

## SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS DERIVADOS DA ZIDOVUDINA VIA ORGANOCATÁLISE

CAROLINA BAPTISTA GOMES<sup>1</sup>; RENATA AZEVEDO BALAGUEZ<sup>2</sup>; ALLYA LARROZA MUHAMMAD EID<sup>2</sup>; DIEGO ALVES<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – [carolgomes.estrela@hotmail.com](mailto:carolgomes.estrela@hotmail.com)

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – [renata.balaguez@gmail.com](mailto:renata.balaguez@gmail.com)

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – [allya.larroza@gmail.com](mailto:allya.larroza@gmail.com)

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – [diego.alves@ufpel.edu.br](mailto:diego.alves@ufpel.edu.br)

### 1. INTRODUÇÃO

O AZT (3'-azido-2',3'-dideoximidina) também conhecido como azidotimidina, zidovudina ou retrovir, é um nucleosídeo sintético inibidor da transcriptase reversa e atualmente compõe o tratamento antirretroviral gerando um impacto no aumento da expectativa de vida dos portadores de HIV. Sua síntese foi realizada pela primeira vez em 1964 por Horwitz e colaboradores da Fundação contra o Câncer de Michigan, porém apresentou baixo poder antitumoral. No início da década de 70 foi comprovada sua atividade antiviral sendo o primeiro composto a apresentar atividade anti-HIV. Após a descoberta do AZT como anti-HIV, inúmeros análogos foram sintetizados com o objetivo de se obter fármacos mais eficazes (WANG *et al.*, 2011; ZHAN *et al.*, 2011).

Apesar da eficácia terapêutica, a principal limitação no uso clínico da zidovudina está associada aos seus efeitos colaterais. De fato, esta molécula pode causar toxicidade na medula óssea, fígado e coração (SOUZA *et al.*, 2014).

Como alternativa, o núcleo triazol pode ser usado como elo para combinar diferentes fragmentos para produzir novas moléculas bioativas. A combinação do núcleo triazol com outros heterociclos pode reforçar o mecanismo de ação ou diminuir a toxicidade da molécula alvo (KHARB *et al.*, 2011). Os 1,2,3-triazóis funcionalizados são unidades heterocíclicas que encontram diferentes áreas de aplicações em química orgânica, polimérica, biotecnológica e de materiais. Dentre estas aplicações, destacam-se: antibacterianos, antifúngicos, anticancerígenos, antituberculose, anti-inflamatórios, analgésicos, antivirais, marcadores fluorescentes seletivos, inibidores de protease do vírus HIV e inibidores enzima *Histona deacetilase* (HDAC) (WANG *et al.*, 2010; ZHANG *et al.*, 2017).

No contexto de compostos nitrogenados funcionalizados, a zidovudina (AZT) e seus derivados exibem características estruturais atraentes em química orgânica sintética e biotecnologia (WANG *et al.*, 2011).

Esse interesse biotecnológico está relacionado com o estudo estrutura-atividade (SAR= “*Structure-Activity Relationship*”) que no decorrer dos anos identificou posições e grupos funcionais ativos e inativos em núcleos triazólicos derivados da zidovudina. Esses estudos de SAR vão depender completamente das suas substituições alifáticas ou aromáticas nas posições 1,4-, 1,5-dissubstituídas ou 1,4,5 trissubstituídas do núcleo triazólico e, por essa razão, o design e o desenvolvimento de métodos catalíticos versáteis e ambientalmente benignos despertam grande interesse em grupos de pesquisa na linha de química orgânica (LIN *et al.*, 2010; WANG *et al.*, 2010; VERNEKAR *et al.*, 2015).

Portanto, ainda é necessário estudos sobre as combinações de diferentes substratos e condições reacionais para a síntese de estruturas heterocíclicas altamente funcionalizadas e complexas, destacando-se aquelas contendo

derivados da zidovudina e núcleos 1,2,3-triazólicos. O presente trabalho tem por objetivo sintetizar e caracterizar análogos de 1,2,3-triazóis trissubstituídos derivados do AZT através de reações de cicloadição via organocatálise.

## 2. METODOLOGIA

Para a síntese proposta dos 1,2,3-triazóis trissubstituídos derivados da zidovudina (**3**), foi utilizada uma metodologia adaptada de ALI *et. al.* (2014), a qual se baseia no princípio da cicloadição [3+2] na presença de um organocatalisador. Estas reações foram realizadas em um tubo de ensaio, adicionando-se a zidovudina (**1**), um composto dicarbonílico (**2**), utilizando-se para isto DBU (1,8-diazobicyclo undec-7-eno) como organocatalisador e DMSO como solvente a 70°C. A mistura reacional foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD) até o consumo total dos materiais de partida (**1**) e (**2**). Após o período de 24 horas, a mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna, utilizando-se sílica gel 60 (230-400 mesh – MERCK) como fase estacionária e como eluente, uma mistura de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. O esquema geral da reação está na Figura 1.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a síntese do produto (**3**) desejado, com base na literatura, buscou-se otimizar as condições de reação que possibilitassem uma reação de cicloadição [3+2] regioseletiva entre o grupo azida da zidovudina (**1**) com o acetoacetato de etila (**2**) através de organocatálise (Tabela 1).

Figura 1: Esquema geral para a síntese de 1,2,3-triazóis trissubstituídos (**3**) derivados da zidovudina.

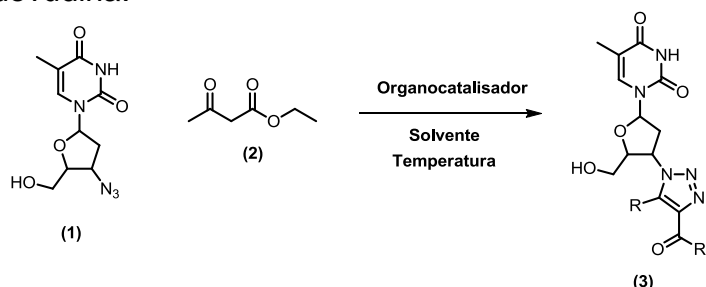


Tabela 1: Otimização das condições de reação na síntese do composto (**3**).

Linha	( <b>2</b> ) (mmolL)	Organocatalisador	T (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	0,3	Pirrolidina (5 molL%)	t.a	24	-
2	0,3	Pirrolidina (5 molL%)	70	24	-
3	0,36	Dietilamina (10molL%)	t.a	24	-
4	0,36	Dietilamina (10molL%)	70	30	-
5	0,36	DBU (10molL%)	70	24	62
6	0,36	DBU (20molL%)	70	24	50

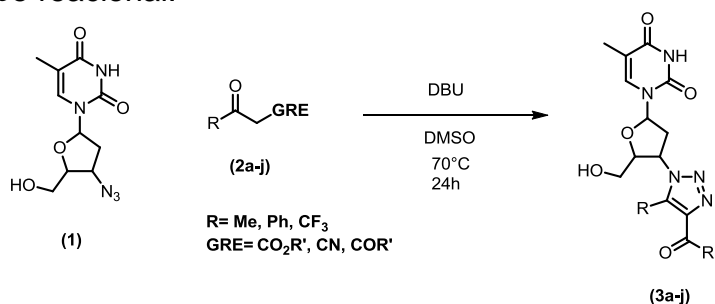
Condições reacionais: AZT (**1**) (0,3 mmol) em 0,6 mL de DMSO. Rendimento do produto isolado. Produto confirmado por Espectrometria de Massas e Ressonância Magnética Nuclear.

Analisando a Tabela 1, observa-se que a Linha 5 pode ser considerada a melhor condição reacional para síntese do composto (**3**), onde reagiu-se a zidovudina (**1**) (0,3 mmol) com o acetoacetato de etila (**2**) (0,36 mmol) na

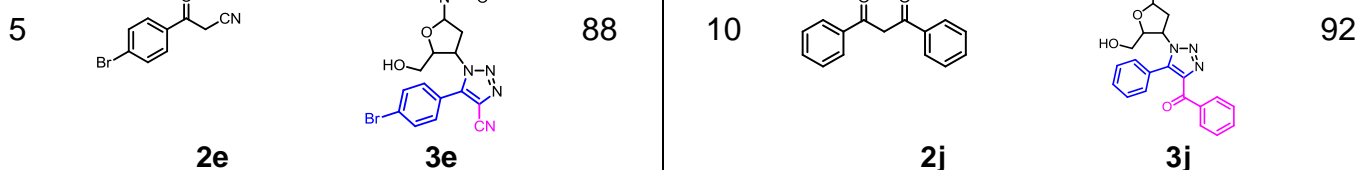
presença de DMSO (0,6 mL) como solvente e 10 mol% de DBU como organocatalisador, a 70 °C no período de 24 horas. Nestas condições o produto desejado (**3**) foi obtido com 62% de rendimento.

Depois de estabelecida a melhor condição reacional a generalidade do método foi avaliada, variando as cetonas  $\alpha$ -funcionalizadas (**2a-j**) com grupos retiradores de elétrons (GRE), tais como, ésteres, nitrilas, cetonas, bem como substituintes como halogênios, metoxilas, metilas, etilas, etc, fornecendo como produto os respectivos 1,2,3-triazóis trissubstituídos (**3a-j**) derivados da zidovudina.

Tabela 2: Escopo reacional.



Linha	Cetonas $\alpha$ -funcionalizadas <b>2a-j</b>	Produto <b>3a-j</b>	Rend. (%)	Linha	Cetonas $\alpha$ -funcionalizadas <b>2a-j</b>	Produto <b>3a-p</b>	Rend. (%)
1			62	6			85
2			96	7			60
3			59	8			96
4			90	9			99



Rend. (rendimento do produto isolado da reação).

#### 4. CONCLUSÕES

Com esse procedimento foi possível sintetizar através da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a zidovudina (**1**) e diferentes cetonas  $\alpha$ -funcionalizadas (**2a-j**), a temperatura de 70 °C, utilizando-se DMSO como solvente e DBU como organocatalisador, 10 exemplos de uma nova classe de compostos (**3a-j**). Destaca-se que a obtenção dos compostos **3a-j** procedeu com rendimentos que variaram de moderados a excelentes (59-99%) e estes compostos serão avaliados quanto às suas atividades toxicológicas e farmacológicas.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALI, A.; CORRÊA, A. G.; ALVES, D.; SCHPECTOR, J. Z.; WESTERMANN, B.; FERREIRA, M. A. B.; PAIXÃO, M. W. An efficient one-pot strategy for the highly regioselective metal-free synthesis of 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles. **Chem. Commun.**, v.50, p.11926, 2014.
- KHARB, R.; SHARMA, P.C.; SHAHAR YAR, M. Pharmacological significance of triazole scaffold. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry** v.26, p.1-21, 2011.
- LIN, J.; ROY, V.; WANG, L.; YOU, L.; AGROFOGLIO, L.; DEVILLE-BONNE, D.; MCBRAYER, T.; COATS, S.; SCHINAZI, R.; ERIKSSON, S. 3'-(1,2,3-Triazol-1-yl)-3'-deoxythymidine analogs as substrates for human and *Ureaplasma parvum* thymidine kinase for structure-activity investigations. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.18, p.3261-3269, 2010.
- WANG, Q.; HU, W.; WANG, S.; PAN, Z.; TAOB, L.; GUO, X.; QIAN, K.; CHEN, C.; LEE, K.; CHANG, J. Synthesis of new 2'-deoxy-2'-fluoro-4'-azido nucleoside analogues as potent anti-HIV agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.46, p.4178-4183, 2011.
- SOUZA, D. de; MARIANO, D. O. C.; NEDEL, F.; CHULTZE, E.; CAMPOS, V. F.; SEIXAS, F.; SILVA, R. S da; MUNCHEN, T. S.; ILHA, V.; DORNELLES, L.; BRAGA, A. L.; ROCHA, J. B. T.; COLLARES, T.; RODRIGUES, O. E. D. New Organochalcogen Multitarget Drug: Synthesis and Antioxidant and Antitumoral Activities of chalcogenozidovudine Derivatives. **J. Med. Chem.** 2014.
- VERNEKAR, S. K.; QIU, L.; ZHANG, J.; LI, J. K. H.; GERAGHTY, R. J.; WANG, Z. 5'-Silylated 3'-1,2,3-triazolyl thymidine analogues as inhibitors of West Nile virus and Dengue virus. **J. Med. Chem.**, 2015.
- WANG, Q.; LI, Y.; SONG, C.; QIAN, K.; CHEN, C.; LEE, K.; CHANG, J. Synthesis and anti-HIV activity of 2'-deoxy-2'-fluoro-4'-C-ethynyl nucleoside analogs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.20, p.4053-4056, 2010.
- ZHANG, D.; ZHANG, Y.; LI, J.; ZHAO, T.; GU, Q.; LIN, F. Ultrasonic-assisted synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles via various terminal acetylenes and azide and their quorum sensing inhibition. **Ultrasonics Sonochemistry**, v.36, p.343-353, 2017.