



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**  
**CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA**



**CARLA JASMINE OLIVEIRA E SILVA**

**SÍNTESE DE 1*H*-1,2,3-TRIAZOL GLICOPIRANOSÍDEOS ANÁLOGOS DE  
NUCLEOSÍDEOS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIVIRAL**

Recife  
2021

CARLA JASMINE OLIVEIRA E SILVA

**SÍNTESE DE 1*H*-1,2,3-TRIAZOL GLICOPIRANOSÍDEOS ANÁLOGOS DE  
NUCLEOSÍDEOS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIVIRAL**

Monografia apresentada a coordenação do curso de Licenciatura Plena em Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Licenciada em Química.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira.

Recife

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Sistema Integrado de Bibliotecas  
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

C278s

Silva, Carla Jasmine Oliveira e  
Síntese de 1H-1,2,3-triazol glicopiranosídeos análogos de nucleosídeos com potencial atividade antiviral / Carla  
Jasmine Oliveira e Silva. - 2021.  
79 f. : il.

Orientador: Ronaldo Nascimento de Oliveira.  
Inclui referências e apêndice(s).

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Licenciatura em Química,  
Recife, 2021.

1. Triazóis. 2. Pirimidina de nucleotídeos. 3. Azidas-glicosídicas. 4. Cicloadição 1,3-dipolar. 5. Antiviral. I. Oliveira,  
Ronaldo Nascimento de, orient. II. Título

CDD 540

---

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**  
**CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA**

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

CARLA JASMINE OLIVEIRA E SILVA

**SÍNTESE DE 1H-1,2,3-TRIAZOL GLICOPIRANOSÍDEOS ANÁLOGOS DE  
NUCLEOSÍDEOS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIVIRAL**

Aprovado em: 09 de dezembro de 2021.

**Banca Examinadora**

---

Prof. Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira - Orientador  
Universidade Federal Rural de Pernambuco - UFRPE

---

Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas - 1º avaliador  
Universidade Federal de Campina Grande - UFCG

---

Prof. Dr. Marcilio Martins de Moraes - 2º avaliador  
Universidade Federal Rural de Pernambuco - UFRPE

Recife

2021

Dedico esse trabalho para aqueles que não estão mais aqui, mas sei que estariam muito felizes com essa conquista: minha avó Maria, meu avô João e avô José Dias, meu primo Arthur e tia Maria das Graças. Levo vocês sempre em minhas lembranças.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me abençoado nessa caminhada até aqui, o último ano em que eu realizei esse trabalho não foi fácil, foi um ano de perdas e tristeza no mundo todo, mas eu acredito que dias melhores virão e desejo que esse trabalho seja uma luz para todos aqueles que ainda acreditam no poder do conhecimento.

Agradeço aos meus pais, Hosana e José Carlos, por todo apoio, esforço e dedicação para que eu tivesse uma boa educação e alcançasse meus sonhos, essa conquista também pertence a vocês. Agradeço também a minha família, minha avó Francisca e meus irmãos Camila e Erik, pelo incentivo e carinho.

Agradeço ao meu namorado, Antônio Victor, por todo amor e cuidado diário, pelas palavras de conforto e encorajamento nos momentos mais difíceis em que duvidei de mim mesma.

Agradeço ao meu orientador, professor Dr. Ronaldo Nascimento, pela oportunidade de participar e integrar o seu grupo de pesquisa, por todo conhecimento transmitido e pela confiança depositada nesses anos de pesquisa.

Agradeço aos amigos que fiz ao longo da minha vida e durante a graduação, que sempre me incentivaram e acreditaram na minha capacidade: Alane Conceição, Ana Beatriz, Ana Rúbia, Brenda Paula, Gabriel Marques, Hélder Souza, Jonas Nascimento, Matheus Henrique, Raiane Alves, Rebeca Rosa, Severino Marcelino e todos os outros que tive a sorte de conhecer.

Agradeço aos colegas do laboratório LSCB por todo auxílio e momentos de descontração, em especial a Bruna Martins, pelo acolhimento no laboratório desde o início e por todos os ensinamentos, conversas e parceria.

Gostaria de agradecer aos professores pelas contribuições na minha formação e todos os funcionários que fazem a Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) ser um ambiente tão acolhedor.

Agradeço também ao CNPq, FACEPE e CAPES pelo apoio financeiro para a realização dessa pesquisa, e ao Laboratório Multiusuário de Análises do Departamento de Química - UFRPE pela prontidão na realização das análises solicitadas.

“Lembre-se que as pessoas podem tirar tudo de você, menos o seu conhecimento.”

(Albert Einstein)

## RESUMO

Neste trabalho foram sintetizados novos análogos de nucleosídeos contendo os heterocíclicos 1,2,3-triazol e pirimidina conjugados com glicopiranosídeos. Inicialmente, foi realizada a construção do nosso primeiro bloco sintético: os  $\beta$ -azido-glicosídeos **3a-c**, a partir de três subsequentes etapas. A reação de acetilação dos carboidratos *D*-(+)-Glicose, *D*-(+)-Galactose e *L*-(+)-Arabinose forneceu os *O*-acetil-glicosídeos **1a-c**, que foram utilizados na próxima etapa com uma solução 33% HBr/AcOH para obter os  $\alpha$ -bromo-glicosídeos **2a-c**. Por fim, seguimos com a reação de azidação que formou os  $\beta$ -azido-glicosídeos com rendimentos moderados de 49% (**3a**) e 55% (**3b**) após cristalização em diclorometano/etanol (1:1); e de 55% (**3b**) e 45% (**3c**) após purificação por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila, 8:2). O segundo bloco sintético foi preparado a partir da reação das bases nucleotídicas, uracila e fluorouracila, com o brometo propargílico que forneceu as bases pirimidínicas *N*<sup>1</sup>-,*N*<sup>3</sup>-bis-alquiladas **4a-b** com rendimentos de 88% e 96%. Sendo assim, os núcleos triazólicos foram obtidos através da reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre entre os  $\beta$ -azido-glicosídeos **3a-c** e as bases pirimidínicas *N*<sup>1</sup>-,*N*<sup>3</sup>-bis-alquiladas **4a-c**. Os derivados 1,2,3-triazóis dissustituídos **5a-i** foram sintetizados em ótimos rendimentos entre 82-99%, e com o tempo reacional reduzido para 1 hora em comparação com a literatura, com a utilização de 20 mol% de Cu(I) e 20 mol% de Et<sub>3</sub>N.

**Palavras-chaves:** Triazóis. Pirimidina dos nucleotídeos. Azidas-glicosídicas. Cicloadição 1,3-dipolar. Antiviral.



## ABSTRACT

In this work, new nucleoside analogues containing the heterocyclics 1,2,3-triazol and pyrimidine conjugated with glycopyranosides were synthesized. Initially, the construction of our first synthetic block was carried out: the  $\beta$ -azido-glycosides **3a-c**, from three subsequent steps. The acetylation reaction of the carbohydrates *D*-(+)-Glucose, *D*-(+)-Galactose and *L*-(+)-Arabinose provided the *O*-acetyl-glycosides **1a-c**, which were used in the next step with a solution 33 % HBr/AcOH to obtain  $\alpha$ -bromo-glycosides **2a-c**. Finally, we continued with the azidation reaction that formed the  $\beta$ -azido-glycosides with moderate yields of 49% (**3a**) and 55% (**3b**) after crystallization in dichloromethane/ethanol (1:1); and 55% (**3b**) and 45% (**3c**) after purification by column chromatography (hexane/ethyl acetate, 8:2). The second synthetic block was prepared from the reaction of the nucleotidic bases, uracil and fluorouracil, with the propargyl bromide which provided the *N*<sup>1</sup>-,*N*<sup>3</sup>-bis-alkylated pyrimidine bases **4a-b** with yields of 88% and 96%. Thus, the triazole nuclei were obtained through the copper-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reaction between  $\beta$ -azido-glycosides **3a-c** and *N*<sup>1</sup>-,*N*<sup>3</sup>-bis-alkylated pyrimidine bases **4a-c**. The disubstituted 1,2,3-triazole derivatives **5a-i** were synthesized in excellent yields between 82-99%, and with the reaction time reduced to 1 hour compared to the literature, using 20 mol% of Cu(I) and 20 mol% Et<sub>3</sub>N.

**Keywords:** Triazoles. Pyrimidine nucleotides. Azide-glycosidics. 1,3-dipolar cycloaddition. Antiviral.

## LISTA DE ESQUEMAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Esquema 1</b> - Síntese dos derivados triazol-pirimidina-açúcar mono e dissustituídos.  | 18 |
| <b>Esquema 2</b> - Síntese de 1,2,3-triazol conjugados a nucleosídeos de purina e pirimidina.<br>.....                                       | 19 |
| <b>Esquema 3</b> - Síntese análogos de nucleosídeos ligados a triazóis via combinação de azido-furanoses com nucleobases propargiladas. .... | 20 |
| <b>Esquema 4</b> - Interconversão entre anômeros da <i>D</i> -glicose. ....  | 22 |
| <b>Esquema 5</b> - Repulsão 1,3-diaxial em anéis de 6 membros. ....  | 23 |
| <b>Esquema 6</b> - Representação dos vetores de momento de dipolo nos anômeros $\alpha$ e $\beta$ . ..                                       | 25 |
| <b>Esquema 7</b> - Reação geral de glicosilação. ....  | 26 |
| <b>Esquema 8</b> - Propostas mecanísticas da reação glicosilação. ....   | 27 |
| <b>Esquema 9</b> - Ataque nucleofílico à confôrmeros de íons oxocarbênio livres. ....  | 28 |
| <b>Esquema 10</b> - Proposição de Lemieux sobre os confôrmeros do íon oxocarbênio para explicar a observação experimental. ....              | 28 |
| <b>Esquema 11</b> - Equilíbrio tautomérico das bases uracila (R=H, X=O), timina (R=CH <sub>3</sub> , X=O), e citosina (R=H, X=NH). ....      | 33 |
| <b>Esquema 12</b> - Desprotonação do N <sup>1</sup> e N <sup>3</sup> da base uracila. ....   | 34 |
| <b>Esquema 13</b> - Tautômeros do 1,2,3-triazol. ....  | 35 |
| <b>Esquema 14</b> - Cicloadições 1,3-dipolar azida-alcino. ....  | 36 |
| <b>Esquema 15</b> - Mecanismo da reação de cicloadição proposto por Huisgen. ....  | 37 |
| <b>Esquema 16</b> - Formação do acetileto de cobre (I) mononuclear. ....   | 39 |
| <b>Esquema 17</b> - Modelo catalítico proposto para o CuAAC com dois átomos de cobre. ..   | 39 |
| <b>Esquema 18</b> - Estratégia sintética deste trabalho. ....  | 42 |
| <b>Esquema 19</b> - Síntese dos <i>O</i> -acetil-glicosídeos <b>1a-c</b> . ....  | 52 |
| <b>Esquema 20</b> - Síntese $\alpha$ -bromo-glicosídeos <b>2a-c</b> . ....   | 54 |
| <b>Esquema 21</b> - Síntese dos $\beta$ -azida-glicosídeos <b>3a-c</b> . ....  | 55 |
| <b>Esquema 22</b> - Proposta mecanística para a formação dos $\beta$ -azida-glicosídeos <b>3a-c</b> . ....                                   | 55 |
| <b>Esquema 23</b> - Configuração do carbono 4 nos íons oxocarbênios <b>I, II, III</b> . ....   | 56 |
| <b>Esquema 24</b> - Síntese das nucleobases bis-alkiladas <b>4a-b</b> . ....   | 58 |
| <b>Esquema 25</b> - Síntese do triazol dissustituído <b>5a</b> . ....  | 60 |
| <b>Esquema 26</b> - Síntese do triazóis dissustituídos <b>5a-i</b> . ....  | 63 |

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1</b> - Estrutura do Remdesivir. ....   | 16 |
| <b>Figura 2</b> - Estrutura da ribavirina ou Virazole®. ....  | 17 |
| <b>Figura 3</b> - Posição espacial das hidroxilas na conformação cadeira dos estereoisômeros da <i>D</i> -glicose. .... | 23 |
| <b>Figura 4</b> - Modelo da hiperconjugação.....  | 24 |
| <b>Figura 5</b> - Reações a partir da azida glicosídica. ....   | 29 |
| <b>Figura 6</b> - Exemplos de glicosil-triazóis que desempenham alguma atividade biológica. ....                        | 30 |
| <b>Figura 7</b> - Estrutura do nucleotídeo guanosina trifosfato. ....   | 31 |
| <b>Figura 8</b> - Formação de ligação de hidrogênio entre as bases complementares na dupla fita de DNA.....             | 31 |
| <b>Figura 9</b> - Anel pirimidínico e bases derivadas. ....   | 32 |
| <b>Figura 10</b> - Distribuição da densidade eletrônicas no anel pirimidínico e na uracila. ...                         | 33 |
| <b>Figura 11</b> - Tipos de 1,3-dipolo.....   | 37 |
| <b>Figura 12</b> - Placas CCD acompanhando a reação da entrada 4 (tabela 8). ....                                       | 61 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1</b> - Parâmetros cinéticos e estruturas dos inibidores.....  | 41 |
| <b>Tabela 2</b> - Obtenção dos <i>O</i> -acetil-glicosídeos <b>1a-c</b> e suas propriedades físicas em comparação com a literatura.....  | 53 |
| <b>Tabela 3</b> - Paralelo entre os rendimentos brutos dos métodos A e B na obtenção dos $\alpha$ -bromo-glicosídeos <b>2a-c</b> e suas rotações específicas em comparação com a literatura... | 54 |
| <b>Tabela 4</b> - Obtenção dos $\beta$ -azida-glicosídeos <b>3a-c</b> e suas propriedades físicas em comparação com a literatura.....  | 57 |
| <b>Tabela 5</b> – Algumas das bandas observadas nos espectros de infravermelho dos $\beta$ -azida-glicosídeos <b>3a-c</b> . ....   | 57 |
| <b>Tabela 6</b> - Obtenção das bases pirimidínicas bis-alkiladas <b>4a-b</b> .....   | 59 |
| <b>Tabela 7</b> - Algumas das bandas observadas nos espectros de infravermelho dos alcinos <b>4a-b</b> . ....  | 59 |
| <b>Tabela 8</b> - Tentativas para a síntese do triazol dissustituído <b>5a</b> .....   | 60 |
| <b>Tabela 9</b> - Algumas das bandas observadas nos espectros de infravermelho dos dois pontos formados na reação da entrada 5. ....   | 62 |
| <b>Tabela 10</b> - Comparação dos rendimentos dos triazóis dissustituídos <b>5a-i</b> obtidos a partir de diferentes equivalências das azidas <b>3a-c</b> . ....                               | 63 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| <b>Ac<sub>2</sub>O</b>              | Anidrido acético                                |
| <b>AcOEt</b>                        | Acetato de etila                                |
| <b>AcOH</b>                         | Ácido acético                                   |
| <b>AScNa</b>                        | Ascorbato de sódio                              |
| <b>ATR</b>                          | Refletância Total Atenuada                      |
| <b>CCD</b>                          | Cromatografia em Camada Delgada                 |
| <b>CHCl<sub>3</sub></b>             | Clorofórmio                                     |
| <b>CH<sub>3</sub>CN</b>             | Acetonitrila                                    |
| <b>CuAAC</b>                        | Cicloadição Alcino-Azida Catalisada por Cobre I |
| <b>DCM</b>                          | Diclorometano                                   |
| <b>DIPEA</b>                        | N,N-Diisopropiletilamina                        |
| <b>DMF</b>                          | Dimetilformamida                                |
| <b>DNA</b>                          | Ácido Desoxirribonucleico                       |
| <b>Et<sub>3</sub>N</b>              | Trietilamina                                    |
| <b>HBr</b>                          | Ácido bromídrico                                |
| <b>Hex</b>                          | Hexano  |
| <b>IV</b>                           | Infravermelho                                   |
| <b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>  | Carbonato de potássio                           |
| <b>NaHCO<sub>3</sub></b>            | Bicarbonato de sódio                            |
| <b>NaHSO<sub>3</sub></b>            | Bissulfito de sódio                             |
| <b>Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b> | Sulfato de sódio                                |
| <b>OAc</b>                          | Acetil  |
| <b>pKa</b>                          | Logaritmo da constante de ionização ácida       |
| <b>PF</b>                           | Ponto de Fusão                                  |
| <b>RF</b>                           | Fator de Retenção                               |
| <b>RNA</b>                          | Ácido Ribonucleico                              |
| <b>SN<sub>1</sub></b>               | Substituição Nucleofílica Unimolecular          |
| <b>SN<sub>2</sub></b>               | Substituição Nucleofílica Bimolecular           |
| <b>WHO</b>                          | World Health Organization                       |

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....   | 15 |
| <b>2 FUNDAMENTAÇÃO</b> .....  | 21 |
| 2.1 CARBOIDRATOS.....   | 21 |
| 2.1.1 Efeito anomérico.....   | 23 |
| 2.1.2 Reações de glicosilação.....  | 26 |
| 2.1.3 Azidas glicosídicas.....  | 29 |
| 2.2 BASES NITROGENADAS.....   | 30 |
| 2.2.1 Bases pirimidínicas.....  | 32 |
| 2.3 1,2,3-TRIAZÓIS E A “CLICK CHEMISTRY”.....                                   | 35 |
| 2.3.1 Cicloadição 1,3-dipolar.....  | 36 |
| 2.3.2 Mecanismo da reação CuAAC.....  | 38 |
| 2.4 APLICAÇÃO BIOLÓGICA DE ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO.....                         | 40 |
| <b>3 OBJETIVOS</b> .....  | 42 |
| 3.1 GERAL.....  | 42 |
| 3.2 ESPECÍFICOS.....  | 42 |
| 3.3 PLANEJAMENTO SINTÉTICO.....   | 42 |
| <b>4 METODOLOGIA</b> .....  | 43 |
| 4.1 MATERIAIS.....  | 43 |
| 4.2 EQUIPAMENTOS.....   | 43 |
| 4.3 MÉTODOS.....  | 43 |
| 4.3.1 Síntese dos <i>O</i> -acetil-glicosídeos (1a-c).....                      | 43 |
| 4.3.2 Síntese dos $\alpha$ -bromo-glicosídeos (2a-c).....                       | 44 |
| 4.3.3 Síntese dos $\beta$ -azida-glicosídeos (3a-c).....                        | 45 |
| 4.3.4 Síntese das bases pirimidínicas $N^1$ -, $N^3$ -bis-alkiladas (4a-b)..... | 47 |
| 4.3.5 Síntese dos triazóis dissustituídos (5a-i).....                           | 48 |
| <b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....   | 52 |
| 5.1 SÍNTESE DAS AZIDAS GLICOSÍDICAS.....  | 52 |

|  |    |
|--|----|
| 5.2 SÍNTESE DAS BASES PIRIMIDÍNICAS $N^1$ -, $N^3$ -BIS-ALQUILADAS ..... | 57 |
| 5.3 SÍNTESE DOS TRIAZÓIS DISSUBSTÍTUIDOS .....                           | 59 |
| <b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....                                      | 65 |
| <b>REFERÊNCIAS</b> .....   | 66 |
| <b>APÊNDICES</b> .....   | 71 |

## 1 INTRODUÇÃO

O aumento da incidência de vírus re-emergentes é um constante desafio para a ciência e saúde pública, em especial os chamados vírus de RNA, que são aqueles que utilizam o RNA como material genético, entre alguns exemplos desse tipo de vírus que causam infecções persistentes encontramos o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), Hepatite C (HCV), vírus Ebola, vírus Zika, o coronavírus da Síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e o coronavírus da Síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) (TIAN *et al.*, 2021).

Entre 2015-2016 enfrentamos um surto epidemiológico do vírus Zika no Brasil transmitido principalmente pelo mosquito *Aedes aegypti*, e a sua infecção durante a gravidez foi associada a uma Síndrome Congênita do vírus Zika (SCZ), após a constatação do nascimento de centenas de bebês com microcefalia e outras malformações, como contraturas de membros, tônus muscular elevado, anormalidades oculares e perda auditiva (WHO, 2018). Além disso, também houve o surgimento de casos de adultos e crianças com a Síndrome de Guillain-Barré, neuropatia e mielite, os quais também foram associados com a infecção pelo vírus. No entanto, medicamentos ou vacinas eficazes para o tratamento da infecção causada pelo vírus Zika e suas doenças associadas ainda não existem.

Já recentemente, a população mundial foi acometida por um novo Betacoronavírus, a princípio relatado em dezembro de 2019 na China como uma pneumonia de origem desconhecida, o vírus rapidamente se espalhou pelo mundo e a situação pandêmica foi confirmada em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (NETTO; CORRÊA, 2020). O vírus foi identificado pelo Comitê Internacional de Taxonomia Viral (*International Committee of Taxonomy of Viruses – ICTV*) como Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2), e o total de pessoas infectadas muda diariamente, já foram 253.640.693 casos confirmados e mais de 5.104.899 mortes até metade de novembro de 2021 (WHO, 2021). Nos casos mais graves, a infecção pelo vírus pode progredir para uma doença respiratória aguda (DRA) ou uma pneumonia em diferentes graus de gravidade, além de outras complicações (XAVIER *et al.*, 2020).

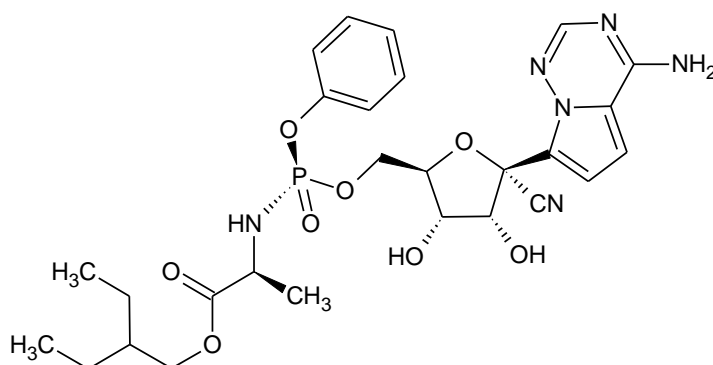
Desde então, cientistas correram contra o tempo para o desenvolvimento de diversas vacinas que já estão sendo aplicadas na população, devido a isso surge a



necessidade de pesquisar e desenvolver novos agentes antivirais. Diversos ensaios clínicos estão sendo realizados pelo mundo, e a RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) tem sido um dos alvos terapêuticos na descoberta e desenvolvimento de drogas, uma vez que essa enzima controla o processo de replicação genômica de infecções virais (TIAN *et al.*, 2021).

Dentro dessa perspectiva, o primeiro fármaco aprovado para o tratamento de COVID-19 foi o análogo de nucleosídeo adenosina, remdesivir (ver figura 1), inibidor da RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) (TIAN *et al.*, 2021). Sua aprovação aconteceu em caráter emergencial pelo órgão *Food and Drug Administration* (FDA) em agosto de 2020 nos EUA, inicialmente criado para combater o vírus ebola, o remdesivir tem sido indicado no tratamento em adultos e crianças hospitalizadas com suspeita ou confirmação em laboratório da doença COVID-19 (BEIGEL *et al.*, 2020). Apenas em março de 2021, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou o seu uso no Brasil.

**Figura 1** - Estrutura do Remdesivir.



Fonte: AUTORA (2021).

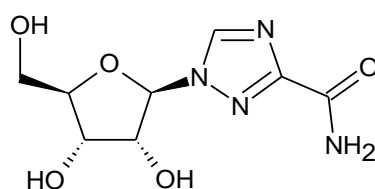
O campo de terapia antiviral é considerado relativamente novo, uma vez que o primeiro antiviral foi licenciado somente em 1963, e após mais de 50 anos aproximadamente, os fármacos antivirais disponíveis e licenciados para as mais diversas doenças virais se resumem em 118 (TOMPA *et al.*, 2021). De acordo com Pereira (2012), o maior problema no desenvolvimento de fármacos antivirais é a sua toxicidade, uma vez que o agente deve interferir na replicação do vírus sem afetar o metabolismo da célula hospedeira. Uma tarefa que em suma não é fácil, pois os vírus não apresentam a capacidade de se replicarem sozinhos e por isso demandam do aparato da célula hospedeira para a biossíntese de seus componentes.

Dessa forma, um agente antiviral considerado eficaz deve inibir preferencialmente a síntese de ácidos nucleicos ou de proteínas atribuída ao vírus, e não à célula hospedeira (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). Outra dificuldade associada é a capacidade de mutações pelos vírus, problema que tem sido observado com o surgimento das variantes do vírus da COVID-19 pelo mundo, o que reitera ainda mais a premência de encontrar novas moléculas com atividade antiviral.

Os análogos de nucleosídeos são uma classe de fármacos antivirais, que segundo Wright e Lee (2020), tem se mostrado uma estratégia terapêutica viável no tratamento de infecções virais, visto que os nucleosídeos estão envolvidos na síntese dos materiais genéticos, DNA e RNA, e conseqüentemente na intervenção da replicação celular e viral. Os nucleosídeos são constituídos por uma base nitrogenada (pirimidínica ou purínica) ligada com um açúcar (pentose), de outra forma os nucleotídeos possuem essa mesma estrutura mas diferem pela presença de um grupo fosfato, no entanto, alguns dos análogos de nucleosídeos podem passar para a forma nucleotídica na célula com a adição de grupos fosfatos pela ação de cinases celulares ou virais (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

A ribavirina (1- $\beta$ -D-ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-carboxamida), Virazole® ou Viramid® é um análogo do nucleosídeo guanosina contendo o anel 1,2,4-triazol a partir da base nitrogenada modificada (ver figura 2), sendo o primeiro nucleosídeo sintético a mostrar um amplo espectro de atividades antivirais contra muitos vírus de RNA e DNA (CHITTEPU; SIRIVOLU; SEELA, 2008). Foi sintetizada em 1970, apenas em 1972 foi usada como agente antiviral e foi licenciada pela FDA, em 1986, para o tratamento de infecções pelo vírus sincicial respiratório humano (VSRH) (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015). Esse análogo se encontra em estudo clínico para o tratamento da COVID-19, assim como outros 4 análogos de nucleosídeo: favipiravir, galidesivir, AT-527 e EIDD-2801 (TIAN *et al.*, 2021).

**Figura 2** - Estrutura da ribavirina ou Virazole®.



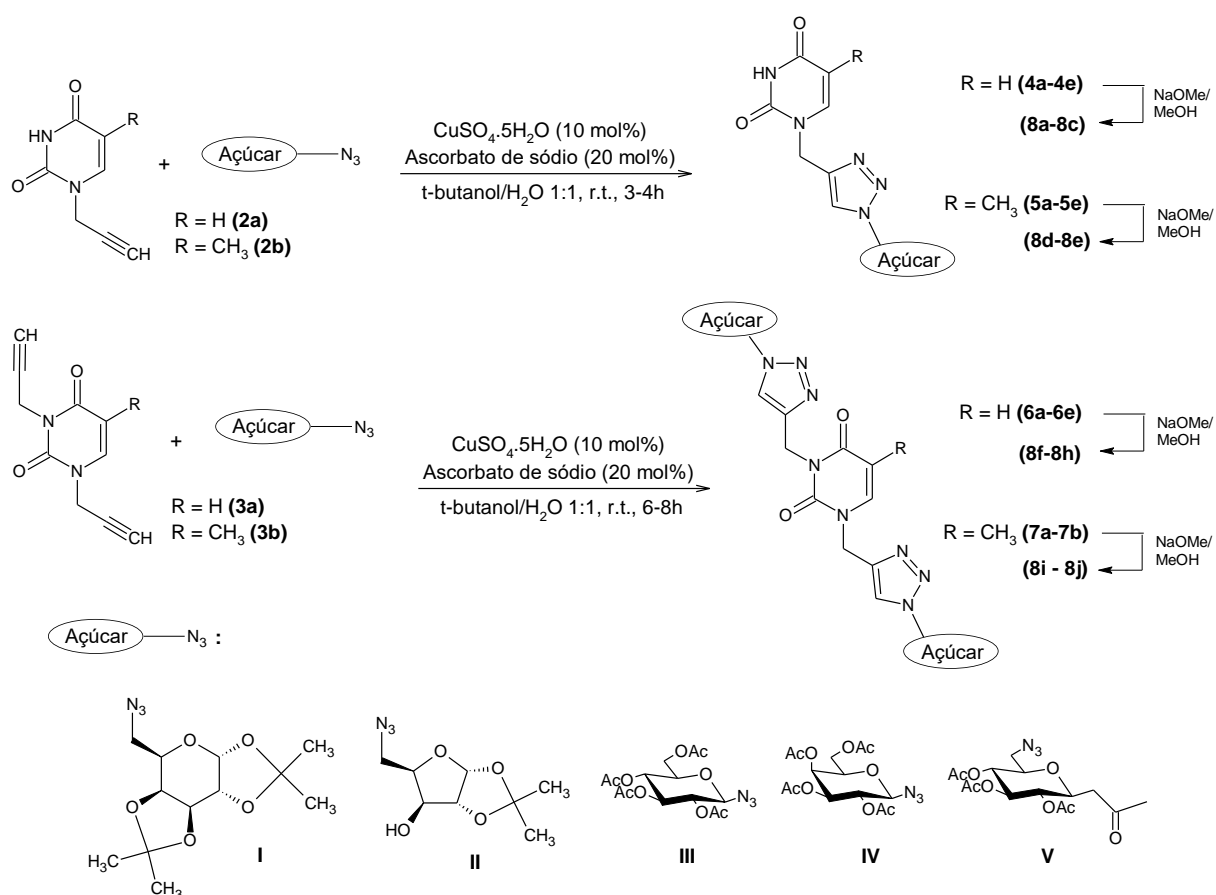
Fonte: AUTORA (2021).

Por conseguinte, o presente trabalho propõe a síntese de análogos de nucleosídeos contendo nucleobases-triazóis-carboidratos (NTC), com a utilização dos carboidratos *D*-

(+)-Glicose, *D*-(+)-Galactose e *L*-(+)-Arabinose, e das bases pirimidínicas uracila, timina e fluorouracila. A síntese desse tipo de análogos já foi relatada na literatura, como apresentado a seguir.

Thakur e colaboradores (2014) realizaram a síntese de diversos derivados triazol-pirimidina-açúcar mono e dissustituídos (esquema 1) por meio da reação de cicloadição entre uma série de azido-açúcares, contendo por exemplo o anel de (*D*-Glico- e *D*-Galacto-) piranose, e as bases alquiladas uracila e timina (**2a-b**; **3a-b**), com posterior desproteção das hidroxilas da porção dos carboidratos. Foram realizados estudos de atividade inibitória *in vitro* desses compostos à enzima  $\alpha$ -glicosidase, sendo constatado uma boa inibição pelos compostos **8a**, **4b**, **8h** e **8c** em comparação com a droga padrão acarbose, com potencial para desenvolvimento de agentes antidiabéticos.

**Esquema 1** - Síntese dos derivados triazol-pirimidina-açúcar mono e dissustituídos.

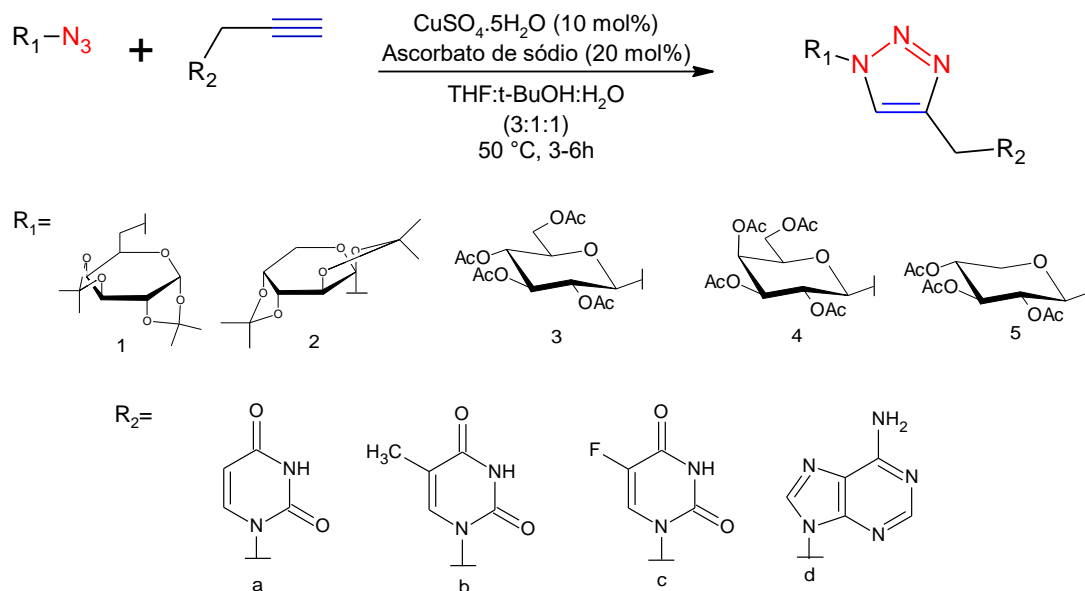


Fonte: THAKUR *et al.* (2014).

Outro trabalho relatado na literatura é o de Halay e colaboradores (2017) que descreveram a avaliação biológica *in vitro* também de derivados triazol-pirimidina-açúcar monossustituídos contra linhas de células cancerosas humanas (MDA-MB-231, Hep3B e PC-3), em que os compostos **3a** e **1b** foram identificados como potenciais sucessos

contra a célula Hep3B. A síntese ocorreu via reação catalítica  $\text{CuSO}_4/\text{Ascorbato de sódio}$  entre os azido-açúcares, contendo o anel (*D*-galacto-, *D*-fruto-, *D*-glico- e *D*-xilo-) piranose, e as bases monopropiniladas uracila, timina, 5-fluorouracila e adenina (**a-d**) (esquema 2).

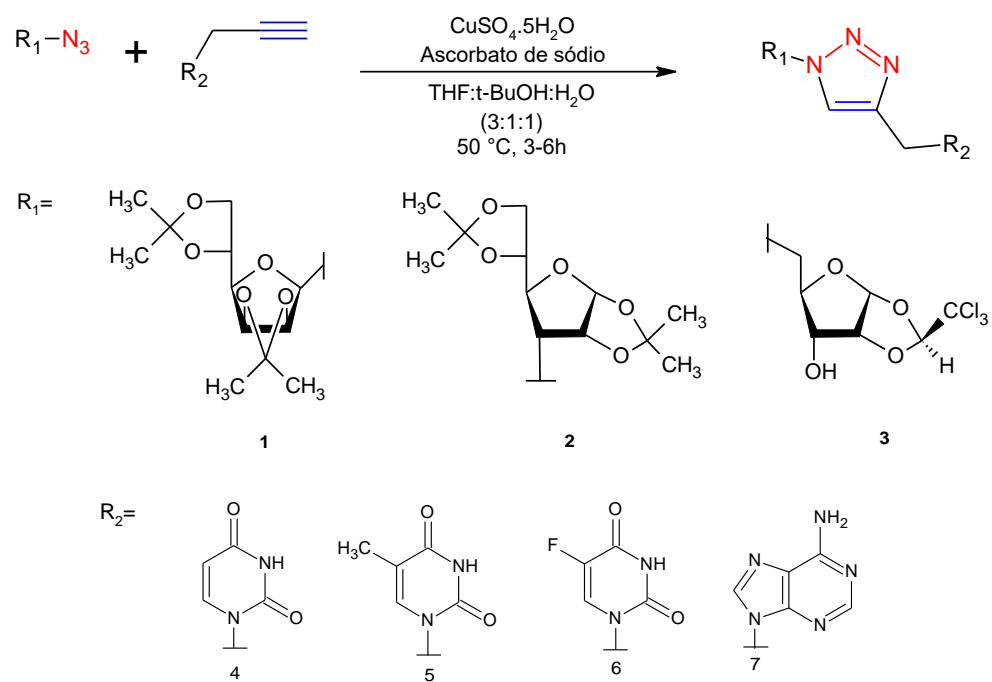
**Esquema 2** - Síntese de 1,2,3-triazol conjugados a nucleosídeos de purina e pirimidina.



Fonte: HALAY *et al.* (2017).

Em 2018, Halay e colaboradores realizaram outro trabalho também na síntese de análogos de nucleosídeos, dessa vez utilizando azido-furanoses (**1-3**), preparados a partir dos monossacarídeos *D*-glicose, *D*-manose e *D*-ribose, e as bases monopropiniladas (**4-7**): uracila, timina, 5-fluorouracila e adenina (esquema 3). Foram sintetizados doze novos análogos de nucleosídeos 1,2,3-triazol ligados ao açúcar-base, os quais foram avaliados quanto à sua atividade citotóxica contra linhas de células cancerígenas MDA-MB-231, Hep3B, PC-3, SH-SY5Y e HCT-116 e linha de células de controle (L929). Em especial, o análogo de 5-fluorouracil-manofuranose ligado a 1,2,3-triazol foi considerado o agente citotóxico mais potente contra células HCT-116, Hep3B, SH-SY5Y com valores de  $\text{IC}_{50}$  de 35,6, 71,1 e 75,6  $\mu\text{M}$ , respectivamente. Além disso, nenhum dos análogos sintetizados exibiram efeito citotóxico contra as células de controle L929.

**Esquema 3** - Síntese análogos de nucleosídeos ligados a triazóis via combinação de azido-furanoses com nucleobases propargiladas.



Fonte: HALAY *et al.* (2018).

## 2 FUNDAMENTAÇÃO

### 2.1 CARBOIDRATOS

Em um cenário de busca de alternativas à cadeia produtiva petroquímica na indústria de química fina com o aproveitamento dos recursos naturais de forma sustentável, as biomassas de origem renovável surgem como uma alternativa economicamente atrativa, uma vez que o Brasil ocupa uma posição privilegiada levando em conta a sua extensão territorial e excelente qualidade em termos de água e solo (FERREIRA; SILVA; FERREIRA, 2013). Dentro das biomassas vamos destacar os carboidratos, que englobam 75% dessa massa total e representam a maior fonte renovável do planeta, com uma produção anual de 200 mil toneladas pelas plantas e algas (FERREIRA; ROCHA; SILVA, 2009).

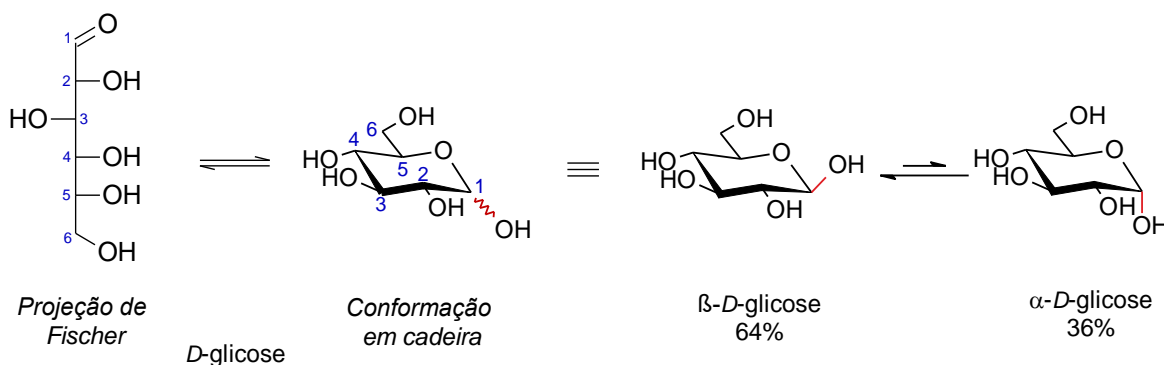
Os carboidratos são biomoléculas essenciais para a vida, além de armazenarem energia, também compõe estruturalmente as células e tecidos e fazem parte das glicoproteínas, glicolípídeos e outros conjugados (SEARS; WONG, 1999). São considerados cruciais em muitas funções celulares fisiológicas e patológicas, e eventos como reconhecimento celular, incluindo transdução de sinal, inflamação, resposta imune, apoptose, metástase tumoral e infecções virais e bacterianas (SOMESH; MADHURI, 2016), o que torna o carboidrato um bloco construtor promissor para o desenvolvimento de drogas.

Todavia, o que também tem atraído a atenção nesta classe de substâncias são seus diversos aspectos estereoquímicos, mecanísticos, sintéticos e analíticos, que tem sido largamente estudados pelos químicos orgânicos (FERREIRA; ROCHA; SILVA, 2009). Essa classe de biomoléculas teve um grande impacto na evolução da estereoquímica ao longo da história, com a elucidação e determinação da estereoquímica da *D*-glicose pelo químico alemão Emil Hermann Fischer em 1981, abrindo caminho para um progresso da química dos carboidratos como uma área importante na química orgânica (SILVA; FREITAS FILHO; FREITAS, 2018). Outrossim, um interesse sintético também tem sido contemplado devido a versatilidade na obtenção de derivados mediante reações simples tais como oxidação, redução, aminação, cianidação, eterificação, glicosidação, esterificação, isomerização, epimerização e formação de acetonídeos (FERREIRA; SILVA; FERREIRA, 2013).

Os carboidratos podem ser classificados em dois grupos: monossacarídeos (menor unidade básica) e sacarídeos complexos (oligosacarídeos e polissacarídeos). O foco da nossa discussão serão os monossacarídeos, mais especificamente as piranoses (anéis de seis carbonos). Cardozo (2016) conceitua o termo carboidrato como um grupo de substâncias orgânicas compostas por poli-hidróxi-aldeídos e poli-hidróxi-cetonas alifáticas (forma acíclica).

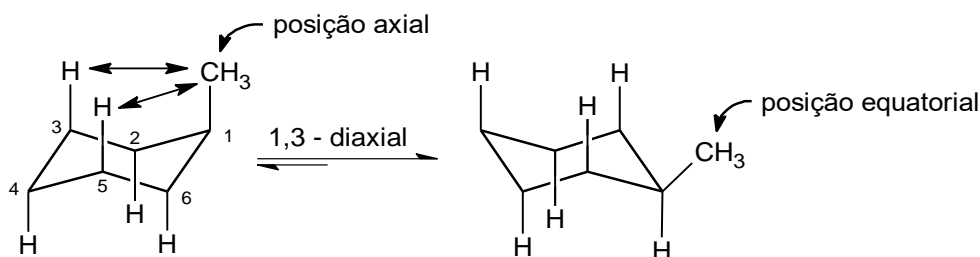
Contudo, em solução aquosa os carboidratos são convertidos em hemiacetais cíclicos, uma vez que o par de elétrons do oxigênio do grupo hidroxila localizado no C-5 ataca o carbono carboxílico, levando a formação de um centro anomérico no C-1, o qual é crucial para a reatividade dos carboidratos, e assim temos dois estereoisômeros referidos como anômeros  $\alpha$  e  $\beta$  (esquema 4) (SILVA; FREITAS FILHO; FREITAS, 2018).

**Esquema 4 -** Interconversão entre anômeros da D-glicose.



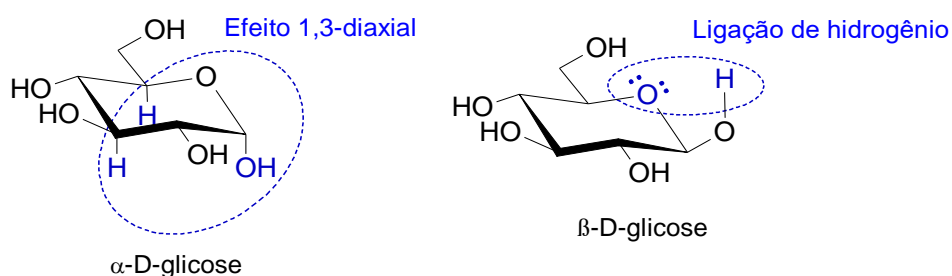
Fonte: SILVA; FREITAS FILHO; FREITAS (2018).

Como por exemplo, em uma solução aquosa da  $D$ -glicose, a forma mais estável encontrada é a  $D$ -glicopiranosose (anel de seis membros), na qual o aldeído acíclico e até mesmo um anel furanosídico (5 membros) estão presentes em um nível inferior a 1% (FARREL, 2014). Conforme ilustrado acima, a conformação cadeira é a mais estável para anéis de 6 membros, além disso, também se observa que em um ciclo-hexano com um grupo alquila como substituinte, este normalmente tende a se orientar na posição equatorial (ver esquema 5).

**Esquema 5-** Repulsão 1,3-diaxial em anéis de 6 membros.

Fonte: MOURA *et al.* (2018).

Esse comportamento pode ser explicado devido a existência de forças repulsivas, denominadas interações 1,3-axiais, entre o substituinte na posição axial e os átomos de hidrogênios do carbono 1 e 3 (MOURA *et al.*, 2018). De forma similar, o  $\beta$ -anômero de piranosídeos com substituintes -OH é encontrado em maior ocorrência em solução aquosa do que o anômero  $\alpha$ , como verificado no esquema 4 anteriormente. Segundo Silva, Freitas Filho e Freitas (2018), essa preferência pode ser em parte justificada pela disposição espacial do grupo hidroxila (C-1) do anômero  $\beta$ , que se encontra na posição equatorial, o que diminui o efeito estérico 1,3-diaxial, além de também favorecer a ligação de hidrogênio entre o hidrogênio da hidroxila no C-1 e o oxigênio do anel piranosídico (ver figura 3).

**Figura 3** - Posição espacial das hidroxilas na conformação cadeira dos estereoisômeros da D-glicose.

Fonte: Adaptado de SILVA; FREITAS FILHO; FREITAS (2018).

### 2.1.1 Efeito anomérico

Dois estudos levaram a descoberta de que substituintes eletronegativos no átomo C1 (carbono anomérico) possuem uma preferência termodinâmica para assumir uma posição axial ( $\alpha$ -anômero) em vez de uma posição equatorial ( $\beta$ -anômero), em contradição com o que se verifica em derivados de ciclo-hexano que apresentam as interações repulsivas 1,3-diaxial. O primeiro foi realizado por Edward em 1955, o qual estudava a hidrólise ácida na ligação glicosídica dos carboidratos, e o segundo estudo foi

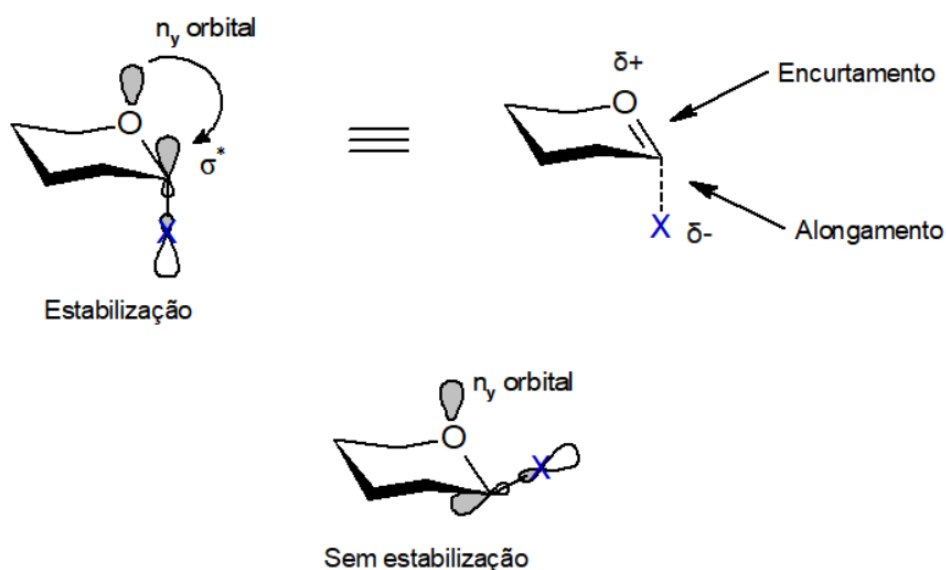


realizado por Lemieux e Chü em 1958, que inseriram o termo “efeito anomérico” (DA SILVA, 2011). Essa preferência termodinâmica também é observada em outros tipos de sistemas, além dos carboidratos, que contenham a sequência de átomos C-X-C-Y, em que X= N, O ou S, e Y = Br, Cl, F, N, O ou S, o qual foi definido então como efeito anomérico generalizado.

Atualmente, não existe um consenso sobre a origem do efeito anomérico e diversas hipóteses já foram apresentadas, no presente trabalho vamos discutir dois modelos: repulsão eletrostática e hiperconjugação. Porém, antes de articular esses dois modelos, é importante explicitar dois fatos experimentais verificados: 1. A preferência termodinâmica pelo anômero  $\alpha$  diminui conforme a constante dielétrica do solvente aumenta, e dessa forma a interação com o solvente estabiliza melhor o anômero  $\beta$  (DA SILVA, 2011); 2. No anômero  $\alpha$ , observa-se o encurtamento da ligação O5-C1 e o alongamento da ligação C1-X em comparação ao anômero  $\beta$ , comportamento que independe da presença de solvente (DA SILVA, 2011).

De acordo com o modelo de hiperconjugação (figura 4), o efeito anomérico pode ser explicado pela hiperconjugação do tipo  $n \rightarrow \sigma^*$ , na qual ocorre a deslocalização de um dos pares isolados do oxigênio endocíclico, localizado no orbital n-molecular, para o orbital antiligante  $\sigma^*$  da ligação C-X (FARREL, 2014).

**Figura 4 - Modelo da hiperconjugação.**

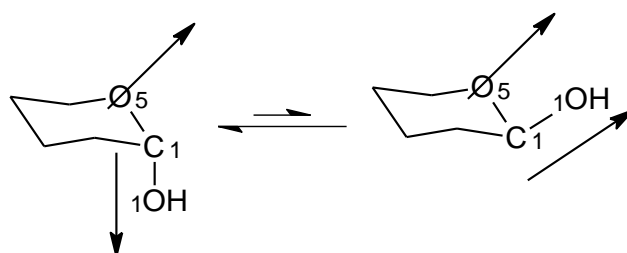


Fonte: Adaptado de FARREL (2014).

Conforme da Silva (2011), o átomo eletronegativo atrairia para si o par de elétrons da ligação C-X fazendo com que ocorra essa deslocalização, e dessa forma todo esse movimento seria favorecido na conformação axial (anômero  $\alpha$ ) muito mais que na equatorial (anômero  $\beta$ ). Sendo assim, essa proposta justificaria o encurtamento observado para a ligação O5-C1 e o alongamento da ligação C1-X, bem como o favorecimento da conformação equatorial em solução aquosa, pois um dos pares de elétrons do anômero  $\alpha$  estaria deslocalizado para o orbital antiligante, e, portanto, com um nó entre a ligação C1-X, o que enfraqueceria a ligação hidrogênio do par isolado com as moléculas do solvente (MOURA *et al.*, 2018). No entanto, estudos computacionais realizados por Mo (2010) usando o método de função de onda localizada, demonstraram que a energia devido à hiperconjugação não é o principal contribuinte no estabelecimento da diferença de energia (estabilização) entre a configuração axial e equatorial.

Já sob outra perspectiva, o modelo da repulsão eletrostática explica a origem do efeito anomérico pela repulsão entre os pares de elétrons isolados dos átomos de oxigênio O1 e O5, e uma forma simples de analisar essa proposta seria por meio dos vetores de momento de dipolo das ligações do segmento anomérico (DA SILVA, 2011), como observado no esquema abaixo. A observação de uma orientação oposta nos momentos de dipolo da configuração axial nos indicaria uma menor barreira de energia, o que explicaria a melhor estabilização do anômero  $\alpha$ .

**Esquema 6** - Representação dos vetores de momento de dipolo nos anômeros  $\alpha$  e  $\beta$ .



Fonte: DA SILVA (2011).

Uma melhor representação desse modelo foi realizada por Bitzer *et al.* (2005, *apud* DA SILVA, 2011) mediante a análise das funções de onda dos confôrmeros axial e equatorial, obtidas mediante cálculos quanto-mecânicos, em que se chegou à conclusão de que a conformação equatorial (anômero  $\beta$ ) exibe uma repulsão eletrônica entre pares isolados do átomo de oxigênio do anel e do átomo de oxigênio do grupo metóxi no C1, sendo portanto, energeticamente desfavorecida em relação à axial. Além disso, esse modelo conseguiria explicar a estabilização do anômero  $\beta$  em solventes com altos valores

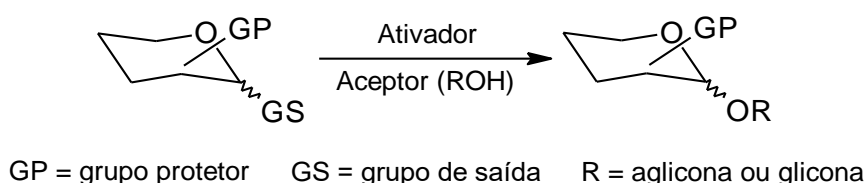
de constante dielétrica, uma vez que a solvatação tende a minimizar a repulsão eletrostática entre pares de elétrons isolados (DA SILVA, 2011). No entanto, se discute que o modelo de repulsão eletrostática ainda não é capaz de explicar as variações nas distâncias de ligação.

De maneira geral, os estudos nessa área têm conduzido à hipótese de que os momentos de dipolo e as repulsões eletrônicas formam um importante raciocínio para explicar as preferências conformacionais dos carboidratos com substituintes eletronegativos no C-1, e a hiperconjugação é apenas um fator ínfimo, mas que pode contribuir para entender as mudanças no comprimento das ligações.

### 2.1.2 Reações de glicosilação

Os compostos glicosídicos são aqueles que possuem uma ligação glicosídeo-aglicona ou glicosídeo-glicona, no qual a aglicona pode ser um composto não sacarídico que atua como nucleófilo, e que está conectado à porção açúcar por intermédio da ligação glicosídica do tipo: *O*-, *C*-, *N*- e *S*-glicosídeos (SOUZA NETO *et al.*, 2021). Segundo os autores, é comum o doador de glicosil possuir grupos protetores nas hidroxilas dos carboidratos com finalidade de evitar reações paralelas, e um grupo de saída na posição anomérica (C-1), o qual pode ser ativado por um catalisador para torná-lo suficientemente reativo para ser substituído pelo aceptor nucleofílico (normalmente ROH) (esquema 7). A obtenção de produtos estereosseletivos é um dos grandes desafios desse tipo de reação, uma vez que como foi discutido anteriormente dependendo da posição (axial ou equatorial) da ligação no C-1, que é glicosídica nesse caso, temos a formação dos anômeros  $\alpha$  ou  $\beta$ .

Esquema 7 - Reação geral de glicosilação.

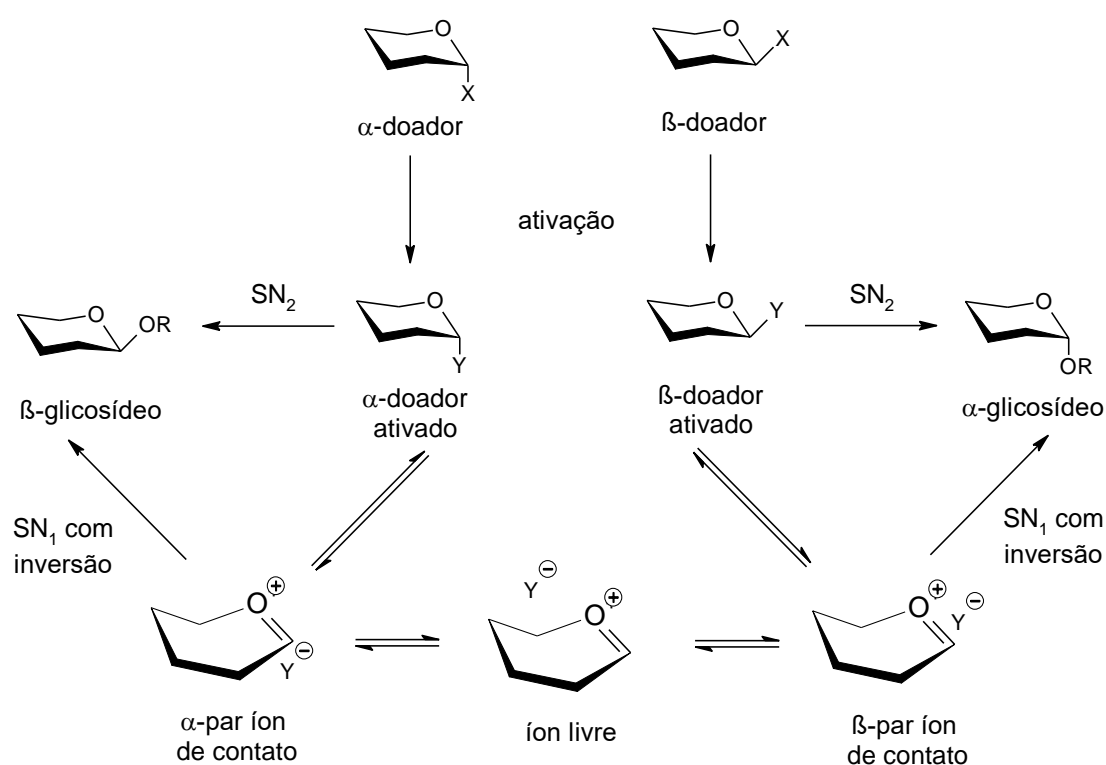


Fonte: Adaptado de SOUZA NETO *et al.* (2021).

Apesar dos diversos novos protocolos de reação de glicosilação desenvolvidos nos últimos 50 anos, cada qual com diferentes reagentes e condições reacionais, ainda não existe um consenso sobre um mecanismo de reação geral único que descreva todas

as reações de glicosilação (SOUZA NETO *et al.*, 2021). A ativação de um doador de glicosil pode levar a intermediários reativos como íons glicosil oxocarbênio, e estes podem seguir duas vias mecanísticas:  $SN_1$  e  $SN_2$  (ver esquema 8). Os doadores de glicosil ativados, espécies covalentes, podem sofrer um ataque nucleofílico do tipo  $SN_2$  levando a inversão da estereoquímica anomérica, enquanto que uma dissociação parcial resulta em pares de íons de contato, nos quais o ânion do grupo de saída pode bloquear o ataque nucleofílico na face parcialmente associada levando a uma  $SN_1$  com inversão (FARREL, 2014). Além disso, na dissociação completa acredita-se que ocorra um par de íons livres separados pelo solvente.

**Esquema 8** - Propostas mecanísticas da reação glicosilação.

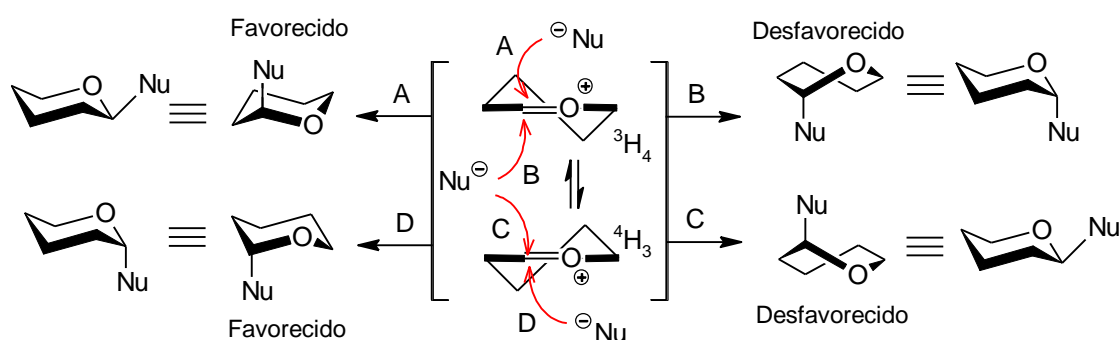


Fonte: FARREL (2014).

Diversos fatores podem afetar a estereosseletividade da reação de glicosilação: estruturas e propriedades do doador e aceptor de glicosil como o potencial de ionização no carbono anomérico, a geometria do doador quando ele sofre glicosilação e a nucleofilicidade do aceptor, impedimentos estéricos, substituintes na conformação e assistência anquimérica, além do ativador ou promotor, pressão, concentração, solvente da reação e temperatura (SOUZA NETO *et al.*, 2021). No que diz respeito a conformação, presumindo que o íon oxocarbênio livre é formado, este pode assumir uma variedade de conformações, no entanto, duas delas dominam:  ${}^4H_3$  e  ${}^3H_4$ , e o ataque nucleofílico a esses conformêros de meia cadeira pode ocorrer de uma forma pseudo-axial, levando a estado

de transição de cadeira favorecido em vez de um estado de transição de barco de torção (esquema 9) (FARREL, 2014).

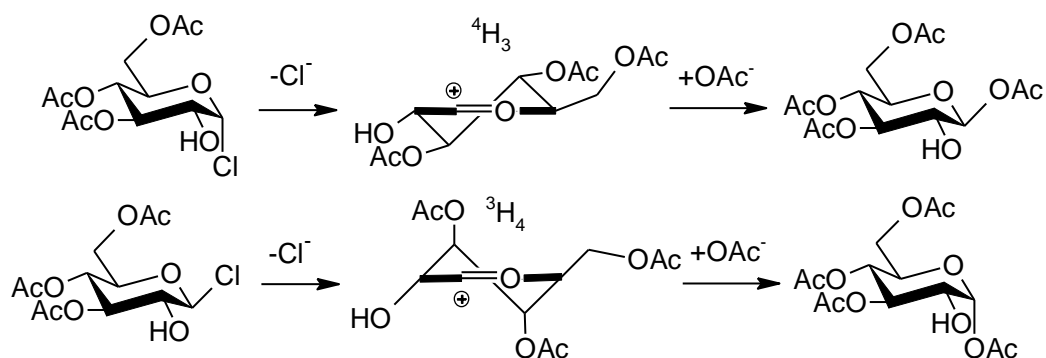
**Esquema 9** - Ataque nucleofílico à conformêros de íons oxocarbênio livres.



Fonte: FARREL (2014).

De acordo com IONESCU *et al.* (2006), Lemieux foi o primeiro a propor múltiplas conformações de íons glicopiranosil oxocarbênio, em um trabalho relatado por ele há mais ou menos 50 anos foi possível observar um alto grau de estereosseletividade nas reações com  $\alpha/\beta$ -cloretos de 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-glicopiranosil, em que o  $\alpha$ -cloreto forneceu apenas o  $\beta$ -acetato enquanto que o  $\beta$ -cloreto forneceu o  $\alpha$ -acetato. Lemieux descreveu a possibilidade de que o  $\alpha$ -cloreto foi ionizado a um íon glicopiranosil oxocarbênio com uma conformação de anel  $^4H_3$ , já o  $\beta$ -cloreto formou o íon com uma conformação de anel  $^3H_4$  (esquema 10), e dessa forma as duas conformações diferentes levaram à seletividade facial opostas com os produtos observados (IONESCU *et al.*, 2006).

**Esquema 10** - Proposição de Lemieux sobre os conformêros do íon oxocarbênio para explicar a observação experimental.



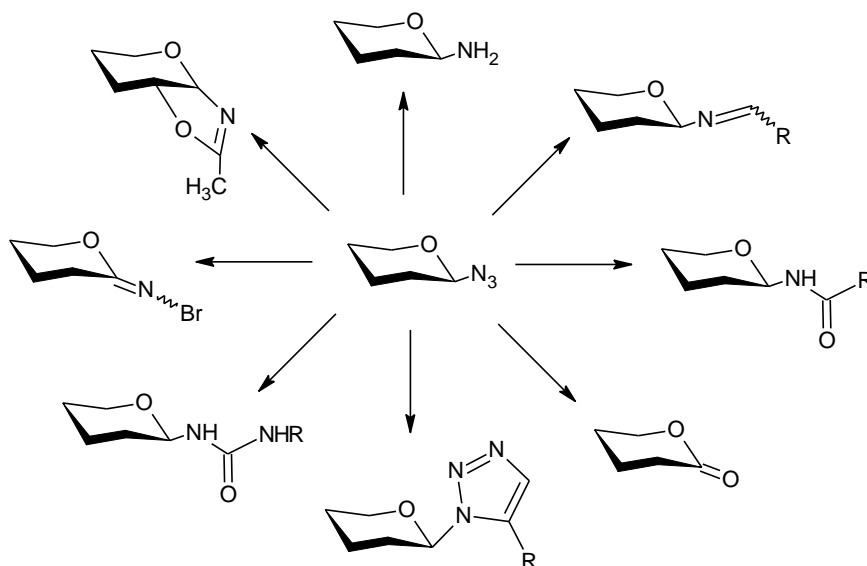
Fonte: IONESCU *et al.* (2006).

### 2.1.3 Azidas glicosídicas

A substituição nucleofílica de grupos de saída pelo íon azida se caracteriza como a forma mais simples de incorporação de azidas em carboidratos, e seu primeiro relato foi em 1930 por Betho com a síntese de uma  $\beta$ -azida-glicosil a partir de um  $\alpha$ -bromo-glicosídeo (BECKMANN; WITTMANN, 2010). Segundo os autores, esse tipo de reação pode ser dividida em três grupos: substituições no centro anomérico levando a glicosil azidas, substituições nos carbonos primários e substituições nos carbonos secundários.

Dando uma maior ênfase nas azidas glicosídicas, estas são consideradas um dos blocos de construção sintético dos carboidratos, e foram inicialmente utilizadas como *sínton* para obtenção de aminas ou para a proteção das mesmas (SILVA, 2014). Em virtude da sua estabilidade e versatilidade, essa classe de compostos está envolvida na produção de *N*-glicopeptídeos, glicoconjugados triazolil e amino açúcares, sendo útil na formação de inibidores de glicosidase, como monocíclicos iminossugares e iminossugares bicíclicos (SANGWAN; KHANAM; MANDAL, 2020), além de serem frequentemente utilizadas como precursoras na síntese de diversas estruturas *N*-ligadas naturais e não naturais de importância biológica (FARREL, 2014), como ilustrado na figura abaixo.

**Figura 5** - Reações a partir da azida glicosídica.

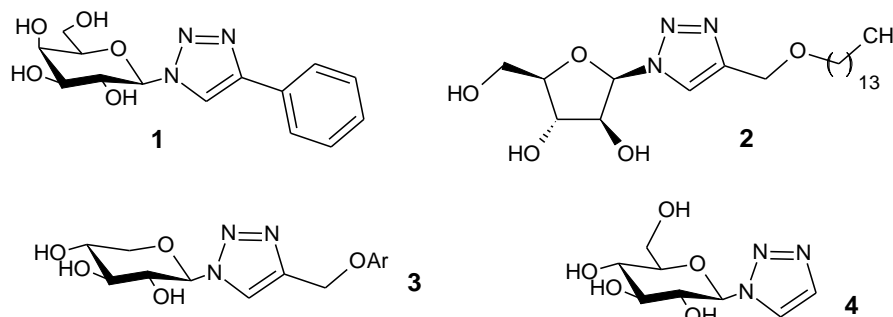


Fonte: FARREL (2014).

Em particular, a consolidação da reação de cicloadição [3+2] por meio das metodologias associadas à “*click chemistry*” têm conduzido à um papel importante para as azidas como 1,3-dipolo na formação de 1,2,3-triazóis. Na figura 6, temos exemplos de

glicosil-1,2,3-triazóis que apresentam atividade biológica, como a 4-fenil galactosil triazol (**1**) que inibe a atividade da enzima glicosidase, a C-arabinosil triazol (**2**) como antibactericida, a C-xilosil triazol (**3**) responsável por iniciar a síntese de algumas glicoproteínas no organismo e C-glicosil triazol (**4**) que demonstrou a capacidade de ativar a ação de linfócitos no organismo (SLÁMOVÁ, 2010 *apud* SILVA, 2014).

**Figura 6** - Exemplos de glicosil-triazóis que desempenham alguma atividade biológica.



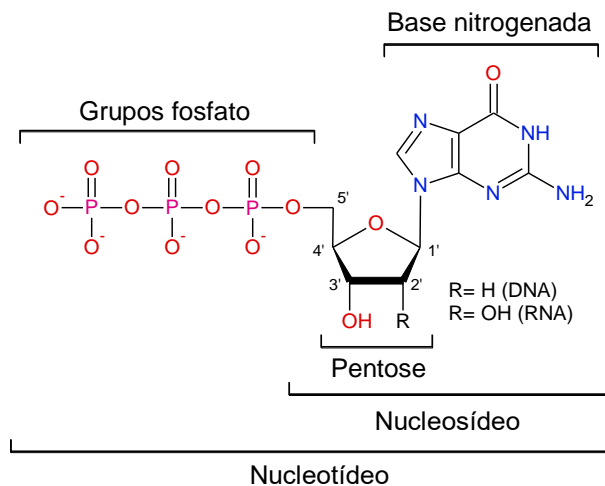
Fonte: SLÁMOVÁ (2010) *apud* SILVA (2014).

## 2.2 BASES NITROGENADAS

O ácido desoxirribonucleico (DNA) é uma das moléculas mais importantes nas células, uma vez que codifica as instruções genéticas para o desenvolvimento da vida. Segundo Minchin e Lodge (2019), o DNA pode ser considerado um polímero constituído por unidades monoméricas chamadas nucleotídeos, que por sua vez compreendem uma pentose (desoxirribose), uma base nitrogenada e grupos fosfatos.

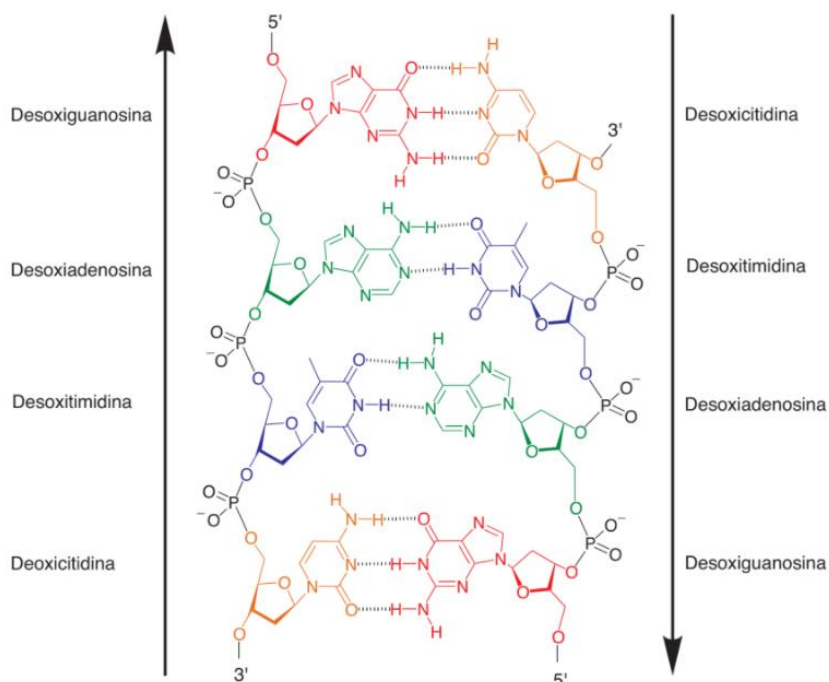
Outra classe importante de ácidos nucleicos é o ácido ribonucleico (RNA), cuja principal função envolve a síntese de proteínas, o qual é considerado quimicamente semelhante com o DNA: uma cadeia de nucleotídeos constituídos também por uma pentose (ribose), base nitrogenada e grupos fosfatos (MINCHIN; LODGE, 2019). Outra unidade antecessora e precursora desses blocos construtores do DNA e RNA são os nucleosídeos, que compreendem apenas a base nitrogenada ligada ao açúcar, sem a presença do grupo fosfato (ver figura 7).

As bases nitrogenadas presentes nas estruturas desses compostos são divididas de acordo com o tipo de anel: pirimidínica (anel único) e purínica (anel bicíclico). No DNA, existem quatro bases diferentes, as bases purinas: adenina e guanina e as bases de pirimidina: citosina e timina, enquanto o RNA contém também quatro bases diferentes, diferindo apenas na base pirimidínica timina, que no caso da RNA é a base uracila.

**Figura 7** - Estrutura do nucleotídeo guanosina trifosfato.

Fonte: Adaptado de MINCHIN; LODGE (2019).

Na dupla fita de DNA (figura 8) é possível observar que o carbono 3 de um nucleotídeo está ligado ao carbono 5 do próximo por meio de uma ligação fosfodiéster, enquanto que a base nitrogenada está ligada ao carbono 1 por meio de uma ligação  $\beta$ -N-glicosídica (MINCHIN; LODGE, 2019).

**Figura 8** - Formação de ligação de hidrogênio entre as bases complementares na dupla fita de DNA.

Fonte: WOSKI; SCHMITD (2011).

De forma geral, as bases nitrogenadas tem um papel importante no empilhamento da dupla hélice do DNA, uma vez que é pelo pareamento específico entres as bases, por

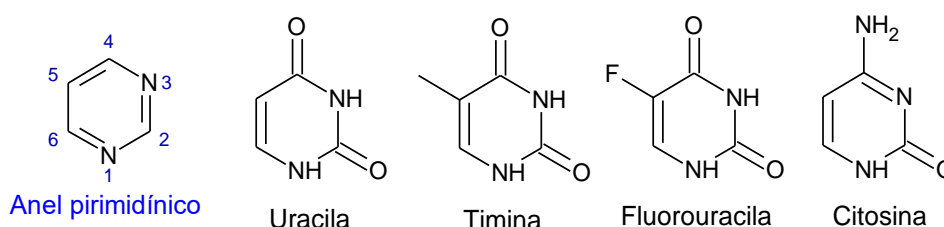


intermédio das ligações de hidrogênio, que as duas fitas do DNA são direcionadas corretamente contribuindo assim para uma estabilidade na estrutura da molécula de DNA (WOSKI; SCHMITD, 2011). Outrossim, a literatura tem relatado uma diversidade de aplicações biológicas para os derivados dessas bases, como por exemplo: antimicrobiana, antiinflamatória, anti-HIV, antiparasitário, antimalárico (IBRAHEEM *et al.*, 2018) antitumoral, antiviral, antibacteriana, e antifúngica (RANA *et al.*, 2020), e uma das possíveis razões para as potencialidades dessa classe de moléculas é a sua intrínseca relação com as células e consequentemente com os sistemas vivos.

### 2.2.1 Bases pirimidínicas

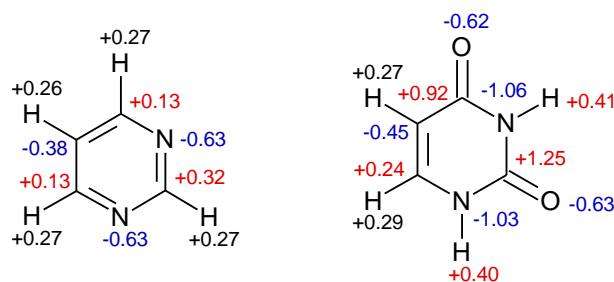
A pirimidina é um anel heterocíclico aromático contendo 4 átomos de carbono e 2 átomos de nitrogênio, estes nas posições 1 e 3, semelhante ao benzeno e piridina (ver figura 9) (PATIL, 2018), e alguns dos seus derivados podem ser encontrados naturalmente, como nos ácidos nucleicos discutidos anteriormente. Os anéis pirimidínicos também estão presentes em algumas vitaminas, como a isoaloxazina, vitamina B2, tiamina ou vitamina B<sub>1</sub>, riboflavina ou vitamina B e o ácido fólico conhecido também como vitamina B9 (SINGH; CHOUHAN, 2014).

Figura 9 - Anel pirimidínico e bases derivadas.



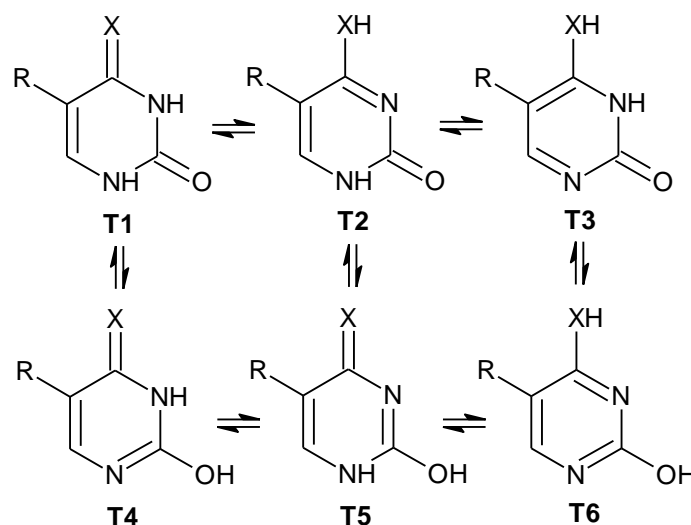
Fonte: AUTORA (2021).

O anel não substituído de 1,3-pirimidina é uma estrutura  $\pi$  deficiente devido à presença dos átomos de nitrogênio eletronegativos, uma vez que estes detém uma maior densidade eletrônica, como é possível observar na figura 10, em que os átomos de carbono C-2, C-4 e C-6 são descritos com uma diminuição da densidade de elétrons em relação ao átomo de carbono C-5 (BONCEL; GONDELA; WALCZAK, 2008). A uracila (pirimidina-2,4-(1*H*, 3*H*)-diona) possui um sistema similar, entretanto, o efeito de diminuição é significativamente intensificado pela interação dos elétrons  $\pi$  do anel com os átomos de oxigênio, e dessa forma, o C-5 da uracila é o centro de carbono mais suscetível ao ataque de eletrófilos (BONCEL; GONDELA; WALCZAK, 2010).

**Figura 10** - Distribuição da densidade eletrônica no anel pirimidínico e na uracila.

Fonte: BONCEL; GONDELA; WALCZAK (2010).

Uma propriedade presente tanto nas bases pirimidínicas quanto nas bases purínicas, é o tautomerismo, um caso particular de isomerismo em que um composto existe em equilíbrio entre dois ou mais isômeros (tautômeros), que existem de forma independente e diferem nas posições de ligações, átomos, ou grupos (RACZYŃSKA *et al.*, 2005). O tautomerismo auxilia na compreensão dos mecanismos de muitas reações orgânicas e de processos bioquímicos.

**Esquema 11** - Equilíbrio tautomérico das bases uracila (R=H, X=O), timina (R=CH<sub>3</sub>, X=O), e citosina (R=H, X=NH).

Fonte: RACZYŃSKA *et al.* (2005).

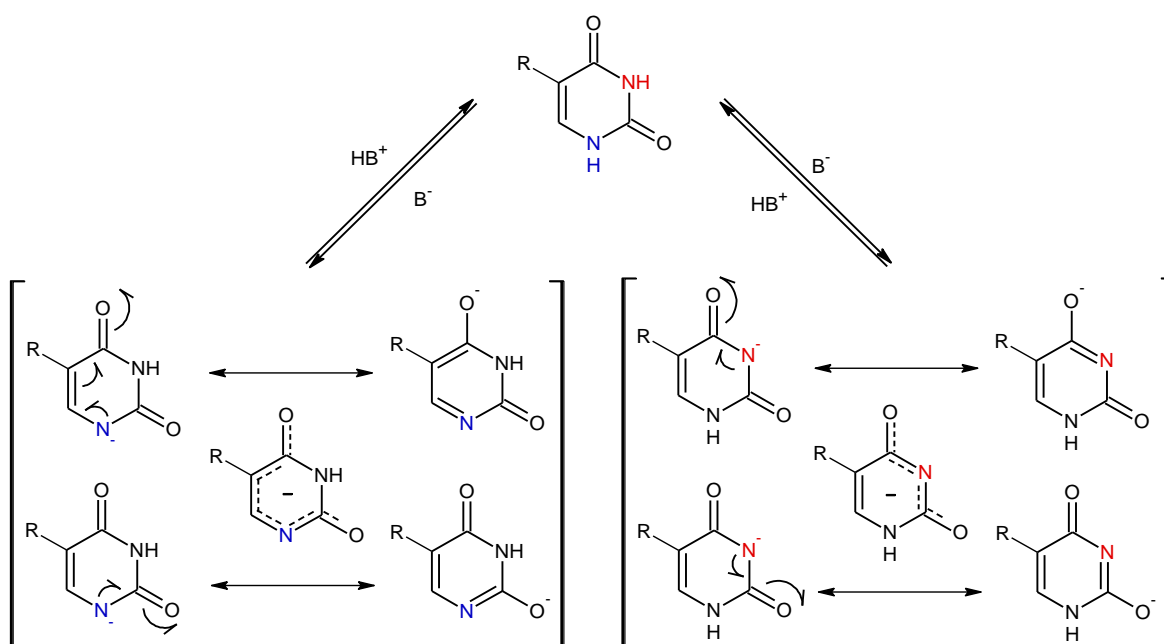
Existem seis tautômeros possíveis para a uracila, timina e citosina (ver esquema 11), em que a forma dicarbonila (T1) é considerada a mais estável na fase gasosa, em soluções e em sólidos para a uracila e timina (RACZYŃSKA *et al.*, 2005). Uma vez que a energia de Gibbs ( $\Delta G_{298K}$ ) deste tautômero, segundo cálculos de mecânica quântica, é 46 e 52 kJ/mol menor do que os tautômeros menos estáveis (T4) e (T2), respectivamente (BONCEL; GONDELA; WALCZAK, 2010). No caso da citosina, o tautômero 2-oxo-4-

amino (T2) é encontrado no DNA e em solução aquosa, no entanto, na fase gasosa, ainda não existe um consenso (RACZYŃSKA *et al.*, 2005).

A uracila e seus derivados *N*- não substituídos podem ser considerados como *NH*-ácidos, enquanto o pKa da uracila não substituída é igual 9,43 se observa que substituintes que retiram elétrons no C-5 aumentam a acidez da molécula, visto que o pKa da 5-fluorouracila é igual a 8,04 e para o 5-nitrouracila é 5,47 (BONCEL; GONDELA; WALCZAK, 2008).

De acordo com os autores, em consequência disso, os derivados de uracila podem facilmente formar sais com metais alcalinos e sais estáveis com bases orgânicas como DBU (1,8-diazabi-ciclo[5.4.0]undec-7-eno). Entretanto, em outro trabalho dos mesmos autores (2010), estes descrevem que a substituição na posição C-5 não afeta somente a acidez, mas também o grau de tautomerismo, como por exemplo, em solução aquosa o 5-bromouracila existe na forma hidroxila 10 vezes mais do que a uracila não substituída.

**Esquema 12** - Desprotonação do N<sup>1</sup> e N<sup>3</sup> da base uracila.



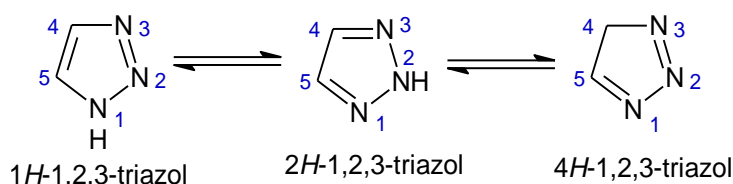
Fonte: Adaptado de BONCEL; GONDELA; WALCZAK (2010).

Medidas por espectrometria de massa revelaram que a entalpia de Gibbs ( $\Delta G_a$ ) de desprotonação da uracila não substituída (na fase gasosa) é menor para *N*<sup>1</sup>-H ( $333 \pm 4$  kcal / mol) do que para *N*<sup>3</sup>-H ( $347 \pm 4$  kcal / mol), devido a uma maior dispersão da carga negativa no ânion *N*<sup>1</sup> em comparação com o ânion *N*<sup>3</sup> (ver esquema 12), o que também é responsável pela maior acidez do próton *N*<sup>1</sup>-H (BONCEL; GONDELA; WALCZAK, 2010).

### 2.3 1,2,3-TRIAZÓIS E A “CLICK CHEMISTRY”

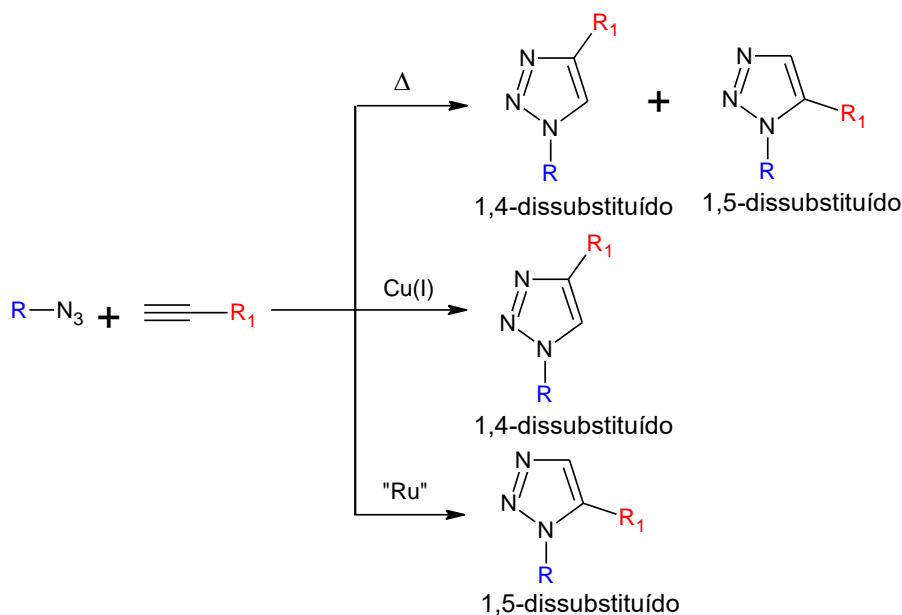
O triazol, também conhecido como pirrodiazol, é um anel heterocíclico aromático de cinco membros contendo dois átomos de carbonos e três átomos de nitrogênio, com duas formas isoméricas: triazóis simétricos ou "s-triazóis" (1,2,4-triazóis) e triazóis vicinais ou "v-triazóis" (1,2,3-triazóis) (SANTOS *et al.*, 2020). A atenção do nosso trabalho será voltada para os 1,2,3-triazóis, e segundo os autores, quando não há grupos substituintes na estrutura desse anel pode existir um equilíbrio entre três tautômeros NH distintos (ver esquema 13), sendo as formas 1*H*-1,2,3-triazol e 2*H*-1,2,3-triazol mais estáveis.

**Esquema 13** - Tautômeros do 1,2,3-triazol.



Fonte: SANTOS *et al.* (2020).

O método sintético foi inicialmente desenvolvido por Huisgen nos anos 60 mediante a reação de cicloadição 1,3-dipolar, contudo, este apresentou algumas desvantagens como os longos tempos reacionais, altas temperaturas e a falta de regioselectividade com a formação da mistura de regioisômeros 1,4- e 1,5-dissubstituídos (FREITAS *et al.*, 2011). Por outro lado, a aplicabilidade dessa reação segue outro rumo com os estudos de Sharpless e Meldal em 2002, que propuseram o uso de cobre na cicloadição 1,3-dipolar entre azidas orgânicas e alcinos terminais levando a formação apenas do 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído com altos rendimentos em condições amenas (SANTOS *et al.*, 2020). Além disso, também foram relatadas cicloadições dipolares seletivas com a formação do 1,2,3-triazol-1,5-dissubstituído sob condições de catálise de rutênio (KISS *et al.*, 2010), como é possível observar no esquema 14 abaixo.

**Esquema 14** - Cicloadições 1,3-dipolar azida-alcino.

Fonte: Adaptado de KISS *et al.* (2010).

Por conseguinte, a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por cobre tornou-se o método mais amplamente utilizado para a preparação de 1H-1,2,3-triazóis, sendo conhecido pela comunidade científica como CuAAC (*Copper(I)-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition*) (SANTOS *et al.*, 2020). O termo “*click chemistry*” foi introduzido na química por Sharpless em 2001 com o objetivo de desenvolver reações simples como estratégia de obtenção de um acervo de compostos para serem testados biologicamente (FREITAS *et al.*, 2011).

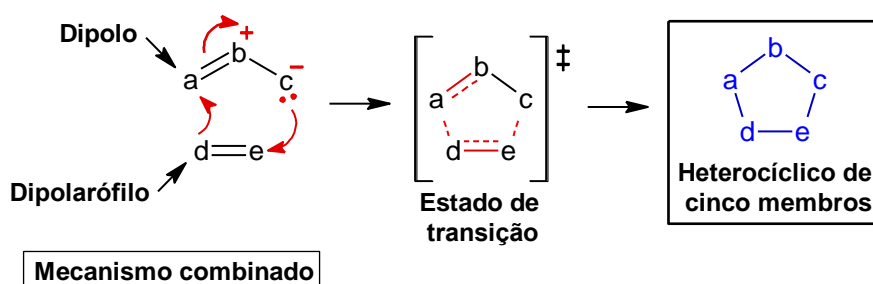
Entre as características que consagram o processo catalítico do cobre na cicloadição 1,3-dipolar temos: a ocorrência em uma variedade de solventes, ampla faixa de temperatura e pH sem a necessidade de proteger a maioria dos grupos funcionais (HIMO *et al.*, 2005). Atualmente diversos derivados de 1H-1,2,3-triazol acoplados a outro anel heterocíclico apresentam um amplo potencial de aplicação, como por exemplo, antitumoral, anti-inflamatório, analgésico, anti-HIV, antifúngico, antimicrobiano, anticonvulsivante, antioxidante, antitubercular, antiparasitário, entre outros (DHEER; SINGH; SHANKAR2017).

### 2.3.1 Cicloadição 1,3-dipolar

A cicloadição 1,3-dipolar é um método útil na preparação de uma variedade de heterocíclicos com anel de cinco membros, é um tipo de reação pericíclica, que de acordo com Huisgen ocorre entre uma substância 1,3-dipolar (dipolo) e uma ligação múltipla ou

um sistema  $\pi$  (dipolarófilo) por meio de um mecanismo combinado envolvendo um estado de transição de seis elétrons (ver esquema 15) (SANTOS *et al.*, 2020).

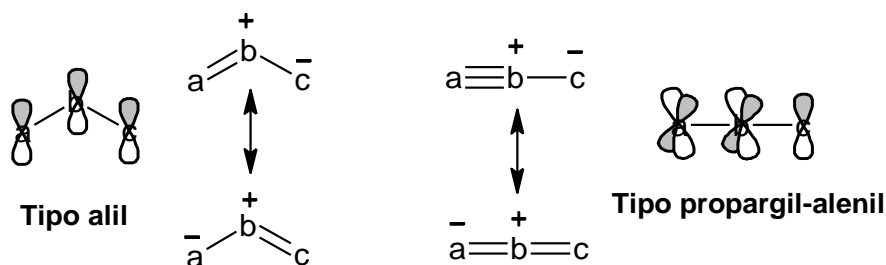
**Esquema 15** - Mecanismo da reação de cicloadição proposto por Huisgen.



Fonte: SANTOS *et al.* (2020).

O 1,3-dipolo é um sistema de três átomos com elétrons  $\pi$  deslocalizados sobre os mesmos e pode ser classificado em dois tipos (ver figura 11): o ânion alílico, que é uma estrutura angular caracterizada por quatro elétrons nos três orbitais paralelos  $p_z$  perpendiculares ao plano do dipolo, e o ânion propargil-alil, que é linear devido à presença da ligação dupla ortogonal ao  $p$ -sistema deslocalizado (KISSANE; MAGUIRE, 2009).

**Figura 11** - Tipos de 1,3-dipolo.



Fonte: Adaptado de KISSANE; MAGUIRE (2010).

No caso dos triazóis, a azida é o 1,3-dipolo e ela é do tipo propargil-alenil. Ao passo que, o dipolarófilo pode ser uma dupla ou tripla ligação, contendo funções como  $C\equiv C$ ,  $C=C$ ,  $C\equiv N$ ,  $C=N$ ,  $C=O$ ,  $C=S$ , e essa ligação  $\pi$  pode ser isolada, conjugada ou parte de um sistema cumuleno (KISSANE; MAGUIRE, 2010).

Com o objetivo de descrever a reatividade e regioselectividade nas reações de cicloadição, Sustmann e Houk usaram modelos de orbitais moleculares de fronteira (FMO) para evidenciar que a reação entre o 1,3-dipolo e dipolarófilo ocorre essencialmente pela interação do orbital molecular de maior energia (HOMO) de um reagente e o orbital molecular de menor energia (LUMO) do outro reagente, e dessa forma

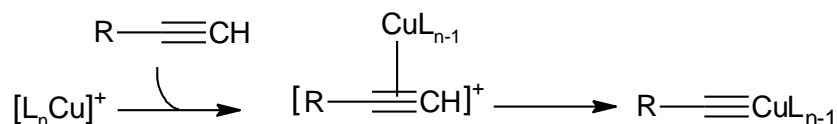
a taxa de reação depende da diferença de energia entre esses orbitais (SANTOS *et al.*, 2020).

Também foi observado que substituintes doadores de elétrons no dipolo ou dipolarófilo aumentam a energia dos níveis HOMO e LUMO, substituintes que retiram elétrons diminuem a energia de ambos os níveis, enquanto que grupos conjugados aumentam a energia do HOMO, mas diminuem a energia do LUMO (KISSANE; MAGUIRE, 2009), interferindo diretamente na taxa de reação. Segundo Santos *et al.* (2020), devido a diferenças de nível de energia HOMO-LUMO serem semelhantes entre o 1,3-dipolo e o dipolarófilo, a reação de cicloadição pode prosseguir por meio de um dipolo-HOMO formando o regioisômero 1,4-dissubstituído ou dipolo-LUMO controlado favorecendo o regioisômero 1,5-dissubstituído.

### 2.3.2 Mecanismo da reação CuAAC

O uso do cobre foi relatado pela primeira vez em 1984 por Gerrit L'abbé que utilizou cloreto de cobre (CuCl), azida de lítio (LiN<sub>3</sub>) e um alcino interno para obter azidoalenos, no entanto, derivados 1,2,3-triazol foram formados como subprodutos mesmo L'abbé não esperando a formação destes (SANTOS *et al.*, 2020). Após isso, Tornøe, Christensen e Medal (2002) relataram o uso de iodeto de cobre (CuI) com a presença de uma base (DIPEA) para a formação exclusiva de 1,4-dissubstituído 1*H*-1,2,3-triazol e observaram que a utilização de solventes orgânicos também levou a formação de subprodutos de acoplamento oxidativo. Por outro lado, Sharpless e colaboradores (ROSTOVTSEV *et al.*, 2002) descreveram condições mais amenas, com a formação *in situ* de Cu(I) pela redução de sulfato de cobre II pentahidratado (CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O) usando ascorbato de sódio (AScNa) como agente redutor em um sistema aquoso.

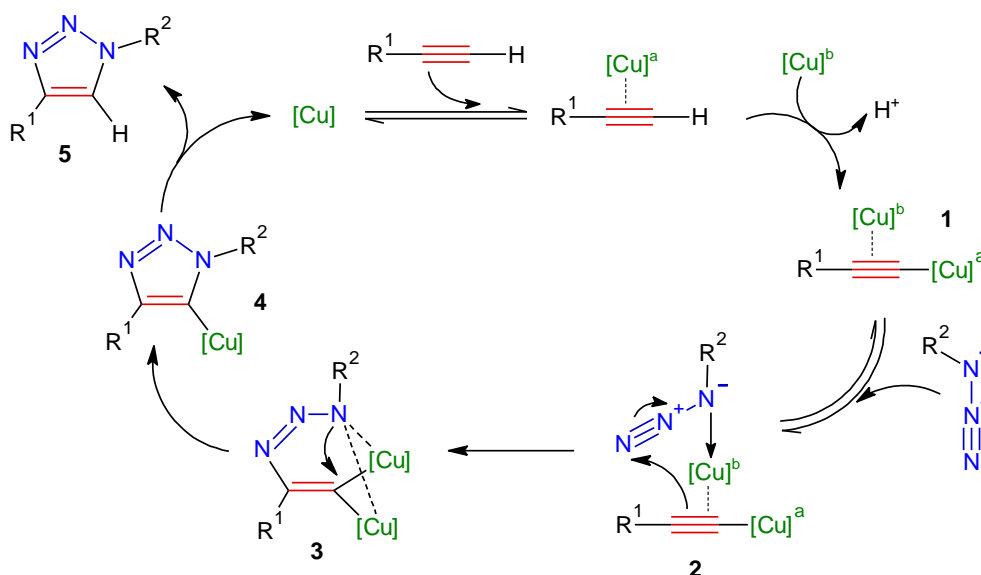
Até o presente momento, diversas propostas para o mecanismo da reação CuAAC e o papel do cobre no ciclo catalítico têm sido discutidas, a primeira proposta plausível foi desenvolvida por Sharpless e colaboradores em 2002 que descrevem uma interação  $\pi$  inicial das espécies de cobre (I) com o alcino terminal, formando o acetileno de cobre (I) mononuclear (ver esquema 16).

**Esquema 16** - Formação do acetileno de cobre (I) mononuclear.

Fonte: HIMO *et al.* (2005).

Contudo, em uma investigação computacional realizada por Straub (2007) foi constatado que os acetilatos de cobre dinuclear e tetranuclear exibem uma maior estabilidade e reatividade do que o mononuclear. E de fato, Worrell, Malik e Fokin (2013) evidenciaram a formação de uma espécie dinuclear com dois átomos de cobre desempenhando papéis diferentes: um deles forma uma ligação  $\sigma$  com o carbono terminal e o outro realiza uma complexação com o sistema  $\pi$  do alcino.

Em uma nova interpretação mecanística (ver esquema 17) por Worrell, Malik e Fokin (2013), inicialmente ocorre a formação do acetilato de cobre dinuclear (**1**) que se coordena reversivelmente com a azida para formar o complexo (**2**), em seguida, temos o ataque nucleofílico na azida pelo carbono do alcino com a formação do metalacido de cobre (III) de seis membros (**3**) e da primeira ligação covalente C-N. Por fim, temos a formação do triazolídeo cuproso (**4**) e da segunda ligação covalente C-N, chegando então na formação do 1,4-dissubstituído 1*H*-1,2,3-triazol (**5**) com a liberação de Cu (I).

**Esquema 17** - Modelo catalítico proposto para o CuAAC com dois átomos de cobre.

Fonte: WORRELL; MALIK; FOLKIN (2013).



## 2.4 APLICAÇÃO BIOLÓGICA DE ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO

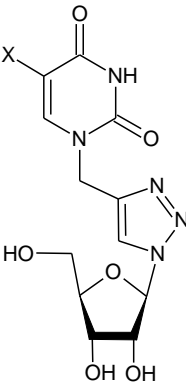
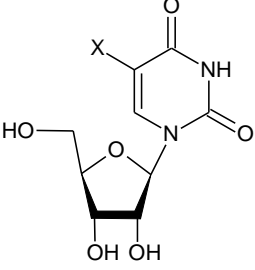
Parmenopoulou e colaboradores (2012) relataram a síntese e avaliação bioquímica inibitória de diferentes nucleosídeos de 1,2,3-triazol-pirimidina frente à ribonuclease A. A ribonuclease A (RNase A) é uma endoribonuclease que cliva as ligações fosfodiéster do RNA de fita simples entre os nucleotídeos de pirimidina (BROWN; PASLOSKE, 2001). Na última década, descobriu-se que vários homólogos da superfamília RNase A desempenham um papel importante nas patologias humanas, e dessa forma, a inibição dessas proteínas têm sido um alvo farmacêutico para modular suas ações patológicas (PARMENOPOULOU *et al.*, 2012).

Outra família importante das endoribonucleases são as ribonucleases H (RNase H), que desempenham um papel fundamental nos processos celulares, entre eles a replicação do DNA, reparo do DNA e transcrição (WANG *et al.*, 2020). Ainda segundo os autores a RNase H está particularmente envolvida no processo de transcrição reversa do HIV, facilitando a transcrição reversa do RNA retroviral em DNA de fita dupla, que é inserido na célula hospedeira sucedendo então a doença no ser humano.

Na discussão dos seus resultados, Parmenopoulou *et al.* (2012) analisaram a constante de inibição ( $K_i$ ) dos análogos de nucleosídeos sintetizados, que possuem um anel 1,2,3-triazol entre a ribose e as nucleobases, e dos nucleosídeos sem o anel triazólico também. Os dados foram organizados em uma tabela, e por conseguinte os autores chegaram à conclusão de que a inserção de um anel 1,2,3-triazol entre o açúcar e a base aumentou a potência inibitória significativamente.

Foi observado que o composto **4a** inibiu eficientemente a RNase A em modo competitivo com  $K_i = 1,6 \mu\text{M}$ , e o mesmo nucleosídeo sem o grupo triazol, composto **6a**, inibiu a enzima com um valor de  $K_i = 28,5 \mu\text{M}$ . No caso da base timina, o valor de  $K_i$  para o composto **4b** foi de  $25,8 \pm 2,4 \mu\text{M}$ , enquanto para **6b** (sem o grupo triazol) foi de  $44,1 \pm 6,4 \mu\text{M}$ , reforçando novamente que o grupo triazol foi importante para uma inibição mais eficiente. Por outro lado, os átomos de halogênio substituídos no C-5 da porção base não melhoraram significativamente a inibição, como exposto na tabela a seguir.

**Tabela 1** - Parâmetros cinéticos e estruturas dos inibidores.

| Nucleosídeo-Triazol |   |                           | Nucleosídeo   |                     |
|---------------------|---|---------------------------|---|---------------------|
|                     |  |                           |  |                     |
| Substituinte-5 (-X) | Composto  | K <sub>i</sub> (μM)       | Composto  | K <sub>i</sub> (μM) |
| H                   | <b>4a</b>   | 1,6 ± 0,2                 | <b>6a</b>   | 28,5 ± 4,5          |
| Me                  | <b>4b</b>   | 25,8 ± 2,4                | <b>6b</b>   | 44,1 ± 6,4          |
| Br                  | <b>4c</b>   | 20% inibição<br>com 50 μM | <b>6c</b>   | 69,1 ± 2,1          |
| Cl                  | <b>4d</b>   | 94,8 ± 8,7                | <b>6d</b>   | 44,5 ± 4,6          |
| F                   | <b>4e</b>   | 30,8 ± 4,4                | <b>6e</b>   | 33,6 ± 2,6          |

Fonte: PARMENOPOULOU *et al.* (2012).

Em seus estudos Parmenopoulou *et al.* (2012) também determinaram a estrutura cristalina da RNase A em complexo com os três compostos que inibiram mais eficientemente, **4a**, **4b** e **4e**. Segundo os autores, ligações de hidrogênio e as interações de Van der Waals da porção triazol podem explicar o aumento observado da potência inibitória dos compostos. A adição de um grupo metil na posição C-5 causou uma inclinação no anel da pirimidina, e como resultado toda a molécula do composto **4b** foi deslocada e a hidroxila O5' da ribose não formou uma ligação de hidrogênio com a cadeia lateral de Lys7 (resíduo de Lisina7) da enzima. Além disso, o composto **4a** formou 72 interações de Van der Waals com a enzima enquanto o **4b** formou apenas 55 interações. Já o composto **4e** participa de 61 interações de Van der Waals com a proteína, 11 menos que o **4a**. Dessa forma, por meio do trabalho dos autores foi possível constatar que pequenas modificações na estrutura química de uma molécula podem gerar profundas alterações em sua potência inibitória para uma proteína alvo.

### 3 OBJETIVOS

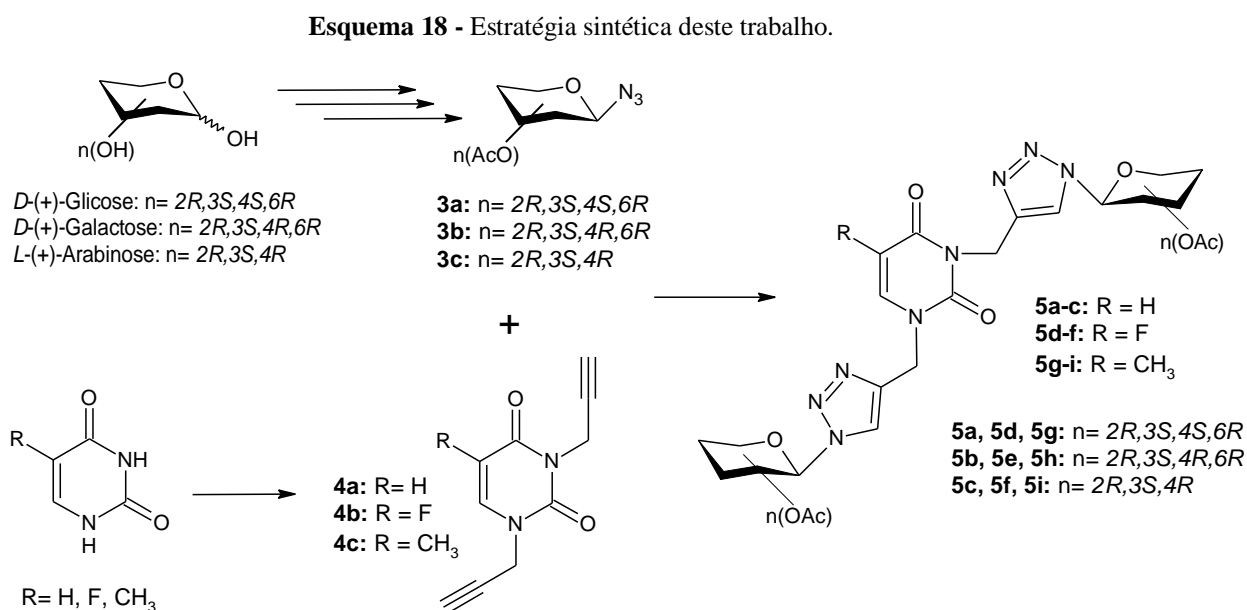
#### 3.1 GERAL

Realizar a síntese de novos derivados nucleobases-triazóis-carboidratos (NTC).

#### 3.2 ESPECÍFICOS

- Preparar os azido-açúcares **3a-c** a partir da *D*-(+)-Glicose, *D*-(+)-Galactose e *L*-(+)-Arabinose utilizando as reações de acetilação, bromação e azidação.
- Realizar a alquilação das bases pirimidínicas **4a-c** a partir das bases uracila e fluorouracila e timina utilizando o brometo propargílico.
- Sintetizar os triazóis dissustituídos **5a-i** por meio da reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre entre os azido-açúcares **3a-c** e os alcinos-nucleobases bis-alquilados **4a-c**.

#### 3.3 PLANEJAMENTO SINTÉTICO



Fonte: AUTORA (2021).

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 MATERIAIS

Os reagentes utilizados foram adquiridos comercialmente pela Sigma-Aldrich e Dinâmica. O solvente dimetilformamida (DMF) foi destilado com o agente secante hidreto de cálcio ( $\text{CaH}_2$ ), e a peneira molecular (4Å) foi adicionada após ativação na mufla à uma temperatura de 300°C. Nos demais solventes, como o diclorometano (DCM) e acetonitrila ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ), ou reagentes que necessitavam de uma condição anidra foi adicionada a peneira molecular (4Å) para secagem. A purificação dos produtos foi realizada por cromatografia em coluna utilizando sílica gel 60  $\mu\text{m}$  e um sistema de eluição com diferentes proporções dos solventes. As purificações por cristalização foram realizadas com a mistura de solventes diclorometano/etanol (1:1) ou acetona/etanol (1:1). As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), em que a revelação foi realizada sob luz ultravioleta a 365 nm ou por imersão em soluções previamente preparadas, como o ácido sulfúrico/etanol 10% ou 5% (v:v).

### 4.2 EQUIPAMENTOS

As rotações específicas foram realizadas no polarímetro digital de bancada ANTON-PAAR, modelo MCP200 (LSCB-UFRPE). Os pontos de fusão foram realizados no Medidor Ponto de Fusão - PFM-II (LSCB-UFRPE). Os espectros de infravermelho foram realizados no aparelho IR tracer-Shimadzu (LABMAQ-UFRPE).

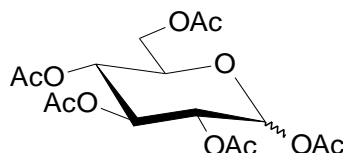
### 4.3 MÉTODOS

#### 4.3.1 Síntese dos *O*-acetil-glicosídeos (1a-c)

Em uma suspensão de 1g do respectivo carboidrato (*D*-(+)-Glicose (5,55 mmol), *D*-(+)-Galactose (5,55 mmol) ou *L*-(+)-Arabinose (6,66 mmol)) solubilizado em 7 mL de anidrido acético foi adicionado 0,1 g de  $\text{I}_2$  (10% m/m) permanecendo em agitação magnética por 2h (Adaptado de MUKHOPADHYAY *et al.*, 2004). Em seguida, para neutralização do  $\text{I}_2$  a mistura reacional foi lavada com uma solução 20% de  $\text{NaHSO}_3$  e extraída com DCM (3 x 20 mL). A fase orgânica foi ainda lavada com uma solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (30 mL), e posteriormente foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . O solvente foi

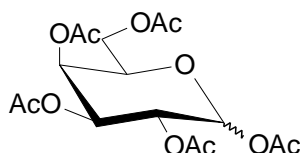
removido sob pressão reduzida obtendo-se o correspondente *O*-acetil-glicosídeo, que seguiu para a próxima etapa sem purificação.

#### 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetil-*D*-glicopiranosose (1a) [CAS Reg. N°83-87-4]



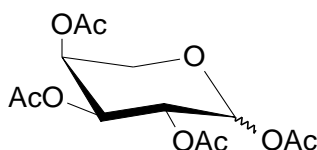
Sólido branco; Rf = 0,31 (Hex/AcOEt, 6:4); PF = 92-94°C;  $[\alpha]_D^{25} = +94$  (c = 0,101 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>); Lit. (TIWARI; MISRA, 2006): PF = 96°C;  $[\alpha]_D^{25} = +219$  (c = 1,000, CHCl<sub>3</sub>).

#### 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetil-*D*-galactopiranosose (1b) [CAS Reg. N°25878-60-8]



Sólido branco; Rf = 0,25 (Hex/AcOEt, 6:4); PF = 78-80°C;  $[\alpha]_D^{25} = +75$  (c = 0,100 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>); Lit. (TIWARI; MISRA, 2006): PF = 113°C;  $[\alpha]_D^{25} = +102$  (c = 1,000, CHCl<sub>3</sub>).

#### 1,2,3,4 -Tetra-*O*-acetil-*L*-arabinopiranosose (1c) [CAS Reg. N°123163-97-3]



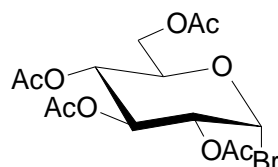
Óleo amarelado; Rf = 0,29 (Hex/AcOEt, 6:4);  $[\alpha]_D^{25} = +44$  (c = 0,101 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>).

#### 4.3.2 Síntese dos $\alpha$ -bromo-glicosídeos (2a-c)

Uma solução de HBr/AcOH 33% (11 equiv.) foi adicionada gota a gota em uma solução do respectivo *O*-acetil-glicosídeo (5,31 mmol **1a-b**; 5,79 mmol **1c**) solubilizado em 9 mL de DCM seco à 0°C. A mistura reacional permaneceu em agitação magnética por 30 min à 0°C, e posteriormente em temperatura ambiente por 1h. Em seguida, foi realizada a diluição com 10 mL de DCM e a mistura reacional foi lavada com uma solução

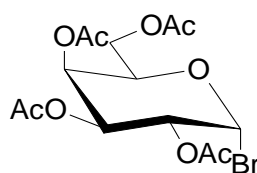
saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 30 mL) e com água destilada gelada (20 mL). Posteriormente, foi realizada extração com DCM (3 x 10 mL) e a fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . O solvente foi removido sob pressão reduzida obtendo-se o correspondente  $\alpha$ -bromoglicosídeo, que seguiu para a próxima etapa sem purificação devido a sua instabilidade (PERCEC *et al.*, 2013).

#### 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-1- $\alpha$ -bromo-*D*-glicopirranose (2a) [CAS Reg. N°572-09-8]



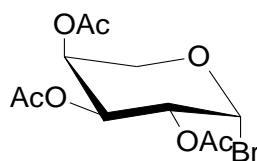
Sólido branco;  $R_f = 0,48$  (Hex/AcOEt, 6:4); PF = 84-86°C;  $[\alpha]_D^{25} = +198$  ( $c = 0,101$  g/100 mL,  $\text{CHCl}_3$ ); Lit. (LI *et al.*, 2011): PF = 88-89°C;  $[\alpha]_D^{25} = +197$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

#### 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-1- $\alpha$ -bromo-*D*-galactopirranose (2b) [CAS Reg. N°3068-32-4]



Óleo incolor;  $R_f = 0,38$  (Hex/AcOEt, 6:4);  $[\alpha]_D^{25} = +15,56$  ( $c = 0,106$  g/100 mL,  $\text{CHCl}_3$ ); Lit. (JEANES; WILHAM; HILBERT, 1953):  $[\alpha]_D^{25} = +18,7$ .

#### 2,3,4-Tri-*O*-acetil-1- $\alpha$ -bromo-*L*-arabinopirranose (2c) [CAS Reg. N°75247-31-3]



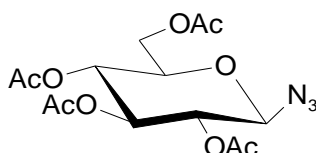
Óleo amarelado;  $R_f = 0,43$  (Hex/AcOEt, 6:4);  $[\alpha]_D^{25} = +87$  ( $c = 0,103$  g/100 mL,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### 4.3.3 Síntese dos $\beta$ -azida-glicosídeos (3a-c)

O respectivo  $\alpha$ -bromo-glicosídeo (5,25 mmol **2a**; 4,94 mmol **2b**; 5,43 mmol **2c**) foi solubilizado em 20 mL de acetona, enquanto a azida sódica (1,5 equiv.) foi solubilizada em 5 mL de água destilada, sendo transferida posteriormente para o meio

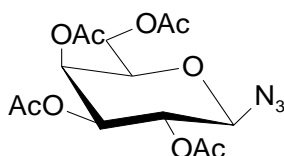
reacional (Adaptado de SILVA *et al.*, 2011). A reação permaneceu sob agitação magnética em temperatura ambiente até o total consumo do material de partida. Após isso, foi realizada extração com DCM (3 x 10 mL) e a fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O solvente foi removido sob pressão reduzida, seguindo então com a devida purificação (cristalização DCM/Etanol (1:1) e coluna cromatográfica Hex/AcOEt) para obter os correspondentes azido-açúcares.

**2,3,4,6-Tetra-O-acetil-1-β-azido-D-glicopirranose (3a) [CAS Reg. N°13992-25-1]**



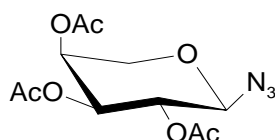
Rendimento 49%; cristal branco; R<sub>f</sub> = 0,35 (Hex/AcOEt, 6:4); PF = 124-126°C; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = - 29 (c = 0,101g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>); Lit. (ESTEVES *et al.*, 2005): PF = 125-126°C; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = - 29 (c = 2,000, CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR) ν/cm<sup>-1</sup>: 2968, 2954, 2908, 2115,1753, 1732, 1431,1367, 1232, 1209, 1056, 1035, 908, 877.

**2,3,4,6-Tetra-O-acetil-1-β-azido-D-galactopirranose (3b) [CAS Reg. N°13992-26-2]**



Rendimento 55%; cristal branco; R<sub>f</sub> = 0,35 (Hex/AcOEt, 6:4); PF = 94-96°C; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = - 15 (c = 0,100 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>); Lit. (SALUNKE *et al.*, 2011): PF = 95-96°C; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = - 15,4 (c = 1,000, CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR) ν/cm<sup>-1</sup>: 2960, 2927, 2899, 2108, 1741, 1436, 1365, 1276, 1213, 1093, 1043, 954, 898.

**2,3,4-Tri-O-acetil-1-β-azido-L-arabinopirranose (3c) [CAS Reg. N°1058211-52-1]**

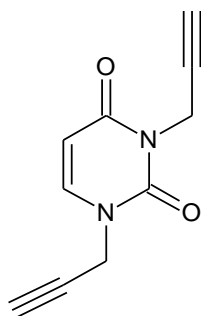


Rendimento 45%; cristal branco; R<sub>f</sub> = 0,38 (Hex/AcOEt, 6:4); PF = 82-84 °C; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = - 19 (c = 0,101 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>); Lit. (MUGUNTHAN; KARTHA., 2008): PF = 68-70°C; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = - 19 (c = 1,000, CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR) ν/cm<sup>-1</sup>: 2966, 2939, 2856, 2115, 1739, 1433, 1371, 1234, 1212, 1060, 1016, 960, 873.

#### 4.3.4 Síntese das bases pirimidínicas $N^1$ -, $N^3$ -bis-alkiladas (4a-b)

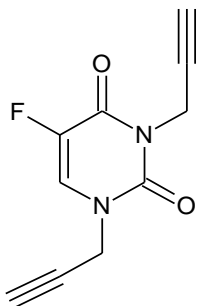
A uma solução de 2 mmol da respectiva nucleobase (uracila ou fluorouracila) em 10 mL DMF seco foi adicionado o  $K_2CO_3$  (4 equiv.). Posteriormente, foi adicionado o brometo propargílico (3,1 equiv.) gota a gota e a reação ficou sob agitação magnética em temperatura ambiente por 2h. Ao fim da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com água destilada (3x10 mL) e extraído com AcOEt (3x10 mL). Posteriormente, a fase orgânica foi seca com  $Na_2SO_4$  e o solvente foi removido sob pressão reduzida, seguindo então com purificação dos compostos por coluna cromatográfica (AcOEt) (GUIMARÃES, 2018).

##### 1,3-Di(prop-2-in-1-il) pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (4a) [CAS Reg. N°450356-83-9]



Rendimento 96%; sólido amarelo;  $R_f = 0,53$  (AcOEt); PF = 101-103°C; Lit. (SINGH *et al.*, 2020): 98-100°C; IR (ATR)  $\nu/cm^{-1}$ : 3288; 3259; 3089; 3007; 2981; 2949; 2123; 1708; 1649.

##### 5-Fluor-1,3-di(prop-2-in-1-il) pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (4b) [CAS Reg. N°83472-55-3]



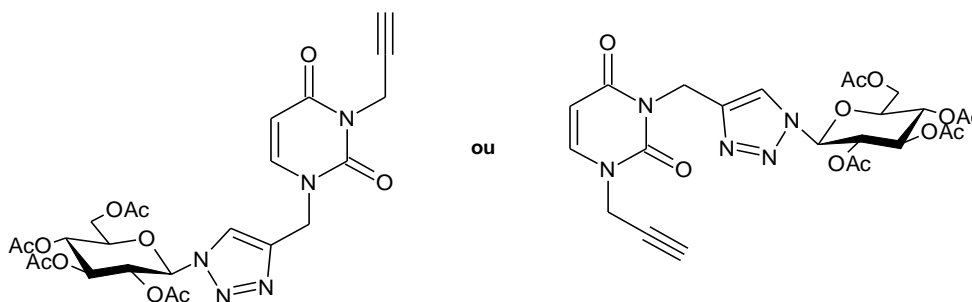
Rendimento 88%; sólido amarelo;  $R_f = 0,70$  (AcOEt); PF = 94-96°C; Lit. (SINGH *et al.*, 2020): 82-84°C; IR (ATR)  $\nu/cm^{-1}$ : 3290; 3278; 3065; 2997; 2125; 1712; 1645; 1473.



### 4.3.5 Síntese dos triazóis dissustituídos (5a-i)

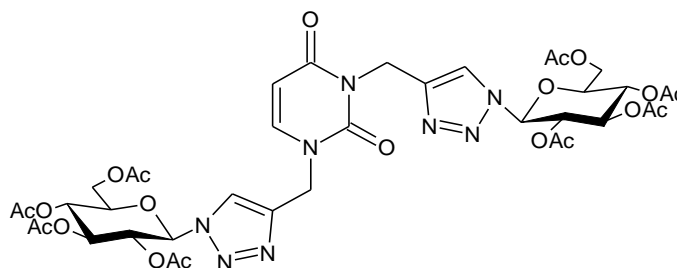
Em uma solução do respectivo alcino (**4a**; 0,26 mmol **4b**; 0,25 mmol **4c**) solubilizado em 2 mL de CH<sub>3</sub>CN seca sob atmosfera de argônio foi adicionado 20 mol% de iodeto de cobre I (0,052 mmol), seguido de 20 mol% de Et<sub>3</sub>N (0,052 mmol). Em seguida, 2,2 eq. do respectivo β-azida-glicosídeo (**3a-c**) foi solubilizada em 2 mL de CH<sub>3</sub>CN seco e posteriormente transferida para o meio reacional gota a gota, permanecendo em agitação magnética à temperatura ambiente e atmosfera de argônio por 1h. Ao fim da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida, seguindo então com a purificação dos compostos que foi realizada por coluna cromatográfica (AcOEt).

#### 1 ou 3-Mono - [{1'-(2'', 3'', 4'', 6''-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil)-1'H-1', 2', 3'-triazol-4'-il} metil] - 1 ou 3-(prop-2-in-1-il) pirimidina-2,4 (1H, 3H)-diona (5a')



Rendimento 61%<sup>1</sup>, sólido branco, R<sub>f</sub> = 0,56 (AcOEt); PF = 159-161°C; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = - 24,75 (c = 0,101 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR) ν/cm<sup>-1</sup>: 3251, 3122, 3076, 2962, 2934, 2123, 1739, 1708, 1655, 1547, 1446, 1365, 1211, 1036, 773.

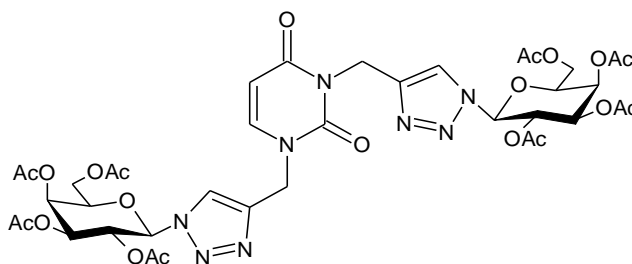
#### 1,3-Bis - [{1'-(2'', 3'', 4'', 6''-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil)-1'H-1', 2', 3'-triazol-4'-il} metil] pirimidina-2,4 (1H, 3H)-diona (5a) [CAS Reg. N°1632391-43-5]



Rendimento 90%, sólido branco, R<sub>f</sub> = 0,30 (AcOEt); PF = 137-139°C; Lit. (THAKUR *et al.*, 2014): 108-110°C; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = - 40 (c = 0,100 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR) ν/cm<sup>-1</sup>: 1743; 1708; 1660; 1367; 1211; 1035; 781.

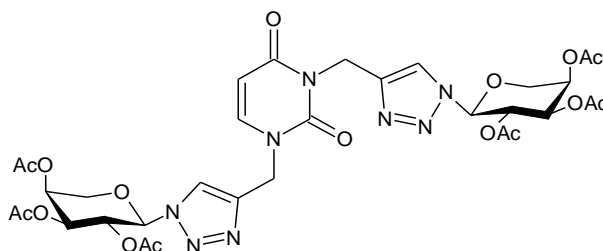
<sup>1</sup> 1 equivalentes da azida **3a**.

**1,3-Bis - [{1'- (2'', 3'', 4'', 6'' -tetra-*O*-acetil- $\beta$ -*D*-galactopiranosil) -1'*H*-1', 2', 3'-triazol- 4'-il} metil] pirimidina-2,4 (1*H*, 3*H*)-diona (5b) [CAS Reg. N°1632391-44-6]**



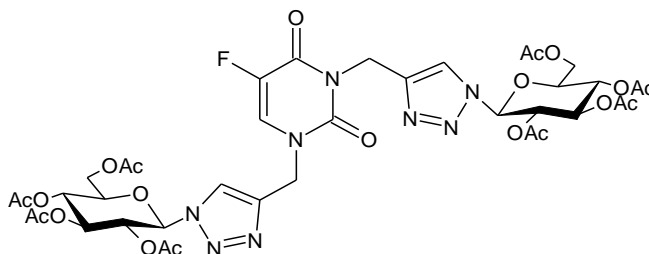
Rendimento 82%, sólido branco,  $R_f = 0,28$  (AcOEt); PF = 146-148°C; Lit. (THAKUR *et al.*, 2014): 114-116°C;  $[\alpha]_D^{25} = -29,7$  ( $c = 0,101$ g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1745; 1708; 1660; 1367; 1211; 1045; 781.

**1,3-Bis - [{1'- (2'', 3'', 4'', 6'' -tetra-*O*-acetil- $\beta$ -*L*-arabinopiranosil) -1'*H*-1', 2', 3'-triazol- 4'-il} metil] pirimidina-2,4 (1*H*, 3*H*)-diona (5c)**



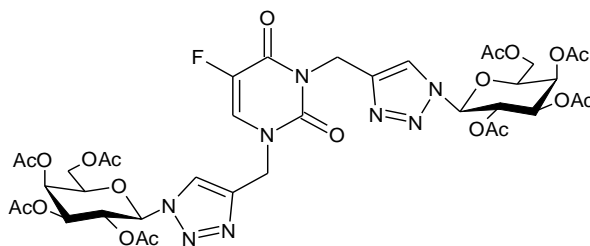
Rendimento 98%, sólido branco,  $R_f = 0,26$  (AcOEt); PF = 147-149°C;  $[\alpha]_D^{25} = -20$  ( $c = 0,100$  g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1743; 1708; 1660; 1369; 1215; 1058; 781.

**1,3-Bis - [{1'- (2'', 3'', 4'', 6'' -tetra-*O*-acetil- $\beta$ -*D*-glicopiranosil) -1'*H*-1', 2', 3'-triazol- 4'-il} metil]-5-flúor pirimidina-2,4 (1*H*, 3*H*)-diona (5d)**



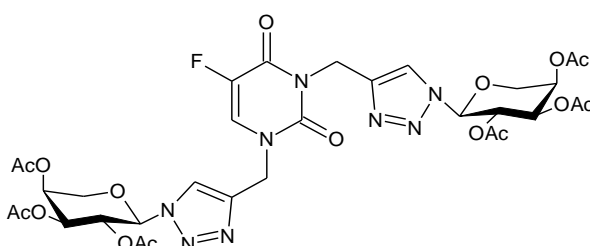
Rendimento 96%, sólido branco,  $R_f = 0,50$  (AcOEt); PF = 139-141°C;  $[\alpha]_D^{25} = -35$  ( $c = 0,100$  g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1745; 1683; 1658; 1367; 1213; 1035; 777.

**1,3-Bis - [{1'- (2'', 3'', 4'', 6'' -tetra-*O*-acetil- $\beta$ -*D*-galactopiranosil) -1'*H*-1', 2', 3'-triazol- 4'-il} metil]-5-flúor pirimidina-2,4 (1*H*, 3*H*)-diona (5e)**



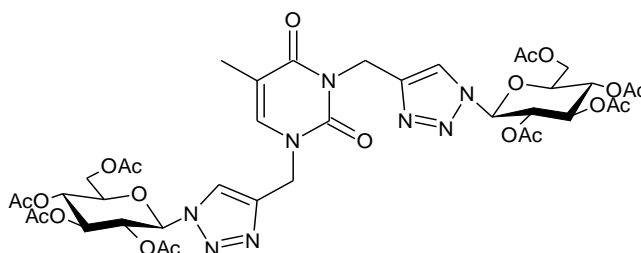
Rendimento 99%, sólido branco,  $R_f = 0,46$  (AcOEt); PF = 141-143°C;  $[\alpha]_D^{25} = -29,7$  ( $c = 0,101$  g/100 mL,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (ATR)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1745; 1681; 1658; 1369; 1211; 1045; 777.

**1,3-Bis - [(1'- (2'', 3'', 4'', 6'' -tetra-O-acetil- $\beta$ -L-arabinopiranosil) -1'H-1', 2', 3'-triazol- 4'-il) metil]-5-flúor pirimidina-2,4 (1H, 3H)-diona (5f)**



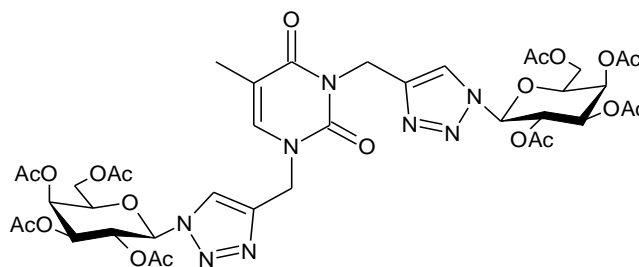
Rendimento 95%, sólido branco,  $R_f = 0,42$  (AcOEt); PF = 148-150°C;  $[\alpha]_D^{25} = -20$  ( $c = 0,100$  g/100 mL,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (ATR)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1743; 1718; 1679; 1658; 1369; 1215; 1060; 777.

**1,3-Bis - [(1'- (2'', 3'', 4'', 6'' -tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glicopiranosil) -1'H-1', 2', 3'-triazol- 4'-il) metil]-5-metil pirimidina-2,4 (1H, 3H)-diona (5g) [CAS Reg. N°1632391-49-1]**



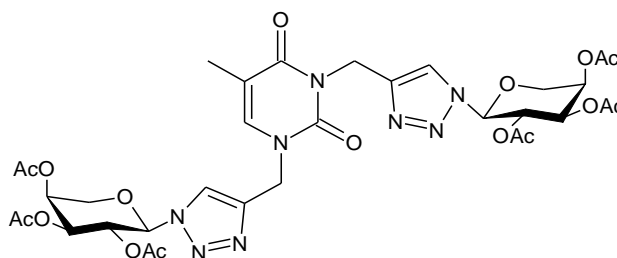
Rendimento 96%, sólido branco,  $R_f = 0,46$  (AcOEt); PF = 139-141°C; Lit. (THAKUR *et al.*, 2014): 115-117°C;  $[\alpha]_D^{25} = -35$  ( $c = 0,100$  g/100 mL,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (ATR)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1745; 1703; 1664; 1643; 1367; 1213; 1035; 783.

**1,3-Bis - [(1'- (2'', 3'', 4'', 6'' -tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosil) -1'H-1', 2', 3'-triazol- 4'-il) metil]-5-metil pirimidina-2,4 (1H, 3H)-diona (5h) [CAS Reg. N°1632391-50-4]**



Rendimento 90%, sólido branco,  $R_f = 0,46$  (AcOEt); PF = 142-144°C; Lit. (THAKUR *et al.*, 2014): 119-121°C;  $[\alpha]_D^{25} = -15$  ( $c = 0,100$  g/100 mL,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (ATR)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 2976; 2918; 1745; 1703; 1664; 1641; 1367; 1211; 1045; 781.

**1,3-Bis - [[1'- (2'', 3'', 4'', 6'' -tetra-O-acetil- $\beta$ -L-arabinopiranosil) -1'-H-1', 2', 3'-triazol- 4'-il] metil]-5-metil pirimidina-2,4 (1H, 3H)-diona (5i)**



Rendimento 87%<sup>2</sup>, sólido branco,  $R_f = 0,33$  (AcOEt); PF = 142-144°C;  $[\alpha]_D^{25} = -24,7$  ( $c = 0,101$  g/100 mL,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (ATR)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1743; 1701; 1664; 1639; 1369; 1215; 1058; 781.

<sup>2</sup> 2 equivalentes da azida 3c.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

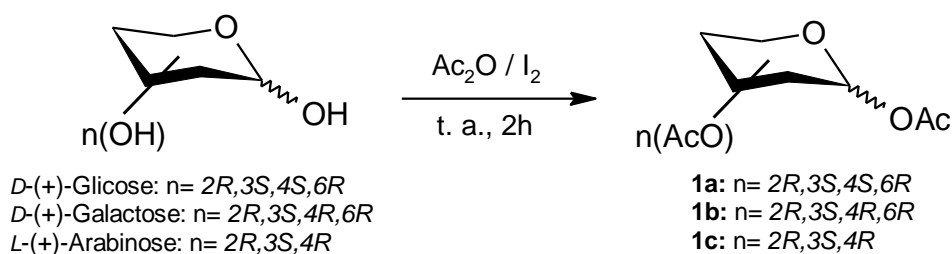
A discussão dos resultados obtidos será apresentada por meio de três tópicos: o primeiro referente as reações realizadas com os carboidratos para obtenção dos azido-açúcares; o segundo relacionado à bis-alquilação das bases nucleotídicas; e por fim, o terceiro tópico relativo à preparação dos 1,2,3-triazóis por meio da reação CuAAC.

### 5.1 SÍNTESE DAS AZIDAS GLICOSÍDICAS

A síntese das azidas glicosídicas **3a-b** foi realizada por meio de três etapas: acetilação, bromação e azidação. A reação de acetilação dos carboidratos foi realizada para proteção das hidroxilas, visando também melhorar a solubilidade em solventes orgânicos, além de facilitar a inserção de outros grupos no carbono anomérico (mais reativo) em reações de substituição nucleofílica.

Segundo Xiong *et al.* (2015), de forma geral, se utiliza um grande excesso de anidrido acético como agente de acetilação e solvente, na presença de um catalisador ácido ( $H_2SO_4$  ou  $HClO_4$ ) ou básico (piridina ou acetato de sódio). Os autores destacam que o iodo tem se demonstrado um catalisador eficiente, leve e prontamente disponível na síntese dos carboidratos acetilados, uma vez que muitos dos catalisadores citados anteriormente apresentam problemas como toxicidade, odor desagradável, corrosão de equipamentos ou a formação de subprodutos. Diante disso, neste trabalho utilizamos  $I_2$  como catalisador (ver esquema 19) para promover a acetilação das hidroxilas dos carboidratos *D*-(+)-Glicose, *D*-(+)-Galactose e *L*-(+)-Arabinose, seguindo uma adaptação da metodologia descrita por Mukhopadhyay e colaboradores (2004).

Esquema 19 - Síntese dos *O*-acetil-glicosídeos **1a-c**.



Fonte: AUTORA (2021).

Os derivados acetilados **1a-c** foram sintetizados com sem a necessidade de purificação e prosseguindo-se para a subsequente etapa. Para caracterização dos compostos (ver tabela 2), comparamos algumas propriedades físicas, como ponto de

fusão e rotação específica, com a literatura: *O*-acetil-glicosídeos **1a** e **1b** (TIWARI; MISRA, 2006) e *O*-acetil-glicosídeo **1c** (SMEJKAL; SORM, 1964).

Como discutido anteriormente, observa-se a ocorrência do efeito anomérico quando os substituintes eletronegativos se encontram no carbono anomérico (C1), em que há uma preferência termodinâmica pela posição axial ( $\alpha$ -anômero). No entanto, a proporção entre os anômeros  $\alpha$  e  $\beta$  não foi determinada no nosso estudo, e dessa forma consideramos a formação de uma mistura estereoisomérica. O *O*-acetil-glicosídeo **1c** foi caracterizado como um óleo e não encontramos na literatura sua rotação específica, apenas do seu anômero  $\alpha$ , cujo resultado foi equivalente, demonstrando assim a prevalência na formação desse anômero e a ocorrência do efeito anomérico. Dessa forma, as diferenças observadas podem ser justificadas pela proporção de formação dos anômeros  $\alpha$  e  $\beta$ .

**Tabela 2** - Obtenção dos *O*-acetil-glicosídeos **1a-c** e suas propriedades físicas em comparação com a literatura.

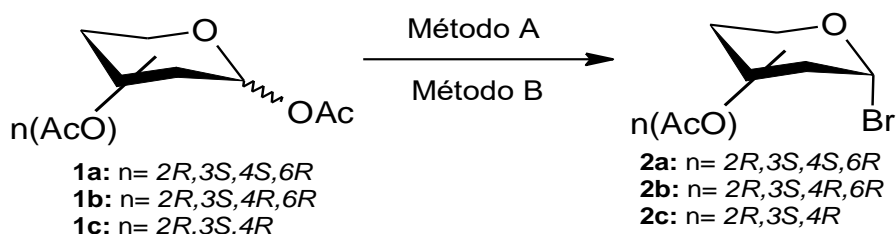
| Composto  | Ponto de fusão |            | $[\alpha]_D^{25}$ (CHCl <sub>3</sub> ) |                     |
|---|----------------|------------|--|---------------------|
|   | Observado      | Literatura | Observado                              | Literatura          |
| <b>1,2,3,4,6-Penta-<i>O</i>-acetil-<i>D</i>-glicopirranose (1a)</b>   | 92-94°C        | 96°C       | + 94<br>(c=0,101<br>g/100 mL)          | + 219<br>(c=1,000)  |
| <b>1,2,3,4,6-Penta-<i>O</i>-acetil-<i>D</i>-galactopirranose (1b)</b> | 78-80°C        | 113°C      | + 75<br>(c=0,100<br>g/100 mL)          | +102<br>(c=1,000)   |
| <b>1,2,3,4 -Tetra-<i>O</i>-acetil-<i>L</i>-arabinopirranose (1c)</b>  | -              | -          | + 44<br>(c=0,101<br>g/100 mL)          | +46,1*<br>(c=0,256) |

\*Rotação específica do 1,2,3,4 -Tetra-*O*-acetil- $\alpha$ -*L*-arabinopirranose (SMEJKAL; SORM, 1964).  
Fonte: AUTORA (2021).

Na segunda etapa, realizamos a síntese dos  $\alpha$ -brometos de glicosil, importantes doadores na glicosilação de Koenigs e Knorr para a obtenção exclusiva de  $\beta$ -*O*-glicosídeos (SOUZA NETO et al., 2021), além de importantes intermediários na síntese de glicosídeos, oligossacarídeos, halogenetos de  $\beta$ -glicosil, glicais, 2-acetoxiglicais (HUNSEN et al., 2005), assim como 1,6-anidrossacarídeos, azidas, tioglicosídeos e tióis (YUAN et al., 2013). Os halogenetos de glicosil existem predominantemente ou exclusivamente na configuração  $\alpha$  devido ao efeito anomérico. Segundo Hunsen et al. (2005), um dos métodos para preparar os brometos de glicosil é a utilização de AcBr, AcBr/AcOH ou Ac<sub>2</sub>O/HBr/AcOH para carboidratos livres ou a utilização de HBr/AcOH ou BiBr<sub>3</sub>/Me<sub>3</sub>SiBr para os carboidratos peracetilados.

Utilizamos inicialmente uma adaptação da metodologia (método A, esquema 20) descrita por Silva e colaboradores (2013). Observamos pela placa CCD a presença do material de partida mesmo após 2 horas de reação, e a formação do composto hidrolisado, além do  $\alpha$ -bromo-glicosídeo, uma vez que existe a possibilidade da molécula de água (presente nos reagentes ou solvente da reação) competir com o ânion brometo na reação de substituição do carbono anomérico.

Esquema 20 - Síntese  $\alpha$ -bromo-glicosídeos **2a-c**.



Método A: HBr 48%/Ac<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2h t.a.

Método B: HBr/AcOH 33%, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 30 min à 0°C e 1h t.a.

Fonte: AUTORA (2021).

Decidimos alterar a metodologia e seguimos o protocolo descrito por Percec e colaboradores (2013) (método B). Como resultado, ainda observamos a formação dos compostos hidrolisados pela placa CCD, porém, com uma intensidade menor, e na síntese do 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1- $\alpha$ -bromo-*D*-galactopiranosose **2b** notamos o consumo total do composto de partida acetilado **1b**. Como os brometos de glicosil podem estar sujeitos a degradação devido à sua instabilidade em temperatura ambiente, é preferível não realizar a purificação em coluna cromatográfica e prosseguir para a próxima etapa de azidação.

**Tabela 3** - Paralelo entre os rendimentos brutos dos métodos A e B na obtenção dos  $\alpha$ -bromo-glicosídeos **2a-c** e suas rotações específicas em comparação com a literatura.

| Composto   | [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>25</sup> (CHCl <sub>3</sub> ) |            |
|--|--|------------|
|  | Observado  | Literatura |
| <b>2,3,4,6-Tetra-<i>O</i>-acetil-1-<math>\alpha</math>-bromo-<i>D</i>-glicopiranosose (2a)</b>   | + 198<br>(c=0,101 g/100 mL)                                  | + 197      |
| <b>2,3,4,6-Tetra-<i>O</i>-acetil-1-<math>\alpha</math>-bromo-<i>D</i>-galactopiranosose (2b)</b> | + 15,56<br>(c=0,106 g/100 mL)                                | +18,7      |
| <b>2,3,4 -Tri-<i>O</i>-acetil-1-<math>\alpha</math>-bromo-<i>L</i>-arabinopiranosose (2c)</b>    | + 87<br>(c=0,103 g/100 mL)                                   | -          |

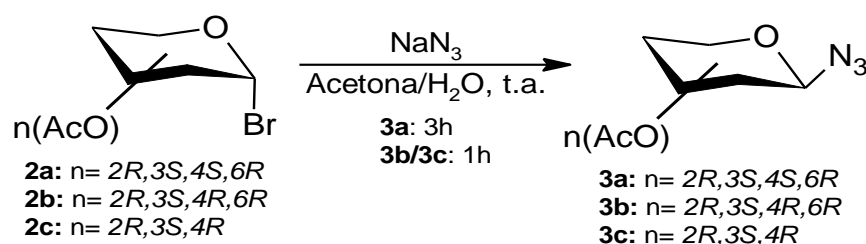
Fonte: AUTORA (2021).

Na tabela 3 acima, temos a comparação da rotação específica da mistura reacional obtida com a literatura:  $\alpha$ -bromo-glicosídeo **2a** (LI *et al.*, 2011) e  $\alpha$ -bromo-glicosídeo **2b**

(JEANES; WILHAM; HILBERT, 1953), porém, não encontramos uma referência para a rotação do  $\alpha$ -bromo-glicosídeo **2c**. Além disso, também realizamos o ponto de fusão para  $\alpha$ -bromo-glicosídeo **2a**, o único com aspecto de um sólido, que foi de 84-86°C (LI *et al.* (2011): 88-89°C).

Por fim, na etapa de azidação adaptamos a metodologia descrita por Silva e colaboradores (2013), em que utilizamos a azida sódica ( $\text{NaN}_3$ ) em agitação magnética à temperatura ambiente (ver esquema 21).

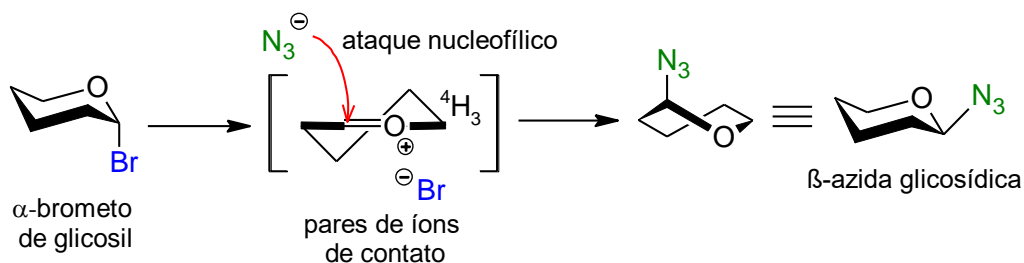
Esquema 21 - Síntese dos  $\beta$ -azida-glicosídeos **3a-c**.



Fonte: AUTORA (2021).

No que diz respeito ao tempo reacional, observamos que o  $\beta$ -azida-glicosídeo **3a**, derivada da *D*-(+)-glicose, foi formado por completo após 3 horas de reação, enquanto que os  $\beta$ -azida-glicosídeos **3b** e **3c**, derivadas da *D*-(+)-galactose e *L*-(+)-arabinose respectivamente, foram formados completamente dentro de 1 hora. Diante disso, decidimos propor uma possível explicação para essa diferença observada. Seguindo o raciocínio de Lemieux (IONESCU *et al.*, 2006), o  $\alpha$ -brometo de glicosil seria ionizado à um íon oxocarbênio com uma conformação de anel  $^4\text{H}_3$ , e levando em consideração a formação de pares de íons de contato como resultado de uma dissociação parcial, o ânion brometo bloquearia o ataque do ânion azida na face alfa sucedendo assim uma  $\text{S}_{\text{N}}1$  com inversão da configuração (ver esquema 22).

Esquema 22 - Proposta mecanística para a formação dos  $\beta$ -azida-glicosídeos **3a-c**.



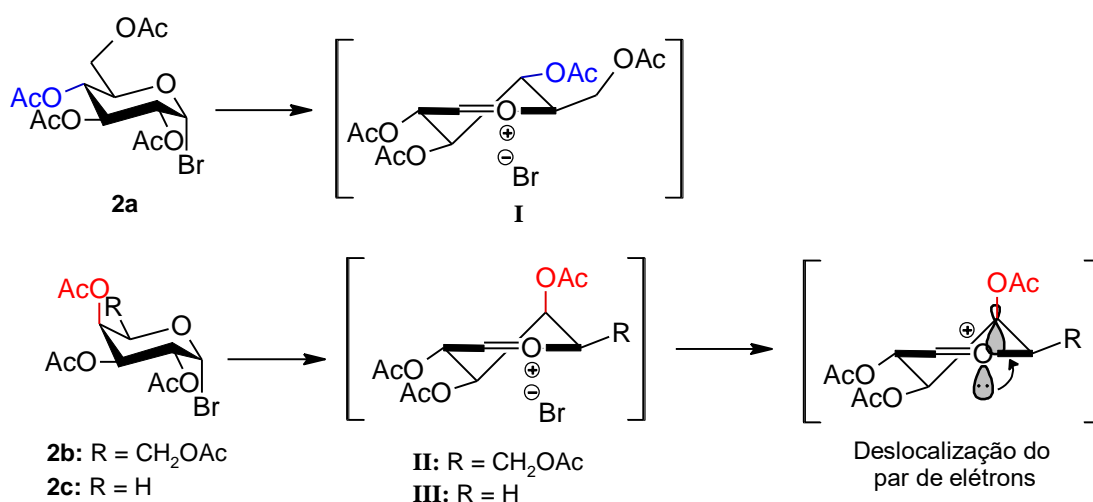
Fonte: AUTORA (2021).

No esquema 23 podemos observar que o grupo *O*-acetil do carbono 4 assume uma posição axial nos íons oxocarbênios derivados da  $\alpha$ -bromo-galactopiranosose (**II**) e  $\alpha$ -



bromo-arabinopirranose (**III**), diferentemente no íon oxocarbênio derivado da  $\alpha$ -bromoglicopirranose (**I**) (ver esquema 23). Dessa forma, pode ocorrer a deslocalização de um dos pares isolados do oxigênio do anel para o orbital antiligante  $\sigma^*$  da ligação C4-OAc, de forma semelhante ao modelo de hiperconjugação que explica o efeito anomérico. Sendo assim, essa hiperconjugação poderia favorecer a estabilização do íon oxocarbênio, no caso dos derivados da *D*-(+)-galactose e *L*-(+)-arabinose, resultando num tempo reacional menor.

Esquema 23 - Configuração do carbono 4 nos íons oxocarbênios **I**, **II**, **III**.



Fonte: AUTORA (2021).

Na purificação dos  $\beta$ -azida-glicosídeos **3a-c** utilizamos duas técnicas: cristalização em DCM/Etanol (1:1) e coluna cromatográfica. Após as três subsequentes etapas de acetilação, bromação e azidação, obtivemos um rendimento de 49% para o  $\beta$ -azida-glicosídeo **3a** e 55% para o  $\beta$ -azida-glicosídeo **3b** com a técnica de cristalização, no entanto, não conseguimos cristalizar o  $\beta$ -azida-glicosídeo **3c** e decidimos realizar a purificação em coluna cromatográfica (Hex/AcOEt, 9:1 e 8:2) e alcançamos um rendimento de 45%. Ainda realizamos também a purificação do  $\beta$ -azida-glicosídeo **3b** em coluna cromatográfica (Hex/AcOEt, 8:2) e obtivemos um rendimento equivalente de 55%. Para caracterizar os cristais sintetizados realizamos a comparação das propriedades físicas, como rotação específica e ponto de fusão, com a literatura:  $\beta$ -azida-glicosídeo **3a** (ESTEVEZ *et al.*, 2005),  $\beta$ -azida-glicosídeo **3b** (SALUNKE *et al.*, 2011), e  $\beta$ -azida-glicosídeo **3c** (MUGUNTHAN; KARTHA, 2008) (ver tabela 4).

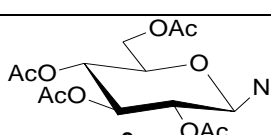
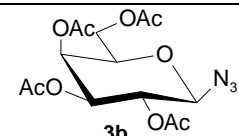
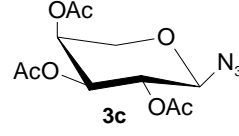
**Tabela 4** - Obtenção dos  $\beta$ -azida-glicosídeos **3a-c** e suas propriedades físicas em comparação com a literatura.

| Composto   | Rendimento         | Ponto de fusão |            | $[\alpha]_D^{25}$ (CHCl <sub>3</sub> ) |                     |
|--|--------------------|----------------|------------|--|---------------------|
|  |                    | Observado      | Literatura | Observado                              | Literatura          |
| <b>2,3,4,6-Tetra-O-acetil-1-<math>\beta</math>-azido-D-glicopirranose (3a)</b>   | 49% <sup>a</sup>   | 124-126°C      | 125-126°C  | - 29<br>(c=0,101<br>g/100 mL)          | - 29<br>(c=2,000)   |
| <b>2,3,4,6-Tetra-O-acetil-1-<math>\beta</math>-azido-D-galactopirranose (3b)</b> | 55% <sup>a/b</sup> | 94-96°C        | 95-96°C    | - 15<br>(c=0,1<br>g/100 mL)            | - 15,4<br>(c=1,000) |
| <b>2,3,4-Tri-O-acetil-1-<math>\beta</math>-azido-L-arabinopirranose (3c)</b>     | 45% <sup>b</sup>   | 82-84°C        | 68-70°C    | - 19,8<br>(c=0,101<br>g/100 mL)        | - 19<br>(c=1,000)   |

<sup>a</sup> Cristalização DCM/Etanol (1:1); <sup>b</sup> Coluna cromatográfica (Hex/AcOEt).  
Fonte: AUTORA (2021).

Ainda realizamos a caracterização espectroscópica de infravermelho, conforme descrito na tabela 5 abaixo, em que podemos observar as bandas 2108-2115 cm<sup>-1</sup> (N≡N) e 1240-1209 cm<sup>-1</sup> (N=N) que caracterizam o grupo azido, uma vez que o ânion azida pode ser descrito por diversas estruturas de ressonância, incluindo -N<sup>-</sup>-N<sup>+</sup>≡N e -N=N<sup>+</sup>=N<sup>-</sup>. Já as bandas 1739-1753 cm<sup>-1</sup> (C=O) e 1016-1043 cm<sup>-1</sup> (C-O) são referentes aos grupos *O*-acetils presentes nas moléculas.

**Tabela 5** – Algumas das bandas observadas nos espectros de infravermelho dos  $\beta$ -azida-glicosídeos **3a-c**.

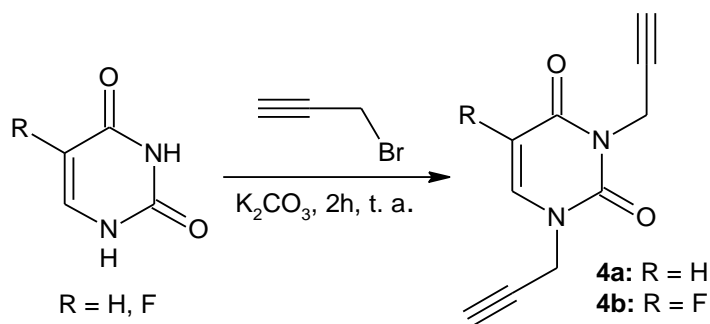
| Composto   | IR (ATR) $\nu/cm^{-1}$ |      |      |                 |      |              |      |
|--|------------------------|------|------|-----------------|------|--------------|------|
|  | C-H                    | N≡N  | C=O  | CH <sub>2</sub> | C-N  | N=N          | C-O  |
| <br><b>3a</b> | 2968 - 2908            | 2115 | 1753 | 1431            | 1367 | 1232<br>1209 | 1035 |
| <br><b>3b</b> | 2960 - 2899            | 2108 | 1741 | 1436            | 1365 | 1240<br>1213 | 1043 |
| <br><b>3c</b> | 2966 - 2856            | 2115 | 1739 | 1433            | 1371 | 1234<br>1212 | 1016 |

Fonte: AUTORA (2021).

## 5.2 SÍNTESE DAS BASES PIRIMIDÍNICAS *N*<sup>1</sup>-, *N*<sup>3</sup>-BIS-ALQUILADAS

Seguindo para a síntese do nosso segundo bloco, promovemos a bis-alkilação dos dois nitrogênios das bases pirimidínicas uracila e fluorouracila (ver esquema 24), com base na adaptação da metodologia de Thakur *et al.* (2014) realizada no trabalho de Guimarães (2018), em que utilizamos um excesso de brometo propargílico (3,1 equiv.) e da base  $K_2CO_3$  (4 equiv). No caso da base timina ( $R = CH_3$ ), o seu alcino bis-alkilado **4c** foi disponibilizado pelo nosso grupo de pesquisa para a utilização no presente trabalho.

**Esquema 24** - Síntese das nucleobases bis-alkiladas **4a-b**.



Fonte: AUTORA (2021).

Na reação com a base fluorouracila observamos o seu consumo total pela placa CCD e a formação exclusiva do alcino **4b**, enquanto na reação da base uracila verificamos a formação do alcino **4a** e também do alcino mono-alkilado, com uma intensidade fraca. O hidrogênio do *N*-1 é mais ácido, uma vez que segundo estudos realizados por Boncel, Gondela e Walczak (2010), a entalpia de Gibbs ( $\Delta G_a$ ) de desprotonação do nitrogênio 1 da uracila é menor do que para o nitrogênio 3, convergindo assim na formação do alcino mono-alkilado primordialmente.

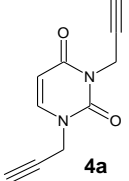
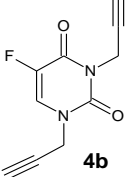
Contudo, a utilização de um excesso dos reagentes garantiu a formação dos alcinos com rendimentos excelentes (ver tabela 6) em comparação com a literatura (THAKUR *et al.*, 2014). A purificação dos alcinos ocorreu em coluna cromatográfica (AcOEt/Hex (8:2) e somente AcOEt), e realizamos a comparação do ponto de fusão dos alcinos sintetizados com a literatura (SINGH *et al.*, 2020). Na caracterização espectroscópica de infravermelho, observamos algumas bandas características que confirmaram a bis-alkilação das bases (ver tabela 7). Verificamos bandas de estiramento da ligação entre o hidrogênio e o carbono da tripla ligação ( $\equiv C-H$ ) nas faixas  $3288-3259\text{ cm}^{-1}$  e  $3290-3278\text{ cm}^{-1}$ , e estiramento da tripla ligação ( $C\equiv C$ ) em  $2123$  e  $2125\text{ cm}^{-1}$ .

Tabela 6 - Obtenção das bases pirimidínicas bis-alkiladas **4a-b**.

| Composto   | Rendimento |            | Ponto de fusão |            |
|--|------------|------------|----------------|------------|
|  | Obtido     | Literatura | Observado      | Literatura |
| <b>1,3-Di(prop-2-in-1-il) pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (4a)</b>         | 88%        | 50%        | 101-103°C      | 98-100°C   |
| <b>5-Fluor-1,3-di(prop-2-in-1-il) pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (4b)</b> | 96%        | -          | 94-96°C        | 82-84°C    |

Fonte: AUTORA (2021).

Tabela 7 - Algumas das bandas observadas nos espectros de infravermelho dos alcinos **4a-b**.

| Composto   | IR (ATR) $\nu/\text{cm}^{-1}$ |               |              |                          |              |              |              |
|--|-------------------------------|---------------|--------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------|
|  | $\equiv\text{C-H}$            | $=\text{C-H}$ | $\text{C-H}$ | $\text{C}\equiv\text{C}$ | $\text{C=O}$ | $\text{C=C}$ | $\text{C-F}$ |
| <br><b>4a</b>  | 3288-3259                     | 3089          | 2981         | 2123                     | 1708<br>1649 | 1492         | -            |
| <br><b>4b</b> | 3290-3278                     | 3065          | 2997         | 2125                     | 1712<br>1645 | 1504         | 1473         |

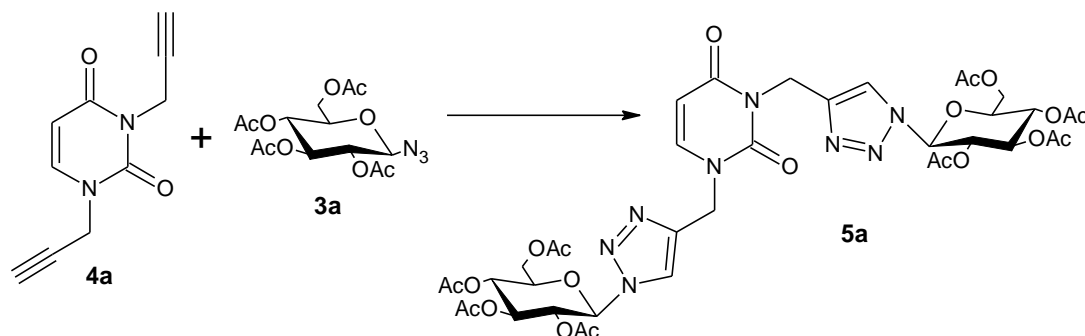
Fonte: AUTORA (2021).

### 5.3 SÍNTESE DOS TRIAZÓIS DISSUBSTÍTUÍDOS

A literatura relata a formação dos 1,2,3-triazóis dissustituídos com a utilização de 10 mol% de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  e 20 mol% de Ascorbato de sódio em tert-butanol/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1), na qual o Cu(I) é formado *in situ* pela redução do Cu(II), em um tempo reacional de 6-8 horas (THAKUR *et al.*, 2014). Dentro dessa perspectiva, inicialmente realizamos a reação entre a azida **3a** (2 equiv.) e o alcino **4a** (1 equiv.) (esquema 25) reproduzindo essa metodologia (ver entrada 1 na tabela 8).

Contudo, observamos que mesmo após 24 horas os reagentes de partida (azida e alcino) ainda estavam presentes de forma intensa na placa CCD, com uma conversão muito lenta em um ponto ( $R_f = 0,46$ ) que poderia ser o produto. Dessa forma, decidimos realizar algumas alterações nas condições reacionais, como verificado na tabela a seguir.

Esquema 25 - Síntese do triazol dissustituído 5a.



Fonte: AUTORA (2021).

Tabela 8 - Tentativas para a síntese do triazol dissustituído 5a.

| Entrada | Azida<br>(equiv.) | Catalisadores   |                         | Solvente                                     | Tempo |
|---------|-------------------|---|-------------------------|--|-------|
|         |                   | CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O /<br>Ascorbato de<br>sódio | CuI / Et <sub>3</sub> N |  |       |
| 1       |                   | 10 mol% / 20<br>mol%  | -                       | Tert-<br>BuOH/H <sub>2</sub> O<br>(1:1)      | 24h   |
| 2       | 2                 |   |                         | CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O<br>(1:1) |       |
| 3       |                   | 20 mol% / 40<br>mol%  |                         |  |       |
| 4       |                   | -   | 20 mol% / 20<br>mol%    | CH <sub>3</sub> CN                           | 1h    |
| 5       | 1                 |   |                         |  | 0,5h  |

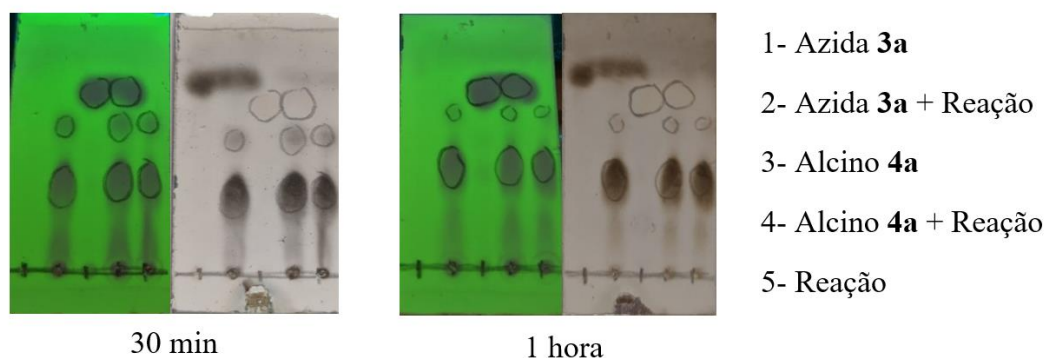
Fonte: AUTORA (2021).

Na entrada 2, optamos por substituir o solvente tert-butanol por CH<sub>3</sub>CN para melhorar a solubilidade dos reagentes, já na entrada 3 a quantidade dos catalisadores foi dobrada para 20 mol% de CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O e 40 mol% de Ascorbato de sódio, contudo, ainda constatamos o mesmo desempenho da entrada 1. Esse resultado observado pode ser justificado pela pureza do ascorbato de sódio utilizado, uma vez que ele é o agente redutor necessário para que a catálise aconteça nestas condições. Diante disso, as condições reacionais foram modificadas e seguimos uma alteração do protocolo adotado por Silva *et al.* (2013), com a utilização do dobro dos catalisadores iodeto de cobre e trietilamina (entrada 4).

Na entrada 4, observamos dois pontos na placa CCD com 30 minutos de reação (ver figura 12), o primeiro menos intenso com R<sub>f</sub> = 0,56 e o segundo mais intenso com R<sub>f</sub> = 0,30, além disso também constatamos levemente a presença da azida 3a e o consumo total do alcino 4a. Consideramos que o primeiro ponto (R<sub>f</sub> = 0,56) poderia conter apenas

um núcleo do triazol (monossubstituído) e o segundo ponto ( $R_f = 0,30$ ) poderia conter os dois núcleos do triazol (dissubstituído), e dessa forma deixamos a reação em agitação por mais 30 minutos. Com 1 hora de reação (ver figura 12), verificamos ainda levemente o ponto de  $R_f = 0,56$ , o consumo total da azida **3a**, e o ponto com  $R_f = 0,30$  apresentou a maior intensidade. A revelação das placas CCD foi realizada sob luz ultravioleta a 365 nm e por imersão em solução ácido sulfúrico/etanol 10% (v:v).

**Figura 12** - Placas CCD acompanhando a reação da entrada 4 (tabela 8).

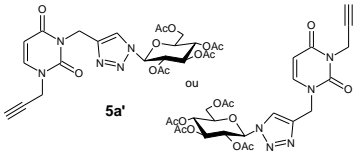
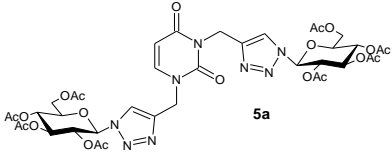


Fonte: AUTORA (2021).

Para promover uma melhor investigação da formação do primeiro ponto ( $R_f = 0,56$ ) decidimos realizar o mesmo protocolo adotado anteriormente, diminuindo unicamente a quantidade da azida **3a** para 1 equivalente (entrada 5). Nesse sentido, com 30 minutos de reação verificamos novamente a existência dos dois pontos na placa CCD com intensidades similares, no entanto, constatamos ainda a presença do alcino **4a** e o consumo total da azida **3a**. A purificação das entradas 4 e 5 foram realizadas em coluna cromatográfica, AcOEt/Hex (8;2) e AcOEt respectivamente.

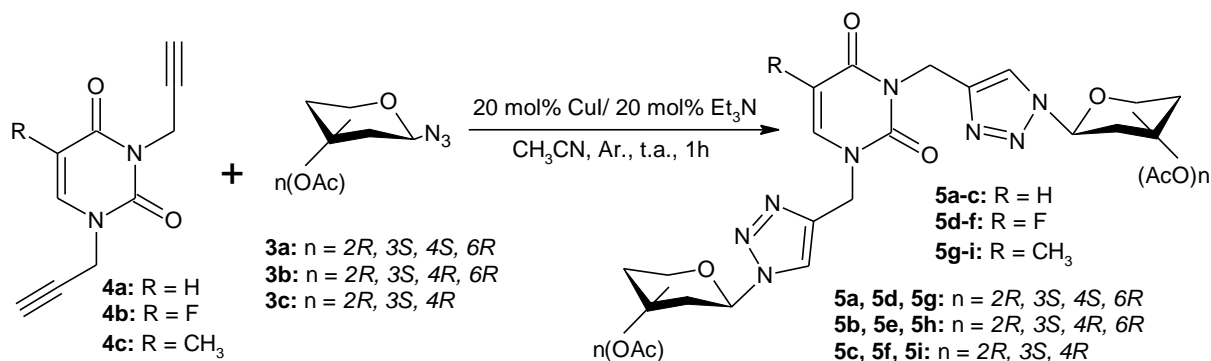
A princípio, realizamos a análise de infravermelhos dos dois pontos obtidos. Na tabela abaixo podemos verificar bandas bastante semelhantes entre os dois, que confirmam a presença do anel pirimidínico da base uracila, em  $1708\text{ cm}^{-1}$  e  $1660/1655\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ), do anel piranosídico em  $1739/1745\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ) e  $1035/1036\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}-\text{O}$ ), e do anel triazólico em  $1211\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{N}=\text{N}$ ). Por outro lado, no primeiro ponto **5a'** ( $R_f = 0,56$ ) foi possível identificar a banda da ligação entre hidrogênio e o carbono da tripla ligação ( $\equiv\text{C}-\text{H}$ ) em  $3251\text{ cm}^{-1}$  e a banda correspondente a tripla ligação ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ) em  $2123\text{ cm}^{-1}$ . Estas seriam evidências de que o ponto de  $R_f = 0,56$  pode ser o triazol monossubstituído **5a'**, no entanto, pelo infravermelho não é possível saber a verdadeira estrutura desse composto obtido, assim como em qual alcino terminal da base uracila bis-alkilada **4a** ocorreu a formação preferencial do anel triazólico.

**Tabela 9** - Algumas das bandas observadas nos espectros de infravermelho dos dois pontos formados na reação da entrada 5.

| Composto   | IR (ATR) $\nu/\text{cm}^{-1}$ |                          |                         |                         |              |              |              |              |
|--|-------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|  | $\equiv\text{C-H}$            | $\text{C}\equiv\text{C}$ | $\text{C=O}$<br>(éster) | $\text{C=O}$<br>(amida) | $\text{C=C}$ | $\text{C-N}$ | $\text{N=N}$ | $\text{C-O}$ |
| <br>5a' | 3251                          | 2123                     | 1739                    | 1708<br>1655            | 1446         | 1365         | 1211         | 1036         |
| <br>5a  | -                             | -                        | 1745                    | 1708<br>1660            | 1452         | 1367         | 1211         | 1035         |

Fonte: AUTORA (2021).

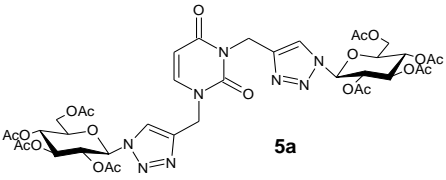
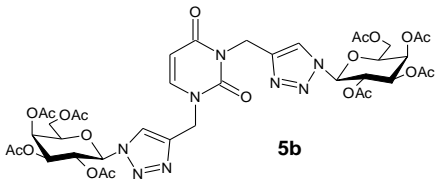
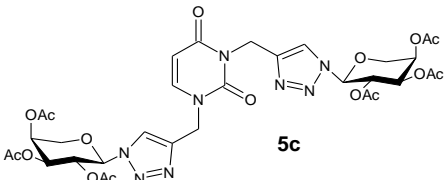
Sendo assim, o bis-triazol **5a** foi obtido com um rendimento de 79% (2 eq. de azida), equiparado ao rendimento obtido por Thakur *et al.* (2014) de 88%, e com uma redução do tempo reacional de 6-8 horas para 1 hora. Enquanto que o possível triazol monossustituído **5a'** foi obtido com rendimento de 61% (1 eq. de azida). A metodologia da entrada 4 também foi aplicada para as azidas **3b** e **3c** e os alcinos **4b** e **4c**, e dessa forma, temos o esquema geral que representa a reação para obtenção dos triazóis dissustituídos **5a-i** logo a seguir. Como em boa parte das reações dos triazóis dissustituídos observamos levemente a presença do triazol monossustituído e o consumo total da azida, decidimos reproduzir a metodologia apresentada no esquema anterior utilizando um excesso da azida.

Esquema 26 - Síntese do triazóis dissustituídos **5a-i**.

Fonte: AUTORA (2021).

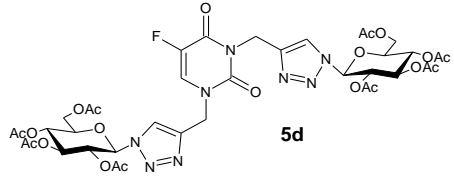
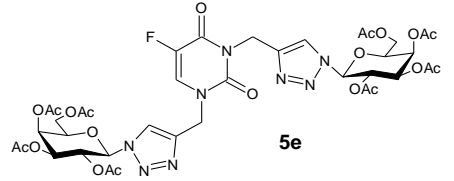
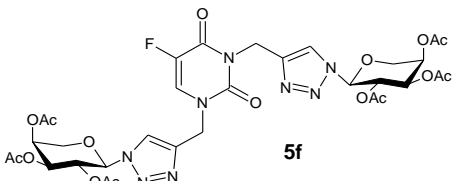
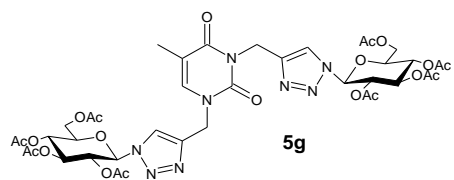
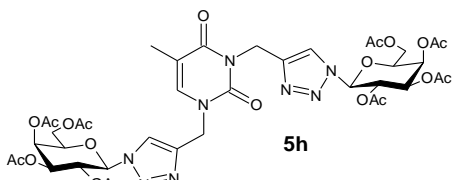
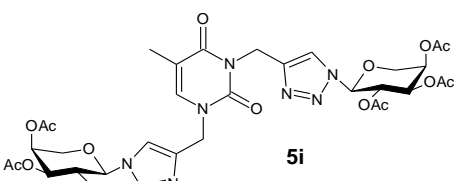
A comparação dos rendimentos obtidos com as duas equivalências testadas pode ser observada na tabela abaixo. Para o triazol dissustituído **5i**, não foi possível realizar a reação com 2,2 equivalentes da azida **3c**, pois o alcino **4c**, que foi cedido para esse trabalho, não foi suficiente. Foi possível observar que os triazóis dissustituídos **5d-f**, derivados da base pirimidínica fluorouracila, mantiveram um rendimento proporcional com as duas equivalências testadas. Por outro lado, com os demais triazóis foi constatado que a utilização de 2,2 equivalentes da respectiva azida obteve um melhor desempenho nos rendimentos.

**Tabela 10** - Comparação dos rendimentos dos triazóis dissustituídos **5a-i** obtidos a partir de diferentes equivalências das azidas **3a-c**.

| Triazol dissustituído  | 2 equivalentes | 2,2 equivalentes |
|--|----------------|------------------|
|  | Rendimento (%) |                  |
| <br><b>5a</b> | 79             | 90               |
| <br><b>5b</b> | 69             | 82               |
| <br><b>5c</b> | 85             | 98               |



---

|  |    |    |
|--|----|----|
| <br><b>5d</b>   | 96 | 96 |
| <br><b>5e</b>   | 98 | 99 |
| <br><b>5f</b>   | 95 | 95 |
| <br><b>5g</b>  | 88 | 96 |
| <br><b>5h</b> | 85 | 90 |
| <br><b>5i</b> | 87 | -  |

---

Fonte: AUTORA (2021).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, novos derivados foram sintetizadas contendo os heterocíclicos: 1,2,3-triazol e bases pirimidínicas uracila, fluorouracila e timina, conjugados com os carboidratos *D*-(+)-Glicose, *D*-(+)-Galactose e *L*-(+)-Arabinose. Para atingir a síntese das azidas-glicosídicas, os intermediários acetilados **1a-c** foram preparados utilizando  $\text{Ac}_2\text{O}$  e  $\text{I}_2$ , seguidos da reação com uma solução comercial 33%  $\text{HBr}/\text{AcOH}$  (método B), que apresentou melhor desempenho para a bromação do carbono anomérico (C-1). Devido à instabilidade desses intermediários  $\alpha$ -bromados **2a-c**, seguimos para a última etapa de azidação, e os azido-carboidratos foram obtidos com rendimentos moderados de 45% (**3a**) e 55% (**3b**) após cristalização em diclorometano/etanol (1:1), e de 55% (**3b**) e 45% (**3c**) após purificação por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila, 8:2).

Para obtenção dos alcinos-nucleobases **4a-b** verificamos que um excesso do brometo propargílico, na presença da base  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , foi bem-sucedido para ocorrer a  $N^1, N^3$ -bis-alquilação, com ótimos rendimentos de 88% e 96%. Por fim, as azidas-glicosídicas **3a-c** e os bis-alcinos **4a-c** foram empregados na reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre I (CuAAC). Após algumas modificações na metodologia apresentada por Thakur e colaboradores (2014), que originalmente utilizaram 10 mol% de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  e 20 mol% de Ascobato de sódio como catalisadores com tempo reacional de 6-8 horas, constatamos que a metodologia utilizando 20 mol% de  $\text{CuI}$  e 20 mol% de  $\text{Et}_3\text{N}$  obteve um melhor êxito na obtenção dos triazóis dissustituídos **5a-i**, em ótimos rendimentos entre 82-99%, e com uma otimização do tempo reacional para 1 hora. Além disso, também foi observado a possível formação de apenas um núcleo do triazol triazólico **5a'** em um dos alcinos terminais da base bis-alquilada **4a** com o  $\beta$ -azido-glicosídeo **3a**, no entanto a confirmação estrutural de **5a'** só será possível após análise espectroscópica de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Estudos de atividade antileishmanial estão em andamento com os triazóis dissustituídos **5a-i**, e como perspectiva visamos também a realização de estudos antivirais.

## REFERÊNCIAS

- BECKMANN, H. S. G.; WITTMANN, V. Azides in carbohydrate chemistry. **John Wiley & Sons**: Chichester, UK, p. 469-490, 2010.
- BEIGEL, J. H. *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19-Final Report. **The New England Journal of Medicine**, v. 338, n. 19, p. 1813-1826, 2020.
- BONCEL, S.; GONDELA, A.; WALCZAK, K. Uracil as a target for nucleophilic and electrophilic reagents. **Current Organic Synthesis**, v. 5, n. 4, p. 365-396, 2008.
- \_\_\_\_\_. Michael-type addition as a convenient method for regioselective N-alkylation of ambident uracils. **Synthesis**, v. 2010, n. 10, p. 1573-1589, 2010.
- BROWN, D.; PASLOSKE, B. L. Ribonuclease-resistant RNA controls and standards. **Methods in enzymology**, v. 341, p. 648-654, 2001.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2012.
- CARDOZO, H. M. **Síntese de derivados de carboidratos fundamentada nos preceitos da química verde**. 2016. 84 f. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- CHITTEPU, P.; SIRIVOLU, V. R.; SEELA, F. Nucleosides and oligonucleotides containing 1, 2, 3-triazole residues with nucleobase tethers: Synthesis via the azide-alkyne 'click' reaction. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 16, n. 18, p. 8427-8439, 2008.
- DA SILVA, C. O. Efeito Anomérico em Carboidratos: Fatos e Hipóteses. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 4, p. 235-246, 2011.
- DHEER, D.; SINGH, V.; SHANKAR, R.; Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: current developments. **Bioorganic Chemistry**, 2017, 71, 30-54.
- ESTEVES, A. P. *et al.* Synthesis and characterization of novel fluorescent N-glycoconjugates. **Tetrahedron**, v. 61, n. 36, p. 8625-8632, 2005.
- FARRELL, M. **The anomeration of glycosidic linkages**. 2014. 208 p. Degree of Doctor. National University of Ireland, Galway.
- FERREIRA, V. F.; ROCHA, D. R.; SILVA, F. C. Potencialidades e oportunidades na química da sacarose e outros açúcares. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 623-638, 2009.
- FERREIRA, V. F.; SILVA, F. C.; FERREIRA, P. G. Carboidratos como fonte de compostos para a indústria de química fina. **Química Nova**, v. 36, n. 10, p. 1514-1519, 2013.
- FREITAS, L. B. O. *et al.* A reação "click" na síntese de 1, 2, 3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. **Química nova**, v. 34, n. 10, p. 1791-1804, 2011.
- GUIMARÃES, B. M. **Síntese de Glicoglicerolipídios contendo Pirimidinas a partir do Glicerol e Tri-O-Acetil-D-Glucal**. 2018. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2018.

HALAY, E. *et al.* Syntheses of 1,2,3-triazole-bridged pyranose sugars with purine and pyrimidine nucleobases and evaluation of their anticancer potential. **Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids**, v. 36, n. 9, p. 598-619, 2017.

\_\_\_\_\_. Synthesis of triazolylmethyl-linked nucleoside analogs via combination of azidofuranoses with propargylated nucleobases and study on their cytotoxicity. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 54, n. 2, p. 158-166, 2018.

HIMO, F. *et al.* Copper (I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 1, p. 210-216, 2005.

HUNSEN, M. *et al.* Mild One-Pot Preparation of Glycosyl Bromides. **Carbohydr. Res.**, v.340, p.2670-2674, 2005.

IBRAHEEM, F. *et al.* Recent synthetic methodologies for pyrimidine and its derivatives. **Turkish Journal of Chemistry**, v. 42, n. 6, p. 1421-1458, 2018.

IONESCU, A. R. *et al.* Investigations into the role of oxacarbenium ions in glycosylation reactions by ab initio molecular dynamics. **Carbohydrate research**, v. 341, n. 18, p. 2912-2920, 2006.

JEANES, A.; WILHAM, C. A.; HILBERT, G. E. Acetobrominolysis of Di- and polysaccharide acetates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 75, n. 15, p. 3667-3673, 1953.

KISS, L. *et al.* Synthesis of conformationally restricted 1, 2, 3-triazole-substituted ethyl  $\beta$ - and  $\gamma$ -aminocyclopentanecarboxylate stereoisomers. Multifunctionalized alicyclic amino esters. **Tetrahedron**, v. 66, n. 20, p. 3599-3607, 2010.

KISSANE, M.; MAGUIRE, A. R. Asymmetric 1, 3-dipolar cycloadditions of acrylamides. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 2, p. 845-883, 2010.

LI, Y. *et al.* Simultaneous intracellular  $\beta$ -D-glucosidase and phosphodiesterase I activities measurements based on a triple-signaling fluorescent probe. **Analytical chemistry**, v. 83, n. 4, p. 1268-1274, 2011.

MINCHIN, S.; LODGE, J. Understanding biochemistry: structure and function of nucleic acids. **Essays in biochemistry**, v. 63, n. 4, p. 433-456, 2019.

MO, Y. Computational evidence that hyperconjugative interactions are not responsible for the anomeric effect. **Nature chemistry**, v. 2, n. 8, p. 666-671, 2010.

MOURA, A. L. de *et al.* O-glicosídeos 2, 3-insaturados: aplicações, rearranjo de ferrier e reações. **Química Nova**, v. 41, n. 5, p. 550-566, 2018.

MUGUNTHAN, G.; KARTHA, K. P. R. Application of Ball Milling Technology to Carbohydrate Reactions-II. Solvent-Free Mechanochemical Synthesis of Glycosyl Azides. **Journal of Carbohydrate Chemistry**, v. 27, n. 5, p. 294-299, 2008.

MUKHOPADHYAY, B. *et al.* Streamlined Synthesis of Per-O-acetylated Sugars, Glycosyl Iodides, or Thioglycosides from Unprotected Reducing Sugars<sup>1</sup>. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 22, p. 7758-7760, 2004.

SOUZA NETO, P. R. *et al.* DESENVOLVIMENTO NOS MÉTODOS DE GLICOSILAÇÃO: UMA CHAVE PARA ACESSAR SUAS APLICAÇÕES NA

- SÍNTESE DE MOLÉCULAS BIOATIVAS. **Química Nova**, v. 44, n. 4, p. 432-459, 2021.
- NETTO, R. G. F.; CORRÊA, J. W. N. Epidemiologia do surto de doença por coronavírus (covid-19). **Desafios-Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins**, v. 7, n. Especial-3, p. 18-25, 2020.
- PARMENOPOULOU, V. *et al.* Triazole pyrimidine nucleosides as inhibitors of Ribonuclease A. Synthesis, biochemical, and structural evaluation. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 20, n. 24, p. 7184-7193, 2012.
- PATIL, S. B. Biological and medicinal significance of pyrimidines: A review. **Int. J. Pharm. Sci. Res**, v. 9, n. 1, p. 44-52, 2018.
- PERCEC, V. *et al.* Modular synthesis of amphiphilic Janus glycodendrimers and their self-assembly into glycodendrimersomes and other complex architectures with bioactivity to biomedically relevant lectins. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 24, p. 9055-9077, 2013.
- PEREIRA, S. L. G. **Moléculas antivirais: que futuro?**. 2012. 86 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto.
- RACZYŃSKA, E. D. *et al.* Tautomeric equilibria in relation to pi-electron delocalization. **Chemical reviews**, v. 105, n. 10, p. 3561-3612, 2005.
- RANA, N. *et al.* Guanine-based Nucleosides: Medicinal Importance and Stratagems for Regioselective Synthesis. **Trends in Carbohydrate Research**, v. 12, n. 3, p. 49-71, 2011.
- ROSTOVTSEV, V. V. *et al.* A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. **Angewandte Chemie**, v. 114, n. 14, p. 2708-2711, 2002.
- SALUNKE, S. B. *et al.* Iron (III) chloride as an efficient catalyst for stereoselective synthesis of glycosyl azides and a cocatalyst with Cu (0) for the subsequent click chemistry. **Chemical Communications**, v. 47, n. 37, p. 10440-10442, 2011.
- SANGWAN, R.; KHANAM, A.; MANDAL, P. K. An overview on the chemical N-functionalization of sugars and formation of N-glycosides. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2020, n. 37, p. 5949-5977, 2020.
- SANTOS, C. S. *et al.* 1, 2, 3-Triazoles: general and key synthetic strategies. **Organic Chemistry**, p. 219-271, 2020.
- SANTOS, N. S. O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. **Virologia Humana**. 3 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2015.
- SEARS, P.; WONG, C. H. Carbohydrate mimetics: a new strategy for tackling the problem of carbohydrate-mediated biological recognition. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 38, n. 16, p. 2300-2324, 1999.
- SILVA, G. B. da *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**, v. 24, n. 6, p. 914-921, 2013.

SILVA, L. **Blocos construtores de carboidratos para a química fina**. 2014. 65 f. Monografia (Curso de Química Industrial) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

SILVA, R. O.; FREITAS FILHO, J. R.; FREITAS, J. C. R. D-Glicose, uma Biomolécula Fascinante: História, Propriedades, Produção e Aplicação. **Rev Virt Quim**, v. 10, p. 875-91, 2018.

SINGH, G. *et al.* Click-Derived Uracil-Appended Organosilatranyl Scaffolds: Synthesis, Antibacterial Characteristics, Pb<sup>2+</sup> Binding and Fabrication of Hybrid Silica Nanoparticles. **Chemistry Select**, v. 5, n. 1, p. 284-292, 2020.

SINGH, R.; CHOUHAN, A. An overview of biological importance of pyrimidines. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 3, n. 12, p. 574-597, 2014.

ŠMEJKAL, J.; ŠORM, F. Nucleic acids components and their analogues. LIII. Preparation of 1-2'-deoxy-β-L-ribofuranosylthymine, L-thymidine. **Collection of Czechoslovak Chemical Communications**, v. 29, n. 11, p. 2809-2813, 1964.yusilva

SOMESH S.; MADHURI K. Triazolyl Glycoconjugates and their Impact in Medicinal Chemistry. **Org Chem Ind J.**, v. 12, n. 4, p. 1-22, 2016.

STRAUB, B. F. μ-Acetylide and-alkenyldene ligands in click triazole Syntheses. **Chem. Commun.**, p. 3868–3870, 2007.

THAKUR, R. K. *et al.* Synthesis of novel pyrimidine nucleoside analogues owning multiple bases/sugars and their glycosidase inhibitory activity. **Tetrahedron**, v. 70, n. 45, p. 8462-8473, 2014.

TIAN, L. *et al.* RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibitors: the current landscape and repurposing for the COVID-19 pandemic. **European Journal of Medicinal Chemistry**, p. 113201, 2021.

TIWARI, P.; MISRA, A. K. An efficient stereoselective dihydroxylation of glycals using a bimetallic system, RuCl<sub>3</sub>/CeCl<sub>3</sub>/NaIO<sub>4</sub>. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 7, p. 2911-2913, 2006.

TOMPA, D. R. *et al.* Trends and strategies to combat viral infections: A review on fda approved antiviral drugs. **International Journal of Biological Macromolecules**, 2021.

TORNØE, C. W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M. Peptidotriazoles on solid phase:[1, 2, 3]-triazoles by regiospecific copper (I)-catalyzed 1, 3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 9, p. 3057-3064, 2002.

XAVIER, A. R. *et al.* COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. **J Bras Patol Med Lab**, v. 56, p. 1-9, 2020.

WANG, Y. *et al.* An RNase H-powered DNA walking machine for sensitive detection of RNase H and the screening of related inhibitors. **Nanoscale**, v. 12, n. 3, p. 1673-1679, 2020.

WHO. **World Health Organization**, 2018. Zika vírus. Disponível em: <[Zika virus \(who.int\)](https://www.who.int)>. Acessado em: 19, mai. 2021.

WHO. **World Health Organization**, 2021. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>>. Acessado em: 19, mai. 2021.

WORRELL, B. T.; MALIK, J. A.; FOKIN, V. V. Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu (I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. **Science**, v. 340, n. 6131, p. 457-460, 2013.

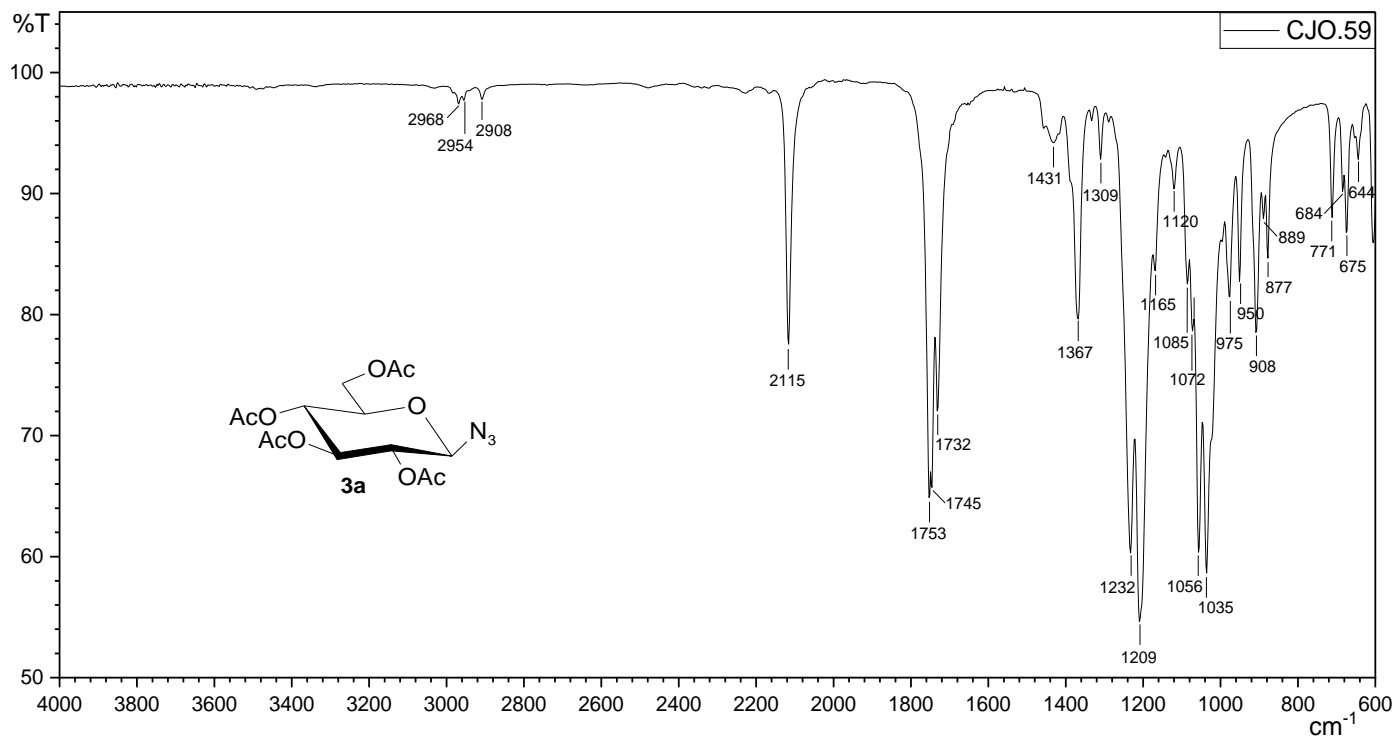
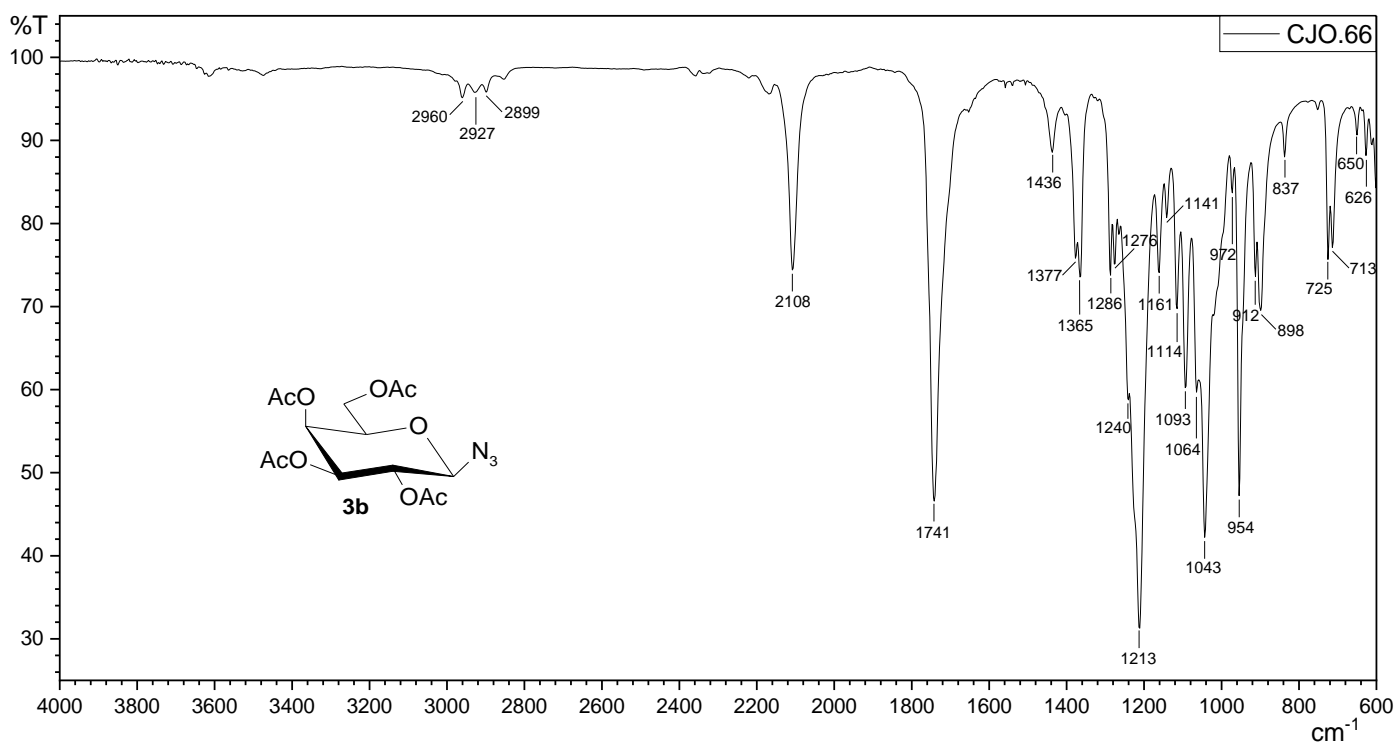
WOSKI, S. A.; SCHMIDT, F.J. DNA e RNA: Composição e estrutura. **Manual de bioquímica: com correlações clínicas**, p. 29, 2011.

WRIGHT, N. J.; LEE, S. Y. Toward a molecular basis of cellular nucleoside transport in humans. **Chemical Reviews**, xxx, xxx-xxx, 2020.

XIONG, X. *et al.* I<sup>2</sup>/ionic liquid as a highly efficient catalyst for per-O-acetylation of sugar under microwave irradiation. **Chinese Journal of Catalysis**, v. 36, n. 2, p. 237-243, 2015.mu

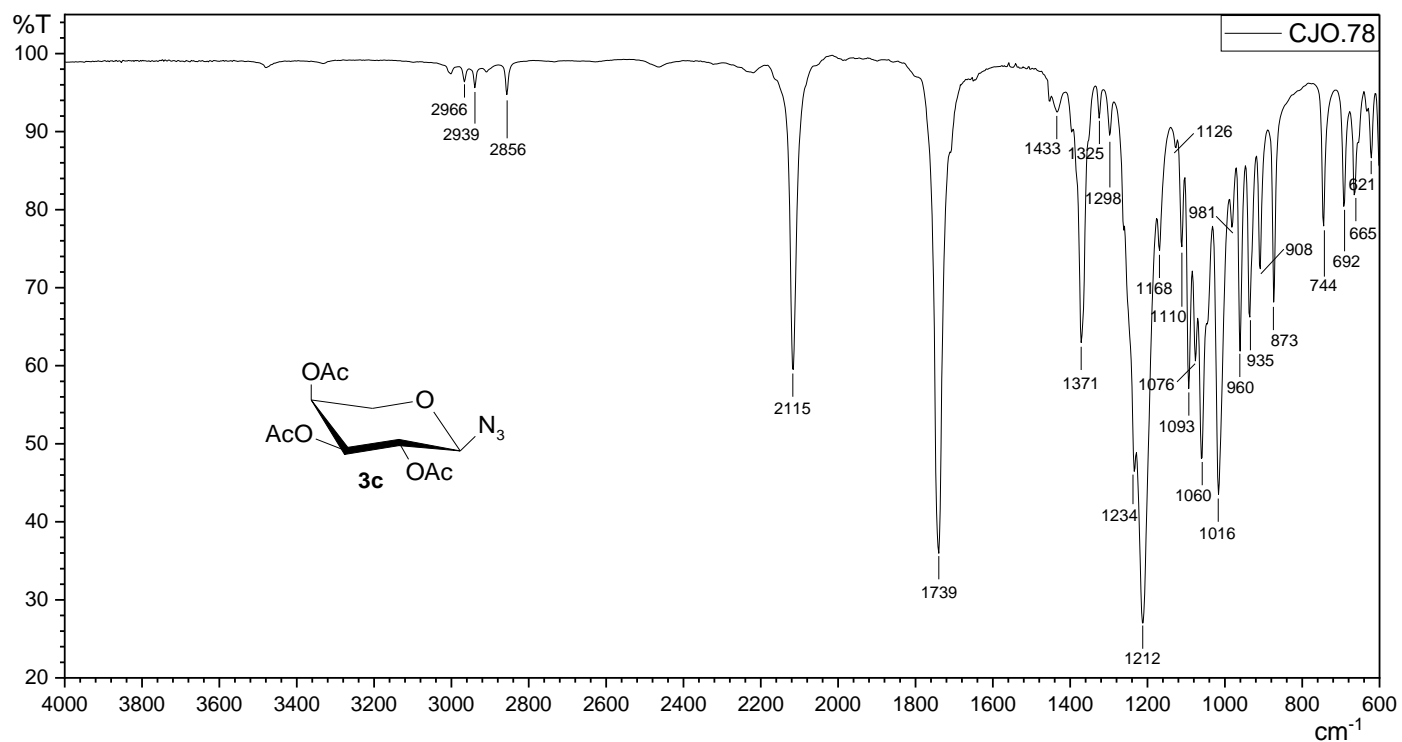
YUAN, X. *et al.* Photocatalytic Synthesis of Glycosyl Bromides. **Synthesis**, v. 46, n. 03, p. 331-335, 2014.

## APÊNDICES

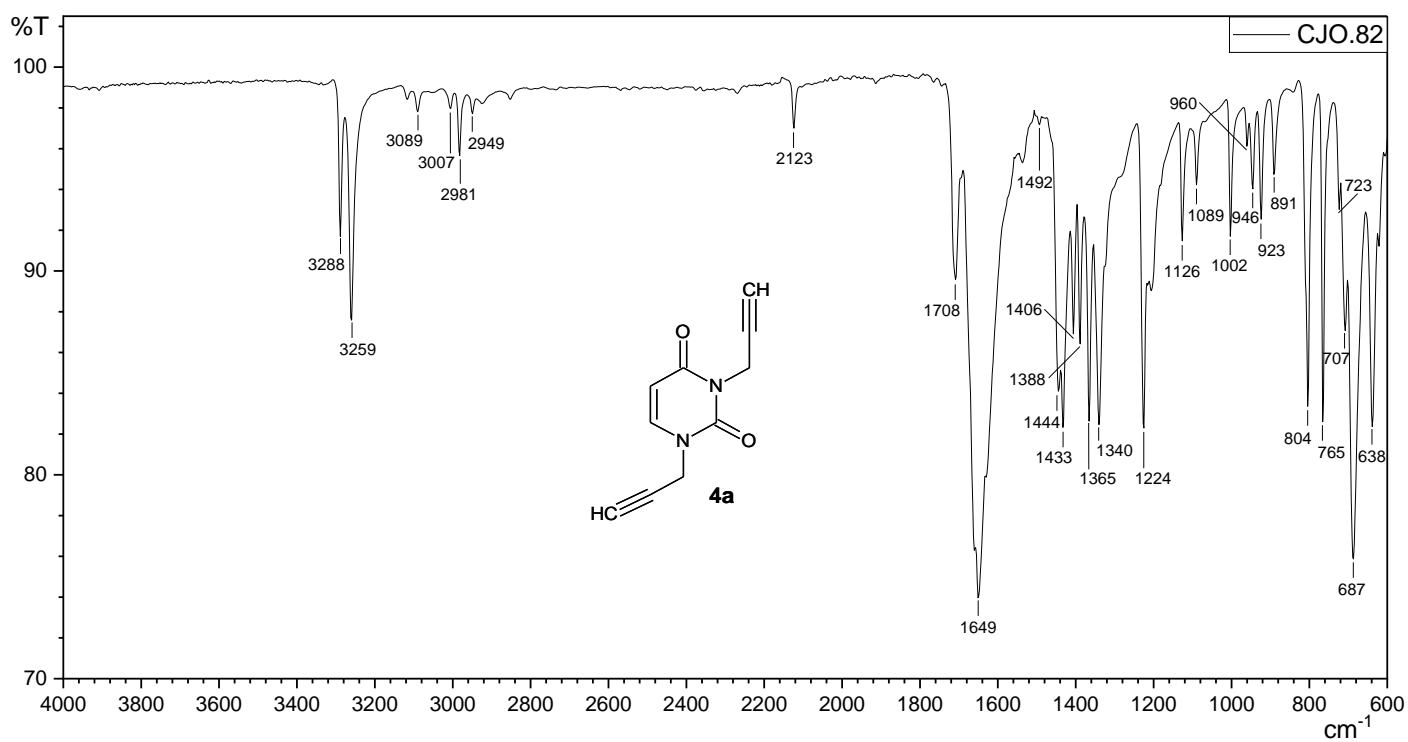
Espectro de infravermelho: 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-1- $\beta$ -azido-*D*-glicopirranose (**3a**)Espectro de infravermelho: 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-1- $\beta$ -azido-*D*-galactopirranose (**3b**)



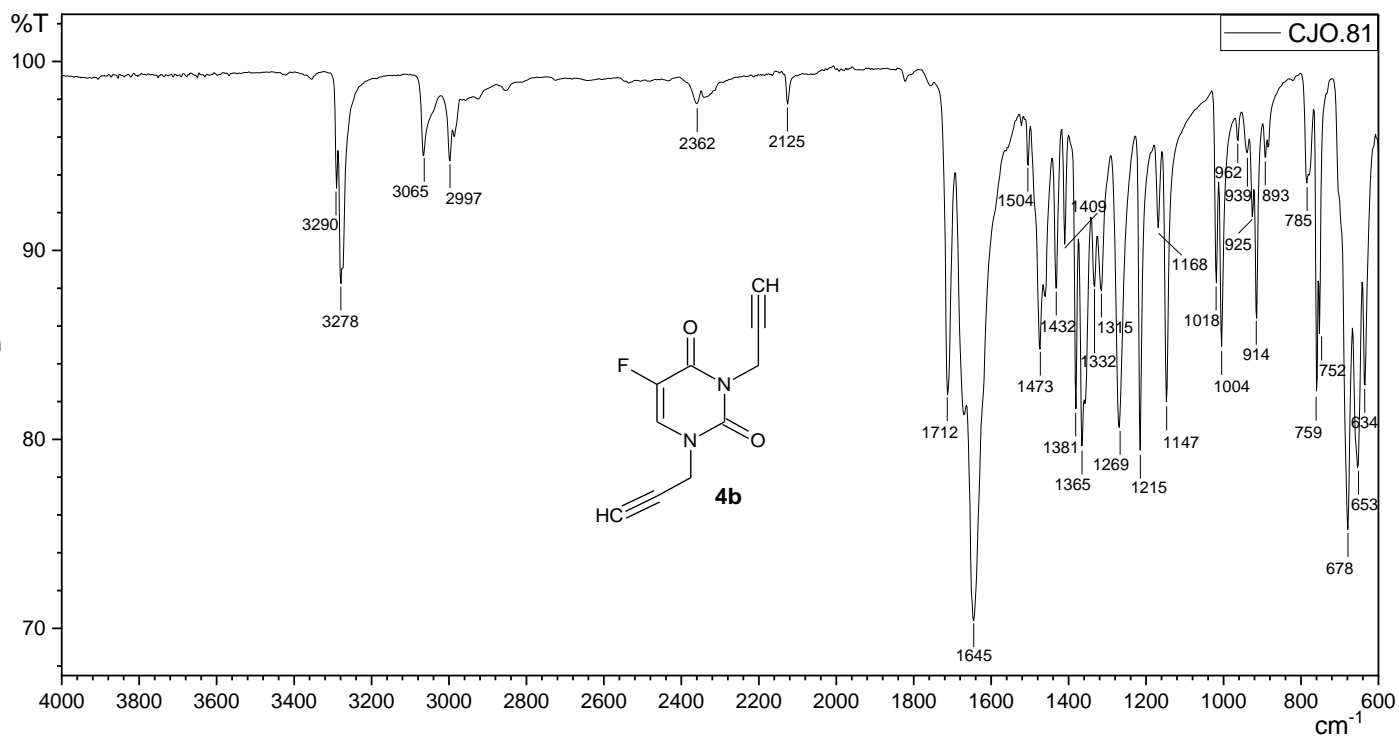
**Espectro de infravermelho: 2,3,4-Tri-*O*-acetil-1- $\beta$ -azido-*L*-arabinopirranose (**3c**)**



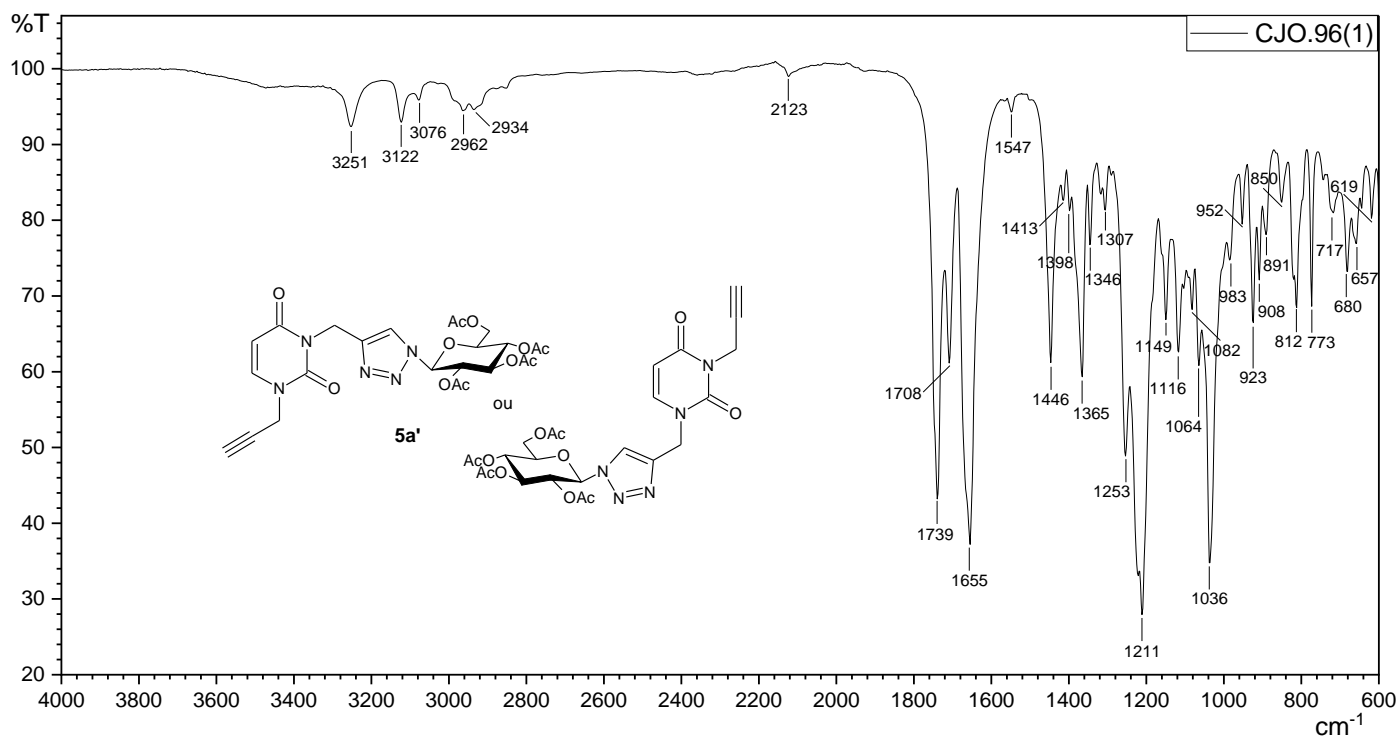
**Espectro de infravermelho: 1,3-Di(prop-2-in-1-il) pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**4a**)**



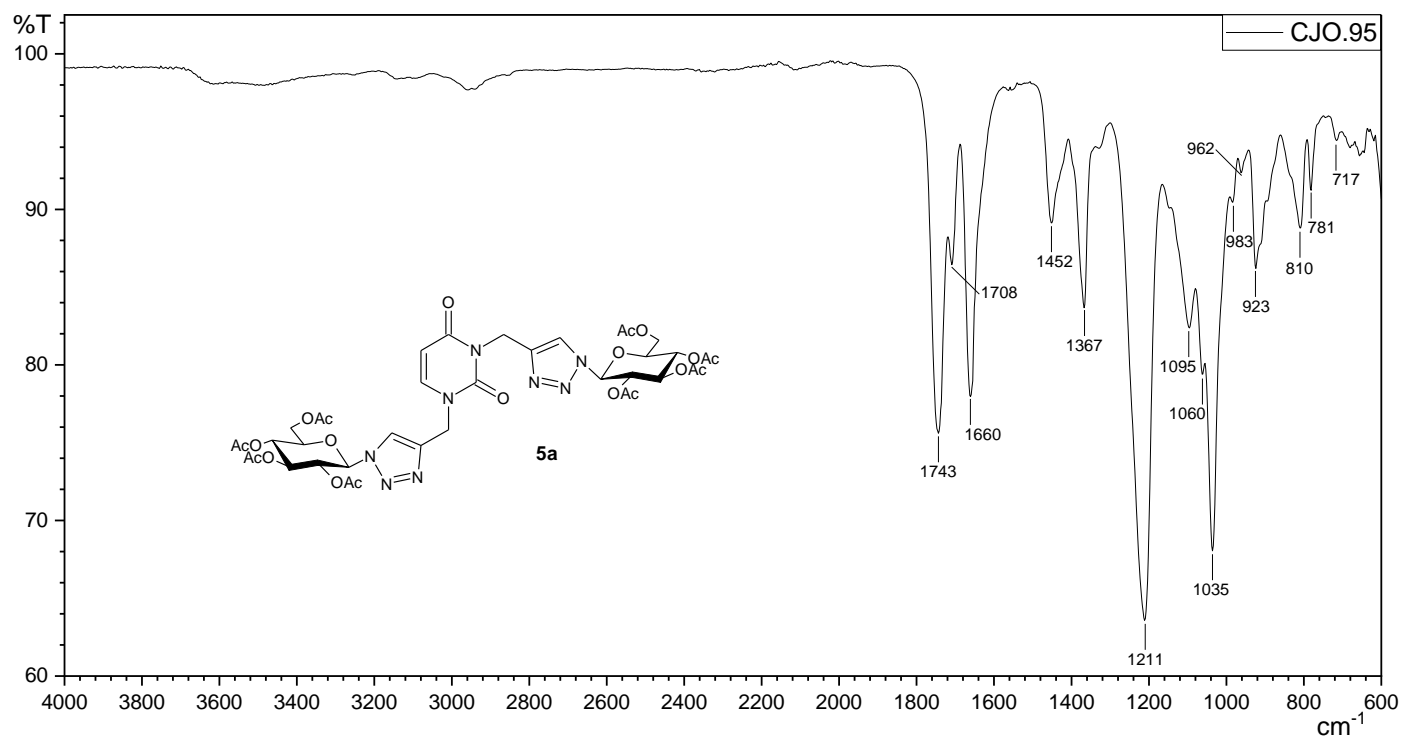
**Espectro de infravermelho: 5-Fluor-1,3-di(prop-2-in-1-il) pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**4b**)**



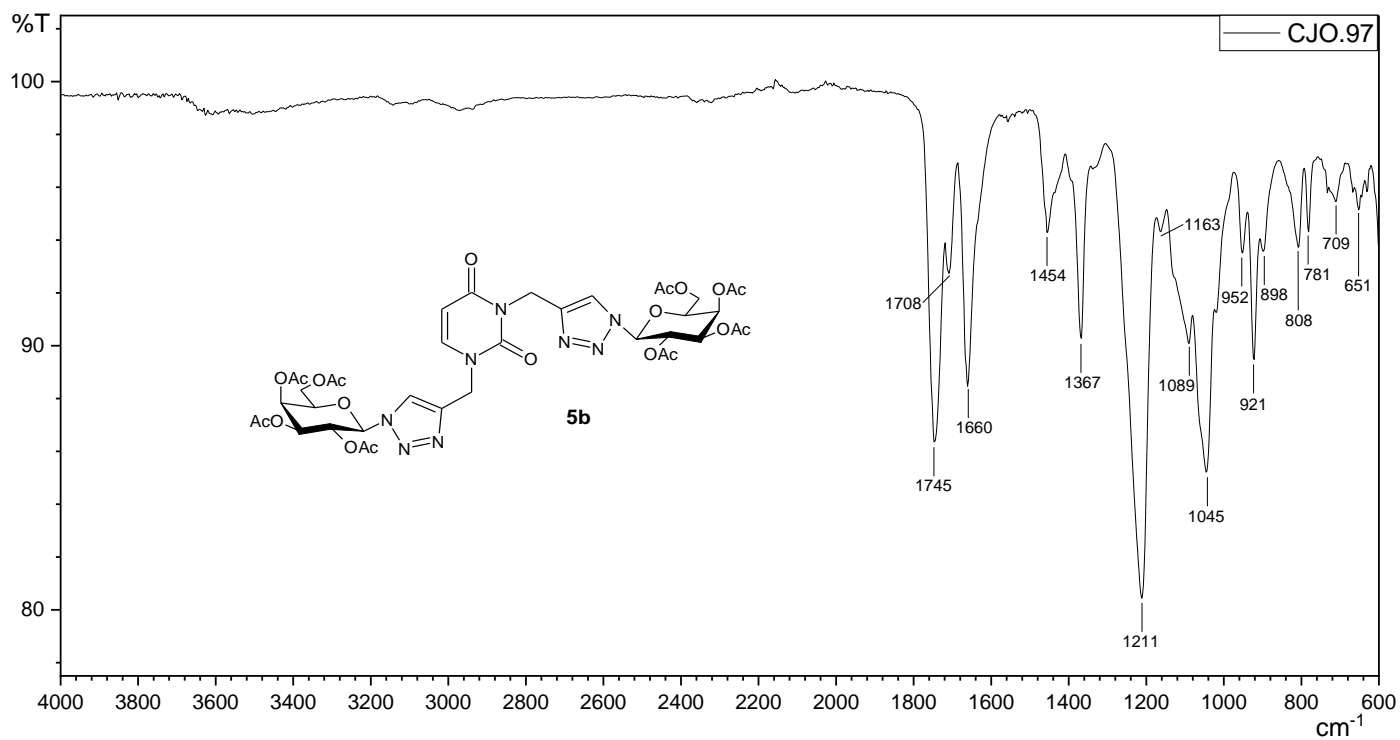
**Espectro de infravermelho: 1 ou 3-Mono - [{1'- (2'', 3'', 4'', 6'' -tetra-*O*-acetil- $\beta$ -*D*-glicopiranosil) -1'*H*-1', 2', 3'-triazol- 4'-il} metil] - 1 ou 3- (prop-2-in-1-il) pirimidina-2,4 (1*H*, 3*H*)-diona (**5a'**)**



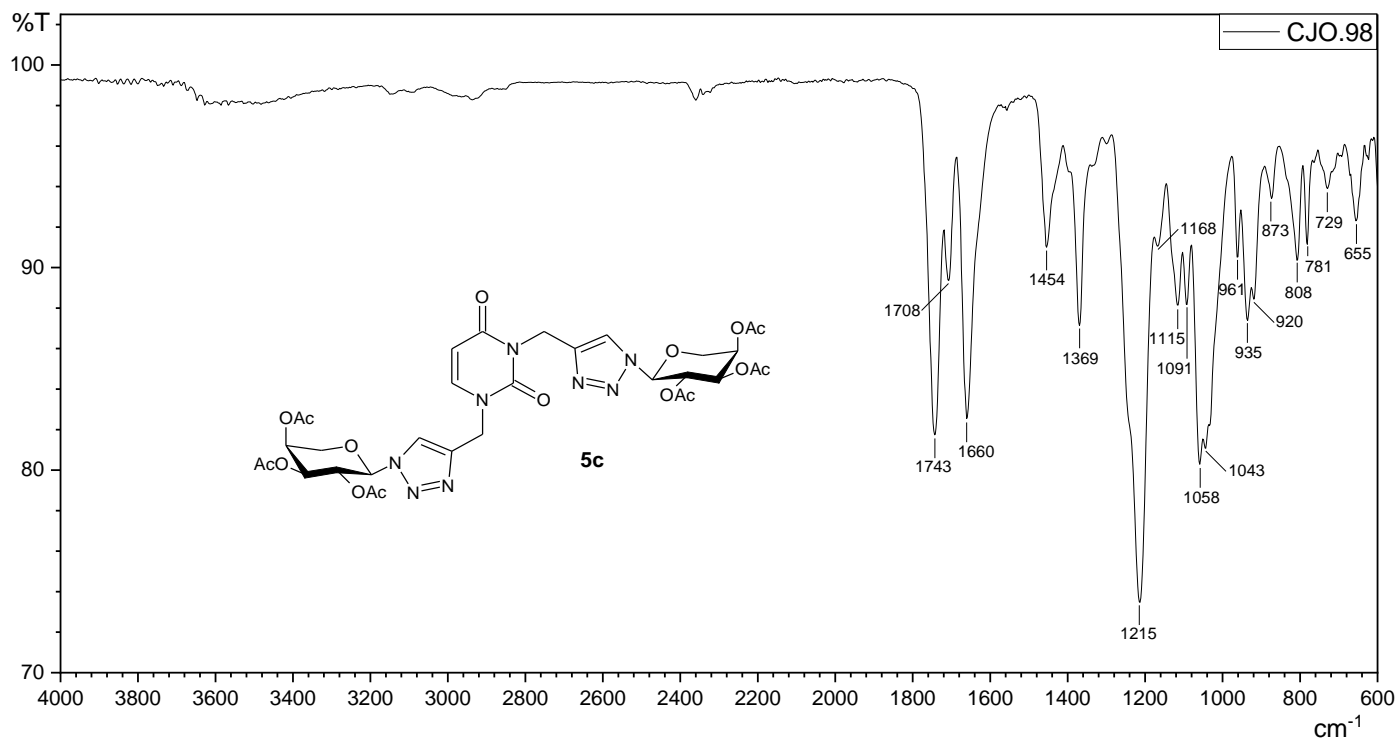
**Espectro de infravermelho:** 1,3-Bis - [{1'- (2'', 3'', 4'', 6'' -tetra-*O*-acetil- $\beta$ -*D*-glicopiranosil) -1'*H*-1', 2', 3'-triazol- 4'-il} metil] pirimidina-2,4 (1*H*, 3*H*)-diona (**5a**)



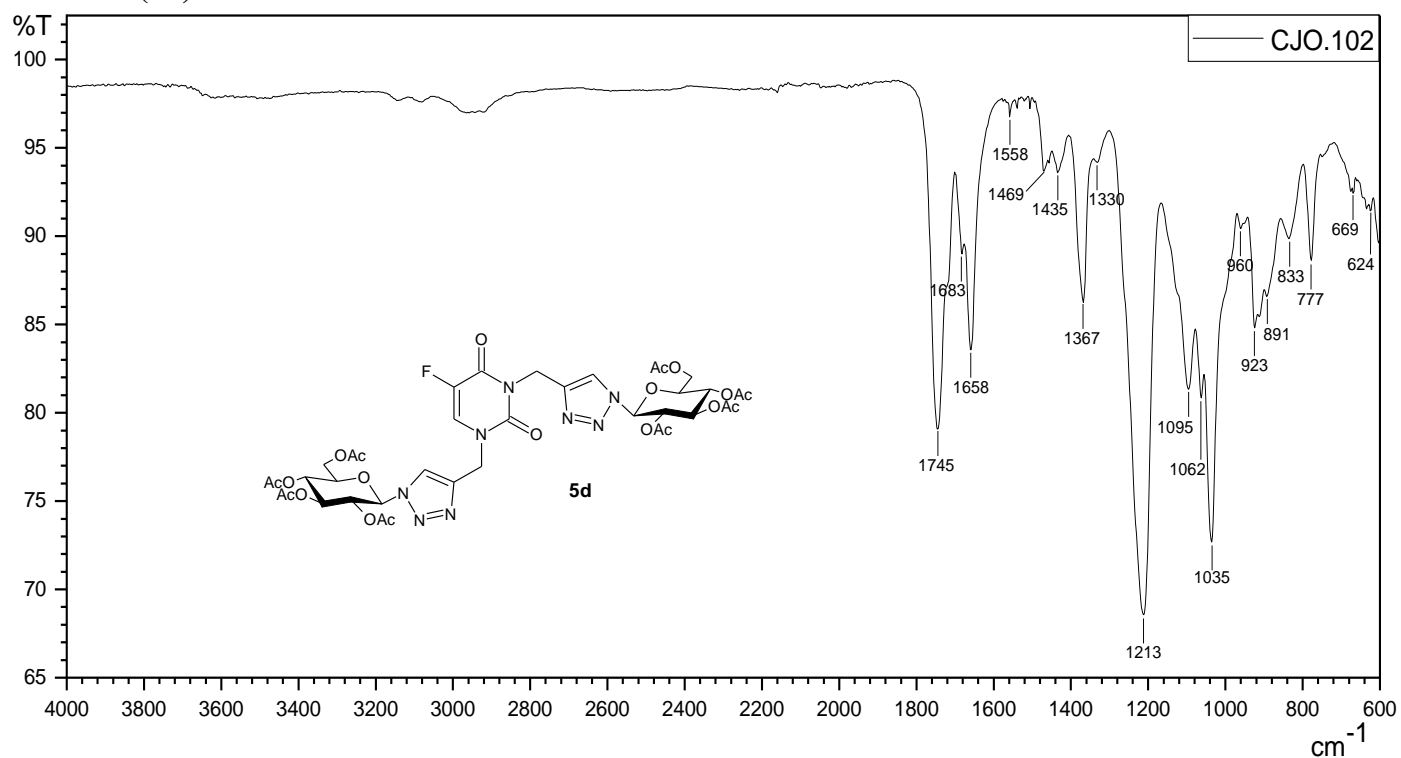
**Espectro de infravermelho:** 1,3-Bis - [{1'- (2'', 3'', 4'', 6'' -tetra-*O*-acetil- $\beta$ -*D*-galactopiranosil) -1'*H*-1', 2', 3'-triazol- 4'-il} metil] pirimidina-2,4 (1*H*, 3*H*)-diona (**5b**)



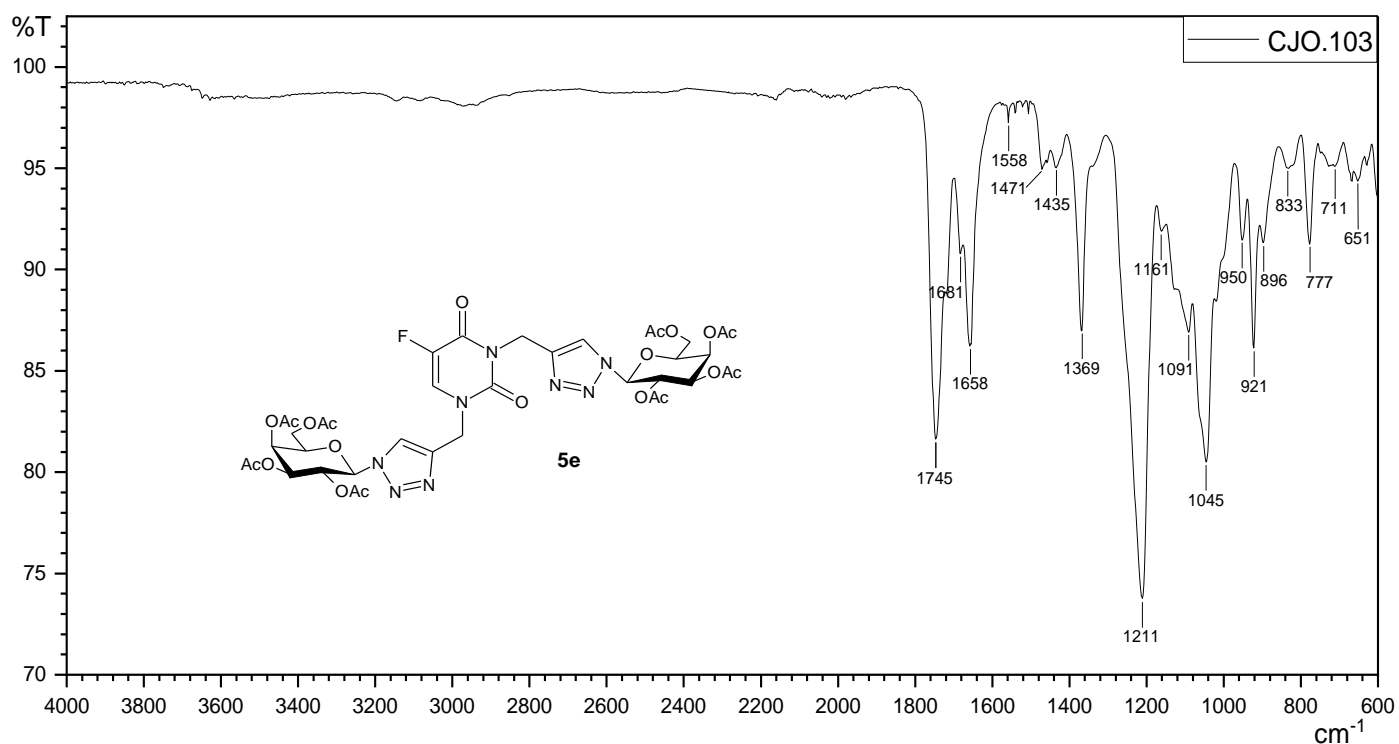
**Espectro de infravermelho:** 1,3-Bis - [{1'- (2'', 3'', 4'', 6'' -tetra-*O*-acetil- $\beta$ -*L*-arabinopiranosil) -1'*H*-1', 2', 3'-triazol- 4'-il} metil] pirimidina-2,4 (1*H*, 3*H*)-diona (**5c**)



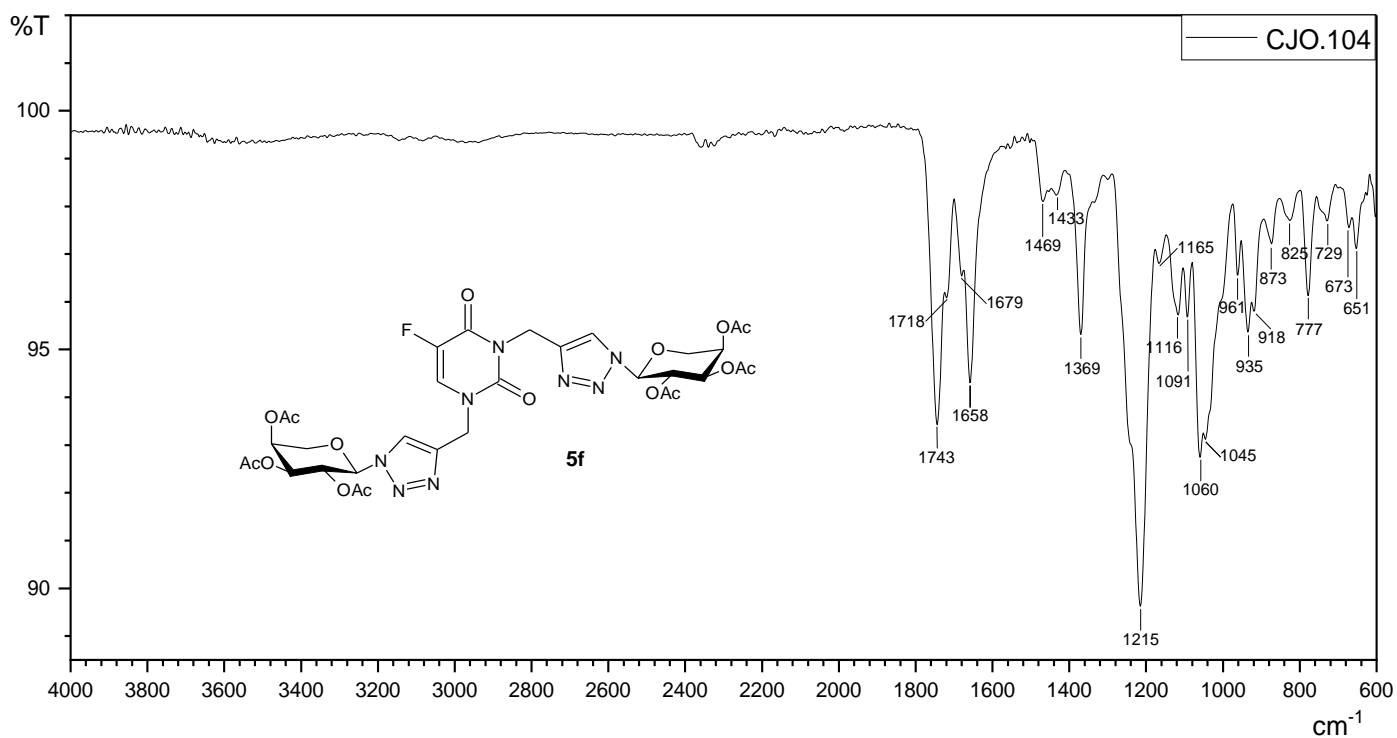
**Espectro de infravermelho:** 1,3-Bis - [{1'- (2'', 3'', 4'', 6'' -tetra-*O*-acetil- $\beta$ -*D*-glicopiranosil) -1'*H*-1', 2', 3'-triazol- 4'-il} metil]-5-fluór pirimidina-2,4 (1*H*, 3*H*)-diona (**5d**)



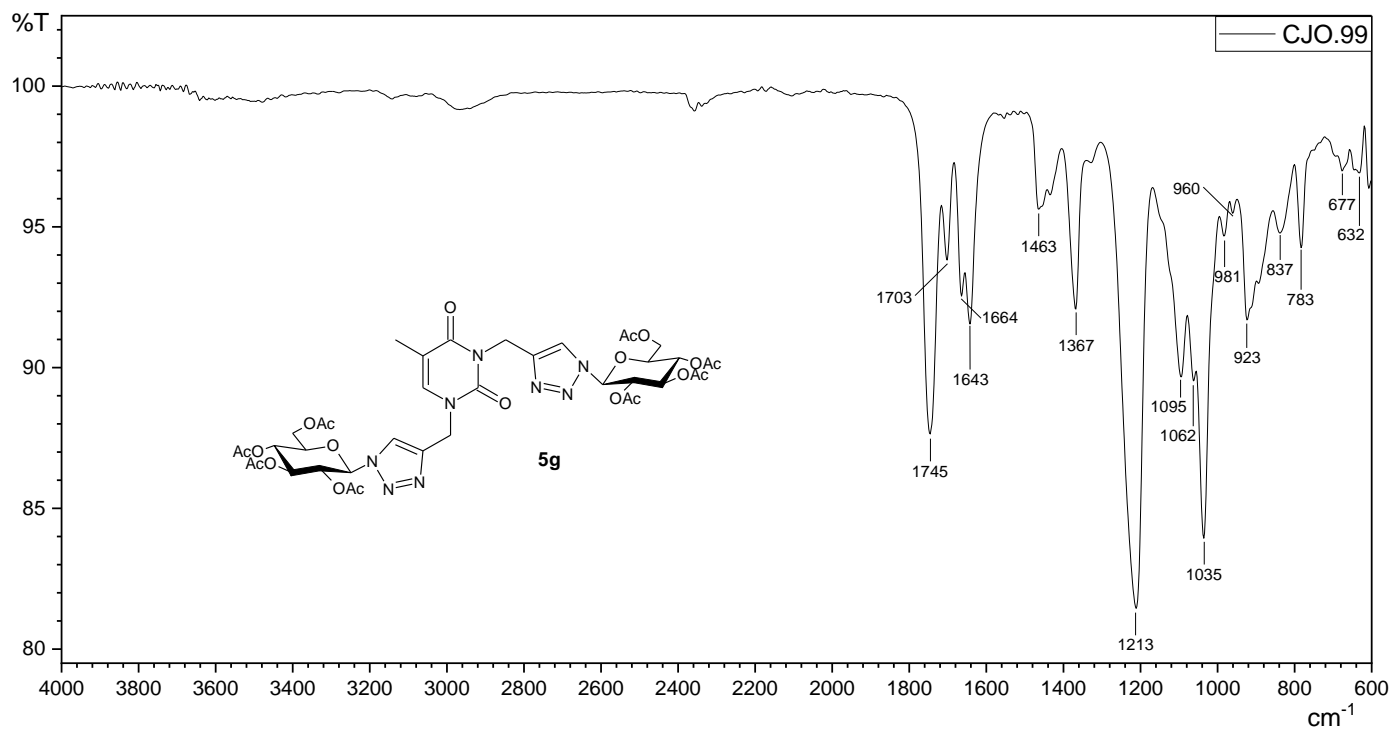
**Espectro de infravermelho:** 1,3-Bis - [{1'- (2'', 3'', 4'', 6'' -tetra-*O*-acetil- $\beta$ -*D*-galactopiranosil) -1'*H*-1', 2', 3'-triazol- 4'-il} metil]-5-flúor pirimidina-2,4 (1*H*, 3*H*)-diona  
(**5e**)



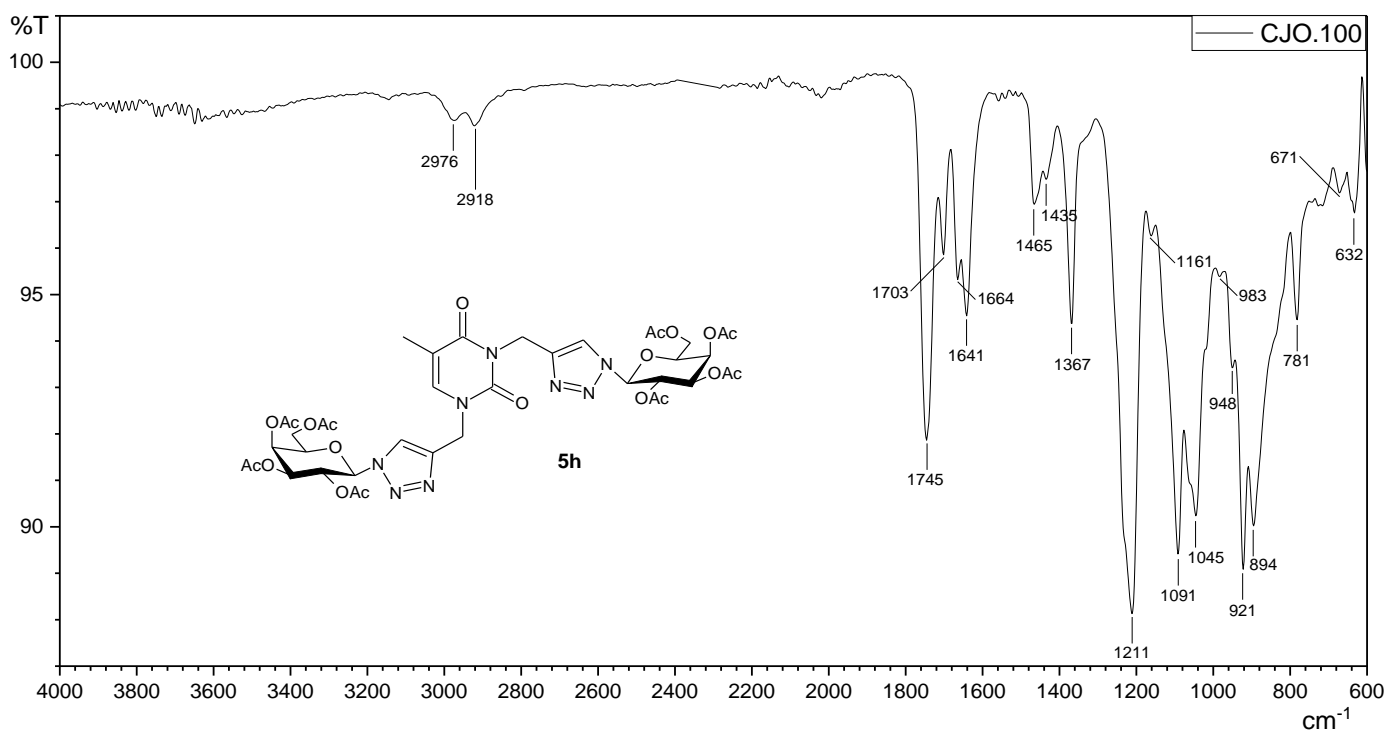
**Espectro de infravermelho:** 1,3-Bis - [{1'- (2'', 3'', 4'', 6'' -tetra-*O*-acetil- $\beta$ -*L*-arabinopiranosil) -1'*H*-1', 2', 3'-triazol- 4'-il} metil]-5-flúor pirimidina-2,4 (1*H*, 3*H*)-diona  
(**5f**)



**Espectro de infravermelho:** 1,3-Bis - [{1'- (2'', 3'', 4'', 6'' -tetra-*O*-acetil- $\beta$ -*D*-glicopiranosil) -1'*H*-1', 2', 3'-triazol- 4-il} metil]-5-metil pirimidina-2,4 (1*H*, 3*H*)-diona  
(**5g**)



**Espectro de infravermelho:** 1,3-Bis - [{1'- (2'', 3'', 4'', 6'' -tetra-*O*-acetil- $\beta$ -*D*-galactopiranosil) -1'*H*-1', 2', 3'-triazol- 4-il} metil]-5-metil pirimidina-2,4 (1*H*, 3*H*)-diona  
(**5h**)



**Espectro de infravermelho:** 1,3-Bis - [{1'- (2'', 3'', 4'', 6'' -tetra-*O*-acetil- $\beta$ -*L*-arabinopiranosil) -1'*H*-1', 2', 3'-triazol- 4'-il} metil]-5-metil pirimidina-2,4 (1*H*, 3*H*)-diona (**5i**)

