

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

LUIZA DOS REIS CRUZ

**Síntese de Pseudodissacarídeos de Interesse em Leishmaniose via
Cicloadição 1,3-Dipolar**

Belo Horizonte

2014

UFMG/ICEx/DQ 1023^a
D 556^a

LUIZA DOS REIS CRUZ

**SÍNTESE DE PSEUDODISSACARÍDEOS DE INTERESSE EM LEISHMANIOSE
VIA CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR.**

Dissertação apresentada ao
Departamento de Química do Instituto de
Ciências Exatas da Universidade
Federal de Minas Gerais como requisito
parcial para a obtenção do grau de
Mestre em Química - Química Orgânica.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Belo Horizonte

2014

C887s Cruz, Luíza dos Reis
2014 Síntese de pseudodissacarídeos de interesse em
D leishmaniose via cicloadição 1,3-dipolar [manuscrito]
/ Luíza dos Reis Cruz. 2014.
[xiii], 135 f. : il.

Orientador: José Dias de Souza Filho.

Coorientador: Ricardo José Alves.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Minas Gerais - Departamento de Química.

1. Química orgânica - Teses 2. Leishmaniose - Teses
3. Carboidratos - Teses 4. Triazóis - Teses I. Souza
Filho, José Dias de, Orientador II. Alves, Ricardo
José, Coorientador III. Título.

CDU 043

UFMG

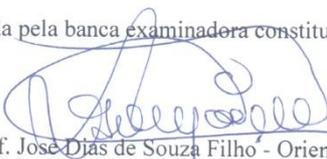
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - ICEX
31270-901 - BELO HORIZONTE - MG
TEL.: 031 - 3409-5732
FAX: 031 - 3409-5711
E-MAIL: pgquimic@qui.ufmg.br



"Síntese de Pseudodissacarídeos de Interesse em Leishmaniose via Cicloadição
1,3-Dipolar"

Luíza dos Reis Cruz

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:


Prof. José Dias de Souza Filho - Orientador
UFMG


Prof. Ricardo José Alves - Coorientador
UFMG/FAFAR


Prof. Renata Barbosa de Oliveira
UFMG/FAFAR


Prof. Eufrânio Nunes da Silva Júnior
UFMG

Belo Horizonte, 16 de julho de 2014.

Este trabalho foi realizado sob a orientação do Prof. Dr. José Dias de Souza Filho e coorientação do Prof. Dr. Ricardo José Alves.

Agradecimentos

A Deus, por sempre iluminar o meu caminho e me conceder tantas graças e oportunidades.

Aos meus pais, pelo amor e apoio incondicionais.

A minha irmã Mariane, por sempre estar ao meu lado.

Ao prof. José Dias pela oportunidade e por todos os ensinamentos.

Ao prof. Ricardo José Alves, por todos esses anos de ensinamentos e orientações, sempre com um olhar científico e investigador.

Aos professores Edward de Souza e Thais Álvares, que sempre estiveram ao meu lado na graduação, me ensinando e aconselhando.

À Stefânia e principalmente ao Lucas, que sempre me ensinaram, aconselharam e ajudaram na QF.

Aos professores Frédéric Frezard e Cynthia Demicheli pelas valiosas colaborações.

A todos os amigos da QF, que durante cinco anos foi o meu lar.

Aos amigos e familiares, que mesmo longe sempre estiveram presentes.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS	i
ÍNDICE DE FIGURAS DO APÊNDICE	iv
ÍNDICE DE ESQUEMAS	viii
ÍNDICE DE TABELAS	ix
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	x
RESUMO	xii
ABSTRACT	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 As doenças tropicais negligenciadas e a necessidade de novos fármacos	1
1.2 Leishmaniose: aspectos epidemiológicos e clínicos	3
1.3 Leishmaniose: ciclo de vida	4
1.4 Leishmaniose: fatores de reconhecimento parasita-célula do hospedeiro	5
1.5 Leishmaniose: quimioterapia atual, problemática e perspectiva	7
1.6 Carboidratos e nucleosídeos: importância em química medicinal e síntese orgânica	10
1.7 Triazol: importância em química medicinal e síntese orgânica	12
1.8 Reações “click” e a cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen	15
2 JUSTIFICATIVA E PROPOSTA DE TRABALHO	21
2 RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
3.1 Síntese e caracterização dos glicosídeos de propargila	23
3.2 Síntese e caracterização das azidas orgânicas	34
3.2.1 Azida orgânica derivada da D-ribose	34
3.2.2 Azida orgânica derivada da 5-metiluridina	39
3.3 Cicloadição 1,3-dipolar: síntese e caracterização dos pseudodissarídeos	43
3.3.1 Cicloadição 1,3-dipolar: caracterização dos pseudodissarídeos acetilados 11-16	45
3.3.2 Cicloadição 1,3-dipolar: síntese e caracterização dos pseudodissarídeos desacetilados 17-22	50
3.4 Síntese dos complexos de antimônio	59
4 CONCLUSÃO	65
5 PARTE EXPERIMENTAL	67
5.1 Materiais e métodos	67
5.2 Procedimentos de síntese	69
5.2.1 Síntese de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-β-D-glicopiranosose (1)	69
5.2.2 Síntese de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-β-D-galactopiranosose (2)	70
5.2.3 Síntese de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-β-D-manopiranosose (3)	71
5.2.4 Síntese de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosídeo de 2-propinila (4)	72

5.2.5 Síntese de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosídeo de 2-propinila (5)	72
5.2.6 Síntese de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α,β -D-manosídeo de 2-propinila (6)	73
5.2.7 Síntese de β -D-ribofuranosídeo de metila (7)	74
5.2.8 Síntese de 5-O-toluenossulfonil- β -D-ribofuranosídeo de metila (8)	75
5.2.9 Síntese de 5-desoxi-5-azido- β -D-ribofuranosídeo de metila (9)	75
5.2.10 Síntese de 5'-azido-5-metiluridina (10)	76
5.2.11 Procedimento geral para a cicloadição catalisada por cobre entre a azida orgânica 10 e os glicosídeos de propargila 4, 5 e 6	77
5.2.12 Procedimento geral para a desproteção de 11, 12 e 13	79
5.2.13 Procedimento geral para a cicloadição catalisada por cobre entre a azida orgânica 9 e os glicosídeos de propargila 4, 5 e 6	81
5.2.14 Procedimento geral para a desproteção de 14, 15 e 16	83
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
APÊNDICE	90

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Ciclo vicioso entre leishmaniose e pobreza.	2
Figura 2	Ciclo de vida de protozoários do gênero <i>Leishmania</i> .	4
Figura 3	Mecanismo e receptores para a fagocitose de parasitas do gênero <i>Leishmania</i> em células hospedeiras.	6
Figura 4	Fórmulas estruturais dos complexos de antimônio atualmente disponíveis no mercado.	8
Figura 5	Fórmula estrutural do antifúngico anfotericina B.	9
Figura 6	Fórmulas estruturais dos fármacos miltefosina e paromomicina.	9
Figura 7	Fármacos contendo carboidratos em suas estruturas.	10
Figura 8	Alguns métodos gerais de glicosilação.	11
Figura 9	Fármacos contendo o núcleo triazólico.	13
Figura 10	Núcleo triazólico.	13
Figura 11	Síntese de 1,2,3-triazóis a partir de bis-fenil-hidrazona.	14
Figura 12	Síntese de 1,2,3-triazóis via osazona a partir da D-glicose.	14
Figura 13	Síntese de 1,2,3-triazóis via ciclização [2N+1N].	14
Figura 14	Glicopeptídeo ligado por anel triazólico.	15
Figura 15	Tipos de 1,3-dipolos utilizados em cicloadições 1,3-dipolar.	16
Figura 16	Cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen e a formação dos regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos.	17
Figura 17	Cicloadições 1,3-dipolar de Huisgen catalisadas por cobre e rutênio.	17
Figura 18	Mecanismos para a cicloadição entre azidas orgânicas e alcinos terminais catalisada por cobre (CuAAC).	19
Figura 19	Substâncias derivadas de carboidratos e sintetizadas através da CuAAC.	20
Figura 20	Espectro na região do infravermelho de 1.	24
Figura 21	Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C (200 MHz, CDCl_3) de 1.	25
Figura 22	Proposta de mecanismo de glicosilação β em presença do ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.	27
Figura 23	Mecanismo de glicosilação α em presença do ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.	28

Figura 24	Espectro na região do infravermelho de 6.	28
Figura 25	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 1.	29
Figura 26	Hidrogênios diastereotópicos e equivalência acidental em 1.	30
Figura 27	Expansão do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 1.	31
Figura 28	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) de 1.	31
Figura 29	Expansão do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) de 1.	32
Figura 30	Mecanismo para formação do β -D-ribofuranosídeo de metila	34
Figura 31	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de 7 (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).	35
Figura 32	Transformação de uma hidroxila primária em éster sulfonato e posterior substituição nucleofílica.	35
Figura 33	Espectros na região do infravermelho de 7, 8 e 9.	36
Figura 34	Subespectros DEPT 135 de 7, 8 e 9 (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).	37
Figura 35	Mecanismo proposto para a obtenção da azida orgânica 10.	40
Figura 36	Espectro na região do infravermelho de 10.	40
Figura 37	Espectro de RMN de ^1H de 10 (200 MHz, $\text{MeOH}-d_4$).	41
Figura 38	Subespectros DEPT 135 de 5-metiluridina e de 10 (200 MHz, $\text{MeOH}-d_4$).	42
Figura 39	Espectros na região do infravermelho de 10, 4 e 11.	45
Figura 40	Espectro de RMN de ^1H de 11 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)	47
Figura 41	Espectro de RMN de ^{13}C de 11 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)	48
Figura 42	Possíveis padrões de substituição do anel triazólico em 11.	49
Figura 43	Expansão do mapa de contorno HMBC de 11 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)	50
Figura 44	Mecanismo para desacetilação dos pseudodissacarídeos	50
Figura 45	Espectro na região do infravermelho de 17.	53
Figura 46	Espectro de RMN de ^1H de 17 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)	55
Figura 47	Espectro de RMN de ^{13}C de 17 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)	56
Figura 48	Estruturas propostas para o complexo antimoniato de meglumina.	59
Figura 49	Espectros de RMN de ^1H de 5-metiluridina e de Condição 1.	61
Figura 50	Espectros de RMN de ^1H das Condições 2 e 3.	61

Figura 51	Espectros de RMN de ^1H da Condição 4.	62
Figura 52	Espectro de RMN de ^1H de 11 (200 MHz, D_2O)	63
Figura 53	Espectros de RMN de ^1H de 11 após 30, 90 e 150 minutos de reação (200 MHz, D_2O)	63

ÍNDICE DE FIGURAS DO APÊNDICE

A1	Espectro na região do infravermelho de 1	90
A2	Espectro de RMN de ^1H de 1 (200 MHz, CDCl_3)	90
A3	Espectro de RMN de ^{13}C de 1 (200 MHz, CDCl_3)	91
A4	Espectro na região do infravermelho de 2	91
A5	Espectro de RMN de ^1H de 2 (200 MHz, CDCl_3)	92
A6	Espectro de RMN de ^{13}C de 2 (200 MHz, CDCl_3)	92
A7	Espectro na região do infravermelho de 3	93
A8	Espectro de RMN de ^1H de 3 (200 MHz, CDCl_3)	93
A9	Espectro de RMN de ^{13}C de 3 (200 MHz, CDCl_3)	94
A10	Espectro na região do infravermelho de 4	94
A11	Espectro de RMN de ^1H de 4 (400 MHz, CDCl_3)	95
A12	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de 4 (400 MHz, CDCl_3)	96
A13	Expansão do mapa de contorno COSY de 4 (400 MHz, CDCl_3)	97
A14	Expansão do mapa de contorno HMQC de 4 (400 MHz, CDCl_3)	97
A15	Expansão do mapa de contorno HMBC de 4 (400 MHz, CDCl_3)	98
A16	Espectro de RMN de ^1H de 4 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)	99
A17	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de 4 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)	100
A18	Expansão do mapa de contorno HMQC de 4 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)	101
A19	Espectro na região do infravermelho de 5	101
A20	Espectro de RMN de ^1H de 5 (200 MHz, CDCl_3)	102
A21	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de 5 (200 MHz, CDCl_3)	102
A22	Espectro na região do infravermelho de 6	103
A23	Espectro de RMN de ^1H de 6 (200 MHz, CDCl_3)	103
A24	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de 6 (200 MHz, CDCl_3)	104
A25	Espectro na região do infravermelho de 7	104
A26	Espectro de RMN de ^1H de 7 (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)	105
A27	Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de 7 (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)	105

	DMSO- <i>d</i> ₆)	
A28	Espectro na região do infravermelho de 8	106
A29	Espectro de RMN de ¹ H de 8 (200 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	106
A30	Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT 135 de 8 (200 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	107
A31	Espectro na região do infravermelho de 9	107
A32	Espectro de RMN de ¹ H de 9 (200 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	108
A33	Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT 135 de 9 (200 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	108
A34	Espectro na região do infravermelho de 10	109
A35	Espectro de RMN de ¹ H de 10 (200 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄)	109
A36	Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT 135 de 10 (200 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄)	110
A37	Espectro na região do infravermelho de 11	110
A38	Espectro de RMN de ¹ H de 11 (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	111
A39	Espectro de RMN ¹³ C (200 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) e subespectro DEPT 135 de 11 (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	112
A40	Expansão do mapa de contorno COSY de 11 (200 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	113
A41	Expansão do mapa de contorno COSY de 11 (200 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	113
A42	Expansão do mapa de contorno COSY de 11 (200 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	114
A43	Expansão do mapa de contorno HMQC de 11 (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	114
A44	Expansão do mapa de contorno HMQC de 11 (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	115
A45	Expansão do mapa de contorno HMQC de 11 (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	115
A46	Expansão do mapa de contorno HMBC de 11 (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	116
A47	Expansão do mapa de contorno HMBC de 11 (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	116
A48	Expansão do mapa de contorno HMBC de 11 (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	117
A49	Expansão do mapa de contorno HMBC de 11 (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	117
A50	Espectro na região do infravermelho de 12	118
A51	Espectro de RMN de ¹ H de 12 (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	118
A52	Espectro de RMN ¹³ C e subespectro DEPT 135 de 12 (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	119
A53	Espectro na região do infravermelho de 13	119
A54	Espectro de RMN de ¹ H de 13 (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	120

A55	Espectro de RMN ^{13}C e subespectro DEPT 135 de 13 (400 MHz, DMSO- d_6)	120
A56	Espectro na região do infravermelho de 14	121
A57	Espectro de RMN de ^1H de 14 (400 MHz, DMSO- d_6)	121
A58	Espectro de RMN ^{13}C e subespectro DEPT 135 de 14 (400 MHz, DMSO- d_6)	122
A59	Mapa de contorno COSY de 14 (200 MHz, DMSO- d_6)	122
A60	Espectro na região do infravermelho de 15	123
A61	Espectro de RMN de ^1H de 15 (200 MHz, DMSO- d_6)	123
A62	Espectro de RMN ^{13}C e subespectro DEPT 135 de 15 (200 MHz, DMSO- d_6)	124
A63	Espectro na região do infravermelho de 16	124
A64	Espectro de RMN de ^1H de 16 (400 MHz, DMSO- d_6)	125
A65	Espectro de RMN ^{13}C e subespectro DEPT 135 de 16 (400 MHz, DMSO- d_6)	125
A66	Espectro na região do infravermelho de 17	126
A67	Espectro de RMN de ^1H de 17 (400 MHz, DMSO- d_6)	126
A68	Espectro de RMN ^{13}C e subespectro DEPT 135 de 17 (400 MHz, DMSO- d_6)	127
A69	Mapa de contorno COSY de 17 (200 MHz, DMSO- d_6)	127
A70	Espectro na região do infravermelho de 18	128
A71	Espectro de RMN de ^1H de 18 (400 MHz, DMSO- d_6)	128
A72	Espectro de RMN ^{13}C e subespectro DEPT 135 de 18 (400 MHz, DMSO- d_6)	129
A73	Espectro na região do infravermelho de 19	129
A74	Espectro de RMN de ^1H de 19 (400 MHz, DMSO- d_6)	130
A75	Espectro de RMN ^{13}C e subespectro DEPT 135 de 19 (400 MHz, DMSO- d_6)	130
A76	Espectro na região do infravermelho de 20	131
A77	Espectro de RMN de ^1H de 20 (200 MHz, DMSO- d_6)	131
A78	Espectro de RMN ^{13}C e subespectro DEPT 135 de 20 (200 MHz, DMSO- d_6)	132
A79	Espectro na região do infravermelho de 21	132

A80	Espectro de RMN de ^1H de 21 (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)	133
A81	Espectro de RMN ^{13}C e subespectro DEPT 135 de 21 (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)	133
A82	Espectro na região do infravermelho de 22	134
A83	Espectro de RMN de ^1H de 22 (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)	134
A84	Espectro de RMN ^{13}C e subespectro DEPT 135 de 22 (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)	135

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1	Retrossíntese simplificada para a síntese de pseudodissacarídeos.	19
Esquema 2	Obtenção dos glicosídeos de propargila em duas etapas.	20
Esquema 3	Técnica para peracetação da D-manose.	21
Esquema 4	Rota de obtenção da azida orgânica 9.	31
Esquema 5	Síntese de azida orgânica 10 em uma única etapa.	36
Esquema 6	Síntese dos pseudodissacarídeos 11-16 e de seus derivados desacetilados 17-22.	40
Esquema 7	Síntese dos complexos de antimônio 23 – 28.	57

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1	Limitações de medicamentos atuais e perfil ideal para novos fármacos para leishmaniose.	8
Tabela 2	Condições de reação para CuAAC.	15
Tabela 3	Dados principais de espectros na região do infravermelho de 1, 2 e 3.	22
Tabela 4	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de 1, 2 e 3 (200 MHz, CDCl_3).	23
Tabela 5	Dados principais de espectros na região do infravermelho de 4, 5 e 6.	26
Tabela 6	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de 4 (400 MHz, CDCl_3 e $\text{DMSO}-d_6$), 5 e 6 (200 MHz, CDCl_3).	30
Tabela 7	Dados principais de espectros na região do infravermelho de 7, 8 e 9.	34
Tabela 8	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de 7, 8 e 9 (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).	35
Tabela 9	Dados principais de espectros na região do infravermelho de 10.	38
Tabela 10	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de 10 (200 MHz, $\text{MeOH}-d_4$).	39
Tabela 11	Dados principais de espectros na região do infravermelho de 11-16.	43
Tabela 12	Dados de RMN de 11-13 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)	48
Tabela 13	Dados de RMN de 14 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), 15 (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) e 16 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).	49
Tabela 14	Dados principais de espectros na região do infravermelho de 17-22.	51
Tabela 15	Dados de RMN de 17-19 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).	54
Tabela 16	Dados de RMN de 20-22 (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).	55
Tabela 17	Condições de reação para a síntese de complexo entre o antimônio e a 5-metiluridina.	57

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

®	marca registrada
CAM	molibdato cérico amoniaco (do inglês <i>Ceric Ammonium Molybdate</i>)
CCD	cromatografia em camada delgada
CDC	Centros de Controle de Doenças (do inglês <i>Centers for Disease Control</i>)
COSY	espectroscopia de correlação (do inglês <i>Correlation Spectroscopy</i>)
CR1	receptor complementar 1 (do inglês <i>complementar receptor 1</i>)
CR3	receptor complementar 3 (do inglês <i>complementar receptor 3</i>)
CuAAC	cicloadição entre azida e alcino catalisada por cobre (do inglês <i>Cu(I) catalyzed azide-alkyne cycloaddition</i>)
DC	células dendríticas (do inglês <i>dendritic cells</i>)
DC-SIGN	lectina de superfície em células dendríticas (do inglês <i>dendritic cells signalization</i>)
DEPT	intensificação sem distorção por transferência de polarização (do inglês <i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>)
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMSO	dimetilsulfóxido
DNA	ácido desoxirribonucléico (do inglês <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DNDi	Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (do inglês <i>Drugs for Neglected Diseases initiative</i>)
DTNs	doenças tropicais negligenciadas
FcγRs	receptor gama Fc
FnRs	receptor de fibronectina
gp63	glicoproteína 63
HMBC	correlação heteronuclear de ligações múltiplas (do inglês <i>Heteronuclear Multiple-Bond Correlation</i>)
HMQC	correlação heteronuclear de múltiplo quanta (do inglês <i>Heteronuclear Multiple Quantum Correlation</i>)
HOMO	orbital molecular ocupado de maior energia (do inglês <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>)

IL	intralinfática
IM	intramuscular
IV	intravenosa
<i>J</i>	constante de acoplamento
LC	leishmaniose cutânea
LUMO	orbital molecular desocupado de menor energia (do inglês <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>)
LV	leishmaniose visceral
M	multiplicidade
MSF	Médicos sem Fronteiras
O	oral
OMS	Organização Mundial de Saúde
REA	relação estrutura-atividade
RMN	ressonância magnética nuclear
RuAAC	cicloadição entre azida e alcino catalisada por rutênio (do inglês <i>Ru(II) catalyzed azide-alkyne cycloaddition</i>)
S _N 2	substituição nucleofílica bimolecular
t.a.	temperatura ambiente
THF	tetraidrofurano
δ	deslocamento químico

RESUMO

As leishmanioses são doenças parasitárias tropicais negligenciadas causadas por protozoários do gênero *Leishmania* que são transmitidos ao homem por fêmeas do vetor do gênero *Lutzomyia*. O ciclo de vida dos protozoários se inicia com a transmissão ao homem dos protozoários, na forma de promastigotas metacíclicas, durante o repasto sanguíneo das fêmeas de flebotomíneos infectadas com os parasitas. Essas promastigotas são então fagocitadas por células do sistema mononuclear fagocítico. A adesão que inicia o processo de fagocitose envolve o reconhecimento de moléculas expostas na superfície do parasita, como lipofosfoglicanos e a glicoproteína gp63. Essas moléculas se ligam a diferentes receptores na superfície dos macrófagos do hospedeiro, como receptores de manose. Há evidências de que ligantes de receptores de manose são capazes de bloquear parcialmente a adesão entre promastigotas de *L. donovani* e macrófagos humanos. É possível que ribosídios ligados a uma unidade de D-manose possam formar complexos com antimônio que sejam interiorizados em macrófagos via receptor de manose. Assim, objetivou-se neste trabalho a síntese de pseudodissacarídeos ligados através do anel triazólico para a futura complexação com antimônio e avaliação farmacológica. Para a síntese convergente dos pseudodissacarídeos, utilizou-se a cicloadição 1,3-dipolar. Como dipolarófilos, foram utilizados glicosídeos de propargila derivados da D-glicose, D-galactose e D-manose, que foram obtidos com rendimento de 54%, 80% e 34% de rendimento, respectivamente. Como 1,3-dipolos, foram utilizadas azidas orgânicas derivadas da D-ribose e do nucleosídeo 5-metiluridina, que foram obtidas com 94% e 57% de rendimento, respectivamente. Os pseudodissacarídeos protegidos foram obtidos através da cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre e foram obtidos com rendimento entre 41% e 75%. Os pseudodissacarídeos desacetilados foram obtidos através do Método de Zemplén, com rendimento entre 64% e 87%. Estudos preliminares sobre a síntese dos complexos de antimônio foram iniciados. Os pseudodissacarídeos desacetilados estão sendo avaliados quanto à atividade farmacológica.

ABSTRACT

Leishmaniasis are parasitic neglected tropical diseases caused by protozoa of the genus *Leishmania* and is transmitted to humans by female vectors of the genus *Lutzomyia*. The life cycle begins with the transmission of protozoa to man in the form of metacyclic promastigotes, during blood feeding of female sand flies infected with parasites. These promastigotes are then phagocytized by cells of the mononuclear phagocyte system. The adhesion which starts the process of phagocytosis involves the recognition of molecules exposed on the surface of the parasite, such as lipophosphoglycan and glycoprotein gp63. These molecules bind to different receptors on the surface of macrophages of the host, such as mannose receptors. It has been shown that mannose receptor ligands are able to partially block the adhesion of *L. donovani* promastigotes into human macrophages. It is possible that ribose derivatives connected to a D-mannose unit can form complexes with antimony which could be internalized into macrophages via the mannose receptor. Thus, the aim of this work is the synthesis of pseudo disaccharides linked by a triazol ring for the complexation with antimony and subsequent pharmacological evaluation. For the convergent synthesis of pseudo disaccharides, 1,3-dipolar cycloaddition was used. As dipolarophiles, propargyl glycosides derived from D-glucose, D-galactose and D-mannose were obtained with 54%, 80% and 34% yield, respectively. As 1,3-dipoles, organic azides derived from D-ribose and 5-methyluridine, were obtained with 94% and 57% yield, respectively. The protected pseudo disaccharides were obtained by the 1,3-dipolar cycloaddition catalyzed by copper with a yield between 41% and 75%. The deacetylated pseudo disaccharides were obtained by the method of Zemplen with a yield between 64% and 87%. Preliminary studies on the synthesis of antimony complexes were initiated. The deacetylated pseudodissacarídeos are being evaluated for pharmacological activity.

1 INTRODUÇÃO

1.1 As doenças tropicais negligenciadas e a necessidade de novos fármacos

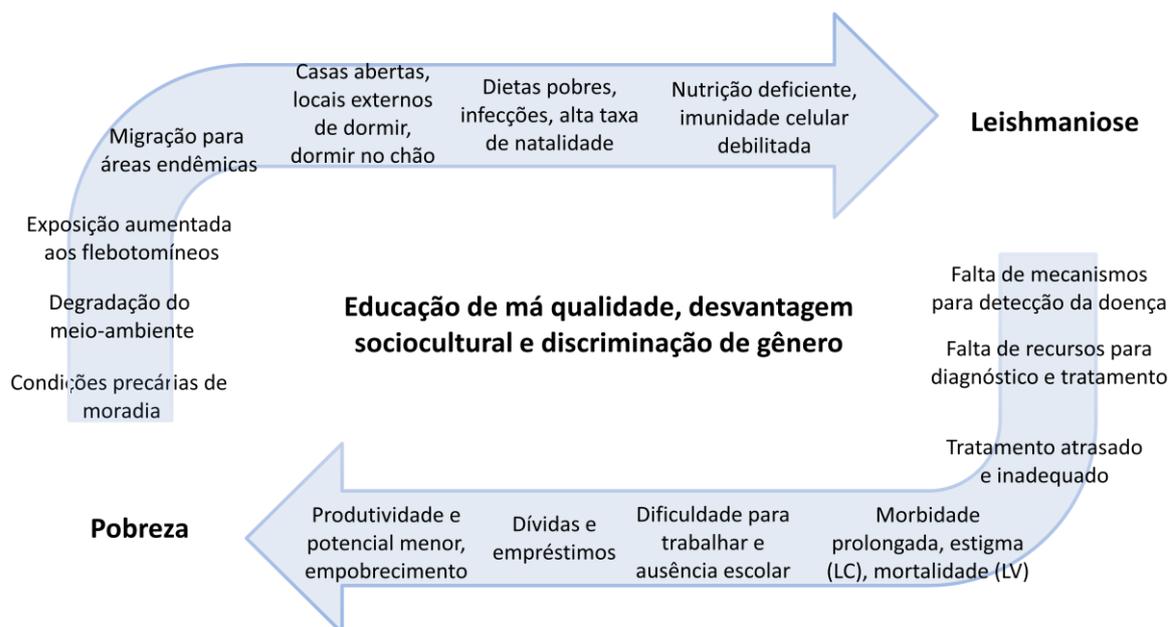
Cerca de um bilhão de pessoas no mundo são afetadas pelas chamadas doenças tropicais negligenciadas (DTNs). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), dezoito doenças são classificadas como DTNs, dentre infecções bacterianas, parasitológicas e virais¹. São as infecções mais comuns na população que vive com menos de cinco reais por dia e matam mais de meio milhão de pessoas todo ano, segundo estimativas da organização Médicos sem Fronteiras (MSF) (MSF, 2012).

DTNs podem ser consideradas causa e consequência de pobreza. Muitas são contraídas em regiões de condições sanitárias precárias nas regiões mais pobres do planeta. Tendo em vista que causam profundos traumas físicos e que em muitas regiões o acesso a medicamentos é insuficiente, os pacientes são obrigados a se afastarem das suas atividades cotidianas, como trabalho e escola. Constitui-se assim um ciclo em que pobreza gera doença que gera mais pobreza (Alvar, 2006)(Figura 1).

Em relação ao diagnóstico e ao tratamento, os pacientes das DTNs enfrentam várias dificuldades. Em muitas comunidades isoladas e marginalizadas, o acesso a mecanismos de diagnóstico é precário. Os medicamentos disponíveis no mercado são na maioria ineficazes devido à resistência ou muito tóxicos. Muitos deles são produzidos por apenas um fabricante, aumentando o risco de falta de medicamentos no mercado. Muitas vezes, esses medicamentos são registrados apenas em países em desenvolvimento, onde são necessários, que tendem a não possuírem agências reguladoras fortes (MSF, 2012).

¹ Úlcera de Buruli, doença de Chagas, cisticercose, dengue (e dengue hemorrágica), dracunculíase, equinococose, fasciolíase, tripanossomíase africana (doença do sono), leishmaniose, lepra, filaríase linfática, oncocercose, raiva, esquistossomose, tracoma, parasitoses intestinais e boubá.

Figura 1. Ciclo vicioso entre leishmaniose e pobreza. Fonte: adaptado de Alvar, 2006.



Poder-se-ia esperar que um mercado tão grande de pacientes e carente de medicamentos eficazes despertasse um interesse nas grandes indústrias farmacêuticas. Infelizmente, isso está longe de ser verdade. O custo do processo de descoberta de um novo medicamento varia entre US\$500 e US\$800 milhões e o tempo gasto em todo o processo tipicamente é de 10 a 15 anos (Nwaka, 2009). Para as DTNs, esses são valores exorbitantes de investimento, já que essas doenças não constituem um mercado lucrativo e que afetam majoritariamente populações marginalizadas. Exemplificando, apenas 18 dos 1556 novos medicamentos que foram desenvolvidos entre 1975 e 2004 foram destinados para doenças tropicais e, dentre esses, oito eram apenas contra a malária (MSF, 2012; Trouiller, 2002). Malária, junto com tuberculose e a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) são as doenças infecciosas que mais recebem investimento para a pesquisa e o desenvolvimento de novos medicamentos (Nwaka, 2006) e por isso não são mais consideradas doenças negligenciadas.

Enquanto essas três doenças contam com o investimento de grandes fundos de pesquisa, como a Fundação Melinda e Bill Gates e o Fundo Global, a leishmaniose é considerada uma das doenças tropicais mais negligenciadas (Bern, 2008). Isso se deve principalmente ao fato de ser uma doença extremamente ligada à pobreza (Alvar, 2006), além do investimento limitado em diagnóstico, controle e tratamento.

1.2 Leishmaniose: aspectos epidemiológicos e clínicos

As leishmanioses são doenças tropicais negligenciadas parasitárias causadas por protozoários do gênero *Leishmania* e são transmitidos ao homem por fêmeas do vetor do gênero *Lutzomyia*. Infecções em humanos são causadas por 21 espécies de *Leishmania*, as mais comuns sendo dos complexos *L. donovani* e *L. tropica* (CDC, 2013). São doenças antigas, com registros de mais de dois mil anos na Ásia Central, Oriente Médio e América do Sul. No entanto, a primeira observação dos protozoários foi feita somente em 1885 na Índia e evidências da transmissão por flebotomíneos somente em 1920 (Neves, 2004).

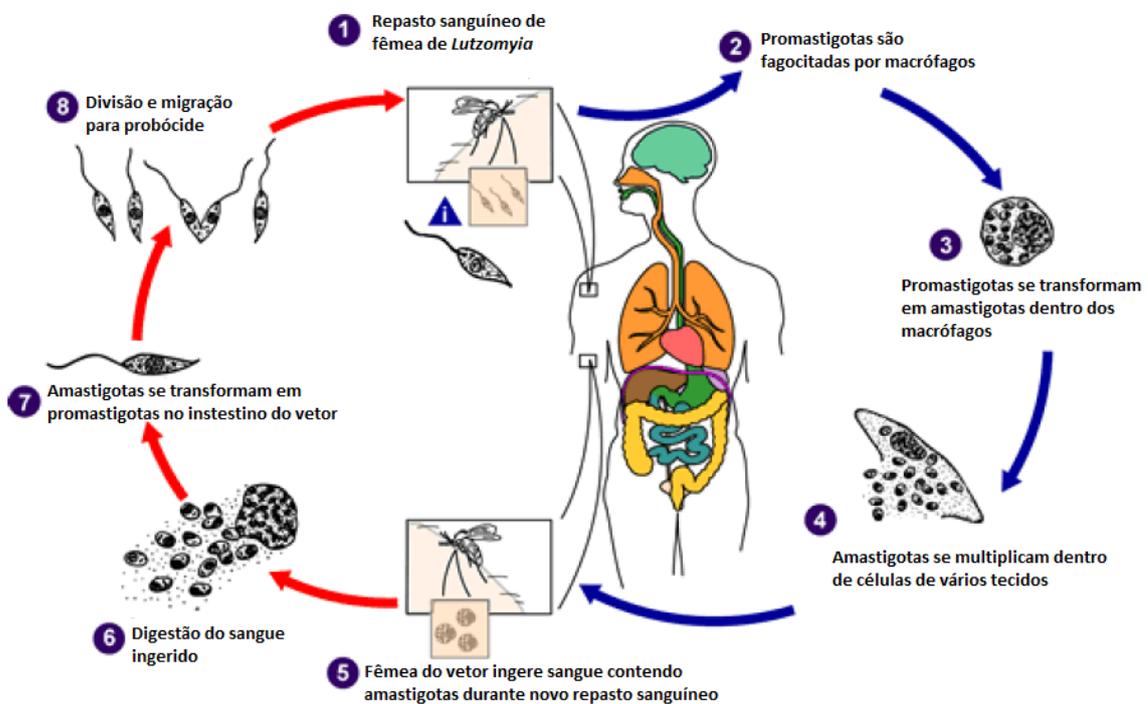
As leishmanioses se apresentam essencialmente sob três formas: cutânea, mucocutânea e visceral. A forma mais comum é a cutânea (LC), que se apresenta como lesões localizadas nos membros superiores e inferiores nas formas de pápulas, nódulos e úlceras e em geral não apresenta maiores riscos. A outra forma predominante é a visceral (LV), que atinge vários órgãos internos, principalmente baço, fígado e medula espinhal. Caracteriza-se por febre prolongada, perda de peso, baço e fígado aumentados, anemia, leucopenia e trombocitopenia e, se não tratada, pode levar a óbito em meses. Já a forma mucocutânea, que é menos comum que as outras e secundária à cutânea, caracteriza-se por lesões destrutivas nas mucosas das vias aéreas superiores.

A transmissão endêmica ocorre em 98 países (DNDi, 2013). Oficialmente, são registrados aproximadamente 58 mil casos de LV e 220 mil casos de LC por ano em todo o mundo. Entretanto, estimativas elevam esse número para 200 a 400 mil casos para LV e para 700 mil a 1,2 milhão de casos para LC (Alvar, 2012). Ainda segundo Alvar (2012), 90% dos casos de LV se concentram em apenas seis países: Índia, Bangladesh, Sudão, Sudão do Sul, Etiópia e Brasil. No Brasil, foram registrados somente em 2010 cerca de 30 mil casos de LC e 5 mil casos de LV e os estados mais afetados são Bahia (LC) e Minas Gerais (LV) (Karagiannis-Voules, 2013).

1.3 Leishmaniose: ciclo de vida

O ciclo de vida dos protozoários do gênero *Leishmania* (Figura 2) se inicia com a transmissão ao homem dos protozoários, na forma de promastigotas metacíclicas, durante o repasto sanguíneo das fêmeas de flebotomíneos infectadas com os parasitas. Durante o repasto, o vetor injeta saliva que previne uma eventual hemorragia local e os protozoários são injetados na pele via regurgitação. Fatores presentes na saliva dos flebotomíneos também possuem ação quimiotática e induzem uma rápida infiltração de neutrófilos e macrófagos na região da picada. Essas promastigotas são então fagocitadas por essas e outras células do sistema mononuclear fagocítico. Os protozoários se ligam às células hospedeiras via flagelo ou corpo celular.

Figura 2. Ciclo de vida de protozoários do gênero *Leishmania*. Etapas em azul ocorrem no hospedeiro vertebrado e etapas em vermelho ocorrem no hospedeiro invertebrado. Fonte: CDC, 2013; Teixeira, 2013.



Após o processo de fagocitose, os protozoários encontram-se interiorizados em vacúolos, conhecidos como vacúolos parasitóforos. Então, as promastigotas metacíclicas se transformam em amastigotas seguido da fusão destes vacúolos aos

lisossomos da célula hospedeira. Dentro deste novo vacúolo, chamado digestivo, as formas amastigotas iniciam o processo de sucessivas multiplicações e após algum tempo a membrana dos macrófagos se rompe liberando amastigotas, que invadirão novos macrófagos ou serão ingeridas por fêmeas de flebotomíneos durante novo repasto sanguíneo.

No hospedeiro invertebrado, os protozoários na forma amastigota ao chegarem ao estômago do vetor sofrem sucessivas divisões binárias transformando-se rapidamente em promastigotas procíclicas, que por fissão binária se multiplicam e são envoltas por uma membrana peritrófica secretada pelas células do estômago do vetor. Após três ou quatro dias do repasto sanguíneo, essa membrana peritrófica se rompe e as formas promastigotas metacíclicas ficam livres e migram para as porções anteriores do aparelho digestivo do vetor, seguida da invasão da faringe, cibário e probólide.

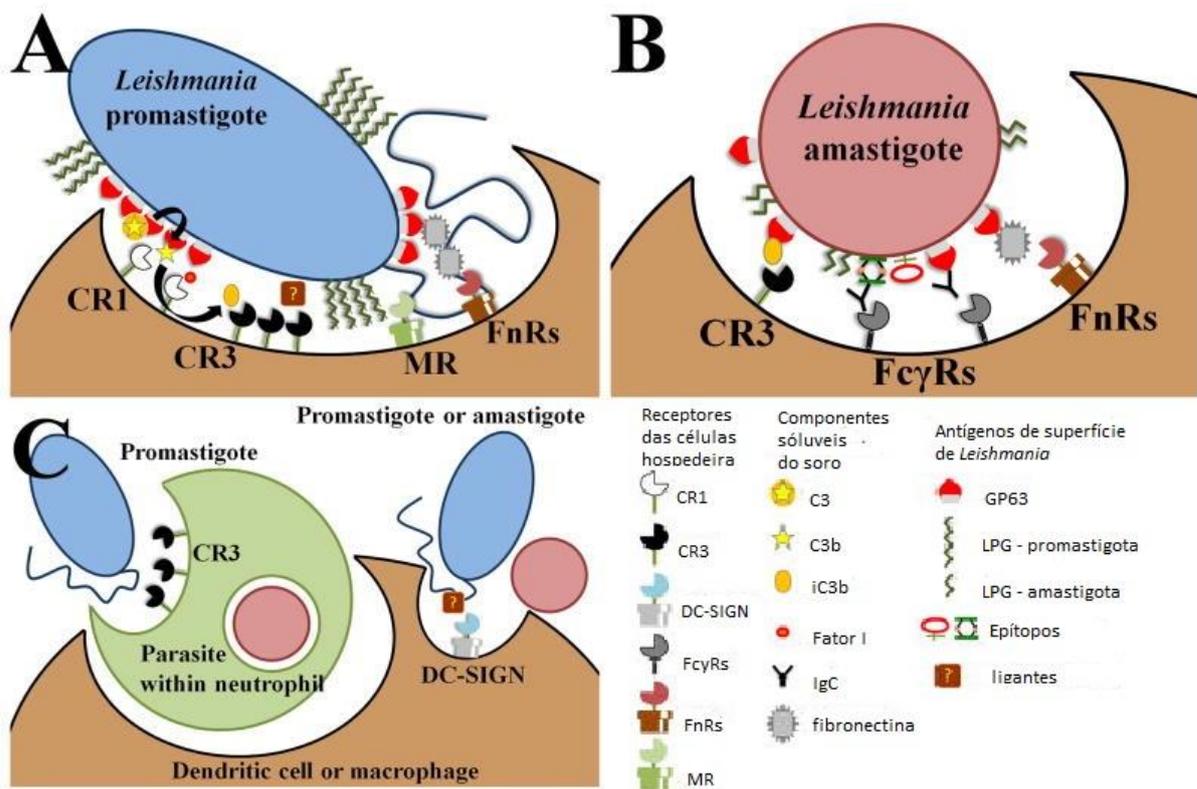
1.4 Leishmaniose: fatores de reconhecimento parasita-célula do hospedeiro

A adesão que inicia o processo de fagocitose envolve o reconhecimento de moléculas expostas na superfície do parasita, como lipofosfoglicanos (LPG) e a glicoproteína gp63 (Figura 3). Essas moléculas se ligam a diferentes receptores na superfície dos macrófagos do hospedeiro, como receptores complementares, CR1 e CR3, receptores de manose e de fibronectina (Handman, 2002; Ueno, 2012).

A protease gp63, que é altamente expressa em promastigotas, converte opsoninas C3 em C3b, que são os ligantes naturais de CR1. Este, por sua vez, clivará C3b em iC3b, facilitando a ligação ao CR3. Este último receptor, CR3, também pode mediar a ligação direta com promastigotas através de um epítipo de superfície ainda desconhecido. Os resíduos terminais de açúcar dos lipofosfoglicanos poderiam ser reconhecidos pelos receptores de manose (RM), embora isto não tenha sido provado ainda. A expressão de lipofosfoglicanos em amastigotas é menos robusta do que em promastigotas, o que permite que as raras gp63 expressas clivem C3

para a posterior ligação com CR3. A detecção das amastigotas por anticorpos e pela fibronectina desencadeiam as conexões entre estas moléculas e seus receptores, FcγRs e FnRs, respectivamente. Imediatamente após a inoculação por flebotomíneos, promastigotas parasitam predominantemente neutrófilos. Promastigotas são fagocitadas por neutrófilos, via CR3, que então são fagocitados por macrófagos ou células dendríticas (DC), servindo como “cavalos de Tróia”. Promastigotas e amastigotas também podem entrar diretamente em DC via DC-SIGN, que são um tipo de lectina na superfície de macrófagos que reconhecem manosídeos.

Figura 3. Mecanismo e receptores para a fagocitose de parasitas do gênero *Leishmania* em células hospedeiras. Promastigotas são retratadas em azul, amastigotas em vermelho, macrófagos ou células dendríticas em marrom, e células do sistema mononuclear fagocitário em verde. Fonte: adaptado de Ueno, 2012.



Os receptores de manose fazem parte do sistema inato de reconhecimento e fagocitose de vários microorganismos, como *Candida albicans*, *Pneumocystis carinii* e *Cryptococcus neoformans* (Akilov, 2007). O receptor é capaz de se ligar aos resíduos terminais de oligossacarídeos presentes nas superfícies dos microorganismos. E, como as promastigotas de *Leishmania* exibem uma grande

quantidade de *N*-oligossacarídeos de manose, o receptor de manose é um candidato lógico para a ligação entre parasita e célula do hospedeiro durante a fagocitose (Ueno, 2012).

Há evidências de que ligantes de receptores de manose são capazes de bloquear parcialmente a adesão entre promastigotas de *L. donovani* e macrófagos humanos (Akilov, 2007). Além disso, estudos sobre a interação entre lipossomas contendo carboidratos na superfície e macrófagos mostraram que estes lipossomas modificados possuem uma maior afinidade com as células do hospedeiro do que os convencionais (Haensler, 1988; Muller, 1989). Ainda, Banerjee e colaboradores (1996) realizaram um estudo comparando a atividade do fármaco pentamidina quando livre, em lipossoma convencional e em lipossomas modificados com carboidratos em suas superfícies. As porcentagens de supressão de carga parasitária foram de 18,5% (fármaco livre), 46,6% (lipossoma convencional), 85,1% (lipossoma modificado com manose), 65,9% (lipossoma modificado com glicose) e 45,1% (lipossoma modificado com galactose).

1.5 Leishmaniose: quimioterapia atual, problemática e perspectiva

Ao longo dos últimos anos, houve algum avanço no tratamento das leishmanioses mas ainda assim nenhum medicamento é ideal. Todos os medicamentos disponíveis no mercado possuem alguma limitação: toxicidade, resistência, custo, tratamento longo ou modo de administração inadequado (Tabela 1).

Desde a década de 50, os complexos de antimônio pentavalentes são os medicamentos de primeira escolha no tratamento das leishmanioses. Atualmente, dois medicamentos estão disponíveis no mercado: o antimoniato de *N*-metilglucamina (Glucantime®, Sanofi-Aventis), disponível na África e na América Latina, e o estibogluconato de sódio (Pentostam®, GlaxoSmithKline), disponível na Europa e nos Estados Unidos (Figura 4).

Tabela 1. Limitações de medicamentos atuais e perfil ideal para novos fármacos para leishmaniose. Fonte: Nwaka, 2006; Freitas-Junior, 2012.

Fármacos	Administração	Dose	Eficácia ¹	Resistência	Toxicidade	Custo ² (US\$)
Antimoniais	IV, IM ou IL	30 dias 20 mg/kg/dia	35-95%	Comum (>60% Índia)	+++	50-70
Anfotericina B	IV	30 dias 1mg/kg	>90%	Cepas de laboratório	+++	~100
Anfotericina B lipossomal	IV	5-20 mg/kg 4-10 doses por 10-20 dias	>97%	Não documentada	+/-	280
Miltefosina	O	28 dias 1,5-2,5 mg/dia	94-97%	Cepas de laboratório	+	~70
Paromomicina	IM	21 dias 15 mg/kg/dia	94% (Índia) 46-85% (África)	Cepas de laboratório	+	~10

Perfil ideal para novos tratamentos

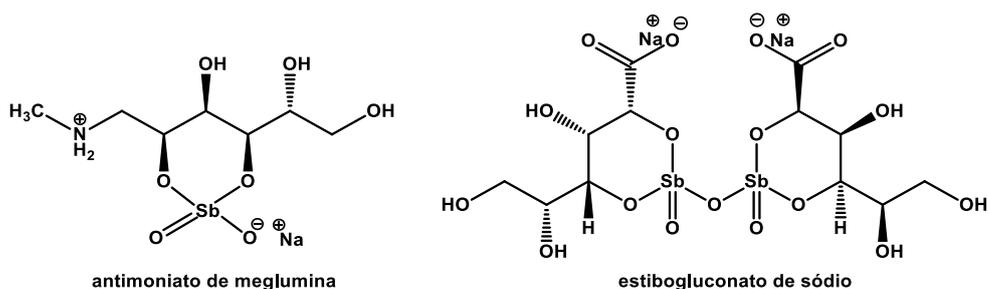
- Eficaz contra LC e LV.
- Tratamento curto (≤ 14 dias).
- Dose diária única (doses em dias alternados ou semanais também são aceitáveis).
- Injetável somente se o tempo de tratamento for reduzido.
- Medicamento oral desejado.
- Mais seguro que os tratamentos atuais.
- Seguro para criança e na gravidez.
- Custo menor que os tratamentos atuais.
- Estável em condições tropicais (vida de prateleira >2 anos).

¹ Cura definitiva em seis meses. ² Custo por tratamento.

IV: intravenosa; IM: intramuscular; IL: intralinfática; O: oral.

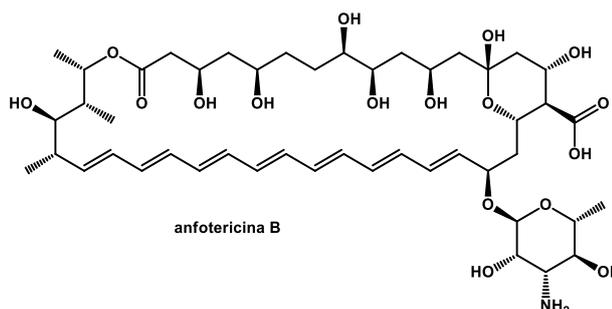
Ambos os complexos possuem eficácia variada contra as diferentes formas clínicas da doença e requerem administração intravenosa, intramuscular ou intralinfática. Apresentam ainda alta toxicidade em diferentes tecidos humanos e muitas vezes requerem intervenção hospitalar. O mecanismo de ação não é inteiramente conhecido, mas acredita-se que os complexos podem agir tanto no DNA quanto inibindo a enzima tripanotona reductase (Freitas-Junior, 2012; Baiocco, 2009). Atualmente, pesquisas com antimoniais em formulações lipossomais e em ciclodextrina mostram resultados promissores para a redução da toxicidade e melhora na biodisponibilidade desses fármacos (Frezard, 2009; Demicheli, 2004).

Figura 4. Fórmulas estruturais dos complexos de antimônio atualmente disponíveis no mercado.



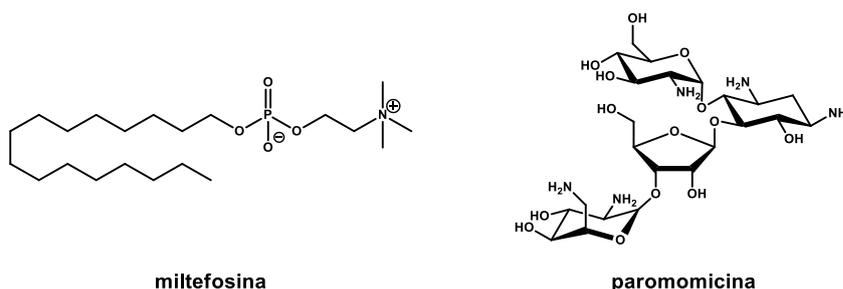
O antifúngico anfotericina B (Figura 5), na sua forma clássica (desoxicolato), é muito ativo contra os parasitas, mas por outro lado é extremamente tóxico e requer administração intravenosa lenta. Assim, formulações lipídicas deste fármaco vêm sendo desenvolvidas nos últimos anos para melhorar propriedades farmacocinéticas e biodisponibilidade. A formulação lipossomal AmBisome® (Gilead) é aprovada para LV e tem menor toxicidade e maior eficácia (taxa de cura >90%) (Freitas-Junior, 2012) que o seu precursor. Por outro lado, o custo do tratamento é muito alto. Segundo a MSF (2012), o custo atual para tratamentos financiados por governos, pela OMS e por outras organizações não-governamentais é de US\$18 por vial. O tratamento com o AmBisome® só seria custo-efetivo se o preço fosse de no máximo US\$10.

Figura 5. Fórmula estrutural do antifúngico anfotericina B.



A miltefosina é o mais recente fármaco com atividade antileishmânia no mercado e o único medicamento oral da classe. É recomendado para casos de LV em crianças. A maior limitação é a teratogenicidade. Já o antibiótico paromomicina tem administração tópica para LC. A miltefosina e a paromomicina (Figura 6) podem ser usadas em combinação, o que já rendeu bons resultados clínicos em casos de resistência a antimoniatos na Índia (Freitas-Junior, 2012).

Figura 6. Fórmulas estruturais dos fármacos miltefosina e paromomicina.

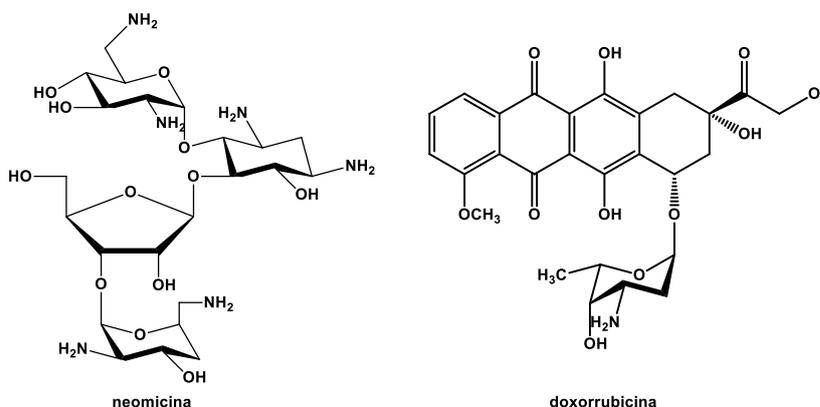


1.6 Carboidratos e nucleosídeos: importância em química medicinal e síntese orgânica

Carboidratos, assim como compostos contendo carboidratos em suas estruturas, estão envolvidos em inúmeros processos biológicos e bioquímicos, tais como reconhecimento, transporte e adesão celular. Podem aparecer sob diversas formas nas células, como peptidoglicanos, glicoproteínas, lipopolissacarídeos ou glicolípídeos (Nicolaou, 2001).

Carboidratos também desempenham valioso papel no modo de ação de muitos fármacos. De fato, a atividade de vários fármacos é modificada na presença de carboidratos (Yang, 2008). Por exemplo, cadeias de glicano podem controlar propriedades farmacocinéticas dos fármacos, tais como absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Além disso, produtos naturais glicosilados têm sido largamente usados como antimicrobianos e como fármacos anti-câncer (Figura 7). As porções de açúcar em muitos produtos naturais que possuem atividade biológica não só aumentam a solubilidade em água e a biodisponibilidade, bem como diminuem a toxicidade e podem ainda ser responsáveis pela atividade biológica, parcial ou total (Cao, 2011).

Figura 7. Fármacos contendo carboidratos em suas estruturas.



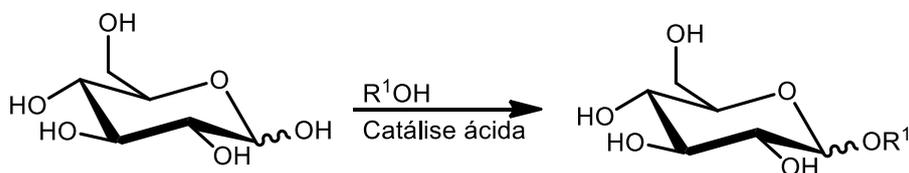
Além da química medicinal, carboidratos são extremamente úteis na síntese orgânica. Podem ser utilizados como material de partida para sínteses totais, na síntese de produtos naturais ou como blocos de construção molecular na síntese de

moléculas mais complexas (Nicolaou, 2001). A química de carboidratos, portanto, tem papel fundamental na química orgânica.

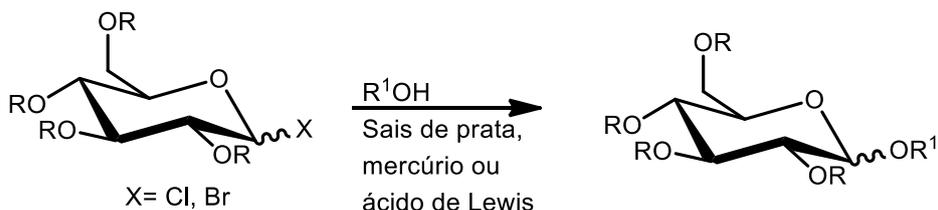
De importância central na química de carboidratos, as reações de glicosilação consistem na substituição do átomo de hidrogênio de um grupo hidroxila conectado a um carbono anomérico por um carbono, substituído ou não (Binkley, 1988). Na Figura 8 encontram-se alguns métodos gerais para a síntese de glicosídeos.

Figura 8. Alguns métodos gerais de glicosilação. Fonte: adaptado de Nicolaou, 2001.

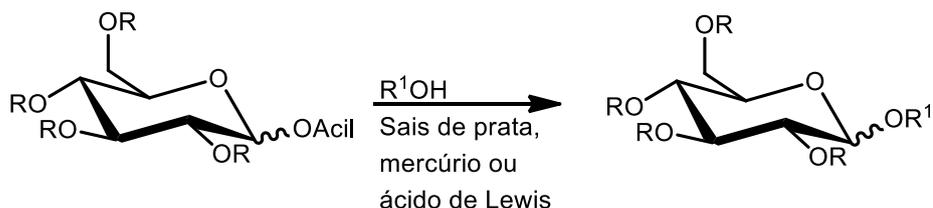
a) Método Fischer



b) Método Koenigs-Knorr



c) Método acila



A glicosilação de Fischer é particularmente efetiva na síntese de glicosídeos a partir de carboidratos desprotegidos e álcoois de baixo peso molecular. É utilizada geralmente para a proteção do grupo funcional mais reativo, conectado ao carbono anomérico. Já o método clássico de Koenigs-Knorr consiste na reação entre um haleto de glicosila e uma molécula contendo um grupo hidroxila livre e pode ser usada tanto na síntese de glicosídeos simples quanto na síntese de moléculas mais

complexas, como oligossacarídeos. Já o método acila utiliza, no lugar de haletos, grupos acila no carbono anomérico.

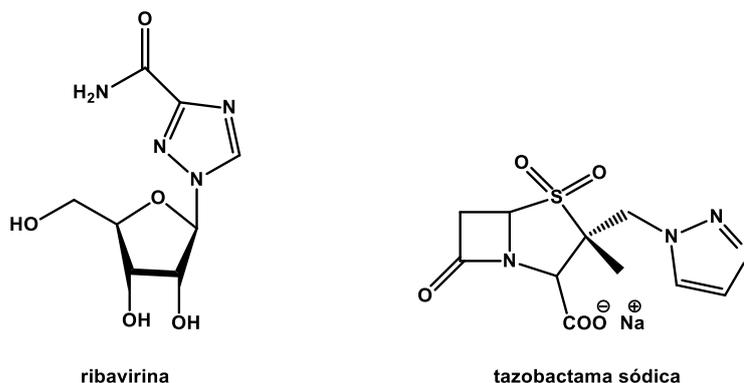
Em carboidratos livres, o método de Fischer resulta em uma mistura de produtos, furanosídeos e piranosídeos em ambas as formas α e β . Entretanto, em um equilíbrio típico, alguns compostos estarão presentes apenas em uma pequena quantidade. Ainda, o controle cinético ou termodinâmico pode favorecer um ou outro produto (piranosídeos são termodinamicamente favorecidos e furanosídeos são produtos cinéticos).

Já em carboidratos protegidos, o anômero formado em reações de glicosilação é geralmente determinado pela natureza de C2. Assim, quando o oxigênio em C2 é protegido com um grupo alquila ou benzila, o efeito anomérico predomina e o anômero α é preferencialmente formado. A mesma configuração é obtida com os doadores desoxigenados na posição 2. No entanto, quando a posição C2 é ocupada por um grupo participante, tal como o grupo éster, o resultado estereoquímico é oposto ao do substituinte C2 (α ou β) e um produto 1,2-trans é formado (Nicolaou, 2001). A participação de grupo vizinho também é chamada de assistência anquimérica.

1.7 Triazol: importância em química medicinal e síntese orgânica

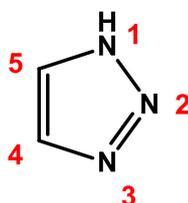
Anéis heterocíclicos são extremamente importantes no que tange a química medicinal (Melo, 2006). Entre estes anéis, o núcleo triazólico talvez seja o mais importante (Kharb, 2011). Muitas substâncias contendo anéis triazólicos possuem alguma atividade farmacológica e uma quantidade significativa de fármacos disponíveis no mercado possuem o núcleo (Figura 9).

Figura 9. Fármacos contendo o núcleo triazólico.



Estudos recentes de relação estrutura-atividade (REA) de compostos triazólicos revelaram que grupos substituintes do núcleo triazólico nas posições 1, 3 e 5 podem variar com grande frequência. Entretanto, as maiores diferenças encontradas, tanto na estrutura quanto na atividade farmacológica, são devidas aos substituintes do nitrogênio na posição 1 (Kharb, 2011) (Figura 10).

Figura 10. Núcleo triazólico



Os triazóis podem ser obtidos através de inúmeros métodos. A síntese pioneira do anel foi realizada a partir de *bis*-fenil-hidrazona (Figura 11). Outros métodos são, por exemplo, via osazona a partir de D-glicose (Figura 12) ou através da ciclização [2N+1N], que consiste em combinar um reagente contendo dois átomos de nitrogênio com outro que possui um átomo de nitrogênio (Figura 13)(Melo, 2006). Entretanto, a técnica mais utilizada para a síntese do núcleo triazólico é a cicloadição 1,3-dipolar, que será discutida no próximo tópico.

Figura 11. Síntese de 1,2,3-triazóis a partir de bis-fenil-hidrazona. Fonte: Melo, 2006.

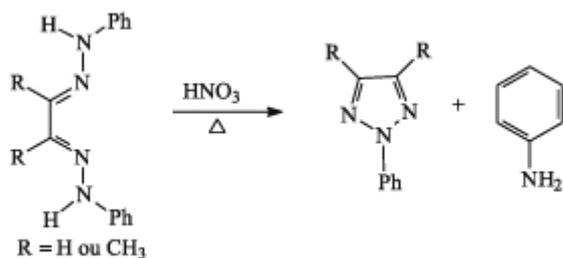


Figura 12. Síntese de 1,2,3-triazóis via osazona a partir da D-glicose. Fonte: Melo, 2006.

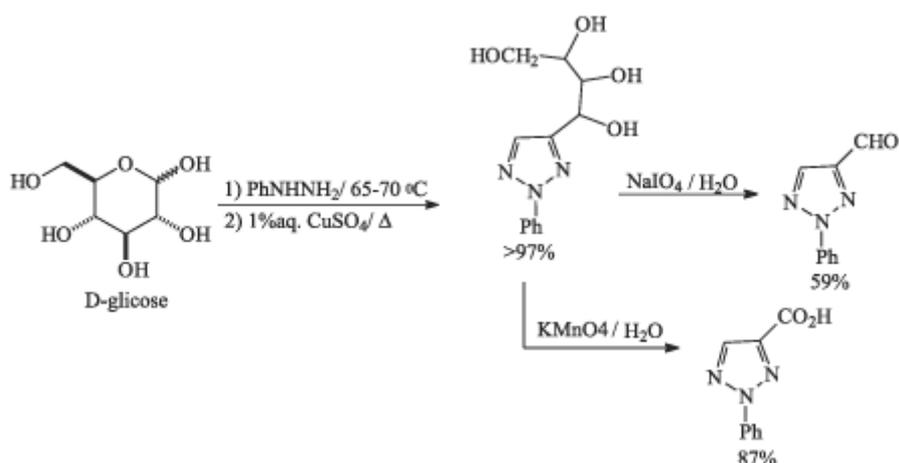
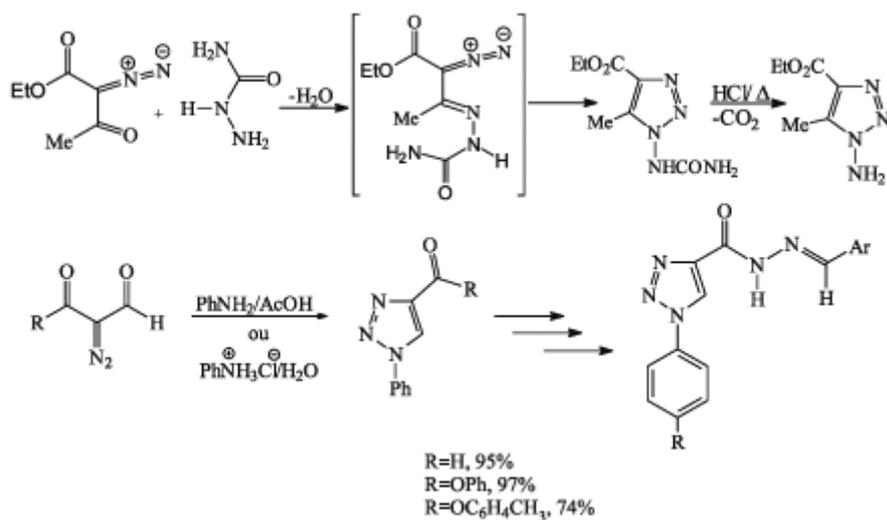


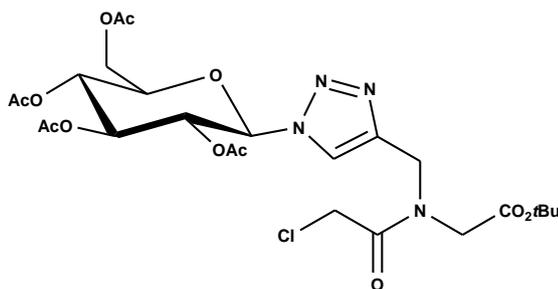
Figura 13. Síntese de 1,2,3-triazóis via ciclicação [2N+1N]. Fonte: Melo, 2006.



Os triazóis são muito utilizados para ligar duas unidades estruturais distintas para gerar produtos segundo uma estratégia de hibridação molecular que consiste na reunião de características estruturais e farmacológicas de dois compostos bioativos

em uma única estrutura (Freitas, 2011). Ainda, triazóis são frequentemente usados para a mimetização de amidas *trans*. Tendo em vista essas duas técnicas em química medicinal, Singhamahapatra e colaboradores (2013) sintetizaram glicopeptídeos ligados por anéis triazólicos para no futuro serem usados como blocos de construção molecular (Figura 14).

Figura 14. Glicopeptídeo ligado por anel triazólico. Fonte: Singhamahapatra, 2013.



1.8 Reações “Click” e a cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen

Em 2001, Sharpless e colaboradores, utilizaram pela primeira vez o termo “click” para designar um grupo de reações termodinamicamente favoráveis que são capazes de conectar duas moléculas através de heteroátomos de forma muito simples e seletiva (Kolb, 2001; Freitas, 2011). A reação para ser considerada “click” deve ser modular, de amplo escopo, ter altos rendimentos, gerar apenas subprodutos inofensivos e que possam ser retirados por métodos não-cromatográficos e ser estereoespecífica (mas não necessariamente enantiosseletiva). Outras características de reações click são: condições de reação simples (idealmente, o processo não deve ser sensível ao oxigênio ou à água), reagentes e materiais de partida de fácil acesso, uso de solventes que não sejam tóxicos e que sejam facilmente removíveis e o uso de técnicas simples para isolar os produtos principais (Kolb, 2001).

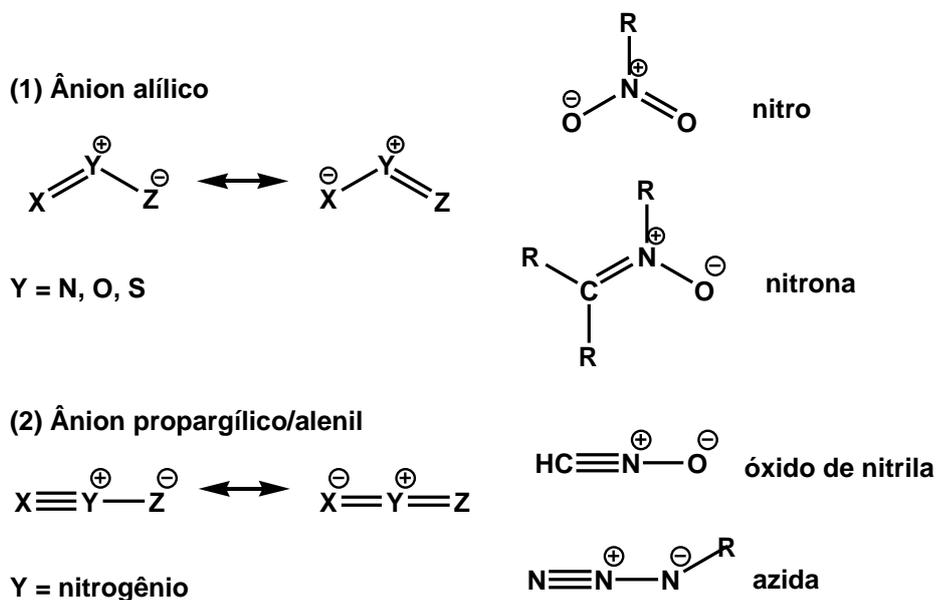
Reações “click” que conectam átomos de carbono e heteroátomos incluem muitos exemplos, dentre os quais cicloadições de espécies insaturadas, substituições nucleofílicas (particularmente a abertura de anéis de três membros), reações

envolvendo grupos carbonila (exceto reações aldólicas) e adições em ligações múltiplas de carbono-carbono (Kolb, 2001).

Entretanto, cicloadições 1,3-dipolar, que promovem a conexão entre um 1,3-dipolo e um dipolarófilo em um processo exergônico, são reconhecidamente as reações “click” mais importantes (Gothelf, 1998; Kolb, 2001; Rostovtsev, 2002). A partir dessas reações, pode-se obter, de maneira rápida e simples, uma grande variedade de anéis de cinco membros.

Geralmente, os dipolarófilos são representados por alcenos, alcinos e compostos contendo algum grupo funcional com heteroátomos, como carbonilas e nitrilas. Os 1,3-dipolos podem ser divididos em duas categorias: do tipo ânion alílico e do tipo ânion propargílico/alenil linear (Pellissier, 2007) (Figura 15).

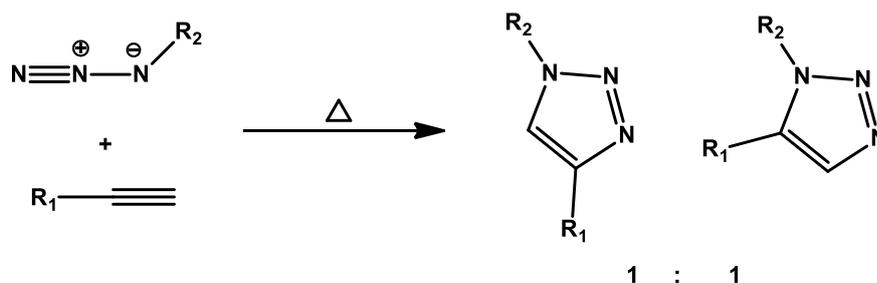
Figura 15. Tipos de 1,3-dipolos utilizados em cicloadições 1,3-dipolar. Fonte: Gothelf, 1998.



Os dois elétrons π do dipolarófilo e os quatro elétrons do dipolo participam em um mecanismo concertado e pericíclico. Os orbitais moleculares de fronteira dos dois compostos controlam a reação, podendo envolver tanto o LUMO do dipolo e o HOMO do dipolarófilo quanto o contrário, HOMO do dipolo e LUMO do dipolarófilo (Pellissier, 2007).

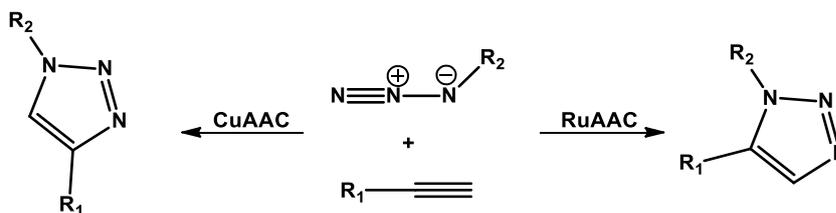
Dentre as cicloadições, a cicloadição 1,3-dipolar entre azidas orgânicas e alcinos terminais resultando em anéis triazólicos é conhecida como cicloadição de Huisgen sendo considerada a mais importante (Kolb, 2001). A cicloadição em si pode ser mais rápida e regioseletiva quando outros dipolos que não azidas orgânicas são utilizados (Rostovtsev, 2002). Entretanto, nenhum outro grupo é tão conveniente como as azidas, que são consideravelmente estáveis frente à água, ao oxigênio e a muitas condições de reação. As azidas permanecem “invisíveis” a não ser na presença de algum bom dipolarófilo e, ainda assim, para a reação ocorrer, pode ser necessário fornecer energia sob a forma de aquecimento, resultando usualmente em uma mistura dos regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos (Figura 16).

Figura 16. Cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen e a formação dos regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos. Fonte: Rostovtsev, 2002



Em 2002, dois grupos independentes propuseram que o uso de catalisadores de cobre nas reações de cicloadição 1,3-dipolar proporcionaria a regioseletividade para anéis triazólicos 1,4-dissubstituídos (Rostovtsev, 2002; Tornøe, 2002). Mais tarde, em 2005, Zhang e colaboradores concluíram que catalisadores de rutênio produziram o outro regioisômero, 1,5-dissubstituído (Zhang, 2005; Boren, 2008) (Figura 17).

Figura 17. Cicloadições 1,3-dipolar de Huisgen catalisadas por cobre e rutênio. CuAAC: Cu(I) catalyzed azide-alkyne cycloaddition. RuAAC: Ru(II) catalyzed azide-alkyne cycloaddition. Fonte: Kushwaha, 2013.



Devido à alta energia de ativação (24-26 kcal/mol), sem catalisadores, essas reações exigiam altas temperaturas (80-120 °C por 12-24 h). A partir da catálise por rutênio e, principalmente, por cobre, o processo de obtenção de anéis triazólicos se provou simples e de enorme escopo (Rostovtsev, 2002; Zhang, 2005). Por exemplo, um número enorme de catalisadores de cobre pode ser utilizado na CuAAC, sendo melhores aqueles produzidos *in situ*, pela reação entre sais de cobre II (como o $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) e um agente redutor (como o ascorbato de sódio). A concentração de catalisadores pode variar entre 0,25-2 mol%, o tempo de reação entre 6 e 36 horas à temperatura ambiente, em uma variedade de solventes e, por fim, o pH também pode variar entre 4 e 12 (Rostovtsev, 2002). Na Tabela 2 são apresentadas algumas condições de reação para CuAAC.

Tabela 2. Condições de reação para CuAAC. Fonte: Freitas, 2011.

Fonte de metal	Ag redutor	Solvente	Base	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)
$\text{CuCl}/\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	$\text{Pd}(\text{OEt})_3$	dioxano	DIEA**	100	3-24	20-63
$\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$	-	DMSO	DIEA**	t.a.	34	98
CuI	-	água	-	t.a.	15-30	52-92
CuI	-	THF	DIEA**	t.a.	16	75-99
CuSO_4	asc. sódio*	água/ <i>tert</i> -BuOH	-	t.a.	12-24	82-94
CuSO_4	asc. sódio*	água/ CH_2Cl_2	-	t.a.	24	80-98
$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	-	<i>tert</i> -BuOH	-	t.a.	<3	76-99
CuBr_2	asc. sódio*	DMSO ou NMP	propilamina	t.a.	12	63-78
$\text{Cu}(0)\text{Cu}_2\text{O}$	-	tolueno	-	t.a.	2-4	87-95
CuOTf	(N_2)	tolueno	bato***	t.a.	16	-
Cu/C	-	tolueno	TEA****	60	2-4	92-99
$[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$	-	CH_2Cl_2 ou Água/ <i>tert</i> -BuOH	-	t.a.	72	94
$[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{OTf}$	-	tampão	bato***	t.a.	12	60-85

* ascorbato de sódio

** *N,N*-diisopropiletilamina

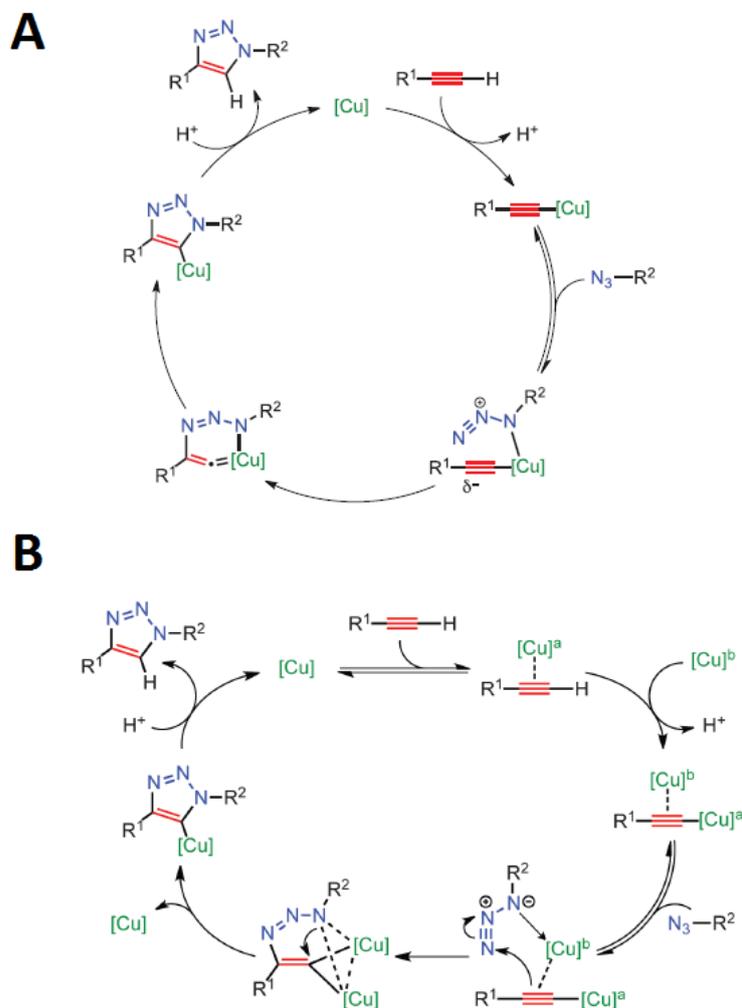
*** batofenantrolina

**** trietilamina

A primeira proposta de mecanismo para a cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre foi feita por Rostovtsev e colaboradores em 2002. A partir de cálculos teóricos via funcional densidade, propôs-se uma anelação em sequência, e não uma cicloadição [2 + 3] concertada. Nesse primeiro mecanismo, somente um átomo de

cobre participava do processo de anelação. Entretanto, em 2013, Worrell e colaboradores propuseram um novo mecanismo, em que dois átomos de cobre equivalentes participam da ciclização. Para este novo mecanismo, propôs-se (I) a formação *in situ* de uma ligação σ entre um átomo de cobre e o acetileno, (II) a formação de uma segunda ligação π para a formação do complexo catalítico ativado, (III) a coordenação reversível da azida orgânica ao complexo π e (IV) a sequência inversa de eventos (Figura 18).

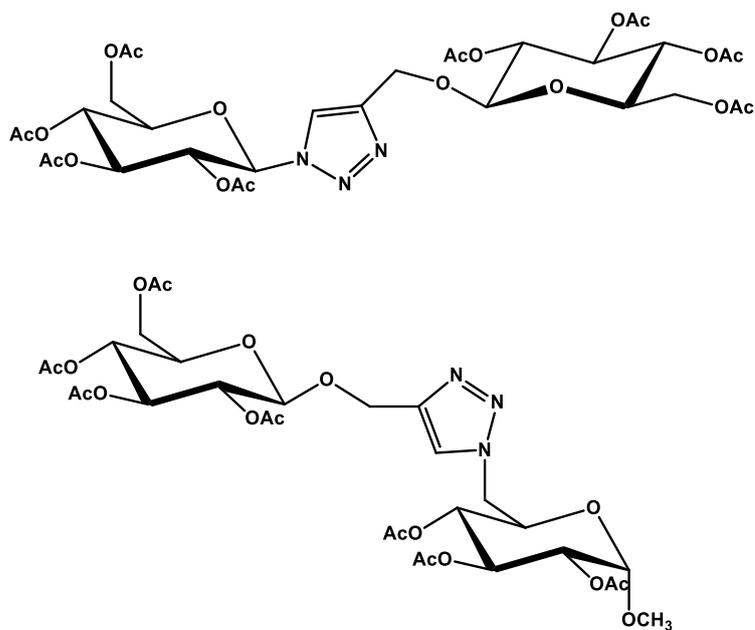
Figura 18. Mecanismos para a cicloadição entre azidas orgânicas e alcinos terminais catalisada por cobre (CuAAC). A- Mecanismo proposto pelo grupo de Sharpless em 2002. B- Mecanismo proposto pelo grupo de Folkin em 2013. Fonte: Rostovtsev, 2002; Worrell, 2013.



Ainda, deve ser destacada a importância dessa reação para a obtenção de substâncias de interesse biológico. Na química de carboidratos, por exemplo, essa reação provou ser robusta no que concerne a grupos protetores e glicosilações

diversas, sendo uma importante ferramenta para a obtenção de arquitetura química diversificada (Wilkinson, 2006). Na Figura 19 são mostradas duas substâncias obtidas utilizando a CuAAC e técnicas da química de carboidratos.

Figura 19. Substâncias derivadas de carboidratos e sintetizadas através da CuAAC. Fonte: Wilkinson, 2006.



Assim, conclui-se que tal estratégia é de interesse na obtenção dos pseudodissacarídeos planejados nessa dissertação.

2 JUSTIFICATIVA E PROPOSTA DE TRABALHO

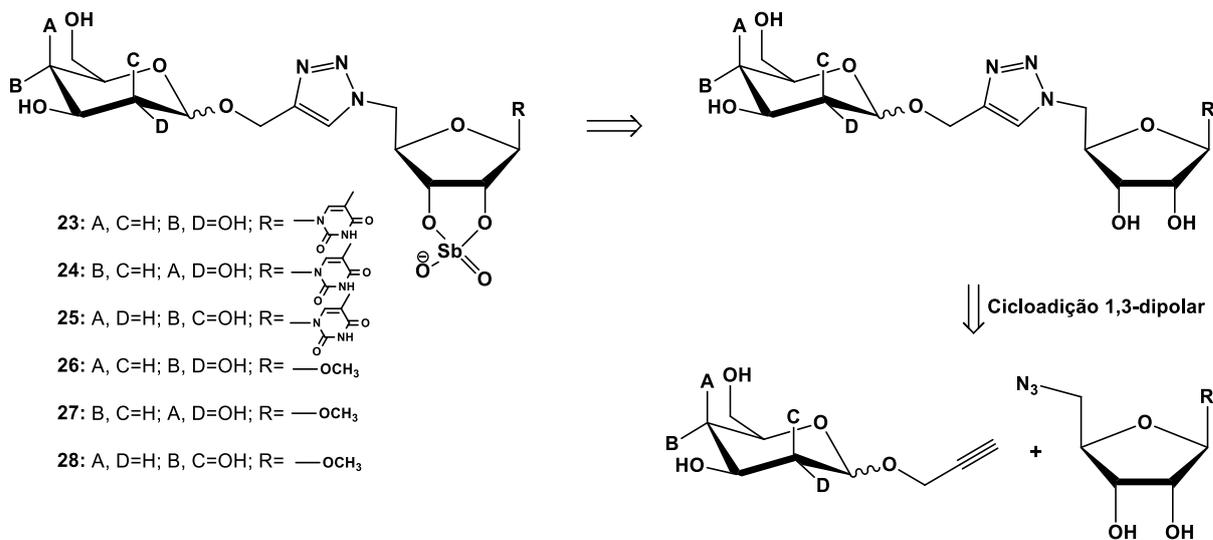
Complexos de antimônio, ainda que altamente tóxicos, são muito ativos contra parasitas do gênero *Leishmania*. Considerando que os parasitas são fagocitados por células do sistema mononuclear fagocitário, formulações lipossomais são candidatas perfeitas para o direcionamento dos fármacos para as células infectadas (Frézard, 2005). Em outra perspectiva, carboidratos são amplamente usados na química medicinal como modificadores de propriedades farmacocinéticas, como absorção e distribuição (Yang, 2008). Assim, tendo em vista que células do sistema mononuclear fagocitário possuem receptores de manose (Ueno, 2012) e que lipossomas contendo carboidratos em sua superfície são mais eficazes que formulações convencionais (Banerjee, 1996), novos complexos de antimônio contendo unidades glicosídicas podem potencialmente ser direcionados para as células infectadas.

Ainda, considerando que o antimônio é essencial para a atividade farmacológica e que Demicheli e colaboradores (2002) mostraram que nucleosídeos de adenina podem formar complexos estáveis com antimônio em solução aquosa, novos complexos contendo o núcleo ribosídico podem ser sintetizados, complexados e avaliados.

Assim, considerando a necessidade de novos fármacos mais seguros e eficazes contra a leishmaniose, a importância de carboidratos e de anéis triazólicos na química medicinal, objetiva-se com este trabalho a síntese de pseudodissacarídeos, ligados por núcleos triazólicos, para posterior complexação com antimônio e avaliação farmacológica (Esquema 1).

O trabalho foi dividido em (I) síntese de glicosídeos de propargila a partir de D-glicose, D-galactose e D-manose, (II) síntese das azidas orgânicas a partir de D-ribose e 5-metiluridina, (III) cicloadição 1,3-dipolar para o acoplamento e formação dos pseudodissacarídeos e (IV) síntese dos complexos de antimônio.

Esquema 1. Retrossíntese simplificada para a síntese de pseudodissacarídeos.

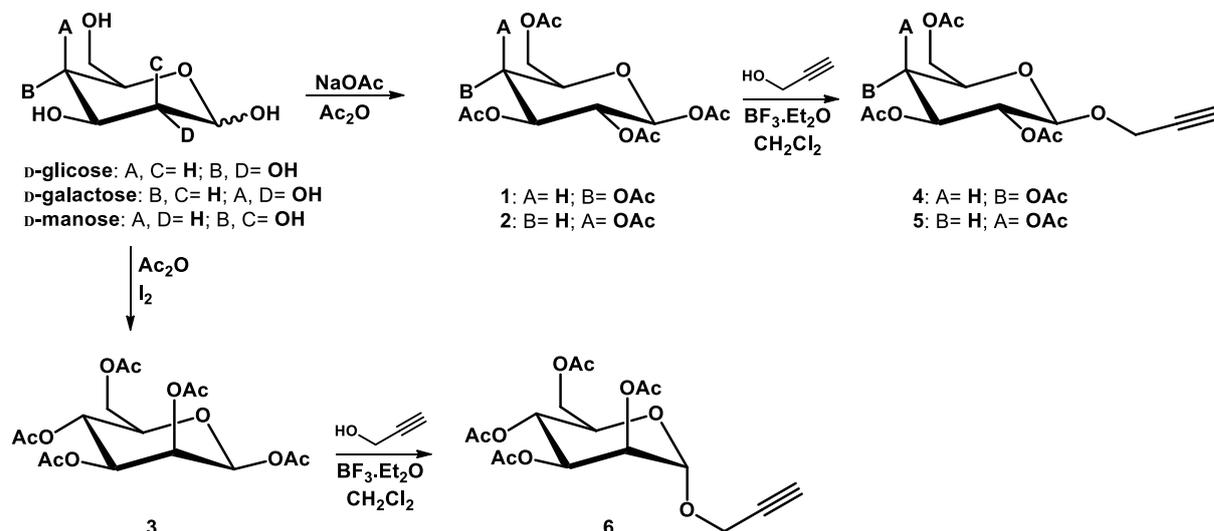


3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Síntese e caracterização dos glicosídeos de propargila

Os glicosídeos de propargila foram obtidos em duas etapas: (I) peracetilação dos carboidratos D-glicose, D-galactose e D-manose e (II) reação dos carboidratos protegidos com álcool propargílico, na presença de trifluoreto de boro eterato, empregando-se diclorometano como solvente (Esquema 2).

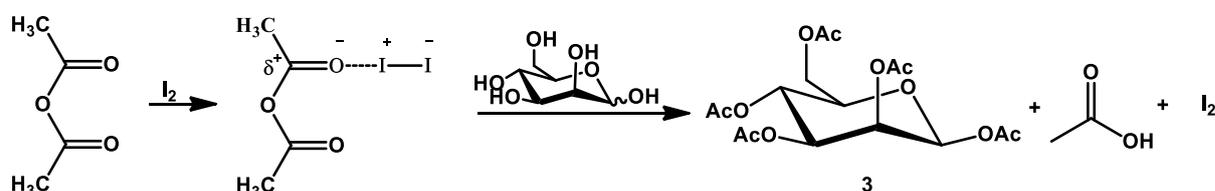
Esquema 2. Obtenção dos glicosídeos de propargila em duas etapas.



Derivados peracetilados de açúcares são muito comuns na química de carboidratos (Wang, 2005). Isso se deve principalmente ao aumento da solubilidade dos derivados protegidos em solventes orgânicos em relação aos açúcares livres. Neste trabalho, utilizou-se duas técnicas de acetilação. A primeira, utilizada para os derivados de D-glicose e D-galactose, consiste na utilização de anidrido acético como doador do grupo acetila e acetato de sódio. Esta técnica apresenta bons resultados para ambos os açúcares (Karth, 1997), obtendo-se **1** e **2** com 59% e 39% de rendimento, respectivamente.

Entretanto, para a D-manose, essa técnica não é eficaz, já que quatro produtos são formados: manufuranose e manopirranose em ambas as formas α e β (Wang, 2005). Assim, a técnica escolhida para a formação do manosídeo foi a técnica que utiliza iodo como catalisador, que Kartha e colaboradores (1997) descreveram como predominantemente seletiva para o anômero β (Esquema 3). O produto peracetilado **3** foi obtido com 97% de rendimento e, contrariando os resultados obtidos por Kartha e colaboradores, obteve-se o produto em forma de mistura α e β .

Esquema 3. Técnica para peracetilação da D-manose. Fonte: Kartha, 1997.



Os espectros na região do infravermelho dos derivados peracetilados não apresentam as vibrações de estiramento de grupos hidroxila na região entre 3400 e 3300 cm^{-1} . Por outro lado, são registradas bandas de estiramento de grupos carbonila de ésteres na região entre 1750 e 1735 cm^{-1} e bandas de estiramento da ligação C-(C=O)-O entre 1220 e 1200 cm^{-1} , características de carboidratos protegidos (Figura 20). Os dados dos espectros na região do infravermelho de **1**, **2** e **3** estão resumidos na Tabela 3.

Figura 20. Espectro na região do infravermelho de **1**.

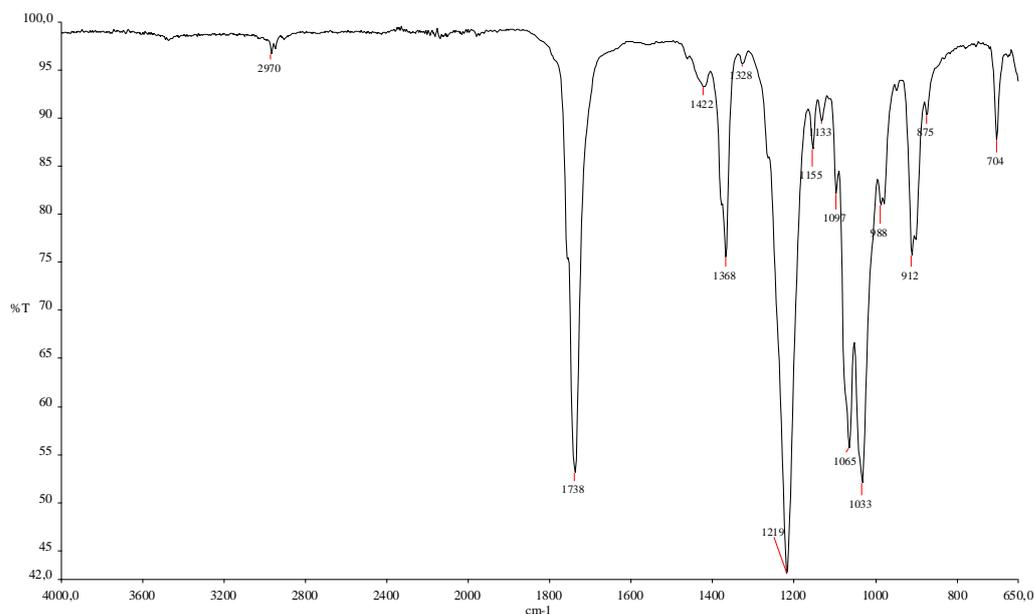


Tabela 3. Dados principais de espectros na região do infravermelho de **1**, **2** e **3**.

Tipo de Vibração	Número de onda / cm ⁻¹		
	1	2	3
Deformação axial de C-H de carbono sp ³	2970	2988	2990
Deformação axial de C=O de éster	1738	1737	1742
Deformação angular simétrica de C-H de carbono sp ³	1368	1369	1368
Deformação axial assimétrica de C-(C=O)-O	1219	1210	1207
Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar	1065 e 1053	1070, 1039 e 1018	1049 e 1025

Na Figura 21 são apresentados os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C de **1**. Os dados de RMN de ¹H e de ¹³C de **1**, **2** e **3** estão detalhados na Tabela 4.

Figura 21. Espectros de RMN de ¹H e de ¹³C (200 MHz, CDCl₃) de **1**.

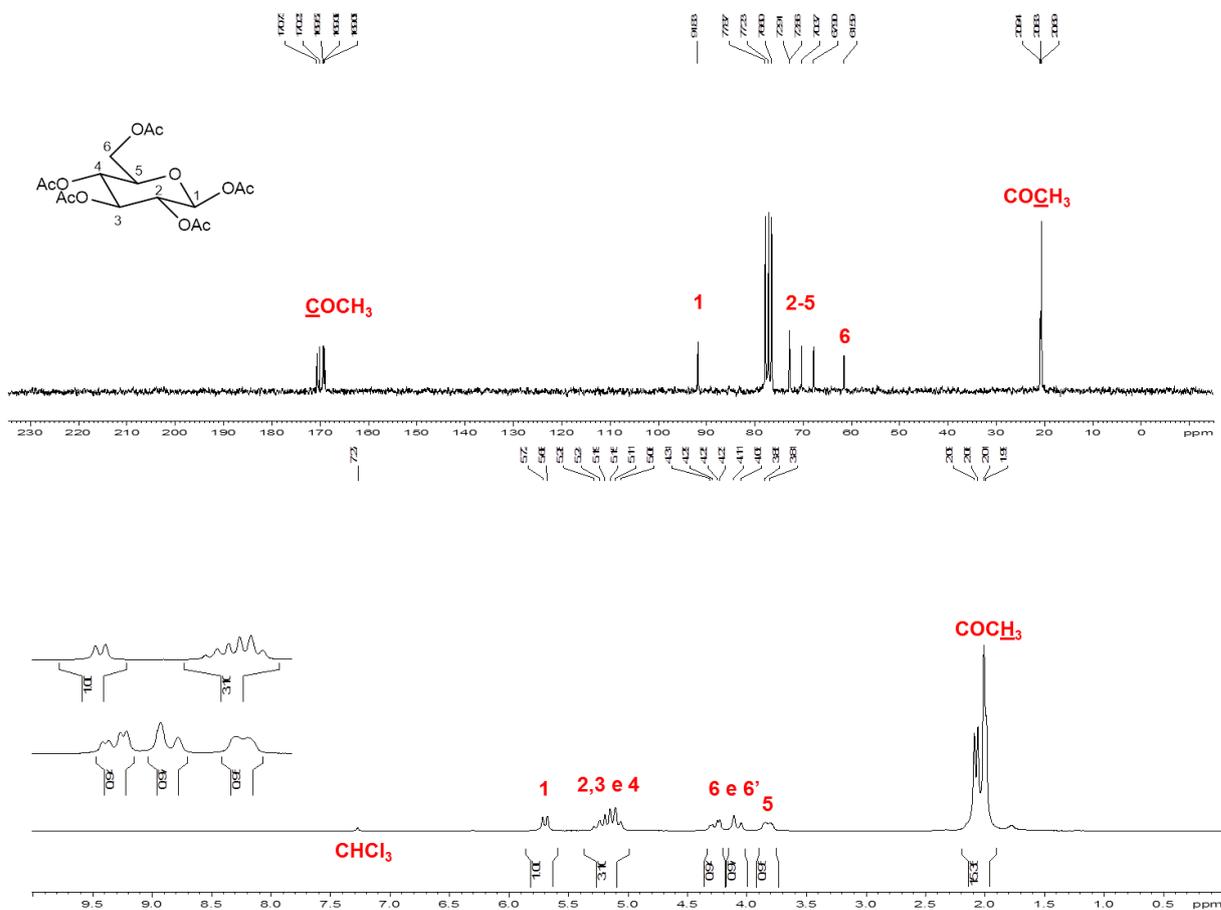


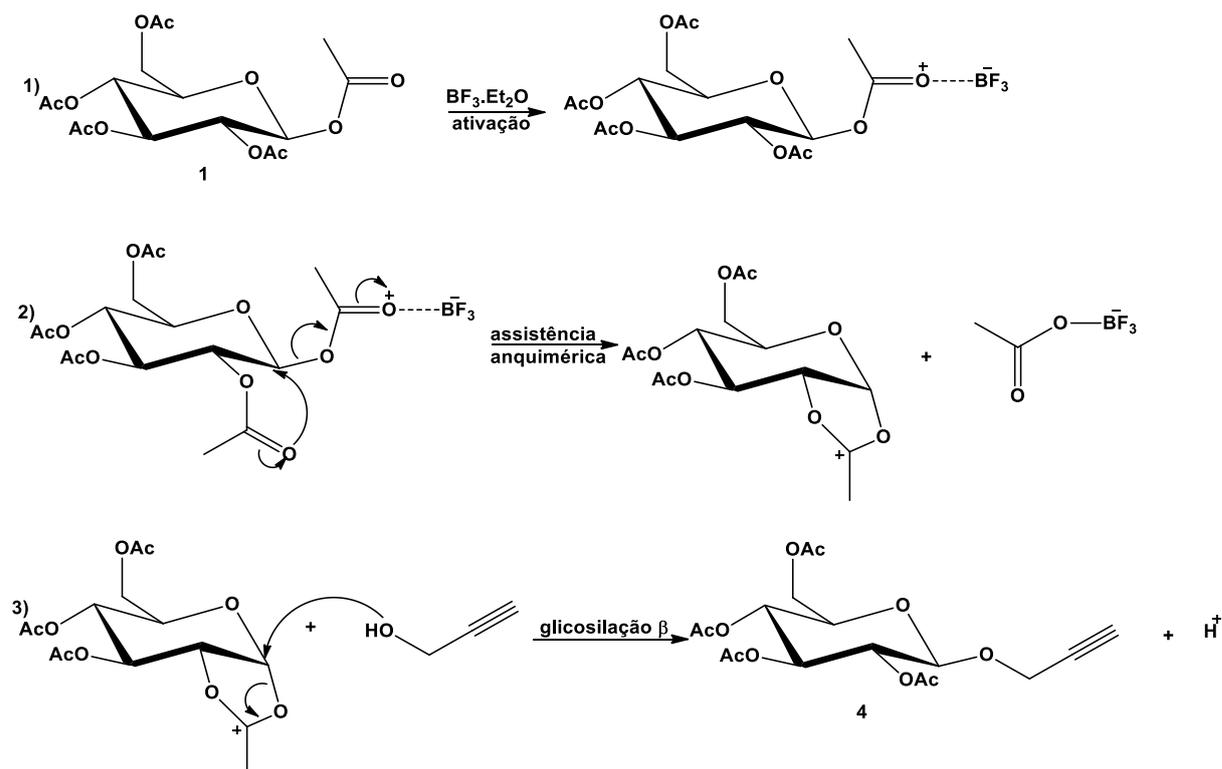
Tabela 4. Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **1**, **2** e **3** (200 MHz, CDCl_3).

	1				2				3			
	$\delta\text{H/ppm}$	M	<i>J/Hz</i>	$\delta\text{C-13/ppm}$	$\delta\text{H/ppm}$	M	<i>J/Hz</i>	$\delta\text{C-13/ppm}$	$\delta\text{H/ppm}$	M	<i>J/Hz</i>	$\delta\text{C-13/ppm}$
1	5.69	d	8	91,8	5,68	d	10	92,0	6.03	sa	-	90,4-90,3
2	5,28-5,06	m	-	72,9-70,4	5,31	ta	8	71,6-66,7	5,30 – 5,07	m	-	73,1-65,4
3	5,28-5,06	m	-	72,9-70,4	5,06	dd	4, 10	71,6-66,7	5,30 – 5,07	m	-	73,1-65,4
4	5,28-5,06	m	-	72,9-67,9	5,44	da	14	71,6-66,7	5,30 – 5,07	m	-	73,1-65,4
5	3,85-3,81	m	-	72,9-67,9	4,15-4,01	m	-	71,6-66,7	4,30 – 4,01	m	-	73,1-65,4
6'	4,27	dd	4; 12	61,6	4,15-4,01	m	-	60,9	4,30 – 4,01	m	-	61,9
6''	4,08	da	12	61,6	4,15-4,01	m	-	60,9	4,30 – 4,01	m	-	61,9
COCH₃	2,09-1,99	s	-	20,9-20,7	2,15-1,89	s	-	20,7-20,6	2,16 – 1,95	m	-	20,5
COCH₃	-	-	-	170,7-169,1	-	-	-	170,3-168,9	-	-	-	170,5-167,9

d: duplete; dd: duplete duplo; m: multiplete; da: duplete aparente; sa: simpleto aparente; ta: tripleto aparente.

Em seguida, os açúcares peracetilados foram transformados em glicosídeos de propargila, pelas reações mecanisticamente representadas na Figura 22. Os glicosídeos **4**, **5** e **6** foram obtidos com rendimentos de 54%, 80% e 34%, respectivamente. Notadamente, a formação do íon aciloxônio, por assistência anquimérica, define a diastereosseletividade facial do ataque do álcool propargílico.

Figura 22. Proposta de mecanismo de glicosilação β em presença do ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.



Na maioria das reações de glicosilação, a estereoquímica do carbono anomérico é governada pelo substituinte em C2. Na glicosilação com participação de grupos vizinhos (assistência anquimérica), forma-se geralmente o produto 1,2-*trans*. No caso de **1** e **2** (grupo acetila em C2 na posição equatorial), o principal anômero formado é o β . Entretanto, em **3** (grupo acetila em C2 na posição axial), o principal anômero formado é o α (Figura 23).

A formação do anômero α pode ser confirmada por RMN. A constante de acoplamento J de H1 com H2 em **4** e **5** é de aproximadamente 8 Hz, compatível com a constante de hidrogênios em posições axiais (8 a 10 Hz). Já em **6**, H1 se

apresenta como um simpleto aparente devido à constante de acoplamento de menor valor (2 a 3 Hz) entre dois hidrogênios em posições equatoriais.

Alcinos terminais apresentam duas bandas importantes no espectro na região do infravermelho. A vibração de estiramento entre o carbono *sp* e o hidrogênio é registrada próxima a 3300 cm^{-1} e a de estiramento entre carbonos *sp* próxima a 2150 cm^{-1} (Figura 24). Os dados dos espectros na região do infravermelho de **4**, **5** e **6** estão resumidos na Tabela 5.

Figura 23. Proposta de mecanismo de glicosilação α em presença do ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

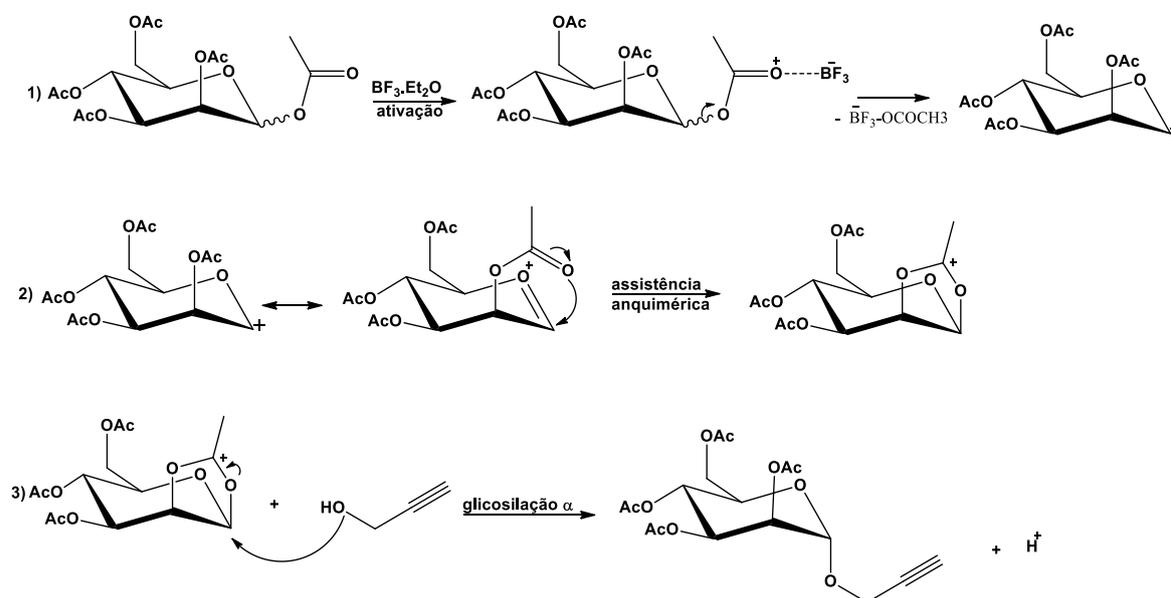


Figura 24. Espectro na região do infravermelho de **6**.

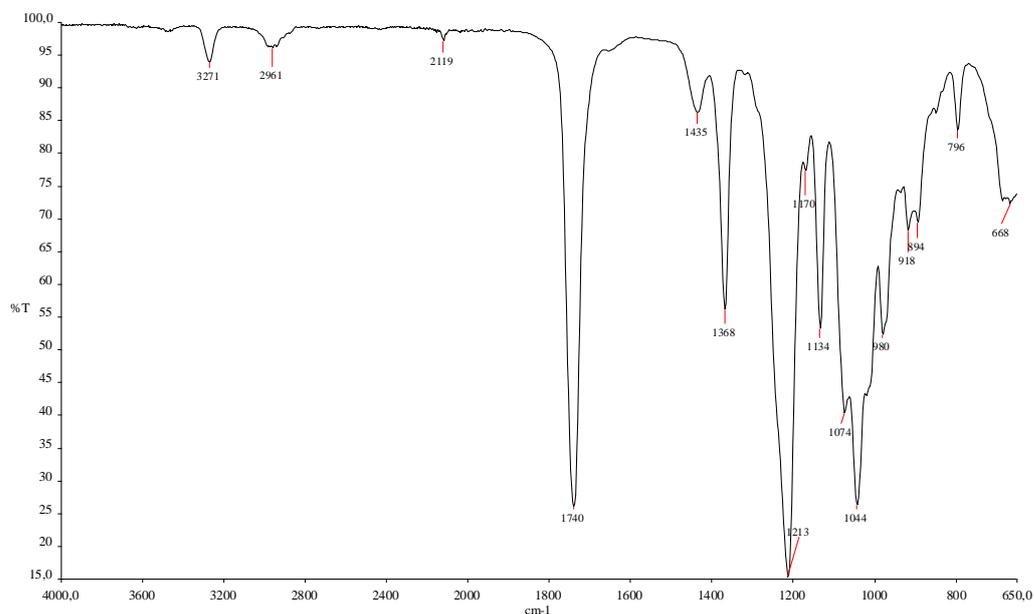
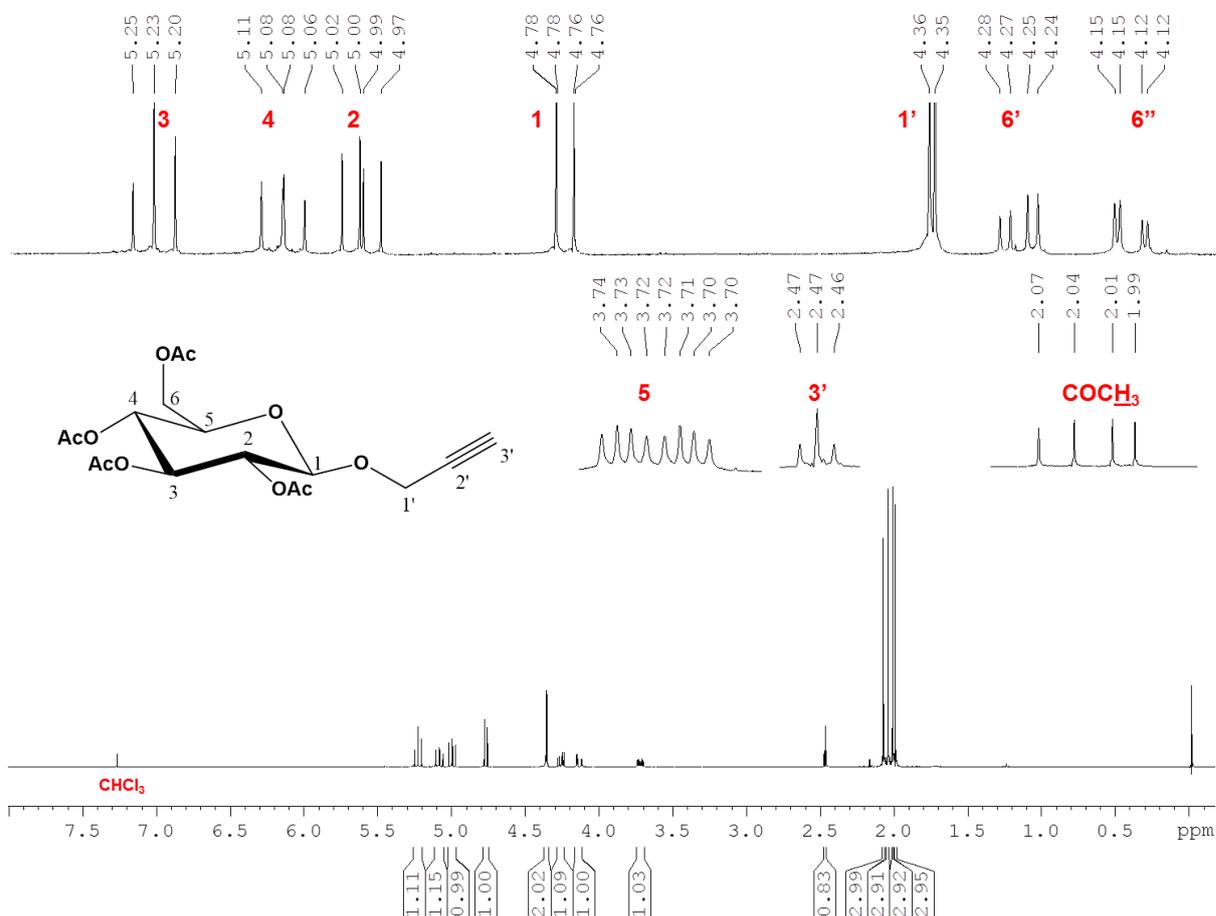


Tabela 5. Dados principais de espectros na região do infravermelho de **4**, **5** e **6**.

Tipo de Vibração	Número de onda / cm^{-1}		
	4	5	6
Deformação axial de C-H de carbono sp	3273	3272	3271
Deformação axial de C-H de carbono sp^3	2970	2984	2961
Deformação axial de C-C de carbono sp	2119	2120	2119
Deformação axial de C=O de éster	1758, 1732	1739	1740
Deformação angular simétrica de C-H de carbono sp^3	1379, 1366	1369	1368
Deformação axial assimétrica de C-(C=O)-O	1232, 1207	1212	1213
Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar	1066, 1037, 1014	1074, 1043, 1016	1074, 1044

O espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **4** é mostrado na Figura 25. Seu assinalamento foi confirmado com base em experimentos bidimensionais COSY, HMQC e HMBC.

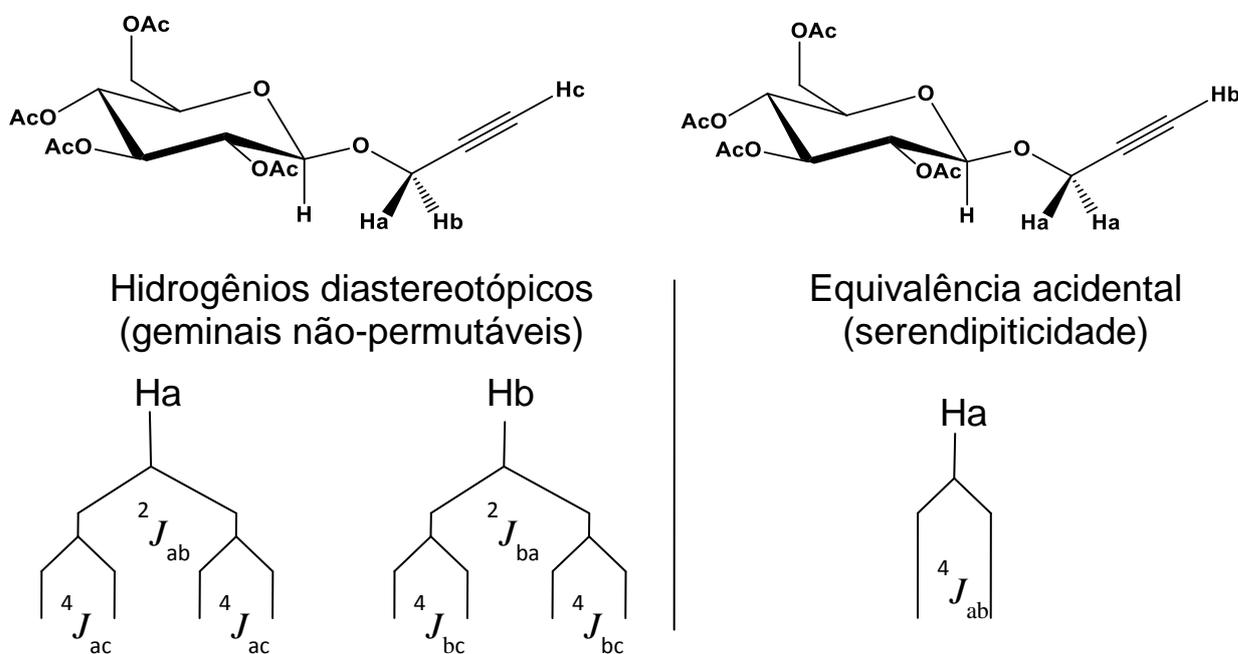
Figura 25. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **4**.



Os dois sinais característicos dos glicosídeos de propargila são os sinais correspondentes aos hidrogênios metilênicos de C1' e ao hidrogênio de C3'. O hidrogênio terminal de C3' é registrado em 2,47 ppm, conforme o esperado (2 a 3 ppm) e apresenta uma constante 4J de 2,44 Hz com os hidrogênios de C1'.

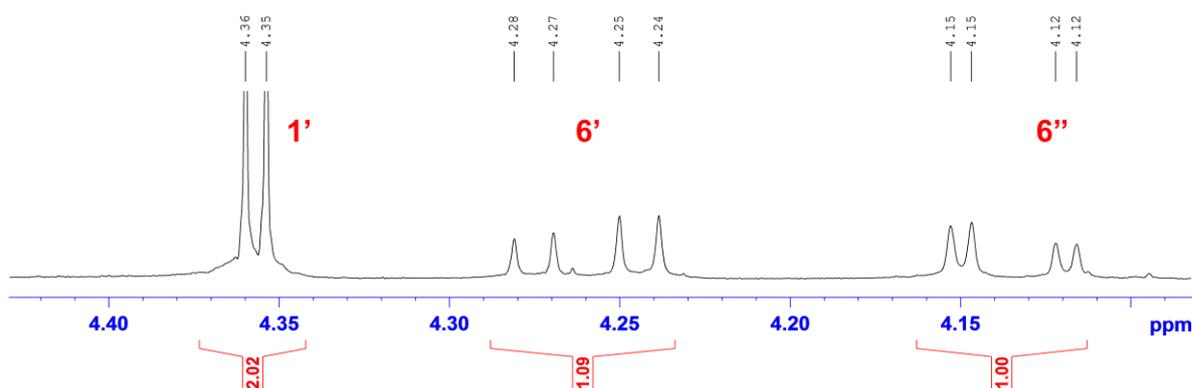
Como acontece com os dois hidrogênios de C6, que são diastereotópicos, esperar-se-ia que os dois hidrogênios de C1' também apresentassem características semelhantes (Figura 26). Entretanto, o que se vê é uma equivalência química accidental entre esses dois últimos hidrogênios (Figura 27).

Figura 26. Hidrogênios diastereotópicos e equivalência accidental em 4.



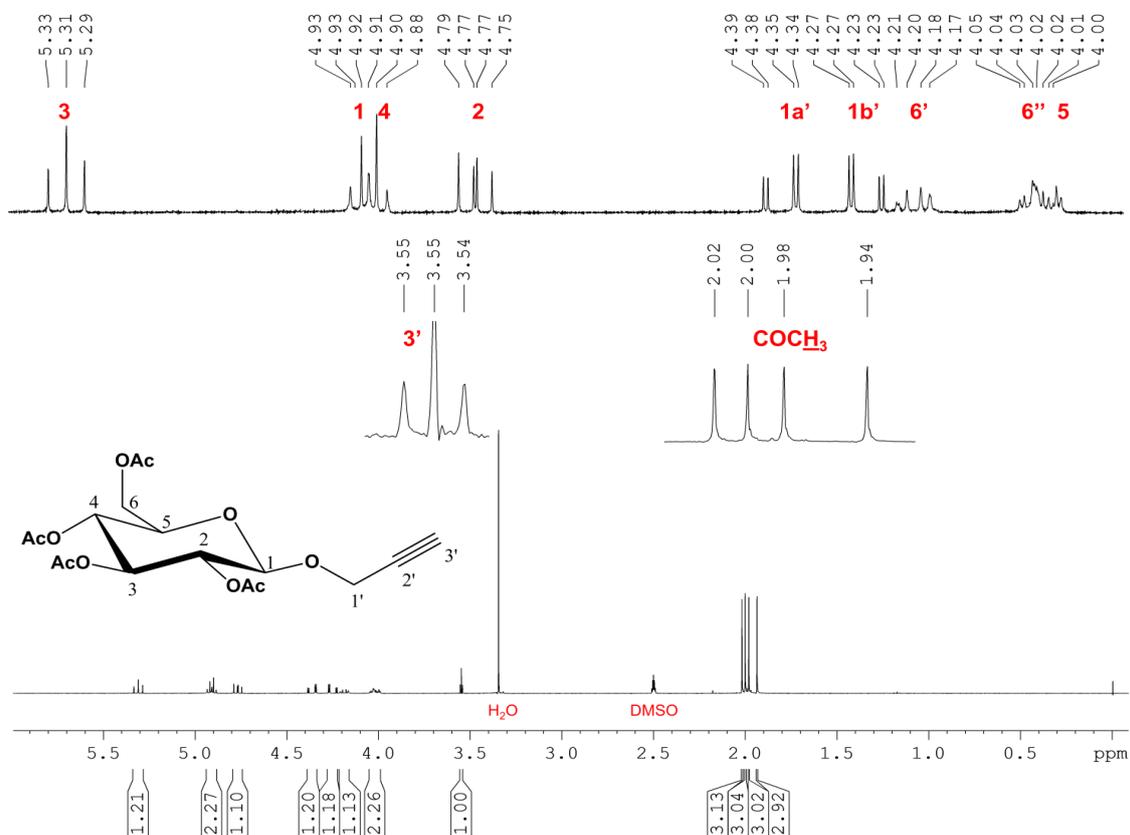
Os dois H1' se apresentam como um duplete em 4,78 ppm e com uma constante 4J de 2,44 Hz, comprovando assim que eles somente acoplam com o hidrogênio terminal 3'.

Figura 27. Expansão do espectro de RMN de ^1H de **4** (400 MHz, CDCl_3).



A hipótese levantada para essa equivalência química acidental é o giro em alta velocidade da ligação O-C1' em clorofórmio deuterado. Para sustentar essa hipótese, foram realizados os mesmos experimentos em dimetilsulfóxido deuterado, que é um solvente mais viscoso que o clorofórmio. Assim, o giro em torno daquela ligação seria mais lento e a equivalência química não aconteceria. O espectro de RMN de ^1H (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) de **4** é mostrado na Figura 28.

Figura 28. Espectro de RMN de ^1H de **4** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).



Como esperado, a equivalência acidental dos hidrogênios metilênicos em C1' não aconteceu em dimetilsulfóxido deuterado. Assim, cada um dos hidrogênios diastereotópicos foi registrado como duplete duplo em 4,36 e 4,25 ppm (Figura 29). As constantes de acoplamento 4J com o hidrogênio terminal 3' são respectivamente 2,48 e 2,40 Hz. Agora observada, a constante geminal é de 16,02 Hz.

O sinal de H3' é um triplete em 3,55 ppm. Mesmo com a convolução gaussiana (lb -1 e gb 0,5) não foi possível obter resolução suficiente para evidenciar as duas constantes de acoplamento. Os dados de RMN de 1H e de ^{13}C de **4** ($CDCl_3$ e $DMSO-d_6$), **5** e **6** ($CDCl_3$) estão detalhados na Tabela 6.

Figura 29. Expansão do espectro de RMN de 1H de **4** (400 MHz, $DMSO-d_6$).

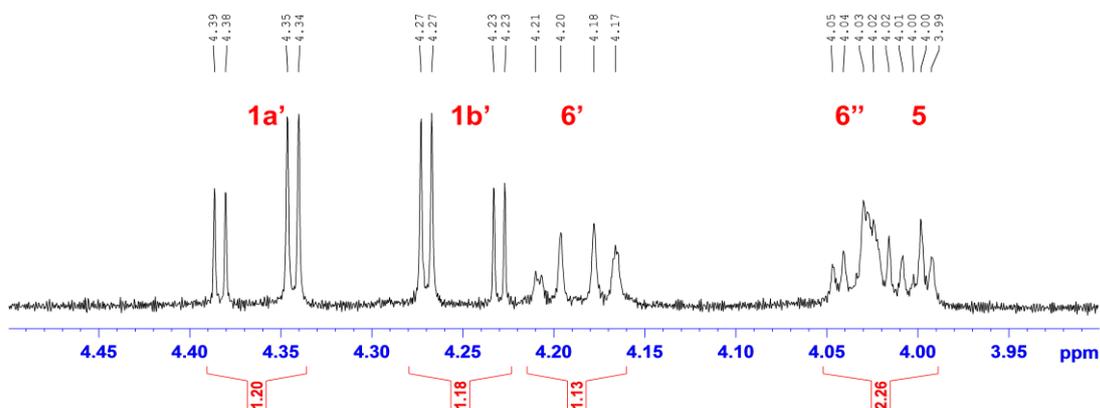


Tabela 6. Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **4** (400 MHz, CDCl_3), **4** (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$), **5** e **6** (200 MHz, CDCl_3).

	4 (CDCl_3)				4 ($\text{DMSO}-d_6$)				5				6			
	$\delta\text{H}/\text{ppm}$	M	J/Hz	$\delta\text{C}-13/\text{ppm}$	$\delta\text{H}/\text{ppm}$	M	J/Hz	$\delta\text{C}-13/\text{ppm}$	δH	M	J/Hz	$\delta\text{C}-13/\text{ppm}$	$\delta\text{H}/\text{ppm}$	M	J/Hz	$\delta\text{C}-13/\text{ppm}$
1	4,78	d	7,95	98,1	4,93	d	5,88	97,3	4,74	d	7,96	98,6	5,02	sa	-	96,3
2	4,99	dd	7,95; 9,56	70,9	4,77	dd	8; 9,72	70,1	5,06	dd	3,4; 10,44	68,4	5,32- 5,27	m	-	66,2
3	5,23	ta	9,56	72,7	5,31	ta	9,72	71,5	5,41	da		70,8	5,32- 5,27	m	-	69,4
4	5,08	dd	9,4; 10,0	68,3	4,89	ta	4,28	67,5	5,22	dd	8,04; 10,42	66,9	5,32- 5,27	m	-	62,4
5	3,72	ddd	2,44; 4,66; 10,0	71,9	4,05-3,99	m	-	70,3	3,96-3,93	m	-	70,8	4,37- 4,01	m	-	68,9
6'	4,26	dd	4,66; 12,34	61,7	4,20	dd	5,52; 12,4	61,1	4,22-4,11	m	-	61,1	4,37- 4,01	m	-	62,4
6''	4,13	dd	2,44; 12,34	61,7	4,05-3,99	m	-	61,1	4,22-4,11	m	-	61,1	4,37- 4,01	m	-	62,4
COCH₃	2,07- 1,99	s	-	20,6-20,5	2,02-1,94	s	-	19,9-19,8	2,16-1,99	s	-	20,7- 20,5	2,15- 1,98	s	-	20,6
COCH₃	-	-	-	170,6- 169,3	-	-	-	169,5- 168,5	-	-	-	170,3- 169,5	-	-	-	169,7
1'	4,36	d	2,44	55,9	4,36	dd	2,48; 16,02	55,4	4,39	d	2,32	55,8	4,37- 4,01	m	-	54,9
2'	-	-	-	78,1	-	-	-	78,7	-	-	-	78,1	-	-	-	77,9
3'	2,47	t	2,44	75,4	3,55	t	2,48	77,4	2,48	t	2,36	75,3	2,47	sa	-	75,5

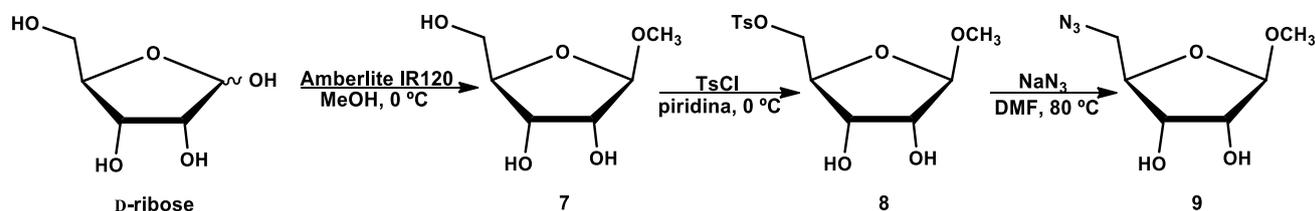
d: duplete; dd: duplete duplo; ddd: duplo duplete duplo; m: multiplete; da: duplete aparente; s: simpleto; sa: simpleto aparente; t: triplete; ta: triplete aparente.

3.2 Síntese e caracterização das azidas orgânicas

3.2.1 Azida orgânica derivada da D-ribose

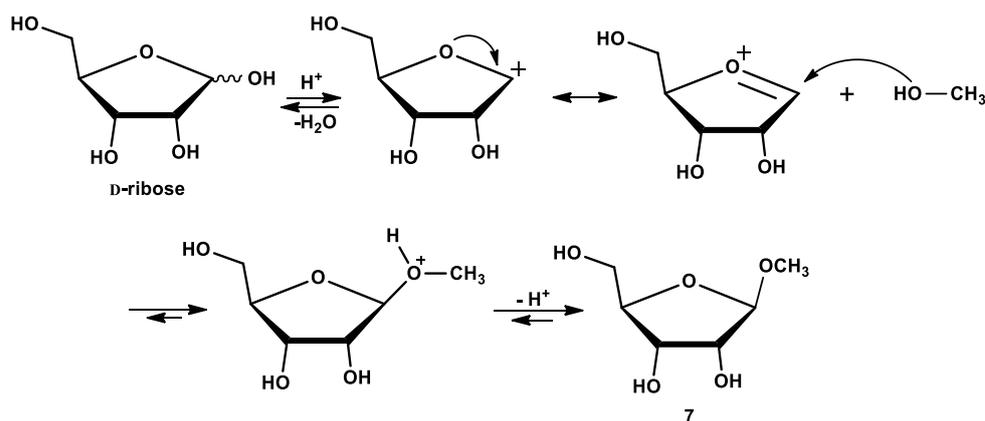
A azida orgânica **9**, derivada da D-ribose, foi obtida em três etapas: (I) proteção anomérica via glicosilação, (II) tosilatação seletiva do grupo hidroxila em C5 e (III) substituição nucleofílica do grupo tosiloila pelo grupo azido (Esquema 4).

Esquema 4. Rota de obtenção da azida orgânica **9**.



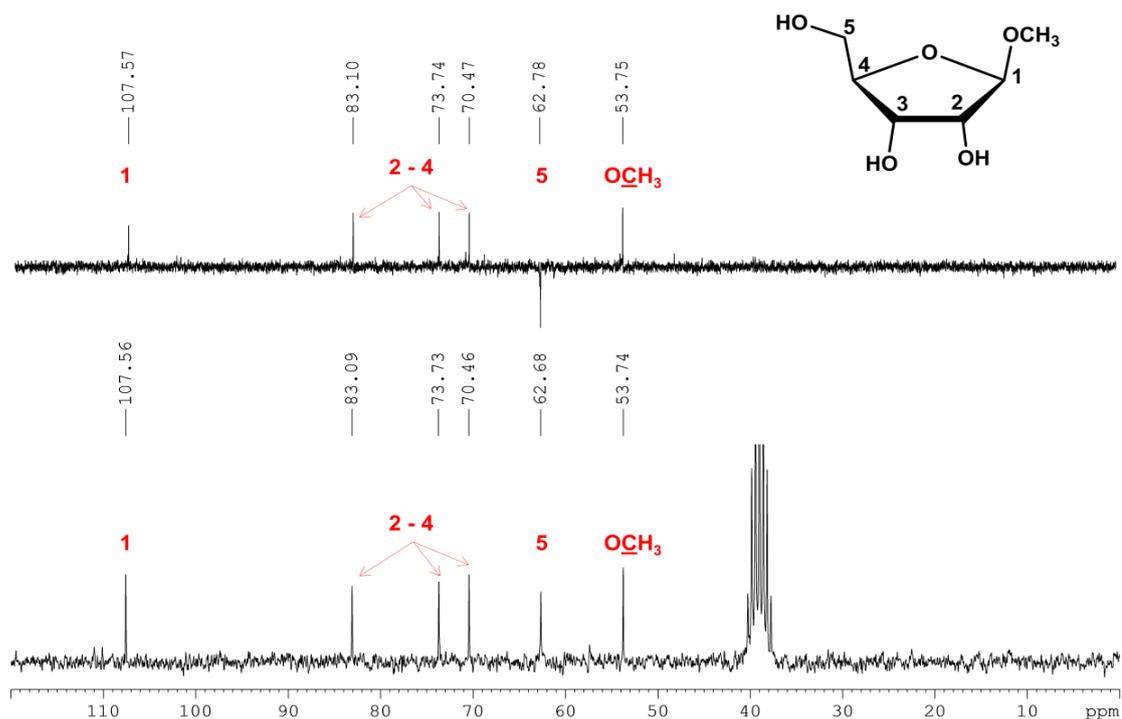
O mecanismo para a formação do glicosídeo metílico da D-ribose é mostrado na Figura 30. A resina ácida de troca iônica Amberlite® IR120 foi usada para iniciar a reação e consequente formação do carbocátion em C1.

Figura 30. Mecanismo para formação do β-D-ribofuranosídeo de metila.



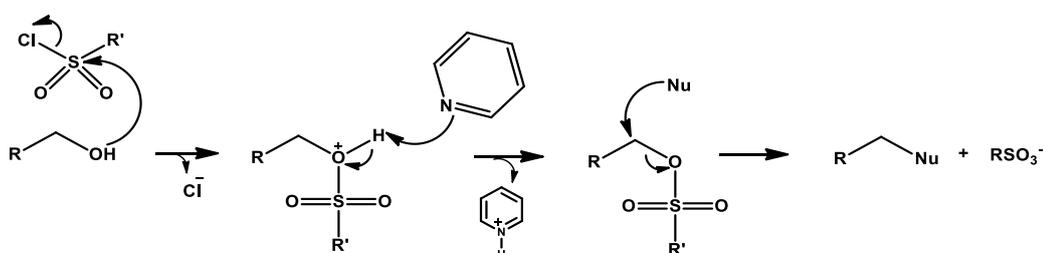
Utilizando-se a resina como fonte de H⁺, os dois anômeros seriam formados, de acordo com Buchini (2006) e Li (2007). Entretanto, analisando o espectro de RMN de ¹³C e o subespectro DEPT 135 (Figura 31), nota-se que o anômero β foi isolado exclusivamente por cromatografia em coluna, de acordo com dados publicados por Li (2007).

Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 de **7** (DMSO- d_6 , 200 MHz).



A partir de **7**, obtido com 54% de rendimento, procedeu-se à tosilção do grupo hidroxila em C5. Um bom método para a interconversão de grupos funcionais é a substituição nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$). Entretanto, reações $\text{S}_{\text{N}}2$ requerem bons grupos abandonadores e o grupo hidroxila não é um deles. Existem algumas maneiras de reverter essa situação e a mais utilizada delas é transformar a hidroxila em questão em um éster sulfonato. Ácidos sulfônicos (do tipo RSO_3H) são ácidos fortes ($\text{pK}_a \sim 0$) e portanto sulfonatos do tipo RSO_3^- são bases fracas. Desse modo, o grupo sulfoniloxila é um ótimo grupo abandonador (Figura 32).

Figura 32. Funcionalização de hidroxila primária em éster sulfonato e posterior substituição nucleofílica.



A primeira etapa de formação de ésteres sulfonatos é muito sensível a impedimento estérico e, por isso, hidroxilas primárias são mais reativas. Entretanto, os ésteres também podem ser formados em hidroxilas secundárias. Controlando-se as

condições da reação (quantidade dos reagentes e temperatura), pode-se minimizar a formação de produtos secundários neste tipo de reação. Entretanto, na maioria das vezes, é necessária a purificação por cromatografia em coluna. No caso do metilribosídeo **7**, há uma hidroxila primária, em C5, e outras duas secundárias, em C2 e C3. O produto majoritário monotosilado **8** foi isolado por cromatografia em coluna, com 67% de rendimento (Hanessian, 1972).

Além de um bom grupo abandonador, reações S_N2 requerem bons nucleófilos. O íon azida (N_3^-) é um ótimo nucleófilo e dificilmente atua como base, o que poderia causar uma eliminação ao invés da substituição. Assim, a substituição do grupo sulfoniloxila pelo grupo azido ocorreu de forma eficiente e **9** foi obtido com 94% de rendimento. Conforme se pode observar na Figura 33, as bandas de vibrações de estiramento do grupo sulfoniloxila (1355 e 1173 cm^{-1}) não foram registradas. Por outro lado, a vibração de estiramento do grupo azido pode ser observada em 2098 cm^{-1} . Os dados dos espectros na região do infravermelho de **7**, **8** e **9** estão resumidos na Tabela 7.

Figura 33. Espectros na região do infravermelho de **7**, **8** e **9** (de baixo para cima).

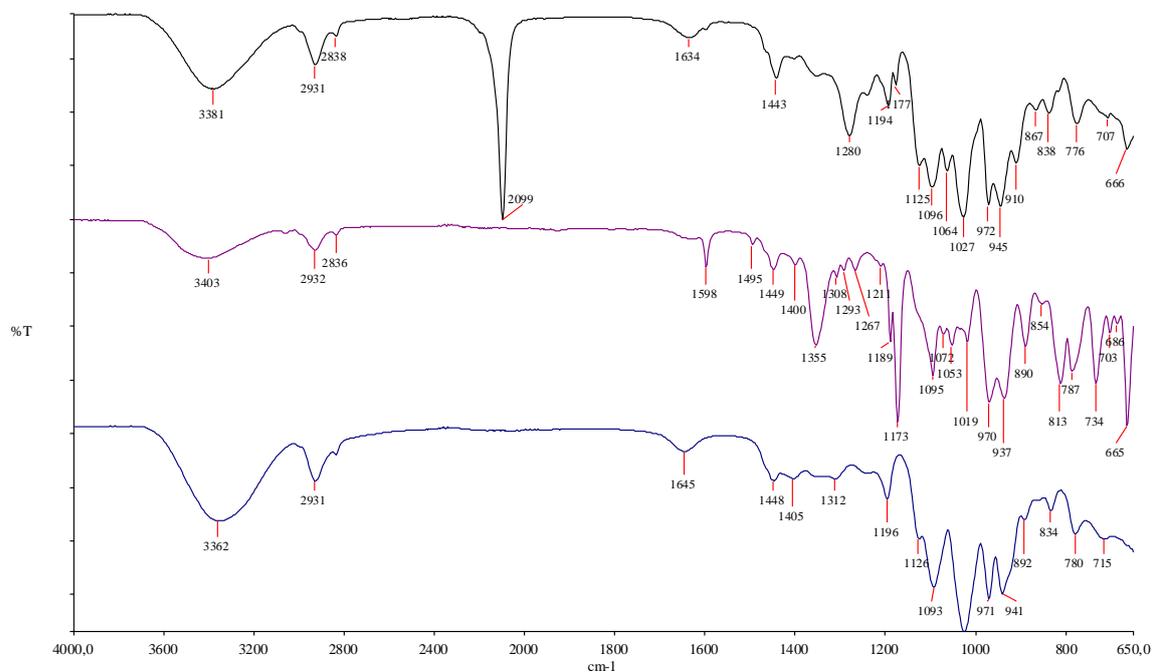


Tabela 7. Dados principais de espectros na região do infravermelho de **7**, **8** e **9**.

Tipo de Vibração	Número de onda / cm^{-1}		
	7	8	9
Deformação axial de O-H	3362	3403	3378
Deformação axial de C-H de carbono sp^3	2931	2932	2931
Deformação axial de N_3	-	-	2099 e 1280
Deformação axial de S=O de sulfonato	-	1355 e 1173	-
Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar	1093 e 1026	1095	1125, 1098 e 1028

Analisando os subespectros DEPT 135 de **7**, **8** e **9** observa-se a variação do deslocamento químico de C5. Em comparação à hidroxila em C5, o grupo tosila é mais retirador de elétrons e por isso o deslocamento de C5 aumentou de 62,78 ppm para 71,14 ppm. Em contrapartida, o grupo azido possui um efeito menos retirador de elétrons que ambos os grupos hidroxila e tosila (Figura 34) e assim o deslocamento de C5' em **9** foi de 52,70 ppm. Os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **7**, **8** e **9** estão detalhados na Tabela 8.

Figura 34. Subespectros DEPT de **7**, **8** e **9** ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz).

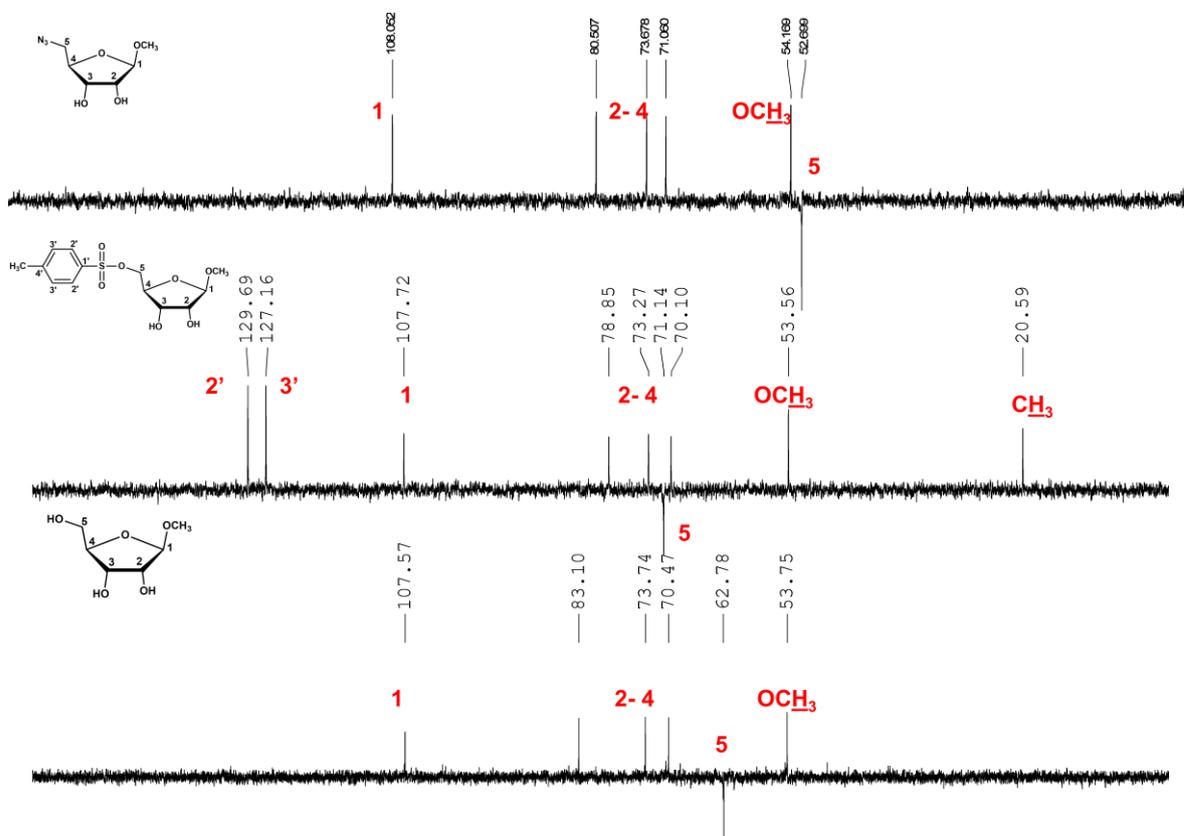


Tabela 8. Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **7**, **8** e **9** (200 MHz, DMSO- d_6).

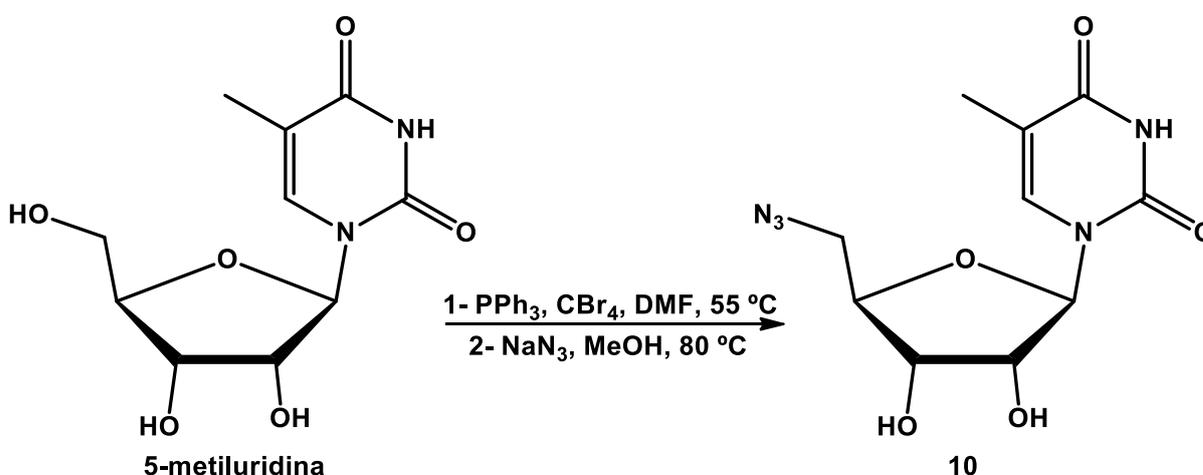
	7				8				9			
	$\delta\text{H}/$ ppm	M	<i>J/Hz</i>	$\delta\text{C-13}/$ ppm	$\delta\text{H}/$ ppm	M	<i>J/Hz</i>	$\delta\text{C-13}/$ ppm	$\delta\text{H}/$ ppm	M	<i>J/Hz</i>	$\delta\text{C-13}/$ ppm
1	4,62-4,56	m	-	107,6	4,6	sa	-	107,7	4,67	sa	-	108,1
2	3,87-3,62	m	-	83,1-70,5	4,2-3,7	m	-	78,8-70,1	3,90-3,16	m	-	80,5-71,1
3	4,62-4,56	m	-	83,1-70,5	4,2-3,7	m	-	78,8-70,1	3,90-3,16	m	-	80,5-71,1
4	3,56-3,46	m	-	83,1-70,5	4,2-3,7	m	-	78,8-70,1	3,90-3,16	m	-	80,5-71,1
5	3,87-3,62	m	-	62,8	4,2-3,7	m	-	71,1	3,90-3,16	m	-	52,7
<u>OCH</u>₃	3,22	s	-	53,7	3,1	s	-	53,6	3,35	s	-	54,2
1'	-	-	-	-	-	-	-	144,5	-	-	-	-
2'	-	-	-	-	7,8	d	8	129,7	-	-	-	-
3'	-	-	-	-	7,5	d	8	127,2	-	-	-	-
4'	-	-	-	-	-	-	-	131,7	-	-	-	-
<u>CH</u>₃	-	-	-	-	2,4	s	-	20,6	-	-	-	-

d: duplete; m: multiplete; sa: simpleto aparente; s: simpleto.

3.2.2 Azida orgânica derivada da 5-metiluridina.

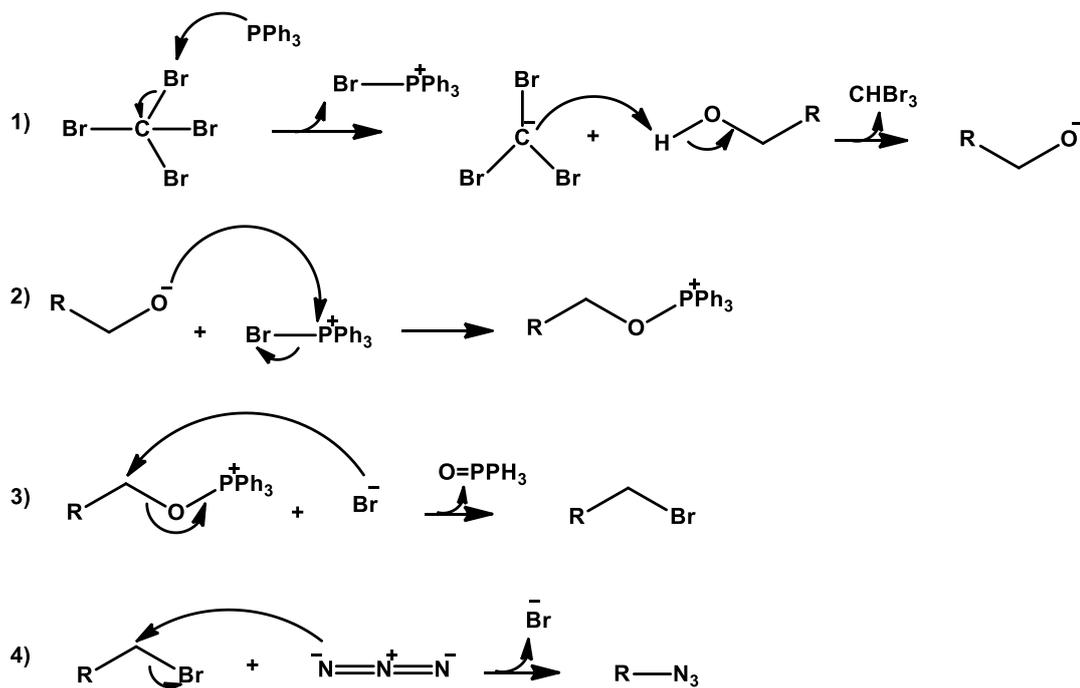
A azida orgânica derivada da 5-metiluridina **10** poderia ter sido sintetizada da mesma forma que a **9**. Entretanto, Yamamoto e colaboradores (1980) descreveram a síntese de 5'-azido-nucleosídeos em uma única etapa, utilizando trifenilfosfina, tetrabrometo de carbono e azida de sódio (Esquema 5).

Esquema 5. Síntese de azida orgânica **10** em uma única etapa.



O mecanismo envolvido nessa transformação é similar àquele da reação Mitsunobu. A primeira etapa consiste no ataque do par de elétrons livre do fósforo em um dos átomos de bromo do tetrabrometo de carbono, que libera o ânion do Br₃C⁻, que removerá o próton da hidroxila primária. A próxima etapa é extremamente eficiente já que o alcóxido formado se liga ao fósforo substituindo o átomo de bromo. Em seguida, o íon brometo desloca por S_N2 o óxido de trifenilfosfina, que é um ótimo grupo abandonador, formando um brometo primário. A última etapa consiste também em uma S_N2, com o grupo azido substituindo o átomo de bromo em C5 (Figura 35). Quando a 5-metiluridina foi submetida às condições descritas acima o derivado azido **10** foi obtido com 57% de rendimento.

Figura 35. Mecanismo proposto para a obtenção da azida orgânica **10**.



Como esperado, observa-se no espectro na região do infravermelho de **10** uma banda intensa em 2093 cm^{-1} , característica de azidas orgânicas (Figura 36). Os dados do espectro na região do infravermelho de **10** estão resumidos na Tabela 9.

Figura 36. Espectro na região do infravermelho de **10**.

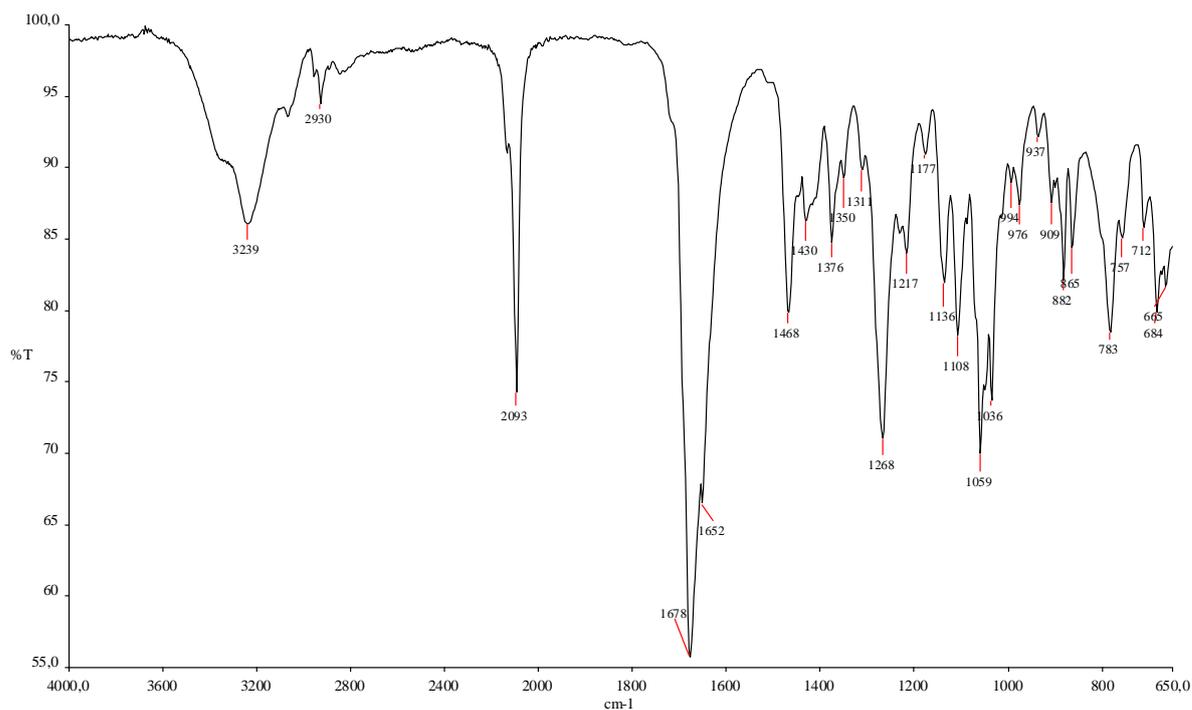


Tabela 9. Dados principais de espectros na região do infravermelho de **10**.

Tipo de Vibração	Número de onda / cm^{-1}
	10
Deformação axial de O-H	3239
Deformação axial de C-H de carbono sp^3	2930
Deformação axial de N_3	2093 e 1268
Deformação axial de C=O de imida e amida	1678 e 1642
Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar	1059 e 1036

O espectro de RMN de ^1H de **10** (200 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) é mostrado na Figura 37. Os subespectros DEPT 135 de **10** e do material de partida 5-metiluridina (200 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) são mostrados na Figura 38. Estes últimos mostram que C5' foi deslocado de 9,20 ppm, reflexo do maior efeito retirador de elétrons do grupo hidroxila em relação ao grupo azido. Os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **10** são mostrados na Tabela 10.

Figura 37. Espectro de RMN de ^1H de **10** (200 MHz, $\text{MeOH-}d_4$).

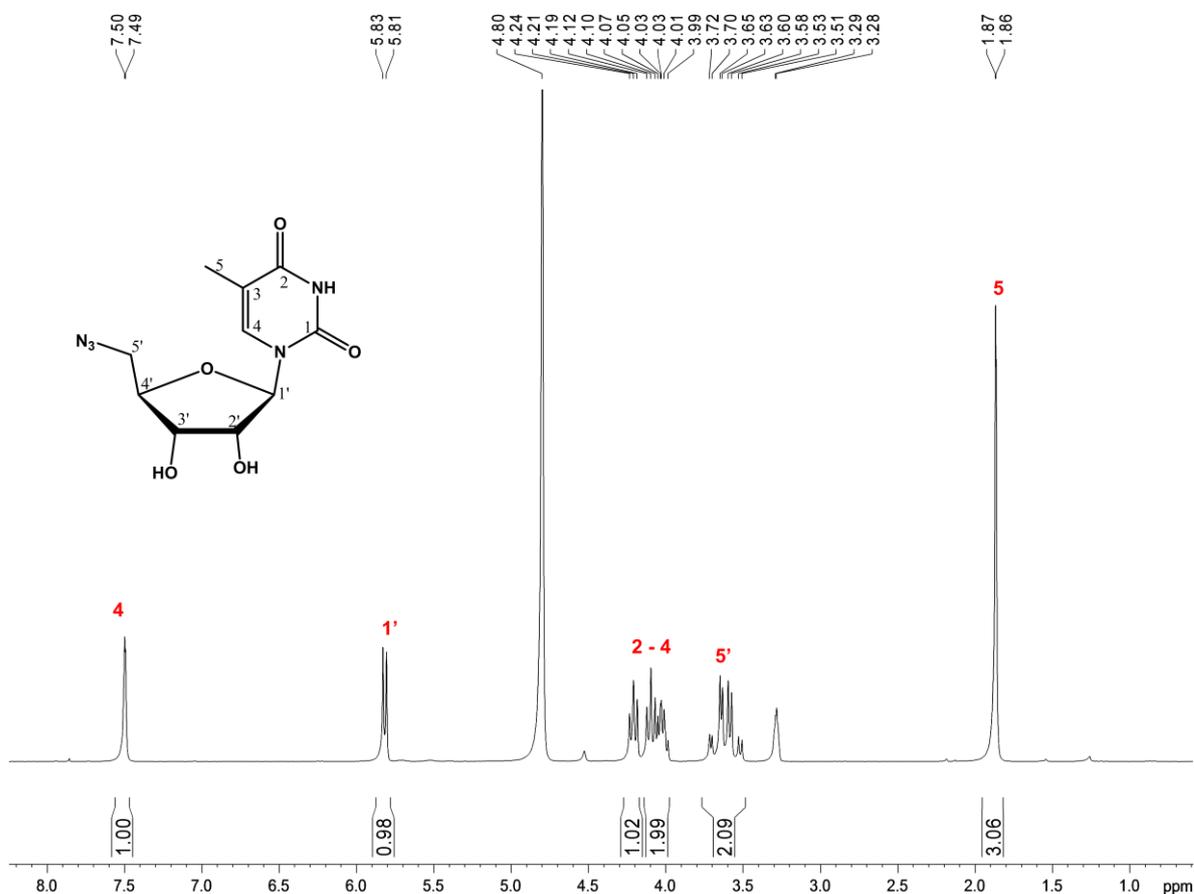


Figura 38. Subespectros DEPT 135 de 5-metiluridina e de **10** (200 MHz, MeOH-*d*₄).

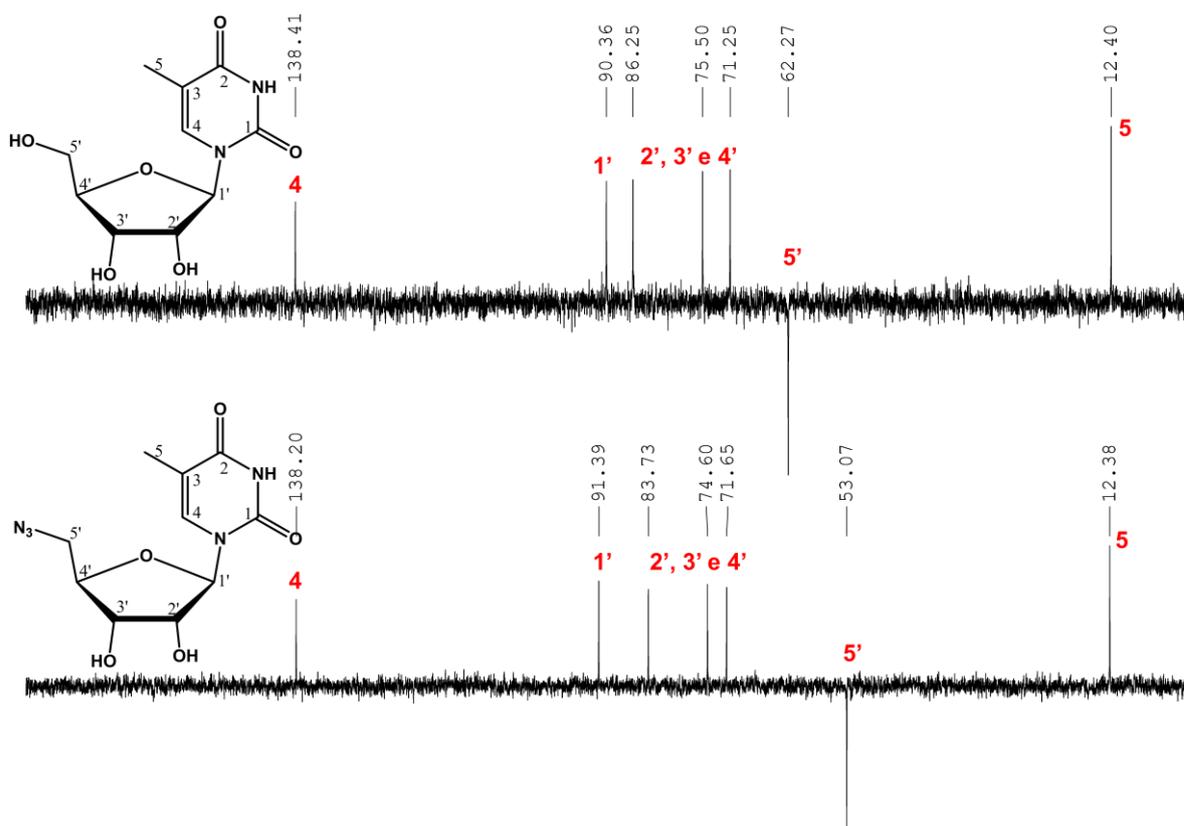


Tabela 10. Dados de RMN de ¹H e de ¹³C de **10** (200 MHz, MeOH-*d*₄).

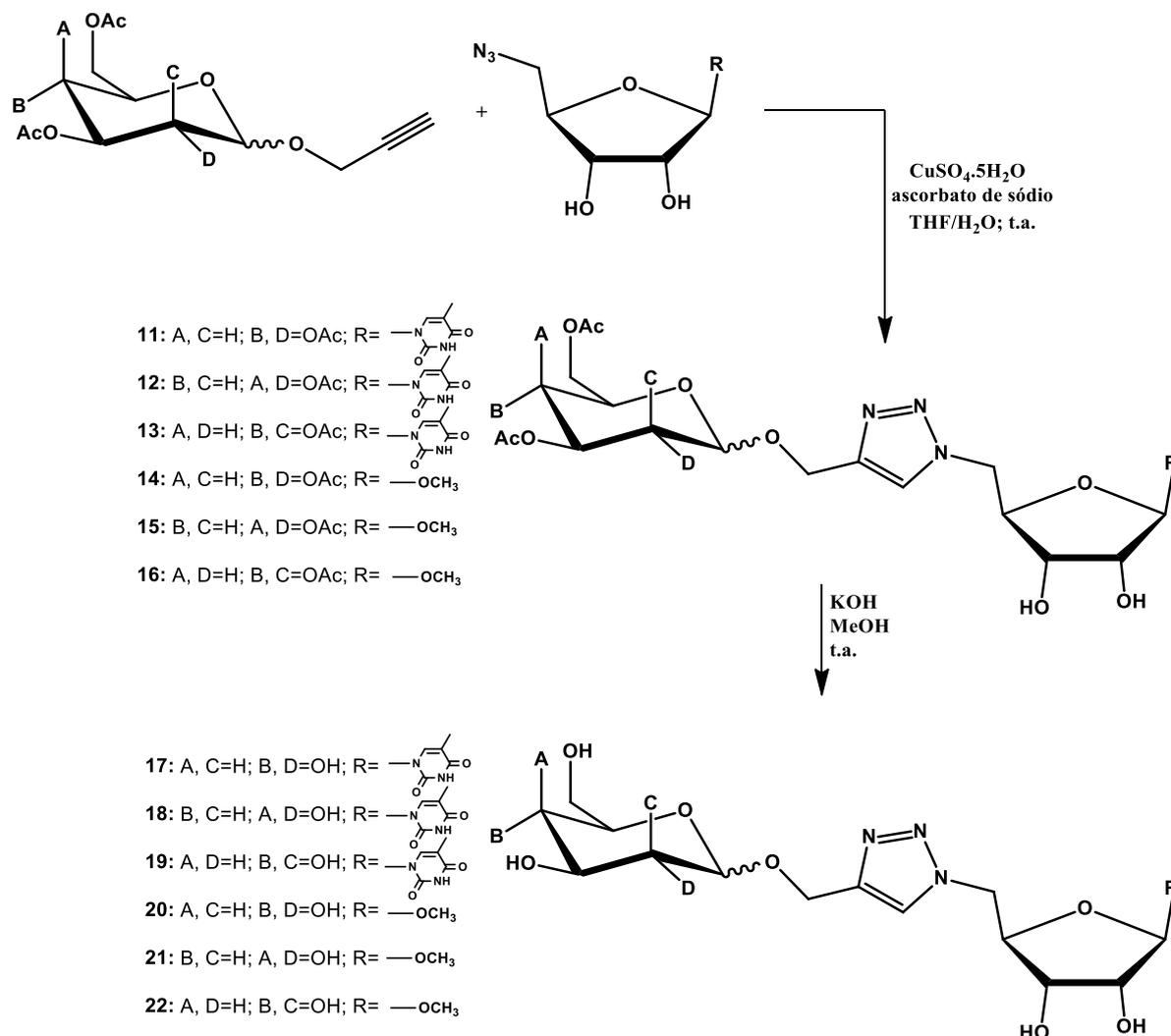
10				
	δ H/ppm	M	J/Hz	δ C-13/ppm
1'	5,82	d	4	91,4
2'	4,24-3,99	m	-	83,7-71,6
3'	4,24-3,99	m	-	83,7-71,6
4'	4,24-3,99	m	-	83,7-71,6
5a'	3,67	dd	4; 14	53,1
5b'	3,55	dd	4; 14	53,1
1	-	-	-	166,2
2	-	-	-	111,8
3	-	-	-	152,4
4	7,50	s	-	138,2
5	1,87	s	-	12,4

m: multipeto; dd: dupeto duplo; s: simpleto.

3.3 Cicloadição 1,3-dipolar: síntese e caracterização dos pseudodissacarídeos

Os pseudodissacarídeos acetilados e desacetilados foram sintetizados através da cicloadição 1,3-dipolar, segundo o Esquema 6.

Esquema 6. Síntese dos pseudodissacarídeos **11-16** e de seus derivados desacetilados **17-22**.



O mecanismo da cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre entre os alcinos terminais e as azidas orgânicas é mostrado na Figura 18. Inicialmente, ocorre a formação do acetilato de Cu(I) , a partir da complexação do cobre com os elétrons do alcino. Com a formação deste complexo, o pK_a do hidrogênio terminal do alcino que

era 25 reduz para 9,8, o que possibilita a sua desprotonação em meio aquoso seguido por uma nova complexação com um segundo átomo de Cu (I). A próxima etapa, consiste na coordenação do átomo de Cu(I) com a azida orgânica. Neste intermediário, o cobre possui um efeito sinérgico, pois torna o carbono β -vinilidênico do alcino mais nucleofílico e o nitrogênio terminal da azida mais eletrofílico, o que favorece a formação do metalociclo na etapa seguinte. Esta etapa, que é endotérmica e define a regioespecificidade da reação, possui energia de ativação de $15 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, que é menor que a energia de ativação para a reação não catalisada ($26 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). Isso explica o grande aumento da rapidez da reação quando comparada com o processo térmico de Huisgen (Tornøe, 2008). A contração do metalociclo provoca a saída de um Cu(I), seguida pela formação do triazolila de cobre, o qual, por protonólise, leva a formação do 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído (Worrell, 2013).

Considerando que as condições de CuAAC entre alcinos terminais e azidas orgânicas podem variar enormemente (Rostovtsev, 2002; Freitas, 2011), para estabelecer as condições que seriam utilizadas considerou-se o trabalho realizado por Ding e colaboradores (2008). Assim, utilizou-se como fonte de cobre $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e como agente redutor o ascorbato de sódio em um sistema de tetraidrofurano e água.

Ao realizar a reação pela primeira vez entre **10** e o alcino terminal **4**, observou-se que mesmo após horas de reação a azida orgânica **10** não foi totalmente consumida quando utilizavam-se quantidades equivalentes de **10** e **4**. Assim, optou-se por aumentar a quantidade do alcino terminal para 1,2 equivalentes. Entretanto, esse aumento acarretou na necessidade de utilizar separação cromatográfica na elaboração. Assim, o produto **11** foi isolado com 72% de rendimento e os demais **12-16** com 75%, 74%, 41%, 50% e 68% de rendimento, respectivamente.

3.3.1 Cicloadição 1,3-dipolar: caracterização dos pseudodissacarídeos acetilados **11-16**.

Observou-se que as bandas características dos materiais de partida não foram registradas no espectro na região do infravermelho de **11** (Figura 39). Tanto a banda de estiramento do grupo azido (2093 cm^{-1}) quanto as bandas características dos glicosídeos de propargila (3273 e 2119 cm^{-1}) deram lugar à banda de estiramento de C-H aromático, proveniente do anel triazólico, em 3073 cm^{-1} . Os dados dos espectros na região do infravermelho de **11-16** estão resumidos na Tabela 11.

O espectro de RMN de ^1H de **11** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) é mostrado na Figura 40 e o espectro de ^{13}C e o subespectro DEPT 135 são mostrados na Figura 41. As atribuições inequívocas dos hidrogênios bem como as de carbonos foram realizadas com o auxílio dos mapas de contorno COSY, HMQC e HMBC, incluindo expansões (A40-49).

Figura 39. Espectros na região do infravermelho de **10**, **4** e **11** (de baixo para cima).

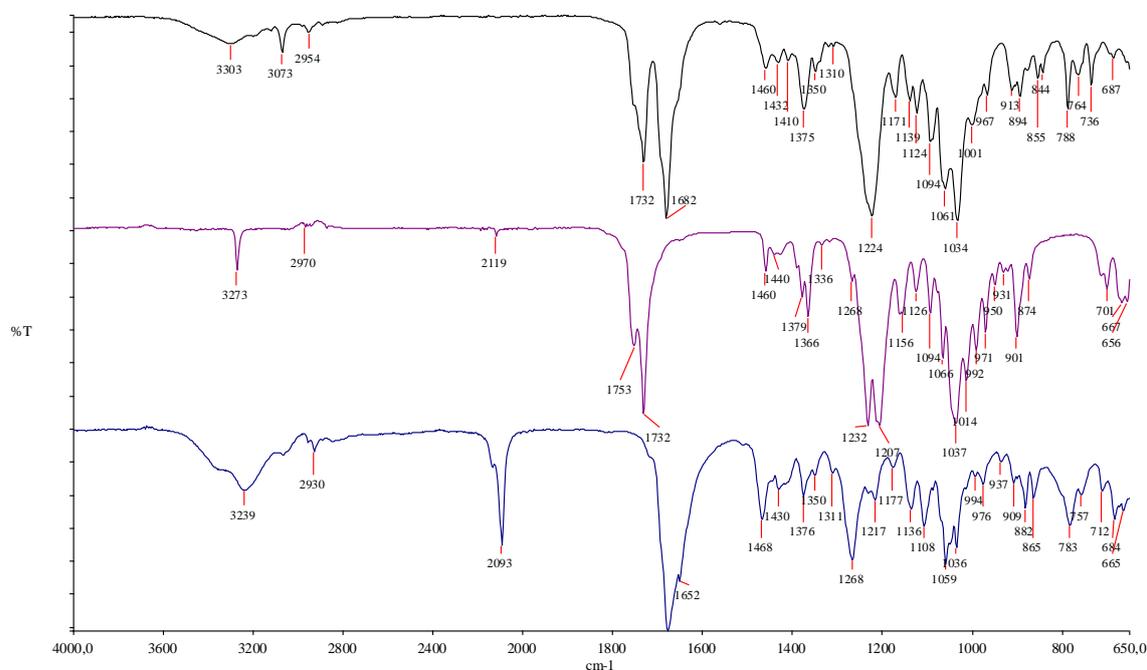


Tabela 11. Dados principais de espectros na região do infravermelho de 11-16.

Tipo de Vibração	Número de onda / cm^{-1}					
	11	12	13	14	15	16
Deformação axial de O-H	3303	3481	3404	3339	3339	3253
Deformação axial de C-H do anel triazólico	3073	-	-	3145	-	-
Deformação axial de C-H de carbono sp^3	2954	-	2927	2954, 2908	2935	2954
Deformação axial de C=O de éster	1732	1743	1741	1741, 1729	1742	1745, 1722
Deformação axial de C=O de amida/imida	1682	1690	1686	-	-	-
Deformação axial de C- (C=O)-O	1224	1219	1219	1224	1215	1220
Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar	1061, 1034	1043	1043	1043	1036	1049

Figura 40. Espectro de RMN de ^1H de 11 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

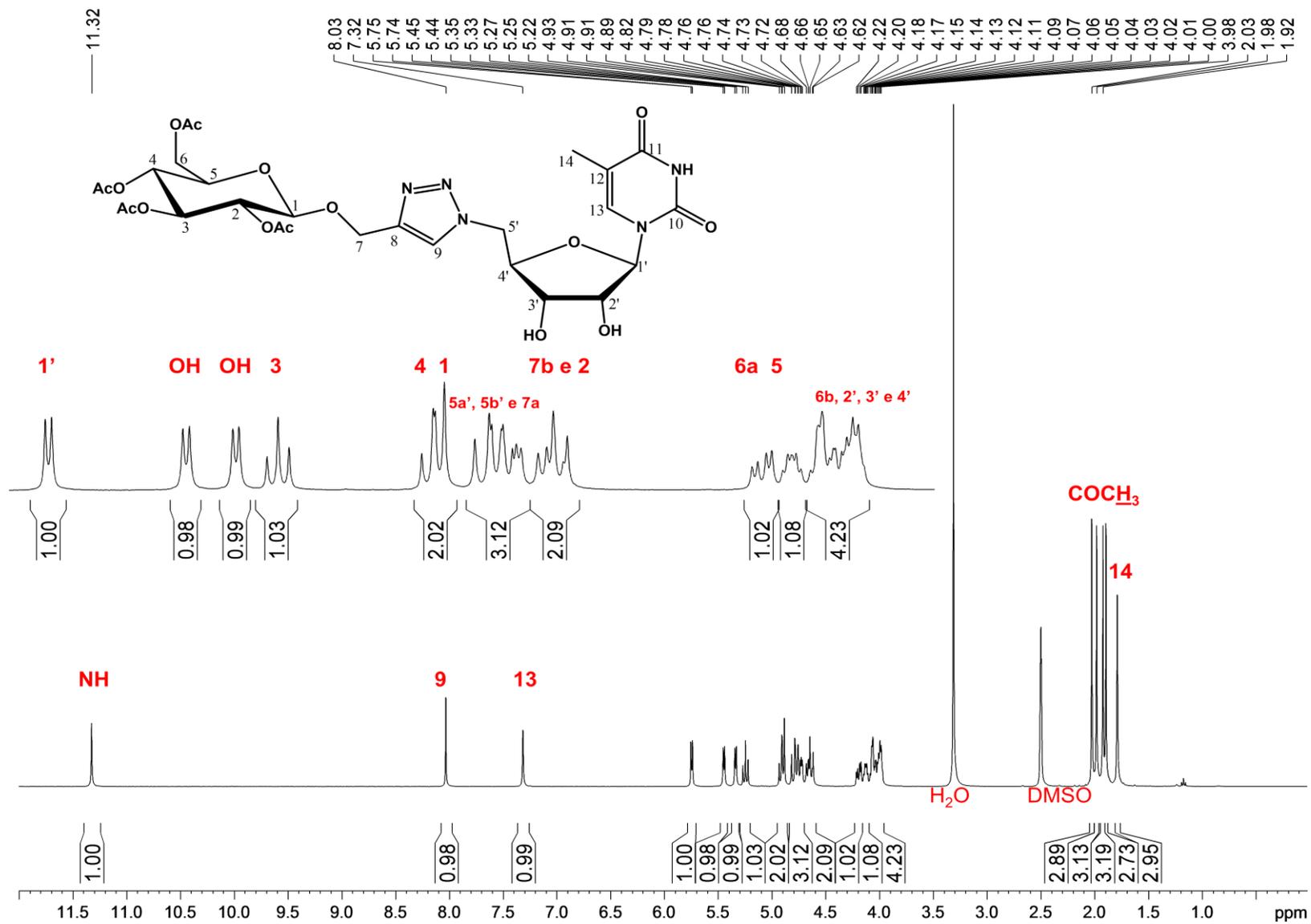
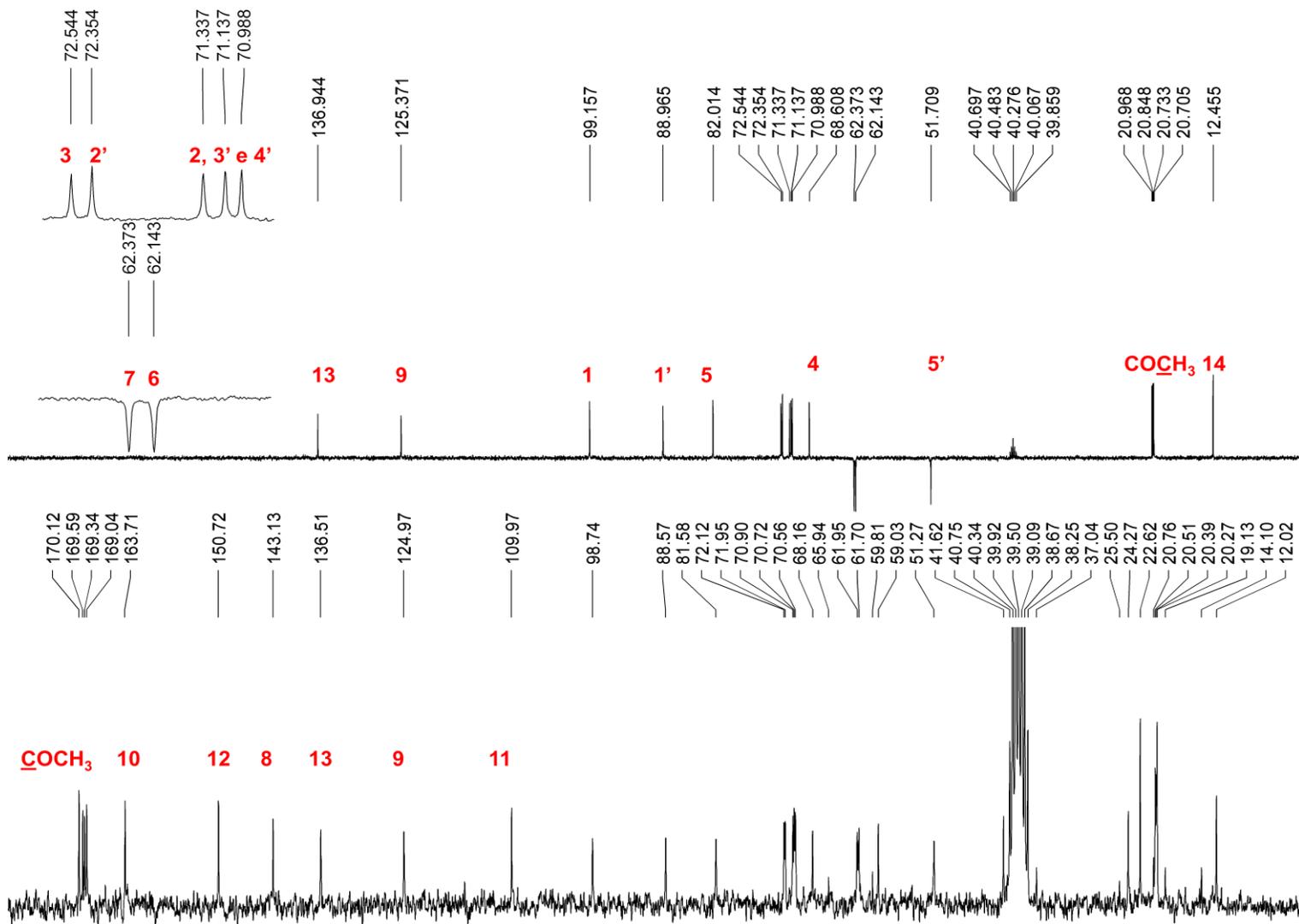


Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C de **11** (400 MHz, DMSO-d_6)

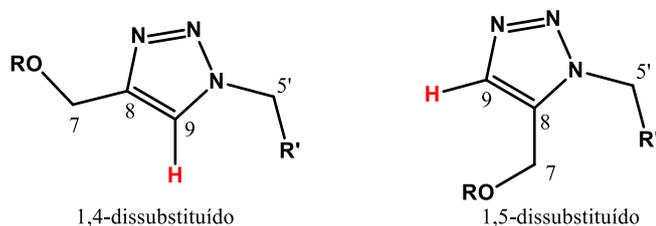


Os sinais característicos dos pseudodissacarídeos sintetizados são o hidrogênio triazólico 9 e os sinais dos dois carbonos do anel. O hidrogênio triazólico (aromático) apresenta-se como um simpleto em 8,03 ppm, compatível com sinais de hidrogênios aromáticos (6 a 8,5 ppm). Já no RMN de ^{13}C , os carbonos do núcleo triazólico apresentam-se em 143,13 e 124,97 ppm.

Segundo Rostovtsev (2002) e Meldal (2002), a cicloadição 1,3-dipolar utilizando sais de cobre como catalisadores é regioespecífica levando ao isômero 1,4-dissubstituído. Para comprovar o padrão de substituição 1,4 foram utilizados o mapa de contornos HMBC de **11**. Este experimento correlaciona átomos de carbono e prótons que são separados por duas, três ou, quando em sistema conjugados, quatro ligações.

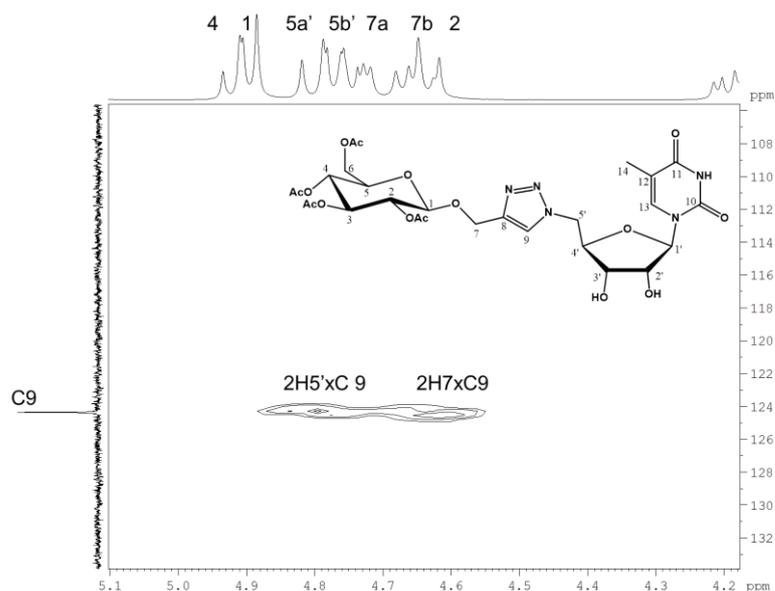
Assim, o mapa de contornos HMBC do regioisômero 1,4 mostraria duas correlações 4J de C9: uma com os dois H7 e outra com os dois H5' (Figura 42).

Figura 42. Possíveis padrões de substituição do anel triazólico em **11**.



A Figura 43 mostra a expansão do mapa de contornos HMBC evidenciando as correlações entre C9 e os prótons de C7 e de C5', concluindo-se assim que os pseudodissacarídeos sintetizados apresentam substituição 1,4 no anel triazólico.

Figura 43. Expansão do mapa de contorno HMBC de **11** (400 MHz, DMSO- d_6)



Os dados dos espectros de RMN de **11-16** estão nas tabelas 12 e 13. As correlações de **12** e **13** foram inferidas a partir dos dados de **11** (A40 - A49). Já as atribuições de **15** e **16** foram inferidas a partir do mapa de contornos COSY de **14** (A59).

3.3.2 Cicloadição 1,3-dipolar: síntese e caracterização dos pseudodissacarídeos desacetilados **17-22**

A desacetilação dos pseudodissacarídeos foi realizada segundo a técnica de transesterificação em meio alcalino. O mecanismo é mostrado na Figura 44.

Figura 44. Mecanismo para desacetilação dos pseudodissacarídeos.

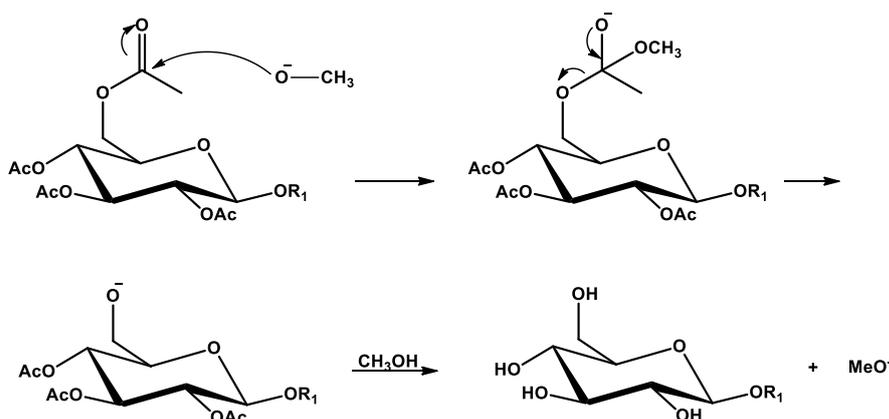


Tabela 12. Dados de RMN de 11-13 (400 MHz, DMSO-*d*₆)

	11				12				13			
	δ H/ppm	M	J/Hz	δ C-13/ppm	δ H/ppm	M	J/Hz	δ C-13/ppm	δ H/ppm	M	J/Hz	δ C-13/ppm
1	4,92	d	9,88	99,2	4,82-4,62	m	-	98,6	5,01	sa	-	95,4
2	4,82-4,62	m	-	71,3-70,9	4,92	dd	8; 10,2	71,3-66,8	5,13-5,06	m	-	71,4-64,8
3	5,25	ta	9,56	72,5	5,26	da	3,16	71,3-66,8	5,13-5,06	m	-	71,4-64,8
4	4,89	dd	9,88; 10,82	68,6	5,15	dd	3,52; 10,3	71,3-66,8	5,13-5,06	m	-	71,464,8
5	4,15-3,98	m	-	82,0	4,15-3,97	m	-	80,9	4,18-3,98	m	-	80,94
6a	4,19	dd	4,88; 12,24	62,1	4,21	ta	6,36	60,70	4,18-3,98	m	-	59,33
6b	4,15-3,98	m	-	62,1	4,15-3,97	m	-	60,70	4,18-3,98	m	-	59,33
7	4,82-4,62	m	-	62,4	4,82-4,62	m	-	61,3	4,78-4,61	-	-	61,3
8	-	-	-	143,1	-	-	-	142,6	-	-	-	142,12
9	8,03	s	-	125,4	8,02	s	-	124,3	8,17	s	-	124,78
1'	5,75	d	5,48	88,9	5,75	d	5,52	87,9	5,76	d	5,44	87,92
2'	4,15-3,98	m	-	72,3	4,15-3,97	m	-	71,3-66,8	4,18-3,98	m	-	71,4-64,8
3'	4,15-3,98	m	-	71,3-70,9	4,15-3,97	m	-	71,3-66,8	4,18-3,98	m	-	71,4-64,8
4'	4,15-3,98	m	-	71,3-70,9	4,15-3,97	m	-	71,3-66,8		m	-	71,4-64,8
5'	4,82-4,62	m	-	51,7	4,82-4,62	m	-	50,7	4,78-4,61	-	-	50,68
10	-	-	-	163,7	-	-	-	150,1	-	-	-	163,1
11	-	-	-	109,9	-	-	-	109,3	-	-	-	109,3
12	-	-	-	150,7	-	-	-	150,1	-	-	-	150,1
13	7,32	s	-	136,9	7,32	s	-	135,9	7,31	s	-	135,9
14	1,79	s	-	12,4	1,79	s	-	11,4	1,79	s	-	11,4
COCH₃	2,03-1,89	s	-	20,9-20,7	2,11-1,90	s	-	19,9-19,8	2,10-1,92	s	-	20,0-19,8
COCH₃	-	-	-	170,1-169,0	-	-	-	169,4-168,5	-	-	-	169,5-169,0

d: duplete; dd: duplete duplo; m: multiplete; s: simpleto; sa: simpleto aparente; ta: tripleto aparente.

Tabela 13. Dados de RMN de **14** (400 MHz, DMSO-*d*₆), **15** (200 MHz, DMSO-*d*₆) e **16** (400 MHz, DMSO-*d*₆)

	14				15				16			
	δ H/ppm	M	J/Hz	δ C-13/ppm	δ H/ppm	M	J/Hz	δ C-13/ppm	δ H/ppm	M	J/Hz	δ C-13/ppm
1	4,94-4,89	m	-	107,9	4,98-4,62	m	-	107,9	4,99	sa	-	107,9
2	4,82-4,61	m	-	73,7-67,6	4,98-4,62	m	-	73,5-66,8	5,16-5,07	m	-	73,5-64,8
3	5,25	ta	9,56	73,7-67,6	5,26	m	-	73,5-66,8	5,16-5,07	m	-	73,5-64,8
4	4,94-4,89	m	-	73,7-67,6	5,20-5,13	m	-	73,5-66,8	5,16-5,07	m	-	73,5-64,8
5	4,02-3,98	m	-	79,8	4,22-4,06	m	-	79,8	4,01-3,97	m	-	79,7
6a	4,36	dd	7,36; 14,25	61,1	4,36	dd	7,28; 14,26	60,8	4,39	dd	6,87; 14,55	59,3
6b	4,20	dd	4,92; 14,25	61,1	4,22-4,06	m	-	60,8	4,17	dd	5,26; 14,55	59,3
7	4,82-4,61	m	-	61,4	4,98-4,62	m	-	61,3	4,75-4,62	m	-	61,3
8	-	-	-	142,2	-	-	-	142,4	-	-	-	141,8
9	8,02	s	-	124,4	8,02	s	-	124,4	8,14	s	-	124,9
1'	4,11-4,05	m	-	98,1	4,22-4,06	m	-	98,6	4,19-4,05	m	-	95,3
2'	3,93-3,70	m	-	73,7-67,6	3,95-3,72	m	-	73,5-66,8	3,90-3,69	m	-	73,48-64,8
3'	3,93-3,70	m	-	73,7-67,6	3,95-3,72	m	-	73,5-66,8	3,90-3,69	m	-	73,48-64,8
4'	4,11-4,05	m	-	73,7-67,6	4,22-4,06	m	-	73,5-66,8	4,19-4,05	m	-	73,48-64,8
5'	4,82-4,61	m	-	52,1	4,98-4,62	m	-	52,2	4,75-4,62	m	-	51,9
OCH₃	3,18	s	-	53,9	3,18	s	-	54,0	3,28	s	-	54,0
COCH₃	2,03-1,92	s	-	19,9-19,7	2,11-1,90	s	-	19,9	2,10-1,92	m	-	20,0-19,8
COCH₃	-	-	-	169,5- 168,5	-	-	-	169,5- 168,7	-	-	-	169,5- 168,9

d: dupletto; dd: dupletto duplo; m: multipletto; s: simpleto; sa: simpleto aparente; ta: tripleto aparente.

Na desacetilação dos pseudodissacarídeos derivados da 5-metiluridina, a reação é praticamente instantânea, formando um precipitado branco. Entretanto, esse precipitado provou-se de difícil filtração, com rendimentos muito baixos. Assim, a elaboração foi realizada neutralizando o meio reagente com resina ácida Amberlite® IR120 e subsequente filtração e remoção do solvente. Assim, os produtos finais foram obtidos em rendimentos satisfatórios de 83%, 87% e 78,5% para **17**, **18** e **19**, respectivamente.

Com relação a desacetilação dos pseudodissacarídeos derivados da D-ribose, não observou-se a formação instantânea de precipitados e as reações foram monitoradas por CCD. Os produtos **20**, **21** e **22** foram obtidos com rendimento de 65%, 67% e 64%, respectivamente.

No espectro na região do infravermelho de **17**, não se observa mais a banda referente às carbonilas de éster (1732 cm^{-1}), mas ainda se observa a banda referente às carbonila do núcleo timidínico (1686 cm^{-1}) (Figura 45). As informações referentes aos espectros na região do infravermelho de **17-22** estão reunidas na Tabela 14.

Figura 45. Espectro na região do infravermelho de **17**.

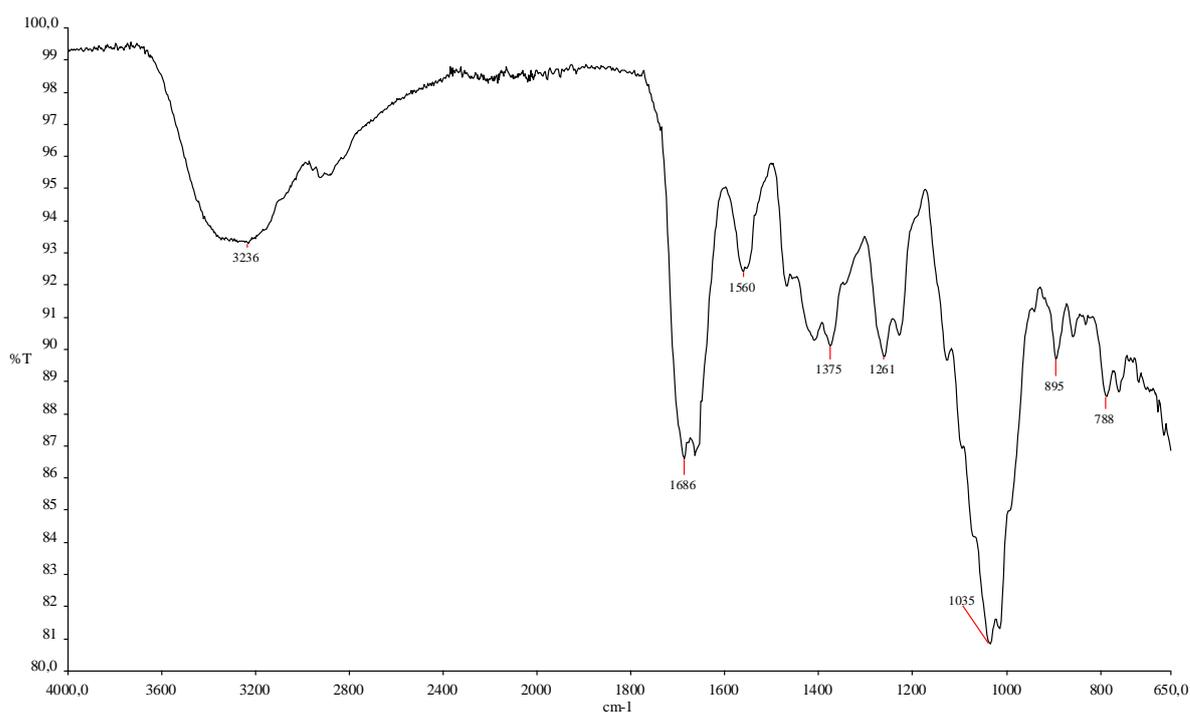


Tabela 14. Dados principais de espectros na região do infravermelho de **17-22**.

Tipo de Vibração	Número de onda / cm ⁻¹					
	17	18	19	20	21	22
Deformação axial de O-H	3236	3315	3287	3338	3348	3338
Deformação axial de C-H do anel triazólico	-	-	-	-	-	-
Deformação axial de C-H de carbono sp ³	-	2927	2927	2921	2928	2929
Deformação axial de C=O de amida/imida	1686	1662	1686	-	-	-
Deformação axial de C-(C=O)-O	1261	1265	1264	1229	1230	1230
Deformação axial de O-C-C e C-O-C de açúcar	1035	1041	1047	1018	1026	1022

Nas Figuras 46 e 473 são apresentados os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C de **19**. Como esperado, não se observa mais os sinais dos grupos acetila (em torno de 2 ppm no espectro de RMN de ¹H e de 169 ppm e 19 ppm no espectro de RMN de ¹³C). Foi observado que todos os derivados desacetilados apresentaram-se características higroscópicas e assim pode se observar uma quantidade significativa de H₂O (em torno de 3,3 ppm) nos espectros de ¹H.

Figura 46. Espectro de RMN de ^1H de **19** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

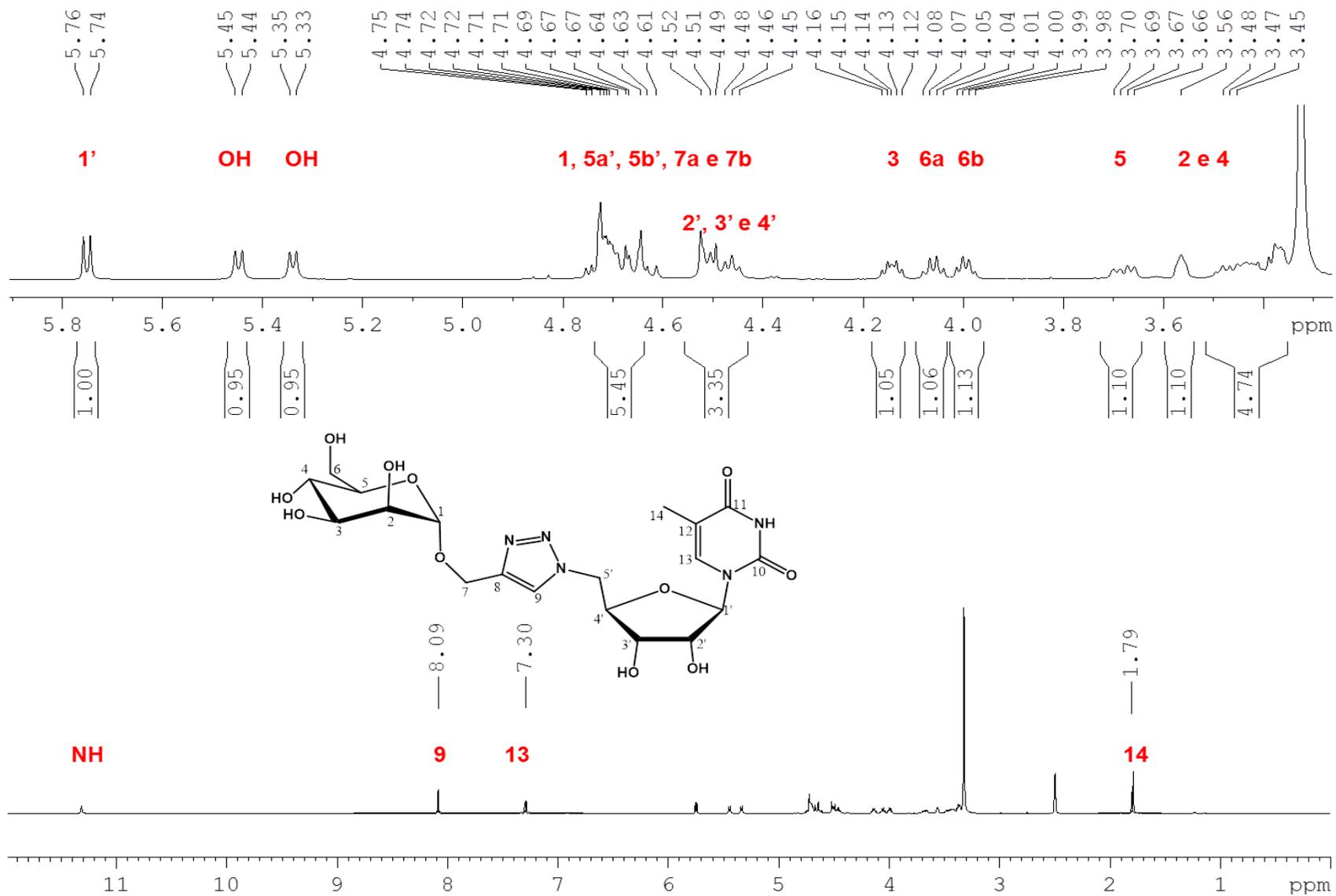


Figura 47. Espectro de RMN de ^{13}C de **19** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

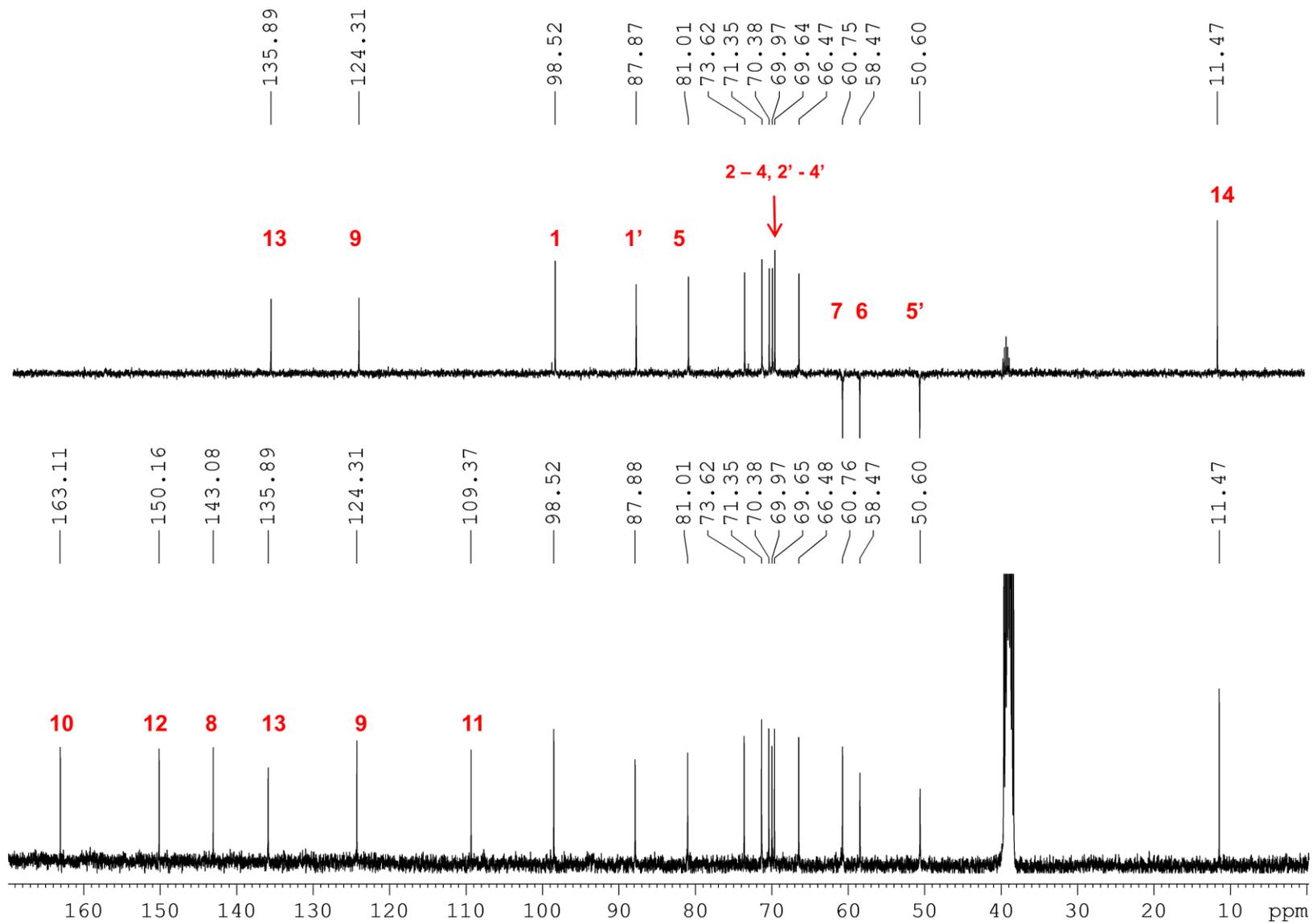


Tabela 15. Dados de RMN de 17-19 (400 MHz, DMSO-d₆)

	17				18				19			
	δ H/ppm	M	J/Hz	δ C-13/ppm	δ H/ppm	M	J/Hz	δ C-13/ppm	δ H/ppm	M	J/Hz	δ C-13/ppm
1	4,25	d	7,76	101,6	4,19	d	7,28	102,2	4,75-4,61	m	-	98,5
2	2,97	ta	8,2	76,5-69,6	3,63-3,24	m	-	74,8-67,6	3,70-3,66	m	-	73,2-66,5
3	3,04	ta	8,84	76,5-69,6	3,63-3,24	m	-	74,8-67,6	3,70-3,66	m	-	73,6-66,5
4	3,70-3,10	m	-	76,5-69,6	3,63-3,24	m	-	74,8-67,6	4,16-4,12	m	-	73,6-66,5
5	3,70-3,10	m	-	81,1	3,63-3,24	m	-	81,1	3,70-3,66	m	-	81,0
6a	3,70-3,10	m	-	60,6	3,63-3,24	m	-	59,9	4,06	dd	5,44; 10,99	58,5
6b	3,70-3,10	m	-	60,6	3,63-3,24	m	-	59,9	3,99	dd	4,96; 10,99	58,5
7	4,65-4,61	m	-	60,9	4,66-4,60	m	-	60,7	4,75-4,61	m	-	60,7
8	-	-	-	143,4	-	-	-	143,4	-	-	-	143,1
9	8,10	s	-	124,4	8,09	s	-	124,4	8,09	s	-	124,
1'	5,74	d	5,56	87,9	5,74	d	5,56	87,9	5,75	d	5,56	87,9
2'	4,02	ta	5,56	76,5-69,6	4,03	ta	5,56	74,8-67,6	4,52-4,45	m	-	73,6-66,5
3'	3,97	ta	4,6	76,5-69,6	3,98	ta	4,6	74,8-67,6	4,52-4,45	m	-	73,6-66,5
4'	4,15-4,11	m	-	76,5-69,6	4,14-4,01	m	-	74,8-67,6	4,52-4,45	m	-	73,6-66,5
5a'	4,85	da	13,16	50,7	5,82	da	13,12	50,7	4,75-4,61	m	-	50,6
5b'	4,72	dd	4,36; 13,36	50,7	4,72	dd	4,4; 13,32	50,7	4,75-4,61	m	-	50,6
10	-	-	-	163,2	-	-	-	163,2	-	-	-	163,1
11	-	-	-	109,4	-	-	-	109,4	-	-	-	109,4
12	-	-	-	150,2	-	-	-	150,2	-	-	-	150,2
13	7,32	s	-	135,9	7,32	s	-	135,9	7,30	s	-	135,9
14	1,79	s	-	11,5	1,79	s	-	11,5	1,79	s	-	11,5

d: duplete; dd: duplete duplo; da: duplete aparente; m: multiplete; s: simpleto; ta: tripleto aparente.

Tabela 16. Dados de RMN de 20-22 (200 MHz, DMSO-*d*₆)

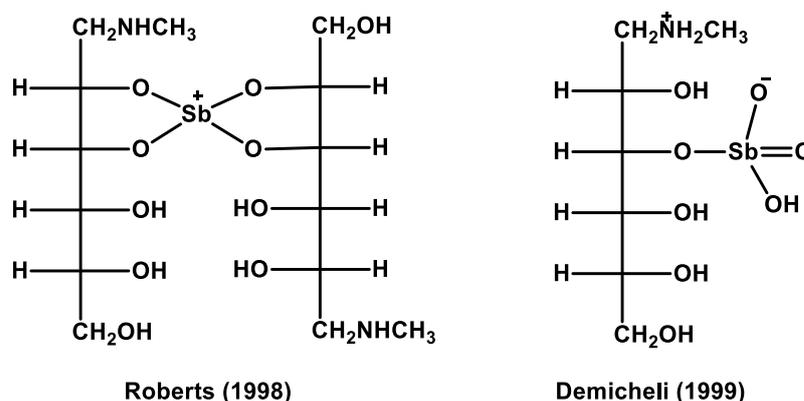
	20				21				22			
	δ H/ppm	M	J/Hz	δ C-13/ppm	δ H/ppm	M	J/Hz	δ C-13/ppm	δ H/ppm	M	J/Hz	δ C-13/ppm
1	5,15-4,60	m	-	107,9	4,95-4,27	m	-	107,9	5,17-5,12	m	-	107,9
2	5,15-4,60	m	-	76,5-69,7	4,95-4,27	m	-	74,9-67,7	4,73-4,31	m	-	73,7-66,5
3	5,15-4,60	m	-	76,5-69,7	4,95-4,27	m	-	74,9-67,7	5,17-5,12	m	-	73,7-66,5
4	5,15-4,60	m	-	76,5-69,7	4,95-4,27	m	-	74,9-67,7	4,73-4,31	m	-	73,7-66,5
5	4,06	m	-	79,9	4,95-4,27	m	-	79,9	4,73-4,31	m	-	79,8
6a	4,37	da	7,49	60,7	4,95-4,27	m	-	60,1	4,73-4,31	m	-	58,5
6b	4,25	da	7,52	60,7	4,95-4,27	m	-	60,1	4,73-4,31	m	-	58,5
7	5,15-4,60	m	-	60,9	4,95-4,27	m	-	60,9	4,73-4,31	m	-	60,82
8	-	-	-	143,1	-	-	-	143,3	-	-	-	142,8
9	8,07	s	-	124,5	8,06	s	-	124,4	8,04	s	-	124,4
1'	3,91-3,67	m	-	101,6	3,73-3,51	m	-	102,2	4,73-4,31	m	-	98,5
2'	3,91-3,67	m	-	76,5-69,7	3,73-3,51	m	-	74,9-67,7	4,10-4,06	m	-	73,7-66,5
3'	3,91-3,67	m	-	76,5-69,7	3,73-3,51	m	-	74,9-67,7	3,91-3,88	m	-	73,7-66,5
4'	3,91-3,67	m	-	76,5-69,7	3,73-3,51	m	-	74,9-67,7	4,73-4,31	m	-	73,7-66,5
5'	5,15-4,60	m	-	52,35	4,95-4,27	m	-	52,4	4,73-4,31	m	-	52,0
OCH ₃	3,20	s	-	54,1	3,20	s	-	54,1	3,18	s	-	54,1

da: duplete aparente; m: multiplete; s: simpleto.

3.4 Síntese dos complexos de antimônio

Estudos de caracterização do complexo antimoniato de meglumina (Figura 4) foram realizados tanto por Roberts e colaboradores (1998) quanto por Demicheli e colaboradores (1999). Ainda hoje, restam dúvidas sobre a estrutura exata desse fármaco. Roberts e colaboradores (1998) propõe que o fármaco, na verdade, é uma mistura de complexos, sendo o mais abundante o complexo cuja estrutura é mostrada na Figura 48. Já Demicheli e colaboradores (1999), sugerem outra estrutura. Entretanto, em ambos os estudos, se propõe que o antimônio se liga somente às hidroxilas do carboidrato para formar o complexo.

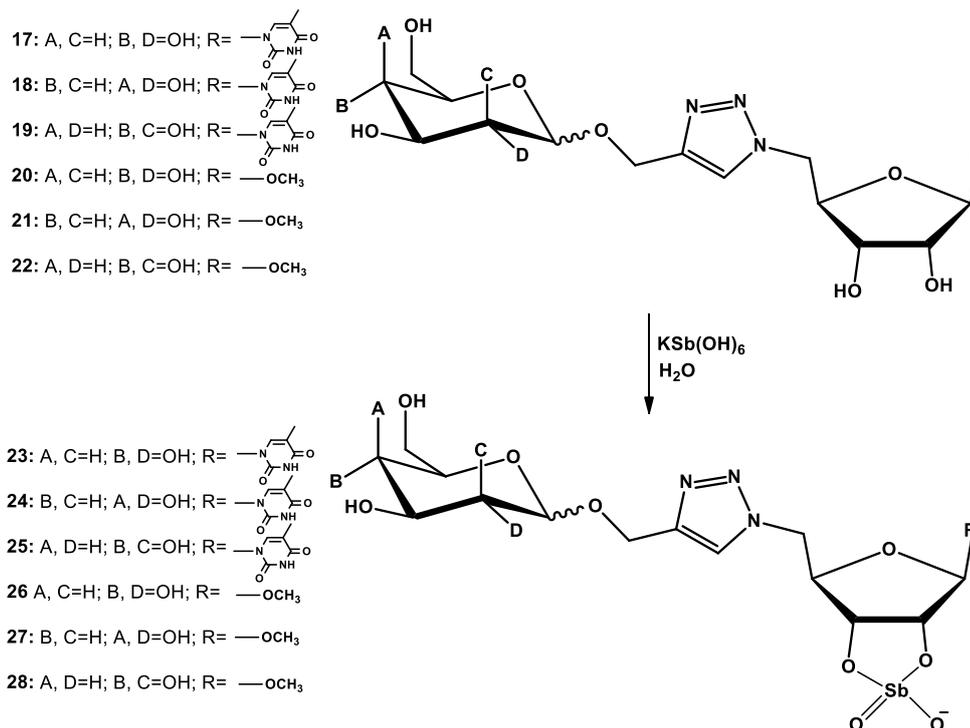
Figura 48. Estruturas propostas para o complexo antimoniato de meglumina.



Ainda, complexos de antimônio de nucleosídeos de adenina já foram sintetizados e caracterizados por Demicheli e colaboradores (2002). Nestes complexos, acredita-se que o antimônio esteja ligado à hidroxila de C2' (o complexo não é formado entre o antimônio e a desoxiadenosina, entre outras evidências). Ainda, este mesmo estudo mostrou que o antimônio somente se liga à parte ribosídica dos nucleosídeos.

Com base nessas evidências, a síntese dos complexos entre o antimônio e os pseudodissacarídeos desacetilados foi proposta com base no Esquema 7.

Esquema 7. Síntese dos complexos de antimônio **23-28**.



Tendo em vista que são ligantes e complexos inéditos, preferiu-se começar com um estudo de condições de reação entre o antimônio e o material de partida 5-metiluridina, para estabelecer as condições adequadas para a síntese dos complexos com os pseudodissacarídeos desacetilados.

Na Tabela 17 são mostradas as condições usadas para a síntese do complexo entre o antimônio e a 5-metiluridina. As condições 1 e 2 foram realizadas em D₂O para uma maior comodidade para a realização das análises de RMN. Utilizou-se 3 eq. de antimoniato na condição 3 para garantir que todo o ligante fosse complexado. Em contrapartida, foi utilizado apenas 0,5 eq. na condição 4 para que fosse verificada a formação de complexos com diferentes proporções de ligantes ligados ao antimoniato. Nas figuras 49, 50 e 51 são apresentados os espectros de RMN de ¹H obtidos.

Tabela 17. Condições de reação para a síntese de complexo entre o antimônio e a 5-metiluridina.

Condição	5-metiluridina / g	KSb(OH) ₆ / eq.	Solvente	Tempo / h	Temperatura / °C
1*	0,0013	1	D ₂ O	18	50
2	0,05	1	D ₂ O	48	50
3	0,100	2	H ₂ O	18	50
4	0,100	0,5	H ₂ O	18	50

*reação em tubo de RMN.

Figura 49. Espectros de RMN de ^1H de 5-metiluridina e de condição 1 (400 MHz, D_2O)

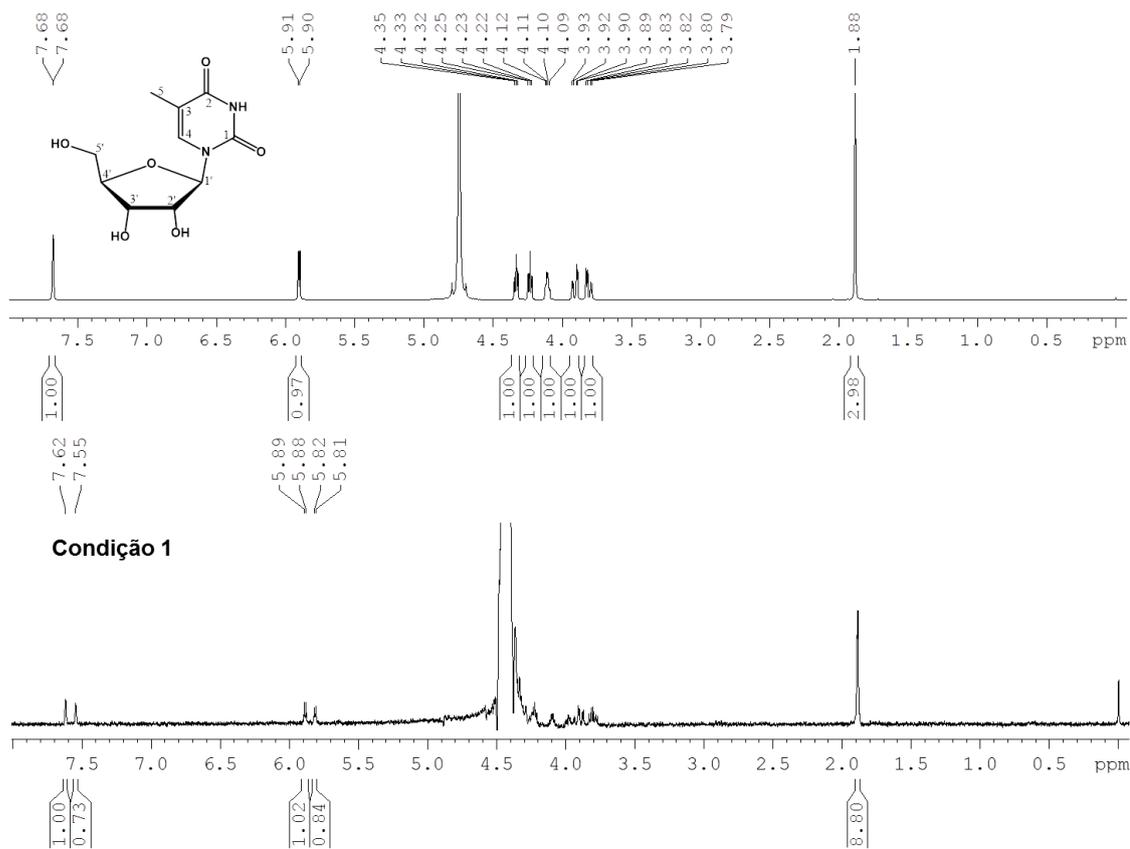


Figura 50. Espectros de RMN de ^1H das condições 2 (400 MHz, D_2O) e 3 (200 MHz, D_2O).

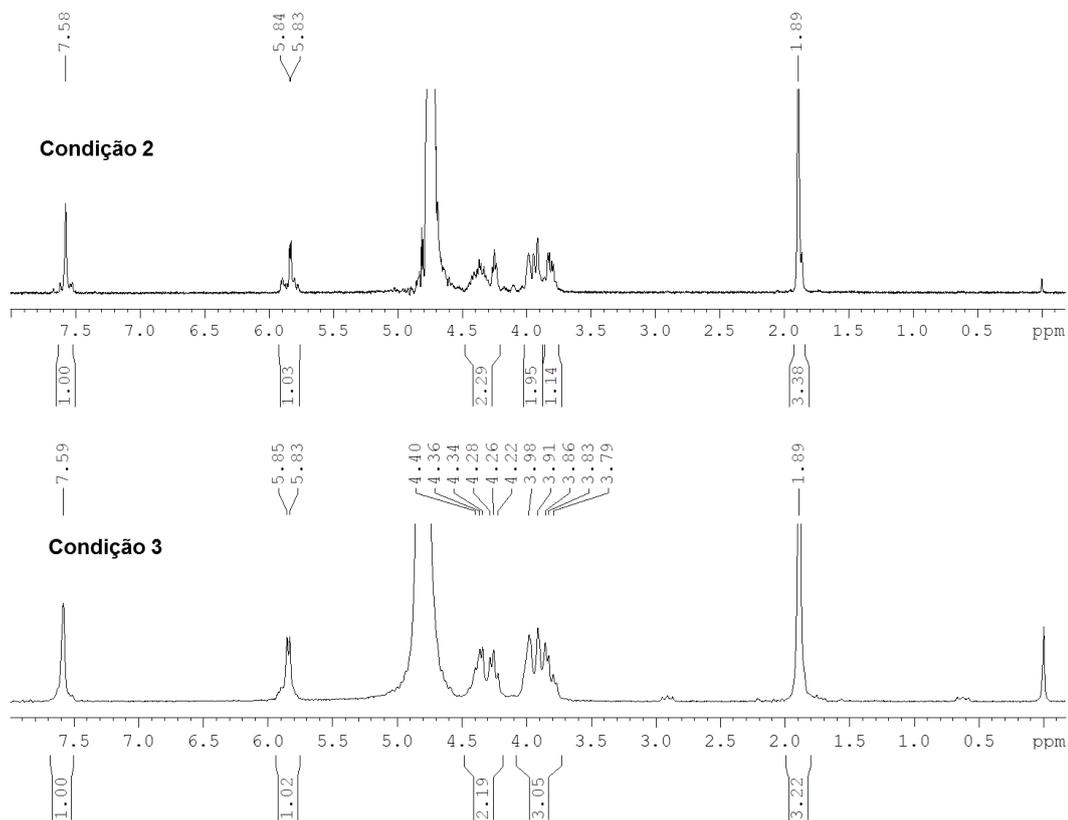
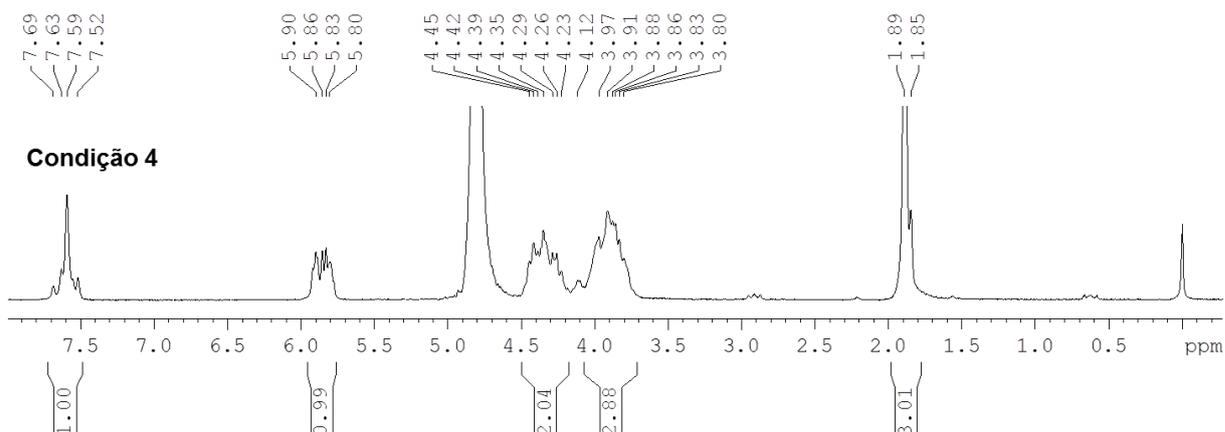


Figura 51. Espectros de RMN de ^1H da condição 4 (200 MHz, D_2O).



No espectro de RMN de ^1H da 5-metiluridina, o H1' foi registrado como um duplete em 5,91 ppm. Nas condições de reação de 1, que foi realizada em um tubo de RMN, foram registrados dois dupletos diferentes, ambos mais blindados que o H1' do material de partida. Nas condições 2 e 3, um produto majoritário foi formado (produtos secundários podem ser observados nos espectros). Na condição 4, pode-se observar mais de um produto majoritário.

Tendo em vista essas condições, a condição 3 parece ser a melhor. Entretanto, é a menos viável em termos de controlar a quantidade de antimônio livre na elaboração e purificação. A partir desses dados preliminares, procedeu-se à complexação do ligante **11** ao antimônio, em proporções equivalentes em D_2O .

O espectro de ^1H de **11** em D_2O é mostrado na Figura 52. Em seguida, na Figura 53, são mostrados os espectros de ^1H após 30, 90 e 150 minutos de reação, respectivamente.

Após 30 minutos de reação, pode se observar o produto se formando pelos sinais dos hidrogênios olefínicos H9 e H13. Após 90 minutos, pode-se observar um produto majoritário. Os sinais de H9 e H13 se tornaram mais desblindados cerca de 0,04 ppm e o sinal de H1', que antes era um duplete, se tornou um simpleto aparente 0,02 ppm mais blindado.

Figura 52. Espectro de RMN de ^1H de **11** (200 MHz, D_2O).

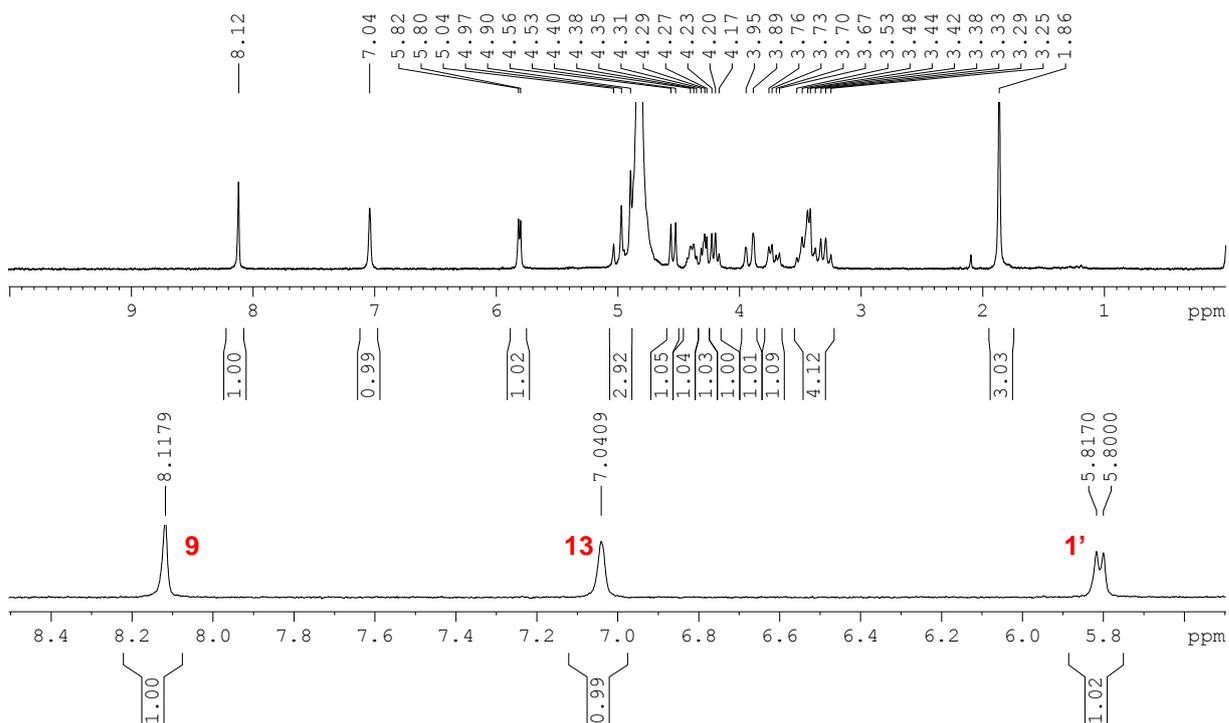
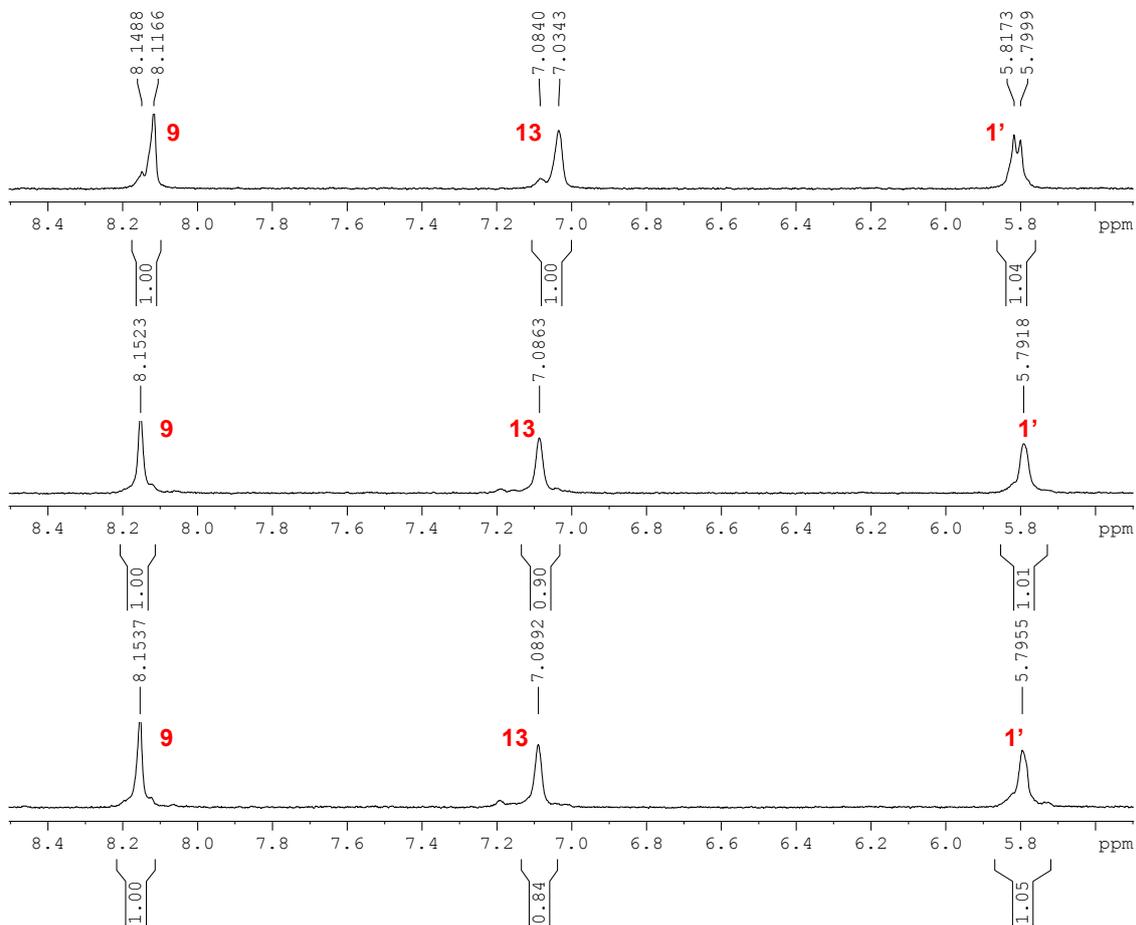


Figura 53. Espectros de RMN de ^1H de **11** após 30, 90 e 150 minutos de reação (200 MHz, D_2O).



Assim, após esses experimentos preliminares, decidiu-se por sintetizar os complexos utilizando quantidades equivalentes dos ligantes e do antimoniato, em H₂O. A síntese dos complexos será efetuada oportunamente.

4 CONCLUSÃO

Neste trabalho, doze pseudodissacarídeos triazólicos inéditos (**11-22**) foram planejados e sintetizados. Estes compostos foram planejados tendo em vista o direcionamento de moléculas contendo os carboidratos D-glicose, D-galactose e D-manose para macrófagos infectados com parasitas do gênero *Leishmania* e tendo em vista a formação de complexos de antimônio com o núcleo ribosídico de nucleosídeos.

A síntese convergente dos pseudodissacarídeos foi dividida em três partes: síntese dos glicosídeos de propargila, síntese das azidas orgânicas e cicloadição 1,3 dipolar.

Os glicosídeos de propargila **4 a 6** provaram ser bastante interessantes, já que apresentam um comportamento magnético atípico em clorofórmio deuterado. A síntese do ribosídeo de metila **7**, cuja técnica previa uma mistura de anômeros, também provou ser bastante interessante já que o anômero β foi isolado e caracterizado (não há relatos prévios de caracterização desse anômero na literatura).

Como esperado, a cicloadição 1,3 dipolar provou-se ser uma reação robusta, sendo sua realização possível com diferentes glicosídeos. Os pseudodissacarídeos inéditos foram obtidos com rendimentos bons e satisfatórios (41% a 75%). Os pseudodissacarídeos também se mostraram estáveis frente à condição fortemente básica da reação de desacetilação, confirmando o bom rendimento esperado (64% a 87%).

Em relação à síntese dos complexos de antimônio, os espectros de RMN de ^1H mostraram que há a formação de um produto entre o ligante e o antimoniato. Espera-se que a estrutura final destes complexos possa ser comprovada futuramente com estudos mais rigorosos de RMN e outras técnicas, se necessário.

No momento, os pseudodissacarídeos desacetilados **17-22**, bem como o ribosídeo de metila **7** e a 5-metiluridina, e os respectivos complexos estão em fase de teste de avaliação antileishmania. Esses testes estão sendo realizados no Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, sob coordenação do professor Frédéric Frezard. Esses resultados possibilitarão a avaliação sobre o direcionamento das moléculas sintetizadas para o macrófago bem como sobre a atividade antileishmânia dos ligantes e dos complexos. No futuro, esses resultados poderão corroborar o desenvolvimento de novos ligantes e, espera-se, contribuir para a descoberta de novos fármacos para leishmaniose.

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Materiais e métodos

5.1.1 Ponto de fusão

As faixas de fusão foram determinadas em aparelho Silbron-Thermolyne MP-12516, no Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG.

5.1.2 Poder rotatório específico

As determinações de poder rotatório específico $[\alpha]_D$ foram realizadas em polarímetro ADP 220, com caminho óptico de 0,5 dm, no Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG.

5.1.3 Espectroscopia na região do infravermelho

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em espectrômetro Spectrum One Perkin Elmer, no Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG.

5.1.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT 135 e os mapas de contorno COSY, HMQC e HMBC foram determinados nos aparelhos Bruker AVANCE DPX200 e Bruker AVANCE DRX400, no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear de Alta Resolução no Departamento de Química da UFMG. Os solventes utilizados na solubilização das amostras foram o CDCl_3 , o $\text{MeOH-}d_4$ e o $\text{DMSO-}d_6$. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm e as constantes de acoplamento (J) medidas em Hertz (Hz).

5.1.5 Cromatografia em camada delgada de sílica

Para cromatografia em camada delgada utilizou-se sílica gel 60 G Merck sobre placa de vidro com dimensões de 5x10 cm. A espessura da camada de sílica foi de 0,25 mm.

5.1.6 Cromatografia em coluna

Para cromatografia em coluna foram utilizadas sílica gel 60 (0,063-0,200 mm/70-230 mesh) e sílica gel 60 (0,040-0,063 mm/230-400 mesh). Em cada experimento, estão descritos os sistemas eluotrópicos e de revelação utilizados.

5.1.7 Purificação e secagem de solventes, materiais e reagentes

5.1.7.1 Secagem de diclorometano

O solvente foi acondicionado por 24 horas com peneira molecular 4 Å.

5.1.7.2 Secagem de piridina

Após destilação simples, o solvente foi armazenado em frasco contendo KOH sólido.

5.1.7.3 Secagem de *N,N*-dimetilformamida

O solvente foi acondicionado por 24 horas com peneira molecular 4 Å.

5.1.7.4 Secagem de metanol

Em um gral de porcelana, 0,5 g de magnésio em raspas e 0,05 g de iodo foram triturados e em seguida transferidos um balão acoplado a um funil de adição e a um condensador de refluxo. Foram adicionados então 10 mL de metanol ao balão e iniciado o aquecimento até o completo desaparecimento da coloração característica do iodo. Finalmente foram adicionados mais 80 mL de metanol e o aquecimento em refluxo foi mantido por aproximadamente 1 hora.

5.1.7.5 Lavagem da resina Amberlite® IR 120

A resina foi lavada com metanol e posteriormente filtrada.

5.1.8 Soluções reveladoras

5.1.8.1 Iodo

O iodo sólido foi colocado em uma cuba e esta foi fechada para obter uma atmosfera de vapor de iodo.

5.1.8.2 Solução de ácido sulfúrico

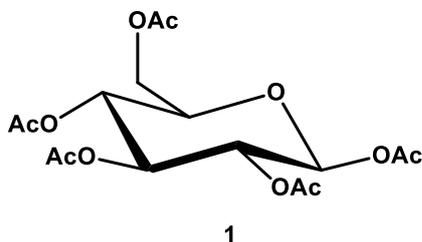
Solução a 15% v/v de ácido sulfúrico concentrado em etanol.

5.1.8.3 Solução ácida de CAM (molibdato cérico amoniacal ou revelador de Hanessian)

A um erlenmeyer contendo 5g de sulfato cérico e 25g de molibdato de amônio, foram adicionados 50 mL de água destilada e em seguida, sob agitação e resfriamento, 50 mL de ácido sulfúrico. Em seguida, completou-se o volume para 500 mL. A solução final foi agitada por 1 hora e estocada na ausência de luz.

5.2 Procedimentos de síntese

5.2.1 Síntese de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-β-D-glicopiranosose (1)



Em um gral de vidro foram triturados D-glicose (20 g, 111.01 mmol) e acetato de sódio (18,21 g, 2 eq.). Em seguida, transferiu-se a mistura para um balão de fundo de redondo e adicionou-se o anidrido acético (122 mL, 10 eq.). A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética e aquecimento (100 °C) por aproximadamente 3 horas até o término da reação, evidenciado por CCD (eluente: hexano/acetato de

etila 6:4 v/v; reveladores: iodo, solução de ácido sulfúrico 15% e aquecimento a 120 °C). A mistura reagente foi então vertida em um béquer contendo gelo pilado (20 g) e mantido sob agitação magnética por 1 hora. Formou-se um precipitado branco que foi filtrado e recristalizado em etanol, obtendo-se um sólido branco (Furniss, 1989).

Fórmula molecular: C₁₆H₂₂O₁₁

Massa Molar: 390,34 g

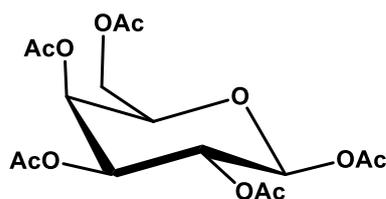
Faixa de fusão: 127,0 – 128,9 °C; lit.: 128 - 130 °C

[α]_D²³ 8 (c 0,025, CHCl₃)

Rendimento: 59%

Aspecto: sólido branco

5.2.2 Síntese de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-β-D-galactopiranosose (2)



2

Em um gral de vidro foram triturados D-galactose (20 g, 111.01 mmol) e acetato de sódio (18,21 g, 2 eq.). Em seguida, transferiu-se a mistura para um balão de fundo de redondo e adicionou-se o anidrido acético (122 mL, 10 eq.). A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética e aquecimento (100 °C) por aproximadamente 3 horas até o término da reação, evidenciado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 6:4 v/v; reveladores: iodo, solução de ácido sulfúrico 15% e aquecimento a 120 °C). A mistura reagente foi então vertida em um béquer contendo gelo pilado (20 g) e mantido sob agitação magnética por 1 hora. Formou-se um precipitado branco que foi filtrado e recristalizado em etanol, obtendo-se um sólido branco (Furniss, 1989).

Fórmula molecular: C₁₆H₂₂O₁₁

Massa molar: 390,34 g

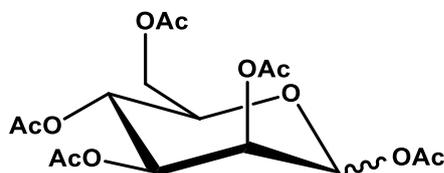
Faixa de fusão: 137,7 – 140,2 °C; lit.: 142 - 144 °C

[α]_D²³ 24 (c 0,025, CHCl₃)

Rendimento: 39%

Aspecto: sólido branco

5.2.3 Síntese de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- α,β -D-manopirranose (**3**)



3

A um balão de fundo redondo contendo uma solução de D-manose (5,0 g, 27,74 mmol) e anidrido acético (25 mL g, 10 eq.), foi adicionado iodo (0,352 g, 0,05 eq.). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos até o término da reação, evidenciado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1 v/v; reveladores: iodo, solução de ácido sulfúrico 15% e aquecimento a 120 °C). A mistura reacional foi então transferida para um funil de separação contendo diclorometano (30,0 mL) e em seguida foram acrescentados uma solução de tiosulfato de sódio 0,1 M (30 mL) e gelo picado e procedeu-se à extração. A fase aquosa foi então lavada com diclorometano (2 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de carbonato de potássio (15,0 mL) e água (2 x 20,0 mL). Em seguida as fases orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de sódio. Após a filtração do sulfato de sódio, o solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo amarelo.

Fórmula molecular: C₁₆H₂₂O₁₁

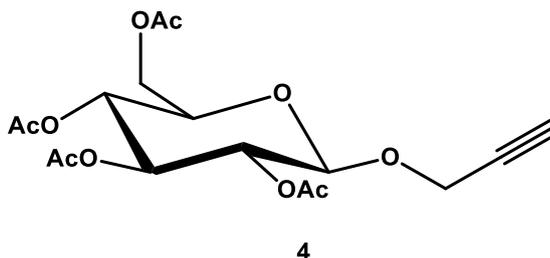
Massa molar: 390,34 g

$[\alpha]_D^{23}$ 28 (c 0,025, CHCl₃)

Rendimento: 97%

Aspecto: óleo amarelo

5.2.4 Síntese de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosídeo de 2-propinila (4)



Em um balão de fundo redondo contendo uma solução do glicosídeo **1** (3,0 g, 7,68 mmol) em diclorometano previamente tratado (30mL) à 0 °C foram adicionados o álcool propargílico (1,4 mL, 3 eq.) e o trifluoreto de boro eterato (2,0 mL, 2 eq.). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por aproximadamente 24 horas até o término da reação, evidenciado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 6:4 v/v; reveladores: solução ácida de CAM e aquecimento a 120 °C). Em seguida, a mistura reacional foi filtrada e lavada com diclorometano. Procedeu-se então à extração do filtrado com água (2 x 10 mL). A fase orgânica foi então secada com sulfato de sódio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido resultante foi então recristalizado em éter de petróleo, resultando em um sólido branco (Yang, 2008).

Fórmula molecular: C₁₇H₂₂O₁₀

Massa molar: 386,35 g

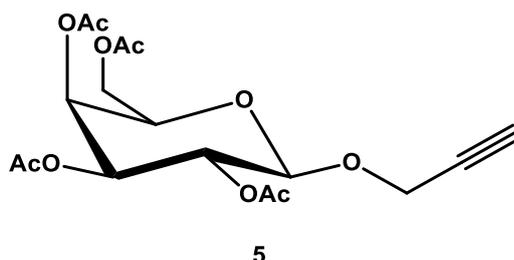
Faixa de fusão: 110,1 – 112,2 °C; lit.: 116 - 117 °C

$[\alpha]_D^{23}$ -36 (c 0,025, CHCl₃)

Rendimento: 54%

Aspecto: sólido branco

5.2.5 Síntese de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosídeo de 2-propinila (5)



Em um balão de fundo redondo contendo uma solução do glicosídeo **2** (5,0 g, 12,81mmol) e diclorometano (40 mL) à 0 °C foram adicionados o álcool propargílico

(2,2 mL, 3 eq.) e o trifluoreto de boro eterato (3,0 mL, 2 eq.). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por aproximadamente 4 horas até o término da reação, evidenciado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 6:4 v/v; reveladores: solução ácida de CAM e aquecimento a 120 °C). Em seguida, a mistura reacional foi filtrada e lavada com diclorometano. Procedeu-se então à extração do filtrado com água (2 x 10 mL). A fase orgânica foi então secada com sulfato de sódio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi então purificado em coluna cromatográfica de sílica gel 60 (230-400 mesh; eluente: hexano/acetato de etila 6:4 v/v), resultando em um óleo transparente (Yang, 2008).

Fórmula molecular: C₁₇H₂₂O₁₀

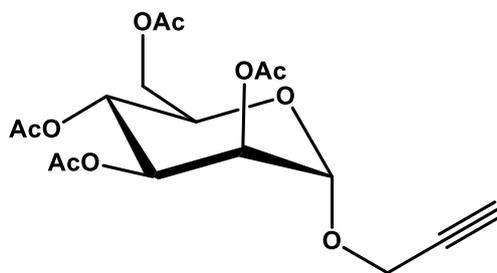
Massa molar: 386,35 g

[α]_D²³ -8 (c 0,025, CHCl₃)

Rendimento: 80%

Aspecto: óleo transparente

5.2.6 Síntese de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranosídeo de 2-propinila (**6**)



6

Em um balão de fundo redondo contendo uma solução do glicosídeo **3** (5,0 g, 12,81 mmol) e diclorometano (30mL) à 0 °C foram adicionados o álcool propargílico (2,2 mL, 3 eq.) e o trifluoreto de boro eterato (3,0 mL, 2 eq.). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por aproximadamente 24 horas até o término da reação, evidenciado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 6:4 v/v; reveladores: solução ácida de CAM e aquecimento a 120 °C). Em seguida, a mistura reacional foi filtrada e lavada com diclorometano. Procedeu-se então à extração do filtrado com água (2 x 10 mL). A fase orgânica foi então secada com sulfato de sódio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido resultante foi então recristalizado em éter de petróleo, resultando em um sólido branco (Yang, 2008).

Fórmula molecular: C₁₇H₂₂O₁₀

Massa molar: 386,35 g

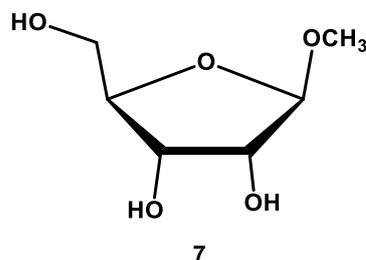
Faixa de fusão: 100,4 – 103,1 °C; lit.: 102 - 103°C

$[\alpha]_D^{23}$ 60 (c0,025, CHCl₃)

Rendimento: 34%

Aspecto: sólido branco

5.2.7 Síntese de β-D-ribofuranosídeo de metila (7)



A um balão de fundo redondo contendo uma solução de D-ribose (10 g, 66,66 mmol) em metanol previamente tratado (60 mL), foi adicionada resina ácida Amberlite® IR 120 (4 g, 40% p/p). A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética e à 0 °C por aproximadamente 72 horas. O término da reação foi evidenciado por CCD (eluente:acetato de etila/etanol 97:3 v/v; reveladores: solução ácida de CAM e aquecimento a 120 °C) e seguido da filtração da resina com papel de filtro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi então purificado em coluna cromatográfica de sílica gel 60 (230-400 mesh; eluente: acetato de etila/etanol97:3 v/v), resultando em um óleo transparente (Buchini, 2006).

Fórmula molecular: C₅H₁₀O₅

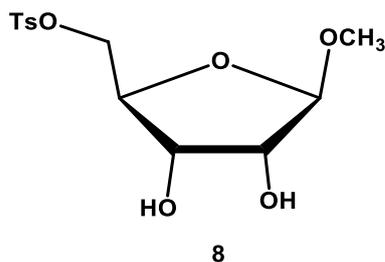
Massa molar: 150,13 g

$[\alpha]_D^{23}$ 76 (c 0,025, MeOH)

Rendimento: 54%

Aspecto: óleo transparente

5.2.8 Síntese de 5-*O*-*p*-toluenossulfonil-β-D-ribofuranosídeo de metila (**8**)



A um balão de fundo redondo contendo uma solução do ribosídeo **7** (1,5 g, 9,15 mmol) em piridina previamente tratada (10 mL), foi adicionado cloreto de tosila (2,6 g, 1,5 eq.). A mistura reacional foi mantida sob agitação e à 0 °C por aproximadamente 5 horas, até o aparecimento de uma segunda mancha na placa de CCD (eluente: clorofórmio/etanol 95:5 v/v; reveladores: solução ácida de CAM e aquecimento a 120 °C). O solvente foi evaporado em pressão atmosférica e à temperatura ambiente e o resíduo foi então purificado em coluna cromatográfica de sílica gel 60 (230-400 mesh; eluente: clorofórmio/etanol 97:3 v/v), resultando em um óleo transparente.

Fórmula molecular: C₁₃H₁₈O₇S

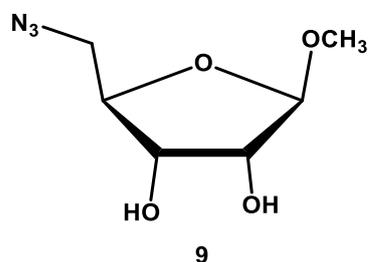
Massa molar: 318,34 g

[α]_D²³ -33,3 (c 0,025, MeOH)

Rendimento: 67%

Aspecto: óleo transparente

5.2.9 Síntese de 5-azido-5-desoxi-β-D-ribofuranosídeo de metila (**9**)



A um balão de fundo redondo contendo uma solução do ribosídeo tosilado **8** (1 g, 5,29 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (4 mL), foi adicionado azida de sódio (3,44 g, 10 eq.). A mistura reacional foi mantida sob agitação e à 80 °C por aproximadamente 24 horas, até o término da reação, evidenciado por CCD (eluente: acetato de etila; reveladores: solução ácida de CAM e aquecimento a 120 °C). O solvente foi

evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi então solubilizado em acetato de etila (15 mL) e extraído com água (3 x 15 mL). A fase orgânica foi então secada com sulfato de sódio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, resultando em óleo amarelado.

Fórmula molecular: C₆H₁₁N₃O₄

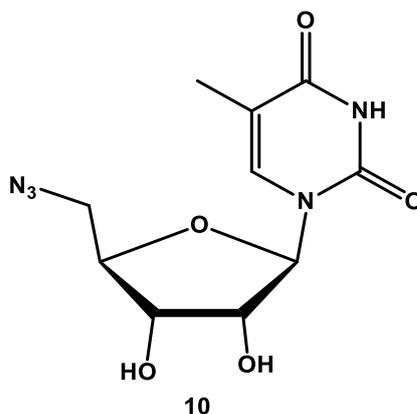
Massa molar: 189,17 g

$[\alpha]_D^{23}$ 5 (c 0,025, MeOH)

Rendimento: 94%

Aspecto: óleo transparente

5.2.10 Síntese de 5'-azido-5-metiluridina (**10**)



A um balão de fundo redondo contendo uma solução de 5-metiluridina (1,0 g, 3,87 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (2 mL), foi adicionada trifenilfosfina (2,0 g, 2 eq.). Após a completa dissolução da trifenilfosfina, foi adicionado tetrabrometo de carbono (2,57 g, 2 eq.) à 0 °C. A mistura reacional foi mantida sob aquecimento (50 °C) e agitação. Após aproximadamente 8 horas, a 5-metiluridina foi completamente consumida, fato evidenciado por CCD (eluente: acetato de etila/hexano 7:3; reveladores: solução ácida de CAM e aquecimento a 120 °C). Em seguida, foram adicionados azida de sódio (1,51 g, 6 eq.) e metanol (1 mL) e elevou-se a temperatura para 80 °C. Após aproximadamente 18 horas da adição da azida de sódio, foi evidenciado o término da reação por CCD. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi então purificado em coluna cromatográfica de sílica gel 60 (230-400 mesh; eluente: clorofórmio/metanol 96:4 v/v), resultando em um sólido branco.

Fórmula molecular: C₁₀H₁₃N₅O₅

Massa molar: 283,24 g

Faixa de fusão: 151,2 – 155,8 °C

[α]_D²³ 64 (c 0,025, MeOH)

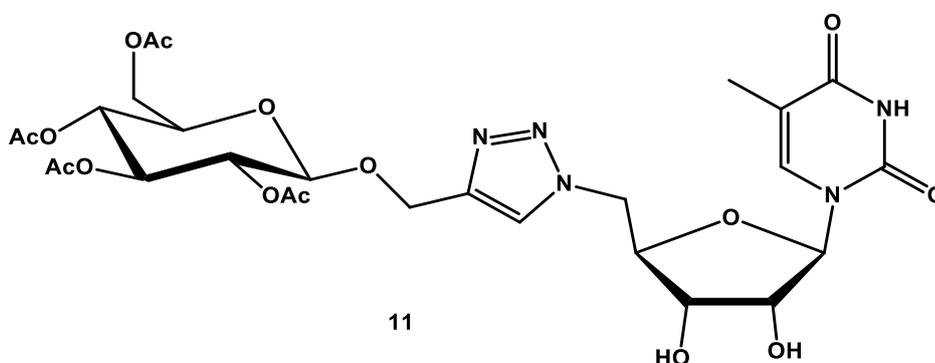
Rendimento: 57%

Aspecto: sólido branco

5.2.11 Procedimento geral para a cicloadição catalisada por cobre entre a azida orgânica **10** e os alcinos terminais **4**, **5** e **6**

A um balão de fundo redondo contendo uma solução da azida orgânica **10** (1 eq.) e de um glicosídeo de propargila (1,2 eq.) em tetraidrofurano (1 mL), foram adicionados sulfato de cobre penta-hidratado em solução aquosa 5% (0,56 eq.) e ascorbato de sódio em solução aquosa 10% (0,8 eq.). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética em temperatura ambiente de 6 a 24 horas aproximadamente, até o término da reação, evidenciado por CCD (eluente: acetato de etila/etanol 95:5; reveladores: solução ácida de CAM e aquecimento a 120 °C). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi então purificado em coluna cromatográfica de sílica gel 60 (230-400 mesh; eluente: acetato de etila) (Ding, 2008).

5.2.11.1 Síntese de 5'-[4-[(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil)oximetil]triazol-1-il]-5'-desoxi-5-metiluridina (**11**)



Fórmula molecular: C₂₇H₃₅N₅O₁₅

Massa molar: 669,59 g

Faixa de fusão: 194,2 – 196,4 °C

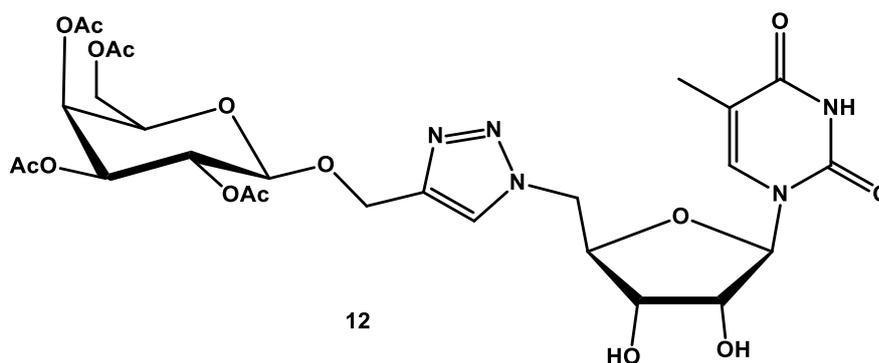
$[\alpha]_D^{23}$ -25 (c 0,025, H₂O)

Rendimento: 72%

Tempo de reação: 7 horas

Aspecto: sólido branco

5.2.11.2 Síntese de 5'-[4-[(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)oximetil]triazol-1-il]-5'-desoxi-5-metiluridina (**12**)



Fórmula molecular: C₂₇H₃₅N₅O₁₅

Massa molar: 669,59 g

Faixa de fusão: 109,6 – 114,1 °C

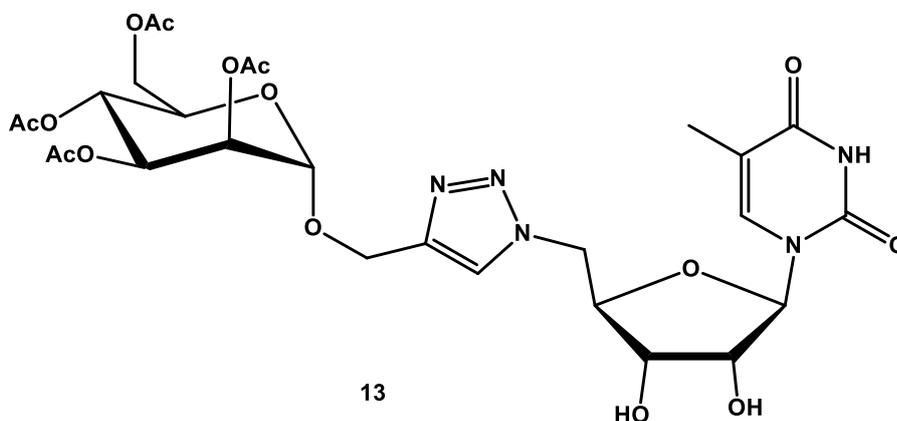
$[\alpha]_D^{23}$ 8 (c 0,025, H₂O)

Rendimento: 75%

Tempo de reação: 24 horas

Aspecto: sólido branco

5.2.11.3 Síntese de 5'-[4-[(2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-manopiranosil)oximetil]triazol-1-il]-5'-desoxi-5-metiluridina (**13**)



Fórmula molecular: C₂₇H₃₅N₅O₁₅

Massa molar: 669,59 g

Faixa de fusão: 110,9 – 114,1 °C

[α]_D²³ 48 (c 0,025, H₂O)

Rendimento: 74%

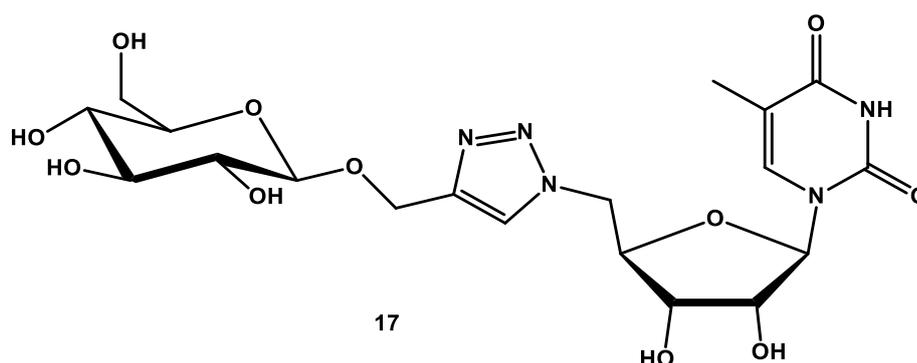
Tempo de reação: 24 horas

Aspecto: sólido branco

5.2.12 Procedimento geral para a desproteção de **11**, **12** e **13**.

A um balão de fundo redondo contendo uma solução de KOH em metanol (4 mL) foi adicionado o pseudodissacarídeo. Instantaneamente, forma-se um precipitado branco e o fim da reação foi evidenciado por CCD (eluente: acetato de etila/etanol 8:2; reveladores: solução ácida de CAM e aquecimento a 120 °C). Em seguida, foi adicionada água (2 mL) e a mistura reacional foi neutralizada com resina Amberlite® IR120 e em seguida filtrada. O solvente foi então evaporado sob pressão reduzida, resultando em cristais transparentes.

5.2.12.1 Síntese de 5'-[4-(β-D-glicopiranosil)oximetil]triazol-1-il]-5'-desoxi-5-metiluridina (**17**)



Fórmula molecular: C₁₉H₂₇N₅O₁₁

Massa molar: 501,44 g

Faixa de fusão: 116,9 – 125,8 °C

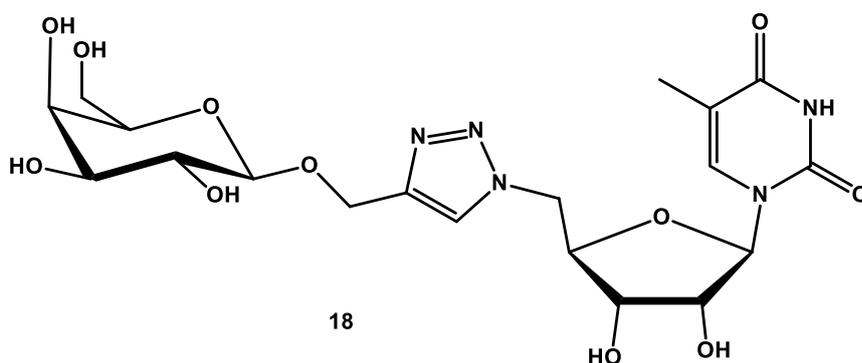
[α]_D²³ 8 (c 0,025, H₂O)

Rendimento: 83%

Tempo de reação: reação instantânea

Aspecto: cristal transparente

5.2.12.2 Síntese de 5'-[4-(β-D-galactopiranosil)oximetil]triazol-1-il]-5'-desoxi-5-metiluridina (**18**)



Fórmula molecular: C₁₉H₂₇N₅O₁₁

Massa molar: 501,44 g

Faixa de fusão: 126,5 – 133,4 °C

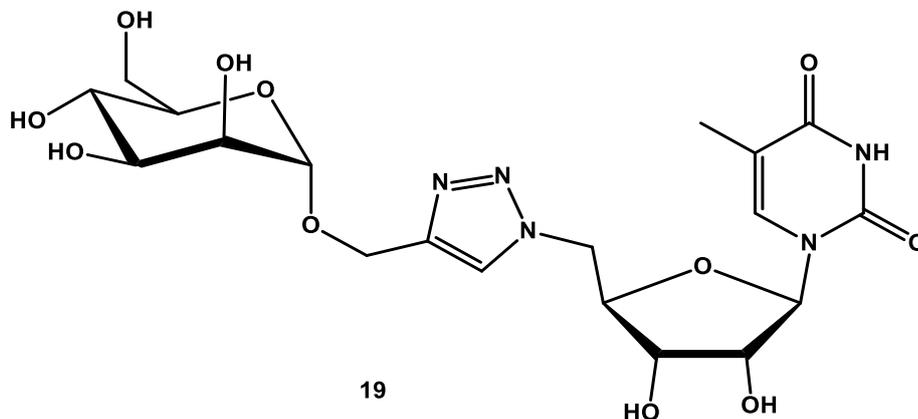
$[\alpha]_D^{23}$ 8 (c 0,025, H₂O)

Rendimento: 87%

Tempo de reação: reação instantânea

Aspecto: cristal transparente

5.2.12.3 Síntese de 5'-[4-(α-D-manopiranosil)oximetil]triazol-1-il]-5'-desoxi-5-metiluridina (**19**)



Fórmula molecular: C₁₉H₂₇N₅O₁₁

Massa molar: 501,44 g

Faixa de fusão: 108,4 – 113,5 °C

[α]_D²³ 24 (c 0,025, H₂O)

Rendimento: 78,5%

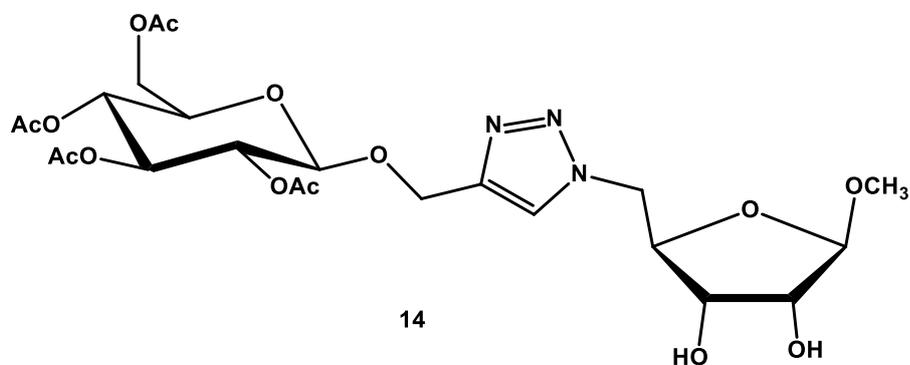
Tempo de reação: reação instantânea

Aspecto: cristal transparente

5.2.13 Procedimento geral para a cicloadição catalisada por cobre entre a azida orgânica **9** e os alcinos terminais **4**, **5** e **6**

A um balão de fundo redondo contendo uma solução da azida orgânica **9** (1 eq.) e de um glicosídeo de propargila (1,2 eq.) em tetraidrofurano (1 mL), foram adicionados sulfato de cobre pentahidratado em solução aquosa 5% (0,56 eq.) e ascorbato de sódio em solução aquosa 10% (0,8 eq.). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética em temperatura ambiente de 6 a 24 horas aproximadamente, até o término da reação, evidenciado por CCD (eluente: acetato de etila/etanol 95:5; reveladores: solução ácida de CAM e aquecimento a 120 °C). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi então purificado em coluna cromatográfica de sílica gel 60 (230-400 mesh; eluente: acetato de etila) (Ding, 2008).

5.2.13.1 Síntese de 5'-[4-[(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosil)oximetil]triazol-1-il]-5'-desoxi-β-D-ribofuranosídeo de metila (**14**)



Fórmula molecular: C₂₃H₃₃N₃O₁₄

Massa molar: 575,52 g

Faixa de fusão: 91,4 – 93,5 °C

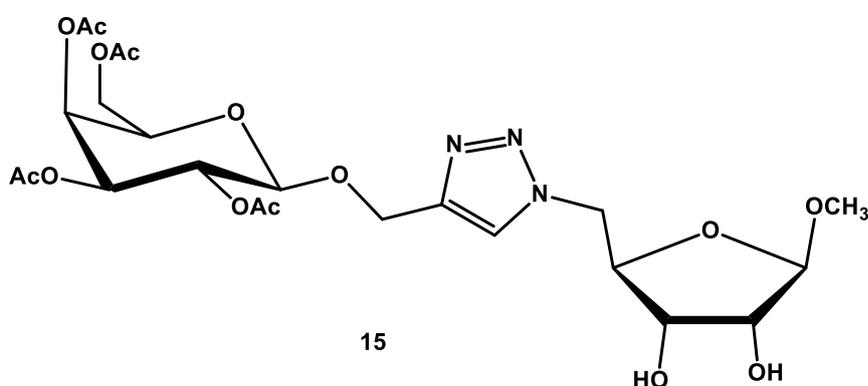
$[\alpha]_D^{23}$ -24 (c 0,025, H₂O)

Rendimento: 41%

Tempo de reação: aprox. 1 hora

Aspecto: sólido branco

5.2.13.2 Síntese de 5'-[4-[(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)oximetil]triazol-1-il]-5'-desoxi-β-D-ribofuranosídeo de metila (**15**)



Fórmula molecular: C₂₃H₃₃N₃O₁₄

Massa molar: 575,52 g

Faixa de fusão: 38,2 – 41,7 °C

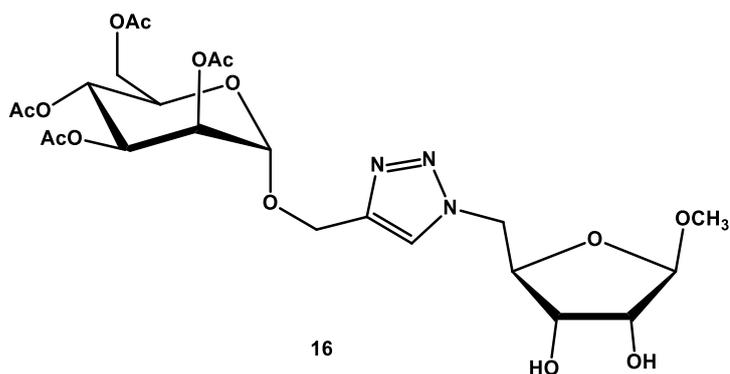
$[\alpha]_D^{23}$ -12 (c 0,025, H₂O)

Rendimento: 50%

Tempo de reação: aprox. 5 horas

Aspecto: sólido branco

5.2.13.3 Síntese de 5'-[4-[(2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-manopiranosil)oximetil]triazol-1-il]-5'-desoxi-β-D-ribofuranosídeo de metila (**16**)



Fórmula molecular: C₂₃H₃₃N₃O₁₄

Massa molar: 575,52 g

Faixa de fusão: 143,2 – 144,4 °C

$[\alpha]_D^{23}$ 28 (c 0,025, H₂O)

Rendimento: 68%

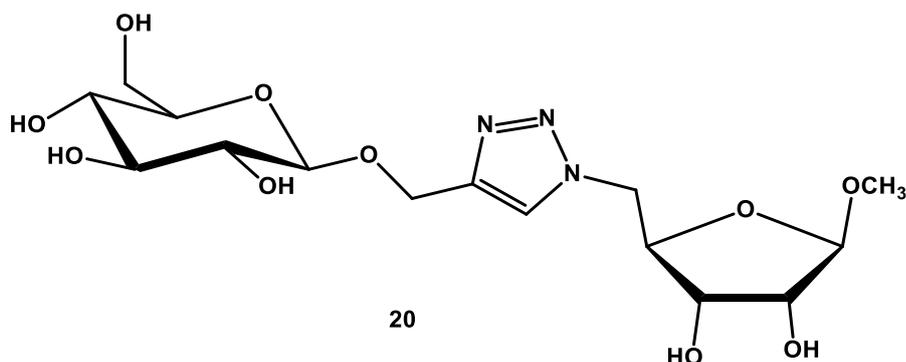
Tempo de reação: aprox. 5 horas

Aspecto: sólido branco

5.2.14 Procedimento geral para a desproteção de **14**, **15** e **16**.

A um balão de fundo redondo contendo uma solução de KOH em metanol (4 mL) foi adicionado o pseudodissacarídeo. O fim da reação foi evidenciado por CCD (eluente: acetato de etila/etanol 8:2; reveladores: solução ácida de CAM e aquecimento a 120 °C). Em seguida, a mistura reacional foi neutralizada com resina Amberlite® IR120 e em seguida filtrada. O solvente foi então evaporado sob pressão reduzida.

5.2.14.1 Síntese de 5'-[4-[(β-D-glicopiranosil)oximetil]triazol-1-il]-5'-desoxi-β-D-ribofuranosídeo de metila (**20**)



Fórmula molecular: C₁₅H₂₅N₃O₁₀

Massa molar: 407,37 g

Faixa de fusão: 60,9 – 62,0 °C

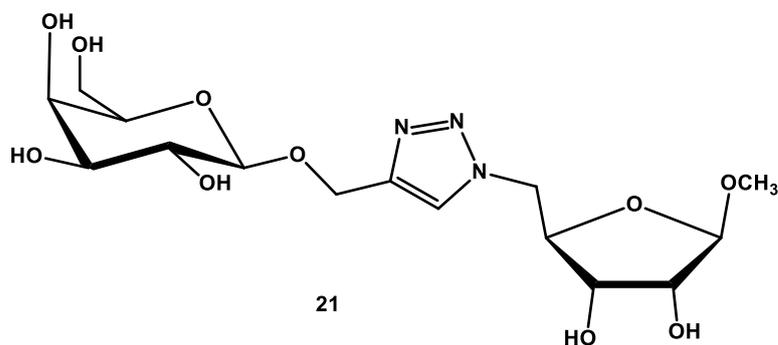
$[\alpha]_D^{23}$ -60 (c 0,025, H₂O)

Rendimento: 65%

Tempo de reação: aprox. 30 minutos

Aspecto: sólido branco

5.2.14.2 Síntese de 5'-[4-[(β-D-galactopiranosil)oximetil]triazol-1-il]-5'-desoxi-β-D-ribofuranosídeo de metila (**21**)



Fórmula molecular: C₁₅H₂₅N₃O₁₀

Massa molar: 407,37 g

Faixa de fusão: 52,6 – 57,1 °C

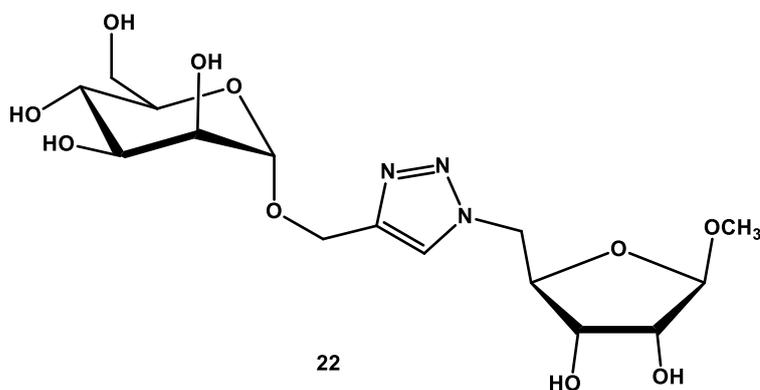
$[\alpha]_D^{23}$ -20 (c 0,025, H₂O)

Rendimento: 67%

Tempo de reação: aprox. 50 minutos

Aspecto: sólido branco

5.2.14.3 Síntese de 5'-[4-[(α-D-manopiranosil)oximetil]triazol-1-il]-5'-desoxi-β-D-ribofuranosídeo de metila (**22**)



Fórmula molecular: C₁₅H₂₅N₃O₁₀

Massa molar: 407,37 g

Faixa de fusão: 46,7 – 57,8 °C

$[\alpha]_D^{23}$ 36 (c 0,025, H₂O)

Rendimento: 64%

Tempo de reação: aprox. 40 minutos

Aspecto: sólido branco

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alvar, J.; Yactayo, S.; Bern, C. Leishmaniasis and poverty. **Trends Parasitol**, 22, 552–557, 2006.

Alvar, J. et al. Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. **PLoS ONE**, 7, 5, e35671, 2012.

Akilov, O. E. et al. The role of mannose receptor during experimental leishmaniasis. **J. Leukocyte Biol.**, 81, 1188-1196, 2007.

Baiocco, P. et al. Molecular Basis of Antimony Treatment in Leishmaniasis. **J. Med. Chem.**, 52, 2603-2612, 2009.

Banerjee, G. et al. Drug delivery system: targeting of pentamidines to specific sites using sugar grafted liposomes. **J. Antimicrob. Chemoth.**, 38, 145-150, 1996.

Benkley, Roger W. **Modern Carbohydrate Chemistry**. 1º Ed. New York: Marcel Dekker, Inc., 1988.

Bern, C.; Maguire, J. H.; Alvar, J. Complexities of Assessing the Disease Burden Attributable to Leishmaniasis. **PLoS Negl Trop Dis**, 2, 10, e313, 2008.

Boren, B. C. et al. Ruthenium-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism. **J. Am. Chem. Soc.**, 130, 8293-8930, 2008.

Buchini, S.; Leumann, C. J. 2-O-Aminoethyl Oligoribonucleotides Containing Novel Base Analogues: Synthesis and Triple-Helix Formation At yrimidine/Purine Inversion Sites. **Eur. J. Org. Chem.**, 3152–3168, 2006.

Cao, H.; Hwang, J.; Chen, X. Carbohydrate-containing natural products in medicinal chemistry. **Opportunity, Challenge and Scope of Natural Products in Medicinal Chemistry**, 411-43, 2011.

CDC Centers for Disease Control and Prevention. 2013. Disponível em: <www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/disease.html> Acesso em: 28 dez. 2013

Demicheli, C. et al. Physico-chemical characterization of meglumine antimoniate. **BioMetals**, 12, 63 – 66, 1999.

Demicheli, C. et al. Antimony (V) complex formation with adenine nucleosides in aqueous solution. **Biochim. Biophys. Acta**, 1570, 192– 198, 2002.

Demicheli, C. et al. Oral delivery of meglumine antimoniate-beta-cyclodextrin complex for treatment of leishmaniasis. **Antimicrob. Agents Chemother.**, 48,100–103, 2004.

DNDiAmerica Latina. 2013. Disponível em: <<http://www.dndi.org.br/pt>> Acesso em: 28 dez. 2013

Ding, H. et al. A highly efficient and selective synthesis of 1,2,3-triazole linked saccharide nucleosides via “click chemistry”. **Nucleos. Nucleot. Nucl.**, 27, 368-375, 2008.

Freitas, L. B. O. et al. A reação “Click” na síntese de 1,2,3-triazóis: aspecto químicos e aplicações. **Quim. Nova**, 34,10,1791-1804, 2011.

Freitas-Junior, L. H. et al. Visceral leishmaniasis treatment: What do we have, what do we need and how to deliver it? **Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.**, 2, 11–19, 2012.

Frezard, F. et al. Lipossomas: Propriedades Físico-Químicas E Farmacológicas, Aplicações Na Quimioterapia À Base De Antimônio. **Quim. Nova**, 28, 3, 511-518, 2005.

Frezard, F.; Demicheli, C.; Ribeiro, R. R. Pentavalent antimonials: new perspectives for old drugs. **Molecules**, 14, 2317–2336, 2009.

Furniss, B. S. et al. **Vogel’s Textbook of Practical Organic Chemistry**, 5^a Ed., Harlow: Longman, 1989.

Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. **Chem. Rev.**, 98, 863-909, 1998.

Haensler, J.; Schuber, F. Preparation of neo-galactosylated liposomes and their interaction with mouse peritoneal macrophages. **Biochim. Biophys. Acta**, 946, 95-105, 1988.

Handman, E.; Bullen, D. V. Interaction of Leishmania with the host macrophage. **Trends Parasitol**, 18, 332–334, 2002.

Hanessian, S.; Moralioglu, E. Chemistry and Synthetic Utility of α -(Dimethylamino)benzylidene and 1-(Dimethylaminoethylidene) Acetals. **Can. J. Chem.**, 50, 233-245, 1972.

Karagiannis-Voules, D. A. et al. Bayesian Geostatistical Modeling of Leishmaniasis Incidence in Brazil. **PLoS Negl Trop Dis**, 7, 5, e2213, 2013.

Kartha, K. P. R.; Field, R. A. Iodine: A Versatile Reagent in Carbohydrate Chemistry IV. Per-O-Acetylation, Regioselective Acylation and Acetolysis I. **Tetrahedron**, 53, 34, 11753-11766, 1997.

Kharb, R.; Sharma, P. C.; Yar, M. S. Pharmacological significance of triazole scaffold. **J. Enzyme Inhib. Med.Chem.**, 26, 1, 1-21, 2011.

Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. **Angew. Chem. Int. Ed.**, 40, 2004-2021, 2001.

Kushwaha, D. et al. Click Reaction in Carbohydrate Chemistry: Recent Development and Future Perspective. **Curr.Org. Synth.**, 10, 90-135, 2013.

Li, N. S.; Lu, J.; Piccirilli, J. A. Efficient Synthesis of Methyl 3,5-Di-O-benzyl- α -D-ribofuranoside and Application to the Synthesis of 2'-C- β -Alkoxyethyluridines. **Org. Lett.**, 9, 16, 3009-3012, 2007.

Melo, J. O.F. et al. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Quim. Nova**, 29, 3, 569-579, 2006.

MSF Medecins Sans Frontiers. **Fighting Neglect**. Genebra, Suíça: 2012

Muller, C. D.; Schuber, F. Neo-mannosylated liposomes: Synthesis and interaction with mouse Kupffer cells and residente peritoneal macrophages. **Biochim. Biophys. Acta**, 986, 97-105, 1989.

Neves, David P. **Parasitologia Humana**. 11^a Ed. Belo Horizonte: Atheneu, 2004.

Nicolaou, K. C.; Mitchell, H. J. Adventures in Carbohydrate Chemistry: New Synthetic Technologies, Chemical Synthesis, Molecular Design, and Chemical Biology. **Angew. Chem. Int. Ed.**, 40, 1576-1624, 2001.

Nwaka, S.; Hudson, A. Innovative lead discovery strategies for tropical diseases. **Nat. Rev. Drug Discovery**, 5, 941-955, 2006.

Nwaka, S. et al. Advancing Drug Innovation for Neglected Diseases - Criteria for Lead Progression. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, 3, 8, e440, 2009.

Pellissier, H. Asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions. **Tetrahedron**, 63, 3235-3285, 2007.

Roberts W. L.; McMurray W. J.; Rainey P. M. Characterization of the Antimonial Antileishmanial Agent Meglumine Antimoniate (Glucantime). **Antimicrob. Agents Chemother.**, 42, 5, 1076–1082, 1998.

Rostovtsev, V. V. et al. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper (I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. **Angew. Chem. Int. Ed.**, 41, 14, 2596-2599, 2002.

Singhamahapatra, A.; Sahoo, L.; Loganathan, D. Clickable Glycopeptoids for Synthesis of Glycopeptide Mimic. **J. Org. Chem.**, 13, 10329-10336, 2013.

Teixeira, D. E. et al. The Cell Biology of Leishmania: How to Teach Using Animations. **PLoS Pathog.**, 9, 10, e1003594, 2013.

Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper (I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. **J. Org. Chem.**, 67, 3057-3064, 2002.

Trouiller, P. et al. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. **Lancet**, 359, 2188–2195, 2002.

Ueno, N.; Wilson, M. E. Receptor-mediated phagocytosis of Leishmania: implications for intracellular survival. **Trends Parasitol.**, 28, 335–44, 2012.

Wang, Z.; Matin, M.; Sheikh, S. Facile Preparation of Peracetates and Per-3-bromobenzoates of α -Mono- and Disaccharides. **Molecules**, 10, 1325-1334, 2005.

Worrel, B.T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu (I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. **Science**, 340, 457-460, 2013.

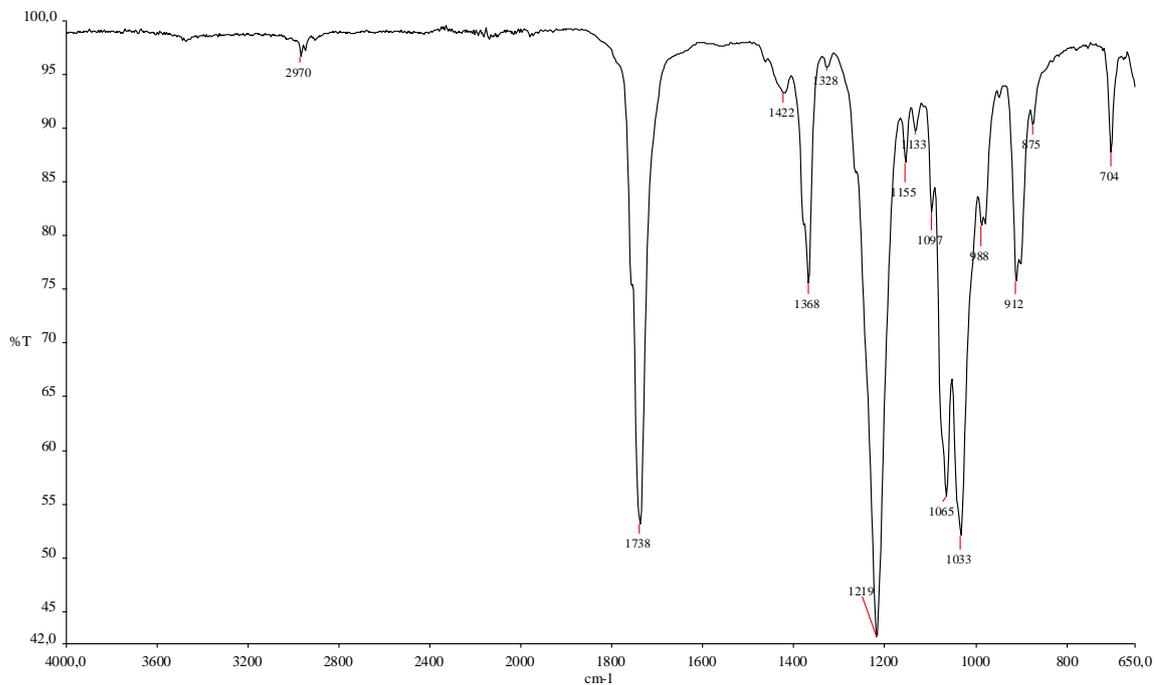
Yamamoto, I.; Sekine, M.; Hata, T. One-step Synthesis of 5'-Azido-nucleosides. **JCS Perkin I**, 306-310, 1980.

Yang, R. et al. Synthesis of 5-(Carbohydrate-ethynyl)-2'-deoxyuridine Derivatives. **Lett. Org. Chem.**, 5, 518-521, 2008.

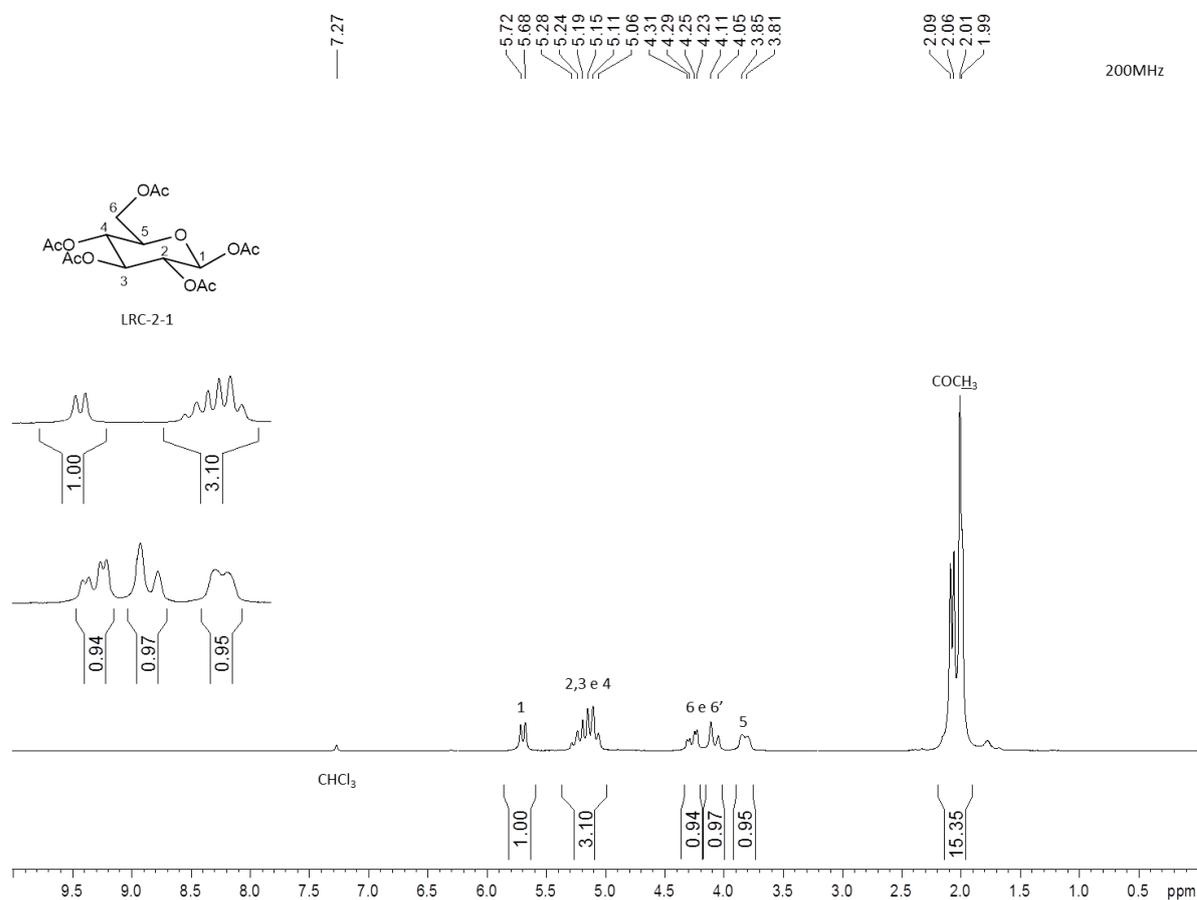
Zhang, L. et al. Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. **J. Am. Chem. Soc.**, 127, 15998-15999, 2005.

APÊNDICE

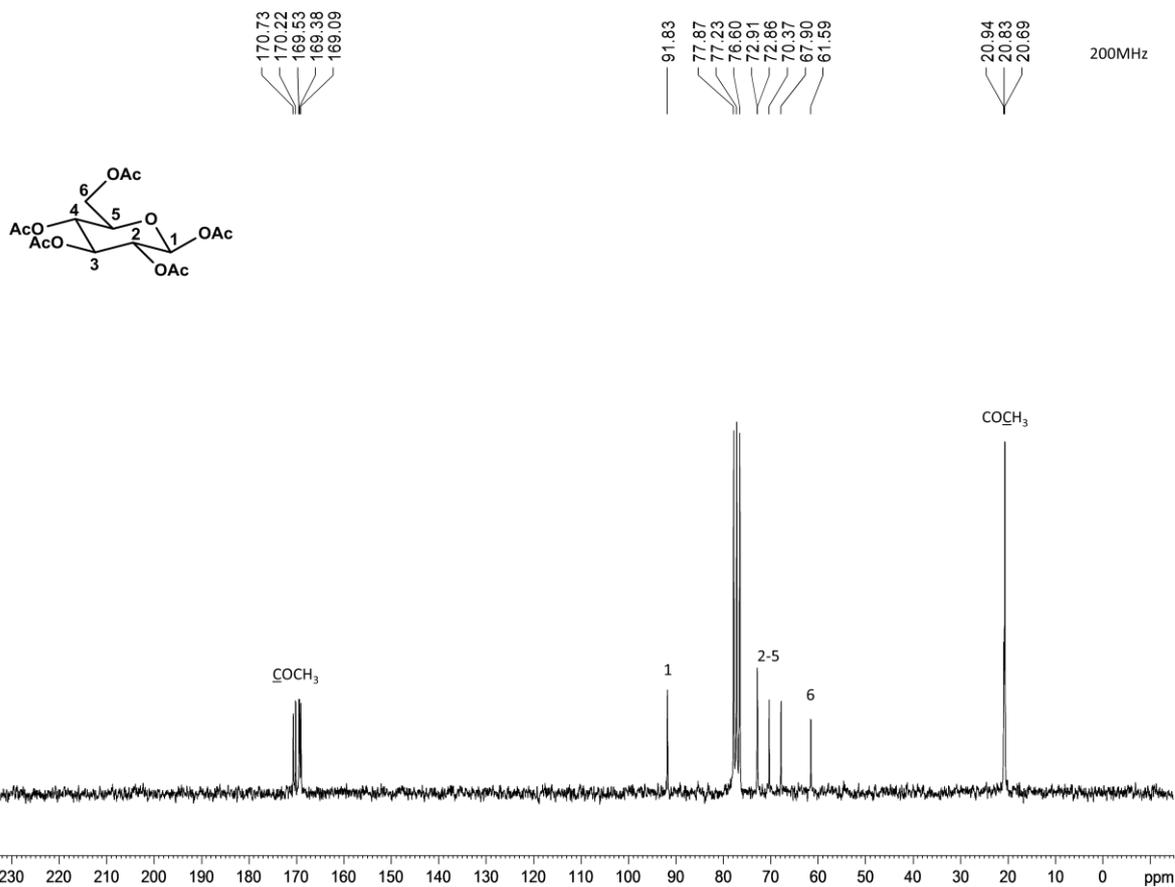
A1. Espectro na região do infravermelho de 1



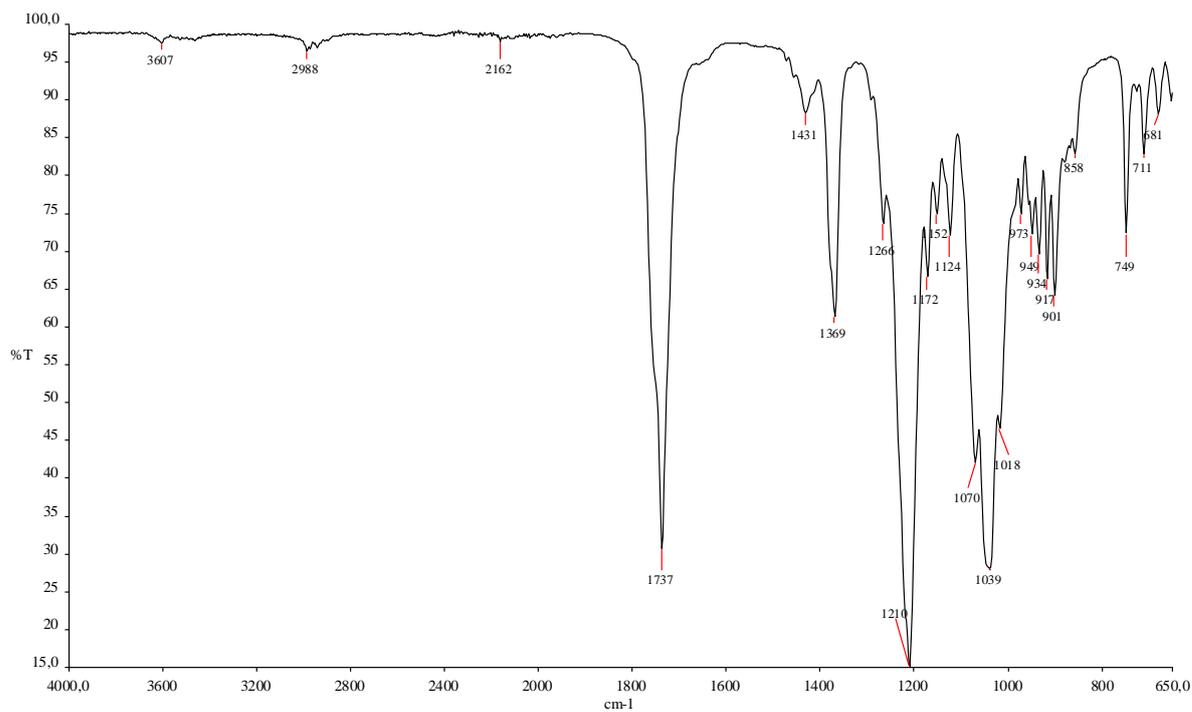
A2. Espectro de RMN de ¹H de 1 (200 MHz, CDCl₃)



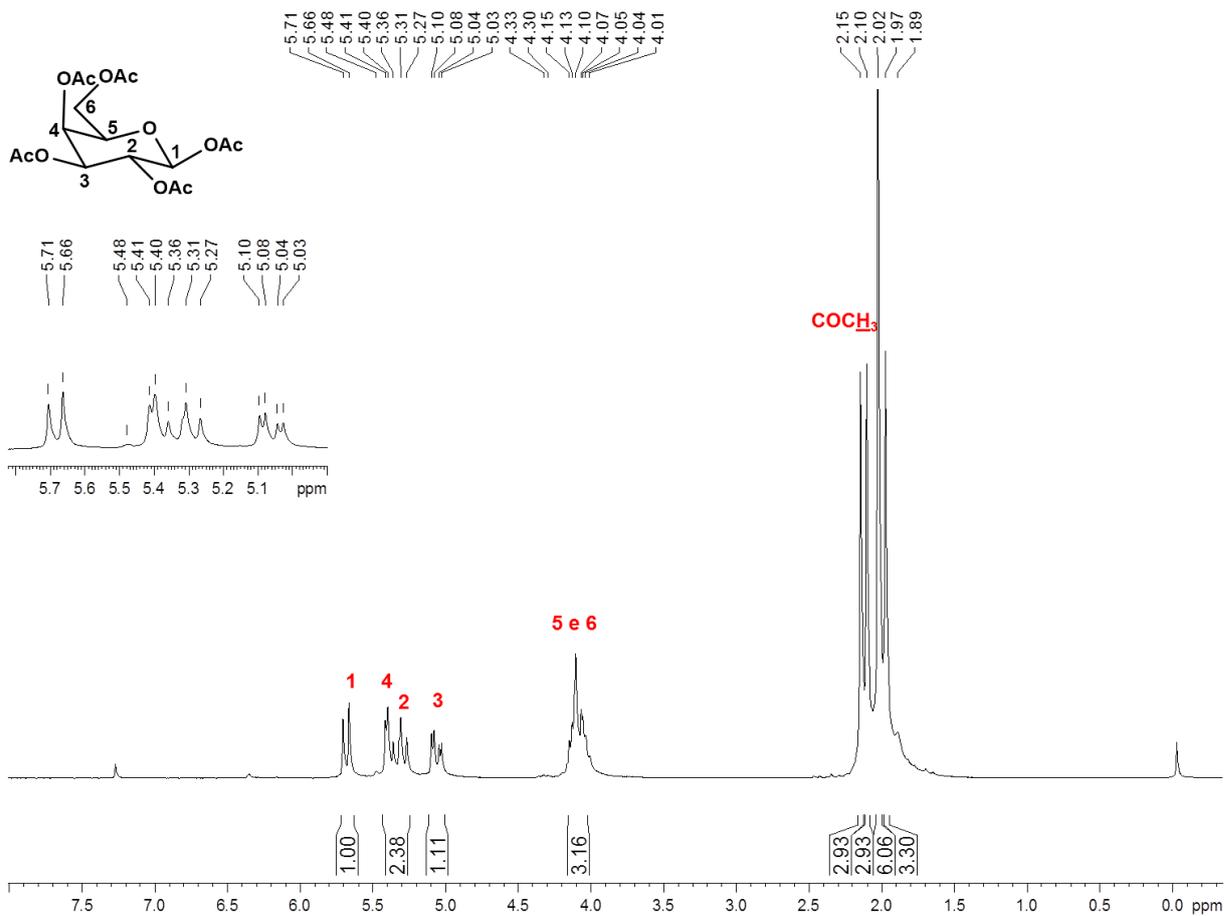
A3. Espectro de RMN de ^{13}C de **1** (200 MHz, CDCl_3)



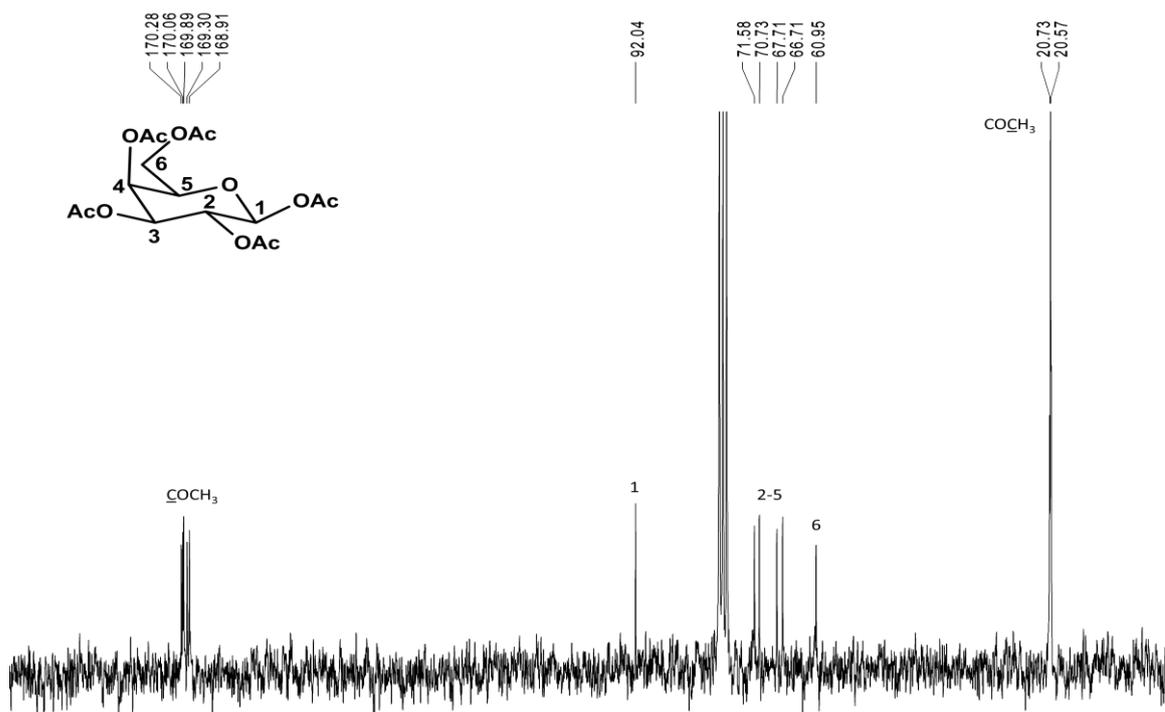
A4. Espectro na região do infravermelho de **2**



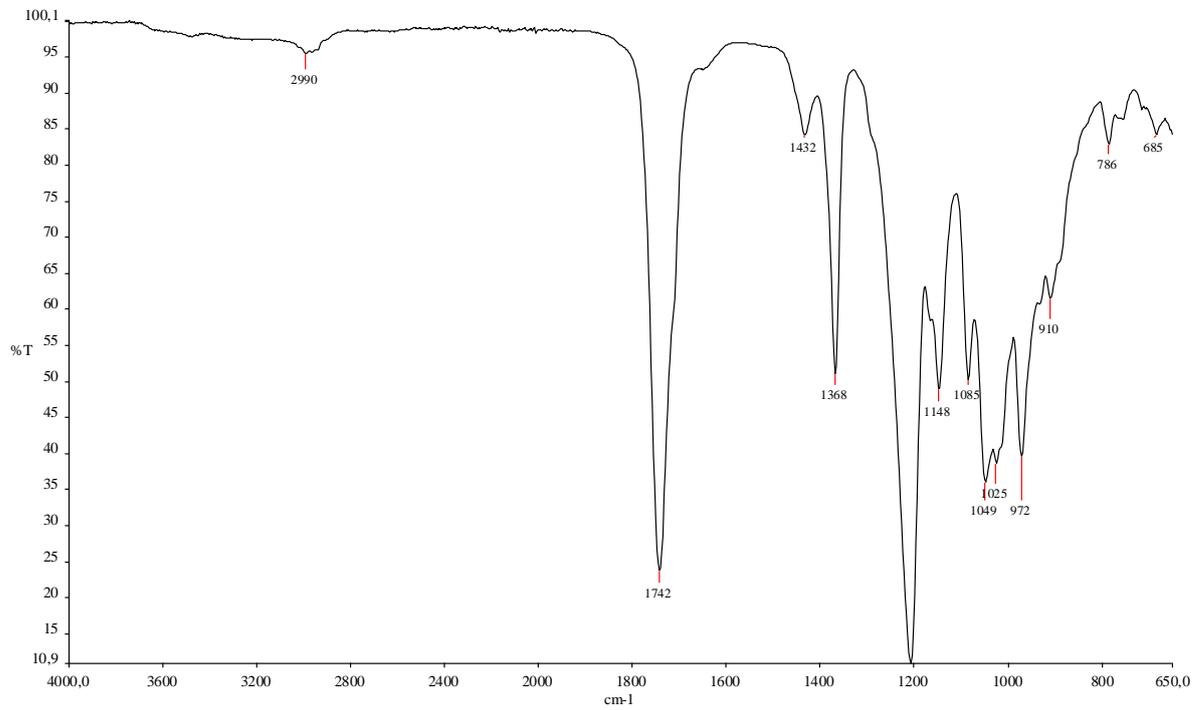
A5. Espectro de RMN de ^1H de **2** (200 MHz, CDCl_3)



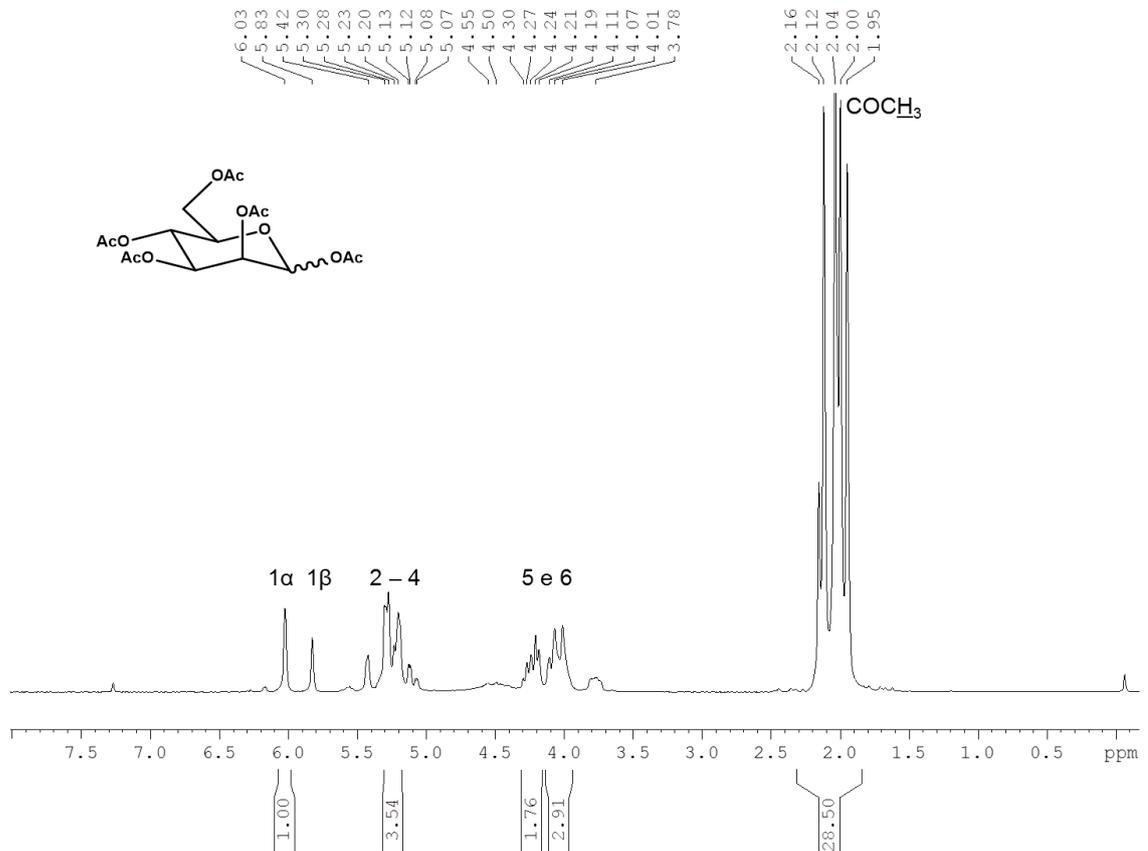
A6. Espectro de RMN de ^{13}C de **2** (200 MHz, CDCl_3)



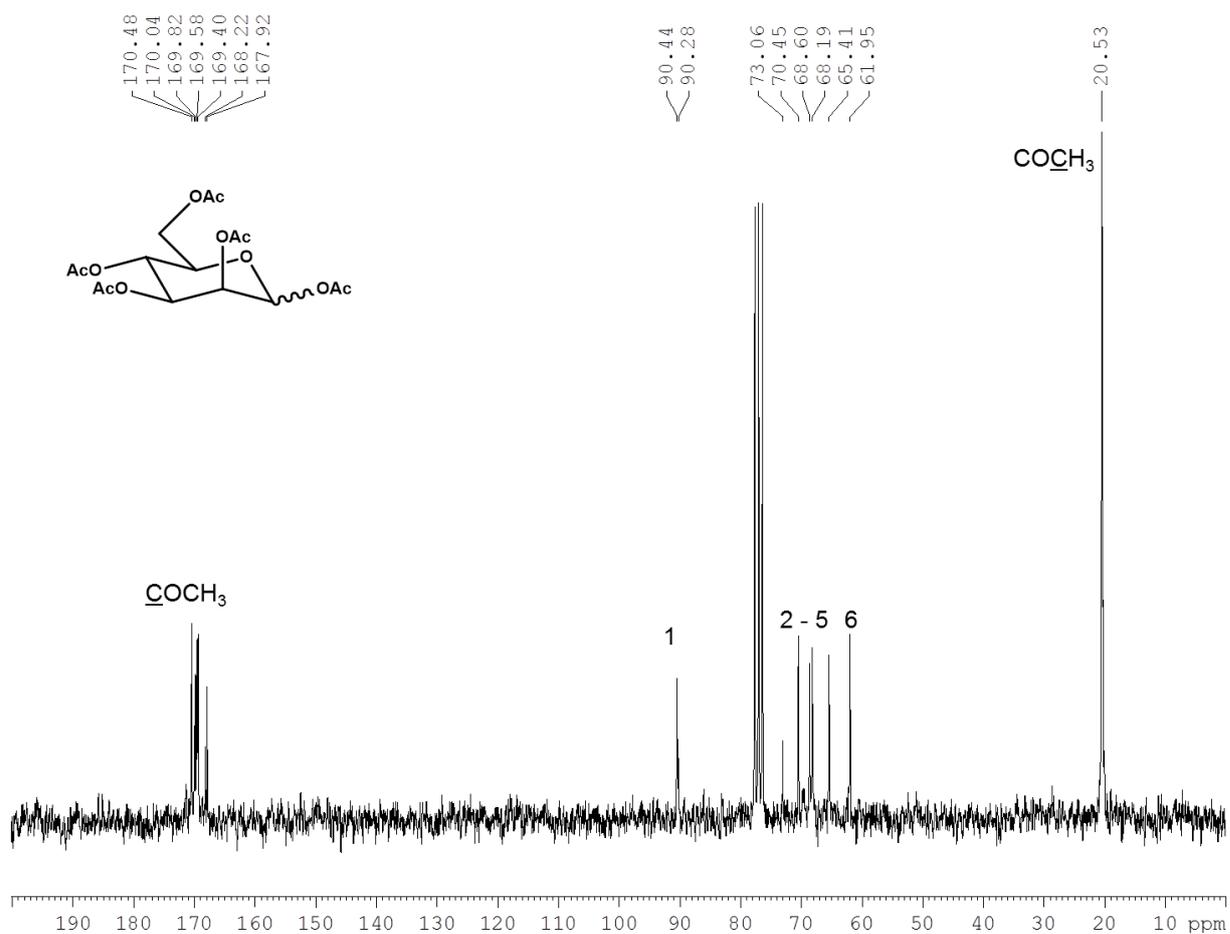
A7. Espectro na região do infravermelho de **3**



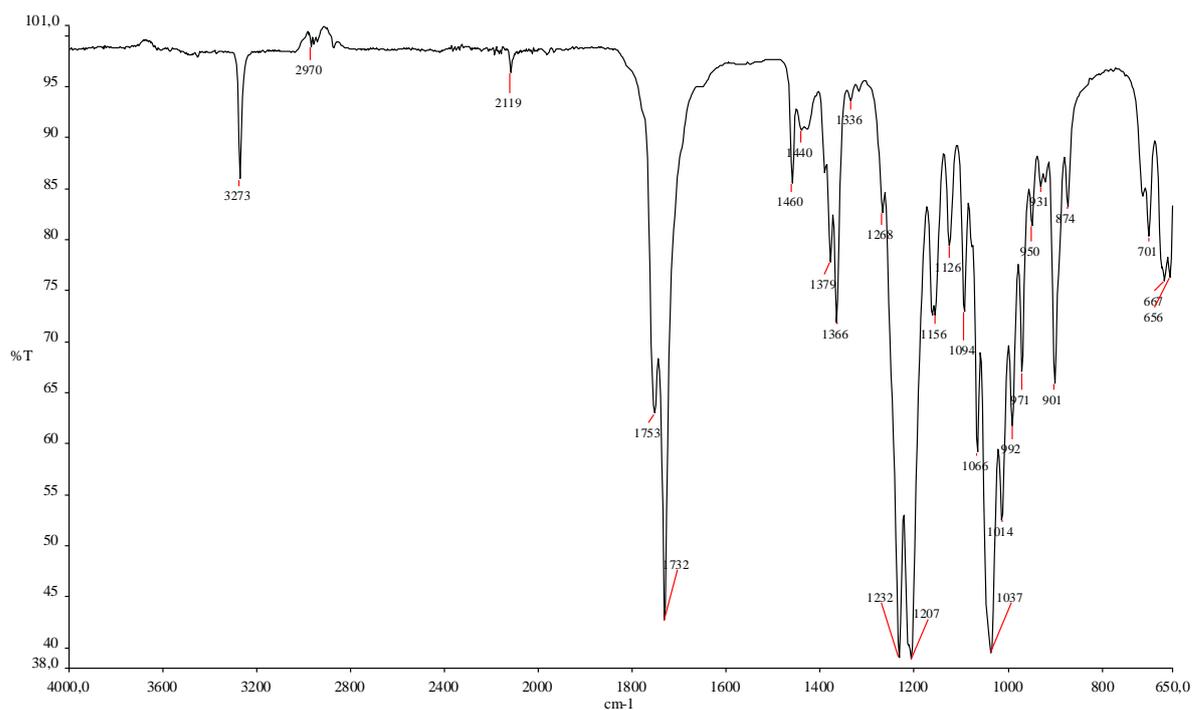
A8. Espectro de RMN de ¹H de **3** (200 MHz, CDCl₃)



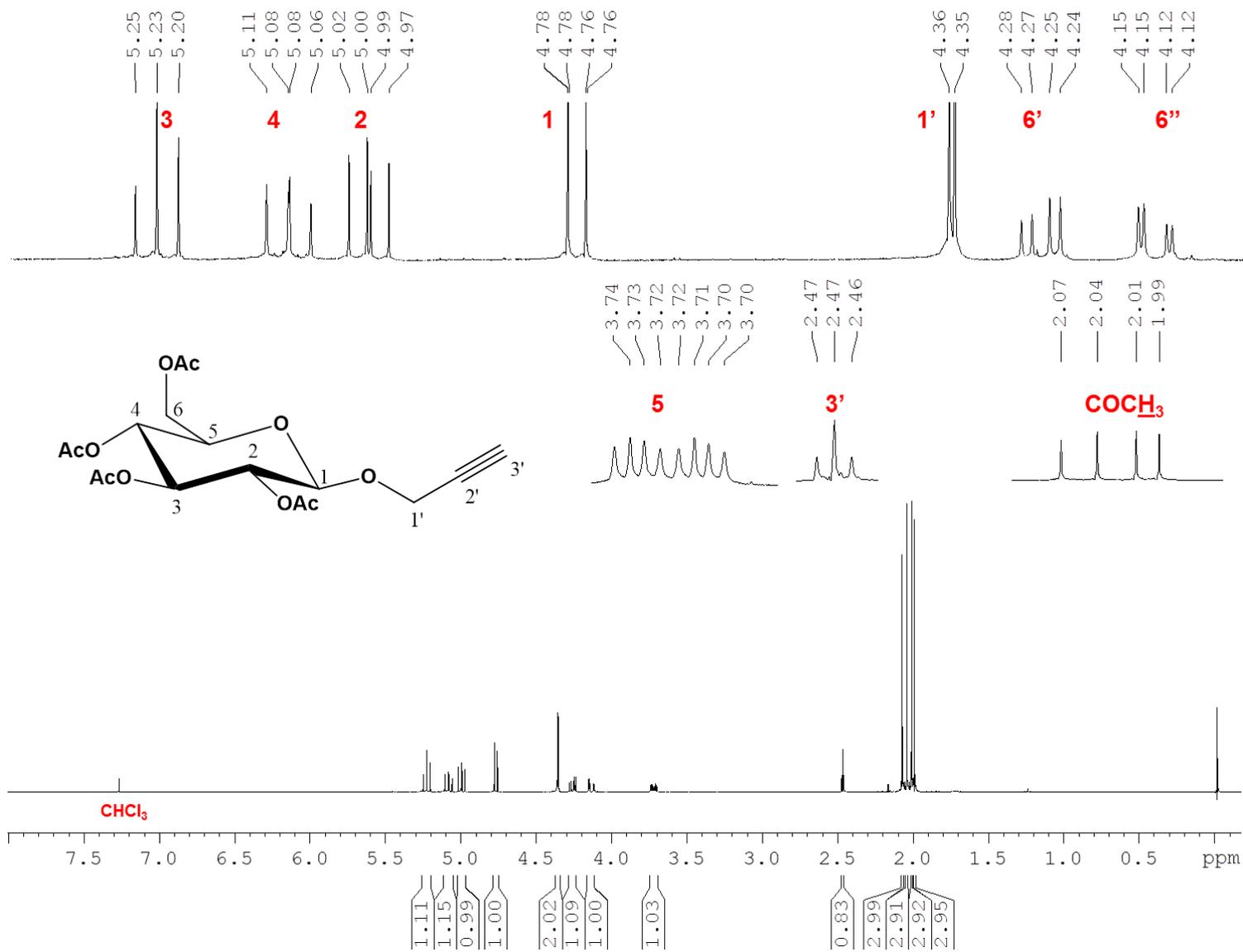
A9. Espectro de RMN de ^{13}C de **3** (200 MHz, CDCl_3)



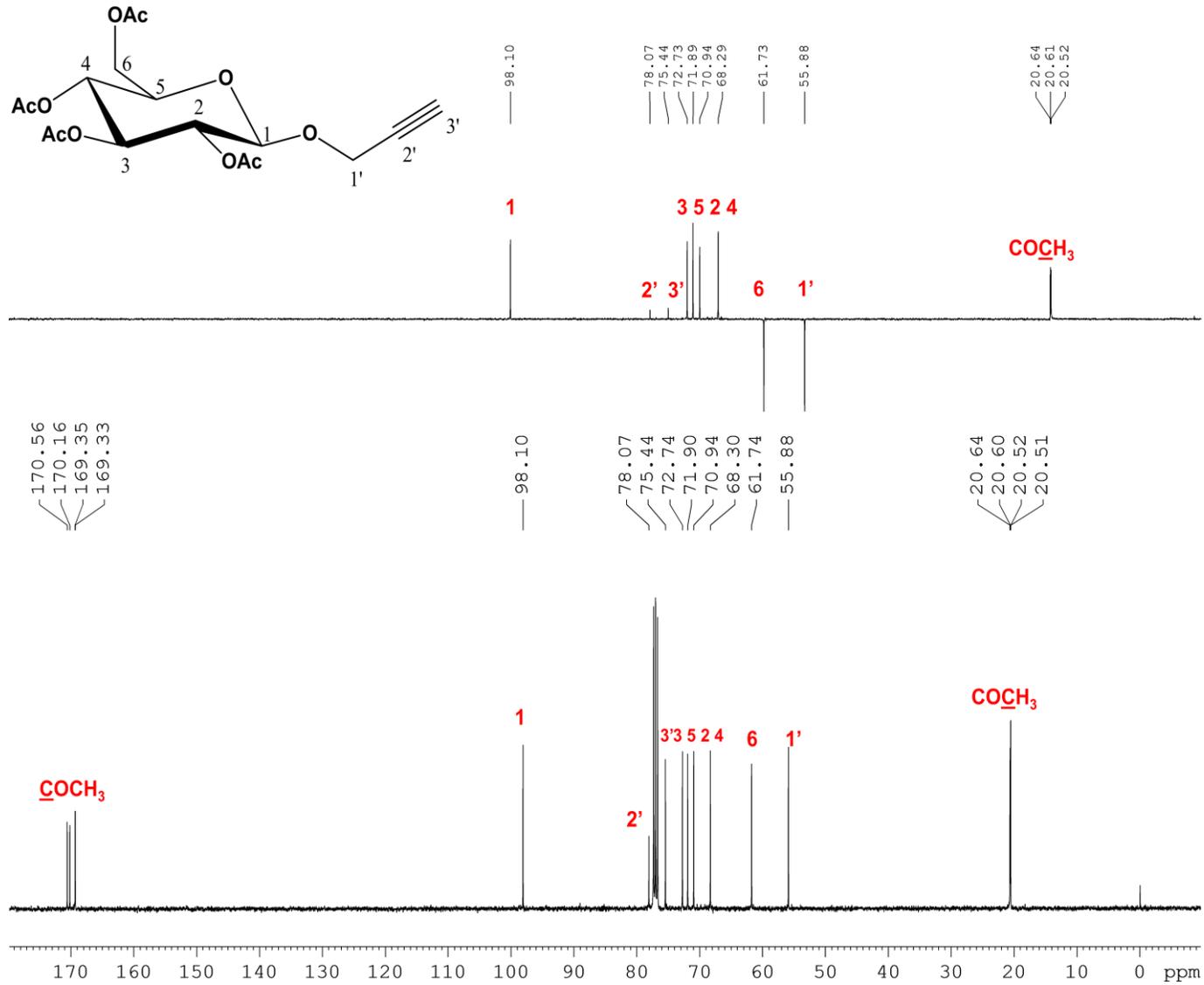
A10. Espectro na região do infravermelho de **4**



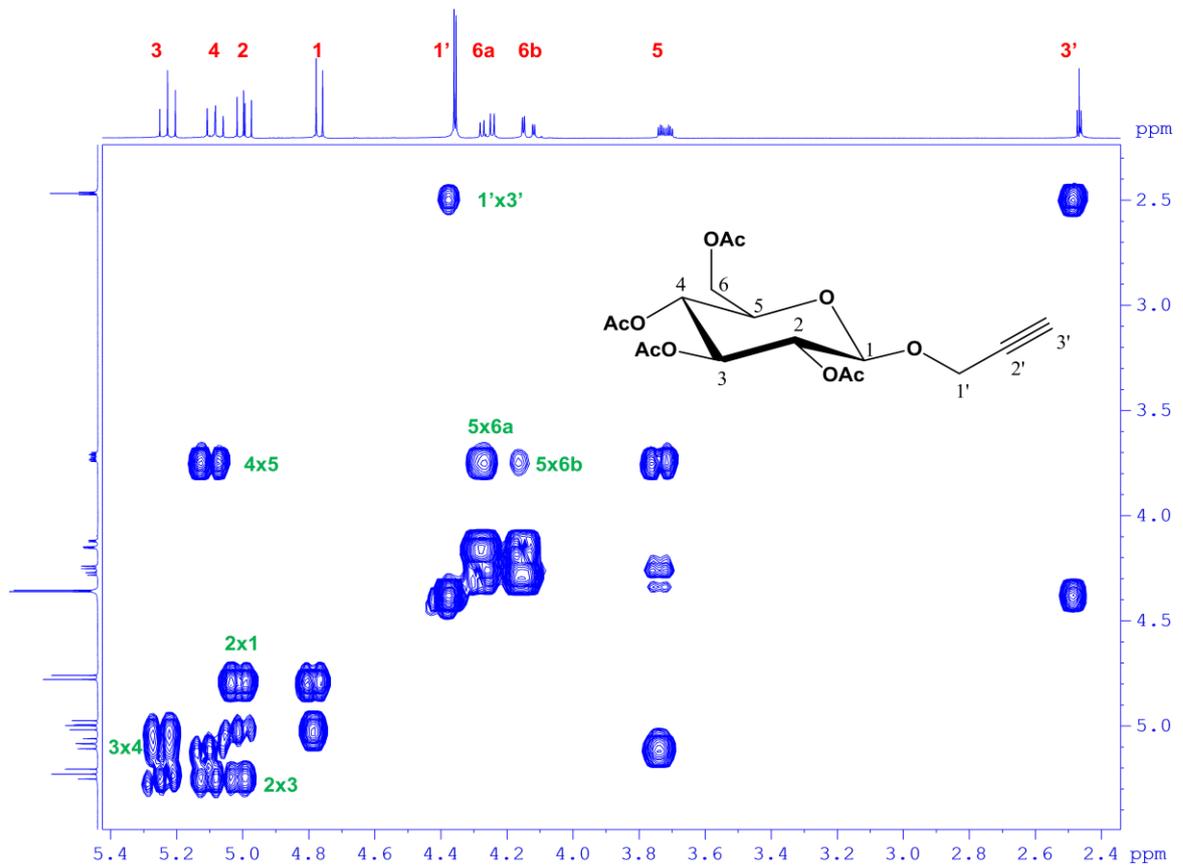
A11. Espectro de RMN de ^1H de 4 (400 MHz, CDCl_3)



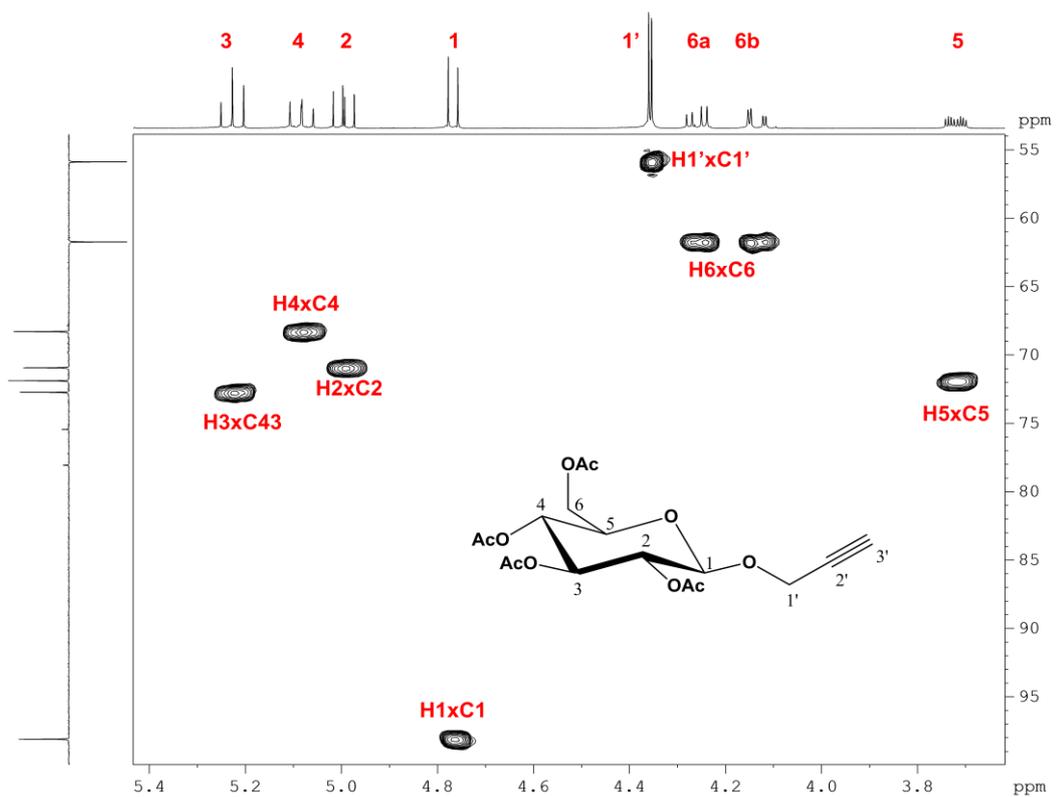
A12. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **4** (400 MHz, CDCl_3)



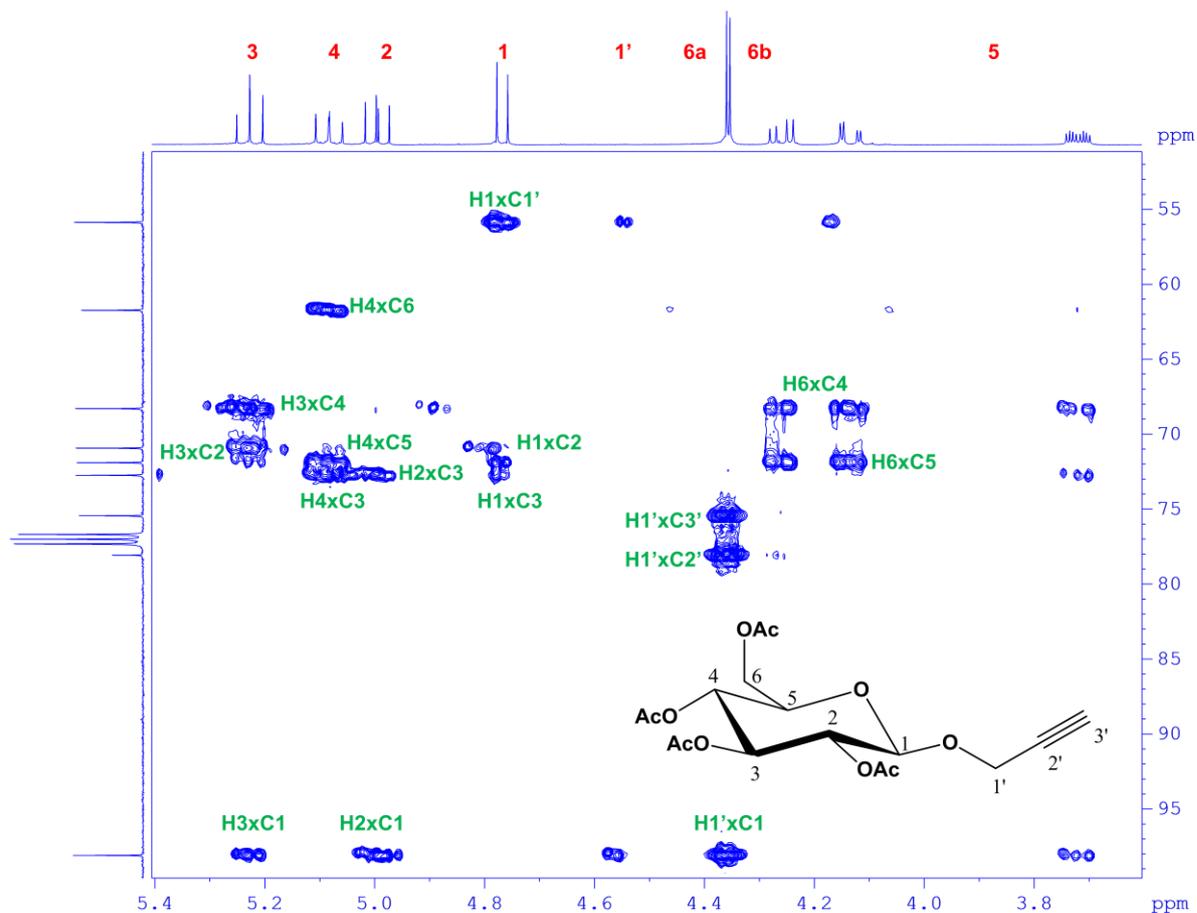
A13. Expansão do mapa de contorno COSY de **4** (400 MHz, CDCl₃)



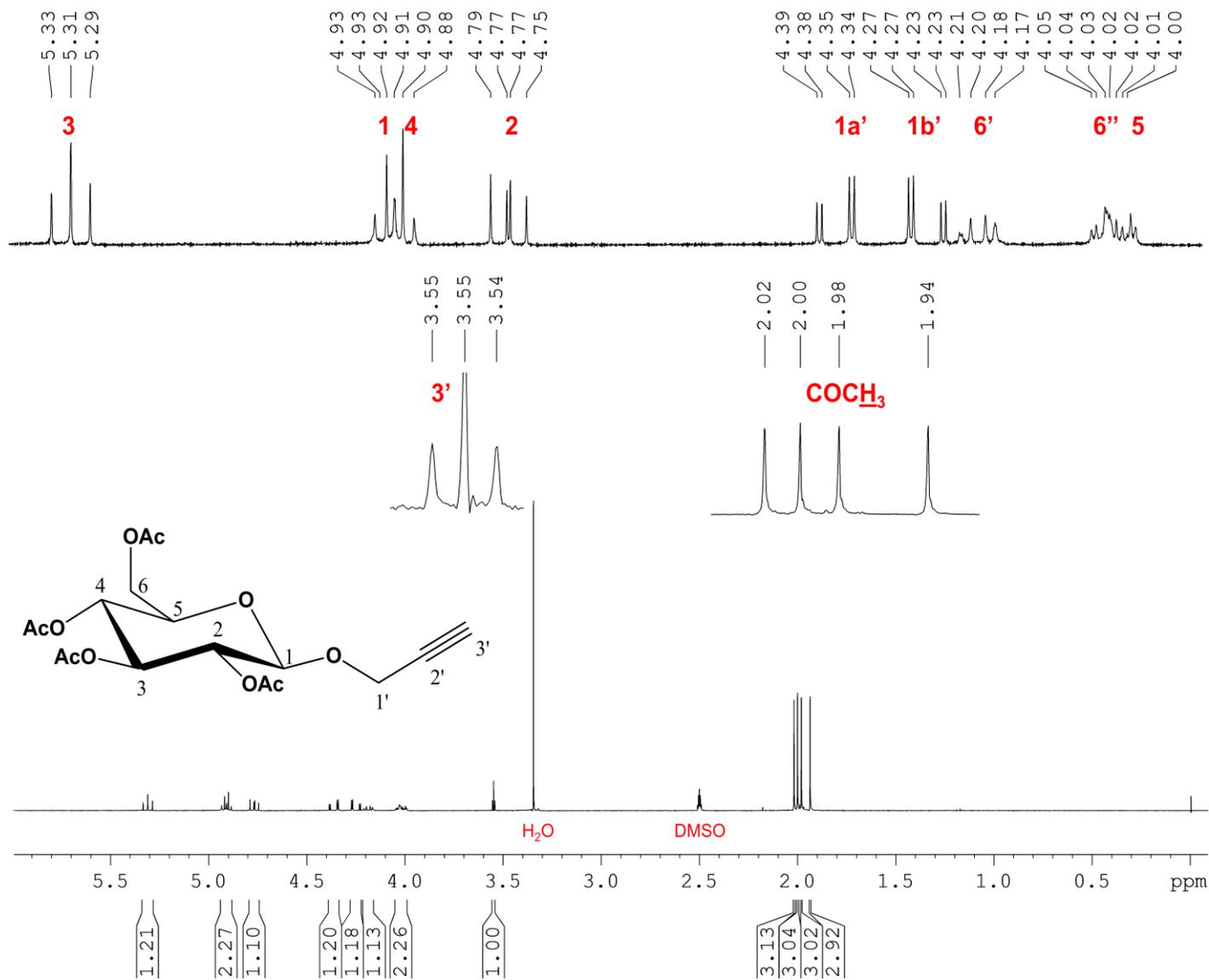
A14. Expansão do mapa de contorno HMQC de **4** (400 MHz, CDCl₃)



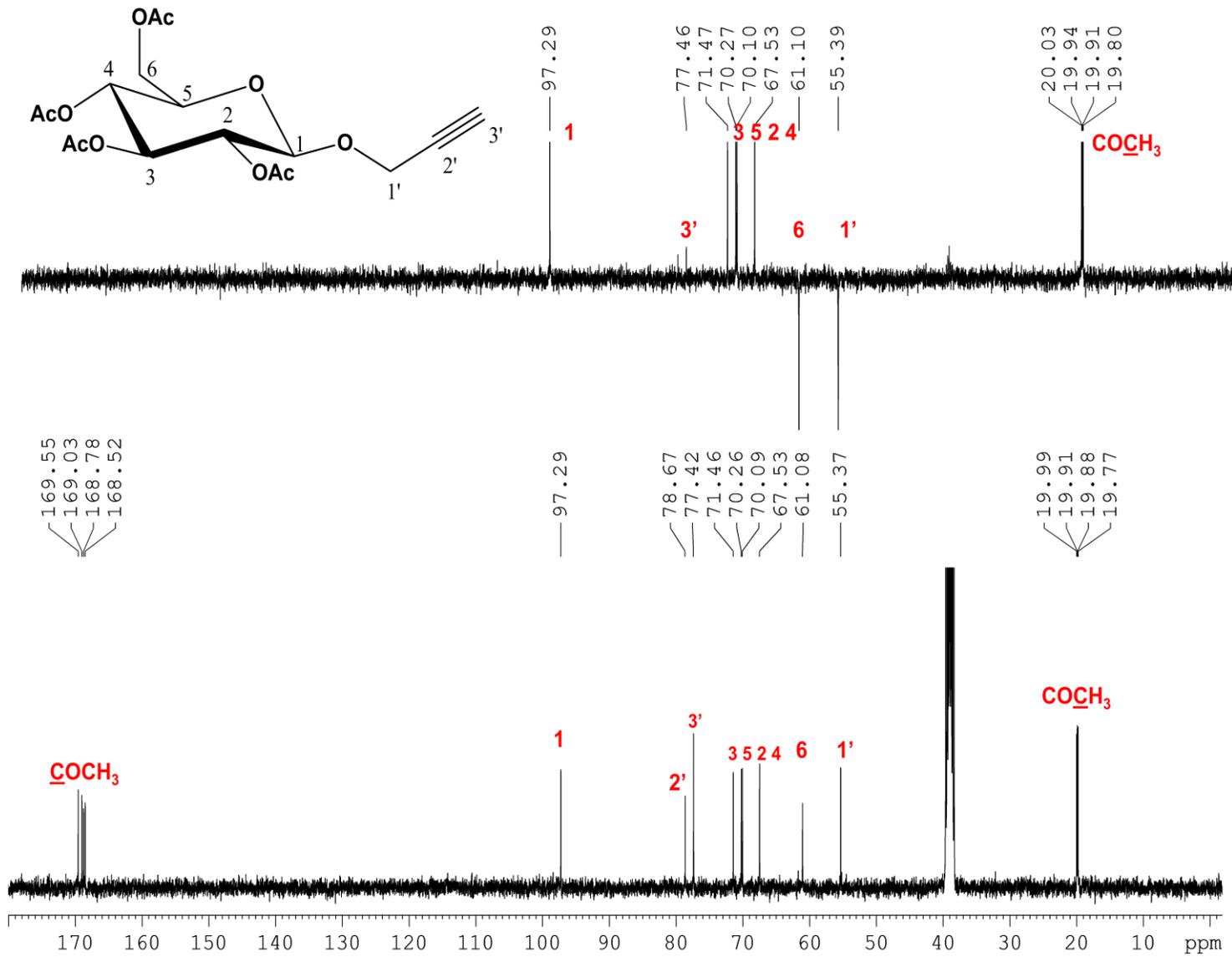
A15. Expansão do mapa de contorno HMBC de **4** (400 MHz, CDCl₃)



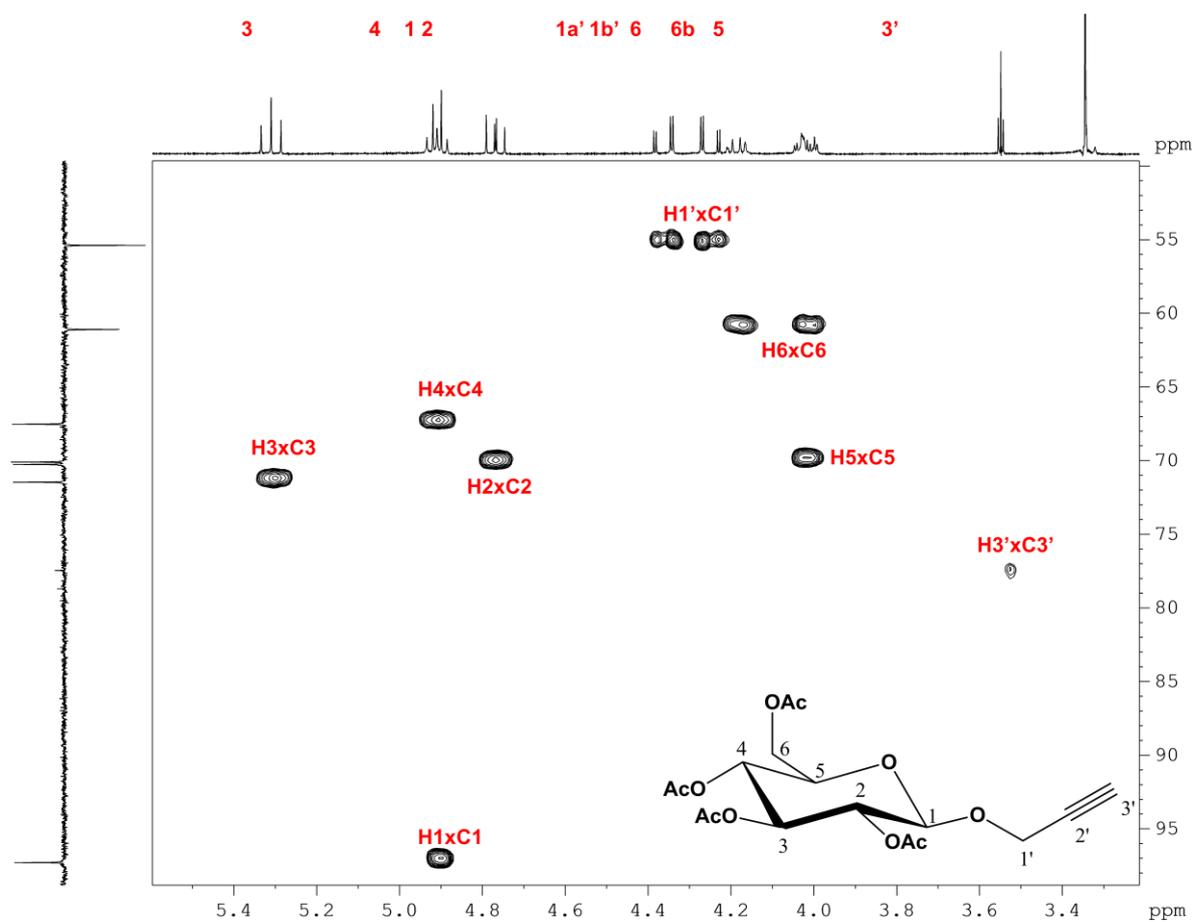
A16. Espectro de RMN de ^1H de **4** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



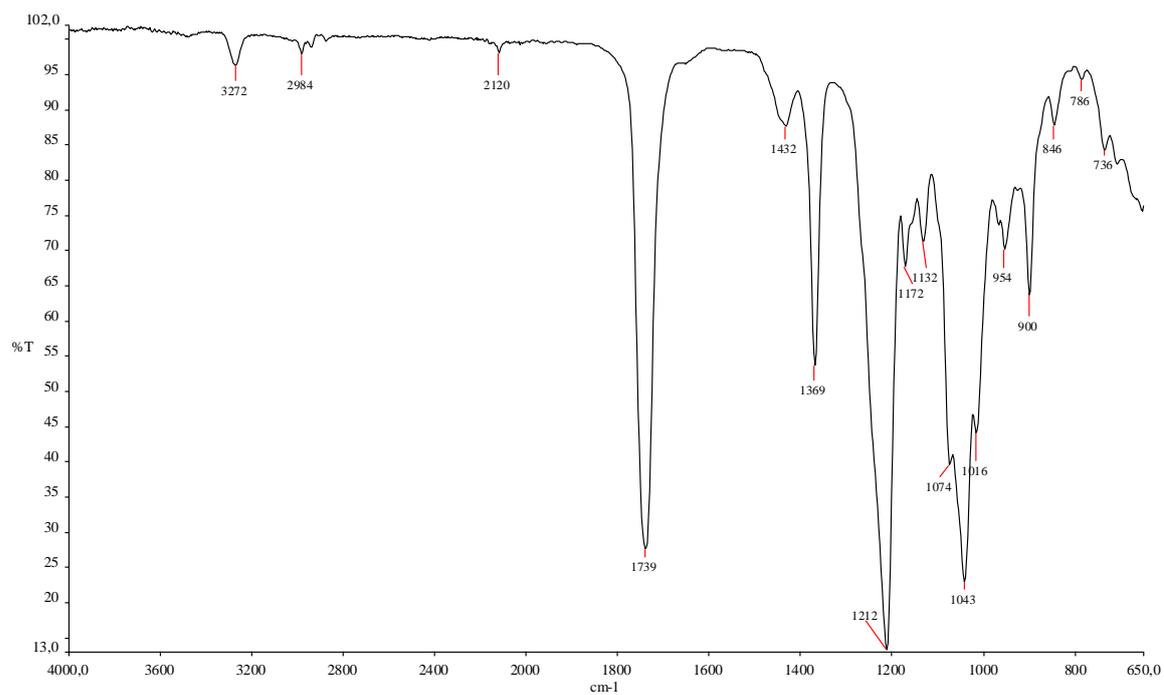
A17. Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 de **4** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



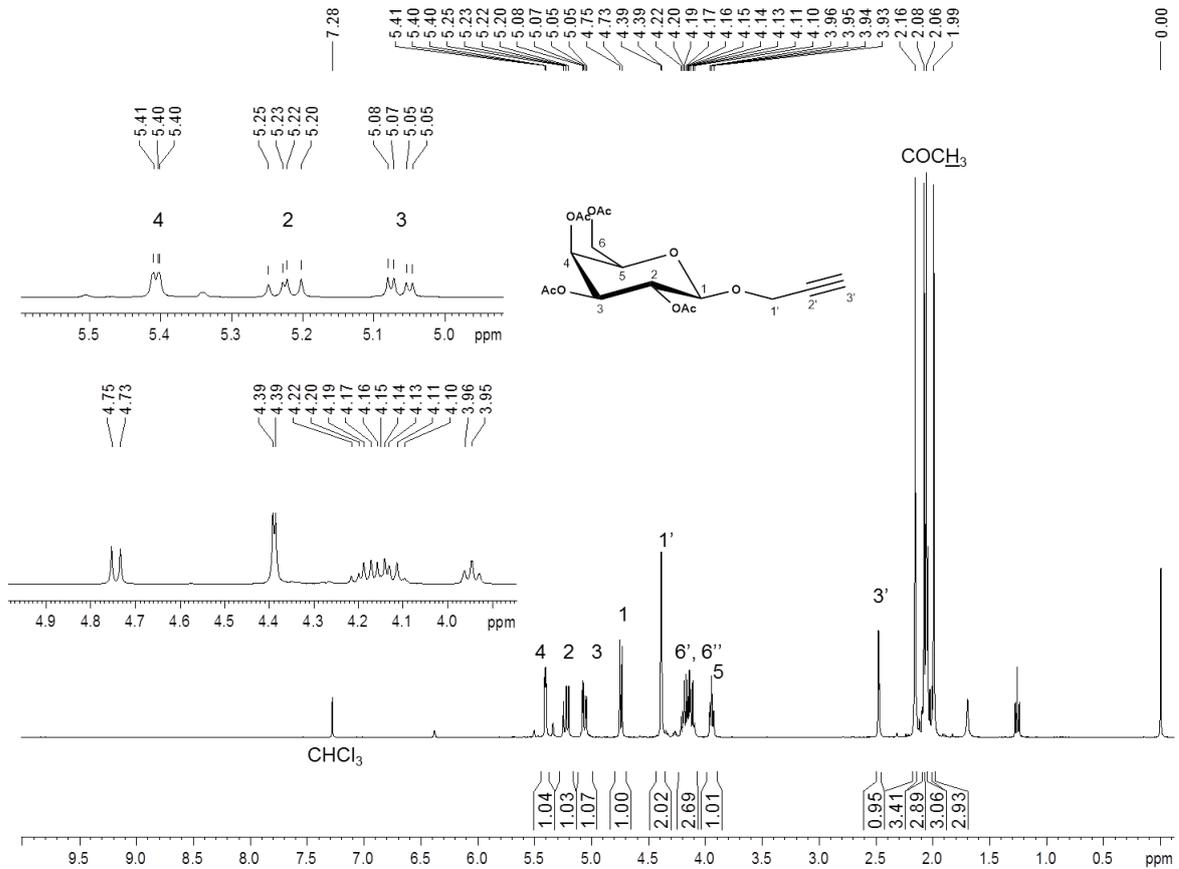
A18. Expansão do mapa de contorno HMQC de **4** (400 MHz, DMSO- d_6)



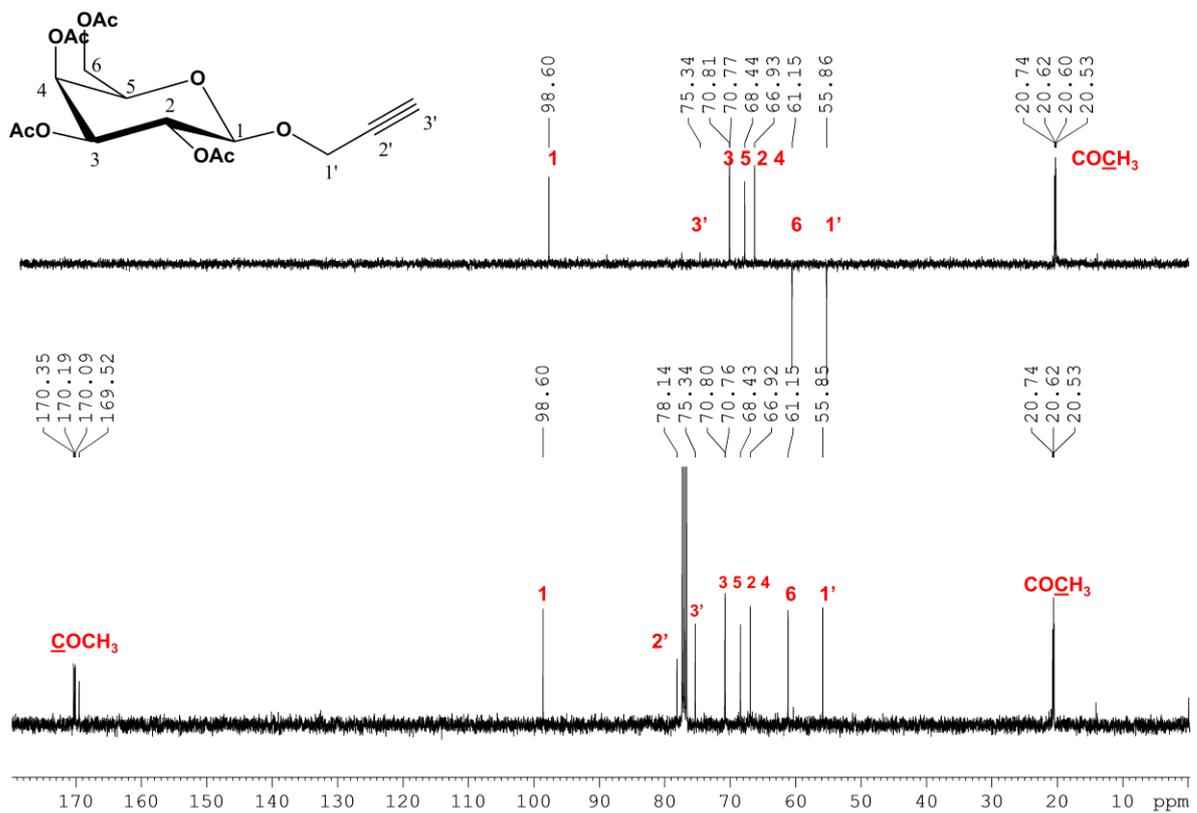
A19. Espectro na região do infravermelho de **5**



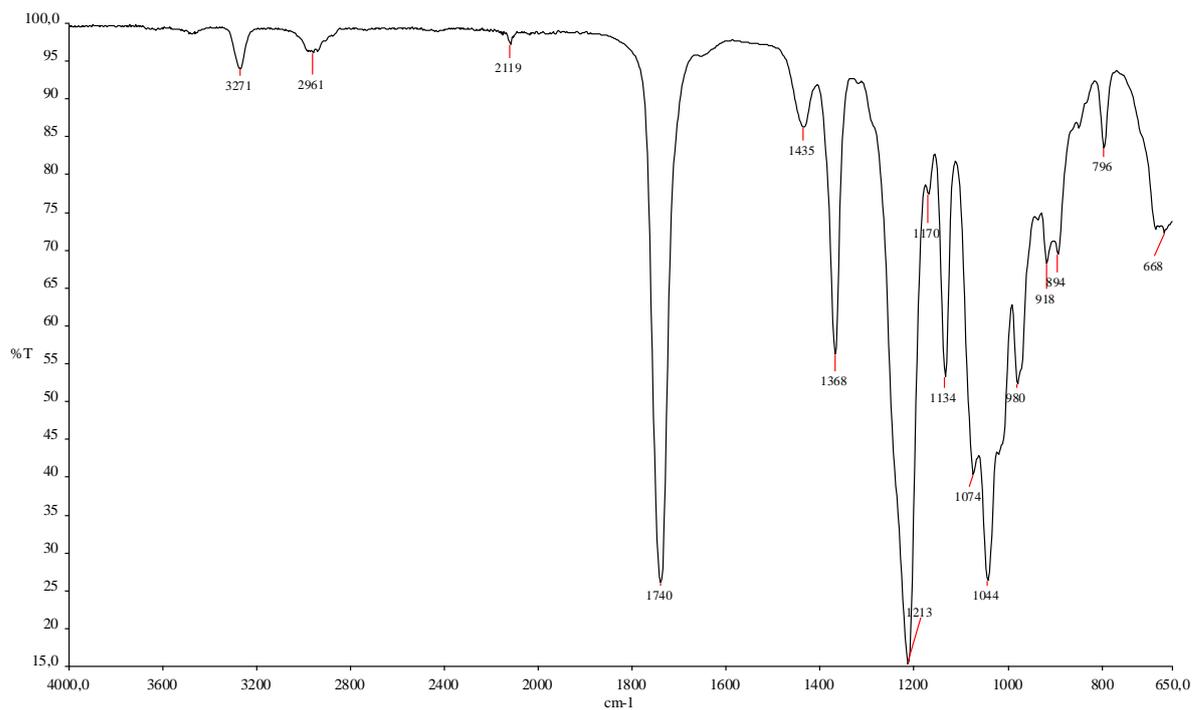
A20. Espectro de RMN de ^1H de **5** (200 MHz, CDCl_3)



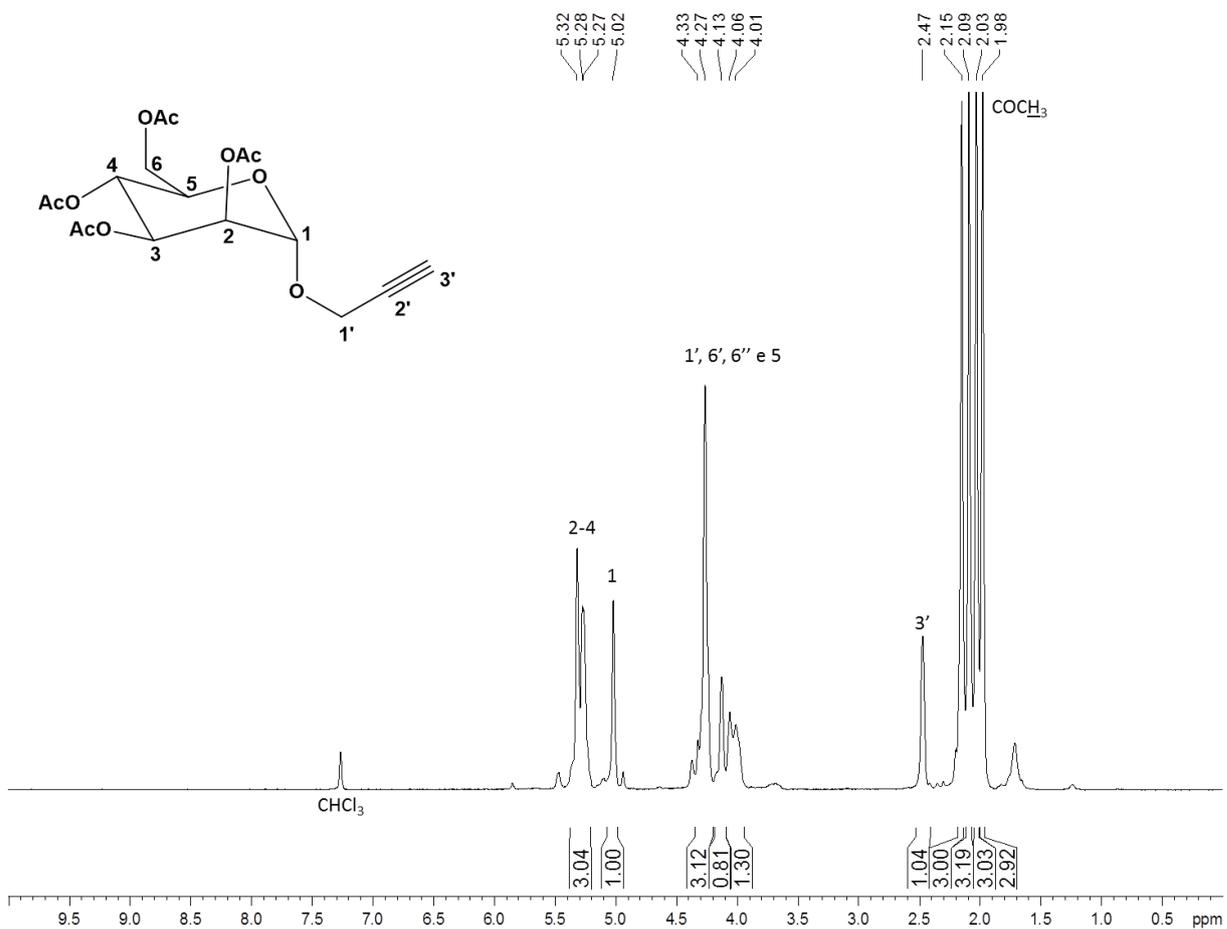
A21. Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 de **5** (200 MHz, CDCl_3)



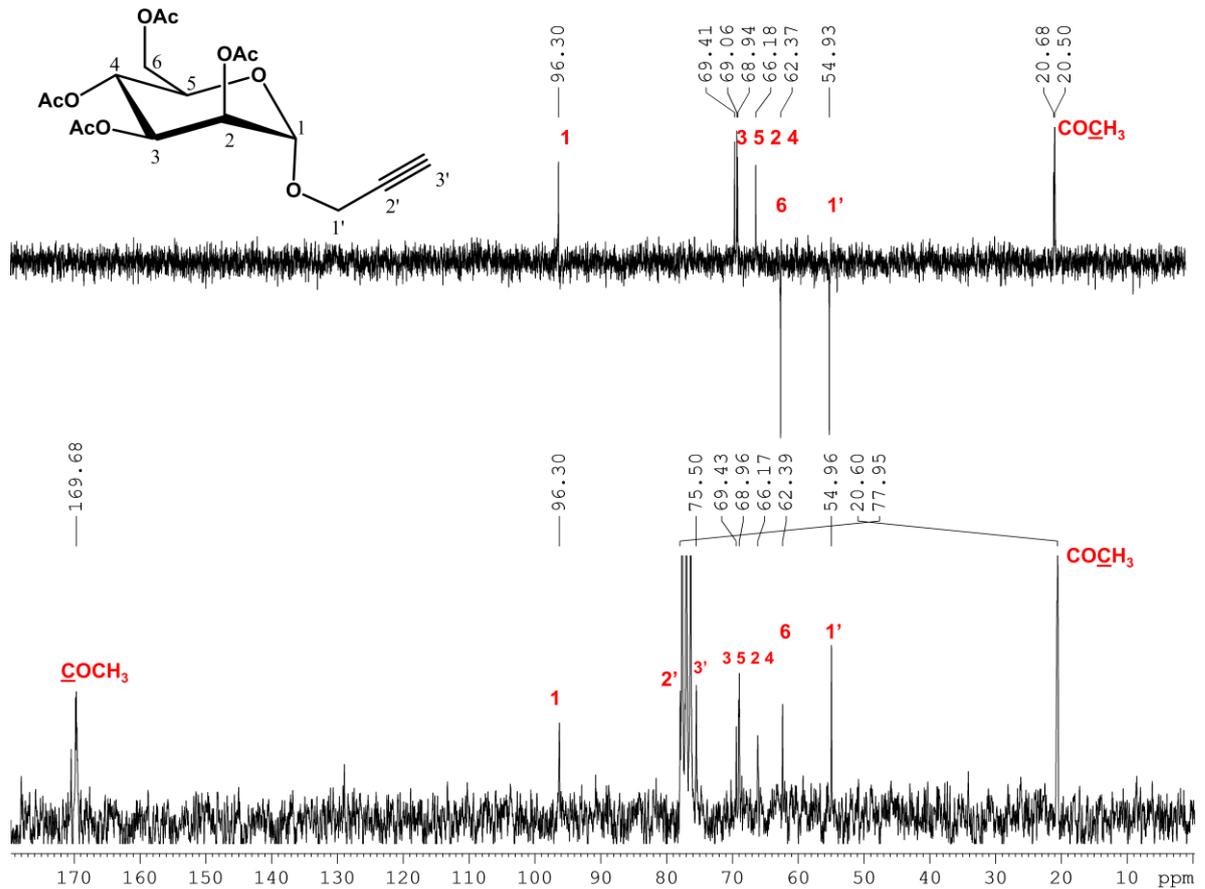
A22. Espectro na região do infravermelho de 6



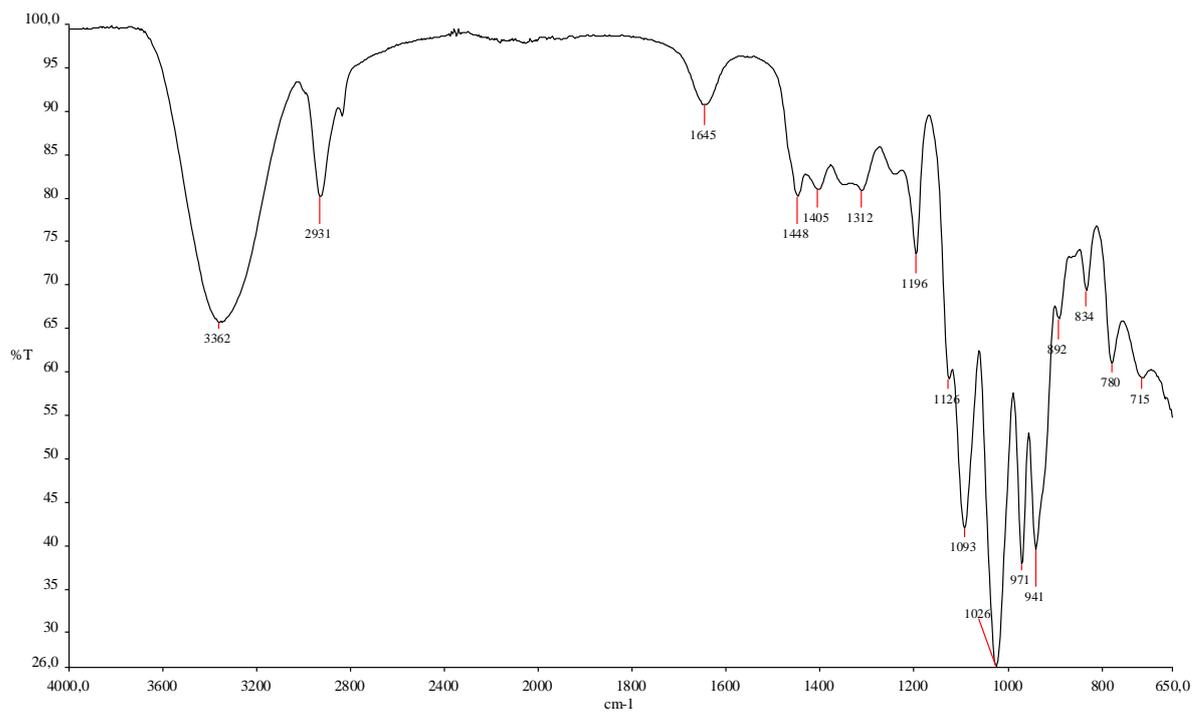
A23. Espectro de RMN de ¹H de 6 (200 MHz, CDCl₃)



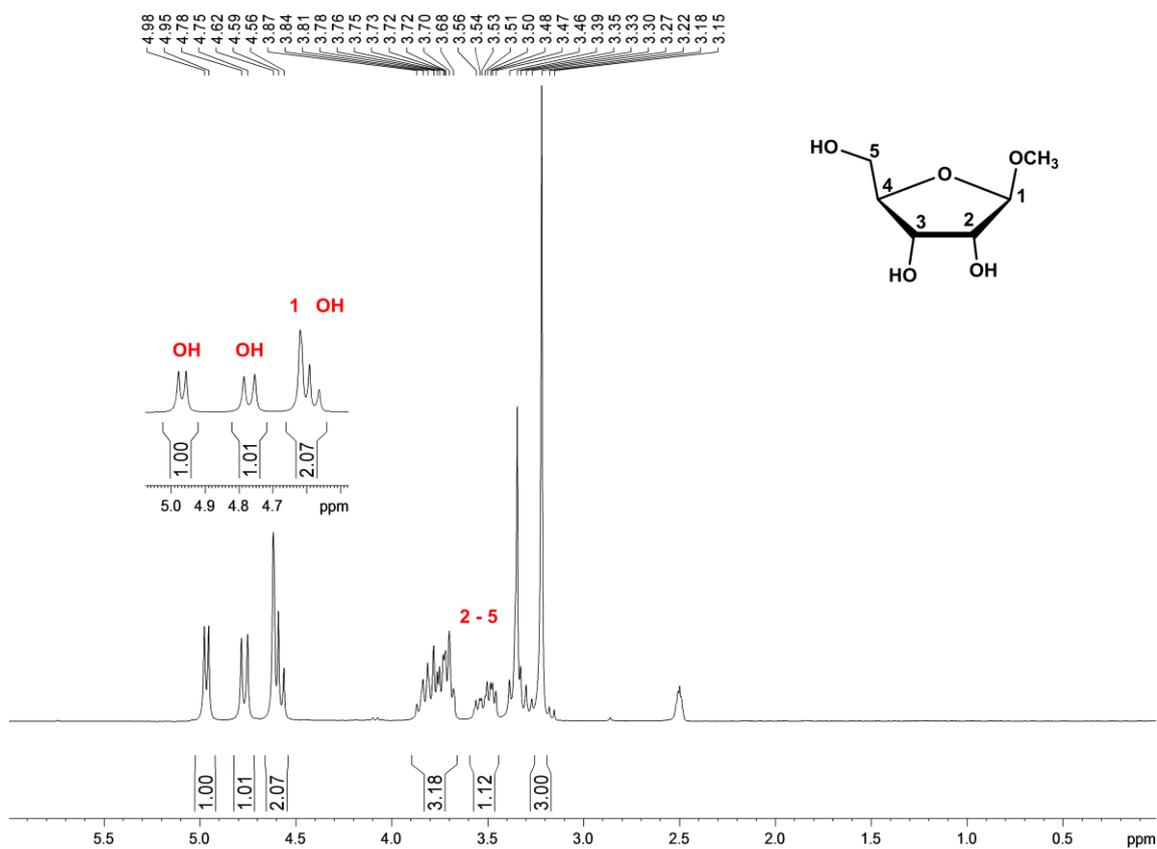
A24. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **6** (200 MHz, CDCl_3)



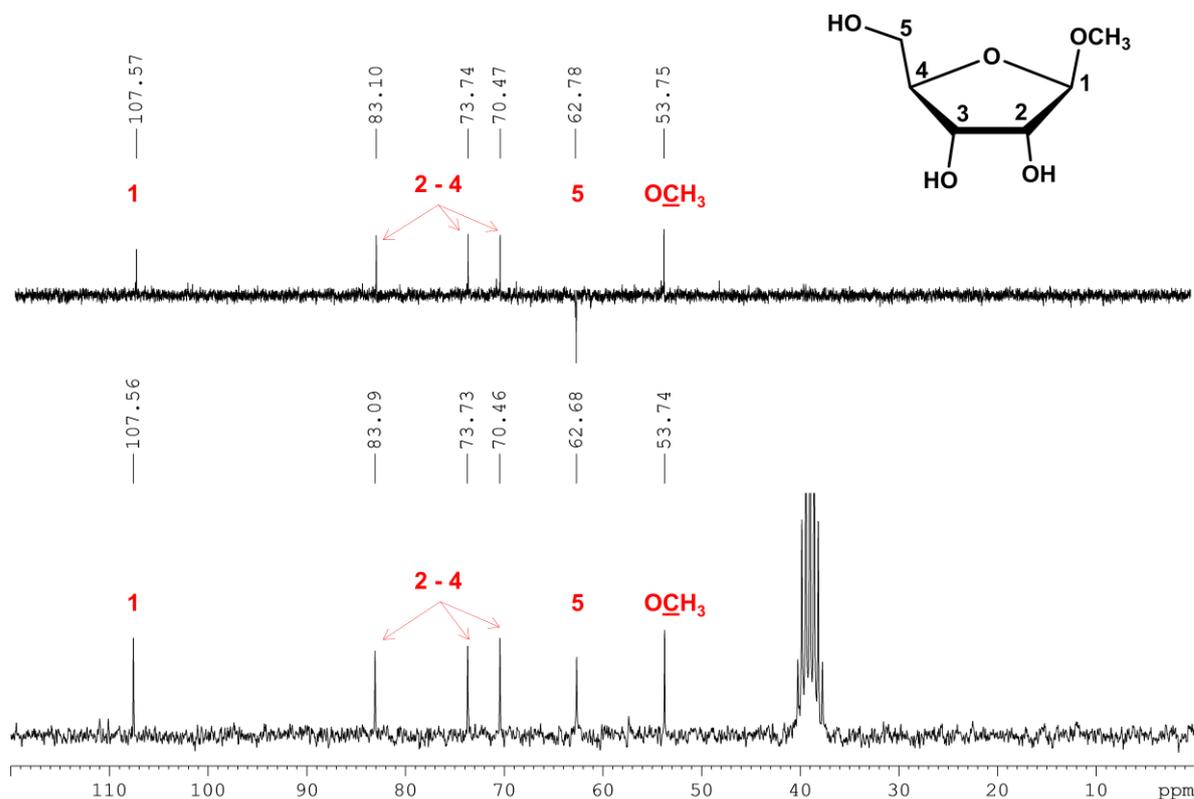
A25. Espectro na região do infravermelho de **7**



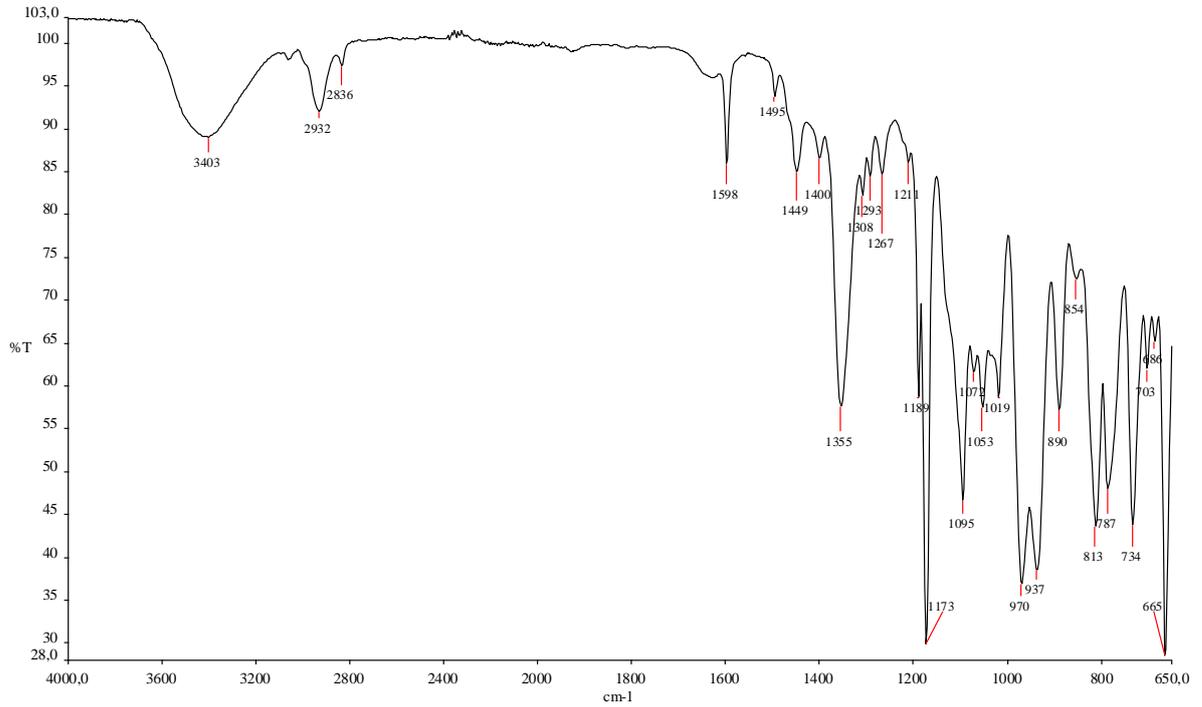
A26. Espectro de RMN de ^1H de **7** (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



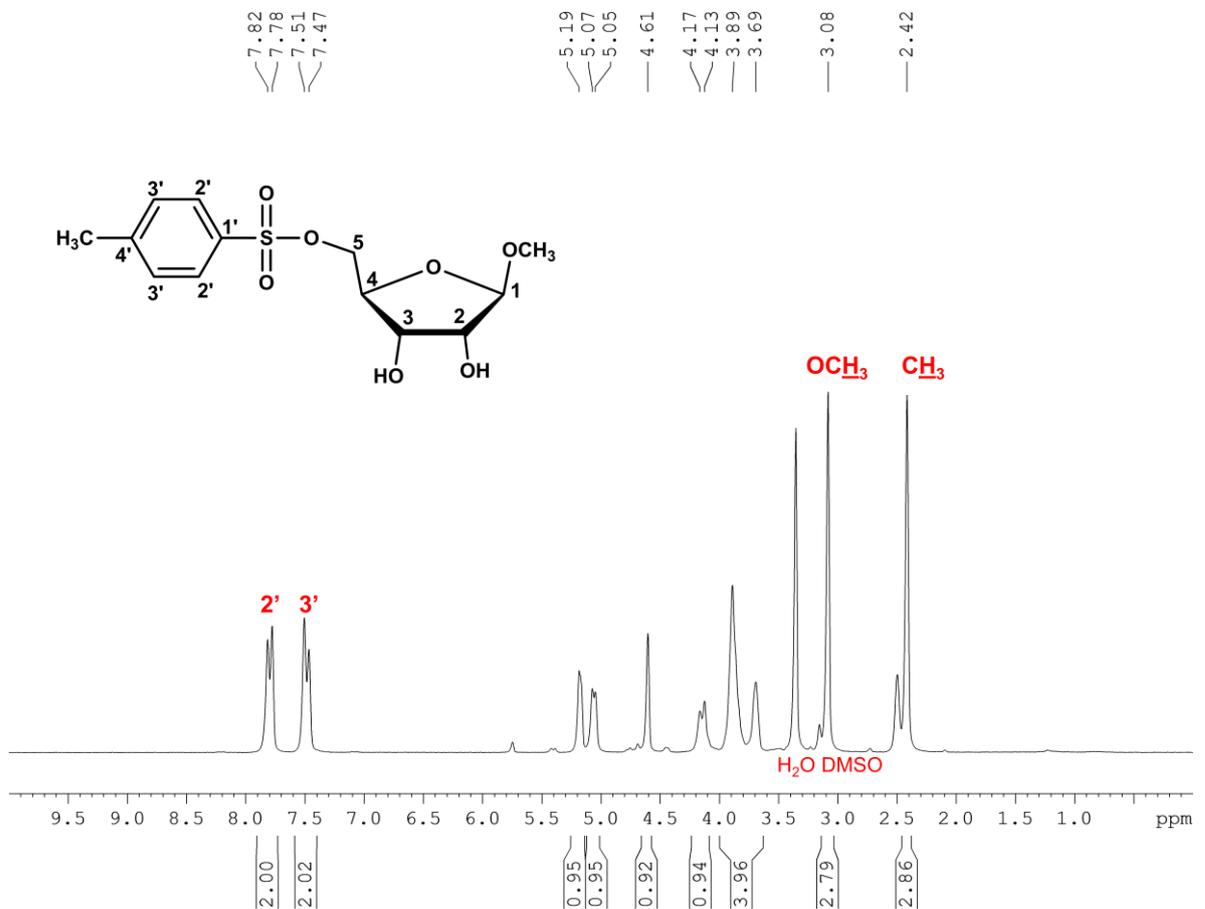
A27. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **7** (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



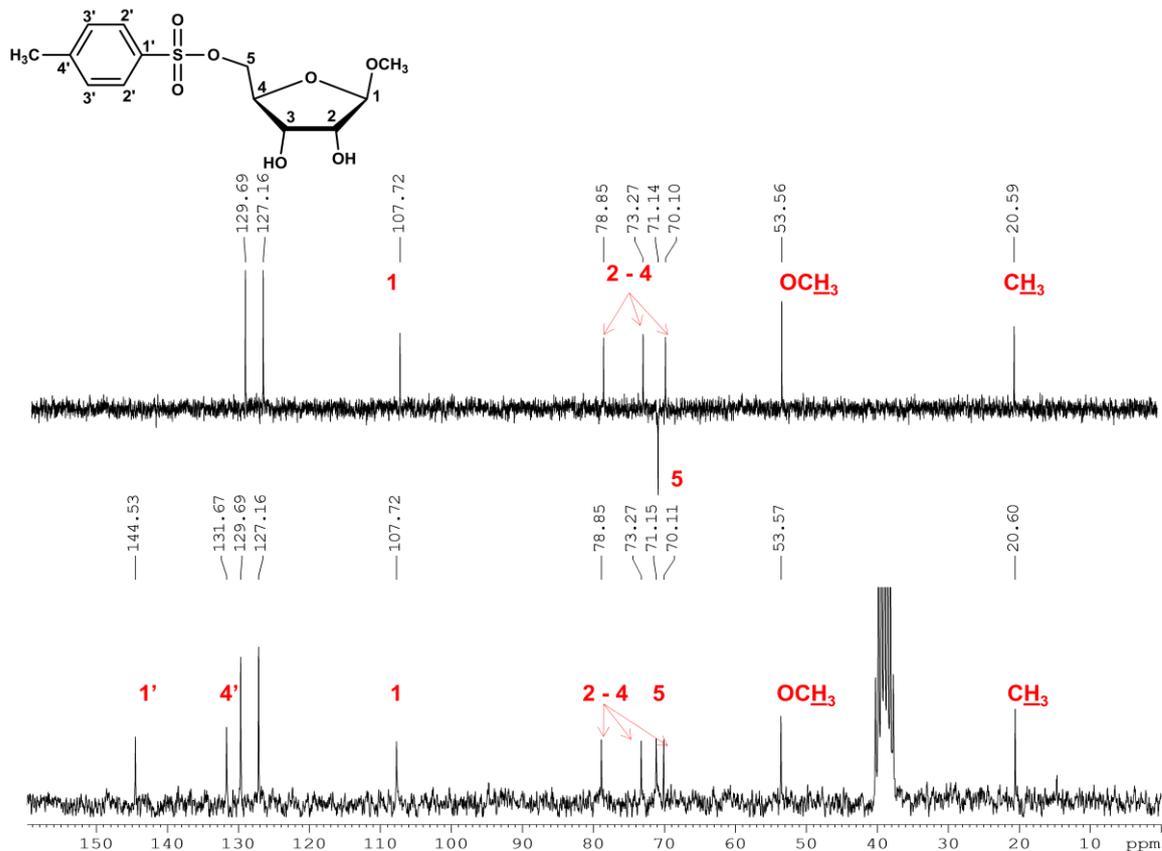
A28. Espectro na região do infravermelho de **8**



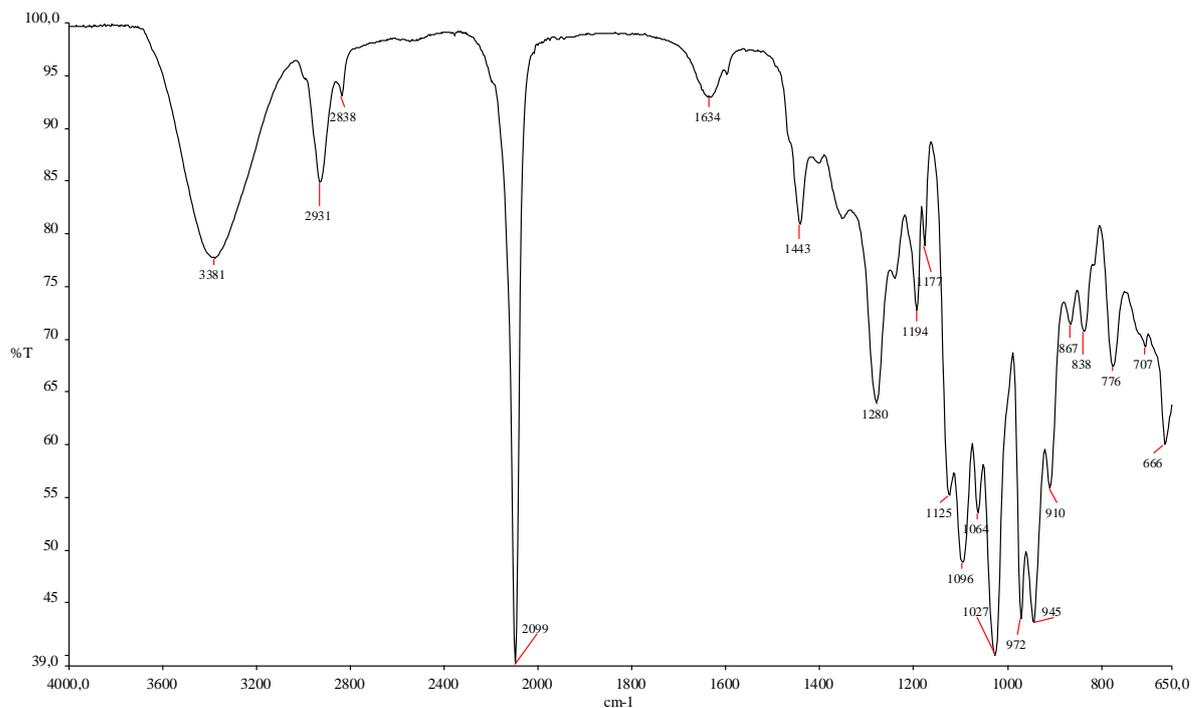
A29. Espectro de RMN de ^1H de **8** (200 MHz, DMSO-d_6)



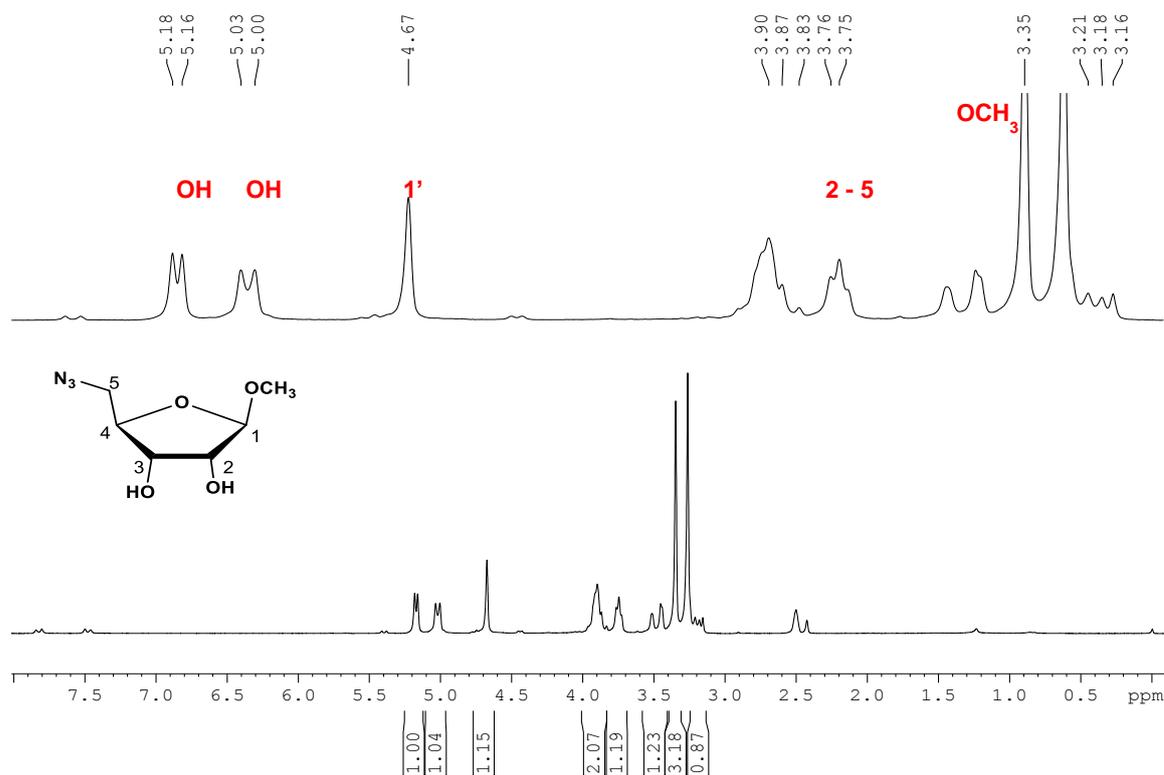
A30. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **8** (200 MHz, DMSO-d_6)



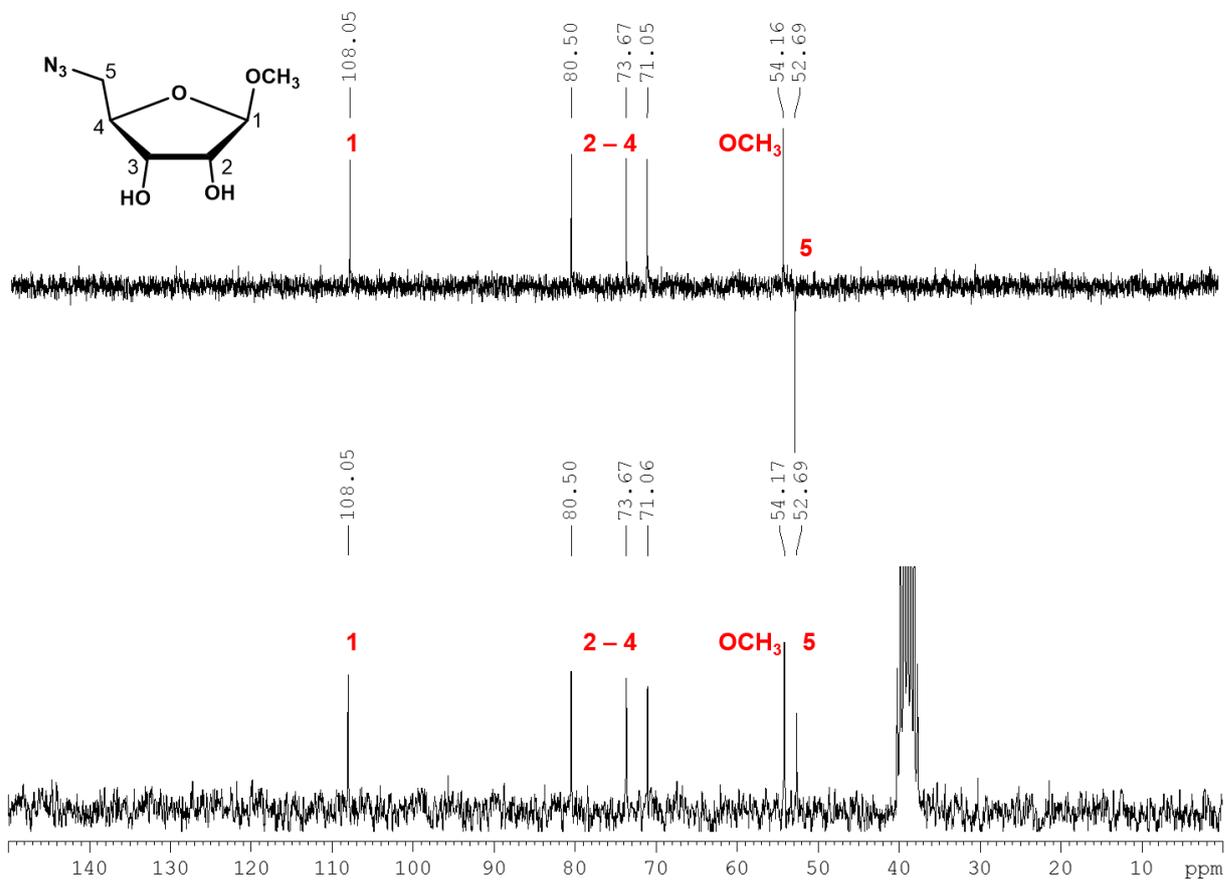
A31. Espectro na região do infravermelho de **9**



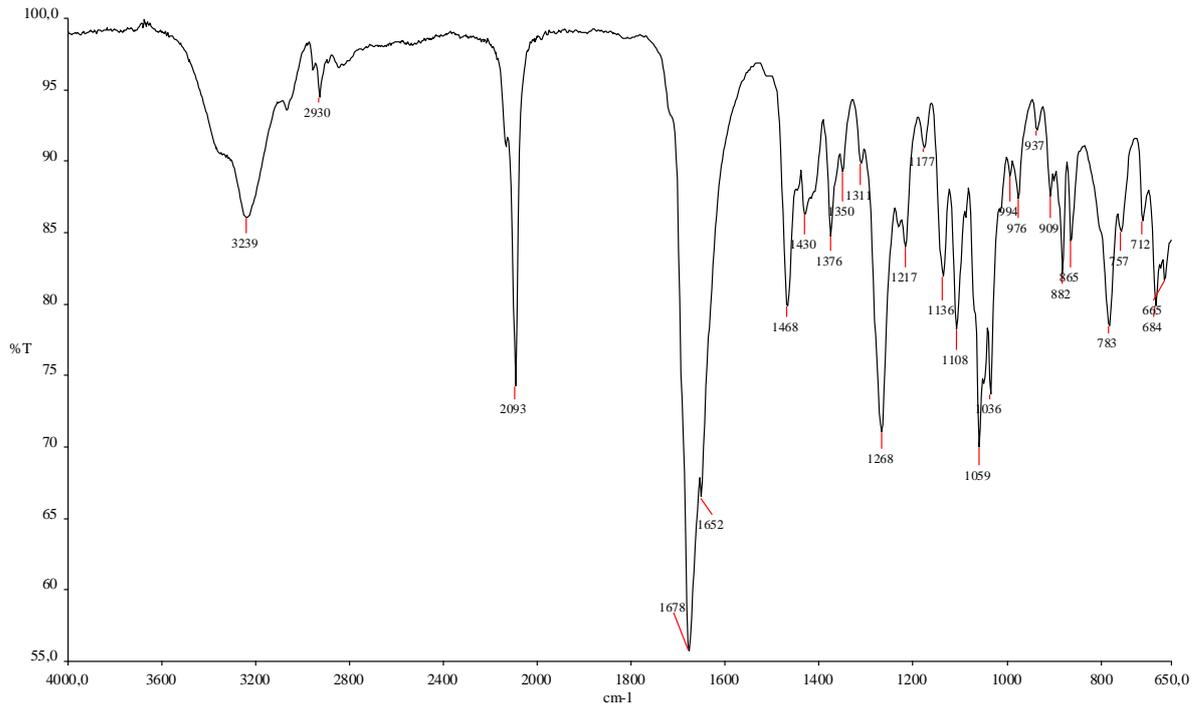
A32. Espectro de RMN de ^1H de **9** (200 MHz, DMSO-d_6)



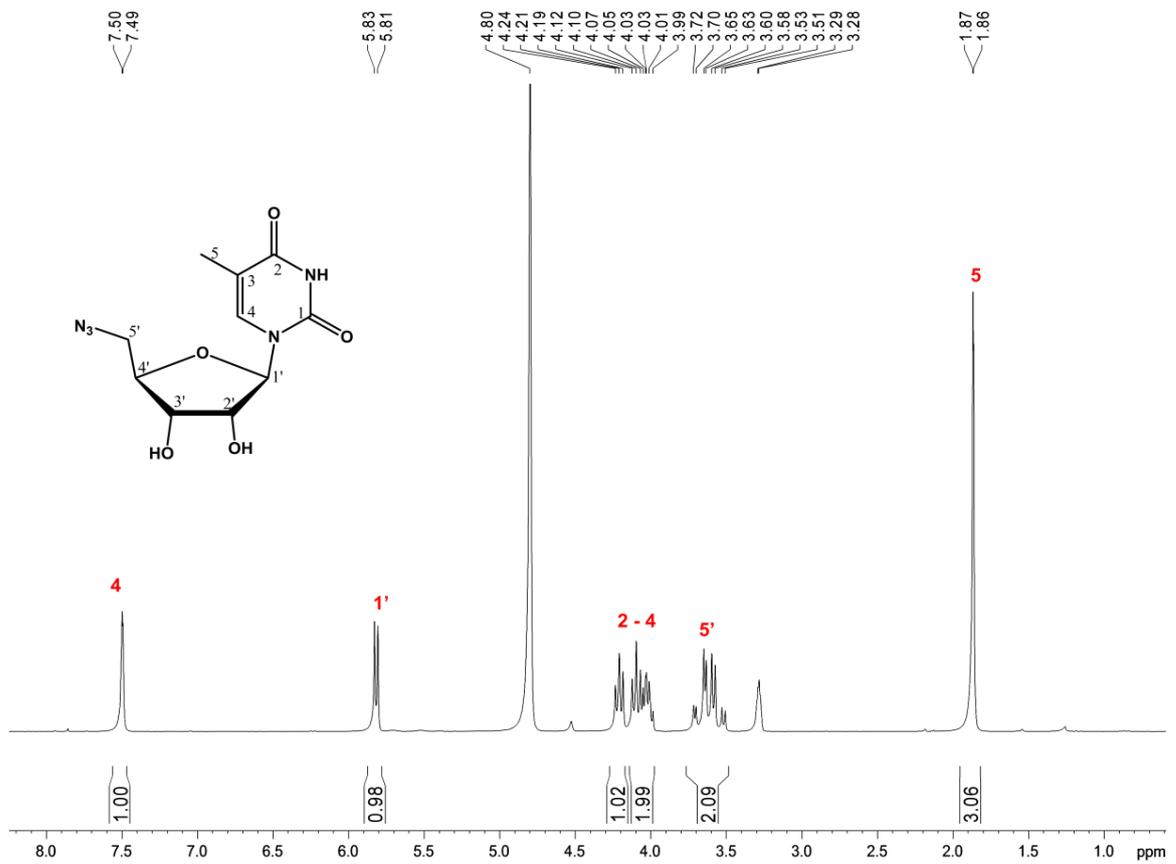
A33. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **9** (200 MHz, DMSO-d_6)



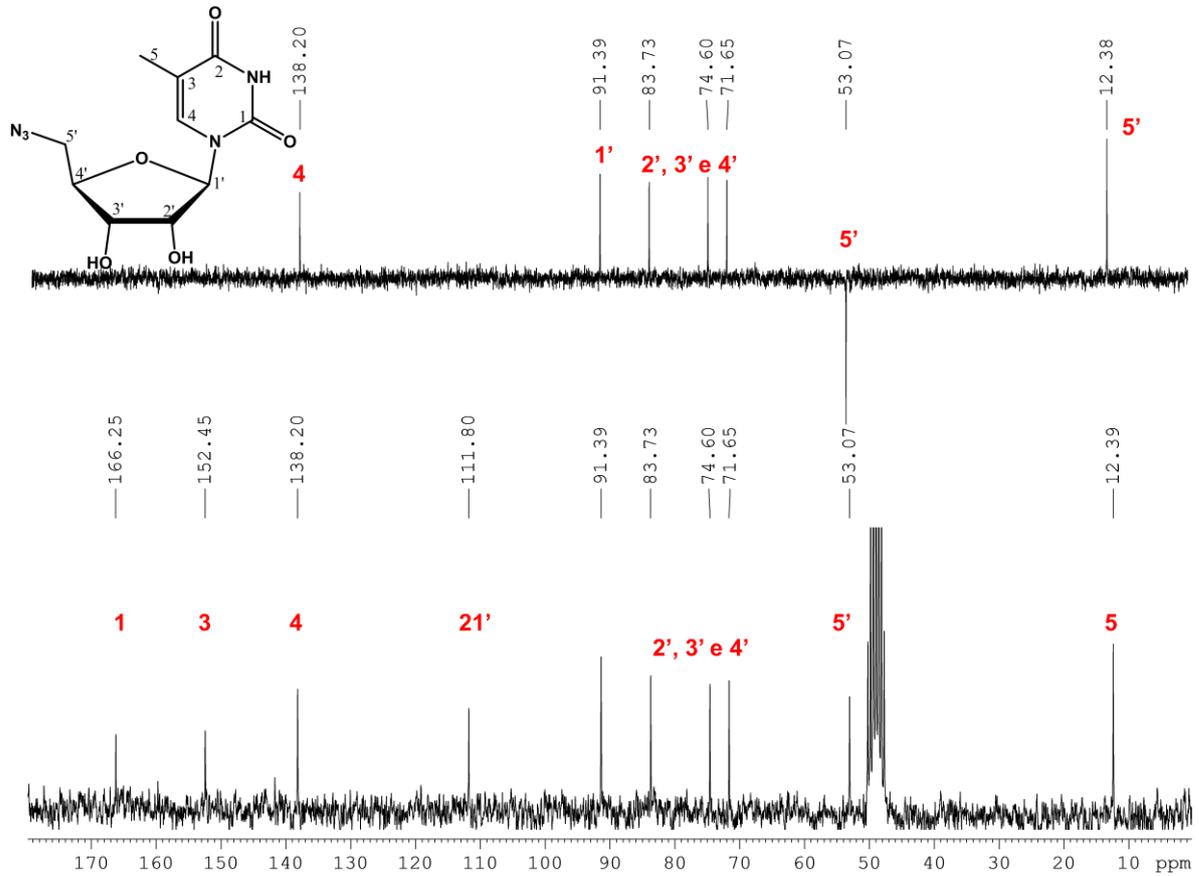
A34. Espectro na região do infravermelho de **10**



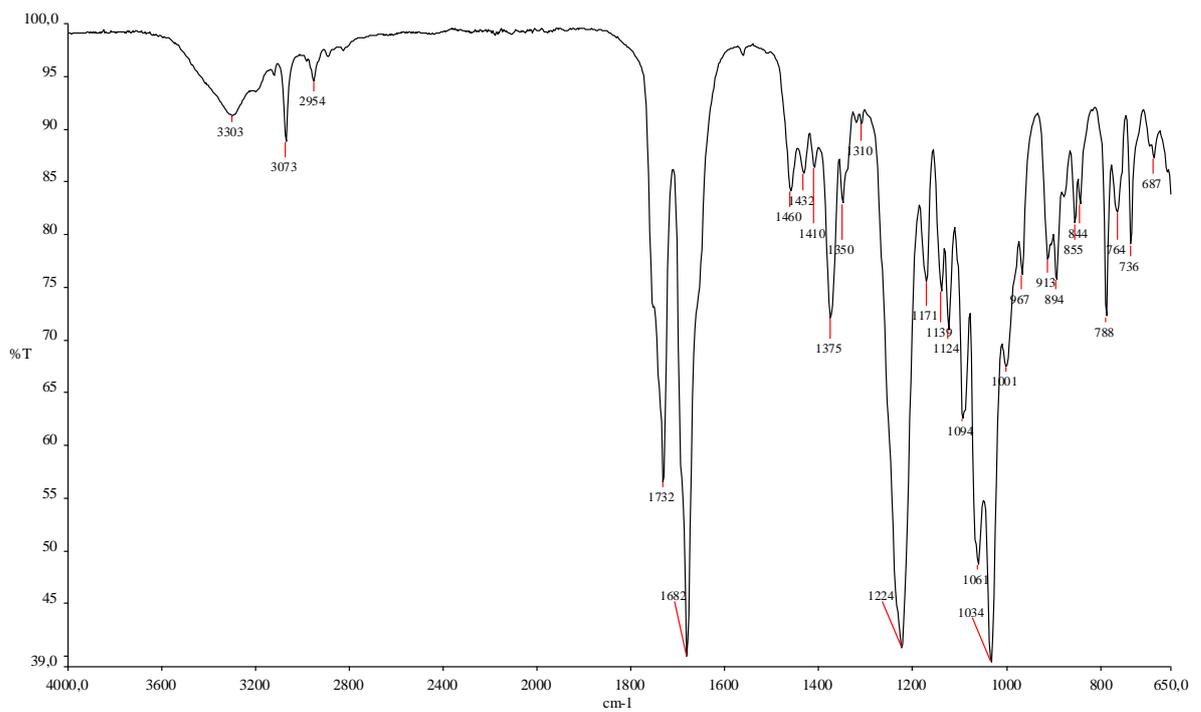
A35. Espectro de RMN de ^1H de **10** (200 MHz, $\text{MeOH-}d_4$)



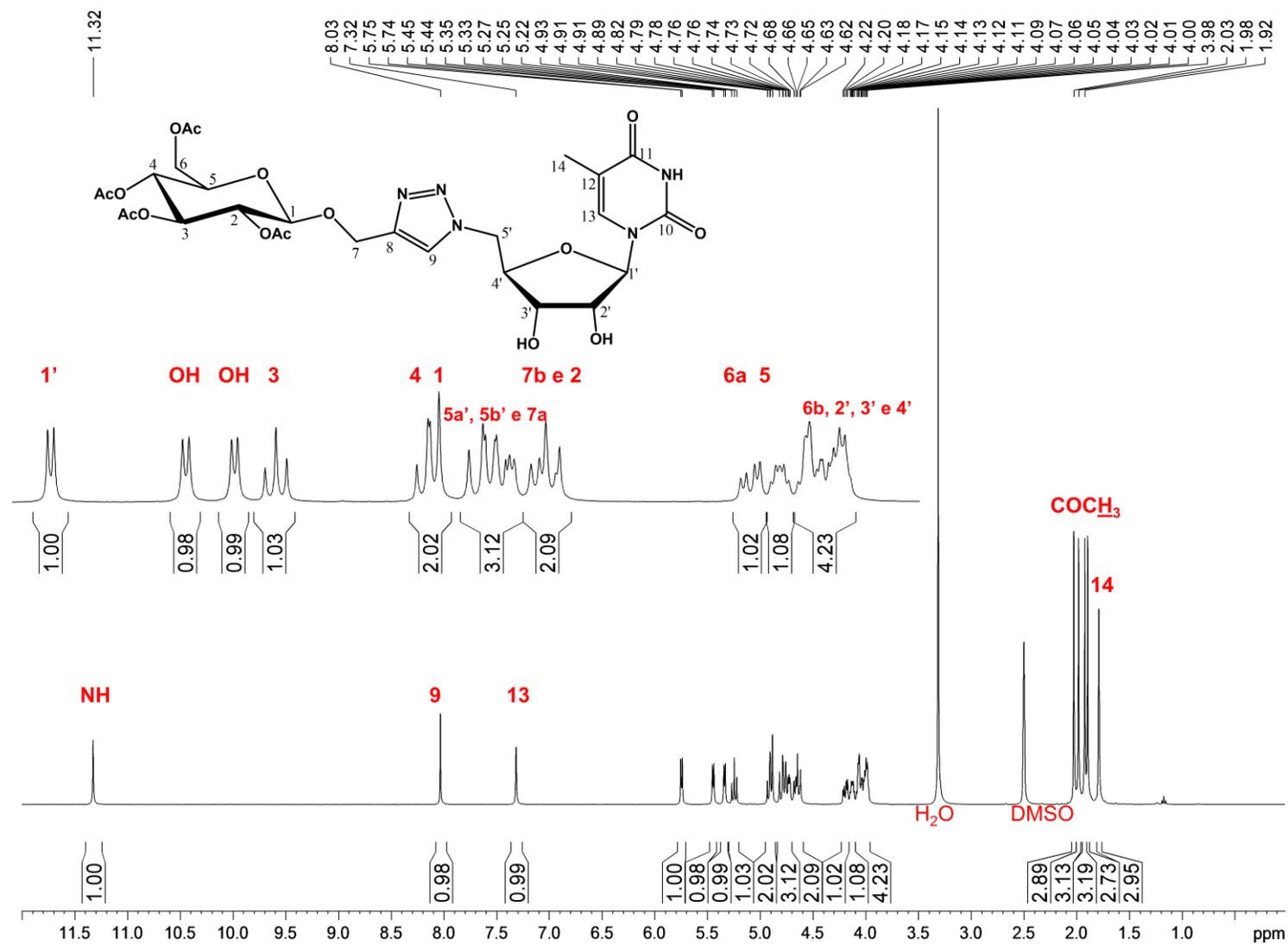
A36. Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 de **10** (200 MHz, $\text{MeOH-}d_4$)



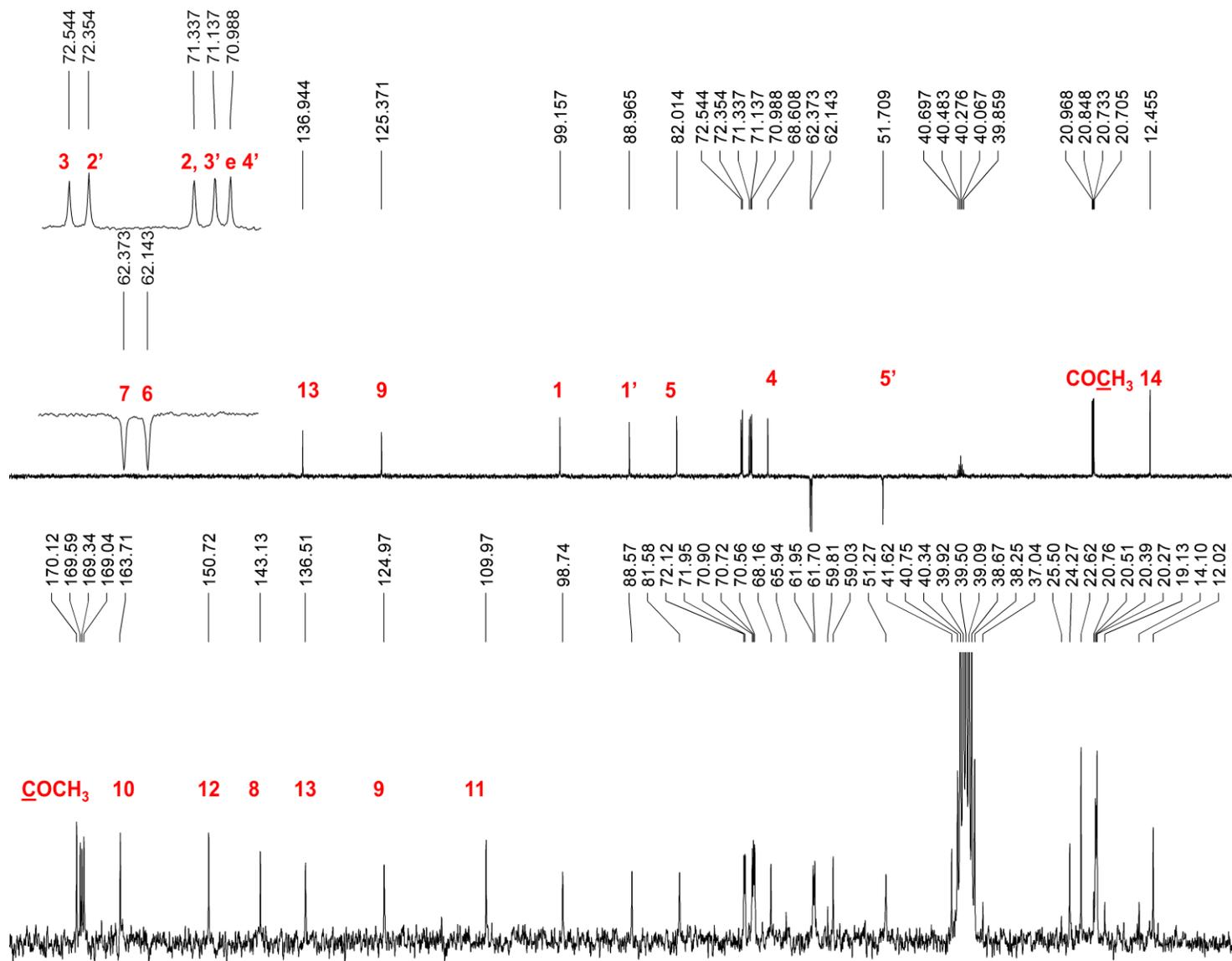
A37. Espectro na região do infravermelho de **11**



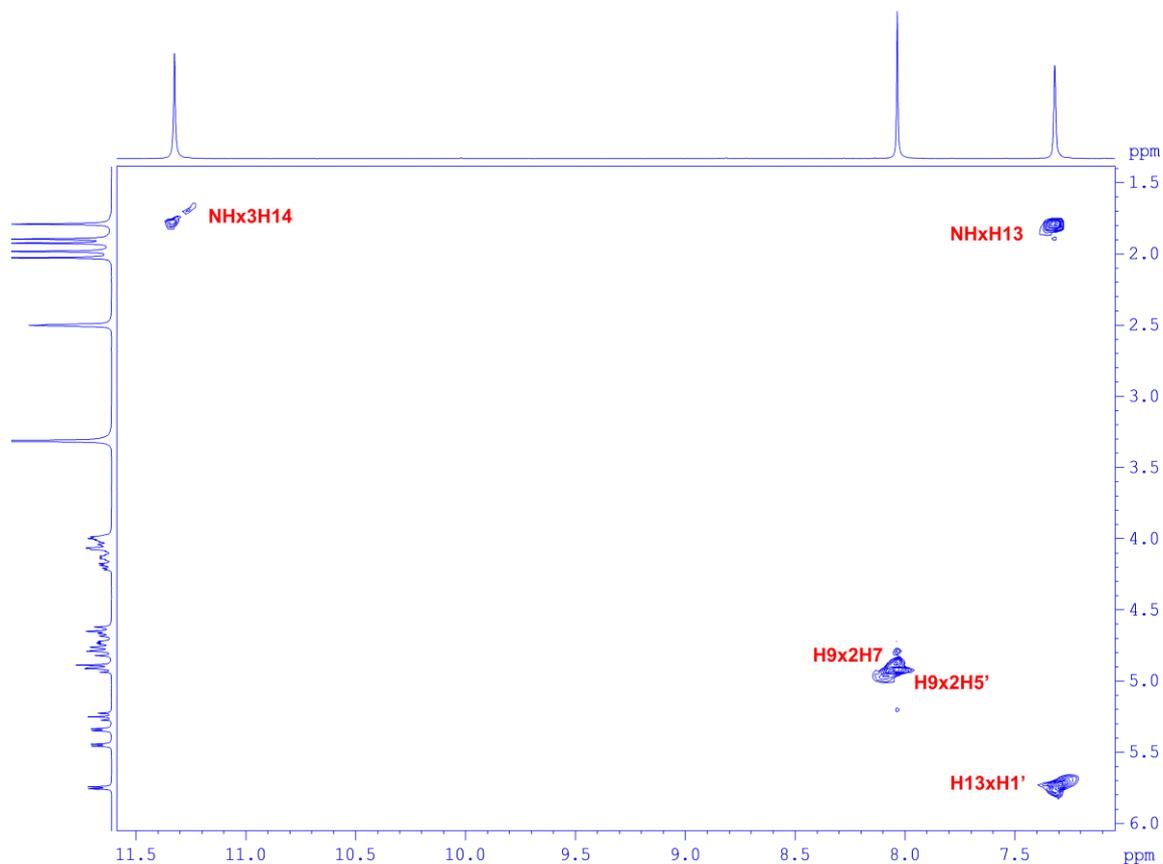
A38. Espectro de RMN de ^1H de **11** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



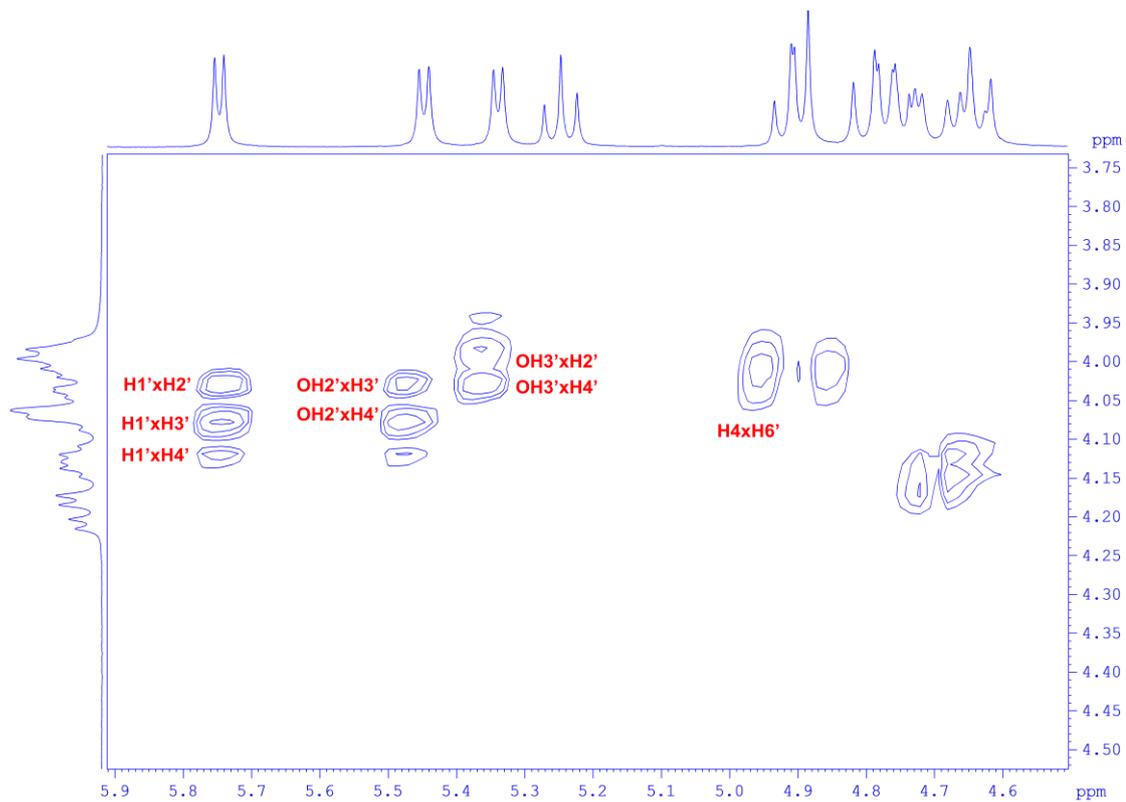
A39. Espectro de RMN ^{13}C (200 MHz, DMSO- d_6) e subespectro DEPT 135 de **11** (400 MHz, DMSO- d_6)



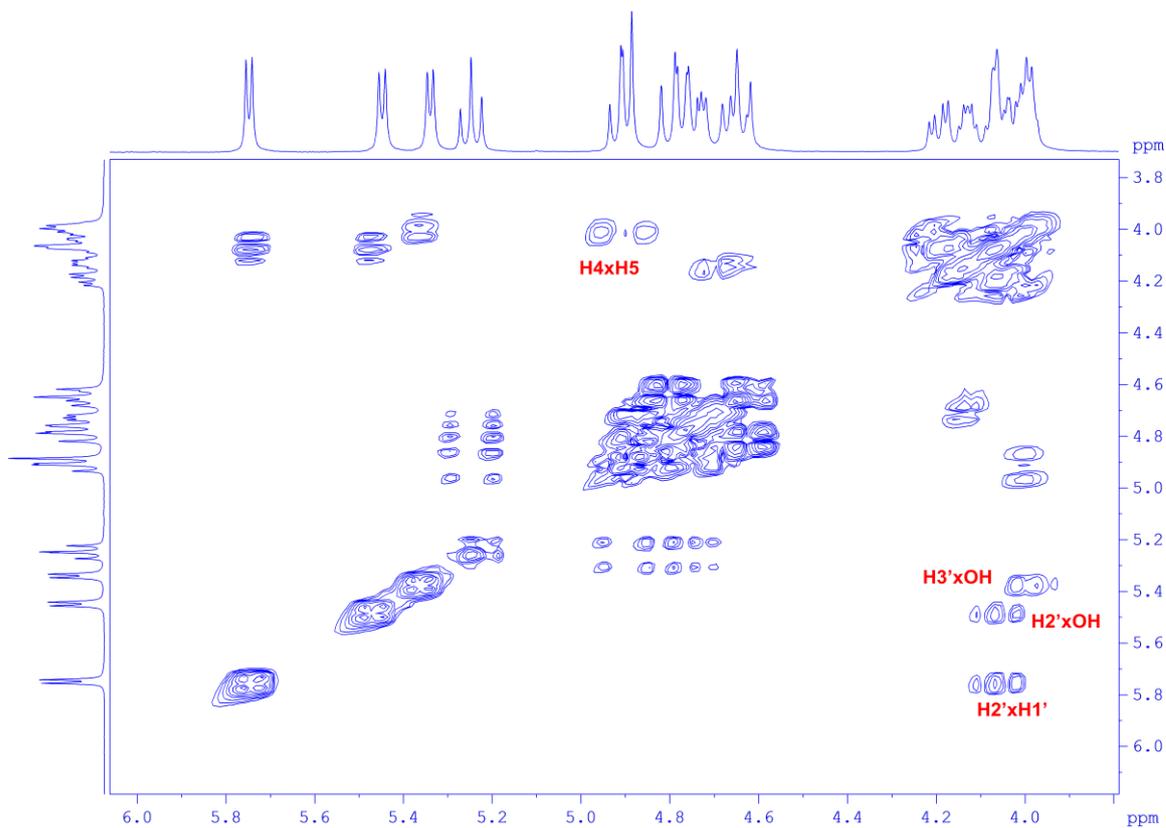
A40. Expansão do mapa de contorno COSY de **11** (200 MHz, DMSO- d_6)



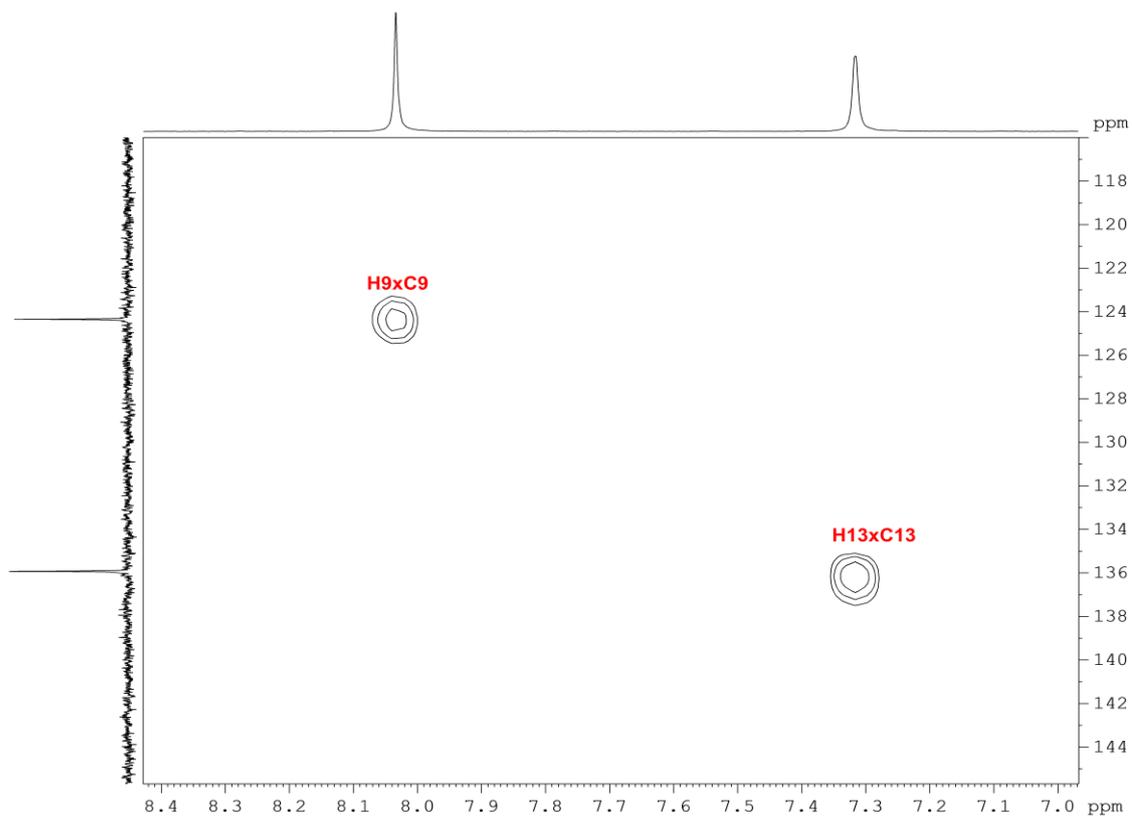
A41. Expansão do mapa de contorno COSY de **11** (200 MHz, DMSO- d_6)



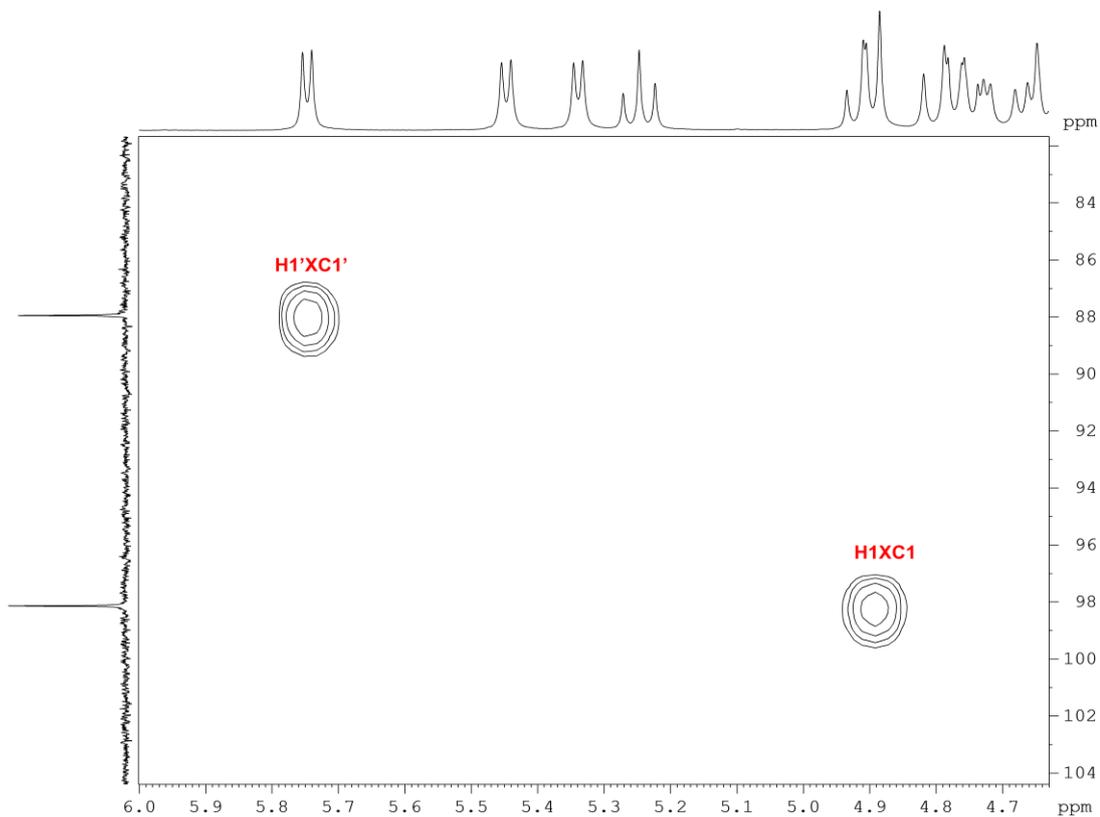
A42. Expansão do mapa de contorno COSY de **11** (200 MHz, DMSO- d_6)



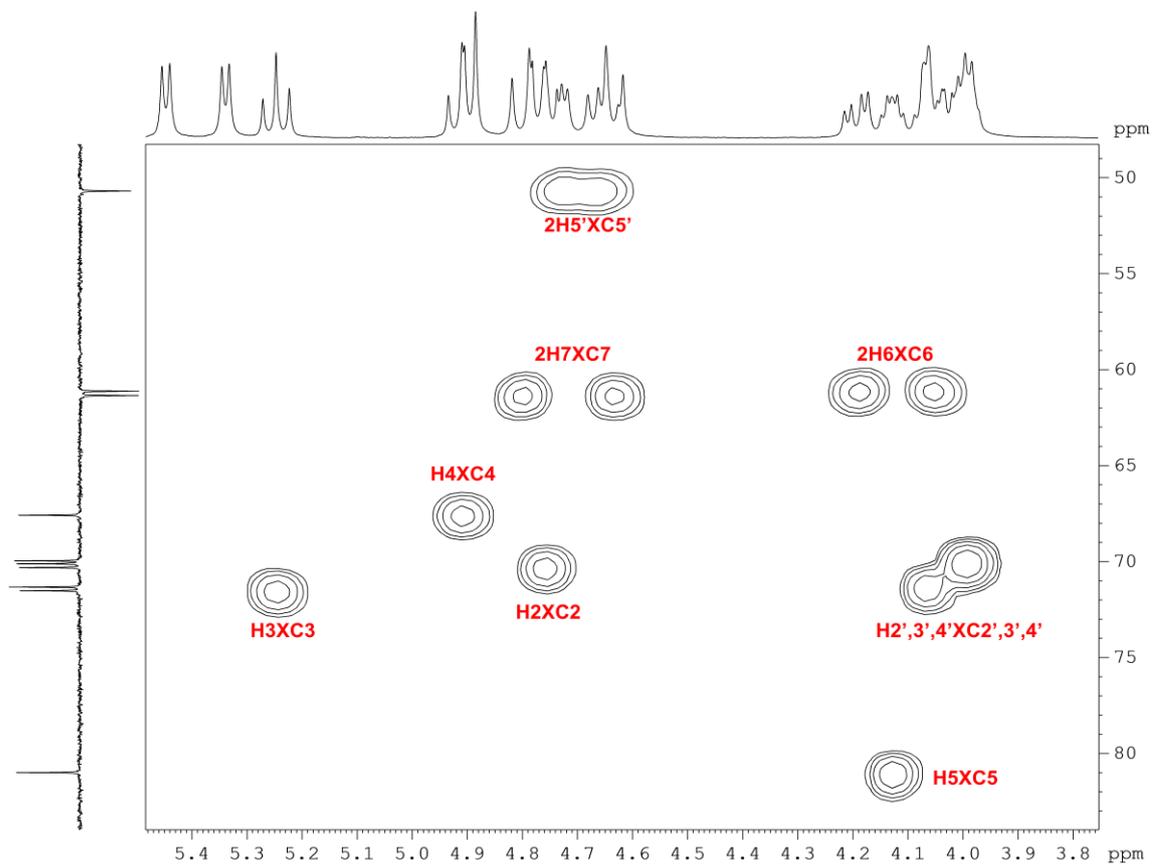
A43. Expansão do mapa de contorno HMQC de **11** (400 MHz, DMSO- d_6)



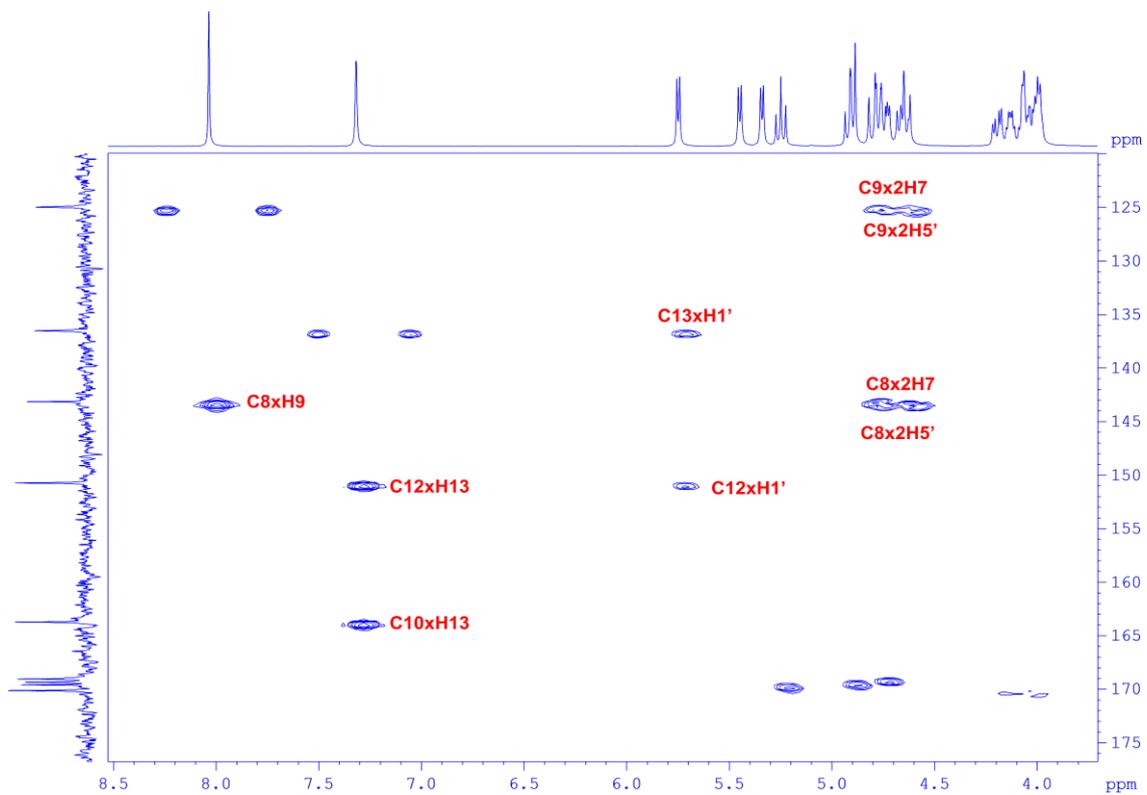
A44. Expansão do mapa de contorno HMQC de **11** (400 MHz, DMSO- d_6)



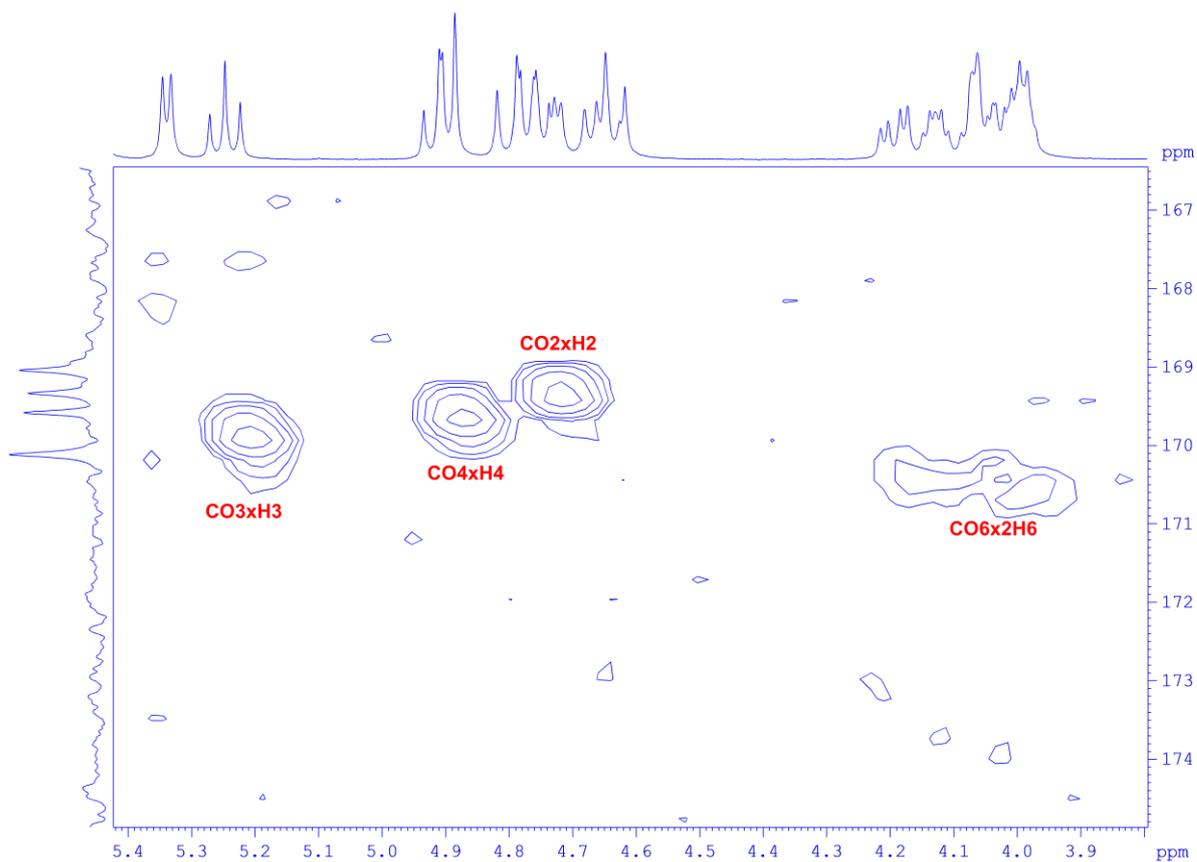
A45. Expansão do mapa de contorno HMQC de **11** (400 MHz, DMSO- d_6)



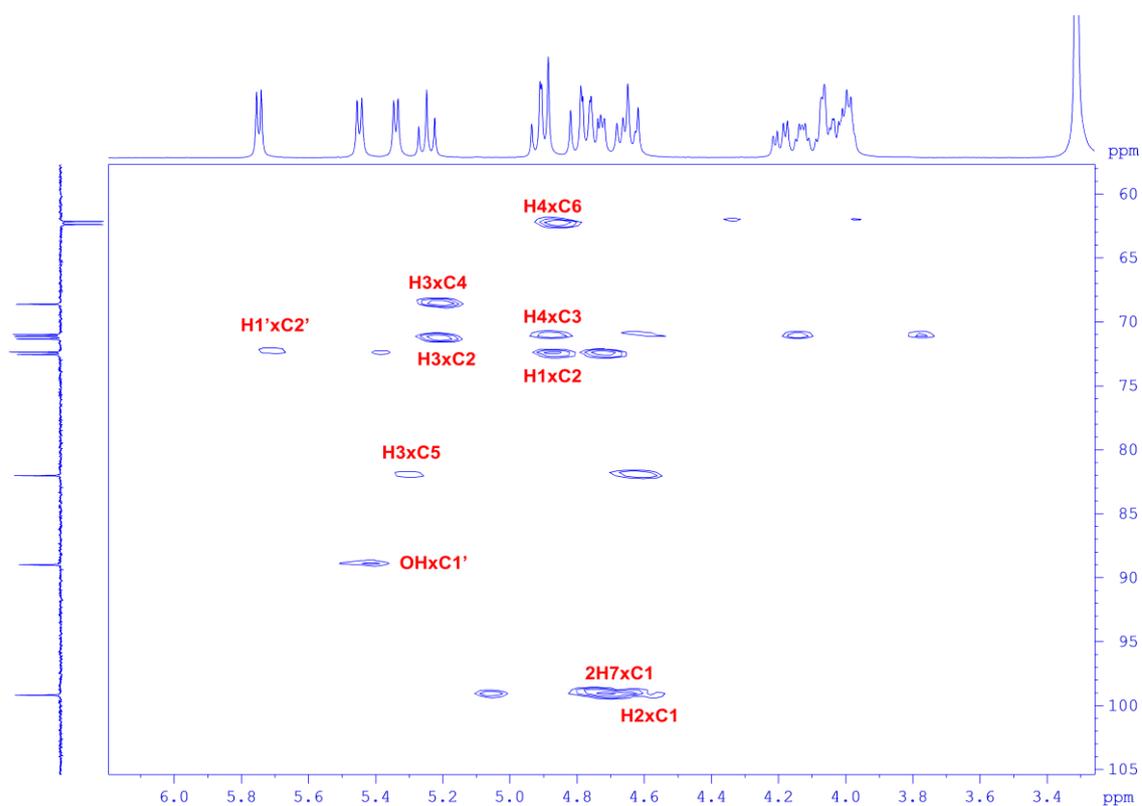
A46. Expansão do mapa de contorno HMBC de **11** (400 MHz, DMSO- d_6)



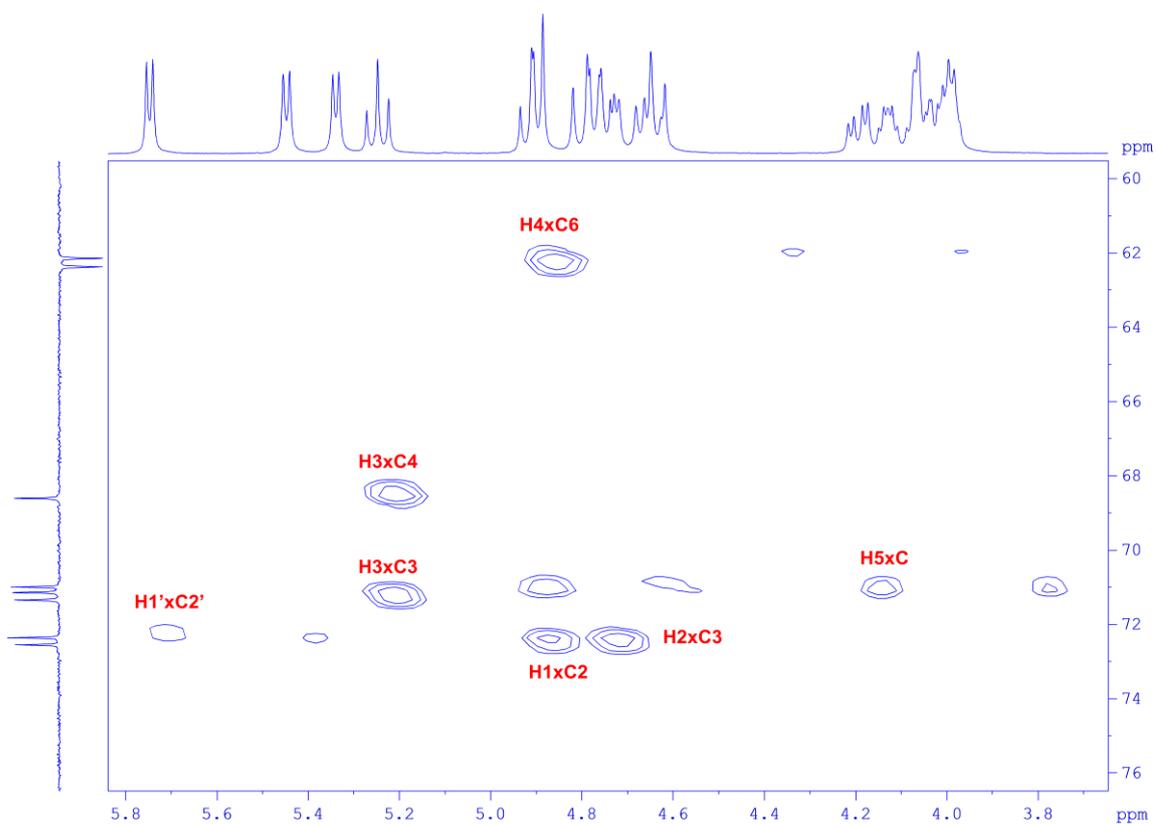
A47. Expansão do mapa de contorno HMBC de **11** (400 MHz, DMSO- d_6)



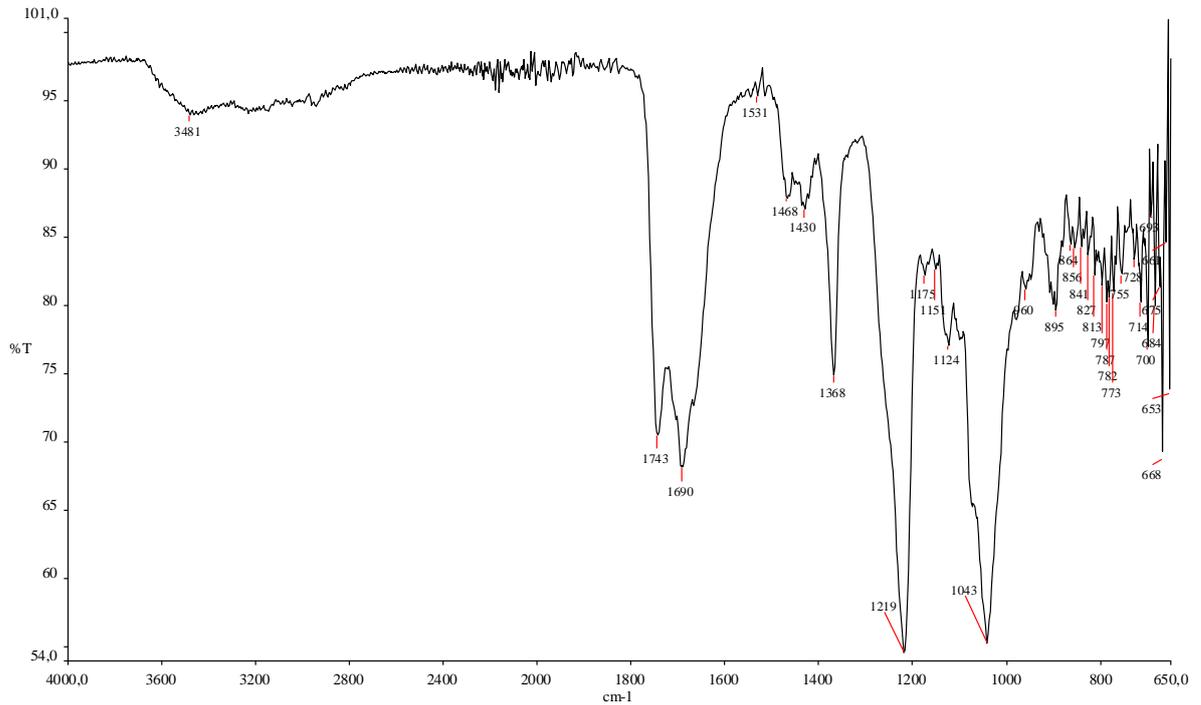
A48. Expansão do mapa de contorno HMBC de **11** (400 MHz, DMSO- d_6)



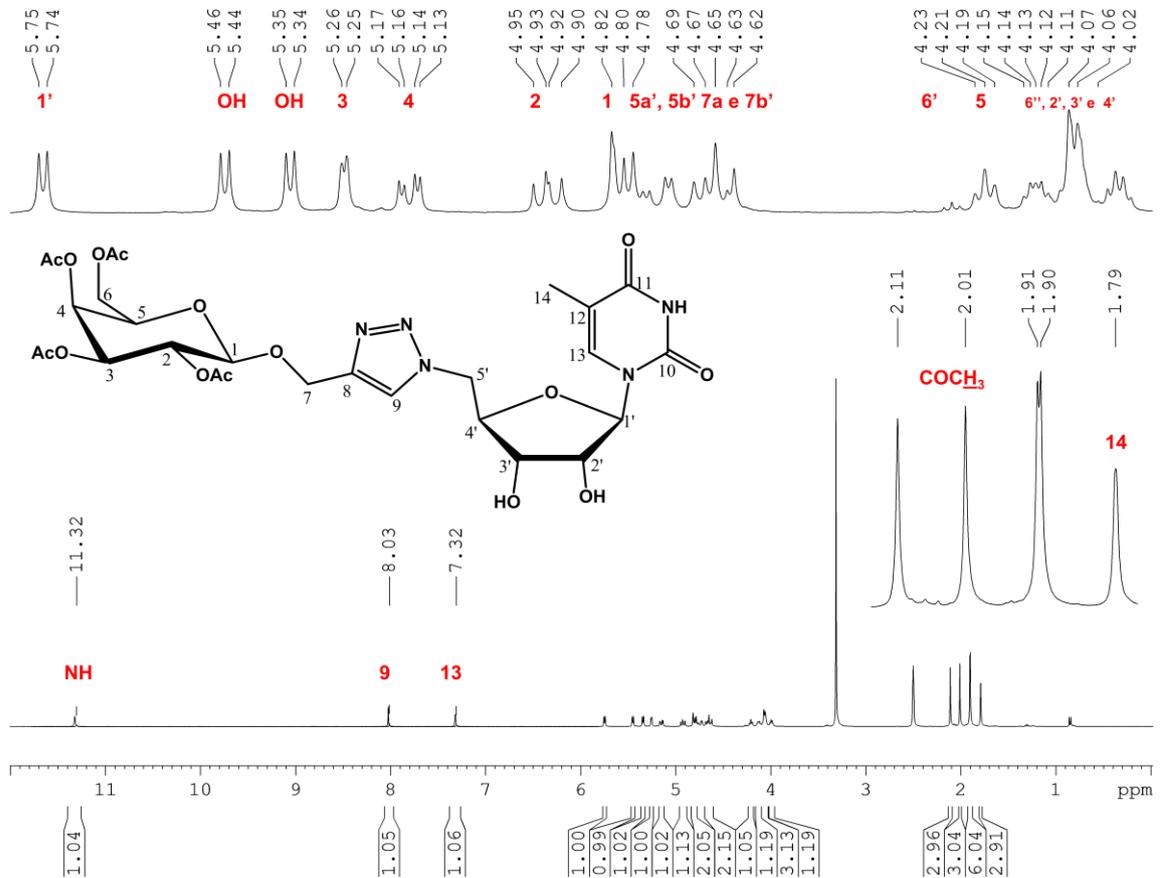
A49. Expansão do mapa de contorno HMBC de **11** (400 MHz, DMSO- d_6)



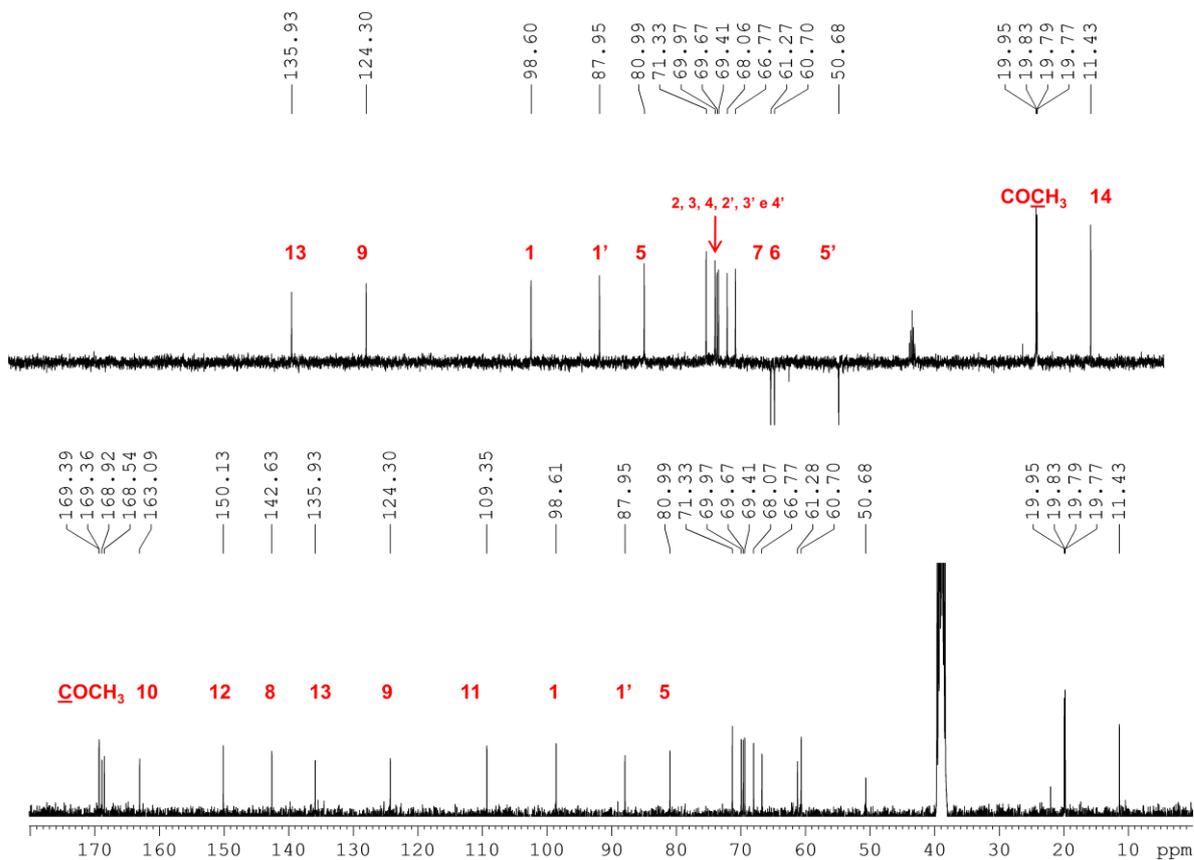
A50. Espectro na região do infravermelho de **12**



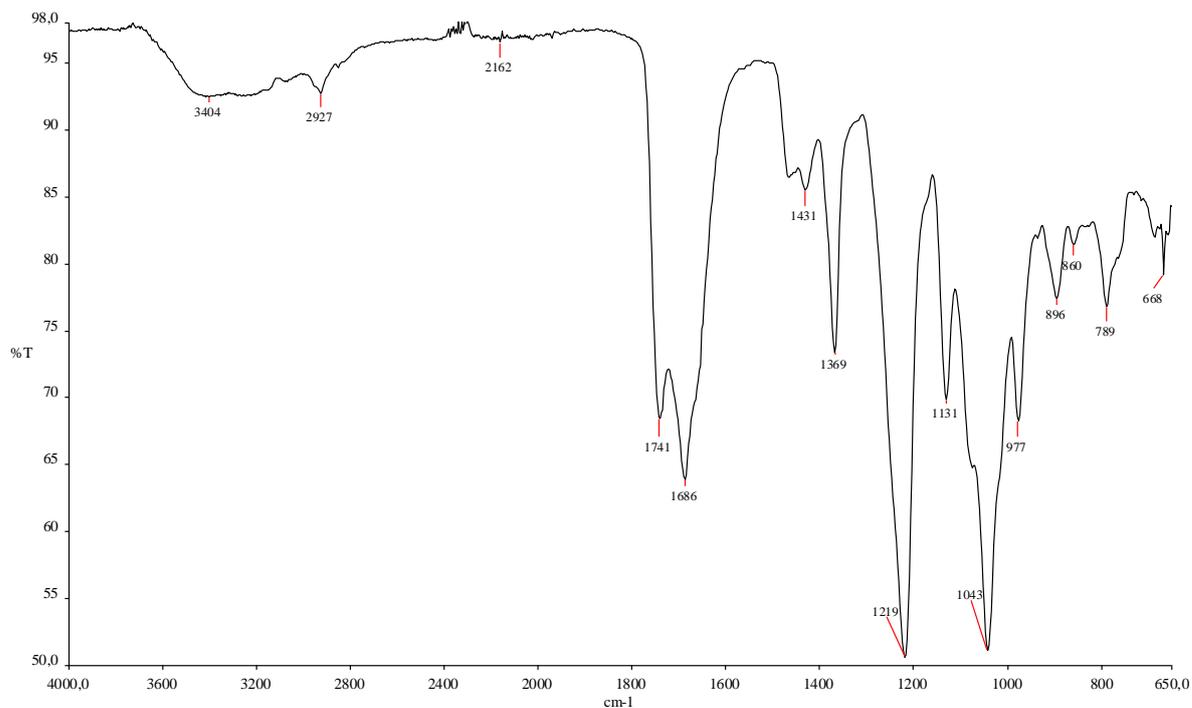
A51. Espectro de RMN de ^1H de **12** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



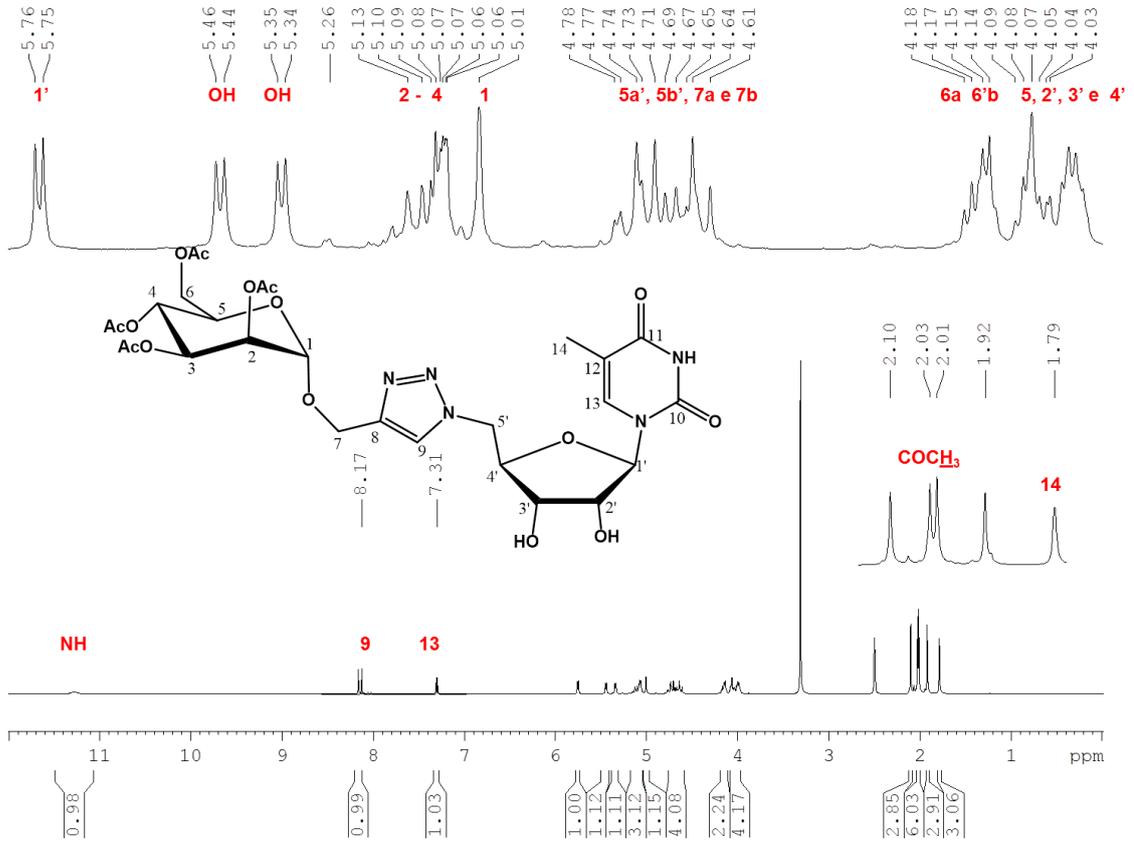
A52. Espectro de RMN ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **12** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



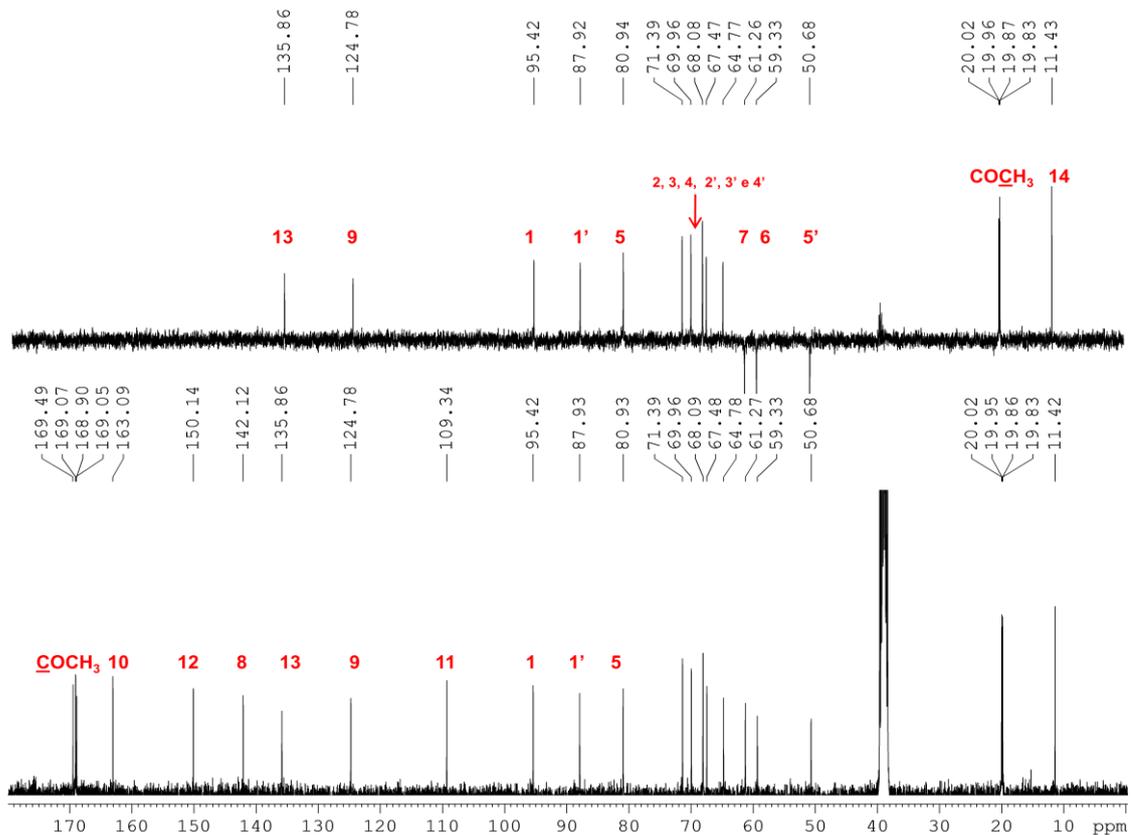
A53. Espectro na região do infravermelho de **13**



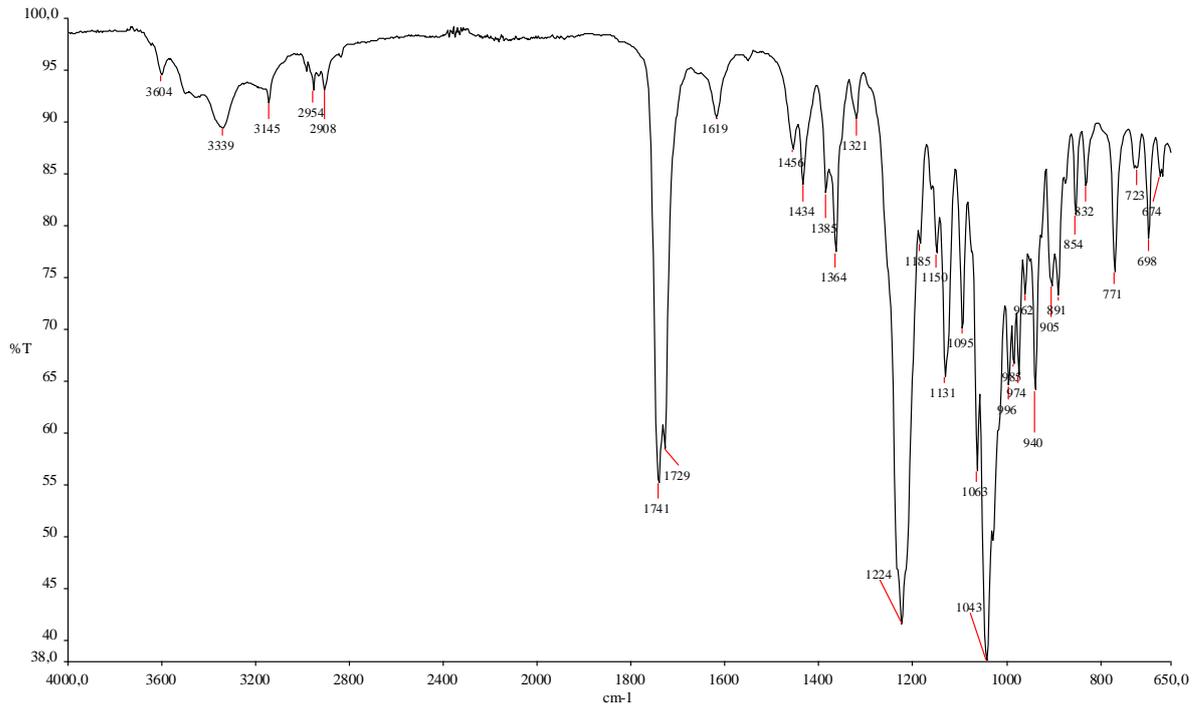
A54. Espectro de RMN de ^1H de **13** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



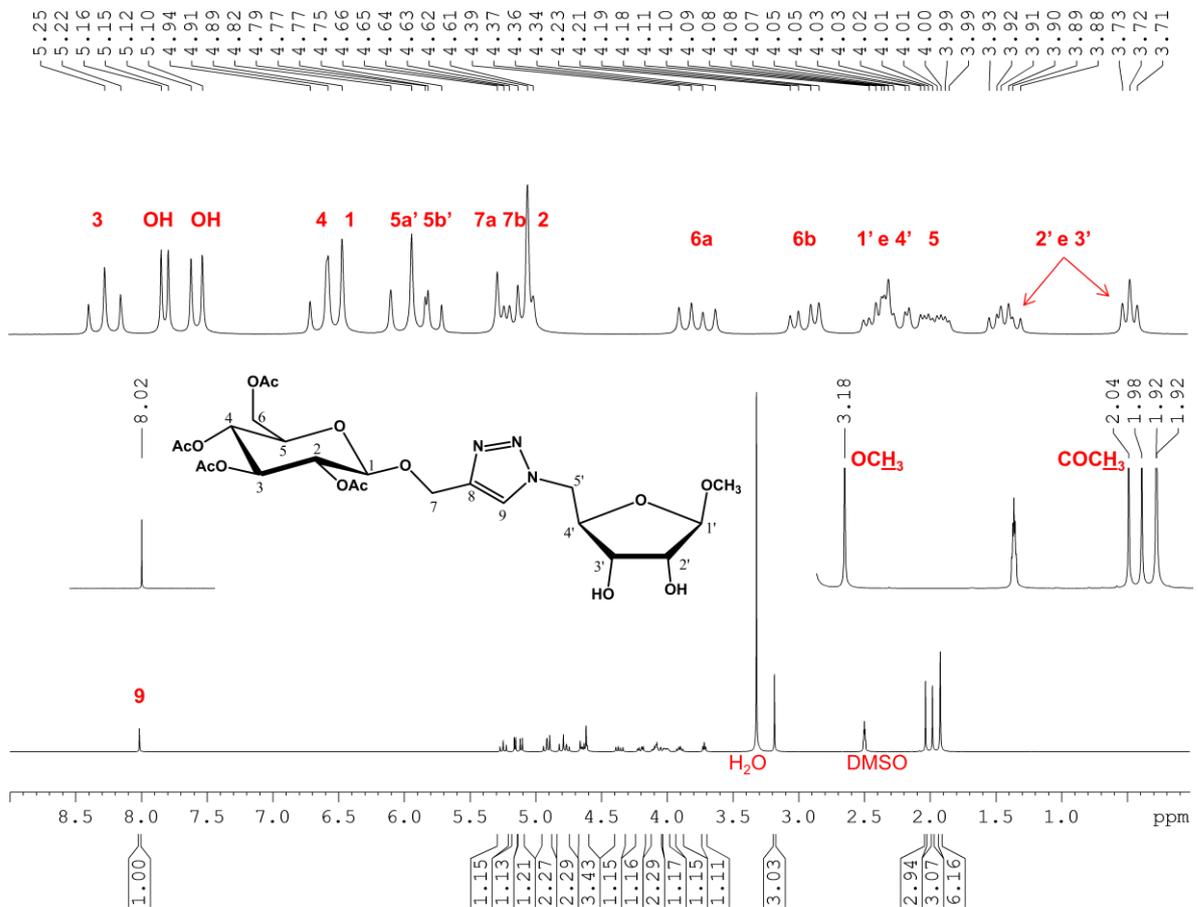
A55. Espectro de RMN ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **13** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



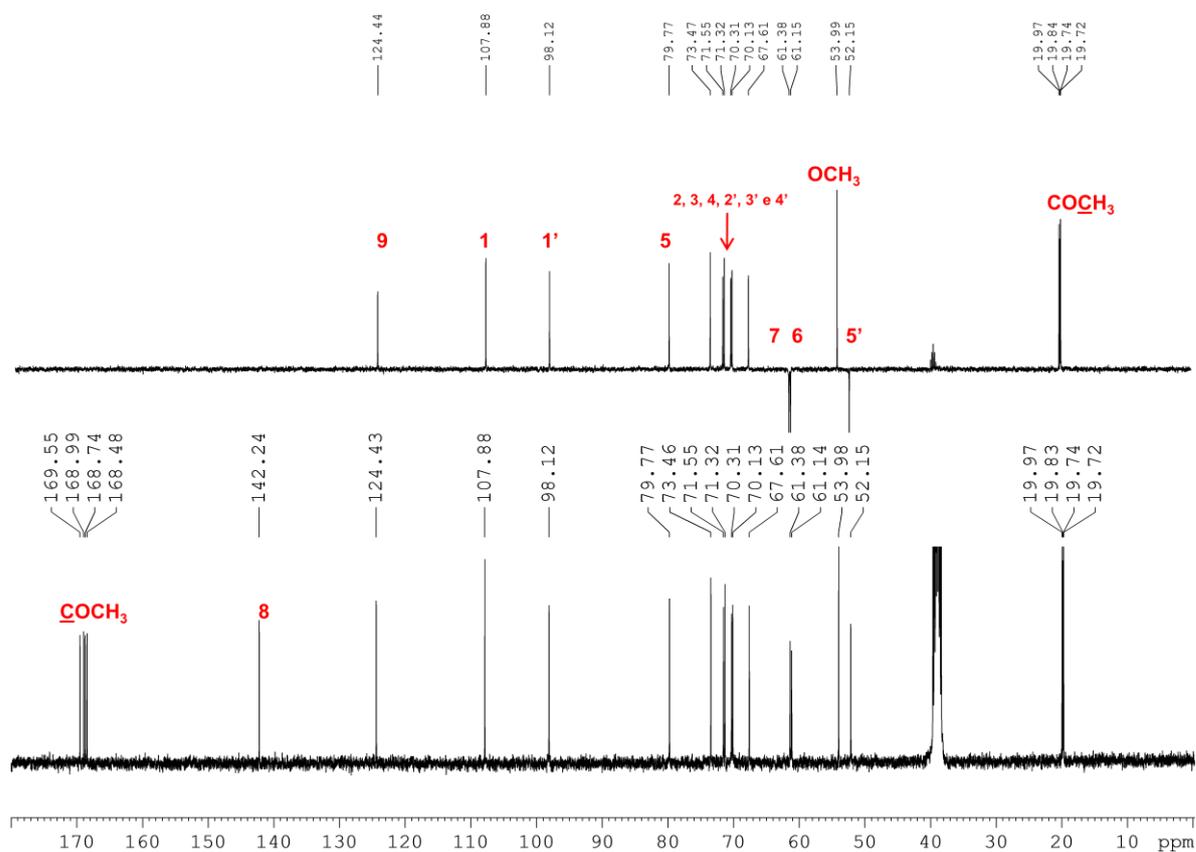
A56. Espectro na região do infravermelho de **14**



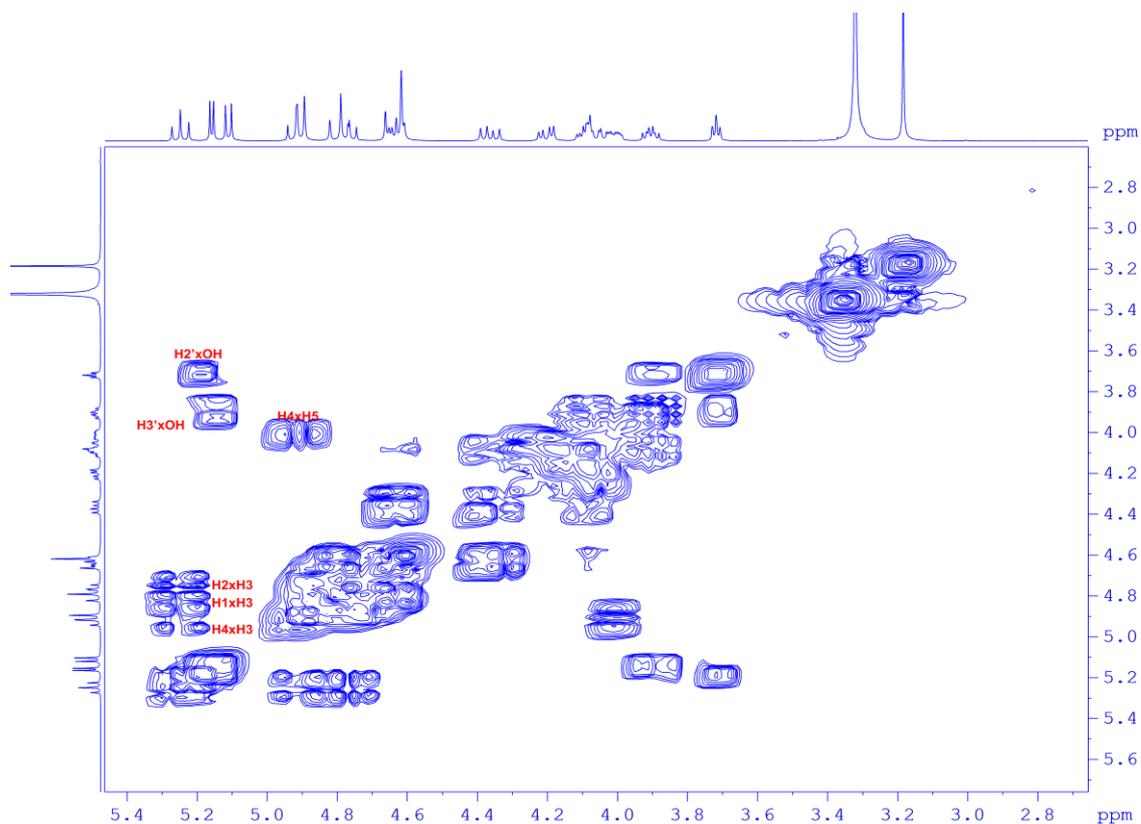
A57. Espectro de RMN de ^1H de **14** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



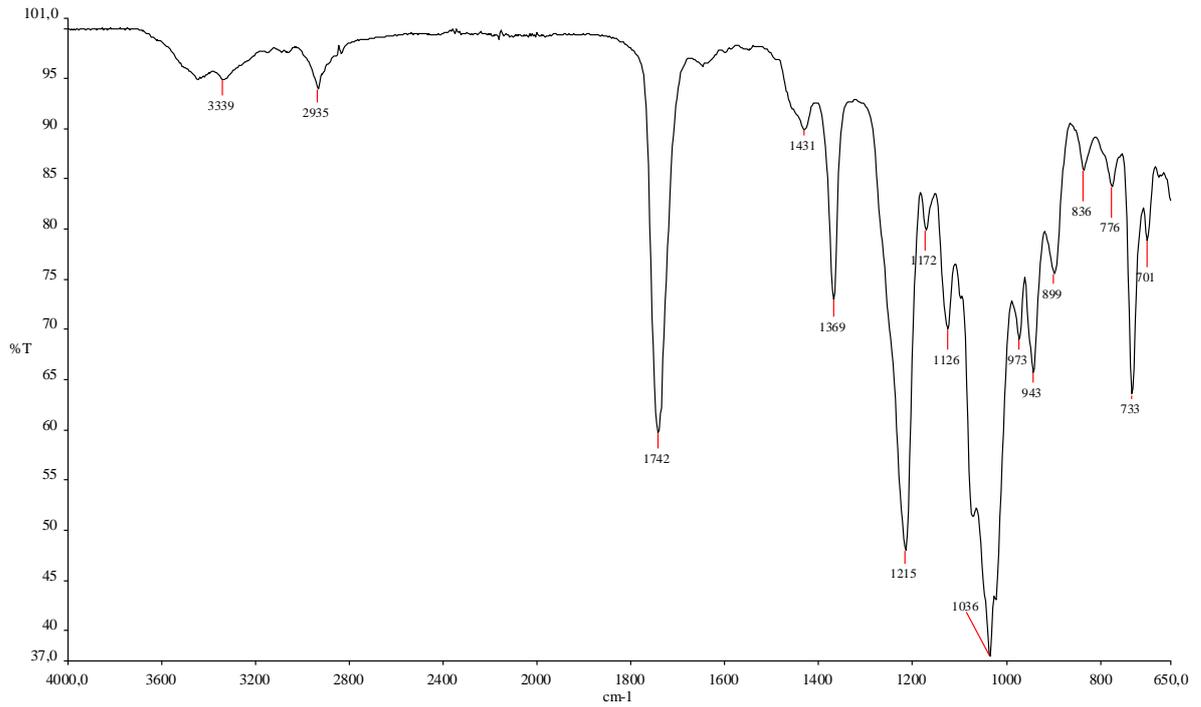
A58. Espectro de RMN ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **14** (400 MHz, DMSO-d_6)



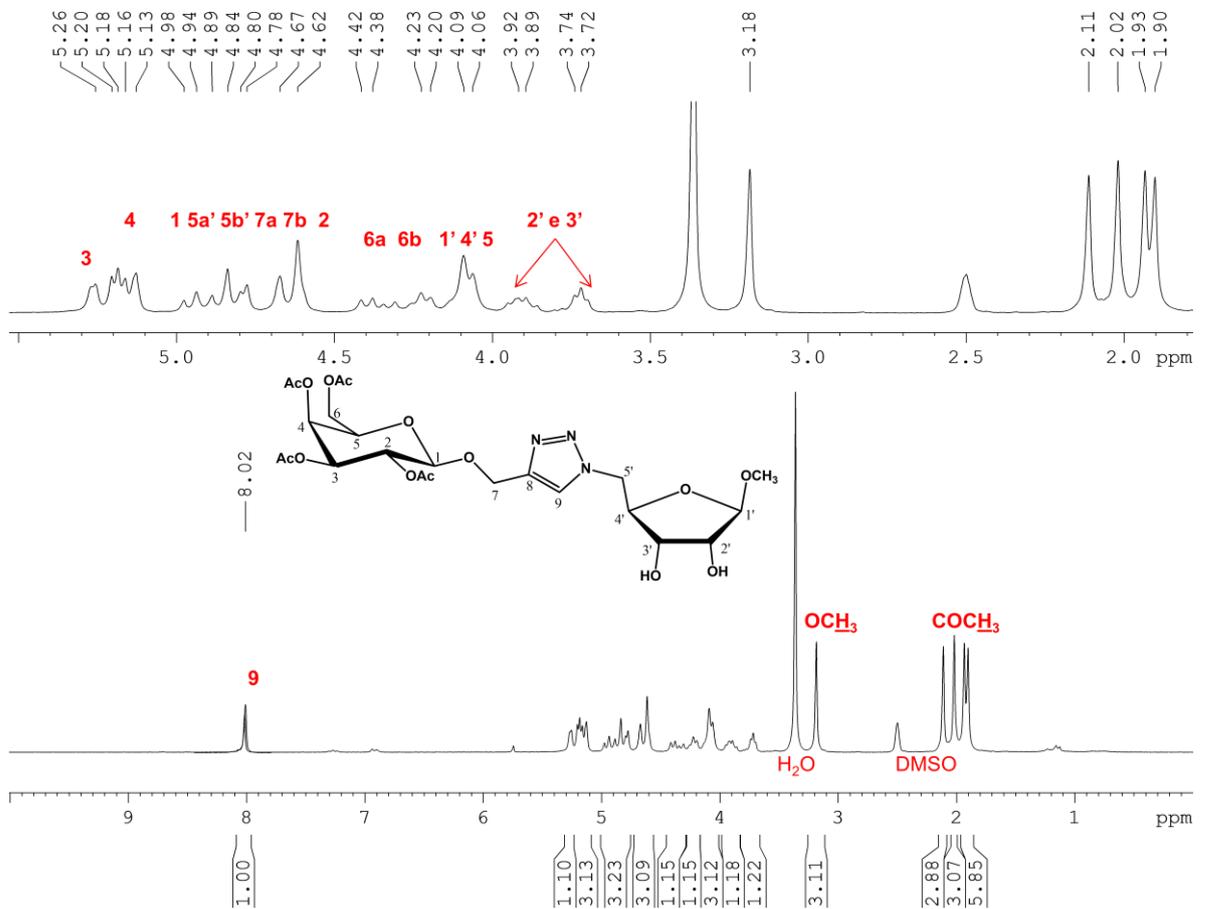
A59. Mapa de contorno COSY de **14** (200 MHz, DMSO-d_6)



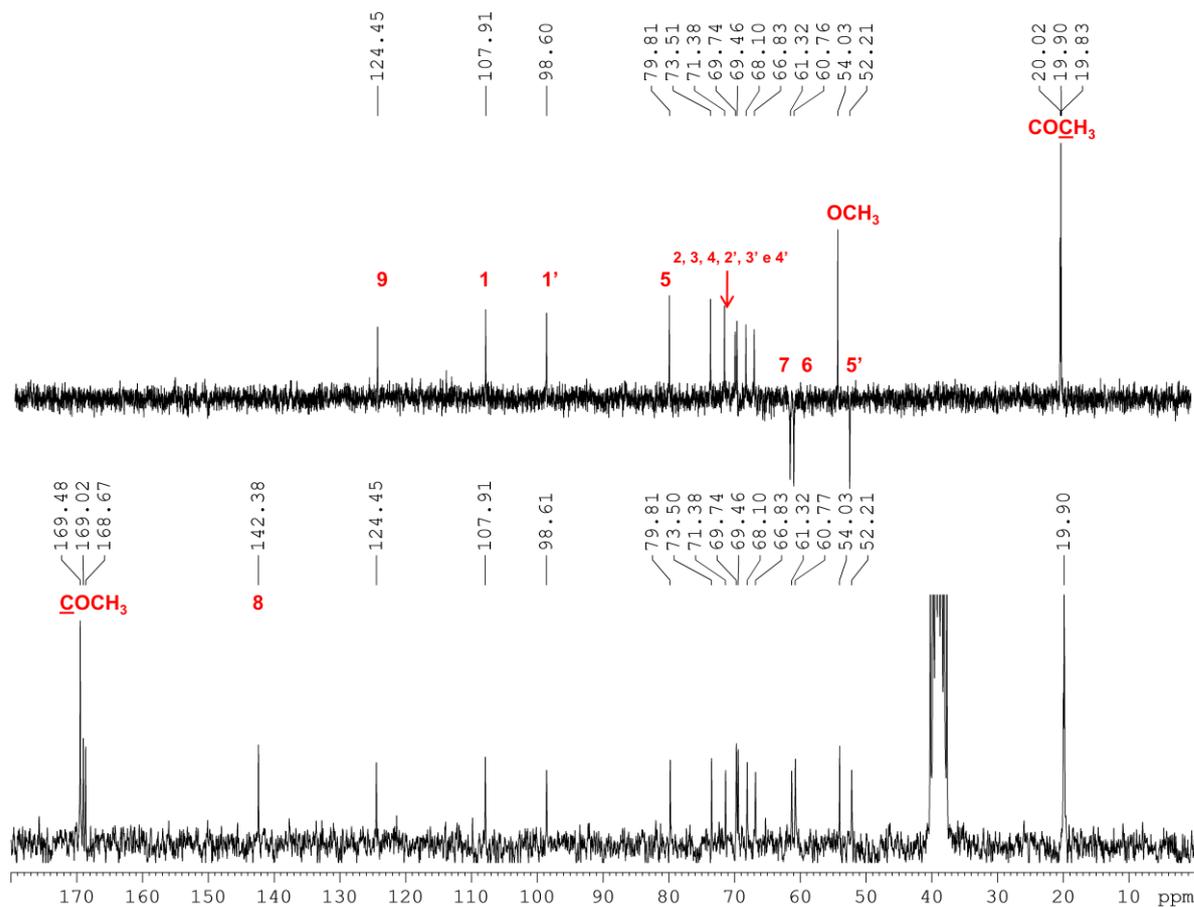
A60. Espectro na região do infravermelho de **15**



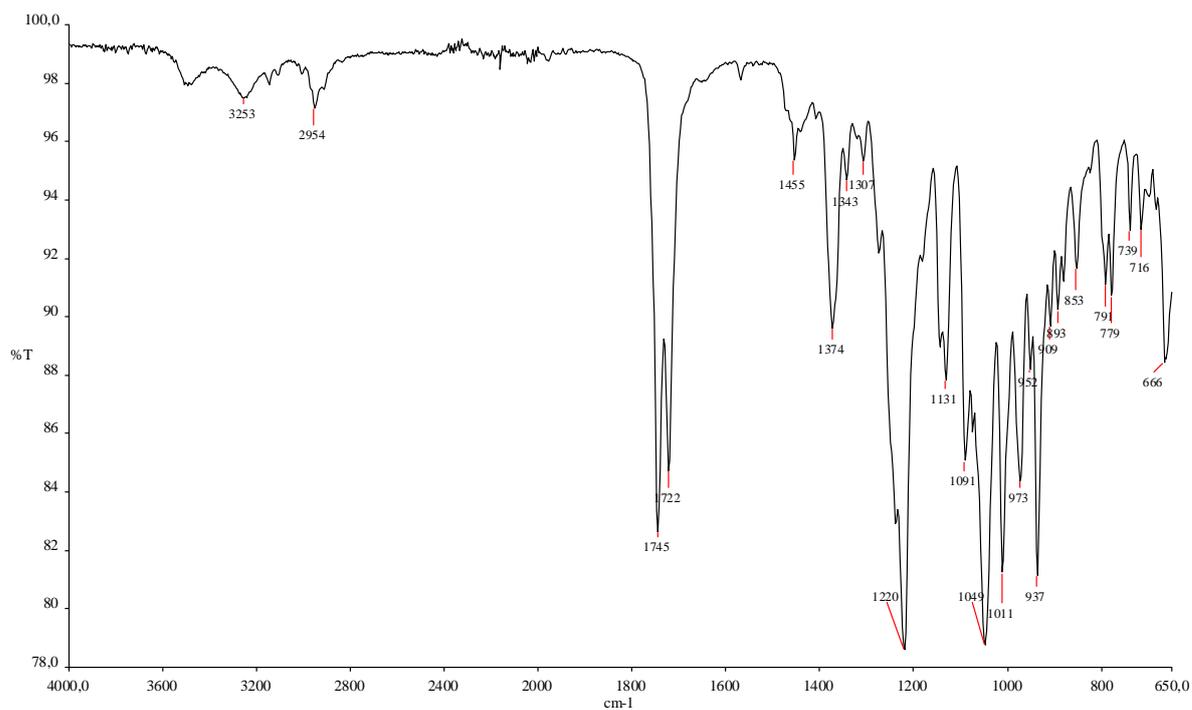
A61. Espectro de RMN de ^1H de **15** (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



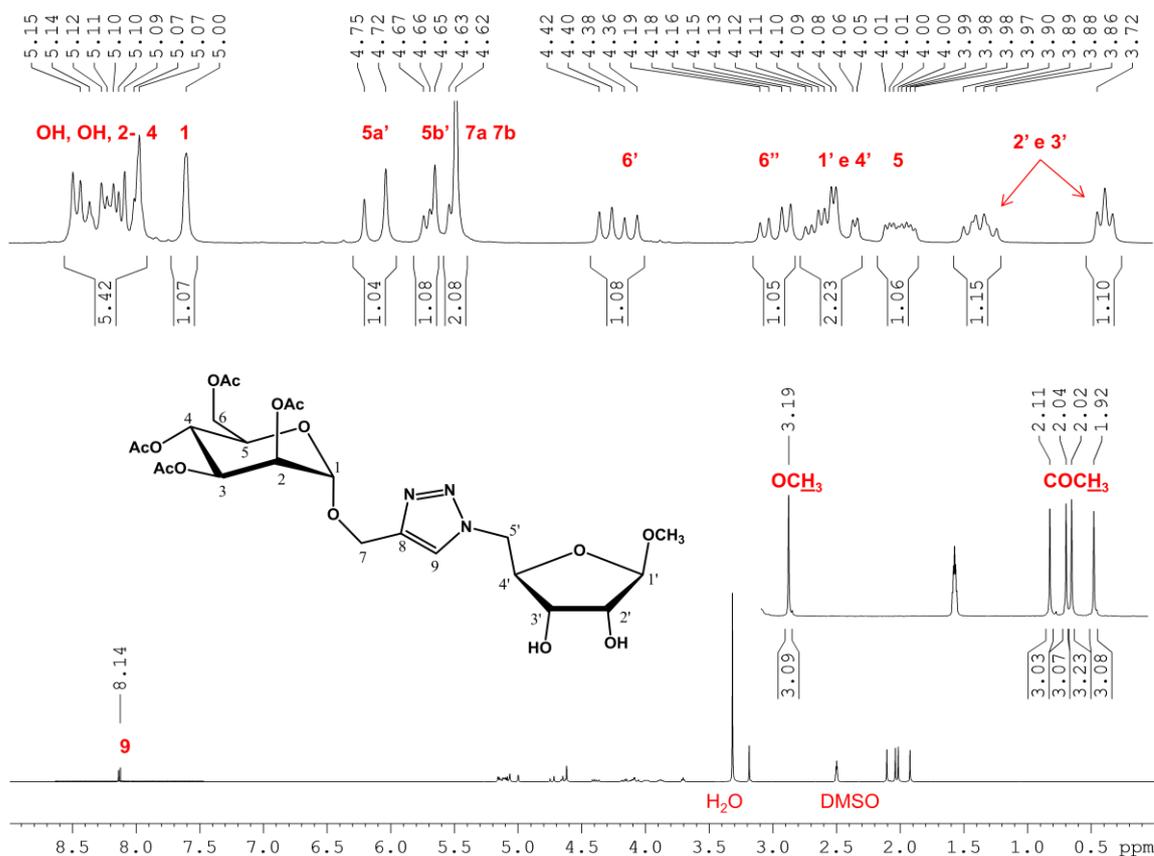
A62. Espectro de RMN ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **15** (200 MHz, DMSO- d_6)



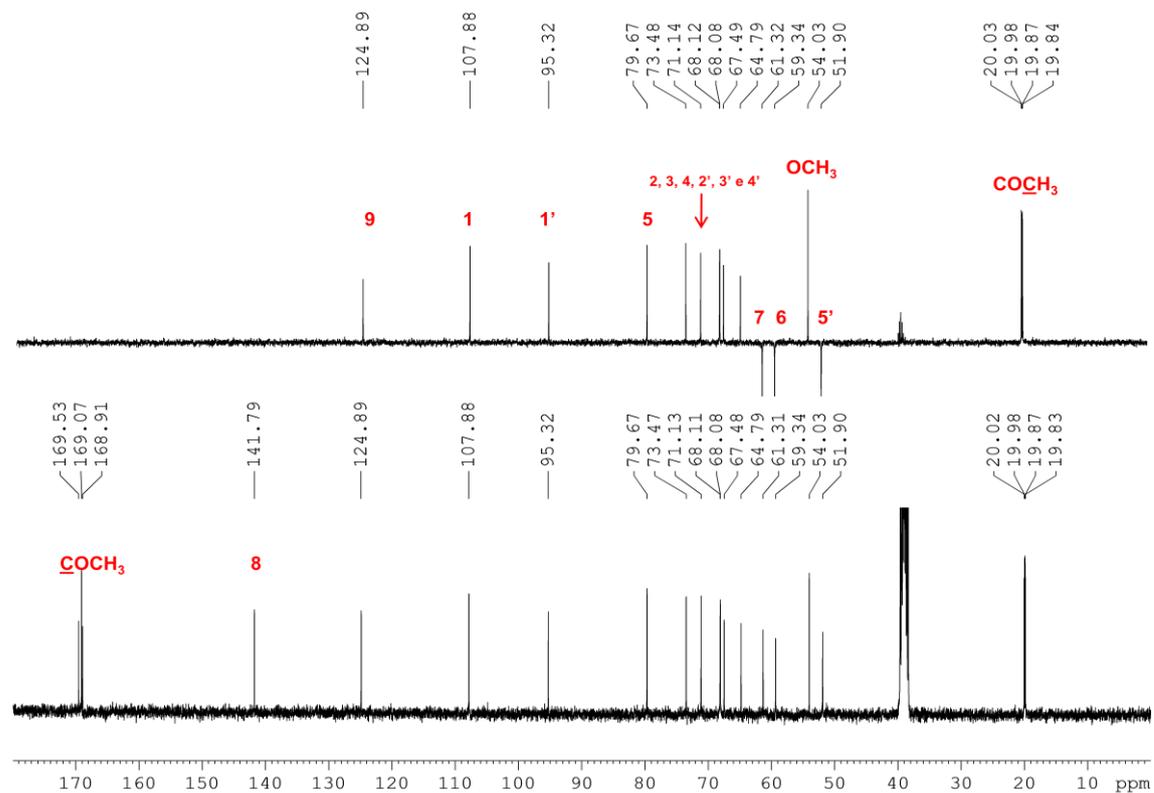
A63. Espectro na região do infravermelho de **16**



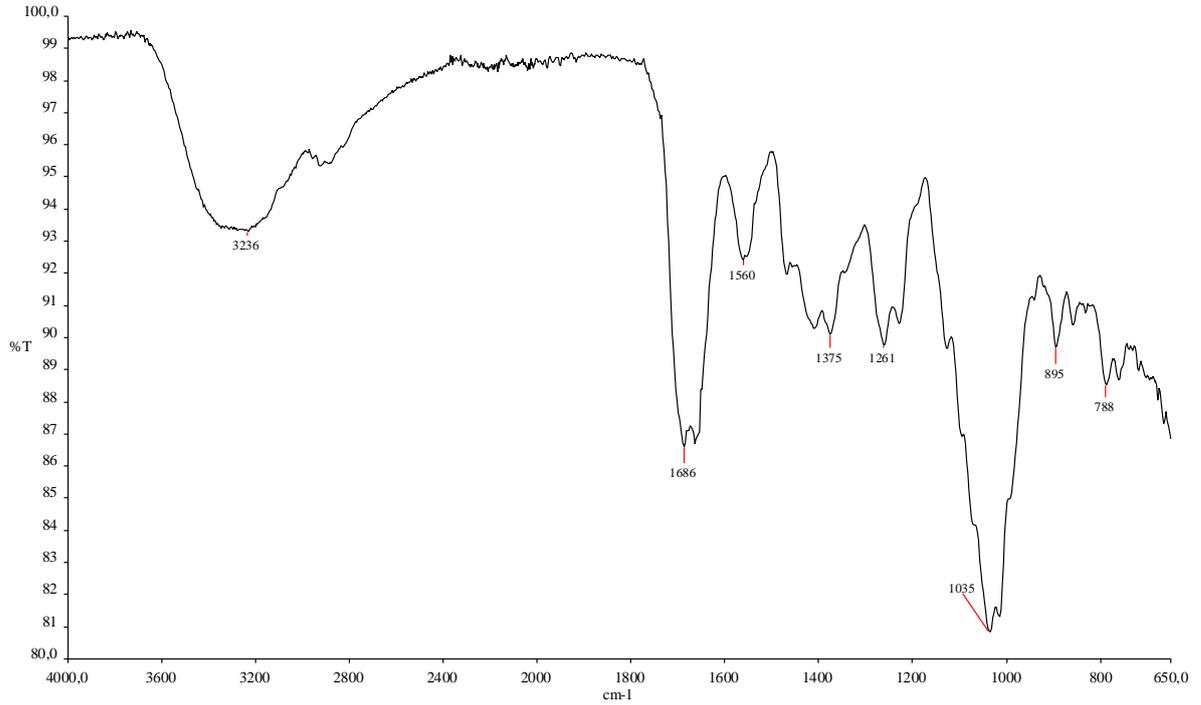
A64. Espectro de RMN de ^1H de **16** (400 MHz, DMSO-d_6)



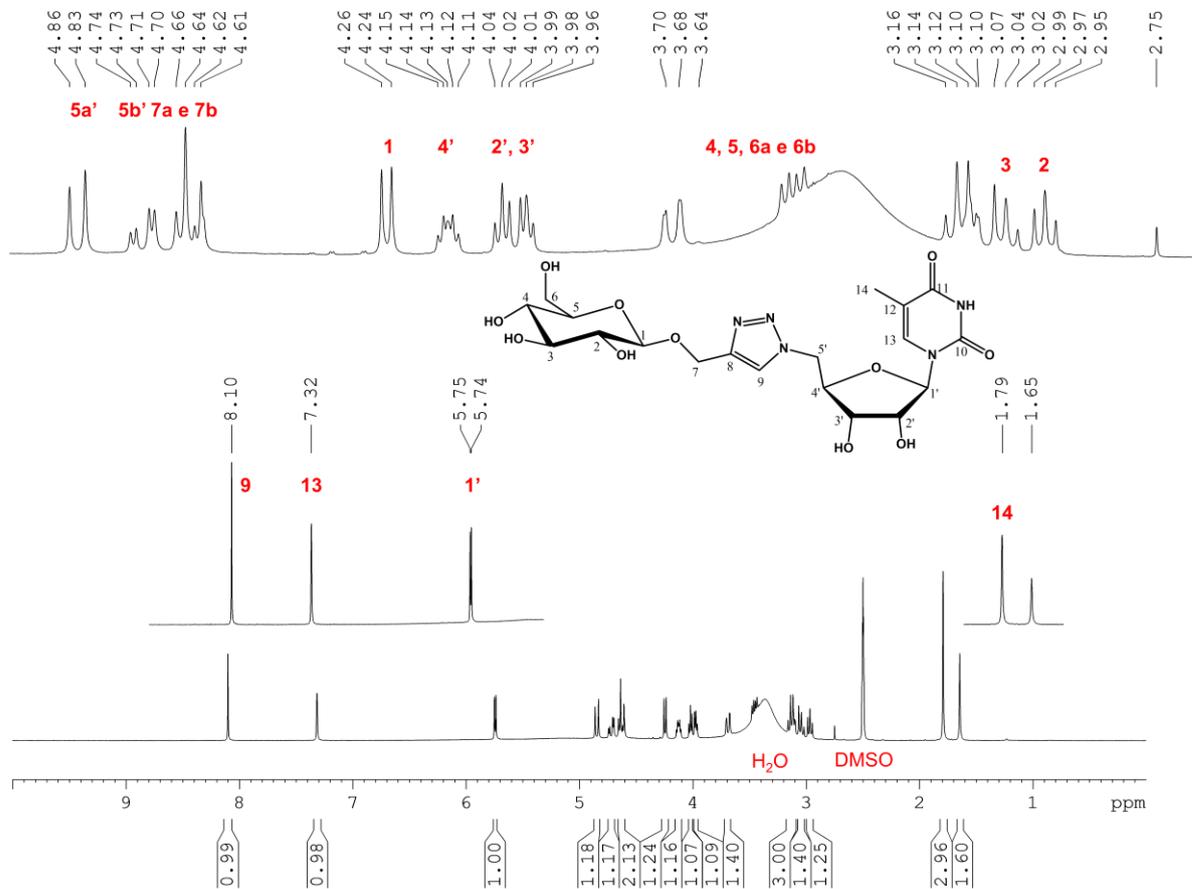
A65. Espectro de RMN ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **16** (400 MHz, DMSO-d_6)



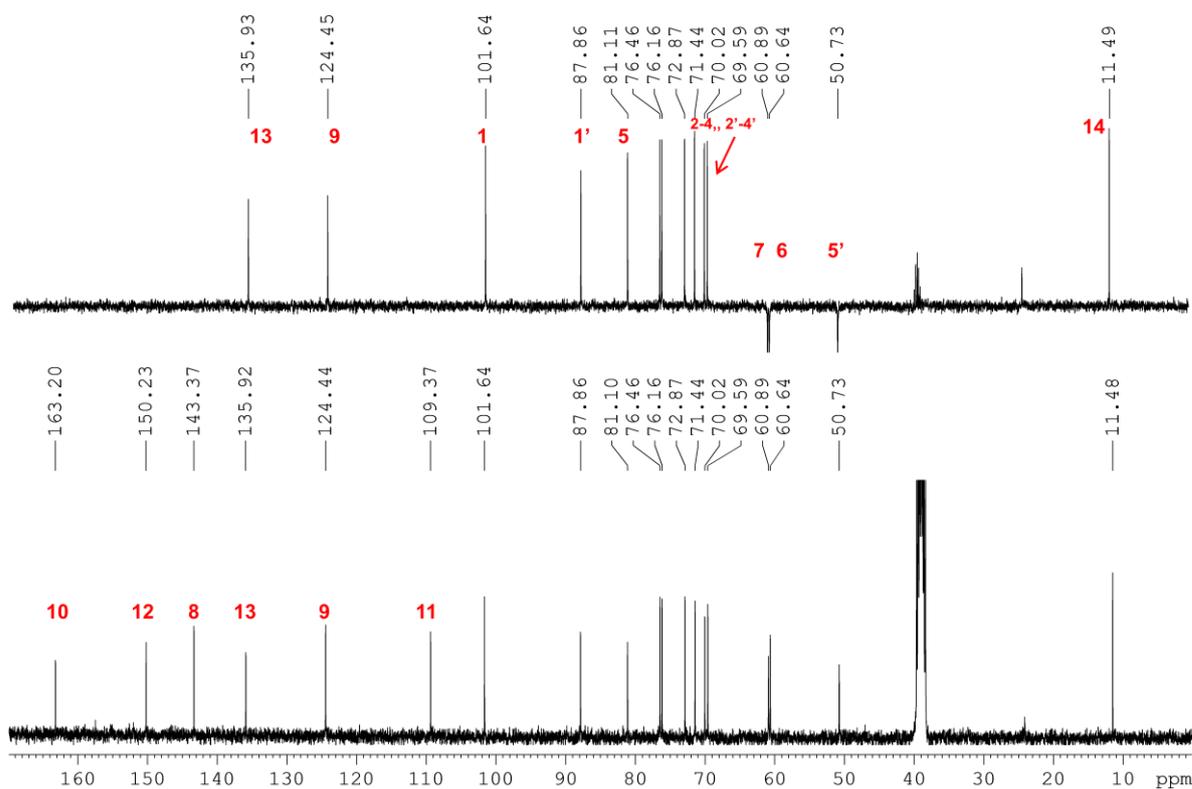
A66. Espectro na região do infravermelho de 17



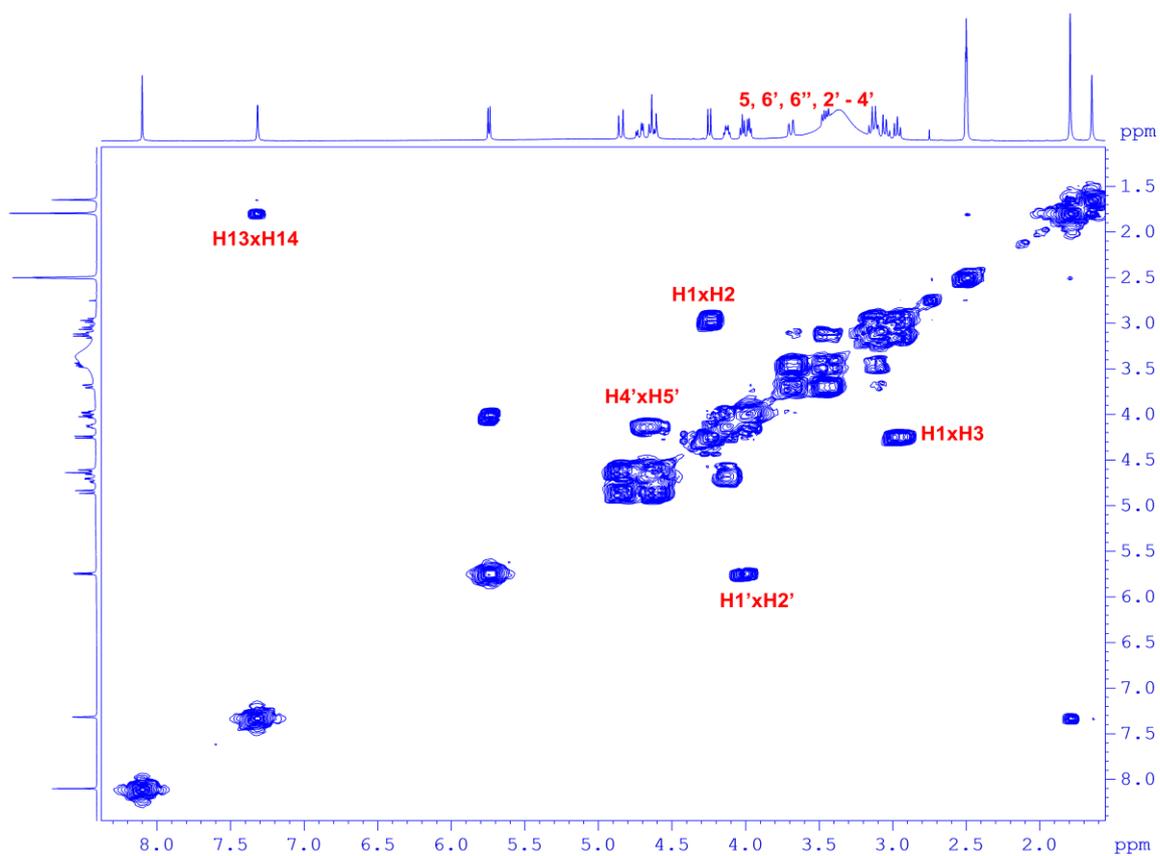
A67. Espectro de RMN de ^1H de 17 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



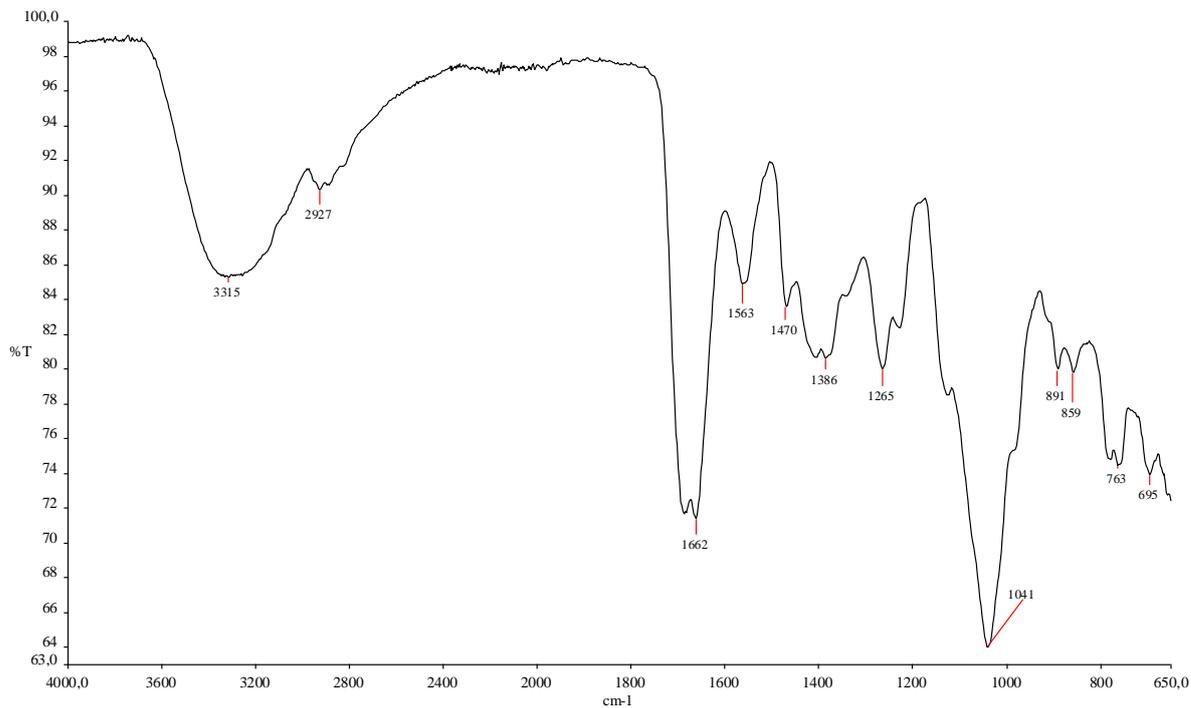
A68. Espectro de RMN ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **17** (400 MHz, DMSO-d_6)



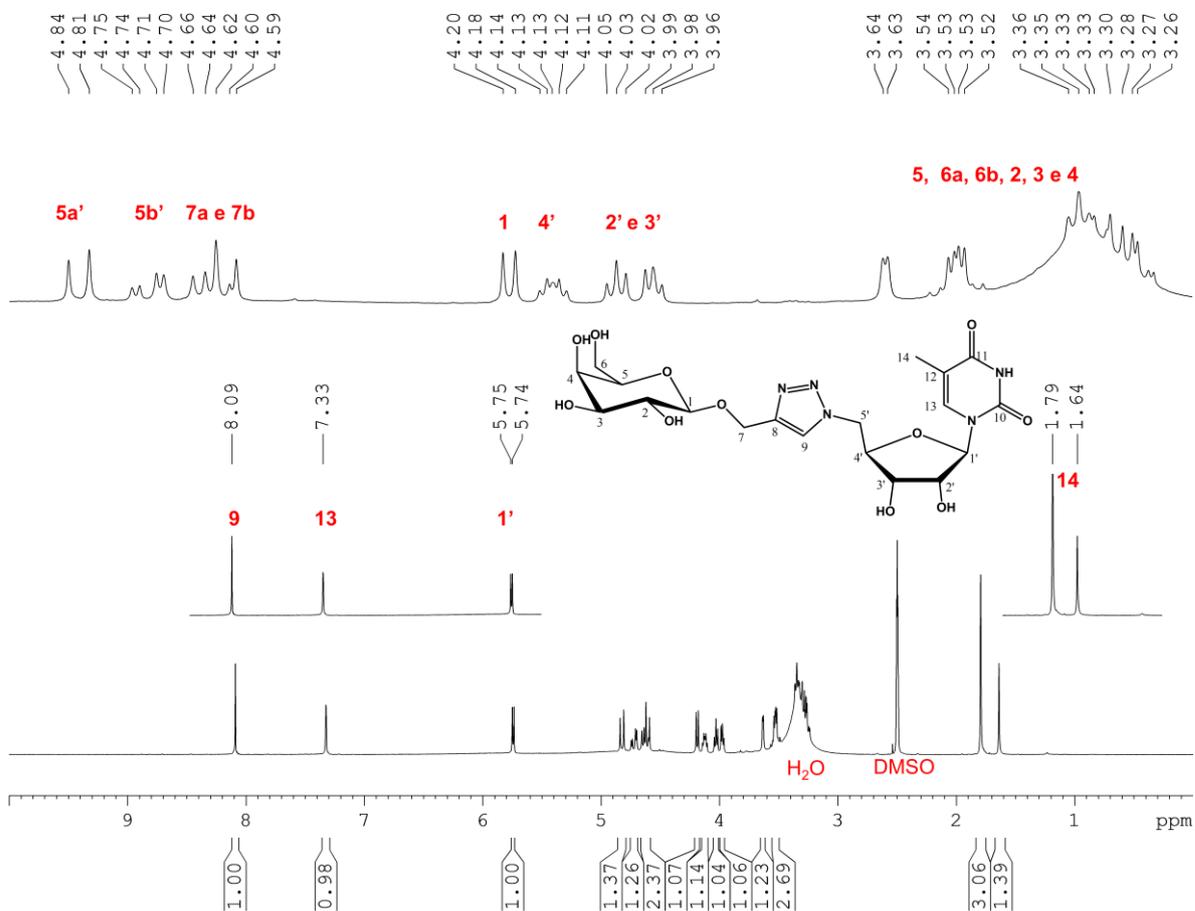
A69. Mapa de contorno COSY de **17** (200 MHz, DMSO-d_6)



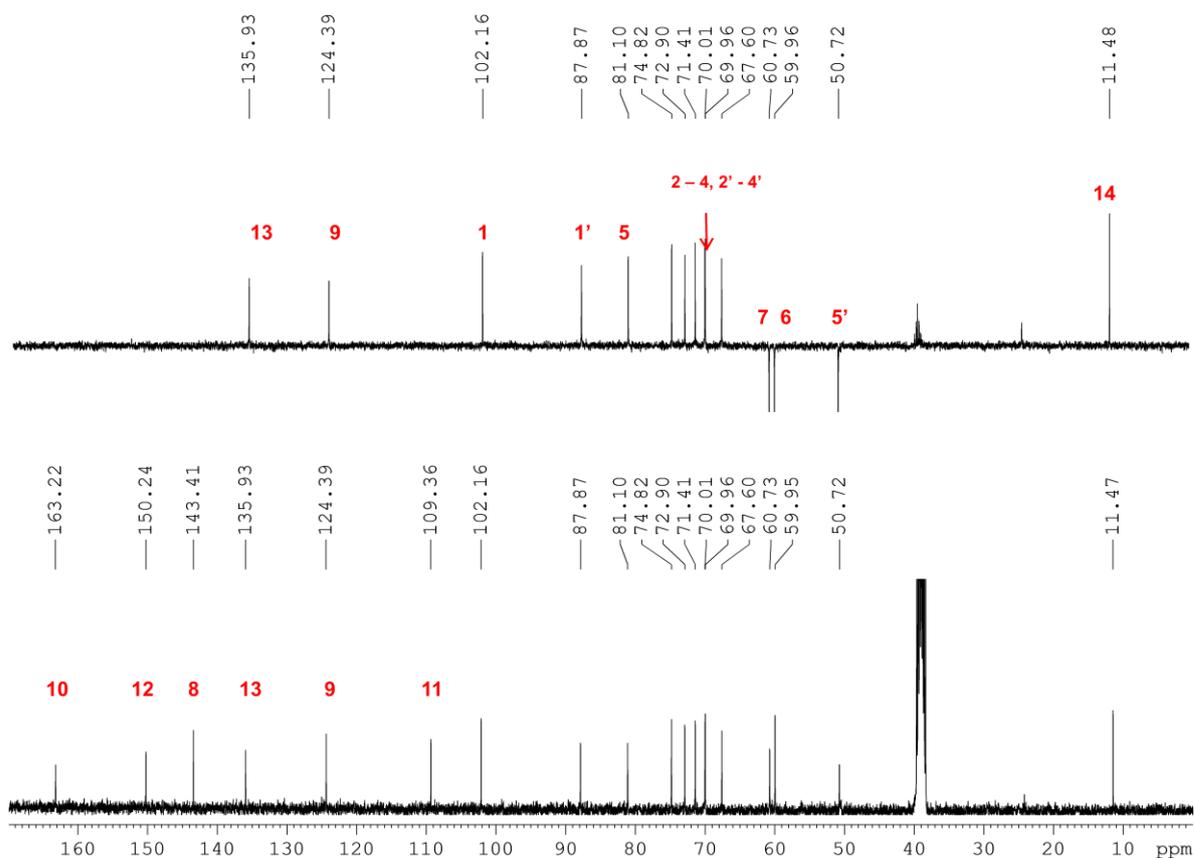
A70. Espectro na região do infravermelho de **18**



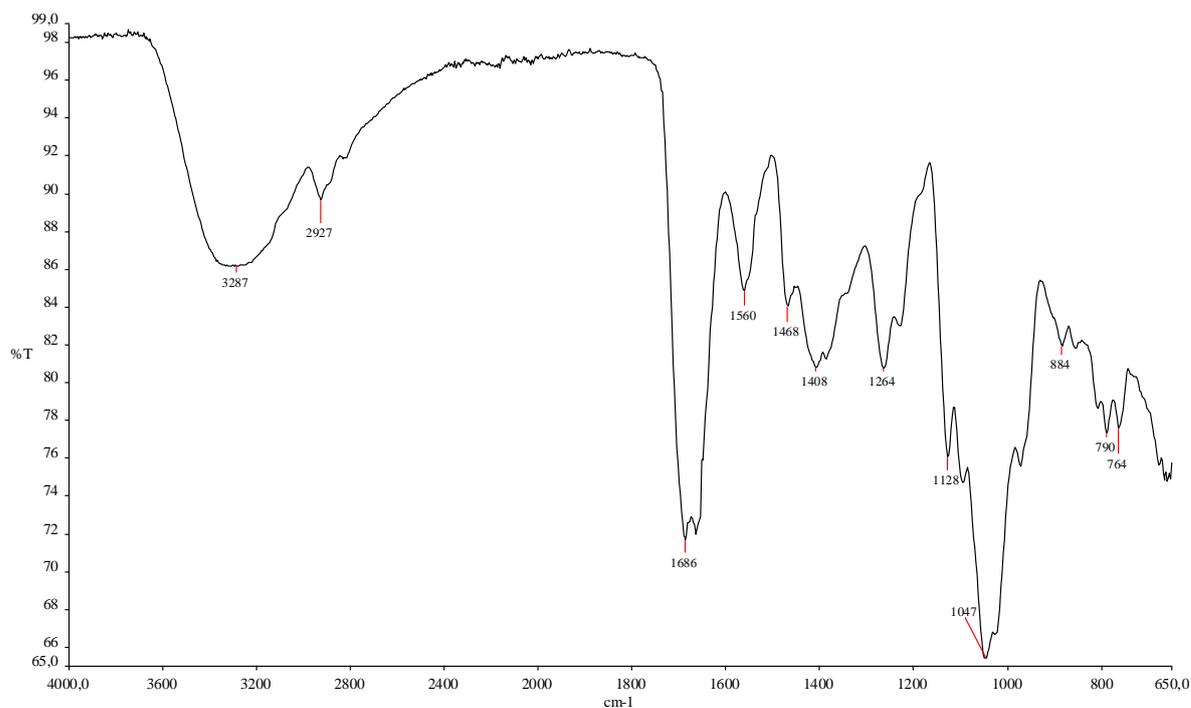
A71. Espectro de RMN de ¹H de **18** (400 MHz, DMSO-d₆)



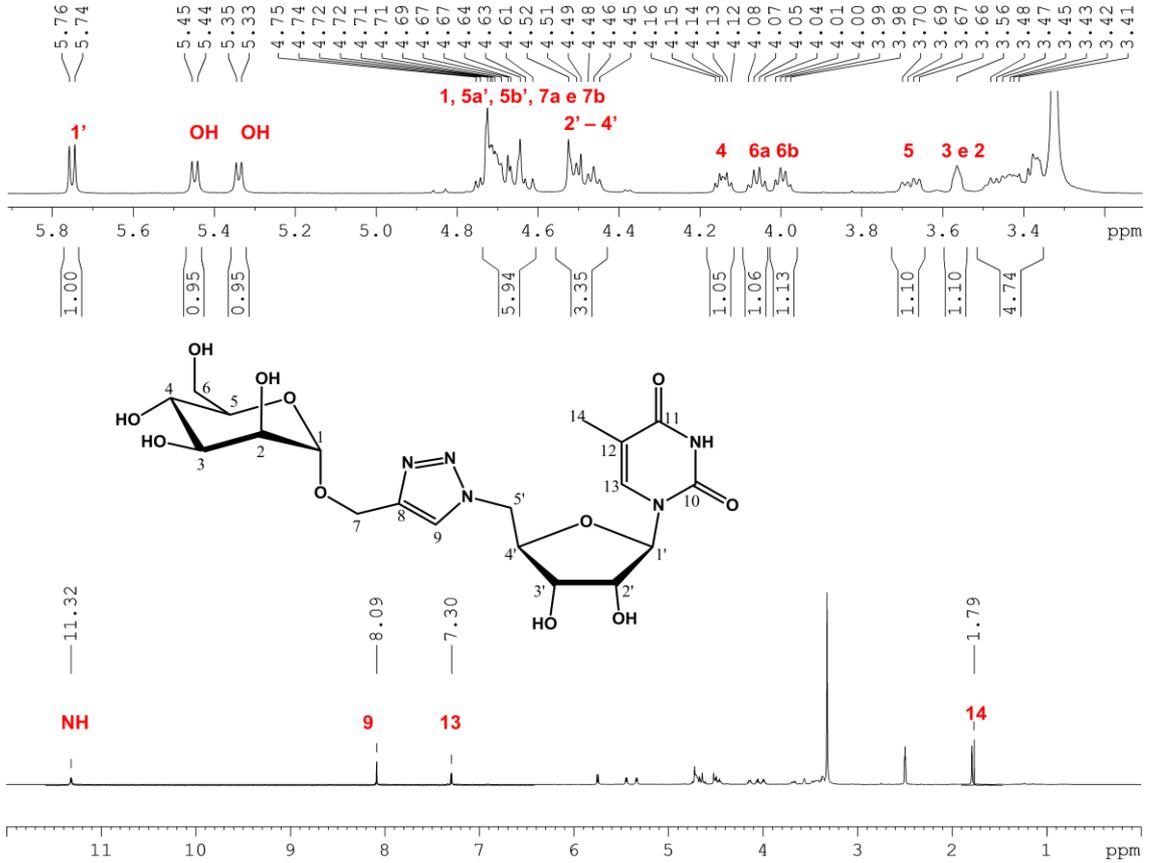
A72. Espectro de RMN ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **18** (400 MHz, DMSO- d_6)



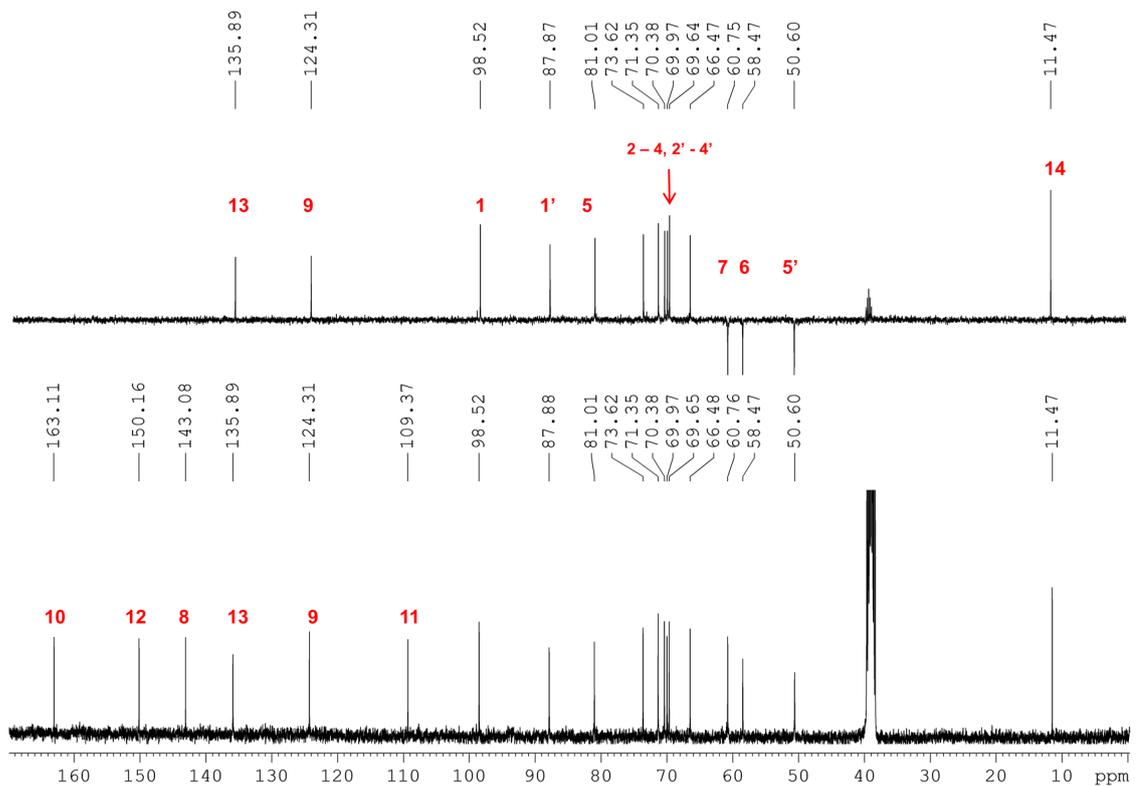
A73. Espectro na região do infravermelho de **19**



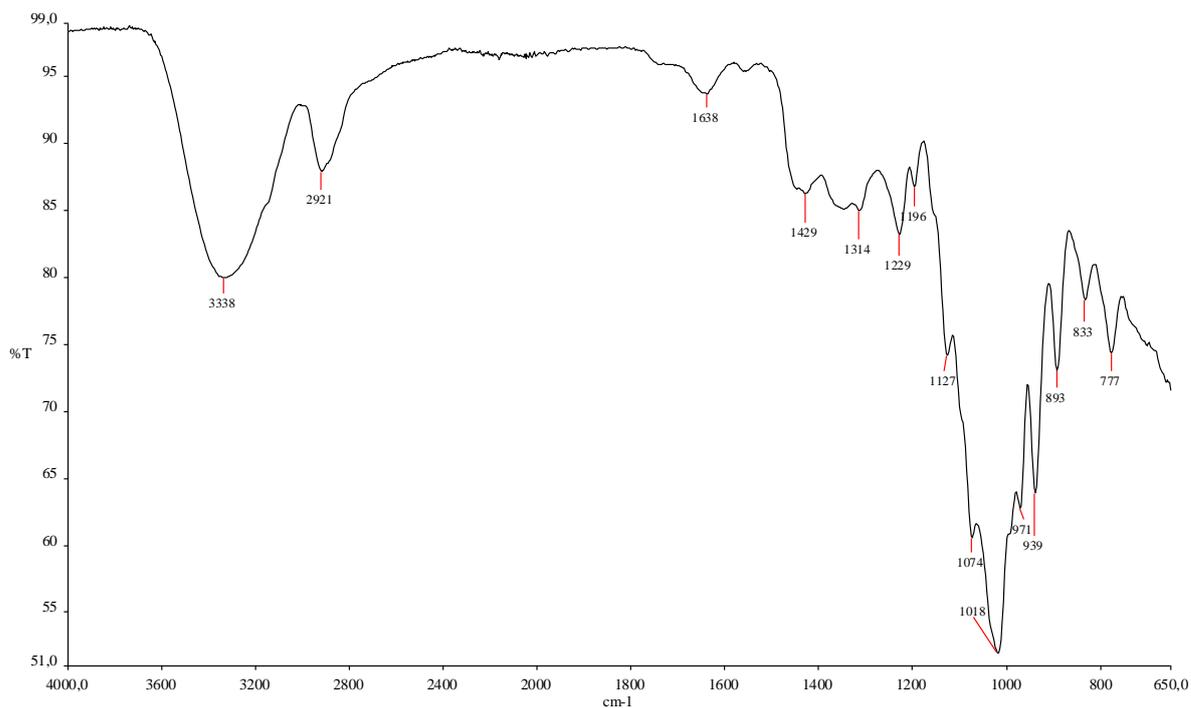
A74. Espectro de RMN de ^1H de **19** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



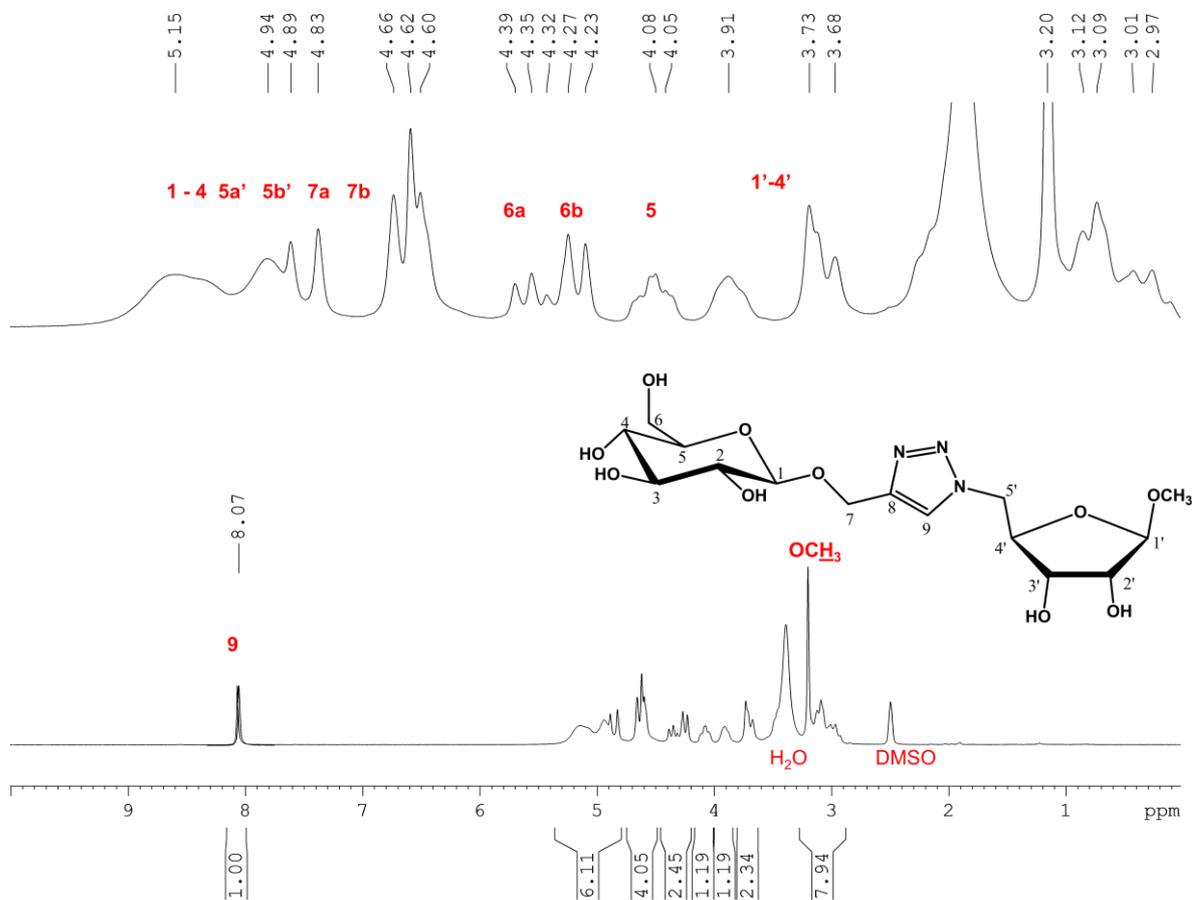
A75. Espectro de RMN ^{13}C e subspectro DEPT 135 de **19** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



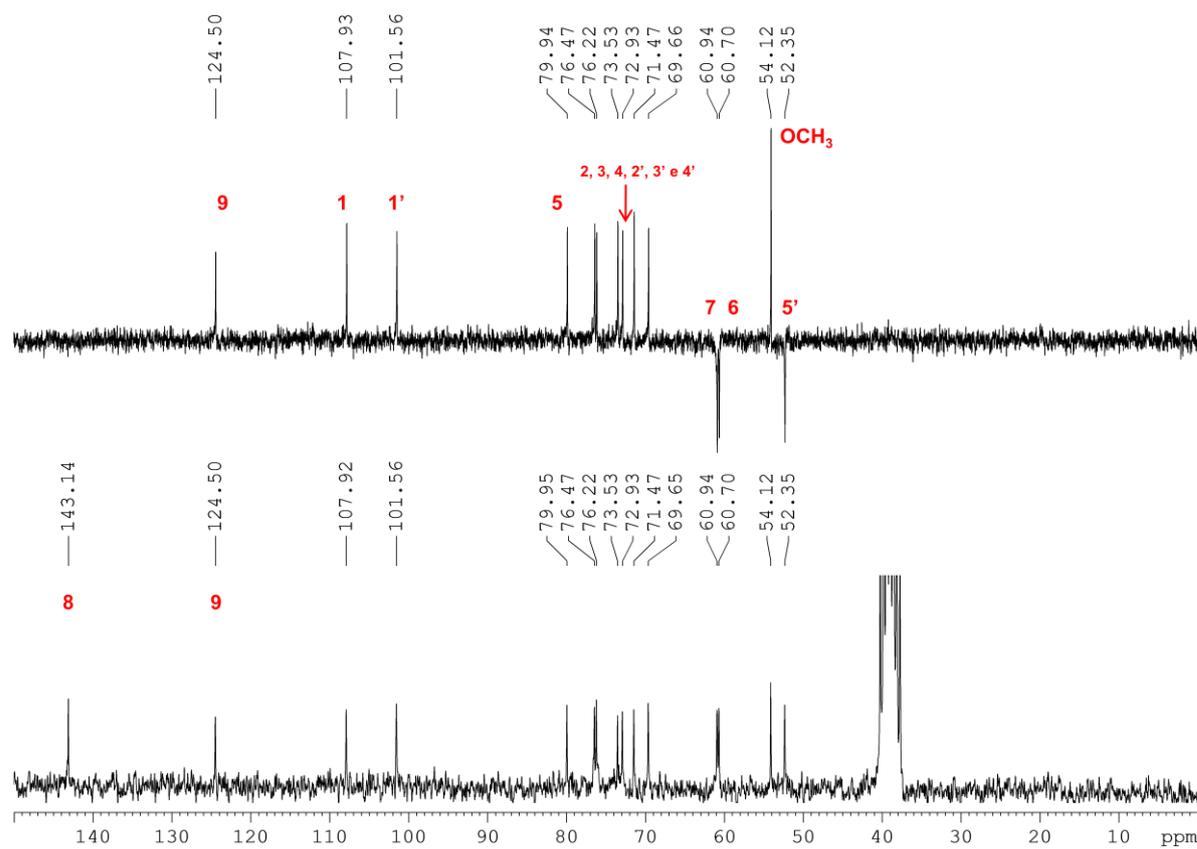
A76. Espectro na região do infravermelho de **20**



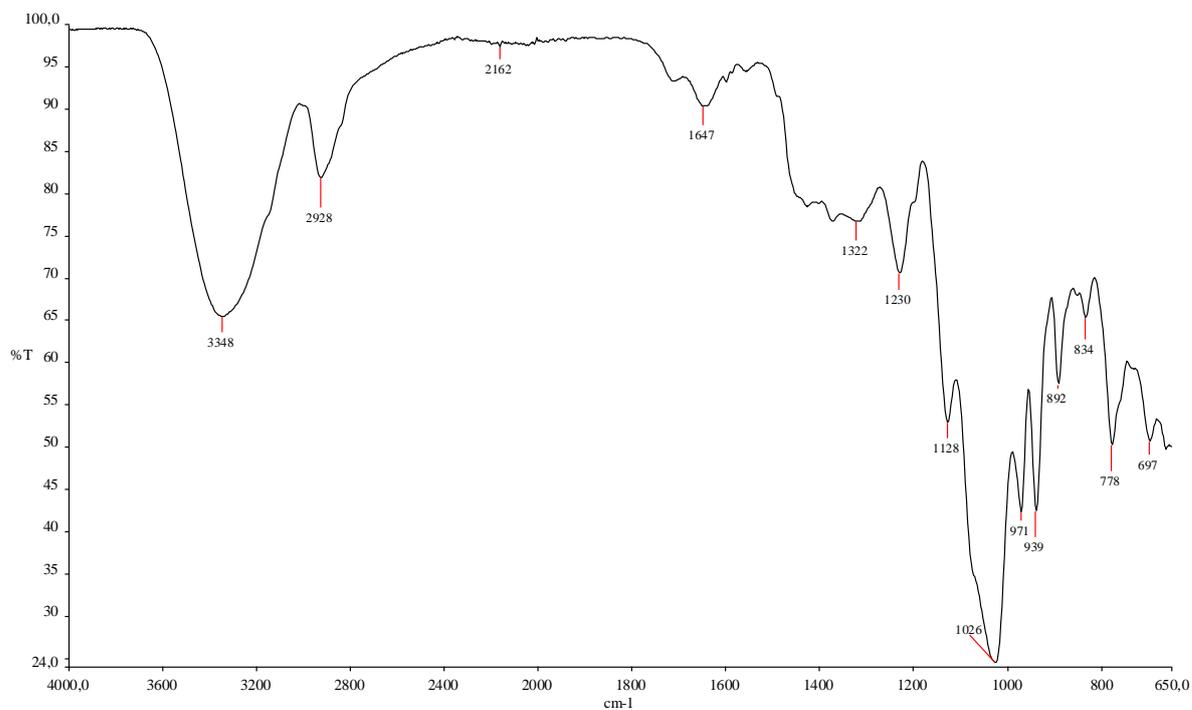
A77. Espectro de RMN de ^1H de **20** (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



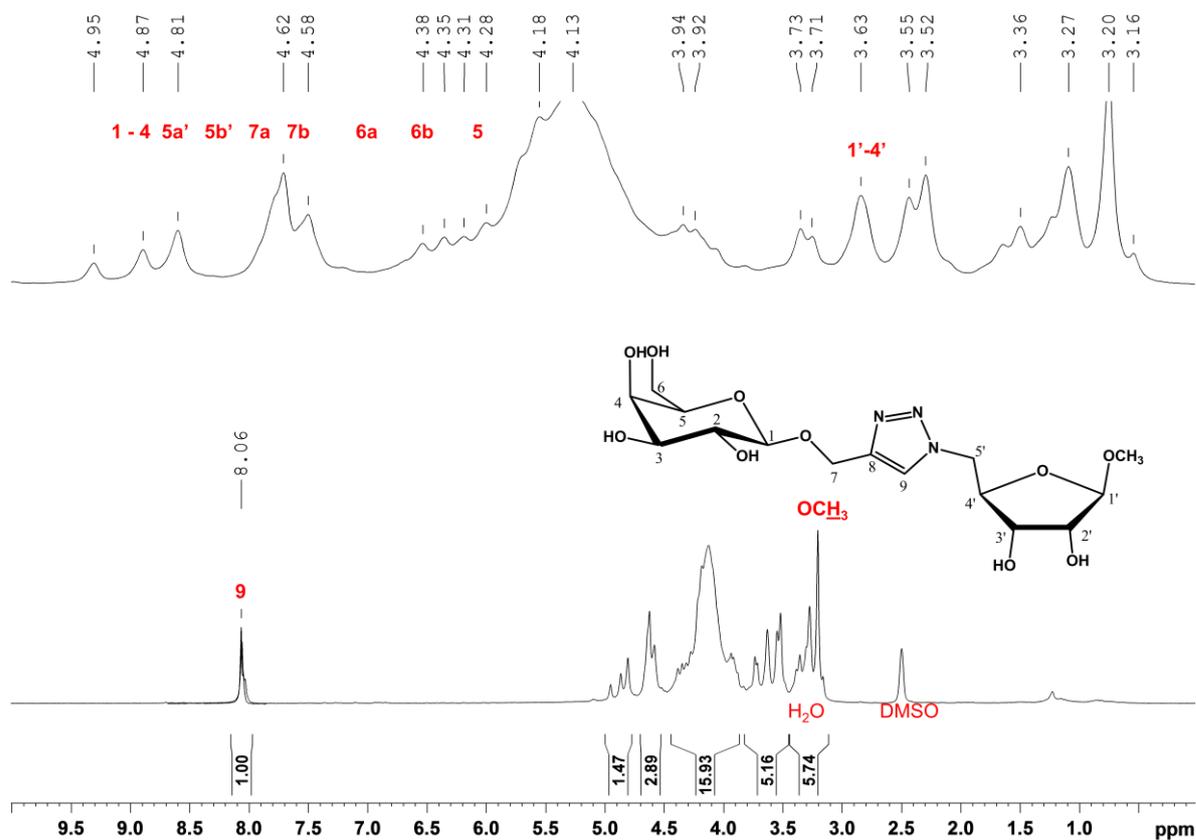
A78. Espectro de RMN ^{13}C e subspectro DEPT 135 de **20** (200 MHz, DMSO-d_6)



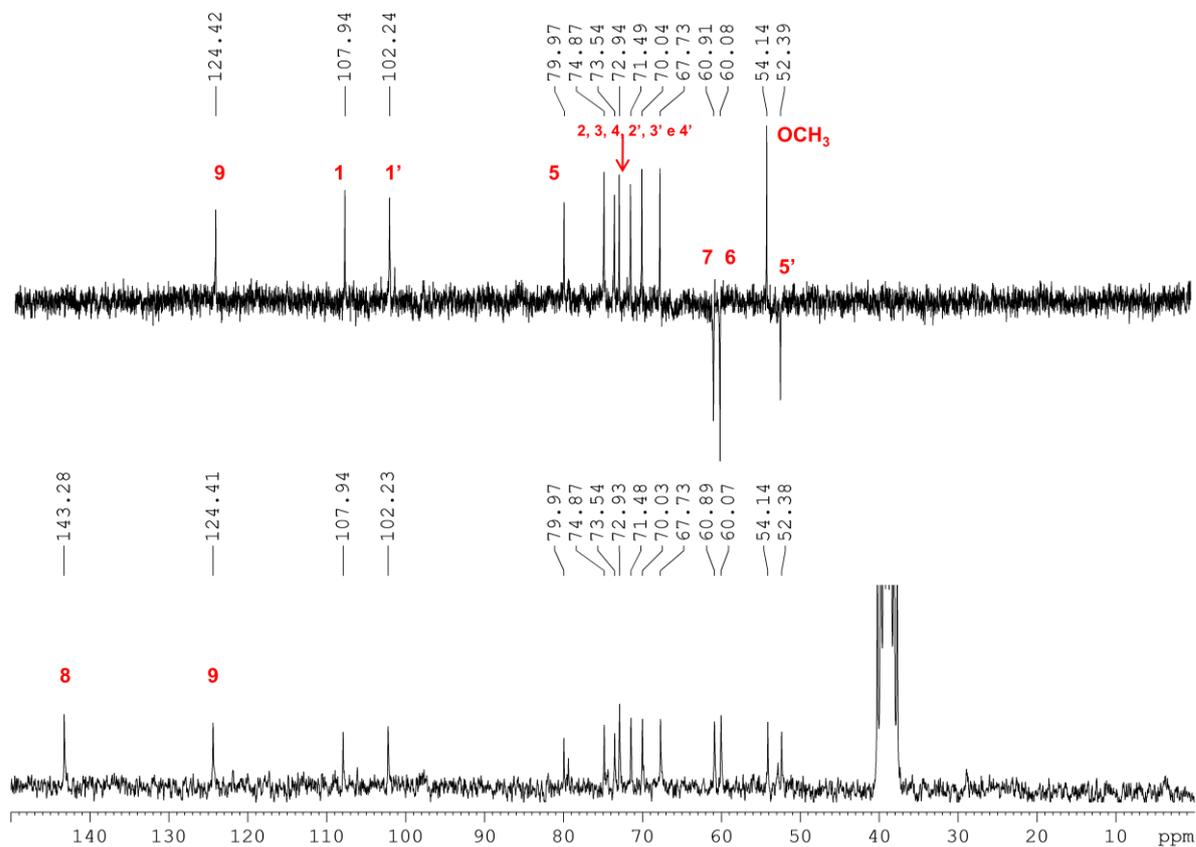
A79. Espectro na região do infravermelho de **21**



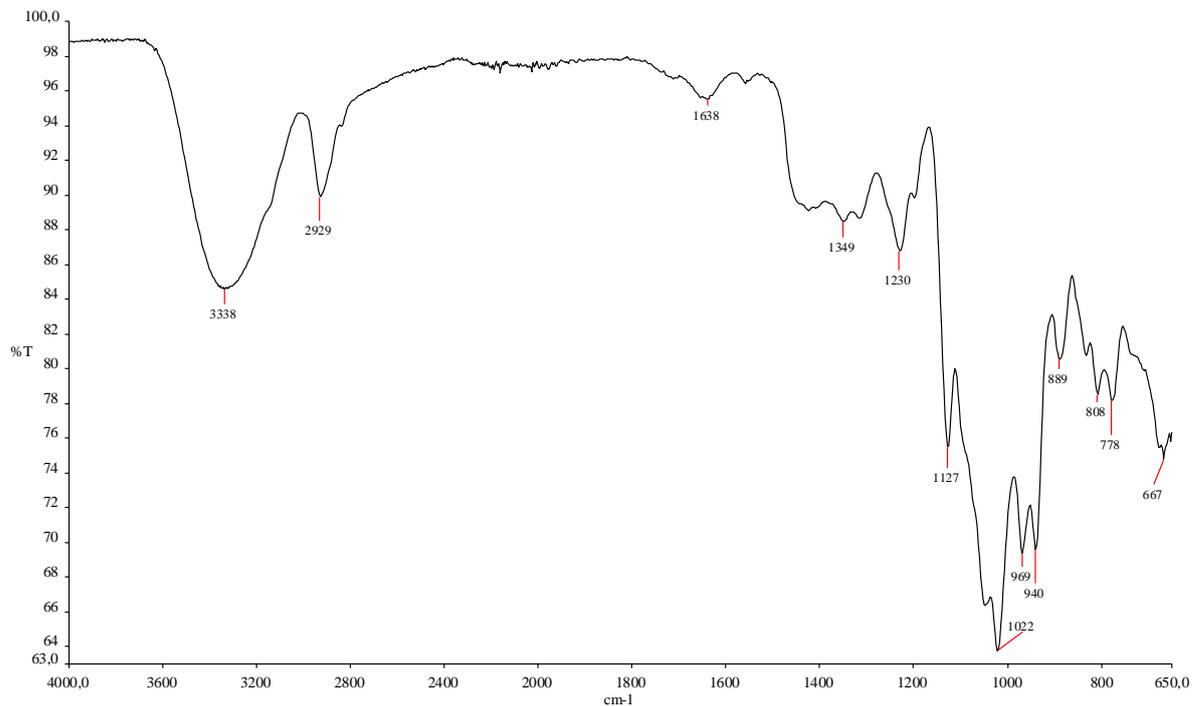
A80. Espectro de RMN de ^1H de **21** (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



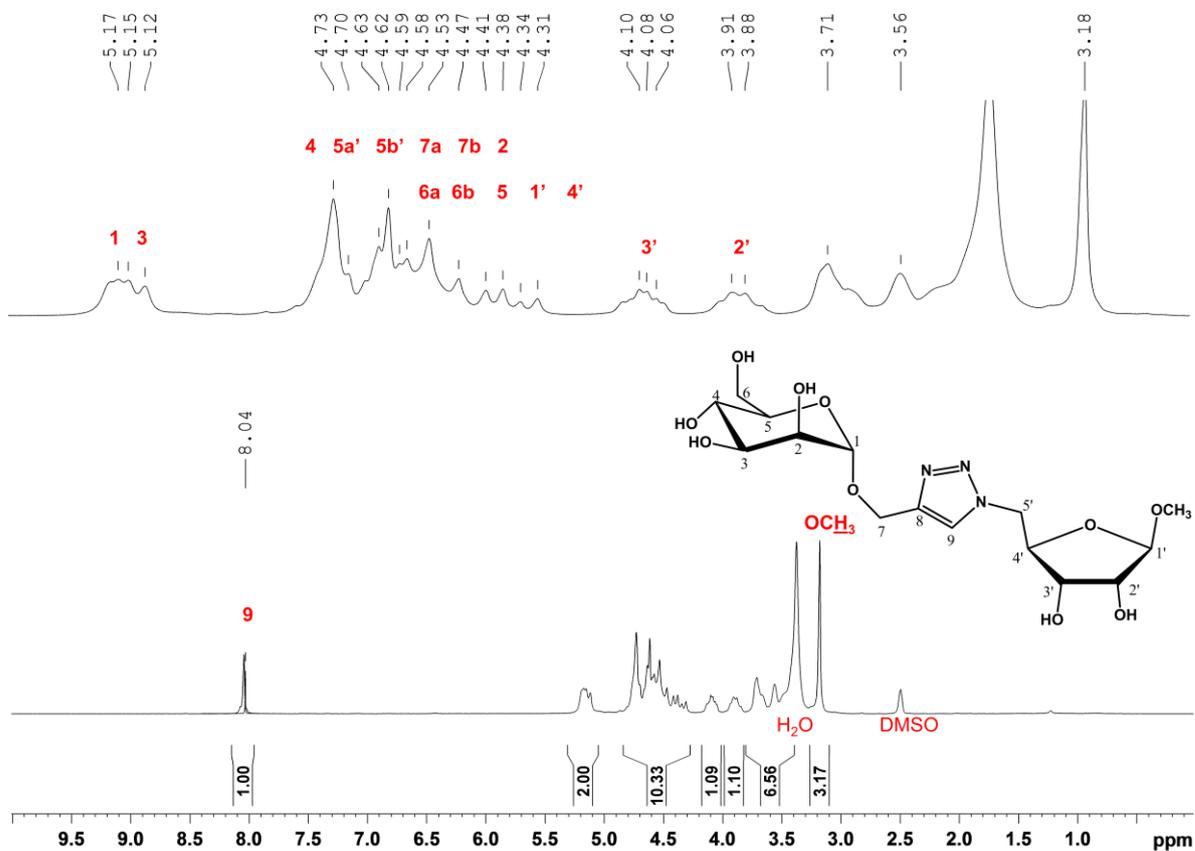
A81. Espectro de RMN ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **21** (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



A82. Espectro na região do infravermelho de **22**



A83. Espectro de RMN de ¹H de **22** (200 MHz, DMSO-d₆)



A84. Espectro de RMN ^{13}C e subspectro DEPT 135 de **22** (200 MHz, DMSO- d_6)

