



Síntese de derivados glicosídeos triazólicos com potencial atividade antimalárica

Larissa S. de Oliveira (G)¹; ²Profa. Dra. Flaviane F. Hilário (PQ); ³Prof. Dr. Jorge L. Humberto (PQ)

¹larissa.simoes@aluno.ufop.edu.br*, ²flaviane.hilario@ufop.edu.br, ³jorgedeq@ufop.edu.br

Laboratório de Síntese de Carboidratos - Departamento de Química - UFOP

RESUMO

O presente trabalho descreve a síntese de derivados glicosídeos triazólicos com potencial atividade antimalárica análogos ao composto natural Santacruzamato A, que possui propriedades antitumorais e antimaláricas. A rota sintética envolveu a preparação do derivado da série glicose funcionalizado na posição anomérica com o grupo azido. Para sua preparação, a glicose foi submetida a etapas de bromação, azidação e desacetilação. Assim, o derivado azido-glicosila foi submetido a reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por Cu(I) (“click”) com diferentes agliconas etínicas.

Os compostos obtidos foram caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C, infravermelho e espectrometria de massas, confirmando a formação dos glicosídeos triazólicos 1, 2 e 3 (Esquema II). As reações apresentaram rendimentos satisfatórios (70–90%) e indicaram alteração nas propriedades físico-químicas do intermediário etínico do metil-éster com cadeias carbônicas de 5 e 7 átomos, principalmente aumento da solubilidade em meio aquoso, fator relevante para a melhoria da biodisponibilidade.

Palavras-chave: Carboidratos, síntese, click, glicosídeos.

Introdução

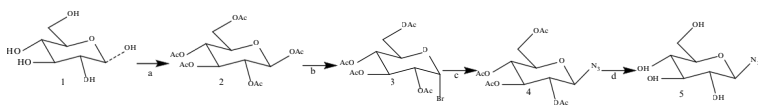
Em 2013, Pavlik e colaboradores relataram o isolamento e a elucidação estrutural do santacruzamato A (SCA), um derivado de isoxazol bioativo isolado de uma cianobactéria marinha panamenha. Esse composto atua como inibidor de HDAC (histona deacetilase), semelhante ao vorinostat, com três resíduos estruturais típicos do farmacóforo inibidor de HDAC: um terminal de carbamato de etila, um ligante modificado de ácido γ -aminobutírico (GABA) e um grupo cap de fenetilamina (Pavlik et al., 2013). Devido a esse mecanismo de ação esse bioativo natural foi alvo de testes biológicos que confirmaram sua eficácia como agente antimalárico e antitumoral. Assim, propomos a preparação de glicosídeos triazólicos da série glicose análogos ao Santacruzamato A, visando a mudança de comportamento físico-químico (hidrossolubilidade) para a melhoria das atividades.

Experimental

A formação dos glicosídeos, utilizam-se como agliconas o intermediário etínico do metil-éster com cadeias carbônicas de 5 e 7 átomos, derivados da acetamida, e o derivado etínico do tri-butil éster do carbamato com cadeia de 4 carbonos. Para a porção sacarídica foi utilizado o derivado da série glicose funcionalizado na posição anomérica com o grupo azido (5; Esquema I).

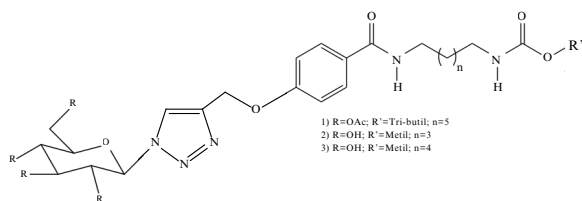
Assim, para a síntese dos glicosídeos triazólicos, primeiramente, foi preparado o azido derivado açúcar 5 (Esquema I). Com esse objetivo, o açúcar livre 1 (Esquema I) sofreu reação de peracetilação, seguida da reação de bromação levando ao intermediário 3. O bromo-açúcar obtido foi submetido à reação de azidação resultando em 4 e, subsequente, desacetilação para obtenção do derivado azido livre 5 (Esquema I). Esses intermediários 4 e 5 (Esquema I) foram empregados na reação de “click”, cicloadição 1,3-dipolar catalisada por Cu(I), com agliconas funcionalizadas com grupo etinil, incluindo o derivado etinil do tri-butil éster do carbamato e intermediários etinil do metil-éster com cadeias carbônicas de cinco e sete átomos de carbono das acetamidas.

Finalmente, as estruturas dos derivados açúcares e dos glicosídeos triazólicos 1, 2 e 3 (Esquema II) foram elucidadas por meio de técnicas analíticas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (¹H RMN) - 400 MHz e de carbono (¹³C RMN) - 100,64 MHz, além do infravermelho (IV) e espectrometria de massas (EM).



CONDIÇÕES DE REAÇÕES: a: $\text{CH}_3\text{COO}^- \text{Na}^+$, $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, -90°C , 2h; b: $\text{HBr}/(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ 48%, -5°C , 4h; c: NaN_3 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2/\text{H}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3$ (sat.), CH_2Cl_2 , TA; 1h; d: $\text{MeO}^- \text{Na}^+$, MeOH , TA; 3h; e: $\text{MeOH}/(\text{Et})_3\text{N}/\text{H}_2\text{O}$ (8:1:1), TA; 24h.

Esquema I: Rota de síntese dos sacarídeos.



Esquema II: Estrutura geral dos glicosídeos.

Resultados e Discussão

As preparações dos derivados açúcares da série glicose foram bem-sucedidas. Inicialmente, o intermediário peracetilado 2 (Esquema I) foi obtido com rendimento de 70%. Posteriormente, este composto foi submetido à reação de bromação em solução de HBr 48%/Ácido acético resultando no intermediário 3. O derivado bromado apresentou rendimento de 85% (PF: $85-87^\circ\text{C}$). O bromo-açúcar 3, confirmou-se a configuração α do grupo bromo, evidenciada pelo duplete em 5,53 ppm ($J_{1,2} = 4 \text{ Hz}$) correspondente ao hidrogênio anomérico. Na etapa seguinte, o bromo-glicosila foi convertido em azido 4 (Esquema I) por meio de reação em sistema de transferência de fase, na presença de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio, realizada em temperatura ambiente por 2 horas. Essa o rendimento desse derivado 4 foi de 80% (PF: $102-104^\circ\text{C}$). A configuração β do grupo azido foi confirmada pelo duplete a 5,43 ppm ($J_{1,2} = 8,9 \text{ Hz}$) no hidrogênio anomérico para o azido 4 (Esquema I). Em seguida, o intermediário azido glicosila sofreu desacetilação resultando no derivado azido glicosila livre 5 (Esquema I) com rendimento 90% (PF: $129-135^\circ\text{C}$).

Finalmente, os glicosídeos triazólicos 1 (PF = $164,1-168,7^\circ\text{C}$), 2 (PF = $170,5^\circ\text{C}$) e 3 (Esquema II) foram sintetizados a partir dos azidos-glicosilas 4 e 5 (Esquema I) com rendimentos de 70%. As estruturas destes compostos foram elucidadas por RMN ^{13}C e ^1H , destacando-se no espectro de ^1H do composto 3 (Figura I) sinais característicos: duplete a 5,5 ppm ($J_{1,2} = 8 \text{ Hz}$) relacionado ao hidrogênio anomérico da porção sacarídica, indicando ligação β glicosídica; simpleto a 8,28 ppm atribuído ao hidrogênio no anel triazólico; sinais entre 7,0 e 7,8 ppm correspondentes aos quatro hidrogênios do anel benzênico; e picos entre 1,30 e 1,33 ppm referentes aos hidrogênios da cadeia carbônica na porção do éster. Além disso espectro de massas indicou um pico (100%) em 559,23 u.m, correspondente a $[\text{M} + \text{Na}]^+$ para 3 (Esquema II), em 559.237 u.m para 2 e 770.320 um para 1 confirmando a massa molecular esperada do composto analisado.

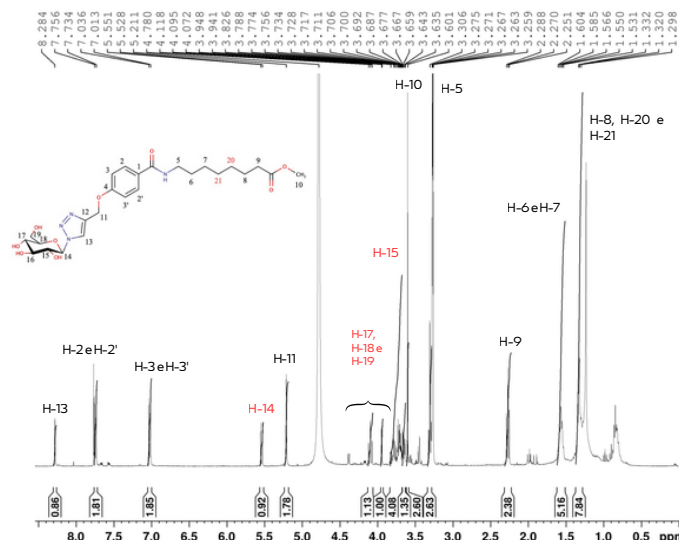


Figura 1: RMN ^1H (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} / \text{CDCl}_3$).

Conclusões

Contemplando os objetivos desse trabalho, realizou-se a síntese dos glicosídeos triazólicos 1 2 e 3 (Esquema II), sendo o 2 e 3 sob condições aquosas, evidenciando a alteração de suas propriedades físicas para melhoria da biodisponibilidade em sistemas aquosos, em comparação aos derivados aglicônicos carbamatos, o que leva a uma perspectiva de alteração na atividade biológica. Com base no estabelecimento das condições reacionais dessa rota sintética, prevê-se a preparação de outros glicosídeos triazólicos. Por fim, esses compostos serão submetidos a ensaios biológicos para avaliação das atividades antitumoral e antimalária.

Agradecimentos

FAPEMIG, PROPPI-UFOP pelo apoio financeiro e ao Laboratório Multiusuário de Proteômica e Biomoléculas (LMU-ProtBio), do Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas, da UFOP-MG, Brasil, pelo fornecimento dos equipamentos de espectrometria de massas de alta resolução pelo processamento e análise das amostras.

Referências

- Andrade, Silmara & Evangelista, Fernanda Cristina & Seckler, Diego & Marques, Deisielly & Freitas, Túlio & Nunes, Renata & Oliveira, Júlia & Ribeiro, Rosy & Santos, Helio & Thomé, Ralph & Taranto, Alex & Santos, Fabio & Viana, Gustavo & Freitas, Rossimiri & Humberto, Jorge & Sabino, Adriano & Hilário, Flaviane & Varotti, Fernando. (2018). Synthesis, cytotoxic activity, and mode of action of new Santacruzamate A analogs. Medicinal Chemistry Research. 27. 1-17. 10.1007/s00044-018-2244-3.
- Worrell BT, Malik JA, Fokin VV. Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(I) -catalyzed azide-alkyne cycloadditions. Science. 2013 Apr 26;340(6131):457-60. doi: 10.1126/science.1229506. Epub 2013 Apr 4. PMID: 23558174; PMCID: PMC3651910.