

SINTESIS DE TIODISACARIDOS CON UNIDADES EN CONFIGURACION FURANOSICA ENLAZADAS (1→5)

Marcos J. Lo Fiego,[†] Carla Marino,[§] Oscar Varela[§]

CIHIDECAR-CONICET-UBA, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. Pabellón II, Ciudad Universitaria, (1428) Buenos Aires, Argentina. E-mail: marcoslf@hotmail.com

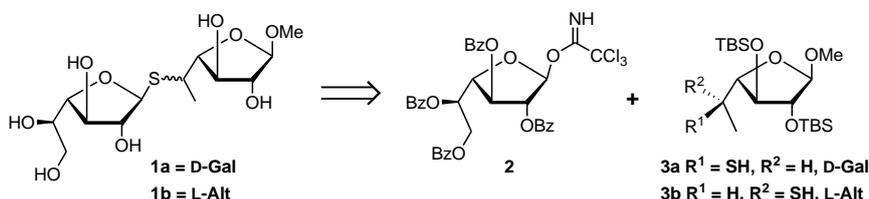
Introducción

Los tioligosacáridos son glicomiméticos que generalmente resultan resistentes a las enzimas hidrolíticas y actúan como inhibidores de las mismas.¹ Los tioligosacáridos han demostrado ser excelentes herramientas para la elucidación de la bioquímica de muchos procesos,² por lo cual la síntesis de los mismos ha atraído considerable atención. En la literatura se describen numerosas rutas generales para enlazar, mediante un átomo de azufre, unidades de azúcares en configuración piranósica.³ Sin embargo, excepto por las recientes contribuciones de este grupo de investigación,⁴ prácticamente no se encuentran ejemplos de tiodisacáridos y tioligosacáridos de azúcares furanósicos ni de su evaluación como inhibidores enzimáticos. El interés en tioglicomiméticos en configuración furanósica reside en que éstos son constituyentes importantes de glicoconjugados de bacterias, protozoos, hongos y plantas, en muchos casos patogénicos.⁵

En esta comunicación se describe la síntesis de dos tiodisacáridos con unidades furanósicas enlazadas (1→5). Para llevar a cabo el objetivo planteado se empleó la glicosidación de aceptores de glicosilo azufrados como reacción clave para la construcción del enlace S-glicosídico. Los compuestos de partida se prepararon por procedimientos convenientes.

Parte experimental y Resultados obtenidos

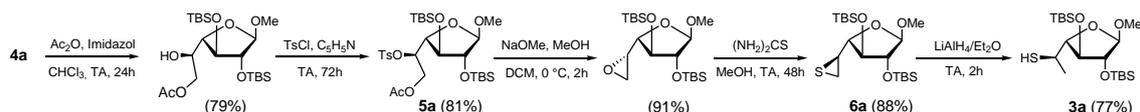
El análisis estructural de los tiodisacáridos furanósicos **1a** (con dos unidades D-Gal) y **1b** (con una unidad D-Gal y una L-Alt) sugiere como precursores el derivado de Galf perbenzoilado y activado anoméricamente **2** y el 5-tioazúcar correspondiente **3a** o **3b**, según corresponda.



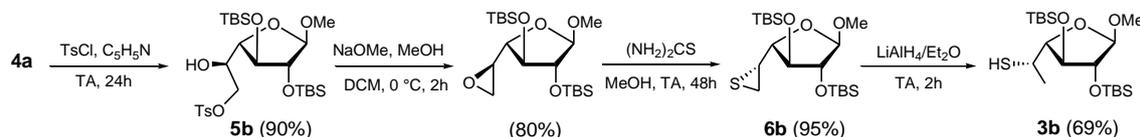
El trichloroacetimidato **2** se preparó mediante una ruta sencilla a partir de per-O-Bz-D-Galf.⁶ Para la síntesis de **3a** (configuración D-Gal), se partió de ácido D-galacturónico y mediante una secuencia sencilla de reacciones se sintetizó el derivado furanósico **4a**, con un sistema diol en la cadena lateral.⁷



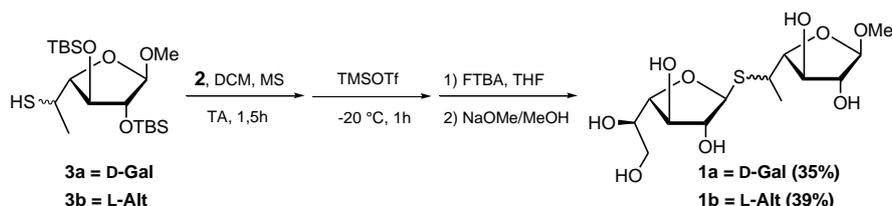
Se acetiló selectivamente el hidroxilo primario de **4a** y, seguidamente se tosiló el hidroxilo secundario, dando lugar a **5a**. El tratamiento de **5a** con una base (NaOMe) produjo el epóxido correspondiente y a partir de éste, por reacción con tiourea, se obtuvo el tirano **6a**. Finalmente, la apertura de **6a** con LiAlH₄ condujo a **3a**.



Para la síntesis de **3b** (configuración L-Alt) se tosiló quimioselectivamente el hidroxilo primario de **4a** obteniéndose el derivado **5b**, y a partir de éste se obtuvo el epóxido correspondiente. Por posterior reacción con tiourea, se obtuvo el tirano **6b** y la apertura de este anillo con LiAlH₄ condujo al tioazúcar **3b**.



Finalmente se llevó a cabo la glicosidación de **3a** o **3b** con el tricloroacetimidato **2** en presencia de TMSOTf como catalizador. Posteriormente se procedió a la desprotección de los tiodisacáridos obtenidos; primeramente por tratamiento con FTBA se logró la hidrólisis de los grupos TBS y, luego por tratamiento con NaOMe/MeOH se logró la hidrólisis de los grupos benzoilados, obteniéndose los tiodisacáridos libres. Así, se obtuvo el tiodisacárido **1a** con 35% de rendimiento y **1b** con 39%.



Conclusiones

A partir de ácido D-galacturónico, un sustrato comercial, se sintetizaron los precursores azufrados en **3a** y **3b**, en ocho y siete pasos de reacción respectivamente con un rendimiento global de 18% y 22%.

Se desarrolló una ruta efectiva para la obtención de dos tiodisacáridos **1a** y **1b** con ambas unidades en configuración furanósica, con buenos rendimientos.

Se encuentra en estudio la actividad inhibitoria de los tiodisacáridos **1a** y **1b** como inhibidores de enzimas involucradas en el procesamiento de la galactofuranosa.

Este trabajo ha sido subsidiado por CIC, UNS, CONICET y ANPCyT.

Referencias

‡ Becario CONICET; § Investigador CONICET.

¹ a) Driguez, H. *Thiooligosaccharides in glycobiology*, in *Glycoscience Synthesis of Substrate Analogs and Mimetics*; H. Driguez, J. Thiem, Eds.; Springer Berlin, Heidelberg **1997**, 187, 85-116. b) Driguez, H. *ChemBioChem* **2001**, 2, 311-318. c) Stubbs, K. A.; Balcewich, M.; Mark, B. L.; Vocadlo, D. J. *J. Biol. Chem.* **2007**, 282, 21382-21391.

² a) Witczak, Z. J.; Culhane, J. M. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, 69, 237-244. b) Zhu, X.; Schmidt, R. R. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 875-887.

³ a) Szilágyi, L.; Varela, O. *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 1745-1770. b) Koester, D. C.; Holkenbrink, A.; Werz, D. B. *Synthesis* **2010**, 3217-3242. c) Pachamuthu, K.; Schmidt, R. R. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 160-187.

⁴ a) Repetto, E.; Marino, M. C.; Uhrig, M. L.; Varela, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3, 540-547. b) Repetto, E.; Marino, M. C.; Uhrig, M. L.; Varela, O. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 2703-2711.

⁵ a) Brennan, P. J.; Nikaido, H. *Annu. Rev. Biochem.* **1995**, 64, 29-63. b) Pedersen, L.; Turco, S. J. *Cell. Mol. Life Sci.* **2003**, 60, 259-266. c) Lederkremer, R. M.; Coli, W. *Glycobiology* **1995**, 5, 547-552.

⁶ Gallo-Rodriguez, C.; Gandolfi, L.; Lederkremer, R. M. *Org. Lett.* **1999**, 1, 245-247.

⁷ Repetto, E.; Manzano, V. E.; Uhrig, M. L.; Varela, O. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 253-265.