



SÍNTESE DE COMPOSTOS DE INTERESSE MÉDICO ATRAVÉS DA QUÍMICA “CLICK”: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Lysiane Priscilla Olegário Santos da Silveira; Shalom Pôrto de Oliveira Assis

Universidade Católica de Pernambuco; shalomporto@yahoo.com.br; jkenke@gmail.com

Introdução

Os processos que envolvem a síntese de compostos farmacológicos, por vezes fazem uso de métodos onerosos e complexos, que dispendem de muito tempo e algumas vezes, com baixo rendimento (THIRUMURUGAN, MATOSIUK, JOZWIAK, 2013). Nesse sentido, com o objetivo de defender a necessidade de que químicos sintéticos se voltem para reações simples como estratégia de obtenção de compostos, a química “click” é um conceito introduzido em 2001 por Sharpless para descrever reações termodinamicamente favoráveis que, realizadas em laboratório, são capazes de conectar duas moléculas de forma simples e com altos rendimentos, sendo de grande aplicabilidade (FREITAS, et al., 2011).

As reações “click” são baseadas na formação de compostos orgânicos através da química combinatória, fazendo uso das possíveis e diversas ligações com heteroátomos. Entretanto, diferentemente dos compostos orgânicos naturais, os produtos provenientes desse processo são unidos de forma irreversível, gerando reações altamente energéticas, com controle cinético e termodinâmico do resultado (KOLB; SHARPLESS, 2003). Segundo Sharpless (2003), para ser caracterizada como química “click”, a reação deve ser rápida, modular, com altos rendimentos, ser estereoespecífica (mas não necessariamente enantiosseletiva), deve gerar produtos secundários inofensivos e que podem ser removidos sem uso de cromatografia. Além disso, uma reação “click” necessita de condições simples para ocorrer: deve ser realizada sem solventes ou que estes sejam atóxicos e inofensivos, usar materiais de partida estáveis e de simples obtenção e não necessitar de cuidados especiais (FREITAS, et al., 2011; KOLB, FINN, SHARPLESS, 2001). Dentre as reações classificadas como reações “click”, um exemplo perfeito dessa categoria é a cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino e uma azida orgânica catalisada por Cu(I), com formação regioespecífica, do isômero 1,2,3-triazol-1,4 dissubstituído, também conhecida pela sigla em inglês CuAAC (SHARPLESS, et al., 2001). Pelo fato dessa reação ser muito utilizada e apresentar todas as características da química “click” passou a ser comumente chamada de reação click”.



Nesse sentido, objetiva-se com esse artigo de revisão, apresentar alguns aspectos químicos sobre a reação de “click”, destacando a sua atuação na síntese dos compostos triazólicos, bem como algumas aplicações da reação CuAAC na área medicinal.

Metodologia

Este artigo trata-se de uma revisão bibliográfica, cujo conteúdo foi retirado da base de dados BIREME, utilizando os descritores Triazóis e Química “Click”. A partir disso, foram selecionados como qualificadores síntese química e uso terapêutico, obtendo como resultado 7703 artigos. Em seguida, foram aplicados como filtros idioma: Inglês e Português; assunto da revista: Medicina, assunto principal: triazóis, base de dados : MEDLINE e publicações em forma de Artigos e Teses dos últimos 17 anos (2000 a 2017). Para o critério de inclusão, foram selecionados artigos que abordassem a Química “Click” e as suas relações com os triazóis e aplicações, por sua vez, como critério de exclusão, todos os artigos que não abordassem a aplicação dos triazóis pela Química “Click” na área medicinal. Como resultado desse processo, após filtrado dos 7703 documentos, obteve-se 64 publicações, das quais foram selecionadas 17 (que, de fato, abordassem a aplicações da Química “Click” na área medicinal), sendo 10 artigos lidos integralmente e utilizados para embasamento teórico no presente trabalho.

Resultados e Discussão

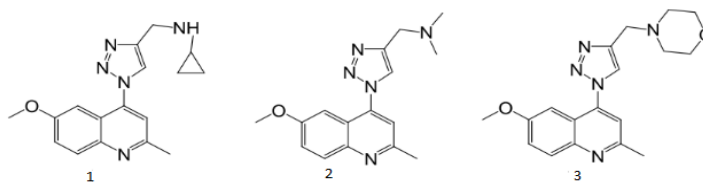
A Reação de “Click” e os triazóis

Os compostos heterociclos apresentam um papel muito importante no planejamento de novos fármacos, isso por que tais compostos frequentemente constituem parte do grupo farmacofórico, isto é, parte da substância responsável pela ação biológica dos medicamentos (FREITAS, 2014). Nesse contexto, dentre os sistemas heterociclos mais estudados, destacam-se os triazóis, heterociclos aromáticos de cinco membros contendo três átomos de nitrogênio, e que podem ser do tipo 1,2,4-triazol, e do tipo 1,2,3-triazol, que é de origem puramente sintética. Esses anéis triazólicos podem atuar como ligantes em reações de complexação, devido à capacidade eletrodadora dos átomos de nitrogênio constituintes do anel. Essa característica os torna uma importante ferramenta na síntese de compostos de coordenação. O desenvolvimento de compostos de coordenação, derivados de ligantes do tipo 1,2,3-triazol, inaugurou uma nova área de síntese orgânica, devido às várias possibilidades de aplicação desses compostos (TEIXEIRA, 2014). Por apresentar tais propriedades, hoje, muitos desses compostos contendo esqueleto 1,2,3 triazólico são fármacos mundialmente consumidos e que

apresentam atividades farmacológicas diversificadas, tais como anti-hipertensiva; antiviral; antitumoral; antifúngica; anti-inflamatória e analgésica; antiprotozoária; inibidora da β -lactamase e antimicrobiana (MELO, et al., 2006).

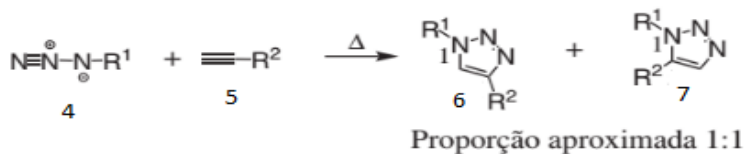
Por exemplo, Thomas e colaboradores (2010) sintetizaram uma série de derivados contendo o esqueleto triazólico para a avaliação da atividade antimicrobiana. Como estratégia de síntese, tais pesquisadores reuniram dois heterociclos biologicamente ativos, como o 1,2,3-triazol e a quinolona, em um único composto, visando obter derivados ainda mais ativos que os precursores isolados. Dentre os derivados sintetizados (Figura 1) apresentaram atividade antibacteriana e antifúngica maior que os padrões ciprofloxacina (antibacteriano) e ciclopiroxolamina (antifúngico) (FREITAS, 2014).

Figura 1 - Derivados 1,2,3- triazol com atividade antimicrobiana.



Os 1,2,3-triazóis podem ser sintetizados por diversas rotas sintéticas clássicas ou outras mais recentes. Nos dias atuais, um dos métodos clássicos para a obtenção desses compostos é a cicloadição térmica 1,3 dipolar envolvendo azidas orgânicas (4) e alcinos (5) terminais ou internos, ver Figura 2 (MELO, et al., 2006). Desenvolvida por Huisgen, em 1967, esta reação concertada apresenta vários problemas, como a necessidade de longos tempos reacionais e de temperatura elevadas, baixos rendimentos e a formação de uma mistura de regioisômero triazólico 1,4 e 1,5 dissubstituídos (6 e 7, ver Figura 2) quando alcinos terminais estão envolvidos (FREITAS, et al., 2011).

Figura 2 – Cicloadição térmica 1,3-dipolar envolvendo azidas orgânicas e alcinos.





A partir disso, a aplicabilidade desta reação começou a mudar quando estudos realizados concomitantemente pelos grupos de Meldal e Sharpless em 2002, revelaram que a utilização de Cu(I) acelerava a reação de forma surpreendente, com um aumento na velocidade na ordem de 7 vezes.

Em relação, ao método clássico de cicloadição 1,3 dipolar de Huisgen, a reação de cicloadição entre azida e alcino catalisada Cu(I) utiliza condições muito brandas, resulta em rendimentos muito altos, é de fácil elaboração e leva à formação exclusiva do regioisômero 1,4-dissubstituído. Além disso, outra vantagem da reação CuAAC é o fato de que os precursores contendo as funções alcino e azida, são facilmente preparados em laboratório e estão entre os grupos funcionais mais inertes em diversas condições de reação (FREITAS, et al., 2011). Tais fatores fizeram com que esse processo fosse explorado em várias aplicações sintéticas como na ciência de materiais e na química medicinal. Na química medicinal a reação “click” é uma estratégia importante para a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos, além de possibilitar modificações dos já existentes (BORGATI, 2013).

Aplicações da Química “Click” na Medicina

O interesse em derivados 1,2,3 triazólicos pela área da farmacologia aplicada à Medicina deve-se ao fato destes compostos serem bioisómeros dos anéis heterociclos imidazólicos encontrados em substâncias com atividades farmacológicas diversas. Após o sucesso obtido com as pesquisas na síntese de 1,2,3- triazóis 1,4- dissubstituídos, as cicloadições entre alcinos e azidas catalisadas por Cu(I) passaram a ser utilizadas em diversas áreas de pesquisa, principalmente na química medicinal (FREITAS, et al., 2011; ASSIS, 2012). Kumar e colaboradores (2011) utilizaram a reação “click” para unir azido quinolona com açúcares contendo a função alcino, a fim de se obter derivados contendo três heterociclos com potencial atividade biológica. A atividade antituberculose dos triazóis obtidos foi testada, sendo o composto obtido mais ativo frente à bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, apesar de menos ativo que a rifampicina, a droga controle. Outros 1,2,3- triazóis glicosilados (HAGER; MIETHCHEN; REINKE, 2000) triazólicos foram sintetizados e apresentaram atividade inibitória do crescimento de células tumorais (leucemia, melanoma, câncer de útero, de ovário, de próstata, renal, de mama, de cérebro e de células de pulmão) (MELO, et al., 2006). A atividade do 1,2,3-triazóis contra fungos e bactérias é geralmente bem mais modesta que a dos 1,2,4-triazóis. Contudo, Dzhuraev e colaboradores (1992) prepararam diversos 1,2,3-1H-triazóis que foram testados como bactericidas, sendo que alguns apresentaram pronunciada



atividade. Por exemplo, o derivado triazólico dibromado é cinco vezes mais potente que a penicilina, o cloranfenicol e a polimixina contra o *Staphylococcus aureus*.

Em 2010, Ferreira e colaboradores também sintetizaram derivados de carboidratos contendo um núcleo 1,2,3-triazólico para a avaliação da atividade inibitória de alfa-glicosidases, enzimas diretamente envolvidas com diabetes mellitus tipo II. Os derivados obtidos, apresentaram maior atividade *in vitro* quando comparados com o padrão arcabose utilizado. Vários outros exemplos de síntese de substâncias com atividade biológica construídas usando a CuAAC podem ser encontrados na literatura, por exemplo compostos com atividade antiprotozoária (BAKUNOV, et al., 2010; CARVALHO, et al., 2010) citotóxica (SILVA JR, et al., 2009), antimalárica (GUANTAI, et al., 2010) e inibidora das proteases do HIV (BRIK, et al., 2003)

Conclusão

Percebe-se, portanto, que a reação de formação de 1,2,3-triazóis a partir de alcinos e azidas, usando cobre como catalizador, tem se mostrado como uma das mais eficazes formas de se conectar covalentemente duas moléculas contendo vários grupos funcionais e que irão compor importantes núcleos farmacológicos. Dessa forma, a utilização da química “click” na obtenção de compostos heterociclos triazólicos tem crescido em várias áreas da química, trazendo grande contribuição na química medicinal.

Referências

ASSIS, S. P. de. O. **Síntese e atividades biológicas de novos glicoconjugados de ftalimidas e triazóis**. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2012.

BAKUNOV, S. A.; BAKUNOVA, S. M.; WENZLER, T.; GHEBRU, M.; WERBOVETZ, K. A.; BRUN, R.; TIDWELL, R. R. The "click" reaction in the synthesis of 1,2,3-triazoles: chemical aspects and applications. **J. Med. Chem.** 2010, 53, 254.

BRIK, A.; MULDOON, J.; LIN, Y. C.; ELDER, J. H.; GOODSELL, D.; OLSON, A.J.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B.; WONG, C. H. A copper(I)-catalyzed 1,2,3-triazole azide-alkyne click compound, is a potent inhibitor of a multidrug-resistant HIV-1 protease variant. **Chem. Bio. Chem.** 2003, 4, 1246.

BORGATI, T. F. **Síntese e atividade antimalárica de derivados 1,2,3-triazólicos do lupeol**. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013.

DZHURAEV, A. D.; MKSHUMOV, A. G.; KARIMUKOVA, K. M.; RUSS. **Pharmacol. Toxicol.** 1991, 2, 140; Yuldasheva, Kh.; Dzhuraev, A. D.; Maksumov, A.G.; Amanov, N. **Russ. Pharmacol. Toxicol.** 1992, 3, 99.



FERREIRA S. B., et al. Synthesis, biological activity, and molecular modeling studies of 1H-1,2,3- triazole derivatives of carbohydrates as α -glucosidases inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**. v. 53: p. 2364-2375, 2010.

FREITAS, L. B. O.; RUELA, F. A.; PEREREIRA, G. R.; ALVES, R. B.; FREITAS, R. P.; SANTOS, L. J. A Reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis : aspectos químicos e aplicações. **Quim. Nova**, Belo Horizonte. v. 34, n.10, p. 1791- 1804, 2011.

FREITAS, L. B. O. **Síntese de 1,2,3-Triazóis com Potencial Atividade Biológica e como Precursores de Carbenos Mesoioônicos N-Heterocíclicos**. Tese (Doutorado em Ciências Químicas) Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014.

GUANTAI, E. M.; NCOKAZI, K.; EGAN, T. J.; GUT, J.; ROSENTHAL, P. J.; SMITH, P. J.; CHIBALE, K. Design, synthesis and in vitro antimalarial evaluation of triazole-linked chalcone and dienone hybrid compounds. **Bioorg. Med. Chem.** 2010, 18, 8243.

HAGER, C.; MIETHCHEN, R.; REINKE, H. Organofluorine compounds and fluorinating agents. Part 26. New reversed nucleosides – perfluoroalkyl substituted 1,2,3-triazoles linked to D-galactose and D-altrose. **J. Fluorine Chem.** 2000, 104,135-142.

KOLB, H. C; FINN, M. G; SHARPLESS, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. **Angew. Chem. Int.** v. 40, p. 2004-2021, 2001.

KOLB, H. C; SHARPLESS, K. B. The Growing Impact of Click Chemistry on Drug Discovery. **Research Focus**, v. 8, n. 24, 2003.

KUMAR, K. K; SEENIVASAN, S. P; KUMAR, V; MOHAN , T. Synthesis of quinoline coupled [1,2,3]-triazoles as a promising class of anti-tuberculosis agents. **Carbohydrate Research**. v.346, p. 2084-2090, 2011.

MELO, J. O. F.; DONNICI, C. L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V de.; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. C. Heterociclos 1,2,3- triazólicos: Histórico, Métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Quim. Nova**. Patos de Minas – MG. v.29, n.3, p. 569 – 579, 2006.

SILVA Jr., E. N.; MOURA, M. A. B. F.; PINTO, A. V.; PINTO, M. C. F. R.; SOUZA, M. C. B. V.; ARAÚJO, A. J.; PESSOA, C.; LOTUFO, L. V. C.; MONTENEGRO, R. C.; MORAES, M. O.; FERREIRA, V. F.; GOULART, O. F.; **J.Braz. Chem. Soc.** 2009, 20, 635.

TEIXEIRA, L. C. M. **Síntese de Complexos Paramagnéticos de Cobre(II) com Ligantes 1,2,3-Triazólicos Obtidos por Reações de Click Chemistry**. Dissertação (Mestrado em Química inorgânica) Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014.

THIRUMURUGAN, P; MATOSIUK, D; JOZWIAK, K. Click Chemistry For Drug Development and Chemical-Biology Applications. **Chemical Reviews**, Poland. v. 113, n. 7, p. 4905-4979, 2013.