

Síntese de Tetrazóis a partir do α -D-Glicopiranosídeo de Metila

Mara Rubia C. Couri¹(PG)*, Inácio Luduvico¹(PG), Leandro J. dos Santos¹(PG), Rosemeire B. Alves¹(PQ), Maria Auxiliadora F. Prado²(PQ), Rossimiriam P. F. Gil¹ (PQ)

mrcouri@yahoo.com.br

¹Departamento de Química-ICEx, Universidade Federal de Minas Gerais CEP.: 31.27.901, Belo Horizonte-MG, Brasil

²Departamento de Química Farmacêutica-Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais CEP.: 31270-901, Belo Horizonte-MG, Brasil

Palavras Chave: tetrazol, carboidrato e substituição

Introdução

Tetrazol é um sistema heterocíclico, considerado bioisótero não-clássico da função carboxílica em moléculas biologicamente ativas¹. Por esse motivo, o grupo tetrazólico vem despertando crescente interesse na síntese de novos fármacos. Atualmente, um alto percentual de substâncias do arsenal terapêutico pertence à classe dos heterociclos, dentre eles encontram-se três tetrazóis: o Losartan e o Valsartan (anti-hipertensivos) e o Pranlukast (antiasmático)². Alguns derivados tetrazólicos têm sido preparados a partir de carboidratos e têm sido utilizados como inibidores de glicosidase. Encontram-se também descritos na literatura inúmeros trabalhos de síntese de tetrazóis, os quais demonstraram atividades biológicas, tais como: ação sobre o Sistema Nervoso Central, antibiótica, anti-inflamatória, dentre outras². Assim, considerando que tetrazóis são potenciais agentes bioativos, descreve-se neste trabalho a obtenção de três compostos tetrazólicos inéditos a partir do α -D-glicopiranosídeo de metila.

Resultados e Discussão

A estratégia utilizada para a obtenção dos tetrazóis **6**, **7** e **8** envolveu a alquilação em meio básico dos tetrazóis comerciais **I** e **II** (Figura 1) com o intermediário **5** (Esquema 1).

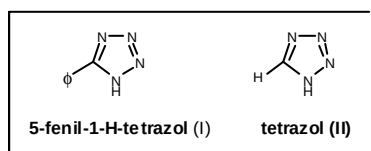
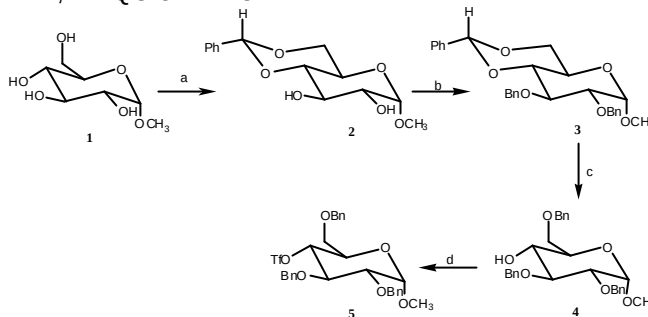


Figura 1

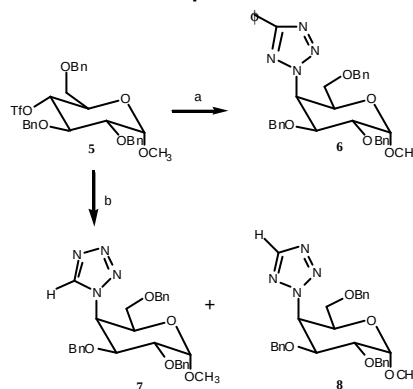
O intermediário **5**³ foi obtido em quatro etapas envolvendo reações clássicas da química de carboidratos (Esquema 1). O triflato **5**, por sua vez, após reação de substituição nucleofílica⁴ em C-4 com os tetrazóis **I** e **II** (Figura 1) conduziu aos compostos desejados **6**, **7** e **8** (Esquema 2). Todos os produtos inéditos foram devidamente identificados por meio de

seus espectros de RMN de ¹H, ¹³C, DEPT, COSY ¹H x ¹H, HMQC e HMBC.



a) Benzaldeído, ZnCl₂, t.a., 3h, 80%; b) NaOH(aq), [n-Bu₄N⁺Br], BnBr, CH₂Cl₂ t.a., 72h, 90%; c) NaBH₃CN, HCl, THF anidro, t.a., 5min., 90%; d) (F₃CSO₂)₂O, piridina anidra, CH₂Cl₂ anidro, t.a., 5h, 93%.

Esquema 1



a) 5-fenil-1-H-tetrazol (I), K₂CO₃, acetona anidra, t.a., 72h, 83%; b) tetrazol (II), K₂CO₃, acetona anidra, t.a., 5h, 20% (7), 32% (8).

Esquema 2

Conclusões

Neste trabalho foram obtidos três derivados tetrazólicos inéditos **6**, **7** e **8**. A alquilação nas posições 1 e 2 do tetrazol **I** foi possível devido à existência de tautomerismo no anel tetrazólico, porém, neste trabalho não foi detectado o tautômero referente ao 5-fenil-1-H-tetrazol.

Agradecimentos

Ao CNPq pelo suporte financeiro.

¹ Herr, R.J. *Bioorg. & Med. Chemistry* **2002**, 19, 947.

² Pedrosa, M.T.C. *Tese de Doutorado*. UFMG. 2003.

³ Barette, E.; Goodman, L. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 176.

⁴ Harfenist, M.; Heuser, D.J.; Joyner, C.T.; Batchelor, J.F.; White, H.L. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1857.