

Síntese de 2',N³-Anidro-Nucleosídeos um Nova e Interessante Classe de Análogos Nucleosídicos Rígidos

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: 5'-metil-tioadenosina, análogos nucleosídicos, carboidrato, síntese, doenças negligenciadas.

Introdução

A busca por compostos que eliminem o organismo invasor, mas que não causem danos ao paciente, sempre foi o objetivo da comunidade científica. A 5'-metil-tioadenosina (MTA), é um controlador natural da enzima 5'-metil-tioadenosina/S-adenosilhomocisteína (MTA/SAH) nucleosidase que está presente em vários patógenos, como o *E. coli*, *P. falciparum*, dentre outros. Derivados nucleosídicos freqüentemente substituem os nucleosídeos naturais em uma série de processos biológicos.^{1,2,3} Os análogos nucleosídicos são excelente resposta contra os patógenos das doenças negligenciadas e podem atuar como uma importante ferramenta no combate dessas doenças. Propôs-se neste trabalho obter análogos nucleosídicos pertencentes a classe dos nucleosídeos rígidos, uma nova e pouco explorada classe. Espera-se que esses análogos rígidos alcancem benefícios como serem metabolizados mais lentamente e terem uma menor perda por excreção que suas contrapartes clássicas flexíveis.^{4,5}

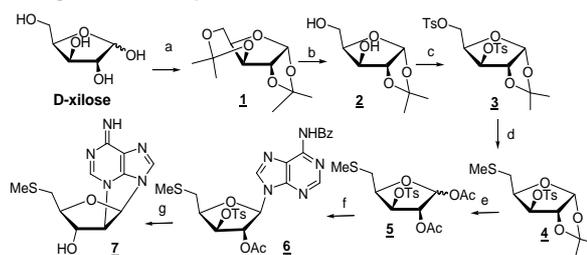
Resultados e Discussão

Para obtenção do nucleosídeo rígido foi utilizada uma metodologia de síntese desenvolvida por nosso grupo de pesquisa.⁵ Inicialmente a D-xilose foi tratada com acetona em meio ácido, fornecendo o derivado **1** (95%), que sofreu desproteção regioseletiva nas posições C-3 e C-5, gerando o composto **2** (90%). A tosilatação deste intermediário e subsequente reação com metilsulfeto de sódio forneceu o composto **4** (70%). Ao intermediário **4** foi feita a acetilação das hidroxilas em C-1 e C-2 e em seguida o acoplamento com a base nitrogenada, fornecendo o precursor nucleosídico **6** (45%).

Este precursor foi então tratado em MeOH/NH₄OH 3:1 fornecendo o nucleosídeo rígido desejado 2',N³-anidro **7** (75%).

Todos os compostos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas, a saber, infravermelho, RMN 1D e 2D e espectroscopia de massas.

No espectro de RMN de ¹H, por exemplo, observa-se um multipletto entre δ 2,68 e 2,80 ppm (2H) referentes aos hidrogênios metilênicos ligados ao enxofre. Há também dois simpletos em δ 7,96 e 8,35 ppm (1H cada) referentes a H-8 e H-2, da base nitrogenada, respectivamente.



a) acetona anidra, H₂SO₄ catalítico b) HCl (1M), THF, 0°C c) DMAP, TsCl, CH₂Cl₂, 0°C d) MeS⁻Na⁺, DMF, refluxo e) Ac₂O/AcOH 1:1, H₂SO₄ catalítico f) base siliilada, TMSOTf, CH₂Cl₂, refluxo g) NH₄OH, MeOH

Esquema 1. Rota sintética para síntese do análogo rígido da MTA.

Conclusões

Foram sintetizados 4 compostos inéditos, a saber, **4**, **5**, **6** e **7**. Todos os compostos foram obtidos em rendimentos satisfatórios, o que viabiliza essa rota sintética.

Agradecimentos

UFJF, FAPEMIG e CAPES pela bolsa concedida.

¹ Riscoe, M.K.; Ferro, A.J.; Fitch, J.H.; *Parasitology Today* 1989, 5, 330-333.

² Bacchi et al; *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991, 35, 1315-1320.

³ Lee et al.; *Biochemistry* 2004, 43, 5159-5169 e referencias citadas.

⁴ Robins, M.J.; Fouron, Y.; Mengel, R.; *J. Org. Chem.* 1974, 39, 1564-1570.

⁵ De Carvalho, G.S.G.; Fourrey, J.-L.; Dodd, R.H. e Da Silva, A.D.; *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 463-466.