

Universidade Federal de Juiz de Fora

Pós-Graduação em Química

Mestrado em Química

Juliana Alves dos Santos

SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE ANÁLOGOS DE
NUCLEOSÍDEOS E TRIAZÓIS CONTENDO AÇÚCARES.

Juiz de Fora

2011

Juliana Alves dos Santos

SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS E TRIAZÓIS CONTENDO AÇÚCARES.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, área de concentração: Química Orgânica, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Adilson David da Silva.

Juiz de Fora

2011

Dedico este trabalho aos meus pais Maria José e Miguel e ao meu irmão André pelo incentivo e apoio incondicionais.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder o dom da vida e por me dar força e coragem para seguir em frente. Por me permitir sentir Sua presença ao meu lado em todos os momentos.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional e por sempre estarem ao meu lado. Obrigada por todo o sacrifício durante minha graduação, o que certamente foi responsável por mais esta conquista. Obrigada pelas orações e por todas as vezes em que supriram minhas necessidades mesmo quando foi preciso abrir mão das suas. Ao meu irmão André pelo carinho e dedicação. Obrigada pelo incentivo, confiança e por acreditarem nos meus sonhos.

A todos os meus familiares que sempre me apoiaram e incentivaram a conquistar meus objetivos. Em especial agradeço a minha tia Emília pelas orações e conselhos e ao meu tio Cid por me apoiar, incentivar e mostrar que o conhecimento é o maior legado que uma pessoa pode adquirir. A minha madrinha Maria do Carmo pelo incentivo e admiração.

Ao meu namorado Rafael pelo companheirismo, carinho, incentivo e por acreditar em mim e nos meus sonhos. Obrigada ainda mais por fazer parte deles. Obrigada também por me tornar uma pessoa melhor e mais feliz neste último ano. A D. Vilma e ao Sr. Pedro, por me acolherem nessa família linda. Obrigada pelas orações e pelo incentivo.

Ao professor Adilson David por todos os ensinamentos, paciência e dedicação a mim dispensados durante o desenvolvimento deste trabalho. Obrigada pela oportunidade e por despertar em mim o gosto pela pesquisa.

Aos amigos do laboratório 3 do Nupeq: Ao Gustavo, pelos ensinamentos, dedicação e pela amizade. Obrigada por “me adotar” e ser meu “segundo pai científico”. A Arturene, “pelas palavras certas na hora certa”, obrigada por estar sempre disposta a me ajudar e por continuar a fazê-lo mesmo distante. Ao Mafra, pelos diálogos sempre que eu permiti que ele falasse. Obrigada pelos conselhos, pela tranquilidade transmitida ao ambiente e pelo bom humor sempre. A Roberta, pela serenidade, por ser tão prestativa e

por me ouvir. Obrigada pelos conselhos e pelas risadas contagiantes. Ao Marcos Joel por estar sempre bem-humorado e me fazer rir. Obrigada pelo incentivo e pelos conselhos.

Aos novos amigos do laboratório 3: Larissa, Isabela e Pedro. Obrigada pelos momentos de descontração e por alegrarem ainda mais o ambiente. Em especial agradeço a Larissa pelo auxílio e por se mostrar sempre disposta.

Ao professor Dr. Richard Michael Grazul, pelos ensinamentos e por me acompanhar durante a primeira parte deste trabalho.

Aos demais professores e funcionários do Departamento de Química da UFJF, em especial ao professor Mauro pelo incentivo e auxílio. Obrigada pela confiança a mim dispensada. A Simone pela competência e auxílio ao atender nossas necessidades.

As amigas Aline Vitor, Glaucia e Gilvânia pelo apoio e por estarem sempre ao meu lado. Obrigada pelo companheirismo e cumplicidade.

Aos demais amigos da UFJF: Fábio, Artur, Carol, Tati, Nelson e em especial a Vanessa pelas trocas de idéias e por estarem sempre dispostos a me ajudar.

Aos amigos “não-científicos”: Luciana, Leandra, Laís, Cíntia, Luciano e Cláudio por compreenderem minha ausência e principalmente por estarem certos de que ela não diminui nossa admiração mútua. Obrigada pelo incentivo e por acreditarem em mim.

Não poderia deixar de agradecer a Marlene Duque e Sílvio Valle e a Cláudio e Cleide Barbosa pela confiança a mim depositada. Obrigada pelo apoio em um momento especial. Agradeço ainda aos pais da amiga Glaucia pelo apoio e por me acolherem em sua casa me considerando como membro dessa família.

A UFJF por proporcionar a realização deste trabalho.

A Capes pela bolsa concedida.

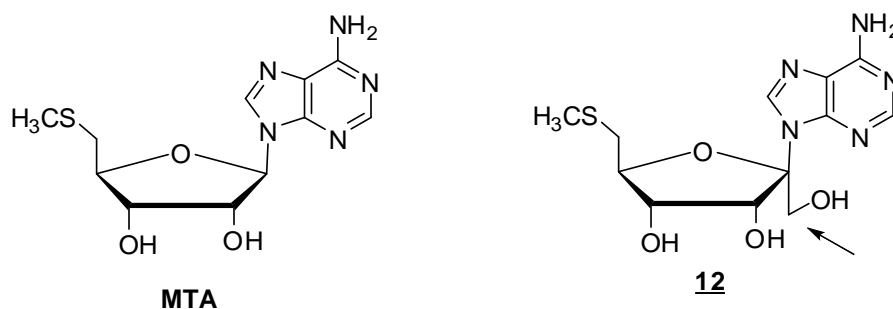
“Um pouco de ciência nos afasta de Deus.
Muito, nos aproxima.”

Louis Pasteur

RESUMO

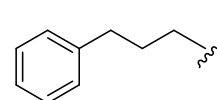
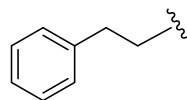
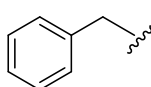
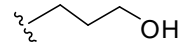
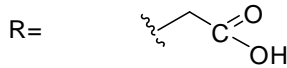
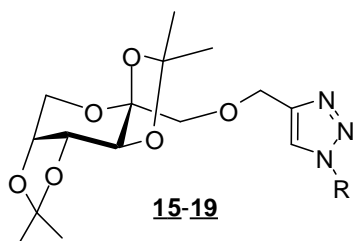
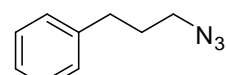
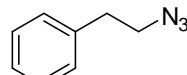
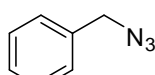
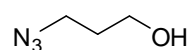
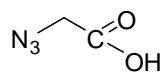
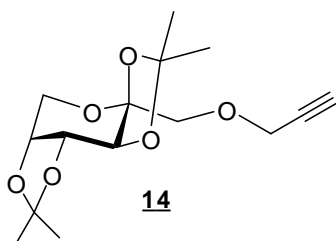
A presente dissertação, intitulada **Síntese e avaliação biológica de análogos de nucleosídeos e triazóis contendo açúcares** encontra-se dividida em duas partes que descrevem a síntese de moléculas pertencentes a dois grupos de heterociclos de grande valor biológico.

A primeira parte trata da tentativa de síntese de um novo análogo do nucleosídeo natural 5'-metil-tioadenosina (MTA). Uma vez que análogos nucleosídicos são amplamente utilizados na medicina e, em especial, análogos sintéticos da MTA são descritos como potenciais inibidores do ciclo de parasitas, propôs-se a obtenção do composto 9-(6'-metiltio- β -D-psicofuranosil)-adenina **12** a partir da D-frutose, através de uma síntese linear em 11 etapas. O composto almejado difere de seu análogo natural por possuir um grupo hidroximetileno na posição 1' da parte ribosídica.



A segunda parte descreve a síntese de triazóis contendo açúcares, que são estruturas resultantes da conjugação de derivados de carboidratos e anéis triazólicos. Estes glicoconjugados têm se destacado na literatura por apresentarem uma vasta classe de atividade biológica tais como antiviral, antitumoral, anti-tripanosômica e como inibidores de α -glicosidases.

Para síntese dos triazóis contendo açúcares (compostos **15-19**), utilizou-se uma reação do tipo “click chemistry” que é uma cicloadição 1,3-dipolar do alcino terminal **14** com diferentes derivados de azida (**a-e**).

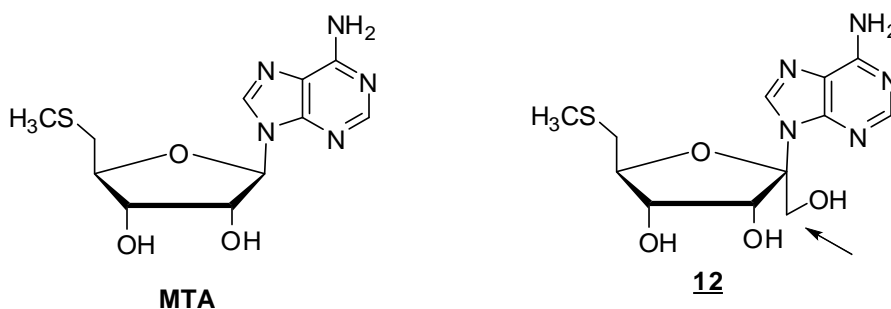


Palavras-chave: 5'-metil-tioadenosina (MTA). Nucleosídeos. Triazóis contendo açúcares. Cicloadição 1,3-dipolar.

ABSTRACT

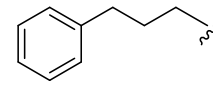
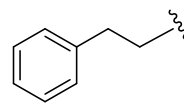
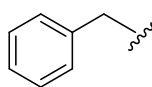
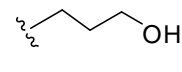
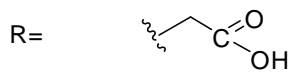
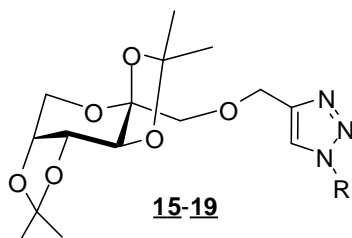
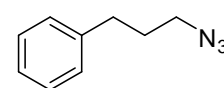
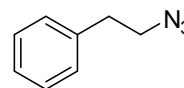
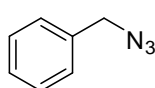
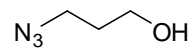
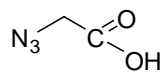
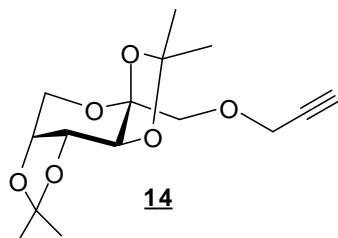
This work, entitled Synthesis and biological evaluation of derivatives of nucleosides and triazoles linked to sugars is divided into two parts that describe the synthesis of molecules belonging to two groups of heterocycles of great biological value.

The first part shows the attempted synthesis of a novel nucleoside analogue natural 5'-methyl-thioadenosine (MTA). Since nucleoside analogues are widely used in medicine and in particular synthetic analogues are described as potential inhibitors of the cycle of parasites, proposed to obtain the compound 9-(6'-methylthio- β -psicofuranosil)-adenine **12**, through a synthesis of 11 linear steps from D-fructose. The desired compound differs from its natural analogue for possessing a hydroxymethylene group at position 1' on the part riboside.



The second part describes the synthesis of triazoles linked to sugar, which structures are resulting from the combination of carbohydrate derivatives and triazoles rings. These glycoconjugates have been highlighted in the literature by presenting a broad class of biological activity as antiviral, anticancer, anti-tripanosomiasis as well as α -glucosidase inhibitors.

For the synthesis of triazoles linked sugar desired compounds (**15-19**) was used for a reaction of the “click chemistry” which is a 1,3-dipolar cycloaddition of terminal alkyne **14** with various derivatives of azide (**a-e**).



Keywords: 5'-methyl-tioadenosine (MTA). Nucleosides. Triazoles linked to sugar. 1,3-dipolar cycloaddition.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Constituintes estruturais dos nucleosídeos naturais.....	24
Figura 2 Isômeros α e β da adenosina.....	25
Figura 3 Exemplos de nucleosídeos naturais bioativos.....	25
Figura 4 Análogos nucleosídicos com aplicação terapêutica.....	26
Figura 5 Esquema de reação de <i>N</i> -glicosilação pelo método Vorbrüggen.....	27
Figura 6 Esquema de mecanismo de <i>N</i> -glicosilação.....	28
Figura 7 Ciclo metabólico da MTA em organismos mamíferos (setas pontilhadas) e microbianos (setas contínuas).....	30
Figura 8 Análogos da 5'-metil-tioadenosina (MTA) descritos na literatura.....	31
Figura 9 Estrutura da MTA e de seu análogo almejado 12	33
Figura 10 Esquema sintético do capítulo 1.....	34
Figura 11 Diacetonídeos derivados da D-frutose.....	35
Figura 12 Esquema de síntese dos compostos 1 , 2 e 3	37
Figura 13 Esquema de síntese do composto 4	39
Figura 14 Espectro no I.V. do composto 4	39
Figura 15 Espectro de RMN ¹ H do composto 4 (CDCl ₃ , 300MHz).....	40
Figura 16 Expansão da região dos hidrogênios do carboidrato em 4	40
Figura 17 Espectro de RMN ¹³ C do composto 4 (CDCl ₃ , 75MHz).....	41
Figura 18 Esquema de síntese do composto 5	42
Figura 19 Espectro no I.V. do composto 5	42
Figura 20 Espectro de RMN ¹ H do composto 5 (CDCl ₃ , 300MHz).....	43
Figura 21 Espectro de RMN ¹³ C do composto 5 (CDCl ₃ , 75MHz).....	44

Figura 22 Esquema de síntese do composto <u>6</u>	45
Figura 23 Espectro no I.V. do composto <u>6</u>	45
Figura 24 Espectro de RMN ¹ H do composto <u>6</u> (CDCl ₃ , 300MHz).....	46
Figura 25 Espectro de RMN ¹³ C do composto <u>6</u> (CDCl ₃ , 75MHz).....	47
Figura 26 Esquema de síntese do composto <u>7</u>	48
Figura 27 Espectro de RMN ¹³ C do composto <u>7</u> (D ₂ O, 75MHz).....	49
Figura 28 Esquema de síntese do composto <u>8</u>	50
Figura 29 Espectro no I.V. do composto <u>8</u>	50
Figura 30 Espectro de RMN ¹ H do composto <u>8</u> (CDCl ₃ , 300MHz).....	51
Figura 31 Espectro de RMN ¹³ C do composto <u>8</u> (CDCl ₃ , 75MHz).....	52
Figura 32 Esquema de síntese do composto <u>9</u>	53
Figura 33 Esquema de síntese de 6- <i>N</i> -benzoil-adenina.....	53
Figura 34 Espectro de RMN ¹ H da 6- <i>N</i> -benzoil-adenina (CD ₃ OD, 300MHz)....	54
Figura 35 Esquema de sililação de 6- <i>N</i> -benzoil-adenina.....	55
Figura 36 Esquema da primeira tentativa de síntese de <u>10</u>	55
Figura 37 Esquema da segunda tentativa de síntese de <u>10</u>	56
Figura 38 Esquema da tentativa de síntese dos isômeros <u>11α</u> e <u>11β</u>	57
Figura 39 Fórmulas estruturais de alguns triazóis glicoconjugados bioativos..	73
Figura 40 Fórmulas estruturais do Miglitol e Fluconazol.....	74
Figura 41 Fórmulas estruturais de derivados de carboidratos com atividade biológica.....	75
Figura 42 Equilíbrio tautomérico em 1,2,3-triazóis.....	76
Figura 43 Estruturas de alguns triazóis e suas atividades biológicas.....	76

Figura 44 Estruturas dos fármacos triazólicos.....	77
Figura 45 Estruturas dos triazóis contendo açúcares almejados.....	79
Figura 46 Esquema da cicloadição azida-alcino catalisada por Cu(I).....	80
Figura 47 Proposta de mecanismo de formação de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos.....	81
Figura 48 Esquema de síntese linear para obtenção dos triazóis 15-19	82
Figura 49 Esquema de síntese do composto 13	83
Figura 50 Espectro no I.V. do composto 13	84
Figura 51 Espectro de RMN ¹ H do composto 13 (CDCl ₃ , 300MHz).....	85
Figura 52 Expansão da região do carboidrato em 13	85
Figura 53 Espectro de RMN ¹³ C do composto 13 (CDCl ₃ , 75MHz).....	86
Figura 54 Esquema de síntese do composto 14	87
Figura 55 Espectro no I.V. do composto 14	87
Figura 56 Espectro de RMN ¹ H do composto 14 (CDCl ₃ , 300MHz).....	88
Figura 57 Expansão da região dos prótons do açúcar em 14	89
Figura 58 Espectro de RMN ¹³ C do composto 14 (CDCl ₃ , 75MHz).....	89
Figura 59 Esquema de síntese dos derivados de azida a-e	90
Figura 60 Esquema de síntese dos triazóis 15-19	91
Figura 61 Espectro de RMN ¹ H do composto 15 (CDCl ₃ , 300MHz).....	92
Figura 62 Espectro de RMN ¹³ C do composto 15 (CDCl ₃ , 75MHz).....	93
Figura 63 Espectro no I.V. do composto 16	94
Figura 64 Espectro de RMN ¹ H do composto 16 (CDCl ₃ , 300MHz).....	95

Figura 65 Espectro de RMN ^{13}C do composto <u>16</u> (CDCl_3 , 75MHz).....	95
Figura 66 Espectro no I.V. do composto <u>17</u>	96
Figura 67 Espectro de RMN ^1H do composto <u>17</u> (CDCl_3 , 300MHz).....	97
Figura 68 Espectro de RMN ^{13}C do composto <u>17</u> (CDCl_3 , 75MHz).....	97
Figura 69 Espectro no I.V do composto <u>18</u>	98
Figura 70 Espectro de RMN ^1H do composto <u>18</u> (CDCl_3 , 300MHz).....	99
Figura 71 Espectro de RMN ^{13}C do composto <u>18</u> (CDCl_3 , 75MHz).....	99
Figura 72 Espectro de RMN ^1H do composto <u>19</u> (CDCl_3 , 300MHz).....	100
Figura 73 Espectro de RMN ^{13}C do composto <u>19</u> (CDCl_3 , 75MHz).....	101

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Tentativas realizadas para a síntese do composto <u>7</u>	48
Tabela 2: Dados experimentais no I.V dos compostos <u>a-e</u>	91
Tabela 3: Deslocamentos químicos δ , ppm e multiplicidade em ^1H RMN para os compostos <u>15-19</u> (CDCl_3).....	102
Tabela 4: Resultados da atividade antitubercular dos compostos <u>15-19</u>	103

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Ara-C: D-arabinofuranosilcitidina

AZT: 3'-azido-3'-desoxitimidina

BSA: N,O-*bis*(trimetilsil)acetamida

BzCl: cloreto de benzoíla

CCDS: cromatografia em camada delgada de sílica

CCS: cromatografia em coluna de sílica

CFT: catálise de transferência de fase

Cq: carbono quaternário

CuAAc: cicloadição azida-alcino catalisada por Cu(I)

d: duplete

dd: duplete duplo

DMF: dimetilformamida

DMP: 2,2-dimetoxipropano

DMSO: dimetilsulfóxido

DNA: ácido desoxirribonucléico

DNFH: dinitrofenilhidrazina

h: horas

Hex: hexano

HIV: vírus da imunodeficiência humana

HMDS: hexametildisilazano

Hz: Hertz

I.V: infravermelho

J: constante de acoplamento

MHz: mega Hertz

MM: massa molar

mmol: milimol

MsCl: cloreto de metanossulfonila (cloreto de mesila)

MTA: 5'-metil-tioadenosina

MTA/SAH nucleosidase: Metiltioadenosina/Adenosilhomocisteína nucleosidase

ppm: partes por milhão

q: quinteto

QNB: benzilato de quinclidina

Rf : fator de retenção

RMN ¹H: Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN ¹³C: Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

RNA: ácido ribonucléico

s: simpleto

SAH: S-adenosilhomocisteína

SIBA: 5'-isobutiladenosina

SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

t.a.: temperatura ambiente

t: tripleto

TFA: ácido trifluoracético

THF: tetraidrofurano

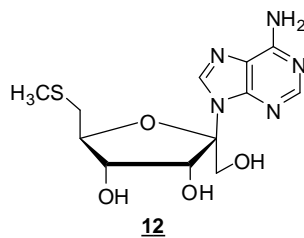
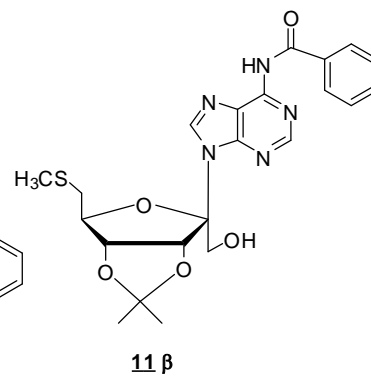
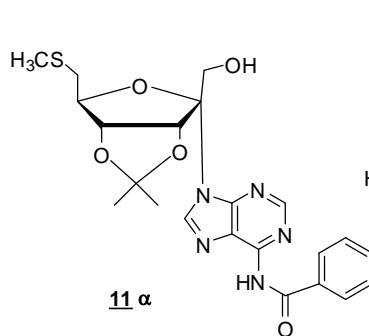
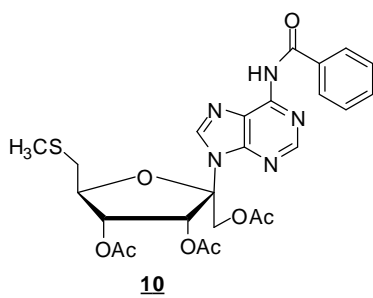
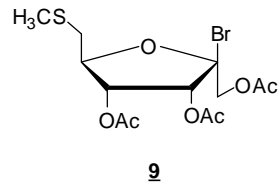
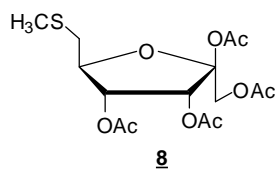
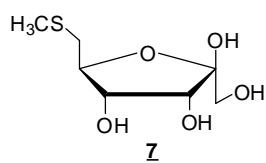
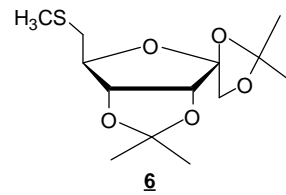
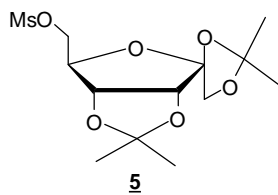
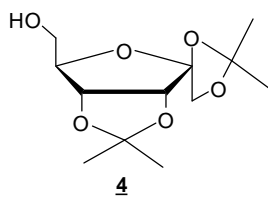
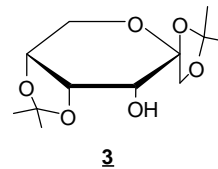
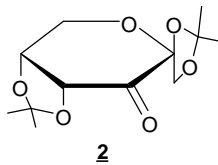
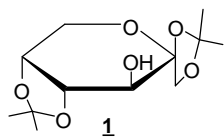
TMSCl: cloreto de trimetilsilano

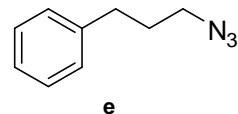
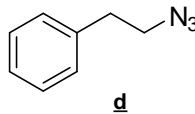
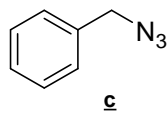
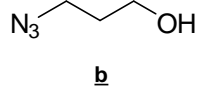
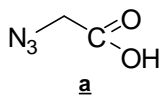
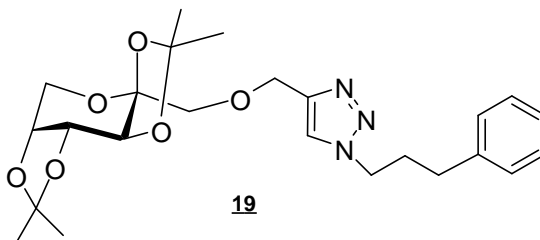
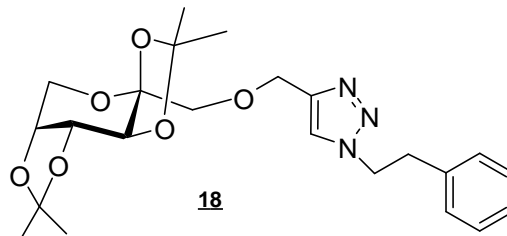
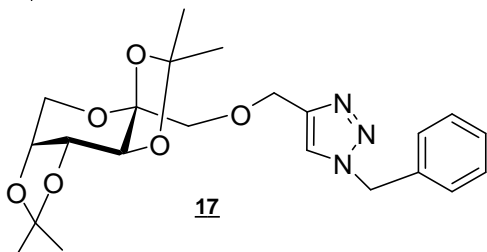
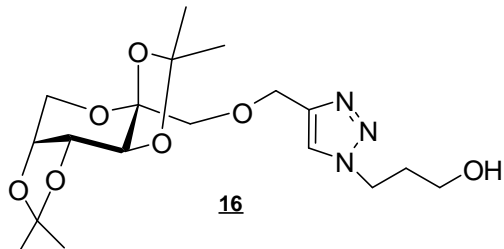
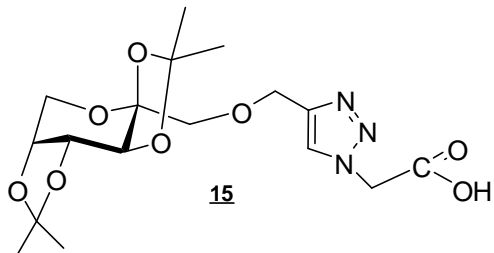
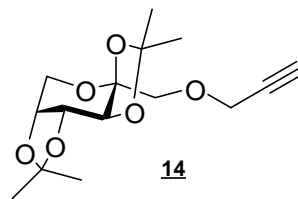
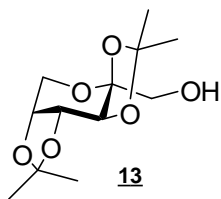
TMSOTf: trifluormetanosulfonato de trimetilsilila

δ: deslocamento químico

v: número de onda

LISTA DE MOLÉCULAS DESCRITAS NESTE TRABALHO





SUMÁRIO

1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS ...	24
1.1 INTRODUÇÃO	24
1.2 JUSTIFICATIVA	32
1.3 OBJETIVOS	33
1.4 METODOLOGIA.....	34
1.5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	37
1.5.1 Síntese e caracterização dos compostos 1-3	37
1.5.2 Síntese e caracterização do composto 1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno- β -D- psicofuranose 4	38
1.5.3 Síntese e caracterização do composto 1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno-6- <i>O</i> - metanosulfonil- β -D- <i>psicofuranose</i> 5	41
1.5.4 Síntese e caracterização do composto 1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno-6- desoxi-6-(metiltio)-D- <i>psicofuranose</i> 6	44
1.5.5 Síntese e caracterização do composto 6-desoxi-6-(metiltio)-D- <i>psicofuranose</i> 7	47
1.5.6 Síntese e caracterização do composto 6-desoxi-6-(metiltio)-1,2,3,4-tetra- <i>O</i> -acetil- β -D- <i>psicofuranose</i> 8	49
1.5.7 Síntese e caracterização do composto brometo de 1,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-6- desoxi-6-(metiltio)-D- <i>psicofuranosila</i> 9	52
1.5.8 Tentativas de acoplamento da base nitrogenada aos derivados de carboidrato via <i>N</i> -glicosilação.....	53
1.5.9 Primeira tentativa de <i>N</i> -glicosilação- Tentativa de síntese dos compostos 6- <i>N</i> -benzoil-9-[1',3',4'-tri- <i>O</i> -acetil-6'-(metiltio)- β -D- <i>psicofuranosil</i>]adenina e 6- <i>N</i> - benzoil-9-[1',3',4'-tri- <i>O</i> -acetil-6'-(metiltio)- α -D- <i>psicofuranosil</i>]adenina 10	55
1.5.10 Segunda tentativa <i>N</i> -glicosilação para obtenção do composto 10	56
1.5.11 Tentativa de <i>N</i> -glicosilação a partir do composto 6 – Tentativa de síntese dos compostos 6- <i>N</i> -benzoil-9-[3',4'- <i>O</i> -isopropilideno-6'-(metiltio)- α -D- <i>psicofuranosil</i>]adenina (11α) e 6- <i>N</i> -benzoil-9-[3',4'- <i>O</i> -isopropilideno-6'- (metiltio)- β -D- <i>psicofuranosil</i>]adenina (11β)	56

1.6 PARTE EXPERIMENTAL.....	58
1.6.1 Métodos Gerais	58
1.6.2 Síntese do composto 1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropilideno- β -D-frutopiranosose 1	59
1.6.3 Síntese do composto 1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropilideno- β -D- <i>eritro</i> -2,3-hexodiulo-2,6-piranosose 2	60
1.6.4 Síntese do composto 1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropilideno- β -D-frutopiranosose 3	61
1.6.5 Síntese do composto 1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno- β -D-psicofuranose 4 ...	62
1.6.6 Síntese do composto 1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno-6- <i>O</i> -metilsulfonil-D-psicofuranose 5	64
1.6.7 Síntese do composto 1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno-6- <i>O</i> -tiometil-D-psicofuranose 6	65
1.6.8 Síntese do composto 6-desoxi-6-(metiltio)-D-psicofuranose 7	66
1.6.9 Síntese do composto 6-desoxi-6-(metiltio)-1,2,3,4-tetra- <i>O</i> -acetil- β -D-psicofuranose 8	67
1.6.10 Síntese do composto brometo de 1,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-6-desoxi-6-(tiometil)-D-psicofuranosila 9	68
1.6.11 Síntese de 6- <i>N</i> -benzoiladenina	69
1.6.12 Tentativa de síntese dos compostos 6- <i>N</i> -benzoil-9-[1',3',4'-tri- <i>O</i> -acetil-6'-(metiltio)- β -D-psicofuranosil]adenina e 6- <i>N</i> -benzoil-9-[1',3',4'-tri- <i>O</i> -acetil-6'-(metiltio)- α -D-psicofuranosil]adenina 10 a partir de 9	70
1.6.13 Tentativa de síntese dos compostos 6- <i>N</i> -benzoil-9-[1',3',4'-tri- <i>O</i> -acetil-6'-(metiltio)- β -D-psicofuranosil]adenina e 6- <i>N</i> -benzoil-9-[1',3',4'-tri- <i>O</i> -acetil-6'-(metiltio)- α -D-psicofuranosil]adenina 10 a partir de 8	71
1.6.14 Tentativa de síntese dos compostos 6- <i>N</i> -benzoil-9-[3',4'- <i>O</i> -isopropilideno-6'-(metiltio)- α -D-psicofuranosil]-adenina (11α) e 6- <i>N</i> -benzoil-9-[3',4'- <i>O</i> -isopropilideno-6'-(metiltio)- β -D-psicofuranosil]-adenina (11β).....	71
2 SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE TRIAZÓIS CONTENDO AÇÚCARES	73
2.1 INTRODUÇÃO	73
2.2 JUSTIFICATIVA	78
2.3 OBJETIVOS	79

2.4 METODOLOGIA.....	80
2.5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	83
2.5.1 Síntese e caracterização do composto 2,3:4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranosose 13	83
2.5.2 Síntese e caracterização do composto 2,3:4,5-di-O-isopropilideno-1-propargil-β-D-frutopiranosose 14	86
2.5.3 Síntese e caracterização dos derivados de azida - compostos a-e	90
2.5.4 Síntese e caracterização dos triazóis contendo açúcares 15-19	91
2.5.5 Síntese e caracterização do composto 1-(carboximetil)-4-[[[(2,3,4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranos-1-il)oxi]metil]-1,2,3-1H-triazol 15	92
2.5.6 Síntese e caracterização do composto 1-(propan-1-ol)-4-[[[(2,3,4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranos-1-il)oxi]metil]-1,2,3-1H-triazol 16	93
2.5.7 Síntese e caracterização do composto 1-(metilbenzeno)-4-[[[(2,3,4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranos-1-il)oxi]metil]-1,2,3-1H-triazol 17	96
2.5.8 Síntese e caracterização do composto 1-(etilbenzeno)-4-[[[(2,3,4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranos-1-il)oxi]metil]-1,2,3-1H-triazol 18	98
2.5.9 Síntese e caracterização do composto 1-(propilbenzeno)-4-[[[(2,3,4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranos-1-il)oxi]metil]-1,2,3-1H-triazol 19	100
2.6 AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DOS TRIAZÓIS CONTENDO AÇÚCARES 15-19	103
2.6.1 Atividade Antibacteriana:.....	103
2.6.2 Atividade Antituberculose:.....	103
2.6.3 Atividade Antileishmania:	104
2.6.4 Teste contra o <i>Trypanosoma Cruzi</i> :	104
2.6.5 Atividade Antifúngica:	104
2.7 PARTE EXPERIMENTAL.....	105
2.7.1 Métodos Gerais	105
2.7.2 Síntese do composto 2,3:4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranosose 13	105
2.7.3 Síntese do composto 2,3:4,5-di-O-isopropilideno-1-propargil-β-D-frutopiranosose 14	106

2.7.4 Síntese dos derivados de azida a-e	107
2.8 Síntese dos triazóis contendo açúcares 15-19	109
2.8.1 Síntese do composto 1-(carboximetil)-4-[[[(2,3,4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranos-1-il)oxi]metil]-1,2,3-1H-triazol 15	109
2.8.2 Síntese do composto 1-(propan-1-ol)-4-[[[(2,3,4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranos-1-il)oxi]metil]-1,2,3-1H-triazol 16	110
2.8.3 Síntese do composto 1-(metilbenzeno)-4-[[[(2,3,4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranos-1-il)oxi]metil]-1,2,3-1H-triazol 17	111
2.8.4 Síntese do composto 1-(etilbenzeno)-4-[[[(2,3,4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranos-1-il)oxi]metil]-1,2,3-1H-triazol 18	112
2.8.5 Síntese do composto 1-(propilbenzeno)-4-[[[(2,3,4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranos-1-il)oxi]metil]-1,2,3-1H-triazol 19	114
3 CONCLUSÕES	115
REFERÊNCIAS.....	116
APÊNDICE	127
Publicações durante a realização deste trabalho	127

1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS

1.1 INTRODUÇÃO

Nucleosídeos são blocos construtores fundamentais dos sistemas biológicos que apresentam uma vasta classe de atividade biológica (Ferrero e Gotor, 2000). Assim, uma vez que os nucleosídeos estão envolvidos em processos biológicos importantes, análogos sintéticos de nucleosídeos naturais freqüentemente exibem atividades biológicas de grande valor farmacêutico (Soares, de Souza e Ferreira, 2001). Como consequência, diversas modificações têm sido feitas tanto na base heterocíclica quanto na parte do carboidrato a fim de otimizar suas propriedades e ampliar sua eficácia (Ferrero e Gotor, 2000).

Nucleosídeos naturais

Os nucleosídeos naturais são unidades estruturais dos ácidos nucléicos (DNA e RNA) constituídos por bases nitrogenadas, pirimidínicas ou purínicas, ligadas a carboidratos, que podem ser a D-ribose (RNA) ou a 2-desoxi-D-ribose (DNA), através de uma ligação glicosídica (Gomes, 2006; Solomons e Fryhle, 2002) (Figura 1).

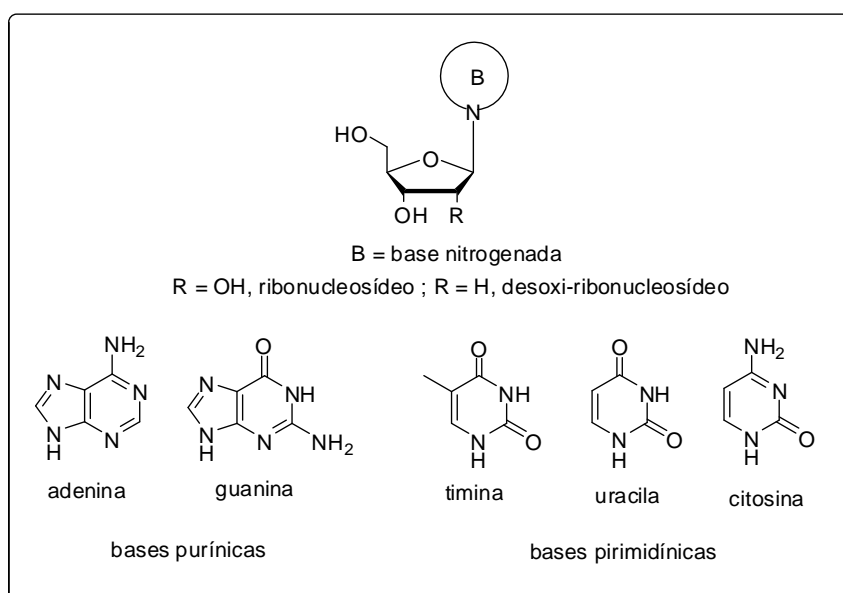


Figura 1: Constituintes estruturais dos nucleosídeos naturais.

A ligação glicosídica pode ocorrer tanto pela face α quanto pela face β , o que origina os isômeros α e β , respectivamente, sendo a estereoquímica do carbono anomérico dos nucleosídeos naturais predominantemente do tipo β . Como exemplos destes tipos de isômeros têm-se α e β -adenosina (Figura 2).

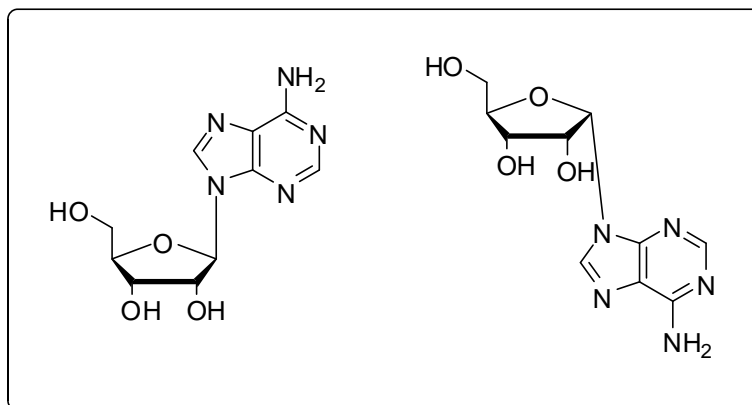


Figura 2: Isômeros β e α da adenosina.

Muitos dos nucleosídeos naturais são metabólitos microbianos com ação antibiótica ou outras atividades biológicas valiosas. Alguns exemplos estão representados na figura 3: showdomicina (ação antitumoral e antibacteriana), formicina (antitumoral) e pirazomicina (antiviral) (Isono, 1988).

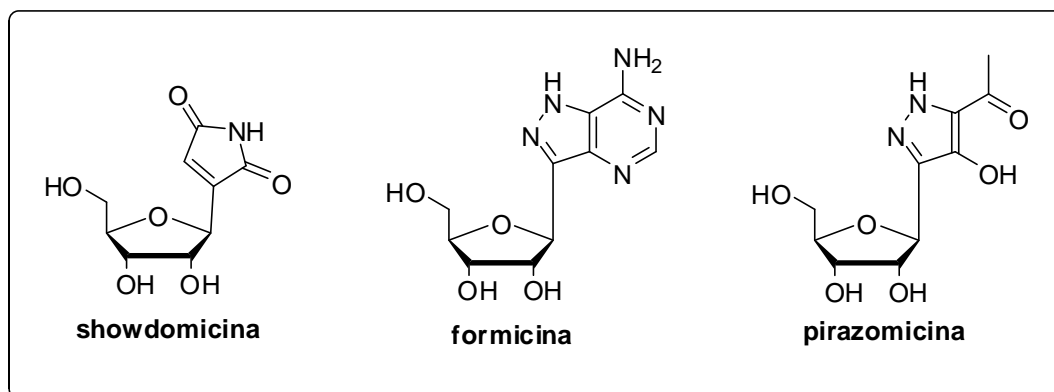


Figura 3: Exemplos de nucleosídeos naturais bioativos.

Considerando-se a atividade biológica dos nucleosídeos de ocorrência natural e, principalmente, visando-se o desenvolvimento de novas substâncias de aplicação terapêutica, vários análogos nucleosídicos têm sido sintetizados com modificações tanto na base nitrogenada quanto na unidade ribofuranosídica, como discutido a seguir.

Análogos nucleosídicos

Os análogos nucleosídicos são amplamente usados na medicina, sendo importantes componentes de combinações terapêuticas e potentes inibidores de replicação viral e bacteriana (Hocek *et al*, 2000).

Embora a síntese de análogos de nucleosídeos tenha sido de interesse da comunidade científica ao longo de quatro décadas, a descoberta do 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT) (Figura 4) como um agente terapêutico para o tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) provocou uma explosão da atividade sintética no campo de nucleosídeos, com especial incidência no desenvolvimento de novos derivados com potencial atividade antitumoral e antiviral (Ferrero e Gotor, 2000; Romeo *et al*, 2010; Pathak 2002).

Normalmente, os nucleosídicos que apresentam maior atividade biológica têm o carbono anomérico com configuração β . Alguns exemplos de β nucleosídeos utilizados clinicamente são: psicofuranina e decoinina, dois antibióticos cetonucleosídeos (Bodenteich *et al*, 1993); D-arabinofuranosilcitolidina (Ara-C), efetivo contra leucemia mielocítica; aciclovir, potente agente anti-herpético, e o AZT, anti-HIV (Figura 4).

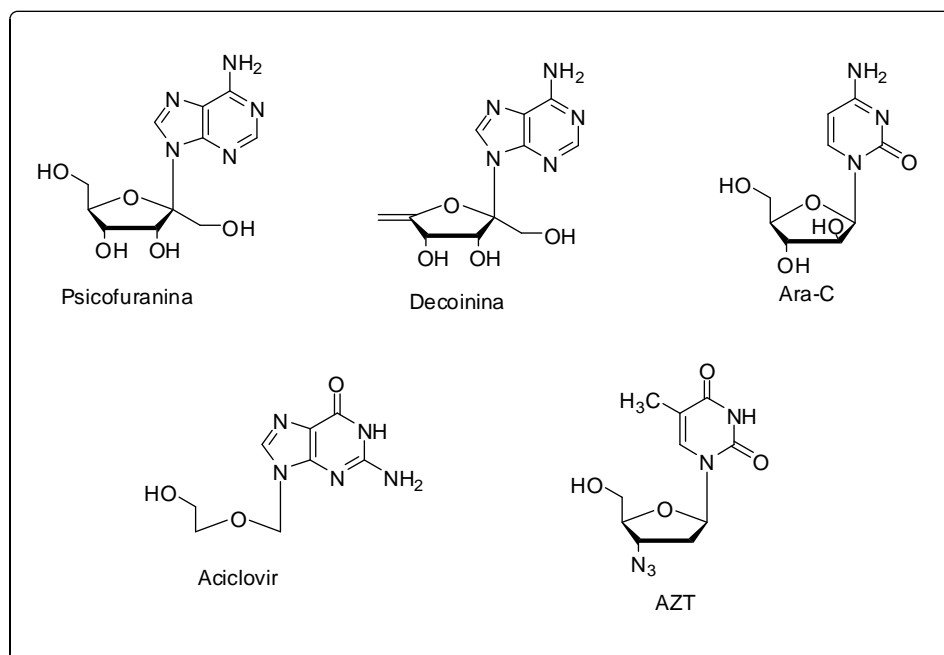


Figura 4: Análogos de nucleosídeos com aplicação terapêutica.

Síntese de análogos nucleosídicos

Atualmente, a metodologia mais utilizada para a obtenção de nucleosídeos via reação de acoplamento entre uma base nitrogenada e um carboidrato é a *N*-glicosilação. Este método foi desenvolvido por Vorbrüggen e colaboradores na década de 70 (Soares, de Souza e Ferreira, 2001; Niedballa e Vorbrüggen, 1976; Niedballa e Vorbrüggen, 1974; Tietze *et al*, 2007) e constitui-se na prévia sililação das bases nitrogenadas, para conferir maior nucleofilicidade ao nitrogênio e garantir a solubilidade das mesmas em solventes poucos polares, seguida de reação com um carboidrato peracilado, sob catálise de um ácido de Lewis. A figura 5 ilustra um exemplo de reação de *N*-glicosilação.

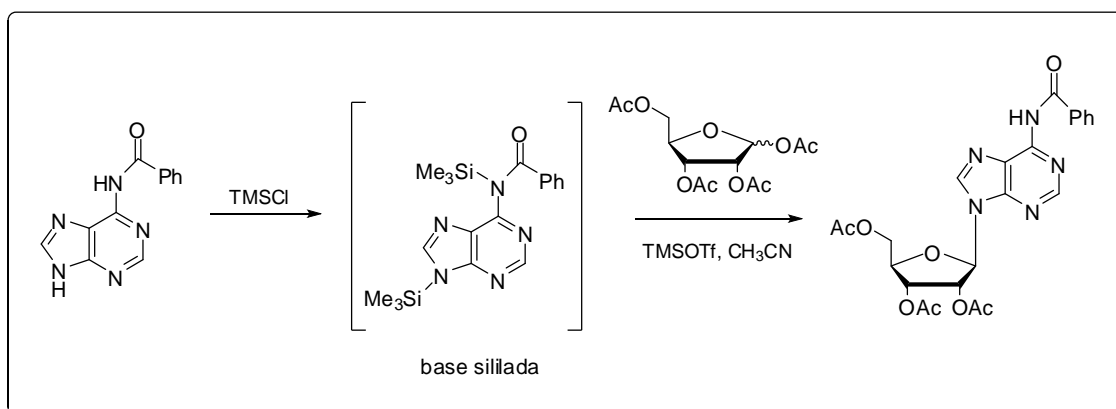


Figura 5: Esquema de reação de *N*-glicosilação pelo método Vorbrüggen.

Dentre os agentes mais utilizados para a sililação das bases nitrogenadas estão: clorotrimetilsilano (TMSCl), hexametildisilazano (HMDS) e *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) (Vorbrüggen, 1996; Kisakürek e Rosemeyer, 2000). A escolha dos agentes depende de cada caso em particular. Na etapa de acoplamento, a introdução do uso de carboidratos peracilados ao invés dos halogenados, na presença de ácidos de Lewis como catalisadores, representou um avanço no campo sintético, uma vez que os C-1-aciloxi-açúcares são mais estáveis que os C-1-halogenados, em termos de isomerizações, o que garante uma maior estereosseletividade na formação da ligação glicosídica (Vorbrüggen, 1996; Kisakürek e Rosemeyer, 2000).

Os ácidos de Lewis mais utilizados nas reações de acoplamento descritas são: SnCl_4 , AlCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TiCl_4 e $\text{Me}_3\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$ (TMSOTf). A utilização de iodetos metálicos como SnI_2 , SbI_2 e TeI_2 tem sido descrita em publicações mais recentes (Nagai, Matsufani e Mukaiama, 1996).

O mecanismo completo da *N*-glicosilação consiste em 3 etapas principais: primeiramente ocorre a ativação do açúcar pelo catalisador; a seguir, a reação da base sililada com o açúcar ativado anteriormente formando o intermediário eletrofílico (íon oxacarbênio, intermediário aciloxônio) (Soares, de Souza e Ferreira, 2001). Na última etapa, o aciloxônio sofre ataque nucleofílico da base sililada, pelo lado menos impedido, formando assim, predominantemente, o nucleosídeo de configuração β , como mostrado na figura 6. Os grupos sililas na base são clivados durante o acoplamento.

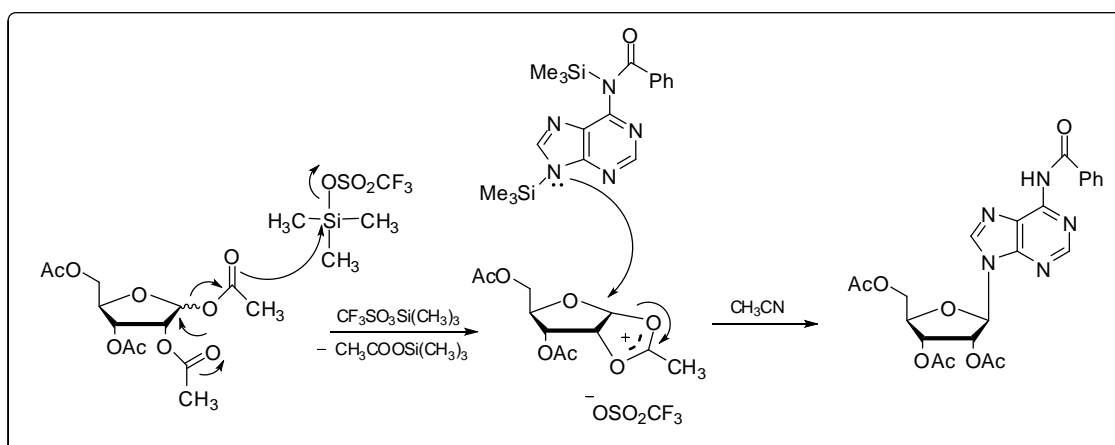


Figura 6: Esquema de mecanismo de *N*-glicosilação.

MTA e análogos sintéticos: potenciais agentes antiparasitários

Dentre os análogos nucleosídicos descritos na literatura, encontram-se os análogos do nucleosídeo natural 5'-metil-tioadenosina (MTA). A importância da MTA, bem como de seus análogos sintéticos, serão brevemente discutidas.

A MTA é um nucleosídeo de ocorrência natural produzido durante o processo de síntese de poliaminas (Riscoe, Ferro e Fitchen, 1988; Sufrin *et al*, 1995; Ferro, Barrett e Shapiro, 1978). Este nucleosídeo, assim como S-

adenosilhomocisteína, é clivado em mamíferos e organismos microbianos pela ação de enzimas. A enzima MTA/SAH nucleosidase é uma enzima específica de duplo substrato que cliva irreversivelmente tanto MTA quanto S-adenosilhomocisteína para formar adenina e a correspondente tiorribose, 5'-metiltiorribose (MTR) e S-ribosilhomocisteína (SRH), respectivamente (Lee *et al*, 2004).

MTA/SAH nucleosidase está presente em vários patógenos microbianos, tais como nos protozoários do gênero *Plasmodium* (causadores da malária) (Ho *et al*, 2009), *Staphylococcus aureus* (causador de foliculite e endocardite), *Salmonella typhimurium* (causador de gastroenterites), *Enterococcus faecalis* (causador de endocardite e próstata), *Streptococcus pneumoniae* (causador de pneumonia e meningite), *Mycobacterium tuberculosis* (causador de tuberculose e meningite tuberculosa), entre outros, mas não está presente em células de mamíferos (Lee *et al*, 2004).

MTA e S-adenosilhomocisteína são clivados em organismos mamíferos e microbianos por dois mecanismos mutuamente exclusivos (Riscoe, Ferro e Fitch, 1988; Sufrin *et al*, 1995; Ferro, Barrett e Shapiro, 1978). Enquanto a quebra desses dois nucleosídeos é feita pela MTA/SAH nucleosidase nos organismos microbianos, os organismos mamíferos utilizam duas enzimas diferentes (MTA fosforilase e SAH hidrolase) para realizar o mesmo processo, como mostrado na figura 7.

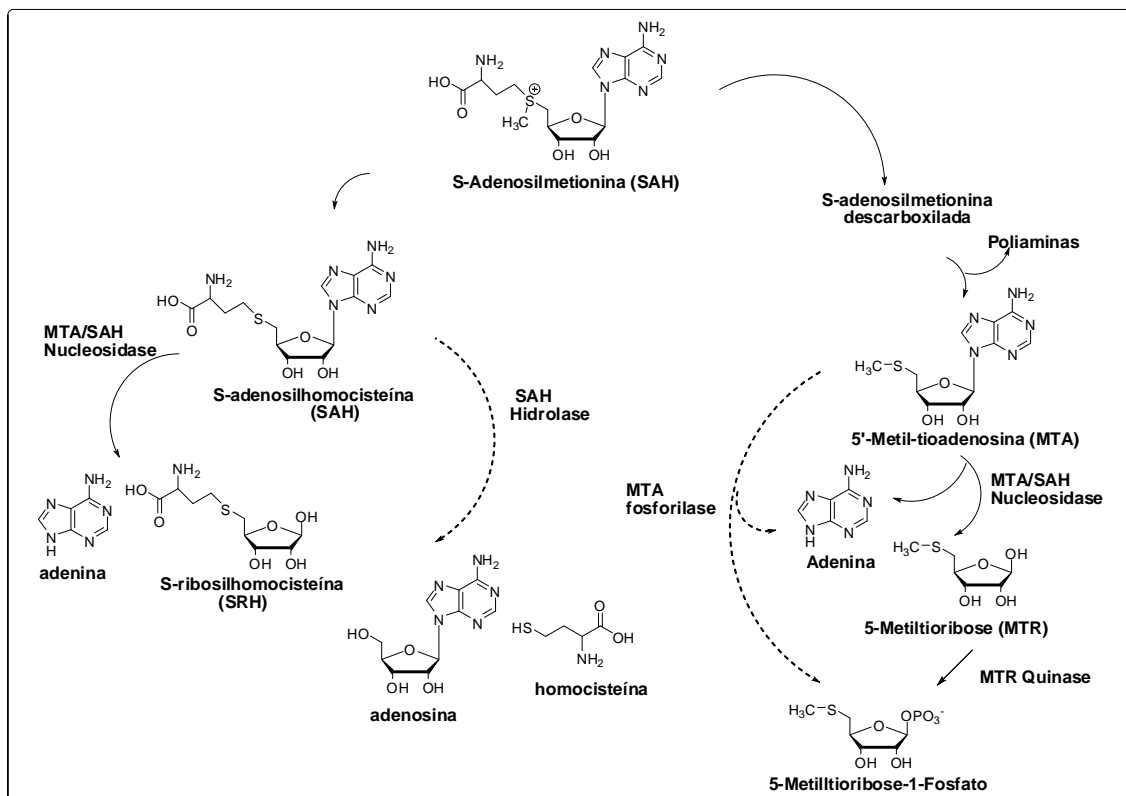


Figura 7: Ciclo metabólico da MTA e S-adenosilhomocisteína em organismos mamíferos (setas pontilhadas) e microbianos (setas contínuas).

Dentro da perspectiva de síntese de agentes terapêuticos capazes de inibir seletivamente a ação da MTA/SAH nucleosidase presente nos organismos parasitas, a literatura (Ho *et al*, 2009; Sufrin *et al*, 1991; Pankaskie *et al*, 1985; Rapp *et al*, 2006; Sufrin *et al*, 1989; Montgomery, Shortnacy e Thomas, 1974; De Carvalho *et al*, 2009) relata a síntese de análogos de nucleosídeos da MTA tais como 5'-isobutiladenosina (SIBA) e 5'-metiltioturbecidina como inibidores de ciclos metabólicos de parasitas. Além destes, 1-deaza-SIBA e 3-deaza-SIBA foram sintetizados e avaliados como inibidores da ligação de QNB (Pankaskie *et al*, 1985) e MFETA, um haloalquil análogo da MTA, mostrou-se como inibidor do crescimento de células tumorais (Sufrin *et al*, 1989). As estruturas destes análogos estão representadas na figura 8.

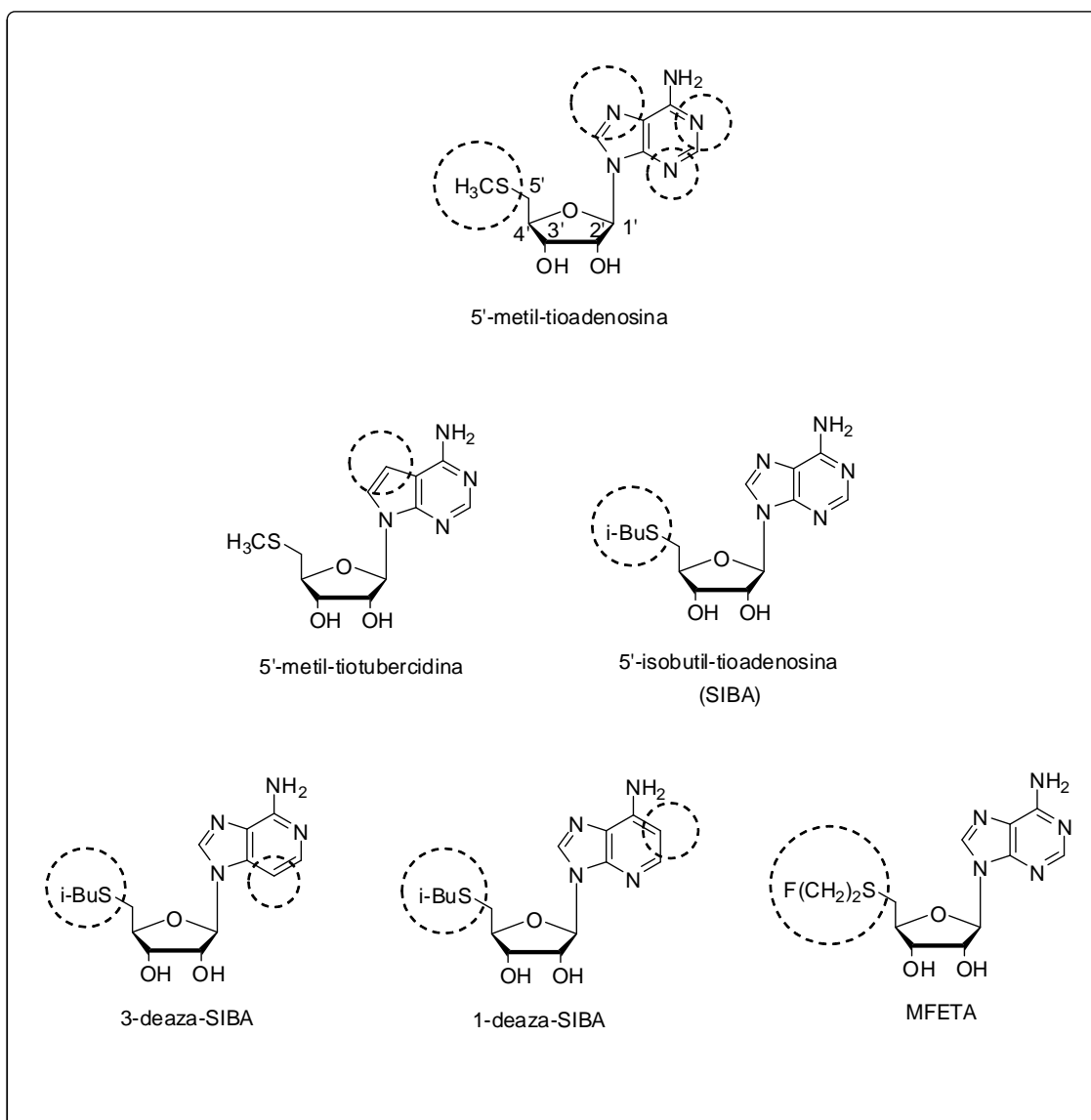


Figura 8: Análogos da 5'-metil-tioadenosina (MTA) descritos na literatura. Os círculos pontilhados nas estruturas indicam as posições com modificações da MTA na base nitrogenada e/ou na posição 5' da parte ribosídica.

1.2 JUSTIFICATIVA

Inibidores do metabolismo de poliaminas têm emergido recentemente como promissores agentes de combate a doenças parasitárias (Sufrin *et al*, 1995). Dentro desta perspectiva, enzimas que degradam subprodutos da biossíntese de poliaminas, tais como a MTA/SAH nucleosidase, e que apresentam diferenças entre os metabolismos do patógeno e do hospedeiro são um importante alvo na busca por novos agentes terapêuticos.

Por outro lado, a necessidade de obtenção de novos agentes terapêuticos somada a percepção de resistência por parte de alguns patógenos frente aos agentes antiparasitários utilizados, justificam a urgente necessidade de desenvolvimento de novos fármacos que atuem como inibidores seletivos, ou seja, que eliminem os patógenos sem causar danos ao hospedeiro.

Neste contexto, propôs-se neste capítulo a síntese de um análogo do nucleosídeo natural MTA, o composto 9-(6'-metiltio- β -D-psicofuranosil)-adenina **12**. Este composto, a ser obtido a partir de carboidratos, é um promissor inibidor da enzima MTA/SAH nucleosidase, vital para muitos parasitas.

1.3 OBJETIVOS

Este capítulo objetiva a síntese de um análogo nucleosídico da MTA, o composto 9-(6'-metiltio- β -D-psicofuranosil)-adenina, **12** para avaliação biológica.

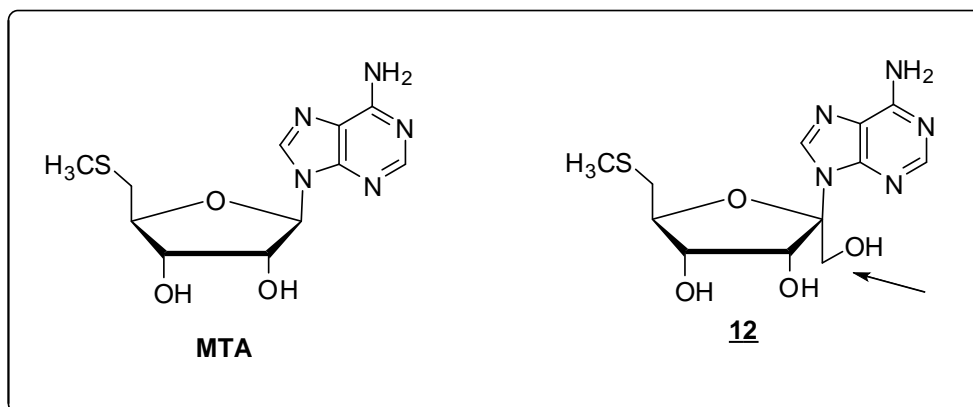


Figura 9: Estrutura da MTA e de seu análogo almejado **12**.

1.4 METODOLOGIA

A figura 10 mostra o esquema sintético proposto para obtenção do composto **12**, análogo da MTA, a partir da D-frutose.

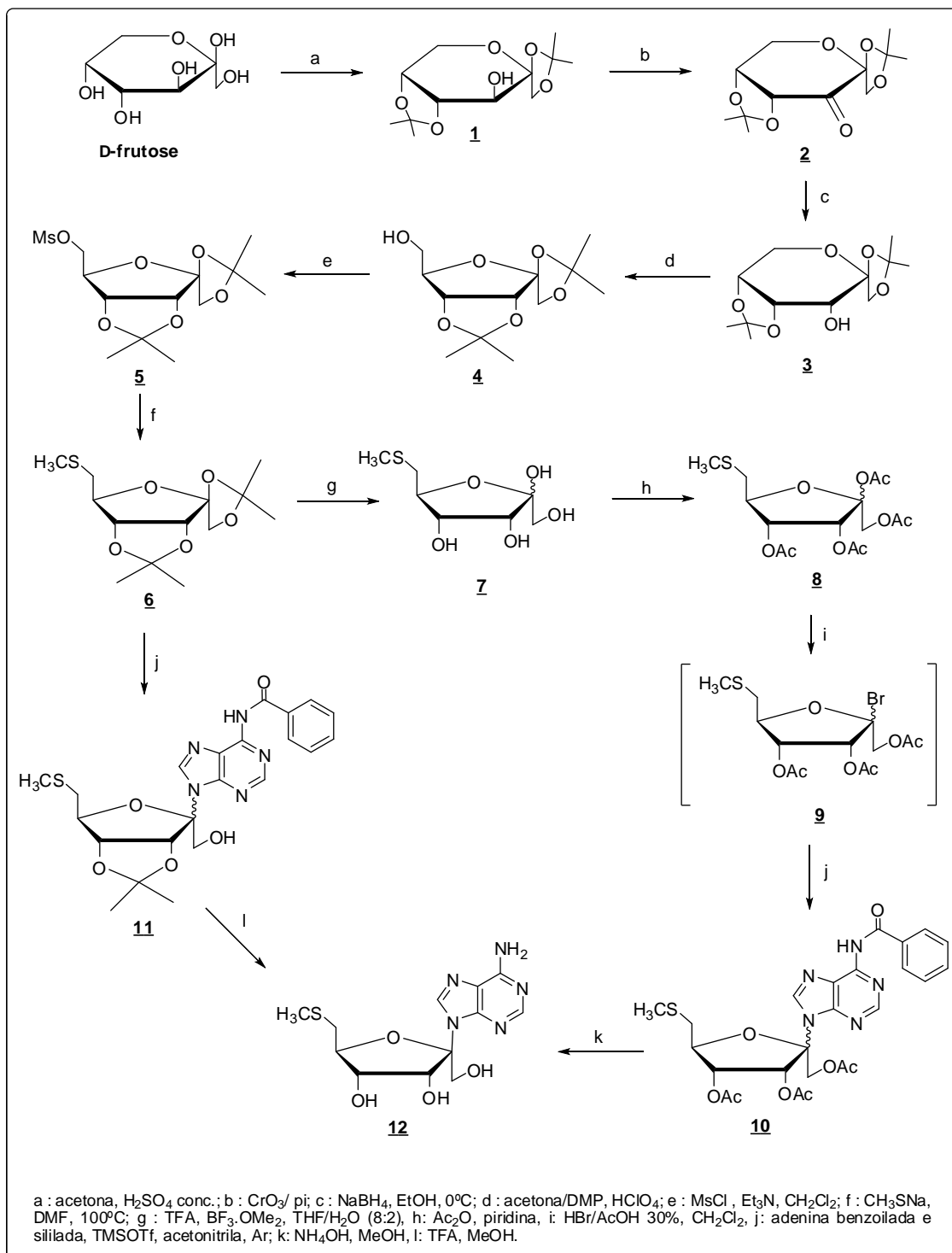


Figura 10: Esquema sintético do capítulo 1.

Quando a D-frutose é tratada com ácido sulfúrico concentrado em acetona anidra, dois tipos de diacetônídeos podem ser formados: o 1,2:4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranosose e o 2,3:4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranosose (Figura 11) . O primeiro é o isômero cinético cuja formação é justificada pela reatividade do grupo hidroxila primária em C1 enquanto o segundo mostra-se predominante no equilíbrio, caracterizando-se, portanto, como o isômero termodinâmico (Clode, 1979; Meng, Li e Li, 2007).

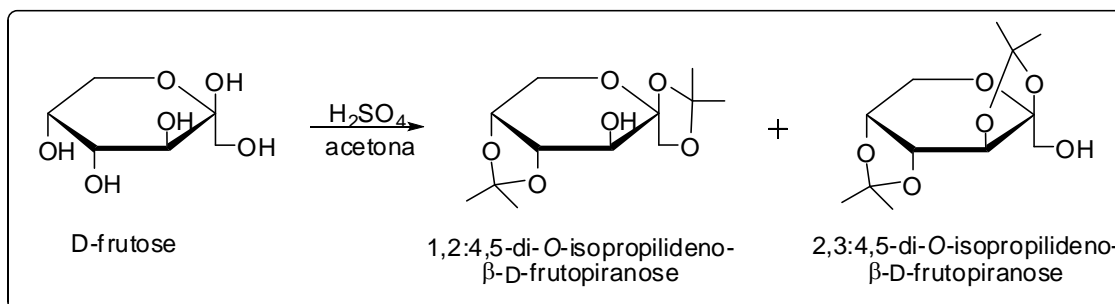


Figura 11: Diacetônídeos derivados da D-frutose.

A proporção de formação dos referidos isômeros pode ser controlada pela quantidade de ácido, bem como pelo tempo reacional. Este último foi o parâmetro adotado para a obtenção dos isômeros, seletivamente, a serem utilizados nas rotas sintéticas da primeira e segunda partes deste trabalho.

O isômero 1,2:4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranosose **1** permite a conversão do anel piranosídico ao anel furanosídico, após 3 etapas, formando o 1,2:3,4-di-O-isopropilideno-β-D-psicofuranose **4** (Prisbe *et al*, 1976). O composto **4**, após sofrer inserção de um grupo abandonador e substituição em C5 pelo grupo metilsulfeto, dá origem ao composto **6** . Neste ponto faz-se necessária a substituição do grupo protetor isopropilideno pelo grupo acetil, hidrolisável em meio básico, uma vez que resultados anteriores obtidos por nosso grupo de pesquisa (De Lade, 2008) sugeriram a clivagem da ligação da base nitrogenada com o açúcar quando da tentativa de desproteção do grupo isopropilideno em meio ácido (condições reacionais j e l). O composto **8**, tetraacetilado, seria halogenado ao composto bromado **9** que por fim seria submetido a reação de nucleosidação, originando o análogo nucleosídico

protegido **10**. Após a clivagem dos grupos protetores da parte ribosídica e da base nitrogenada, em uma única etapa, sob condições básicas, o análogo **12** seria obtido.

1.5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

1.5.1 Síntese e caracterização dos compostos **1-3**

As três primeiras etapas da rota sintética proposta neste capítulo são etapas já descritas na literatura e serão discutidas brevemente.

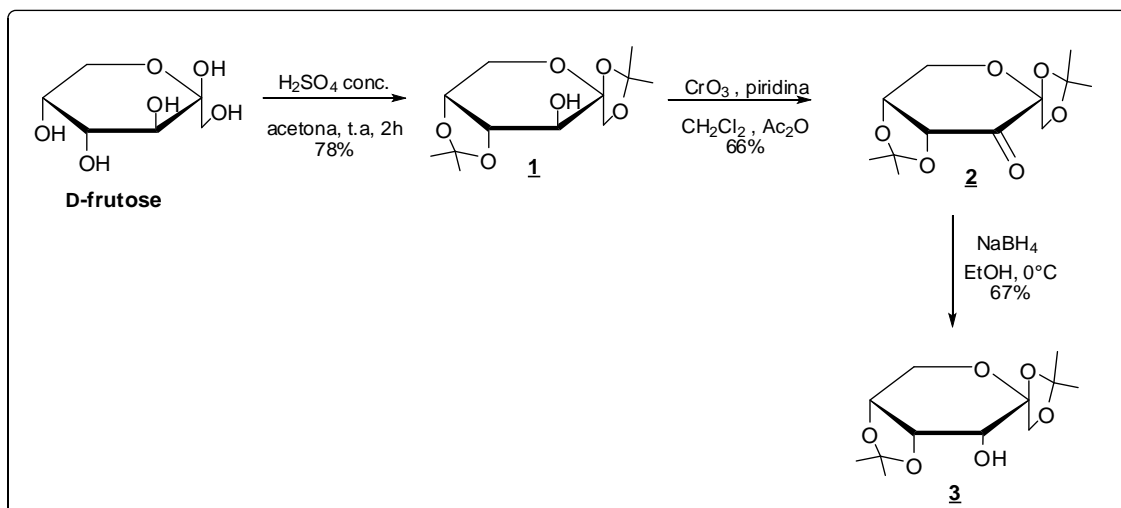


Figura 12: Esquema de síntese dos compostos **1**, **2** e **3**.

Na primeira etapa, as hidroxilas em C1, C2 e C4, C5 da D-frutose foram seletivamente protegidas a partir do tratamento do carboidrato com ácido sulfúrico concentrado catalítico em acetona anidra à temperatura ambiente por 2h. O isômero cinético **1** foi isolado como um sólido cristalino branco após recristalização em hexano, com rendimento de 78%. A caracterização do referido isômero está de acordo com o descrito na literatura (Lu *et al*, 2009; Prisbe *et al*, 1976; Wang *et al*, 1997).

Na segunda etapa, a oxidação do grupo hidroxila do carbono 3 do composto **1** foi realizada a partir de uma variação da metodologia conhecida por *oxidação de Collins*. De acordo com Garegg e Samuelsson (Tojo e Fernandez, 2006), a adição de anidrido acético ao reagente de Collins é particularmente adequada para açúcares e nucleosídeos. Desta forma, o álcool **1** foi tratado à temperatura ambiente por 3h com o agente oxidante previamente preparado que consiste em uma mistura de CH₂Cl₂, CrO₃, piridina e Ac₂O. A cetona **2** foi obtida com um rendimento de 66% e sua caracterização

está de acordo com os dados disponíveis na literatura (Lu *et al*, 2009; Prisbe *et al*, 1976).

Ao ser submetida a um processo de redução, na terceira etapa, a cetona **2** forneceu um epímero do composto **1** no qual a configuração da hidroxila em C3 encontra-se invertida. Esta nova configuração é necessária por permitir a conversão do anel piranosídico ao anel furanosídico na próxima etapa.

A redução foi realizada a partir do tratamento do composto carbonilado **2** com NaBH₄ em etanol anidro. A adição do agente redutor foi feita em banho de gelo e, após 1 h, observou-se por CCDS a ocorrência da reação. O álcool **3** foi obtido com um rendimento de 67% e sua caracterização está de acordo com aquela descrita na literatura (Prisbe *et al*, 1976).

1.5.2 Síntese e caracterização do composto 1,2:3,4-di-O-isopropilideno-β-D-psicofuranose **4**

Esta etapa consiste na conversão do anel piranosídico no anel furanosídico. A referida conversão, descrita na literatura (Prisbe *et al*, 1976; Joseph *et al*, 2002), é possível a partir do tratamento do composto **3** com uma mistura de acetona anidra e 2,2-dimetoxipropano, na presença de quantidade catalítica de HClO₄ 70% por 16 h à temperatura ambiente. A ocorrência da reação é evidenciada pela mudança gradativa da coloração do meio reacional, que varia de amarelo a roxo, e foi confirmada por CCDS. O tratamento da reação foi feito através da neutralização do meio com NH₄OH concentrado, extração líquido-líquido (AcOEt/H₂O), seguida de purificação em CCS, utilizando como fase móvel CH₂Cl₂. Obteve-se um óleo amarelo com rendimento de 93%. O mesmo foi caracterizado por estiramento no IV e RMN ¹H e ¹³C.

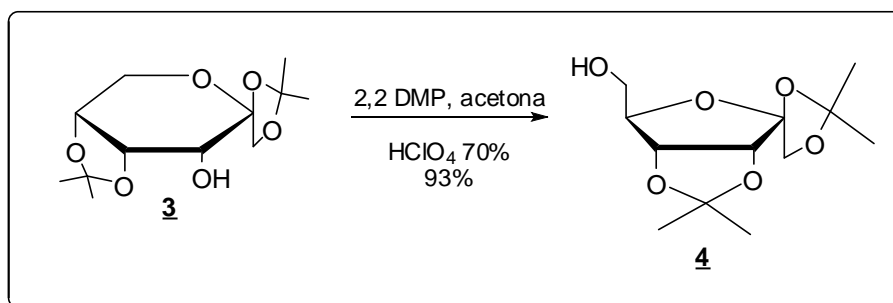


Figura 13: Esquema de síntese do composto **4**.

No espectro no I.V. do composto **4**, destaca-se a presença de uma banda em 3487 cm^{-1} (deformação axial O-H), bandas em 2987 e 2939 cm^{-1} (deformação axial C-H de alifáticos), além de bandas na região de 1078 - 1080 cm^{-1} (estiramento assimétrico C-O-C).

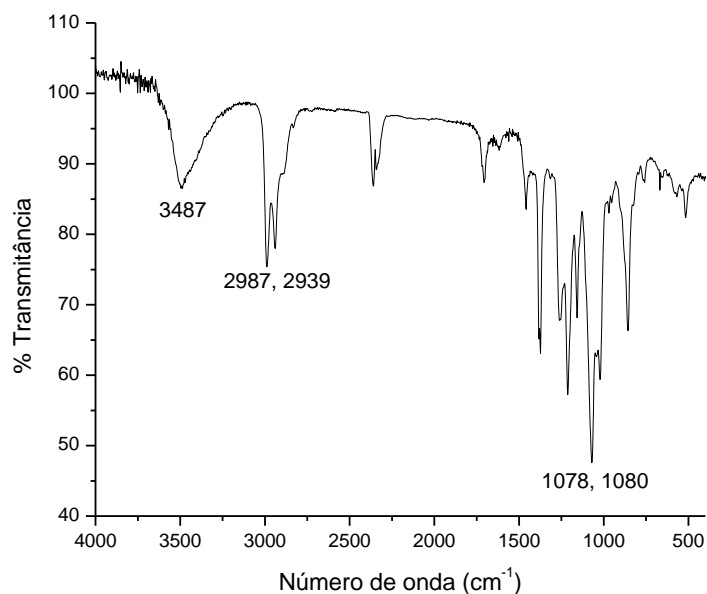


Figura 14: Espectro no I.V. do composto **4**.

No espectro de RMN ^1H observou-se quatro simpletos intensos entre δ 1,30 e 1,48 ppm referentes aos prótons metílicos dos dois grupos isopropilídenos (12H); um duplete e um duplete duplo entre δ 3,60 e 3,76 ppm, atribuídos aos prótons H6 e H6'; em δ 4,04 ppm um duplete atribuído a H1'; um simpleto alargado em δ 4,27 ppm característico de H5 furanosídico, além de mais três dupletos, em δ 4,31, 4,62 e 4,88 ppm, atribuídos a H1, H3 e H4, respectivamente.

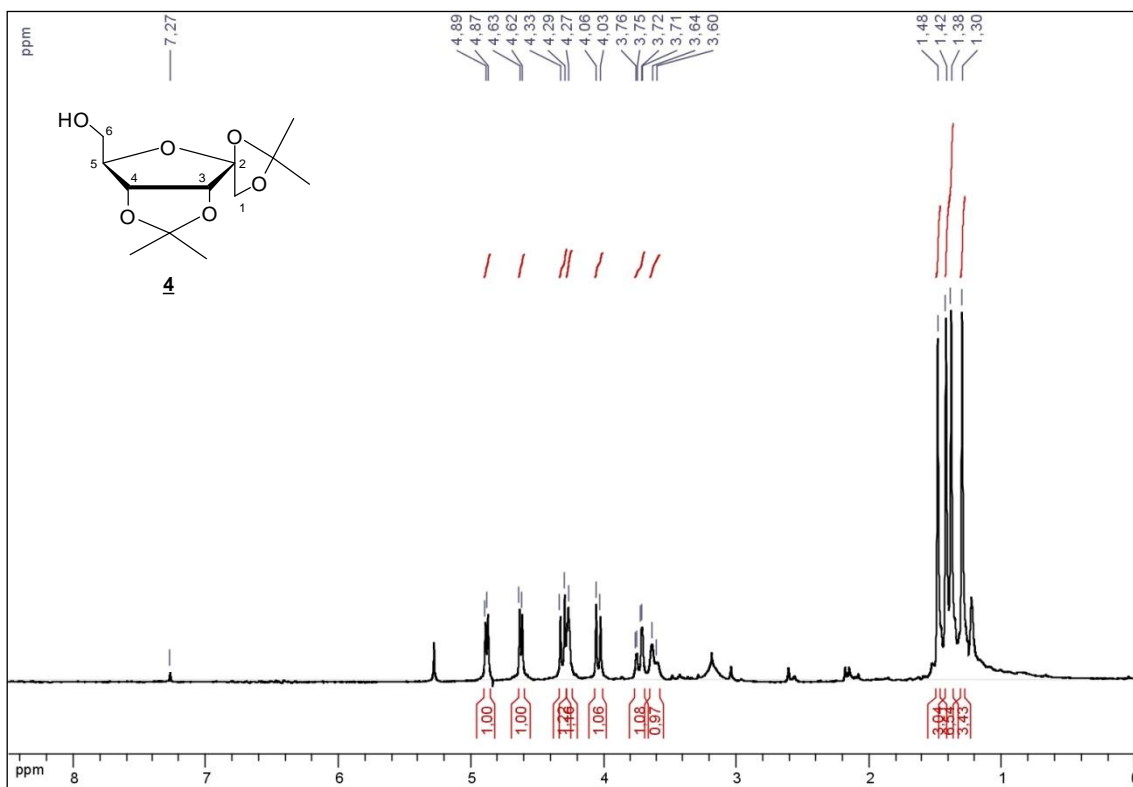


Figura 15: Espectro de RMN¹H do composto **4** (CDCl₃, 300MHz).

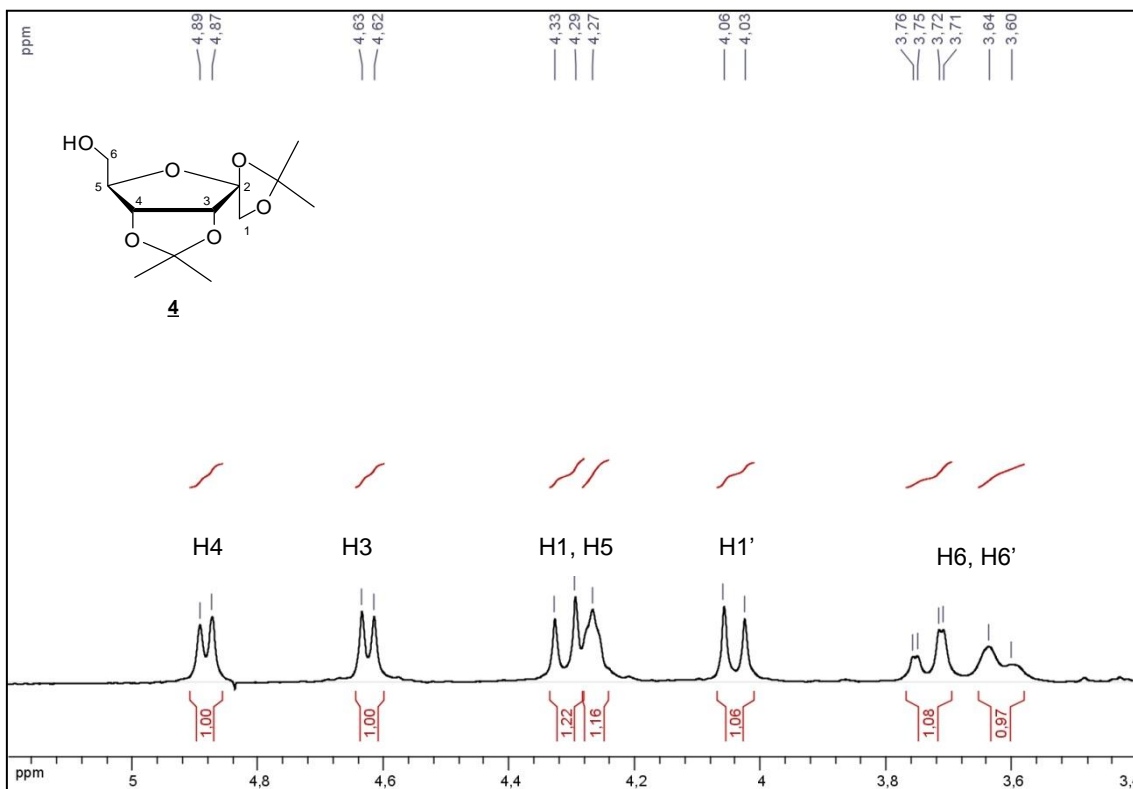


Figura 16: Expansão da região dos prótons do carboidrato em **4**.

No espectro de RMN ^{13}C do álcool furanosídico **4** destacam-se os sinais entre δ 24,9 e 26,6 ppm, referentes aos carbonos metílicos dos dois grupos isopropilidenos; três sinais entre δ 111,9 e 113,6 ppm, atribuídos aos carbonos C2 e aos dois carbonos não hidrogenados dos grupos isopropilidenos (Ip), além dos sinais entre δ 64,0 e 86,9 ppm referentes aos carbonos do anel furanosídico.

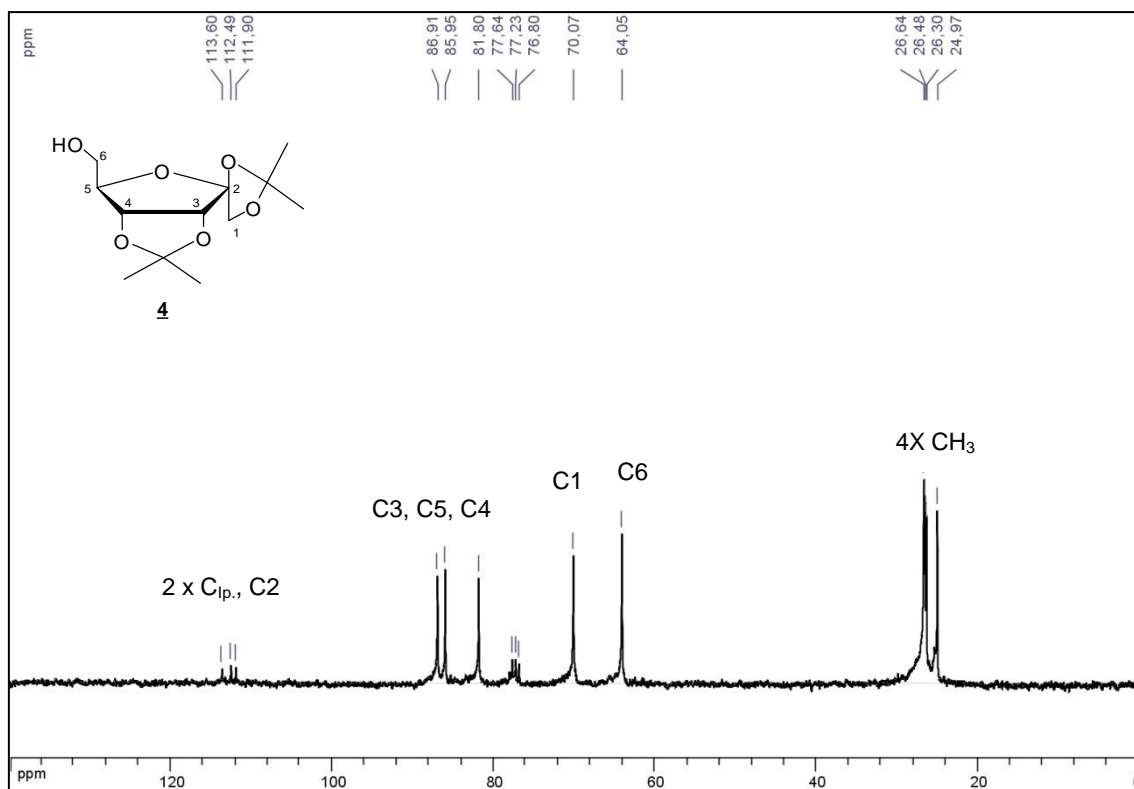


Figura 17: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4** (CDCl_3 , 75MHz).

1.5.3 Síntese e caracterização do composto 1,2:3,4-di-O-isopropilideno-6-O-metanosulfonil- β -D-psicofuranose **5**

A mesilação da hidroxila na posição C6 do composto **4** permite posteriormente a inserção do grupo $-\text{SCH}_3$ na referida posição, já desejável no composto final.

A uma solução do composto **4** em CH_2Cl_2 , adicionou-se Et_3N e, em banho de gelo, adicionou-se, lentamente, o cloreto de mesila (MsCl). A mistura permaneceu em resfriamento e agitação constante por 24 h, quando observou-

se, por CCDS, a formação do produto de menor polaridade. Seguiu-se com adição de água e extração da fase orgânica que posteriormente foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 . Após seca e removida a fase orgânica, obteve-se um sólido amarelo que foi purificado por CCS, utilizando-se uma mistura dos solventes diclorometano e metanol. Rendimento: 95%. O composto mesilado foi caracterizado por I.V. e RMN ^1H e ^{13}C .

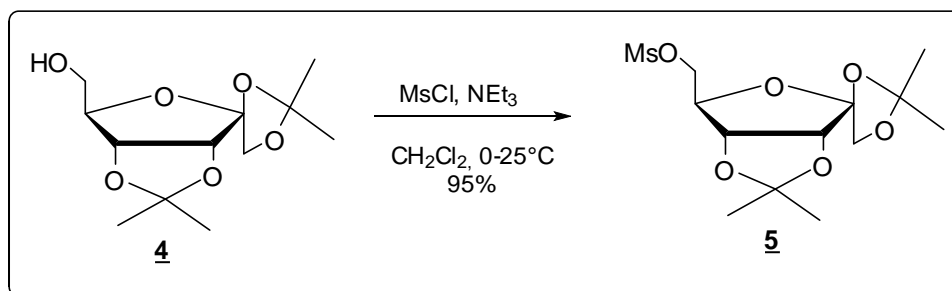


Figura 18: Esquema de síntese do composto **5**.

No espectro de I.V. do composto **5** não se observou banda na região característica de $-\text{OH}$, indicando que a hidroxila livre em C6 foi mesilada. Observou-se ainda bandas em 1359 e 1178 cm^{-1} (estiramentos assimétrico e simétrico do grupo $\text{S}=\text{O}$), além das bandas em 2989 e 2941 cm^{-1} (deformação axial C-H de alifáticos), e em $1072-1080\text{ cm}^{-1}$ (estiramento assimétrico C-O-C).

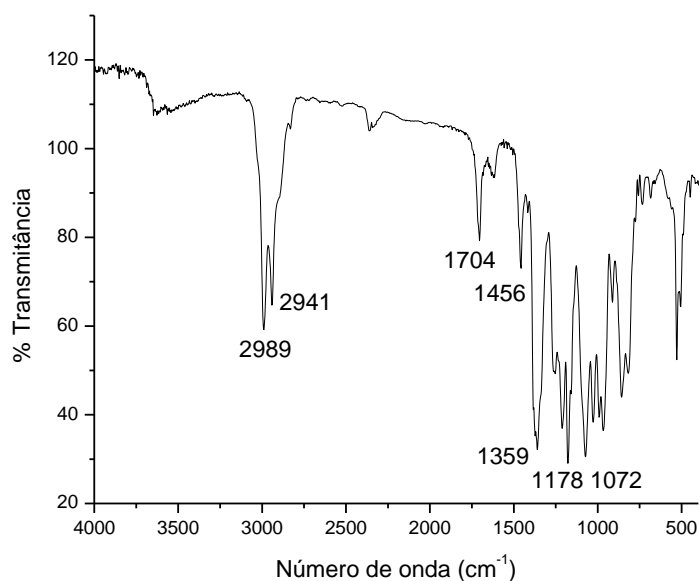


Figura 19: Espectro no I.V. do composto **5**.

No espectro de RMN ^1H do composto **5** observou-se um simpleto intenso em δ 3,06 ppm, referente aos hidrogênios metílicos do grupo metanossulfonila, o que já indica a ocorrência da reação de inserção de grupo abandonador em C6. Além deste sinal, é importante destacar o processo de desblindagem sobre H6 e H6', que agora aparecem em um multipeto, juntamente com H5 e H1' entre δ 4,24 e 4,33 ppm. Os demais sinais estão de acordo com o proposto para o composto mesilado **5**.

No espectro de RMN ^{13}C do composto mesilado, é importante destacar o surgimento de um sinal em δ 37,9 ppm, atribuído ao carbono metílico do grupo metanossulfonila introduzido na molécula nesta etapa sintética, além dos sinais entre δ 112,2 e 113,9 ppm referentes aos dois carbonos não hidrogenados dos grupos isopropilidenos (Ip) e a C2.

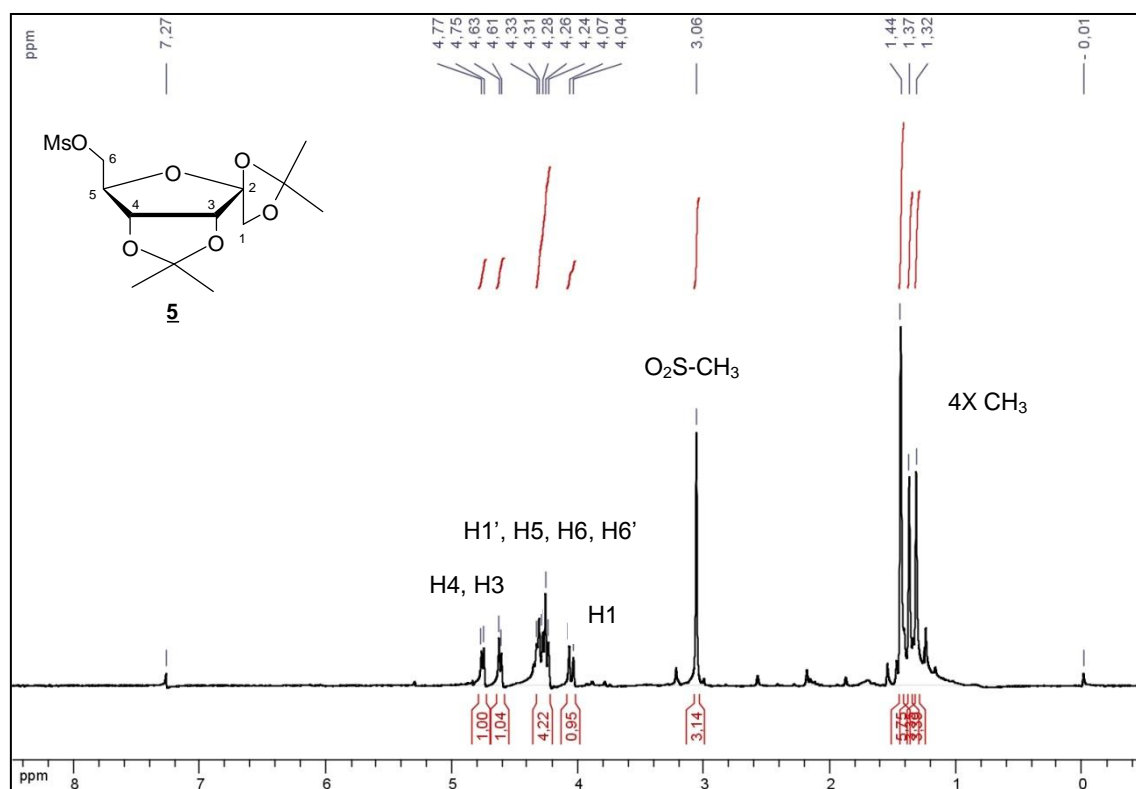


Figura 20: Espectro de RMN ^1H do composto **5** (CDCl_3 , 300MHz).

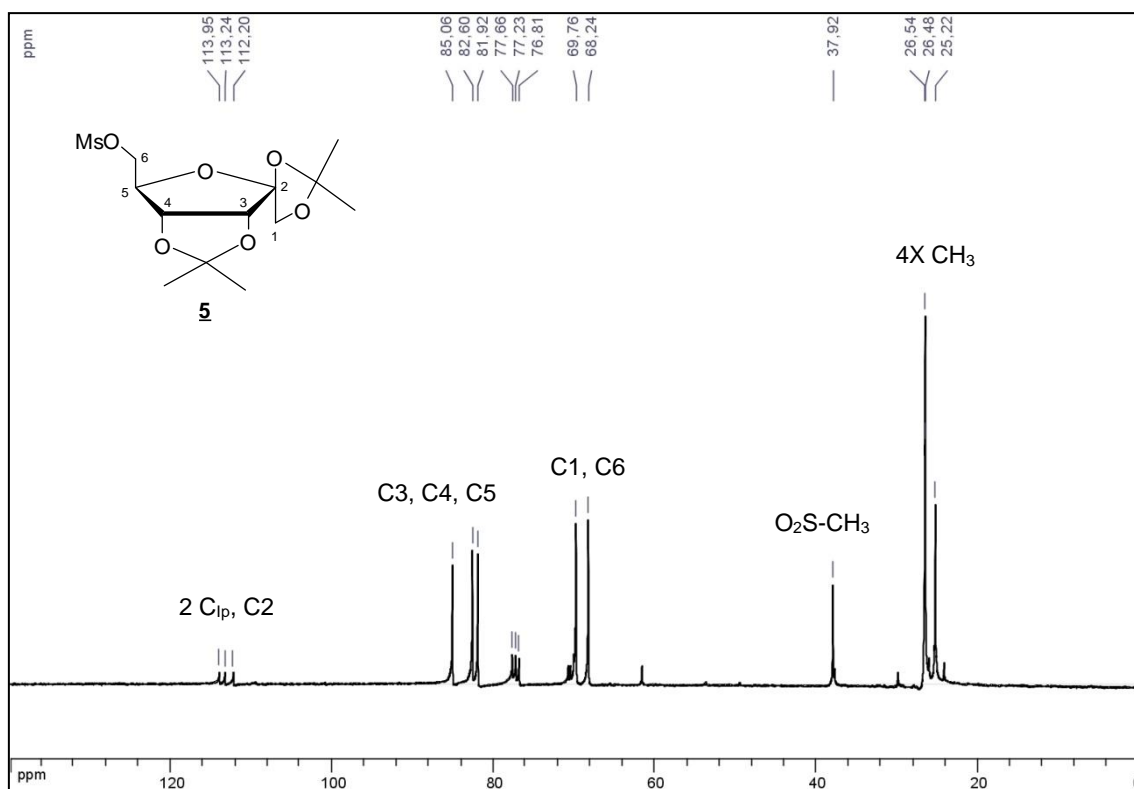


Figura 21: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5** (CDCl_3 , 75MHz).

1.5.4 Síntese e caracterização do composto 1,2:3,4-di-O-isopropilideno-6-desoxi-6-(metiltio)-D-psicofuranose **6**

A reação de substituição do grupo mesilato na posição C6 do anel furanosídico do composto **5** pelo grupo tiometóxido foi realizada a partir da solubilização do composto **5** em DMF seguida da adição do sal NaSCH_3 , mantendo-se a mistura reacional a 100°C por 24 h. A técnica de CCDS indicou total consumo do material de partida, bem como a formação de um único produto de menor polaridade. O solvente foi removido e o produto bruto submetido a um processo de extração líquido-líquido ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$). A purificação se deu por CCS, utilizando como fase móvel CH_2Cl_2 . Obteve-se um sólido cristalino com rendimento de 74%. O composto **6** foi caracterizado por I.V. e RMN ^1H e ^{13}C .

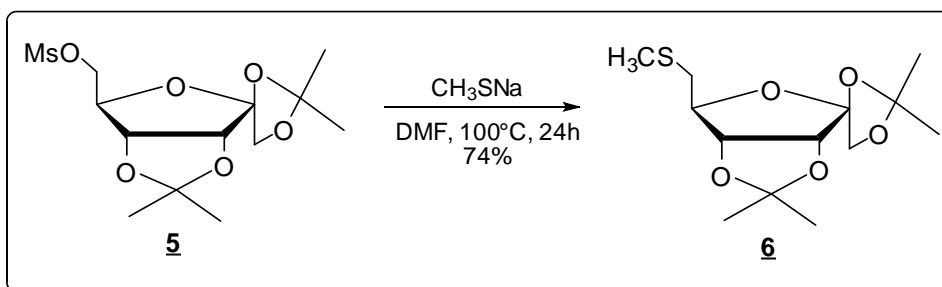


Figura 22: Esquema de síntese do composto **6**.

No espectro no I.V. do composto **6** observou-se a presença de bandas entre 2987-2854 cm^{-1} (deformação axial C-H de alifáticos), porém nada conclusivo em relação a ligações C-S do grupo tiometóxido, uma vez que são bandas de difícil caracterização e baixa intensidade.

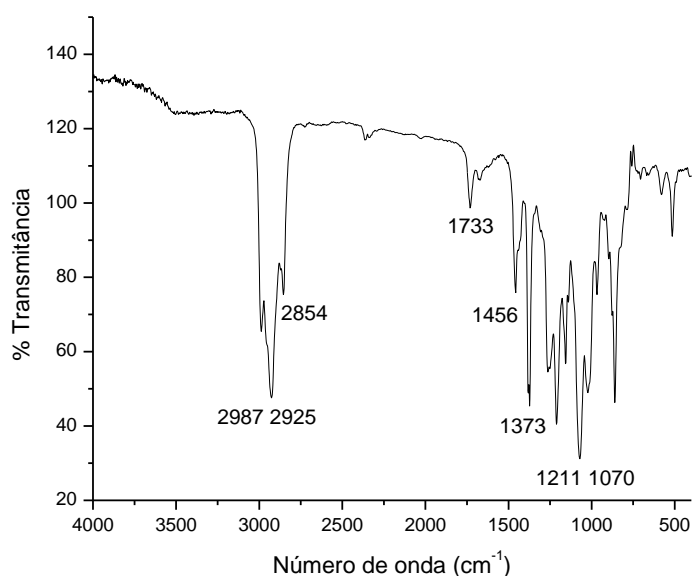


Figura 23: Espectro no I.V do composto **6**.

No espectro de RMN ^1H do composto **6** o destaque se dá ao processo de blindagem sobre H6 e H6', devido a substituição do grupo metanossulfonila pelo grupo metilsulfeto. O multipletto entre δ 2,63 e 2,77 ppm é atribuído a H6 e H6', enquanto o simpleto em δ 2,14 ppm refere-se aos hidrogênios metílicos do grupo metilsulfeto. Os demais sinais estão de acordo com o esperado para o composto **6**.

No espectro de RMN ^{13}C do composto **6** aparece um sinal em δ 29,9 ppm, atribuído ao carbono do grupo metilsulfeto, além de um sinal em δ 37,5 ppm, referente a C6, que assim como os prótons H6 e H6' sofreu um processo de blindagem. Os demais sinais foram atribuídos e estão de acordo com o esperado para a estrutura.

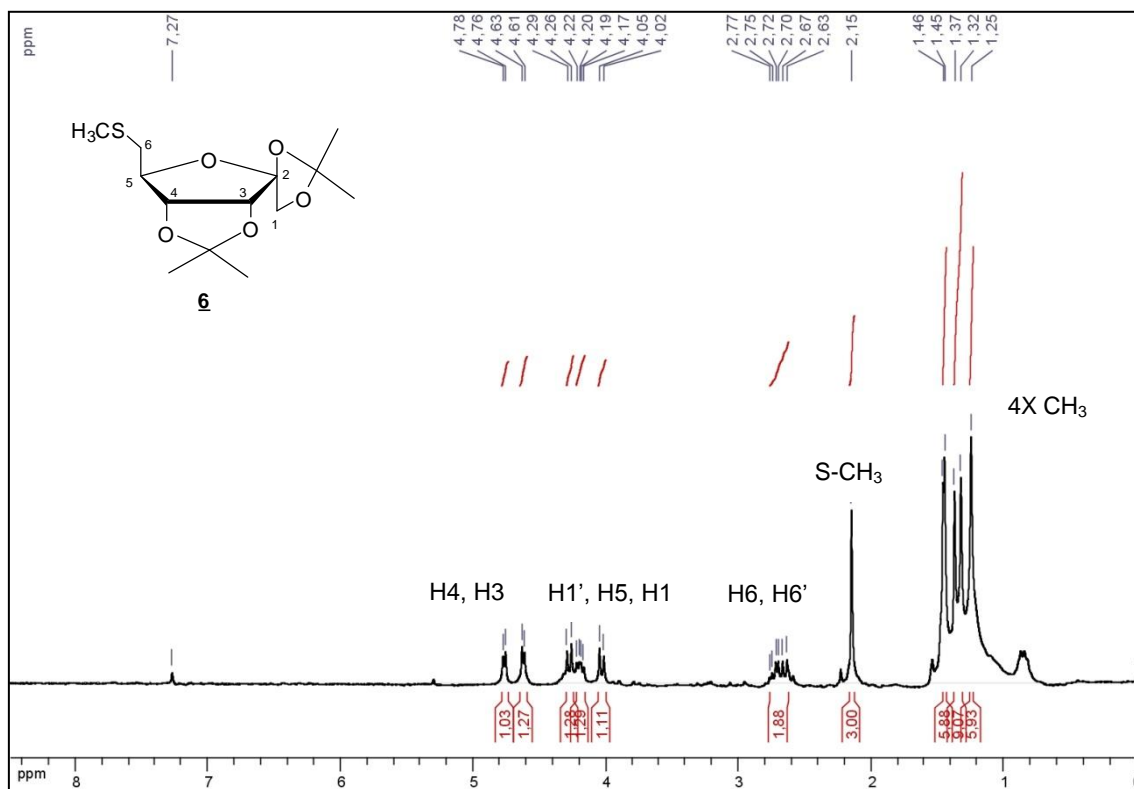


Figura 24: Espectro de RMN ^1H do composto **6** (CDCl_3 , 300MHz).

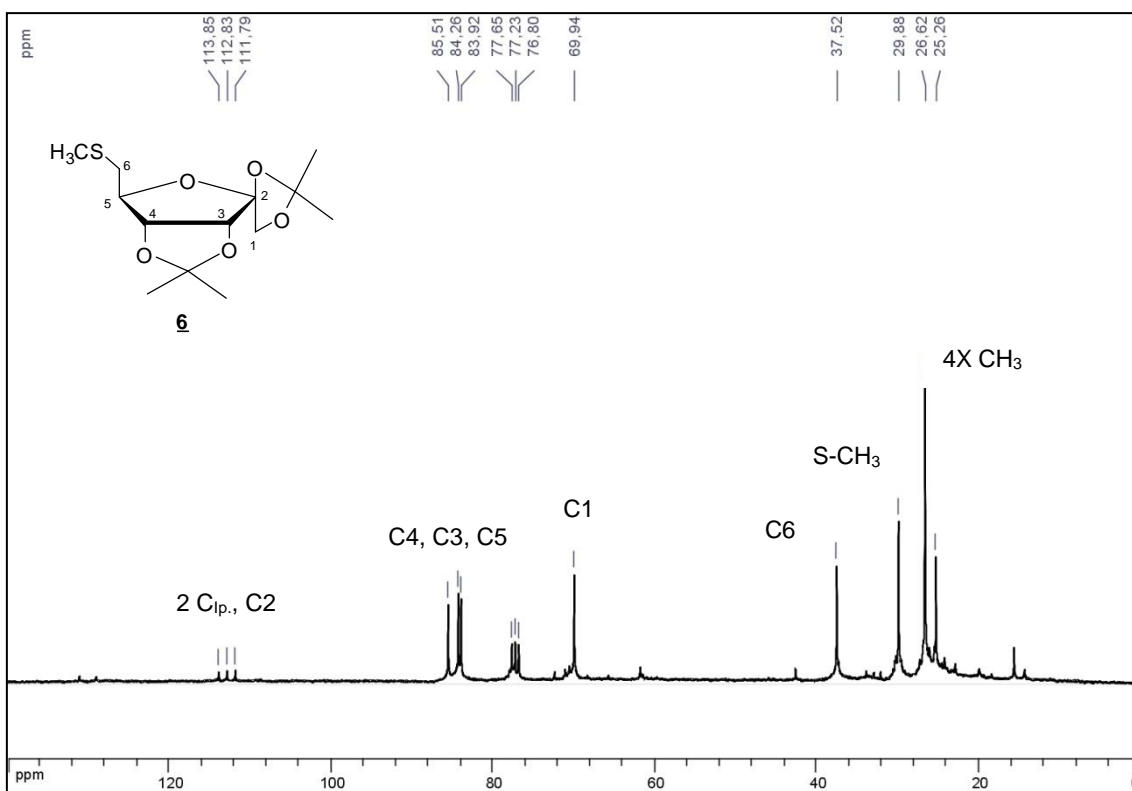


Figura 25: Espectro de RMN ^{13}C do composto **6** (CDCl_3 , 75MHz).

1.5.5 Síntese e caracterização do composto 6-desoxi-6-(metiltio)-D-psicofuranose **7**

Diversas tentativas foram realizadas, utilizando-se diferentes condições reacionais, para se promover a hidrólise dos grupos isopropilidenos presentes no composto **6**, como descrito na tabela 1 a seguir. No entanto, apenas a condição reacional descrita na tentativa 4 foi satisfatória.

Tabela 1: Tentativas realizadas para a síntese do composto 7.

Tentativas	Materiais de partida	Condições de reação	Produto almejado	Resultado
1	<u>6</u>	AcOH 70%, 70°C, 5h	<u>7</u>	-
2	<u>6</u>	HCl/MeOH, t.a	<u>7</u>	-
3	<u>6</u>	CF ₃ COOH, THF/H ₂ O, t.a	<u>7</u>	-
4	<u>6</u>	CF ₃ COOH, BF ₃ .OMe ₂ , THF/H ₂ O, t.a	<u>7</u>	+

Então, o tratamento do composto 6 com BF₃.OMe₂ e CF₃CO₂H em uma mistura de THF e H₂O durante um período de 48 h promoveu a quebra dos dois grupos isopropilídenos, fornecendo o composto tetra-hidroxilado 7. Após a neutralização do meio e remoção dos solventes, o produto bruto, contaminado com o sal CF₃CO₂NH₄, foi submetido a purificação por CCS, utilizando-se como eluente uma mistura MeOH/CH₂Cl₂. Obteve-se um óleo esverdeado que foi caracterizado por RMN ¹³C. O rendimento não foi calculado para essa etapa.

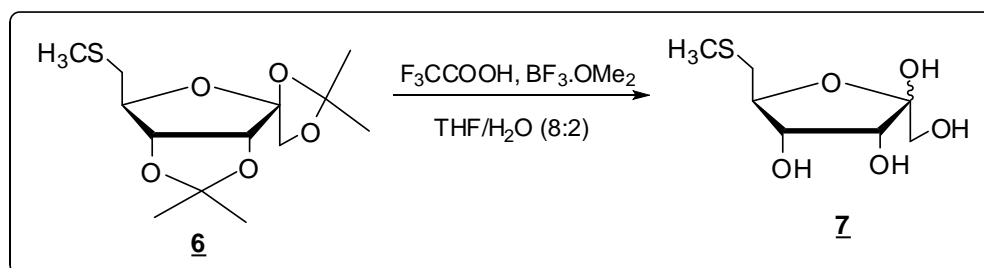


Figura 26: Esquema de síntese do composto 7.

No espectro de RMN ^{13}C do composto **7** observou-se a duplicação de todos os sinais esperados. Este fato sugere a ocorrência da formação de anômeros α e β de **7**, que é possível devido ao fenômeno de mutarrotação. O sinal em δ 28,2 ppm, atribuído ao carbono metílico do grupo metilsulfeto, é o único sinal do espectro que não sofreu desdobramento.

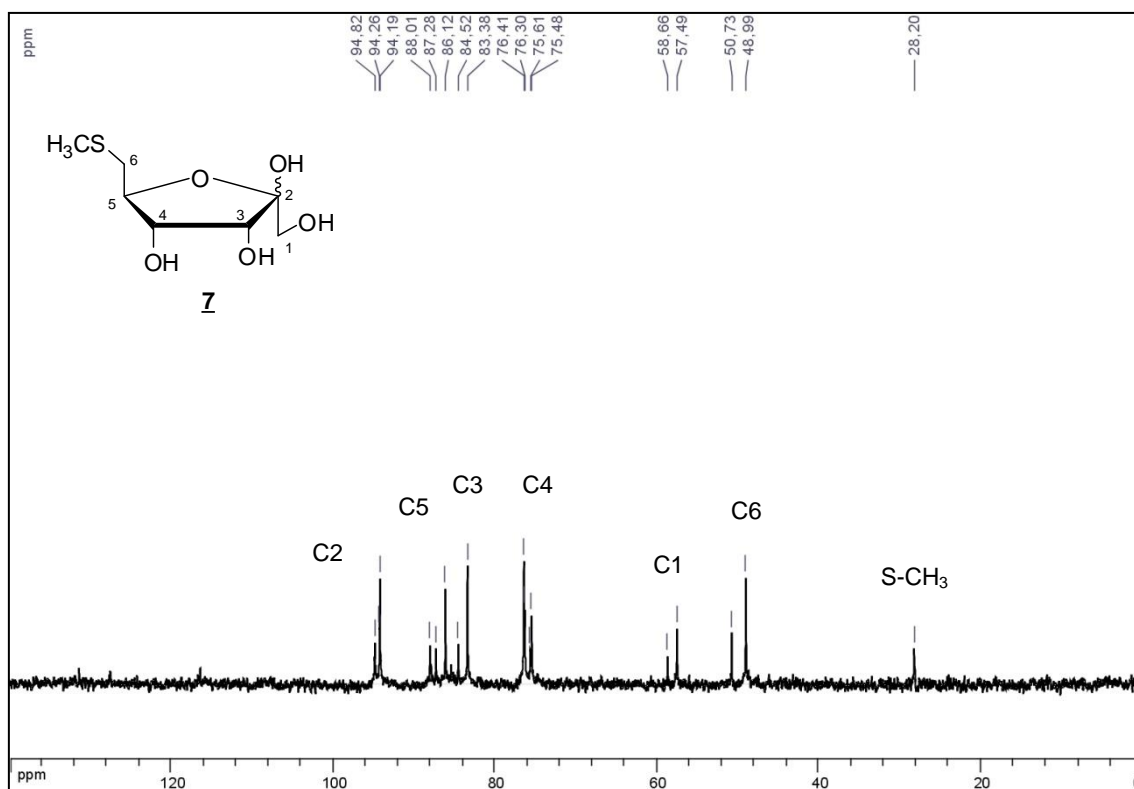


Figura 27: Espectro de RMN ^{13}C do composto **7** (D_2O , 75MHz).

1.5.6 Síntese e caracterização do composto 6-desoxi-6-(metiltio)-1,2,3,4-tetra-O-acetil- β -D-psicofuranose **8**

A peracetilação do composto **7** foi realizada pelo seu tratamento com piridina e Ac_2O , à temperatura ambiente, por 48 h. Verificou-se, por CCDS, a formação de dois produtos mais apolares que o de partida, que foram isolados após remoção dos solventes e purificação em CCS, utilizando como fase móvel CH_2Cl_2 . O composto **8** (numa mistura α e β) foi isolado como um óleo viscoso amarelo e caracterizado por I.V., RMN de ^1H e de ^{13}C . Rendimento: 20% a partir de **6**.

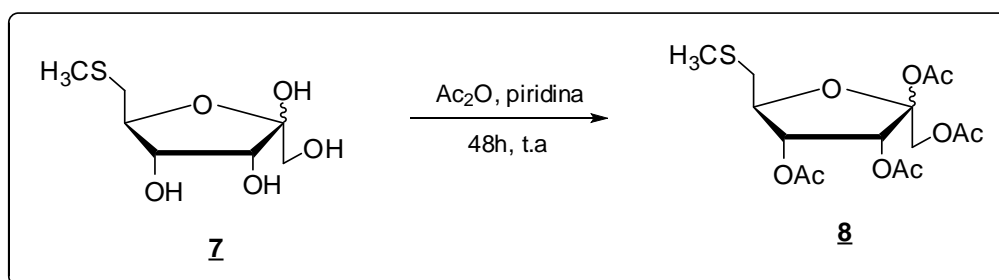


Figura 28: Esquema de síntese do composto 8.

No espectro no I.V. do composto tetraacetilado 8 é importante observar a ausência de banda na região característica da deformação axial O-H, a presença de bandas em 2981 e 2929 cm^{-1} (deformação axial C-H de alifáticos), além da presença de uma banda intensa e fina em 1745 cm^{-1} (deformação axial C=O de éster), o que sugere a ocorrência da reação de acetilação.

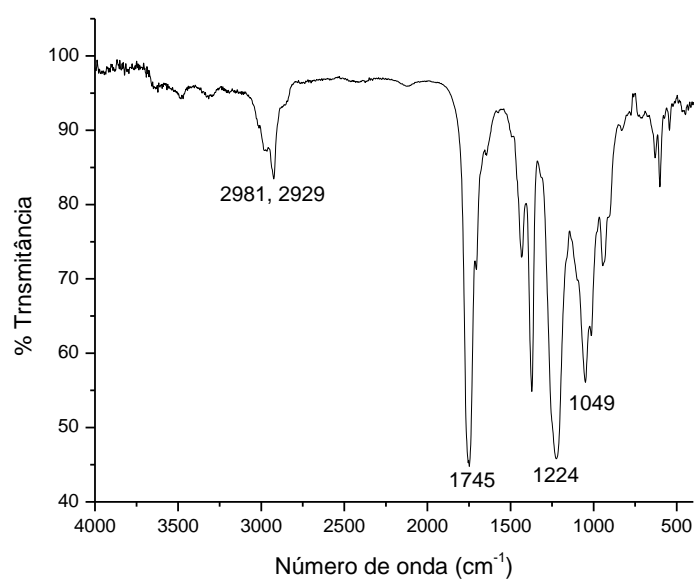


Figura 29: Espectro no I.V. do composto 8.

No espectro de RMN ^1H do composto 8 observou-se os simpletos entre δ 2,00 e 2,14 ppm referentes aos hidrogênios metílicos dos grupos protetores acetila; um simpleto em δ 2,27 ppm atribuído aos hidrogênios metílicos do grupo metilsulfeto, além dos sinais atribuídos aos prótons da porção ribosídica entre δ 4,39 e 5,50 ppm (5H).

No espectro de RMN ^{13}C do composto **8** observou-se a duplicação de todos os sinais da parte ribosídica, evidenciando a formação dos isômeros α e β do composto tetraacetilado. Em δ 29,8 ppm observou-se um único sinal atribuído ao carbono metílico do grupo metilsulfeto. Os sinais referentes aos demais carbonos foram observados na região esperada, mas todos duplicados.

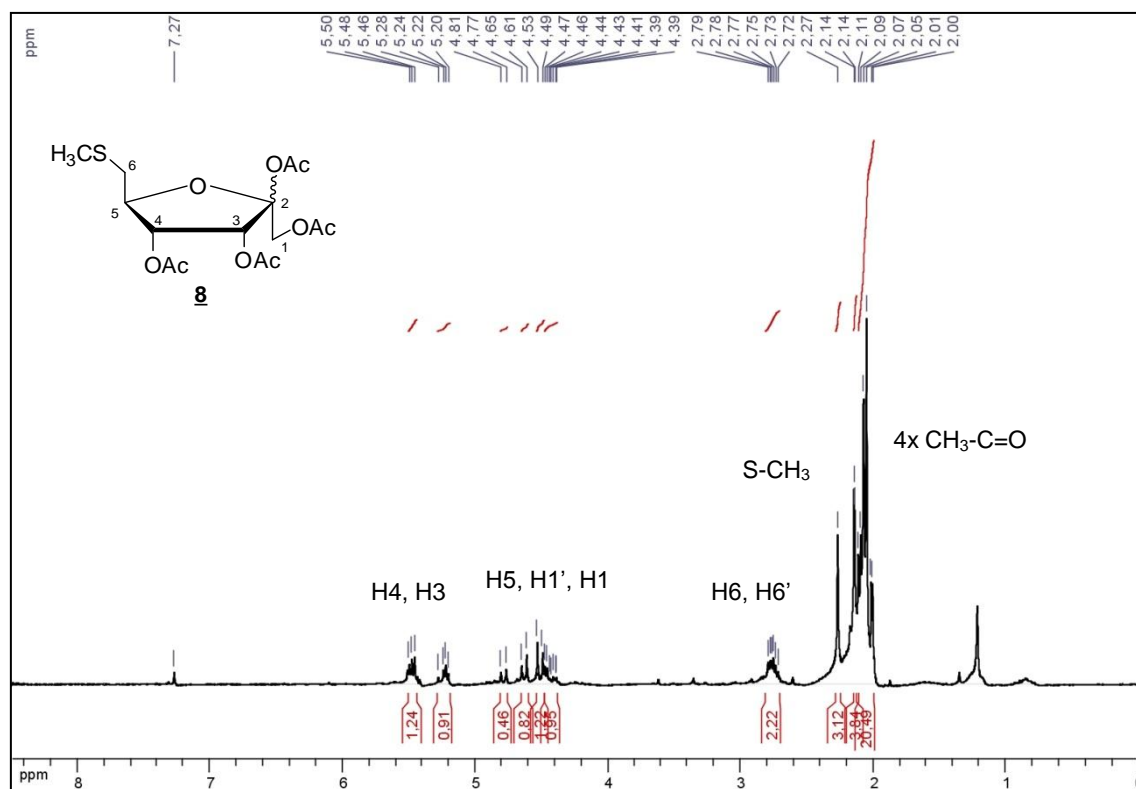


Figura 30: Espectro de RMN ^1H do composto **8** (CDCl_3 , 300MHz).

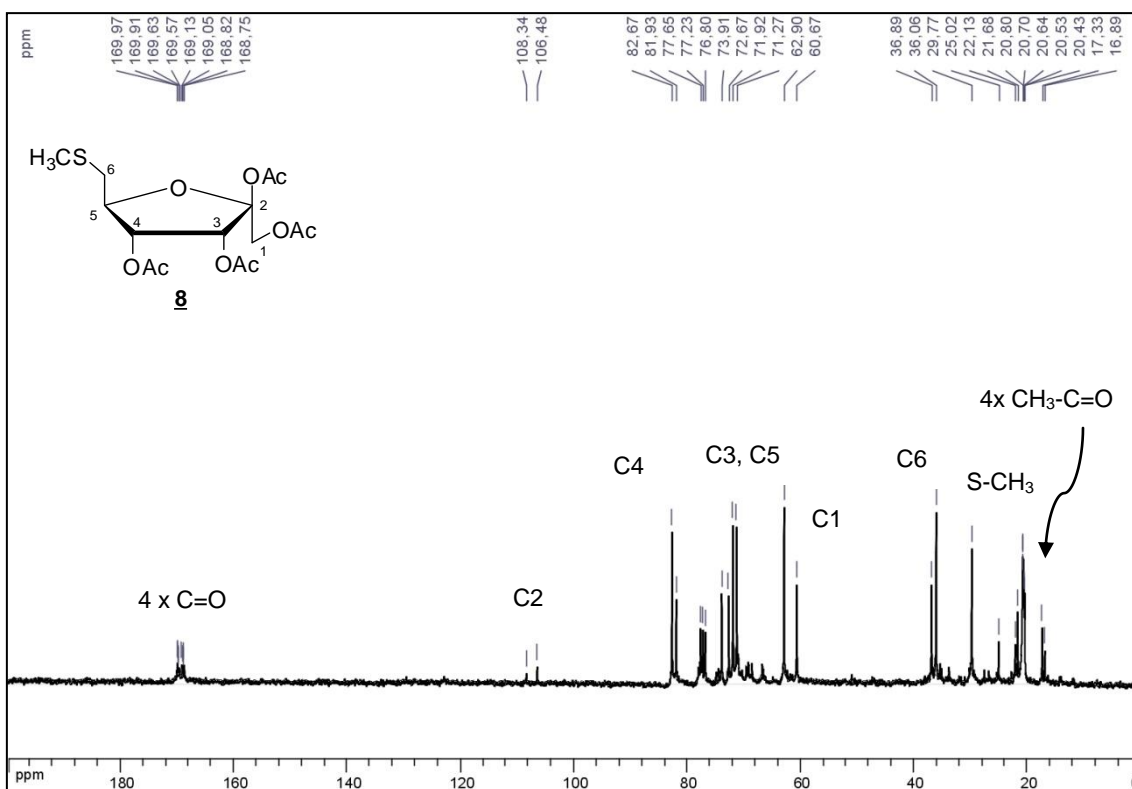


Figura 31: Espectro de RMN ¹³C do composto **8** (CDCl₃, 75MHz).

1.5.7 Síntese e caracterização do composto brometo de 1,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-(metiltio)-*D*-psicofuranosila **9**

A fim de se ativar a posição 2' da parte ribosídica e, portanto, favorecer a reação de acoplamento do composto **8** com a base nitrogenada, propôs-se a síntese do intermediário halogenado **9**. De acordo com a literatura (Prisbe *et al*, 1976; Reist, Hart e Baker, 1959; Wilds e Damha, 2000; Pradeepkumar, 2004) este intermediário bromado é instável, devendo ser isolado e imediatamente utilizado na reação posterior de acoplamento, sem prévia purificação. A tentativa de inserção do átomo de bromo foi realizada a partir do tratamento do composto acetilado **8** com HBr/AcOH 30% em CH₂Cl₂ durante 24h a temperatura ambiente (Pradeepkumar, 2004).

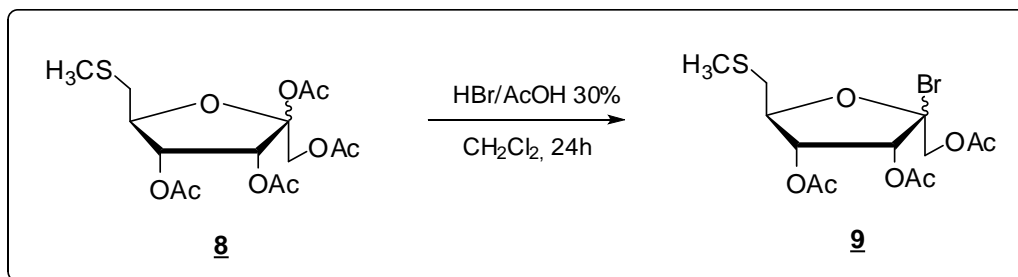


Figura 32: Esquema de síntese do composto 9.

1.5.8 Tentativas de acoplamento da base nitrogenada aos derivados de carboidrato via *N*-glicosilação.

Para a tentativa de acoplamento da base nitrogenada com os derivados de carboidrato promoveu-se primeiramente a benzoilação e a silição da adenina, a fim de se aumentar a nucleofilicidade do átomo de nitrogênio da base e garantir a solubilidade da mesma em solventes pouco polares.

Síntese e caracterização de 6-N-benzoiladenina

Realizou-se a benzoilação da adenina a partir do tratamento desta base nitrogenada com cloreto de benzoíla (BzCl) em piridina anidra (Bullock, Hand e Stokstad, 1957) sob refluxo, por cerca de 4h. A purificação do produto se deu por recristalização em etanol, obtendo-se cristais com um rendimento de apenas 34%. O produto, 6-*N*-benzoiladenina, foi caracterizado por ponto de fusão e RMN ¹H.

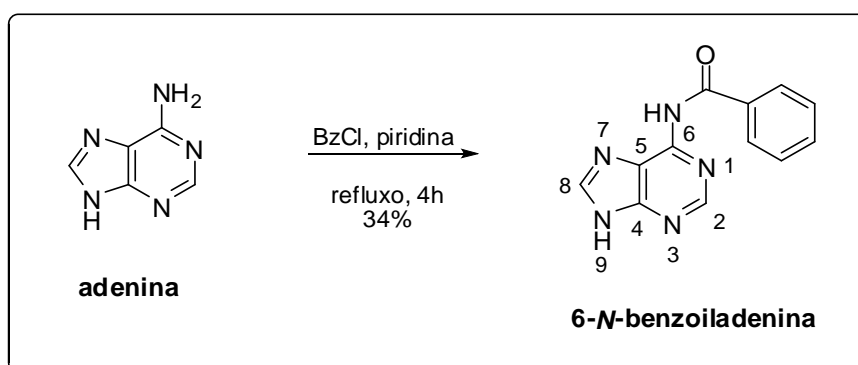


Figura 33: Esquema de síntese de 6-*N*-benzoiladenina.

No espectro de RMN ^1H da 6-*N*-benzoiladenina observou-se um multiplete em δ 7,63 ppm atribuído aos hidrogênios *meta* e *para* do grupo benzoil; um tripleto em δ 8,13 ppm referente aos dois hidrogênios *orto* do grupo protetor; além de dois dupletos em δ 8,52 e 8,74 ppm atribuídos, respectivamente, a H2 e H8.

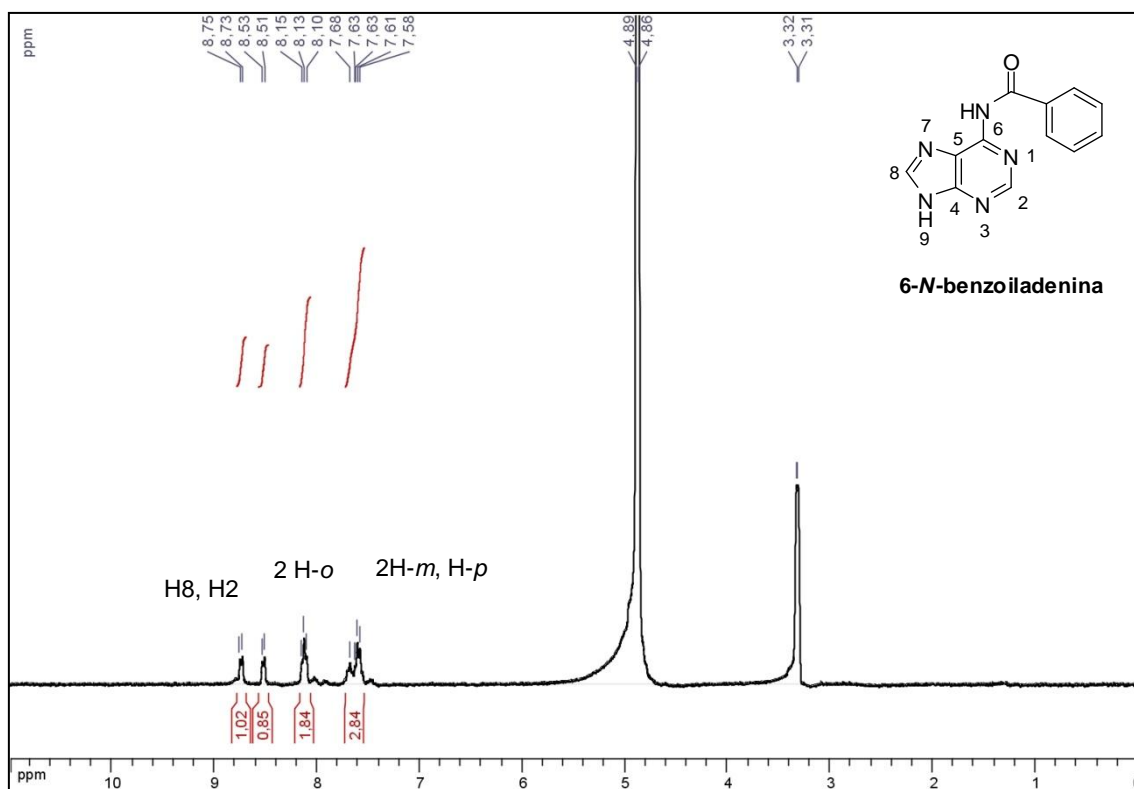


Figura 34: Espectro de RMN ^1H da 6-*N*-benzoiladenina (CD_3OD , 300MHz).

Sililação de 6-*N*-benzoiladenina

A sililação da base benzoilada foi realizada a partir do tratamento da referida base com trimetilclorosilano em HMDS (Pradeepkumar, 2004) a 110-120°C por 48h, quando observou-se a total solubilização da base no meio reacional. Após remoção dos solventes, injetou-se argônio no balão contendo a base sililada, preparando-se o recipiente para a reação de acoplamento a ser realizada *in situ*.

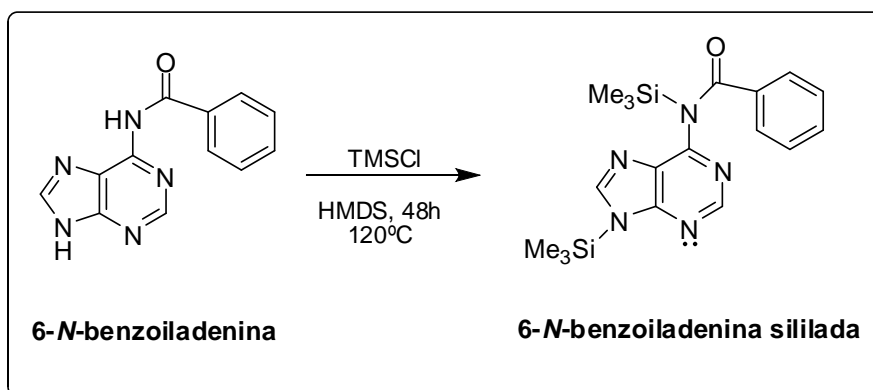


Figura 35: Esquema de silição de 6-*N*-benzoyladenina.

1.5.9 Primeira tentativa de *N*-glicosilação- Tentativa de síntese dos compostos 6-*N*-benzoyl-9-[1',3',4'-tri-*O*-acetil-6'-(metiltio)-β-*D*-psicofuranosil]adenina e 6-*N*-benzoyl-9-[1',3',4'-tri-*O*-acetil-6'-(metiltio)-α-*D*-psicofuranosil]adenina **10**

O derivado bromado **9** foi solubilizado em acetonitrila anidra e transferido para o balão contendo 6-*N*-benzoyladenina silylada em atmosfera de argônio. Após ser submetida ao ultrassom, adicionou-se à mistura reacional, sob banho de gelo, quantidade catalítica do ácido de Lewis trifluormetanossulfonato de trimetil silila (TMSOTf). A mistura reacional permaneceu sob banho de gelo durante 1h e depois, a temperatura ambiente por um total de 120 h. Após o isolamento e purificação do produto obtido, não foi possível identificar a formação do nucleosídeo protegido.

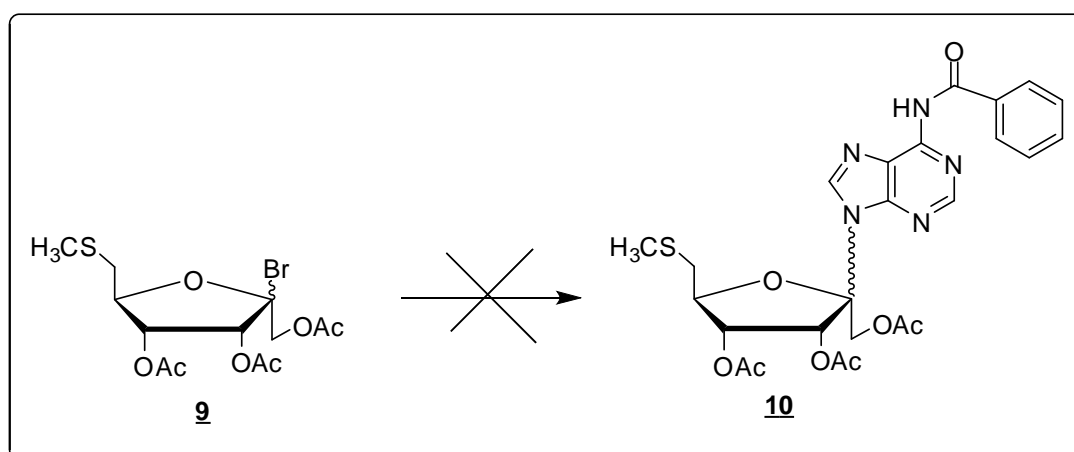


Figura 36: Esquema da primeira tentativa de síntese de **10**.

1.5.10 Segunda tentativa *N*-glicosilação para obtenção do composto **10**

Realizou-se a tentativa de acoplamento da base sililada diretamente ao derivado carboidrato **8**, sem prévia halogenação da posição anomérica, a partir do tratamento do referido composto tetraacetilado em acetonitrila tratada com 6-*N*-benzoil-adenina sililada em atmosfera de argônio. A adição de TMSOTf em quantidade catalítica foi feita em banho de gelo e a mistura reacional foi, após 1h em resfriamento, mantida a temperatura ambiente por 4 dias. No entanto, após tratamento e purificação da reação não foi observada, através da análise por RMN ^1H , a formação do composto **10**.

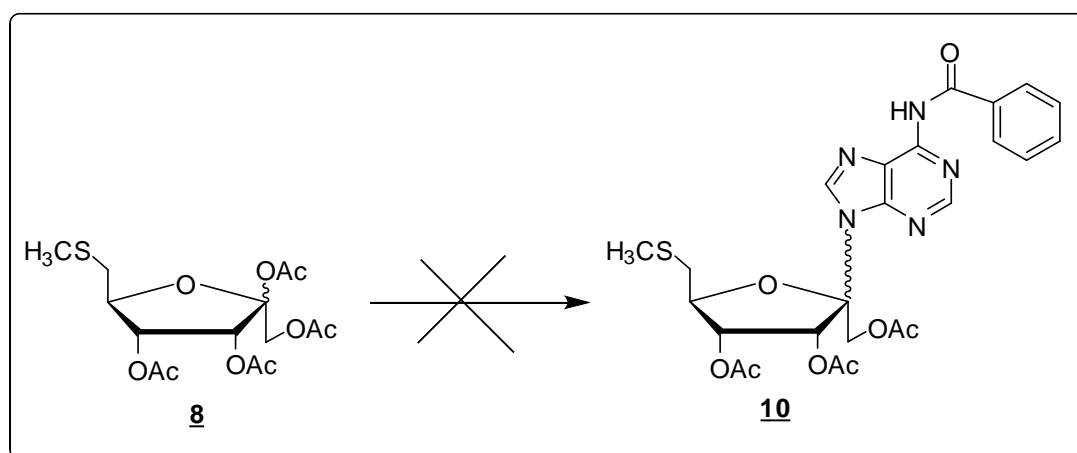


Figura 37: Esquema da segunda tentativa de síntese de **10**.

1.5.11 Tentativa de *N*-glicosilação a partir do composto **6** – Tentativa de síntese dos compostos 6-*N*-benzoil-9-[3',4'-*O*-isopropilideno-6'-(metiltio)- α -D-psicofuranosil]-adenina (**11 α**) e 6-*N*-benzoil-9-[3',4'-*O*-isopropilideno-6'-(metiltio)- β -D-psicofuranosil]-adenina (**11 β**)

Mantendo-se o grupo protetor isopropilideno, propôs-se o acoplamento da base nitrogenada sililada ao derivado carboidrato **6**. De acordo com a literatura (Pradeepkumar *et al*, 2001), as condições reacionais utilizadas na reação de acoplamento da base, e, portanto, a presença de um catalisador ácido, promove inicialmente a clivagem do grupo protetor isopropilideno, seletivamente nas posições C1', C2' e, posteriormente o ataque nucleofílico da base, formando a ligação glicosídica.

A reação foi realizada a partir do tratamento do composto **6** em acetonitrila tratada com 6-*N*-benzoiladenina sililada em atmosfera de argônio. Após ser levada ao ultrassom, a mistura reacional foi colocada em banho de gelo, prosseguindo-se com a adição de TMSOTf em quantidade catalítica. Após 120 h de reação observou-se a formação de um produto mais polar que o material de partida, que foi isolado e purificado por CCS. No entanto as análises por RMN ^1H das frações da coluna cromatográfica não indicaram a formação dos produtos esperados.

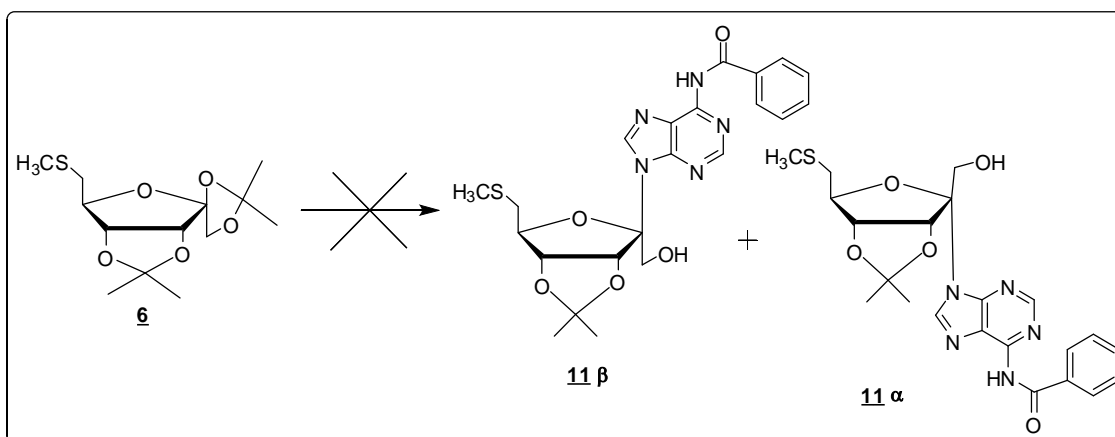


Figura 38: Esquema de tentativa de síntese dos isômeros **11α** e **11β**.

1.6 PARTE EXPERIMENTAL

1.6.1 Métodos Gerais

As medidas de faixa de fusão apresentadas nesta dissertação foram obtidas em aparelho digital modelo MQAPF-Microquímica no Departamento de Química, ICE, UFJF.

Os espectros vibracionais na região infravermelho foram registrados em espectrômetro BOMEM-FTIR MB-102 no Departamento de Química, ICE, UFJF.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetro BRUKER AVANCE DRX300 (300MHz) no Departamento de Química, ICE, UFJF.

Para cromatografia em coluna de sílica utilizou-se sílica-gel 60G 0,063-0,200mm (70-230 mesh ASTM) MERK.

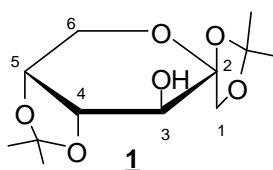
Para cromatografia em camada delgada de sílica utilizou-se sílica-gel 60G MERK em lâminas de vidro ou placas comerciais de TLC.

Nos procedimentos de purificação, por extração ou coluna cromatográfica, foram utilizados solventes P.A. VETEC.

1.6.2 Síntese do composto 1,2:4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranosose 1

Em um balão de 1000 mL solubilizou-se 20,0 g (111,0 mmol) de D-frutose em 800 mL de acetona anidra. Após alguns minutos sob agitação, adicionou-se, gota a gota, 3,0 mL de H₂SO₄ concentrado. A mistura reacional foi mantida à temperatura ambiente e sob agitação magnética constante por 2h, quando observou-se um aspecto homogêneo na solução de coloração amarelo clara. Verificou-se por CCDS a formação de um produto de polaridade menor que a do carboidrato de partida.

O meio reacional foi neutralizado com uma solução de NaOH (3,75 M), prosseguindo-se com a remoção do solvente no rotavapor. O óleo amarronzado obtido foi solubilizado em 250 mL de CH₂Cl₂, lavado com H₂O (3X100 mL) e depois com uma solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi recolhida, seca com Na₂SO₄ anidro e posteriormente removida sob pressão reduzida. O material bruto obtido foi recristalizado em hexano, fornecendo 22,5 g de cristais brancos pontiagudos (rendimento 78 %).



F.M.: C₁₂H₂₀O₆

M.M.: 260,28 g/mol

Característica física: cristal pontiagudo branco

F.F. (experimental) 118,9-119,6 °C P.F. (literatura): 119,0 °C

Rf: 0,37 (Hex/AcOEt 7:3) Revelador: 20% H₂SO₄ em etanol

RMN ¹H, RMN ¹³C e I.V. (KBr): literatura (Prisbe *et al*, 1976; Wang *et al*, 1997; tojo e Fernandez, 2006).

1.6.3 Síntese do composto 1,2:4,5-di-O-isopropilideno- β -D-eritro-2,3-hexodiulo-2,6-piranosose 2

Preparação do agente oxidante necessário à oxidação de 10,0 g de 1 :

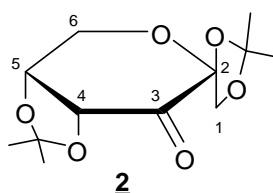
Em um kitassato de 500 mL contendo 245,5 mL de CH_2Cl_2 , adicionou-se 15,35 g (153,6 mmol) de CrO_3 , não sendo observada nenhuma alteração visual no aspecto dos cristais vermelhos do óxido de cromo VI. Sob banho de gelo e agitação constante, adicionou-se, lentamente, 24,6 mL (307,2 mmol) de piridina, observando-se alteração da coloração da mistura para amarela, além da formação de um sólido. A adição de 83,5 mL de Ac_2O foi feita lentamente, sob agitação, observando-se a liberação de calor do processo e o escurecimento da mistura. Cessada a liberação de calor, o agente oxidante foi mantido sob agitação por cerca de 30 min. à temperatura ambiente, caracterizando-se por um líquido escuro avermelhado.

Oxidação

Solubilizou-se 10,0 g (38,4 mmol) de cristais de 1 em uma quantidade mínima de CH_2Cl_2 e, com auxílio de uma pipeta, transferiu-se o mesmo para o frasco de kitassato contendo o agente oxidante. A mistura reacional foi mantida sob agitação constante e à temperatura ambiente e foi monitorada por CCDS. Após 3h de monitoramento, observou-se total consumo do álcool de partida, além da formação de um único produto de polaridade menor que a do composto 1.

Com o objetivo de precipitar os sais de cromo (subprodutos da reação), a mistura reacional foi transferida para um funil de extração de 500 mL e gotejada, lentamente, em um erlenmeyer de 1000 mL contendo cerca de 370,0 mL de Et_2O (1,5x o volume de CH_2Cl_2 utilizado na preparação do agente oxidante). Com o gotejamento, observou-se a formação de um precipitado marrom-esverdeado que se aderiu às paredes do recipiente. Depois de vertida toda a reação no éter, esta mistura resultante foi filtrada através de um funil de placa sinterizada contendo uma camada de celite. Uma mistura escura foi obtida e os sais de cromo retidos no filtro foram lavados três vezes com Et_2O . As lavagens foram reunidas e os solventes evaporados no rotavapor. Obteve-

se um resíduo sólido de coloração verde-musgo que foi solubilizado em CH₂Cl₂ e lavado 4 vezes com H₂O. A fase orgânica foi ainda lavada com uma solução saturada de NaCl e posteriormente com uma solução saturada de NaHCO₃ (3X), seca com Na₂SO₄ anidro e removida sob pressão reduzida. O extrato orgânico obtido apresentou coloração esverdeada, indicando a presença de sais de cromo, tendo sido então submetido à uma filtração em uma coluna de sílica, utilizando hexano como solvente. Após evaporação do solvente, obteve-se 6,5 g de um óleo branco viscoso em 66% de rendimento.



F.M.: C₁₂H₁₈O₆

M.M.: 258,28 g/mol

Característica física: óleo viscoso branco.

Rf: 0,60 (Hex/AcOEt 7:3) Revelador: DNPH

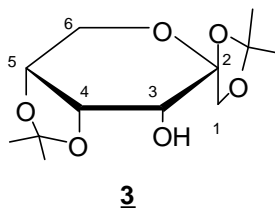
RMN ¹H, RMN ¹³C e I.V. (Csl): literatura (Lu *et al*, 2009; Prisbe *et al*, 1976).

1.6.4 Síntese do composto 1,2:4,5-di-O-isopilideno-β-D-frutopiranosose **3**

Solubilizou-se 6,5 g (25,2 mmol) do composto carbonilado **2** em 60,0 mL de etanol anidro e, sob banho de gelo e agitação constante, adicionou-se, em pequenas porções, 2,3 g (60,8 mmol, 2,5 eq) de NaBH₄. A adição do agente redutor provocou a liberação de gás H₂ no meio reacional, além da observação de uma descoloração do mesmo. O progresso da reação foi acompanhado por CCDS e observou-se, após 1h de reação, a formação de um produto mais polar que a cetona de partida, além da presença de quantidade significativa de material de partida. Por ora observou-se a formação dos dois alcoóis, **1** e **3**, além da presença do composto carbonilado **2**. Prosseguiu-se com a adição de 60,0 mL de H₂O ao meio reacional, e posterior evaporação dos solventes sob

pressão reduzida. O resíduo obtido, um óleo branco, foi solubilizado em Et₂O e submetido a uma extração líquido-líquido (Et₂O/H₂O). A fase orgânica foi recolhida, seca com Na₂SO₄ anidro e removida sob pressão reduzida, fornecendo um óleo viscoso incolor.

Quando da formação dos dois alcoóis **1** e **3**, fez-se necessária a purificação em CCS, utilizando uma mistura Hex/EtOAc, para remoção do material de partida restante, bem como obtenção dos alcoóis **1** e **3**, que com uma diferença de R_f de 0,1 não puderam ser separados satisfatoriamente. A purificação forneceu 4,3 g da mistura dos compostos **1** e **3**. Rendimento: 67%



F.M.: C₁₂H₂₀O₆

M.M.: 260,28 g/mol

Característica física: sólido branco

F.F. (experimental) 61,3-62,0 °C F.F. (literatura): 62,0-63,0°C.

R_f: 0,40 (Hex/AcOEt 7:3) Revelador: 20% H₂SO₄ em etanol

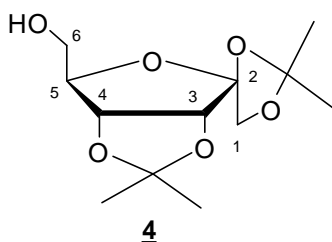
RMN ¹H, RMN ¹³C e I.V. (KBr): literatura (Prisbe *et al*, 1976).

1.6.5 Síntese do composto 1,2:3,4-di-O-isopropilideno-β-D-psicofuranose **4**

Solubilizou-se 3,15 g (13,4 mmol) do álcool **3** em uma solução contendo 40,0 mL de acetona anidra, 6,3 mL (51,2 mmol) de 2,2-dimetoxipropano e 0,2 mL (0,2 mmol) de HClO₄ 70% , mantendo-se a mistura reacional sob agitação constante e à temperatura ambiente por cerca de 16h. Durante este período de tempo observou-se mudanças na coloração da mistura (amarela para laranja, seguida de vermelha e finalmente preta). A técnica de CCDS revelou o total

consumo do álcool de partida, bem como a formação de um produto mais apolar.

Prosseguiu-se com a neutralização da mistura utilizando NH_4OH concentrado. O óleo resultante após a remoção dos solventes foi lavado com uma mistura de $\text{AcOEt}/\text{H}_2\text{O}$ (3:1). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e removida sob pressão reduzida, fornecendo um óleo amarelo com sinais de cristalização. O mesmo foi submetido a purificação por CCS utilizando-se como fase móvel CH_2Cl_2 . Obteve-se 2,93 g de um óleo amarelo. Rendimento: 93 %.



F.M.: $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6$

M.M.: 260,28 g/mol

Característica física: óleo amarelo

Rf (CCDS): 0,47 (Hex/AcOEt 1:1) Revelador: 20% H_2SO_4 em etanol.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), multiplicidade, J (Hz): 1,30, 1,38, 1,42, 1,48 (4s, 12H, 4x CH_3); 3,62 (d, 1H, H6, $J_{\text{H6},\text{H6}'} = 12,0$ Hz); 3,73 (dd, 1H, H6', $J_{\text{H6}',\text{H6}} = 12,0$ Hz, $J_{\text{H6}',\text{H5}} = 3,0$ Hz); 4,04 (d, 1H, H1', $J_{\text{H1}',\text{H1}} = 9,0$ Hz); 4,27 (s, 1H, H5); 4,31 (d, 1H, H1, $J_{\text{H1},\text{H1}'} = 12,0$ Hz); 4,62 (d, 1H, H3, $J_{\text{H3},\text{H4}} = 3,0$ Hz); 4,88 (d, 1H, H4, $J_{\text{H4},\text{H3}} = 6,0$ Hz).

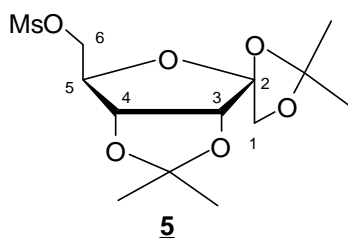
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 24,9, 26,3, 26,4, 26,6 (4x CH_3); 64,0 (C6); 70,0 (C1); 81,8 (C4); 85,9 (C5); 111,9 (C2); 112,5 e 113,6 (2x C_{ip}).

I.V. (Csl), ν (cm^{-1}): 3487(deformação axial O-H), 2987 e 2939 (deformação axial C-H de alifáticos), 1078-1080 cm^{-1} (estiramento assimétrico C-O-C).

1.6.6 Síntese do composto 1,2:3,4-di-O-isopropilideno-6-O-metilsulfonil-D-psicofuranose 5

Solubilizou-se 1,3 g (5,0 mmol) do composto 4 em 15,0 mL de CH₂Cl₂. A seguir, adicionou-se 0,8 mL (5,7 mmol) da base NEt₃ à esta solução, que foi posta em banho de gelo, sob agitação constante. Após estabilização da temperatura, adicionou-se, gota a gota, 0,43 mL (5,5 mmol) de MsCl. A mistura foi mantida sob resfriamento e agitação constante por 24 h, quando se verificou, por CCDS, o total consumo do álcool de partida, bem como a formação do produto mesilado, mais apolar que o primeiro.

A seguir, adicionou-se H₂O à mistura, prosseguindo-se com extração. A fase orgânica foi recolhida e lavada com uma solução saturada de NaHCO₃ e posteriormente com uma solução saturada de NaCl. Após ser seca com Na₂SO₄ anidro, a fase orgânica foi removida em rotavapor, fornecendo 1,15 g de um sólido amarelo (rendimento: 68%).



F.M.: C₁₃H₂₂O₈S

M.M.: 338,37 g/mol

Característica física: sólido cristalino

F.F. (experimental) 75,0-76,0 °C

Rf(CCDS) : 0,60 (100% CH₂Cl₂) Revelador: 20% H₂SO₄ em etanol.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), multiplicidade, J (Hz): 1,32, 1,37, 1,44 (3s, 12H, 4x CH₃); 3,06 (s, 3H, H₃C-OSO₂); 4,05 (d, 1H, H1, J_{H1,H1'} = 9,0 Hz); 4,28 (m, 4H, H6, H6', H1', H5); 4,62 (d, 1H, H3, J_{H3,H4} = 6,0 Hz); 4,76 (d, 1H, H4, J_{H4,H3} = 6,0 Hz).

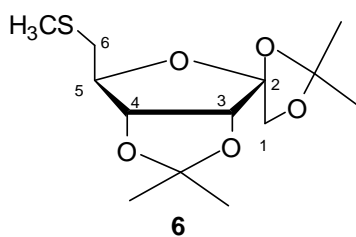
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 25,2, 26,4, 26,5 (4x CH_3); 37,9 ($\text{H}_3\text{C-OSO}_2$); 68,2 (C6); 69,7 (C1); 81,9 (C5); 82,6 (C4); 85,0 (C3); 112,2 (C2); 113,2 e 113,9 (2x C_{ip}).

I.V. (Csl), ν (cm^{-1}): 1359 e 1178 (estiramentos assimétrico e simétrico do grupo S=O), 2989 e 2941 (deformação axial C-H de alifáticos), 1072-1080 (estiramento assimétrico C-O-C).

1.6.7 Síntese do composto 1,2:3,4-di-O-isopropilideno-6-O-tiometil-D-psicofuranose **6**

Solubilizou-se 1,0 g (3,0 mmol) do composto mesilado **5** em 10,0 mL de DMF e a seguir adicionou-se, em pequenas porções, 0,460 g (6,6 mmol) de CH_3SNa . A mistura reacional foi mantida em aquecimento a 100°C por 24h, quando observou-se, por CCDS, total consumo do material de partida e formação do produto de substituição, de menor polaridade.

Após a mistura reacional atingir a temperatura ambiente, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi submetido a uma extração líquido-líquido ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$). A fase orgânica foi lavada inúmeras vezes com H_2O ; a seguir, a mesma foi seca com Na_2SO_4 anidro e removida sob pressão reduzida. O óleo escuro obtido foi purificado em CCS, utilizando como eluente CH_2Cl_2 puro. Obteve-se 0,8 g de um sólido cristalino, rendimento 94 %.



F.M.: $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$

M.M.: 290,38 g/mol

Característica física: óleo amarelo

R_f (CCDS): 0,46 (Hex/AcOEt 9,5:0,5) Revelador: 20% H_2SO_4 em etanol.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), multiplicidade, J (Hz): 1,25, 1,32, 1,37, 1,45, 1,46 (5s, 12H, 4x CH_3); 2,15 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C-S}$); 2,70 (m, 2H, H_6 , H_6'); 4,03 (d, 1H, H_1 , $J_{\text{H}_1,\text{H}_1'} = 9,0$ Hz); 4,19 (m, 1H, H_5); 4,27 (d, 1H, H_1' , $J_{\text{H}_1',\text{H}_1} = 9,0$ Hz); 4,62 (d, 1H, H_3 , $J_{\text{H}_3,\text{H}_4} = 6,0$ Hz); 4,77 (d, 1H, H_4 , $J_{\text{H}_4,\text{H}_3} = 6,0$ Hz).

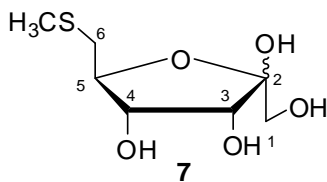
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 25,3, 26,6 (4x CH_3); 29,9 ($\text{H}_3\text{C-S}$); 37,5 (C_6); 69,9 (C_1); 83,9 (C_5); 84,7 (C_3); 85,5 (C_4); 111,8 (C_2); 112,8 e 113,8 (2x C_{ip}).

I.V. (Csl), ν (cm^{-1}): 2987-2854 (deformação axial C-H de alifáticos).

1.6.8 Síntese do composto 6-desoxi-6-(metiltio)-D-psicofuranose **7**

Solubilizou-se 0,800 g (2,7 mmol) do composto **6** em 20,0 mL uma mistura de $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (8:2). A seguir, adicionou-se 10,6 mL (137,6 mmol) de ácido trifluoracético e 0,13 mL (1,41 mmol) de $\text{BF}_3\cdot\text{OMe}_2$. A mistura reacional foi mantida sob agitação constante e à temperatura ambiente por cerca de 48h. Após este intervalo de tempo, observou-se por TLC a formação do composto poli-hidroxilado.

O meio reacional foi então neutralizado com NH_4OH e os solventes evaporados no rotaevaporador. Prosseguiu-se com uma purificação em CCS utilizando-se como fase móvel uma mistura $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Tal procedimento, no entanto, não permitiu isolar o produto desejado do sal obtido como subproduto da reação, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{NH}_4$. Obteve-se um óleo esverdeado viscoso em uma quantidade muito superior à esperada. Em virtude disto, o rendimento não foi calculado para esta etapa.



F.M.: $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$

M.M.: 210,06 g/mol

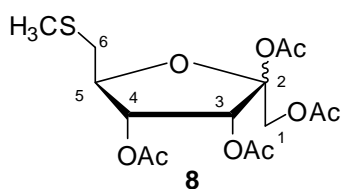
Característica física: óleo esverdeado

R_f (CCDS): 0,40 (CH₂Cl₂/MeOH 6:4) Revelador: 20% H₂SO₄ em etanol.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 28,2 (H₃C-S); 48,9 e 50,7 (C6); 57,5 e 58,7 (C1); 75,5 e 76,3 (C4); 83,4 e 84,5 (C3); 86,1 e 87,2 (C5); 94,3 e 94,8 (C2).

1.6.9 Síntese do composto 6-desoxi-6-(metiltio)-1,2,3,4-tetra-O-acetil-β-D-psicofuranose **8**

Adicionou-se a 1,19 g (5,6 mmol) do composto tetrahidroxilado **7**, 19,5 mL de piridina. A mistura reacional foi colocada em banho de gelo e a seguir adicionou-se 6,5 mL de anidrido acético. A reação foi então mantida a temperatura ambiente sob agitação constante por 48h, quando observou-se, por CCDS, a formação de um produto de polaridade menor que a do material de partida. Prosseguiu-se com a remoção dos solventes sob pressão reduzida e purificação do resíduo em CCS utilizando-se como fase móvel CH₂Cl₂. Obteve-se um óleo amarelo viscoso com rendimento de 20% calculado a partir do composto **6**.



F.M.: C₁₅H₂₂O₉S

M.M.: 378,10 g/mol

Característica física: óleo amarelo viscoso

R_f (CCDS): 0,70 (100% CH₂Cl₂) Revelador: 20% H₂SO₄ em etanol.

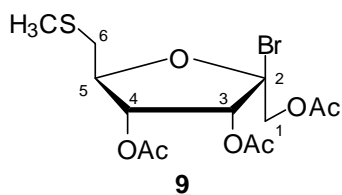
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), multiplicidade, J (Hz): 2,00-2,14 (s, 24H, H₃C-O); 2,27 (s, 3H, S-CH₃); 2,75 (m, 2H, H6, H6'); 4,43 (m, 1H, H1); 4,51 (d, 1H, H1', J_{H1',H1} = 12,0 Hz); 4,71 (dd, 1H, H5, J_{H5,H4} = 12,0 Hz); 5,24 (m, 1H, H3); 5,48 (m, 1H, H4).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 16,8-25,0 ($\text{H}_3\text{C-O}$); 29,7 ($\text{H}_3\text{C-S}$); 36,0 e 36,8 (C6); 60,6 e 62,9 (C1); 71,2 e 71,9 (C5); 72,6 e 73,9 (C3); 81,9 e 82,7 (C4); 106,5 e 108,3 (C2); 168,7-169,9 (8 sinais, 4x C=O).

I.V. (Csl), ν (cm^{-1}): 2981 e 2929 (deformação axial C-H de alifáticos), 1745 (deformação axial C=O de ésteres).

1.6.10 Síntese do composto brometo de 1,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi-6-(tiometil)-D-psicofuranosila **9**

Solubilizou-se 0,150 g (0,40 mmol) do composto acetilado **8** em 1,30 mL de CH_2Cl_2 e, a seguir, adicionou-se 1,30 mL de uma solução HBr/AcOH 30%. O balão reacional foi vedado e a mistura permaneceu sob agitação constante e à temperatura ambiente por 24h. Esta foi então transferida para um funil de extração contendo banho de gelo e extraída 3x com CH_2Cl_2 . A fase orgânica combinada foi então lavada com solução saturada de NaHCO_3 e a seguir com solução saturada de NaCl. Finalmente, a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada, evaporada, e coevaporada duas vezes com tolueno seco. O bromoaçúcar bruto foi então submetido à reação de acoplamento sem ser caracterizado devido a sua instabilidade (Prisbe *et al*, 1976; Reist, Hart e Baker, 1959; Wilds e Damha, 2000; Pradeepkumar, 2004).



F.M.: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BrO}_7\text{S}$

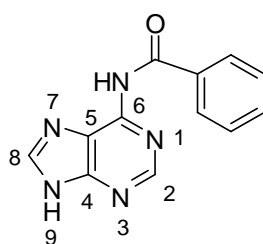
M.M.: 398,00 g/mol

Para a reação de acoplamento da base nitrogenada com os derivados de carboidratos realizou-se primeiramente a benzoilação e a sililação da base nitrogenada adenina, como descrito a seguir.

1.6.11 Síntese de 6-*N*-benzoiladenina

Adicionou-se 6,0 g (44,4 mmol) de adenina a 25,0 mL de piridina tratada, observando-se apenas solubilização parcial da base nitrogenada. O balão foi posto em banho de gelo e prosseguiu-se com a adição de 15,4 mL (133,2 mmol) de BzCl. Observou-se a formação de uma mistura creme viscosa. Após 20 minutos, a mistura foi levada a aquecimento sob agitação constante, adquirindo uma aparência homogênea e coloração amarela, que foi se intensificando com o decorrer da reação.

Após 4 h de reação sob refluxo, a CCDS revelou a formação de pelo menos 4 produtos, todos mais apolares que o de partida. Prosseguiu-se com a adição de 15,0 mL de uma solução saturada de NaHCO₃ que provocou efervescência no meio. Removeu-se os solventes e adicionou-se etanol à quente ao resíduo. O etanol foi removido e o resíduo resultante recristalizado em etanol à frio. O balão foi levado ao refrigerador e houve precipitação de cristais claros (3,5 g), que foram recolhidos por filtração. Rendimento: 34%. A caracterização realizada está de acordo com os dados da literatura (Bullock, Hand e Stokstad, 1957).



6-*N*-benzoiladenina

F.M.: C₁₂H₉N₅O

M.M.: 239,08 g/mol

Característica física: sólido cristalino

F.F. (experimental) 241,9-242,4 °C F.F. (literatura): 240,0-240,5 °C

Rf (CCDS): 0,6 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) Revelador: luz U.V.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), multiplicidade, J (Hz): 7,63 (m, 3H, 2H-*m*, 1H-*p*); 8,13 (t, 2H, 2H-*o*); 8,52 (d, 1H, H₂, *J*_{H₂,H₈} = 6,0 Hz); 8,74 (d, H, H₈, *J*_{H₈,H₂} = 6,0 Hz).

1.6.12 Tentativa de síntese dos compostos 6-*N*-benzoil-9-[1',3',4'-tri-*O*-acetil-6'-(metiltio)-β-*D*-psicofuranosil]adenina e 6-*N*-benzoil-9-[1',3',4'-tri-*O*-acetil-6'-(metiltio)-α-*D*-psicofuranosil]adenina **10** a partir de **9**

Suspendeu-se 0,150 g (0,63 mmol) de 6-*N*-benzoiladenina em 10,0 mL de HMDS e, a seguir, adicionou-se 150,0 μL de TMSCl. A mistura reacional foi agitada vigorosamente a 120°C por 48h até que se observou total solubilização da base com formação de uma solução homogênea amarela. O material volátil foi evaporado até *secura* com auxílio de uma bomba de vácuo e o balão totalmente selado. A seguir, após injeção de argônio no recipiente contendo a base nitrogenada, o bromoaçúcar **9**, dissolvido em 5,0 mL de acetonitrila tratada, foi adicionado à base sililada. A mistura foi levada ao ultrassom por alguns minutos e colocada sob banho de gelo. Adicionou-se então 300,0 μL de TMSOTf e manteve-se o resfriamento por 1h. Depois, a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 4 dias.

Adicionou-se 5 mL de uma solução saturada de NH₄Cl à reação e a mesma foi agitada por mais 30 minutos. Prosseguiu-se com a extração da fase orgânica com CH₂Cl₂ (150,0 mL) e solução saturada de NaHCO₃ (50,0 mL). A fase orgânica foi lavada ainda com solução saturada de NaCl (50,0 mL) e H₂O destilada (50,0 mL). Finalmente, a fase orgânica foi seca e evaporada sob pressão reduzida, fornecendo um óleo amarronzado. Por CCDS (CH₂Cl₂/MeOH 95:05) observou-se a formação de um produto mais polar que o material de partida. O produto bruto foi purificado por CCS utilizando-se como eluente uma mistura CH₂Cl₂/MeOH, mas não foi possível identificar a formação do

nucleosídeo almejado após análise dos espectros de RMN das frações da coluna cromatográfica.

1.6.13 Tentativa de síntese dos compostos 6-*N*-benzoil-9-[1',3',4'-tri-*O*-acetil-6'-(metiltio)-β-*D*-psicofuranosil]adenina e 6-*N*-benzoil-9-[1',3',4'-tri-*O*-acetil-6'-(metiltio)-α-*D*-psicofuranosil]adenina **10** a partir de **8**

Solubilizou-se 0,240 g (0,63 mmol) do carboidrato tetraacetilado **8** em 5,0 mL de acetonitrila tratada e transferiu-se essa mistura para um balão contendo cerca de 0,300 g (1,25 mmol) de 6-*N*-benzoiladenina sililada em atmosfera de argônio. A mistura foi levada ao ultrassom por alguns minutos e depois colocada em banho de gelo. Adicionou-se então 200,0 μL de TMSOTf e o resfriamento foi mantido por 1h. Após este intervalo de tempo a reação foi deixada sob agitação constante e a temperatura ambiente por 2 dias, quando adicionou-se excesso de TMSOTf (200,0 μL). O tempo reacional total foi de 4 dias.

O produto bruto foi purificado como descrito no item anterior, porém novamente não foi possível identificar a formação do nucleosídeo almejado após análise dos espectros de RMN das frações da coluna cromatográfica.

1.6.14 Tentativa de síntese dos compostos 6-*N*-benzoil-9-[3',4'-*O*-isopropilideno-6'-(metiltio)-α-*D*-psicofuranosil]-adenina (**11α**) e 6-*N*-benzoil-9-[3',4'-*O*-isopropilideno-6'-(metiltio)-β-*D*-psicofuranosil]-adenina (**11β**)

Solubilizou-se 0,300 g (1,02 mmol) do carboidrato **6** em 5,0 mL de acetonitrila tratada e transferiu-se essa mistura para um balão contendo cerca de 0,300 g (1,25 mmol) de 6-*N*-benzoiladenina sililada em atmosfera de argônio. A mistura foi levada ao ultrassom por alguns minutos e depois colocada em banho de gelo. Adicionou-se então 300,0 μL de TMSOTf e o resfriamento foi mantido por 1h. Após este intervalo de tempo a reação foi deixada sob agitação constante e a temperatura ambiente por 3 dias, quando adicionou-se excesso de TMSOTf (200,0 μL). O tempo reacional total foi de 4 dias.

O produto bruto foi isolado e purificado como descrito nos itens anteriores, porém novamente não foi possível identificar a formação do nucleosídeo almejado após análise dos espectros de RMN das frações da coluna cromatográfica.

2 SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE TRIAZÓIS CONTENDO AÇÚCARES

2.1 INTRODUÇÃO

A bioconjugação consiste na ligação de duas ou mais moléculas para formar novas estruturas com propriedades combinadas de seus componentes individuais (Pore *et al*, 2006). Relatos recentes da literatura apontam que a conjugação de derivados de açúcares com anéis triazólicos origina moléculas com atividade biológica diversificada, destacando-se como antivirais (Da Silva *et al*, 2009), antitumorais (Hager, Miethchen e Reinke, 2000), agentes anti-tripanosossômicos (Carvalho *et al*, 2010) e inibidores de α -glicosidases (Ferreira *et al*, 2010). (Figura 39).

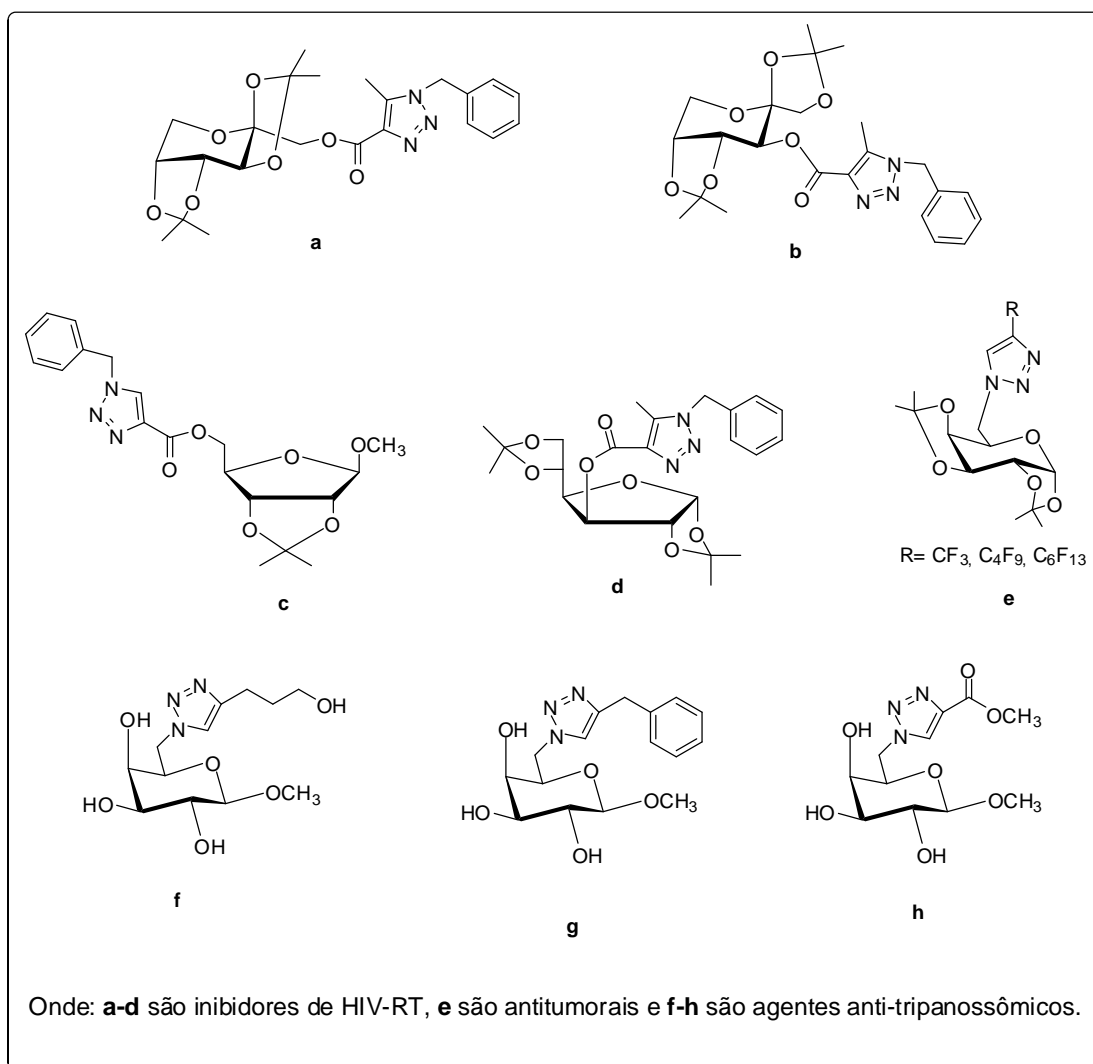


Figura 39: Fórmulas estruturais de triazóis glicoconjugados bioativos.

As duas unidades formadoras destes conjugados, ou seja, os derivados de carboidratos e os anéis triazólicos, são compostos heterocíclicos de grande importância em síntese orgânica, destacando-se, ambos, por sua atividade biológica diversificada e uso como medicamentos (Melo *et al*, 2006; Nogueira, 2009). Alguns destes compostos heterocíclicos são fármacos mundialmente consumidos (Ekiert, Krzek e Talik, 2010), tais como o derivado de carboidrato Miglitol que é um fármaco antidiabético (Wang *et al*, 2004) e o triazol Fluconazol, um antifúngico (Coelho *et al*, 2004).

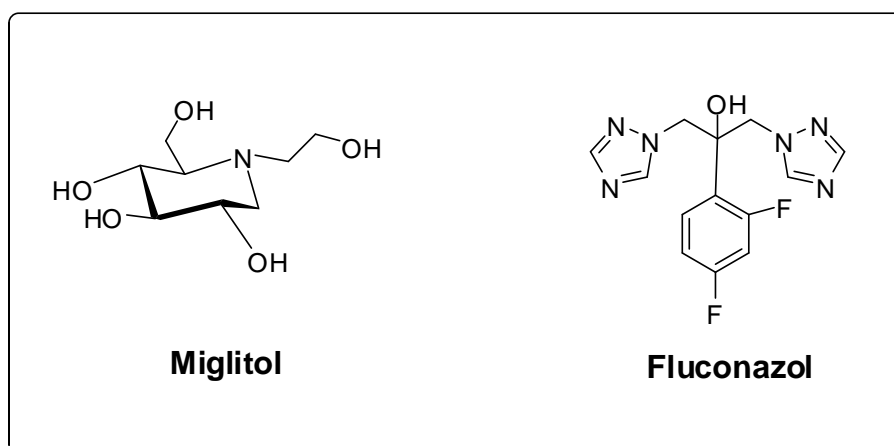


Figura 40: Fórmulas estruturais do Miglitol e Fluconazol.

A investigação das características individuais das unidades formadoras destes glicoconjugados permite, dentro da perspectiva de bioconjugação, uma maior compreensão do poder biológico destas moléculas.

Considerações sobre os derivados de carboidratos

Os carboidratos constituem a principal classe de biomoléculas com papel essencial devido a sua habilidade para agir não só como fonte de energia e material estrutural, mas também como moléculas sinalizadoras envolvidas na comunicação intramolecular e intercelular em quase todos os processos biológicos/fisiológicos (Gonzales e Mateo, 2009; Dwek, 1996; Ferreira e Rocha, 1997). Desta forma, a participação dos carboidratos em um grande número de ciclos bioquímicos permite que seus derivados sintéticos destaquem-se como substâncias bioativas (Nogueira *et al*, 2009), sobretudo como antibacterianos (Devulapalle *et al*, 2004; Barradas *et al*, 2008); antivirais (Barradas *et al*, 2008),

antineoplásicos (Yang *et al*, 2004), antiprotozoários (Hewitt e Seeberger, 2001) e antifúngicos (Muhizi, Coma e Grelier, 2008).

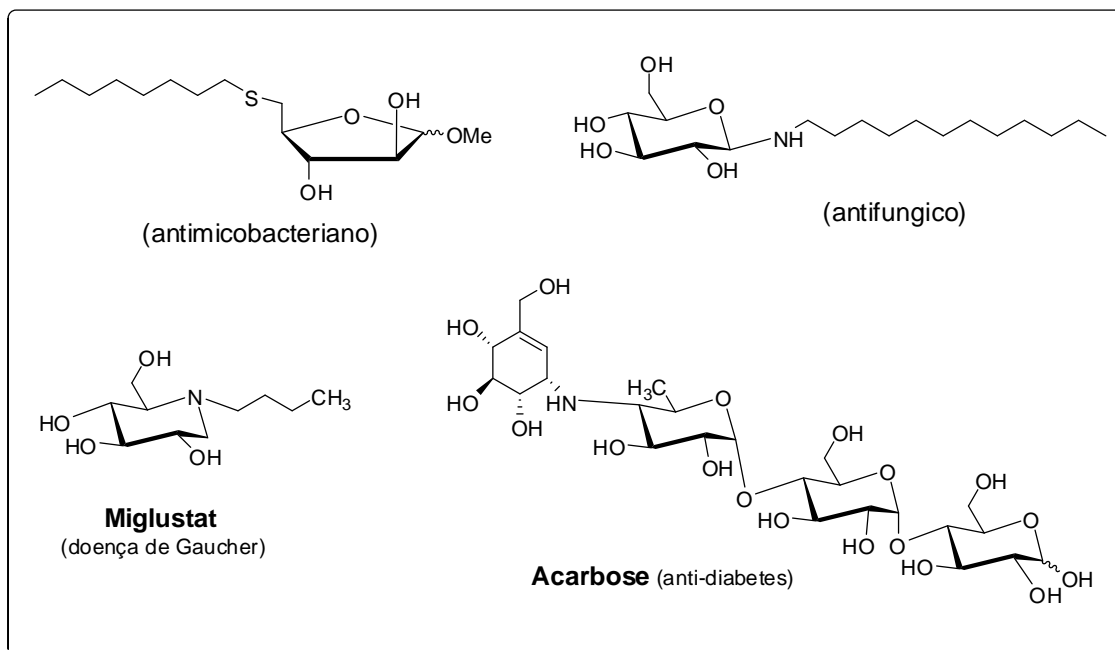


Figura 41: Fórmulas estruturais de derivados de carboidratos com atividade biológica.

Na química atual de carboidratos, a introdução de um grupo alcino ou azido em uma molécula de sacarídeo é um processo rotineiro. Este fato permite um fácil acesso a derivados mono e polifuncionalizados que podem ser racionalmente usados para conjugação com outra molécula funcionalizada (sintética ou biológica) por meio de um processo intermolecular (Gonzales e Mateo, 2009; Dwek, 1996; Ferreira e Rocha, 1997), como por exemplo, através de uma cicloadição 1,3-dipolar que será discutida posteriormente.

Considerações sobre os anéis triazólicos

Os triazóis são substâncias hetero-aromáticas, apresentando seis elétrons π , sendo que aqueles que não apresentam substituintes no átomo de nitrogênio podem se apresentar como três estruturas tautoméricas (Melo *et al*, 2006; Nogueira, 2009). A figura 42 mostra as estruturas resultantes do equilíbrio tautomérico da classe de triazóis contendo três átomos de nitrogênios vicinais, os 1,2,3-triazóis.

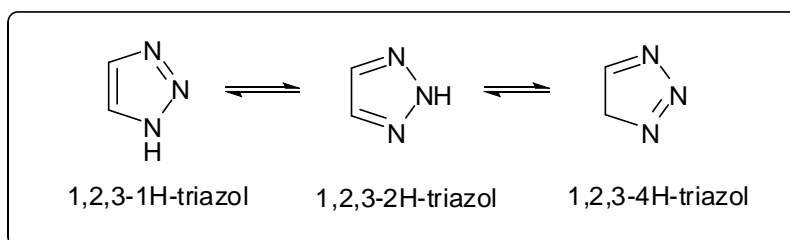


Figura 42: Equilíbrio tautomérico em 1,2,3-triazóis.

Todos os triazóis são de origem sintética e não há indicações, até o momento, de que estes heterocíclicos possam ser encontrados na natureza. Esses heterocíclicos têm despertado muito interesse, uma vez que possuem um vasto campo de aplicações, que vão desde usos como explosivos, até agroquímicos e fármacos (Melo *et al*, 2006). O interesse em derivados 1,2,3-triazólicos pela área farmacológica deve-se ao fato destes compostos serem bioisómeros dos anéis heterocíclicos imidazólico, 1,2,4-triazólico e tetrazólico, encontrados em substâncias com atividades farmacológicas diversas, como antifúngica, antidepressiva, antiviral, antitumoral e anti-hipertensiva.

Dentre as diversas atividades biológicas apresentadas pelos 1,2,3-triazóis (Melo *et al*, 2006), destacam-se : antimalárica (Reddy *et al*, 2010), antibacteriana (Genin *et al*, 2008), herbicida e fungicida (Pore *et al*, 2006), antialérgica (Buckle *et al*, 1986), anti-HIV (Alvarez *et al*, 1994), inibidores de β -lactamase (Micetich *et al*, 1987), antimicrobiana (Holla *et al*, 2005; Willner, Jelenevsky e Cheney, 1972), antiinflamatória (Reddy *et al*, 2010), receptores de dopamina D2 (Menegatti *et al*, 2003) e antiproliferativa (Vicentini *et al*, 1998).

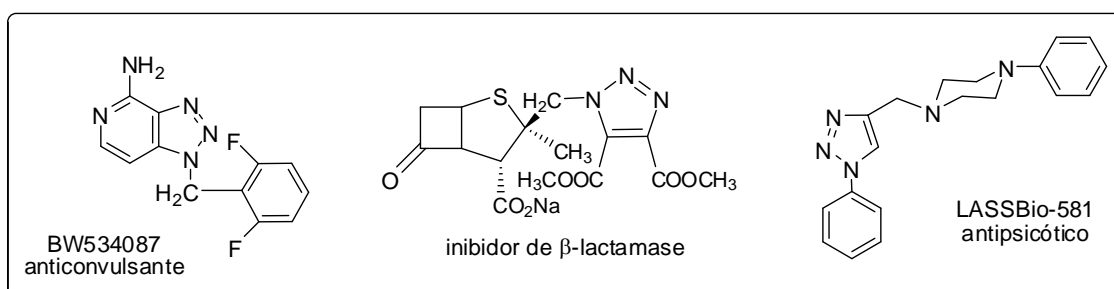


Figura 43: Estruturas de alguns triazóis e suas atividades biológicas.

Os 1,2,3-triazóis são unidades conectoras atrativas, uma vez que são estáveis frente a degradação metabólica. Desta forma, o núcleo triazólico não

pode ser clivado heteroliticamente e nem é susceptível a reações de oxidação e redução. Os derivados 1,2,3-triazóis estão presentes em muitos medicamentos, tais como Tazobactama e Cefatrizina.

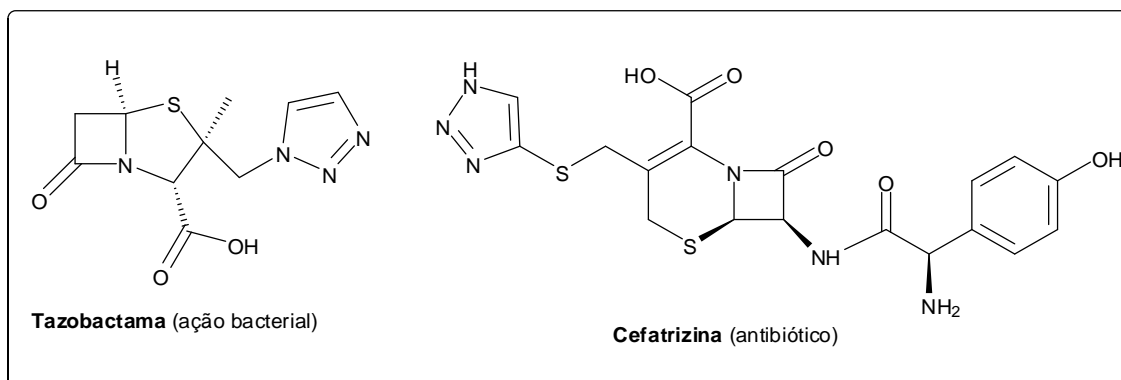


Figura 44: Estruturas de fármacos triazólicos.

Os 1,2,3-triazóis podem agir como doadores ou receptores de ligação de H, dependendo de sua substituição. Em 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos, N-2 e N-3 atuam como receptores de ligação de H. O forte momento de dipolo do triazol polariza H-C-5 a um grau que pode funcionar como um fraco doador de ligação H. Estudos recentes sobre 1,2,3-triazóis revelam que as ligações de H e interações dipolo do núcleo triazólico podem favorecer a ligação com os alvos biomoleculares e melhorar sua solubilidade (Horne *et al*, 2004).

2.2 JUSTIFICATIVA

A obtenção de novos carboidratos triazólicos é fundamentada no conhecimento de que os glicoconjugados dessa classe têm se apresentado como potenciais agentes terapêuticos (Da Silva *et al*, 2009; Hager, Miethchen e Reinke, 2000; Carvalho *et al*, 2010; Ferreira *et al*, 2010) . A literatura relata a conjugação de 1,2,3-triazóis a derivados de frutose, galactose, ribose e altrose. Em relação as suas unidades formadoras, os derivados de carboidratos possuem grupos protetores ou hidroxilas livres, enquanto os anéis triazólicos apresentam substituintes de diferentes grupos funcionais, destacando-se os sistemas triazólicos 1,4-dissubstituídos.

Neste contexto, propôs-se a síntese de novos 1,2,3-triazóis acoplados a um derivado da D-frutose. Para a síntese de tais glicoconjugados, utilizou-se um alcino terminal derivado da D-frutose e derivados de azida contendo diferentes grupos funcionais, utilizando-se a metodologia de “click chemistry”.

2.3 OBJETIVOS

Neste capítulo, objetivou-se a síntese de novos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos acoplados a um derivado da D-frutose (compostos **15-19**) bem como a avaliação biológica dos mesmos.

Os glicoconjugados almejados possuem como estrutura base a parte derivada do carboidrato ligada ao anel 1,2,3-triazólico, e diferem-se pelo substituinte da posição 1 deste mesmo anel heterocíclico, como mostrado na figura 45.

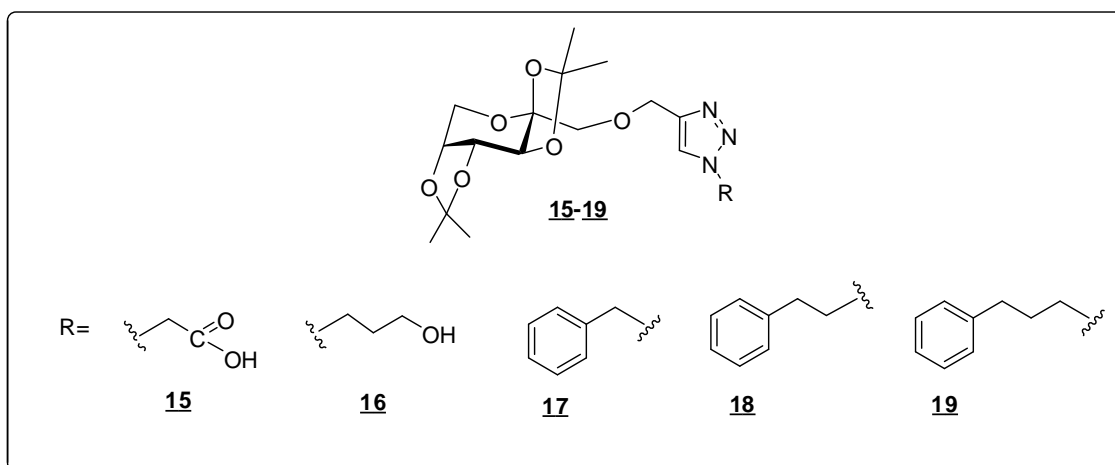


Figura 45: Estruturas dos triazóis contendo açúcares almejados.

2.4 METODOLOGIA

Para a obtenção dos triazóis acoplados a açúcares, compostos **15-19**, propôs-se a utilização das reações do tipo “*click chemistry*” usando o alcino terminal derivado da D-frutose (composto **14**) e alguns derivados contendo o grupo azido (compostos **a-e**).

O conceito de “*click chemistry*”, proposto por Sharpless e colaboradores no início deste século, identifica uma família de transformações químicas que seguem determinados critérios específicos: rendimentos quantitativos, alta regio-especificidade, ortogonalidade e geração de subprodutos inofensivos, que podem ser removidos por métodos não-cromatográficos (Kolb, Finn e Sharpless, 2001; Nicolao et al, 2006; Best, 2009).

Embora exista uma lista expressiva de rotas sintéticas que utilizam as condições reacionais do tipo “*click chemistry*”, as que fazem uso de Cu(I) como catalisador representam a essência desta metodologia (Meldal e Tornøe, 2008). Dentro desta perspectiva, a cicloadição 1,3-dipolar azida-alcino (CuAAC) – figura 46 -tem se destacado e vem sendo adotada em diversas áreas de pesquisa como síntese orgânica, polímeros, ciência de materiais e química medicinal (Gonzales e Mateo, 2009; Wang, Chittaboina e Barnhill, 2005; Dijk et al, 2009; Ilha, 2009).

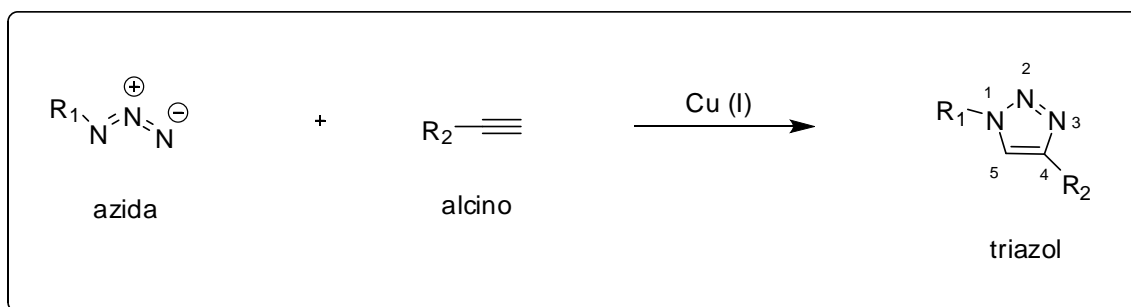


Figura 46: Esquema da cicloadição azida-alcino catalisada por Cu(I).

As reações de cicloadição 1,3-dipolares entre azidas e substâncias contendo ligações duplas ou triplas na presença de Cu (I) são regioseletivas, fornecendo somente o regioisômero 1,4-dissubstituído (Ferreira et al, 2010; Odlo, Hoydahl e Hansen, 2007). Desde que esta

cicloadição começou a ser empregada, diversos estudos têm sido feitos para elucidar o mecanismo reacional e otimizar suas condições reacionais (Himo *et al*, 2005; Bock, Hiemstra e Maarseveen, 2006; Carvalho *et al*, 2010).

Uma proposta de mecanismo para a reação de formação dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos através da utilização de Cu (I) como catalisador foi apresentada recentemente (Himo, F. *et al*, 2005) e encontra-se esquematizada na figura 47. De acordo com esta proposta, uma espécie denominada acetilídeo é formada a partir da coordenação do alcino com Cu (I). A seguir, ocorre a adição do dipolo (derivado contendo grupamento azido) ao acetilídeo. Então, através da ocorrência de rearranjos moleculares, o produto 1,4-dissubstituído é formado seletivamente.

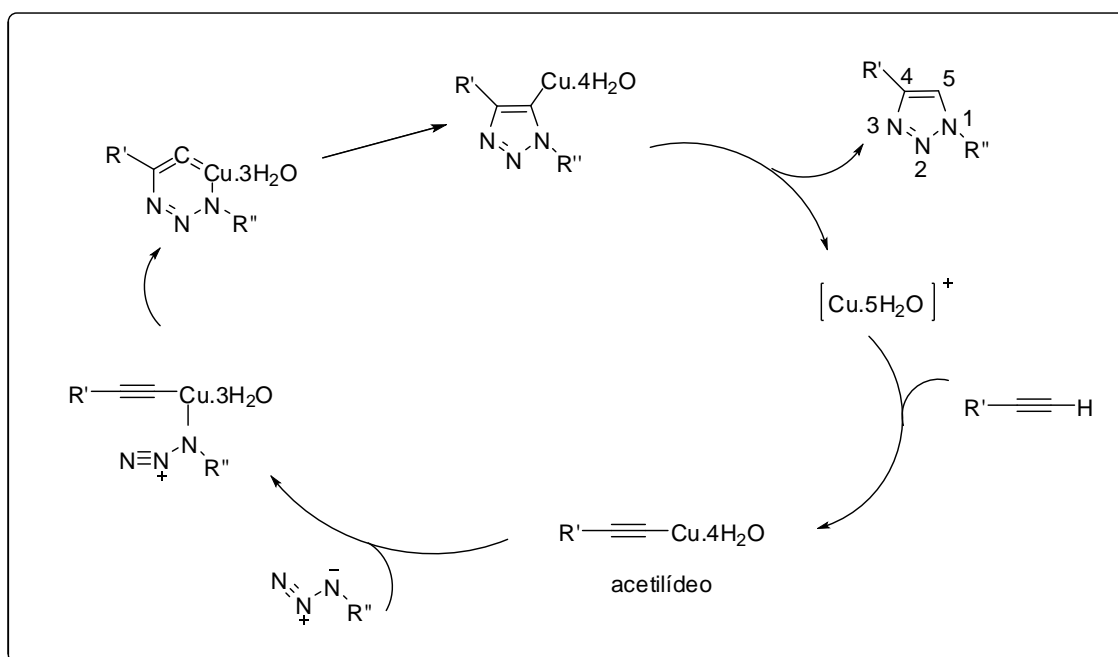


Figura 47: Proposta de mecanismo de formação de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos (adaptada de Himo, F. *et al*, 2005).

Para a obtenção dos triazóis acoplados a açúcares **15-19** fez-se necessária a preparação do alcino terminal derivado da D-frutose, o composto **14**, bem como dos derivados de azida **a-e**. O composto **14** foi obtido através da utilização do método de Catálise de Transferência de Fase (CFT) (Lucchese *et al*, 2000; Leal, 2009;) a partir de **13**, enquanto os derivados de azida foram

obtidos a partir de reações de substituição nucleofílica (Scriven, 1988) utilizando como materiais de partida seus respectivos derivados halogenados (Parkhouse, Garnett e Chan, 2008; Luth e Lowe, 2008; Leonard, Reddie e Carroll, 2009; Ju, Kumar e Varma, 2006; Colombano *et al*, 2010). Uma vez obtidos os derivados de azidas e o alcino **14**, estes foram submetidos a reação 1,3-dipolar utilizando como catalisadores $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e ascorbato de sódio. Os 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos **15-19** foram obtidos com rendimentos satisfatórios em um processo regioseletivo. A figura abaixo ilustra a proposta sintética utilizada.

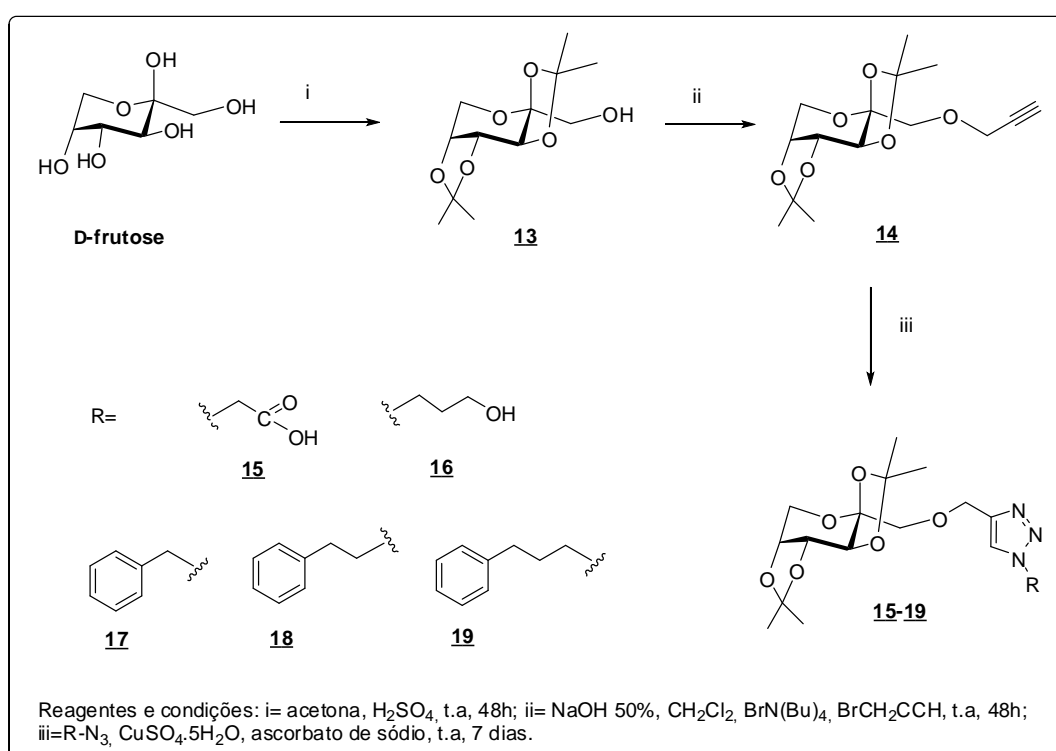


Figura 48: Esquema de síntese linear para obtenção dos triazóis **15-19**.

2.5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.5.1 Síntese e caracterização do composto 2,3:4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranosose **13**

O derivado da D-frutose protegido por dois grupos isopropilideno nas posições C2, C3 e C4 e C5 foi obtido como produto termodinâmico (Meng, Li e Li, 2007; Beksan, 2003) do tratamento do referido carboidrato com ácido sulfúrico catalítico em acetona anidra. A reação foi realizada à temperatura ambiente, fornecendo seletivamente o composto **13** após 72h. O produto bruto foi recristalizado em hexano, adquirindo a forma de cristais pontiagudos que fundem na faixa de 92-93 °C (literatura: 94-95°C) em 67% de rendimento.

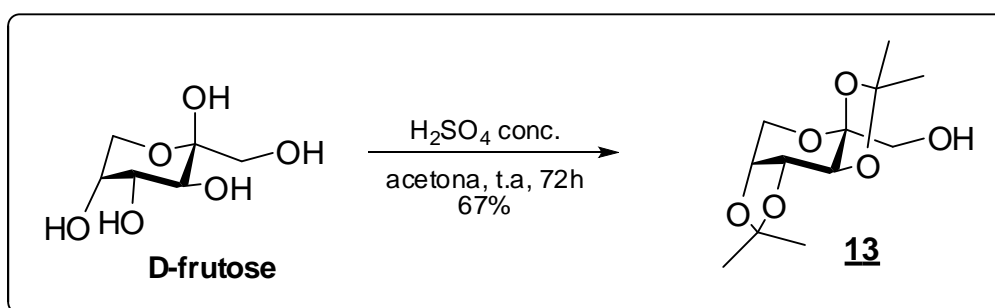


Figura 49: Esquema de síntese do composto **13**.

No espectro no I.V. do composto **13** observou-se a presença de uma banda em 3298 cm^{-1} (deformação axial O-H), bandas na região entre $2985\text{-}2896\text{ cm}^{-1}$ (deformação axial C-H de alifáticos), além de bandas entre $1074\text{-}1080\text{ cm}^{-1}$ (estiramento assimétrico C-O-C).

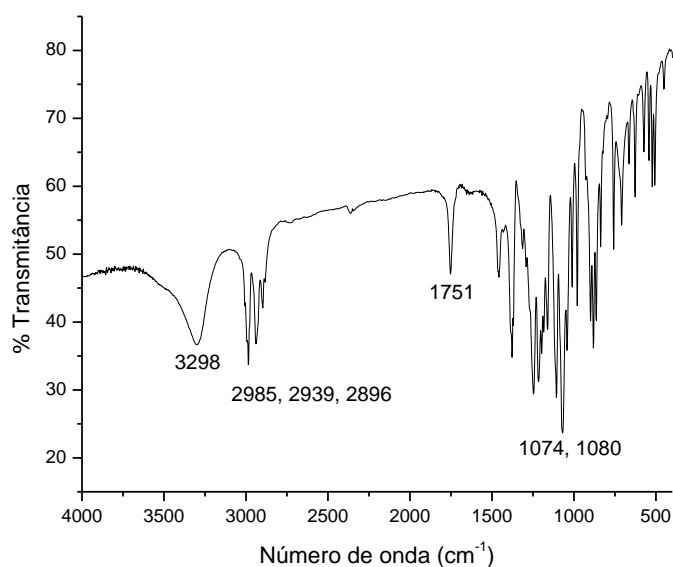


Figura 50: Espectro no I.V. do composto **13**.

No espectro de RMN ^1H do composto **13** observou-se a presença de quatro simpletos intensos entre δ 1,33 e 1,52 ppm atribuídos aos prótons metílicos dos dois grupos isopropilídenos, o que já sugere a ocorrência da reação de proteção seletiva das hidroxilas; um simpleto em δ 2,31 ppm, atribuído ao próton da única hidroxila livre ; além dos demais sinais assinalados no espectro que estão de acordo com o descrito na literatura (Beksan, 2003).

No espectro de RMN ^{13}C do referido álcool, destacam-se os sinais entre δ 23,9 e 27,9 ppm atribuídos aos carbonos metílicos dos grupos isopropilídenos, além dos sinais atribuídos aos carbonos C2 e aos carbonos não hidrogenados dos grupos isopropilídenos da molécula (Ip) entre δ 103,0 e 111,8 ppm. Os demais sinais estão de acordo como o descrito na literatura (Beksan, 2003).

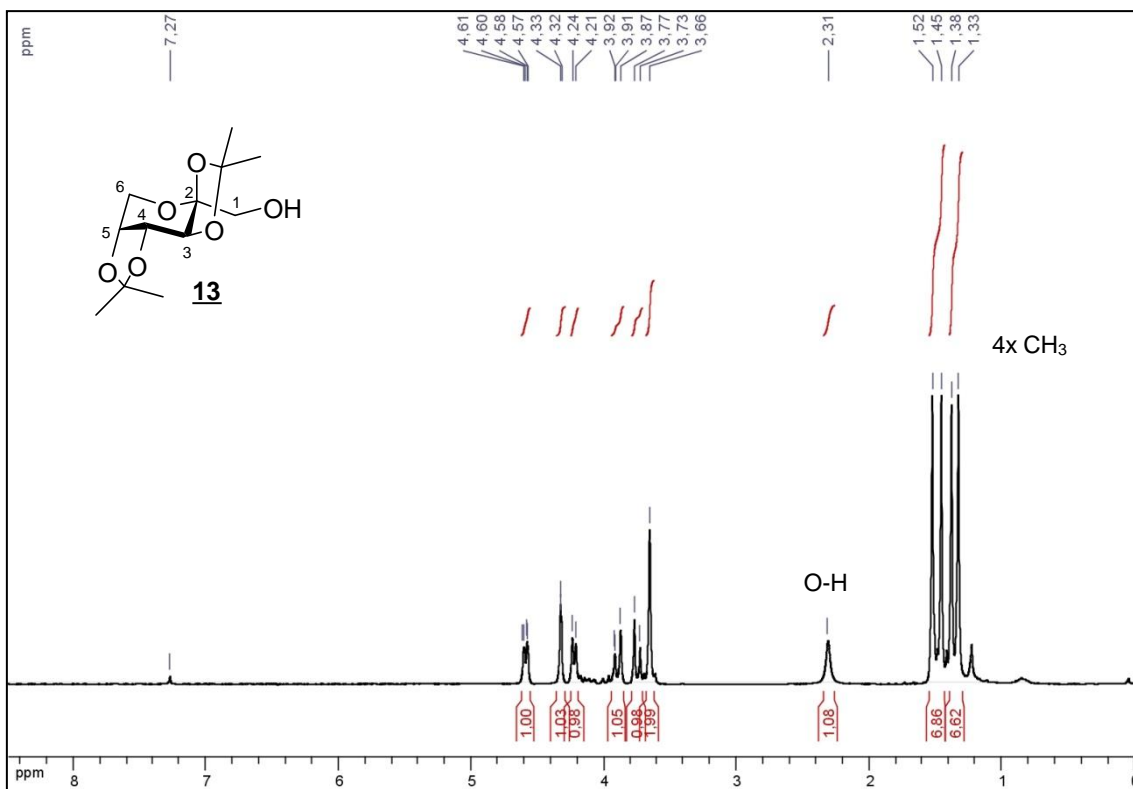


Figura 51: Espectro de RMN ¹H do composto **13** (CDCl₃, 300MHz).

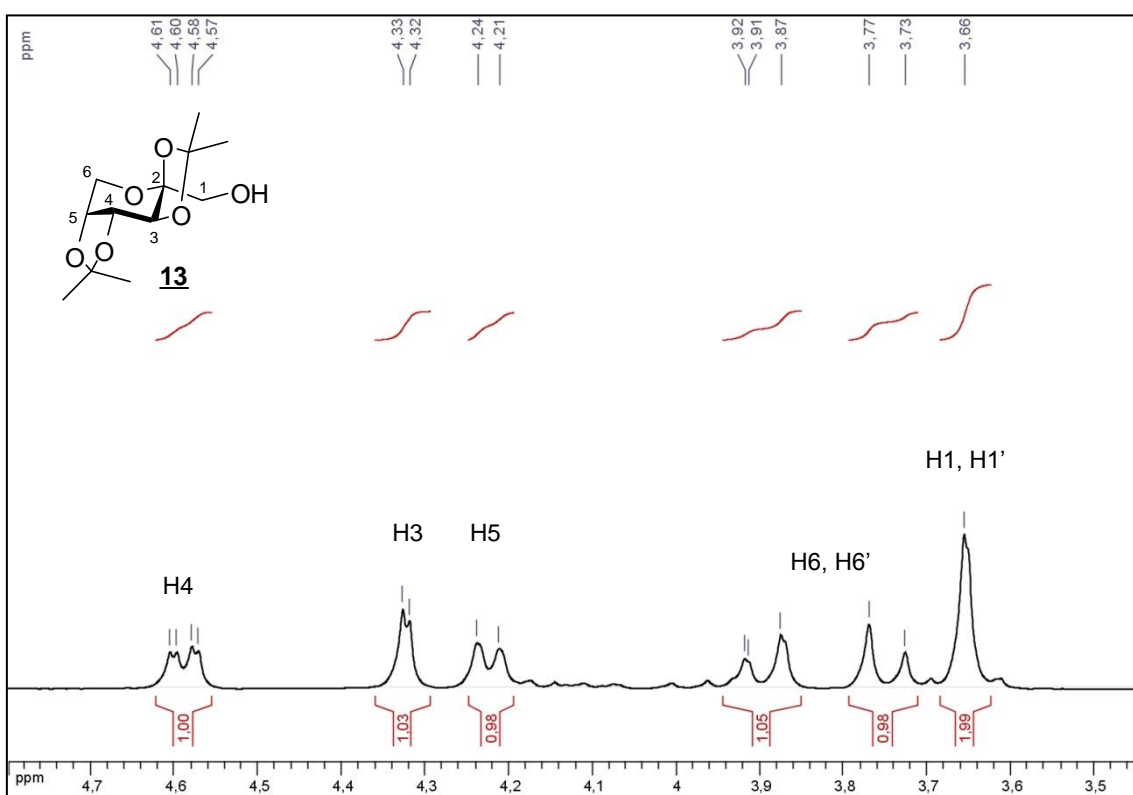


Figura 52: Expansão da região do carboidrato em **13**.

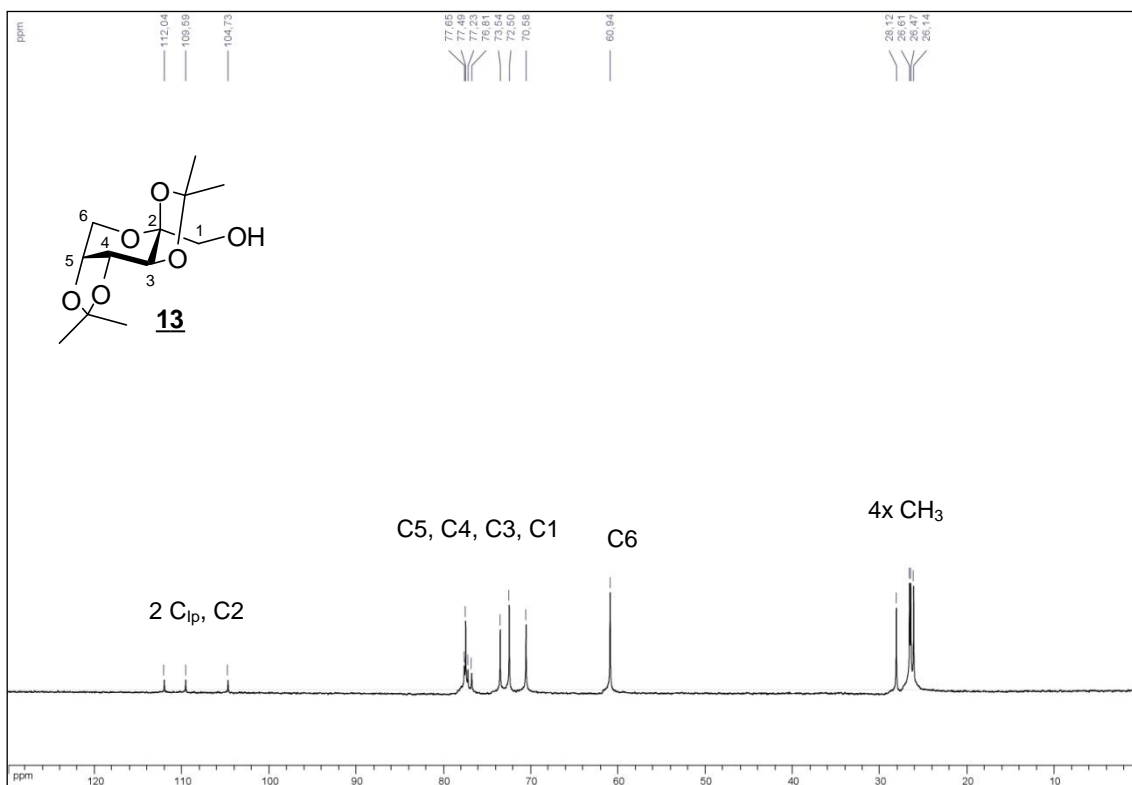


Figura 53: Espectro de RMN ^{13}C do composto **13** (CDCl_3 , 75MHz).

2.5.2 Síntese e caracterização do composto 2,3:4,5-di-O-isopropilideno-1-propargil- β -D-frutopiranosose **14**

A obtenção do alcino **14** foi realizada a partir da reação do composto **13** com brometo de propargila em meio básico, em um processo de transferência de fase. O agente transferidor utilizado foi o sal brometo de tetrabutilamônio. Após 24h de reação foi observada a formação de um composto mais apolar que o álcool de partida. Após purificação em coluna cromatográfica, utilizando-se como eluente uma mistura de Hex/AcOEt, o composto foi isolado como um óleo amarelo viscoso em 38% de rendimento.

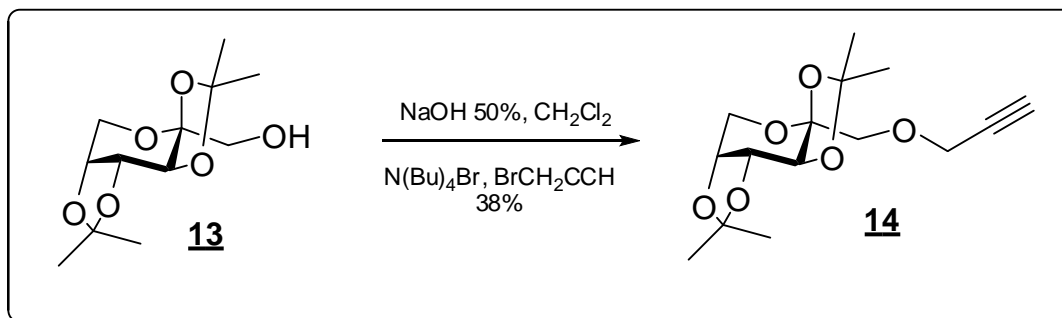


Figura 54: Esquema de síntese do composto **14**.

No espectro no I.V. do alcino **14** observou-se uma banda em 3263 cm^{-1} (deformação axial C-H de alquinos), uma banda em 2115 cm^{-1} (deformação axial $\text{C}\equiv\text{C}$ de alquinos), além de bandas na região entre $2989\text{-}2935\text{ cm}^{-1}$ (deformação axial C-H de alifáticos).

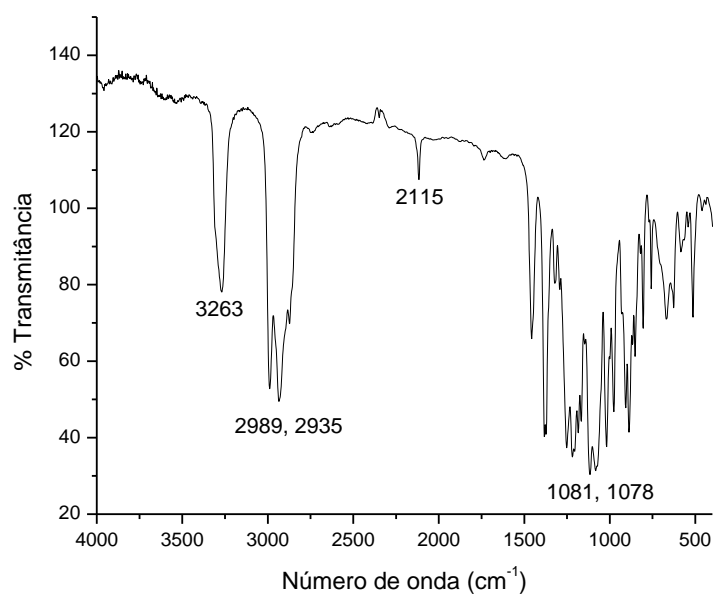


Figura 55: Espectro no I.V. do composto **14**.

No espectro de RMN ^1H do composto **14** observou-se um tripleto em δ 2,41 ppm atribuído ao próton acetilênico e um multipletto em δ 4,22 ppm referente ao próton H5 e aos dois prótons metilênicos (H7 e H7') da parte alquila introduzida nesta etapa, CH_2CCH . Estes sinais, e a ausência do simpleto em δ 2,31 ppm referente a H1 do material de partida, evidenciam a

ocorrência da alquilação em C1. Os demais sinais estão de acordo com o descrito na literatura (Sato e Shizuma, 2003).

No espectro de RMN ^{13}C destacam-se os sinais em δ 59,7 ppm, atribuído ao carbono metilênico da parte alquila e um sinal em δ 74,7 referente ao carbono acetilênico terminal. Além destes, observou-se a presença de três sinais entre δ 102,7 e 109,1 ppm referentes aos carbonos C2 e aos dois carbonos não hidrogenados dos grupos isopropilídenos da molécula (Ip). Os demais sinais foram assinalados no espectro e estão de acordo com o descrito na literatura (Sato e Shizuma, 2003).

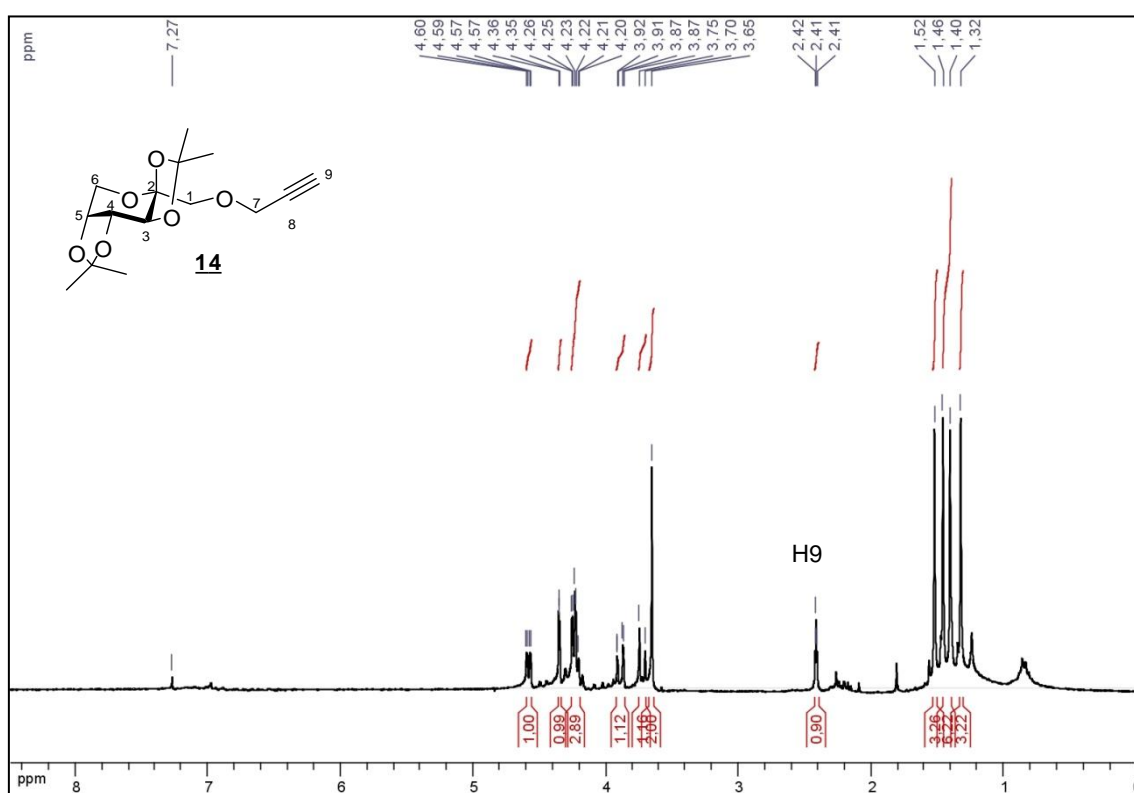


Figura 56: Espectro de RMN ^1H do composto **14** (CDCl_3 , 300MHz).

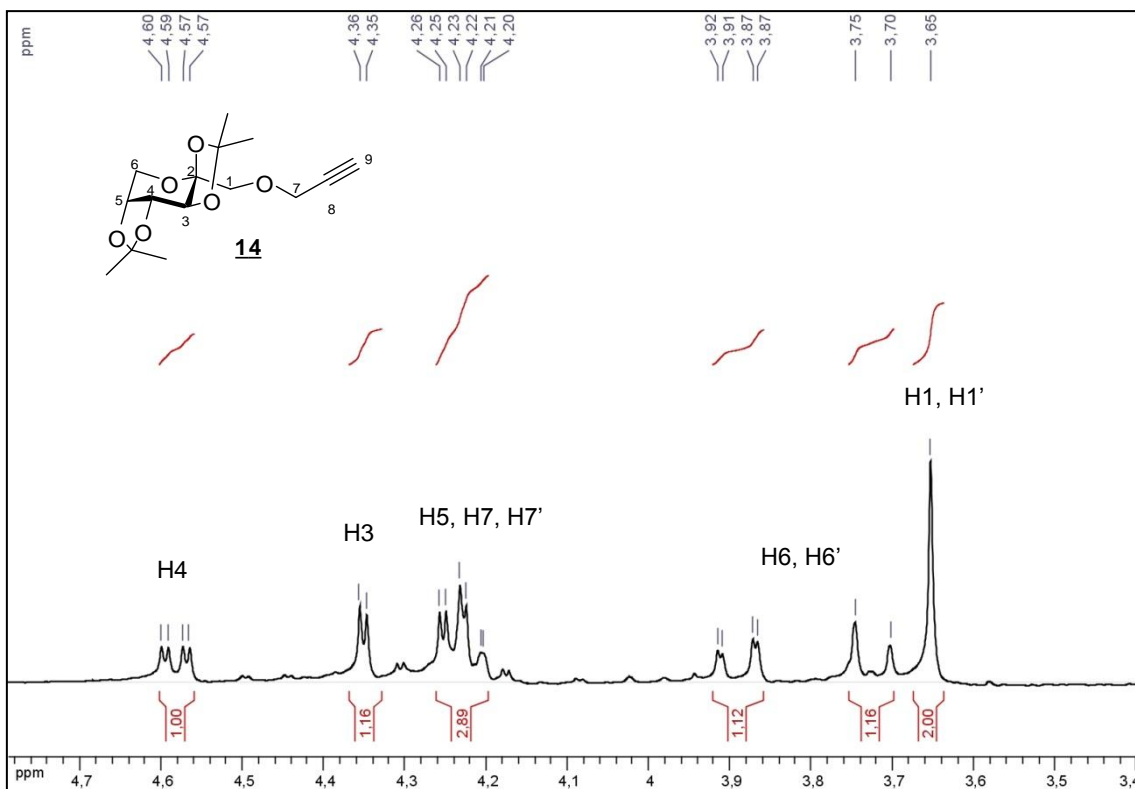


Figura 57: Expansão da região dos prótons do açúcar em **14**.

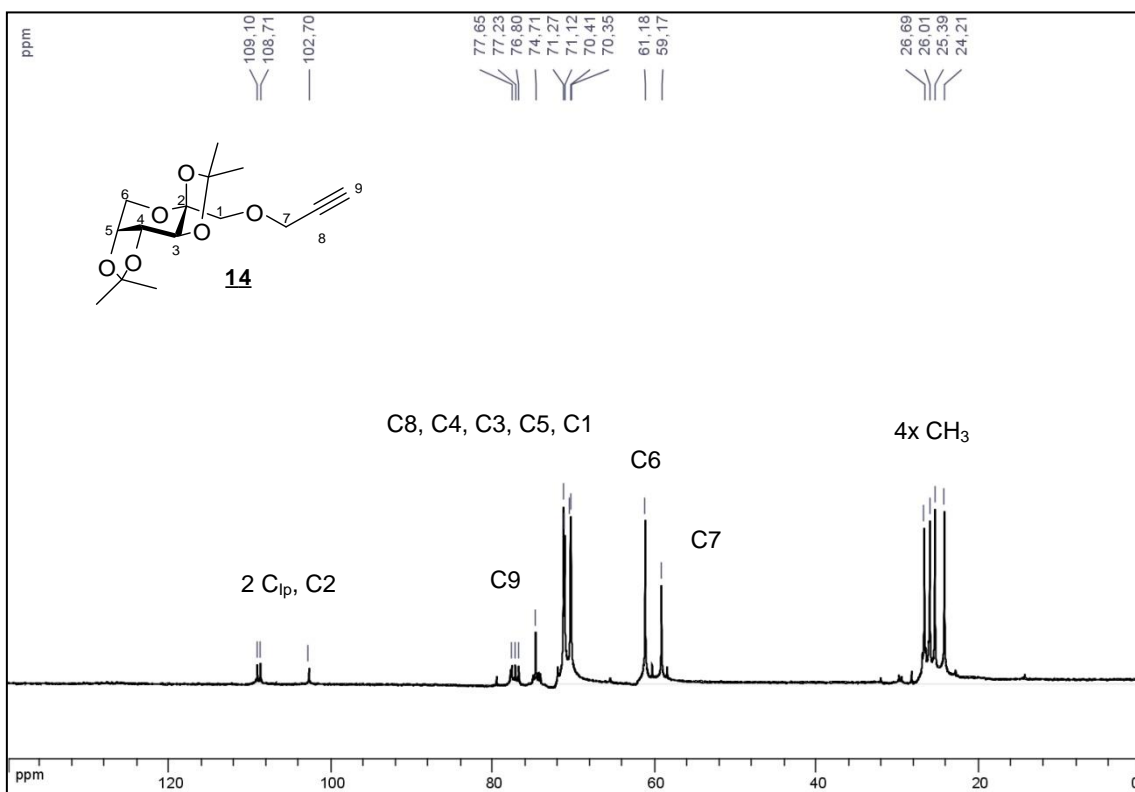


Figura 58: Espectro de RMN ^{13}C do composto **14** (CDCl_3 , 75MHz).

Uma vez sintetizado o alcino terminal **14** prosseguiu-se com a preparação dos derivados de azida **a-e** para posterior realização das reações de cicloadição.

2.5.3 Síntese e caracterização dos derivados de azida - compostos **a-e**

Os derivados de azida **a-e** foram obtidos a partir do tratamento dos derivados halogenados correspondentes, em um processo de substituição nucleofílica (Scriven, 1988), utilizando como nucleófilo o sal azida sódica (NaN_3), como descrito na literatura (Parkhouse, Garnett e Chan, 2008; Luth e Lowe, 2008; Leonard, Reddie e Carroll, 2009; Ju, Kumar e Varma, 2006; Colombano *et al*, 2010). A figura abaixo descreve as condições reacionais utilizadas na preparação de cada derivado, bem como os rendimentos obtidos em cada processo.

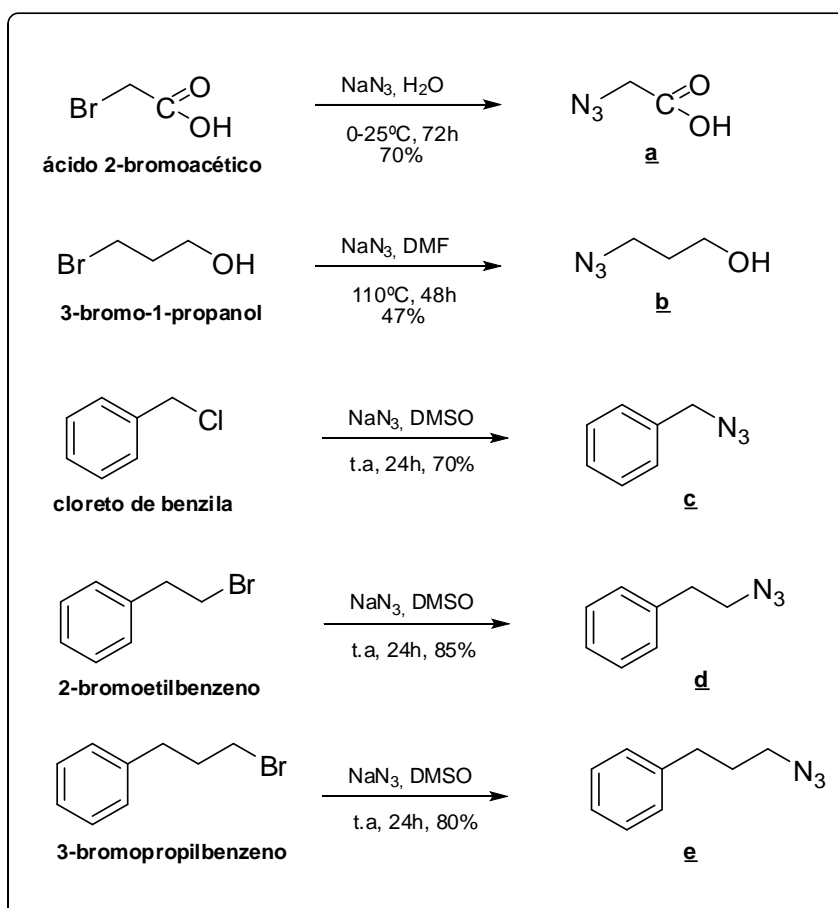


Figura 59: Esquema de síntese dos derivados de azida **a-e**.

Os compostos **a-e** foram caracterizados por espectroscopia no I.V. e a tabela 1 apresenta a localização das bandas características do grupamento azido observadas para cada composto.

Tabela 2: Dados experimentais no I.V dos compostos **a-e**.

Composto	I.V. (Csl), ν (cm^{-1})
a	2110
b	2125
c	2099
d	2107
e	2110

2.5.4 Síntese e caracterização dos triazóis contendo açúcares **15-19**

Para a síntese dos triazóis acoplados a açúcares **15-19**, solubilizou-se o alcino **14** e o derivado de azida correspondente em uma mistura DMSO/ H_2O 1:1 (V:V). À solução resultante adicionou-se os catalisadores $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e ascorbato de sódio (Ferreira *et al*, 2010). A mistura reacional foi mantida sob agitação constante e à temperatura ambiente por um período de tempo que variou entre 5 a 120h, tendo sido observada a formação dos triazóis por CCDS. Prosseguiu-se com a remoção dos solventes com auxílio de uma pistola de secagem e posterior purificação do resíduo por CCS, utilizando-se como eluente uma mistura $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$.

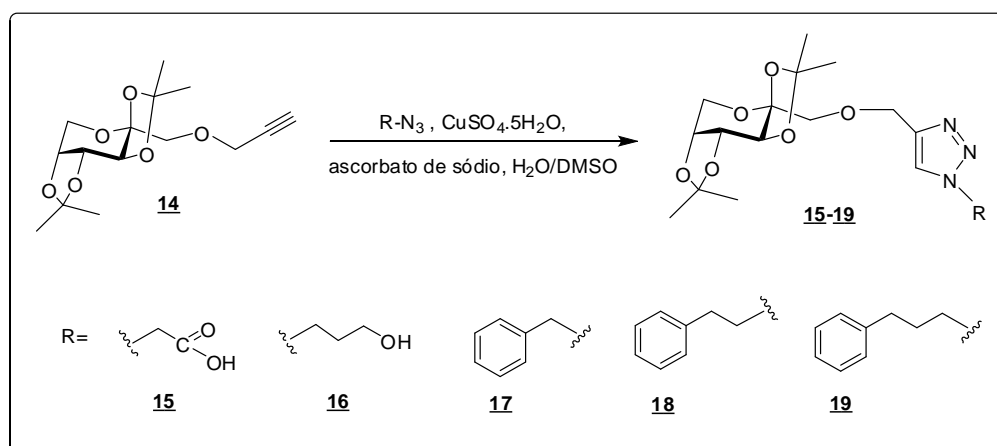


Figura 60: Esquema de síntese dos triazóis **15-19**.

2.5.5 Síntese e caracterização do composto 1-(carboximetil)-4-[[[(2,3,4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranos-1-il)oxi]metil]-1,2,3-1H-triazol **15**

No espectro de RMN ^1H , observou-se um simpleto (1H) em δ 7,71 ppm atribuído ao próton do anel triazólico, H9, e um sinal em δ 5,12 ppm referente aos dois prótons metilênicos vizinhos ao grupo carboxila, H10 e H10', que sugerem a formação do composto almejado. Os demais sinais estão de acordo com o esperado para a estrutura de **15**.

No espectro de RMN ^{13}C , é importante destacar um sinal em δ 51,3 ppm atribuído ao carbono vizinho ao grupo carboxila, C10; um sinal em δ 145,6 ppm, referente ao carbono hidrogenado do anel triazólico, C9; um sinal em δ 124,3 ppm, referente a C8, além de um sinal em δ 168,6 ppm, atribuído a C11.

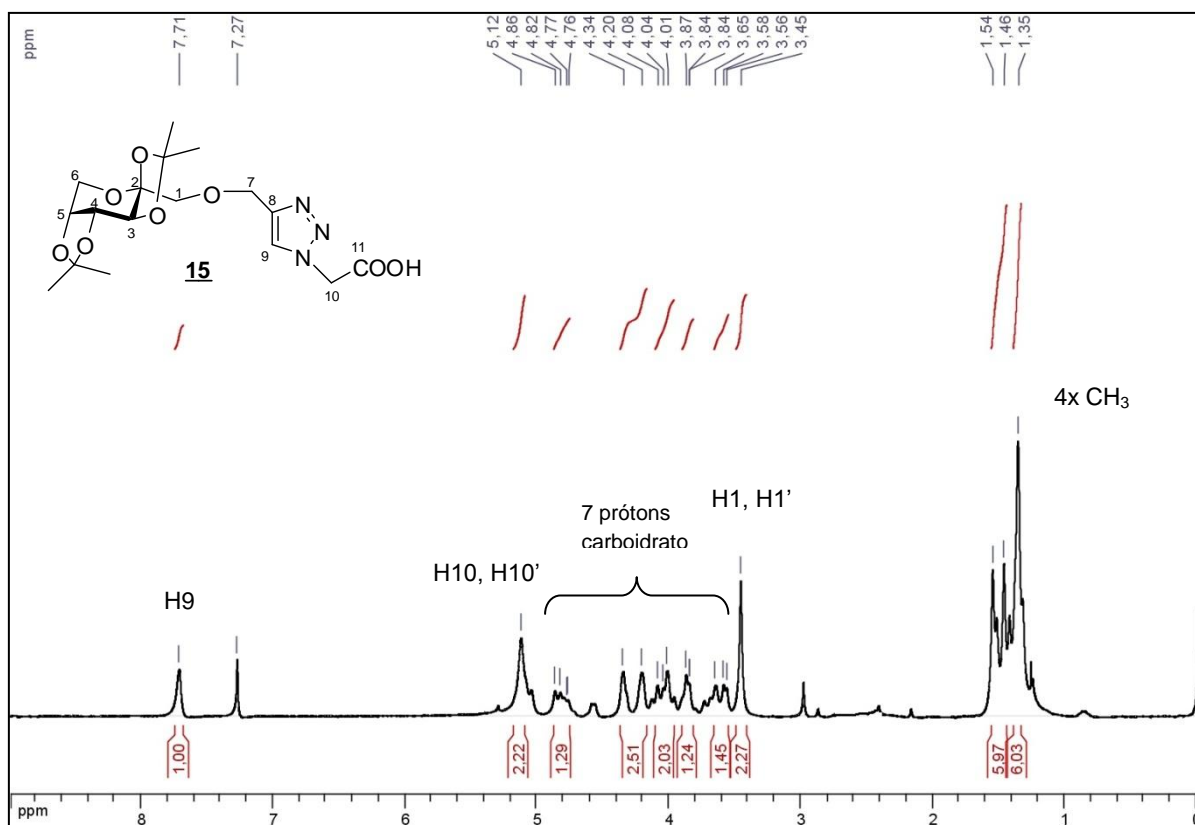


Figura 61: Espectro de RMN ^1H do composto **15** (CDCl_3 , 300MHz).

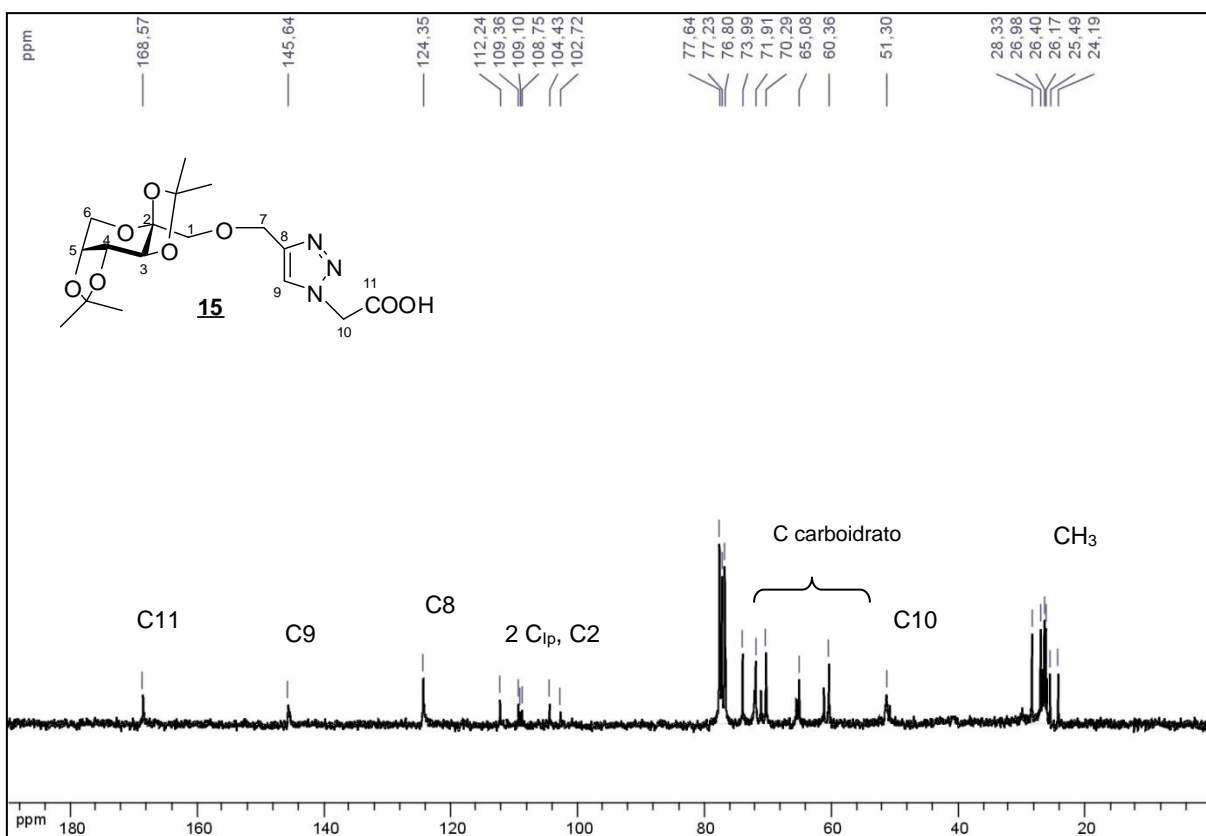


Figura 62: Espectro de RMN ^{13}C do composto **15** (CDCl_3 , 75MHz).

2.5.6 Síntese e caracterização do composto 1-(propan-1-ol)-4-[[[(2,3,4,5-di-O-isopropilideno- β -D-frutopiranos-1-il)oxi]metil]-1,2,3-1H-triazol **16**

No espectro no I.V. do composto **16** destacam-se as bandas em: 3398 cm^{-1} (deformação axial O-H), $2987\text{-}2935\text{ cm}^{-1}$ (deformação axial C-H de alifáticos), uma banda em 1637 cm^{-1} (deformação axial C=C do anel triazólico), além das bandas na região $1080\text{-}1078\text{ cm}^{-1}$ (estiramento assimétrico C-O-C).

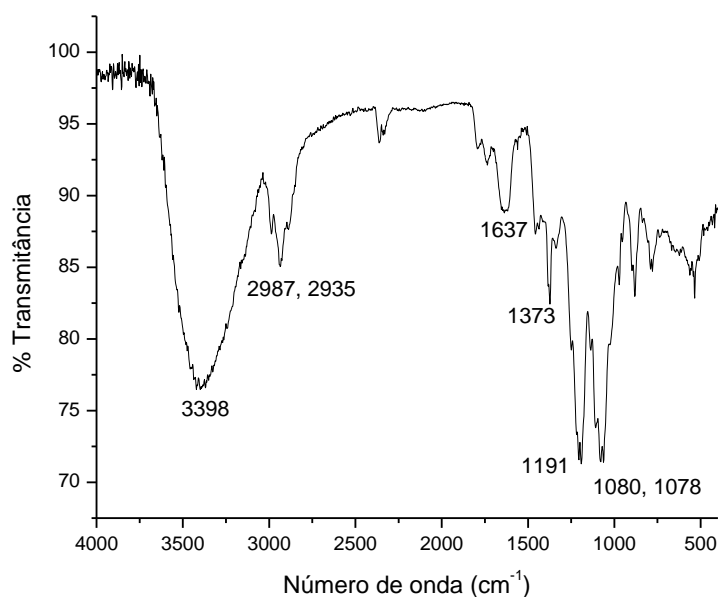


Figura 63: Espectro no I.V. do composto **16**.

No espectro de RMN ^1H , destacam-se: um quinteto em δ 2,10 ppm, atribuído aos dois prótons metilênicos centrais da cadeia alquila, H11 e H11' e dois multipletos: um em δ 3,57 ppm atribuído a H12, H12' e H1 e outro em δ 4,45 ppm referente a H10, H10' e H7'. Por fim, em δ 7,64 ppm há um simpleto atribuído a H9. Os demais sinais estão de acordo com o esperado para a estrutura de **16**.

No espectro de RMN ^{13}C , observou-se sinais em δ 32,7, 41,0 e 58,7 ppm, atribuídos respectivamente a C11, C10 e C12 (carbonos metilênicos da cadeia alquila). Um sinal em δ 123,2 ppm foi atribuído a C9 do anel triazólico. Os demais sinais estão de acordo com o proposto para a estrutura.

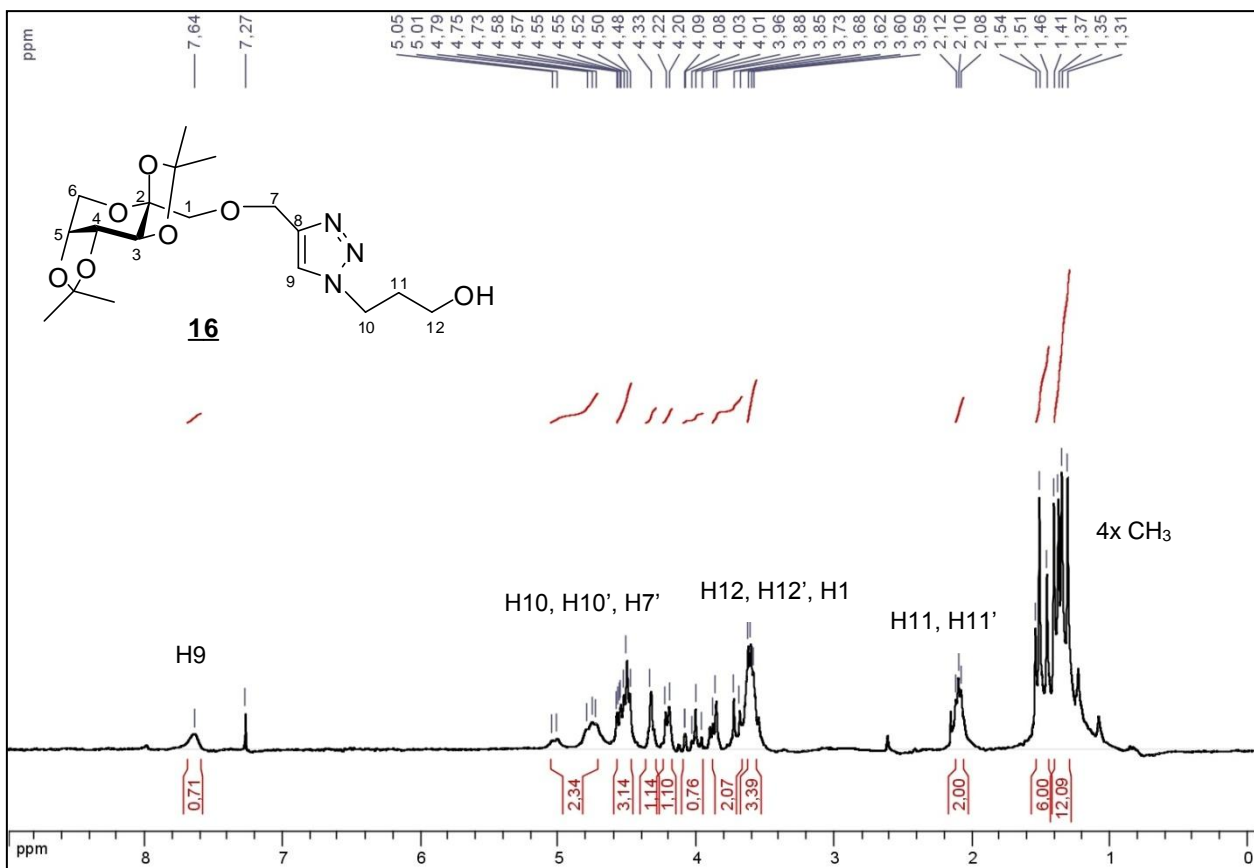


Figura 64: Espectro de RMN ¹H do composto **16** (CDCl₃, 300MHz).

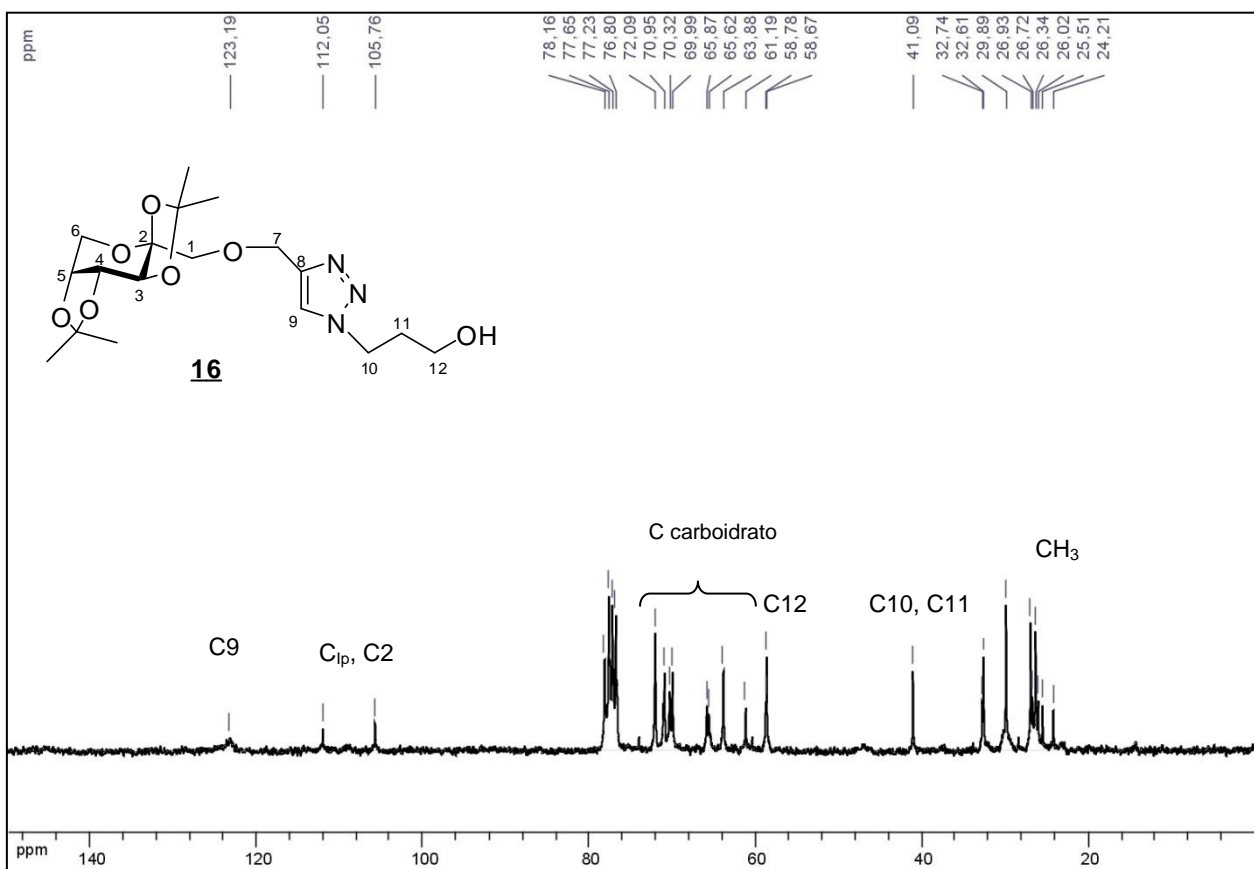


Figura 65: Espectro de RMN ¹³C do composto **16** (CDCl₃, 75MHz).

2.5.7 Síntese e caracterização do composto 1-(metilbenzeno)-4-[[[(2,3,4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranos-1-il)oxi]metil]-1,2,3-1H-triazol **17**

No espectro no I.V. do composto **17** destacam-se as bandas na região entre 2923-2854 cm^{-1} (deformação axial C-H de aromáticos, deformação axial C-H de alifáticos) e em 1072 cm^{-1} (estiramento assimétrico C-O-C).

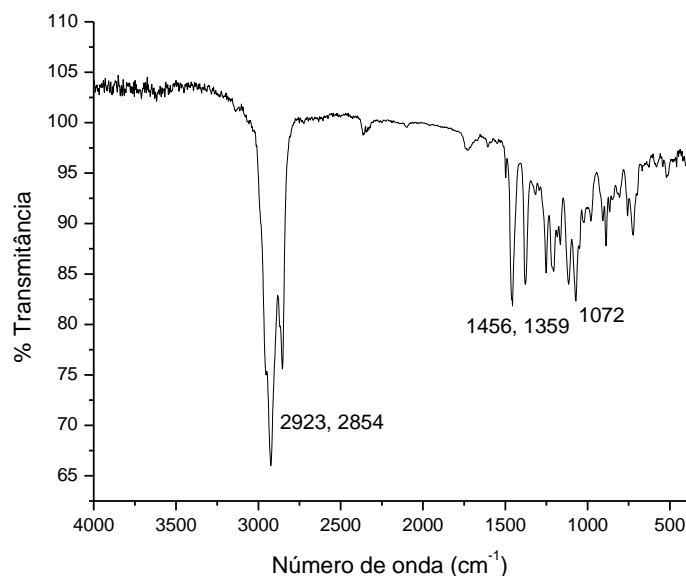


Figura 66: Espectro no I.V. do composto **17**.

No espectro de RMN ^1H , observou-se a presença de um sinal largo em δ 5,42 ppm, atribuído aos prótons metilênicos que unem os dois anéis aromáticos da estrutura, H10 e H10'; além de sinais na região característica de prótons aromáticos, em δ 7,18-7,36 (6 H), que foram atribuídos aos prótons do anel benzeno e triazólico, H9. Os demais sinais estão de acordo com o esperado para a estrutura.

No espectro de RMN ^{13}C , é importante destacar o sinal em δ 5,34 ppm atribuído a C10, além dos sinais em δ 122,5 e 128,2-129,5 ppm referentes aos carbonos do anel benzeno. Os sinais em δ 134,8 e 145,7 são referentes aos carbonos do anel triazólico, C9 e C8, respectivamente.

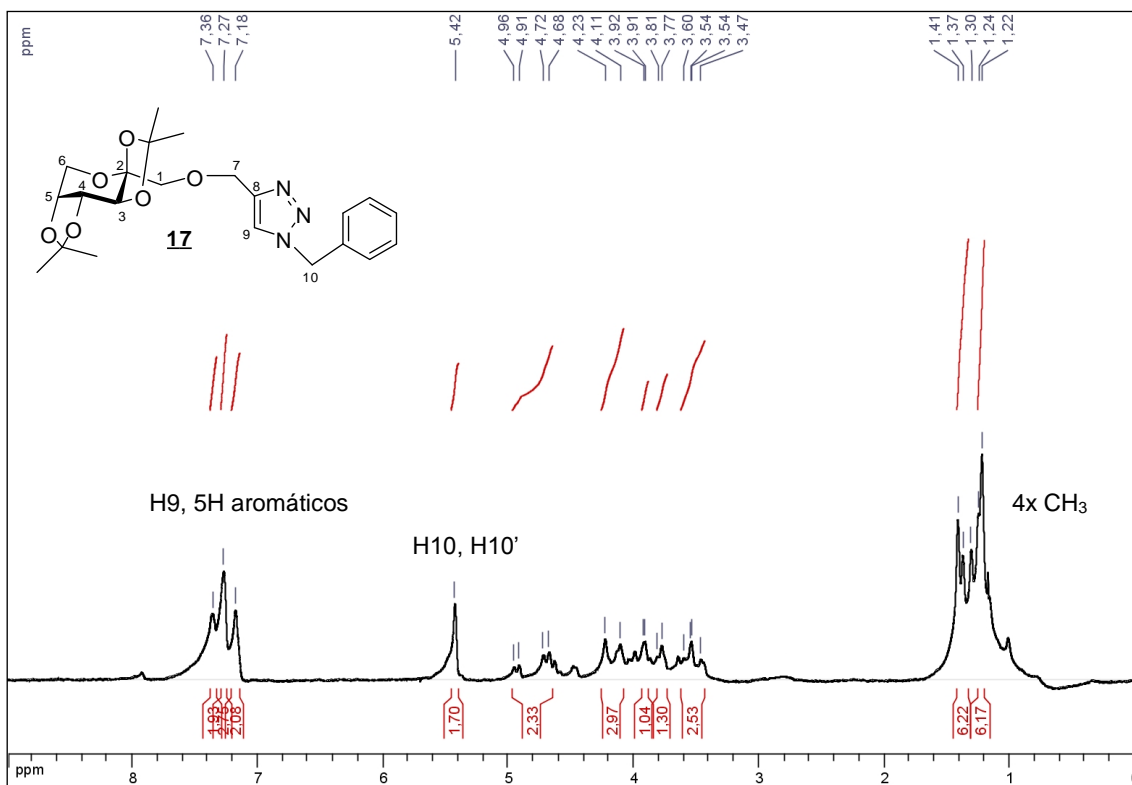


Figura 67: Espectro de RMN ^1H do composto **17** (CDCl_3 , 300MHz).

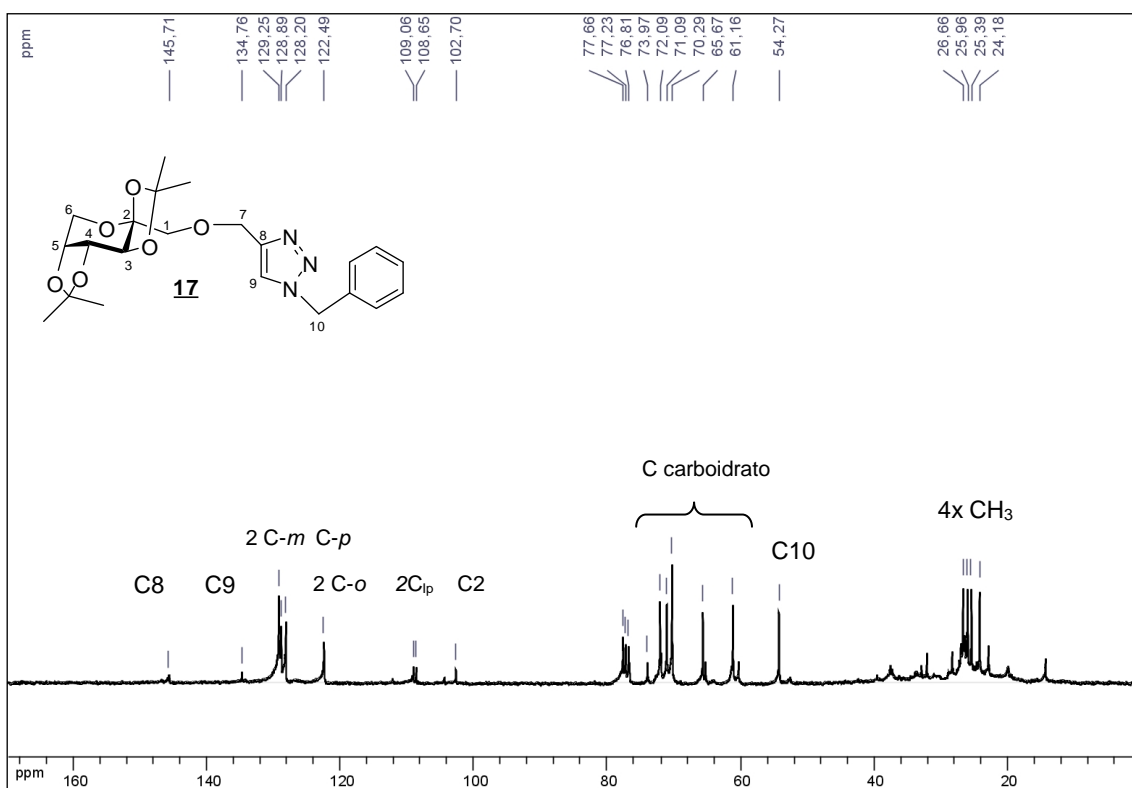


Figura 68: Espectro de RMN ^{13}C do composto **17** (CDCl_3 , 75MHz).

2.5.8 Síntese e caracterização do composto 1-(etilbenzeno)-4-[[[(2,3,4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranos-1-il)oxi]metil]-1,2,3-1H-triazol **18**

No espectro no I.V. do composto **18** observou-se bandas em 2987-2935 cm^{-1} (deformação axial C-H de aromáticos, deformação axial C-H de alifáticos), uma banda em 1674 cm^{-1} (deformação axial C=C do anel triazólico), além de bandas na região de 1080 cm^{-1} (estiramento assimétrico C-O-C).

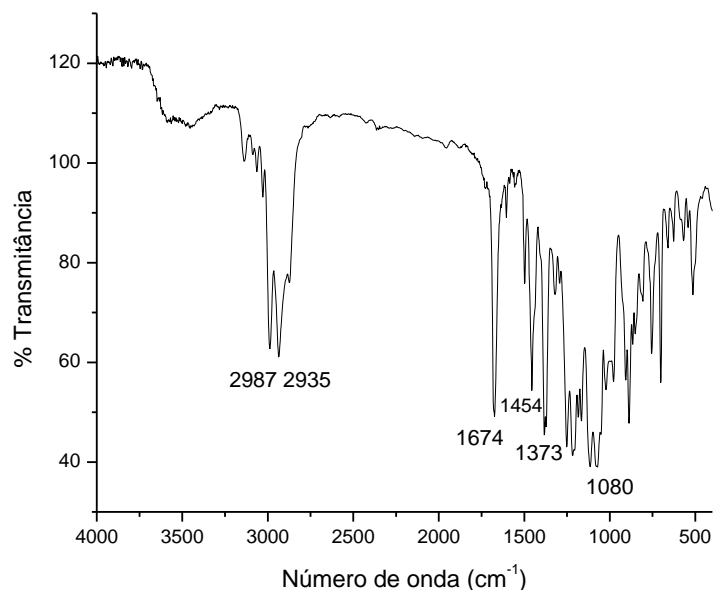


Figura 69: Espectro no I.V do composto **18**.

No espectro de RMN ^1H , observou-se o surgimento de um tripleto em δ 3,17 ppm atribuído aos dois prótons metilênicos vizinhos ao anel benzeno, H11 e H11'; um multipletto em δ 4,55 ppm (3H), referente a H7 e aos prótons metilênicos H10 e H10', vizinhos ao anel triazólico, além de um dupletto e um multipletto na região característica de prótons aromáticos entre δ 7,05-7,28 ppm (6H), referentes aos prótons dos anéis benzeno e triazólico (H9). Os demais sinais observados estão de acordo com o proposto para a estrutura de **18**.

No espectro de RMN ^{13}C , é importante destacar os sinais em δ 37,2 e 52,3 ppm, referentes, respectivamente, aos carbonos metilênicos da cadeia alquila entre os dois anéis aromáticos C11 e C10, sinais entre δ 123,4 e 129,4 ppm, referentes aos carbonos do anel benzeno, além dos sinais dos dois

carbonos do anel triazólico, C9 e C8, em δ 137,5 e 145,7 ppm, respectivamente.

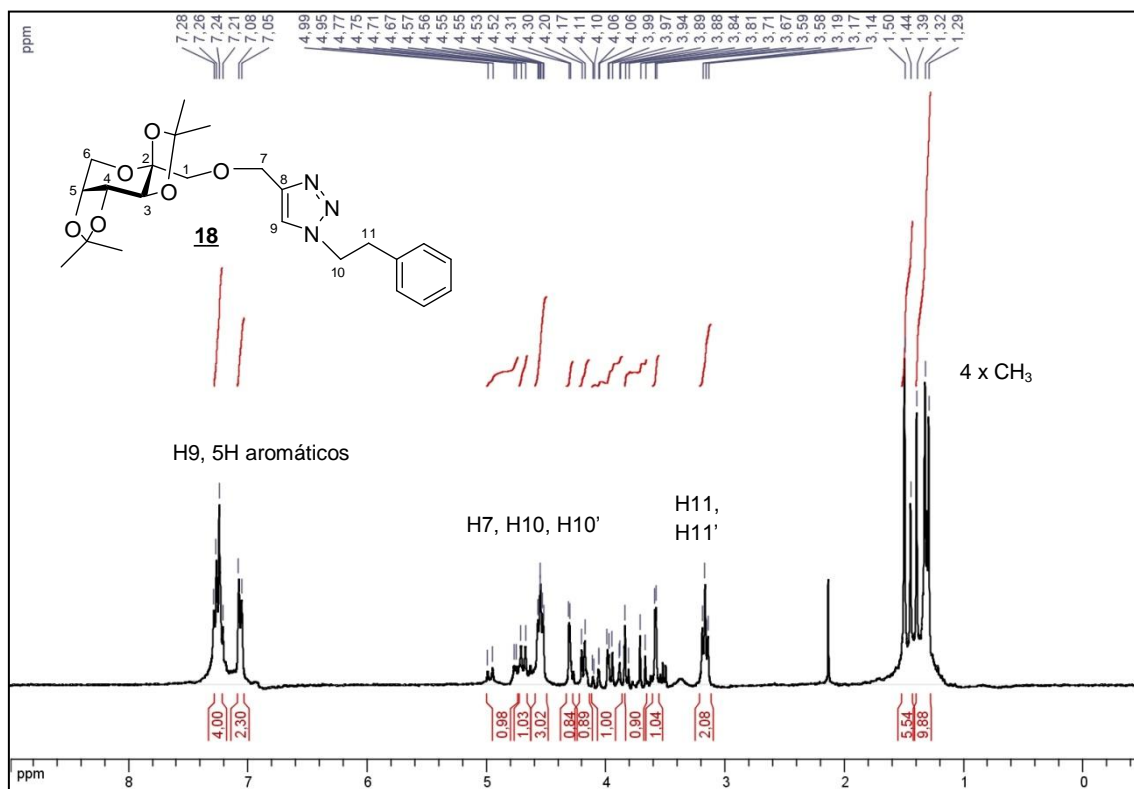


Figura 70: Espectro de RMN ^1H do composto **18** (CDCl_3 , 300MHz).

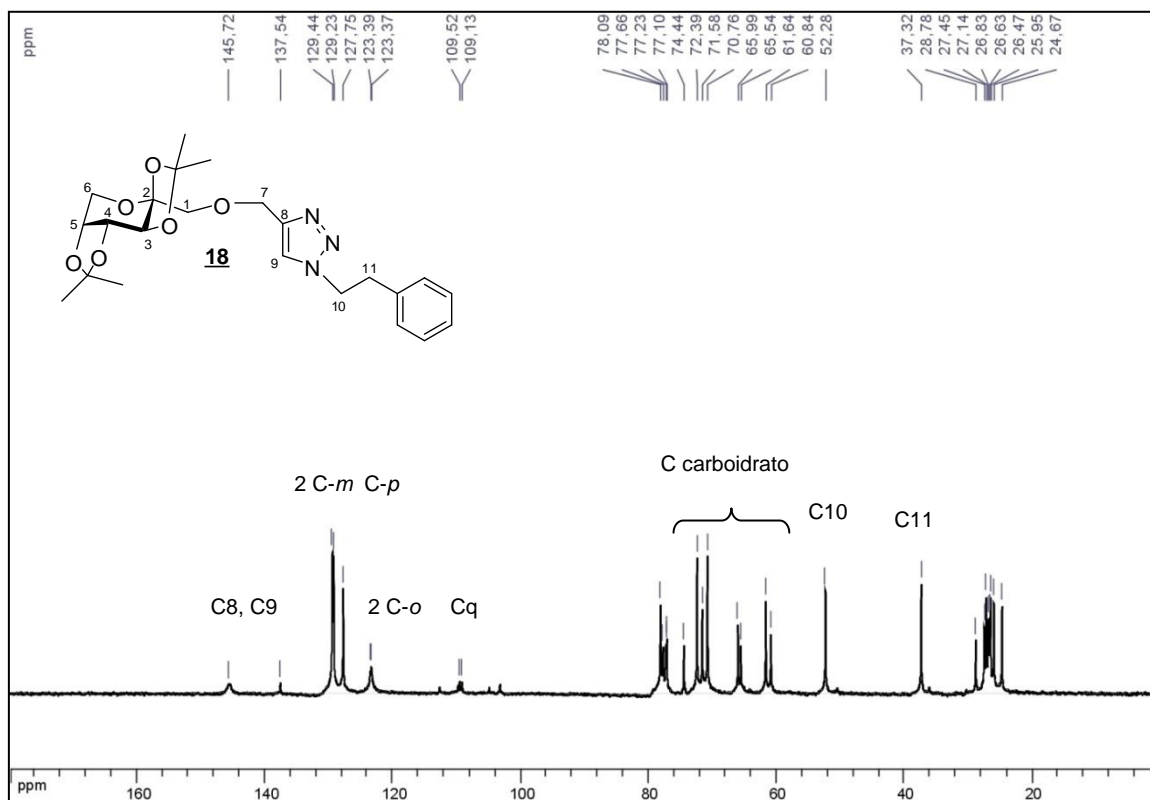


Figura 71: Espectro de RMN ^{13}C do composto **18** (CDCl_3 , 75MHz).

2.5.9 Síntese e caracterização do composto 1-(propilbenzeno)-4-[[[(2,3,4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranos-1-il)oxi]metil]-1,2,3-1H-triazol **19**

No espectro de RMN ^1H , observou-se o surgimento de um quinteto em δ 2,31 ppm atribuído aos prótons metilênicos centrais da cadeia alquila, H11 e H11'; um tripleto em δ 2,70 ppm, atribuído aos prótons metilênicos H12 e H12', vizinhos ao anel aromático; um segundo multipletto entre δ 4,39-4,43 ppm referente aos prótons metilênicos H10 e H10' e H7'; um simpleto em δ 7,65 ppm atribuído ao próton H9 do anel triazólico. Além destes sinais, é importante destacar os sinais na região do espectro característica de prótons aromáticos, entre δ 7,21-7,36 ppm (5H), referentes aos prótons do anel benzeno. Os demais sinais estão de acordo com proposto para a estrutura de **19**.

No espectro de RMN ^{13}C , é importante destacar os sinais em δ 31,7, 32,6 e 40,7 ppm, referentes respectivamente a C11, C12 e C10, da cadeia alquila entre os anéis aromáticos, além dos sinais entre δ 126,5 e 128,8 ppm referente aos carbonos do anel benzeno.

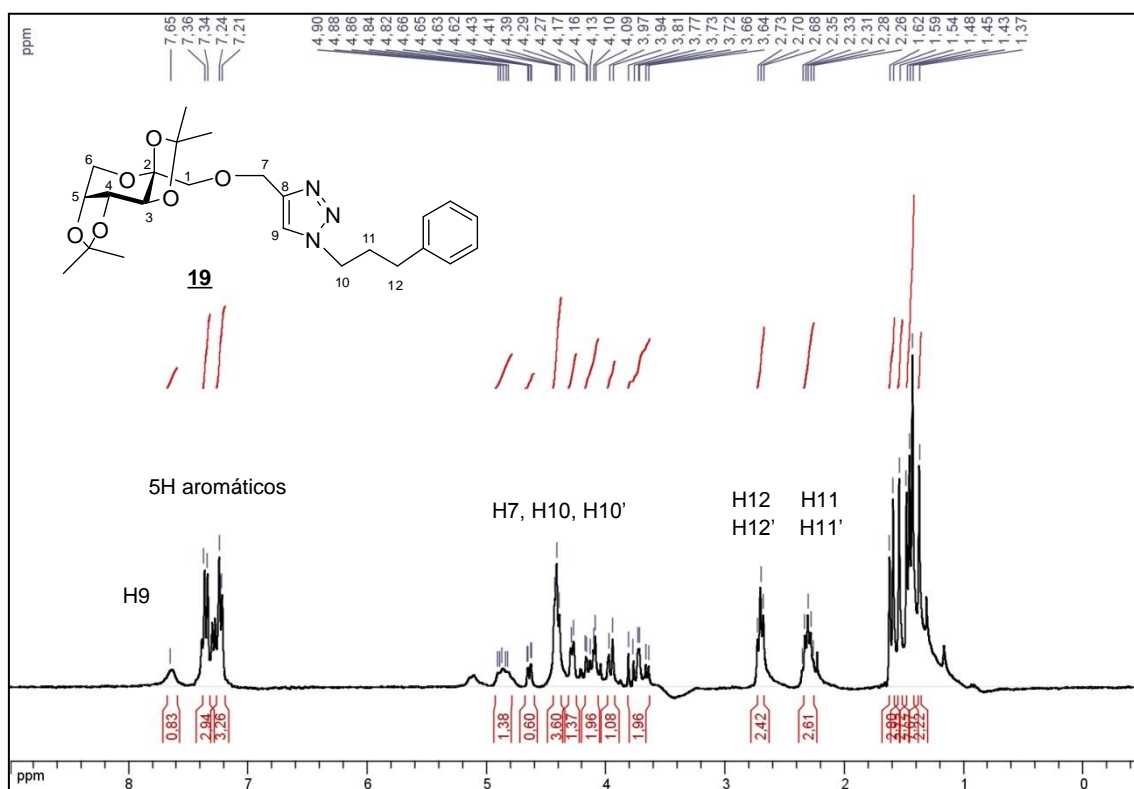


Figura 72: Espectro de RMN ^1H do composto **19** (CDCl_3 , 300MHz).

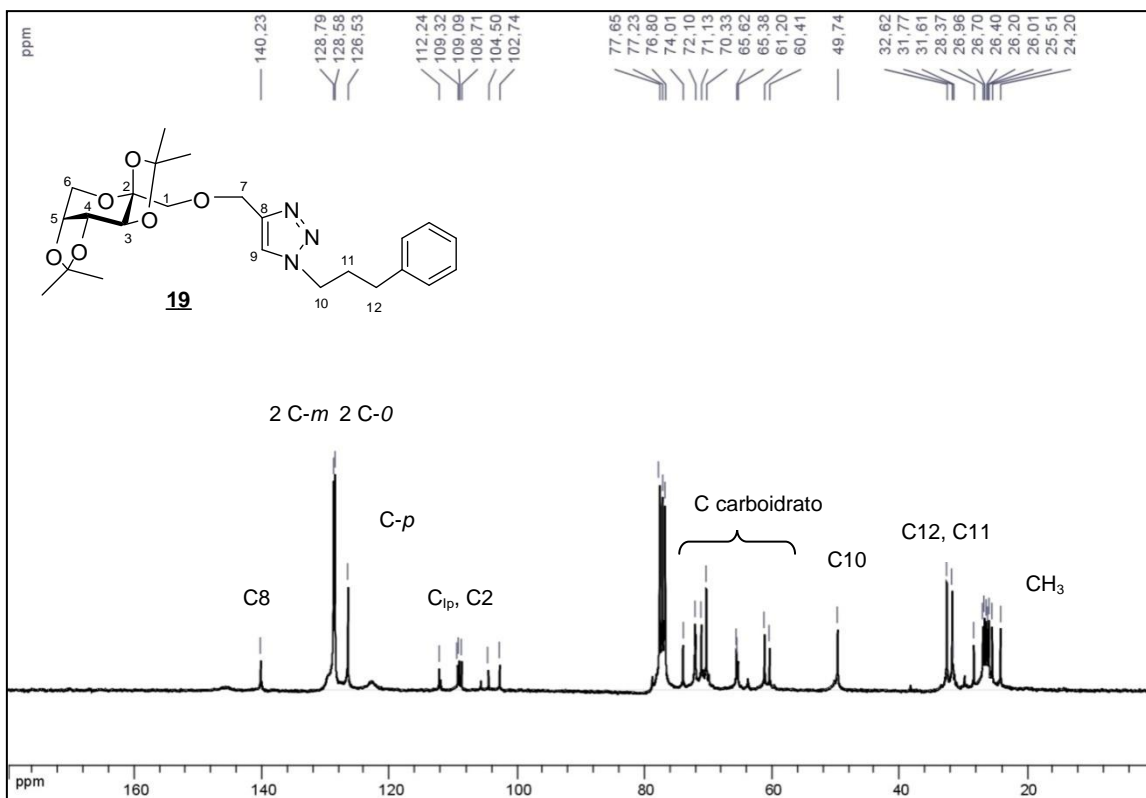


Figura 73: Espectro de RMN ^{13}C do composto **19** (CDCl_3 , 75MHz).

A tabela 2 a seguir resume os dados de ^1H RMN discutidos anteriormente para os triazóis acoplados a açúcares **15-19**.

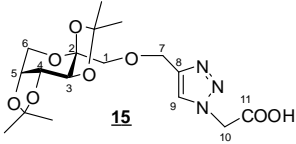
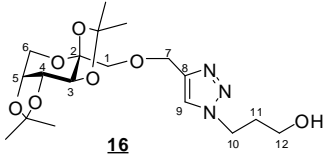
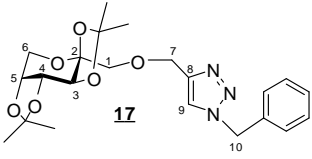
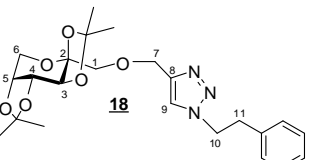
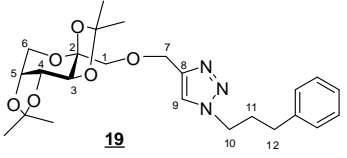
COMPOSTO	H1, H1'	H3	H4	H5	H6, H6'	H7, H7'	H9	H10, H10'	H11, H11'	H12, H12'	outros
	3,45 (s)	4,80 (m)	4,04 (m)	4,04 (m)	3,60 (m) 3,85 (m)	4,20 (s) 4,34 (s)	7,68 (s)	5,12 (s)	-	-	1,35-1,54 (4x CH ₃)
	3,60 (m) 4,03 (m)	5,03 (m)	4,75 (m)	4,21 (d)	3,70 (m)	4,33 (s) 4,45 (m)	7,64 (s)	4,45 (m)	2,10 (q)	3,60 (m)	1,31-1,54 (4x CH ₃)
	3,54 (m)	4,80 (m)	4,80 (m)	4,20 (m)	3,92 (m) 3,79 (m)	4,20 (m)	7,30 (m)	5,42 (s)	-	-	1,22-1,41 (4x CH ₃) 7,30 (5H benzeno)
	4,09 (m) 4,18 (d)	4,97 (d)	4,72 (dd)	4,18 (d)	3,58 (d) 3,75 (dd)	4,55 (m)	7,25 (m)	4,55 (m)	3,17 (t)	-	1,29-1,50 (4x CH ₃) 7,06-7,25 (5H benzeno)
	3,70 (m) 4,12 (m)	4,84 (m)	4,64 (dd)	4,28 (d)	3,79 (d) 3,96 (dd)	4,12 (m) 4,41 (m)	7,65 (s)	4,41 (m)	2,31 (q)	2,70 (t)	1,37-1,62 (4x CH ₃) 7,21-7,36 (5H benzeno)

Tabela 3: Deslocamentos químicos δ , ppm e multiplicidade em ^1H RMN para os compostos **15-19** (CDCl_3).

2.6 AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DOS TRIAZÓIS CONTENDO AÇÚCARES **15-19**

2.6.1 Atividade Antibacteriana:

O perfil de susceptibilidade aos triazóis glicosados **15-19** e ao alcino **14** foi investigada *in vitro* em 4 bactérias American Type Culture Collection (ATCC) (2 Gram-negativas: *Escherichia coli* ATCC 11229 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853; 2 Gram-positivas: *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 e *S. aureus* ATCC 25923) pelo método de difusão em disco (Kirby-Bauer), de acordo com o Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2007).

Em relação ao perfil de susceptibilidade dos microorganismos aos triazóis glicosados, observou-se que nenhuma bactéria foi susceptível às drogas sintéticas.

2.6.2 Atividade Antituberculose:

Atividade Antitubercular (*M. tuberculosis* H₃₇Rv ATCC 27294) dos compostos **15-19**. A tabela abaixo descreve os valores de MIC para os triazóis **15-19** avaliados.

Tabela 4: Resultados da atividade antitubercular dos compostos **15-19**.

<u>Composto</u>	<u>MIC/($\mu\text{g.mL}^{-1}$)</u>
<u>15</u>	<u>>250</u>
<u>16</u>	<u>>250</u>
<u>17</u>	<u>>250</u>
<u>18</u>	<u>>250</u>
<u>19</u>	<u>>250</u>
<u>rifampicina</u>	<u>0.1</u>
<u>isoniazida</u>	<u>0.03</u>

Os resultados sugerem que nenhum dos compostos sintetizados mostrou-se ativo.

2.6.3 Atividade Antileishmania:

Os resultados obtidos de atividade antiproliferativa (50%) *in vitro* contra promastigotas de três espécies de *Leishmania*, *L. amazonensis* (IFLA / br / 67 / PH8), *L. braziliensis* (MHOM / br / 75 / M2903) e *L. major* (MRHO SU / / 59 / P) mostraram que nenhuma das drogas sintéticas se mostrou ativa.

2.6.4 Teste contra o *Trypanosoma Cruzi*:

Os compostos foram enviados para testes e até o momento os resultados não foram concluídos.

2.6.5 Atividade Antifúngica:

Os compostos foram enviados para testes e até o momento os resultados não foram concluídos.

2.7 PARTE EXPERIMENTAL

2.7.1 Métodos Gerais

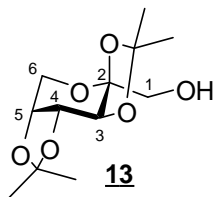
As medidas de rotação específica foram obtidas através do aparelho modelo BELLINGHAN STANLEY no Departamento de Química, ICE, UFJF.

Demais métodos gerais, vide página 58.

2.7.2 Síntese do composto 2,3:4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranosose **13**

Em um balão de 1000 mL solubilizou-se 5,0 g de D-frutose em 400 mL de acetona anidra. Após alguns minutos sob agitação, gotejou-se 1,5 mL de H₂SO₄ concentrado à mistura, que foi mantida sob agitação constante e à temperatura ambiente. Ao final de 72h, observou-se por CCDS, a formação de um composto mais apolar, além da presença de material de partida.

Prosseguiu-se com a neutralização da mistura reacional utilizando uma solução de NaOH (3,75 M). O solvente foi reduzido com auxílio do rotavapor e o óleo amarronzado resultante foi solubilizado em CH₂Cl₂. A fase orgânica foi extraída com H₂O (3x), seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi, finalmente, recristalizado em hexano, formando cristais finos pontiagudos. Rendimento: 67%. As caracterizações estão de acordo com o descrito na literatura (Beksan *et al*, 2003).



F.M.: C₁₂H₂₀O₆

M.M.: 260,28 g/mol

Característica física: cristal pontiagudo branco

F.F. (experimental): 92,0-93,0°C F.F. (literatura): 94,0-95,0°C

R_f (CCDS): 0,41 (Hex/AcOEt 70:30) Revelador: 20% H₂SO₄ em etanol.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), multiplicidade, J (Hz): 1,33, 1,38, 1,45, 1,52 (4s, 12H, 4x CH_3); 2,31 (s, 1H, OH); 3,66 (s, 2H, H1 e H1'); 3,75 (dd, 1H, H6, $J_{\text{H6,H5}} = 3,0$ Hz, $J_{\text{H6,H6'}} = 12,0$ Hz); 3,90 (dd, 1H, H6', $J_{\text{H6',H5}} = 1,0$ Hz, $J_{\text{H6',H6}} = 12,0$ Hz); 4,22 (d, 1H, H5, $J_{\text{H5,H6'}} = 1,0$ Hz, $J_{\text{H5,H4}} = 9,0$ Hz); 4,32 (d, 1H, H3, $J_{\text{H3,H4}} = 3,0$ Hz), 4,59 (dd, 1H, H4, $J_{\text{H4,H3}} = 3,0$ Hz, $J_{\text{H4,H5}} = 9,0$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 26,1, 26,8, 26,6, 28,1 (4x CH_3); 60,9 (C6); 70,4 (C1); 72,5 (C5); 75,5 (C3); 76,8 (C4); 104, 7 (C2); 109,6 e 112,0 (2x C_{ip}).

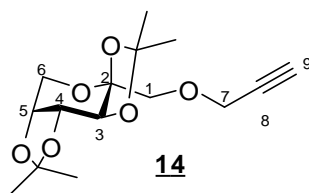
I.V. (KBr), ν (cm^{-1}): 3298 (deformação axial O-H), 2985-2896 (deformação axial C-H de alifáticos), 1074-1080 (estiramento assimétrico C-O-C).

$[\alpha]_{\text{D}}$ -66,0° (C 1,0 g/mL, clorofórmio)

2.7.3 Síntese do composto 2,3:4,5-di-O-isopropilideno-1-propargil- β -D-frutopiranosose **14**

Em um balão de 50,0 mL, adicionou-se 25,0 mL de uma solução aquosa de NaOH a 50% (m/v), 0,285 g (0,887mmol) de brometo de tetrabutilamônio, 8,0 mL de CH_2Cl_2 e 0,200 g (0,768mmol) do álcool **13**. Em seguida, gotejou-se rapidamente 1,5 mL de BrCH_2CCH . Vedou-se o balão e a mistura foi mantida sob vigorosa agitação magnética e à temperatura ambiente por 24h (Leal, 2009). Verificou-se, por TLC, a formação de um produto mais apolar que o carboidrato de partida, além da presença deste último.

Transferiu-se a mistura reacional para um funil de separação contendo 50,0 mL de H_2O . O balão foi lavado com clorofórmio, prosseguindo-se com a extração do produto (2x 50,0 mL de CHCl_3). As fases orgânicas foram reunidas, secas com Na_2SO_4 anidro e removidas sob pressão reduzida. Seguiu-se com a purificação do produto em uma coluna cromatográfica, utilizando-se como eluente uma mistura Hex/AcOEt. O alcino **14** foi obtido como um óleo amarelado viscoso (Sato *et al*, 2008) nas frações relativas aos gradientes Hex/AcOEt 90/10. Rendimento: 38%.



F.M.: C₁₅H₂₂O₆

M.M.: 298,33 g/mol

Característica física: óleo amarelo viscoso

R_f(CCDS): 0,70 (Hex/AcOEt 50:50) Revelador: 20% H₂SO₄ em etanol.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), multiplicidade, J (Hz): 1,32, 1,40, 1,46, 1,52 (4s, 12H, 4x CH₃); 2,41 (t, 1H, H₉, J = 3,0 Hz); 3,65 (s, 2H, H₁ e H₁'); 3,72 (d, 1H, H₆, J_{H₆,H₆'} = 15,0 Hz); 3,89 (dd, 1H, H₆', J_{H₆',H₆} = 15,0 Hz, J_{H₆',H₅} = 3,0 Hz); 4,20-4,26 (m, 3H, H₅, H₇ e H₇'); 4,35 (d, 1H, H₃, J_{H₃,H₄} = 3,0 Hz); 4,58 (dd, 1H, H₄, J_{H₄,H₃} = 3,0 Hz, J_{H₄,H₅} = 9,0 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24,2, 25,4, 26,0, 26,7 (4x CH₃); 59,2 (C₇); 61,2 (C₆); 70,3 (C₁); 70,4 (C₄); 71,1 (C₅); 71,3 (C₃); 74,6 (C₉); 74,7 (C₈); 102,7 (C₂); 108,7 e 109,1 (2x C_{ip}).

I.V. (Csl), ν (cm⁻¹): 3263 (deformação axial C-H de alquinos), 2115 (deformação axial C≡C de alquinos), 2989-2935 (deformação axial C-H de alifáticos).

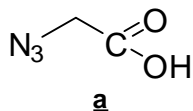
[α]_D -50,2° (C 2,39 g/mL, clorofórmio)

2.7.4 Síntese dos derivados de azida **a-e**

*Síntese do ácido 2-azido-acético **a***

Solubilizou-se 0,936 g (14,4 mmol) de NaN₃ em 10,0 mL de água destilada. A mistura foi colocada em banho de gelo e a seguir adicionou-se 1,0 g de ácido 2-bromo acético. A reação foi mantida sob resfriamento por 2h e depois a temperatura ambiente por 72h.

Após este intervalo de tempo, a mistura reacional foi acidificada para pH 5 com adição de uma solução de HCl 1.0 M. Prosseguiu-se com a extração do produto com Et₂O (5x 30,0 mL). O solvente orgânico foi então seco com Na₂SO₄ anidro e evaporado sob pressão reduzida, fornecendo 0,508 g de um óleo amarelo pouco viscoso. Rendimento: 70%.

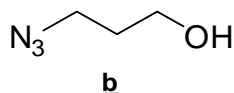


As caracterizações para o composto **a** estão de acordo com o descrito na literatura (Parkhouse, Garnett e Chan, 2008).

*Síntese do 3-azido-1-propanol **b***

Adicionou-se 3,740 g (57,5 mmol) de NaN₃ a 20,0 mL de DMF. A seguir, adicionou-se, 1,26 mL (14,4 mmol) de 3-bromo-1-propanol e a mistura reacional foi aquecida a 110°C por 48h.

Removeu-se o DMF com auxílio do rotaevaporador e o resíduo foi extraído com CH₂Cl₂. Após remoção da fase orgânica, obteve-se 0,675 g de um óleo amarelo pouco viscoso. Rendimento: 47%.

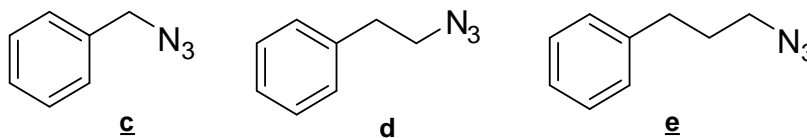


As caracterizações para o composto **b** estão de acordo com o descrito na literatura (Leonard, Reddie e Carroll, 2009).

*Síntese dos compostos azidometilbenzeno **c**, 2-azidoetilbenzeno **d** e 3-azidopropilbenzeno **e**.*

Os derivados de azida **c-e** foram obtidos a partir do tratamento dos referidos derivados clorados com 2eq. molares de NaN₃ em DMSO a temperatura ambiente por 24h. Os produtos de substituição foram isolados

após extração líquido-líquido ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$) e remoção do solvente orgânico. Os derivados **c-e** foram obtidos com rendimentos entre 70-85% como óleos amarelos.



As caracterizações dos compostos **c-e** estão de acordo com o descrito na literatura (Ju, Kumar e Varma, 2006; Colombano *et al*, 2010).

2.8 Síntese dos triazóis contendo açúcares **15-19**

Procedimento Geral:

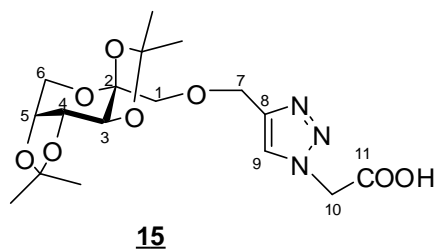
Para a síntese dos triazóis acoplados a açúcares **15-19**, solubilizou-se 1,00 mmol do alcino **14** e 1,30 mmol do derivado de azido correspondente (compostos **a-e**) em uma mistura DMSO/ H_2O 1:1 (V:V, 7mL:7mL). À solução resultante adicionou-se os catalisadores $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,05 mmol) e ascorbato de sódio (0,40 mmol) (Ferreira *et al*, 2010). A mistura reacional foi mantida sob agitação constante e à temperatura ambiente por um período de tempo que variou entre 5 e 120 h, tendo sido observada a formação dos triazóis glicosados por CCDS. Prosseguiu-se com a remoção dos solventes com auxílio de uma pistola de secagem e posterior purificação do resíduo em CCS, utilizando-se como eluente uma mistura $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$.

2.8.1 Síntese do composto 1-(carboximetil)-4-[[[(2,3,4,5-di-O-isopropilideno- β -D-frutopiranos-1-il)oxi]metil]-1,2,3-1H-triazol **15**

Tempo reacional: 41h

Rendimento: 77%

CCS: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95:05)



F.M.: C₁₇H₂₅N₃O₈

M.M.: 399,40 g/mol

Característica física: óleo marrom viscoso

R_f (CCDS): 0,21 (CH₂Cl₂/MeOH 80:20) Revelador: 20% H₂SO₄ em etanol.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), multiplicidade, J (Hz): 1,35 (s, 6H, 2x CH₃); 1,46, 1,54 (2s, 6H, 2x CH₃); 3,45 (s, 2H, H1 e H1'); 3,56-3,65 (m, 1H, H6); 3,85 (m, 1H, H6'); 4,04 (m, 2H, H4, H5); 4,20, 4,34 (2s, 2H, H7 e H7'); 4,80 (m, 1H, H3); 5,12 (s, 2H, H10 e H10'); 7,68 (s, 1H, H9).

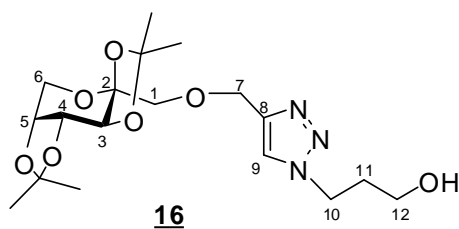
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24,2-28,3 (4x CH₃); 51,3 (C10); 60,4 (C6); 65,1 (C7); 70,3 (C1); 71,9 (C4); 74,0 (C5); 76,8 (C3); 102,7 (C2); 109,3 e 112,2 (C_{1p}); 124,3 (C8); 145,6 (C9); 168,6 (C11).

2.8.2 Síntese do composto 1-(propan-1-ol)-4-[[[(2,3,4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranos-1-il)oxi]metil]-1,2,3-1H-triazol **16**

Tempo reacional: 5h

Rendimento: 68%

CCS: CH₂Cl₂/MeOH (95:05)



F.M.: C₁₈H₂₉N₃O₇

M.M.: 399,20 g/mol

Característica física: óleo amarelo viscoso

R_f (CCDS): 0,47 (CH₂Cl₂/MeOH 95:05) Revelador: 20% H₂SO₄ em etanol.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), multiplicidade, J (Hz): 1,31-1,54 (6s, 12H, 4x CH₃); 2,10 (q, 2H, H11 e H11'); 3,60 (m, 3H, H1, H12 e H12'); 3,70 (m, 2H, H6 e H6'); 4,03 (m, 1H, H1'); 4,21 (d, 1H, H5, J_{H5,H4} = 6,0 Hz), 4,33 (s, 1H, H7); 4,45 (m, 3H, H7', H10 e H10'); 4,75 (m, 1H, H4); 5,03 (d, 1H, H3, J_{H3,H4} = 12,0 Hz); 7,64 (s, 1H, H9).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24,2-29,9 (4x CH₃); 32,7 (C11); 41,1 (C10); 58,7 (C12); 61,2 (C6); 63,9 (C1); 65,7 (C7); 70,0 (C4); 70,9 (C5); 72,0 (C3); 105,8 (C2); 112,0 (C_{ip}); 123,2 (C9).

I.V. (Csl), ν (cm⁻¹): 3398 (deformação axial O-H), 2987-2935 (deformação axial C-H de alifáticos), 1637 (deformação axial C=C do anel triazólico), 1080-1078 (estiramento assimétrico C-O-C).

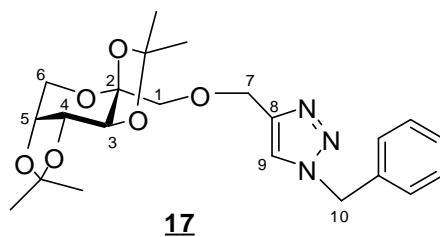
[α]_D -50,0° (C 0,240 g/mL, clorofórmio)

2.8.3 Síntese do composto 1-(metilbenzeno)-4-[[[(2,3,4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranos-1-il)oxi]metil]-1,2,3-1H-triazol **17**

Tempo reacional: 120 h

Rendimento: 78%

CCS: CH₂Cl₂/MeOH (97:03)



F.M.: C₂₂H₂₉N₃O₆

M.M.: 431,20 g/mol

Característica física: óleo amarelo viscoso

Rf (CCDS): 0,60 (Hex/AcOEt 70:30) Revelador: 20% H₂SO₄ em etanol.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), multiplicidade, J (Hz): 1,22-1,41 (4s, 12H, 4x CH₃); 3,54 (m, 2H, H1 e H1'); 3,79 (m, 1H, H6); 3,91 (m, 1H, H6'); 4,20 (m, 3H, H5, H7 e H7'); 4,80 (m, 2H, H3 e H4); 5,42 (s, 2H, H10 e H10'); 7,18-7,36 (3s, 6H, 2 H-o, 2 H-m, 1H-p, H9).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24,2-26,7 (4x CH₃); 54,3 (C10); 61,2 (C6); 65,7 (C7); 70,1 (C1); 71,1 (C4); 72,1 (C5); 74,0 (C3); 102,7 (C2); 108,6 e 109,1 (2x C_{ip}); 122,5 (C-o); 128,2 (C-p); 128,9 e 129,3 (C-m); 134,8 (C9); 145,7 (C8).

I.V. (Csl), ν (cm⁻¹): 2923-2854 (deformação axial C-H de aromáticos, deformação axial C-H de alifáticos) 1072 (estiramento assimétrico C-O-C).

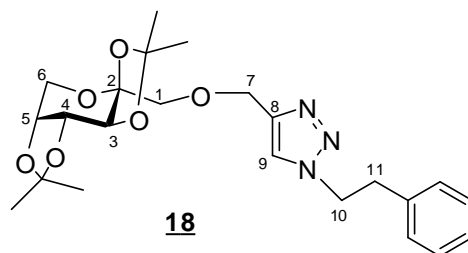
[α]_D -114,8° (C 0.07 g/mL, clorofórmio)

2.8.4 Síntese do composto 1-(etilbenzeno)-4-[[2,3,4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranos-1-il)oxi]metil]-1,2,3-1H-triazol **18**

Tempo reacional: 120h

Rendimento: 89%

CCS: CH₂Cl₂/MeOH (97:03)



F.M.: C₂₃H₃₁N₃O₆

M.M.: 445,22 g/mol

Característica física: óleo amarelo viscoso

R_f (CCDS): 0,40 (100% CH₂Cl₂) Revelador: 20% H₂SO₄ em etanol

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), multiplicidade, J (Hz): 1,29-1,50 (5s, 12H, 4x CH₃); 3,17 (t, 2H, H11 e H11', J_{H11,H10'} = 9,0 Hz e J_{H11,H10} = 6,0 Hz); 3,58 (d, 1H, H6, J_{H6,H6'} = 3,0 Hz); 3,75 (dd, 1H, H6', J_{H6',H5} = 12,0 Hz e J_{H6',H6} = 9,0 Hz); 4,09 (m, 1H, H1); 4,18 (d, 1H, H1', J_{H1,H1'} = 9,0 Hz); 4,18 (d, 1H, H5, J_{H5,H4} = 9,0 Hz); 4,55 (m, 3H, H7, H10, H10'); 4,72 (dd, 1H, H4, J_{H4,H5} = 9,0 Hz, J_{H4,H3} = 12,0 Hz); 4,97 (d, 1H, H3, J_{H3,H4} = 12,0 Hz); 7,06 (d, 2H, 2 H-o); 7,25 (m, 4H, 2 H-m, 1H-p, H9).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24,7-28,8 (4x CH₃); 37,3 (C11); 52,2 (C10); 60,8 (C6); 65,9 (C7); 70,7 (C1); 71,6 (C4); 72,3 (C5); 74,4 (C3); 123,3 (C-o); 127,7 (C-p); 129,2 e 129,4 (C-m); 137,5 (C9); 145,7 (C8).

I.V. (Csl), ν (cm⁻¹): 2987-2935 (deformação axial C-H de aromáticos, deformação axial C-H de alifáticos), 1674 (deformação axial C=C do anel triazólico), 1080 (estiramento assimétrico C-O-C).

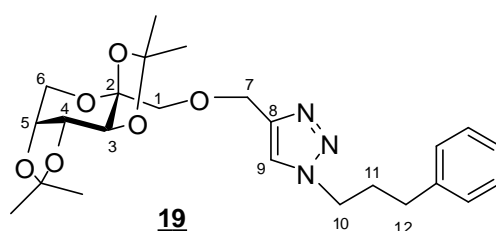
[α]_D -53,2° (C 0,602 g/mL, clorofórmio)

2.8.5 Síntese do composto 1-(propilbenzeno)-4-[[[(2,3,4,5-di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranos-1-il)oxi]metil]-1,2,3-1H-triazol **19**

Tempo reacional: 120h

Rendimento: 85%

CCS: CH₂Cl₂/MeOH (97:03)



F.M.: C₂₄H₃₃N₃O₆

M.M.: 459,53 g/mol

Característica física: óleo amarelo viscoso

R_f (CCDS): 0,42 (100% CH₂Cl₂) Revelador: 20% H₂SO₄ em etanol

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), multiplicidade, J (Hz): 1,37-1,62 (7s, 12H, 4x CH₃); 2,31 (q, 2H, H11 e H11'); 2,70 (t, 2H, H12 e H12'); 3,64-3,73 (m, 1H, H1); 3,79 (d, 1H, H6, J_{H6,H6'} = 12,0 Hz); 3,96 (dd, 1H, H6', J_{H6',H6} = 12,0 Hz, J_{H6,H5} = 3,0 Hz); 4,09-4,17 (m, 2H, H1', H7); 4,28 (d, 1H, H5, J_{H5,H4} = 6,0 Hz); 4,39-4,43 (m, 3H, H10, H10' e H7'); 4,64 (dd, 1H, H4, J_{H4,H5} = 3,0 Hz, J_{H3,H4} = 12,0 Hz); 4,82-4,90 (m, 1H, H3); 7,21-7,24 (m, 3H, 2H-*o*, 1H-*p*); 7,34-7,36 (m, 2H, 2H-*m*); 7,65 (s, 1H, H9).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24,2-28,3 (4x CH₃); 31,8 (C11); 32,6 (C12); 49,7 (C10); 60,4 (C6); 61,2 (C7); 65,6 (C1); 70,3 (C4); 72,1 (C5); 74,0 (C3); 102,7 (C2); 109,0 (C_{ip}); 126,5 (C-*p*); 128,5 e 128,8 (C-*o*, C-*m*); 140,2 (C8).

[α]_D -111,1° (C 0,125 g/mL, clorofórmio)

3 CONCLUSÕES

Na primeira parte deste trabalho realizou-se a tentativa de síntese linear de um análogo do nucleosídeo natural 5'-metil-tioadenosina (MTA) a partir da D-frutose. Foram sintetizados 9 derivados de carboidratos, os compostos **1-9**, sendo 5 deles inéditos (**5-9**). O composto almejado 9-(6'-metiltio-β-D-psicofuranosil)-adenina **12** não foi obtido. No entanto, o trabalho foi válido uma vez que contribuiu para o estudo de propostas sintéticas de obtenção de análogos da MTA.

Na segunda parte do trabalho, foram sintetizados 12 compostos (**13-19** e **a-e**), sendo 5 deles inéditos, os triazóis contendo carboidratos **15-19**. Estes foram obtidos a partir de uma cicloadição 1,3-dipolar entre o alcino derivado da D-frutose **14** e os derivados de azida **a-e**.

Os triazóis contendo carboidratos **15-19** foram submetidos a avaliação de suas propriedades biológicas frente a bactérias (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* e *S. epidermidis*), *M. tuberculosis* H₃₇Rv ATCC 27294 e promastigotas de três espécies de *Leishmania* (*L. major*, *L. Braziliensis* e *L. Amazonensis*). No entanto, nenhum dos compostos se mostrou ativo. Os resultados dos testes biológicos contra *Trypanosoma cruzi* e fungos ainda estão em fase de conclusão.

REFERÊNCIAS

ALVAREZ, R. et al. 1,2,3-triazole-[2',5'-bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)- β -D-ribofuranosyl]-3'-spiro-5''-(4''-amino-1'',2''-oxathiole-2'',2''-dioxide) (TSAO) analogs: synthesis and anti-HIV-1- active. **Journal of Medicinal Chemistry**, 1994, vol. 37, p. 4185-4194.

BARRADAS, J.S. et al. Synthesis and antiviral activity of azoles obtained from carbohydrates. **Carbohydrate Research**, 2008, vol. 343 p. 2468–2474.

BEKSAN, E. Synthesis and sensory characterization of novel umami-tasting glutamate glycoconjugates. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2003, vol. 51, p. 5428-5436.

BEST, M.D. Click chemistry and bioorthogonal reactions: unprecedented selectivity in the labeling of biological molecules. **Biochemistry**, 2009, vol. 48, p. 6571-6584.

BOCK, V.D.; HIEMSTRA, H.; MAARSEVEEN, J. H. Cu^I-Catalyzed Alkyne–Azide “Click” Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective. **European Journal of Organic Chemistry**, 2006, p. 51–68.

BODENTEICH, M. et al. Synthesis of carbocyclic analogues of 1- β -D-psicofuranosyl nucleosides. *psico*-Cyclopentenyladenosine (Psicoplanocin A) and *psico*-Cyclopentenylcytosine. **Journal of Organic Chemistry**, 1993, vol.58, p. 6009-6015.

BUCKLE, D.R. et al. Studies on 1,2,3-triazoles: (Piperazinylalkoxy) [1] benzopyrano[2,3-d]-1,2,3-triazol-9(1H)-ones with Combined H₁-Antihistamine and Mast Cell Stabilizing Properties. **Journal of Medicinal Chemistry**, 1986, vol. 29, nº 11, p. 2262-2267.

BULLOCK, M.J.; HAND, J.J.; STOKSTAD, E.L.R. Reduction of 6-Aroylaminopurines with Lithium Aluminum Hydride. **Journal of Organic Chemistry**, 1957, vol.22, p. 568-569.

CARVALHO, I. et al. 'Click chemistry' synthesis of a library of 1,2,3-triazole-substituted galactose derivatives and their evaluation against *Trypanosoma cruzi* and its cell surface trans-sialidase. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2010, vol. 18, p. 2412-2427.

CLODE, D.M. Carbohydrate Cyclic Acetal Formation and Migration. **Chemical Reviews**, 1979, v.79, nº 6, p. 491-513.

COELHO, H. et al. Análise químico-farmacêutica do fluconazol e especialidade farmacêutica cápsula. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, 2004, vol. 40, nº 2, p. 235-246.

COLOMBANO, G. et al. A Novel Potent Nicotinamide Phosphoribosyltransferase Inhibitor Synthesized via Click Chemistry. **Journal of Medicinal Chemistry**, 2010, vol. 53, p. 616–623. (azida d e e).

DA SILVA, F.C. et al. Synthesis, HIV-RT inhibitory activity and SAR of 1-benzil-1H-1,2,3-triazole derivatives of carbohydrates. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2009, vol. 44, p. 373-383.

DE CARVALHO, G. S. G. et al. Synthesis of a 4',4'-spirothietane-2', N³-cycloadenosine as a highly constrained analogue of 5'-deoxy-5'-methylthioadenosine (MTA). **Tetrahedron Letters**, 2009, vol. 50, p. 463–466.

DE LADE, I.G. **Síntese de candidatos a inibidores da enzima MeSAdo/AdoHcy nucleosidase: potenciais agentes antiparasitários**. 2008. Dissertação (Mestrado em Química)-Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2008.

DEVULAPALLE, K.S. et al. Effect of carbohydrate fatty acid esters on *Streptococcus sobrinus* and glucosyltransferase activity. **Carbohydrate Research**, 2004, vol. 339, p.1029–1034.

DIJK, M.V. et al. Synthesis and Applications of Biomedical and Pharmaceutical Polymers via Click Chemistry Methodologies. **Bioconjugate Chemistry**, 2009, vol. 20, nº 11, p. 2001-2016.

DWEK, R.A. Glycobiology: Toward Understanding the Function of Sugars. **Chemical Reviews**, 1996, vol. 96, p. 683-720.

EKIERT, R.J.; KRZEK, J.; TALIK, P. Chromatographic and eletrophoretic techniques used in the analysis of triazole antifungal agents- a review. **Talanta**, 2010, vol. 82, p. 1090-1100.

FERREIRA, S.B. et al. Synthesis, biological activity, and molecular modeling studies of 1-*H*-1,2,3-triazole derivatives of carbohydrates as α -glucosidases inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, 2010, vol. 53, p. 2364-2375.

FERREIRA, V.F.; ROCHA, D.R. Potencialidades e oportunidades na química da sacarose e outros açúcares. **Química Nova**, 2009, vol. 32, nº 3, p. 623-638.

FERRERO, M.; GOTOR, V. Biocatalytic Selective of Conventional Nucleosides, Carbocycle Nucleosides, and C-Nucleosides. **Chemical Reviews**, 2000, v.100, p. 4319-4347.

FERRO, A.J.; BARRETT, A.; SHAPIRO, S.K. 5-Methylthioribose kinase. **The Journal of Biological Chemistry**, 1978, vol. 253, nº 17, p. 6031-6025.

GENIN, M.J. et al. Substituent Effects on the Antibacterial Activity of Nitrogen-Carbon-Linked (Azolyphenyl)oxazolidinones with Expanded Activity Against the Fastidious Gram-Negative Organisms *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. **Journal of Medicinal Chemistry**, 2000, vol. 43, p. 953-970.

GOMES, C.R.B. **Síntese de novos nucleosídeos quinolônicos não naturais como potenciais agentes**. 2003. Tese (Doutorado em Química)-Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2006.

GONZALES, F.S.; MATEO, F.H. Silica-based clicked hybrid glyco materials. **Chemical Society Reviews**, 2009, vol. 38, p. 3449-3462.

HAGER, C.; MIETHCHEN, R.; REINKE, H. Organofluorine compounds and fluorinating agents, part 26, new reversed nucleosides- perfluoroalkyl substituted 1,2,3-triazoles linked to D-galactose and D-altrose. **Journal of Fluorine Chemistry**, 2000, vol. 104, p. 135-142.

HEWITT, M.C.; SEEBERGER, P.H. Automated Solid-Phase Synthesis of a Branched *Leishmania* Cap Tetrasaccharid. **Organic Letters**, 2001, vol. 3, nº 23, p. 3699-3702.

HIMO, F. et al. Copper (I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. **Journal of the American Chemical Society**, 2005, vol. 127, p. 210-216.

HO, M.C. et al. Structural and metabolic specificity of methylthioformycin for malarial adenosine deaminases. **Biochemistry**, 2009, vol. 48, p. 9618-9626.

HOCEK, M. et al. Synthesis and Cytostatic Activity of Substituted 6-Phenylpurine Bases and Nucleosides: Application of the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions of 6-Chloropurine Derivatives with Phenylboronic Acids. **Journal of Medicinal Chemistry**, 2000, vol. 43, p.1817-1825.

HOLLA, B.S. et al. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some substituted 1,2,3-triazoles. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2005, vol. 40, p.1173–1178.

HORNE, W.S. et al. Heterocyclic Peptide Backbone Modifications in an α -Helical Coiled Coil. **Journal of the American Chemical Society**, 2004, vol. 126, p. 15366-15367.

ILHA, R.K. Applications of Orthogonal “Click” Chemistries in the Synthesis of Functional Soft Materials. *Chemical Reviews*, 2009, vol. 109, p. 5620–5686.

ISONO, K. Nucleoside antibiotics: structure, biological activity, and biosynthesis. *The journal of Antibiotics*, 1988, vol. XLI, nº 12, p. 1711-1739.

JOSEPH, C.C. et al. Synthesis of 1-deoxy-L-gulo nojirimycin (L-gulo DNJ) and 1-deoxy-D-talo nojirimycin (D-talo DNJ). *Carbohydrate Research*, 2002, vol. 347, p. 1083-1087.

JU, Y.; KUMAR, D.; VARMA, R.S. Revisiting nucleophilic substitution reactions: microwave-assisted synthesis of azides, thiocyanates, and sulfones in an aqueous medium. *Journal of Organic Chemistry*, 2006, vol. 71, p. 6697-6700.

KELLEY, J.L. et al. 1-(Fluorobenzyl)-4-amino-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]pyridines: Synthesis and Anticonvulsant Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1996, vol. 38, p. 4131-4134.

KISAKÜREK, M.V; ROSEMEYER, H. **Perspectives in nucleoside and nucleic acid chemistry**. Suíça: Wiley-VCH, 2000.

KOLB, H.C.;FINN, M.G.;K. SHARPLESS, B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, 2001, vol. 40, p. 2004-2021.

LEAL, D.H.S. **Macrolactamas derivadas de carboidratos: síntese e análise conformacional por métodos quanto-mecânicos**. 2009. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas)- Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009, p. 78.

LEE, J.E. et al. Structural comparison of MTA phosphorylase and MTA/AdoHcy nucleosidase explains substrate preferences and identifies regions exploitable for inhibitor design. *Biochemistry*, 2004, vol. 43, p. 5159-5169.

LEONARD, S.E.; REDDIE, K.E.; CARROLL, K.S. Mining the Thiol Proteome for Sulfenic Acid Modifications Reveals New Targets for Oxidation in Cells. **ACS. Chemical Biology**, 2009, vol. 4, nº 9. p. 783-799.

LICHTENTHALER, F.W.; MONDEL, S. Perspectives in the use of low weight carbohydrates as organic raw materials. **Pure & Applied Chemistry**, 1997, vol.69, nº 9, p. 1853-1866.

LU, X.H. et al. Non-metallic ketone compounds catalized selective epoxidation of styrene with dry air. **Catallitic Letters**, 2009, vol. 132, p. 487-491

LUCCHESI, A.M.; MARZORATI, L. Catálise de transferência de fase. **Química Nova**, 2000, vol. 23, nº 5, p. 641-652.

LUTH, A.; LOWE, W. Syntheses of 4-(indole-3-yl)quinazolines e A new class of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2008, vol. 43, p. 1478-1488.

MELDAL, M.; TORNOE, C.W. Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. **Chemical Reviews**, 2008, vol. 108, p. 2952–3015.

MELO, J.O.F. et al. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Química Nova**, 2006, vol. 29, nº 3, p. 569-579.

MENEGATTI, R. et al. Design, Synthesis and Pharmacological Profile of Novel Dopamine D2 Receptor Ligands. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2003, vol. 11, p. 4807–4813.

MENG, X.B.; LI, Y.F.; LI, Z.J. Acyl chloride/DABCO-promoted acetal migration of 1,2:4,5-di-O-isopropylidene-D-fructopyranose. **Carbohydrate Research**, 2007, vol. 342, p. 1101-1104.

MICETICH, R.G. et al. Synthesis and 6-Lactamase Inhibitory Properties of 2 β -[(1,2,3-Triazol-1-yl)methyl]-2 α -methylpenam-3 α -carboxylic Acid 1,1-Dioxide and Related Triazolyl Derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, 1987, vol. 30, p.1469-1474.

MONTGOMERY, J.A.; SHORTNACY, A.T.; THOMAS, H.J. Analogues of 5'-deoxy-5'-(methylthio) adenosine. **Journal of Medicinal Chemistry**, 1974, vol. 17, n^o 11, p. 1197

MUHIZI, T.; COMA, V.; GRELIER, S. Synthesis and evaluation of N-alkyl-D-glucosylamines on the growth of two wood fungi, *Coriolus versicolor* and *Poria placenta*. **Carbohydrate Research**, 2008, vol. 343, p. 2369–2375.

NAGAI, M.; MATSUFANI, T.; MUKAIAMA, T. Synthesis of N⁶, 2', 3', 5'-tetrabenzoyl- β -D-adenosine catalysed by metal iodides. **Heterocycles**, 1996, vol. 42, n^o 57, p. 57-63.

NICOLAOU, K.C. et al. The Scripps research institute. **Chemistry**, 2006, p. 89.

NIEBALLA, U.; VORBRUGGEN, H. A General Synthesis of N-Glycosides. On the Mechanism of the Stannic Chloride Catalyzed Silyl Hilbert-Johnson Reaction. **Journal of Organic Chemistry**, 1976, vol. 41, No. 12, p. 2084-2086.

NIEBALLA, U.; VORBRUGGEN, H. A General Synthesis of N-Glycosides II. Synthesis of 6-Methyluridines. **Journal of Organic Chemistry**, 1974, vol. 39, No. 25, p. 3660-3663.

NOGUEIRA, C.M. et al. A importância crescente dos carboidratos em química medicinal. **Revista Virtual de Química**, 2009, vol. 1, n^o2, p. 149-159.

ODLO, K.; HOYDAHL, E.A.; HANSEN, T.V. One-pot synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles from terminal acetylenes and in situ generated azides. **Tetrahedron Letters**, 2007, vol. 48, p. 2097-2099.

PANKASKIE, M.C. et al. Inhibition of muscarinic receptor binding and acetylcholine-induced contraction of guinea pig ileum by analogues of 5'-(isobutylthio) adenosine. **Journal of Medicinal Chemistry**, 1985, vol. 28, p. 1117-1119.

PARKHOUSE, S.M.; GARNETT, M.C.; CHAN, W.C. Targeting of polyamidoamine–DNA nanoparticles using the Staudinger ligation: Attachment of an RGD motif either before or after complexation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2008, vol. 16, p. 6641–6650.

PATHAK, T. Azidonucleosides: Synthesis, reactions, and biological properties. **Chemical Reviews**, 2002, v.102, p. 1623-1667.

PORE, V.S. et al. Design and synthesis of fluconazole/bile acid conjugate using click reaction. **Tetrahedron**, 2006, vol. 62, p. 11178-11186.

POTTS, K. T. The chemistry of 1,2,4-triazoles. **Chemical Reviews**, 1961, vol. 61, p. 87-127.

PRADEEPKUMAR, P.I. et al. Conformation-specific cleavage of antisense oligonucleotide-RNA duplexes by RNase H. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, 2001, p. 402–408.

PRADEEPKUMAR, P.I. et al. Synthesis, Physicochemical and Biochemical Studies of 1',2'-Oxetane Constrained Adenosine and Guanosine Modified Oligonucleotides, and Their Comparison with Those of the Corresponding Cytidine and Thymidine Analogues. **Journal of the American Chemical Society**, 2004, vol. 126, p. 11484-11499.

RAPP, M. et al. Antitrypanosomal activity of 5'-deoxy-5'-(iodomethylene) adenosine and related 6-N-cyclopropyladenosine analogues. **Journal of Medicinal Chemistry**, 2006, vol. 49, p. 2096-2102.

REDDY, L.V.R. et al. Synthesis and biological evaluation of glycal-derived novel tetrahydrofuran 1,2,3-triazoles by 'click' chemistry. **Carbohydrate Research**, 2010, vol. 345, p. 1515-1521.

REIST, E.J.; HART, P.A.; BAKER, B.R. Potential anticancer agents. XXVI. Synthesis of nucleosides derived from D-fructose. **Journal of Organic Chemistry**, 1959, vol.24, nº 11, p. 1640-1643.

RISCOE, M.K.; FERRO, A.J.; FITCHEN, J.H. Analogs of 5-methylthioribose, a novel class of antiprotozoal agents. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 1988, p. 1904-1906.

ROMEO, G. et al. Chemical synthesis of heterocyclic- Sugar nucleoside analogues. **Chemical Reviews**, 2010, v.110, p. 3337-3370.

SATO, H.; SHIZUMA, M. Triazole-linked host compounds for chiral-discrimination toward amino acid ester guests. **Journal of Oleo Science**, 2008, vol. 57, nº 9, p. 503-511.

SCRIVEN, E.F.V. Azides: Their Preparation and Synthetic Uses. **Chemical Reviews**, 1988, vol. 88, nº 2, p. 297-368.

SOARES, M.C.; DE SOUZA, M.C.B.V.; FERREIRA, V.F. Estratégias para a síntese de desoxinucleosídeos. **Química Nova**, 2001, v. 24, n. 2, p. 206-219

SOLOMONS, G.; FRYHLE, C. **Química Orgânica**, Vol.2, sétima edição. Rio de Janeiro: LTC, 2002

SUFRIN, J.R. et al. Methionine recycling pathways and antimalarial drug design. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 1995, p. 2511-2515.

SUFRIN, J.R. et al. Synthesis and antiproliferative effects of novel 5'-fluorinated analogues of 5'-deoxy-5'-(methylthio) adenosine. **Journal of Medicinal Chemistry**, 1989, vol. 32, p. 997-1001.

SUFRIN, J.R. et al. Targeting 5'-deoxy-5'-(methylthio)adenosine phosphorilase by 5'-haloalkyl analogs of 5'-deoxy-5'-(methylthio)adenosine. **Journal of Medicinal Chemistry**, 1991, vol. 34, p. 2600-2606.

TIETZE, L.F. et al. **Reactions and syntheses in organic chemistry laboratory**. Alemanha: Wiley-VCH, 2007.

TOJO, G. FERNANDEZ, M.I. **Oxidation of alcohols to aldehydes and ketones**. Springer, 2006, p.21.

U. NIEDBALLA, U.; VORBRUEGGEN H. Synthesis of nucleosides. 11. General synthesis of N-glycosides. III. Simple synthesis of pyrimidine disaccharide nucleosides. **Journal of Organic Chemistry**, 1974, vol. 39, No. 25, p. 3660-3663.

VICENTINI, C.B. et al. Synthesis and Biological Evaluation of a Series of Substituted Pyrazolo [3,4-*d*]-1,2,3-triazoles and Pyrazolo [3,4-*d*]oxazoles. **Archive der Pharmazie Medicinal Chemistry**, 1998, vol. 331, p. 269–272.

VORBRUGGEN, H. Some recent trends and progress in nucleoside synthesis. **Acta Biochimica Polonica**, 1996, vol. 43, n° 1, p. 25-36.

WANG, M. et al. Antidiabetic drug miglitol inhibits myocardial apoptosis involving decreased hydroxyl radical production and Bax expression in an ischaemia/reperfusion rabbit heart. **British Journal of Pharmacology**, 2004, vol. 142, p. 983–990.

WANG, Q.; CHITTABOINA, S.; BARNHILL, H.N. Advances in 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Azides and Alkynes – A Prototype of “Click” Chemistry. **Letters in Organic Chemistry**, 2005, vol. 2, p. 293-301.

WANG, Z.X. et al. An Efficient Catalytic Asymmetric Epoxidation Method. **Journal of the American Chemical Societ**, 1997, vol.119, p. 11224-11235.

WILDS, C.J.; DAMHA, M.J. 2'-deoxy-2'-fluor-β-D-arabinonucleosides and oligonucleotides (2'F-ANA): synthesis and physicochemical studies. **Nucleic Acids Research**, 2000, vol. 28, n° 18, p. 3625-3635.

WILLNER, D.; JELENEVSKY, A.M., CHENEY, L.C. Cycloaddition of Acetylenes to 7-Acylamifio-3-azidomethyl-3-cephem-4-carboxylic Acids. **Journal of Medicinal Chemistry**, 1972, vol. 15, n° 9, p. 948-951.

YANG, G. et al. The C-Glycoside Analogue of the Immunostimulant α -Galactosylceramide (KRN7000): Synthesis and Striking Enhancement of Activity. **Angewandte Chemie International Edition**, 2004, vol. 43, p. 3818 – 3822.

APÊNDICE

Publicações durante a realização deste trabalho

Artigo submetido:

Dos Santos, J.A.; Da Silva, A.D.; Corrales, R.N.R.; Dias, R.M.P.; Leite, C.F.Q.; Diniz, C.G.; Da silva, A. D. Synthesis and biological evaluation of new 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles linked to derivatives of D-glucose and D-fructose using “click” reaction. Letters in Drug Design & Discovery, submetido.

Resumo Publicado em Anais de Congressos:

Dos Santos, J.A.; Da silva, A.D. Síntese e caracterização de triazol glicosado a partir da D-frutose. 23º Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, 2009, Juiz de Fora, MG.