



## SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZOIL-ESTERES DERIVADOS DE ÁCIDOS GRAXOS VIA ORGANOCATÁLISE

CAROLINE LANDIM CORRÊA<sup>1</sup>; CAROLINA GOMES<sup>2</sup>; DIEGO ALVES<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – caroollandim67@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – carolgomes.estrela@hotmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br

### 1. INTRODUÇÃO

Compostos heterocíclicos representam uma das unidades estruturais mais importantes em moléculas bioativas naturais e sintéticas (DEBIA et.al., 2018). Nessa linha, os 1,2,3-triazóis são uma classe interessante de heterociclos sintéticos amplamente utilizados em bioatividades como analgésica, anti-inflamatória, antiviral, antimicrobiana, antifúngica, antibacteriana, antituberculose, antitumoral e antiproliferativa (MAO et.al., 2017; ZHANG et.al., 2017).

O núcleo de 1,2,3-triazol pode ser usado como um elo para combinar diferentes fragmentos produzindo novas moléculas bioativas por meio de organocatalisadores que aceleram reações na ausência de metais (DHEER et.al., 2017; KHARB et.al., 2011). Reddy e Ramachary (2019) vêm desenvolvendo diferentes trabalhos envolvendo organocatálise. Dentre eles, destaca-se o desenvolvimento de um protocolo catalítico geral para a síntese regioseletiva de compostos triazólicos envolvendo azidas orgânicas arílicas ou vinílicas e cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas alifáticas, arílicas ou sulfuradas.

Por outro lado, os ácidos graxos pertencem a uma classe fisiologicamente importante de moléculas envolvidas no armazenamento de energia celular, estrutura de membrana e em várias vias de sinalização, logo, derivados de ácidos graxos vem ganhando destaque na literatura (MANNEGANTI et.al., 2015). Já foi relatada potencial atividade biológica de compostos triazólicos associados à ácidos graxos na área antimicrobiana, antifúngica (JÓZWIAK et.al., 2018) e anticancerígena (MANNEGANTI et.al., 2015; Kuznetsova et.al., 2013).

Tendo em vista a importância dessas classes de compostos, o presente trabalho tem por objetivo sintetizar e caracterizar análogos de 1,2,3-triazóis trissubstituídos derivados de ésteres de ácidos graxos através de reações de cicloadição via organocatálise, a fim de combinar em uma mesma estrutura os efeitos benéficos do núcleo heterocíclico e de ésteres derivados de ácidos graxos.

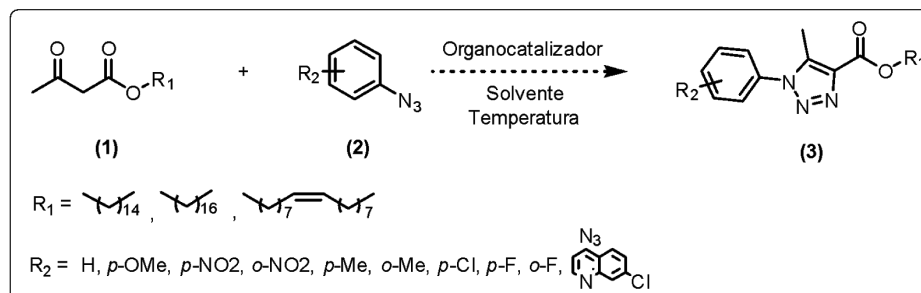
### 2. METODOLOGIA

Inicialmente, os substratos ésteres graxos **1a**, **1k** e **1l** derivados dos ácidos graxos palmítico (C16:0), esteárico (C18:0) e oleico (C18:1), respectivamente, foram cedidos pela Universidade Federal do Rio Grande (FURG). A síntese desses acetoacetatos graxos foi realizada através do protocolo desenvolvido pelo Laboratório Kolbe de Síntese Orgânica, descrito em WEBER et. al. (2016).

Para a síntese proposta dos compostos 1,2,3-triazóis trissubstituídos derivados de ésteres de ácidos graxos (**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 um éster de ácido graxo (**1**), fenil azida (**2**), como organocatalisador utilizando-se DBU (1,8-diazobicyclo undec-7-eno) e DMSO como solvente a 70 °C. A mistura reacional foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD) até

o consumo total do substrato **(1)**. Após um período de 3 a 6 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 descrito na Figura 1.

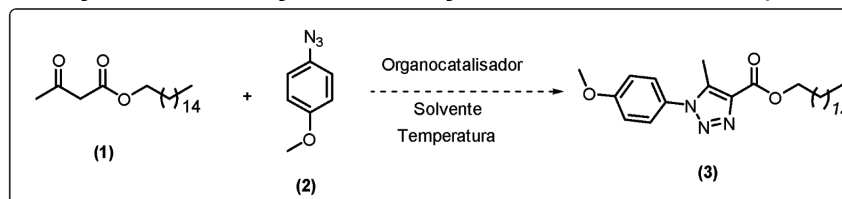
Figura 1: Esquema geral para a síntese de 1,2,3-triazóis trissubstituídos **(3)** derivados do éster de ácido graxo.



### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

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

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



Linha	Organocatalisador	T (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>(a)</sup>
1	Dietilamina (10 molL%)	t.a	48	NO <sup>(b)</sup>
2	Dietilamina (10 molL%)	70	7	52
3	Dietilamina (20 molL%)	70	48	63
4	Pirrolidina (20 molL%)	70	48	59
5	Trietilamina (20 molL%)	70	48	33
6	DBU (20 molL%)	70	6	71
7	<b>DBU (10 molL%)</b>	<b>70</b>	<b>3</b>	<b>86</b>
8	DBU (5 molL%)	70	3	80

Condições reacionais: acetoacetato palmítico (0,2 mmol) em 0,6 mL de DMSO. Produto confirmado por Espectrometria de Massas e Ressonância Magnética Nuclear. <sup>(a)</sup>Rendimento do produto isolado.

<sup>(b)</sup>NO = Não foi observada a formação do produto por cromatografia em camada delgada.

Analisando a Tabela 1, observa-se que a Linha 7 pode ser considerada a melhor condição reacional para síntese do composto **(3)**, porém optou-se por utilizar a linha 8, a qual possibilita a formação do produto desejado com menor

concentração de organocatalisador, mantendo um rendimento excelente. Para tal, reagiu-se o acetoacetato palmítico (0,2 mmol) (**1**) com a *p*-metoxi-fenilazida (0,3 mmol) (**2**) na presença de DMSO (0,6 mL) como solvente e 10 mol% de DBU como organocatalisador, a 70 °C no período de 3 horas. Nestas condições o produto desejado (**3**) foi obtido com 80% de rendimento.

Depois de estabelecida a melhor condição reacional, a versatilidade do método foi avaliada variando-se as arilazidas (**3a-j**) de acordo com Figura 2. Este método foi estendido para os substratos acetoacetato esteárico e acetoacetato oleico, fixando a *p*-metoxi-fenilazida, gerando o produto desejado (**3k e 3l**) com 54% e 10% de rendimento, respectivamente (Figura 3).

Figura 2: Versatilidade do método com variação de arilazidas.

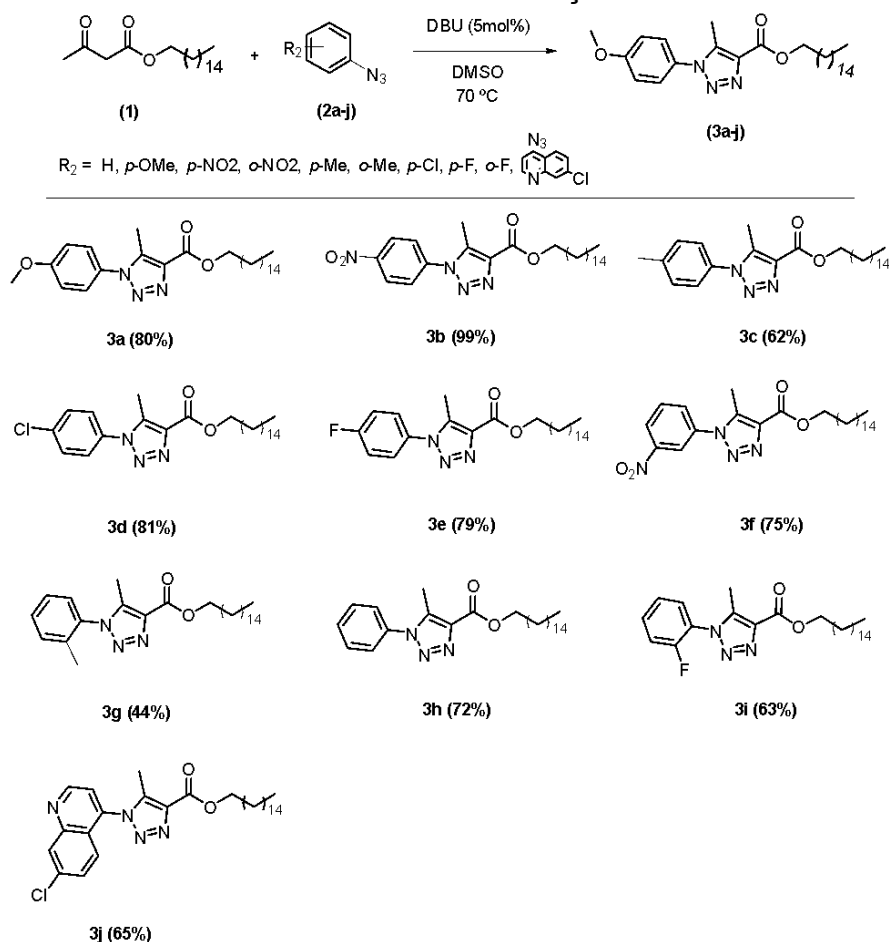
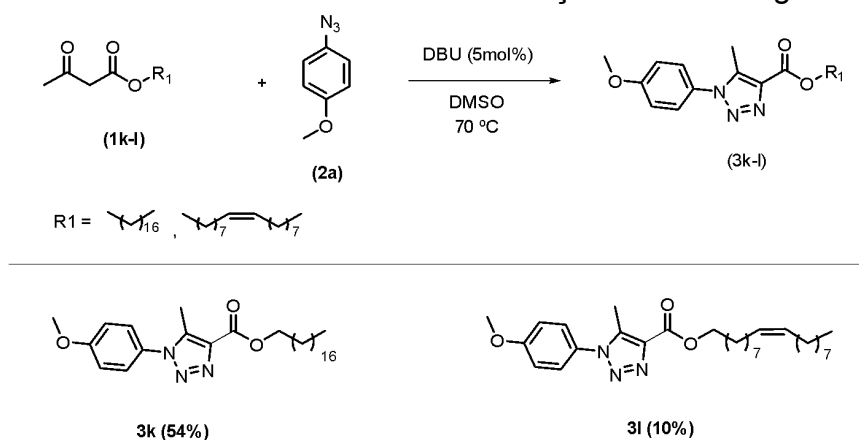


Figura 3: Versatilidade do método com variação de ésteres graxos.





## 4. CONCLUSÕES

Diante do exposto, conclui-se que através do procedimento apresentado foi possível sintetizar 12 exemplos de novos compostos (**3a-l**) via reação de cicloadição [3+2] entre diferentes ésteres de ácidos graxos (**1a**, **1k**, **1l**) e arilazidas (**2a-j**). Destaca-se que a obtenção de compostos **3a-j** deu-se com rendimentos que variaram de moderados a excelentes (44-99%), já a obtenção dos compostos de **3k** (54%) e **3l** (10%) procedeu-se com rendimentos de baixo a moderado, sendo necessários mais estudos. Com base na complexidade dos compostos sintetizados os resultados obtidos até o presente momento se mostram promissores e esses compostos serão avaliados quanto às suas atividades biológicas.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALI, AKBAR; CORREA, ARLENE G.; ALVES, DIEGO; ZUKERMAN-SCHPECTOR, JULIO; WESTERMANN, BERNHARD; FERREIRA, MARCO A. B.; PAIXAO, MARCIO 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.
- DEBIA, N. P.; SARAIVA, M. T.; MARTINS, B. S.; BEAL, R.; GONÇALVES, P. F.; RODEMBUSCH, F. S.; ALVES, D.; LÜDTKE, D. S. Synthesis of Amino Acid-Derived 1,2,3-Triazoles: Development of a Nontrivial Fluorescent Sensor in Solution for the Enantioselective Sensing of a Carbohydrate and Bovine Serum Albumin Interaction. **J. Org. Chem.**, v.83, p.1348–1357, 2018.
- DHEER, D.; SINGH, V.; SHANKAR, R. Medicinal Attributes of 1,2,3-Triazoles: Current Developments. **Bioorg. Chem.**, v.71, p.30, 2017.
- JÓZWIAK, M.; STEPIEN, K.; WRZOSEK, M.; OLEJARZ, W.; KUBIAK-TOMASZEWSKA, G.; FILIPOWSKA, A.; FILIPOWSKI, W.; STRUGA, M. Synthesis, Structural Studies and Biological Evaluation of Connections of Thiosemicarbazide, 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole with Palmitic Acid. **Molecules**, v.23, p.822, 2018.
- MANNEGANTI, V.; BETHALA, L. A. P. D.; RACHAPUDI, B. N. P.; SINGH, A.; UMMANNI, R. Design, synthesis and anticancer activities of novel unsaturated fatty acid-based  $\beta$ -hydroxy 1,2,3-triazoles. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**. v.6; p.1635-1649, 2015.
- MAO, L.; XU, G.; SUN, B.; JIANG, Y.; DONGA, W.; ZHANG, S.; SHENA, J.; HEC, X. Design, synthesis and antibacterial evaluation of novel 1,2,3-triazole derivatives incorporating 3'-deoxythymidine. **Journal of Chemical Research**, v.41, p.645–649, 2017.
- KHARB, R.; SHARMA, P. C.; YAR, M. S.. Pharmacological significance of triazole scaffold. **J. Enzyme Inhib. Med. Chem.**, v.26, p.1-21, 2011.
- REDDY, G. S.; RAMACHARY, D. B. Reaction engineering and photophysical studies of fully enriched C-vinyl-1,2,3-triazoles, **Org. Chem. Front.**, 2019.
- WEBER, A. C. H.; BATISTA, T. C.; GONÇALVES, B.; HACK, C. R. L.; PORCIUNCULA L. M.; TREPTOW, T. G. M.; D'OCA, C. DA R. M.; RUSSOWSKY, D.; D'OCA, M. G. M. Synthesis of Fatty Acetoacetates Under Microwave Irradiation Catalysed by Sulfamic Acid in a Solvent-Free System. **J. Am Oil Chem Soc**, 2016.
- 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.