

# Síntese de dissacarídeos glicosídicos e glicopeptídeos como potenciais substratos de *trans*-sialidase de *Trypanosoma cruzi* (TcTS)

Vanessa Leiria Campo<sup>1</sup> (PG)\*, Rob A. Field<sup>2</sup> (PQ), Ivone Carvalho<sup>1</sup> (PQ) (vlcampo@fcrfp.usp.br)

1. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP. Av. do Café S/N, CEP 14040-903, Ribeirão Preto - SP, Brazil.

2. Centre for Carbohydrate Chemistry, School of Chemical Sciences and Pharmacy, University of East Anglia, Norwich, NR47TJ, UK.

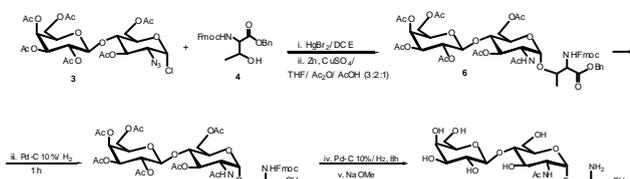
Palavras Chave: *Trypanosoma cruzi*, *trans*-sialidase, dissacarídeo glicosídico, glicopeptídeo

## Introdução

*T. cruzi* é incapaz de sintetizar ácido siálico e usa a enzima *trans*-sialidase (TcTS) para retirar este monossacarídeo de glicoconjugados do hospedeiro para sialilar moléculas aceptoras, como mucina-GPI, presentes na sua membrana plasmática<sup>1</sup>. Considerando a heterogenicidade das moléculas de mucina de *T. cruzi*, não existem compostos disponíveis que atuem como substratos glicopeptídicos sintéticos. Desta forma, este trabalho apresenta a síntese do dissacarídeo glicosídico aLacNAcThr **1** e do glicopeptídeo NH<sub>2</sub>(Thr)<sub>2</sub>-(aLacNAc)-(Thr)<sub>3</sub>-GlyOH **2** como potenciais substratos da enzima TcTS.

## Resultados e Discussão

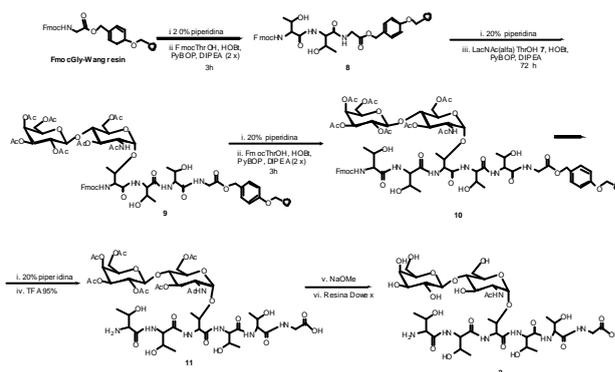
A reação de glicosilação do dissacarídeo aLacN<sub>3</sub>Cl **3** com o aminoácido treonina **4**, contendo os grupos protetores *N*-Fmoc (9-Fluorenilmetoxicarbonil) e *O*-Bn (COOBn) na presença de HgBr<sub>2</sub> (promotor) e 1,2-dicloroetano (solvente) durante 9h a 90°C<sup>2</sup> forneceu o produto aLacN<sub>3</sub>-FmocThrOBn **5** (60%), o qual foi submetido à acetilação reductiva para conversão ao derivado aLacNAc-FmocThrOBn **6** (65%). A etapa final de preparação de **6** para posterior acoplamento em cadeia peptídica envolveu a remoção do grupo éster *O*-Bn por meio de hidrogenação catalítica clássica (10% Pd-C/H<sub>2</sub>), fornecendo o produto **7** (85%) após 1h de reação. Com a finalidade de ser empregado em ensaios enzimáticos com TcTS, o composto **6** foi totalmente desprotegido; o aumento do tempo de reação de hidrogenólise de **7** para 8h conduziu à remoção do grupo *N*-Fmoc e a desproteção dos grupos *O*-Ac foi realizada na presença de solução de NaOMe 1M, sendo assim obtido o produto aLacNAcThr **1** (90%). (Esquema 1).



30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

## Esquema 1. Síntese dos compostos **6**, **7** e **1**.

A síntese do glicopeptídeo **2** em fase sólida foi realizada na presença dos reagentes de acoplamento PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tripirrolidino-fosfônio) e HOBt (1-hidroxi-benzotriazol), e da base DIPEA em DMF, estando representada no Esquema 2.



## Esquema 2 Procedimento de síntese em fase sólida do glicopeptídeo **2**.

Após *O*-desproteção das unidades de açúcar, o glicopeptídeo **2** foi purificado por CLAE utilizando coluna de fase reversa C18 semi-preparativa, sendo obtido com 35% de rendimento.

## Conclusões

O dissacarídeo glicosídico aLacNAcThr **1** e o glicopeptídeo NH<sub>2</sub>(Thr)<sub>2</sub>-(aLacNAc)-(Thr)<sub>3</sub>-GlyOH **2** obtidos por síntese em solução e por síntese em fase sólida foram caracterizados pelas análises de RMN <sup>1</sup>H e ESI-MS, e estão sendo empregados em ensaios enzimáticos com a enzima TcTS.

## Agradecimentos

Os agradecimentos vão para a FAPESP e CAPES pelo suporte financeiro.

<sup>1</sup> Previato, L M.; Previato, J.; Jones, C.; Xavier, M. T. and Travassos, L R. *J. Biol. Chem.*, **1995**, 270, 7241.

<sup>2</sup> Carvalho, I.; Scheuerl S. L.; Kartha K. P R.; Field R. A. *Carbohydr. Res.*, **2003**, 338, 1039-1043.