

Síntese de Derivados Nucleosídicos Insaturados

Gustavo Senra G. de Carvalho^{1*} (PG), Jean-Louis Fourrey² (PQ), Adilson D. da Silva¹ (PQ)

*e-mail: senradcarvalho@yahoo.com.br

¹ Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário Martelos, Juiz de Fora-MG, 36036-900, Brasil

² Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, Gif-Sur-Yvette, 91198, France

Palavras Chave: análogos nucleosídicos, síntese, aminouridina.

Introdução

Durante os últimos anos, um grande número de análogos nucleosídicos tem sido sintetizado, no qual exibem potente atividade antiviral e anti-tumoral¹. No entanto, devido a sua interferência nociva no ciclo metabólico celular, muitos desses derivados não podem ser usados no tratamento humano. Assim, a fim de melhorar a performance terapêutica destes compostos, muitos são os esforços da comunidade científica para síntese de melhores análogos.

Até o momento os análogos nucleosídicos com melhor atividade biológica são aqueles nos quais as modificações foram realizadas na parte ribofuranosídica, como é o caso do AZT **1** e do acyclovir **2** ou d4T **3**. Estes compostos são conhecidos pela sua influência na interrupção da etapa de replicação².

Com essas observações em mente, propôs-se o estudo de uma série de análogos nucleosídicos insaturados^{3,4}.

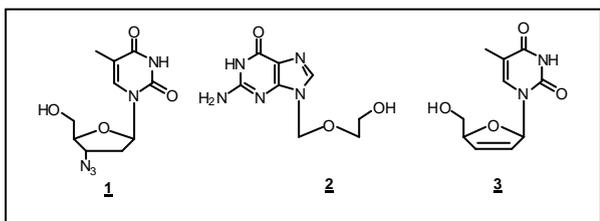


Figura 1. Estruturas do AZT, aciclovir, d4T.

Resultados e Discussão

O material de partida **2',3',5'-tri-O-acetil-uridina 4** foi obtido através da acetilação da uridina **4** em piridina e anidrido acético. Utilizando anidrido acético e nitrato de cobre (III) monohidratado⁵, realizou-se a nitração do composto **5** sobre a posição N³ da base nitrogenada, em 95% de rendimento. O **2',3',5'-tri-O-acetil-N³-nitro-uridina 6**, foi submetido ao tratamento com 2 equivalentes de hidrazina monohidratada, em meio a uma solução de AcOH/piridina (1:4), obtendo-se o composto **3',5'-di-O-acetil-N³-amino-uridina 7** em 50% de rendimento.

A este último realizou-se uma reação de tosilização sobre a posição 2' em cloreto de tosila, DMAP e diclorometano, fornecendo o composto **3',5'-di-O-acetil-2'-O-tosil-N³-amino-uridina 8** em rendimento quantitativo.

O intermediário **8** foi tratado com TBAF 1M em diclorometano levando ao composto **1-[4-(acetoximetil)-2-ciclopenten-1-il]-N³-aminouracila 9** em 50% de rendimento.

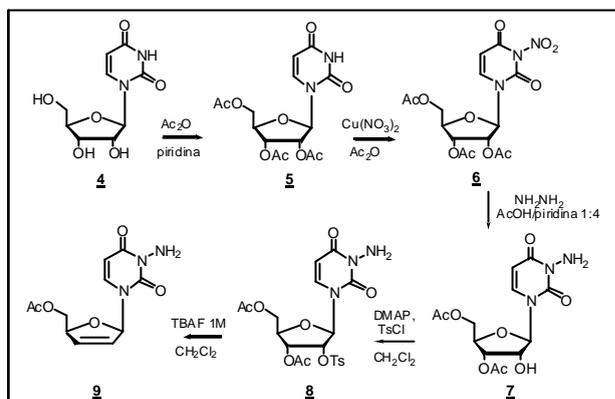


Figura 2. Rota sintética para síntese dos análogos nucleosídicos insaturados.

Conclusões

Conseguiu-se obter uma metodologia de síntese de derivados nucleosídicos insaturados. Tais compostos serão levados a testes biológicos para avaliar sua eficácia biológica.

Agradecimentos

Agradeço a UFJF e a FAPEMIG pela bolsa concedida.

¹ Soares, M. C.; De Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F. *Qui. Nova.* **2001**, *24*, 206.

² De souza, M. V. N.; De Almeida, M. V. *Quim. Nova.* **2003**, *26*, 366.

³ Robins, M. J.; Trip, E. M. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *108*, 3335.

⁴ Haraguchi, K.; Tanaka, H.; Maeda, H.; Itoh, Y.; Saito, S.; Miyasaka, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5401.

⁵ Robins, M. J.; Wnuk, S. F.; Giziewicz, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2149.