

DESENVOLVIMENTO NOS MÉTODOS DE GLICOSILAÇÃO: UMA CHAVE PARA ACESSAR SUAS APLICAÇÕES NA SÍNTESE DE MOLÉCULAS BIOATIVAS**Pedro R. de Souza Neto^a, Bruna M. Guimarães^a, Jucleiton J. R. de Freitas^a, Ronaldo N. Oliveira^{a,*} e João R. de Freitas Filho^{a,*}**

Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco, 52171-900 Recife – PE, Brasil

Recebido em 22/08/2020; aceito em 20/10/2020; publicado na web em 26/11/2020

DEVELOPMENT IN GLYCOSYLATION METHODS: A KEY TO ACCESS ITS APPLICATIONS IN THE SYNTHESIS OF BIOACTIVE MOLECULES. Glycosylation reaction is an important class of reactions in organic chemistry, and the development of the method contributes to the synthesis of many biologically active compounds containing various glycoside bonds. Is arguably the most important, albeit challenging, reaction in the field of carbohydrate chemistry. Examples of the products of glycosylation reactions are glycoproteins, glycolipids, glycosaminoglycans, oligosaccharides, and polysaccharides. Glycosylation types are classified according to the identity of the atom which binds the carbohydrate chain, i.e. C-linked, N-linked, O-linked or S-linked. In this short review, recent reports of the main glycosylation methods, basic mechanisms, factors influencing the stereoselectivity and their applications in the synthesis of bioactive molecules are described.

Keywords: glycosylation; synthesis; bioactive molecules.

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Os carboidratos são a classe de biomoléculas mais diversificada e abundante da Terra e desempenham papéis importantes em todas as fases da vida, entre outros no reconhecimento de células e ativação do sistema imunológico.^{1,2} A obtenção de carboidratos de fontes naturais, se disponível, é um processo tedioso e caro devido à mistura complexa de compostos semelhantes presentes. Por outro lado, a síntese orgânica é um dos fornecedores mais importantes de carboidratos e glicoconjugados bem definidos, em quantidades suficientes e livres de contaminantes que podem interferir ou prejudicar a atividade. No entanto, a obtenção de oligossacarídeos continua sendo uma tarefa complexa e o controle total da estereosseletividade na reação de glicosilação ainda é um grande desafio na química de carboidratos sintéticos.

Em uma reação de glicosilação, um doador de glicosila é ativado para fornecer uma espécie eletrofílica capaz reagir com uma molécula acceptora nucleofílica (Figura 1), que pode ser uma molécula simples ou estruturalmente mais complexas, tais como uma proteína.³⁻⁸ Em uma reação de glicosilação química, o doador de glicosila possui grupos protetores para desativar temporariamente os grupos hidroxila dos carboidratos reativos e evitar reações colaterais, e um grupo de saída na posição anomérica (C-1).^{9,10} Esse grupo de saída pode ser ativado por um promotor para torná-lo suficientemente reativo para ser substituído pelo acceptor nucleofílico, que também possui grupos de proteção. As etapas sintéticas adicionais para construir blocos de construção protegidos e trocá-los ou removê-los podem, por si só, ser uma tarefa monumental, mas muitas vezes inevitável devido às similaridades inerentes entre os grupos hidroxila dos carboidratos.¹¹⁻¹⁵

As reações de glicosilação podem ser elucidadas pelo tipo de arranjo espacial de seus átomos, diferindo na posição da ligação glicosídica no carbono 1 (C-1) em relação à configuração da cadeia lateral do carbono 5 (C-5), sendo conhecidos por anomeros alfa (α) ou beta (β), sendo a sua formação favorecida por fatores termodinâmicos, cinéticos e estereoeletrônicos (Figura 2).

O favorecimento de estereoisômeros está relacionado a diversos fatores como o orbitais HOMO/LUMO, efeito do solvente, temperatura, pressão, tipo de catalisador, grupos protetores (assistência anquimérica), o grupo de saída na posição C-1, concentração, dentre outros fatores. A glicosilação sucede pela substituição nucleofílica podendo ocorrer de maneira unimolecular (S_N1) ou bimolecular (S_N2) dependendo dos fatores citados anteriormente.¹⁶

A pesquisa e seleção dos artigos e textos relacionados aos métodos de *O*-glicosilação e as suas aplicações na síntese de moléculas bioativas focalizou-se no período dos anos de 2010 a 2020 e nas publicações indexadas na base de dados Web of Science. Os dados obtidos sofreram uma análise rigorosa para a construção deste trabalho que facilitou a obtenção de textos de qualidade e que visa o desenvolvimento científico, obtendo após seleção 2137 artigos. Os resultados estão ilustrados na Figura 3.

Mediante o exposto, esta revisão descreve os principais métodos de glicosilação, mecanismos básicos, fatores que influenciam a estereosseletividade e suas aplicações na síntese de moléculas bioativas.

ABORDAGENS DOS ASPECTOS HISTÓRICOS DOS PRINCIPAIS MÉTODOS DE GLICOSILAÇÃO**Definição de glicosilação e características gerais**

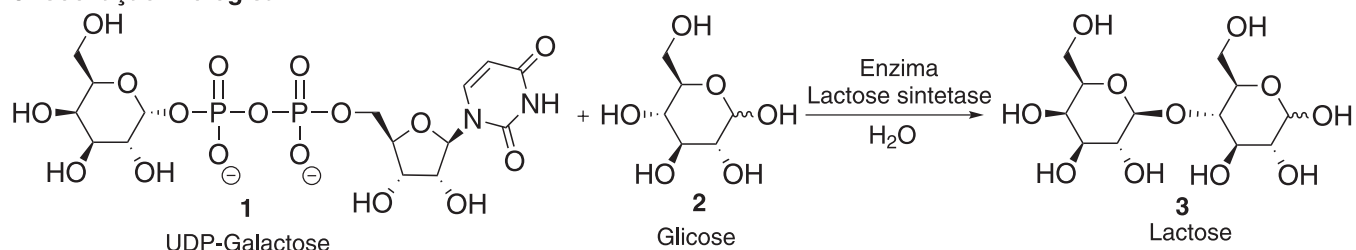
A reação de glicosilação é um processo que ocorre a partir de um doador de glicosila e um acceptor (em geral, ROH), podendo sofrer ativação por um catalisador para tornar possível a formação de uma ligação glicosídica. Os compostos glicosídicos, vastamente encontrados na natureza são baseados na ligação glicosídeo-aglicona ou glicosídeo-glicona, do qual a aglicona pode ser um composto não sacarídico que atua como nucleófilo conectado à porção, açúcar por intermédio de uma ligação glicosídica, do tipo: *O*-, *C*-, *N*- e *S*-glicosídeos.¹⁶ A glicosilação é sem dúvida a reação mais importante, embora desafiadora, no campo da química de carboidratos.

A estereosseletividade possui dependência devido a tais fatores: do catalisador utilizado, da densidade eletrônica na região anomérica; do grupo de saída e de grupos anquiméricos; o meio reacional

*e-mail: joaoveronice@yahoo.com.br

*e-mail alternativo: ronaldon38@gmail.com

Glicosilação Biológica



Glicosilação Química

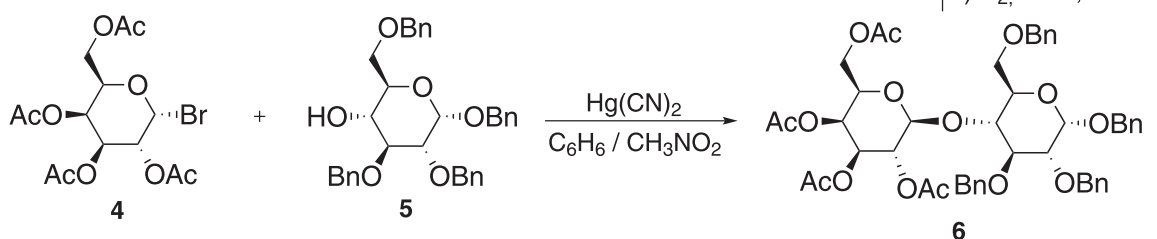
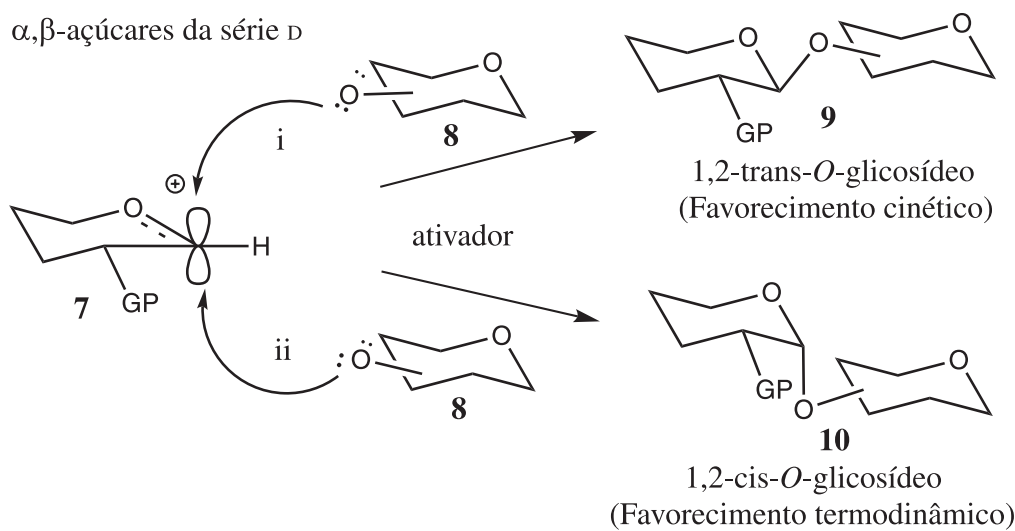


Figura 1. Descrição de uma reação de glicosilação através de uma rota biossintética e uma rota química



GP = Grupo protetor i = Ataque pela face superior ii = Ataque pela face inferior

Figura 2. Estereosseletividade sem assistência anquímica via mecanismo S_N1

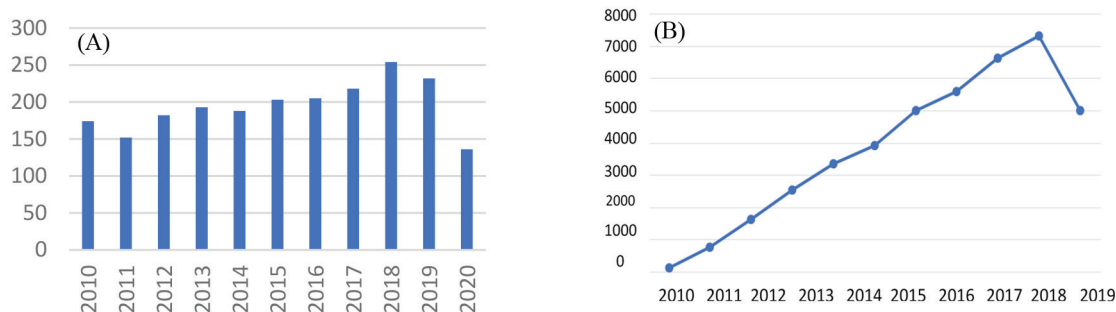
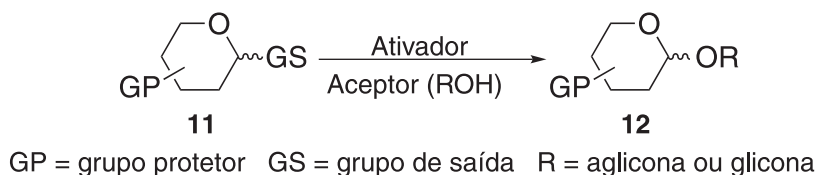


Figura 3. (A) Número de artigos publicados e (B) número de citações sobre métodos de glicosilação entre 2010-2020

relacionado a solvente, temperatura, pressão e volume; o mecanismo reacional, ocorrendo por substituição nucleofílica unimolecular (S_N1) ou bimolecular (S_N2), dependendo da estabilidade termodinâmica e cinética do composto; definindo assim a configuração anomérica (Esquema 1).¹⁷

O estudo desse tipo de reação se torna cada vez mais importante e

desafiador, uma vez que as reações de glicosilação geralmente seguem um mecanismo de deslocamento S_N1 , onde a orientação do grupo de saída no centro anomérico é de pouca importância. No entanto, ocasionalmente as reações de glicosilação prosseguem por meio de um mecanismo semelhante a S_N2 com inversão da configuração anomérica.¹⁷



Esquema 1. Reação geral de glicosilação

Principais métodos de glicosilação

As principais metodologias desenvolvidas para reação de glicosilação conduziram a grandes avanços na química orgânica sintética de carboidrato. A facilidade de ativação do grupo de saída, modificação do meio reacional, excelentes rendimentos com régio- e estereosseletividade, agregou valor na obtenção de diversas novas biomoléculas. O Esquema 2 sumariza os principais métodos de glicosilação.

Em seguida, descrevem-se os principais métodos de glicosilação, conforme mostrado no Esquema 2, para formação de ligações glicosídicas e estratégias para obter determinadas classes de compostos, de importância na química dos carboidratos.

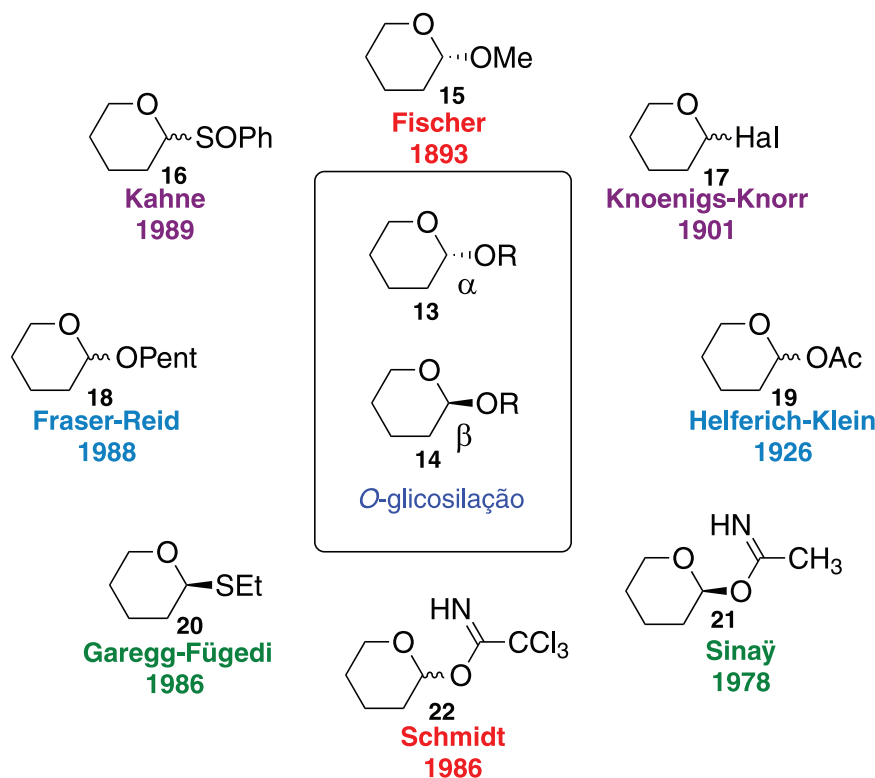
Método de Fischer

Em 1893, Emil Fischer realizou a síntese de *O*-glicosídeos,

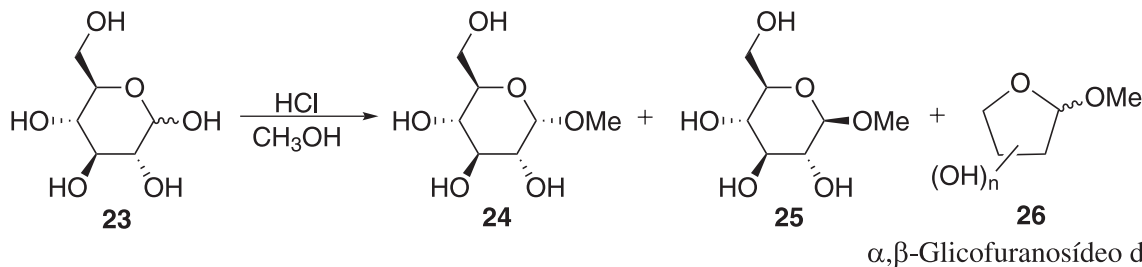
partindo da D-glicose em presença de álcool metílico com adição de HCl até atingir a saturação que em pouco tempo foi capaz de reduzir totalmente a um sólido branco cristalino de α -D-glicopiranosídeo com formação de α - e β -glicopiranosídeos, tendo majoritariamente o α -anômero. Iniciando a reação com o meio catalítico de 0,7% de HCl e com diminuição na temperatura para 20 °C, obtendo uma mistura dos isômeros α - e β -glicofuranosídeos de metila **26**, aumentando a concentração de HCl para 4% em refluxo, originou uma mistura dos glicopiranosídeos **24** e **25** (Esquema 3).^{18,19}

Método de Koenigs-Knorr

Em 1901, Koenigs e Knorr modificaram a metodologia de *O*-glicosilação, utilizando brometo de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glicopiranosila **27**, em presença de um álcool, sendo ativado pelo excesso de carbonato de prata em temperatura ambiente, obteve exclusivamente o β -*O*-glicosídeo **28**, notando-se a quimiosseletividade

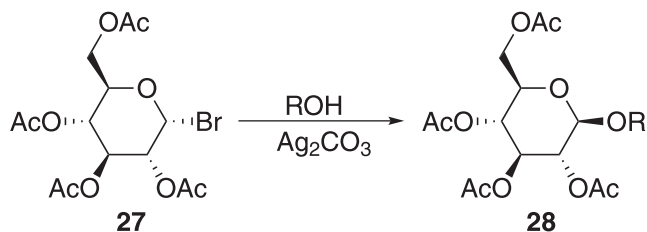


Esquema 2. Diferentes métodos de glicosilação



Esquema 3. Método de glicosilação proposto por Fischer

na substituição nucleofílica, sendo diastereosseletivo na substituição do carbono anomérico. Observou-se também ser possível o emprego catalítico de sais de metais pesados ou ácido de Lewis em baixas temperaturas, obtendo essencialmente β -seletividade anomérica na preparação de *O*-glicopiranosídeos (Esquema 4).^{20,21}



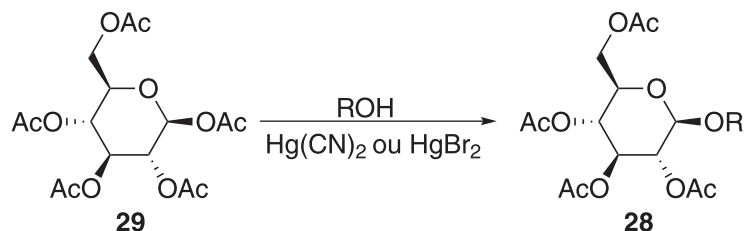
Esquema 4. Método de glicosilação proposto por Koenigs-Knorr

Método de Helferich

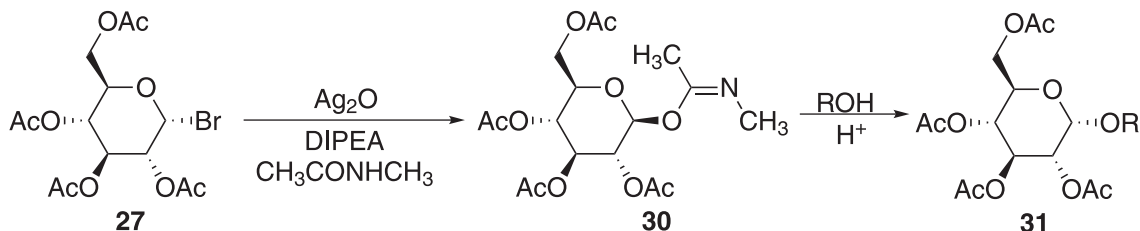
Helferich e Klein introduziram em 1926 uma eficiente glicosilação a partir do acetato de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosila **29** catalisada por sais de mercúrio II como cianeto de mercúrio II e brometo de mercúrio II, obtendo o composto **28** em rendimentos maiores que 70%, demonstrando ser um método vantajoso e eficiente na síntese de β -*O*-glicosídeos de alquila e arila pela saída fácil do grupo acetoxila anomérico (Esquema 5).^{19,22}

Método de Sinay

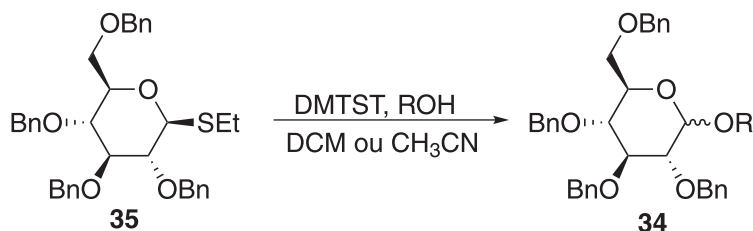
Em 1978, Sinay publicou a obtenção exclusiva do β -*O*-imidato de glicosila **30** obtido a partir do brometo de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glicopiranosila **27** com *N*-metil-acetamida ativado por óxido de prata e *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) com o emprego de um ácido de Brønsted – Lowry na presença de um álcool como acetceptor, obtendo em alta seletividade na ligação β -*O*-imidato de glicosila **30** e sem seguida o composto **31** (Esquema 6). Os estudos



Esquema 5. Método de glicosilação proposto por Helferich



Esquema 6. Método de glicosilação proposto por Sinay



Esquema 7. Método de glicosilação proposto por Schmidt

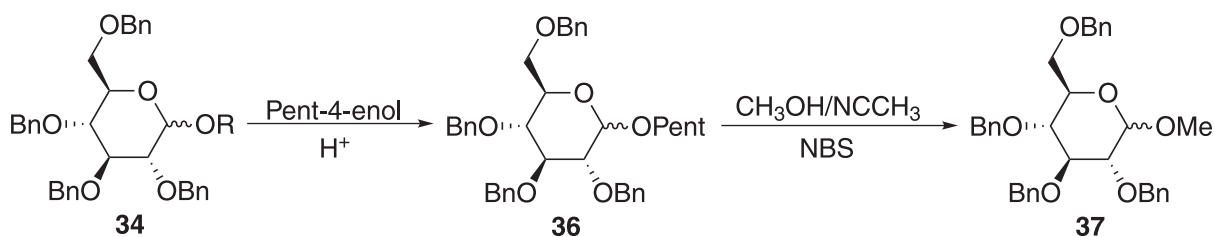
revelaram que em presença de uma base orgânica ocorre a formação do α -glicosídeo devido ao produto ser termodinamicamente estável a face β -imidato, no entanto, ao utilizarmos uma base inorgânica forte, obtém essencialmente o β -glicosídeo com interação ao α -tricloroacetimidato, proporcionando excelente estereosseletividade no meio reacional.²³

Método de Schmidt

Schmidt em 1986 discutiu sobre a obtenção dos diastereoisômeros **34**, a partir do doador brometo de 2,3,4,6 tetra-*O*-benzil-D-glicopiranosila **32** pela ativação com uma base forte di-isopropilamido de lítio (LDA) e em presença de tricloroacetnitrila à temperatura baixa, promovendo o equilíbrio químico de proporção (1:1) entre os anômeros α - e β -tricloroacetimidato de glicosila **33**, sendo a posição alfa termodinamicamente mais estável dependendo da temperatura, pressão e fatores do solvente e a face beta cineticamente mais favorável com o aumento da temperatura. A mistura na presença de um álcool com catálise por um ácido fraco, provoca a saída do grupo imidato de **33**, fornecendo o composto **34** como diastereosseletivo (α) e (β) (Esquema 7).^{24,25}

Método de Garegg-Fügedi

Fügedi *et al.* descreveram em 1986 a utilização de derivados do tipo do β -tio-glicopiranosídeo **35** como doadores em presença de um ácido de Lewis como (DMTST) em diclorometano ou acetonitrila, observando a falta de estereosseletividade pela formação da mistura 1,2-trans e 1,2-cis-*O*-glicosídeos, porém o C-2 protegido com um grupo, acila acarreta a formação exclusiva da ligação 1,2-trans-*O*-glicosídica, estruturando ser um método β -seletivo. O uso do brometo de 2,3,4,6-*O*-benzil- α -D-glicopiranosila em excesso de brometo de tetrabutilamônio com DMTST, promoveu apenas a ligação cis-glicosídica, demonstrando α -seletividade (Esquema 8).²⁶



Esquema 8. Método de glicosilação proposto por Garegg-Fügedi

Método de Fraser-Reid

Em 1988, Fraser-Reid fez exploração do método de glicosilação de Fischer a partir do 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glicose **34** em meio ácido com pent-4-enol produzindo essencialmente o α - e β -D-glicopiranosídeo de pent-4-enila. O *O*-glicosídeo de pent-4-enila foi submetido a presença de metanol com acetonitrila e *N*-bromosuccinimida (NBS) por 3 horas observando a formação da mistura diastereoisomérica de proporção 1:3 de alfa e beta, respectivamente do 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glicopiranosídeo de metila **37** com 87% de rendimento (Esquema 9); utilizando o perclorato de dicolidina iodada como catalisador, notou-se a sua eficiência na diminuição do tempo reacional passando para 30 minutos e com 75% de rendimento, mantendo a proporção isomérica anterior. Mudou-se também o solvente para diclorometano em perclorato de dicolidina iodada, aumentando para 85% de rendimento com proporções de (1.2:1) da ligação α - e β -glicosídica. Fez também manipulação de uma mistura (1:4) de DCM e Et₂O, durando 24 horas a reação para obter 75% de rendimento da mistura (3:1) dos α - e β -glicosídeos. Apresentando doadores glicosilas vantajosos na preparação de *O*-glicosídeos, provenientes da regioselectividade obtida com o grupo de saída na posição anomérica.²⁷

Método de Kahne

Em 1989, os estudos realizados por Kahne descreveram a glicosilação do doador fenil sulfóxido de 2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil-D-glicopiranosila **38** em presença do anidrido trifluorometanossulfônico (Tf₂O) a -78 °C e de um nucleófilo alcoólico, como aceptor, em meio básico utilizando o 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina, então iniciou o processo de aquecimento até -24 °C, atingindo o final da reação e obtendo 83% de rendimento o composto **39**. Em relação ao fenil sulfóxido de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glicopiranosila em tolueno originou uma mistura diastereoisomérica de proporção (27:1) de α - e β -glicosídeos, respectivamente e com rendimento de 86%. Fez substituição do solvente por diclorometano ou propanonitrila obtendo

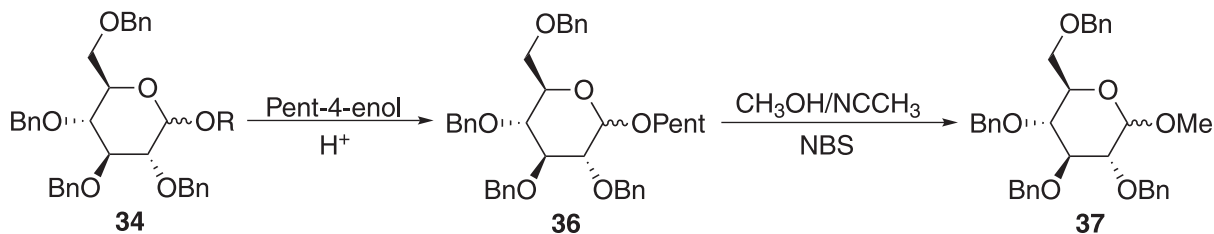
majoritariamente a ligação β -glicosídica, apontando ser uma rota sintética eficaz (Esquema 10).²⁸

Diante disso, é perceptível mesmo pelas limitações no âmbito científico da época, uma nova abordagem na síntese de carboidratos, mas especificamente nas reações de glicosilação, portanto, é possível analisar o desenvolvimento dos novos protocolos sintéticos empregados atualmente.

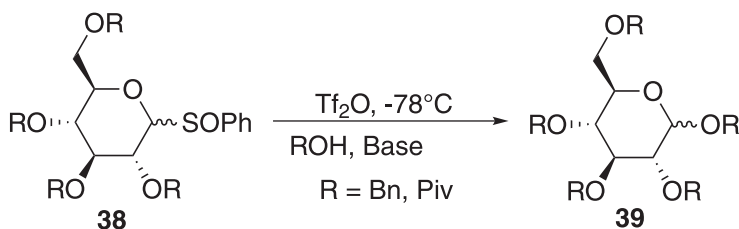
MECANISMOS BÁSICOS DA REAÇÃO DE GLICOSILAÇÃO

Não existe um mecanismo de reação geral único para descrever todas as reações de glicosilação. Por mais de um século, e especialmente nos últimos 50 anos,²⁹ uma série de novos protocolos de reação de glicosilação foram desenvolvidos e cada um deles requer diferentes reagentes e condições reacionais. O entendimento mecanicista atual, que já foi formulado e proposto nas décadas de 1960 e 1970,^{30,31} centra-se na estereoquímica de uma reação de glicosilação através de duas vias mecanísticas que pode ser resultado da união entre um doador e aceptor de glicosila (Esquema 11). A ativação de um doador de glicosila leva a uma série de intermediários reativos. As espécies covalentes **46** e **47** com configuração α e β podem ser formadas e estas estão em equilíbrio com os íons **44** e **45**, menos estáveis e mais reativas. Por outro lado, os íons **44** (β -CIP) e **45** (α -CIP) podem estar separados de pares de íons separados por solvente (SSIPs) **42** e **43**, respectivamente. Esses intermediários reativos podem ser atacados por um nucleófilo seguindo um mecanismo de reação do tipo S_N1 e S_N2. As espécies covalentes **46** e **47** são deslocadas em um mecanismo de reação do tipo S_N2, enquanto os intermediários **44** e **45** estão envolvidos em uma reação do S_N1.

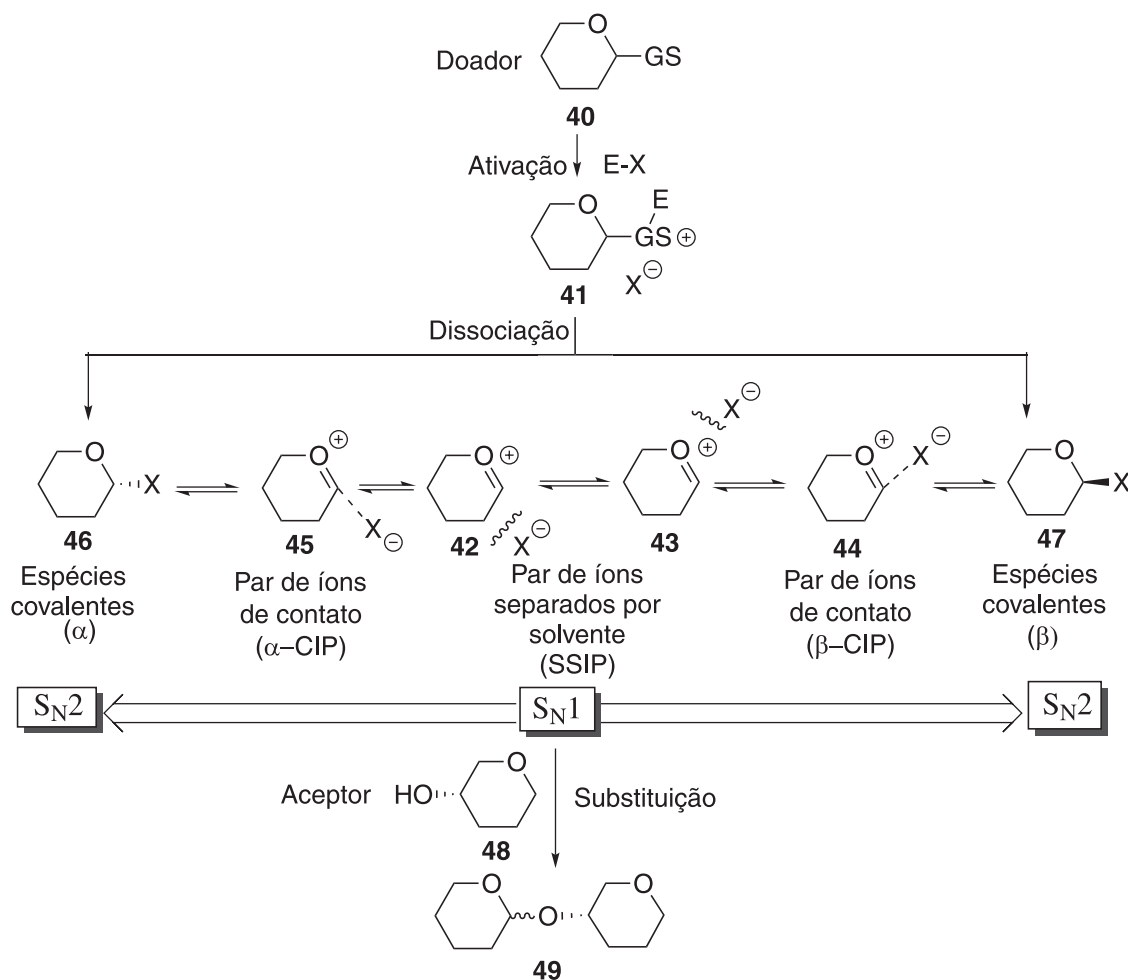
A substituição pode ocorrer em qualquer um dos estados intermediários, com ligações parcialmente dissociadas ou em uma geometria geralmente não representada em um esquema de reação.³²



Esquema 9. Método de glicosilação proposto por Fraser-Reid



Esquema 10. Método de glicosilação proposto por Kahne



Esquema 11. Mecanismo geral da reação de glicosilação

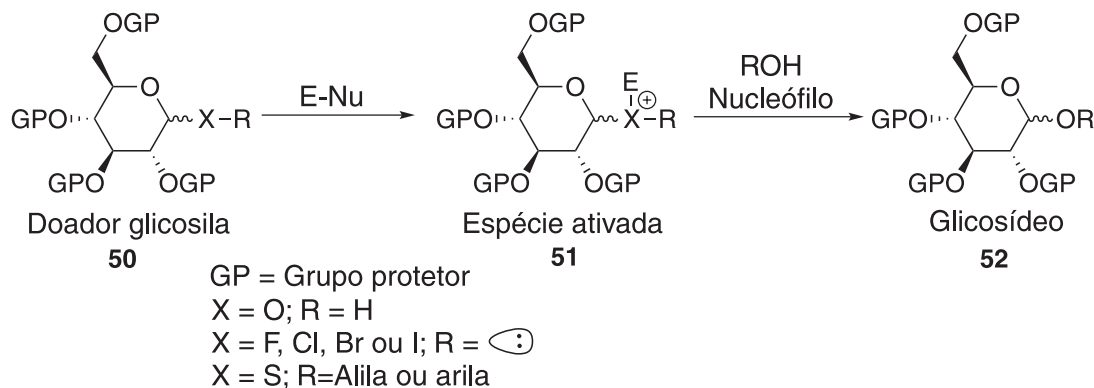
Embora os doadores possam parecer semelhantes, seu comportamento nas reações de glicosilação pode ser muito diferente. A viabilidade de uma reação é determinada por muitos fatores, entre os quais o potencial de ionização no carbono anomérico, a geometria do doador quando ele sofre glicosilação e a nucleofilicidade do aceptor.

De modo geral, a reação de glicosilação é proveniente da interação de um doador de glicosila com um ativador/catalisador (E-Nu), resultando na formação de uma espécie eletropositiva pela dissociação do grupo de saída e então ocorre o ataque do aceptor glicosídico.

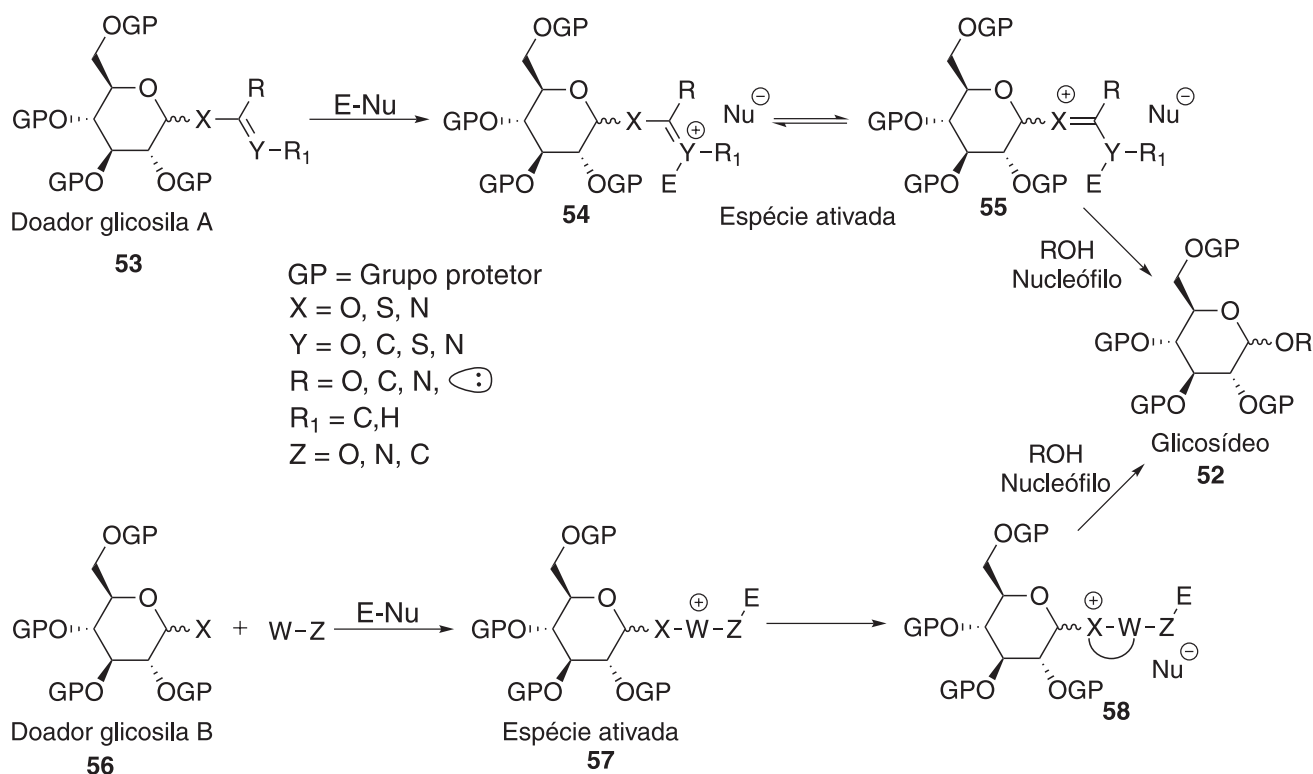
A classe dos grupos de saída em seu crescente desenvolvimento proporciona o estudo e elucidação reacional dos intermediários e produtos obtidos pelos diversos caminhos de ativação existentes na glicosilação. A essa investigação percebeu o comportamento de vários

grupos doadores ao tipo catalítico, podendo ser classificada como:

- A ativação direta, em que o agente eletrofílico atua como ativador complexando ao heteroátomo do grupo doador, acontecendo geralmente em hemiacetal, haletos e a tioglicosídeos, contribuindo para o aumento da carga formal positiva do carbono anomérico (Esquema 12), facilitando o ataque nucleofílico.
- A ativação remota pode ocorrer de dois modos, (A) o heteroátomo Y próximo ao heteroátomo X que sofre ativação ou (B) acontece pela complexação a Z, correspondendo aos ésteres glicosídeos, carbonatos, carbamatos, *O/S*-imidato glicosídeo, alqueno glicosídeo e entre outros (Esquema 13).
- E a ativação bidentada, ocorrendo de maneira direta ou remota, dependendo dos componentes químicos empregados, geralmente

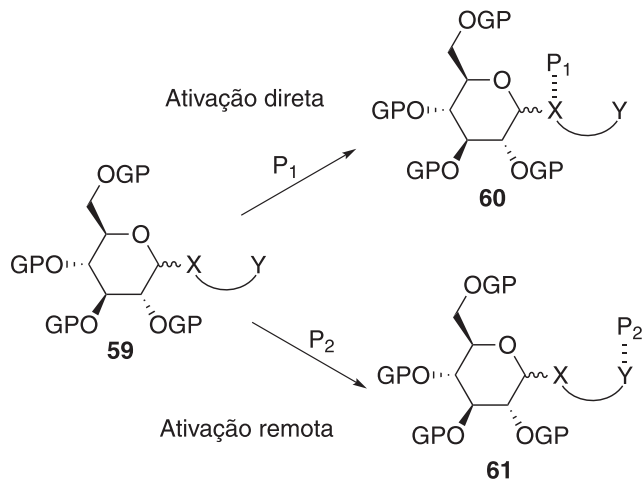


Esquema 12. Ativação direta de grupos de saída para glicosilação



Esquema 13. Ativação remota de grupos de saída para glicosilação

o fosfito de glicosila, glicosídeo de *orto*-alilfenila e tioimidatos glicosila, todos são passivos deste comportamento (Esquema 14).



Esquema 14. Ativação Bidentada de grupos de doadores para glicosilação

Além disso, convém destacar que nos últimos vinte anos houve uma evolução nos estudos sobre os mecanismos das reações de glicosilação, há evidências que à intermediação de doadores de glicosila covalentes ativados desempenham um papel importante na reação, mesmo quando usados em quantidades estequiométricas. Outro importante avanço no mecanismo de reação de glicosilação é o estudo da nucleofilicidade do álcool em relação à seletividade. Mais detalhes sobre mecanismo de glicosilação são descritas na literatura.^{33,34}

FATORES QUE INFLUENCIAM NA ESTEREOSELETIVIDADE DA REAÇÃO DE GLICOSILAÇÃO

Muitos fatores podem afetar o rendimento e a estereosseletividade

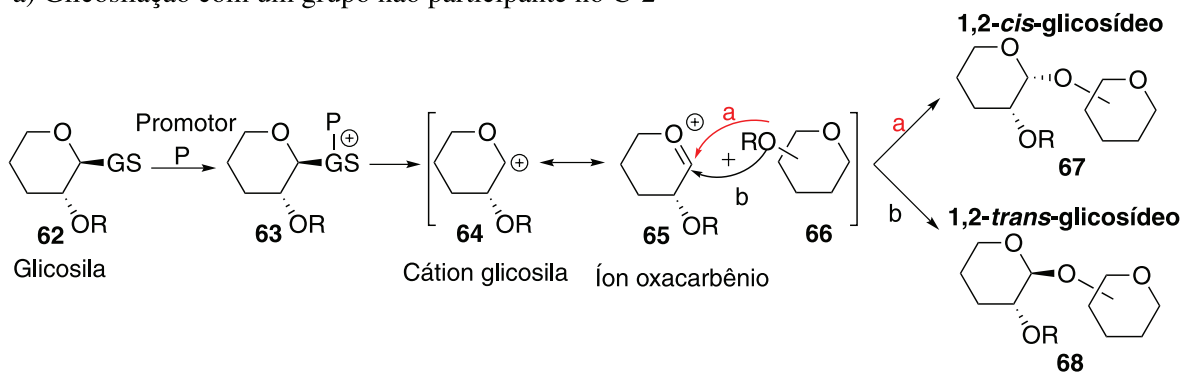
das reações de glicosilação, incluindo, entre outras, estruturas e propriedades do doador e receptor de glicosila, ativador ou promotor, pressão, concentração, solvente da reação e temperatura. Embora a formação de cada ligação glicosídica específica exija uma condição específica mais adequada, algumas tendências gerais foram observadas ao longo de décadas de investigação.

A reação glicosilação 1,3-*cis*-estereosseletiva é mais robusta do que a dos 1,2-*trans*. Enquanto a formação dos isômeros 1,2-*trans* é fortemente favorecida pela participação do grupo vizinho (geração de íon aciloxônio intermediário), a reação de glicosilação 1,2-*cis*-estereosseletiva frequentemente depende do efeito anomérico.³⁴

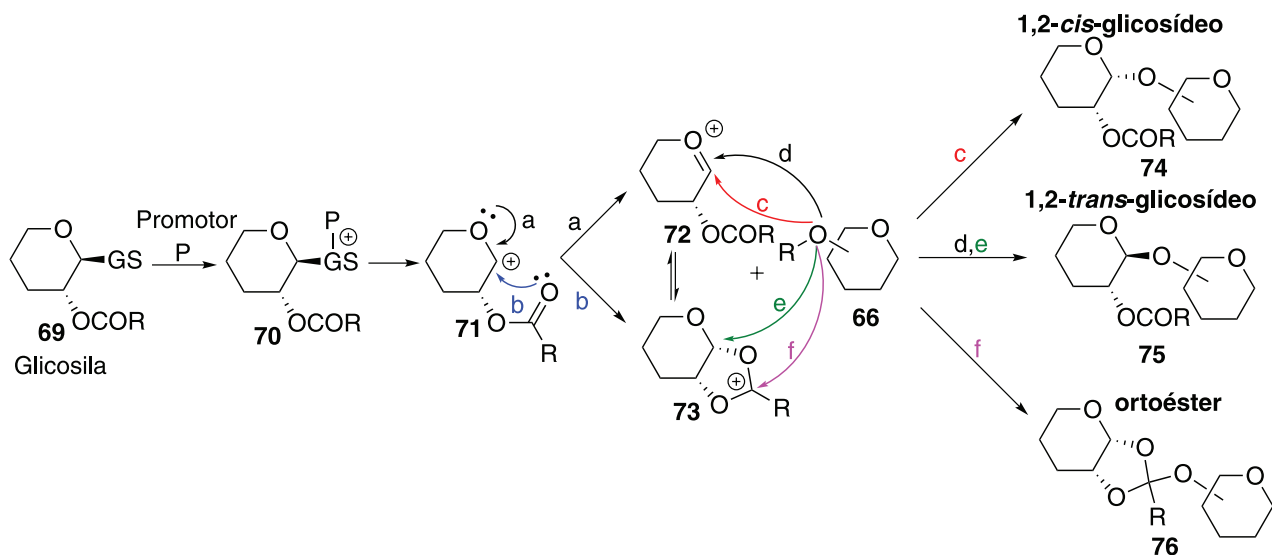
Por outro lado, a principal estratégia para a glicosilação é o uso de um substituinte não participante em C-2. O Esquema 15 sumariza princípios de síntese 1,2-*cis*-glicosilação, ou seja, esta envolve a reação entre um doador de glicosila **62** e receptor de glicosila **66**, em presença de um promotor ou ativador, para formar uma ligação glicosídica de **67**. Após a ativação, e saída do grupo de saída de **63** resulta na formação de um cátion glicosila **64**, o qual é estabilizado por meio de um intermediário de íon oxocarbênio **65** (Esquema 15a). O nucleófilo, receptor de glicosila **66**, pode então atacar a partir da face superior ou inferior (caminho a e b) do anel de **65**. Isto daria origem a 1,2-*trans* ou 1,2-*cis* glicosídeos em relação ao substituinte vizinho em C-2, e reações não controladas podem levar a uma mistura dos mesmos.

A formação de ligações 1,2-*trans* pode ser realizada usando o efeito participativo do substituinte 2-acila vizinho. Nesse caso, o íon oxocarbênio **71** pode ser estabilizado ainda mais através de um intermediário aciloxônio bicíclico **73**, que se torna o principal intermediário no caminho para os produtos de glicosilação (Esquema 15b).³⁴ Uma vez que a face inferior do anel está bloqueada, o ataque nucleofílico do receptor de glicosila **66** seria direcionado da face superior oposta. Isso normalmente fornece acesso à ligação 1,2-*trans* com estereosseletividade muito alta ou completa. Ocasionalmente, também são observadas quantidades substanciais de produtos ligados a 1,2-*cis* ou formação de ortoéster **76**.

a) Glicosilação com um grupo não participante no C-2



b) Glicosilação com um grupo participante no C-2



Esquema 15. Esboço geral da reação glicosilação e os principais intermediários envolvidos

Enquanto a síntese estereosseletiva de ligações 1,2-*trans* pode ser alcançada de forma confiável com o uso de assistência anquimérica de grupo vizinho,³⁵ a formação de ligações 1,2-*cis* é tipicamente muito mais desafiadora. A presença de um grupo não participante é necessária para a síntese de 1,2-*cis* glicosídeos, mas o grupo não participante sozinho não pode garantir a estereosseletividade. Embora o produto α seja favorecido pelo efeito anomérico,³⁶ a estereosseletividade da glicosilação pode ser pobre e requer outros modos de estereocontrole. Embora existam muitos exemplos em que foi alcançada uma excelente estereosseletividade 1,2-*cis* de determinadas ligações, nenhum método abrangente para a glicosilação da 1,2-*cis* é disponível.³⁷⁻³⁹

Sabe-se que vários fatores afetam a estereosseletividade e o rendimento da glicosilação e incluem temperatura, solvente, tipo de doador usado, tipo de aceitador usado, quantidade e tipo de promotor usado, grupos de proteção, etc. (Figura 4). Esses efeitos e métodos especificamente projetados para controlar a estereosseletividade da glicosilação são discutidos em seguida.

Efeito da temperatura

As glicosilações são cineticamente controladas a temperaturas mais baixas e geralmente favorecem a formação de β -glicosídeo 90,⁴⁰ embora também tenham sido relatadas observações inversas.⁴¹ Como o α -glicosídeo é favorecido termodinamicamente devido ao efeito anomérico, é predominantemente formado a altas temperaturas.

Efeito do solvente

O solvente é fator importante que influencia a estereosseletividade no centro anomérico. Assim, foi demonstrado que alguns solventes no meio reacional têm um efeito estereodirecional. Todavia, os solventes de reação polar aumentam a taxa de formação de β -glicosídeo reduzindo o efeito anomérico por meio da separação de carga entre O-5 e β -O1. Se a síntese de α -glicosídeos for desejada, CH_2Cl_2 , $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ou tolueno são candidatos adequados como solventes da reação. No entanto, existem forças mais poderosas que a solvólise que devem ser levadas em consideração quando os chamados solventes participantes são usados. Verificou-se que o acetonitrila e o éter dietílico são os casos limitantes para a formação preferencial dos glicosídeos β -D- e α -D, respectivamente.⁴² Essas observações foram racionalizadas da seguinte maneira: se as reações são realizadas em acetonitrila, o cátion nítrico formado *in situ* adota exclusivamente orientação axial, permitindo, portanto, a glicosilação estereosseletiva para formar glicosídeos equatorialmente substituídos (Esquema 16).

Por outro lado, solventes de reação do tipo éter, tais como, éter dietílico ou tetra-hidrofurano (THF) também podem participar dos processos de glicosilação, no entanto, nesses casos, o intermediário equatorial é formado preferencialmente, levando, portanto, à formação da ligação glicosídica axial.

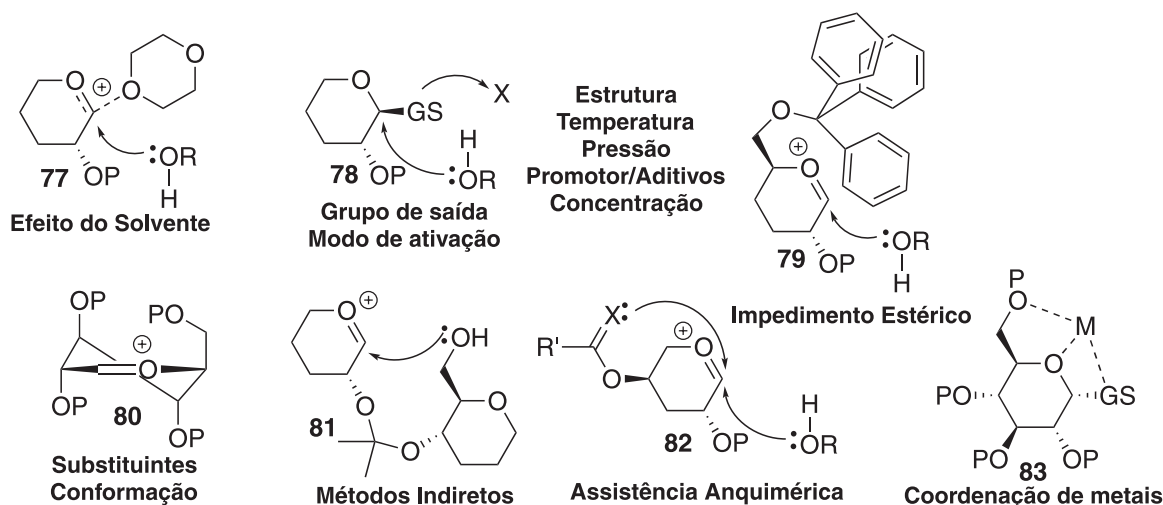
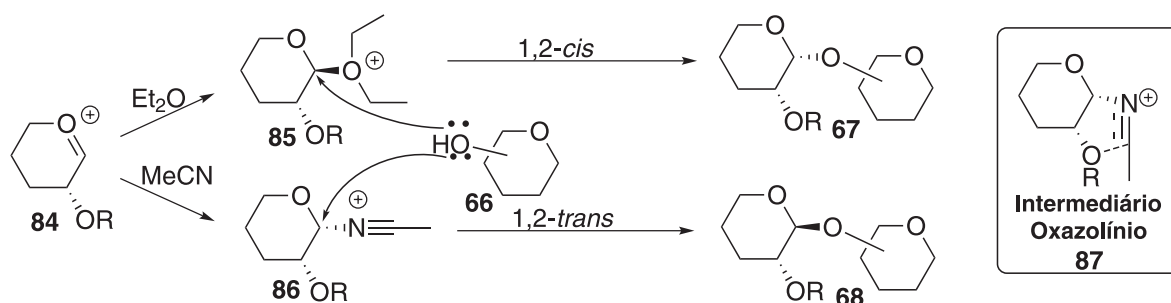


Figura 4. Fatores que afetam a estereosseletividade da reação de glicosilação



Esquema 16. Efeito estereodirecional do solvente em reação de glicosilação

Efeito da pressão

A alta pressão aplicada a reações de glicosilação com doadores de glicosila participantes aumenta ainda mais a seletividade 1,2-*trans*;⁴³ quando as condições de alta pressão foram aplicadas à glicosilação com um doador de glicosila não participante, um aumento notável no rendimento da reação foi observado apenas com alterações marginais na estereosseletividade.⁴⁴ As interações estéricas desfavoráveis que ocorrem entre o doador e o aceitador de glicosila, no estado de transição, podem levar a uma dupla diastereodiferenciação⁴⁵ como fator sem precedentes que governa a razão α/β na reação de glicosilação.

Efeito da concentração

A concentração da mistura de reação também influencia na seletividade anomérica, aumentando a taxa relativa da formação do produto ligado a glicosilação 1,2-*cis*-estereosselativas; por outro lado, a diluição diminui consideravelmente a reação, portanto, há sempre um delicado equilíbrio entre seletividade e eficiência.⁴⁶

Efeito do aceitador de glicosila

Muitos exemplos em que diferentes aceptores de glicosila têm seletividades diferentes podem ser vistos ao longo do texto desta revisão. Uma regra prática é que a reatividade do álcool está inversamente relacionada com a estereosseletividade e as hidroxilas mais reativas apresentam as menores relações α/β : quanto mais forte o nucleófilo, mais rápida a reação e, mais difícil é controlar seu resultado. Como um exemplo, a glicosilação do 4-OH axial da galactose geralmente fornece excelente estereosseletividade do isômero 1,2-*cis* na reação de glicosilação. Ocasionalmente, a hidroxila

primária proporciona maior estereosseletividade em comparação com as hidroxilas secundárias. Isso pode servir como evidência para a reação de glicosilação que ocorre através de um mecanismo bimolecular, pelo menos parcialmente. Os álcoois primários também apresentaram maior estereosseletividade nas reações de glicosilação.⁴⁷

Efeito do doador de glicosila

Glicosilações usando tricloroacetimidatos (TCAI)⁴⁸ e tioglicosídeos⁴⁹ como doadores tornaram-se os métodos mais amplamente estudados nas reações de glicosilação. As reações de glicosilação seguem geralmente um mecanismo de deslocamento S_N1 unimolecular, onde a orientação do grupo de saída no carbono anomérico é de pouca importância. No entanto, ocasionalmente, as reações de glicosilação ocorrem através de um mecanismo semelhante ao S_N2 com inversão da configuração anomérica.

Por outro lado, a estereosseletividade da glicosilação pode ser profundamente influenciada por grupos de proteção.⁵⁰ Os grupos de proteção vizinhos em C-2 tradicionalmente conhecidos como grupos participantes na síntese de 1,2-*trans*-glicosídeos podem influenciar na formação de 2-*cis*-glicosídeos ou 1,2-*trans*-glicosídeos. Grupos de proteção nas posições C-3, 4 e/ou 6 podem afetar a estereosseletividade por meio de participação da aglicona mediada por ligação de hidrogênio, impedimento estérico e/ou retirada de elétrons.

Efeito do promotor

A maioria das reações de glicosilação é realizada misturando o doador e o aceitador de glicosila, seguido pela adição de um promotor. Os métodos sintéticos para a glicosilação requerem a ativação do doador de glicosila. Devido ao amplo escopo das reações de glicosilação, há uma necessidade contínua de novos promotores

para ajustar a reação para doadores e aceptores específicos. Vários promotores são baseados em metais pesados e a desvantagem é o desperdício gerado. Para evitar o desperdício de metais pesados, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ e TMSOTf são usados como alternativas comuns. No entanto, na glicosilação mediada por halogenetos, os halogenetos de tetraalquilamônio são os promotores padrões de escolha.

As condições de ativação mais brandas são geralmente benéficas para a glicosilação 1,2-*cis*-estereosseletiva.⁵¹ Assim, as reações catalisadas por íons halogenetos fornecem os melhores resultados para a glicosilação utilizando haletos de glicosila; os tioglicosídeos apresentam melhor desempenho quando ativados com o promotor leve, tipo perclorato de dicollidina de iodônio (IDCP); enquanto os tricloroacetimidatos são os mais ativados com catalisadores do tipo ácidos fortes, como o trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (TMS-triflato, TMSOTf) ou o ácido trifluorometanossulfônico (ácido tríflico, TfOH). Várias adições aos sistemas promotores influenciam frequentemente o resultado estereoquímico da glicosilação: esses exemplos são discutidos ao longo das seções subsequentes que tratam de métodos específicos de glicosilação.

APLICAÇÕES DA REAÇÃO DE GLICOSILAÇÃO NA SÍNTESE DE MOLÉCULAS BIOATIVAS

Aplicações sintéticas

Na reação de síntese de *O*-glicosídeos

A reação de glicosilação química envolvendo duas espécies para formar uma nova ligação glicosídica depende de um conjunto de variáveis. Por outro lado, desde 1928, a reação de *O*-glicosilação se tornou um dos métodos mais empregados na síntese de glicosídeos devido a sua obtenção de forma rápida e alta estereosseletividade.

Em 2010, Rajaganesh e colaboradores⁵² reportaram a *O*-glicosilação de 1,2,3-*tri-O*-acetil-4,6-*O*-butilideno- β -D-glicopiranosose e 1,2,3-*tri-O*-acetil-4,6-*O*-etilideno- β -D-glicopiranosose **88a/b**, como doador de glicosila catalisada por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ em presença de álcool propargílico e aromáticos, fornecendo os compostos desejados **89a/b** com bons rendimentos e β -seletividade (Esquema 17), ou seja, completa retenção da configuração anomérica. Segundo os autores, os compostos apresentaram atividades antioxidantes fracas a moderadas com a atividade inibitória máxima de 77,3%.

No mesmo ano, Zhang, Wei e Du⁵³ descreveram a primeira síntese total da apigenin-4-il-2-*O*-(*p*-coumaroil)- β -D-glicopiranosídeo (Esquema 18), no qual as etapas de síntese consistiram na glicosilação do doador **90** em presença de *N,N'*-diclohexilcarbodiimida (DCC) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) e doceptor ácido 4-*O*-alilcoumárico, para fornecer o composto desejado **91** com 90% de rendimento e seletividade em favor do anômero β . Segundo os autores, a remoção de todos os cinco grupos alila de **91** após mais três etapas foi realizada com sucesso para produzir o composto alvo apigenin-4-il-2-*O*-(*p*-coumaroil)- β -D-glicopiranosídeo em rendimento de 79%. Os autores também relataram que o composto alvo demonstrou boa atividade inibidora contra a xantina oxidase

($\text{IC}_{50} = 23,95 \pm 0,43 \mu\text{mol L}^{-1}$), uma enzima chave envolvida na produção de ácido úrico como metabólito de alimentos contendo purina. Os dados espectrais do composto estão em concordância com o descrito na literatura.⁵³

Posteriormente, Mossotti e Panza⁵⁴ utilizaram o reagente de Hendrickson na reação de *O*-glicosilação. O agente glicosilante de Hendrickson foi preparado *in situ* utilizando uma mistura de óxido de trifetilfosfina e anidrido de trifluorometanossulfônico para fornecer o $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{O}(\text{OTf})_2$. Em seguida na reação de glicosilação foi utilizado os doadores **92a/b** por serem altamente α -seletivo e oceptor **93** em presença do ativador $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{O}(\text{OTf})_2$ para fornecer os compostos desejados **94a/b** em bons rendimentos (Esquema 19).

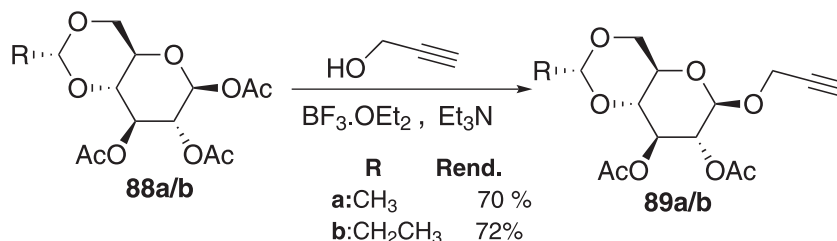
Outros trabalhos publicados nos anos de 2010 e 2011 descrevem o uso de doadores de glicosila em reações de *O*-glicosilação.⁵⁵⁻⁵⁸

Em 2012, Luo *et al.*⁵⁹ relataram a síntese do 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-manopiranosil-2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-hexopiranosídeo **97a/b** utilizando como doador o 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-manopiranosídeo de 2-alilfenila **95** (Esquema 20) em presença de uma mistura de monocloreto de iodo (ICI) + AgOTf e como aceptores álcoois benzílico e *n*-octílico **96a/b**. Os compostos foram obtidos com bons rendimentos, alta seletividade em favor do anômero α . Ainda segundo os autores, a utilização do protocolo foi ainda demonstrada com uma síntese eficiente do fragmento do dissacarídeo bleomicinas, fármaco resultante da fermentação de *Streptomyces verticillus* e indicado normalmente para neoplasias de pele, do trato genitário e câncer do testículo. A molécula de bleomicina é capaz de despolimerizar o DNA.

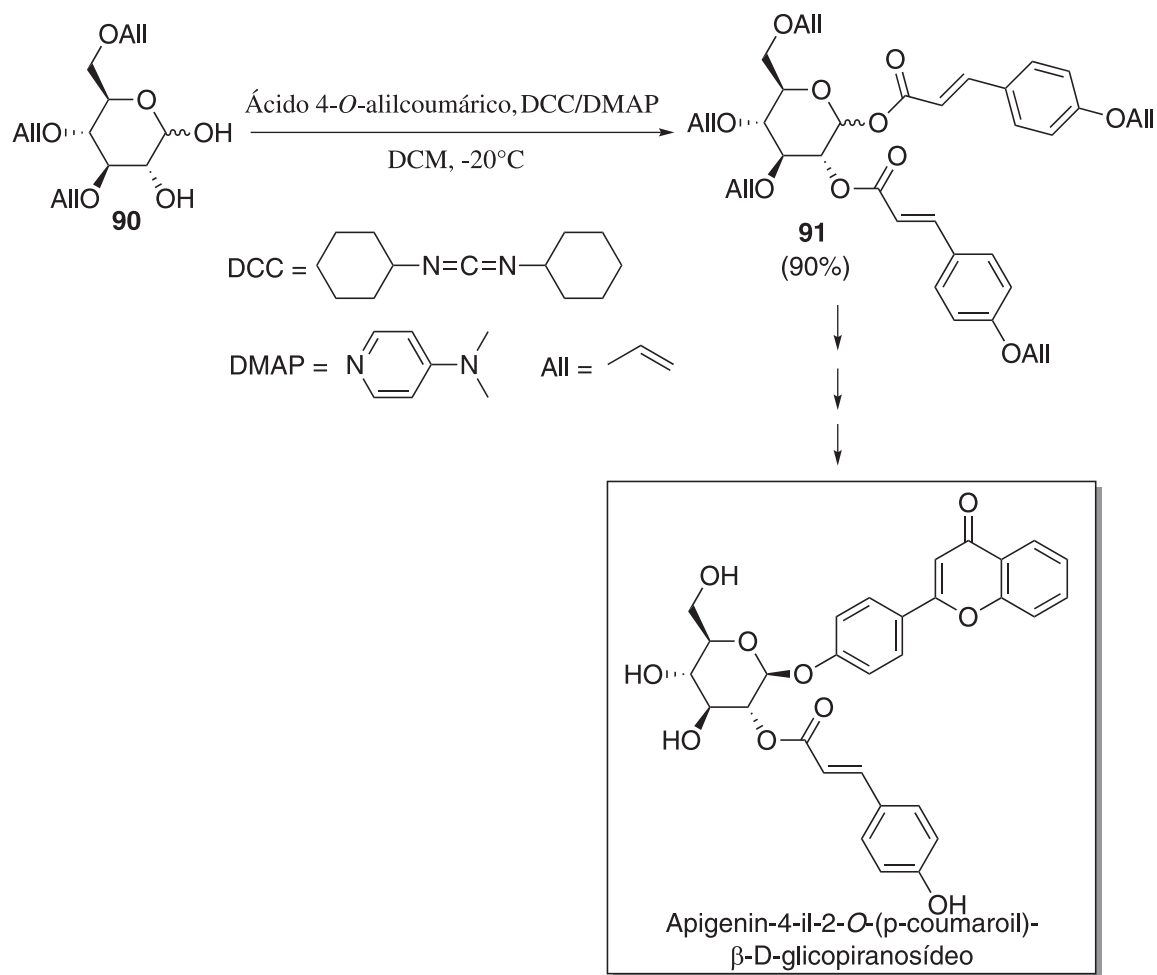
Pertel *et al.*,⁶⁰ relataram o emprego de 3,4,6-tri-*O*-acetil- α -D-glicopiranosose-2-ozaxolina **98**, como doador de glicosila, na reação de glicosilação 1,2-*trans* estereosseletiva catalisada por 2,4,6-trimetilpiridina (*s*-colidina) em ácido perclórico sob condições brandas, evitando a anomerização e outras reações colaterais, fornecendo os compostos glicosilados **100a-c** em bons rendimentos (Esquema 21).

Reddy *et al.*⁶¹ descreveram a primeira síntese total enantiosseletiva de novos glicolípídeos, ieodoglicomidas A e B. A metodologia consistiu em uma reação one-pot para obtenção *in situ* do intermediário imidato de glicosila **103** pelo 2,3,4,6,7,8,9,10-octa-hidropirimidol-[1,2-*a*]-azepina (DBU), seguido por uma β -glicosilação com o TMSOTf frente aos (*R*)- e (*S*)-álcool alifático **102**, para fornecer os produtos **104 R** e **S** com bons rendimentos e posteriormente aplicados à síntese de glicopeptídeos (Esquema 22). O presente estudo sintético indicou a ambiguidade na estereoquímica absoluta proposta para o produto natural.

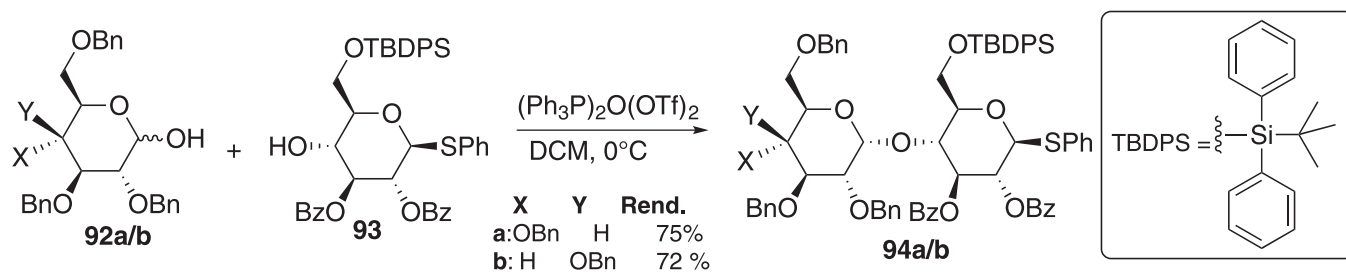
Em 2013, Tatsumi *et al.*⁶² desenvolveram uma nova reação de glicosilação, utilizando-se o boronofosfato de glicosila **105** como doador de glicosila e o cátion tritila (Tr^+) como ativador (Esquema 23). Os autores descrevem dois tipos de reações que foram estudadas: (1) o triéster de boranofosfato foi ativado com TrNTf_2 para reagir com um álcool e (2) éteres de *O*-tritila funcionaram como aceptores de glicosila e fontes de Tr^+ . O último tipo de reação forneceu melhores resultados e os produtos de *O*-glicosilação **106** desejados foram



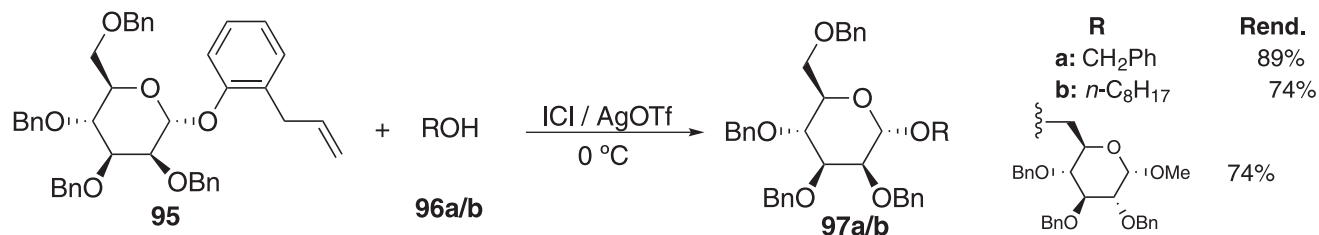
Esquema 17. *O*-Glicosilação de 1,2,3-*tri-O*-acetil-4,6-*O*-butilideno- β -D-glicopiranosose e 1,2,3-*tri-O*-acetil-4,6-*O*-etilideno- β -D-glicopiranosose catalisado por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$



Esquema 18. Glicosilação do doador **90** utilizado na síntese total do apigenin-4-il-2-O-(p-coumaroil)- β -D-glicopiranosídeo



Esquema 19. Glicosilação com doadores de glicosila **92a/b** em condições básicas

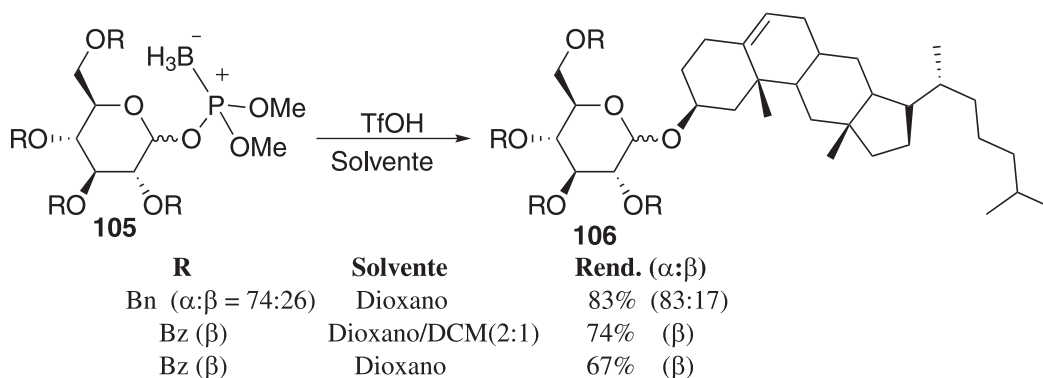
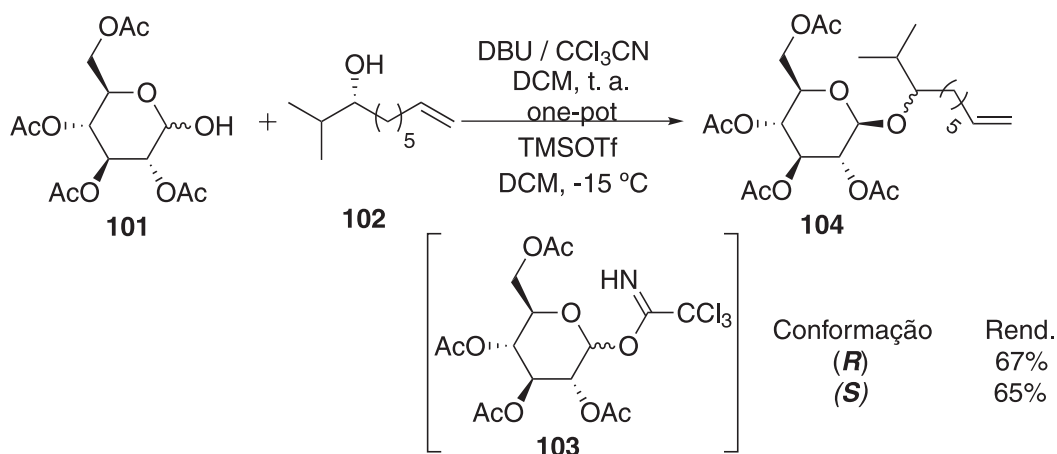
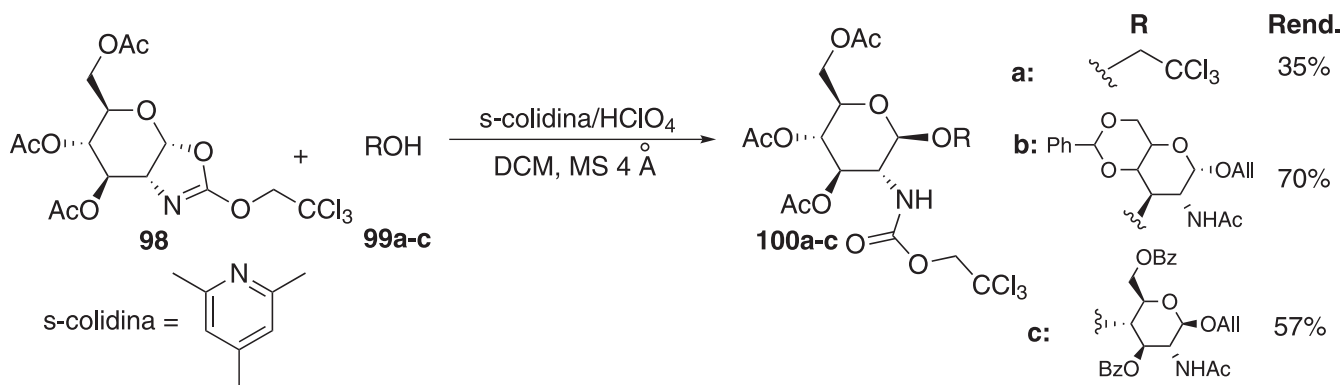


Esquema 20. Glicosilação utilizando como doador 2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-manopiranosídeo de alifenila em presença de ICl + AgOTf

rapidamente gerados e isolados com rendimentos moderados a bons e alta seletividade α e β .

Uma síntese de α -D-colesterilglicosídeos foi realizada usando uma reação de glicosilação do iodeto de *O*-trimetilsilil glicosila como doadores **107a/b** e relatada por Davis *et al.*⁶³ Na reação, os autores empregaram derivados de trimetilsilil glicosila e galactosila em uma metodologia one-pot, conseguindo o intermediador

iodeto piranosídeo pelo iodeto de trimetilsilila (TMSI), seguido da ativação com DIPEA em presença do colesterol **108**, produzindo o glicopiranosídeo de colesterila (α CG) e/ou o α -D-galactopiranosídeo de colesterila **109a/b** (Esquema 24). Após reação de glicosidação, os grupos protetores TMS são removidos com facilidade usando a resina ácida Dowex-50WX8-200 em metanol. Convém destacar que tanto o α -D-glicopiranosídeo de colesterila (α CG) quanto o



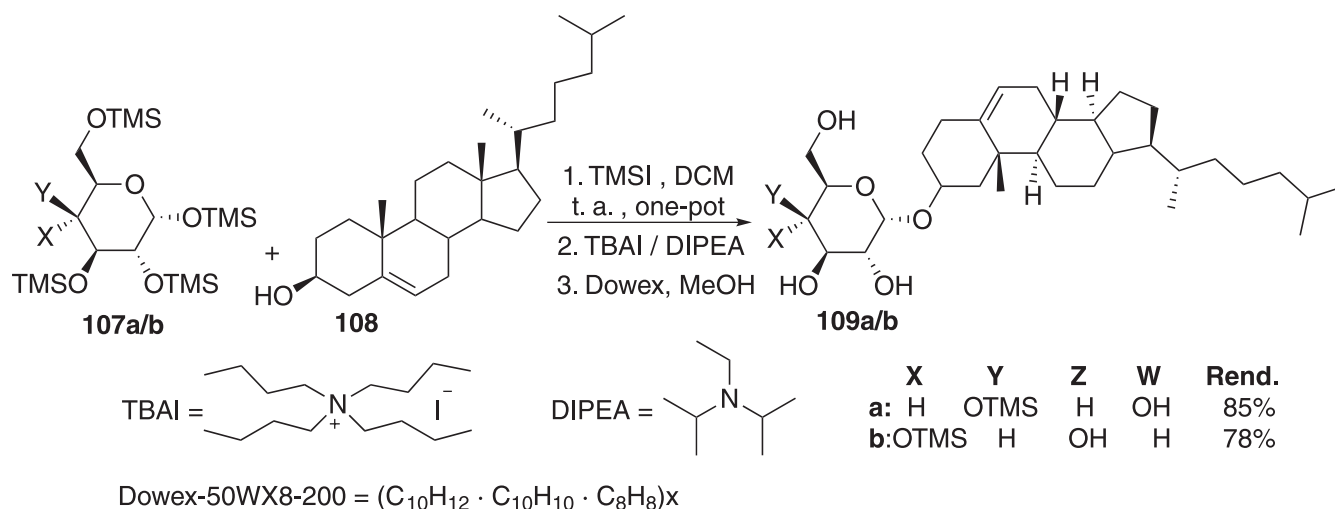
α-D-galactopiranosídeo de colesterila foram preparados em alto rendimento. Os autores também descrevem a reação de esterificação dos compostos obtidos usando acilação enzimática regioesletiva com éster de vinil tetradecanoíla para fornecer 6-O-tetradecanoil-α-D-colesteril glicopiranosídeo (αCAG) e do α-D-galactopiranosídeo de colesterila (αCG) em 78-85% dos rendimentos totais de açúcares livres.

Ainda segundo os autores, pouco se sabe sobre os papéis biológicos dos colesterilglicosídeos, em geral. Embora os análogos da galactose relatados ainda não tenham sido isolados de fontes naturais, sabe-se que o αCG e o αCAG inibem a ativação das células T – célula do sistema imunológico e também um grupo de glóbulos brancos (leucócitos) responsáveis pela defesa do organismo contra agentes desconhecidos (antígenos).

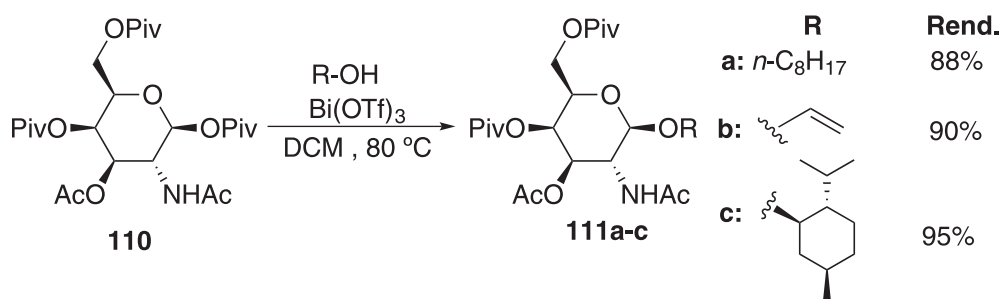
Convém destacar também que Rasmussen e colaboradores⁶⁴ propuseram a reação de glicosilação utilizando o galactopiranosídeo

de piruvóila **110** como doador de glicosila, diferentes catalisadores, tais como o Bi(OTf)₃ e o Fe(OTf)₃, os quais foram considerados ácidos de Lewis altamente ativo para essa reação e diferentes álcoois, fornecendo os produtos **111a-c** em excelentes rendimentos (Esquema 25). Os autores verificaram também que outros triflato metálicos menos reativos, como os de Cu (II) e Yb (III), podem ser benéficos em reações de glicosilação em aceptores de glicosila mais exigentes. Ainda foi demonstrado pelos autores que é possível controlar a estereosseletividade anomérica na glicosilação via anomerização *in situ* pós-glicosilação para obter bons rendimentos dos α-galactopiranosídeos. A metodologia também foi utilizada para preparar importantes carboidratos de ocorrência natural, incluindo um fragmento de tetrassacarídeo denominado clarhamnosídeo, isolado de esponja marinha (*Agela clathrodes*).

Em 2915, um protocolo leve e conveniente para a síntese direta de β-manosídeos foi desenvolvido por Sun *et al.*⁶⁵ A glicosilação consistiu



Esquema 24. Glicosilação utilizando iodeto de glicosila para produzir α -D-glicopiranosídeo de colesterol e α -D-galactopiranosídeo de colesterol (α CG)

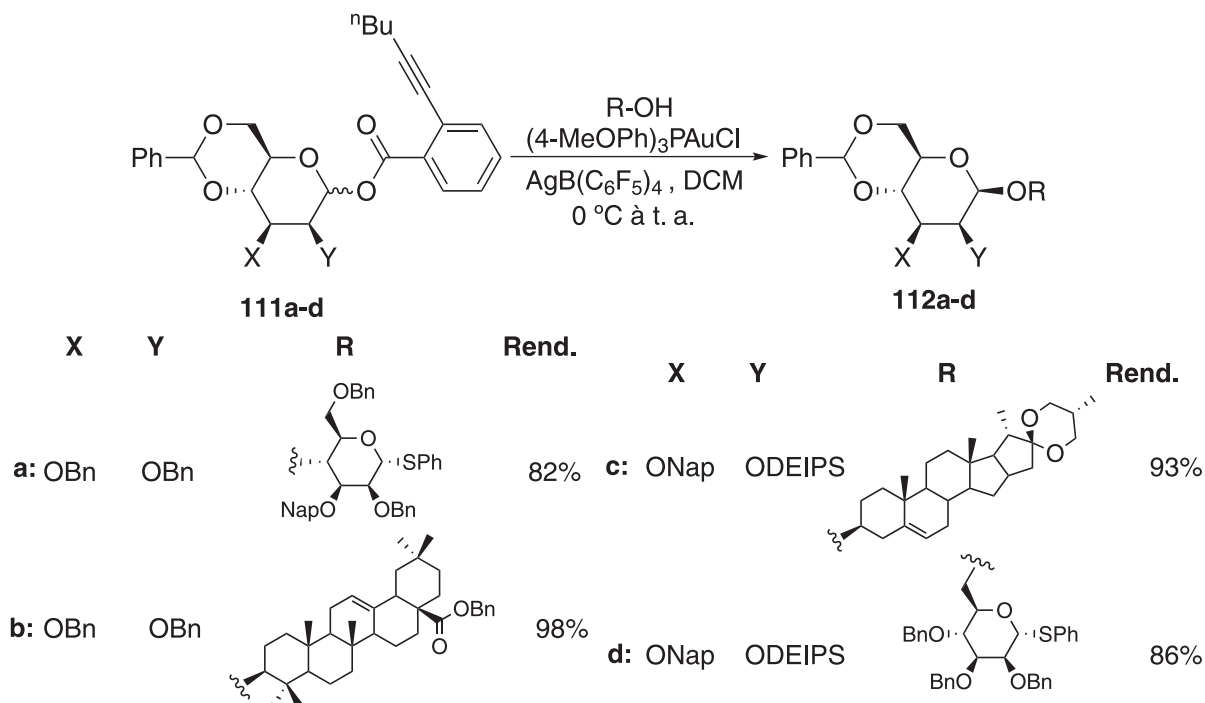


Esquema 25. Glicosilação estereosseletiva para obtenção α -galactopiranosídeos usando galactopiranosídeo de piruvato como doador de glicosila

em utilizar doadores *orto*-2-hex-1-in-1-il-D-manopiranosídeos protegidos com 4,6-*O*-benzilideno **112a-d** com vários álcoois como aceptores catalisados pelo complexo ouro (I) de 0 °C até a temperatura ambiente para fornecer o β -*O*-manopiranosídeos correspondentes **113a-d** com altos rendimentos e estereosseletividades satisfatórias (Esquema 26). Ainda conforme os autores, essa reação foi aplicada à

síntese total da acremomannolipina A, um glicolípido composto por manitol e porção manopiranosídica peracilada através de uma ligação β -glicosídica. A acremomannolipina A foi isolada do *Acremonium strictum* e é um potencial modulador do sinal de cálcio.

Metodologia de glicosilação utilizando ouro (III) foi realizada pelo grupo de Shaw, Thakur e Kumar.⁶⁶ Na reação foi utilizado



Esquema 26. Glicosilação do doador 4,6-*O*-Benzilideno-2,3-di-*O*-benzil-1-(*orto*-hexinil-benzoato)-*D*-manopiranosídeo com diferentes aceptores

como doadores o fenilpropiolato de glicosila (PPG) **113** e cloreto de ouro (III) como catalisador e vários aceptores de glicosila à base de carboidratos e sem carboidratos para produzir os correspondentes compostos **114a/b** em bons rendimentos e estereosseletividade em favor do anômero α (Esquema 27). Segundo os autores, um estudo mecanístico preliminar revela que a presença da ligação tripla adjacente ao grupo éster é essencial para a ativação e o doador baseado em PPG mostra maior reatividade do que os doadores análogos, tipo acetato e benzoato.

Recentemente, Liang e colaboradores⁶⁷ descreveram o desenvolvimento de uma reação de glicosilação utilizando os doadores *orto*-alilbenzoato de galactosila e manosila **115a/b** em presença de TMSOTf em combinação *N*-iodosuccinimida (NIS) em condições de reação moderadas e aceptores sacarídicos, terpenóides e álcoois alquílicos. Os compostos **116a-c** foram obtidos em ótimos rendimentos e β -seletividade (Esquema 28).

Reação de glicosilação utilizando haletos de glicosila

A abordagem feita por Koenigs e Knorr em 1901 proporcionaram avanços na síntese de glicopiranosídeos e manopiranosídeos em alta reatividade, regioseletividade, estereosseletividade e facilidade na obtenção de haletos glicosídeos, impactando diretamente no desenvolvimento metodológico de obtenção desses compostos, como descritos a seguir.

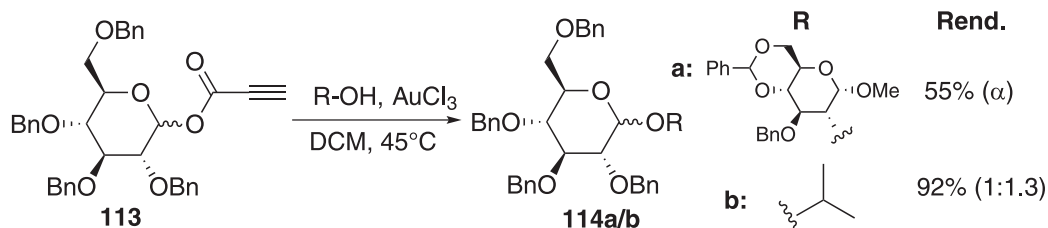
Em 2010, Karelin *et al.*,⁶⁸ ao sintetizar fragmentos de um oligomanopiranosídeos ramificados, em uma das etapas, promoveram uma reação de glicosilação em que utilizaram o doador α -brometo

manosila **118** em presença de AgOTf e o acceptor α -tio-manosila **119** originando o **120** em rendimento de 73%. O composto **120** foi utilizado na síntese de polissacarídeos correspondentes a fragmentos das células que atuam nos antígenos antifúngicos (Esquema 29).

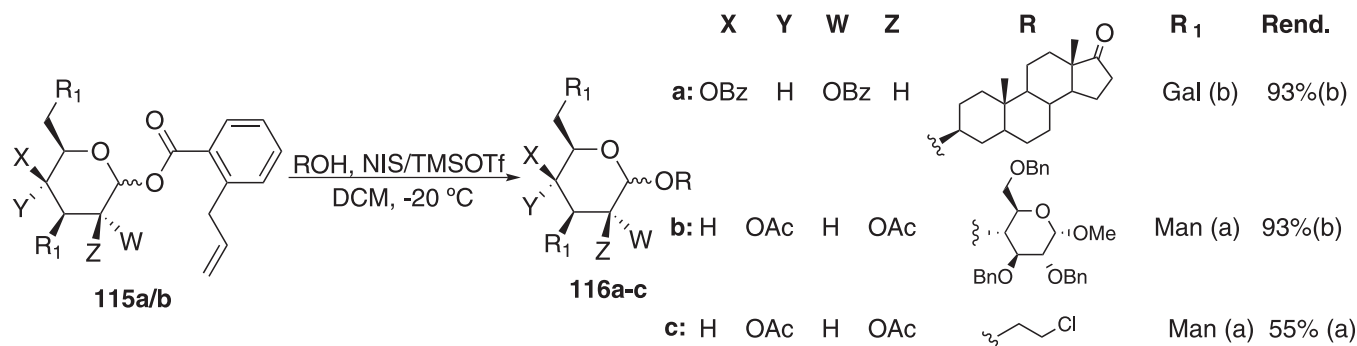
Hou e Kováč⁶⁹ relataram uma reação de glicosilação, partindo do doador brometo de 2,3,4,6-tri-*O*-acetil- α -D-galactopiranosila **121** e do acceptor 4,6-*O*-benzilideno-2-desoxi-2-tricloroacetamido-1-tio- β -D-glicopiranosídeo de etila **122** (um hemiacetal) em presença de AgOTf, originando o composto **123** com excelente rendimento (90%) e β -seletividade (Esquema 30). O composto obtido foi utilizado como bloco de construção, após várias etapas reações, para obtenção de uma hexassacáideo e posteriormente a conjugação deste com transportadores de proteínas usando, por exemplo, a química do ácido esquárico.

Em 2011, Ren *et al.*⁷⁰ descreveram uma reação de glicosilação utilizando o doador brometo de 2,3,4,6-tri-*O*-acetil- α -D-galactopiranosila **121** em presença de carbonato de potássio (K₂CO₃) e derivado da quercetina **124**, como acceptor, para fornecer o composto **125** em rendimento de 56% (Esquema 31). A quercetina 3-*O*-[6''-*O*-(*trans-p*-coumaroil)]--D-glicopiranosídeo possui atividades anti-hipertensivas, antidiabéticas e inibidoras da tirosinase.

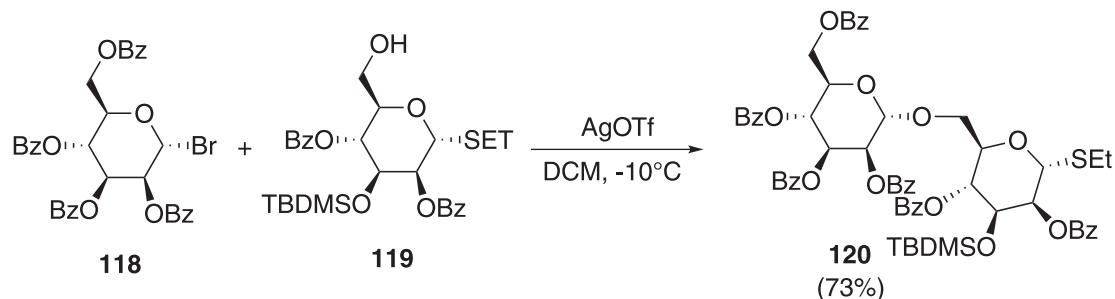
Utilizando derivados da quercetina como acceptor, Zhang *et al.*⁷¹ descreveram a reação de glicosilação regioseletiva utilizando o doador brometo de 2,3,4,6-tri-*O*-acetil- α -D-galactopiranosila **121** em presença de K₂CO₃ e **126**, como acceptor, para fornecer o composto **127** em excelente rendimento (90%) e β -seletividade (Esquema 32). Esse composto foi submetido a outras etapas de síntese para obtenção



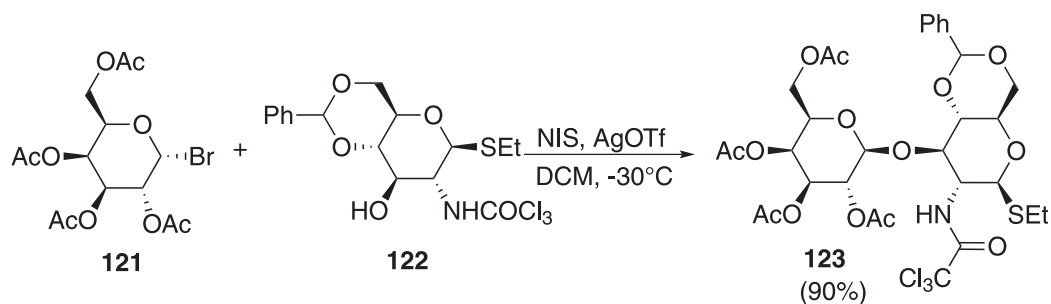
Esquema 27. Glicosilação catalisada por ouro (III) usando doador **113** (PPG)



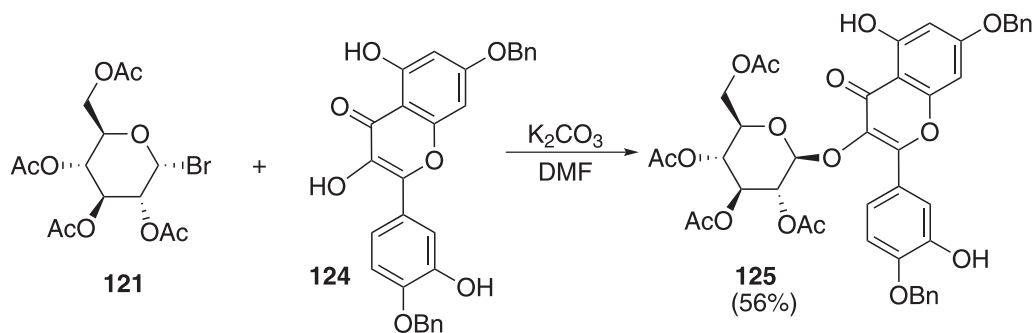
Esquema 28. Glicosilação utilizando como doadores *orto*-alilbenzoato de galactosila e manosila



Esquema 29. Glicosilação a partir do doador brometo de manosila em presença de AgOTf



Esquema 30. Glicosilação utilizando o doador brometo de 2,3,4,6-tri-*O*-acetil- α -D-galactopiranosídeo em presença de AgOTf



Esquema 31. Glicosilação utilizando o doador brometo de 2,3,4,6-tri-*O*-acetil- α -D-galactopiranosídeo em presença de K_2CO_3

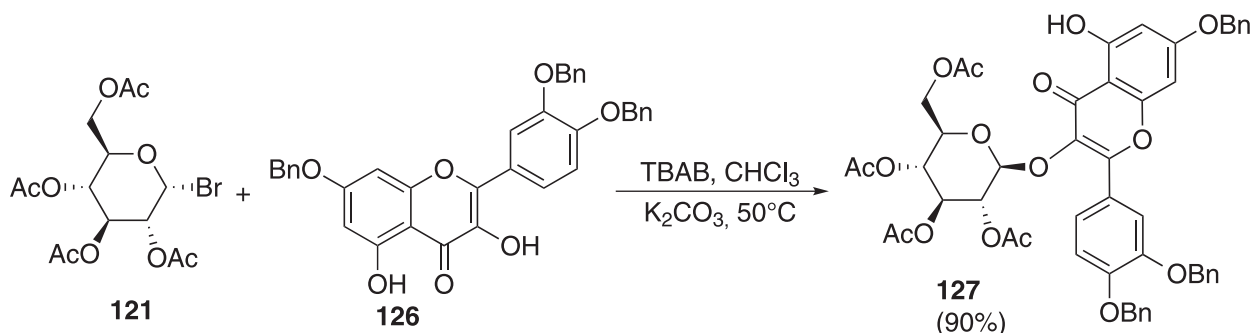
de *O*-glicosídeo de flavonol (trissacarídeo) isolado de sementes de algodão e que demonstrou atividades antidepressivas.

A reação de glicosilação descrita por Soulage *et al.*⁷² consiste no emprego do doador brometo de 2,3,4,6-tri-*O*-acetil- α -D-galactopiranosila **121** utilizando o brometo de benziltriethylamônio (BnEt_3NBr) como ativador, e a cirsimarina como acceptor de glicosila **128** para fornecer o composto **129a** com rendimento de 35% e β -seletividade (Esquema 33). A cirsimarina (**129b**), obtida após desacetilação de **129a**, em uma mistura metanol/trietilamíca/água, apresentou atividades lipolíticas e antilipogênicas. Segundo os autores, embora glicosídeos de flavona sejam compostos amplamente

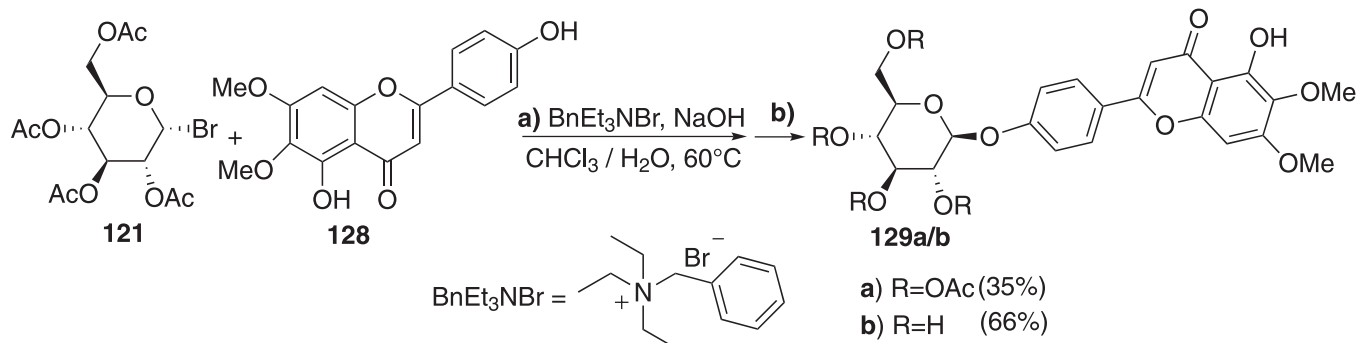
distribuídos na natureza, possuindo muitas atividades biológicas, a glicosilação das flavonas ainda constitui uma tarefa desafiadora.

Para síntese dos dissacarídeos **131** e **132**, Chen e Tan⁷³ utilizaram na reação de glicosilação o doador brometo de 2,3,4,6-tri-*O*-acetil- α -D-manopiranosila **121** em presença de AgOTf como catalisador e o acceptor de glicosila, o 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-manopiranosose **130**, fornecendo a mistura dos compostos **131** e **132** em rendimento de 99% na proporção de 10:1. Segundo os autores, o dissacarídeo **131** será utilizado na síntese de blocos de construção de Ser/Thr manosila e oligomanosila (Esquema 34).

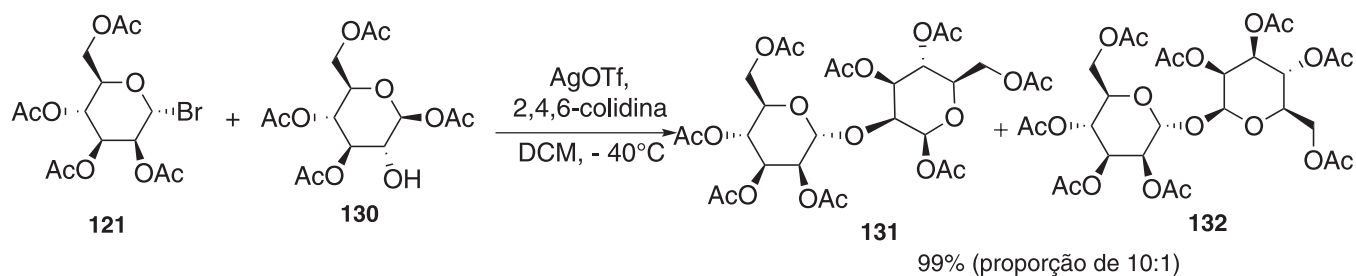
Diferentemente das ligações 1,2-*trans*-glicosídicas, que podem



Esquema 32. Glicosilação utilizando derivados da quercentina como acceptor de glicosila



Esquema 33. Glicosilação utilizando o doador brometo de 2,3,4,6-tri-*O*-acetil- α -D-galactopiranosila em presença de BnEt_3NBr



Esquema 34. Glicosilação utilizando o brometo de 2,3,4,6-tri-O-acetil- α -D-manopiranosila em presença de AgOTf

ser construídas com facilidade, em virtude da participação do grupo vizinho, a formação estereosseletiva das ligações 1,2-*cis*-glicosídicas é problemática. Por conta disso, a Cao *et al.*⁷⁴ realizaram a reação de glicosilação utilizando como doador o iodeto de glicosila **133** e álcool primário **134**, como aceptores, em presença de Bu₄NI, TTBP e CH₂Cl₂ para fornecer o α -composto desejado **135** em rendimento de 63% (Esquema 35). O composto **135** foi utilizado na síntese de glicolípídeos e também como bloco de construção para síntese dos isômeros GlcAGroAc₂.

Dando continuidade, Manabe e Ito⁷⁵ relataram a reação de glicosilação usando como doador o fluoreto de glicosila **136 α :136 β** (1:4) pela ativação com trifluorometanossulfonato de háfnio (Hf(OTf)₄) e como aceptor a glicopiranosose protegida **137** fornecendo uma mistura diastereoisomérica **138 α :138 β** (20:80) em 99% rendimentos (Esquema 36). Os autores descreveram a reação de glicosilação sob várias condições e limitações mediadas pelo ativador Hf(OTf)₄.

Reações de glicosilação utilizando imidatos

Os derivados acetimidatos β -glicosídeo descritos por Sinaÿ em 1977 e Schmidt em 1986, como diastereoisômeros, viabilizaram o interesse na área, devido sua facilidade de síntese e sua regioespecificidade, trazendo modificações e ampliações na obtenção dos glicosídeos, conforme são explanados a seguir.

Um método mais conveniente para a preparação e utilização de doadores de glicosila na formação de ligação *O*-glicosila, foi descrita por Shirahata *et al.*⁷⁶ Esses autores reportaram a reação de glicosilação catalítica e estereosseletiva *one-pot* para obtenção de

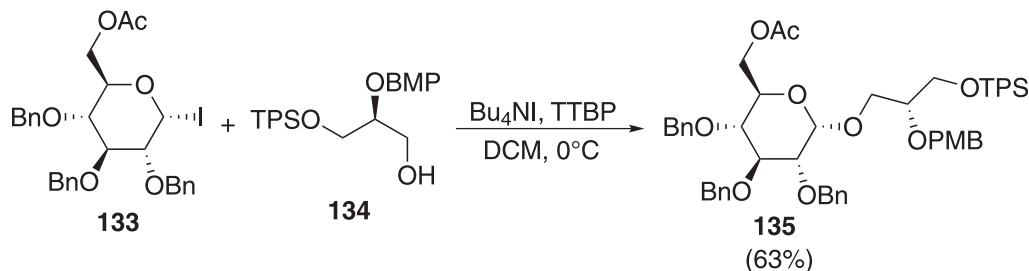
oligossacarídeos utilizando *N*-tricloroacetilcarbamato de glicosila **139**, como doador de glicosila, com uma quantidade catalítica de ácido de Lewis (TMSClO₄) em presença do aceptor de glicosila **140** e peneira molecular de 5 Å para fornecer a mistura de anômeros de um 1→6 dissacarídeos **141** na proporção α : β = 94:6 e com excelente rendimento (Esquema 37).

Outros trabalhos utilizando *O*-imidatos publicados em 2010 descrevem o uso dele como doadores de glicosila em reações de glicosilação.⁷⁷⁻⁸¹

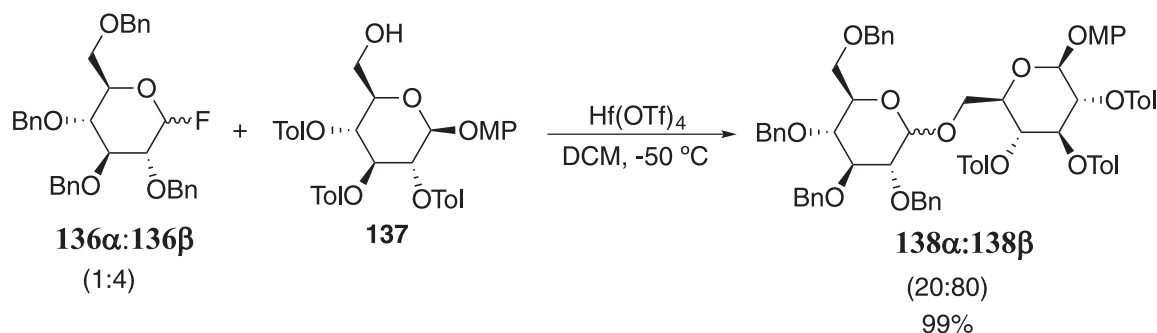
Em 2011, Kalikhanda e Li⁸² reportaram a reação de glicosilação utilizando como doador de glicosila, o 2-azido-2-desoxi- α -D-galactopiranosídeo **142** em presença do ativador TMSOTf e dos aceptores de glicosila **143a/b**, em temperatura ambiente, fornecendo os compostos **144a/b** em bom e ótimo rendimentos, respectivamente (Esquema 38).

Meses depois, os mesmos autores publicaram um artigo em que utilizaram o 2-azido-2-desoxi- α -galactosídeo **142** como doador de glicosila, em presença do ativador TMSOTf, e como aceptor de glicosila o 2,3,4-tri-*O*-benzoi-D-glicopiranosose **145** para fornecer os compostos **146a/b** com α -seletividade e bons rendimentos (Esquema 39).

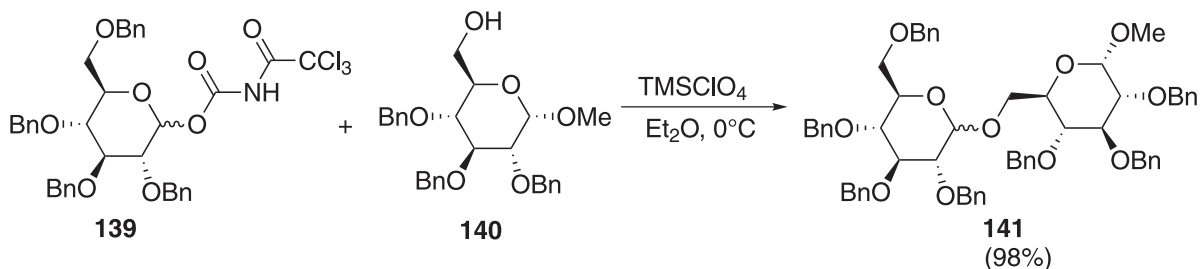
Sob condições anídras, Zhu e Ralph⁸³ reagiram o doador de glicosila **147** em presença do TMSOTf utilizando como aceptores de glicosila, o ácido cloroacetilferúlico e o ácido cloroacetilsináptico **148a/b** para fornecer os compostos **149a/b** em rendimentos de 72% e 51%, respectivamente (Esquema 40). Segundo os autores, as reações foram β -estereosseletivas e os anômeros α não foram detectados. Após hidrólise de **149a/b**, os compostos finais serviram



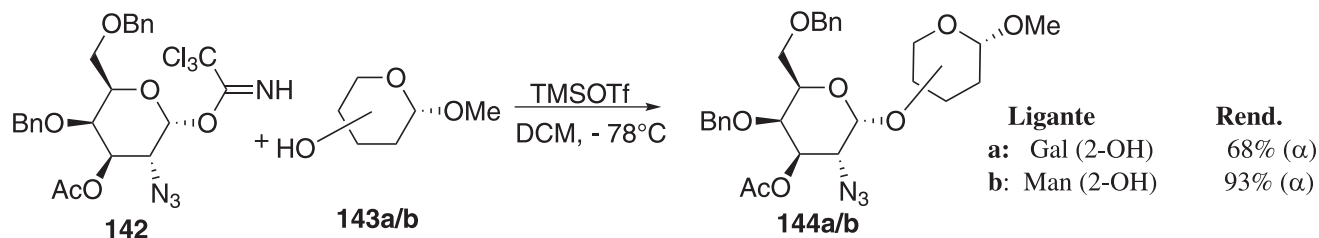
Esquema 35. Reação de glicosilação utilizando como doador o iodeto de glicosila



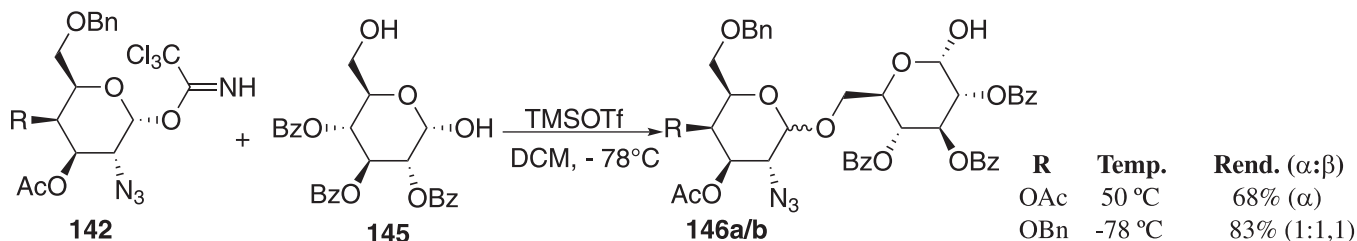
Esquema 36. Reação de glicosilação utilizando como doador o fluoreto de glicosila



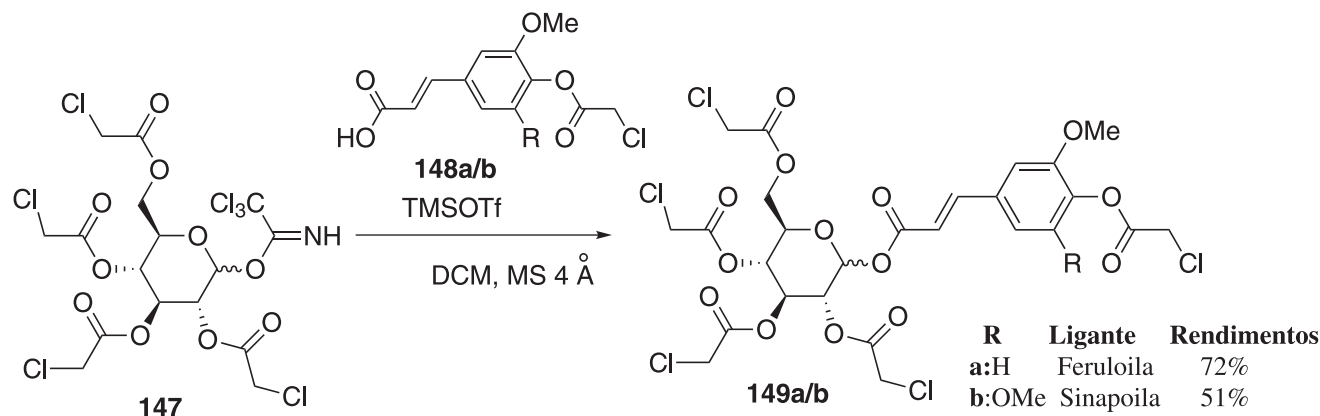
Esquema 37. Reação de glicosilação catalítica e estereosseletiva one-pot usando o *N*-tricloroacetilcarbamato de glicosila como doador



Esquema 38. Reação de glicosilação utilizando o doador de glicosila, 2-azido-2-desoxi- α -D-galactopiranosídeo em presença do ativador TMSOTf



Esquema 39. Glicosilação do 2-azido-2-desoxi- α -galactosídeo com 2,3,4-tri-*O*-benzoil-*D*-glicopiranosose em TMSOTf



Esquema 40. Glicosilação do tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra-*O*-cloroacetilglicosila com diferentes aceptores em presença de TMSOTf

como doadores de acila para a biossíntese de inúmeros metabólitos secundários de plantas.

Diferentemente dos autores acima, em 2012 foi relatada por Li *et al.*⁸⁴ uma melhor eficiência do catalisador $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ em relação ao TMSOTf em reação de glicosilação. A reação de glicosilação consistiu em reagir tricloroacetimidatos de glicosila **150** como doador de glicosila e diferentes fenóis **151a-d**, como aceptores, para fornecer os glicosídeos desejados **152a-d** em excelentes rendimentos e β -estereosseletividade (Esquema 41).

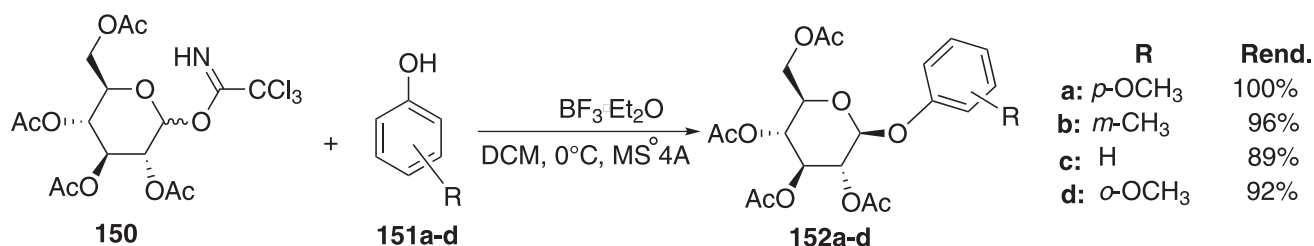
Outros trabalhos utilizando *O*-imidatos publicados em 2012 descrevem o uso dele como doadores de glicosila e galactosila em reações de glicosilação e diferentes promotores.⁸⁵⁻⁸⁸

Em 2018, um estudo relatado por Lu *et al.*⁸⁹ examinou a utilidade do grupo protetor *N*-benzilcarbomoílo (BnCar) nas reações de glicosilação, onde utilizou como doador o α -tricloroacetimidato de glicosila **153** em presença do ativador TMSOTf e diferentes

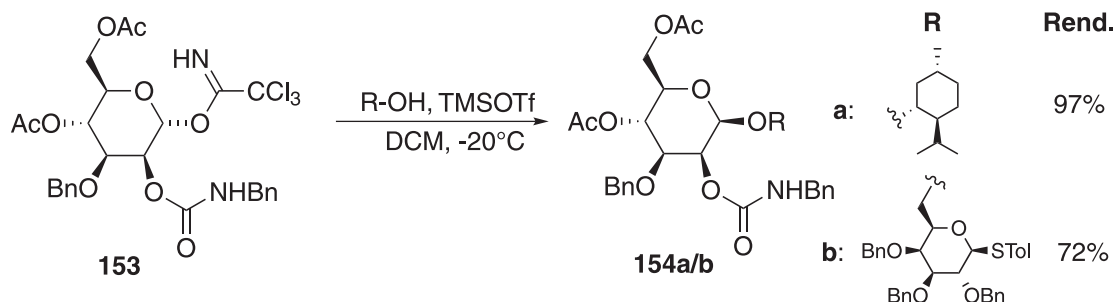
álcoois primários ou secundários, como aceptores, fornecendo exclusivamente os produtos **154a/b** com β -seletividade, bom e excelente rendimentos (Esquema 42). Um estudo mecanicista revelou que o intermediário ativado é o triflato de glicosila em uma conformação enviesada, o que resulta em glicosilação β -seletiva por uma via do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$. O grupo BnCar pode ser facilmente clivado usando nitrito de tetrabutilamônio, sem afetar os grupos protetores de éster e éter. Segundo os autores, esses resultados mostram que o BnCar é útil para a síntese de oligossacarídeos complexos.

Ainda em 2018, outros pesquisadores utilizaram diferentes doadores de glicosila em presença de diferentes ativadores e diferentes aceptores, em que os produtos finais foram utilizados como precursores na síntese de oligossacarídeos.^{90,91}

Recentemente, Zhang *et al.*⁹² relataram a reação de *O*-glicosilação utilizando como doador o α -imidato galactopiranosídeo **155** em presença do TMSOTf e comoceptor, o



Esquema 41. O-Glicosilação de diferentes fenóis com tricloroacetimidatos de glicosila doador na presença de $BF_3 \cdot Et_2O$



Esquema 42. Glicosilação usando como doador o 4,6-di-O-acetil-3-O-benzil-2-O-(N-benzilcarbamoil)-α-D-glucopiranosídeo de tricloroacetimidila com diferentes aceptores

2,3-O-isopropilideno-β-D-xilopiranosídeo de metila **156**, obtendo o produto final **157** com rendimento de 52% (Esquema 43). Segundo os autores, o foco do trabalho de síntese é a análise conformacional de ligação O-glicosídica de fragmentos de oligossacarídeos marcados com ¹³C de um glicolípido anticongelante.

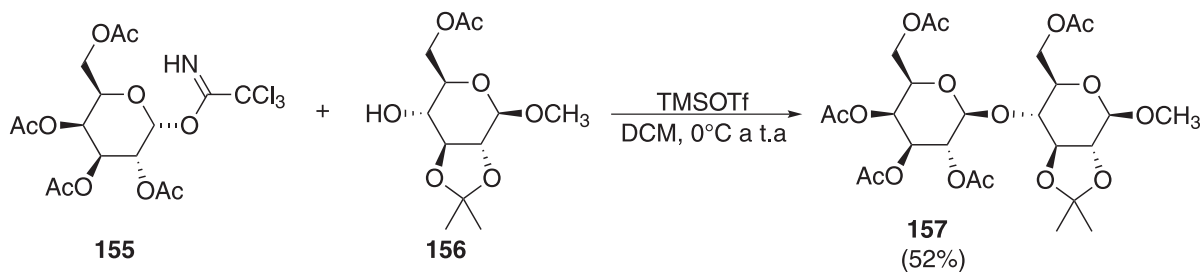
Reações de glicosilação utilizando tioglicosídeos

Desde a primeira abordagem realizada por Garegg-Fügedi em 1986 com derivados S-glicosila, notou-se o comportamento dos doadores de glicosila na promoção da reação de glicosilação, devido a sua alta reatividade, estabilidade e estereosseletividade frente a aceptores de glicosila. Em seguida descreve-se com detalhes as novas abordagens sintéticas feitas aproximadamente nos últimos 10 anos.

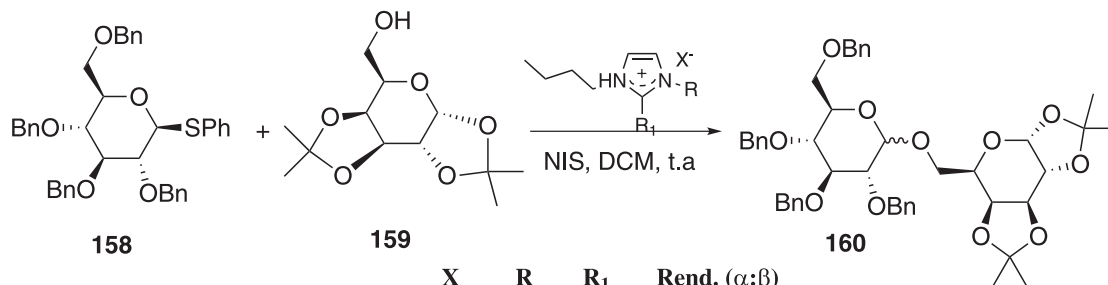
Em 2010, Galan *et al.*,⁹³ relataram a reação de glicosilação

utilizando como doador de glicosila o tioglicosídeo **158** em presença de N-iodosuccinimida (NIS) e como aceptor o 1,2:3,4-di-O-isopropilideno-α-D-galactopiranosose **159** para fornecer o composto desejado **160** em bons rendimentos dependendo da base imidazólica formada (Esquema 44). Os autores também relataram os efeitos de líquido iônico na modificação da estrutura do cátion imidazólio e a importância da escolha do contra-íon nas reações de glicosilação dos tioglicosídeos à temperatura ambiente e em presença de N-iodosuccinimida (NIS).

Ainda em 2010, outros pesquisadores utilizaram tioglicosídeos como doadores de glicosila em presença de diferentes ativadores, tipos AgOTf, NIS e diferentes aceptores, em que os produtos finais foram obtidos com estereosseletividade em favor do anômero α e bons rendimentos.^{94,95}



Esquema 43. Glicosilação usando como doador o composto **155** em presença de TMSOTf



X	R	R ₁	Rend. (α:β)
OTf	CH ₃	Ph	97% (5,8:4,2)
N(Tf) ₂	CH ₃	Ph	80% (5,3:4,7)
N(Tf) ₂	CH ₃	H	86% (5,2:4,8)

Esquema 44. Líquidos iônicos, doadores de tioglicosídeo e aceptor de glicosila em reação de glicosilação

Adamo *et al.*⁹⁶ descreveram uma reação de glicosilação usando como doador de glicosila, o tioglicosídeo **161** em presença de uma mistura de NIS + TfOH e do acceptor de glicosila **162** levando a formação do produto **163** em rendimento de 82% (Esquema 45). O composto **163** foi usado como precursor na síntese de fragmentos de laminarina e avaliação de um hexasacarídeo β -(1,3) glicano, um conjugado com CRM₁₉₇ utilizado como candidato a vacina contra *Candida albicans*.

Em 2012, Li, Zhu e Kalikanda⁹⁷ relataram em seu trabalho o uso do tiogalactopiranosídeo de fenila **164**, como doador de glicosila em presença da mistura, NIS+TMSOTf e diferentes aceptores para fornecer os produtos de glicosilação finais **165a-c** em excelentes rendimentos e α -seletividade (Esquema 46). Segundo esses autores, também foi observada estereosseletividade, quando em comparação com o doador de galactose protegido por tetrabenzila. Por outro lado, essa pesquisa não apenas fornece um novo doador altamente estereosseletivo para a síntese futura de oligossacarídeos complexos, como também demonstra que o design terapêutico do doador de glicosila é uma abordagem poderosa para alcançar reações de glicosilação de alta eficiência e seletividade.

Segundo estudos anteriores de Lemieux para brometos altamente reativos, Kaeothip, Yasomane e Demchenko⁹⁸ relataram a reação de glicosilação, mecanismo, reatividade e estereosseletividade de tioglicosídeos na presença de bromo. Quando o brometo é glicosilado, os α -glicosídeos se formam exclusivamente, no entanto, os rendimentos de tais reações podem ser baixos devido à anomerização competitiva no α -brometo que é totalmente não reativa sob as condições de reação estabelecidas.

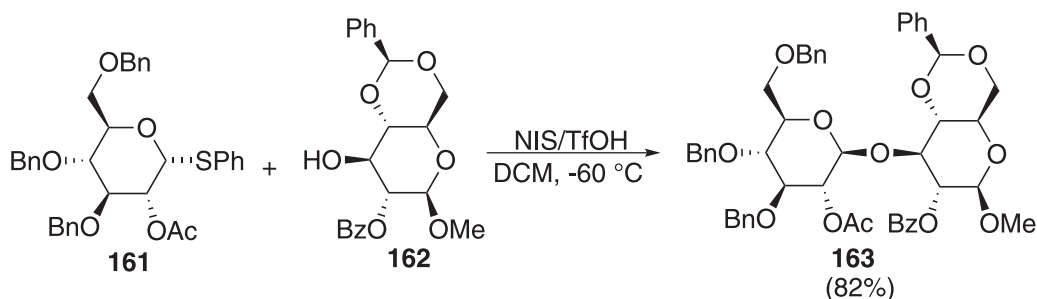
Outros trabalhos utilizando tioglicosídeos publicados em 2012 descrevem o uso deste como doadores de glicosila em reações de glicosilação.⁹⁹⁻¹⁰²

Muitas propostas de síntese utilizando reação *one-pot*

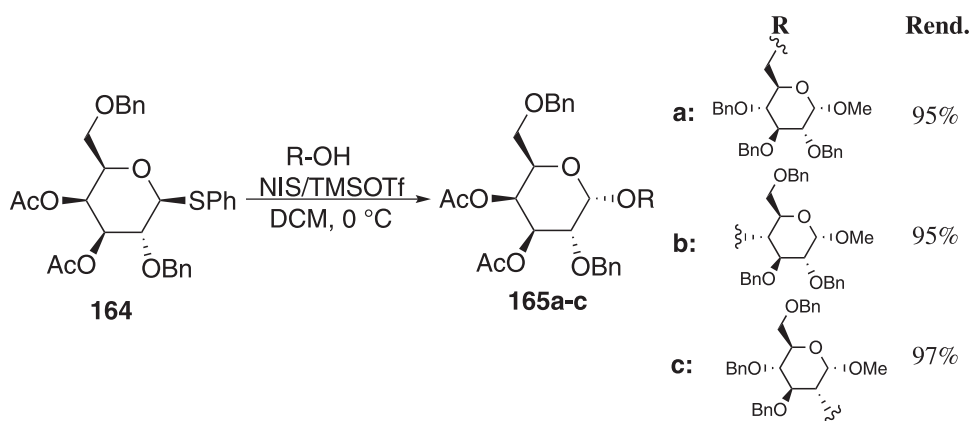
demonstraram ser essa estratégia capaz de economizar tempo, melhorar a eficiência e eliminar várias etapas de síntese e separação intermediária. Em 2013, Gao e Guo¹⁰³ relataram três etapas de glicosilação sequencial, com duração de 6 h, para obtenção do composto **168** com rendimento global de 39%, dando uma média de 73% de rendimento para cada etapa de glicosilação (Esquema 47). Todas as reações foram especificadas com estereoquímica α (J_{CH} anomérico, valores de H de **168** estavam entre 169 e 176 Hz). Em seguida, o composto **168** foi hidrolisado empregando *p*-TolSCL / AgOTf / TTBP ou NIS / AgOTf / TTBP, DBU, CCl₃CN em diclorometano fornecendo o composto **169** com 74%.

A síntese e bioatividade de oligomanose com ligação α β -(1 \rightarrow 4) e seus derivados parcialmente acetilados foi realizada de maneira eficiente por Ohara *et al.*,¹⁰⁴ utilizando uma glicosilação β -seletiva seguida da epimerização da forma glico para mano. A reação de glicosilação consistiu na reação do doador de glicosila, o tioglicosídeo **170**, em presença TTBP e diferentes aceptores **171a/b** para fornecer os produtos desejados **172a/b** em rendimentos variando de 73-79% e β -seletividades (Esquema 48). A bioatividade das oligomanoses sintéticas e derivados parcialmente acetilados foi investigada a fim de identificar o menor oligômero possível para indução de citocinas, como mostrado nos polissacarídeos extraídos de *Dendrobium huoshanense*.

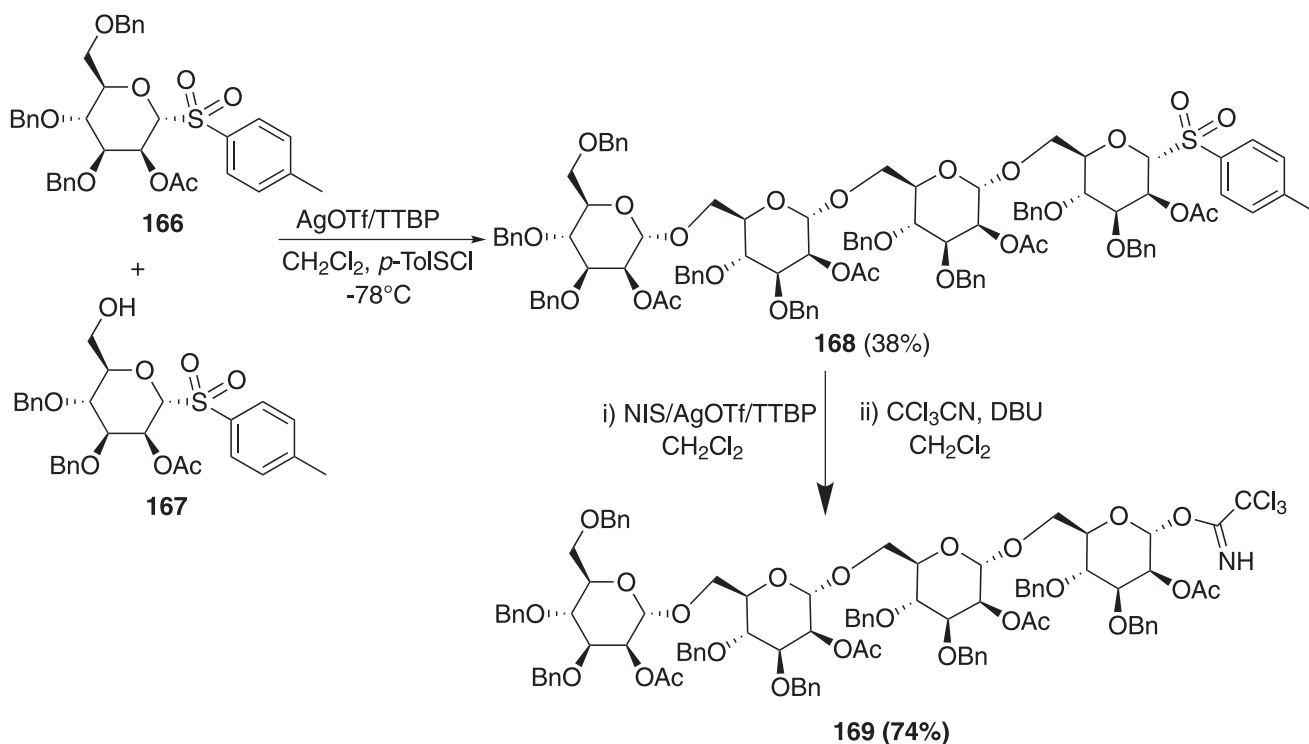
Padungros, Alberch e Wei¹⁰⁵ avaliaram os ditiocarbamatos de glicosila (DTCs) com grupos hidroxilas em C2 desprotegidos, como doadores de glicosila, na síntese de oligossacarídeos com β -seletividade. Na reação de glicosilação, esses autores utilizaram os ditiocarbamatos de glicosila **173a/b**, como doador de glicosila em presença de sais triflato de cobre e aceptores de glicosila, para fornecer os produtos final **174a-d**, em bons rendimentos (Esquema 49). Segundo os autores, o caráter β -seletivo e regioseletivo, mesmo pela ausência de assistência anquimérica no C-2 dos aceptores,



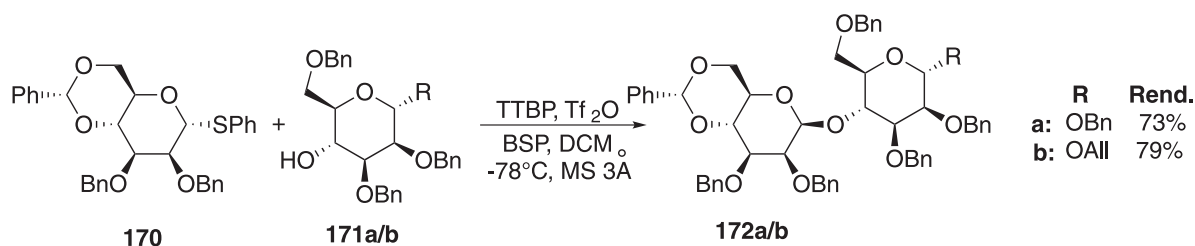
Esquema 45. Reação de glicosilação utilizando como doador tioglicosídeo em presença de NIS + TfOH



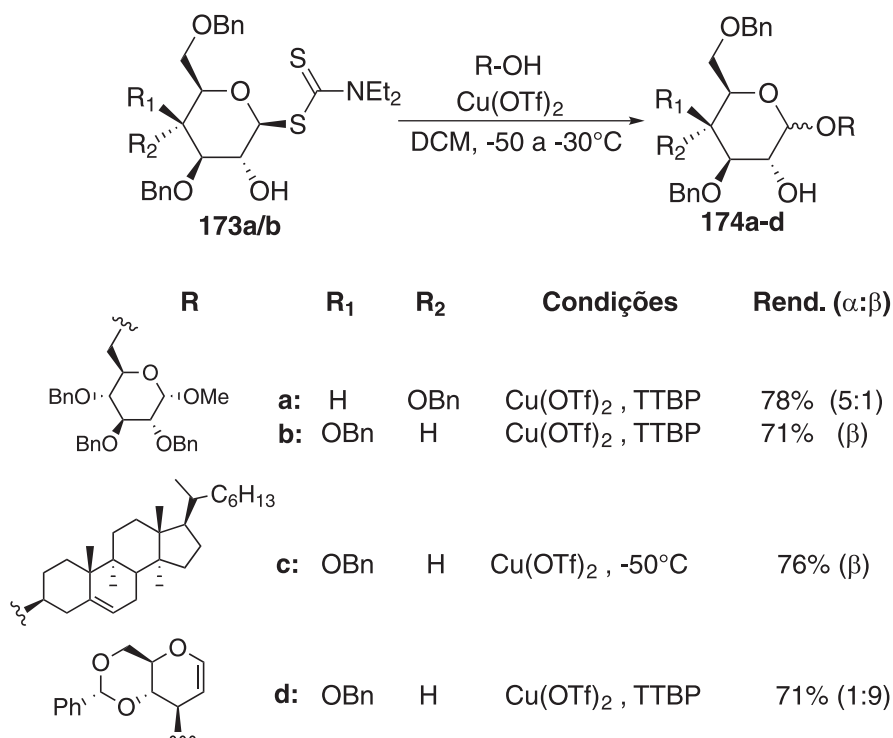
Esquema 46. Glicosilação utilizando o composto **164** como doador de glicosila em presença da mistura NIS+TMSOTf



Esquema 47. Glicosilação one-pot utilizando como doador derivados de tioglicosídeos



Esquema 48. Glicosilação utilizando doador tioglicosídeo em presença do ativador TTBP



Esquema 49. Glicosilação utilizando ditiocarbamatos de glicosila (DTCs) em presença do sal triflato de cobre

torna os compostos **174a/b** precursor de tetrassacarídeo β -(1 \rightarrow 6)-*O*-glicopiranosídeo com a finalidade de uma possível interação biológica.

A aplicação de grupos benzila orto-substituídos na reação de glicosilação estereosseletiva foi descrita por Buda *et al.*¹⁰⁶ Segundo os autores o uso dos grupos 2-*O*-(2-nitrobenzil) e 2-*O*-(2-cianobenzil) controla a formação estereosseletiva de ligações 1,2-*trans*-glicosídicas. A estereosseletividade observada provavelmente surge da formação intramolecular do intermediário cíclico entre o substituinte rico em elétrons e o íon oxacarbeníon doador, proporcionando a seletividade facial esperada para o ataque do receptor de glicosila. Na reação de glicosilação foi utilizado como doador de glicosila, o tioglicosídeo **175** em presença Ph₂SO/TTBP/Tf₂O e diferentes aceptores de glicosila para fornecer os compostos finais **176a-d** em bons rendimentos (Esquema 50). Para comprovar o mecanismo postulado com base no efeito da participação de grupos benzila orto-substituídos na estereosseletividade da glicosilação, usou-se a metodologia de cálculo teórico da DFT.

A síntese do dissacarídeo **179** iniciou a partir da reação de glicosilação do doador de glicosila **177** em presença do *p*-TolSCl e AgOTf a -78 °C e do receptor **178** e da base 2,4,5-tritert-butilpirimidina (TTBP), para fornecer o dissacarídeo **178** em rendimento de 85% e como um único anômero isolado (Esquema 51).¹⁰⁷ A estereoquímica da ligação glicosídica formada foi confirmada por análise de RMN com ³J_{H1B-H2B} = 3,7 Hz e ¹J_{C1B-H1B} = 171 Hz.

Em 2016, Heuckendorff, Poulsen e Jensen¹⁰⁸ descreveram os efeitos eletrônicos de grupos de proteção de éter e a reatividade de doadores de glicosila. De posse dos doadores de glicosila, os autores testaram sua reatividade nas reações de glicosilação. As condições padrão de ativação foi realizada usando o doador **180a-d** em presença dos catalisadores NIS/TfOH, usando L-mentol **181**, como receptor de glicosila, para fornecer os compostos desejados **182a-d** em excelentes rendimentos (Esquema 52). Devido à dificuldade de encontrar uma temperatura de reação apropriada para que ocorre uma dada reação de glicosilação, a mistura reacional foi resfriada a -78 °C antes

da adição do catalisador (TfOH). Em seguida a temperatura foi aumentada lentamente para 0 °C durante várias horas. Foi observado que nenhuma reação ao longo deste estudo foi efetivada a -78 °C, mas sim concluídas antes de atingir 0 °C. As proporções anoméricas foram estabelecidas por comparação das intensidades das integrais dos prótons e carbonos anoméricos nos espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C da mistura reacional bruta.

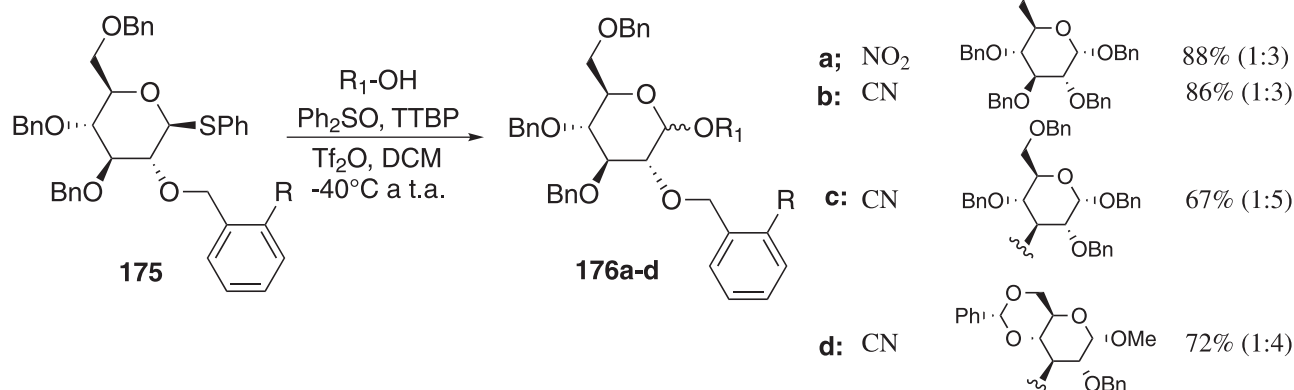
Um trissacarídeo cíclico foi sintetizado pela reação de cicloglicosilação de um trissacarídeo linear, modificado com a porção hidroximetil na posição C4 da porção glicopiranosose. O trissacarídeo cíclico possui uma simetria trigonal perfeita raramente observada no grupo espacial P3, em forma de cone estreito, e um arranjo do tipo parede de tijolos de moléculas no estado sólido e exibe uma afinidade de ligação significativamente aumentada ao 1-aminoadamantano em solução aquosa.¹⁰⁹

Esta síntese foi realizada por Maiti e Jayaraman¹⁰⁹ e consistiu na cicloglicosilação utilizando inicialmente o doador de glicosila **183** em presença dos ativadores NIS/TfO e do receptor **184** para fornecer o dissacarídeo **185**, em rendimento de 67%, que após uma sequência de várias etapas reacional forneceu o trissacarídeo cíclico **187** em rendimento de 80% (Esquema 53).

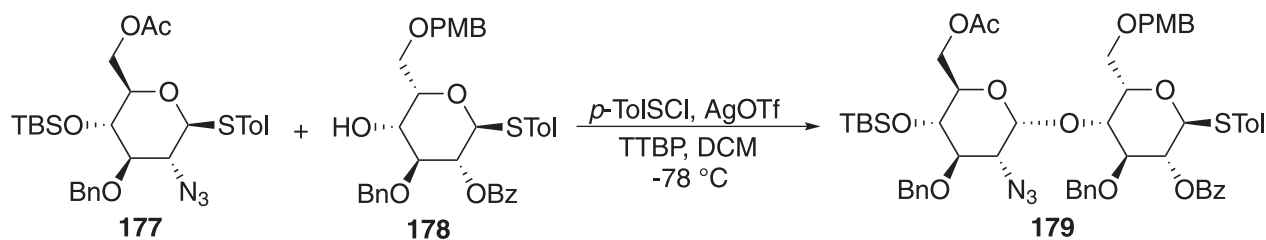
Recentemente, com os fragmentos de carboidratos individuais sintetizados, Susanto *et al.*¹¹⁰ realizaram a reação de glicosilação utilizando o doador de glicosila, β -tioglicosídeos **188** em presença da mistura, NIS/TfOH e do receptor **189** para fornecer o dissacarídeo desejado **190** em boa seletividade e com rendimento de 78% (Esquema 54). Convém destacar que a estereosseletividade completa para cada glicosilação foi alcançada através da ortogonalidade e dos efeitos participantes dos grupos bloqueadores. No decorrer desta síntese, os autores também demonstraram uma nova metodologia para efetuar a piruvilação do *trans*-diol.

Reações de glicosilação utilizando glicais

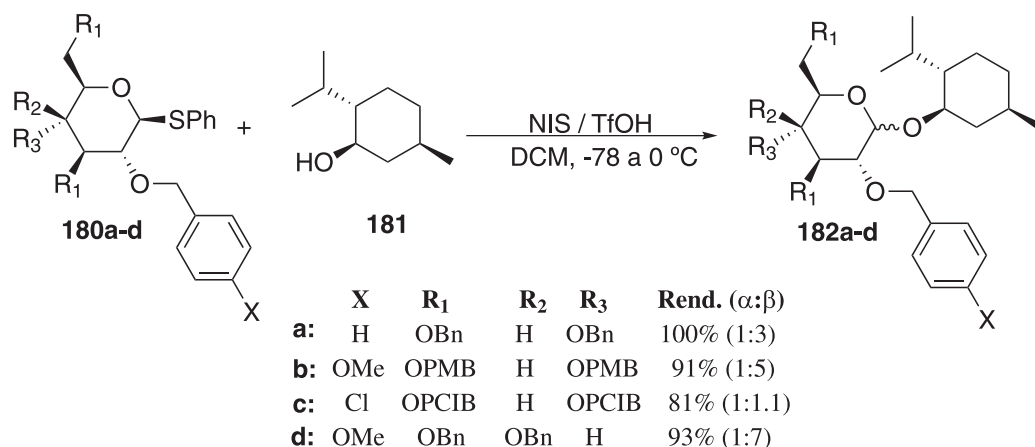
Diante de todos os doadores de glicosila encontrados na literatura, uma nova abordagem de doador vem adquirindo interesse na síntese



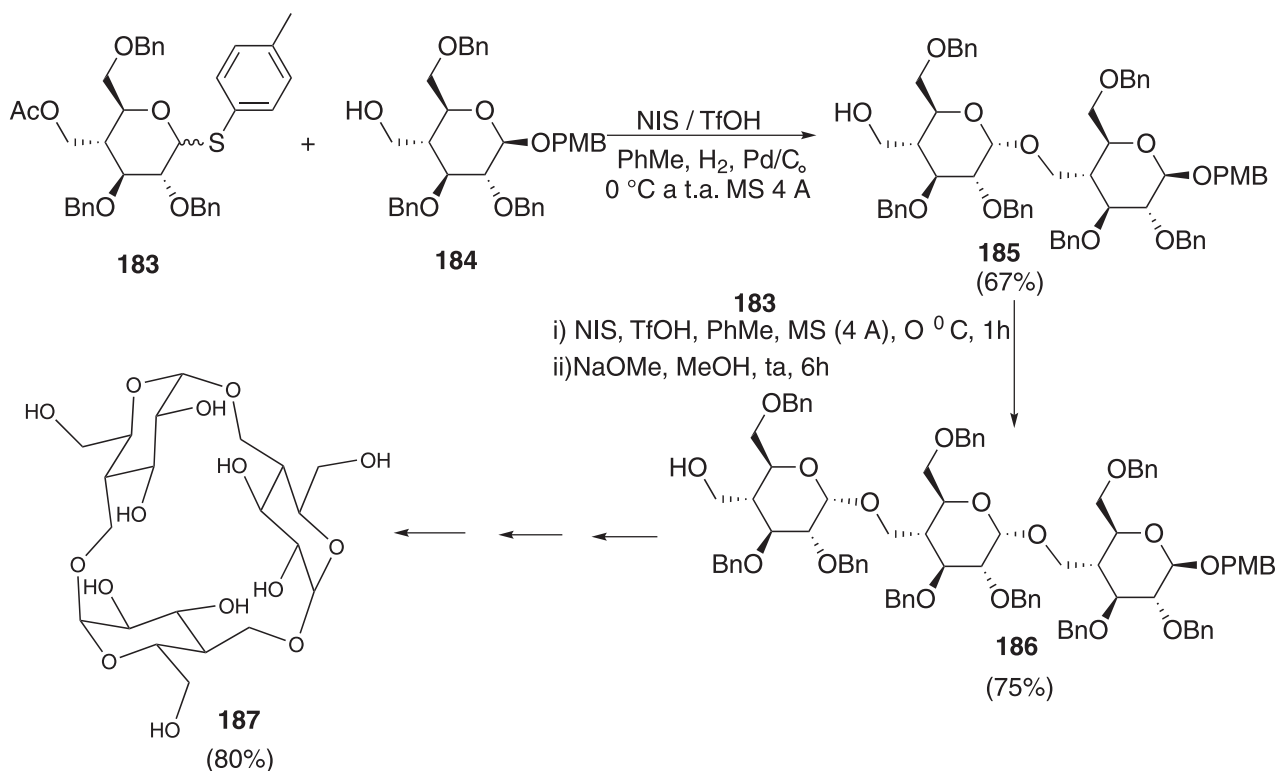
Esquema 50. Glicosilação estereosseletiva usando como doador o tioglicosídeo **175**



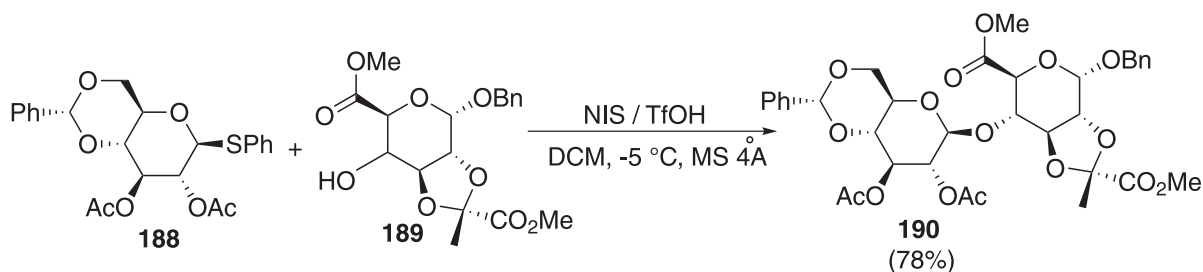
Esquema 51. Reação de glicosilação a partir do doador tioglicosídeo em presença *p*-TolSCl e AgOTf



Esquema 52. Glicosilação usando *L*-mentol como um aceptor de glicosila



Esquema 53. Cicloglicosilação utilizando como doador o 4-desoxi-4-C-acetoximetil-2,3,6-tri-*O*-benzil-1-tio- α -D-glicopiranosídeo de 4-metilfenila



Esquema 54. Utilização de fragmentos de carboidratos para promover reação de glicosilação

de carboidratos. Os glicais são compostos altamente importantes na química dos carboidratos que podem ser usados com eficácia para a formação de glicosídeos 2,3-insaturados, ou seja, como doadores de glicosila. Por outro lado, a presença da ligação insaturada proporciona alta seletividade aos compostos finais. Em seguida, descreve-se a utilização de glicais como doadores de glicosila.

A ativação seletiva de doadores de glicais “armado” e “desarmado”

permitindo reações de glicosilação estereocontrolada empregando o Cu (II) como promotor foi realizado pelo grupo de Kumar *et al.*¹¹¹ Assim, a glicosilação estereosseletiva foi realizada utilizando como doadores de glicosila, galactais protegidos **191a/b**, empregando o 6-hidroxi-2,3,4-tri-*O*-benzil- α -D-glicopiranosídeo de metila, como aceptor em presença do triflato de cobre (II) como catalisador para fornecer os compostos **192a/b**, em excelente rendimento e alta

estereosseletividade em favor do anômero α (Esquema 55). Segundo os autores, a praticidade sintética do método foi verificada para a síntese estereosseletiva de trissacarídeos. Estudos mecanísticos envolvendo experimentos deuterados validaram a 1,2-adição *syn*-diastereosseletiva do acceptor a dupla ligação dos doadores armados. A vantagem de “armar” e “desarmar” doadores de glicosila consiste na sua utilização sintética. Por exemplo, ao desarmar um doador de glicosila, um acoplamento seletivo pode ser conseguido.

Outro método bastante utilizado com a finalidade de obter *O*-glicopiranosídeo é através da mistura intermediária *in situ* de epóxidos, permitindo uma alta α -seletividade do produto final, devido ao menor efeito estérico em relação ao C-2, contribuindo para que a mistura glicosídica contenha majoritariamente o α -anômero. De acordo com Marín *et al.*,¹¹² a reação de glicosilação foi realizada utilizando o doador de glicosila **193** que reage com o ácido *m*-cloroperbenzóico (MCPBA) para fornecer derivados de manno e alo-1-*O*-*m*-clorobenzoato, respectivamente, como resultado da reação de epoxidação *syn* que após outras etapas reacionais fornecem o dissacarídeo **194** em bom rendimento (49%) e alta estereosseletividade (Esquema 56).

Por outro lado, Cui *et al.*¹¹³ relataram a síntese exclusiva de 2-deoxy- α -*O*-D-glicosídeo utilizando doadores de glicosila do tipo 3,4,6-tri-*O*-benzil-D-glicol e galactal **195a/b** em presença da mistura de iodeto de trimetilsilano (TMSI) + PPh₃ e diferentes aceptores de glicosila para fornecer os compostos finais **196a-h** em bons rendimentos (70 – 86%) e alta estereosseletividade em favor do anômero α (> 19:1) (Esquema 57).

Em 2015, os pesquisadores Kimura, Takahashi e Toshima¹¹⁴ descreveram reações de glicosilação do doador de glicosila **197** com diferentes álcoois, como aceptores, usando como ativador *N*-iodosuccinimida (NIS) e uma quantidade catalítica de PPh₃

sob condições suaves para fornecer os correspondentes 2-iodo-*O*-glicopiranosídeo e 2-iodo-*O*-manopiranosídeo **198a-d**, em altos rendimentos (Esquema 58). Convém destacar que a reatividade das iodoglicosilações com PPh₃ aumentou significativamente em comparação com a utilização apenas de NIS como ativador.

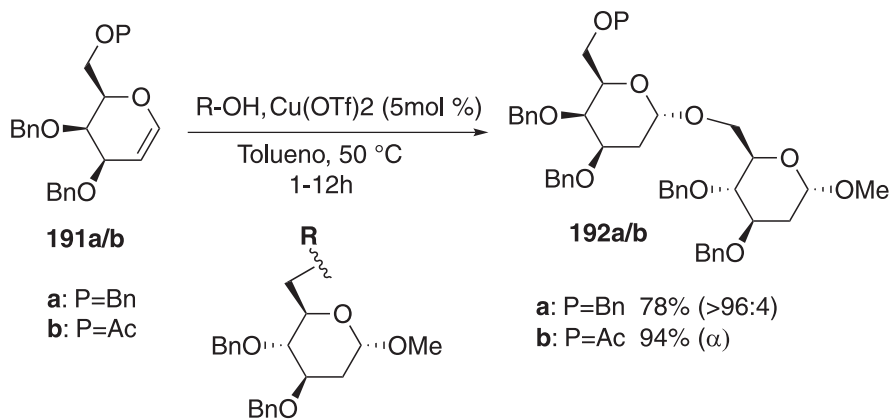
Por outro lado, Melo e Colaboradores¹¹⁵ relataram que na reação de glicosilação utilizou como doador de glicosila, o tri-*O*-acetil-D-glicol **199**, em presença da montmorilonita K-10/5%FeCl₃ e dos aceptores alcinóis **200a-j**, fornecendo os compostos **201a-j** em altos rendimentos e α -estereosseletividades (Esquema 59). Subsequentemente, os glicosídeos obtidos foram acoplados com 2-azido-1,4-naftoquinona para produzir uma nova série de derivados de 1,2,3-1*H*-triazolil *O*-glicosídeos através de uma reação “click”.

Dando continuidade, Costa *et al.*¹¹⁶ reagiram tri-*O*-acetil-D-glicol **199**, como doador de glicosila, e como acceptor o carbonato de glicerol **202** em presença do BF₃·OEt₂ ou montmorilonita K-10 em 5% FeCl₃ para fornecer o composto **203** com 84% ou 94%, dependendo do catalisador utilizado (Esquema 60). A cristalização espontânea produziu 28% de um diastereoisômero puro com a configuração (*S*), conforme determinado por cristalografia de raios-X.

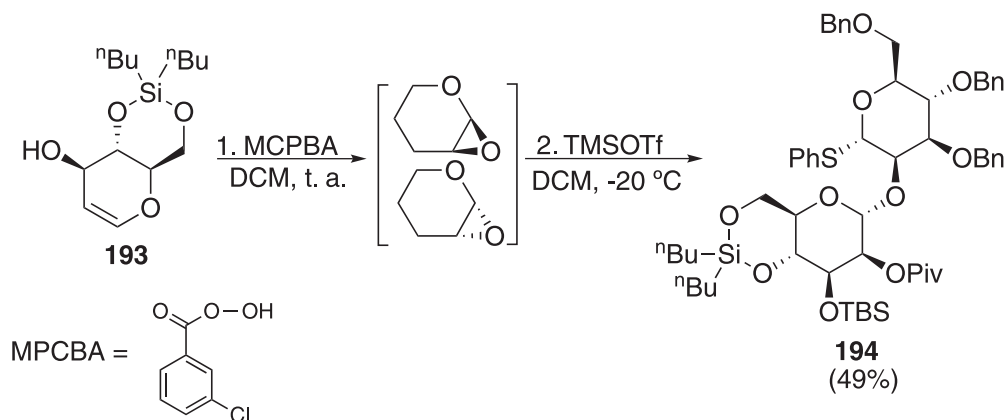
Uma abordagem prática para a síntese α -estereosseletiva de desoxi glicosídeo usando organocatálise cooperativa do tipo ácido de Brønsted foi desenvolvida por Palo-Nieto *et al.*¹¹⁷ Nessa metodologia, os autores utilizaram como doador glicosila, o glicol **204** e como aceptores álcoois primários e secundários, catalisada por tiourea e um ácido de Brønsted-Lowry para fornecer os compostos desejados **205a-c** em bons rendimentos e alta estereosseletividades (>30:1) (Esquema 61).

Outros trabalhos utilizando glicais como doadores de glicosila e diferentes aceptores em reações de glicosilação são descritos.¹¹⁸⁻¹²⁰

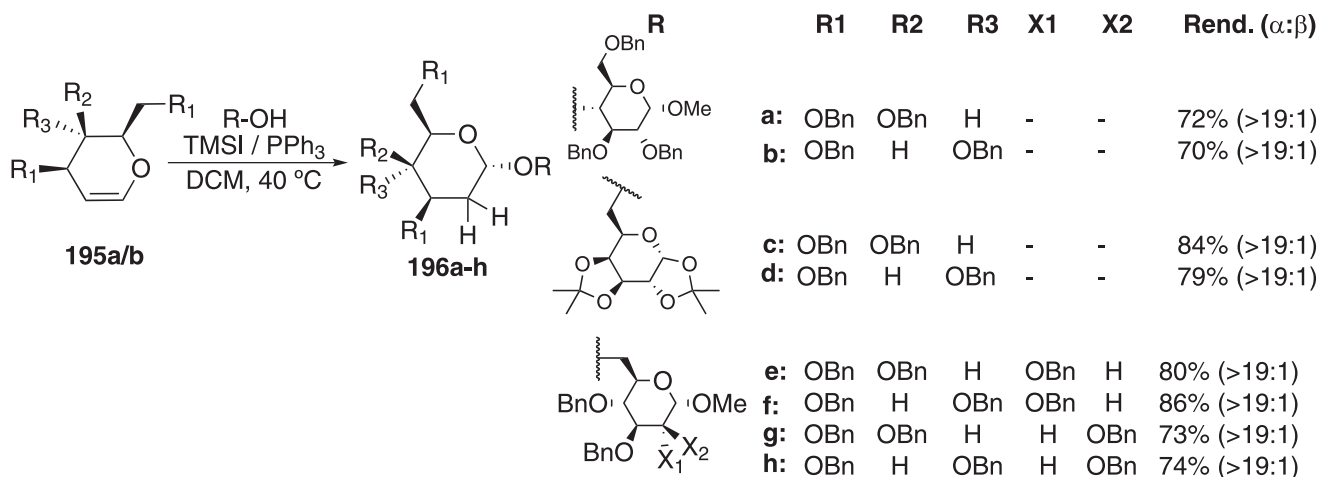
As aplicações das reações de glicosilação enzimaticamente são



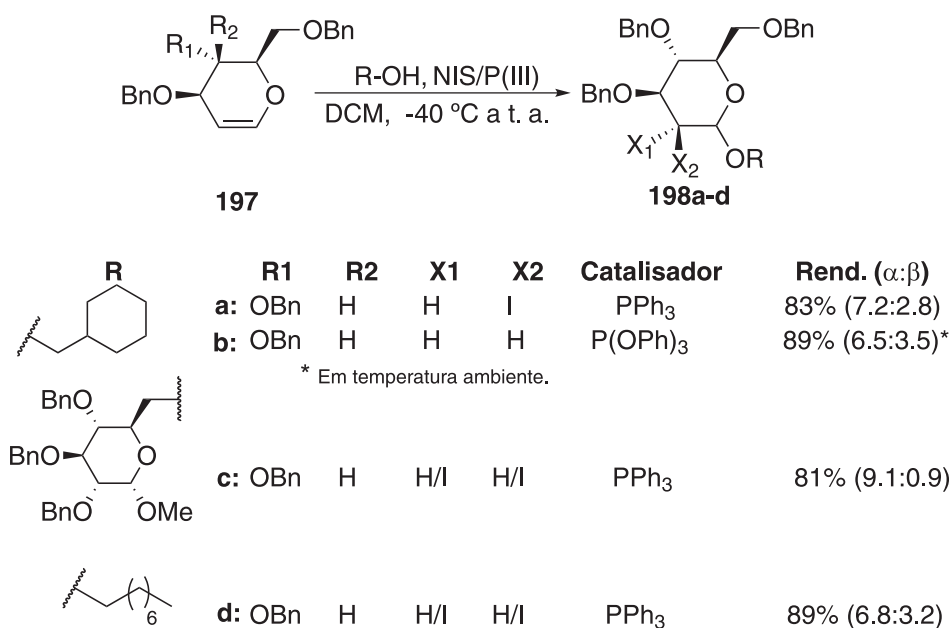
Esquema 55. Glicosilação usando como doador os galactais protegidos **191a/b**



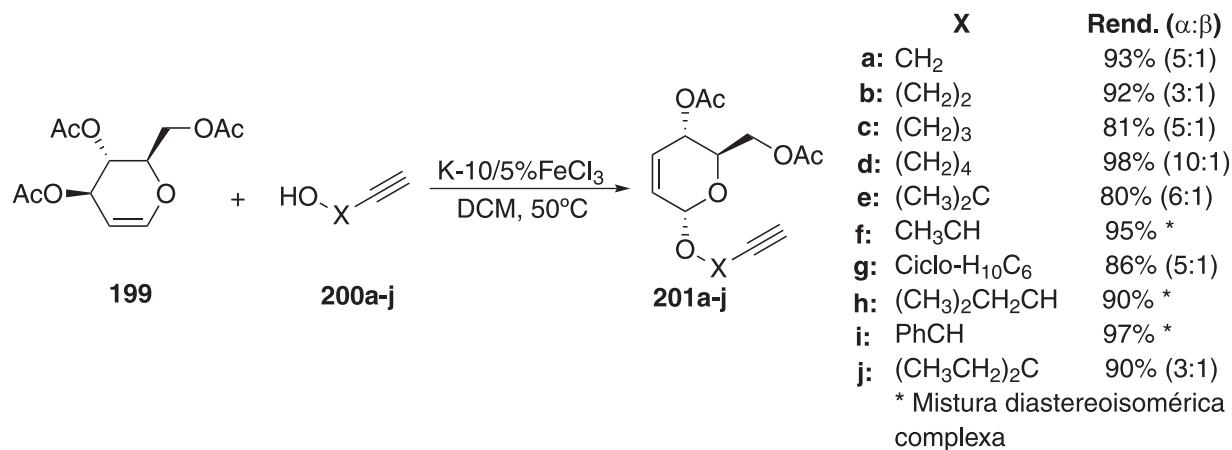
Esquema 56. Glicosilação utilizando doadores de glicosila protegidos através da epoxidação com MCPBA



Esquema 57. Glicosilação utilizando doadores 3,4,6-tri-O-benzil-D-gliceral e galactal em presença de TMSI + PPh₃



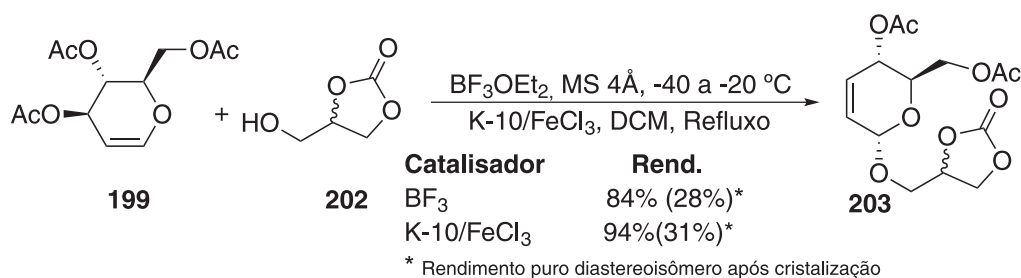
Esquema 58. Glicosilação de glicais com diferentes álcoois usando N-iodosuccinimida (NIS) e PPh₃



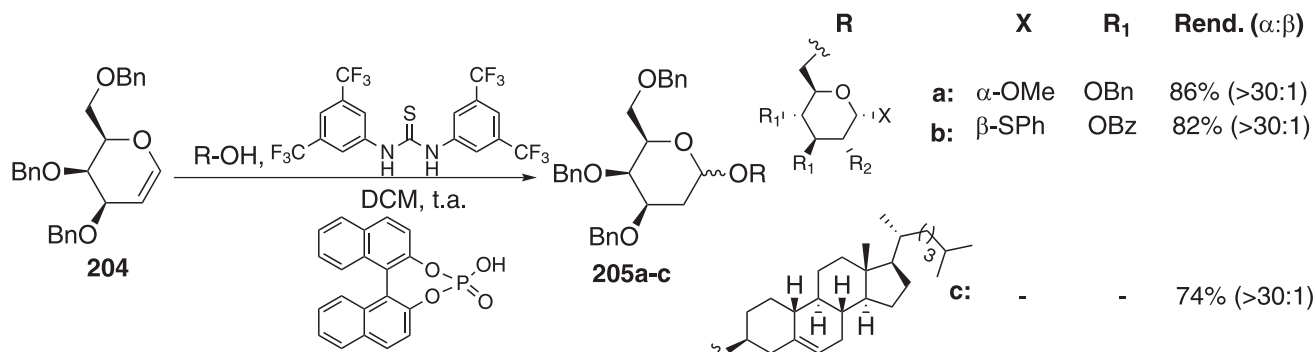
Esquema 59. Glicosilação do doador tri-O-acetil-D-gliceral em presença da montmorilonita K-10/5%FeCl₃

altamente estereosseletivas.¹²¹ As reações de glicosilação intermolecular comum na ausência de um auxiliar participante geralmente prosseguem com baixa estereosseletividade. As primeiras tentativas de alcançar algum stereocontrole das reações de glicosilações foram dedicadas principalmente ao desenvolvimento dos grupos participantes e à

otimização das condições da reação. Mais recentemente, a ênfase da pesquisa está a mudar para a compreensão de outros fatores e aspectos mais fundamentais da glicosilação. Estudos extensos dedicados à conformação, configuração, estereoquímica do material de partida e principais intermediários de reação surgiram.¹²²⁻¹²⁶



Esquema 60. Glicosilação do doador tri-*O*-acetil-*D*-glicol e o carbonato de glicerol como aceptor



Esquema 61. Glicosilação utilizando como doador de glicosila o *D*-galactal **203** e como aceptores álcoois primários e secundários catalisada por ácido de Brønsted-Lowry

Diante desses métodos glicosídicos, nota-se a constante evolução na síntese de carboidratos, por excelentes rendimentos e a oportunidade da criação de diferentes moléculas bioativas com aplicação farmacêutica, tornando importância para a sociedade o uso desses compostos.

Aplicações na farmacologia

Abordagens de reação de glicosilação são amplamente úteis para a síntese de oligossacarídeos, tioaçúcares e glicoconjugados de interesse e relevância para a indústria farmacêutica. O controle da reação de glicosilação é de grande importância durante o desenvolvimento desses fármacos, porque as suas cadeias glicosídicas têm efeitos marcantes na estabilidade, atividade, antigenicidade e farmacodinâmica em organismos intactos. Na Figura 5, são mostrados alguns carboidratos isolados de fonte natural, que também foram

obtidos através de uma síntese total, tais como o composto **206**, com atividade diurética, o **207** que possui atividade anticâncer e o composto **208** que apresenta atividade antibacteriana.¹²⁷ Os compostos possuem atividades biológicas e algumas rotas de síntese envolvem reação de glicosilação empregando doadores como brometos de glicosila, fluoretos, iodetos, tricloroacetimidatos, trifluoroacetimidatos de *N*-fenila, tioglicosídeos, sulfóxidos, heteroaril tioglicosídeos, açúcares 1-hidroxil, 1-*O*-acetatos e orto-alcinilbenzoatos.¹²⁷

Nos últimos anos, houve um grande esforço dedicado à investigação dos papéis dos carboidratos em vários processos biológicos essenciais e no desenvolvimento de carboidratos em medicamentos. Em 2015, também foram incluídas diversas substâncias farmacêuticas já comercializadas a base de carboidratos e com ação terapêutica, antitumoral, anti-hepática, antiviral e dentre outros. A Figura 6 exemplifica dois polissacarídeos, o astrágalo **209** [polissacarídeo com ligação β(1-4) e α(1-6)] e o lentinano **210**

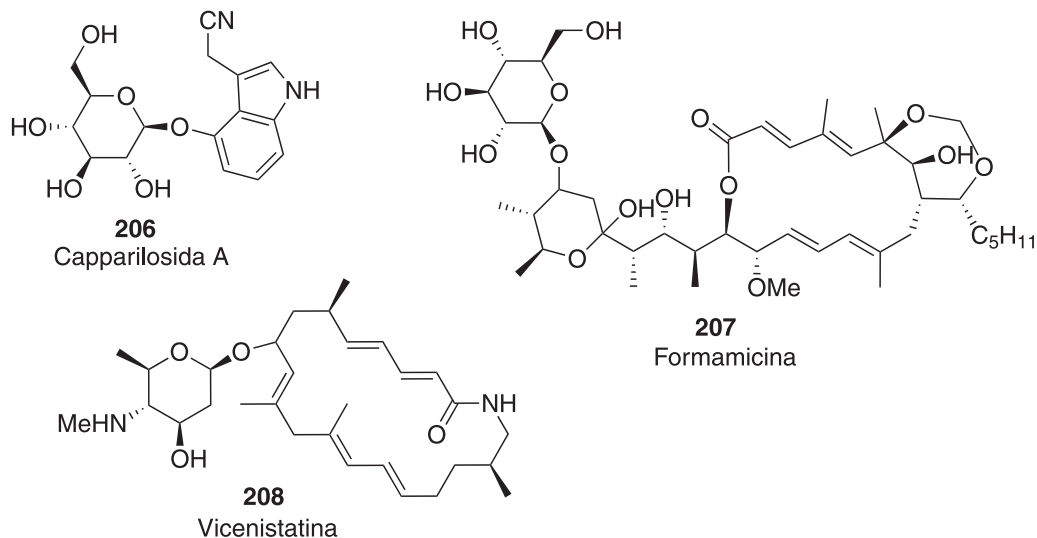


Figura 5. Carboidratos isolados de fontes naturais que também foram obtidos através de reação de glicosilação

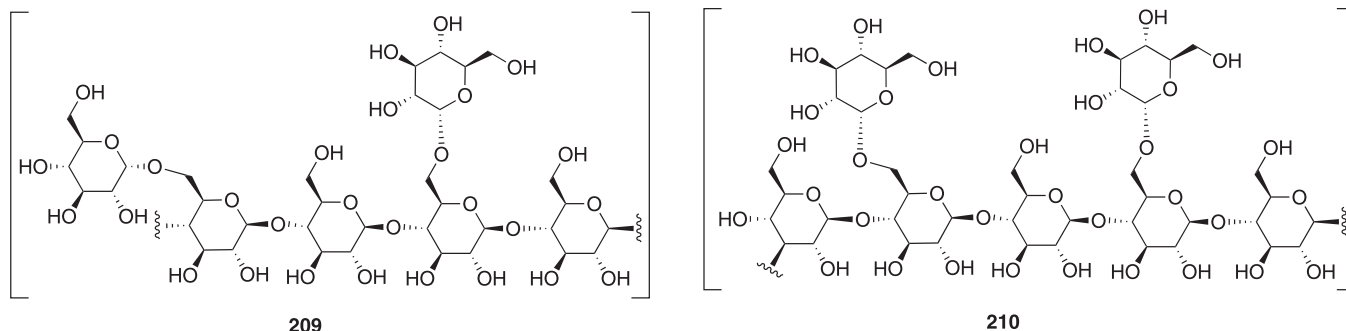


Figura 6. Glicosídeos complexos com atividade antitumoral

[polissacarídeo com ligação $\beta(1-3$ e $1-6)$], ambos com atividade antitumoral.¹²⁸

A indústria tem demonstrado crescente interesse na utilização de enzimas para várias aplicações nas reações de glicosilação, pois, as mesmas catalisam reações com alta especificidade e são consideradas ambientalmente amigáveis. Existem dois tipos principais de glicosilação: *N*-glicosilação (ligada a resíduos de asparagina) e *O*-glicosilação (ligada ao átomo de oxigênio em resíduos de serina ou treonina, geralmente em regiões ricas em prolina).¹²⁹ Nas vias de síntese de glicanos, suas estruturas variam entre células de mamíferos, leveduras e plantas¹³⁰ e podem até diferir dentro de um filo.¹³¹ A glicosilação pode afetar o dobramento de proteína¹³¹⁻¹³³ estabilidade,¹³⁴ agregação,¹³⁵ ligação de substrato,¹³⁶ dinâmica estrutural¹³⁷ e atividade catalítica.¹³⁸

Um grande número de produtos farmacêuticos proteicos atualmente aprovados é glicosilado para exibir uma eficácia terapêutica ideal. Isso se deve ao fato de que a glicosilação pode influenciar uma variedade de processos fisiológicos, tanto nos níveis celulares (por exemplo, direcionamento intracelular) quanto nos níveis de proteínas (por exemplo, ligação proteína-proteína, estabilidade molecular da proteína).^{139,140} Glicosilação refere-se à ligação covalente de moléculas à base de carboidratos (glicanos) à superfície da proteína. A glicosilação é a mais prevalente e estruturalmente complexa das modificações químicas que ocorrem naturalmente nas proteínas. Nesse contexto, a glicosilação pode exibir heterogeneidade estrutural em relação ao local de ligação do glicano (macro-heterogeneidade) e em relação à estrutura do glicano (micro-heterogeneidade). Além disso, uma vez que todos os potenciais locais de glicosilação não estão ocupados simultaneamente, isso pode levar à formação de glicofornas com diferenças no número de glicanos ligados.¹⁴¹⁻¹⁴⁴ Outras aplicações das reações de glicosilação são descritas na literatura.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão aborda tópicos especiais em química de carboidratos - principais métodos de glicosilação, mecanismos básicos, fatores que influenciam a estereosseletividade e as suas aplicações na síntese de moléculas bioativas. A obtenção de ligações glicosídicas altamente estereosseletivas é uma das tarefas mais desafiadoras da síntese orgânica, pois, é afetada por vários fatores de controle.

Conclui-se que nesses 10 anos muitos pesquisadores aprimoraram e se dedicaram a produzir protocolos bastante eficientes, independentes dos doadores e aceptores glicosídicos empregados. A grande parte das metodologias empregadas está interligada a certos grupos de saída, podendo gerar a glicosilação mediante os doadores *O*-glicosídeo, haleto de glicosila, imidato de glicosila, *S*-glicosídeo, glicais e intermediários epóxidos, sendo eficientemente consolidados por reagentes específicos, solventes, ativadores e temperatura, conseguindo obter o produto desejado com alta seletividade.

A reação de glicosilação não é apenas uma reação de substituição simples, com um perfil de reação S_N2 ou S_N1 . A carga positiva no centro anomérico pode ser estabilizada pelos pares de elétrons não ligantes do átomo de oxigênio do anel, mas é indutivamente desestabilizado pelos substituintes do anel de oxigênio. Em geral, o intrincado equilíbrio de efeitos estereoeletrônicos estabilizadores e desestabilizadores no sistema determina quão bem a carga positiva pode ser acomodada durante uma reação de glicosilação. Dependendo da nucleofilicidade do aceptor, espécies eletrofílicas mais fortes ou mais fracas podem ser necessárias para uma glicosilação eficaz. Atualmente, é impossível prever, de antemão, onde no “continuum” da reação S_N2 - S_N1 ocorrerá uma glicosilação e uma visão mais profunda dos fatores que decidem essa posição (reatividade do doador ativado, reatividade do aceitador, papel do solvente) são muito necessários.

O progresso na área de glicosilação química melhorou significativamente a nossa capacidade de sintetizar glicosídeos com rendimentos impressionantes e uma melhor estereosseletividade. Logo, esperamos que esta revisão tenha apresentado ao leitor o desafio da glicosilação química, uma variedade de fatores, condições e forças motrizes que influenciam todos os aspectos dessa complexa reação química. Felizmente, o leitor terá informações sobre métodos e estratégias especializados empregados na química moderna dos carboidratos. Essas informações, quando combinadas com o nosso conhecimento existente sobre a reação de glicosilação, os estudos aqui apresentados e os estudos futuros inspirados por esses trabalhos podem servir apenas para aprimorar as nossas capacidades sintéticas no campo desafiador da química de carboidratos.

AGRADECIMENTOS

Os autores deste trabalho agradecem a todas as agências de fomento que financiaram a nossa pesquisa: CAPES, CNPq e FACEPE pelas bolsas concedidas aos estudantes de Pós-Graduação.

REFERÊNCIAS

- Demchenko, A. V. *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2008.
- Mydock, L. K.; Demchenko, A. V.; *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 497.
- Crich, D.; *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1144.
- Paulsen, H.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 155.
- Cid, M. B.; Alfonso, F.; Martín-Lomas, M.; *Chem. – Eur. J.* **2005**, *11*, 928.
- Islam, M.; Gayatri, G.; Hotha, S.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7937.
- Buda, S.; Nawój, M.; Gołębiowska, P.; Dyduch, K.; Michalak, A.; Mlynarski, J.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 770.
- Buda, S.; Gołębiowska, P.; Mlynarski, J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 3988.
- Komarova, B. S.; Orekhova, M. V.; Tsvetkov, Y. E.; Nifantiev, N. E.;

- Carbohydr. Res.* **2014**, *384*, 70.
10. Baek, J. Y.; Lee, B.-Y.; Jo, M. G.; Kim, K. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17705.
 11. Kim, K. S.; Fulse, D. B.; Baek, J. Y.; Lee, B.-Y.; Jeon, H. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8537.
 12. Lee, Y. J.; Lee, K.; Jung, E. H.; Jeon, H. B.; Kim, K. S.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3263.
 13. Ryzhov, I. M.; Korchagina, E. Y.; Popova, I. S.; Tyrtyshev, T. V.; Paramonov, A. S.; Bovin, N. V.; *Carbohydr. Res.* **2016**, *430*, 59.
 14. Lee, J. K.; Bain, A. D.; Berti, P. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3769.
 15. Schmidt, T. H.; Madsen, R.; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3935.
 16. Specker, D.; Wittmann, V.; *Top. Curr. Chem.* **2007**, *267*, 65.
 17. Demchenko, A. V.; *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 35.
 18. Adero, P. O.; Amarasekara, H.; Wen, P.; Bohé, L.; Crich, D.; *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 17, 8242.
 19. Fischer, E.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 2400.
 20. Arias, M. B.; *Química de los glicósidos*, 1st ed., México: Instituto Politécnico Nacional, 2010.
 21. Koenigs, W.; Knorr, E.; *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 957.
 22. László, K.; Czakó, B.; *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, 1st ed., Elsevier: Califórnia, **2005**.
 23. Helferich, B.; Klein, W.; *Liebigs Ann.* **1926**, *450*, 219.
 24. Sinaý, P.; *Pure Appl. Chem.* **1978**, *50*, 1437.
 25. Schmidt, R. R.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 212.
 26. Schmidt, R. R.; *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1257.
 27. Fugedi, P.; Garegg, P.J.; Lonn, H.; Noberg, T.; *Glycoconjugate J.* **1987**, *4*, 97.
 28. Fraser-Reid, B.; Konradsson, P.; Mootoo, D. R.; Udodong, U.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 823.
 29. Kahne, D.; Walker, S.; Cheng, Y.; Van Engen, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6881.
 30. van der Vorm, S.; Hansen, T.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A.; Codée, J. D. C.; *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1867.
 31. Crich, D.; *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1144.
 32. Santana, A. G.; Montalvillo-Jiménez, L.; Díaz-Casado, L.; Corzana, F.; Merino, P.; Cañada, F. J.; Jiménez-Osés, G.; Jiménez-Barbero, J.; Gómez, A. M.; Asensio, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12501.
 33. Mydock, L. K.; Demchenko, A. V.; *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 497.
 34. Nigudkar, S. S.; Demchenko, A. V.; *Chem Sci.* **2015**, *6*, 2687.
 35. Das, R.; Mukhopadhyay, B.; *ChemistryOpen* **2016**, *5*, 401.
 36. Frihed, T. G.; Bols, M.; Pedersen, C. M.; *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 4963.
 37. Demchenko, A. V.; *Synlett* **2003**, 1225.
 38. Christina, A. E.; van der Marel, G. A.; Codee J. D. C. In *Modern Synthetic Methods in Carbohydrate Chemistry*; Werz, D. B., Vidal, S., ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2014, pp. 97-39.
 39. Crotti, S.; Adamo R.; *Curr. Org. Synth.* **2013**, *10*, 501.
 40. Dohi, H.; Nishida, Y.; Tanaka, H.; Kobayashi, K.; *Synlett* **2001**, 1446.
 41. Ishiwata, A.; Munemura, Y.; Ito, Y.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 92.
 42. Nigudkar, S. S.; Demchenko, A. V.; *Chem Sci.* **2015**, *6*, 2687.
 43. Klimov, E. M.; Malysheva, N. N.; Demchenko, A. V.; Makarova, Z. G.; Zhulin, V. M.; Kochetkov, N. K.; *Dokl. Akad. Nauk* **1989**, *309*, 110.
 44. Kochetkov, N. K.; Zhulin, V. M.; Klimov, E. M.; Malysheva, N. N.; Makarova, Z. G.; Ott, A. Y.; *Carbohydr. Res.* **1987**, *164*, 241.
 45. Makoto Sasaki, M.; Gama, Y.; Yasumoto, M.; Ishigami, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6549.
 46. Demchenko, A.; Stauch, T.; Boons, G. J.; *Synlett* **1997**, 818820.
 47. Yasomane, J. P.; Demchenko, A. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20097.
 48. Zhu, X.; Schmidt, R. R.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 1900.
 49. Zhong, W.; Boons, G.-J.; In *Handbook of Chemical Glycosylation*; Demchenko, A. V., ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2008**, p. 261.
 50. Fraser-Reid, B.; Jayaprakash, K. N.; López, J. C.; Gómez, A. M.; Uriel, C.; In *ACS Symp. Ser. (Frontiers in Modern Carbohydrate Chemistry)*; Demchenko A. V., ed.; Oxford Univ. Press: Oxford, 2007, 960, p. 91.
 51. Smith, R. S.; Müller-Bunz, H.; Zhu, X.; *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3578.
 52. Rajaganesh, R.; Jayakumar, J.; Sivaraj, C.; Raaman, N.; Das, T. M.; *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 1649.
 53. Zhang, L.; Wei, G.; Du, Y.; *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 2714.
 54. Mossotti, M.; Panza, L.; *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9122.
 55. Yao, N.; Fung, G.; Malekan, H.; Ye, L.; Kurth, M. J.; Lam, K. S.; *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 2277.
 56. Wang, Y.; Liang, X.; Wang, P.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3912.
 57. Liao, J.; Sun, J.; Niu, Y.; Yu, B.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3075.
 58. Matsuo, K.; Nishikawa, K.; Shindo, M.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5688.
 59. Luo, S.-Y.; Tripathi, A.; Zulueta, M. M. L.; Hung, S.; *Carbohydr. Res.* **2012**, *352*, 197.
 60. Pertel, S. S.; Kononov, L. O.; Zinin, A. I.; Chirva, V. J.; Kakayan, E. S.; *Carbohydr. Res.* **2012**, *356*, 172.
 61. Reddy, C. R.; Jithender, E.; Prasad, K. R.; *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4251.
 62. Tatsumi, S.; Matsumura, F.; Oka, N.; Wada, T.; *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3731.
 63. Davis, R. A.; Fettingner, J. C.; Gervay-Hague, J.; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8447.
 64. Rasmussen, M. R.; Marqvorsen, M. H. S.; Kristensen, S. K.; Jensen, H. H.; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11011.
 65. Sun, P.; Wang, P.; Zhang, Y.; Zhang, X.; Wang, C.; Liu, S.; Lu, J.; Li, M.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4164.
 66. Shaw, M.; Thakur, R.; Kumar, A.; *J. Org. Chem.* **2018**, *84*, 589.
 67. Liang, H.; Ma, L.; Li, C.; Peng, Q.; Wang, Z.; Zhang, Z.-X.; Yu, L.; Liu, H.; An, F.; Xue, W.; *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 84.
 68. Karelín, A. A.; Tsvetkov, Y. E.; Paulovicová, L.; Bystrický, S.; Paulovicová, E.; Nifantiev, N. E.; *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 1283.
 69. Hou, S.; Kovác, P.; *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1394.
 70. Ren, X.; Shen, L.; Muraoka, O.; Cheng, M.; *J. Carbohydr. Chem.* **2011**, *30*, 119.
 71. Zhang, Y.; Wang, K.; Zhan, Z.; Yang, Y.; Zhao, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3154.
 72. Soulage, C. O.; Grand, L.; Géloën, A.; Chambert, S.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 480.
 73. Chen, L.; Tan, Z.; *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2190.
 74. Cao, B.; Chen, X.; Yamaryo-Botte, Y.; Richardson, M. B.; Martin, K. L.; Khairallah, G. N.; Rupasinghe, T. W. T.; O'Flaherty, R. M.; O'Hair, R. A. J.; Ralton, J. E.; Crellin, P. K.; Coppel, R. L.; Mcconville, M. J.; Williams, S. J.; *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2175.
 75. Manabe, S.; Ito, Y.; *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4568.
 76. Shirahata, T.; Matsuo, J.; Teruya, S.; Hirata, N.; Kurimoto, T.; Akimoto, N.; Sunazuka, T.; Kaji, E.; Omura, S.; *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 740.
 77. Wang, A.; Auzanneau, F. I.; *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 1216.
 78. Zhang, Z.; Zong, C.; Song, G.; Lv, G.; Chun, Y.; Wang, P.; Ding, N.; Li, Y.; *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 750.
 79. Khaja, S. D.; Kumar, V.; Ahmad, M.; Xue, J.; Matta, K. L.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4411.
 80. Pastore, A.; Matteo, A.; Iadonisi, A.; Silvia, V.; *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 1316.
 81. Schmidt, R. R.; Huchel, U.; Tiwari, P.; *J. Carbohydr. Chem.* **2010**, *29*, 61.
 82. Kalikanda, J.; Li, Z.; *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 2380.
 83. Zhu, Y.; Ralph, J.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3729.
 84. Li, Y.; Mo, H.; Lian, G.; Yu, B.; *Carbohydr. Res.* **2012**, *363*, 14.
 85. Mattson, A. L.; Michel, A. K.; Cloninger, M. J.; *Carbohydr. Res.* **2012**, *347*, 142.
 86. Sarkar, S.; Dutta, S.; Sen, A. K.; *Synthesis* **2012**, *44*, 1079.
 87. Ren, S.; Chen, Q.; Ding, N.; Zhang, W.; Li, Y.; Guo, Y.; *J. Carbohydr. Chem.* **2012**, *31*, 647.
 88. Manzo, E.; Ciavatta, M. L.; Pagano, D.; Fontana, A.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 879.

89. Lu, Y.-J.; Lai, Y.-H.; Lin, Y.-Y.; Wang, Y.-C.; Liang, P.; *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3688.
90. Yang, S.; Liu, Q.; Zhang, G.; Zhang, X.; Zhao, Z.; Lei, P.; *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5897.
91. Mishra, K. B.; Singh, A. K.; Kandasamy, J.; *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4204.
92. Zhang, W.; Meredith, R.; Yoon, M.-K.; Wang, X.; Woods, R. J.; Carmichael, I.; Serianni, A. S.; *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1706.
93. Galan, M. C.; Jouvin, K.; Alvarez-Dorta, D.; *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 45.
94. Kaeothip, S.; Akins, S. J.; Demchenko, A. V.; *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 2146.
95. Beaver, M. G.; Woerpel, K. A.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1107.
96. Adamo, R.; Tontini, M.; Brogioni, G.; Romano, M. R.; Costantini, G.; Danieli, E.; Proietti, D.; Berti, F.; Costantino, P.; *J. Carbohydr. Chem.* **2011**, *30*, 249.
97. Li, Z.; Zhu, L.; Kalikanda, J.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5629.
98. Kaeothip, S.; Yasomane, J. P.; Demchenko, A. V.; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 291.
99. Fang, M.; Gu, L.; Gu, G.; Fang, J.; *J. Carbohydr. Chem.* **2012**, *31*, 187.
100. Maity, S. K.; Basu, N.; Ghosh, R.; *Carbohydr. Res.* **2012**, *354*, 40.
101. Liu, R.; Wei, A.; *J. Carbohydr. Chem.* **2012**, *31*, 384.
102. Yang, F.; Wang, Q.; Yu, B.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5231.
103. Gao, J.; Guo, Z.; *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12717.
104. Ohara, K.; Lin, C.-C.; Yang, P.-J.; Hung, W.-T.; Yang, W.-B.; Cheng, T.-J. R.; Fang, J.-M.; Wong, C.; *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6390.
105. Padungros, P.; Alberch, L.; Wei, A.; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2611.
106. Buda, S.; Nawojski, M.; Gołębiewska, P.; Dyduch, K.; Michalak, A.; Mlynarski, J.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 770.
107. Dulaney, S. B.; Xu, Y.; Wang, P.; Tiruchinapally, G.; Wang, Z.; Kathawa, J.; El-dakdouki, M. H.; Yang, B.; Liu, J.; Huang, X.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12265.
108. Heuckendorff, M.; Poulsen, L. T.; Jensen, H. H.; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4988.
109. Maiti, K.; Jayaraman, N.; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4616.
110. Susanto, W.; Kong, K.-H.; Hua, K.-F.; Wu, S.-H.; Lam, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 288.
111. Kumar, M.; Reddy, T. R.; Gurawa, A.; Kashyap, S.; *Org. Biomol. Chem.* **2020**, DOI:10.1039/D0OB01042A.
112. Marín, I.; Castilla, J.; Matheu, M. I.; Díaz, Y.; Castillón, S.; *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9622.
113. Cui, X.-K.; Zhong, M.; Meng, X.-B.; Li, Z.-J.; *Carbohydr. Res.* **2012**, *358*, 19.
114. Kimura, T.; Takahashi, D.; Toshima, K.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9552.
115. Melo, V. N.; Dantas, W. M.; Camara, C. A.; Oliveira, R. N.; *Synthesis* **2015**, *47*, 3529.
116. Costa, P. L. F.; Melo, V. N.; Guimarães, B. M.; Schuler, M.; Pimenta, V.; Rollin, P.; Tatibouët, A.; Oliveira, R. N.; *Carbohydr. Res.* **2016**, *436*, 1.
117. Palo-Nieto, C.; Sau, A.; Williams, R.; Galan, M. C.; *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 407.
118. Freitas, J. C.R.; Couto, T. R.; Paulino, A. A. S.; Freitas Filho, J. R.; Malvestiti, I.; Oliveira, R. A.; Menezes, P. H.; *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10611.
119. Srivastava, R. M.; Freitas Filho, J. R.; da Silva, M. J.; Souto, S. C. M.; Carpenter, C. B.; Faustino, W. F.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10761.
120. Freitas Filho, J. R.; Freitas, J. J. R.; Cottier, L.; Sinou, D.; Srivastava, R. M.; *J. Chil. Chem. Soc.* **2015**, *60*, 2646.
121. Muthana, S.; Cao, H.; Chen, X.; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2009**, *13*, 573.
122. Mydock, L. K.; Demchenko, A. V.; *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 497.
123. Crich, D.; *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1144.
124. Frihed, T. G.; Bols, M.; Pedersen, C. M.; *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 4963.
125. Bohé, L.; Crich, D.; *Carbohydr. Res.* **2015**, *403*, 48.
126. Jia, X. G.; Demchenko, A. V.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2028.
127. Yang, Y.; Zhang, X.; Yu, B.; *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1331.
128. Zhang, Y.; Wang, F.; *Drug Discov. Ther.* **2015**, *9*, 79.
129. Wayman, J. A.; Glasscock, C.; Mansell, T. J.; DeLisa, M. P.; Varner, J. D.; *Metab. Eng. Commun.* **2019**, *9*, e00088.
130. Nadeem, T.; Khan, M. A.; Ijaz, B.; Ahmed, N.; Rahman, Z.; Latif, M. S.; Ali, Q.; Rana, M. A.; *Cancer Res.* **2018**, *78*, 2787.
132. Gusakov, A. V.; Antonov, A. I.; Ustinov, B. B.; *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 48.
133. Benoit, I.; Asther, M.; Sulzenbacher, G.; Record, E.; Marmuse, L.; Parsieglia, G.;
134. Gimbert, I.; Asther, M.; Bignon, C.; *FEBS Lett.* **2006**, *580*, 5815.
135. Hanson, S. R.; Culyba, E. K.; Hsu, T.-L.; Wong, C.-H.; Kelly, J. W.; Powers, E. T.; *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2009**, *106*, 3131.
136. Bonzom, C.; Hüttner, S.; Mirgorodskaya, E.; Chong, S.-L.; Uthoff, S.; Steinbüche, A.; Verhaert, R. M. D.; Olsson, L.; *AMB Expr.* **2019**, *9*, 126.
137. Bosques, C. J.; Imperiali, B.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2003**, *100*, 7593.
138. Goettig, P.; *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 1969.
139. Bosques, C. J.; Collins, B. E.; Meador, J. W.; Sarvaiya, H.; Murphy, J. L.; Dellorusso, G.; Bulik, D. A.; Hsu, I.-H.; Washburn, N.; Sipse, S. F.; Myette, J. R.; Raman, R.; Shriver, Z.; Sasisekharan, R.; Venkataraman, G.; *Nat. Biotechnol.* **2010**, *28*, 1153.
140. Sola, R. J.; Griebenow, K.; *BioDrugs* **2010**, *24*, 9.
141. Clerc, F.; Reiding, K. R.; Jansen, B. C.; Kammeijer, G. S. M.; Bondt, A.; Wuhler, M.; *Glycoconjugate J.* **2016**, *33*, 309.
142. Dalziel, M.; Crispin, M.; Scanlan, C. N.; Zitzmann, N.; Dwek, R. A.; *Science* **2014**, *343*, 1235681.
143. Huttenhain, R.; Surinova, S.; Ossola, R.; Sun, Z.; Campbell, D.; Cerciello, F.; Schiess, R.; Bausch-Fluck, D.; Rosenberger, G.; Chen, J.C.; Rinner, O.; Kusebauch, U.; Hajduch, M.; Moritz, R. L.; Wollscheid, B.; Aebersold, R.; *Mol. Cell. Proteomics* **2013**, *12*, 1005.
144. Audfray, A.; Varrot, A.; Imbert, A.; *C. R. Chim.* **2013**, *16*, 482.
145. Zhang, Y.; Zhang, H.; Zhao, Y.; Guo, Z.; Gao, J.; *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1520.
146. Sacco, P.; Cok, M.; Scognamiglio, F.; Pizzolitto, C.; Vecchies, F.; Marfoglia, A.; Marsich, E.; Donati, I.; *Molecules* **2020**, *25*, 1534.
147. Busold, S.; Nagy, N. A.; Tas, S. W.; van Ree, R.; Jong, E. C.; Geijtenbeek, T. H.; *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 1.