

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**DESENVOLVIMENTO DE UMA METODOLOGIA PARA  
ACETILAÇÃO DE NUCLEOSÍDEOS E  $\alpha$ -METILENO- $\beta$ -  
HIDRÓXI ÉSTERES (Derivados de Morita-Baylis-  
Hillman) EMPREGANDO CATÁLISE HETEROGÊNEA**

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA À UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM QUÍMICA

**LIDIANE MEIER**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. MARCUS M. SÁ**

**FLORIANÓPOLIS, FEVEREIRO DE 2007.**

Lidiane Meier

**DESENVOLVIMENTO DE UMA METODOLOGIA PARA ACETILAÇÃO DE  
NUCLEOSÍDEOS E  $\alpha$ -METILENO- $\beta$ -HIDRÓXI ÉSTERES (Derivados de  
Morita-Baylis-Hillman) EMPREGANDO CATÁLISE HETEROGÊNEA**

Esta dissertação foi julgada para a obtenção do título de **Mestre em Química**  
no **Programa de Pós-Graduação em Química** da Universidade Federal de  
Santa Catarina

Florianópolis, 12 de Fevereiro de 2007.

---

Prof. Dr. Ademir Neves  
Coordenador do Programa

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá  
Orientador

---

Prof. Dr. Miguel Soriano Balparda  
Caro  
(Dpto de Química – UFSC)

---

Prof. Dr. Antonio Carlos Joussef  
(Dpto de Química – UFSC)

---

Prof. Dr. Josiel Barbosa Domingos  
(Dpto de Química – UFSC)

**DEDICO ESTE TRABALHO  
AOS MEUS PAIS PELO  
EXEMPLO DE VIDA DEIXADO**

## AGRADECIMENTOS

- Aos meus pais e irmãos pelo incentivo, carinho e amizade;
- Ao professor Marcus Sá, pela confiança em mim depositada, pela orientação e amizade e pelos conhecimentos concedidos;
- Aos companheiros de laboratório, Luciano (gaúcho), Gustavo, Tula, Luca, Luciano Silva, Sandro, Márcia, Misael e Prof. Joussef que foram muito mais que colegas, mas verdadeiros amigos;
- Ao meu namorado Izoldir e às amigas Daniela, Jaqueline e Bruna que sempre estiveram ao meu lado, nos momentos de alegrias e conquistas e nos momentos de grandes dificuldades;
- À UFSC e ao curso de pós-graduação em química, pela oportunidade oferecida;
- À CAPES, pela concessão da bolsa de mestrado como auxílio financeiro para o desenvolvimento deste trabalho;
- À professora Sibeles Pergher (URI-Erechim/RS) pelo material fornecido;
- Aos professores Heloíse Pastore (UNICAMP) e Dílson Cardoso (UFSCar) pelas sugestões dadas;
- Aos funcionários da Central de Análises por todos os serviços prestados.
- A Deus.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Aplicação medicinal de nucleosídeos.....	1
1.1.1 Análogos de nucleosídeos como antichagásicos.....	3
1.2 Reação de acetilação.....	4
1.2.1 Síntese de derivados acetilados de Morita-Baylis-Hillman.....	5
1.3 Química Verde: a Química do futuro.....	8
1.3.1 Catálise Heterogênea: uma síntese mais limpa.....	9
1.3.1.1 Peneiras moleculares e zeólitas: propriedades.....	11
1.3.1.2 Propriedades ácidas e básicas das zeólitas.....	13
1.3.1.3 Troca iônica.....	14
1.3.1.4 Conhecendo melhor algumas zeólitas.....	16
1.3.2 Irradiação de microondas: um avanço na Síntese Orgânica.....	17
2. JUSTIFICATIVAS.....	19
3. OBJETIVOS.....	20
3.1 Objetivos Gerais.....	20
3.2 Objetivos Específicos.....	20
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	21
4.1 Parte A: Síntese de análogos de nucleosídeos.....	21
4.1.1 Acilação das hidroxilas do anel ribosídeo do nucleosídeos.....	22
4.1.1.1 Preparação de 2',3',5'-O-tri(4-clorobenzoil)inosina <b>10</b> .....	22
4.1.1.2 Tentativas de acetilação de inosina ( <b>8</b> ) e guanosina ( <b>9</b> )..	23
4.1.2 Acetilação de nucleosídeos empregando catálise heterogênea.....	24
4.1.2.1 Influência de outros cátions de compensação.....	36
4.1.2.2 Acetilação de nucleosídeos via irradiação de microondas.....	37
4.1.3 Substituição do grupamento O=C–NH por SH–C=N na posição 6- do anel purina – preparação de 2',3',5'-O-triacetiltioinosina ( <b>13</b> ).....	38
4.1.4 Preparação da tioinosina ( <b>19</b> ).....	40
4.2 PARTE B: preparação dos derivados acetilados de Morita-Baylis-Hillman	43
4.2.1 Emprego de catalisadores sólidos com caráter ácido.....	47
4.2.2 Acetilação dos derivados Morita-Baylis-Hillman via irradiação por microondas.....	51

5. PARTE EXPERIMENTAL.....	52
5.1 Reagentes e instrumentação.....	52
5.2 Procedimento para as reações.....	52
5.2.1 Tratamento das peneiras moleculares com cloreto de potássio (PMo 13X/KCl).....	52
5.2.2 Preparação dos derivados de nucleosídeos.....	53
5.2.2.1 Preparação da 2',3',5'-O-tri-(4-clorobenzoil)inosina ( <b>10</b> ).....	53
5.2.2.2 Acetilação de inosina ( <b>8</b> ) e guanosina ( <b>9</b> ) na presença de piridina.....	54
5.2.2.3 Procedimento geral para a síntese de nucleosídeos acetilados empregando catalisadores sólidos.....	54
5.2.2.4 Acetilação de nucleosídeos por irradiação de microondas.....	55
5.2.3 Preparação da 2',3',5'-O-triacetiliosina <b>13</b> .....	61
5.2.4 Preparação da tiinosina ( <b>19</b> ).....	62
5.2.5 Procedimento geral para a acetilação dos derivados de Morita- Baylis-Hillman empregando catálise heterogênea.....	62
5.2.5.1 Reação de acetilação empregando zeólitas ou peneiras moleculares.....	62
5.2.5.2 Reações de acetilação empregando Amberlist-15®.....	63
5.2.5.3. Acetilação dos derivados de Morita-Baylis-Hillman por irradiação de microondas.....	63
5.2.6 Reciclagem do catalisador.....	69
6. Conclusões.....	70
7. Referências Bibliográficas.....	72
8. ANEXOS.....	77

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Agentes quimioterapêuticos derivados de bases purínicas e pirimidínicas.....	2
Figura 2 – Tionucleosídeos como agentes tumorais.....	2
Figura 3 – Esqueleto ilustrativo de uma zeólita.....	12
Figura 4 – a) Estrutura ilustrativa de uma zeólita com sítios de Brønsted.....	13
b) Estrutura ilustrativa de uma zeólita com sítios de Lewis.....	13
Figura 5 – Ilustração de uma troca iônica.....	15
Figura 6 – Características dos poros na zeólita A.....	16
Figura 7 – Derivados de nucleosídeos propostos para síntese.....	20
Figura 8 – Espectro da reação de acetilação de <b>27</b> (sem purificação) com mistura dos produtos <b>27a</b> e <b>27b</b> , obtido em CDCl <sub>3</sub> .....	32
Figura 9 – Sinais de RMN- <sup>1</sup> H, obtidos em DMSO, 400MHz característicos para o produto monoacetilado <b>27a</b> .....	34
Figura 10 – Sinais de RMN- <sup>1</sup> H, obtidos em DMSO, 400MHz característicos para o produto diacetilado <b>27b</b> .....	34

## TABELAS

Tabela 1 – Características gerais de diferentes zeólitas e da peneira molecular MCM-41 – classificação pelo diâmetro do poro.....	15
Tabela 2 – Acetilação dos derivados de inosina <b>8</b> e guanosina <b>9</b> com diferentes catalisadores sólidos.....	26
Tabela 3 – Acetilação de nucleosídeos com peneiras moleculares a 100 °C.....	28
Tabela 4 – Influência dos cátions de diferentes raios iônicos na acetilação de inosina <b>9</b> .....	36
Tabela 5 – Acetilação de nucleosídeos via irradiação de microondas.....	38
Tabela 6 – Reação de solvólise da 2',3',5'-O-triacetiltioinosina ( <b>13</b> ) e as respectivas condições reacionais.....	41
Tabela 7 – Acetilação $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidróxi ésteres <b>15</b> com Ac <sub>2</sub> O a 100 °C..	44
Tabela 8 – Acetilação seletiva de derivados de Morita-Baylis-Hillman <b>15</b> promovida por catalisadores ácidos a 100 °C.....	48
Tabela 9 – Deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos para os derivados <b>16</b> .....	49
Tabela 10 – Deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos para os derivados <b>17</b> .....	50
Tabela 11 – Tentativa de acetilação de derivados de Morita-Baylis-Hillman <b>15</b> empregando energia de microondas (Ac <sub>2</sub> O, 13X/KCl, 120 °C).....	51

## ESQUEMAS

Esquema 1 – Derivados de nucleosídeos sintetizados como inibidores da gGAPDH de <i>T. cruzi</i> .....	4
Esquema 2 – Preparação dos acetatos derivados de Morita-Baylis-Hillman.....	5
Esquema 3 – Formação do produto rearranjado <b>17</b> .....	6
Esquema 4 – Confirmação do mecanismo intermolecular.....	6
Esquema 5 – Formação dos produtos <b>17</b> e <b>18</b> por competição dos íons acetato.....	7
Esquema 6 – Reação global para formação do produto rearranjado <b>17</b> .....	7
Esquema 7 – Formação do produto rearranjado <b>17</b> em meio ácido.....	8
Esquema 8 – Síntese de $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidróxi ésteres.....	20
Esquema 9 – Rota sintética para preparação da tioinosina ( <b>19</b> ).....	21
Esquema 10 – Acilação da inosina <b>8</b> .....	22
Esquema 11 – Preparação dos derivados acetilados de inosina ( <b>8</b> ) e guanosina ( <b>9</b> ).....	25
Esquema 12 – Acetilação de 2',3'-O-isopropilidenoguanosina ( <b>27</b> ).....	31
Esquema 13 – Cloração de álcoois e geração do intermediário clorado <b>36</b> .....	39
Esquema 14 – Preparação do intermediário clorado <b>37</b> .....	39
Esquema 15 – Síntese da 2',3',5'-O-triacetiltioinosina ( <b>13</b> ).....	40
Esquema 16 – Solvólise do derivado triacetilado <b>13</b> .....	41
Esquema 17 – Mecanismo proposto para a remoção dos grupos acetil.....	42
Esquema 18 – Preparação dos derivados $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidróxi ésteres <b>15</b> .....	43
Esquema 19 – Acetilação dos $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidróxi ésteres <b>15</b> com peneira molecular.....	43
Esquema 20 – Mecanismo via catálise básica proposto para a formação do produto <b>16</b> .....	46
Esquema 21 – Mecanismo via catálise ácida proposto para a formação dos produtos <b>16</b> e <b>17</b> .....	46
Esquema 22 – Acetilação seletiva de derivados de Morita-Baylis-Hillman <b>15</b> promovida por catalisadores ácidos a 100 °C.....	47

**SIGLAS E ABREVIATURAS**

- $\Delta$  – aquecimento;
- $\delta$  – deslocamento químico;
- 4A/KCl – peneira molecular 4Å tratada com solução 1M de KCl;
- 5A/KCl – peneira molecular 5Å tratada com solução 1M de KCl;
- 13X/KCl – peneira molecular 13X tratada com solução 1M de KCl;
- Hbeta – zeólita Beta tratada com  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ;
- Ac – acetil;
- $\text{Ac}_2\text{O}$  – anidrido acético;
- AcOEt – acetato de etila;
- AcOH – ácido acético;
- Cat. – Catalisador;
- CCD – cromatografia em camada delgada;
- $\text{CDCl}_3$  – clorofórmio deuterado;
- $\text{CH}_3\text{CO}$  – acetil;
- 4-ClPhCO – *p*-clorobenzoil;
- d – dubleto;
- DABCO – 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano;
- $\text{D}_2\text{O}$  – água deuterada;
- DMF- dimetilformamida
- $\text{DMSO-d}_6$  – dimetilsulfóxido deuterado;
- dd – duplo dubleto;
- DEPT – Distortionless Enhancement by Polarization Transfer;
- Eq. – equivalente(s);
- $\text{Et}_3\text{N}$  – trietilamina;
- EtOH – etanol;
- E*- trans;
- 4-FIPhCO – *p*-fluorobenzoil;
- gGAPDH – (enzima) Gliceraldeido3-Fostato Desidrogenase Glicossomal;
- h – hora;
- HZSM-5 – zeólita ZSM-5 tratada com  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ;
- IV – Infravermelho;
- J – constante de acoplamento;
- Lit. – literatura;
- m – múltiplo;
- min. – minuto;

M – molar;

MeOH – metanol;

NaHSO<sub>4</sub>. SiO<sub>4</sub> – sílica gel suportada em bissulfato de sódio.

3,5-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>PhCO – 3,5-dinitrobenzoil;

*p* - para substituído;

P.f. – ponto de fusão;

Ph – fenil;

PhCO – benzoil;

PMo – peneira molecular;

Pot. Max. – potência máxima;

Prod. – produto;

Py – piridina;

q – quarteto;

Rend. – rendimento;

RMN-<sup>13</sup>C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono;

RMN-<sup>1</sup>H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio;

s – singleto;

sl – sinal largo;

t – tripleto;

t.a. – temperatura ambiente;

*T. cruzi* – *Trypanosoma cruzi*;

Temp. – temperatura;

TFAA – anidrido trifluoroacético

## ABSTRACT

The synthesis of thioinosine, an important precursor of biologically-important compounds, was achieved starting from commercially available inosine, in 3 steps and 53% overall yield. A simple and efficient acetylation of nucleosides and  $\alpha$ -methylene- $\beta$ -hydroxy esters (Morita-Baylis-Hillman adducts) employing different solid catalysts under heterogeneous conditions was also extensively studied.

The first step in the synthesis of thioinosine involved the protection of the hydroxyl groups in inosine as their acyl derivatives, using either 4-ClPhCOCl or Ac<sub>2</sub>O as the acylating agents in an excess of pyridine as the promoter. Since the best results were achieved with the acetylation conditions (75% yield), the 2',3',5'-O-triacetylinosine thus obtained was converted to its 6-SH derivative by treatment with SOCl<sub>2</sub>/DMF/CHCl<sub>3</sub> followed by thiourea/ethanol (80% yield). Subsequent removal of the protecting groups under mild basic conditions (Et<sub>3</sub>N/MeOH/H<sub>2</sub>O) furnished the target thioinosine in excellent yield (95%) and purity.

Since the use of harmful reagents such as pyridine or strongly acidic additives causes serious restrictions concerning toxicity and waste disposal, a practical method for the solvent-free acetylation of purine and pyrimidine nucleosides employing a combination of Ac<sub>2</sub>O and potassium-exchanged molecular sieves 13X, 4A and 5A was developed. Besides the high yields obtained for the acylated nucleosides, the procedure is simple, inexpensive and environmentally benign.

The success achieved with the acetylation of nucleosides and analogues was extended to the preparation of acetylated  $\alpha$ -methylene- $\beta$ -hydroxy esters, also in high yields and mild conditions. It is also worth mentioning that the catalyst could be reused at least three consecutive times with complete maintenance of its original activity. However, when more acidic catalysts such as Amberlist-15 or zeolite HZSM-5 were used, the allylic acetates isomerize to their corresponding  $\alpha$ -(acetyloxymethyl)alkenoates with exclusive formation of the *E*-isomers.

The use of microwave-induced reactions using a CEM microwave reactor was also explored for the acetylation reactions under heterogeneous catalysis. Good yields in shorter times were observed for the acetylation of the nucleosides under microwave irradiation; however, the acetylated  $\alpha$ -methylene- $\beta$ -hydroxy esters were not successfully obtained under similar conditions.

## RESUMO

O presente trabalho apresenta a síntese da tioinosina, um importante precursor de compostos com atividades biológicas. Estudou-se também a atividade catalítica de diferentes sólidos insolúveis frente às reações de acetilação de nucleosídeos e de derivados  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxi ésteres.

Inicialmente estudou-se a eficiência dos agentes acilantes 4-ClPhCOCl e Ac<sub>2</sub>O na acilação do nucleosídeo inosina pelo método convencional, usando um excesso de piridina. Como o Ac<sub>2</sub>O forneceu a inosina triacilada em melhores rendimentos, este foi selecionado como o principal agente acilante. Em seguida, a 2',3',5'-O-triacetilinosina obtida foi tratada com SOCl<sub>2</sub>/DMF/CHCl<sub>3</sub> gerando um intermediário clorado, que na presença de tiouréia sob refluxo com metanol produziu a 2',3',5'-O-triacetiltioinosina em duas etapas (rend. 80%). A posterior remoção dos grupos acetil com Et<sub>3</sub>N/MeOH/H<sub>2</sub>O forneceu o produto alvo a tioinosina em excelente rendimento (95%).

Pelo fato da piridina apresentar dificuldades experimentais como a toxicidade e a difícil remoção do meio reacional, foi desenvolvida uma metodologia de acetilação de nucleosídeos usando Ac<sub>2</sub>O como agente acetilante na presença de diferentes catalisadores heterogêneos, com destaque para as peneiras moleculares de caráter básico, 13X, 4Å e 5Å tratadas com solução KCl 1M, por fornecer os respectivos produtos acetilados em menores tempos reacionais e melhores rendimentos, além de envolver reagentes baratos e recicláveis e condições reacionais simples e limpas.

O sucesso na aplicação de catálise heterogênea para a acetilação de nucleosídeos permitiu estender esta nova metodologia para a preparação de derivados acetilados de  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxi ésteres (produtos da reação de Morita-Bayllis-Hillman) em altos rendimentos. Observou-se que os acetatos alílicos obtidos podem sofrer isomerização para o  $\alpha$ -(acetiloximetil)acrilato correspondente com alta seletividade, dependendo do substrato e do catalisador empregados.

Foi abordado também o uso de energia de microondas para a realização das reações de acetilação via catálise heterogênea. Bons rendimentos foram obtidos em tempos reacionais reduzidos na acetilação de nucleosídeos, porém os derivados acetilados de  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxi ésteres não foram obtidos com sucesso.

## 1. INTRODUÇÃO

A Química tem uma grande importância nos dias atuais com os inúmeros produtos fundamentais à humanidade, desde os diversos combustíveis aos mais complexos medicamentos.<sup>1</sup> Assim, a busca crescente por novas substâncias possuindo propriedades químicas, físicas e biológicas de interesse científico e tecnológico vem contribuindo significativamente para o avanço da Síntese Orgânica no mundo contemporâneo.<sup>2</sup>

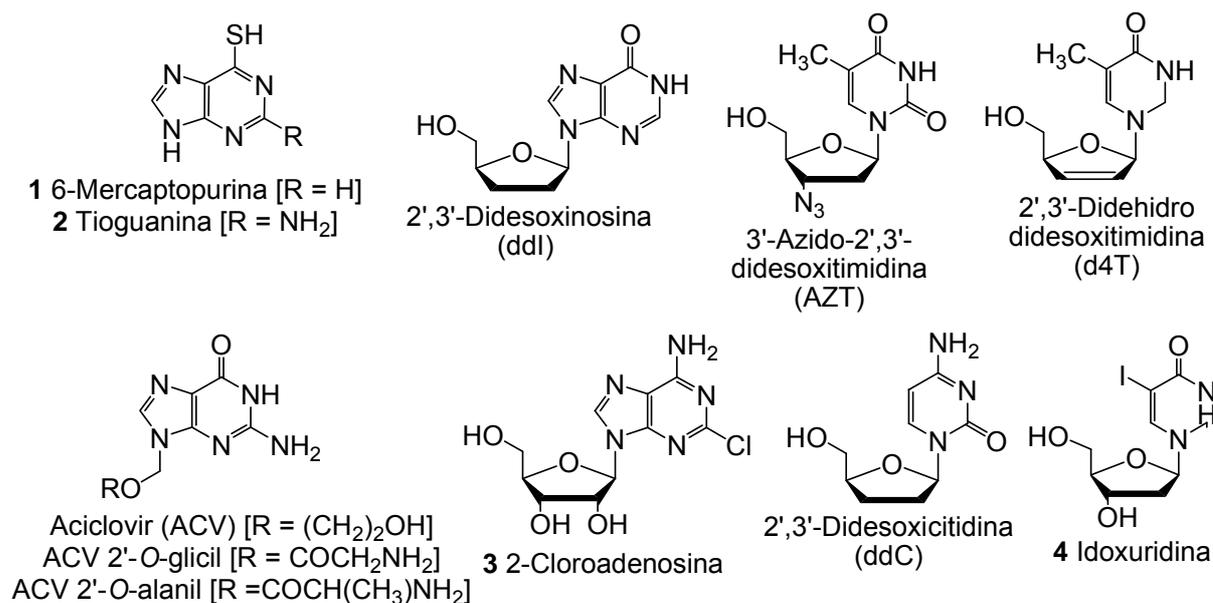
Compostos heterocíclicos são comuns na Química Orgânica e muitos apresentam propriedades biológicas importantes, como antibióticos, analgésicos e sedativos, entre outros. Alguns dos mais importantes sistemas de anéis heterocíclicos, do ponto de vista biológico, são a pirimidina e a purina, componentes essenciais dos ácidos nucleicos (transportadores das informações genéticas das células).<sup>2,3</sup>

Os itens a seguir abordarão algumas aplicações medicinais de análogos de nucleosídeos e as dificuldades experimentais encontradas na preparação desta classe de compostos. Também serão apresentados problemas encontrados na síntese de derivados acetilados de Morita-Baylis-Hillman, importantes precursores na preparação de compostos heterocíclicos com significativa atividade biológica, bem como a aplicação de catálise heterogênea e uso de energia de microondas como alternativas econômica e ambientalmente mais acessíveis para amenizar ou solucionar estas dificuldades experimentais.

### 1.1 Aplicações medicinais de nucleosídeos

Análogos de nucleosídeos são amplamente usados na medicina, sendo importantes componentes de quase todas as combinações terapêuticas e potentes inibidores de replicação viral e bacteriana.<sup>4</sup>

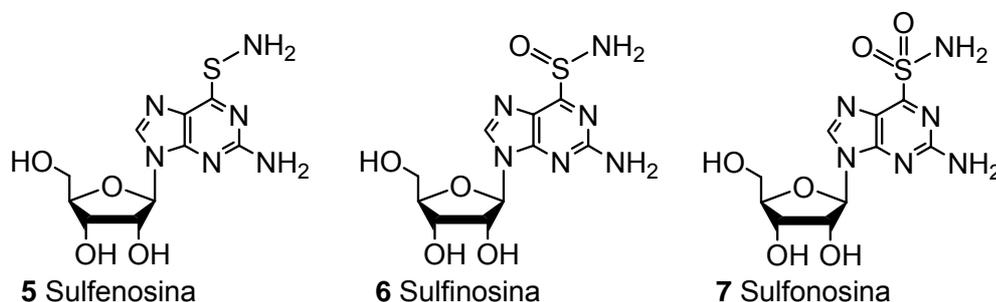
A substituição do átomo de oxigênio na posição 6- do anel purínico pelo átomo de enxofre fornece potentes drogas antitumorais clinicamente usadas. No início da década de 50, Gertrude Elion e George Hitchings descobriram que a 6-mercaptopurina apresentava propriedades antitumorais. Esta descoberta levou ao desenvolvimento de outros derivados purínicos e de compostos relacionados, incluindo diversos nucleosídeos de importância medicinal considerável (Figura 1).<sup>5,6</sup>



**Figura 1 – Agentes quimioterapêuticos derivados de bases purínicas e pirimidínicas.**

A 6-mercaptopurina (1) é usada, em combinações com outros agentes quimioterapêuticos, no tratamento da leucemia aguda em crianças, sendo que hoje quase 80% dos pacientes tratados são curados.<sup>5-7</sup>

Apesar da sua importância clínica, o emprego de 6-mercaptopurina (1) e 6-tioguanina (2) acarreta alguns efeitos colaterais, o que estimulou a síntese de novos derivados de purina com maior eficácia terapêutica. Assim, a introdução de grupos sulfenamido, sulfinamido ou sulfonamido na posição 6- do anel purínico de alguns nucleosídeos resultou em compostos solúveis em água e com significativa atividade antitumoral (Figura 2).<sup>8</sup>



**Figura 2 – Tionucleosídeos como agentes tumorais.**

Após o desenvolvimento do primeiro composto antiviral efetivo, idoxuridina (4) (Figura 1), em 1959, análogos de nucleosídeos, especialmente aciclovir (ACV),

derivado da guanosina altamente eficiente no tratamento de infecções causadas por vírus do herpes, têm dominado a terapia antiviral nas últimas décadas. Entretanto, apesar da administração sistemática segura relacionada ao ACV, ele apresenta algumas desvantagens importantes, como a limitada biodisponibilidade oral (15-20%) e solubilidade restrita em água (0,2%, 25°C). Assim, este composto não pode ser usado intramuscularmente (deve ser administrado intravenosamente), não é recomendado para o tratamento de queratite herpética e não pode ser usado como colírio (portanto deve ser usado como pomada 3%). Tentando aumentar a solubilidade do ACV em água, foram preparados vários ésteres derivados deste nucleosídeo, como o éster ACV 2'-O-glicil e 2'-O-alanil, sendo os primeiros da nova série de compostos facilmente metabolizados via administração oral com produção do nucleosídeo antiviral *in vivo*, aumentando assim, a biodisponibilidade

Nos anos 80, vários nucleosídeos foram descritos como agentes anti-retrovirais (inibidores ativos da enzima transcriptase reversa), incluindo zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC) e estavuridina (d4T), entre outros, os quais foram mais tarde comercializados para o tratamento de infecções causadas pelos vírus HIV (Figura 1).<sup>9</sup>

A introdução de um átomo de halogênio na posição 2- do anel de adenina gera um nucleosídeo biologicamente ativo, 2-cloroadenosina (**3**), que causa uma depleção seletiva somente de células naturais. Outro agente terapêutico obtido foi a cladribina (NSC 105014-F), que é clinicamente usado no tratamento de leucemia. A influência da introdução de substituintes alquil na posição 2'- das bases purínicas também foi testada, mas nenhuma atividade citostática foi notada entre estas combinações; só a atividade anti-hipertensiva de 2-octiniladenosina foi observada.<sup>4</sup>

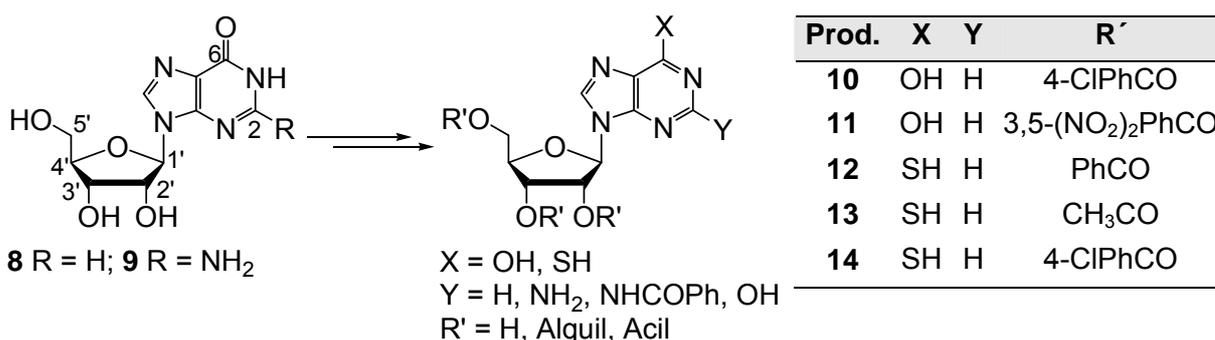
### 1.1.1 Análogos de nucleosídeos como antichagásicos

Além das aplicações citadas no item anterior, estudos recentes têm revelado que alguns nucleosídeos apresentam porcentagens significativas de inibição da enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase glicosossomal (gGAPDH) de *Trypanosoma cruzi*, protozoário causador da doença de Chagas. Dentre os diversos produtos sintetizados a partir de inosina (**8**) e guanosina (**9**), alguns derivados triacilados (Esquema 1, compostos **10** e **11**) exibem resultados de 30-50% de inibição em concentrações na faixa de 150-200 µM, indicando que os nucleosídeos

contendo grupos aromáticos nas posições 2'- e 3'- do anel tetraidrofurano apresentam-se como bons protótipos de inibidores. De fato, nucleosídeos que não possuem grupos aril nas posições 2'- e 3'- também não apresentaram inibição relevante frente à gGAPDH.<sup>10</sup>

Já o derivado tribenzoiltioinosina (**12**) aumentou a atividade inibitória sensivelmente, destacando-se como o mais ativo ( $IC_{50} = 82 \mu M$ ). Entretanto, o derivado triacetiltioinosina (**13**) não apresentou atividade inibitória, sugerindo que apenas a presença do grupo tiol (SH) no anel purina não é suficiente para a atividade observada para tribenzoiltioinosina (**12**).

Sugere-se que a presença de grupos aril nos derivados de nucleosídeos seja necessária para a atividade inibitória, indicando que estes grupos aromáticos devem possuir uma maior complementaridade estereoeletrônica com o sítio ativo da enzima.<sup>11</sup>



Esquema 1 – Derivados de nucleosídeos sintetizados como inibidores da gGAPDH de *T. cruzi*.

## 1.2 Reações de acetilação

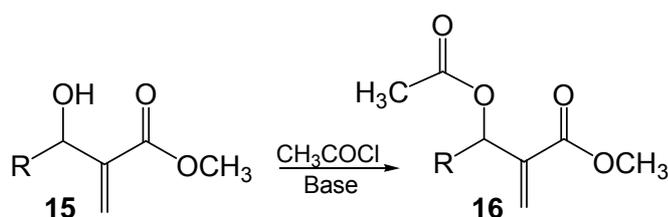
Nucleosídeos, assim como grande parte das moléculas complexas e multifuncionais, são caracterizadas pela baixa solubilidade em água e na maioria dos solventes orgânicos. A preparação de análogos frequentemente envolve etapas de proteção e desproteção.<sup>13,14</sup>

A proteção de grupos hidroxil na química dos carboidratos e, de maneira mais geral, na Síntese Orgânica, envolve mais comumente a acetilação, pois entre os vários grupos protetores usados para a função hidroxil, o acetil é o mais conveniente, devido a sua fácil introdução e remoção a partir de metodologias simples.<sup>15,16</sup>

Reagentes comumente usados para esta reação são anidrido acético ou cloreto de acetila na presença de uma base como piridina, trietilamina ou DMAP. O DMAP recebe especial atenção por aumentar sensivelmente a velocidade da reação, devido a sua habilidade em atuar como catalisador nucleofílico. Entretanto, algumas desvantagens significativas aparecem no emprego destes reagentes, como a relativa toxicidade e formação de subprodutos de difícil remoção. Além disso, o uso de piridina ou o emprego de DMAP combinado com trietilamina e acetonitrila, apesar de fornecer os produtos acetilados em bons rendimentos, requer excessos de reagentes e solventes.<sup>4,17-20</sup>

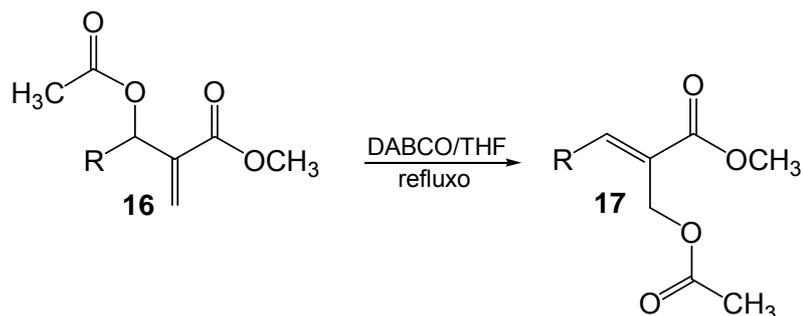
### 1.2.1 Síntese de derivados acetilados de Morita-Baylis-Hillman

Outro grupo de compostos importantes na Síntese Orgânica são os  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxi ésteres **15** (produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman) e seus derivados acetilados (**16** e **17**), que são importantes intermediários na síntese de compostos heterocíclicos com aplicação biológica.<sup>21-23</sup> Os ésteres acrílicos **15** são facilmente obtidos a partir de acrilato de metila e um aldeído na presença de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).<sup>24-27</sup> A acetilação destes com cloreto de acetila na presença de trietilamina conduz a acetatos **16** (Esquema 2).



Esquema 2 – Preparação dos acetatos derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman.

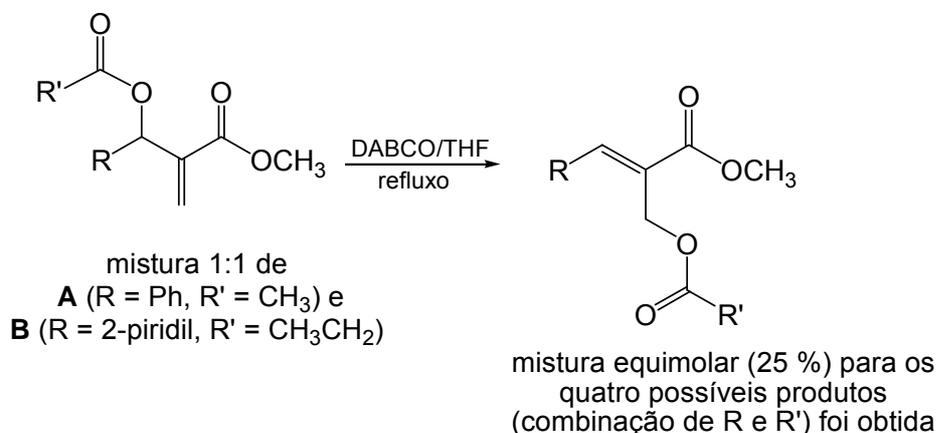
Entretanto, a preparação destes derivados envolve, além do emprego de substâncias tóxicas, outras dificuldades experimentais, como a isomerização para os acetatos **17** em meio básico (Esquema 3).<sup>25,26</sup>



**Esquema 3 – Formação do produto rearranjado 17.**

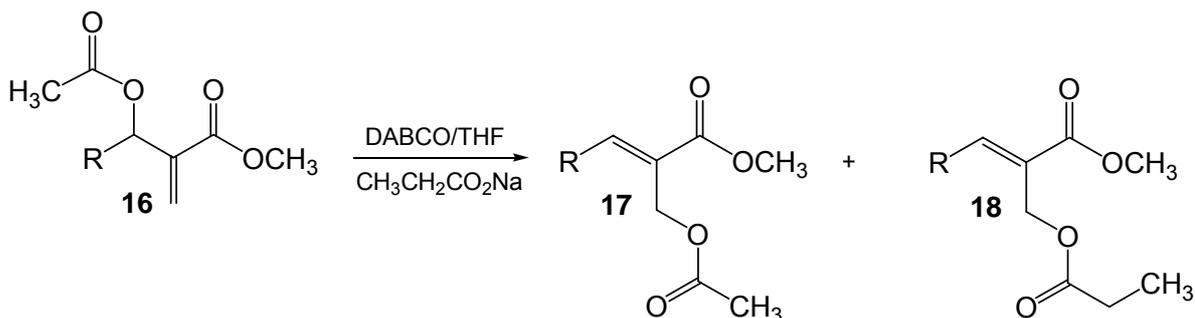
Foucaud e El Guemmout propuseram um mecanismo intramolecular para esta isomerização, porém não colocaram nenhuma evidência experimental para dar suporte a esta proposta, nem forneceram qualquer razão dos enantiômeros *E:Z* para a dupla ligação trissubstituída no produto.<sup>26</sup>

Estudando a metodologia proposta por Foucaud e El Guemmout,<sup>26</sup> Emslie e Mason<sup>24</sup> observaram que uma simples mistura de dois ésteres alílicos com diferentes grupos R e R', dão quatro possíveis produtos (Esquema 4), indicando um mecanismo intermolecular e não intramolecular como proposto anteriormente.



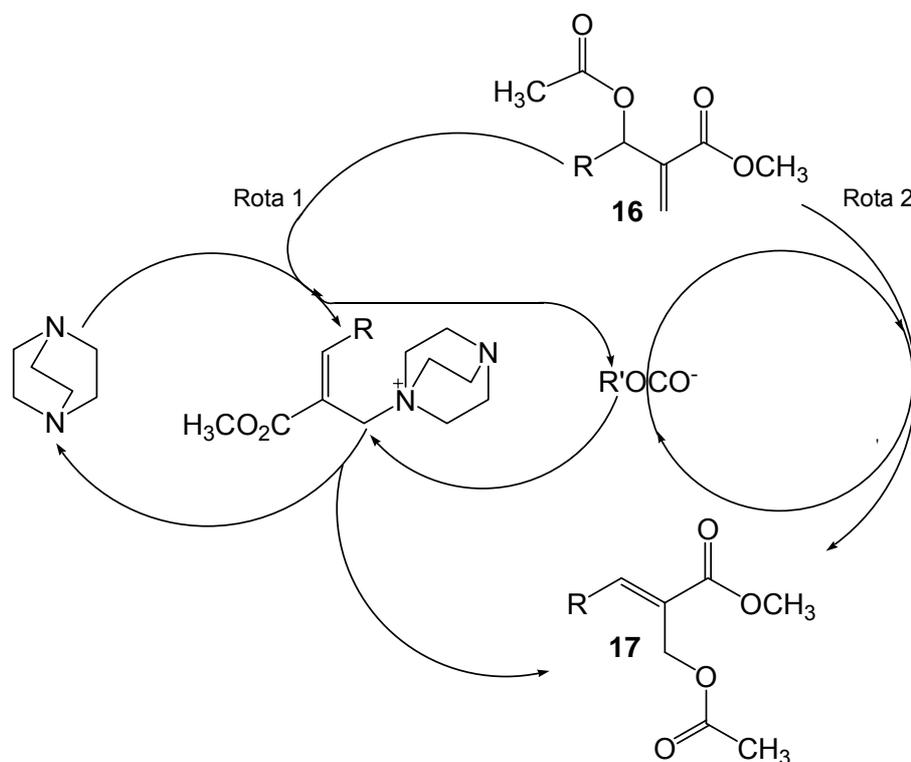
**Esquema 4 – Confirmação do mecanismo intermolecular.**

Já a adição do sal de sódio de um ácido carboxílico (em baixa concentração devido à baixa solubilidade) resulta na mistura de dois produtos, indicando que dois íons carboxilato competem pelo mesmo intermediário (sal de amônio quaternário) (Esquema 5).



**Esquema 5 – Formação dos produtos 17 e 18 por competição dos íons acetato**

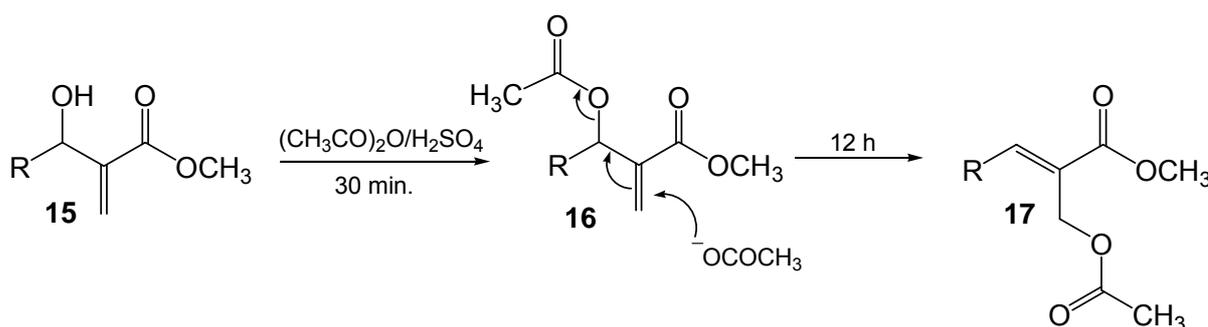
O mecanismo ocorre via uma reação  $S_N2'$ , onde o DABCO ataca a dupla ligação pobre em elétrons, favorecendo a saída do íon acetato, gerando um sal de amônio quaternário como intermediário. Em seguida, o íon acetato pré-formado substitui novamente o DABCO, a partir de um mecanismo  $S_N2$  para formar o produto rearranjado. A reação global pode ser apresentada como um ciclo catalítico (Esquema 6), onde o rearranjo catalisado por DABCO em duas etapas ocorre mais rapidamente que o rearranjo catalisado por carboxilato. Entretanto, o DABCO é necessário para iniciar a reação.<sup>21</sup>



**Esquema 6 – Reação global para formação do produto rearranjado 17.**

Emslie e Mason observaram que a esterificação de álcoois com anidridos ácidos simples, como anidrido acético e propiônico, usando ácido sulfúrico como catalisador, leva ao éster não rearranjado (**16**) em apenas 30 min, mas se a reação for deixada por mais 12 h, somente o éster rearranjado (**17**) é isolado.

O mecanismo, neste caso, ocorre claramente em duas etapas: a primeira é a formação do éster não rearranjado (**16**) o qual em seguida, sofre uma substituição ( $S_N2'$ ) pelo ânion acetato, produzido como subproduto da reação a partir do  $Ac_2O$  (Esquema 7).



Esquema 7 – Formação do produto rearranjado **17** em meio ácido.

É possível que a reação possa proceder via um cátion alílico a partir de **15**, mas segundo Emslie e Mason,<sup>22</sup> isto é pouco provável, devido ao longo tempo requerido para atingir o isômero **17**, que após 1 h de reação ainda não pôde ser observado. A reação também ocorre na ausência de um catalisador ácido, embora a esterificação inicial seja muito lenta, indicando a possibilidade do íon carboxilato de saída participar em uma reação de substituição direta sobre o material de partida **15** para fornecer o produto **17** (Esquema 6).

### 1.3 Química Verde: a Química do futuro

Com o desenvolvimento tecnológico desenfreado surgem cada vez mais problemas relacionados como a formação de subprodutos tóxicos e a contaminação do ambiente e do próprio ser humano expostos a estes xenobióticos. A preocupação com estes problemas pode ser observada com a pressão feita sobre as indústrias químicas, pela sociedade, como pelas autoridades governamentais, no sentido de aprimorar ou substituir os processos envolvendo reagentes corrosivos e poluentes por processos cada vez menos prejudiciais.<sup>1,28-30</sup>

Dentre as áreas de pesquisa enfocadas para esta finalidade, têm-se destacado muito nos últimos anos a utilização de sólidos inorgânicos insolúveis (óxidos metálicos, peneiras moleculares, resinas poliméricas, etc.) pela sua capacidade de catalisar reações químicas, maximizando os rendimentos das reações e reduzindo a formação de subprodutos indesejáveis durante os processos, além da sua fácil separação do meio reacional por simples filtração e pela possibilidade de reciclagem.<sup>1,28</sup>

Este novo direcionamento da química vem sendo chamado de química verde, química limpa, química ambientalmente benigna ou química auto-sustentável, que de maneira geral significa: “A criação, o desenvolvimento e a implementação de produtos e processos químicos para reduzir ou eliminar o uso e a geração de substâncias tóxicas”.<sup>1,30</sup>

### 1.3.1 Catálise Heterogênea: uma síntese mais limpa

Catálises heterogêneas e reações na ausência de solventes fornecem condições operacionalmente simples com emprego de reagentes baratos e acessíveis.<sup>31</sup> Catalisadores recicláveis são de particular interesse, devido à demanda por processos mais limpos na indústria química. A acilação de álcoois e carboidratos usando catalisadores sólidos como zeólitas,  $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$  e  $\text{NaHSO}_4\text{-SiO}_2$  tem sido alvo de muitos trabalhos.<sup>16,32-35</sup>

Uma definição para catalisador foi dada por Berzelius em 1832, como um composto que aumenta a velocidade de uma reação química, mas que não é consumido pela reação. Esta definição considera a possibilidade de que pequenas quantidades de catalisador são perdidas ou que a atividade catalítica é lentamente diminuída.<sup>36,37</sup>

O catalisador afeta somente a velocidade da reação, ele não altera a termodinâmica nem a composição de equilíbrio. Portanto, os problemas gerados pela termodinâmica como a limitação na concentração do produto, devem ser estudados com a otimização das condições reacionais (temperatura, pressão e composição dos reagentes), visando maximizar a concentração do(s) produto(s) formados.

Catálise é de fundamental importância para a indústria química, o número de diferentes catalisadores empregados é grande e aparecem em diferentes formas,

como catalisador homogêneo, dissolvido na mistura reacional líquida, catalisadores biológicos na forma de enzimas e, finalmente, catalisadores heterogêneos, na forma de sólidos porosos.<sup>36,37</sup> As três formas apresentam uma série de vantagens e desvantagens.

A catálise homogênea tem uma ampla aplicação na química sintética; a biocatálise tem a vantagem de empregar condições reacionais brandas e alta região e enantiosseletividades. Por outro lado, catalisadores heterogêneos são facilmente recuperados e reciclados com uso em processos contínuos. Catalisadores sólidos têm sido muito usados no refinamento de petróleo, entretanto, na Síntese Orgânica têm se destacado apenas recentemente. A alta organização e discriminação entre moléculas pelas peneiras moleculares, com suas propriedades de seletividade de forma, permite que a catálise heterogênea concorra com a catálise enzimática. E a substituição de bases líquidas homogêneas por bases sólidas heterogêneas na indústria química é cada vez maior devido à facilidade de manuseio.<sup>38,39</sup> Os ácidos homogêneos de Bronsted e de Lewis empregados tradicionalmente em catálise homogênea requerem neutralização durante o processo de tratamento do produto.<sup>38</sup>

Atualmente, a indústria química tem procurado adotar uma postura de redução, prevenção ou eliminação dos resíduos do processo. A reutilização dos resíduos também faz parte desta postura.<sup>28</sup> Assim, transformações químicas evitando reagentes prejudiciais, catalisadores caros e tóxicos e complexas técnicas de purificação representam um alvo fundamental para a Síntese Orgânica moderna. Catálise heterogênea e reações na ausência de solvente envolvem condições operacionais simples realizadas com reagentes seguros e baratos. Catalisadores recicláveis são de particular interesse por aumentar a capacidade de processos mais limpos na indústria química.<sup>32,40</sup>

O uso de zeólitas e peneiras moleculares como catalisadores heterogêneos em reações orgânicas despertam interesse pela redução do número de operações de separação e neutralização envolvidas e pela redução do impacto ambiental decorrente da menor produção de rejeitos líquidos. Em particular, o emprego de peneiras moleculares pode proporcionar um aumento significativo na seletividade da formação de produtos com menor diâmetro cinético, devido a limitações estéricas e difusionais nos poros do catalisador.<sup>32</sup>

### 1.3.1.1 Peneiras moleculares e zeólitas: propriedades

Zeólitas e peneiras moleculares, em geral, têm sido reportadas em vários trabalhos com a função de catalisar diversas transformações químicas. As vantagens destes catalisadores heterogêneos sobre os sistemas homogêneos incluem a estabilidade, o fácil manuseio, a ausência de corrosão e de outros riscos ambientais. Contudo, para um melhor desempenho, é importante conhecer as propriedades físico-químicas destes sólidos antes de serem utilizados.

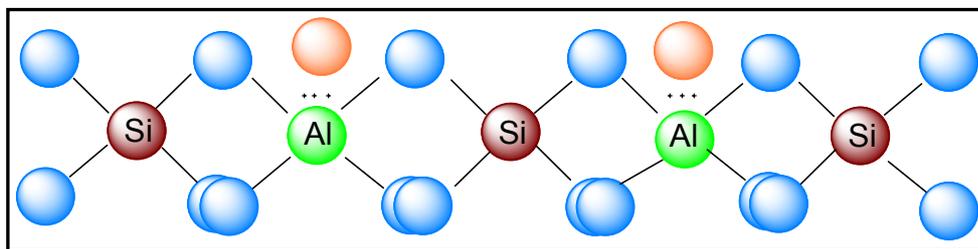
Peneiras moleculares são sólidos com porosidade definida e com capacidade de distinção de moléculas por suas dimensões e geometrias e podem ser classificados (IUPAC) de acordo com o diâmetro de poro (DP). Materiais microporosos são sólidos porosos com tamanho de poro menor que 20 Å. Sólidos porosos com tamanho de poro entre 20 e 500 Å são chamados materiais mesoporosos. Já os materiais macroporosos são sólidos com poros maiores que 500 Å.<sup>41</sup>

As zeólitas são as peneiras moleculares mais conhecidas e de maior importância comercial. Embora elas sejam reconhecidas pelas suas propriedades de adsorção por vários séculos, somente a partir da década de 50 a primeira zeólita sintética foi preparada e sua aplicação em transformações químicas foi explorada.<sup>42</sup>

Uma definição exata para zeólitas é dificultada, pois tanto a composição química quanto as características geométricas devem estar envolvidas. Porém, somente os materiais que são aluminossilicatos porosos consistem em zeólitas, enquanto materiais estruturalmente similares às zeólitas, mas sem constituir uma composição aluminossilicato são chamados “zeotipos”.<sup>42,43</sup> Isto é, materiais que tenham, em sua composição, elementos diferentes de  $\text{SiO}_4$  e  $\text{AlO}_4$  (ou a ausência de um deles) podem ser considerados peneiras moleculares, mas não fazem parte do grupo das zeólitas.

Zeólitas podem ser consideradas como aluminossilicatos cristalinos tridimensionais.<sup>41,44</sup> A estrutura cristalina destes materiais zeolíticos é constituída pela combinação tridimensional de tetraedros do tipo  $\text{TO}_4^-$ , onde T representa os átomos de silício ou alumínio, unidos entre si através de átomos de oxigênio comuns. Sendo o Al trivalente, há um desbalanceamento de carga, pois os tetraedros induzem cargas negativas na estrutura, as quais são neutralizadas por cátions de compensação (Figura 3). Estes cátions, juntamente com as moléculas de

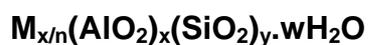
água, outros adsorbatos e sais, estão localizados nos canais e cavidades da estrutura.<sup>43</sup>



**Figura 3 – Esqueleto ilustrativo de uma zeólita:** em azul, átomos de oxigênio e em alaranjado o cátion de compensação.

A estrutura microporosa faz com que as zeólitas apresentem elevada área superficial e se diferenciem de outros sólidos porosos por impedir o acesso, a seu interior, de moléculas maiores que a dimensão de seus poros, daí a propriedade que originou o termo peneira molecular, que também é designado para materiais de estrutura semelhante como os silicoaluminofosfatos (SAPOs), aluminofosfatos (AIPOs) e polímeros de carbono como os fulerenos. A dimensão bem definida dos poros e das cavidades distingue as peneiras moleculares dos outros materiais porosos, tais como o carvão e a alumina ativados, que em geral, apresentam poros na faixa de dezenas a centenas de ângstrons e com distribuição dispersa de tamanho.

As zeólitas naturais são aluminossilicatos hidratados cristalinos cujo cátion de compensação pertence aos grupos IA e IIA, como  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{B}^{2+}$ . Quimicamente elas são representadas pela fórmula empírica:<sup>41</sup>



Sendo: **M** = cátion de valência **n**.

**x + y** = número total de tetraedros na cela unitária da zeólita (característico da zeólita).

**w** = representa o número de moléculas de água presentes no vazio da zeólita.

A regra de Loewenstein, uma regra empírica, sugere que em zeólitas somente são observadas ligações Si-O-Si e Si-O-Al. Em outras palavras, não ocorre ligação Al-O-Al e a razão molar Si/Al é  $\geq 1$ .<sup>41</sup>

Já as zeólitas sintéticas pertencem a dois grupos: no primeiro, podem ser provenientes diretamente da síntese ou de troca iônica posterior, por exemplo: zeólitas contendo  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{La}^{3+}$ , são semelhantes às naturais em relação à sua composição química e apresentam uma baixa razão Si/Al, geralmente menor que 5. O outro grupo é formado por cátions orgânicos diversos usados como direcionadores de estrutura, podendo ocorrer a substituição isomórfica do Si ou do Al por outros átomos como Ge, P, B, Ga, etc., e, geralmente apresentam uma razão  $\text{Si/Al} \geq 5$ .<sup>41,45</sup>

### 1.3.1.2 Propriedades ácidas e básicas das zeólitas

As características ácidas das zeólitas estão associadas a dois tipos de sítios:<sup>43</sup> a átomos de alumínio tetracoordenados, pertencentes à estrutura cristalina, cuja carga negativa é compensada por cátions (e, particularmente, por prótons) resultando em acidez de Brønsted, e a átomos de alumínio com coordenação octaédrica localizada fora da rede, gerando acidez de Lewis (Figura 4).

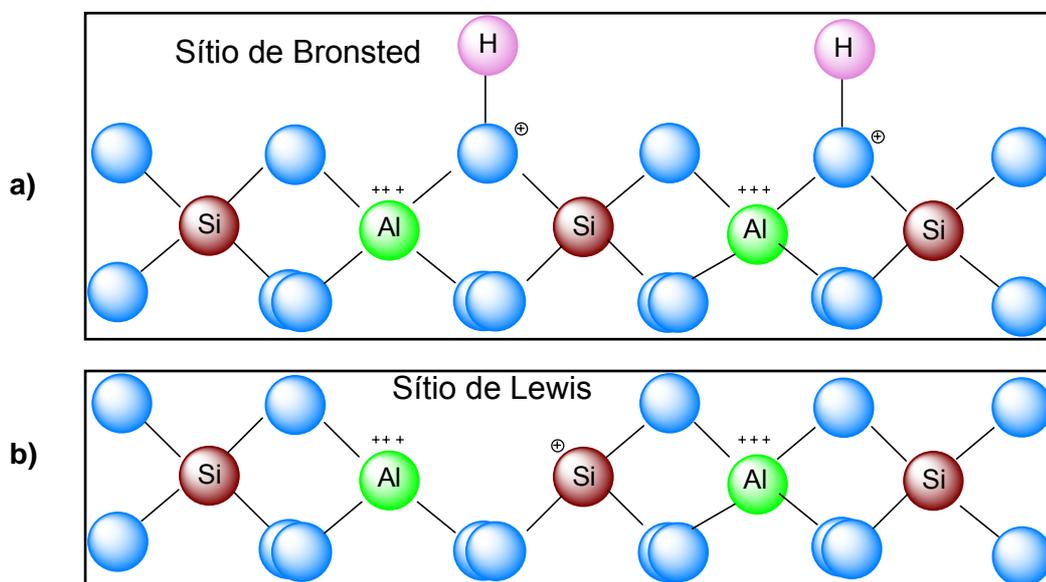


Figura 4 – a) Estrutura ilustrativa de uma zeólita com sítios de Brønsted.  
 b) Estrutura ilustrativa de uma zeólita com sítios de Lewis.

Já os sítios básicos estão associados aos íons oxigênio pertencentes à rede. Neste caso, por serem intrínsecos, o número de sítios básicos é igual ao número de

átomos de alumínio na estrutura. A força destes sítios depende, entre outros fatores, da acidez do cátion  $M^+$  neutralizando a carga do oxigênio (Figura 3).<sup>43</sup>

A existência de pares conjugados foi observada nas zeólitas primeiramente por Barthomeuf que, comparando medidas de acidez e basicidade, verificou que zeólitas do tipo Faujasita (FAU) apresentam sítios ácido-básicos conjugados, sendo que a força de um aumenta quando a do outro diminui. Portanto, na Figura 3, quanto menor a acidez do cátion  $M^+$ , maior a basicidade do ânion oxigênio. A acidez do cátion  $M^+$ , por sua vez, diminui quando seu raio é aumentado, distribuindo sua carga positiva em um volume maior (menos eletronegativo). Quando a densidade de ânions tetraédricos  $TO_4^-$  é aumentada na rede cristalina da zeólita, além do aumento no número de sítios básicos, a basicidade também se torna maior.

Uma outra alternativa na obtenção de peneiras moleculares com propriedades básicas é a partir da impregnação destes materiais, que neste caso funcionam como suportes, com compostos que possuem propriedades básicas.

### 1.3.1.3 Troca iônica

Como visto anteriormente, cátions de metais alcalinos (Li, K, Rb, Cs), metais de transição e alcalinos terrosos (La, Ce, Y, Nb, Yb) podem ser trocados pelos cátions de compensação originais. Este é um método conveniente para modulação da acidez de zeólitas, chamado de “Troca Iônica” (Figura 5). O comportamento de troca de cátions depende de vários fatores: i) da natureza, do tamanho e da carga do cátion; ii) da temperatura; iii) da concentração da espécie catiônica na solução; iv) das espécies aniônicas associadas com o cátion na solução; v) do solvente (a maioria das trocas têm sido feitas em soluções aquosas); e vi) das características estruturais da zeólita. Por outro lado, a capacidade de troca depende, fundamentalmente, da composição química da zeólita. Uma alta capacidade de troca é observada em zeólitas com baixa razão  $SiO_2/Al_2O_3$  e varia com o cátion.<sup>45</sup> Desta forma, algumas zeólitas apresentam maior habilidade em realizar esta troca que outras. Considerando que a basicidade aumenta com o aumento da proporção de alumínio na estrutura, o fato de a zeólita ZSM-5 apresentar uma grande razão de Si/Al (Tabela 1), que deixa os átomos de oxigênio menos básicos (com menor carga negativa), basicamente exclui a possibilidade da presença de sítios básicos com a troca do íon alcalino. Assim, a dependência da basicidade dos átomos de alumínio

presentes limita a preparação das zeólitas básicas pela troca iônica, para as zeólitas ricas em Al. Apenas as zeólitas A, X e Y (faujasitas) e sodalita são hábeis a estabilizar os cátions como  $K^+$  e  $Rb^+$ , e dentre estas, as faujasitas trocam os cátions com maior eficiência.<sup>39,46</sup>

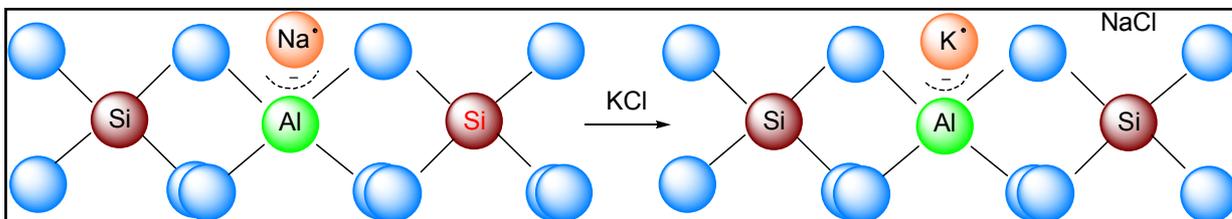


Figura 5 - Ilustração de uma troca iônica.

Na Tabela 1 estão apresentadas características dos poros (Figura 6), a razão molar Si/Al e os cátions de compensação, encontrados em algumas zeólitas e peneiras moleculares. A incorporação máxima de átomos de Al na rede de uma determinada estrutura, gerando uma máxima basicidade, depende de sua topologia.

Tabela 1: Características gerais de diferentes zeólitas e da peneira molecular MCM-41 - classificação pelo diâmetro dos poros.<sup>42,43</sup>

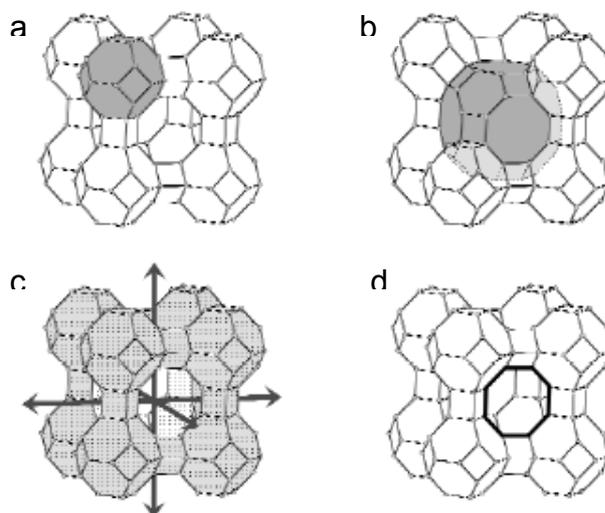
Tamanho do poro	Dimensões (Å)	Zeólita	Produtos Comerciais	Razão Si/Al, Cátion Presente
Pequeno	DP: 4,1 DC: 11,4	Zeólita A (LTA)	PMo Linde 4A, 3A, 5A	1, $Na^+$ $Na^+/K^+$ , $Na^+/Ca^+$
Médio	Canal: 5,3 x 5,6	Zeólita ZSM-5 (MFI)	CBV-3020 CBV-30014	30, $H^+$ ou $NH_4^+$ 300, $H^+$ ou $NH_4^+$
Grande	DP: 7,4 DC: 11,8	Zeólita X/Y (FAU)	13X CBV-400 HSZ-390HUA	5, $Na^+$ 5, $H^+$ 200, $H^+$
	Canal: 7,6 x 6,4	Zeólita Beta (BEA)	CP-811BL-25	25, $H^+$
Mesoporoso	15 - 100	PMo MCM-41		---

DP: diâmetro do poro; DC: diâmetro da cavidade

M.S. Peneira Molecular

A partir da razão Si/Al é possível identificar o caráter mais ou menos básico (ou ácido) de uma zeólita ou peneira molecular. Por exemplo, comparando as zeólitas A, CBV-400 e ZSM-5, verifica-se uma variação significativa na razão Si/Al (de 1 e 5 para 30, respectivamente), indicando que a zeólita A, por possuir a menor razão Si/Al (portanto maior quantidade de alumínio), apresenta caráter mais básico que a zeólita CBV-400. Por outro lado, a zeólita ZSM-5 é considerada uma zeólita de

caráter ácido por apresentar uma quantidade de alumínio muito baixa (alta razão Si/Al).



**Figura 6 - Características dos poros na zeólita A:**<sup>47</sup> a) cage: um poro poliedral tão estreito que apenas espécies menores que a água podem penetrar; b) cavidade: poro poliedral que tenha pelo menos uma face definida por um anel suficientemente largo para penetração de espécies, mas que não é infinitamente estendida; c) sistema de canal tridimensional e d) 8 anéis definindo a largura do canal efetivo: descreve a acessibilidade das espécies. Canal é um poro infinitamente estendido em uma dimensão e é suficientemente largo para permitir a difusão de espécies ao longo de seu comprimento.

#### 1.3.1.4 Conhecendo melhor algumas zeólitas

Zeólitas são classificadas de acordo com o tipo de estrutura que apresentam. Esta é determinada com base na conectividade dos átomos tetraédricos (topologia) e é independente da composição química, simetria cristalina, dimensões da cela unitária ou qualquer outra propriedade físico-química.

Levando em consideração zeólitas e zeotipos, sólidos naturais e sintéticos, há somente 133 tipos de estruturas listadas no “Atlas of Zeolite framework types”, publicado pela comissão de estrutura da Associação Internacional de Zeólitas (IZA).<sup>41</sup>

Um importante parâmetro estrutural é o tamanho da abertura do poro pelo qual ocorre a entrada de moléculas para os canais e cavidades das zeólitas (Figura 6). O tamanho do poro depende do número de átomos de oxigênio que o formam, embora possa ser alterado por intercâmbio catiônico e pela distribuição das espécies inorgânicas na entrada e no interior dos poros. Zeólitas com 8, 10 e 12 anéis são freqüentemente chamados de zeólitas de pequeno, médio e grande poro,

respectivamente. O tamanho do poro é afetado por outros fatores como forma do anel, tamanho do átomo tetraédrico e o tipo do cátion de compensação.<sup>41,44</sup>

- **Zeólita A:** apresenta uma relação Si/Al igual a 1. Devido à posição que os cátions ocupam na estrutura zeolítica, o diâmetro efetivo do poro pode variar com o tipo do cátion de compensação. Se o cátion for potássio, o diâmetro do poro efetivo é de aproximadamente 3 Å e a zeólita é conhecida como zeólita 3A (ou peneira molecular 3Å) (composição: 0,6 K<sub>2</sub>O : 0,40 Na<sub>2</sub>O : 1,0 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> : 2,0 ± 0,1 SiO<sub>2</sub> : x H<sub>2</sub>O); se for sódio é de 4 Å e a zeólita é 4A (ou peneira molecular 4Å) (composição: 1,0 Na<sub>2</sub>O : 1,0 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> : 2,0 ± 0,1 SiO<sub>2</sub> : x H<sub>2</sub>O); e se for cálcio é de 5 Å e denominada zeólita 5A (ou peneira molecular 5Å) (composição: 0,8 CaO : 0,20 Na<sub>2</sub>O : 1,0 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> : 2,0 ± 0,1 SiO<sub>2</sub> : x H<sub>2</sub>O). Cada uma delas possui aplicação industrial específica.<sup>44,48</sup>

- **Zeólitas X e Y:** estas zeólitas apresentam estruturas cristalinas iguais. A diferença entre elas consiste na relação Si/Al intramolecular. Portanto, uma zeólita X (exemplo peneira molecular 13X) apresenta uma relação Si/Al entre 1 e 1,5 (composição: 1,0 Na<sub>2</sub>O : 1,0 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> : 2,8 ± 0,2 SiO<sub>2</sub> : x H<sub>2</sub>O). Já para as zeólitas Y esta relação é superior, o que torna a zeólita X com caráter mais básico que a zeólita Y.<sup>44,48</sup>

- **Zeólita ZSM-5:** esta zeólita tem propriedades diferentes das citadas anteriormente, pois é caracterizada por uma alta razão Si/Al (= 30). A zeólita ZSM-5 tem uma elevada atividade catalítica para várias reações; possui aplicações industriais devido à sua alta seletividade em determinadas reações catalíticas e ao alto grau de estabilidade térmica e ácida.<sup>49</sup> É originalmente preparada usando cátions tetrapropilamônio como agente direcionador de estrutura, o que proporciona o caráter ácido da zeólita.

### 1.3.2 Irradiação de microondas: um avanço na Síntese Orgânica

Com o avanço de novas tecnologias na indústria química e Síntese Orgânica, uma busca crescente por condições reacionais menos prejudiciais e procedimentos ambientalmente mais seguros, além do emprego de reações sem solventes, tem levado os químicos a abordarem formas de transferência de energia novas e mais eficientes.<sup>29,50</sup>

O uso de energia de microondas é uma técnica que tem sido usada para efetuar transformações químicas rapidamente, e as reações que convencionalmente

são realizadas em solução, podem ser feitas sem solvente. Apesar de um grande número de reações feitas sem solventes ser conhecido, o uso de energia de microondas vem para estender o escopo deste tipo de metodologia, além de diminuir os tempos reacionais.<sup>29</sup>

Microonda é uma forma de energia eletromagnética que cai em uma região de baixa frequência (de  $3 \times 10^2$  –  $3 \times 10^5$  MHz). Nesta região somente a rotação molecular é afetada, não a estrutura molecular.

Para saber se o uso de solvente se faz ou não necessário, alguns fatores devem ser levados em conta. Se todos os reagentes forem líquidos ou se os sólidos fundirem a certas temperaturas, a adição de solvente líquido não é necessária, pois a mistura reacional pode ser adsorvida sem solvente.

Dependendo do método, as reações sem solventes são mais eficientes, mas, por outro lado, a polaridade do solvente no reator de microondas é fundamental. Se nenhum dos reagentes usados numa mistura reacional absorver nas microondas, então é necessário o uso de um solvente polar, pois reagentes polares ou iônicos absorvem eficientemente as microondas. Quanto maior for a polaridade da mistura reacional, mais eficiente será a absorção das microondas, levando a uma ascensão mais rápida da temperatura interna.

Solventes orgânicos apolares não absorvem eficientemente a energia das microondas e, assim, não aquecem muito bem o meio reacional, podendo atuar como “bloqueadores” de aquecimento, pois criam barreiras para o aquecimento produzido pela interação entre irradiação das microondas e os reagentes polares. Desta forma, para algumas reações o uso destes solventes pode ser interessante, pois algumas misturas reacionais sensíveis a certas temperaturas podem ser beneficiadas com esta característica.

Reações em microondas podem ser realizadas com ou sem um suporte. As reações suportadas podem ser de dois tipos: i) com suporte inativo ou pouco ativo como a alumina ou sílica gel, neste caso, pelo menos um dos reagentes precisa ser ativo a microondas; ii) com suportes ativos como sais metálicos e ácidos de Lewis, onde os reagentes não precisam absorver no microondas.<sup>29</sup>

As vantagens do uso de microondas frente ao aquecimento convencional são: i) reações mais rápidas, uma vez que o processo não depende da condutividade dos materiais utilizados, pois as microondas colidem diretamente com as substâncias reativas; ii) melhores rendimentos; iii) reações mais limpas; iv) química verde.<sup>50</sup>

## 2. JUSTIFICATIVAS

Compostos orgânicos com propriedades biológicas, ou precursores sintéticos para a preparação de substâncias biologicamente ativas, têm sido intensamente explorados pelos químicos.<sup>1,2</sup> Dentro deste grupo de compostos encontram-se análogos de nucleosídeos com uma vasta aplicação medicinal.<sup>2-4</sup> Outra classe de compostos de grande interesse para os químicos orgânicos são os  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidróxi ésteres (**15**), produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman, pois são intermediários na síntese de uma variedade de substâncias com importância biológica como heterociclos e produtos naturais.<sup>21-23</sup>

A introdução dos grupos acetil convencionalmente emprega agentes acetilantes na presença de piridina, Et<sub>3</sub>N ou DMAP. No caso dos acetatos derivados de Morita-Baylis-Hillman, usa alternativamente Ac<sub>2</sub>O em H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. Apesar de eficientes, estas metodologias de acetilação possuem o inconveniente da utilização de reagentes com grau de toxicidade elevada e/ ou corrosivos.<sup>4,17-20,24,26</sup> Para a acetilação dos derivados de Morita-Baylis-Hillman a dificuldade experimental é ainda maior, pois além de formação de subprodutos indesejados à reação, há a possibilidade de isomerização competitiva para o acetato mais estável **17** (Esquema 3). Por outro lado, a utilização de meio básico é restrito devida à liberação do íon acetato como subproduto, acelerando a isomerização para o acetato **17**.<sup>24-26</sup>

Desta forma, há uma grande demanda para substituir processos químicos envolvendo reagentes tóxicos e poluentes por metodologias mais eficientes que reduzam ou eliminem o uso ou geração de substâncias tóxicas. Catálise heterogênea é uma das alternativas para a obtenção de transformações limpas que são ambiental e economicamente aceitáveis, fornecendo reações operacionalmente simples sem reagentes tóxicos, corrosivos e caros.<sup>1,28-30</sup> Além disso, a acetilação de nucleosídeos e de adutos de Baylis-Hillman empregando catálise heterogênea ainda não foi explorada, sendo, portanto, um importante alvo para pesquisa.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral

O presente trabalho tem por objetivo o desenvolvimento de uma metodologia de acetilação de nucleosídeos e de  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidróxi ésteres **15** usando anidrido acético como agente acetilante empregando catalisadores sólidos recicláveis.

#### 3.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar o derivado de inosina contendo um grupo tiol na posição 6- do anel purínico a partir da inosina protegida nas posições 2', 3' e 5' do anel ribosídeo seguido da transformação  $O=C-NH \rightarrow HS-C=N$  com posterior remoção dos grupos acetil;
- Preparar derivados acetilados de nucleosídeos empregando zeólitas e peneiras moleculares como catalisadores heterogêneos;
- Preparar seletivamente os derivados acetilados de Morita-Baylis-Hillman **16** e **17**, empregando diferentes catalisadores sólidos (peneiras moleculares e resinas poliméricas) e variadas condições reacionais;
- Estudar a possibilidade de acetilação de nucleosídeos e derivados de Morita-Baylis-Hillman via irradiação por energia de microondas;
- Testar a capacidade de reutilização dos catalisadores sólidos.

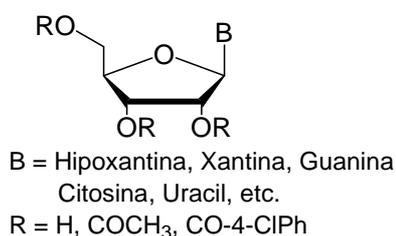
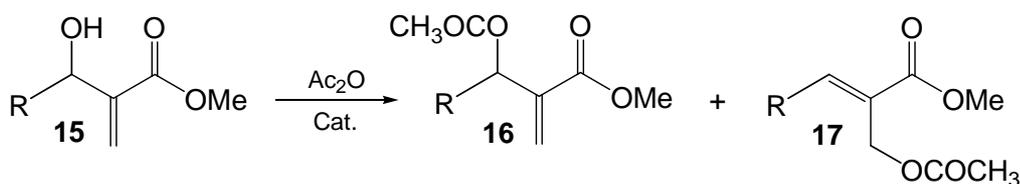


Figura 7 – Derivados de nucleosídeos propostos para síntese.

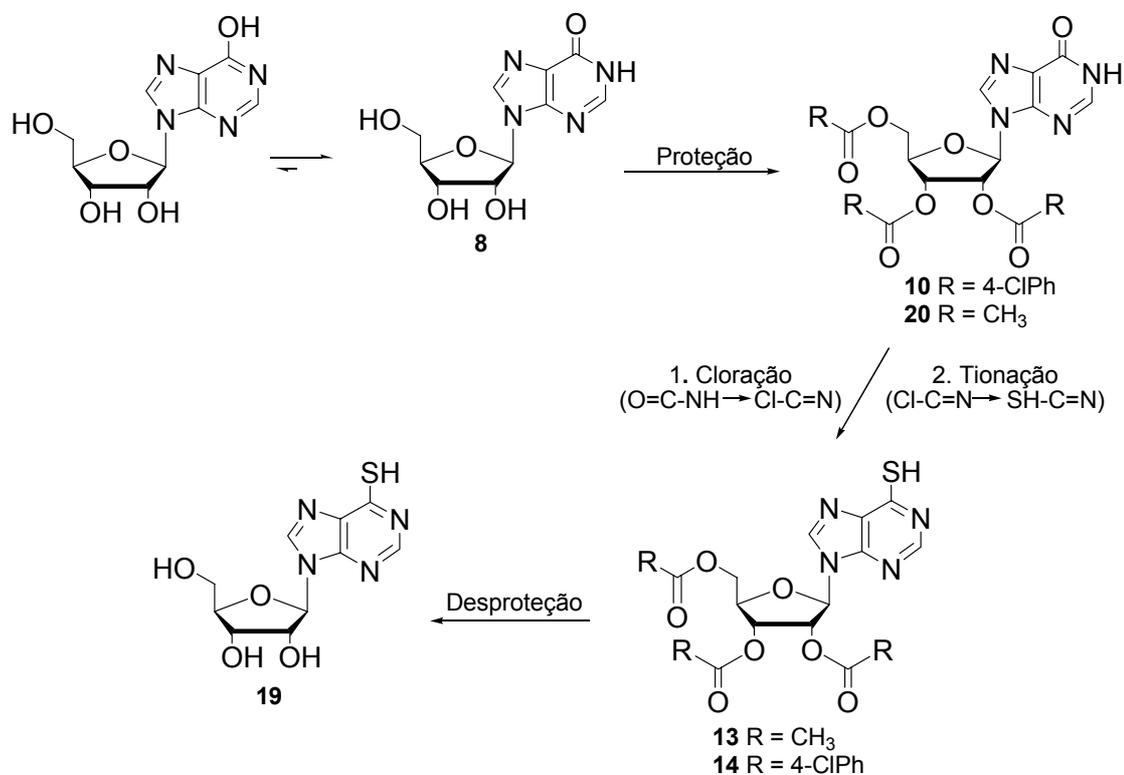


Esquema 8 – Síntese dos derivados acetilados de  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidróxi-ésteres **16** e **17**.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 PARTE A: Síntese de análogos de nucleosídeos

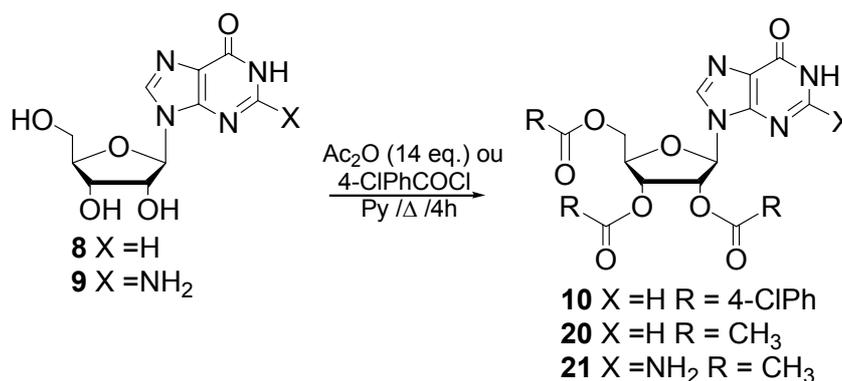
A tioinosina (**19**) é precursora de uma série de derivados tióis com pronunciada atividade biológica,<sup>4</sup> contudo é um reagente caro (1g = U\$ 70,00)<sup>51</sup> e sua preparação a partir da inosina comercial (**8**) pode ser economicamente mais viável. Para que se possa efetuar a conversão  $O=C-NH \rightarrow HS-C=N$  (Esquema 9) é necessário que os grupos hidroxila do anel ribosídeo estejam protegidos, caso contrário estes grupamentos também serão atacados pelos reagentes empregados na transformação. Dessa forma, a síntese de tioinosina (**19**) a partir da inosina (**8**) pode ser feita em três etapas (Esquema 9). Na primeira foi desenvolvida uma metodologia simples para efetuar a proteção dos grupos hidroxila. A segunda etapa consiste na conversão do grupo  $O=C-NH \rightarrow HS-C=N$ , na posição 6- do anel purínico, seguida da clivagem dos grupos protetores fornecendo a tioinosina (**19**).



Esquema 9 – Rota sintética para preparação da tioinosina 19.

#### 4.1.1 Acilação das hidroxilas do anel ribosídeo do nucleosídeo

Reagir o ribonucleosídeo com anidrido de ácido ou cloreto de ácido em piridina (Esquema 10)<sup>17,19,52,53</sup> é um método tradicional para preparar análogos de 2',3',5'-triacilnucleosídeos. Contudo, deve-se tomar os devidos cuidados para evitar a presença de água no meio reacional, utilizando-se solventes e reagentes anidros (piridina e agente acilante), tubos secantes de cloreto de cálcio e atmosfera de N<sub>2</sub>.



Esquema 10 – Acilação da inosina 8.

##### 4.1.1.1 Preparação de 2',3',5'-O-tri-(4-clorobenzoil)inosina (10)

Os ésteres podem ser sintetizados a partir da reação de cloretos de acila com álcoois. A piridina usada na reação tem função de solvente e catalisador, além de impedir a presença de HCl livre, pela formação de cloridrato de piridínio.

Na tentativa de acilação das hidroxilas nas posições 2', 3' e 5' do anel ribosídeo da inosina **8** (Esquema 10), estudou-se a metodologia aplicada por Fox *et al.*,<sup>53</sup> porém substituindo o cloreto de benzoíla por cloreto de 4-clorobenzoíla como agente acilante, devido a disponibilidade deste reagente no laboratório.

O tempo de reação foi de 3 h a 67 °C e aproximadamente 1 h a 43 °C. Sólidos, inicialmente esbranquiçados, estavam presentes durante todo tempo da reação, aderidos às paredes do balão, indicando que o reagente de partida não foi completamente solubilizado no meio reacional. Após a remoção do aquecimento, a mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por mais 12 h, onde parte do sólido ainda ficou insolúvel.

A mistura reacional foi dissolvida com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e extraída com solução de NaHCO<sub>3</sub> 10% e H<sub>2</sub>O para remover o ácido 4-clorobenzóico formado como

subproduto da reação e hidrolisar qualquer cloreto de ácido remanescente. Em seguida, o solvente foi evaporado e o sólido pastoso resultante foi recristalizado com acetona/hexano fornecendo duas frações. A primeira, um sólido levemente amarelado correspondente ao anidrido 4-clorobenzóico, comprovado a partir de ponto de fusão, 193-194 °C (P.f.<sup>54</sup> = 194 °C) e de bandas de absorção no espectro de Infravermelho em 1787 e 1722 cm<sup>-1</sup>, características do estiramento C=O de anidridos de ácidos. A formação de anidrido no meio reacional está associada, provavelmente, pela presença de água que hidrolisa o cloreto de ácido gerando o ácido 4-clorobenzóico, que posteriormente reage com o cloreto de ácido formando o respectivo anidrido. Na segunda fração, obteve-se um sólido amarelo, cujo espectro de Infravermelho mostrou o desaparecimento da banda em 1787 cm<sup>-1</sup> e a presença de bandas em 1730 e 1704 cm<sup>-1</sup>, características dos estiramentos C=O de ésteres e C=O do anel purínico, respectivamente, indicando a formação do produto desejado, 2',3',5'-O-tri(4-clorobenzoil)inosina (**10**) em 60% de rendimento com P.f. 124-130 °C (P.f.<sup>10</sup> = 147-149 °C). Assim, o composto **10** pode ser sintetizado com a função de proteção dos grupos hidroxila do anel da ribose, contudo não é o método mais viável para este fim, por gerar subprodutos (anidrido 4-clorobenzóico) indesejáveis à reação e rendimentos moderados para o derivado triacilado **10**.

#### 4.1.1.2 Tentativas de acetilação de inosina (**8**) e guanosina (**9**) em piridina

Com o objetivo de melhorar o rendimento da reação de proteção das posições 2'-, 3'- e 5'- do anel ribosídeo do nucleosídeo **8** e minimizar a geração de subprodutos de difícil separação, foi efetuada a reação utilizando-se anidrido acético como agente acilante.

A reação foi realizada conforme método descrito na literatura.<sup>19</sup> O tempo de reação foi de 4 h a 90 °C e o reagente de partida apresentou boa solubilidade no meio reacional. Após o término da reação, durante o resfriamento à temperatura ambiente, pôde-se observar a precipitação do produto acetilado **20**.

O produto resultante da acetilação, após recristalização com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano, foi um sólido amorfo branco com rendimento de 75% (Rend. lit.<sup>19</sup> = 90%) e facilmente caracterizado por meio de ponto de fusão e Infravermelho. O ponto de fusão obtido para o produto resultante foi de 242-244 °C, dentro do esperado, comparando-se com os pontos de fusão da literatura que apresentam valores de 241

$^{\circ}\text{C}^{19}$  e 236-238  $^{\circ}\text{C}$ .<sup>55</sup> No espectro de Infravermelho obtido para o produto de reação, o aparecimento das bandas de absorção em 1760 e 1735  $\text{cm}^{-1}$ , características de estiramento C=O de éster, e o desaparecimento das bandas em 3432 e 3296  $\text{cm}^{-1}$  referentes aos grupos O-H da inosina apóiam a formação do produto esperado, 2',3',5'-O-triacetilinosina (**20**). Desta forma, o uso de anidrido acético como agente acilante é o método que se destacou para a proteção da inosina, por fornecer o respectivo produto em melhor rendimento.

Por outro lado, a tentativa de acetilação de guanosina (**9**) não foi bem sucedida, pois forneceu um óleo residual amarelado cujo espectro de RMN- $^1\text{H}$  mostrou uma mistura complexa que não pôde ser separada.

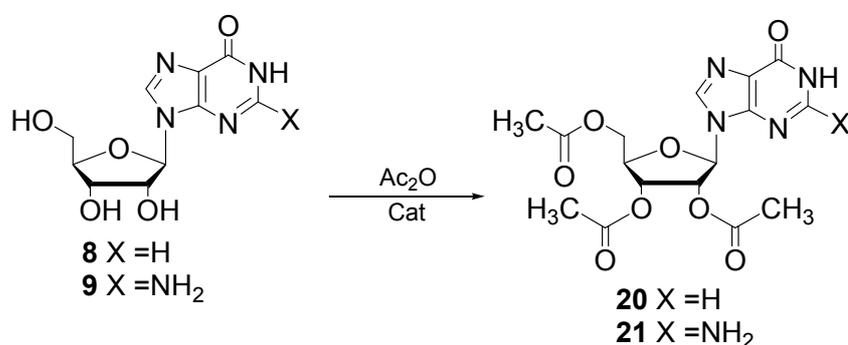
É importante ressaltar que a utilização de piridina em excesso gera algumas dificuldades experimentais devido à sua toxicidade e odor desagradável, além da necessidade de purificação prévia dos demais reagentes e a posterior remoção destes do meio reacional. Além disso, reações usando reagentes não anidros acarretaram produtos com rendimentos baixos, demonstrando a necessidade de utilizar condições anidras. Daí a importância de se buscar novas metodologias com procedimentos experimentais mais simples, baixa geração de resíduos e fácil purificação dos produtos.

#### 4.1.2 Acetilação de nucleosídeos empregando catálise heterogênea

A possibilidade de atuação de catalisadores sólidos como ácidos de Lewis, aceitando um par de elétrons do substrato, ou como ácidos de Brønsted, doando um próton (protonando o anidrido acético ou o próprio álcool), além da presença de sítios básicos, cria uma vasta aplicabilidade destes sólidos em Síntese Orgânica. Voltado para estas características, estudou-se a influência de uma série de sólidos inorgânicos com diferentes propriedades ácidas e básicas sobre a reação de acetilação de nucleosídeos (Esquema 11). Inicialmente foram selecionados dois nucleosídeos modelos, inosina (**8**) e guanosina (**9**), pela sua disponibilidade e preço, para estudar as reações de acetilação usando  $\text{Ac}_2\text{O}$  como agente acilante. A quantidade de  $\text{Ac}_2\text{O}$  usada foi a proporção mínima necessária para obtenção de uma suspensão que pudesse ser agitada com uma barra magnética, pois quantidades inferiores formam uma mistura muito pastosa dificultando a agitação

constante e, conseqüentemente, uma distribuição mais uniforme dos reagentes, acarretando em menores conversões para o produto acetilado.

As reações foram acompanhadas por CCD (AcOEt/MeOH 80:20) e diferentes resultados para os produtos acetilados **20** e **21** foram observados, dependendo do catalisador empregado (Tabela 2). Nos espectros de RMN-<sup>1</sup>H para os nucleosídeos só aparecem os sinais correspondentes aos produtos acetilados (mesmo nos espectros da reação bruta). Isto ocorre porque os nucleosídeos de partida são insolúveis em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, e como a primeira etapa do tratamento corresponde à filtração do catalisador e lavagem somente com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, o eventual material de partida que não reagiu fica retido junto com o catalisador e somente o produto acetilado é solubilizado no eluente e permanece na fase orgânica durante as etapas subseqüentes de filtração e tratamento aquoso. Desta forma, nas reações em que ainda se observava a mancha (CCD) correspondente ao material de partida no momento em que a reação foi interrompida, não foi possível determinar a conversão do produto formado pelo espectro, mas foi possível obter o rendimento em massa do produto acetilado (Tabela 2).



**Esquema 11 – Preparação dos derivados acetilados de inosina 8 e guanosina 9.**

Algumas reações, como inosina (**8**) com peneira molecular 4Å ou 13X, foram estudadas usando diferentes quantidades de catalisador (0,6 e 1,3 g/mmol de substrato) (Tabela 2, reações 13-16). Sendo os resultados obtidos semelhantes para ambas as quantidades usadas, trabalhou-se com a menor quantidade testada, 0,6 g/mmol. Quantidades inferiores a esta não foram testadas, devido a possibilidade de reutilização do catalisador e a respectiva perda do sólido em processos consecutivos.

Analisando os resultados obtidos (Tabela 2), pôde-se verificar que quanto maior o caráter ácido do sólido empregado, menor é o rendimento da reação.

Observa-se que em algumas reações (Tabela 2, reações 2 e 4) os rendimentos obtidos utilizando catalisadores ácidos foram inferiores ao obtido com a acetilação na ausência de qualquer catalisador (reação 1), o que significa que a presença de sítios muito ácidos inibem a formação dos produtos. Por outro lado, a presença de sítios mais básicos favorece a formação dos produtos acetilados, o que é observado com o emprego das peneiras moleculares 4Å e 13X. Neste último caso (reação 15) forneceu a 2',3',5'-O-triacetilinosina (**20**) em melhores rendimentos que o emprego de piridina (75%). Além disso, foi possível obter o produto 2',3',5'-O-triacetilguanosina (**21**) com alto grau de pureza e em bons rendimentos (Tabela 2, reações 13 e 15), o que não foi possível pelo método convencional.<sup>19</sup>

**Tabela 2 – Acetilação de inosina 8 e guanosina 9 com diferentes catalisadores sólidos.<sup>a</sup>**

Reação	Catalisador	Rend. <b>20</b> (%) <sup>b</sup>	Rend. <b>21</b> (%) <sup>b</sup>
1	Sem	40	42
2	Amberlist-15 <sup>®</sup>	---	<5
3	I <sub>2</sub>	---	39
4	NaHSO <sub>4</sub> .SiO <sub>2</sub>	36	35
5	Montmorillonita K-10	<5	---
6	Montmorillonita KSF	<5	---
7	Zeólita Beta	45	45
8	Zeólita NaY	48	47
9	Zeólita ZSM-5	52	46
10	Zeólita HZSM-5	50	48
11	PMo 3Å	52	55
12	PMo 5Å	53	50
13	PMo 4Å	71	74
14	PMo 4Å <sup>c</sup>	69	---
15	PMo 13X	84	78
16	PMo 13X <sup>c</sup>	83	---
17	PMo 13X <sup>d</sup>	35	38

<sup>a</sup> Condições reacionais: 1,0 mmol do nucleosídeo, 0,6 g de catalisador e 10-15 mmol de Ac<sub>2</sub>O, sob agitação a 100 °C por 6 h.

<sup>b</sup> Após recristalização com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano.

<sup>c</sup> Utilização de 1,3 g de catalisador / mmol de substrato.

<sup>d</sup> Adição de 2,5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como co-solvente.

Além das propriedades dos sólidos empregados, o solvente também é uma variável que merece atenção especial, pois é possível observar que a adição de um co-solvente na mistura reacional (Tabela 2, reação 17) torna a reação mais lenta,

além de fornecer os produtos em menores rendimentos, o que pode ser causado devido a uma diluição do meio reacional, diminuindo o contato entre substrato e reagentes.

A partir destes resultados foram estudados outros nucleosídeos, incluindo purínicos e pirimidínicos (Tabela 3). Com o objetivo de aumentar a basicidade do catalisador e, conseqüentemente, a atividade catalítica, as peneiras moleculares 4Å, 5Å e 13X foram tratadas com solução de KCl 1M para trocar o íon  $\text{Na}^+$ , de menor raio iônico, pelo íon  $\text{K}^+$ , com raio maior (Figura 5). Verificou-se, claramente, que os catalisadores tratados com solução KCl 1M propiciaram a redução do tempo reacional e o aumento no rendimento do produto acetilado para todos os substratos estudados (Tabela 3).

Tabela 3 – Acetilação de nucleosídeos com peneiras moleculares a 100 °C.

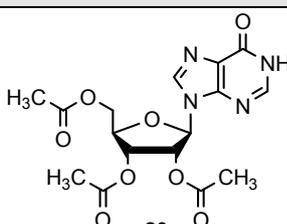
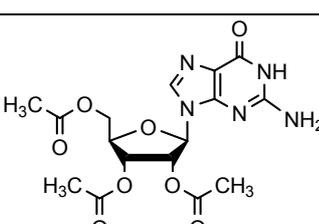
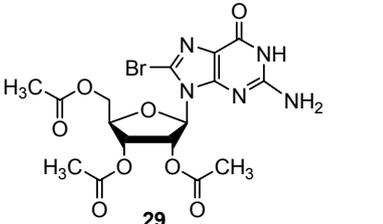
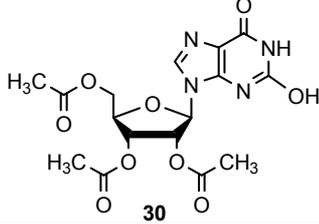
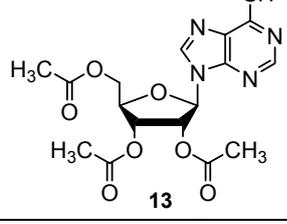
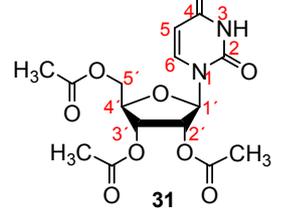
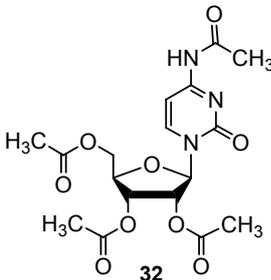
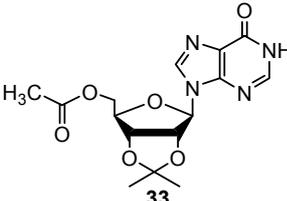
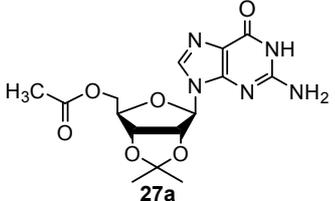
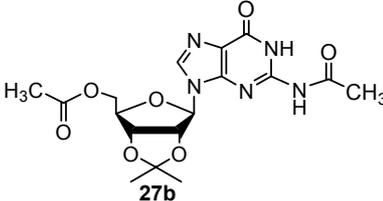
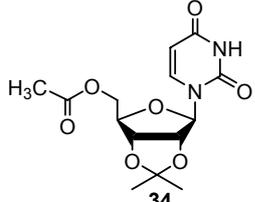
Reação	Substrato	Produto	Catalisador (PMo)	Tempo (h)	Rend. <sup>a</sup> (%)
1	Inosina (8)		13X/KCl	2	90
2			13X/KCl <sup>b</sup>	2	82
3			13X	6	86
4			4Å/KCl	2	82
5			4Å	6	71
6			5Å /KCl	2	83
7			5Å	6	53
8	Guanosina (9)		13X/KCl	3	90
9			13X	6	78
10			4Å	6	74
11			5Å	6	50
12	8-Bromo guanosina (22)		13X/KCl	4	80
13			4Å/KCl	2,5	71
14	Xantosina (23)		13X/KCl	1,5	89
15			13X	6	46
16			4Å	3	76
17	Tioinosina (19)		13X/KCl	3,5	81
18			4Å/KCl	3,5	73
19	Uridina (24)		13X/KCl	1,5	93
20			13X/KCl <sup>b</sup>	2	92
21			13X/KCl <sup>c</sup>	2	93
22			13X	6	76
23			4Å/KCl	1,5	89
24			4Å	6	69
25			5Å/KCl	1,5	92

Tabela 3 – Acetilação de nucleosídeos com peneiras moleculares a 100 °C (continuação)

Reação	Substrato	Produto	Catalisador (PMo)	Tempo (h)	Rend. <sup>a</sup> (%)
26	Citidina (25)		13X/KCl	3	86
27			13X	6	68
28			4Å	6	65
29			5Å/KCl	2,5	85
30	Isopropilideno inosina (26)		13X/KCl	3	82
31			13X	7	54
32			4Å/KCl	2,5	78
33			4Å	7	55
34	Isopropilideno guanosina (27)		13X/KCl	0,3	82
35			13X/KCl	2,5	61 <sup>d</sup>
36			13X/KCl	8	50 <sup>d</sup>
37			5Å/KCl	2,5	43 <sup>d</sup>
38	Isopropilideno guanosina (27)		13X	8	81
39	Isopropilideno uridina (28)		13X/KCl	1,5	96
40			4Å/KCl	1,5	91
41			4Å	6	75

<sup>a</sup> Após purificação por recristalização.

<sup>b</sup> Reutilização do catalisador sem tratamento prévio.

<sup>c</sup> Reutilização do catalisador após tratamento com solução KCl 1M.

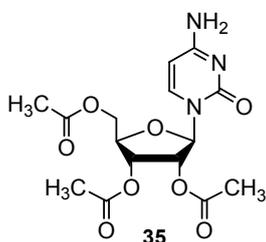
<sup>d</sup> Formação de uma mistura dos produtos mono **27a** e di-acetilado **27b**. O rendimento (em massa) corresponde ao produto monoacetilado após separação do diacetilado por recristalização.

Em se tratando de uma química limpa, é fundamental que os catalisadores empregados possam ser reutilizados e reciclados sem perder significativamente a atividade catalítica. Portanto, foram realizadas reações com a reutilização do catalisador 13X/KCl com e sem tratamento posterior com solução de KCl. Ambos os resultados foram satisfatórios, visto os excelentes rendimentos obtidos e a

reprodutibilidade dos tempos reacionais em relação ao catalisador original (Tabela 3, Reações 2, 20 e 21 em comparação com as reações 1 e 19, respectivamente), indicando que pelo menos a segunda utilização do catalisador não necessita de um novo tratamento com KCl, sendo portanto, economicamente mais viáveis.

De forma a apresentar a preparação e caracterização dos diversos nucleosídeos acetilados obtidos com emprego de peneiras moleculares, alguns produtos inéditos e de maior interesse serão discutidos a seguir.

### 2',3',5'-O-N<sup>4</sup>-tetraacetilcitidina (**32**)



Martinez et al.<sup>56a</sup> descreveu a preparação de triacetilcitidina **35**, a partir da acetilação seletiva da citidina comercial (**25**) com uma solução de TFAA/Ac<sub>2</sub>O na presença de HCl. Já a preparação de derivado tetraacetilado (**32**) foi feita pelo tratamento da citidina comercial (**25**) com Ac<sub>2</sub>O na

presença de piridina por aproximadamente 20 h à temperatura ambiente, seguida de sucessivos tratamentos com diferentes solventes orgânicos, fornecendo o respectivo produto **32** em 85% de rendimento. Entretanto, este método envolve dificuldades experimentais por empregar reagentes tóxicos, corrosivos, além de longos tempos reacionais.

No presente trabalho, a acetilação direta da citidina (**25**) com Ac<sub>2</sub>O na presença de um catalisador sólido de baixo custo e de fácil acesso, além do tratamento simples da mistura reacional, forneceu um sólido branco com ponto de fusão 166-168 °C. Em comparação com os pontos de fusão da literatura para os respectivos triacetil<sup>56</sup> e tetraacetil<sup>57</sup> derivados (165-167 °C e 171-172 °C, respectivamente), nenhuma conclusão a respeito do produto formado pode ser tirada sem a análise espectral, pois o ponto de fusão do sólido obtido está próximo dos dados para os dois compostos.

Pelo espectro de Infravermelho (anexo 8.1.1) é observada a acetilação da citidina devido ao desaparecimento da banda intensa em torno de 3300 cm<sup>-1</sup>, correspondente aos estiramentos das ligações O-H do nucleosídeo de partida, e o aparecimento da banda em 1747 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento C=O de éster, além do aparecimento da banda em 1669 cm<sup>-1</sup> respectiva ao C=O de amida, indiciando

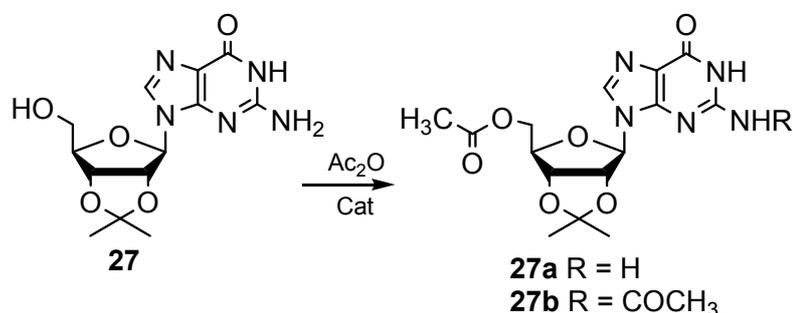
uma possível acetilação do grupo amino do anel pirimidínico, além de um ou mais grupos hidróxi do anel ribosídeo.

Para auxiliar na comprovação da estrutura, o produto foi submetido a análise por RMN-<sup>1</sup>H (espectro em anexo 8.1.2), o qual mostra 3 singletos em 2,07, 2,09 e 2,13 ppm, onde a integração de cada sinal equivale a 3 hidrogênios, relativos às três metilas dos grupamentos éster. Aparece ainda um quarto singleto em 2,26 ppm, referente aos 3 hidrogênios metílicos do grupo acetamida. Em 10,15 ppm aparece o hidrogênio ligado ao nitrogênio do grupo amida, como um sinal largo. Todos estes sinais e a ausência de um singleto equivalente aos 2 hidrogênios do grupamento amino em C-4 indicam que ocorreu a tetraacetilação da citidina. Além disso, em comparação com os dados da literatura<sup>56</sup> para a 2',3',5'-O-triacetilcitidina (**35**), há um deslocamento significativo do H-5 para campo mais baixo em relação ao H-5 do produto triacetilado (de 5,93 para 7,48 ppm), o que está de acordo com a literatura<sup>57</sup> para o respectivo produto tetraacetilado **32**.

A reação de acetilação da citidina (**25**) foi realizada com diferentes catalisadores de caráter básico (Tabela 3, reações 26-29), entretanto em todos os casos o produto obtido foi o mesmo, independente do tempo de reação e da atividade catalítica do sólido empregado.

Desta forma, é possível obter o derivado tetraacetilado em uma única etapa a partir de citidina (**25**), em bons rendimentos e condições reacionais simples.

#### 5'-O-acetil-2',3'-isopropilidenoguanosina (**27a**) e 5'-O,N<sup>2</sup>-diacetil-2',3'-isopropilidenoguanosina (**27b**)



Esquema 12 – Acetilação de 2',3'-isopropilidenoguanosina (**27**).

A acetilação de 2',3'-O-isopropilidenoguanosina (**27**) fornece dois produtos distintos dependendo do catalisador e da condição reacional empregada.

Inicialmente foi realizada uma reação empregando peneira molecular 13X/KCl sob aquecimento por 2,5 h. O espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Figura 8), sem purificação prévia do sólido, apresenta sinais duplicados com integrações semelhantes, indicando a formação de uma mistura de dois produtos em uma proporção de 1:1. Estas proporções não variam significativamente mesmo após 8 h sob aquecimento com o mesmo catalisador. O sinal em aproximadamente 6,60 ppm corresponde ao grupo amino na posição 2 do anel purínico, indiciando a formação do produto monoacetilado. Já para o produto diacetilado o sinal de NH de amida aparece em torno de 11,6 ppm (não apresentado).

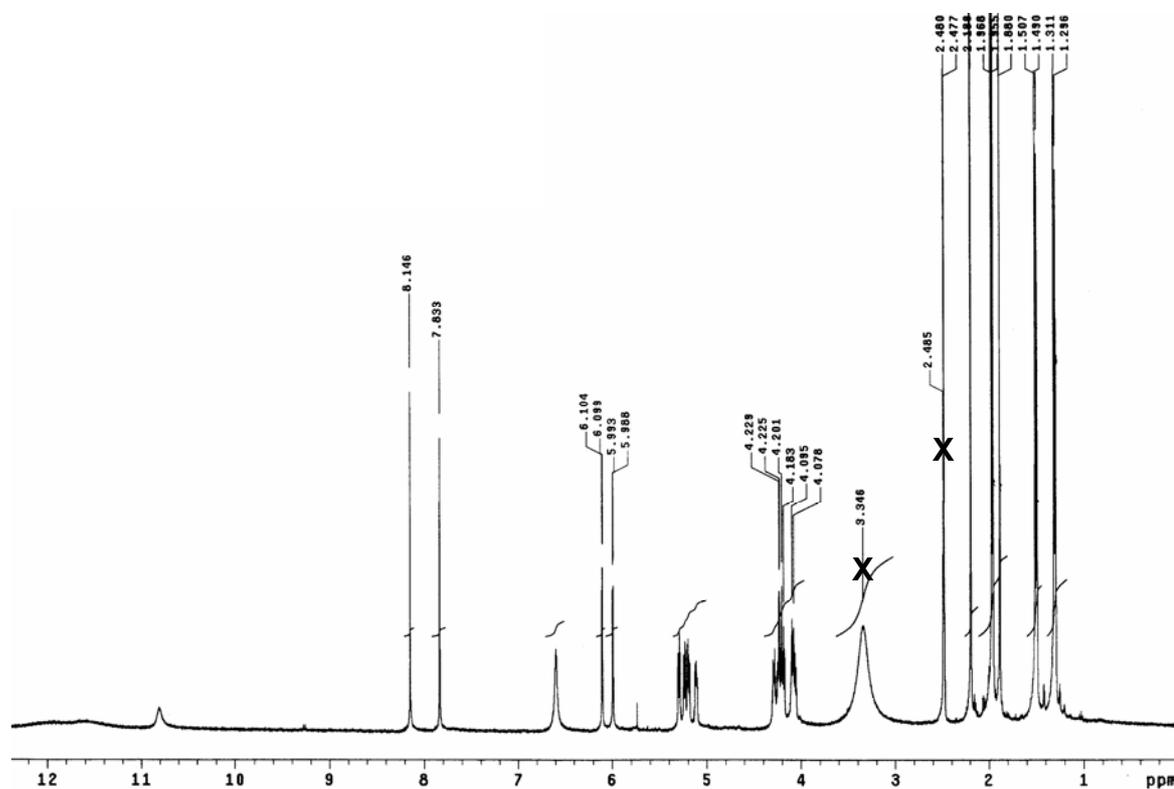


Figura 8 – Espectro da reação de acetilação de 27 (sem purificação) com mistura dos produtos 27a e 27b, obtido em CDCl<sub>3</sub>.

Entretanto, os compostos **27a** e **27b** foram eficientemente separados por recristalização, pela solubilização da mistura em uma quantidade mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e posterior adição de AcOEt/MeOH 90:10, seguido de algumas algumas gotas de hexano. Os sólidos separados apresentaram pontos de fusão distintos. O primeiro sólido a precipitar apresentou P.f. > 236 °C (P.f.<sup>14</sup> > 250 C°), caracterizado posteriormente como o produto monoacetilado **27a**, enquanto o segundo sólido

isolado, com P.f = 124-125 °C, foi identificado como o derivado diacetilado **27b**, obtido como composto inédito.

Na Figura 9, estão apresentados alguns sinais do RMN-<sup>1</sup>H que caracterizam o produto monoacetilado **27a** na região a campo alto, além dos 2 singletos em 1,30 e 1,49 ppm referentes às duas metilas do grupo isopropilideno, aparece somente mais 1 singlete relativo aos 3 hidrogênios de metila do grupamento éster em 1,97 ppm. Outro indicativo da identificação do composto como sendo monoacetilado **27a** é a presença do singlete em 6,60 ppm correspondente aos 2 hidrogênios do grupo amino no anel purínico isolado. O composto monoacetilado **27a** foi também caracterizado pela comparação com os dados disponíveis na literatura.<sup>14</sup>

Já para o derivado diacetilado **27b** não foram encontrados dados na literatura, assim foi necessário submeter o composto a uma análise mais completa. No espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Figura 10) foram identificados dois singletos em campo alto respectivos a hidrogênios metílicos ligados a carbononila, um em 1,96 ppm (referente aos 3 hidrogênios de metila do grupo éster na posição C-5') e outro em 2,19 ppm (correspondente aos 3 hidrogênios de metila do grupo amida em N2). Além disto, o desaparecimento do sinal em 6,60 ppm e o aparecimento do sinal largo em 12,07 ppm, com integração para 1 hidrogênio e que sofre troca rápida com D<sub>2</sub>O, sugerem a acetilação do grupo amino. Pelo espectro de RMN-<sup>13</sup>C observam-se 4 sinais de carbonos metílicos na região de 21,19-24,61 (referentes as duas metilas do isopropilideno, de uma metila de éster e de uma metila do grupo amida) e 3 sinais de carbonos carbonílicos entre 155,46-174,23 (um do anel purínico, um do grupo éster e um do grupo amida). A análise elementar (CHN) indica que o composto formado é mono-hidratado. A obtenção de um sólido cristalino permitiu a submissão do composto à análise cristalográfica por difração de raio-X, realizada pelo professor Adailton Bortoluzzi, do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina, que comprova a estrutura proposta e a presença de uma molécula de água de hidratação, presente também no material de partida.

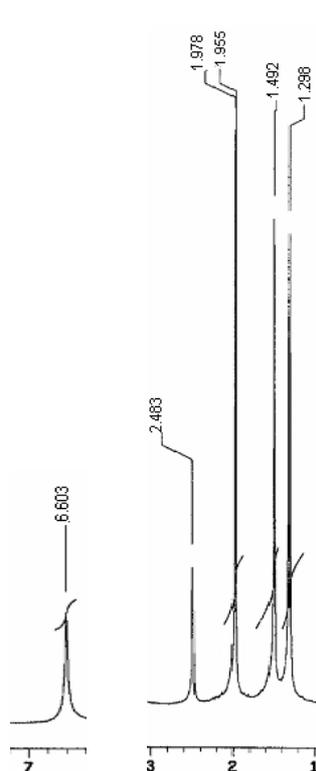


Figura 9 – sinais de RMN-<sup>1</sup>H, obtido em DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz, característicos para o produto monoacetilado **27a**.

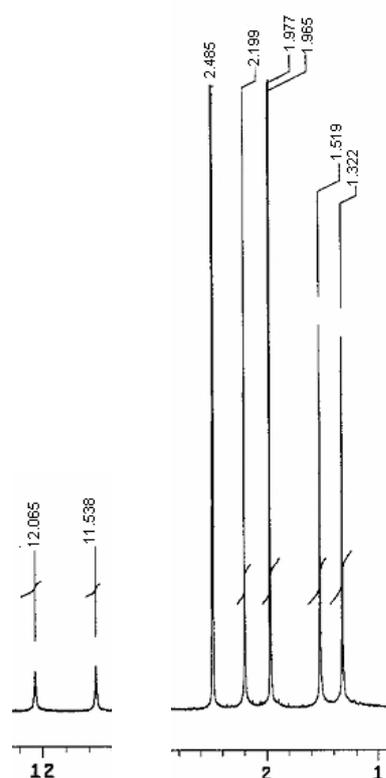


Figura 10 – sinais de RMN-<sup>1</sup>H, obtido em DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz, característicos para o produto diacetilado **27b**.

Apesar dos produtos **27a** e **27b** serem obtidos como misturas a partir da acetilação com peneira molecular 13X/KCl em 2,5 ou 8 h, é possível obter o composto **27a** como único produto da reação em 82% de rendimento (Rend.<sup>14</sup> = 43%), diminuindo o tempo reacional para 20 minutos de aquecimento com o mesmo catalisador (PMo 13X/KCl). Também é possível obter somente o produto diacetilado **27b** com o emprego da peneira molecular 13X (sem tratamento com solução de KCl) em 8 h de aquecimento. Estes resultados sugerem que o catalisador 13X/KCl é não só o mais reativo, como também o mais seletivo frente às reações estudadas.

### 2',3',5'-O-triacetilxantosina (30)

Uma série de tentativas para a acetilação do composto **23** e obtenção do produto **30** foram realizadas e em todas as vezes foi obtido um óleo viscoso, cujo espectro de RMN-<sup>1</sup>H apresentava uma mistura complexa, que não pôde ser identificada. Tentativas de purificação deste óleo por coluna cromatográfica utilizando diferentes eluentes não foram bem sucedidas, pois os espectros de RMN-

$^1\text{H}$  ainda mostraram a presença de subprodutos e impurezas. Por fim, testou-se uma forma de tratamento alternativo para a reação bruta. Desta forma, a mistura reacional foi filtrada em uma cama alternada de celite e sílica gel e lavada com uma mistura de AcOEt/MeOH 70:30 (outras combinações de solventes testadas não forneceram resultados satisfatórios). Depois da evaporação do solvente obteve-se um sólido levemente amarelado, que foi recristalizado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexano fornecendo um sólido branco com ponto de fusão 135-137 °C. A reação foi repetida por mais duas vezes com o mesmo catalisador (PMo 13X) a fim de otimizar o tratamento e em seguida foram testados outros sólidos (Tabela 3, reações 14-16), que forneceram o produto desejado em menores tempos reacionais e em melhores rendimentos. Por se tratar de um composto ainda não descrito na literatura, o ponto de fusão neste caso não foi de grande ajuda para caracterizar o composto **30**, apenas para verificar que este foi obtido em bom grau de pureza.

Pelo espectro de Infravermelho (anexo 8.4.1), observou-se o desaparecimento da intensa banda de O-H em torno de  $3300\text{ cm}^{-1}$  e o aparecimento das bandas em  $1749$  e em  $1232\text{ cm}^{-1}$ , características dos estiramentos C=O e C-O de ésteres, respectivamente, indicando que grupos hidróxi no anel ribosídeo foram acetilados, mas nenhuma conclusão pode ser tirada quanto ao número de hidroxilas que foram eventualmente acetiladas. Já pela análise do espectro de RMN- $^1\text{H}$  (anexo 8.4.2) observa-se a presença de dois singletos em 2,04 e 2,10 ppm respectivos a 3 e 6 hidrogênios metílicos, respectivamente, indicando que 3 hidroxilas foram acetiladas. Evidências de que as três hidroxilas acetiladas correspondem àquelas presentes no anel ribosídeo, e não do anel purínico, são suportadas pelo forte efeito de deslocamento a um campo mais baixo dos hidrogênios 2', 3' e 5' em relação ao nucleosídeo de partida (**23**), de 5,52, 5,21 e 3,92-4,12 para 5,88, 5,52 e 4,25-4,39 ppm, respectivamente. O hidrogênio ligado ao N1 do anel purínico aparece como um sinal largo em 10,33 ppm que é rapidamente trocado com  $\text{D}_2\text{O}$ . No espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (anexo 8.4.3), além da presença dos 3 carbonos metílicos em 25,64, 25,78 e 25,96 ppm, também são observados três carbonos carbonílicos na região de 174-176 ppm. A análise elementar (CHN) para o composto, além de comprovar a estrutura da molécula, também mostra que o produto acetilado mantém as duas moléculas de água presentes no material de partida.

#### 4.1.2.1 Influência de outros cátions de compensação

De acordo com Breck,<sup>45</sup> a basicidade de uma peneira molecular depende do tamanho do raio do cátion de neutralização, assim, comparando metais alcalinos a basicidade cresce na seguinte ordem:  $\text{Li} < \text{Na} < \text{K} < \text{Cs}$ . Como já havíamos confirmado experimentalmente que a troca do sódio por potássio diminui sensivelmente o tempo de reação de acetilação e aumenta significativamente o rendimento, resolveu-se testar a influência da troca do sódio estrutural por um cátion menos básico que o cátion original (sódio) e outro mais básico que o potássio (Tabela 4). Desta forma, tratou-se a peneira molecular 13X com soluções de LiCl e CsCl 1M, de maneira análoga ao tratamento feito com KCl 1M (seção 5.2.1). A eficiência destes catalisadores foi testada em acetilações da inosina (**8**). Os resultados obtidos foram de acordo com o esperado, pois na presença da peneira molecular 13X/CsCl (Tabela 4, reação 1) o produto acetilado **20** foi obtido em excelente rendimento (91%) em menos de 1 h de aquecimento. Já a troca com lítio diminuiu sensivelmente a atividade catalítica da peneira molecular 13X/LiCl, por tornar a reação mais lenta, visto que após 2 h sob aquecimento ainda havia muito nucleosídeo de partida remanescente no meio reacional e o rendimento da reação após recristalização foi inferior a 60% (Tabela 4, reação 3). A reação foi interrompida após 2 h, para manter o padrão da peneira molecular 13X/KCl (Tabela 4, reação 2), onde o produto **20** foi obtido em 90% de rendimento em 2 h de aquecimento. Na reação com 13X/CsCl, removeu-se o aquecimento em menos de 1 h, pois não havia mais mancha do material de partida na placa de CCD. Estas observações comprovam que a presença do íon  $\text{Cs}^+$  (de maior raio iônico) torna o catalisador ainda mais eficiente que o  $\text{K}^+$ , e que a reação de acetilação deve seguir um mecanismo via catálise básica.

Tabela 4 – Influência dos cátions de diferentes raios iônicos na acetilação de inosina (**8**).

Reação	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
1	PMo 13X/CsCl	1	91
2	PMo 13X/KCl	2	90
3	PMo 13X/LiCl	2	60

#### 4.1.2.2 Acetilação de nucleosídeos via irradiação de microondas

Tendo em vista a expansão das possibilidades sintéticas empregando catálise heterogênea, foram estudadas também algumas reações de acetilação via irradiação por energia de microondas.

Para proceder às reações no equipamento de microondas, inicialmente preparou-se as reações em um frasco especial de *pyrex*, similar a um tubo de ensaio com parede de vidro reforçadas, que acompanha o equipamento. Em seguida programou-se o sistema com as condições desejadas, conforme Tabela 5. Com a ausência de dados na literatura relativos a acetilação empregando energia de microondas, inicialmente surgiram algumas dificuldades na seleção dos parâmetros. A partir da consulta ao manual do equipamento,<sup>50</sup> obteve-se a informação de que a temperatura ideal de uma reação no microondas é de aproximadamente 10 °C acima da temperatura utilizada no aquecimento convencional. Assim, como no aquecimento convencional a reação foi feita a 100 °C, utilizou-se uma temperatura máxima de aproximadamente 120 °C no equipamento de microondas. O resfriamento simultâneo com ar comprimido durante a irradiação foi testado em uma única reação, e por não ter apresentado alterações no curso da reação não foi selecionado nas reações subseqüentes, por questões econômicas. No quesito solvente, pela ausência do Ac<sub>2</sub>O na lista dos solventes fornecida pelo programa “CEM Chem Driver” optou-se pela opção “sem solvente”.

Além destes, outros parâmetros como agitação também foram selecionados. O tempo de rampa é o tempo necessário para o sistema reacional atingir as condições desejadas. Em todas as reações realizadas o tempo de rampa escolhido foi de 1 minuto, embora os parâmetros selecionados fossem atingidos em um tempo bastante inferior.

Tabela 5 – Acetilação de nucleosídeos via irradiação de microondas.<sup>a</sup>

Reaç.	Substrato	Catalisador	Tempo (min) <sup>b</sup>	Pot. Máx. (W) <sup>c</sup>	Temp. máx. (°C) <sup>d</sup>	Prod.	Rend. <sup>e</sup> (%)
1	Inosina	13X/KCl	11	50	120	<b>20</b>	79
2		13X	13	50	120		43
3	Guanosina	13X/KCl	12	50	120	<b>21</b>	66
4		13X	13	100	120		<5
5	Uridina	13X/KCl	6	100	130	<b>31</b>	80
6		13X	9	100	120		68

<sup>a</sup> Em todas as reações foram aplicados 100 PSI de pressão.

<sup>b</sup> Tempo total da reação após pulsos de irradiação de 3-4 min (sem considerar o tempo de rampa).

<sup>c</sup> Potência máxima programada no equipamento.

<sup>d</sup> Temperatura máxima programada no equipamento.

<sup>e</sup> Produto isolado.

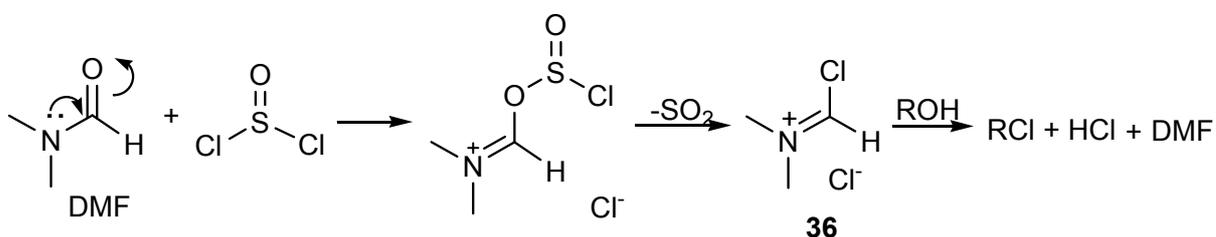
Resultados preliminares com as peneiras moleculares 13X e 13X/KCl demonstraram que o tempo reacional pode ser drasticamente reduzido sob condições de microondas. Entretanto, o aquecimento convencional para os mesmos substratos estudados forneceu os respectivos produtos da acetilação em melhores rendimentos. Enquanto o aquecimento convencional forneceu o composto **20** em 2 h de aquecimento e 90% de rendimento (Tabela 3, reação 1), é possível obter o respectivo produto **20** em apenas 11 min com o uso de energia de microondas, porém em rendimento menor (79%).

Mais uma vez foi possível observar a atividade catalítica superior da peneira molecular 13X/KCl em relação ao uso de 13X original, especialmente na acetilação da guanosina (**9**), onde o 13X forneceu o produto triacetilado **21** em rendimento inferior a 5%, ao passo que o catalisador previamente tratado com solução de KCl forneceu o respectivo produto em 66% (Tabela 5, reações 3 e 4, respectivamente).

#### 4.1.3 Substituição do grupamento O=C–NH por SH–C=N na posição 6- do anel purina – preparação de 2',3',5'-O-triacetilinosina (13)

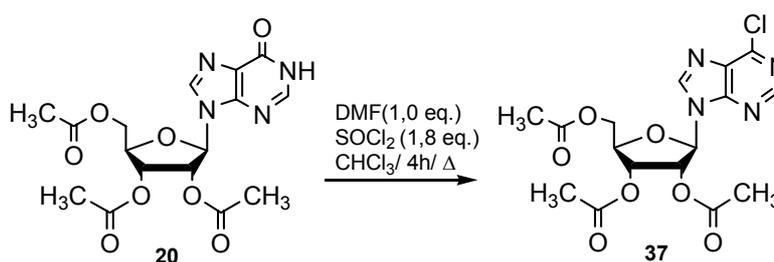
Com os grupos hidroxila do anel ribosídico protegidos, na forma de acetato, é possível fazer a conversão do grupo O=C–NH por SH–C=N do anel purínico da inosina. Esta foi realizada utilizando-se o procedimento descrito por Ikehara *et al.*,<sup>58</sup> onde o processo de tionação é feito em duas etapas.

A primeira etapa da síntese (Esquema 13) consiste em promover uma substituição nucleofílica aromática do grupo  $O=C-NH$ , na posição 6-, por  $Cl-C=N$  a partir da reação com o intermediário clorado **36** por sua vez gerado a partir da reação entre DMF e  $SOCl_2$ , conforme Esquema 13. Foram empregados solventes e reagentes anidros (ou devidamente secos) além de tubos secantes de cloreto de cálcio e de atmosfera de  $N_2$ , deixando-se o substrato **8** reagir com o aduto da reação entre DMF e  $SOCl_2$  **37** em clorofórmio por 4 h a 70-75 °C, conforme descrito na literatura.<sup>58</sup> Os compostos apresentaram boa solubilidade nos solventes utilizados, facilitando o andamento da reação.



Esquema 13 – Cloração de álcoois e geração do intermediário clorado **36**.

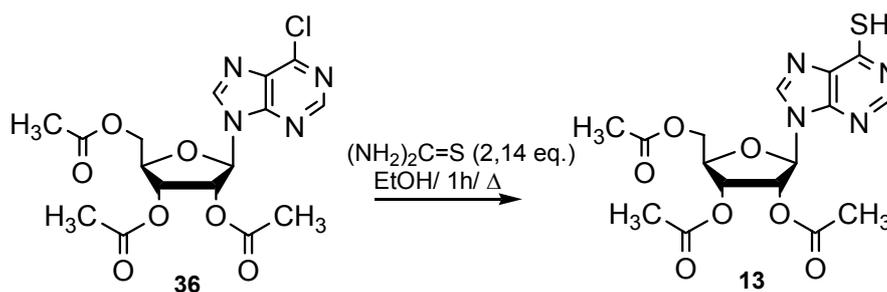
O óleo amarelo resultante, possivelmente o derivado 2',3',5'-O-triacetil-6-cloro inosina (**37**) (Esquema 14),<sup>58</sup> é o precursor da etapa de tionação, onde a introdução do grupo tiol é efetuada a partir de uma reação de substituição utilizando tiouréia. Tentativas de isolamento do derivado 6-cloroinosina **37** não apresentaram resultados satisfatórios, dessa forma, o material não foi caracterizado, sendo imediatamente utilizado na etapa seguinte.



Esquema 14 – Preparação do intermediário clorado **37**.

Na segunda etapa da reação (Esquema 15), o óleo foi solubilizado em EtOH e em seguida tiouréia foi adicionada à solução. Nos primeiros 10 min da reação já pode ser observada a formação de produto através do aparecimento de um precipitado claro, o que indica que a reação é rápida e o produto esperado não

apresenta boa solubilidade no meio. Após 1,10 h a 95 °C, o precipitado foi filtrado, lavado com água e MeOH e caracterizado por ponto de fusão e Infravermelho. O P.f. > 236 °C (P.f.<sup>55</sup> 252-253 °C) e o desaparecimento da banda em 1706 cm<sup>-1</sup>, característica do estiramento C=O do anel purínico, no espectro de Infravermelho do produto de reação, indicam a conversão de O=C–NH → SH–C=N. A 2',3',5'-O-triacetiltioinosina (**13**) foi obtida com rendimento de 80%, após otimização da reação realizada com mudanças nas condições reacionais descritas na literatura.<sup>58</sup>



Esquema 15 – Síntese do derivado 2',3',5'-O-triacetiltioinosina (**13**).

É importante ressaltar que nas reações em que foram utilizados reagentes não anidros o composto **13** foi obtido com rendimentos baixos (30-35%) e conversão incompleta, fato verificado pelo espectro de Infravermelho pela presença da banda de absorção em 1700 cm<sup>-1</sup>, característica do estiramento C=O do anel purínico da inosina de partida, o que não é verificado nas reações sob condições anidras.

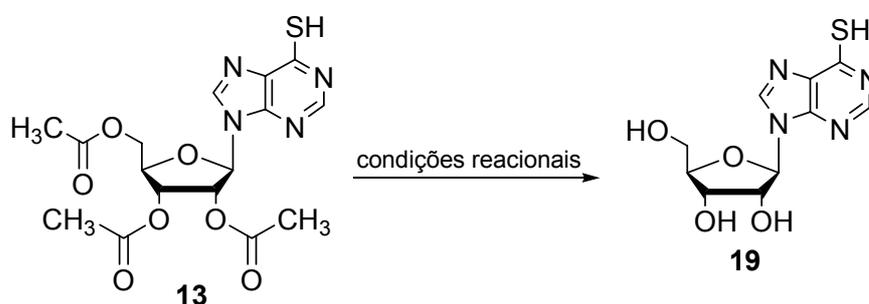
#### 4.1.4 Preparação da tioinosina (**19**)

Na alcoólise de ésteres, um álcool é capaz de remover o grupo alcóxido do éster através de transesterificação. No entanto, para deslocar o equilíbrio para a direita torna-se necessário usar o álcool responsável pela alcoólise em grande excesso relativamente à quantidade de éster. Esta transesterificação poder ser tanto catalisada por ácidos como por bases, seguindo mecanismos semelhantes.<sup>59</sup>

Os álcalis também promovem hidrólise dos ésteres por fornecerem um reagente fortemente nucleófilo, o HO<sup>-</sup>. A reação é irreversível, pois o íon carboxilato formado é estabilizado por ressonância e denota pouca tendência a reagir com álcoois.<sup>6b</sup>

Em trabalhos anteriores<sup>60</sup> foram realizadas reações de solvólise empregando vários métodos, geralmente em meio básico usando-se NaHCO<sub>3</sub>/MeOH,<sup>17</sup>

NaOH/EtOH,<sup>17</sup> NH<sub>3</sub>/MeOH,<sup>55</sup> e Et<sub>3</sub>N /MeOH/H<sub>2</sub>O.<sup>61,62</sup> Dentre as reações de solvólise estudadas, aquelas que apresentaram melhores resultados foram NH<sub>3</sub>/MeOH e Et<sub>3</sub>N/H<sub>2</sub>O/MeOH, sendo que a última foi mais efetiva por apresentar maior rendimento (95%) e por gerar menos dificuldades no preparo da reação, sendo a mais indicada para a desacetilação da 2',3',5'-O-triacetiltioinosina (**13**). Com o objetivo de estudar esta etapa, foram realizadas reações de solvólise empregando várias condições reacionais, usando-se Et<sub>3</sub>N/MeOH/H<sub>2</sub>O e o composto **13** como substrato da reação. As reações de solvólise estudadas estão resumidas no Esquema 16 e na Tabela 6.



Esquema 16 – Solvólise do derivado triacetilado **13**.

Tabela 6 – Reação de solvólise e as respectivas condições reacionais.<sup>a</sup>

Reação	Condições reacionais		Rend. (%)
	Et <sub>3</sub> N (eq.)	Tempo (h)	
1	14,6	24	95
2	14,6	6	97
3	7,3	24	98
4	7,3	6	96

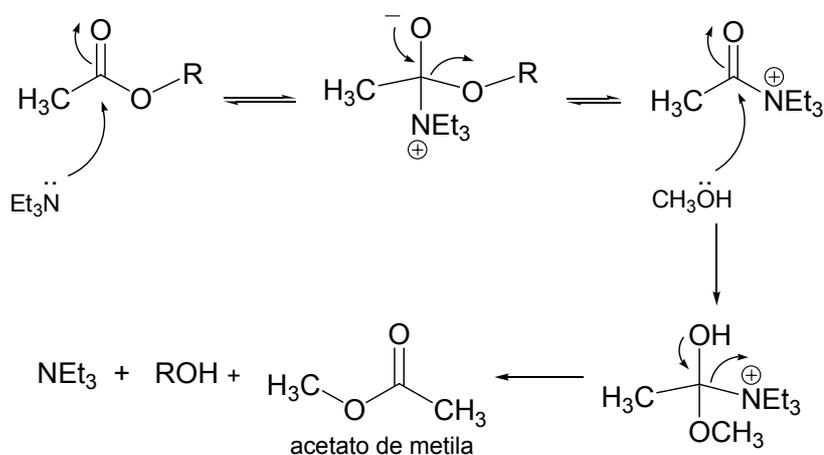
<sup>a</sup> 2',3',5'-O-triacetiltioinosina (**13**): 1 mmol; MeOH/H<sub>2</sub>O (2,5:1): 14 mL.

O objetivo da solvólise é promover a reação de clivagem dos grupos acetil a partir de condições reacionais com tratamento simplificado e formação de subprodutos voláteis, como o éster correspondente ao álcool utilizado (acetato de metila), além do próprio reagente (Et<sub>3</sub>N) utilizada como catalisador, que podem ser retirados do meio reacional por vácuo. Para proceder a reação, foi preparada uma solução com Et<sub>3</sub>N/MeOH/H<sub>2</sub>O, conforme Tabela 6, e sobre esta foi adicionado o substrato, 2',3',5'-O-triacetiltioinosina (**13**), que rapidamente solubilizou no meio reacional. O acompanhamento da reação foi feito por CCD usando uma solução de

AcOEt/MeOH 1:1, monitorando o consumo do material de partida. A reação ficou sob agitação magnética à t.a., em seguida foi evaporada no rotaevaporador e o sólido obtido foi recristalizado em MeOH. O ponto de fusão obtido para o sólido, 213-215 °C, está de acordo com os valores da literatura relatados para a tioinosina (**19**) (P.f.<sup>55</sup> = 209-211 °C, P.f.<sup>51</sup> = 221-223 °C). O espectro de Infravermelho apresenta o aparecimento de uma banda de absorção em 3377 cm<sup>-1</sup>, característica de estiramentos O-H e o desaparecimento da banda correspondente ao éster inicial em 1748 cm<sup>-1</sup>, indicando que o composto foi desacetilado, confirmando o sucesso da reação.

O comportamento da reação foi o mesmo em todas as condições reacionais e os produtos foram obtidos em excelentes rendimentos (95-98%) e apresentaram características físicas (P.f. e espectro de Infravermelho) semelhantes. Este fato comprova que a reação pode ser realizada com sucesso em qualquer uma das condições relatadas na Tabela 6.

Um provável mecanismo para a reação está apresentado no Esquema 17, com formação de subprodutos voláteis.

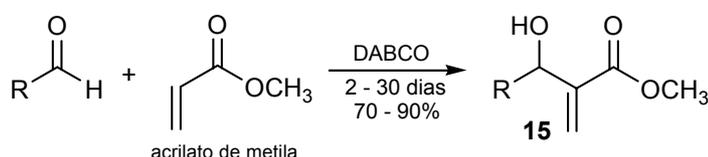


**Esquema 17 – Mecanismo proposto para a remoção dos grupos acetil**

#### 4.2 PARTE B: Preparação dos derivados acetilados de Morita-Baylis-Hillman

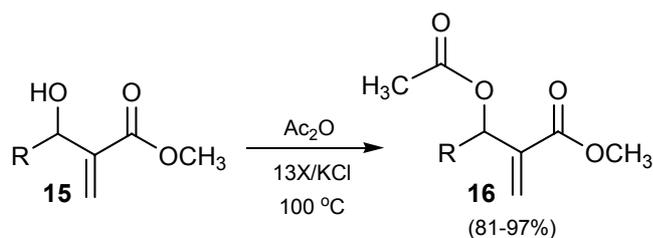
As dificuldades experimentais encontradas na preparação de derivados acetilados de Morita-Baylis-Hillman pelos métodos convencionais descritos na literatura<sup>24,26</sup> e os excelentes resultados obtidos na acetilação de nucleosídeos empregando catálise heterogênea motivaram a aplicação desta nova e eficiente metodologia na acetilação de  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxi ésteres (**15**).

Os álcoois **15** foram previamente preparados pelo doutorando Luciano Fernandes,<sup>63</sup> a partir da reação de Morita-Baylis-Hillman, utilizando os correspondentes aldeídos na presença de acrilato de metila e DABCO (Esquema 18).



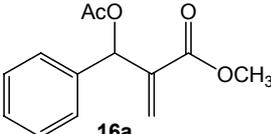
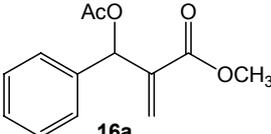
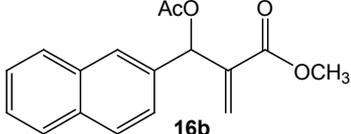
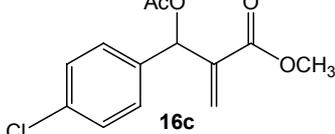
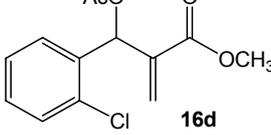
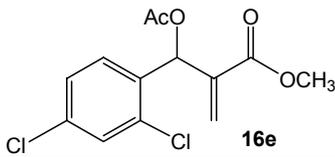
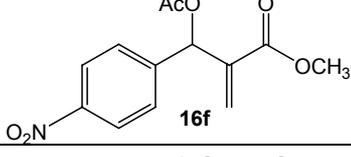
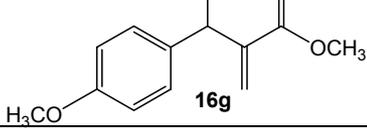
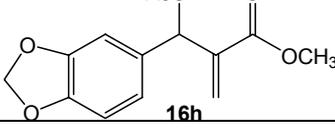
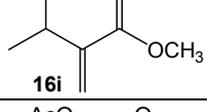
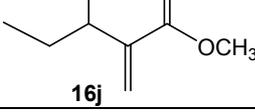
Esquema 18 – Preparação dos  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxi ésteres **15**.

Em seguida, estes álcoois foram submetidos a reações de acetilação usando  $\text{Ac}_2\text{O}$  como agente acetilante na presença de catalisadores sólidos (Esquema 19). Inicialmente optou-se pelo catalisador de caráter básico que se destacou na acetilação de nucleosídeos, peneira molecular 13X/KCl (Tabela 7). Bons resultados foram obtidos, pois os respectivos produtos foram formados em altos rendimentos, após filtração a vácuo (para separar o catalisador do meio reacional), lavagem com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seguida da filtração em cama alternada de celite e sílica gel e eluição com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (para reter o  $\text{AcOH}$  formado como subproduto da reação e impurezas) e posterior concentração do produto final pela evaporação do solvente em rotaevaporador.



Esquema 19 – Acetilação de  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidróxi ésteres (**15**) com peneira molecular.

Tabela 7 – Acetilação de  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidróxi ésteres 15 com  $\text{Ac}_2\text{O}$  a 100 °C

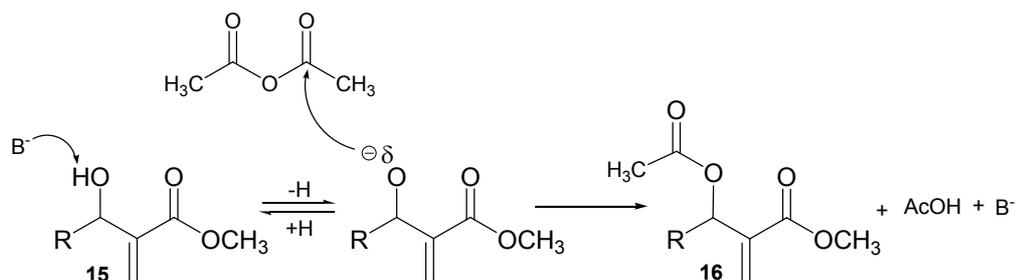
Reação	substrato	Produto	Tempo (h)	Rend. (%) <sup>a</sup>
1			2,5	97
2	<b>a</b>		2,5 <sup>b</sup>	97
3			2,5 <sup>c</sup>	93
4			2,5 <sup>d</sup>	93
5			<b>b</b>	2
6			1,5	90
7	<b>c</b>		2 <sup>b</sup>	93
8			2 <sup>c</sup>	93
9			2 <sup>d</sup>	93
10	<b>d</b>		1,5	84
11	<b>e</b>		1,5	95
12	<b>f</b>		3	91
13	<b>g</b>		3	91
14			8 <sup>e</sup>	80
15	<b>h</b>		1,5	88
16			18 <sup>e</sup>	85
17			1,7 <sup>f</sup>	91
18			2,1 <sup>g</sup>	85
19	<b>i</b>		2	81
20	<b>j</b>		3	81

<sup>a</sup> Rendimento em massa do produto isolado.<sup>b</sup> 1<sup>a</sup> reutilização do catalisador sem tratamento prévio.<sup>c</sup> 2<sup>a</sup> reutilização do catalisador sem tratamento prévio.<sup>d</sup> 3<sup>a</sup> reutilização do catalisador sem tratamento prévio.<sup>e</sup> Reação feita a 50 °C.<sup>f</sup> Adição de AcONa (2,0 eq.) ao meio reacional.<sup>g</sup> Adição de AcOH (2,0 eq.) ao meio reacional.

Entretanto, um controle no tempo de reação foi necessário, pois acetatos alílicos contendo grupos doadores de elétrons sofrem isomerização lenta para os correspondentes acetatos **17** sob aquecimento prolongado (detectado por RMN-<sup>1</sup>H). A acetilação para **16g** e **16h** também pode ser feita a temperaturas inferiores (50 °C), embora o tempo reacional seja muito superior ao tempo da reação feita a 100 °C (Tabela 7, reações 14 e 16). Porém, pode ser uma boa condição para reações mais sensíveis a altas temperaturas.

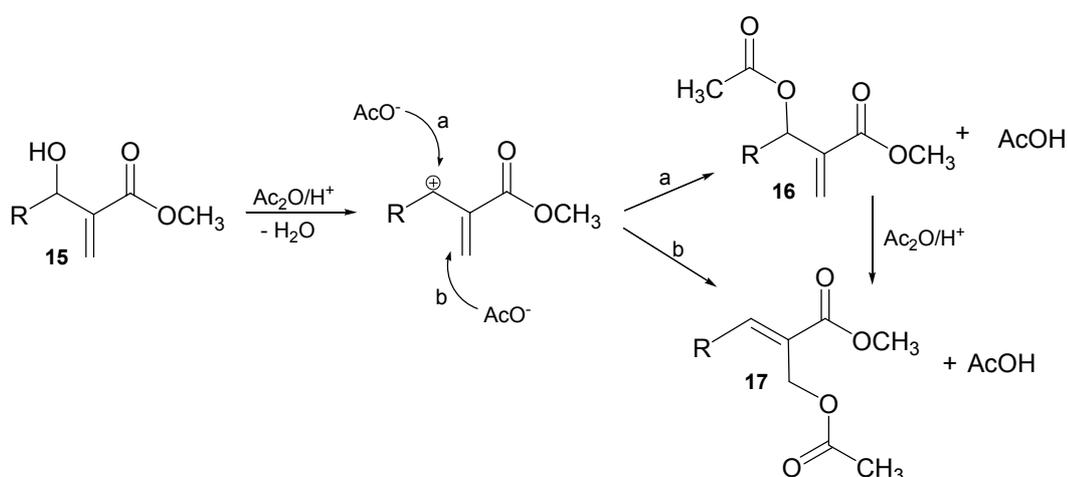
Verificou-se que após o uso prolongado de Ac<sub>2</sub>O, com consecutivas aberturas do frasco, a qualidade deste reagente foi prejudicada, pois em algumas reações (substratos **g** e **h**) obteve-se uma mistura dos acetatos **16** e **17**. Além disso, os rendimentos para as estas reações sofreram um decréscimo significativo, o que não foi observado com o emprego de Ac<sub>2</sub>O de boa qualidade.

Com a observação destes resultados, estudou-se reações usando AcOH e acetato de vinila como agentes acetilantes, porém baixas conversões para os produtos acetilados foram observados e em nenhuma reação verificou-se a formação de um único produto. Portanto, com o intuito de estudar um provável mecanismo de reação, realizou-se duas reações distintas com a adição em cada uma, de 2 equivalentes de AcONa ou AcOH ao meio reacional. A partir destas, foi possível observar que a presença de AcONa como base aditiva aumenta a eficiência da reação, com formação de um único produto **16h** (Tabela 7, reação 17). Por outro lado, a adição de AcOH causou um decréscimo na velocidade da reação (Tabela 7, reação 18), que pode ser proveniente da possível desativação parcial dos sítios básicos do catalisador. Além disso, forneceu o respectivo produto acetilado **16h** em menores rendimentos e com a presença de traços do produto rearranjado **17h**, evidenciando que a reação com formação do produto **16** ocorre com maior eficiência via um mecanismo básico (Esquema 20).



**Esquema 20 – Mecanismo via catálise básica proposto para a formação do produto 16.**

Fortes indícios da formação inicial do acetato **16** seguida da isomerização para o produto **17** são observados pelo acompanhamento das reações por CCD, que mostram uma mancha inicial (de maior Rf) correspondente ao acetato **16**, com posterior desaparecimento desta e aparecimento de outra de menor Rf, relativo ao composto **17**. Uma reação de controle feita sob as mesmas condições, tratando o produto **16** com Amberlist-15<sup>®</sup>/Ac<sub>2</sub>O, fornece o isômero **17**. Entretanto, não é possível saber se a formação do acetato **17** é proveniente somente de uma isomerização de **16** ou pode ser formado diretamente do material de partida, via formação de um carbocátion alílico (Esquema 21), pois a mancha de menor Rf (respectiva ao éster **17**) aparece antes do desaparecimento total da mancha correspondente ao material de partida. Entretanto, pode-se afirmar que há um efeito do grupo R envolvido no mecanismo da reação, pois álcoois que possuem grupos doadores de elétrons favorecem a formação do produto **17**, enquanto grupos retiradores de elétrons fornecem apenas “traços” do isômero **17** junto com o produto **16**.



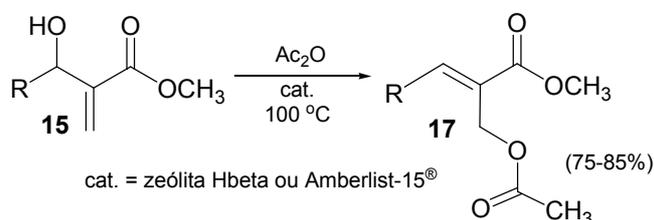
**Esquema 21 – Mecanismo via catálise ácida proposto para a formação dos produtos 16 e 17.**

Para verificar a importância da participação de 13X/KCl na reação foi realizada uma reação na ausência do catalisador e fortes evidências da participação deste foram provadas pelo controle realizado, que levou ao produto **16** em baixa conversão (33%).

Além disso, foi estudada a possibilidade de utilizações seguidas do catalisador e observou-se que mesmo depois de quatro utilizações, o catalisador mantém sua atividade catalítica original. Neste caso, é importante salientar o interesse de se reutilizar o catalisador com o mesmo substrato, pois resíduos de material de partida ou produto podem ficar impregnados no sólido. Daí a importância de lavar o catalisador várias vezes com diclorometano (ou outro solvente que solubilize o produto), evitando ao máximo a perda de material.

#### 4.2.1 Emprego de catalisadores sólidos com caráter ácido

De forma a investigar a possibilidade de obtenção dos acetatos **16** e **17** seletivamente em diferentes meios reacionais (ácidos e básicos), resolveu-se estudar o comportamento de catalisadores com caráter ácido (Tabela 8).



**Esquema 22 – Acetilação seletiva de derivados de Morita-Baylis-Hillman **15** promovida por catalisadores ácidos a  $100\text{ }^\circ\text{C}$**

Tabela 8 – Acetilação seletiva de derivados de Morita-Baylis-Hillman **15** promovida por catalisadores ácidos a 100 °C.

Reação	Catalisador	R	Tempo (h)	Conversão (%) <sup>a</sup>		Prod.	Rend. (%) <sup>b</sup>
				<b>16</b>	<b>17</b>		
1	Zeólita HZSM-5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1	100		<b>16a</b>	74
2	Zeólita ZSM-5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,5	100		<b>16a</b>	68
3	Zeólita HBeta	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4		100	<b>17a</b>	75
4	Zeólita HBeta	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,2		100	<b>17g</b>	85
5	Zeólita HBeta	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	100		<b>16f</b>	90
6	Amberlist-15 <sup>®</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,5		100	<b>17a</b>	83
7	Amberlist-15 <sup>®</sup>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0,5	100		<b>16f</b>	86
8	Amberlist-15 <sup>®</sup>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	50	50		
9	Amberlist-15 <sup>®</sup>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6	40	60		
10	Amberlist-15 <sup>®</sup>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1			<sup>c</sup>	

<sup>a</sup> Conversão (%): determinada por integração de RMN-<sup>1</sup>H da mistura bruta (~95% pureza).

<sup>b</sup> Produtos isolados. <sup>c</sup> Obtenção de uma mistura complexa.

A literatura<sup>24,26</sup> descreve a formação do produto rearranjado **17** em duas etapas a partir da acetilação do álcool **16**, utilizando cloretos de acetila na presença de Et<sub>3</sub>N, seguida do tratamento do produto acetilado **16** com DABCO/THF em refluxo. Entretanto, neste trabalho obteve-se diretamente os produtos **16** ou **17** de forma seletiva, dependendo do catalisador empregado (Tabelas 7 e 8). Em geral, catalisadores mais ácidos promovem mais rapidamente a conversão para o produto rearranjado **17** (Esquema 22). Notadamente, zeólitas ZSM-5 e HZSM-5 (reações 1 e 2) promovem conversões limpas do álcool **15a** para o acetato **16a**, enquanto o uso de Amberlist-15<sup>®</sup> (uma resina fortemente ácida composta por poliestireno sulfonado) e a zeólita Hbeta fornecem o produto rearranjado **17a** em bons rendimentos (Tabela 8, reações 6 e 3, respectivamente). A substituição aromática nos substratos também deve influenciar no mecanismo da reação. O derivado **15g**, com grupo doador de elétrons, pode ser facilmente convertido no acetato rearranjado **17g** em poucos minutos com a zeólita Hbeta (reação 4), mas na presença de Amberlist-15<sup>®</sup> sofre decomposição (reação 10), que pode ser observada no complexo espectro de RMN-<sup>1</sup>H, obtido a partir da análise do produto bruto. Por outro lado, a presença de grupos retiradores de elétrons afeta significativamente a velocidade da reação e a respectiva conversão para o produto rearranjado, pois, mesmo em 3 h sob

aquecimento a 100 °C apenas 50% do acetato rearranjado **17f** (Tabela 8, reação 8) foi formado a partir de **15f**. Além disso, em 6 h de aquecimento sob condições ácidas mais severas esta conversão não variou muito, pois foi observada apenas a formação do acetato rearranjado **17f** em cerca de 60% (reação 9).

### Caracterização dos produtos **16**

A acetilação dos compostos (**15a–15j**) foi verificada pelos respectivos espectros de Infravermelho, que mostram o desaparecimento do sinal intenso em torno de 3300 cm<sup>-1</sup> relativo à ligação O-H do álcool de partida e o aparecimento das bandas em aproximadamente 1740 e 1220 cm<sup>-1</sup> correspondentes aos estiramentos C=O e C-O de éster, respectivamente.

**Tabela 9 – Deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos para os derivados **16****

Prod.	R	$\delta_H$ (ppm)				$\delta_C$ (ppm)	
		CH <sub>3</sub> CO	H <sub>2</sub> C=	H <sub>2</sub> C=	HCO	CH <sub>3</sub> CO	H <sub>2</sub> C=
<b>16a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,10 (s)	5,86 (s)	6,40 (s)	6,68 (s)		
<b>16b</b>	2-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	2,11 (s)	5,95 (s)	6,46 (s)	6,87 (s)	21,39	126,26
<b>16c</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,12 (s)	5,64 (s)	6,47 (s)	6,62 (s)		
<b>16d</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,11 (s)	5,64 (s)	6,46 (s)	7,03 (s)	21,08	128,11
<b>16e</b>	2,4-(Cl) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	2,11 (s)	5,69 (s)	6,47 (s)	6,96 (s)	21,05	128,16
<b>16f</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,13 (s)	5,97 (s)	6,46 (s)	6,70 (s)		
<b>16g</b>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,08 (s)	5,88 (s)	6,37 (s)	6,63 (s)		
<b>16h</b>	3,4-(OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	2,10 (s)	5,88 (s)	6,38 (s)	6,59 (s)		
<b>16i</b>	CH <sub>3</sub>	2,03 (s)	5,65 (q)	6,78 (s)	6,24 (s)		
<b>16j</b>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	2,06 (s)	5,54 (t)	6,74 (s)	6,27 (s)	21,28	125,50

Pela análise dos espectros de RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C (anexos 8.6 a 8.9) observou-se a presença de um singlete entre 2,03-2,12 ppm (integração de 3H) confirmando a acetilação do álcool de partida, já os sinais equivalentes a 1 hidrogênio na região de 5,54-5,95 ppm (relativo ao hidrogênio metílico ligado ao grupo acetilóxi) e a presença de dois singletos em torno de 6,0-6,50 ppm (correspondentes aos hidrogênios metilênicos) indicam a formação do produto **16** (Tabela 9). A caracterização de **16** também foi comprovada pelos espectros de RMN-<sup>13</sup>C, pela presença do sinal entre 21,00-21,40 ppm, características de carbono de metila ligado a carbonila (identificado pelo espectro de DEPT). Em torno de 70 ppm aparece um sinal relativo ao carbono ligado ao grupo acetilóxi. O carbono

metilênico aparece em 125-128 ppm e em 165-169 ppm aparecem 2 sinais referentes aos carbonos carbonílicos.

O composto **16e** pôde ser caracterizado ainda por análise elementar, onde as porcentagens de carbono e hidrogênio para o calculado e o experimental apresentam pequenas variações, mas dentro dos limites aceitos (até 0,4%).

### Caracterização dos produtos 17

A formação das estruturas isoméricas **17a** e **17g** é observada apenas na presença de um catalisador ácido (Tabela 7). Amberlist-15<sup>®</sup>, por apresentar maior acidez, formou o produto **17a** em menor tempo (30 min) e em maior rendimento (83%), em comparação com a zeólita Hbeta que, além de formar o produto em 4 h, fornece um rendimento de 75%. Contudo, o tratamento para a reação empregando zeólita Hbeta é mais simples, pois além de fornecer um espectro de ressonância mais limpo, existe a necessidade de se promover um tratamento aquoso para a remoção de resíduos de Amberlist-15<sup>®</sup>.

**Tabela 10 – Deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos para os derivados 17**

Prod.	R	$\delta_H$ (ppm)			$\delta_C$ (ppm)	
		CH <sub>3</sub> CO	H <sub>2</sub> CO	HC=	CH <sub>3</sub> CO	HC=
<b>17a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,10 (s)	4,95 (s)	7,99 (s)	---	---
<b>17g</b>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,11 (s)	4,97 (s)	7,93 (s)	21,23	59,84

Já a formação do produto rearranjado **17g** é obtido em 100% de conversão e em bom rendimento (85%) em apenas 30 min a 100 °C, quando o álcool **15g** é tratado com Ac<sub>2</sub>O empregando a zeólita Hbeta (Tabela 8, reação 4). Por outro lado, o emprego de Amberlist-15<sup>®</sup> como catalisador ácido promoveu decomposição deste material, verificado por uma mistura complexa observada no espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Tabela 8, reação 10).

As estruturas dos composto **17a** e **17g** foram comprovadas pelo espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Tabela 10) (anexo 8.10.1 e 8.11.2, respectivamente), pois o espectro apresenta um singleto em 2,10 ppm referente aos 3 hidrogênios metílicos do grupo acetil, um singleto em 4,95-4,97 ppm respectivo aos dois hidrogênios do carbono metilênios e um singleto em 7,93-7,99 ppm, correspondente ao hidrogênio olefínico

desprotegido devido ao efeito da C=O (posição  $\beta$ ), comprovando a formação do produto rearranjado.

Além disso, o composto **17g** foi submetido a espectroscopia de RMN- $^{13}\text{C}$  (anexo 8.11.3) que auxiliou na confirmação da estrutura, devido principalmente ao sinal em 59,84 ppm relativo ao carbono metínico ligado ao oxigênio do grupo acetil.

#### 4.2.2 Acetilação de derivados de Morita-Baylis-Hillman via irradiação de microondas

A tentativa de acetilação usando energia de microondas não forneceu resultados muito satisfatórios, considerando o tempo de irradiação e o baixa conversão para o acetato **16** (Tabela 11). Mas há possibilidades de formação somente do produto **16a** em aproximadamente 35 minutos, pois em 25 minutos de irradiação ainda há material de partida remanescente (reação 2) e em 45 min (reação 3) observa-se a presença de pequenas quantidades do produto rearranjado, indicando a possibilidade de obtenção dos dois produtos isolados pelo controle do tempo de irradiação.

Tabela 11 – Tentativa de acetilação de derivados de Morita-Baylis-Hillman **15** empregando energia de microondas ( $\text{Ac}_2\text{O}$ , 13X/KCl, 120 °C).<sup>a</sup>

Reação	R	Tempo (min) <sup>b</sup>	Conversão (%) <sup>c</sup>	
			16	17
1		16	64	---
2	$\text{C}_6\text{H}_5$	25	85	---
3		45	90	10
4	$4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	16	75	---
5	$4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	15	80	---

<sup>a</sup> Em todas reações foram aplicados 100 W de potência e 50 PSI de pressão.

<sup>b</sup> Tempo total de irradiação: 4 pulsos consecutivos de 3-4 min sem incluir o tempo de rampa (1 min).

<sup>c</sup> Conversão dos produtos (%) determinada por integração de RMN- $^1\text{H}$  da mistura bruta.

## 5 PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 Reagentes e instrumentação

A determinação do ponto de fusão das substâncias sólidas foi realizada em aparelho Microquímica MQAPF301. Os espectros de Infravermelho para os compostos sólidos foram obtidos em pastilha de KBr e para os compostos líquidos em filme, em espectrofotômetro Perkin-Elmer FT-IR 1600 com sistema de registro computadorizado, na região de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ . Os espectros de RMN- $^1\text{H}$  e RMN- $^{13}\text{C}$  foram obtidos em aparelhos de RMN modelo Varian AS-400, em 400 e 100 MHz, respectivamente, usando TMS como padrão interno e DMSO- $\text{d}_6$  ou clorofórmio- $\text{d}_1$  ( $\text{CDCl}_3$ ) como solvente. Os deslocamentos químicos são expressos em parte por milhão ( $\delta$ ) em relação ao TMS, sendo as constantes de acoplamento ( $J$ ) apresentadas em Hertz (Hz). As análises elementares foram determinadas utilizando o equipamento Carlo Erba CHNS EA1110. As reações em microondas foram realizadas em Reator Discover tipo Explorer, marca CEM Corporation (Superlab).

Os solventes e reagentes empregados nas sínteses, caracterizações e purificações foram adquiridos de fontes comerciais (Aldrich, Merck, Fluka, Mallinckrodt, Nuclear, Synth, JT Baker), com exceção dos  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxi ésteres **15**, preparados pelo aluno de doutorado Luciano Fernandes (do grupo de pesquisa) e das zeólitas, preparadas e gentilmente fornecidas pelo grupo de pesquisa coordenado pela professora Sibeles B. C. Pergher, da URI, campus Erechim/RS. Os reagentes utilizados com purificação prévia foram cloreto de 4-clorobenzoíla, dimetilformamida, cloreto de tionila e de piridina, que foram tratados de acordo com procedimentos descritos na literatura.<sup>64</sup>

### 5.2 Procedimento para as reações

#### 5.2.1 Tratamento das peneiras moleculares com cloreto de potássio (PMo 13X/KCl)

Uma suspensão contendo aproximadamente 1,0 g de peneira molecular e 10 mL de uma solução de KCl 1M ficou sob agitação à temperatura ambiente por 15-18 h, em seguida foi filtrada a vácuo e lavada com o mínimo de água. Este

procedimento foi repetido mais uma vez e, por fim, levado à estufa por aproximadamente 3 h a 150 °C.

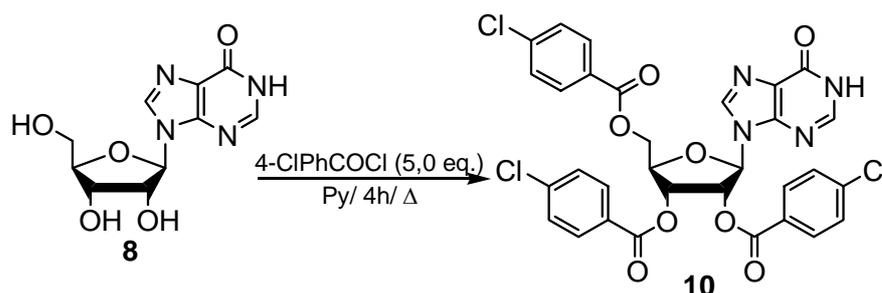
### 5.2.2 Preparação de derivados de nucleosídeos

Alguns nucleosídeos comerciais utilizados contêm água de hidratação em sua composição, são eles:

- Guanosina (**9**): mono-hidratada;
- 8-Bromoguanosina (**22**): di-hidratada;
- Xantosina (**23**): di-hidratada;
- 2',3'-O-Isopropilidenoguanosina (**27**): mono-hidratada.
- Os nucleosídeos inosina (**8**), uridina (**24**), citidina (**25**), 2',3'-O-isopropilidenoinosina (**26**) e 2',3'-O-isopropilidenouridina (**28**) não contêm água de hidratação.

Os cálculos para determinação das quantidades de reagentes usados nas reações e os rendimentos dos respectivos produtos formados foram calculados considerando as moléculas de água dos nucleosídeos de partida, com exceção do produto acetilado de 8-bromoguanosina **29**, pois não conservou as moléculas de água do material de partida.

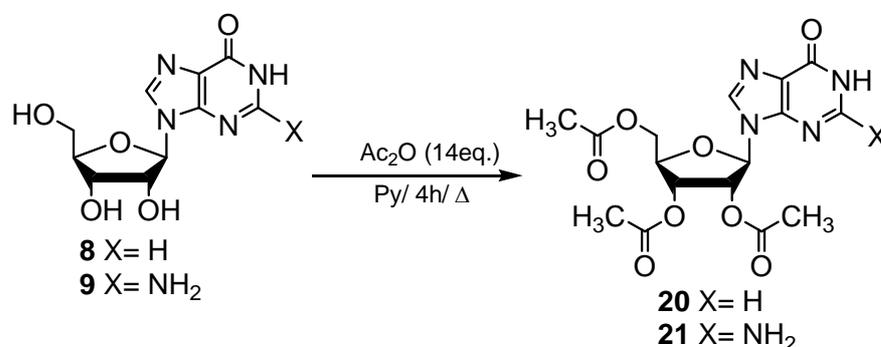
#### 5.2.2.1 Preparação da 2',3',5'-O-tri-(4-clorobenzoil)inosina **10**



Em um balão, protegido por um tubo secante de cloreto de cálcio, foram colocados 0,5 g (2,0 mmol) de inosina **8** e 5,0 mL (50,4 mmol) de piridina, a suspensão branca ficou sob agitação a 55 °C por 10 min e em seguida adicionou-se 1,2 mL (9,3 mmol) de cloreto de *p*-clorobenzoila. A mistura reacional ficou sob agitação a 67 °C por 3 h e a 43 °C por aproximadamente 1 h. Removeu-se o aquecimento e a mistura continuou sob agitação a temperatura ambiente por 12 h. A reação foi dissolvida em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavada com H<sub>2</sub>O, tratada com NaHCO<sub>3</sub> 10% e seca

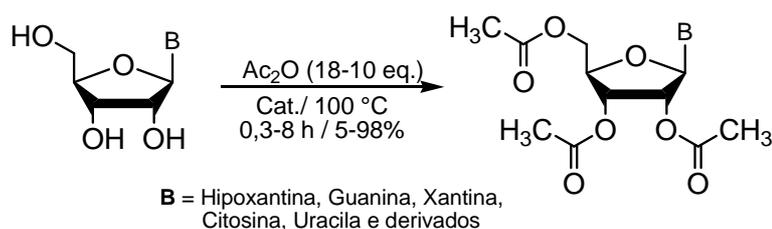
com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . O solvente foi evaporado no rotaevaporador e o sólido resultante coevaporado três vezes com EtOH. O produto obtido, sólido pastoso alaranjado, foi recristalizado com acetona/hexano, obtendo-se duas frações: a primeira, anidrido 4-clorobenzóico, com ponto de fusão 193-194 °C (P.f.<sup>54</sup> = 194,3 °C). IV (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1787 e 1722  $\text{cm}^{-1}$  (C=O anidridos de ácidos). A segunda fração forneceu um sólido amarelo correspondente a 2',3',5'-O-tri-(4-clorobenzoil)inosina **10**. Rend. 59%. P.f. = 124-130 °C (P.f.<sup>10</sup> = 147-149 °C). IV (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1730 (C=O éster), 1704 (C–O anel purínico), 1593 (C=N), 1268 e 1091 (C–O ésteres aromáticos).

### 5.2.2.2 Acetilação de inosina (**8**) e guanosina (**9**) na presença de piridina



A uma solução formada por 7,4 mmol do nucleosídeo e 105 mmol de anidrido acético foram adicionados 5,0 mL de piridina anidra. A mistura reacional foi protegida por um tubo secante de  $\text{CaCl}_2$  e deixada sob agitação magnética a 90 °C por 4 horas. Após esfriar, a reação foi diluída em água e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , a fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente evaporado em rotaevaporador. O sólido branco resultante foi coevaporado duas vezes com EtOH e recristalizado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexano. Rend. 75% (para o produto **20**) e 62% (para o **21**).

### 5.2.2.3 Procedimento geral para a síntese de nucleosídeos acetilados empregando catalisadores sólidos



Em um balão foram colocados 1,0 mmol do substrato, 0,6 g de catalisador e 8,0 a 10,0 mmol de  $\text{Ac}_2\text{O}$ , a mistura reacional ficou sob agitação magnética a 100 °C, pelo tempo descrito para cada composto a seguir. Após atingir a temperatura ambiente, a suspensão foi filtrada, o catalisador lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e o filtrado evaporado em rotaevaporador. O resíduo resultante foi solubilizado em AcOEt e extraído com  $\text{NaHCO}_3$  saturado (3X) e água (2X). Em seguida, as fases aquosas foram juntadas e retro-extraídas com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A fase orgânica (composta pelos extratos de AcOEt e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e o solvente evaporado, resultando em um sólido branco que posteriormente foi recristalizado conforme combinação de solventes **A-D**.

**Combinação A:**  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexano

**Combinação B:**  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /AcOEt/hexano

**Combinação C:** Acetona/hexano

**Combinação D:** AcOEt/MeOH 90:10/hexano

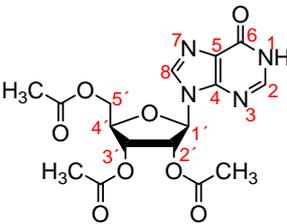
#### 5.2.2.4 Acetilação de nucleosídeos por irradiação de microondas

Em um frasco de *pyrex* no formato de um tubo de ensaio, porém com paredes mais espessas que acompanha o equipamento de microondas, foi colocada uma mistura de 0,5 mmol de substrato, 0,3 g de peneira molecular 13X/KCl e aproximadamente 1,0 mL de  $\text{Ac}_2\text{O}$ . Em seguida, o frasco foi vedado com um septo e a mistura reacional foi colocada no reator, sob sistema fechado, e submetida à potência máxima de 50 ou 100 W, a 50 PSI de pressão, temperatura máxima de 120 ou 130 °C. O tempo total de reação foi o somatório de 3 pulsos consecutivos de irradiação de 3 a 4 min sem contar o tempo de rampa (1 min) para cada pulso dado.

As variáveis como temperatura, tempo de irradiação, pressão e potência foram programadas no próprio equipamento. Além destes, outros parâmetros como agitação, tempo de rampa e a ausência de solvente também foram selecionados. Não foi ativado o uso do resfriamento simultâneo durante as irradiações de energia das microondas. Após cada pulso, a reação foi acompanhada por CCD (AcOEt:MeOH 80:20). Depois do desaparecimento da mancha correspondente ao material e partida, a mistura reacional foi tratada conforme procedimento 5.2.2.3.

Os resultados a seguir correspondem aos obtidos nas reações de acetilação feitas com aquecimento convencional e sob irradiação por microondas.

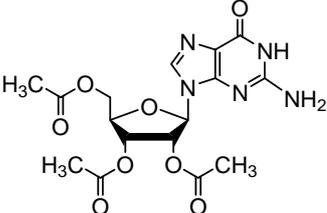
### 2',3',5'-O-triacetilinosina (20)

Produto	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
	13X/KCl	2	90
	13X	6	86
	5A/KCl	2	83
	4A/KCl	2	82
	4A	6	71
	5A	6	53
	13X/KCl <sup>a</sup>	11 min	79
	13X <sup>a</sup>	13 min	43

Combinação A; P.f. 239-241 °C (P.f.<sup>19</sup> 241 °C, P.f.<sup>55</sup> 236-238 °C); IV (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3007 e 3052 (CH aromático), 1752 (C=O éster), 1701 (C=O anel), 1231 (C–O éster); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,43 (m, 3H, H-4', H-5'a, H-5'b), 5,60 (t, J = 5,2 Hz, 1H, H-3'), 5,87 (t, J = 5,2 Hz, 1H, H-2'), 6,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H, H-1'), 8,24 (s, 1H, H-8) 8,32 (s, 1H, H-2), 12,9 (sl, 1H, H-N<sup>1</sup>).

<sup>a</sup> reações conduzidas sob irradiação de microondas.

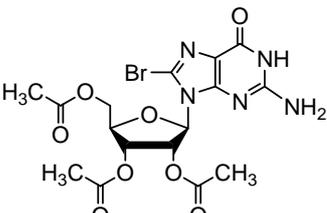
### 2',3',5'-O-triacetilguanosina (21)

Produto	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
	13X/KCl	3	90
	13X	6	78
	4A	6	74
	5A	6	50
	13X/KCl <sup>a</sup>	12 min	66
	13X <sup>a</sup>	13 min	<5

Combinação B; P.f. 218-221 °C (P.f.<sup>19</sup> 232 °C; P.f.<sup>51</sup> 225-227 °C); IV (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3463 e 3195 (NH<sub>2</sub>), 1749 (C=O éster), 1696 (C=O anel), 1222 (C–O éster); RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1,99 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 2,03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,20-4,40 (m, 3H, H-4', H-5'a, H-5'b), 5,47 (m, 1H, H-3'), 5,76 (m, 1H, H-2'), 5,96 (d, J = 6,4 Hz, 1H, H-1'), 6,52 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,91 (s, 1H, H-8), 10,72 (sl, 1H, H-N<sup>1</sup>); CHN calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>.H<sub>2</sub>O (%): C, 44,97; H, 4,95; N, 16,39. Experimental: C, 45,39; H, 5,03; N, 16,55.

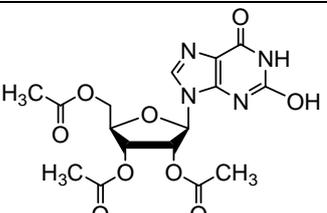
<sup>a</sup> reações feitas via irradiação de microondas.

**2',3',5'-O-triacetil-8-bromoguanosina (29)**

Produto	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
	13X/KCl	4	80
	4A/KCl	2,5	71

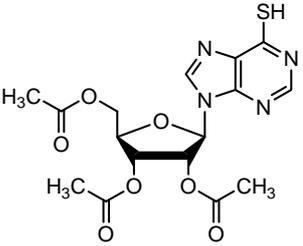
Combinação B; P.f.= 211-213 °C (P.f.<sup>65</sup> 214-217 °C); IV (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3430 e 3155 ( $\text{NH}_2$ ), 1750 (C=O éster), 1688 (C=O anel), 1238 (C–O éster); RMN-<sup>1</sup>H (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,98-2,10 (m, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 4,21-4,38 (m, 3H, H-4', H-5'a, H-5'b), 5,63 (m, 1H, H-3'), 5,86 (d, J = 4,5 Hz, 1H, H-1'), 5,99 (dd, J = 4,5 e 5,2 Hz, 1H, H-2'), 6,62 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 10,95 (sl, 1H, H-N<sup>1</sup>); CHNS calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>8</sub> (%): C, 39,36; H, 3,72; N, 16,37. Experimental: C, 39,54; H, 4,04; N, 13,71.

**2',3',5'-O-triacetilxantosina (30)**

Produto	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
	13X/KCl	1,5	89
	4A	3	76
	13X	6	46

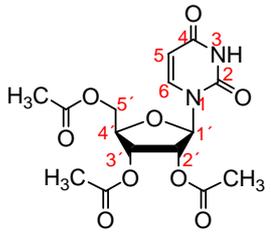
Combinação A; P.f. 135-137 °C; IV (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3475 (NH), 3194 (O–H), 1749 (C=O éster), 1700 (C=O anel), 1232 (C–O éster); RMN-<sup>1</sup>H (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,10 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 4,22-4,38 (m, 3H, H-4', H-5'a, H-5'b), 5,39 (m, 1H, H-3'), 5,66 (t, J = 5,5 Hz, 1H, H-2'), 6,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H-1'), 7,86 (s, 1H, H-8), 10,33 (s, 1H, troca com D<sub>2</sub>O); RMN-<sup>13</sup>C (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  25,64 (CH<sub>3</sub>), 25,78 (CH<sub>3</sub>), 25,96 (CH<sub>3</sub>), 68,40 (CH<sub>2</sub>), 75,16 (CH), 77,69 (CH), 84,80 (CH), 89,98 (CH), 120,72 (C), 139,40 (CH), 150,20 (C), 158,83 (C), 163,88 (C=O), 174,74 (C=O), 174,89 (C=O), 175,54 (C=O); CHNS calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>.2H<sub>2</sub>O (%): C, 43,05; H, 4,97; N, 12,55. Experimental: C, 43,28; H, 4,57; N, 12,74.

**2',3',5'-O-triacetiltioinosina (13)** (a partir da tioinosina (19) preparada na seção 4.1.4)

Produto	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
	13X/KCl	3,5	81
	4A/KCl	3,5	73

Combinação C; P.f. >236 °C (P.f.<sup>52</sup> 252-253 °C; P.f.<sup>55</sup> 214-216 °C); IV (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2732 (SH), 1748 (C=O éster), 1596 (C=N), 1241 (C-O éster); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,02 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 2,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,25 (dd, J = 6,5 e 13,0 Hz, 1H, H-5'a), 4,36-4,39 (m, 2H, H-4', H-5'b), 5,52 (dd, J = 4,5 e 6,0 Hz, 1H, H-3'), 5,88 (dd, J = 5,5 e 6,0 Hz, 1H, H-2'), 6,19 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H-1'), 8,23 (s, 1H, H-8), 8,49 (s, 1H, H-2); CHNS calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S (%): C, 46,83; H, 4,42; N, 13,65; S, 7,81. Experimental: C, 46,44; H, 4,60; N, 13,43; S, 7,73.

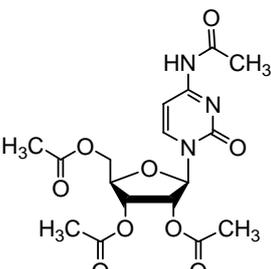
**2',3',5'-O-triacetiluridina (31)**

Produto	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
	13X/KCl	1,5	93
	5A/KCl	1,5	92
	4A/KCl	1,5	89
	13X	6	76
	4A	6	69
	13X/KCl <sup>a</sup>	6 min	80
	13X <sup>a</sup>	9 min	68

Não foi recristalizado; P.f. 127-128 °C (P.f.<sup>57</sup> 127-129 °C); IV (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3457 (NH), 3048 (CH aromático), 2921 (CH alifático), 1750 (C=O éster), 1688 (C=C), 1250 (C-O éster); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,34 (m, 3H, H-4', H-5'a, H-5'b), 5,33 (m, 2H, H-2', H-3'), 5,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-5), 6,03 (d, J = 4,8 Hz, 1H, H-1'), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-6), 9,28 (sl, 1H, H-N<sup>3</sup>).

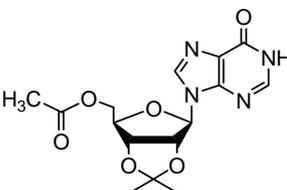
<sup>a</sup> reações feitas via irradiação de microondas.

**2',3',5'-O, N<sup>4</sup>-tetraacetilcitidina (32)<sup>56</sup>**

Produto	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
	13X/KCl	3	86
	5A/KCl	2,5	85
	13X	6	68
	4A	6	65

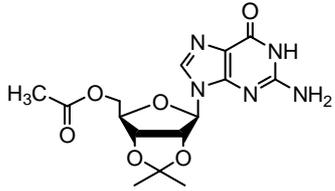
Não foi recristalizado; P.f. 166-168 °C (P.f.<sup>56a</sup> 171-172 °C); IV (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3290 (NH), 1747 (C=O éster), 1710 (C=O amida), 1669 (C=O anel), 1234 (C-O éster); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,37-4,41 (m, 3H, H-4', H-5'a, H-5'b), 5,30 (t, J = 5,5 Hz, 1H, H-3'), 5,42 (dd, J = 4,0 e 5,5 Hz, 1H, H-2'), 6,05 (d, J = 4,0 Hz, 1H, H-1'), 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-5), 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-6), 10,15 (sl, 1H, H-NAc).

**5'-O-acetil-2',3'-O-isopropilidenoinosina (33)**

Produto	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
	13X/KCl	3	82
	4A/KCl	2,5	78
	4A	7	55
	13X	7	54

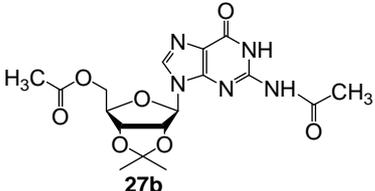
Combinação A; P.f. 228-230 °C (P.f.<sup>66</sup> 229-230 °C); IV (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3464 (NH), 1738 (C=O éster), 1711 (C=O anel), 1222 (C-O éster); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,25 (dd, J = 5,5 e 12,0 Hz, 1H, H-5'a), 4,35 (dd, J = 4,0 e 12,0 Hz, 1H, H-5'b), 4,52 (m, 1H, H-4'), 4,99 (dd, J = 3,5 e 5,5 Hz, 1H, H-3'), 5,34 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H-2'), 6,14 (s, 1H, H-1'), 7,96 (s, 1H, H-8), 8,26 (s, 1H, H-2), 13,15 (sl, 1H, H-N<sup>1</sup>).

**5'-O-acetil-2',3'-O-isopropilidenoguanosina (27a)**

Produto	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
	13X/KCl	0,3	82
	13X/KCl	2,5	61
	13X/KCl	2,5	50
	5A/KCl	2,5	43

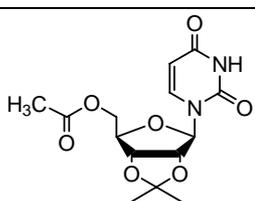
Combinação D; P.f. > 236 °C (P.f.<sup>14</sup> > 250 °C); IV (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3393 e 3130 (NH), 1726 (C=O éster), 1694 (C=O anel), 1251 (C–O éster); RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  1,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,08 (dd, J = 5,5 e 10,5 Hz, 1H, H-5'a), 4,19-4,25 (m, 2H, H-4', 5'b), 5,11 (m, 1H, H-3'), 5,24 (dd, J = 1,2 e 4,5 Hz, 1H, H-2'), 5,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H, H-1'), 6,60 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,83 (s, 1H, H-8), 10,80 (sl, 1H, H-N<sup>1</sup>); CHNS calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>·1H<sub>2</sub>O (%): C, 47,00; H, 5,52; N, 18,27. Experimental: C, 46,80; H, 5,50; N, 17,79.

**5'-O,N<sup>2</sup>-diacetil-2',3'-O-isopropilidenoguanosina (27b)**

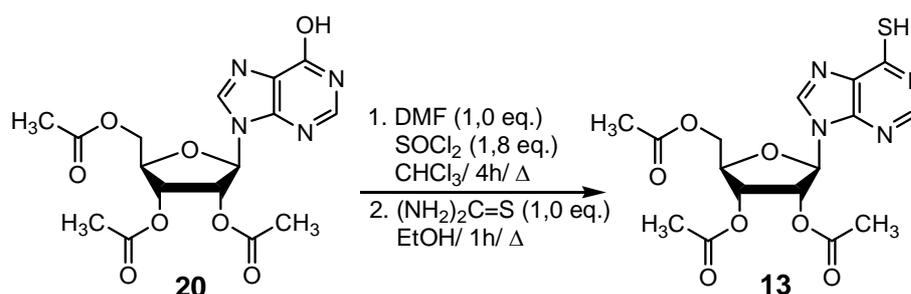
Produto	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
	13X	8	81

Combinação D; P.f. 124-125 °C; IV (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3454 (NH), 3178 (CH aromático), 1738 (C=O éster), 1708 (C=O anel), 1683 (C=O amida), 1250 (C–O éster); RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  1,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,08 (dd, J = 7,0 e 12,0 Hz, 1H, H-5'a), 4,19 (dd, J = 4,5 e 12,0 Hz, 1H, H-5'b), 4,30 (m, 1H, H-4'), 5,18 (dd, J = 3,5 e 6,5 Hz, 1H, H-3'), 5,30 (dd, J = 2,0 e 6,5 Hz, 1H, H-2'), 6,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H-1'), 8,16 (s, 1H, H-8), 11,54 (s, 1H, NH, troca com D<sub>2</sub>O), 12,07 (sl, 1H, NH, troca com D<sub>2</sub>O); RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  21,19 (CH<sub>3</sub>), 24,61 (CH<sub>3</sub>), 26,04 (CH<sub>3</sub>), 27,69 (CH<sub>3</sub>), 64,54 (CH<sub>2</sub>), 81,47 (CH), 84,29 (CH), 84,92 (CH), 89,24 (CH), 114,15 (C), 121,33 (C), 139,19 (CH), 148,56 (C), 148,64 (C), 155,46 (C=O), 170,76 (C=O), 174,23 (C=O); CHNS para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>·H<sub>2</sub>O (%): C, 48,00; H, 5,45; N, 16,46. Experimental: C, 47,92; H, 5,80; N, 16,41.

**5'-O-acetil-2',3'-O-isopropilidenouridina (34)<sup>67</sup>**

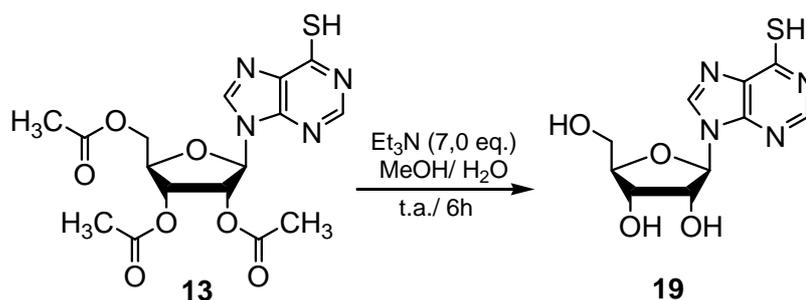
Produto	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
	13X/KCl	1,5	96
	4A/KCl	1,5	91
	4A	6	75

Combinação B: P.f. 145-146 °C; IV (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3437 (NH), 1736 (C=O éster), 1702 (C=O anel), 1249 (C–O éster); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 1,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,32 (m, 3H, H-4', H-5'a, H-5'b), 4,81 (dd, J = 5,5 e 6,0 Hz, 1H, H-3'), 5,01 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H-2'), 5,62 (s, 1H, H-1'), 5,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H-5), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H-6), 9,80 (sl, 1H, H-N<sup>3</sup>).

**5.2.3 Preparação da 2',3',5'-O-triacetiliosina 13**

Em um balão foram colocados 43 mL de CHCl<sub>3</sub> seguidos de 0,8 mL (10,8 mmol) de SOCl<sub>2</sub> e 0,5 mL (6,0 mmol) de DMF. Esta solução ficou sob agitação a temperatura ambiente e atmosfera de N<sub>2</sub> por 12 minutos, então adicionou-se 2,4 g (6,0 mmol) de 2',3',5'-O-triacetiliosina **20** e a reação foi deixada sob refluxo brando por 4 h. O solvente orgânico foi evaporado em rotaevaporador e o resíduo coevaporado por duas vezes com etanol. O resíduo oleoso resultante foi solubilizado em 35 mL de EtOH, foi adicionado aproximadamente 1,0 g (13,0 mmol) de tiouréia e a solução foi levada a 95 °C por 1:10 h. Após atingir a temperatura ambiente, o sólido precipitado foi filtrado e lavado com H<sub>2</sub>O e MeOH, resultando no 2',3',5'-O-triacetiliosina (**13**) como sólido branco. Rend. 50%. P.f. > 236 °C (P.f.<sup>55</sup> = 252-253 °C). IV (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2732 (SH), 1748 (C=O-éster), 1598 (C=N).

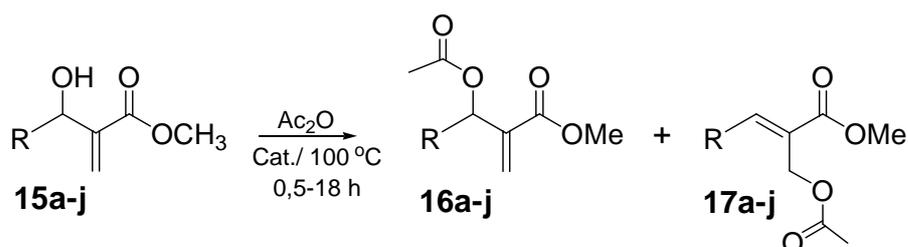
### 5.2.4 Preparação da tioinosina 19



Em um balão foram colocados 0,5 mL (3,2 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$ , 4,5 mL de MeOH e 1,8 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  e a esta solução, sob agitação, foram adicionados 0,18 g (0,44 mmol) de 2',3',5'-O-triacetilthioinosina **13**, ficando sob agitação à temperatura ambiente por 1:40 h. A mistura resultante foi evaporada em evaporador rotativo e o resíduo obtido foi coevaporado por duas vezes com EtOH. O sólido foi recristalizado em MeOH, obtendo-se 0,12 g de tioinosina **19**. Rend. 95%. P.f. = 213-215 °C (P.f.<sup>55</sup> = 209-211 °C, P.f.<sup>51</sup> = 221-223 °C). IV (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3293 (-OH), 2654 (SH), 1610 (C=N), 1208 (C=S).

### 5.2.5 Procedimento geral para a acetilação dos derivados de Morita-Baylis-Hillman 15a-j empregando catálise heterogênea

#### 5.2.5.1 Reações de acetilação empregando zeólitas ou peneiras moleculares



Para proceder a acetilação dos derivados de Morita-Baylis-Hillman, empregando zeólitas ou peneiras moleculares, preparou-se uma mistura de 1,0 mmol do substrato e 0,6 g de catalisador, adicionando-se em seguida 8-10 mmol de  $\text{Ac}_2\text{O}$ . A mistura reacional ficou sob agitação magnética a 100 °C, pelo tempo de reação descrito para cada produto a seguir. Após atingir a temperatura ambiente, a suspensão foi filtrada a vácuo, o catalisador foi lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , e o filtrado evaporado em rota evaporador. O resíduo resultante foi solubilizado em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e filtrado em cama alternada de celite e sílica gel. O solvente foi evaporado, fornecendo o respectivo produto da acetilação.

### 5.2.5.2 Reações de acetilação empregando Amberlist-15<sup>®</sup>

Para as reações de acetilação empregando amberlist 15<sup>®</sup> como catalisador sólido, preparou-se uma mistura de 1,0 mmol do substrato e 0,6 g de catalisador, adicionando-se em seguida 8-10 mmol de Ac<sub>2</sub>O. A mistura reacional ficou sob agitação magnética a 100 °C, pelo tempo de reação descrito para cada produto a seguir. Após atingir a temperatura ambiente, a suspensão foi filtrada por gravidade e o catalisador lavado com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O filtrado foi transferido para um funil de separação e lavado com NaHCO<sub>3</sub> saturado (3X) e água (2X), seco com com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e o solvente evaporado, resultando nos respectivos produtos da acetilação.

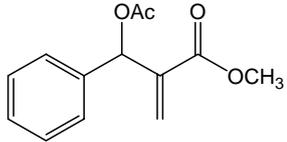
### 5.2.5.3 Acetilação dos derivados de Morita-Baylis-Hillman por irradiação de microondas

Para proceder a acetilação dos derivados de Morita-Baylis-Hillman via irradiação de microondas, utilizou-se as mesmas condições reacionais descritas no item 5.2.2.4. Entretanto, as reações foram acompanhadas por CCD (hexano/AcOEt 80:20) e o tratamento da mistura reacional após o término da reação, foi feito conforme item 5.2.5.1.

**OBS:** Os rendimentos constantes nas respectivas tabelas são correspondentes às massas dos produtos isolados.

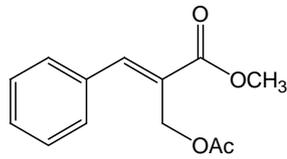
Os resultados a seguir correspondem aos obtidos nas reações de acetilação feitas com aquecimento convencional e sob irradiação por microondas.

**3-acetiloxi-3-fenil-2-metilenopropanoato de metila (16a)<sup>24-26</sup>**

Produto	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
	13X/KCl	2,5	97
	Zeólita HZSM-5	1,0	74
	Zeólita ZSM-5	0,5	68

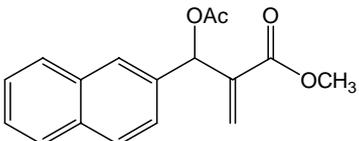
Óleo amarelo; Rf (Hexano:AcOEt 80:20) 0,38; RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,86 (s, 1H, H<sub>2</sub>C=), 6,40 (s, 1H, H<sub>2</sub>C=), 6,68 (s, 1H, HCO), 7,32-7,38 (m, 5H, aromático).

**(E)-2-(acetiloximetil)-3-fenil-2-propenoato de metila (17a)<sup>24,26</sup>**

Produto	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
	Amberlist-15 <sup>®</sup>	0,5	83
	Zeólita HBeta	4,0	75

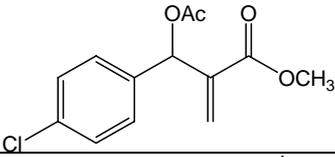
Óleo amarelo; IV (Filme,  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>) 3001, (CH aromático), 2954 (CH alifático), 1738 (C=O éster), 1720 (C=O éster), 1634 (C=C aromático), 1235 (C-O éster); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,95 (s, 2H, H<sub>2</sub>CO), 7,36-7,41 (m, 5H, aromáticos), 7,99 (s, 1H, HC=).

**3-acetiloxi-2-metileno-3-(2'-naftil)propanoato de metila (16b)**

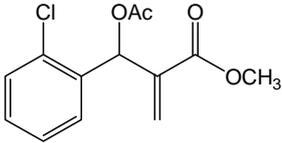
Produto	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
	13X/KCl	2	96

Óleo amarelo; IV (Filme,  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>) 3055 (CH aromático), 2952 (CH alifático), 1739 (C=O éster), 1720 (C=O éster), 1634 (C=C aromático), 1229 (C-O éster); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,95 (s, 1H, H<sub>2</sub>C=), 6,46 (s, 1H, H<sub>2</sub>C=), 6,87 (s, 1H, HCO), 6,47-7,50 (m, 3H, aromático), 7,82-7,87 (m, 4H, aromático); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ 21,39 (CH<sub>3</sub>), 52,32 (CH<sub>3</sub>), 73,48 (CH), 125,45 (CH), 126,26 (CH<sub>2</sub>), 126,52 (CH), 126,65 (CH), 127,37 (CH), 127,91 (CH), 128,44 (CH), 128,57 (CH), 133,32 (C), 133,47 (C), 135,34 (C), 139,78 (C), 165,70 (C=O), 169,74 (C=O).

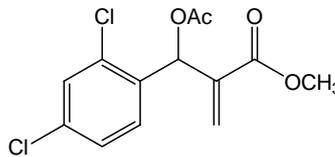
**3-acetiloxi-3-(4'-clorofenil)-2-metilenopropanoato de metila (16c)<sup>25</sup>**

Produto	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
	13X/KCl	1,5	90
<p>Óleo amarelo; RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,64 (s, 1H, H<sub>2</sub>C=), 6,47 (s, 1H, H<sub>2</sub>C=), 6,62 (s, 1H, HCO), 7,26-7,40 (m, 4H, aromático).</p>			

**3-acetiloxi-3-(2'-clorofenil)-2-metilenopropanoato de metila (16d)**

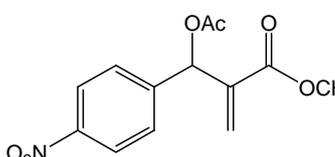
Produto	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
	13X/KCl	1,5	84
<p>Óleo amarelo; IV (Filme, ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2954 (CH alifático), 1739 (C=O éster), 1723 (C=O éster), 1636 (C=C aromático), 1226 (C-O éster); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2,11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,64 (s, 1H, H<sub>2</sub>C=), 6,46 (s, 1H, H<sub>2</sub>C=), 7,03 (s, 1H, HCO), 7,25-7,39 (m, 4H, aromático); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ 21,08 (CH<sub>3</sub>), 52,36 (CH<sub>3</sub>), 70,28 (CH), 127,14 (CH), 128,11 (CH<sub>2</sub>), 128,64 (CH), 129,86 (CH), 130,09 (CH), 133,89 (C), 135,57 (C), 138,40 (C), 165,57 (C=O), 169,42 (C=O).</p>			

**3-acetiloxi-3-(2',4'-diclorofenil)-2-metilenopropanoato de metila (16e)**

Produto	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
	13X/KCl	1,5	95

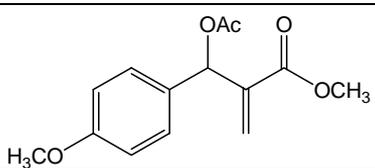
Sólido branco; P.f. 66,7-67,2 °C; Rf (Hexano:AcOEt 90:10) 0,39; IV (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2965 (CH alifático), 1745 (C=O éster), 1711 (C=O éster), 1641 (C=C aromático), 1227 (C–O éster); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,69 (s, 1H, H<sub>2</sub>C=), 6,47 (s, 1H, H<sub>2</sub>C=), 6,96 (s, 1H, HCO), 7,25-7,30 (m, 2H, aromático), 7,40 (s, 1H, aromático); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  21,05 (CH<sub>3</sub>), 52,42 (CH<sub>3</sub>), 69,87 (CH), 127,49 (CH), 128,16 (CH<sub>2</sub>), 129,68 (CH), 129,94 (CH), 134,32 (C), 134,70 (C), 135,11 (C), 138,04 (C), 165,36 (C=O), 169,31 (C=O); CHNS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (%):C, 51,51; H, 3,99. Experimental: C, 51,23 ; H, 4,15.

**3-acetiloxi-2-metileno-3-(4'-nitrofenil)propanoato de metila (16f)<sup>25</sup>**

Produto	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
	13X/KCl	3	91
	Zeolita HBeta	1	90
	Amberlist-15 <sup>®</sup>	0,5	86

Óleo amarelo; RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,97 (s, 1H, H<sub>2</sub>C=), 6,46 (s, 1H, H<sub>2</sub>C=), 6,70 (s, 1H, HCO), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H, aromático), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H, aromático).

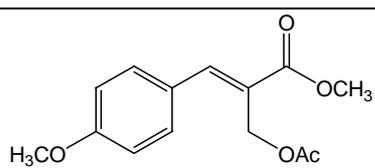
**3-acetiloxi-2-metileno-3-(4'-metoxifenil)propanoato de metila (16g)<sup>25,26</sup>**

Produto	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
	13X/KCl	3	91
	13X/KCl	8 <sup>a</sup>	80

Óleo amarelo; RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3,69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,87 (s, 1H, H<sub>2</sub>C=), 6,37 (s, 1H, H<sub>2</sub>C=), 6,63 (s, 1H, HCO), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H, aromático), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H, aromático).

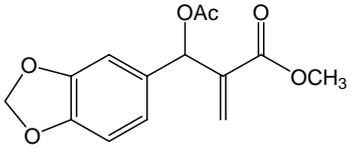
<sup>a</sup> reação feita à temperatura ambiente.

**(E)-2-(acetiloximetil)-3-(4'-metoxifenil)-2-propenoato de metila (17g)**

Produto	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
	Zeólita HBeta	0,2	85

Óleo amarelo; IR (filme,  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>) 3001 (CH aromático), 2953 (CH alifático), 1735 (C=O éster), 1712 (C=O éster), 1629 (C=C aromático), 1235 (C–O éster); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3,82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,97 (s, 2H, H<sub>2</sub>CO), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H, aromáticos), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H, aromáticos), 7,93 (s, 1H, CH=); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ 21,23 (CH<sub>3</sub>), 52,47 (CH<sub>3</sub>), 55,60 (CH<sub>3</sub>), 59,84 (CH<sub>2</sub>), 114,50 (2xCH), 124,29 (C), 126,91 (C), 131,80 (2xCH), 145,69 (CH), 161,13 (C), 167,92 (C=O), 171,17 (C=O).

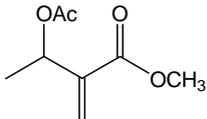
**3-acetiloxi-2-metileno-3-(3',4'-metilendioxifenil)propanoato de metila (16h)<sup>25</sup>**

Produto	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
	13X/KCl	1,5	88
	13X/KCl	18 <sup>a</sup>	85

Óleo amarelo; IV (filme,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3000-2900 (CH aromático), 1732 (banda larga,  $2\nu_{\text{C=O}}$  éster), 1634 (C=C aromático), 1232 (C–O éster); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,10 (s, 1H, CH<sub>3</sub>CO), 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,88 (s, 1H, H<sub>2</sub>C=), 5,95 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6,38 (s, 1H, H<sub>2</sub>C=), 6,59 (s, 1H, HCO), 6,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H, aromático), 6,86-6,88 (m, 2H, aromático).

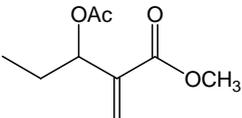
<sup>a</sup> reação feita 50 °C.

**3-acetiloxi-2-metilenoobutanoato de metila (16i)<sup>27</sup>**

Produto	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
	13X/KCl	2	81

Óleo amarelo; R<sub>f</sub> (Hexano:AcOEt 90:10) 0,51; RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,35 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,65 (q, J = 6,5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>C=), 5,78 (s, 1H, H<sub>2</sub>C=), 6,24 (s, 1H, HCO).

**3-acetiloxi-2-metileno-pentanoato de metila (16j)**

Produto	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
	13X/KCl	3	81

Óleo amarelo; IV (filme,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2972 (CH alifático), 1743 (C=O éster), 1718 (C=O éster), 1236 (C–O éster); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,66-1,78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,54 (t, J = 5,4 Hz, 1H, HCO), 5,74 (s, 1H, H<sub>2</sub>C=), 6,27 (s, 1H, H<sub>2</sub>C=); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9,73 (CH<sub>3</sub>), 21,28 (CH<sub>3</sub>), 27,38 (CH<sub>2</sub>), 52,19 (CH<sub>3</sub>), 73,06 (CH), 125,50 (CH<sub>2</sub>), 140,00 (C), 166,02 (C=O), 170,26 (C=O).

### 5.2.6 Reciclagem do catalisador

No final de cada reação, independente do substrato usado, o catalisador é filtrado, lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e deixado secar à temperatura ambiente, podendo ser reutilizado em seguida em outra reação sem tratamento prévio, mesmo após a quarta utilização. Em caso de perda de atividade, pode ser reativado conforme procedimento 5.2.1.

## 6. CONCLUSÕES

A preparação da tiosina **19** a partir de inosina **8** foi efetuada em 3 etapas e diferentes condições reacionais, em rendimento global de 53%. O uso de  $\text{Ac}_2\text{O}$  como agente acilante, em piridina, foi mais eficiente, por fornecer a inosina acetilada **20** em melhor rendimento que a acilação com 4-ClPhCOCl. Na etapa de tionação, observou-se que reagentes não-anidros acarretam em rendimentos mais baixos e produtos com significativo grau de impureza, o que não é verificado com o emprego de condições anidras. Para a clivagem dos grupos protetores foi verificada a versatilidade da reação de solvólise, com  $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  que apresentou excelentes rendimentos (>95%) nas diferentes condições reacionais estudadas.

A substituição do método de acetilação convencional, que emprega piridina como base catalítica, por um método alternativo mais limpo mostrou-se extremamente atraente. Desta forma, foi desenvolvida uma metodologia barata e operacionalmente simples para a acetilação de nucleosídeos com  $\text{Ac}_2\text{O}$  via catálise heterogênea na ausência de co-solventes. Os resultados satisfatórios obtidos estimularam a aplicação desta metodologia para a acetilação de  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidróxi ésteres (derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman). O novo método de acetilação se mostrou mais eficiente que o convencional, por fornecer os produtos acetilados em melhores rendimentos e empregar catalisadores sólidos de fácil remoção e com possibilidade de reutilização e reciclagem.<sup>68,69</sup>

- Os derivados acetilados de Morita-Baylis-Hillman **16** e **17** podem ser obtidos seletivamente de acordo com o catalisador empregado e o tempo de aquecimento. O mesmo acontece com o derivado 2',3'-O-isopropilidenoguanosina (**27**), que pode formar o produto mono **27a** ou diacetilado **27b**, com a escolha da condição adequada;
- Catalisadores com caráter ácido não foram eficientes na acetilação de nucleosídeos, entretanto, mostraram boa reatividade e seletividade para a acetilação dos derivados de Morita-Baylis-Hillman possuindo grupos doadores de elétrons. Já para os derivados que apresentam grupos retiradores de elétrons a reação é lenta e pouco seletiva;
- A tentativa de acetilação empregando energia de microondas foi bem sucedida para a acetilação de nucleosídeos, mas para a acetilação dos derivados de

Morita-Baylis-Hillman não se mostrou muito eficiente, devido aos longos tempos de irradiação necessários para a formação dos respectivos produtos acetilados;

- As possibilidades de reutilização do catalisador foram comprovadas pelos excelentes resultados obtidos, pois as reações realizadas com o catalisador reutilizado forneceram os produtos desejados em tempos reacionais e rendimentos semelhantes aos fornecidos pelo catalisador original, indicando que a atividade catalítica do sólido é mantida mesmo após a quarta utilização sem tratamento prévio no caso de derivados de Baylis-Hillman e até a terceira para os nucleosídeos;
- As principais vantagens deste método de acetilação, utilizando catálise heterogênea, frente ao convencional são o uso de reagentes baratos e não tóxicos, procedimento e tratamento reacional simples e limpo e fácil remoção do catalisador por filtração a vácuo, com a possibilidade de reutilizar o catalisador em uma série de reações sem necessidade de um tratamento prévio, além da possibilidade de reciclagem.

**7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1) PRADO, A. G. S. Química Verde, os Desafios da Química no Novo Milênio; *Quím. Nova* **2003**, *26*, 738-744.
- 2) Mc MURRY, J. Organic Chemistry, 4ª ed., USA: Brooks/Cole ed., 2000. vol. 2. p. 488-497.
- 3) TEMBA, E. S. C.; OLIVEIRA, I. M. F.; DONNICI, C. L. Álcoois Quirais: Métodos Químicos e Catalíticos de Obtenção por Redução Assimétrica; *Quím. Nova* **2003**, *26*, 112-122.
- 4) HOCEK, M.; HOLÝ, A.; VOTRUBA, I.; DVORÁKOVÁ, H. Synthesis and Cytostatic Activity of Substituted 6-Phenylpurine Bases and Nucleosides: Application of the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions of 6-Chloropurine Derivatives with Phenylboronic Acids; *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1817-1825.
- 5) RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; Farmacologia; 4ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 2001. p. 599-600.
- 6) (a) SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. Química Orgânica; 7ª ed., Rio de Janeiro: LTC, 2002, vol 2. p. 444. (b) SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. Química Orgânica; 7ª ed., Rio de Janeiro: LTC, 2002. vol 2, p. 101-103.
- 7) LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. Princípios de Bioquímica; 2ª ed., São Paulo: Sarvier, 1995. p. 242-245.
- 8) HANNA, B. N.; BHAHACHARYA, B. K.; ROBINS, R. K.; AVERY, T. L.; REVANKAR, G. R. Sulfinosine Congeners: Synthesis and Antitumor Activity in Mice of Certain N<sup>9</sup>-Alkylpurines and Purine Ribonucleosides; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 177-183.
- 9) CLERCQ, E. D.; FIELD, H. J. Antiviral Prodrugs – the Development of Successful Prodrug Strategies for Antiviral Chemotherapy; *Brit. J. Pharmacol.* **2006**, *147*, 1-11.
- 10) SÁ, M. M.; SILVEIRA, G. P.; CASTILHO, M. S.; PAVÃO, F.; OLIVA, G. Synthesis of Acylated Nucleosides and Ribonic-1,4-lactones as Inhibitors of Trypanosomal Glyceraldehyde-3-phosphate Dehydrogenase (gGAPDH); *Arkivoc* **2002**, *8*, 112-124.
- 11) LEITÃO, A.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G.; PUPO, M. T.; DE MARCHI, A. A.; VIEIRA, P. C.; SILVA, M. F. G. F.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V.; SÁ, M. M.; MORAIS, V. R. S.; MONTANARI, C. A. Structure–Activity Relationships of Novel Inhibitors of Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2199-2204.
- 12) PAVÃO, F.; CASTILHO, M. S.; PUPO, M. T.; DIAS, R. L. A.; CORREA, A. G.; FERNANDES, J. B.; DA SILVA, M. F. G. F.; MAFEZOLI, J.; VIEIRA, P. C.; OLIVA, O. Structure of Trypanosoma Cruzi Glycosomal Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase Complexed with Chalepin, a Natural Product Inhibitor, at 1.95 Å Resolution; *FEBS Lett.* **2002**, *520*, 13-17.
- 13) SARTORI, G.; BALLINI, R.; BIGI, F.; BOSICA, G.; MAGGI, R.; RIGHI, P. Protection (and Deprotection) of Functional Groups in Organic Synthesis by Heterogeneous Catalysis; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 199-250.
- 14) NOWAK, I.; ROBINS, M. J. Protection of the Amino Group of Adenosine and Guanosine Derivatives by Elaboration into a 2,5-Dimethylpyrrole Moiety; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3345-3348.
- 15) HERAVI, M. M.; BEHBAHANI, F. K. ZADSIRJAN, V.; OSKOOIE H. A. Copper (II) Sulfate Pentahydrate (CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O). A Green Catalyst for Solventless Acetylation of

- Alcohols and Phenols with Acetic Anhydride; *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 1045-1047;
- 16) ADINOLFI, M.; BARONE, G.; IADONISI, A.; SCHIATTARELLA, M. An Easy Approach for the Acetylation of Saccharidic Alcohols. Applicability for Regioselective Protections; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4661-4663.
  - 17) GREENE, T. W.; WUTS, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons: New York; 2<sup>nd</sup> ed., **1991**.
  - 18) DANISHEFSKY, S. J.; DENINNO, S. L.; CHEN, S.-H.; BOISVERT, L.; BARBACHYN, M. Fully Synthetic Stereoselective Routes to the Differentially Protected Subunits of the Tunicamycins; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5810-5818.
  - 19) BREDERECK, H.; MARTINI, A. Über Methylierte Nucleoside und Purine und Ihre Pharmakologischen Wirkungen, I. Mitteil.: Methylierung von Nucleosiden durch Diazomethan; *Chem. Ber.* **1947**, *80*, 401-405.
  - 20) MATSUDA, A. A Convenient Method for the Selective Acylation of Guanine Nucleosides; *Synthesis* **1986**, 385-386.
  - 21) (a) CIGANEK, E. Organic Reactions; New York: Wiley, 1997. vol. 51. p. 201. (b) BASAVIAH, D.; RAO, A. J.; SATYANARAYANA, T. Recent Advances in the Baylis-Hillman Reaction and Applications; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-892.
  - 22) ZHU, S.; HUDSON, T. H.; KYLE, D. E.; LIN, A. J. Synthesis and In Vitro Studies of Novel Pyrimidinyl Peptidomimetics as Potential Antimalarial Therapeutic Agents; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3491-3496.
  - 23) DAS, B.; CHOWDHURY, N.; BANERJEE, J.; MAJHI, A.; MAHENDER, G. A Facile Zn-Mediated Stereoselective Synthesis of (E)- and (Z)-Trisubstituted Alkenes from Baylis-Hillman Adducts in Water and Its Application; *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 358.
  - 24) MASON, P. H.; EMSLIE, N. D. Some Mechanistic and Synthetic Aspects of the DABCO Catalysed Rearrangement of Allylic Esters; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12001-12008.
  - 25) COELHO, F.; ALMEIDA, W. P.; MATEUS, C. R.; FURTADO, L. D.; GOUVEIA, J. C. F. The Influence of Protecting Groups on the Diastereoselectivity of Catalytic Heterogeneous Hydrogenation of Baylis-Hillman Adducts; *ARKIVOC* **2003**, *X*, 443-467.
  - 26) FOUCAUD, A.; EL GUEMMOUT, F. Préparation d'Amines Allyliques à partir d'Acyloxy-3 Méthylène-2 Propionates de Méthyle Substitués en 3 par un Groupement Aromatique ou Hétéroaromatique; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989**, 403-408.
  - 27) a) ANNUNZIATA, R.; BENAGLIA, M.; CINQUINI, M.; COZZI, F.; RAIMONDI, L. 1,3-Dipolar Cycloadditions to Baylis-Hillman Adducts: Rationale for the Observed Diastereoselectivity; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4697-4706. b) NASCIMENTO, M. G.; ZANOTTO, S. P.; MELEGARI, S. P.; FERNANDES, L.; SÁ, M. M. Resolution of  $\alpha$ -methylene- $\beta$ -hydroxy esters catalyzed by free and immobilized *Pseudomonas* sp. Lipase; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3111-3115.
  - 28) SANSEVERINO, A. M. Síntese Orgânica Limpa; *Quim. Nova* **2000**, *23*, 102-107.
  - 29) SILVA, F. M.; LACERDA, P. S. B.; JONES JR., J. Desenvolvimento Sustentável e Química Verde; *Quím. Nova* **2005**, *28*, 103-110.
  - 30) LENARDÃO, E. J.; FREITAG, R. A.; DABDOUD, M. J.; BATISTA, A. C. F. "Green Chemistry" – os 12 Princípios da Química Verde e sua Inserção nas Atividades de Ensino e Pesquisa; *Quím. Nova* **2003**, *26*, 123-129.

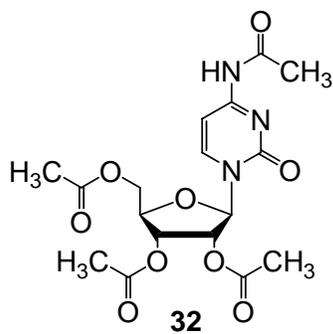
- 31) (a) CORMA, A.; GARCIA, H. Lewis Acids: From Conventional Homogeneous to Green Homogeneous and Heterogeneous Catalysis; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4307-4366.
- 32) BHASKAR, P. M.; LOGANATHAN, D. H-Beta Zeolite as an Efficient Catalyst for Per-O-Acetylation of Mono- and Disaccharides; *Synlett* **1999**, 129-131.
- 33) YADAV, V. K.; BABU, K. G.; MITTAL, M. KF-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> is an Efficient Solid Support Reagent for the Acetylation of Amines, Alcohols, and Phenols. Impeding Effect of Solvent on the Reaction Rate; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7047-7051.
- 34) YADAV, V. K.; BABU, K. G. Reactions on a Solid Surface. A Simple, Economical, and Efficient Acylation of Alcohols and Amines over Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 577.
- 35) BRETON, G. W. Selective Monoacetylation of Unsymmetrical Diols Catalyzed by Silica Gel-Supported Sodium Hydrogen Sulfate; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8952-8954.
- 36) (a) GATES, B. C. Catalytic Chemistry; 1<sup>a</sup> ed. John Wiley and Sons, 1992. (b) IMELIK, B.; NACCACHE, C.; COUDURIER, G.; BEN TAARIT, Y.; VEDRINE, J. C. Catalysis by Acid and Bases; Amsterdam: Science Publishers, 1985. vol. 20.
- 37) GATES, B. C.; KATZER, J. R.; SCHUIT, G. C. A. Chemistry of Catalytic Processes; McGraw-Hill Book Company, 1979.
- 38) SHELDON, R. A.; BEKKUM, H. van Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis; Federal Republic of Germany: Wiley-VCH, 2001.
- 39) WALLAU, M.; SCHUCHARDT, U. Catalysis by Metal-containing Zeolites: I. Basic Sites; *J. Braz. Chem. Soc.* **1995**, *6*, 393-403.
- 40) (a) SARTORI, G.; MAGGI, R.; RIGHI, P. Use of Solid Catalyst in Friedel-Crafts Acylation Reactions; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1077-1104. (b) CLARK, J. H.; MACQUARRIE, D. J. Heterogeneous Catalysis in Liquid Phase Transformations of Importance in the Industrial Preparation of Fine Chemicals; *Org. Process Res. Develop.* **1997**, *1*, 149-162.
- 41) BU, X.; FENG, P.; in YANG, P. The Chemistry of Crystalline Microporous and Open Framework Materials; USA: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. 2003.
- 42) SEN, S. E.; SMITH, S. M.; SULLIVAN, K. A. Organic Transformations Using Zeolites and Zeotype Materials; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12657-12698.
- 43) MARTINS, L.; CARDOSO, D. Aplicação Catalítica de Peneiras Moleculares Básicas e Mesoporosas; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 358-364.
- 44) GIANNETTO, G. P. Zeolitas: Propriedades y Aplicaciones Industriales; EDIT – Editora Innovación Tecnológica, 1999.
- 45) BRECK, D. W. Zeolite Molecular Sieves: Structure, Chemistry and Use; New York: Wiley, 1973.
- 46) SHERRY, H. S. The Ion-Exchange Properties of Zeolites. I. Univalent Ion Exchange in Synthetic Faujasite; *J. Phys. Chem.* **1968**, *70*, 1158-1168.
- 47) McCUSKER, L. B.; LIEBAU, F.; ENGELHARDT, G. Nomenclature of Structural and Compositional Characteristics of Ordered Microporous and Mesoporous Materials with Inorganic Hosts; *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 381-394.
- 48) [www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com), acessado em 29/06/2006.
- 49) FOLETTO, E. L.; KUNHEN, N. C. JOSÉ, H. J. Síntese da Zeólita ZSM-5 e suas Propriedades Estruturais após Troca Iônica com Cobre; *Cerâmica* **2000**, *46*, 210-213.
- 50) HAYES, B. L. Microwave Synthesis – Chemistry at the Speed of Light; USA: CEM Publishing, 2002. p. 157-165.

- 51) Catálogo Sigma-Aldrich Handbook of Fine Chemicals and Laboratory Equipment; USA: 2001-2002.
- 52) LEWIS, L. R.; ROBINS, R.; CHENG, C. C. The Preparation and Antitumor Properties of Acylated Derivatives of 6-Thiopurine Ribosides; *J. Med. Chem.* **1964**, 7, 200-204.
- 53) FOX, J. R.; WEMPEN, I.; HAMPTON, A.; DOERR, I. L. Thiation of Nucleosides. I. Synthesis of 2-Amino-6-Mercapto-9-β-D-Ribofuranosylpurine ("Thioguanosine") and Related Purine Nucleosides; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 1669-1675.
- 54) VOGEL, A. I. Textbook of Practical Organic Chemistry; 5<sup>th</sup> ed., England: Longman Scientific & Technical, 1989, 1351.
- 55) IKEHARA, M. Studies on Coenzyme Analogs. II. A convenient Synthesis of "Tioinosine"; *Chem. Pharm. Bull.* **1960**, 8, 367-368.
- 56) (a) MARTINEZ, A. P.; LEE, W. W.; GOODMAN, L. The Acetylation of 1-(β-D-Arabinofuranosyl)cytosine; *J. Org. Chem.* **1965**, 9, 268 (b) KUBOKI, A.; ISHIHARA, T.; KOBAYASHI, E.; OHTA, H.; ISHII, T.; INOUE, A.; MITSUDA, S.; MIYAZAKI, T.; KAJIHARA, Y.; SUGAI, T. Synthesis of Regioselectively Protected Forms of Cytidine Based on Enzyme-catalyzed Deacetylation as the Key Step; *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2000**, 64, 363.
- 57) SALADINO, R.; CRESTINI, C.; OCCHIONERO, F.; NICOLETTI, R. Ozonation of Thionucleosides. A New Chemical Transformation of 4-Thiouracil and 6-Thioguanine Nucleosides to Cytosine and Adenosine Counterparts; *Tetrahedron* **1995**, 51, 3607-3616.
- 58) IKEHARA, M.; UNO, H.; ISHIKAWA, F. Studies on Nucleosides and Nucleotides. 23. A Versatile Method for Replacement of the 6-Hydroxyl Group of Purine Nucleoside; *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, 12, 267-271.
- 59) MORRISON, R. T.; Boyd, R. N. Química Orgânica; 8<sup>a</sup> ed., Lisboa: Fundação C. Gulbenkian, **1986**, 10006.
- 60) BALDISSERA, R. A. Planejamento de Novos Agentes Anti-Chagásicos: Síntese e Avaliação Biológica de Nucleosídeos como Inibidores da Enzima Gliceraldeído-3-fosfato Desidrogenase Glicosomal (gGAPDH); Trabalho de Conclusão de Curso, UFSC, 2003.
- 61) TSUZUKI, K.; NAKAJIMA, Y.; WATANABE, T.; YANAGIYA, M.; MATSUMOTO, T. Total Synthesis of d1 Pedaldehyde; *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 982-989.
- 62) SRIVASTAVA, R. M.; OLIVEIRA, F. J. S.; SILVA, L. P.; FILHO, J. R. F.; OLIVEIRA, S. P.; LIMA, V. L. M. Synthesis and Hypolipidemic Activity of N-Phthalimidomethyl tetra-O-Acyl-α-D-Mannopyranosides; *Carbohydr. Res.* **2001**, 332, 335-340.
- 63) FERNANDES, L. Exame de Qualificação. Síntese de Heterociclos e Substâncias de Importância Biológica a partir de Produtos da Reação de Baylis-Hillman; Florianópolis: UFSC, 2003. Tese (Doutorado em Química), Universidade Federal de Santa Catarina, 2005.
- 64) PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. Purification of Laboratory Chemicals; 3<sup>rd</sup> ed., New York: Pergamon Press, 1998.
- 65) HOLMES, R. E.; ROBINS, R. K. Purine Nucleosides. VII. Direct Bromination of Adenosine, Deoxyadenosine, Guanosine, and Related Purine Nucleosides; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1242-1245.
- 66) CIUFFREDA, P.; LOSETO, A.; SANTANIELLO, E. Deamination of 5'-Substituted-2',3'-Isopropylidene Adenosine Derivatives Catalyzed by Adenosine Deaminase (ADA, EC 3.5.4.4) and Complementary Enzymatic Biotransformations Catalyzed by

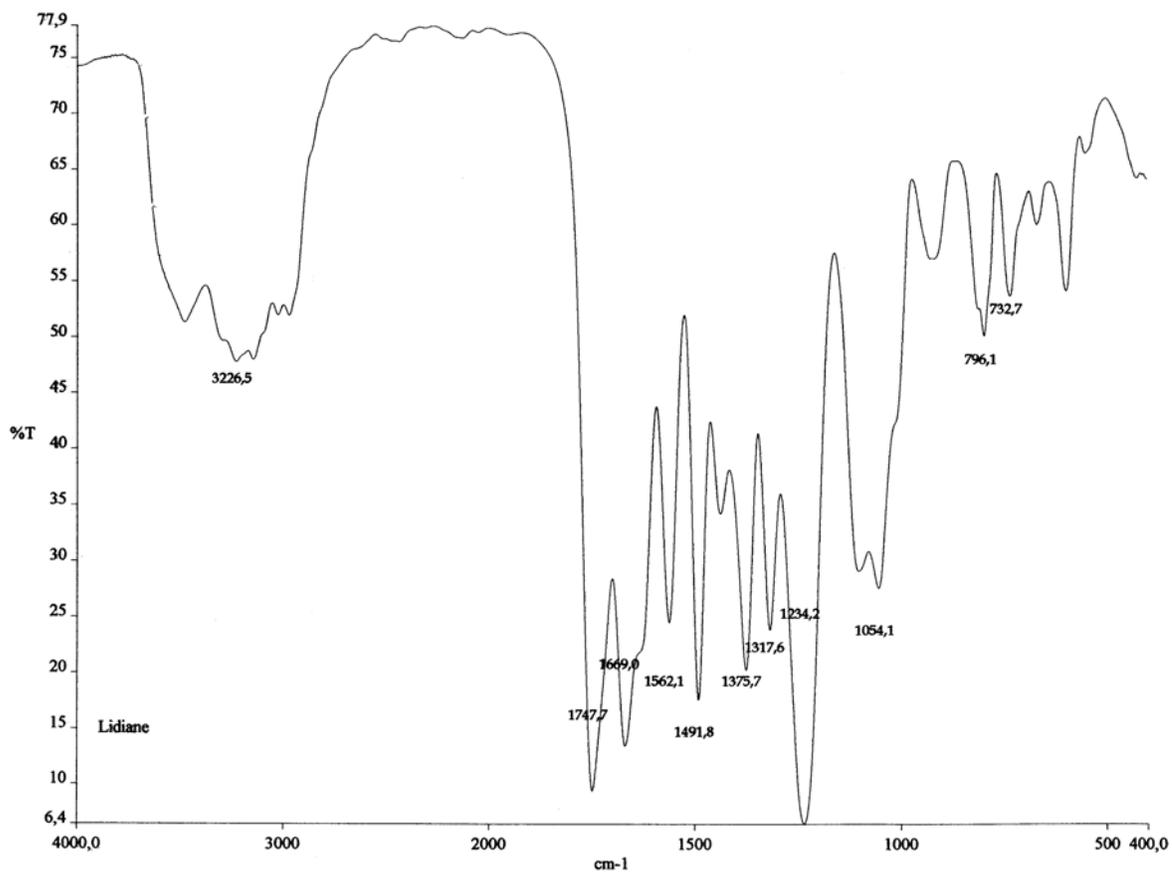
- Adenylate Deaminase (AMPDA, EC 3.5.4.6): a Viable Route for the Preparation of 5'-Substituted Inosine Derivative; *Tetrahedron* **2002**, 58, 5767-5771.
- 67) DANISHEFSKY, S. J.; DENINNO, S. L.; CHEN, S.-H.; BOISVERT, L.; BARBACHYN, M. Fully Synthetic Stereoselective Routes to the Differentially Protected Subunits of the Tunicamycins; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5810-5818.
- 68) SÁ, M. M.; MEIER, L. Pyridine- and Solvent-Free Acetylation of Nucleosides Promoted by Molecular Sieves; *Synlett* **2006**, 20, 3474-3478.
- 69) SÁ, M. M.; MEIER, L.; FERNANDES, L.; PERGHER, B. C. Acetylation of Alfa-Methylene-beta-hydroxy Esters under Heterogeneous Catalysis: A Regioselective Preparation of Morita-Baylis-Hillman Acetates; *Catal. Commun.* **2007**, 8, 1625-1629.

## **8 ANEXOS**

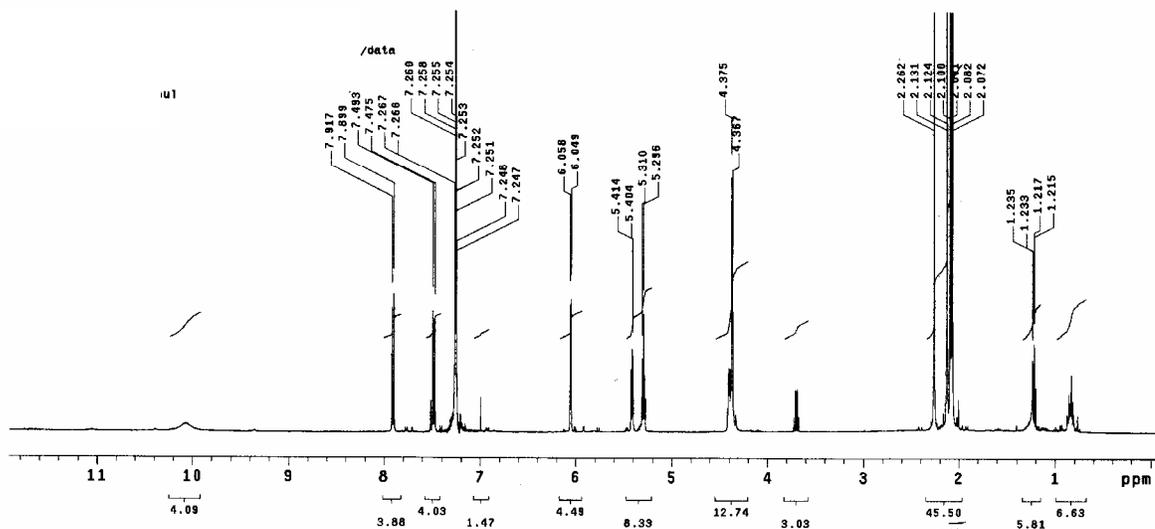
## 8.1 Espectros de IV e RMN-<sup>1</sup>H do 2',3',5'-O-N<sup>4</sup>- tetraacetilcitidina 32



### 8.1.1 Espectro de IV do 32 – em pastilha de KBr

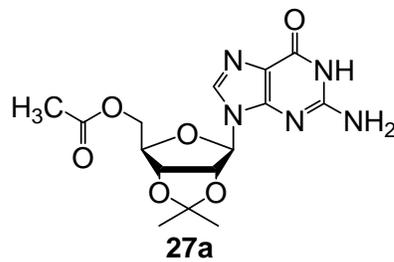


### 8.1.2 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 32 – 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>

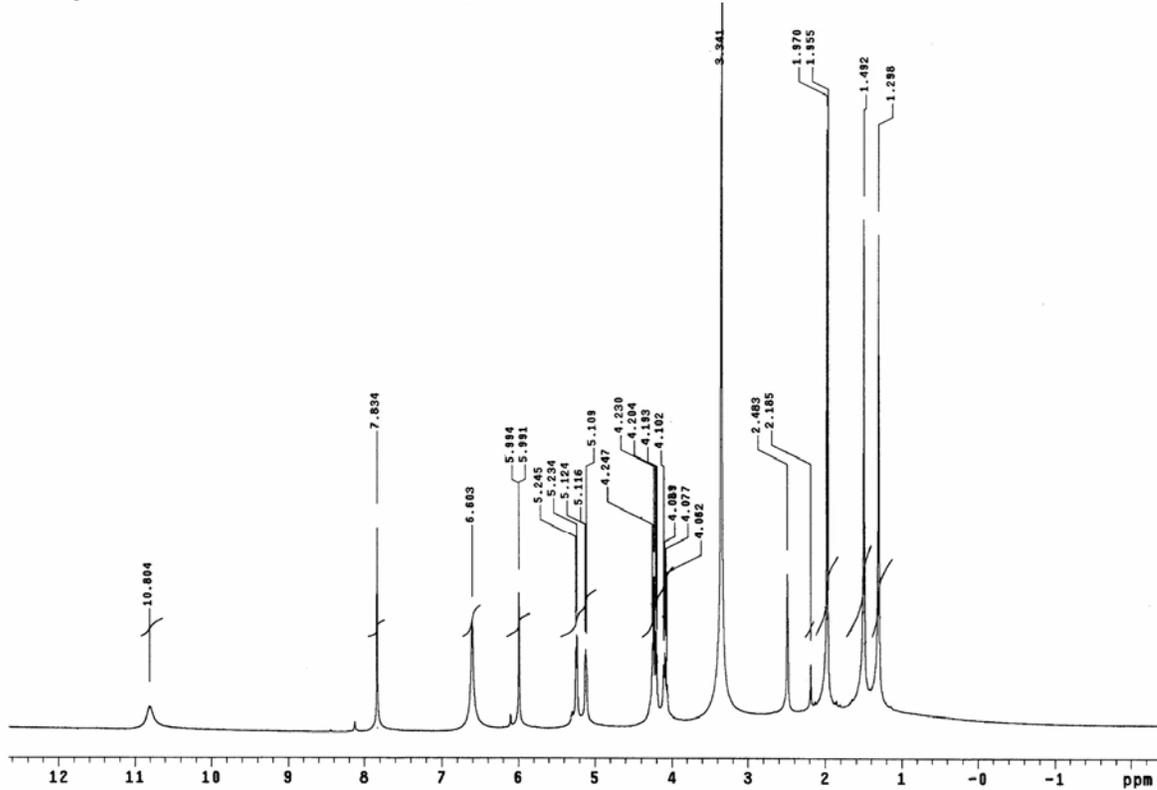


## 8.2 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 5'-acetil-2',3'-O-isopropilidenoguanosina

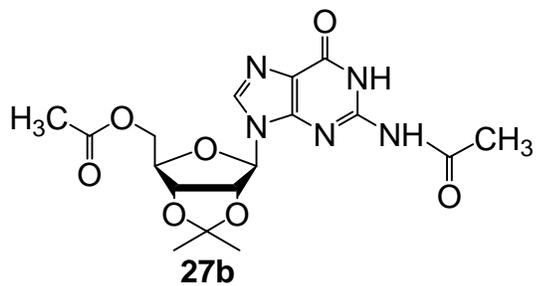
**27a**



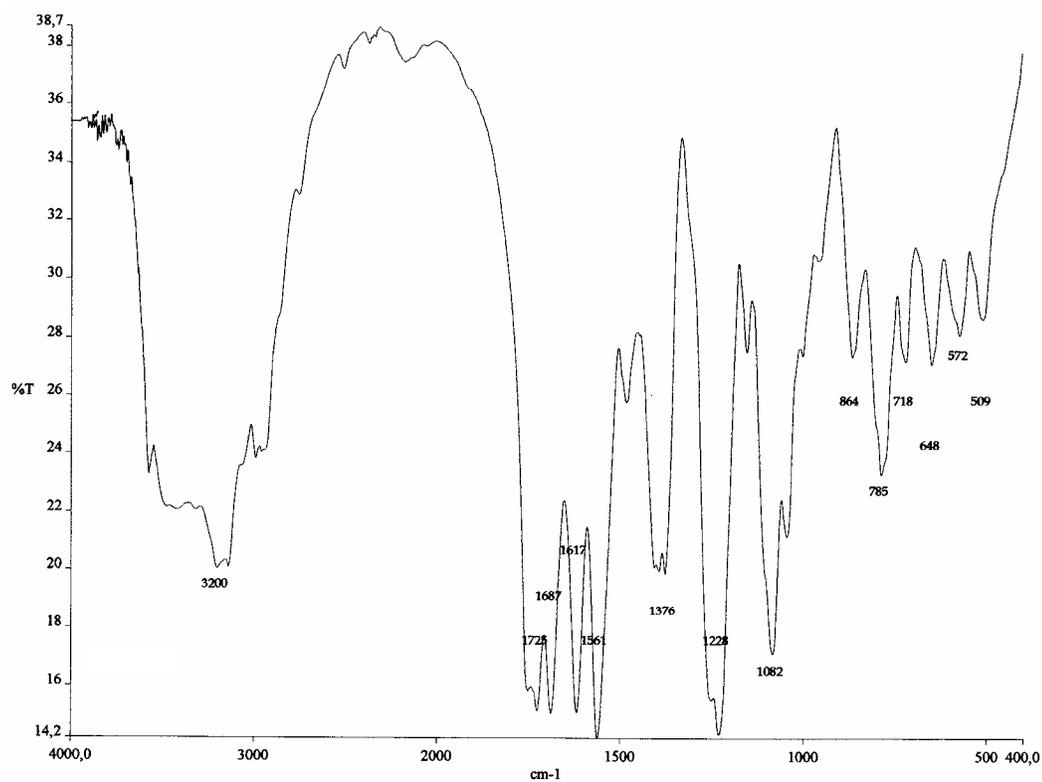
### 8.2.1 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 27a – 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>



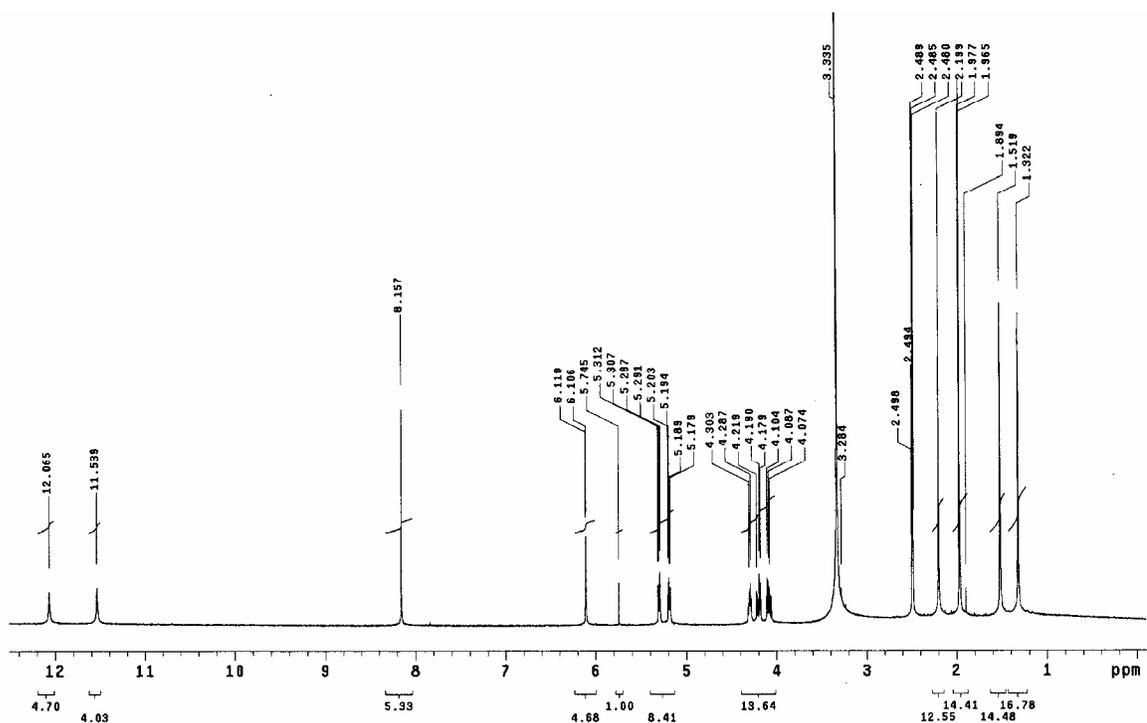
### 8.3 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 5',*N*<sup>2</sup>-diacetil-2',3'-*O*-isopropilidenoguanosina 27b



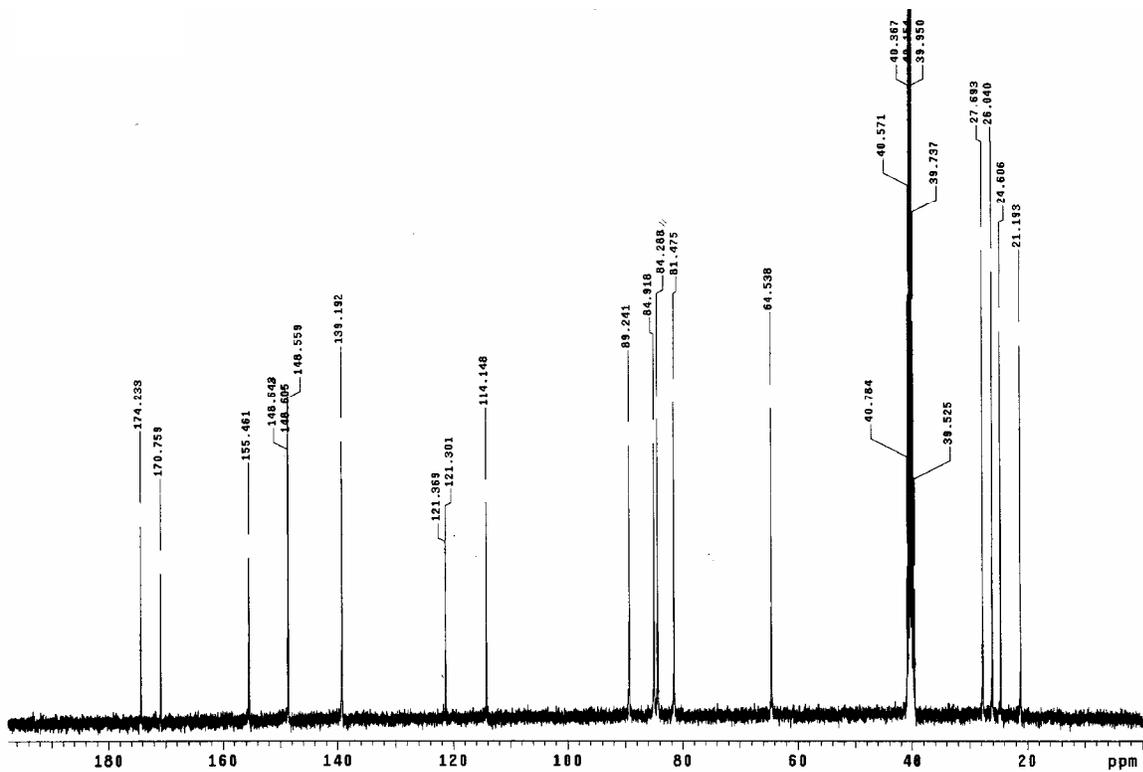
### 8.3.1 Espectro de IV do 27b – em pastilha de KBr



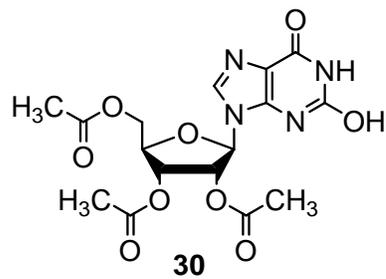
### 8.3.2 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 27b – 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>



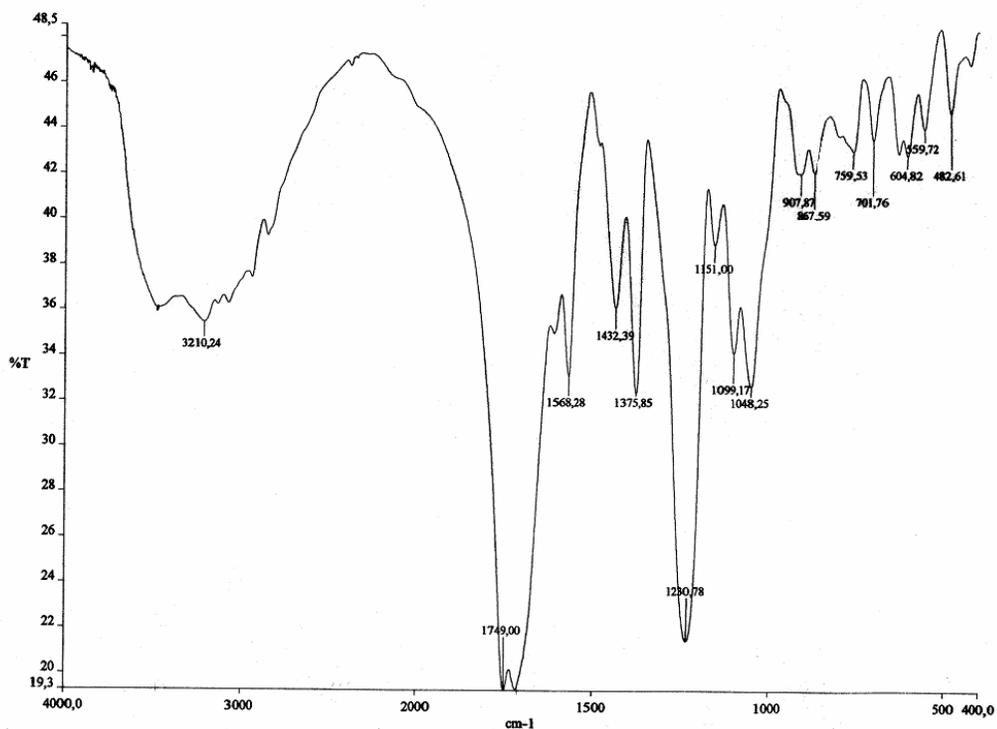
### 8.3.3 Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do 27b – 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>



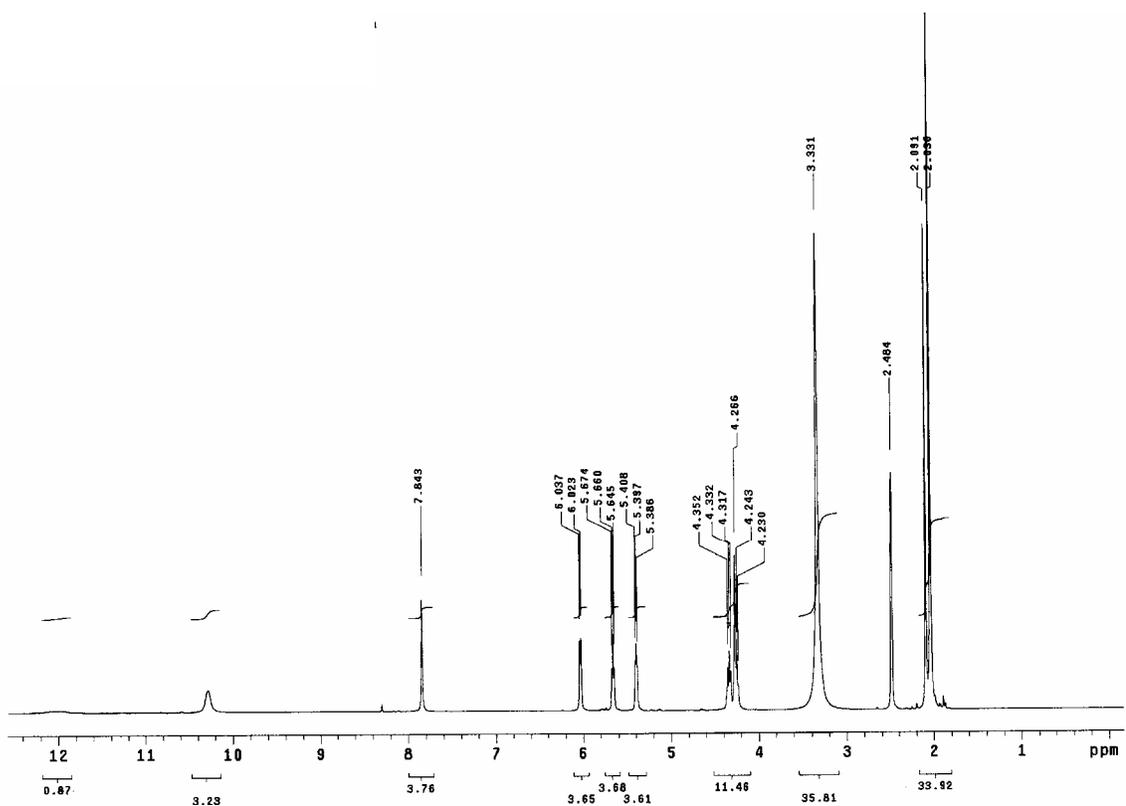
**8.4 Espectros de IV, RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C do  
2',3',5'-O-triacetilxantosina (30)**



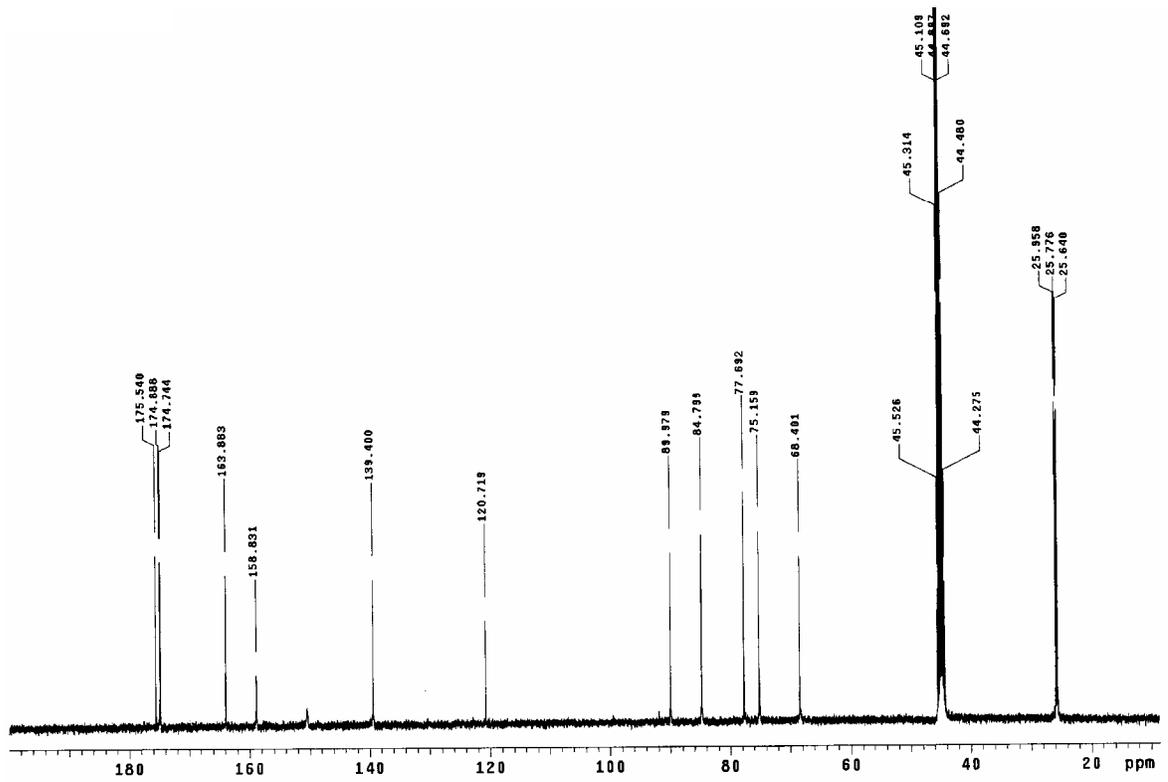
### 8.4.1 Espectro de IV do 30 – em pastilha de KBr



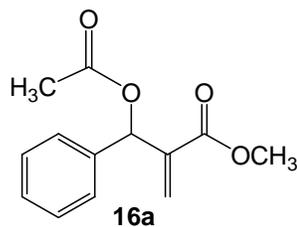
### 8.4.2 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 30 – 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>



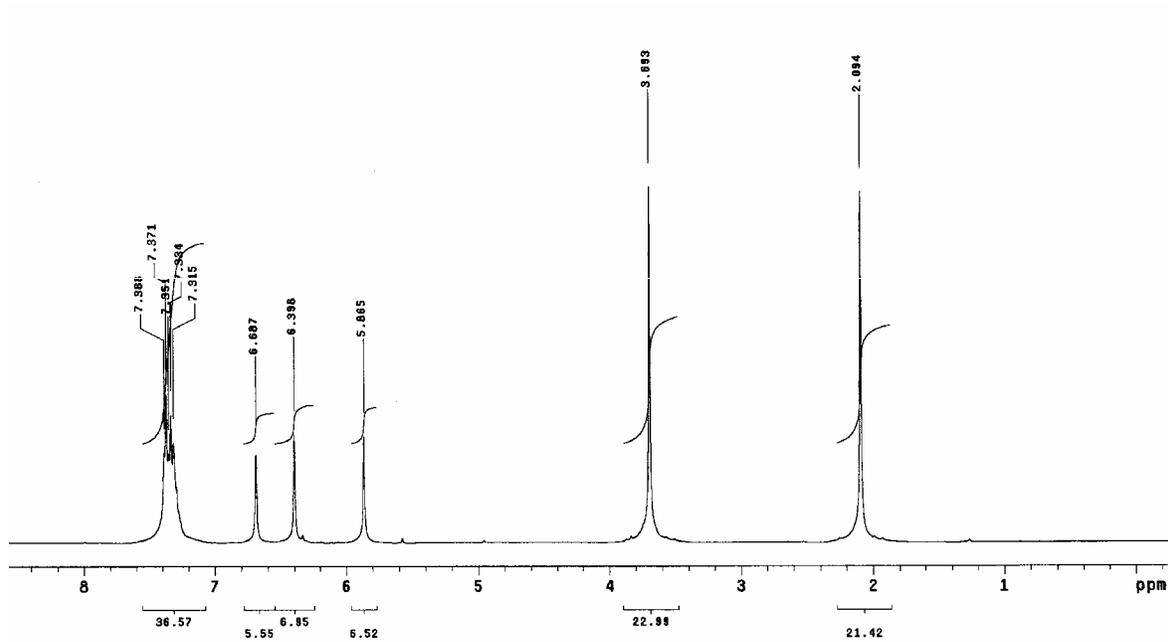
### 8.4.3 Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do 30 – 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>



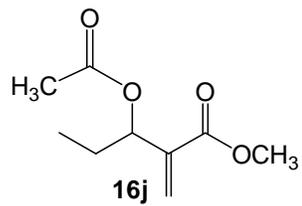
### 8.5 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 3-(acetiloxi)-3-fenil-2-metilenopropanoato de metila (16a)



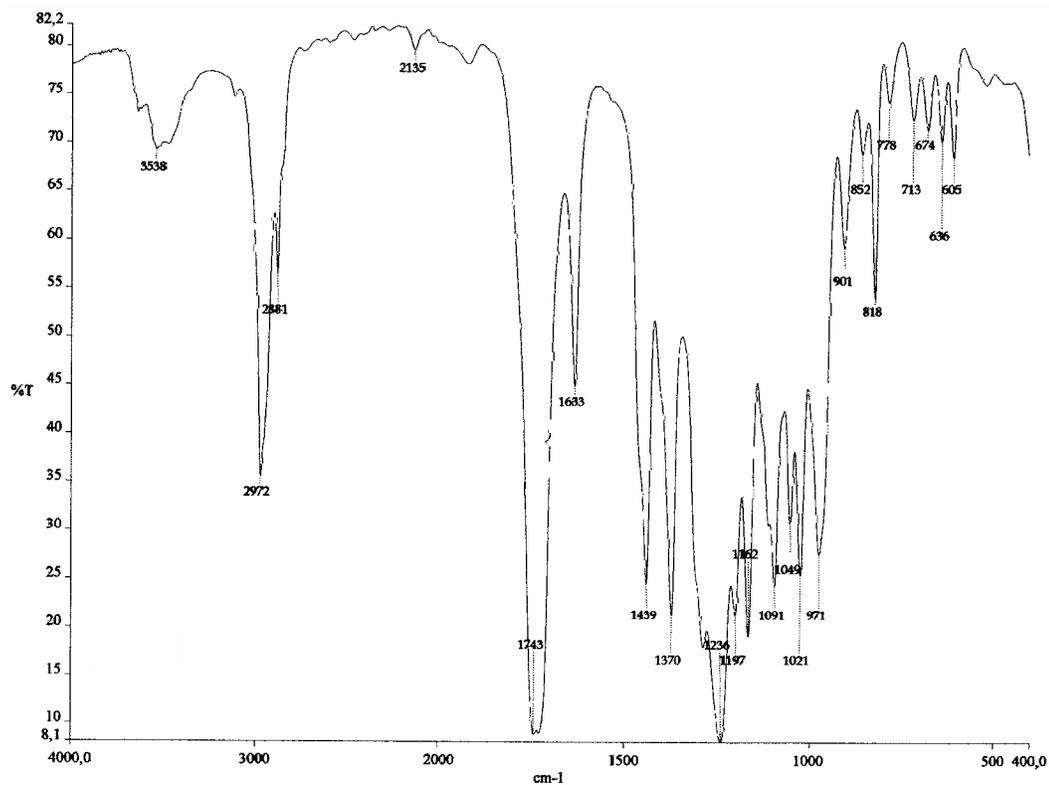
### 8.5.1 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 16a – 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>



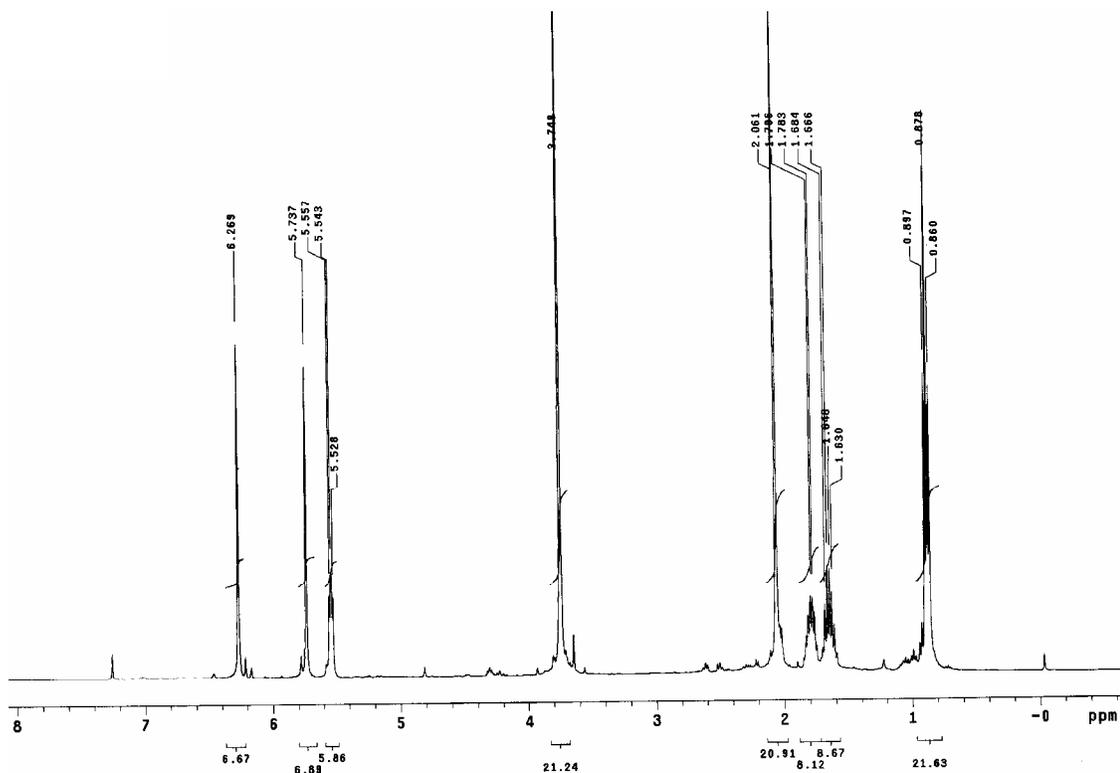
**8.6 Espectros de IV, RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C do 3-acetiloxi-2-metilenopentanoato de metila (16j).**



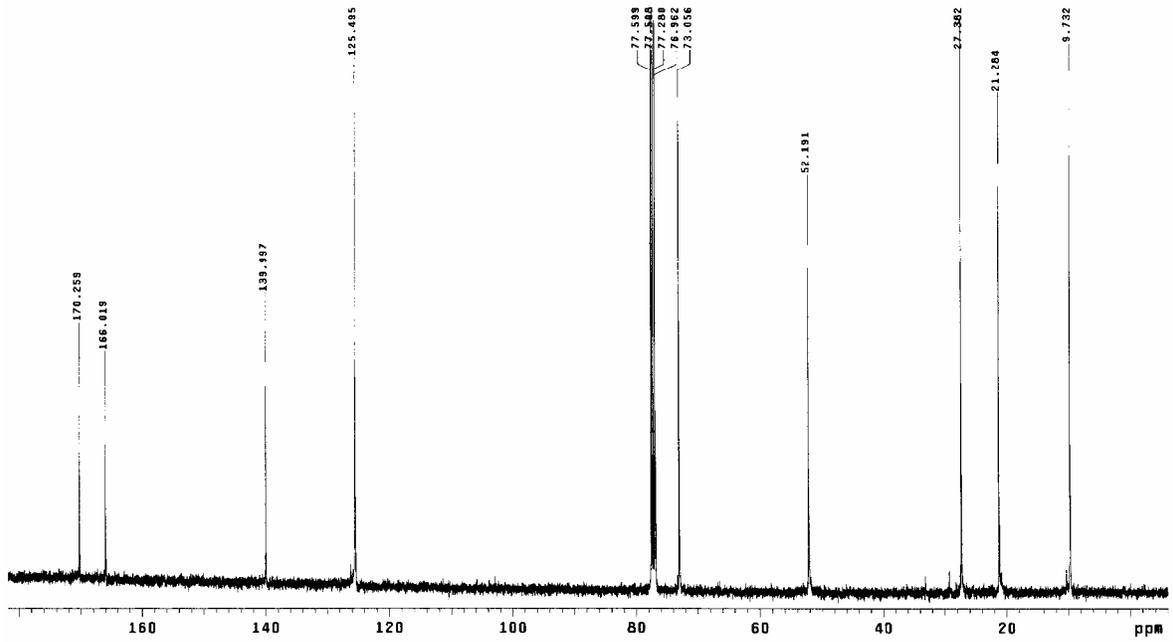
### 8.6.1 Espectro de IV do 16j – em filme de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



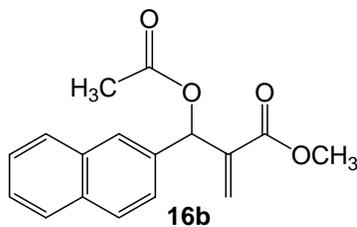
### 8.6.2 Espectros de RMN-<sup>1</sup>H do 16j – em 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>



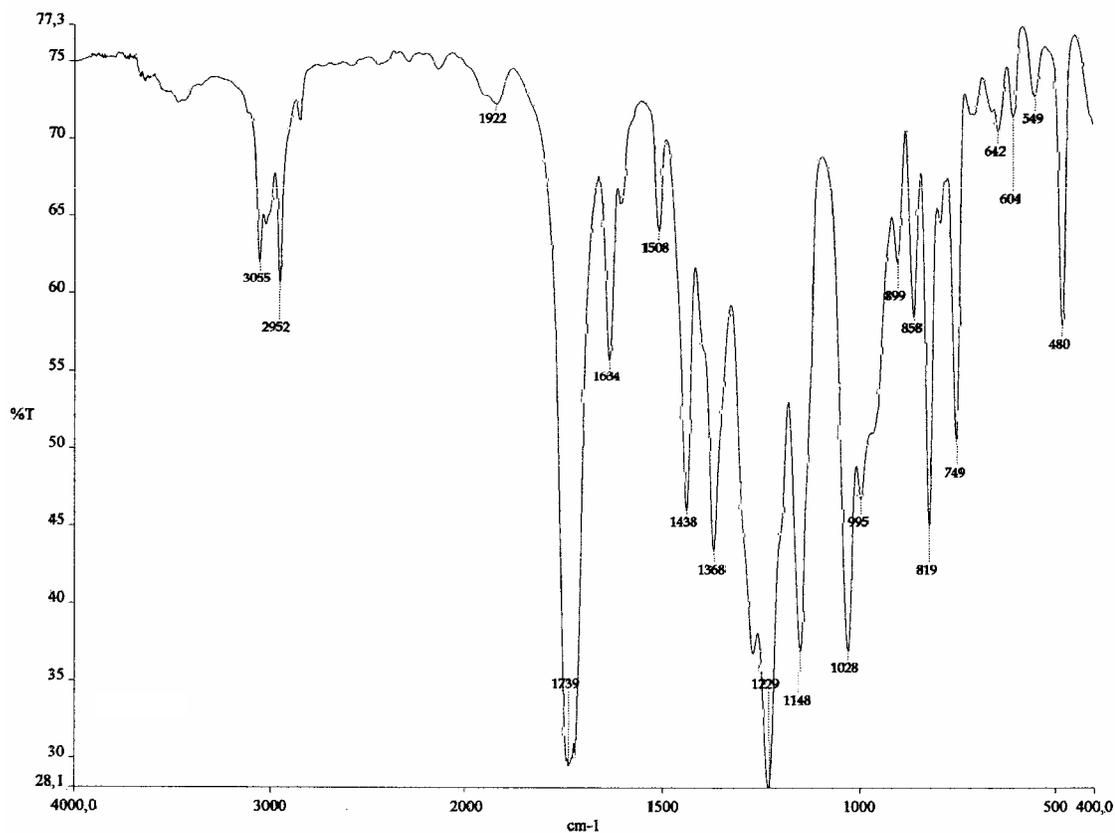
### 8.6.3 Espectros de RMN-<sup>13</sup>C do 16j – em 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>



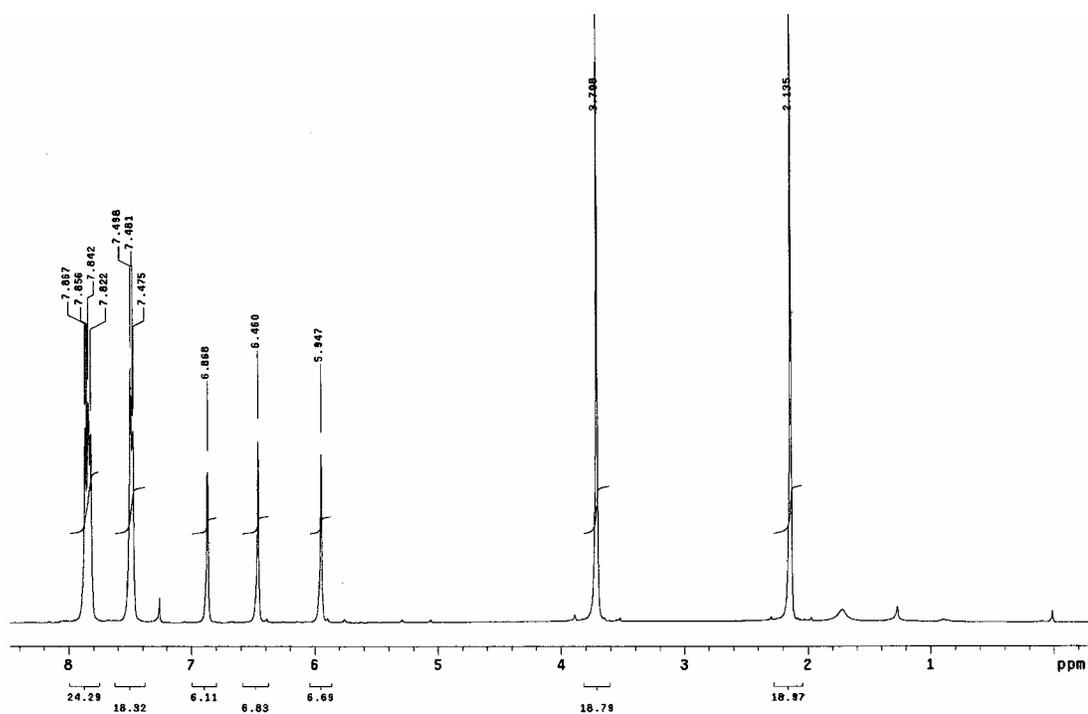
**8.7 Espectros de IV, RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C do 3-Acetiloxi-2-metileno-3-(2'-naftil)propanoato de metila (16b)**



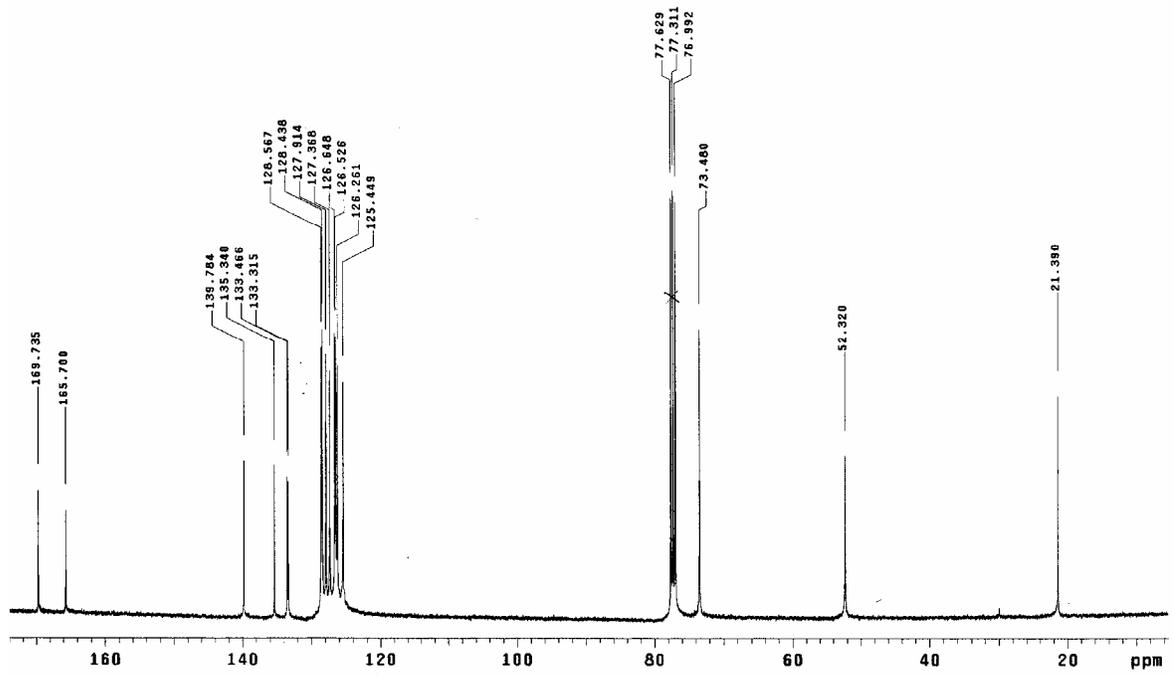
### 8.7.1 Espectro de IV do 16b – em filme de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



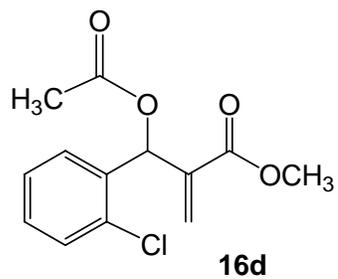
### 8.7.2 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 16b – em 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>



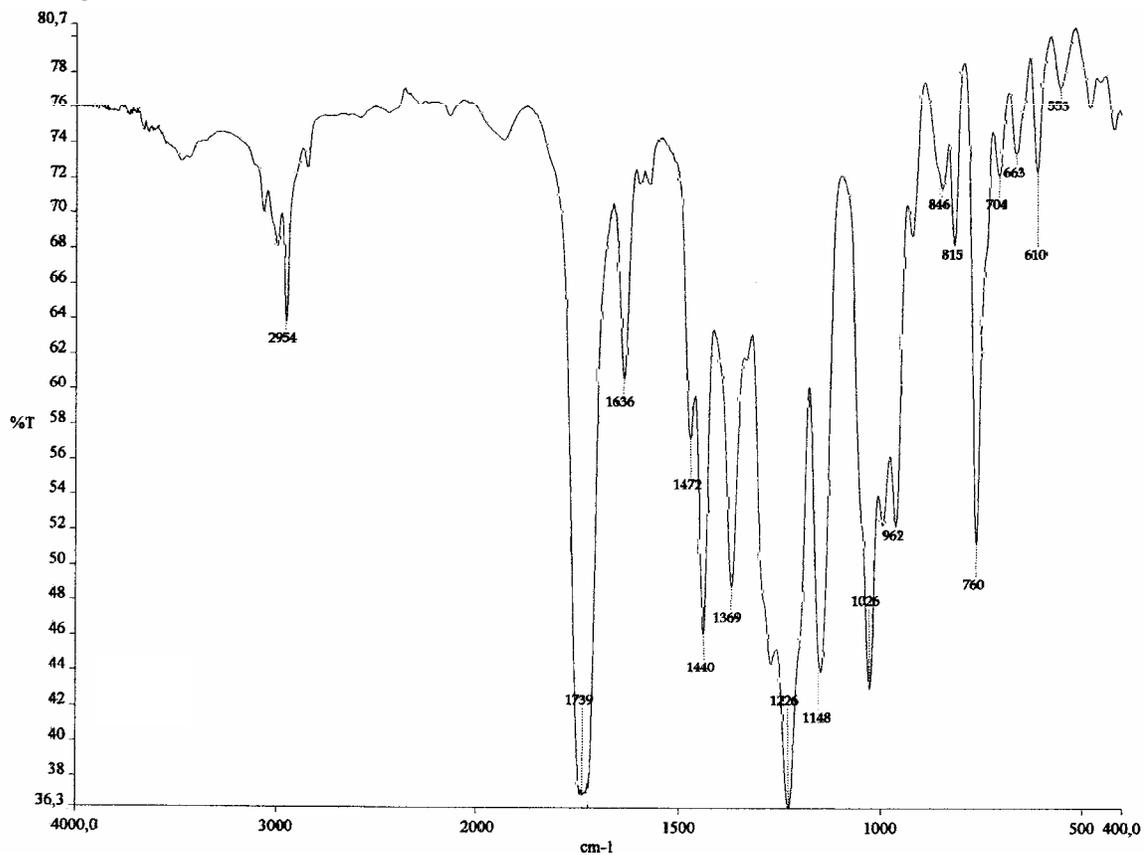
### 8.7.3 Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do 16b – em 100 MHz, em CDCl<sub>3</sub>



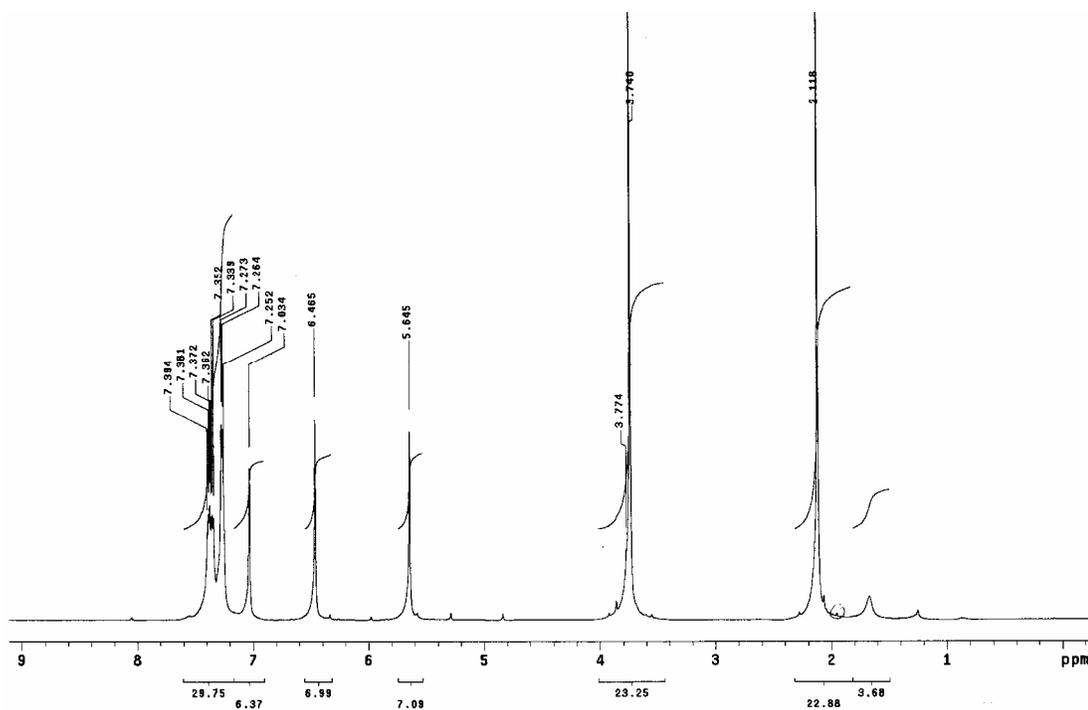
**8.8 Espectros de IV, RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C do 3-Acetiloxi-3-(2'-clorofenil)-2-metilenopropanoato de metila (16d)**



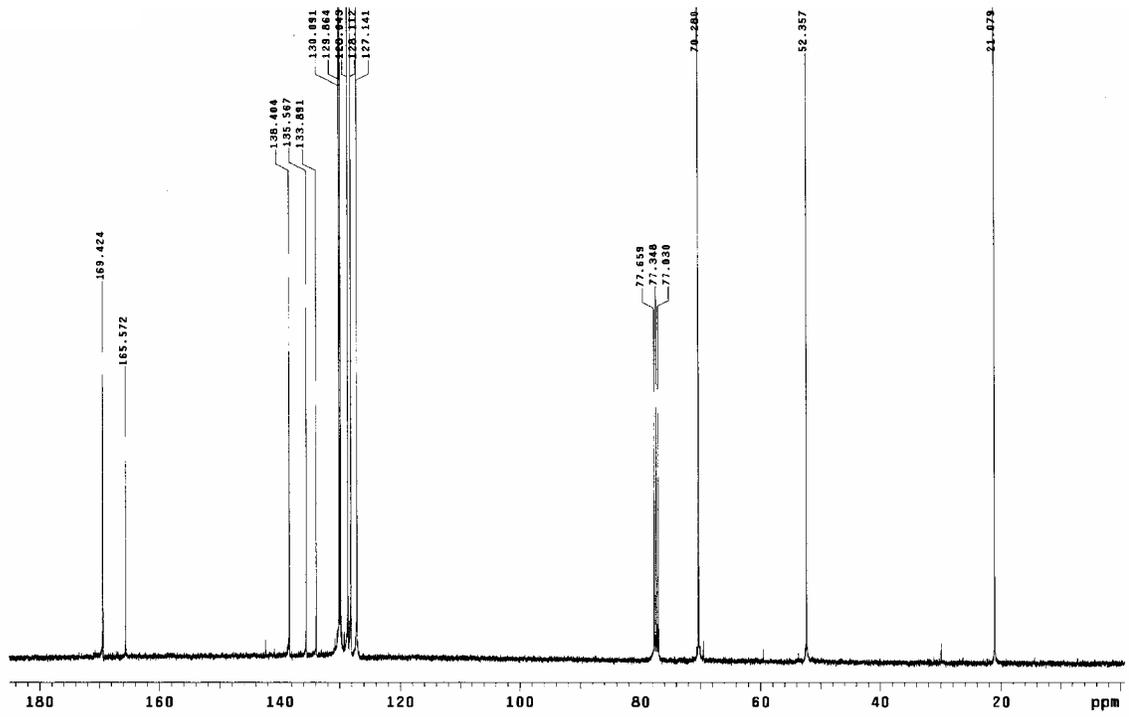
### 8.8.1 Espectro de IV do 16d – em filme de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



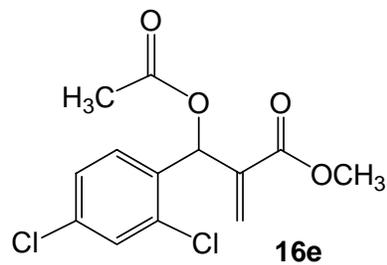
### 8.8.2 Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 16d – em 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>



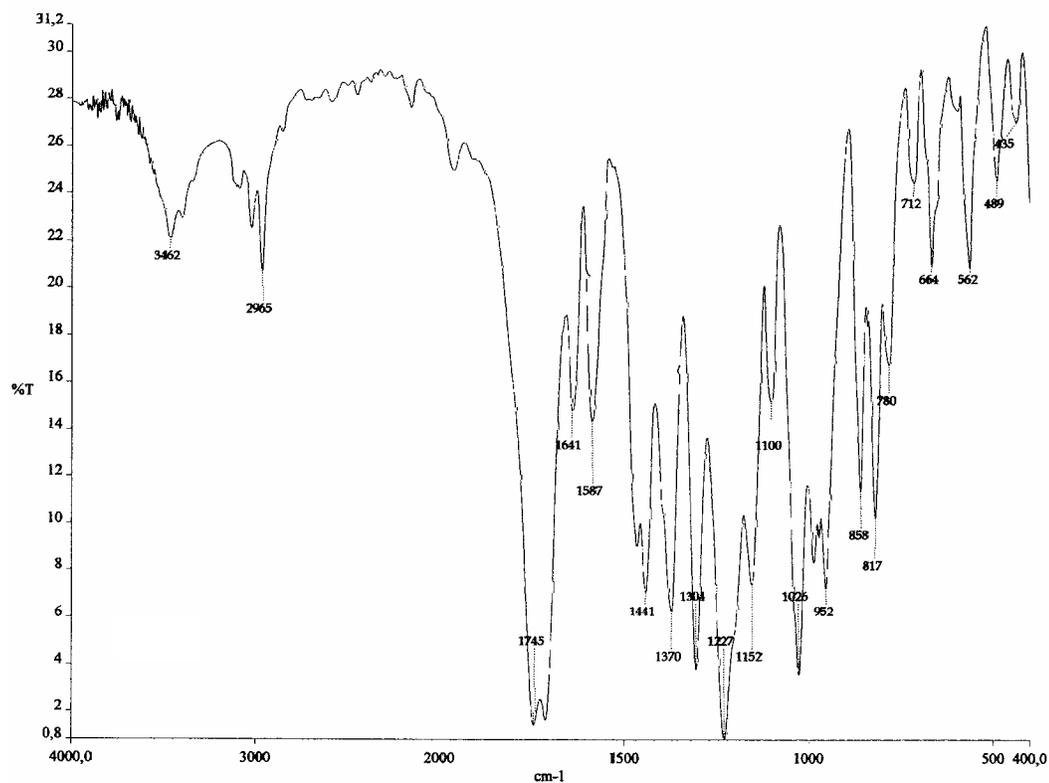
### 8.8.3 Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 16d – em 100 MHz, $\text{CDCl}_3$



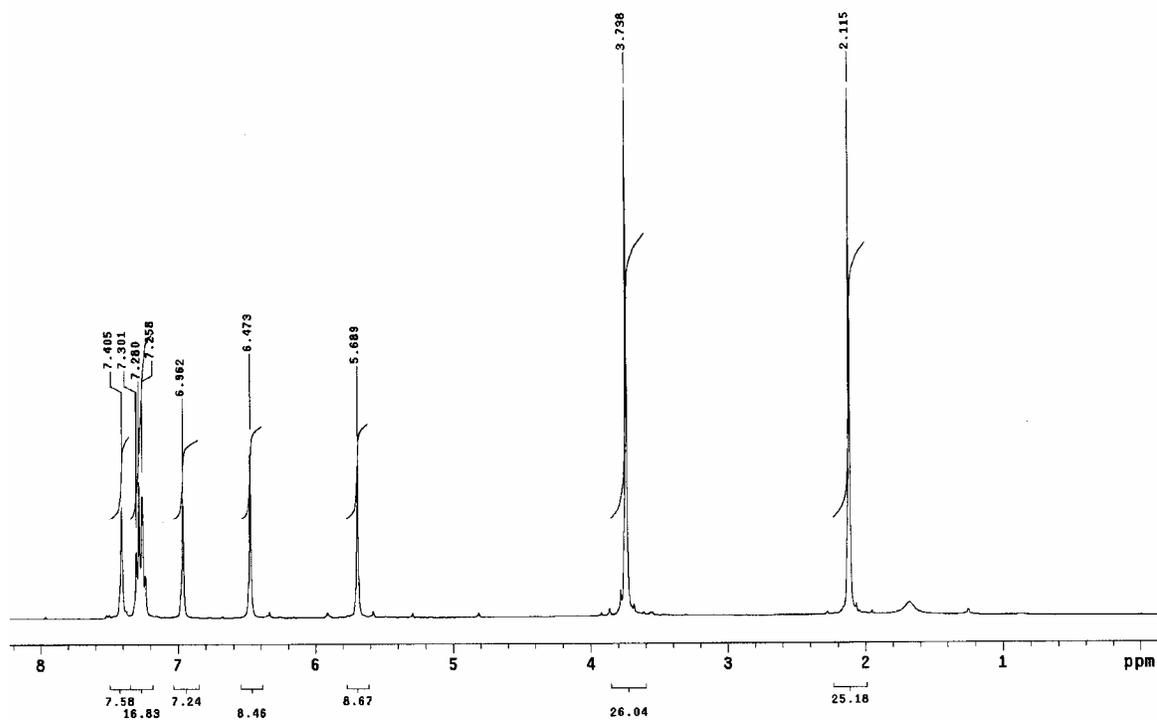
**8.9 Espectros de IV, RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C do 3-acetiloxi-3-(2',4'-clorofenil)-2-metilenopropanoato de metila (16e)**



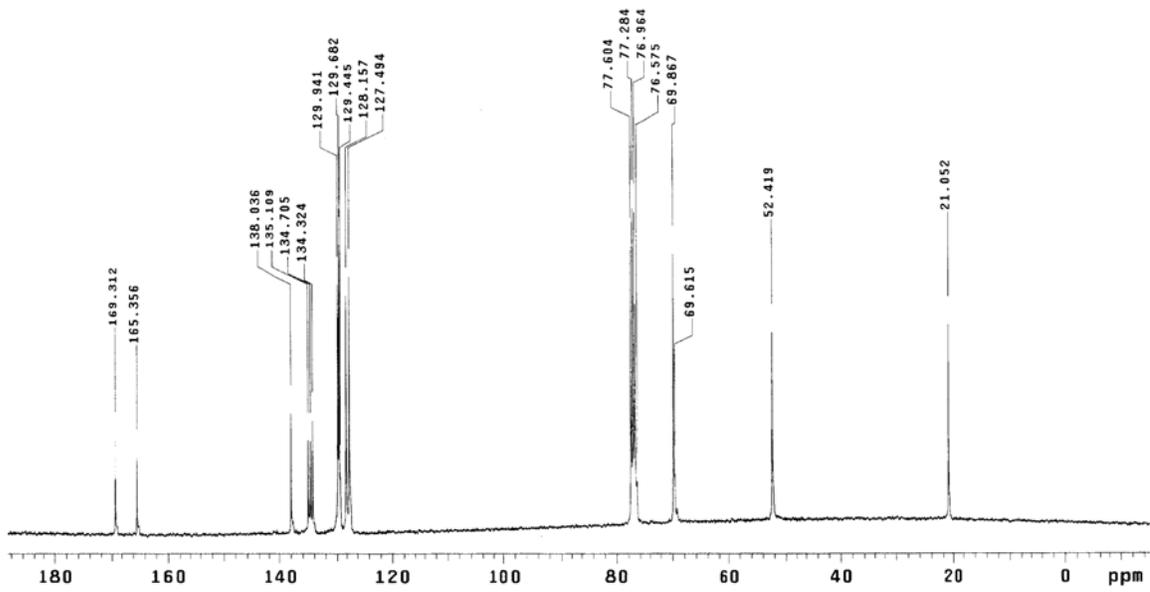
### 8.9.1 Espectro de IV do 16e – em pastilha de KBr



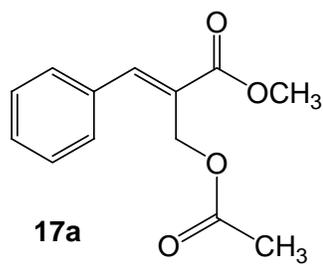
### 8.9.2 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 16e – em 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>



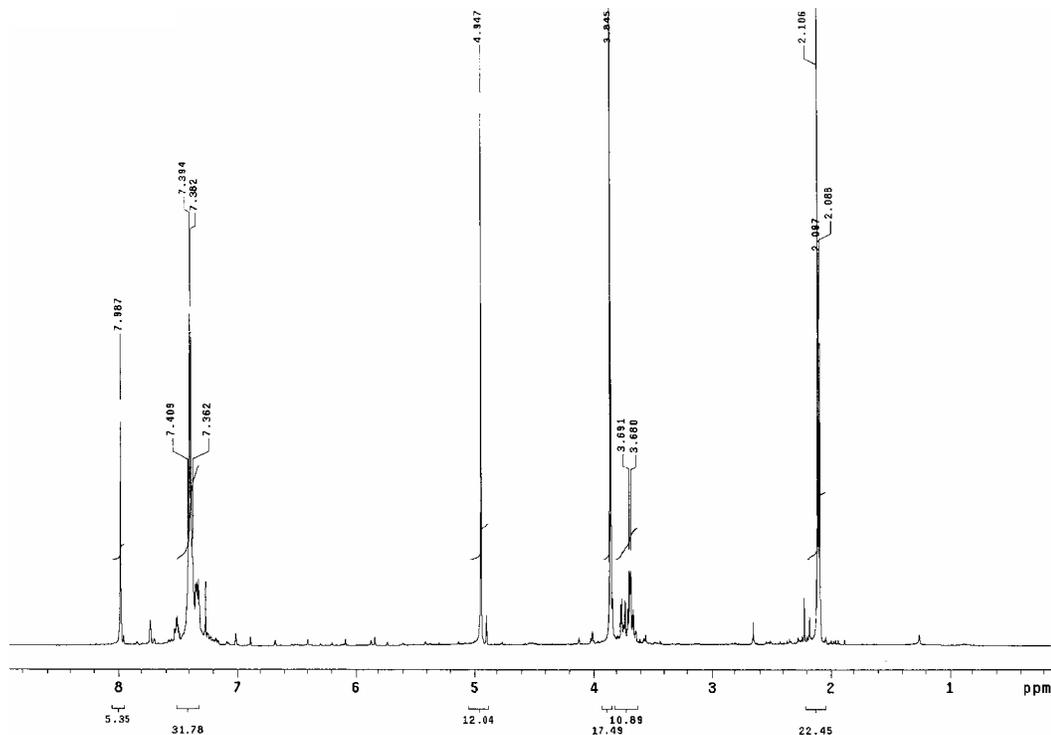
### 8.9.3 Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do 16e – em 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>



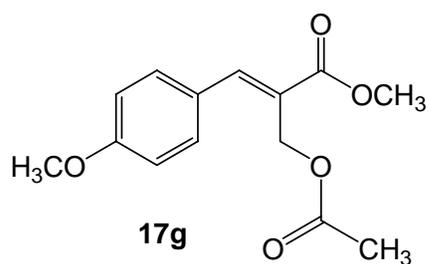
**8.10 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do (*E*)-2-(acetiloximetil)-3-fenil-2-propenoato de metila (17a)**



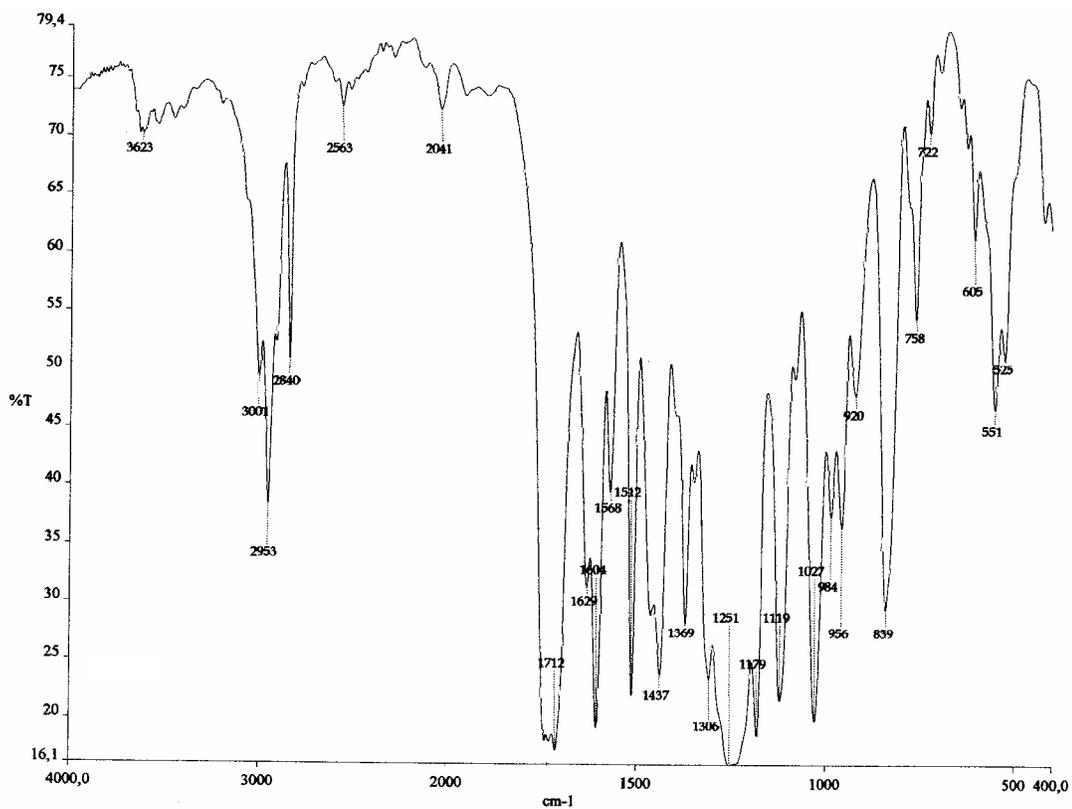
### 8.10.1 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 17a – 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>



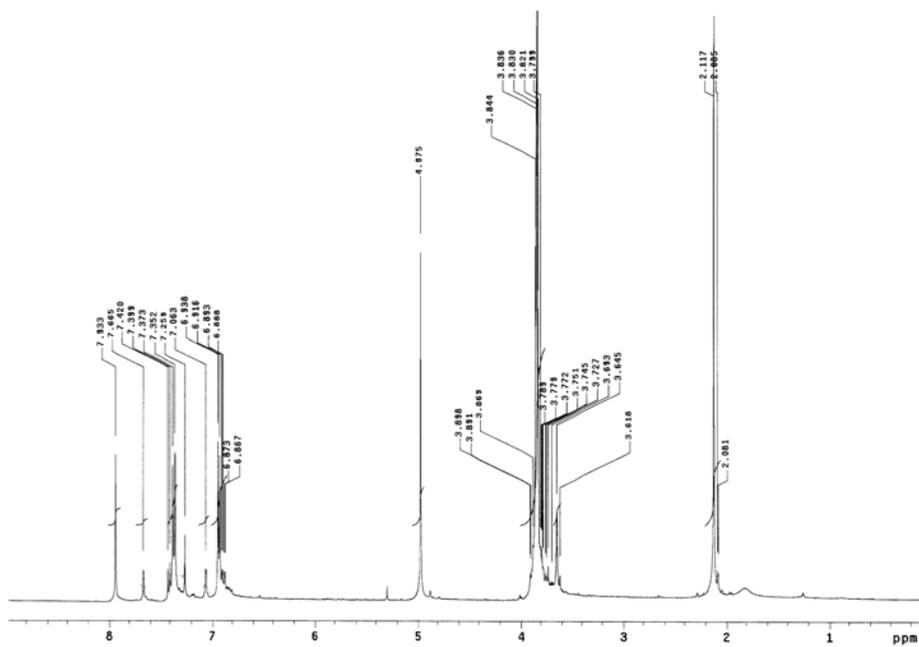
**8.11 Espectros de IV, RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C do (*E*)-2-(acetiloximetil)-3-(4'-metoxifenil)-2-propenoato de metila (17g)**



### 8.11.1 Espectro de IV do 17g – em filme de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



### 8.11.2 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 17g – em 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>



### 8.11.3 Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do 17g – em 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>

