

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE QUÍMICA BACHARELADO

Guilherme Araújo

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE 1,2,3-TRIAZOL DERIVADO DA
CUMARINA**

Santa Maria, RS
2023

Guilherme Araújo

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE 1,2,3-TRIAZOL DERIVADO DA CUMARINA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Química Bacharelado, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de **Bacharel em Química.**

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher

Santa Maria, RS
2023

Guilherme Araújo

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE 1,2,3-TRIAZOL DERIVADO DA CUMARINA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Química Bacharelado, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS, como requisito parcial para a obtenção do título de **Bacharel em Química**.

Aprovado em 14 de julho de 2023

Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher (UFSM)
(Presidente/Orientador)

Prof. Dr. Filipe Vinícius Scaranaro Penteadado (UFSM)

Santa Maria, RS
2023

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer aos meus pais Olinto e Mauren por toda a paciência, dedicação e auxílio que me deram. Sem o apoio deles minha formação e conquistas não seriam possíveis. Sou muito grato a eles por tudo.

Agradeço ao meu orientar Ricardo Schumacher por ter me dado esta oportunidade de realizar o trabalho. Agradeço ao Thiago Dos Anjos pela paciência, instrução e dedicação com este trabalho. E agradeço a todos os integrantes do laboratório 2228 por terem de alguma forma feito parte desta jornada.

Agradeço a todos os meus amigos, que de qualquer forma sempre estiveram presentes ao meu lado me apoiando.

RESUMO

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE 1,2,3-TRIAZOL DERIVADO DA CUMARINA

AUTOR: Guilherme Araújo
ORIENTADOR: Ricardo Frederico Schumacher

Neste trabalho foi desenvolvida uma metodologia para a síntese de um composto derivado da cumarina contendo o heterociclo 1,2,3-triazol funcionalizado com uma porção de organoselênio. O método baseia-se na reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a 4-(prop-2-in-1-iloxi)-2*H*-cromen-2-ona **1** e o (azidometil)(fenil)seleneto **2** para formar a 4-((1-((fenilselenil)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-2*H*-cromen-2-ona **3**. Para isso, sulfato de cobre foi utilizado como catalisador na presença de ascorbato de sódio como agente redutor em uma mistura de DMSO e água como solventes. Após análise dos resultados experimentais, verificou-se que as condições de reação ideais para promover a cicloadição 1,3-dipolar consistem na utilização de **1** (0,25 mmol), **2** (1 equiv) na presença de 10 mol% do CuSO₄.5H₂O junto de 20 mol% de ascorbato de sódio, em 4 mL da mistura 1:1 de H₂O e DMSO. A reação é feita a temperatura ambiente em um tempo de 16 horas e gera o produto desejado em um rendimento de 76%. O composto obtido foi caracterizado estruturalmente por técnicas de ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C.

Palavras-chave: Síntese Orgânica, Triazóis, Cicloadição, Cobre, Catálise

ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF 1,2,3-TRIAZOLE COUMARIN DERIVATIVE

AUTHOR: Guilherme Araújo
ADVISOR: Ricardo Frederico Schumacher

In this work, a methodology was developed for the synthesis of a compound derived from coumarin containing the heterocycle 1,2,3-triazole functionalized with an organoselenium moiety. The method is based on the 1,3-dipolar cycloaddition reaction between 4-(prop-2-yn-1-yloxy)-2*H*-chromen-2-one **1** and (azidomethyl)(phenyl)selenide **2** to form 4-((1-((phenylselenyl)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-2*H*-chromen-2-one **3**. For this, copper sulfate was used as a catalyst in the presence of sodium ascorbate as reducing agent in a mixture of DMSO and water as solvents. After analyzing the experimental results, it was verified that the ideal reaction conditions to promote the 1,3-dipolar cycloaddition consist in the use of **1** (0.25 mmol), **2** (1 equiv) in the presence of 10 mol% of CuSO₄ · 5H₂O together with 20 mol% sodium ascorbate in 4 mL of the 1:1 mixture of H₂O and DMSO. The reaction is performed at room temperature over a period of 16 hours and gives the desired product in a 76% yield. The obtained compound was structurally characterized by ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance (NMR) techniques.

Keywords: Organic Synthesis, Triazoles, Cycloaddition, Copper, Catalysis

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Estruturas da Benzilpenicilina e da Cefradina.....	143
FIGURA 2 – Estrutura simples da cumarina (1,2-benzopirona)	14
FIGURA 3 – Estruturas dos fenilpropanóides.....	15
FIGURA 4 – Exemplos de compostos derivados de cumarinas com atividades farmacológicas.....	16
FIGURA 5 – Exemplos de compostos organoselênios.....	17
FIGURA 6 – Exemplos de compostos derivados de 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol com atividades farmacológicas.....	20
FIGURA 7 – Pesquisadores Carolyn R. Bertozzi, Morten Meldal, e K. Barry Sharpless ganhadores do prêmio Nobel de química de 2022.....	21
FIGURA 8 – Espectro de RMN ¹ H de 3 em DMSO deuterado a 600 MHz.....	44
FIGURA 9 – Espectro de RMN ¹³ C de 3 em DMSO deuterado a 151 MHz.....	45

LISTA DE ESQUEMAS

- Esquema 1** – Isômeros triazólicos com suas formas tautoméricas correspondentes.19
- Esquema 2** – Reações de cicloadição [3 + 2] dipolar de azidas-alcinos utilizando em **a)** um catalisador de Cu(I) e em **b)** um ciclooctino.....22
- Esquema 3** – Esquema geral para síntese de **3**.....22
- Esquema 4** – Cicloadição 1,3-dipolar de éter fenil propargílico e benzil azida catalisada por sulfato de cobre.....24
- Esquema 5** – Cicloadição 1,3-dipolar de alquinos, azidas orgânicas e brometo orgânico catalisadas por cloreto de cobre.....25
- Esquema 6** – Cicloadição 1,3-dipolar envolvendo alquinos, azidas orgânicas e haleto orgânico catalisadas por CuAl_2O_425
- Esquema 7** – Cicloadição 1,3-dipolar de alquinos, azidas orgânicas e brometo orgânico catalisadas por sulfato de cobre (II).....26
- Esquema 8** – Cicloadição 1,3-dipolar para a formação de derivados de tieniltriazóis.....27
- Esquema 9** – Cicloadição 1,3-dipolar entre propargil-cumarinas e azidas orgânicas catalisada por sulfato de cobre(II).....28
- Esquema 10** – Cicloadição 1,3-dipolar e acoplamento de Ullmann entre *N*-propargil-*N*-(2-iodoaril)amidas e azida de sódio.....29
- Esquema 11** – Cicloadição 1,3-dipolar para a formação de derivados de 1,2,3-triazol com quinolinas.....29
- Esquema 12** – Cicloadição 1,3-dipolar para a formação 1-substituído 4-organocalcogenoil-1,2,3-triazóis.....30
- Esquema 13** – Cicloadição 1,3-dipolar para a formação 5-arilselanil-1,2,3-triazóis 1,4-disubstituídos.....31
- Esquema 14** – Cicloadição 1,3-dipolar para a formação 4-arilselanil-1,2,3-triazóis 1-substituído.....31
- Esquema 15** – Cicloadição 1,3-dipolar para a formação 4-arilselanil-1,2,3-triazóis 1-substituído.....33
- Esquema 16** – Cicloadição 1,3-dipolar para a formação derivados de *N*-Boc-5-amino-1,2,3-triazol-4-carboxilatos.....33

Esquema 17 – Cicloadição 1,3-dipolar para a formação de derivados de 1-benzil-4-nitro-5-substituído-1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis e 1-benzil-5-substituído-1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis.....	34
Esquema 18 – Reação de Grignard para a formação do disseleneto de difenila.....	36
Esquema 19 – Proposta de mecanismo reacional para formação do disseleneto de difenila.....	36
Esquema 20 – Reação de substituição nucleofílica para a formação do (clorometil)(fenil)selênio.....	37
Esquema 21 – Proposta de mecanismo reacional para a formação do (clorometil)(fenil)selênio.....	38
Esquema 22 – Reação de substituição nucleofílica para a formação do (azidometil)(fenil)selênio.....	39
Esquema 23 – Proposta de mecanismo reacional para a formação do (azidometil)(fenil)selênio.....	39
Esquema 24 – Reação de substituição nucleofílica para a formação de 4-(prop-2-in-1-iloxi)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona.....	40
Esquema 25 – Proposta de mecanismo reacional para a formação de 4-(prop-2-in-1-iloxi)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona.....	40
Esquema 26 – Proposta de mecanismo reacional para a formação de 3	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Otimização para síntese do produto 3^{ab}	42
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCD	Cromatografia em Camada Delgada
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
NPs	Nanopartículas
DCE	1,2-dicloroetano
PM	Peneira molecular
DMF	Dimetilformamida
DCM	Diclorometano
DFT	Teoria do funcional da densidade (do inglês <i>Density Functional Theory</i>)
^t BuOH	Terc-butanol
TBAF	Fluoreto de tetrabutílamônio
PEG-400	Polietileno glicol 400
THF	Tetraidrofurano
Boc	Terc-butiloxicarbonil
TMS	Tetrametilsilano
1,10-fen	1,10-fenantrolina
DMSO	Dimetilsulfóxido
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMEDA	<i>N,N</i> -dimetiletilenodiamina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	13
1.1	COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS, ESTRUTURA E PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.....	13
1.2	COMPOSTOS DERIVADOS DE CUMARINAS, ESTRUTURA E PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.....	14
1.3	COMPOSTOS DERIVADOS DE ORGANOSELÊNIO, ESTRUTURA E PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.....	16
1.4	COMPOSTOS DERIVADOS DE TRIAZÓIS, ESTRUTURA E PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.....	18
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	23
2.1	SÍNTESE DE DERIVADOS DE TRIAZÓIS.....	23
2.2	SÍNTESE DE DERIVADOS DE TRIAZÓIS CONTENDO COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS.....	26
2.3	SÍNTESE DE DERIVADOS DE TRIAZÓIS CONTENDO COMPOSTOS DE ORGANOSELÊNIO.....	29
2.4	METODOLOGIAS ALTERNATIVAS DE SÍNTESE DE DERIVADOS DE TRIAZÓIS.....	32
3	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	35
3.1	SÍNTESE DE DISSELENETO DE DIFENILA.....	35
3.2	SÍNTESE DE (CLOROMETIL)(FENIL)SELÊNIO.....	37
3.3	SÍNTESE DE (AZIDOMETIL)(FENIL)SELÊNIO.....	38
3.4	SÍNTESE DE 4-(PROP-2-IN-1-ILOXI)-2H-CROMEN-2-ONA.....	40
3.5	SÍNTESE E OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE REAÇÃO PARA A FORMAÇÃO DO 4-((1-((FENILSELENIL)METIL)-1H-1,2,3-TRIAZOL-4-IL)METOXI) 2H-CROMEN-2-ONA.....	41
3.6	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DO COMPOSTO 3	43
3.7	PROPOSTA DE MECANISMO PARA A FORMAÇÃO DE 4-((1-((FENILSELENIL)METIL)-1H-1,2,3-TRIAZOL-4-IL)METOXI) 2H-CROMEN-2-ONA.....	46
4	CONCLUSÃO.....	48
5	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	49

5.1	MATERIAIS E MÉTODOS.....	49
5.1.1	Reagentes.....	49
5.1.2	Solventes.....	49
5.1.3	Espectroscopia de RMN ¹ H e ¹³ C.....	49
5.2	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	50
5.2.1	Procedimento para a preparação de disseleneto de difenila.....	50
5.2.2	Procedimento para a preparação de (clorometil)(fenil)selênio	50
5.2.3	Procedimento para a preparação de (azidometil)(fenil)selênio	51
5.2.4	Procedimento para a preparação de 4-(prop-2-in-1-iloxi)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona	52
5.2.5	Procedimento para a preparação de 4-((1-((fenilselenil)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3- triazol-4-il)metoxi)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona	52
	REFERÊNCIAS	54

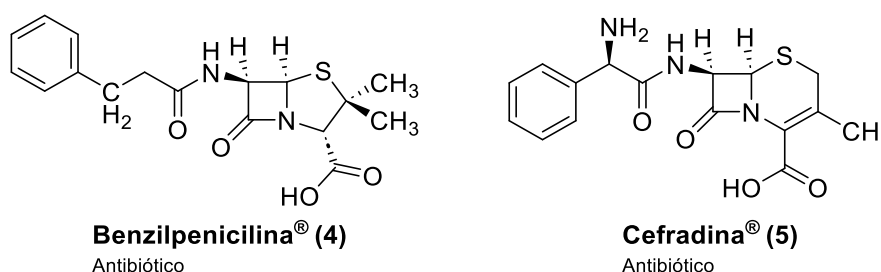
1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1.1 COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS, ESTRUTURA E PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Compostos heterocíclicos são moléculas que possuem uma estrutura cíclica contendo pelo menos um heteroátomo, isto é, átomos diferentes de carbono. Alguns exemplos comuns nesses compostos são enxofre, nitrogênio e oxigênio (BRUICE, 2006). Há uma ampla variedade de compostos orgânicos agrupados na classe de heterocíclicos. Esses compostos podem apresentar estruturas mononucleares, como é o caso dos pirróis, furanos e piridinas, ou ainda estruturas polinucleares, como quinolinas, purinas e cumarinas (JOULE, 2010).

Compostos heterocíclicos são de grande importância para manutenção da vida já que estão presentes em materiais genéticos, rotas metabólicas e metabólitos. Também, possuem uma vasta aplicação farmacológica, estando presentes em medicamentos antibióticos importantes como Benzilpenicilina[®] **4** e Cefradina[®] **5** (ARORA et al., 2012), representados na Figura 1. Uma de suas propriedades interessantes está na possibilidade de manipulação de suas estruturas moleculares para adicionar determinadas funções orgânicas ou alterar as funções já existentes. Sendo assim, os compostos heterocíclicos possuem diversas aplicações, como na produção de fármacos (KUMAR et al., 2023), defensivos agrícolas (LAMBERTH, 2013), corantes (FENG; SUN; LI, 2019), entre outros.

Figura 1 – Estruturas da Benzilpenicilina e da Cefradina.

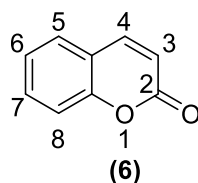


Fonte: Adaptado de Alekseev (2010).

1.2 COMPOSTOS DERIVADOS DE CUMARINAS, ESTRUTURA E PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

As cumarinas são consideradas heterocíclios que possuem em sua estrutura um heteroátomo de oxigênio, presente em um anel de 6 elementos que está condensado a um anel aromático. Esta configuração é dita como lactona derivada do ácido *o*-hidroxi-cinâmico (STEFANACHI et al., 2018). A estrutura mais simples da cumarina é a 1,2-benzopirona **6** representada na Figura 2. Sua estrutura compõe esqueletos chave em uma variedade de moléculas bioativas como a monoamina oxidase, colinesterase e inibidores de aromatase (STEFANACHI et al., 2018). Devido à sua baixa citotoxicidade, os derivados de cumarina são candidatos adequados para a síntese de fármacos (DORABABU, 2021). O termo cumarina provém de sua planta de origem conhecida como *cumarú* com o nome científico *dipteryx odorata* encontrada no norte do Brasil (SIMÕES et al., 2016)

Figura 2 - Estrutura simples da cumarina (1,2-benzopirona).

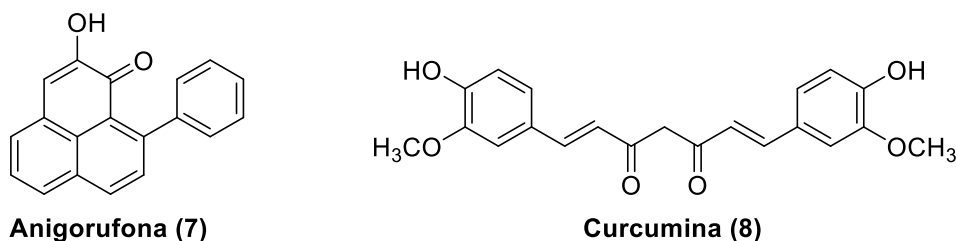


Fonte: Adaptado de Simões *et al.* (2016).

Cumarinas consistem em uma classe de metabólitos secundários chamados de fenilpropanóides por serem derivados da fenilalanina e pertencentes a via biosintética do chiquimato. Muitos fenilpropanóides são produzidos em plantas para ativar mecanismos de defesa e reprodução (VOGT, 2010). Existem exemplos de fenilpropanóides como: Curcumina **8** (PERRONE et al., 2015) e Anigorufona **7** (HIDALGO et al., 2015), apresentados na Figura 3. Existem estudos recentes que relacionam compostos que contenham cumarinas em sua estrutura com atividades anticâncer, antibiótica, anti-HIV e no tratamento de vitiligo (KATARI et al., 2023). Além disso, derivados de cumarina estão presentes em anti-hipertensivos (RAZAVI et al., 2015), broncodilatadores (LEAL et al., 2000), analgésicos (LI et al., 2017), antipiréticos

(EL-SHARKAWY; ALBRATTY; ALHAZMI, 2018) e anti-inflamatórios (FYLAKTAKIDOU et al., 2004).

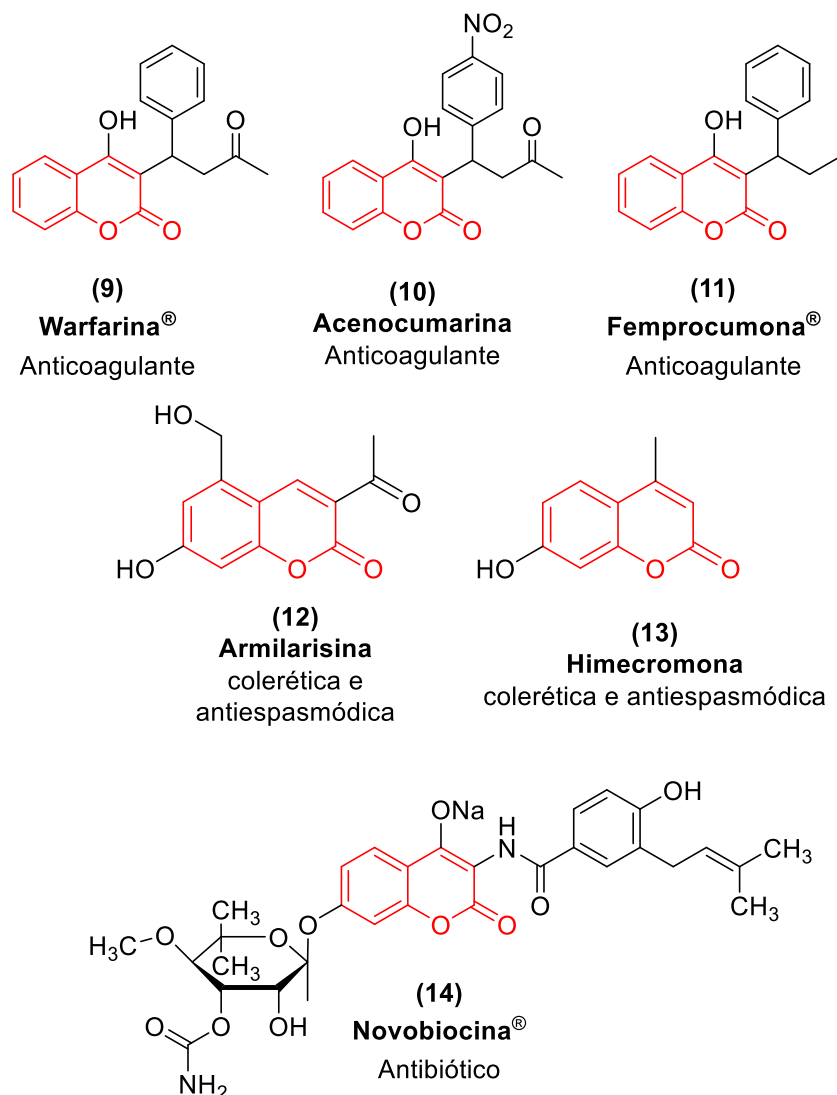
Figura 3 - Estruturas dos fenilpropanóides.



Fonte: Adaptado de Perrone *et al.* (2015) e Hidalgo *et al.* (2015).

Vogel, em 1820, foi o primeiro cientista a relatar o isolamento de cumarinas, através do tratamento de sementes de *Dipteryx odoranta* ou *cumaru* (VOGEL, 1820). Desde então, o isolamento, a caracterização da estrutura, a síntese e a atividade biológica de milhares de cumarinas naturais presentes em plantas, bactérias e fungos foram relatados. Os derivados de cumarinas também estão presentes na composição de alguns medicamentos como a Warfarina[®] **9**, fármaco com propriedade anticoagulante (JOHNSON; CAVALLARI, 2015). Existem outros derivados de cumarinas com atividade anticoagulante já relatados na literatura como as Acenocumarinas **10** (MANTERO et al., 1984) e Femprocumonas[®] **11** (SIBBING et al., 2010). Também existem derivados de cumarina com atividade colerética, onde o fármaco induz um aumento da secreção biliar, estes compostos são exemplificados pela Armilarisina A **12** (WANG et al., 2007) e pela a Himecromona **13** (MUSTAFA; ABDULAZIZ, 2020). Outro fármaco é o antibiótico Novabiocina[®] **14**, usado contra a bactéria *Staphylococcus epidermidis* (RADANYI et al., 2008). Todos estes fármacos estão ilustrados na Figura 4.

Figura 4 - Exemplos de compostos derivados de cumarinas com atividades farmacológicas.



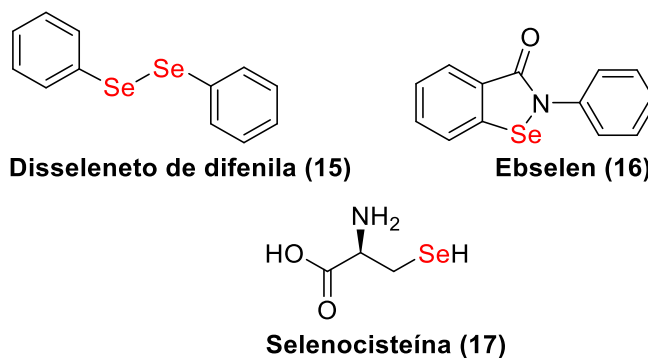
Fonte: Adaptado de Stefanachi *et al.* (2018).

1.3 COMPOSTOS DERIVADOS DE ORGANOSELÊNIO, ESTRUTURA E PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Além dos compostos heterocíclicos de cumarinas, compostos organoselênio, que correspondem a compostos com ligações diretas entre os átomos de carbono e selênio, tem recebido grande atenção devido as suas propriedades físico-química e biológicas. O selênio pertence ao grupo dos calcogênios na tabela periódica junto do oxigênio e do enxofre, portanto estes elementos compartilham propriedades específicas em comum (WALLSCHLÄGER; FELDMANN, 2010). Existem várias

estruturas orgânicas com selênio presentes tanto na natureza quanto em meios sintéticos, algumas dessas estruturas são apresentadas na Figura 5.

Figura 5 - Exemplos de compostos organoselênios.



Fonte: Adaptado de Nogueira, Barbosa e Rocha (2021).

O ebselen **16** foi primeiramente sintetizado em 1924 por Lesser e Weiss. Posteriormente foi descoberta sua capacidade de mimetizar a atividade antioxidante da enzima glutathione peroxidase, que é reconhecida como uma selenoenzima. Existem vários estudos que indicam o ebselen como inibidor da protease do SARS-CoV-2, evitando assim que o vírus penetre nas membranas celulares dos hospedeiros (SANTI; SCIMMI; SANCINETO, 2021). Já a selenocisteína **17** é um aminoácido parente da cisteína, presente em organismos vivos. Ela está presente na composição das chamadas selenoproteínas e possui atividade antioxidante. Selenocisteína também está presente em várias enzimas como a glutathione peroxidase e a tioredoxina redutase, atuando nos mecanismos biológicos de vários seres vivos (NOGUEIRA; BARBOSA; ROCHA, 2021).

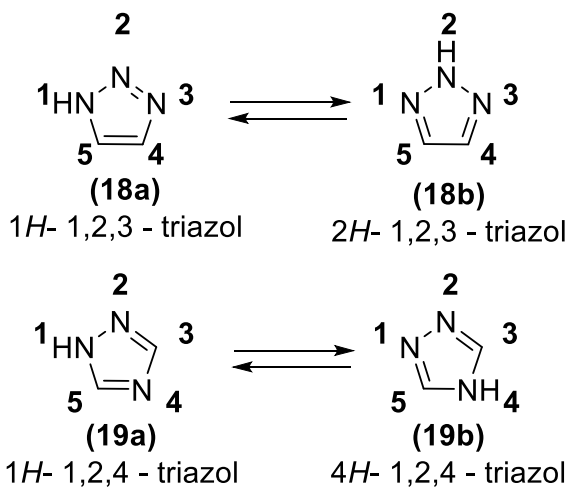
O disseleneto de difenila **15** possui propriedades interessantes como a atividade inibitória da enzima ácido aminolevulínico desidratase (δ -ALAD), que é uma enzima utilizada em testes toxicológicos como indicador de toxicidade para agentes oxidantes (NOGUEIRA; BARBOSA; ROCHA, 2021). Este composto pode atuar na enzima Na⁺/K⁺-ATPase que possui funções em sistemas nervosos como: regulação do transporte ativo secundário em membranas celulares, regulação do volume celular e na capacidade da célula gerar bioeletricidade. Estas funções geram uma atuação neurológica (BORGES; ROCHA; NOGUEIRA, 2005). Dado que este dicalcogeneto

atua em atividades neurológicas, com o potencial de utilizá-lo na produção de fármacos que atuam contra a doença de Alzheimer (ZAMBERLAN *et al.*, 2014).

1.4 COMPOSTOS DERIVADOS DE TRIAZÓIS, ESTRUTURA E PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Assim como as cumarinas, triazóis são outra importante classe de compostos orgânicos heterocíclicos com várias propriedades farmacológicas conhecidas, tais como antimicrobiana (REIS, 2022), anticâncer (MUKHERJEE, 2022), anticonvulsivante (A CHENG-HAKIMIAN; ANDERSON; MILLER, 2006), anti-inflamatória (REIS, 2022), e antiviral (GAROUFALIAS, 1998). Sua estrutura consiste em um anel de cinco membros de dois átomos de carbono e três átomos de nitrogênio. Triazóis exibem isomerismo, os quais apresentam a mesma composição atômica, porém estruturas distintas que correspondem ao 1,2,3-triazol (**18a** e **18b** no esquema 1) e o 1,2,4-triazol (**19a** e **19b** no esquema 1), ambos com alterações na posição dos átomos de nitrogênio. Inclusive, triazóis apresentam tautomerismo, isto é, há um equilíbrio químico no mesmo isômero onde ocorre a alteração da posição de um átomo de hidrogênio. Este hidrogênio passa da posição 1 para a posição 2 no 1,2,3-triazol convertendo **18a** em **18b** e passa da posição 1 para a posição 4 no 1,2,4-triazol, convertendo **19a** em **19b** e vice-versa (SUMRRA *et al.*, 2020), conforme mostrado no Esquema 1. Triazóis vem sendo muito estudados ultimamente, pois funcionam como unidades de conexão entre dois farmacóforos para formar uma nova droga bifuncional (KUMAR; KAVITHA, 2013).

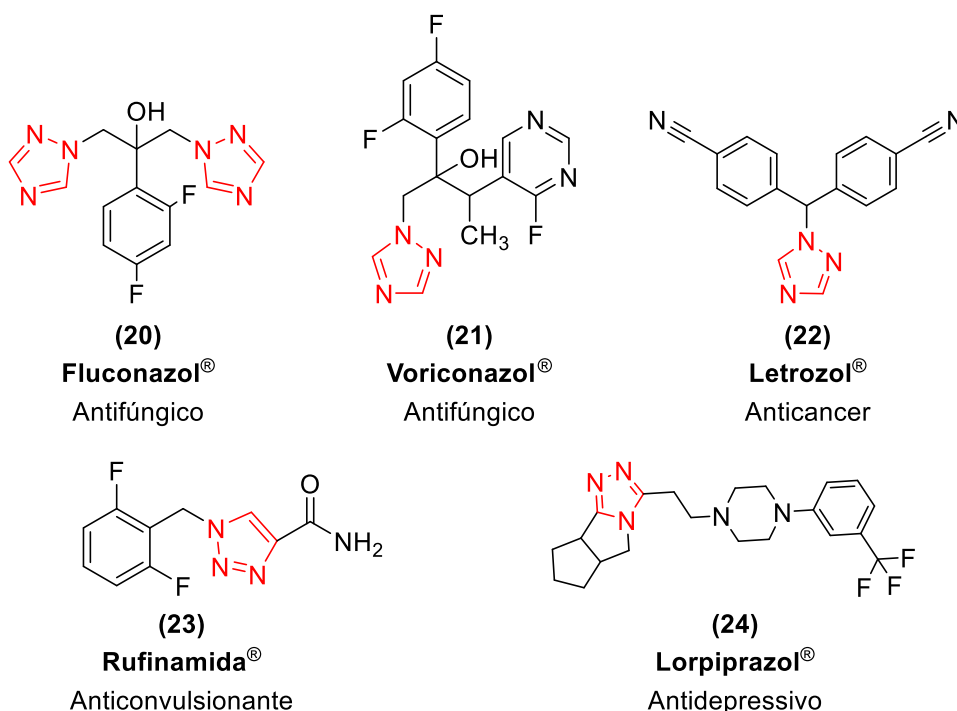
Esquema 1 – Isômeros triazólicos com suas formas tautoméricas correspondentes.



Fonte: Adaptado de Sumrra *et al.*, 2020.

Existem diferentes fármacos relatados na literatura contendo tanto o 1,2,3-triazol quanto o 1,2,4-triazol em sua composição. O Fluconazol[®] **20** e o Variconazol[®] **21** são medicamentos antifúngicos que atuam especificamente nas enzimas do fungo patogênico e são indicados para doenças como candidíase, balanite e dermatomicoses (ZHOU; WANG, 2012). Letrozol[®] **22** é outro medicamento contendo o núcleo 1,2,4-triazol, que possui um efeito inibidor de aromatase e acaba sendo utilizado no tratamento de câncer de mama (MUKHERJEE, 2022). Rufinamida[®] **23** é um medicamento anticonvulsivo utilizado no tratamento de transtornos de epilepsia (A CHENG-HAKIMIAN; ANDERSON; MILLER, 2006). Lorpiprazol[®] **24** é um fármaco utilizado como antidepressivo por ter seu efeito de antagonista da serotonina e inibidor da recaptação, também contendo 1,2,4-triazol em sua composição (AYIPO *et al.*, 2022).

Figura 6 - Exemplos de compostos derivados de 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol com atividades farmacológicas.



Fonte: Adaptado de Zhou e Wang (2012), Mukherjee (2022), A Cheng-Hakimian, Anderson e Miller (2006) e Ayipo *et al.* (2022).

Recentemente Carolyn R. Bertozzi, Morten Meldal, e K. Barry Sharpless (Figura 6) receberam o prêmio Nobel por terem desenvolvido o conceito de Química do Clique e da Química Bio-ortogonal. Este conceito inclui a formação de 1,2,3-triazóis por meio de reações de cicloadição catalisadas por cobre empregando azida e alcino como materiais de partida (ZAIA, 2023). Baskin e Bertuzzi relatam que o método clássico de cicloadição [3 + 2] dipolar de azidas-alcinos, que ocorre na síntese de 1,2,3-triazol, necessita de altas temperaturas ou pressões para que a reação ocorra. Porém, utilizando um catalisador de Cu(I) esta reação pode ser feita em temperatura ambiente e em um menor tempo. No entanto, metais como Cu(I) podem ser tóxicos para os organismos vivos, deste modo, métodos livres de metal são necessários para realizar a reação em meios biológicos.

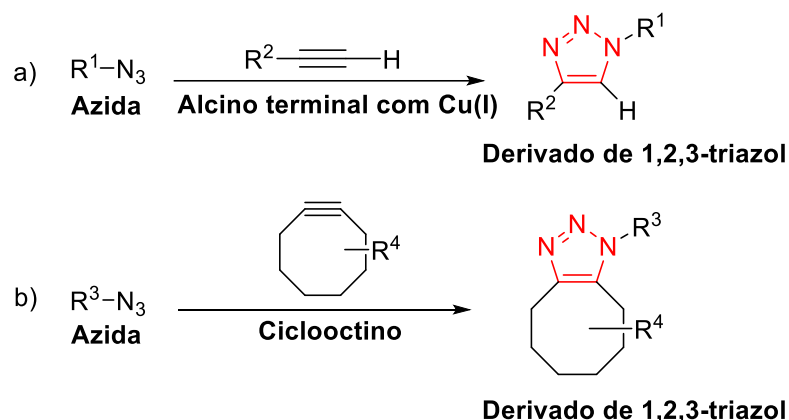
Figura 7 – Pesquisadores Carolyn R. Bertozzi, Morten Meldal, e K. Barry Sharpless ganhadores do prêmio Nobel de química de 2022.



Fonte: Nobel Prize (2022).

Foi então que Bertozzi sugeriu a utilização de um ciclo-octino como material de partida, pois o efeito angular do ciclo-octino na sua ligação tripla possibilita a realização da reação sem a adição de um catalisador e assim tornar a reação possível em meios biológicos (Esquema 2). A reação só se torna possível sem o catalisador pois o ciclo-octino é um ciclo com alta tensão no anel, que o torna mais reativo e propenso a formar o 1,2,3-triazol com a azida. A partir deste método foi possível realizar a reação de cicloadição em membranas celulares, abrindo um leque de aplicações como a adição de sinalizadores fluorescentes para identificação de células. Outra aplicação seria gerar alterações em glicanos nas membranas celulares para possibilitar o reconhecimento de células cancerígenas pelo sistema imunológico do corpo (BASKIN; BERTOZZI, 2007).

Esquema 2 – Reações de cicloadição [3 + 2] dipolar de azidas-alcinos utilizando em **a)** um catalisador de Cu(I) e em **b)** um ciclooctino.

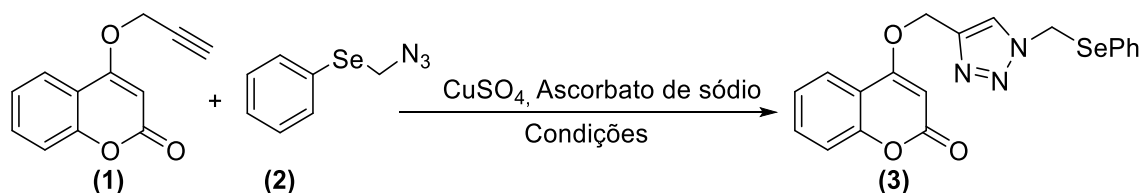


R^1 = alquila, arila; R^2 = alquila, arila, alila
 R^3 = célula biológica; R^4 = O-alquila, alquila, arila, F

Fonte: Adaptado de Baskin e Bertozzi (2007).

Considerando o contexto descrito nas sessões anteriores, este trabalho objetiva desenvolver uma metodologia para a síntese de 4-((1-((fenilselenil)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-2H-cromen-2-ona **3**. Também visa estudar a viabilidade sintética de cumarinas, triazóis e organoselênios na síntese de derivados destes compostos por intermédio de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen entre o 4-(prop-2-in-1-iloxi)-2H-cromen-2-ona **1** e (azidometil)(fenil)selênio **2**, catalisada por cobre. Com esse estudo busca-se uma metodologia eficiente com hibridização molecular e de baixo custo, gerando o produto desejado em rendimentos satisfatórios.

Esquema 3 – Esquema geral para síntese de **3**.



Fonte: Elaborado pelo autor.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Compostos derivados de triazóis apresentam uma boa estabilidade e possuem uma gama de aplicações farmacológicas tendo atuações como antifúngicos, antimicrobiano, antituberculose, anticâncer, anticonvulsivante, anti-inflamatório, analgésico e antiviral. Inclusive, pelo fato de triazóis terem a possibilidade de realizar ligações de hidrogênio, esta classe pode ter uma capacidade interessante de unir estruturas biomoleculares, assim como aumentar sua solubilidade em meios mais polares (KUMAR; KAVITHA, 2013). Na literatura científica são relatadas diferentes estratégias sintéticas para a produção de derivados de triazóis. A revisão teórica apresentada neste capítulo, abrange aspectos gerais de diferentes metodologias sintéticas relacionadas com os objetivos deste trabalho. Inicialmente, serão descritas rotas sintéticas gerais para a produção de triazóis. Em seguida, serão apresentados trabalhos que demonstram as aplicações e sínteses de compostos triazólicos contendo heterocíclios acoplados e compostos organoselênio. Juntamente são relatados métodos sintéticos alternativos de triazóis nos quais não necessariamente é utilizado um catalisador de cobre.

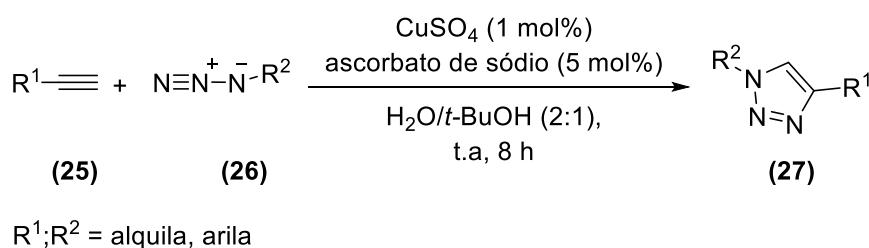
2.1 SÍNTESE DE DERIVADOS DE TRIAZÓIS

Nesta sessão é descrito um compilado de metodologias sintéticas de 1,2,3-triazóis em diferentes meios reacionais. Todas as reações relatadas consistem em uma cicloadição 1,3-dipolar para a formação de um 1,2,3-triazol utilizando diferentes catalisadores de cobre. São propostas aplicações dos compostos sintetizados como a ação farmacológica das estruturas derivadas de triazóis (YADAV; KAUSHIK; KUMAR, 2023). Assim como a ação eco amigável do catalisador de CuAl_2O_4 (KHALILI; KAVOOSI; KHALAFI-NEZHAD, 2019). Também são relatados a síntese de 1,2,3-triazol-1,4,5-substituído onde é explicado sua formação (WANG et al., 2016).

O método de síntese descrito por Rostovtsev et al em 2002 consiste na cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen entre um alcino **25** e uma azida com substituintes orgânicos **26** utilizando como catalisador o sulfato cobre(II) para obtenção do derivado de 1,2,3-triazol **27** (Esquema 4). Geralmente esta reação necessita de altas temperaturas, porém a adição de catalisadores de cobre acarreta não só uma boa regioselectividade para estes compostos, como também possibilita que a reação seja

feita em temperaturas menores. A azida apresenta uma boa estabilidade em meios aquosos, em atmosfera de oxigênio e na grande maioria dos solventes orgânicos, facilitando os meios reacionais. Os autores relatam que a utilização de catalisadores de Cu(II) apresentam um bom desempenho e menor custo que catalisadores de Cu(I) (ROSTOVTSEV, 2002). Segundo os pesquisadores, a reação com catalisador de sulfato de cobre(II) fornece rendimentos de 82-94%. O processo reacional é relativamente rápido e feito em condições simples, já que foi realizado em oito horas e em temperatura ambiente.

Esquema 4 – Cicloadição 1,3-dipolar de éter fenil propargílico e benzil azida catalisada por sulfato de cobre.

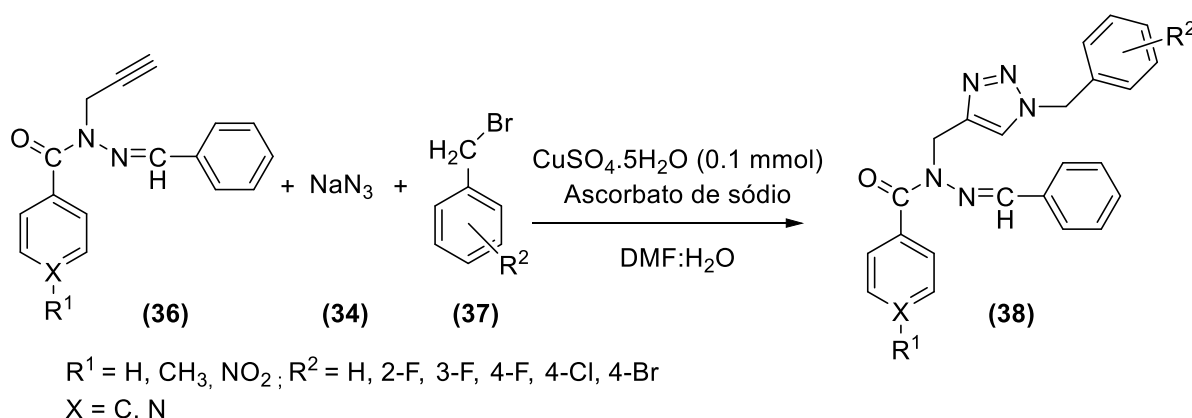


Fonte: Adaptado de Rostovtsev *et al.* (2002).

Wang et al desenvolveram em 2016 a síntese de um 1,2,3-triazol-1,4,5-trissubstituído **31** utilizando cloreto de cobre(I) como catalisador e LiO^tBu como base. Os materiais de partida são alquinos terminais **28**, azidas com substituintes orgânicos **29** e brometos orgânicos **30** (Esquema 5). A dificuldade desta reação está na adição do substituinte na posição 5 do 1,2,3-triazol, normalmente, feita com a ação de um co-catalisador de paládio através de uma reação de acoplamento do tipo Sonogashira. Porém, os autores sugerem a utilização de um eletrofílico reagente alquínico, no caso o bromoalcino, para reter o intermediário do tipo 1,2,3-triazolil-cuprato e assim adicionar o substituinte na posição 5 (WANG et al., 2016). O solvente que apresentou melhor desempenho foi o 1,2-dicloroetano que forneceu rendimentos na faixa de 38% a 92%. As reações foram feitas em temperatura ambiente por um período aproximado de doze horas.

Em 2023 Yadav, Kaushik e Kumar investigaram a ação farmacológica de compostos contendo 1,2,3-triazol-1,4-disubstituídos **38** com bases de Schiff e isoniazidas, que são compostos conhecidos na literatura por terem atividades biológicas. Isoniazidas vêm sendo estudadas para um possível tratamento de tuberculose, enquanto bases de Schiff apresentam atividades antimicrobianas, anticâncer, antidiabética, dentre outras (YADAV; KAUSHIK; KUMAR, 2023). O sulfato de cobre(II) foi utilizado como catalisador e o ascorbato de sódio como agente redutor, na reação entre alquinos *N*-substituídos **36**, brometos de benzila **37** e azida de sódio **34** (Esquema 7). A reação foi realizada em uma mistura 8:2 de DMF e H₂O na temperatura de 35-40 °C com rendimentos de 60% a 86%.

Esquema 7 – Cicloadição 1,3-dipolar de alquinos, azidas orgânicas e brometo orgânico catalisadas por sulfato de cobre.



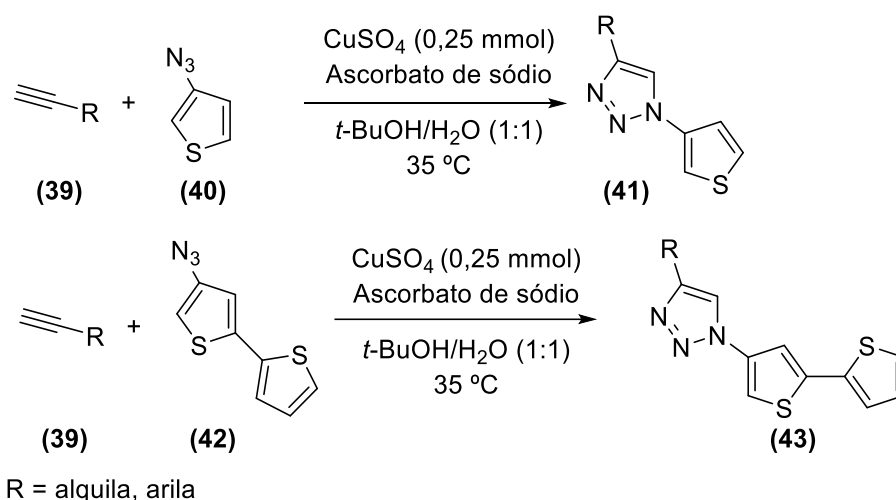
Fonte: Adaptado de Yadav, Kaushik e Kumar (2023).

2.2 SÍNTESE DE DERIVADOS DE TRIAZÓIS CONTENDO COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS

Nesta sessão são descritas reações de sínteses de 1,2,3-triazóis contendo compostos heterocíclicos como substituintes. Apesar de todas as reações serem semelhantes é interessante observar a grande variedade de possíveis substituintes que os 1,2,3-triazóis conseguem suportar, entre estes quinolinas, cumarinas, quinoxalinas e tiofenos. Todas as reações apresentam catalisadores de cobre, que é um importante agente para a cicloadição 1,3-dipolar. Os produtos finais apresentam variadas propriedades farmacológicas (JAMSHIDI et al., 2022), assim como propriedades de eletroquimioluminescência (SWANICK et al., 2012).

Em 2012 Swanick et al. Realizaram a síntese de derivados de tieniltriazol **41** através da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre 3-azidotiofeno **40** e alcinos terminais **39** utilizando sulfato de cobre(II) como catalisador. Sob as mesmas condições de reação, o 4-azido-2,2'-bistiofeno **42** foi utilizado para formar o composto triheterocíclico **43** (Esquema 8). A intenção dos autores foi a produção de novos materiais com propriedades de eletroquimioluminescência para a produção de sensores e diodos orgânicos emissores de luz. Os autores fizeram cálculos de teoria do funcional da densidade (DFT do inglês *Density Functional Theory*) da energia dos orbitais de fronteira dos compostos finais, assim como análise dos espectros de fotoluminescência (SWANICK et al., 2012). A reação foi executada por 18 horas em uma temperatura de 35 °C usando como solvente a mistura 1:1 de *t*-BuOH e H₂O, obtendo rendimentos finais de 81% a 96%.

Esquema 8 – Cicloadição 1,3-dipolar para a formação de derivados de tieniltriazóis.

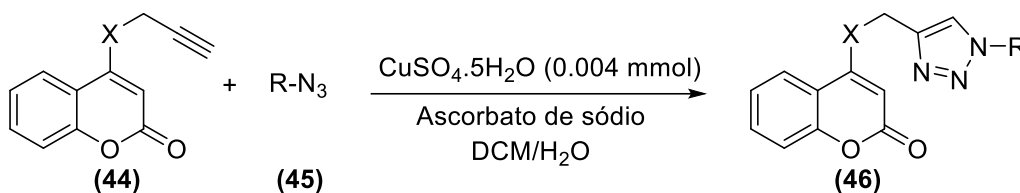


Fonte: Adaptado de Swanick *et al.* (2012).

Em 2018 López-Rojas et al. Sintetizaram derivados de 1,2,3-triazol-1,4-disubstituídos **46** contendo cumarina em sua estrutura. A atividade biológica dos compostos finais foi testada e as moléculas apresentaram atividade antimicrobiana. A reação de cicloadição foi conduzida entre a 4-propargil-cumarina **44** e azidas contendo diferentes substituintes **45**, sob catalise de cobre (Esquema 9). Os rendimentos reacionais variaram entre 12% e 96%. Os autores relatam que substituintes alifáticos diretamente ligados nas azidas apresentam melhores rendimentos devido a energia

mais favorável entre os orbitais de fronteira do dipolo na reação de cicloadição 1,3-dipolar.

Esquema 9 – Cicloadição 1,3-dipolar entre propargil-cumarinas e azidas orgânicas catalisadas por sulfato de cobre(II).

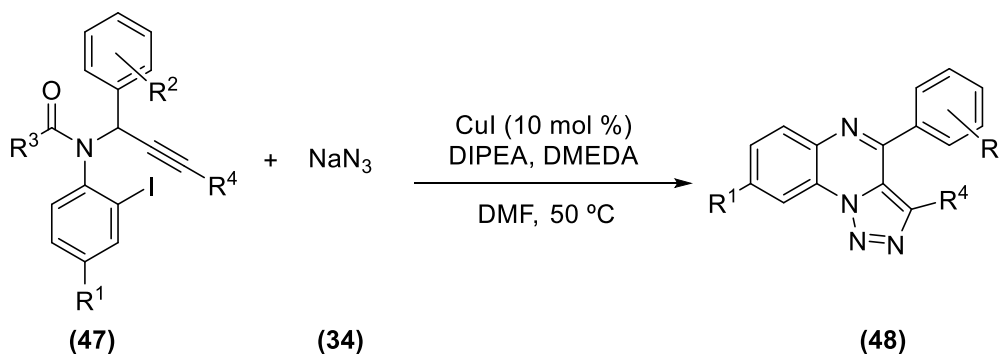


R = arila, alquila
X = O, NH

Fonte: Adaptado de López-Rojas *et al.* (2018).

Zhu *et al.* Desenvolveram em 2021 a síntese de derivados de [1,2,3]triazol[1,5-a]quinoxalinas **48** por meio da combinação de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar com uma reação de acoplamento de Ullmann, catalisadas por iodeto de cobre(I). Os materiais de partida utilizados foram *N*-propargil-*N*-(2-iodoaril)amidas **47** e azida de sódio **34** (Esquema 10). Junto do catalisador de cobre os autores utilizaram uma mistura de *N,N*-di-isopropiletilamina (DIPEA) e *N,N'*-dimetiletilenodiamina (DMEDA) como bases. A reação é melhor executada em DMF como solvente numa temperatura aproximada de 50 °C. Catalisadores de CuCl e CuBr também foram testados e apresentaram rendimentos inferiores. No geral os rendimentos obtidos variaram entre 59% e 91%.

Esquema 10 – Cicloadição 1,3-dipolar e acoplamento de Ullmann entre *N*-propargil-*N*-(2-iodoaril)amidas e azida de sódio.

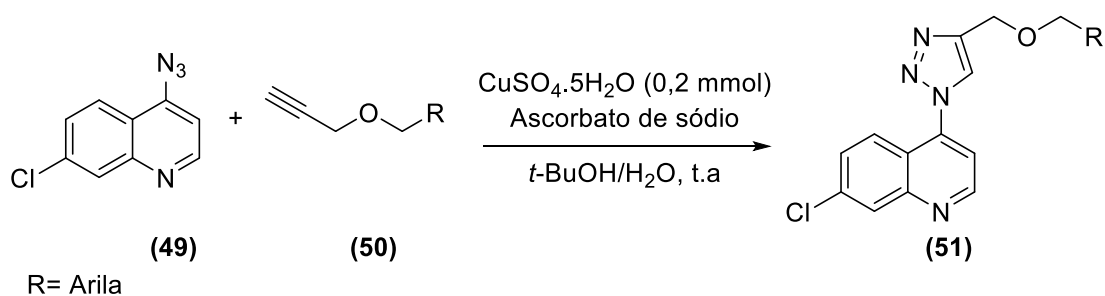


R¹ = Me, Cl, F, H; R² = *o,m,p*-Cl, H
R³ = Me, Ph; R⁴ = Arila, Alquila

Fonte: Adaptado de Zhu *et al.* (2018).

Jamshidi et al. sintetizaram em 2022 derivados de 1,2,3-triazol com quinolinas **51** e foi avaliada a atividade biológica antifúngica para os compostos sintetizados. Quinolinas são conhecidas por terem propriedades farmacológicas contra malária, anticâncer, anti-inflamatória, antibactericida e anti-HIV (JAMSHIDI et al., 2022). Na síntese foram utilizados diferentes compostos de éter propargílico substituídos **50** com 4-azido-7-cloroquinolina **49** como materiais de partida na reação de cicloadição 1,3-dipolar com catalisador de sulfato de cobre (Esquema 11). Nos testes biológicos foi detectada uma baixa atividade antimicrobiana e uma moderada atividade antifúngica, especialmente contra o fungo *Saccharomyces cerevisiae*. Como solvente foi utilizada uma mistura 1:1 de t-BuOH e H₂O em um tempo reacional de 24-72 horas. Os rendimentos variam de 10-76%, dependendo do substituinte utilizado no alcino terminal.

Esquema 11 – Cicloadição 1,3-dipolar para a formação de derivados de 1,2,3-triazol com quinolinas.



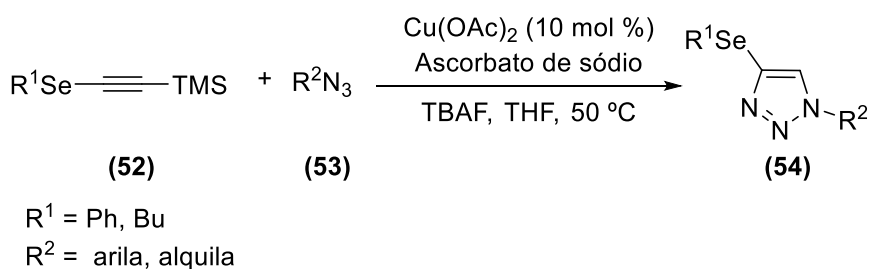
Fonte: Adaptado de Jamshidi et al. (2022).

2.3 SÍNTESE DE DERIVADOS DE TRIAZÓIS CONTENDO COMPOSTOS DE ORGANOSELÊNIO

Compostos organoselênio são intermediários estáveis em reações de síntese orgânica, assim como possuem efeitos farmacológicos como atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, neuroprotetoras e de combate ao câncer. A união de compostos organosselênios com compostos 1,2,3-triazóis tem um grande potencial biológico (STEFANI; LEAL; MANARIN, 2012.). Várias metodologias são relatadas sobre a síntese seletiva de estruturas de 1,2,3-triazol contendo uma fração de organosselênio, boa parte delas considerando a cicloadição 1,3-dipolar com catalisadores de cobre.

Stefani, Leal e Manarin desenvolveram em 2012 a síntese de 4-organocalcogenil-1,2,3-triazóis 1-substituído **54** através da reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por acetato de cobre(II). Foram utilizados como materiais de partida selenoalcinos ligados a tetrametilsilano (TMS) **52** e azidas orgânicas **53** (Esquema 12). O solvente utilizado foi THF e os rendimentos variaram de 42% a 80%. O aumento de temperatura para 50 °C melhorou os rendimentos reacionais. Os autores salientam que substituintes arilas nas azidas orgânicas apresentaram rendimentos menores, a reação aparenta ser sensível aos efeitos eletrônicos em anéis aromáticos ligados a azida (STEFANI; LEAL; MANARIN, 2012).

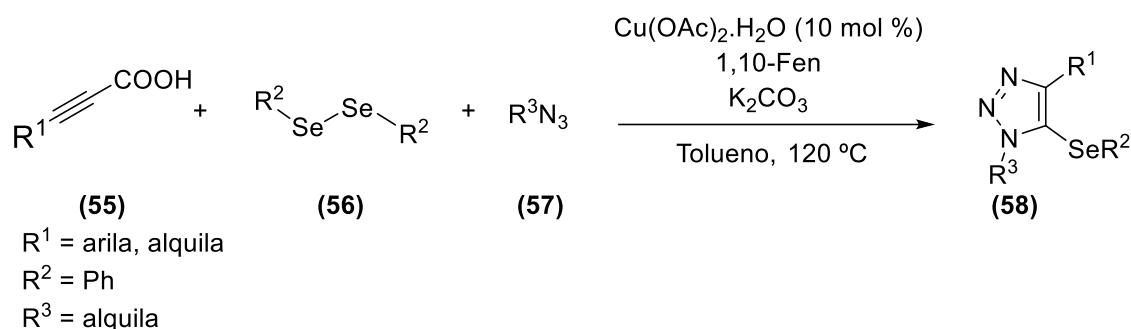
Esquema 12 – Cicloadição 1,3-dipolar para a formação 1-substituído 4-organocalcogenil-1,2,3-triazóis.



Fonte: Adaptado de Stefani, Leal e Manarin (2012).

Em 2018 Cui et al. desenvolveram a síntese de 5-arilselanil-1,2,3-triazóis 1,4-disubstituídos **58** através da reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada com acetato de cobre(II). Os materiais de partida foram alquinos derivados de ácidos propiônicos **55**, disselenetos orgânicos **56** e azidas orgânicas **57** (Esquema 13). Os rendimentos para os produtos **58** variaram de 63% a 82%. Os autores salientaram que mesmo utilizando substituintes aromáticos volumosos, bons rendimentos foram obtidos, sugerindo que a reação é tolerante aos efeitos estéricos e eletrônicos dos anéis aromáticos. (CUI et al., 2018). O solvente com melhor aplicação foi o tolueno e a reação ocorreu em uma temperatura de 120 °C.

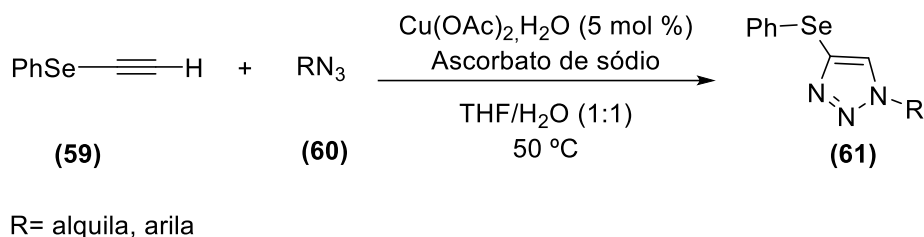
Esquema 13 – Cicloadição 1,3-dipolar para a formação 5-arilselanyl-1,2,3-triazóis 1,4-disubstituídos.



Fonte: Adaptado de Cui *et al.* (2018).

Begini *et al.* em 2021 sintetizaram 4-arylselanyl-1,2,3-triazóis 1-substituído **61** através da reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada com acetato de cobre(II). Os materiais de partida foram etinil(fenil)selênio **59** e azidas orgânicas **60** (Esquema 14). A posição do halogênio no anel aromático do substituinte na azida interferiu no rendimento reacional. Quando há um halogênio na posição *para* os rendimentos foram maiores do que quando o halogênio está na posição *orto*. Isso mostra que a posição do halogênio no substituinte da azida interfere no processo reacional (BIGINI *et al.*, 2021). Os produtos formados nessa reação foram obtidos com rendimentos de 48% a 82% utilizando uma mistura 1:1 de H₂O/THF como solvente em uma temperatura de 50 °C

Esquema 14 – – Cicloadição 1,3-dipolar para a formação 4-arylselanyl-1,2,3-triazóis 1-substituído.



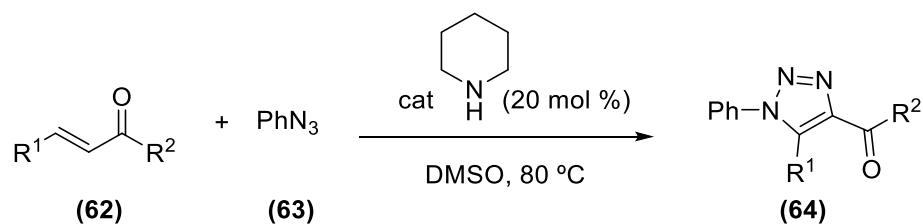
Fonte: Adaptado de Begini *et al.* (2021).

2.4 METODOLOGIAS ALTERNATIVAS DE SÍNTESE DE DERIVADOS DE TRIAZÓIS

Nesta sessão são descritas reações de sínteses de 1,2,3-triazóis utilizando catalisadores diferentes dos usuais de cobre. Os catalisadores de cobre apresentam uma boa aplicabilidade e potencial no processo de cicloadição 1,3-dipolar para a formação de 1,2,3-triazóis (PAPLAL et al., 2017). No entanto, outros tipos de catalisadores vêm sendo empregados em estudos neste mesmo modelo de reação, de modo a propiciar uma síntese alternativa. Várias opções de catalisadores são citadas na literatura como catalisadores de zinco (PAPLAL et al., 2017) e aminas (LI et al., 2015). Outros metais também podem ser utilizados como catalisadores para gerar estruturas com condições mais específicas, como no caso do catalisador de rutênio (FERRINI et al., 2015).

Li et al. em 2015 desenvolveram um método de síntese para produzir derivados de 1,2,3-triazol substituído por grupo cetona **64** através da reação de cicloadição 1,3-dipolar com catalisadores de amina. Foram testadas aminas primárias, secundária e terciárias como catalisadores. A amina secundária piperidina foi a que resultou em melhores rendimentos. A reação foi conduzida usando como materiais de partida de cetonas α , β - insaturadas **62** e fenilazida **63** (Esquema 15). As propriedades eletrônicas dos substituintes presentes nas cetonas α , β - insaturadas, sendo doadores ou retiradores de elétrons, pareceu não interferir nos rendimentos finais dos produtos, obtidos entre 72% e 89% (LI et al., 2015). O solvente escolhido foi o DMSO, e a reação foi realizada em uma temperatura média de 80 °C em um tempo aproximado de 72 horas.

Esquema 15 – Cicloadição 1,3-dipolar para a formação 4-arilselanil-1,2,3-triazóis 1-substituído.

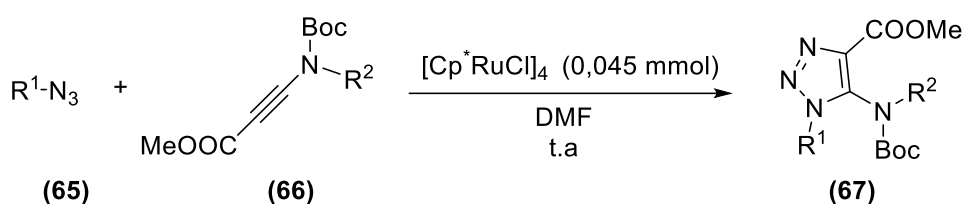


$\text{R}^1 = \text{Me, arila}; \text{R}^2 = \text{Me, Et, Ph}$

Fonte: Adaptado de Li et al. (2015).

Ferrini et al. sintetizaram em 2015 derivados de *N*-Boc-5-amino-1,2,3-triazol-4-carboxilatos **67** através da cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen catalisada por $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$. A intenção dos autores foi realizar a produção de novos compostos triazólicos onde o grupo carboxila fique mais próximo do grupo 1,2,3-triazol, para assim, facilitar o processo de incorporação desta estrutura heterocíclica em proteínas. A incorporação de estruturas heterocíclicas em proteínas traz benefícios como melhor estabilidade de proteases, melhor potência de proteases e maior seletividade do receptor em proteínas (FERRINI et al., 2015). Os materiais de partida utilizados na reação foram *N*-Boc-aminopropiolatos de metila **66** e azidas orgânicas **65** (Esquema 16). Os rendimentos reacionais foram em torno de 72% a 90% e o solvente escolhido foi o DMF. A reação ocorreu em temperatura ambiente durante um tempo de 2 horas.

Esquema 16 – Cicloadição 1,3-dipolar para a formação derivados de *N*-Boc-5-amino-1,2,3-triazol-4-carboxilatos.



R^1 = arila, Bn, alquila
 R^2 = Ph, Bn

Fonte: Adaptado de Ferrini *et al.* (2015).

Em 2017, Paplal et al. realizaram a síntese de 1-benzil-4-nitro-5-substituído-1*H*-1,2,3-triazóis **70** como composto majoritário e 1-benzil-5-substituído-1*H*-1,2,3-triazóis **71** utilizando catalisador de Zn(OAc)_2 . Os materiais de partida utilizados foram β -nitroestirenos **68** e o composto contendo azida **69** (Esquema 17). A reação realizada corresponde a uma cicloadição [3 + 2] oxidativa. Dentre todos os agentes oxidantes testados, $t\text{BuOOH}$ foi o que apresentou melhor tempo reacional e bons rendimentos, de 80% a 95% para os produtos desejados, em sua combinação com o catalisador. Por outro lado, quando um catalisador de nanopartículas de ZnO é testado no mesmo meio reacional, é obtido os produtos do composto **73** como regioisômero majoritário e 3-benzil-5-fenil-1*H*-1,2,3-triazóis **74**. As reações com nanopartículas de ZnO também

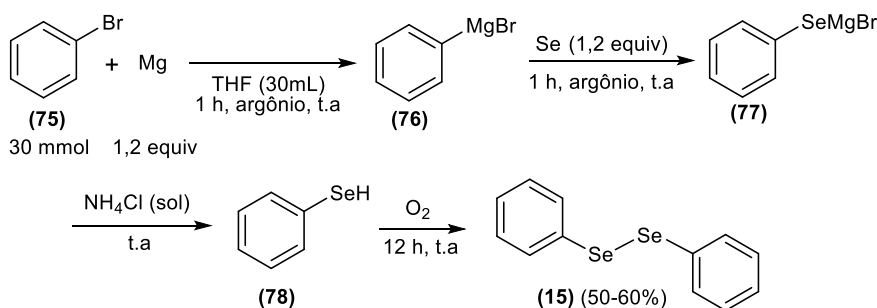
3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Compostos com triazóis apresentam uma ampla versatilidade de aplicações, devido a sua função no campo de ciências farmacêuticas e medicinais, assim como em outras áreas científicas. Considerando os métodos de síntese já existentes, é desenvolvido neste trabalho uma rota sintética para compostos derivados de 1,2,3-triazóis contendo selêniofenil e cumarinas em sua composição.

Nesta perspectiva, iniciou-se o trabalho de síntese de 4-((1-((fenilselenil)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-2*H*-cromen-2-ona **3** partindo de 4-(prop-2-in-1-iloxi)-2*H*-cromen-2-ona **1** e (azidometil)(fenil)selênio **2**, adotando o sulfato de cobre como catalisador. Como ponto inicial do trabalho, foi necessário preparar os materiais de partida com base nos métodos descritos na literatura. Estes materiais de partida seriam o disseleneto de difenila para formar o (clorometil)(fenil)selênio **79** que posteriormente gera o (azidometil)(fenil)selênio **2**. Também é utilizado 4-hidroxi-2*H*-cromen-2-ona **81** para formar a 4-(prop-2-in-1-iloxi)-2*H*-cromen-2-ona **1**.

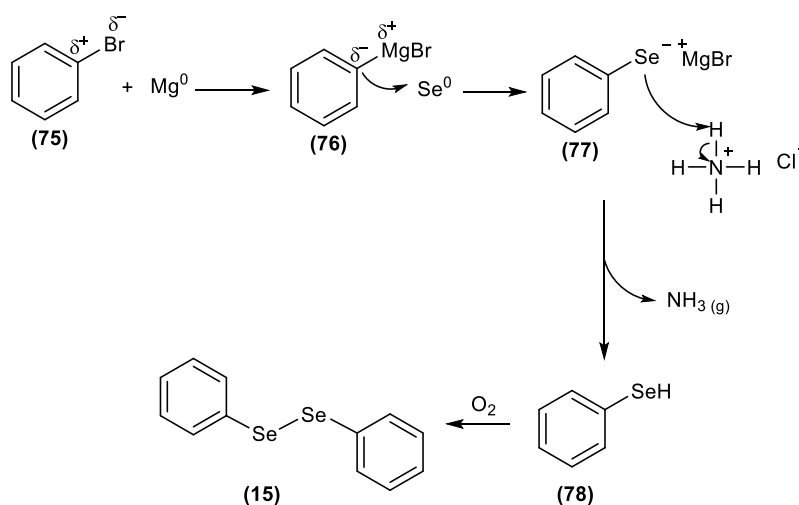
3.1 SÍNTESE DE DISSELENETO DE DIFENILA

Existem diferentes formas de síntese do disseleneto de difenila, entretanto a mais comum, e utilizada neste trabalho, ocorre através de uma reação de Grignard. Esta reação é feita inicialmente com o brometo de fenila **75** (30 mmol) com adição de magnésio metálico (1,2 equiv) e um microcristal de iodo (indicador) para formar o brometo de fenilmagnésio **76** em atmosfera inerte de argônio. O microcristal de iodo serve como indicador pois em solução com THF a mistura reacional se torna amarelada e quando está na presença da formação da espécie **76** há uma reação com o iodo molecular tornando a mistura reacional incolor. Posteriormente, ocorre a adição de selênio (1,2 equiv) para a formação do composto **77**, também em atmosfera inerte de argônio. Na sequência, a reação é aberta para atmosfera ambiente e ocorre a transferência de próton para a mistura utilizando uma solução saturada de cloreto de amônio. Com isso, ocorre a formação de **78** que com posterior oxidação e acoplamento forma o composto final **15**, conforme demonstrado no esquema 18. THF (30 mL) é utilizado como solvente e o produto é obtido na forma de um sólido amarelo (Xu et al., 2019).

Esquema 18 – Reação de Grignard para a formação do disseleneto de difenila.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Na proposta de mecanismo (esquema 19) ocorre a inserção do magnésio na estrutura do brometo de fenila gerando o intermediário **76**. É necessário a utilização de atmosfera inerte para evitar a degradação dos intermediários com magnésio por meio da umidade do ar. Nota-se que foi utilizado o solvente THF pois ele é um derivado de éter que estabiliza este intermediário pela possibilidade de coordenação. Na sequência, ocorre o ataque do carbânion gerado ao selênio, formando assim o intermediário **77**. Após, este intermediário é protonado formando a espécie **78**. Neste passo o sistema é aberto onde é possível a oxidação da espécie **78** para a formação do disseleneto de difenila. Atmosfera inerte serve para não ocorrer a degradação do composto contendo MgBr com a umidade do ar.

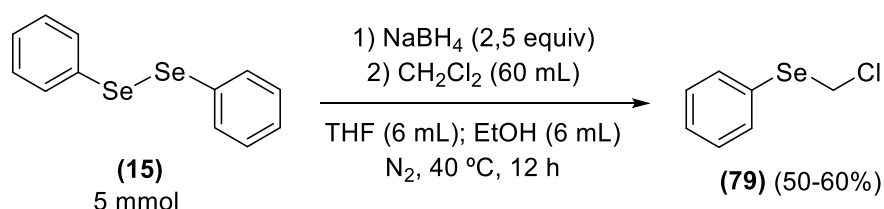
Esquema 19 – Proposta de mecanismo reacional para formação do disseleneto de difenila.

Fonte: Elaborado pelo autor.

3.2 SÍNTESE DE (CLOROMETIL)(FENIL)SELÊNIO

A síntese do material de partida, nomeado como (clorometil)(fenil)selênio, foi feita com a reação do disseleneto de difenila **15** (5 mmol) com borohidreto de sódio como agente redutor (2,5 equiv) em uma mistura de solventes etanol (6 mL) e THF (6 mL), sob atmosfera inerte de nitrogênio. A reação corresponde a uma substituição nucleofílica que ocorre após a adição do diclorometano (60 mL). O CH₂Cl₂ deve ser adicionado rapidamente ao meio reacional para formar o produto **79**, conforme demonstrado no esquema 19. Após a adição do diclorometano a mistura é colocada a 40 °C, para atingir a energia de ativação necessária da reação, e deixada reagindo por 12 horas. O produto é obtido na forma de um óleo levemente amarelado e o processo reacional é acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD). O processo de purificação é feito em coluna cromatográfica clássica usando hexano destilado como fase móvel. Esta reação foi planejada de acordo com uma adaptação do trabalho de Boutureira et al.

Esquema 20 – Reação de substituição nucleofílica para a formação do (clorometil)(fenil)selênio.

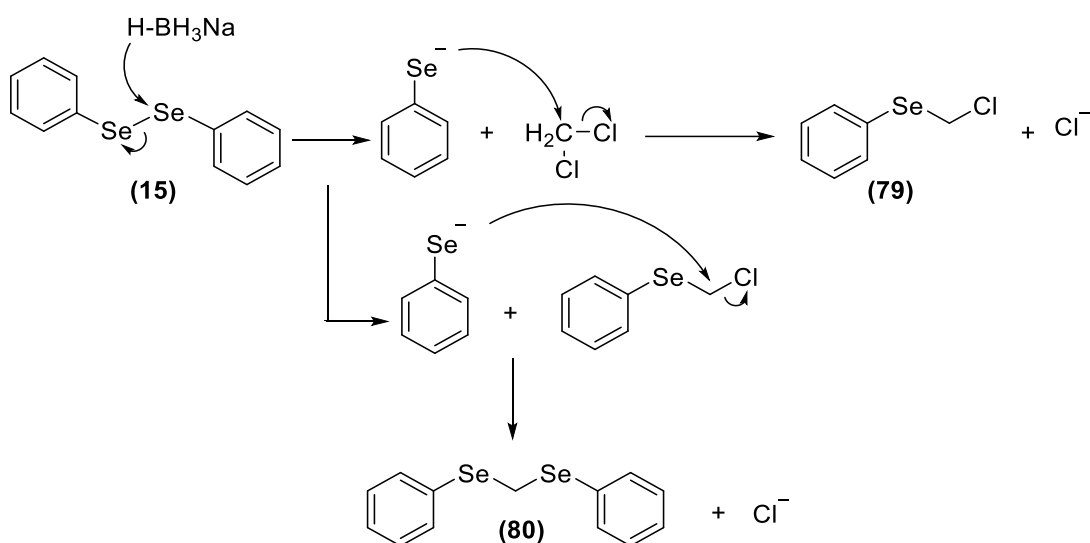


Fonte: Elaborado pelo autor.

No mecanismo reacional, apresentado no esquema 21, tem-se o processo de clivagem da ligação entre os átomos de selênio do disseleneto de difenila **15** a partir do ataque do borohidreto de sódio. O solvente THF é importante pois solubiliza o disseleneto de difenila enquanto o solvente etanol solubiliza o borohidreto de sódio. THF é parcialmente miscível em etanol então a agitação de ambos facilita a reação. Esta clivagem da ligação forma o ânion fenilselenolato que na sequência ataca o carbono do diclorometano para formar o produto (clorometil)(fenil)selênio **79**. Junto desta reação, ocorre em paralelo, o ataque do ânion de fenilselenolato ao composto

(clorometil)(fenil)selênio formando o bis(fenilselanil)metano **80** que é um produto indesejado, mas possível de ser separado na etapa de purificação em coluna cromatográfica clássica. Para contornar a formação do produto paralelo é adicionado um excesso de diclorometano ao meio reacional e de forma rápida para diminuir a ocorrência dessa reação.

Esquema 21 – Proposta de mecanismo reacional para a formação do (clorometil)(fenil)selênio.

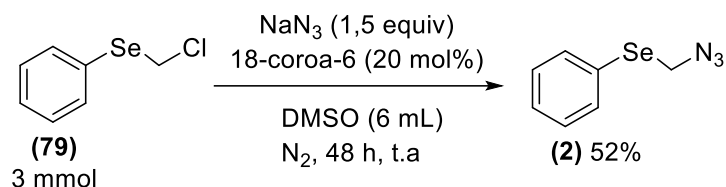


Fonte: Elaborado pelo autor.

3.3 SÍNTESE DE (AZIDOMETIL)(FENIL)SELÊNIO

A síntese do (azidometil)(fenil)selênio **2** ocorre a partir do (clorometil)(fenil)selênio **79** (3 mmol) que sofre uma substituição nucleofílica na presença de azida de sódio (1,5 equiv) e com o auxílio do éter 18-coroa-6 (20 mol%) formando assim o produto **2**. Esta reação ocorre com solvente DMSO (6 mL) em atmosfera inerte de nitrogênio em temperatura ambiente por um período de 48 horas. O processo de consumo do material de partida é acompanhado por CCD e a purificação é realizada em coluna cromatográfica clássica utilizando hexano como eluente. (SEUS *et al.*, 2012)

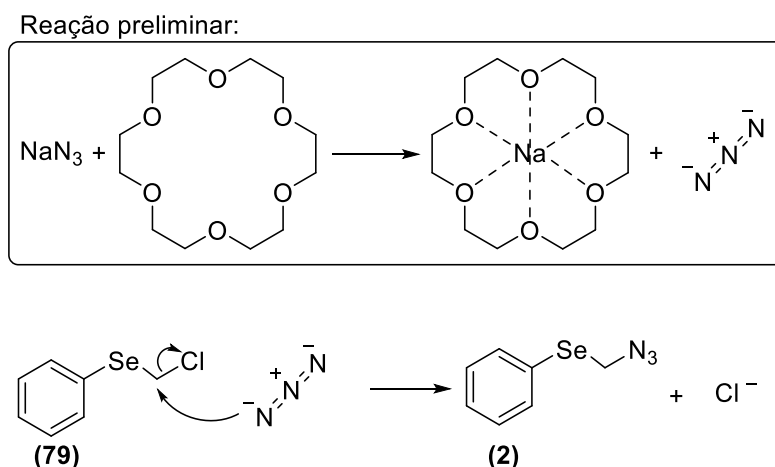
Esquema 22 – Reação de substituição nucleofílica para a formação do (azidometil)(fenil)selênio.



Fonte: Elaborado pelo autor.

No mecanismo reacional, apresentado no esquema 23, temos a presença do éter 18-coroa-6 como agente capturador do íon sódio da azida de sódio. O solvente DMSO também é importante para a reação pois ele aumenta a mobilidade dos íons já que é um solvente com uma boa separação de polaridade. Assim, a azida fica mais livre para reagir com o composto **79** melhorando os rendimentos reacionais. Na sequência, ocorre o ataque da azida ao composto **79** em que ocorre a liberação do íon cloreto formando o produto **2**.

Esquema 23 – Proposta de mecanismo reacional para a formação do (azidometil)(fenil)selênio.

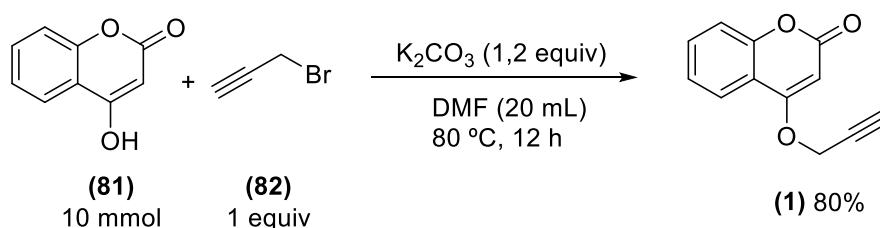


Fonte: Elaborado pelo autor.

3.4 SÍNTESE DE 4-(PROP-2-IN-1-ILOXI)-2H-CROMEN-2-ONA

A síntese da cumarina **1**, por sua vez, ocorre através da reação de substituição nucleofílica alifática entre o material de partida de 4-hidroxi-2H-cromen-2-ona **81** (10 mmol) com brometo propargílico **82** (1 equiv) com o auxílio da base carbonato de potássio (1,2 equiv). Assim, o produto **1** é formado. A reação ocorre em meio de DMF (20 mL) em uma temperatura de 80 °C por um tempo de 12 horas. O produto é obtido na forma de um sólido branco e o processo de purificação ocorre por meio da recristalização em etanol. (SHAIKH *et al.*, 2016).

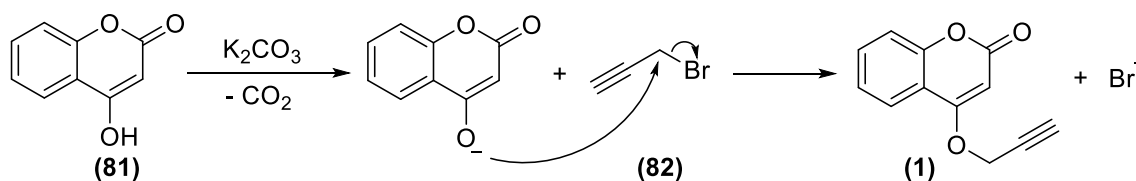
Esquema 24 – Reação de substituição nucleofílica para a formação de 4-(prop-2-in-1-iloxi)-2H-cromen-2-ona.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Conforme é relatado no esquema 25, tem-se a proposta de mecanismo reacional para esta síntese. Inicialmente o composto **81** é desprotonado pela base carbonato de potássio dando início ao mecanismo reacional. A seguir, ocorre a formação de um ânion na estrutura da cumarina que ataca nucleofilicamente o brometo propargílico **82**. Ocorre a formação do produto **1** junto do ânion brometo.

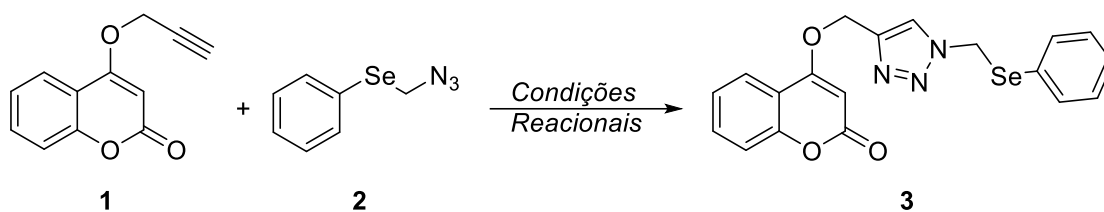
Esquema 25 – Proposta de mecanismo reacional para a formação de 4-(prop-2-in-1-iloxi)-2H-cromen-2-ona.



Fonte: Elaborado pelo autor.

3.5 SÍNTESE E OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE REAÇÃO PARA A FORMAÇÃO DO 4-((1-((FENILSELENIL)METIL)-1H-1,2,3-TRIAZOL-4-IL)METOXI) 2H-CROMEN-2-ONA

Tendo em mãos os materiais de partida necessários para que o objetivo desse projeto fosse atingido, buscou-se sintetizar o composto orgânico 4-((1-((fenilselenil)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-2H-cromen-2-ona **3**, submetendo o 4-(prop-2-in-1-iloxi)-2H-cromen-2-ona **1** para reagir com o (azidometil)(fenil)selênio **2** por meio de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen catalisada por cobre. Inicialmente, foi utilizado 0,25 mmol do composto **1** misturados com 1 equiv. do composto **2** na presença de 10 mol% do catalisador sulfato de cobre(II) e 20 mol% de ascorbato de sódio como agente redutor. Nesse teste, a reação foi realizada a temperatura ambiente com uma mistura 1:1 de H₂O (2 mL) e etanol (2 mL) como solventes. O tempo reacional foi de 16 horas. Conforme mostrado na tabela 1 a primeira entrada feita com solvente etanol resultou em um rendimento de 69%. O etanol é um solvente de polaridade levemente alta e é um solvente prótico. O produto obtido foi purificado por meio da técnica de cromatografia líquida clássica (coluna) utilizando como eluente uma mistura (50:10:40) de acetato de etila, diclorometano e hexano. Como foi obtido um resultado positivo na primeira reação, resolveu-se estudar a eficiência dela frente a diferentes solventes para otimizar o processo, conforme descrito na Tabela 1, linhas 2-8. A fim de avaliar os solventes nas condições reacionais foram feitas 8 entradas com diferentes solventes e medidos os rendimentos reacionais com cada um deles para fazer sua otimização.

Tabela 2 - Otimização para síntese do produto **3**.^{ab}.

#	Catalisador (mol%)	Ascorbato de Sódio (mol%)	Solvente (mL)	Temperatura (°C)	Rendimento (%) ^b
01	CuSO ₄ (10)	20	Etanol	t.a	69
02	CuSO ₄ (10)	20	^t BuOH	t.a	48
03	CuSO ₄ (10)	20	CH ₂ Cl ₂	t.a	traços
04	CuSO ₄ (10)	20	DMSO	t.a	76
05	CuSO ₄ (10)	20	MeCN	t.a	22
06	CuSO ₄ (10)	20	GLICEROL	t.a	69
07	CuSO ₄ (10)	20	PEG-400	t.a	traços
08	CuSO ₄ (10)	20	DMF	t.a	73

^a Ensaios realizados utilizando 0,25 mmol de **1**, 1 equiv. de **2**, 2 mL de H₂O:Solvente (1:1) em um período de 16 horas.

^b Rendimentos obtidos após cromatografia líquida clássica (coluna) utilizando como eluente a mistura acetato de etila:diclorometano:hexano (50:10:40).

Como foi obtido um bom rendimento com etanol, foi testado na entrada 2 a reação com o solvente ^tBuOH, o qual levou a formação do produto em um rendimento de 48%. O solvente ^tBuOH apresenta uma polaridade menor, então houve uma maior dificuldade de solubilizar o produto. A estrutura de 4-(prop-2-in-1-iloxi)-2H-cromen-2-ona apresenta uma melhor solubilidade em solventes menos polares, porém o produto apresenta uma solubilidade maior em solventes mais polares. Essa propriedade acaba interferindo nos rendimentos reacionais. Em seguida foi testado na entrada 3 o solvente CH₂Cl₂ que apresentou um rendimento muito baixo de apenas traços do produto. Isto indica que tanto a falta de miscibilidade desse solvente em água quanto sua baixa polaridade interferiram na reação.

Na sequência foi testado na entrada 4 o solvente MeCN que possui uma polaridade intermediária e é um solvente aprótico. Porém, o produto foi obtido com um rendimento de 22%. Após realizados os testes de solubilidade foi constatado que o produto apresenta uma baixa solubilidade neste solvente, o que deve ter interferido na reação. A seguir foi testado o solvente de Glicerol na entrada 5 que apresenta uma alta viscosidade, porém também é miscível em água. A reação feita com Glicerol obteve um rendimento de 69% e a viscosidade pareceu não interferir no meio

reacional. A seguir foi testada a reação com solvente PEG-400 na entrada 6 em que foi obtido um rendimento de traços. PEG-400 é um solvente com baixa miscibilidade em água e é um solvente com alta viscosidade. Os melhores rendimentos foram obtidos com os solventes DMSO (entrada 7) e DMF (entrada 8) onde foram obtidos os rendimentos de 76% e 73%, respectivamente. Tanto DMSO quanto DMF são miscíveis em água, são solventes apróticos e polares.

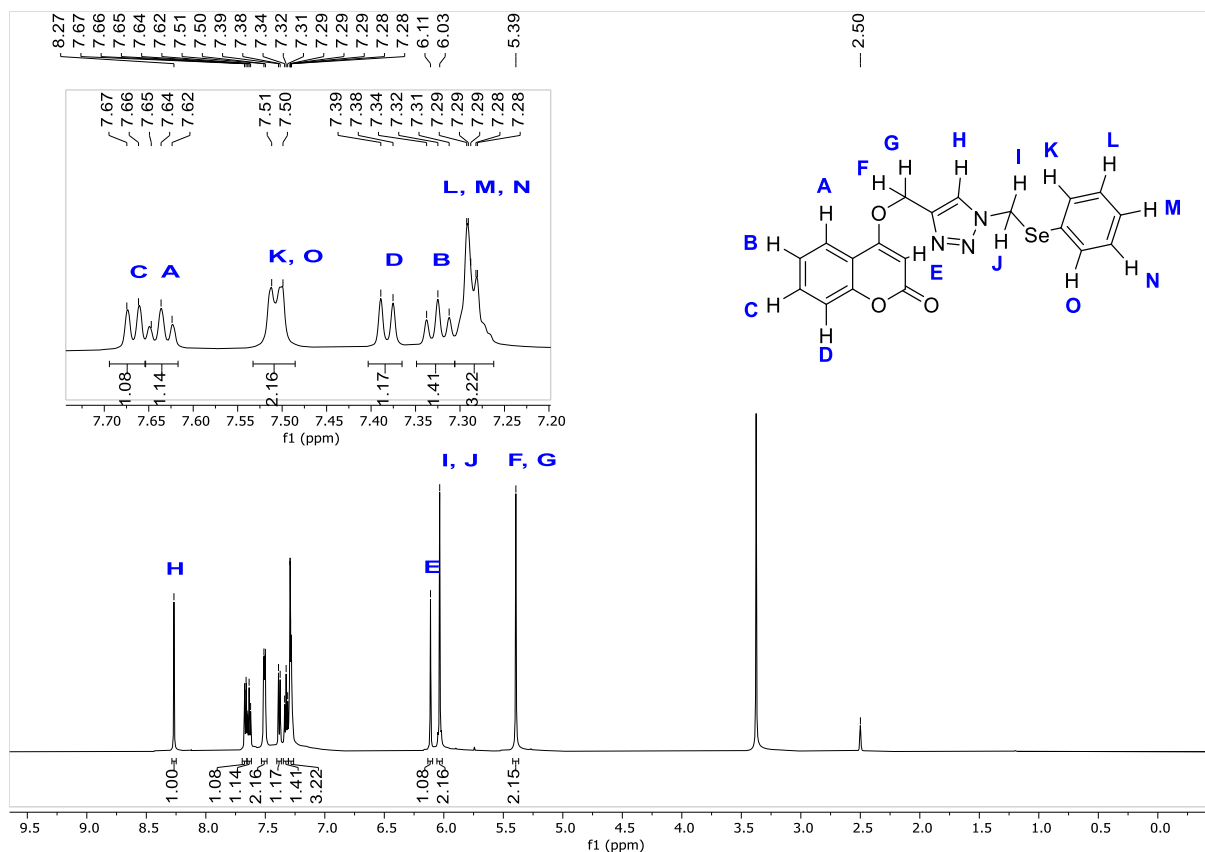
Conforme os dados na tabela é possível ver que as entradas reacionais com solventes com maior miscibilidade em água como DMSO (entrada 7), etanol (entrada 1), DMF (entrada 8) e glicerol (entrada 5) obtiveram melhores rendimentos. O único solvente testado que também apresenta miscibilidade em água, mas resultou em baixos rendimentos foi a MeCN que apresenta baixa solubilidade do produto. Considerando somente os resultados de rendimento o melhor solvente para as condições de reação é o DMSO.

3.6 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DO COMPOSTO

3

Durante a realização do trabalho o composto **3** foi caracterizado por métodos de CCD, RMN ^1H e RMN ^{13}C . Os dados espectrais estão apresentados nas figuras **8** e **9**. Foi possível fazer a caracterização de todos os hidrogênios e carbonos da estrutura em boas condições.

Figura 8 - Espectro de RMN ^1H de **3** em DMSO deuterado a 600 MHz.

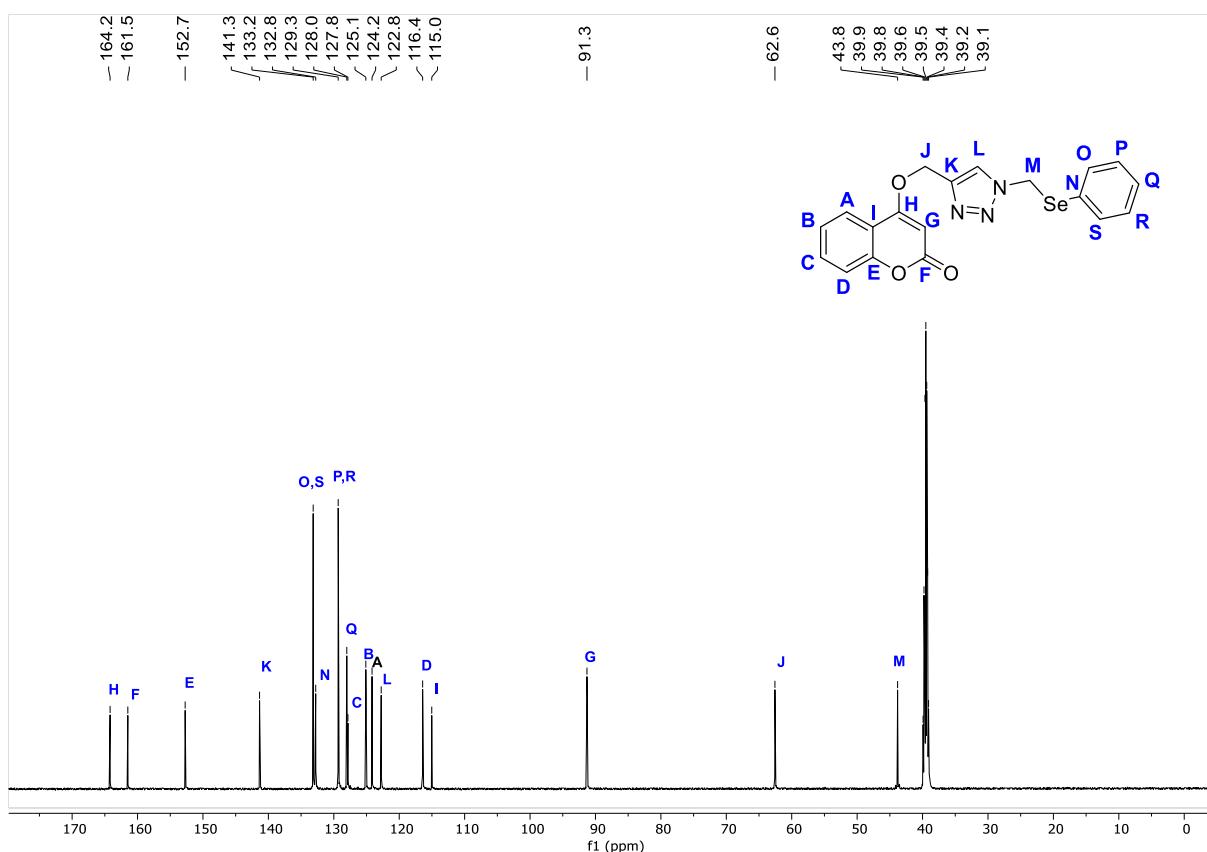


Fonte: elaborado pelo autor

Utilizando o livro de Silverstein, Webster, Kiemle (2010) como referência, através da análise de RMN ^1H foi possível caracterizar o composto **3**. O hidrogênio ligado ao anel 1,2,3-triazol identificado como **H** na Figura 8 está presente em um singlete na região mais desblindada do espectro em 8,27 ppm, este pico já é conhecido na literatura e foi definido como um hidrogênio. Os dois hidrogênios do CH_2 presentes entre o anel 1,2,3-triazol e o selênio na molécula, representados por **I** e **J** na Figura 8 estão descritos em um duplete na região de 6,03 ppm. O hidrogênio do carbono representado pela letra **E** na Figura 8 está representado em uma região mais desblindada em relação os hidrogênios **I, J, F** e **G** por estar próximo a uma carbonila e estar sofrendo a interação eletronegativa do anel 1,2,3-triazol. Os picos dos hidrogênios do anel aromático coordenado na cumarina são representados pelas letras **A, B, C** e **D**. O hidrogênio **A** está representado em um triplete na região de 7,64 ppm por estar se acoplando com os hidrogênios vizinhos. Isso vale para o hidrogênio **C** que se constitui como um duplo duplete na região de 7,66 ppm, que por estar muito próximo do pico do hidrogênio **A** ocorre uma sobreposição dos picos, aparecendo

somente como duplete. O hidrogênio **D** está representado em um duplete na região de 7,38 ppm enquanto o hidrogênio **B** se constitui como um triplete na região de 7,32 ppm. Os hidrogênios do anel aromático ligado ao selênio são representados pelas letras **K**, **L**, **M**, **N** e **O** e foram caracterizados. Os hidrogênios **K** e **O** estão representados em um duplo duplete que se acopla entre ambos aparecendo no espectro como um duplete na região de 7,5 ppm. Já os hidrogênios **L**, **M** e **N** estão representados em um multiplete na região de 7,29-7,28 ppm. Todos os hidrogênios da molécula estão caracterizados no espectro.

Figura 9 - Espectro de RMN ^{13}C de **3** em DMSO deuterado a 151 MHz.



Fonte: elaborado pelo autor

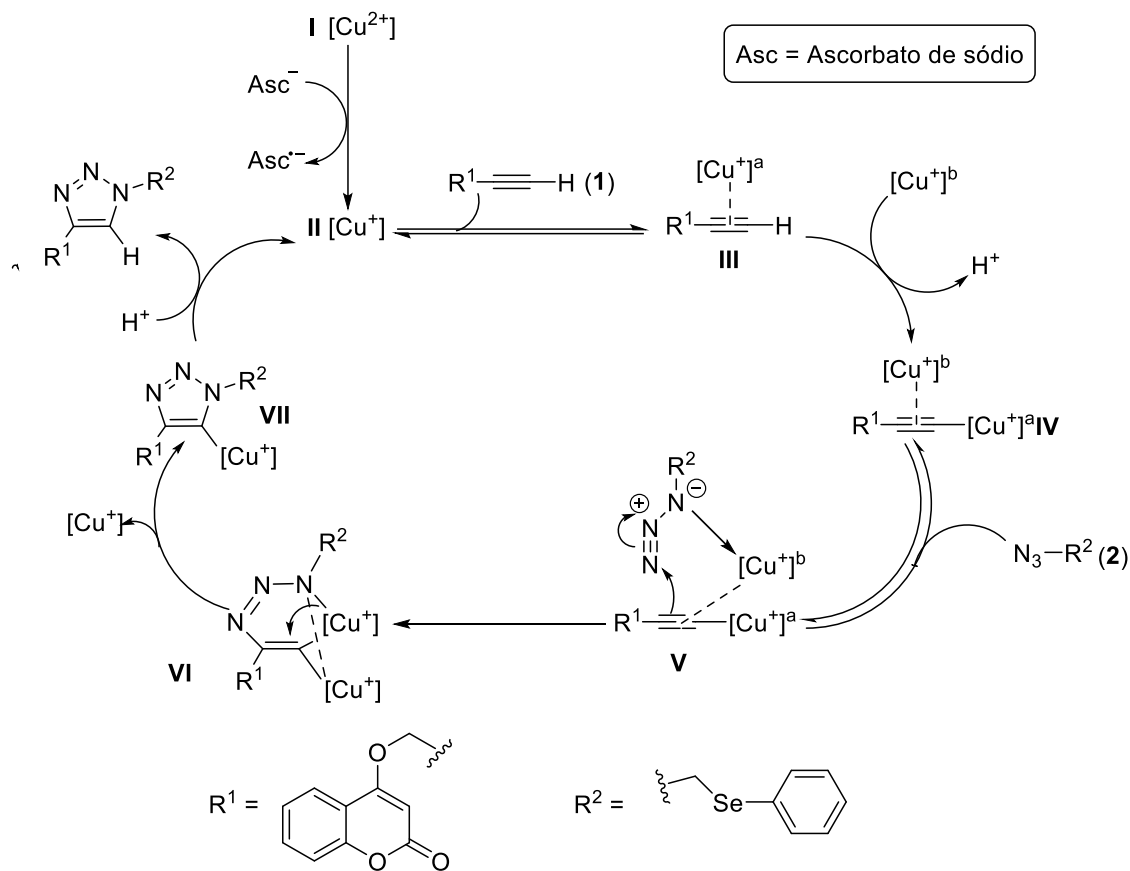
Utilizando o livro de Silverstein, Webster, Kiemle (2010) como referência, através da análise de RMN ^{13}C foi possível caracterizar o composto **3**. O composto apresentou o sinal correspondente aos carbonos presentes no anel 1,2,3-triazol identificados como **K** e **L** na Figura 9 em picos em 141,4 ppm e 122,8 ppm respectivamente. Os carbonos do anel aromático ligado ao selênio representados

pelas letras N, O, P, Q, R e S aparecem no espectro na faixa de 129,3 a 133,2 ppm enquanto os carbonos do anel aromático da cumarina representados pelas letras A, B, C, D, E e I aparecem no espectro em 124,2, 125,1, 127,8, 116,4, 152,7 e 115 ppm respectivamente. A carbonila do grupo cumarina está representada pelo carbono com a letra F e está aparecendo no espectro na região de 161,5 ppm. O carbono mais desblindado é o representado pela letra H que está aparecendo no espectro na região de 164,2 ppm, provavelmente o carbono está representado nesta região por ser um carbono de cetona alfa/beta insaturado ligado a um oxigênio que é um grupo mais eletronegativo. Todos os outros carbonos da estrutura estão caracterizados na Figura 9.

3.7 PROPOSTA DE MECANISMO PARA A FORMAÇÃO DE 4-((1-((FENILSELENIL)METIL)-1H-1,2,3-TRIAZOL-4-IL)METOXI) 2H-CROMEN-2-ONA

Um possível mecanismo para a formação de 4-((1-((fenilselenil)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-2H-cromen-2-ona é proposto de acordo com os estudos realizados por Ayouchia et al. conforme mostrado no esquema 26. Inicialmente ocorre a redução do sulfato de cobre(II) para cobre(I) através da oxidação do ascorbato de sódio formando o intermediário **II**. Em seguida o alcino terminal com o substituinte de cumarina **1** coordena-se ao catalisador de cobre formando o intermediário **III**. A seguir o composto **1** substitui seu átomo de hidrogênio terminal pelo complexo de cobre do catalisador formando o intermediário **IV**. Na sequência o intermediário **IV** se coordena a mais um complexo de cobre. A azida **2** se aproxima do intermediário **IV** e se coordena ao segundo complexo de cobre coordenado na estrutura com alcino, representado no esquema 26 por $[Cu]^b$. Neste momento ocorre um ataque dos elétrons presentes na ligação tripla do alcino a azida que irá sofrer um rearranjo eletrônico formando o intermediário **V**. A seguir, ocorre a formação de uma estrutura cíclica intermediária de seis membros com dois átomos de cobre. Um dos átomos de nitrogênio da azida ataca o carbono que está coordenado aos dois complexos de cobre, expulsando um dos cobres da estrutura formando o intermediário **VI**. Com a saída de um dos átomos de cobre ocorre a formação do anel de cinco membros do 1,2,3-triazol, intermediário **VII**. A seguir ocorre a hidrogenação da estrutura do 1,2,3-triazol em que há a formação do composto final e o catalisador de cobre retorna para seu estado inicial

Esquema 26 – Proposta de mecanismo reacional para a formação de 3.



Fonte: Elaborado pelo autor

4 CONCLUSÃO

Com base no objetivo apresentado, foi possível realizar a síntese de 4-((1-((fenilselenil)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-2H-cromen-2-ona **3**, com a aplicação de catalisador de sulfato de cobre(II) com ascorbato de sódio. Assim foi possível afirmar a viabilidade sintética de estruturas contendo 1,2,3-triazol, cumarina e organoselênio, assim como, otimizar suas condições reacionais. Com base nos resultados foi visto que o solvente DMSO apresenta o melhor rendimento reacional.

Esta nova metodologia mostra-se promissora já que foram obtidos bons rendimentos assim como uma reação relativamente estável em diferentes condições reacionais. O catalisador de cobre apresentou uma ótima eficiência e uma boa versatilidade para os reagentes empregados.

Como perspectivas para este trabalho, serão feitos testes em mais solventes, diferentes condições de tempo e catalisadores para uma tabela de otimização mais completa. Assim como, serão feitos os testes biológicos da estrutura final para ver suas possíveis aplicações farmacológicas.

5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Nesta seção são apresentados os reagentes e solventes utilizados para este trabalho, com qualidade técnica ou P.A. e/ou foram tratados e purificados segundo metodologias usuais de laboratório.

5.1.1 Reagentes

borohidreto de sódio, brometo de fenila, magnésio, selênio, brometo de fenilmagnésio, brometo de fenilselênio, disseleneto de difenila, diclorometano, éter 18-coroa-6, azida de sódio, (clorometil)(fenil)selênio, (azidometil)(fenil)selênio, 4-hidroxi-2*H*-cromen-2-ona, brometo propargílico, carbonato de potássio, 4-(prop-2-in-1-iloxi)-2*H*-cromen-2-ona, sulfato de cobre, ascorbato de sódio.

5.1.2 Solventes

Etanol PA, água destilada, diclorometano destilado, Acetonitrila destilado, tetraidrofurano destilado, dimetilsulfóxido PA, dimetilformamida PA, *tert*-Butanol PA, glicerol PA, polietilenoglicol 400 PA, dimetilsulfóxido deuterado.

5.1.3. Espectroscopia de RMN ¹H e ¹³C

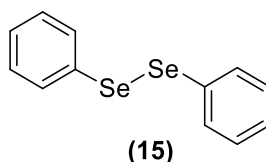
O espectro de RMN ¹H foi realizado a 600 MHz em DMSO deuterado em um espectrômetro de RMN Avance III-600. Os deslocamentos químicos são reportados em ppm, referenciando o pico do solvente de DMSO deuterado como a referência interna. Os dados são reportados da seguinte forma: deslocamento químico (δ), multiplicidade, constante de acoplamento (*J*) em Hertz e intensidade de integral. O espectro de RMN ¹³C foi obtido a 151 MHz em um espectrômetro de RMN DPX-400. O espectro foi feito utilizando uma solução de DMSO deuterado. Os deslocamentos químicos são reportados em ppm, referenciando o pico do solvente de DMSO deuterado como a referência interna. Abreviações para denominar a multiplicidade de

um sinal em particular são: s (singleto), d (dubleto), t (tripleto), q (quarteto), quint (quinteto), sex (sexteto) e m (multiplete).

5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.2.1 Procedimento para a preparação de disseleneto de difenila

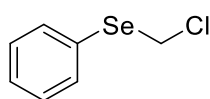
Um balão de três bocas contendo o condensador de refluxo, funil de adição previamente seco e barra magnética foi flambado sob atmosfera inerte de nitrogênio. A seguir adicionou-se o magnésio (36 mmol; 0,87 g; 1,2 equiv) e flambou-se novamente. Em seguida foi adicionado 25ml do volume de THF e os 5 ml restantes com o microcristal de iodo solubilizado separadamente, inseriu-se o brometo de fenila (30 mmol; 4,71 g; 1 equiv) gota a gota. Deixou-se a reação seguir por uma hora. Passado uma hora inseriu-se o selênio (36 mmol; 2,8 g; 1,2 equiv) em pó rapidamente com o auxílio de uma espátula. Deixou-se a reação prosseguir por uma hora. Passado uma hora, abriu-se o sistema e foi adicionado o NH₄Cl (sol. aquosa). O sistema foi deixado aberto e reagindo por doze horas com agitação magnética. Depois foi realizado um processo de extração com acetato de etila (6x50 mL). A seguir a solução com o produto foi seca com sulfato de magnésio e evaporado o solvente. Para o processo de purificação foi realizado uma recristalização em hexano onde o produto foi filtrado e isolado na forma de um sólido amarelo.



5.2.2 Procedimento para a preparação de (clorometil)(fenil)selênio

Em um balão de duas bocas munido de um condensador de refluxo e barra magnética, previamente flambado em atmosfera inerte de nitrogênio inseriu-se o disseleneto de difenila (5 mmol; 1,56 g; 1 equiv) e o borohidreto de sódio (7,5 mmol; 0,284 g; 1,5 equiv). Foi ligada a agitação magnética, colocado o THF (6 mL) e na

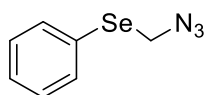
sequência o etanol tratado (6 mL) gota a gota. Deixou-se a reação seguir por 5 minutos. Após inseriu-se rapidamente o diclorometano tratado (60 mL). Aqueceu-se o sistema em 40 °C e deixado reagir por 12 horas. Na sequência foi realizada uma extração com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (30 mL) com diclorometano (3x30 mL). O produto foi seco com sulfato de magnésio e evaporado o solvente. A seguir foi feita uma coluna cromatográfica clássica para purificação em solvente hexano onde o produto foi isolado. O produto apresentou-se na forma de um óleo levemente amarelado.



(79)

5.2.3 Procedimento para a preparação de (azidometil)(fenil)selênio

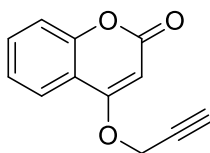
Em um balão de duas bocas munido com barra magnética previamente flambado sob atmosfera inerte de nitrogênio foi adicionado o solvente DMSO (6 mL) junto do éter 18-coroa-6 (0,6 mmol; 0,158 g; 20 mol%). Adiciona-se a azida de sódio (4,5 mmol; 0,292 g; 1,5 equiv) e deixou-se sob agitação por 15 minutos. Após passado o tempo foi adicionado o (clorometil)(fenil)selênio (3 mmol; 0,616 g; 1 equiv). A mistura foi deixada reagindo por 48 horas em temperatura ambiente. A extração do produto foi feita com uma solução de água destilada (30 mL) e diclorometano (3x30 mL). Depois o produto foi seco com sulfato de magnésio e evaporado o solvente. Para o processo de purificação foi realizado uma coluna cromatográfica clássica utilizando hexano como eluente. O produto final isolado apresentou-se na forma de um óleo levemente amarelado.



(2)

5.2.4 Procedimento para a preparação de 4-(prop-2-in-1-iloxi)-2*H*-cromen-2-ona

Em um balão munido de barra magnética adicionou-se o de 4-hidroxi-2*H*-cromen-2-ona (10 mmol; 1,62 g; 1 equiv) e o solvente DMF (20 mL). Depois o sistema foi resfriado para uma temperatura de 0°C e adicionou-se o carbonato de potássio (12 mmol; 1,66 g; 1,2 equiv) e o brometo propargílico (10 mmol; 1,19 g; 1 equiv). O sistema foi aquecido a 80 °C e deixado reagir por 12 horas. Depois de passado o tempo de reação foi realizada a extração do produto com cloreto de amônio (30 mL), diclorometano (3x30 mL) e água destilada (3x30 mL). A solução foi seca com sulfato de magnésio e evaporado o solvente. Depois foi feita uma recristalização com etanol a quente do produto até se formar um sólido branco.

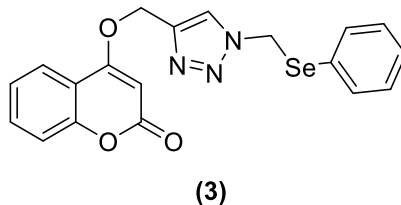


(1)

5.2.5 Procedimento para a preparação de 4-((1-((fenilselenil)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-2*H*-cromen-2-ona

Em um balão munido de barra magnética foi adicionado o (azidometil)(fenil)selênio (0,25 mmol; 0,053 g; 1equiv) e o 4-(prop-2-in-1-iloxi)-2*H*-cromen-2-ona (0,25 mmol; 0,05 g; 1 equiv) solubilizado no solvente da reação (2 mL). Em outro frasco foi adicionado o sulfato de cobre (0,025 mmol; 0,006 g; 10 mol%) e o ascorbato de sódio (0,05 mmol; 0,01 g; 20 mol%) no solvente de água destilada (2 mL) até formar uma solução marrom. A solução marrom formada foi inserida no balão com a reação principal e foi deixada reagir em agitação magnética por 16 horas na temperatura ambiente. Depois de passado o tempo foi realizada a extração com água destilada (30 mL) e diclorometano (4x25 mL) e a fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio (10 mL). Depois a solução foi seca com sulfato de magnésio e evaporado o solvente. A seguir foi feita a purificação do produto em coluna cromatográfica clássica utilizando uma mistura de solventes de

acetato:diclorometano:hexano (50:10:40) como eluente. Depois o produto foi isolado na forma de um sólido branco.



RMN ^1H (600 MHz, DMSO): δ 8,27 (s, 1H); 7,67 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,64 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H); 7,51 – 7,50 (m, 2H); 7,38 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,32 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,31 – 7,26 (m, 3H); 6,11 (s, 1H); 6,03 (s, 2H); 5,39 (s, 2H);

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO): δ 164,2; 161,5; 152,7; 141,4; 133,2; 132,8; 129,3; 128,0; 127,8; 125,1; 124,2; 122,8; 116,4; 115,0; 91,3; 62,6; 43,8.

REFERÊNCIAS

- ALEKSEEV, V. G. Acid–base properties of penicillins and cephalosporins (a review). **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 44, n. 1, p. 14-24, maio 2010.
- ARORA, P. *et al.* Importance of heterocyclic chemistry: a review. **International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research**. p. 2947-2954. 01 set. 2012.
- AYIPO, Y. O. *et al.* Structural modelling and in silico pharmacology of β -carboline alkaloids as potent 5-HT_{1A} receptor antagonists and reuptake inhibitors. **Journal Of Biomolecular Structure And Dynamics**, p. 1-17, 26 jul. 2022.
- AYOUCHE, H. B. E. *et al.* Understanding the mechanism and regioselectivity of the copper(i) catalyzed [3 + 2] cycloaddition reaction between azide and alkyne: a systematic dft study. **Rsc Advances**, v. 8, n. 14, p. 7670-7678, 2018.
- BASKIN, J. M.; BERTOZZI, C. R. Bioorthogonal Click Chemistry: covalent labeling in living systems. **Qsar & Combinatorial Science**, v. 26, n. 11-12, p. 1211-1219, dez. 2007.
- BEGINI, F. *et al.* Synthesis of 4-Arylselanyl-1H-1,2,3-triazoles from Selenium-Containing Carbinols. **Molecules**, v. 26, n. 8, p. 2224, 12 abr. 2021.
- BORGES, V. C.; ROCHA, J. B. T.; NOGUEIRA, C. W. Effect of diphenyl diselenide, diphenyl ditelluride and ebselen on cerebral Na⁺, K⁺-ATPase activity in rats. **Toxicology**, v. 215, n. 3, p. 191-197, nov. 2005.
- BOUTUREIRA, O. *et al.* Synthesis of carbohydrate-based vinyl selenides via Wittig-type reactions. **Carbohydrate Research**, v. 342, n. 5, p. 736-743, abr. 2007.
- BRUCE, P. Y. **Química Orgânica**. 4. ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006. (Vol. 1 e 2).
- DORABABU, A. Pharmacological report of recently designed multifunctional coumarin and coumarin–heterocycle derivatives. **Archiv Der Pharmazie**, v. 355, n. 2, p. 2100345, 24 out. 2021.
- CHENG-HAKIMIAN, A.; ANDERSON, G. D.; MILLER, J. W. Rufinamide: pharmacology, clinical trials, and role in clinical practice. **International Journal Of Clinical Practice**, v. 60, n. 11, p. 1497-1501, 11 out. 2006.
- EL-SHARKAWY, K. A.; ALBRATTY, M. M.; ALHAZMI, H. A. Synthesis of some novel pyrimidine, thiophene, coumarin, pyridine and pyrrole derivatives and their biological evaluation as analgesic, antipyretic and anti-inflammatory agents. **Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences**, v. 54, n. 4, p. 1-13, 20 dez. 2018.
- FENG, S.; SUN, Z.; LI, Q. How to screen a promising anchoring group from heterocyclic components in dye sensitized solar cell: a theoretical investigation. **Electrochimica Acta**, v. 296, p. 545-554, fev. 2019.

FERRINI, S. *et al.* Ruthenium-Catalyzed Synthesis of 5-Amino-1,2,3-triazole-4-carboxylates for Triazole-Based Scaffolds: beyond the dimroth rearrangement. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 80, n. 5, p. 2562-2572, 16 fev. 2015.

FYLAKTAKIDOU, K. *et al.* Natural and Synthetic Coumarin Derivatives with Anti-Inflammatory / Antioxidant Activities. **Current Pharmaceutical Design**, v. 10, n. 30, p. 3813-3833, 1 nov. 2004.

GAROUFALIAS, S. S. P. *et al.* Synthesis and pharmacochemical investigation of some novel 1, 2, 4-H-triazoles with potential antiviral activity. **J Pharmacol**, v. 50, p. 117-24, 1998.

HIDALGO, W. *et al.* Phenylphenalenones protect banana plants from infection by *Mycosphaerella fijiensis* and are deactivated by metabolic conversion. **Plant, Cell & Environment**, v. 39, n. 3, p. 492-513, 11 dez. 2015.

JAMSHIDI, H. *et al.* Synthesis and biological activity profile of novel triazole/quinoline hybrids. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 100, n. 6, p. 935-946, 21 fev. 2022.

JOHNSON, J. A.; CAVALLARI, L. H. Warfarin pharmacogenetics. **Trends In Cardiovascular Medicine**, v. 25, n. 1, p. 33-41, jan. 2015.

JOULE, J. A.; MILLS, K. **Heterocyclic chemistry**. Manchester: John Wiley & Sons, 2010.

KATARI, N. K. *et al.* Recent Literature Review on Coumarin Hybrids as Potential Anticancer Agents. **Anti-Cancer Agents. Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 2, p. 142-163, jan. 2023.

KHALILI, D.; KAVOOSI, L.; KHALAFI-NEZHAD, A. Copper Aluminate Spinel in Click Chemistry: an efficient heterogeneous nanocatalyst for the highly regioselective synthesis of triazoles in water. **Synlett**, v. 30, n. 19, p. 2136-2142, 4 nov. 2019.

KUMAR, L. *et al.* Exploring the Therapeutic Potential of Anticancer Heterocyclic Compounds: role in nanoscale pharmacotherapy. **Critical Reviews™. Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 40, n. 3, p. 47-94, 2023.

KUMAR, S. S.; KAVITHA, H. P. Synthesis and Biological Applications of Triazole Derivatives – A Review. **Mini-Reviews. Organic Chemistry**, v. 10, n. 1, p. 40-65, 1 mar. 2013.

LAMBERTH, Clemens. Heterocyclic chemistry in crop protection. **Pest Management Science**, v. 69, n. 10, p. 1106-1114, 29 ago. 2013.

LEAL, L.K.A.M *et al.* Antinociceptive, anti-inflammatory and bronchodilator activities of Brazilian medicinal plants containing coumarin: a comparative study. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 70, n. 2, p. 151-159, maio 2000.

LI, R. *et al.* Analgesic effect of coumarins from *Radix angelicae pubescentis* is mediated by inflammatory factors and TRPV1 in a spared nerve injury model of neuropathic pain. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 195, p. 81-88, jan. 2017.

LI, W. *et al.* Organocatalytic 1,3-dipolar cycloaddition reaction of α,β -unsaturated ketones with azides through iminium catalysis. **Green Chemistry**, v. 17, n. 2, p. 781-784, 2015.

LÓPEZ-ROJAS, P. *et al.* Synthesis and Antimicrobial Activity of 4-Substituted 1,2,3-Triazole-Coumarin Derivatives. **Molecules**, v. 23, n. 1, p. 199, 18 jan. 2018.

MANTERO, F. *et al.* Effect of atenolol and metoprolol on the anticoagulant activity of acenocoumarin. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, v. 17, n. 1, p. 94-96, fev. 1984.

MUKHERJEE, A. G. *et al.* Letrozole: pharmacology, toxicity and potential therapeutic effects. **Life Sciences**, v. 310, p. 121074, dez. 2022..

MUKHERJEE, A. J. *et al.* Organoselenium Chemistry: role of intramolecular interactions. **Chemical Reviews**, v. 110, n. 7, p. 4357-4416, 12 abr. 2010.

MUSTAFA, Y. F.; ABDULAZIZ, N. T. Biological potentials of hymecromone-based derivatives: A systematic review. **Systematic Reviews in Pharmacy**, v. 11, n. 11, p. 438-452, 2020.

NOBEL PRIZE.ORG. **Nobel prize**: chemistry. 2022. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2022/summary/>. Acesso em: 05 maio 2023.

NOGUEIRA, C. W.; BARBOSA, N. V.; ROCHA, J. B. T. Toxicology and pharmacology of synthetic organoselenium compounds: an update. **Archives Of Toxicology**, v. 95, n. 4, p. 1179-1226, abr. 2021.

PAPLAL, B. *et al.* Regioselective synthesis of functionalized 1,2,3-triazoles via oxidative [3+2]-cycloaddition using Zn(OAc)₂ - tBuOOH or ZnO nanoparticle as catalyst system in aqueous medium. **Catalysis Communications**, v. 99, p. 115-120, ago. 2017.

PERRONE, D. *et al.* Biological and therapeutic activities, and anticancer properties of curcumin. **Experimental And Therapeutic Medicine**, v. 10, n. 5, p. 1615-1623, 17 set. 2015.

RADANYI, C. *et al.* Synthesis and biological activity of simplified denoviose-coumarins related to novobiocin as potent inhibitors of heat-shock protein 90 (hsp90). **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, n. 7, p. 2495-2498, abr. 2008.

RAZAVI, B. M. *et al.* Antihypertensive effect of auraptene, a monoterpene coumarin from the genus *Citrus*, upon chronic administration. **Iranian Journal Of Basic Medical Sciences**, v. 18, n. 2, p. 153-158, fev. 2015.

REIS, R. C. N. dos *et al.* Potenciais aplicações medicinais de compostos 1,2,3-triazólicos: uma revisão. **Hu Revista**, v. 48, p. 1-15, 11 ago. 2022.

ROSTOVTSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: copper(i)-catalyzed regioselective $1,4$ -addition of azides and terminal alkynes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 41, n. 14, p. 2596-2599, 15 jul. 2002.

SANTI, C.; SCIMMI, C.; SANCINETO, L. Ebselen and Analogues: pharmacological properties and synthetic strategies for their preparation. **Molecules**, v. 26, n. 14, p. 4230, 12 jul. 2021.

SEUS, N. *et al.* Selenium compounds in Click Chemistry: copper catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of azidomethyl arylselenides and alkynes. **Tetrahedron**, v. 68, n. 51, p. 10419-10425, dez. 2012.

SHAIKH, M. H. *et al.* Synthesis, biological evaluation and molecular docking of novel coumarin incorporated triazoles as antitubercular, antioxidant and antimicrobial agents. **Medicinal Chemistry Research**, v. 25, n. 4, p. 790-804, 19 fev. 2016.

SIBBING, D. *et al.* Oral anticoagulation with coumarin derivatives and antiplatelet effects of clopidogrel. **European Heart Journal**, v. 31, n. 10, p. 1205-1211, 16 fev. 2010.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: Ltc, 2010.

SIMÕES, C. M. O. *et al.* **Farmacognosia**: do produto natural ao medicamento. Porto Alegre: Artmed Editora, 2016.

STEFANACHI, A. *et al.* Coumarin: a natural, privileged and versatile scaffold for bioactive compounds. **Molecules**, v. 23, n. 2, p. 250, 27 jan. 2018.

STEFANI, H. A.; LEAL, D. M.; MANARIN, F. 4-Organochalcogenoyl-1H-1,2,3-triazoles: synthesis and functionalization by a nickel-catalyzed Negishi cross-coupling reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 48, p. 6495-6499, nov. 2012.

SUMRRA, S. H. *et al.* A review on the efficacy and medicinal applications of metal-based triazole derivatives. **Journal Of Coordination Chemistry**, v. 73, n. 20-22, p. 2838-2877, 28 out. 2020.

SWANICK, K. N. *et al.* Synthesis, Structure, Electrochemistry, and Electrochemiluminescence of Thienyltriazoles. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 77, n. 13, p. 5646-5655, 15 jun. 2012.

VOGEL, A. Darstellung von Benzoesäure aus der Tonka-Bohne und aus den Meliloten - oder Steinklee - Blumen. **Annalen Der Physik Und Der Physikalischen Chemie**, v. 64, n. 2, p. 161-166, 1820.

VOGT, T. Phenylpropanoid Biosynthesis. **Molecular Plant**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 2-20, jan. 2010.

WALLSCHLÄGER, D.; FELDMANN, J. 10: Formation, occurrence, significance, and analysis of organoselenium and organotellurium compounds in the environment. **Organometallics in environment and toxicology**, p. 319-364, 2010.

WANG, W. *et al.* Copper(I)-Catalyzed Three-Component Click/Alkynylation: one-pot synthesis of 5-alkynyl-1,2,3-triazoles. **Organic Letters**, v. 18, n. 17, p. 4158-4161, 23 ago. 2016.

WANG, Y. *et al.* Quantitation of Armillarisin A in human plasma by liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. **Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis**, v. 43, n. 5, p. 1860-1863, abr. 2007.

XU, H. *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of novel semicarbazone-selenochroman-4-ones hybrids as potent antifungal agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 29, n. 23, p. 126726, dez. 2019.

YADAV, A.; KAUSHIK, C.P.; KUMAR, M. Hydrazones tethered disubstituted 1,2,3-triazoles: design, synthesis, antitubercular and antimicrobial evaluation. **Journal Of Molecular Structure**, v. 1283, p. 135163, jul. 2023.

ZAIA, J. The 2022 Nobel Prize in Chemistry for the development of click chemistry and bioorthogonal chemistry. **Analytical And Bioanalytical Chemistry**, v. 415, n. 4, p. 527-532, 5 jan. 2023.

ZAMBERLAN, D.C. *et al.* Diphenyl-diselenide suppresses amyloid- β peptide in *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer's disease. **Neuroscience**, v. 278, p. 40-50, out. 2014.

]

ZHOU, C. H.; WANG, Y. Recent Researches in Triazole Compounds as Medicinal Drugs. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 2, p. 239-280, 1 jan. 2012.

ZHU, Yinghong *et al.* Copper(I) Iodide Catalyzed Tandem Reactions of N-Propargyl-N-(2-iodoaryl)amides with Sodium Azide: an efficient synthesis of [1,2,3]triazolo[1,5-a]quinoxalines. **Synlett**, v. 32, n. 08, p. 805-809, 26 fev. 2021.