

**Funcionalização 1-iodo-D-Glucal Empregando Compostos Organoboro
via Reação de Acoplamento Carbonilativo**

Eurípedes de Aguiar

**Flávia Giovana Manarin, Mônica Zannini Junqueira, Milene Macedo
Hornink**

Hélio A. Stefani

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

bipeaguiar@usp.br

Objetivos

Glicosídeos são compostos amplamente distribuídos na natureza e em diversos alimentos, caracterizados pela presença de uma porção glicona (açúcar) ligada a uma aglicona, que pode ser arílica, heteroarílica ou alifática⁽¹⁾. Dentre eles, os C-glicosídeos têm despertado crescente interesse devido à estabilidade conferida pela ligação carbono-carbono entre as duas porções, o que reduz a suscetibilidade à degradação enzimática⁽²⁾. Essa maior estabilidade também pode resultar em melhor atividade biológica, como observado na dapagliflozina C-glicosídeo antidiabético (anti-SGLT2) derivado do O-Glicosídeo natural Flozina⁽³⁾. Tendo isso em mente, o presente trabalho tem como objetivo, através do 1-iodo-D-glucal como material de partida, a síntese de uma biblioteca de novos C-acyl-glicosídeos, subclasse de glicosídeos ainda mais rara na natureza e pouco explorada, usando a reação de acoplamento Suzuki carbonilativo, com presença de CO gerado *in situ* pela Mo(CO)₆.

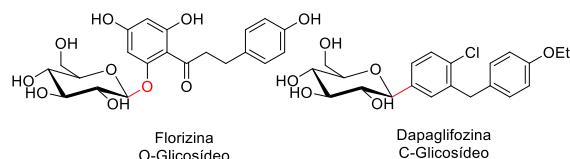


Figura 1: Glicosídeos antidiabéticos

Métodos e Procedimentos

1-iodo-D-Glucal foi sintetizado a partir de metodologia já descrita na literatura⁽⁴⁾. A proteção das hidroxilas livres do D-glucal utilizando cloreto de triisopropilsilano (TIPSCI) e imidazol em DMF, formando os correspondentes éteres de trialquilsilila. Com o açúcar protegido em mãos o mesmo é tratado com *t*-BuLi em THF, a -78 °C, seguida da adição de 1,2-diidoetano, resultando na formação do 1-iodo-glucal desejado. As espécies nucleofílicas organoboro escolhidas para performar o acoplamento foram os ácidos borônicos disponíveis comercialmente. Inicialmente a elaboração de uma otimização buscando as melhores condições para o acoplamento entre 1-iodo-D-glucal e o Ácido Fenilborônico, foi alcançada, variando parâmetros como catalizadores de paládio, ligantes de fosfina, base, solvente e tempo reacional. A seguir, performamos a reação com ácidos borônicos com diferentes substituintes, afim de avaliar a reatividade perante o acoplamento.



Esquema 1: Esquema geral para síntese de C-acyl Glicosídeos

Resultados

A tabela de otimização dos parâmetros reacionais foi elaborada com sucesso. A escolha dos diferentes catalizadores, ligantes, bases e solventes foi feita conforme análise na literatura sobre reações de acoplamento Suzuki carbonilativo, sendo que a melhor condição encontrada foi utilizar o 1-iodo-glucal (0,1 mmol), ácido fenilborônico (2,0 equiv), trietilamina (2,0 equiv), PdCl_2 (10 mol%), trifenilfosfina (20 mol%), $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (2,5 equiv) e dioxano (1,0 mL) como solvente em um tubo reacional vedado. Deixamos a reação sob agitação constante por 16 horas, conseguindo um rendimento de 62%. Para tornar o processo de otimização mais eficiente, calculamos os rendimentos utilizando RMN-H¹, com a comparação de um padrão interno (tricloroetileno) para estimar o rendimento do produto.

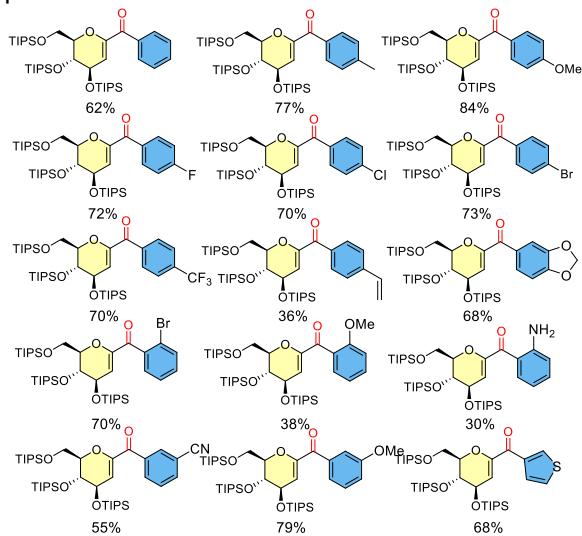
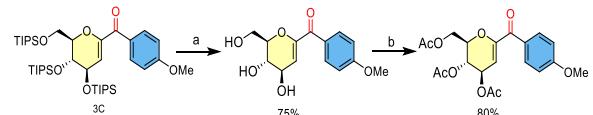


Figura 2: Exemplos de C-acyl-glicosídeos sintetizados

A seguir, vários ácidos borônicos diferentes foram acoplados no 1-iodo-D-glucal, reconstruindo uma biblioteca de produtos inovadores. Ácidos borônicos contendo grupos doadores no anel, como 4-metoxi e 4-metil apresentaram ótimos rendimentos, além disso, mesmo aqueles com forte efeito retirador no anel, como ácido 4-trifluorometil-fenilborônico, também forneceram o produto desejado com bons rendimentos. Também acoplamos com bons rendimentos, o ácido borônico heterocíclico derivado do tiofeno e um outro derivado do anel metilenodioxi benzene presente em muitos fármacos. Expandindo as aplicações, utilizamos um glical diferente (1-iodo-D-Rammal) e conseguimos com um ótimo rendimento (84%) gerar o C-acyl-glicosídeo.

A fim de obter os análogos de C-acyl-glicosídeos, performamos a reação de desproteção nos produtos obtidos, a fim de remover o grupo protetor de silício e obter o glicosídeo com suas hidroxilas livres. Utilizando o produto **3c** de ponto de partida, foi possível obter o glicosídeo desprotegido com um rendimento de 75%. Por fim, protegemos as hidroxilas do produto com grupos diferentes, como acetil (80% de rendimento) e, futuramente, planejamos a proteção com grupo benzil.



Esquema 2: Desproteção das hidroxilas e proteção com grupos acetil.

Conclusões

Elaboramos com sucesso, um escopo de vários C-acyl-glicosídeos de interesse farmacêutico, através da reação de acoplamento Suzuki carbonilativo, usando uma fonte de CO segura e de fácil manuseio. Mostramos também as aplicações da reação, com exemplos diferentes de grupos protetores e a possibilidade de a reação ser performada em açúcares diferentes.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a ajuda e grande aprendizado que obtive no laboratório com o Professor Hélio A. Stefani e as pós-doutorandas Milene Hornink, Profa. Flávia Manarin e Dra. Mônica Junqueiro, que me auxiliaram muito durante todo o trabalho.

Meus agradecimentos também á FAPESP (processo 2024/07240-1) pela bolsa e motivação para a realização do trabalho, agradeço também a FAPESP (2023/10652-7) pela disponibilização de verba ao laboratório.

Referências

1. KYTIDOU, K.; ARTOLA, M.; OVERKLEEF, H. S.; AERTS, J. M. F. G. Plant glycosides and glycosidases: A treasure-trove for therapeutics. *Frontiers in Plant Science*, v. 11, p. 357, 2020.
2. PARIDA, S. P. et al. Recent advances on synthesis of C-glycosides. *Carbohydrate Research*, v. 530, p. 108856, 2023.
3. MANNEM, R. R.; THOTI, N.; AIDHEN, I. S. Bioactive C-glycosides inspired from natural products towards therapeutics. In: TIWARI, V. K. (ed.). *Carbohydrates in Drug Discovery and Development*. Amsterdam: Elsevier, 2020. p. 97–153.
4. STORK, G.; SUGAR, A. M. The synthesis of C-glycosides via the carbonylation of glycosyl halides. *Journal of Organic Chemistry*, v. 56, p. 1944–1947, 1991.