

Síntese de um Derivado da 6-Mercaptopurina, acoplado a Psicofuranose

Isabela Gabriel de Lade^{1*} (PG), Adilson David da Silva¹ (PQ),
*e-mail: isaglade@hotmail.com

¹Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Juiz de Fora, 36036 - 330, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Palavras Chave: 6-Mercaptopurina, carboidrato, síntese

Introdução

Drogas tiopurínicas, como a 6-Mercaptopurina, são análogos da Adenina, uma purina de ocorrência natural que é componente essencial dos ácidos nucleicos.

Devido à semelhança estrutural da 6-MP com as purinas naturais, esta é capaz de apresentar importantes atividades inibitórias da síntese de ácidos nucleicos (ação anticancerígena, atividade imunossupressora, anti-parasital e antiinflamatória).

Compostos químicos derivados da 6-MP também apresentam propriedades químicas e biológicas capazes de inibir e, conseqüentemente, controlar a proliferação de células do sistema imunológico^{1,2,3}.

Devido a sua importância, tivemos como objetivo, a síntese de um derivado da 6-Mercaptopurina mais hidrossolúvel, através de seu acoplamento em C₆ de um carboidrato derivado da D-frutose, com a expectativa de poder estudar seus efeitos biológicos.

Resultados e Discussão

A frutose protegida foi preparada em presença de acetona e ácido sulfúrico catalítico, levando ao **1,2:4,5-Di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranosose (1)**. O álcool **1** foi transformado no **1,2:4,5-Di-O-isopropilideno-β-D-eritro-2,3-hexodiulo-2,6-piranosose (2)** utilizando DMSO e anidrido acético (reação de Swern⁴). A redução de **2** ocorreu em presença de borohidreto de sódio para fornecer o **1,2:4,5-Di-O-isopropilideno-β-D-psicopiranosose (3)**.

Após a purificação de **3**, o álcool foi submetido ao rearranjo para fornecer o composto de cinco membros **1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-β-D-psicofuranose (4)**, em presença acetona, dimetoxipropano e ácido perclórico⁵. Em seguida, foi feita a iodação do álcool **4** com adição de trifenilfosfina, imidazol e $\frac{1}{2}$ (s), em tolueno, à 80 °C durante 90 minutos, obtendo o **6-(iodo)-1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-D-psicofuranose (5)**.

Posteriormente, a reação de acoplamento em **5** com sal da 6-Mercaptopurina em DMF à 90 °C, ocorreu em 72h, fornecendo o composto **(6) 6-(6-Mercaptopurina)-1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-psicofuranose**.

Finalmente, as desproteções das hidroxilas foram feitas com adição de ácido trifluoroacético (TFA) 100% em água, produzindo o composto final totalmente desprotegido e hidrossolúvel **6-(6-Mercaptopurina)-psicofuranose (7)**.

Todos os compostos foram caracterizados por ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C. O composto final foi também caracterizado por Espectrometria de Massas de Alta Resolução.

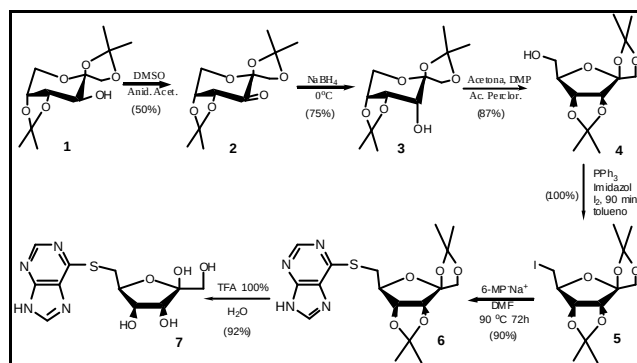


Figura 1: Síntese do produto 6-(6-Mercaptopurina)-psicofuranose.

Conclusões

Assim, com o presente trabalho, o produto sintetizado entre outros derivados acoplados a diferentes açúcares, estão sendo testados quanto a atividade farmacológica.

Todas as etapas da síntese ocorreram com rendimentos satisfatórios, o que torna a metodologia bastante viável.

Agradecimentos

Ao orientador, Dr. Adilson David da Silva, pelo apoio constante e incondicional.

Ao amigo Gustavo Carvalho, pelo auxílio com o RMN.

À CAPES pela bolsa concedida.

¹ Korolkovas A. and Burckhalter, J. H. *Essential of Medicinal Chemistry*; John Wiley & Sons, Inc., 1976.

² Bach, J. F. and Darlenne, M. *transplantation*, 1971, 12 (4), 253.

³ Goodman, I.; Salce, L.; Hitchings, G. H.; *J. Méd. Chem.*, 1968, 11, 516-521.

⁴ Christensen, S. M.; Hansen, H. F.; Koch, T. *Organic Process Research & Development* 2004, 8, 777-780.

⁵ Prisbe, E. J.; Smejkal, J.; Verheyden, J. P. H.; Moffat, J. G. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 1836-1846.

