

Síntese de um análogo de glicosamina-6-fosfato inibidor potencial de fosfoglicosamina mutase utilizando *click chemistry*.

Vitor L. S. Cunha¹ (PG), Lucas L. Franco² (PG), Ricardo J. Alves¹ (PQ)*.

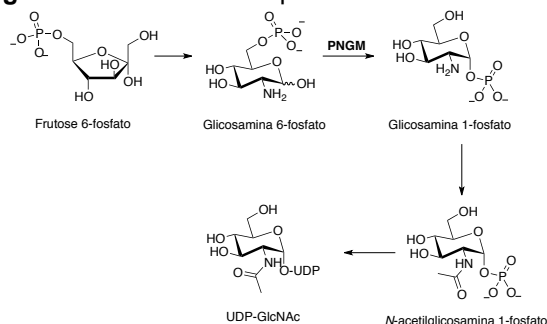
¹Departamento de Produtos Farmacêuticos – Faculdade de Farmácia, ²Departamento de Química – ICEx – Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte-MG. *dylancover@gmail.com

Palavras Chave: glicosamina 6-fosfato, fosfoglicosamina mutase, *click chemistry*

Introdução

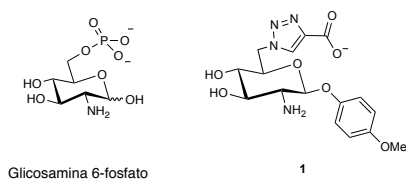
A busca de novos alvos moleculares para a ação de antibacterianos é de grande importância considerando-se o fenômeno de resistência aos fármacos utilizados atualmente na clínica.¹ A enzima fosfoglicosamina mutase (PNGM) catalisa a conversão de glicosamina-6-fosfato em glicosamina-1-fosfato, uma das etapas da formação do precursor de peptídeoglicano da parede celular UDP-*N*-acetilglicosamina, UDP-GlcNAc (**Figura 1**).² Inibidores dessa enzima possuem, portanto, potencial como agentes antibacterianos.

Figura 1. Biossíntese do precursor UDP-GlcNAc.



Com base no substrato da enzima, o composto **1** (**Figura 2**) foi planejado, em que o grupo fosfato foi substituído por um anel triazólico contendo um grupo carboxila, de forma a mimetizar a carga negativa do grupo fosfato. A presença do grupo arila em C-1 deve contribuir para interação com o sítio ativo da enzima, bem como aumentar o caráter lipofílico do análogo, melhorando suas propriedades farmacocinéticas.

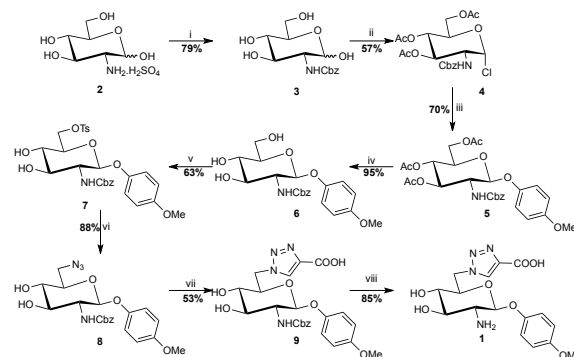
Figura 2. Comparação entre glicosamina 6-fosfato e o composto **1** sintetizado.



Resultados e Discussão

A síntese de **1** foi efetuada conforme mostrado na **Figura 3**. Inicialmente o sulfato de glicosamina (**2**) foi convertido no derivado 2-benziloxicarbonilamino **3**, que, por reação com cloreto de acetila, forneceu o cloreto de glicosila **4**. Glicosilação do *p*-metoxifenol com **4** forneceu o glicosídeo protegido **5**, que foi desacetilado na etapa subsequente, obtendo-se **6**. Tosilação regioselectiva de **6** forneceu o tosilato **7** que, por reação de S_N2 com azida de sódio, forneceu o derivado 6-azido **8**. Reação *click* de **8** com ácido propiônico forneceu o triazol **9**. Remoção subsequente do grupo benziloxicarbonila levou à obtenção de **1**.

Figura 3. Esquema de síntese do composto **1**.



i: 1) NaHCO₃/H₂O; 2) CbzCl; ii: AcCl; iii: 4-metoxifenol, K₂CO₃, PEG-4000, CH₃CN; iv: KOH/MeOH, 0 °C; v: TsCl, py; vi: NaN₃, *N*-metilpirrolidona, 70 °C; vii: ácido propiônico, CuSO₄·5H₂O, ascorbato de sódio, THF/H₂O; viii: 1) KOH, MeOH/DMSO, 60 °C; 2) HCl/H₂O

Os produtos obtidos foram caracterizados por espectrometria na região do infravermelho e de ressonância magnética nuclear.

Conclusões

O composto planejado foi obtido com sucesso em uma rota de 8 etapas e será utilizado em ensaios biológicos para a avaliação da capacidade de inibição enzimática e atividade antibacteriana.

Agradecimentos

FAPEMIG, CAPES e CNPq.

¹ Levy, S.; Breithaupt, H. *EMBO reports* **2014**, *15*, 127.

² Mehra-Chaudhary, R.; Mick, J.; Beamer, L. J. *Journal of Bacteriology* **2011**, *193*, 4081.