



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

MEMORIAL DESCRITIVO ANALÍTICO

Bogdan Doboszewski

Recife – PE

MEMORIAL DESCRITIVO ANALÍTICO

Bogdan Doboszewski

Memorial Descritivo Analítico apresentado à Universidade Federal Rural de Pernambuco como requisito para promoção a Professor Titular da Carreira do Magistério Superior, de acordo com a Resolução CONSU/UFRPE N° 086/2014, de 27 de junho de 2014, e Instrução Normativa UFRPE N° 001/2014-GR, de 09 de julho de 2014.

Recife – PE

Ficha catalográfica

ESPAÇO RESERVADO

FICHA CATALOGRÁFICA

DEDICATÓRIA

Aos meus pais (*in memoriam*), Ariella e Luiz Thomas

Dedico

RESUMO CURRICULAR

Bogdan Doboszewski

Possui graduação e mestrado em Química pela Universidade Jagielloniana, Cracóvia, doutorado em Química Orgânica pelo Instituto de Química Orgânica, Academia Polonesa de Ciências, Varsóvia e pós-doutorado (Queen's University, Kingston, Ontário, Canadá; University of California, Berkeley, CA; University of Georgia, Athens, GA, EU; Brigham Young University, Provo, UT; Rega Institut for Medical Research, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Bélgica, três estadias). Atualmente é Professor Associado 4 da Universidade Federal Rural de Pernambuco. Tem experiência na área de Química, com ênfase em Síntese Orgânica, atuando principalmente nos seguintes temas: química sintética de mono/oligossacarídeos, nucleosídeos/nucleotídeos como compostos potencialmente antivirais ou anticancerígenos, e síntese estereosseletiva; 57 artigos publicados, 2 capítulos de livros, 2 patentes; 935 citações bibliográficas (855 sem autocitações); fator h=17; dados de Web of Science.

Fonte: CV Lattes

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	1
2. RELATÓRIO CIRCUNSTANCIADO E ANALÍTICO DE TRAJETÓRIA ACADÊMICA E PROFISSIONAL.....	2
3. GRADUAÇÃO E MESTRADO EM QUÍMICA PELA UNIVERSIDADE JAGIELLONIANA, CRACÓVIA/POLÔNIA.....	3
4. DOUTORADO EM QUÍMICA ORGÂNICA PELO INSTITUTO DE QUÍMICA ORGÂNICA, ACADEMIA POLONESA DE CIÊNCIAS, VARSÓVIA/ POLÔNIA.....	5
5. PÓS-DOCTORADO NA QUEEN'S UNIVERSITY, KINGSTON, ONTÁRIO/CANADÁ....	15
6. PÓS-DOCTORADO NA UNIVERSITY OF CALIFORNIA, BERKELEY, CALIFORNIA/ESTADOS UNIDOS.....	21
7. PÓS-DOCTORADO NA UNIVERSITY OF GEORGIA, ATHENS, GEORGIA/ ESTADOS UNIDOS.....	24
8. PÓS-DOCTORADO NO REGA INSTITUT FOR MEDICAL RESEARCH, KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN, LEUVEN/ BÉLGICA primeira estadia	29
9. PÓS-DOCTORADO NA BRIGHAM YOUNG UNIVERSITY, PROVO, UTAH/ ESTADOS UNIDOS.....	37
10. PÓS-DOCTORADO NO REGA INSTITUT FOR MEDICAL RESEARCH, KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN, LEUVEN/ BÉLGICA segunda estadia.....	41
11. PÓS-DOCTORADO NO REGA INSTITUT FOR MEDICAL RESEARCH, KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN, LEUVEN/ BÉLGICA terceira estadia.....	43
12. RECIFE: PROFESSOR VISITANTE NA UFPE E INGRESSO NA CARREIRA DO MAGISTERIO SUPERIOR NA UFRPE.....	48
13. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	68

1. APRESENTAÇÃO

Este Memorial consiste num documento de caráter acadêmico descritivo, analítico qualitativo e quantitativo, que destaca fatos e méritos acadêmicos da minha trajetória de vida acadêmica, elaborado segundo as normas estabelecidas pela Resolução do CONSU/UFRPE N° 086/2014, de 27 de junho de 2014, e Instrução Normativa UFRPE N° 001/2014-GR, de 09 de julho de 2014, com o objetivo de pleitear promoção para a Classe E, com denominação de Professor Titular da Carreira do Magistério Superior. A ênfase do referido memorial é na produção científica e a apresentação usa a abordagem de “bullet points” aonde a atenção é direcionada aos pontos mais importantes e chamativos na pesquisa publicada sem entrar nos detalhes.



Figura 1. Dados do pesquisador Bogdan Doboszewski. Fonte: Web of Science

2. RELATÓRIO CIRCUNSTANCIADO E ANALÍTICO DE TRAJETÓRIA PESSOAL, ACADÊMICA E PROFISSIONAL

Nasci e cresci no país mais devastado da Europa após a II Guerra Mundial com a perda de aproximadamente 15% da população e 20% do território na comparação com os dados de 1939 (Fonte: Wikipedia em inglês, “Poland”). Por sorte, a minha cidade natal, Cracóvia, não foi bombardeada nem destruída e conserva até hoje sua impecável arquitetura original que é um grande atrativo para o turismo mundial. Depois da II Guerra Mundial, a Polônia foi dominada pelos comunistas da União Soviética que impuseram seu regime autoritário. O povo polonês viveu momentos difíceis, entretanto houve uma parte positiva que foi o grande investimento em educação. As melhores escolas, universidades e institutos de pesquisa da Polônia eram as públicas, e livros de qualquer natureza, inclusive acadêmicos com a tiragem limitada, foram subsidiados pelo governo e vendidos ao preço de três ou quatro almoços na época. Salienta-se que tudo e o mais supérfluo em educação existia com consistência, eficiência e alta qualidade. Adicionalmente, a educação no nível básico, intermediário e superior foi gratuita também para os cursos caros, com química, bioquímica e farmácia. Nas universidades e institutos poloneses de química e ciências da natureza os alunos tem grande quantidade de atividades práticas no laboratório onde cada aluno conduz suas próprias experiências, que implica elevado custo e insumos como os reagentes, solventes, vidrarias e equipamentos auxiliares. Para ilustrar a situação no Departamento de Química da Universidade Jagielloniana, os alunos tem 12 horas aula de atividades práticas por semana durante 4 primeiros semestres (química geral, inorgânica e química analítica qualitativa e quantitativa), e esta carga aumenta até 16h semanais durante 5 e 6 semestre (química orgânica e físico-química). Já durante os últimos anos que estão entre o sétimo e oitavo semestre a carga prática é de 14h semanais e isso inclui análise instrumental, tecnologia química (polímeros e materiais), radioquímica e disciplina optativa, no meu caso e química orgânica. Os números citados referem-se apenas às atividades nos laboratórios. Além disso, tem as aulas teóricas obviamente. Devo explicitamente salientar que todo era gratuito.

Enfim, a minha escolha pela química foi dada pela perplexidade que ela causou através das mudanças que podem ocorrer com a agregação e aplicação de novos elementos na reação. Então, dediquei-me a esse ramo como um cientista integral que viveu entre causas e consequências dos estudos aprofundados.

3. GRADUAÇÃO E MESTRADO EM QUÍMICA, UNIVERSIDADE JAGIELLONIANA, CRACÓVIA/POLÔNIA

Diferente do Brasil, na Polônia não existia título de graduação porque a graduação e o mestrado são cursados em único bloco que demora 5 anos (apenas medicina demora 6 anos). Então, meu primeiro título foi de Mestre. Enfim, a Universidade Jagielloniana (Uniwersytet Jagielloński), onde desenvolvi esses estudos, é uma das mais antigas da Europa (o ano da sua criação foi 1364), 2ª melhor da Polônia pelo Global Universities Search by Clarivate Analytics, e considerada de alta qualidade. Um dos seus ex-alunos foi Nicolau Copérnico. Existe lá um encantamento histórico, artístico, arquitetônico, cultural e medieval que é difícil descrever tal atmosfera contagiante que enebria as fibras da alma e transpira o próprio conhecimento. A seguir a foto do salão que estive muitas vezes e considero uma das áreas mais ilustres da universidade, pois é onde constam pinturas dos reitores de séculos e até mesmo do milênio passado.



Figura 1. Sede de reitoria



Figura 2. Salão de cerimônias formais da Uniwersytet Jagielloński.

A universidade foi criada por uma doação de todas as jóias pessoais da rainha Jadwiga. Estudar na Uniwersytet Jagielloński foi mergulhar nas profundezas da dedicação ao conhecimento da química. A universidade dispõe de excelente estrutura dos laboratórios, bem como altíssima carga horária prática que permite solidificar a experimentação e a construção de grandes cientistas nesse ramo que se distribuem em vários recantos da Europa e do mundo. A seguir, o resumo da pesquisa de dissertação que pude realizar nos laboratórios da universidade acima citada.

Linha de pesquisa: química sintética de azulenos 2-substituídos

O objetivo foi sintetizar os derivados de azuleno substituído na posição 2 e obter seus espectros de ^{13}C para avaliar a influência do substituinte nos deslocamentos químicos de átomos ^{13}C . Deve-se lembrar, que em caso de benzeno as mudanças de densidade eletrônica prevista pelas estruturas de ressonância correlatam bem com as mudanças de deslocamento químico com excessão dos átomos de carbono ligados diretamente com o substituinte. Na época foi desconhecido o comportamento de derivados de azuleno como exemplo do sistema aromático não-alternativo (“non-alternating aromatic system”). Os compostos finais obtidos tem as suas estruturas mostradas abaixo, junto com os passos essenciais de sua obtenção. Chama atenção o comportamento de

ciclopentadieno, que reage com diclorocetena obtida *in situ*, no sentido de cicloadição 2+2 térmica, que é o processo suprafacial-antarafacial, em vez da reação 4+2 suprafacial-suprafacial. Preparei cinco compostos finais.

Lamentavelmente, na época, os orientadores de trabalhos de mestrado da Jagielloniana não colocaram os nomes de alunos nos artigos publicados na maioria dos casos, e por este motivo não existe nenhuma publicação com a minha co-autoria relacionada com meu trabalho de mestrado.

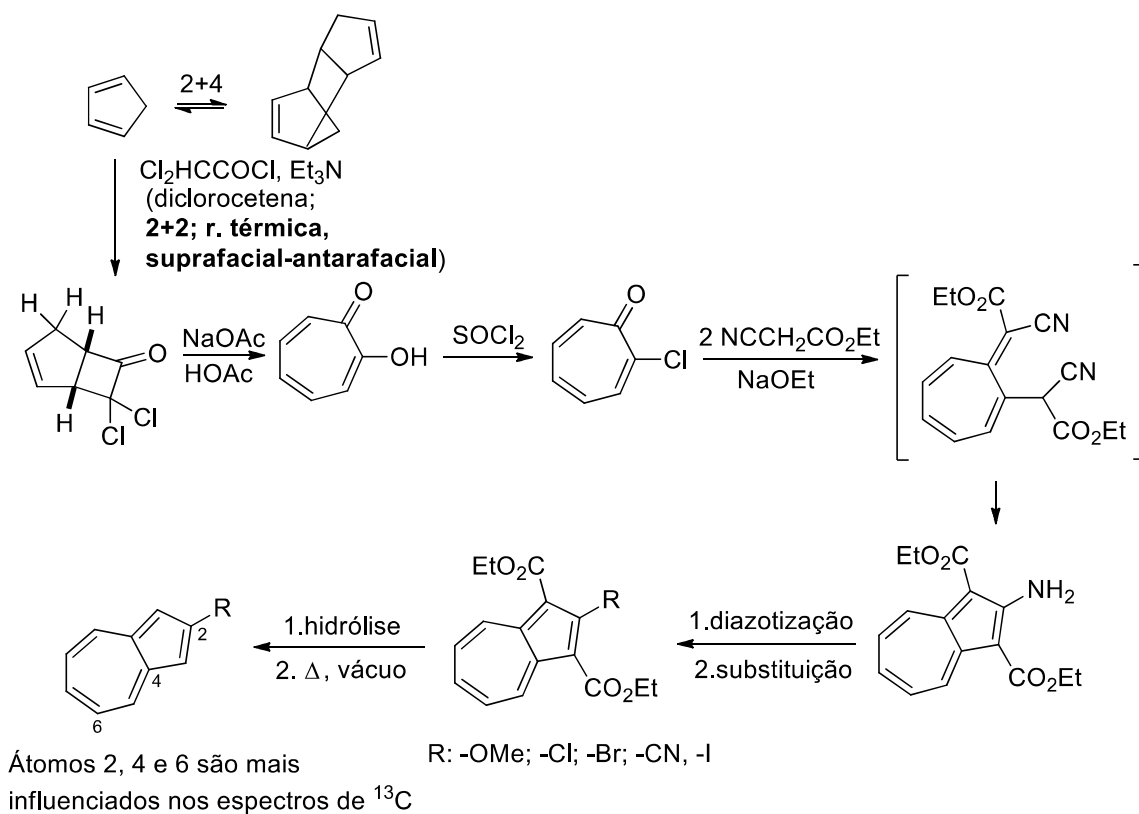


Figura 3. Obtenção de azulenos 2-substituídos como o trabalho de mestrado.

4. DOUTORADO EM QUÍMICA ORGÂNICA, INSTITUTO DE QUÍMICA ORGÂNICA, ACADEMIA POLONESA DE CIÊNCIAS, VARSÓVIA/ POLÔNIA

A Cracóvia foi a capital da Polônia por muitos reinados. A cidade toda parece um bosque alegre com seus passeios públicos românticos, flores em toda parte, bondes silenciosos, modernos e limpos, gramados de verde

vivo, árvores e pinheiros, calçadas largas e bem cuidadas, inúmeros parques, centro histórico medieval completamente preservado e o suntuoso e magnífico Castelo de Wawel. Porém, no passado, um rei que resolveu transferir a capital da Cracóvia para Varsóvia em 1596.

Varsóvia cresceu em termos populacionais muito mais que Cracóvia e se tornou a grande metrópole de arranha céus, moderna, asfaltos largos. Apesar de ter sido completamente destruída durante a invasão alemã na II Guerra Mundial, foi reconstruída e se tornou ainda maior. Varsóvia é uma cidade imensa, terra de muitas oportunidades profissionais, muito plana, com passeios públicos, mas não tem o charme e o encanto verde vivo e flores da romântica Cracóvia. Como o capital, tinha as condições melhores para conduzir a pesquisa. Resolvi então morar na Varsóvia moderna para continuar minha jornada com a química e conduzir o trabalho de doutorado no Instituto de Química Orgânica de Varsóvia.

O Instituto de Química Orgânica em Varsóvia era um dos melhores lugares de pesquisa do país, por isto a concorrência foi acirrada. O pleito de conseguir uma vaga só era conseguido através de mérito acadêmico conquistado pelo mestrado e a prova de entrada. Assim, candidatei-me a uma vaga e fui aceito.

Em seguida, segui o resumo dos trabalhos em publicados através dos estudos de Doutorado na área de síntese de oligossacarídeos e um artigo na área de síntese total estereosseletiva.

Foram publicados três artigos

Carbohydrate Research, 132 (1984) 29–38
Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam – Printed in The Netherlands

THE SYNTHESIS OF 2-*O*- α -D-GALACTOPYRANOSYL-D-GALACTOPYRANOSE AND 2-*O*-(2-*O*- α -D-GALACTOPYRANOSYL- α -D-GALACTOPYRANOSYL)-D-GLUCOPYRANOSE UNDECA-ACETATE

BOGDAN DOBOSZEWSKI AND ALEKSANDER ZAMOJSKI
Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, 01-224 Warsaw (Poland)
(Received October 3rd, 1983; accepted for publication, February 9th, 1984)

ABSTRACT

The synthesis of 2-*O*- α -D-galactopyranosyl-D-galactopyranose was accomplished by condensation of 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosyl chloride with 2,2,2-trichloroethyl 3,4,6-tri-*O*-benzyl- α -D-galactopyranoside in the presence of mercuric cyanide. The title trisaccharide undeca-acetate was prepared by condensing 1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-*O*-(3,4,6-tri-*O*-acetyl- α -D-galactopyranosyl)- α -D-glucofuranose with 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosyl chloride or bromide in the presence of various glycosidation catalysts, followed by debenzoylation and acetylation.

Note

Convenient synthesis of a building-block derivative of nigerose*

BOGDAN DOBOSZEWSKI¹ AND ALEKSANDER ZAMOJSKI

Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, 01-224 Warsaw (Poland)

(Received June 11th, 1986; accepted for publication, October 8th, 1986)

Fragments having the structure of nigerose [**1**, α -D-Glcp(1 \rightarrow 3)-D-Glcp] occur in various oligo- and poly-saccharides¹. The synthesis of **1** has been accomplished in several ways²⁻⁸. However, for the synthesis of a pentasaccharide from the *Shigella sonnei* outer-core oligosaccharide⁹ (incorporating disaccharide **1**), it was necessary to elaborate a new approach to a derivative of **1** suitable as a glycosyl-

BULLETIN OF THE POLISH
ACADEMY OF SCIENCES
Chemistry
Vol. 32, No. 11-12, 1984

ORGANIC CHEMISTRY

The Synthesis of Lincomycin System. Part III. The Synthesis of Methyl 2,3,4,7-Tetra-O-acetyl-8-deoxy- α - and β -DL(LD)-glycero-DL-galactooctopyranosid-6-ulose^{*})

by

Marek CHMIELEWSKI, Bogdan DOBOSZEWSKI,
Osman ACHMATOWICZ Jr., Aleksander ZAMOJSKI

Presented by O. ACHMATOWICZ on March 22, 1984

Summary. Two steps of the synthesis towards DL-lineosamine are described. *cis*-Hydroxylation of 2-O-substituted methyl 3,4,7,8-tetra-deoxy- α - and β -DL-erythro-oct-3-enopyranosid-6-uloses leads in preponderance (or exclusively) to methyl 7,8-dideoxy- α - and β -DL-galacto-octopyranosid-6-uloses. The reaction of the latter with lead tetraacetate in the presence of BF₃ etherate gives the title products.

Linha de trabalho: química sintética de mono- e oligosaccharídeos e síntese estereoseletiva.

O objetivo principal do trabalho de doutorado foi desenvolver a metodologia de formação das ligações glicosídicas em sistema 1,2-cis, e, em seguida conduzir os passos iniciais de obtenção de di- e trissacarídeos que constituem a parte central de lipopolissacarídeos de bactéria *Shigella sonnei*. Este micro-organismo é Gram-negativo de alto potencial de provocar irritação do trato digestivo humano e apenas **100 bactérias** já são capazes de induzir a doença, conforme os dados da literatura acessível na internet:

Inflammatory Enteritis

David A. Blanco, Harpreet Pall, in Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Fifth Edition), 2018

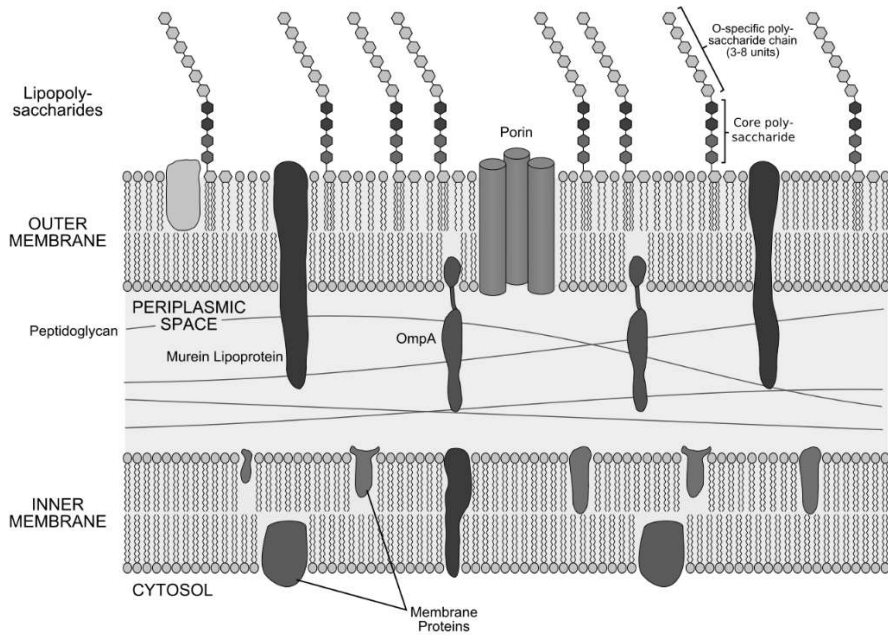
Shigella Species.

All *Shigella* species can elicit prototypic acute bacillary dysentery, but *Shigella sonnei* most often causes uncomplicated watery diarrhea and is most prevalent in developed countries.^{26,27} *Shigella* spp. have no known animal reservoir. **Organisms are highly contagious and have a low infectious dose (as low as 10² colony-forming units)**, a feature hypothesized to be related to the organism's acid resistance.^{28,29} Person-to-person and foodborne transmissions are most common in childhood shigellosis²⁷; environmental contamination also can be a source of transmission.

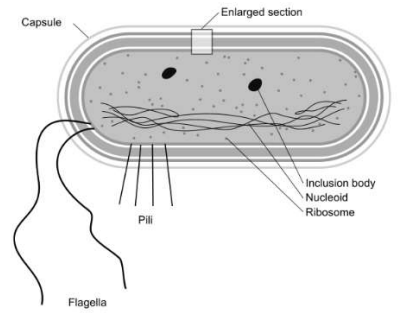
Fonte: Internet

Os exemplos das doenças provocadas pelas bactérias G- negativas que representam grande problema para saúde são: cólera, sífilis, salmonelose e peste bubônica, todas potencialmente letais. Para melhor exposição do tópico do meu trabalho, menciono algumas características das paredes celulares das bactérias Gram-negativas: elas tem sua parede celular mais expressa que as bactéria Gram-positivas, e também tem a membrana externa.

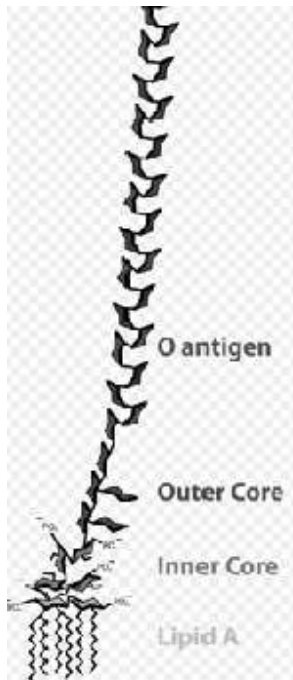
Membrana externa por sua parte tem como um dos seus componentes o que chamamos de lipopolissacarídeo, ou LPS. Estes são compostos de três partes chamadas O-antígeno, núcleo externo e núcleo interno. A parte mais externa é o polímero feito das unidades repetitivas de oligossacarídeos. Em caso de bactéria *Shigella sonnei* foi sugerido o pentassacarídeo como a unidade repetitiva, e esta conclusão foi baseada nos estudos de degradação controlada do material biológico. A síntese completa deste penatssacarídeo e comparação dos dados físico químicos do material sintético com os dados do material isolado constitui a prova da identidade deste último. O meu trabalho foi o primeiro no país onde a síntese de oligassacarídeos deste nível de complexidade foi tentada. O mais chamativo é a presença das ligações 1,2-cis entre os monossacarídeos. A síntese exige o uso de vários grupos protetores e visando a instabilidade dos intermediários, exige as condições rigorosamente secas.



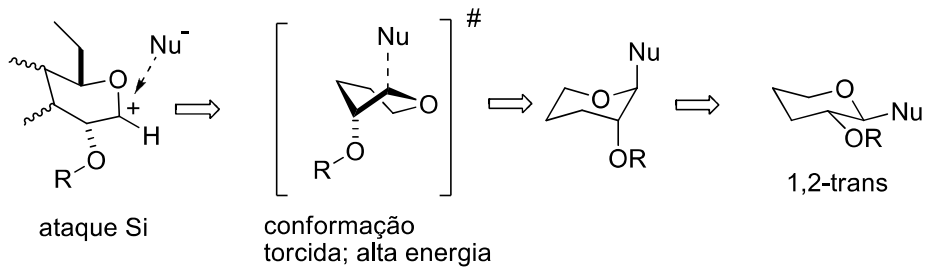
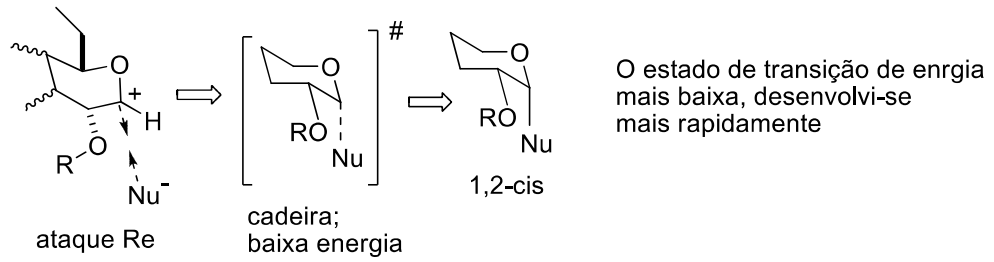
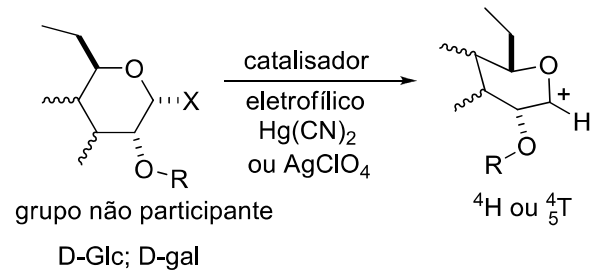
Gram Negative Bacterial Cell Wall



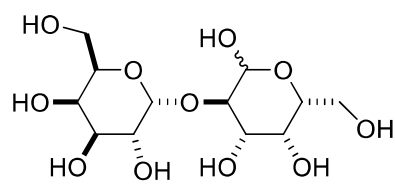
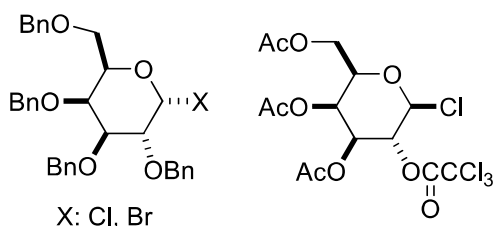
Estrutura geral de parede celular de microorganismos Gram-negativos. Fonte: Wikipedia.



Estrutura geral de lipopolissacarídeo. Fonte: Wikipedia

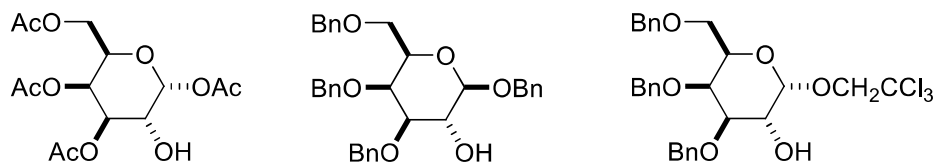


O primeiro dissacarídeo preparado é mostrado abaixo.

O- α -D-Galp-(1 \rightarrow 2)-D-Galp

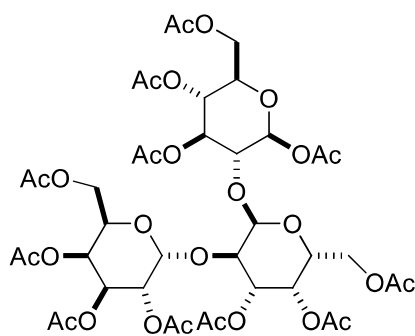
Os grupos não-participantes usados: -OBn e -OC(=O)CCl₃

X: Cl, Br



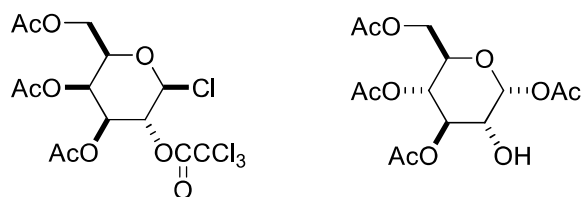
Woodward: **Qualquer síntese exige plano, mas nenhuma síntese prossegue de acordo com este plano**

O trissacarídeo composto de duas galactoses e uma glicose com duas ligações 1,2-cis é mostrado abaixo:

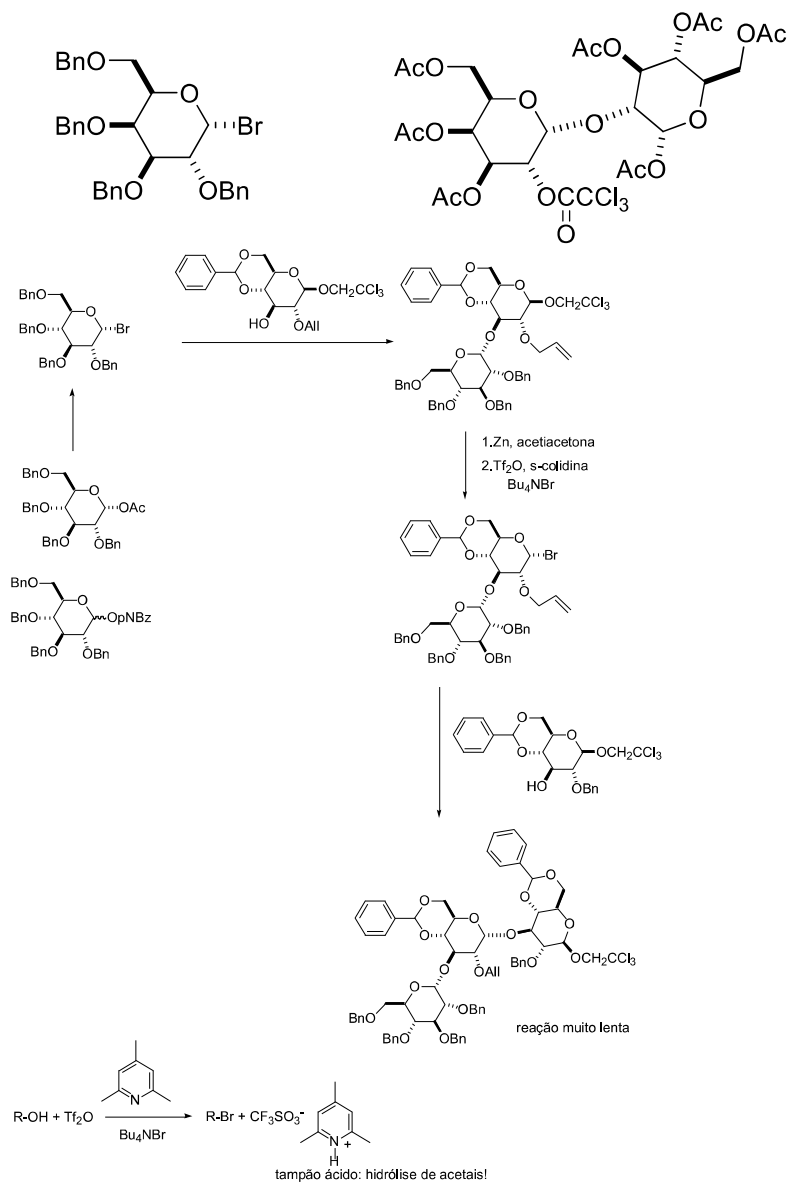
Per-O-Ac-O- α -D-Galp-(1 \rightarrow 2)-D-Galp-(O- α -D-1 \rightarrow 2)- β -D-Glcp

Este composto foi preparado usando os monômeros mostrados abaixo junto com o dissacarídeo intermediário.

O dissacarídeo feito de duas e três glicoses ligadas pelas posições 1,3 e em sistema 1,2-cis, junto com a tentativa de preparação de trissacarídeo de três glicoses ligadas 1,3-cis, são mostrados abaixo.



2-O-Tricloroacetato: grupo não-participante possível de remover na presença dos acetatos

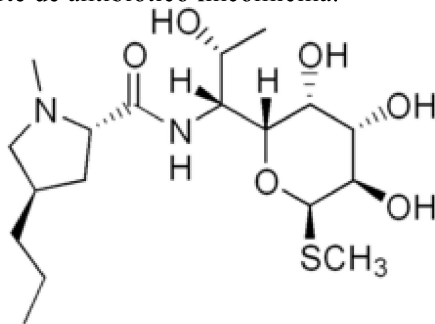


Durante o processo de acoplamento, que é muito lento, ocorreu a hidrólise de acetais pois tampão ácido composto de 2,4,6-trimetilpiridina e ácido trifluormetilsulfônico estava presente. Por este motivo os acetais presentes no triaçúcar foram removidos. Tornou-se claro, que o padrão de proteção deve ser diferente. Como comentário geral, todas as reações de formação das ligações glicosídicas devem ser conduzidos nas condições rigorosamente anidras e sem presença de oxigênio. Caso contrário ocorre hidrólise dos cloretos ou brometos e desativação dos catalisadores.

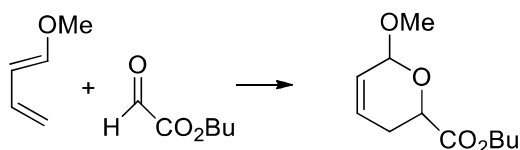
Visando tempo limitado para concluir o trabalho de doutorado (três anos e meio para parte experimental, e seis meses para escrever) foi impossível modificar as condições e repetir o processo. O meu trabalho parou neste ponto.

É preciso salientar, que a pesquisa apresentada acima foi inédita na Polônia e constitui parte inicial da síntese completa do pentassacarídeo mencionado para confirmar a identidade da estrutura sugerida.

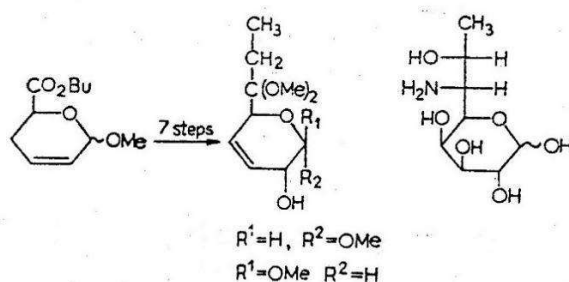
Depois de conclusão do doutorado participei no projeto de síntese estereosseletiva total da octose chamada de lincosamina, que constitui uma parte de antibiótico lincomicina:



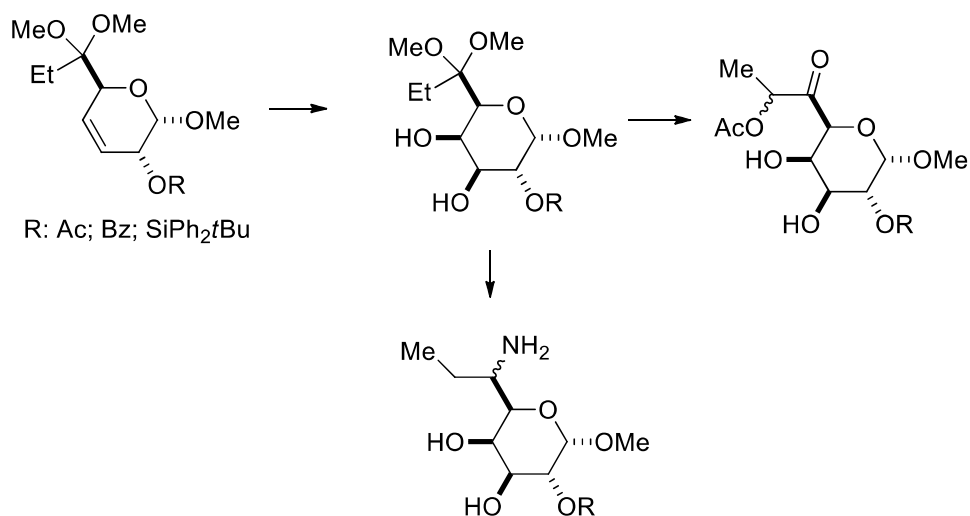
De acordo com os trabalhos anteriores no grupo do meu orientador, foi desenvolvido esquema geral de acessar o sistema de hexopiranoses pela cicloadição entre metoxibutadieno e glioxilato de butila:



A estrutura de lincosamina é mostrada abaixo junto com os dois intermediários necessários para sua síntese planejada.



Funcionalização do sistema alílico junto com as transformações da cadeia lateral são mostrados abaixo. Os compostos obtidos são os intermediários avançados para conseguir a síntese total de lincosamina. Deve ser salientado que apenas um enantiômero e diaestereoisômero predominante são mostrados e que trabalhei com as misturas racêmicas.



A síntese total de lincosamina racêmica foi parada nesta etapa por limitação de tempo.

5. PÓS-DOCTORADO NA QUEEN'S UNIVERSITY, KINGSTON, ONTÁRIO/CANADÁ

Todas as despesas de estadia de dois anos foram pagas pela Queen's University. Os resultados obtidos foram publicados na forma de quatro artigos.

CHEMISTRY LETTERS, pp. 1751-1754, 1984.

© The Chemical Society of Japan 1984

THE SYNTHESIS OF GLYCOSYL FLUORIDES USING PYRIDINIUM POLY(HYDROGEN FLUORIDE)

Walter A. SZAREK,* Grzegorz GRYNKIEWICZ,
Bogdan DOBOSZEWSKI, and George W. HAY

Carbohydrate Research Institute and Department of Chemistry,
Queen's University, Kingston, Ontario, Canada K7L 3N6

Partially protected monosaccharides, having the anomeric hydroxyl group underivatized, react with poly(hydrogen fluoride) to yield the corresponding glycosyl fluorides.

Utility of Tris(dimethylamino)sulphonium Difluorotrimethylsilicate (TASF) for the Rapid Synthesis of Deoxyfluoro Sugars

Walter A. Szarek*, George W. Hay, and Bogdan Doboszewski

Carbohydrate Research Institute and Department of Chemistry, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada K7L 3N6

The fluoride ion displacement of carbohydrate trifluoromethanesulphonates using tris(dimethylamino)sulphonium difluorotrimethylsilicate (TASF) provides a convenient route to deoxyfluoro sugars; the rapidity of the reaction makes it of interest for the potential synthesis of fluorinated-carbohydrate radiopharmaceuticals for use in medical imaging.

The selective introduction of fluorine into carbohydrates is of continuing interest not only because of the synthetic challenge but also because of the possibility of a dramatic change in biological activity. Moreover, the utility of 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2,2,2-trimethylguanidinium hexafluoroantimonate (TASF) as a fluoride ion source in the synthesis of fluorinated carbohydrates is of continuing interest.

Compounds (1a)–(4a), respectively, were prepared as described in the literature,^{5–8} and converted into the corresponding triflates (1b)–(4b) using the following procedure. Trifluoromethanesulphonic anhydride (2.5 mol equiv) was

412

The rapid synthesis of deoxyfluoro sugars using tris(dimethylamino)sulphonium difluorotrimethylsilicate (TASF)¹

BOGDAN DOBOSZEWSKI, GEORGE W. HAY, AND WALTER A. SZAREK²
Department of Chemistry, Queen's University, Kingston, Ont., Canada K7L 3N6

Received March 4, 1986³

BOGDAN DOBOSZEWSKI, GEORGE W. HAY, and WALTER A. SZAREK. *Can. J. Chem.* **65**, 412 (1987).

Deoxyfluoro sugars were synthesized rapidly by the reaction of trifluoromethanesulfonyl derivatives of partially protected sugars with tris(dimethylamino)sulphonium difluorotrimethylsilicate (TASF) under mild conditions. The displacements occurred with inversion of configuration; fluorine has been introduced stereospecifically at each of the secondary alcoholic sites of aldohexopyranosides and in one example of a furanoid system. In some instances unsaturated compounds that contained no fluorine were produced.

BOGDAN DOBOSZEWSKI, GEORGE W. HAY et WALTER A. SZAREK. *Can. J. Chem.* **65**, 412 (1987).

On a réalisé une synthèse rapide de sucres désoxyfluorés en faisant réagir des dérivés trifluorométhanesulfonylés de sucres partiellement protégés avec du difluorotriméthylsilicate de tris(diméthylamino)sulphonium (TASF), utilisant des conditions douces. Les réactions de déplacement se font avec inversion de configuration; on a pu introduire d'une façon spécifique des atomes de fluor au niveau de chacun des sites alcooliques secondaires des aldohexopyranosides et dans un exemple de système furanoïde. Dans quelques cas, on a obtenu des composés insaturés qui ne contenaient pas de fluor.

[Traduit par la revue]

Introduction

Carbohydrate Research, 155 (1986) 107–118

Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam – Printed in The Netherlands

REACTION OF 1,2-ANHYDRO-3,4:5,6-DI-O-ISOPROPYLIDENE-1-C-NITRO-D-MANNITOL WITH POTASSIUM HYDROGENFLUORIDE IN ETHYLENE GLYCOL: A SYNTHESIS OF 2-DEOXY-2-FLUORO-D-GLUCOSE*

WALTER A. SZAREK, GEORGE W. HAY, BOGDAN DOBOSZEWSKI, AND MILTON M. PERIMUTTER

Department of Chemistry, Queen's University, Kingston, Ontario K7L 3N6 (Canada)

(Received August 30th, 1985; accepted for publication in revised form, February 1st, 1986)

ABSTRACT

The reaction of 1,2-anhydro-3,4:5,6-di-O-isopropylidene-1-C-nitro-D-mannitol (2) with potassium hydrogenfluoride in ethylene glycol under anhydrous con-

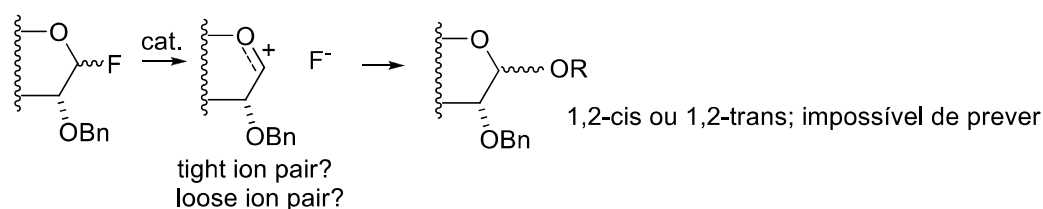
A prática comum na Europa e outras partes do mundo é ampliar a capacidade de conduzir a pesquisa

via pós-doutorado. Normalmente, as universidades exigem o estágio de pós-doutorado antes de contratar os novos pesquisadores ou professores. Assim, resolvi sair da Polônia para Queen's University, Kingston, Canada, deonde recebi o convite e a bolsa. Os resultados foram publicados na forma de quatro artigos.

Linha de trabalho: desenvolvimento de dois métodos de fluoração de açúcares

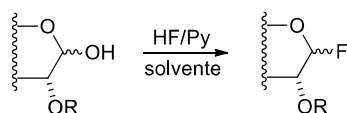
Dois aspetos desta linha de pesquisa devem ser salientados.

O átomo de flúor na posição anomérica serve como grupo abandonador durante as reações de glicosilação. Visando aumento da energia das ligações C-F na comparação com as energias das ligações C-Cl ou C-Br, os fluoretos anoméricos são muito mais estáveis e podem ser purificados pela cromatografia de coluna, que é impensável para os cloretos ou brometos correspondentes. Foi desenvolvido o procedimento geral de obtenção de fluoretos anoméricos usando reagente de Olah, uma solução de HF em piridina. Usando o reagente de Olah foram obtidos oito fluoretos de glicose, galactose, manose, ribose e arabinose como o procedimento geral de acessar este grupo de compostos.

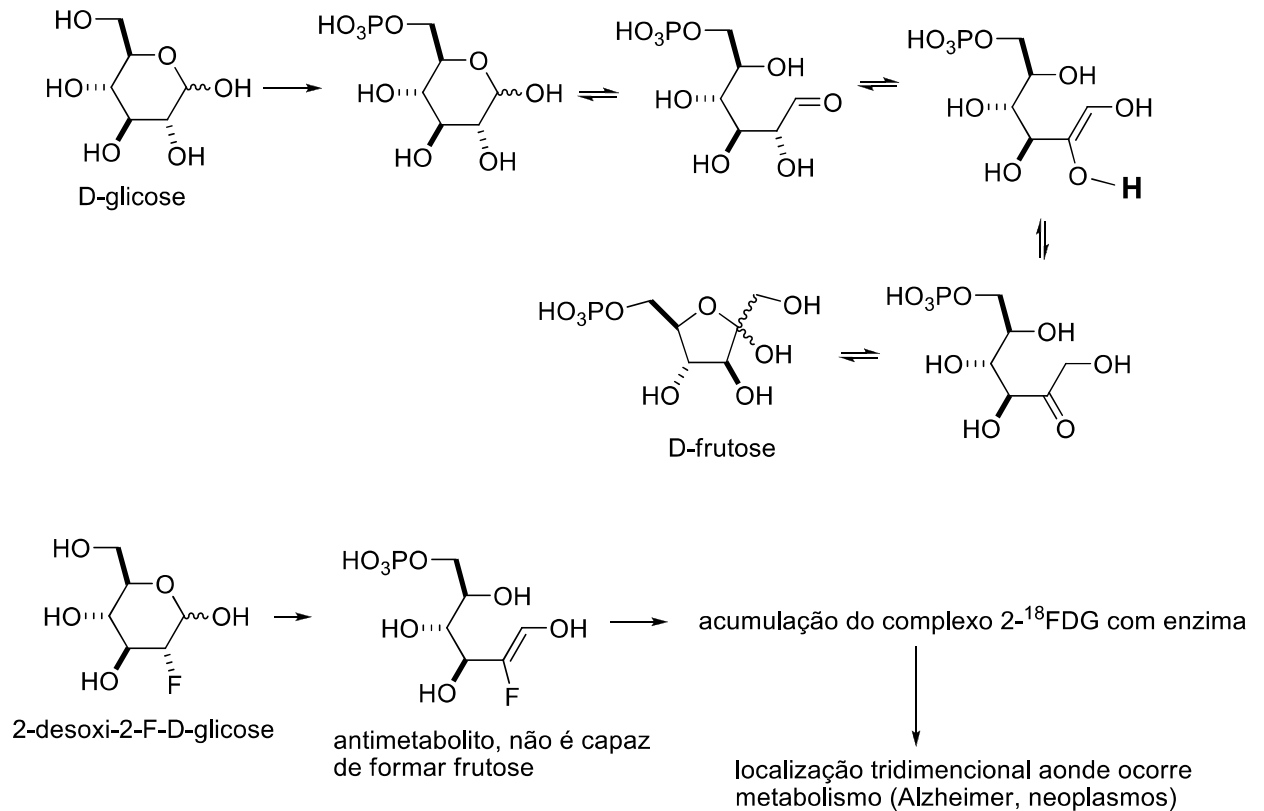


C-F: ligações fortes \Rightarrow fluoretos podem ser estocados

Procedimento geral de acessar os fluoretos: uso de reagente de Olah, HF/Py

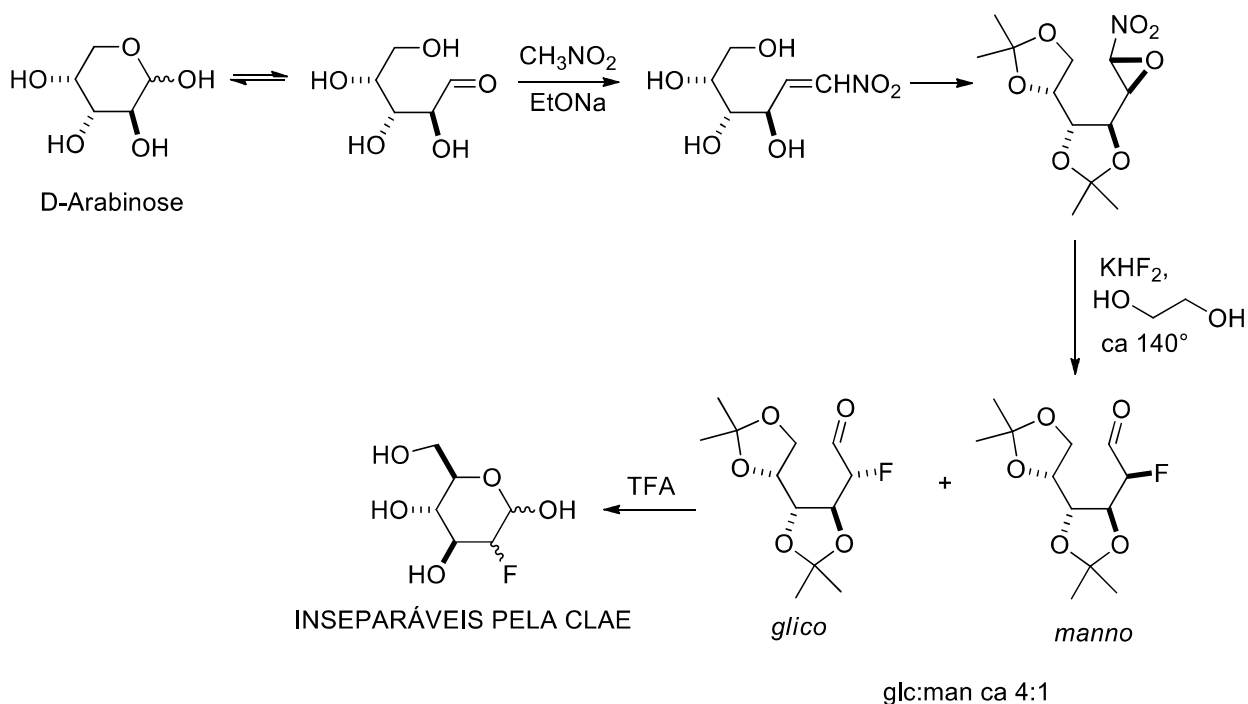


Segundo aspecto de átomo de flúor é que ele tem o tamanho semelhante que o oxigênio e pode ser usado para substituir oxigênio em glicose na posição 2. As enzimas que conduzem os passos iniciais de metabolismo de glicose (ou glicólise, processo desvendado pelo Embden-Meyerhof-Parnas) como mostrado abaixo, aceitam a 2-desoxi-2-fluorglicose como seu substrato. Incorporação de isótopo F-18 com o período de meia vida de ca 110min em glicose permite visualização tridimensional dos lugares de utilização intensa de glicose pois os tecidos



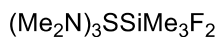
neoplásicos utilizam glicose mais rapidamente que os tecidos saudáveis. No mesmo tempo ocorre acumulação de complexo 2-¹⁸F-glicose com enzima responsável por enolização pois a transformação para obter a frutose não é possível. Isso é o fundamento de tomografia de emissão de positrões.

Uma das abordagens para obter a 2-¹⁸F-glicose é mostrada abaixo e é baseada na abertura do nitroepóxido com configuração *manno*. Este processo infelizmente fornece dois epímeros na posição 2, isto é, uma mistura de 2-F-glicose e 2-F-manose inseparáveis pela cromatografia líquida de alta eficiência. **Lamentavelmente, o aluno de doutorado que iniciou este projeto falsificou os dados experimentais e alegou de obter apenas a necessária 2-F-glicose.**

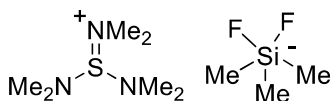


Outro aspecto de pesquisa sobre fluoração que desenvolvi no Canadá foi utilização de novo reagente para fluoração nucleofílica, chamado TAS-F. Este reagente é uma fonte de apenas um

Fluoração nucleofílica: TASF



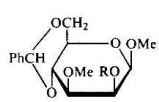
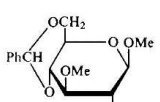
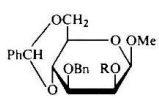
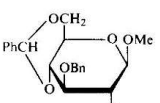
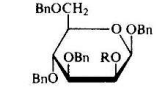
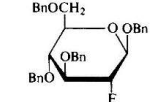
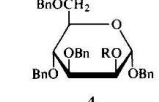
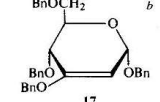
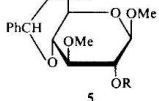
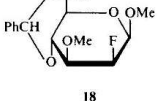
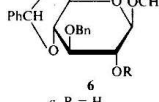
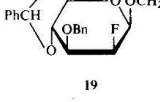
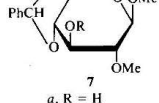
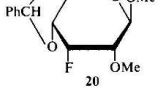
tris(dimetilamino)sulfonium difluorotrimetilsilicato



doador de um ânion F^- altamente nucleofílico, livremente solúvel em solventes de baixa polaridade (CH_2Cl_2)

átomo de flúor altamente nucleofílico, que usei para substituir os trifluormetilsulfonatos (os triflatos) nas posições 2,3,4 e 6 dos vários açúcares devidamente protegidos para obter os derivados fluorinados em curto período de tempo. Foram preparados onze derivados com o tempo de reações entre 5-300 minutos. Em dois casos ocorreu apenas eliminação. Foi desenvolvido o eficaz método de incorporar o átomo de flúor com inversão da configuração.

TABLE 1. Summary of the results of the reactions of TASF with derivatives of aldohexo-pyranoses and -furanoses

Substrate	Reaction time (min)	Reaction temperature (°C)	Product	Proton-proton coupling constants (Hz)	Yield (%)
 1 <i>a.</i> R = H <i>b.</i> R = SO ₂ CF ₃	<10	0-20	 14	<i>a</i>	64
 2 <i>a.</i> R = H <i>b.</i> R = SO ₂ CF ₃	10	~40	 15	<i>J</i> _{1,2} = 7.5 <i>J</i> _{2,3} = 8.0	45
 3 <i>a.</i> R = H <i>b.</i> R = SO ₂ CF ₃	~5	0-20	 16	<i>J</i> _{1,2} = 8.0 <i>J</i> _{2,3} = 8.0	11
 4 <i>a.</i> R = H <i>b.</i> R = SO ₂ CF ₃	50	23	 17	<i>b</i> <i>c</i>	~77
 5 <i>a.</i> R = H <i>b.</i> R = SO ₂ CF ₃	60	~40	 18	<i>J</i> _{1,2} = ~0 <i>J</i> _{2,3} = 2.5	65
 6 <i>a.</i> R = H <i>b.</i> R = SO ₂ CF ₃	300	~40	 19	<i>J</i> _{1,2} = ~0 <i>J</i> _{2,3} = 2.5	23
 7 <i>a.</i> R = H <i>b.</i> R = SO ₂ CF ₃	<10	0-20	 20	<i>J</i> _{2,3} = 1.5 <i>J</i> _{3,4} = 1.5	65

6. PÓS-DOUTORADO UNIVERSITY OF CALIFORNIA, BERKELEY, CALIFORNIA/ESTADOS UNIDOS

Todas as despesas de estadia de um ano foram pagas pela empresa Kraft Foods e Universidade da Califórnia, e os resultados obtidos foram publicados como dois artigos e um capítulo de livro.

Depois da conclusão da estadia no Canadá, recebi o convite para passar na Universidade da Califórnia em Berkeley. Aqui entrei no ramo relacionado com biologia e biologia molecular.

Hydrobiologia 151/152: 155–160 (1987)
M. A. Ragan and C. J. Bird (eds)
Twelfth International Seaweed Symposium
© Dr W. Junk Publishers, Dordrecht – Printed in the Netherlands

155

Molecular markers for marine algal polysaccharides

Valerie Vreeland, Earl Zablackis, Bogdan Doboszewski & Watson M. Laetsch
Department of botany, University of California, Berkeley, CA 94720, USA

Key words: seaweed, agar, alginate, carrageenan, carbohydrate hybridization probe, fucoidan, monoclonal antibodies

Introduction

Alginate, carrageenan and agar are marine algal polysaccharides with several common features. They all contain linear substructures which enable

important information on the composition and conformation of populations of variable polymer molecules in extracts. They do not, however, have the sensitivity needed to study minor components, and cannot be applied to *in situ* identification of

J. Phycol. 27, 241-248 (1991)

DIFFERENTIAL LOCALIZATION OF CARRAGEENAN GELLING SEQUENCES
IN *KAPPAPHYCUS ALVAREZII* VAR. *TAMBALANG* (RHODOPHYTA)
WITH FITC-CONJUGATED CARRAGEENAN OLIGOSACCHARIDES¹

*Earl Zablackis*²

Biology Department, University of California, Santa Barbara, California 93106

Valerie Vreeland

Department of Plant Biology, University of California, Berkeley, California 94720

Bogdan Doboszewski

Department of Antibiotics, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil 50739

and

Watson M. Laetsch

Department of Plant Biology, University of California, Berkeley, California 94720

ABSTRACT

The ability of kappa (κ) and iota (ι) carrageenans to form gels is dependent upon the regular repeat of disaccharide units along the carbohydrate chain. Short, chemically- and enzymatically-purified fragments of κ and ι

*those species of *Eucheuma* J. Agardh that predominantly produce κ carrageenan. In the genus *Eucheuma* there is no alternation of carrageenan type with life phase (Doty and Santos 1978) as occurs in certain members of the Gigartinales (McCandless et al.*

**LOCALIZATION OF KAPPA CARRAGEENAN IN CELL WALLS OF *EUCHUEMA ALVAREZII*
VAR. *TAMBALANG* WITH *IN SITU* HYBRIDIZATION PROBES.**

E. Zablackis

Department of Biological Sciences
University of California
Santa Barbara, CA. 93106
USA

and

V. Vreeland, B. Doboszewski and W. M. Laetsch.
Botany Department
University of California
Berkeley, CA. 94720
USA

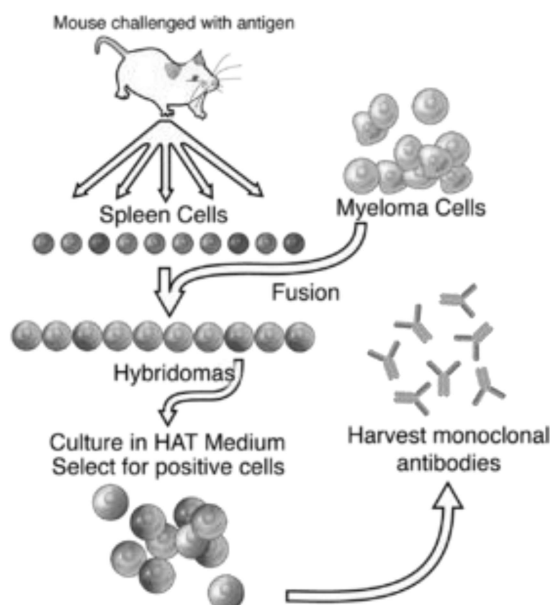
ABSTRACT

Both the biological function and the commercial applications of kappa carrageenan are based on its ability to form gels. Kappa carrageenan's ability to gel depends on the regular repeat of disaccharide units along the carbohydrate chain. In order to identify the distribution of gelling

Linha de trabalho: obtenção de anticorpos monoclonais específicos para o alginato, e as sondas moleculares (molecular probes)

O primeiro objetivo foi obter os anticorpos monoclonais usando com antígeno os polímeros chamados de ácidos alginicos (também chamados de alginas), que são os componentes de paredes celulares de algas marinhas, e estabelecer a capacidade de fragmento de ligação de antígeno. Para isto, utilizamos os alginatos previamente isolados das algas marinhas pelos pesquisadores de Kraft Foods. Os alginatos são compostos feitos principalmente de unidades de ácido D-manurônico polimerizado pelas posições β- 1,4. Para obter os anticorpos

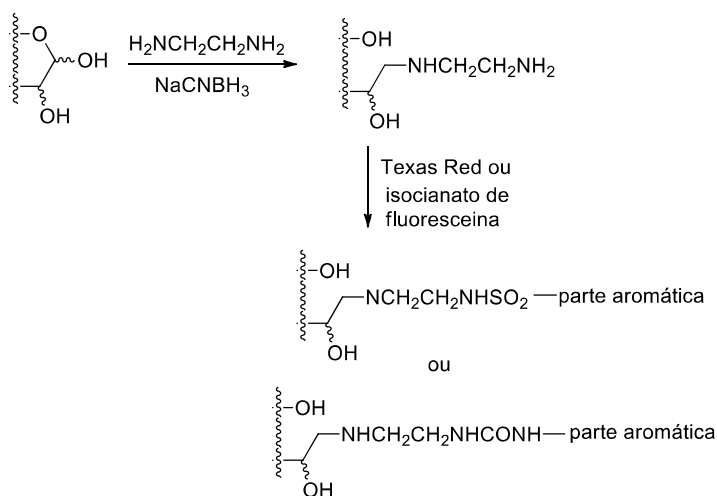
monoclonais específico para este antígeno, é preciso conduzir imunização dos camundongos usando o polímero nativo, extrair de baço e fundir as células de baço com células de mieloma na presença de dimetilsulfóxido ou glicol polietilénico no meio HAT. Isto permite crescimento apenas das células fundidas (as hibridomas). Após de período de crescimento, foi conduzido o ensaio de ELISA para identificar as hibridomas que produzem os anticorpos com a especificidade do antígeno



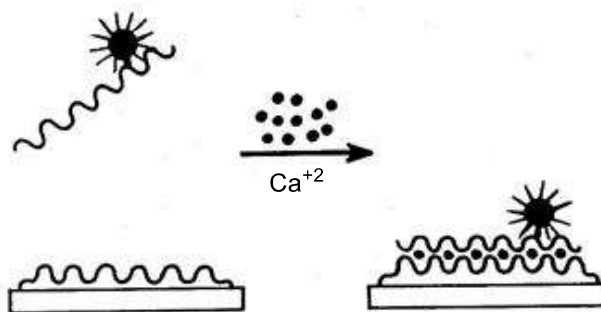
Fonte: Wikipedia

aplicado. Todo este procedimento tem caráter técnico, pois a metodologia de hibridoma já estava bem desenvolvida na época. O polissacarídeo foi também tratado com a enzima poli(beta-D-1,4-manuronido) liase EC 4.2.2.3 para obter a família de produtos de clivagem parcial. Esta mistura foi separada usando as resinas troca-iônica catiônica usando tampão de imidazol-HCl. Os produtos separados tem entre 3 até 9 unidades como mostram os espectros de massas e posteriormente foram usados para estabelecer a capacidade das regiões de ligação de antígeno nos anticorpos obtidos. Esta parte do projeto não foi publicada por exigência da empresa que encomendou esta pesquisa.

Foi também desenvolvida a pesquisa direcionada com o desenvolvimento das paredes celulares das algas marinhas. O objetivo foi desenvolver os marcadores fluorescentes (as "sondas") que permitem a visualização do desenvolvimento das paredes celulares das algas marinhas pela formação de estáveis complexos. Concentrei atenção na aminação reductiva pois esta reação ocorre exclusivamente nos átomos anoméricos terminais, que não formam as ligações glicosídicas. Neste forma foi conseguida marcação regioselectiva.



Aminação redutiva e marcação seletiva



Aplicação de sondas fluorescentes para visualizar desenvolvimento de paredes celulares

7. PÓS-DOCTORADO NA UNIVERSITY OF GEORGIA, ATHENS, GEORGIA/ ESTADOS UNIDOS

Todas as despesas de estadia de um ano e oito meses foram pagas pela Universidade da Georgia. Foram publicados cinco artigos

Durante a estadia de um ano na California aconteceram três terremotos sendo um razoavelmente forte de ca 6 na escala Richter, mas de curta duração de apenas 10 segundos. Resolvi sair para um lugar mais seguro e me mudei para Universidade de Georgia em Athens, perto de Atlanta, de onde recebi o convite. Ali entrei em contato experimental com os análogos de nucleosídeos. A epidemia de AIDS já estava se espalhando e na época não existia nenhum remédio no mercado para inibir a multiplicação do vírus HIV, mas já se sabia que a 3'-azido-3'-desoxitimidina, AZT, apresenta muito bom perfil farmacológico. De fato, AZT foi aprovada logo depois da minha vinda para Georgia. Os projetos desenvolvidos lá foram na área sintética relacionada com os análogos de nucleosídeos.

**Synthesis of C-Nucleoside Analogues of 2',3'-Dideoxycytidine,
3'-Azido-2',3'-dideoxyuridine (CS-87), and
2',3'-Dideoxy-2',3'-dideohydrocytidine**

B. Doboszewski,[†] C. K. Chu,^{*†} and H. Van Halbeek[‡]

*Department of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy, College of Pharmacy and Complex Carbohydrate
Research Center, University of Georgia, Athens, Georgia 30602*

Received December 18, 1987

C-Nucleoside analogues of 2',3'-dideoxycytidine, 3'-azido-2',3'-dideoxyuridine (CS-87), and 2',3'-dideoxy-2',3'-dideohydrocytidine were synthesized from pseudouridine. The C-nucleoside analogue of 2',3'-dideoxycytidine **4a** was prepared by stepwise deoxygenation of 1,3-dimethylpseudouridine (11a) followed by the ring transformation of the uracil to the isocytosine ring. Reduction of dimethylxanthate 11c to 2',3'-unsaturated derivative 13 followed by the ring transformation reaction afforded the C-nucleoside analogue of 2',3'-dideoxy-2',3'-dideohydrocytidine (**5**). Finally, the C-nucleoside analogue of 3'-azido-2',3'-dideoxyuridine (CS-87, **6**) was prepared from 2'-deoxypseudouridine (**22a**) as the intermediate, in which the 3'-OH was oxidized to a 3'-keto moiety followed by reduction to yield **25a**. Mesylation and displacement of the mesyl group of **25a** by the azide moiety followed by deblocking of the silyl protecting group yielded the desired compound **6**.

Reprinted from The Journal of Organic Chemistry, 1989, 54, 2217.

Copyright © 1989 by the American Chemical Society and reprinted by permission of the copyright owner.

**General Syntheses of 2',3'-Dideoxynucleosides and
2',3'-Dideohydro-2',3'-dideoxynucleosides**

C. K. Chu,^{*†} V. S. Bhadti,[†] B. Doboszewski,[†] Z. P. Gu,[†] Y. Kosugi,[†] K. C. Pullaiah,[†] and
P. Van Roey[‡]

*Department of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy, College of Pharmacy, University of Georgia, Athens,
Georgia 30602, and Medical Foundation of Buffalo, Buffalo, New York 14203*

Received November 10, 1988

A general synthetic method for 2',3'-unsaturated nucleosides from the corresponding ribonucleosides is described. The 5'-O-silyl protected ribonucleosides were converted to the bisxanthates by reaction with carbon disulfide, followed by alkylation. The bisxanthates on reduction with tri-*n*-butyltin hydride and deprotection of the 5'-O-silyl group afforded the unsaturated nucleosides. The desulfurization of cyclic thionocarbonates has also been employed for the preparation of 2',3'-unsaturated nucleosides. 2',3'-Saturated adenosine, guanosine, inosine, and cytidine have been prepared by the catalytic hydrogenation of the corresponding 2',3'-unsaturated nucleosides. Molecular conformations of 2',3'-dideoxy- and 2',3'-dideohydro-2',3'-dideoxyadenosine were determined by single-crystal X-ray diffraction studies.

**Synthesis and Structure-Activity Relationships of 6-Substituted
2',3'-Dideoxypurine Nucleosides as Potential Anti-Human Immunodeficiency Virus
Agents**

Chung K. Chu,^{*†} Giliyar V. Ullas,[†] Lak S. Jeong,[†] Soon K. Ahn,[†] Bogdan Doboszewski,[†] Zhi X. Lin,[†]
J. Warren Beach,[†] and Raymond F. Schinazi^{‡*}

*Department of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy, College of Pharmacy, The University of Georgia, Athens,
Georgia 30602, and Veterans Administration Medical Center and Laboratory of Biochemical Pharmacology, Department of
Pediatrics, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia 30033. Received August 22, 1988*

In order to study the structure-activity relationships of 2',3'-dideoxypurine nucleosides as potential anti-HIV agents, various 6-substituted purine analogues have been synthesized and examined in virus-infected and uninfected human peripheral blood mononuclear cells. *N*⁶-methyl-2',3'-dideoxyadenosine (D2MeA, **7a**) was initially synthesized from adenosine via 2',3'-O-bisxanthate **3**. As extension of this reaction to other *N*⁶-substituted compounds failed, a total

**Synthesis of Pyrimidine
3'-Allyl-2',3'-dideoxyribonucleosides by
Free-Radical Coupling**

Chung K. Chu,^{*†} B. Doboszewski, Walter Schmidt, and
Giliyar V. Ullas

*Department of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy,
College of Pharmacy, The University of Georgia, Athens,
Georgia 30602*

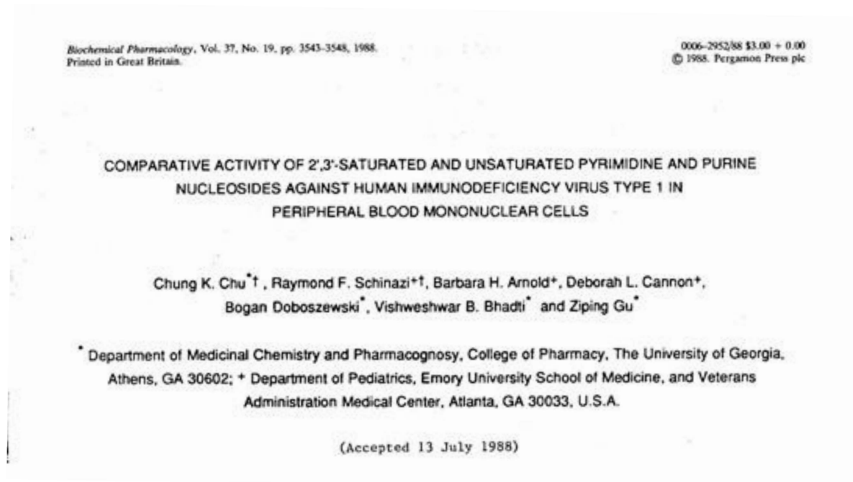
Patrick Van Roey

Medical Foundation of Buffalo, Buffalo, New York 14203

Received November 17, 1988

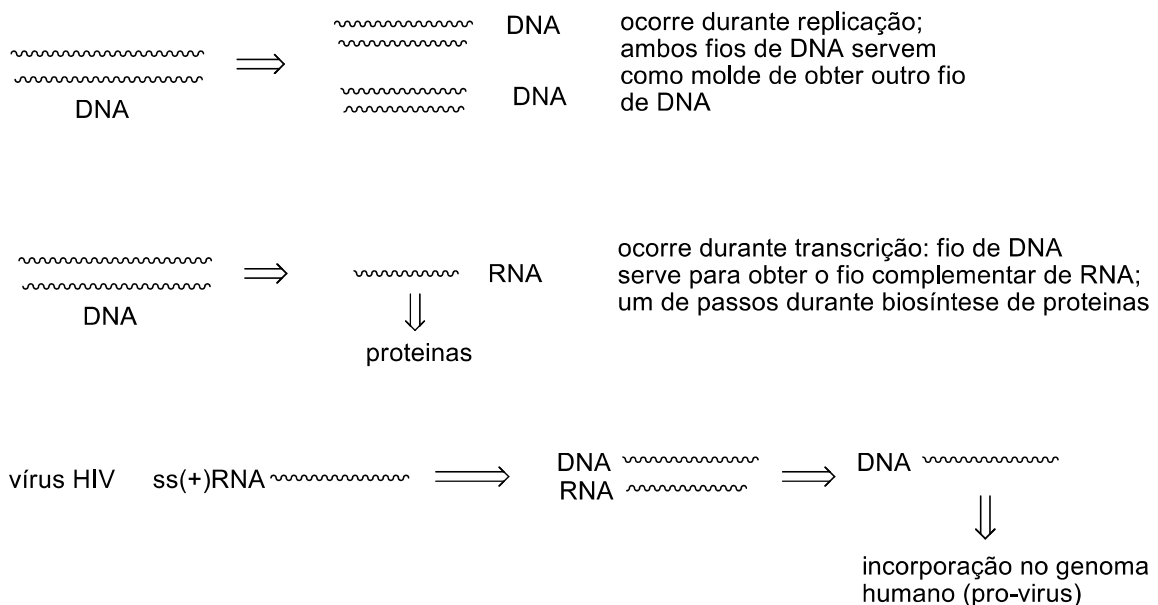
Results and Discussion

Our initial approach for the introduction of an allyl group at the 3'-position of pyrimidine nucleosides was to utilize 3'-ketonucleosides,¹⁰⁻¹² to which appropriate Grignard reagents could be added to obtain the corresponding 3'-alcohols (3'-up configuration).^{12,14} In order to obtain the 3'-deoxygenated nucleosides **5** and **6** from the above-mentioned alcohols, various methods of deoxygenation were tried. Direct deoxygenation of the alcohols with arylalkylsilane-borontrifluoride¹³ failed to give the desired products. Other deoxygenation methods such as reduction of 3'-oxalate¹¹ or 3'-xanthate¹⁴ with tributyltin hydride were also unsuccessful, producing only complex mixtures.

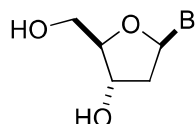


Linha de pesquisa: nucleosídeos antivirais com ênfase no HIV

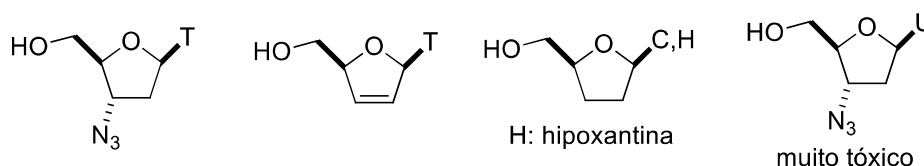
Uma das peculiaridades do vírus HIV é que ela carrega dentro da sua cápsula a transcriptase reversa essencial para sua replicação. A transcriptase reversa, embora que presente no corpo humano saudável, é utilizada durante as divisões celulares para sintetizar os fragmentos terminais de cromossomos chamados telômeros, não é utilizada por outras finalidades, e, por este motivo, esta enzima de origem viral pode ser tratada como alvo de intervenção farmacológica para impedir a transcrição do RNA viral e produzir seu equivalente DNA, que em seguida é incorporado no DNA humano formando o pro-vírus. Deve ser salientado, que aproximadamente 8% do DNA humano é chamado de “elementos retrovirais” oriundos das prévias infecções pelos provavelmente extintos retrovírus e alguns fragmentos deste tipo sofrem expressão e as proteínas codificadas executam funções vitais nos mamíferos como desenvolvimento de placenta por exemplo. O processo de biossíntese de DNA no molde de RNA é chamado “transcrição reversa” e como mostram os ensaios in vivo, pode ser bloqueado pelos análogos de nucleosídeos que mostram a falta do grupo -OH na posição 3'. Já na época sabia-se que alguns derivados 3'-desoxi mostram forte caráter antiviral.



Transcrição reversa ocorre em retrovírus e significa, que o material genético de retrovírus na forma de ss(+)RNA (single strand RNA, positive polarization), é transcrito em DNA complementar pela enzima que o virion carrega, que em seguida é incorporado em genoma humano formando por-vírus. Aproximadamente 8% de todo genoma humano foi formado nesta forma pelos provavelmente extintos retrovírus e é chamado de “elementos retrovirais”. Uma das proteínas necessárias para formar placenta em mamíferos é a proteína oriunda de retrovírus antigos. Uma das características de transcriptase reversa (polimerase de DNA que depende de RNA) é que ela aceita com seus substratos os análogos de nucleotídeos (os nucleosídeos fosforilados na posição 5') que faltam o grupo 3'-OH. Após de incorporação de análogo deste tipo a bissíntese de DNA não pode ser continuada. Esta é a base de funcionamento de alguns remédios para tratar AIDS.

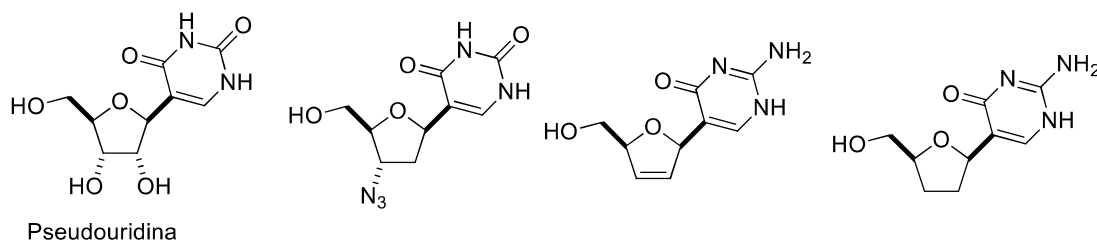


B: purinas, pirimidinas:
os substratos naturais durante
transcrição

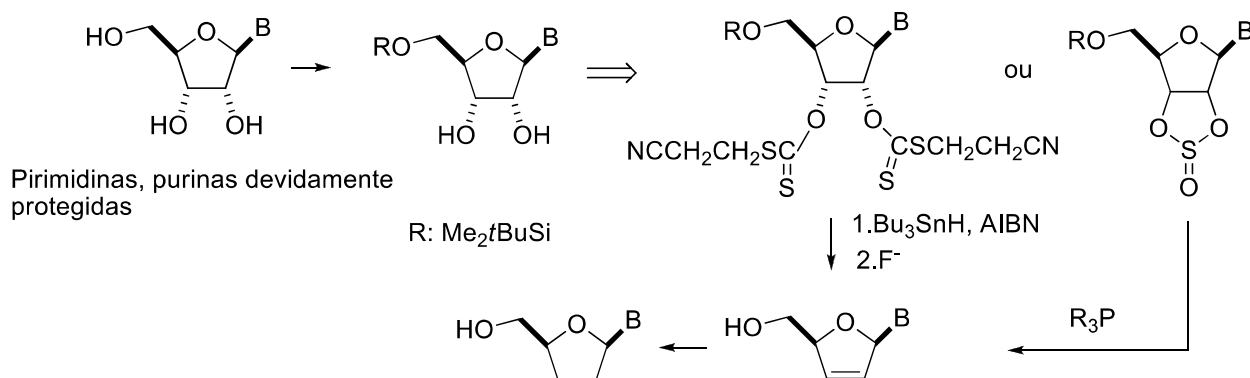


Alguns análogos 3'-desoxi que impedem transcrição reversa viral

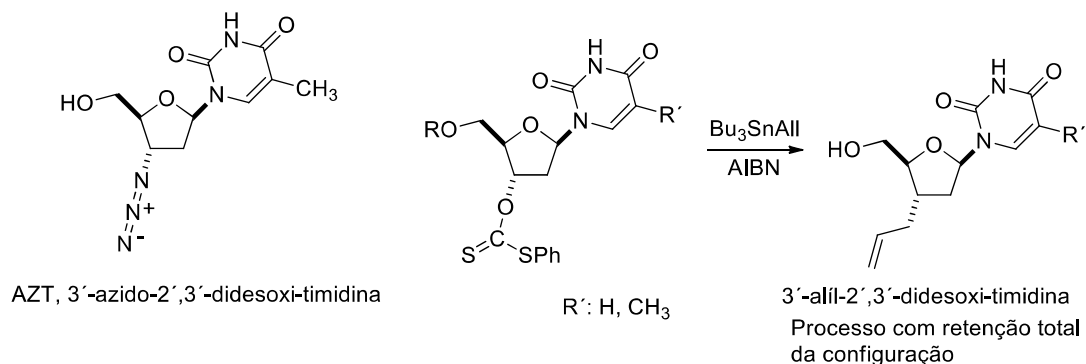
A ideia do primeiro projeto foi a obtenção dos compostos abaixo mostrados, que são os C-análogos de nucleosídeos, baseada na acessível pseudo-uridina.



A segunda linha de pesquisa foi o método geral de síntese de 2',3'-didesoxi-nucleosídeos e 2',3'-didesoxi-dideidro-nucleosídeos, baseada nas reações com Bu₃SnH.

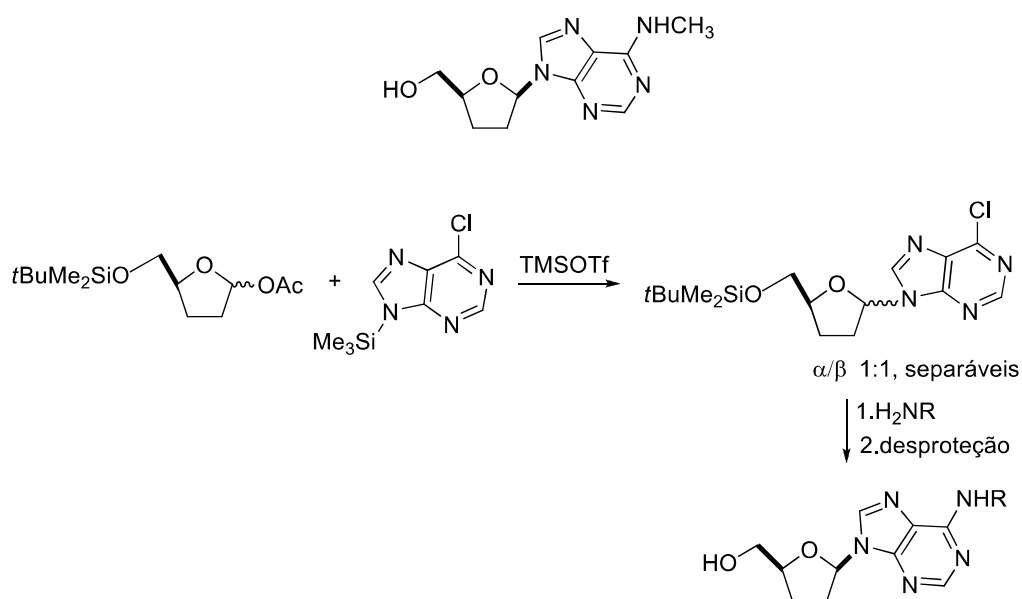


A ideia do terceiro projeto foi obter a 3-álil-2', 3'-desoxi-uridina e seu equivalente 5-metilado como os análogos estruturais de AZT, via reação radicalar conforme mostrado abaixo.



Este inédito processo ocorreu com retenção da configuração na posição 3'. Os compostos finais não apresentam atividade contra o vírus HIV.

Outro projeto foi o desenvolvimento do método geral de obtenção dos derivados N6-monoalquilados de 2, 3'-didesoxi-adenosina visando fato, que o composto obtido por acaso, a N6-metil-2',3'-didesoxiadenosina apresenta promissora atividade contra HIV.

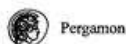


Nenhum dos produtos obtidos é mais potente que o derivado N6-metil.

O último artigo publicado nesta estadia tem caráter farmacológico e relata as atividades de todos os compostos obtidos no Laboratório de Química Medicinal da Universidade de Georgia em Athens.

8. PÓS-DOUTORADO NO REGA INSTITUT FOR MEDICAL RESEARCH, KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN, LEUVEN/ BÉLGICA: primeira estadia de três anos.

Todas as despesas foram pagas pela Katholieke Universiteit Leuven. Foram publicados doze artigos.



Tetrahedron Vol. 51, No. 18, pp. 5381-5396, 1995
 Copyright © 1995 Elsevier Science Ltd
 Printed in Great Britain. All rights reserved
 0040-4020/95 \$9.50+0.00

0040-4020(95)00211-1

3'-Deoxy-3'-Hydroxymethyl-aldopentopyranosyl Nucleoside Synthesis. Part I.

Bogdan Doboszewski¹, Norbert Blaton², Jef Rozenski¹, André De Bruyn³,
 and Piet Herdewijn^{1,*}

Laboratory of Medicinal Chemistry, Rega Institute for Medical Research¹ and Laboratory of Analytical Chemistry, Faculty of
 Pharmacy², Catholic University Leuven, B-3000 Leuven, Belgium. Department of Organic Chemistry³, University of Ghent,
 B-9000 Ghent, Belgium.



Tetrahedron Vol. 51, No. 45, pp. 12319-12336, 1995
 Copyright © 1995 Elsevier Science Ltd
 Printed in Great Britain. All rights reserved
 0040-4020/95 \$9.50+0.00

0040-4020(95)00777-6

Synthesis of 3'-Deoxy-3'-C-Hydroxymethyl-aldopentopyranosyl Nucleosides and their Incorporation in Oligonucleotides. Part II¹.

Bogdan Doboszewski, Hans De Winter, Arthur Van Aerschot and Piet Herdewijn*

Laboratory for Medicinal Research, Rega Institute for Medical Research, Katholieke Universiteit Leuven, Minderbroederstraat 10,
 B-3000 Leuven (Belgium)

NUCLEOSIDES & NUCLEOTIDES, 14(3-5), 317-320 (1995)

SYNTHESIS OF THE β -2',3'-UNSATURATED PENTOPYRANOSYL NUCLEOSIDES AND THEIR 3'-HYDROXYMETHYL CONGENERS

Bogdan Doboszewski^a, Norbert Blaton^b and Piet Herdewijn^{a*},
 Laboratory of Medicinal Chemistry^a, Rega Institute for Medical Research and Laboratory of Analytical
 Chemistry^b, Department of Pharmacy, Katholieke Universiteit Leuven, B-3000 Leuven, Belgium



Pergamon

Tetrahedron Letters, Vol. 36, No. 8, pp. 1321-1324, 1995
 Elsevier Science Ltd
 Printed in Great Britain
 0040-4039/95 \$9.50+0.00

0040-4039(94)02466-9

Synthesis of β Configured 2',3'-unsaturated Pentopyranosyl Nucleosides

Bogdan Doboszewski^a, Norbert Blaton^b and Piet Herdewijn^{a*}

^aRega Institute for Medical Research, ^bDepartment of Pharmacy, Catholic University Leuven,
 B-3000 Leuven, Belgium

Reprinted from *The Journal of Organic Chemistry*, 1995, 60.

7909

Easy Synthesis and Different Conformational Behavior of Purine and Pyrimidine β -D-glycero-Pent-2'-enopyranosyl Nucleosides¹

Bogdan Doboszewski,[†] Norbert Blaton,[‡] and Piet Herdewijn^{*,†}

*Rega Institute for Medical Research and Department of Pharmacy, Katholieke Universiteit Leuven,
 B-3000 Leuven, Belgium*

Received May 30, 1995 (Revised Manuscript Received September 21, 1995[®])

9782

J. Am. Chem. Soc. **1997**, *119*, 9782-9792

Conformational Studies on 2',3'-Unsaturated Pentopyranosyl Nucleosides by ¹H NMR Spectroscopy. Impact of $\pi \rightarrow \sigma^*$ Interactions on the Axial Preference of the Purine versus Pyrimidine Nucleobase

Matjaž Polak,[†] Bogdan Doboszewski,[‡] Piet Herdewijn,[‡] and Janez Plavec^{*,†}

Contribution from the National Institute of Chemistry, Hajdrihova 19, SI-1115 Ljubljana, Slovenia, and Laboratory of Medicinal Research, Rega Institute, Katholieke Universiteit Leuven, Minderbroedersstraat 10, B-3000 Leuven, Belgium

Received October 23, 1996. Revised Manuscript Received June 19, 1997[®]

NUCLEOSIDES & NUCLEOTIDES, 14(3-5), 707-710 (1995)

**PHOSPHONATES DERIVATIVES OF 2',3'-DIDEOXY-
2',3'-DIDEHYDRO-PENTOPYRANOSYL NUCLEOSIDES**

María-Jesús Pérez-Pérez, Bogdan Doboszewski, Erik De Clercq[#] and Piet Herdewijn*
Medicinal Chemistry and [#]Experimental Chemotherapy, Rega Institute,
Minderbroedersstraat 10, B-3000 Leuven, Belgium

Abstract: Adenine and thymine derivatives of 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydropento-pyranosyl nucleosides carrying a phosphonomethyl moiety at their 4'-O-position and in a *cis* relationship with the heterocyclic base have been synthesized.



Pergamon

Tetrahedron: Asymmetry Vol. 6, No. 4, pp. 973-984, 1995
Copyright © 1995 Elsevier Science Ltd
Printed in Great Britain. All rights reserved
0957-4166/95 \$9.50+0.00

0957-4166(95)00108-5

**Stereocontrolled Synthesis of Phosphonate Derivatives of
Tetrahydro- and Dihydro-2H-Pyranyl Nucleosides :
The Selectivity of the Ferrier Rearrangement**

María-Jesús Pérez-Pérez, Bogdan Doboszewski, Jef Rozenski and Piet Herdewijn*

Laboratory of Medicinal Chemistry, Rega Institute for Medical Research, Minderbroedersstraat 10, B-3000 Leuven, Belgium.

NUCLEOSIDES & NUCLEOTIDES, 15(9), 1495-1518 (1996)

**SYNTHESIS OF 4-DEOXY-4-C-HYDROXYMETHYL- α -L-LYXO-
PYRANOSYL THYMINE**

Bogdan Doboszewski and Piet A.M. Herdewijn*

Laboratory of Medicinal Chemistry, Rega Institute, Catholic University of Leuven,
Minderbroedersstraat 10, B-3000 Leuven



Tetrahedron, Vol. 52, No. 5, pp. 1651-1668, 1996
 Copyright © 1996 Elsevier Science Ltd
 Printed in Great Britain. All rights reserved
 0040-4020/96 \$15.00 + 0.00

0040-4020(95)00994-9

Branched-chain Nucleosides : Synthesis of 3'-Deoxy-3'-C-Hydroxymethyl- α -L-Lyxopyranosyl Thymine and 3'-Deoxy-3'-C-Hydroxymethyl- α -L-Threofuranosyl Thymine.

Bogdan Doboszewski and Piet Herdewijn*

Rega Institute for Medical Research, Katholieke Universiteit Leuven, Minderbroedersstraat 10,
 B-3000 Leuven, Belgium.

Chapter 6

Hexopyranosyl-Like Oligonucleotides

Piet Herdewijn¹, Hans De Winter², Bogdan Doboszewski¹,
 Ilse Verheggen¹, Koen Augustyns¹, Chris Hendrix¹,
 Tula Saison-Behmoaras³, Camiel De Ranter², and Arthur Van Aerschot¹

¹Laboratory of Medicinal Chemistry, Rega Institute,
 Minderbroedersstraat 10, B-3000 Leuven, Belgium

²Laboratory of Analytical Chemistry and Medicinal Fysicochemistry,
 Katholieke Universiteit Leuven, Van Evenstraat 4,
 B-3000 Leuven, Belgium

³Laboratoire de Biophysique, Muséum National D'Histoire Naturelle,
 rue Cuvier 43, F-75231 Paris, France

Oligonucleotides containing monomers 1-(2,3-dideoxy- β -D-erythro-hexopyranosyl)thymine; 1-(2,4-dideoxy- β -D-erythro-hexopyranosyl)thymine; 1-(3,4-dideoxy- β -D-erythro-hexo-pyranosyl)thymine; 1-(2,3-dideoxy- β -D-erythro-hexopyranosyl)thymine; 1-(2,3,4-trideoxy- β -D-erythro-hexopyranosyl)thymine; 1-(2,3,4-trideoxy- β -D-erythro-hexopyranosyl)thymine; 1-(2,3,4-trideoxy- β -D-erythro-hexopyranosyl)thymine; 1-(2,3,4-trideoxy- β -D-erythro-hexopyranosyl)thymine

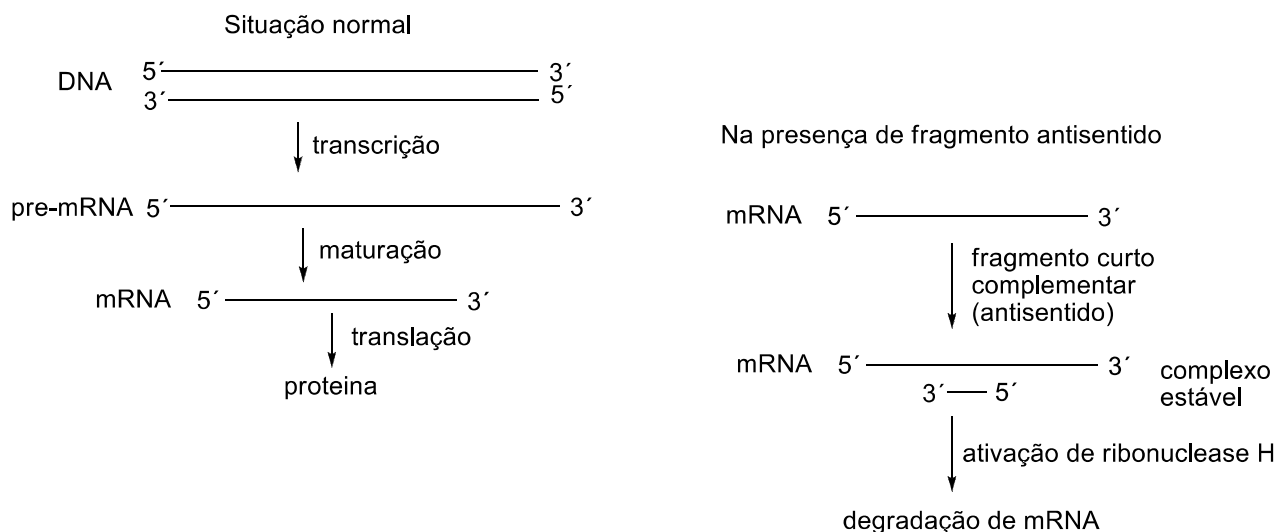
1,3,4-Substituted pyranosyl-like oligonucleotides

P.Herdewijn*, B.Doboszewski, I.Verheggen and A.Van Aerschot
 Laboratory of Medicinal Chemistry, Rega Institute, K.U.Leuven, Minderbroedersstraat 10, B-3000
 Leuven, Belgium

Linha de pesquisa: tecnologia antisentido e nucleosídeos antivirais

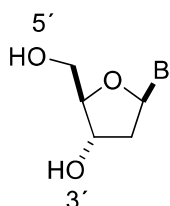
A tecnologia anti-sentido é poderosa arma crescente na área de medicina, pois primeira vez na história os pesquisadores podem desenhar a estrutura do agente curador na forma racional sob condição de conhecer a sequência genômica de agente causador, como vírus ou neoplasmo. É preciso preparar a sequência de pelo menos 15 desoxinucleotídeos complementares ao fragmente predeterminado do alvo para garantir a seletividade. Isto se deve ao fato, que o fragmento sintético vai interagir com seu alvo de acordo com modelo de Watson-Crick com energia adequada e permanecer termicamente estável como duplex. Formação de complexo RNA-DNA ativa ribonuclease latente chamada “ribonucleas H” (híbrido), que por sua parte hidrolisa o RNA, impedindo a biossíntese de predeterminada proteína. Esta imagem simplista é complicada pela instabilidade dos fragmentos sintéticos, que devem ser estáveis frente as hidrolases naturalmente presentes dentro de células. Eles devem interagir com seus alvos com energia suficiente para formar os duplex estáveis. Caso contrário o duplex não vai ser formado em temperatura de corpo humano. Tem grave problema com a penetração dos fragmentos terapêuticos (polares e solúveis em meio aquoso) pelas membranas celulares, que são hidróbicas. Com todas estas dificuldades já em ano 1998 foi aprovado pelo Food and Drug Administration o preparato Vitravene (Tomivirsen) descoberto pela empresa ISIS Pharmaceuticals (hoje: Ionis Pharmaceuticals, Carlsbad, CA, USA) para tratar as infecções com citomegalovírus, que frequentemente aparecem em caso de pacientes com AIDS por causa de enfraquecimento do sistema imune. Outros preparatos deste tipo no mercado são: Mipomersen (tratamento de hipercolesterolemia), Eteplirsen (distrofia muscular Duchesny), Musinersen (atrifia muscular) e Milasen (doença de Batten). Pelo menos 40 diferentes sequências estão em investigação clínica em fase 2 ou 3 para tratar as doenças virais, tumores, doenças com base imunológica, entre outras usando a abordagem antisentido. Neste contexto surgiu a ideia de obter os análogos de nucleosídeos com anel de hexose em vez de furanose, e utilizá-los como substratos de síntese de fragmentos poliméricos, e ensaiar as estabilidades dos duplex formados entre estes fragmentos modificados e os fragmentos naturais complementares na esperança de aumentar a estabilidade térmica destes duplex.

Ideia geral de abordagem antisentido (controle de expressão de gens pelos fragmentos curtos complementares)

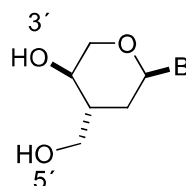


Esta imagem simplificada não mostra serias dificuldades de abordagem anti-sentido como a entrada de fragmentos curtos de DNA para dentro de células nem estabilidade destes fragmentos frente degradação enzimática. Uma das possibilidades de aumentar a estabilidade é usar os fragmentos feitos com os análogos de

nucleotídeos pois as enzimas tem problema de degradar estes fragmentos. A linha de trabalho no primeiro projeto foi exatamente esta.

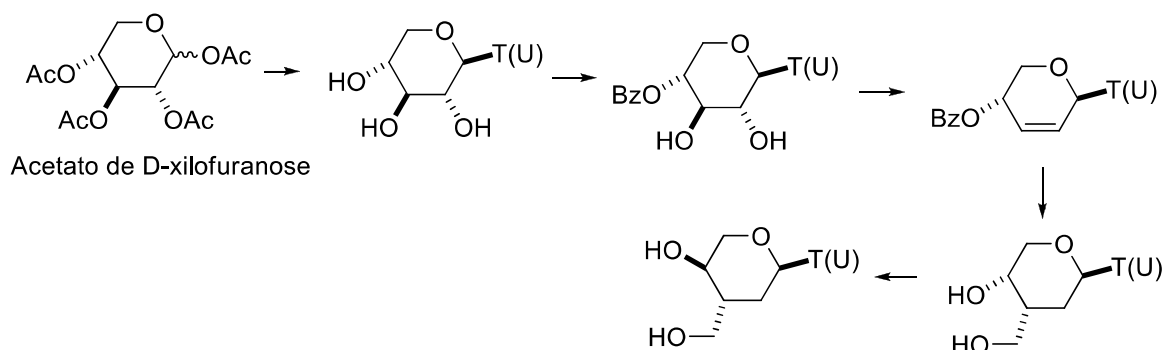


Desoxinucleosídeo natural



Análogo de desoxiribonucleosídeo: propsta baseada nos cálculos teóricos

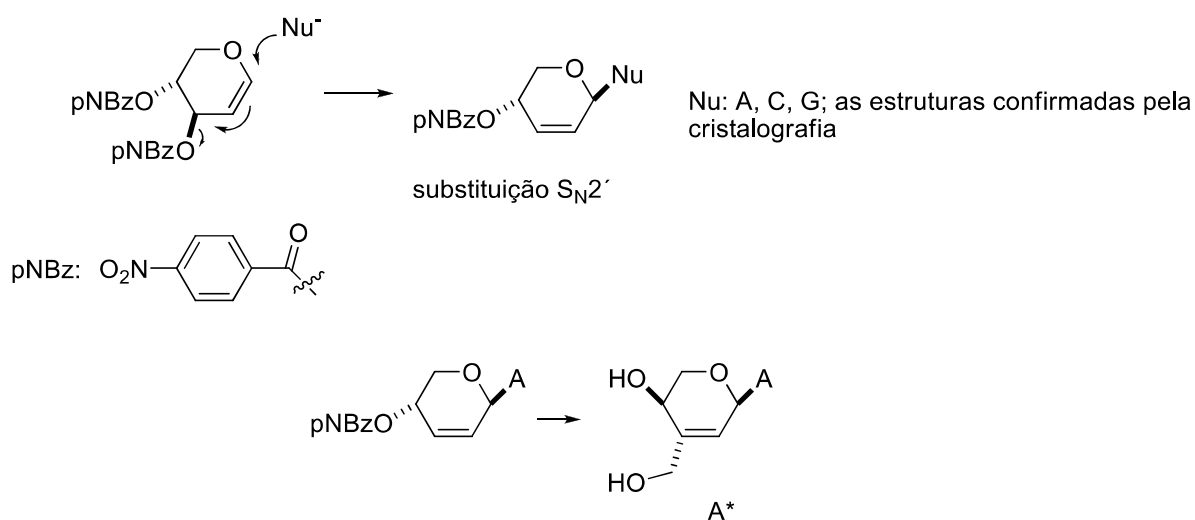
Os passos sintético essenciais para obter os compostos desta natureza são mostrados abaixo.



Dois produtos finais: T* e U*

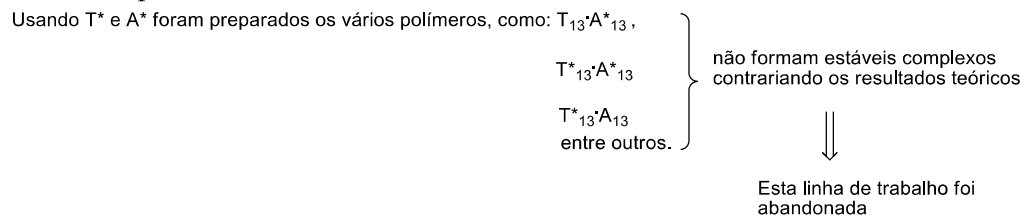
Este procedimento funciona apenas com T e U

Alternativa: rearranjo de Ferrier modificado



Usando os monômeros A* e T* foram ensaiadas as estabilidades térmicas de vários polímeros (fosfatos) com estes análogos, mas nenhum destes mostra o perfil de hibridação melhor que os

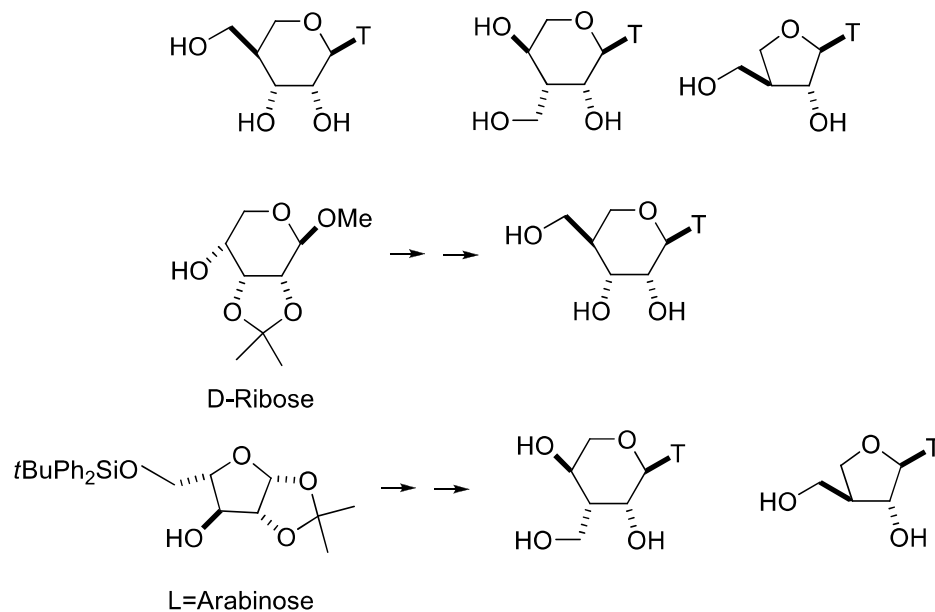
polímeros naturais, contrariando os resultados das simulações teóricas. Tornou-se claro, que os métodos computacionais na época foram incapazes de prever o comportamento dos sistemas desta complexidade. Em consequência, esta linha de trabalho foi abandonada.



Os produtos monoméricos não mostram nenhuma atividade antiviral.

Outro projeto desenvolvido foi a síntese de novas classes de análogos de nucleosídeos para avaliação antiviral.

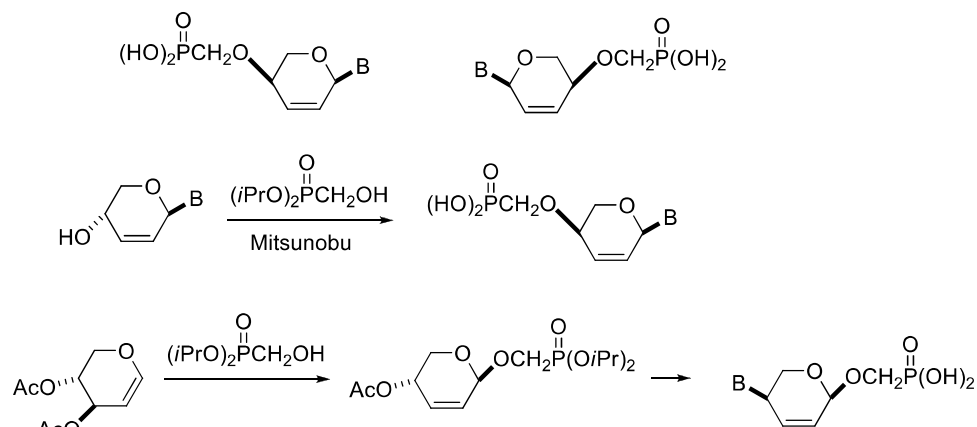
Obtenção de análogos de nucleosídeos para avaliação antiviral partindo de D-ribose e L-arabinose



Nenhum destes compostos mostrou atividade antiviral.

Último grupo de compostos inéditos sintetizados foram os fosfonatos mostrados abaixo.

Síntese de fosfonatos de D- e L- análogos de nucleosídeos para avaliação antiviral



Os fosfonatos são estáveis frente as fosfatases e são isómeros de fosfatos. Por este motivo ganharam notoriedade na área de química medicinal. Os fosfonatos obtidos não mostram nenhuma atividade antiviral.

Os fosfonatos vão reaparecer depois em outro contexto.

9. PÓS-DOUTORADO NA BRIGHAM YOUNG UNIVERSITY, PROVO, UTAH/ESTADOS UNIDOS

Todas despesas de estadia de dois anos foram pagas pela Brigham Young University. Foram publicados três artigos.

J. Org. Chem. **1999**, *64*, 8183–8192

8183

Amide-Linked Ribonucleoside Dimers Derived from 5'-Amino-5'-deoxy- and 3'-(Carboxymethyl)-3'-deoxynucleoside Precursors¹

Matt A. Peterson,* Bradley L. Nilsson, Sanchita Sarker, Bogdan Doboszewski,[†] Weijian Zhang,[‡] and Morris J. Robins*

Department of Chemistry and Biochemistry, Brigham Young University, Provo, Utah 84602-5700

Received May 27, 1999

Treatment of *tert*-butyldimethylsilyl (TBDMS) derivatives of 3'-keto(adenosine or uridine) with [(ethoxycarbonyl)methylene]triphenylphosphorane gave exocyclic alkenes that underwent stereoselective hydrogenation to give 3'-deoxy-3'-[(ethoxycarbonyl)methyl](Ado or Urd) analogues.

Glucose-Derived 3'-(Carboxymethyl)-3'-deoxyribonucleosides and 2',3'-Lactones as Synthetic Precursors for Amide-Linked Oligonucleotide Analogues¹

Morris J. Robins,* Bogdan Doboszewski,[†] Victor A. Timoshchuk,[‡] and Matt A. Peterson*

Department of Chemistry and Biochemistry, Brigham Young University, Provo, Utah 84602-5700

Received September 3, 1999

Treatment of a 1,2-*O*-isopropylidene-3-ketopentofuranose derivative (obtained from D-glucose) with [(ethoxycarbonyl)methylene]triphenylphosphorane and catalytic hydrogenation of the resulting

NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES & NUCLEIC ACIDS, 19(1&2), 69–86 (2000)

SYNTHESIS OF AMIDE-LINKED [(3')CH₂CO–NH(5')] NUCLEOSIDE ANALOGUES OF SMALL OLIGONUCLEOTIDES^{3,1}

Morris J. Robins,* Bogdan Doboszewski,[†] Bradley L. Nilsson, and Matt A. Peterson*

Department of Chemistry and Biochemistry, Brigham Young University, Provo, Utah 84602-5700, U.S.A.

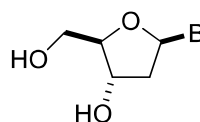
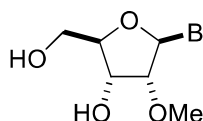
ABSTRACT: We report syntheses of new amide-linked (di-penta)nucleoside analogues of antisense oligonucleotide components. Solution phase synthesis of 2'-(carboxymethyl)-

Linha de pesquisa: tecnologia antisentido e nucleosídeos antivirais e anticancerígenos

Os projetos desenvolvidos na Universidade Brigham Young encaixam-se na área de anti-sentido também.

Duas modificações estruturais foram contempladas:

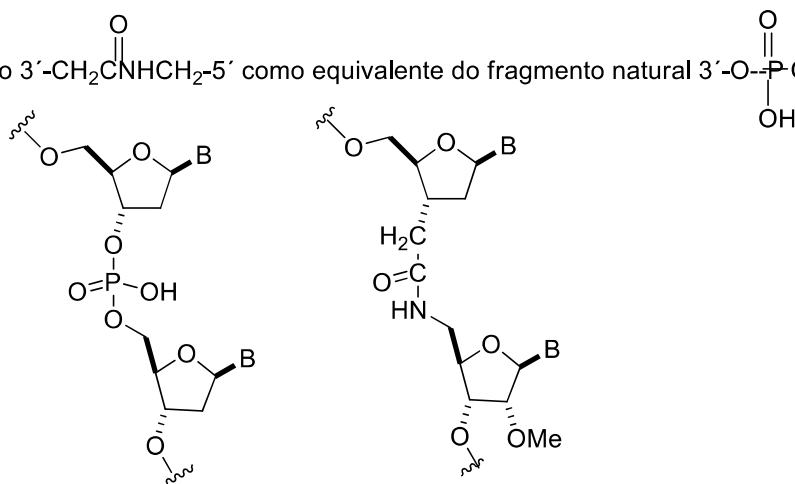
1. Usar o grupo 2'-OMe permite tratar os ribonucleotídeos assim obtidos como os análogos estruturais de 2'-desoxiribonucleosídeos



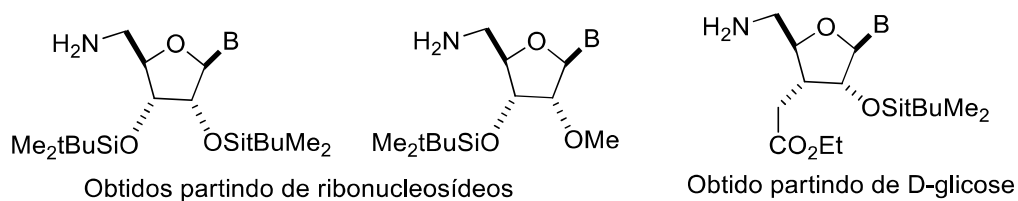
2'-O-metilnucleosídeo comporta-se como 2'-desoxinucleosídeo (sem consideração das propriedades conformacionais)

2. usar o grupo 3'-metilcarboxila e grupo 5'- amino para obter os análogos de nucleotídeos.

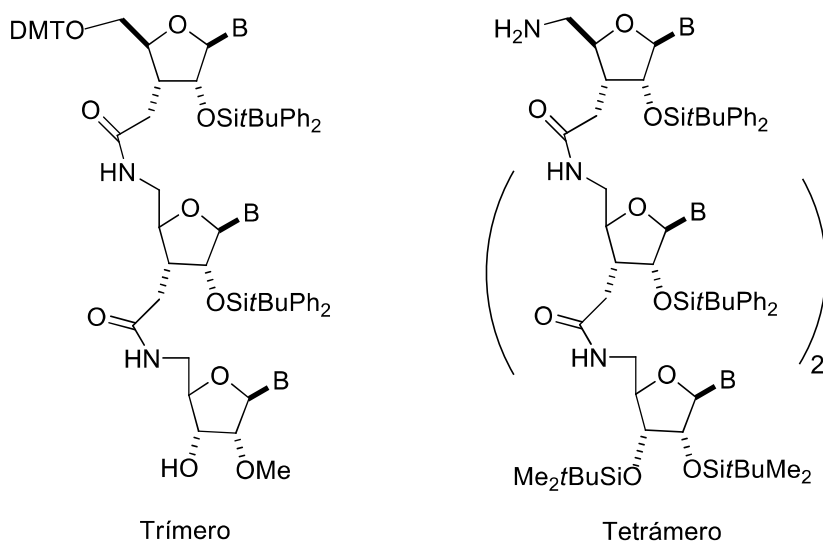
Uso do fragmento $3'\text{-CH}_2\text{CNHCH}_2\text{-5}'$ como equivalente do fragmento natural $3'\text{-O-P-OCH}_2\text{-5}'$



Para realizar este objetivo é preciso ter as unidades mostradas abaixo obtidas partindo de ribonucleosídeos e partindo de D-glicose:

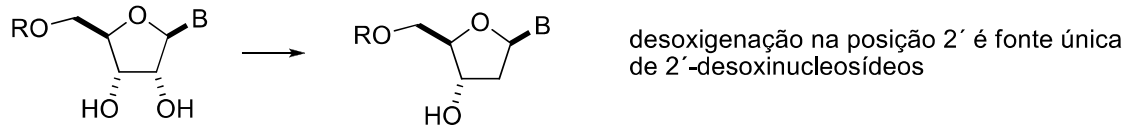


Os produtos finais preparados, os tri- e tetranucleotídeos modificados, tem as suas estruturas mostradas abaixo.



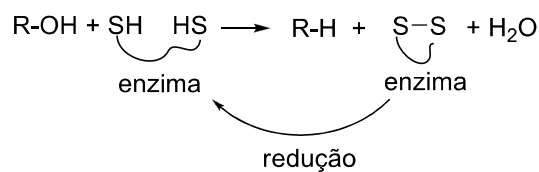
Outro projeto desenvolvido foi na área de inibidores de reductases de ribonucleotídeos, importante grupo de enzimas que transformam os ribonucleotídeos em seus equivalentes desoxigenados na posição 2'. É preciso

salientar, que este é o único processo para acessar os 2'-desoxiribonucleosídeos necessários para biosíntese de ácidos DNA. Visando fato, que as células neoplásicas multiplicam-se rapidamente e precisam acesso contínuo aos monómeros de DNA, que são os 2'-desoxiribonucleotídeos, inibição de processo de formação destes monômeros constitui novo caminho de combater câncer.

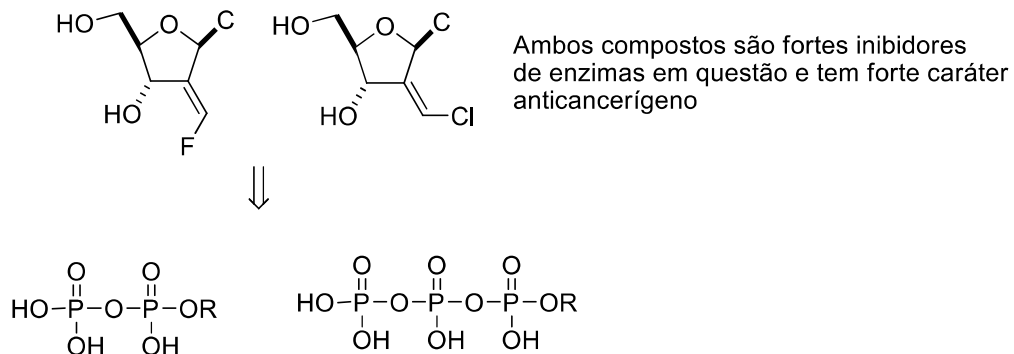


R: di ou trifosfatos

As enzimas chamadas reductases de ribonucleotídeos funcionam na forma estequiométrica:



Foram preparados e purificados os di- e trifosfatos de fortes inibidores competitivos de reductases em questão. Estes dois produtos são fortes candidatos para se tornar os remédios para combater os neoplasmas.



Os di- e trifosfatos na forma pura foram obtidos para estabelecer os valores de K_m para as reductases de di- e trifosfatos de dois compostos mostrados acima em colaboração com os bioquímicos.

10. PÓS-DOUTORADO NO REGA INSTITUT FOR MEDICAL RESEARCH, KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN, LEUVEN/ BÉLGICA: segunda estadia de um ano.

Todas despesas foram pagas pela Katholieke Universiteit Leuven.
Foram publicados três artigos.



Available online at www.sciencedirect.com



Tetrahedron Letters 49 (2008) 1331–1335

Tetrahedron
Letters

Carbohydrate-based approach to four enantiomerically pure
2-naphthylmethyl 3-hydroxy-2-methylbutanoates

Bogdan Doboszewski[†], Piet Herdewijn^{*}

Laboratory of Medicinal Chemistry, Rega Institute for Medical Research, Katholieke Universiteit Leuven, Minderbroederstraat 10, 3000 Leuven, Belgium

Received 22 November 2007; revised 13 December 2007; accepted 18 December 2007

Available online 14 January 2008

organic papers

Acta Crystallographica Section E
Structure Reports
Online

ISSN 1600-5368

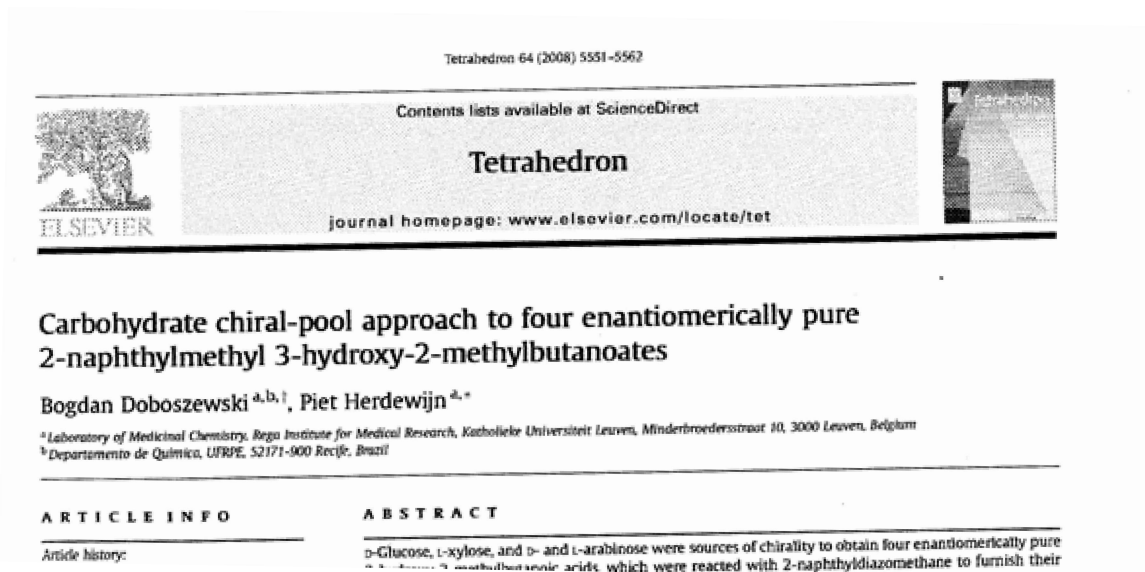
3-Deoxy-1,2-O-isopropylidene-3-C-methyl-
5-O-(*p*-tolylsulfonyl)-D-ribofuranose

Hector Novoa de Armas,^{a*}
Bogdan Doboszewski,^b Piet
Herdewijn^b and Norbert Blaton^a

^aLaboratory for Biocrystallography, Faculty of
Pharmaceutical Sciences, Katholieke
Universiteit Leuven, Campus Gasthuisberg - O
and N2, Herestraat 49, Box 622, 3000 Leuven,
Belgium, and ^bLaboratory for Medicinal

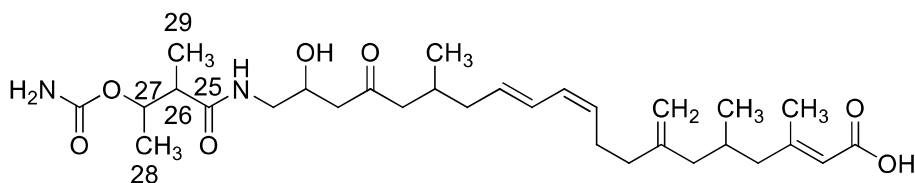
In the title compound [alternative name: (2*S*,6*R*)-trimethyl-
tetrahydrofuro[2*R*,3*R*-d][1,3]dioxol-5*S*-yl)methyl 4-methyl-
benzenesulfonate], C₁₆H₂₂O₆S, the *ribo*-pentofuranose ring
is in the *T* (twisted) conformation, with atom C3 *exo* and atom
C4 *endo*. The isopropylidene ring is in an envelope
conformation. The crystal structure is stabilized by means of
van der Waals interactions and weak C–H···O interactions.

Received 23 March 2007
Accepted 14 April 2007



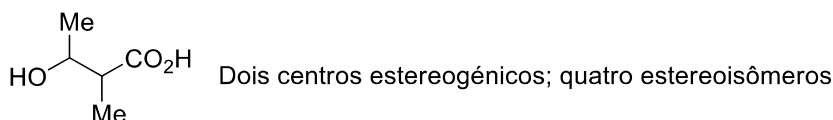
Linha de pesquisa: síntese estereosseletiva “chiral pool” baseada nos carboidratos

O antibiótico batumina (CAS # 191405-25-1), isolado pelos pesquisadores na Ucrânia e independentemente no Japão, aonde é chamada de kalimantacina A, é ativo contra os microorganismos Gram-negativos, inclusive contra as cepas resistentes de metilina. O composto tem a estrutura mostrada abaixo, e na época quando comecei o trabalho no Instituto Rega, apenas as configurações das ligações de C=C foram conhecidas pelo RMN. Vale ressaltar, que a batumina é o composto oleoso e cristalografia se torna inútil neste caso. O problema foi estabelecer as configurações de cinco centros estereogênicos.

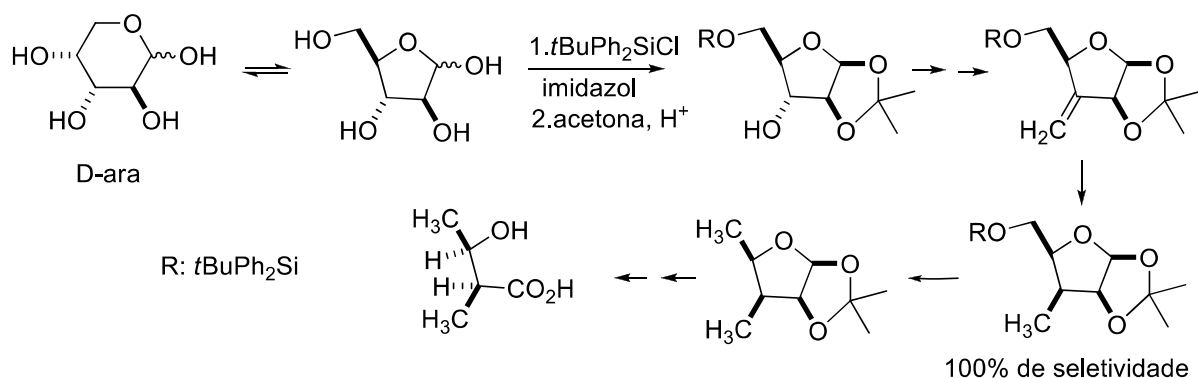


A ideia do projeto foi preparar quatro estereoisômeros de ácido 3-hidroxi-2-metilbutanóico (fragmento C25-C29) com as configurações conhecidas pela síntese estereocontrolada, e assim obter os compostos de referência para trabalho posterior para estabelecer as configurações do mesmo fragmento presente em batumina pela comparação de mobilidades cromatográficas usando HPLC nas fases quirais entre os produtos sintéticos e o produto de hidrólise ácida de batumina.

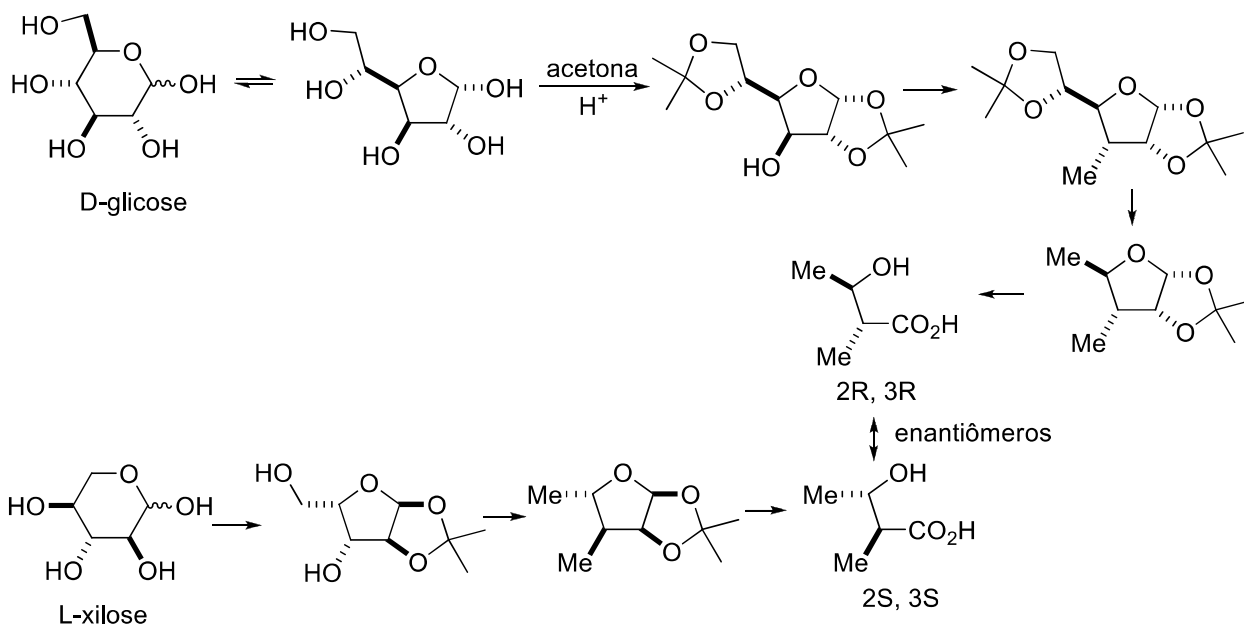
O projeto da minha autoria que realizei utiliza as propriedades estereoquímica de D- e L-arabinose, e de L-xilose e D-glicose.



Dois primeiros produtos finos foram obtidos pelo procedimento estereoespecífico usando duas pentoses acessíveis comercialmente: D-arabinose e L-arabinose.



Os dois outros estereoisômeros foram preparados como mostrado abaixo usando D-glicose e L-xilose.



Visando fato, que as configurações absolutas dos quatro açúcares usados são conhecidas, os produtos finais tem suas configurações conhecidas também, pois as reações usadas tem seu resultado estereoquímico totalmente previsível. Um dos intermediários teve sua estrutura confirmada pelos raios X.

11. PÓS-DOUTORADO NO REGA INSTITUT FOR MEDICAL RESEARCH, KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN, LEUVEN/ BÉLGICA: terceira estadia de um ano.

Todas despesas foram pagas pela Katholieke Universiteit Leuven.
Foram publicados três artigos.

Tetrahedron Letters 52 (2011) 3853–3855



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tetlet

Simple approach to 1-*O*-protected (*R*)- and (*S*)-glycerols from L- and D-arabinose for glycerol nucleic acids (GNA) monomers research

Bogdan Doboszewski^a, Piet Herdewijn^{a*}^a Rega Institute for Medical Research, Laboratory of Medicinal Chemistry, Katholieke Universiteit Leuven, Minderbroederstraat 10, B-3000 Leuven, Belgium

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 April 2011

Revised 12 May 2011

Accepted 16 May 2011

ABSTRACT

5-*O*-Protected (-Tr, -Sitet-BuPhy) D- and L-arabinofuranoses easily available in multigram quantities were converted to (*S*)- and (*R*)-1-*O*-protected glycerols, respectively, via oxidation (NaO₄) and reduction (NaBH₄). Sources of chirality in the targets are the C4 atoms in the substrates. This stereospecific proce-

Tetrahedron Letters 53 (2012) 2253–2256



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Tetrahedron Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tetlet

1,2;3,4-Di-*O*-isopropylidene-L-galactose synthesis from its D-enantiomer

Bogdan Doboszewski^a, Piet Herdewijn^{a*}^a Rega Institute for Medical Research, Laboratory of Medicinal Chemistry, Katholieke Universiteit Leuven, Minderbroederstraat 10, B-3000 Leuven, Belgium

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 November 2011

Revised 14 February 2012

Accepted 20 February 2012

Available online 28 February 2012

ABSTRACT

Easy procedure was devised to obtain di-*O*-isopropylidene-L-galactose from di-*O*-isopropylidene-D-galactose.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

FULL PAPER



DOI: 10.1002/ejoc.201300523

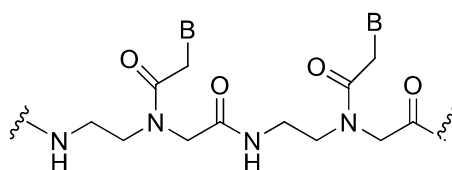
Synthesis of Phosphonoglycine Backbone Units for the Development of Phosphono Peptide Nucleic Acids

Bogdan Doboszewski,^[a,b] Elisabetta Groaz,^[b] and Piet Herdewijn^{a,[b]}

Keywords: Medicinal chemistry / Asymmetric synthesis / Nucleotides / Peptide nucleic acids / Phosphonates

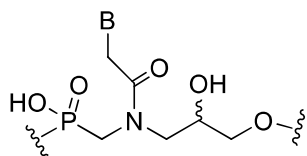
Linha de pesquisa: PNA, “peptide nucleic acids” e síntese estereoseletiva “chiral pool” baseada nos carboidratos

Uma das possibilidades de variar as estruturas de análogos de ácidos DNA ou RNA para obter os fragmentos com aumentada estabilidade frente a degradação enzimática são os PNA, “peptide nucleic acids”, onde o fosfato invariavelmente presente em DNA/RNA é completamente eliminado. Os fragmentos deste tipo são muito estáveis e fortemente interagem com seus alvos complementares. Isto faz com que eles sejam bons materiais para pesquisa anti-sentido já mencionada anteriormente.

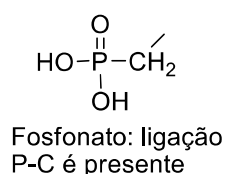
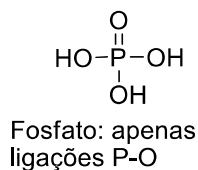


Peptide nucleic acid (PNA)

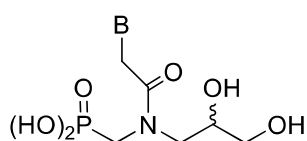
Uma variação de PNA são os ácidos fosfonucleicos com a estrutura geral mostrada abaixo.



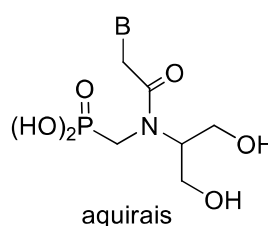
Ácidos fosfonucleicos



Dos possíveis variantes de ácidos fosfonucleicos, três foram o objetivo do meu trabalho sintático:

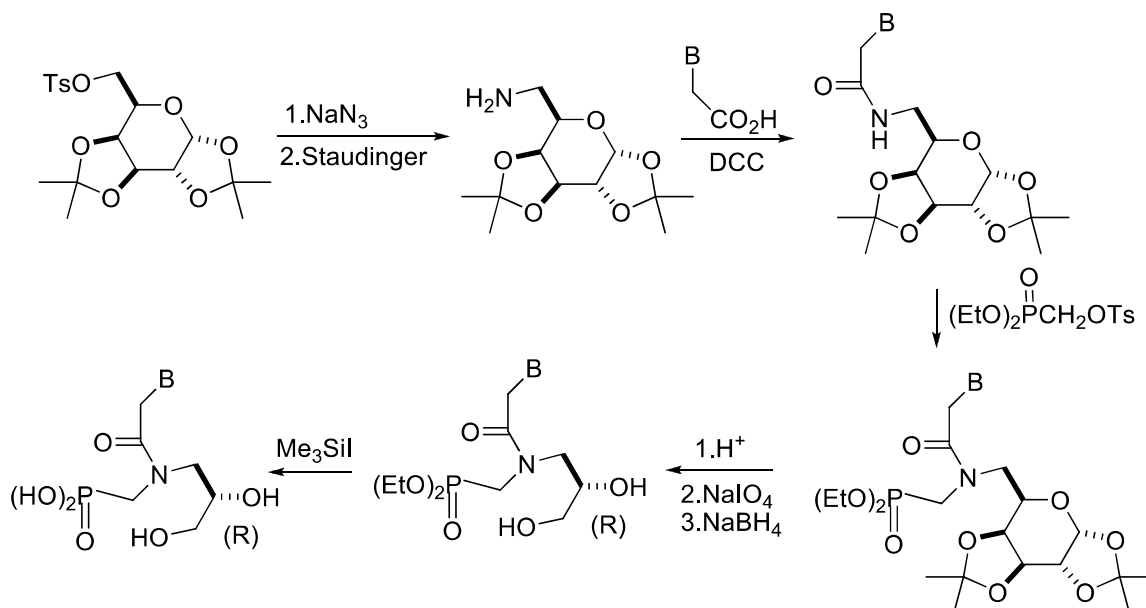


duas configurações predeterminadas;
procedimentos 100% estereoseletivos

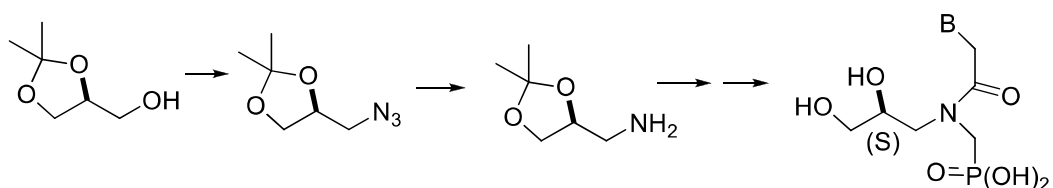


A estrutura à esquerda mostra dois possíveis enantiômeros. O primeiro objetivo foi estabelecer o procedimento estereocontrolado de obter cada um dos enantiômeros na forma estereocontrolada usando D-galactose como a fonte da quiralidade. Nesta abordagem o átomo estereogênico presente no alvo é o átomo C5 presente no açúcar de partida.

Abordagem "chiral pool": uso de D-galactose

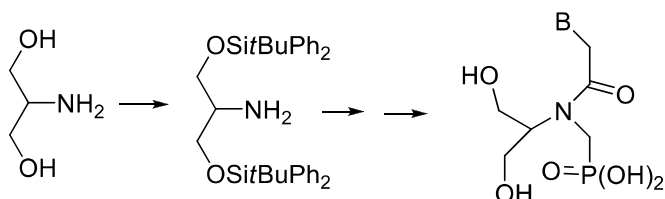


O produto enantiomérico foi preparado usando (S)-isopropilidenglicerol comercialmente acessível, conforme mostrado abaixo.



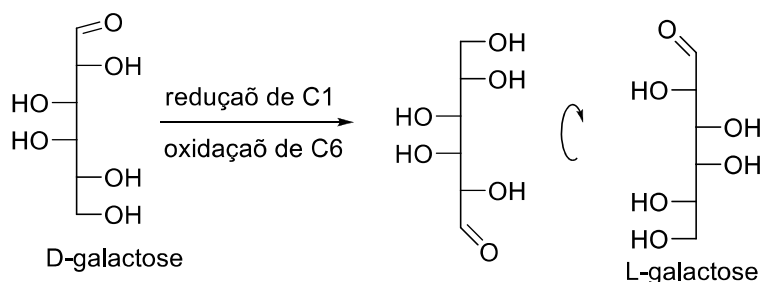
Em ambos casos foi utilizado um átomo estereogênico presente em substrato quiral com sua configuração conhecida. Foi realizado então o procedimento "chiral pool". Por restrições de tempo, usei apenas timina como a base heterocíclica.

O terceiro produto preparado foi aquiral usando 2-amino-1,3-propanodiol.

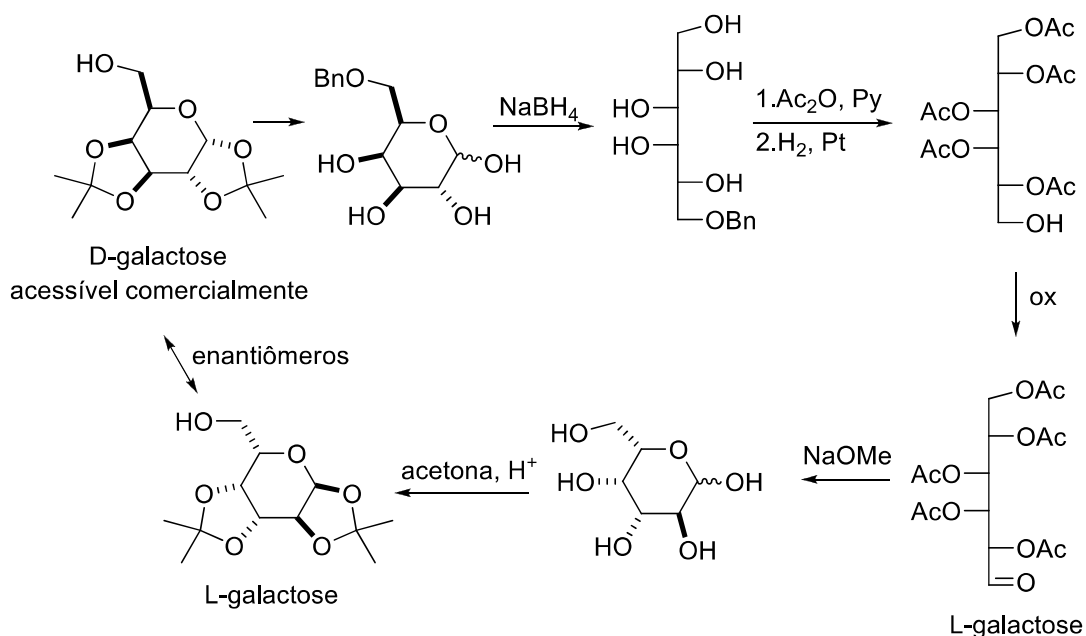


O segundo projeto concluído foi a transformação de D-galactose acessível comercialmente partindo de lactose, ambos baratos, em raro açúcar L-galactose, com preço elevadíssimo. O procedimento usa as características estereoquímicas de D-galactose como mostrado abaixo, e nunca foi realizado antes. Esta transformação abre o caminho para obter L-galactose pelo procedimento simples.

Uso de simetria: síntese de L-galactose partindo de D-galactose

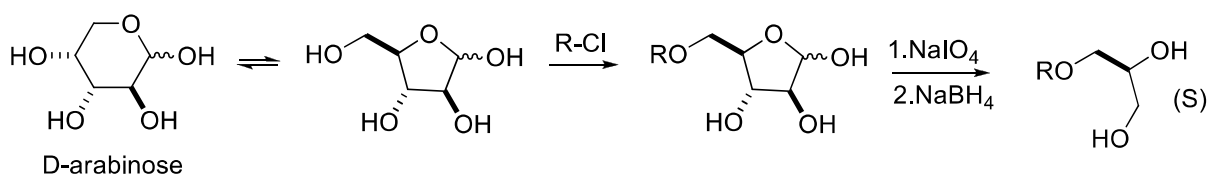


O composto de partida, 1,2;3,4-di-O-isopropilideno-D-galactopiranosose, acessível comercialmente e também possível de obter facilmente em escala elevada foi já usada anteriormente.



As reações usadas são de rotina e mesmo assim, estes resultados foram publicados em Tetrahedron Letters.

O último projeto concluído trata sobre a síntese estereoespecífica para obter os glicerais quirais 1-O-substituídos, que podem ser usado durante pesquisa para obter outros compostos quirais na forma estereocontrolada, inclusive os monômeros para obter os ácidos fosfonucleicos. A essência do procedimento é usar o átomo C4 de D- e L-arabinose, ambas acessíveis comercialmente conforme mostrado abaixo.



R-Cl: TrCl, *t*BuPh₂SiCl; ambos seletivos para os grupos primários

Aplicação de L-arabinose fornece os compostos enantioméricos usando as mesmas condições. Este procedimento muito simples e eficiente foi realizado pela primeira vez e também os resultados foram aceitos pelo Tetrahedron Letters.

12. PROFESSOR VISITANTE NA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO E INGRESSO NA CARREIRA DO MAGISTERIO SUPERIOR NA UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO, RECIFE, PE/BRASIL

Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 27:931–948, 2008
Copyright © Taylor & Francis Group, LLC
ISSN: 1525-7770 print / 1532-2335 online
DOI: 10.1080/15257770802257846



PROTECTING GROUPS TRANSFER: UNUSUAL METHOD OF REMOVAL OF TR AND TBDMS GROUPS BY TRANSEETHERIFICATION

Nadia L. D. Cabral,¹ Luciano J. Hoeltgebaum Thiessen,¹ and Bogdan Doboszewski^{1,2}

¹Department of Pharmacy, UFPE, Recife, Brazil

²Department of Chemistry, UFRPE, Recife, Brazil

electronic reprint

Acta Crystallographica Section E
Structure Reports
Online
ISSN 1600-5368
Editors: W.T.A. Harrison, J. Simpson and M. Weil

3'-O-Acetyl-2'-deoxyuridine

Bogdan Doboszewski, Alexander Y. Nazarenko and Victor N. Nemykin

Acta Cryst. (2011). E67, o3–o4

NUCLEOSIDES & NUCLEOTIDES, 16(7-9), 1049-1052 (1997)

SYNTHESIS OF HOMO-C-D4T AND HOMO-C-THYMIDINE

Bogdan Doboszewski

Department of Antibiotics, Federal University of Pernambuco, 50739 Recife, PE, Brazil
Present address: Department of Chemistry and Biochemistry, Brigham Young University,
Provo, UT, 84602-5700 USA

Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 28:875-901, 2009
Copyright © Taylor & Francis Group, LLC
ISSN: 1525-7770 print / 1532-2335 online
DOI: 10.1080/15257770903306518



D-ARBINOSE-BASED SYNTHESIS OF HOMO-C-d4T AND HOMO-C-THYMIDINE

Bogdan Doboszewski

Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, Pernambuco and Departamento de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

electronic reprint

Acta Crystallographica Section E
Structure Reports
Online
ISSN 1600-5368

1'-Deoxy-1'-hydroxymethyl-1,2'-O-isopropylidene- β -D-arabinofuranose
Bogdan Doboszewski and Alexander Y. Nazarenko

Acta Crystallographica Section E
 Structure Reports
 Online
 ISSN 1600-5368
 Editors: W.T.A. Harrison, J. Simpson and M. Weil

2,6-Anhydro-1,3-di-*O*-benzyl-D-mannitol

Edmilson Clarindo de Siqueira, Bogdan Doboszewski, James McGarrah
 and Alexander Y. Nazarenko

Acta Cryst. (2011). E67, o1653–o1654

J. CARBOHYDRATE CHEMISTRY, 21(1&2), 79–88 (2002)

EASY SYNTHESIS OF 1-ALLYL-1-DEOXY- β - AND α -D-LYXOFURANOSES

Bogdan Doboszewski

Departamento de Química Fundamental and Departamento de Farmácia,
 Universidade Federal de Pernambuco, 50000 Recife, PE, Brazil
 Fax: 55-81-3271-8510; E-mail: bdoboszewski@bol.com.br

Z. Kristallogr. NCS 226 (2011) 61–62 / DOI 10.1524/ners.2011.0030

61

© by Oldenbourg Wissenschaftsverlag, München

Crystal structure of 1-deoxy-1-(3-hydroxypropyl)-*O*-triphenylmethyl- β - D-lyxofuranose, C₂₇H₃₀O₅

Bogdan Doboszewski^I, Flávia de Toni Uchôa^{II}, Alexander Y. Nazarenko^{III} and Victor N. Nemykin^{IV}

^I Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Química, 52171-900 Recife, PE, Brasil

^{II} Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Farmácia, 50740-521 Recife, PE, Brasil

^{III} State University of New York, College at Buffalo, Chemistry Department, 1300 Elmwood Ave, Buffalo, NY 14222-1095, USA

^{IV} University of Minnesota Duluth, Department of Chemistry and Biochemistry, Duluth, Minnesota 55812-2496, USA

Synthetic Communications[®], 40: 744–748, 2010
 Copyright © Taylor & Francis Group, LLC
 ISSN: 0039-7911 print/1532-2432 online
 DOI: 10.1080/00397910903013739



EASY ACCESS TO 2,5-ANHYDRO-1,3-O-ISOPROPYLIDENE-D-GLUCITOL

Bogdan Doboszewski and Edmilson Clarindo de Siqueira
*Department of Chemistry, Federal Rural University of Pernambuco,
 Recife, Brazil*

Acid-catalyzed cyclization of D-mannitol followed by isopropylideneation furnished 2,5-anhydro-1,3-O-isopropylidene-D-glucitol, conveniently isolated by dry column vacuum chromatography.

Keywords: 2,5-Anhydroglucitol; C-glycoside; D-mannitol; dehydration

electronic reprint

Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

Editors: W.T.A. Harrison, J. Simpson and M. Weil

6-[Bis(ethoxycarbonylmethyl)-6-deoxy-1,2;3,4-di-O-isopropylidene-D-galactopyranose

Bogdan Doboszewski, Paulo R. da Silva, Alexander Y. Nazarenko and Victor N. Nemykin

Acta Cryst. (2010). E66, o3217–o3218

Carbohydrate Research, 349 (2013), 113–118

Contents lists available at ScienceDirect

Carbohydrate Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/carres



Note

Deoxygenation at the C3 position of D- and L-arabinofuranose: stereospecific access to enantiomeric cordycepose derivatives

Fábio da Paixão Soares^a, Maria Joselice e Silva^b, Bogdan Doboszewski^{a,*}

^aDepartamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco, 52171-900 Recife, PE, Brazil

^bDepartamento de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 59010-180 Natal, RN, Brazil



ARTICLE INFO

ABSTRACT

Acta Crystallographica Section E
Structure Reports
Online

ISSN 1600-5368

Editors: W.T.A. Harrison, H. Stoeckli-Evans,
E. R. T. Tiekink and M. Weil

3-Deoxy-1,2-di-*O*-isopropylidene-5-*O*-tosyl-D-*threo*- pentofuranose

Bogdan Doboszewski, Maria J. e Silva, Alexander Y. Nazarenko and Victor
N. Nemykin

Acta Cryst. (2012). E68, o1109–o1110

Heterocyclic Communications
2010 16(2-3)

Synthesis of New [(2*S*)-*N*-(*p*-Tolylsulfonyl)-2- Pyrrolidinyl]Propyl 2,3,4-Tri-*O*-Acetyl- and 2,3,4-Tri-*O*- Benzyl- β -L-Fucopyranosides

Maria Joselice e Silva¹, Rajendra M. Srivastava^{1*}, Bogdan Doboszewski²,
Louis Cottier³ and Denis Sinou³

¹Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE),
Cidade Universitária, Recife-PE, 50.740-540, Brazil

²Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE),
Dois Irmãos, Recife-PE, Brazil

³Laboratoire de Synthèse Asymétrique, associé au CNRS UMR 5181, ESCPE Lyon,
Université Claude Bernard Lyon 1, boulevard du 11 novembre 1918, 69622, Villeurbanne Cedex, France

Synthesis of Cyclohexyl 6-*O*-Trityl- α -D-Threo-Hexopyranosid-4-ulo-(2,3:3',4')-2-Pyrazoline

Rajendra M. Srivastava^a, Ana Maria A. de Souza^b, Ladjane P. da Silva^a, João R. de Freitas Filho^a,
 Fernando Hallwass^a and Bogdan Doboszewski^a

^aDepartamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Luis Freire, s/n,
 50740-540, Recife - PE, Brazil

^bDepartamento de Engenharia Química, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Artur de Sá, s/n,
 50740-521, Recife - PE, Brazil



Archive for
 Organic Chemistry

The Free Internet Journal
 for Organic Chemistry

Paper

Arkivoc 2017, part iv, 249-264

Larger laboratory scale synthesis of 5-methyluridine and formal synthesis of its L-enantiomer

Luciano J. Hoeltgebaum Thiesen,^a Nadia Cabral,^a Maria Joselice e Silva,^b Gilson Bezerra,^c
 and Bogdan Doboszewski^d

^aDepartamento de Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, 50740-521, Brasil

^bDepartamento de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, 59010-090, Brasil

^cInstituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Pernambuco, Barreiros, PE, 55560-000, Brasil

^dDepartamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, PE, 52171-900, Brasil

E-mail: bdoboszewski@hotmail.com



03/10/2017 870170074993
20:50
3158861707940835

Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2017 021273 4

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 24416174000106

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: AVENIDA DOM MANOEL DE MEDEIROS, S/N

Cidade: Recife

Estado: PE

CEP: 52171-900

País: Brasil

Telefone: (81) 332 06104

Fax: (81) 332 06001

Email: coordenacao.nit@ufrpe.br;secretaria.inovatec@ufrpe



electronic reprint



CRYSTALLOGRAPHIC
COMMUNICATIONS

ISSN: 2056-9890
journals.iucr.org/e

Crystal structure of (*S*)-1-*O*-*tert*-butyldiphenylsilylglycerol: eight chiral molecules in a triclinic cell

Bogdan Doboszewski, Alexander Y. Nazarenko, Victor N. Nemykin and Maria Joselice e Silva

Acta Cryst. (2018). E74, 1373–1379

electronic reprint

Acta Crystallographica Section E
Structure Reports
Online
ISSN 1600-5368
Editors: W.T.A. Harrison, J. Simpson and M. Well

Dimethyl hydrazine-1,2-dicarboxylate–triphenylphosphine oxide (1/1)

Bogdan Doboszewski, James McGarrah, Alexander Y. Nazarenko and
Fabio da Paixao Soares

Acta Cryst. (2011). E67, o1565



NIŞANTAŞI
UNİVERSİTESİ

23.06.2019

Dear Dr. Fabio Rocha Formiga,

I am pleased to inform you that your manuscript titled as "Molecular modification of levan and biotechnological applications of its derivatives" (Authors: Edmilson Clarindo de Siqueira, Bogdan Doboszewski, Juliana de Souza Rebouças, Irapuan Oliveira Pinheiro, Ebru Toksoy Öner and Fabio Rocha Formiga) has been accepted to publish as a chapter in the book titled as "Microbial Exopolysaccharides: Current Research and Developments" that will be published in 2019 by Caister Academic Press. Being the editor of the progressive book, I would like to thank you and your co-authors for your participation and I believe your chapter make a significant contribution to this project.

With Best Regards,

Özlem ATEŞ DURU, PhD
Assist. Prof.
Nisantasi University

10. Molecular Modification of Levan and Biotechnological Applications of its Derivatives

Edmilson Clarindo de Siqueira, Bogdan Doboszewski, Juliana de Souza Rebouças, Irapuan Oliveira Pinheiro, Ebru Toksoy Öner and Fabio Rocha Formiga

Pages: 247-294.

DOI: <https://doi.org/10.21775/9781912530267.10>

Levan is a fructose-based homopolymer, a fructan, with emerging potential in different fields, including biotechnology, food and health. It is obtained from sucrose by a wide range of microorganisms. Levan has become a versatile biopolymer due to its physicochemical and biological properties stemming from its molecular weight, functional groups and degree of substitution. Levan can undergo changes in its molecular structure to broaden its functional properties and consequently its applications. Molecular modification methods mainly involve chemical, physical and biological changes. Chemical modification is the most widely used method to enhance the bioactivity of levan, which occurs through the addition or substitution of functional groups. Physical and biological modifications alter only the molecular weight into varied sizes. This review offers a description of the main molecular modification methods of levan and the contributions to its physicochemical and biological properties.



electronic reprint



IUCrData

ISSN: 2414-3146

iucrdata.iucr.org/x

1,2-*O*-Isopropylidene- β -D-lyxo-furanose

Bogdan Doboszewski and Alexander Y. Nazarenko

IUCrData (2020), 5, x201630

**1,3-Bis(2-oxopropyl)thymine**

Bogdan Doboszewski, Alexander Y. Nazarenko and Fábio da Paixão Soares

IUCrData (2020), 5, x200257

AJCE, 2021, 11(2)

ISSN 2227-5835

THE OXIDATION STATES IN ORGANIC COMPOUNDSMaria Joselice e Silva^a, Karolayne Kelyn de Moura Lira^b and Bogdan Doboszewski^{b*}^aDepartamento de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 59010-180, Natal, RN, Brasil^bDepartamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco, 52171-900 Recife, PE, Brasil*Corresponding Author Email: BOGDAN.DOBOSZEWSKI@UFRPE.BR**ABSTRACT**

Presented is a method of assessment of the oxidation states of atoms in organic compounds. The method is a simple extension of the Pauling's electronegativity concept and is applied in various types of reactions including the biochemical processes of vital importance like neutralization of free radicals, β -oxidation or functioning of the nucleotide reductases. [*African Journal of Chemical Education—AJCE 11(2), July 2021*]

CBQ - 54º Congresso Brasileiro de Química Rio de Janeiro, 14-18 de outubro de 2013

Síntese de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-O-trifluormetanosulfonyl-β-D-manopiranosose como substrato para obter radiofármaco 2^{18}FDG

Ignes Regina dos Santos¹, Maria Joselice e Silva² e Bogdan Doboszewski¹

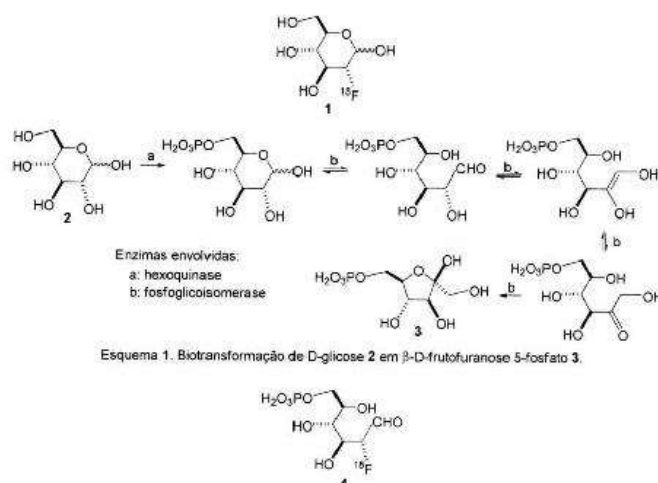
¹Departamento de Química e Departamento de Ciências Moleculares, Universidade Federal Rural de Pernambuco, 52171-900 Recife, PE

²Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 59010-180 Natal, RN

Palavras-chave: 2^{18}FDG ; PET; síntese

Introdução

2-desoxi-2-fluor-glicose (2^{18}FDG) **1** marcada com isótopo radioativo ^{18}F é um radiofármaco usado para detectar e localizar os neoplasmas em três dimensões via Tomografia por Emissão de Pósitrons ou PET (WELCH, 2003). A base teórica disso são os passos iniciais de catabolismo de glicose (Esquema 1), (DEVLIN, 2007).



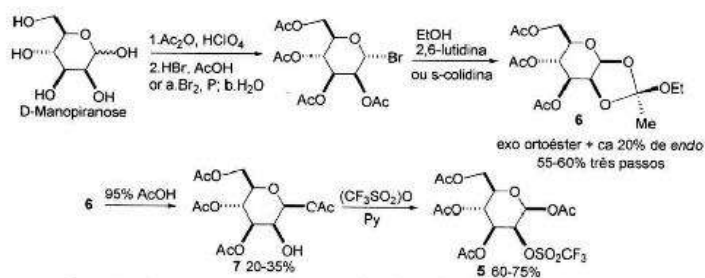
Ambas, hexoquinase e fosfoglicoisomerase, não diferenciam entre seu substrato natural, D-glicose **2**, e o análogo estrutural, 2-desoxi-2-fluor-glicose **1**. Portanto, o composto **4** é formado no sítio ativo da enzima, mas a migração do grupo de carbonila não pode ocorrer para formar 6-O-fosfato de frutofuranose. O resultado é acumulação de complexo entre **4** e a fosfoglicoisomerase. Visando elevada intensidade de glicólise em células neoplásicas, localização tridimensional do mencionado complexo e consequentemente, de tecidos neoplásicos, pode ser detectada usando PET para facilitar intervenção cirúrgica.

Materiais e métodos

D-manose, anidrido acético, bromo, fósforo vermelho, HBr em ácido acético, solventes.

Resultados e discussão

O substrato para obter **1** é 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-O-trifluormetanosulfonyl-β-D-manopiranosose **5** que reage como eletrófilo com doador de flúor nucleofílico via reação S_N2, por exemplo, Bu₄N¹⁸F, e desproteção final. Nós obtivemos **5** usando os reagentes comuns conforme mostrado em Esquema 2.



Acetilação de D-manose e bromação do pentaacetato transitório sem seu isolamento permitiu obtenção de brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-manopiranosose, que foi isolado mas não caracterizado, e transformado em ortoéster **6** obtido como mistura dos dois estereoisômeros *exo* e *endo*. **6** sofre rearranjo no meio ácido formando 1,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-manopiranosose **7**. Os produtos secundários formados durante este rearranjo são 1,2,4,6- e 2,3,4,6- tetra-O-acetatos de D-manopiranosose. Este rearranjo é uma reação geral e obtivemos também os semelhantes derivados de D-glicose e de D-galactose usando as mesmas condições. O composto **7** foi finalmente transformado em seu 2-O-trifluormetilsulfonato **5**, que efetivamente serve como substrato para obter **1**.

Objetivo desta apresentação é chamar a atenção das autoridades competentes ao fato, que o intermediário **5** para obter o radiofármaco 2¹⁸FDG **1** pode ser produzido nas instalações da UFRPE, em vez de ser importado.

5: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 5.87 s, H1; 5.30 t, J₄₃=J₄₅=10.0 Hz, H4; 5.23 dd, J₃₂=2.8 Hz, J₃₄=10.0 Hz, H3; 5.16 d, J₂₃=2.5 Hz, H2; 4.26 dd, J₆₅=5.2 Hz, J₆₆=12.5 Hz, H6; 4.17 dd, J_{6'5}=2.5 Hz, J_{6'6}=12.5 Hz, H6'; 3.86 ddd, J₅₆=2.5 Hz, J₅₆=5.2 Hz, J₅₄=9.4 Hz, H5; 2.13, 2.08, 2.07, 2.04 quatro s, OAc.

Conclusão

Mostramos a possibilidade de preparar 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-O-trifluormetanosulfonyl-β-D-manopiranosose, composto de partida para obter 2-desoxi-2-[18-fluor]-D-glicose.

Referências bibliográficas

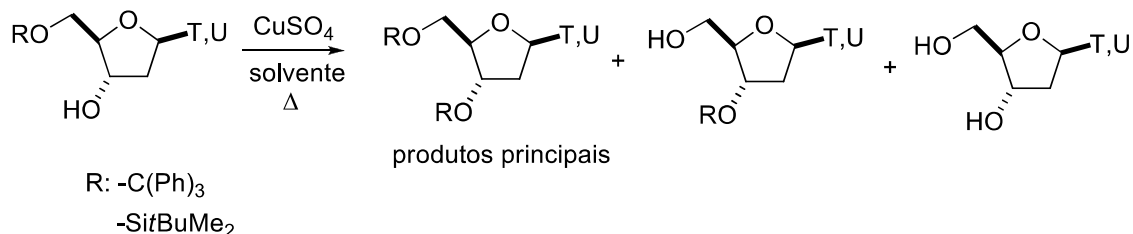
- DEVLIN, T.M. "Manual de Bioquímica com Correlações Clínicas". Editora Blücher, São Paulo, SP, 2007.
- WELCH, M.J. ed. "Handbook of Radiopharmaceuticals". John Wiley&Sons Ltd., Chichester, UK, 2003 e referências alí citadas.

Linhas de pesquisa: química de carboidratos e nucleosídeos, síntese orgânica

Cheguei para o Brasil como bolsista de CNPQ. Em seguida, passei a atuar como professor visitante na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), e finalmente fui contratado como professor efetivo na Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE). Durante esta estadia sai algumas vezes para conduzir as pesquisas no exterior (EUA e Bélgica). Os trabalhos sintéticos desenvolvidos em Recife até o presente são principalmente na área de nucleosídeos e seus análogos, e também na área de síntese estereosseletiva. Seguem abaixo os trabalhos mais significativos.

Transferência dos grupos protetores: nova reação em química orgânica

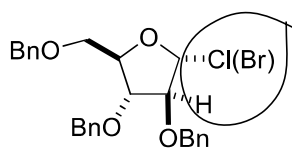
Foi por acaso identificado o novo tipo de reação que chamamos de “transferência de grupos protetores”. Trata-se sobre transesterificação no meio neutro promovido pelo sulfato de cobre.



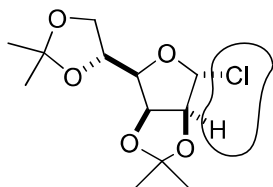
Intermolecular transesterificação que chamamos de transferência de grupos protetores;
 novo tipo de reação na química orgânica com potencial de aplicação como método de desproteção

Glicosídeos com arranjo 1,2-cis de D-arabinose e D-manofuranose e suas aplicações para obter os novos tipos de análogos de nucleosídeos

Outro projeto trata sobre obtenção de glicosídeos com arranjo 1,2-cis de D-arabinose e D-manofuranose.



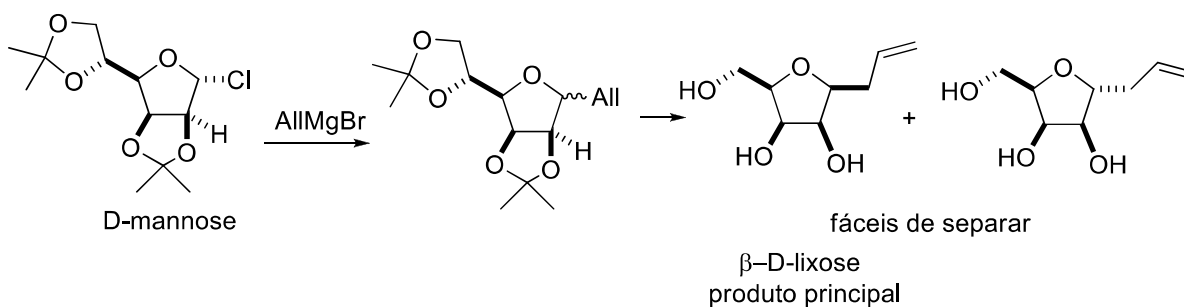
D-arabinose



D-mannose

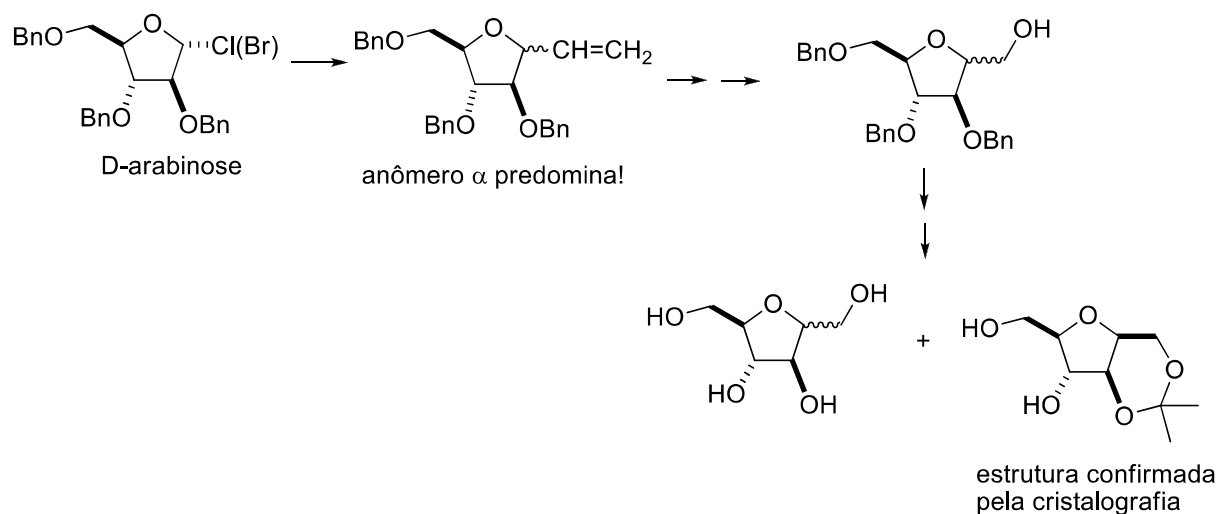
arranjo cis \Rightarrow eliminação E2 não deve acontecer durante as reações com compostos básicos como os reagentes de Grignard

Visando a orientação dos grupos abandonadores na posição anomérica e os átomos de hidrogênio na posição C2, podemos esperar apenas substituição usando os reagentes básicos como os compostos de Grignard, e ausência de eliminação. De fato, isto acontece e foi preparada uma série de C-glicosídeos com as configurações predominantemente β .

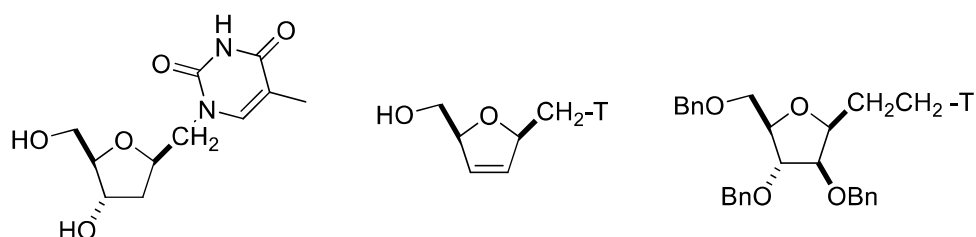


Outros nucleófilos reagem na mesma forma: MeMgBr, EtMgBr, PrMgBr, Me₃SiCH₂MgBr, PhMgBr, porém as misturas anoméricas são inseparáveis

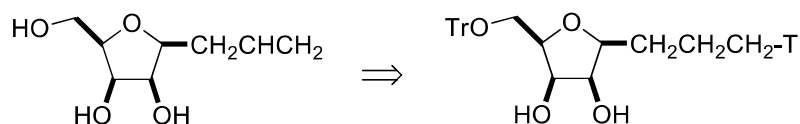
A D-arabinofuranose reage na forma semelhante com os mesmos nucleófilos. Usando VinMgBr foi formada mistura que foi possível de separar e obter o puro anômero β apenas depois de transformação mostrada abaixo.



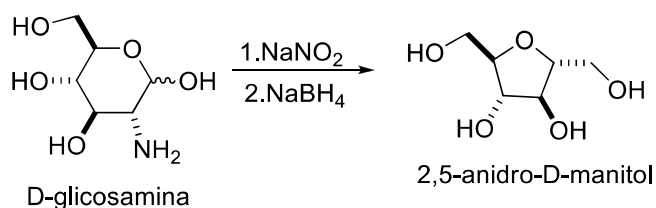
Os dois derivados de arabinose foram transformados em novos tipos de análogos de nucleosídeos. Um deles aguarda desproteção.

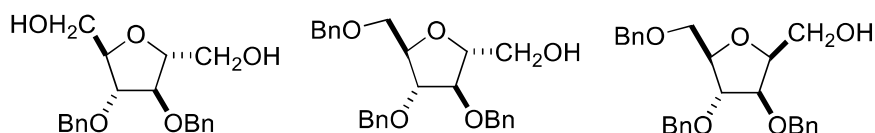
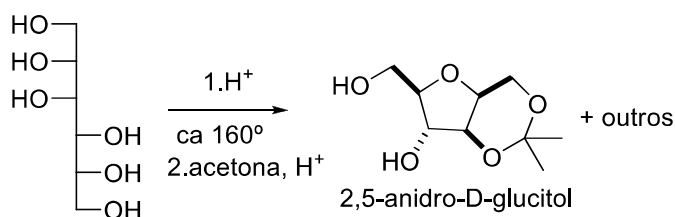


O derivado de lixose foi transformado em composto abaixo mostrado, que também aguarda desproteção. Os quatro compostos são os novos tipos de análogos de nucleosídeos.



Já temos a nossa disposição outros compostos para continuar o trabalho com C-análogos de nucleosídeos. Estes são mostrados abaixo e foram preparados na forma estereocontrolada usando as propriedades estereoquímicas de D-glicosamina e de manitol.

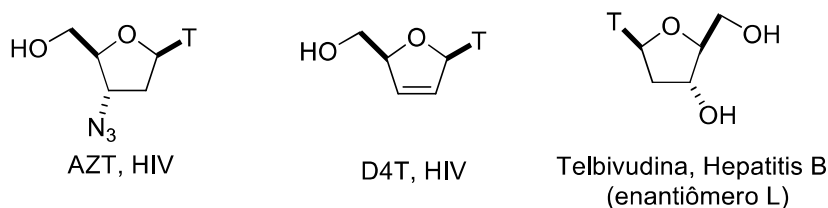




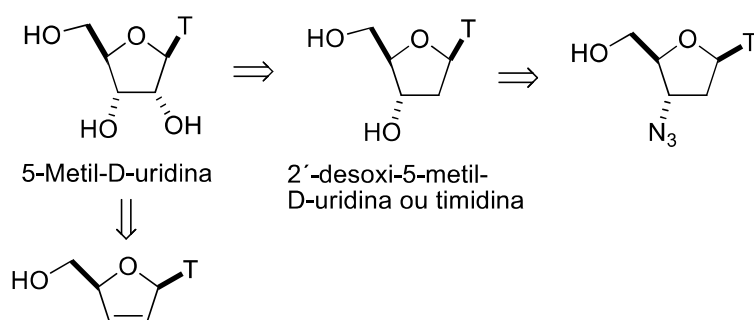
Aplicação destes produtos para obter os análogos de nucleosídeos está em andamento.

Síntese em escala elevada (mais que 60g) de 5-metiluridina, importante intermediário para obter o AZT, azidotimidina (Zidovudina) e d4T (2',3'-didesoxidideidrotimidina, Estavudina) dois primeiros compostos aprovados para combater AIDS.

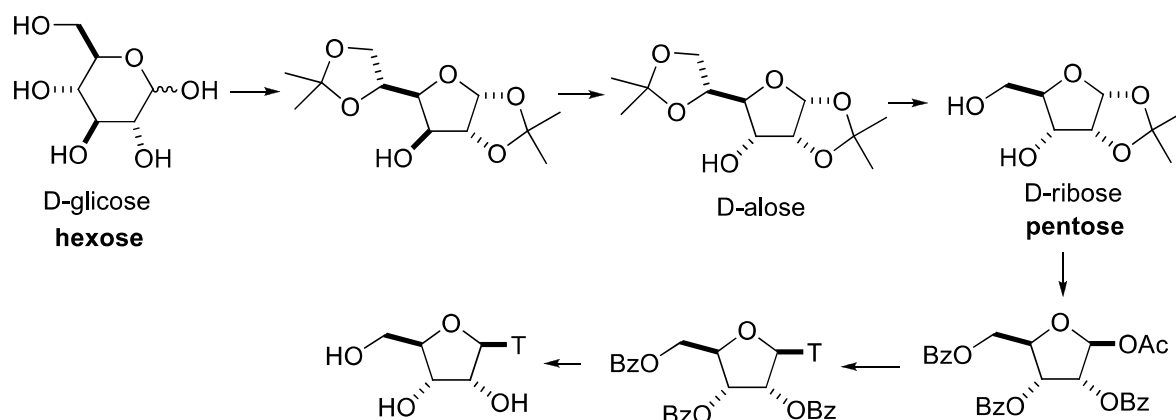
Três compostos aprovados para tratamento de doenças virais são derivados de 5-metiluridina: AZT, D4T e 2'-desoxi-L-timidina (Telbivudina)



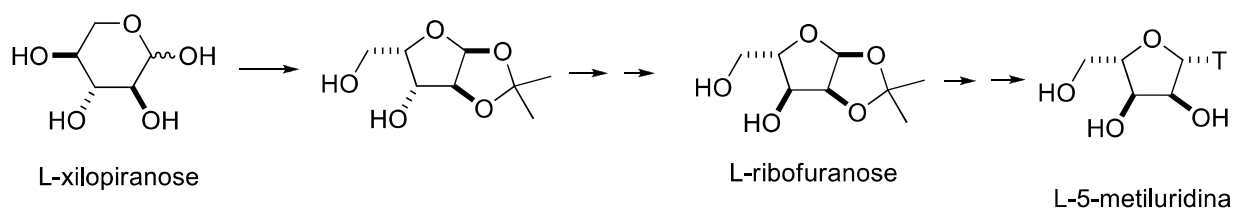
Incluído também no desenho acima é o composto Telbivudina, que é o enantiômero L de timidina, usado no tratamento de hepatite B. Relação entre 5-metiluridina e AZT e D4T é mostrada abaixo.



Precebi-se, que 5-metiluridina é a matéria de partida para obter ambos remédios. Vale ressaltar, que a Telbivudina é o enantiômero L de timidina, que por sua parte pode ser sintetizada usando L 5-metiluridina. A síntese de 5-metiluridina e seu enantiômero L é importante. Foi desenvolvida em Laboratório de Carboidratos e Nucleosídeos a síntese em escala elevada de 5-metiluridina e a síntese formal do seu enantiômero partindo de D-glicose e de L-xilose, respectivamente. A abordagem com D-glicose é mostrada abaixo.



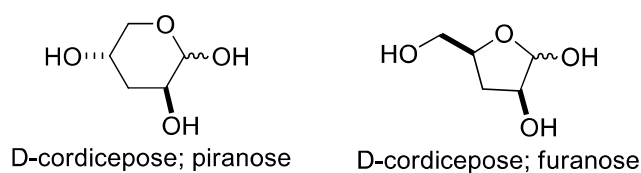
A síntese formal de L-5-metiluridina é baseada nas propriedades estereoquímicas de L-xilose, aonde pode-se transformar este substrato em 1,2-isopropilideno-L-ribofuranose que é enantiômero de D-ribose mostrado acima.



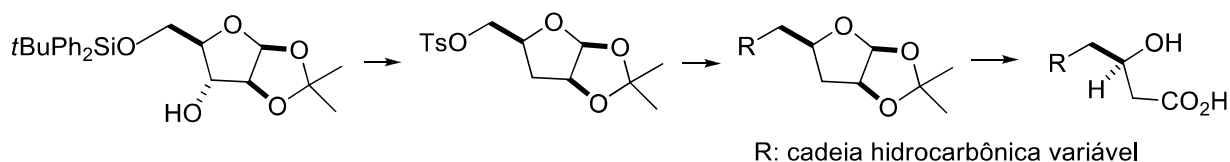
Transformação de L-xilose em L-ribose

Síntese de 3-desoxi-D-treopentofuranose: abordagem sistemática.

No início do presente memorial foi mostrada a estrutura de Lipideo A, aonde uma das partes constituintes são os ácidos β -hidroxicarboxílicos. Estes produtos podem ser obtidos na forma estereoespecífica partindo de D- e L-arabinofuranose via os derivados 3-desoxigenados, conforme mostrado abaixo.



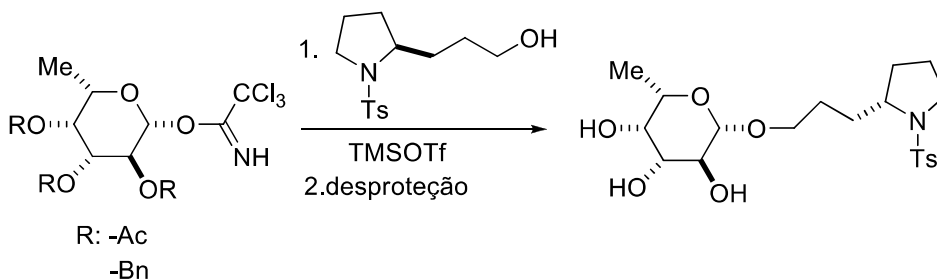
Rota sintética potencial para obter os ácidos β -hidroxicarboxílicos partindo de D-arabinofuranose



Visando as atividades biológicas dos ácidos β -hidroxicarboxílicos e seus derivados, como imunoestimulação, foi interessante de desenvolver a rota estereoespecífica para preparar os intermediários para obtenção dos dois enantiômeros destes ácidos. Neste sentido foi coduzido o estudo sistemático de desoxigenação na posição 3 de 5-O-*t*-butildifenilsilil-1,2-O-isopropilideno-D-arabinofuranose e seu enantiômero, para obter 1,2-O-isopropilideno-5-O-tosil- D-treopentofuranose e seu enantiômero como os substratos avançados para síntese de ácidos mencionados. A abordagem é de “chiral pool” e usa dois substratos enantioméricos acessível comercialmente (D- e L-arabinose). A estrutura dos dois intermediários foi confirmada pelo estudo cristalográfico.

Síntese de derivados de prolinol e L-fucose como os compostos potencialmente anticancerígenos.

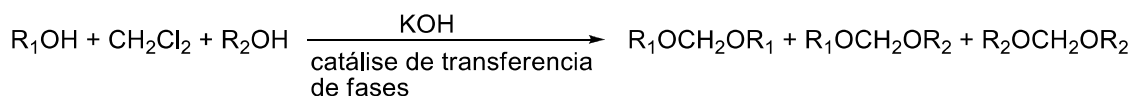
O objetivo foi obter os inéditos derivados de N-tosilprolinol, pois foi constatado anteriormente, que alguns derivados com o anel de pirrolidina tem atividade biológica, como inibição de angiogênese. A rota sintética é mostrada abaixo.



O que chama a atenção é, que independentemente do tipo de grupo protetor na posição C2 de fucose (participante ou não-participante), a configuração da ligação glicosídica formada permanece a mesma (β). Isto é uma das características dos novos grupos ativadores na posição anomérica, como os fluoretos ou tricloroimidatos.

Obtenção de novos compostos anticancerígenos via química combinatória: patente (2021).

A nossa patente trata sobre o novo grupo de compostos anticancerígenos identificados por acaso durante o trabalho na área de química combinatória, conforme mostrado abaixo.



Usando diclorometano como mais barato haleto geminal e dois fenóis diferentes no meio básico, foi obtida a mistura de três possíveis produtos de substituição separáveis pela cromatografia convencional, sendo um o acetal misto. Mais que 20 acetais mistos foram preparados e ensaiados em células HeLa. Cinco produtos com esta composição mostram as atividades antiproliferativas comparáveis com a doxorubicina usada na prática médica desde 1974. Um dos produtos é aproximadamente 15 vezes menos tóxico que a doxorubicina, substância usada na prática médica. Este projeto está em desenvolvimento.

Estes são as mais marcantes trabalhos desenvolvidos até o presente nas instalações da UFPE e UFRPE.

Tentativas de desenvolver os projetos de extensão.

Visando a nossa experiência com a síntese de nucleosídeos ativos contra o vírus HIV, como 3'-azido-3'-

desoxitimidina (AZT), 2',3'-didesoxi-2',3'-dideidrotimidina (D4T) e 2',3'-didesoxiinosina (DDI), entramos três vezes em contato com Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE) com a proposta de desenvolver a síntese destes compostos em escala elevada. Implementação deste projeto seria inédito no âmbito nacional e permitiria formação de recursos humanos e, de longo prazo, poderia tornar o Brasil independente de importação destes três medicamentos. Também tentamos interessar a indústria HEBRON em Caruaru neste sentido. Em todos os casos a resposta foi negativa. Apresentamos os nossos resultados publicados para o professor Ivôn P. Fittipaldi, na época representante do Ministério da Ciência e Tecnologia no Nordeste, também sem resposta. Finalmente, apresentamos o projeto de produção em escala elevada de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-O-trifluorsulfonil-D-manopiranosose, o substrato para produzir o radiofármaco 2-desoxi-2-¹⁸F-D-glicopiranosose (2¹⁸FDG) para o Núcleo de Pesquisa em Alimentos e Medicamentos, NUPLAM, na Universidade Federal do Rio Grande do Norte, aproximadamente doze anos atrás, sem qualquer resposta. A 2¹⁸FDG é produzida no Centro Regional de Ciências Nucleares de Nordeste, CRCN/NE usando a matéria prima importada. Como mostram os nossos resultados desenvolvidos no Laboratório de Carboidratos e Nucleosídeos, DQ, UFRPE, o derivado de manose acima mencionado poderia ser facilmente produzido localmente por preço muito menor.

Outras produções

Apresentações de posters nos congressos: 54

Participação em congressos: 22

Alunos de iniciação científica orientados: 11

Monografias de conclusão de curso: 5

Dissertações de mestrado concluídas: 3

Bancas de examinadores nos concursos públicos no âmbito da UFRPE e UFPE: 24

Bancas de examinadores de defesas de monografias, dissertações de mestrado e teses de doutorado: 16

Atividade administrativa

Coordenador da Área de Química Orgânica 2004-2006;

Membro do Conselho Técnico-Administrativo do Departamento de Química da UFRPE Sede 2004-2006;

Representante do Departamento de Química no Colegiado de Coordenação Didática do Curso de Medicina Veterinária;

Representante do Departamento de Química no Colegiado de Coordenação Didática do Curso de Zootecnia 2008-2010;

Representante do Departamento de Ciências Moleculares no Colegiado de Coordenação Didática do Curso de Pós-Graduação em Química da UFRPE;

Membro da Comissão de Avaliação do Departamento de Ciências Moleculares;

Membro da Comissão de Pesquisa do Departamento de Ciências Moleculares;

Membro da Comissão para Elaboração do Projeto Pedagógico do Curso de Licenciatura em química de UFRPE;

Membro do Colegiado de Coordenação de Pós-Graduação em Química 2015-2017.

Atividade didática

Aulas ministradas nos programas de graduação da UFRPE Sede:
Química Orgânica LI;

Química Orgânica LII;
 Química Orgânica LIII;
 Química Biológica I;
 Química de Produtos Naturais;
 Química Orgânica A;
 Fundamentos de Química Orgânica.

Aulas ministradas no programa de Pós-graduação:
 Síntese Orgânica;
 Elementos de Bioquímica e Biologia Molecular;
 Tópicos especiais VI: Química sintética de Mono- e Oligossacarídeos e de Nucleosídeos e Ácidos Nucléicos.

Palestras

“Ácidos fosfonogliceronucleicos: resultados preliminares”, Programa de Pós-Graduação em Química, UFRPE Sede, 2017;

“Números de oxidação em compostos orgânicos”, 3º Encontro de Química e Formação Docente do Departamento de Química, UFRPE, Sede, 2015;

II Workshop em Síntese Orgânica do Norte-Nordeste: “Transferência dos Grupos Protetores e Síntese Estereoespecífica de Ácidos α e β -Hidroxicarboxílicos”, UFRPE Sede, 2009;

II Curso de Férias: “Módulos de Atualização em Química”: “Efeitos Estereoeletrônicos em Química Orgânica”, UFRPE Sede, 2008;

“Síntese estereosseletiva baseada nos carboidratos: caso de produto de degradação de batumina/kalimanracina A”, Programa de Pós-Graduação em Química, UFRPE Sede, 2008;

Curso de Mestrado em Biotecnologia de Produtos Bioativos, Tópicos Especiais em Química de Produtos Naturais- Módulo III: “Elementos de Química Sintética de Açúcares”, 2002;

“C-Glycosides, C-Nucleosides and Protecting Groups Transfer”, Université Claude Bernard Lyon I, Villeurbanne, França, 2001;

“AIDS- um caminho quimioterapêutico”, Departamento de Antibióticos, UFPE, 1988.

Avaliação dos trabalhos

Colégia Santa Maria, Feira das Ciências:
 outubro de 2006,
 novembro de 2005;

Revisor das revistas

Current Organic Chemistry, manuscritos:
 BMS-COC-2022-HT35-3718-2
 BMS-COC-2021-39

BMS-COC-2021-95
BMS-COC-2020-122
BMS-COC-2020-199
BMS-COC-2019-302

Tetrahedron, manuscrito:
TET-D-20-00157

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De toda experiência com estudos, ressalto a importância da dedicação, perseverança e continuidade. Assim, todos os que almejam aprofundar os estudos devem possuir ou desenvolver afincamento e saber que em química o trabalho é de máxima atenção, pois os reagentes não descansam na reação. Enfim, agradeço a partilha do conhecimento com meus professores formadores, colegas de laboratórios, alunos e todos que puderam participar dessa jornada ao conhecimento ao meu lado pelo tempo que estiveram e aqueles que ainda se fazem presente.