UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos

Área Insumos Farmacêuticos

Funcionalização de cumarinas via reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura de sais de organotrifluoroboratos de potássio

Karina Gueogjian

Dissertação para obtenção do grau de MESTRE

Orientador:

Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani

Karina Gueogjian

Funcionalização de cumarinas via reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura de sais de organotrifluoroboratos de potássio

> Comissão Julgadora da Dissertação para obtenção do grau de Mestre

> > Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani Orientador/Presidente

Prof. Dr. Rafael Carlos Guadagnin 1°. examinador

Prof. Dr. Adriano Siqueira Vieira 2°. examinador

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação de mestrado ...

Aos meus pais, Araksy Mergueditchian Gueogjian e Harutun Gueogjian, pela educação, pelo amor e pelo apoio incondicional em todos os momentos.

Tocês são a minha base na vida, meus amores, meu orgulho e meu espelho para vida.

À minha irmã Xemilla Sueogjian, pelas conversas, amor, carinho e amizade. Sico feliz por você estar sempre presente na minha vida.

Rembre-se que eu lhe admiro muito.

"Minha família, que é a alegria da minha vida".

Ao Sancho Roberto Dias Neto, meu namorado, amigo de todas as horas, companheiro, dedico também este trabalho! Relo seu amor, carinho, compreensão durante toda nossa vida juntos!

Te amo muito, você é muito especial, uma pessoa com quem posso contar sempre que precisar, te admiro muito e tenho muito orgulho da pessoa que você é.

Muito obrigado por você fazer parte da minha vida.

Ao meu orientador, Prof. Pr. Kélio Alexandre Btefani, pela oportunidade de fazer parte do seu grupo de pesquisadores no Raboratório de Bíntese e Moléculas Bioativas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Bão Paulo, pelos seus ensinamentos e pela ajuda indispensável para a realização deste trabalho.

Minha eterna gratidão e admiração, não somente como professor e pesquisador, mas, acima de tudo, como ser humano.

Agradeço pela confiança concedida e por acreditar em minhas possibilidades.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos meus familiares

MERGUEDITCHIAN e GUEOGJIAN

Agradeço de maneira especial a todos os meus familiares que ao longo dessa trajetória participaram, perto ou longe, de maneira ativa nesta etapa da minha vida. Que foram grandes torcedores para a realização da minha dissertação de mestrado.

🕏 que comemoraram cada conquista adquirida.

A todos vocês, muito obrigada.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por abençoar e iluminar meus caminhos, colocando pessoas especiais na minha vida, por me dar força, coragem e serenidade ao longo desta trajetória. Obrigada, Senhor, pela minha saúde, pela minha vontade de crescer, pela minha carreira acadêmica, por minha família e amigos.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, pela oportunidade de fazer parte do Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos - Área de Insumos Farmacêuticos.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa de mestrado e pelos recursos financeiros para a realização desta pesquisa.

Em especial, ao Jesus Marcelo Pena, por toda amizade, carinho, dedicação, compreensão de ambos, paciência, ensinamentos, transmissão de conhecimento e toda ajuda tanto profissional quanto pessoal. Agradeço muito pelo incentivo e apoio.

Ao Adriano Siqueira Vieira, pela paciência e dedicação. Aos colegas do laboratório que conheci durante esses anos: Kemilla Gueogjian, Minéia Weber, Giancarlo Di Vaccari Botteselle, Rafael Carlos Guadagnin, Victoria de la Sovera, Hugo Antonio Canduzini, Nathalia Cristina da Silva e Silva, Daiana Martins Leal, Gonzalo Carrau, Bruno de Souza, Fateh Veer Singh, Aline Beatriz Mahler Pereira, Fernando da Paz Ferreira, Flávio Musa Magaldi e Mônica Franco Zannini Junqueira Amaral, Flávia Manarin, pela amizade e pela boa convivência.

Ao Prof. Dr. Diogo Seibert Ludtke, pelas contribuições nos ensinamentos, e aos colegas de laboratório: Adrieli Barros, Ana Dionéia Wouters e Hugo de Campos Braga.

À Profa. Dra. Sandra Helena Poliselli Farsky do Programa de Pós-Graduação em Toxicologia e Análises Toxicológicas e ao doutorando José Roberto Santin, pelo apoio e pela disponibilidade de realizar diversas análises biológicas contribuindo neste estudo.

Aos funcionários da Secretaria de Pós-Graduação da FCF/USP, Elaine Midori Ychico, pelo incentivo, pelo apoio e pela amizade, e ao Jorge Alves de Lima, pela contribuição na revisão de texto.

Ao João Carlos Martins, pelo carinho, pela amizade e pelo incentivo.

Ao Randolfo Roberto Dias (*in memorian*); obrigado por fazer parte da minha vida e que agora nos ilumine de onde estiver; à Donatil Lopes Dias, pelos ensinamentos e pela dedicação aos familiares.

A todos que não foram citados, mas que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

Quando o homem aprender a respeitar até o menor ser da criação, seja animal ou vegetal, ninguém precisará ensiná-lo a amar seu semelhante.

Albert Achwweitzer

SUMÁRIO

Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	XV
Lista de Esquemas	xvi
Lista de Abreviaturas e Siglas	xix
Resumo	xxiv
Abstract	xxv
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Compostos heterocíclicos	1
1.2 Classificação das cumarinas	3
1.3 Atividade biológica das cumarinas	4
1.4 Aplicação das cumarinas	5
1.5 Algumas sínteses da cumarina	6
1.6 Reações de Suzuki-Miyaura envolvendo compostos de	
organoboro	7
1.7 Reações utilizando derivados da cumarina	10
1.7.1 Reações do tipo Suzuki-Miyaura	10
1.7.2 Reações de Sonogashira	17
1.7.3 Reações de Heck	18
1.7.4 Reações de acoplamento de Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Stille	
e Heck	18
1.8 Síntese de 1,2,3-Triazóis	22
1.8.1 Síntese de triazóis via osazona	23
1.8.2 Síntese de triazóis via ciclização [2N + 1N]	24
1.8.3 Cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen	25

2. OBJETIVOS.	28
3. MATERIAIS E MÉTODOS	29
3.1 Materiais	29
3.1.1 Reagentes e solventes	29
3.1.2 Equipamentos	29
3.2 Métodos	30
3.2.1 Obtenção da 3-bromo-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (2)	30
3.2.2 Procedimento geral para a síntese de ariltrifluoroboratos de potássio	31
3.2.3 Procedimento geral para a síntese de ariltrifluoroboratos de tetrabutilamônio	32
3.2.4 Procedimento geral para a síntese de alquiniltrifluoroboratos de	
potássio	33
3.2.5 Procedimento geral para as reações de acoplamento tipo Suzuki-	
Miyaura com sais de ariltrifluoroboratos de potássio	34
3.2.6 Procedimento geral para as reações de acoplamento tipo Suzuki-	
Miyaura com sais de alquiniltrifluoroboratos de potássio	36
3.2.7 Procedimento para reação de acoplamento de Sonogashira	41
3.2.8 Procedimento geral para a síntese das azidas orgânicas	42
3.2.9 Procedimento geral para a reação de cicloadição azida-acetileno	
utilizando cobre	45
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	48
4.1 Síntese dos materiais de partida	48
4.2 Síntese da 3-arilcumarinas	50
4.3 Síntese da 3-alquinilcumarinas	63
4.4 Síntese da 1.2.3-triazolilcumarinas	72

4.5 Atividades Biológicas	81
4.6 Resultados	83
4.6.1 Efeitos dos compostos 120B, 122A, 123A ou 124A na produção	
de mediadores químicos pelos neutrófilos	83
4.7 Discussão	85
5. CONCLUSÕES	86
6. REFERÊNCIAS	87
7. APÊNDICE	90

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Exemplos de compostos heterocíclicos	1
Figura 2.	Cumarina	2
Figura 3.	Exemplos de cumarinas simples	3
Figura 4.	Exemplos de furonocumarinas	3
Figura 5.	Exemplos de piranocumarinas	4
Figura 6.	Exemplos de bis-cumarinas e tri-cumarinas	4
Figura 7.	Derivados da cumarina	5
Figura 8.	Ribavirina	23
Figura 9.	Glicosídeos triazólicos e aciclonucleosídeos com atividade antitumoral	26
Figura 10.	Benzotriazóis ativadores de subtipos de canais de potássio .	26
Figura 11.	Estrutura de 1,2,3-triazol esteroidal usado para câncer de próstata	27
Figura 12.	Exemplos de outros derivados triazólicos farmacologicamente ativos	27
Figura 13.	Sais de ariltrifluoroboratos de potássio obtidos comercialmente	50
Figura 14.	Espectro de RMN ¹ H do composto 4d a 300 MHz	61
Figura 15.	Espectro de RMN ¹³ C do composto 4d a 75 MHz	62
Figura 16.	Sais de alquiniltrifluoroboratos de potássio preparados no laboratório	62
Figura 17.	Espectro de RMN ¹ H do composto 6c a 300 MHz	71
Figura 18.	Espectro de RMN ¹³ C do composto 6c a 75 MHz	72
Figura 19.	Espectro de RMN ¹ H do composto 8b a 300 MHz	78
Figura 20.	Espectro de RMN ¹³ C do composto 8b a 75 MHz	79

Figura 21.	Ciclo catalítico da reação de cicloadição azida-acetileno	
	catalisada por cobre	80
Figura 22.	Dosagem de TNF-α	83
Figura 23.	Produção do óxido nítrico	84
Figura 24.	Atividade da óxido nítrico sitetase (NOS)	85

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Triagem para a determinação do catalisador (arilação)	51
Tabela 2.	Triagem para a determinação da base (arilação)	52
Tabela 3.	Triagem para a determinação do solvente (arilação)	53
Tabela 4.	Acoplamentos do tipo Suzuki-Miyaura entre a 3-	
	bromocumarina e os sais de ariltrifluoroboratos de potássio	54
Tabela 5.	Rendimentos dos sais de BF ₃ NBu ₄	56
Tabela 6.	Triagem para a determinação da base (arilação com	
	butilamônio)	57
Tabela 7.	Triagem para a determinação do catalisador (arilação com	
	butilamônio)	57
Tabela 8.	Triagem para a determinação do solvente (arilação com	
	butilamônio)	58
Tabela 9.	Comparação dos rendimentos dos sais de BF ₃ K e do	
	BF ₃ NBu ₄	59
Tabela 10.	Triagem para a determinação do catalisador (alquinilação)	64
Tabela 11.	Triagem para a determinação da base (alquinilação)	65
Tabela 12.	Triagem para a determinação do solvente (alquinilação)	67
Tabela 13.	Acoplamentos do tipo Suzuki-Miyaura entre a 3-	
	bromocumarina e os sais de alquiniltrifluoroboratos de	
	potássio	68
Tabela 14.	Azidas orgânicas	74
Tabela 15.	Síntese de compostos 1,2,3-triazolilcumarinas	75

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Esquema geral da reação de Pechmann	7
Esquema 2.	Esquema geral da condensação de Perkin	7
Esquema 3.	Ciclo catalítico da reação de Suzuki-Miyaura	8
Esquema 4.	Síntese dos sais de organotrifluoroboratos de potássio	9
Esquema 5.	Acoplamento da 4-bromocumarina com sais	
	alquiniltrifluoroboratos de potássio	11
Esquema 6.	Acoplamento da 4-tosilcumarina com sais de	
	ariltrifluoroboratos de potássio	11
Esquema 7.	Acoplamento da 4-cumarina com trifenilbismuto	12
Esquema 8.	Acoplamento da 4-triflatocumarina com ácidos borônicos	12
Esquema 9.	Sintese da 3-bromo-4-trifloxicumarina e 3-bromo-4-tosiloxicumarina a partir da 4-hidroxicumarina	13
Esquema 10.	Síntese da 3-bromo-4-arilcumarina	13
Esquema 11.	Acoplamento da 3-bromo-4-cumarina com ácidos	
	borônicos	14
Esquema 12.	Síntese da 3,4-diarilcumarinas	14
Esquema 13.	Acoplamento da 3-bromo-4-tosilcumarina com ácidos	
	borônicos	15
Esquema 14.	Acoplamento do composto 7 com ácidos borônicos	15
Esquema 15.	Acoplamento da 3-bromo-4-tosilcumarina com ácidos	
	borônicos	16
Esquema 16.	Acoplamento da 3-bromo-4-triflatocumarina e 3-bromo-4-	
	tosilcumarina	16
Esquema 17.	Acoplamento do tipo Buchwald-Hartwig	17
Esquema 18.	Acoplamento de Sonogashira com 3-bromocumarina	
	utilizando amônia em solução aquosa	17
Esquema 19.	Acoplamento da 3-bromocumarina com alcenos e alcinos	18

Esquema 20.	Aquilação da 4-hidroxicumarina	19
Esquema 21.	Acoplamento de Heck com acrilato de etila	19
Esquema 22.	Acoplamento de Suzuki-Miyaura com ácidos borônicos	20
Esquema 23.	Acoplamento de Stille	20
Esquema 24.	Acoplamento de Sonogashira com 4-hidroxicumarina	20
Esquema 25.	Acoplamento de Suzuki-Miyaura com ésteres borônicos	21
Esquema 26.	Acoplamento de Sonogashira com 3-bromocumarina	21
Esquema 27.	Acoplamento de Heck com estireno	22
Esquema 28.	Acoplamento de Heck com éster acrílico	22
Esquema 29.	Conversão da D-glicose, através da glucosazona, em 1,2,3-triazóis	24
Esquema 30. Esquema 31.	Síntese de 1,2,3-triazóis a partir de formil-diazocompostos Cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen	24 25
Esquema 32.	Síntese da 3-bromocumarina (2)	48
Esquema 33.	Mecanismo proposto da síntese da 3-bromocumarina	49
Esquema 34.	Síntese ariltrifluoroborato de potássio	50
Esquema 35.	Reação geral de arilação da 3-bromocumarina – catalisador	51
Esquema 36.	Reação geral de arilação da 3-bromocumarina – base	52
Esquema 37.	Reação geral de arilação da 3-bromocumarina – solvente	53
Esquema 38.	Reação geral de alquinilação da 3-bromocumarina – catalisador	63
Esquema 39.	Reação geral de alquinilação da 3-bromocumarina – base	65
Esquema 40.	Reação geral de alquinilação da 3-bromocumarina – solvente	66
Esquema 41.	Tentativa da síntese do 3-((trimetilsilil)etinil)- 2 <i>H</i> -cromen-2-ona utilizando o etiniltrimetilsililtrifluoroborato de potássio	72

Esquema 42.	Síntese do 3-((trimetilsilil)etinil)- 2H-cromen-2-ona utilizando	
	o etiniltrimetilsilano	73
Esquema 43.	Síntese das azidas orgânicas alifáticas	73
Esquema 44.	Síntese das azidas orgânicas aromáticas	74
Esquema 45.	Síntese dos 1,2,3-triazolilcumarinas	75
Esquema 46.	Mecanismo proposto da síntese de 1,2,3- triazolilcumarínicos.	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AsPh₃ Trifenilarsênico

BiAr₃ Triarilbismuto

CCD Cromatografia em camada

delgada

CG/MS Cromatógrafo gasoso acoplado

a espectrômetro de massas

COX Ciclooxigenase

d Dupleto

dd Duplo dupleto

DMA Dimetilacetamida

DMF Dimetilformamida

DMSO Dimetilsulfóxido

eq. Equivalente

eNOS NOS endotelial

Hz Hertz

i-Pr₂Net Diisopropiletilamina

N

IV Infravermelho

iNOS NOS induzível

J Constante de acoplamento

KHF₂ Hidrogênio difluoreto de

potássio

LPS Lipopolissacarídeo

m Multipleto

MHz Megahertz

NO Óxido Nítrico

NOS Óxido Nítrico Sintetase

nNOS NOS neuronal

Oxone® Peroximonosulfato de potássio

⊕ ⊝`s´_`oh

ONOO Peroxinitrito

δ Deslocamento químico

P(o-tol)₃ Triortotoluil fosfina

P(tbu)₃ Tri-tertbutil fosfina

t-Bu P t-Bu

PCy₃ Triciclohexilfosfina

Pd(Acac)₂ Paládio acetilacetonato

$$\begin{bmatrix} O & \bigcirc \\ O & O \\ H_3C & CH_3 \end{bmatrix}_2 Pd^{2+}$$

Pd(MeCN)₂Cl₂

Bis (acetonitrila)dicloro paládio

Pd(OAc)₂

Acetato de paládio

$$\mathsf{Pd}^{2^{\bigoplus}} \ \left[\begin{matrix} \mathsf{O} \\ \ominus \mathsf{O} \end{matrix} \right]_2$$

Pd(PPh₃)₄

Tetrakis(trifenilfosfina) paládio

Pd₂(dba)₃

Tris dibenzilidenoacetona de

paládio

PdCI₂

Cloreto de paládio

PdCl₂(dppf).C H₂Cl₂ [1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno] dicloro paládio (II)

 $PdCl_2(PPh_3)_2$

Bis(trifenilfosfina) cloreto paládio (II)

P CI[©]

de

 $\text{Pd}^{2^{\scriptsize\textcircled{\tiny\dag}}}$

PdPEPPSI

Dicloro [1,3-bis(2,6-Di-3-

pentilpenil)imidazol-2-ilidene](3-

cloropiridil) paládio(II)

$$H_3C$$
 CH_3
 H_3C
 CH_3
 H_3C
 CH_3
 $CI-Pd-CI$
 CH_3
 CH_3

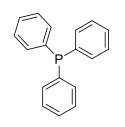
p.f. Ponto de fusão

PGE₂ Prostaglandina

PMDTA 1,1,4,7,7-

pentametildietilenotriamina

PPh₃ Trifenilfosfina



ppm Partes por milhão

q Quarteto

quin Quinteto

R Grupamento orgânico

RBF₃**K** Organotrifluoroborato de

potássio

RMN ¹H Ressonância magnética nuclear

de hidrogênio

RMN ¹³**C** Ressonância magnética nuclear

de carbono 13

s Singleto

 $Sc(OTf)_3$ Trifluorometanossulfonato de

escândio

 $\begin{bmatrix} O,O\\F_3C,S,\Theta\\O\end{bmatrix}^3\begin{bmatrix} Sc_3,\oplus\end{bmatrix}$

t Tripleto

t.a. Temperatura ambiente

TBAF Fluoreto de tetra-*n*-butilamônio

F⁻\

THF Tetrahidrofurano

۱ ,

TMS Trimetilsilano

-Si-ξ

TNF-α Fator de Necrose Tumoral

Xantphos

GUEOGJIAN, K. Funcionalização de cumarinas via reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura de sais de organotrifluorboratos de potássio. 2011. 118p. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos - Área de Insumos Farmacêuticos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo].

RESUMO

As cumarinas são compostos com potente atividade biológica. Foi explorada sua funcionalização, iniciando pela sua bromação, gerando o composto 3bromocumarina, utilizado como material de partida para as reações de acoplamento do tipo Suzuki-Miyaura, que são uma das reações mais empregadas para a formação de ligação carbono-carbono, a qual utiliza paládio como catalisador e ácidos e ésteres borônicos como nucleófilo. Esses ácidos e ésteres borônicos possuem desvantagens, por isso foram substituídos pelos sais de organotrifluoroboratos de potássio, que são mais nucleofílicos, estáveis à umidade e à luz e não são higroscópicos. Assim, foi associada a catacterística reativa da cumarina para gerar derivados cumarínicos. Foram utilizados sais de ariltrifluoroboratos de potássio na primeira etapa e alquiniltrifluoroboratos de potássio na segunda etapa. Após o término destas duas etapas, foi utilizado o acoplamento de Sonogashira para a geração de um segundo material de partida, o 3-etiniltrimetilsililcumarínico, para poder sintetizar os 1,2,3-triazolilcumarínicos através da 1,3-dipolar cicloadição de Huisgen. Os 1,2,3-triazóis também possuem vasta atividade biológica, sendo de grande interesse sua preparação.

$$\frac{Oxone^{\$}, HBr (aq.)}{Et_{3}N, CH_{2}Cl_{2}} \qquad \frac{"Pd", base, solvente}{R-BF_{3}K} \qquad R = arila, alquinila$$

Palavras-chave: Cumarinas, Suzuki-Miyaura, Organotrifluoroboratos, 1,2,3-Triazóis.

GUEOGJIAN, K. Functionalization of coumarins by Suzuki-Miayura cross-Coupling of potassium organotrifluoroborate salts. 2011. 118p. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos - Área de Insumos Farmacêuticos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo].

ABSTRACT

The coumarins are compounds with great biologic activity, for this reason in this dissertation we explored the functionalization beginning with bromination, generating the compound 3-bromocoumarin, used as starting material for the Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions. The Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions is one of the most employed protocol for carbon-carbon bond formation that use palladium as catalyst, boronic acid and ester as nucleophiles. But this boronic acid and ester have drawback and were substituted for potassium organotrifluoroborate salts that are more nucleophilic, moisture and light stable and are not hygroscopic. In this context, we associated the coumarin reactivity characteristic with the methodology mentioned above for create coumarin derivatives. We used potassium aryltrifluoroborate salts in the first step and potassium alkynyltrifluoroborate salts for the second step. After finished both steps mentioned before, we used the Sonogashira coupling to create the second starting material, the 3-((trimethylsilyl)ethynyl)-2H-chromen-2-one, so we could synthesize the 1,2,3-triazolyl coumarins through Huisgen 1,3-dipolar cycloaddtion. The 1,2,3-triazole also have a huge biologic activity, that represent a large interest for your preparation.

Keywords: Coumarins, Suzuki-Miyaura, Organotrifluoroborates, 1,2,3-Triazole.

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1 Compostos heterocíclicos

Compostos heterocíclicos (Young, 1975) são moléculas nas quais há pelo menos um elemento diferente do carbono presente no anel. Essas moléculas são encontradas em abundância na natureza e são importantes na síntese de fármacos. Além disso, muitos compostos orgânicos contêm um sistema heterocíclico. Os compostos heterocíclicos mais comuns contêm nitrogênio, oxigênio ou enxofre em sua constituição (por exemplo: piridina, pirrol, furano, tiofeno, entre outros) (Stefani, 2009) (Figura 1).

Figura 1. Exemplos de compostos heterocíclicos.

Fonte: Stefani, 2009.

Os compostos heterocíclicos permitem muitas aplicações e estão presentes em diversas substâncias, tais como: proteínas, pesticidas, corantes, agentes fluorescentes, materiais fotográficos, aromatizantes, cosméticos e fármacos, entre outros (Stefani, 2009).

Uma das principais fontes de compostos heterocíclicos são as plantas, que antigamente eram usadas como remédios no tratamento de doenças. Exemplos dessas plantas: a quinina, extraída da casca da árvore *Cinchona*, empregada no combate a febres; a reserpina, extraída das raízes da planta *Rauwolfia serpentina*, utilizada no tratamento da hipertensão e da insanidade (Stefani, 2009).

As cumarinas (**Figura 2**), presentes em diversos produtos naturais, são compostos heterocíclicos que têm oxigênio. Mais de 3.400 cumarinas já foram isoladas e seu sistema de anéis é uma estrutura útil na síntese de compostos heterocíclicos e fármacos (Audisio *et al.*, 2010). Têm grande importância devido a suas diversas atividades biológicas e sua larga utilização na química.

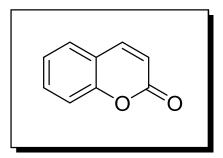


Figura 2. Cumarina.

Fonte: Stefani, 2009.

As primeiras cumarinas da espécie *Coumarona odorata* foram isoladas por Vogel em 1820; o qual associou o odor doce da planta ao cheiro de flores do trevo (*Melilotus officinalis*) e conseguiu isolá-las, a partir das duas espécies mencionadas. São amplamente encontradas no reino vegetal (Angiospermas, *Apiaceae*, *Rutaceae*, *Asteraceae*, em grande ocorrência, e nas *Fabaceae*, *Oleaceae* e *Moraceae*, em menor ocorrência) (Kaplan e Ribeiro, 2002) e ocorrem como metabólitos secundários em diversas partes de plantas (raízes, sementes, flores, frutos e folhas).

A cumarina é encontrada em grandes concentrações nas sementes do cumaru, que é também conhecido como feijão tonka (cujo nome provém da palavra francesa, *coumarou*), e também pode ser encontrada em fungos e bactérias.

Cumarinas são lactonas provenientes do ácido *o*-hidroxi-cinâmico, de origem natural, com um esqueleto benzo-α-pirona (Min *et al.*, 2010). Sua estrutura é a menos complexa dos membros dos compostos conhecidos como benzopironas. É um composto químico, com aroma doce, sendo empregados como essência em perfumes desde 1882.

Com o passar dos anos, a exploração da cumarina aumentou e foi encontrada grande variedade dessas lactonas. Para organizá-las, elas foram separadas em grupos e classificadas de acordo com suas diferenças, conforme segue.

1.2 Classificação das cumarinas

As cumarinas são classificadas de acordo com as substituições do anel benzeno e do anel pirano (Bhat, Nagasampag e Sivakumar, 2005):

 a. Cumarinas simples: com substituintes hidroxila, alquila, alcoxila em ambos (anel benzeno e anel pirano);

Figura 3. Exemplos de cumarinas simples.

Fonte: Bhat, Nagasempagi e Sivakumar, 2005.

 b. Furanocumarinas: contêm dois tipos (lineares e angulares) com substituintes no núcleo benzeno ou no anel pirano;

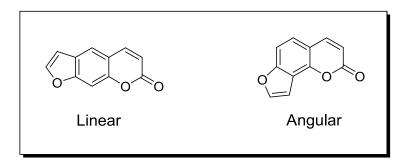


Figura 4. Exemplos de furanocumarinas.

Fonte: Bhat, Nagasempagi e Sivakumar, 2005.

c. Piranocumarinas: também contêm dois tipos (lineares e angulares) com substituintes no núcleo benzeno ou no anel pirano;

Figura 5. Exemplos de piranocumarinas.

Fonte: Bhat, Nagasempagi e Sivakumar, 2005.

d. Bis-cumarinas e Tri-cumarinas: acoplamento de duas e três moléculas de cumarina, respectivamente.

Figura 6. Exemplos de bis-cumarinas e tri-cumarinas.

Fonte: Bhat, Nagasempagi e Sivakumar, 2005.

1.3 Atividade biológica das cumarinas

Na medida em que as cumarinas foram descobertas, realizaram-se testes biológicos para se saber se elas possuíam atividade biológica. Foi verificado que, além de possuírem diversas atividades biológicas, também apresentavam ampla aplicação. As diversas atividades das cumarinas e seus derivados dependem do grupo substituinte presente no anel (Montagner, 2007), como mostra a (**Figura 7**).

Figura 7. Derivados da cumarina.

Fonte: Audisio, 2010; Bento, 2007; Kostova, 2006.

1.4 Aplicação das cumarinas

As cumarinas são amplamente utilizadas como: aditivos em alimentos (na manteiga, no tabaco, em bebidas), em medicamentos, agente fixador (em desodorantes e perfumes), para ressaltar a fragrância em xampus, sabonetes e detergentes (Montagner, 2007), na preparação de inseticidas e cosméticos (Bahekar e Shinde, 2004).

As furanocumarinas são utilizadas no tratamento da pele (estimulando os melanócitos, que são responsáveis na produção de melanina) (Rosa e Natali, 2009); e em doenças, como psoríase, vitiligo, micoses, dermatite e eczemas (Cunha *et al.*, 2005).

Também apresentam atividade antioxidante (Min *et al.*, 2010), de alta fluorescência, agentes branqueadores, corantes e como sonda de *laser* fluorescente na biologia e na medicina (Gudasi *et al.*, 2008).

1.5 Algumas sínteses da cumarina

Desde sua descoberta, as cumarinas têm sido exploradas. Porém, para não estar dependente da natureza para conseguir a cumarina e seus derivados, sínteses foram realizadas a fim de obtê-las. Assim, sua síntese teve grande desenvolvimento e pôde ser realizada de várias maneiras: através das reações de Pechmann, de Ponndorf, de Houben-Hoesh e de Wittig, condensação de Perkin, síntese de Knoevenagel, síntese de ácidos propargílicos (Shinde, Sangshetti e Kokare, 2007).

Dentre as diversas alternativas citadas acima, os métodos mais utilizados é a reação de Pechmann e a reação de Perkin. A reação de Pechmann é a principal e a mais simples por utilizar matérias-primas baratas e dar bons rendimentos. Para essa reação vários catalisadores são utilizados, como ácido sulfúrico, pentóxido de fósforo, cloreto de alumínio e ácido trifluoroacético. Porém, esse método requer altas temperaturas e quantidade alta de catalisador, o que é prejudicial ao meio ambiente.

Alternativas têm sido estudadas a fim de melhorar a síntese da cumarina e assim poder sintetizá-la em grande escala. Uma delas envolve o uso de líquidos iônicos e a irradiação de micro-ondas, mas esses métodos, além de formarem subprodutos indesejados, não apresentavam bons rendimentos (Shinde, Sangshetti e Kokare, 2007; Valizadeh e Shockravi, 2005).

Outra alternativa estudada foi a utilização de catalisadores de Lewis. Assim, o Sc(OTf)₃ foi testado e comparado com o método clássico, apresentando várias vantagens: menor quantidade de catalisador, baixa temperatura de reação, menor tempo de reação e fácil extração.

A reação de Pechmann (Mundy, Ellerd e Favarolo, 2005) compreende a ciclocondensação de fenóis com β-cetoésteres sob influência de ácidos fortes (**Esquema 1**).

Esquema 1. Esquema geral da reação de Pechmann.

Fonte: Mundy, Ellerd e Favaloro, 2005.

Já a reação de Perkin ocorre através da condensação de uma ohidroxiarilcetona e de um anidrido na presença de uma base, ela foi melhorada pelo uso de fluoreto de sódio anidro como catalisador. (**Esquema 2**) (Borges *et al*, 2005).

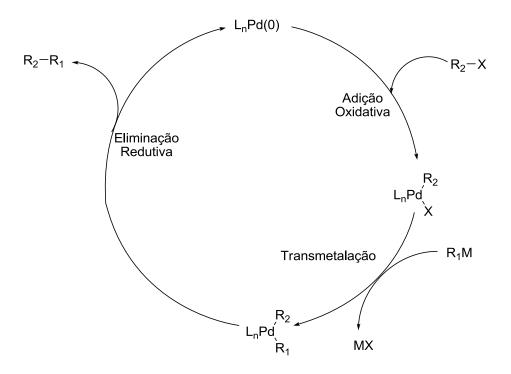
Esquema 2. Esquema geral da condensação de Perkin.

Fonte: Stefani, 2009.

1.6 Reações de Suzuki-Miyaura envolvendo compostos de organoboro

A formação de ligações carbono-carbono nas moléculas é de extrema importância, pois muitas destas ligações são encontradas em diversos produtos naturais com atividade biológica e têm ampla aplicação nas indústrias e na síntese de fármacos.

Uma das metodologias mais importantes para a formação destas ligações carbono-carbono é a reação entre haletos orgânicos e organoboro (ou triflatos), catalisada por paládio, conhecida como Suzuki-Miyaura. A reação do tipo Suzuki-Miyaura envolve três etapas, como mostra o (**Esquema 3**) (Kurti e Czakó, 2005).



Esquema 3. Ciclo catalítico da reação de Suzuki-Miyaura.

Fonte: Li e Grible, 2007.

- Adição oxidativa, em que o paládio é inserido na ligação carbono-haleto, formando um complexo
- 2. Transmetalação: o nucleófilo é transferido do metal para o complexo
- Eliminação redutiva, em que o paládio volta ao ciclo catalítico e o produto de acoplamento é liberado.

Dentre os compostos organometálicos, os de organoboro são os mais utilizados para a formação da ligação carbono-carbono, pois apresentam várias vantagens em relação aos outros organometálicos, incluindo acessibilidade e facilidade de extração dos produtos, toxicidade mínima, maior compatibilidade com diferentes grupos funcionais, além de outros fatores ambientais (Molander e Canturk, 2009).

Os reagentes de organoboro mais utilizados são os ácidos e ésteres borônicos, porém apresentam certas desvantagens, pois são instáveis ao ar e umidade e são triméricos, o que dificulta a estequiometria da reação (Stefani, Cella e Vieira, 2007).

Para solucionar essas desvantagens, sais de organotrifluoroboratos de potássio têm sido utilizados e têm mostrado várias vantagens em relação aos ácidos e ésteres borônicos (Molander e Rivero, 2002):

- Não são higroscópicos;
- São mais nucleofílicos;
- São sólidos cristalinos (o que facilita seu manuseio);
- Não se degradam ou se decompõem;
- Podem ser estocados por tempo indeterminado;
- São solúveis em solventes polares, tais como metanol, acetonitrila, acetona, DMF e DMSO;
- São preparados com uma fonte barata de flúor.

Apesar de todas essas vantagens, os sais de organotrifluoroboratos de potássio têm como desvantagem a insolubilidade em solventes apolares, como diclorometano, dietil éter e hidrocarbonetos, usualmente empregados em sínteses orgânicas e extrações reacionais (Stefani, Cella e Vieira, 2007).

Inicialmente, os sais de organotrifluoroboratos de potássio foram obtidos a partir de organodi-haloboranas com KF aquoso em excesso. Em 1995, Vedejs (Vedejs *et al.*, 1995) introduziu o uso de uma solução aquosa de KHF₂, o que melhorou as reações, tornando o uso de organodi-haloboranas desnecessário (**Esquema 4**).

RX + Mg
$$\longrightarrow$$
 RMgX $\xrightarrow{B(OMe)_3}$ $\left[RB(OMe)_2 + RB(OMe)_3M\right] \xrightarrow{KHF_2 \text{ aq.}}$ RBF₃K
X= CI, Br, I complexo "ato" R= arila, heteroarila alquinílicos, vinílicos

Esquema 4. Síntese de sais de organotrifluoroboratos de potássio.

Fonte: Stefani, 2007.

Estes sais de organotrifluoroboratos de potássio são de fácil preparação, isolamento e purificação; em geral, uma lavagem com acetona quente e uma recristalização são necessárias para obtê-los (Gênet, Darses e Michaud, 1999).

1.7 Reações utilizando derivados da cumarina

Uma diversidade de acoplamentos do tipo Suzuki-Miyaura, Heck, Sonogashira e cicloadição de Huisgen têm sido exploradas, utilizando cumarinas. Umas das reações características das cumarinas são adições de haletos orgânicos (Br, I ou CI) aos carbonos das duplas ligações C-3/C-4 (Mondal e Majumdar, 2009)

Pesquisando-se na literatura não foram encontradas reações de acoplamento entre a 3-bromocumarina e os sais de organotrifluoroboratos de potássio. Nesta pesquisa encontramos apenas reações de acoplamento na posição 4 com os sais de organotrifluoroboratos de potássio, que serão descritas abaixo, subdivididas em 5 seções.

1.7.1 Reações do tipo Suzuki-Miyaura

a) Kabalka e colaboradores descreveram a funcionalização da 4-bromocumarina com sais de alquiniltrifluoroboratos de potássio, para a qual foram utilizados PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (5 mol%), como catalisador, Cs₂CO₃, como base, e THF/H₂O, como solvente, a 50 °C, em tempos que variam de 1 a 2 horas e com excelentes rendimentos (**Esquema 5**). Kabalka e colaboradores relataram que esse acoplamento requer o uso da base, sendo esta fundamental para as reações de acoplamento de Suzuki-Miyaura (Kabalka, Dong e VenKataiah, 2004).

Br
$$+ R = -BF_3K$$
 $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2/Cs_2CO_3$ $+ THF/H_2O/50^{\circ}C$ $+ PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2/Cs_2CO_3$ $+ PdCl_2(dpp$

R: *t*-butila, *n*-butila, *p*-tolila 1-ciclohexenila, fenila

Esquema 5. Acoplamento da 4-bromocumarina com sais alquiniltrifluoroboratos de potássio. Fonte: Kabalka, Dong e VenKataiah, 2004.

b) Wu e colaboradores descreveram a funcionalização da 4-tosilcumarina com sais de ariltrifluoroboratos de potássio, na qual foi testada uma bateria de catalisadores, bases e solventes a fim de encontrar a melhor condição para o acoplamento, sendo que no artigo é relatado que a melhor condição reacional é utilizando Pd(PPh₃)₄ como catalisador, Cs₂CO₃ como base e tolueno como melhor solvente, a 80 °C em 12 horas. Foram obtidos de bons a excelentes rendimentos (**Esquema 6**) (Wu, Zhang e Xia, 2006).

Esquema 6. Acoplamento da 4-tosilcumarina como sais de ariltrifluoroboratos de potássio. Fonte: Wu, Zhang e Xia, 2006.

c) Também foi encontrado um artigo com triarilbismuto, na qual Rao e colaboradores descreveram reações com 4-bromocumarina e 4-triflatocumarina, utilizando BiAr₃ (triarilbismuto). Dentre os testes, K₃PO₄ foi a opção escolhida para base, bem como PdCl₂(PPh₃)₂ como catalisador e DMA como solvente, a 90 °C. Os autores produziram uma biblioteca de compostos cumarínicos

substituídos em excelentes rendimentos (**Esquema 7**) (Rao, Venkatesh e Jadhav, 2010).

onde:

R=Br ou OTf

Esquema 7. Acoplamento da 4-cumarina com trifenilbismuto.

Fonte: Rao, Venkatesh e Jadhav, 2010.

d) Yao e Deng funcionalizaram a 4-triflatocumarina com ácidos borônicos e a melhor condição para os acoplamentos foi utilizando o sistema de Pd(MeCN)₂Cl₂/AsPh₃ como catalisador, Ag₂O como base e THF como solvente, a 70°C; em bons rendimentos (**Esquema 8**) (Yao e Deng, 2000).

OTf
$$+ Ph-B(OH)_2 \xrightarrow{Ag_2O/Pd(MeCN)_2Cl_2} AsPh_3/THF/70°C$$
Rend.: 63 - 85%

Esquema 8. Acoplamento da 4-triflatocumarina com ácidos borônicos.

Fonte: Yao e Deng, 2000.

e) Wu e colaboradores publicaram um artigo explorando a funcionalização nas posições C-3 e C-4 da cumarina, partindo da 4-hidroxicumarina (1a) e passando pelos derivados: 3-bromo-4-triflatocumarina (2a) ou 3-bromo-4-tosiloxicumarina (3a) (Esquema 9), com o objetivo de se obter produtos de acoplamentos nas duas posições (Wu et al., 2007).

Esquema 9. Síntese da 3-bromo-4-trifloxicumarina e 3-bromo-4-tosiloxicumarina a partir da 4-hidroxicumarina.

Fonte: Wu et al., 2007.

Inicialmente, eles utilizaram a 3-bromo-4-triflatocumarina (2a) e o ácido 4-metoxifenilborônico (Esquema 10) e analisaram em qual posição (C-3 ou C-4) ocorreria o acoplamento. O ácido 4-metoxifenilborônico foi escolhido para os testes iniciais, pois possui um grupamento doador de elétrons, o que facilitaria o acoplamento; essa reação resultou no acoplamento na posição C-4 exclusivamente.

Os autores observaram que com a adição de ligantes ou fosfinas, e com mudanças na temperatura, os rendimentos não variavam significantemente. Assim, chegaram à conclusão de que a melhor condição reacional foi empregando Pd(PhCN)₂Cl₂ como catalisador e NaHCO₃ como base.

Para observar a generalidade da reação, Wu e colaboradores (2007) tentaram ácidos borônicos com grupos doadores e retiradores de elétrons e ambos resultaram de bons a excelentes rendimentos.

Rend.: 66 - 98%

onde:

 $\begin{aligned} & R^1 \!\!: C_6H_5, \, 4\text{-MeOC}_6H_4, \, 2\text{-MeOC}_6H_4, \\ & 4\text{-CF}_3OC_6H_4, \, 4\text{-NO}_2C_6H_4, \, 4\text{-CO}_2\text{MeC}_6H_4 \end{aligned}$

Esquema 10. Síntese da 3-bromo-4-arilcumarina.

Fonte: Wu et al., 2007.

Na sequência, os pesquisadores fizeram uma bateria de reações, para determinar a melhor condição para o acoplamento na posição C-3, e definiram a utilização de Pd(OAc)₂ como catalisador, K₂HPO_{4.3}H₂O como base e PCy₃ (triciclo-hexilfosfina) como ligante, a 60 °C. Os resultados foram de bons a excelentes rendimentos (**Esquema 11**).

$$\begin{array}{c} R^1 \\ Br \\ + R^2 - B(OH)_2 \\ \hline \textbf{4} \\ \\ \hline \\ \textbf{N}_2 + B^2 - B(OH)_2 \\ \hline \\ \textbf{K}_2 + BO_4 \cdot 3H_2O/MeOH_{60°C/30-60~min} \\ \hline \textbf{S}_2 + BO_4 \cdot 3H_2O/MeOH_{60°C/30-60~min} \\ \hline \\ \textbf{S}_3 + BO_4 \cdot 3H_2O/MeOH_{60°C/30-60~min} \\ \hline \\ \textbf{S}_4 + BO_4 \cdot 3H_2O/MeOH_{60°C/30-60~min} \\ \hline \\ \textbf{S}_4 + BO_4 \cdot 3H_2O/MeOH_{60°C/30-60~min} \\ \hline \\ \textbf{S}_6 + BO_6 \cdot 3H_2O/MeOH_{60°C/30-60~min} \\ \hline \\ \textbf{S}_7 + BO_8 \cdot 3H_2O/MeOH_{60°C/30-60~min} \\ \hline \\ \textbf{S}_8 + BO_8 \cdot 3H_2O/MeOH_{60°C/30-60~min} \\ \hline \\ \textbf{S}_9 + BO_8 \cdot 3H$$

Esquema 11. Acoplamento da 3-bromo-4-cumarina com ácidos borônicos.

Fonte: Wu et al., 2007.

Com esses resultados, os autores testaram moléculas simétricas, obtendo produtos 3,4-diarilcumarinas em excelentes rendimentos (**Esquema 12**).

OTf
Br
$$+ R^{1}$$
-B(OH)₂
 $3,0$ equiv.

Pd(OAc)₂ (5 mol%)
 PCy_{3} (10 mol%)
 $K_{2}HPO_{4}.3H_{2}O/MeOH$
 $60^{\circ}C/30-60$ min

 5 ou 6

Rend.: 76 - 87%

onde:

R¹: C₆H₅, 4-MeOC₆H₄, 4-CF₃OC₆H₄, 4-MeC₆H₄

Esquema 12. Síntese da 3,4-diarilcumarinas.

Fonte: Wu et al., 2007.

Após as reações com a 3-bromo-4-triflatocumarina (2a), os autores partiram para a 3-bromo-4-tosiloxicumarina (3a). Também fizeram uma bateria de reações para determinar a melhor condição reacional para os acoplamentos, obtendo assim

a utilização de Pd(PPh₃)₄ como catalisador, P(2,6-dimetoxifenil)₃ como ligante, NaHCO₃ como base e THF como solvente, a 60 °C (**Esquema 13**).

OTS
$$Pd(PPh_3)_4 (5 \text{ mol}\%)$$
 $P(2,6-\text{dimetoxifenil})_3 (10 \text{ mol}\%)$ $P(2,6-\text{dimetoxifenil})_3 (10 \text{ mol}\%)$

Esquema 13. Acoplamento da 3-bromo-4-tosilcumarina com ácidos borônicos. Fonte: Wu *et al.*, 2007.

O segundo acoplamento da 3-bromo-4-tosiloxicumarina (**3a**) também resultou em excelentes rendimentos (**Esquema 14**).

OTs
$$R^{1} + R^{2}-B(OH)_{2}$$

$$R^{2}-B(OH)_{2}$$

Rend: 74 - 99%

onde:
$$R^{1} = R^{2} : C_{6}H_{5}, 4\text{-MeOC}_{6}H_{4}, \\ 4\text{-CF}_{3}OC_{6}H_{4}, 4\text{-MeC}_{6}H_{4}$$

Esquema 14. Acoplamento do composto **7** com ácidos borônicos. Fonte: Wu *et al.*, 2007.

O duplo acoplamento do composto **2a** apresentou bons resultados, então aplicou-se também para o composto **3a** (**Esquema 15**).

OTS
$$Pd(OAc)_2 (5 \text{ mol}\%)$$
 $PCy_3 (10 \text{ mol}\%)$ $PCy_3 (10 \text{ mol}\%)$ $FCy_3 (10 \text{$

Esquema 15. Acoplamento da 3-bromo-4-tosilcumarina com ácidos borônicos. Fonte: Wu *et al.*, 2007.

Após todas essas reações, foi realizada uma tentativa de acoplamento em uma reação de única etapa porém, foram encontrados apenas traços do produto com 3a e apenas 16% com o 2a (Esquema 16).

Esquema 16. Acoplamento da 3-bromo-4-triflatocumarina e 3-bromo-4-tosilcumarina. Fonte: Wu *et al.*, 2007.

Após esses resultados, tentaram a aminação de Buchwald-Hartwig com p-anisidina, $Pd_2(dba)_3$, Xantphos e obtiveram o produto **8** em 74% e 60% do produto **9** (**Esquema 17**).

Esquema 17. Acoplamento do tipo Buchwald-Hartwig.

Fonte: Wu et al., 2007.

1.7.2 Reações de Sonogashira

Mori e colaboradores funcionalizaram a 3-bromocumarina através do acoplamento de Sonogashira, explorando a utilização de amônia em solução aquosa. A reação utilizava PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, NH₃ em solução aquosa, THF, à temperatura ambiente, e foram obtidos bons resultados com excelentes rendimentos (**Esquema 18**) (Mori *et al.*, 2002).

Esquema 18. Acoplamento de Sonogashira com 3-bromocumarina utilizando amônia em solução aquosa.

Fonte: Mori et al., 2002.

1.7.3 Reações de Heck

Outro trabalho encontrado envolve a reação de Heck (Mitra et al., 1998), que consiste na inserção de haletos vinílicos ou arílicos em alcenos catalisada por paládio, no qual descreveu a reação entre a 3-bromocumarina com alcenos e alcinos.

Na reação com os alcenos e alcinos utilizaram-se acetato de paládio, tri-o-tolilfosfina e trietilamina a 120 °C por 10 horas em atmosfera de argônio, sendo que nos alcinos empregou-se iodeto de cobre também, obtendo-se de moderados a bons rendimentos (**Esquema 19**).

Br
$$+ R$$
 $Pd(OAc)_2/Et_3N$ $+ R$ $120^{\circ}C/10h$ $Rend.: 48 - 91% Onde: R= alcenos e alcinos$

Esquema 19. Acoplamento da 3-bromocumarina com alcenos e alcinos. Fonte: Mitra *et al.*. 1998.

1.7.4 Reações de acoplamento de Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Heck e Stille

Encontramos também dois trabalhos nos quais os autores abordam esses diferentes tipos de reações.

a) Reddy e Rao descreveram a alquilação da 4-hidroxicumarina no C-3 (**Esquema 20**). Primeiramente, foi investigado qual ácido era o mais ativo para a reação de alquilação; dois ácidos apresentaram bons rendimentos: PS-pTSA (85%) e Amberlite IR-120 (86%). O ácido escolhido foi Amberlite IR-120, pois não tem custo elevado, é ambientalmente compatível, é reutilizável e de fácil manuseio (Reddy e Rao, 2008).

$$\begin{array}{c|c} OH & OH & OH & \\ \hline \\ OOO & R' & \hline \\ \hline \\ CH_3CN/refluxo & OOO & R' \\ \hline \end{array}$$

Rend: 75 - 86%

onde:

R = arila, alquila ou alquinila R' = H ou 4-OMe

= representação de cadeias enormes

Esquema 20. Alquilação da 4-hidroxicumarina.

Fonte: Reddy e Rao, 2008.

Após o sucesso desta etapa, outros experimentos foram realizados para explorar as reações de Heck (**Esquema 21**), Suzuki-Miyaura (**Esquema 22**), Stille (**Esquema 23**) e Sonogashira (**Esquema 24**) na posição C-4 a fim de obter cumarinas 3,4-disubstituídas.

Após, trocou-se a hidroxila por triflatos e em seguida realizou-se as reações de acoplamento. Na reação de Heck utilizou-se acrilato de etila em presença de Pd(PPh₃)₄, Et₃N em DMF a 100 °C, resultando no produto com 78% de rendimento (como mostra o esquema abaixo).

Esquema 21. Acoplamento Heck com acrilato de etila.

Fonte: Reddy e Rao, 2008.

Na reação de Suzuki-Miyaura utilizou-se ácido fenilborônico em presença de Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃ em tolueno/EtOH/H₂O como um sistema de solventes, resultando no produto com 80% de rendimento mostrado no esquema abaixo.

Esquema 22. Acoplamento de Suzuki-Miyaura com ácidos borônicos.

Fonte: Reddy e Rao, 2008.

Na reação de Stille utilizou-se aliltributilestanho em presença de Pd(PPh₃)₄, LiCl em 1,4-dioxano, resultando no produto com 75% de rendimento (**Esquema 23**).

Rend.: 75%

Rend.: 80%

Esquema 23. Acoplamento de Stille.

Fonte: Reddy e Rao, 2008.

Na reação de Sonogashira utilizou-se fenilacetileno em presença de Pd(PPh₃)₄, CuI, Et₃N em DMF, resultando no produto com 77% de rendimento (mostrado no esquema abaixo).

Rend.: 77%

Esquema 24. Acoplamento de Sonogashira com 4-hidroxicumarina.

Fonte: Reddy e Rao, 2008.

b) Bauerle e colaboradores descreveram uma biblioteca de compostos cumarínicos aplicando as reações de Suzuki-Miyaura (utilizando ácidos borônicos), Sonogashira e Heck. Na reação de Suzuki-Miyaura diversos catalisadores, bases e solventes foram testados e a melhor condição para o acoplamento foi Pd(PPh₃)₄ como catalisador, CsF como base, e dioxano como solvente, a 90 °C durante 16 horas, obtendo-se de moderados a bons rendimentos (**Esquema 25**) (Bauerle, Schiedel e Briehn, 2002).

Esquema 25. Acoplamento de Suzuki-Miyaura com ésteres borônicos. Fonte: Bauerle, Schiedel e Briehn, 2002.

Na reação de Sonogashira a melhor condição foi o emprego de um sistema catalítico de Pd(PPh₃)₂Cl₂/Cul/PPh₃, NEt(*i*Pr)₂ como base e dioxano como solvente, à temperatura ambiente por 16 horas e a 50 °C por mais 8 horas, resultando de bons a excelentes rendimentos (**Esquema 26**).

$$\frac{\mathsf{Pd}(\mathsf{PPh}_3)_2\mathsf{Cl}_2/\mathsf{Cul}/\mathsf{PPh}_3}{\mathsf{NEt}(i\mathsf{Pr}_2)/\mathsf{Dioxano}/50^\circ\mathsf{C}} \qquad \qquad \mathsf{Rend.: 89\%}$$

Esquema 26. Acoplamento de Sonogashira com 3-bromocumarina.

Fonte: Bauerle, Schiedel e Briehn, 2002.

Foram realizadas duas reações de Heck, a primeira utilizando um estireno e a segunda um éster acrílico. A melhor condição para a reação com estireno foi um sistema catalítico com Pd₂(dba)₃/AgOAc/P(*o*-tol)₃, NEt(*i*Pr)₂ como base, dioxano como solvente, a 90 °C em 24 horas de reação, obtendo-se bons rendimentos (**Esquema 27**).

Esquema 27. Acoplamento de Heck com estireno.

Fonte: Bauerle, Schiedel e Briehn, 2002.

Na segunda reação, envolvendo o éster acrílico, foram empregadas as mesmas condições, porém resultando em diminuição no rendimento de 94% para 17%. Por conta disso, foram feitos mais estudos, encontrando outra condição na qual se empregou Pd₂(dba)₃/AgOAc/P(tbu)₃ como um sistema catalítico e Cs₂CO₃ como base, resultando em 93% de rendimento (**Esquema 28**).

Esquema 28. Acoplamento de Heck com éster acrílico.

Fonte: Bauerle, Schiedel e Briehn, 2002.

1.8 Síntese de 1,2,3-Triazóis

Como mencionado anteriormente, os compostos heterocíclicos são de suma importância e, dentre esses sistemas, os triazóis têm atraído muita atenção por possuírem vasta aplicabilidade, que vão de fármacos a explosivos (Donnici *et al.*, 2006).

Eles são todos de origem sintética, não tendo relatos que possam ser encontrados na natureza. O primeiro triazol a ser sintetizado foi a Ribavirina (**Figura 8**), com potente atividade antiviral (Xia, 2007).

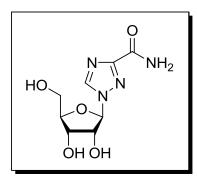


Figura 8. Ribavirina.

Fonte: Xia, 2007.

Dentre as várias metodologias para sintetizá-los, citaremos algumas, dando destaque à cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen.

1.8.1 Síntese de triazóis via osazona

Para gerar o derivado 1,2,3-triazólico (22), a glicose (21), em presença de fenil-hidrazona, leva à formação de 1,2-bis-hidrazona e por oxidação com sulfato de cobre em solução aquosa fornece o triazol em alto rendimento (Esquema 29). Hudson e Hann, em 1944, descreveram a reação através da oxidação da hidrazona na qual vários oxidantes podem ser usados, tais como Pb(OAc)₄, HgO, FeCl₃, entre outros.

Atualmente, a formação de fenil-hidrazonas constitui-se em processo industrial de baixo custo e fácil execução para a produção de triazóis e derivados. El Khadem e colaboradores utilizaram esse método para fazer derivados de triazóis e posteriormente utilizar como corante para celulose. Riebsomer e Sumrell ampliaram a metodologia, clivando a parte glicídica e gerando os triazóis 23 ou 24 (Esquema 29) (Donnici *et al.*, 2006)

HO OH HOH₂C OH OH OH OH NaIO₄ / H₂O N N N Ph Ph 23, 59% 21- D-glicose
$$\frac{1) \text{ PhNHNH}_2/ 65-70 °C}{2) 1\% \text{aq. CuSO}_4 / \Delta}$$
 $\frac{1) \text{ PhNHNH}_2/ 65-70 °C}{2) 1\% \text{aq. CuSO}_4 / \Delta}$ $\frac{1) \text{ PhNHNH}_2/ 65-70 °C}{2) 1\% \text{aq. CuSO}_4 / \Delta}$ $\frac{1) \text{ PhNHNH}_2/ 65-70 °C}{2) 1\% \text{aq. CuSO}_4 / \Delta}$ $\frac{1) \text{ PhNHNH}_2/ 65-70 °C}{2) 1\% \text{aq. CuSO}_4 / \Delta}$ $\frac{1) \text{ PhNHNH}_2/ 65-70 °C}{2) 1\% \text{aq. CuSO}_4 / \Delta}$ $\frac{1) \text{ PhNHNH}_2/ 65-70 °C}{2) 1\% \text{aq. CuSO}_4 / \Delta}$ $\frac{1) \text{ PhNHNH}_2/ 65-70 °C}{2) 1\% \text{aq. CuSO}_4 / \Delta}$ $\frac{1) \text{ PhNHNH}_2/ 65-70 °C}{2) 1\% \text{aq. CuSO}_4 / \Delta}$ $\frac{1) \text{ PhNHNH}_2/ 65-70 °C}{2) 1\% \text{aq. CuSO}_4 / \Delta}$ $\frac{1) \text{ PhNHNH}_2/ 65-70 °C}{2) 1\% \text{aq. CuSO}_4 / \Delta}$ $\frac{1) \text{ PhNHNH}_2/ 65-70 °C}{2) 1\% \text{aq. CuSO}_4 / \Delta}$ $\frac{1) \text{ PhNHNH}_2/ 65-70 °C}{2) 1\% \text{aq. CuSO}_4 / \Delta}$ $\frac{1) \text{ PhNHNH}_2/ 65-70 °C}{2) 1\% \text{aq. CuSO}_4 / \Delta}$ $\frac{1}{\text{Ph}}$ $\frac{1}{\text{P$

Esquema 29. Conversão da D-glicose, através da glucosazona, em 1,2,3-triazóis. Fonte: Donnici *et al.*, 2006.

1.8.2 Síntese de triazóis via ciclização [2N + 1N]

Essa metodologia foi descrita por Wolff, em 1902, e consiste em unir um reagente contendo dois átomos de nitrogênio com outro que possui um átomo de nitrogênio. A reação é entre um diazo acetoacetato (52) e uma semicarbazida, levando à formação de 1,2,3-triazóis. A semicarbazida cicliza rapidamente, formando o ureído triazólico, que pode ser hidrolisado ou descarboxilado, produzindo o 1-aminotriazol (53) (Esquema 30) (Donnici *et al.*, 2006).

Esquema 30. Síntese de 1,2,3-triazóis a partir de formil-diazocompostos.

Fonte: Donnici et al., 2006.

1.8.3 Cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen

A reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen envolvendo acetilenos terminais e azidas orgânicas é uma das metodologias mais utilizadas para a formação de 1,2,3-triazóis (Fiandanese *et al.*, 2009).

Esquema 31. Cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen.

Fonte: Sharpless et al., 2005.

Este método requer altas temperaturas e as reações não são regiosseletivas, fatores estes que limitavam sua utilização. Essas limitações levaram à introdução de quantidades catalíticas de cobre que, com isso, passaram a ser realizadas em temperatura ambiente e tornaram-se altamente regiosseletivas.

Dentre as outras reações utilizando catalisadores de metal, o cobre é o que apresenta maiores vantagens, tais como menor custo e fácil manuseio (Schinazi, 2009).

A química entre acetilenos teminais e azidas orgânicas, catalisada por cobre, é chamada de "click chemistry" e os primeiros a realizar essas reações foram Sharpless e Medal (Fiandanese *et al.*, 2009).

Essa metodologia envolve condições simples, o uso de materiais de partida já preparados e reagentes comercialmente disponíveis, o não uso de solventes e, havendo a necessidade de usá-lo, o solvente é removido com facilidade (Schinazi, 2009).

Os 1,2,3-triazóis têm sido amplamente estudados e apresentam atividade biológica, tais como: anti-HIV, antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas. São

muito utilizados nas indústrias como corantes, inibidores de corrosão, materiais fotográficos e agrotóxicos (Mondal e Majumdar, 2009).

Abaixo seguem algumas estruturas exemplificando as diversas atividades biológicas dos triazóis. Na figura abaixo (**Figura 9**) temos dois compostos com atividade antitumoral.

$$R = CF_3, C_4F_9, C_6F_{113}$$

$$R = NH_2, NHCH_3, NHCH_2C_6H_5, OCH_3, OH$$

Figura 9. Glicosídeos triazólicos e aciclonucleosídeos com atividade antitumoral.

Fonte: Donnici et al., 2006.

Outros derivados triazólicos com atividade são mostrados na figura a seguir (**Figura 10**), os quais são ativadores dos canais de potássio e utilizados na terapia de distúrbios cardiovasculares e respiratórios.

Figura 10. Benzotriazóis ativadores de subtipos de canais de potássio.

Fonte: Donnici et al., 2006.

Na figura abaixo (**Figura 11**) tem-se um exemplo de atividade inibitória de esteroides ligados a 1,2,3-triazóis em cultura de células humanas de câncer de próstata.

Figura 11. Estrutura de 1,2,3-triazol esteroidal usado para câncer de próstata.

Fonte: Donnici et al., 2006.

Na figura a seguir (**Figura 12**), são mostrados derivados triazólicos com atividade *in vitro* contra herpes e sarampo.

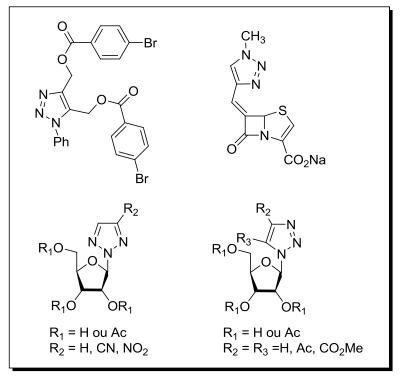


Figura 12. Exemplos de outros derivados triazólicos farmacologicamente ativos.

Fonte: Donnici et al., 2006.

Objetivos

2. OBJETIVOS

Neste projeto planejou-se a funcionalização da cumarina na posição 3, utilizando a metodologia de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura sob catálise de paládio e a reação de cicloadição azida-acetileno com cobre. Desta forma, objetivouse:

- 1. Obtenção da 3-bromocumarina a partir da cumarina;
- Obtenções das 3-arilcumarinas mediante reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura com sais de ariltrifluoroboratos de potássio;
- Obtenção das 3-alquinilcumarinas mediante reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura com sais de alquiniltrifluoroboratos de potássio;
- Obtenção das 3-(1,2,3-triazolilcumarínicos) mediante reação de cicloadição azida-acetileno catalisada por cobre;
- 5. Verificação de possíveis atividades biológicas.

Materiais e Métodos

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Materiais

3.1.1 Reagentes e solventes

Os solventes utilizados foram purificados e secos conforme Perrin e Armarego (1980). Os reagentes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando benzofenona e destilado antes da aplicação. Metanol foi refluxado sob magnésio/iodo, em seguida destilado para remoção da água e armazenado sob peneira molecular 4A. Diclorometano e dimetilformamida (DMF) foram tratados sob CaH₂ e agitação magnética por 2 horas, em seguida, foram destilados sob pressão reduzida e armazenados sob peneira molecular.

As placas de cromatografia em camada delgada de sílica gel UV₂₅₄ (0,20 mm) foram obtidas comercialmente. Para o método de revelação dos produtos obtidos, foram utilizados cuba contendo iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina. Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh – Merck) e, como eluente, um solvente ou uma mistura de solventes adequados.

Soluções saturadas de cloreto de amônio, bicarbonato de sódio, cloreto de sódio e tiossulfato de sódio foram utilizadas para extração de diversos produtos.

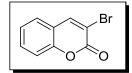
3.1.2 Equipamentos

 Os espectros de RMN ¹H, RMN ¹³C foram medidos em espectrômetro Bruker DPX 300, que opera na frequência de 300 MHz. Os deslocamentos químicos estão descritos em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), aplicado com padrão interno. O solvente utilizado foi o clorofórmio deuterado.

- Os espectros de massa foram obtidos em um cromatógrafo gasoso acoplado a um espectrômetro de massa Shimadzu GC/MS-QP5050A (70eV). Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um cromatógrafo da Bruker MicrOTOF – QII em análise ESI no modo positivo.
- A cromatografia em fase gasosa usada no acompanhamento reacional, bem como na verificação da pureza dos compostos, foi realizada em um cromatógrafo a gás Hewlett Packard GC/HP 6890 equipado com coluna HP-5, utilizando-se N₂ como fase móvel e detectores por ionização de chama.
- Os valores de ponto de fusão foram determinados em aparelho Büchi B-545, não aferido. Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foi utilizado rotaevaporador Buchi Vac[®] V-511. Espectros de Infravermelho (IR) foram obtidos usando o espectrofotômetro Perkin Elmer, modelo Excalibur.

3.2 Métodos

3.2.1 Obtenção da 3-bromo-2*H*-cromen-2-ona (2)



Em um balão de 250 mL, duas bocas, com agitação magnética e sob fluxo de N_2 adicionaram-se a cumarina (2,92 g; 20 mmol), o oxônio (14,8 g; 24 mmol), o CH_2Cl_2 (80 mL) e por último, o HBr

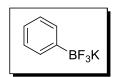
aquoso 2N (22 mL; 44 mmol). Deixou-se à temperatura ambiente por 2 horas. Após, adicionou-se Et₃N gota a gota (8,7 mL; 60 mmol). A solução foi acompanhada por CG. Após o consumo de toda cumarina, a mistura foi extraída com 2 porções de 50 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente evaporado no rotaevaporador, fornecendo um sólido de cor alaranjada.

O produto foi obtido em 90% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7,27-7,36 (m, 2H); 7,45 (d, J = 7,62 Hz); 7,57 (t, J = 7,06 Hz, 1H); 8,10 (s, 1H). RMN 13 C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 111,8; 116,8; 119,3; 125,0; 127,1; 132,0; 144,4; 153,2; 157,0. EM m/z (%) 224 (69), 196 (20), 145 (28), 89 (100), 63 (37). p.f. = 110-111 $^{\circ}$ C (Literatura - Kim e Park, 2004).

3.2.2 Procedimento geral para a síntese de ariltrifluoroboratos de potássio

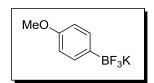
Este procedimento é representativo dos processos utilizados na síntese de todos ariltrifluoroboratos de potássio. Em um balão de 250 mL, duas bocas, equipado com condensador de refluxo e funil de adição de líquidos, adicionaram-se o magnésio (1,32 g, 55 mmol) e o iodo (ponta de espátula), flambou-se o sistema até a volatilização do iodo; após o resfriamento, adicionou-se o bromobenzeno (7,85 g; 50 mmol) dissolvido em THF (100 mL) gota a gota, aqueceu-se até o início da reação. Deixou-se 1 hora em temperatura ambiente para a formação do reagente de Grignard, resfriou-se o sistema a -20 °C e adicionou-se o trimetilborato (6,2 mL; 55 mmol) gota a gota. Deixou-se a -20 °C por 1 hora e, após, mais 1 hora à temperatura ambiente. Depois de resfriado a -10 °C e, adicionado da solução saturada de KHF₂ em H₂O sob forte agitação por 15 minutos, retirou-se o banho de gelo, deixando por 2 horas à temperatura ambiente. Removeu-se o solvente no rotavapor e depois na bomba de autovácuo. Adicionou-se acetona (100 mL) e aqueceu-se até a ebulição, com agitação durante 30 minutos; após, filtrou-se a quente e o filtrado foi concentrado, resfriou-se, adicionou-se éter gelado para recristalização e colocou-se no refrigerador por 1 hora; após, filtrou-se e o produto final foi um sólido branco.

Feniltrifluoroborato de potássio (3)



O produto foi obtido como um sólido branco em 83% de rendimento. RMN 1 H (300 MHz, D_{2} O) δ (ppm) 7,51-7,49 (m, 2H); 7,34-7,33 (m, 3H). RMN 13 C (75 MHz, D_{2} O) δ (ppm) 134,0 (2C); 130,9; 130,7 (2C); 130,5.

(4-Metoxifenil)trifluoroborato de potássio (3b)



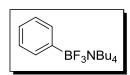
O produto foi obtido como um sólido branco em 74% de rendimento. RMN 1 H (300 MHz, DMSO- d_{6}) δ (ppm) 7,19 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 6,62 (d, J = 6,80 Hz, 2H); 3,64 (s, 3H). RMN 13 C (75 MHz, Acetona- d_{6})

δ (ppm) 158,9; 133,5 (2C); 122,1; 112,8 (2C); 55,1.

3.2.3 Procedimento geral para a síntese de ariltrifluoroboratos de tetrabutilamônio

Este procedimento é representativo dos processos utilizados na síntese de todos ariltrifluoroboratos de tetrabutilamônio. Adicionou-se o feniltrifluoroborato de potássio (552 mg, 3 mmol) em um balão de 50 mL com agitador magnético, em seguida, adicionou-se 5 mL de metanol e 5 mL de água e agitou-se até toda dissolução do material de partida. Resfriou-se o sistema a 0 °C e assim é adicionou-se o *n*-Bu₄NOH (1,74 mL, 6,5 mmol). Manteve-se a reação à temperatura ambiente por 1 hora. Após, foram feitas 3 extrações com diclorometano e água. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrado e o solvente evaporado no rotaevaporador forneceu um sólido branco.

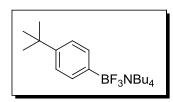
Feniltrifluoroborato de tetrabutilamônio (3a')



O produto foi obtido como um sólido branco em 85% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 12H); 1,21-1,39 (m, 16H); 2,85-2,90 (m, 8H); 7,07-7,17 (m, 3H);

7,55 (d, J = 6,42 Hz, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 13,6 (4C); 19,4 (4C); 23,6 (4C); 58,0 (4C); 125,5 (3C); 126,7 (2C); 131,8.

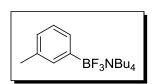
(4-tert-butil) Feniltrifluoroborato de tetrabutilamônio (3e')



O produto foi obtido como um sólido branco em 71% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 0,90 (t, J=7,0 Hz, 12H); 1,22-1,36 (m, 25H); 2,86-2,91 (m, 8H); 7,17 (d, J=7,7 Hz, 2H); 7,45 (d, J= 7,7 Hz, 2H). RMN 13 C (CDCl₃, 75

MHz) δ (ppm) 13,6 (4C); 19,4 (4C); 23,6 (4C); 31,5 (3C); 34,2; 57,9 (4C); 123,5 (2C); 131,6 (2C); 147,8.

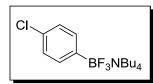
(3-m-tolil) Trifluoroborato de tetrabutilamônio (3j')



O produto foi obtido como um sólido branco em 70% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 0,91 (t, J=6,4 Hz, 12H); 1,25-1,29 (m, 16H); 2,24 (s, 3H); 2,86 (s, 8H); 6,89 (d, J=7,0

Hz, 2H); 7,03 (t, J=7,0 Hz, 1H); 7,30-7,36 (m, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 13,6 (4C); 19,4 (4C); 21,6; 23,6 (4C); 57,9 (4C); 126,3; 126,6; 128,8; 132,7; 135,2 (2C).

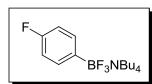
(4-cloro) Feniltrifluoroborato de tetrabutilamônio (3c')



O produto foi obtido como um sólido branco em 85% de rendimento. RMN 1 H (CDCl $_3$, 300 MHz) δ (ppm) 0,95 (t, J= 7,2 Hz, 12H); 1,29-1,49 (m, 16H); 3,01 (dd, J¹= 7,2 Hz e J²= 9,4

 $\overline{\text{Hz}}$, 8H); 7,15 (d, $\overline{\text{J=7}}$,8 Hz, 2H); 7,51 (d, $\overline{\text{J=7}}$,9 Hz, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 13,5 (4C); 19,5 (4C); 23,8 (4C); 58,4 (4C); 126,7 (2C); 129,8; 131,3 (2C); 133,3.

(4-fluor) Feniltrifluoroborato de tetrabutilamônio (3d')



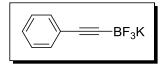
O produto foi obtido como um sólido branco em 65% de rendimento. RMN 1 H (CDCl $_3$, 300 MHz) δ (ppm) 0,93 (t, J=7,1 Hz,12H); 1,24-1,42 (m, 16H); 2,93-2,98 (m, 8H); 6,85 (t, J=8,9

Hz, 2H); 7,52 (t, J= 7,2 Hz, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 13,5 (4C); 19,5 (4C); 23,7 (4C); 58,2 (4C); 113,3 (2C); 133,2 (2C); 161,9 (d, J = 238,9 Hz, C-F).

3.2.4 Procedimento geral para a síntese de alquiniltrifluoroboratos de potássio

Este procedimento é representativo dos processos utilizados na síntese de todos alquiniltrifluoroboratos de potássio. Em um balão de 250 mL, duas bocas, com agitação magnética, equipado com condensador de refluxo, adicionaram-se THF (80 mL) e fenilacetileno (4,4 mL; 40 mmol), resfriou-se a -78 °C e adicionou-se o *n*-butilítio (18,5 mL; 39 mmol) gota a gota; após o término da adição, a temperatura subiu para -40 °C e deixou-se 1 hora nesta temperatura. Após, adicionou-se o trimetilborato (5 mL; 45 mmol), tirou-se do banho de gelo e deixou-se por 2 horas à temperatura ambiente. Após, adicionou-se uma solução saturada de KHF₂ em H₂O sob forte agitação por 15 minutos; deixou-se por 2 horas à temperatura ambiente. Removeu-se o solvente no rotavapor e depois na bomba de autovácuo. Adicionou-se acetona (100 mL) e aqueceu-se até a ebulição com agitação durante 30 minutos; após, filtrou-se a quente e o filtrado foi concentrado, resfriou-se, adicionou-se éter gelado para recristalização e colocou-se no refrigerador por 1 hora; após filtrou-se e o produto final foi um sólido branco.

Etinilbenzenotrifluoroborato de potássio (5)



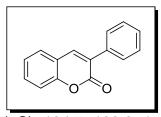
O produto foi obtido como um sólido branco em 72% de rendimento. RMN 1 H (DMSO- d_{6} , 300 MHz) δ (ppm) 7,29-7,24 (m, 5H). RMN 13 C (DMSO- d_{6} , 75 MHz) δ (ppm) 130,84; 128,17;

126,6; 125,4; 89,3.

3.2.5 Procedimento geral para as reações de acoplamento de Suzuki-Miyaura com sais de ariltrifluoroboratos de potássio

Em um balão de 25 mL, duas bocas, com agitação magnética, sob fluxo de N₂ e equipado com condensador de refluxo, adicionaram-se a 3-bromocumarina (225 mg, 1 mmol), o sal ariltrifluoroborato de potássio (1,1 mmol), o PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (82 mg, 10 mol%), o *i*-Pr₂NEt (0,6 mL, 3 mmol) por último a mistura de solventes 1,4-dioxano/H₂O (6 mL) degaseificada (2/1). A solução foi aquecida em refluxo a 80 °C e acompanhada por TLC e CG. Após o consumo de toda 3-bromocumarina, a mistura foi extraída com 2 porções de 50 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrado e o solvente evaporado no rotaevaporador, fornecendo um óleo viscoso. Este foi purificado por coluna cromatográfica (acetato de etila/hexano 10:90), fornecendo um sólido branco.

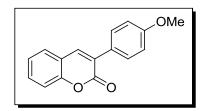
Obtenção da 3-fenil-2*H*-cromen-2-ona (4a)



O produto foi obtido como um sólido branco em 85% de rendimento. RMN 1 H (CDCl $_3$, 300 MHz) δ (ppm) 7,25-7,55 (m, 7H); 7,69-7,71 (d, J= 7,7 Hz, 2H); 7,81 (s, 1H). RMN 13 C (CDCl $_3$, 75 MHz) δ (ppm) 116,3; 119,8; 124,5 (2C); 128,6

(7C); 134,7; 139,8; 153,5; 160,5. EM *m/z* (%) 222 (100), 194 (84), 176 (1), 165 (78), 82 (60). p.f. = 130-133 °C (Literatura - Lucisano-Valim *et al.*, 2007).

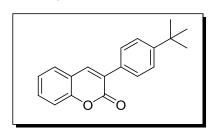
Obtenção da 3-(4-metoxifenil)-2*H*-cromen-2-ona (4b)



O produto foi obtido como um sólido branco em 64% de rendimento. RMN 1 H (CDCl $_3$, 300 MHz) δ (ppm) 3,75-3,77 (s, 3H); 6,85-6,91 (d, 2H); 7,17-7,28 (m, 2H); 7,37-7,45 (t, 3H); 7,58-7,61 (d, 1H); 7,67 (s, 1H). RMN 13 C (CDCl $_3$, 75

MHz) δ (ppm) 55,3; 113,8 (2C); 116,4; 119,8; 124,4; 127,0; 127,7 (3C); 129,8 (2C); 138,4; 153,2; 160,1; 160,6. EM m/z (%) 252 (100), 238 (1), 224 (12), 210 (7), 209 (54). p.f. = 140 °C (Literatura - Taksande, 2010).

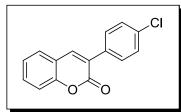
Obtenção da 3-(4-*tert*-butilfenil)-2*H*-cromen-2-ona (4d)



O produto foi obtido como um sólido branco em 64% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 1,26-1,29 (s, 9H); 7,15-7,29 (m, 6H); 7,38-7,46 (m,1H); 7,56-7,64 (m,1H); 7,71 (s,1H). RMN 13 C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 31,1 (3C); 34,4; 116,4; 119,5; 124,2 (4C); 128,0 (2C);

130,9 (2C); 131,5; 139,0; 151,8; 153,5; 160,4. EM m/z (%) 278 (36), 263 (100), 235 (13), 220 (3), 178 (6), 117 (44). IV (cm⁻¹) 1715; 1603; 1389; 1367; 920. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{19}H_{18}NaO_2$ 301,1203, encontrado 301,1242. p.f. = 161-163 °C.

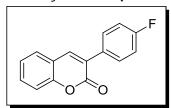
Obtenção da 3-(4-clorofenil)-2*H*-cromen-2-ona (4e)



O produto foi obtido como um sólido branco em 40% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7,25-7,43 (m, 6H); 7,52-7,56 (m, 1H); 7,66 (d, J= 8,6 Hz, 1H); 7,81 (s, 1H). RMN 13 C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 116,5; 119,5;

 $1\overline{24}$,6; 127,2; 127,9 (2C); 128,7 (2C); 129,8 (2C); 131,6; 133,1; 139,9; 153,6; 160,3. EM m/z (%) 256 (100), 228 (66), 165 (73), 110 (32), 81 (44). p.f. = 184-185 °C (Literatura - Ming e Boykin, 1987).

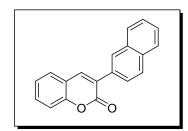
Obtenção da 3-(4-fluorofenil)-2*H*-cromen-2-ona (4g)



O produto foi obtido como um sólido branco em 46% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7,13 (t, J= 8,7 Hz, 2H); 7,25-7,38 (m, 4H); 7,54 (m, 1H); 7,66-7,72 (m, 1H); 7,78 (s, 1H). RMN 13 C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 115,4 (2C);

116,4; 119,5; 124,6; 127,6 (4C); 130,5; 131,4; 139,6; 153,5; 160,5; 161,4. EM *m/z* (%) 240 (100), 212 (74), 183 (70), 120 (1), 91 (38).

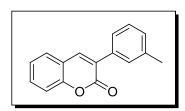
Obtenção da 3-(naftalen-2-il)-2*H*-cromen-2-ona (4h)



O produto foi obtido como um sólido branco em 39% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7,19-7,23 (m, 2H); 7,23-7,32 (d, 4H); 7,43-7,50 (m,2H); 7,70-7,84 (m, 3H); 8,17(s, 1H). RMN 13 C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 116,3; 119,7; 124,5; 125,9 (2C); 126,3; 126,7; 127,6; 128,0 (2C); 128,1(2C);

128,5; 131,4; 132,1; 133,2; 140,0; 153,5; 160,6. EM *m/z* (%) 272 (100), 244 (57), 215 (42), 151 (2), 136 (4), 107 (62), 95 (36).

Obtenção da 3-*m*-tolil-2*H*-cromen-2-ona (4m)



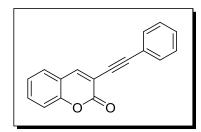
O produto foi obtido como um sólido branco em 66% de rendimento. RMN 1 H (CDCl $_3$, 300 MHz) δ (ppm) 2,38 (s, 3H); 7,17-7,33 (m, 6H); 7,45-7,51 (m, 2H); 7,75 (s, 1H). RMN 13 C (CDCl $_3$, 75 MHz) δ (ppm) 21,4; 116,3; 119,6;

124,4; 125,6; 127,8; 128,3; 129,1 (2C); 129,6 (2C); 131,2; 134,6; 139,7; 153,4; 160,5. EM m/z (%) 236 (100), 221 (2), 208 (60), 178 (16), 117 (39). IV (cm⁻¹) 1713; 1608; 1453; 922. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{16}H_{12}NaO_2$ 259,0734, encontrado 259,0755. p.f. = 82-84 °C.

3.2.6 Procedimento geral para reações de acoplamento Suzuki-Miyaura com alquiniltrifluoroborato de potássio

Em um balão de 25 mL, duas bocas, com agitação magnética, sob fluxo de N₂ e equipado com condensador de refluxo, adicionaram-se a 3-bromocumarina (112,5 mg, 0,5 mmol), o sal de alquiniltrifluoroborato de potássio (114,3 mg, 0,55 mmol), o PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (41 mg, 10 mol%), o *i*-Pr₂NEt (0,3 mL, 1,5 mmol) e 1,4-dioxano/H₂O degaseificada (2/1, 3 mL). A solução foi aquecida em refluxo a 80 °C e acompanhada por TLC e CG. Após o consumo de toda 3-bromocumarina, a mistura foi extraída com 2 porções de 50 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente evaporado no rotaevaporador, fornecendo um óleo viscoso. Este foi purificado por coluna cromatográfica (acetato de etila/hexano 10:90).

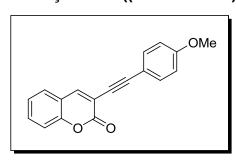
Obtenção da 3-feniletinil-2*H*-cromen-2-ona (6a)



O produto foi obtido na forma de um sólido marrom claro em 78% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7,14-7,26 (m, 5H); 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,44-7,48 (m, 2H); 7,82 (s, 1H). RMN 13 C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 81,6; 94,0; 111,2; 114,9; 117,0; 120,3; 123,0;

125,9; 126,6; 127,3 (3C); 130,1 (2C); 142,9; 151,4; 157,5. EM *m/z* (%) 246 (100); 218 (72); 200 (1); 189 (65); 123 (11); 94 (59). p.f.= 165-166 °C.

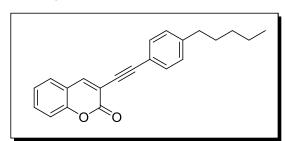
Obtenção da 3-((4-metoxifenil)etinil)-2*H*-cromen-2-ona (6b)



O produto foi obtido na forma de um sólido marrom em 55% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 3,75 (s, 3H); 6,8 (d, J = 9 Hz, 2H); 7,19-7,27 (m, 4H); 7,38-7,47 (m, 2H); 7,82 (s, 1H). RMN 13 C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 55,3; 82,3; 96,1; 113,3; 114,2 (2C); 116,7; 119,0 (2C); 124,8; 127,8;

131,9; 133,5 (2C); 144,0; 153,1; 159,4; 160,2. EM *m/z* (%) 276 (100); 261 (16); 245 (5); 233 (41); 205 (23); 176(23); 88(17). p.f. = 162-165 °C (Literatura - Ho *et al.*, 2005).

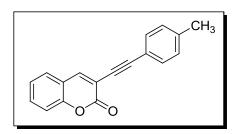
Obtenção da 3-((4-pentilfenil)etinil)-2*H*-cromen-2-ona (6c)



O produto foi obtido na forma de um sólido marrom em 65% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 0,81 (t, J = 6,9 Hz, 3H); 1,18-1,19 (m, 4H); 1,49-1,59 (m, 2H); 2,54 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 7,09 (d, J = 8,1 Hz,

2H); 7,18-7,27 (m, 4H), 7,38-7,48 (m, 2H); 7,85 (s, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 14,0; 22,5; 30,8; 31,4; 35,9; 82,8; 96,2; 113,3; 116,7 (2C); 119,0; 119,3; 124,7; 127,6 (2C); 128,5 (2C); 131,9 (2C); 144,4; 153,2; 159,3. EM m/z (%) 316 (58); 259 (100); 231 (22); 202 (23); 101 (9). IV (cm⁻¹) 2215; 1731; 1602; 1507; 921. HRMS (ESITOF) m/z calculado para $C_{22}H_{20}NaO_2$ 339,1360, encontrado 339,1385. p.f.= 67-69 °C.

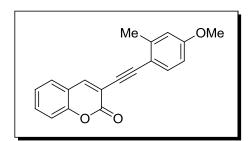
Obtenção da 3-(p-toliletinil)-2H-cromen-2-ona (6d)



O produto foi obtido na forma de um sólido marrom em 70% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 2,26 (s, 3H); 7,05 (d, J = 8,1Hz, 2H); 7,20 (d, J = 6,9Hz, 4H); 7,36 (d, J = 8,1Hz, 2H); 7,8 (s, 1H). RMN 13 C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 21,5; 82,8;

96,1; 113,2; 116,7; 118,9; 119,1; 124,7; 127,6; 129,1 (2C); 129,8; 131,9; 139,4 (2C); 144,3; 153,2; 159,3. EM m/z (%) 260 (100); 245 (16); 231 (51); 202 (33); 116 (10); 101 (35). p.f. = 127-128 °C (Literatura - Ho *et al.*, 2005).

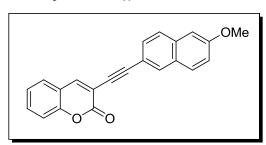
Obtenção da 3-((4-metoxi-2-metilfenil)etinil)-2*H*-cromen-2-ona (6e)



O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo em 55% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 2,45 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 6,63 (d, J = 8,7Hz, 1H); 6,69 (s, 1H); 7,18-7,26 (m, 3H); 7,37-7,45 (m, 2H); 7,79 (s, 1H). RMN 13 C (CDCl₃,

75 MHz) δ (ppm) 21,0; 55,2; 86,1; 95,4; 111,4; 113,6; 114,3; 115,2; 116,7; 119,1; 124,7; 127,5; 131,7; 133,6; 142,9; 143,2; 153,2; 159,3; 160,3. EM m/z (%) 290 (100); 275 (38); 261 (37); 247 (34); 231 (21); 124 (9); 101 (21). IV (cm⁻¹) 2207; 1728; 1603; 1454; 1248; 920. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{19}H_{14}NaO_3$ 313,0839, encontrado 313,0894. p.f.= 126-128 °C.

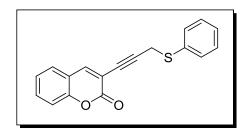
Obtenção da 3-((6-metoxinaftalen-2-il)etinil)-2*H*-cromen-2-ona (6f)



O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo em 18% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 3,86 (s, 3H); 7,05-7,11 (m, 1H); 7,18-7,29 (m, 4H); 7,40-7,51 (m, 2H); 7,61-7,66 (m, 2H); 7,88 (s, 1H); 7,97 (s,

1H). RMN 13 C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 55,3; 83,1; 96,6; 105,9; 113,3; 116,8; 119,0; 119,5; 124,7; 126,9; 127,6; 128,4; 128,9; 129,5; 129,8; 131,9; 132,1; 134,6; 144,2; 153,3; 158,7; 159.3. IV (cm⁻¹) 2199; 1732; 1603; 1453; 1264; 921. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{22}H_{14}NaO_3$ 349,0839, encontrado 349,0889. p.f.= 210-212 $^{\circ}$ C.

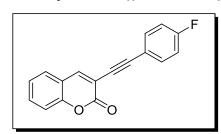
Obtenção da 3-(3-(feniltio)prop-1-inil)-2*H*-cromen-2-ona (6g)



O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo em 50% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 3,79 (s, 2H); 7,16-7,35 (m, 7H); 7,39-7,46 (m, 2H); 7,66 (s, 1H). RMN 13 C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 23,9; 77,5; 92,3; 112,6; 116,9;

118,7; 124,7; 127,2; 127,6; 129,0 (2C); 130,7 (2C); 132,2; 134,8; 145,2; 153,3; 159,3. EM m/z (%) 292 (37); 264 (12); 247 (2); 215 (2); 183 (100); 147 (6); 139 (27). IV (cm⁻¹) 2226; 1725; 1605; 921; 752. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{18}H_{12}NaO_2S$ 315,0455, encontrado 315,0504. p.f.= 99-101 °C.

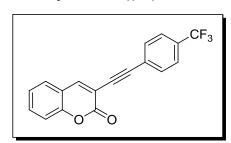
Obtenção da 3-((4-fluorfenil)etinil)-2*H*-cromen-2-ona (6h)



O produto foi obtido na forma de um sólido marrom em 55% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 6,96 (t, J = 8,7 Hz, 2H); 7,18-7,26 (m, 4H); 7,36-7,50 (m, 2H); 7,84 (s, 1H). RMN 13 C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 83,1; 94,7; 112,9; 115,7 (d, ^{1}J = 22,05 Hz, C-

F); 116,7; 118,3 (d, ${}^{2}J$ = 3,45 Hz, C-F); 118,8; 124,8; 127,7; 129,8; 132,1; 133,9 (d, ${}^{3}J$ = 8,46 Hz, C-F); 144,6; 153,3; 159,2; 163,0 (d, ${}^{4}J$ = 249,4 Hz, C-F). EM m/z (%) 264 (100); 236 (66); 213 (2); 187 (6); 118 (25).

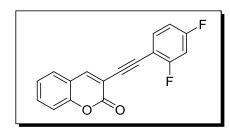
Obtenção da 3-((4-(trifluormetil)fenil)etinil)-2H-cromen-2-ona (6i)



O produto foi obtido na forma de um sólido marrom claro em 55% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7,18-7,26 (m, 4H); 7,43 (t, J = 9,2 Hz, 3H); 7,55 (q, J = 7,83 Hz; J = 7,98 Hz, 1H); 7,90 (s, 1H). RMN 13 C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 85,5; 93,9;

112,4; 116,8; 118,7; 122,0; 124,9; 126,0; 127,9 (d, ${}^{1}J = 2,99$ Hz, C-F); 129,8; 130,4; 130,9; 132,3 (d, ${}^{2}J = 28,8$ Hz, C-F); 145,5; 153,4; 159,0. EM m/z (%) 314 (100); 295 (6); 286 (45); 189 (35); 118 (22). IV (cm⁻¹) 2058; 1750; 1605; 1327; 918. HRMS (ESITOF) m/z calculado para $C_{18}H_{9}F_{3}NaO_{2}$ 337,0451, encontrado 337,0530. p.f.= 129-131 °C.

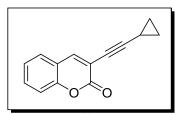
Obtenção da 3-((2,4-difluorfenil)etinil)-2*H*-cromen-2-ona (6j)



O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo em 83% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 6,76-6,83 (m, 2H); 7,20-7,27 (m, 3H); 7,40-7,51 (m, 2H); 7,89 (s, 1H). RMN 13 C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 87,9; 104,4 (d, ^{1}J = 25,1 Hz, C-F); 107,3 (t,

 2J = 7,88 Hz, C-F); 111,8 (t, 3J = 10,92 Hz, C-F); 116,8; 118,7; 124,8; 127,8; 129,0; 132,4; 134,7; 145,2; 153,4; 159,0; 161,6 (d, 4J = 4,11 Hz, C-F); 165,0 (d, 5J = 2,26 Hz, C-F). EM m/z (%) 282 (100), 254 (50), 225 (62), 127 (24), 113 (39). IV (cm⁻¹) 2227; 1750; 1605; 1264; 923; 855. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{17}H_9F_2NaO_2$ 305,0389, encontrado 305,0463. p.f.= 148-150 °C.

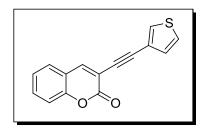
Obtenção da 3-(ciclopropiletinil)-2H-cromen-2-ona (6I)



O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo em 41% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 0,77-0,88 (m, 4H); 1,40-1,48 (m, 1H); 7,16-7,24 (m, 2H); 7,34 (d, J=7,8 Hz, 1H); 7,41 (t, J=8,7 Hz, 1H); 7,68 (s,

1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 0,02; 8,51 (2C); 69,4; 100,4; 113,0; 116,1; 118,4; 124,1; 126,8; 131,0; 143,4; 152,5; 159,2. EM m/z (%) 210 (82); 181 (100); 165 (16); 152 (29); 126 (13). IV (cm⁻¹) 3064; 2217; 1725; 1601; 919. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para C₁₄H₁₀NaO₂ 233,0577, encontrado 233,0603. p.f.= 89-91 °C.

Obtenção da 3-(tiofen-3-iletinil)-2*H*-cromen-2-ona (6m)



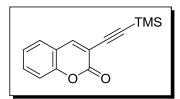
O produto foi obtido na forma de um sólido marrom claro em 53% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7,14 (dd, J^{1} e J^{2} = 1,2 Hz, 1H); 7,18-7,47 (m, 3H); 7,38-7,47 (m, 2H); 7,53 (dd, ^{1}J = 1,2 Hz e J^{2} = 0,9 Hz, 1H); 7,83 (s, 1H). RMN 13 C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm)

83,0; 91,0; 113,0; 116,7; 118,9; 121,3; 124,8; 125,5; 127,6; 129,9; 130,2; 132,1; 144,5; 153,2; 159.2. EM m/z (%) 252 (100); 224 (63); 195 (39); 170 (5); 152 (17); 126 (13). IV (cm⁻¹) 2211; 1729; 1602; 921; 731. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{15}H_8NaO_2S$ 275,0142, encontrado 275,0160. p.f.= 161-163 °C.

3.2.7 Procedimento geral para reações de acoplamento de Sonogashira

Em um balão de 50 mL, duas bocas, com agitação magnética, sob fluxo de N_2 e equipado com condensador de refluxo, adicionaram-se a 3-bromocumarina (2,0 mmol, 450 mg), o PdCl₂ (8 mol%, 28,3 mg), o CuI (8 mol%, 30,4 mg), a PPh₃ (0,32 mmol, 84,8 mg) e a acetonitrila (20 mL). Purgou-se o sistema e adicionaram-se a Et₃N (6 mmol, 0,84 mL) e o acetileno (2,4 mmol, 0,34 mL) . A solução foi aquecida a 45 $^{\circ}$ C e acompanhada por TLC e CG. Após o consumo de toda 3-bromocumarina, a mistura foi extraída com 2 porções de 50 mL de acetato de etila e cloreto de amônio. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente evaporado no rotaevaporador, fornecendo um óleo viscoso. Este foi purificado por coluna cromatográfica (acetato de etila/hexano 10:90).

Obtenção da 3-((trimetilsilil)etinil)-2*H*-cromen-2-ona (6n)



O produto foi obtido na forma de um sólido marrom escuro em 70% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 0,27 (s, 9H); 7,28-7,32 (m, 2H); 7,45 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 7,52 (t, J = 8,5 Hz, 1H); 7,91 (s, 1H). RMN 13 C (CDCl₃,

75 MHz) δ (ppm) 0,0 (3C); 98,3; 102,3; 113,1; 116,9; 118,9; 125,0; 127,9; 132,5; 146,1; 153,6; 159,3. EM *m/z* (%) 242 (30); 227 (100); 211 (1); 199 (22).

3.2.8 Procedimento geral para síntese das azidas orgânicas

a) Azidas alifáticas

Em um balão de 100 mL, com agitação magnética, foi adicionado o haleto orgânico (13,28 mL, 40 mmol) sob o DMSO (60 mL). Em sequência, adicionou-se azida (6,08g, 80 mmol) e a reação permaneceu *overnight* a 50 °C. Após isso, foi adicionada à mistura reacional água gelada e extraída com dietil éter, lavando-se sucessivamente com solução 5% de bicarbonato de sódio, seca com MgSO₄ e filtrado. O solvente foi removido no rotaevaporador, fornecendo o produto puro.

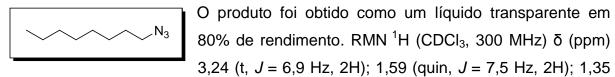
Obtenção da 1-azido-butano (7a)

O produto foi obtido como um líquido transparente em 66% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 1,54-1,61 (m, 2H); 1,37-1,44 (m, 2H); 0,94-0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H). RMN 13 C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 51,2; 30,9; 20,0; 13,6.

Obtenção da 1-azido-hexano (7b)

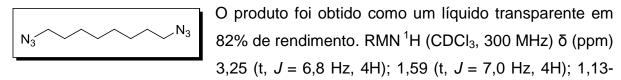
O produto foi obtido como um líquido amarelo claro em 77% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 0,90 (t, J = 5,6 Hz, 3H); 1,22-1,41 (m, 6H), 1,59 (quin, J = 6,9 Hz, 2H). RMN 13 C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 14,0; 22,6; 26,5; 28,9; 31,4; 51,5.

Obtenção da 1-azido-octano (7c)



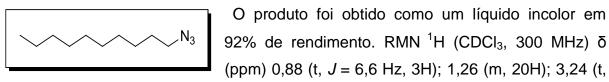
(m, 10H); 0,88 (t, J = 6,6 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 51,4; 31,74; 29,13; 29,10; 28,8; 26,7; 22,6; 13,9.

Obtenção da 1,8-diazido-octano (7e)



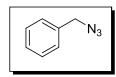
1,23 (m, 8H). RMN 13 C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 51,4 (2C); 28,9 (2C); 28,7 (2C); 26,5 (2C).

Obtenção da 1-azidodecano (7d)



J = 6.9 Hz, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 14,0; 22,7; 26,7; 28,8; 29,1; 29,3; 29,4 (2C); 29,5; 29,6; 31,9; 51,4.

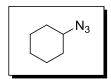
Obtenção da (azidometil)benzeno (7g)



O produto foi obtido como um líquido amarelo claro em 96% de rendimento. RMN 1 H (CDCl $_{3}$, 300 MHz) δ (ppm) 4,25 (s, 2H); 7,24-7,36 (m, 5H). RMN 13 C (CDCl $_{3}$, 75 MHz) δ (ppm) 54,7; 128,2 (2C);

128,3; 128,8 (2C); 135,4.

Obtenção da azidociclo-hexano (7f)



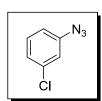
O produto foi obtido como um líquido amarelo claro em 30% de rendimento. RMN 1 H (CDCl $_{3}$, 300 MHz) δ (ppm) 1,17-1,43 (m, 6H); 1,55-1,58 (m, 2H); 1,73-1,92 (m, 2H). RMN 13 C (CDCl $_{3}$, 75 MHz) δ

(ppm) 24,3 (2C); 25,3; 31,6 (2C); 59,9.

b) Azidas aromáticas

Em um balão de 100 mL, com agitação magnética, foi suspensa uma solução de anilina (9,66 g, 70 mmol) em 50 mL de H₂O. A mistura reacional foi resfriada a 5 °C, adicionou-se gota a gota H₂SO₄ (14 mL) e em seguida uma solução de NaNO₂ (5,25 g em 31 mL de H₂O). Após, adicionaram-se 100 mL de hexano, seguido da adição gota a gota de uma solução de NaN₃ (4,6 g em H₂O). Após 3 horas, a fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo.

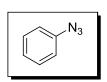
Obtenção da 1-azido-3-clorobenzeno (7i)



O produto foi obtido como um líquido vermelho em 78% de rendimento. RMN 1 H (CDCl $_{3}$, 300 MHz) δ (ppm) 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,97 (t, J = 4 Hz, 1H); 7,07 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H). RMN 13 C (CDCl $_{3}$, 75 MHz) δ (ppm) 117,1; 119,2; 125,0;

130,5; 135,4; 141,4.

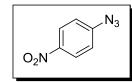
Obtenção da azido-benzeno (7h)



O produto foi obtido como um líquido amarelo em 71% de rendimento. RMN 1H (CDCl $_3$, 300 MHz) δ (ppm) 7,30-7,35 (m, 2H); 7,08-7,15 (m, 1H); 6,99-7,02 (m, 2H). RMN ^{13}C (CDCl $_3$, 75 MHz) δ

(ppm) 140,0; 129,7 (2C), 124,8; 119,0 (2C).

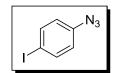
Obtenção da 1-azido-4-nitro-benzeno (7k)



O produto foi obtido como um sólido marrom em 90% de rendimento. RMN 1 H (CDCl $_{3}$, 300 MHz) δ (ppm) 8,24 (d, J = 9,2 Hz, 2H); 7,14 (d, J = 9,2 Hz, 2H). RMN 13 C (CDCl $_{3}$, 75 MHz) δ

(ppm) 146,9; 144,7; 125,6 (2C); 119,4 (2C).

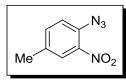
Obtenção da 1-azido-4-iodo-benzeno (7j)



O produto foi obtido como um sólido marrom em 75% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 2H). RMN 13 C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm)

140,0; 138,1 (2C); 129,8; 121,1 (2C).

Obtenção da 1-azido-4-metil-2-nitro-benzeno (7I)



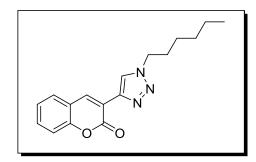
O produto foi obtido como um sólido marrom em 80% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7,73 (s, 1H); 7,42 (d, J=8,1 Hz, 1H); 7,22 (t, J=8,2 Hz, 1H); 2,4 (s, 1H).

RMN 13 C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 140,6; 135,5; 134,8; 131,9; 126,2; 120,6; 20,5.

3.2.9 Procedimento geral para reação de cicloadição azida-acetileno utilizando cobre

Em um balão de 25 mL, sob N_2 , com agitação magnética, foram adicionados o CuI (96 mg, 0,5 mmol), a azida orgânica (0,6 mmol), o THF (5 mL), o composto **6n** (121 mg, 0,5 mmol), a PMDTA (0,125 mL; 0,6 mmol) e, por último, o TBAF (0,6 mL, 0,6 mmol). A reação foi acompanhada por TLC. A mistura reacional foi extraída com solução saturada de cloreto de amônio e diclorometano (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram lavadas com 50 mL de H_2O , secas com MgSO₄, filtrada e concentradas no rotaevaporador. O produto foi purificado por coluna cromatográfica (acetato de etila/hexano 15:85).

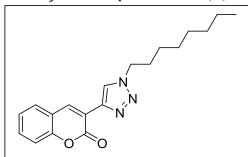
Obtenção da 3-(1-hexil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2*H*-cromen-2-ona (8a)



O produto foi obtido na forma de um sólido branco em 63% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 0,89 (t, J = 6,7 Hz, 3H); 1,24-1,45 (m, 6H); 1,97 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 4,42 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 7,28-7,39 (m, 2H); 7,54(t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 6,9 Hz, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,74 (s, 1H). RMN 13 C

(CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 13,9; 22,3; 26,1; 30,2; 31,1; 50,5; 116,4; 118,3; 119,3; 123,8; 124,7; 128,3; 131,5; 137,1; 140,5; 153,1; 159,5. EM m/z (%) 297 (32); 212 (31); 185 (100); 115 (21). IV (cm⁻¹) 1716; 1605; 1527; 1430; 920. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{17}H_{19}N_3NaO_2$ 320,1374, encontrado 320,1410. p.f.= 102-103 °C.

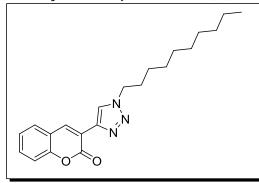
Obtenção da 3-(1-octil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2*H*-cromen-2-ona (8b)



O produto foi obtido na forma de um sólido branco em 70% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 0,79 (t, J=5,7 Hz, 3H); 1,19-1,27(m, 10H); 1,89 (t, J=7,0 Hz, 2H); 4,33 (t, J=7,2 Hz, 2H); 7,19-7,31 (m, 2H); 7,46 (t, J=7,8 Hz, 1H); 7,55 (d, J=7,5 Hz, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,67

(s, 1H). RMN 13 C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 14,0; 22,5; 26,4; 29,0; 30,2 (2C); 31,6; 50,5; 116,4; 118,3; 119,3; 123,8; 124,7; 128,3; 131,5; 137,1; 140,5; 153,1; 159,6. EM m/z (%) 325 (25); 296 (1); 282 (2); 213 (35); 185 (100); 115 (21). IV (cm⁻¹) 1716; 1607; 1527; 1430; 921. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{19}H_{23}N_3NaO_2$ 348,1687, encontrado 348,1722. p.f.= 106-107 $^{\circ}$ C.

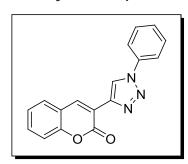
Obtenção da 3-(1-decil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2*H*-cromen-2-ona (8c)



O produto foi obtido na forma de um sólido branco em 70% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 0,79 (t, J= 12,9 Hz, 3H); 1,17-1,27(m, 14H); 1,88 (t, J= 6,9 Hz, 2H); 4,33 (t, J= 7,2 Hz, 2H); 7,22-7,31 (m, 2H); 7,46 (t, J= 7,0 Hz, 1H); 7,59 (d, J= 7,8 Hz, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,66 (s, 1H). RMN 13 C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 14,0;

22,6; 26,4; 28,9; 29,5 (4C); 31,8; 50,5; 116,4; 118,3; 119,3; 123,8; 124,7; 128,3; 131,5; 137,1; 140,5; 153,1; 159,6. EM m/z (%) 277 (3); 213 (38); 185 (100); 115 (21). IV (cm⁻¹) 1716; 1606; 1528; 1430; 922. p.f.= 95-97 °C.

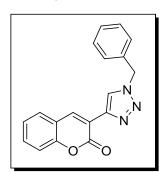
Obtenção da 3-(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2*H*-cromen-2-ona (8d)



O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo em 82% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7,26-7,48 (m, 3H); 7,53-7,68 (m, 5H); 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 8,83 (d, J = 7,2 Hz, 2H). RMN 13 C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 116,5; 117,9; 119,3; 120,5; 121,8; 124,8; 128,4; 128,8; 129,8 (3C); 131,7; 136,9; 137,7; 141,3; 153,2; 159,5. EM m/z (%) 289

(10); 261 (100); 117 (11). IV (cm⁻¹) 1719; 1605; 1449; 920; 685. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{17}H_{11}N_3NaO_2$ 312,0748, encontrado 312,0785. p.f.= 245-247 °C.

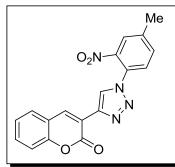
Obtenção da 3-(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2*H*-cromen-2-ona (8e)



O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo em 65% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃ , 300 MHz) δ (ppm) 5,50 (s, 2H); 7,21-7,32 (m, 2H); 7,38-7,49 (m, 1H); 7,54 (d, J = 7,68 Hz, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,66 (s, 1H). RMN 13 C (CDCl₃ , 75 MHz) δ (ppm) 54,3; 116,5; 118,1; 119,3; 123,9; 124,8; 128,0; 128,3; 128,8; 129,1 (2C); 131,6; 134,5; 137,3; 141,0; 141,7; 153,1;

159,4. IV (cm⁻¹) 1717; 1605; 1455; 1426; 919; 757. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{18}H_{13}N_3NaO_2$ 326,0904, encontrado 326,0967. p.f.= 167-170 °C.

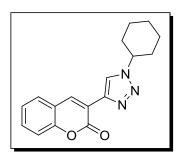
Obtenção da 3-(1-(4-metil-2-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2*H*-cromen-2-ona (8i)



O produto foi obtido na forma de um sólido marrom em 90% de rendimento. RMN 1 H (CDCl $_{3}$, 300 MHz) δ (ppm) 2,57 (s, 3H); 7,26-7,41 (m, 3H); 7,52-7,73 (m, 3H); 7,93 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,82 (s, 1H). RMN 13 C (CDCl $_{3}$, 75 MHz) δ (ppm) 21,2; 116,6; 117,7; 119,2; 124,9; 126,0; 127,6; 128,5; 129,8; 131,9; 134,3; 138,1; 141,2;, 142,2; 142,8;

144,3; 153,2; 159,4. IV (cm⁻¹) 1717; 1607; 1536; 1452; 919. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{18}H_{12}N_4NaO_4$ 371,0755, encontrado 371,0795. p.f.= 198-200 °C.

Obtenção da 3-(1-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2H-cromen-2-ona (8j)



O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo em 70% de rendimento. RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 1,17-1,49 (m, 6H); 1,70-1,90 (m, 2H); 2,19 (d, J = 12,5 Hz, 2H); 4,44 (t, J = 11,6 Hz, 1H); 7,19-7,31 (m, 2H); 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 7,68 Hz, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,66 (s, 1H). RMN 13 C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 25,2 (3C); 33,5

(2C); 60,3; 116,4; 118,4; 119,4; 121,8; 124,7; 128,3; 131,4; 137,0; 140,2; 153,1; 159,6. EM m/z (%) 295 (38); 266 (6); 252 (1); 185 (95); 172 (14). IV (cm⁻¹) 1717; 1606; 1451; 921; 752. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{17}H_{17}N_3NaO_2$ 318,1217, encontrado 318,1228. p.f.= 166-168 °C.



4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Sínteses dos materiais de partida

Primeiramente, preparamos o material de partida, a 3-bromocumarina (2), partindo-se da cumarina (1) obtida comercialmente (Esquema 32).

Esquema 32. Síntese da 3-bromocumarina (2).

Kim e colaboradores propuseram um mecanismo de obtenção da 3-bromocumarina (2) bastante interessante, na qual é citada a utilização da cumarina, do HBr, do oxone[®] e do solvente diclorometano (Kim e Park, 2004).

Os reagentes apresentam funções correlacionadas entre si: o HBr atua como fonte de bromo, porém, não acontece de forma direta. Para a adição do bromo, primeiro é necessária, a oxidação do ácido a partir do oxone[®], cuja função é atuar como agente oxidante, formando uma molécula de bromo molecular. A adição do bromo ocorre através da formação do íon bromônio e de um íon brometo.

No segundo momento da reação, adicionou-se Et₃N, com a finalidade de retirar um dos bromos inseridos na etapa anterior, obtendo-se ao final de todo o procedimento, a 3-bromocumarina (2) em excelente rendimento de 92% (**Esquema 33**).

Mecanismo proposto:

Esquema 33. Mecanismo proposto da síntese da 3-bromocumarina.

Após a preparação da 3-bromocumarina (2), sintetizamos alguns sais de ariltrifluoroboratos de potássio, de acordo com o **Esquema 34**, pois a maioria foi obtida comercialmente da Sigma-Aldrich. No entanto, para determinar a melhor condição reacional dos acoplamentos do tipo Suzuki-Miyaura foi utilizado o sal de feniltrifluoroborato de potássio.

Esquema 34. Síntese de ariltrifluoroborato de potássio.

Fonte: Stefani, 2007.

Figura 13. Sais de ariltrifluoroboratos de potássio obtidos comercialmente.

Tendo em mãos a 3-bromocumarina (2) e o sal de feniltrifluoroborato de potássio, passamos a realizar os acoplamentos do tipo Suzuki-Miyaura.

4.2 Síntese das 3-arilcumarinas

Inicialmente, realizou-se uma série de testes para definir a melhor condição reacional (catalisador, solvente, base), utilizando o sal de feniltrifluoroborato de potássio e a 3-bromocumarina (2) para a formação do produto de acoplamento cruzado 3-fenilcumarina (3) (Esquema 35).

Primeiramente, testamos vários catalisadores de paládio, tendo K_2CO_3 como base 1,4-dioxano/ H_2O como solvente, a 80 °C e tempo reacional de 5 h, exceto o $PdCl_2$, que teve tempo de duração de 21 horas (**Tabela 1, entrada 1**) e, mesmo assim, não houve consumo total do material de partida.

Os melhores resultados foram obtidos quando utilizamos o PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂, com 49% de rendimento (**Tabela 1, entrada 5**) e Pd(PPh₃)₄ com 46% de rendimento (**Tabela 1, entrada 4**). Escolhemos o Pd(dppf).CH₂Cl₂ como melhor catalisador por seu maior rendimento.

Esquema 35. Reação geral de arilação da 3-bromocumarina – catalisador

Tabela 1. Triagem para a determinação do catalisador (arilação).

Entrada	Catalisador	Rend.(%)	Tempo (h)
1	$PdCl_2$	24	21
2	Pd(OAc) ₂	-	5
3	Pd(Acac) ₂	35	4
4	Pd(PPh ₃) ₄	46	4
5	PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂	49	5
6	-	n.r.	-

Após determinar o melhor catalisador, partimos para testes envolvendo as bases. Utilizamos bases orgânicas, como Et₃N e *i*-Pr₂NEt, bases inorgânicas fracas, como Cs₂CO₃ e K₂CO₃, e uma base inorgânica forte, como NaOH. Ao final deste estudo, verificamos que os melhores rendimentos foram com *i*-Pr₂NEt com 85,4% de rendimento (**Tabela 2, entrada 4**) e com Cs₂CO₃ de 77% (**Tabela 2, entrada 1**). Observamos também que a base NaOH forneceu o pior rendimento de 15,5% (**Tabela 2, item 3**). Notamos que, com a mudança da base, o tempo reacional diminuiu de 5h para aproximadamente 1h e que a 3-bromocumarina (**2**) reagiu melhor com bases inorgânicas fracas e bases orgânicas.

Esquema 36. Reação geral de arilação da 3-bromocumarina – base.

Tabela 2. Triagem para a determinação da base (arilação).

Item	Base	Rend.(%)	Tempo (h)
1	Cs ₂ CO ₃	77	1
2	NaOH	15,5	1
3	Et ₃ N	56	2
4 5	<i>i</i> -Pr₂NEt K₂CO₃	85,4	1,5

Por último, foram avaliados os solventes. Utilizamos solventes polares próticos, como metanol e H₂O, polares apróticos, como THF, DMF, e solventes apolares, como 1,4-dioxano. Quando utilizamos THF, H₂O e *n*-Bu₄NOH não houve formação do produto (**Tabela 3, entradas 6, 3 e 5, respectivamente**); já com os solventes MeOH, DMF, 1,4-dioxano e com a mistura THF/H₂O, obtivemos rendimentos moderados (**Tabela 3, entradas 1, 4, 7 e 9,** respectivamente).

Observou-se que o melhor rendimento, de 85,4% (**Tabela 3, entrada 8**), foi obtido com a mistura de 1,4-dioxano/H₂O (2:1). Acredita-se que isso se deve ao fato de que há melhor solvatação da mistura reacional e solubilização mais eficiente do sal de feniltrifluoroborato de potássio.

Em resumo, a melhor condição para a reação de acoplamento cruzado da 3-bromocumarina **(2)** е dos sais de feniltrifluoroboratos de potássio PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ como catalisador, i-Pr₂Net, como base, e 1,4-dioxano/H₂O, como solvente. Testamos essa condição no ultrassom, observamos a formação do produto, mas de forma lenta; notamos que após duas horas de reação ainda havia bastante material de partida (3-bromocumarina) no sistema reacional, não sendo vantajosa essa metodologia para esse caso.

Esquema 37. Reação geral de arilação da 3-bromocumarina – solvente.

Tabela 3. Triagem para a determinação do solvente (arilação).

Item	Solvente	Rend.(%)	Tempo (h)
1	THF/H₂O	55	1
2	DMF/H ₂ O	33	1
3	H ₂ O	n.r.	-
4	MeOH	55	1
5	<i>n</i> -Bu₄NOH	n.r.	-
6	THF	n.r.	-
7	DMF	54	1
8	1,4-dioxano/H ₂ O	85,4	1,5
9	1,4-dioxano	42	4,5

Após encontrarmos as condições reacionais ideais, realizamos os acoplamentos do tipo Suzuki-Miyaura. Foi explorada uma variedade de sais de organotrifluoroboratos de potássio e os resultados estão na **Tabela 4**. Os produtos das entradas e, f e g tiveram rendimentos moderados, provavelmente por possuírem grupos retiradores de elétrons, sendo que os produtos das entradas b e d apresentaram melhores rendimentos, por possuírem grupos doadores de elétrons.

Tabela 4. Acoplamentos do tipo Suzuki-Miyaura entre a 3-bromocumarina e os sais de ariltrifluoroboratos de potássio.

Entrada	ArBF ₃ K	Produtos (4a-4f)	Tempo (h)	Rend. (%)
А	BF ₃ K		1,25	85
В	MeO BF ₃ K	OMe	1	64
С	NC BF ₃ K	CN	1	n.r.
D	BF ₃ K		0,66	64
E	CI BF ₃ K	CI	1	40
F	KF ₃ B	Br	1	n.r.

continua

continuação

Tabela 4. Acoplamentos do tipo Suzuki-Miyaura entre a 3-bromocumarina e os sais de ariltrifluoroboratos de potássio.

Entrada	ArBF₃K	Produtos (4g-4n)	Tempo (h)	Rend. (%)
G	KF ₃ B	F	1	46,5
I	NHCbz KF ₃ B	NHCbz	1,25	n.r.
J	OHC BF ₃ K	СНО	1,20	n.r.
К	HO BF ₃ K	ОН	1,20	n.r.
L	BF_3K		1,5	n.r.
М	KF ₃ B		1,5	66
N	BF ₃ K BF ₃ K		-	n.r.

Analisando os rendimentos obtidos nas reações de acoplamento do tipo Suzuki-Miyaura com os sais de ariltrifluoroboratos de potássio, pensamos em uma alternativa para melhorar os rendimentos; essa alternativa foi a troca do potássio (K⁺) do sal de organotrifluoroborato pelo NBu₄⁺ (tetrabutilamônio); esses sais, em geral, aumentam em até 50% o rendimento (Batey e Quach, 2001).

A reação é simples e obtivemos sais de tetrabutilamônio em bons rendimentos.

Tabela 5. Rendimentos dos sais de BF₃NBu₄.

Entrada	Produto (3')	BF ₃ NBu ₄ (rend.) (%)
1	BF ₃ NBu ₄	85
	BF ₃ NBu ₄	65
2	CI	
3	BF ₃ NBu ₄	85
4	BF ₃ NBu ₄	70
5	BF ₃ NBu ₄	71
6	BF ₃ NBu ₄	70
7	OH DE NR.	40
ı	BF ₃ NBu ₄	

Após a troca do íon, realizamos uma triagem da reação para obter a melhor sistemática.

Tabela 6. Triagem para a determinação da base (arilação com butilamônio).

Item	Base	Rend. (%)	Tempo (h)
1	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	48	0,5
2	Cs ₂ CO ₃	45	1
3	Na ₂ CO ₃	65	0,5
4	Et ₃ N	68	1
5	NaOAc	68	0,5
6	NaOH	n.r.	-

Optamos pela base NaOAc, pelo seu maior rendimento e pela disponibilidade no laboratório. Após a análise da base, seguimos nossos estudos testando os catalisadores, como mostra a tabela a seguir.

Tabela 7. Triagem para a determinação do catalisador (arilação com butilamônio).

Item	Catalisador	Rend. (%)	Tempo (h)
1	Pd(OAc) ₂	65	0,58
2	PdPEPPSI	89	0,5
3	PdCl ₂ (BzCN) ₂	65	0,5
4	$PdCl_2$	66	0,83

Optamos pelo catalisador PdPEPPSI, pelo seu maior rendimento. Após a análise do catalisador, seguimos nossos estudos testando os solventes, como mostra a **Tabela 8**.

Tabela 8. Triagem para a determinação do solvente (arilação com butilamônio).

Item	Solvente	Rend. (%)	Tempo (h)
1	1,4-dioxano/H₂O	89	0,5
2	THF/H ₂ O	n.r.	2
3	Tolueno/H ₂ O	n.r.	2
4	MeOH/H ₂ O	55	1
5	DMF/H ₂ O	12	2

Diante dos resultados, verificamos que 1,4-dioxano / H_2O é o melhor solvente para esses acoplamentos. Então fizemos uma tabela de comparação do BF_3K e do BF_3NBu_4 na qual comparamos os rendimentos (**Tabela 9**).

Tabela 9. Comparação dos rendimentos dos sais de BF₃K e do BF₃NBu₄.

Entrada	Produto (4a-4n)*	RBF ₃ K (%)	R`BF ₃ NBu ₄ (%)
a		85	89
d		64	58
е	CI	40	Mistura**
g	F	46	Mistura**
h		39	95
m		66	74
k	ОН	58	n.r.

- * a numeração desta tabela está de acordo com os produtos da **Tabela 4**.
- ** mistura do MP com o produto; a reação foi repetida algumas vezes mas não consumiu todo MP e estes saem junto com o produto na coluna.

Diante dos resultados apresentados anteriormente, podemos verificar que, para os grupos retiradores de elétrons, este método não é eficiente, pois os compostos **4e** e **4g** (produto com cloro e flúor, respectivamente), analisados através do CG, apresentaram mistura do material de partida e do produto, não sendo possível separá-los por cromatografia gasosa.

Analisando os grupos doadores de elétrons, os compostos **4a**, **4h** e **4m** apresentaram melhora nos rendimentos, principalmente do composto **4h**; mas no composto **4d**, que também é um doador de elétrons, o rendimento diminuiu em relação ao organotrifluoroborato de potássio.

De modo geral, esse método foi eficiente em alguns compostos e ineficiente em outros, não sendo possível afirmar se os sais de organotrifluoroborato de tetrabutilamônio são melhores do que os sais de potássio.

Para esse método (com o organotrifluoroborato de potássio), conseguimos fazer 7 compostos arilcumarínicos, sendo 2 inéditos. A fim de se verificar a estrutura destes compostos inéditos, analisamos o espectro de RMN do composto **4d** e discutimos a título de exemplo para os demais.

No espectro de RMN 1 H (**Figura 14**), destacam-se dois sinais que comprovam a estrutura da molécula: 1) um singleto em 1,35 ppm referente aos 9H (10 ao 18) do grupamento t-butila; 2) um dupleto em 7,30 ppm com constante de acoplamento de 7,5 Hz, referente a 2 hidrogênios (7 e 9) do anel aromático acoplado à cumarina.

Os demais sinais estão em 7,36 ppm, que corresponde a um dupleto com constante de acoplamento de 8,4 Hz, referente a 4H; dois deles (hidrogênios 6 e 8) do anel aromático acoplado à cumarina e os outros dois (hidrogênios 1 e 3) do anel aromático da cumarina. Também podemos observar um sinal em 7,50 ppm, um duplo dupleto com constantes de acoplamento de 8,2 Hz e 16,8 Hz, referente a 1 hidrogênio (2) do anel aromático da cumarina, e um outro sinal em 7,65 ppm, um dupleto referente ao hidrogênio 4 também do anel aromático da cumarina.

Finalizando a análise deste espectro de hidrogênio, podemos destacar o hidrogênio vinílico, que se encontra na região de 7,79 ppm como um singleto referente ao hidrogênio de número 5.

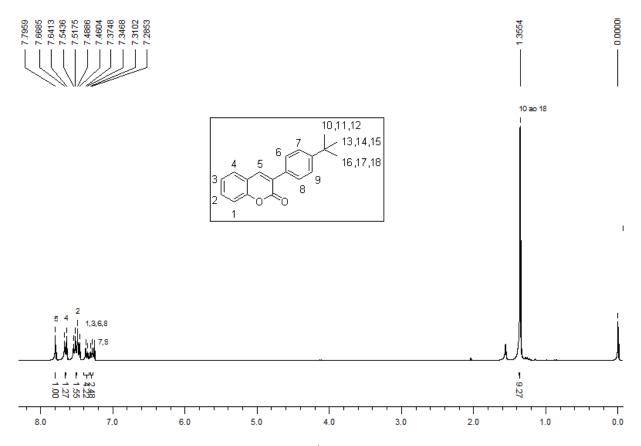


Figura 14. Espectro de RMN ¹H do composto 4d a 300 MHz.

Por sua vez, no espectro de ¹³C (**Figura 15**), todos os picos foram identificados, totalizando os 19 carbonos esperados na molécula. Podemos destacar 2 sinais referentes ao grupamento *t*-butila: 1º em 31,2 ppm, carbonos Q, R e S, e em 34,7 ppm o carbono P. Os demais sinais encontram-se entre 116,4 ppm e 160,7 ppm; destacando-se em 124,4 ppm o carbono I; em 131,8 ppm o carbono J e em 152,1 ppm o carbono O.

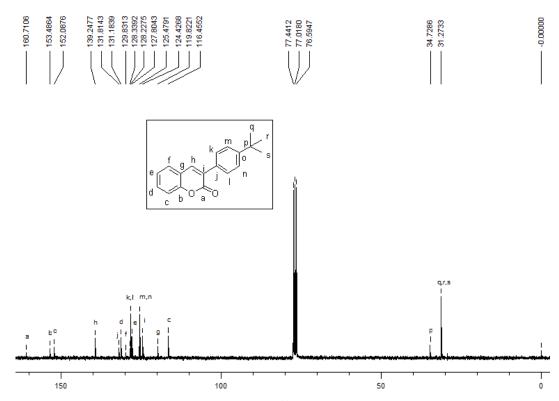


Figura 15. Espectro de RMN ¹³C do composto 4d a 75 MHz.

Após a análise dos dados espectrais e para verificar a generalidade dessa metodologia, testamos reações de acoplamento envolvendo sais de alquiniltrifluoroboratos de potássio, os quais foram preparados em nosso laboratório.

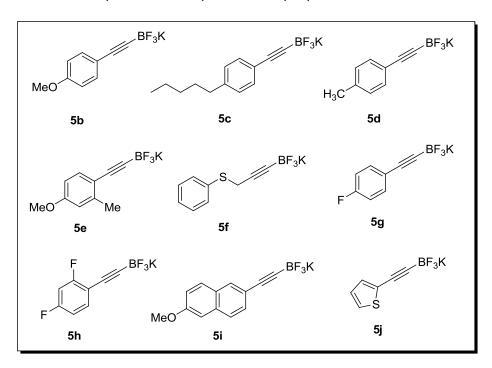


Figura 16. Sais de alquiniltrifluoroboratos de potássio preparados no laboratório.

Após o preparo dos sais de alquiniltrifluoroboratos de potássio passamos a realizar os acoplamentos do tipo Suzuki-Miayura.

4.3 Síntese das 3-alquinilcumarinas

Inicialmente, realizamos uma série de testes para definir a melhor condição reacional (catalisador, solvente, base), utilizando o sal de feniletiniltrifluoroborato de potássio e a 3-bromocumarina (2), levando à formação do produto de acoplamento cruzado 3-feniletinilcumarina (6a).

Testamos vários catalisadores de paládio, tendo Na₂CO₃ como base, a mistura de 1,4-dioxano/H₂O como solvente e tempo reacional de 2 h.

Os melhores resultados foram obtidos quando utilizamos o PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ com 78% de rendimento (**Tabela 10, entrada 5**) e PdPEPPSI com 65% de rendimento (**Tabela 10, entrada 3**). Escolhemos o PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ como melhor catalisador por seu maior rendimento.

Após a escolha do catalisador, testamos se a variação da quantidade de catalisador alteraria o rendimento da reação; observamos que diminuiu o rendimento, portanto, não é vantajoso para essa metodologia.

Esquema 38. Reação geral de alguinilação da 3-bromocumarina-catalisador.

Tabela 10. Triagem para a determinação do catalisador (alquinilação).

Entrada	Catalisador	Rend. (%)	Tempo (h)
1	PdCl ₂	30	2
2	Pd(AcO) ₂	23	2
3	PdPEPPSI	65	1,5
4	Pd(dba) ₃	20	1,5
5	PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂	78	2
6	-	n.r.	-

Após determinar o melhor catalisador, prosseguimos os estudos avaliando a influência das bases. Utilizamos bases orgânicas, como a Et₃N, *i*-Pr₂Net, e bases inorgânicas, como Cs₂CO₃, K₂CO₃, Na₂CO₃ e NaOH; sendo que o melhor resultado foi obtido com a base Na₂CO₃ com 78% de rendimento (**Tabela 11, entrada 6**).

Obtivemos também um bom rendimento com o Cs₂CO₃ de 75% (**Tabela 11**, **entrada 2**), sendo que, com a utilização da base NaOH não resultou na formação do produto (**Tabela 11**, **entrada 5**).

Observamos que a 3-bromocumarina (2) reage melhor com bases inorgânicas, visto que com as bases orgânicas tem-se rendimento moderado.

Esquema 39. Reação geral de alquinilação da 3-bromocumarina – base.

Tabela 11. Triagem para a determinação da base (alquinilação).

Entrada	Base	Rend. (%)	Tempo (h)
1	<i>i</i> -Pr₂NEt	53	2
2	Cs ₂ CO ₃	75	2
3	K₂CO₃	60	2
4	Et ₃ N	50	2
5	NaOH	n.r.	-
6	Na ₂ CO ₃	78	2

Para finalizar esta etapa, testamos os solventes. Utilizamos solventes polares próticos, como MeOH, polares apróticos, tais como THF e H₃CCN, e solventes apolares, como 1,4-dioxano e tolueno.

Quando utilizamos H₂O como solvente não houve formação do produto (**Tabela 12, entrada 2**). Já quando utilizamos a mistura de solventes, tais como MeOH/H₂O, tolueno/H₂O e 1,4-dioxano, obtivemos rendimentos moderados (**Tabela 12, entradas 1, 4 e 6, respectivamente**). Com o uso de H₃CCN obtivemos o pior rendimento (**Tabela 12, entrada 5**).

Observamos que os melhores rendimentos foram obtidos com os solventes MeOH, THF/H₂O e 1,4-dioxano/H₂O (**Tabela 12, entradas 3, 7 e 8, respectivamente**). Dentre esses resultados, optamos pela utilização da mistura 1,4-dioxano/H₂O (2:1), pois havia resultado no maior rendimento de 78% (**Tabela 12, entrada 8**). Acredita-se que isso se deve ao fato de que há melhor solvatação da mistura e solubilização do sal de feniletiniltrifluoroborato de potássio.

Em resumo, a melhor condição para a reação de acoplamento envolvendo a 3-bromocumarina (2) e os sais de feniletiniltrifluoroboratos de potássio é: PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ como catalisador, Na₂CO₃ como base e 1,4-dioxano/H₂O como solvente. Testamos também essa condição no ultrassom e obtivemos rendimento de 68%, porém essa metodologia não é vantajosa, pois há perda no rendimento do produto.

Esquema 40. Reação geral de alquinilação da 3-bromocumarina – solvente.

Tabela 12. Triagem para a determinação do solvente (alquinilação).

Entrada	Solvente	Rend. (%)	Tempo (h)
1	1,4-dioxano		4
2	H ₂ O	n.r.	-
3	MeOH	74	2
4	MeOH / H ₂ O	52	4
5	H₃CCN	32	6
6	Tolueno / H₂O	65	3
7	THF / H ₂ O	75	1
8 1,4-dioxano / H ₂ O		78	2

Após encontrar a condição ideal, realizamos os acoplamentos do tipo Suzuki-Miyaura. Foi explorada uma variedade de sais de alquiniltrifluoroboratos de potássio e os resultados estão na **Tabela 13**. Nas entradas b, c, e, g, h, i, l e m foram obtidos produtos com rendimentos moderados, provavelmente devido aos efeitos eletrônicos produzidos por grupamentos retiradores de elétrons ligados ao anel aromático dos sais de alquiniltrifluoroboratos de potássio. Já os produtos das entradas a, d e j apresentaram rendimentos melhores provavelmente devido a presença de grupos doadores de elétrons. Obtivemos ainda um produto com rendimento inferior (Tabela 13, entrada f).

Tabela13. Acoplamentos de Suzuki-Miyaura entre a 3-bromocumarina e os sais de alquiniltrifluoroboratos de potássio.

Entrada	RBF₃K	Produtos (6a-6f)	Rend. (%)
а	BF ₃ K		78
b	BF ₃ K	OMe	55
С	BF ₃ h		65
d	BF ₃ K	CH ₃	70
е	MeO Me	Me OMe	55
f	MeO BF ₃ h	OMe	18

continua

continuação

Tabela 13. Acoplamentos de Suzuki-Miyaura entre a 3-bromocumarina e os sais de alquiniltrifluoroboratos de potássio.

Entrada	RBF₃K	Produtos (6g-6l)	Rend. (%)
g	BF ₃ K	S	50
h	BF ₃ K	F	55
i	F_3C	CF ₃	55
j	F BF ₃ K	F	83
k	BF ₃ K		n.r.
1	BF ₃ K		41

continua

continuação

Tabela 13. Acoplamentos de Suzuki-Miyaura entre a 3-bromocumarina e os sais de alquiniltrifluoroboratos de potássio.

Entrada	RBF₃K	Produtos (6m-6n)	Rend. (%)
m	BF ₃ K	S S	53
n	BF ₃ K	TMS	n.r.

Com essa metodologia, conseguimos fazer 12 compostos alquinilcumarínicos, sendo 8 inéditos. A fim de se verificar a estrutura destes compostos, fizemos a análise de RMN do composto **6c** como exemplo.

No espectro de RMN ¹H (**Figura 17**), observam-se 4 sinais referentes à cadeia alifática da molécula. Em 0,81 ppm encontra-se um tripleto referente a 3 hidrogênios (18, 19, 20) do final da metila terminal, com constante de acoplamento de 6,9 Hz. Na região de 1,18-1,29 ppm, notamos um multipleto referente a 4 hidrogênios (14, 15, 16, 17) e na região de 1,49-1,59 ppm um outro multipleto referente a 2 hidrogênios (12, 13), ambos do meio da cadeia alifática. Os 2 hidrogênios do início da cadeia alifática (10 e 11) encontram-se em 2,54 ppm, sendo um tripleto com constante de acoplamento de 7,6 Hz.

Na região dos aromáticos observamos um dupleto em 7,09 ppm com constante de acoplamento de 8,1 Hz referente aos hidrogênios 7 e 9; dois multipletos: o primeiro entre 7,18 e 7,27 ppm, referente a 4 hidrogênios (1, 3, 6, 8), e o segundo entre 7,38 e 7,48 ppm, referente a 2 hidrogênios (2 e 4). O hidrogênio vinílico aparece na região de 7,85 ppm (5).

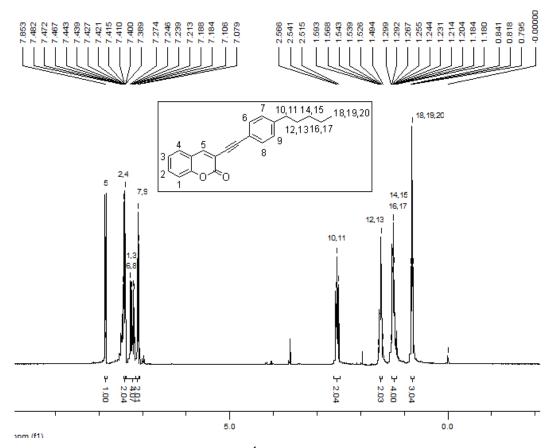


Figura 17. Espectro de RMN ¹H do composto 6c a 300 MHz.

No espectro de RMN ¹³C (**Figura 18**), os 5 carbonos da cadeia alifática aparecem na região entre 13,9 e 35,9 ppm. Podemos destacar os carbonos J e K referente à tripla ligação em 82,8 e 96,2 ppm, respectivamente.

Os carbonos do anel aromático do acoplamento e da cumarina ficam na região entre 113,3 e 159,3; podemos observar que os carbonos vinílicos (H e I) encontram-se na região de 113,3 e 116,7 ppm, respectivamente; o carbono da carbonila aparece na região de 159,3 ppm.

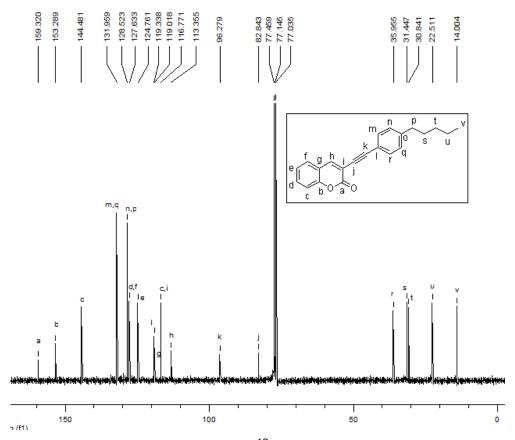


Figura 18. Espectro de RMN ¹³C do composto 6c a 75 MHz.

4.4 Síntese das 1,2,3-triazolilcumarinas

Em virtude da grande aplicabilidade e do potencial de atividade biológica apresentada pelos triazóis, resolvemos empregar nossa metodologia em reações do tipo "click chemistry".

Seguindo a metodologia do tipo Suzuki-Miyaura, fizemos a reação entre a 3-bromocumarina (2) e o etiniltrimetilsililtrifluoroborato de potássio (**Esquema 41**) para poder obter o composto 3-((trimetilsilil) etinil)- 2*H*-cromen-2-ona (**6n**).

Esquema 41. Tentativa da síntese da 3-((trimetilsilil)etinil)-2*H*-cromen-2-ona utilizando o etiniltrimetilsililtrifluoroborato de potássio.

Porém não obtivemos êxito na reação do tipo Suzuki-Miyaura, então realizamos o acoplamento de Sonogashira entre a 3-bromocumarina (2) e o etiniltrimetilsilano para obter o material de partida, o composto 3-((trimetilsilil)etinil)-2*H*-cromen-2-ona (6n) (Esquema 42).

Para realizar essas reações, tentou-se uma outra fonte de energia utilizando o ultrassom, porém não obtivemos êxito; então fizemos à temperatura ambiente em um agitador magnético.

Esquema 42. Síntese do 3-((trimetilsilil)etinil)-2*H*-cromen-2-ona utilizando o etiniltrimetilsilano.

Após a reação descrita acima, preparamos as azidas orgânicas através de duas formas: uma reação para as azidas alifáticas e outra para as azidas aromáticas.

A reação para a formação das azidas alifáticas ocorre entre os haletos de alquila e azida de sódio em DMSO como solvente, como mostra o esquema 43. Essas azidas são de fácil preparação e resultam em ótimos rendimentos, com exceção do composto **7f**, que foi formado em apenas 30%.

R-Br
$$\xrightarrow{\text{NaN}_3}$$
 R-N₃

DMSO

onde:

R = alifático

Esquema 43. Síntese das azidas orgânicas alifáticas.

Já a reação para a síntese das azidas aromáticas ocorre entre a anilina e o nitrito de sódio em meio ácido. Essas azidas também são de fácil preparação e resultam em ótimos rendimentos, como mostra o **Esquema 44**.

$$R = CI, I, NO_{2}$$

$$R = CI, I, NO_{2}$$

$$R_{3}$$

$$R_{3}$$

$$R_{3}$$

$$R_{3}$$

Esquema 44. Síntese das azidas orgânicas aromáticas.

A tabela abaixo mostra as azidas preparadas bem como seus rendimentos.

Tabela 14. Azidas orgânicas.

Entrada	Azida (7)	Rend.(%)
а	\sim N_3	66
b	N_3	77
С	$\searrow \searrow N_3$	80
d	N_3	92
е	N_3 N_3	82
f	N_3	30
g	N_3	96
h	N_3	71
i	N ₃	78
j	N ₃	75
k	O_2N N_3	90
I	N_3 N_2	80

Na etapa seguinte, passamos a preparar os 1,2,3-triazóis através da reação do 3-((trimetilsilil)etinil)-2*H*-cromen-2-ona (**6n**) com as azidas orgânicas (**7**), em presença de Cul, TBAF e PMDTA, utilizando THF como solvente, como mostra o **Esquema 45**.

Notamos que o uso do PMDTA é fundamental para que a reação ocorra, pois sem a mesma não observamos a formação do produto.

TMS +
$$R-N_3$$
 Cul, TBAF PMDTA PMDTA 8

Esquema 45. Síntese das 1,2,3-triazolilcumarinas

Essa reação foi testada inicialmente utilizando o ultrassom, mas não obtivemos o produto. Então passamos a fazê-la à temperatura ambiente, no qual conseguimos os 1,2,3-triazolilcumarínicos apresentados na **Tabela 16**.

Tabela 15. Síntese do 1,2,3- triazolilcumarinas.

Item	Azida	Produtos (8a-8j)	Rend. (%)
а	N_3		63
b	N_3	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	70

continua

continuação

Tabela 15. Síntese do 1,2,3- triazolilcumarinas.

Item	Azida	Produtos (8a-8j)	Rend. (%)
С	N_3	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	70
d	N_3		82
е	N_3	N, N	65
f	CI N ₃	CI	n.r.
g	N_3		n.r.
		000	continua

continuação

Tabela 15. Síntese do 1,2,3- triazolilcumarinas.

Item	Azida	Produtos (8a-8j)	Rend. (%)
h	NO ₂	NO ₂	n.r.
i	N_3 Me O_2N N_3	O_2N N N N	90
j	\bigcap_{N_3}		70

Para essa metodologia, conseguimos fazer 7 compostos 1,2,3-triazolilcumarínicos, sendo todos inéditos. A fim de se verificar a estrutura destes compostos, fizemos a análise de RMN do composto **8b** como exemplo.

No espectro de RMN ¹H (**Figura 19**), observamos 4 sinais referentes à cadeia alifática da molécula. Em 0,79 ppm encontra-se o sinal um tripleto referente a 3 hidrogênios da metila terminal (21, 22, 23) com constante de acoplamento de 5,7 Hz. O meio da cadeia alifática possui 12 hidrogênios; 10 deles (11 ao 20) encontram-se na região entre 1,19 e 1,27 ppm, como um multipleto, e os outros 2 (9 e 10) na região de 1,89 ppm, como um tripleto e constante de acoplamento de 7,0

Hz. Os 2 hidrogênios do início da cadeia alifática (7 e 8) ligado ao nitrogênio aparecem na região de 4,33 ppm e constante de acoplamento de 7,2 Hz.

Os hidrogênios referentes ao anel aromático aparecem entre 7,19 ppm e 8,67 ppm. Observamos os hidrogênios 1 e 3 do anel aromático da cumarina na forma de um multipleto entre 7,19 e 7,31 ppm; o hidrogênio 2 é um tripleto na região de 7,46 ppm e constante de acoplamento de 7,8 Hz; o hidrogênio 4 aparece como um dupleto com constante de acoplamento de 7,5 Hz.

A molécula possui 2 hidrogênios vinílicos (5 e 6) que se encontram na região de 8,30 ppm e 8,67 ppm, respectivamente, ambos como um singleto.

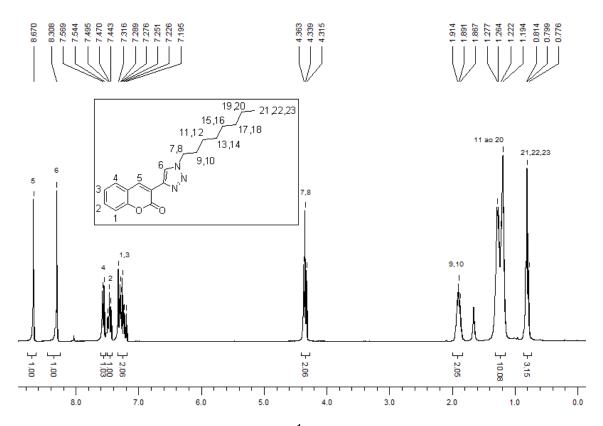


Figura 19. Espectro de RMN ¹H do composto 8b a 300 MHz.

No espectro de RMN ¹³C (**Figura 20**) os carbonos da cadeia alifática apresentam-se na região de 14,0 a 50,5 ppm e os carbonos do anel triazólico e da cumarina estão na região entre 116,4 e 159,6 ppm. Podemos verificar que em 159,6 ppm há o carbono da carbonila (a) e em 119,3 ppm há o carbono (k) do anel triazólico.

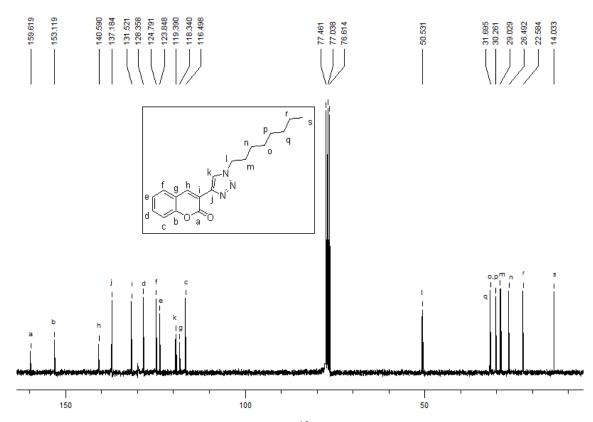


Figura 20. Espectro de RMN ¹³C do composto 8b a 75 MHz.

Com base nos dados obtidos acima, nos espectros analisados e no ciclo catalítico (Sharpless *et al., 20*05) (**Figura 21**) proposto por Sharpless, sugerimos um mecanismo para a formação das 1,2,3-triazolilcumarinas, no qual o TBAF faz a desililação e a base (PMDTA) insere o Cul no acetileno, gerando o acetileto de cobre. Em seguida, a azida é inserida no intermediário previamente formado, gerando um composto de 6 membros e após ocorre a contração, levando ao anel de 5 membros e, através do "work-up" da reação, o produto triazólico é liberado (**Esquema 46**).

Esquema 46. Mecanismo proposto da síntese de 1,2,3- triazolilcumarinas.

$$R \longrightarrow H + base$$
 $R \longrightarrow H + base$
 $R \longrightarrow Cu$
 $R \longrightarrow Cu$

Figura 21. Ciclo catalítico da reação de cicloadição azida-acetileno catalisada por cobre.

Fonte: Sharpless et al., 2002.

Os 1,2,3-triazóis apresentam diversas atividades biológicas; baseado nisso, nosso grupo, em colaboração com o grupo da Professora Sandra Farsky e do doutorando José Roberto Santin do Programa de Pós-Graduação em Toxicologia e Análises Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, examinamos algumas das moléculas da **Tabela 16**, possui atividade biológica. Testes preliminares apontam a molécula **8c** com atividade anti-inflamatória.

4.5 Atividades biológicas

Os neutrófilos são produzidos e maturados na medula óssea e enviados para circulação sanguínea todos os dias nos seres humanos. Porém, durante diferentes situações de estresse, como na fase inicial de um processo inflamatório agudo, um grande conjunto de neutrófilos é rapidamente mobilizado, resultando em aumento dramático no número de neutrófilos que migram para o local da lesão.

Portanto, no local da inflamação, os neutrófilos desempenham papel essencial na imunidade inata, fagocitando e destruindo micro-organismos invasores, através da produção de intermediários reativos de oxigênio, e da liberação de enzimas proteolíticas, e pela secreção de mediador químico que contribui para a eficácia da defesa do hospedeiro.

A neutralização do agressor resolve o processo da inflamação. A resposta exacerbada ou desregulada dos neutrófilos, juntamente com o reparo inadequado, contribui para a persistência do dano no tecido.

Sendo assim, os medicamentos antiinflamatórios devem ser eficientes para deter a reação exacerbada e os neutrófilos são as células-alvo da droga, considerando a sua relevância para o processo.

Naturais ou sintéticas, as cumarinas possuem diversos tipos de estruturas diferentes. Constituem uma classe de agentes farmacológicos relevantes, possuindo uma gama de atividades diferentes, como: anticancerígeno, antioxidante, antiinflamatório, antiviral, anticoagulante, antibacteriano e analgésico.

Como agentes antiinflamatórios, as cumarinas atuam como inibidor de metaloproteinases de matriz e os mecanismos de fagocitose, como agentes antioxidantes, reduzindo a formação de radicais de oxigênio e nitrogênio e por estimular as enzimas de desintoxicação glutationa S-transferases (GSTs) e / ou NAD (P) H oxidorredutase quinino (NQO1), como inibidores de expressão de mRNA e atividades da óxido nítrico sintase (NOS) e (COX), enzimas ciclooxigenase e da secreção de citocinas.

NO é um dos mais importantes mediadores químicos referentes à ação vascular fisiológica como vasodilatador, e a substância envolvida na geração de uma diversidade de doenças vasculares e inflamatórias.

A síntese da NO resulta da oxidação da L-arginina, que é convertida em L-citrulina, sendo catalisada pela enzima NO-sintase (NOS). O NO tem uma variedade de isoformas que são agrupadas em duas categorias: NOS constitutiva e NOS induzível.

A NOS constitutiva (NOS neuronal - nNOS ou NOS1, presente nos neurônios e NOS endotelial - eNOS ou NOS3, presente nas células endoteliais) está presente como proteínas pré-formadas para produção de pequenas quantidades de NO na elevação de cálcio intracelular, portanto ambas são dependentes de íons cálcio, enquanto a NOS induzível (iNOS ou NOS2) produz uma grande quantidade de NO via síntese de proteína NOS, independente da elevação do íon cálcio.

Por último, altas concentrações de NO facilitam rápidas reações com o ânion superperóxido para a produção de peroxinitrito (ONOO), que é um poderoso agente oxidante.

Considerando que os neutrófilos exibem atividade inflamatória que são alvo para os compostos cumarínicos, foram escolhidos, dentre todas as cumarinas sintetizadas, quatro moléculas para o teste de ação biológica.

4.6 Resultados

4.6.1 Efeitos dos compostos 120B, 122A, 123A ou 124A na produção de mediadores químicos pelos neutrófilos

Para elucidar os efeitos da ação antiinflamatória dos compostos **120B**, **122A**, **123A** ou **124A**, os níveis de TNF-α, PGE₂ e NO foram quantificados pelos neutrófilos LPS estimulados. Todos os procedimentos experimentais causam citotoxicidade, a suspensão da viabilidade do neutrófilo é superior a 90% no final dos ensaios (os dados não foram mostrados).

Os dados apresentados na **Figura 22** mostram que nenhumas das moléculas testadas inibem a secreção TNF-α depois da estimulação por LPS e que somente o composto **124A** aumentou a produção de citocina após a ativação do neutrófilo LPS. Além disso, todos os compostos não afetam a secreção da PGE₂ provocada pelo LPS. Os compostos **120B** e **122A** aumentam a expressão basal da PGE₂.

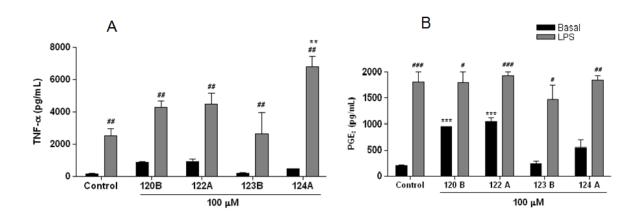


Figura 22. Dosagem de TNF-α.

Por outro lado, todos os compostos estudados inibem a produção de NO no neutrófilo estimulados pelo LPS (**Figura 23**).

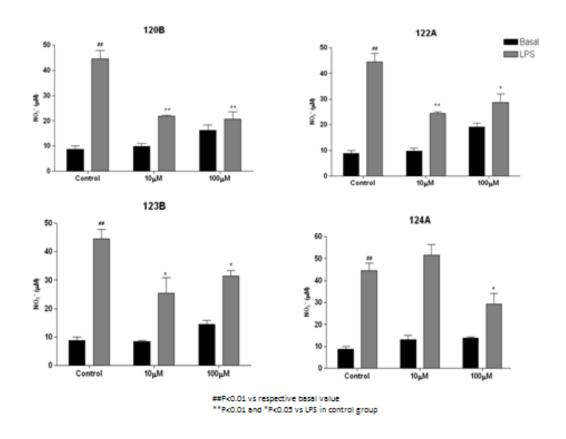


Figura 23. Produção de óxido nitrico.

Com exceção do composto **124A**, o efeito da inibição é detectado com a concentração de 10 μ M. A ação inibitória do composto **124A** é somente detectada com 100 μ M.

A investigação da ação dos compostos em atividade na NOS revela que os quatro compostos inibem a ação constitutiva dependente de cálcio (Ca⁺⁺dependente) e induzida independente de cálcio (Ca⁺⁺ independente) em atividade na NOS nos neutrófilos estimulados pelo LPS (**Figura 24**).

*P<0.1; **P<0.01, ***P<0.001 vs Control

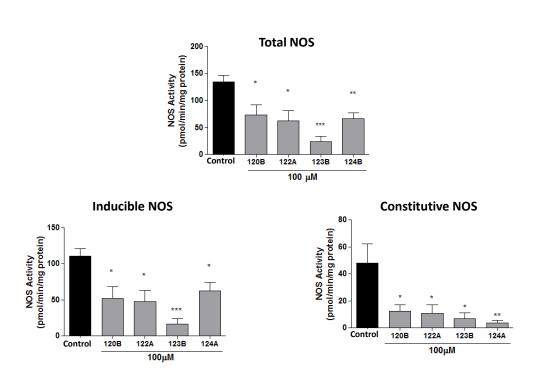


Figura 24. Atividade da Óxido Nítrico Sintase (NOS).

4.7 Discussão

A ação dos compostos cumarínicos foi testada através da capacidade dos neutrófilos de produzir mediadores químicos após a estimulação pelo LPS. Para isso, foram escolhidos três mediadores secretados, com base no caminho intracelular depois da estimulação por LPS.

LPS se liga ao receptor Toll-like 2 e/ou 4 (TLR-2 e TLR-4), presente na membrana da célula fagocitária e exibe uma complexa cascata de sinalização intracelular resultante da expressão gênica e proteica de moléculas inflamatórias, como a COX e as enzimas da NOS, moléculas de adesão e citocinas.

A secreção de TNF- α induzidas por LPS é mediada pela ativação de uma via intracelular da MYD-88 e pela fosforilação do p38, resultando na ativação de fatores de transcripção nuclear, como o fator nuclear κ B (NF κ B) e ativação de proteína-1 (AP-1) , que codificam o mRNA TNF- α . No caminho similar, o LPS induz a atividade e a expressão gênica do mRNA de COX e iNOS para gerar PGE₂ e NO, respectivamente.

Conclusões

Podemos concluir que as cumarinas representam um grupo de compostos cujo estudo é bastante promissor, já que é um produto com potente atividade biológica. Além disso, apresenta densidade eletrônica que favorece sua reação com outras substâncias. Por isso foi possível explorar sua estrutura utilizando metodologias de forma a se obter compostos químicos diferenciados.

Com relação à metodologia de Suzuki-Miyaura, observamos que a utilização dos sais de ariltrifluoroboratos de potássio com a 3-bromocumarina reagiu bem, com tempo reacional em torno de duas horas, possibilitando bons rendimentos. Já com os sais de alquiniltrifluoroboratos de potássio os rendimentos melhoraram e mais compostos foram desenvolvidos. Podemos destacar que com essas duas metodologias, dos compostos sintetizados, na realização deste trabalho, 10 são inéditos, caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C, por espectrometria de massa de alta resolução e por infravermelho.

Com relação à reação de Sonogashira e à cicloadição de Huisgen, observamos que estas resultaram em melhor rendimento. Tendo em vista que a cumarina possui atividade biológica, realizamos testes biológicos com os 1,2,3-triazóis cumarínicos sintetizados e os resultados preliminares indicaram possível atividade anti-inflamatória. Nessa metodologia todos os compostos, no total de 7, são inéditos e também foram caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C, espectrometria de massa de alta resolução e infravermelho.

Na parte das atividades biológicas, os compostos cumarínicos estudados não alteram a interação do LPS com o TLR-4 ou TLR-2 e na trajetória intracelular envolvida na secreção do TNF-α e na expressão gênica e protéica da COX, mas afetam claramente a atividade da NOS. Todos os compostos inibiram a ação constitutiva e induzida da atividade da NOS após a ativação pelo LPS, gerando enfraquecimento da produção da NOS.

<u>REFERÊNCIAS</u>

6. REFERÊNCIAS

Armarego, W.L.F.; Perrin, D.D. Purification of Laboratory Chemicals, 1980, 4ed.

Audisio, D.; Messaoudi, S.; Brion, J-D.; Alami, M. **European Journal Organic Chemistry**, p.1046-1051, 2010.

Bahekar, S. S.; Shinde, B. D. Tetrahedron Letters, v.45, p.7999-8001, 2004.

Batey, R. A.; Quach. T. D. **Tetrahedron Letters**, v.42, p.9099-9103, 2001.

Bauerle, P.; Schiedel, M-S.; Briehn, C.A. **Journal of Organometallic Chemistry**, v.653, p.200-208, 2002.

Bhat, S. V.; Nagasempagi, B. A.; Sivakumar, M. Chemistry of Natural Products, 2005.

Bento, R.R.F.; Freire, P.T.C.; Lemos, V.; Teixeira, A.M.R.; Lima, R.J.C.; Oliveira, M.C.F.; Mafezoli, J.; Mourão, G.M.M.S.; Pontes, F.M. **Journal of Raman Spectroscopy**, v.38, p.1615-1621., 2007.

Borges, F.; Roleira, F.; Milhazes, N.; Santana, L.; Uriante, E. Current Medicinal Chemistry, v. 12, p. 887-916, 2005.

Cunha, L. C.; Leão, A.R.; Parente, L.M.L.; Castro, L.C.M.; Chaul, A.; Carvalho, H.E.; Rodrigues, V.B.; Bastos, M.A. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v.2, n.1, p.15-23. 2005.

Donnici, C. L.; Augusti, R.; Melo, J.O.F.; Ferreira, V.F.; Souza, M.C.B.V.; Ferreira, M.L.G.; Cunha, A.C. **Química Nova**, v.29, n.3, p.569-579, 2006.

Fiandanese, V.; Bottalico, D.; Marchese, G.; Punzi, A.; Capuzzolo, F. **Tetrahedron**, v.65, p.10573-10580, 2009.

Gênet, J-P.; Darses, S.; Michaud, G. **European Journal Organic Chemistry,** p.1875-1883, 1999.

Gudasi, K. B.; Vadavi, R.S.; Patil, M. S. European Journal of Medicinal Chemistry, v.43, p.2436-2441, 2008.

Ho, T.; Elangovam, A.; Lin, J-H; Yang, S-W.; Hsu, H-Y. **Journal of Organic Chemistry**, v.69, p.8086-8092, 2004.

Kabalka, G. W.; Dong, G.; VenKataiah, B. **Tetrahedron Letters**, v.45, p.5139-5141, 2004.

Kaplan, M. A. C.; Ribeiro C. V. C. **Química Nova**, v.25, n.4, p.533-538, 2002.

Kim, K-M.; Park. I-H. **Synthesis**, v.16, p.2641-2644, 2004.

Kurti, L.; Czakó, B. Strategic Applications of named Reactions in Organic Synthesis - Elsevier Academic Press, 2005.

Kostova, I.; Raleva, S.; Genova, P.; Argirova, R.; **Bioinorganic Chemistry and Applications**, v.2006, p. 1-9., 2006.

Lucisano-Valim, Y. M.; Pupo, M.T.; Silva, C.H.T.P.; Lopes, N.P.; Kanashiro, A.; Marchi, A.A.; Kabeya, L.M. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.15, n.3, p.1516-1524, 2007.

Li, J.J; Grible, G.W. Palladium in Heterocyclic Chemistry – a guide for the synthetic chemist, 2007.

Min, B.S.; Thuong, P. T.; Hung, T.M.; Ngoc, T.M.; Ha, D.T.; Kwack, S,J,; Kang, T.S.; Choi, J.S.; Bae, K. **Phytotherapy Research**, v.24, p.101-106, 2010.

Ming, Y.; Boykin, D. W. **Heterocycles**, v.26, n.12, p.3229-3231, 1987.

Mitra, A. K.; De, A.; Karchaudhuri, N.; Mitra, J. **Journal Chemistry Research**, p.766-767, 1998.

Molander, G. A.; Canturk, B. **Angewandte Chemie International Edition,** v.48, p.9240-9261, 2009.

Molander, G. A.; Rivero, M. R. Organic Letters, v.4, n.1, p.107-109, 2002.

Mondal, S.; Majumdar K. C. Letters in Organic Chemistry, v.6, p.82-87, 2009.

Montagner, C. Disssertação (Mestrado) - Atividades Antifúngica, Citotóxica (Células Tumorais Humanas) e Hemolítica de Cumarinas Naturais e Semisintéticas. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis. p 125, 2007.

Mori, A.; Ahmed, M. S. M.; Sekigushi, A.; Masui, K.; Koike, T. **Chemistry Letters,** p.756-757, 2002.

Mundy, B. P.; Ellerd, M.G.; Favarolo Jr., F.G. Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, New Jersey, 2ed., 2005.

Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Jadhav, D.N. **European Journal Organic Chemistry**, p.3945-3955, 2010.

Reddy, C. R.; Srikanth, B.; Rao, N.N.; Shin, D-S. **Tetrahedron**, v.64, p.11666-11672, 2008.

Rosa, E. C.; Natali, M. R. M. Revista Saúde e Pesquisa, v.2, n.1, p.119-126, 2009.

Schinazi, R.F.; Cho, J.H.; Amblard, F. Chemical Review, v.109, p.4207-4220, 2009.

Sharpless, K. B.; Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V.V.; Noodleman, L.; Fokin. V. V. Journal of American Chemical Society, v.127, p.210-216, 2005.

Shinde, B. D.; Sangshetti, J. N.; Kokare, N.D. **Chinese Chemical Letters,** v.18, p.1309-1312, 2007.

Stefani, H. A. Introdução à Química de Compostos Heterocíclicos, 2009.

Stefani, H. A.; Cella, R.; Vieira, A.S. **Tetrahedron**, v.63, p.3623-3658, 2007.

Taksande, K.; Borse, D.S.; Lokhande, P. **Synthetic Communication**, v.40, n.15, p.2284-2290, 2010.

Valizadeh, H.; Shockravi, A. **Tetrahedron Letters**, v.46, p.3501-3503, 2005.

Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S.C.; Lin, S.; Schrimpf, M.R. **Journal Organic Chemistry**, v.60, p.3020-3027, 1995.

Wu, J.; Zhang, L.; Meng, T.; Fan, R. **Journal of Organic Chemistry**, v.72, p.7279-7286, 2007.

Wu, J.; Zhang, L.; Xia, H-G. **Tetrahedron Letters**, v.47, p.1525-1528, 2006.

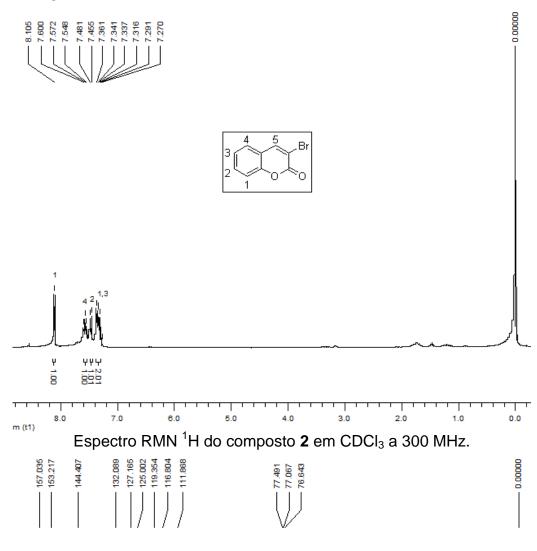
Xia, Y.; Li, W.; Qu, F.; Fan, Z.; Liu, X.; Berro, C.; Rauzy, E.; Peng, L.; Organic & Biomolecular Chemistry, v.5, p.1695-1701. 2007.

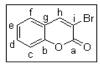
Yao, M-L.; Deng, M-Z.; **Heteroatom Chemistry**, v.11, n.6, p.380-382. 2000.

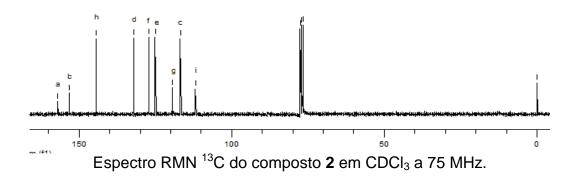
Young, D. W. Heterocyclic Chemistry - School of Molecular Science. 1975.

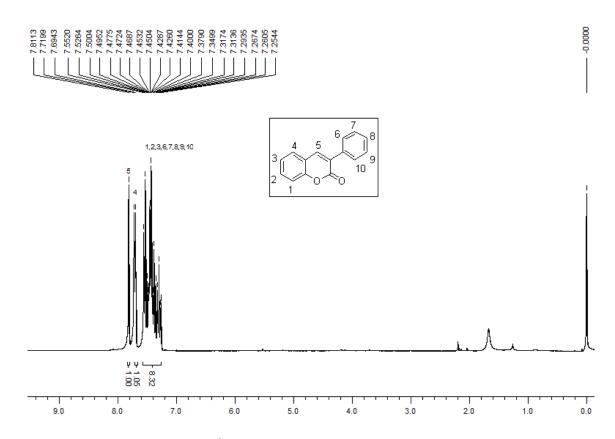
<u>APÊNDICE</u>

7. APÊNDICE

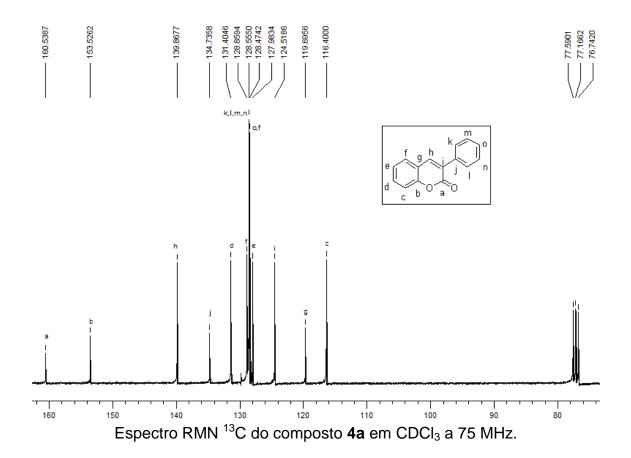


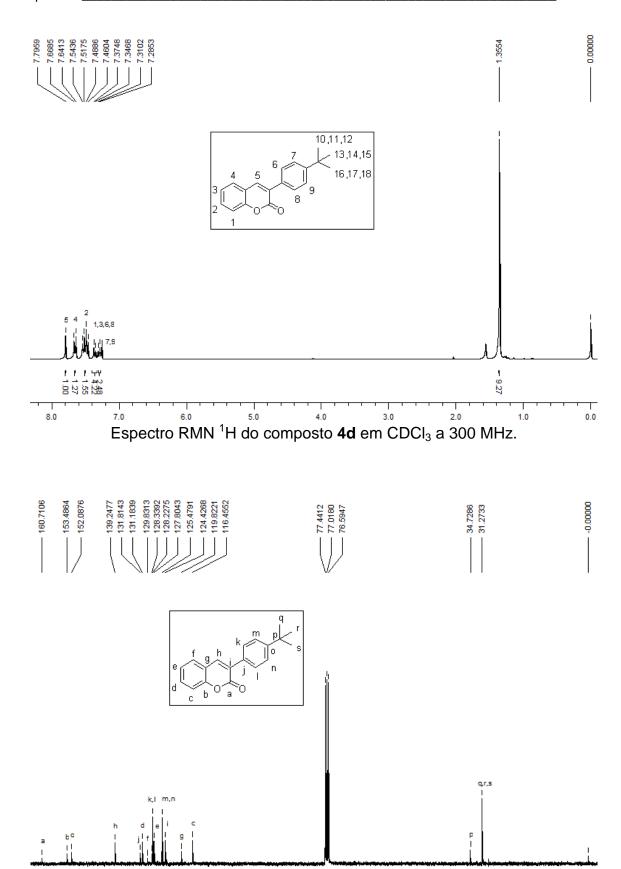






Espectro RMN ¹H do composto **4a** em CDCl₃ a 300 MHz.

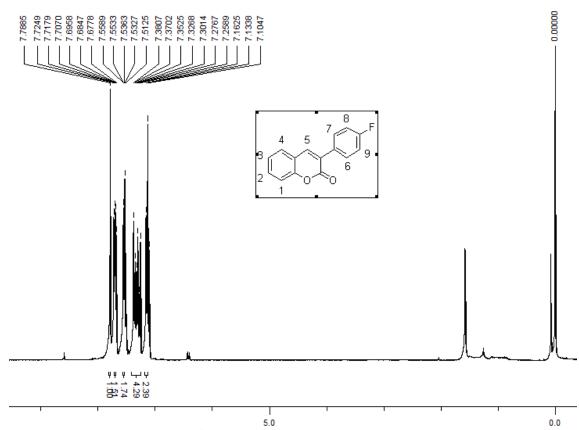




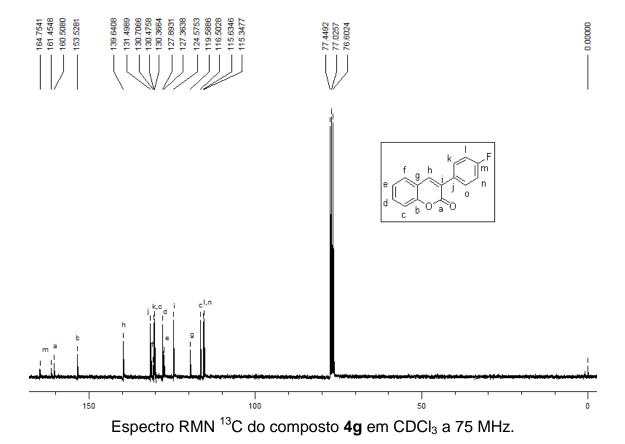
100

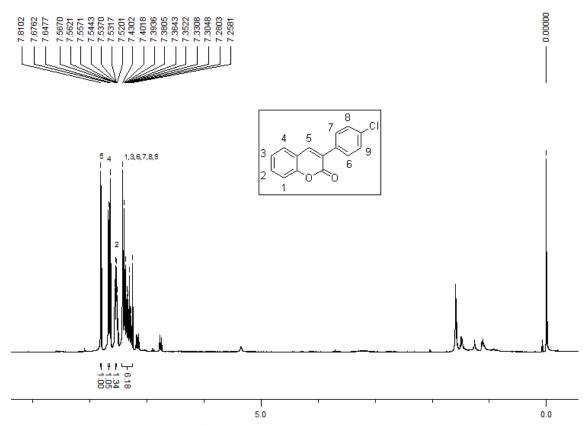
Espectro RMN ¹³C do composto **4d** em CDCl₃ a 75 MHz.

1 150

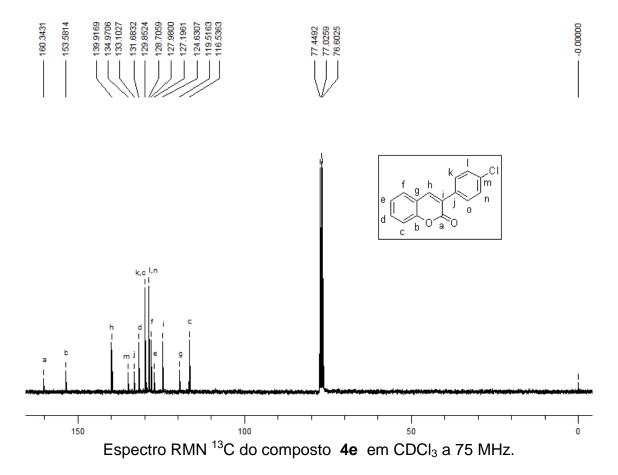


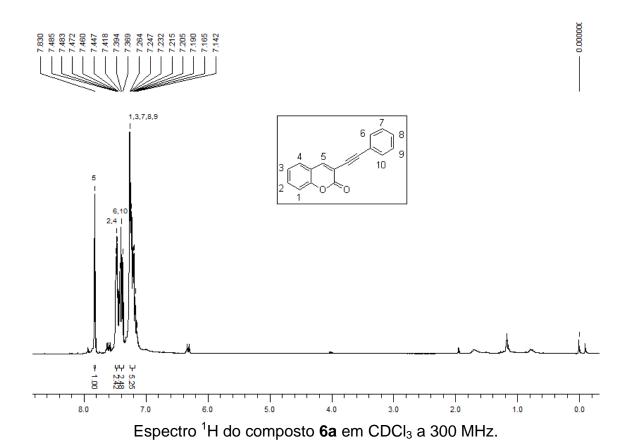
Espectro RMN ¹H do composto **4g** em CDCl₃ a 300 MHz.

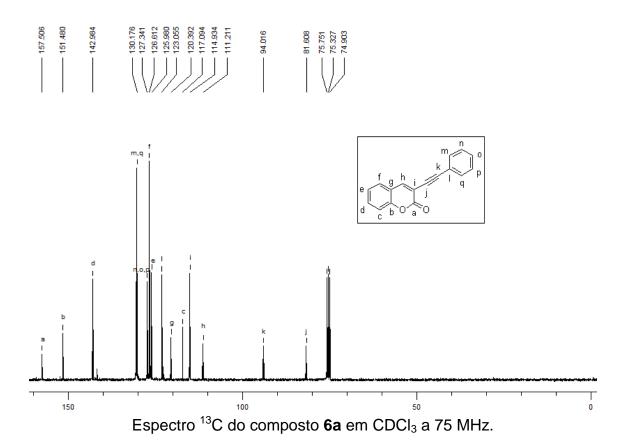


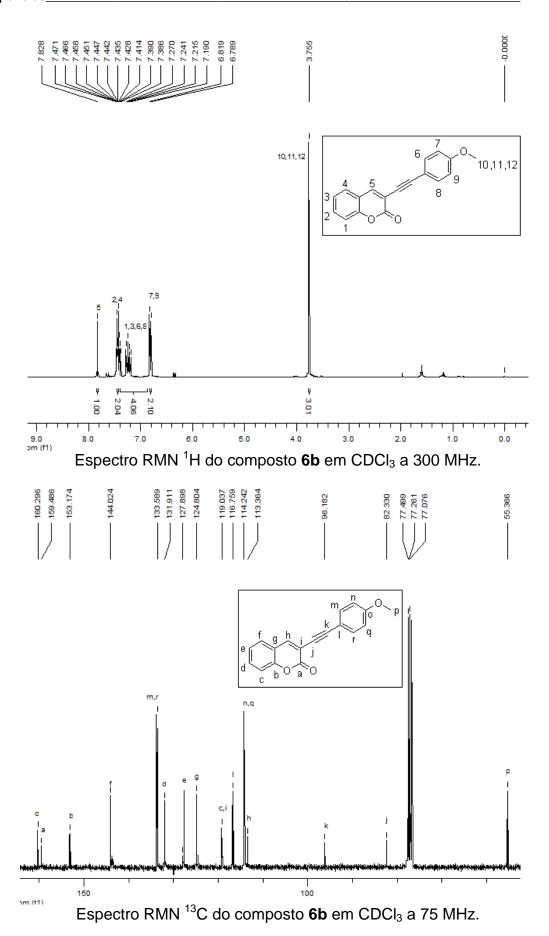


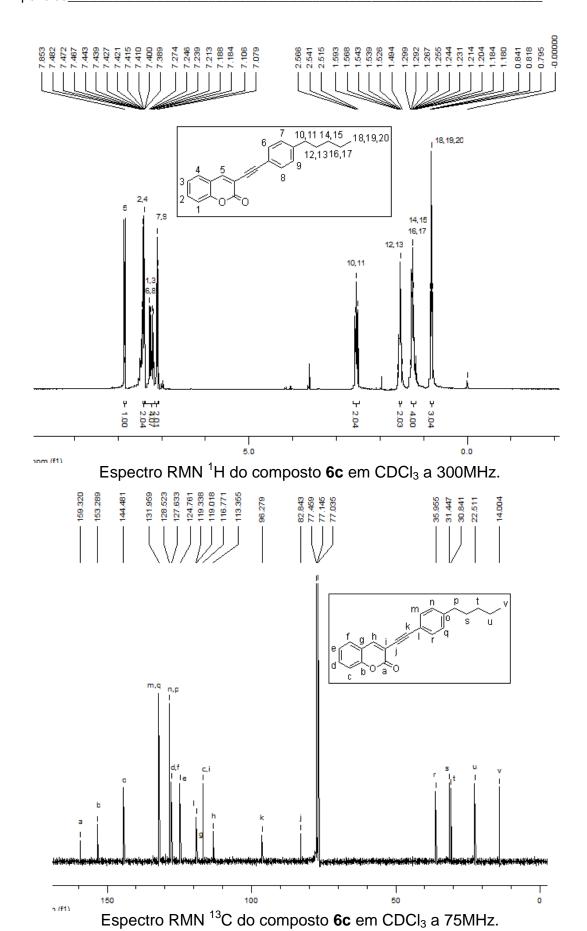
Espectro RMN ¹H do composto **4e** em CDCl₃ a 300 MHz.

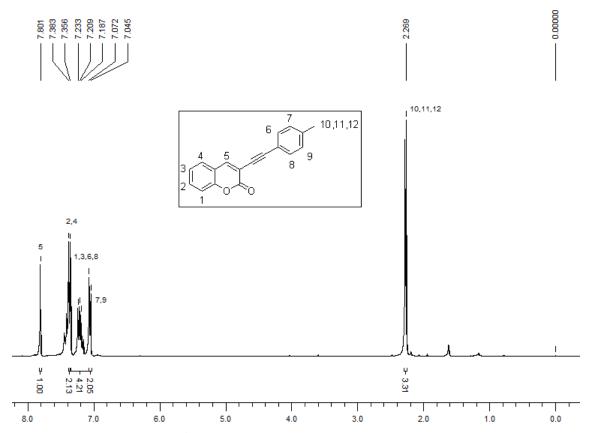




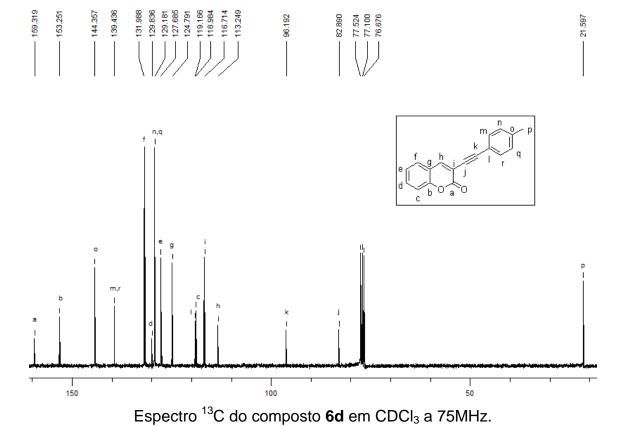


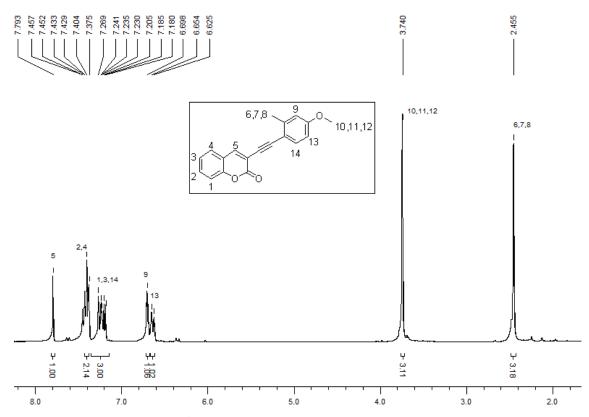




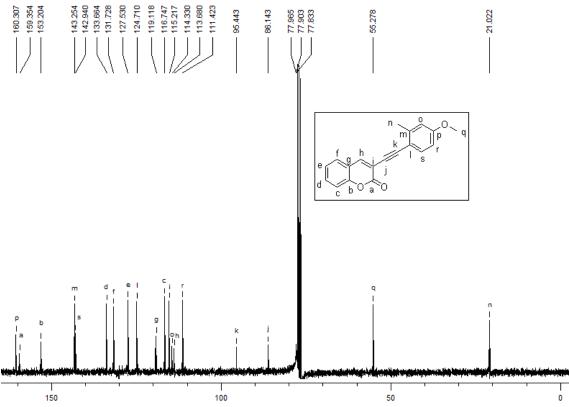


Espectro ¹H do composto **6d** em CDCl₃ a 300MHz.

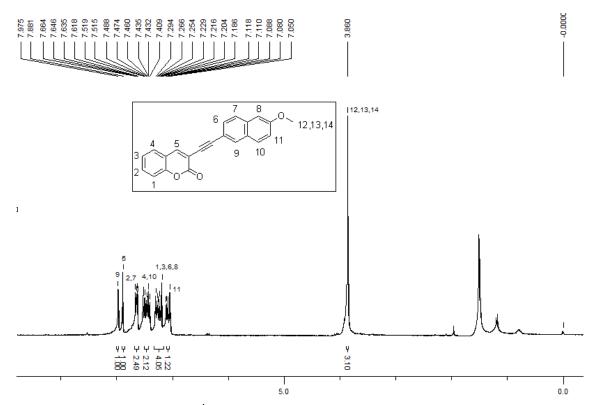




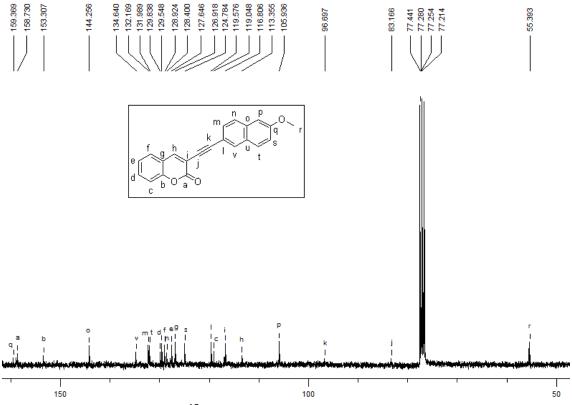
Espectro ¹H do composto **6e** em CDCl₃ a 300MHz.

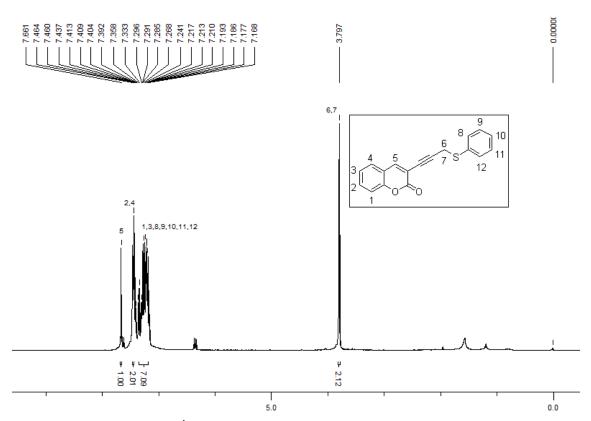


Espectro ¹³C do composto **6e** em CDCl₃ a 75MHz.

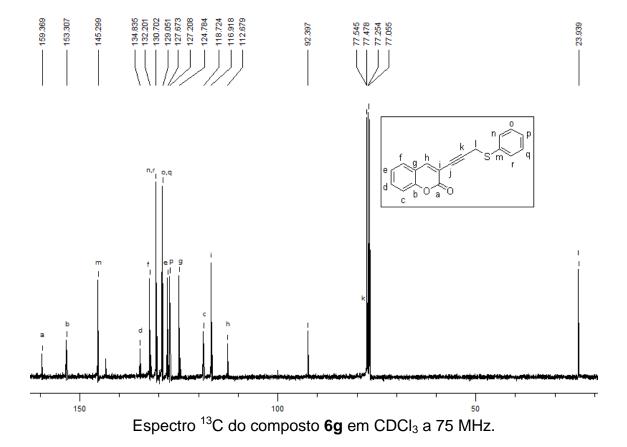


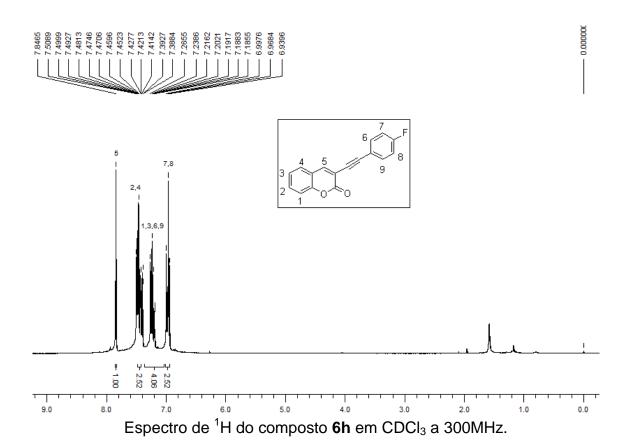
Espectro de ¹H do composto **6f** em CDCl₃ a 300MHz.

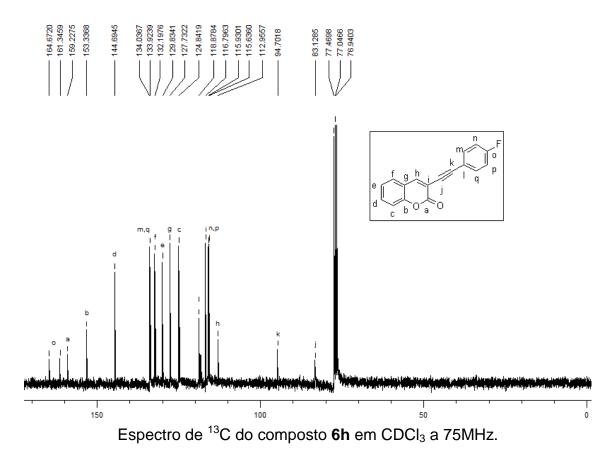


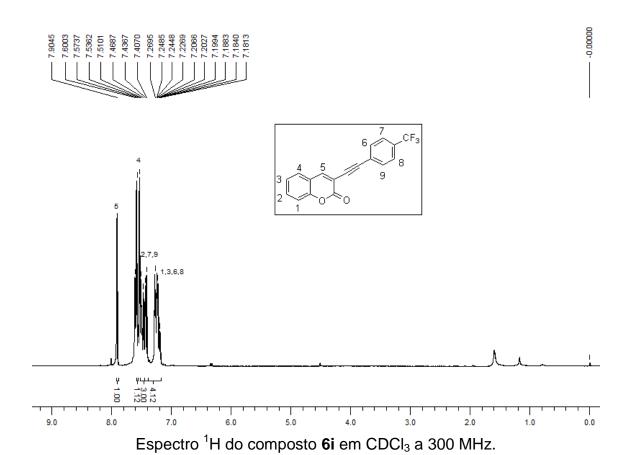


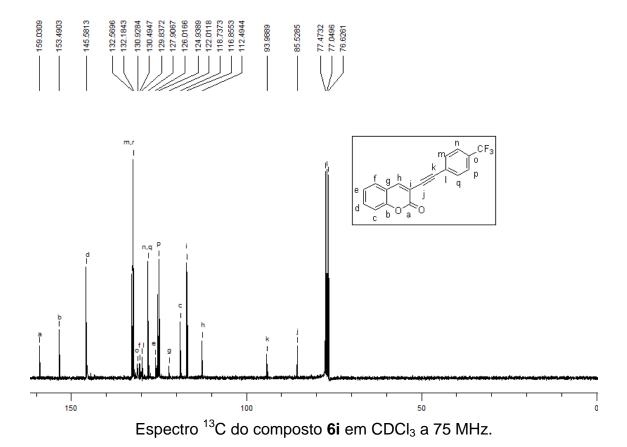
Espectro ¹H do composto **6g** em CDCl₃ a 300 MHz.

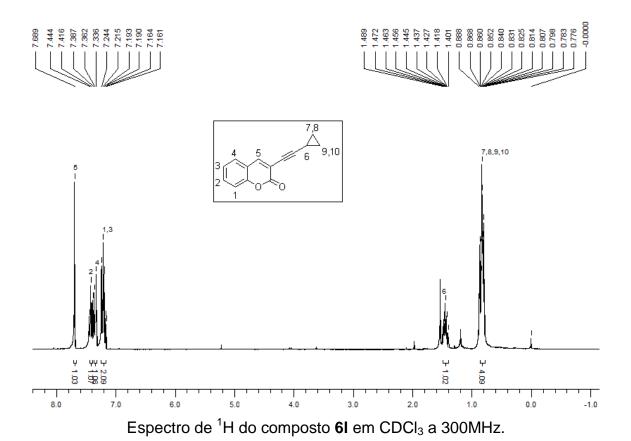




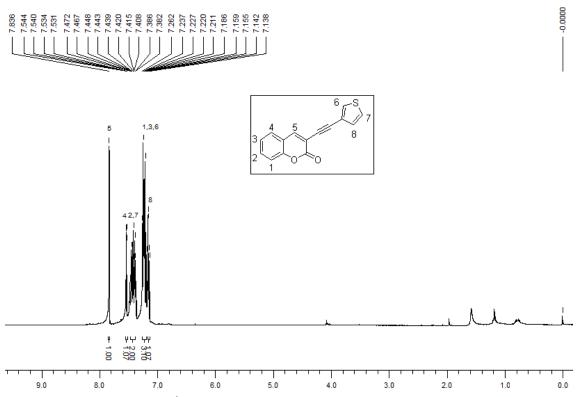




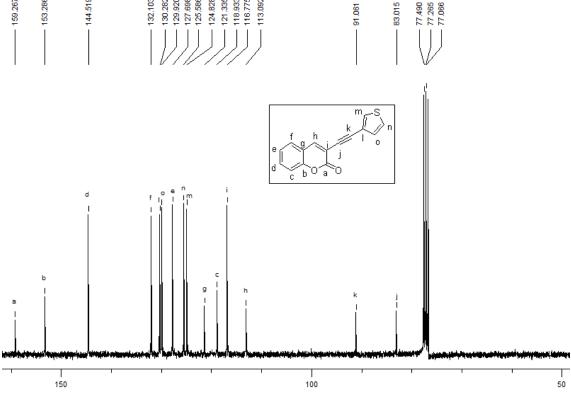




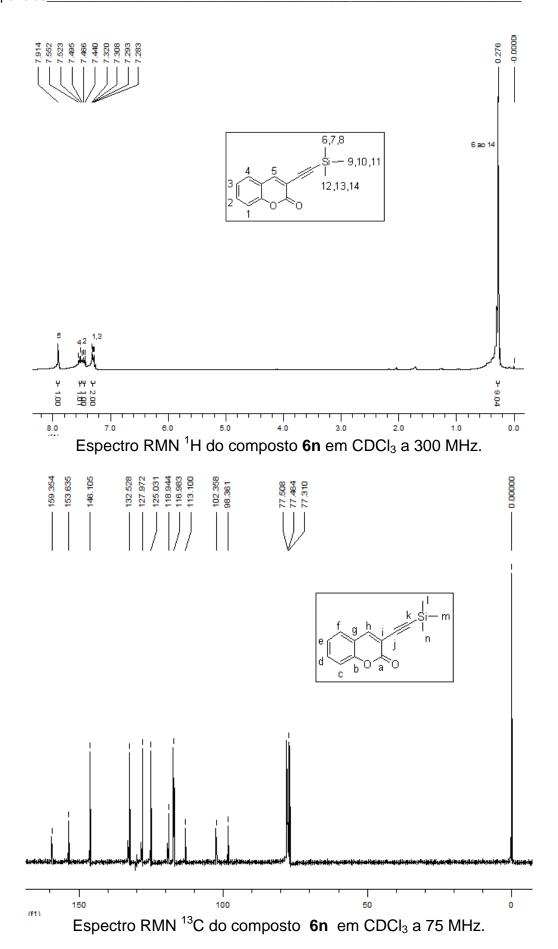
Espectro de ¹³C do composto **6I** em CDCl₃ a 75MHz.

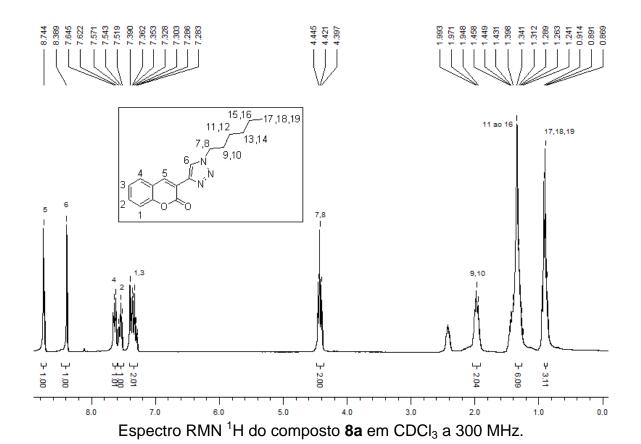


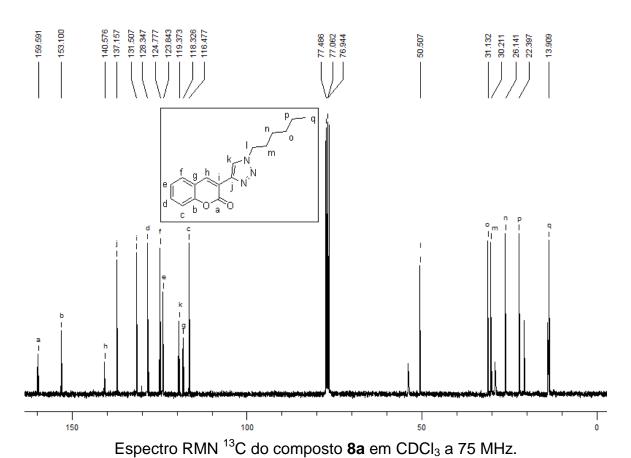
Espectro 1H do composto ${\bf 6m}$ em CDCl $_3$ a 300MHz.

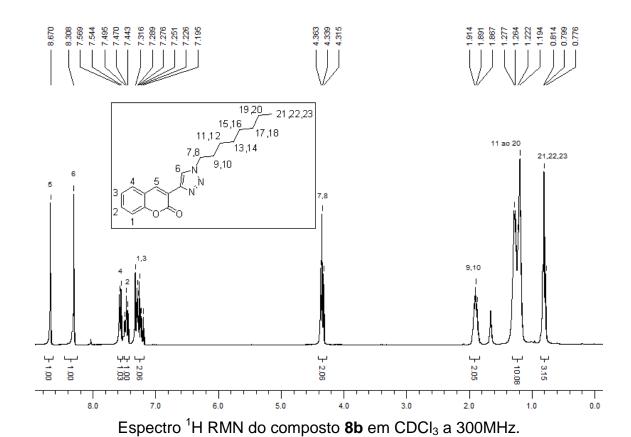


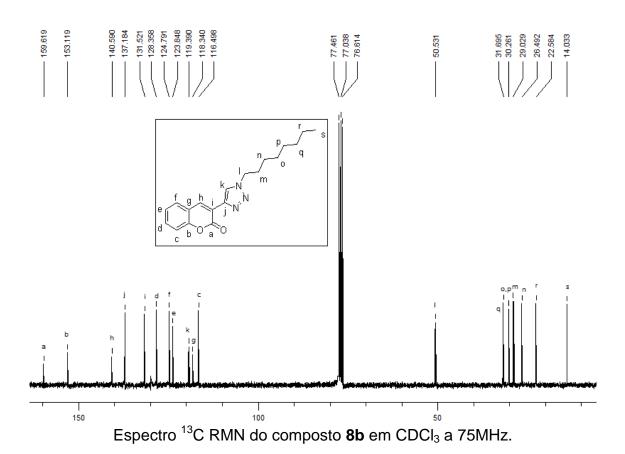
Espectro ¹³C do composto **6m** em CDCl₃ a 75MHz.

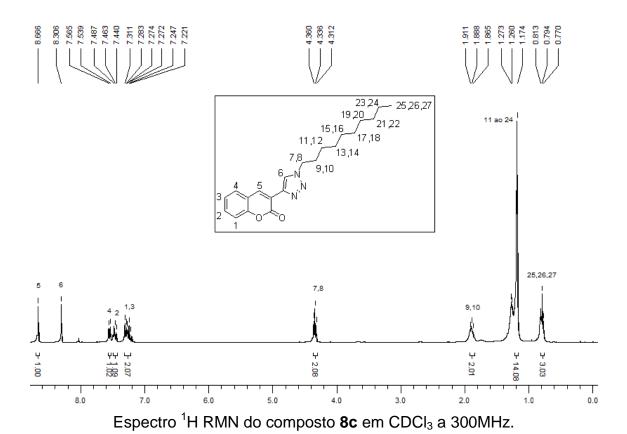


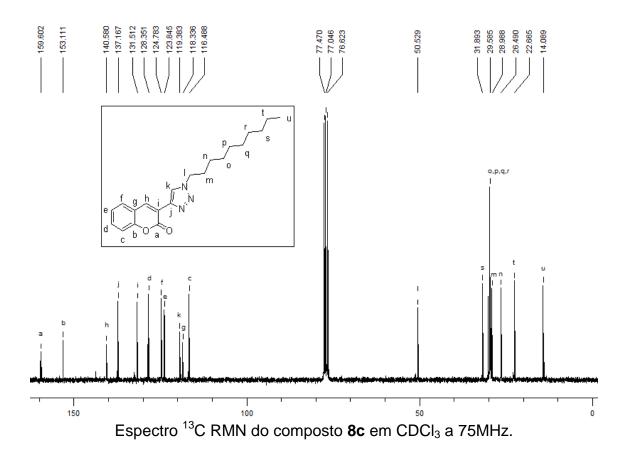


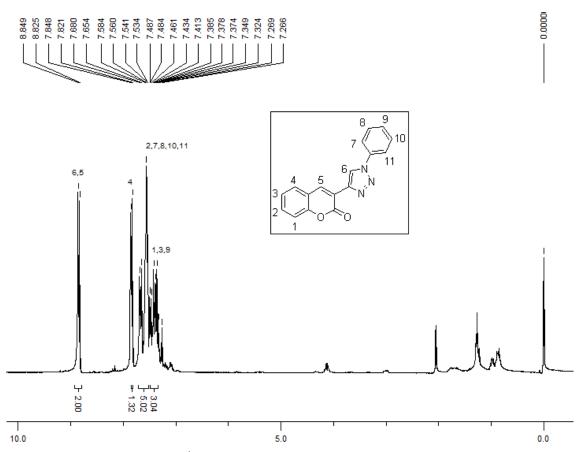




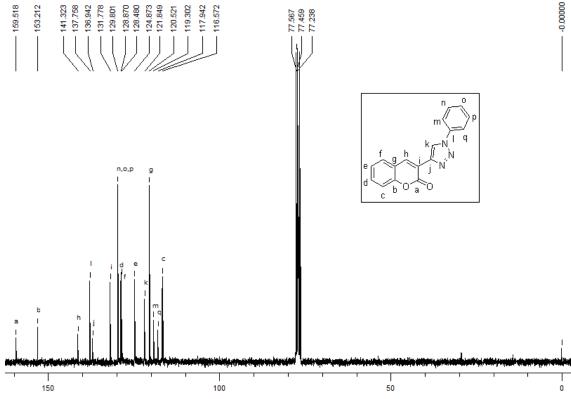




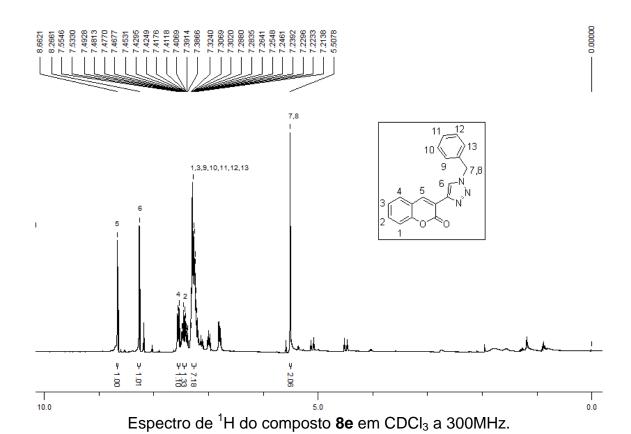


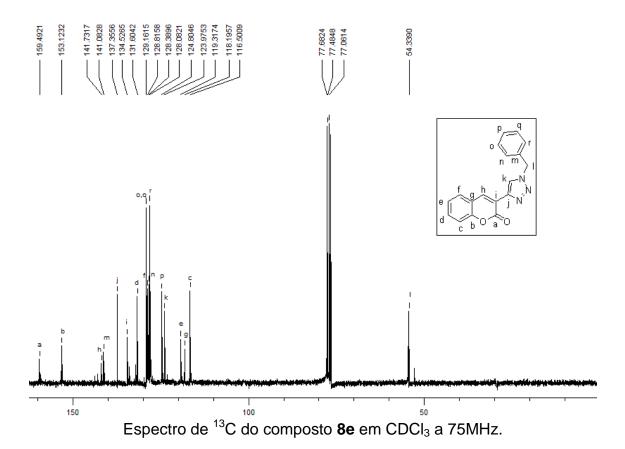


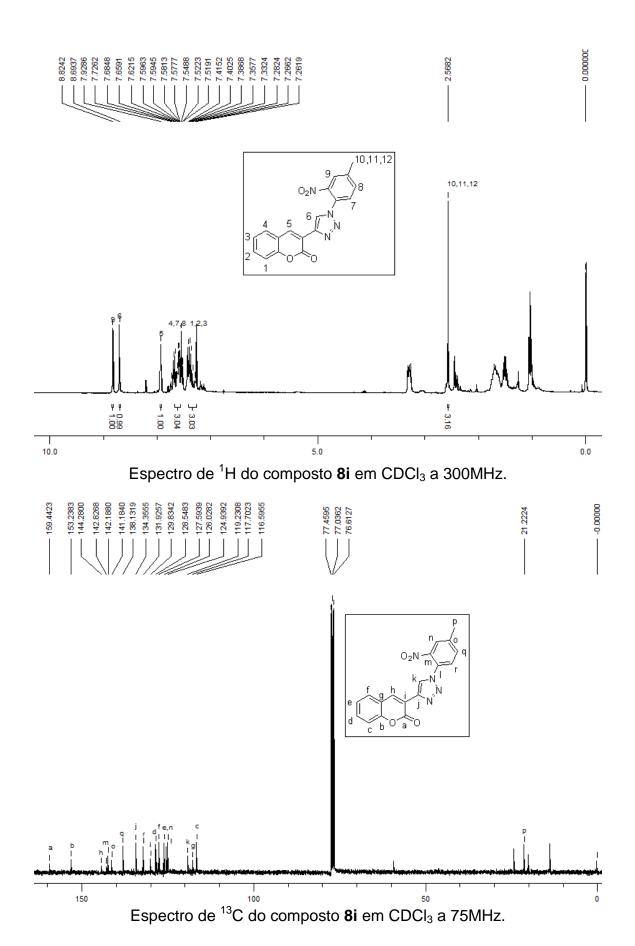
Espectro de ¹H do composto **8d** em CDCl₃ a 300MHz.

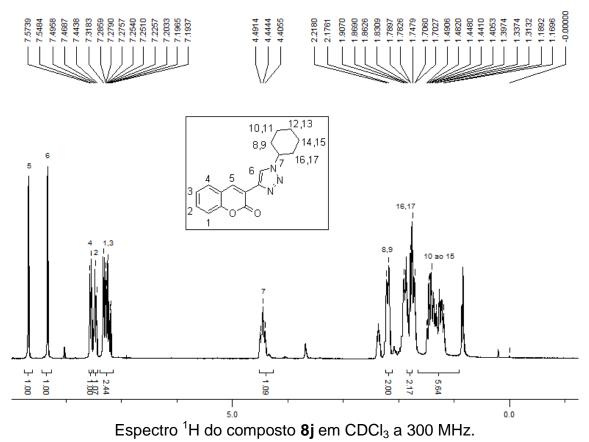


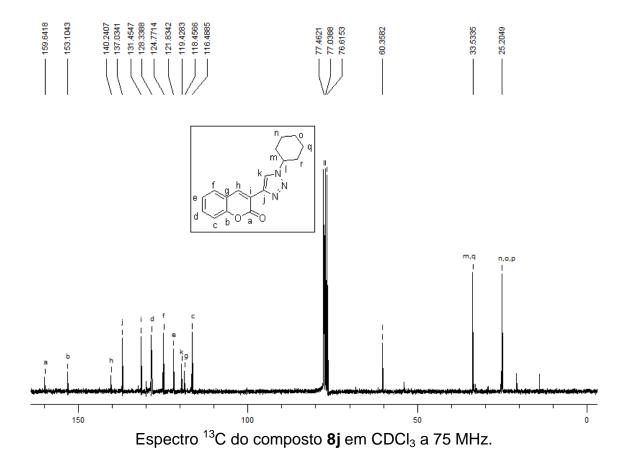
Espectro de ¹³C do composto **8d** em CDCl₃ a 75MHz.

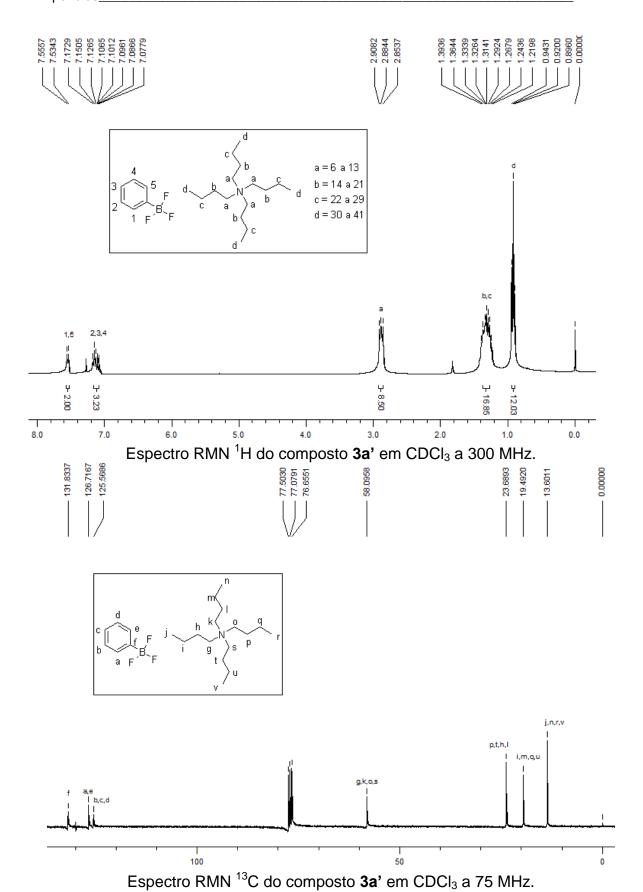


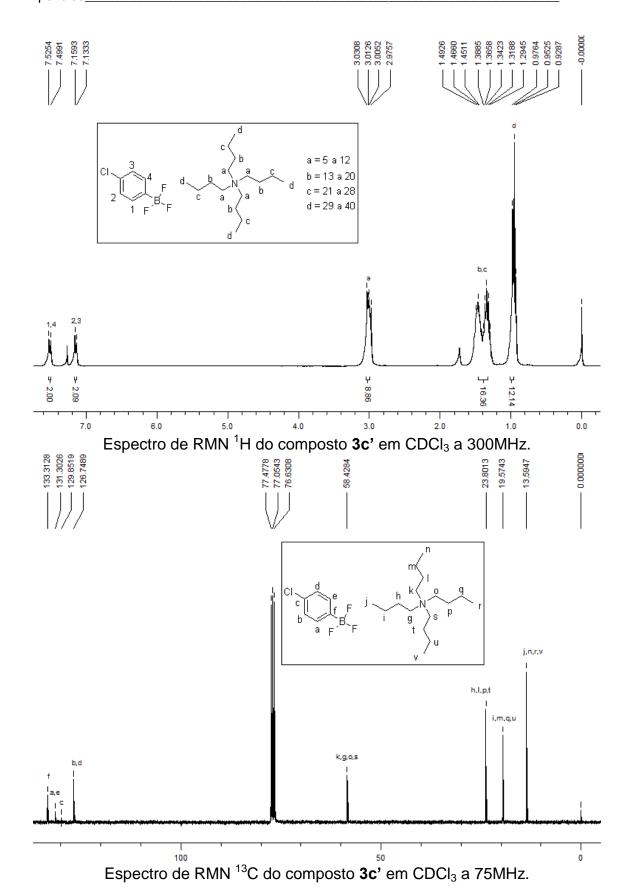


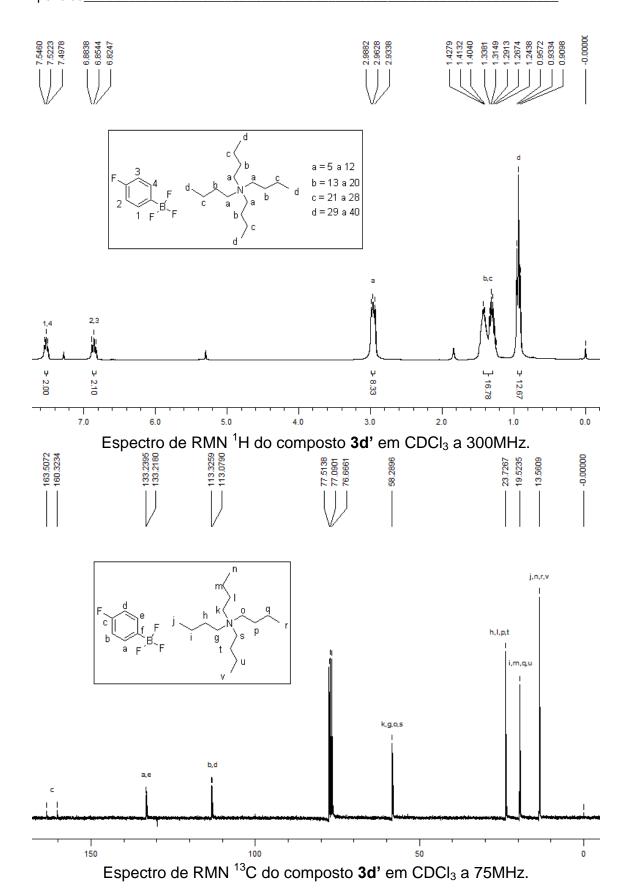


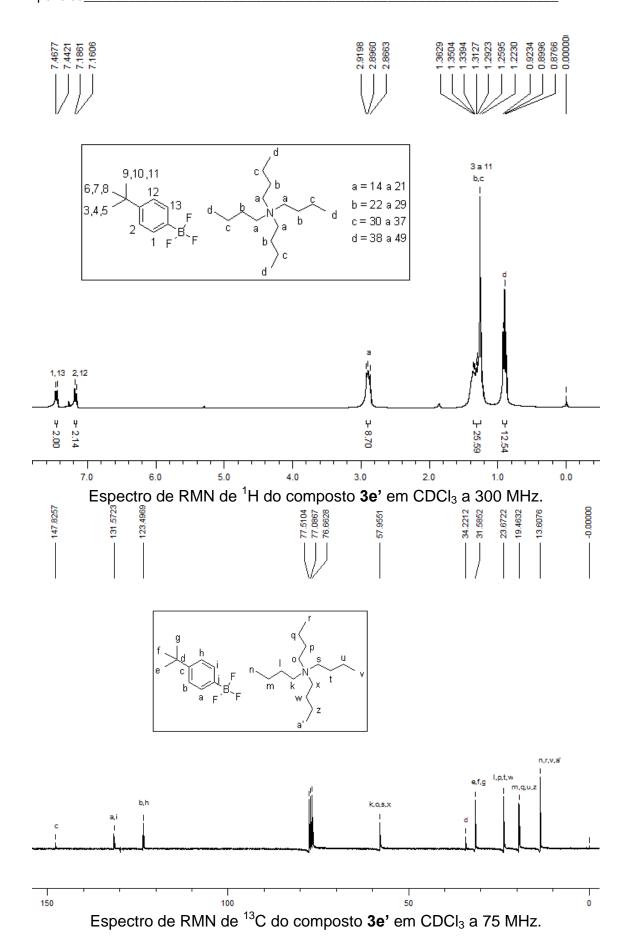


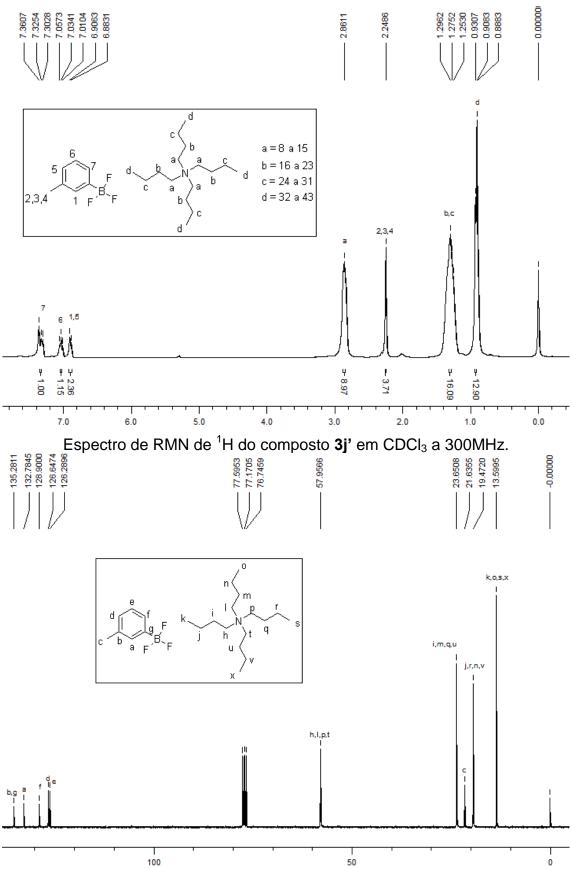












Espectro de RMN de ¹³C do composto **3j'** em CDCl₃ a 75MHz.