

Síntese de glicosídeos diazido derivados da *N*-acetilglicosamina como potenciais agentes antifúngicos

Rozângela Magalhães Manfrini (PG)¹, Luiz Carlos Alves Faria (IC)², José Dias de Souza Filho (PQ)¹, Maria Auxiliadora Fontes Prado (PQ)², Ricardo José Alves (PQ)^{2*}

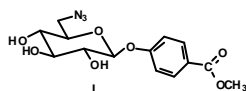
*ricardodylan@farmacia.ufmg.br

1- Departamento de Química - Universidade Federal de Minas Gerais, 2- Laboratório de Química Farmacêutica - Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais

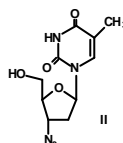
Palavras Chave: *N*-acetilglicosaminidase, inibidores, antifúngicos

Introdução

As micoses, infecções causadas por fungos são em sua maioria oportunistas, podendo ser superficiais (pele) ou profundas (órgãos)¹. O arsenal terapêutico é restrito em fármacos com antifúngicos e de maneira geral, estes podem acarretar efeitos colaterais graves^{1,2}. Em vista do exposto, fica evidente que a busca de novos fármacos como atividade antifúngica é de grande importância. Análogos da *N*-acetilglicosamina são potenciais inibidores de hexosaminidases e *N*-acetilglicosaminil-transferases, enzimas que participam da biossíntese de quitina², importante constituinte da membrana de fungos. A



obtenção de inibidores enzimáticos por substituição de grupos hidroxila por grupos azido em derivados de carboidratos, como **1** e **II**⁴, é relatada na literatura. Neste trabalho é descrita a síntese dos glicosídeos derivados de *N*-acetilglicosamina O-mesilados em C-4 e C-6 **5** e **6** e sua reação com azida de sódio, com

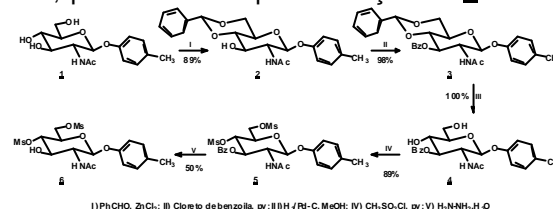


vistas à avaliação da influência do substituinte em C-3 na formação de derivados diazido, inibidores potenciais de hexosaminidases e *N*-acetilglicosaminil-transferases.

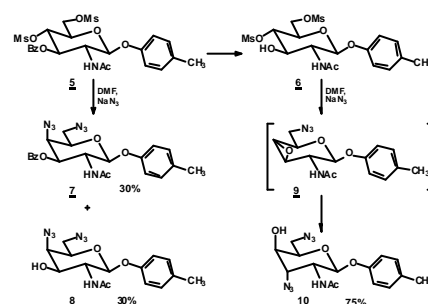
Resultados e Discussão

O glicosídeo **5** foi obtido a partir do *N*-acetilglicosaminídeo de 4-metilfenila (**1**)⁵ em quatro etapas de síntese (Figura 1), a saber: proteção das hidroxilas de C-4 e C-6 na forma de acetal benzilidênico; benzoilação da hidroxila de C-3; remoção do acetal benzilidênico e mesilação das hidroxilas de C-4 e C-6. O glicosídeo **6** foi obtido por remoção do grupo protetor em C-3 de **5**. A reação de **5** com azida de sódio em DMF a 90°C, forneceu os

derivados 4,6-diazido de série *D*-galacto **7** e **8** por substituição nucleofílica do tipo S_N2. Quando **6** foi submetido às mesmas condições de reação, o único produto isolado foi o derivado 3,6-diazido de série *D*-gulo **10**, cuja obtenção pode ser explicada pela formação do intermediário epóxido (**9**), seguida da reação de abertura regioseletiva deste (Figura 2). Assim, pode-se inferir que na reação de **5** com azida



de sódio, a hidrólise do grupo benzoato de C-3



ocorreu a partir de **7** e não de **5**.

Figura 1. Esquema de síntese de **5** e **6**.

Figura 2. Esquema de síntese de **7**, **8** e **10**.

Conclusões

Os derivados diazido **8** e **10**, inibidores potenciais de hexosaminidases e *N*-acetilglicosaminil-transferases foram obtidos com rendimento de 30% e 75%, respectivamente, por reação de **5** ou **6** com azida de sódio.

Agradecimentos

FAPEMIG, CNPq

¹ Georgopapadakou, N. H. *Current Opinion in Microbiology*. 1998, 1, 557.

² Horsch, M., Mayer, C., Sennhauser, U. D.M. *Pharmacol. Ther.* 1997, v. 76, p. 187-218.

³ Magalhães, R. Síntese de 6-azido-6-desoxi-β-D-glicopiranosídeo de arila e investigação de sua atividade inibitória de beta-

glicosidases. Dissertação, Belo Horizonte, Universidade Federal de Minas Gerais, 2000, 147 p.

⁴ Souza, M. V. N., Almeida, M. V. *Química Nova*. 2003, v. 26, N^o 3, 336-372.

⁵ Roy, R.; Tropper, F. D. *Can. J. Chem.* 1991, 69, 817.