

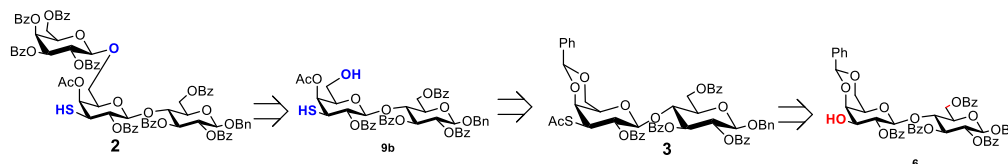
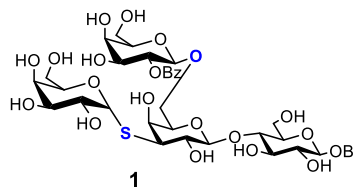
SÍNTESIS DE DERIVADOS DE BENCIL 3'-TIO- β -LACTÓSIDO COMO SUSTRATOS ALTERNATIVOS DE LA TcTS

Pablo D. Morrone-Pozzuto, María Laura Uhrig y Rosalía Agustí

Universidad de Buenos Aires, CIHIDECAR CONICET-UBA, Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Buenos Aires (1428), Argentina. e-mail: ragusti@qo.fcen.uba.ar

Trans-sialidasa, *Trypanosoma cruzi*, 3'-tiolactósido.

La trans-sialidasa de *Trypanosoma cruzi* (TcTS) juega un rol fundamental en los procesos de reconocimiento e invasión de la célula huésped. El parásito utiliza esta enzima para transferir ácido siálico desde las células del huésped hacia sus glicoproteínas del tipo mucinas, alterando su cubierta de hidratos de carbono de manera de no ser reconocido por el sistema inmune del hospedero.¹ La sialilación del parásito lo protege de la acción de anticuerpos líticos que reconocen al epitope α -D-Galp terminal.² La inhibición de TcTS representa un potencial blanco para el desarrollo de agentes quimioterapéuticos ya que es el único mecanismo por el cual el parásito puede incorporar ácido siálico. Teniendo en cuenta la importancia en la Enfermedad de Chagas tanto de la presencia de anticuerpos anti α -Galp como de TcTS, nos hemos propuesto como objetivo final la síntesis del tetrasacárido **1** para estudiar cómo afecta la unión S-glicosídica a la interacción con ambas actividades. En este trabajo se presenta la síntesis de dos intermediarios avanzados, el disacárido **3** y el trisacárido **2**. Para la obtención del compuesto **3** fue necesario en primer lugar proteger regioselectivamente la posición 3' del bencil β -lactósido por alquilación con cloruro de *p*-metoxibencilo (PMBCl) promovida por el óxido de dibutilestaño. El paso clave fue la doble inversión de la configuración del C-3 del residuo galactopiranosídico, que se llevó a cabo por medio de una secuencia de triflatación/inversión con nitrato/triflatación/desplazamiento con tioacetato de sodio. A partir de **3** se optimizaron los pasos de hidrólisis del grupo bencilideno de manera de lograr una completa migración del grupo acetilo de la posición 3' a la 4'. Esto nos permitió contar con un aceptor de glicosilo **6b** con dos posiciones libres. El tratamiento de **6b** con el tricloroacetimidato de la tetra-benzoilgalactopiranososa condujo selectivamente al trisacárido **2**. Este resultado mostró la mayor reactividad en estas condiciones del hidroxilo primario de C-6' por sobre el grupo tiol de C-3'. Con los derivados desprotegidos de los intermediarios sintéticos se realizaron determinaciones de actividad frente a la acción de la trans-sialidasa.



1. Lederkremer, R. M.; Agustí, R. *Chapter 7 Glycobiology of Trypanosoma cruzi*; **2009**; Vol. 62.

2. Almeida, I. C.; Ferguson, M. A.; Schenkman, S.; Travassos, L. R. *Biochem J* **1994**, *304* (Pt 3, 793–802.