

DESENVOLVIMENTO SINTÉTICO DE GLICOGLÍCERO-TRIAZÓIS PIRIMIDÍNICOS INÉDITOS

Erika R. C. de Araújo¹; Ronaldo N. de Oliveira².

^{1,2} Universidade Federal Rural de Pernambuco-Departamento de Química (UFRPE), Recife-Pe.
Erika.renata@ufrpe.br.

Palavras-Chave: Azida, CuAAC, Pirimidinas.

Introdução

As doenças virais constituem um desafio persistente à saúde pública, devido as crescentes mutações. No Brasil destacam-se as arboviroses transmitidas pelo *Aedes aegypti*, cujos surtos estão cada vez mais severos, tornando relevante a busca por novos e potentes fármacos capazes de suprir essa demanda. Dentre a classe de compostos orgânicos com potencial bioativo, os heterocíclicos vêm ganhando destaque por sua versatilidade. Entre os mais populares estão os heterocíclicos de nitrogênio, que constituem mais de 50% dos fármacos existentes, como por exemplo, o tenofovir e o cidofovir, que possuem atividade antiviral (Heravi, 2020). Dentro dessa classe, vale ressaltar os derivados pirimidínicos, que exibem diversos potenciais farmacêuticos, entre eles os efeitos antitumorais, antifúngicos e antivirais. Em muitos casos, esses compostos possuem como base os ácidos nucléicos timina, citosina e uracila, os três principais componentes do DNA e RNA (Alsharif et al., 2023). Essa composição confere à molécula características de interesse sintético, tornando seus derivados, a 1-fenil-1H-pirazolo[3,4]pirimidina e o 5-fluoruracil, moléculas atividades biológicas relevantes (Manna et al., 2024). Também vale salientar a importância farmacêutica dos núcleos triazólicos, cujos derivados possuem ação antiviral, antibacteriano e anticancerígeno, como é o caso da ribavirina utilizada no tratamento da hepatite C (Kumar et al., 2021). Além disso, tais núcleos podem ser obtidos por diversas metodologias, sendo uma delas a reação de cicloadição catalisada por cobre, que produz de maneira seletiva apenas o isômero 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituídos em curtos tempos reacionais (Dixit et al., 2021).

Além da contribuição terapêutica, a síntese orgânica também está diretamente ligada à sustentabilidade. O uso de matérias-primas renováveis, a redução de solventes tóxicos e a aplicação de materiais de baixo custo representam algumas das principais estratégias da chamada síntese verde. Nesse contexto, os carboidratos se destacam por serem uma fonte renovável de biomassa, além de apresentarem ampla diversidade estrutural e baixo custo. Seus derivados podem ser utilizados na produção de combustíveis, compostos químicos e polímeros sintéticos (Dutta, 2024). Na síntese de fármacos, os derivados de carboidratos têm sido amplamente estudados devido a suas propriedades antioxidante, antiviral, antimicrobiana e anticancerígena. Como exemplo disso pode-se observar a presença dos glicanos em diversas composições farmacêuticas, incluindo a heparina (anticoagulante), a fidaxomicina (antimicrobiano), a eritromicina (antibiótico), o zanamivir e oseltamivir (antivirais) (Pan et al., 2021) (Jiang et al., 2021). Além de suas propriedades terapêuticas, os carboidratos podem ser incorporados a outras moléculas com o intuito de ampliar o seu potencial bioativo, os chamados híbridos. Em moléculas com aplicações biológicas já descritas é possível observar, nos híbridos com carboidratos, o aumento da solubilidade em água e a potencialização da atividade biológica ou até novas aplicabilidades (Mishra et al., 2024).

No contexto da sustentabilidade destaca-se também o glicerol. A produção do biodiesel gera uma grande quantidade de subproduto, o glicerol, que atualmente é utilizado nas indústrias de cosméticos, plásticos e na agricultura. Na síntese orgânica, esse subproduto

ganhou destaque através de seu derivado, o carbonato de glicerol, que possui ampla reatividade graças ao seu anel eletrofílico e sua hidroxila nucleofílica. Assim, é muito utilizado como intermediário, como no caso do carbonato de glicerol tosilado (Gade, 2022). Dessa forma, o presente trabalho busca sintetizar novos compostos bioativos a partir da síntese de glicoglícero-triazóis pirimidínicos, visando seu potencial biológico contra vírus, em especial o da chikungunya e o da dengue.

Material e Métodos

Síntese do azido-glícero

Fez uma solução do glicerol (108,7 mmol) em DCM, em seguida adicionou o dimetilcarbonato (0,26 mmol) em refluxo a 78°C por 5 horas, após o término da reação, realizou a adição de acetona para precipitação do K_2CO_3 com posterior filtração para retirada do mesmo; resultando no carbonato de glicerol (CG) com 94% de rendimento. Em seguida, preparou uma solução do CG em DCM, com posterior adição do cloreto de tosila (89,4 mmol) e da Et_3N permanecendo em agitação por 16 horas a temperatura ambiente. Ao término, realizou uma extração utilizando o DCM e água destilada seguida de uma cristalização com Hex e AcOEt. Obtendo 59% do carbonato de glicerol tosilado (CGT). Em sequência solubilizou o CGT (7,4 mmol) em DMF e adicionou a azida de sódio (14,9 mmol) levando ao micro-ondas com uma pressão de 15 bar, em 150W, a 70°C por 30 minutos. Ao fim da reação foi realizada uma extração utilizando DCM e água destilada, obtendo o azido-glícero com 90% de rendimento.

Síntese do azido-açúcar

Fez uma solução da D-Glicose (5,55 mmol) em anidrido acético, seguida pela adição de iodo (0,394 mmol), a mistura foi levada ao ultrassom por 30 min. Ao fim da reação foi realizada a adição de uma solução de $NaHSO_3$ 20% para neutralizar o iodo, seguida por uma extração utilizando DCM e uma solução saturada de $NaHCO_3$; resultando no acetil glicosil com 1,96 g do produto bruto. Fez uma solução do acetil glicosil (2,56 mmol) com uma mistura de 2,5 ml de HBr 48% para 10 ml de anidrido acético; a mistura reacional foi levada ao ultrassom por 1,3 h entre 15-20°C. Ao fim foi adicionado $NaHCO_3$ para neutralizar o HBr seguida pela extração do produto utilizando DCM, assim obteve 1 g do brometo de glicosila bruto que seguiu para a etapa de azidação utilizando 0,27 g de azida de sódio e uma mistura de solventes na proporção 1:3,5 (Água/Acetona). A mistura reacional foi levada ao ultrassom e após o tempo de 1 h, realizou uma extração com DCM seguida por uma cristalização com DCM e EtOH. Obtendo 45% do azido-açúcar.

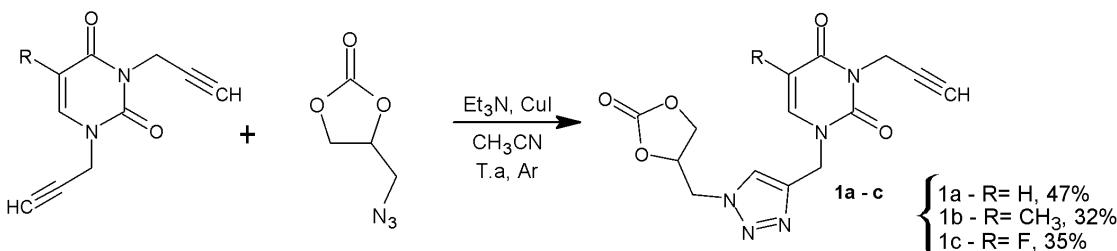
Síntese das bases bisalquiladas

As bases pirimidínicas (uracila, timina e fluoruracila) foram dissolvidas em DMF, seguida pela adição do K_2CO_3 (1 eq) e do brometo de propargílico (80%) (2,2 eq) com o tempo reacional de 2,4 h para uracila, 4h para timina e 24 h para fluoruracila em temperatura ambiente; obtendo os alcinos bis com 39%, 27% e 70% respectivamente. A purificação ocorreu em coluna cromatográfica utilizando Hex/AcOEt (7:3).

Síntese dos glicero-triazóis

Fez uma solução das bases bisalquiladas (1,5 mmol), solubilizadas em acetonitrila, adicionou 0,15 mmol do iodeto de cobre, 0,15 mmol de trietilamina e 1,8 mmol do azido-glícero. Que permaneceu em agitação e atmosfera inerte a temperatura ambiente pelo tempo variado de 40 min a 1,3 h ao fim observou a formação de compostos mono e bistriazólicos, assim realizou a purificação através de coluna cromatográfica com sistema AcOEt/MeOH(9:1). Obtendo os monotriazóis (**1a-c**) com 47%, 32% e 35% para uracila, timina e fluor, respectivamente. De acordo com o esquema 1.

Esquema 1: Síntese dos Glícero-triazóis pirimidínicos.

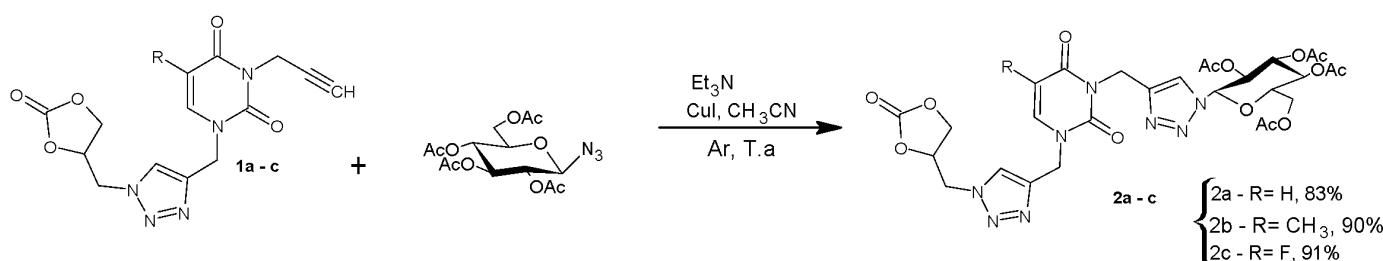


Fonte: Autor.

Síntese dos glicoglicero-triazóis

Fez uma solução dos mono glícero-triazóis (**1a-c**) (0,14 mmol) em acetonitrila e adicionou o CuI (0,014 mmol), a Et₃N (0,014 mmol) e o azido-açúcar (0,21 mmol). A mistura permaneceu em agitação e atmosfera inerte a temperatura ambiente por 1h obtendo os bistriazóis da uracila, timina e flúor (**2a-c**) com 83%, 90% e 91% de rendimento, respectivamente. A purificação ocorreu através de coluna cromatográfica com sistema AcOEt/MeOH(9:1). De acordo com o esquema 2.

Esquema 2: Síntese dos Glicoglicero-triazóis.



Fonte: Autor.

Os produtos sintetizados foram caracterizados por meio de infravermelho e RMN onde foi possível confirmar a formação dos produtos de interesse. Os espectros de ¹H e ¹³C RMN em DMSO e CDCl₃ foram realizados no equipamento de 400 MHz na Central Analítica da Université d'ORLÉANS. Os espectros de IV foram realizados no equipamento (BRUKER IFS66) com FT em ATR localizado no DQF-UFPE.

Resultados e Discussão

Inicialmente, seguindo a metodologia aplicada por Rousseau e colaboradores (2009), realizou a síntese do CG pela transcarbonatação do glicerol pelo dimetilcarbonato, obtendo 94% de rendimento na forma de um óleo incolor; em seguida realizou a tosilização do CG com cloreto de tosila em meio alcalino, obtendo um sólido branco, CGT, com 59% de rendimento e por fim realizou a substituição nucleofílica do CGT com azida de sódio, conseguindo o azido-glicero com aspecto de óleo amarelo e 90% de rendimento. Foi possível a confirmação da estrutura ao observar as absorções, no espectro de infravermelho, em 2928,5 cm⁻¹ relacionadas ao estiramento vibracional da ligação carbono hidrogênio (C-H); em 2105 cm⁻¹ relacionada ao estiramento vibracional do grupo azido (N₃) e em 1785 cm⁻¹ relacionada ao estiramento vibracional do grupo carbonila (C=O).

Em seguida, foi utilizada a metodologia descrita por Silva e colaboradores (2013) para a obtenção do azido-açúcar a partir da D-Glicose. As reações foram realizadas no ultrassom, uma técnica que vem ganhando destaque na síntese orgânica por apresentar bons rendimentos

em curto tempo reacional em comparação com o aquecimento convencional (Brahmachari e *et al*; 2021). Inicialmente, realizou-se a etapa de acetilação, resultando no acetil glicosil, um intermediário eficiente em reações de substituições nucleofílicas. A segunda etapa realizada constituiu na bromação, de grande relevância por definir a estereoquímica do produto, fornecendo exclusivamente o anômero α . Essa seletividade pode ser atribuída ao efeito anomérico no qual os pares de elétrons não ligantes do oxigênio presente no anel interagem repelindo o par de elétron não ligante do halogênio. Esse fenômeno estabiliza preferencialmente a posição na qual o brometo está axial, configuração α (Silva, *et al*; 2013). Os haletos de glicosila são importantes doadores de glicosil por fornecerem a estereoquímica definida no carbono anomérico e em reações Sn^2 leva preferencialmente a formação do produto β . Assim, ao reagir o brometo de glicosila com NaN_3 , obteve o β -azido-açúcar de interesse com 57% de rendimento e em forma de cristais brancos. Ao fim, foi realizado a análise de infravermelho onde foi possível observar as absorções em 2117 cm^{-1} característica do estiramento vibracional do grupo azido (N_3) e em $1752\text{-}1780\text{ cm}^{-1}$ características do estiramento vibracional da carbonila do grupo acetil (C=O)

Para a síntese das bases bisalquiladas optou-se pelo uso das pirimidínicas (uracila, timina, fluoruracila) foi utilizado a metodologia descrita por Krim e colaboradores (2009). Em todas as sínteses observou-se a presença dos compostos mono e bisalquilados bem como a presença de pequenas quantidades do produto de partida. Para a timina, que obteve 27% do composto bisalquilado, foi observada a preferência pela formação do composto monoalquilado. Boncel e colaboradores (2008) apontam que, o grupo metila que é eletrodoador favorece a desprotonação no N-1 do anel pirimidínico deixando-o mais reativo o que pode ser um dos possíveis motivos para a preferência observada. Com isso, torna-se uma alternativa viável a posterior realização de testes com tempos reacionais elevados, tendo em vista que a presença do grupo flúor (eletroretirador) apresentou bons rendimentos em tempos maiores. Ademais, os produtos de interesse 1,3-propargiluracil e 1,3-propagilfluoruracil foram obtidos com 39% e 70% de rendimento. Nos espectro de infravermelho foi possível observar absorções próximo a 2100 cm^{-1} característica do estiramento vibracional da tripla ligação (C tripla C) e próximo a 3300 cm^{-1} características do estiramento vibracional da ligação C-H de alcinos terminais, confirmando assim a formação do produto de interesse.

Por fim, para a síntese dos triazóis utilizou-se a metodologia por cicloadição catalisada por cobre(I) (CuAAC) que é descrita pela literatura como uma das mais eficientes e rápidas formas de síntese, além de ser seletiva formando apenas o isômero 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído (Haldon e Pérez, 2015). A reação ocorreu em atmosfera inerte para evitar a oxidação do cobre(I) a cobre(II), também utilizou a base Et_3N para contribuir com a desprotonação dos alcinos, de acordo com adaptações das metodologias utilizadas por Andreeva e colaboradores (2021), Negro-Silva e colaboradores (2013), Matos, José (2022). De início realizou a formação dos glicero-triazóis, a partir das bases bisalquiladas e do azido-glícero, obtendo para a uracila (**1a**) 47% em forma de um sólido amorfo amarelo, para a timina (**1b**) 32% em forma de um sólido branco e para a fluoruracila (**1c**) 35% em forma de um sólido amorfo incolor; Também isolou-se os compostos bistriazólicos. Em seguida sintetizou os glicoglícero-triazóis, a partir dos mono glicero-triazóis (**1a-c**) e do azido-açúcar, obtendo os produtos de interesse com o aspecto de um sólido amorfo marrom para uracila (**1a**), um sólido amorfo amarelado para timina (**1b**) e um sólido branco para fluor (**1c**) e com os rendimentos de 83%, 90% e 91%, respectivamente.

Conclusões

Desta forma, os compostos de partida (CG; CGT; azido-glícero; acetilglicosil; brometo de glicosila; azido-açúcar e as bases bisalquiladas) foram obtidos com bons

rendimentos e a metodologia CuAAC aplicada mostrou eficiência em obter os glicoglícero-triazóis de interesse em curtos tempos reacionais (30min-1,3h) e com rendimentos superiores a 80%. A caracterização foi realizada por meio de infravermelho e RMN ¹H e ¹³C. Assim, confirmou a síntese de quinze compostos variando entre compostos de partida e produto final, dentre os quais os glicero-triazois (**1a-c**) e os glicoglícero-triazóis (**2a-c**) da uracila, timina e fluor são inéditos, podendo possuir um grande potencial bioativo graças a presença do núcleo pirimidínico, triazólico e carboidrato, além da possibilidade de modificações estruturais no anel carbonato.

Agradecimentos

Agradeço ao Conselho Nacional do Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Fundação de amparo à ciência e tecnologia de Pernambuco (FACEPE).

Referências

- ALSHARIF, Abdulaziz et al. Diverse pharmacological potential of various substituted pyrimidine derivatives. *Current Organic Chemistry*, v. 27, n. 20, p. 1779-1798, 2023.
- ANDREEVA OV, Garifullin BF, Zarubaev VV, Slita AV, Yesaulkova IL, Volobueva AS, Belenok MG, Man'kova MA, Saifina LF, Shulaeva MM, et al. Synthesis and Antiviral Evaluation of Nucleoside Analogues Bearing One Pyrimidine Moiety and Two D-Ribofuranosyl Residues. *Molecules*. 2021; 26(12):3678.
- BONCEL, Slawomir, Andrzej Gondela, and Krzysztof Walczak. "Uracil as a target for nucleophilic and electrophilic reagents." *Current Organic Synthesis* 5.4 (2008): 365-396.
- BRAHMACHARI, Goutam, et al. Ultrasound-promoted organic synthesis-A recent update. *Current Organic Chemistry* v.25 p.1539-1565, 2021.
- DIXIT, Deepali; VERMA, Prabhakar Kumar; MARWAHA, Rakesh Kumar. A review on 'triazoles': Their chemistry, synthesis and pharmacological potentials. *Journal of the Iranian Chemical Society*, v. 18, n. 10, p. 2535-2565, 2021.
- DUTTA, Saikat. Catalytic transformation of carbohydrates into renewable organic chemicals by revering the principles of green chemistry. *ACS omega*, v. 9, n. 25, p. 26805-26825, 2024.
- GADE, Swapna M.; SAPTAL, Vitthal B.; BHANAGE, Bhalchandra M. Perception of glycerol carbonate as green chemical: Synthesis and applications. *Catalysis Communications*, v. 172, p. 106542, 2022.
- HALDÓN, Estela; NICASIO, M. Carmen; PÉREZ, Pedro J. Copper-catalysed azide–alkyne cycloadditions (CuAAC): an update. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 13, n. 37, p. 9528-9550, 2015.
- HERAVII, Majid M.; ZADSIRJAN, Vahideh. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. *RSC advances*, v. 10, n. 72, p. 44247-44311, 2020.
- JIANG, Hongfei et al. Application of carbohydrates in approved small molecule drugs: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 223, p. 113633, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113633>
- KRIM, J. et al. Microwave-assisted click chemistry: synthesis of mono and bis-1, 2, 3-triazole acyclonucleoside analogues of acyclovir via copper (i)-catalyzed cycloaddition. *Arkivoc*, v. 8, p. 142-152, 2009.
- KUMAR, Sachin; KHOKRA, Sukhbir Lal; YADAV, Akash. Triazole analogues as potential pharmacological agents: A brief review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 7, n. 1, p. 106, 2021.
- MANNA, Tanushree et al. Anticancer potential and structure activity studies of purine and pyrimidine derivatives: an updated review. *Molecular Diversity*, p. 1-32, 2024.
- Matos, José Geovane Jorge de. **Síntese, diversidade estrutural de glicero-triazóis pirimidínicos e estudo de sua atividade antiviral**. Dissertação de mestrado Universidade federal de Pernambuco, Recife, 2022.

MISHRA, Vinay Kumar et al. Recent developments on the synthesis of biologically active glycohybrids. **Bioorganic Chemistry**, v. 145, p. 107172, 2024.

NEGRÓN-SILVA, Guillermo E. et al. Synthesis of new 1, 2, 3-triazole derivatives of uracil and thymine with potential inhibitory activity against acidic corrosion of steels. **Molecules**, v. 18, n. 4, p. 4613-4627, 2013.

PAN, Lin et al. Recent progress and advanced technology in carbohydrate-based drug development. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 69, p. 191-198, 2021.

ROSSEAU, J. et. al. Tosylated glycerol carbonate, a versatile bis-electrophile to access new functionalized glycidol derivatives. **Tetrahedron**, v.65, n.41, p. 8571-8581, 2009.

SILVA, et al. Ultrasound-assisted synthesis of 1-N- β -D-glucopyranosyl-1H-1, 2, 3-triazole benzoheterocycles and their anti-inflammatory activities. **Journal of the Brazilian Chemical Society** 24, 914-921, 2013.