

SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE FÓSFORO DERIVADOS DE β -D-GALACTOFURANOSA

Marcos J. Lo Fiego,[‡] Yanina F. Moglie[‡]

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

Introducción

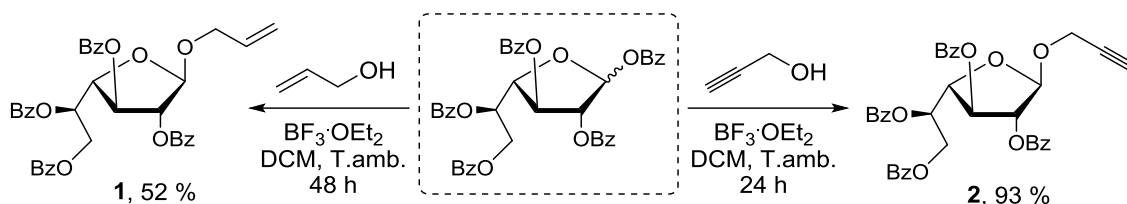
En los últimos años, los ácidos fosfónicos y sus diésteres han despertado una gran atracción tanto en química medicinal como en química orgánica sintética.¹ Los fosfonatos se consideran en muchos casos como análogos de los fosfatos de origen natural, los cuales presentan una estabilidad metabólica mayor.² En particular los β -cetofosfonatos y alquiniolfosfonatos son una clase de compuestos que se encuentran en una gran variedad de moléculas que presentan una importante actividad biológica, por ejemplo como agentes antiinflamatorios,³ inhibidores de proteínas,⁴ entre otras. Además, estos compuestos, son utilizados como intermediarios sintéticos muy valiosos ya que permiten la síntesis de compuestos carbonílicos α,β -insaturados,⁵ ácidos β -hidroxifosfónicos⁶ y compuestos β -amino quirales.⁷

Los carbohidratos en configuración galactofuranósica (D-Galf) son constituyentes importantes de glicoconjugados de bacterias, protozoos, hongos y plantas, en muchos casos patogénicos, y no se encuentran presentes en eucariotas superiores.⁸ En muchos casos se ha demostrado que las unidades de D-Galf son esenciales para la supervivencia o virulencia de los microorganismos, debido a ello la inhibición de las enzimas relacionadas con la biosíntesis y el metabolismo de los glicoconjugados con D-Galf constituyen un objetivo prometedor en el desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos.⁹

Dado el gran interés que existe en el desarrollo de nuevos análogos de fosfonatos que presenten una potencial actividad biológica, en este trabajo queremos comunicar la síntesis de β -cetofosfonatos y alquiniolfosfonatos derivados de β -D-galactofuranosa, asociando de esta manera las ventajas que presentan los compuestos de fósforo con las particularidades de este hidrato de carbono.

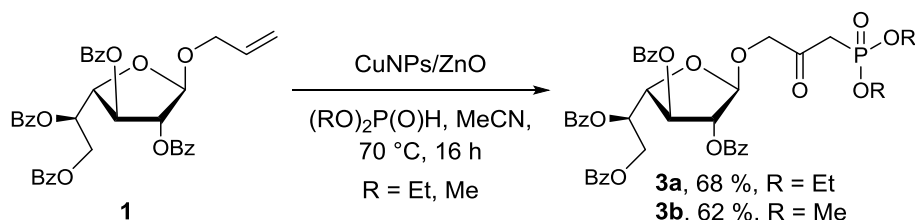
Metodología y Discusión de Resultados

Inicialmente, se optimizó la síntesis de los derivados alílico (**1**) y propargílico de β -D-Galf (**2**) convenientes para obtener los fosfonatos de interés (**Esquema 1**). Para ello el precursor glicosídico, per-O-benzoil-D-Galf (0,43 mmol, 300 mg), se hizo reaccionar con alcohol alílico (1,24 mmol, 84 μ L) o propargílico (1,24 mmol, 72 μ L), en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,85 mmol, 109 μ L) como catalizador, en diclorometano (4 mL), a temperatura ambiente. El derivado alílico, se obtuvo como mezcla α/β (1:14, 87 %), la cual fue separada por cromatografía en columna, obteniéndose el compuesto **1** anómericamente puro. Por otro lado, el derivado **2**, se obtuvo como único producto de reacción y se utilizó sin previa purificación.



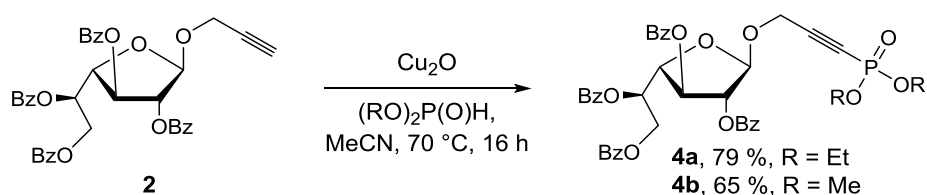
Esquema 1. Síntesis de derivado alílico (**1**) y propargílico (**2**) de β -D-Galf.

Para la preparación de los derivados de fósforo se utilizaron diversas metodologías basadas en el uso de cobre como catalizador reportadas previamente por Moglie y col.¹⁰ La síntesis de los β -cetofosfonatos **3a** y **3b** (**Esquema 2**), se llevó a cabo utilizando el glicósido **1** (0,22 mmol, 137 mg), dialquilfosfito (0,33 mmol), 1,7 mol% de nanopartículas de cobre soportadas sobre óxido de zinc (CuNPs/ZnO) como catalizador, en acetonitrilo (2 mL) a 70 °C, al aire y durante 16 h. Los productos fueron purificados por cromatografía en columna de sílica gel, utilizando como solvente de elusión una mezcla de hexano/AcOEt 5:5.



Esquema 2. Síntesis de β -cetofosfonatos **3a** y **3b**.

Los alquiniilfosfonatos **4a** y **4b** (**Esquema 3**), fueron preparados empleando el glicósido **2** (0,24 mmol, 150 mg), dialquilfosfito (0,36 mmol), 14 mol% de óxido de cobre (I) (Cu_2O) (0,04 mmol, 5 mg) como catalizador, en acetonitrilo (2 mL) a 70 °C, al aire y durante 16 h. Los productos fueron purificados por cromatografía en columna de sílica gel, empleando como solvente de elusión una mezcla de hexano/AcOEt 5:5.



Esquema 3. Síntesis de alquiniilfosfonatos **4a** y **4b**.

Conclusiones

Las diferentes metodologías aplicadas sobre los β -D-galactofuranósidos, empleando dialquilfosfito y distintas fuentes de cobre como catalizador, nos han permitido sintetizar hasta el momento cuatro nuevos fosfonatos derivados de β -D-galactofuranosa con total regioselectividad, bajo condiciones suaves de reacción y con muy buenos rendimientos. Estos nuevos derivados serán convertidos en sus respectivos ácidos fosfónicos empleando técnicas de dealquilación y además los

productos obtenidos serán desbenzoíladados con el fin de obtener los correspondientes derivados con grupos hidroxilos libres. Como objetivo final del presente trabajo será la evaluación de las nuevas moléculas como inhibidores enzimáticos de β -D-galactofuranosidasas, esperando encontrar resultados prometedores teniendo en cuenta las múltiples actividades biológicas que presentan los compuestos de fósforo y los hidratos de carbono por separado.

Agradecimientos

Este trabajo fue posible gracias a subsidios otorgados por la Secretaría General de Ciencia y Tecnología de la UNS (PGI 2016-08/24), CONICET (PIP 100828) y ANPCyT (PICT 2013-1958/PICT 2014-0616).

Referencias

‡ Investigador CONICET.

¹ a) M.C. Allen, W. Fuhrer, B. Tuck, R. Wade, J.M. Wood, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1652. b) V.P. Kukhar, V.A. Soloshonok, V.A. Solodenko, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1994**, *92*, 239. c) Z.H. Kudzin, M.H. Kudzin, J. Drabowicz, C.V. Stevens, *Curr. Org. Synth.* **2011**, *15*, 2015.

² a) R. Engel, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 349. b) D.F. Wiemer, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16609.

³ C. Balg, S.P. Blais, S. Bernier, J.L. Huot, M. Couture, J. Lapointe, R. Cheenevert, *Biorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 295.

⁴ S.K. Perumal, S.A. Adediran, R.F. Pratt, *Biorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6987.

⁵ a) B.E. Maryanoff, A.B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863. b) S. Müller, T. Mayer, F. Sasse, M.E. Maier, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3940.

⁶ a) M.A. Chávez, S. Vargas, A. Suárez, E. Alvarez, A. Pizzano, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2775. b) X. Tao, W. Li, X. Ma, X. Li, W. Fan, L. Zhu, X. Xie, Z. Zhang, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8401.

⁷ A. Ryglowski, P. Kafarski, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10685.

⁸ a) Brennan, P.J.; Nikaido, H. *Annu. Rev. Biochem.* **1995**, *64*, 29. b) Pedersen, L.; Turco, S.J. *Cell. Mol. Life Sci.* **2003**, *60*, 259. c) Lederkremer, R.M.; Coli, W. *Glycobiology* **1995**, *5*, 547.

⁹ a) Richards, M.R.; Lowary, T.L. *ChemBioChem.* **2009**, *10*, 1920. b) Marino, C.; Baldoni, L. *ChemBioChem.* **2014**, *15*, 188.

¹⁰ **β -Cetofosfonatos:** V. Gutierrez, E. Mascaró, F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 65739. **Alquinilfosfonatos:** Y. Moglie, E. Mascaró, F. Alonso, G. Radivoy, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1813.