

## Síntese de inibidor potencial de glicosamina-6-fosfato sintase derivado de D-arabinose.

Renato M. Ribeiro Viana (PG), Maria Auxiliadora Fontes Prado (PQ), Ricardo José Alves (PQ)\*

ricardodylan@farmacia.ufmg.br

Laboratório de Química Farmacêutica - Faculdade de Farmácia da UFMG.

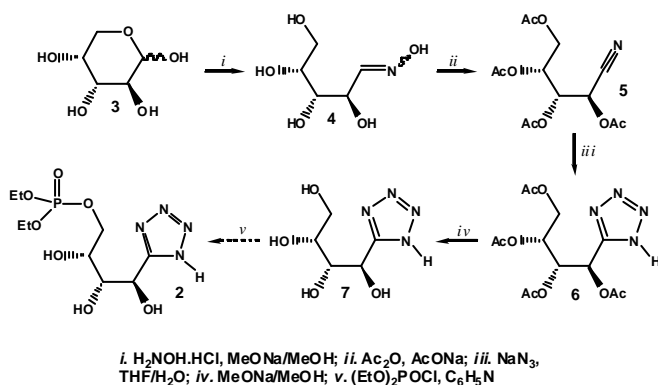
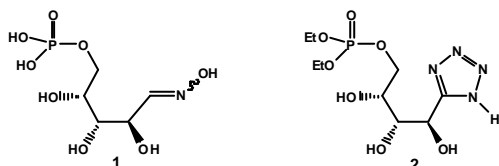
Avenida Antonio Carlos, 6627. Campus Pampulha. CEP 31270-901. Belo Horizonte - MG

Palavras Chave: glicosamina-6-fosfato sintase, antifúngicos, D-arabinose

### Introdução

Nas últimas décadas, a medicina vem se deparando com um aumento considerável do número de casos de infecções fúngicas, devido à maior sobrevivência de pacientes imunodeprimidos. O arsenal terapêutico conta com limitadas opções de agentes antifúngicos, que apresentam sérias restrições, como toxicidade alta. Recentemente, a enzima glicosamina-6-fosfato sintase, responsável pela primeira etapa da via biossintética da quitina, tem sido estudada como potencial alvo molecular para agentes antifúngicos. A deleção do gene que codifica essa enzima provou ser letal para as células fúngicas.<sup>1</sup> Derivados da D-arabinose substituídos em C-1 e fosforilados em C5 se mostraram inibidores dessa enzima, dando destaque para *E,Z*-D-arabinose 5-fosfato oxima (**1**).<sup>2</sup>

Tendo isso em mente propôs-se a síntese de um derivado da D-arabinose modificada em C-1 e fosforilada em C-5 (**2**), análogo de **1**, para avaliação de sua atividade antifúngica.



i.  $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{MeONa}/\text{MeOH}$ ; ii.  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{AcONa}$ ; iii.  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ ; iv.  $\text{MeONa}/\text{MeOH}$ ; v.  $(\text{EtO})_2\text{POCl}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$

Para a síntese de **2** propôs-se o esquema de síntese apresentado abaixo:

Para obtenção do derivado planejado, a D-arabinose **3** foi convertida em sua oxima **4** por reação com cloridrato de hidroxilamina em metóxido de sódio/metanol com rendimento de 52%. A nitrila **5** foi obtida por desidratação da oxima **4** com consequente peracetilação do carboidrato utilizando-se anidrido acético e acetato de sódio a 100 °C, com rendimento de 41%. O grupo nitrila do derivado **5** foi convertido a anel tetrazol por reação de cicloadição 1-3 dipolar, utilizando-se azida de sódio, cloreto de amônio e mistura THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , a 50 °C. O produto foi obtido com rendimento de 43% após cristalização. A remoção dos grupos protetores de **6** foi realizada por transesterificação, utilizando-se metóxido de sódio em metanol. O produto **7** foi obtido com 93 % de rendimento. Para a síntese do derivado **2**, procedeu-se à fosforilação regioselectiva da hidroxila de C-5 de **7** com cloreto de dietilfosforila em piridina a 0 °C. Após elaboração da reação obteve-se um sólido que, pela análise de seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e subespectro DEPT135, concluiu-se ser o produto **2** em mistura com material de partida **7**, na proporção de 1:1. Dificuldades na purificação impossibilitaram o isolamento de **2** até o presente momento.

### Conclusões

O derivado modificado em C1 e fosforilado em C5 proposto **2** foi sintetizado e sua purificação está sendo otimizada para realização de posterior avaliação de atividade antifúngica.

### Agradecimentos

CNPq, FAPEMIG

<sup>1</sup> Milewski, S. *Biochimica et Biophysica Acta*. **2002**, 1597, 173-192.

<sup>2</sup> Camus, C.; Badet-Denisot, M.; Badet, B. *Tetrahedron Letters*. **1998**, 39, 2571-2572..

### Resultados e Discussão