

TIOLICOMIMÉTICOS. SÍNTESIS DEL TRICLOROACETIMIDATO DERIVADO DE 6-DESOXI-5-TIO- β -D-GALACTOFURANOSA

Marcos J. Lo Fiego,^{a‡} Verónica N. Scheverin,^a Carla Marino,^{b‡} Oscar Varela^{b‡}

^a INQUISUR-CONICET-UNS, Departamento de Química, Área II, Universidad Nacional del Sur. Avda. Alem 1253, (8000) Bahía Blanca, Argentina. E-mail: marcoslf@hotmail.com

^b 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.

Introducción

Los glicoconjugados de un buen número de microorganismos patógenos contienen unidades D-galactofuranosa (D-Galf) en su estructura, consideradas esenciales para la supervivencia o virulencia de los mismos; por otro lado, estas unidades se encuentran ausentes en eucariotas superiores.¹ La inhibición del metabolismo de polifuranósidos permitiría controlar el crecimiento de los microorganismos. Por estas consideraciones, nos hemos enfocado en la síntesis de tioglicomiméticos con unidades D-Galf, y su evaluación como inhibidores de enzimas involucradas en la biosíntesis y el metabolismo de glicoconjugados con D-Galf. Así, empleando el método del tricloroacetimidato, ampliamente utilizado para la generación de enlaces glicosídicos,² recientemente hemos sintetizado el tiodisacárido **1** (Figura 1), con una unidad terminal de β -D-Galf enlazada (1 \rightarrow 5).³ Este disacárido, con un átomo de azufre en el enlace interglicosídico, mostró ser un inhibidor competitivo de la β -D-galactofuranosidasa de *Penicillium fellutanum*.

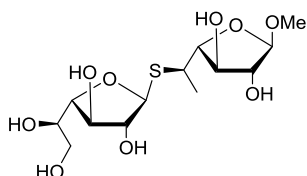
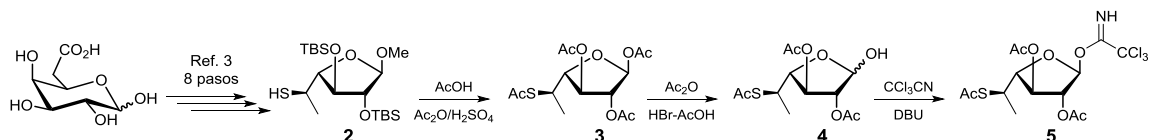


Figura 1. Metil 5-S-(β -D-galactofuranosil)-6-desoxi-5-tio- β -D-galactofuranósido (**1**)

Con el objetivo de sintetizar tioglicomiméticos análogos de **1**, hemos desarrollado la síntesis del tricloroacetimidato derivado de 6-desoxi-5-tio- β -D-galactofuranosa, un donador de glicosilo muy versátil, que nos permitiría acceder a diferentes tioglicosidos con total diastereoselectividad.

Resultados obtenidos y Parte experimental

La síntesis de 6-desoxi-2,3-di-O-acetil-5-S-acetil-5-tio- β -D-galactofuranosil tricloroacetimidato (**5**) se muestra en el siguiente esquema. Se optimizó dicha síntesis a partir de metil 6-desoxi-2,6-di-O-*tert*-butildimetilsilil-5-tio- β -D-galactofuranósido (**2**), previamente obtenido en nuestro grupo de investigación.³ El tiol **2** se obtiene luego de ocho pasos de síntesis a partir de ácido galacturónico comercial, con 18 % de rendimiento global.



Esquema 1. Síntesis del tricloroacetimidato de 6-desoxi-5-tio-β-D-Galf.

El producto per-acetilado **3**, se obtuvo por acetólisis del tiol **2**. El intermediario **2** (0,24 mmol, 0,1 g) se disolvió en AcOH (100 equiv, 24 mmol, 1,3 mL), y se agregó Ac₂O (50 equiv, 12 mmol, 1,1 mL) y H₂SO₄ (0,5 equiv, 0,12 mmol, 7 μL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego, se agregó DCM, y se hicieron lavados con solución saturada de NaHCO₃ y H₂O. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se concentró y se realizó una purificación por cromatografía en columna de sílica gel, empleando hexano:EtOAc (8:2) como solvente de elusión, obteniéndose **3** con 70% de rendimiento, *R_f* 0,54 (hexano:EtOAc, 3:2).

Seguidamente, el producto **3** (0,30 mmol, 0,1 g) se disolvió en DCM (8 mL) a 0 °C, con baño de hielo, y se trató con Ac₂O (3,1 mmol, 300 μL) y una solución al 35% de HBr en AcOH (1,4 mL). Luego de 9 h, manteniendo la temperatura a 0 °C, se hizo una extracción con H₂O. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía, empleando hexano:EtOAc (8:2) como solvente de elusión, obteniéndose **4** como una mezcla α/β (1:3) con 68 % de rendimiento, *R_f* 0,37 (hexano:AcOEt, 3:2).

Finalmente, se procedió a la síntesis de **5**. El derivado **4** (0,20 mmol, 0,06 g) se disolvió en DCM (2 mL) a 0 °C, con baño de hielo; luego, se agregó, gota a gota, tricloroacetnitrilo (1,03 mmol, 103 μL), y DBU (20 μL). Luego de 3 h, a 0 °C, se purificó, rápidamente, por cromatografía en columna, empleando hexano:AcOEt (9:1), como solvente de elusión, obteniéndose el tricloroacetimidato **5**, con 90 % de rendimiento, *R_f* 0,73 (hexano: EtOAc, 3:2).

Conclusiones

Se desarrolló una ruta sintética que permite la obtención de un tricloroacetimidato derivado de 6-desoxi-5-tio-β-D-galactofuranosa, donador de glicosilo muy versátil, que podrá emplearse en la síntesis de diversos tioglicomiméticos, entre ellos tiodisacáridos conteniendo unidades D-Galf.

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

Referencias

‡ Investigador CONICET.

¹ a) Brennan, P.J.; Nikaido, H. *Annu. Rev. Biochem.* **1995**, *64*, 29. b) Pedersen, L.; Turco, S.J. *Cell. Mol. Life Sci.* **2003**, *60*, 259. c) Lederkremer, R.M.; Coli, W. *Glycobiology* **1995**, *5*, 547.

² Schmidt, R.R.; Kinzy, W. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, *50*, 21.

³ Lo Fiego, M.J.; Marino, C.; Varela, O. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 45631