



OTIMIZAÇÃO SUSTENTÁVEL DA REAÇÃO CUAAC EM DERIVADOS CUMARÍNICOS 4-SUBSTITUÍDOS POR MEIO DA SELEÇÃO DE SOLVENTES

Érica T. O. Machado¹; Maristela C. da S. Piedade¹; Sophia P. Pereira¹; Vera Lucia Eifler-Lima¹.

¹Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal (LASOM), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

ericatimm2002@gmail.com

Palavras-Chave: Química verde, Química do clique, Glicerol.

Introdução

As cumarinas são compostos orgânicos heterociclos bicíclicos amplamente reconhecidos como esqueletos privilegiados no design de fármacos. Na literatura há uma diversidade de propriedades biológicas relatadas, entre elas, atividades antioxidante, anti-inflamatória, antibacteriana e antiproliferativa.¹ Essa versatilidade torna a funcionalização do núcleo cumarínico uma estratégia interessante para a obtenção de novas estruturas bioativas. De maneira semelhante, o núcleo 1,2,3-triazólico apresenta características estruturais e farmacológicas relevantes.² Dessa forma, a combinação desses dois farmacóforos em uma única estrutura se torna uma estratégia de hibridação molecular interessante na busca de novos compostos bioativos.³

Nesse contexto, a reação de cicloadição azida-alcino catalisada por cobre (I) (CuAAC) destaca-se como uma das principais ferramentas para a síntese de núcleos 1,2,3-triazóis. A reação de cicloadição de Huisgen, inserida no conceito catalisado por cobre da química do clique (CuAAC), é reconhecida por permitir a associação de dois núcleos químicos em uma única etapa, além de ter critérios como alta eficiência atômica, seletividade e simplicidade operacional⁴, características que contribuíram para o aumento da sua síntese em estruturas de interesse, como no caso do núcleo cumarínico.

Dentre as funcionalizações do núcleo cumarínico com a adição do grupo 1,2,3-triazol, observa-se na literatura uma menor exploração da região estrutural na posição 4 do esqueleto bicíclico quando comparada a outras posições do núcleo⁵, tornando relevante o desenvolvimento de condições capazes de fornecer a formação do produto triazólico com eficiência. A otimização do meio reacional, nesse caso, constitui uma estratégia simples e de baixo custo para a obtenção de melhores resultados sem a necessidade de alterações estruturais no substrato ou sistema catalítico. Além de auxiliarem no processo de obtenção de condições reacionais mais sustentáveis, priorizando a redução do uso de substâncias tóxicas, e visando o menor impacto ambiental possível em ambiente laboratorial. Como exemplo, a substituição de solventes orgânicos convencionais por solventes sustentáveis pode contribuir simultaneamente



para uma melhora na eficiência reacional e para o desenvolvimento de condições reacionais voltadas aos princípios da química verde.

Sob essa perspectiva, o presente trabalho tem como objetivo otimizar a reação de CuAAC aplicada à funcionalização da posição 4 de derivados cumarínicos, visando melhores rendimentos e utilizando como parâmetro o efeito de diferentes sistemas de solventes de menor impacto ambiental.

Material e Métodos

A síntese dos derivados cumarínicos 4-substituídos contendo o núcleo 1,2,3-triazol (figura 1) foi realizada por meio da reação de cicloadição azida-alcino catalisada por cobre (I) (CuAAC).⁴ Como condições reacionais fixas aplicadas a todas as reações, foram utilizados 1 equivalente do derivado cumarínico, 1,2 equivalentes do alcino empregado, 0,1 equivalente de CuSO₄, 0,2 equivalente de ascorbato de sódio. As reações foram conduzidas a 40 °C para melhor solubilização do composto cumarínico, durante 24 h.

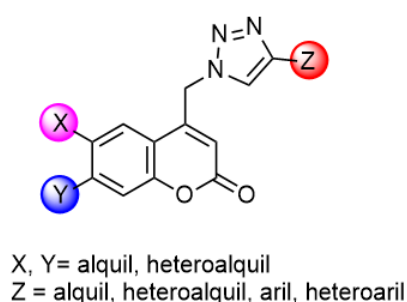


Figura 1. Esqueleto dos compostos cumarina 1,2,3-triazol sintetizados.

A otimização foi realizada de forma linear, mantendo as proporções, tempo reacional, temperatura e volume de solvente constantes, enquanto os diferentes sistemas de solventes foram avaliados. Ao todo, foram investigados seis diferentes entradas:

Entrada	Solvente (4 mL)
1	t-BuOH/H ₂ O ^a
2	EtOH/H ₂ O ^a
3	H ₂ O
4	EtOH
5	H ₂ O/glicerol ^a
6	Glicerol

^aProporção 1:1

Tabela 1. Sistema de solventes avaliados na reação de CuAAC.



Ao final da reação, foi adicionada solução saturada de cloreto de amônia à mistura, e o precipitado formado foi filtrado e seco. Sem necessidade de purificações adicionais. A formação dos produtos é inicialmente acompanhada por cromatografia de camada delgada e os produtos obtidos avaliados e caracterizados estruturalmente por espectroscopia no infravermelho.

Resultados e Discussão

Inicialmente, seguindo a metodologia de referência descrita por Sharpless, foi utilizado como solvente reacional t-BuOH/H₂O (1). O produto obtido teve um rendimento de 20%. Para a entrada 2, trocou-se o solvente mais apolar por EtOH, porém, não foi possível obter o produto final triazolado, observando-se inconsistência quanto a cor, cromatografia de camada delgada e espectro de infravermelho. Em sequência, na entrada 3, houve substituição do sistema de co-



solvência para um solvente único (H_2O) e obteve-se um aumento de 38%. Seguindo a mesma razão, na entrada 4 utilizou-se somente EtOH e o produto final teve como rendimento 23%. Na entrada 5 avaliou-se um novo sistema, utilizando H_2O /glicerol, apresentando um rendimento maior quando comparado as demais entradas, com 61%. Objetivando-se aumentar ainda mais, a entrada 6 foi realizada somente com glicerol, onde foi obtido o maior rendimento, com 66%.

Entrada	Solvente (4mL)	Rendimento (%)
1	t-BuOH/ H_2O^a	20
2	EtOH/ H_2O^a	-
3	H_2O	38
4	EtOH	23
5	H_2O /glicerol ^a	61
6	Glicerol	66

Tabela 2. Rendimentos obtidos para os diferentes sistemas de solventes avaliados na reação de Cuaac.

Entre todas as entradas, a utilização do glicerol como solvente único apresentou o maior rendimento de produto final. O aumento observado está de acordo com Oshimo e colaboradores, que demonstraram em estudos teóricos-experimentais que o glicerol promove maior estabilização do perfil de energia livre do ciclo catalítico da CuAAC quando comparado a outros solventes.⁶ Atribui-se que a maior estabilização obtida na entrada 6 gera favorecimento no efeito entrópico associado à etapa associativa da reação, gerando uma progressão de rendimento não associado somente à polaridade atribuída ao solvente utilizado, mas às propriedades físico-químicas específicas de cada solvente e suas diferentes contribuições energéticas responsáveis pela estabilização do estado de transição da molécula.

Conclusões

No presente estudo, foi possível realizar a otimização de reação de CuAAC aplicada à funcionalização da posição 4 de derivados cumarínicos. A avaliação de diferentes sistemas de solventes de menor impacto ambiental demonstrou que a natureza do meio reacional exerce ingerência sobre a eficiência da reação e a variação exclusiva do meio reacional obteve um rendimento mais de três vezes superior à condição de referência (*t*-BuOH/ H_2O , 1:1) com glicerol (66%). Ademais, além da entrada com glicerol proporcionar o maior rendimento da série, o glicerol representa uma alternativa aliada aos princípios da química verde, evitando a utilização de solventes orgânicos tóxicos convencionalmente empregados na reação. Os resultados obtidos demonstraram que a seleção racional de solventes de menor impacto ambiental pode atuar simultaneamente como estratégia de otimização para maiores rendimentos, e de desenvolvimento de condições sintéticas mais sustentáveis para a obtenção de derivados cumarínicos contendo o núcleo 1,2,3-triazólico.



Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES, FAPERGS e CNPq pelo apoio financeiro. Agradecem também à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Referências

1. CITARELLA, A.; VITTORIO, S.; DANK, C.; IELO, L. Syntheses, Reactivity, and biological applications of coumarins. **Front. Chem.** 12, 1362992, 2024.
2. KOLB, H. C.; SHARPLESS, K. B.; The growing impact of click chemistry on drug Discovery. **Drug Discovery Today**. 8 (24), 1128-1137, 2003.
3. FAN, Y.; Ke, X.; Liu, M.; Coumarin–triazole Hybrids and Their Biological Activities. **J. Heterocyclic Chem.** 55 (791), 791- 802, 2018.
4. KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B.; Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. **Angew. Chem. Int. Ed.** 40, 2004-2021, 2001.
5. UPADHYAY, H. C. Coumarin-1,2,3-triazole Hybrid Molecules: An Emerging Scaffold for Combating Drug Resistance. **Current Topics in Medicinal Chemistry**. 21, 737-752, 2021.
6. OSHIMO, H.; NUKUMI, Y.; SABATTINI, L.; SUGIYAMA, K.; SATO, H.; HIGASHI, M. Analysis of solvent effects on the Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction via three-dimensional reference interaction site model self-consistent field method and solvation free energy decomposition. **J.Mol.Liq.** 448, 129355, 2026.