

## 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 Fármacia da UFMG.

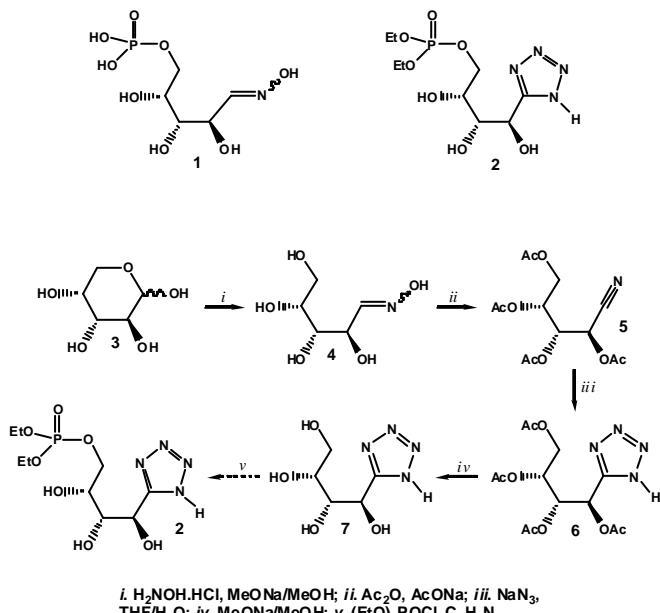
Avenida Antonio Carlos, 6627. Campus Pampulha. CEP 31270-901. Belo Horizonte - MG

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 sobrevida 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 C5 (2), análogo de 1, para avaliação de sua atividade antifúngica.



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/H<sub>2</sub>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 regiosseletiva 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 <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>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