

Síntese de Novas Moléculas Heterocíclicas como Inibidores de RNA-Polimerase do SARS-CoV-2

Leonardo O. Osta ¹(IC), Pedro M. de A. Roberto ¹(IC), Gabriel A. S. de Aquino ¹(PG), Pedro H. O. Borges ¹(PG), Floriano P. S. Junior ²(PQ), Sabrina B. Ferreira* ¹(PQ).

sabrinab@iq.ufrj.br

1 – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Laboratório de Síntese Orgânica e Prospecção Biológica. 2 – Fundação Oswaldo Cruz, Laboratório de Bioquímica Experimental e Computacional de Fármacos.

Palavras Chave: COVID-19; SARS-CoV-2; síntese; heterociclo.

Introdução

A pandemia de COVID-19, doença respiratória causada pelo vírus SARS-CoV-2 continua em curso, tendo causado mais de 6 milhões de mortes em todo o mundo, além de quase 220 milhões de casos até agora. No Brasil, a doença já acometeu quase 35 milhões de pessoas, com cerca de 700 mil fatalidades até o momento.¹ Apesar dos avanços mundiais com relação à vacinação da população contra a COVID-19, ainda se faz necessário o estudo e pesquisa de medicamentos antivirais, visto a possibilidade constante do surgimento de novas cepas e vírus.² O projeto possui como objetivo principal a síntese de novos compostos heterocíclicos contendo porções triazólicas e nucleosídicas dihidropurinas que mimetizam nucleosídeos e auxiliem na inibição da polimerase de RNA dependente de RNA do SARS-CoV-2, proteína heterotrimérica responsável pela replicação do genoma do vírus com aplicabilidade na área de medicamentos antivirais, bem como sua caracterização através de técnicas de RMN, espectroscopia no infravermelho, espectrometria de massas e avaliação de sua atividade frente ao SARS-CoV-2.

Resultados e Discussão

A partir do composto 6-aminouracil, se realizará inicialmente uma reação de substituição nucleofílica, inserindo a porção do alcino terminal, importante para a obtenção dos derivados triazólicos a partir da reação de Huisgen com diferentes azidas aromáticas. A construção do núcleo dihidropurina se dará pela reação da porção amino da 6-aminouracil (1) com diferentes aldeídos comerciais e, depois, a ciclização do anel. Após a obtenção da purina e o do núcleo triazólico em diferentes moléculas contendo diferentes substituintes nos dois núcleos, as moléculas serão acopladas à ribofuranoses protegidas (7) que, em uma última etapa, serão desprotegidas. Por conta do baixo rendimento das etapas i e ii, bem como nos possíveis problemas de impedimento estérico com relação ao tamanho de R₁ na etapa iv, foi proposta uma nova rota sintética a partir da xantina (12), utilizando-se de catalise organometálica para a adição de R₁ ao anel já fechado da porção dihidropurina.

Figura 1. Rota sintética proposta para a família de compostos.

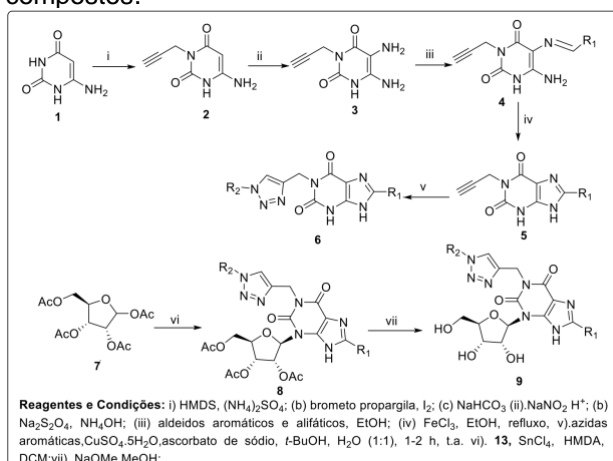
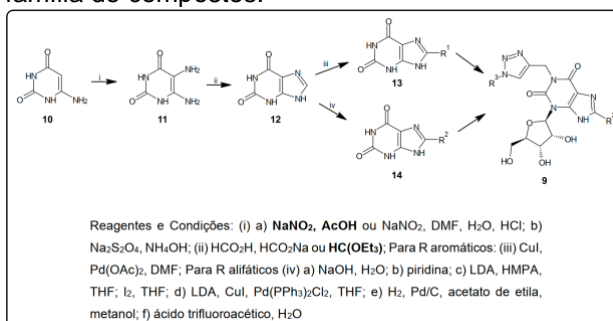


Figura 2. Rota sintética alternativa proposta para a família de compostos.



Conclusões

As etapas realizadas até o presente momento na rota sintética alternativa apresentaram rendimento apreciável, e reações alternativas para a rota principal vêm sendo estudadas a fim de melhorar seu rendimento.

Agradecimentos

Agradeço ao CNPQ, à UFRJ, ao LaSOPB e ao LabRMN pela possibilidade de realizar a pesquisa junto à prof^a. dr^a. Sabrina Ferreira e aos doutorandos Pedro Borges e Gabriel de Aquino.

¹ COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU), 2020. Disponível em: <<https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>>. Acesso em: 6 de outubro de 2021.

² Bray, M.; *Antiviral Res.* **2008**, *78*, 1-8.