

# Planejamento e síntese de derivados triazolados da 4-clorometilcumarina

Thaís Munhoz, Vera Lucia Eifler Lima\*

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia  
Av. Ipiranga, 2752, 90610-000 Porto Alegre-RS, Brasil

\*email: veraeifler@ufrgs.br

## Introdução

Cumarinas são originalmente metabólitos secundários de plantas das famílias *Rutaceae* e *Umbeliferae*, incluindo cumaru e lavanda. Apresentam diversas atividades farmacológicas, destacando-se as atividades anticoagulante, antifúngica, antioxidante, anti-inflamatória, antibacteriana, antitumoral e citotóxica e anti-leishmaniose; estando estas associadas à baixa toxicidade. [1]

Quimicamente, compreendem um grande grupo de compostos fenólicos, formados da fusão de um benzeno e um anel  $\alpha$ -pirona, conhecidos como benzopironas. Estruturalmente são lactonas do ácido *o*-hidróxi-cinâmico, sendo o representante mais simples a 1,2-benzopirona. A síntese de cumarinas pode ocorrer por diferentes reações, entre elas, a reação de Pechmann. Essa reação permite a síntese de cumarinas pela condensação de um fenol com  $\beta$ -cetoéster, conduzindo ao produto metilado na posição 4, na presença de um ácido de Brønsted ou de Lewis.

Recentemente, no grupo de pesquisa do Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal, tem-se sintetizado 4-metilcumarinas com atividades antioxidantes e antitumorais. [2,3,4]

Sendo assim objetivou-se sintetizar 4-clorometilcumarinas via reação de Pechmann com variações na posição 6 do anel aromático através de reações de click chemistry na tentativa de aumentar a atividade antioxidante das cumarinas. [5]

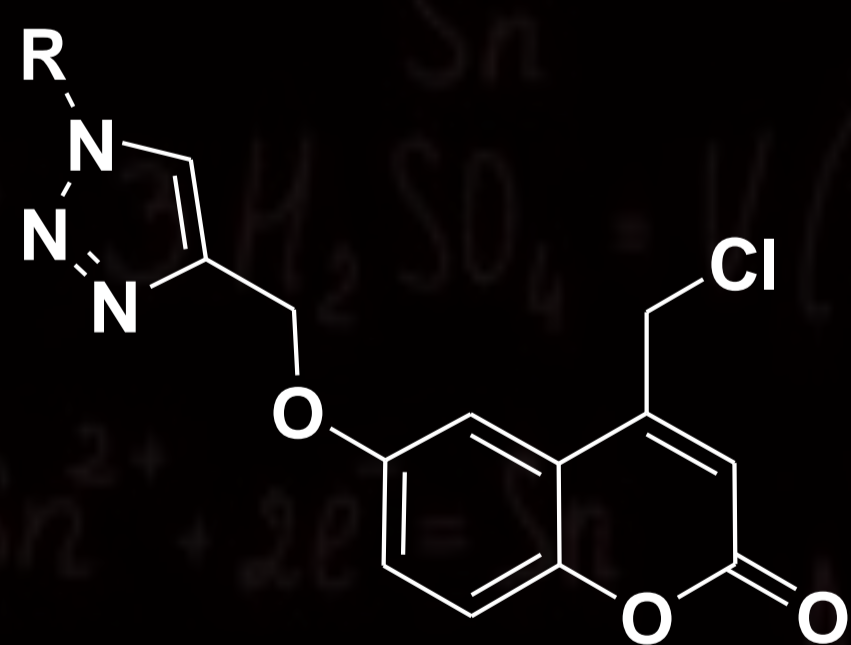


Figura 1. 4-clorometilcumarinas com as variações propostas

## Metodologia

Na primeira etapa, foi obtido a 4-clorometil-6-hidroxycumarina através da condensação de Pechmann entre o 1,4-benzenodiol e o 4-cloroacetoacetato de etila. Após, o composto obtido da primeira etapa foi alquilado com brometo de propargila, gerando um alcino na posição 6 da cumarina. Esse alcino, reagiu com diversas azidas em presença de sulfato de cobre e ascorbato de cobre, gerando derivados triazolados na posição 6 da 4-metilcumarina. A última etapa foi realizada em reator de micro-ondas.

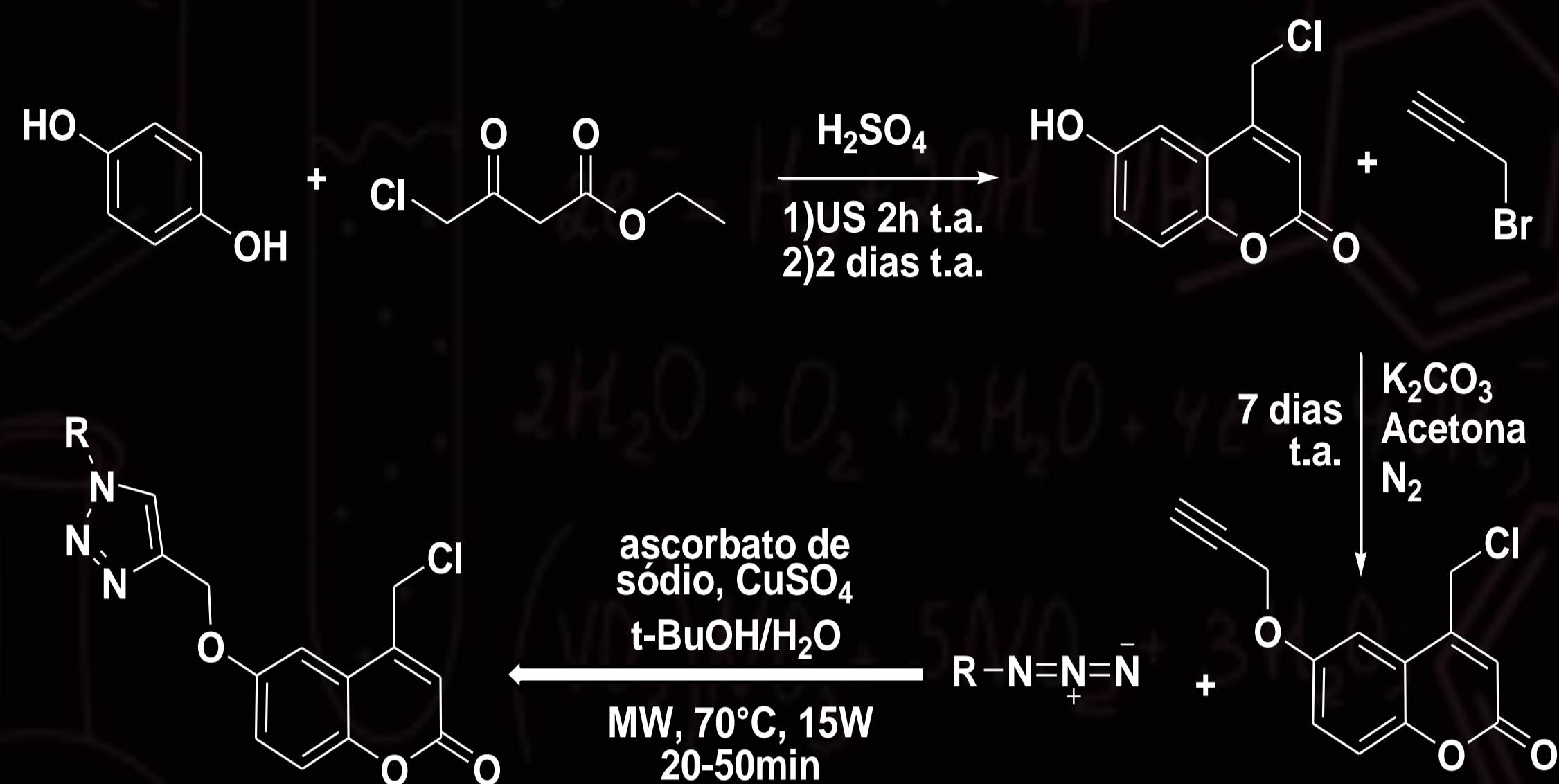


Figura 2. Rota sintética

## Resultados, Discussões

Os intermediários gerados na primeira e segunda etapa foram obtidos com rendimentos satisfatórios (42 e 71% respectivamente), sem necessidade de purificação por coluna cromatográfica. Os produtos tiveram rendimentos variáveis (58-91%), também satisfatórios. As estruturas foram confirmadas por FT-IR e H1RMN. Testes antioxidantes deverão ser feitos para avaliar a atividade antioxidante dos compostos sintetizados

## Referências

- [1] Hoult, J.R.S.; Payá, M. *General Pharmacology*, 1996, 27, 713-722.
- [2] Bubols, G.; Vianna, D. R. Medina-Remon, A.; von Poser, G.; Lamuela-Raventos, R. M.; Garcia, S. C.; Eifler-Lima, V. L.. *Mini- Reviews in Medical Chemistry*, 2013, 13, 318-334.
- [3] Vianna D. R. , L. Ruschel, F. Dietrich, F. Figueiró, F. B. Morrone, R. F. S. Canto, F. Corvello, A. Velho, A. Crestani, H. Teixeira, G. L. von Poser, A. M. O. Battastini, V. L. Eifler-Lima. *MedChemComm*, 2015
- [4] Vianna, D. R.; Bubols, G.; Meirelles, G.; Silva, B.; Rocha, A.; Lanznaster, M.; Monserrat, J.M.; Garcia, S.C.; Von Poser, G.; Eifler-Lima, V.L. *International Journal of Molecular Sciences*, 2012. 13, 7260-7270.
- [5] Carvalho, I. ; Andrade, P. de ; Campo, V. L. ; Guedes, P. M. M. ; Sesti-Costa, R. ; Silva, J. S.; Schenkman, S. ; Dedola, S. ; HILL, L. ; Rejzek, M. ; Nepogodiev, S. ; Field, R. A. *Click chemistry synthesis of a library of 1,2,3-triazole-substituted galactose derivatives and their evaluation against trypanosoma cruzi and its cell surface trans-sialidase. Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 18, p. 2412-2427, 2010.

## Agradecimentos



**LaSOM**

Laboratório de Síntese Orgânica  
Medicinal

