UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC

Trabalho de Conclusão de Curso | Bacharelado em Química

Leonardo Costa Messina

Metodologia de síntese verde para 1,3-diariltriazenos

Santo André

ABRIL – 2021

Leonardo Costa Messina

Metodologia de síntese verde para 1,3-diariltriazenos

Monografia de Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Bacharelado em Química da UFABC para obtenção do título de Bacharel em Química
Orientador: Álvaro Takeo Omori

Assinatura do discente

Assinatura do orientador

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura da Dacarbazina (A) e Temozolomida (B)……...7

Figura 2. Estrutura de compostos triazenos que demonstram atividade biológica……8

Figura 3. Modos de coordenação……...8

Figura 4. Compostos que complexam Cd(II) e Hg(II)……...9

Figura 5. Formação de benzotriazóis através de 1,3-diariltriazenos.....9

Figura 6. Formação do sal diazônio……10

Figura 7. Formação do 1,3-diariltriazeno……10

Figura 8. Diferenciação entre 1,3-diariltriazenos simétricos e não-simétricos.....11

Figura 9. Protonação facilitada com o aumento da densidade eletrônica por efeito de ressonância, levando à quebra da ligação N-N 18

Figura 10. Estruturas tautoméricas para 1,3-diariltriazenos.....21

Figura 11. Triazenos em solução água+acetona antes da adição de NaOH (A) e depois (B).....23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Síntese de 1,3-diariltriazenos simétricos.....16
Tabela 2. Síntese de 1,3-diariltriazenos não-simétricos.....19
Tabela A1. Ponto de fusão obtido para os triazenos sintetizados.....27

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 7

2. OBJETIVOS 11

3. METODOLOGIA.....12

3.1 Reagentes, Solventes, Materiais e Equipamentos.....12

3.2 Síntese de 1,3-diariltriazenos simétricos 12

3.3 Síntese de 1,3-diariltriazenos não-simétricos 13

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO 13

4.1 Compostos simétricos.....13

4.2 Compostos não-simétricos.....18

4.3 Caracterização por RMN ^{1}H.....20

4.4 Espectros de FTIR.....21

4.5 Espectros de massas.....22

4.6 Possível aplicação.....22

5. CONCLUSÃO.....23

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 24

ANEXOS 27

Ponto de fusão.....27

RMN ^{1}H 28

EMAR.....36

FTIR.....44

REFERÊNCIAS.....49

RESUMO

Triazenos são uma classe de compostos que possuem aplicações diversas e são bem estudados, principalmente na área de atividade biológica. Uma metodologia de síntese tendo os princípios da química verde em mente foi testada para um subgrupo destes compostos, os 1,3-diariltriazenos. Para tal, foi utilizado vinagre comercial como solvente e meio ácido para a diazotação com nitrito de sódio, além de um simples *work-up* reacional com filtração à vácuo. Diversas anilinas com diferentes grupos substituintes foram testadas para avaliar como seus efeitos doadores/retiradores de elétrons e a posição afetam a síntese, resultando em menores rendimentos em reações envolvendo substituintes na posição -*orto* e maiores rendimentos quando envolvendo grupos eletroretiradores, além de outras correlações. A estabilidade dos produtos em meio ácido foi monitorada qualitativamente via cromatografia de camada delgada (CCD). As reações apresentaram rendimentos entre 45% e 89%, com pureza acima de 96%. A caracterização dos compostos foi realizada através da ressonância magnética nuclear ^{1}H, espectrometria de massas de alta resolução, obtenção dos espectros de absorção no infravermelho e, por serem sólidos, foi realizada a leitura do ponto de fusão dos compostos.

Palavras-Chave: Metodologia de síntese, Química Verde, Triazenos, Efeito do substituinte

1. INTRODUÇÃO

Triazenos são compostos caracterizados pela ligação de três nitrogênios em sequência, com fórmula geral RN=N-NR'R", Já os 1,3-diariltriazenos, representam um subgrupo dos triazenos, em que há arilas ligadas na extremidade da porção triazênica (R,R'=Ar). Os triazenos são um grupo de compostos que é bem estudado desde o século passado, apresentando mais de 1200 resultados de busca apenas na plataforma da *American Chemical Society*, sendo cerca de 400 apenas na década passada, dentre artigos de pesquisa, revisões e outras formas de comunicação (palavra de busca: "*triazenes*").

Estes estudos englobam as mais diversas pesquisas de aplicações destes compostos e seus derivados, dentre os quais podemos citar a atividade biológica que alguns possuem, sendo inclusive já comercializados como pró-fármacos [1], que é o caso da Dacarbazina (Figura 1-A) e Temozolomida (Figura 1-B), utilizados no tratamento de melanomas e tumores cerebrais, respectivamente. [2, 3]

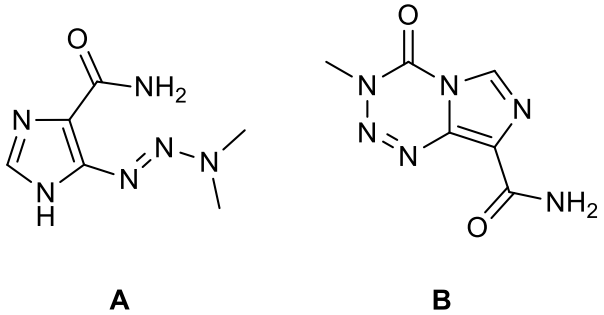


Figura 1. Estrutura da Dacarbazina (A) e Temozolomida (B). Fonte: Do autor.

Se buscarmos especificamente por 1,3-diariltriazenos, também temos alguns exemplos, como é o caso do diminazeno (Figura 2-A), utilizado no tratamento de babésia em animais de pecuária. [4, 5]. Recentemente, compostos triazenidos derivados de 4-nitroanilinas *orto* substituídas (Figura 2-B) foram testadas *in vitro* contra o bacilo de Koch (*M. tuberculosis*) a fim de verificar suas atividades antituberculose, tendo melhores resultados com R = CF_3, em que apresentou IC_{90} abaixo de 1µM [6], ou seja, a concentração necessária deste composto para inibir o crescimento de 90% da cultura de microrganismos é inferior a 1µM. É um ótimo indicativo do uso deste como antituberculose, já que a baixa concentração acarreta em uma menor quantidade necessária do composto para um tratamento, diminuindo custos e, também, possíveis efeitos colaterais caso seja minimamente tóxico ao organismo humano.

Para os compostos da Figura 2-C e 2-D, além de outros, a atividade antibacteriana, a clivagem de DNA plasmídico e a citotoxicidade frente a células leucêmicas mielogênicas agudas também foi verificada por um grupo de pesquisadores brasileiros, com resultados favoráveis *in vitro*. [7]

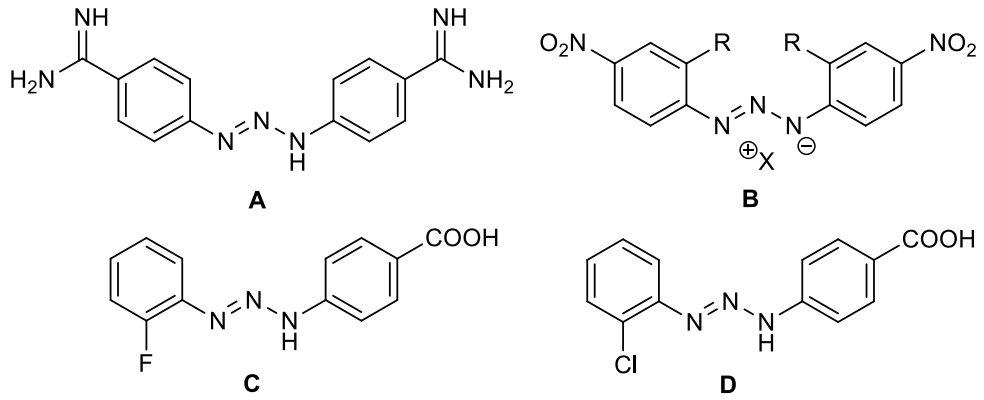


Figura 2. Estrutura de compostos triazenos que demonstram atividade biológica. Fonte: Do autor.

Uma característica destes compostos, também, é sua capacidade de atuar como ligante na complexação de metais de transição. É possível abstrair o hidrogênio da porção diazoamino (-N=N-NH-) em pHs entre 9,5 e 14 por reação ácido-base [4, 8]. A estrutura resultante apresenta uma carga deslocalizada, que possibilita a coordenação de diversos metais nas formas monodentada, quelato, em ponte, dentre outras menos comuns (Figura 3). Em meio neutro a complexação também é relatada, através do nitrogênio central. [4]

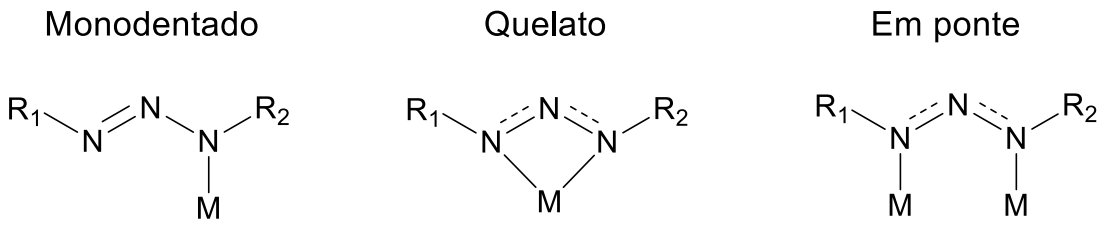


Figura 3. Modos de coordenação. Fonte: Do autor, baseado na referência 4.

Alguns dos estudos visando esta característica é a de determinação de Cd^{+2} e Hg^{+2} por espectrofotometria, através da complexação destes com CADION A (Figura 4-A) ou com composto triazeno apresentado na Figura 4-B. [4, 9]

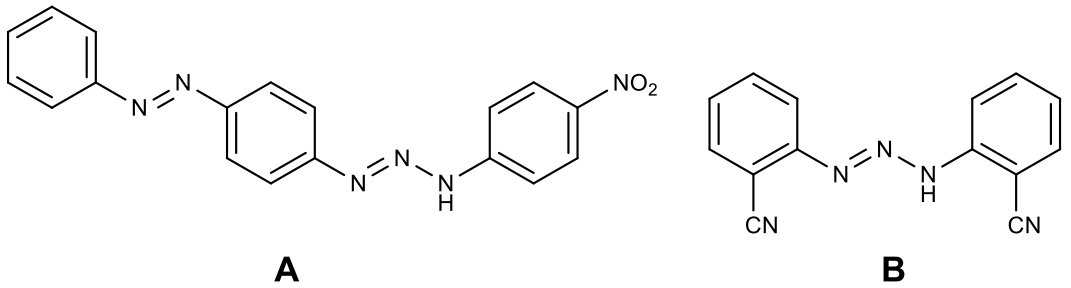


Figura 4. Compostos que complexam Cd(II) e Hg(II). Fonte: Do autor.

Outro campo de aplicação é na síntese orgânica como um todo. Os triazenos são capazes de atuar na síntese de compostos heterocíclicos, éteres, biarílicos, atuar como grupo protetor de aminas, sofrer reações de alquilação na porção diazoamínica, dentre outras. [10]

Podemos dar destaque a uma reação de formação de benzotriazol (Figura 5), que é interessante do ponto de vista químico por se tratar de uma ativação de ligação C-H, catalisada por Pd, dois tópicos de grande estudo ultimamente, na síntese orgânica, além de se tratar de um fechamento de anel. [11]

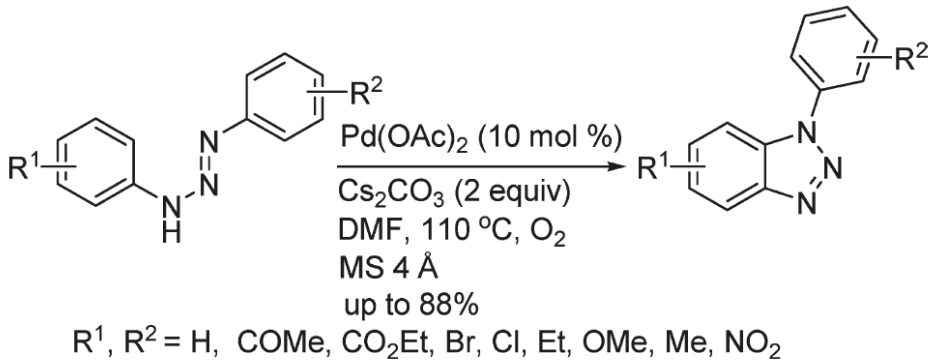


Figura 5. Formação de benzotriazóis através de 1,3-diariltriazenos. Fonte: referência 10.

A síntese de 1,3-diariltriazenos é feita geralmente por diazotação de anilinas, podendo ser tanto em meio aquoso quanto orgânico, utilizando nitrito inorgânico ($NaNO_2$) ou orgânico (nitrito de isoamila). Possui um mecanismo bem difundido e é utilizado em diversas reações nome, como a de Sandmeyer, Balz-Schiemann e Gomberg-Bachmann. Para os 1,3-diariltriazenos, o mecanismo de formação em meio aquoso inicia-se com a formação do cátion nitrosônio ($N{\equiv}O^+$), após a desidratação do nitrito em meio ácido. Este, por sua vez, sofre ataque nucleofílico da anilina, levando a um composto

fenildiazeno, que após sucessivas etapas de transferência de próton, resulta no sal eletrófilo arildiazônio ($ArN_2^+X^-$) (Figura 6). Com a formação do diazônio, uma outra anilina ataca este, estabelecendo uma nova ligação N-N. Uma abstração de próton estabiliza o composto e finaliza o mecanismo. (Figura 7).

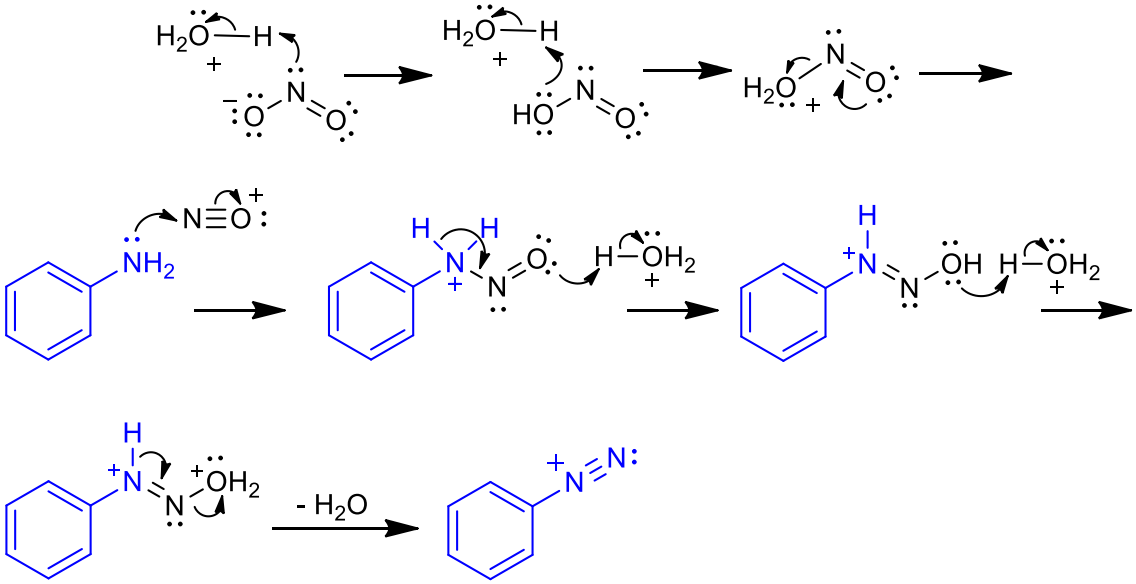


Figura 6. Formação do sal diazônio. Fonte: Do autor, baseado na referência 12.

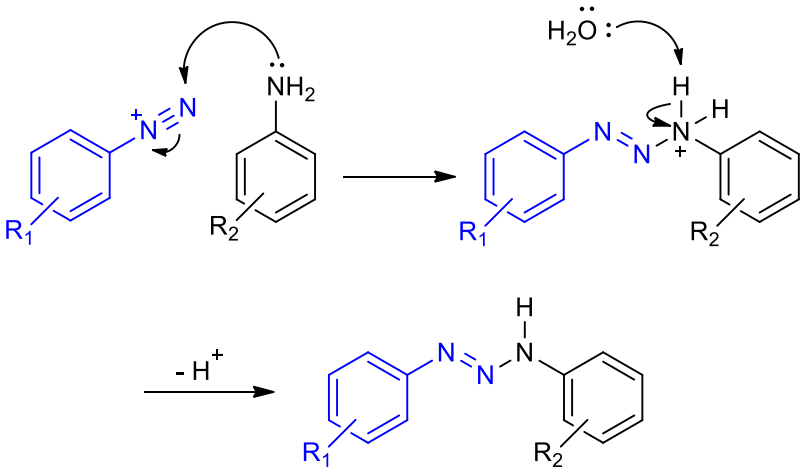


Figura 7. Formação do 1,3-diariltriazeno. Fonte: Do autor.

Para acidificar o meio da reação, geralmente, são usados ácidos fortes concentrados, como HCl, H_2SO_4 e ácido acético glacial. Em meio orgânico, costuma-se utilizar metanol, hexano ou benzeno como solvente [13], que são compostos tóxicos. Não podemos nos esquecer que segurança do trabalho é algo fundamental em diversas áreas e na química não pode ser diferente, tendo sido publicado uma revisão [14] e um editorial

[15] sobre acidentes em laboratório, com o último abordando acerca de uma injeção acidental de um volume mínimo de diclorometano. Assim, é interessante buscar alternativas metodológicas que evitem o uso de tais compostos. Além da segurança humana, é importante observar o lado ambiental, ao pensar em uso de energia durante a síntese, uso estequiométrico de reagentes, optar por fontes renováveis, eficiência atômica, dentre outros pontos que compõem a Química Verde. Com isto em mente, é possível buscar algumas alternativas para a síntese de triazenos.

Uma metodologia foi publicada por um grupo de pesquisadores italianos, que consiste em diazotar anilinas em um sistema de CO_2/H_2O pressurizado, sendo sintetizados tanto iodoarenos, quanto 1,3-diariltriazenos simétricos (Figura 8), a partir de anilinas. [16] Além disto, é possível realizar a diazotação com vinagre, uma solução diluída de ácido acético, para formar azidas aromáticas [17], iodoarenos e arilfuranos [18], feito por um grupo brasileiro. Ambos são métodos mais verdes de diazotação, visto que não utilizam ácidos fortes e reduzem o uso de compostos auxiliares e solventes orgânicos. No caso do vinagre, este é oriundo de matéria-prima renovável. [19]

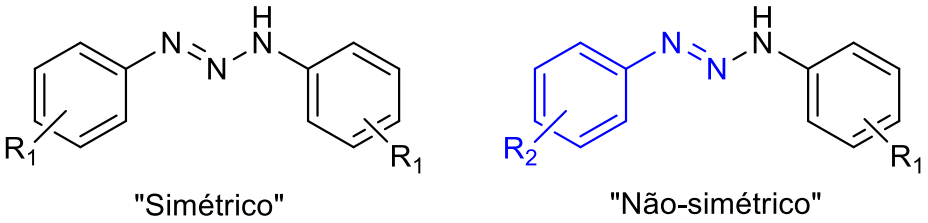


Figura 8. Diferenciação entre 1,3-diariltriazenos simétricos e não-simétricos. Fonte: Do autor.

2. OBJETIVOS

O trabalho foi realizado durante uma Iniciação Científica entre 2018/2019, com o objetivo de verificar se a síntese de 1,3-diariltriazenos era possível utilizando vinagre comercial como fonte de prótons para a diazotação, sem utilizar solvente orgânico, visando uma síntese simples e de alta pureza e rendimento.

Serão utilizadas anilinas monossubstituídas como reagentes e, com isto, será verificado como estes substituintes afetam a síntese no que diz respeito ao tempo de reação, pureza, rendimento e estabilidade do produto final frente a solvente ácido.

3. METODOLOGIA

3.1 Reagentes, Solventes, Materiais e Equipamentos

Anilinas diversas (Sigma-Aldrich), Nitrito de sódio (Sigma-Aldrich), Acetato de sódio (Synth), vinagre de álcool (Carrefour, teor de ácido acético 4%), água deionizada (18,2 MΩ. cm). Os reagentes foram empregados sem purificação prévia. Análise de cromatografia por camada delgada (CCD) em cromatofolhas de alumínio (gel de sílica 60), com indicador para 254 nm e mistura de hexano:acetato de etila como fase móvel (geralmente 4:1).

Análises de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) em equipamento MicroToF Bruker Daltonics (ESI-ToF). Espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) ^{1}H obtidos em Bruker AIII 500 MHz e Varian 500 MHz, utilizando $CDCl_3$ como solvente deuterado, contendo TMS como padrão interno. Alternativamente foi utilizado DMSO-d_6 como solvente, sem padrão interno. Medidas de ponto de fusão obtidas em equipamento EZ-Melt, com resolução de 0,1 °C. Espectros de reflexão total atenuada no infravermelho com transformada de Fourier (ATR-FTIR) foram obtidos entre 500 e 4000 cm^{-1}, com resolução de 2 cm^{-1}, sendo os compostos utilizados em sua forma sólida, sem solubilização. Todas as caracterizações foram realizadas sem a cristalização prévia dos compostos.

3.2 Síntese de 1,3-diariltriazenos simétricos

Foi adicionado 1 mmol de uma anilina à 30 mL de vinagre em um balão reacional e colocado em banho de gelo sob agitação. Com a solução esfriada, foi adicionado 0,5 mmol de $NaNO_2$ de uma só vez e permitido reagir durante 15 minutos (ou uma hora quando se trata de nitroanilinas). Após este tempo, o banho de gelo foi removido e o método se divide em dois, a depender da anilina inicial (cada caso é especificado na seção de resultados e discussão)

Método A

A reação foi mantida em temperatura ambiente por no mínimo duas horas.

Método B

Foi adicionado 15 g de acetato de sódio em um volume mínimo de água deionizada, logo após a retirada do banho de gelo. A reação foi mantida em temperatura ambiente por no mínimo duas horas.

Tanto pelo método A, quanto pelo método B, forma-se um sólido, que foi filtrado à pressão reduzida, com uma lavagem utilizando água deionizada (50 mL) para remover resquícios do ácido acético do vinagre. O produto foi então seco durante, no mínimo, 8 horas em bomba de alto vácuo a fim de determinar o rendimento. Análise de cromatografia de camada delgada (CCD) foi realizada para verificar de maneira preliminar e qualitativamente a pureza do produto. A análise de RMN ^{1}H foi feita e, se o composto não apresentou um RMN na literatura, foi feita a análise de EMAR para complementar a caracterização.

3.3 Síntese de 1,3-diariltriazenos não-simétricos

A síntese dos não-simétricos foi feita de maneira análoga aos simétricos, com pequenas alterações.

Foi adicionado 1 mmol de uma anilina à 30 mL de vinagre em um balão reacional e colocado em banho de gelo sob agitação. Com a solução esfriada, foi adicionado 1 mmol de $NaNO_2$ de uma só vez e permitido reagir durante 15 minutos (ou uma hora quando se trata de nitroanilinas). Após este tempo, foi removido o banho de gelo e adicionado 1 mmol de uma outra anilina, diferente da inicial. Esta segunda anilina foi adicionada em sua forma nativa, ou seja, sem solubilização prévia (macerada, caso seja sólida). A reação foi mantida em temperatura ambiente por no mínimo duas horas.

Durante este tempo foi formado um sólido, que foi filtrado à pressão reduzida e lavado utilizando água deionizada (50 mL) para remover resquícios do ácido acético do vinagre. O produto foi seco durante, no mínimo, 8 horas em bomba de alto vácuo a fim de determinar o rendimento. Análise de cromatografia de camada delgada (CCD) foi realizada para verificar de maneira preliminar e qualitativamente a pureza do produto. A análise de RMN ^{1}H foi feita e, se o composto não apresentou um RMN na literatura, foi feita a análise de EMAR para complementar a caracterização.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Compostos simétricos

Para a síntese, foi utilizado o vinagre comercial – uma solução diluída de ácido acético - como solvente e fonte de prótons para a diazotação. A escolha deste foi devido à sua imediata disponibilidade, fácil acesso, baixo custo, maior segurança e por ser oriundo de matéria-prima renovável, ou seja, por ser uma alternativa mais adequada aos princípios da Química Verde.

As medidas de ponto de fusão apresentaram dados muito distantes dos apresentados na literatura na maioria dos casos, o que era esperado, visto que os produtos não foram submetidos a recristalização, o que pode gerar algumas mudanças na estrutura cristalina do sólido, divergindo dos dados da literatura. Geralmente é realizada a recristalização em solvente orgânico, que é um processo lento de purificação, que permite a estruturação correta das moléculas, formando um arranjo cristalino ordenado com as interações intermoleculares bem definidas. Já na reação, acontece uma precipitação, que é um processo abrupto, podendo gerar um sólido amorfo, ou seja, não-cristalino.

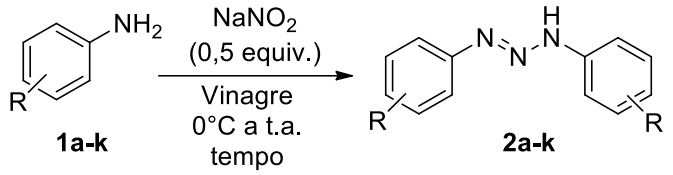
A presença de impurezas também pode resultar em diferenças no ponto de fusão, mas considerando que os espectros de RMN indicaram que os compostos estavam com alto grau de pureza, é improvável que seja este o motivo.

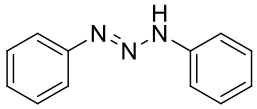
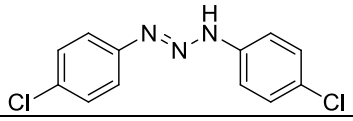
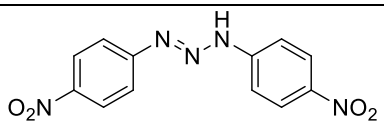
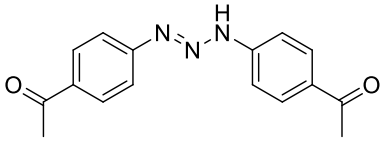
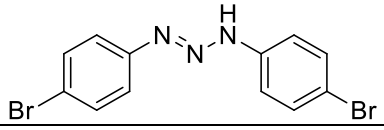
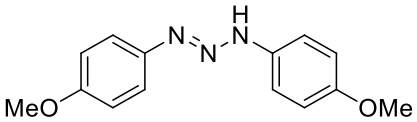
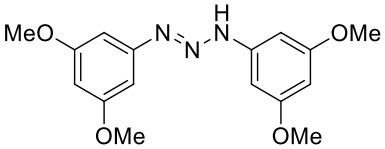
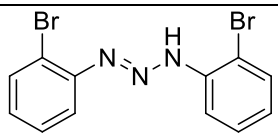
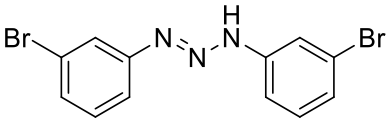
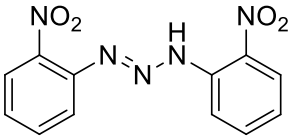
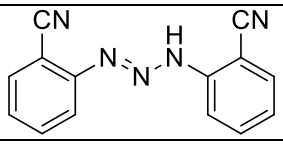
Através da Tabela 1, que apresenta os rendimentos obtidos e o método utilizado para cada composto simétrico sintetizado, podemos perceber que os compostos com substituinte na posição -*orto* apresentaram um rendimento menor do que seus análogos nas posições -*meta* e -*para* (**2c**/**2j** e **2e**/**2i**/**2j**). É provável que isto se trate de efeitos estéricos, devido a maior aproximação da região nucleofílica da anilina, embora não tenha sido observado um rendimento baixo para o composto **2k**, com o grupo nitrila em -*orto*. É possível que a menor liberdade de rotação e a maior linearidade geométrica deste grupo seja responsável por um menor impedimento estérico, porém, não é possível concluir com maior certeza sem a síntese de um análogo em outra posição.

Também é possível comparar os rendimentos entre grupos diferentes, sendo os maiores rendimentos de compostos oriundos de anilinas com grupos substituintes retiradores de elétrons. Entretanto, se o efeito retirador é muito pronunciado, a reação se torna mais lenta, exigindo um maior tempo de reação, como é caso das nitroanilinas utilizadas (1h de diazotação, 24h de reação). Essa é uma análise que pode ser feita com base no mecanismo da reação: é apresentado que a anilina atua como nucleófilo no ataque ao nitrosônio, mas também no ataque ao diazônio para a formação do triazeno. Assim sendo, ao se adicionar um grupo fortemente retirador de elétrons na anilina há uma

diminuição da densidade eletrônica no grupo $-NH_2$, tornando-a menos nucleofílica, diminuindo sua reatividade. A síntese de triazenos oriundos de nitroanilinas foi testada com o tempo de reação igual a das demais (15min de diazotação, 2h de reação), porém, em diversas tentativas apresentou-se impura com material de partida, além de baixos rendimentos (*p*-nitro, 50%; *o*-nitro, 18%), indicando que não havia tempo suficiente para a anilina ser convertida no sal diazônio correspondente.

Tabela 1. Síntese de 1,3-diariltriazenos simétricos.



1,3-diariltriazeno (**2**)		Método	Tempo (h)	Rendimento (%)
	**2a**	B	2	68
	**2b**	A	2	76
	**2c**	A	24	82
			2	50*
	**2d**	A	2	55
	**2e**	A	2	78
	**2f**	B	2	45
	**2g**	B	2	0
	**2h**	B	2	60
	**2i**	A	2	81
	**2j**	A	24	44
			2	18*
	**2k**	A	2	80

* Apresentou material de partida como impureza.

Um ponto fundamental no estudo e extensão deste método de síntese residiu na diferença de como grupos eletrodoadores e eletroretiradores a afetam. Enquanto grupos eletroretiradores não apresentaram problemas na síntese inicialmente propostas (Método A), os grupos eletrodoadores não tiveram o mesmo sucesso, com as reações apresentando diversas impurezas ao serem monitoradas via CCD. Em alguns casos mais extremos, houve a formação de uma espécie de óleo escuro ou então ausência de formação de sólido, que é característico das reações que apresentaram bons resultados à formação de triazeno.

Buscando inspiração na literatura[4], foi notado que diversas sínteses de triazenos utilizam acetato de sódio após a diazotação. Assim, foi estabelecido o método B, que envolve a adição desta base na síntese dos triazenos oriundos de anilinas com grupos eletrodoadores, com melhores resultados para **2a** e **2f**, porém ainda sem sucesso para **2g**, tanto na questão de pureza quanto de precipitação do triazeno. Inicialmente, foi hipotetizado que o acetato de sódio atuava como um agente de *salting-out*, visto que promovia a aparição de um precipitado, porém não justificava a melhor pureza das reações. Testes envolvendo NaCl no lugar do acetato de sódio comprovaram que não se tratava de *salting-out*, visto que a adição de NaCl não ocasionava nenhuma mudança da situação do método A.

Informações da literatura indicavam que compostos triazenos são sensíveis a acidez, sofrendo decomposição, e que esta instabilidade em meio ácido está relacionada com os substituintes do composto[8,18]. Sendo assim, o vinagre é uma solução suficientemente ácida para promover a decomposição dos triazenos com grupos eletrodoadores. Atuação do acetato é, portanto, como base, diminuindo a acidez do meio, tornando estes compostos menos susceptíveis à decomposição ácida. É por isto que este foi adicionado durante o curso da reação, após a remoção do banho de gelo.

Isto pode ser analisado por meio do mecanismo de decomposição, que é o inverso do de formação. O triazeno protonado é uma molécula instável, que acaba rompendo a ligação N-N. Com a presença de grupos eletrodoadores, a densidade eletrônica na porção diazoamínica é aumentada, facilitando a protonação, aumentando seu caráter básico (Figura 9). Isto vai de encontro com o que é indicado na literatura[8], informando que a presença de grupos eletrodoadores promove um aumento do pK_a, enquanto grupos eletroretiradores o diminuem.

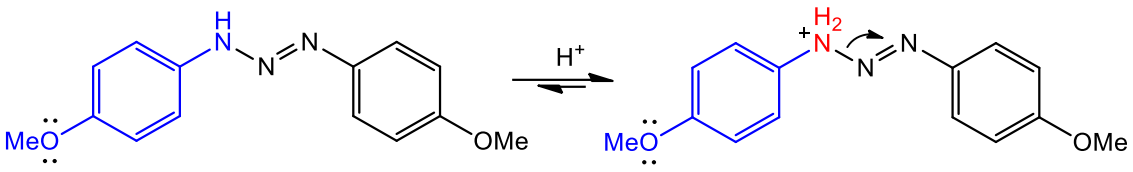


Figura 9. Protonação facilitada com o aumento da densidade eletrônica por efeito de ressonância, levando à quebra da ligação N-N. Fonte: Do autor.

Assim, se torna lógico pensar que as reações com a anilina, *p*-anisidina e 3,5-dimetoxianilina poderiam ser as mais problemáticas. O método B foi suficiente para contornar a situação de dois desses, porém a reação com a 3,5-dimetoxianilina ainda assim não produziu o produto esperado (**2g**), indicando que a metodologia é limitada quando se trata de anilinas com mais grupos doadores ou mais fortemente doadores.

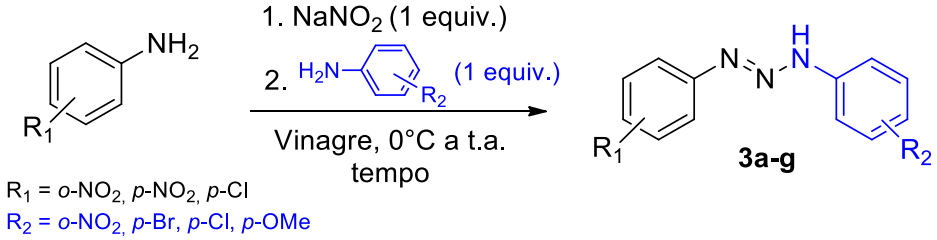
Um teste qualitativo de decomposição foi realizado com cada triazeno sintetizado, solubilizando-os separadamente em clorofórmio e deixando a solução em repouso por até 4 dias em Eppendorf. Após este tempo, é feito um CCD comparativo entre uma amostra preparada no ato e a preparada 4 dias atrás. Caso apresente diferença na corrida, é dito que o composto é instável em tal solvente. O resultado foi que triazenos com grupos eletrodoadores (**2a, 2f**) foram extremamente instáveis em clorofórmio, decompondo em questão de minutos (sendo visível pela coloração da solução, inclusive). Triazenos com grupos fracamente eletroretiradores (**2b, 2e, 2h, 2i**) apresentaram uma decomposição menos acentuada, demorando dias, enquanto grupos fortemente eletroretiradores (**2c, 2j**) não sofreram decomposição detectável neste intervalo de tempo. Desta forma, mesmo um meio fracamente ácido que o clorofórmio promove é suficiente para decompor. O mesmo teste utilizando acetato de etila e acetona não promoveu a decomposição de nenhum dos triazenos, o que é algo a se atentar quando é necessário solubilizar estes compostos, por exemplo, ao submetê-los ao RMN. A utilização de clorofórmio deuterado pode não ser o ideal, uma vez que pode gerar uma degradação inexistente no composto sólido, sendo mais aconselhável utilizar acetona deuterada ou dimetilsulfóxido deuterado.

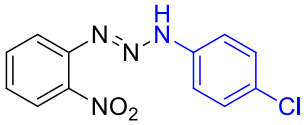
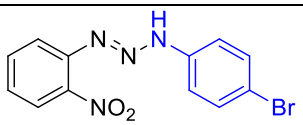
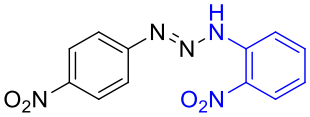
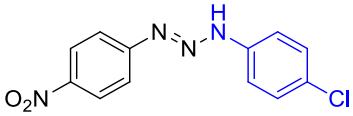
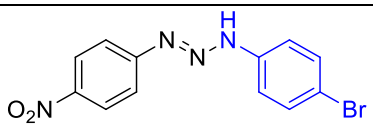
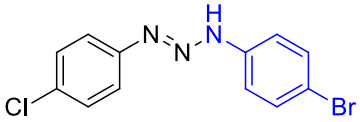
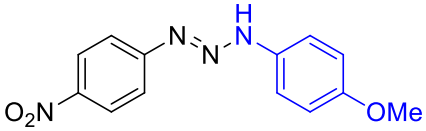
4.2 Compostos não-simétricos

O estudo dos triazenos não-simétricos envolveu principalmente os derivados de nitroanilinas, assim sendo, não foi necessário um método alternativo, envolvendo a adição de acetato de sódio, sendo necessário apenas uma adequação do tempo de reação, como

é o caso de **3c**, envolvendo duas nitroanilinas. Os dados desta série estão indicados na Tabela 2.

Tabela 2. Síntese de 1,3-diariltriazenos não-simétricos.



1,3-diariltriazeno (**3**)		Tempo (h)	Rendimento (%)
	**3a**	2	50
			4*
	**3b**	2	66
	**3c**	6	64
	**3d**	2	57
	**3e**	2	57
	**3f**	2	89
	**3g**	2	82

* Invertendo a ordem de diazotação.

A série dos não-simétricos não apresentou uma lógica clara nos resultados de rendimento, porém, há destaque para **3f**, que teve o maior rendimento entre todos os compostos sintetizados.

Quando se trata de compostos não-simétricos, envolvendo duas anilinas diferentes, é possível realizar a reação de duas formas: Ou é diazotada a “anilina 1”, adicionando a “anilina 2” ao final, ou o contrário. Pode parecer que não existe diferença e que no final o resultado será o mesmo, mas definitivamente não é o caso.

Devemos voltar novamente ao mecanismo envolvido na reação e relacionar as diferentes reatividades das anilinas envolvidas. Ambas irão atuar como nucleófilo em algum momento, mas há uma etapa chave, em que a reação deve ser mais rápida o possível para minimizar reações laterais e, logo, subprodutos.

Analisando a reação de diazotação, temos duas possibilidades, diazotar a anilina com grupo mais fracamente retirador ou mais fortemente retirador. No primeiro caso, a reação de diazotação será mais rápida, pois, apresenta uma maior nucleofilicidade no ataque ao nitrosônio, devido a sua maior densidade eletrônica sobre o $-NH_2$. Esta etapa resulta em um sal diazônio, um composto instável a temperatura ambiente, temperatura a qual se dá a próxima etapa da reação. Então, seguindo este caso, é adicionado a segunda anilina, com um grupo mais eletroretirador e este será o nucleófilo a reagir com o diazônio formado anteriormente. Porém, agora, temos um nucleófilo mais fraco, que irá reagir lentamente, possibilitando que o eletrófilo altamente instável na temperatura em questão seja submetido a diversas outras reações que este pode vir a ter.

No segundo caso, ainda temos um eletrófilo instável, mas a anilina a ser reagida com este é muita mais propensa à reação, exigindo um menor tempo de reação e diminuindo a possibilidade de subprodutos.

Experimentalmente isto foi testado, envolvendo a *para*-cloroanilina e *orto*-nitroanilina. Diazotando-se a *orto*-nitroanilina, obteve-se um rendimento de 50% e elevada pureza (**3a**). Ao se diazotar a *para*-cloroanilina, foi obtido apenas 4% de rendimento e diversas impurezas, verificado via CCD.

4.3 Caracterização por RMN ^{1}H

A principal forma de diferenciar o triazeno de seu material de partida e demais subprodutos é a presença de um sinal com integral equivalente a 1, referente o hidrogênio diazoamínico. É geralmente um sinal singleto alargado devido sua interação com o solvente deuterado, geralmente muito desblindado, mas pode se apresentar com menor deslocamento químico ou não estar presente no espectro.

Os sinais restantes diferem ligeiramente em deslocamento químico, se comparados com o material de partida. São sinais de hidrogênios aromáticos, por volta de 6,5~8,5ppm a depender do substituinte no anel que pode ou não desblindar. Geralmente são dupletos em compostos *para*-substituídos devido a presença de um hidrogênio vicinal. Em *meta* e *orto*-substituídos aparecem tripletos devido a presença de dois hidrogênios vicinais.

Os espectros dos compostos simétricos apresentam menos sinais devido a justamente sua simetria, apresentando mais hidrogênios equivalentes, enquanto os compostos não-simétricos apresentam mais sinais na mesma região de aromáticos, o que pode dificultar a atribuição.

Destaque pode ser dado a presença de sinal na região de HOD, indicando a presença de água na estrutura do sólido. Considerando que os sólidos são secos em bomba de alto vácuo por no mínimo oito horas até não haver mais variação de massa, é improvável que se trate da água residual do solvente da reação, mas sim água de hidratação. Além disto, a integral destes sinais sempre se apresenta com valores próximos a múltiplos de 0,5 e não valores grandes que indicam o excesso de água.

Sabe-se que estes compostos apresentam tautomerismo (Figura 10) no hidrogênio diazoamínico [8, 20], porém, caso este sinal fosse correspondente a uma das estruturas tautoméricas, a soma dos dois sinais (N-H, e suposto HOD) deveria ser equivalente a 1, o que não é o caso. Além de convenientemente estar presente na região de HOD tanto quando o solvente deuterado utilizado é $CDCl_3$ ou acetona-d_6. Entretanto, não foi feito nenhum estudo ou encontrado algum na literatura que corrobore com qualquer hipótese.

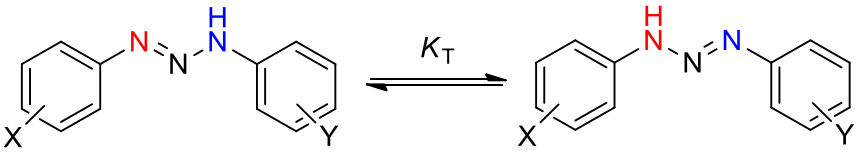


Figura 10. Estruturas tautoméricas para 1,3-diariltriazenos. Fonte: Do autor, baseado na referência 8.

4.4 Espectros de FTIR

Sobre os espectros de infravermelho (em anexo), é interessante destacar a banda de estiramento N-H que é importante para definir a estrutura do composto, uma vez que ela se apresenta como um pico único nestes triazenos. No material de partida – as anilinas

– deve apresentar pico duplo, por se tratar de amina primária. Também é possível excluir possíveis subprodutos, como compostos diazo que apresentariam a mesma razão massa/carga no íon molecular em espectros de EMAR, gerando dúvidas acerca da estrutura do produto.

De maneira geral, é possível observar as bandas de estiramento C-H aromático (3000 cm^{-1}), estiramento C=C aromático (1600~1500 cm^{-1}, 1500~1400 cm^{-1}) e a banda de deformação C-H fora do plano (900~675 cm^{-1}) em todos os compostos. [21]

Algumas bandas exclusivas de alguns compostos também são visualizadas, como é caso do estiramento C-Cl em 1092 cm^{-1} para o composto **2b**; estiramento C-Br em 1070 cm^{-1}, 1024 cm^{-1} e 1066 cm^{-1} para **2e**, **2h** e **2i**, respectivamente; a banda de estiramento C_{sp3}-H em 2996 cm^{-1} para **2f**; e a banda de estiramento C≡N em 2225 cm^{-1} para **2k**. [21]

4.5 Espectros de massas

Os espectros de massas apresentaram o padrão isotópico e o íon molecular esperado para cada composto. Fragmentações não foram observadas ou identificadas. No composto **3b**, foi observada a formação de um aduto $[M+Na]^+$ devido ao preparo da amostra utilizar formiato de sódio. Outros preparos utilizando solventes e ácidos ocasionaram decomposição parcial das amostras, resultando em diversos picos de massas desconhecidos.

Algumas impurezas foram constantemente encontradas em diversas amostras, mas são oriundas dos eppendorfs que foram utilizados para manter as amostras de triazenos.

4.6 Possível aplicação

Uma possibilidade de aplicação destes compostos não foi formalmente desenvolvida. Entretanto, foi possível observar que os compostos aqui sintetizados possuem uma notável mudança reversível de coloração dependendo do pH do meio, possibilitando o uso destes como indicadores ácido-base. A baixa solubilidade destes compostos em água pode ser um problema, mas é possível solubilizá-los facilmente em uma solução de solvente misto contendo água e algum solvente orgânico, como etanol, metanol, acetona e outros miscíveis com água.

A mudança de coloração é principalmente notável com os diariltriazenos contendo pelo menos um grupo nitro na molécula, como pode-se observar na figura 11 a seguir.

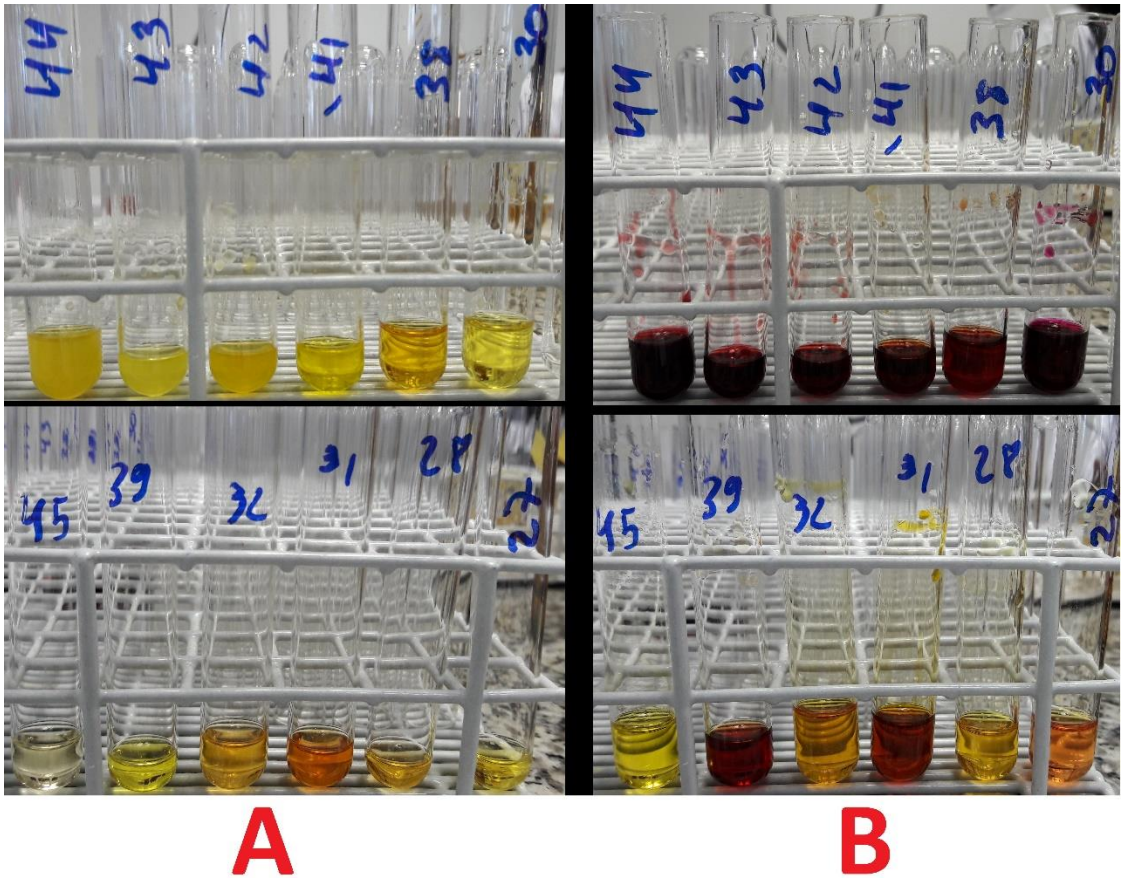


Figura 11. Triazenos em solução água+acetona antes da adição de NaOH (A) e depois (B). Fonte: Do autor.

Os tubos de ensaio enumerados 44, 43, 42, 41, 38 e 30 se tratam dos compostos **3e,3d, 3c, 3b, 2j** e **2c**, respectivamente. Os tubos enumerados 45, 39, 32, 31, 28, 27 se tratam dos compostos **3f, 3a, 2e, 2d, 2b** e **2a,** respectivamente.

Não foi realizada nenhuma determinação de pK_a, constantes ou bandas de absorção UV-Vis, mas é possível encontrar alguns dados na literatura, sobretudo na referência 8, em que é possível concluir que há um deslocamento batocrômico com a desprotonação da molécula. [8]

5. CONCLUSÕES

Ao que cabe ao trabalho, foi possível prover uma síntese bastante simples, rápida, genérica e verde de 1,3-diariltriazenos, de boa reprodutibilidade, de médio a alto

rendimento e de elevada pureza, principalmente para anilinas com grupos substituintes eletroretiradores. Para anilinas contendo grupos eletrodoadores foi possível identificar a decomposição em meio ácido de seus triazenos, além da maior tendência a não precipitar. Contudo, para contornar isto, a alteração do pH do meio foi indicado para prevenir a decomposição e promover a precipitação, mas ainda assim é apresentado uma limitação da metodologia proposta.

O efeito da ordem da adição das anilinas na síntese de não-simétricos foi verificado, chegando-se à conclusão de que, para fins de pureza, rendimento e tempo, é indicado diazotar a anilina com o grupo mais fortemente retirador. Estudos da estabilidade dos compostos em prolongada exposição à solvente ácido foram feitos por CCD e relacionados com informações da literatura, indicando uma influência positiva na estabilidade em triazenos com grupos substituintes eletroretiradores nas arilas. Também é apresentado espectros de RMN ^{1}H inéditos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] PERRY, M. J.; CARVALHO, E.; ROSA, E.; ILEY, J. Towards an efficient produg of the alkylating metabolite monomethyltriazene: Synthesis and stability of N-Acylamino acid derivatives of triazenos. *Eur. J. Med. Chem*. **2009**, *44*, 1049-1056.

[2] PARAGINSKI, G. L. et al. In vitro antibacterial activity and toxicity toward Artemia salina Leach. of some triazene compounds. *Quim. Nova.* **2014**, *37*, 1138-1144.

[3] HÖRNER, M. et al. Triazenos e atividade antibacteriana. *Rev. Bras. Cienc. Farm*. **2008**, *44*, 442-449.

[4] GIGLIO, V. F. Síntese e caracterização de triazenos e complexos com Hg(II) incluindo arranjos supramoleculares. *Tese de doutorado*. Universidade de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, 2011.

[5] KURIAKOSE, S.; MULEME, H. M.; ONYILAGHA, C.; SINGH, R.; JIA, P.; UZONNA, J. E. Diminazene Aceturate (Berenil) Modulates the Host Cellular and Inflammatory Responses to Trypanosoma congolense Infection. *Plos One*. **2012**, *7*, 1-8.

[6] TORFS, E. et al. Synthesis and in Vitro investigation of halogenated 1,3-bis(4-nitrophenyl)triazenide salts as antitubecular compounds. *Chem. Biol. Drug. Des*. **2017**, 91, 631-640.

[7] DOMINGUES, V. O. et al. In Vitro Evaluation of Triazenes: DNA Cleavage, Antibacterial Activity and Cytotoxicity Against Acute Myeloid Leukemia Cells. *J. Braz. Chem. Soc*. **2010**, *21*, 2226-2237.

[8] LIM, H.; ZHANG, H.; BARRA, M. Spectrophotometric determination and linear free energy relationship analysis of acidity constants for 1,3-diphenyltriazenes. *J. Chem. Eng. Data*. **2010**, *55*, 4917-4921.

[9] PAYEHGHADR, M. et al. Spectrophotometric and Thermodynamic Studies of 1,3-Bis-(2-cyanobenzene)triazene Complexes with Hg^{+2} and Cd^{+2} Ions. *Asian J. Chem*. **2009**, *21*, 3841-3850.

[10] KIMBALL, D. B.; HALEY, M. M. Triazenes: A versatile tool in organic synthesis. *Angew. Chem. Int*. **2002**, *41*, 3338-3351.

[11] KUMAR, R.; K., ALI, A.; PUNNIYAMURTHY, T. Pd-Catalyzed C-H Activation/C-N Bond Formation: A New Route to 1-Aryl-1H-benzotriazoles. *Org. Lett*., **2011**, *13*, 2102-2105.

[12] CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. Organic Chemistry, 2nd ed., Oxford University Press: Oxford, 2012.

[13] HILL, D. T.; STANLEY, K. G.; W, J. E. K.; LOEV, B.; FOWLER, P. J.; MCCARRFFERTY, J. P.; MACKOW. E.; BERKOFF, C. E.; LADD, C. B. 1,3-diaryltriazenes: a new class of anorectic agentes. *J. Med. Chem*. **1983**, *26*, 865-869.

[14] MÉNARD, A.D; TRANT, J.F A review and critique of academic lab safety research. *Nat. Chem*. **2020**, *12*, 17-25.

[15] VIDAL, S. Safety First: A Recent Case of a Dichloromethane Injection Injury. *ACS Cent. Sci*. **2020**, *6*, 83-86.

[16] TUNDO, P.; LORIS, A.; SELVA, M. Formation and reaction of diazonium salts in a CO_2/H_2O system. *Green Chem*. **2007**, *9*, 777-779.

[17] HINO, K. N; OMORI, A. T. Método de Síntese de Azidas Aromáticas Usando Vinagre. *Quim. Nova*, **2015**, *38*, 156-158.

[18] CAPELETTO, M. G.; FILHO, R. E. O.; DIONISIO, V. Y.; OMORI, A. T. Diazotization of Anilines in Vinegar: A Very Simple and Low-cost Synthesis of Iodoarenes and Arylfurans. *Curr. Green Chem*. **2017**, *4*, 108-112.

[19] RIZZON, L. A.; MENEGUZZO, J. Elaboração de Vinagre. Embrapa Uva e Vinho, 2001, 31 p.

[20] CHEN, N.; BARRA, M.; Lee, I; CHAHAL, N. Substituent Effects on the Thermal Cis-to-Trans Isomerization of 1,3-Diphenyltriazenes in Aqueous Solution. J. Org. Chem. **2002**, *67*, 2271-2277.

[21] SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. Spectrometric Identification of Organic Compounds, 7th ed., John Wiley & Sons: New York, 2005.

ANEXOS

Ponto de fusão

Tabela A1. Ponto de fusão obtido para os triazenos sintetizados.

Triazeno	p.f. (°C)	p.f. referência (°C)	Cor
2a	91 - 97 (dec.)	96 - 98 (dec.)[1A]	Marrom claro
2b	120 - 125 (dec.)	128 - 130 (dec.)[1A]	Amarelo claro
2c	217 - 226 (dec.)	230 - 231 (dec.)[2A]	Amarelo claro
2d	160 - 168	188 – 190[3A]	Laranja escuro
2e	136 - 138 (dec.)	146 - 148 (dec.)[1A]	Amarelo claro
2f	94 - 99 (dec.)	98 – 100[1A]	Marrom claro
2g	-	-	-
2h	113 - 116 (dec.)	119[4A]	Marrom
2i	113 - 116 (dec.)	-	Marrom
2j	165 - 169	-	Laranja escuro
2k	136 – 139 (dec.)	128 – 130[12A]	Amarelo claro
3a	133 - 138	-	Amarelo escuro
3b	130 - 139	-	Amarelo escuro
3c	148 - 160	-	Amarelo escuro
3d	158 - 164	170 – 171[5A]	Amarelo escuro
3e	173 - 183,0	185[4A]	Amarelo
3f	129 – 133 (dec.)	-	Amarelo claro
3g	157 – 161 (dec.)	-	Marrom claro

RMN ^{1}H

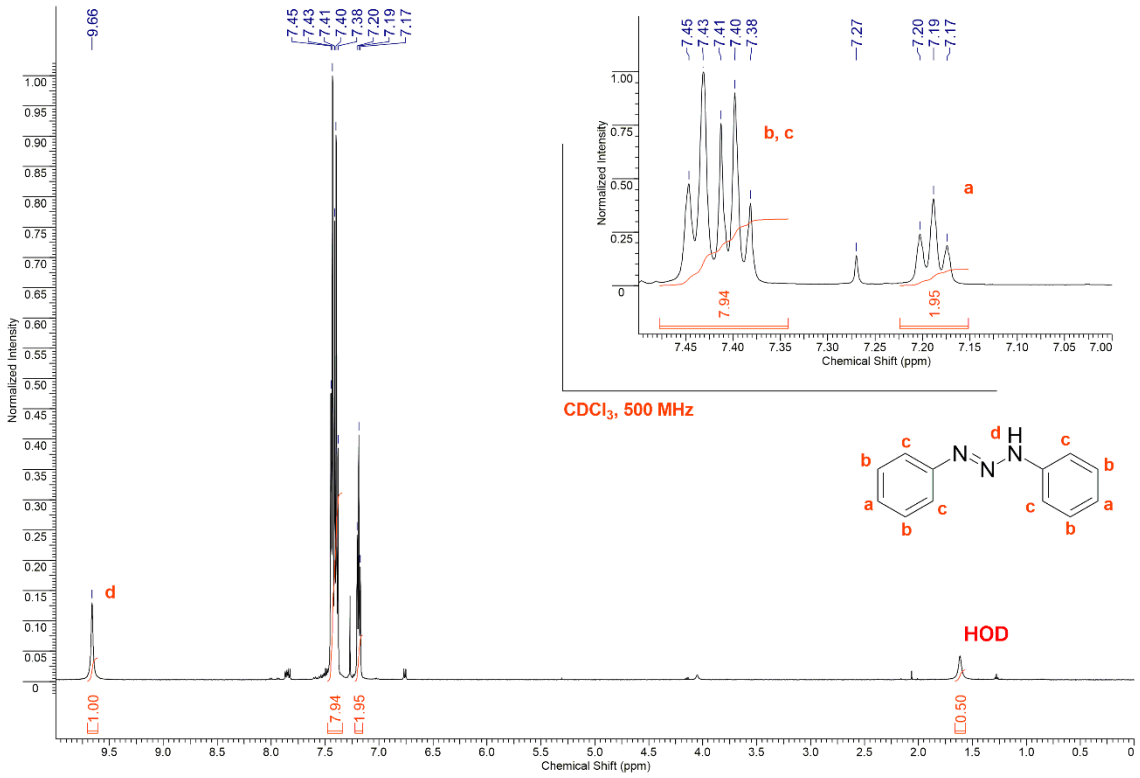


Figura A1. RMN ^{1}H de **2a**. Referência 6A

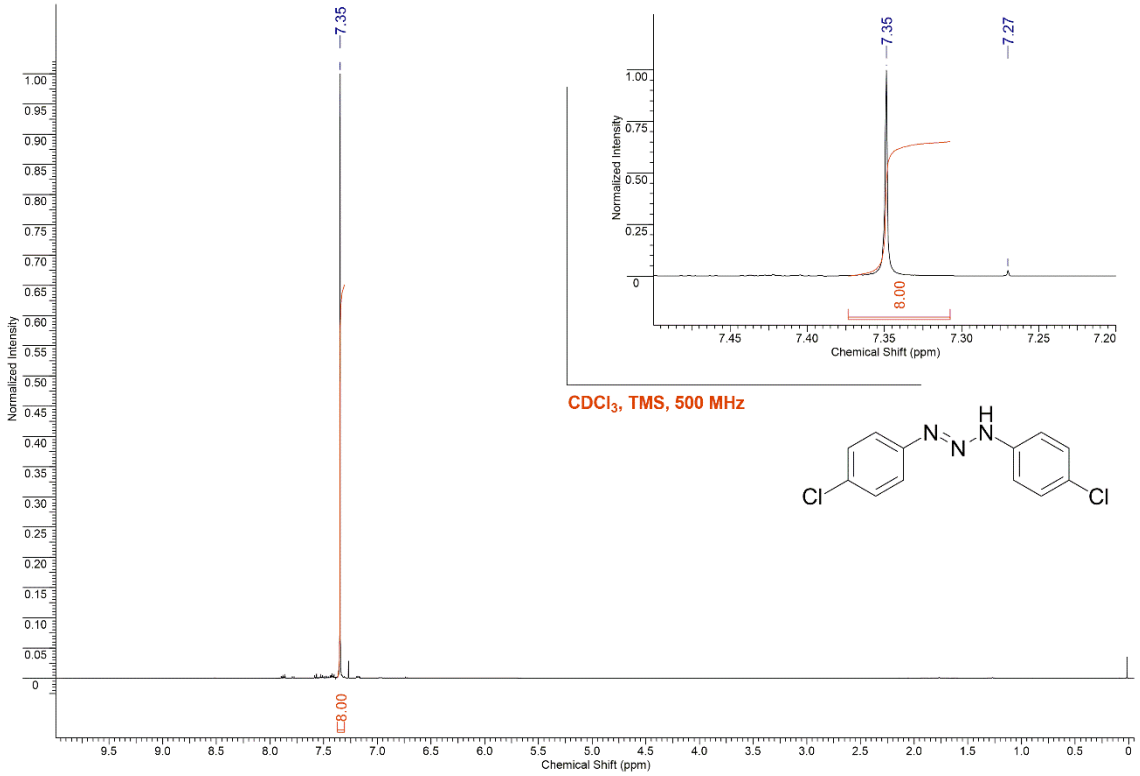


Figura A2. RMN ^{1}H de **2b**. Referência 7A

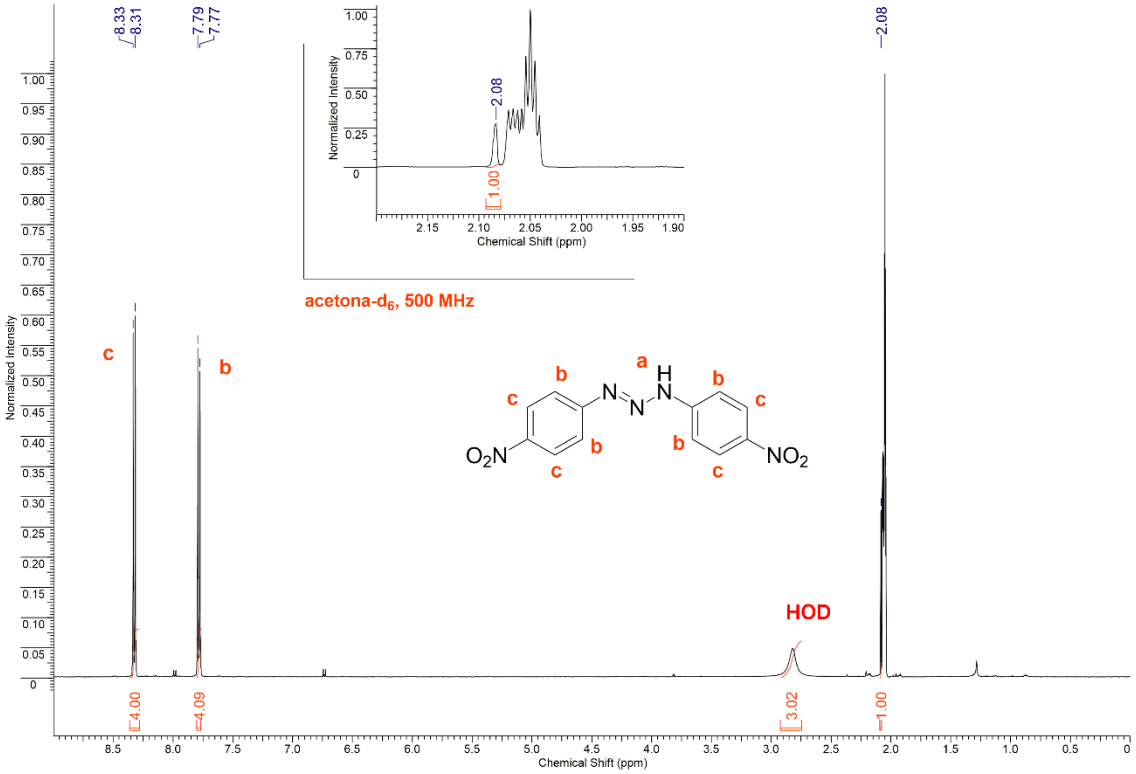


Figura A3. RMN ^{1}H de **2c**. Referência 2A

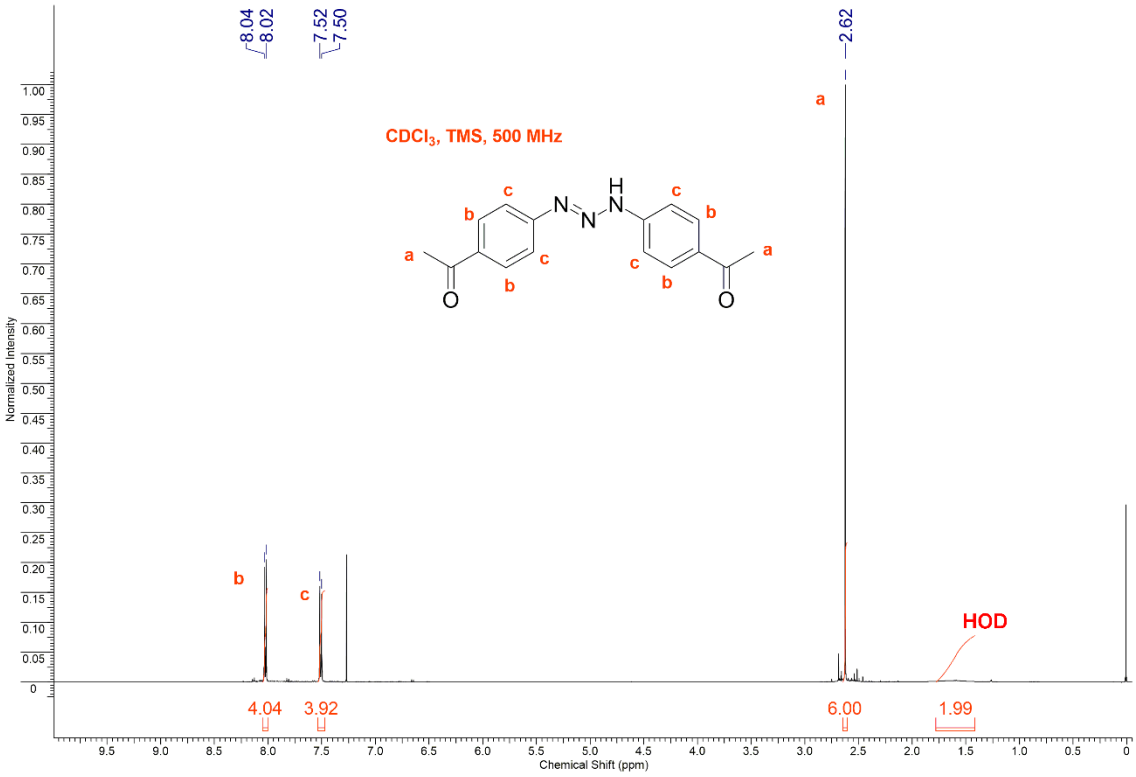


Figura A4. RMN ^{1}H de **2d**. Referência 3A

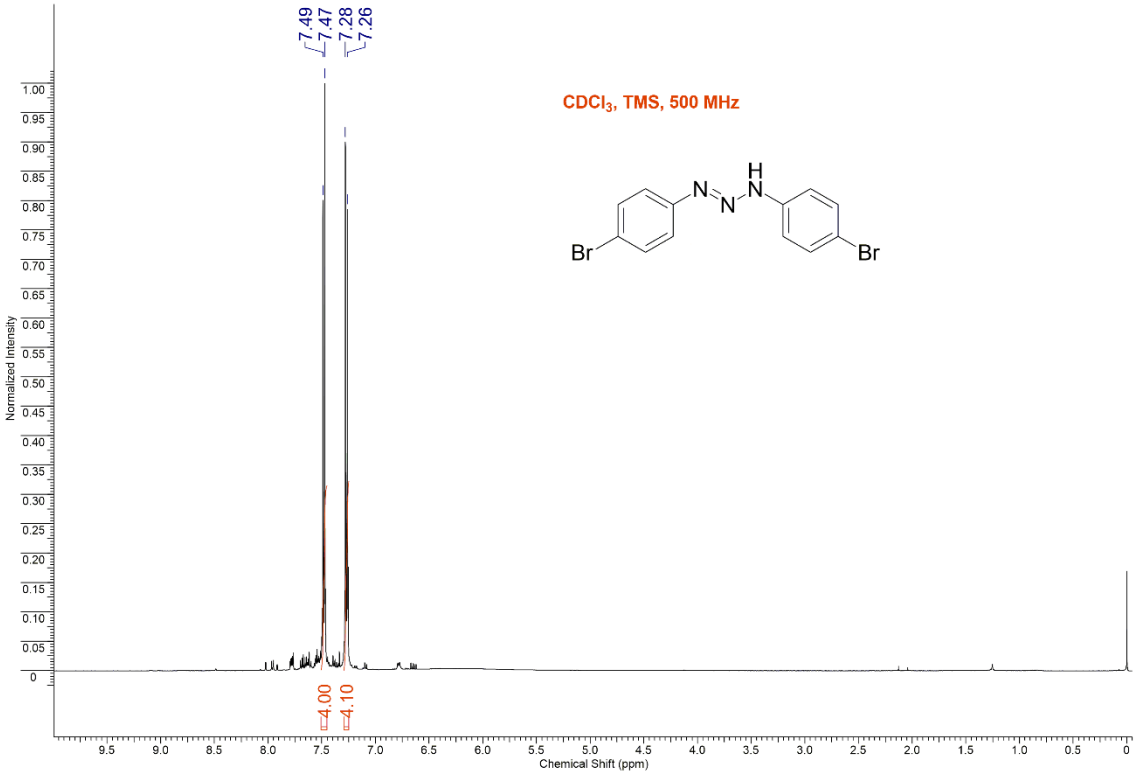


Figura A5. RMN ^{1}H de **2e**. Referência 1A

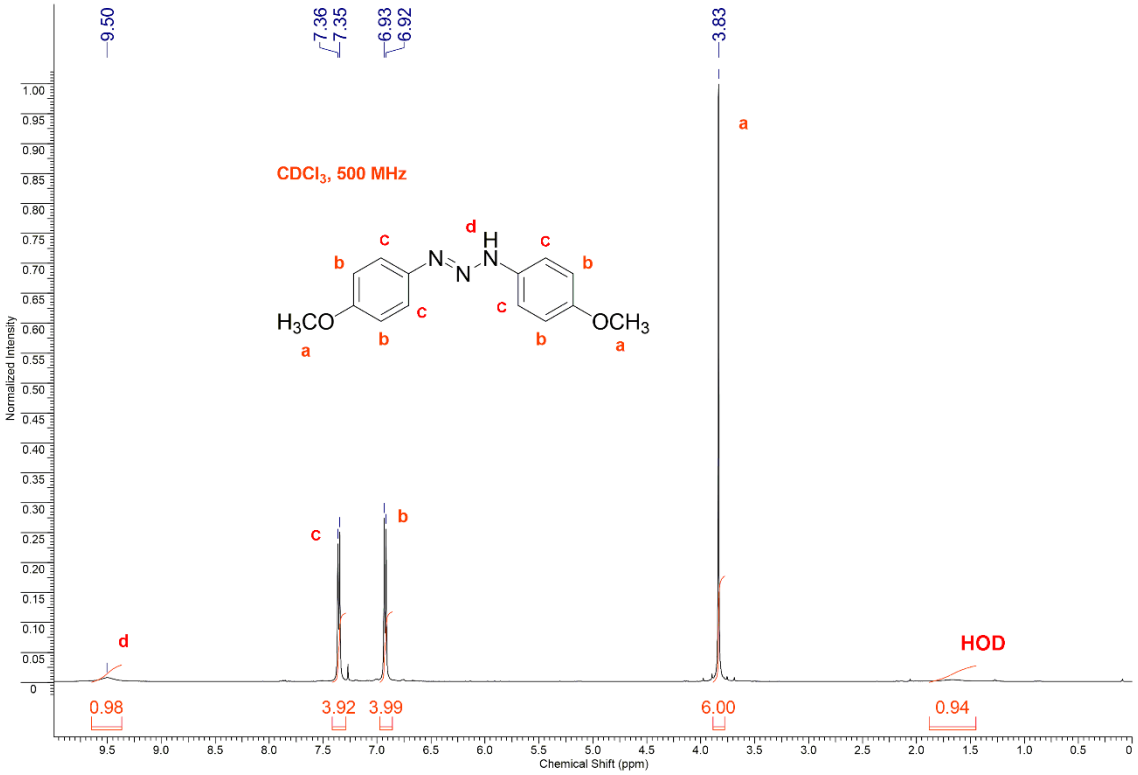


Figura A6. RMN ^{1}H de **2f**. Referência 8A

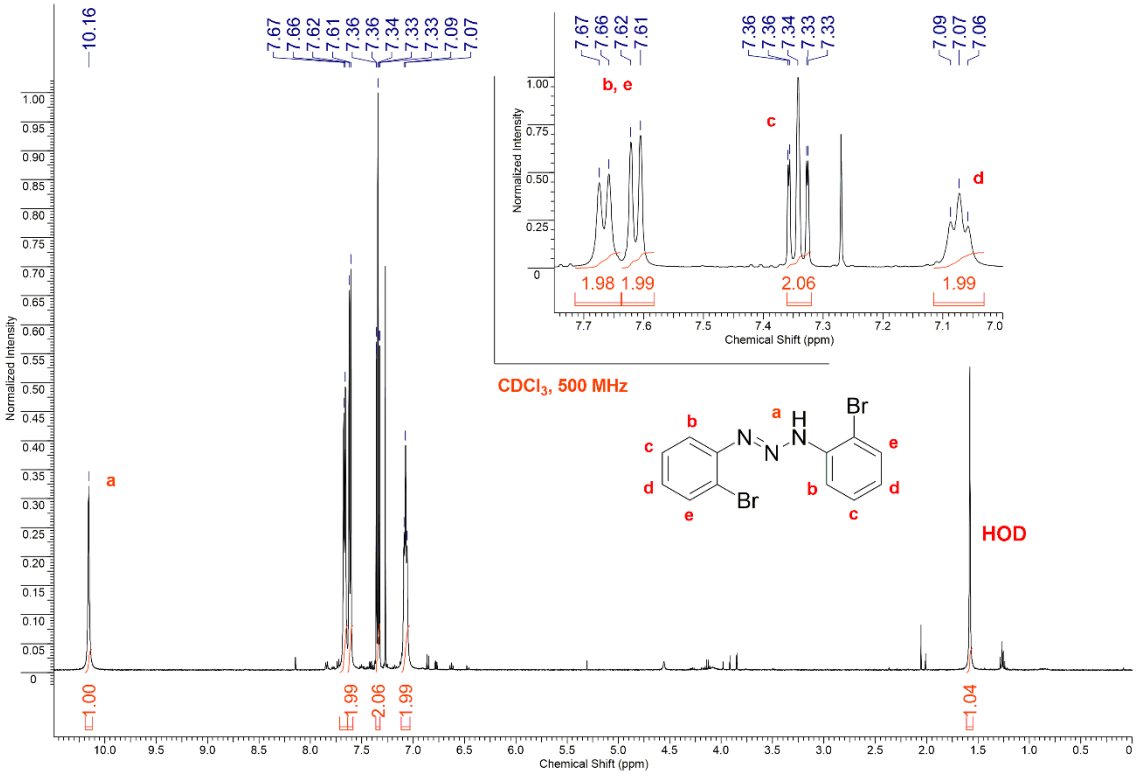


Figura A7. RMN ^{1}H de **2h**. Referência 4A

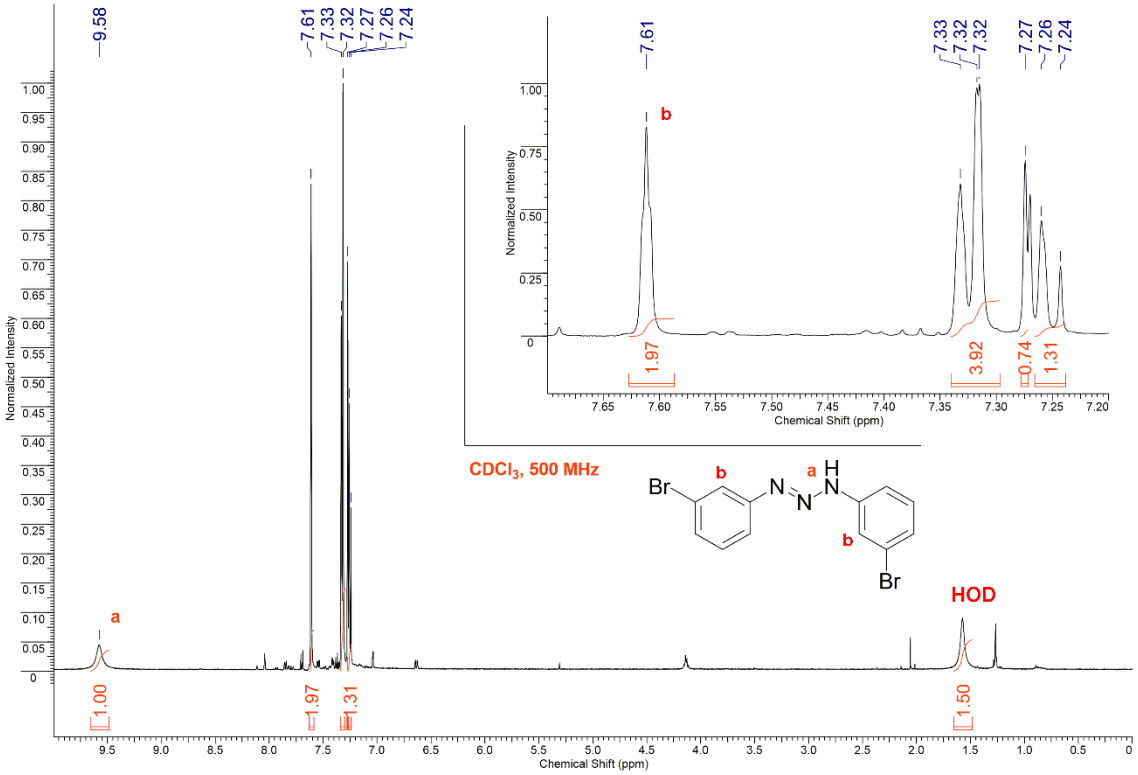


Figura A8. RMN ^{1}H de **2i**.

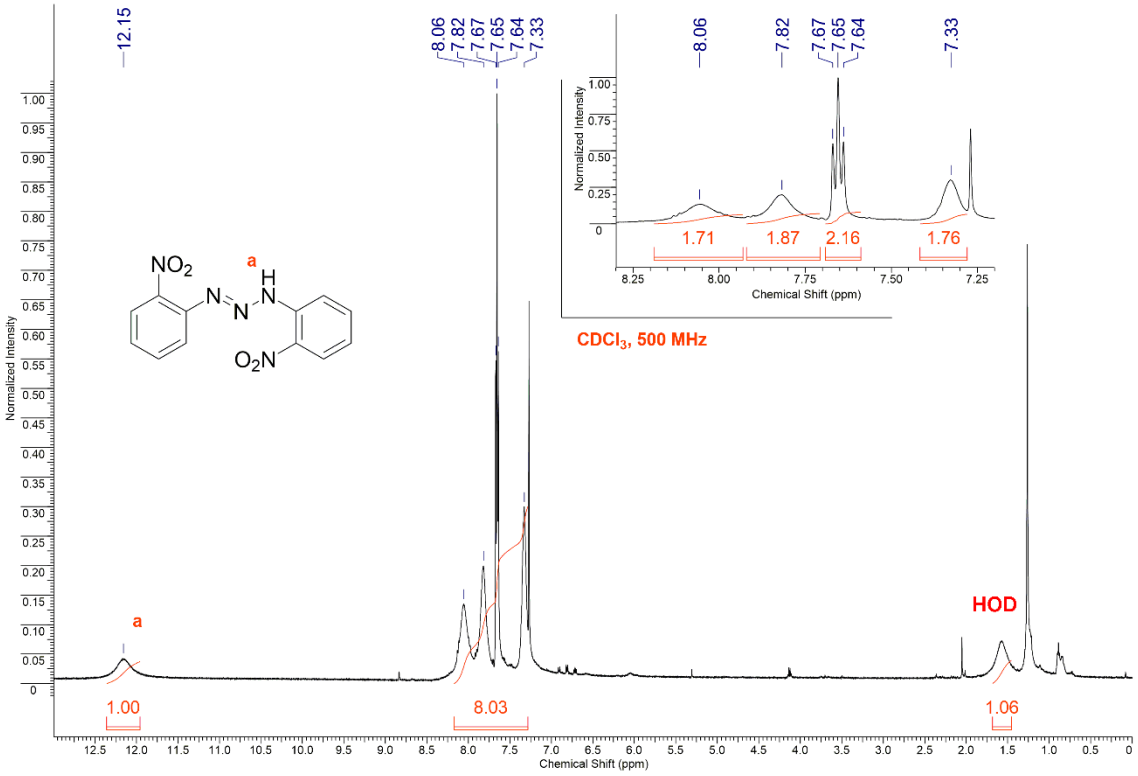


Figura A9. RMN ^{1}H de **2j**.

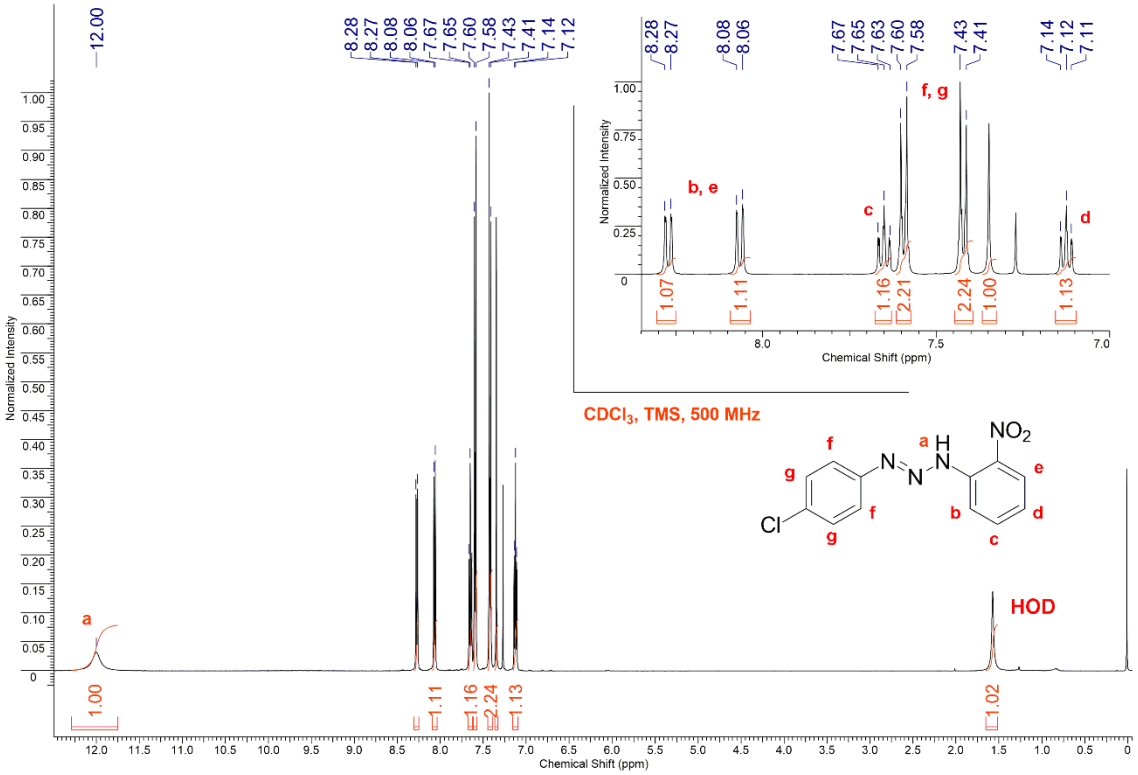


Figura A10. RMN ^{1}H de **3a**.

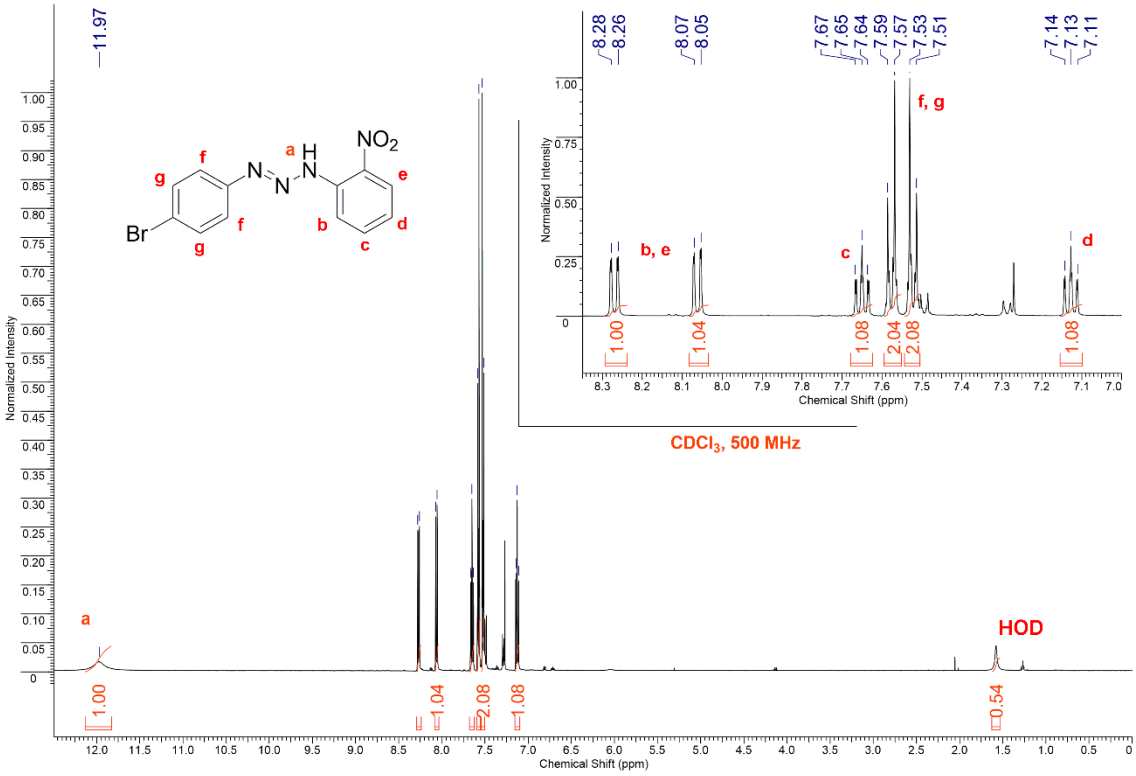


Figura A11. RMN ^{1}H de **3b**.

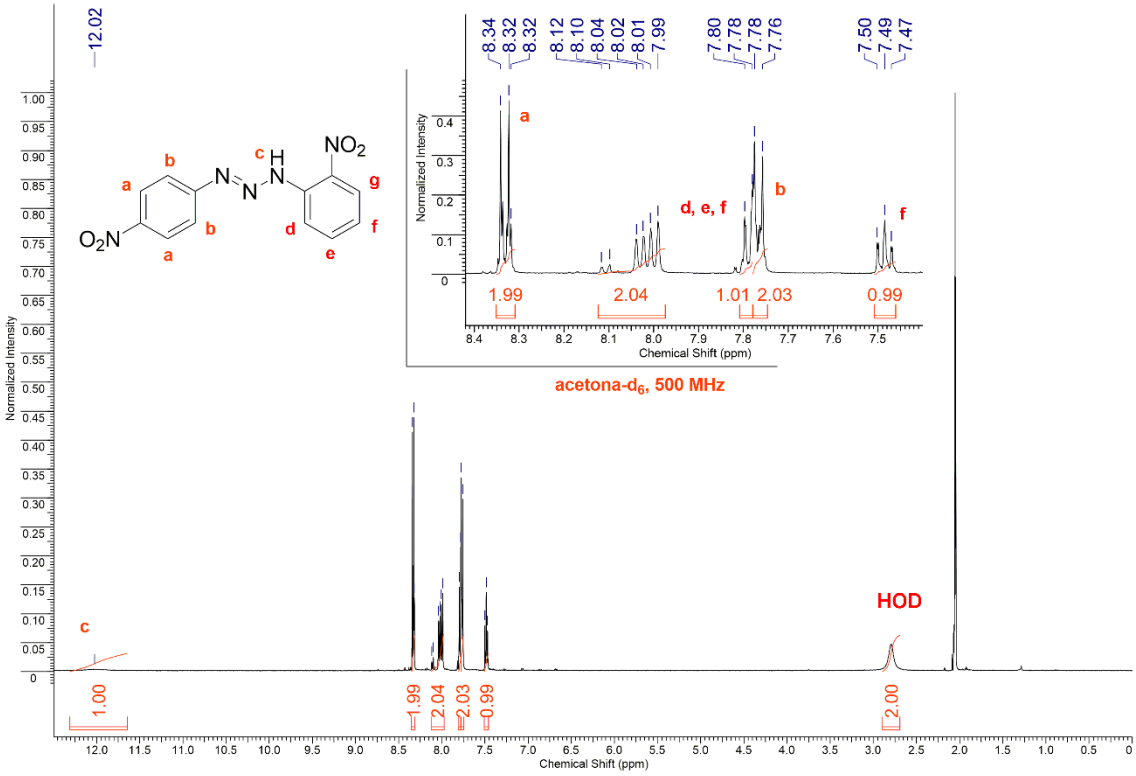


Figura A12. RMN ^{1}H de **3c**.

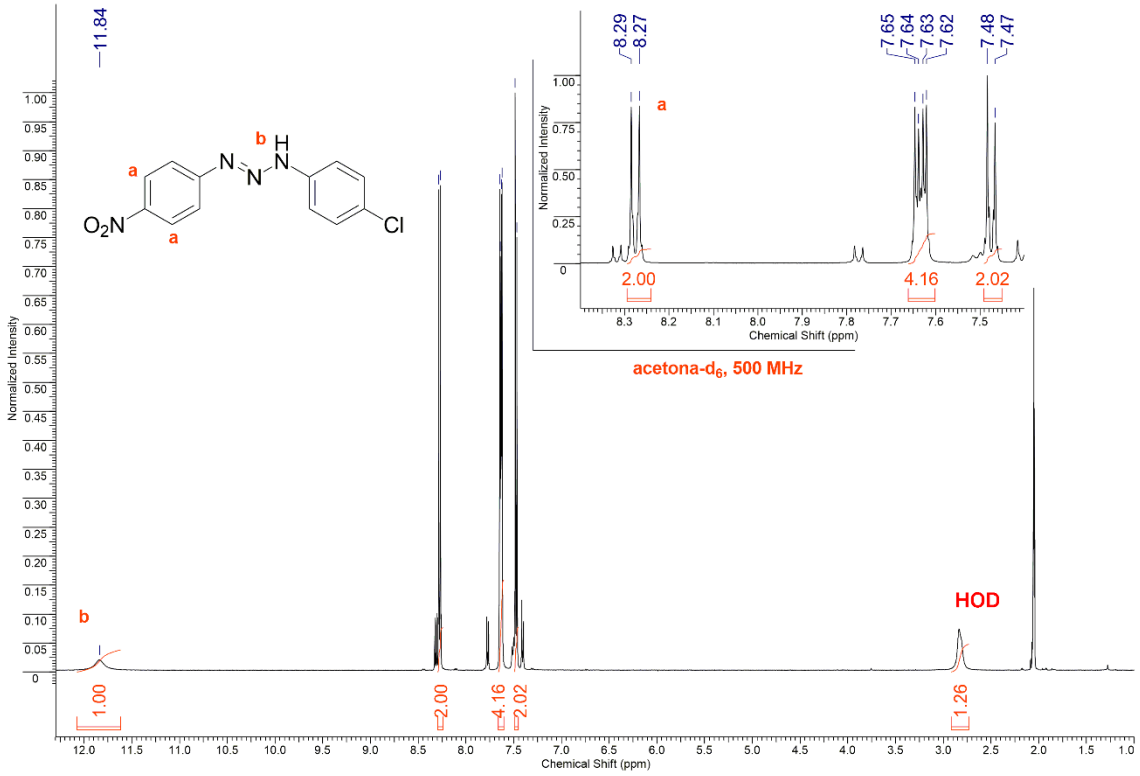


Figura A13. RMN ^{1}H de **3d**.

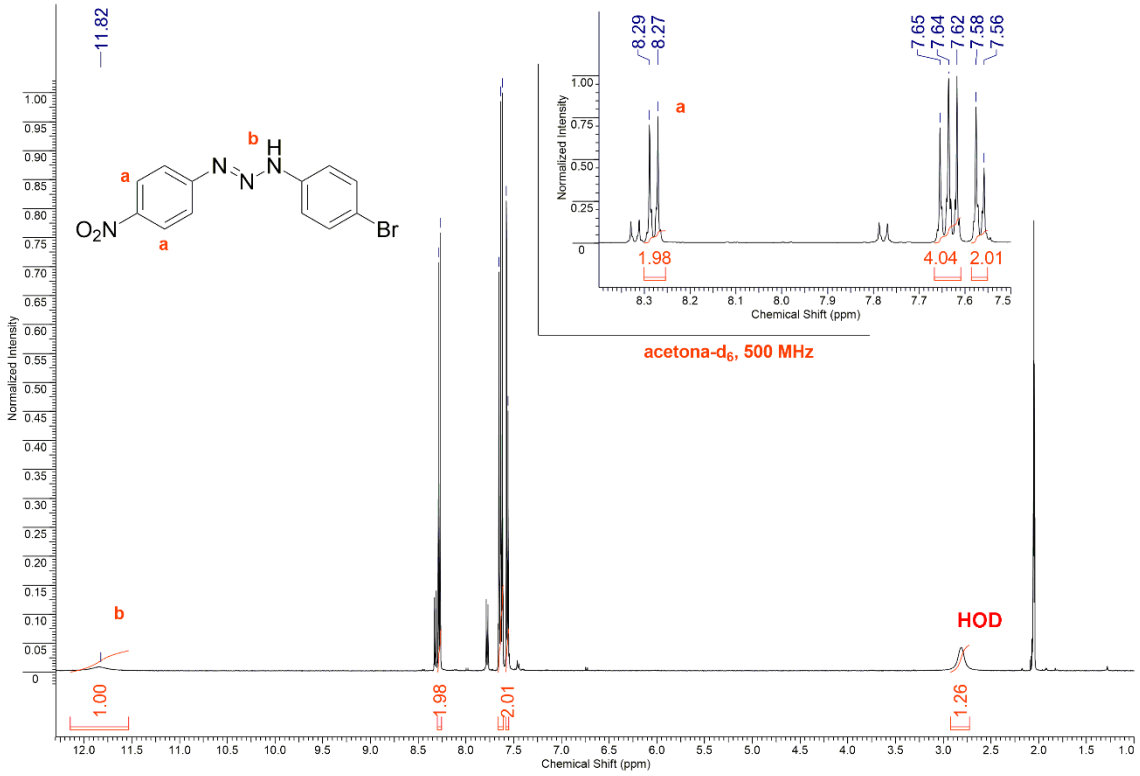


Figura A14. RMN ^{1}H de **3e**. Referência 4A

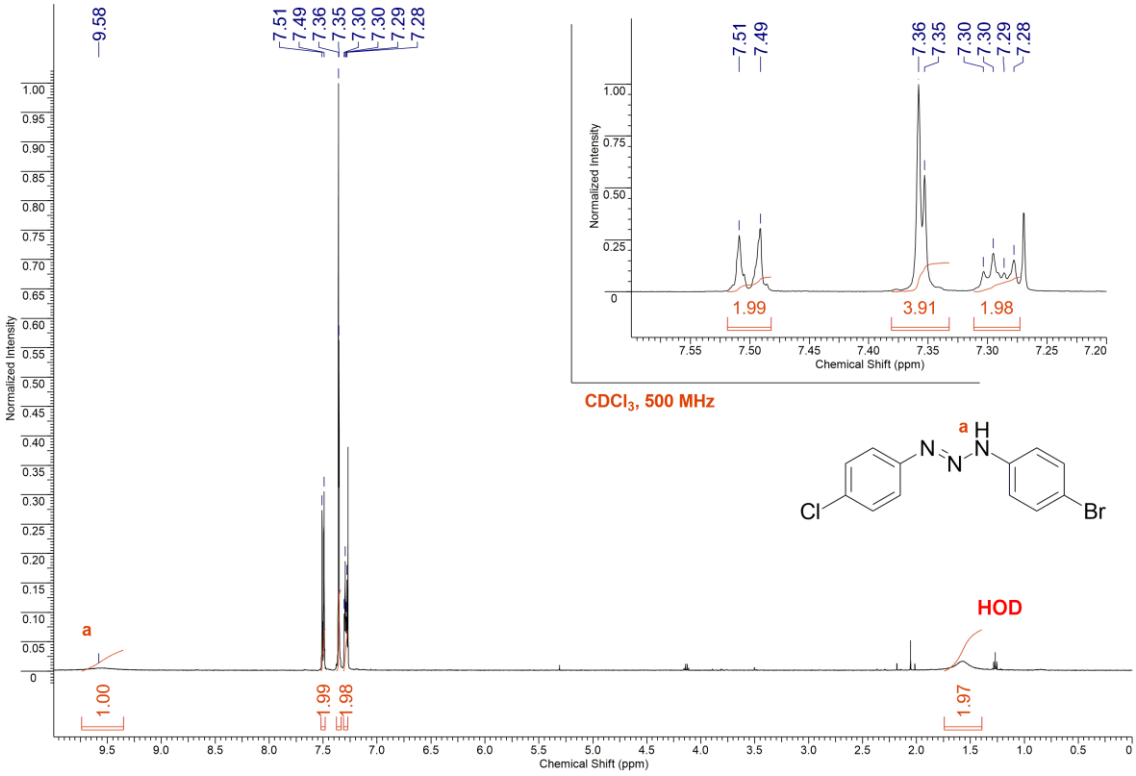


Figura A15. RMN ^{1}H de **3f**.

EMAR

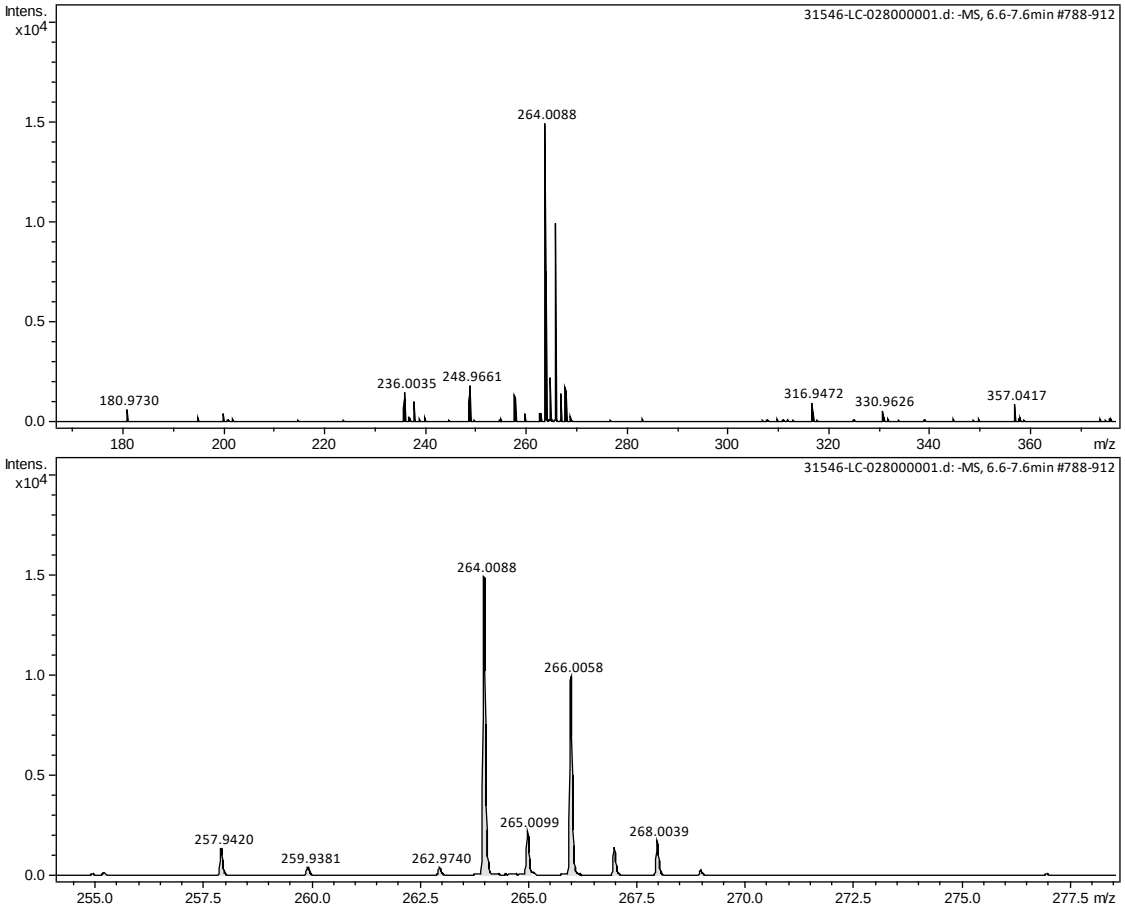


Figura A16. EMAR de **2b**.

EMAR (ESI-) *m/z* (intens. rel.): 264,0088 (100%); 266,0058 (67,5%); 265,0099 (14,7%); 268,0039 (12,1%). Calculado para $[M-H]^-$: 265,0101

ESI-

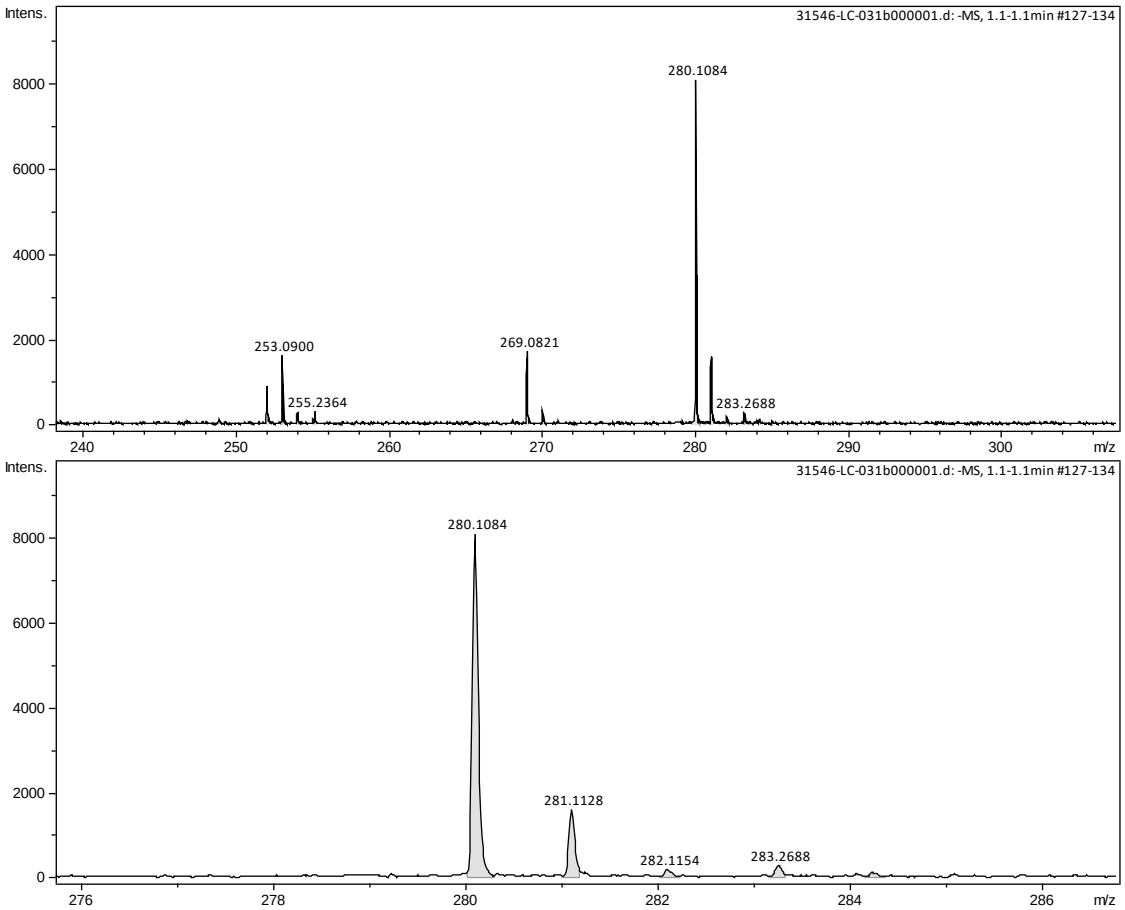


Figura A17. EMAR de **2d**.

EMAR (ESI-) *m/z* (intens. rel.): 280,1084 (100%); 281,1128 (20,0%); 282,1154 (2,4%); 283,2688 (2,4%). Calculado para $[M-H]^-$: 280,1086

ESI-

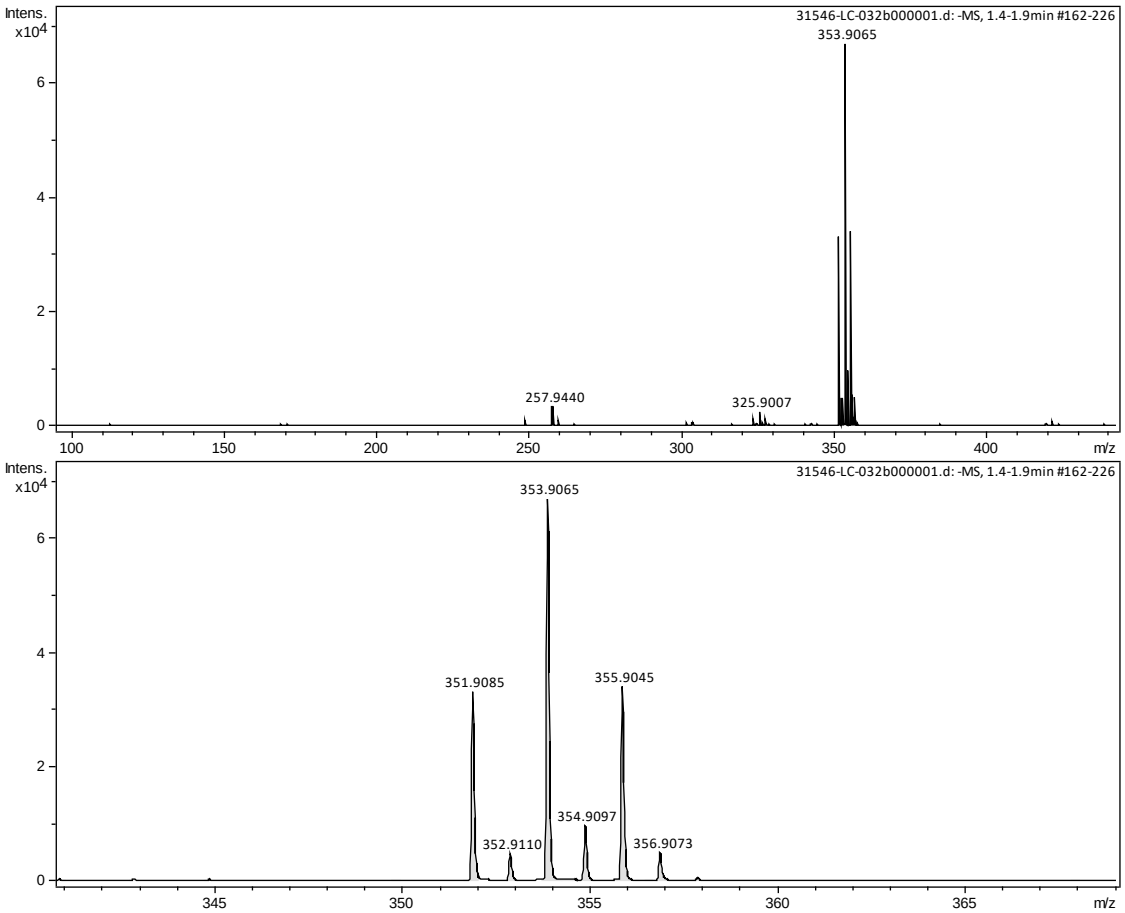


Figura A18. EMAR de **2e**.

EMAR (ESI-) *m/z* (intens. rel.): 353,9065 (100%); 355,9045 (50,2%); 351,9085 (49,3%); 354,9097 (14,0%); 352,9110 (7,7%); 356,9073 (7,2%). Calculado para $[M-H]^-$: 353,9070

ESI+ | Amostra dissolvida em AcOEt e diluída em MeOH 0,1% ácido fórmico

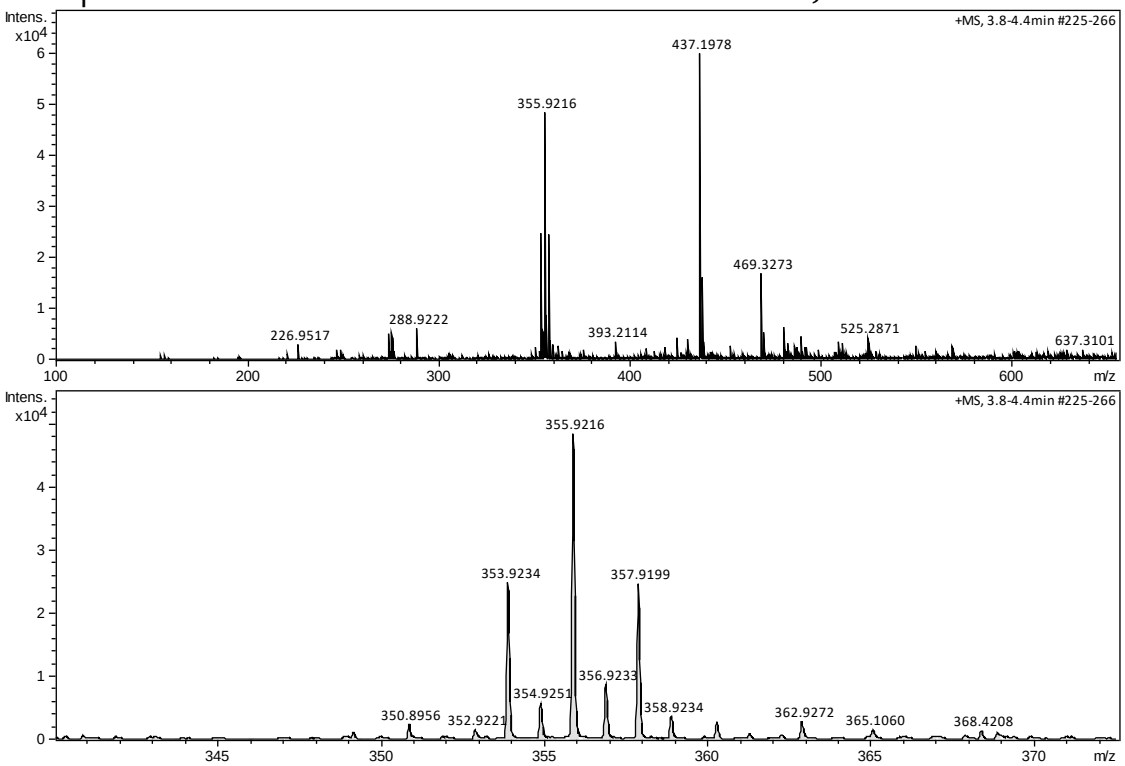


Figura A19. EMAR de **2i**.

EMAR (ESI+) *m/z* (intens. rel.): 355,9216 (100%); 353,9234 (51,3%); 357,9199 (50,7%); 356,9233 (18,4%); 354,9251 (11,8%); 356,9073 (7,0%). Calculado para $[M+H]^+$: 355,9173

ESI-

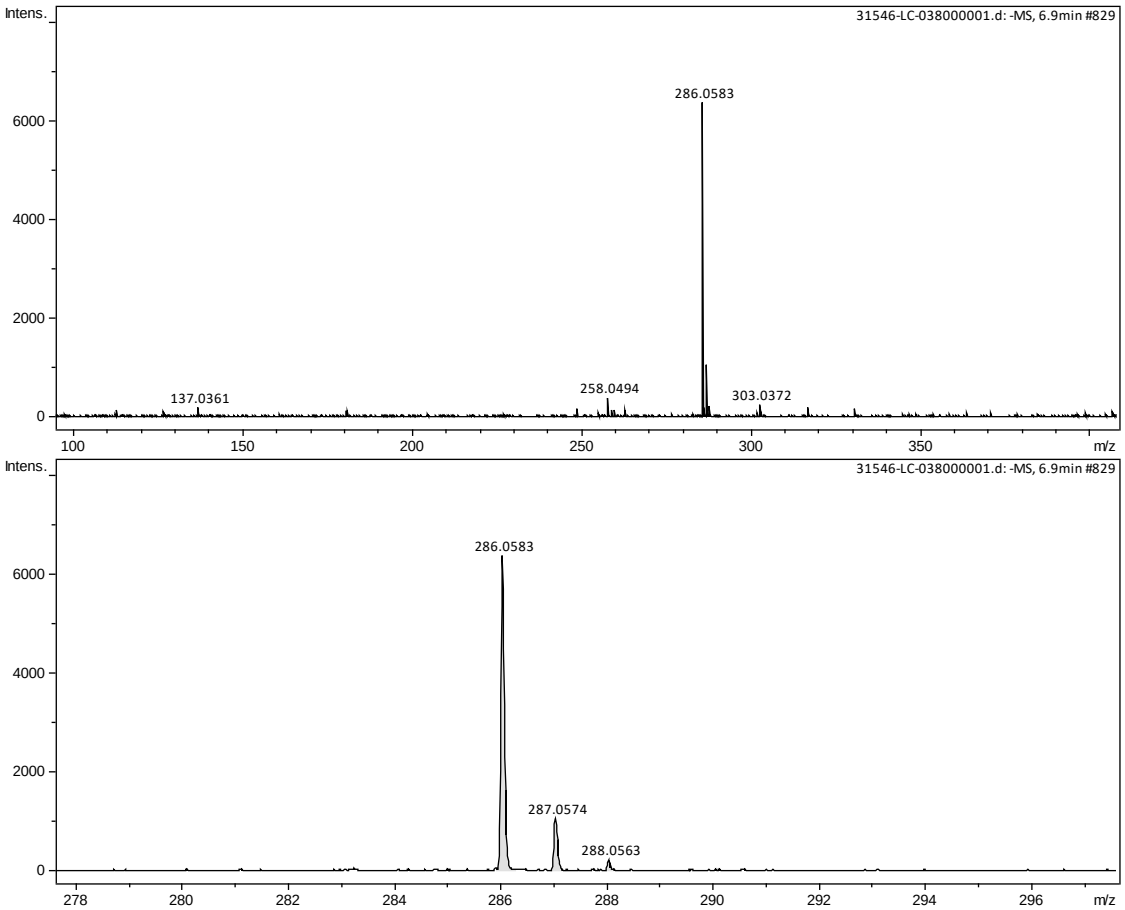


Figura A20. EMAR de **2j**.

EMAR (ESI-) *m/z* (intens. rel.): 286,0583 (100%); 287,0574 (50,2%); 288,0563 (49,3%). Calculado para $[M-H]^-$: 286,0576.

ESI+ | Amostra dissolvida em AcOEt e diluída em MeOH

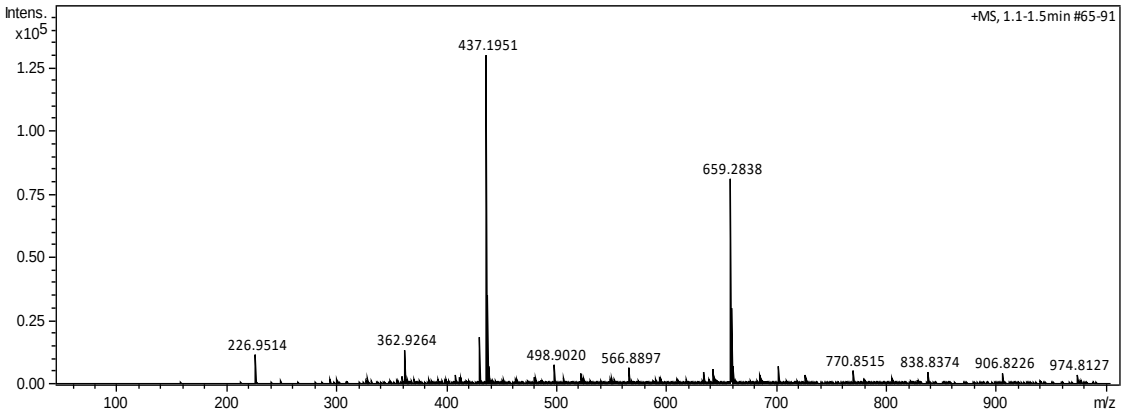


Figura A21. EMAR de **3a**.

ESI+ | Amostra dissolvida em AcOEt e diluída em MeOH 25µg/mL de formiato de sódio

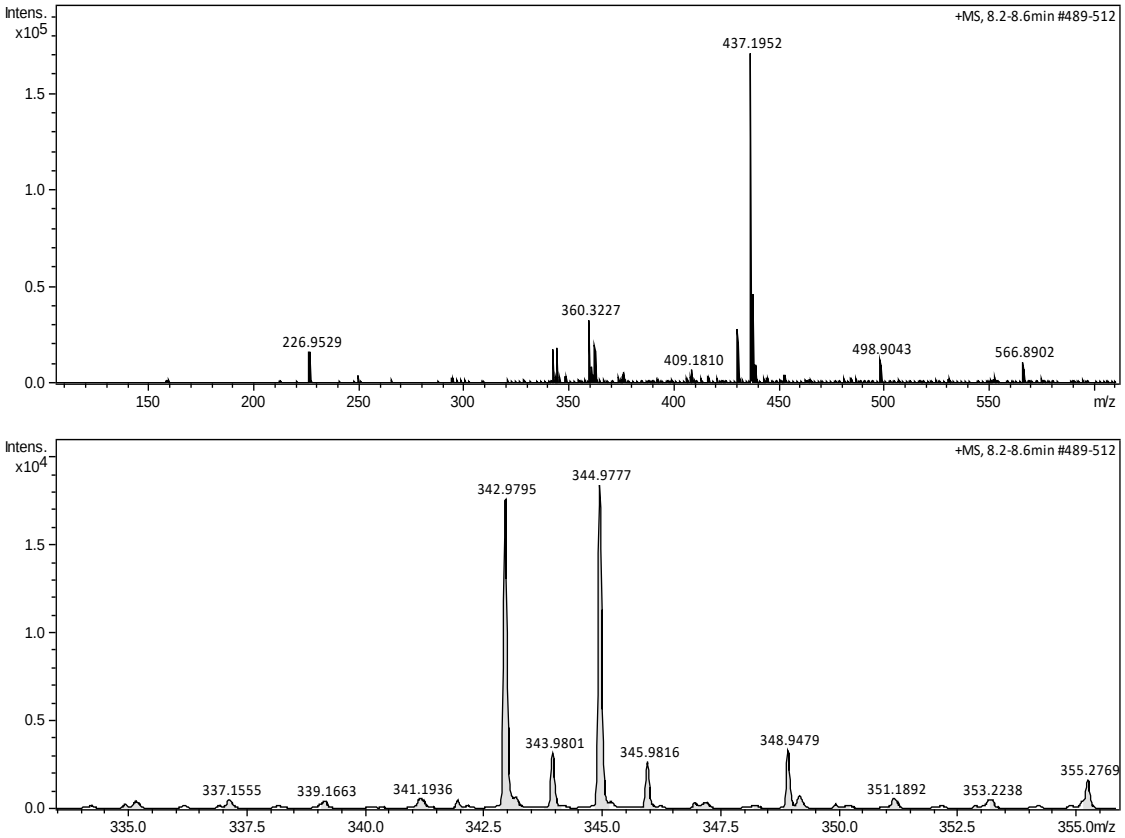


Figura A22. EMAR de **3b**.

EMAR (ESI+) *m/z* (intens. rel.): 344,9777 (100%); 342,9795 (95,5%); 343,9801 (17,2%); 345,9816 (14,0%). Calculado para $[M+Na]^+$: 342,9792.

ESI+ | Amostra dissolvida em AcOEt e diluída em MeOH

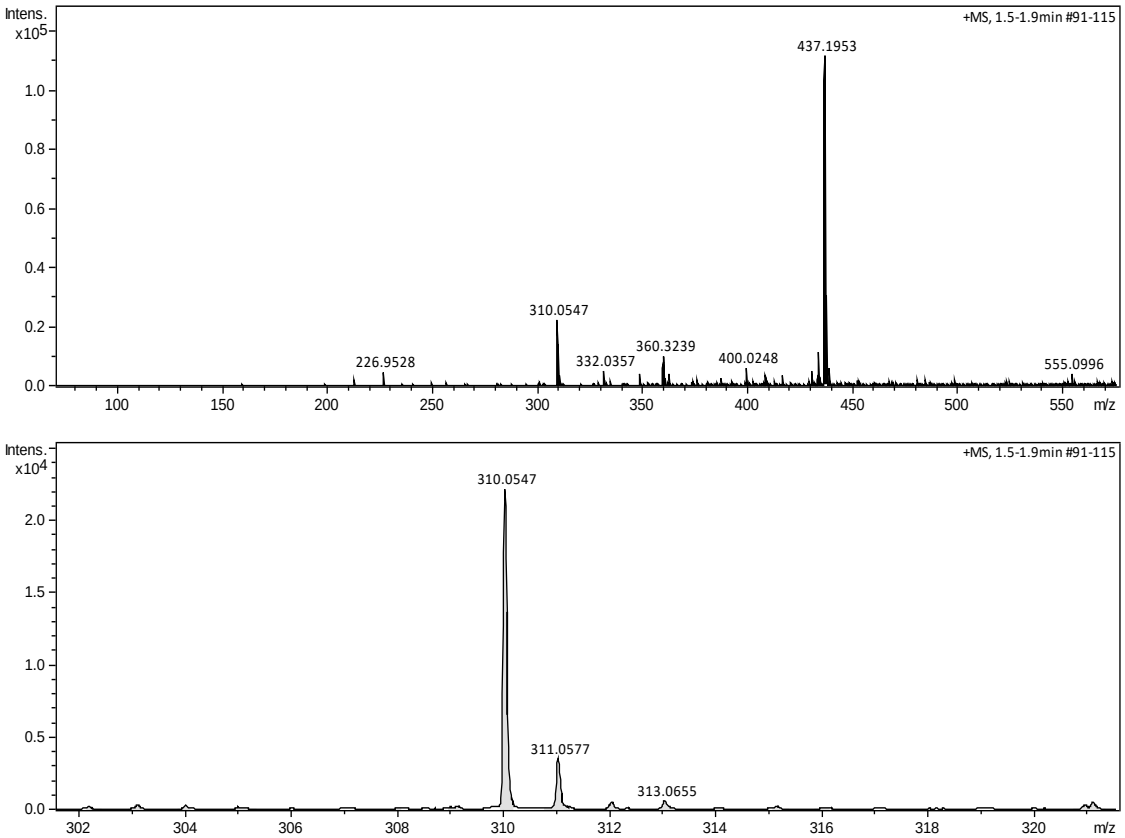


Figura A23. EMAR de **3c**.

EMAR (ESI+) *m/z* (intens. rel.): 310,0547 (100%); 311,0577 (16,5%); 313,0655 (3,0%). Calculado para $[M+Na]^+$: 310,0592.

ESI-

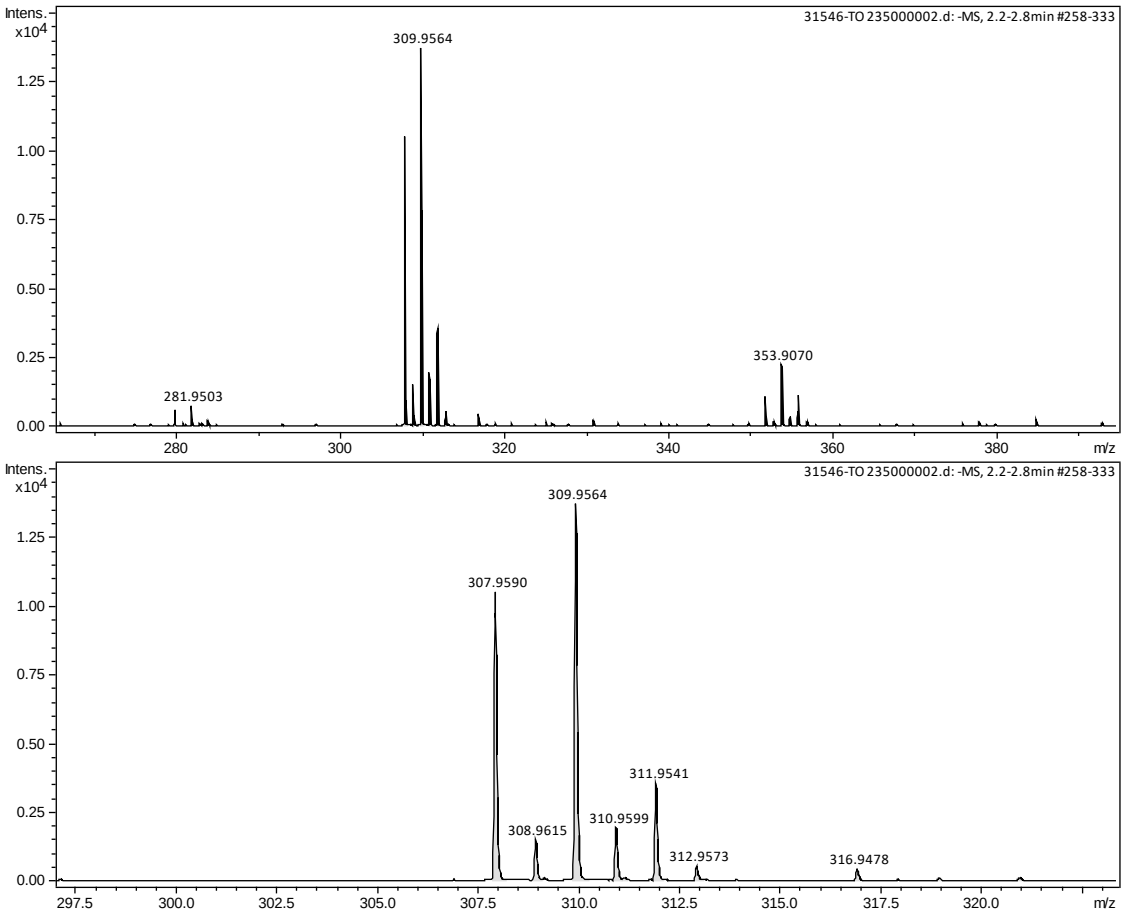


Figura A24. EMAR de **3f**.

EMAR (ESI-) *m/z* (intens. rel.): 309,9564 (100%); 307,9520 (76%); 311,9541 (25%); 310,9599 (14,5%); 308,9615 (11%); 312,9573 (4%). Calculado para $[M-H]^-$: 307,9596

FTIR

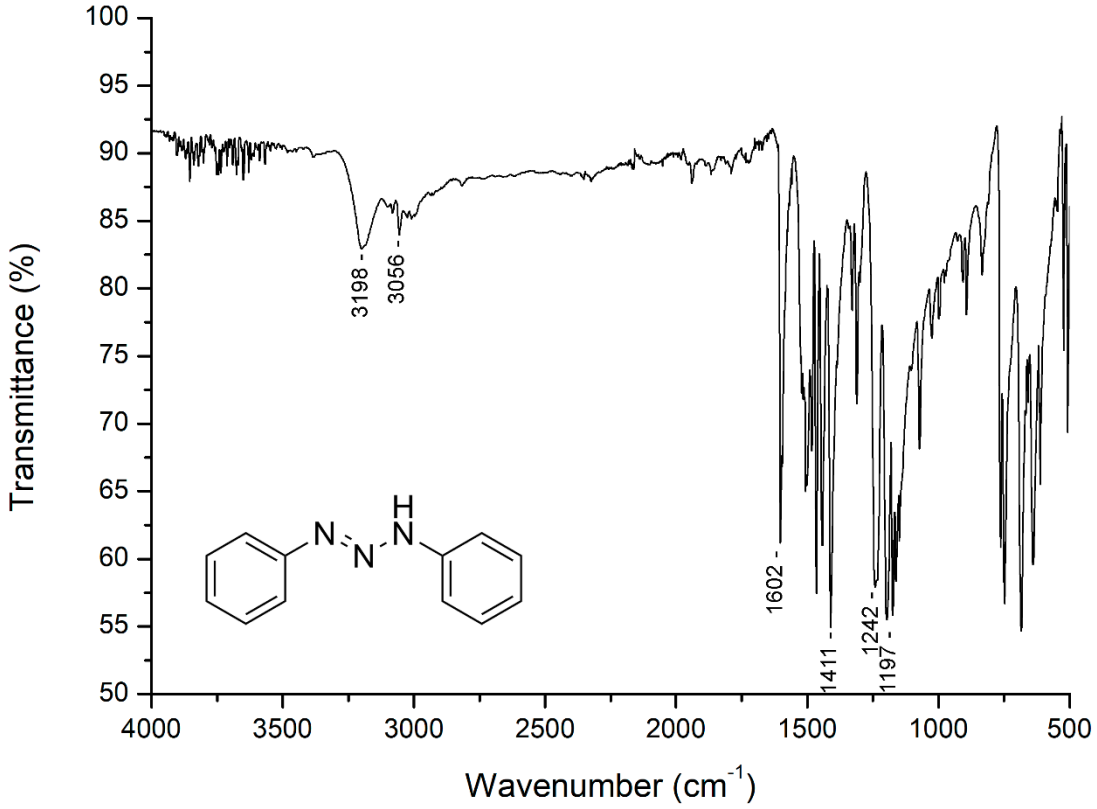


Figura A25. FTIR de **2a**. Referência 9A.

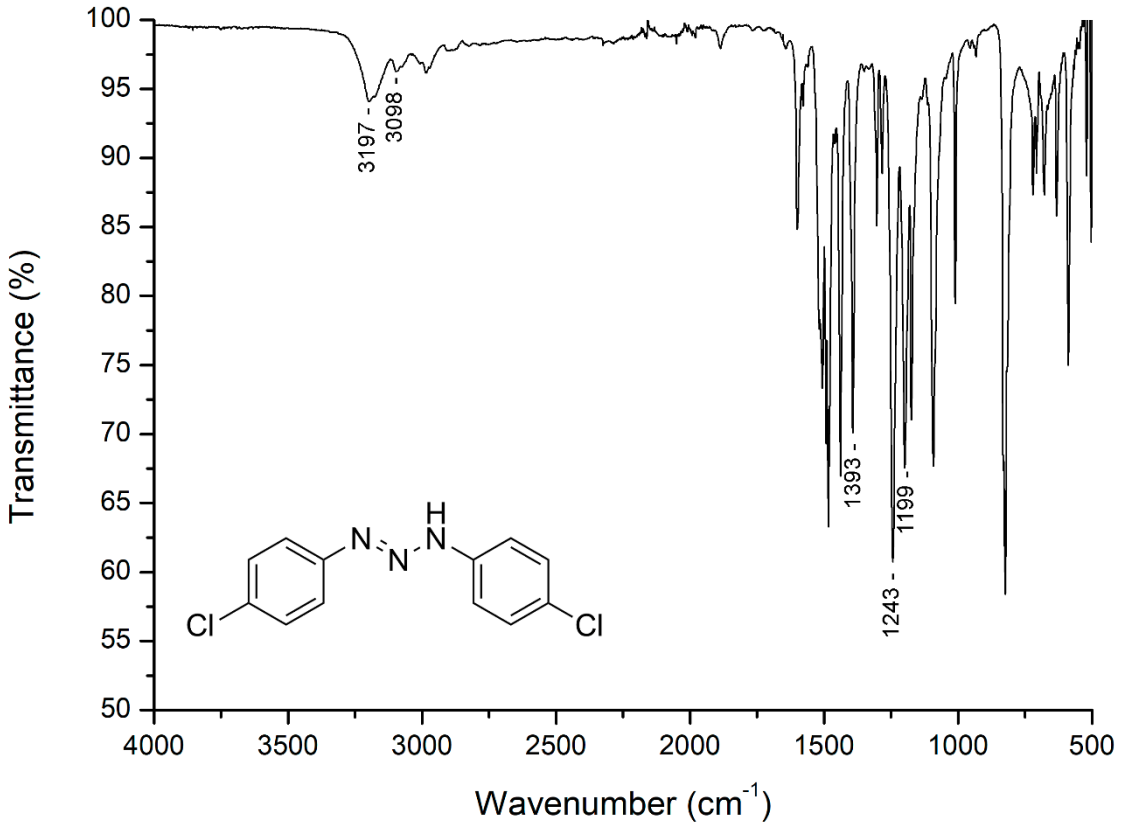


Figura A26. FTIR de **2b**.

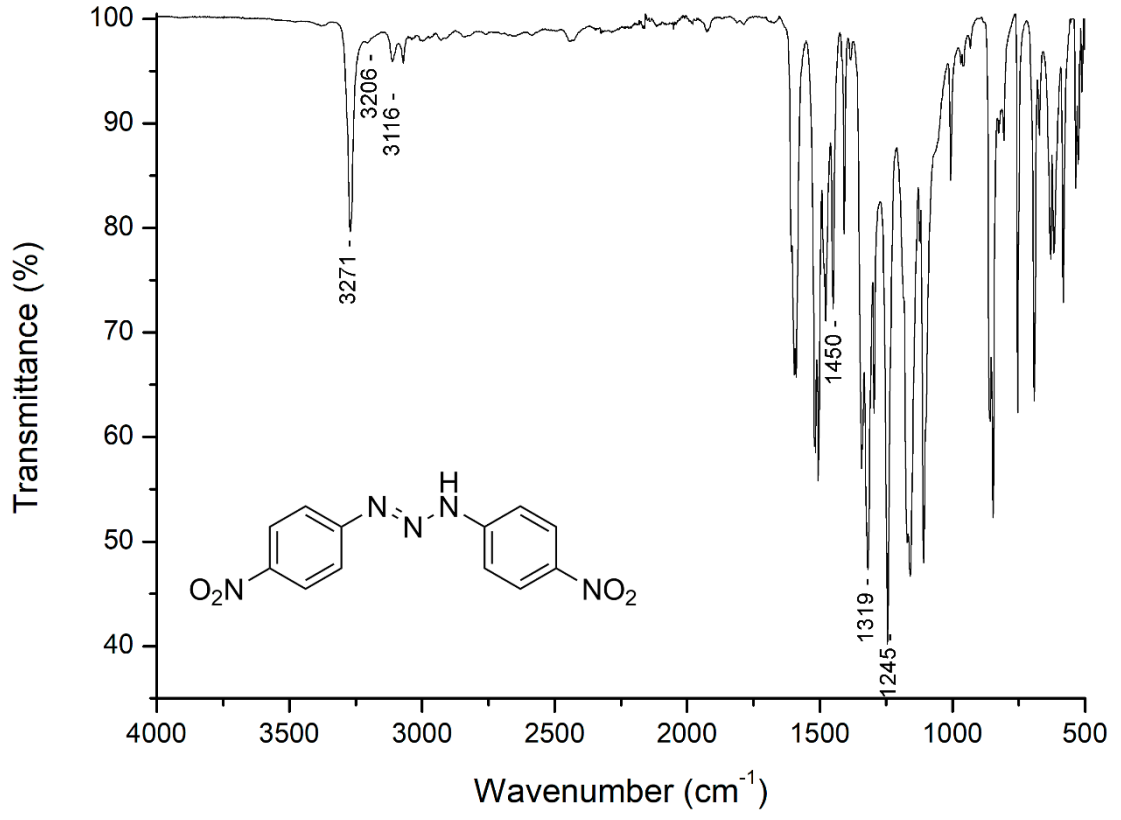


Figura A27. FTIR de **2c**. Referência 10A.

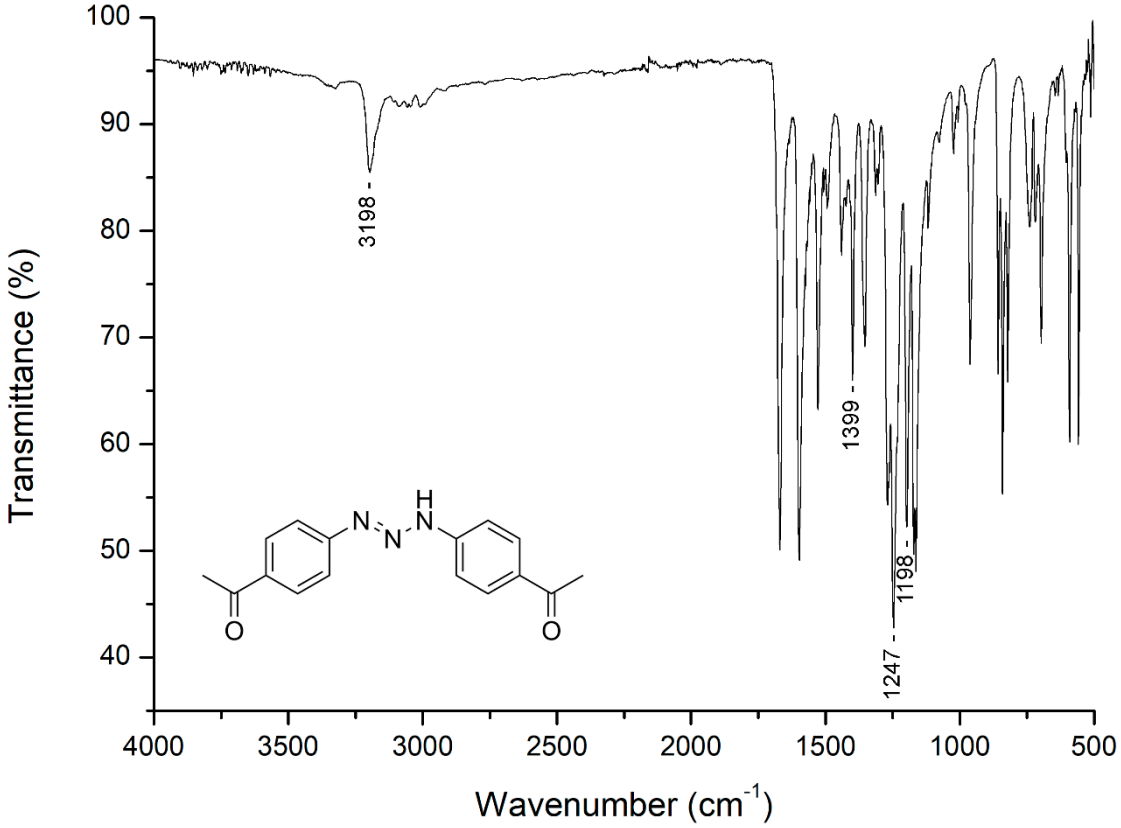


Figura A28. FTIR de **2d**. Referência 3A.

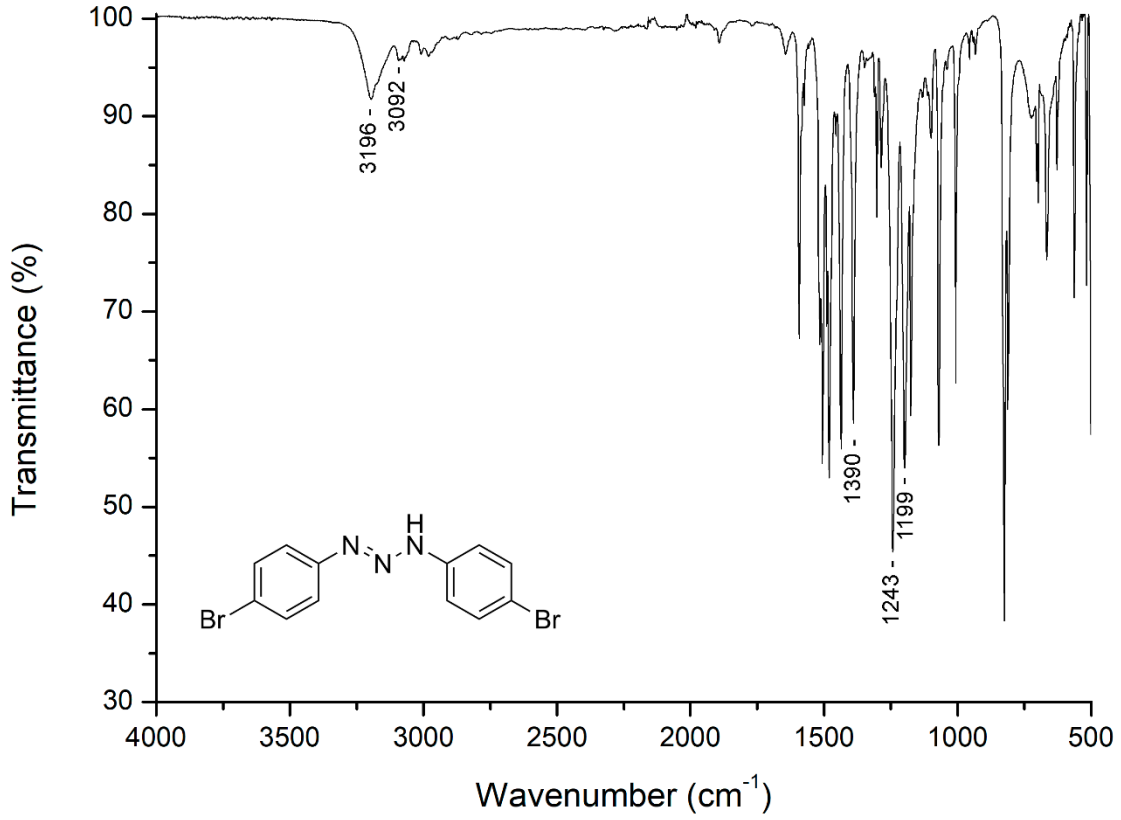


Figura A29. FTIR de **2e**. Referência 11A.

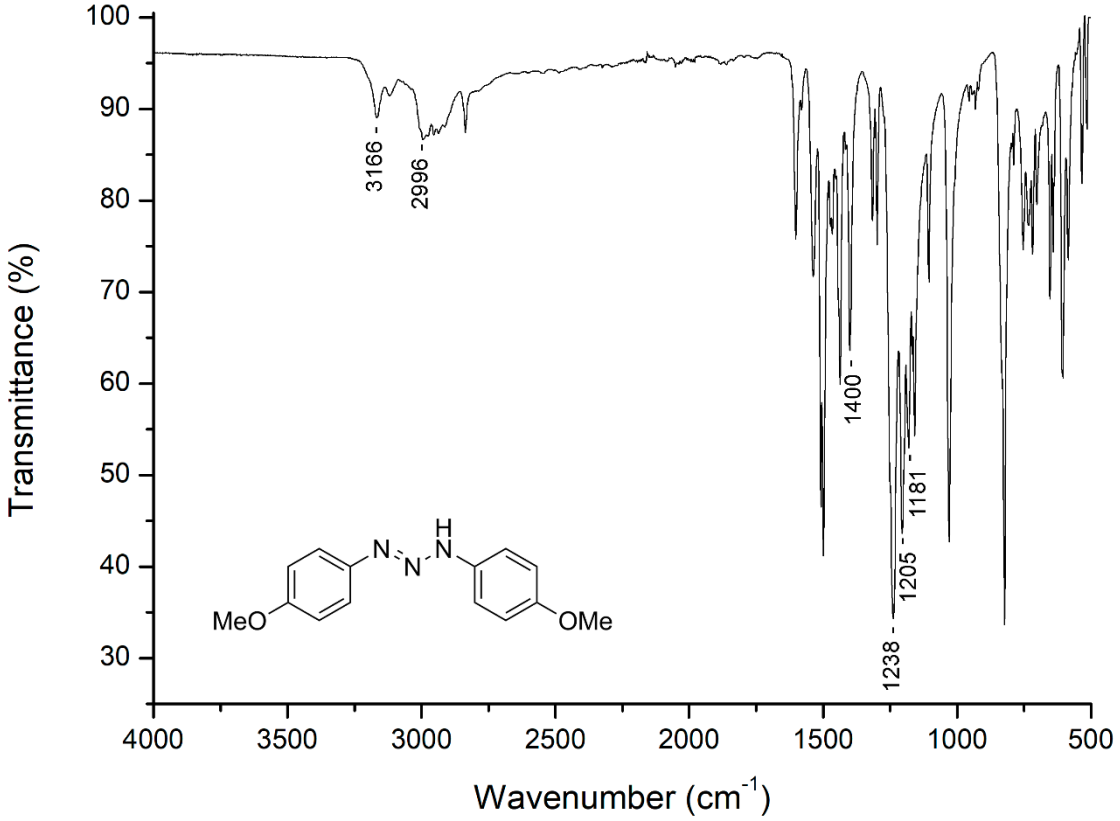


Figura A30. FTIR de **2f**.

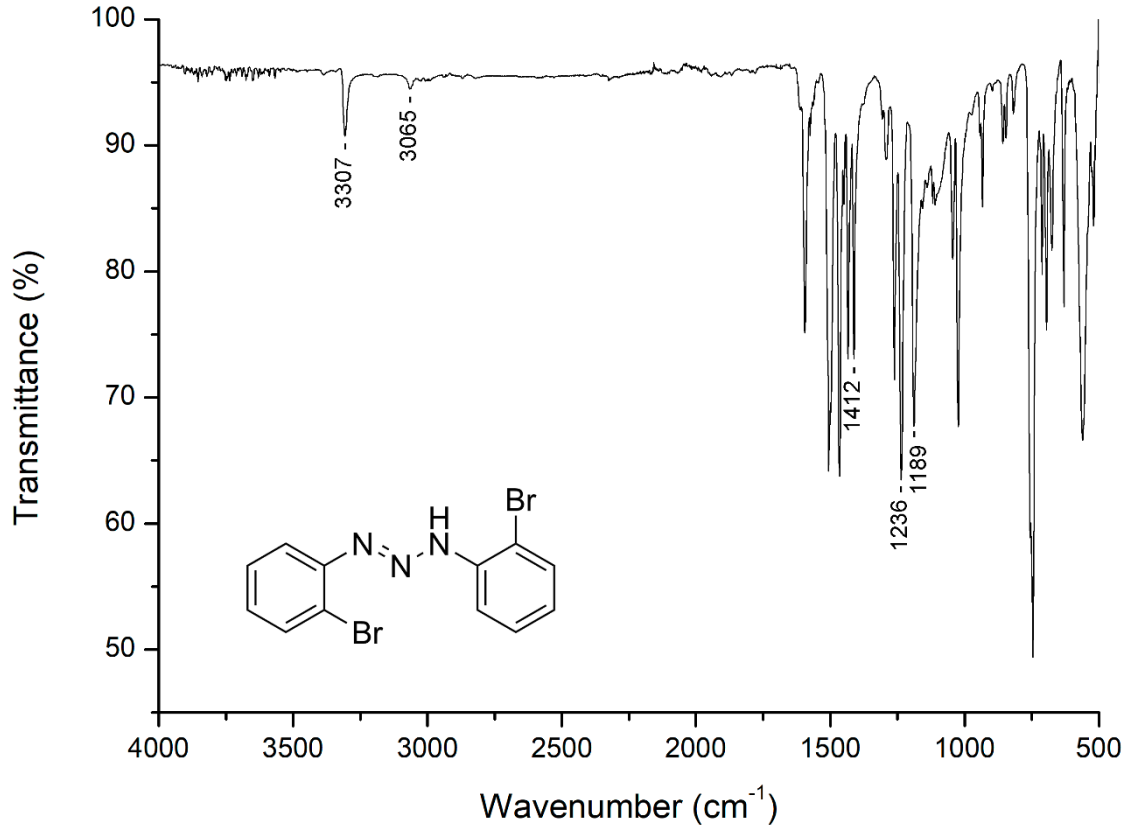


Figura A31. FTIR de **2h**. Referência 4A.

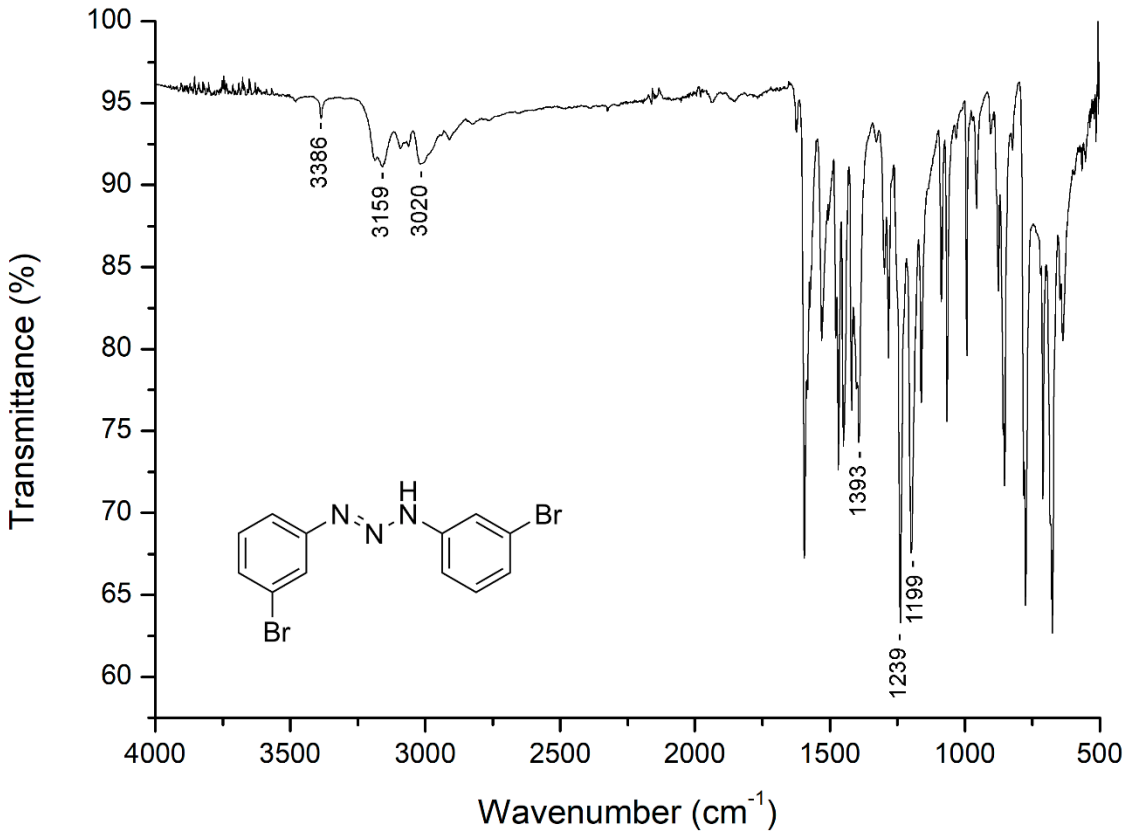


Figura A32. FTIR de **2i**.

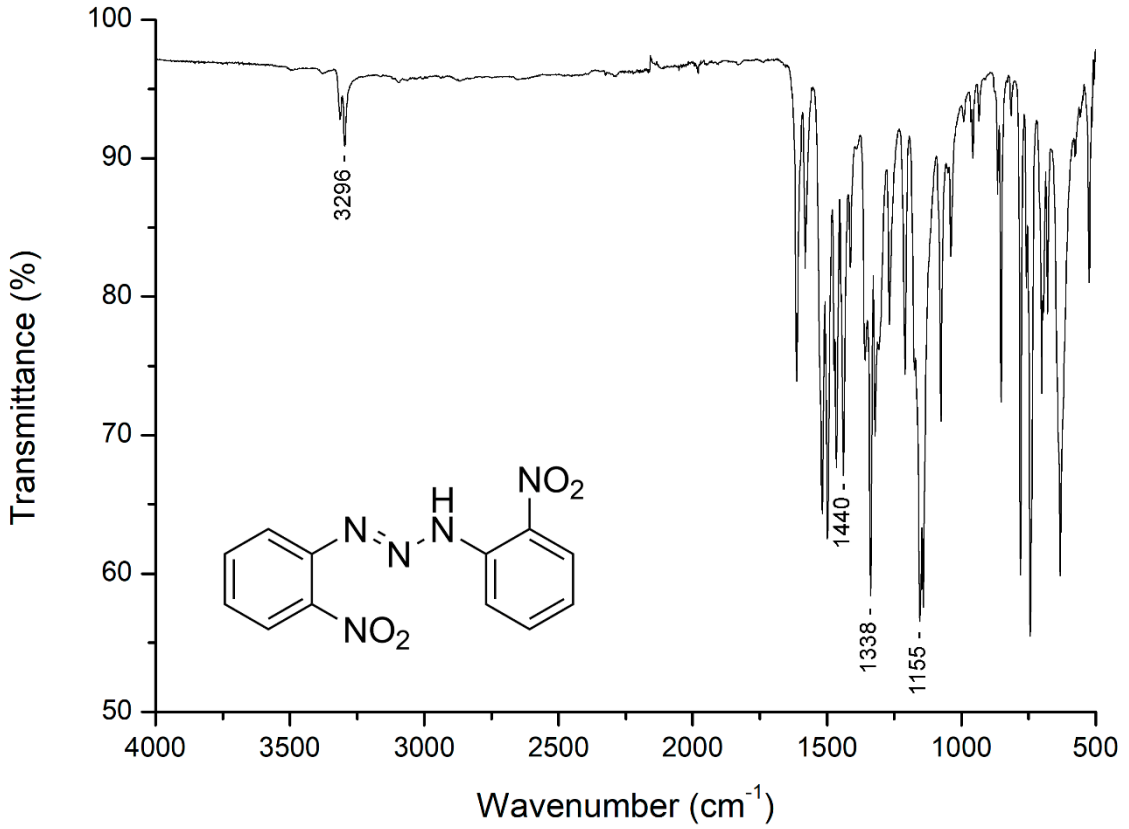


Figura A33. FTIR de **2j**. Referência 10A.

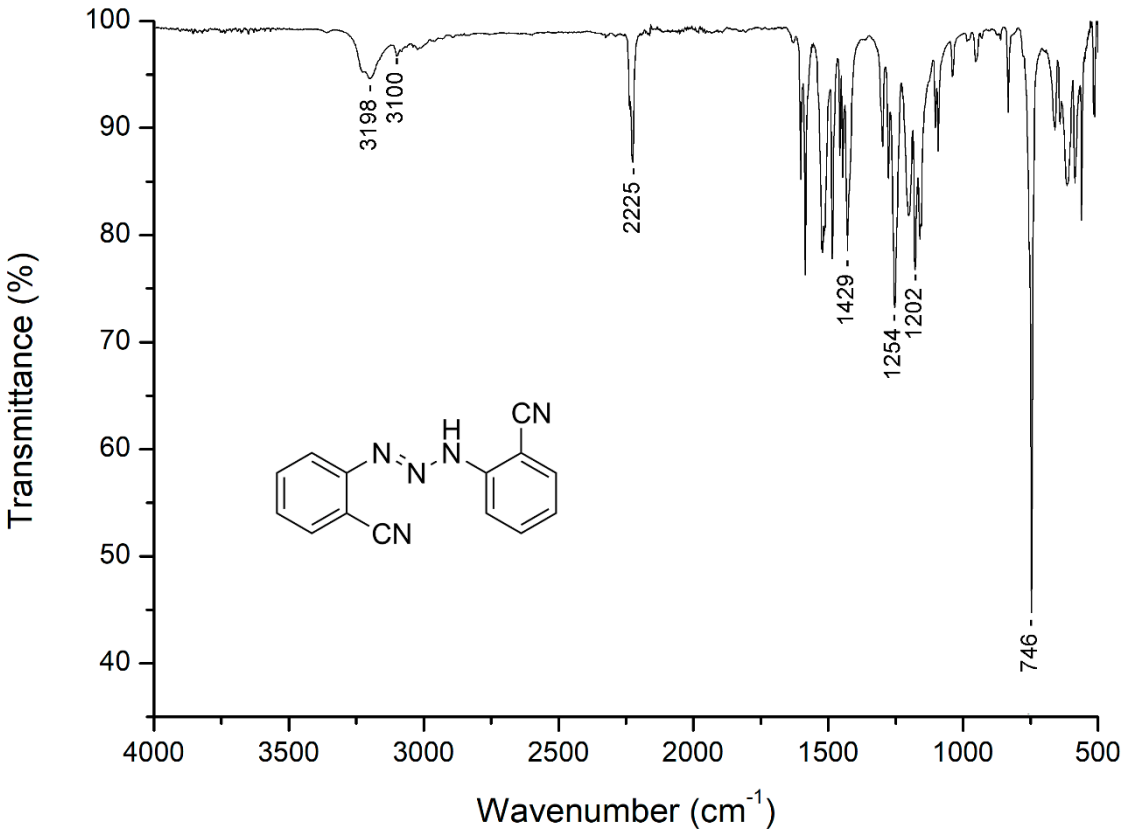


Figura A34. FTIR de **2k**. Referências 1A e 12A.

REFERÊNCIAS

1A. Vernin, G.; Siv, C.; Metzger, J. *Synthesis* **1977**, *10*, 691.

2A. Chung, Y.; Lee, H.; Ahn, K. H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9470.

3A. Giglio, V. F. *Tese de doutorado*. Universidade Federal de Santa Maria, Brasil, 2011.

4A. Paraginski, G. L.; Berticelli, C. L.; Zambiazi, P. J.; Paraginski, V. T. K.; Hörner, M.; Santos, A. J. R. W. A.; Hörner, R. *Quim. Nova* **2014**, *37*, 1138.

5A. Fereyduni, E.; Rofouei, M. K.; Kamaee, M.; Ramalingam, S.; Sharifkhani, S. M. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2012**, *90*, 193.

6A. Fabre, I.; Perego, L. A.; Berges, J.; Ciofini, I.; Grimaud, L.; Taillefer, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *35*, 5887.

7A. Cao, J.; Fang, T.; Wang, Z.; Ren, Y.; Zhan, S. *J. Mol. Catal A Chem.*. **2014**, *391*, 191.

8A. Tundo, P.; Loris, A.; Selva, *Green Chem.* **2007**, *9*, 777.

9A. Spectral Database for Organic Compounds. SDBS No. 7067; CAS Reg. No.: 136-35-6. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbsno=7067&spectrum_type=MS&fname=MSNW4820. Acessado em: 26 fev. 2021.

10A. Ando, R. M. *Dissertação de mestrado*. Universidade de São Paulo, 2005.

11A. Hörner, M.; Oliveira, G. M.; Behm, M. B.; Fenner, H. *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2006**, *632*, 615-618.

12A. Gholivand, M. B.; Mohammadi, M.; Khodadadian, M.; Rofouei, M. K. *Talanta*, **2009**, 78, 922-928.