

## Desenvolvimento de metodologia em fluxo contínuo para o acoplamento carbonilativo cruzado com o 1-iodo-D-glucal

Giuseppe Enrico Figlino, Milene Macedo Hornink

Hélio Alexandre Stefani

Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP

giuseppefiglino@aluno.saocamilo-sp.br

### Objetivos

O interesse pela investigação de C-aril e C-alquil glicosídeos tem crescido recentemente<sup>1</sup>, tanto por serem compostos ubíquos na natureza quanto por apresentarem propriedades biológicas relevantes<sup>2, 3</sup>. Este presente trabalho tem como objetivo desenvolver rotas de funcionalização de 1-iodo-D-glucal e análogos empregando reações de acoplamento carbonilativo, desenvolver rotas de ciclização do 1-iodo-D-glucal funcionalizados, investigar mecanismos de reação, criar pequenas bibliotecas de compostos para avaliação biológica.

### Métodos e Procedimentos

A metodologia adotada para a realização das reações de aminocarbonilação empregou como substrato o 1-iodo-D-glucal, e o acoplamento do respectivo alcino foi realizado utilizando reações de Sonogashira. Posteriormente, foi realizada uma iodação seletiva na posição C-2 para então, em seguida, realizar a etapa de ciclização e formação do composto heterocíclico. Para tal, foi realizado um estudo das condições reacionais, variando o catalisador, o ligante, a base e o solvente, com o intuito de obter rendimentos aprimorados, conforme mostrado na figura 1.

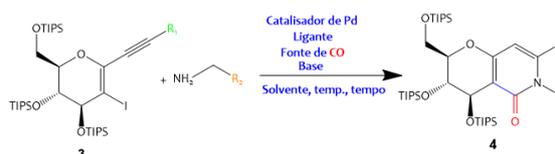


Figura 1: Esquema geral da ciclização aminocarbonilativa

### Resultados

A primeira etapa da sequência sintética proposta foi a reação de Sonogashira com o 1-iodo-D-glucal catalisada por  $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$  e iodeto de cobre em trietilamina, conforme a figura 2, aplicando tal metodologia, obtivemos excelentes rendimentos. Feito isso, foi realizada a iodação seletiva em C-2 utilizando nitrato de prata e N-iodosuccinimida em acetonitrila, a reação proposta, também foi realizada, com a obtenção de bons rendimentos.

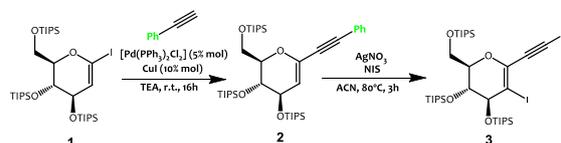


Figura 2: Esquema reacional do produto da reação de Sonogashira iodado

O estudo para encontrar a melhor condição de reação foi realizado com o fenilacetileno eletronicamente neutro e a alanina, iniciando-se com o uso de  $PdCl_2$ , DIPEA e  $MoCO_6$ , e aquecendo-se a  $80^\circ C$  em acetonitrila por 16h. Esta condição levou diretamente ao produto

cíclico de seis membros, sem a necessidade de realizar uma etapa intermediária para a ciclização, com um rendimento inicial de 26%, conforme indicado na figura 3. Tal resultado positivo permitiu prosseguir para a variação de catalisador, ligante, base e solvente para aumentar o rendimento da reação; dessa forma, com as variáveis otimizadas, obteve-se um rendimento de 91%, conforme as condições descritas na figura 3.

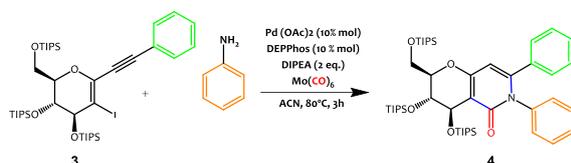


Figura 3: Formação do produto de ciclização em apenas uma única etapa

Encontradas as melhores condições reacionais, foram realizadas novas reações com variações nos dois substituintes como arilaminas, alquilaminas, anéis aromáticos e grupos alquílicos. Também foi realizada o escalonamento da reação, realizando-a com 1 mmol assim também como a desproteção do grupo TIPS utilizando TBAF em THF, conforme ilustrado na figura 4.

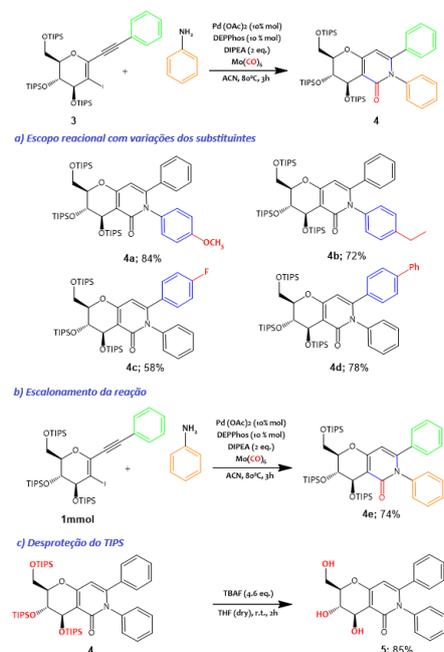


Figura 4: a) Escopo reacional com variações dos substituintes, b) escalonamento da reação e c) desproteção do TIPS

## Conclusões

Sendo os glicosídeos cíclicos produtos com propriedades biológicas relevantes, o presente trabalho conseguiu desenvolver uma metodologia inédita para funcionalização destas moléculas. A metodologia desenvolvida viabilizou a realização da síntese em apenas 4 etapas com bons rendimentos. Tais moléculas são de potencial interesse da indústria farmacêutica com amplas possibilidades em diversas aplicações farmacológicas.

## Agradecimentos

Agradeço inicialmente a CNPQ e a FAPESP por viabilizarem financeiramente a realização do projeto e também minha orientadora Milene e ao professor Hélio, por todo o meu aprendizado e desenvolvimento pessoal durante este período de iniciação científica. Por fim, agradeço principalmente a Deus, pois nada é o que é sem que seja de Sua vontade.

## Referências

- Ghouilem, J.; Tran, C.; Grimblat, N.; Retailleau, P.; Alami, M.; Gandon, V.; Messaoudi, S. *ACS Catal.* 2021, 11, 1818–1826. b) Liu, C.-F. *Molecules* 2022, 27, 7439. c) Kitamura, K.; Ando, Y.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Chem. Rev.* 2018, 118, 1495–1598.
- Subadolnik, R. J. *Nucleoside Antibiotics*; Wiley-Interscience: New York, 1970.
- a) Faul, M. M.; Huff, B. E. *Chem. Rev.* 2000, 100, 2407. b) Kirshning, A.; Chen, G. W.; Drager, G.; Schuberth, I.; Tietze, L. *Bioorg. Med. Chem.* 2000, 8, 2347.
- Åkerbladh, L.; Nordeman, P.; Wejdemar, M.; Odell, L. R.; Larhed, M. Synthesis of 4-Quinolones via a Carbonylative Sonogashira Cross-Coupling Using Molybdenum Hexacarbonyl as a CO Source *J. Org. Chem.* 2015, 80, 1464-1471.
- Darbem, M. P.; Kanno, K. S.; Oliveira, I. M.; Esteves, C. H. A.; Pimenta, D. C.; Stefani, H. A. *New J. Chem.* 2019, 43, 696.