



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Érica Gilioli de Oliveira

Nova metodologia para a síntese do centro tris-[1,2,4]-triazolo-[1,3,5]-triazina a partir de acilhidrazidas

Florianópolis

2026

Érica Gilioli de Oliveira

Nova metodologia para a síntese do centro tris-[1,2,4]-triazolo-[1,3,5]-triazina a partir de acilhidrazidas

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Eduard Westphal

Florianópolis

2026

Oliveira, Érica Gilioli de

Nova metodologia para a síntese do centro tris-[1,2,4]-
triazolo-[1,3,5]-triazina a partir de acilhidrazidas /
Érica Gilioli de Oliveira ; orientador, Eduard Westphal,
2026.

77 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas,
Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2026.

Inclui referências.

1. Química. 2. Síntese orgânica. 3.
Tristriazolotriazina. 4. Acilhidrazidas. I. Westphal,
Eduard. II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

Érica Gilioli de Oliveira

Nova metodologia para a síntese do centro tris-[1,2,4]-triazolo-[1,3,5]-triazina a partir de acilhidrazidas

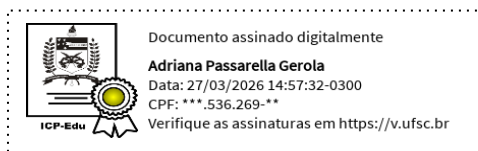
O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 27 de fevereiro de 2026, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Profa. Dra. Tula Beck Bisol
Instituto Federal de Santa Catarina

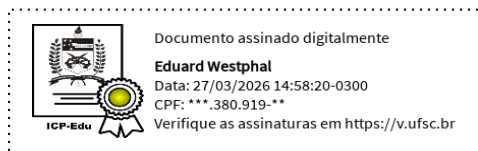
Prof. Dr. Tiago Elias Allievi Frizon
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Dra. Rachel Faverzani Magnago
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestra em Química



Coordenação do Programa de Pós-Graduação



Prof. Dr. Eduard Westphal
Orientador

Florianópolis, 2026.

À minha mãe, Cleci, e à minha avó, Maria,
que fizeram da educação o alicerce dos
meus sonhos e me deram asas para voar
mais longe.

AGRADECIMENTOS

A realização desta dissertação de mestrado foi marcada por desafios e amadurecimento. Ao longo dessa trajetória, muitas pessoas foram fundamentais para que este trabalho se concretizasse, e a todas elas registro minha sincera gratidão.

Primeiramente, agradeço ao meu orientador, Professor Dr. Eduard Westphal, por ter me acolhido em seu grupo de pesquisa. Sua orientação, apoio e empatia ao longo dessa caminhada foram essenciais para o desenvolvimento deste trabalho e para minha formação como pesquisadora.

Aos membros da banca examinadora, Profa. Dra. Tula Beck Bisol, Prof. Dr. Tiago Elias Allievi Frizon e Profa. Dra. Rachel Faverzani Magnago, agradeço por aceitarem o convite e pelas contribuições.

À Universidade Federal de Santa Catarina e ao Programa de Pós-Graduação em Química, agradeço a infraestrutura oferecida e pelas oportunidades proporcionadas durante o mestrado.

Aos órgãos de fomento, CNPq, CAPES e FAPESC, sou grata pelo apoio financeiro que possibilitou a execução desta pesquisa.

Aos colegas de laboratório André, Antônio, Franciela, Gabriel, Joice, Leonardo, Manuela, Monike, Sabrina, Samuel, Sofia e Wilson, agradeço a convivência ao longo desta trajetória. Àqueles que, além de colegas, se tornaram amigos, agradeço não apenas pelas trocas de conhecimento e pela ajuda, mas também por tornarem os dias difíceis mais leves. A convivência, as conversas e o apoio fizeram toda a diferença ao longo dessa trajetória. Em especial, agradeço à Júlia, que compartilhou comigo os desafios de algumas reações deste projeto. Obrigada por todo o apoio na ciência e na vida.

Ao meu namorado Anderson, que me incentivou desde o início dessa jornada e, mesmo à distância, sempre se fez presente. Obrigada pelo apoio, pela paciência e por acreditar em mim. Nada disso seria possível sem você. À nossa companheirinha Pandora, que tornou essa caminhada mais leve e trouxe alegria aos dias mais desafiadores, registro também meu amor e minha gratidão.

Aos meus familiares, que são a base de tudo. Em especial, à minha mãe, Cleci, e à minha avó, Maria, agradeço pelo apoio e amor incondicional, pela compreensão nos momentos de ausência e por acreditarem em mim, mesmo quando eu duvidava. Vocês são parte essencial e motivação de cada conquista.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, me incentivaram, seja na época da graduação e iniciação científica, seja me encorajando a recomeçar em um lugar diferente, bem como àqueles que, de alguma maneira, ao longo do processo, contribuíram para que esta etapa fosse concluída.

A todos, muito obrigada.

RESUMO

O núcleo tris(1,2,4-triazolo)[1,3,5]triazina (TTT) é uma estrutura heterocíclica nitrogenada e eletronicamente deficiente, de interesse na química de materiais, especialmente por sua luminescência e por sua planaridade e rigidez capaz de gerar comportamento líquido-cristalino. Apesar de pequenas alterações metodológicas, sua síntese tradicionalmente envolve o uso de tetrazóis. Neste trabalho, desenvolveu-se uma metodologia alternativa para obtenção do núcleo TTT a partir de acilhidrazidas aromáticas, por meio da substituição nucleofílica do cloreto cianúrico seguida de ciclodesidratação intramolecular. Foram avaliadas estratégias one-pot e em duas etapas, com variação do agente ciclizante, otimização do solvente e das proporções reacionais. A metodologia one-pot com SOCl_2 mostrou-se eficiente, sendo otimizada empregando 4-metoxibenzohidrazida, cloreto cianúrico, acetonitrila anidra e piridina sob atmosfera inerte, fornecendo um rendimento reprodutível de 59%. A síntese das hidrazidas precursoras foi eficiente. Entretanto, ao utilizá-las para expandir o escopo dos TTTs com diferentes efeitos eletrônicos e cadeias alquílicas longas, observaram-se limitações, incluindo baixas conversões e dificuldades de isolamento. Os resultados demonstram que a rota é viável, porém sensível à natureza estrutural do substrato e às condições operacionais.

Palavras-chave: Síntese orgânica; tristriazolotriazina; acilhidrazidas.

ABSTRACT

The tris(1,2,4-triazolo)[1,3,5]triazine (TTT) core is an electronically deficient nitrogen-containing heterocyclic structure of interest in materials chemistry, particularly due to its luminescence and its planarity and rigidity, which can induce liquid-crystalline behavior. Despite minor methodological variations, its synthesis traditionally involves the use of tetrazoles. This work developed an alternative methodology for obtaining the TTT core from aromatic acylhydrazides through nucleophilic substitution of cyanuric chloride followed by intramolecular cyclodehydration. One-pot and two-step strategies were evaluated, varying the cyclizing agent, optimizing the solvent and reaction proportions. The one-pot methodology with SOCl_2 proved efficient, optimized using 4-methoxybenzohydrazide, cyanuric chloride, anhydrous acetonitrile, and pyridine under an inert atmosphere, providing a reproducible 59% yield. The synthesis of precursor hydrazides was efficient. However, using them to expand the scope of TTTs with different electronic effects and long alkyl chains revealed limitations, including low conversions and isolation difficulties. The results demonstrate that the route is viable but sensitive to the substrate's structural nature and operational conditions.

Keywords: Organic synthesis; tristriazolotriazine; acylhydrazides.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Derivado fenílico de tris-1,2,4-triazolo-1,3,5-triazina	15
Figura 2 – Estrutura dos TTTs na forma (a) tangencial (t-TTT) e (b) radial (r-TTT). .	16
Figura 3 – Isomerização do TTT de <i>t</i> -TTT para <i>r</i> -TTT	16
Figura 4 – Breve histórico do TTT	17
Figura 5 – Estruturas dos TTTs não simétricos sintetizados pelo grupo.	18
Figura 6 – Materiais derivados do TTT que apresentam TADF	19
Figura 7 – Estrutura representativa de um derivado do TTT com pontes tiofênicas. .	19
Figura 8 – Panorama bibliométrico das publicações envolvendo o núcleo TTT entre 1990 e 2026.	20
Figura 9 – Comparação entre a metodologia clássica envolvendo derivados do tetrazol (<i>i</i>) e a investigada no presente trabalho (<i>ii</i>), envolvendo acilhidrazidas. .	23
Figura 10 – Heterociclos nitrogenados clássicos, incluindo sistemas de cinco e seis membros e estruturas policíclicas.	25
Figura 11 – Formas tautoméricas 1- <i>H</i> e 4- <i>H</i> do 1,2,4-triazol.....	26
Figura 12 – Abordagens sintéticas para a obtenção de anéis 1,2,4-triazólicos.....	27
Figura 13 – Obtenção de isômeros do TTT a partir do guanazol.	29
Figura 14 – Reação do feniltetrazol com cloreto cianúrico para obtenção do TTT	30
Figura 15 – Reatividade da 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina em relação à reação de substituição nucleofílica.	31
Figura 16 – Comparação entre os intermediários formados na reação clássica via tetrazol e via hidrazida. Círculos tracejados vermelhos indicam a semelhança nas regiões eletrofílicas das estruturas.....	32
Figura 17 – Síntese de 4-(metoxi)benzohidrazida 3a	37
Figura 18 – Conversão de um éster em hidrazida.....	38
Figura 19 – Síntese de 1,2,4-triazóis segundo metodologia descrita por Unciti-Broceta et al.	38
Figura 20 – Estrutura proposta para o produto majoritário da primeira etapa reacional, com base na análise do espectro de RMN de ¹ H.....	39
Figura 21 – Comparação entre os espectros de RMN de ¹ H do intermediário e do produto.	41
Figura 22 – Mecanismo proposto para a ciclização via SOCl ₂	42
Figura 23 – Metodologias pré-estabelecidas.....	48

Figura 24 – Hidrazidas propostas para síntese do TTT.	52
Figura 25 – Ácidos carboxílicos e ésteres utilizados como material de partida.	53
Figura 26 – Metodologias de síntese empregadas para a obtenção dos precursores a partir dos reagentes disponíveis no grupo de pesquisa.	54
Figura 27 – Rota sintética para obtenção dos ésteres de cadeia longa.	55
Figura 28– Materiais de partida disponíveis no laboratório.	56
Figura 29 – Variações do espectro de uma hidrazida para o respectivo TTT.	58
Figura 30 – Espectro de RMN de ^1H do TTT 4g	59
Figura 31 – Espectro de RMN de ^1H do TTT 4i	59
Figura 32 – Espectro de RMN de ^1H de 3,4,5-trimetoxibenzohidrazida (3e).	70
Figura 33 – Espectro de RMN de ^1H de 4-nitrobenzohidrazida (3g).	70
Figura 34 – Espectro de RMN de ^1H de Nicotinohidrazida (3j).	71
Figura 35 – Espectro de RMN de ^1H de 2,5-bis(dodeciloxy)benzohidrazida (4k).	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Testes iniciais na síntese do núcleo TTT partindo da hidrazida 3a	43
Tabela 2 – Metodologias testadas em duas etapas na síntese do núcleo TTT partindo da hidrazida 3a	45
Tabela 3 – Teste de solventes para etapas isoladas	47
Tabela 4 – Otimização de solvente e tempo reacional	49
Tabela 5 – Otimização de proporções estequiométricas e volume de SOCl ₂	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCD	Cromatografia de camada delgada
CL	Cristal líquido
DFT	Do inglês, <i>Density Functional Theory</i> – Teoria do Funcional da Densidade
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
OLED	Do inglês, <i>Organic Light-Emitting Diode</i> – Diodo orgânico emissor de luz
PPA	Do inglês, <i>Polyphosphoric Acid</i> – ácido polifosfórico
<i>p</i> -TSA	Do inglês, <i>p-toluenesulfonic acid</i> – ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
Py	Piridina
RMN de ^1H e ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono
RTP	Do inglês, <i>Room Temperature Phosphorescence</i> – Fosforescência à temperatura ambiente
<i>r</i> -TTT	Tris-[1,2,4]-triazolo-[1,3,5]-triazina na forma radial
TADF	Do inglês, <i>Thermally Activated Delayed Fluorescence</i> – Fluorescência atrasada ativada termicamente
TCT	Do inglês, <i>2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine</i> – cloreto cianúrico
TsCl	Cloreto de tosila
TTT	Tris-[1,2,4]-triazolo-[1,3,5]-triazina
<i>t</i> -TTT	Tris-[1,2,4]-triazolo-[1,3,5]-triazina na forma tangencial

SUMÁRIO

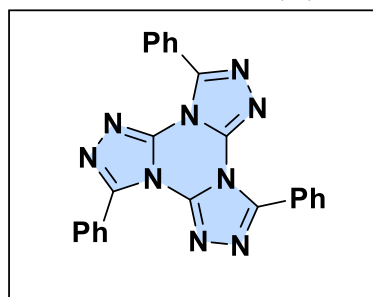
1	INTRODUÇÃO	15
1.1	JUSTIFICATIVA	22
1.2	OBJETIVOS	24
1.2.1	Objetivo Geral.....	24
1.2.2	Objetivos Específicos	24
2	DESENVOLVIMENTO	25
2.1	REVISÃO DA LITERATURA	25
2.1.1	Heterociclos 1,2,4-triazólicos.....	25
2.1.2	Estratégias sintéticas para a formação de anéis 1,2,4-triazólicos.....	26
2.1.3	O núcleo tris-[1,2,4]-triazolo-[1,3,5]-triazina (TTT).....	28
2.1.3.1	<i>Metodologia clássica de obtenção do TTT</i>	<i>30</i>
2.1.4	Potencial de rotas alternativas baseadas em acilhidrazidas	32
2.2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	34
2.2.1	Reagentes e solventes	34
2.2.2	Instrumentação	34
2.2.3	Síntese das acilhidrazidas a partir dos ésteres.....	34
2.2.4	Tentativas de ciclização para obtenção do núcleo TTT via acilhidrazidas.....	35
2.2.4.1	<i>Reações one-pot</i>	<i>35</i>
2.2.4.2	<i>Reações em duas etapas.....</i>	<i>35</i>
2.2.5	Purificação e caracterização.....	36
2.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	37
2.3.1	Desenvolvimento da metodologia	37
2.3.2	Otimização da metodologia.....	49
2.3.3	Síntese das hidrazidas	51
2.3.4	Expansão de escopo e limitações da metodologia.....	56
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
ANEXO A.....		64
ANEXO B.....		70
REFERÊNCIAS.....		72

1 INTRODUÇÃO

Os heterociclos, especialmente os nitrogenados, ocupam uma posição importante na química orgânica, tanto pela diversidade estrutural que oferecem quanto pelas propriedades eletrônicas e aplicações biológicas que podem apresentar. Entre esses sistemas, estruturas policíclicas ricas em nitrogênio têm recebido atenção devido ao seu potencial em aplicações relacionadas à condução de carga e à luminescência, além de permitirem a investigação da influência eletrônica de diferentes grupos substituintes sobre suas propriedades físico-químicas.

O núcleo tris-[1,2,4]-triazolo-[1,3,5]-triazina (TTT) constitui um exemplo relevante dessa classe estrutural. Formado por três unidades 1,2,4-triazólicas ligadas a uma 1,3,5-triazina central, o TTT apresenta arquitetura rígida, em formato de estrela e com elevada densidade de átomos de nitrogênio, como demonstrado na Figura 1. Essa combinação estrutural resulta em um sistema π -conjugado eletronicamente deficiente, com caráter aceitador de elétrons, o que favorece sua aplicação em materiais orgânicos funcionais, principalmente quando combinado a substituintes doadores de elétrons¹.

Figura 1 – Derivado fenílico de tris-1,2,4-triazolo-1,3,5-triazina



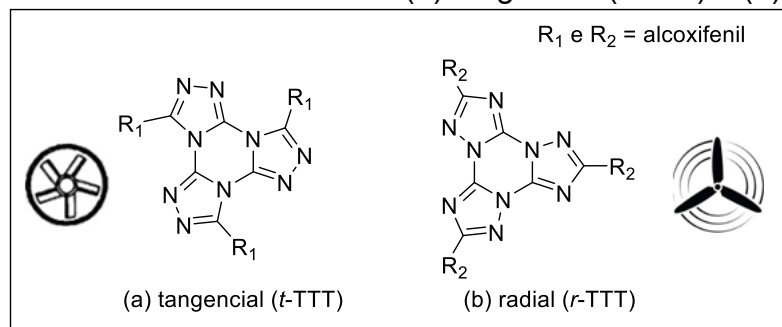
Fonte: elaborada pela autora.

Do ponto de vista estrutural, o núcleo TTT apresenta elevada rigidez e simetria aproximada C_3 , características que favorecem empacotamento ordenado em estado sólido e potencial conjugação eletrônica estendida. A possibilidade de funcionalização periférica nas unidades triazólicas amplia ainda mais sua versatilidade, permitindo modulação de propriedades eletrônicas, térmicas e intermoleculares.

Outro aspecto estrutural do sistema tris-triazolotriazina é a existência de duas formas isoméricas definidas pela orientação relativa dos anéis triazólicos em relação

ao núcleo triazínico central. Essas formas são comumente descritas como tangencial (t-TTT), também denominada “roda de pás”, e radial (r-TTT), ou “hélice” (Figura 2)².

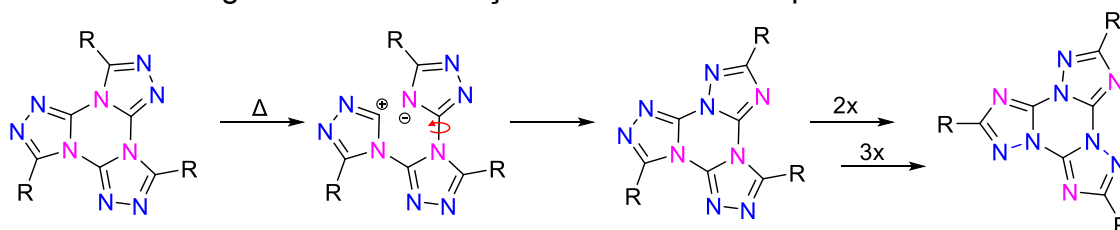
Figura 2 – Estrutura dos TTTs na forma (a) tangencial (t-TTT) e (b) radial (r-TTT).



Fonte: elaborada pela autora.

A interconversão entre esses isômeros, geralmente induzida por aquecimento, ocorre por meio de rearranjos do tipo abertura/fechamento de anel, frequentemente associados a mecanismos análogos ao rearranjo de Dimroth². Esse processo envolve modificações na conectividade N–N/N–C do sistema heterocíclico (Figura 3) e apresenta implicações diretas sobre estabilidade térmica, simetria molecular, propriedades ópticas e comportamento mesomórfico^{3,4}. De modo geral, o isômero tangencial (*t*-TTT) é o mais frequentemente obtido nas condições sintéticas convencionais e o mais amplamente reportado na literatura, sendo, portanto, a forma estrutural predominantemente considerada neste trabalho, salvo indicação em contrário.

Figura 3 – Isomerização do TTT de *t*-TTT para *r*-TTT

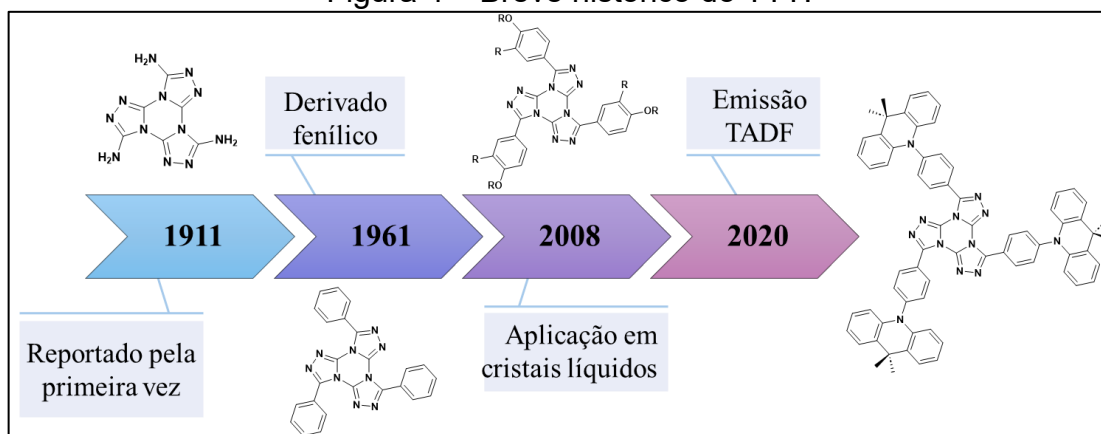


Fonte: Adaptado de (HOJO et al., 2022)².

A sua origem remonta aos trabalhos de Hofmann e Ehrhart, que em 1911 investigavam produtos de condensação obtidos na reação entre dicianodiamida e hidrazina. Nessa ocasião, relataram a formação de um composto denominado “melamazina” pela fusão de dicianodiamida com sais de hidrazina, em uma reação exotérmica, com liberação de amônia e precipitação de um sólido praticamente

insolúvel. O material bruto foi sucessivamente extraído com ácido clorídrico diluído quente e, posteriormente, com solução de amônia aquecida, fornecendo um resíduo branco de elevada estabilidade, classificado por eles como uma “azina” nitrogenada⁵. Décadas mais tarde, Kaiser e colaboradores⁶ reinterpretaram estruturalmente esse composto, demonstrando, por oxidação com permanganato alcalino, a formação de ácido cianúrico e nitrogênio e atribuindo a estrutura 3,7,11-triamino-tris-1,2,4-triazolo[4,3-*a*:4',3'-*c*:4'',3''-*e*]-triazina, isto é, o primeiro exemplo do centro TTT, conforme mostrado na Figura 4.

Figura 4 – Breve histórico do TTT.



Fonte: elaborada pela autora.

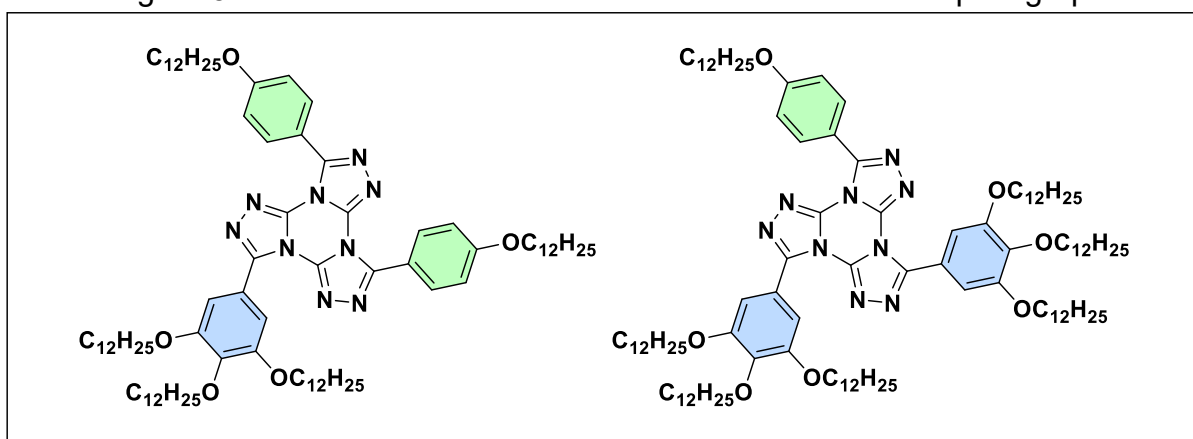
Na década de 1960, foi realizada a síntese do derivado fenílico do TTT; contudo, o heterociclo não despertou grande interesse científico naquele período. Somente em 2008, o TTT passou a ser explorado de maneira mais sistemática, quando foi empregado pela primeira vez no desenvolvimento de cristais líquidos (CLs), especificamente cristais líquidos discóticos, em trabalho realizado por Rodrigo Cristiano no Grupo de Pesquisa de Materiais Moleculares e Mesomórficos (GPM₃), sob supervisão do Prof. Hugo Gallardo⁷.

A partir desse marco, o interesse pelo TTT cresceu significativamente, inicialmente concentrando-se no campo dos materiais líquido-cristalinos. Os estudos passaram a investigar modificações estruturais do TTT no contexto de cristais líquidos, incluindo variações no tipo⁸, número e comprimento das cadeias periféricas indutoras de mesofase^{9,10,11}, bem como a expansão do núcleo rígido por meio da fusão com anéis condensados¹², da introdução de grupos ariletinila¹³ ou de substituintes benzoato¹⁴, além da obtenção de diferentes isômeros estruturais^{3,15}. Diversas

estratégias foram exploradas com o objetivo de compreender o comportamento térmico e as propriedades fotofísicas desses materiais, principalmente pelos grupos GPM₃ e pelo grupo do Prof. Heiner Detert (University of Mainz, Alemanha).

Mais recentemente, o grupo de pesquisa foi o primeiro a sintetizar um TTT não simétrico (Figura 5), demonstrando que a simetria reduzida melhora seu comportamento líquido-cristalino, reduzindo as temperaturas de transição e aumentando sua estabilidade, além de aumentar o rendimento quântico de luminescência, sendo estes resultados importantes para aplicações do material¹⁶.

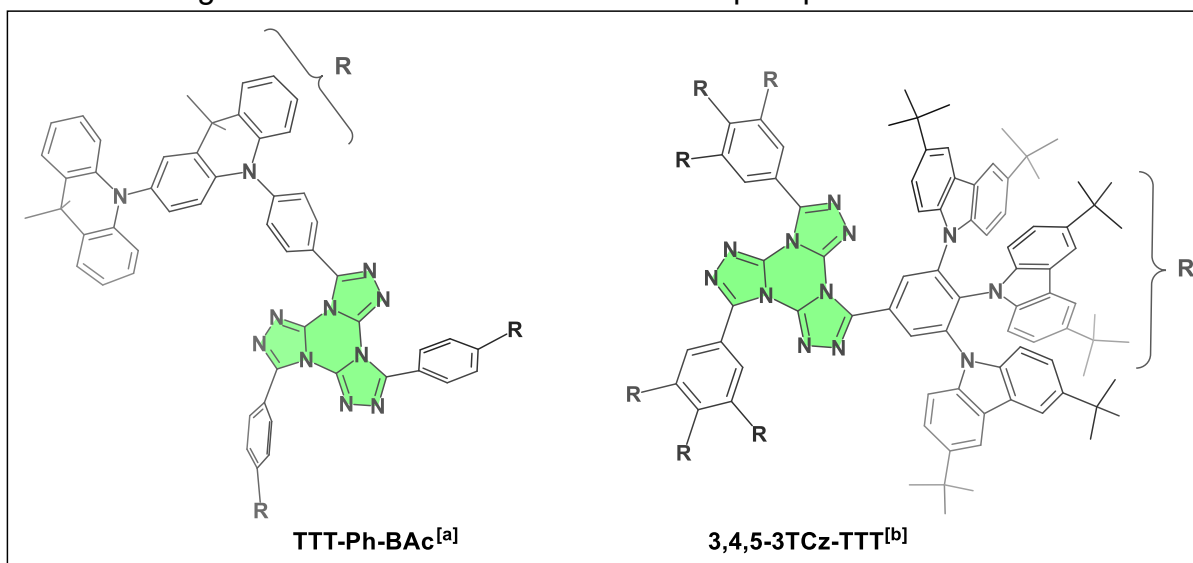
Figura 5 – Estruturas dos TTTs não simétricos sintetizados pelo grupo.



Fonte: adaptado de (KUTZ et al., 2025)¹⁶.

Além da aplicação em cristais líquidos, os derivados do TTT vêm sendo amplamente explorados no campo da optoeletrônica orgânica. A Figura 6 apresenta dois exemplos desses materiais. Em 2020, foi demonstrado que o núcleo TTT pode atuar como unidade aceitadora eficiente em arquiteturas do tipo doador–aceitador, permitindo o desenvolvimento de emissores azuis com fluorescência retardada ativada termicamente (TADF, do inglês *Thermally Activated Delayed Fluorescence*) e desempenho promissor em dispositivos OLED (do inglês, *Organic Light-Emitting Diode*) processados por solução¹⁷. No mesmo contexto, estudos posteriores evidenciaram que a modulação estrutural do núcleo tris-triazolotriazina possibilita o ajuste fino das propriedades eletrônicas e do acoplamento entre estados singleto e tripleto, consolidando o TTT como plataforma versátil para emissores azuis de alta eficiência¹⁸.

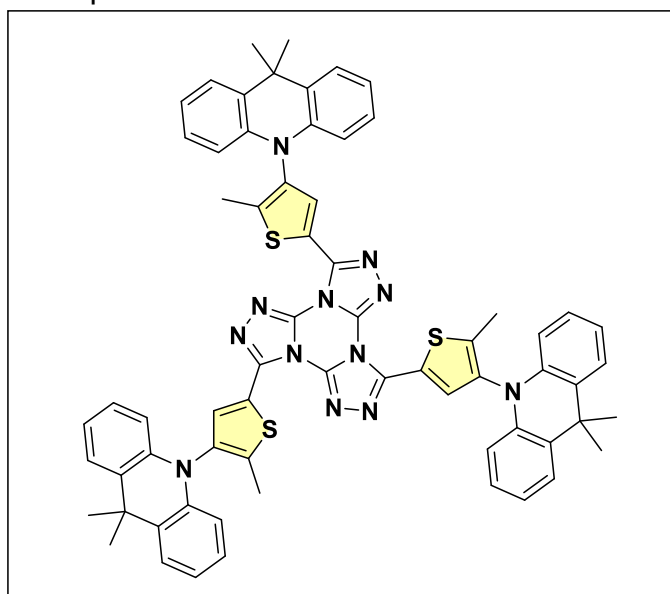
Figura 6 – Materiais derivados do TTT que apresentam TADF.



Fonte: adaptado de (WANG et al., 2020)¹⁷ e (HUNDEMER et al., 2020)¹⁸.

Recentemente, foi demonstrado que modificações estruturais adicionais nesse núcleo permitem acessar também o regime de fosforescência à temperatura ambiente (RTP, do inglês *Room Temperature Phosphorescence*) em solução. A incorporação de pontes tiofênicas contendo enxofre entre as unidades doadoras e o núcleo aceitador aumentou o acoplamento spin-órbita (Figura 7), favorecendo a emissão a partir do estado tripleto mesmo em meio solução, um comportamento incomum para sistemas orgânicos livres de metais¹⁹.

Figura 7 – Estrutura representativa de um derivado do TTT com pontes tiofênicas.

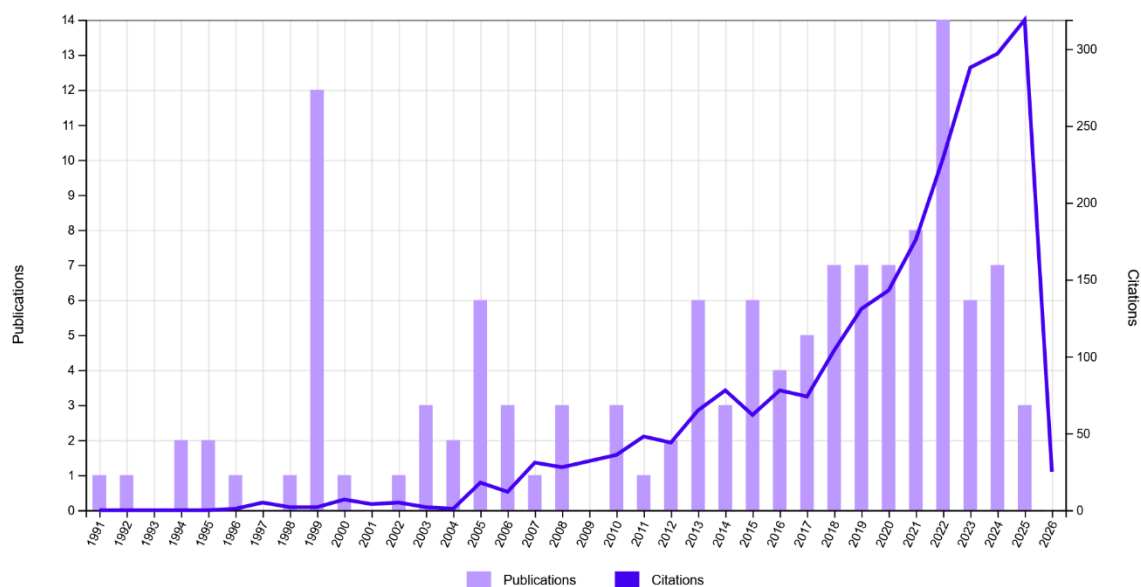


Fonte: adaptado de (LUCIANO, 2023)¹⁹.

Paralelamente aos avanços acadêmicos, o núcleo TTT também foi explorado no contexto de propriedade intelectual, evidenciando seu potencial tecnológico. A patente brasileira BR102015018664A2 descreve um bloco de construção derivado do heterociclo TTT, bem como o processo para sua obtenção e aplicação na síntese de materiais orgânicos conjugados²⁰. O documento destaca propriedades como estabilidade térmica e fotoquímica, além de fluorescência no estado sólido e em solução, apontando sua aplicação promissora em dispositivos optoeletrônicos, como células solares orgânicas.

A relevância do núcleo TTT também pode ser evidenciada por meio de análise bibliométrica. Uma busca realizada na base *Web of Science* utilizando os termos “*tristriazolotriazine**” ou “*tris(triazolo)triazine**” ou “*tris-1,2,4-triazolo-1,3,5-triazine**” ou “*tris[1,2,4]triazolo[1,3,5]triazine**” revelou um total de 134 publicações no período entre 1976 até 2026. A Figura 8 apresenta a distribuição anual de publicações e citações associadas a esse tema desde 1990 até 2026.

Figura 8 – Panorama bibliométrico das publicações envolvendo o núcleo TTT entre 1990 e 2026.



Fonte: Web of Science.

Observa-se que, durante várias décadas, a produção científica permaneceu relativamente esparsa. Entretanto, a partir de 2015 verifica-se um crescimento acentuado no número anual de publicações, com picos recentes superior a dez artigos por ano. Esse comportamento sugere uma renovação do interesse pelo núcleo TTT,

agora inserido em contextos mais amplos, como materiais funcionais, química supramolecular, fotofísica etc.

O impacto científico é ainda mais expressivo quando analisadas as métricas de citação. O conjunto de trabalhos acumulou 2.389 citações, correspondendo a uma média de 17 citações por artigo, que é um valor significativo para um tema tão específico. Em termos geográficos, a China lidera em número de publicações (34 trabalhos), enquanto o Brasil ocupa a quinta posição, com seis publicações registradas, atribuídas aos pesquisadores Hugo Gallardo, Eduard Westphal e Tiago A. Frizon. O crescimento recente e expressivo da curva de citações indica que o TTT deixou de apresentar apenas relevância sintética, passando a ocupar posição estratégica no desenvolvimento de arquiteturas moleculares complexas e materiais com propriedades eletrônicas e ópticas ajustáveis.

1.1 JUSTIFICATIVA

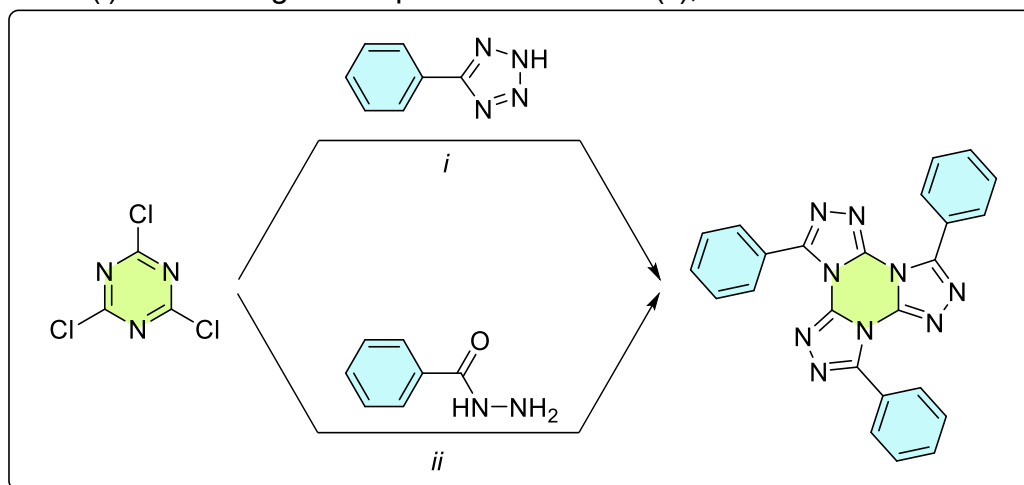
Apesar do interesse crescente e da versatilidade estrutural associada ao TTT, sua síntese permanece essencialmente restrita a uma única metodologia básica, envolvendo cloreto cianúrico e derivados tetrazólicos (Figura 9i), com apenas pequenas variações de base e solvente. Embora essa rota seja amplamente utilizada e bem estabelecida na literatura, ela apresenta limitações importantes.

Entre as principais limitações dessa abordagem destaca-se a necessidade de síntese prévia de derivados tetrazólicos, os quais são frequentemente obtidos a partir de azida de sódio, reagente associado a elevada toxicidade e riscos. Além disso, a preparação e o isolamento desses intermediários podem demandar etapas adicionais de purificação, tornando o processo mais trabalhoso e menos eficiente. Soma-se a isso a própria natureza estrutural do anel tetrazólico, que pode impor restrições ao emprego de grupos volumosos ou funcionalizados. Fatores como impedimento estérico e compatibilidade funcional tendem a limitar o escopo da metodologia, dificultando a obtenção de derivados estruturalmente mais complexos. Essas características podem restringir a diversidade de substituintes introduzidos e dificultar a expansão da biblioteca molecular baseada no núcleo TTT. Além disso, a dependência de uma única estratégia sintética reduz a flexibilidade no planejamento de novos derivados.

Outro aspecto relevante refere-se à ausência de rotas complementares que permitam comparar condições reacionais, rendimentos e tolerância funcional. A disponibilidade de metodologias alternativas não apenas amplia o repertório sintético, mas também contribui para a compreensão mecanística do processo de formação do núcleo heterocíclico, permitindo avaliar possíveis intermediários e trajetórias reacionais distintas.

Nesse cenário, o desenvolvimento de metodologias alternativas para a construção do núcleo TTT representa uma contribuição relevante para o estudo de novos derivados. Estratégias que dispensem o intermediário tetrazólico e empreguem reagentes mais acessíveis podem ampliar o escopo estrutural e oferecer rotas mais seguras e adaptáveis.

Figura 9 – Comparação entre a metodologia clássica envolvendo derivados do tetrazol (*i*) e a investigada no presente trabalho (*ii*), envolvendo acilhidrazidas.



Fonte: elaborada pela autora.

Com base na análise do mecanismo proposto para a reação tradicional, conforme discutido na seção 1.3.4, percebeu-se a possibilidade de gerar intermediários de polaridade semelhante através da reação do cloreto cianúrico com acilhidrazidas (Figura 9*ii*), permitindo o desenvolvimento de uma rota alternativa envolvendo uma ciclização desidratativa. Exemplos na literatura para reações análogas descritas para outros heterociclos, como sistemas 1,3,4-oxadiazólicos, sugerem viabilidade mecanística para a construção de sistemas triazólicos a partir de hidrazidas²¹.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Desenvolver e avaliar uma estratégia sintética alternativa para a obtenção do núcleo tris-[1,2,4]-triazolo-[1,3,5]-triazina (TTT) a partir de acilhidrazidas, investigando sua viabilidade como rota complementar à metodologia clássica baseada em derivados tetrazólicos.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar e caracterizar acilhidrazidas adequadas à ciclização proposta.
- Investigar condições reacionais capazes de promover a formação do núcleo TTT a partir das acilhidrazidas, avaliando diferentes agentes ativadores e parâmetros experimentais.
- Comparar a rota proposta com a metodologia tradicional descrita na literatura, considerando aspectos como etapas envolvidas, segurança operacional e potencial versatilidade estrutural.
- Avaliar as limitações da estratégia alternativa desenvolvida, identificando fatores que influenciam a eficiência do processo de ciclização.
- Contribuir para a ampliação do repertório metodológico disponível para a construção do núcleo TTT, fornecendo subsídios para futuras aplicações estruturais e funcionais.

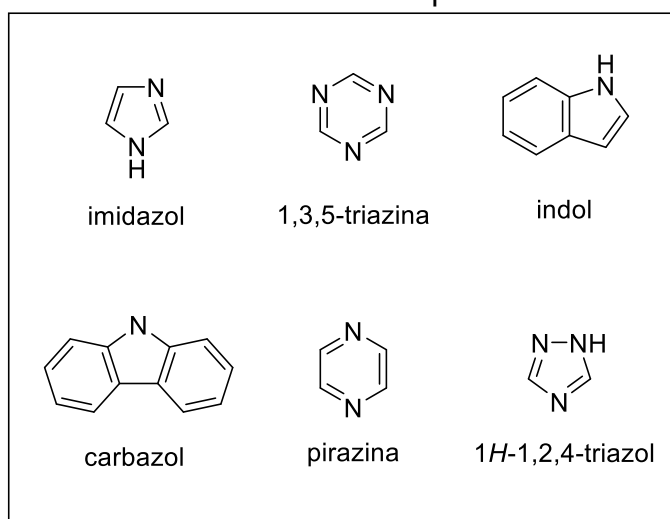
2 DESENVOLVIMENTO

2.1 REVISÃO DA LITERATURA

2.1.1 Heterociclos 1,2,4-triazólicos

A incorporação de átomos de nitrogênio em sistemas cíclicos altera significativamente a distribuição eletrônica do anel, influenciando propriedades como basicidade, aromaticidade, polaridade e reatividade química. Há uma grande variedade de heterociclos nitrogenados e podemos ver alguns exemplos amplamente estudados na Figura 10, como o imidazol, triazina e indol, que desempenham papel importante em química medicinal, catálise e ciência de materiais, evidenciando a versatilidade estrutural e eletrônica dessa classe de compostos^{22,23,24,25,26}.

Figura 10 – Heterociclos nitrogenados clássicos, incluindo sistemas de cinco e seis membros e estruturas policíclicas.



Fonte: elaborada pela autora.

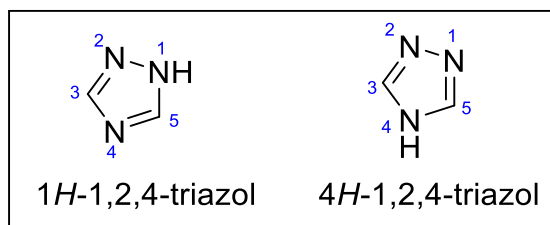
A presença de átomos de nitrogênio em arranjos conjugados tende a gerar sistemas com caráter aceitador de elétrons, tornando esses compostos particularmente interessantes para aplicações em materiais orgânicos semicondutores e dispositivos optoeletrônicos^{27,28}.

Na busca por uma nova metodologia de síntese do heterociclo policondensado TTT, é pertinente analisar sistemas análogos, porém menores e estruturalmente mais simples, como fonte de inspiração para a resolução de um

sistema mais complexo. Ao examinar o heterociclo TTT, observa-se que ele é constituído por três anéis triazólicos interconectados por duas ligações distintas: uma envolvendo um átomo de carbono e outra envolvendo um átomo de nitrogênio. Dessa forma, o estudo do heterociclo 1,2,4-triazólico e das metodologias disponíveis para sua síntese pode fornecer fundamentos importantes para o desenvolvimento de uma nova rota sintética para o TTT.

Os anéis 1,2,4-triazólicos são relevantes devido à sua estabilidade aromática e versatilidade sintética. Possui estrutura aromática (6 elétrons π em 5 átomos, sendo que 1 par de elétrons vem de um dos nitrogênios), que confere maior estabilidade térmica e química. A presença de três nitrogênios em um ciclo de cinco membros possibilita a existência de sítios nucleofílicos e de coordenação, o que os torna úteis para aplicações, tanto em química medicinal quanto em materiais luminescentes^{29,30}. Além disso, apresenta três formas em equilíbrio tautomérico em solução, sendo duas quimicamente equivalentes (1H e 2H), portanto na prática têm-se as duas estruturas da Figura 11³¹.

Figura 11 – Formas tautoméricas 1-H e 4-H do 1,2,4-triazol.



Fonte: elaborada pela autora.

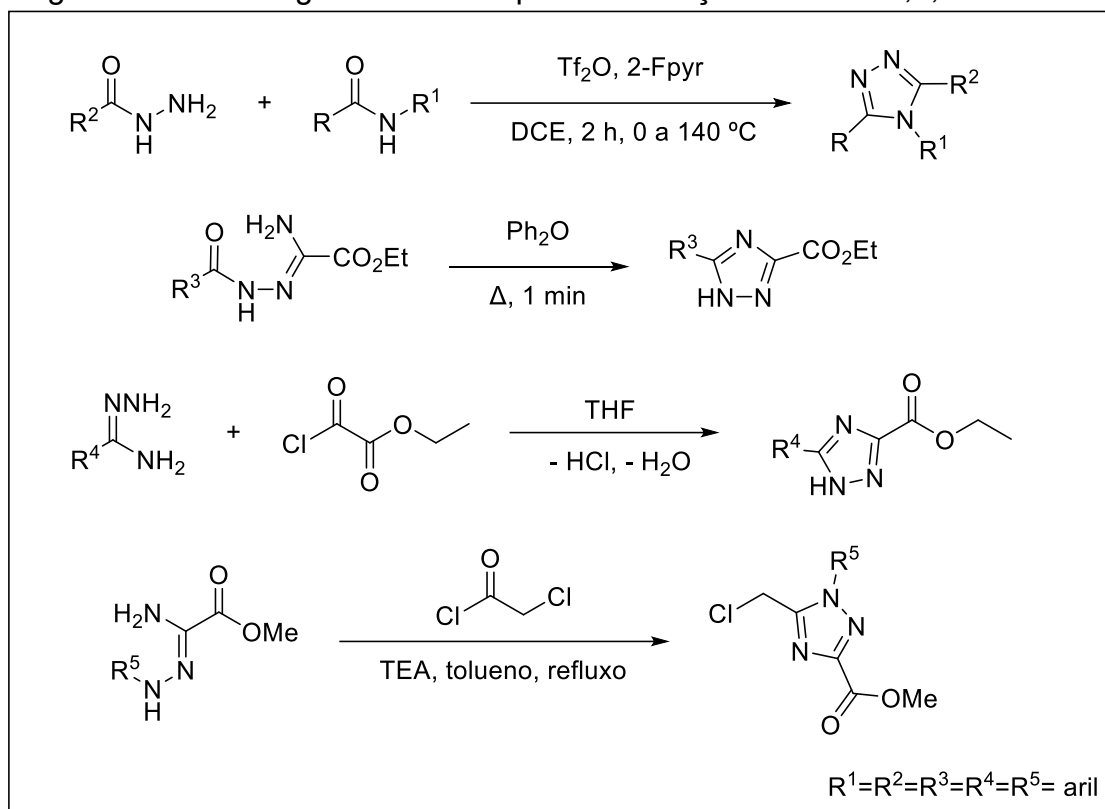
A funcionalização nos carbonos C3 e C5 permite a introdução de grupos arílicos, alquila e grupos doadores ou aceptores. Essa flexibilidade sintética justifica sua ampla aplicação em fármacos (antifúngicos como fluconazol), ligantes de metais de transição e blocos construtores para TADF e materiais porosos^{29,30,32,33}.

2.1.2 Estratégias sintéticas para a formação de anéis 1,2,4-triazólicos

A formação de anéis 1,2,4-triazólicos pode ser realizada por diferentes abordagens sintéticas, geralmente baseadas em reações de ciclização envolvendo precursores nitrogenados adequados. Entre as estratégias mais empregadas destacam-se: (i) ciclizações de hidrazidas ou tiossemicarbazidas mediante ativação

de carbonilas; (ii) condensação de amidrazonas com derivados acilantes e (iii) reações de hidrazinas com nitrilas ativadas, seguidas de ciclização intramolecular, como podemos observar nos exemplos da Figura 12³⁴.

Figura 12 – Abordagens sintéticas para a obtenção de anéis 1,2,4-triazólicos.



Fonte: adaptado de (RODRIGUES et al., 2025)³⁴.

Assim como no primeiro exemplo da Figura 12, há outros relatos na literatura que descrevem a obtenção de 1,2,4-triazóis a partir de hidrazidas. Mas de modo geral, a hidrazida passa por um processo de ativação da carbonila por agentes desidratantes ou acilantes, o que aumenta o caráter eletrofílico do carbono carbonílico. Em seguida, o nitrogênio de outro reagente (no caso do exemplo, a amida) atua como nucleófilo, atacando o carbono ativado e formando um intermediário cíclico. A etapa seguinte envolve a eliminação de água ou um grupo ativado, conduzindo à reorganização eletrônica do sistema e à formação do anel aromático de cinco membros³⁴.

No segundo exemplo, a ativação não depende do emprego de um agente eletrofílico forte, mas sim do aquecimento do sistema. A reação é conduzida em difenil éter (Ph_2O), solvente inerte de alto ponto de ebulição, que permite atingir temperaturas elevadas e, assim, promover a ativação térmica da hidrazida. Nessas condições, o

aumento da energia do sistema favorece tanto a maior reatividade da carbonila quanto a aproximação conformacional adequada entre os centros nucleofílico e eletrofílico presentes na própria molécula. Sob aquecimento, o nitrogênio nucleofílico da hidrazida realiza ataque intramolecular ao carbono carbonílico. A etapa seguinte envolve eliminação de uma molécula de água e na formação do heterociclo³⁴.

No terceiro exemplo, uma amidrazona reage com um cloreto de acila. Inicialmente, ocorre a acilação do nitrogênio nucleofílico da amidrazona pelo cloreto de ácido, formando um intermediário mais reativo. Em seguida, o nitrogênio mais externo ataca intramolecularmente o carbono carbonílico, promovendo o fechamento do anel e a eliminação do grupo abandonador, levando à formação do sistema aromático 1,2,4-triazólico³⁴.

De forma semelhante, no quarto exemplo, observa-se uma etapa de acilação envolvendo um grupo cloroacetil. Esse novo grupo é mais ativado do que a carbonila do éster, portanto favorece o ataque nucleofílico intramolecular por um dos nitrogênios presentes no sistema, promovendo a ciclização. A formação do anel é seguida por uma eliminação e pela reorganização eletrônica do intermediário, culminando na obtenção do heterociclo³⁴.

A comparação entre essas estratégias evidencia que múltiplos caminhos mecanísticos podem conduzir à formação de anéis triazólicos, dependendo da natureza do precursor empregado e das condições reacionais adotadas. Dessa forma, a exploração de diferentes blocos construtores nitrogenados representa uma oportunidade para ampliar o repertório sintético disponível para sistemas heterocíclicos.

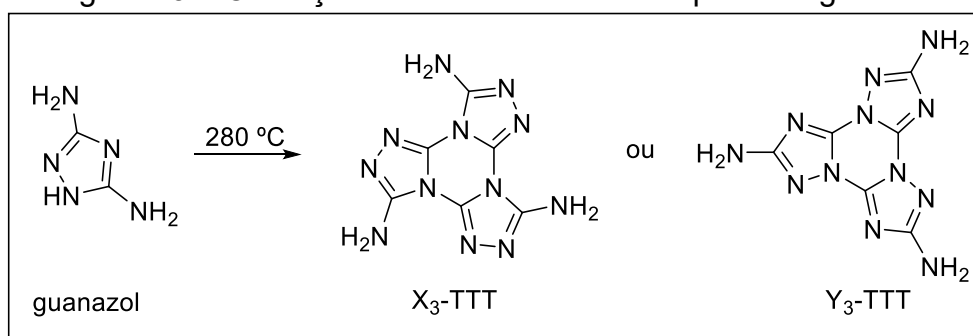
A construção de sistemas contendo mais de uma unidade triazólica ligada a núcleos centrais eletronicamente deficientes tem sido explorada como estratégia para obter moléculas mais rígidas e organizadas. Esse arranjo estrutural favorece a interação entre os anéis e pode influenciar diretamente suas propriedades ópticas e eletrônicas. Dependendo dos substituintes introduzidos e da forma como essas unidades estão conectadas, é possível ajustar os níveis de energia do sistema e seu comportamento fotofísico.

2.1.3 O núcleo tris-[1,2,4]-triazolo-[1,3,5]-triazina (TTT)

O núcleo tris-[1,2,4]-triazolo-[1,3,5]-triazina (TTT) consiste em um sistema heterocíclico policondensado formado por um anel central de 1,3,5-triazina, que possui caráter eletronicamente deficiente, decorrente da presença de três átomos de nitrogênio no anel aromático de seis membros. Quando conectada a três unidades 1,2,4-triazólicas, forma-se um sistema conjugado com múltiplos heteroátomos, favorecendo o caráter aceitador do núcleo. Essa característica tem motivado o interesse no TTT como bloco construtor de moleculares destinadas a aplicações optoeletrônicas e materiais orgânicos funcionais.

Historicamente, o heterociclo tris-[1,2,4]-triazolo-[1,3,5]-triazina (TTT) foi preparado pela primeira vez no início do século XX, a partir do aquecimento do 3,5-diamino-1,2,4-triazol (guanazol). Contudo, essa rota sintética conduz potencialmente à formação de diferentes isômeros estruturais (Figura 13). A identificação inequívoca da forma isomérica atualmente conhecida como X₃-TTT só foi estabelecida em 1953, com base em estudos sistemáticos de reatividade e propriedades químicas, evidenciando as limitações das técnicas de caracterização estrutural disponíveis à época⁴.

Figura 13 – Obtenção de isômeros do TTT a partir do guanazol.

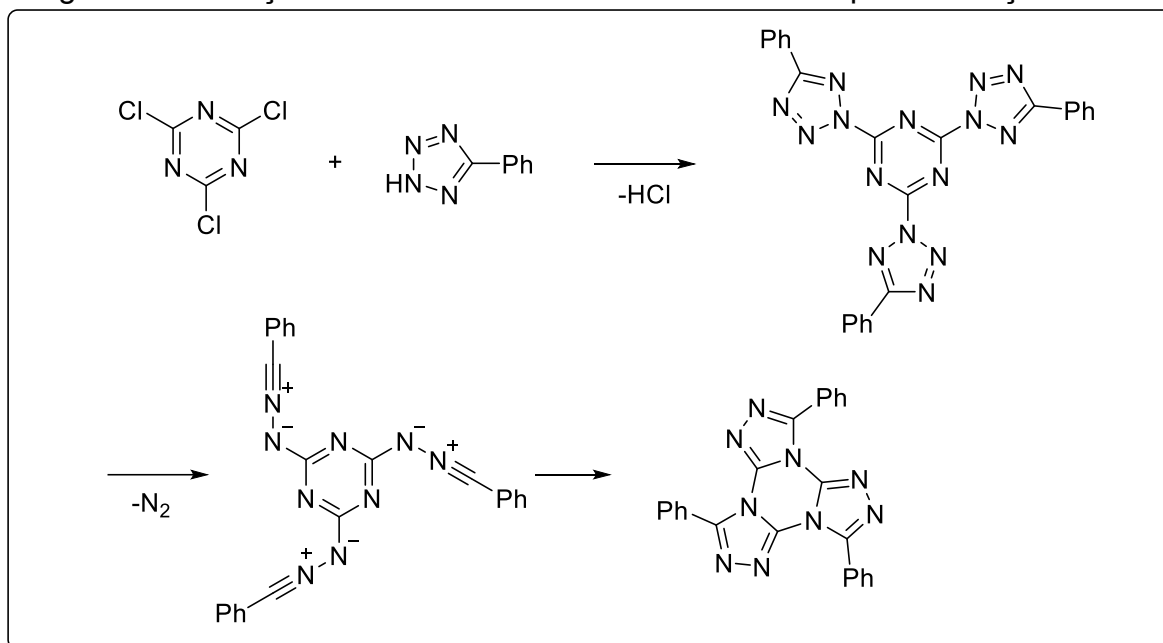


Fonte: adaptado de (TARTAKOVSKY et al., 2005)⁴.

Mais tarde, Huisgen et al. (1961) demonstraram que a reação entre feniltetrazol e 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (cloreto cianúrico) em solventes como tolueno conduz à formação de tri-fenilsubstituídos tris-triazolo-triazinas (TTTs) através de um processo de ciclocondensação sequencial (Figura 14)³⁵. O anel tetrazólico inicialmente ataca nucleofilicamente o centro eletrofílico do cloreto cianúrico, com eliminação de HCl, gerando um intermediário que, sob aquecimento, sofre abertura térmica do anel tetrazólico com eliminação de N₂, produzindo uma iminonitrila. A

espécie intermediária sofre ciclização intramolecular por ataque do nitrogênio triazínico ao carbono da carbonila, resultando no fechamento do heterociclo TTT.

Figura 14 – Reação do feniltetrazol com cloreto cianúrico para obtenção do TTT



Fonte: adaptado de (HUISGEN, 1961)³⁵.

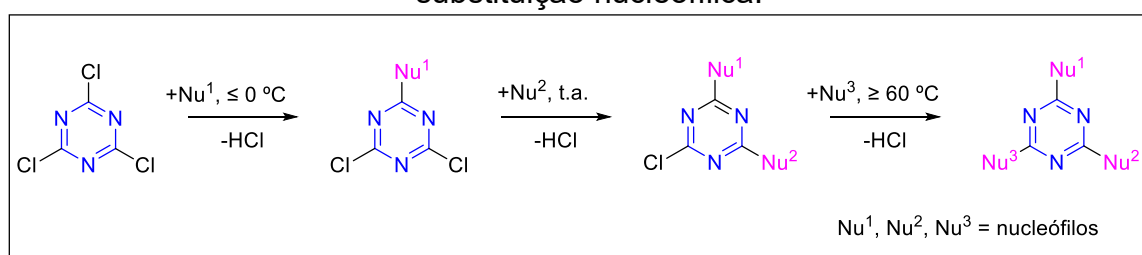
2.1.3.1 Metodologia clássica de obtenção do TTT

A metodologia de síntese clássica do TTT utiliza derivados tetrazólicos, que são obtidos a partir da reação entre nitrilas e azida de sódio. A reação ocorre por ciclização [3+2] dipolar de Huisgen³⁶. De modo geral, o processo inicia-se com a ativação da nitrila ($R-C\equiv N$), frequentemente por coordenação a um ácido de Lewis (como $ZnCl_2$, $AlCl_3$) ou por protonação em meio ácido, o que aumenta o caráter eletrofílico do carbono do grupo ciano. A azida (RN_3) atua como 1,3-dipolo, apresentando uma estrutura ressonante que distribui a carga negativa no nitrogênio terminal. O nitrogênio nucleofílico da azida ataca o carbono eletrofílico da nitrila, enquanto ocorre reorganização simultânea dos elétrons π do sistema, caracterizando uma cicloadição concertada do tipo [3+2]³⁵.

Para obter o TTT, o tetrazol reage com o cloreto cianúrico (TCT, do inglês *2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine*) pelo mecanismo clássico de substituições nucleofílicas aromáticas (S_NAr).

O cloreto cianúrico, é amplamente utilizado na síntese orgânica devido à facilidade com que seus átomos de cloro podem ser substituídos por diversos nucleófilos (S, O e N). Essa versatilidade permite a síntese controlada de diversas 1,3,5-triazinas mono-, di- e trissubstituídas. A substituição dos átomos de cloro pode ser controlada pelo ajuste da temperatura da reação³⁷. Uma regra empírica, baseada na observação, é que a mono-substituição do cloro ocorre abaixo ou a 0 °C, a di-substituição à temperatura ambiente e a tri-substituição acima de 60 °C (Figura 15).

Figura 15 – Reatividade da 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina em relação à reação de substituição nucleofílica.



Fonte: Adaptado de (BLOTNY, 2006)³⁷.

A reatividade do anel s-triazina diminui após a substituição com diferentes nucleófilos devido ao ganho de densidade eletrônica no orbital π , reduzindo assim a eletrofilicidade do sistema e a efetividade de outros ataques nucleofílico, exigindo assim uma temperatura mais elevada para substituições subsequentes³⁸. Assim, o padrão de substituição também depende da estrutura do nucleófilo, de sua basicidade e fatores estéricos, do substituinte já presente no anel s-triazina e da natureza do solvente utilizado.

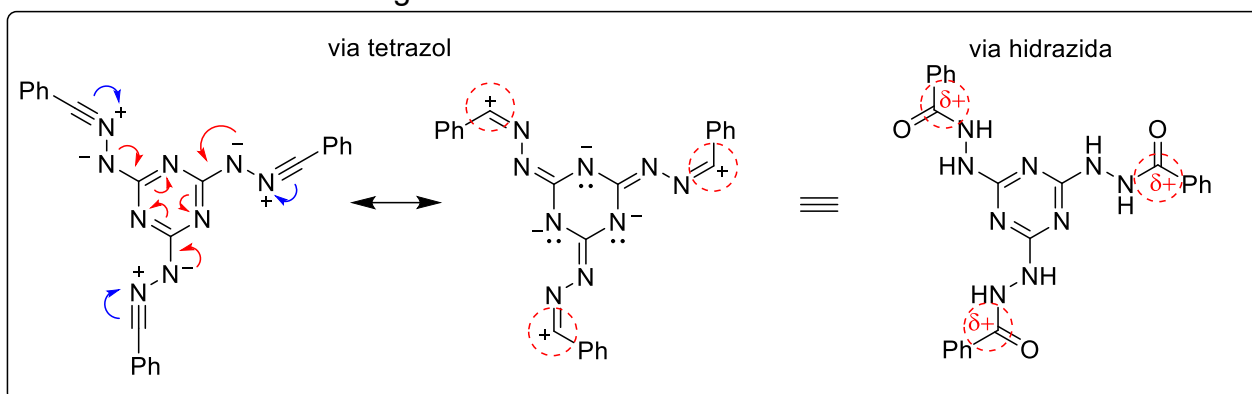
Por meio do ataque nucleofílico ao carbono da triazina, forma-se um complexo de Meisenheimer intermediário, com posterior eliminação do íon cloreto. A aromaticidade do anel da triazina é restaurada e, no caso da reação com tetrazol, obtém-se um intermediário tris(tetrazolil)-substituído.

Tetrazóis são conhecidos por atuarem como precursores de sistemas nitrogenados reativos, uma vez que seu aquecimento pode envolver a eliminação de nitrogênio molecular (N_2), que acaba sendo um processo favorecido do ponto de vista termodinâmico^{39,40}. O intermediário gerado contém um carbono eletrofílico que permite o ataque intramolecular do par de elétrons livres dos nitrogênios da triazina, que atuam como nucleófilos, promovendo a ciclização e a rearomatização do sistema fornecendo o núcleo tris-[1,2,4]-triazolo-[1,3,5]-triazina.

2.1.4 Potencial de rotas alternativas baseadas em acilhidrazidas

A análise mecanística (Figura 16) mostra que a real função do heterociclo tetrazólico, na formação do TTT, é fornecer um arranjo adequado de átomos de nitrogênio nucleofílicos e carbonos eletrofílicos que permitam uma ciclização intramolecular. Assim, uma análise mais atenta ao intermediário formado dá indícios de que a distribuição de centros eletrofílicos e nucleofílicos semelhantes pode ser obtida pelo uso de outros reagentes. Um exemplo é o uso de acilhidrazida, pois estas apresentam características estruturais que podem mimetizar parcialmente esse arranjo funcional, pois contém dois átomos de nitrogênio e uma carbonila suscetível a ataques nucleofílicos, como podemos ver na estrutura do intermediário proposto na Figura 16.

Figura 16 – Comparação entre os intermediários formados na reação clássica via tetrazol e via hidrazida. Círculos tracejados vermelhos indicam a semelhança nas regiões eletrofílicas das estruturas.



Fonte: elaborada pela autora.

Além disso, diversas reações descritas na literatura demonstram que hidrazidas participam da construção de heterociclos nitrogenados por meio de processos de condensação seguidos de ciclização e eliminação de água ou amônia. Tais reações, comuns na formação de 1,2,4-triazóis, 1,3,4-oxadiazóis, tiadiazóis e pirazóis, evidenciam a versatilidade desse grupo funcional na formação de sistemas aromáticos nitrogenados, reforçando sua potencial aplicabilidade na construção de TTTs⁴¹.

Uma metodologia já bastante explorada na síntese 1,3,4-oxadiazóis é através da reação entre di-hidrazidas com agentes desidratantes, como POCl_3 ou SOCl_2 ,

promovendo ativação eletrofílica da carbonila e subsequente fechamento do anel com eliminação de água²¹. De maneira análoga, a reação com dissulfeto de carbono ou outros agentes sulfurantes possibilita a formação de 1,3,4-tiadiazóis, após geração de intermediários tioacilados e ciclização intramolecular. Também é descrita a obtenção de 1,2,4-triazóis a partir da condensação de hidrazidas com ortoésteres, formamidas ou amidas ativadas, seguida de desidratação e aromatização do sistema³⁴.

Complementarmente, abordagens mais recentes destacam a ativação de amidas por agentes como anidrido trifílico (Tf_2O), aumentando significativamente o caráter eletrofílico da carbonila e favorecendo o fechamento do anel triazólico. Ainda nesse contexto, são relatadas ciclizações induzidas termicamente de sistemas com acilhidrazidas, bem como transformações que envolvem acilação prévia com cloretos de ácido, seguida de ciclização e eliminação, conduzindo à formação do heterociclo aromático³⁴.

Em conjunto, esses estudos evidenciam que a reatividade das hidrazidas pode ser explorada sob diferentes estratégias de ativação, reforçando seu potencial como plataforma sintética para a construção de arquiteturas heterocíclicas mais complexas.

Ao comparar as duas abordagens, via tetrazol e via hidrazida, observa-se que ambas podem levar, por trajetórias distintas, à geração de intermediários nitrogenados suscetíveis à ciclização. Dessa forma, a investigação de acilhidrazidas como precursores na construção do núcleo tris-[1,2,4]-triazolo-[1,3,5]-triazina configura-se como abordagem que faz sentido do ponto de vista mecanístico. A exploração dessa alternativa não visa substituir a metodologia clássica, mas ampliar as possibilidades de formação do núcleo TTT e avaliar a viabilidade de caminhos reacionais complementares.

2.2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.2.1 Reagentes e solventes

Os reagentes utilizados foram adquiridos de fornecedores comerciais e empregados sem purificação adicional, com exceção do cloreto de tionila, que, quando necessário, foi previamente destilado antes do uso. Os solventes utilizados eram de grau analítico; entretanto, aqueles adquiridos em maior escala (hexano, diclorometano, clorofórmio e acetato de etila) foram destilados previamente. Quando necessário, solventes anidros foram obtidos por secagem com peneira molecular de 3 Å.

As reações sensíveis à umidade foram conduzidas sob atmosfera inerte de argônio, utilizando sistema previamente flambado sob atmosfera de argônio.

2.2.2 Instrumentação

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos em um espectrômetro Bruker Avance, operando a 400 MHz e 100,6 MHz, respectivamente, utilizando solvente deuterado apropriado. Os deslocamentos químicos (δ) são reportados em partes por milhão (ppm), tendo como referência o sinal do TMS e em algumas exceções, foi utilizado o sinal do solvente. As constantes de acoplamento (J) são expressas em Hertz (Hz).

Os pontos de fusão de todas as moléculas, foram obtidos com auxílio um microscópio óptico de luz polarizada modelo BX53, equipado com uma câmera DP73, ambos da marca Olympus, e uma placa de aquecimento modelo FP 82 HT Hot-Stage, da marca Mettler Toledo.

2.2.3 Síntese das acilhidrazidas a partir dos ésteres

As acilhidrazidas foram preparadas a partir dos respectivos ésteres aromáticos por reação com hidrazina monoidratada, de acordo a metodologia amplamente utilizada pelo grupo de pesquisa.

Em balão de fundo redondo, adicionou-se o éster correspondente (12 mmol) dissolvido em 70 mL de etanol. À solução foram adicionados 10 equivalentes de hidrazina monoidratada (120 mmol). A mistura foi mantida sob refluxo por 24 horas.

O progresso da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD). Após o término, o volume do solvente foi reduzido em rotaevaporador e o sólido obtido foi vertido em água. O precipitado foi filtrado e lavado com água gelada. O produto foi recristalizado em etanol, fornecendo a acilhidrazida correspondente.

2.2.4 Tentativas de ciclização para obtenção do núcleo TTT via acilhidrazidas

2.2.4.1 *Reações one-pot*

As reações de ciclização foram conduzidas sob atmosfera de argônio, utilizando cloreto cianúrico como núcleo triazínico e base para promover a substituição nucleofílica. As variações de base, solvente, temperatura, tempo reacional e reagentes utilizados na ciclização encontram-se detalhadas na seção de Resultados e Discussão.

Em sistema previamente flambado, sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,99 mmol da hidrazida (3,3 equivalentes em relação ao TCT), o solvente anidro (10 mL) e a base. Posteriormente, sob agitação, adicionou-se cloreto cianúrico (0,30 mmol) dissolvido em solvente anidro (5 mL), mantendo-se a reação em refluxo por aproximadamente 4 horas. Após o resfriamento à temperatura ambiente, adicionou-se o agente ciclizante e a reação permaneceu em refluxo por 24 horas na maioria dos casos.

Após o período reacional, a mistura foi vertida em água com gelo. O sólido formado foi filtrado, lavado com água gelada e purificado de acordo com cada caso.

2.2.4.2 *Reações em duas etapas*

Em sistema previamente flambado, sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,99 mmol de hidrazida (3,3 equivalentes em relação ao TCT), o solvente anidro (10 mL) e a base. Posteriormente, sob agitação adicionou-se cloreto cianúrico (0,30 mmol)

dissolvido em solvente anidro (5 mL), mantendo-se a reação em refluxo por aproximadamente 4 horas. Após o resfriamento à temperatura ambiente, verteu-se a reação em água gelada e o precipitado foi filtrado e seco em estufa com pressão reduzida a 70 °C.

Na etapa seguinte o produto bruto foi adicionado em um balão sob atmosfera inerte, juntamente com os reagentes específicos de cada teste, onde permaneceram sob aquecimento por 24 horas. Por fim, ao término da reação verteu-se a reação em água e o precipitado foi filtrado.

2.2.5 Purificação e caracterização

Em virtude do elevado número de testes realizados durante os estudos de otimização das condições de ciclização, adotou-se um protocolo padrão para avaliação preliminar dos produtos obtidos. Os produtos das reações foram inicialmente avaliados por CCD, comparando-se o perfil cromatográfico com os do composto padrão previamente sintetizado pela rota tetrazólica.

Adicionalmente, os produtos foram macerados em solvente adequado para uma purificação prévia e então determinou-se o ponto de fusão dos sólidos isolados, sendo os valores obtidos comparados com aqueles do composto de referência. Apenas nos casos em que se observou concordância entre o comportamento cromatográfico e o ponto de fusão procedeu-se à purificação por cromatografia em coluna.

Quando necessário, os compostos foram purificados por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e misturas de diclorometano e acetato de etila como fase móvel. Alternativamente, realizou-se a maceração do produto em solvente apropriado, visando a remoção de impurezas.

Os compostos purificados foram caracterizados por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e, quando inéditos, também por ^{13}C .

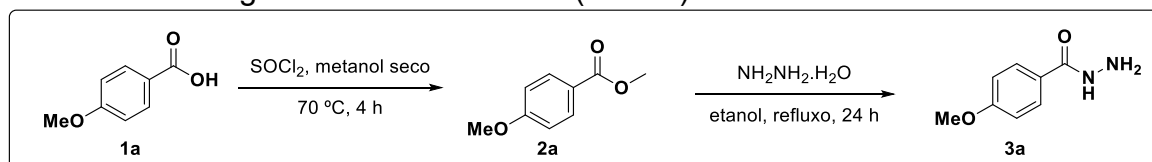
2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.3.1 Desenvolvimento da metodologia

A primeira tentativa de obtenção do núcleo tris(triazolo)triazina (TTT) foi realizada a partir da 4-(metoxi)benzohidrazida (**3a**) (Figura 17), cuja síntese e caracterização já foram previamente descritas na literatura⁴², permitindo assim uma comparação com dados já reportados. A obtenção desse intermediário **3a** foi conduzida em duas etapas.

Na primeira etapa, o ácido 4-metoxibenzoico (**1a**) foi submetido à esterificação em metanol seco, na presença de cloreto de tionila, a 70 °C por 4 h, levando à formação do correspondente éster metílico (**2a**). Na etapa seguinte, o éster obtido foi tratado com hidrazina monoidratada em etanol, sob refluxo por 24 h, promovendo a substituição nucleofílica do grupo metóxi e resultando na formação da 4-metoxibenzohidrazida (**3a**).

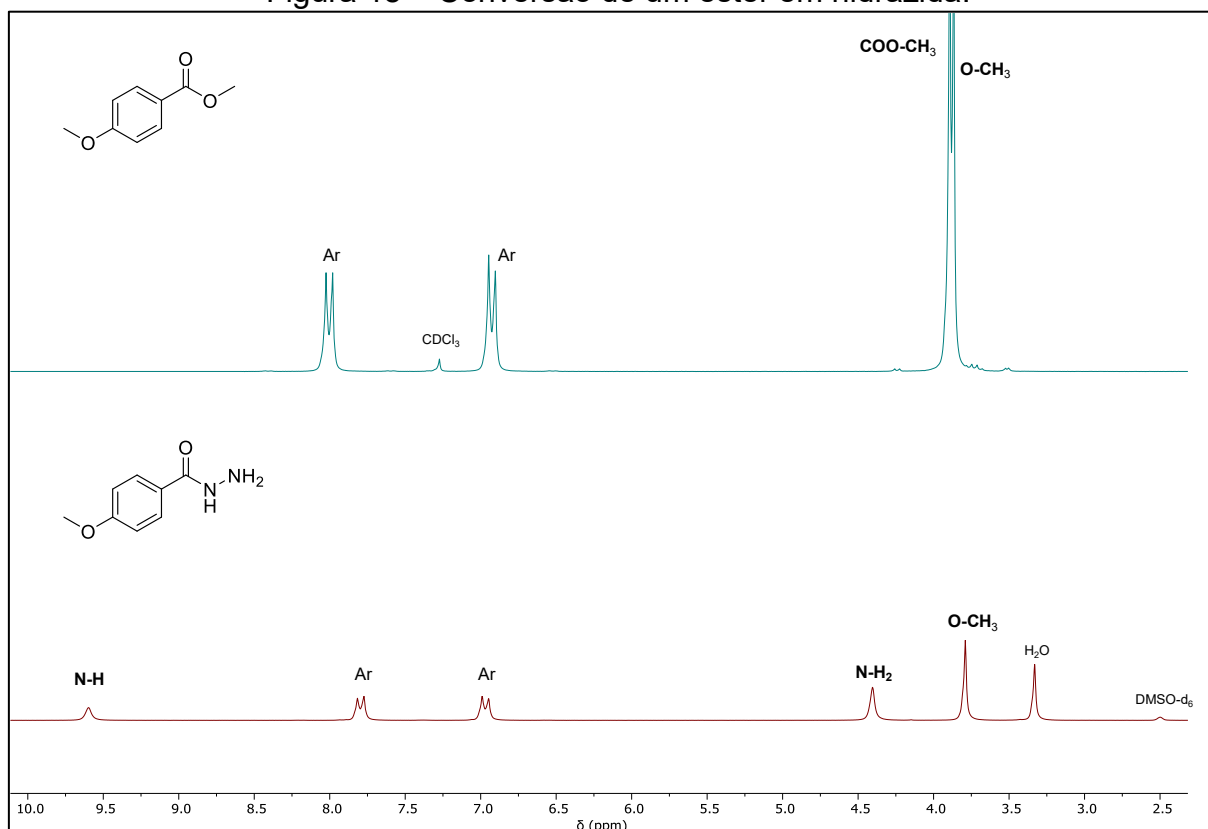
Figura 17 – Síntese de 4-(metoxi)benzohidrazida **3a**.



Fonte: elaborada pela autora.

A comparação dos espectros de RMN de ¹H do éster de partida e da hidrazida obtida evidencia a transformação funcional ocorrida (Figura 18). Após a conversão para a hidrazida, o sinal do grupo –COOCH₃ desaparece, confirmando a substituição do grupo éster. Ao mesmo tempo, surge um novo sinal na região de ~9.5–10 ppm, atribuído ao próton NH da hidrazida (–CONHNH₂), tipicamente mais desblindados devido ao efeito retirador da carbonila e, na região de ~4–4.5 ppm, o sinal referente ao NH₂.

Figura 18 – Conversão de um éster em hidrazida.

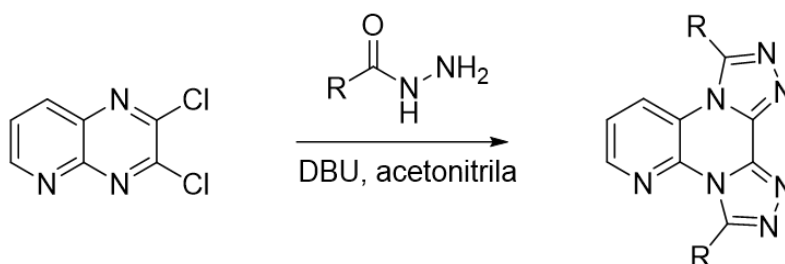


Fonte: elaborada pela autora.

As quantidades de reagentes empregadas, proporções molares, condições experimentais detalhadas, bem como dados de caracterização dos compostos sintetizados, encontram-se descritos na Seção Experimental.

Para a formação do TTT derivado da hidrazida **3a**, avaliou-se inicialmente a metodologia descrita por UNCITI-BROCETA et al.,⁴³ (Figura 19). No entanto, nas condições avaliadas, não foi possível observar a formação do composto alvo de maneira reprodutível, sendo detectados apenas traços do composto, insuficientes para isolamento e caracterização.

Figura 19 – Síntese de 1,2,4-triazóis segundo metodologia descrita por Unciti-Broceta et al.

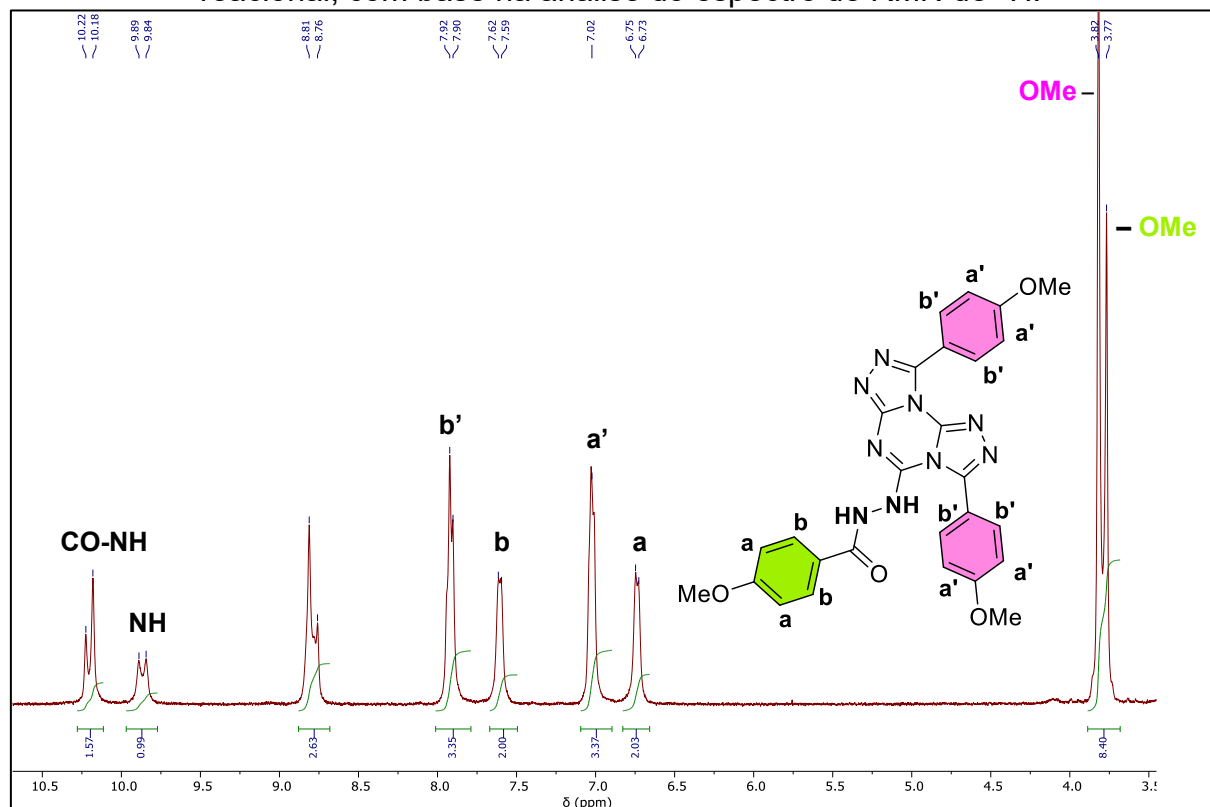


Fonte: adaptada de (UNCITI-BROCETA, et al., 2004)⁴³.

Considerando as limitações encontradas na abordagem anterior, avaliou-se o comportamento da hidrazida **3a** em meio exclusivamente básico, utilizando piridina simultaneamente como base e solvente, sob atmosfera de argônio por 24 horas.

Após isolamento do produto, a análise por RMN de ^1H revelou um espectro que não estava em concordância nem com a estrutura esperada do intermediário, tampouco com aquela correspondente ao núcleo TTT. Esses dados indicam a possível formação de espécies intermediárias parcialmente ciclizadas, como sugerido na Figura 20.

Figura 20 – Estrutura proposta para o produto majoritário da primeira etapa reacional, com base na análise do espectro de RMN de ^1H .



Fonte: elaborada pela autora.

Na região aromática (δ : 6,7–8,0 ppm), observa-se um padrão consistente com anéis 4-metoxissubstituídos, caracterizados por dupletos típicos de sistemas AA'BB'. Entretanto, as integrais e variações de deslocamento químico indicam a coexistência de mais de um ambiente aromático, sugerindo a presença de braços em diferentes estágios de conversão, com uma possível predominância de uma proporção 2:1.

Na região de $\delta \sim 3,7\text{--}3,8$ ppm, onde se espera o singlete referente aos grupos metoxila (OCH_3), observa-se um sinal com perfil levemente desdobrado.

Considerando que grupos metoxila aromáticos não apresentam acoplamento em condições usuais, esse comportamento não deve ser atribuído a um duplete, mas sim à sobreposição de sinais de OCH_3 pertencentes a espécies estruturalmente distintas presentes na mistura, podendo ser proveniente de pequenas diferenças eletrônicas entre braços ciclizados e não ciclizados.

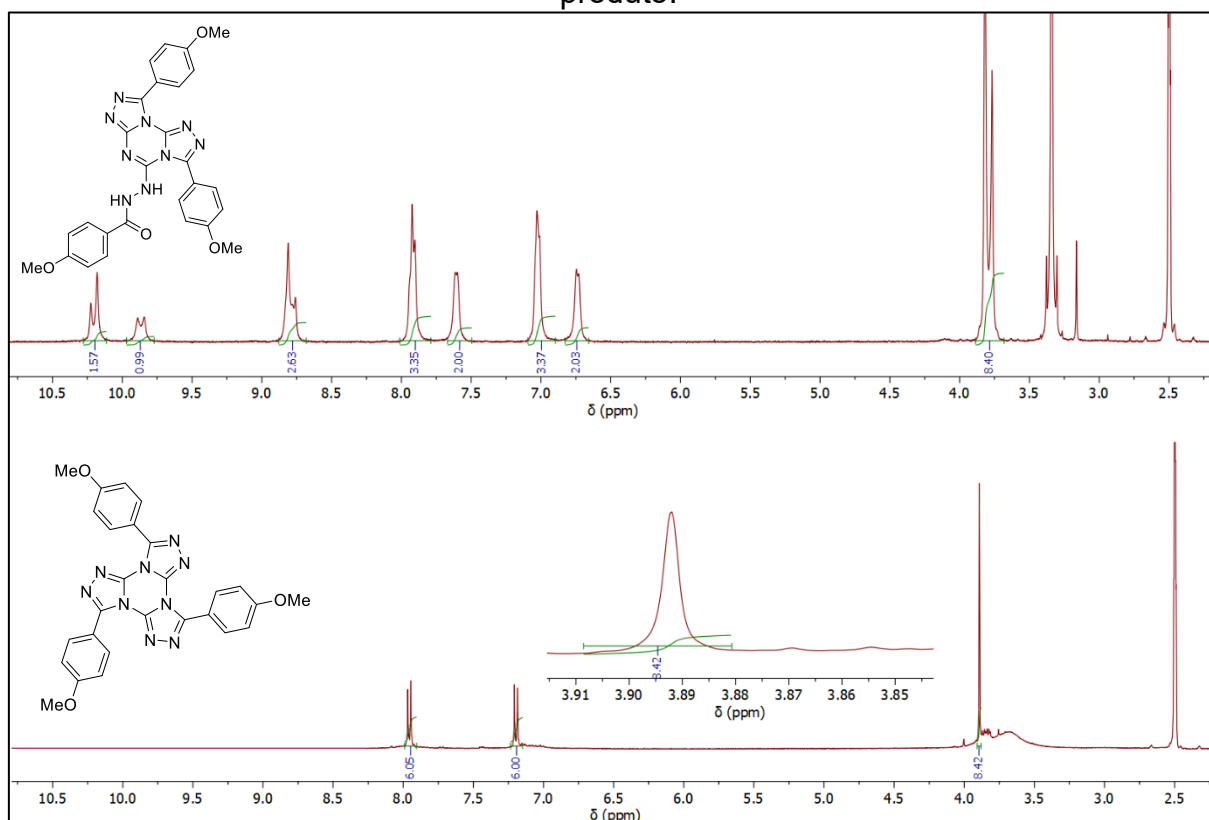
Os sinais atribuídos aos prótons NH aparecem na região de $\delta \sim 9,8\text{--}10,3$ ppm, exibindo perfis alargados e assimétricos. Esse comportamento pode ser explicado pela possibilidade de estarem envolvidos em ligações de hidrogênio intermoleculares ou intramoleculares. A coexistência de diferentes espécies na amostra, pode contribuir para o aspecto de singletos sobrepostos, sem que isso represente necessariamente acoplamentos.

Adicionalmente, observa-se um sinal na região de $\delta \sim 8,8\text{--}8,9$ ppm cuja atribuição pode ser compatível com prótons aromáticos mais desblindados, por exemplo, pertencentes a um anel ligado a um sistema mais retirador de elétrons ou pode estar relacionado a uma espécie intermediária contendo fragmentos desconhecidos. A presença desse sinal reforça a hipótese de que o material analisado corresponde a uma mistura de espécies com diferentes graus de conversão.

Considerando a hipótese de uma ciclização parcial, o intermediário obtido em piridina foi posteriormente submetido à reação com grande excesso de cloreto de tionila, na presença de três equivalentes adicionais de piridina, por mais 24 horas. A hipótese de formação do produto baseou-se na premissa de que o cloreto de tionila promoveria ativação adicional da carbonila da hidrazida, possivelmente via formação de intermediário acil cloreto ou espécie desidratada reativa, favorecendo a ciclização completa. Metodologia semelhante é empregada para conversão de di-hidrazidas no heterociclo 1,3,4-oxadiazol^{44,45}.

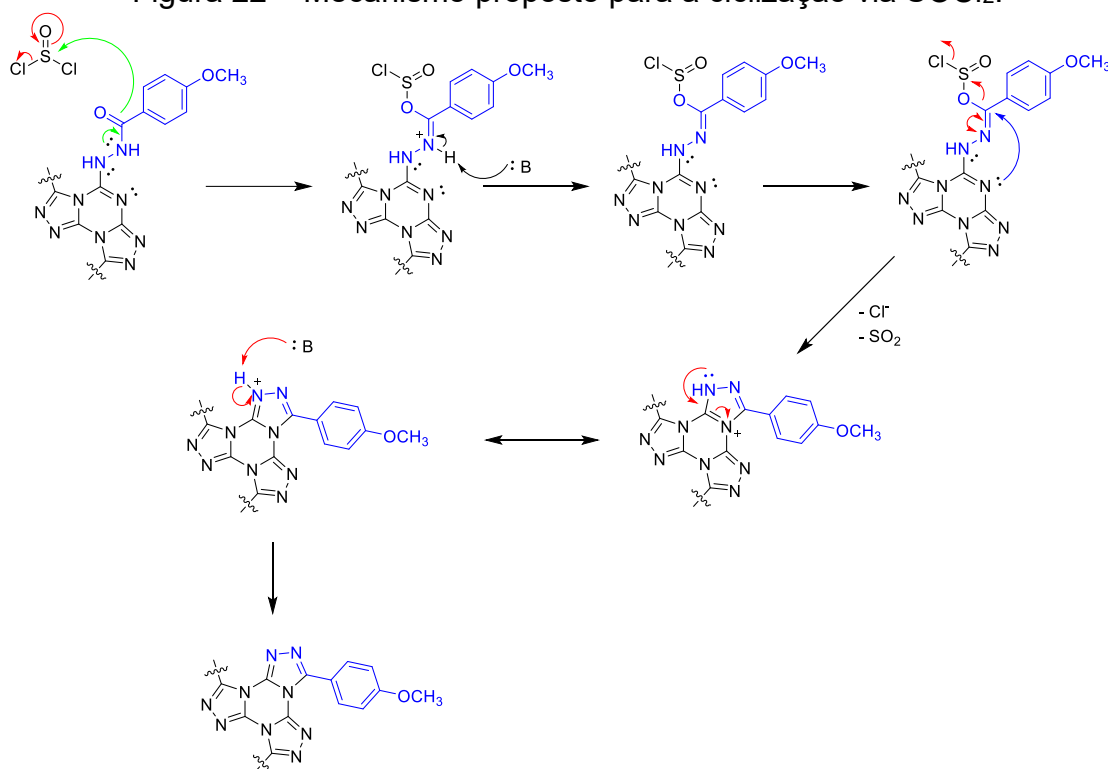
Após o término da reação, o meio reacional foi vertido em água, resultando na formação de um sólido contendo impurezas. Estas foram sendo removidas por maceração sucessiva em etanol, conduzindo ao isolamento de um sólido cujo ponto de fusão coincidiu com o padrão descrito. O produto foi posteriormente confirmado por espectroscopia de RMN de ^1H , confirmando a formação do núcleo TTT, conforme demonstrado na Figura 21.

Figura 21 – Comparação entre os espectros de RMN de ^1H do intermediário e do produto.



Fonte: elaborada pela autora.

O mecanismo proposto para a formação do TTT a partir de acilhidrazidas e apresentado na Figura 22 envolve, inicialmente, a ativação da função carbonílica pelo cloreto de tionila. Nessa etapa, o oxigênio da carbonila ataca o enxofre eletrofílico do SOCl_2 , promovendo a eliminação de um íon cloreto e a formação de um intermediário ativado (acil cloreto). Em seguida, uma base abstrai o hidrogênio vizinho à ligação C–O, facilitando o ataque nucleofílico do nitrogênio da triazina ao carbono eletrofílico. Ocorre então a eliminação de SO_2 e Cl^- , seguida por reorganizações intramoleculares que culminam na formação do anel 1,2,4-triazol fundido ao núcleo triazínico, completando a síntese do TTT.

Figura 22 – Mecanismo proposto para a ciclização via SOCl_2 .

Fonte: elaborada pela autora.

Embora a reação tenha funcionado sob as condições descritas, empregando a hidrazida de cadeia curta (4-OMe), a reprodutibilidade da metodologia mostrou-se limitada. Ao repetir a reação, os rendimentos obtidos variaram entre 20 e 30%. Além disso, observou-se que, durante a etapa de *work-up*, especialmente ao verter o meio reacional em gelo, ocorria a formação de uma quantidade significativa de subprodutos que precipitavam junto com o composto de interesse. Esse comportamento dificultou a separação, tornando o processo de purificação pouco eficiente. Tal dificuldade foi agravada pelo fato de o núcleo TTT apresentar baixa solubilidade na maioria dos solventes orgânicos. Em razão dessas limitações, optou-se por investigar metodologias alternativas que pudessem proporcionar melhores condições e rendimentos.

Do ponto de vista mecanístico, a formação do núcleo TTT a partir de hidrazidas requer a ocorrência de dois eventos fundamentais: (i) substituição nucleofílica aromática dos cloros do cloreto cianúrico pelas hidrazidas, e (ii) ciclodesidratação intramolecular com a formação dos anéis heterocíclicos condensados. Assim, o planejamento dos experimentos levou em consideração a necessidade de promover essas duas etapas.

Nesse contexto, foram avaliadas tanto abordagens *one-pot*, quanto estratégias envolvendo reações com as duas etapas separadas. Paralelamente, consideraram-se a disponibilidade de reagentes e condições preferencialmente brandas.

Na Tabela 1, são apresentadas as 4 primeiras metodologias investigadas e os rendimentos obtidos em cada teste. Como padrão, utilizou-se 1 equivalente de cloreto cianúrico e 3 equivalentes de hidrazida, com refluxo dos respectivos solventes. A entrada 1 foi mencionada anteriormente, sendo a primeira a fornecer o respectivo TTT.

Tabela 1 – Testes iniciais na síntese do núcleo TTT partindo da hidrazida **3a**

Entrada	Condição	Rendimento
1	1) Piridina, 24 h 2) SOCl ₂ , piridina	30%
2	Tolueno, ácido acético (Dean-Stark)	traços
3	Tolueno, <i>p</i> -TSA (Dean-Stark)	traços
4	Ácido acético	traços

Fonte: elaborada pela autora.

Na tentativa de promover ativação por via ácida (entrada 2), avaliou-se o uso de ácido acético em tolueno, sob refluxo, empregando-se um aparelho de Dean–Stark para a remoção azeotrópica da água formada ao longo da reação. Apesar de ser uma estratégia clássica de deslocamento do equilíbrio, mesmo após períodos longos de aquecimento, apenas traços do produto foram observados.

Considerando que o ácido acético poderia não ser suficientemente forte para promover ativação da carbonila, avaliou-se, em seguida, o emprego de ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TSA, do inglês *p-toluenesulfonic acid*), um ácido orgânico mais forte, utilizado como catalisador em processos de condensação e ciclização (entrada 3). A reação foi conduzida em tolueno, sob refluxo, mantendo-se o aparelho de Dean–Stark. No entanto, mesmo sob essas condições, não se observou formação significativa do produto alvo.

A baixa conversão observada pode ser atribuída, ao menos em parte, ao uso de tolueno como solvente. Sua baixa polaridade pode limitar a solubilização dos intermediários iônicos.

Considerando-se, a princípio, a possível influência do solvente (tolueno) nos resultados anteriores, a estratégia em meio ácido permaneceu conceitualmente

atrativa. Do ponto de vista sintético, essa abordagem poderia representar uma rota simples e mais alinhada a princípios de química verde, especialmente com o emprego de ácido acético, um solvente de baixa toxicidade e fácil manipulação.

Considerou-se, então, a possibilidade de realizar não apenas a etapa de ciclização, mas também a substituição nucleofílica aromática do cloreto cianúrico diretamente em ácido acético (entrada 4), conduzindo ambas as etapas no mesmo meio reacional. Em princípio, essa adaptação permitiria o desenvolvimento de uma metodologia *one-pot*. Entretanto, a conversão observada foi extremamente baixa.

Esse resultado pode estar atribuído pela limitação da primeira etapa reacional. Em meio ácido, é plausível que ocorra a protonação parcial dos nitrogênios da hidrazida, reduzindo sua nucleofilicidade e, conseqüentemente, a eficiência do ataque nucleofílico ao anel da triazina. Além disso, a ausência de uma base capaz de neutralizar o HCl gerado durante a reação pode ter contribuído para o aumento da acidez do meio ao longo do processo, desfavorecendo ainda mais a etapa de substituição.

Embora a proposta inicial tivesse como objetivo desenvolver uma metodologia *one-pot*, integrando a etapa de substituição nucleofílica aromática e a ciclização intramolecular, os baixos rendimentos obtidos nos testes iniciais indicaram a necessidade de reavaliar a estratégia. Dessa forma, optou-se por investigar a viabilidade do processo em duas etapas distintas, pensando em facilitar a segunda etapa, que é a mais complexa.

Inicialmente, realizou-se a reação entre o cloreto cianúrico e as hidrazidas na presença de piridina, como base. Observou-se que o intermediário formado apresentava baixa solubilidade na maioria dos solventes orgânicos, possivelmente em razão da presença de ligações de hidrogênio intermoleculares, o que promove forte agregação molecular e redução de solubilidade. Nesse contexto, a *N,N*-dimetilacetamida (DMA) mostrou-se um solvente adequado, proporcionando melhor solubilização do sistema reacional (entradas 5-10 da Tabela 2).

Após aproximadamente 4 h de reação, a mistura foi vertida em água, promovendo a precipitação do intermediário (equivalente ao apresentado na Figura 20), o qual foi isolado por filtração. Em seguida, o material bruto foi submetido às diferentes condições de ciclização.

Objetivando sistematizar e comparar as diferentes estratégias avaliadas nessa segunda etapa do desenvolvimento metodológico, as condições investigadas foram

organizadas em dois grupos principais: (i) abordagens em duas etapas, nas quais a substituição nucleofílica aromática do cloreto cianúrico pelas hidrazidas foi realizada inicialmente em meio básico (DMA/piridina), seguida de uma etapa independente de ciclização sob diferentes condições de ativação; e (ii) abordagens *one-pot*, nas quais as etapas de substituição e ciclização foram conduzidas sequencialmente no mesmo meio reacional, sem isolamento do intermediário. Foram mantidas as proporções estequiométricas de 1 equivalente de cloreto cianúrico, 3 equivalentes da hidrazida **3a** e 6 equivalentes de base. A Tabela 2 apresenta as condições testadas em cada uma dessas estratégias.

Tabela 2 – Metodologias testadas em duas etapas na síntese do núcleo TTT partindo da hidrazida **3a**

Entrada	Condição	Rendimento*
5	1) DMA, piridina 2) Ácido acético	19%
6	1) DMA, piridina 2) Ácido polifosfórico	-
7	1) DMA, piridina 2) TsCl, TEA	13%
8	1) DMA, piridina 2) POCl ₃	68%
9	1) DMA, piridina 2) SOCl ₂	54%
10	<i>One-pot</i> : 1) Acetonitrila, piridina 2) POCl ₃	51%
11	<i>One-pot</i> : 1) Acetonitrila, piridina 2) SOCl ₂	59%

Legenda: * rendimentos globais (considerando as duas etapas)

Fonte: elaborada pela autora.

No conjunto de experimentos conduzidos em duas etapas (sendo a primeira o uso de DMA e piridina), observou-se que a ciclização em meio de ácido acético (entrada 5) foi viável quando aplicada ao intermediário previamente formado, ainda que com rendimento baixo (19%). Esse resultado indica que, uma vez estabelecida a ligação entre a hidrazida e o núcleo triazínico, o meio ácido é capaz de promover a etapa de ciclização, mesmo que de forma menos eficiente quando comparado a outros agentes desidratantes.

Empregando o ácido polifosfórico (PPA) (entrada 6), um agente desidratante de reconhecida eficácia para vários sistemas, houve a formação rápida de um material

escuro e insolúvel. Esse resultado sugere a ocorrência de reações intermoleculares indesejadas sob as condições fortemente ácidas e desidratantes do meio. Adicionalmente, a alta viscosidade característica do PPA pode ter dificultado a difusão molecular e favorecido processos de degradação ou interação entre diferentes moléculas do substrato, levando a uma possível polimerização.

Diante dessas limitações, passou-se a investigar outras estratégias baseadas na ativação química direta da carbonila. O sistema cloreto de tosila/trietilamina (TsCl/TEA) resultou em 13% de rendimento (entrada 7). Do ponto de vista mecanístico, o cloreto de tosila promove a ativação por meio da formação de um intermediário *O*-sulfonilado, convertendo a hidroxila da forma tautomerizada em um grupo abandonador mais eficiente⁴⁶. Contudo, a ativação mostrou-se insuficiente para promover a ciclização completa com bons rendimentos.

Uma melhora substancial foi observada com o uso de agentes clorantes mais fortes. O emprego do POCl₃ (entrada 8) proporcionou um rendimento de 68% na estratégia em duas etapas, enquanto o SOCl₂ (entrada 9) forneceu 54% de rendimento. Ambos os reagentes promovem ativação da carbonila por conversão em espécie do tipo cloretos de imidoíla, aumentando substancialmente a eletrofilicidade do carbono carbonílico^{47,48}. A diferença de rendimento entre POCl₃ e SOCl₂ pode estar associada à maior capacidade desidratante do POCl₃ nas condições empregadas.

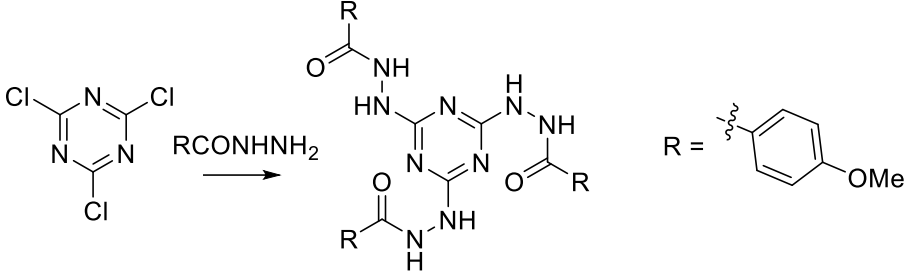
Uma vez que a primeira etapa da sequência reacional foi conduzida em DMA, verificou-se que a remoção completa do solvente e de traços de água era essencial antes da etapa de ciclização. Após a precipitação do intermediário em água, qualquer umidade residual ou presença de DMA poderia reagir competitivamente com POCl₃ ou SOCl₂, seja por hidrólise ou por ativação do solvente (formação de espécies ativadas do tipo Vilsmeier). Em experimentos nos quais a secagem do intermediário não foi rigorosa, observaram-se rendimentos inferiores, evidenciando a influência direta desse parâmetro na eficiência da reação.

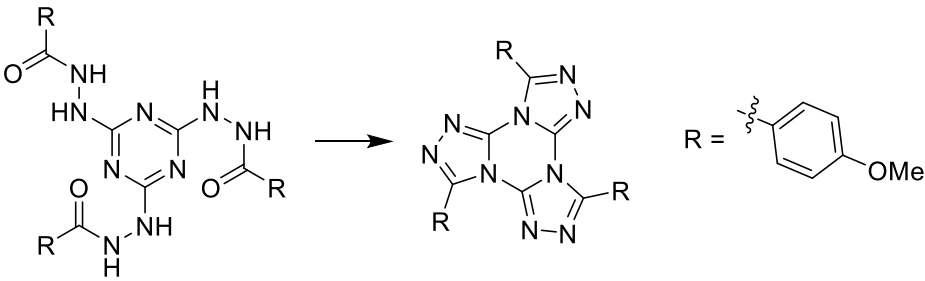
Considerando que os melhores resultados de ciclização haviam sido obtidos com SOCl₂ e POCl₃, retomou-se a ideia principal de conduzir o procedimento de forma *one-pot* (entradas 10 e 11). Para viabilizar essa abordagem, tornou-se necessária a substituição do DMA, uma vez que esse solvente é incompatível com a etapa de ciclização na presença de agentes clorantes fortes.

Nesse contexto, antes de definir as condições das reações *one-pot*, foram avaliados outros solventes para a primeira etapa, especificamente acetonitrila e

piridina (entradas 13 e 14), e os resultados foram comparados aos obtidos em DMA (Tabela 3). Embora o DMA tenha apresentado rendimentos ligeiramente superiores na formação do intermediário, a acetonitrila mostrou desempenho próximo e discretamente melhor que a piridina, além de apresentar maior facilidade de remoção.

Tabela 3 – Teste de solventes para etapas isoladas

					
Entrada	Solvente	Eq. hidrazida	Eq. base (py)	Tempo (h)	Rendimento
12	DMA	3	6	4	84%
13	Acetonitrila	3	6	4	73%
14	Piridina	3	-	4	65%

					
Entrada	Solvente	SOCl ₂	Eq. Base (py)	Tempo (h)	Rendimento
15	DMA	3 mL	6	24	traços
16	Acetonitrila	3 mL	6	24	43%
17	Piridina	3 mL	-	24	51%

Fonte: elaborada pela autora.

Na segunda etapa, a piridina (entrada 17) demonstrou ser um pouco melhor, entretanto o uso deste solvente acaba dificultando a purificação, portanto optou-se por manter a acetonitrila (entrada 16) como solvente ideal para as duas etapas.

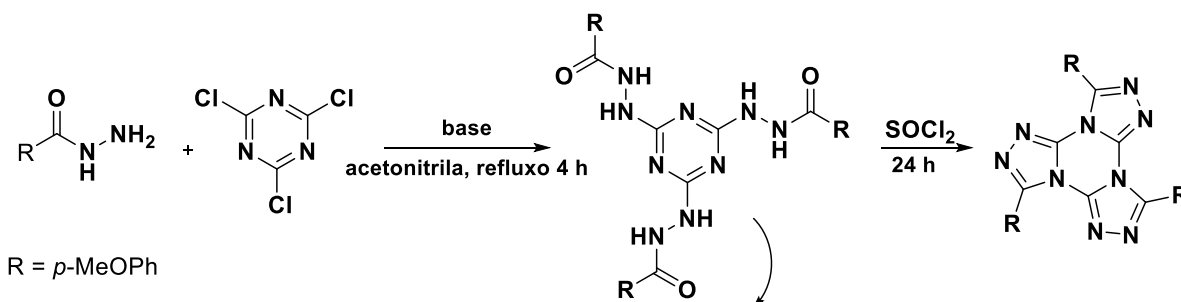
Portanto, para as reações *one-pot*, foi utilizada acetonitrila como solvente, piridina como base e, após 4 horas de reação, o sistema foi resfriado a temperatura

ambiente e foram adicionados POCl_3 (entrada 10) e SOCl_2 (entrada 11), fornecendo os melhores rendimentos até então, 51 e 59%, respectivamente.

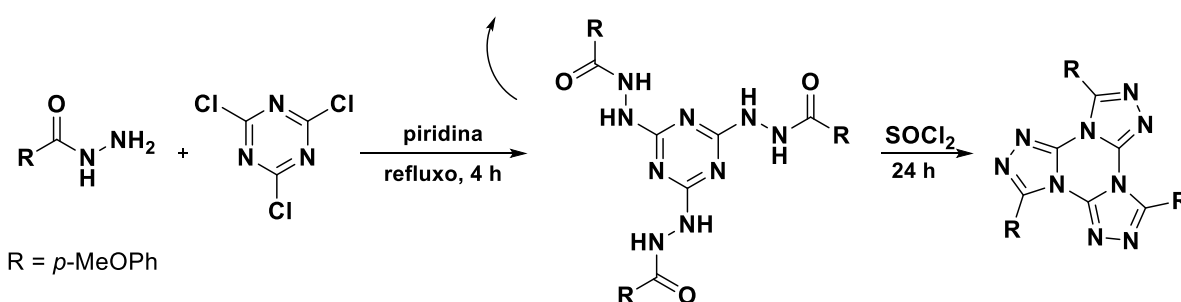
Com base na análise conjunta dos resultados apresentados nas Tabelas 1, 2 e 3, foram estabelecidas três metodologias preferenciais, conforme ilustrado na Figura 23. Dessa forma, a Metodologia A, apresentada a seguir, foi adotada como abordagem prioritária para a exploração inicial do escopo de substratos. No entanto, reconhecendo-se a diversidade estrutural das hidrazidas avaliadas, permanecem disponíveis duas alternativas que diferem por pequenas variações nas condições reacionais e permitem ajustes finos conforme a natureza do substrato em estudo.

Figura 23 – Metodologias pré-estabelecidas.

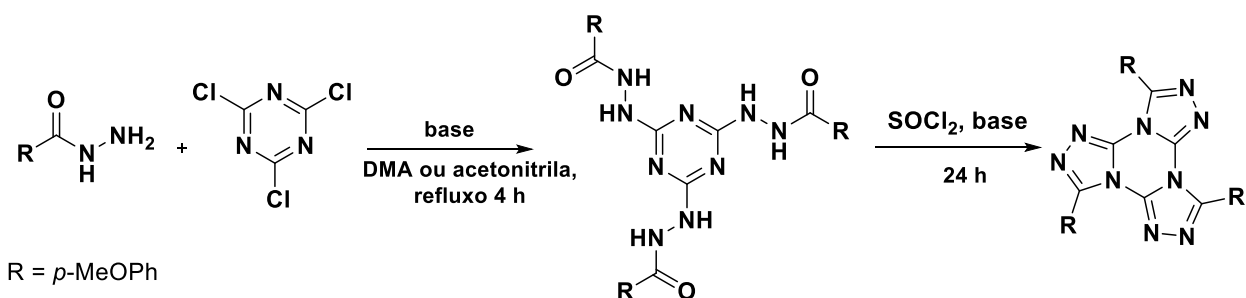
Metodologia A - One-pot



Metodologia B - One-pot



Metodologia C - duas etapas isoladas



Após 4 horas, a reação é vertida em água, o material bruto é filtrado, seco e utilizado na segunda etapa

Fonte: elaborada pela autora.

2.3.2 Otimização da metodologia

Com a metodologia A estabelecida, foram realizados testes de otimização das condições reacionais. Inicialmente, avaliou-se a influência do solvente e do tempo reacional nas duas etapas da metodologia *one-pot*, mantendo fixo o volume de SOCl_2 (3 mL), a proporção de hidrazida (3 eq.) em relação ao cloreto cianúrico e a proporção de base (9 eq. de piridina). Os testes foram feitos a partir da 4-(metoxi)benzohidrazida **3a** e os solventes utilizados foram previamente secos em peneira molecular de 3 Å. Os resultados estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 – Otimização de solvente e tempo reacional.

Entrada	Solvente	SOCl_2	Tempo (h)	Rendimento
18	Piridina	3 mL	4 + 24	32 %
19	Tetraidrofurano	3 mL	4 + 24	25%
20	Tolueno	3 mL	4 + 24	traços
21	Acetonitrila	3 mL	4 + 24	45%
22	Acetonitrila	3 mL	12 + 24	47%
23	Acetonitrila	3 mL	4 + 48	49%

A condição escolhida como ideal está destacada em verde na tabela.

Fonte: elaborada pela autora.

Em relação à escolha do solvente, é necessário considerar sua compatibilidade com ambas as etapas do processo, portanto muitos solventes nem foram testados. No caso de solventes cetônicos, como butanona ou acetona, existe o risco de reação com a hidrazida, levando à formação de hidrazonas por condensação com a carbonila do solvente.

Já solventes próticos, como álcoois, são incompatíveis com a etapa de ciclização, pois reagem rapidamente com agentes clorantes como SOCl_2 ou POCl_3 , consumindo o reagente na formação de cloretos de alquila. Solventes de baixo ponto de ebulição, como éter etílico ou diclorometano, não são ideais devido à temperatura

necessária para promover as três substituições do cloreto cianúrico e pode acabar prejudicando a segunda etapa também.

Além disso, conforme discutido anteriormente, solventes como DMA e DMF também não são adequados para a etapa de ciclização devido à sua reatividade frente à SOCl_2 .

Portanto, observou-se uma dependência em relação ao solvente empregado. Em tolueno (entrada 20), houve apenas a formação de traços do produto, em tetraidrofurano (entrada 19) resultou em baixo rendimento (25%), a piridina (entrada 18) forneceu 32% de rendimento, enquanto a acetonitrila destacou-se como o melhor solvente (entrada 21), alcançando 45% sob as condições padrão (4 h + 24 h).

A influência do tempo também foi investigada em acetonitrila (entradas 22 e 23). O aumento do tempo da primeira etapa (12 + 24 h) levou a um ganho discreto de rendimento (47%), e o prolongamento da segunda etapa para 48 h (4 + 48 h) resultou em 49%. Como o aumento do tempo reacional não promoveu melhora significativa, optou-se por manter a condição mais simples (4 h + 24 h em acetonitrila), destacada em verde na Tabela 4, como a melhor condição para os estudos seguintes.

Por fim, foram fixadas as condições otimizadas (solvente e tempo reacional) e avaliou-se a influência do volume de SOCl_2 , a proporção de hidrazida e a proporção de base. Os resultados estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 – Otimização de proporções estequiométricas e volume de SOCl_2 .

Entrada	SOCl_2	Equiv. Hid	Base	Rendimento
24	3 mL	3	9 eq. py	45%
25	3 mL	4.5	9 eq. py	51%
26	3 mL	3.3	9 eq. py	50%
27	3 mL	3.3	6 eq. py	41%
28	3 mL	3.3	9 eq. K_2CO_3	12%
29	1 mL	3.3	9 eq. py	30 %
30	5 mL	3.3	9 eq. py	59%

A condição escolhida como ideal está destacada em verde na tabela.

Fonte: elaborada pela autora.

Mantendo-se as condições previamente definidas como referência (entrada 24), passou-se a investigar a influência da quantidade de hidrazida na reação. Observou-se que o aumento para 4,5 equivalentes (entrada 25) promoveu uma melhora no rendimento. Contudo, verificou-se que 3,3 equivalentes já eram suficientes para atingir um rendimento praticamente equivalente (entrada 26). Esse resultado indica que um leve excesso de hidrazida favorece o processo, tornando desnecessário o uso de maiores excessos do reagente.

Nas entradas 26-28, a base varia em equivalentes e é testada a substituição de piridina por K_2CO_3 . Observa-se que a redução da piridina de 9 para 6 equivalentes resultou em diminuição do rendimento, sugerindo que a presença de base em quantidade adequada é importante. Além disso, quando a piridina foi substituída por K_2CO_3 , a conversão caiu drasticamente.

A maior diferença foi observada ao variar o volume de $SOCl_2$ nas entradas 26, 29 e 30. A diminuição para 1 mL comprometeu significativamente o rendimento, enquanto o aumento para 5 mL levou ao melhor resultado obtido (59%). Embora em um experimento isolado tenha sido observado rendimento de até 72%, tal resultado não pôde ser reproduzido de forma consistente nas repetições subsequentes. Considerando a necessidade de reprodutibilidade, optou-se por adotar como condição otimizada aquela que forneceu rendimento de 59%.

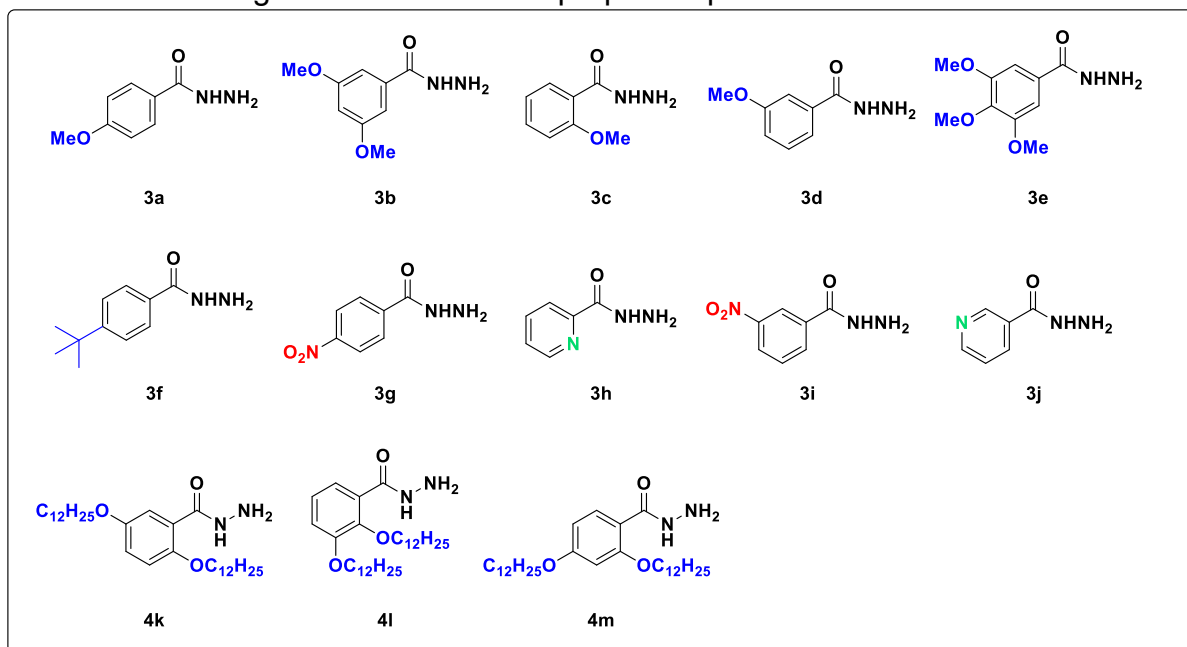
Assim, a metodologia *one-pot* otimizada passou a envolver o uso de acetonitrila seca como solvente e, na primeira etapa, sob atmosfera de argônio, são adicionados 3,3 equivalentes de hidrazida e 9 equivalentes de piridina para cada equivalente de cloreto cianúrico. Na segunda etapa, após 4 horas de reação, adiciona-se 5 mL de $SOCl_2$ e a reação permanece sob refluxo por 24 horas.

2.3.3 Síntese das hidrazidas

Com a definição das condições otimizadas para a formação do núcleo TTT a partir da hidrazida **3a** como modelo, buscou-se expandir o escopo da metodologia empregando diferentes hidrazidas aromáticas, conforme ilustrado na Figura 24. As moléculas possuem substituintes com diferentes efeitos eletrônicos (doadores e retiradores de elétrons), variações de posição no anel aromático e sistemas heteroaromáticos, visando avaliar a robustez da metodologia desenvolvido. Também foram preparadas hidrazidas contendo cadeias alquílicas longas ($OC_{12}H_{25}$) nas

posições 2,3-, 2,4- e 2,6-, com o objetivo de obter derivados do TTT potencialmente interessantes do ponto de vista estrutural e supramolecular.

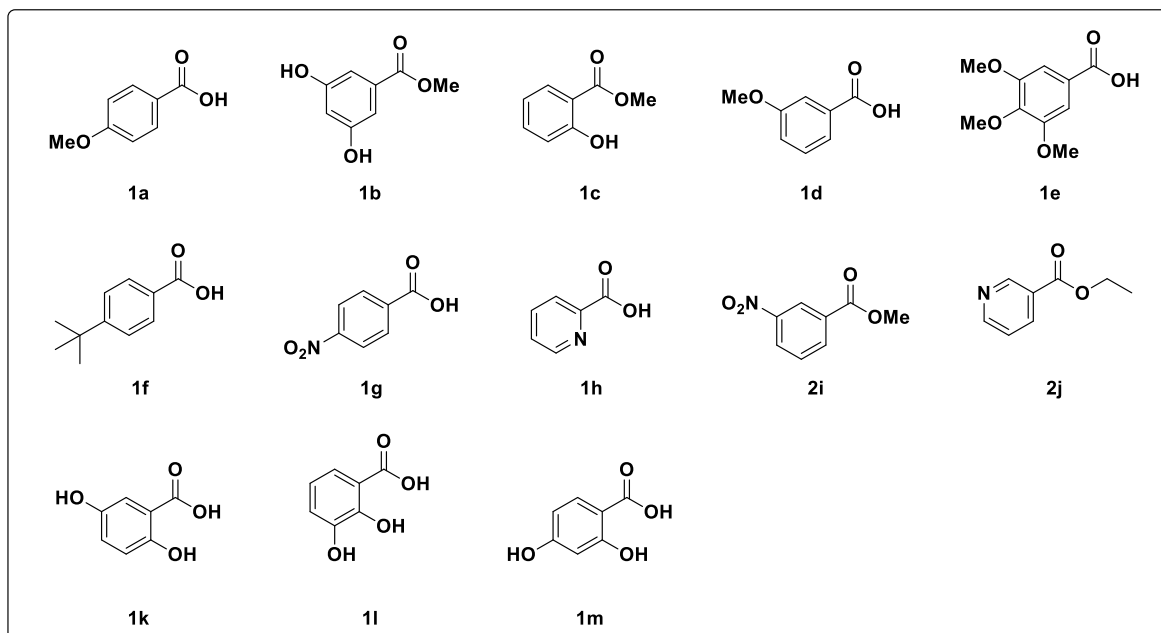
Figura 24 – Hidrazidas propostas para síntese do TTT.



Fonte: elaborada pela autora.

Para a obtenção dessas acilhidrazidas, foi necessário inicialmente preparar os respectivos ésteres aromáticos com seus respectivos substituintes. Os materiais de partida disponíveis no laboratório e empregados na construção desses ésteres estão apresentados na Figura 25. Como pode ser observado, trata-se de substratos estruturalmente diversos, o que exigiu estratégias sintéticas distintas para sua funcionalização.

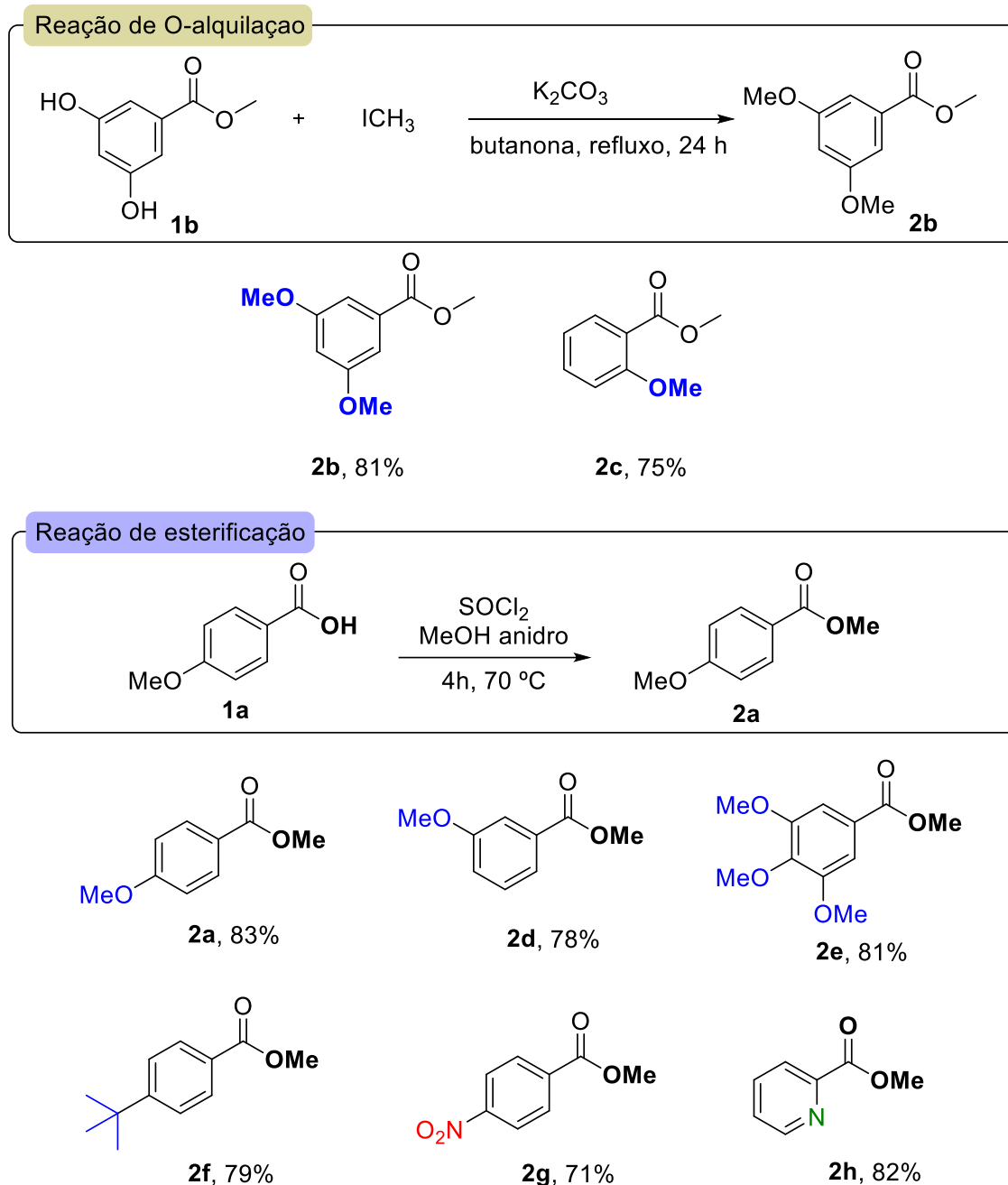
Figura 25 – Ácidos carboxílicos e ésteres utilizados como material de partida.



Fonte: elaborada pela autora.

Por meio de uma etapa, O-Alquilação ou esterificação, foram sintetizados a maioria dos precursores das hidrazidas de interesse. Na Figura 26 são apresentadas as respectivas rotas sintéticas, para obtenção dos ésteres.

Figura 26 – Metodologias de síntese empregadas para a obtenção dos precursores a partir dos reagentes disponíveis no grupo de pesquisa.



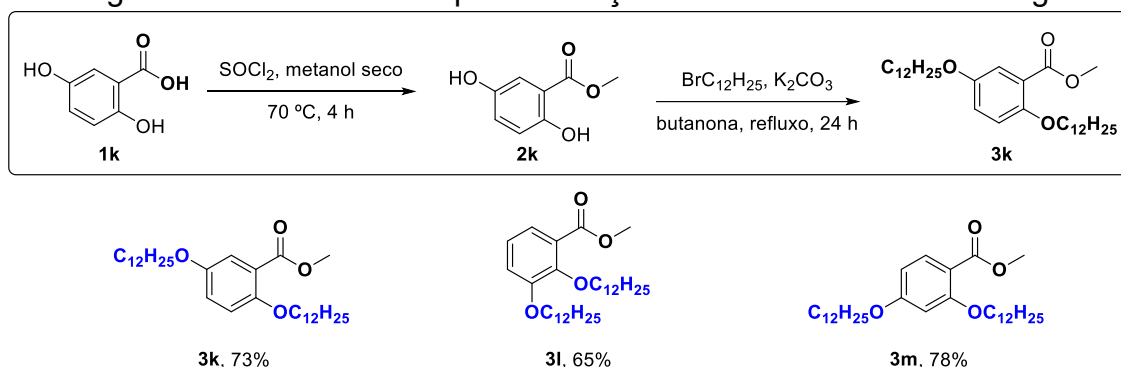
Fonte: elaborada pela autora.

Conforme apresentado na Figura 26, a maioria dos precursores foi obtida por duas estratégias sintéticas principais. Para substratos fenólicos, empregou-se reação de O-alkilação utilizando iodeto de metila ou bromododecano na presença de K_2CO_3 , em butanona sob refluxo, promovendo a formação dos respectivos éteres aromáticos com bons rendimentos (75–81%).

Para os casos em que os materiais de partida eram ácidos carboxílicos, realizou-se inicialmente a esterificação utilizando SOCl_2 em metanol seco, a $70\text{ }^\circ\text{C}$, levando à formação dos ésteres metílicos correspondentes. Essa metodologia mostrou-se eficiente e aplicável e com bons rendimentos.

Para os derivados contendo duas cadeias longas, como ilustrado na Figura 27, foi necessária a realização de uma sequência reacional em duas etapas. Inicialmente, o ácido **1k** foi submetido à esterificação com SOCl_2 em metanol anidro ($70\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h), conduzindo ao éster metílico correspondente (**2k**). Em seguida, procedeu-se à O-alkilação das hidroxilas utilizando bromododecano na presença de K_2CO_3 , em butanona sob refluxo por 24 h, promovendo a introdução das cadeias alquílicas longas.

Figura 27 – Rota sintética para obtenção dos ésteres de cadeia longa.



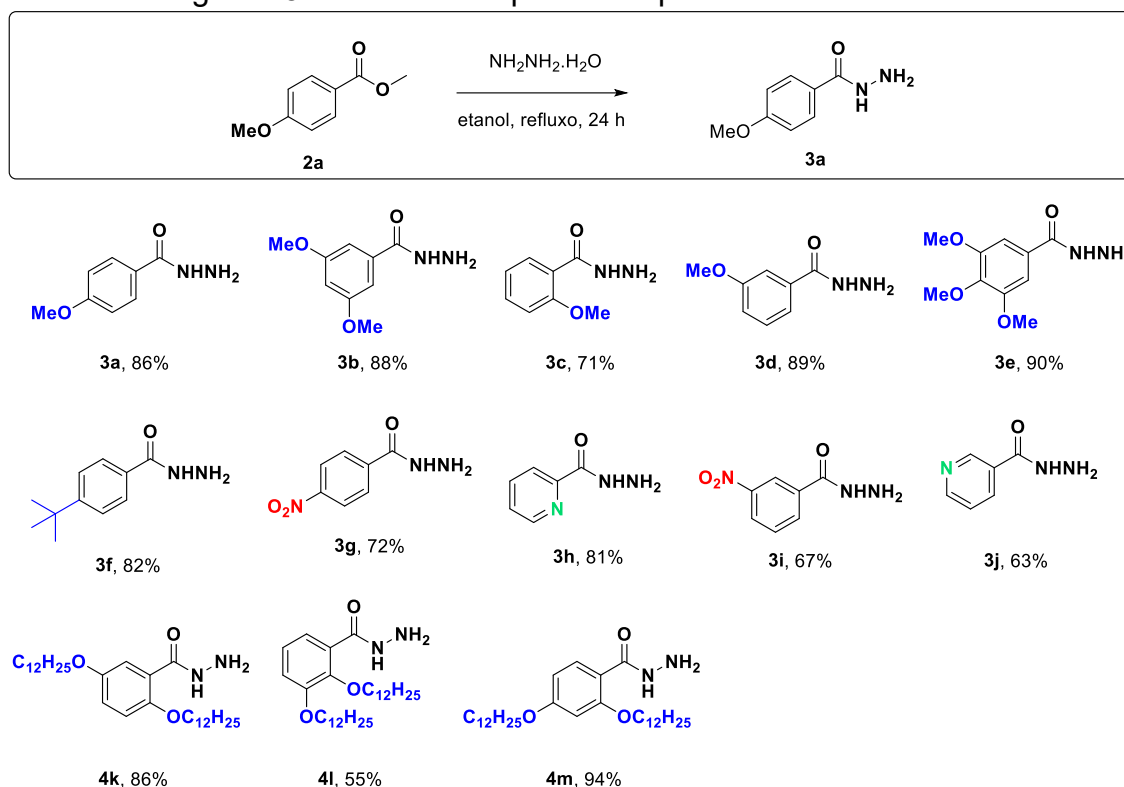
Fonte: elaborada pela autora

A rota sintética forneceu os ésteres dialquilados **3k-m** em rendimentos moderados a bons (65–78%). Observa-se pequena variação nos rendimentos em função da posição relativa das hidroxilas, o que pode estar associado a efeitos estéricos.

Com a obtenção dos ésteres, procedeu-se à etapa final de conversão destes intermediários nas respectivas hidrazidas. De modo geral, os ésteres foram submetidos à reação com hidrazina monoidratada, promovendo a substituição nucleofílica do grupo metóxi.

A Figura 28 apresenta a metodologia empregada, fornecendo as hidrazidas de interesse em rendimentos satisfatórios.

Figura 28– Materiais de partida disponíveis no laboratório.



Fonte: elaborada pela autora.

Esses resultados indicam que a etapa de preparação dos precursores hidrazídicos não representou limitação sintética no contexto do trabalho.

Em anexo são apresentados os dados de caracterização dos compostos intermediários obtidos ao longo das rotas sintéticas. Para as hidrazidas, são descritos rendimento, aspecto físico, ponto de fusão (comparados com a literatura) e dados de RMN de ^1H . Os espectros experimentais completos (RMN de ^1H) são mostrados apenas para um conjunto de hidrazidas representativas, selecionadas de modo a ilustrar o padrão espectral típico dessa classe de intermediários, enquanto as demais são apresentadas na forma de dados resumidos.

2.3.4 Expansão de escopo e limitações da metodologia

Com a síntese das diferentes hidrazidas concluída e as condições reacionais devidamente otimizadas para a formação do núcleo TTT, realizou-se a avaliação da metodologia frente aos demais substratos preparados.

Apesar dos resultados promissores obtidos para a hidrazida **3a**, ao tentar repetir as tentativas de aplicação da metodologia A e B às hidrazidas contendo

cadeias alquílicas longas (**4k-m**), Figura 28, não houve a formação dos respectivos TTTs. Esse comportamento pode estar associado ao aumento significativo do efeito estérico das cadeias, o que pode dificultar tanto a etapa de substituição nucleofílica aromática quanto a ciclização subsequente.

Esses resultados evidenciam que, sua eficiência é limitada quando aplicada a moléculas mais complexas.

Além das hidrazidas contendo cadeias alquílicas longas, também foram avaliados os substratos 3,5-dimetoxibenzohidrazida (**3b**), 3,4,5-trimetoxibenzohidrazida (**3e**), 4-terc-butilbenzohidrazida (**3f**), 4-nitrobenzohidrazida (**3g**), isonicotinohidrazida (**3h**), 3-nitrobenzohidrazida (**3i**) e nicotinohidrazida (**3j**), os quais foram submetidos às metodologias A e B previamente estabelecidas. No entanto, esses derivados apresentaram dificuldades de conversão e baixa reprodutibilidade, não sendo possível obter os respectivos TTTs de forma consistente.

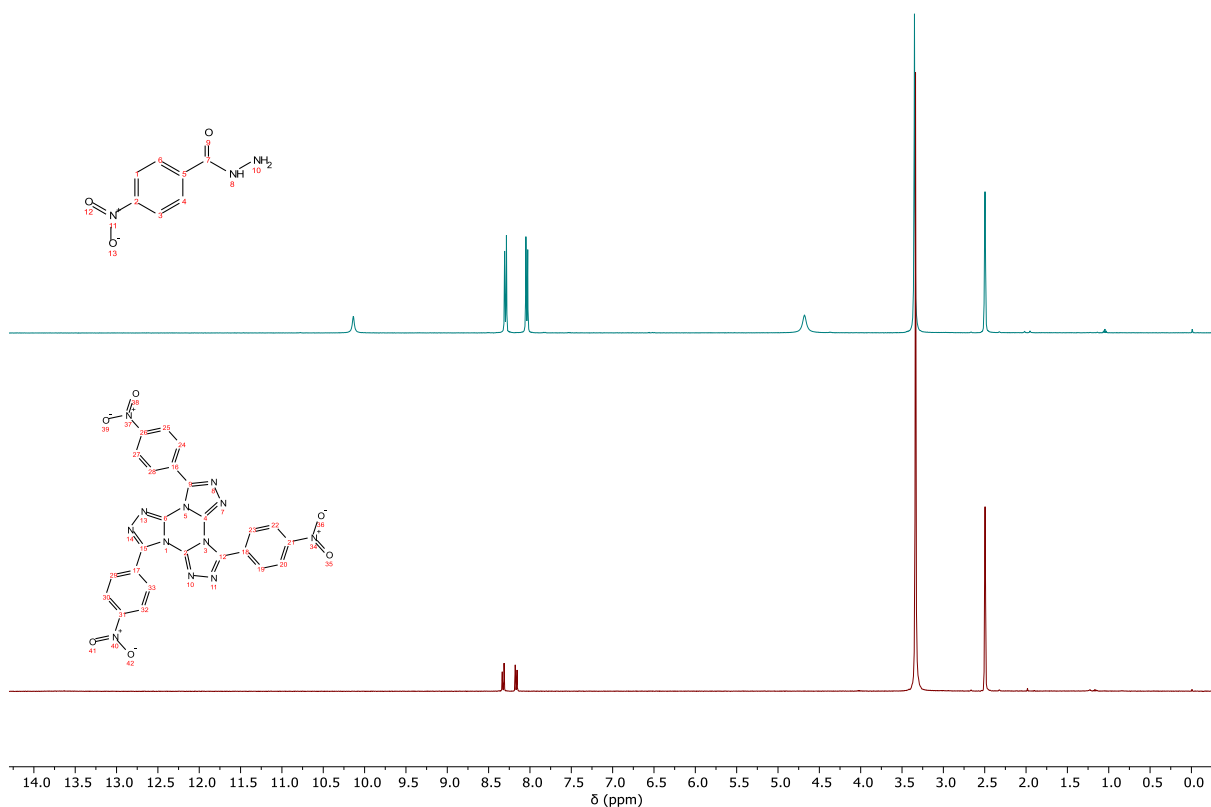
Diante das recorrentes dificuldades experimentais e da baixa reprodutibilidade observada, optou-se por retornar ao substrato padrão **3a**, utilizado nos estudos de otimização e que anteriormente fornecia resultados satisfatórios. Surpreendentemente, mesmo sob as mesmas condições experimentais, a reação deixou de apresentar o comportamento previamente observado. Foram então adotadas medidas para excluir possíveis fontes de variação, incluindo a secagem e troca dos solventes e a destilação do cloreto de tionila. Ainda assim, os resultados permaneceram inconsistentes.

Considerando a sensibilidade da etapa de substituição nucleofílica aromática à presença de umidade, passou-se a cogitar a possibilidade de absorção de umidade pelo cloreto cianúrico, resultando em sua degradação significativa. Assim, foi adquirido um novo lote do reagente, o qual, entretanto, foi recebido apenas no início de 2026, não havendo tempo hábil para a reavaliação completa de todos os substratos sintetizados.

Entretanto, foi possível reavaliar parcialmente o escopo da metodologia. A reação padrão com a hidrazida 4-OMe voltou a funcionar com o rendimento esperado, após a substituição do reagente. Bem como, as hidrazidas **3g** e **3i** foram então submetidas às condições otimizadas, resultando na obtenção dos respectivos TTTs após purificação por cromatografia em coluna (duas etapas consecutivas), com rendimentos isolados de 21% e 10%, respectivamente. Na Figura 29, têm-se a comparação entre os espectros de RMN de ^1H (em DMSO-d_6), para a hidrazida **3g** e

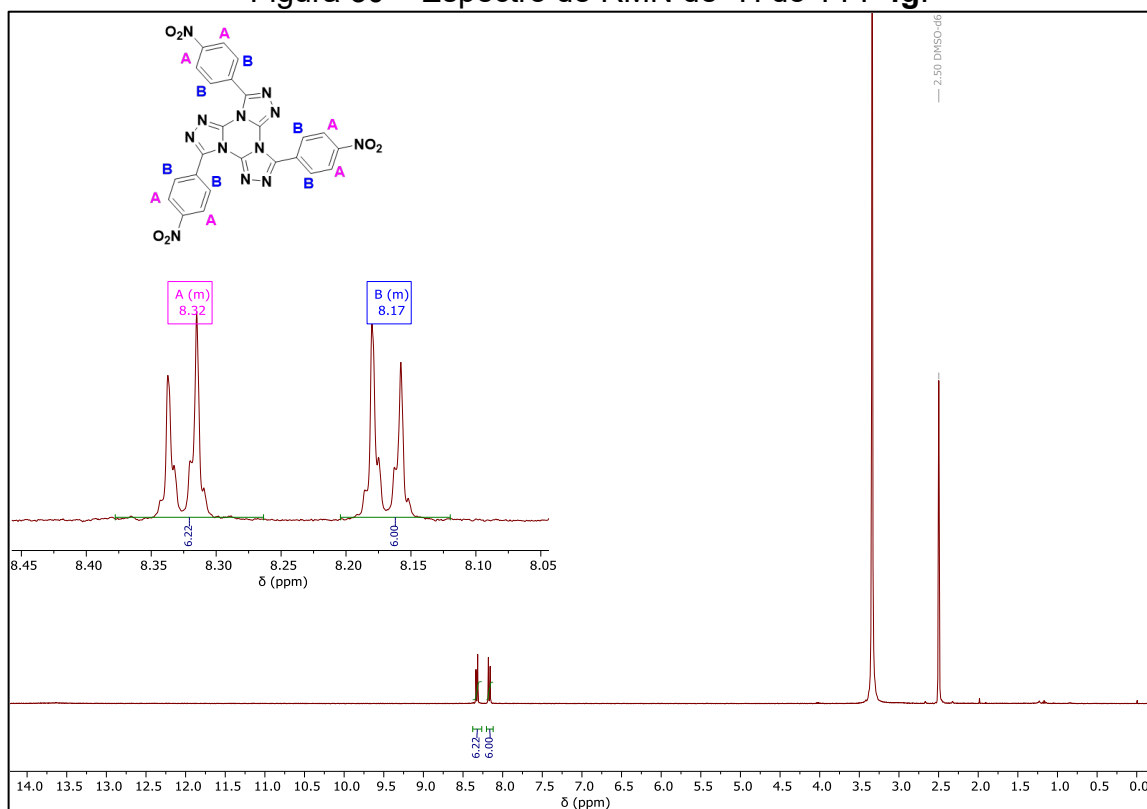
o TTT **4g**, evidenciando o desaparecimento dos sinais de NH e NH₂ característicos da hidrazida, indicando a ciclização intramolecular para formar o TTT.

Figura 29 – Variações do espectro de uma hidrazida para o respectivo TTT.

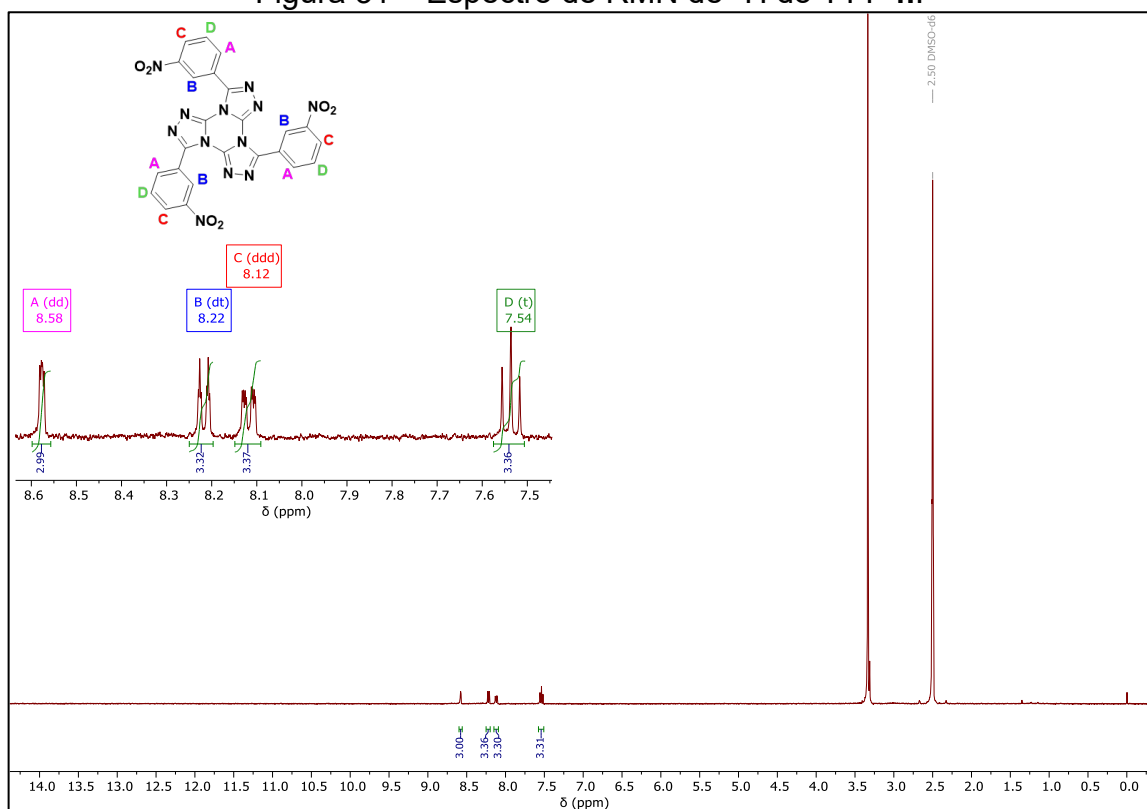


Fonte: elaborada pela autora.

Na Figura 30 e na Figura 31 é possível ver com mais detalhes, respectivamente, os espectros de RMN de ¹H dos TTTs **4g** e **4i**.

Figura 30 – Espectro de RMN de ^1H do TTT **4g**.

Fonte: elaborada pela autora.

Figura 31 – Espectro de RMN de ^1H do TTT **4i**.

Fonte: elaborada pela autora.

Inicialmente, esperava-se que esses substratos apresentassem desempenho superior, especialmente o **3g** (4-NO₂), uma vez que ambos possuem grupos fortemente retiradores de elétrons, os quais poderiam favorecer a etapa de ciclização ao aumentar o caráter eletrofílico da carbonila da hidrazida. Entretanto, os rendimentos observados foram significativamente inferiores ao obtido para a hidrazida padrão **3a**.

Esse comportamento pode estar associado a diferentes fatores. A presença de grupos nitro, exerce efeito indutivo (-I) e efeito mesomérico (-M), que pode reduzir a nucleofilicidade do nitrogênio da hidrazida, prejudicando a primeira etapa da reação. Entretanto, para chegar em alguma conclusão, um maior número de substituintes teria de ser testado. Adicionalmente, acredita-se que tais grupos podem favorecer processos de degradação, uma vez que houve grande formação de subprodutos que dificultaram a purificação.

As hidrazidas **3b** e **3e** (com mais grupos doadores de elétrons) foram testadas novamente. Contudo, diferentemente do comportamento previamente observado para a hidrazida padrão **3a**, o *work-up* dessas reações apresentou mudanças significativas. O produto dos testes precipitava após verter a reação em água gelada e nesses casos observou-se a formação de um óleo. Tentativas de extração com diclorometano e acetato de etila não foram suficientes, uma vez que o material não apresentava solubilidade nesses solventes.

Considerando a possibilidade de protonação dos nitrogênios do TTT sob as condições reacionais, realizou-se a basificação do meio com NaOH, na tentativa de favorecer a precipitação da espécie neutra. Contudo, não houve alteração significativa no comportamento do sistema. A evaporação completa da fase aquosa resultou em um resíduo contendo sais e o material oleoso, o qual foi posteriormente submetido a testes de solubilidade. Verificou-se que o produto derivado da hidrazida **3e** apresenta solubilidade em etanol, enquanto o derivado de **3b** é solúvel em metanol, permitindo sua manipulação nessas condições.

Comportamento semelhante foi observado para a hidrazida **3j**, contendo um anel heteroaromático. Nesse caso, também se levantou a hipótese de que a protonação do nitrogênio do heterociclo (piridina) pudesse dificultar a precipitação. Então foi realizado o mesmo procedimento, entretanto, não havendo precipitação e não foi identificado um solvente adequado que permitisse sua purificação eficiente. Portanto, serão necessários mais testes.

As hidrazidas **3b**, **3e** e **3j** foram avaliadas pelas metodologias A e B, sem sucesso na etapa de isolamento do produto. Como tentativa adicional, aplicou-se a metodologia C (baseada em duas etapas isoladas) com a hidrazida **3e**, a qual, diferentemente dos testes anteriores, levou à formação de um precipitado ao invés de um óleo. No entanto, não houve tempo hábil para a análise e purificação completa desses materiais.

De modo geral, os resultados obtidos indicam que pequenas variações estruturais exercem influência significativa tanto sobre o desempenho reacional quanto sobre o comportamento físico dos produtos, especialmente nas etapas de isolamento e purificação. Esses achados evidenciam que, embora uma metodologia otimizada tenha sido estabelecida para o composto **3a**, a síntese dos derivados TTT apresenta limitações importantes e permanece altamente dependente da natureza eletrônica e estrutural dos substituintes presentes na hidrazida precursora. Uma nova sequência de testes e otimizações está sendo avaliada após escrita deste trabalho, almejando uma metodologia que se torne mais robusta e prática para futuras aplicações.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho teve como objetivo central o desenvolvimento e a otimização de uma metodologia sintética para a obtenção do núcleo tris(1,2,4-triazolo)[1,3,5]triazina (TTT) a partir de acilhidrazidas aromáticas, avaliando tanto abordagens *one-pot* quanto estratégias em duas etapas, bem como a influência de variáveis estruturais e operacionais no desempenho da reação.

Até então, demonstrou-se que a construção do núcleo TTT a partir de acilhidrazidas é possível desde que as condições reacionais sejam ajustadas para cada hidrazida. As tentativas iniciais em meio básico simples ou sob condições ácidas diretas mostraram-se ineficientes, evidenciando que a ciclização não ocorre de maneira satisfatória apenas pela ativação térmica ou por ácidos de baixa a moderada força.

A proposta mecanística indicou que a transformação envolve dois eventos distintos e críticos: (i) substituição nucleofílica aromática no cloreto cianúrico; (ii) ciclodesidratação intramolecular para formação dos anéis 1,2,4-triazólicos fundidos.

Estratégias baseadas em ácido acético (com ou sem Dean–Stark) ou *p*-TSA mostraram-se pouco eficazes, especialmente quando aplicadas diretamente ao sistema contendo cloreto cianúrico. A protonação parcial da hidrazida e a ausência de base para neutralização do HCl gerado comprometem a etapa de substituição nucleofílica, inviabilizando uma metodologia *one-pot* puramente ácida.

Entre os agentes ciclizantes avaliados, POCl₃ e SOCl₂ destacaram-se como ativadores eficientes da carbonila para promover a ciclodesidratação. Em estratégia de duas etapas, POCl₃ gerou rendimento de até 68%, enquanto SOCl₂ alcançou 54%. Esses resultados confirmam que a ativação via formação de espécies cloradas altamente eletrofílicas é determinante para o fechamento eficiente dos três anéis triazólicos.

A partir da otimização das proporções estequiométricas, foi estabelecida uma metodologia *one-pot* (A) baseada em: acetonitrila anidra como solvente, 3,3 equivalentes de hidrazida, 9 equivalentes de piridina, 5 mL de SOCl₂ e 4 h para a etapa de substituição e 24 h para ciclização sob refluxo e atmosfera de argônio. Nessas condições, obteve-se rendimento reprodutível de 59%.

Além dessa metodologia outras duas ficaram pré-estabelecidas para casos em que a primeira não seja eficiente. A metodologia B consiste em utilizar a piridina como base e solvente ao mesmo tempo, em uma reação *one-pot* com as mesmas proporções. E, por fim, a metodologia C, onde isola-se o produto bruto da primeira etapa e só então realiza-se a ciclização, nas mesmas condições da metodologia principal.

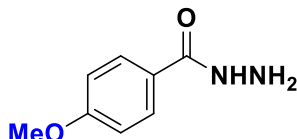
Com as condições otimizadas em mãos, buscou-se expandir o escopo da metodologia por meio da síntese de uma série de hidrazidas estruturalmente diversificadas, contendo grupos doadores e retiradores de elétrons, sistemas heteroaromáticos e cadeias alquílicas longas. As rotas sintéticas para obtenção dessas hidrazidas foram estabelecidas com sucesso, demonstrando versatilidade na preparação dos precursores.

Entretanto, ao aplicar a metodologia aos diferentes substratos, observou-se forte dependência estrutural no desempenho da ciclização. Enquanto a hidrazida padrão **3a** apresentou resultados satisfatórios, diversos derivados mostraram baixa conversão, formação de subprodutos ou dificuldades significativas de isolamento. Para os derivados de **3g** e **3i**, foi possível isolar os produtos após dupla purificação cromatográfica, ainda que com rendimentos menores do que era esperado (21% e 10%, respectivamente).

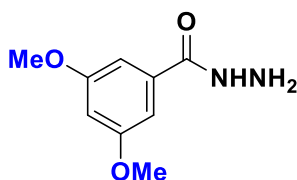
De modo geral, os resultados obtidos evidenciam que, embora a metodologia desenvolvida seja eficiente para determinados substratos, sua aplicação não é universal, sendo altamente dependente da natureza eletrônica e estrutural da hidrazida empregada e serão necessárias adaptações e estudos específicos para cada caso, dificultando o trabalho e demandando mais tempo.

O trabalho contribui para a compreensão das limitações sintéticas associadas ao uso de acilhidrazidas para a obtenção do núcleo TTT e fornece bases importantes para futuros estudos, especialmente no que se refere ao controle das condições reacionais, à escolha de substituintes adequados e à investigação de estratégias alternativas de ciclização.

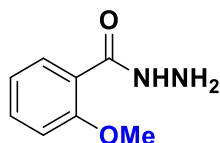
ANEXO A

4-metoxibenzohidrazida (3a):

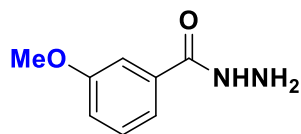
Rendimento: 86%; Aspecto Físico: Sólido Amarelo; Ponto de fusão: 137-139 °C (lit: 138-139 °C)⁴⁹; **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.86 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

3,5-dimetoxibenzohidrazida (3b):

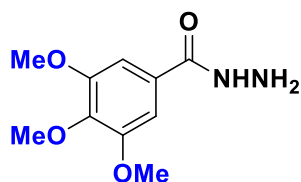
Rendimento: 88%; Aspecto Físico: Sólido Amarelo; Ponto de fusão: 168-169 °C (lit: 167-168 °C)⁵⁰; **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.74 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.61 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.76 (s, 6H).

2-metoxibenzohidrazida (3c):

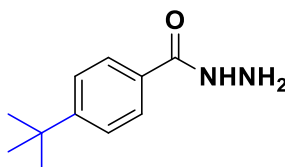
Rendimento: 71%; Aspecto Físico: Sólido levemente amarelado; Ponto de fusão: 82-83 °C (lit: 82-84 °C)⁵¹; **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.95 (s, 1H), 8.20 (dd, *J* = 7.6 e 1.6 Hz, 1H), 7.46 (td, *J* = 8.0 e 1.6 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

3-metoxibenzohidrazida (3d):

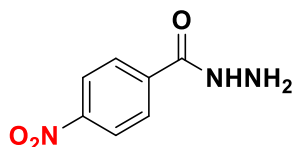
Rendimento: 89%; Aspecto Físico: Sólido levemente amarelado; Ponto de fusão: 90-92 °C (lit: 89-90 °C)⁵⁰; **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.81 (s, 1H), 7.71–7.36 (m, 4H), 4.49 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

3,4,5-trimetoxibenzohidrazida (3e):

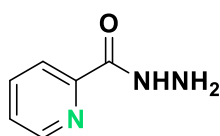
Rendimento: 90%; Aspecto Físico: Sólido Branco; Ponto de fusão: 158-159 °C (lit: 158-160 °C)⁵²; **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.71 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.69 (s, 3H).

4-(terc-butil)benzohidrazida (3f):

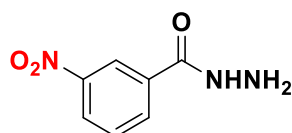
Rendimento: 82%; Aspecto Físico: Pó branco; Ponto de fusão: 121-122 °C (lit: 117-120 °C)⁵³; **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.83 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 1.32 (s, 9H).

4-nitrobenzohidrazida (3g):

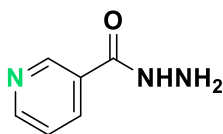
Rendimento: 72%; Aspecto Físico: Sólido branco; Ponto de fusão: 207-209 °C (lit: 208-209)⁵⁴; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.14 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H).

Picolinohidrazida (3h):

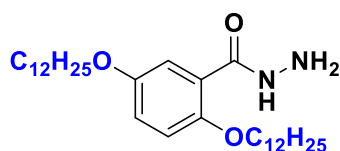
Rendimento: 81%; Aspecto Físico: Sólido Branco; Ponto de fusão: 99-101 °C (li: 100-102 °C)⁵⁵; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.83 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 1.34 (s, 9H).

3-nitrobenzohidrazida (3i):

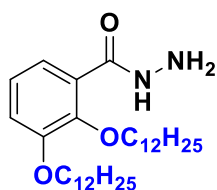
Rendimento: 67%; Aspecto Físico: Sólido Branco; Ponto de fusão: 158-159 °C (lit: 157-159 °C)⁵⁶; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.24 (s, 1H), 8.61 (dd, *J* = 2.6 e 1.5 Hz, 1H), 8.25 (dt, *J* = 7.7 e 1.4 Hz, 1H), 8.09 (ddd, *J* = 8.2, 2.6 e 1.2 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H).

Nicotinohidrazida (3j):

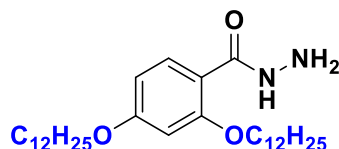
Rendimento: 63%; Aspecto Físico: Pó branco; Ponto de fusão: 159-161 °C (lit: 159-160 °C)⁵⁷; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.96 (s, 1H), 8.96 (dd, *J* = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.68 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (dt, *J* = 7.9 e 2.0 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 7.9, 4.8 e 0.9 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H).

2,5-bis(dodeciloxi)benzohidrazida (4k):

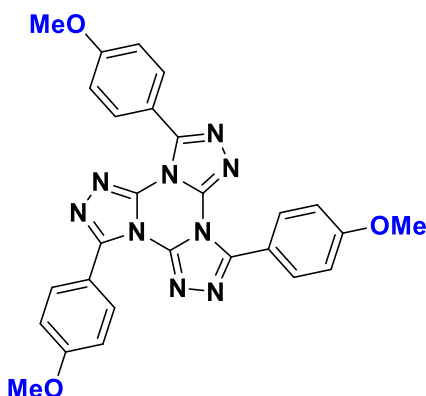
Rendimento: 86%; Aspecto Físico: Sólido branco; Ponto de fusão: 57-59 °C; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.16 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 9.1 e 3.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.08 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 3.98 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.87 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.77 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.65 – 1.20 (m, 35H), 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 5H).

2,3-bis(dodeciloxi)benzohidrazida (4l):

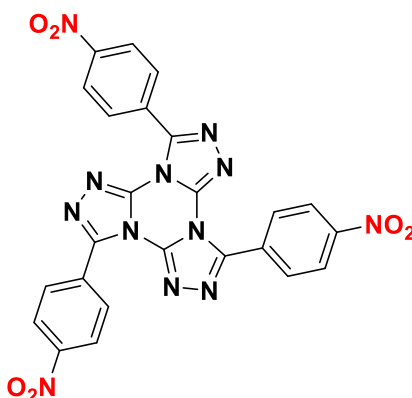
Rendimento: 55%; Aspecto Físico: Sólido branco; Ponto de fusão: 78-80 °C; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.13 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.1 e 1.7 Hz, 1H), 4.02 (dt, *J* = 28.8 e 6.7 Hz, 8H), 1.91 – 1.12 (m, 36H), 0.97 – 0.74 (m, 8H).

2,4-bis(dodeciloxi)benzohidrazida (4m):

Rendimento: 94%; Aspecto Físico: Sólido branco; Ponto de fusão: 63-64 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.90 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.8 e 2.3 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.40 – 3.89 (m, 8H), 2.13 – 1.12 (m, 38H), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 6H).

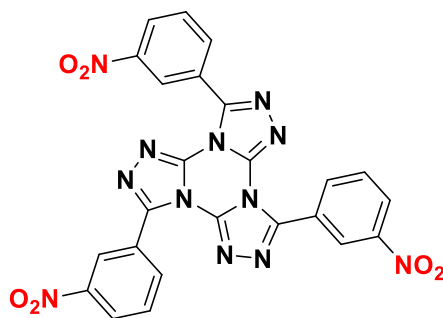
tris(4-metoxi-fenil)tris([1,2,4]triazolo)[1,3,5]triazina (4a)

Rendimento: 59%; Aspecto Físico: sólido amarelo; Ponto de fusão: 278 °C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 6 H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 6 H), 3,89 (s, 9H).

tris(4-nitro-fenil)tris([1,2,4]triazolo)[1,3,5]triazina (4g)

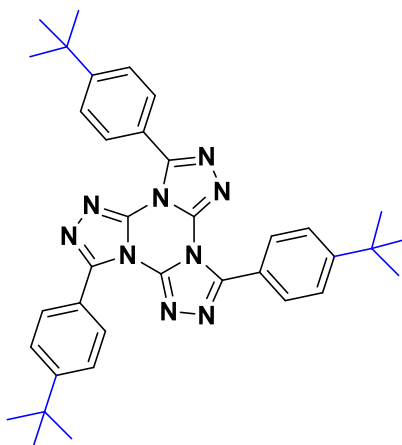
Rendimento: 21%; Aspecto Físico: sólido amarelo; Ponto de fusão: 220-222 °C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.38 – 8.26 (m, 6H), 8.22 – 8.12 (m, 6H).

tris(3-nitro-fenil)tris([1,2,4]triazolo)[1,3,5]triazina (4i)



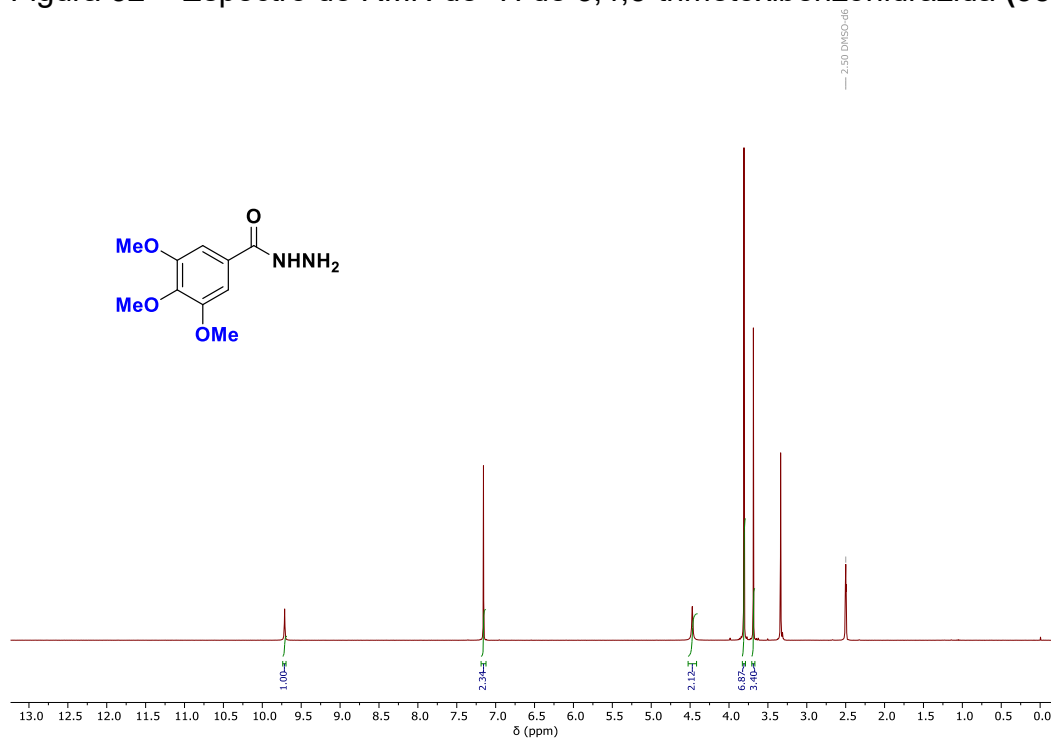
Rendimento: 10%; Aspecto Físico: sólido amarelo; Ponto de fusão: 300 °C (decomposição); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.58 (dd, J = 2.5 e 1.4 Hz, 3H), 8.22 (dt, J = 7.5 e 1.3 Hz, 3H), 8.12 (ddd, J = 8.1, 2.5 e 1.1 Hz, 3H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 3H).

tris(4-(terc-butil)fenil)tris([1,2,4]triazolo)[1,3,5]triazina (4f):

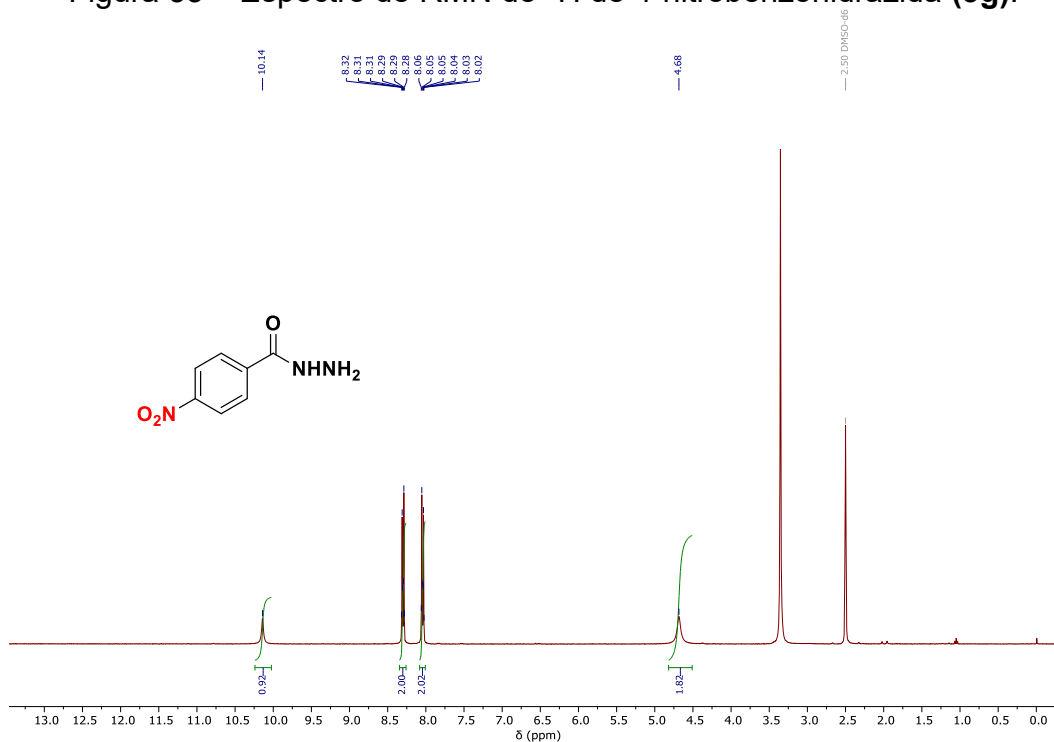


Aspecto Físico: óleo; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.96 – 7.88 (m, 6H), 7.49 – 7.42 (m, 6H), 1.31 (s, 27H).

ANEXO B

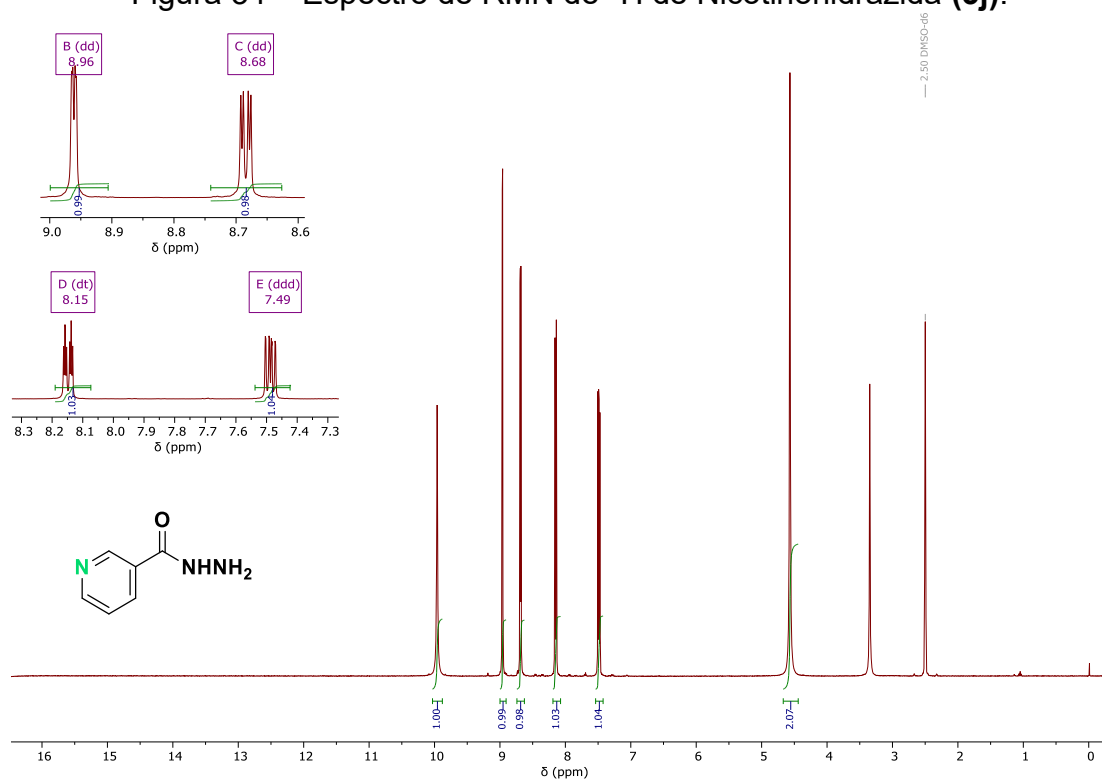
Figura 32 – Espectro de RMN de ^1H de 3,4,5-trimetoxibenzohidrazida (**3e**).

Fonte: elaborada pela autora.

Figura 33 – Espectro de RMN de ^1H de 4-nitrobenzohidrazida (**3g**).

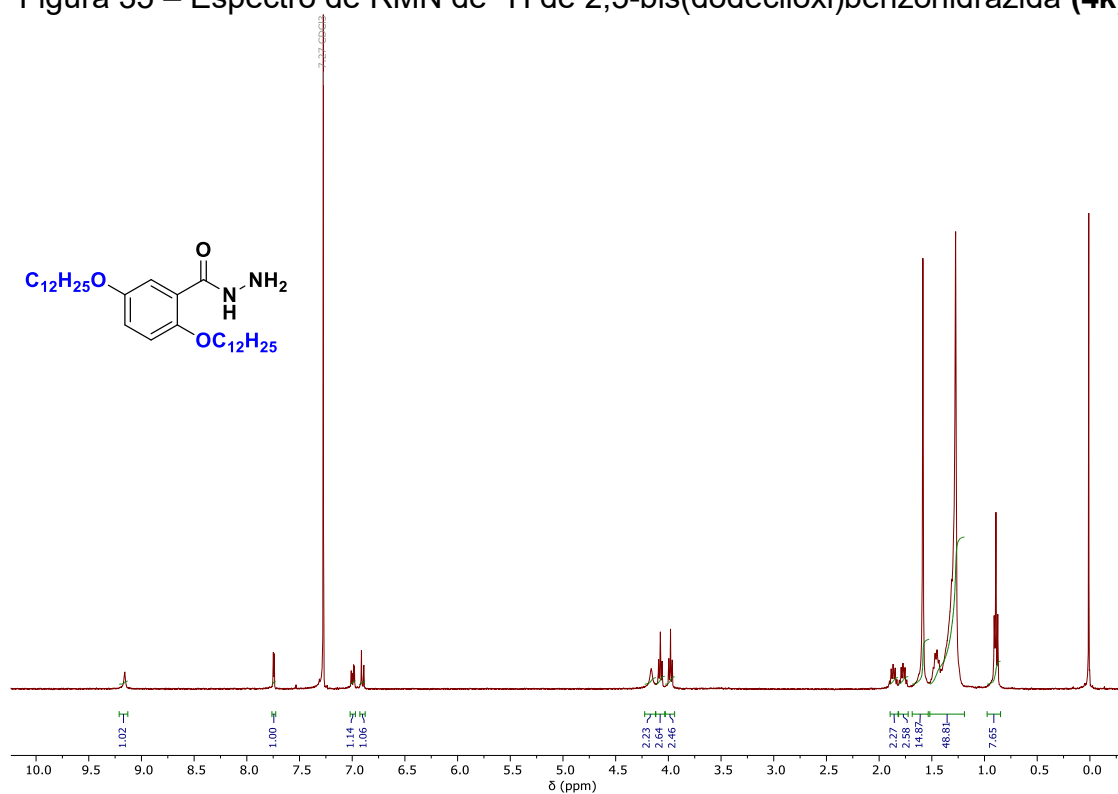
Fonte: elaborada pela autora.

Figura 34 – Espectro de RMN de ^1H de Nicotinohidrazida (**3j**).



Fonte: elaborada pela autora.

Figura 35 – Espectro de RMN de ^1H de 2,5-bis(dodeciloxi)benzohidrazida (**4k**).



Fonte: elaborada pela autora.

REFERÊNCIAS

- [1] PATHAK, S. K. et al. Fused tetracyclic tris[1,2,4]triazolo[1,3,5]triazine as a novel rigid electron acceptor for efficient thermally activated delayed fluorescence emitters. **RSC Advances**, v. 10, n. 26, p. 15523–15529, 2020.
- [2] HOJO, R.; MAYDER, D. M.; HUDSON, Z. M. Deep-blue emission and thermally activated delayed fluorescence via Dimroth rearrangement of tris(triazolo)triazines. **Journal of Materials Chemistry C**, v. 10, n. 37, p. 13871–13877, 2022.
- [3] JOCHEM, M. et al. Experimental and theoretical investigation on the thermal isomerization reaction of tristriazolotriazines. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 35, n. 7, 2022.
- [4] TARTAKOVSKY, V. A. et al. New approaches to synthesis of tris[1,2,4]triazolo[1,3,5]triazines. **Russian Chemical Bulletin**, v. 54, n. 3, p. 719–725, 2005.
- [5] HOFMANN, K. A.; EHRHART, O. Melamazin aus Hydrazinsalz und Dicyandiamid. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 44, n. 3, p. 2713–2717, 1911.
- [6] KAISER, D. W.; PETERS, G. A.; WYSTRACH, V. P. Chemistry of Dicyandiamide. V. Structures of Guanazo- and Pyro-Guanazoles, and Reaction of Dicyandiamide with 3-Amino-5-Substituted-1,2,4, 4H-Triazoles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 18, n. 11, p. 1610–1615, 1953.
- [7] CRISTIANO, R. et al. Tristriazolotriazines: a core for luminescent discotic liquid crystals. **Chemical Communications**, n. 41, p. 5134, 2008.
- [8] CRISTIANO, R. et al. Luminescent Columnar Liquid Crystals Based on Tristriazolotriazine. **Langmuir**, v. 28, n. 31, p. 11590–11598, 2012.
- [9] DETERT, H. Tristriazolotriazines: Luminescent Discotic Liquid Crystals. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2018, n. 33, p. 4501–4507, 2018.
- [10] RIETH, T. et al. 3,5-Dialkoxy Substituted Triphenyl-tristriazolotriazines: Fluorescent Discotic Liquid Crystals. **Molecular Crystals and Liquid Crystals**, v. 610, n. 1, p. 89–99, 2015.
- [11] RIETH, T. et al. Impact of Substitution Pattern and Chain Length on the Thermotropic Properties of Alkoxy-Substituted Triphenyl-Tristriazolotriazines. **Molecules**, v. 25, n. 23, p. 5761, 2020.

- [12] RIETH, T. et al. Thermotropic Properties and Molecular Packing of Discotic Tristriazolotriazines with Rigid Substituents. **Chemistry – A European Journal**, v. 20, n. 17, p. 5000–5006, 2014.
- [13] GLANG, S. et al. Arylethynyl-Substituted Tristriazolotriazines: Synthesis, Optical Properties, and Thermotropic Behavior. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2014, n. 15, p. 3116–3126, 2014.
- [14] WESTPHAL, E. et al. Reaching Room-Temperature Mesomorphism through Expansion of the Tristriazolotriazine Core with Alkoxybenzoate Units. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2022, n. 29, 2022.
- [15] RIETH, T. et al. Isomerisation of Liquid-Crystalline Tristriazolotriazines. **Chemistry – A European Journal**, v. 24, n. 1, p. 93–96, 2018.
- [16] KUTZ, M. DA S. et al. A non-symmetric room-temperature tristriazolotriazine liquid crystal. **Journal of Molecular Structure**, v. 1321, p. 139996, 2025.
- [17] WANG, S. et al. Blue thermally activated delayed fluorescence based on tristriazolotriazine core: Synthesis, property and the application for solution-processed OLEDs. **Dyes and Pigments**, v. 182, p. 108589, 2020.
- [18] HUNDEMER, F. et al. Tris(triazolo)triazine-based emitters for solution-processed blue thermally activated delayed fluorescence organic light-emitting diodes. **Materials Advances**, v. 1, n. 8, p. 2862–2871, 2020.
- [19] LUCIANO, H. M. **Novel luminescent and liquid crystalline materials of threefold symmetry**. Organic chemistry. Université de Bordeaux, 2023. English. Disponível em: <https://theses.hal.science/tel-04103862>. Acesso em: 27 mar. 2026.
- [20] DAL-BÓ, A. G. et al. Bloco de construção derivado do heterociclo tris- [1,2,4]-triazolo-[1,3,5]-triazina e processo para a obtenção e uso. **CELESC DISTRIBUIÇÃO S.A.** BR 102015018664 A2. Depósito: 04 ago. 2015. Publicação: 07 fev. 2017. Disponível em: <https://lens.org/135-923-878-004-538>. Acesso em: 27 mar. 2026.
- [21] PATEL, K. D. et al. Review of Synthesis of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. **Synthetic Communications**, v. 44, n. 13, p. 1859–1875, 2014.
- [22] VERMA, T.; SINHA, M.; BANSAL, N. Heterocyclic Compounds Bearing Triazine Scaffold and Their Biological Significance: A Review. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 1, p. 4–28, 2020.
- [23] BABALOLA, B. A. et al. Indoles in drug design and medicinal chemistry.

- European Journal of Medicinal Chemistry Reports**, v. 13, p. 100252, 2025.
- [24] MURTAZAEVA, Z. et al. Imidazole Hybrids: A Privileged Class of Heterocycles in Medicinal Chemistry with New Insights into Anticancer Activity. **Molecules**, v. 30, n. 10, p. 2245, 2025.
- [25] ZONG, H.-H. et al. Structure and Stability of Aromatic Nitrogen Heterocycles Used in the Field of Energetic Materials. **Molecules**, v. 25, n. 14, p. 3232, 2020.
- [26] PERIS, E. Smart N-Heterocyclic Carbene Ligands in Catalysis. **Chemical Reviews**, v. 118, n. 19, p. 9988–10031, 2018.
- [27] LONCHAKOV, A. et al. Breathing Some New Life into an Old Topic: Chalcogen-Nitrogen π -Heterocycles as Electron Acceptors. **Molecules**, v. 18, n. 8, p. 9850–9900, 2013.
- [28] SUN, J. W. et al. Thermally Activated Delayed Fluorescence from Azasiline Based Intramolecular Charge-Transfer Emitter (DTPDDA) and a Highly Efficient Blue Light Emitting Diode. **Chemistry of Materials**, v. 27, n. 19, p. 6675–6681, 2015.
- [29] BENAÏSSA, H. et al. Syntheses, Crystal Structures, Luminescent Properties, and Electrochemical Synthesis of Group 12 Element Coordination Polymers with 4-Substituted 1,2,4-Triazole Ligands. **Crystal Growth & Design**, v. 19, n. 9, p. 5292–5307, 2019.
- [30] AGGARWAL, R.; SUMRAN, G. An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 205, p. 112652, 2020.
- [31] KUBOTA, S.; UDA, M. 1,2,4-Triazoles. IV. Tautomerism of 3,5-disubstituted 1,2,4-triazoles. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 23, n. 5, p. 955–966, 1975.
- [32] HAASNOOT, J. G. Mononuclear, oligonuclear and polynuclear metal coordination compounds with 1,2,4-triazole derivatives as ligands. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 200–202, p. 131–185, 2000.
- [33] SEMITUT, E. Y. et al. Synthesis, Crystal Structure, and Luminescent Properties of Novel Zinc Metal–Organic Frameworks Based on 1,3-Bis(1,2,4-triazol-1-yl)propane. **Crystal Growth & Design**, v. 17, n. 10, p. 5559–5567, 2017.
- [34] COUTO RODRIGUES, S. et al. A Review on Chemistry and Methods of Synthesis of 1,2,4-Triazole Derivatives. **The Chemical Record**, v. 25, n. 1, 2025.
- [35] HUISGEN, R.; STURM, H. J.; SEIDEL, M. Ringöffnungen der Azole, V. Weitere Reaktionen der Tetrazole mit elektrophilen Agenzien. **Chemische Berichte**, v.

- 94, n. 6, p. 1555–1562, 1961.
- [36] BREUGST, M.; REISSIG, H. The Huisgen Reaction: Milestones of the 1,3-Dipolar Cycloaddition. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 59, n. 30, p. 12293–12307, 2020.
- [37] BLOTNY, G. Recent applications of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine and its derivatives in organic synthesis. **Tetrahedron**, v. 62, n. 41, p. 9507–9522, 2006.
- [38] SHARMA, A. et al. Exploring the Orthogonal Chemoselectivity of 2,4,6-Trichloro-1,3,5-Triazine (TCT) as a Trifunctional Linker With Different Nucleophiles: Rules of the Game. **Frontiers in Chemistry**, v. 6, 2018.
- [39] KISELEV, V. G.; CHEBLAKOV, P. B.; GRITSAN, N. P. Tautomerism and Thermal Decomposition of Tetrazole: High-Level ab Initio Study. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 115, n. 9, p. 1743–1753, 2011.
- [40] OSTROVSKII, V. A. et al. Decomposition products of tetrazoles as starting reagents of secondary chemical and biochemical reactions. **Russian Chemical Reviews**, v. 93, n. 8, p. RCR5118, 2024.
- [41] TEIXEIRA, S.; CASTANHEIRA, E. M. S.; CARVALHO, M. A. Hydrazides as Powerful Tools in Medicinal Chemistry: Synthesis, Reactivity, and Biological Applications. **Molecules**, v. 30, n. 13, p. 2852, 2025.
- [42] RODRIGO, C. **Materiais moleculares funcionais contendo N-heterociclos: síntese e estudo de suas propriedades ópticas e térmicas**. 230 p. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.
- [43] UNCITI-BROCETA, A. et al. Regioselective One-Pot Synthesis of 9-Alkyl-6-chloropyrido[3,2- e][1,2,4]triazolo[4,3- a]pyrazines. Reactivity of Aliphatic and Aromatic Hydrazides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 7, p. 2878–2880, 2005.
- [44] MANSOUR, E. M. E. et al. Selective cyclisation of 2, 3, 4, 5-tetra-O-acetyl-galactaric acid bis-[Alkylthio(thiocarbonyl)]hydrazide to Saccharide 1, 3, 4-Oxadiazole, Thiadiazole, and thiadiazoline derivatives. **Journal für Praktische Chemie**, v. 333, n. 2, p. 339–344, 1991.
- [45] PARAB, Y. S.; SHUKLA, S. R. Microwave Synthesis and Antibacterial Activity of 1,4-Bis (5-aryl-1,3,4-oxadiazole-2-yl) Benzene Derivatives from Terephthalic Dihydrazide Obtained Through Aminolysis of PET Bottle Waste. **Waste and Biomass Valorization**, v. 4, n. 1, p. 23–27, 2013.

- [46] YANG, S.-J. et al. A Highly Efficient Diversification of 2-Amino/Amido-1,3,4-oxadiazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives via Reagent-Based Cyclization of Thiosemicarbazide Intermediate on Solid-Phase. **ACS Combinatorial Science**, v. 17, n. 12, p. 732–741, 2015.
- [47] VILSMEIER, A.; HAACK, A. Über die Einwirkung von Halogenphosphor auf Alkyl-formanilide. Eine neue Methode zur Darstellung sekundärer und tertiärer p-Alkylamino-benzaldehyde. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)**, v. 60, n. 1, p. 119–122, 1927.
- [48] ULRICH, H. **The Chemistry of Imidoyl Halides**. New York, NY: Springer US, 1968.
- [49] LIN, L. et al. A highly sensitive fluorescent chemosensor for selective detection of zinc (II) ion based on the oxadiazole derivative. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 174, p. 272–278, 2017.
- [50] KARABANOVICH, G. et al. Development of 3,5-Dinitrobenzylsulfanyl-1,3,4-oxadiazoles and Thiadiazoles as Selective Antitubercular Agents Active Against Replicating and Nonreplicating Mycobacterium tuberculosis. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, n. 6, p. 2362–2380, 2016.
- [51] YAN, N. et al. Efficient Copper Catalyzed C–N Coupling Reaction in Water by Using 2-Hydroxybenzohydrazides as Ligands. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 3, n. 11, p. 1159–1162, 2014.
- [52] AHMED, F. F. et al. New 1,2,4-triazole-Chalcone hybrids induce Caspase-3 dependent apoptosis in A549 human lung adenocarcinoma cells. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 151, p. 705–722, 2018.
- [53] YAKUSCHENKO, I. K.; POZDEEVA, N. N.; GADOMSKY, S. Y. A novel one-pot synthesis method of 3,4,5-triaryl-substituted 1,2,4-triazoles. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 55, n. 9, p. 834–838, 2019.
- [54] WU, L. et al. Synthesis and Luminescence Properties of Nine Novel Carbazolyl Diacylhydrazone Schiff-bases. **Croatica Chemica Acta**, v. 88, n. 1, p. 1–6, 2015.
- [55] KLINGELE, M. H.; BROOKER, S. From N-Substituted Thioamides to Symmetrical and Unsymmetrical 3,4,5-Trisubstituted 4-H-1,2,4-Triazoles: Synthesis and Characterisation of New Chelating Ligands. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2004, n. 16, p. 3422–3434, 2004.
- [56] WANG, Z. et al. Synthesis, Characterization and Energetic Properties of 1,3,4-

- Oxadiazoles. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 23, p. 5183–5188, 2015.
- [57] CHIDANANDA, N. et al. Hantzsch and Schiff's reaction: synthesis, in vitro cytotoxic and antimicrobial activity of [1,3,4]oxadiazoline and [1,3]thiazole derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, n. 9, p. 3979–3997, 2014.