

REAÇÃO DE GLICOSILAÇÃO USANDO CATALISADOR ÁCIDO DOPADO COM COMPLEXOS METÁLICOS

Gilton Lucas Santos Duarte Gomes¹; Jonatas Tavares da Silva¹; Caio Alisson Salustiano de Lima¹; Clécio Souza Ramos¹; João Rufino de Freitas Filho¹

¹ Universidade Federal Rural de Pernambuco
gilltonlsdg@gmail.com

Palavras-Chave: Glicosídeo 2,3-insaturado; complexos metálicos; catalisador

Introdução

Desde as primeiras reações descritas por Michel e Fischer no final do século 19 e início do século 20, houve um aumento considerável de métodos usados em reações de síntese para obtenção de gliconjugados, muitos dos quais permitem a obtenção de moléculas complexas que apresentam atividades biológicas importantes para diversas áreas da química (Demchenko, 2008; Duca *et al.*, 2021).

De forma geral, as reações de glicosilação são classificadas como sendo uma reação química que ocorre entre um grupo doador de glicosila (porção sacarídica) contendo um grupo de saída (GS) ativado na posição C-1 e um grupo aceptor. Geralmente, o grupo aceptor é uma espécie contendo um grupo hidroxila disponível (ROH) ou moléculas que contenham átomos com pares de elétrons livres disponíveis, capazes de formar ligações químicas. A interação entre o grupo doador e aceptor é promovida mediante o uso de um catalisador ácido na presença de um solvente adequado sobre temperaturas elevadas (em torno de 50 °C) para promover a ligação glicosídica no carbono anomérico (Esquema 01) (Neto *et al.*, 2021).

Historicamente, sabe-se que a primeira reação de glicosilação foi realizada pelo químico alemão Emil Hermann Fischer no ano de 1893, ao reagir a D-glucose com um álcool metílico na presença de ácido clorídrico (HCl) como catalisador para formar novos glicosídeos substituídos, contudo, a reação apresentou diversos problemas de estereoseletividade e eficiência, dificultando a obtenção de produtos puros e uniformes. Koenigs e Knorr (1901) modificaram a metodologia de *O*-glicosilação proposta por Fischer e realizaram a primeira reação de *O*-glicosilação de forma controlada utilizando sais de prata como catalisador em temperatura ambiente.

Em 1995, Toshima e Colaboradores propuseram uma nova metodologia para a síntese de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados, no qual partiram da reação do 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal com vários álcoois na presença de uma argila ácida como catalisador ambientalmente mais aceitável e barato, a montmorillonita K-10. Em 2009, Gorityala e colaboradores, desenvolveram um método eficiente para sintetizar pseudoglicosídeos usando a rearranjo de Ferrier catalisado por $ZnCl_2$ impregnado em alumina. Os autores conseguiram transformar derivados de glical, como o 2,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal, em 2,3-insaturados-*O*-glicosídeos com alta seletividade para o anômero α .

Recentemente, Yuling Mei e colaboradores demonstraram que o $FeCl_3$ impregnado com carvão ($FeCl_3/C$) atou como um catalisador prático e eficiente para o Rearranjo de Ferrier do 3,4,6-tri-*O*-benzil-D-glucal que é um substrato relativamente pouco reativo para este tipo de reação. O método sob condições suaves foi aplicável a uma ampla gama de álcoois e fenóis, fornecendo uma série de 2,3-insaturados-*O*-glicosídeos em rendimento variando de 47–92%.

Com base no exposto, muitos grupos de pesquisa têm procurado otimizar essas reações de síntese para obter glicoconjungados com maiores rendimentos, utilizando catalisadores de baixo custo e eficientes, além de promover reações em condições mais brandas. Assim, nas áreas farmacêuticas a síntese de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados têm se mostrado um avanço significativo a respeito da sua função essencial no desenvolvimento de compostos bioativos (Moura *et al.*, 2018, Rusin *et al.*, 2011).

Nessa perspectiva, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a utilização de montmorilonita K-10 dopada com diferentes complexos metálicos na reação para promover o rearranjo de Ferrier na síntese de novos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados em alto rendimento e alta estereoseletividade em favor do α -anômero.

Material e Métodos

Dopagem do catalisador ácido Montmorilonita-K10

O catalisador ácido Montmorilonita K-10 foi inicialmente dopado com três espécies de complexos metálicos, sendo eles: $\text{FeCl}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$; $\text{CoCl}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e $\text{VOSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ na concentração de 5% (m/m do K-10). O complexo metálico selecionado foi adicionado ao catalisador na proporção desejada e mantido sob agitação mecânica sob alguns minutos.

Procedimentos de síntese de glicosídeos 2,3-insaturados

O *O*-glicosídeo 2,3-insaturado, linalil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranossídeo, foi obtido por meio do Rearranjo de Ferrier utilizando como método a rota sintética proposta por Toshima e Colaboradores (1995). Inicialmente, em um balão de fundo redondo de 100 mL, o 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal (0,400g) foi solubilizado em 50 mL de diclorometano anidro (CH_2Cl_2), com subsequente adição do 2,6-dimetilocta-1,6-dien-3-ol (linalol) com 98,6% de pureza (Sigma Aldrich). Em seguida, sulfato de sódio anidro foi adicionado ao balão para remoção de partículas de água e o material foi mantido sob agitação magnética por 5 minutos. Posteriormente, a mistura foi filtrada em um novo balão e colocada em banho de gelo a 0 °C por 15 minutos. A argila ácida montmorilonita K-10 (0,240g; 60% m/m do 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal) dopada com o complexo metálico, foi lentamente adicionada ao meio reacional que, por sua vez, foi mantido sob agitação mecânica por 30 minutos e depois acoplado em um sistema de refluxo onde foi deixado sob aquecimento a uma temperatura que variou entre 45 - 55 °C sob agitação magnética por aproximadamente 3 horas.

O término da reação foi acompanhado por meio de cromatográfica em camada delgada (CCD) usando como sistema de eluição diclorometano:acetato de etila (9:1). A purificação do produto ocorreu mediante cromatografia em coluna de sílica gel, usando sílica 60 (Merck, 70-230 mesh).

Caracterização

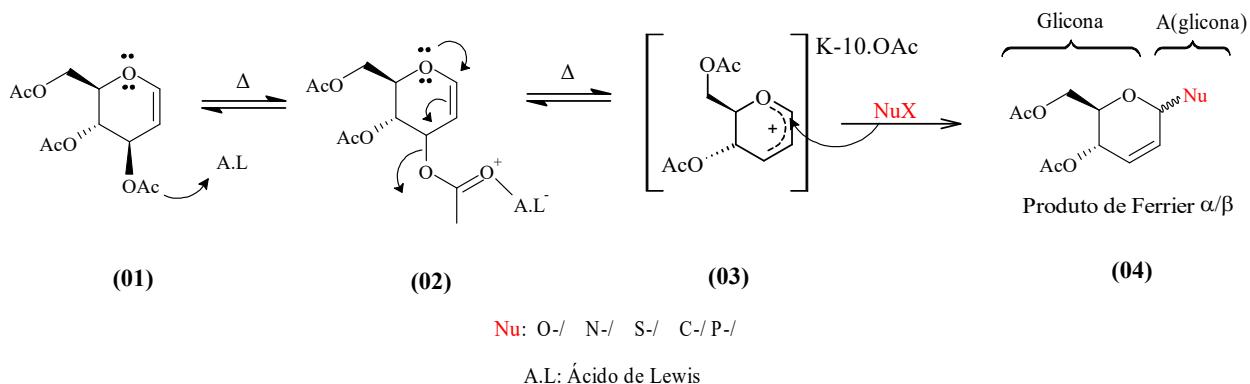
O produto obtido foi caracterizado utilizando técnicas de infravermelho (IV) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H . Os espectros de Infravermelho, foram obtidos em um espectrofotômetro de IV com transformada de Fourier (FTIR) por meio do instrumento modelo IR-Tracer 100 da Shimadzu, no modo ATR, no Departamento de Química Fundamental (DQF) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), utilizando como janela espectral a

região do infravermelho médio (4000 a 500 cm⁻¹). Os RMN de ¹H foram obtidos utilizando o equipamento Bruker Avance com frequência de 400 MHz para próton (¹H) também da UFPE, usando CDCl₃ como solvente e tetrametilsilano (TMS) ou o sinal residual do solvente como padrão interno de referência.

Resultados e Discussão

A reação de glicosilação entre o 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glical e o 2,6-dimetilocta-1,6-dien-3-ol (linalol) na presença do catalisador montmorilonita K-10 dopado com complexos metálicos, gerou seu respectivo *O*-glicosídeo 2,3-insaturado contendo uma unidade terpênica como aglicona em um tempo reacional de 3 horas e rendimentos que variaram de 58,04% à 93% (Tabela 1). A utilização de um ácido de Lewis como a montmorilonita K-10 é indispensável para que o Rearranjo de Ferrier ocorra em reações de glicosilação com doadores de glicosila 1,2-insaturados, pois ele atua como catalisador da reação, complexando ao par eletrônico proveniente do oxigênio do grupo acetil ligado ao carbono C-3 da molécula do açúcar, tornando-o um grupo mais vulnerável a quebra do que as demais ligações C-O e aumentando a carga formal positiva do carbono anomérico, facilitando assim o ataque nucleófilo da espécie aceptor com subsequente migração da ligação dupla nos carbono C1-C2 para a posição C2-C3 (Esquema 10) (Lin *et al.*, 2024; Ishiwata *et al.*, 2024).

Esquema 1: Proposta de mecanismo para a síntese de glicosídeos 2,3-insaturados via Rearranjo de Ferrier utilizando catalisador ácido dopado com complexo metálico.



Fonte: Própria, 2025

Desataca-se que atualmente muitos catalisadores têm sido empregados para promover uma reação de glicosilação de forma direta, economicamente barata e eficiente para se obter *O*-glicosídeos 2,3-insaturados, incluindo o uso de ácidos de Brönsted; ácidos de Lewis; agentes oxidantes, ultravioleta e etc. (Mei Yoling *et al*, 2020). Contudo, há pouco relatos na literatura que descrevam reações de glicosilação utilizando álcoois terciários como grupos aceptores em reações de Ferrier onde tenham-se obtidos rendimentos elevados ou com uma alta estereosseletividade em função do anômero alfa (α) utilizando como catalisadores complexos metálicos.

Nesses casos, o rendimento nessas reações é comprometido em decorrência de um maior impedimento estérico da hidroxila nos álcoois terciários, impactando diretamente na

acessibilidade dos sítios reativos, visto que conformações e/ou acessibilidades menos favoráveis dificultam a reação, levando a rendimentos reduzidos.

No nosso estudo, ao reagir o álcool terciário 2,6-dimetilocta-1,6-dien-3-ol (linalol) com o 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glical utilizando o protocolo de Toshima e Colaboradores (montmorilonita K-10 em diclorometano em refluxo) mas com o catalisador dopado com $\text{FeCl}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 5% p/p, obtivemos o produto Linalil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (tabela 02) desejado com rendimento de 93,2% (tabela 01) e uma maior estereosseletividade em função do α -anômero alfa. O produto foi obtido como um óleo de coloração levemente amarelo-esverdeado e com odor cítrico-floral intenso.

Tabela 01: Rendimento reacional

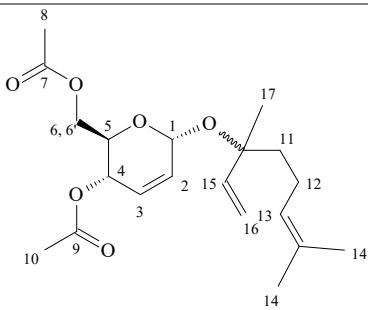
Entrada	Tempo reacional	Rendimento %
K-10	3h	82,00
K-10 + $\text{FeCl}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	3h	93,20
K-10 + $\text{CoCl}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	3h	85,80
K-10 + $\text{VOSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	3h	67,39

Em 2015, Melo e colaboradores, desenvolveram uma rota sintética para obter *O*-glicosídeos 2,3-insaturados a partir de tri-*O*-acetil-D-glical. Eles utilizaram uma combinação de argila montmorillonita K-10 dopada com cloreto férreo hexahidratado ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) como sistema catalítico para promover a glicosilação. Em seguida, os compostos formados foram submetidos a uma cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre(I) — conhecida como “click chemistry” — para gerar triazóis funcionalizados com rendimento de bons a excelentes em curtos períodos de tempo e altas α -estereosseletividades.

Na análise do espectro de infravermelho (IV) do composto, os principais pontos a destacar são: um estiramento intenso na região de 1742 cm^{-1} referente ao grupo carbonila ($\text{C}=\text{O}$) do grupo éster presente na estrutura do composto e outro sinal de alta intensidade em 1225 cm^{-1} referente ao estiramento do grupo C-O também do grupo éster. Além disso, na região de 1614 cm^{-1} foi possível observar um estiramento axial da ligação ($\text{C}=\text{C}$) e um estiramento intenso em 1025 cm^{-1} referente ao grupo C-O do éter. Na análise de RMN ^1H , os principais pontos a destacar são um simpleto na região de δ 5,02 ppm referente ao hidrogênio anomérico H1. Na região em δ 5,91 ppm aparece um dupletos referente ao acoplamento do hidrogênio H3 com H2 e na região de δ 5,88 ppm aparece outro dupletos referente ao acoplamento de H2 com H3. Em δ 5,78 aparece um multipletos referente ao hidrogênio H15. Os hidrogênios vinílicos H16 e H16' aparecem como um multipletos na região de δ 5,82 ppm e os hidrogênios H16 e H16' e H4 aparecem com sinais sobrepostos como multipletos na região entre δ 5,12-5,06 ppm respectivamente. Os sinais referentes aos hidrogênios metílicos C8, C10, C14, e C17 aparecem como simpletos em δ 1,66 ppm; 2,06 ppm; 1,58 ppm e 1,26 ppm, respectivamente.

Tabela 02: *O*-glicosídeo 2,3-insaturado contendo uma unidade de linalol como aglicona

Composto	IV	RMN ^1H	RMN ^{13}C
	Vmax (ATR)	(400 MHz, CDCl_3)	



2960; 1742; 1614; 1225; 1025 cm^{-1} δ 5,91 (dd, 1H, H3), 5,88 (dd, 1H, H2), 5,78 (m, 1H, H15), 5,12-5,06 (m, 3H, H4, H6 e H6'), 5,02 (s, 1H, H1), 2,06 (s, 3H, H10 (-OAc)), 1,66 (s, 3H, H8 (-OAc)), 1,56 (s, 6H, H14), 1,27 (s, 3H, H17) ppm. -----

Aspecto: Óleo amarelo levemente amarelo-esverdeado com aroma cítrico floral.

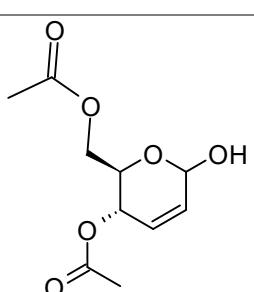
Ponto de fusão: --

Rf: 0,90 (dicloro:acetato, 9:1)

Em contra partida, a reação empregando K-10 dopada com VOSO₄.5H₂O a 5% p/p apresentou diversos problemas estereoseletividade e eficiência, dificultando a obtenção de produtos puros e uniformes e resultando em rendimentos abaixo do esperado (tabela 01). Destaca-se que não foram encontrados na literatura, trabalhos que tenha empregado complexos metálicos de vanádio para promover reações de Rearanjo de Ferrier.

Além disso, também foi observado que a reação utilizando a montmorilonita K-10 dopada com VOSO₄.5H₂O competiu paralelamente com uma segunda reação de glicosilação entre o 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal e moléculas de água possivelmente proveniente do VOSO₄.5H₂O e que estão fracamente ligadas ao complexo, levando a formação de um *O*-glicosídeo 2,3-insaturado contendo uma hidroxila ligada diretamente ao carbono anomérico como subproduto secundário (tabela 03). Este produto secundário, por sua vez, foi obtido como um sólido cristalino de coloração branca e sem características odoríferas.

Tabela 03: *O*-glicosídeo 2,3-insaturado contendo uma hidroxila ligada diretamente ao carbono anomérico

Composto	IV Vmax (ATR)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃)		RMN ¹³ C	
		(100)	(100)	(100)	(100)
	3310; 1742; 1614; 1225; 1025 cm^{-1}	δ 5.92 (dt, $J = 10.1, 1.4$ Hz, 1H), 5.80 (ddd, $J = 10.2, 2.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.42 (dt, $J = 2.7, 1.2$ Hz, 1H), 5.31 (dq, $J = 9.8, 1.7$ Hz, 1H), 4.25 – 4.12 (m, 2H), 4.08 (ddd, $J = 9.7, 5.2, 2.8$ Hz, 1H), 2.07 (s, 6H).	δ 170.69, 170.20, 129.69, 127.40, 90.58, 67.39, 65.25, 62.94, 20.93, 20.74.	170.69, 129.69, 127.40, 90.58, 67.39, 65.25, 62.94, 20.93, 20.74.	170.69, 129.69, 127.40, 90.58, 67.39, 65.25, 62.94, 20.93, 20.74.

Aspecto: Sólido branco, sem odor característico

Rendimento: 31, 3%

Rf: 0,69 (dicloro:acetato, 9:1)

Os resultados indicam que, possivelmente, a água presente no complexo metálico do sulfato de oxovanádio (IV) pentahidratado tenha agido como nucleófilo e, portanto, tenha competido paralelamente com o 2,6-dimetilocta-1,6-dien-3-ol (linalol). Além disso, devido a um maior impedimento estérico presente no linalol, o oxigênio da água tenha conseguido interagir de forma mais significativa com o 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glical levando a formação do produto secundário com uma hidroxila ligada ao carbono anomérico.

Conclusões

Conclui-se que com base nos resultados obtidos, que dentre os complexos utilizados, o $\text{FeCl}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ foi o que apresentou o melhor resultado em termos de rendimento, onde obteve-se um percentual de mais de 93% em comparação com $\text{CoCl}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e $\text{VOSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, sendo uma alternativa de baixo custo e altamente viável como forma de melhorar as condições reacionais para a obtenção de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados. Além disso, o $\text{VOSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ não demonstrou ser seletivo, favorecendo a formação de produtos intermediários pela competição entre a água de hidratação do complexo metálico e o monoterpeno linalol utilizado. Novos estudos sobre a interação de complexos metálicos com o catalisador ácido utilizado para favorecimento de reações mais seletivas de *O*-glicosilação são necessários.

Agradecimentos

Agradecemos a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior e a Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco pelo fomento das bolsas e ao DQF pelas análises realizadas.

Referências

- DUCA, M.; GILLINGHAM, D.; OLSEN, C. A.; Sbardella, G.; Skaanderup, P. R.; Stelt, M.; Vauzeilles, B.; Vázquez, O.; Auberson, Y. P. The Chemical Biology-Medicinal Chemistry Continuum: EFMC's Vision. **ChemBioChem**, v. 22, p. 1-4, 2021.
- MEI, Yuling et al. FeCl_3/C as an efficient catalyst for Ferrier rearrangement of 3, 4, 6-tri-*O*-Benzyl-D-glucal. **Journal of Carbohydrate Chemistry**, v. 39, n. 5-6, p. 232-249, 2020.
- FERRIER, R. J.; PRASAD, N. J. Synthesis of 2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosides from tri-*O*-acetyl-D-glucal. **Journal of the Chemical Society C-Organic**. n. 4, p. 570-575, 1969.
- GORITYALA, Bala Kishan et al. ZnCl_2 /alumina impregnation catalyzed Ferrier rearrangement: an expedient synthesis of pseudoglycosides. **Tetrahedron**, v. 65, n. 29-30, p. 5844-5848, 2009.
- ISHIWATA, A. et al. ZnI_2 -Mediated cis-Glycosylations of Various Constrained Glycosyl Donors: Recent Advances in cis-Selective Glycosylations. **Molecules**, v. 29, n. 19, p. 4710, 2024.
- KOENIGS, W.; KNORR, E. Ueber einige Derivate des Traubenzuckers und der Galactose. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 34, n. 1, p. 957-981, 1901.
- LIN, Mei-Huei et al. Parametric Analysis of Donor Activation for Glycosylation Reactions. **Chemistry—A European Journal**, v. 30, n. 30, p. e202400479, 2024.
- MOURA, A. L., et al. O-Glicosídeos 2,3-insaturados: aplicações, rearranjo de ferrier e reações. **Química Nova**, 41(5), 550-566, 2018.
- NETO, P. R. S. et al. Desenvolvimento nos métodos de glicosilação: Uma chave para acessar suas aplicações na síntese de moléculas bioativas. **Química Nova**, vol. 44, n. 4, p. 432-459, 2021.
- RUSIN, A. et al. Synthetic conjugates of genistein affecting proliferation and mitosis of cancer cells. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 19, n. 1, p. 295-305, 2011.

TOSHIMA, K. *et al.* Practical GlycosidationMethod of Glycals Using Montmorillonite K-10 as an Environmentally Acceptable and Inexpensive Industrial Catalyst. *Synlett.*, vol.4, p.306-308, 1995.

DEMCHENKO, A. V. (1º Ed.). **Handbook of chemical glycosylation: advances in stereoselectivity and therapeutic relevance.** John Wiley & Sons (Wiley-VCH), 2008.

MELO, V. N. *et al.* Synthesis of 2, 3-unsaturated alkynyl O-glucosides from tri-O-acetyl-d-glucal by using montmorillonite K-10/iron (III) chloride hexahydrate with subsequent copper (I)-catalyzed 1, 3-dipolar cycloaddition. *Synthesis*, v. 47, n. 22, p. 3529-3541, 2015.