

SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS 1,4,5-SUBSTITUÍDOS DERIVADOS DO AZT, ATRAVÉS DA UTILIZAÇÃO DE ORGANOCATÁLISE

ALLYA LARROZA MUHAMMAD EID¹; RENATA AZEVEDO BALAGUEZ²,
CAROLINA BAPTISTA GOMES³; DIEGO ALVES⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – allya.larroza@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – renata.balaguez@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – carolgomes.estrela@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Compostos heterocíclicos possuem uma importância incontestável no cotidiano uma vez que, estão presentes nas mais diversas estruturas biologicamente ativas, sendo bastante explorados na indústria como potentes agroquímicos, fármacos e cosméticos.¹ Neste contexto, a azidotimidina, zidovudina ou retovir (AZT **1**), teve sua primeira síntese relatada em 1964 pela Wayne State University School of Medicine. Sua primeira aplicação tinha como intuito combater células de leucemia e cancro. Entretanto, apesar de não demonstrar efeito antitumoral significativo, posteriormente esse composto foi estudado como possível alternativa para combater o vírus da imunodeficiência humana (HIV), onde obteve-se excelentes resultados. Assim, o AZT **1**, tornou-se um fármaco e é administrado até hoje no tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS).²

Outra classe de compostos heterocíclicos muito relevante são os triazóis, uma vez que, atualmente, os mesmos possuem um grande campo de aplicação tais como: agroquímicos, explosivos e fármacos. Assim, o interesse de síntese dessa classe de compostos tem tido um aumento significativo devido a uma diversidade de aplicações em atividades biológicas.³

É possível encontrar na literatura diversos relatos de síntese de triazóis e, grande parte das metodologias relatadas faz uso de reações “*click chemistry*”. Porém, estas metodologias apresentam desvantagens como a utilização de sais de cobre ou de outros metais de transição e, a utilização destes metais, mesmo que em baixas proporções, pode ocasionar danos em testes biológicos.⁴ Deste modo, esta limitação pode ser facilmente reparada através da aplicação de reagentes não-metálicos, como por exemplo, organocatalisadores.⁵

Tendo em vista, a diversidade de áreas a serem exploradas com a síntese de novos compostos com propriedades biológicas, o objetivo deste trabalho é realizar a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-substituídos **3a** derivados do AZT, utilizando como precursores sintéticos o AZT **1** e diversos reagentes dicarbonílicos **2a-p**, através de uma metodologia ambientalmente amigável, utilizando a organocatálise e alguns princípios da química verde, como por exemplo, a economia atômica.

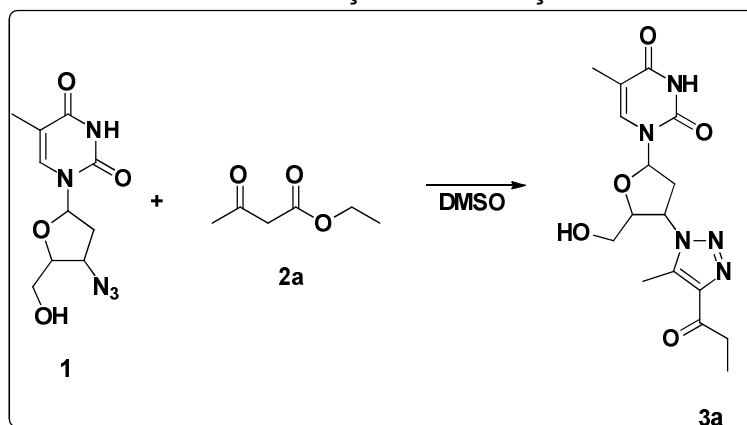
2. METODOLOGIA

Inicialmente, utilizou-se 0,30 mmol de AZT **1**, 0,30 mmol de aceto acetato de etila **2a**, 1,50 mL de DMSO como solvente, 5 mol% de pirrolidina como organocatalisador, em temperatura ambiente. Nessas condições, mesmo após 24 horas de reação, não foi possível observar o consumo dos materiais de partida através de cromatografia de camada delgada, ou seja, não houve a formação do produto desejado **3a**.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como não foi possível observar a formação do produto **3a**, tampouco o consumo dos matérias de partida nas condições avaliadas inicialmente, otimizou-se as condições reacionais afim de alcançar melhores resultados. Neste sentido, avaliaram-se as quantidades estequiométricas do reagente **2a**, o organocatalisador bem como a sua quantidade necessária, além do efeito da temperatura e do tempo reacional, cujos dados estão expressos na Tabela 1.

TABELA 1: Otimização das condições reacionais.^a



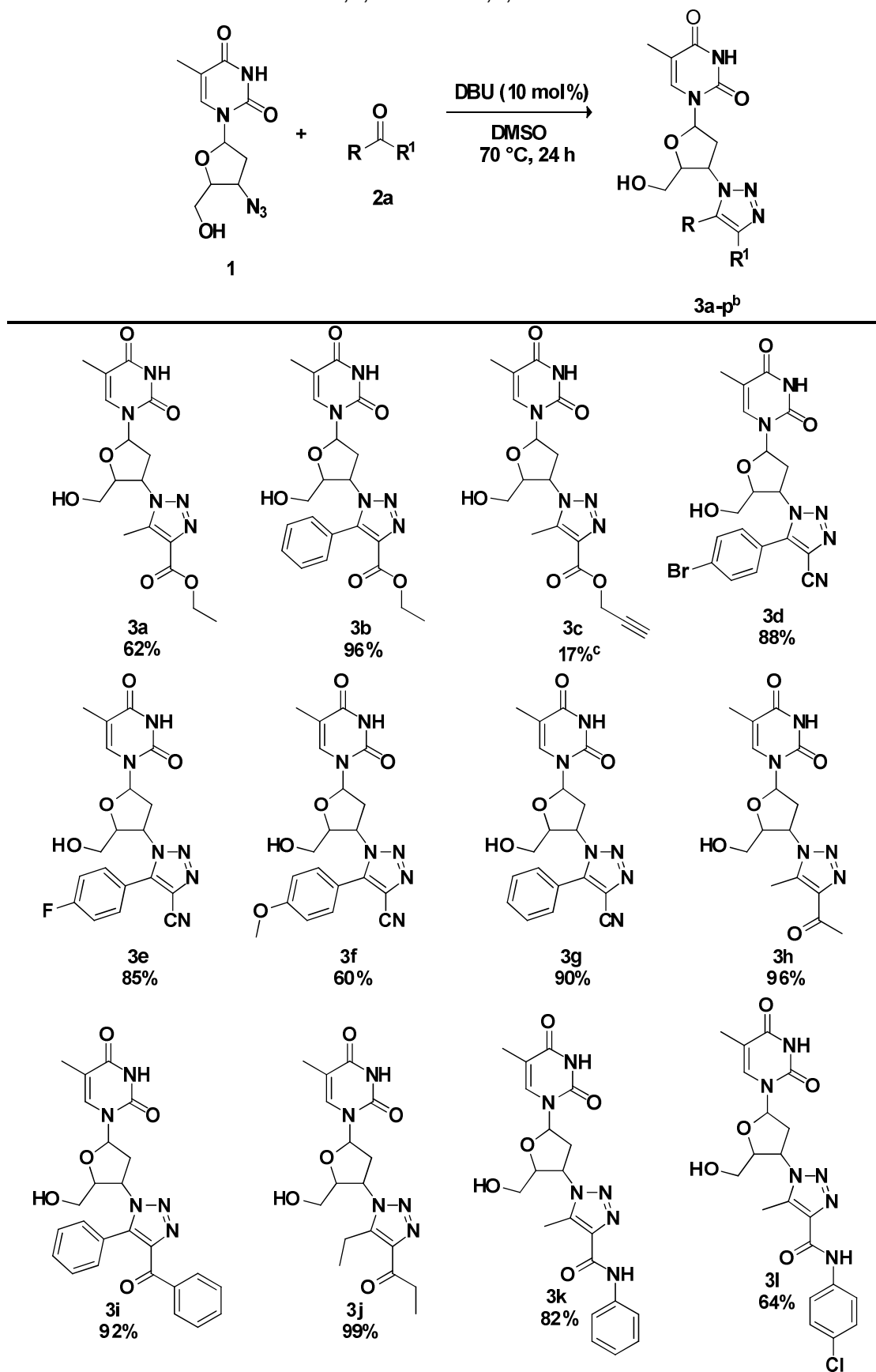
Linha	2a (mmol)	T (°C)	Organocatalisador	Tempo (h)	Rendimento 3a (%) ^b
1	0,30	t.a.	Pirrolidina (5 mol%)	24	-
2	0,30	70	Pirrolidina (5 mol%)	24	-
3	0,36	t.a.	Dietilamina (10 mol%)	24	-
4	0,36	70	Dietilamina (10 mol%)	30	-
5	0,36	t.a.	DBU (10 mol%)	24	-
6	0,36	70	DBU (10 mol%)	24	62
7	0,36	70	DBU (20 mol%)	24	50

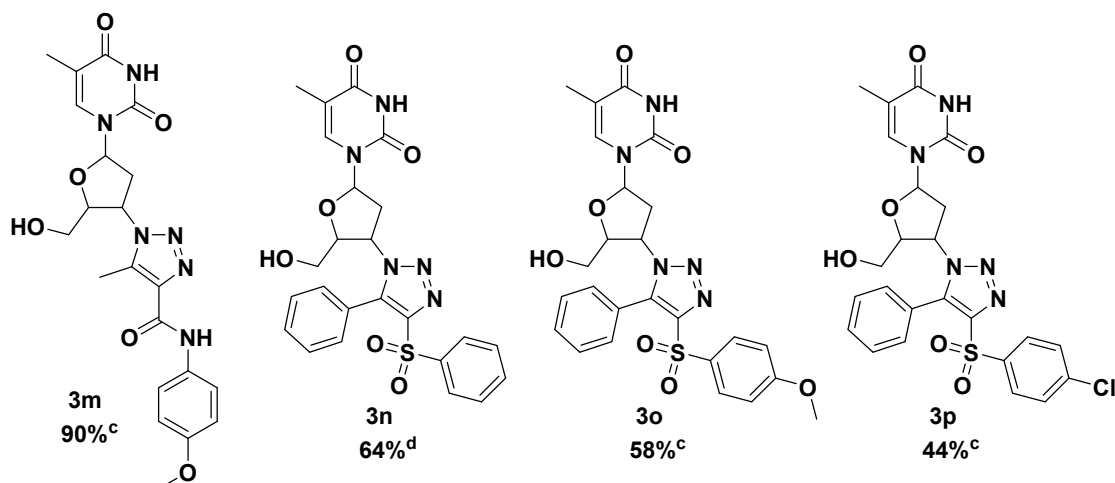
^a Reações realizadas utilizando-se 0,30 mmol de AZT **1**, aceto acetato de etila **2a**, e 1,50 mL de DMSO como solvente. ^b Rendimento do produto isolado.

Ao analisar os dados da Tabela 1, pode-se constatar que a melhor condição reacional foi obtida na Linha 6, utilizando-se 0,30 mmol de AZT **1**, 0,36 mmol de aceto acetato de etila **2a**, 10 mol% de DBU como organocatalisador, à 70 °C, durante 24 h, obtendo-se o produto desejado **3a** com um rendimento de 62%.

Com a melhor condição reacional estabelecida, reagiu-se o AZT **1** com uma variedade de compostos carbonílicos **2a-p**, dentre eles: ésteres, nitrilas, dicetonas, amidas e sulfonas, no intuito de verificar a versatilidade do método desenvolvido. Os rendimentos variaram de bons a excelentes, com algumas excessões, e estão evidenciados na Figura 1.

FIGURA 1: Síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-substituídos derivados do AZT.





^a Reações realizadas utilizando-se 0,30 mmol de AZT **1**, 0,36 mmol de compostos carbonílicos **2a-p**, 10 mol% de DBU como organocatalisador, 1,50 mL de DMSO como solvente, a 70 °C durante 24 h. ^b Rendimento do produto isolado. ^c Tempo reacional de 48 h. ^d Tempo reacional de 72 h.

4. CONCLUSÕES

Tendo em vista a síntese proposta, foram obtidos os produtos 1,2,3-triazóis 1,4,5-substituídos **3a-p** com rendimentos que variaram de 44-99%, utilizando-se como substratos o AZT **1** e compostos carbonílicos **2a-p**, através de uma metodologia mais verde, utilizando-se DBU como organocatalisador e tendo uma excelente economia atômica, que é uma das vantagens das reações “click chemistry”.

Além disso, todos os produtos gerados estão sendo testados *in vitro* e/ou *in vivo*, os quais estão apresentando resultados promissores. A organocatálise, diferentemente dos catalisadores metálicos, não prejudica possíveis aplicações destes compostos na área biológica, sendo assim seu uso é de extrema relevância e economicamente mais viável que catalisadores metálicos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] BEHRA, A. K.; MAJUNDAR, P.; PATI, A.; PATRA, M.; BEHERA, R. K. **Chem. Rev.** 2014, *114*, 2942.
- [2] HORWITZ, J. P.; CHUA, J.; NOEL, M. J. **Org. Chem.** 1964, *29*, 2076.
- [3] ROSTOVTSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B. **Angew. Chem. Int. Ed.** 2002, *41*, 2596.
- [4] BASKIN, J. M.; BERTOZZI, C. R. **QSAR Comb. Sci.** 2007, *26*, 1211.
- [5] COSTA, G. P.; SEUS, N.; ROEHRS, J. A.; JACOB, R. G.; SCHUMACHER, R. F.; BARCELLOS, T.; LUQUE, R.; ALVES, D. J. **Org. Chem.** 2017, *13*, 694.