

Estudo visando a síntese de aza-açúcar biologicamente ativo

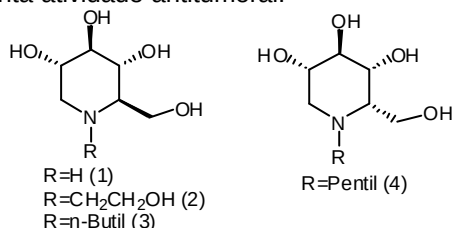
Rodrigo Nogueira Agum (AG)*, Edmilson José Maria (PQ) e Carlos Roberto Ribeiro Matos (PQ)

Laboratório de Ciências Químicas – CCT, Universidade Estadual do Norte Fluminense, Avenida Alberto Lamego 2000, 28013-602, Campos dos Goytacazes, RJ. (e-mail: roagum@gmail.com)

Palavras Chave: Inibidores de Glicosidase, deoxinojirimicina

Introdução

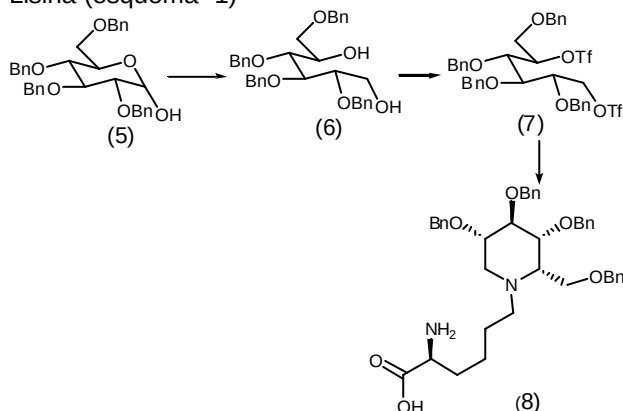
Aza-açúcares compõem uma classe de compostos com variado poder terapêutico, combatendo infecções virais, câncer, atuando no tratamento do diabetes não dependente de insulina e de algumas desordens genéticas. Seu mecanismo de atuação é através da inibição de enzimas tipo glicosidase, responsáveis por uma gama de processos anabólicos e catabólicos. Como exemplos de aza-açúcares utilizados pela indústria farmacêutica podem ser citados dois derivados da deoxinojirimicina (**1**) o Miglitol (**2**), utilizado em diabetes Mellitus, e o Zavesca (**3**), indicado para doença hereditária Gauche tipo I. Um epímero da deoxinojirimicina (**4**) apresenta atividade antitumoral.



O objetivo deste trabalho é realizar uma rota de síntese do epímero da deoxinojirimicina, inserindo uma parte de aminoácido ao aza-açúcar, para futuros ensaios frente as glicosidases.

Resultados e Discussão

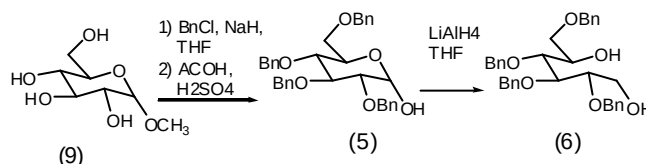
Para a síntese do aza-açúcar será empregada uma dupla reação de substituição nucleofílica no intermediário **7**, usando como nucleófilo butilamina e Lisina (esquema 1)



Esquema 1 - Rota de síntese do aza-açúcar

Para a síntese do 2,3,4,6-tetra-O-benzilglicopiranosídeo (**5**) foi empregado como material de partida o glicopiranosídeo de metila (**9**).

As hidroxilas livres de **9** foram protegidas com grupos benzilas, através do tratamento NaH em THF anidro, seguido da adição de cloreto de benzila fornecendo o derivado tetrabenzilado (**10**), em 97% de rendimento. A hidrólise de **10** com uma mistura de ácido acético e ácido sulfúrico formou, após adição de água, seguido de recristalização do 2,3,4,6-tetra-O-benzilglicopiranosídeo (**5**) em 70% de rendimento. A redução da substância **6** com hidreto de lítio e alumínio em THF, produziu o diol **6** com rendimento quantitativo (esquema 2)



Esquema 2

Nas hidroxilas do diol **6** foram inseridas grupos de saídas: mesilatos e triflatos. Para a síntese do dimesilato **11** foi realizado a reação com cloreto de mesila em piridina a 0 °C dimesilato com rendimento de 87%. Para a inserção do triflato foi realizado a reação do diol com anidrido trifluormetanosulfônico na presença de piridina e diclorometano à -20 °C. O di-triflato **7** foi obtido em rendimento quantitativo.

Os di-triflatos **7** e o dimesilatos estão sendo submetidos a reação com N-butilamina, e as condições experimentais estão sendo otimizadas. Posteriormente serão realizadas as reações com o aminoácido lisina.

Conclusões

Até o presente momento foi sintetizado o triflato **7** em 4 etapas a partir do glicopiranosídeo de metila com rendimento total de 68%.

Agradecimentos

UENF, FAPERJ e CNPq

¹ ASANO, Naoki. Glycobiology, vol. 13 No. 10, pp 93R – 104R, 2003.