

SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS TRIAZÓLICOS ACOPLADOS A MONOGLICOSÍDEO POR CUAAC

Autores: Davi Khéde Careta², Caio Rodrigues de Aguiar¹, Kamila Ribeiro Damasceno², Lucas Inácio dos Santos Ferreira³, Ludmila Vieira Moura³, Pedro Alves Bezerra Morais¹

¹Universidade Federal do Espírito Santo – UFES/ Programa de pós-graduação em Agroquímica, Alto Universitário, S/N – Guararema, Alegre – ES, 29500-000 – Alegre, ES, Brasil

aguiarcaio482@gmail.com, pedmora2005@gmail.com

² Universidade Federal do Espírito Santo – UFES/ Departamento de Farmácia e Nutrição, Alto Universitário, S/N – Guararema, Alegre – ES, 29500-000 – Alegre, ES, Brasil

kamiladamasceno10@gmail.com, davikhede@hotmail.com

³Universidade Federal do Espírito Santo – UFES/ Departamento de Química, Avenida Fernando Ferrari, 514 – Campus Goiabeiras, Vitória – ES, 29075-910 – Vitória, ES, Brasil

lucasinaciosf@gmail.com, ludmila.moura@yahoo.com.br

Resumo

A síntese de derivados triazólicos a partir do metil- α -D-glicopiranosídeo utilizando química “click” (CuAAC). Inicialmente, a hidroxila primária do açúcar foi protegida por tosilção, permitindo assim a formação seletiva do derivado azídico via reação SN2. Posteriormente, o azido reagiu com diferentes alcinos (eugenol e 1-etnil-4-fluorobenzeno) em meio bifásico catalisado por Cu(I), gerando glicoconjugados triazólicos. Os produtos foram purificados e caracterizados, apresentando rendimentos de 30 a 40% e variação de cor conforme o alcino utilizado. A metodologia demonstrou eficiência, seletividade e aplicabilidade na síntese de moléculas bioativas com potencial farmacêutico e em glicobiologia. Além disso, os derivados triazólicos de monoglicosídeo foram analisados por RMN¹H, confirmando as estruturas. Por exemplo, para o composto 4, observou-se δ 8.50 (H-triazol), δ 7.25 (H-3' e H-5', fluorobenzoil) e δ 4.55 (H-1, monoglicosídeo), evidenciando a formação do anel triazólico e a presença dos substituintes esperado

Palavras-chave: Triazóis. Glicopiranosídeos. *Click chemistry*. Azidas. Alcinos.

Área do Conhecimento: Química Medicinal

Introdução

A síntese de compostos triazólicos continua merecendo destaque na química medicinal, assim como na química de carboidratos devido à versatilidade sintética, de propriedades bioativas, e estabilidade do anel 1,2,3-triazol, capaz de atuar como bioisótero de funções amida ou éster e de promover interações relevantes com alvos biológicos. Entre as rotas mais eficientes para a obtenção desses derivados está a reação de Cicloadição azido-alcino catalisada por cobre (I) (CuAAC), também conhecida como reação de “Click Chemistry”, assim nomeada em virtude da elevada seletividade, bons rendimentos e condições brandas de reação (LIMA, et al., 2018).

Tendo em vista a aplicação de carboidratos na síntese de triazóis, o glicopiranosídeo de metila, formado a partir da glicose, em sua forma cíclica (piranose), por substituição da hidroxila anomérica pelo grupo metila, representa um composto modelo amplamente empregado em reações de modificação de açúcares. Essa molécula apresenta estabilidade aumentada em relação à glicose livre e preserva a estereoquímica característica dos carboidratos, o que a torna uma ferramenta estratégica para o estudo de novas rotas sintéticas (OTTONI, 2018).

Além disso, o bloco de construção α -D-glicopiranosídeo de metila, por sua vez, constitui um intermediário estratégico para a obtenção de triazóis funcionalizados, uma vez que seus grupos hidroxila s podem ser seletivamente modificados, permitindo a introdução de funções como azidas ou alcinos. Esses derivados servem como blocos de construção para a geração de glicoconjugados

contendo o anel triazólico, os quais apresentam potencial aplicação como agentes antimicrobianos, antivirais, antifúngicos e anticâncer, além de possibilitarem o desenvolvimento de carreadores de fármacos e biomoléculas (ZAMONER, 2012).

Nesse contexto, modificações estruturais relacionadas à introdução de grupos azida e alcino atuando como etapas de proteção e ativação das hidroxilas são fundamentais na química de carboidratos. Dentre essas aplicações, a reação tosilção, que converte grupos hidroxila em bons grupos de saída por meio da introdução do grupo tosil, possibilita posteriores substituições nucleofílicas, como a formação de azidas, etapa crucial para a síntese de triazóis via CuAAC (CASCONE; CAPPELLETTI; FANELLI, 2020). Assim, essas modificações representam estratégias—chave no planejamento sintético de glicoconjugados contendo o anel triazólico.

Dessa forma, cabe pontuar que a utilização de derivados do glicopiranosídeo de metila na síntese de triazóis representa uma estratégia sintética eficiente e de grande relevância na obtenção de moléculas bioativas, contribuindo para a inovação em química farmacêutica e em estudos de glicobiologia aplicada.

Metodologia

Síntese do derivado 6-azido-6-desoxi-glicopiranosídeo de metila

A etapa inicial da síntese envolveu a proteção seletiva da hidroxila primária do metilglicopiranosídeo através da tosilção, realizada com reagente cloreto de p-toluensulfonila (*TsCl*) na presença de piridina, que atuou como base e solvente, ativando os grupos hidroxilas para posterior substituição e garantindo a seletividade e reatividade da cicloadição. Após formação do intermediário tosilado ((2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-triidroxi-6-metoxitetraidro-2H-pirano-2-il) metil benzenossulfonato (II), o produto foi tratado com azido de sódio (NaN_3) em dimetilformamida (DMF), promovendo formação do derivado azídico ((2R,3S,4S,5R,6S)-2-(azidometil)-6-metoxitetraidro-2H-pirano-3,4,5-triol (III) via mecanismo $\text{S}_\text{N}2$ com substituição do grupo tosilado por radical N_3 .

Síntese dos derivados triazólicos de glicopiranosídeo de metila

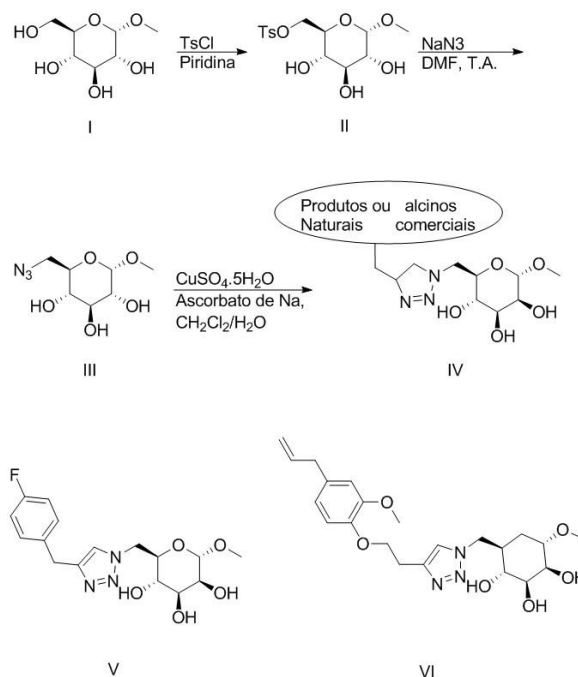
A síntese dos híbridos propostos foi realizada utilizando uma reação do tipo *click chemistry*, mais especificamente a cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos (CuAAC). Para isso, empregou-se como ponto de partida do derivado azídico do metilglicopiranosídeo (I), utilizado na proporção de 1 equivalente, equivalente a 0,065 mg, em relação ao reagente limitante. Este foi reagido com uma série de alcinos funcionalizados, obtidos a partir de produtos naturais e compostos comerciais, os quais foram empregados em excesso (4 equivalentes) para favorecer a completa conversão do substrato azídico. (SAGAR et al., 2023). Os alcinos utilizados foram 1-etnil-4-fluorobenzeno e eugenol, obtendo-se respectivamente os produtos (V), (VI) e por meio desses.

As reações foram conduzidas em meio bifásico, utilizando uma mistura de diclorometano (CH_2Cl_2) e água destilada, na proporção 1:1 (v/v), em um volume total de 5 mL. A catálise foi promovida por íons cúpricos provenientes do sal sulfato de cobre pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), adicionado na proporção de 0,1 equivalente, em conjunto com ascorbato de sódio (0,03 equivalente), que atuou como agente redutor, gerando o cobre na forma ativa Cu(I) in situ. Esta condição é típica de reações CuAAC (*Copper-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition*), permitindo alta seletividade e eficiência na formação do anel 1,2,3-triazólico (TIWARI et al., 2016).

A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética constante, em temperatura ambiente (*room temperature*), por um período aproximado de 12 a 18 horas (*overnight*), visando assegurar a completa conversão dos reagentes. Ao término da reação, os produtos foram isolados e purificados por técnicas cromatográficas apropriadas, sendo posteriormente submetidos às análises espectroscópicas para confirmação estrutural.

A Ciência do NANO e seu impacto transformador no MACRO

Esquema 1 - Rota sintética para obtenção dos conjugados triazolo-monoglicosídeos



Fonte: elaborado pelo próprio autor

Resultados

Após purificação por cromatografia em coluna, os derivados triazólicos foram submetidos à secagem à temperatura ambiente e pesagem, apresentando rendimentos na faixa de 40% a 60%. Quanto ao aspecto físico, todos os compostos sintetizados apresentaram consistência líquida e oleosa, variando na coloração de acordo com o alcino utilizado.

Tabela 1 - Rendimento e aspecto dos produtos sintetizados

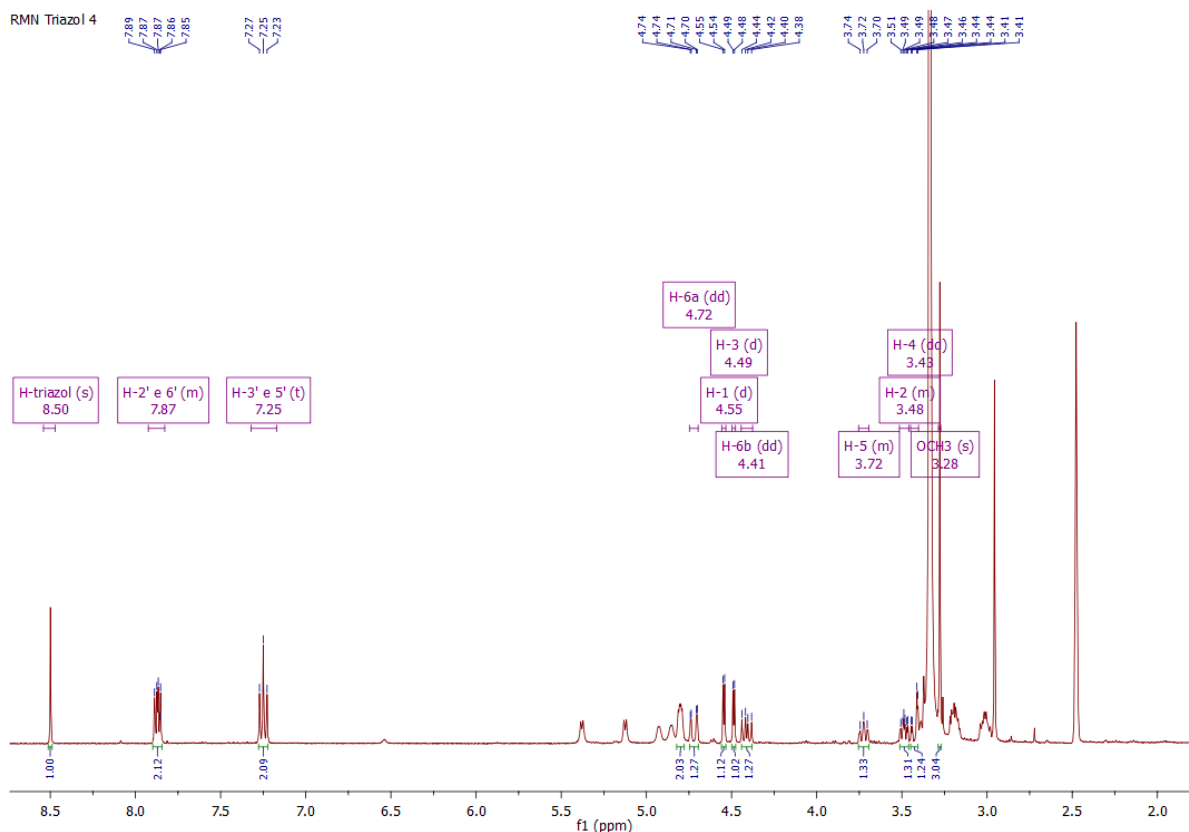
Produto	Massa obtida (mg)	Rendimento (%)	Aspecto
V	38 mg	36,5	Ligeiramente esverdeado, viscoso
VI	35 mg	33,65	Escuro, oleoso

Fonte: elaborado pelo próprio autor

Além disso, os derivados triazólicos de monoglicosídeo foram analisados por RMN ¹H o que permitiu confirmar as respectivas estruturas, como por exemplo para o composto 4 obtido, conforme descrito a seguir. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8.50 (1H, s, H-triazol), 7.92 – 7.83 (2H, m, H-2' e H-6'), 7.25 (2H, t, J = 8.9 Hz, H-3' e H-5'), 4.72 (1H, dd, J = 14.1, 2.2 Hz, H-6a), 4.55 (1H, d, J = 3.7 Hz, H-1), 4.49 (1H, d, J = 3.6 Hz, H-3), 4.41 (1H, dd, J = 14.2, 8.7 Hz, H-6b), 3.75 – 3.69 (1H, m, H-5), 3.51 – 3.46 (1H, m, H-2), 3.43 (1H, dd, J = 13.1, 2.4 Hz, H-4), 3.28 (1H, s, O-CH₃). A partir desta análise é possível identificar a presença dos sinais correspondentes aos hidrogênios do anel triazol, δ 8.50, s, H-

triazol, substituinte fluorobenzil δ 7.25, t, $J = 8.9$ Hz, H-3' e H-5', e do monoglicosídeo δ 4.55, d, $J = 3.7$ Hz, H-1.

Figura 1 – Espectro de RMN ^1H para o derivado triazol fluorobenzil-monoglicosídeo



Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Discussão

A estratégia sintética adotada demonstrou-se eficiente para a obtenção de derivados triazólicos funcionalizados a partir do metil- α -D-glicopiranosídeo, evidenciando a importância das etapas de acetilação e tosilção prévias à reação de cicloadição. A proteção seletiva da hidroxila primária via tosilção foi fundamental para direcionar a funcionalização desejada, uma vez que a introdução do grupo tosil proporcionou um excelente grupo de saída para a subsequente substituição nucleofílica. Essa etapa foi realizada com cloreto de p-toluensulfonila (TSCl) na presença de piridina, condição amplamente descrita na literatura como adequada para garantir seletividade e estabilidade do intermediário (CASCONI; CAPPELLETTI; FANELLI, 2020).

A conversão subsequente para o derivado azídico ocorreu por meio de uma reação $\text{S}_\text{N}2$ clássica, utilizando azido de sódio em DMF, confirmando a viabilidade dessa rota para introdução do grupo N_3 , essencial para a posterior reação de clique. Essa etapa é estratégica, visto que a presença do grupo azida é requisito fundamental para a cicloadição 1,3-dipolar, permitindo a formação seletiva do anel 1,2,3-triazólico. Em seguida, a reação de acetilação das hidroxilas remanescentes, empregando anidrido acético e piridina, mostrou-se relevante para minimizar reações laterais e conferir maior estabilidade aos intermediários, em consonância com relatos que destacam a função da acetilação como etapa de proteção em síntese de carboidratos (EL AZZOUI; DJEBLI; REMINI, 2014).

A etapa central da síntese, a CuAAC (*Copper-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition*), foi conduzida sob condições brandas, em meio bifásico ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$) e com geração in situ do catalisador ativo Cu(I) a partir de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e ascorbato de sódio. Essas condições são amplamente reconhecidas por conferirem alta eficiência e seletividade, fatores que justificam o sucesso da reação na formação dos derivados triazólicos (TIWARI et al., 2016; AGRAHARI et al., 2021). A utilização de diferentes alcinos funcionais, derivados tanto de produtos naturais (isatina e eugenol) quanto de compostos aromáticos comerciais (1-etnil-4-fluorobenzeno), possibilitou a obtenção de uma série diversificada de glicoconjugados, explorando a versatilidade da metodologia.

Os rendimentos obtidos, situados na faixa de 30% a 40% mostraram-se discrepantes aos valores comumente relatados na literatura para sínteses análogas, que frequentemente ultrapassam 70% (TIWARI et al., 2016). Essa discrepância pode estar relacionada a fatores como perdas significativas durante a purificação cromatográfica, presença de impurezas oriundas das etapas preliminares ou mesmo à formação de subprodutos decorrentes de reações competitivas. Além disso, a manutenção da reação em condições brandas e por longos períodos pode ter favorecido pequenas degradações ou reversões parciais, contribuindo para a redução no rendimento global. A variação nas colorações observadas para os diferentes produtos (alaranjado, esverdeado e escuro) reflete as características eletrônicas e estruturais dos alcinos empregados, indicando influência direta da natureza do substituinte na aparência física dos derivados finais.

A confirmação estrutural por técnicas espectroscópicas reforça a eficiência da metodologia aplicada, corroborando a robustez da reação CuAAC na construção de glicoconjugados contendo o anel 1,2,3-triazólico. Esses resultados confirmam a aplicabilidade da estratégia empregada, que combina proteção seletiva, ativação nucleofílica e química “click”, consolidando-se como uma rota sintética promissora para o desenvolvimento de moléculas bioativas com potencial aplicação na química medicinal.

Conclusão

Diante dos resultados obtidos, é possível concluir que a estratégia sintética empregada, baseada na combinação de reações de proteção (tosilação e acetilação), funcionalização azídica e cicloadição catalisada por cobre (CuAAC), mostrou-se eficaz para a construção de derivados triazólicos a partir do metil- α -D-glicopiranosídeo. Apesar dos rendimentos inferiores aos relatados na literatura, possivelmente decorrentes de perdas durante a purificação, reações competitivas ou condições brandas de reação, a metodologia permitiu a obtenção seletiva dos produtos desejados, com confirmação estrutural por técnicas espectroscópicas. Esses resultados reforçam a importância das etapas de proteção e ativação na síntese de glicoconjugados e demonstram o potencial da química “click” como ferramenta versátil para a geração de novas moléculas bioativas, com aplicações promissoras em química farmacêutica e glicobiologia.

Referências

LIMA, Paulo; MAZUQUE, Paulo; ZÜGE, Gabriele; MARTINS DE MATOS, Maria Eduarda; VARGAS, Jaqueline Pinto. **Síntese de compostos 1,2,3 triazólicos derivados de carboidratos**. In: SALÃO INTERNACIONAL DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO, 10., 2018, Santana do Livramento. **Anais...** Santana do Livramento: Universidade Federal do Pampa, 2018.

ZAMONER, Luis Otavio Bunhotto. **Síntese de imunoaúcares modificados e avaliação da atividade biológica** [Tese de Mestrado]. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2012. Defesa em 08 mar. 2012. Disponível em: USP Digital Library (teses.usp.br). DOI: 10.11606/D.60.2012.de-21052012-103516.

OTTONI, Flaviano Melo. **Síntese de derivados glicosídicos de produtos naturais bioativos como candidatos a novos fármacos** [Tese de Doutorado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2018. Disponível em: Repositório Institucional da UFMG.

A Ciência do NANO e seu impacto transformador no MACRO

SOUZA, Mariana Aparecida de. **Síntese de derivados triazólicos de glicopiranosídeos como potenciais agentes antimicrobianos**. 2019. 146 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, 2019.

TIWARI, Vinod K.; MISHRA, Bhuwan B.; MISHRA, Kunj B.; MISHRA, Nidhi; SINGH, Anoop S.; CHEN, Xi. Cu-Catalyzed Click Reaction in Carbohydrate Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 5, p. 3086–3240, 9 mar. 2016. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00408. Epub 22 Jan. 2016.

EL AZZOUZI, S.; DJEBLI, N.; REMINI, H. *Selective acetylation of carbohydrates: methodologies and applications*. **Carbohydrate Research**, v. 387, p. 50-67, 2014. DOI: 10.1016/j.carres.2013.11.002.

CASCONE, O.; CAPPELLETTI, M.; FANELLI, R. *Tosylation in carbohydrate chemistry: strategies and synthetic applications*. **Tetrahedron**, v. 76, n. 30, p. 131263, 2020. DOI: 10.1016/j.tet.2020.131263.

COTTAZ, Sylvain; BRIMACOMBE, John S.; FERGUSON, Michael A. J. An imino-linked carba-disaccharide α -d-mannosidase inhibitor. *Carbohydrate Research*, **Elsevier**, [S.l.], v. 247, p. 341-345, 1993. DOI: [https://doi.org/10.1016/0008-6215\(93\)84269-C](https://doi.org/10.1016/0008-6215(93)84269-C). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/000862159384269C>. Acesso em: 8 set. 2025.

SAGAR, Ram; SINGH, Kavita; TYAGI, Rajdeep; MISHRA, Vinay Kumar; TIWARI, Ghanshyam. Recent Advances in the Synthesis of Bioactive Glycohybrids via Click-Chemistry. *SynOpen*, **Elsevier**, [S.l.] v. 7, n. 3, p. 322-352, 2023. DOI: 10.1055/a-2130-7319. Disponível em: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/a-2130-7319.pdf. Acesso em: 8 set. 2025.