

Desenvolvimento de uma metodologia para acetilação de nucleosídeos empregando catalisadores heterogêneos

Lidiane Meier (PG)^a, Sibele B. C. Pergher (PQ),^b Marcus M. Sá (PQ)^{a,*}

^a Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis/SC 88040-900

^b Departamento de Química, URI, Campus de Erechim/RS 99700-000 msa@qmc.ufsc.br

Palavras Chave: Acetilação, Catálise Heterogênea, Nucleosídeos

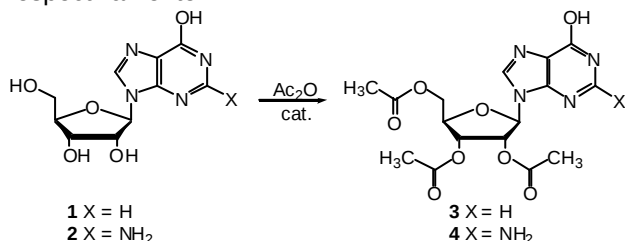
Introdução

Análogos de nucleosídeos são amplamente usados na medicina, sendo importantes componentes de diversas combinações terapêuticas e potentes inibidores de replicação viral e bacteriana.¹ Devido a sua estrutura complexa, a síntese de análogos de nucleosídeos requer estratégias de proteção dos grupos hidroxila presentes na molécula. A introdução de grupos acetil pelo tratamento com anidrido acético em piridina é um dos métodos mais utilizados, contudo, as dificuldades experimentais levam ao estudo de novas metodologias para acetilação empregando reagentes menos tóxicos e de reduzido impacto ambiental.²

O presente trabalho envolve o desenvolvimento de uma metodologia de acetilação das posições 2',3',5'-O- de inosina **1** e guanosina **2** empregando catalisadores heterogêneos.³

Resultados e Discussão

Foram estudadas reações de acetilação dos nucleosídeos purínicos inosina **1** e guanosina **2** (esquema), usando Ac₂O como agente acilante na presença de diferentes catalisadores heterogêneos, incluindo Zeólitas Beta, NaY, ZSM-5 e ZSM-5 trocada por NH₄Cl, além de peneiras moleculares 3Å, 4Å, 5Å e 13X.²⁻⁶ Melhores resultados foram obtidos com peneiras moleculares 4Å e 13X (conforme descrito na tabela), por fornecer os produtos triacetilados **3** e **4** em melhores rendimentos, após filtração e recristalização em CH₂Cl₂/hexano e CHCl₃/hexano, respectivamente.



Esquema. Preparação de nucleosídeos 2',3',5'-O-triacetilados **3** e **4**.

A partir destes resultados foram realizadas reações empregando peneira molecular 13X em diferentes condições reacionais, com agitação manual dos reagentes seguida de refluxo por aproximadamente 7h com excesso de Ac₂O. A reação é muito lenta na presença de solventes, entretanto melhores

resultados foram obtidos na ausência de solvente e quantidades reduzidas de Ac₂O, por fornecer os produtos **3** e **4** mais rapidamente e em melhores rendimentos.

Tabela. Acetilação de inosina **1** e guanosina **2** empregando catalisadores heterogêneos.

Reação	Catalisador	3 (rend. %)	4 (rend. %)
A	-----	40	42
B	Zeólita Beta	45	45
C	Zeólita NaY	48	47
D	Zeólita ZSM-5	52	46
E	ZSM-5 / NH ₄ Cl	50	48
F	M.S.** 3Å	52	55
G	M.S. 5Å	50	47
H	M.S. 4Å	67	71
I	M.S. 13X	62	72
J ^a	M.S. 13X	35	38
K ^b	M.S. 13X	80	71

* Todas as reações foram realizadas usando anidrido acético (14-28 eq) sob aquecimento a 100 °C por 7h. **M.S.= Peneira Molecular

^a Reação feita com agitação manual dos reagentes, seguida de refluxo com CH₂Cl₂. ^b Reação feita com agitação manual dos reagentes, seguida de refluxo com 14 eq. de Ac₂O, sem CH₂Cl₂.

Conclusões

As reações de acetilação de nucleosídeos estudadas neste trabalho empregam reagentes de fácil acesso, condições reacionais simples e rápida purificação dos produtos. O emprego da peneira molecular 13X com quantidades limitadas de Ac₂O e ausência de solventes apresentou melhores resultados por fornecer os nucleosídeos triacetilados **3** e **4** em bons rendimentos. As reações de acetilação estão sendo estudadas com outros nucleosídeos.

Agradecimentos

DQ/UFSC, CAPES, FAPESC, CNPQ

¹ Hocek, M.; Holý, A.; Votruba, I.; Dvoráková, H. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1817-1825.

² Sartori, G.; Ballini, R.; Bigi, F.; Bosica, G.; Maggi, R.; Righi, P. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 199-250.

³ Kartha, K. P. R.; Mukhopadhyay, B.; Field, R. A. *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 729-732.

⁴ Corma, A.; Garcia, H. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4307-4365.

⁵ Breton, G. W. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8952-8954.

⁶ Meier, L.; Sá, M. M.; Pergher, S. B. C. *XIII Encontro de Química da Região Sul*, **2005**, Florianópolis (SC).

