

A Importância Crescente dos Carboidratos em Química Medicinal

Nogueira C. M.;* Parmanhan, B. R.; Farias P. P.; Corrêa, A. G.

Rev. Virtual Quim., 2009, 1 (2), 149-159. Data de publicação na Web: 9 de abril de 2009 <http://www.uff.br/rvq>

The Increasing Importance of Carbohydrates in Medicinal Chemistry

Abstract : The carbohydrates have been important for over 100 years and the study of its activities has grown of surprising form, mainly with regard to the diversity of biological applications. In this way, this work aims to select some examples that emphasize the importance of carbohydrates as bioactive substances, with regard to antibacterial, antiviral, antineoplastic, antiprotozoal, antifungal activity among others, related recently in literature.

Keywords: carbohydrates; biological activity; drugs

Resumo

Os carboidratos tem sido importantes a mais de 100 anos e o estudo de suas atividades tem crescido de forma surpreendente, principalmente com relação à diversidade de aplicações biológicas. Dessa forma, esse trabalho tem como objetivo selecionar alguns exemplos que enfatizem a importância dos carboidratos como substâncias bioativas, destacando as atividades antibacterianas, antivirais, antineoplásicas, antiprotozoárias, antifúngicas entre outras, relatadas recentemente na literatura.

palavras-chave: carboidratos; atividade biológica; fármacos

*Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Outeiro de São João Batista, s/nº. Campus do Valonguinho, 24020-150, Centro, Niterói, RJ, Brasil. E-mail para correspondência: cmapheu@yahoo.com.br

A importância Crescente dos Carboidratos em Química Medicinal

Christiane M. Nogueira,^{a*} Bárbara R. Parmanhan,^a Patrícia P. Farias,^a Arlene G. Corrêa^b

^a Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Outeiro de São João Batista, s/nº, Campus do Valonguinho, 24020-150, Niterói, RJ, Brasil

^b Instituto de Química, Universidade Federal de São Carlos, Rod. Washington Luis Km 235, 13565-905, São Carlos, SP, Brasil
*cmapheu@yahoo.com.br

Recebido em 10 de fevereiro de 2009

1. Introdução

2. Antibacterianos

3. Antivirais

4. Antineoplásicos

5. Antiprotzoários

6. Antifúngicos

7. Outros

1. Introdução

A palavra carboidrato surgiu pela primeira vez durante o século XIX para descrever uma família de substâncias com fórmula geral $C_n(H_2O)_n$, conhecida também como hidratos de carbono. Com a descoberta de novas substâncias que não obedeciam a essa fórmula, mas apresentavam as mesmas propriedades químicas, o termo carboidrato foi modificado e ampliado. Nessa nova definição foram incluídas as substâncias poli-hidroxiladas de aldeídos, cetonas, álcoois e ácidos e seus derivados simples, bem como seus polímeros que tenham ligações poliméricas do tipo acetal. Dessa forma, atualmente, mesmo as moléculas que não se ajustam à fórmula geral $C_n(H_2O)_n$ são consideradas carboidratos.¹

Os carboidratos pertencem ao grupo mais abundante de compostos encontrados em fontes naturais, estando presentes em plantas e em animais. Dentre todos os produtos naturais, os carboidratos são aqueles que existem sob o maior número de formas (ácidos nucleicos, glicoproteínas, etc) e grande parte de sua importância deve-se a participação em um grande número de ciclos bioquímicos.

Na área dos carboidratos pode-se enfatizar a importância do químico alemão Emil Fischer (1852-1919), destacando os seus estudos sobre a composição, configuração, natureza e síntese dos açúcares. Em 1902, ele recebeu o Prêmio Nobel de Química pelo conjunto de seus trabalhos, sendo até hoje o químico mais importante nessa área.

Os carboidratos têm sido importantes a mais de 100 anos e o estudo de suas atividades tem crescido de forma surpreendente, principalmente com relação à diversidade de aplicações biológicas. Dessa forma, esse trabalho tem como objetivo selecionar alguns exemplos que enfatizem a importância dos carboidratos como substâncias bioativas, destacando as atividades antibacterianas, antivirais, antineoplásicas, antiprotzoárias, antifúngicas, entre outras, relatadas recentemente na literatura.

2. Antibacterianos

Os antibacterianos são agentes com toxicidade seletiva contra micro-organismos invasores (bactérias). O antibacteriano ideal é aquele que interfere na função vital da bactéria sem comprometer as células do hospedeiro. Além disso,

deve ter boa distribuição pelos tecidos e líquidos orgânicos, não sofrer destruição por enzimas, não causar alergia, irritação ou ser tóxico ao hospedeiro e, sobretudo, não induzir o desenvolvimento de bactérias resistentes. De acordo com o efeito produzido, podem ser classificados como bacteriostáticos ou bactericidas.

As bactérias orais mutantes do tipo *Streptococcus* possuem um papel importante na iniciação da cárie dentária, porque suas glicosiltransferases sintetizam polissacarídeos a partir da sacarose, permitindo assim

a colonização na superfície do dente. Devulapalle *et al.* testaram alguns ésteres graxos da sacarose (1), maltose (2) e maltotriose (3) (Figura 1) preparados por processos enzimáticos, apresentando capacidade inibitória de 100% (100 µg/mL) frente à bactéria *Streptococcus sobrinus*. Consequentemente, esses derivados de carboidratos não tóxicos são muito promissores, principalmente quanto a sua inclusão em produtos de higiene oral para o combate da placa bacteriana e prevenção de cáries.²

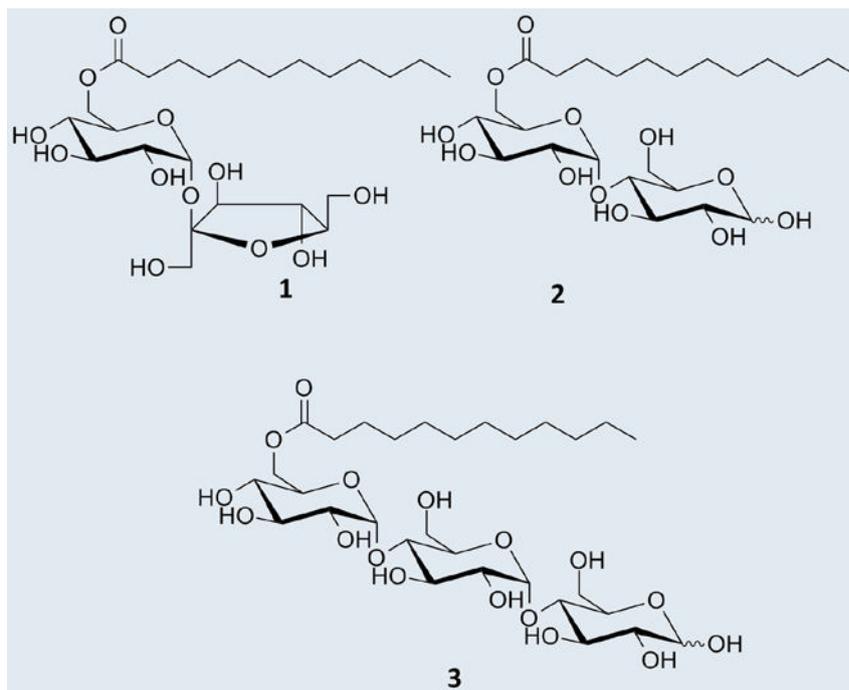


Figura 1. 6-O-Lauroil-sacarose (1), 6'-O-lauroil-maltose (2), 6''-O-lauroil-maltotriose (3)

Vacinas glicoconjugadas são eficazes na profilaxia de infecções bacterianas. Veres-Bencomo *et al.* relataram a síntese em larga escala, o desenvolvimento farmacológico e a avaliação clínica da primeira vacina comercial derivada de um

carboidrato sintético (4), que foi aprovada em Cuba contra a bactéria *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib) que causa pneumonia e meningite, principalmente em crianças (Figura 2).³

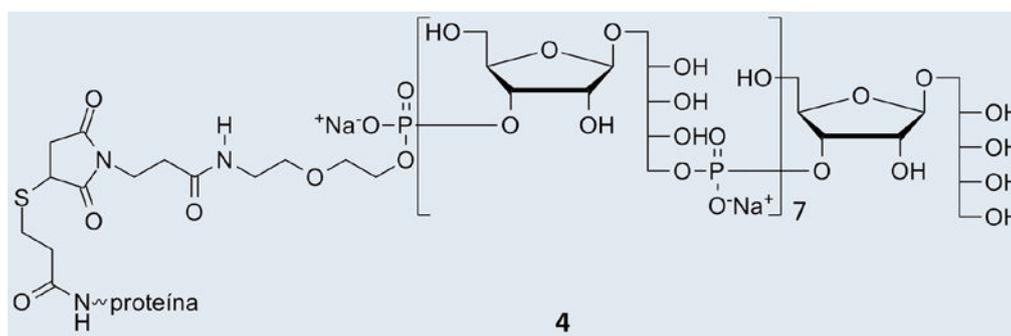


Figura 2. Primeira vacina comercial de carboidrato sintético (4)

O *Bacillus anthracis* é o agente causador do Antrax, uma doença infecciosa que se manifesta em humanos. Na maioria dos casos ela ocorre como uma doença de pele que é menos grave do que quando inalada. Com o uso recente dos esporos do *B. anthracis* como arma biológica, foi iniciada uma busca por vacinas eficientes e métodos para a detecção desses micro-organismos. Dhénin *et al.* relataram a preparação do derivado da antrose (5) (Figura 3) que foi ligado a uma proteína de transporte, *keyhole limpet hemocyanin* (KLH), para a obtenção de anticorpos. Em testes com coelhos foi observada a formação de um elevado título de anticorpos (acima de 1/100.000), indicando uma forte atividade imunogênica da antrose associada à KLH. Além disso, foi observado o desenvolvimento de um ensaio enzimático sensível e específico, que permite a detecção da antrose e seus derivados, tanto quantitativa quanto qualitativamente.⁴

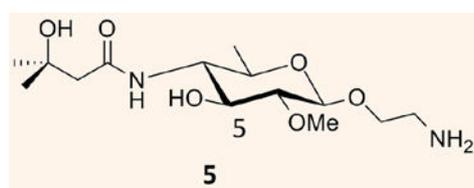


Figura 3. Derivado da antrose

Devido à resistência de várias bactérias frente aos antibióticos existentes, a busca por novos compostos antimicrobianos é de extrema importância, principalmente com relação à tuberculose. As micobactérias, incluindo o patógeno humano *Mycobacterium tuberculosis*, possuem uma parede celular que difere significativamente, em relação à estrutura, das bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. O complexo do antígeno 85 (ag85) é uma família de micolil transferases envolvidas na síntese da parede celular das micobactérias. Para inibir potencialmente o complexo ag85, Sanki *et al.* desenvolveram uma nova classe de arabinofuranoses, propostas por *docking*, com atividade antimicrobiana. Essas substâncias foram sintetizadas e a atividade avaliada frente ao *Mycobacterium smegmatis* ATCC 14468. Duas substâncias, a 5-S-octil-5-tio- α -D-arabinofuranosídeo de metila (6) e a 5-S-octil-5-tio- β -D-arabinofuranosídeo de metila (7), apresentaram MICs de 256 e 512 μ g/mL, respectivamente (Figura 4).⁵

A procura por alimentos frescos, minimamente transformados ou naturais tem motivado a busca por agentes antimicrobianos alternativos. Nobmann *et al.* investigaram novos ésteres e éteres de carboidratos monossustituídos com ácidos graxos com relação à

atividade frente à *Listeria* spp., que é um agente patogênico alimentar que pode estar presente em comidas prontas e alimentos lácteos. Dentre os derivados de carboidratos sintetizados, o éter láurico do α -D-glicopiranosídeo de metila (8) e o éster láurico do α -D-manopiranosídeo de metila (9) apresentaram o maior efeito inibitório com valor de MIC de 0,04 mM (Figura 5). Essas substâncias são geralmente mais ativas frente às bactérias Gram positivas do que as bactérias Gram negativas.⁶

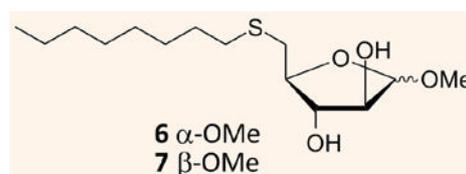


Figura 4. 5-S-octil-5-tio- α -D-arabinofuranosídeo de metila (6) e a 5-S-octil-5-tio- β -D-arabinofuranosídeo de metila

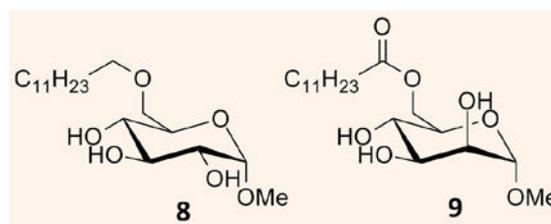


Figura 5. Éter láurico do α -D-glicopiranosídeo de metila (8) e o éster láurico do α -D-manopiranosídeo de metila (9)

3. Antivirais

Agentes antivirais são substâncias empregadas no tratamento e profilaxia de doenças causadas por vírus. A quimioterapia antiviral se confronta com dois grandes obstáculos: a falta de seletividade, pois na maioria das vezes os agentes antivirais são igualmente tóxicos ao vírus e ao hospedeiro; e o diagnóstico tardio de muitas doenças virais, pois frequentemente os primeiros sintomas só aparecem no estágio final da multiplicação do vírus.

Chu *et al.* realizaram estudos preliminares frente aos vírus da família Orthopox mostrando que análogos nucleosídicos do tipo ciclopentenila, particularmente derivados da adenina (10), citosina (11) e 5-F-citosina (12), apresentaram potente atividade anti-ortopox, incluindo o vírus da varíola com EC₅₀ de 0,10, 0,03 e 0,51 μ g/mL, respectivamente (Figura 6).⁷

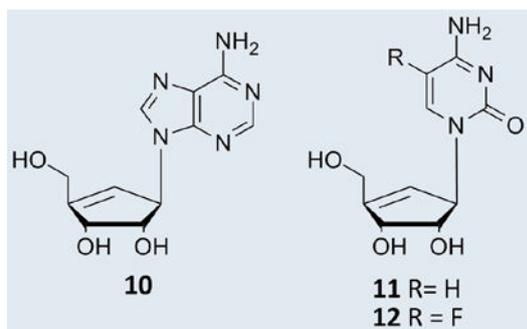


Figura 6. Derivados nucleosídicos **10-12** com atividade antiviral

Barradas *et al.* realizaram um estudo para relacionar a estrutura com a atividade antiviral de 1,3,4-oxadiazóis, 1,2,4-triazolil-3-tionas e imidazo[2,1-b]tiazóis substituídos com derivados de carboidratos e grupo halofenila. A escolha do anel heterociclo substituído foi baseada no aumento da atividade biológica, reportada na literatura quando na presença de centros assimétricos e/ou halogênios. A atividade antiviral dos novos compostos foi testada contra dois vírus com o genoma RNA, o vírus Junin e o vírus da dengue tipo 2. Esses vírus foram escolhidos por serem agentes patogênicos humanos de doenças graves como a dengue, dengue hemorrágica e a febre hemorrágica da Argentina, e também porque não existe uma terapia antiviral específica nesses casos. Após a realização dos testes, foi observado que o tiazol **13** inibiu a replicação de ambos os vírus com concentrações relativamente pequenas, com valores de EC_{50} de 12,0 e 29,9 μM frente aos vírus Junin e dengue tipo 2, respectivamente (Figura 7).⁸

O polissacarídeo sulfatado, fucoidana, extraído da alga marinha *Cladosiphon okamuranus* é composto por unidades de carboidrato, como o ácido glicurônico e resíduos de fucose sulfatada (**14**). Hidari *et al.* estudaram essa substância que apresentou grande potencial inibitório contra a dengue do tipo 2. Ensaio com **14** na concentração de 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a chance de infecção foi reduzida em 20% em relação às células não tratadas. Essa seletividade deve-se ao fato da interação direta da fucoidana com o envelope da

glicoproteína do vírus. Foram preparados também os derivados dessulfatados e com os grupos dos ácidos carboxílicos reduzidos, e em ambos os casos o efeito inibitório foi suprimido. Isto sugere que o resíduo de ácido glicurônico e a fucose sulfatada são essenciais para a atividade inibitória da fucoidana.⁹

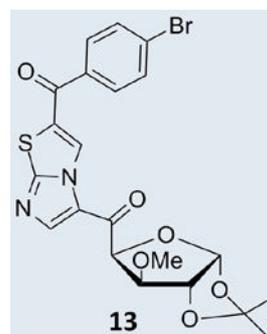


Figura 7. Tiazol **13** com atividade antiviral

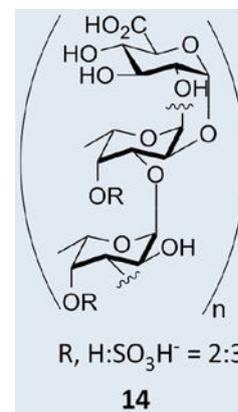


Figura 8. Estrutura da fucoidana (**14**) com atividade frente ao vírus da dengue

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, do inglês “Acquired Immunological Deficiency Syndrome”) é a primeira doença epidêmica da era biológica molecular. Esta doença já matou mais de 20 milhões de pessoas em todo o mundo. O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é o agente causador da AIDS e sua transcriptase reversa (HIV-RT) é um dos principais alvos para a busca de um tratamento efetivo. Essa enzima apresenta um papel essencial e multifuncional na replicação do vírus. Da Silva *et al.* sintetizaram uma série de 1-benzil-1H-1,2,3-triazóis com diferentes carboidratos e analisaram seus perfis inibitórios contra a transcriptase reversa do HIV-1. Os resultados destes pesquisadores mostraram que as substâncias **15**, **16** e **17** foram as mais ativas, inibiram a atividade da enzima transcriptase reversa do HIV-1 com menor citotoxicidade do que o AZT, e que apresentaram IC_{50} de 2,2, 5,0 e 1,98 μM , respectivamente (Figura 9).¹⁰

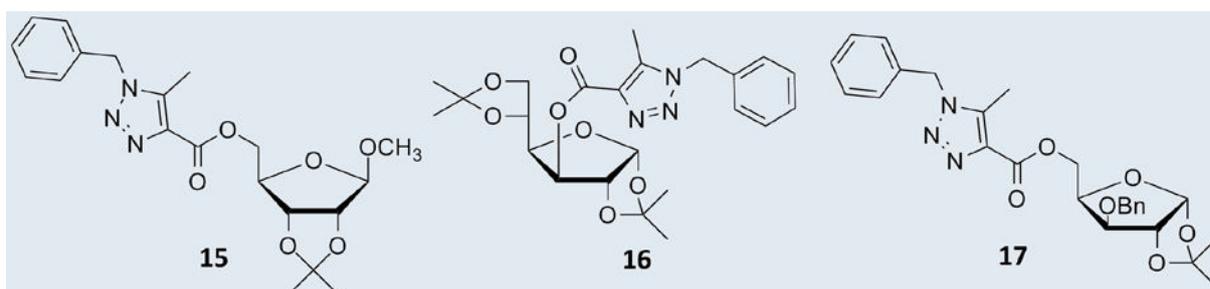


Figura 9. Estruturas dos derivados do 1H-1,2,3-triazóis **15-17** com atividade antiviral

4. Antineoplásicos

Antineoplásicos são quimioterápicos usados no tratamento do câncer. Quando o objetivo é a destruição seletiva de células tumorais, normalmente utiliza-se a quimioterapia combinada, usando medicamentos que atuam em diferentes partes dos processos metabólicos da célula, aumentando dessa forma a probabilidade de destruição de uma maior quantidade de células cancerosas. Às vezes o tratamento é associado com outros métodos, como cirurgia e radiação. Câncer ou neoplasma maligno refere-se a uma centena de doenças distintas causadas por vários agentes, tais como, certas substâncias químicas, energia radiante, certos vírus, agentes poluidores, deficiências alimentares, fatores hereditários e mutação celular de origem desconhecida.

Um grupo da Kirin Pharmaceutical estudou a ação de vários extratos da esponja *Agelas mauritanus* em cobaias. Foi observada uma potente atividade antitumoral, que está relacionada aos glicolípideos chamados agelasfinas (e.g. **18**). Estudos de relação estrutura-atividade mostraram que um análogo mais simples destes glicolípideos, como a substância **19**, apresenta atividade imunoestimuladora frente ao câncer, malária, diabetes, tuberculose, tripanossomíases e outras doenças. Outros estudos foram realizados e foi observado que o derivado C-glicosídeo **20** apresentou atividade frente a células de melanoma B16 que ataca os pulmões e se mostrando 100 vezes mais ativo à 10 ng do que o O-glicosídeo **19**. Além disso, também apresentou atividade contra malária a 1ng, sendo 1000 vezes mais ativo do que O-glicosídeo **19** (Figura 10).¹¹

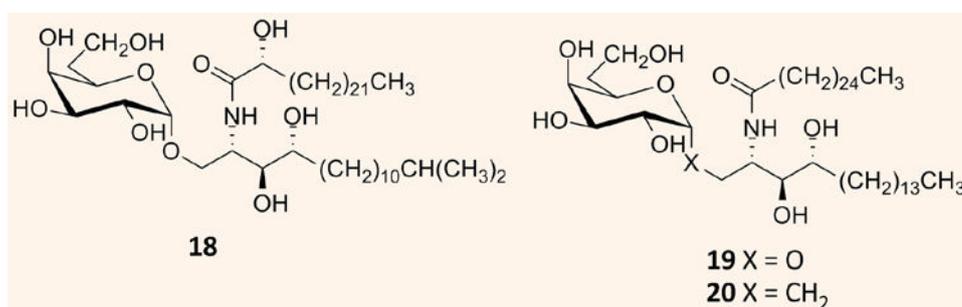


Figura 10. Glicosídeos com atividade imunoestimuladora

Em estudos com nucleosídeos derivados do pirazol, Abdou *et al.* observaram uma boa atividade antitumoral, sendo que o produto **21** apresentou melhor atividade *in vitro* com IC₅₀ de 16,4 μM com relação à leucemia humana (HL 60).¹² Bergman *et al.* realizaram estudos de atividade antiproliferativa e do mecanismo de ação de derivados de ácidos graxos da arabinofuranosilcitosina frente à leucemia e células tumorais sólidas, podendo-se destacar o derivado do ácido elaídico (**22**), que apresentou IC₅₀ de 0,05 μM para L5, 0,87 μM para BCLO, 1,8 μM para C26-A e 0,30 μM para A2780. Os estudos realizados também apontam para o papel dos ácidos graxos como auxiliar no transporte celular dos ésteres dos nucleosídeos utilizados no estudo (Figura 11).¹³

apresentaram atividade antitumoral entre 20 e 31% de inibição *in vitro* a 100 μM. Apesar da baixa atividade antitumoral dessas substâncias, novos estudos estão sendo realizados (Figura 12).¹⁴

Novas 2-aryl-3-[5-deoxi-1,2-O-isopropilideno-α-D-xilofuranose-5-C-yl]tiiazolidin-4-onas foram sintetizadas pela condensação de um aminoaçúcar, um aldeído aromático e ácido mercaptoacético. A atividade antitumoral (células cancerígenas humanas cervicais) e a inibição de glicosidas (α -glicosidase, β -glicosidase, α -amilase) foram avaliadas para as novas substâncias, destacando-se as substâncias **23-26** que

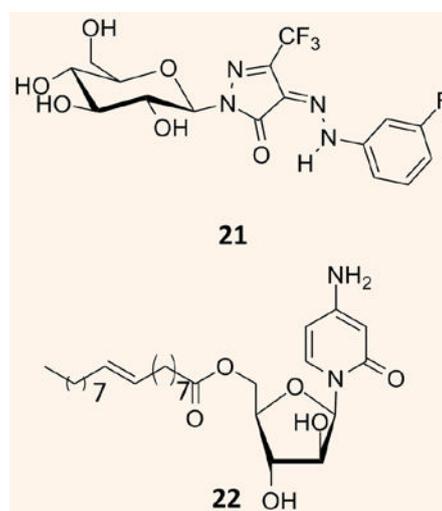


Figura 11. Nucleosídeos com atividade antitumoral

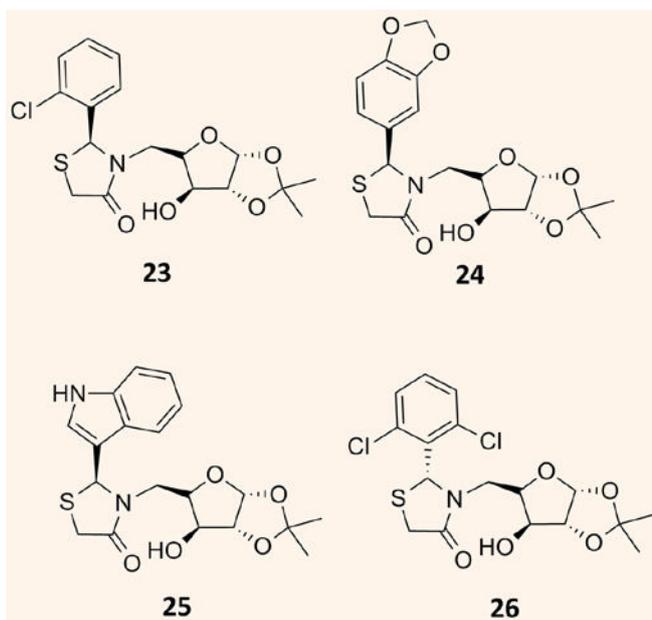


Figura 12. Derivados de tiazolidinas **23-26** com atividade antitumoral

5. Antiprotozoários

Agentes antiprotozoários são fármacos usados na quimioprevenção ou tratamento de doenças parasitárias causadas por protozoários.

O agente causador da leishmaniose, o parasita do gênero *Leishmania*, possui em sua superfície celular lipofosfoglicanas (LPG), que são constituídas de glicosilfosfatidilinositol (GPI), um dissacarídeo fosforilado que se repete, e diferentes oligossacarídeos (**27**). O tetrassacarídeo terminal ramificado da LPG constitui um alvo atraente para uma vacina. Este sacarídeo foi sintetizado por Hewitt *et al.* e ligado covalentemente a uma proteína de transporte, *keyhole limpet hemocyanin* (KLH), para obtenção de uma vacina semissintética (**28**), que está em teste e apresentando bons resultados iniciais. Em cobaias tratadas com três doses de 50µg durante três semanas foi observado um aumento no número de anticorpos (Figura 13).¹⁵

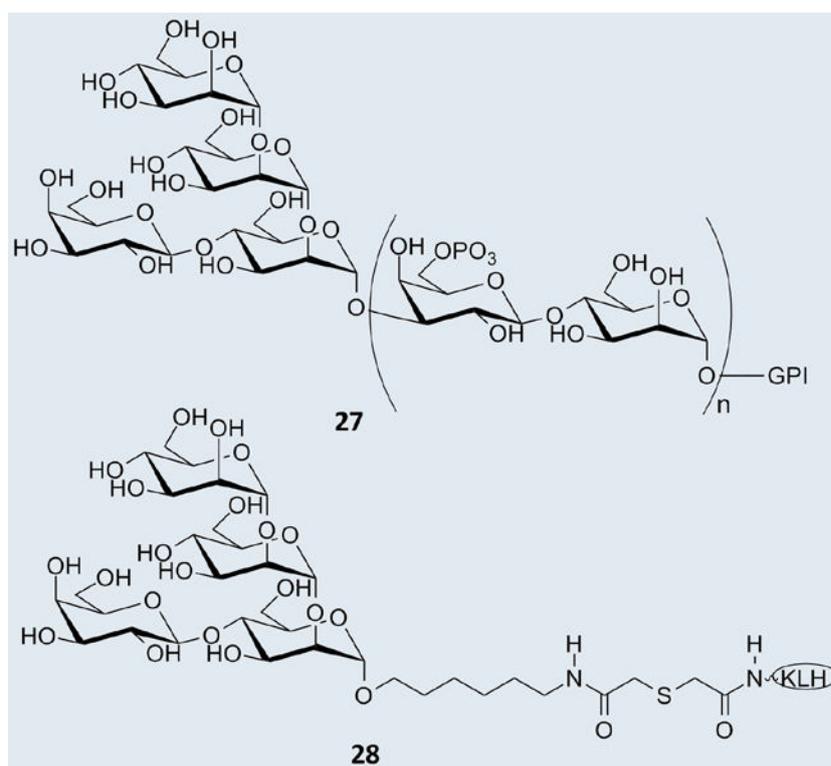


Figura 13. *Leishmania* LPG (**27**) e vacina semissintética (**28**)

A doença de Chagas é uma infecção causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a doença afeta de 16-18 milhões de pessoas, e cerca de 25% da população da América Central e do Sul correm o risco de contrair a infecção. A enzima glicosomal gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (gGAPDH) é um excelente alvo para o desenvolvimento de novos agentes antitripanossomatídeos. Essa enzima catalisa a fosforilação oxidativa reversível da gliceraldeído-3-

fosfato para 1,3-bisfosfoglicerato na presença de NAD^+ e fosfato inorgânico. Estudos de derivados nucleosídicos, realizados por Leitão *et al.*, destacaram os compostos **29-33** (Figura 14) devido aos bons resultados de inibição enzimática da gGAPDH de *T. cruzi*.¹⁶

Sufrin *et al.* sintetizaram quinze nucleosídeos purínicos e seus ésteres derivados *O*-acetilados, que foram avaliados com relação à atividade

triptanosomicida (*Trypanosoma brucei brucei* e *T. brucei rhodesiense*). Foi observado que a *O*-acetilação aumentou a atividade tripanossomicida *in vitro*. Em

vários exemplos, a *O*-acetilação transformou nucleosídeos aparentemente inativos em substâncias ativas (Figura 15).¹⁷

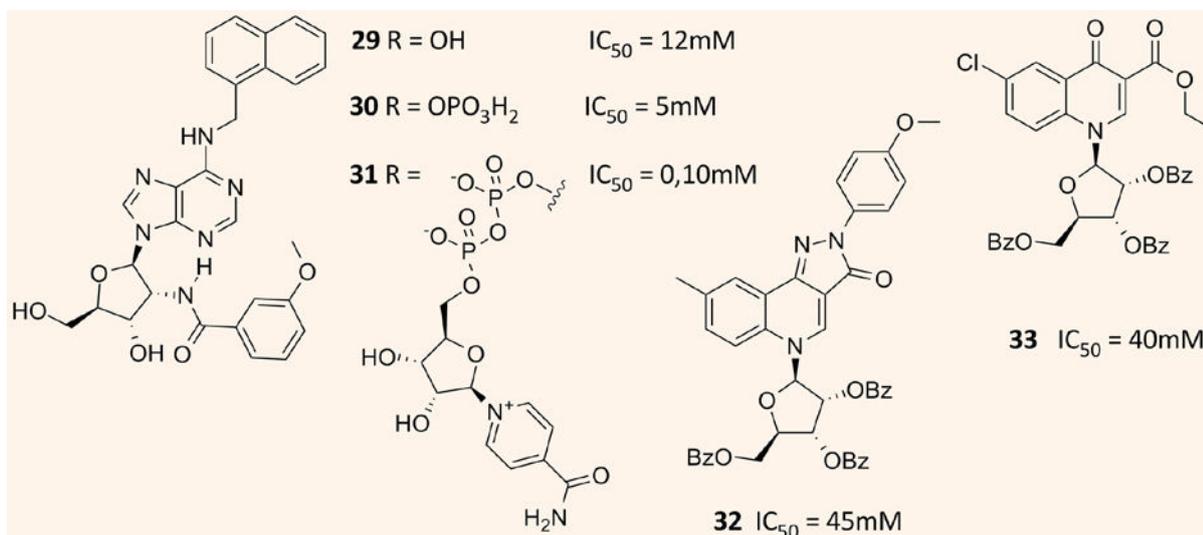


Figura 14. Valores de IC_{50} dos nucleosídeos 29-33 frente à enzima gGAPDH de *T. cruzi*

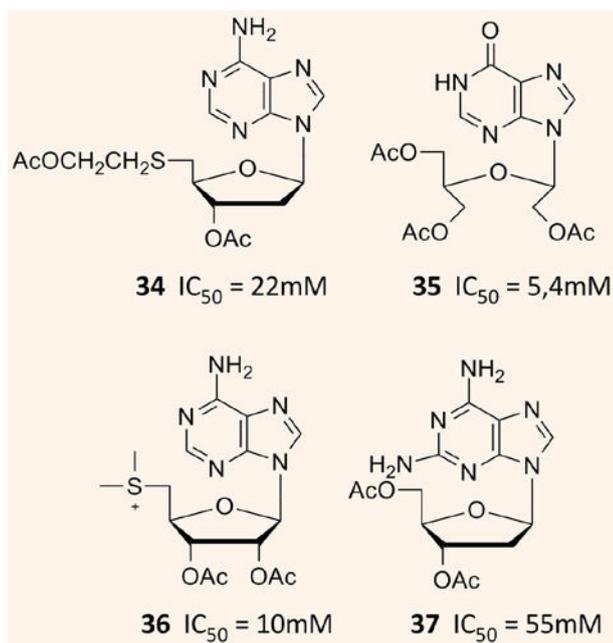


Figura 15. Nucleosídeos 34-37 *O*-acetilados com atividade tripanossomicida

6. Antifúngicos

Agentes antifúngicos são fármacos empregados contra infecções causadas por fungos, podendo ser classificados como fungistáticos ou fungicidas. Agentes fungitóxicos têm ampla aplicação na clínica humana e veterinária, podendo ser utilizados no tratamento de plantas, sementes, solos, pinturas, conservadores de produtos industriais e etc.

A síntese e avaliação das atividades biológicas de diferentes glicosilaminas são de grande interesse, pois além de apresentarem baixa toxicidade, a associação de compostos amino com carboidratos facilitam a interação com o microorganismo aumentando a solubilidade dos produtos em água, melhorando dessa forma, a atividade biológica. Muhizi *et al.* sintetizaram a partir da glicose uma série de 8 glicosilaminas, variando a cadeia alquílica de etila até dodecila, além da 2-hidróxi-etila. Todos eles foram testados para atividade antifúngica frente ao crescimento de dois fungos da madeira, *Coriolus versicolor* e *Poria placenta*. A atividade antifúngica variou em relação ao comprimento da cadeia do grupamento alquila, observando-se uma melhoria da atividade antifúngica de acordo com o aumento da cadeia. Desta forma, a maior eficácia foi confirmada para a glicosilamina com o grupo dodecila **38** (Figura 16), que foi capaz de atrasar o crescimento fúngico com inibição de 94 a 100%, com uma concentração $1,0 \times 10^{-5}$ mol/mL e $0,75 \times 10^{-5}$ mol/mL para *C. versicolor* e *P. placenta*, respectivamente. Para as outras glicosilaminas foram necessárias concentrações maiores para a completa inibição do fungo.¹⁸

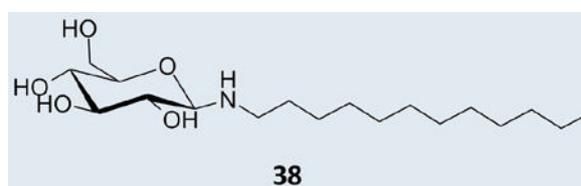


Figura 16. Glicosilamina 38 com atividade antifúngica

Nos últimos anos as infecções causadas por fungos tem sido a maior causa de doenças e mortes, principalmente devido a AIDS, ao uso de drogas imunossupressoras em transplantes e de corticosteróides por longos períodos, de quimioterápicos contra o câncer, e até mesmo ao uso indiscriminado de antibióticos. Os fármacos antifúngicos utilizados para a pele são pouco absorvidos. Para se obter uma maior absorção deve-se aumentar a lipofilicidade desses fármacos. Hai *et al.* sintetizaram ésteres derivados do fluconazol para aumentar a potencialidade dos antifúngicos, aumentando a lipofilicidade. Derivados do fluconazol foram avaliados *in vitro* contra *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, e *Aspergillus niger* e os mais ativos foram os que apresentaram uma função éster (**39**) com MIC de 12-14 $\mu\text{g/mL}$ e triéster fosfato do álcool graxo (**40**) com MIC de 12-31 $\mu\text{g/mL}$. Derivados com uma porção foram menos ativos (**41**) com MIC de 551-1999 $\mu\text{g/mL}$ (Figura 17).¹⁹

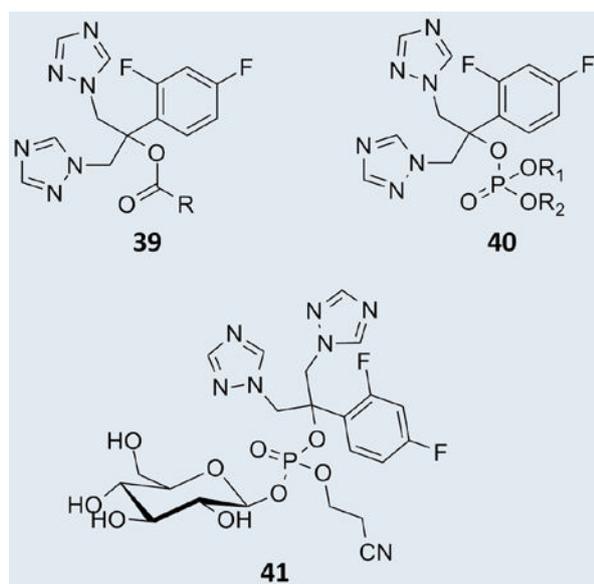


Figura 17. Derivados do fluconazol **39-41** com atividade fungicida

7. Outros

Estudos recentes também apresentaram derivados da sacarose com ação inseticida como é o caso do palmitato da sacarose (**42**), que foi eficiente com relação à praga da mosca-branca²⁰ e o octanoato da sacarose (**43**) efetivo, em baixas concentrações, contra algumas pragas como a *Cacopsylla pyricola* da pêra (80-160 ppm), a *Myzusnicotianae sp.* do tabaco (1200-2400 ppm) e a *Tetranychus urticae* da maçã (400 ppm) (Figura 18).²¹

Alguns produtos naturais como os tetra- e trissacarídeos triclorigina-A (**44**) e triclorigina-F (**45**)

apresentaram atividade antimicrobiana, citotóxica e herbicida (Figura 19).²²

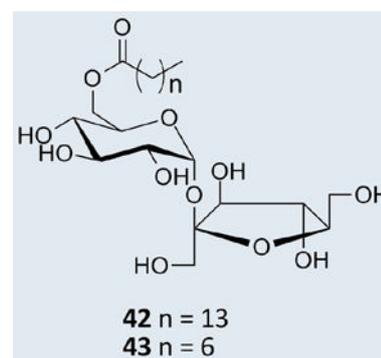


Figura 18. Ésteres graxos da sacarose **42** e **43** com ação inseticida

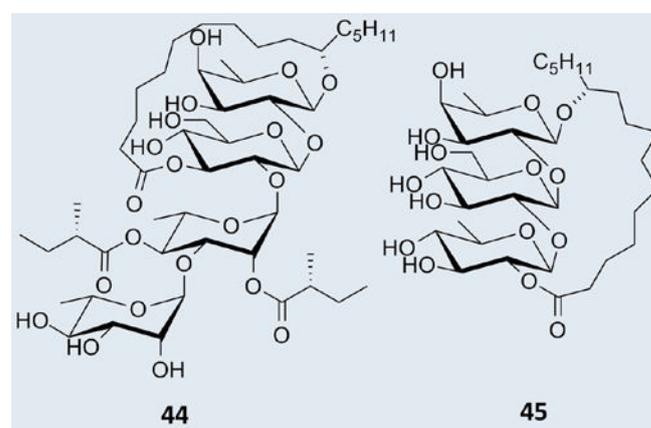


Figura 19. Triclorigina-A (**44**) e triclorigina-F (**45**)

Diversos glicosíngolipídeos são encontrados na minhoca *Pheretima hilgendorfi*. Em um estudo realizado por Hada *et al.* as substâncias **49** e **50** (Figura 20) foram sintetizadas como precursores dos glicosíngolipídeos **46** e **47** respectivamente, assim como **48** e **51** também foram sintetizados para esclarecerem suas funções biológicas como substâncias imunomodulatórias. Os glicosíngolipídeos **46** e **47** contendo fosfolina na concentração de 6,25 μM induziram a produção de IL-8 aumentando em 38 e 45 ng/mL, respectivamente. O IL-8 é um potente recrutador de neutrófilos quando processos inflamatórios são identificados. Portanto, **46** e **47** conferem proteção contra infecções bacterianas, fúngicas, além de reforçarem a atividade bactericida das células fagocitárias (Figura 20).²³

Sandbhor *et al.* prepararam uma série de iminoalditóis como análogos de galactofuranoses. As atividades destas substâncias foram investigadas frente à galactosidases e glicosidases. O composto **52** (mistura de diastereoisômeros) apresentou melhor resultado como inibidor da β -galactosidase do fígado bovino, $\text{IC}_{50} = 2,74 \mu\text{M}$ (81% a 100 μM), e ativador da α -galactosidase do grão-de-café, $\text{AC}_{50} = 47 \mu\text{M}$ (62% a 100 μM) (Figura 21).²⁴

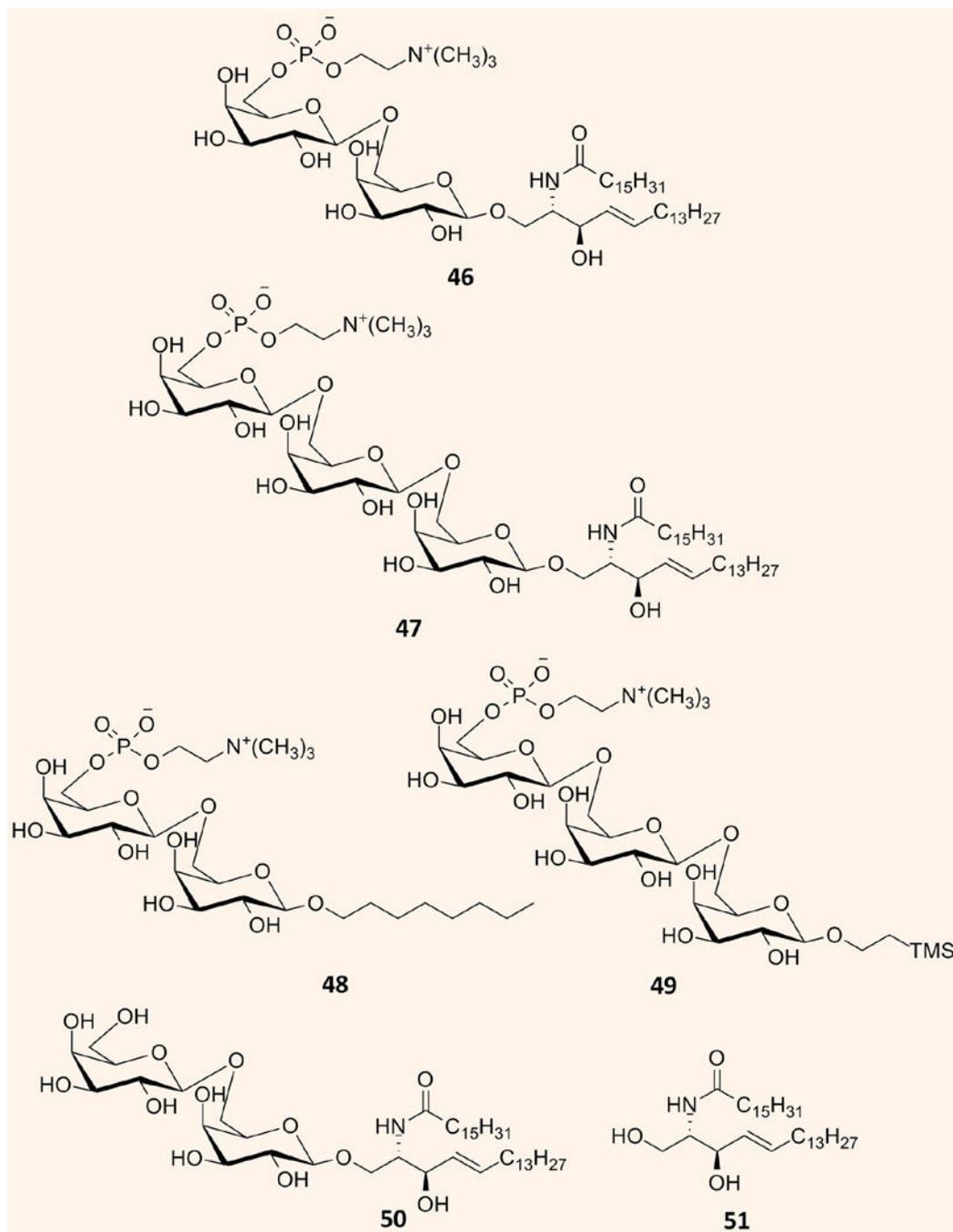


Figura 20. Estrutura dos glicosfingolídeos sintetizados 46-51

Pode-se concluir com base no presente relato, que os carboidratos e seus derivados têm cada vez mais importância na química medicinal, destacando a grande variedade de atividade biológica, além de serem compostos com baixa toxicidade. Em vários casos pode-se observar que cadeias alquílicas presentes nos carboidratos melhoram a atividade com o aumento da lipofilicidade e aparentemente facilitam o transporte celular. A expectativa é de que os esforços dedicados à exploração das propriedades biológicas/farmacológicas dessa classe de substâncias culminem com a introdução no mercado de novos fármacos derivados de carboidratos.

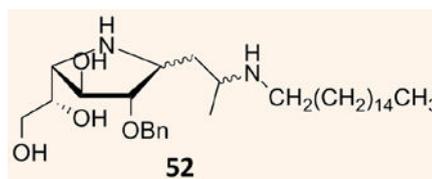


Figura 21. Estrutura do iminoalditol 52

Agradecimentos

À CAPES, FAPERJ e FAPESP pelas bolsas concedidas e pelo apoio financeiro a pesquisa.

Referências Bibliográficas

- ¹ Hecht, S. M.; *Bioorganic Chemistry – Carbohydrates*, Oxford University Press, 1999.
- ² Devulapalle, K. S.; Segura, A. G.; Ferrer, M.; Alcalde, G. M.; Plou, F. J. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 1029. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³ Veres-Bencomo, V.; Fernandez-Santana, V.; Hardy, E.; Toledo, M. E.; Rodriguez, M. C.; Heynngnezz, L.; Rodrigues, A.; Baly, A., Herrera, L.; Izquierdo, W.; Villar, A.; Valdes, Y.; Cosme, V.; Deler, M. L.; Montane, M.; Garcia, E.; Ramos, A.; Aguilar, A.; Medina, E.; Torano, G.; Sosa, I.; Hernandez, I.; Martinez, R.; Muzachio, A.; Costa, L.; Cardoso, F.; Campa, C.; Diaz, M.; Ray, R. *Science* **2004**, *305*, 522. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴ Dhénin, S. G. Y.; Moreau, V.; Morel, N.; Nevers, M.; Volland, H.; Créminon, C.; Djedaini-Pilard, F. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 2101. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵ Sanki, A. K.; Boucau, J.; Srivastava, P.; Adams, S. S.; Ronning, D. R.; Sucheck, S. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5672. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶ Nobmann, P.; Smith, A.; Dunne, J.; Henehan, G.; Bourke, P. *Int. J. Food Microbiol.* **2009**, *128*, 440. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷ Chu, C. K.; Jin, Y. H.; Baker, R. O.; Huggins, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸ Barradas, J. S.; Errea, M. I.; D'Accorso, N. B.; Sepúlveda, C. S.; Talarico, L. B.; Damonte, E. B. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 2468. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹ Hidari, K. I. P. J.; Takahashi, N.; Arihara, M.; Nagaoka, M.; Morita, K.; Suzuki, T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2008**, *376*, 91. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰ da Silva, F. C.; Souza, M. C. B. V.; Frugulhetti, I. I. P.; Castro, H. C.; Souza, S. L. O.; de Souza, T. M. L.; Rodrigues, D. Q.; Souza, A. M. T.; Abreu, P. A.; Passamani, F.; Rodrigues, C. R.; Ferreira, V. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 373. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹¹ Yang, G.; Scheming, J.; Tsuji, M.; Franck, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3818. [[CrossRef](#)]
- ¹² Abdou, I. M.; Saleh, A. M.; Zohdi, H. F. *Molecules* **2004**, *9*, 109. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹³ Bergman, A. M.; Kuiper, C. M.; Voorn, D. A.; Comijin, E. M.; Myhern, F.; Sandvold, M. L.; Hendriks, H. R.; Peters, G. J. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *67*, 503. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁴ Chen, H.; Jiao, L.; Guo, Z.; Li, X.; Ba, C.; Zhang, J. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 3015. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁵ Hewitt, M. C.; Seeberer, P. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3699. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁶ Leitão, A.; Andricopulo, A. D.; Oliva, G.; Pupo, M. T., Marchi, A. A.; Vieira, P. C.; Silva, M. F. G. F.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Sá, M. M., Moraes, V. R. S.; Montanari, C. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2199. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁷ Sufrin, J. R.; Rattendi, D.; Spiess, A. J.; Lane, S.; Marasco, C. J.; Bacchi, C. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 2567. [[PubMed](#)]
- ¹⁸ Muhizi, T.; Coma, V.; Grelier, S. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 2369. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁹ Hai, N.; Sardari, S.; Selecky, M.; Parang, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 6255. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁰ Alves, M.; Boscolo, M.; Generosa, A. R.; Fernández, O. P. *Livro de Resumos da 26ª. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*. Poços de Caldas, Brasil, 2003.
- ²¹ Puterka, G. J.; Farone, W.; Palmer, T.; Barrington, A. *J. Econ. Entomol.* **2003**, *96*, 636. [[PubMed](#)]
- ²² Brito-Arias, M.; Pereda-Miranda, R.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4567. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²³ Hada, N.; Shida, Y.; Shimamura, H.; Sonoda, Y.; Kasahara, T.; Sugita, M.; Takeda, T. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 2221. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁴ Sandbhor, M.; Bhasin, M.; Williams, D. T.; Hsieh, M.; Wu, S. H.; Zou, W. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 2878. [[CrossRef](#)]