

Síntese de Bis-1,2,3-Triazóis com Potencial Aplicabilidade no Tratamento de *Diabetes mellitus* do tipo II.

Gabriel Alves Souto de Aquino ¹(IC), Víctor S. de Carvalho ¹(PG), Tereza Cristina Santos Evangelista ¹(PG), Carlos R. Kaiser ¹(PQ), Sabrina Baptista Ferreira ¹(PQ)*.

¹.Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Laboratório de Síntese Orgânica e Prospecção Biológica (LaSOPB) e LABRMN.

sabrinab@iq.ufrj.br

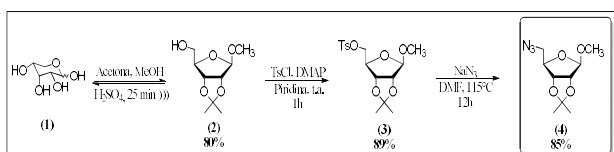
Palavras Chave: *bistriazol*, *diabetes mellitus*, *síntese*.

Introdução

A *Diabetes mellitus* do tipo II (DMII) é uma desordem metabólica crônica relacionada aos altos índices de glicose no plasma sanguíneo. Cerca de 422 milhões de pessoas acima de 18 anos possuíam diabetes em 2014, sendo de 90 a 95% dos casos correspondentes a DMII. A taxa de mortalidade causada diretamente por diabetes em 2012 foi de aproximadamente 1,5 milhões de pessoas, sendo a oitava maior causa de mortes no mundo entre ambos os sexos e a quinta maior causa de morte de mulheres.¹ Em um estudo publicado em 2010, Ferreira e colaboradores mostraram a síntese e a avaliação biológica de compostos glicoconjugados contendo o núcleo 1,2,3-triazol que possuem potencial aplicabilidade biológica como inibidores de α -glicosidasas, enzimas importantes para absorção de glicose e manutenção da glicemia.² Particularmente, 1,2,3-triazóis ganharam uma maior atenção no campo de descoberta de drogas desde a introdução do conceito de química "click" por Sharpless.³ O objetivo do presente trabalho é a síntese e caracterização de novos bis-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos glicoconjugados e avaliação de sua atividade inibitória frente a α -glicosidasas.

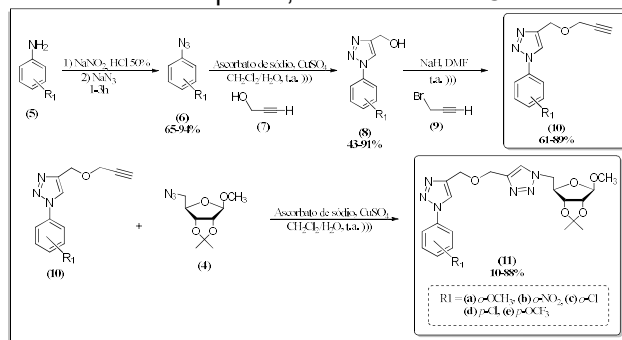
Resultados e Discussão

A rota sintética para obtenção dos bistriazóis foi feita através de duas rotas convergentes, na qual a primeira consiste em uma sequência reacional para formação do intermediário azida ribofuranosídica (**4**), a qual foi obtida em excelente rendimento através da metodologia descrita no **Esquema 1**, envolvendo inicialmente a formação de acetonídeo (**2**) da D-ribose (**1**) através de uma reação utilizando acetona e metanol, seguida da reação de tosilização gerando o produto tosilado (**3**), que teve o grupo tosil substituído pelo grupamento azida, formando a azida-D-ribofuranosídica (**4**).



Esquema 1: Rota de formação da azida ribofuranosídica.

A segunda rota inicia-se com a síntese dos derivados azidos (**6a-e** 65-94%), os quais foram obtidos através de uma reação de formação do sal de diazônio de anilinas obtidas comercialmente (**5a-e**), seguida de uma substituição do grupo diazônio pelo grupo azida. Em seguida, realizou-se a reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen utilizando os derivados (**6a-e**) e o álcool propargílico (**7**), catalisada por Cu (I) através do sistema sulfato de cobre (II) e ascorbato de sódio utilizando o ultrassom para obtenção dos primeiros triazóis (**8a-e** 43-91%). Para formação dos intermediários alcinos terminais (**10a-e** 61-89%), utilizou-se hidreto de sódio (NaH) seguido de adição de brometo de propargila (**9**) utilizando DMF como solvente e banho de ultrassom. Para a obtenção dos bistriazóis finais (**11a-e** 10-88%) reagiu-se os alcinos terminais (**10a-e**) com a azida ribofuranosídica (**4**) em uma segunda reação de 1,3-dipolar de Huisgen catalisada por Cu (I) através do sistema sulfato de cobre (II) e ascorbato de sódio utilizando ultrassom, como mostra o **Esquema 2**. Todos os produtos foram analisados por IV, RMN de ¹H e ¹³C e EMAR.



Esquema 2: Rota de formação dos Bistriazóis.

Conclusões

Os resultados obtidos, até o momento, são satisfatórios, onde obteve-se os compostos propostos em bons rendimentos e com alto grau de pureza.

Agradecimentos

CNPQ-PIBIC, FAPERJ, Programa de Pós-Graduação em Química-UFRJ.

¹ WHO. *Global Report on Diabetes*, 2016.

² S. B. Ferreira, et al. *J. Med. Chem. Ed.*, 2010, 6, 2364-2375.

³ V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, 41, 2596-2599.