

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

FELIPE MUDO SILVA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE ANÁLOGOS C-NUCLEOSÍDEOS
INDOLIZINILICOS QUATERNIZADOS EM C-1'**

Rio de Janeiro

2025

FELIPE MUDO SILVA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE ANÁLOGOS C-NUCLEOSÍDEOS
INDOLIZINILICOS QUATERNIZADOS EM C-1'**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências

Orientador: Leandro Soter de Mariz e Miranda

Coorientador: Raoni Schroeder Borges Gonçalves

Rio de Janeiro

2025

CIP - Catalogação na Publicação

S586s Silva, Felipe Mudo
Síntese e caracterização de análogos c-nucleosídeos indolizínicos quaternizados em C-1' / Felipe Mudo Silva. -- Rio de Janeiro, 2025.
88 f.

Orientador: Leandro Soter de Mariz e Miranda.
Coorientador: Raoni Schroeder Borges Gonçalves.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Programa de Pós Graduação em Química, 2025.

1. C-nucleosídeos. 2. Indolizina. 3. Sais de piridínio . 4. Sais de quinolínio. 5. Antiviral. I. Miranda, Leandro Soter de Mariz e , orient. II. Gonçalves, Raoni Schroeder Borges , coorient. III. Título.

Dedico este trabalho àqueles que buscam o conhecimento com veemência e prudência para apreciação da verdade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Lúcia e Luiz, aos meus irmãos, Lucas e Jonas e a minha tia Arlete por todo incentivo, amor e amparo nessa caminhada, do qual não seria possível sem o apoio deles. Hoje eu sou quem sou graças a eles.

Agradeço aos meus orientadores, Leandro Soter e Raoni Schroeder por todo conhecimento adquirido em meio as aulas e discussões que tivemos nessa etapa. Por toda paciência em transmitir o conhecimento, de acreditarem no meu trabalho e me incentivarem nesse trabalho em meio as frustrações encontradas. Que não foram poucas. Os agradeço por estarem sempre dispostos e presentes ao longo do trabalho.

Sou grato pelos companheiros de pesquisa em que dividi experimentos de bancada, pelos amigos do Laboratório de Catálise e Síntese Orgânica - LACASO, e pelas amizades feitas no Instituto de Química da UFRJ, por tornar essa jornada mais tranquila e descontraída, e por toda boa troca de conhecimento e auxílio nesses últimos anos. Em meio as adversidades, eles fizeram eu me sentir bem.

Meus agradecimentos à Universidade Federal do Rio de Janeiro, ao Programa de Pós-graduação em química (PGQU), aos laboratórios que me deram suporte com a pesquisa, inclusive ao seu corpo docente, técnico e administrativo, do qual contribuíram de forma prestativa para realização deste trabalho.

Enfim, sou grato pelo auxílio financeiro concedido pelas instituições de fomento a pesquisa, CAPES e FAPERJ, que tornaram este trabalho possível.

*“Em algum lugar, algo incrível está esperando
para ser descoberto.”*

(Carl Sagan)

RESUMO

Os nucleosídeos são uma classe de compostos essenciais para a vida, quando fosforilados são responsáveis por processos como transcrição, tradução de informações genéticas e processos de replicação viral. Ao longo dos anos eles se tornaram alvo de pesquisas e diversos nucleosídeos foram introduzidos na clínica, tendo diversas aplicações, como agente antiviral e antitumoral. A recente pandemia de COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 alertou as agências de saúde para os problemas causados pelos vírus, e assim os antivirais se tornaram grande alvo de estudos. O Remdesivir foi o primeiro C-nucleosídeo aprovado pelo FDA e primeiro a ser aprovado no tratamento emergencial para o enfrentamento da COVID-19. A estrutura do remdesivir conta com a presença de um grupamento nitrila no carbono anomérico, do qual estudos mostraram que este substituinte apresenta papel crucial na interrupção de enzima RNA polimerase dependente de RNA. Deste modo, o presente trabalho propõe a síntese de novos C-nucleosídeos com a presença de um arcabouço indolizínico quaternizado em C1'. Foram sintetizados seis C-nucleosídeos inéditos com rendimentos entre 29 e 78%, a partir da construção da nucleobase com uma porção de carboidrato pré-formada, do qual foi funcionalizada a partir da reação empregando perbenzil ribonolactona. Para as sínteses dos compostos desejados foi empregado sais de piridínio e quinolínio para geração *in situ* de ilídeos correspondentes e assim reagirem com o alcino sintetizado em uma reação do tipo 1,3-dipolar. Sendo os compostos caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C em 1D e 2D e por espectrometria de alta resolução, do qual apresentaram elevados valores na constante de acoplamento do hidrogênio H-3' do qual mostram indícios sobre a conformação dos compostos.

Palavras-chaves: C-nucleosídeos, indolizina, sais de piridínio e quinolínio, antiviral

ABSTRACT

C-nucleosides are a class of compounds essential for life. When phosphorylated, they are responsible for processes such as transcription, translation of genetic information, and viral replication. Over the years, they have become the target of research, and several nucleosides have been introduced into clinical practice, with diverse applications, such as antiviral and antitumor agents. The recent COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus alerted health agencies to the problems caused by viruses, and antivirals have thus become a major focus of study. Remdesivir was the first C-nucleoside approved by the FDA and the first to be approved for emergency treatment against COVID-19. Remdesivir's structure features a nitrile group at the anomeric carbon, which studies have shown plays a crucial role in interrupting the RNA-dependent RNA polymerase enzyme. Therefore, this work proposes the synthesis of novel C-nucleosides with a quaternized indolizine scaffold at C1'. Six novel C-nucleosides were synthesized in yields ranging from 29 to 78%, based on the construction of the nucleobase with a preformed carbohydrate moiety, which was functionalized by the reaction using perbenzyl ribonolactone. For the syntheses of the desired compounds, pyridinium and quinolinium salts were used for in situ generation of the corresponding ylides, which then reacted with the synthesized alkyne in a 1,3-dipolar reaction. The compounds were characterized by 1D and 2D ^1H and ^{13}C NMR and by high-resolution spectrometry, which showed high values for the H-3' hydrogen coupling constant, providing clues about the conformation of the compounds.

Keyword: C-nucleosides, indolizine, pyridinium and quinolinium salts, antiviral.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura básica dos nucleosídeos que formam o DNA e RNA.....	14
Figura 2. Nucleosídeos naturais bioativos.....	15
Figura 3. C-nucleosídeos naturais bioativos.....	16
Figura 4. Modificações exploradas na síntese de análogos de nucleosídeos.....	17
Figura 5. Análogos de nucleosídeos utilizados como fármacos.....	18
Figura 6. Mecanismo para clivagem da ligação C-N em nucleosídeos.....	21
Figura 7. Conformações Sul e Norte para os nucleosídeos.....	22
Figura 8. Estrutura da forodesina e galidesivir.....	23
Figura 9. Estruturas avaliadas para RdRp do vírus Ebola, HCV e RSR.....	24
Figura 10. Estrutura do remdesivir.....	24
Figura 11. Imagem 3D das interações entre remdesivir e RdRp do SARS-CoV-2.....	25
Figura 12. Arcabouço básico dos C-nucleosídeos alvos deste trabalho.....	31
Figura 13. HMBC do produto de cianação.....	36
Figura 14. Sais de piridínio e quinolínio sintetizados.....	39
Figura 15. Espectro de ^1H RMN do composto 51g (DMSO- <i>d</i> 6).....	40
Figura 16. Espectro de ^1H RMN do bruto reacional em DMF (CDCl_3).....	43
Figura 17. Espectro COSY do bruto reacional para reação feita em DMF.....	44
Figura 18. Espectro de massas do bruto reacional para reação feita em DMF.....	44
Figura 19. Espectros das frações coletadas da reação feita em DMSO (CDCl_3).....	45
Figura 20. Espectro de ^1H RMN do bruto reacional para reação em Tolueno.....	46
Figura 21. Espectro de HMBC do produto isolado feito em Tolueno.....	48
Figura 22. Cromatograma do bruto reacional com sal de piridínio 51a.....	49
Figura 23. Cromatograma do bruto reacional com sal de piridínio 51j.....	50
Figura 24. Espectro de ^1H RMN do produto isolado 52e.....	51
Figura 25. Roda psdeudorrotacional para o anel de cinco membros.....	52
Figura 26. HMBC do produto isolado 52g.....	53
Figura 27. Reação de ciclização espiro.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Vírus de DNA e RNA e doenças associadas.....	19
Tabela 2. Medicamentos aprovados direcionados às polimerases virais.....	20
Tabela 3. Dados de ^1H RMN e rendimentos dos sais de piridínio.....	41
Tabela 4. Dados de ^1H RMN e rendimentos dos sais de quinolínio.....	41
Tabela 5. Dados de ^1H RMN atribuídos ao anel indolizina do bruto reacional com DMF.....	42
Tabela 6. Rendimentos isolados do produto 52.....	50
Tabela 7. Dados de ^1H RMN dos produtos isolados.....	52

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Abordagem para acoplamento Heck seguido de desprotonação e redução.....	26
Esquema 2. Abordagem para adição nucleofílica à furanolactonas por um nucleobase pré-formada seguidas de redução de silano.....	27
Esquema 3. Síntese de C-nucleosídeos por meio de ciclização.....	28
Esquema 4. Síntese de C-nucleosídeos por meio de cicloadição.....	29
Esquema 5. Síntese de C-nucleosídeos triazólicos por cicloadição 1,3-dipolar.....	29
Esquema 6. Retrossíntese dos compostos alvos do deste trabalho.....	32
Esquema 7. Reação de alquinilação.....	33
Esquema 8. Mecanismo proposto para alquinilação do composto 25.....	34
Esquema 9. Reação de cianação.....	35
Esquema 10. Mecanismo proposto para reação de cianação.....	37
Esquema 11. Modelo para conformações do íon oxocarbênio.....	38
Esquema 12. Mecanismo para formação de sais de piridínio e quinolínio.....	39
Esquema 13. Síntese dos C-nucleosídeos com diferentes solventes.....	42
Esquema 14. Mecanismo de cicloadição proposto para formação dos C-nucleosídeos.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS

ACN	Acetonitrila
AcOEt	Acetato de Etila
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
COSY	Espectroscopia de correlação homonuclear
DCM	Diclorometano
DdDp	DNA polimerase dependente de DNA
DMF	Dimetilformamida
DMSO-<i>d</i>6	Dimetilsufóxido deuterado
FDA	Food and Drug Administration
FT-IR	Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier
HBV	Vírus da hepatite B
HCMV	Citomegalovírus humano
HCV	Vírus da hepatite C
HEX	Hexano
HIV	Síndrome da imunodeficiência adquirida
HMBC	Espectroscopia de correlações múltiplas heteronucleares
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
HRMS	Espectroscopia de massas de alta resolução
HSV	Vírus herpes simples
VZV	Vírus varicela-zóster
NOESY	Espectroscopia de Efeito Overhauser nuclear unidimensional
OMS	Organização Mundial das Nações Unidas
RMN	Ressonância magnética nuclear

RdRp	RNA polimerase dependente de RNA
RdDp	DNA polimerase dependente de RNA
THF	Tetrahidrofurano
TMSCN	Cianeto de trimetilsilila
TMSOTf	Triflato de trimetilsilila
RMN	Ressonância magnética nuclear

SUMÁRIO

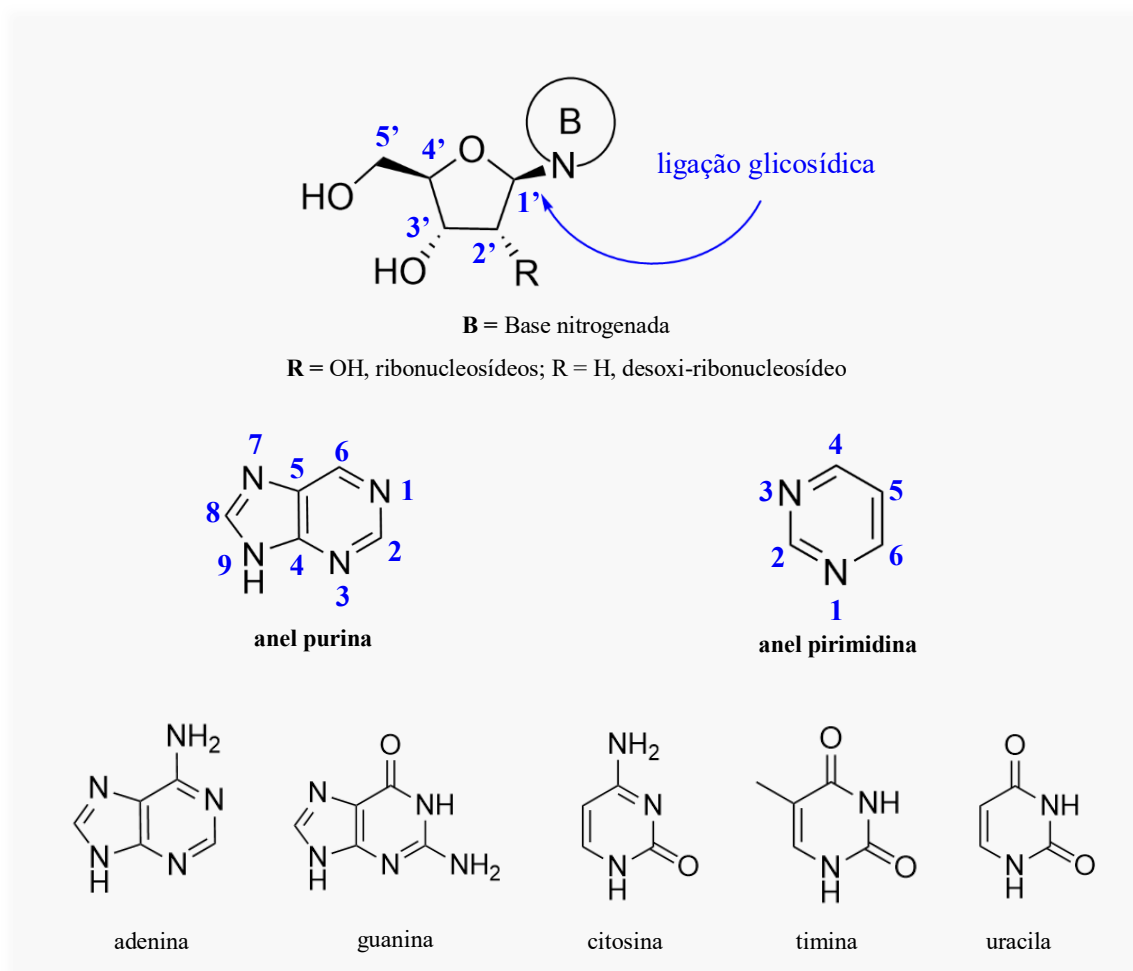
1. INTRODUÇÃO	14
1.1. NUCLEOSÍDEOS E IMPORTÂNCIA BIOLÓGICA	14
1.2. SÍNTESE DE C-NUCLEOSÍDEOS	25
1.2.1 – Reação entre a porção da ribose e uma nucleobase pré-formada	25
1.2.2 – Construção da base a partir de um esqueleto funcionalizado da ribose	27
2. JUSTIFICATIVA	30
3. OBJETIVOS	31
4. ESTRATÉGIA SÍNTESE	32
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
5.1 REAÇÃO DE ALQUINILAÇÃO	33
5.2 REAÇÃO DE CIANAÇÃO	35
5.3 REAÇÃO DOS SAIS DE PIRIDÍNIO E SAIS DE QUINOLÍNIO	39
5.4 SÍNTESE DOS C-NUCLEOSÍDEOS INDOLIZINILICOS	41
6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	55
7. MATERIAIS E MÉTODOS	56
7.1. MATERIAIS	56
7.2. MÉTODOS	56
7.2.1 - Cromatografia em camada delgada (CCD)	56
7.2.2 – Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC)	57
7.2.3 - Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)	57
7.2.4 – Espectroscopia na região do infravermelho (FT-IR)	57
7.2.5 – Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS)	57
7.3. METODOLOGIA REACIONAL	58
7.3.1 – Procedimento de alquinição da perbenzylribonolactona (25)	58
7.3.2 – Procedimento de cianação do composto 48	58
7.3.3 – Procedimento (A) para os sais de piridínio 51a – 51b	59
7.3.4 – Procedimento (B) para os sais de piridínio 51e – 51j	60
7.3.5 Procedimento (C) para o sal de piridínio 51d	62
7.3.6 Procedimento (D) para o sal de piridínio 51c	63
7.3.5 – Procedimento para cicloadição e formação dos C-nucleosídeos	64
8. REFERÊNCIAS	67
9. ANEXOS	73

1. INTRODUÇÃO

1.1. NUCLEOSÍDEOS E IMPORTÂNCIA BIOLÓGICA

Nucleosídeos são uma classe de substâncias existente em todos os organismos vivos. Quando fosforilados na posição C-5' são chamados de nucleotídeos, que são os blocos estruturais responsáveis pela formação dos ácidos nucleicos, do qual são responsáveis por processos biológicos indispensáveis à vida, como transcrição e tradução de informações genéticas, (Ferrero, Gotor, 2000). Da perspectiva estrutural, os nucleosídeos presentes no RNA e DNA são constituídos por uma pentose, sendo elas a D-ribose ou a 2'-desoxi-D-ribose respectivamente, ligados a uma base nitrogenada, purinas ou pirimidinas, por meio de ligação glicosídica entre o carbono anomérico (C-1') da ribose e o nitrogênio 9 das purinas, ou pelo nitrogênio 1 no caso das pirimidinas. (Figura 1) (Mahmoud, *et al.*, 2018).

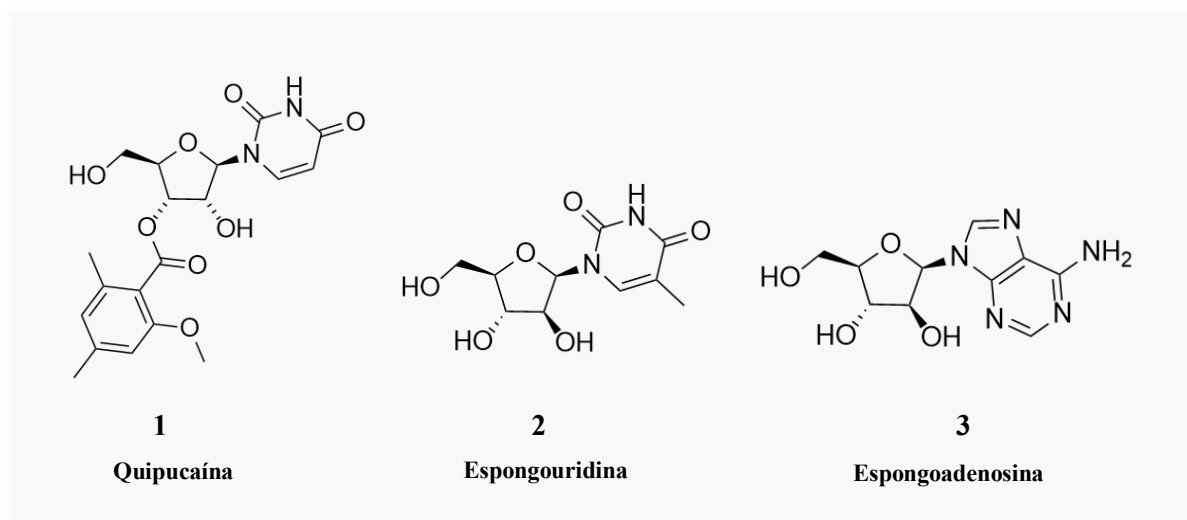
Figura 1 – Estrutura básica dos nucleosídeos que formam o DNA e RNA



Fonte: O Autor

Além dos nucleosídeos encontrados no RNA e DNA humano, outros diversos nucleosídeos naturais de origem microbiana são metabólitos secundários, do qual apresentam ação antibiótica ou outras atividades biológicas valiosas, como atividades antitumorais, antivirais, herbicidas, inseticidas e imunossupressoras (Isono, 1988). Alguns desses exemplos são: quipucaína H (**1**), isolada do fungo *Aspergillus versicolor*, do qual apresenta atividade antibacteriana contra *Staphylococcus epidermidis*; a espongouridina (**2**), isolada da esponja *Cryptothetia crypta*, que apresenta eficácia contra o vírus *Herpes simplex vírus 1 e 2* (HSV-1 e HSV-2) e o vírus *Varicela-zoster*; a espongoadenosina (**3**), isolada da gorgônia *Eunicella cabolini*, do qual exibi atividade antiviral, sendo o primeiro medicamento antiviral aplicado no tratamento da *Encefalite herpética* (Figura 2) (Huang, *et al.*,2014).

Figura 2 – Nucleosídeos naturais bioativos

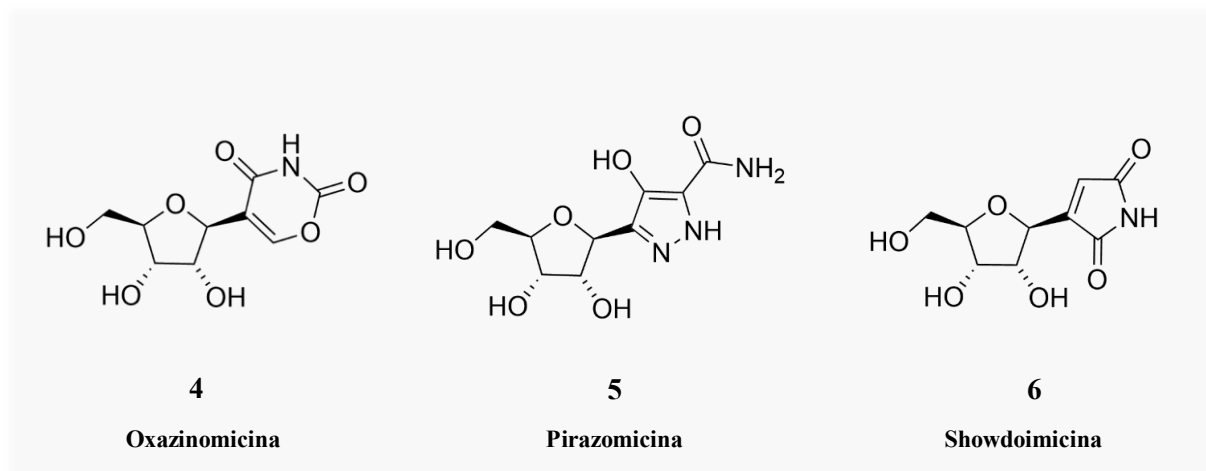


Fonte: O Autor

Dentre a classe dos nucleosídeos, existem também os C-nucleosídeos, no qual a ligação glicosídica entre a fração do carboidrato e a base nitrogenada ocorre por uma ligação carbono-carbono, ao contrário de uma ligação carbono-nitrogênio. Os C-nucleosídeos de ocorrência natural também exibem atividades biológicas valiosas. A oxazinomicina (**4**) isolada a partir da *Streptomyces tanesashinensis*, exibi eficácia contra bactérias Gram-positivas e Gram negativas, e apresenta também atividade contra leveduras (*Candida albicans*) e fungos (*Trichophyton interdigitale*). A pirazomicina (**5**), extraído a partir da *Streptomyces candidus* apresenta atividades antivirais contra H-SV, vírus do sarampo e rinovírus, e apresenta também atividades antitumorais. A showdoimicina (**6**) é um antibiótico de amplo espectro, isolada a partir de bactérias *Streptomyces showdoensis*, sendo eficaz contra bactérias Gram-positivas e

Gram negativas, apresentando também atividades antitumorais (Figura 3) (Daves Jr, Cheng, 1976).

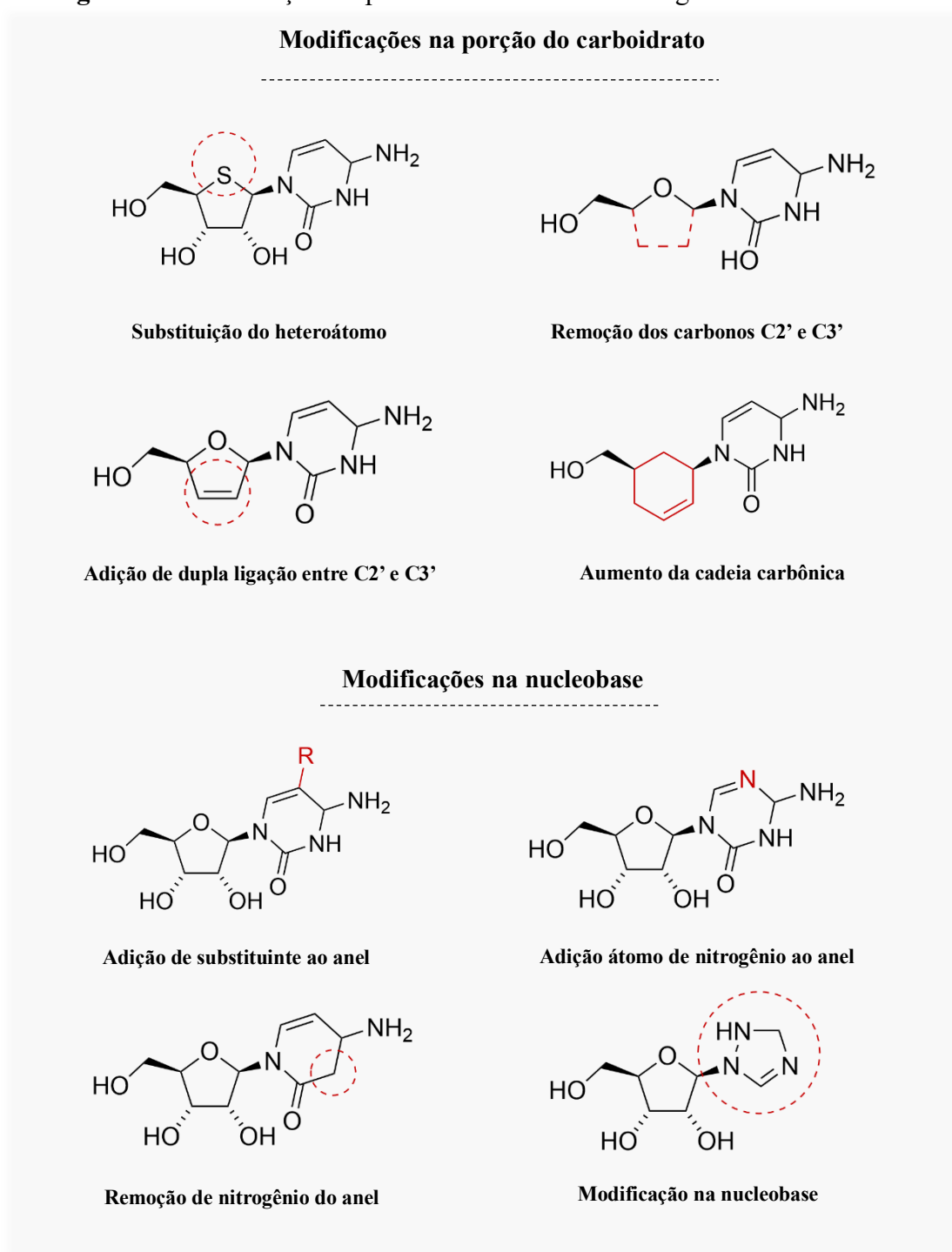
Figura 3 – C-nucleosídeos naturais bioativos



Fonte: O Autor

Ao longo dos últimos anos, os nucleosídeos atraíram a atenção dos pesquisadores devido as atividades como inibidores de processos bioquímicos em células infectadas por agentes patogênicos. Essas observações impulsionaram o desenvolvimento de novos análogos de nucleosídeos modificados, e assim inúmeros desses compostos são estudados e introduzidos na clínica para o tratamento de algumas enfermidades, como para o tratamento de câncer e de infecções virais. (Seley-Radtke, Thames, Waters III, 2021).

Com o passar do tempo, modificações nas estruturas dos nucleosídeos demonstraram causar grande impacto nos processos biológicos. Com intuito de melhoria no potencial de atividade biológica, como também melhoria na absorção pelo organismo e seletividade enzimática, modificações estruturais são realizadas e estudadas. Os nucleosídeos podem ser modificados tanto na fração do açúcar, quanto na nucleobase. As modificações na porção do carboidrato podem incluir a substituição do heteroátomo de oxigênio por outro átomo, como carbono, nitrogênio ou enxofre. Podem ser realizadas também modificações referentes a remoção de parte da estrutura, e assim transformando o composto no que é chamado de nucleosídeo acíclico. Diversas alterações podem ser feitas na nucleobase, como a adição de um substituinte no arcabouço da nucleobase, ou até mesmo a remoção e adição de átomos de nitrogênio do anel da nucleobase. Algumas modificações exploradas na literatura são mostradas na figura 4 (Mahmoud, *et al.*, 2018), (Seley-Radtke, Yates, 2018).

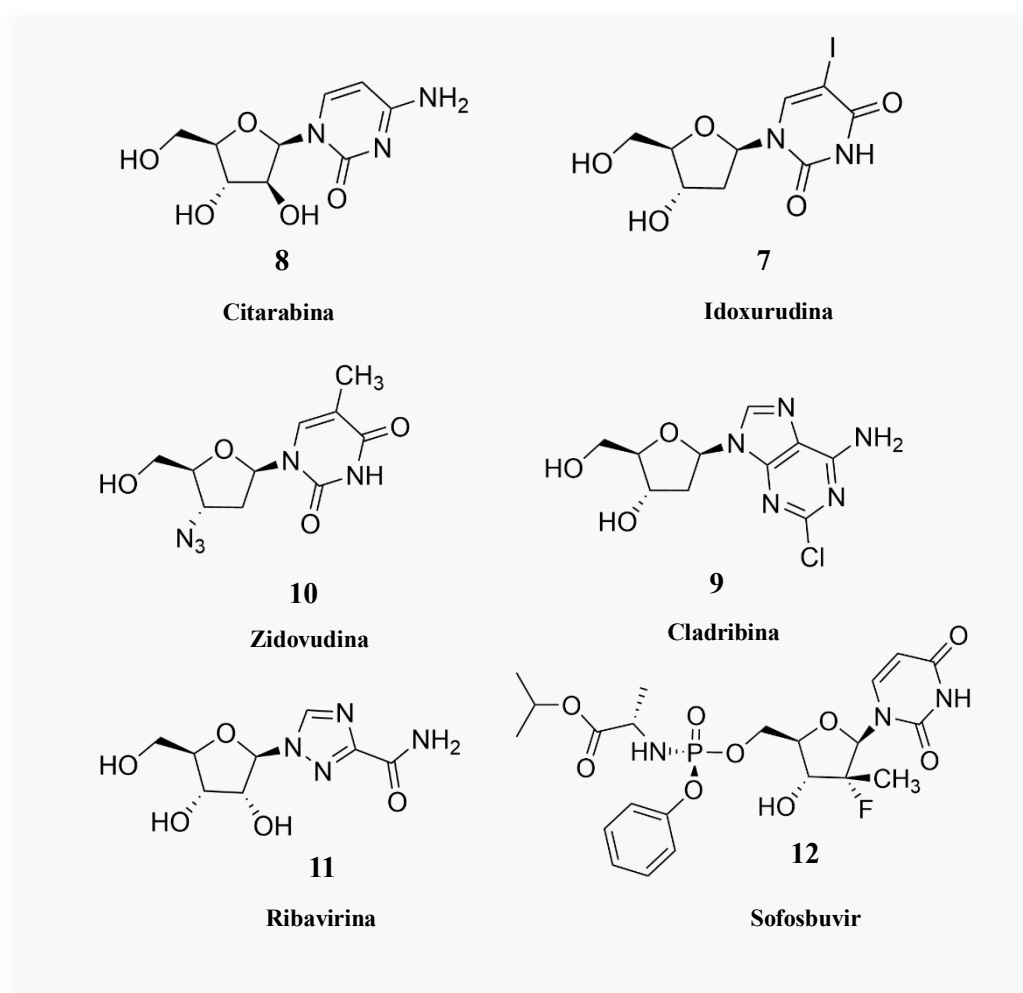
Figura 4 – Modificações exploradas na síntese de análogos de nucleosídeos

Fonte: O Autor

Dentro do contexto que se refere aos nucleosídeos empregados como medicamentos. A idoxurudina (**7**) foi o primeiro análogo de nucleosídeo aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), sendo utilizado para o tratamento do vírus do herpes simples (HSV) e catapora (Kataev, Garifullin, 2021). A citarabina (**8**) foi aprovado pelo FDA em 1969 para o tratamento de *leucemia mieloide*, estando entre os primeiros agentes quimioterápicos à base de

nucleosídeo. A cladribina (**9**) foi aprovada pelo *FDA* em 2004 para o uso como monoterapia de primeira linha para leucemia (Shelton, *et al.*, 2016). A zidovudina (AZT) (**10**) se tornou um dos medicamentos mais conhecidos para o tratamento do vírus da *imunodeficiência adquirida* (HIV), do qual atua como inibidor da enzima transcriptase reversa. A ribavirina (**11**) foi um dos primeiros medicamentos antivirais empregados para o tratamento da *hepatite C* (HCV), sendo também utilizado para o tratamento da influenza A e vírus *sincicial respiratório* (RSV). O sofosbuvir (**12**) é um análogo de nucleosídeo que ganhou grande destaque para o tratamento do HCV, tendo um menor tempo de tratamento e uma maior taxa de cura em comparação a ribavirina (Figura 5) (Heo Y.-A., Deeks E.D., 2018), (Seley-Radtke, Thames, Waters III, 2021).

Figura 5 – Análogos de nucleosídeos utilizados como fármacos



Fonte: O Autor

Os análogos de nucleosídeos tem atraído atenção, principalmente por sua atividade antiviral, sendo projetados em especial para atuarem nas enzimas polimerases virais, do qual realizam um papel crucial na transcrição e replicação do genoma viral. Os vírus são classificados baseado em seu material genético, sendo eles vírus de DNA ou vírus de RNA (Tabela 1). Alguns vírus

codificam uma DNA polimerase dependente de DNA (DdDp) - HCMV, HSV e VZV, outros codificam uma RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) – HCV, RSV, SAR-CoV-2 e vírus da gripe, contudo para a replicação do genoma, o VHB e o HIV utilizam uma DNA polimerase dependente de RNA (RdDp). A reação de polimerase consiste em três etapas: iniciação, alongamento e terminação. Após a adsorção dos análogos de nucleosídeos nas fitas nascentes de RNA ou DNA viral, eles induzem distorções na síntese da fita, e assim dificultam a eficiência na etapa de alongamento e replicação do genoma viral (Palazzoti, *et al.*, 2024).

Tabela 1 - Vírus de DNA e RNA tratados por inibidores de polimerases

DNA	Vírus	Doenças Associadas
	HCMV	Encefalite, retinite, gastroenterite
	VZV	Varicela, herpes zoster
	HSV	Herpes labial e genital, ceratinite, meningite
	HBV	Hepatite B, carcinoma hepatocelular
RNA	HCV	Hepatite C, cirrose e câncer de fígado
	RSV	Doenças respiratórias
	SARS-CoV-2	COVID-19
	HIV	AIDS
	Gripe	Infuenza A

Fonte: O Autor

Os vírus de RNA e DNA são um problema de saúde pública que resultam em infecções e mortes por todo o planeta ao longo dos anos. Em relatório anual de 2024, a *Organização mundial da saúde* (OMS), estima que 50 milhões de pessoas tinham infecção crônica pelo HCV, tendo aproximadamente 1,0 milhão de novos casos todo ano. Os dados também demonstram que 40,8 milhões de pessoas viviam com o vírus do HIV e que 630 mil delas morreram por causas relacionadas a doença. Também foi demonstrado que cerca de 1,1 milhão de pessoas tenham morrido em decorrência ao HBV no ano de 2022, e que 1,2 milhão de novos casos são registrados a cada ano. A emergência e reemergência de vírus como a epidemia do *vírus da Zika* (ZIKV) em 2015; a gripe H1N1 em 2009; o *vírus da febre do Vale do Rift* (RVFV) em 2007; o *vírus Ebola* em 2013; e a mais recente pandemia causada pelo *vírus SARS-CoV-2* em 2020 alertam para os problemas relacionados a esses vírus (Organização Mundial da Saúde, 2025), (García-Serradilla, Risco, Pacheco, 2019).

Uma gama de medicamentos à base de análogos de nucleosídeos são empregados para atingir polimerases virais. Atualmente, o maior número desses compostos aprovados são utilizados para atingir enzimas DNA polimerase dependente de DNA e para DNA polimerase de RNA, tendo um baixo número de fármacos aprovados para a RNA polimerase de RNA. A tabela 2 mostra alguns desses fármacos aprovados pelo *FDA* (Palazzoti, *et al.*, 2024, (De Clercq, Li, 2016).

Tabela 2 - Medicamentos aprovados direcionados às polimerases virais

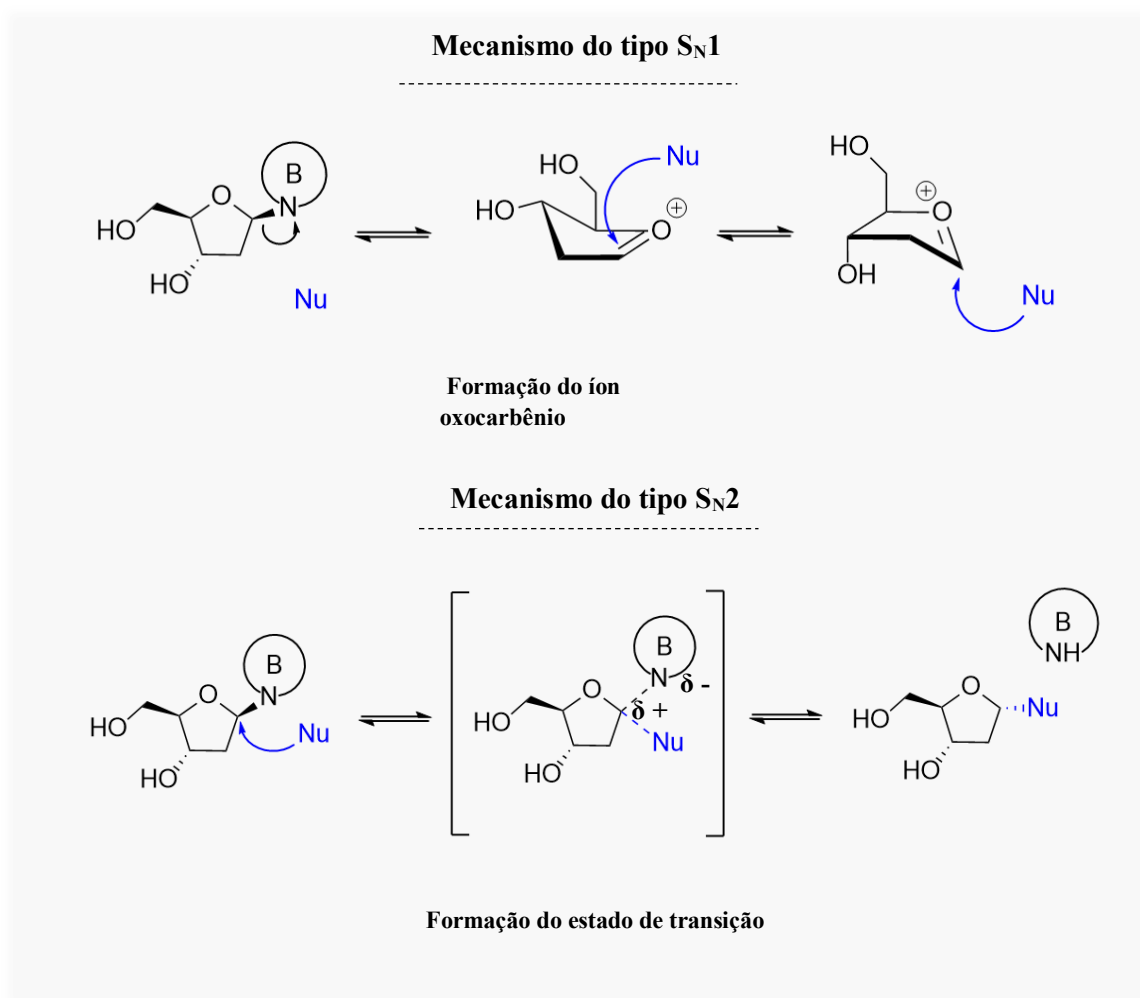
Medicamento - Abreviação	Vírus direcionado	Polimerase Alvo
Idoxuidina (UDI)	HSV	DdDp
Trifluridina (TFT)	HSV	DdDp
Famciclovir (FCV)	HSV, VZV	DdDp
Valganclovir (VGCV)	HCMV	DdDp
Aciclovir (ACV)	HSV, VZV	DdDp
Tenofovir (TDF)	HBV, HIV	RdDp
Lamivudina (3TC)	HBV, HIV	RdDp
Entecavir (ETV)	HBV	RdDp
Abacavir (ABV)	HIV	RdDp
Ribavirina (RBV)	HCV, RSV	RdRp
Sofosbuvir (SOF)	HCV	RdRp
Remdesivir (RDV)	SARS-CoV-2	RdRp

Fonte: O Autor

Um dos fatores que são levados em consideração no desenvolvimento de análogos de nucleosídeos como agentes terapêuticos, é referente a estabilidade da ligação glicosídica, que apesar de ser estável em condições fisiológicas, a clivagem da ligação ainda pode acontecer dependendo da nucleobase e do pH do sistema (Temburnikar, Seley-Radtke, 2018). A clivagem da ligação carbono-nitrogênio pode se dar por um mecanismo do tipo S_N1 , do qual ocorre a partida do grupo de saída da nucleobase e assim dando origem a uma espécie de vida curta chamado íon oxocarbênio. Logo depois ocorre a adição do nucleófilo, que pode ocorrer tanto pela face interna (endo) ou pela face externa (exo) da espécie gerada. No entanto também pode ocorrer um mecanismo do tipo S_N2 , do qual acontece primeiramente o ataque do nucleófilo ao carbono anomérico da ribose e posterior partida do grupo de saída, de tal forma que a ordem de

ligação para ambas as espécies exista em um único estado de transição (Figura 6) (Drohat, Maiti, 2014), (Temburnikar, Seley-Radtke, 2018).

Figura 6 – Mecanismo para clivagem da ligação C-N em nucleosídeos



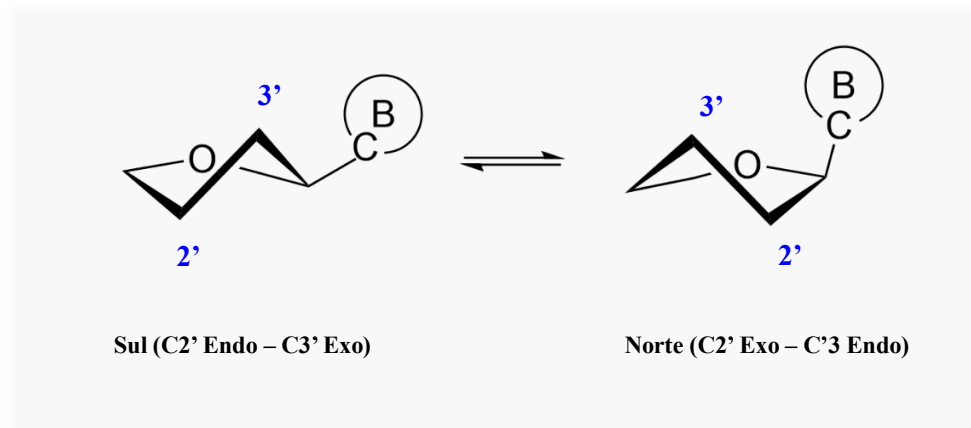
Fonte: O Autor

A natureza da ligação glicosídica nos C-nucleosídeos é vantajosa devido a estabilidade química e enzimática adquirida, diferente dos N-nucleosídeos que podem sofrer clivagem e conduzir a interrupção de processos biológicos importantes para atuação dos fármacos (Geraghty, Aliota, Bonnac, 2021).

Além da estabilidade obtida pela ligação C-C, os C-nucleosídeos podem apresentar uma preferência conformacional. O efeito gauche entre O3' e O4' e o efeito anomérico que ocorre entre o C-1' e o N1 nos N-nucleosídeos influenciam no equilíbrio conformacional. O efeito gauche direciona o equilíbrio para a conformação do tipo sul (S), ao passo que o efeito anomérico conduz o composto para uma conformação do tipo norte (N). No entanto, em razão da ausência de efeito anomérico nos C-nucleosídeos, estes apresentam menor interconversão

entre as conformações de menor energia. (Figura 7) (THIBAudeau, Christophe; CHATTOPADHYAYA, Jyoti., 1999), (CHAUDHURI, Narayan C.; REN, Rex X.-F.; KOOL, Eric T., 1997).

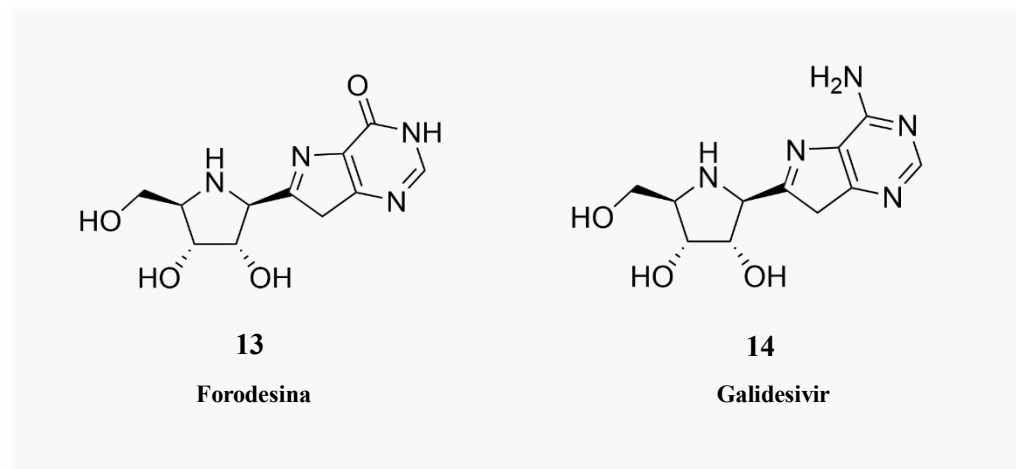
Figura 7 – Conformações Sul e Norte para os nucleosídeos



Fonte: O Autor

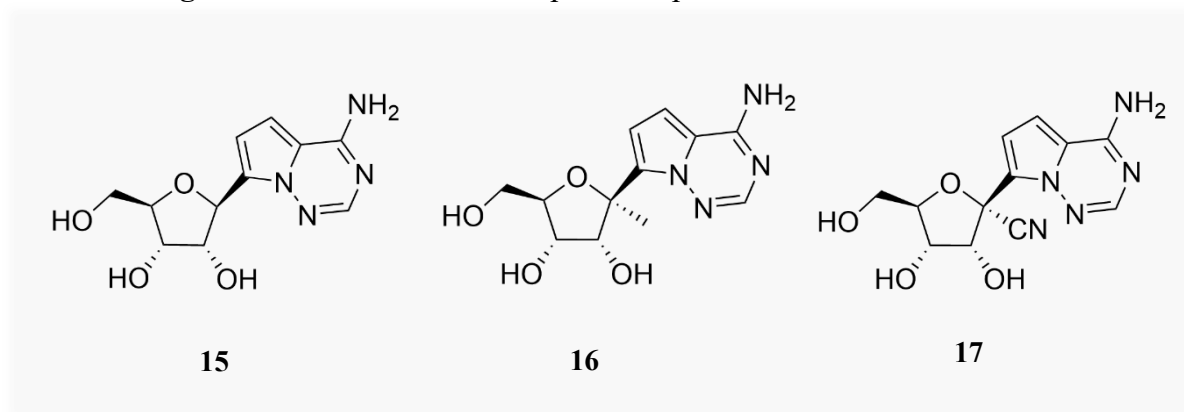
Algumas enzimas virais podem ser seletivas com relação a conformação de compostos envolvidos nos processos biológicos. Modificações nas estruturas podem ser realizadas com a finalidade de orientar a estrutura para uma conformação preferencial. Análogos de nucleosídeos sintetizados em estudo de 2010, demonstraram que alguns compostos em conformação Norte apresentaram atividade antiviral contra o vírus HSV-1, no entanto a sua conformação do tipo Sul não apresentou atividades biológicas. (Imanishi, Obika, 2002), (Eoff, *et al.*, 2010).

Os C-nucleosídeos por exibirem uma ligação C-C entre a porção açúcar e a nucleobase, apresentam uma ligação glicosídica mais resistente a clivagem, e assim conferindo maior estabilidade a estrutura frente aos N-nucleosídeos. Essa modificação se mostra interessante no desenvolvimento de novos análogos de nucleosídeos para uso clínico. As imucilinas são um exemplo de C-nucleosídeos, do qual exibem um nitrogênio como heteroátomo no anel do açúcar em vez do oxigênio. São compostos quimicamente estáveis que apresentam atividades biológicas valiosas. A imucilina - H (forodesina) (**13**), por exemplo, é aprovada para o tratamento de *linfoma periférico de células T* (PTCL) no Japão. A imucilina - A (galidesivir) (**14**) apresenta atividade contra diversos vírus, como vírus causador do ebola, febre amarela e zika, bem como atividade de amplo espectro contra diversos vírus de RNA. A estabilidade química das imucilinas adquirida pela ligação glicosídica C-C faz com que elas sejam estáveis ao metabolismo humano, favorecendo assim a excreção da droga não ligada. (Figura 8) (Seley-Radtke, Yates, 2018), (Evans, Tyler, Schramm, 2018).

Figura 8 – Estrutura da forodesina e do galidesivir

Fonte: O Autor

C-nucleosídeos que também ganharam destaque nos últimos anos foram os que apresentam substituintes na posição C-1' do anel da ribose. Estudos devido ao surto de Ebola na África no ano de 2013 impulsionaram pesquisas e triagens com essa classe de compostos. (Geraghty, Aliota, Bonnac, 2021). Estudos realizados em enzimas polimerases virais dos vírus Ebola, HCV e RSR, demonstraram que os compostos sintetizados com a presença de um substituinte no carbono anomérico tiveram atividades valiosas. A presença do grupamento nitrila (CN) em C-1' na estrutura **17** foi considerado crucial para fornecer seletividade às polimerases virais HCV RdRp e RSV RdRp. O composto **17** demonstrou ter maior atividade contra HCV e RSR, e apresentando também uma menor toxicidade em relação aos compostos **15** e **16** (Figura 9).

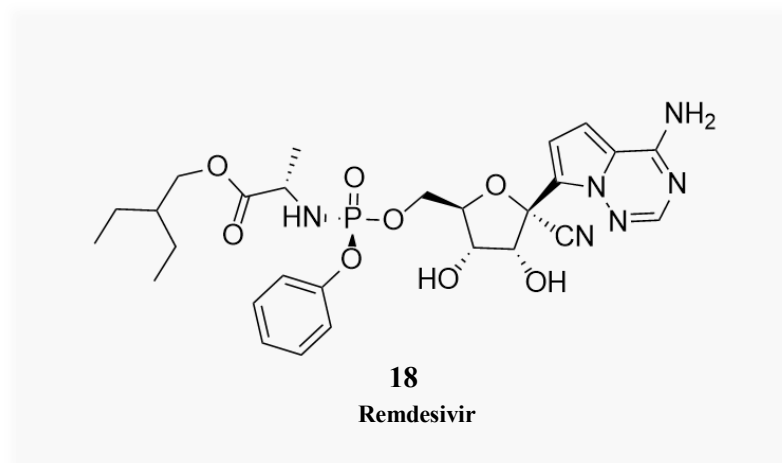
Figura 9 -Estruturas avaliadas para RdRp do vírus Ebola, HCV e RSR

Fonte: O Autor

As propriedades farmacocinéticas do composto **17** foram aperfeiçoadas realizando a sua conversão para fosfato mascarado (**18**) (Figura 10), facilitando assim o transporte para

células infectadas e a conversão para a forma de trifosfato ativo. (Siegel, *et al.*, 2017), (Temburnikar, Seley-Radtke, 2018).

Figura 10 – Estrutura do Remdesivir

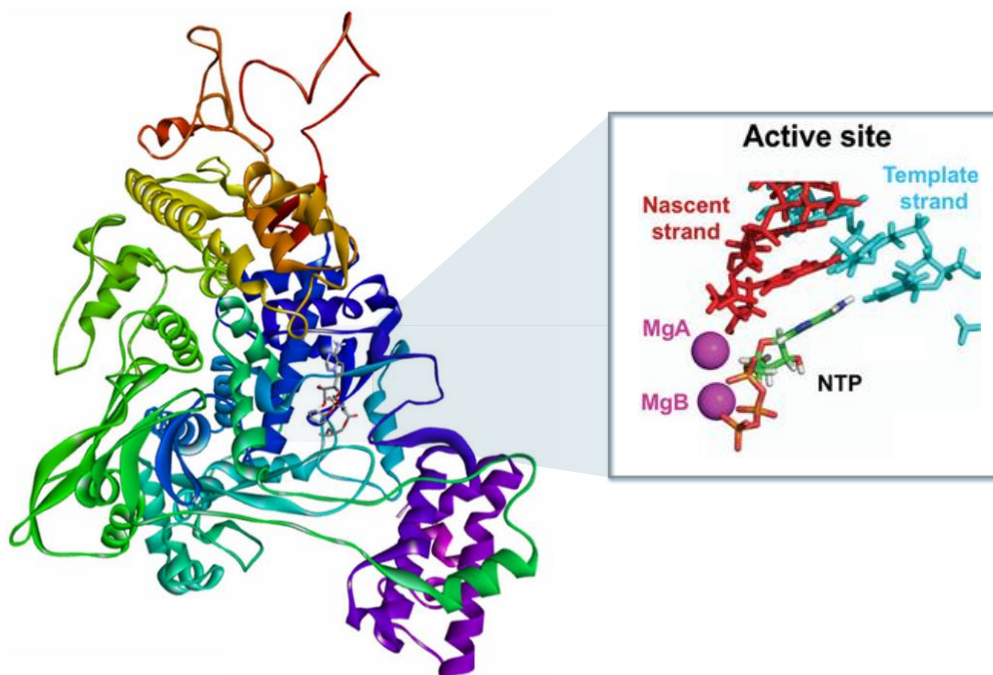


Fonte: O Autor

O remdesivir é um pró-fármaco, ou seja, um composto que é administrado de forma inativa, do qual é ativado dentro do organismo e assim resultando no composto farmacologicamente ativo. O composto apresenta atividade contra diversos vírus, no entanto ganhou destaque para sua atividade frente ao vírus do SARS-CoV2 (*Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2*), do qual foi aprovado pela *Agência Nacional de Vigilância Sanitária* (ANVISA) na pandemia de 2020 para uso emergencial em pacientes com COVID-19, e sendo o primeiro C-nucleosídeo aprovado como medicamento. (Tanni, *et al.*, 2022), (Palazzotti, *et al.*, 2024).

A inibição pelo remdesivir à RNA polimerase dependente de RNA do SARS-CoV-2, ocorre após a sua incorporação na fita nascente, do qual induz distorções na cadeia e dificulta a eficiência na etapa de alongamento, impedindo assim, a replicação viral (Figura 11). Estudos demonstram que a paralisação da replicação viral é causada por uma barreira de translocação que a enzima encontra depois da adição de mais três nucleotídeos após a incorporação do remdesivir, por meio de um mecanismo de cadeia retardada. Do ponto de vista estrutural, estudos sugerem que um dos fatores para essa barreira de translocação é devido a presença do substituinte nitrila no carbono anomérico do remdesivir. (Kokic, *et al.*, 2021), (Zhang, *et al.*, 2021).

Figura 11 – Imagem 3D das interações entre remdesivir e RdRp do SARS-CoV-2



Fonte: Adaptado de (Kokic, *et al.*, 2021), (Zhang, *et al.*, 2021).

A estrutura da ligação carbono-carbono permite a adição de substituintes no carbono anomérico, ao contrário dos N-nucleosídeos, uma vez que essa modificação normalmente forma compostos instáveis ou de difícil obtenção. Essa substituição no carbono anomérico frente a atividade biológica do remdesivir, mostra que a exploração de novos substituintes possa ser valiosa para síntese de arcabouços inéditos de interesse farmacológico. (Geraghty, Aliota, Bonnac, 2021).

1.2. SÍNTESE DE C-NUCLEOSÍDEOS

Ao longo dos anos, inúmeras abordagens sintéticas foram estudadas e empregadas para a obtenção de análogos de C-nucleosídeos, normalmente é encontrado três estratégias sintéticas preferenciais, uma delas envolve a reação direta entre uma nucleobase pré-formada com um açúcar apropriado; em outra é feito a construção da porção do carboidrato mediante a base nitrogenada; na outra é realizado a construção da base nitrogenada a partir de um esqueleto funcionalizado do açúcar (Mukhin, Savateev, Rusinov, 2023).

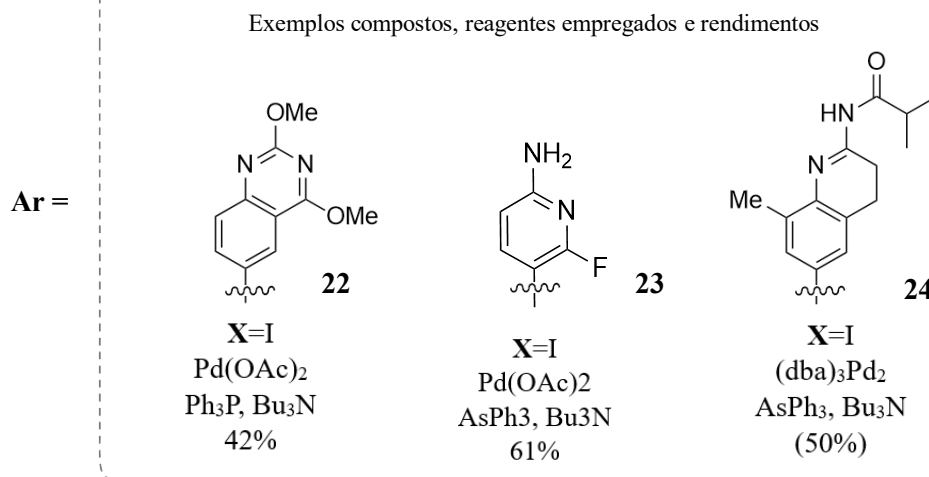
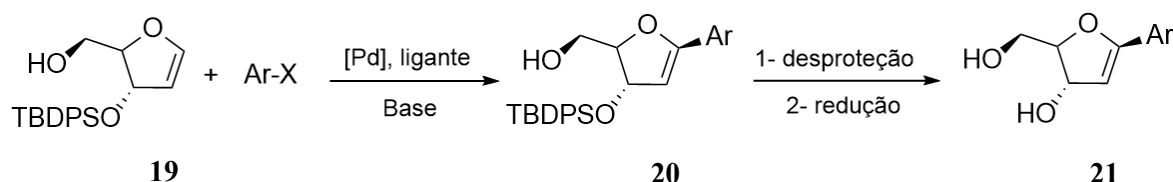
1.2.1 – Reação entre a porção da ribose e uma nucleobase pré-formada

A reação direta entre a nucleobase pré-formada e uma porção açúcar apresenta inúmeras abordagens sintéticas diferentes, sendo uma delas o acoplamento de Heck e a adição

nucleofílica à furanolactonas, dos quais são as mais utilizadas para a reação direta entre a nucleobase e a fração do açúcar (Wu, Simons, 2004).

Daves e colaboradores (Cheng, Hacksell, Daves Jr, 1976), executaram trabalho pioneiro na utilização das reações do tipo Heck a fim de obtenção de C-nucleosídeos. No esquema 1 é mostrado uma abordagem geral da reação de Heck e alguns exemplos de compostos sintetizados encontrados na literatura a partir da estrutura 19. Após a introdução da nucleobase, os compostos são submetidos a desproteção e redução. Exemplos demonstram que acetato de paládio e $(dba)_3Pd_2$ são os reagentes mais usados como fontes de paládio. Os solventes DMF, MeCN e THF são empregados na maioria dos casos.

Esquema 1 – Abordagem para acoplamento Heck seguido de desprotonação e redução

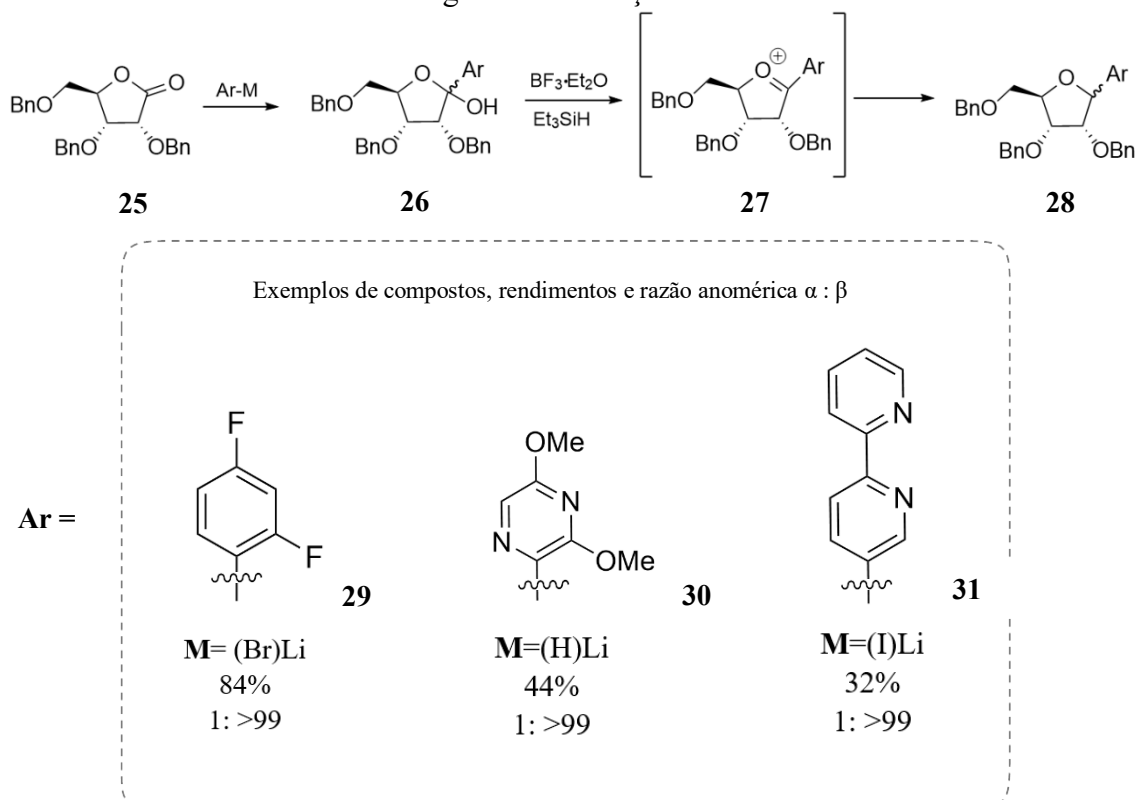


Normalmente essas reações são altamente regioseletivas e estereosseletivas. Tanto o ataque dos reagentes de organopaládio, quanto a formação da ligação glicosídica acontecem na face estericamente menos impedida. O controle da configuração anomérica é realizado pelo emprego de grupos protetores nas posições C-3' e C-5' da fração açúcar (Hocek, 2009).

A síntese de análogos de C-nucleosídeos também podem ser realizados por uma abordagem sintética de adição nucleofílica à furanolactonas por meio de uma nucleobase pré-formada, do qual é empregado reagentes nucleofílicos organometálicos em seu processo. A

síntese ocorre em temperaturas de -78°C e comumente é utilizando THF como solvente. O Esquema 2 demonstra uma abordagem geral e exemplos encontrados na literatura para essa estratégia a partir do composto **25**. A redução do intermediário gerado (**27**) normalmente é reduzido com trietilsilano.

Esquema 2 – Abordagem para adição nucleofílica à furanolactonas por uma nucleobase pré-formada seguidas de redução de silano



Fonte: O Autor

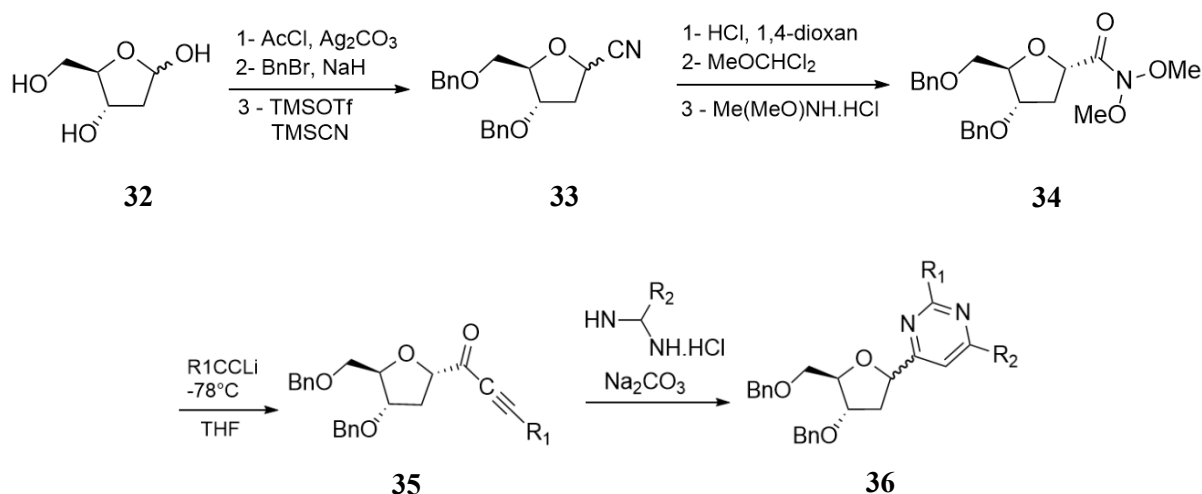
A última etapa de redução ocorre normalmente com boa estereosseletividade, do qual depende da natureza da nucleobase e dos grupos protetores presentes na porção do carboidrato (Wu, Simons, 2004).

1.2.2 – Construção da base a partir de um esqueleto funcionalizado da ribose

Uma das primeiras estratégias para síntese de C-nucleosídeos a partir de um esqueleto funcionalizado, é por meio da introdução de grupo nitrila para posterior formação da nucleobase mediante heterociclicização. No Esquema 3 é demonstrado trabalho de Gareth e colaboradores (Adlington, *et al*, 2000). O processo sintético começa a partir da ribofuranose benzilada (**32**), do qual sofre reação de cianação para formação do composto **33** em razão isomérica $\alpha : \beta$ (2:1).

O composto **33** é empregado em etapas subsequentes até formação do composto **35**, para assim sofrer isomerização e se obter o composto final (**36**) em uma razão isomérica de 1:1.

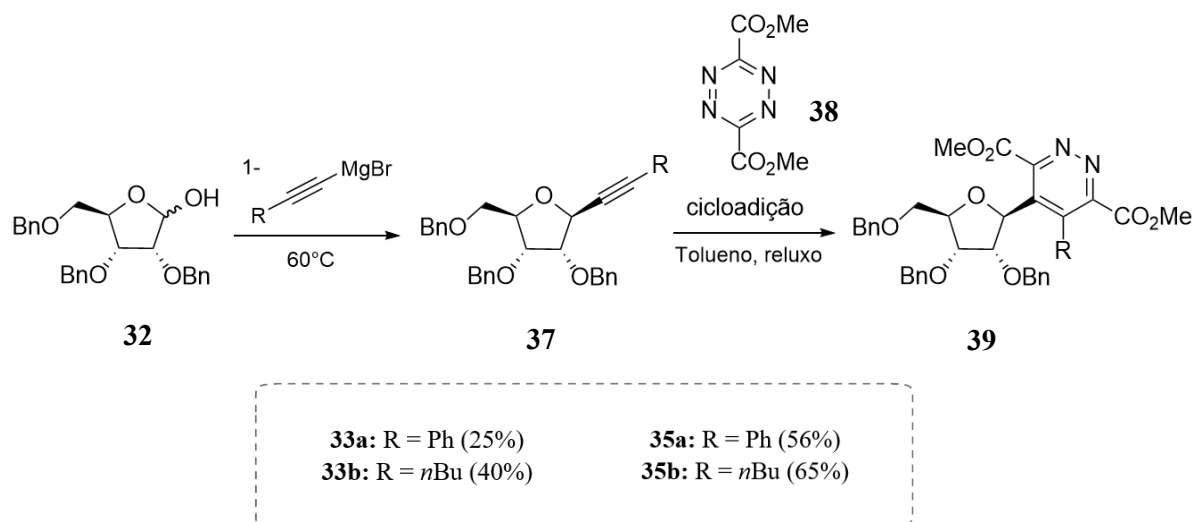
Esquema 3 – Síntese de C-nucleosídeos por meio de ciclização



Fonte: O Autor

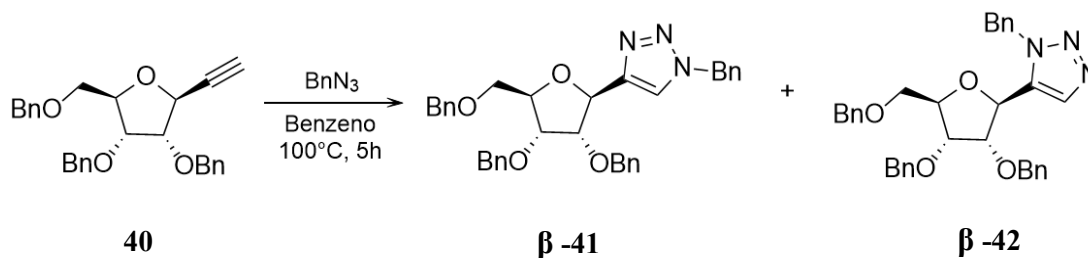
A purificação do composto **33** se mostrou redundante, visto a formação dos dois isômeros dos produtos **36**.

Uma outra abordagem para síntese de C-nucleosídeos é a partir da funcionalização da porção do carboidrato e depois realização de cicloadições. Uma das estratégias sintéticas é a utilização de reagentes organometálicos para funcionalização no carbono anomérico da porção açúcar para posterior montagem da nucleobase. Dubreuil e colaboradores (Joshi, *et al.*, 2004), sintetizaram o composto **39** a partir da ribofuranose benzilada (**32**), do qual inicialmente foi tratada com brometo de alquilmagnésio para formação da estrutura **37**, que depois foi submetido a cicloadição com dicarboxilato **38** (Esquema 4).

Esquema 4 – Síntese de C-nucleosídeos por meio de cicloadição

Fonte: O Autor

Em trabalho de Buchanan (Buchanan, *et al.*, 1975) foi relatado um procedimento para síntese de C-nucleosídeo 1,2,3-triazólico, do qual foi realizado por cicloadição 1-3 dipolar com uso dipolo assimétrico, BnN_3 . A reação ocorreu durante 5h em temperatura de 100°C , que gerou mistura dos regioisômeros β -41 e β -42 em rendimento de 90% (Esquema 5).

Esquema 5 - Síntese de C-nucleosídeos triazólico por cicloadição 1,3 dipolar

Fonte: O Autor

2. JUSTIFICATIVA

A observação da atividade biológica de análogos de C-nucleosídeos frente a polimerases virais e suas vantagens frente aos N-nucleosídeos, como estabilização da ligação glicosídica e da possibilidade de quaternização no carbono anomérico fazem com que o estudo e a síntese dessa classe de moléculas seja recorrente na literatura.

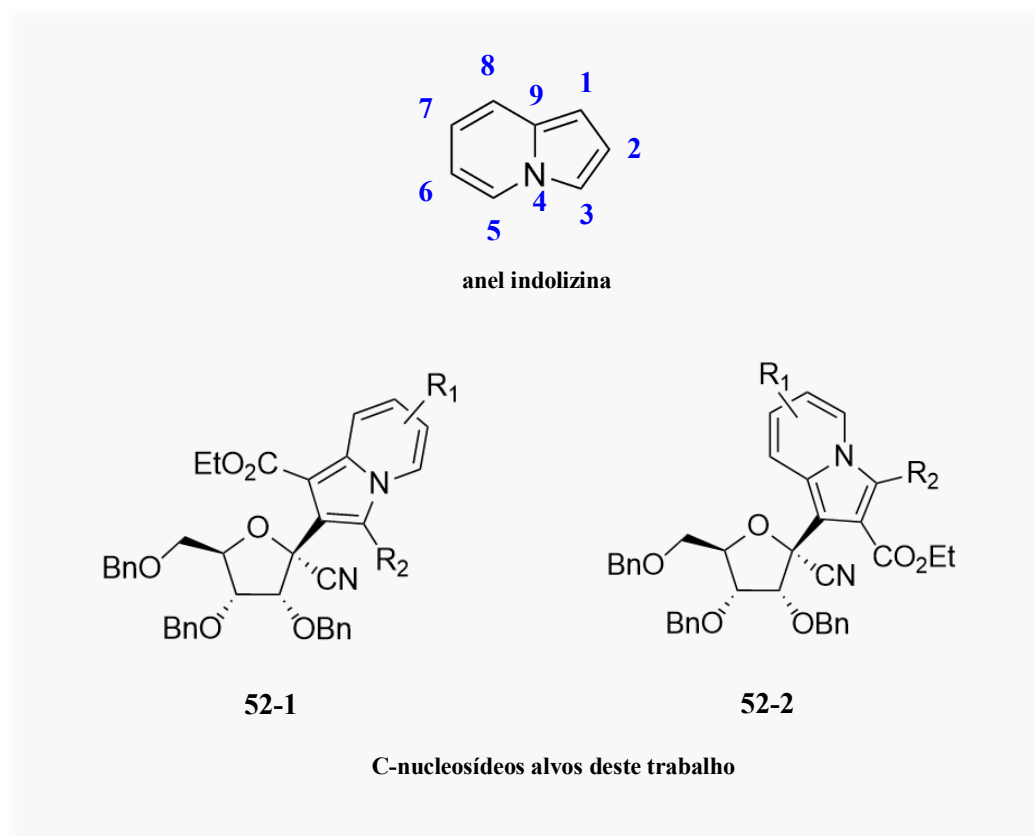
A ligação glicosídica carbono-carbono e a presença do grupamento nitrila na estrutura do remdesivir, juntamente de sua importante atividade biológica contra vírus de RNA, tornam o composto um ponto de partida para exploração de novos arcabouços quaternizados em C-1', visto que ainda não se sabe se a atividade biológica desta quaternização vai além da estrutura do remdesivir, despertando assim espaço para novas possibilidades.

Portanto, o estudo e a construção de novos compostos com arcabouços modificados se tornam interessante e envolvem, obrigatoriamente o entendimento das transformações química envolvidas, de metodologias sintéticas e dos métodos de purificação e caracterização adequados.

3. OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo a síntese e caracterização de uma série inédita de análogos de C-nucleosídeos quaternizados em C-1' que apresentem um anel indolizínico como nucleobase, do qual é composto por dois anéis condensados: um anel de cinco membros do tipo pirrol e um de seis membros do tipo piridina., bem como o estudo de melhores condições reacionais para obtenção dos produtos desejados (Figura 12).

Figura 12 – Arcabouço básico dos C-nucleosídeos alvos deste trabalho

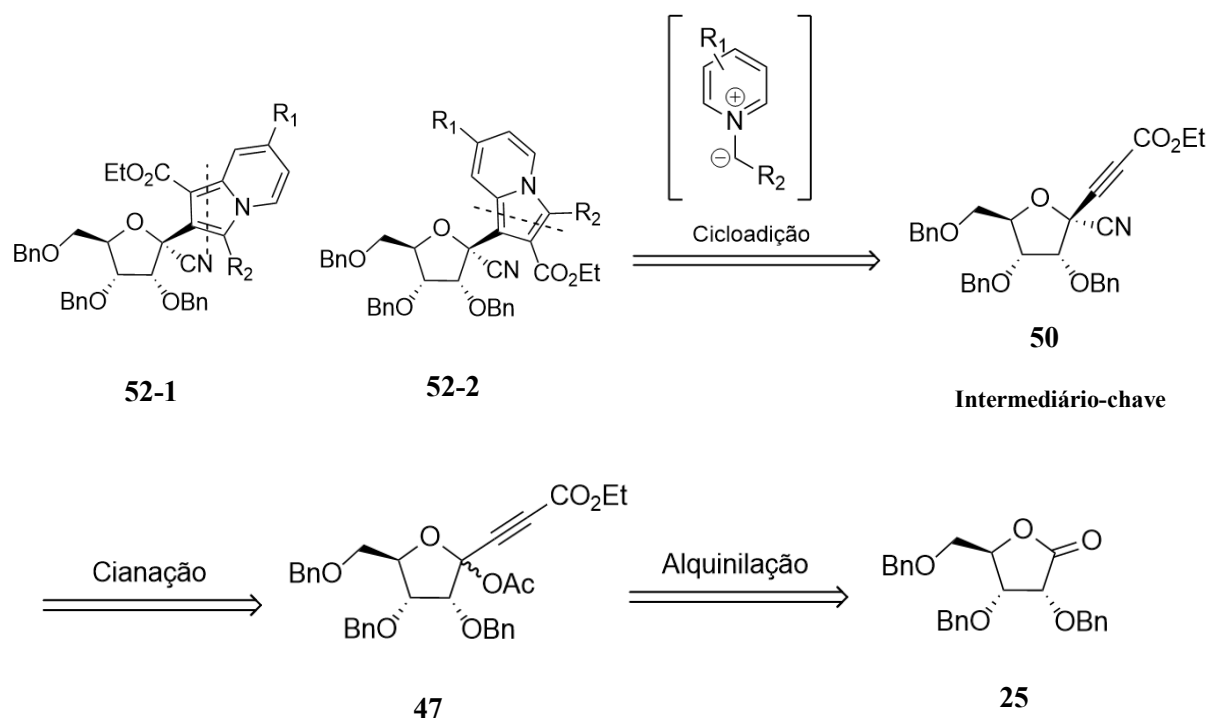


4. ESTRATÉGIA SÍNÉTICA

A estratégia sintética selecionada para a obtenção dos C-nucleosídeos indolizínicos foi a partir da construção da nucleobase, mediante um esqueleto funcionalizado da ribose. Esta estratégia já vem sendo utilizada pelo grupo como síntese divergente no intuito de se obter uma série de novos C-nucleosídeos com diferentes nucleobases a partir de um intermediário chave. Os compostos C-nucleosídeos **52-1** e **52-2** podem ser sintetizados mediante cicloadição do 1'-CN C-alkil-ribofuranosídeo (**50**) com ílídios de piridina e quinolina, do qual são obtidos *in situ* a partir de respectivos sais de piridínio e quinolínio. O composto **50** é possível de ser preparado por meio da cianação do composto **47**. Por fim, o composto **47** pode ser preparado a partir do composto **25**, do qual é obtido comercialmente (Esquema 6).

A metodologia livre de metal mais comum para a formação de anel indolizina a partir de alcinos envolve as cicloadições por meio dos ílídios de piridínio. Os C-nucleosídeos com a presença do arcabouço indolizínico podem ser sintetizados por meio do composto **50** com os intermediários ílídios de piridina e quinolina, do qual são gerados *in situ* a partir de respectivos sais de piridínio e quinolínio previamente preparados.

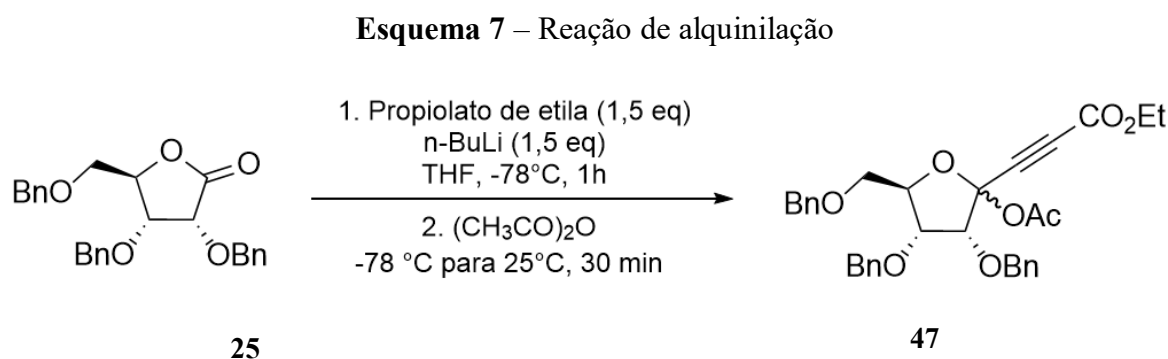
Esquema 6 – Retrossíntese dos compostos alvos deste trabalho



5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 REAÇÃO DE ALQUINILAÇÃO

A primeira etapa para obtenção dos C-nucleosídeos desejados se deu no preparo do ribosil propiolato a partir da perbenzilribonolactona (**25**). A reação seguiu metodologia criada e dominada pelo grupo (Bozinovic, *et al.*, 2022). Neste procedimento, o composto **47** foi preparado a partir da reação entre 1,5 equivalente de etil propiolato, 1,5 equivalente de n-Butil lítio e perbenzilribonolactona a temperatura de -78°C , utilizando THF como solvente, e agitando a mistura durante 1h. Depois do término determinado, foi adicionado anidrido acético para acetilação do composto (Esquema 7).



Fonte: O Autor

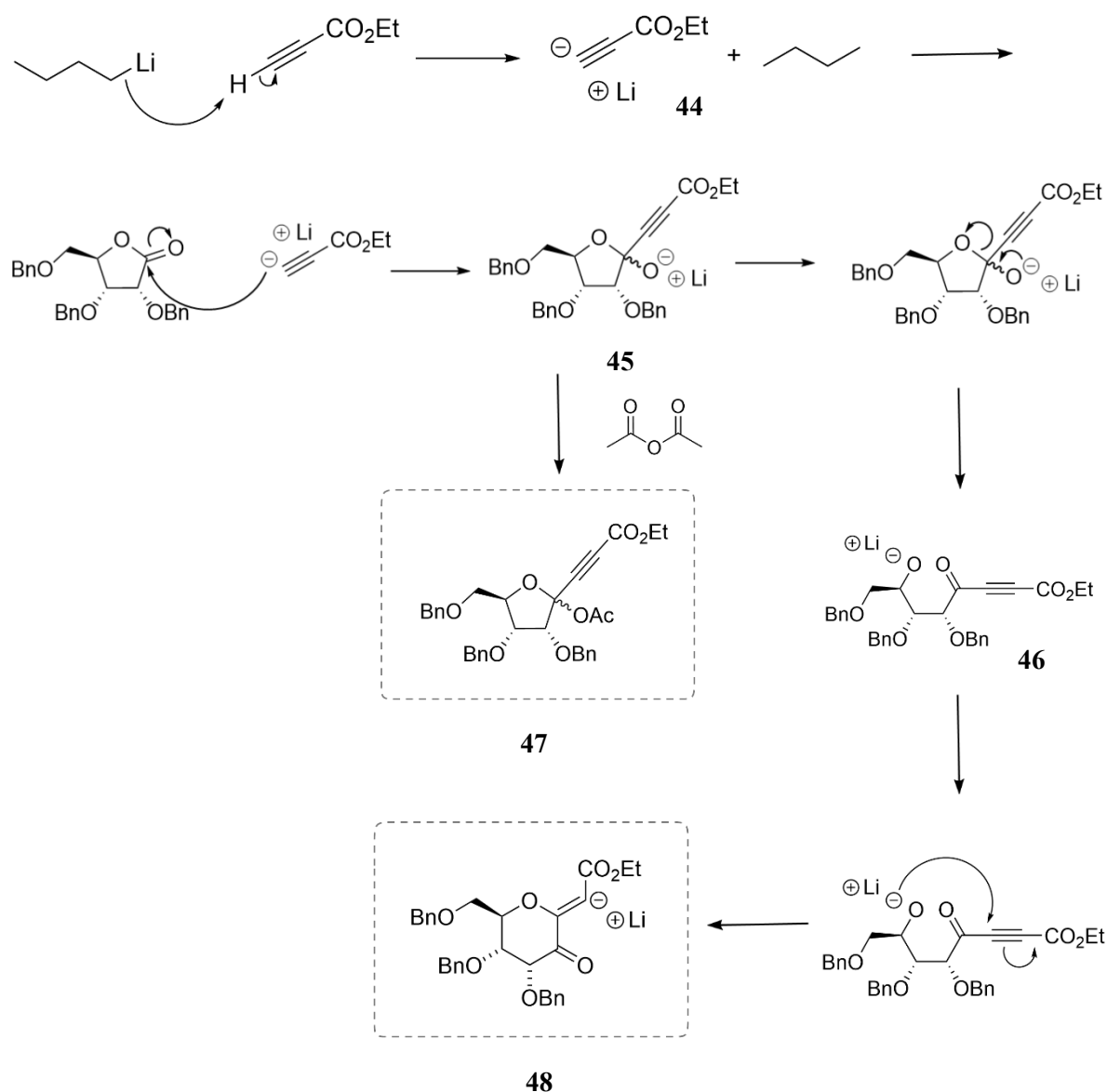
A reação se iniciou pela adição de n-Butil lítio a uma solução de etil propiolato em THF anidro na presença de atmosfera inerte por argônio, sendo a reação resfriada a uma temperatura de -78°C pela utilização de um banho de gelo seco em acetona. A mistura resulta na formação da espécie **44** por meio da desprotonação do etil propiolato em função do n-Butil lítio (Esquema 8).

A mistura foi agitada durante um tempo de 30 minutos para ocorrer a desprotonação de todo propiolato de etila e do consumo do n-Butil lítio, visto que a adição rápida da perbenzilribonolactona poderia resultar no ataque do n-Butil lítio a carbonila da ribose, ao contrário da espécie desejada **44**. A baixa temperatura nesta etapa evita a polimerização do ânion gerado (**44**).

Logo após é feito a adição de uma solução de perbenzilribonolactona em THF, que sofre ataque nucleofílico da espécie **44**, formando assim o hemiacetal **45**. Nesta etapa, a baixa temperatura empregada evita a abertura do hemiacetal formado, do qual pode sofrer reação intramolecular e resultar na formação de um composto indesejado, exogical (**48**). Sendo assim

o controle adequado da temperatura é um ponto crucial para obtenção do produto desejado. A reação foi realizada em atmosfera inerte durante todo o processo até a etapa de adição do anidrido acético, do qual foi adicionado em baixas temperaturas e depois retirado do resfriamento para atingir temperatura ambiente, pois reações colaterais poderiam ocorrer e assim diminuir o rendimento da reação. A adição de anidrido acético em temperaturas baixas ocasiona na acetilação da estrutura **45** e assim resultando no composto desejado (**47**) (Esquema 8).

Esquema 8 – Mecanismo proposto para alquinilação do composto 25

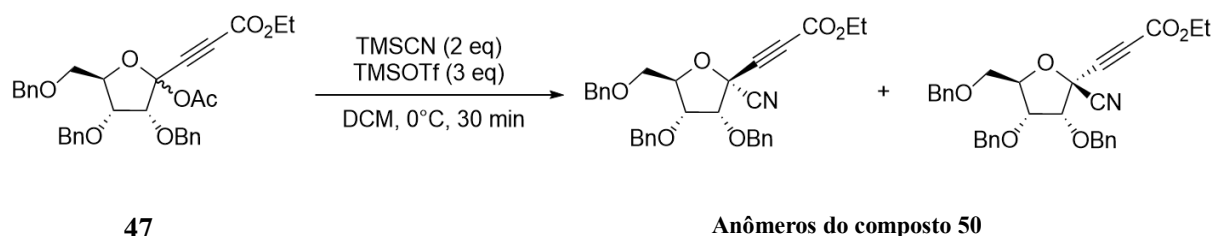


Fonte: O Autor

5.2 REAÇÃO DE CIANAÇÃO

Tendo feito a reação de alquinilação a perbenzilribonolactona, o próximo estágio para obtenção dos produtos foi a inserção do grupamento nitrila ao carbono anomérico. A reação de cianação seguiu sem prévia purificação dos anômeros do composto **47**, visto que já foi apresentado pelo grupo bons rendimentos globais empregando o bruto reacional, deste modo economizando tempo, solventes e diminuindo a perda de massa do produto ocasionado pela purificação. A reação de cianação foi executada mediante reação do bruto reacional da etapa de alquinilação, 2 equivalentes de cianeto de trimetilsilila (TMSCN) e 3 equivalentes de triflato de trimetilsilila (TMSOTf) sendo conduzida em temperatura de 0°C em diclorometano (DCM) ao longo de 30 min, conforme Esquema 9.

Esquema 9 – Reação de cianação



Fonte: O Autor

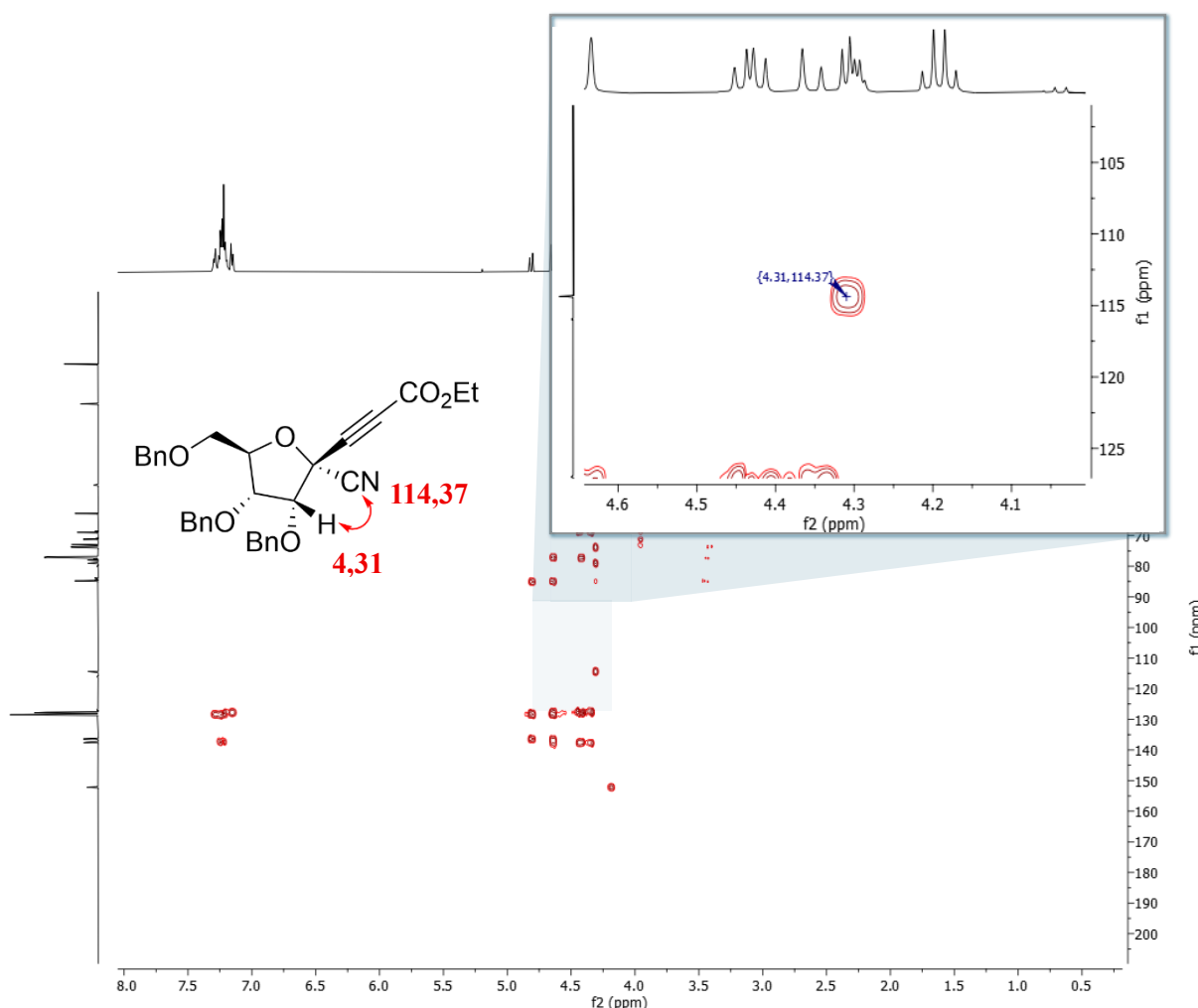
A síntese de cianação seguiu-se em atmosfera inerte por argônio e começou por meio da dissolução do bruto reacional da etapa anterior em DCM, e logo depois foi adicionado o TMSCN e a mistura resfriada a uma temperatura de 0°C. A adição do TMSOTf foi realizada em forma de solução com DMC.

A reação foi então purificada mediante coluna cromatográfica, do qual foi realizado um gradiente de eluição devido à complexidade da separação dos anômeros α/β . Foi empregado hexano e acetato de etila e o gradiente foi sendo aumentado lentamente, de modo que a porcentagem de AcOEt variou de 0% a 16%. A fração majoritária foi coletada e analisada, obtendo-se um rendimento global de 59% do anômero em que a tripla ligação está na sua posição β .

A caracterização do composto foi realizado por técnica de ressonância magnética nuclear, do qual foi comparado com os dados exibidos na literatura. Por meio do espectro de *ressonância magnética nuclear de hidrogênio* - ^1H RMN e do *espectro bidimensional de correlação homonuclear* - COSY ^1H - ^1H , foi possível atribuir e correlacionar os sinais dos hidrogênios. Na região entre 4,83 ppm e 3,36 ppm é observado os sinais correspondentes aos

hidrogênios da ribose e os hidrogênios diastereotópicos dos metilenos das fenilas. E por fim, em campo mais alto é observado um tripleto com deslocamento químico de 1,25 ppm, correspondente a metila do éster etílico. No espectro de *ressonância magnética nuclear de carbono* – ^{13}C RMN foi observado sinal característico do carbono da nitrila em 114 ppm, do qual evidencia a formação do anômero β -50 em vez do seu anômero α -50, que apresenta o sinal deste carbono em 116 ppm, conforme descrito em experimentos feitos pelo grupo. Na Figura 13 é possível observar correlação entre o hidrogênio H-2' da ribose e o carbono da nitrila em 114 ppm, mediante espectro bidimensional de *correlações de ligações múltiplas heteronucleares* – HMBC. (Figura 13).

Figura 13 – HMBC do produto de cianação

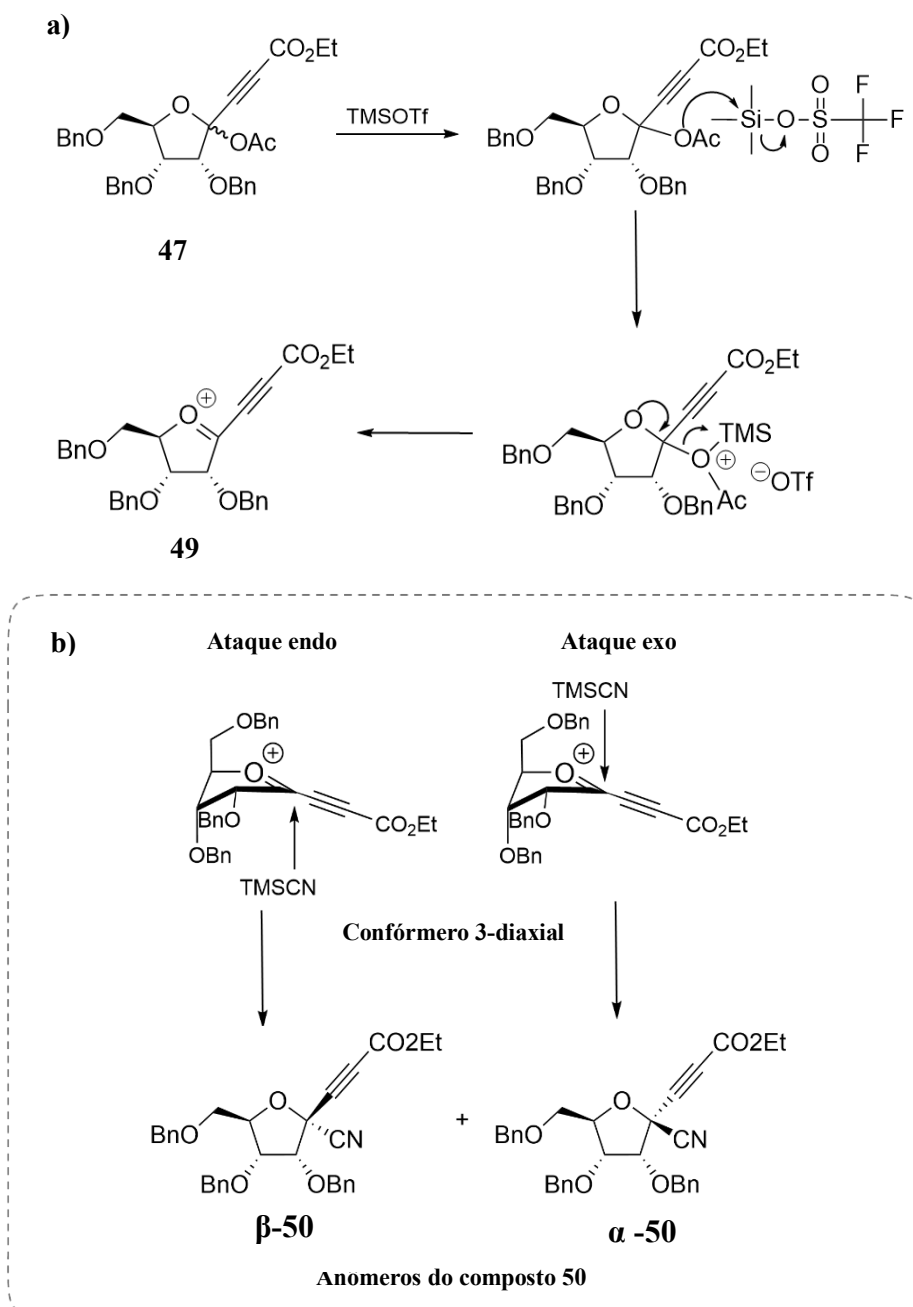


Fonte: O Autor

A proposta mecanística é descrita primeiramente pela atuação do TMSOTf como ácido de Lewis sobre o acetato presente no composto 47, formando assim um complexo ativado. Logo

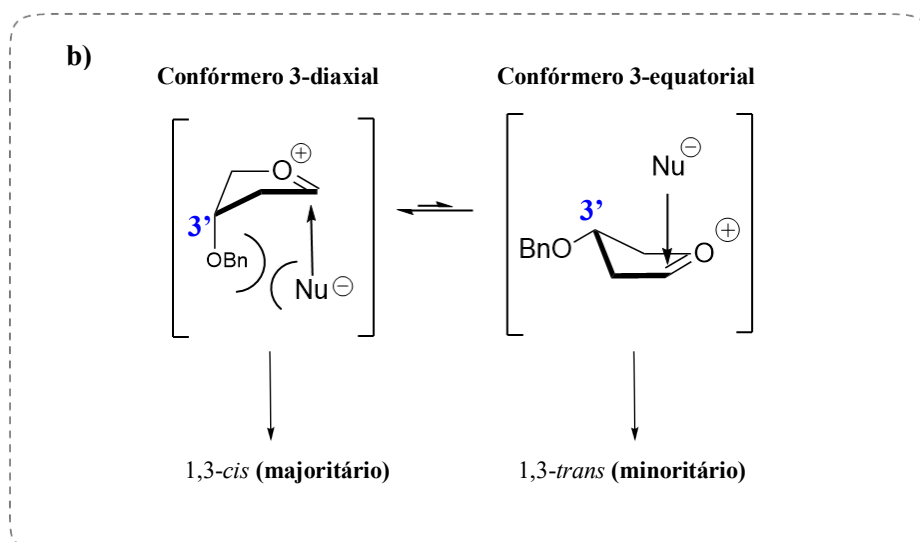
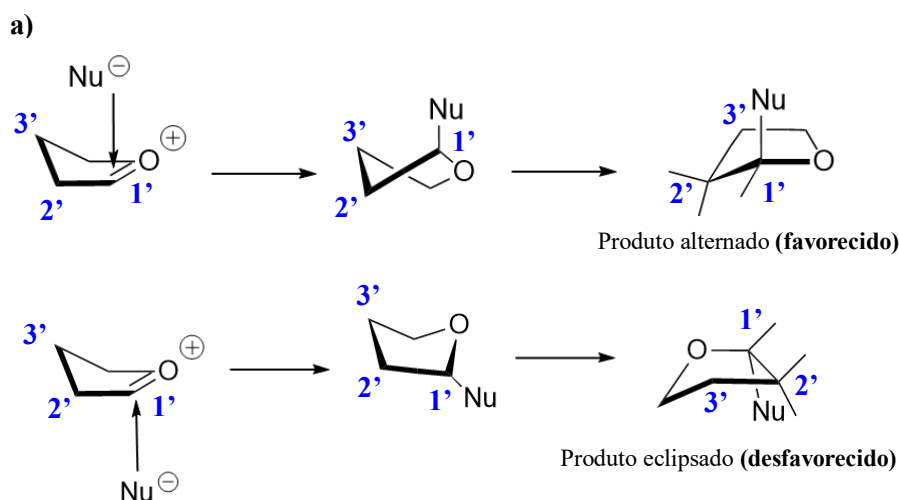
após ocorre a saída do complexo ocasionando na formação de um intermediário íon oxocarbênio (**49**) (Esquema 10-a). O oxocarbênio é uma espécie gerada que apresenta preferencialmente duas conformações de menor energia do tipo envelope, situando a ligação $C=O^+$ na porção plana do envelope em ambos os confôrmeros. Com a formação deste intermediário, a próxima etapa se dá pelo ataque nucleofílico do TMSCN, que é passível de se ocorrer tanto pela face interna (endo), quanto pela face externa (exo) do intermediário, e assim podendo gerar os dois anômeros do composto **50**, conforme Esquema 10-b. (Smith, Woerpel, 2004), (Larsen, *et al.*, 2005).

Esquema 10 – Mecanismo proposto para reação de cianação



O favorecimento da formação do anômero β -50 pode ser explicada como resultado da preferência de ataque do TMSCN ao íon oxocarbênio pela face interna. A stereoquímica das reações envolvendo íons oxocarbênios por ataque nucleofílico são governados por efeitos estereoeletrônicos. É proposto que a aproximação do TMSCN pela face interna seja favorecido, pois leva a formação de um conformero “alternado” de menor energia, ao passo que o ataque pela face externa é desfavorecido pela formação de um conformero “eclipsado” de maior energia (Esquema 11-a). O substituinte em C-3' exerce poderosa influência sobre a seletividade e configuração do produto, do qual prefere orientação pseudoaxial para maximizar estabilização eletrostática do íon oxocarbênio, ao invés de uma configuração equatorial, favorecendo assim o produto 1,3-*cis* β ao contrário do produto 1,3-*trans* β , como ilustrado no modelo do Esquema 11-b. (Larsen, *et al.*, 2005), (Bear, Shaw, Woerpel, 2002).

Esquema 11 – Modelo para conformações do íon oxocarbênio

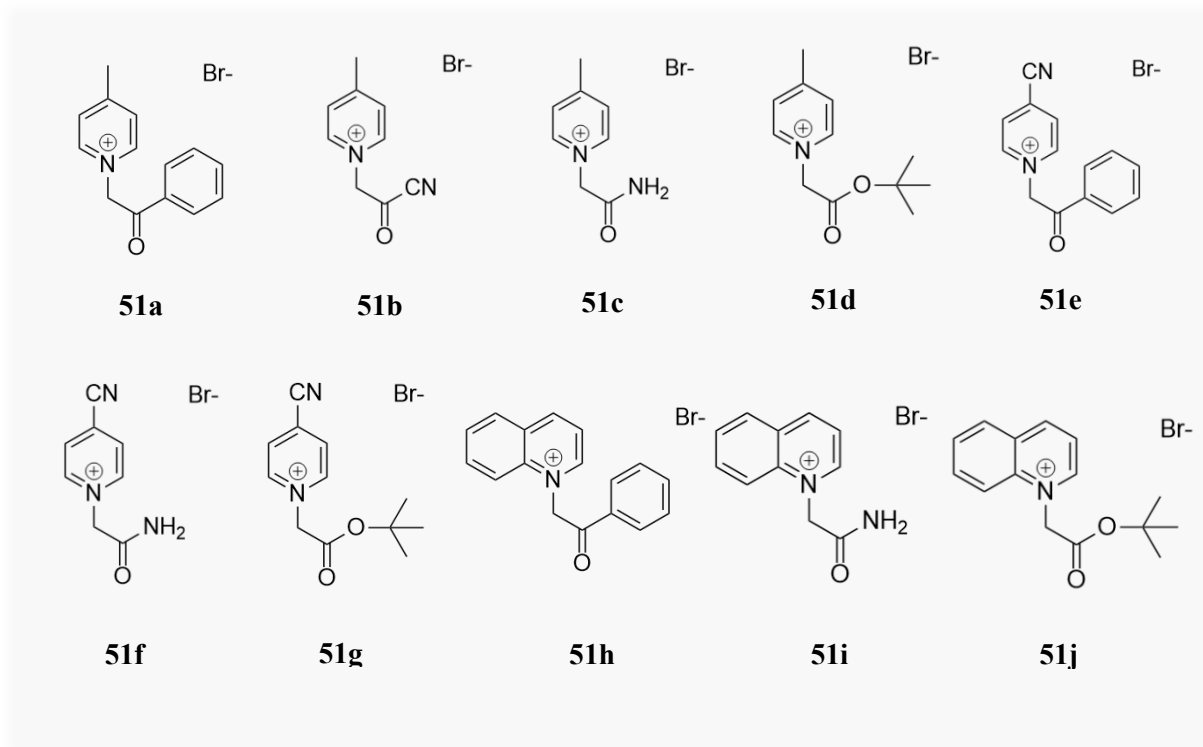


Fonte: O Autor

5.3 REAÇÃO DOS SAIS DE PIRIDÍNIO E SAIS DE QUINOLÍNIO

Seguindo a proposta sintética apresentada anteriormente, o próximo estágio para obtenção do produto desejado deu-se na síntese dos sais de piridínio e quinolínio, sendo estes os precursores dos dipolos. Foram preparados uma série de 7 sais de piridínio e 3 sais de quinolínio (**Figura 14**).

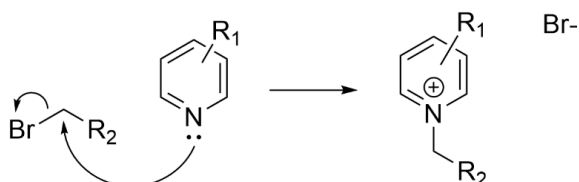
Figura 14 – Sais de piridínio e quinolínio sintetizados



Fonte: O Autor

Os compostos foram obtidos por meio de reação de substituição nucleofílica a partir da reação de derivados de piridina e quinolina junto a derivados α -brometos, conforme Esquema 12.

Esquema 12 – Mecanismo para formação dos sais de piridínio e quinolínio



Fonte: O Autor

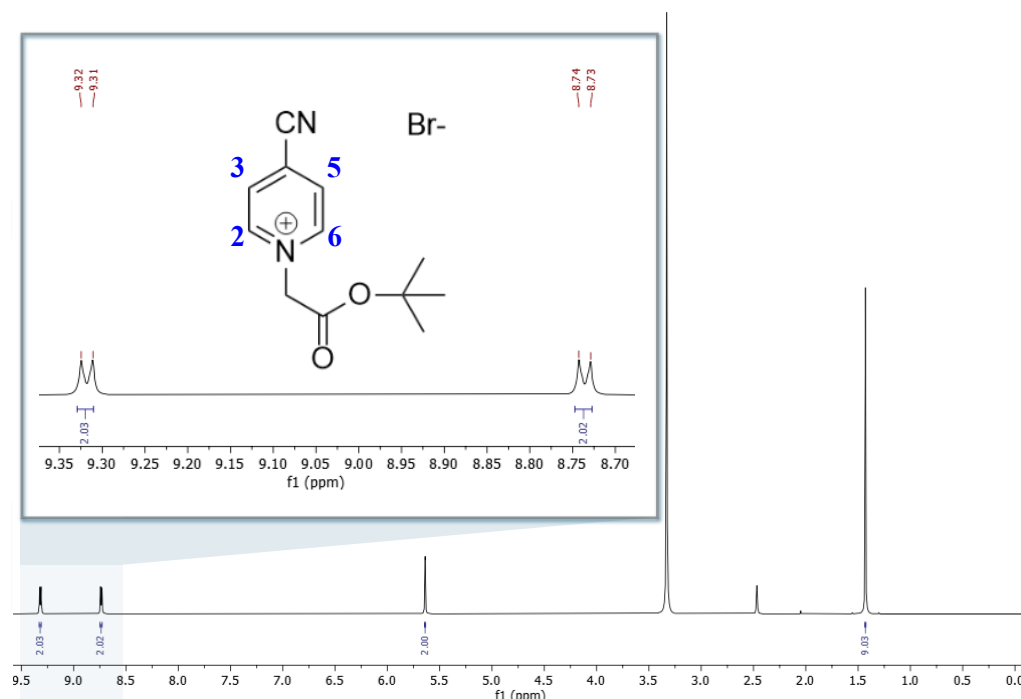
Na preparação dos compostos **51d-51j**, a metodologia utilizada foi adaptada de (Zubaş, *et al.*, 2023) e (Lethesh, *et al.*, 2011). A síntese foi realizada por meio da dissolução do

nucleófilo em acetona seca e posterior adição de solução de 1,5 equivalente do derivado brometo em acetona e agitado sob refluxo. Para o composto **51d**, a reação foi agitada durante 24h visto o total consumo da 4-metilpiridina analisada por cromatografia em camada delgada (CCD). Em contrapartida os compostos **51e-51j** foram agitados durante 48h devido a menor nucleofilicidade dos nucleófilos empregados.

Os compostos se formaram como um precipitado, que logo após o tempo estimado de reação, foram lavados e secos, utilizando acetona, éter ou tetrahidrofurano na lavagem, e sem a realização de purificação adicional. A reação para formação do sal de piridínio **51d** não houve formação de precipitado, sendo este somente posto para retirada do solvente e do excesso do *tert*-butilbromoacetato, do qual apresenta ponto de ebulição de 50°C/10 mmHg.

A caracterização foi realizada por ^1H RMN e ^{13}C RMN em DMSO-*d*₆. Os sais de piridínio com substituintes na posição 4 (**51a-51g**) são relatados por um dubleto indiciando H-2/H-6, um dubleto em campo mais alto indicando H-3/H-5 e um simpleto para o CH₂, conforme ilustrado na figura 15 para o composto **51g**. Devido a presença de carga positiva no nitrogênio dos sais de piridínio, o sinal do CH₂ é deslocado para campo mais baixo em comparação aos derivados α -brometos utilizados. Dados relatam valores abaixo de 4,5 ppm para o sinal do CH₂ nos derivados α -brometos. A variação entre os sinais do CH₂ foi mais um indicativo da formação dos produtos. Dados de ^1H RMN e rendimentos são mostrados na tabela 3.

Figura 15 – Espectro de ^1H RMN do composto 51g (DMSO-*d*₆)



Fonte: O Autor

Para análise dos sais de quinolínio, foi observado a presença dos sete hidrogênios correspondentes ao anel quinolínio na região de 7,5 ppm a 9,5 ppm, e observado a presença do sinal do CH₂. Dados de ¹H RMN e seus rendimentos são mostrados na tabela 4.

Tabela 3 – Dados de ¹H RMN e rendimentos dos sais de piridínio

Sal	R ₁	R ₂	Rendimento (%)	¹ H-RMN δ H1/H6	¹ H RMN δ H3/H5	¹ H-RMN CH ₂ -Py+
51a	CH ₃	COPh	90	8,79	8,03	6,38
51b	CH ₃	CO(NH ₂)	75	8,79	8,03	5,33
51c	CH ₃	CN	50	8,92	7,97	5,85
51d	CH ₃	COOC(CH ₃)	97	8,83	7,99	5,46
51e	CN	COPh	85	9,24	8,75	6,54
51f	CN	CO(NH ₂)	88	9,11	8,54	5,63
51g	CN	COOC(CH ₃)	44	9,32	8,74	5,64

Fonte: O Autor

Tabela 4 – Dados de ¹H RMN e rendimentos dos sais de quinolínio

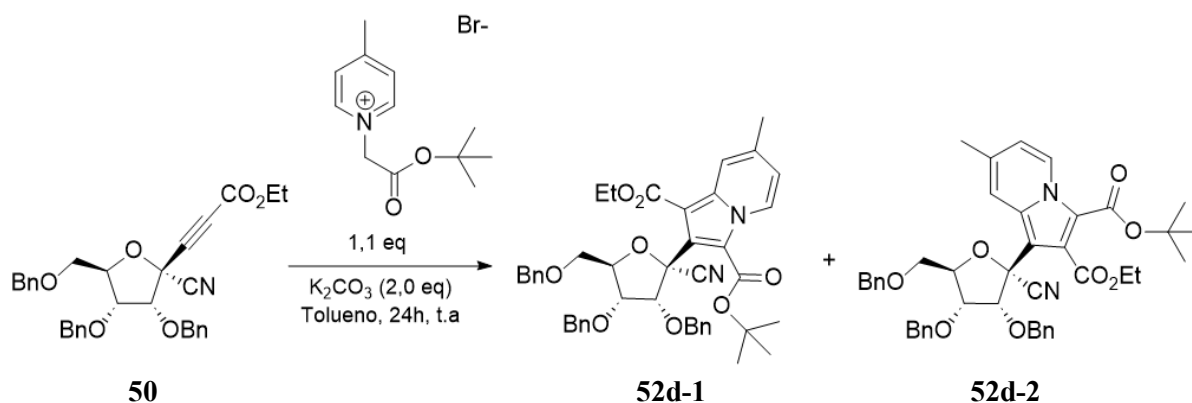
Sal	R ₁	R ₂	Rendimento (%)	¹ H-RMN δ CH ₂ -Qui ⁺
51h	Quinolina	COPh	75	6,99
51i	Quinolina	CO(NH ₂)	45	5,79
51j	Quinolina	COOC(CH ₃)	56	5,98

Fonte: O Autor

5.4 SÍNTESE DOS C-NUCLEOSÍDEOS INDOLIZINILICOS

Para a síntese dos C-nucleosídeos desejados, primeiramente foi feita reações com diferentes solventes a fim de se observar a melhor condição para a reação. Empregou-se o sal de piridínio **51d** e metodologia adaptada de (Bonte, *et al.*, 2016), utilizando os solventes: acetonitrila (ACN), dimetilsufóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) e etanol. As reações foram realizadas dissolvendo o composto **50** e o composto **51d** nos respectivos solventes e posterior adição de carbonato de potássio (K₂CO₃), com finalidade de formação do ílideo correspondente, sendo agitada durante 24h em temperatura ambiente, segundo ilustrado no **Esquema 13**.

Esquema 13 – Síntese dos C-Nucleosídeos com diferentes solventes



Fonte: O Autor

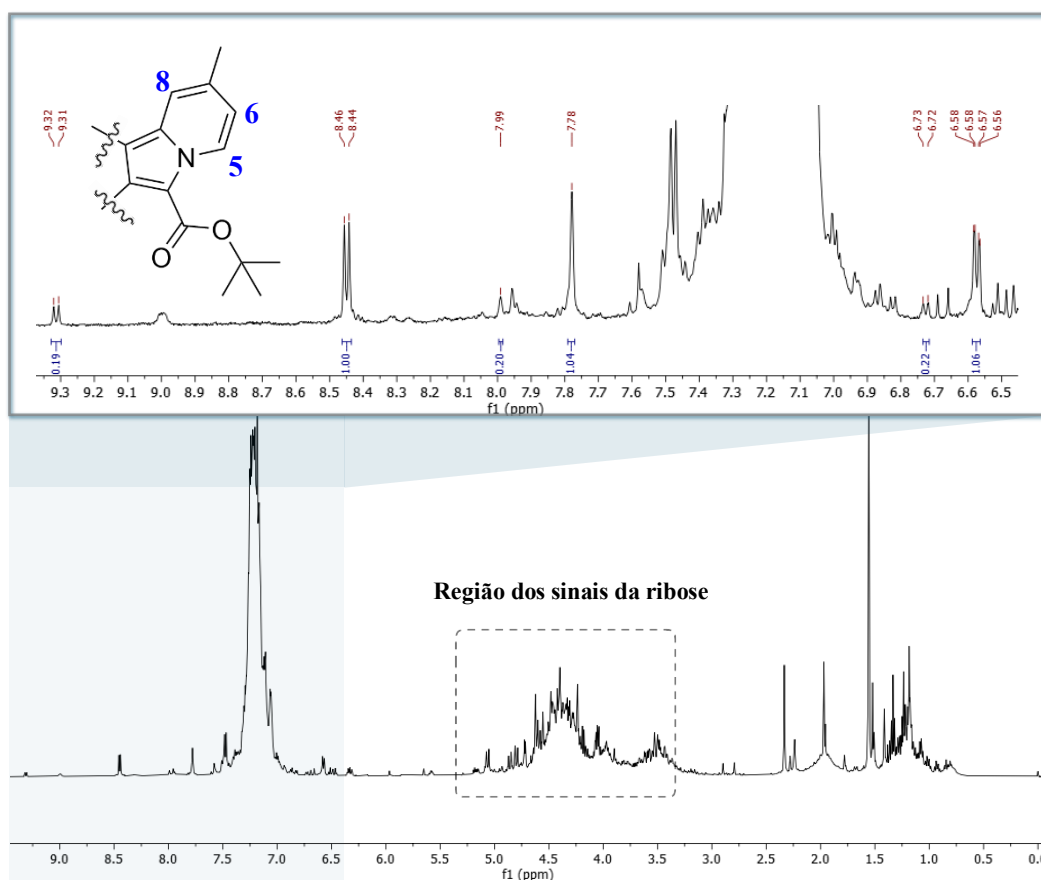
A reação foi acompanhada por meio de CCD, utilizando-se uma mistura de eluente 1:4 (AcEtO/Hex) a partir do qual foi observado consumo total do substrato **50** nas reações com DMSO e DMF, entretanto nos solventes acetonitrila e etanol não houve consumo total do material de partida. O bruto reacional das quatro reações foram analisadas por ^1H RMN e por COSY ^1H - ^1H . Os sinais dos hidrogênios na região da ribose apresentaram numerosos sinais sobrepostos e assim não sendo possível realizar a leitura nessa região. No entanto na região dos hidrogênios aromáticos foi possível estudar os sinais. Um indício que o produto de cicloadição foi formado é exposto pela mudança no padrão dos sinais de hidrogênio encontrados nesta região. Ao contrário do sal de piridina que apresenta dois dupletos correspondentes a quatro hidrogênios, nos espectros das reações é observado um duplete, um duplo duplete e um simpleto com integrais correspondentes a um hidrogênio cada um, dos quais são esperados para o perfil de anel indolizina da estrutura desejada, conforme mostrado na figura 16. Não foi observado sinais equivalentes aos sais de piridínio. Nos espectros das quatro reações também foi possível observar indícios de que ocorreu a formação dos dois regioisômeros esperados (**52d-1** e **52d-2**), em quantidades diferentes, de forma que o de menor quantidade apresenta os sinais mais deslocados para o campo mais baixo (Tabela 5). O deslocamento químico para os sinais atribuídos são mostrados na tabela 5.

Tabela 5 – Dados de ^1H RMN atribuídos ao anel indolizina do bruto reacional com DMF

^1H -RMN d- δ H5	^1H -RMN dd- δ H6	^1H -RMN s- δ H8
8,45	6,57	7,78
9,31	6,72	7,99

Fonte: O Autor

Figura 16 – Espectro de ^1H RMN do bruto reacional em DMF (CDCl_3)



Fonte: O Autor

A razão regioisomérica das quatro reações foi calculada por meio dos espectros e eles apresentaram uma razão regioisomérica em torno de 87:13.

Já pela análise dos espectros de COSY ^1H - ^1H foi possível observar uma correlação entre os dupletos e os duplos dupletos atribuídos como sendo do anel da indolizina para ambas as estruturas, e assim evidenciando que os sinais atribuídos fazem parte do mesmo composto e não de estruturas diferentes. Não foi observado correlação entre os sinais atribuídos de um regioisômero e os sinais atribuídos para o outro, mostrando assim mais uma evidência da formação das duas estruturas e validando os sinais atribuídos nos espectros de ^1H RMN (Figura 17). O bruto reacional das quatro reações também foi injetado no *Espectrômetro de massas* - MS por injeção direta. Nas reações utilizando acetonitrila, DMSO e DMF foram encontrados sinais da massa do produto (730,33 g/mol) esperado com aduto de sódio ($[\text{M}+23]^+ = 753,4$ m/z) (**figura 18**). No entanto para a reação realizada em etanol foi observado aduto com amônia $[\text{M}+18]^+ = 748,4$ m/z).

Figura 17 – Espectro COSY do bruto reacional para reação feita em DMF (CDCl_3)

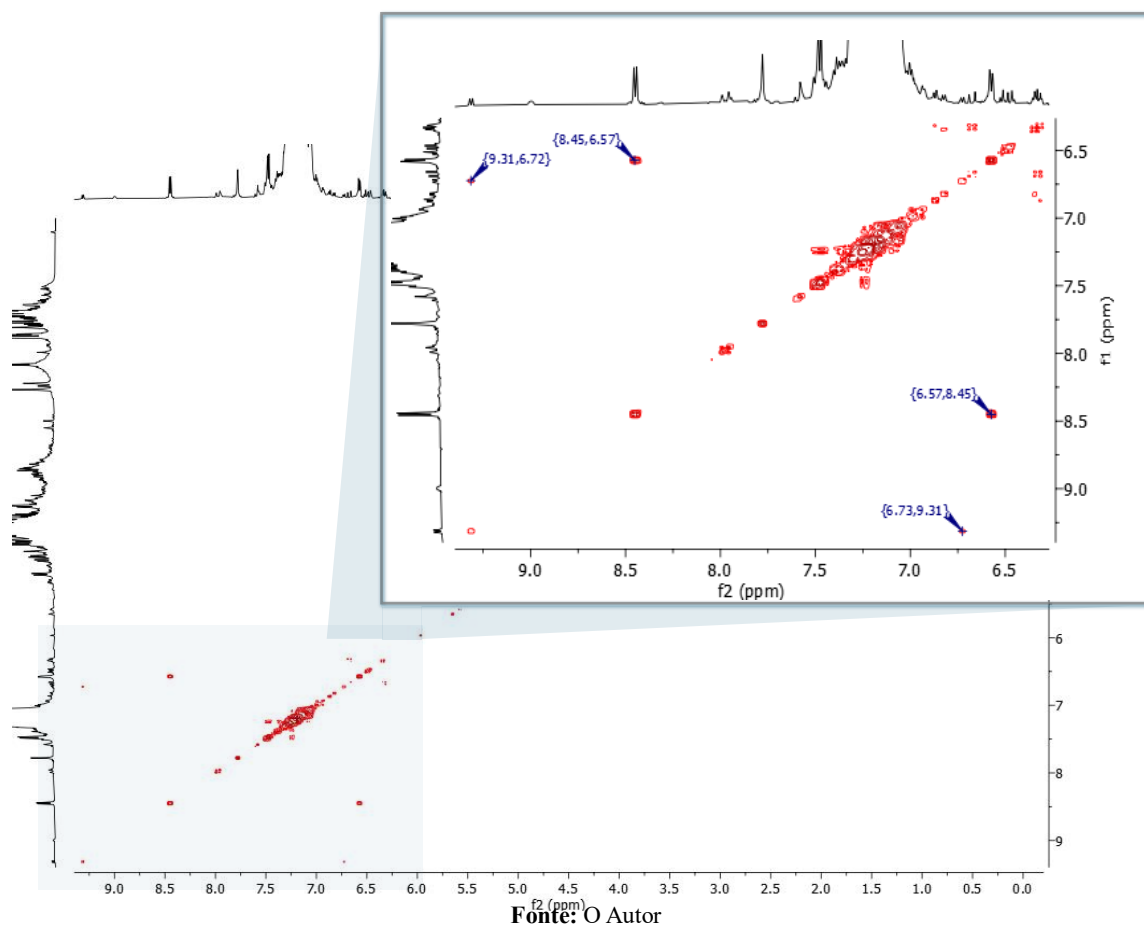
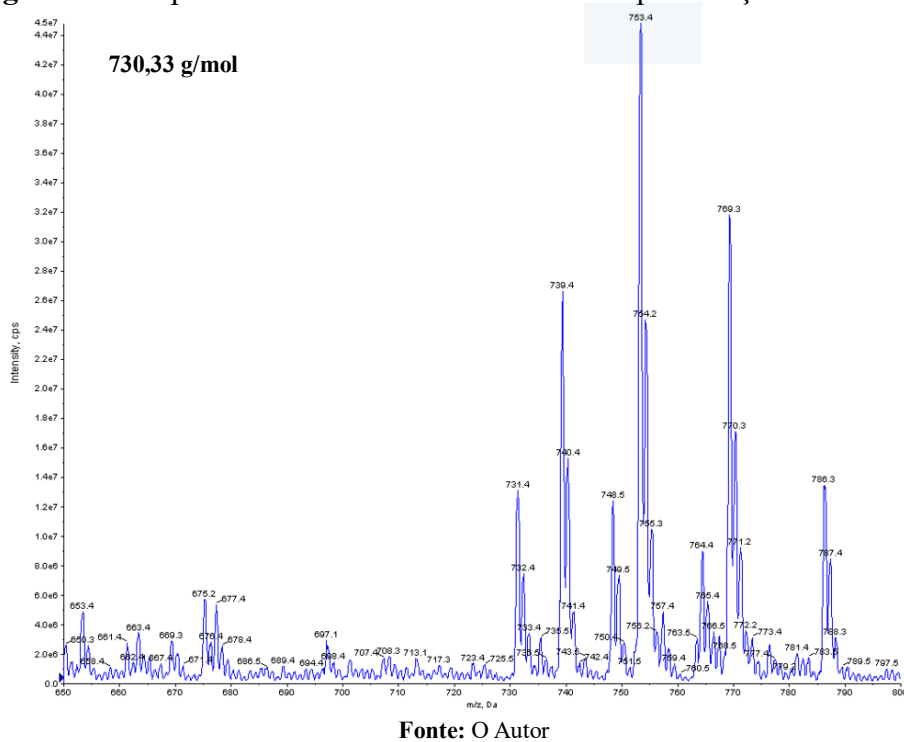
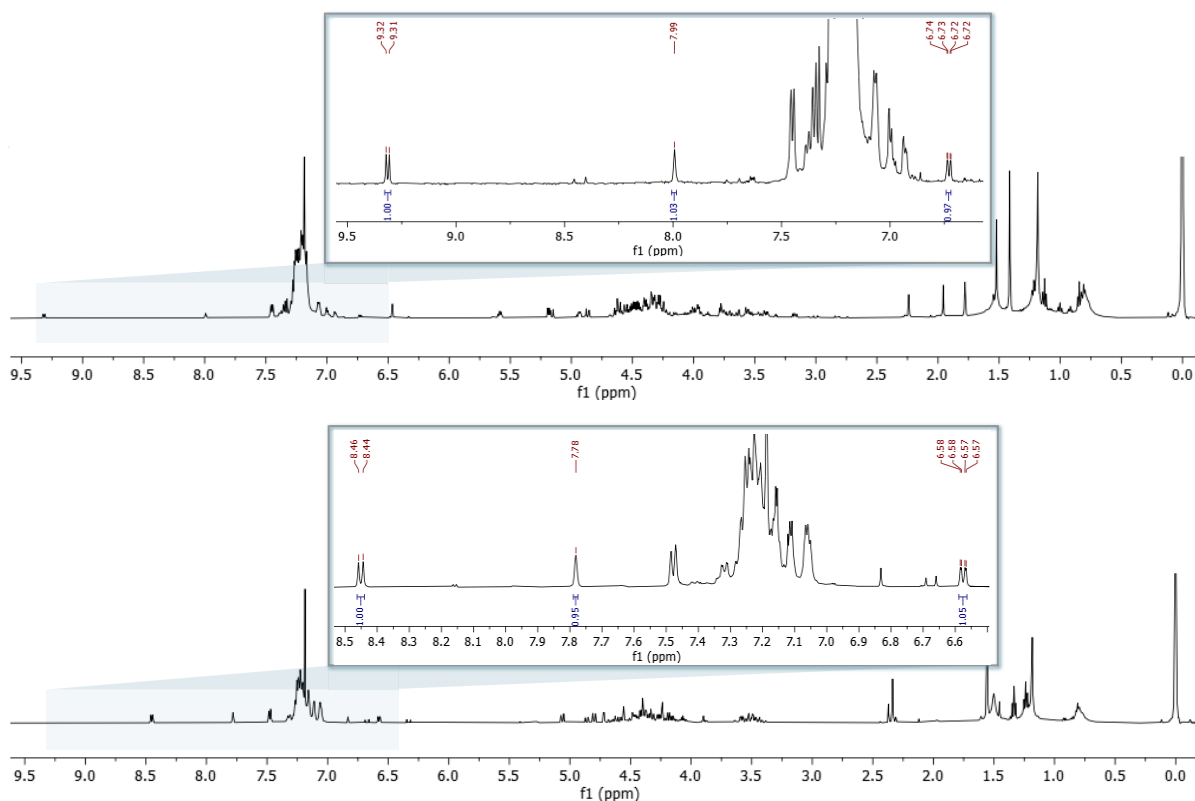


Figura 18 – Espectro de massas do bruto reacional para reação feita em DMF



Após as evidências da formação do produto desejado, a reação utilizando DMSO como solvente foi empregada em processo de purificação. Esta foi feita por coluna cromatográfica, utilizando-se como eluente uma mistura de Hex/AcOEt, de modo que se aumentou a porcentagem de AcOEt de 0% a 20%. Quatro frações foram coletadas e analisadas por ^1H RMN. Duas delas não demonstraram sinais característicos de anel indolizina, contudo para as outras duas frações o perfil desejado foi exibido. De acordo a figura 19 é possível observar que houve separação dos dois possíveis regioisômeros esperados, porém os espectros ainda apresentaram impurezas e sinais sobrepostos, sobretudo na região da ribose, de tal forma a dificultar uma análise mais apurada.

Figura 19 – Espectros das frações coletadas da reação feita em DMSO (CDCl_3)



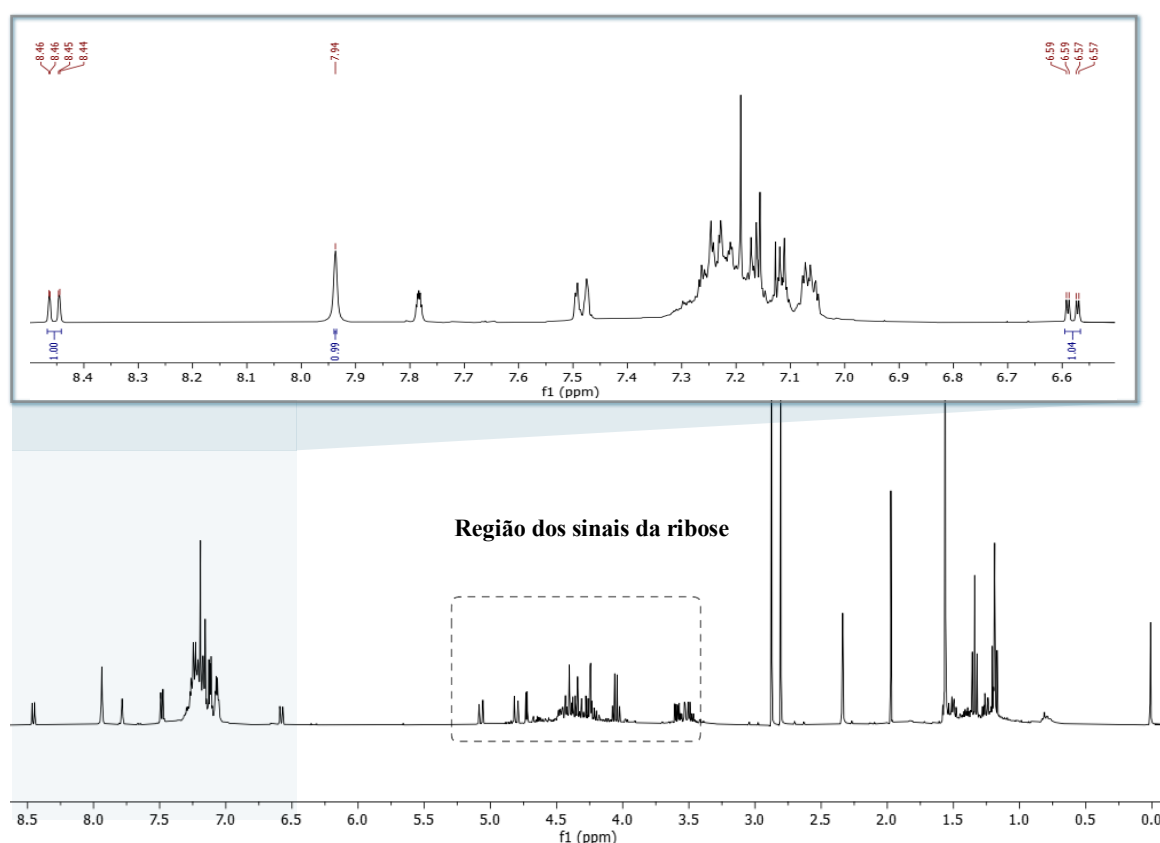
Fonte: O Autor

A reação foi repetida em DMF na tentativa de coletar frações mais limpas e que pudessem estar com o mínimo de sinais sobrepostos na região da ribose. Todavia a tentativa de purificação também não foi bem-sucedida e de difícil identificação dos sinais na região desejada. Na tentativa de uma melhor condição de reação e diminuição dos subprodutos formados, a reação foi repetida modificando alguns parâmetros e a metodologia. Para o novo experimento utilizou-se tolueno como solvente e a reação foi conduzida em temperatura de 50°C . Neste processo o K_2CO_3 foi dissolvido primeiramente em tolueno para depois ser adicionado o intermediário-chave (**50**) e o sal de piridínio **51d**. A reação foi acompanhada por

CCD e foi constatado que em 1h de reação não havia presença do material de partida **50**, sendo assim a reação foi finalizada e o bruto reacional analisado por ^1H RMN.

Diferente das reações apresentadas anteriormente, o espectro de ^1H RMN do bruto reacional utilizando tolueno apresentou um menor número de sinais, tanto na região da ribose quanto na região dos hidrogênios do anel indolizina. Ao contrário das reações anteriores das quais apresentaram sinais que indicavam a formação dos dois regioisômeros, neste espectro do bruto reacional só foi observado os sinais que indicavam a formação de um único regioisômero (**Figura 20**).

Figura 20 – Espectro de ^1H RMN do bruto reacional para reação feita em tolueno (CDCl_3)

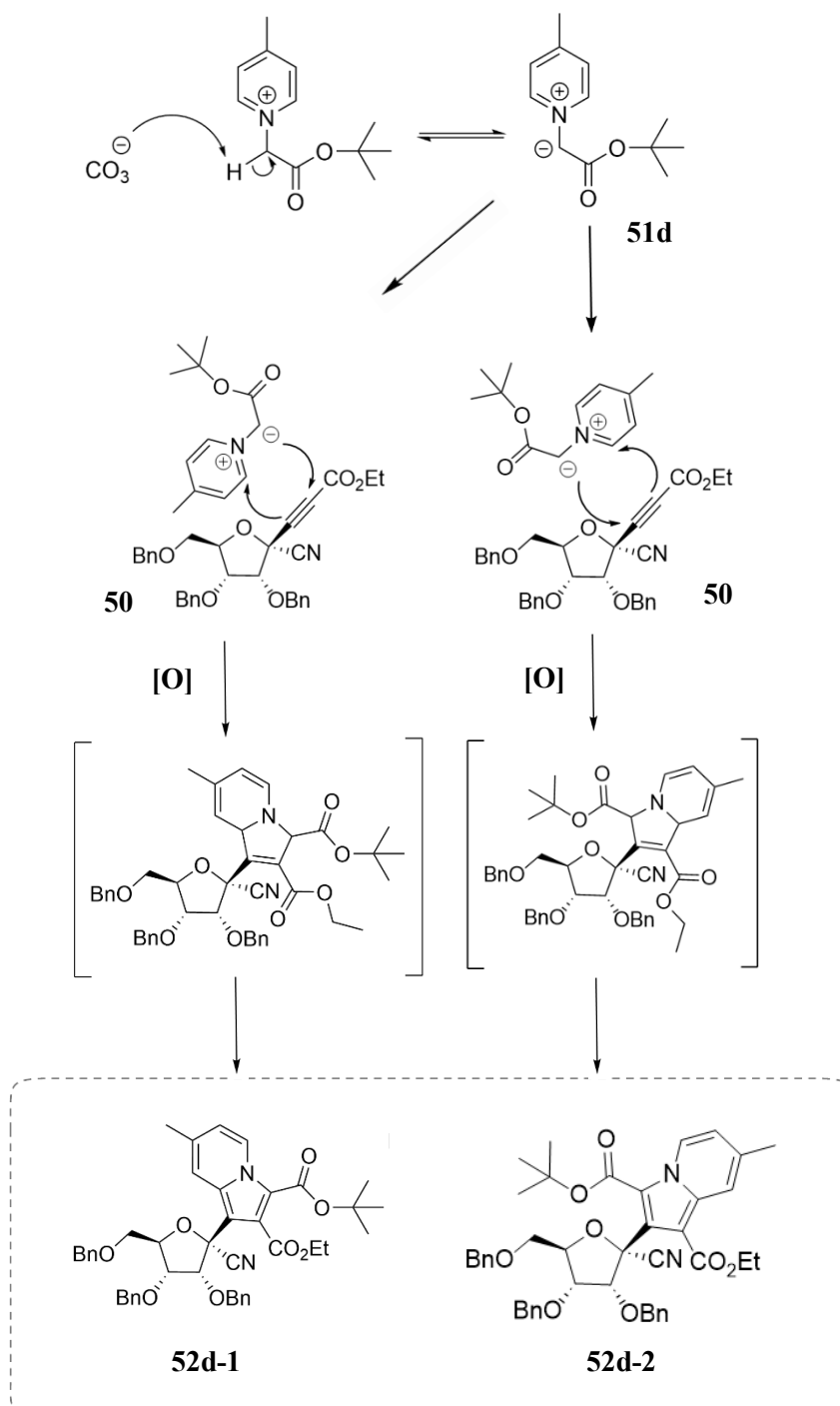


Fonte: O Autor

A reação se inicia primeiramente pela dissolução e agitação do K_2CO_3 em tolueno. Logo depois foi adicionado uma solução do composto **50** em tolueno e adição de uma solução do sal de piridínio **51d** em DMSO. A proposta mecanística para a formação do produto desejado pode ser descrita inicialmente pela atuação do K_2CO_3 agindo como base e desprotonando o hidrogênio α do sal de piridínio. Após a adição do sal de piridínio foi observado rápida mudança na coloração da mistura, podendo assim indicar a formação do ílideo de piridina. Logo após a formação do íon, este pode realizar uma cicloadição 1,3-dipolar com o alcino, do qual atua

como dipolarófilo na reação. A assimetria do ílídio formado pode resultar na formação de dois compostos diferentes. O resultado da cicloadição gera um intermediário que sofre posterior oxidação para formação dos produtos esperados. (Bonte, *et al.*, 2016), (Funt, Novikov, Khlebnikov, 2020).

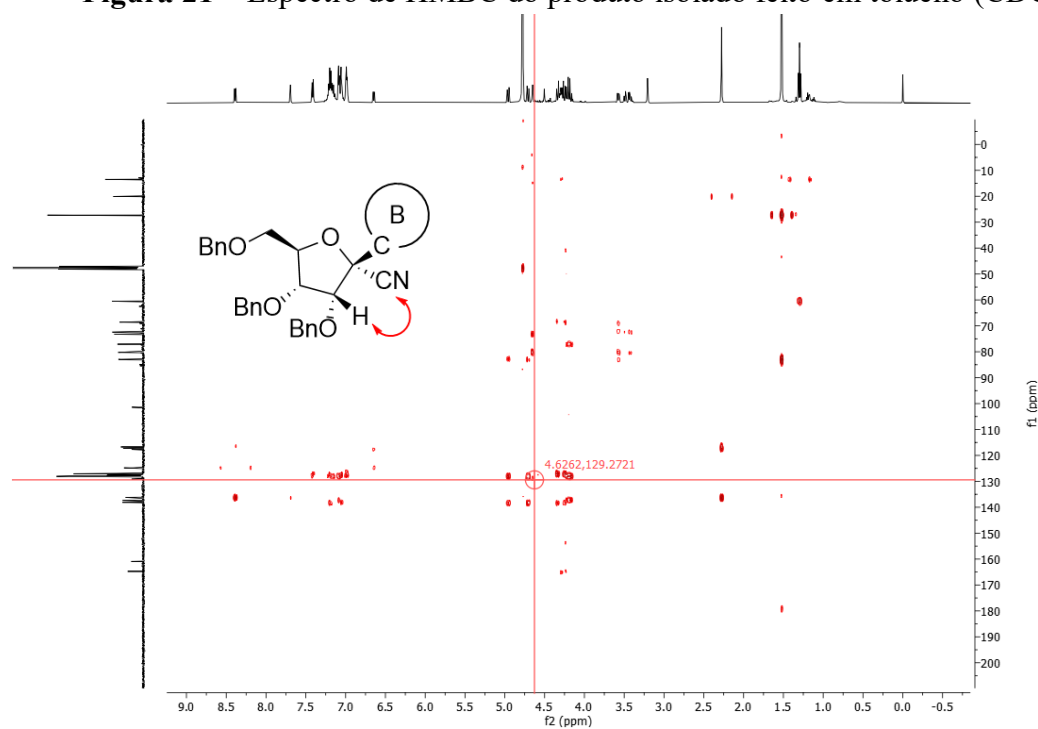
Esquema 14 – Mecanismos de cicloadição 1,3- dipolar para formação dos C-nucleosídeos



Fonte: O Autor

Esta reação foi então purificada por coluna cromatográfica, sendo utilizado um gradiente de Hex/AcOEt como eluente, e assim sendo possível isolar o composto majoritário em um rendimento de 56%. A caracterização do composto se apresentou de forma complexa, principalmente na região da ribose, já que os sinais dos hidrogênios da ribose e dos metilenos das benzilas apresentam deslocamento químico semelhante. Os hidrogênios foram atribuídos e correlacionados mediante espectros de ^1H RMN e COSY ^1H - ^1H . Na região de 8,41 ppm a 6,63 ppm foi observado sinal de um duplete, um singlete e duplo duplete com integral de um hidrogênio cada, sendo eles correspondentes ao anel indolizina, que diferem do padrão dos hidrogênios encontrado para o anel da piridina. Em campo mais alto, foi observado um singlete em 2,28 ppm com integral de 3 hidrogênios, equivalente a metila proveniente do sal de piridínio. Foi observado um singlete em 1,52 ppm tendo integração de 9 hidrogênios, sendo atribuído aos hidrogênios da terbutila. Nesta região também foi observado os 3 hidrogênios correspondente a metila do éster etílico em 1,30 ppm, sendo apresentado como um tripleto. Já na região entre 4,98 ppm e 3,40 ppm foram observados os 5 hidrogênios da ribose e os 8 hidrogênios dos metilenos, com integrais equivalentes a estrutura desejada. No espectro de ^{13}C RMN foi observado a presença do sinal do carbono da nitrila em 129 ppm, conforme mostrado correlação com o hidrogênio H-2' no espectro de HMBC (**Figura 21**), sendo assim descartando indícios de que a cicloadição pudesse ocorrer na ligação tripla da nitrila.

Figura 21 – Espectro de HMBC do produto isolado feito em tolueno (CDCl_3)



Fonte: O Autor

Apesar das evidências de que o produto tenha sido formado, não foi possível observar correlações entre os hidrogênios da nucleobase e carbonos da ribose por intermédio de espectro de HMBC. Também não foi possível identificar qual regioisômero se tratava.

Análise de *Espectroscopia na região do infravermelho* - (FT-IR) também foi realizada com o produto isolado para observação do grupamento nitrila na estrutura. O espectro apresentou uma banda pequena na região de 2200 cm^{-1} , mostrando indícios da presença da nitrila na estrutura. O espectro se encontra no anexo.

Foi realizado sínteses com os demais sais de piridínio e quinolínio previamente preparados. Assim como na reação anterior, os espectros de ^1H RMN dos brutos reacionais também se apresentaram de forma limpa, apresentando evidências da formação do anel indolizina, e tendo indícios da formação de um único regioisômero. No entanto para as reações que foram empregados os sais de piridínio com substituinte $\text{R}_2 = \text{CO}(\text{NH}_2)$, não foram possíveis observar sinais característicos de anel indolizina e nem realizar alguma atribuição dos hidrogênios na região da ribose, dado a quantidade numerosa de sinais sobrepostos.

Os brutos reacionais foram analisados por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (HPLC), com a finalidade de se observar a conversão do alcino, do qual apresentou tempo de retenção de 19,3 min em uma corrida cromatográfica de 35 min. Em comprimento de onda de 254 nanômetros, este pico do material de partida não foi observado nos cromatogramas dos brutos reacionais, e assim sugerindo conversão total nas reações. Os cromatogramas se mostraram com baixo número de picos, e neles é apresentado pico majoritário, de modo a indicar uma porcentagem alta de algum composto formado em relação aos demais, exceto para a reação empregada com o sal de piridínio que foi feito com tert-butilbromoacetato e quinolina (**51j**), que apresentou um número maior de picos, conforme Figura 22 e 23.

Figura 22 – a) Cromatograma do bruto reacional com sal de piridínio 51a

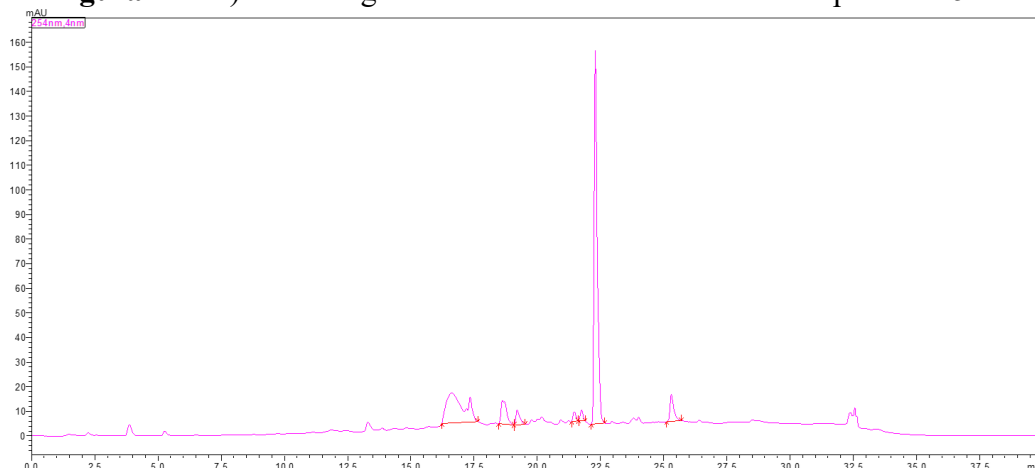
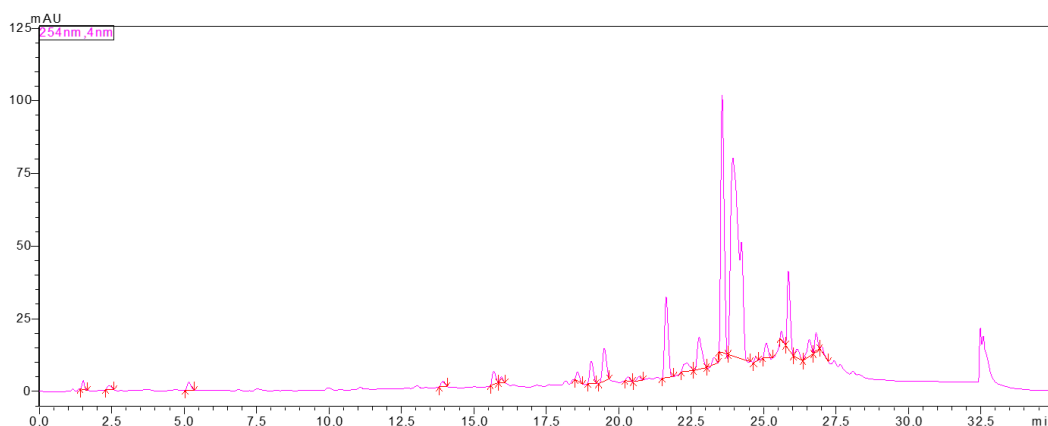


Figura 23 – Cromatograma do bruto reacional com sal de piridínio 51j

Fonte: O Autor

Os dados obtidos pelos cromatogramas mostraram que houve consumo total do material de partida **50** em todas as reações.

Logo após, as reações que apresentaram evidências da formação do produto foram submetidas a processo de purificação por meio de coluna cromatográfica e as frações majoritárias coletadas e analisadas por RMN. No entanto para a reação utilizando o sal de piridínio **51j**, não foi possível coletar frações limpas que pudessem ser caracterizadas, visto a complexidade do bruto reacional. Os dados dos rendimentos são expostos na tabela 6.

Tabela 6 – Rendimentos isolados do produto 52

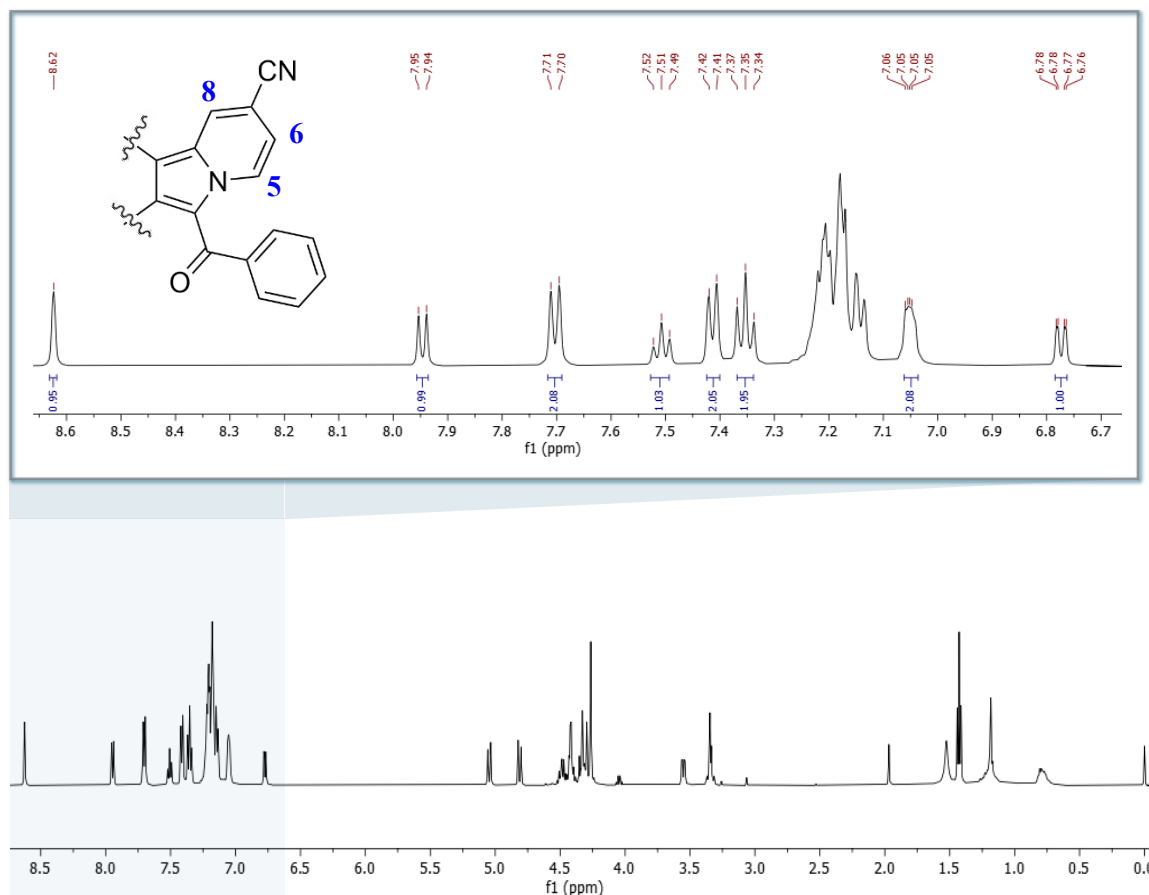
Composto	R ₁	R ₂	Rendimento (%)
52a	CH ₃	COPh	30
52c	CH ₃	CN	29
52d	CH ₃	COOC(CH ₃)	53
52e	CN	COPh	57
52g	CN	COOC(CH ₃)	78
52h	Quinolina	COPh	27

Fonte: O Autor

Nos espectros de ¹H RMN de todos os produtos isolados foi observado o padrão característico de anel indolizina, com integrais equivalentes a quantidade de hidrogênios esperado. Também foi possível atribuir os sinais da ribose e os hidrogênios dos metilenos das fenilas. Na Figura 24 é possível observar os sinais característicos do anel indolizina com deslocamentos químicos em 8,62 ppm, 7,95 ppm, e 6,78 ppm, que correspondem respectivamente aos hidrogênios 7, 9 e 10 do anel indolizina do composto **2e**. Além desses

sinais nesta região, também é observado sinais correspondentes aos hidrogênios do grupamento C₆H₅, do qual apresentam deslocamento químico entre 7,72 ppm e 7,33 ppm. Apesar das evidências de que os produtos foram formados, assim como na reação utilizando o sal de piridínio **51d**, nestas também não foram observadas correlações entre a nucleobase e a ribose por meio do HMBC.

Figura 24 – Espectro de ¹H RMN do produto isolado **52e** (CDCl₃)



Fonte: O Autor

Nos espectros de ¹H RMN dos produtos, também foi observado que o hidrogênio H-3' apresenta deslocamento químico em campo mais alto em comparação ao intermediário-chave, do qual apresenta deslocamento químico do H-3' em 3,97 ppm. Também foi observado que a *constante de acoplamento* (*J*) para o hidrogênio H-3' é mais elevado nos compostos em comparação ao material de partida e os compostos já sintetizados pelo grupo. Dados dos deslocamentos químicos e os valores de *J* são exibidos na tabela 7. Para o composto **52h**, não foi possível obter o valor de acoplamento *J*_{3',4'}, pois o sinal do hidrogênio H-3' não estava bem definido.

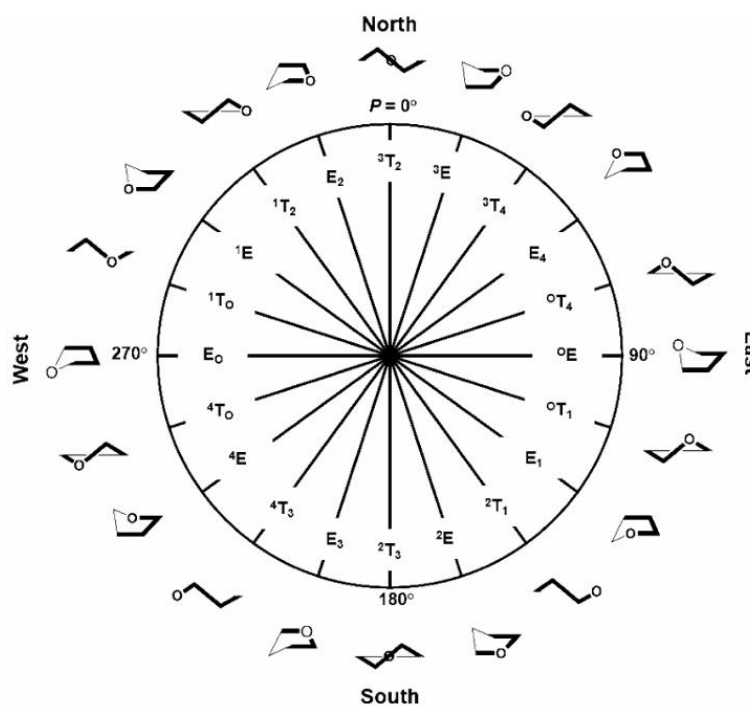
Tabela 7 – Dados de ^1H RMN dos produtos isolados

Composto	R1	R2	^1H -RMN δ H-3' (ppm)	^1H -RMN 3J H-3'/ H-4' (Hz)
52a	CH ₃	COPh	3,54	9,85
52c	CH ₃	CN	3,86	9,28
52d	CH ₃	COOC(CH ₃)	3,58	9,31
52e	CN	COPh	3,55	9,60
52g	CN	COOC(CH ₃)	3,64	9,21
52h	Quinolina	COPh	3,50	-

Fonte: O Autor

Os anéis de cinco membros são estruturas flexíveis que podem adotar uma diversidade de conformações, ocorrendo principalmente um equilíbrio entre duas conformações de mais baixa energia. Uma delas encontra-se no hemisfério norte e a outra no hemisfério sul da roda pseudorrotacional (**Figura 25**). Como os espectros de ^1H RMN são uma média das constantes de acoplamento resultante de todos os conformêros, os valores de J H-H para anéis de cinco membros podem mostrar informações sobre as conformações.

Figura 25 – Roda pseudorrotacional para anel de cinco membros

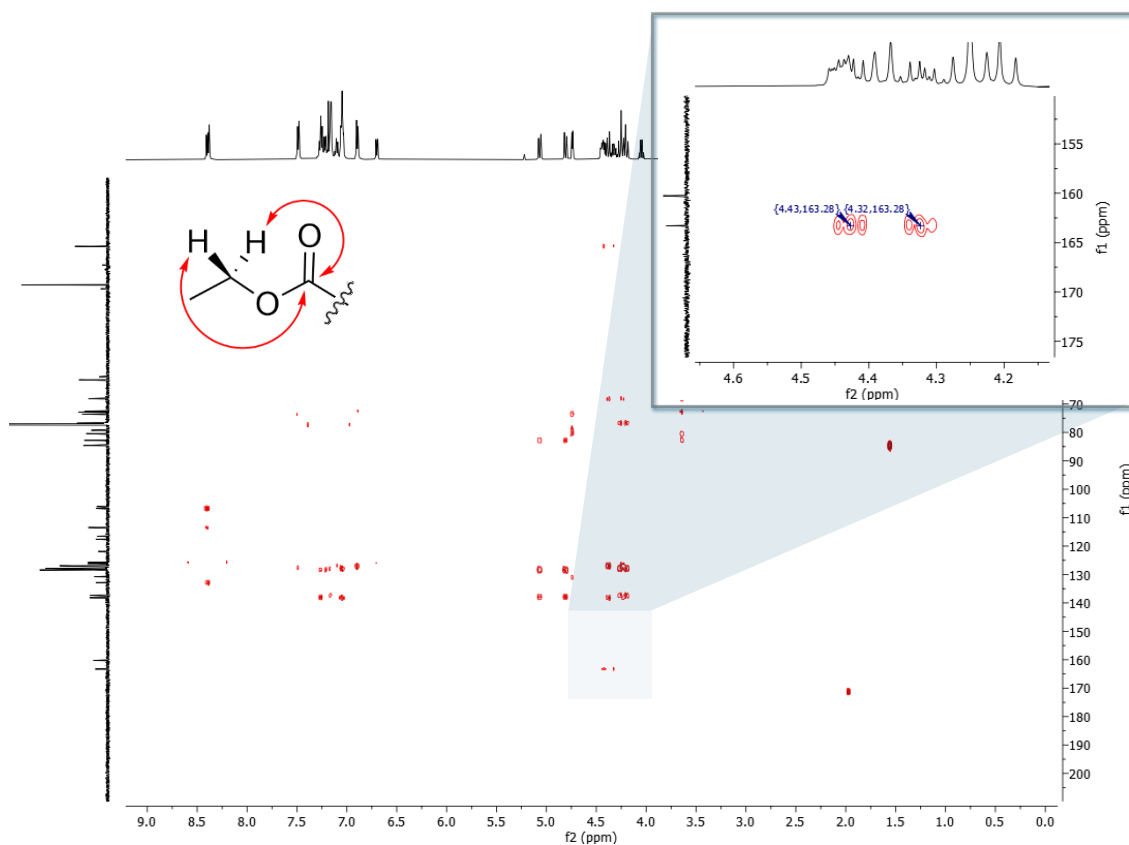


Fonte: WANG, Xiacong; WOODS, Robert J.

Dentro do contexto apresentado acima, os valores elevados dos acoplamentos $J_{3',4'}$ dos compostos sintetizados trazem evidências de uma preferência conformacional em relação a

outra. Por meio de cálculos em trabalho de (Altona; Chemical, 1973) realizado em anéis de nucleosídeos, foi apresentado que valores elevados de $J_{3'4'}$, indicam uma preferência conformacional dos nucleosídeos para o tipo sul. Os dados mostram que valores elevados como 10.1 Hz e 9.9 Hz indicam uma porcentagem de 100% do conformero sul, indicando assim que a estrutura possa estar em uma conformação “trancada”, evitando assim a interconversão para outras conformações. Além desses altos valores encontrados para $J_{3'4'}$, é observado nos espectros de HMBC das estruturas um padrão de correlação do carbono éster etílico, do qual evidência que as estruturas estejam em uma estrutura “trancada” em uma conformação preferencial. Tanto o carbono da carbonila e da metila apresentam uma correlação com dois hidrogênios em deslocamentos químicos diferentes, o que não seria esperado. No intermediário-chave esse padrão não é observado. Esse padrão encontrado em todos os compostos sintetizados podem indicar que o grupamento éster possa estar com alguém impedimento rotacional e apresentando assim deslocamento químico diferente desses hidrogênios, conforme Figura 26. Os grupos volumosos do anel indolizina podem estar influenciando diretamente para um possível impedimento rotacional da estrutura.

Figura 26 – HMBC do produto isolado 52g (CDCl₃)



Fonte: O Autor

Na tentativa de se encontrar evidências que pudessem trazer informações sobre a estrutura das moléculas sintetizadas e sobre suas conformações, foi realizada técnica de *espectroscopia de efeito Overhauser nuclear unidimensional* – NOESY ^1H - ^1H , porém não foi observado correlações que pudessem corroborar com os indícios apontados e nem confirmar qual dos regioisômeros foi formado.

Os compostos foram analisados por Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS), do qual apresentaram mais evidências da formação dos produtos, por meio da massa dos produtos esperado. Os espectros de massas estão apresentados no anexo.

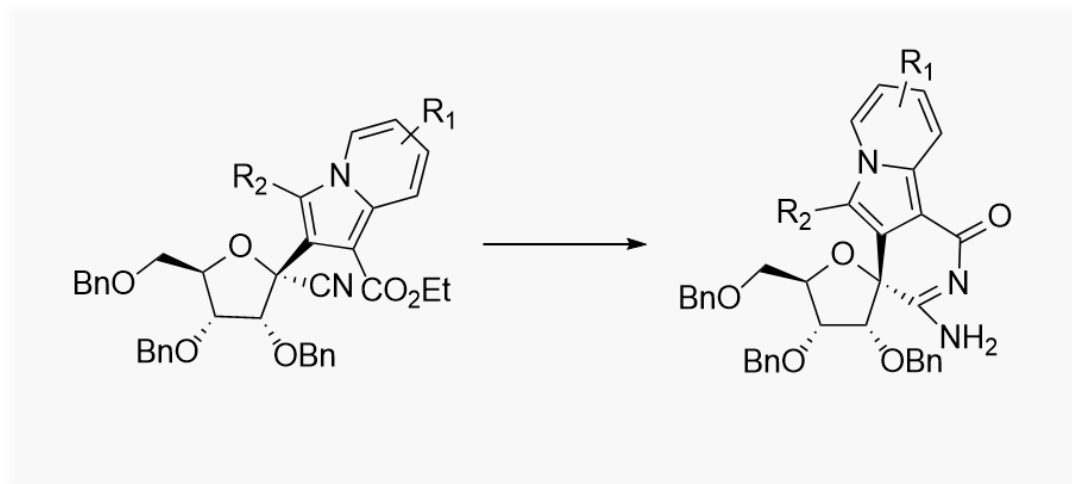
Por meio de parceria com o professor Thiago Messias do departamento de físico-química da UFRJ, trabalhos teóricos vem sendo realizados a fim de se entender sobre os resultados encontrados nos espectros e as conformações dos produtos sintetizados.

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O presente trabalho permitiu o estudo de metodologia sintética de C-nucleosídeos inéditos com a presença de um arcabouço indolizínico quaternizado em C-1' com substituinte nitrila. Seis novos C-nucleosídeos, dos quais apresentam peculiaridades nos espectros de RMN foram obtidos de forma regiosseletivas empregando uma síntese 1,3-dipolar com íldeos de piridina e quinolina gerados *in situ* com uma porção de carboidrato funcionalizada, resultando em rendimentos entre 27% e 78%.

Como perspectiva deste trabalho estão os estudos teóricos sobre os espectros de RMN para entendimento dos valores elevados para as constantes de acoplamento no H-3'. Com os novos C-nucleosídeos também se pretende realizar ciclização dos compostos em espirociclos análogos de guanosina e assim expandindo o escopo para se permitir o estudo de novas metodologias sintéticas a fim de obtenção de novos arcabouços (Figura 26).

Figura 26 – Reação de ciclização espiro



7. MATERIAIS E MÉTODOS

7.1. MATERIAIS

2-bromoacetamida

2-bromoacetofenona

4-cianopiridina

4-Metilpiridina

Acetato de Etila

Acetona

Anidrido Acético

Bicarbonato de Sódio

Bromoacetato de tertc-butila

Bromoacetonitrila

Carbonato de Potássio

Cianeto de trimetilsilila

Diclorometano

Éter etílico

Hexano

n-Butil lítio

Perbenzilribonolactona

Propiolato de etila

Quinolina

Tetraidrofurano

Tolueno

Triflato de trimetilsilila

7.2. MÉTODOS

7.2.1 - Cromatografia em camada delgada (CCD)

A análise de cromatografia em camada delgada foi realizada por meio de placas de alumínio preenchidas com sílica gel e visualizadas em lâmpada UV 254 nm e 365 nm ou por

revelador de 20% de H_2SO_4 em etanol. Os produtos foram diluídos em DCM e eluídos nas placas, do qual foram eluídas em mistura de Hexano/Acetato de etila (75:25).

7.2.2 – Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC)

Os cromatogramas de HPLC foram realizadas por meio de equipamento SHIMADZU LC 20AT Prominence, sendo utilizado uma Eclipse XDB-C8 Aligent 150 x 4,6 nm como coluna cromatográfica. Foi empregado uma mistura de acetonitrila/água como fase móvel em fluxo de 1 mL/min a 40°C.

7.2.3 - Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de RMN foram adquiridos por equipamento de espectroscopia de ressonância magnética de 400 ou 500 MHz a 25°C da marca BRUKER. As amostras foram diluídas em diferentes solventes, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ ou CD_3OD . Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm e o $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ (TMS) foi utilizado com padrão interno. A área dos sinais foram obtidas por meio de integração eletrônica e as multiplicações foram representadas por meio de simpletos, dupletos, tripletos, duplo dupletos, multipletos e duplo duplo duplete, e as constantes de acoplamento (J) foram expressas em Hz.

7.2.4 – Espectroscopia na região do infravermelho (FT-IR)

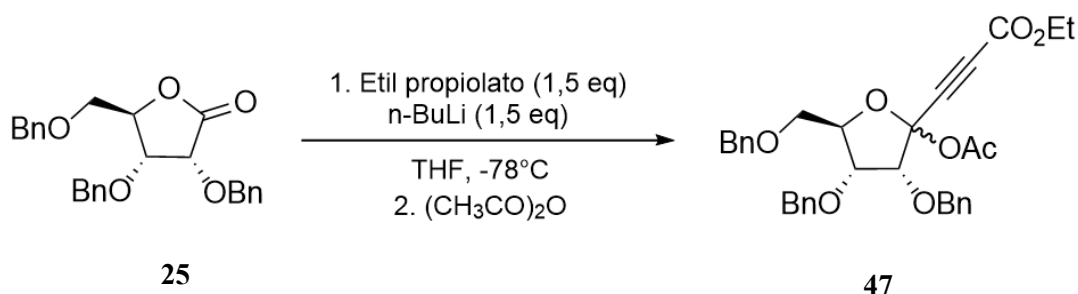
As análises de espectroscopia de infravermelho foram realizadas utilizando equipamento da SHIMADZU, em condições MID e pastilhas prensadas com KBr em faixa de 4000 a 400 cm^{-1} .

7.2.5 – Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS)

As análises de espectrometria de massas foram obtidos por equipamento Maxi Impact, configuração ESI-Q-TOF (BRUCKER DATONICS), sendo obtido os espectros pelo modo positivo, utilizando uma fonte de ionização por Eletrospray.

7.3. METODOLOGIA REACIONAL

7.3.1 – Procedimento de alquinilação da perbenzilribonolactona (25)



Em um balão de fundo redondo sob atmosfera inerte de argônio, foram adicionados 48 ml de THF anidro e 1,52 ml de etil propiolato, esfriando-se a mistura para uma temperatura de -78°C por meio de auxílio de gelo seco em acetona. Logo após foi adicionado lentamente 8,33 ml de n- Butil lítio e agitando a mistura por 30 minutos. Posteriormente foi adicionado lentamente ao balão da reação uma solução de 4,18 g de perbenzilribonolactona (**25**) em 16 ml de THF anidro. Depois de 1h de reação, foi adicionado 20 ml de anidrido acético e a reação foi retirada do resfriamento para atingir temperatura ambiente, do qual ficou em agitação durante 30 minutos. Em seguida foi adicionado solução saturada de NaHCO_3 e deixado em agitação por 1h. Por fim, a reação fase orgânica foi extraída com acetato de etila, lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca com sulfato de sódio anidro. A retirada dos solventes foram feitos sob pressão reduzida. O bruto reacional foi utilizado sem purificação na reação posterior.

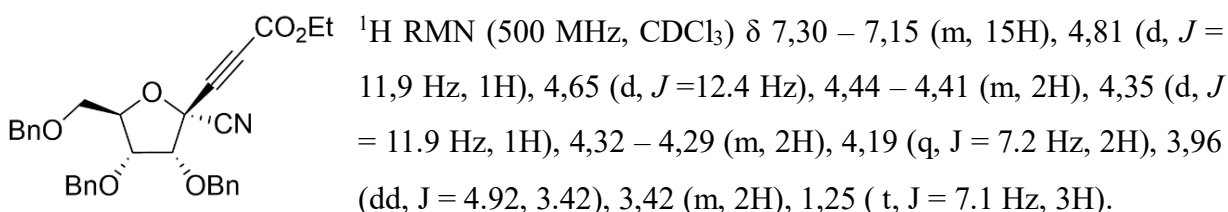
7.3.2 – Procedimento de cianação do composto 48



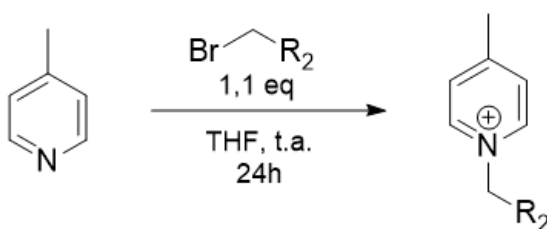
Em um balão de fundo redondo sob atmosfera inerte de argônio, foi adicionado uma solução do bruto reacional da etapa de alquinilação em 16 ml de DMC. Logo após foi adicionado 0,97 ml de TMSCN e resfriado a mistura em 0°C . Em seguida foi adicionado lentamente uma solução de 2,6 ml de TMSOTf em DMC e a mistura ficou em agitação durante

30 minutos. Ao término da reação, foi adicionado solução saturada de bicarbonato de sódio e a mistura foi agitada durante 1h. Ao final, a fase orgânica foi extraída com DMC, lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca com sulfato de sódio anidro. A retirada dos solventes foram feitas sob pressão reduzida. O composto foi obtido em rendimento de 59%, como um óleo translúcido levemente amarelo mediante coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando um gradiente de eluente de Hexano/Acetato de etila, variando a porcentagem de acetato de etila de 0% a 20%.

3-((2R,3R,4R,5R)-3,4-bis(benziloxi)-5-((benziloxi)metil)-2-cianotetrahydrofuran-2il) propiolato de etila. (**50**)

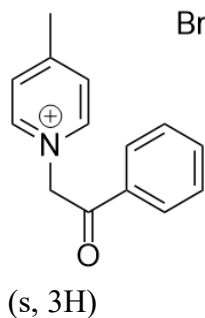


7.3.3 – Procedimento (A) para os sais de piridínio 51a –51b



Em um tubo de alta pressão (48mL, ChemGlass) foi adicionado a piridina substituída. Logo após foi adicionado o correspondente brometo (1,1 eq.) dissolvido em 20 ml de THF, e a mistura foi agitada durante 24h em temperatura ambiente. Após o final da reação, o precipitado formado foi lavado e filtrado com THF, do qual foram levados a linha de vácuo para retirada total de solvente, e assim foram analisados por ^1H RMN sem a utilização de purificação adicional.

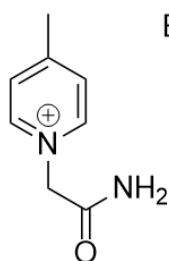
Brometo de 4-metil-1-(2-oxo-2 feniletíl) piridin-1-io (**51a**)



Br- O composto foi sintetizado pelo procedimento **A**, a partir de metilpiridina (2,27mmol) e 2-bromoacetofenona (2,5 mmol), e resultando em um rendimento de 90% (638mg) na forma de um sólido branco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,79 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 8,03 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 8,00 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7,75-7,71 (m, 1), 7,60 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 6,38 (s, 2H), 2,61

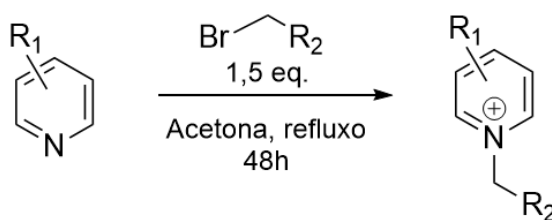
(s, 3H)

Brometo de 1-(2-amino-2 oxoetil)-4-metilpiridin-1-io (**51b**)

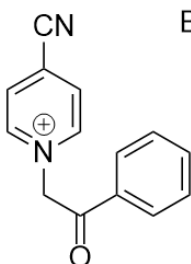


Br- O composto foi sintetizado pelo procedimento **B**, a partir de metilpiridina (3,29 mmol) e 2-bromoacetamida (3,62 mmol), e resultando em um rendimento de 75% (603 mg) na forma de um sólido branco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,79 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,60 (s, 3H)

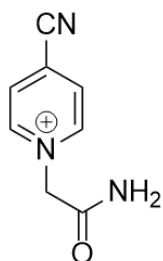
7.3.4 – Procedimento (B) para os sais de piridínio 51e – 51j



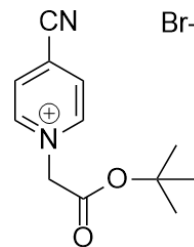
Em um tubo de alta pressão (48mL, ChemGlass) foi adicionado a piridina substituída. Logo após foi adicionado (1,5 eq) dissolvido em acetona seca, e a mistura foi agitada durante 48h em refluxo, por meio de banho de óleo. Após o final da reação, o precipitado formado foi lavado e filtrado com solvente em funil de buchner, do qual foram levados a linha de vácuo para retirada total de solvente, e assim foram analisados por ^1H RMN sem a utilização de purificação adicional.

Brometo de 4-ciano-1-(2-oxo-2-feniletil)piridin-1-io (**51e**)

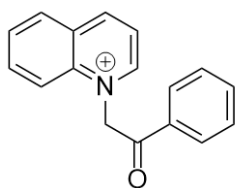
Br- O composto foi sintetizado pelo procedimento **B**, a partir de ciano piridina (0,66 mmol) e bromoacetofenona (1,00 mmol), utilizando 3 ml de acetona seca, sendo lavado com éter etílico e resultando em um rendimento de 85% (170 mg) na forma de um sólido branco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,24 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 8,75 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 8,01 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 6,54 (s, 2H)

Brometo de 1-(2-amino-2-oxoetil)-4-ciano piridin-1-io (**51f**)

Br- O composto foi sintetizado pelo procedimento **B**, a partir de ciano piridina (2,59 mmol) e bromoacetamida (3,62 mmol), utilizando 12 ml de acetona seca sendo lavado com éter etílico e resultando em um rendimento de 88% (553 mg) na forma de um sólido bege. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,11 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 8,54 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,63 (s, 2 H)

Brometo de 1-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-4-cianopiridin-1-io (**51g**)

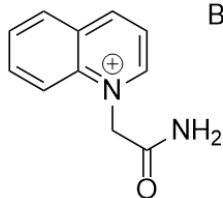
Br- O composto foi sintetizado pelo procedimento **B**, a partir de ciano piridina (1,36 mmol) e Bromoacetato de tertc-butila (2,04 mmol), utilizando 6 ml de acetona seca sendo lavado com éter etílico e resultando em um rendimento de 44% (181 mg) na forma de um sólido amarelado. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,32 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 8,74 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 5,64 (s, 2H), 1,43 (s, 9H)

Brometo de 1-(2-oxo-2-feniletil)quinolina-1-io (**51h**)

Br- O composto foi sintetizado pelo procedimento **B**, a partir de quinolina (0,66 mmol) e bromoacetofenona (1,00 mmol), utilizando 3 ml de acetona seca, sendo lavado com éter etílico e resultando em um rendimento de 75% (204 mg) na forma de um sólido bege. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,49 (dd, $J=5.9, 1.5$ Hz, 1H), 9,41 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8,51 (dd, $J=8.3, 1.5$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J=8.3, 5.8$ Hz, 1H), 8,17 (ddd, $J=8.8, 7.0, 1.5$

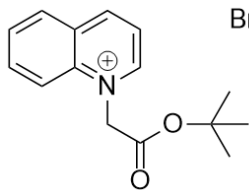
Hz, 1H), 8,13- 8,10 (m, 2H), 8,02 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7,81-7.76 (m, 1H), 7,65 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.99 (s, 2H).

Brometo de 1-(2-amino-2oxoetil)quinolin-1-io (**51i**)



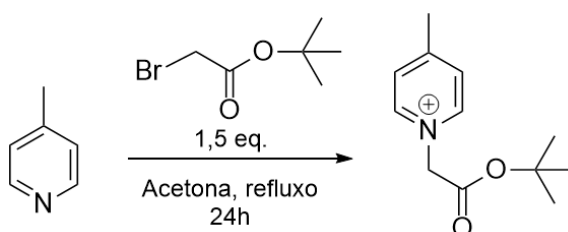
Br- O composto foi sintetizado pelo procedimento **B**, a partir de quinolina (1,90 mmol) e bromoacetamida (2,9 mmol), utilizando 9 ml de acetona seca sendo lavado com éter etílico e resultando em um rendimento de 45% (228 mg) na forma de um sólido amarelo. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,44 (dd, $J=5.8, 1.5$ Hz, 1H), 9,31 (dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8,24 – 8,22 (m, 2H), 8,19 (dd, $J=8.4, 5.8$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (ddd, $J=8.1, 4.7, 3.1$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 5,79 (s, 2H).

Brometo de 1-(2-terc-butoxi)-2-oxoetil)quinolin-1-io (**51j**)



Br- O composto foi sintetizado pelo procedimento **B**, a partir de quinolina (0,68 mmol) e Bromoacetato de terc-butila (1,02 mmol), utilizando 3 ml de acetona seca sendo lavado com éter etílico e resultando em um rendimento de 56% (124 mg) na forma de um sólido laranja. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,47 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 9,33 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8,24 – 8,21 (m, 1H), 8,20 – 8,18 (m, 1H), 7,99 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 1,34 (s, 9H).

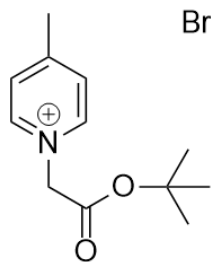
7.3.5 Procedimento (C) para o sal de piridínio 51d



Em um tubo de alta pressão (48mL, ChemGlass) foi adicionado metil piridina (1,39 mmol). Logo após foi adicionado o Bromoacetato de terc-butila (1,5 eq) (1,53 mmol)

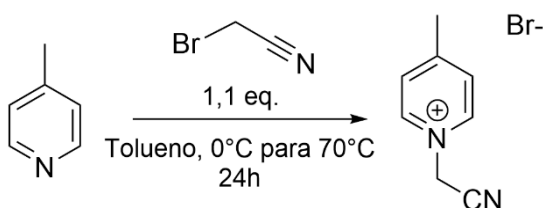
dissolvido em acetona seca, e a mistura foi agitada durante 24h em refluxo, por meio de banho de óleo. Após o final da reação, esta foi evaporada em pressão reduzida, e assim foi analisado por ^1H RMN sem a utilização de purificação adicional. O composto foi obtido com um rendimento de 97% (388 mg) na forma de um óleo bege.

Brometo de 1(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-4-metilpiridin-1-io (**51d**)



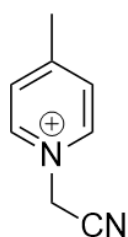
Br- ^1H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,83 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 5,46 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

7.3.6 Procedimento (D) para o sal de piridínio 51c



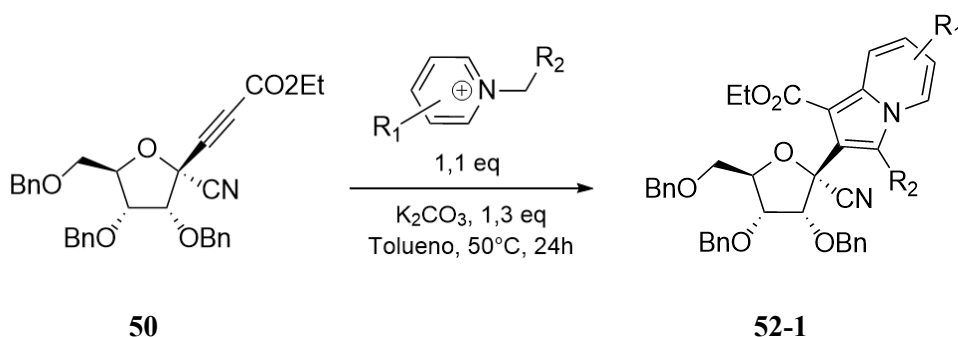
Em um tubo de alta pressão (48mL, ChemGlass) foi adicionado a metil piridina (3,78 mmol) dissolvida em 10 ml de tolueno e a solução resfriada a 0°C. Logo após foi adicionado lentamente a Bromoacetonitrila (1,5 eq) (4,16 mmol). Depois de 30 minutos de agitação, ela foi retirada do resfriamento e aquecida até 70°C, do qual ficou em agitação durante 24h, por meio de banho de óleo. Após o final da reação, o precipitado formado foi lavado e filtrado com tolueno em funil de buchner, do qual foi levado a linha de vácuo para retirada total de solvente, e assim foi analisado por ^1H RMN sem a utilização de purificação adicional. O composto foi obtido em rendimento de 50% (408 mg) na forma de um sólido bege.

Brometo de 1-(cianometil)-4-metilpiridin-1-íio (**51c**)



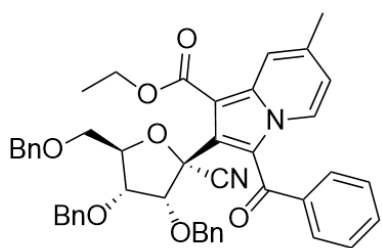
Br- ^1H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,92 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7,97 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 5,85 (s, 2H), 2,53 (s, 3H)

7.3.5 – Procedimento para cicloadição e formação dos C-nucleosídeos



Em um tubo de alta pressão (48mL, ChemGlass), foi adicionado 1,3 equivalente de K_2CO_3 , do qual foi diluído em 1,5 ml de tolueno. Em seguida foi adicionado solução do composto **50** (0,28 mmol) dissolvido em 1,5 ml de tolueno e uma solução de 1,1 equivalente do sal de piridínio ou quinolínio (0,36 mmol) dissolvido em 0,5 ml de DMSO. Logo a reação foi posta em temperatura de 50°C e agitada durante 24h. Ao término da reação, foi realizado extração da fase orgânica com acetato de etila e seco com sulfato de sódio. A retirada dos solventes foram feitos sob pressão reduzida.

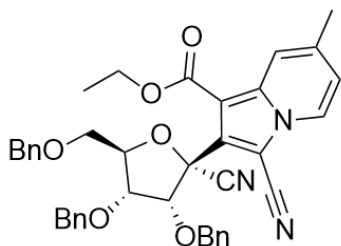
1-etil 3-fenil 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-bis(benziloxi)-5-((benziloxi)metil)-2-cianotetrahydrofuran-2-il)-7-metilindolizina-1,3-dicarboxila (**52a**)



O composto foi obtido com um rendimento de 30% (31 mg) na forma de um óleo bege. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, $J=7.18$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=7.35$ Hz, 2H), 7,46 (t, $J=7.40$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=7.40$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J=7.63$ Hz, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,55 (dd, 7.20, 1.86 Hz, 1H), 5,05 (d, $J=11.26$ Hz, 1H), 4,83 (d, $J=11.29$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J=3.82$ Hz, 2H), 4,36 (d, $J=7.0$ Hz, 1H),

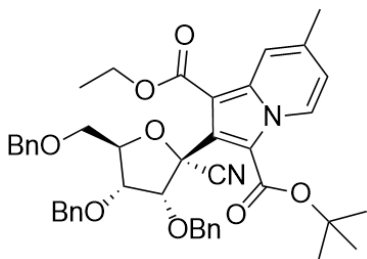
4,34 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,31 (d, J=4.93 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,54 (d, J=9.85, 3.88 Hz, 1H), 3,37 (d, J=4.51 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,40 (t, J=7.80 Hz, 3H).

2-((2R,3R,4R,5R)-3,4-bis(benziloxi)-5-((benziloxi)metil)-2cianotetrahidrofuran-2-il)-3-ciano-7metilindolizina-1carboxilato de etila (**52c**)



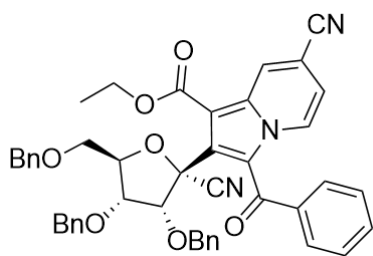
O composto foi obtido com um rendimento de 29% (28 mg) na forma de um óleo levemente amarelado. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (d, J=7.03 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7,48 (d, J=7.34 Hz, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,78 (dd, J=7.08, 1.73 Hz, 1H), 5,09 (d, J=11.34 Hz, 1H), 4,94 (d, J=11,34 Hz, 1H), 4,62 (d, J=4.62 Hz, 2H), 4,54 (d, J=4.11 Hz, 1H), 4,48 (d, J=11.82 Hz, 1H), 4,42 (d, J=7.18 Hz, 1H), 4,35 (d, J=7.21 Hz, 1H), 4,30 (d, J=13.76 Hz, 2H), 3,90 (dd, J=11.10, 2.00 Hz, 1H), 3,86 (dd, J=9.28, 4.10 Hz, 1H), 3,80 (dd, J=11.09, 4.65 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,38 (t, J=7.10 Hz).

3-(terc-butil) 1-etil 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-bis(benziloxi)-5-((benziloxi)metil)-2-cianotetrahidrofuran-2-il)-7-metilindolizina-1,3-dicarboxilato (**52d**)



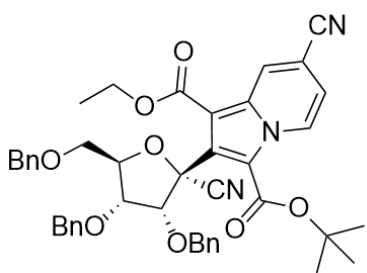
O composto foi obtido com um rendimento de 53% (47 mg) na forma de um óleo levemente laranja. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,39 (d, J=7.22 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,09 (dd, J=4.99, 1.97 Hz, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,99 (m, 3H), 6,65 (dd, J=7.30, 1.90 Hz, 1H), 4,96 (d, J=11.31 Hz, 1H), 4,71 (d, J=11.31 Hz, 1H), 4,65 (d, J=4.09 Hz, 1H), 4,34 (d, J=11.64 Hz, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,57 (dd, 9.31, 4.13 Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,30 (t, J=7.13 Hz).

1-etil 3-fenil 2- 9(2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-bis(benziloxi)-5-((benziloxi)metil)-2-cianotetrahidrofuran-2-il)-7-cianoindolizina-1,3dicarboxilato (**52e**)



O composto foi obtido com um rendimento de 57% (25mg) na forma de um óleo amarelado. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (s, 1H), 7,95 (d, $J=7.32$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=7.74$ Hz, 2H), 7,51 (t, $J=7.39$ Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,35 (t, $J=7.67$ Hz, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,77 (dd, $J=7.35, 1.79$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J=11.18$ Hz, 1H), 4,81 (d, $J=11.15$ Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,34 (d, $J=11.81$ Hz, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,55 (dd, $J=9.60, 4.06$ Hz, 1H), 3,34 (t, $J=4.01$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J=7.10$ Hz, 3H).

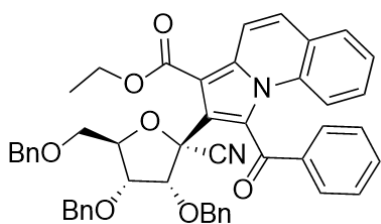
3-(terc-butil)1-etil2-((2R,3R,4R,5R)-3,4-bis(benziloxi)-5-((benziloxi)metil)-2-cianotetrahidrofuran-2-il)-7-cianoindolizina-1,3-dicarboxilato (**52g**)



O composto foi obtido com um rendimento de 78% (134 mg) na forma de um óleo laranja. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (dd, $J=7.34, 1.04$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,48 (d, $J=7.42$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J=7.03$, 2H), 6,71-6,69 (dd, $J=7.33, 1.83$ Hz, 1H), 4,81 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J=4,01$ Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,42 (d, $J=7,16$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J=11.86$ Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,26 (d, $J=12,41$ Hz, 2H), 4,19 (d, $J=11,92$ Hz, 1H), 3,64 (dd, $J=9,21, 4,03$ Hz, 1H), 3,49 (m, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,38 (t, $J=7.14$ Hz, 3H).

Etil 1-benzolil-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-bis(benziloxi)-5-9(benziloxi)metil)-j2-cianotetrahidrofuran-2-il)pirrolo[1,2-a]quinolina-3-carboxilato (**52h**)

O composto foi obtido com um rendimento de 27% (29 mg) na forma de um óleo amarelo. ^1H



RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 9,59 (d, $J=8.21$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=7.58$ Hz, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,59 (d, $J=8.69$ Hz, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,37 (d, $J=9.62$ Hz, 2H), 7,13 (m, 6H), 5,02 (d, $J=11.32$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J=11.18$ Hz, 1H), 4,46 (d, 4.00 Hz, 1H), 4,44 (d, $J=3.60$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J=7.12$ Hz), 4,38 (d, $J=3.80$ Hz, 2H), 4,31 (d, $J=11,87$ Hz), 3,68 (t, $J=5.43$ Hz, 1H), 3,51 (m, 2H), 1,39 (t, $J=7.12$ Hz)

8. REFERÊNCIAS

ADLINGTON, Robert M. et al. Synthesis of novel C-nucleosides with potential applications in combinatorial and parallel synthesis. **Tetrahedron Letters**, v. 41, n. 4, p. 575-578, 2000.

ALTONA, Cornelis; SUNDARALINGAM, Muttaiya. Conformational analysis of the sugar ring in nucleosides and nucleotides. Improved method for the interpretation of proton magnetic resonance coupling constants. **Journal of the American Chemical Society**, v. 95, n. 7, p. 2333-2344, 1973.

AMI, Ei-ichi; OHRUI, Hiroshi. Intriguing antiviral modified nucleosides: a retrospective view into the future treatment of COVID-19. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 12, n. 4, p. 510-517, 2021.

BEAR, Teresa J.; SHAW, Jared T.; WOERPEL, K. A. Diastereoselective Nucleophilic Substitution Reactions of Oxasilacyclopentane Acetals: Application of the “Inside Attack” Model for Reactions of Five-Membered Ring Oxocarbenium Ions. **The Journal of organic chemistry**, v. 67, n. 7, p. 2056-2064, 2002.

BONTE, Simon et al. Investigation of the pyridinium ylide—Alkyne cycloaddition as a fluorogenic coupling reaction. **Moléculas**, v. 21, n. 3, p. 332, 2016.

BOUTUREIRA, Omar et al. Synthesis of C-Nucleosides. **Chemical Synthesis of Nucleoside Analogues**, p. 263-316, 2013.

BOZINOVIC, Nina et al. Studies on the synthesis of 1'-CN-triazolyl-C-ribosides. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 20, n. 36, p. 7261-7269, 2022

BRIOCHE, Julien; MEYER, Christophe; COSSY, Janine. Synthesis of 2-aminoindolizines by 1, 3-dipolar cycloaddition of pyridinium ylides with electron-deficient ynamides. **Organic letters**, v. 17, n. 11, p. 2800-2803, 2015.

BUCHANAN, J. Grant et al. Synthesis of D-ribofuranosyl derivatives of methyl propiolate as C-nucleoside precursors. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 13, p. 501-502, 1975.

BUCHANAN, J. G.; SMITH, Duncan; WIGHTMAN, Richard H. C-Nucleoside studies-15: Synthesis of 3- β -D-arabinofuranosylpyrazoles and the D-arabinofuranosyl analogue of formycin. **Tetrahedron**, v. 40, n. 1, p. 119-123, 1984.

CARDOZA, Savio et al. Computational investigation of novel synthetic analogs of C-1' β substituted remdesivir against RNA-dependent RNA-polymerase of SARS-CoV-2. *Heliyon*, v. 10, n. 17, 2024.

CHAUDHURI, Narayan C.; REN, Rex X.-F.; KOOL, Eric T. C-nucleosides derived from simple aromatic hydrocarbons. **Synlett**, v. 1997, n. 04, p. 341-347, 1997

CHENG, Jane Chi Ya; HACKSELL, Uli; DAVES JR, G. Doyle. Facile synthesis of 2'-deoxy-3'-keto-and 2'-deoxypseudouridine derivatives and analogues. Palladium (II)-mediated coupling reactions of furanoid glycals. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 51, n. 16, p. 3093-3098, 1986.

DAVES JR, G. Doyle; CHENG, C. C. 5 The Chemistry and Biochemistry of C-Nucleosides. **Progress in Medicinal Chemistry**, v. 13, p. 303-349, 1976.

DE CLERCQ, Erik; LI, Guangdi. Approved antiviral drugs over the past 50 years. **Clinical microbiology reviews**, v. 29, n. 3, p. 695-747, 2016.

DROHAT, Alexander C.; MAITI, Atanu. Mechanisms for enzymatic cleavage of the N-glycosidic bond in DNA. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 12, n. 42, p. 8367-8378, 2014.

ERANDE, Namrata et al. Synthesis and structural studies of S-type/N-type-locked/frozen nucleoside analogues and their incorporation in RNA-selective, nuclease resistant 2'-5' linked oligonucleotides. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 11, n. 5, p. 746-757, 2013.

EOFF, Robert L. et al. Selective Modulation of DNA Polymerase Activity by Fixed-Conformation Nucleoside Analogues. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 49, n. 41, p. 7481-7485, 2010.

EVANS, Gary B.; TYLER, Peter C.; SCHRAMM, Vern L. Immucillins in infectious diseases. **ACS infectious diseases**, v. 4, n. 2, p. 107-117, 2018.

FERRERO, Miguel; GOTOR, Vicente. Biocatalytic selective modifications of conventional nucleosides, carbocyclic nucleosides, and C-nucleosides. **Chemical Reviews**, v. 100, n. 12, p. 4319-4348, 2000

FUNT, Liya D.; NOVIKOV, Mikhail S.; KHLEBNIKOV, Alexander F. New applications of pyridinium ylides toward heterocyclic synthesis. **Tetrahedron**, v. 76, n. 35, p. 131415, 2020.

GARCÍA-SERRADILLA, Moisés; RISCO, Cristina; PACHECO, Beatriz. Drug repurposing for new, efficient, broad spectrum antivirals. **Virus research**, v. 264, p. 22-31, 2019.

GERAGHTY, Robert J.; ALIOTA, Matthew T.; BONNAC, Laurent F. Broad-spectrum antiviral strategies and nucleoside analogues. **Viruses**, v. 13, n. 4, p. 667, 2021.

Heo Y.-A., Deeks E.D. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir: Uma Revisão em Hepatite C. *Crônica*. 2018; 78:577–587. DOI: 10.1007/S40265-018-0895-5

HOCEK, Michal. C-nucleosides: synthetic strategies and biological applications. **Chemical reviews**, v. 109, n. 12, p. 6729-6764, 2009.

HUANG, Ri-Ming et al. Marine nucleosides: Structure, bioactivity, synthesis and biosynthesis. **Marine Drugs**, v. 12, n. 12, p. 5817-5838, 2014.

IMANISHI, Takeshi; OBIKA, Satoshi. BNAs: novel nucleic acid analogs with a bridged sugar moiety. **Chemical Communications**, n. 16, p. 1653-1659, 2002.

ISONO, Kiyoshi. Nucleoside antibiotics: structure, biological activity, and biosynthesis. **The Journal of antibiotics**, v. 41, n. 12, p. 1711-1739, 1988.

JOSHI, Uday et al. Novel pyrrole C-nucleosides by nitrogen extrusion from pyridazine C-nucleosides. **Tetrahedron letters**, v. 45, n. 5, p. 1031-1033, 2004

KATAEV, Vladimir E.; GARIFULLIN, Bulat F. Antiviral nucleoside analogs. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 57, n. 4, p. 326-341, 2021.

KOKIC, Goran et al. Mechanism of SARS-CoV-2 polymerase stalling by remdesivir. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 279, 2021

LARSEN, Catharine H. et al. Stereoselective C-glycosylation reactions of ribose derivatives: Electronic effects of five-membered ring oxocarbenium ions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 31, p. 10879-10884, 2005.

LETHESH, Kallidanthiyil Chellappan et al. Nitrile-functionalized pyridinium, pyrrolidinium, and piperidinium ionic liquids. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 115, n. 26, p. 8424-8438, 2011.

LOPES, Alexandra Basilio et al. Functionalization of 2 H-1, 2, 3-triazole C-nucleoside template via N2 selective arylation. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 11, p. 4540-4549, 2016.

MADAAN, Parag; TYAGI, Vinod K. Quaternary pyridinium salts: a review. **Journal of Oleo Science**, v. 57, n. 4, p. 197-215, 2008.

MAHDIAN, Soodeh; ARAB, Seyed Shahriar. Effectiveness of Remdesivir in Comparison with Five Approved Antiviral Drugs for Inhibition of RdRp in Combat with SARS-CoV-2. **Iranian Journal of Science and Technology, Transactions A: Science**, v. 46, n. 5, p. 1359-1367, 2022.

MAHMOUD, Sawsan et al. Antiviral nucleoside and nucleotide analogs: a review. **Journal of Advanced Pharmacy Research**, v. 2, n. 2, p. 73-88, 2018.

MUKHIN, E. M.; SAVATEEV, K. V.; RUSINOV, V. L. Approaches to the synthesis of heterocyclic C-nucleosides. **Russian Chemical Bulletin**, v. 72, n. 2, p. 425-481, 2023.

PALAZZOTTI, Deborah et al. Small molecule drugs targeting viral polymerases. **Pharmaceuticals**, v. 17, n 5, p. 661, 2024.

PLAVEC, Janez; TONG, Weimin; CHATTOPADHYAYA, Jyoti. How do the gauche and anomeric effects drive the pseudorotational equilibrium of the pentofuranose moiety of nucleosides? **Journal of the American Chemical Society**, v. 115, n. 21, p. 9734-9746, 1993.

ROY, Vincent; AGROFOGLIO, Luigi A. Nucleosides and emerging viruses: A new story. **Drug Discovery Today**, v. 27, n. 7, p. 1945-1953, 2022.

SADOWSKI, Bartłomiej; KLAJN, Jan; GRYKO, Daniel T. Recent advances in the synthesis of indolizines and their π -expanded analogues. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 33, p. 7804-7828, 2016.

SELEY-RADTKE, Katherine L.; THAMES, Joy E.; WATERS III, Charles D. Broad spectrum antiviral nucleosides—our best hope for the future. In: **Annual reports in medicinal chemistry**. Academic Press, 2021. p. 109-132

SELEY-RADTKE, Katherine L.; YATES, Mary K. The evolution of nucleoside analogue antivirals: A review for chemists and non-chemists. Part 1: Early structural modifications to the nucleoside scaffold. **Antiviral research**, v. 154, p. 66-86, 2018.

SHELTON, Jadd et al. Metabolism, biochemical actions, and chemical synthesis of anticancer nucleosides, nucleotides, and base analogs. **Chemical reviews**, v. 116, n. 23, p. 14379-14455, 2016.

SHANG, Yongjia et al. New route synthesis of indolizines via 1, 3-dipolar cycloaddition of pyridiniums and alkyne. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 50, p. 6981-6984, 2009.

SIEGEL, Dustin et al. Discovery and Synthesis of a Phosphoramidate Prodrug of a Pyrrolo [2, 1-f][triazin-4-amino] Adenine C-Nucleoside (GS-5734) for the Treatment of Ebola and Emerging Viruses. 2017.

SMITH, Deborah M.; WOERPEL, K. A. Using stereoelectronic effects to explain selective reactions of 4-substituted five-membered ring oxocarbenium ions. **Organic Letters**, v. 6, n. 12, p. 2063-2066, 2004.

SOWMIAH, Subbiah et al. Pyridinium salts: from synthesis to reactivity and applications. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 5, n. 3, p. 453-493, 2018.

TANNI, Suzana E. et al. Use of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 48, n. 01, p. e20210393, 2022.

TEMBURNIKAR, Kartik; SELEY-RADTKE, Katherine L. Recent advances in synthetic approaches for medicinal chemistry of C-nucleosides. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, v. 14, n. 1, p. 772-785, 2018.

THIBAudeau, Christophe; CHATTOPADHYAYA, Jyoti. **Stereoelectronic effects in nucleosides and nucleotides and their structural implications**. Uppsala: Uppsala University Press, 1999.

TRAN, Vi Tuong; WOERPEL, K. A. Nucleophilic addition to silyl-protected five-membered ring oxocarbenium ions governed by stereoelectronic effects. **The Journal of organic chemistry**, v. 78, n. 13, p. 6609-6621, 2013.

VAN RIJSEL, Erwin R. et al. Stereoselectivity in the Lewis acid mediated reduction of ketofuranoses. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 9, p. 4553-4565, 2015

WANG, Xiaocong; WOODS, Robert J. Insights into furanose solution conformations: beyond the two-state model. **Journal of biomolecular NMR**, v. 64, n. 4, p. 291-305, 2016.

WU, Qinpei; SIMONS, Claire. Synthetic methodologies for C-nucleosides. **Synthesis**, v. 2004, n. 10, p. 1533-1553, 2004.

YATES, Mary K.; SELEY-RADTKE, Katherine L. The evolution of antiviral nucleoside analogues: A review for chemists and non-chemists. Part II: Complex modifications to the nucleoside scaffold. **Antiviral research**, v. 162, p. 5-21, 2019.

ZHANG, Lu et al. 1'-Ribose cyano substitution allows Remdesivir to effectively inhibit nucleotide addition and proofreading during SARS-CoV-2 viral RNA replication. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 23, n. 10, p. 5852-5863, 2021.

ZUBAŞ, Andreea et al. 1, 3-Dipolar cycloaddition of cycloimmonium salts and 4-(trimethylsilyl)-3-butyne-2-one to access new functionalized indolizines with potential cytostatic activity. **New Journal of Chemistry**, v. 47, n. 8, p. 3758-3772, 2023.

9. ANEXOS

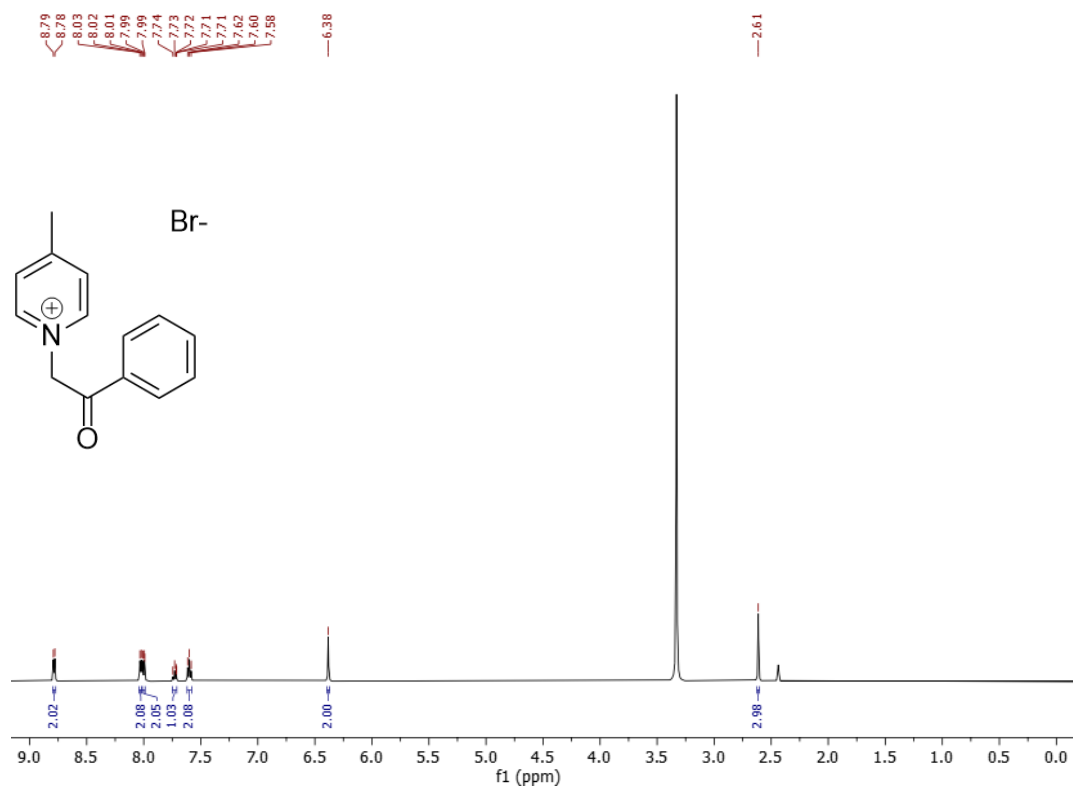
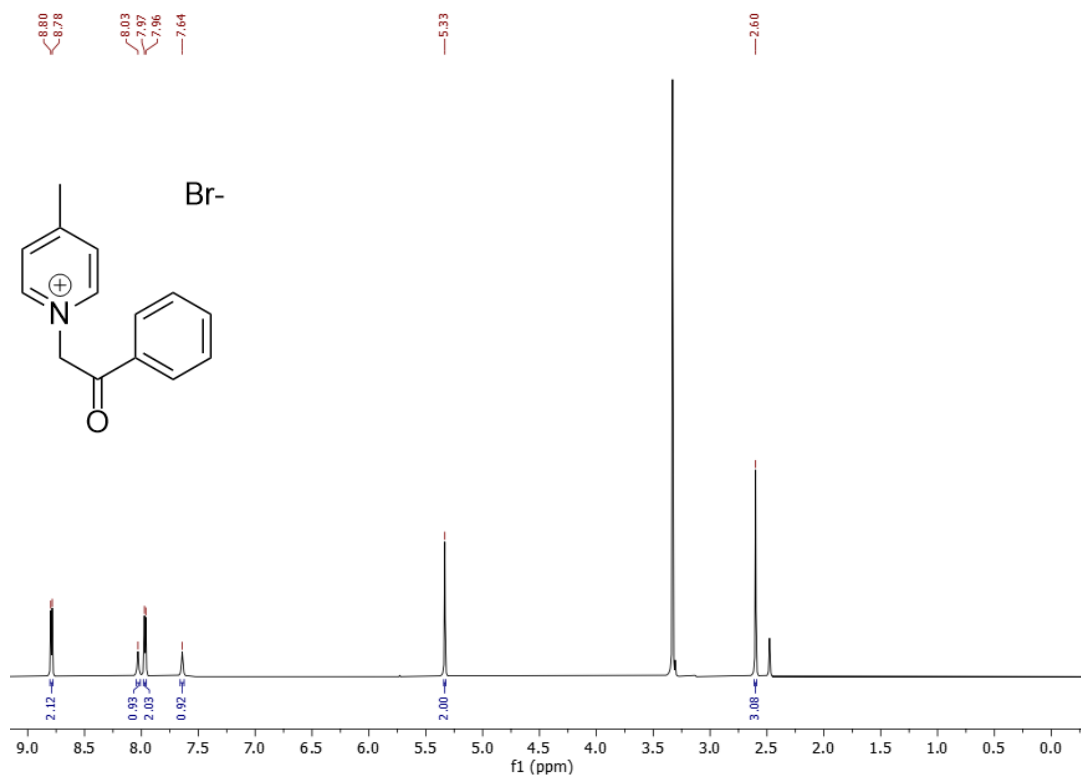
Figura A1: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 51a**Figura A2:** Espectro de ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 51b

Figura A3: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 51c

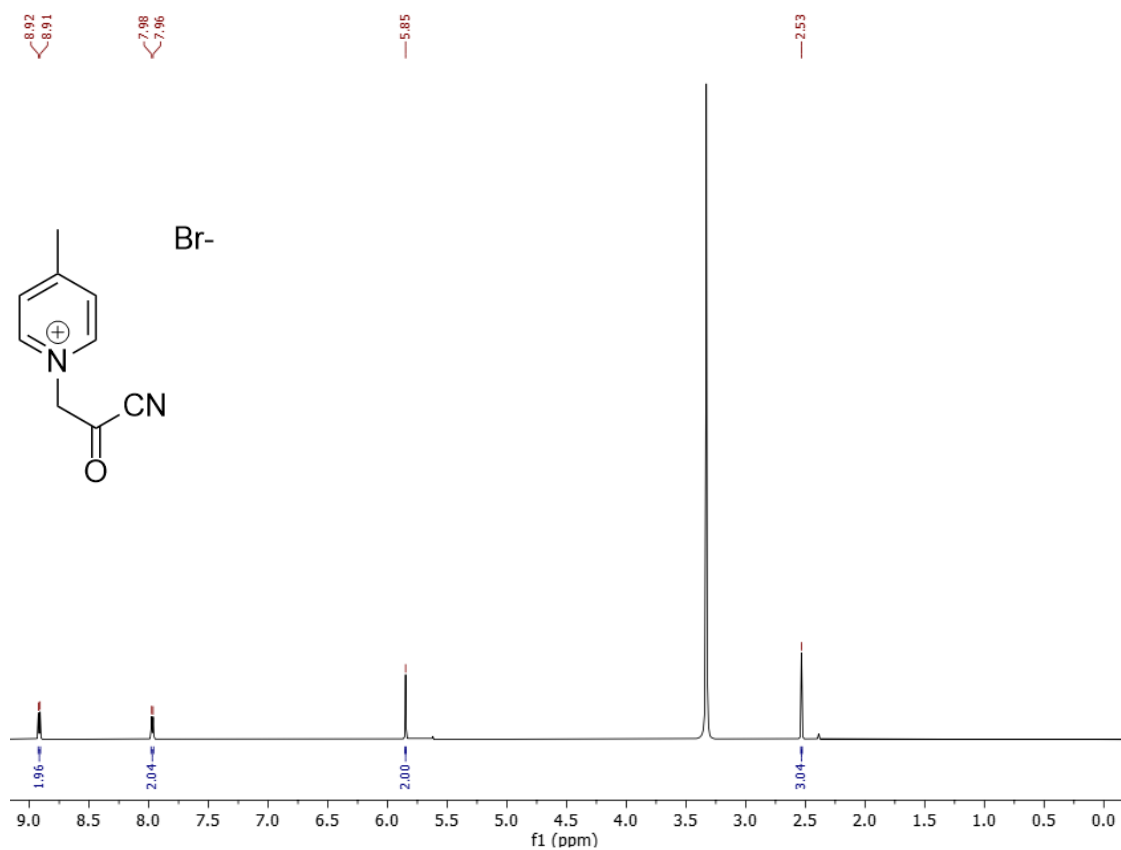


Figura A4: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 51d

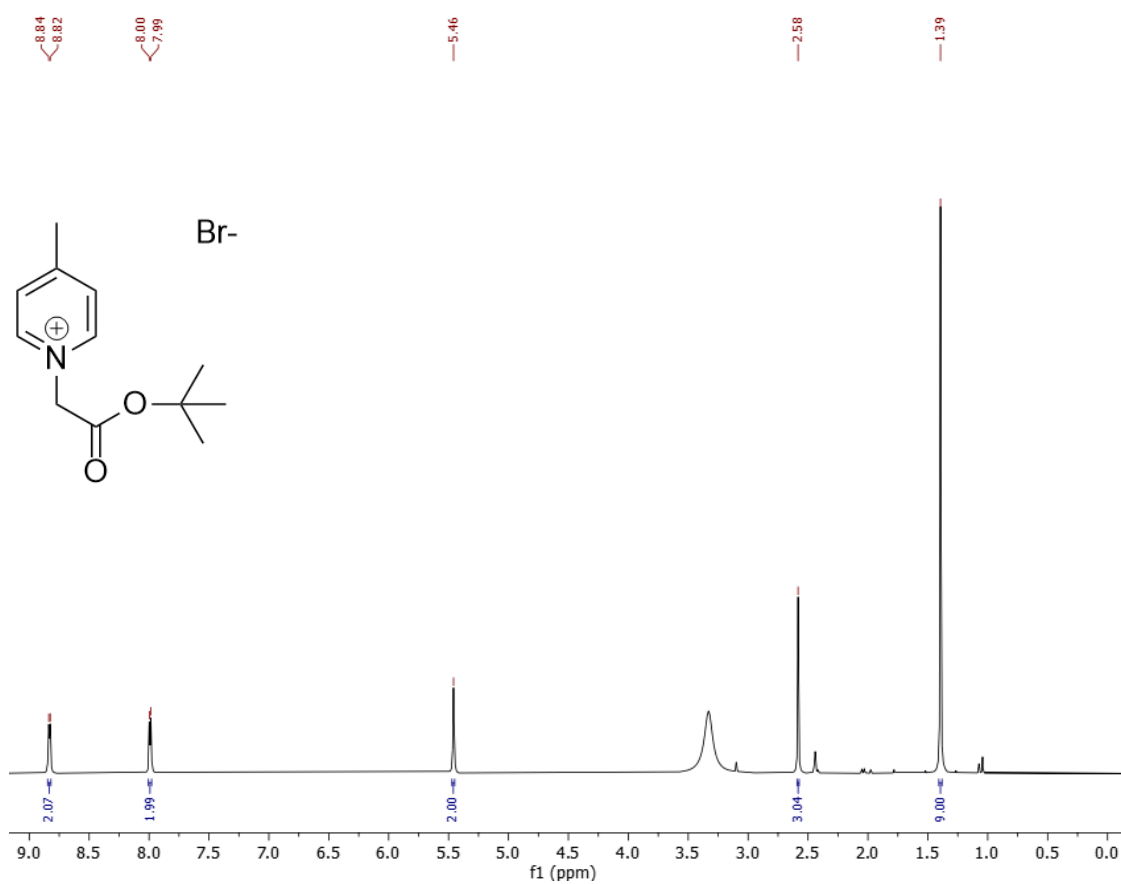


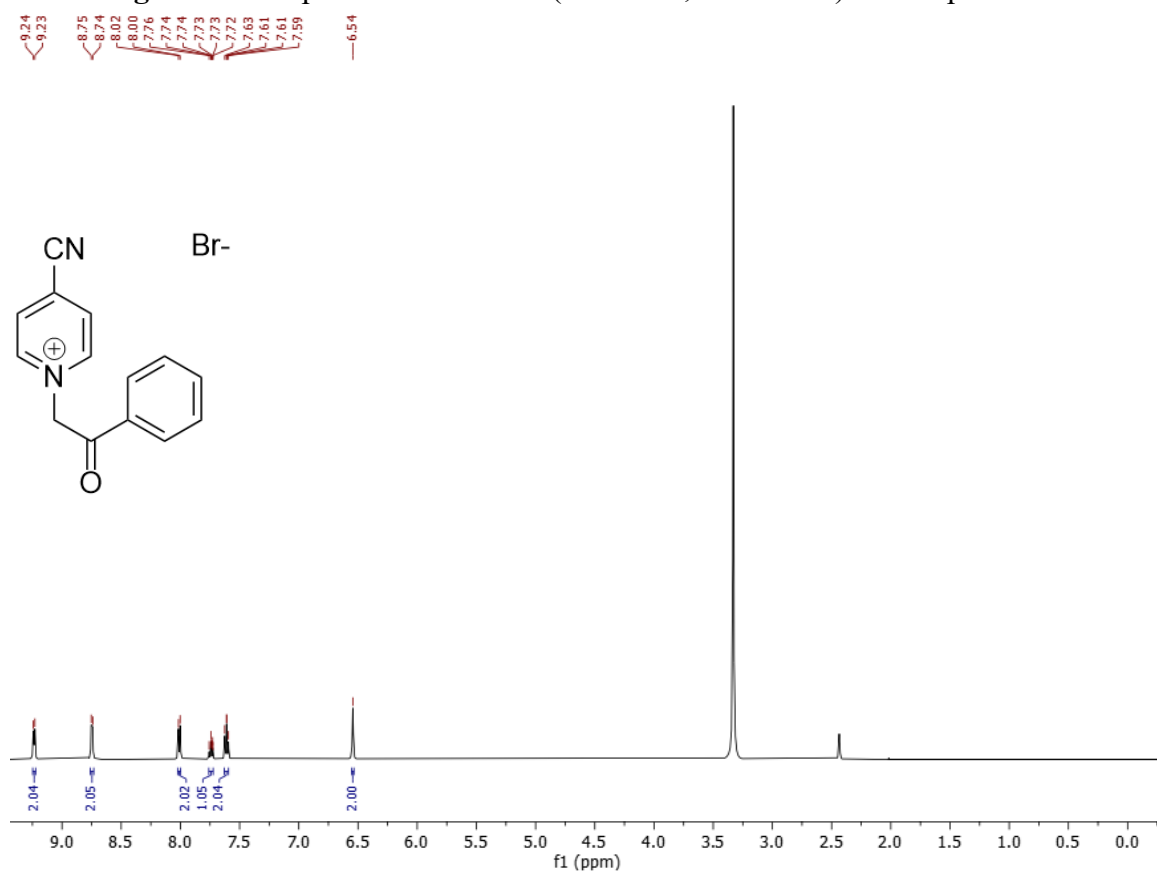
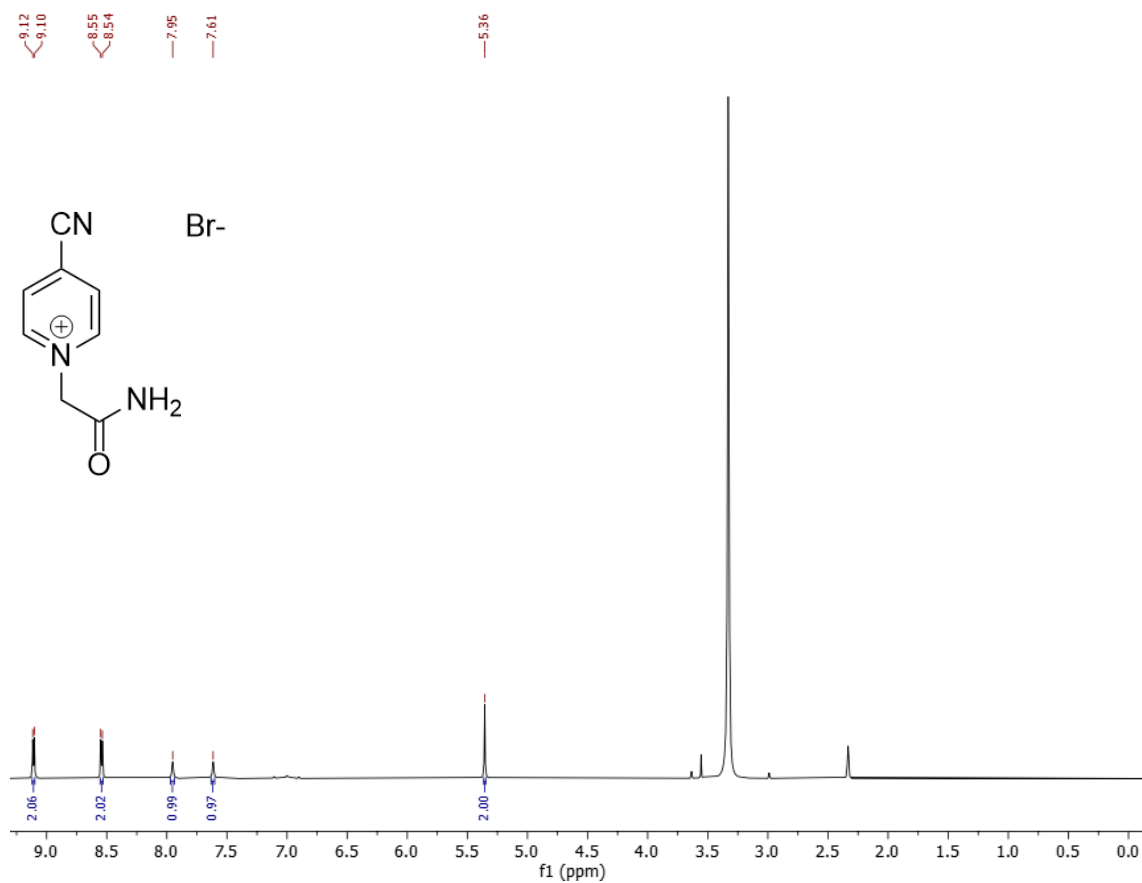
Figura A5: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 51e**Figura A6:** Espectro de ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 51f

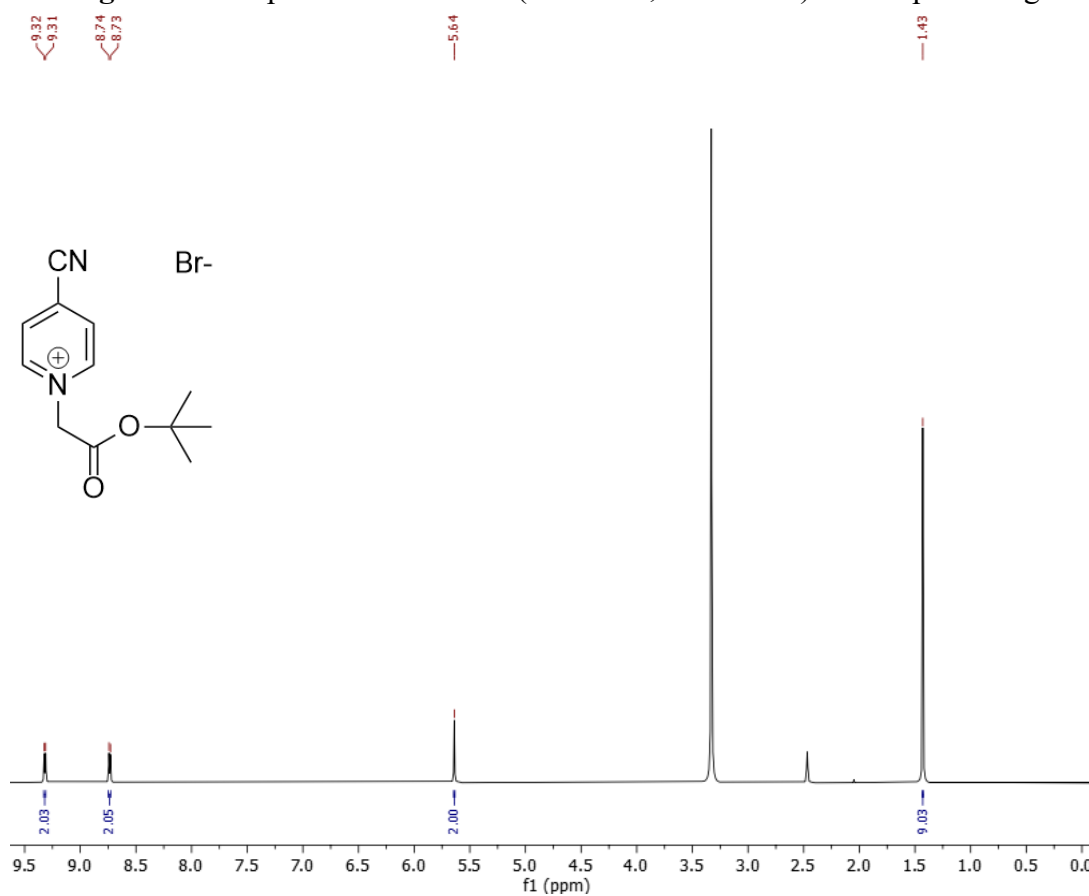
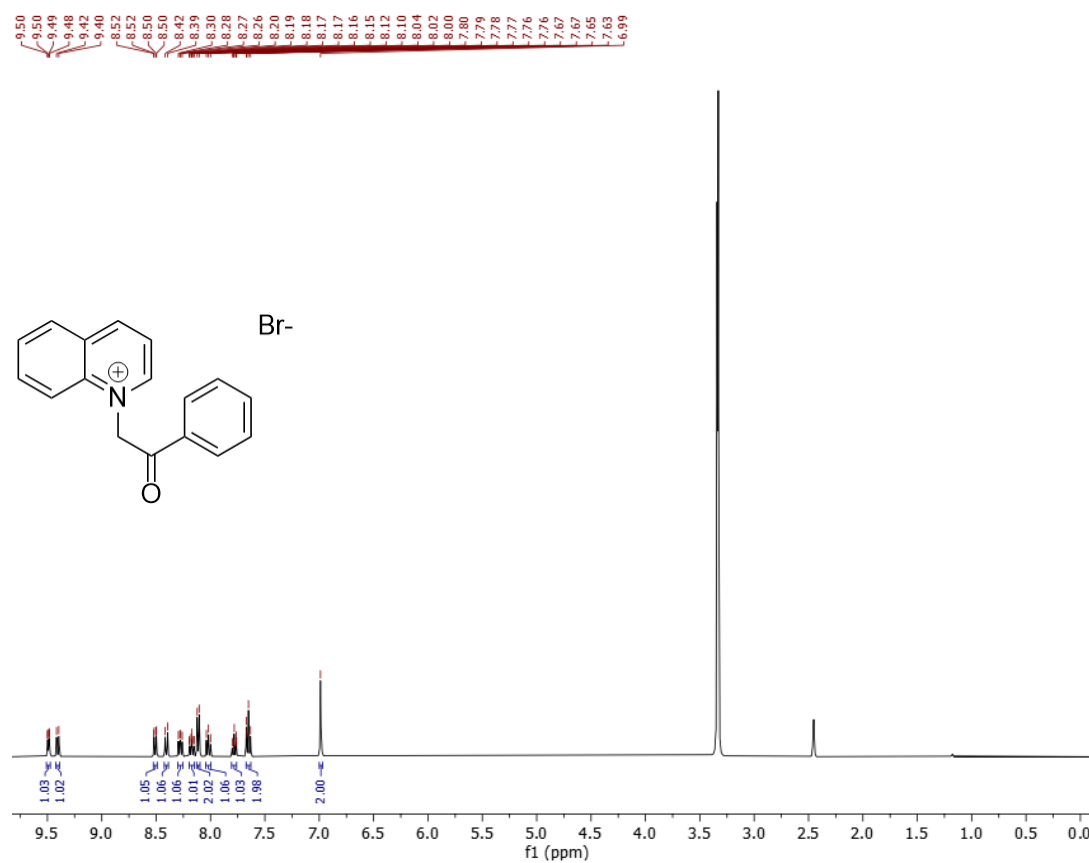
Figura A7: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 51g**Figura A8:** Espectro de ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 51h

Figura A9: Espectro de ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 51i

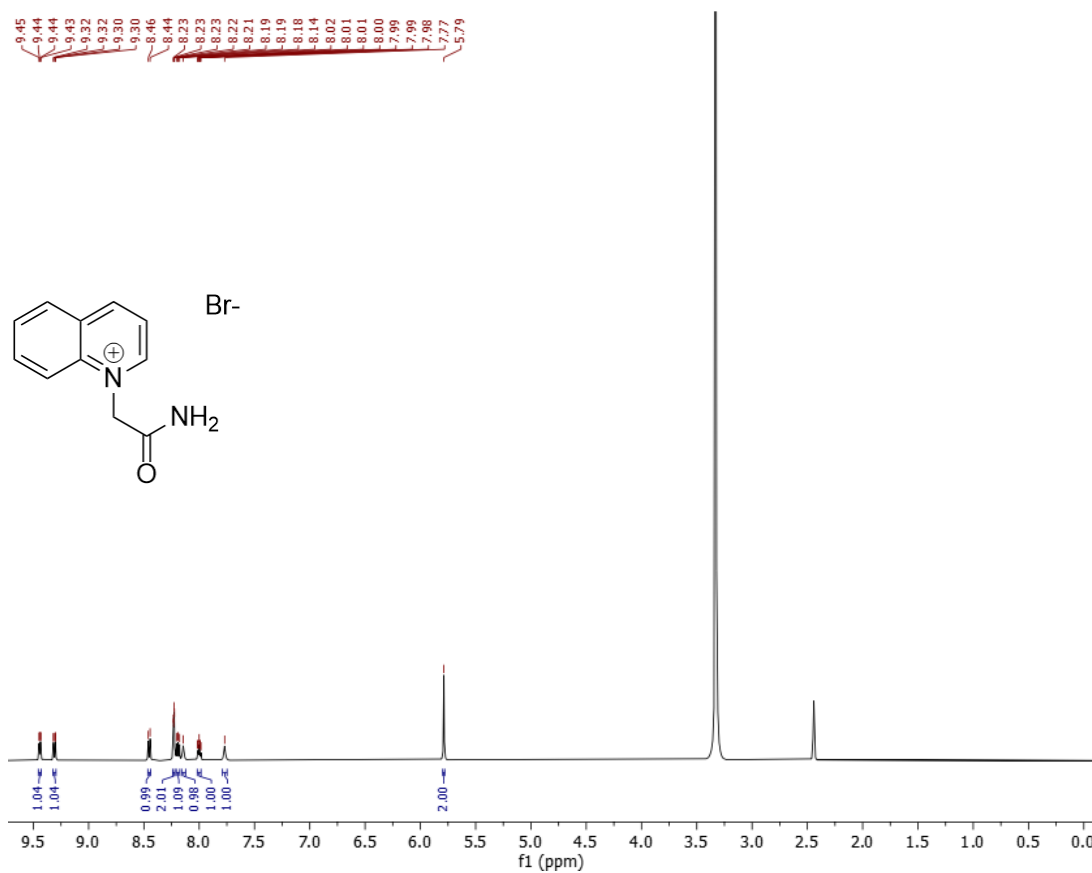


Figura A10: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 51j

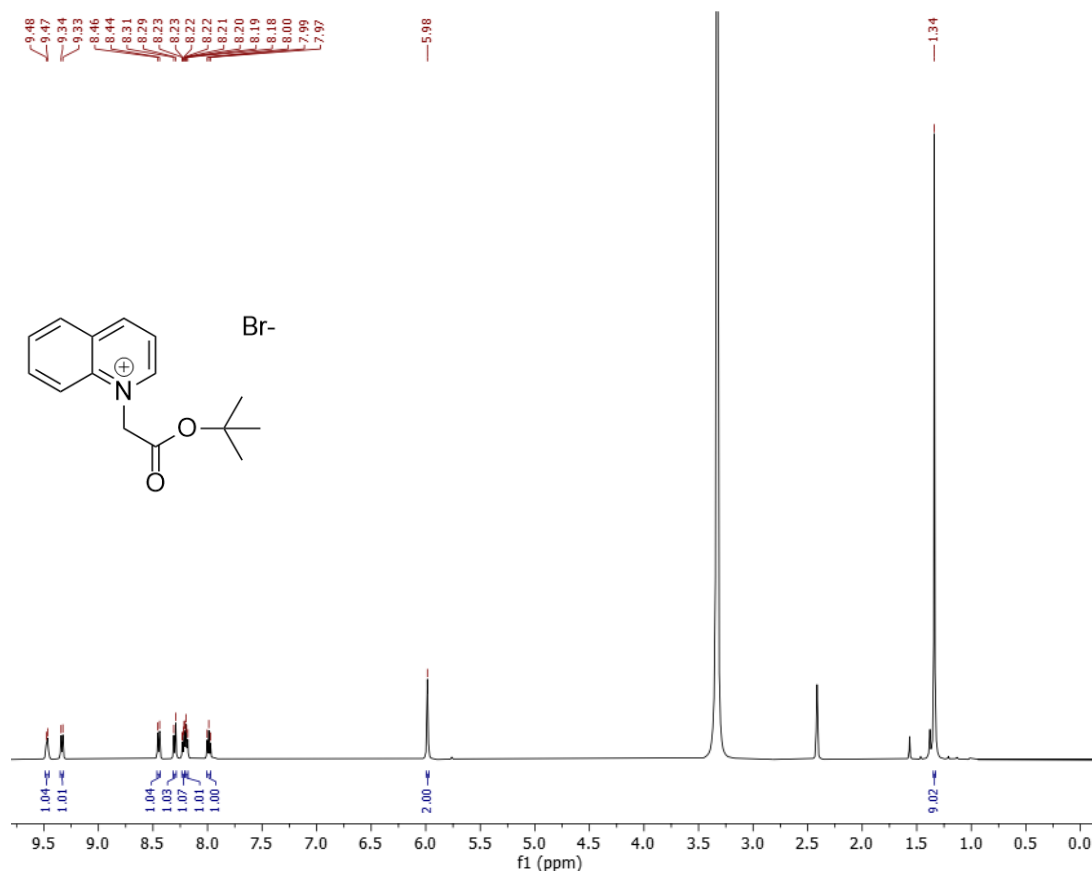


Figura A11: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto 50

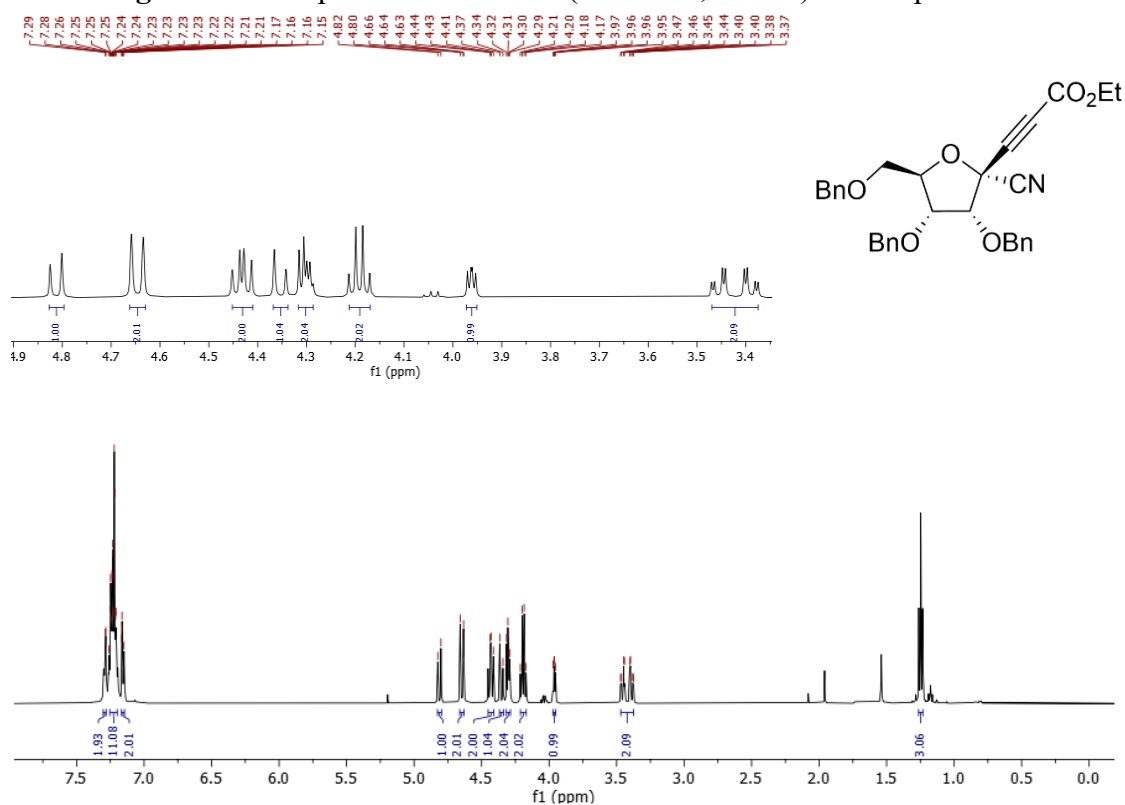


Figura A12: Espectro de ^{13}C RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto 50

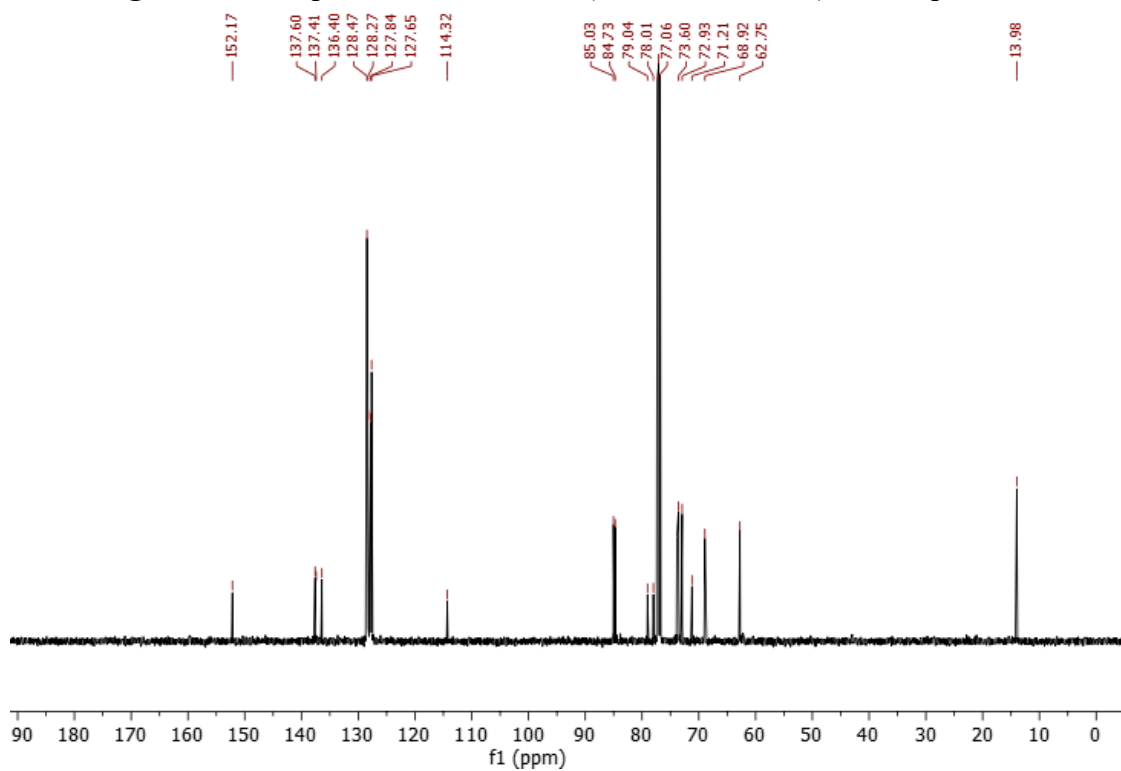


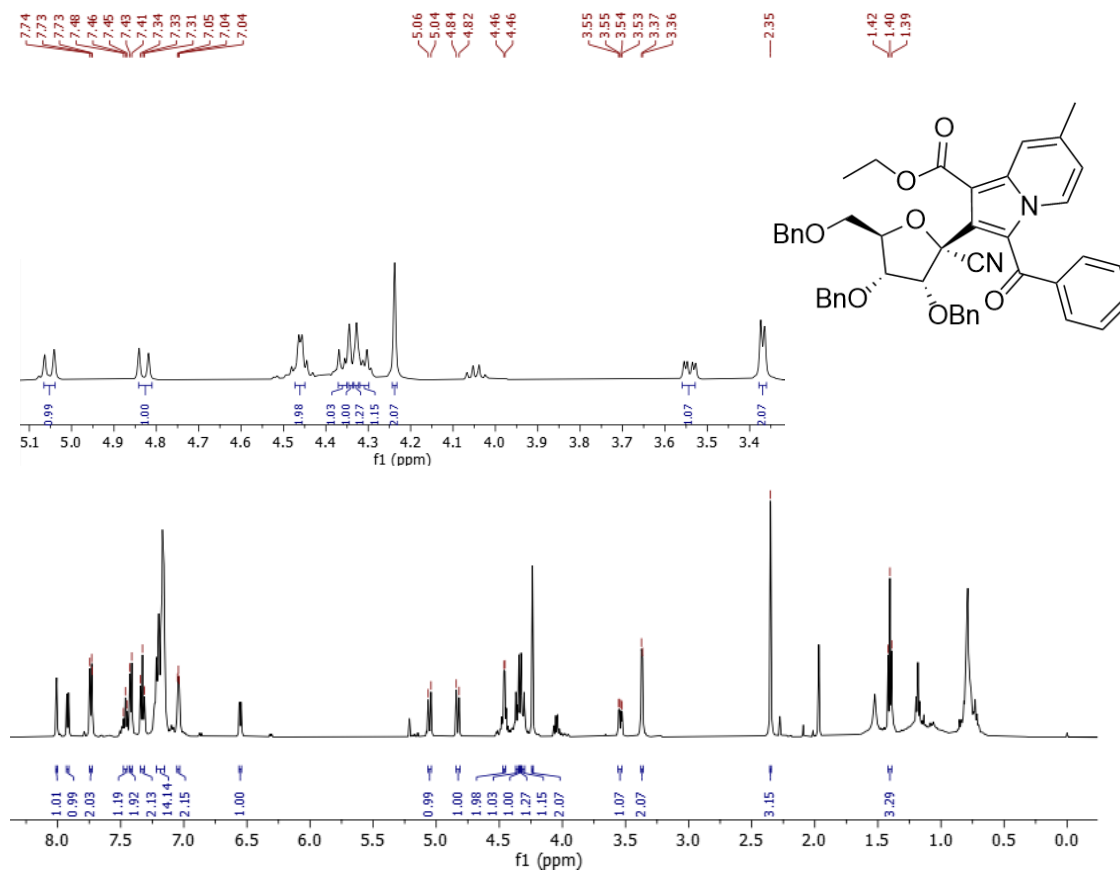
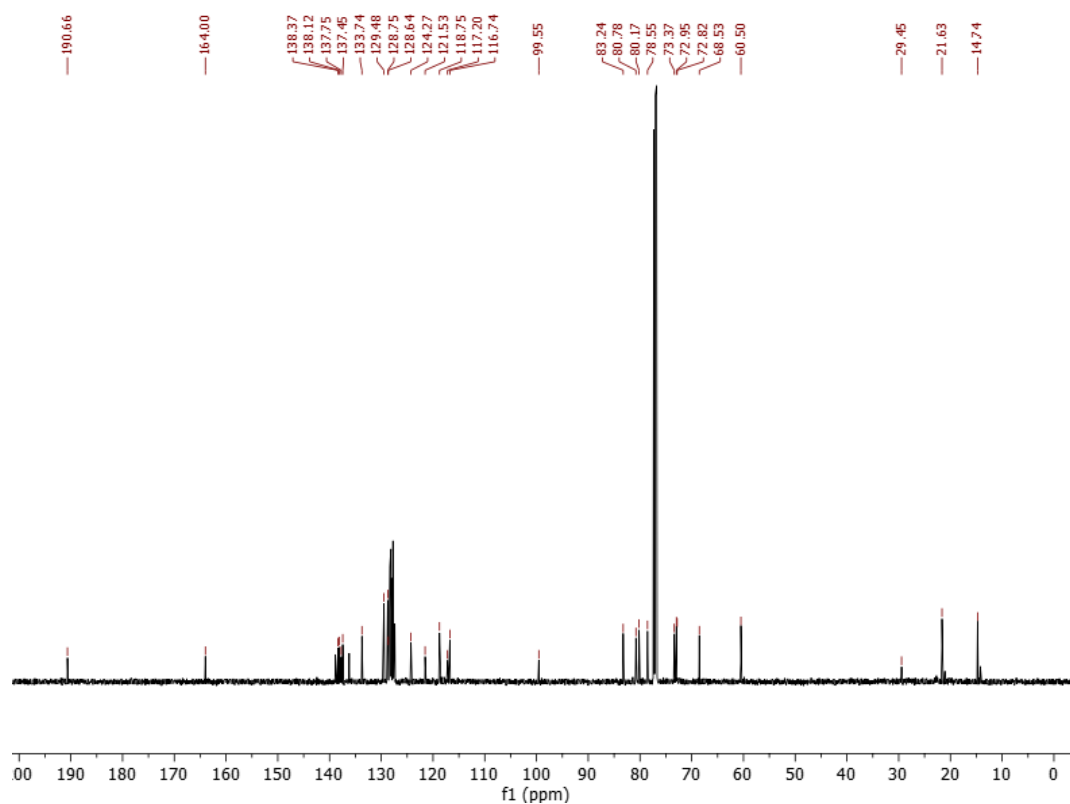
Figura A13: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto 52a**Figura A14:** Espectro de ^{13}C RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto 52a

Figura A15: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto 52c

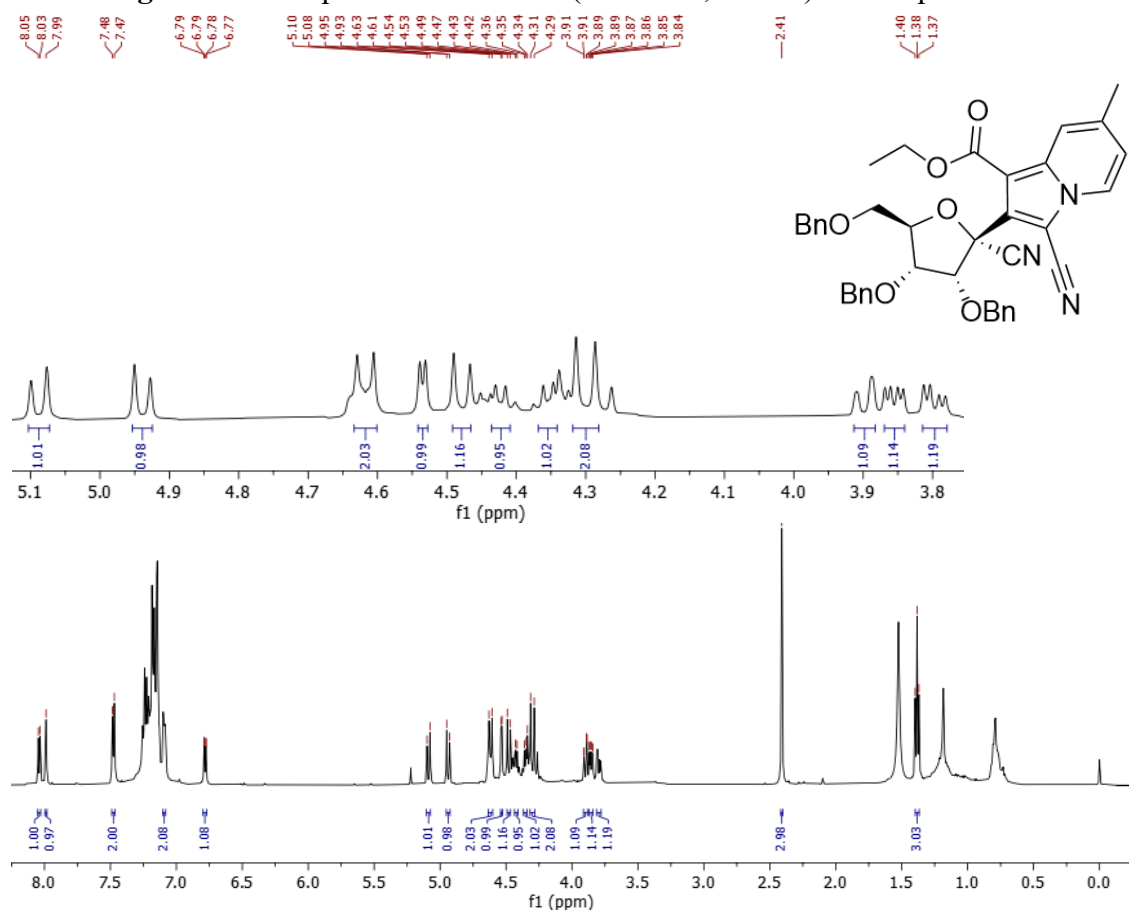


Figura A16: Espectro de ^{13}C RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto 52c

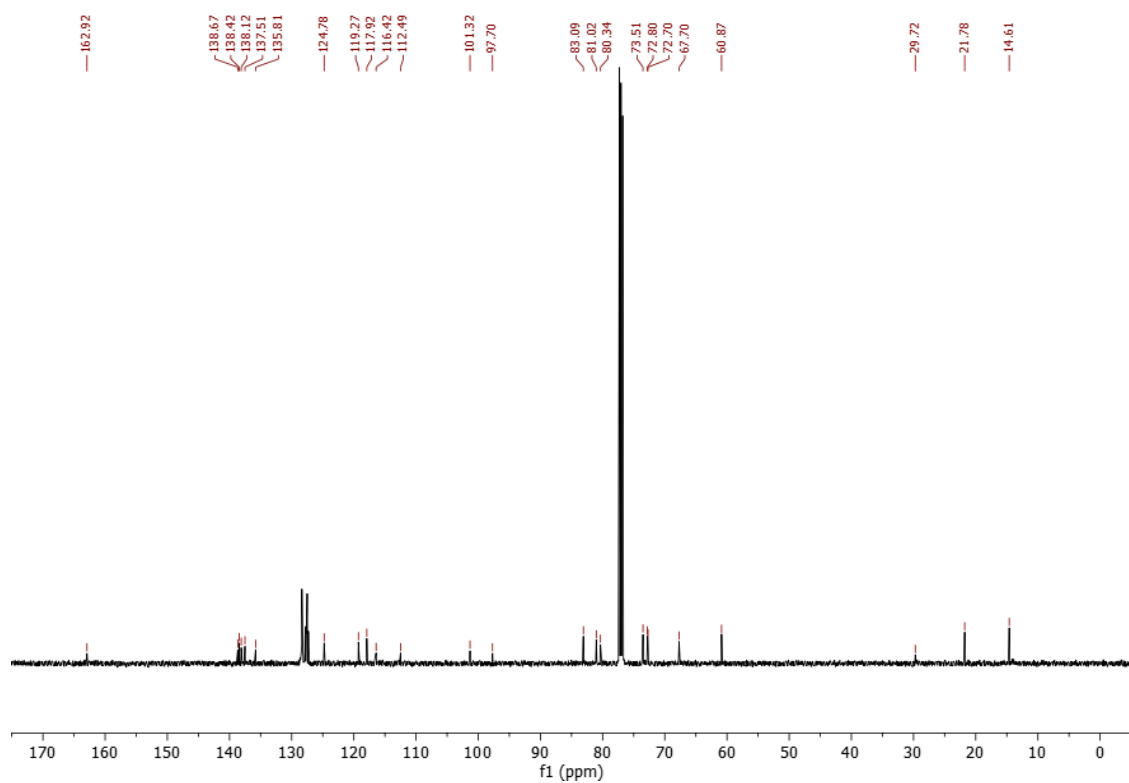


Figura A17: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) do composto 52d

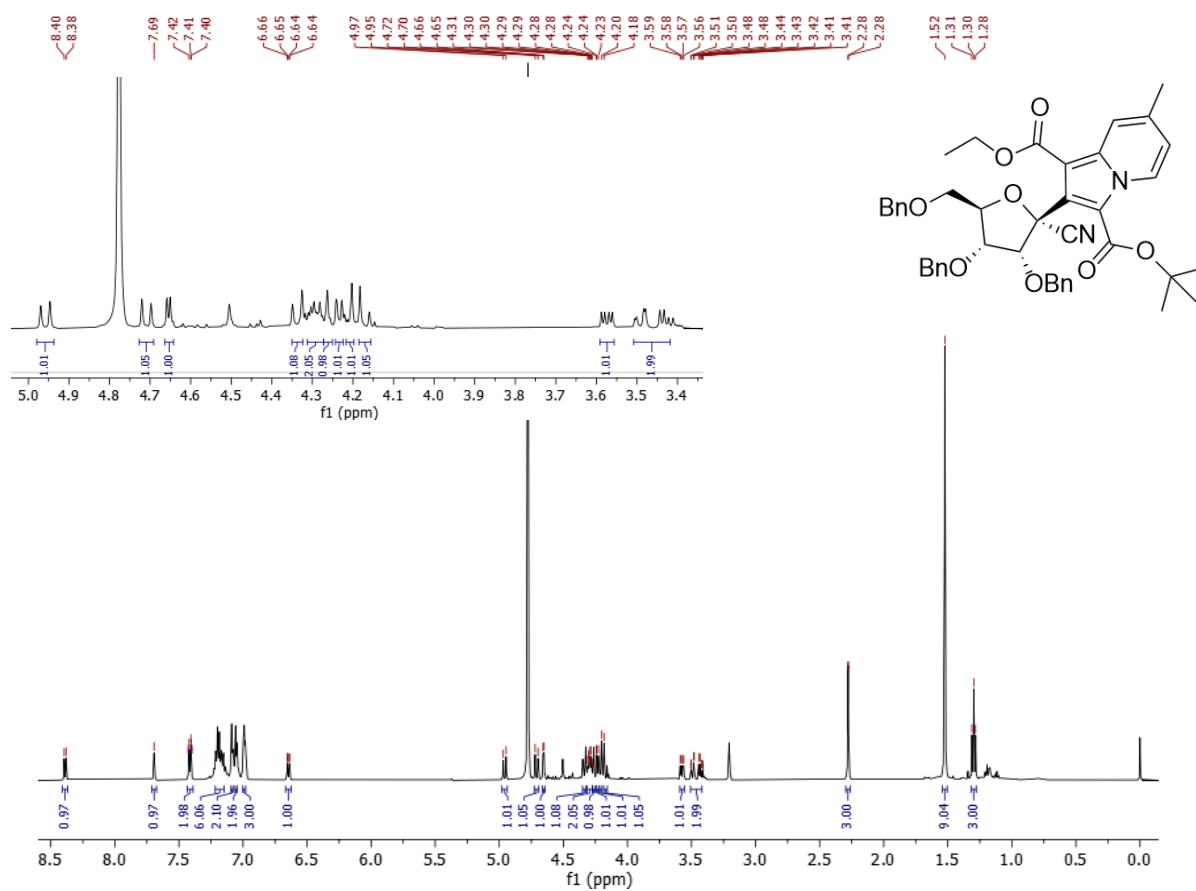


Figura A18: Espectro de ^{13}C RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto 52d

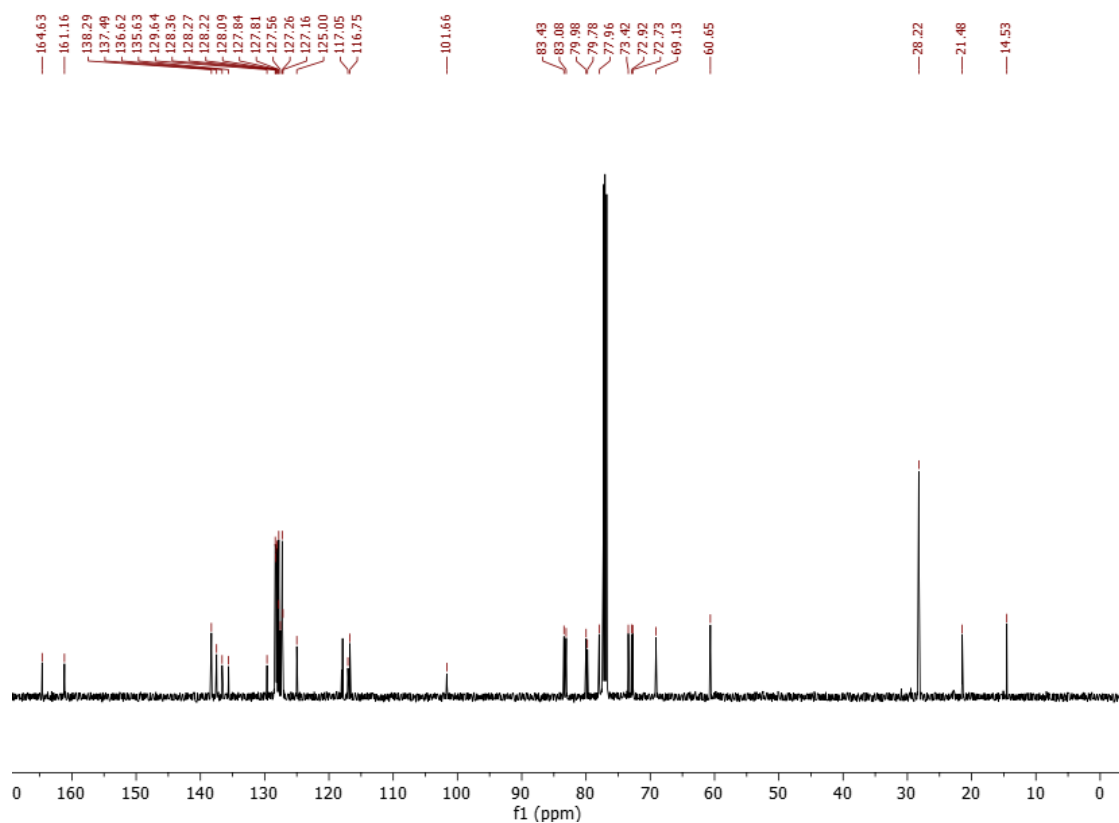


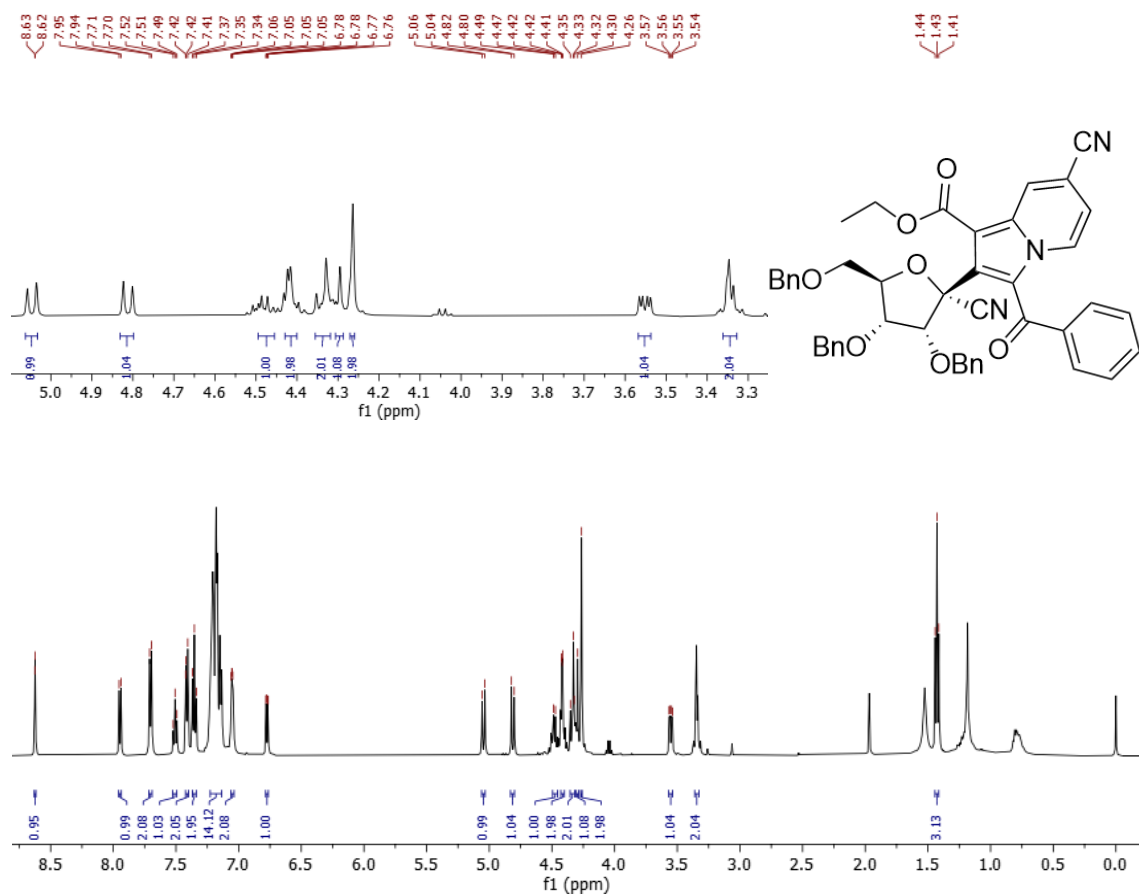
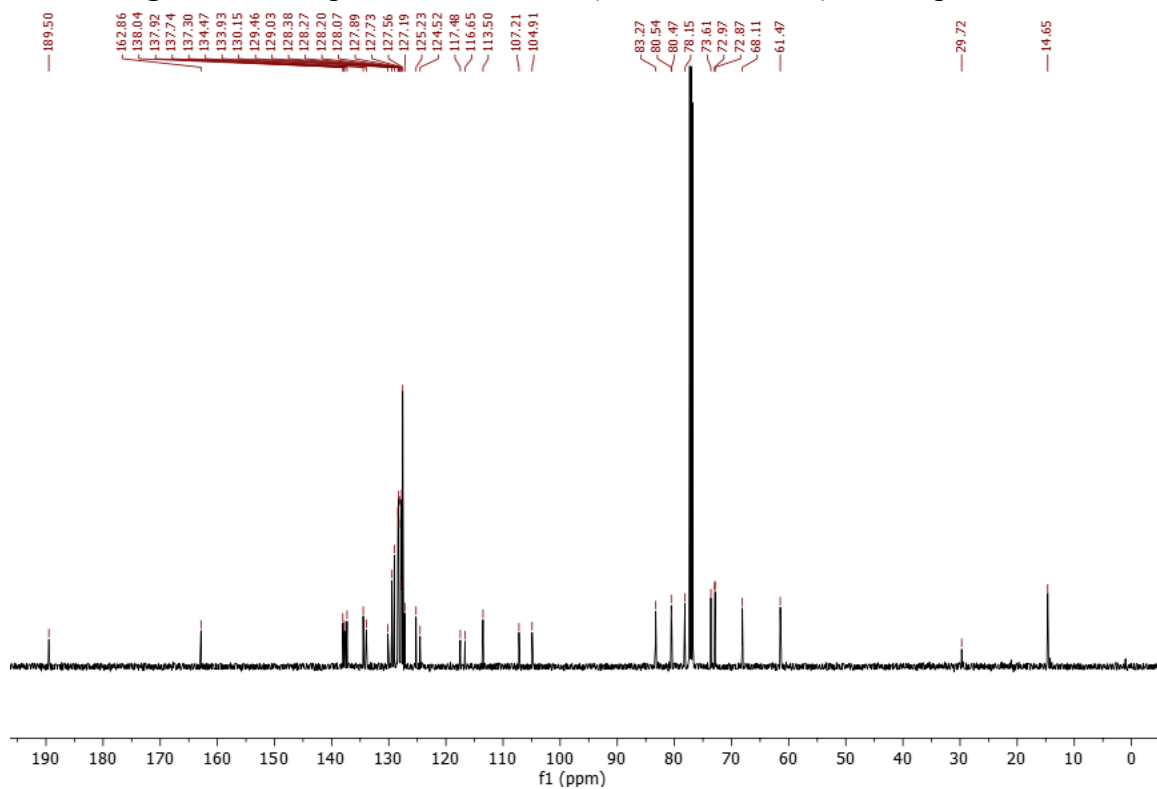
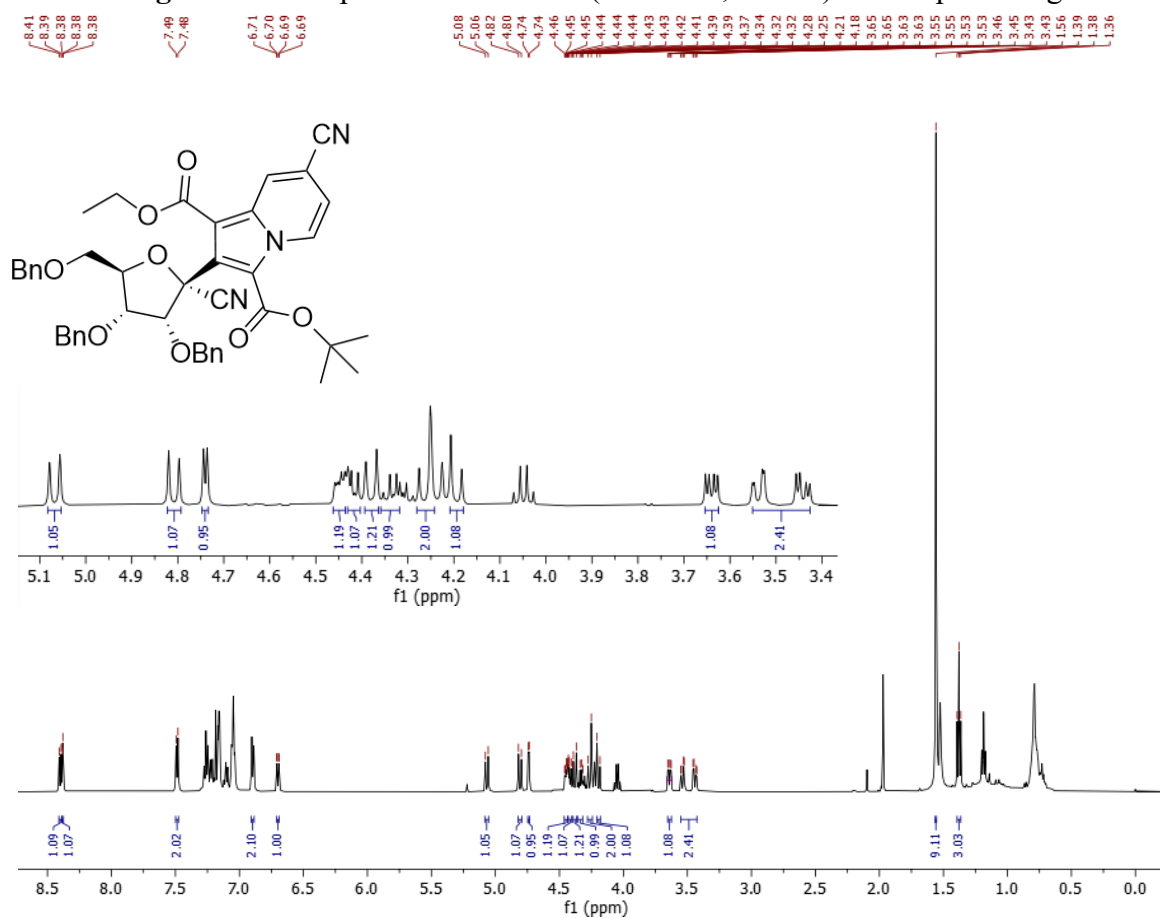
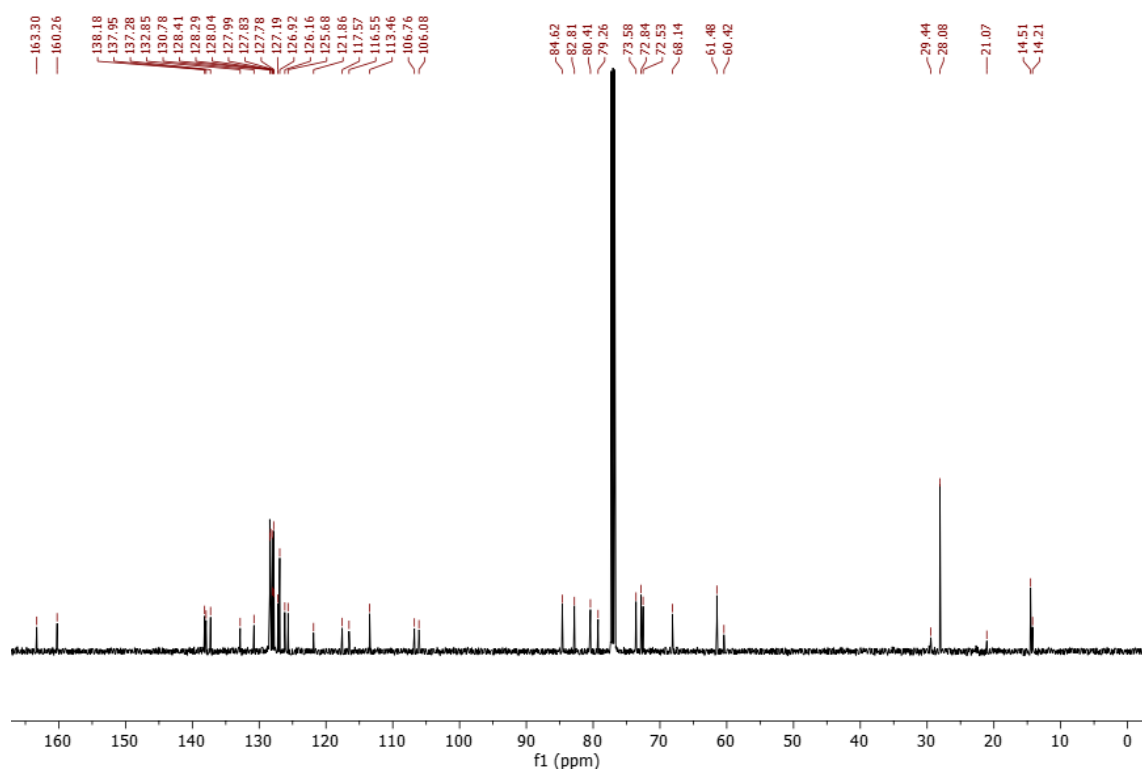
Figura A19: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto 52e**Figura A20:** Espectro de ^{13}C RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto 52e

Figura A21: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto 52g**Figura A22:** Espectro de ^{13}C RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto 52g

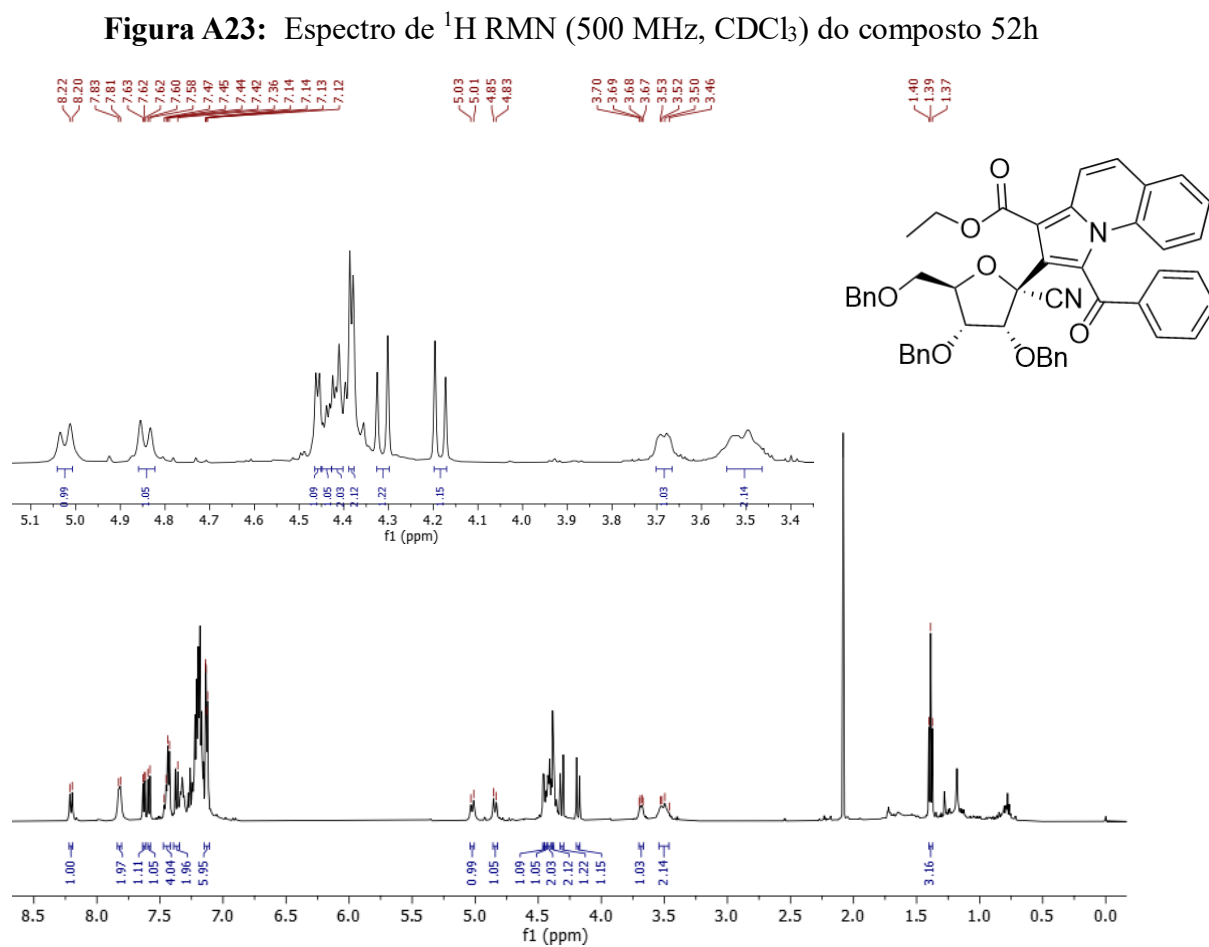


Figura A24: Espectro de ^{13}C RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto 52h

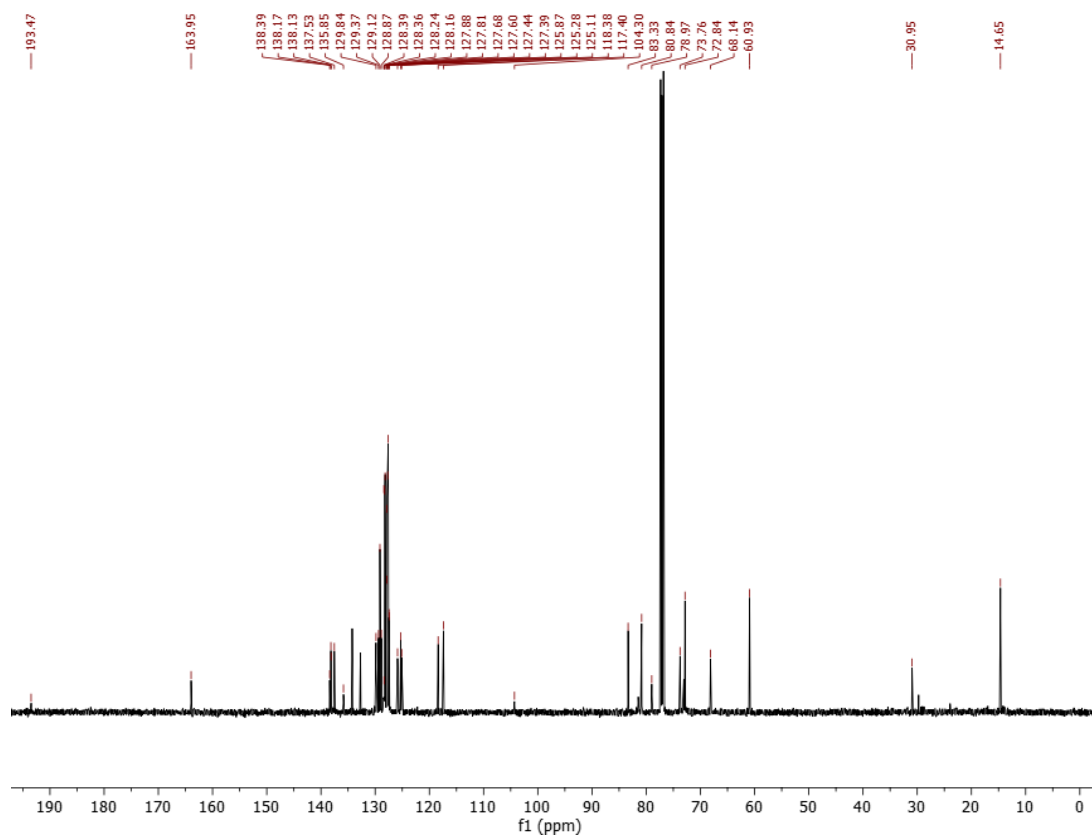


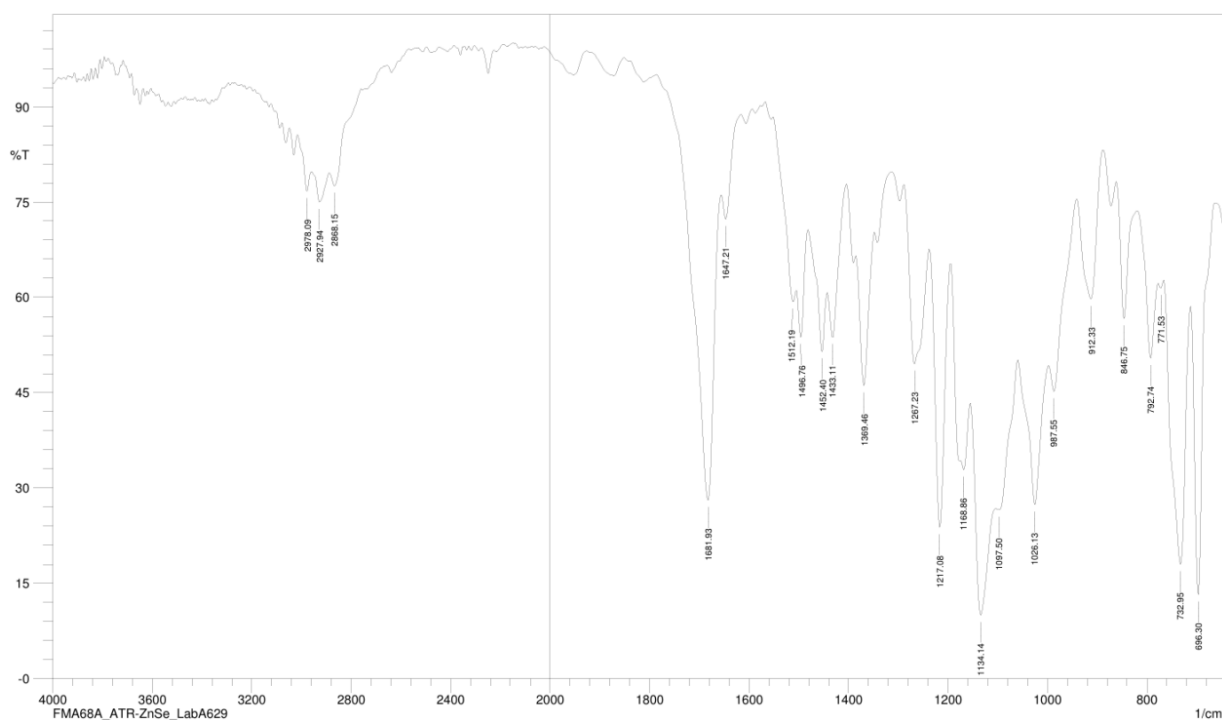
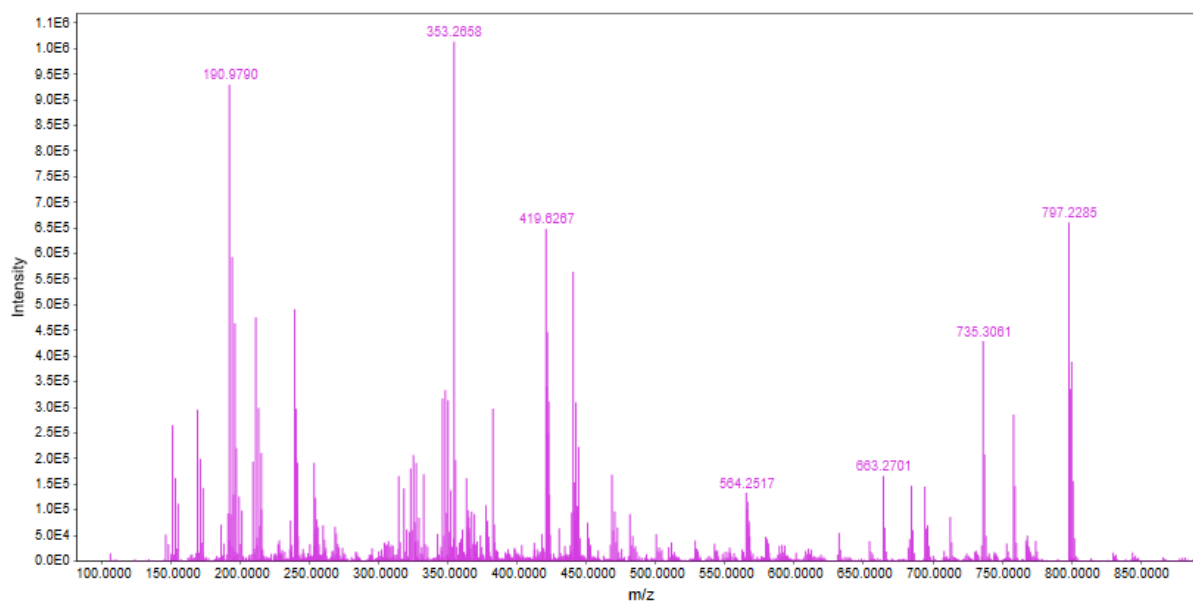
Figura A25: Espectro de FT-IR do composto 52d**Figura A26:** Espectro de HRMS do composto 52a

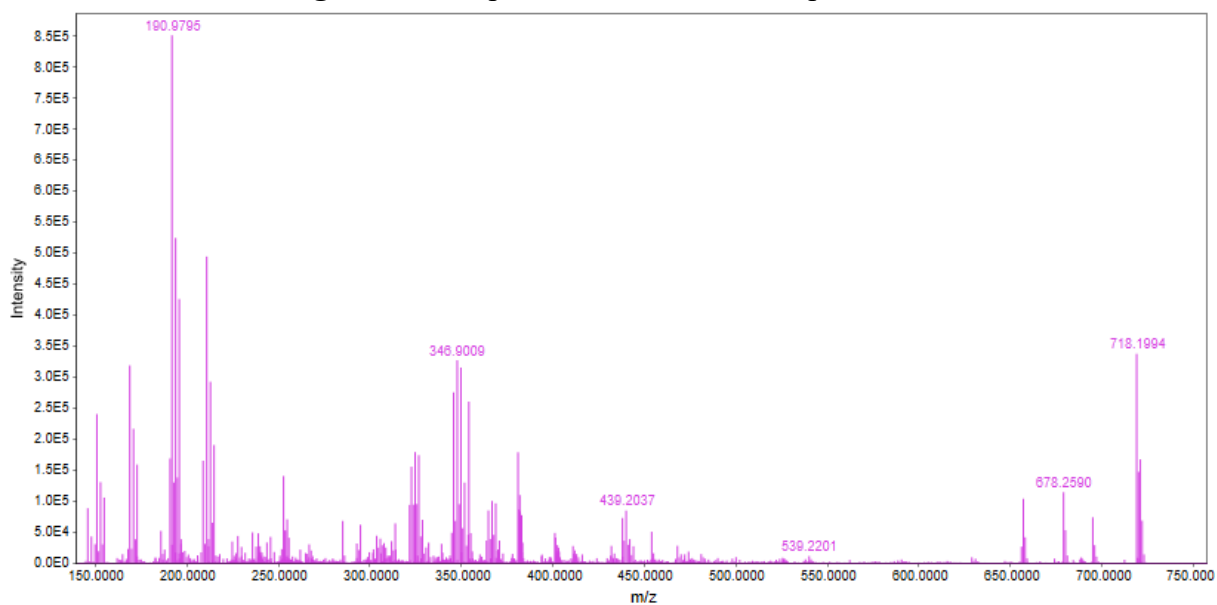
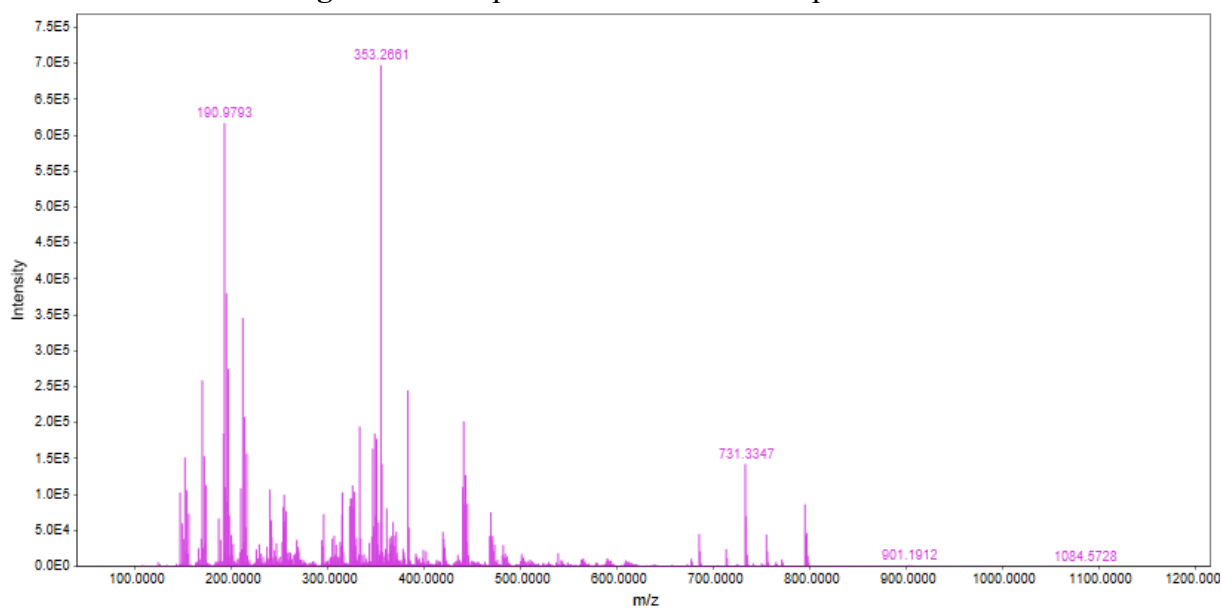
Figura A27: Espectro de HRMS do composto 52c**Figura A28:** Espectro de HRMS do composto 52d

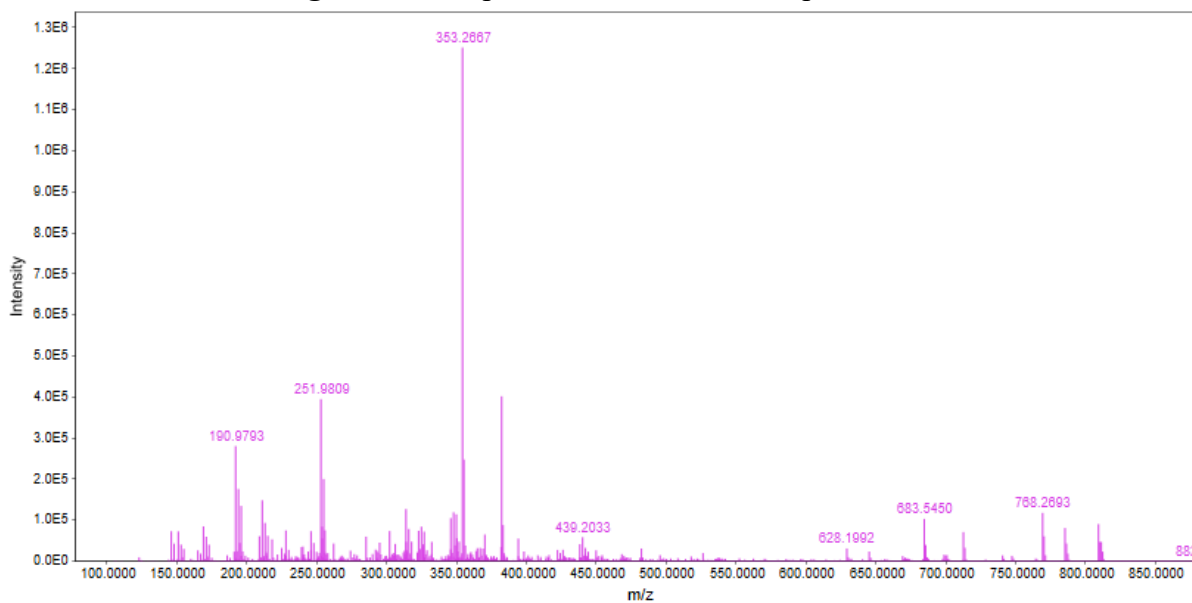
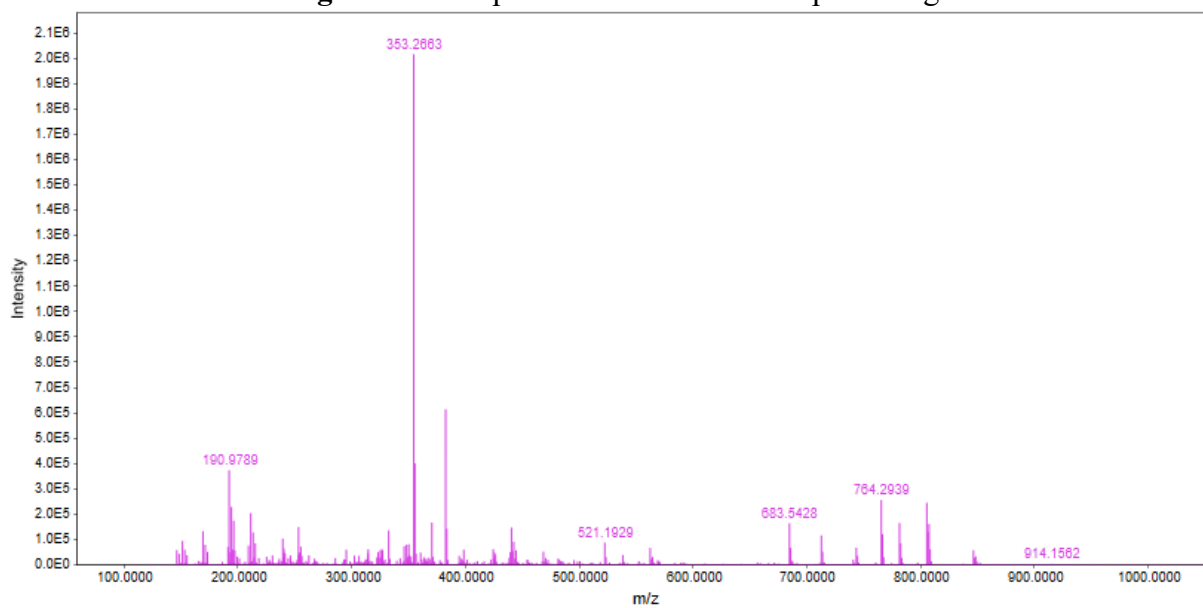
Figura A29: Espectro de HRMS do composto 52e**Figura A30:** Espectro de HRMS do composto 52g

Figura A31: Espectro de HRMS do composto 52h