

“Click Chemistry”: Síntese de derivado triazolo-glicosídico com potencial atividade antiglicosidase

Adriane da Silveira Gomes (PG), Ivone Carvalho (PQ)*; carronal@usp.br

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP, Av. do Café s/n, Ribeirão Preto, CEP 14040-903

Palavras chave: “Click Chemistry”, cicloadição [3+2], 1,2,3-triazol, inibidor de glucosidase

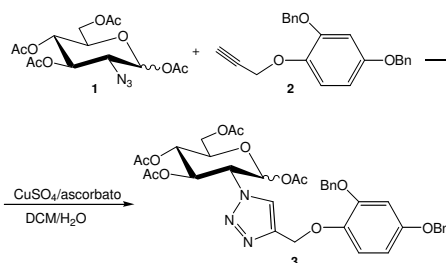
Introdução

Glucosidases são enzimas que catalisam a clivagem de ligações glicosídicas de oligossacarídeos ou glicoconjugados. Estas enzimas exercem funções importantes em diversos processos bioquímicos, incluindo o reconhecimento celular em doenças inflamatórias, resposta imune, metástase tumoral e infecções virais e bacterianas^{1,2}. Derivados aza-heterocíclicos de cinco membros polissubstituídos são, reconhecidamente, potentes inibidores de glicosidase³. Dando continuidade à preparação de potenciais carbacúcares e pseudo-dissacarídeos, o presente trabalho descreve a síntese de derivado triazolo-glicosídico **3**, com cadeia lateral contendo grupo di-*O*-benziloxi-fenílico, conectado à unidade de carboidrato via grupo 1,2,3-triazol. A presença deste sistema heterocíclico, como bioisômero do grupo azido, pode fornecer produtos com menor toxicidade, maior solubilidade e interação no sítio ativo da enzima α -D-glucosidase de *Saccharomyces cerevisiae*.

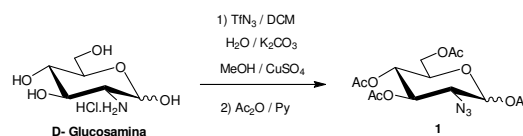
Resultados e discussão

O correspondente 1,4-dissubstituído 1,2,3-triazol **3** foi obtido pela reação de cicloadição [3+2] entre o azido-açúcar protegido **1** e o derivado acetilênico-arílico **2** em condições brandas na presença de Cu(I). O emprego desta metodologia, conhecida como “Click Chemistry”^{6,7} forneceu o produto inédito **3** em 36% de rendimento, conforme mostrado no Esquema 1. Nestes experimentos, 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-azido-2-desoxi-D-glucopiranosose **1** foi preparado a partir do reagente comercial, cloridrato de glucosamina, o qual foi tratado com triflato de azida, gerado *in situ*, e íon bivalente de cobre, via reação de diazotransferência, e peracetilado na presença de anidrido acético e piridina, esquema 2. O composto **1** foi obtido com rendimento de 89%, sendo a proporção entre os isômeros α/β de 1:2. A desproteção do produto **3** está sendo realizada e os resultados dos ensaios de atividade antiglicosidase serão apresentados. Adicionalmente, novos derivados triazolo-glicosídicos estão sendo

preparados, explorando a posição anomérica para inserção do grupo triazol.



Esquema 1. Síntese do derivado triazolo-glicosídico **3**, como potencial inibidor de glucosidase.



Esquema 2. Síntese do intermediário **1**, via reação de diazotransferência e peracetilação dos grupos hidroxílicos.

Conclusão

A reação em uma etapa, envolvendo “Click Chemistry” foi eficiente para gerar o produto 1,4-dissubstituído 1,2,3-triazol **3**, o qual será empregado em ensaios de atividade antiglicosidase. Esta metodologia será empregada na obtenção de novos derivados com grande diversidade química, contendo unidades de mono- ou dissacarídeos.

Agradecimentos

Os autores agradecem a FAPESP pela Bolsa de doutorado e Auxílio à Pesquisa.

- ¹ Melo, E. B.; Gomes, A. S.; Carvalho, I. *Tetrahedron* **2006**, 62, 10277.
- ² Chittaboina, S.; Xie, F.; Wang, Q. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2331.
- ³ Péron, R.; Ferrières, V.; García-Moreno, M. I.; Mellet, C. O.; Duval, R.; Fernández, G.; Plusquellec, D. *Tetrahedron* **2005**, 61, 9118.
- ⁴ Melo, E. B.; Carvalho, I. *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 361.
- ⁵ Carvalho, I.; Haines, A. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 13, 1795.
- ⁶ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.
- ⁷ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.