SÍNTESE DE 1-D-GLUCAL AMIDAS DERIVADAS DO 1-IODO-D-GLUCAL ATRAVÉS DA REAÇÃO DE ACOPLAENO CARBONILATIVO

Pamela Moniz Silva[a], Milene M. Hornink[b]

Hélio Alexadre Stefani[b]

Centro Universitário São Camilo[a], Faculdade de Ciências Farmacêuticas[b]

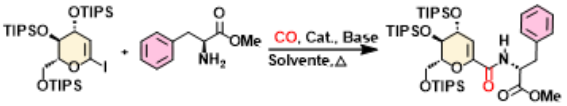
pamela.moniz.silva@gmail.com

Objetivos

Os C-glicosídeos e o grupo funcional amida ocorrem naturalmente ou em produtos sintéticos, frequentemente encontrados em moléculas biologicamente ativas.[1,2] Considerando que as reações de acoplamento cruzado carbonilativo com monóxido de carbono são métodos significativos para a síntese de derivados carbonílicos[3], este projeto tem como objetivo a utilização de 1-D-iodoglucal em reações de acoplamento carbonilativo catalizadas por paládio para produzir novos amidoglucais, tendo aminoácidos como nucleófilos da reação. Os aminoácidos são moléculas de grande importância biológica, com funções estruturais, energéticas e sendo precursores de diversas moléculas endógenas, como por exemplo, alguns neurotransmissores.[4]

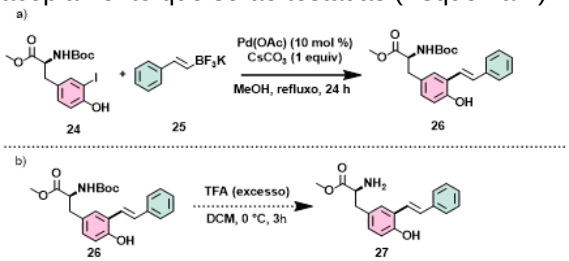
Métodos e Procedimentos

A esterificação dos aminoácidos foi realizada utilizando cloreto de tionila ($SOCl_2$) em metanol anidro.[5] Com os materiais de partida em mãos, Iniciou-se o estudo de investigação da condição ideal de reação para obtenção de D-glucal amidas utilizando L-fenilalanina éster como aminoácido modelo. $Mo(CO)_6$ foi inicialmente empregado como fonte de CO para evitar o uso de monóxido de carbono gasoso.



Esquema 1: Aminocarbonilação do 1-D-iodo-Glucal

Em um segundo momento exploramos a mesma reação, inserindo aminoácidos fluorescentes, derivados da tirosina, desenvolvidos pelo laboratório.[6]
Para a obtenção do material de partida, a tirosina, obtida comercialmente, foi esterificada com cloreto de tionila na presença de metanol e em seguida da proteção do grupo amino com Boc. A seguir pretende-se desproteger o aminoácido fluorescente para que ele possa ser utilizado como nucleófilo nas reações de acoplamento que serão testadas (Esquema 1).



Esquema 2: Obtenção de material de partida fluorescente

Resultados

Um screening foi realizado para se encontrar as melhores condições reacionais para o acoplamento carbonilativo entre o 1-D-iodoglucal e a L-fenilalanina. As condições reacionais variadas foram: catalizador, ligante, base, solvente, fonte de monóxido de carbono,

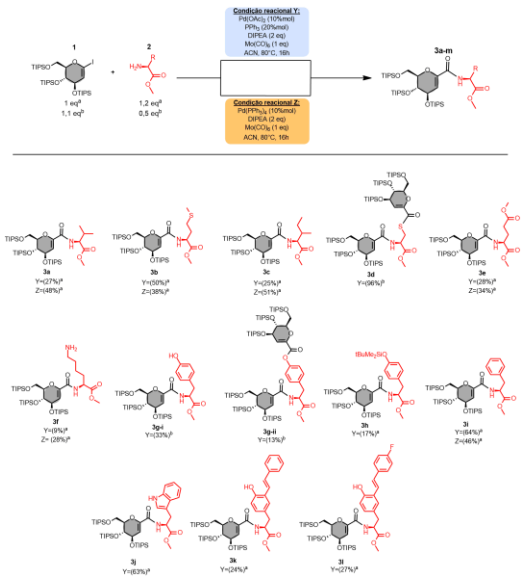
tempo de reação e equivalentes de base e nucleófilo.

A melhor condição encontrada foi com $Pd(OAc)_2$, PPh_3, DIPEA, $Mo(CO)_6$, ACN a 80°C com agitação por 16h.

Com a melhor condição em mãos, aplicou-se em diferentes aminoácidos com as mais diversas cadeias laterais, inclusive nos fluorescentes derivados da 3-iodo-tirosina que foram sintetizados em laboratório, obtendo o escopo mostrado no Esquema 2.

Contudo, notou-se que principalmente para as glucal amidas resultantes, que tinham aminoácidos com cadeia lateral alquílica, os rendimentos obtidos foram abaixo do esperado. Sendo assim foi feita uma otimização focada para esses exemplos, aplicando uma segunda condição reacional, mosrada no esquema 2 abaixo.

Contudo, notou-se que principalmente para as glucal amidas resultantes, que tinham aminoácidos com cadeia lateral alquílica, os rendimentos obtidos foram abaixo do esperado. Sendo assim foi feita uma otimização focada para esses exemplos, aplicando uma segunda condição reacional, mostrada no esquema 2 abaixo.



Esquema 3: Escopo aminocarbonilação

Conclusões

O projeto proposto tem como foco o desenvolvimento de uma metodologia de síntese de novos glicosídeos acoplados a aminoácidos. O mesmo foi desenvolvido e levou a produção de novos amidoglucais, inéditos, utilizando a reação de acoplamento carbonilativo. O desenvolvimento do escopo de substratos evidenciou a aplicabilidade da condição reacional em diversos aminoácidos. Ademais a produção de produtos fluorescentes visando uma aplicabilidade promissora, como, por exemplo, para biomarcadores.

Agradecimentos

Agradeço a CNPq e a FAPESP (2024/04288-3) pelo apoio financeiro ao laboratório.

Referências

1. Ertl, P.; Altmann, E.; McKenna, J. M. The Most Common Functional Groups in Bioactive Molecules and How Their Popularity Has Evolved over Time, J. Med. Chem. 2020, 63, 15, 8408–8418.
2. Subadolnik, R. J. Nucleoside Antibiotics; Wiley-Interscience: New York, 1970.
3. Lagerlund, O.; Mantel, M. L. H.; Larhed, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7646.
4. Marzzoco, A.; Torres B. B. Bioquimica Basica. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda; 2022. 386 p.
5. E. R. Vogel, W. Jackson, D. S. Masterson, *Molecules* 2015, *20*, 10487-10495.
6. Stanley N. S. Vasconcelos, Ana Clara Beltran Rodrigues Erick L. Bastos, Hélio A. Stefani Synthesis of a Tyr-Tyr Peptide Library and Fluorescence of the Stilbenyl Derivatives *ChemistrySelect* **2016**, *6*, 1287-1291.