

Síntese de mono e bis-1,2,3-triazóis piperazínicos via *click-chemistry* visando atividades biológicas

Luiza Miranda Pernambuco¹ (PG), Roberto Xavier de Almeida¹ (PG), Marciela Scarpellini² (PQ), Sabrina Baptista Ferreira¹ (PQ).

¹ Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Instituto de Química (IQ), Laboratório de Síntese Orgânica e Prospecção Biológica (LaSOPB), Av. Athos da Silveira Ramos, 149, 21941-485

² Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Instituto de Química (IQ), Laboratório de Desenvolvimento de Compostos Bioinorgânicos (LDCB), Av. Athos da Silveira Ramos, 149, 21941-485

luizamiranda@pos.iq.ufrj.br, sabrinab@iq.ufrj.br

Palavras Chave: Síntese Orgânica, Química Medicinal, 1,2,3-Triazol, *click-chemistry*, SmTGR.

Introdução

A reação de cicloadição-1,3-dipolar, especialmente a conhecida como *click-chemistry*, ou mais especificamente *cicloadição azida-alcino catalisada por cobre* (CuAAC) desenvolvida por Sharpless, prêmio Nobel, e seu grupo, continua figurando como uma importante ferramenta em Síntese Orgânica, com destaque às aplicações em Química Medicinal. A relevância dos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos consiste na fácil obtenção como único produto em rendimentos quantitativos via catálise de Cu¹⁺. Além disso, biologicamente, este núcleo triazólico é um importante bioisómero da função amida sem apresentar a *ligação peptídica*, o que pode ser vantajoso em termos farmacocinéticos, ainda sendo bioisómero de anéis aromáticos. Núcleos 1,2,3-triazólicos podem ser classificados como estruturas privilegiadas sendo aplicados de diversos modos e para variados alvos biológicos. Este trabalho mostra e discute a obtenção de mono¹ e bis-1,2,3-triazóis-piperazínicos¹ por diferentes abordagens sintéticas, considerando a piperazina como um *scaffold* relevante para assimilação e interações frente ao alvo enzimático, além de ser um sítio molecular útil para a formação de sais, cloridratos ou bromidratos, que podem ser obtidos para otimização de propriedades farmacocinéticas das substâncias aqui apresentadas, cujo alvo é a TGR da *S. mansoni*.

Foi realizada a proteção de um dos nitrogênios da piperazina com controle estequiométrico. A segunda etapa ocorre via S_N2 com brometo de propargila em meio anidro e alcalino. Após purificação, fez-se a reação de CuAAC, realizada com azidas aromáticas sintetizadas via sal de diazônio, a partir de anilinas, sendo obtida uma família de triazóis piperazínicos (**Figura 1**), racionalmente desenhados, que será submetida a testes de inibição da SmTGR. O passo seguinte diz respeito à obtenção de bis-triazóis, sendo obtidos por três vias distintas, conforme apresentado na **Figura 2**: (I) pela desproteção do anel piperazínico dos triazóis prévios, (II) a partir da piperazina formando o duplo alcino terminal, em condição básica e anidra, isolando-o e realizando CuAAC, ou (III) em reação *one-pot* em água.

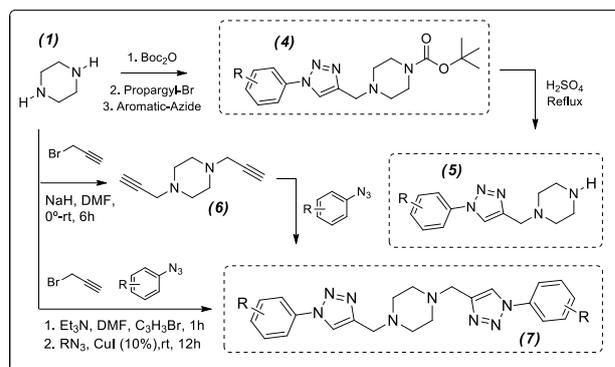


Figura 2. Esquema de obtenção dos bistriazóis.

Resultados e Discussão

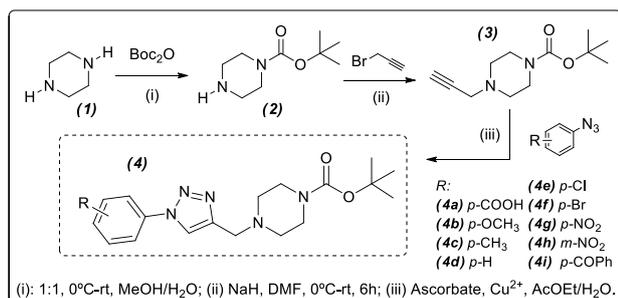


Figura 1. Esquema de obtenção dos monotriazóis.

Conclusões

As moléculas desenhadas são sinteticamente viáveis, com rendimentos satisfatórios. O trabalho segue para a conclusão de famílias bis-triazólicas. As substâncias serão testadas frente à SmTGR.

Agradecimentos

CAPES e CNPq.

¹ YAN, Ze-Yi et al. *Tetrahedron*, v. 61, n. 39, p. 9331-9337, 2005.

² KOLB, Hartmuth C.; SHARPLESS, K. Barry. *Drug discovery today*, v. 8, n. 24, p. 1128-1137, 2003.2004-2021, 2001.