

Reações de Cicloadição [3+2] Heterodipolares na Síntese de C-Azanucleosídeos

Renato de Oliveira Soares^{1,2} (IC), Evanoel Crizanto de Lima³ (PG), Ayres Guimarães Dias^{1*} (PQ), Paulo Roberto Ribeiro Costa³ (PQ)

ayres@uerj.br; lqb@nppn.ufrj.br

1 – Dept. Química Orgânica - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2 - Fundação Técnico Educacional Souza Marques, 3 - Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais - Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Palavras Chave: Cicloadição [3+2], Nitrona, C-azanucleosídeos

Introdução

Nucleosídeos são essenciais na síntese de ácidos nucleicos e muitos de seus análogos sintéticos possuem uma grande relevância terapêutica, como por exemplo o aciclovir, a lamivudina e o AZT. Uma importante classe de análogos onde a base nitrogenada forma uma ligação GC com a posição anomérica e o núcleo furânico é substituído por um pirrolidínico é denominada C-azanucleosídeos, **1a-c** (figura 1). Esta classe vem ganhando relevância farmacológica devido à atividade demonstrada contra diversos protozoários patogênicos causadores de doenças negligenciadas.¹

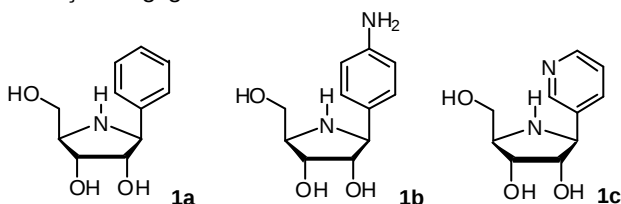
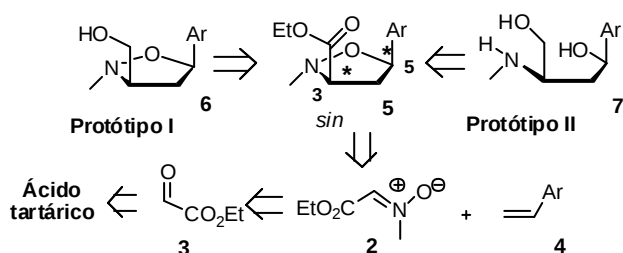


Figura 1: Nucleosídeos e aza-C-nucleosídeos

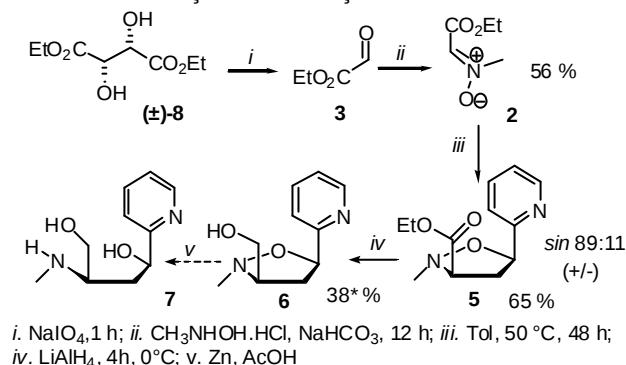
Baseado na troca bioisostérica entre os átomos de carbono e oxigênio, duas novas famílias de análogos potencialmente ativos contra protozoários patogênicos foram projetados. Uma rota sintética geral foi proposta tendo como etapa chave a reação de cicloadição de nitronas a olefinas, Esquema 1. Os análogos acíclicos podem ser obtidos facilmente a partir da redução da ligação NO. A estereoquímica *sin* e a posição relativa 3,5 dos grupos substituintes são construídas em uma única etapa pelo emprego da reação de cicloadição [3+2].



Esquema 1

Resultados e Discussão

A rota sintética foi iniciada com a preparação do aldeído **3** através da clivagem do tartarato de dietila com NaIO₄, e seu uso no preparo de **2** sem qualquer purificação (Esquema 2). A nitrona **2** foi obtida, pela reação da N-metil-hidroxilamina com **3** com rendimento global das duas etapas de 56%. O dipolo **2** reagiu com 2vinil piridina, a 50°C, para fornecer o ciclo-aduto **5** em bons rendimentos. O controle régio e estereoquímico podem ser evidenciados por RMN, modelagem molecular e comparação com dados da literatura. A redução de **5** com LiAlH₄ deu origem a **6** sem o consumo total de **5** e no momento estamos otimizando as reações de redução.



Esquema 2

Conclusões

A cicloadição [3+2] deu origem ao 2piridil análogo (protótipo I) em bom rendimento, de maneira régio e estereosseletiva, e pode ser utilizada como etapa chave pra síntese dos protótipos do tipo I e II.

Agradecimentos

FAPERJ, CNPq, Central analítica do NPPN-UFRJ.

¹ a) Schramm, V. L. *et alli Biochemistry* **1997**, 36, 3528; b) Schramm, V. L. *et alli Biochemistry* **1999**, 38, 13147.

² Gothelf, K. V. in *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, pp. 211–245.