with  $\beta$ -ketoesters,  $\beta$ -ketoamides, enones and allyl ketones has proven to be a powerful strategy for the synthesis of such class of compounds (John *et al.*, 2015; Lima *et al.*, 2015). Although much progress has been achieved, most of the available methodologies usually employ a homogenous catalyst, which can be difficult to recover. In view of environmental concerns, very recently, we reported for the first time, a heterogeneous strategy for the synthesis of 1,4,5-trisubstituted-1,2,3-triazoles through the 1,3-dipolar cycloaddition between aryl azides and active methylene compounds using CuO nanoparticles as catalyst in DMSO under microwave irradiation (Dias *et al.*, 2018). The title compound, (I), was prepared in this study and despite having been prepared by another route in a different study (Kamalraj *et al.*, 2008), no crystal structure is available. The availability of crystals in the latter study prompted the present structural analysis.





## 2. Structural commentary

The molecular structure of (I), Fig. 1, comprises an essentially planar 1,2,3-triazolyl ring with a r.m.s. deviation of the fitted atoms of 0.0030 Å; the maximum deviation of 0.0037 (9) Å is found for the N2 atom. A 4-cyanophenyl residue is connected to the 1,2,3-triazolyl ring at the N1-position and forms a dihedral angle of 54.64 (5)° with it, indicating a significant twist between the rings. By contrast, the acetyl group connected at the C2-position is approximately co-planar with the central ring, forming a dihedral angle of 6.8 (3)°. The dihedral angle between the phenyl and acetyl groups is 60.82 (13)°, indicating a dis-rotatory relationship. The acetyl-carbonyl group occupies a position approximately *syn* to the ring-bound methyl substituent with the C1–C2–C3–O1 and C4–C1–C2–C3 torsion angles being 6.2 (3) and –1.5 (3)°, respectively.

## 3. Supramolecular features

The molecular packing of (I) features interactions involving both the five- and six-membered rings. Centrosymmetrically related molecules are connected *via* carbonyl-C=O... $\pi$ (triazoyl) interactions, Table 1. Further connections between molecules are of the type cyano-C $\equiv$ N... $\pi$ (triazoyl) to the opposite face of the five-membered ring (Fig. 2, Table 1), which together lead to a supramolecular layer parallel to ( $\bar{1}01$ ). The O... $\pi$  or N... $\pi$  separations for these interactions are significantly longer than the van der Waals' separations for these species (3.32 and 3.35 Å, respectively) but the non-covalent interactions plots (see below) indicate that they are weakly attractive in nature. Connections between the layers giving rise to a three-dimensional architecture are weak  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions between centrosymmetrically related

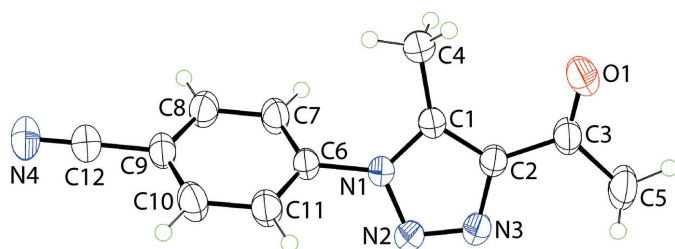


Figure 1

The molecular structure of (I), showing the atom-labelling scheme and displacement ellipsoids at the 50% probability level.

Table 1

$\pi$ (Triazolyl) interaction geometry (Å, °).

*Cg*1 is the centroid of the N1–N3/C1/C2 ring.

<i>D</i> –H... <i>A</i>	<i>D</i> –H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> –H... <i>A</i>
C3–O1... <i>Cg</i> 1 <sup>i</sup>	1.21 (1)	3.69 (1)	3.7359 (17)	83 (1)
C12–N4... <i>Cg</i> 1 <sup>ii</sup>	1.14 (1)	3.68 (1)	3.8468 (19)	90 (1)

Symmetry codes: (i)  $-x + 1, -y + 2, -z + 1$ ; (ii)  $x - \frac{1}{2}, -y + \frac{1}{2}, z - \frac{1}{2}$ .

phenyl rings, with the inter-centroid separation being 3.9242 (9) Å; symmetry operation (i):  $2 - x, 2 - y, 1 - z$ . A view of the unit cell contents is shown in Fig. 2. The specified and other weak intermolecular interactions are discussed in more detail below in *Hirshfeld surface analysis*.

## 4. Hirshfeld surface analysis

The Hirshfeld surface calculations for (I) were performed in accord with related studies (Caracelli *et al.*, 2018) and provide information on the influence of other weak intermolecular interactions instrumental in the molecular packing. In addition to the presence of carbonyl-C=O... $\pi$ (triazoyl) and cyano-C $\equiv$ N... $\pi$ (triazoyl) interactions (Table 1) in the formation of three-dimensional architecture as discussed above, the molecular packing also features weak C–H...N interactions. On the Hirshfeld surface mapped over  $d_{\text{norm}}$  in Fig. 3, these interactions are characterized as the bright-red spots near the

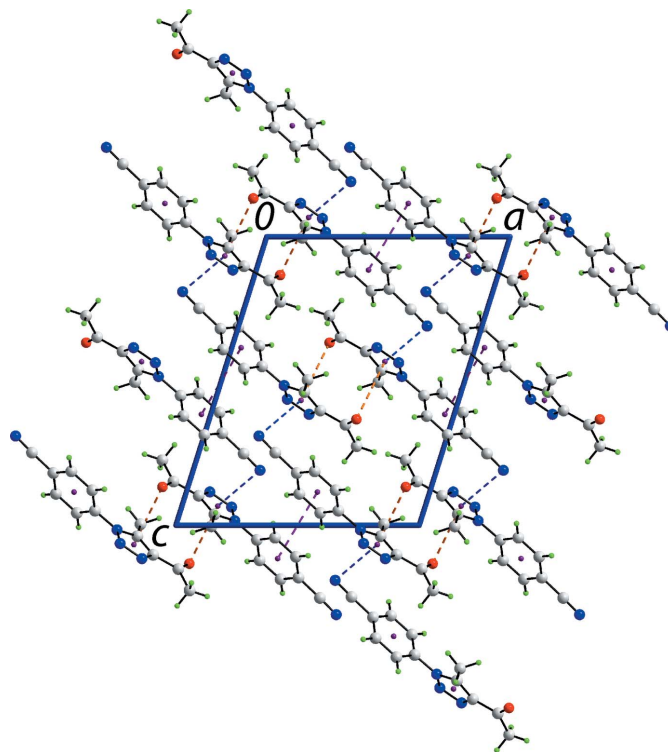


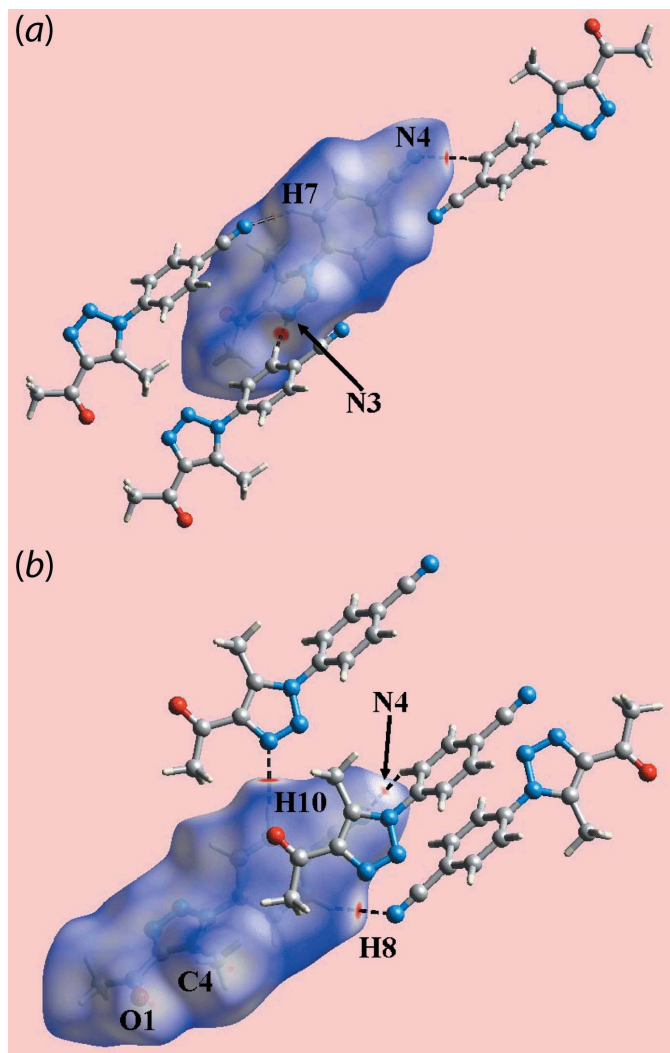
Figure 2

A view of the unit-cell contents shown in projection down the *b* axis. The C=O... $\pi$ (triazoyl), C $\equiv$ N... $\pi$ (triazoyl) and  $\pi$ (tolyl)– $\pi$ (tolyl) contacts are shown as orange, blue and purple dashed lines, respectively.

**Table 2**  
Summary of short interatomic contacts (Å) in (I).

Contact	Distance	Symmetry operation
H4C···H4C	2.39	$1 - x, 1 - y, 1 - z$
H10···N3	2.48	$\frac{1}{2} + x, \frac{5}{2} - y, \frac{1}{2} + z$
H7···N4	2.58	$-\frac{1}{2} + x, \frac{3}{2} - y, -\frac{1}{2} + z$
H8···N4	2.53	$\frac{5}{2} - x, -\frac{1}{2} + y, \frac{3}{2} - z$
C4···O1	3.208 (2)	$1 - x, 1 - y, 1 - z$

triazolyl-N3, cyano-N4 (Fig. 3a), phenyl-H8 and H10 atoms (Fig. 3b), and the diminutive-red spots near cyano-N4 (Fig. 3b) and phenyl-H7 (Fig. 3a) atoms. The influence of short interatomic C···O/O···C contacts involving methyl-C4 and carbonyl-O1 atoms (Table 2) is also observed as the faint-red spots near these atoms in Fig. 3b. The donors and acceptors of intermolecular C—H···N interactions are also evident as the blue and red regions corresponding to positive and negative electrostatic potentials, respectively, on the Hirshfeld surface



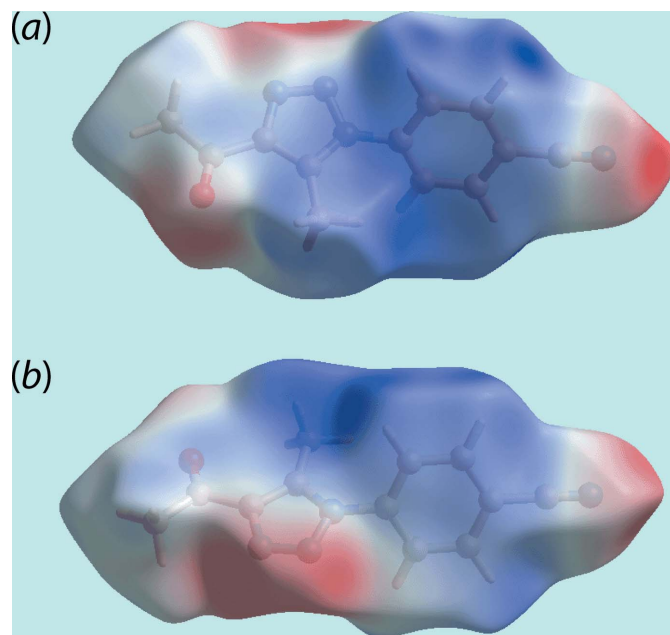
**Figure 3**  
Two views of the Hirshfeld surface for (I) mapped over  $d_{\text{norm}}$  in the range  $-0.065$  to  $+1.215$  a.u.

**Table 3**  
Percentage contributions of interatomic contacts to the Hirshfeld surface for (I).

Contact	Percentage contribution
H···H	35.9
N···H/H···N	26.2
O···H/H···O	9.9
C···H/H···C	8.7
C···C	7.3
C···N/N···C	7.2
N···N	2.1
C···O/O···C	1.4
N···O/O···N	1.4

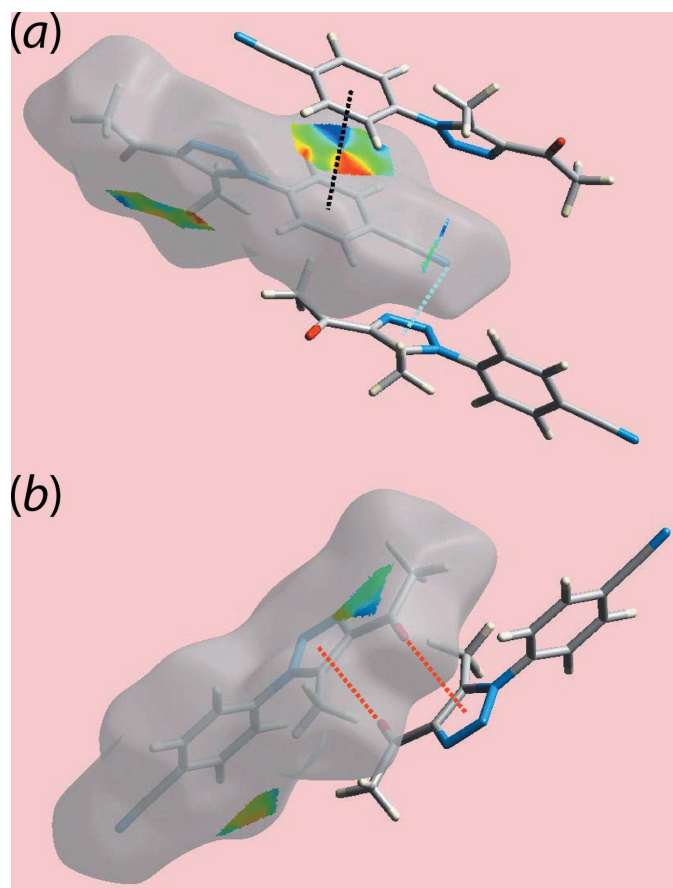
mapped over electrostatic potential shown in Fig. 4. Views of the immediate environment about a reference molecule within the Hirshfeld surface mapped over the shape-index property, highlighting intermolecular C=O··· $\pi$ , C $\equiv$ N··· $\pi$  and  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions, are illustrated in Fig. 5.

The overall two-dimensional fingerprint plot for (I) (Fig. 6a) and those delineated into H···H, N···H/H···N, O···H/H···O, C···H/H···C, C···C, C···N/N···C and N···N contacts (McKinnon *et al.*, 2007) are illustrated in Fig. 6b–i, respectively; the percentage contributions from identified interatomic contacts to the Hirshfeld surface are summarized in Table 3. The short interatomic H···H contact involving symmetry-related methyl-H4C atoms (Table 2) is viewed as the cone-shaped tip at  $d_e + d_i \sim 2.3$  Å in the fingerprint plot delineated into H···H contacts (Fig. 6b). The second largest contribution to the Hirshfeld surface, *i.e.* 26.2%, is from N···H/H···N contacts (Fig. 6c) and arise from the intermolecular C—H···N contacts involving cyano-N4 and tria-



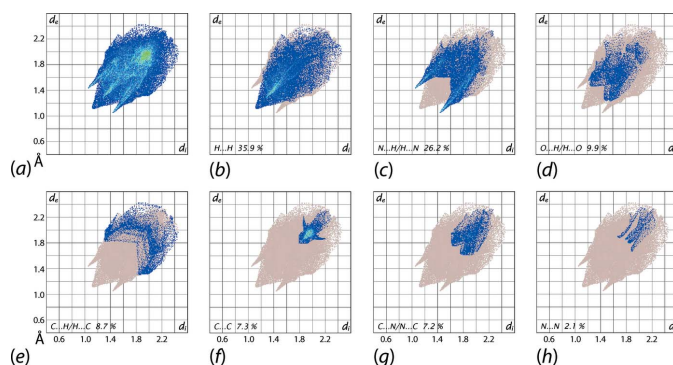
**Figure 4**  
Two views of the Hirshfeld surface mapped over the electrostatic potential in the range  $-0.092$  to  $+0.055$  a.u. The red and blue regions represent negative and positive electrostatic potentials, respectively.



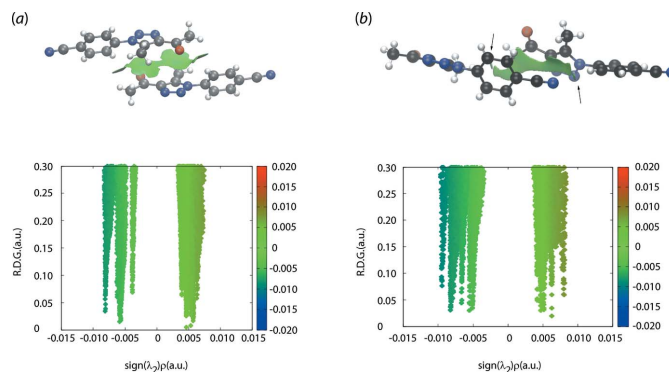


**Figure 5**  
Views of the Hirshfeld surface mapped the shape-index property showing (a)  $\pi$ - $\pi$  and  $C\equiv N \cdots \pi$  interactions with black and sky-blue dotted lines, respectively and (b)  $C=O \cdots \pi$  contacts with red-dotted lines.

zoly-N3 atoms (Table 2) and are viewed as the pair of overlapping green and blue spikes with their tips at  $d_e + d_i \sim 2.5$  Å. Although the carbonyl-O1 atom makes a significant contribution of 9.9% to the overall surface owing to interatomic  $O \cdots H/H \cdots O$  contacts, it is evident from the respective delineated fingerprint plot (Fig. 6d) that these are beyond van der Waals separations. The relatively small contribution from



**Figure 6**  
(a) The full two-dimensional fingerprint plot for (I) and (b)-(h) those delineated into  $H \cdots H$ ,  $N \cdots H/H \cdots N$ ,  $O \cdots H/H \cdots O$ ,  $C \cdots H/H \cdots C$ ,  $C \cdots C$ ,  $C \cdots N/N \cdots C$  and  $N \cdots N$  contacts, respectively.



**Figure 7**  
Non-covalent interaction plots for the (a) carbonyl- $C=O \cdots \pi$ (triazoly) and (b) cyano- $C\equiv N \cdots \pi$ (triazoly) interactions. The arrows in (b) indicate attractive phenyl- $C-H \cdots N$ (cyano) interactions (see text).

$C \cdots H/H \cdots C$  contacts to the Hirshfeld surface (Table 3) is indicative of the absence of  $C-H \cdots \pi$  contacts in the molecular packing, Fig. 6e. The weak  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions between symmetry related phenyl-(C6-C11) rings are evident from the fingerprint delineated into  $C \cdots C$  contacts (Fig. 6f) as the rocket-like tip at  $d_e + d_i \sim 3.6$  Å. The involvement of the triazolyl ring in intermolecular triazolyl- $C\equiv N \cdots \pi$  and carbonyl  $C=O \cdots \pi$  contacts in the crystal is reflected from the percentage contributions due to  $C \cdots N/N \cdots C$ ,  $C \cdots O/O \cdots C$ ,  $N \cdots N$  and  $N \cdots O/O \cdots N$  contacts to the Hirshfeld surface (Table 3). These intermolecular interactions are also evident from the fingerprint plots delineated into  $C \cdots N/N \cdots C$ ,  $C \cdots O/O \cdots C$  and  $N \cdots N$  contacts in Fig. 6f-h, respectively.

## 5. Non-covalent interaction plots

Non-covalent interaction (NCI) plots are a convenient means by which the nature of an interaction between residues may be assessed in terms of being attractive or otherwise (Johnson *et al.*, 2010; Contreras-García *et al.*, 2011). In NCI plots, a weakly attractive interaction will appear green on the isosurface, whereas attractive and repulsive interactions will result in blue and red isosurfaces, respectively. The NCI plots for the interacting entities of the carbonyl- $C=O \cdots \pi$ (triazoly) and cyano- $C\equiv N \cdots \pi$ (triazoly) interactions are shown in Fig. 7a,b, indicating the weakly attractive nature of these interactions. The arrows in Fig. 7b, highlight a weak phenyl- $C-H \cdots N$ (cyano) interaction (Table 2).

## 6. Database survey

There are four closely related compounds in the literature whereby the cyano group of (I) is replaced by chloride and bromide, which are isostructural (Zeghada *et al.*, 2011), methyl (El-Hiti *et al.*, 2017) and nitro (Vinutha *et al.* (2013)); two independent molecules comprise the asymmetric unit of the nitro compound. Key dihedral angle data are included in Table 4. This shows that the greatest variations in dihedral angles between the phenyl and acetyl residues is found for the two independent molecules of the nitro compound. The

**Table 4**  
Dihedral angle data (°) for (I) and 4-*X*-phenyl derivatives.

<i>X</i>	triazolyl/phenyl	triazolyl/acetyl	phenyl/acetyl	Ref.
Me	50.11 (7)	6.12 (18)	50.14 (12)	El-Hiti <i>et al.</i> (2017)
Cl	45.60 (4)	6.97 (9)	45.19 (6)	Zeghada <i>et al.</i> (2011)
Br	47.03 (5)	7.08 (12)	46.5 (7)	Zeghada <i>et al.</i> (2011)
NO <sub>2</sub> <sup>a</sup>	38.26 (15)	13.4 (4)	27.9 (3)	Vinutha <i>et al.</i> (2013)
	87.11 (18)	15.2 (3)	74.4 (2)	
C≡N	54.64 (5)	6.8 (3)	60.82 (13)	This work

Note: (a) Two independent molecules comprise the asymmetric unit.

different relative conformations in the aforementioned molecules is highlighted in the overlay diagram of Fig. 8.

## 7. Synthesis and crystallization

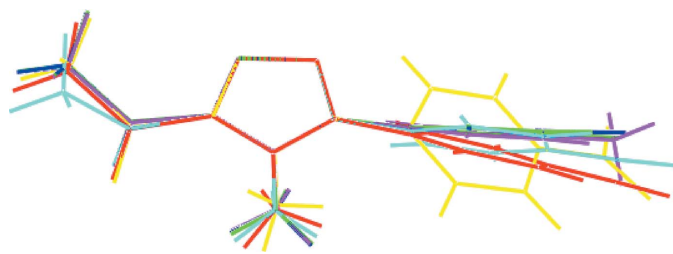
Compound (I) was prepared as described in the literature (Dias *et al.*, 2018) and crystals were obtained by the slow evaporation from its ethyl acetate/hexane (*v/v*) solution. M.p. 426–428 K. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.91 (*d*, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.65 (*d*, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.76 (*s*, 3H), 2.66 (*s*, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 194.30, 144.20, 138.89, 137.42, 133.85, 125.84, 117.51, 114.23, 28.10, 10.43 ppm.

## 8. Refinement details

Crystal data, data collection and structure refinement details are summarized in Table 5. The carbon-bound H atoms were placed in calculated positions (C–H = 0.93–0.96 Å) and were included in the refinement in the riding model approximation, with *U*<sub>iso</sub>(H) set to 1.2–1.5*U*<sub>eq</sub>(C).

## Acknowledgements

The Brazilian agencies Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel, CAPES, National Council for Scientific and Technological Development, CNPq, for a scholarship to JZ-S (303207/2017–5) are acknowledged for support. Funding for this research was provided by the National Council for Scientific and Technological Development, CNPq, (awards No. 303207/2017–5; 475203/2013–5), São Paulo Research Foundation-FAPESP (2013/06558–3) and GlaxoSmithKline-FAPESP (2014/50249–8). We thank



**Figure 8**  
Overlay diagram for (I) and 4-*X*-phenyl derivatives: (I) (red image), *X* = Cl (green), *X* = Br (blue), *X* = Me (pink), *X* = NO<sub>2</sub> (first independent molecule; aqua) and *X* = NO<sub>2</sub> (second molecule; yellow). The molecules have been overlapped so that the triazolyl rings are coincident.

**Table 5**  
Experimental details.

Crystal data	
Chemical formula	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O
<i>M</i> <sub>r</sub>	226.24
Crystal system, space group	Monoclinic, <i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>
Temperature (K)	293
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	11.8533 (5), 6.8299 (3), 14.7329 (6)
β (°)	107.477 (1)
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	1137.67 (8)
<i>Z</i>	4
Radiation type	Mo <i>K</i> α
μ (mm <sup>-1</sup> )	0.09
Crystal size (mm)	0.44 × 0.27 × 0.12
Data collection	
Diffractometer	Bruker APEXII CCD
Absorption correction	Multi-scan ( <i>SADABS</i> ; Sheldrick, 1996)
<i>T</i> <sub>min</sub> , <i>T</i> <sub>max</sub>	0.726, 0.745
No. of measured, independent and observed [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )] reflections	30812, 2333, 2083
<i>R</i> <sub>int</sub>	0.023
(sin θ/λ) <sub>max</sub> (Å <sup>-1</sup> )	0.625
Refinement	
<i>R</i> [ <i>F</i> <sup>2</sup> > 2σ( <i>F</i> <sup>2</sup> )], <i>wR</i> ( <i>F</i> <sup>2</sup> ), <i>S</i>	0.044, 0.126, 1.10
No. of reflections	2333
No. of parameters	156
H-atom treatment	H-atom parameters constrained
Δρ <sub>max</sub> , Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	0.21, –0.20

Computer programs: *APEX2* and *SAINT* (Bruker, 2009), *SIR2014* (Burla *et al.*, 2015), *SHELXL2014* (Sheldrick, 2015), *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 2012), *DIAMOND* (Brandenburg, 2006), *MarvinSketch* (ChemAxon, 2010) and *publCIF* (Westrip, 2010).

Professor Regina H. A. Santos from IQSC-USP for the X-ray data collection.

## Funding information

Funding for this research was provided by: National Council for Scientific and Technological Development, CNPq (grant No. 303207/2017–5); National Council for Scientific and Technological Development, CNPq (grant No. 475203/2013–5); São Paulo Research Foundation-FAPESP (grant No. 2013/06558-3); GlaxoSmithKline-FAPESP (grant No. 2014/50249-8).

## References

- Bonandi, E., Christodoulou, M. S., Fumagalli, G., Perdicchia, D., Rastelli, G. & Passarella, D. (2017). *Drug Discov. Today*, **22**, 1572–1581.
- Brandenburg, K. (2006). *DIAMOND*. Crystal Impact GbR, Bonn, Germany.
- Bruker (2009). *APEX2* and *SAINT*. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- Burla, M. C., Caliandro, R., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., Cuocci, C., Giacovazzo, C., Mallamo, M., Mazzzone, A. & Polidori, G. (2015). *J. Appl. Cryst.* **48**, 306–309.
- Caracelli, I., Zukerman-Schpector, J., Traesel, H. J., Olivato, P. R., Jotani, M. M. & Tiekink, E. R. T. (2018). *Acta Cryst.* **E74**, 703–708.
- ChemAxon (2010). *Marvinsketch*. <http://www.chemaxon.com>.
- Cheng, H., Wan, J., Lin, M.-I., Liu, Y., Lu, X., Liu, J., Xu, Y., Chen, J., Tu, Z., Cheng, Y.-S. E. & Ding, K. (2012). *J. Med. Chem.* **55**, 2144–2153.

- Contreras-García, J., Johnson, E. R., Keinan, S., Chaudret, R., Piquemal, J.-P., Beratan, D. N. & Yang, W. (2011). *J. Chem. Theory Comput.* **7**, 625–632.
- Dheer, D., Singh, V. & Shankar, R. (2017). *Bioorg. Chem.* **71**, 30–54.
- Dias, C. da S., Lima, T. de M., Lima, C. G. S., Zukerman-Schpector, J. & Schwab, R. S. (2018). *ChemistrySelect*, **3**, 6195–6202.
- El-Hiti, G. A., Abdel-Wahab, B. F., Alotaibi, M. H., Hegazy, A. S. & Kariuki, B. M. (2017). *IUCrData*, x171782.
- Farrugia, L. J. (2012). *J. Appl. Cryst.* **45**, 849–854.
- Gilchrist, J., Dutton, S., Diaz-Bustamante, M., McPherson, A., Olivares, N., Kalia, J., Escayg, A. & Bosmans, F. (2014). *Chem. Biol.* **9**, 1204–1212.
- John, J., Thomas, J. & Dehaen, W. (2015). *Chem. Commun.* **51**, 10797–10806.
- Johnson, E. R., Keinan, S., Mori-Sánchez, P., Contreras-García, J., Cohen, A. J. & Yang, W. (2010). *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 6498–6506.
- Kamalraj, V. R., Senthil, S. & Kannan, P. (2008). *J. Mol. Struct.* **892**, 210–215.
- Lima, C. G. S., Ali, A., van Berkel, S. S., Westermann, B. & Paixão, M. W. (2015). *Chem. Commun.* **51**, 10784–10796.
- McKinnon, J. J., Jayatilaka, D. & Spackman, M. A. (2007). *Chem. Commun.* pp. 3814–3816.
- Morzherin, Y., Prokhorova, P. E., Musikhin, D. A., Glukhareva, T. V. & Fan, Z. (2011). *Pure Appl. Chem.* **83**, 715–722.
- Sheldrick, G. M. (1996). *SADABS*. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (2015). *Acta Cryst.* **C71**, 3–8.
- Shu, H., Izenwasser, S., Wade, D., Stevens, E. D. & Trudell, M. L. (2009). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **19**, 891–893.
- Struthers, H., Mindt, T. L. & Schibli, R. (2010). *Dalton Trans.* **39**, 675–696.
- Vinutha, N., Madan Kumar, S., Nithinchandra, Balakrishna, K., Lokanath, N. K. & Revannasiddaiah, D. (2013). *Acta Cryst.* **E69**, o1724.
- Westrip, S. P. (2010). *J. Appl. Cryst.* **43**, 920–925.
- Zeghada, S., Bentabed-Ababsa, G., Derdour, A., Abdelmounim, S., Domingo, L. R., Sáez, J. A., Roisnel, T., Nassar, E. & Mongin, F. (2011). *Org. Biomol. Chem.* **9**, 4295–4305.

## supporting information

*Acta Cryst.* (2018). E74, 1195-1200 [https://doi.org/10.1107/S2056989018010885]

## 4-(4-Acetyl-5-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzotrile: crystal structure and Hirshfeld surface analysis

**Julio Zukerman-Schpector, Cássio da S. Dias, Ricardo S. Schwab, Mukesh M. Jotani and Edward R. T. Tiekink**

### Computing details

Data collection: *APEX2* (Bruker, 2009); cell refinement: *SAINTE* (Bruker, 2009); data reduction: *SAINTE* (Bruker, 2009); program(s) used to solve structure: *SIR2014* (Burla *et al.*, 2015); program(s) used to refine structure: *SHELXL2014* (Sheldrick, 2015); molecular graphics: *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 2012) and *DIAMOND* (Brandenburg, 2006); software used to prepare material for publication: *MarvinSketch* (ChemAxon, 2010) and *publCIF* (Westrip, 2010).

### 4-(4-Acetyl-5-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzotrile

#### Crystal data

C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O

*M<sub>r</sub>* = 226.24

Monoclinic, *P*2<sub>1</sub>/*n*

*a* = 11.8533 (5) Å

*b* = 6.8299 (3) Å

*c* = 14.7329 (6) Å

β = 107.477 (1)°

*V* = 1137.67 (8) Å<sup>3</sup>

*Z* = 4

*F*(000) = 472

*D<sub>x</sub>* = 1.321 Mg m<sup>-3</sup>

Mo *Kα* radiation, λ = 0.71073 Å

Cell parameters from 9978 reflections

θ = 2.6–26.3°

μ = 0.09 mm<sup>-1</sup>

*T* = 293 K

Irregular, colourless

0.44 × 0.27 × 0.12 mm

#### Data collection

Bruker APEXII CCD  
diffractometer

φ and ω scans

Absorption correction: multi-scan  
(SADABS; Sheldrick, 1996)

*T<sub>min</sub>* = 0.726, *T<sub>max</sub>* = 0.745

30812 measured reflections

2333 independent reflections

2083 reflections with *I* > 2σ(*I*)

*R<sub>int</sub>* = 0.023

θ<sub>max</sub> = 26.4°, θ<sub>min</sub> = 1.9°

*h* = -14→14

*k* = -8→8

*l* = -18→18

#### Refinement

Refinement on *F*<sup>2</sup>

Least-squares matrix: full

*R*[*F*<sup>2</sup> > 2σ(*F*<sup>2</sup>)] = 0.044

*wR*(*F*<sup>2</sup>) = 0.126

*S* = 1.10

2333 reflections

156 parameters

0 restraints

Primary atom site location: structure-invariant  
direct methods

Hydrogen site location: inferred from  
neighbouring sites

H-atom parameters constrained

*w* = 1/[σ<sup>2</sup>(*F<sub>o</sub>*<sup>2</sup>) + (0.0573*P*)<sup>2</sup> + 0.3916*P*]

where *P* = (*F<sub>o</sub>*<sup>2</sup> + 2*F<sub>c</sub>*<sup>2</sup>)/3

(Δ/σ)<sub>max</sub> < 0.001



$$\Delta\rho_{\max} = 0.21 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$$

$$\Delta\rho_{\min} = -0.20 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$$

*Special details*

**Geometry.** All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

*Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )*

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
O1	0.39515 (11)	0.7197 (2)	0.36712 (11)	0.0785 (5)
N1	0.73587 (10)	0.95924 (17)	0.48424 (8)	0.0357 (3)
N2	0.70535 (11)	1.13354 (19)	0.43684 (10)	0.0476 (3)
N3	0.59641 (11)	1.11608 (19)	0.38456 (10)	0.0462 (3)
N4	1.27442 (13)	0.8725 (3)	0.80947 (11)	0.0623 (4)
C1	0.64418 (11)	0.8326 (2)	0.46207 (10)	0.0364 (3)
C2	0.55549 (12)	0.9350 (2)	0.39775 (10)	0.0364 (3)
C3	0.43345 (13)	0.8728 (2)	0.34833 (11)	0.0451 (4)
C4	0.64687 (15)	0.6346 (3)	0.50374 (14)	0.0614 (5)
H4A	0.7168	0.6210	0.5570	0.092*
H4B	0.6473	0.5378	0.4566	0.092*
H4C	0.5782	0.6168	0.5246	0.092*
C5	0.35961 (15)	1.0069 (3)	0.27426 (14)	0.0668 (6)
H5A	0.3902	1.0108	0.2209	0.100*
H5B	0.3615	1.1361	0.3004	0.100*
H5C	0.2795	0.9602	0.2538	0.100*
C6	0.85161 (11)	0.9389 (2)	0.55064 (9)	0.0354 (3)
C7	0.92321 (13)	0.7849 (2)	0.54291 (11)	0.0454 (4)
H7	0.8976	0.6944	0.4938	0.054*
C8	1.03376 (14)	0.7662 (2)	0.60904 (11)	0.0482 (4)
H8	1.0827	0.6622	0.6050	0.058*
C9	1.07120 (12)	0.9032 (2)	0.68124 (10)	0.0403 (3)
C10	0.99970 (13)	1.0600 (3)	0.68695 (11)	0.0494 (4)
H10	1.0261	1.1532	0.7347	0.059*
C11	0.88901 (13)	1.0776 (2)	0.62138 (11)	0.0472 (4)
H11	0.8401	1.1820	0.6249	0.057*
C12	1.18561 (13)	0.8846 (3)	0.75178 (11)	0.0470 (4)

*Atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )*

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{12}$	$U^{13}$	$U^{23}$
O1	0.0477 (7)	0.0734 (9)	0.0927 (10)	-0.0232 (7)	-0.0117 (7)	0.0290 (8)
N1	0.0288 (6)	0.0351 (6)	0.0380 (6)	-0.0012 (4)	0.0023 (5)	0.0037 (5)
N2	0.0366 (6)	0.0393 (7)	0.0589 (8)	-0.0023 (5)	0.0022 (6)	0.0124 (6)
N3	0.0334 (6)	0.0443 (7)	0.0534 (7)	0.0003 (5)	0.0020 (5)	0.0125 (6)
N4	0.0443 (8)	0.0714 (11)	0.0552 (9)	0.0006 (7)	-0.0094 (7)	-0.0012 (7)
C1	0.0307 (6)	0.0376 (7)	0.0364 (7)	-0.0032 (5)	0.0036 (5)	0.0021 (6)
C2	0.0302 (7)	0.0401 (7)	0.0361 (7)	-0.0003 (5)	0.0054 (5)	0.0049 (6)

C3	0.0317 (7)	0.0553 (9)	0.0424 (8)	-0.0039 (6)	0.0024 (6)	0.0068 (7)
C4	0.0469 (9)	0.0476 (10)	0.0732 (12)	-0.0105 (7)	-0.0071 (8)	0.0224 (8)
C5	0.0377 (8)	0.0836 (14)	0.0641 (11)	-0.0017 (9)	-0.0074 (8)	0.0234 (10)
C6	0.0273 (6)	0.0391 (7)	0.0358 (7)	-0.0026 (5)	0.0033 (5)	0.0015 (6)
C7	0.0376 (8)	0.0462 (8)	0.0436 (8)	0.0026 (6)	-0.0009 (6)	-0.0114 (6)
C8	0.0383 (8)	0.0475 (9)	0.0512 (9)	0.0077 (6)	0.0019 (7)	-0.0067 (7)
C9	0.0301 (7)	0.0493 (8)	0.0365 (7)	-0.0029 (6)	0.0025 (5)	0.0008 (6)
C10	0.0388 (8)	0.0544 (9)	0.0477 (8)	-0.0026 (7)	0.0018 (7)	-0.0157 (7)
C11	0.0356 (8)	0.0460 (8)	0.0538 (9)	0.0032 (6)	0.0038 (7)	-0.0120 (7)
C12	0.0385 (8)	0.0526 (9)	0.0434 (8)	-0.0017 (7)	0.0025 (7)	-0.0012 (7)

*Geometric parameters (Å, °)*

O1—C3	1.205 (2)	C5—H5A	0.9600
N1—C1	1.3500 (17)	C5—H5B	0.9600
N1—N2	1.3726 (17)	C5—H5C	0.9600
N1—C6	1.4326 (16)	C6—C7	1.378 (2)
N2—N3	1.2952 (17)	C6—C11	1.379 (2)
N3—C2	1.3634 (19)	C7—C8	1.384 (2)
N4—C12	1.140 (2)	C7—H7	0.9300
C1—C2	1.3762 (19)	C8—C9	1.385 (2)
C1—C4	1.482 (2)	C8—H8	0.9300
C2—C3	1.4734 (19)	C9—C10	1.384 (2)
C3—C5	1.491 (2)	C9—C12	1.4452 (19)
C4—H4A	0.9600	C10—C11	1.381 (2)
C4—H4B	0.9600	C10—H10	0.9300
C4—H4C	0.9600	C11—H11	0.9300
C1—N1—N2	111.26 (11)	C3—C5—H5C	109.5
C1—N1—C6	129.75 (12)	H5A—C5—H5C	109.5
N2—N1—C6	118.91 (11)	H5B—C5—H5C	109.5
N3—N2—N1	106.62 (11)	C7—C6—C11	121.37 (13)
N2—N3—C2	109.42 (12)	C7—C6—N1	120.33 (12)
N1—C1—C2	103.53 (12)	C11—C6—N1	118.29 (13)
N1—C1—C4	124.68 (12)	C6—C7—C8	119.25 (14)
C2—C1—C4	131.77 (13)	C6—C7—H7	120.4
N3—C2—C1	109.16 (12)	C8—C7—H7	120.4
N3—C2—C3	121.99 (13)	C7—C8—C9	119.71 (14)
C1—C2—C3	128.84 (14)	C7—C8—H8	120.1
O1—C3—C2	121.25 (14)	C9—C8—H8	120.1
O1—C3—C5	121.51 (15)	C10—C9—C8	120.56 (13)
C2—C3—C5	117.25 (14)	C10—C9—C12	118.92 (14)
C1—C4—H4A	109.5	C8—C9—C12	120.52 (14)
C1—C4—H4B	109.5	C11—C10—C9	119.66 (14)
H4A—C4—H4B	109.5	C11—C10—H10	120.2
C1—C4—H4C	109.5	C9—C10—H10	120.2
H4A—C4—H4C	109.5	C6—C11—C10	119.42 (14)
H4B—C4—H4C	109.5	C6—C11—H11	120.3

C3—C5—H5A	109.5	C10—C11—H11	120.3
C3—C5—H5B	109.5	N4—C12—C9	177.85 (18)
H5A—C5—H5B	109.5		
C1—N1—N2—N3	-0.81 (17)	C1—C2—C3—C5	-173.75 (16)
C6—N1—N2—N3	-177.77 (12)	C1—N1—C6—C7	57.1 (2)
N1—N2—N3—C2	0.54 (17)	N2—N1—C6—C7	-126.64 (15)
N2—N1—C1—C2	0.72 (16)	C1—N1—C6—C11	-123.36 (17)
C6—N1—C1—C2	177.26 (13)	N2—N1—C6—C11	52.95 (19)
N2—N1—C1—C4	-177.72 (16)	C11—C6—C7—C8	1.7 (2)
C6—N1—C1—C4	-1.2 (2)	N1—C6—C7—C8	-178.73 (14)
N2—N3—C2—C1	-0.10 (18)	C6—C7—C8—C9	-0.6 (3)
N2—N3—C2—C3	179.34 (14)	C7—C8—C9—C10	-1.0 (3)
N1—C1—C2—N3	-0.38 (16)	C7—C8—C9—C12	179.08 (15)
C4—C1—C2—N3	177.90 (17)	C8—C9—C10—C11	1.5 (3)
N1—C1—C2—C3	-179.78 (14)	C12—C9—C10—C11	-178.55 (15)
C4—C1—C2—C3	-1.5 (3)	C7—C6—C11—C10	-1.2 (2)
N3—C2—C3—O1	-173.09 (17)	N1—C6—C11—C10	179.25 (14)
C1—C2—C3—O1	6.2 (3)	C9—C10—C11—C6	-0.4 (3)
N3—C2—C3—C5	6.9 (2)		

*Hydrogen-bond geometry (Å, °)*

$\pi$ (Triazolyl) interaction geometry (Å, °) for (I). Cg1 is the centroid of the N1–N3/C1/C2 ring.

<i>D</i> —H $\cdots$ <i>A</i>	<i>D</i> —H	H $\cdots$ <i>A</i>	<i>D</i> $\cdots$ <i>A</i>	<i>D</i> —H $\cdots$ <i>A</i>
C3—O1 $\cdots$ Cg1 <sup>i</sup>	1.21 (1)	3.69 (1)	3.7359 (17)	83 (1)
C12—N4 $\cdots$ Cg1 <sup>ii</sup>	1.14 (1)	3.68 (1)	3.8468 (19)	90 (1)

Symmetry codes: (i)  $-x+1, -y+2, -z+1$ ; (ii)  $x-1/2, -y+1/2, z-1/2$ .