

Síntese de Aza-açúcar Piperidínico Como Potencial Inibidor de α e β -Glicosidases

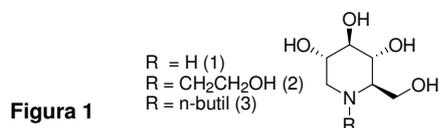
Rodrigo Nogueira Agum (PG)*, Edmilson José Maria (PQ) e Carlos Roberto Ribeiro Matos (PQ)

Laboratório de Ciências Químicas – CCT, Universidade Estadual do Norte Fluminense, Avenida Alberto Lamego 2000, 28013-602, Campos dos Goytacazes, RJ. (e-mail: roagum@gmail.com)

Palavras Chave: Inibidores de Glicosidase, desoxinojirimicina

Introdução

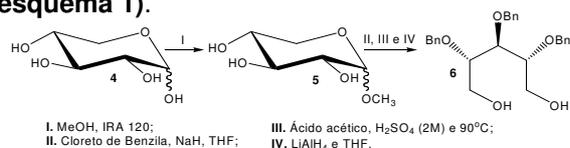
Aza-açúcares compõem uma classe de substâncias com diversos potenciais terapêuticos, combatendo infecções virais, câncer, atuando no tratamento de diabetes não dependente de insulina e de algumas desordens genéticas. Como exemplos de aza-açúcares utilizados pela indústria farmacêutica podem ser citados dois derivados da desoxinojirimicina (**1**); o Miglitol (**2**), utilizado em diabetes Mellitus, e o Zavesca (**3**), indicado para doença hereditária Gauche tipo I¹ (**figura 1**)



O presente trabalho tem como objetivo realizar a síntese de aza-açúcar derivado da D-Xilose (**4**), utilizando dupla oxidação do diol (**6**) seguido de aminação reductiva.

Resultados e Discussão

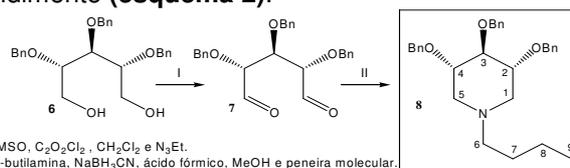
Inicialmente a hidroxila anomérica da D-Xilose (**4**) foi protegida com um grupo metílico, formando o composto **5**, como uma mistura anomérica. Através de resultados de RMN (mapa de correlação heteronuclear HMBC) pode-se afirmar que o composto sintetizado tratava-se de um anel piranosídico. As hidroxilas livres de **5** foram protegidas com grupos benzilas, através do tratamento NaH em THF anidro, seguido da adição de cloreto de benzila fornecendo o derivado benzilado. Na etapa III retirou-se o grupo metílico através de hidrólise com uma mistura de ácido acético e solução de ácido sulfúrico (2M) formando, após adição de água, a substância cristalina 2,3,5-tri-O-benzilxilopiranosídeo. Essa substância foi reduzida com hidreto de lítio e alumínio em THF, produzindo o xilitol (**6**) com rendimento quantitativo (**esquema 1**).



Esquema 1

O xilitol (**8**) foi submetido a uma oxidação de Swern em presença de DMSO ativado com cloreto de oxalila e finalizada pela adição de trietilamina.

O intermediário dicarbonilado (**7**), devido sua instabilidade, foi imediatamente posto em reação com n-butilamina em presença do redutor NaBH₃CN, ácido fórmico e peneira molecular, utilizando como solvente metanol. Após 12 horas de reação o aza-açúcar (**8**) foi obtido em 56% de rendimento (**esquema 2**).



Esquema 2

O produto final e todos os intermediários foram devidamente caracterizados por técnicas de RMN (¹H, ¹³C, COSY, HMQC e HMBC). Destacando o aza-açúcar (**8**) onde foi obtido um espectro de RMN simplificado, devido a perda da posição anomérica e principalmente pela geração de um composto com plano de simetria (**tabela 1**).

Tabela 1: Principais deslocamentos químicos do aza-açúcar (**8**):

		δ_c	δ_H
CH	2 e 4	78,9	3,6 (m)
	3	86,5	3,4 (m)
CH ₂	1 e 5	56,6	3,1 (dd. 4,1 e 10,6)
	6; 7 e 8	58,7; 29,8 e 20,3	2,4 (t. 7,6); 1,4 e 1,2 (m)
CH ₃	9	14,1	0,9 (t. 7,6)

* Os espectros de RMN foram obtidos em um espectrômetro JEOL Eclipse+ de 9,4 T e com radiofrequência de 400 MHz.

A próxima etapa do trabalho é a remoção dos grupos de proteção seguido de ensaios biológicos frente as enzimas do tipo α e β -glicosidases

Conclusões

Até o presente momento foi obtido o aza-açúcar (**8**) em 6 etapas com um rendimento global de 15%.

Agradecimentos

UENF, FAPERJ e CNPq

- 1 ASANO, Naoki. Glycobiology, vol. 13 No. 10, pp 93R – 104R, 2003.