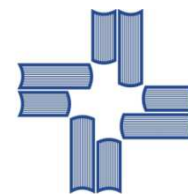




UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE EDUCAÇÃO
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA



**DESENVOLVIMENTO DE UMA NOVA METODOLOGIA SINTÉTICA
PARA A HIDRÓLISE QUIMIOSSELETIVA DE O-GLICOSÍDEOS 2,3-
INSATURADOS**

COSME SILVA SANTOS

CUITÉ - PB

2014

COSME SILVA SANTOS

**DESENVOLVIMENTO DE UMA NOVA METODOLOGIA SINTÉTICA
PARA A HIDRÓLISE QUIMIOSSELETIVA DE O-GLICOSÍDEOS 2,3-
INSATURADOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Licenciatura em Química da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, como parte integrante do requisito para obtenção do Grau de licenciado em química.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas

CUITÉ – PB

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

S237d Santos, Cosme Silva.

Desenvolvimento de uma nova metodologia sintética para a hidrólise quimiosseletiva de o - glicosídeos 2, 3 - insaturados. / Cosme Silva Santos. – Cuité: CES, 2014.

69 fl.

Monografia (Curso de Licenciatura em Química) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2014.

Orientadora: Juliano Carlo Rufino de Freitas.

1. Carboídratos. 2. O - Glicosídeos 2, 3 - insaturados. 3. Hidrólise. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 577.7

COSME SILVA SANTOS

**DESENVOLVIMENTO DE UMA NOVA METODOLOGIA SINTÉTICA
PARA A HIDRÓLISE QUIMIOSSELETIVA DE O-GLICOSÍDEOS 2,3-
INSATURADOS**

Aprovada em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas (Orientador)
UFCG/CES/UAE

Prof.^a Dr.^a Ladjane Pereira da Silva Rufino de Freitas
UFCG/CES/UAE

Prof. Dr. Paulo Sérgio Gomes da Silva
UFCG/CES/UAE

CUITÉ – PB

2014

Dedico este trabalho primeiramente à Deus, pois sem ele, essa conquista não seria possível na minha vida e em segundo lugar a Maria de Lourdes e Manoel Targino.

Deus nos dará sempre a vitória, se formos à luta.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser simplesmente perfeito, por me apresentar as melhores oportunidades e colocar pessoas maravilhosas na minha vida, sem ele não seria a pessoa que sou hoje.

A Maria de Lourdes e Manoel Targino, principalmente a primeira pessoa, que em nenhum momento mede esforços para realização dos meus sonhos. Essas duas pessoas me guiaram pelos caminhos corretos, me ensinaram a fazer as melhores escolhas, me mostraram que a honestidade e o respeito, são essenciais à vida, e que nunca devemos desistir dos nossos objetivos. Devo a eles infinita gratidão pela pessoa que me tornei e tenho muito orgulho de poder chamá-las de mãe e pai. Agradeço também a toda minha família pelo apoio.

A minha namorada, pela compreensão, paciência e por fazer parte da minha vida. Te amo!

A todos os professores que tive a oportunidade de conhecer ao longo do meu curso, estes muito me ensinaram. Reconheço a importância e admiro o profissionalismo que apresentam, especialmente, ao professor Marciano Henrique, pela compreensão, paciência, dedicação, confiança e acima de tudo pela amizade. Participamos juntos do PIBID, que sem dúvida foi uma das melhores coisas que aconteceu na minha vida acadêmica, mudando-a significativamente.

Em especial ao professor Juliano, pelo profissionalismo, competência, paciência, dedicação, compreensão e esforço. Agradeço muito pelos ensinamentos compartilhados. Te desejo muito sucesso na sua vida!

Em especial aos meus companheiros de laboratório, Jonh Anderson, Claudia Laís, Jadson, Aqueline, Claudio, Elinalda. E a todos os demais colegas de curso Déborah Mattos, Rayane, Taíse, Lidianne, Franclim Kaic, Eudes, Anderson, Neto, Felipe, Thaysinha, Francisco, Leonardo, Anamélia e Jaqueline. Agradeço pela amizade e companheirismo, pois estiveram presentes em todos os momentos do meu curso.

Aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para que eu chegasse até aqui.

RESUMO

Os carboidratos são as macromoléculas polifuncionais mais abundantes da natureza. Esses compostos orgânicos podem ser nomeados como: glicídios, açúcares, sacarídeos ou mais comumente hidratos de carbono, nome este que deriva da sua fórmula empírica geral $C_n(H_2O)_n$. Os carboidratos, mas especificamente os glicosídeos, apresentam inúmeras aplicações medicinais e tecnológicas. Tendo em vista o exposto e ciente da importância dos glicosídeos, este trabalho tem como objetivo propor uma nova metodologia sintética para a hidrólise quimiosseletiva dos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados a fim de obter os 4,6-dióis 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeos. Neste sentido, inicialmente foi sintetizado o tri-*O*-acetil-D-glucal com um rendimento de 95% a partir de sucessivas modificações estruturais da D-glicose. Em seguida, o tri-*O*-acetil-D-glucal foi submetido ao rearranjo de Ferrier para levar aos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados com rendimentos que variaram de 77 a 97% utilizando a montmorilonita K-10 como ácido de Lewis. Por fim, os *O*-glicosídeos 2,3-insaturados foram submetidos à reação de hidrólise quimiosseletiva para levar aos dióis correspondentes, os quais foram obtidos com rendimentos que variaram de 92 a 98% com tempos reacionais de cinco minutos. Adicionalmente, todos os compostos sintetizados foram caracterizados por diferentes técnicas espectrométricas (IV, RMN 1H e ^{13}C e rotação específica).

Palavras-chave: Carboidratos; *O*-glicosídeos 2,3-insaturados; Hidrólise; Montmorilonita K-10.

ABSTRACT

Carbohydrates are the most abundant macromolecules polyfunctional nature. These organic compounds may be named as: carbohydrates, sugars, saccharides or carbohydrates, most commonly, a name that is derived from its general empirical formula $C_n(H_2O)_n$. Carbohydrates, but specifically glycosides, present numerous medical and technological applications. In view of the above, and aware of the importance of glycosides, this paper aims to propose a new synthetic methodology for the chemoselective hydrolysis of O-glycosides 2,3-unsaturated to obtain the 4,6-diol 2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopiranosídeos. Accordingly, it was initially synthesized tri-O-acetyl-D-glucal with 95% yield from successive structural modifications of D-glucose. Then, the tri-O-acetyl-D-glucal was subjected to the rearrangement to take Ferrier O-glycosides 2,3-unsaturated yields ranging 77 to 97% using montmorillonite K-10 as Lewis acid. Finally, the 2,3-O-glycosides unsaturated underwent reaction to take chemoselective hydrolysis to the corresponding diols, which were obtained with yields ranging 92 to 98% in reaction times of five minutes. Additionally, all synthesized compounds were characterized by various spectroscopic techniques (IR, 1H and ^{13}C NMR and specific rotation).

Keywords: Carbohydrates; 2,3-unsaturated O-glycosides; hydrolysis; Montmorillonite K-10.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Moléculas biologicamente ativas contendo uma o mais unidades de carboidratos.....	1
Figura 2. Exemplo de glicosídeo – Salicina.....	2
Figura 3. Glicosídeos obtidos através da metodologia de E. Fischer.	2
Figura 4. Produção da glicose pela fotossíntese.	5
Figura 5. Numeração e nomenclatura dos carboidratos.	9
Figura 6. Classificações dos glicosídeos.	10
Figura 7. Vacina comercial a base de carboidrato sintético.....	14
Figura 8. Derivados do 1H-1,2,3-triazóis com atividade antiviral.....	15
Figura 9. Novas 2-aril-3-[5-deoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose-5-C-il]tiazolidin-4-onas com atividade antitumoral.....	15
Figura 10. Nucleosídeos ativos frente à enzima gGAPDH de T. cruzi.....	16
Figura 11. Glicosilamina com atividade antifúngica.....	16
Figura 12. Derivados de sacarose com ação inseticida.....	17
Figura 13. Espectro de IV do composto 1	26
Figura 14. Espectro de RMN ^1H do composto 1	27
Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1	28
Figura 16. Espectro de IV do composto 3d	30
Figura 17. Espectro de RMN ^1H do composto 3d	31
Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3d	32
Figura 19. Espectro de RMN ^1H do composto 4d	37
Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4d	38

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reação de glicosidação proposta por R. J. Ferrier.....	3
Esquema 2. Hidrólise da sacarose.	6
Esquema 3. D-clícopirranose e D-glicofuranose.....	7
Esquema 4. Anômeros alfa e beta da D-glicose.....	7
Esquema 5. Sistema de nomenclatura D e L do gliceraldeído.	8
Esquema 6. Arquitetura molecular do D-glicopiranosídeos de metila.	10
Esquema 7. Comprimentos de ligações C-O relativos dos anômeros α , β e éter. ...	12
Esquema 8. Proposta da hiperconjugação.....	12
Esquema 9. Proposta baseada nas interações de ordem eletrostática.....	13
Esquema 10. Porcentagens encontradas para os confôrmeros axial e equatorial. ...	13
Esquema 11. Análise retróssintética do composto 4a-i	25
Esquema 12. Síntese do composto 1 a partir da D-glicose.....	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Síntese de <i>O</i> -glicosídeos 2,3-insaturados 3a-i promovida por montmorilonita K-10.	29
Tabela 2. Estudo da influência do tipo do sal básico na síntese do composto 4f a partir do composto 3fa sob temperatura ambiente.	33
Tabela 3. Estudo da influência do tipo do solvente na síntese do composto 4f a partir do composto 3f sob temperatura ambiente.	34
Tabela 4. Síntese de compostos 4a-i a partir da hidrólise quimiosseletiva dos compostos 3a-i	36

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etila
OAc	Acetila
CG	Cromatografia gasosa
J	Constante de acoplamento
δ	Deslocamento químico
d	Dupleto
dd	Duplo de Dupleto
dl	Dupleto largo
dt	Duplo de Tripleto
ddd	Duplo Dupleto de Dupleto
NOe	Efeito Nuclear <i>Overhauser</i>
°C	Graus Celsius
MHz	Hertz x 10 ⁶
h	Hora
IV	Infravermelho
K	Kelvin
m/z	Massa/Carga
min	Minutos
ppm	Partes por milhão
PF	Ponto de Fusão
q	Quarteto
qui	Quinteto
m	Multipleteo
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
s	Simpleto
sl	Simpleto largo
t.a.	Temperatura ambiente
t	Tripleto

SUMÁRIO

Resumo	V
Abstract	VI
Lista de Figuras	VII
Lista de esquemas	VIII
Lista de Tabelas	IX
Lista de Símbolos e Abreviaturas	X
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	4
2.1 Objetivo Geral	4
2.2 Objetivos Específicos	4
3 REVISÃO DA LITERATURA	5
3.1 Carboidratos: Aspectos Gerais	5
3.2 Carboidratos: Nomenclatura	8
3.3 Carboidratos: Os Glicosídeos	9
3.4 Carboidratos: Fatores que Influenciam o Rearranjo de Ferrier	11
3.5 Carboidratos: Aplicações biológicas	13
4 METODOLOGIA EXPERIMENTAL	18
4.1 Materiais e Equipamentos	18
4.2 Procedimento Experimental	19
4.2.1 Procedimento para preparação do tri-<i>O</i>-acetil-<i>D</i>-glucal X	19
4.2.2 Procedimento geral para a preparação dos <i>O</i>-glicosídeos 2,3-insaturados 3a-i	20
4.2.3 Procedimento Geral para preparação dos 4,6-Dióis 2,3-Didesoxi-α-<i>D</i>-eritro-hex-2-enopiranosídeos 4a-i	23
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
7 REFERÊNCIAS	40

1 INTRODUÇÃO

Os carboidratos, também nomeados de açúcares, são as macromoléculas mais abundantes na natureza (Lehninger; Nelson; Cox, 2002). Estima-se que a maior parte de toda biomassa produzida no planeta é constituída por diferentes carboidratos (Oliveira, 2002), sendo a biomassa lignocelulósica uma importante matéria-prima usada em biorrefinarias na produção de biocombustíveis e outros bioprodutos valiosos derivado dessa biomassa (Duque et al., 2014; Limayen; Ricke, 2012; Jorgensen; Kristensen; Felby, 2007). Além disso, a combinação dos carboidratos com as diferentes funções bioquímicas (tais como: ácido nucleicos, proteína e lipídios) permite a integridade da célula e de todos os processos metabólicos, fisiológicos e genéticos dos organismos vivos (Pomin; Mourão, 2006).

Bons exemplos de moléculas importantes biologicamente contendo uma ou mais unidades de carboidrato são: a vacomicina e teicoplanina (principais fármacos usados contra infecções causadas por bactérias Gram-positivas) (Xavier; Rauter, 2012), a *O*-macrolactina (um potente antiviral) (Zheng et al., 2007), a salicina (anti-inflamatório largamente utilizado) (Akao et al., 2002) e a adenosina trifosfato – ATP (responsável pelo armazenamento e transporte de energia) (Klingenberg, 2008) (Figura 1).

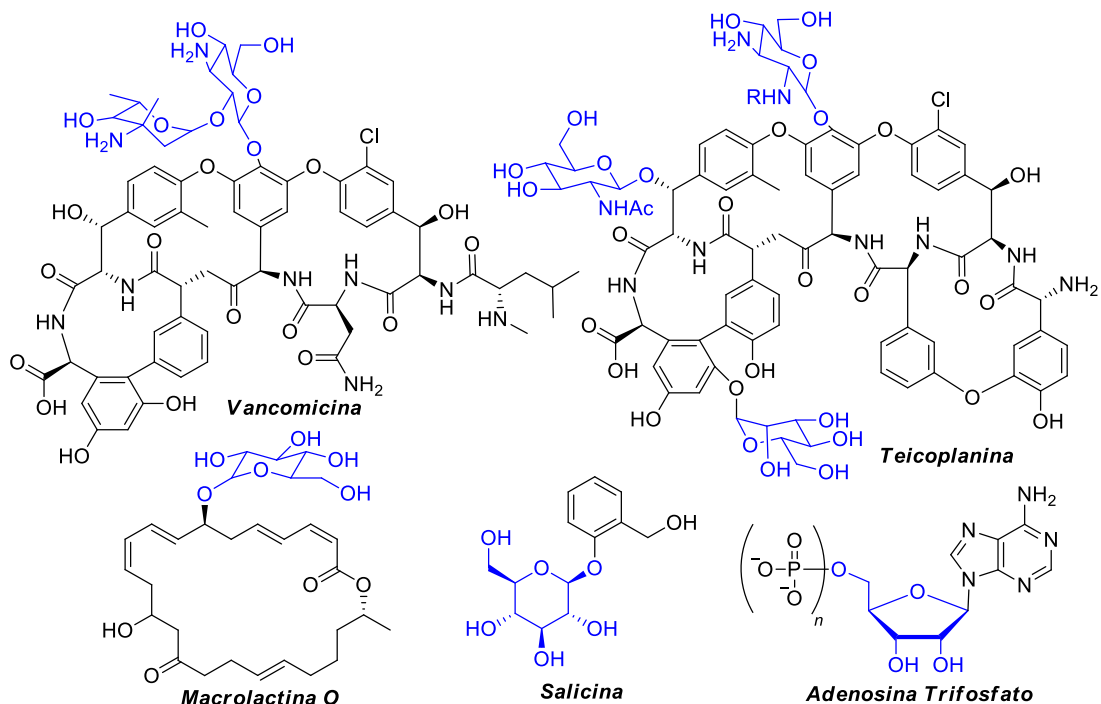


Figura 1. Moléculas biologicamente ativas contendo uma ou mais unidades de carboidratos.

Em vista do exposto e do avanço das técnicas para elucidação estrutural dos carboidratos é justificável o crescente aumento do número de artigos e citações científicas referentes à química dessas macromoléculas poli-funcionais, no qual a maior parte dos artigos tratam de aplicações tecnológicas e novas estratégias sintéticas dos carboidratos. Esses trabalhos podem ser encontrados no site web of science utilizando a palavra-chave carbohydrate.

No aspecto, das novas estratégias sintéticas envolvendo os carboidratos, uma que se destaca é a transformação de carboidratos simples (exemplo, D-glicose) em glicosídeos através da reação de glicosidação. Os glicosídeos, também denominados de acetais de carboidratos, são constituídos por duas unidades ligadas através do carbono anomérico, na qual uma das unidades é nomeada de aglicona que pode ser ou não sacarídica (Figura 2) (Allinger et al., 1972).

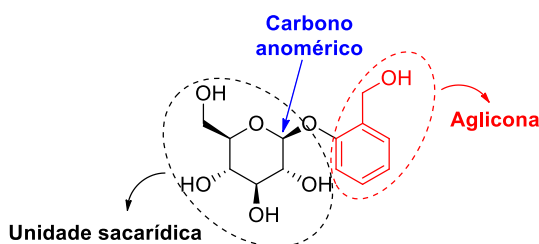


Figura 2. Exemplo de glicosídeo – Salicina.

A reação de glicosidação foi realizada pela primeira vez por Emil Fischer em 1893, no entanto sua metodologia demonstrou não ser seletiva levando a formação dos glicosídeos de cinco e seis membros além dos seus respectivos diastereoisômeros α e β (Figura 3).

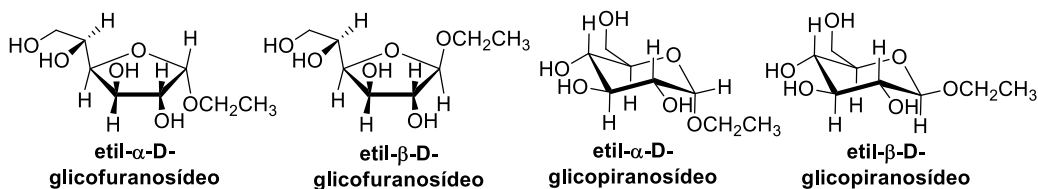
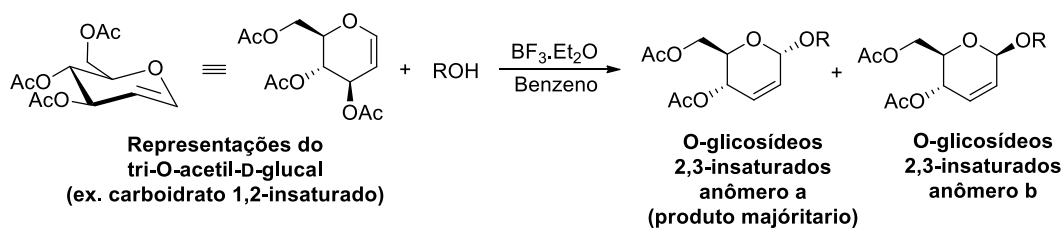


Figura 3. Glicosídeos obtidos através da metodologia de E. Fischer.

Diferentemente da reação de glicosidação proposta por E. Fischer, atualmente, a literatura relata a síntese estereosseletiva de glicosídeos em curtos tempos reacionais, em excelentes rendimentos e seletividade utilizando diferentes tipos de catalisadores e formas de energia (Chen; Lin, 2013; Freitas et al., 2012; Freitas, J. C.; Freitas, J. R.; Menezes, 2012; Nagaraj; Ramesh, 2009; Deelertpaiboon et al., 2009; Oliveira; Freitas; Srivastava, 2002; López et al., 1995; Toshima et. al., 1995; Toshima et. al., 1993). Este avanço na síntese dos glicosídeos, em parte, foi devido às inúmeras pesquisas do pesquisador Robert John Ferrier (Gomez et. al., 2013). Devido às contribuições deste pesquisador, a reação de glicosidação envolvendo carboidratos 1,2-insaturados com diferentes nucleófilos (exemplo, ROH) catalisado por ácido de Lewis para levar aos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados (Esquema 1) (Ferrier; Prasad, 1969), ficou conhecida como Rearranjo de Ferrier conforme enfatiza Gomez e colaboradores (2013).



Esquema 1. Reação de glicosidação proposta por R. J. Ferrier.

Adicionalmente, estes *O*-glicosídeos 2,3-insaturados são importantes blocos de construção utilizados na síntese de moléculas biologicamente ativas, pois sua estrutura única permite diferentes modificações estruturais, tais como: hidrólise, diidroxilação e epoxidação assimétrica, hidrogenação catalítica, adições do tipo 1,2 ou 1,4-Michael entre outras (Ding; William; Liu, 2013; Kim; Men; Lee, 2004; Freitas Filho et al., 2003; Srivastava et al., 2001; Liu et al., 1999).

Levando em consideração todas essas argumentações sobre a química dos carboidratos, especificamente dos glicosídeos, este trabalho propõe desenvolver uma nova metodologia sintética para a reação de hidrólise dos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O principal objetivo do trabalho foi desenvolver uma nova metodologia sintética para a síntese e caracterização dos 4,6-dióis 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeos através da hidrólise quimiosseletiva dos O-glicosídeos 2,3-insaturados.

2.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar e caracterizar o tri-O-acetil-D-glucal através de sucessivas transformações da D-glicose;
- Avaliar o rendimento e o tempo de reação do Rearranjo de Ferrier mediada pelo ácido de Lewis montmorillonita K-10;
- Realizar um estudo comparativo do Rearranjo de Ferrier promovido pela montmorillonita K-10 e outros ácidos de Lewis;
- Realizar uma breve revisão bibliográfica sobre os fatores que influenciam no Rearranjo de Ferrier;
- Sintetizar e caracterizar os O-glicosídeos 2,3-insaturados através do Rearranjo de Ferrier entre o tri-O-acetil-D-glucal e diferentes alcoóis mediada pela montmorillonita K-10.
- Estudar a influencia de vários parâmetros (Reagentes: Álcool e Sal Básico, Quantidades: Álcool e Sal Básico, Temperatura e Energia Empregada) na hidrólise quimiosseletiva dos O-glicosídeos 2,3-insaturados;
- Sintetizar e caracterizar os 4,6-dióis 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeos através da hidrólise quimiosseletiva dos O-glicosídeos 2,3-insaturados utilizando o sistema MeOH/H₂O/K₂CO₃.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Carboidratos: Aspectos Gerais

Também chamados hidratos de carbono, glicídios, ou mais comumente, açúcares, os carboidratos há muito tempo são conhecidos pela humanidade, desde a época dos alquimistas que, por volta do século XII, já estudavam suas propriedades. Os carboidratos estão presentes em nosso cotidiano, pois se apresentam na nossa alimentação, no algodão, na madeira e outros. Além de servirem como fonte de energia, Pomin e Mourão (2006) ainda mencionam que eles ainda fazem parte da constituição de várias estruturas importantes e desempenham várias ações biológicas.

Os carboidratos são as macromoléculas mais abundantes na natureza. A glicose, por exemplo, é o principal carboidrato utilizado nas células como fonte de energia. Esse açúcar é gerado nas plantas por meio de uma sequência de reações chamadas de fotossíntese, representado na figura 4. Os vegetais e as bactérias são os únicos detentores da capacidade de converter dióxido de carbono em carboidratos (Lehninger; Nelson; Cox, 2002).

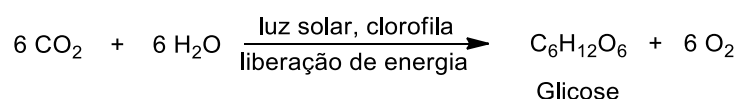


Figura 4. Produção da glicose pela fotossíntese.

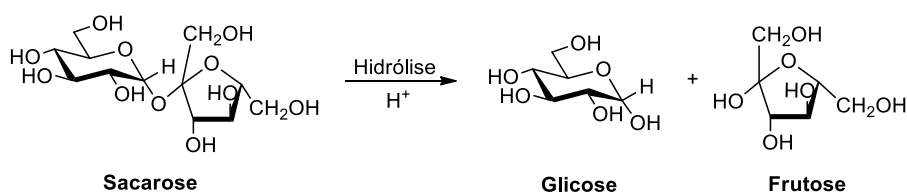
A cada ano é estimado que, pela fotossíntese, são gerados mais de 100 bilhões de toneladas de carboidratos. Durante esse processo, os vegetais capturam a luz solar que é usada como fonte de energia para promover uma série de reações, envolvendo moléculas de gás carbônico e água para gerar moléculas de glicose, que é armazenada nos tecidos vegetais e utilizada como fonte de energia (Pomin; Mourão, 2006).

Durante o século XIX a palavra carboidrato apareceu pela primeira vez com a finalidade de apresentar uma classe e compostos orgânicos com fórmula geral $\text{C}_n(\text{H}_2\text{O})_n$, conhecida também como hidratos de carbono. Entretanto, novas

substâncias que não obedeciam a essa fórmula, mas quimicamente apresentavam as mesmas propriedades foram descobertas. Dessa forma, são também consideradas carboidratos substâncias poli-hidroxiladas de aldeídos, cetonas, alcoóis e seus derivados simples, bem como seus polímeros que tenha ligações poliméricas do tipo acetal. (Nogueira et al. 2009)

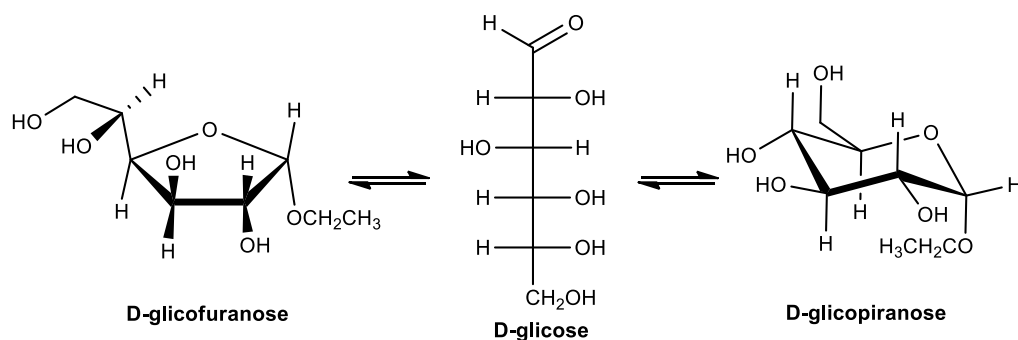
Os carboidratos se classificam como, monossacarídeos quando apresentam uma única unidade de poli-hidroxi-aldeído ou poli-hidroxi-cetona; oligossacarídeos quando apresentam unidades monossacarídicas de cadeias curtas e ainda polissacarídeos que são polímeros de carboidratos de cadeias longas que apresentam geralmente mais de 20 unidades monossacarídicas (Varki et al., 2009).

A sacarose é um dissacarídeo que pertence à classe dos oligossacarídeos e é conhecido desde o ano 200 a. C. (Ferreira; Silva; Perrone; 2001) Sua hidrólise fornece a glicose e a frutose, dois monossacarídeos vistos no esquema 2.



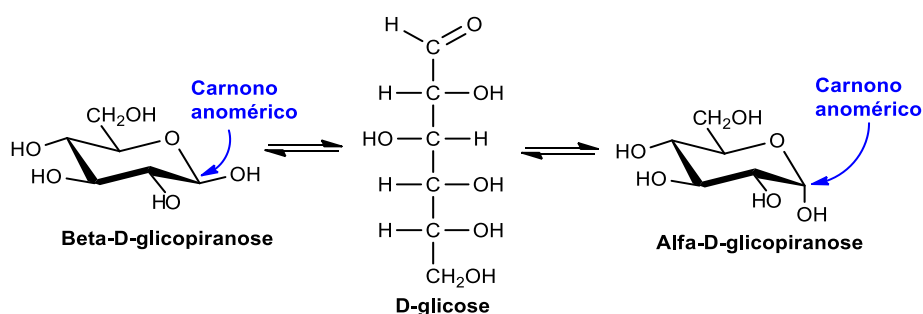
Esquema 2. Hidrólise da sacarose.

Segundo Vollhardt e Schore (2004) os monossacarídeos podem existir na forma de anéis de cinco ou seis membros, onde o monossacarídeo de seis membros é chamado de piranose (nome derivado do éter cíclico de seis átomos, o pirano), enquanto que o de cinco membros é denominado de furanose (nome derivado do éter cíclico de cinco átomos, o furano). Um bom exemplo é a D-glicose, na qual a carbonila pode reagir com a hidroxila ligada ao carbono 4 ou 5, formando, respectivamente, um hemiacetal furanosídico ou piranosídico conforme mostra o esquema 3.



Esquema 3. D-clicopiranosose e D-glicofuranose

É interessante ressaltar que vários estudos mostraram, sob temperatura ambiente, uma solução aquosa de glicose apresenta 99,6% de moléculas na forma piranosídica, 0,39% na forma furanosídica e 0,01% em formas acíclicas. Adicionalmente, existem ainda os anômeros alfa e beta da estrutura piranosídica. Como o carbono da carbonila está ligado ao carbono de hibridização sp^3 , na estrutura acíclica da D-glicose, há a livre rotação da referida função orgânica. Como consequência a hidroxila ligada ao C5, na estrutura acíclica, liga-se ao carbono anomérico (C1) na estrutura cíclica, podendo assumir a posição axial (anômero α) ou equatorial (anômero β) (Esquema 4) (Silva, 2011).



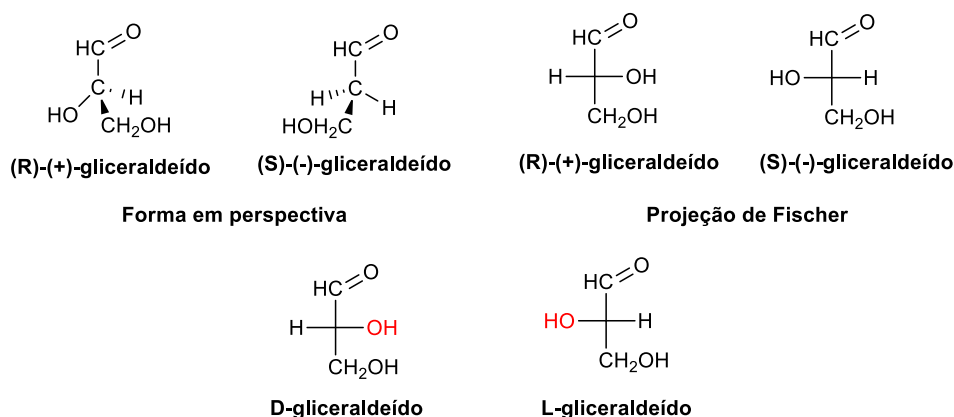
Esquema 4. Anômeros alfa e beta da D-glicose.

Silva (2011) ainda menciona que neste processo de ciclização o carbono que antes continha o grupamento carbonila transforma-se em um novo centro quiral, que recebe o nome de carbono anomérico, este centro denominado de anomérico é extremamente importante para a reatividade dos carboidratos, pois é onde ocorre a

abertura do anel, produzindo assim uma carbonila, que é um grupo funcional importante em muitas reações químicas.

3.2 Carboidratos: Nomenclatura

Apesar dos pesquisadores, no final do século XIX, não contarem com os equipamentos e técnicas para determinação das estruturas dos compostos orgânicos, como os disponíveis atualmente, Emil Fischer contribuiu bastante para compreensão e desenvolvimento da química dos carboidratos. Por exemplo, ao estudar a estrutura do gliceraldeído, composto que apresenta um carbono assimétrico e, portanto, pode apresentar um par de enantiômeros, Fischer atribuiu de modo arbitrário a configuração *R* ao isômero dextrorrotatório do gliceraldeído, conhecido como D-gliceraldeído. Estudos posteriores mostraram que ele estava correto, pois o D-gliceraldeído é o (*R*)-(+)-gliceraldeído e o L-gliceraldeído é o (*S*)-(–)-gliceraldeído, como podemos observar no esquema 5. Essas designações D e L, ainda hoje utilizada, descrever as configurações de carboidratos e aminoácidos. Nesse sistema leva-se em consideração apenas a configuração de um centro estereogênico, ou seja, o maior centro assimétrico numerado, no qual quando o grupamento hidroxila está à direita, os açúcares apresentam configurações D (Bruice, 2006).



Esquema 5. Sistema de nomenclatura D e L do gliceraldeído.

Assim, como todas as nomenclaturas de todos os compostos orgânicos, a nomenclatura dos carboidratos é descrita por meio de normas internacionais sob

recomendações da IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*). Neste sentido, a figura 5 mostra de forma simplificada o modo correto de numerar os carbonos e a nomenclatura de dois carboidratos, sendo eles a D-glicose e o tri-*O*-acetil-D-glucal.

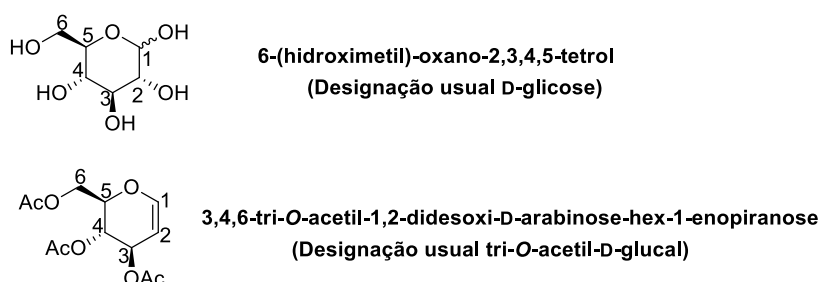


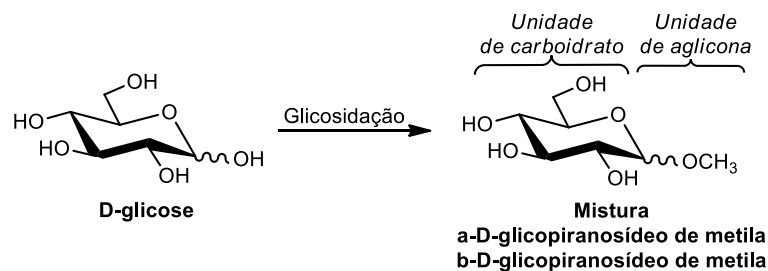
Figura 5. Numeração e nomenclatura dos carboidratos.

A numeração dos carboidratos é iniciada de modo que o carbono anomérico receba o número 1. A configuração D-arabino é atribuída ao tri-*O*-acetil-D-glucal pelo fato desse composto apresentar três carbonos assimétricos (C-3, C-4, C-5) relacionados da mesma forma que a D-arabinose.

Para saber mais sobre a nomenclatura sugerimos as normas internacionais da IUPAC e da IUBMB (*International Union of Biochemistry and Molecular Biology*) recomendadas em 1996.

3.3 Carboidratos: Os Glicosídeos

Dentre as diversas classes de carboidratos, uma que se destaca são os glicosídeos. Os glicosídeos são constituídos basicamente por duas unidades, sendo a unidade ligada ao carbono anomérico denominada de aglicona como podemos observar no esquema 6.



Esquema 6. Arquitetura molecular do D-glicopiranosídeos de metila.

Os glicosídeos são denominados trocando a terminação “e” do nome do açúcar pelo sufixo “ídeo”, dessa forma, um glicosídeo da glicose é denominado de glicosídeos, já um glicosídeo da galactose é um galactosídeo e assim por diante. Caso as designações piranose ou furanose forem usadas, os glicosídeos serão chamados de piranosídeos ou furanosídeos (Bruice, 2006).

Os glicosídeos são obtidos através da reação de glicosidação, onde dependendo do nucleófilo utilizado nesta reação podem levar a diferentes tipos de glicosídeos, classificados nos seguintes grupos: *O*-glicosídeos, *N*-glicosídeos, *C*-glicosídeos, *S*-glicosídeos e glicosídeos halogenados (Figura 6) (Oliveira, 2002).

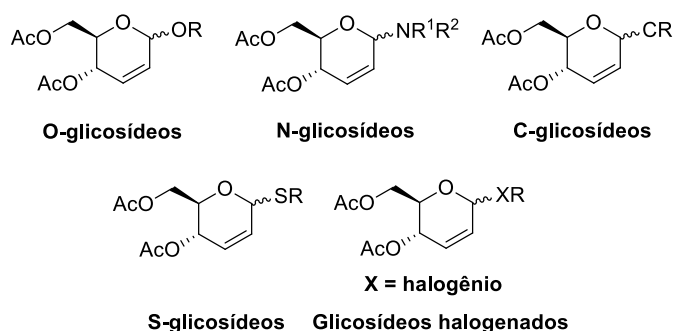


Figura 6. Classificações dos glicosídeos.

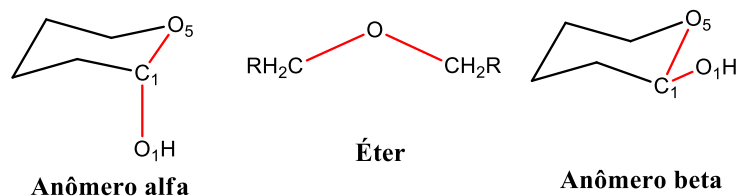
Dentre estes diversos tipos de glicosídeos, como demonstrado na figura 6, o que será foco de nosso trabalho são *O*-glicosídeos 2,3-insaturados, pois são estruturas biologicamente ativas e têm sido foco de inúmeros estudos. Ciente deste interesse da comunidade acadêmica e sabendo da importância das reações de glicosidação, também denominada de Rearranjo de Ferrier, o próximo tópico abordará vários fatores que influenciam neste rearranjo.

3.4 Carboidratos: Fatores que Influenciam o Rearranjo de Ferrier

Um dos efeitos estabilizantes mais evidentes em anéis cíclicos de carboidratos é o efeito anomérico. Estudos conformacionais realizados a partir da molécula do ciclo-hexano, demonstraram que substituintes volumosos são termodinamicamente mais estáveis ao assumirem a posição equatorial. No entanto, o pesquisador Edward J. T. em 1955 (Edward, 1955) estudando diferentes tipos de carboidratos observou que essa tendência dependia do substituinte, ou seja, quando os substituintes ligados ao carbono anomérico eram eletronegativos assumiam a posição axial em maior abundância diferentemente da sua posição quando presentes no anel do ciclo-hexanos. Três anos depois, os pesquisadores Lemieux R. U. e Chü P. (1958) chamaram esse fenômeno de efeito anomérico.

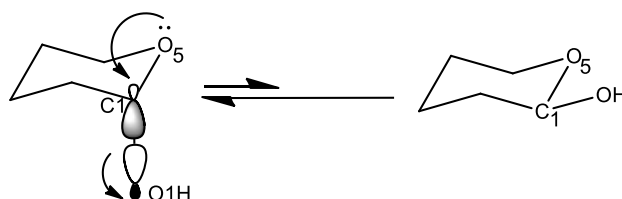
A preferência termodinâmica pela conformação axial de compostos que contenham a sequência de átomos C-X-C-Y, onde X= N, O ou S, e Y = Br, Cl, F, N, O ou S foi batizada como efeito anomérico generalizado. (Tvaroska; Bleha, 1989) Essa preferência do anômero α (conformação axial) sobre o anômero β (conformação equatorial) pode ter sua origem na hiperconjugação (Romers et al., 1969), ou seja, deslocalização dos elétrons ou das interações de ordem eletrostáticas (Eliel; Giza, 1968; Hutchins; Kopp; Eliel, 1968). No entanto, de acordo com Silva (2011) não há consenso na literatura sobre tal origem, sendo este assunto objeto de longos debates e vários artigos científicos.

Cabe ressaltar que Silva, (2011) também relata que os comprimentos de ligação C-O comumente encontrados em éteres e os comprimentos de ligação do O5-C1 e C1-O1 do anel piranosídica da D-glicose, por exemplo, são diferente e observa-se que o encurtamento significativo das referidas ligações é outro fato baseado no efeito anomérico. Entretanto a ligação O5-C1 é mais curta no anômero α que no anômero β , enquanto que o oposto é observado para a ligação C1-O1, sendo este comportamento independente da presença de solventes (esquema 7).



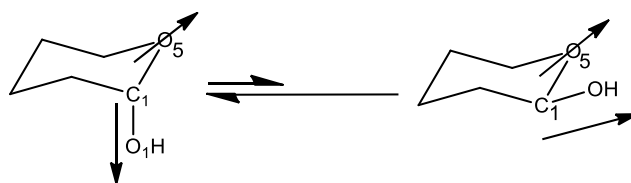
Esquema 7. Comprimentos de ligações C-O relativos dos anômeros α , β e éter.

A origem do efeito anomérico está baseada em duas principais ideias, na qual a primeira baseia-se na deslocalização de um dos pares de elétrons isolados apresentados pelo átomo de oxigênio O5 para o orbital antiligante desocupado σ^*_{C1-O1} , devido ao fato do átomo eletronegativo O1 atrair para si o par de elétrons da ligação química entre C1 e O1. Este comportamento é termodinamicamente mais favorecido se o substituinte assumir a conformação axial ao invés de assumir a equatorial (Esquema 8). Esta proposta justifica o encurtamento observado para a ligação O5-C1. (Silva, 2011; Bruice, 2006; Takahashi et al. 2007).



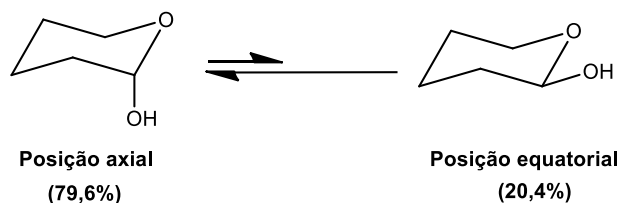
Esquema 8. Proposta da hiperconjugação

A segunda explicação para a natureza do efeito anomérico possui origem eletrostática, a qual surge da repulsão entre os pares de elétrons isolados dos átomos de oxigênio O1 e O5. Uma maneira de representação simples para esta proposta pode ser a análise dos vetores de momento de dipolo entre as ligações da porção anomérica, (Silva, 2011; Takahashi et al. 2007) como mostrado no esquema 9.



Esquema 9. Proposta baseada nas interações de ordem eletrostática.

Vale ressaltar que Booth e colaboradores (1985) *apud* Oliveira (2002) mediram a constante de equilíbrio do anel piranosídico do 2-metiltetrahidropirano através de RMN ^{13}C , sob temperatura de 143 K, onde constataram porcentagens muito mais elevadas para o conformero na posição axial (anômero α) do que o conformero na equatorial (anômero β) (Esquema 10).



Esquema 10. Porcentagens encontradas para os conformeros axial e equatorial.

3.5 Carboidratos: Aplicações biológicas

Pomin e Mourão (2006) afirmam que por muito tempo os estudos relacionados aos carboidratos estavam relacionados apenas as funções estruturais e energéticas que eles desempenhavam, contudo este cenário mudou drasticamente com o avanço dos equipamentos e técnicas de análise. Neste sentido, nos últimos anos vários trabalhos descrevem inúmeras atividades biológicas dos carboidratos como antibacterianas (Veres-Bencomo et al, 2004), antivirais (da Silva, F.; et al, 2009; François; Balzarini, 2012), antineoplásicas (Chen et al., 2008), antiprotozoárias (Leitão et al., 2004), antifúngicas (Muhizi; Coma; Grelier, 2008), entre outras (Puterka et al., 2003).

De acordo com seus estudos Veres-Bencomo e colaboradores (2004) relatam que vacinas a base de glicoconjugados apresentam uma eficácia extremamente importante contra a profilaxia de infecções bacterianas. Cabe ressaltar que os

autores obtiveram grande sucesso no *scale-up* da síntese desses glicoconjugados, o que favoreceu o desenvolvimento farmacêutico e avaliação clínica dessa primeira vacina comercial derivada de um carboidrato sintético (Figura 7), eficaz contra a bactéria *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib) que provoca a pneumonia e a meningite. O resultado desse estudo tornou-se muito importante, pois até o momento não havia nenhuma vacina obtida sinteticamente à base de carboidratos, além de fornecer uma base para o desenvolvimento de abordagens semelhantes para outros patógenos humanos.

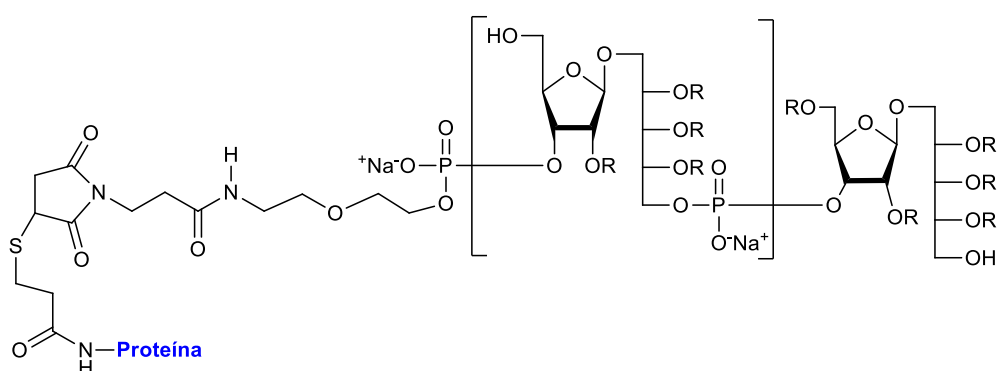


Figura 7. Vacina comercial a base de carboidrato sintético.

Os carboidratos simples podem servir de partida para a síntese de novas moléculas com potencial antiviral. A busca de um tratamento eficiente para o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) tem sido estudada por vários grupos de pesquisa. Inibir a atividade da transcriptase reversa (HIV-TR) é um desafio, uma vez que esta enzima é essencial para a replicação do vírus. Com base nesses pré-supostos, Silva e colaboradores (2009) utilizaram vários carboidratos para sintetizar uma série de 1-benzil-1H-1,2,3-triazóis e analisaram seus desempenhos na inibição da transcriptase reversa do HIV-1. Seus resultados foram satisfatórios, pois as novas classes de triazóis sintetizados (Figura 8) apresentaram atividade de inibição da transcriptase reversa do HIV-1 com baixas citotoxicidades. As novas classes de triazóis são consideradas como moléculas promissoras para uma maior exploração sintética e biológica visando a geração de novos compostos anti-HIV-RT. Recentemente François e Balzarini (2012) também relatam o potencial de agentes ligados a carboidratos para o tratamento do vírus.

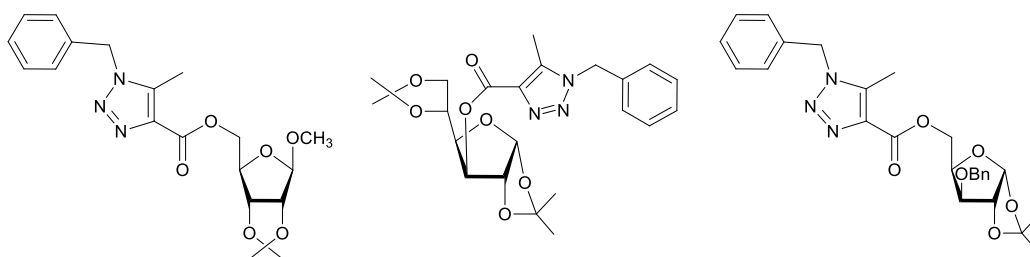


Figura 8. Derivados do 1H-1,2,3-triazóis com atividade antiviral.

Outra aplicação importante dos carboidratos e que tem sido foco de vários estudos, é a possibilidade de obtenção de moléculas bioativas com potencial antitumoral. Utilizando um aminoaçúcar, um aldeído aromático e ácido marcaptoacético, Chen e colaboradores (2008) sintetizaram novas 2-aryl-3-[5-deoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose-5-C-il]tiazolidin-4-onas (Figura 9). Algumas dessas novas substâncias se descaram pelo fato de apresentarem atividade antitumoral. As moléculas apresentaram uma atividade considerada baixa, entretanto esses esforços servem de base para novos estudos.

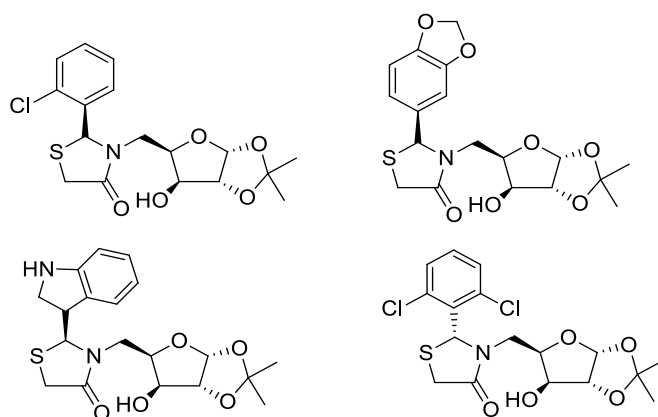


Figura 9. Novas 2-aryl-3-[5-deoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose-5-C-il]tiazolidin-4-onas com atividade antitumoral

A atividade antiprotozoária desempenhada por nucleosídeos derivados de carboidratos tem sido relatada. Devido à ineficácia das drogas atualmente empregadas e ciente da seriedade da infecção causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, que chega a afetar 18 milhões de pessoas, existe uma

necessidade crítica de novos fármacos com diferentes mecanismos de ação para o tratamento da doença de Chagas. A enzima glicosomal gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (gGAPDH) é um excelente alvo para o desenvolvimento de novos agentes antitripanossomatídeos. Ciente do mencionado, Leitão e colaboradores (2004) relataram compostos (Figura 10) que atuam na inibição da gGAPDH de *Trypanosoma cruzi*.

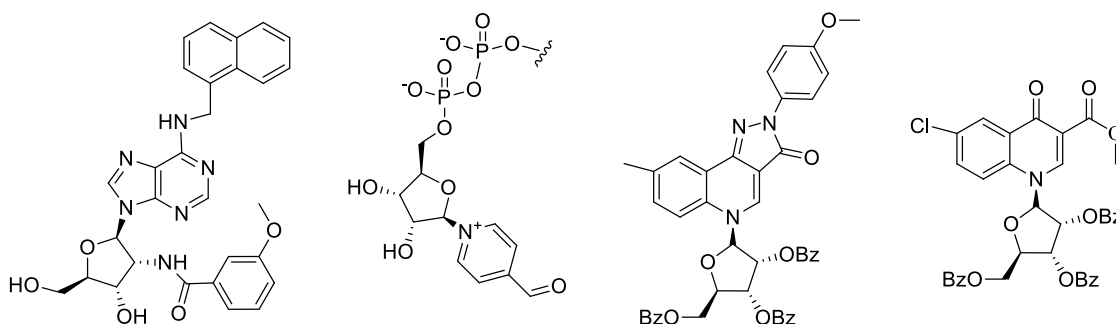


Figura 10. Nucleosídeos ativos frente à enzima gGAPDH de *T. cruzi*

Compostos derivados da glicose têm sido testados como agentes antifúngicos. Infecções causadas por fungos são tratadas empregando fármacos conhecidos como agentes antifúngicos. Muhizi e colaboradores (2008) sintetizaram várias glicosilaminas a partir da glicose, sendo testadas como agentes antifúngicos. A atividade antifúngica variou em relação ao comprimento da cadeia do grupamento alquila, eles notaram que a maior eficácia foi confirmada para a glicosilamina com o grupo dodecila (Figura 11) que foi capaz de retardar o crescimento de dois fungos da madeira, *Coriolus versicolor* e *Poria placenta*.

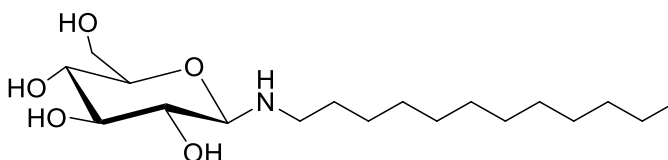


Figura 11. Glicosilamina com atividade antifúngica.

Compostos derivados da sacarose têm sido relatados recentemente com ação inseticida como o octanoato da sacarose (Figura 12), mencionado por Puterka

e colaboradores (2003), que se mostrou efetivo em baixas concentrações, contra algumas pragas como a *Cacopsylla pyricola* da pêra, a *Myzusnicotianae* sp. do tabaco e a *Tetranychus urtica* e da maçã.

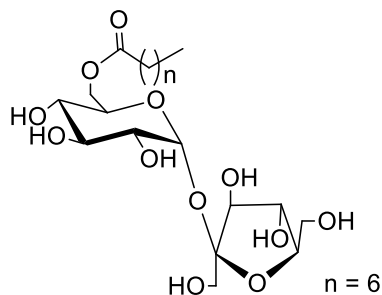


Figura 12. Derivados de sacarose com ação inseticida

4 METODOLOGIA EXPERIMENTAL

4.1 Materiais e Equipamentos

De maneira geral utilizou-se reagentes e solventes dos fornecedores Aldrich, Vetec, Dinâmica e Cinética. Os solventes foram destilados para uma purificação adicional de acordo com os métodos descritos na literatura. (Perrin; Amarego, 1996). Hexano e acetato de etila foram purificados através da destilação fracionada utilizando um sistema de coluna de Vigreux. O diclorometano foi destilado sob CaH_2 . O etanol foi destilado com magnésio metálico usando iodo como indicador.

Antes do seu uso a montmorillonita (K-10) foi calcinada em uma mufla a 400 °C durante 1 h e resfriada no dessecador contendo sílica gel azul numa atmosfera isenta de umidade.

A cromatografia em camada delgada (CCD) foi utilizada para o acompanhamento das reações, para tanto foram empregados diversos sistemas dos solventes diclorometano/acetato de etila: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (9:1), (8:2), (7:3) e AcOEt puro. A visualização dos compostos deu-se pelo uso de uma cuba contendo o sistema $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{EtOH}$ (9,5:0,5). A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia em coluna, seguindo o método descrito por Still e colaboradores (1979), sendo utilizada sílica-gel 60 (0,063-0,2mm/70-230 mesh ASTM).

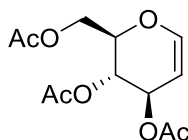
Os espectros de ressonância magnética nuclear foram registrados em um espectrômetro *Varian Unity Plus* de 300 MHz ou em um espectrômetro *Varian URMNS* de 400 MHz. Os deslocamentos químicos estão expressos em ppm (partes por milhão) em relação ao pico residual do cloroformio (7,258 ppm) para os espectros de hidrogênio, em relação ao pico central do CDCl_3 (77,0 ppm) para os espectros de carbono. Todas as constantes de acoplamento (J) foram descritas em hertz (Hz).

Os espectros de infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro de IV com transformada de Fourier por meio do instrumento Bruker Modelo IFS66, sendo as amostras preparadas como filmes finos ou pastilhas de KBr.

Os pontos de fusão foram realizados no Electro-thermal série IA 9100 Digital Melting Point

4.2 Procedimento Experimental

4.2.1 Procedimento para preparação do tri-*O*-acetil-D-glucal X



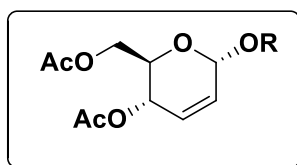
Em um balão de fundo redondo com capacidade para 500 mL preparou-se uma suspensão de D-glicose (5,0 g; 27,8 mmol) em anidrido acético (18,06 g; 16,72 mL; 7,0 mmol equiv.), posteriormente foi adicionado uma solução de 31% HBr/AcOH (2,5 mL de HBr 48% em 10,0 mL de Ac₂O) na temperatura ambiente sob forte agitação durante 1 hora. Após esse tempo, mais solução 31% HBr/AcOH (15,0 mL de HBr 48% em 60,0 mL de Ac₂O) foi acrescida a mistura reacional e manteve-se à temperatura ambiente sob agitação durante 6 horas. Passado esse tempo foi adicionado acetato de sódio anidro (10 g; 121,9 mmol) e a mistura reacional foi agitada por 30 minutos. Após a neutralização, foi adicionado a essa mistura reacional uma suspensão preparada em um segundo balão, composta de água (50,0 mL), acetato de sódio tri-hidratado (47,25 g; 347,3 mmol), ácido acético (75,0 mL), CuSO₄.5H₂O (1,575 g; 6,31 mmol) e zinco sólido (50 g; 765 mmol), sendo esta suspensão mantida sob agitação vigorosa a temperatura ambiente por 1,5 horas. A parte sólida foi removida por filtração a vácuo, sendo lavada com acetato de etila (200 mL) e depois com água (200 mL). A fase orgânica foi transferida para um funil de separação e lavada com soluções saturadas de NaHCO₃ (150 mL), e NaCl (100 mL), sendo posteriormente seca com MgSO₄. O solvente foi filtrado e rota evaporado, sendo o produto final purificado por cromatografia em coluna usando o sistema de solventes hexano/acetato de etila (90:10).

Dados Espectrométricos

(95%, 7,09 g); Sólido branco; P. F. 54-55 °C [literatura (Franz et al., **2002**) 52-53°C]; $[\alpha]_D^{20}$ -10,4 (*c* 1,00; MeOH) [literatura (Franz et al., **2002**) $[\alpha]_D^{25}$ -59.0 (*c* 1,00; EtOH)]; IV (Pastilha de KBr) ν_{\max} 2959, 1738, 1649, 1373, 1226, 1043 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,45 (*d*, 1H, H1, *J* = 6,0 Hz), 5,32 (*sl*, 1H, H2), 5,20 (*t*, 1H, H3, *J* = 5,7

Hz), 4,84-4,81 (*m*, 1H, H5), 4,38 (*dd*, 1H, H4, $J = 12,0$ e $5,7$ Hz), 4,25-4,16 (*m*, 2H, H6 e H6'), 2,07 (*s*, 3H, OAc), 2,06 (*s*, 3H, OAc), 2,02 (*s*, 3H, OAc); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 170,5; 170,4; 169,5; 145,6; 98,9; 73,8; 67,4; 67,1; 61,3; 20,9; 20,7; 20,7.

4.2.2 Procedimento geral para a preparação dos O-glicosídeos 2,3-insaturados 3a-i



Em um balão de fundo redondo de 100 mL o tri-*O*-acetil-D-glucal (0,272g; 1 mmol) foi dissolvido em diclorometano seco (20 mL), posteriormente foi adicionado o álcool apropriado **2a-i** (1,2 mmol) e a montmorillonita (0,1632 g; 60% M/M). Depois o balão foi acoplado a um sistema de refluxo e foi deixado sob aquecimento e agitação pelo tempo determinado na tabela 1. Após o término da reação, comprovado por cromatografia de camada delgada (CCD), a reação foi filtrada e seca com MgSO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel, utilizando um sistema de solvente hexano:acetato de etila (9:1), levando aos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados **3a-i**.

Dados Espectrométricos

n-Propil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo **3a**: 0,23 g (85%), óleo incolor, IV (filme) ν_{max} 2964, 2881, 1747, 1450, 1371, 1234, 1182, 1105 cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5,92-5,78 (*m*, 2H, H-2, H-3), 5,29-5,25 (*m*, 1H, H-4), 4,99 (*sl*, 1H, H-1), 4,21 (*dd*, 1H, H-6, $J_{6,6'} = 12,0$ Hz e $J_{6,5} = 5,4$ Hz), 4,14 (*dd*, 1H, H-6', $J_{6,6} = 12,0$ Hz e $J_{6,5} = 2,1$ Hz), 4,08 (*ddd*, 1H, H-5, $J_{5,4} = 9,6$ Hz, $J_{5,6} = 5,1$ Hz e $J_{5,6'} = 2,1$ Hz), 3,68 (*dt*, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 9,6$ Hz e $J = 7,5$ Hz), 3,45 (*dt*, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 9,6$ Hz e $J = 7,5$ Hz), 2,07 (*s*, 3H, -OAc), 2,05 (*s*, 3H, -OAc), 1,61 (*qui*, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7,5$ Hz), 0,91 (*t*, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7,5$ Hz); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 170,7; 170,2; 128,9; 127,8; 94,2; 70,5; 66,7; 65,2; 62,9; 22,9;

20,9; 20,7; 10,6.

Iso-Propil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo 3b: 0,25 g (92%), óleo incolor, IV (filme) ν_{\max} 2971, 2902, 1745, 1450, 1372, 1317, 1233, 1184, 1127 cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5,76 (*dl*, 1H, H-3, $J = 11,7$ Hz), 5,69 (*dt*, 1H, H-2, $J_{2,3} = 11,7$ Hz e $J_{2,1} = J_{2,4} = 1,8$ Hz), 5,19-5,15 (*m*, 1H, H-4), 5,02 (*sl*, 1H, H-1), 4,17-4,01 (*m*, 3H, H-5, H-6 e H-6'), 3,98-3,84 (*m*, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$), 1,98 (*s*, 3H, -OAc), 1,97 (*s*, 3H, -OAc), 1,14 (*d*, 3H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $J = 6,3$ Hz), 1,07 (*d*, 3H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $J = 6,0$ Hz); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 170,4; 169,9; 128,5; 128,2; 92,5; 70,4; 66,5; 65,1; 62,8; 23,2; 21,7; 20,7; 20,5.

Prop-2-en-1-il 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo 3c: 0,23 g (95%), óleo incolor, IV (filme) ν_{\max} 2920, 1743, 1642, 1371, 1235, 1039 cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5,98-5,83 (*m*, 3H, H-2, H-3 e $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,30-5,13 (*m*, 3H, H-4 e $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,05 (*sl*, 1H, H-1), 4,26-4,01 (*m*, 5H, H-5, H-6,), 2,07 (*s*, 3H, -OAc), 2,05 (*s*, 3H, -OAc); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 170,7; 170,2; 134,0; 129,2; 127,6; 117,5; 93,5; 69,2; 66,8; 65,1; 62,8; 20,9; 20,7.

Prop-2-in-1-il 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo 3d: (97%, 0,25 g); Sólido branco; P.F. 58-59°C; $[\alpha]_D^{20} +138,6$ (c 1,00; MeOH); IV (KBr) ν_{\max} 3296, 3058, 2918, 2129, 1741, 1373, 1235, 1038, 966, 907, 737 cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5,90 (*dl*, 1H, H3, $J = 10,2$ Hz), 5,82 (*dt*, 1H, H2, $J = 10,2$ e 1,5 Hz), 5,33 (*ddd*, 1H, H4, $J = 9,6$; 3,0 e 1,5 Hz), 5,22 (*sl*, 1H, H1), 4,29 (*d*, 2H, OCH_2 , $J = 2,4$ Hz), 4,25 (*dd*, 1H, H6, $J = 12,4$ e 5,4 Hz), 4,16 (*dd*, 1H, H6', J 12,4 e 2,4 Hz), 4,07 (*ddd*, 1H, H5, $J = 9,6$; 5,4 e 2,4 Hz), 2,07 (*t*, 1H, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$, $J = 2,4$ Hz), 2,09 (*s*, 3H, OAc), 2,07 (*s*, 3H, OAc); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 170,7; 170,2; 129,7; 127,1; 92,7; 78,9; 74,8; 67,1; 65,0; 62,7; 55,0; 20,9; 20,7.

But-3-in-1-il 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo 3e: (96%, 0,26 g); Óleo incolor; $[\alpha]_D^{20} +91,3$ (c 1,00; MeOH)]; IV (KBr) ν_{\max} 3283, 2944, 1742, 1374, 1233, 1044, 974, 905, 733, 650 cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5,87 (*dl*,

1H, H3, $J = 10,2$ Hz); 5,81 (*ddd*, 1H, H2, $J = 9,6$; 2,7 e 1,5 Hz), 5,28 (*ddd*, 1H, H4, $J = 9,6$; 2,7 e 1,8 Hz), 5,05 (*sl*, 1H, H1), 4,25-4,17 (*m*, 2H, H6 e H6'), 4,11 (*ddd*, 1H, H5, $J = 9,6$; 5,4 e 3,0); 3,83 (*dt*, 1H, OCH₂CH₂, $J = 16,5$ e 6,6 Hz), 3,66 (*dt*, 1H, OCH₂CH₂, $J = 16,5$ e 6,6), 2,50 (*td*, 2H, OCH₂CH₂, $J = 6,6$ e 2,7 Hz), 2,08 (*s*, 3H, OAc), 2,06 (*s*, 3H, OAc), 1,97 (*t*, C≡C-H, $J = 2,7$ Hz); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 170,7, 170,2, 129,3, 127,4, 94,5, 80,9, 69,4, 66,9, 66,7, 65,1, 62,8, 20,9, 20,7, 20,0.

Ciclopentil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosídeo **3f**: 0,25 g (92%), óleo incolor, IV (filme) ν_{\max} 2940, 2861, 2673, 2137, 1746, 1456, 1373, 1234, 1039 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,81 (*dl*, 1H, H-3, $J = 10,5$ Hz), 5,74 (*dt*, 1H, H-2, $J_{2,3} = 10,5$ Hz e $J_{2,1} = J_{2,4} = 2,4$ Hz), 5,23 (*dd*, 1H, H-4, $J_{4,5} = 9,6$ Hz e $J_{4,3} = 1,2$ Hz), 5,04 (*sl*, 1H, H-1), 4,20 (*dd*, 1H, H-6, $J_{6,6'} = 12,0$ Hz e $J_{6,5} = 5,4$ Hz), 4,12 (*dd*, 1H, H-6', $J_{6',6} = 12,0$ Hz e $J_{6',5} = 2,4$ Hz), 4,06 (*ddd*, 1H, H-5, $J_{5,4} = 9,6$ Hz, $J_{5,6} = 5,4$ Hz e $J_{5,6'} = 2,4$ Hz), 2,04 (*s*, 3H, -OAc), 2,02 (*s*, 3H, -OAc), 1,76-1,47 (*m*, 9H, OCH(CH₂)₄ e OCH(CH₂)₄); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 170,6; 170,2; 128,5; 128,3; 93,5; 80,5; 66,6; 65,2; 62,9; 33,4; 32,2; 23,4; 23,0; 20,8; 20,7.

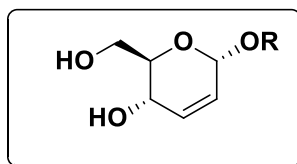
Benzil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosídeo **3g**: 0,27 g (91%), óleo incolor, IV (filme) ν_{\max} 3030, 2899, 1745, 1656, 1490, 1451, 1371, 1234, 1042, 696 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,24 (*m*, 5H, H_{aromático}), 5,88 (*dl*, 1H, H-3, $J_{3,2} = 10,5$ Hz), 5,86-5,82 (*m*, 1H, H-2), 5,35-5,31 (*m*, 1H, H-4), 5,10 (*sl*, 1H, H-1), 4,78 (*d*, 1H, OCH₂(C₆H₅), $J = 12,0$ Hz), 4,56 (*d*, 1H, OCH₂(C₆H₅), $J = 12,0$ Hz), 4,25 (*dd*, 1H, H-6, $J_{6,6'} = 11,8$ Hz e $J_{6,5} = 5,4$ Hz), 4,16 (*dd*, 1H, H-6', $J_{6',6} = 11,8$ Hz e $J_{6',5} = 2,4$ Hz), 4,13 (*ddd*, 1H, H-5, $J_{5,4} = 12,3$ Hz, $J_{5,6} = 5,4$ Hz e $J_{5,6'} = 2,4$ Hz), 2,09 (*s*, 3H, -OAc), 2,07 (*s*, 3H, -OAc); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 170,8; 170,3; 137,6; 129,3; 128,5; 128,0; 127,9; 127,8; 93,6; 70,3; 67,1; 65,3; 62,9; 20,9; 20,8.

2-(2-etoxietoxi)etanil4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosídeo **3h**: Isolado como um óleo incolor; 0,30 g (87 %); $[\alpha]_D^{20} +48,4$ (c 1,00, MeOH); IV (Pastilha de KBr) ν_{\max} 2973, 2872, 1743, 1445, 1235, 1110, 1048 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,85 (*sl*, 2H, H-2, H-3), 5,31 (*dl*, $J_{4,5} = 9,6$ Hz, 1H, H-4), 5,07 (*sl*, 1H, H-1), 4,25 (*dd*, $J_{6,6'} = 13,5$ Hz, $J_{6,5} = 5,4$ Hz, 1H, H-6), 4,16 (*dd*, $J_{6',6} = 13,5$ Hz, $J_{6',5} = 2,7$

Hz, 1H, H-6'), 4,10 (ddd, $J_{5-4} = 9,6$ Hz, $J_{5-6} = 5,4$ Hz, $J_{5-6'} = 2,7$ Hz, 1H, H-5), 3,55-3,69 (m, 8H, OCH_2), 3,51 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 2,09 (s, 3H, OAc), 2,07 (s, 3H, OAc), 1,19 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170,8, 170,3, 129,1, 127,7, 94,6, 70,6, 70,4, 69,8, 67,8, 66,8, 66,6, 65,2, 62,9, 20,9, 20,8, 15,1.

2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etanil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo **3i**: Isolado como um óleo incolor; 0,32 g (77 %); $[\alpha]_D^{20} +61,3$ (c 1,00, MeOH); IV (Pastilha de KBr) ν_{max} 2878, 1743, 1453, 1371, 1237, 1048 cm^{-1} ; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,86 (sl, 2H, H-2, H-3), 5,31 (dl, $J_{4-5} = 9,6$ Hz, 1H, H-4), 5,07 (sl, 1H, H-1), 4,25 (dd, $J_{6-6'} = 12,0$ Hz, $J_{6-5} = 5,1$ Hz, 1H, H-6), 4,16 (dd, $J_{6'-6} = 12,0$ Hz, $J_{6'-5} = 2,1$ Hz, 1 H, H-6'), 4,10 (ddd, $J_{5-4} = 9,6$ Hz, $J_{5-6} = 5,1$ Hz, $J_{5-6'} = 2,1$ Hz, 1H, H-5), 3,74-3,61 (m, 10H, OCH_2), 3,55-3,52 (m, 2H, OCH_2), 3,34 (s, 3H, OCH_3), 2,09 (s, 3H, OAc), 2,07 (s, 3H, OAc); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170,8, 170,3, 129,1, 127,7, 94,6, 71,9, 70,6, 70,5, 70,3, 67,8, 66,8, 65,2, 62,9, 58,9, 20,9, 20,8.

4.2.3 Procedimento Geral para preparação dos 4,6-Dióis 2,3-Didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeos 4a-i



O O-glicosídeo 2,3-insaturado **3a-i** apropriado (0,30 mmol) foi transferido para um tubo de ensaio, em seguida adicionou-se metanol (1,0 mL) e água (0,3 mL). A esta solução foi adicionado o sal básico K_2CO_3 (99,5 mg; 0,70 mmol). O sistema reacional foi mantido sob agitação durante 5 minutos e sem aquecimento. Após o término da reação, comprovado por cromatografia de camada delgada (CCD), a reação foi extraído com diclorometano e rota-evaporado, em seguida foi adicionado diclorometano e sulfato de sódio, sendo novamente rota-evaporado e seco sob alto vácuo. Vale salientar que alguns hidrolisados foram extraídos com acetato de etila. Os compostos foram purificados por cromatografia em coluna fornecendo

correspondentes hidrolisados com rendimentos que variaram de 92 a 98% de rendimento.

Dados Espectrométricos

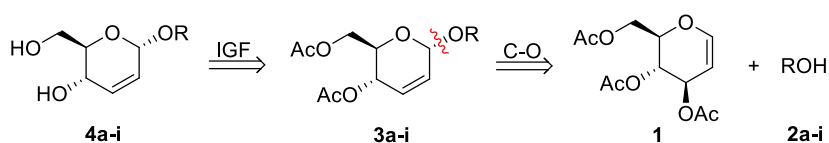
n-Propil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo **4a**: xx g (XX%); Óleo incolor; $[\alpha]_D^{20} +77,7$ (c 1,00; CH₂Cl₂); IV (Janela de KBr) ν_{\max} 3384, 2963, 2932, 2889, 1436, 1038 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,01 (*dl*, 1H, H₃, $J = 10,0$ Hz), 5,75 (*dl*, 1H, H₂, $J = 10,0$ Hz), 5,19 (*sl*, 1H, H₁), 4,30 (*d*, 2H, OCH₂, $J = 2,0$ Hz), 4,23 (*dl*, 1H, H₄, $J = 9,2$ Hz), 3,91-3,82 (*m*, 2H, H₆), 3,71 (*ddd*, 1H, H₅, $J = 9,2; 4,0$ e $3,6$ Hz), 2,70 (*sl*, 2H, OH), 2,47 (*t*, 1H, C \equiv CH, $J = 2,0$ Hz); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 133,3; 126,3; 94,3; 71,4; 77,5; 64,2; 62,7; 22,9; 10,6.

Prop-2-in-1-il 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo **4d**: xx g (98%); Óleo incolor; $[\alpha]_D^{20} +144,2$ (c 1,00; CH₂Cl₂); IV (Janela de KBr) ν_{\max} 3370, 2948, 2875, 1490, 1263, 1028, 759 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,01 (*dl*, 1H, H₃, $J = 10,0$ Hz), 5,75 (*dl*, 1H, H₂, $J = 10,0$ Hz), 5,19 (*sl*, 1H, H₁), 4,30 (*d*, 2H, OCH₂, $J = 2,0$ Hz), 4,23 (*dl*, 1H, H₄, $J = 9,2$ Hz), 3,91-3,82 (*m*, 2H, H₆), 3,71 (*ddd*, 1H, H₅, $J = 9,2; 4,0$ e $3,6$ Hz), 2,70 (*sl*, 2H, OH), 2,47 (*t*, 1H, C \equiv CH, $J = 2,0$ Hz); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 133,7; 125,3; 92,5; 79,0; 74,4; 71,4; 63,6; 62,1; 54,8.

But-3-in-1-il 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo **4e**: xx g (95,8%); Óleo incolor; $[\alpha]_D^{20} +144,2$ (c 1,00; CH₂Cl₂); IV (Janela de KBr) ν_{\max} 3352, 2918, 2862, 1483, 1275, 1041, 775 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,96 (*dl*, 1H, H₃, $J = 10,0$ Hz), 5,74 (*dl*, 1H, H₂, $J = 10,0$ Hz), 5,02 (*sl*, 1H, H₁), 4,20 (*t*, 1H, OCH₂, $J = 8,0$ Hz), 3,87-3,81 (*m*, 3H, H₆, H_{6'} e OCH₂), 3,73-3,62 (*m*, 2H, H₅ e CH₂C \equiv C), 3,30 (*dl*, 1H, H₄, $J = 8,0$ Hz), 2,85 (*t*, 1H, CH₂C \equiv C, $J = 6,0$ Hz), 2,52-2,48 (*m*, 2H, OH), 2,01 (*tl*, 1H, C \equiv CH, $J = 2,8$ Hz); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 133,4; 125,4; 94,1; 80,8; 71,2; 69,2; 66,3; 63,4; 61,9; 19,7.

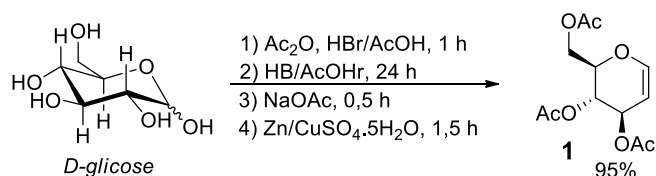
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O desenvolvimento de uma nova metodologia para síntese dos 4,6-dióis 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeos (**4a-i**) através da hidrólise quimiosseletiva dos O-glicosídeos 2,3-insaturados (**3a-i**) foi iniciada com a preparação do 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal (**1**), uma vez que, este composto **1** é o reagente de partida conforme demonstrado na análise retrossintética abaixo (Esquema 11).



Esquema 11. Análise retrossintética do composto **4a-i**.

Assim, a síntese do composto **1** foi realizada através da metodologia estabelecida por Shull, Wu e Koreeda (1996), onde a D-glicose é submetida a sucessivas transformações estruturais do tipo “*one pot*” para levar ao composto **1** em um rendimento de 95% (Esquema 12).



Esquema 12. Síntese do composto **1** a partir da D-glicose.

Este composto **1** foi obtido na forma de um sólido branco e amorfo, sendo caracterizado por diferentes técnicas espectrométricas, tais como: IV, RMN de ^1H e ^{13}C , rotação específica, entre outras. Logo, analisando o espectro de infravermelho, que fornece informações sobre os grupos funcionais presentes na estrutura dos compostos, (Silverstein; Webster; Kiemle p. 70, 2007) foi possível constatar que a D-glicose foi acetilada devido a ausência da banda referente ao estiramento axial da ligação O-H (em 3314 cm^{-1}) e da presença da banda referente ao estiramento axial

da ligação C=O (em 1738 cm^{-1}), conforme mostra a figura 13. Adicionalmente na figura 1, foi possível observar a banda referente ao estiramento axial da ligação C=C, em 1649 cm^{-1} , o que corrobora que D-glicose sofreu uma reação de eliminação levando a formação dessa dupla ligação.

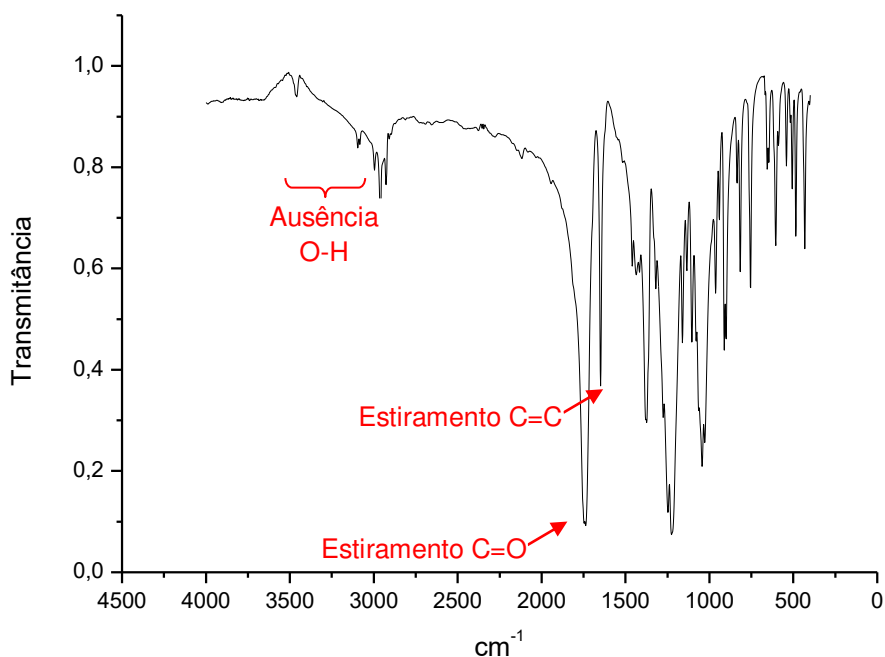


Figura 13. Espectro de IV do composto **1**.

Mesmo com esses indícios, obtidos pelo espectro de IV, não é possível afirmar com certeza que o composto sintetizado trata-se do composto **1**, assim para confirmar a estrutura do composto **1** a próxima etapa foi realizar os espectros de RMN ^1H e ^{13}C , uma vez que são análises de custo elevado e sempre uma comprovação preliminar é necessária. Neste sentido, analisando o espectro de RMN ^1H foi possível observar na região entre 2,02 a 2,07 ppm os três simpletos correspondentes aos prótons do grupo OAc. Como também, o sinal do próton H-1 em 6,45 ppm, em campo alto devido a desblindagem gerada pelo heteroátomo vizinho e do efeito anisotrópico da dupla ligação (Figura 14). Adicionalmente, o somatório das integrais obtidas no espectro RMN ^1H (Figura 14) foi de 16 igual à quantidade de prótons presentes no composto **1**.

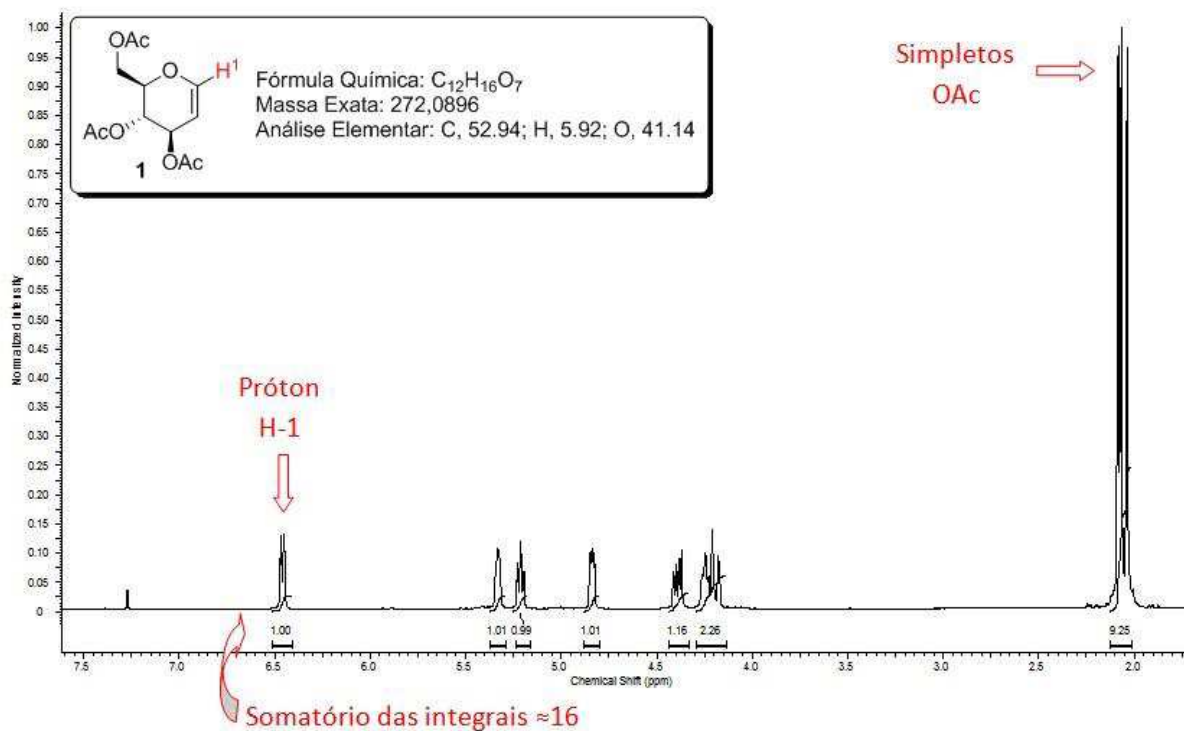


Figura 14. Espectro de RMN ^1H do composto **1**.

Com relação ao espectro de RMN ^{13}C do composto **1** foi observado a presença de 11 carbonos quimicamente diferentes, onde os três sinais situados na região localizada entre 169 a 171 ppm são referentes aos carbonos carbonílicos do grupo OAc, o que enfatiza a reação de esterificação das hidroxilas presentes na D-glicose. No tocante, aos sinais em 145 e 98 ppm são referentes aos carbonos olefínicos, no qual o sinal em campo mais alto refere-se ao carbono anomérico (C-1) que sofre o efeito anisoprótico da dupla ligação e da desblindagem do oxigênio (Figura 15).

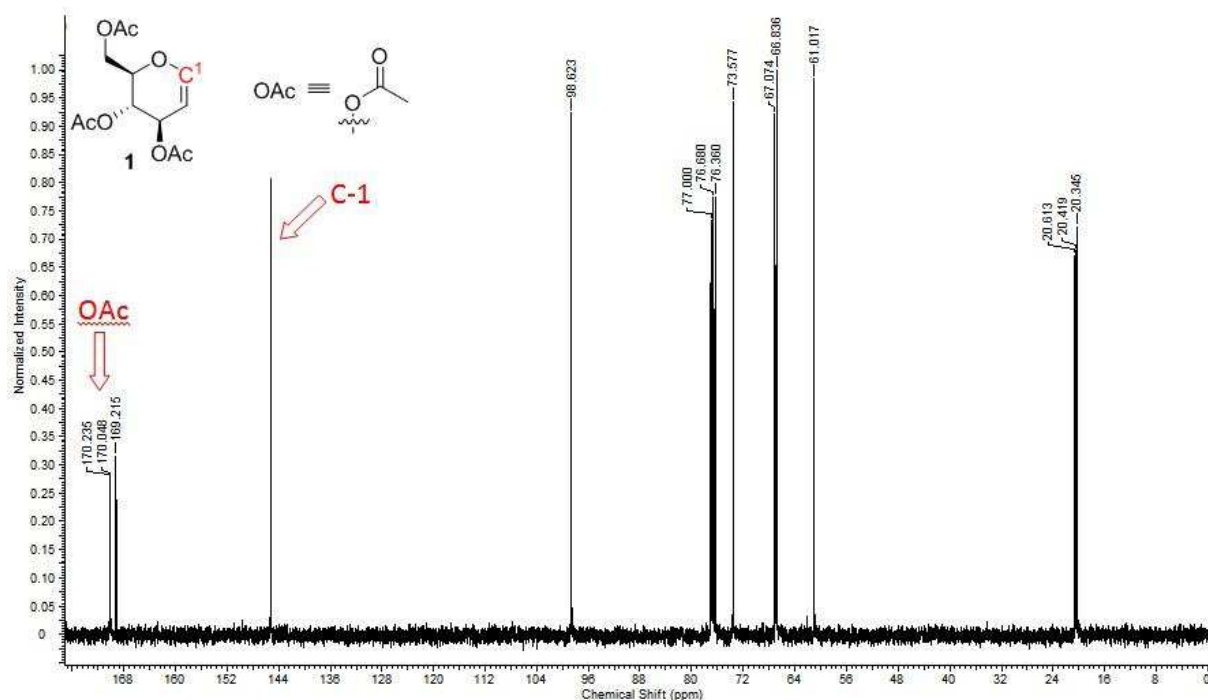
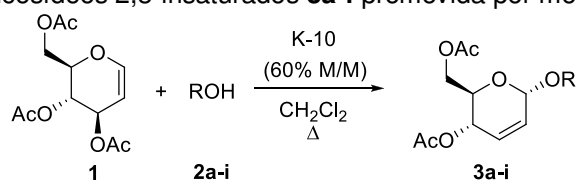


Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C do composto **1**.

Uma vez que, a estrutura do composto **1** foi confirmada, o foco da pesquisa foi voltado para a síntese dos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados **3a-i** através do Rearranjo de Ferrier. Neste sentido, o composto **1** (1 mmol) e diferentes alcoóis **2a-i** (1,2 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (10 mL) seguido da adição de montmorilonita K-10 (30% M/M). Esta mistura racional foi colocada sob refluxo e o progresso das reações foi acompanhado por cromatografia de camada delgada (CCD), onde os resultados estão sumarizados na Tabela 1.

Analisando a tabela 1, foi constatado que todos os *O*-glicosídeos 2,3-insaturados (**3a-i**) foram obtidos em tempos reacionais que variaram de 45 min. Até 10 horas e com rendimentos que variaram de 77 até 97%. Tais resultados, provenientes do uso do ácido de Lewis K-10 nestas reações de glicosidação, foram melhores que outras metodologias descritas na literatura (Agarwal; Rani; Vankar, 2004; Babu; Balasubramanian, 1998; Procopio et al., 2007; De, K.; Legros; Crousse; Bonnet-Delpon, 2008; Gorityala et. al., 2009; Gorityala, et al., 2009).

Tabela 1. Síntese de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados **3a-i** promovida por montmorilonita K-10.



	ROH	Produto	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a
1		2a	3a 1,30 h	92%
2		2b	3b 4,3 h	92%
3		2c	3c 0,45 h	95%
4		2d	3d 1,30 h	97%
5		2e	3e 2,20 h	96%
6		2f	3f 1,25 h	92%
7		2g	3g 4,0 h	91%
8		2h	3h 10 h	87%
9		2i	3i 10 h	77%

^a Rendimento do produto isolado.

Outro aspecto interessante constatado na tabela 1, foi que o uso dos glicóis **2h-i** apresentaram tempos reacionais mais elevados (Tabela 1, entradas 8 e 9), estando isto associado possivelmente a fatores estéricos e eletrônicos. Os alcoóis alílico **2c**, benzílico **2g** e propargílicos **2d-e** apresentaram melhores rendimentos e menores tempos reacionais, quando comparados aos alcoóis alifáticos saturados e cíclicos (Tabela 1, entradas 3-5 e 7). Adicionalmente, o tempo reacional da reação de glicosidação utilizando o álcool *homo*-propargílico **2e** foi maior quando comparado com o álcool propargílico **2d** (Tabela 1, entradas 4 e 5).

Todos os *O*-glicosídeos 2,3-insaturados **3a-i** foram caracterizados por IV, RMN ^1H e ^{13}C , estando os resultados em concordância com os dados descritos na literatura (Naik et al., 2005; Nguéfack; Bolitt; Sinou, 1997; Freitas Filho, 2001). Contudo, analisando detalhadamente o espectro de IV do composto **3d** foi possível observar a banda referente ao estiramento axial da ligação C=O (1740 cm^{-1}), a banda referente ao estiramento axial das ligações sp^3 ($2990\text{-}2980\text{ cm}^{-1}$) e as bandas referentes aos estiramentos axiais da ligação C \equiv C (2130 cm^{-1} , intensidade fraca) e da ligação C \equiv C-H (3279 cm^{-1} , intensidade forte) (Figura 16).

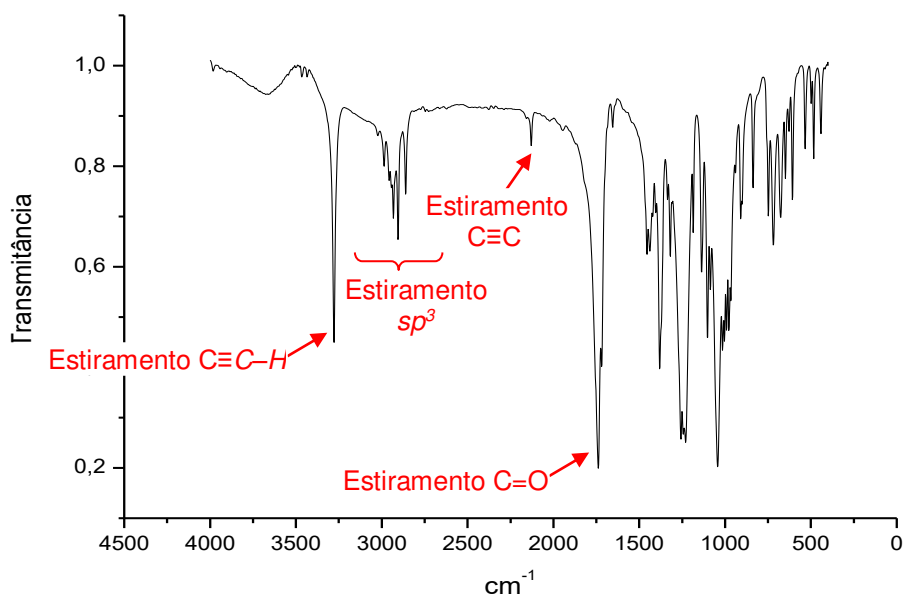


Figura 16. Espectro de IV do composto **3d**.

Com relação a análise do espectro de RMN ^1H do composto **3d** foi possível observar na região entre 2,07 a 2,09 ppm os dois simpletos correspondentes aos prótons do grupo OAc, assim como os sinais do próton vinílicos H-2 e H-3 em 5,88 a 5,905 ppm, em campo alto devido está desblindado por causa do efeito anisotrópico da dupla ligação (Figura 17). Adicionalmente, o somatório das integrais obtidas no espectro RMN ^1H (Figura 17) foi de 16 igual à quantidade de prótons presentes no composto

3d.

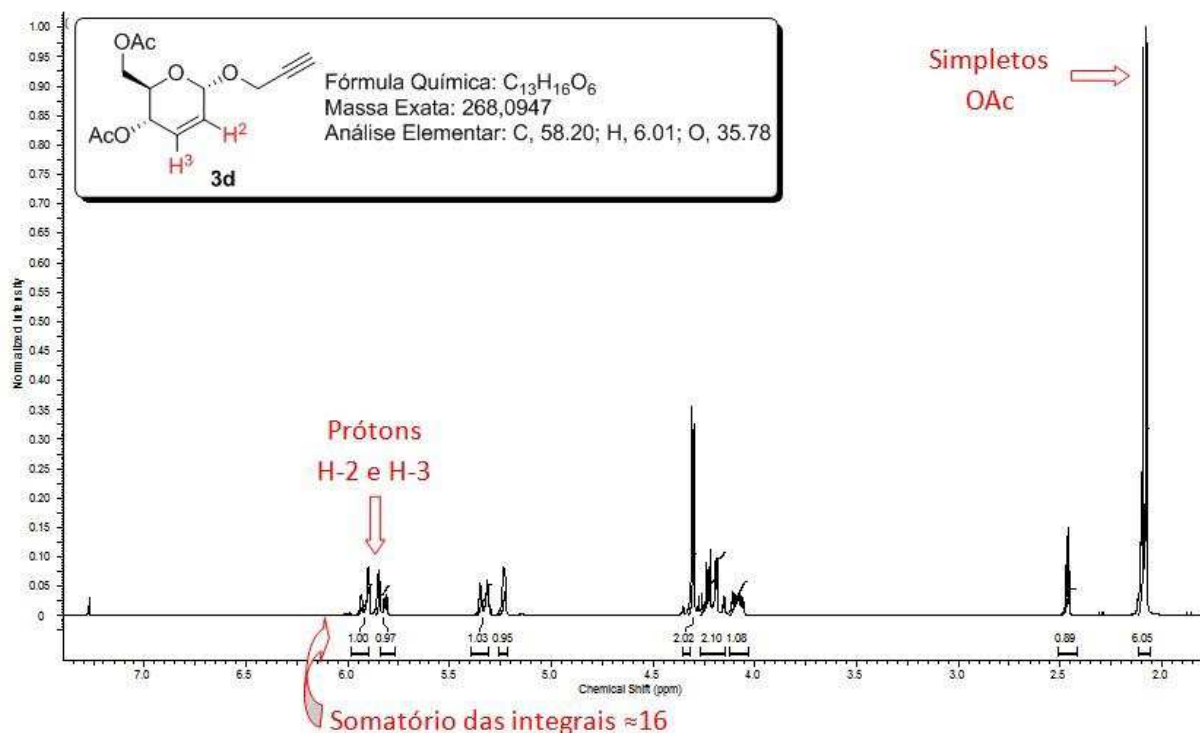


Figura 17. Espectro de RMN ^1H do composto **3d**.

Com relação ao espectro de RMN ^{13}C do composto **3d** foi possível observar a presença de 13 carbonos quimicamente diferentes, onde os sinais em 127,1 e 129,7 ppm referem-se aos carbonos olefínicos C-2 e C-3, e os dois sinais em 170,3 e 170,7 ppm referem-se aos carbonos das carbonilas (OAc) (Figura 18).

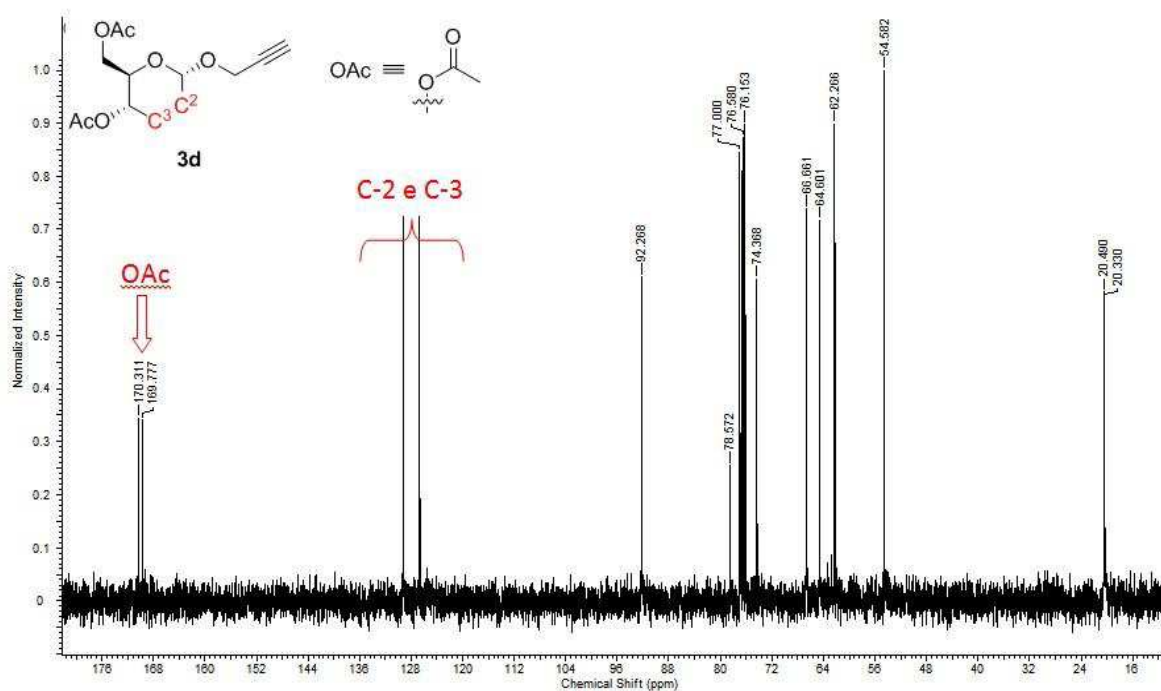
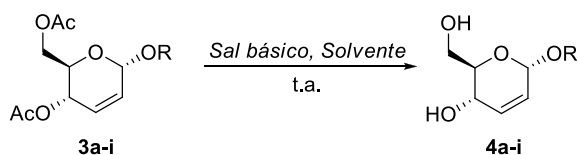


Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d**.

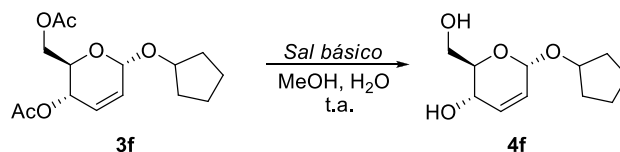
Uma vez sintetizados e caracterizados todos os O-glicosídeos 2,3-insaturados **3a-i** a próxima etapa do trabalho foi realizar o estudo de diferentes parâmetros (tipo do sal básico, tipo do solvente e tipo do composto **3a-i**) na promoção da hidrólise quimiosseletivas desses compostos **3a-i** (Esquema 13).



Esquema 13. Hidrólise quimiosseletiva dos compostos **3a-i**.

Neste sentido, utilizando 0,30 mmol do composto **3f** como substrato modelo o primeiro parâmetro avaliado foi o tipo de sal básico, fixando sua quantidade em 0,7 mmol, como também os solventes: metanol (1,00 mL) e a água (0,30 mL) sob temperatura ambiente. Os resultados estão descritos na tabela 2.

Tabela 2. Estudo da influência do tipo do sal básico na síntese do composto **4f** a partir do composto **3fa** sob temperatura ambiente.



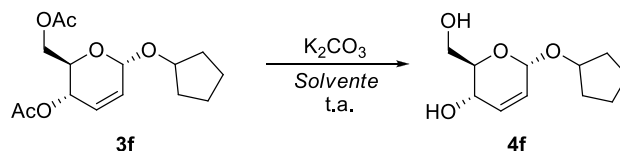
Experimento	Tipo de sal básico	Tempo (min)	Rendimento 4f (%) ^a
1	K ₂ CO ₃	5	92
2	Na ₂ CO ₃	10	84
3	NaHCO ₃	420	84
4	NaOAc	1440 ^b	5
5	H ₂ KO ₄ P	1440 ^b	5
6	NaOH	1,5	63
7	-*	1440 ^b	-

^a Rendimento dos produtos isolados. ^b O tempo máximo adotado equivalente a 24 horas.

De acordo com a tabela 2, o melhor resultado foi obtido quando o carbonato de potássio foi empregado, pois promoveu a síntese do composto **4f** em um excelente rendimento de 92 % e em baixo tempo reacional de 5 min (Tabela 2, entrada 1). Em contrapartida a reação realizada na ausência de espécies básicas* não levou a formação do composto **4f** de interesse, mesmo após um tempo reacional de 1440 min (24 h) (Tabela 2, entrada 7). Quando o K₂CO₃ foi substituído por Na₂CO₃ houve uma diminuição significativa do rendimento, além da duplicação do tempo reacional (Tabela 2, experimentos 1 e 2). O tempo reacional aumenta drasticamente quando NaHCO₃ e H₂KO₄P foram empregados e isto pode ser justificável devido a redução da basicidade do sistema reacional (Tabela 2, experimentos 3 e 5). Adicionalmente, o uso de NaOH promoveu uma hidrólise quase instantânea, no entanto o rendimento diminuiu drasticamente e houve a formação de subprodutos (Tabela 2, entrada 6).

Em seguida, foi investigado a influência do tipo do solvente empregado na síntese do composto **4f**, mantendo fixado a quantidade de K_2CO_3 . Os resultados estão descritos na tabela 3.

Tabela 3. Estudo da influência do tipo do solvente na síntese do composto **4f** a partir do composto **3f** sob temperatura ambiente.



Experimento ^a	Tipo do solvente	Tempo (min)	Rendimento 4f (%) ^b
1	Metanol	5	92
2	Etanol	270	81
3	Propanol	1440 ^b	68
4	Butanol	1440 ^b	45
5	Isopropanol	1440 ^b	5,0
6	2-butanol	1440 ^b	5,0
7	- ^d	1440 ^b	-

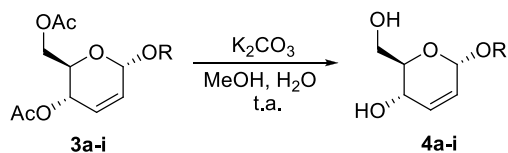
^aExperimento realizado utilizando 0,30 mmol do composto **3f**, 1,00 mL do solvente; 0,30 mL de água. ^b Rendimento dos produtos isolados. ^c O tempo máximo adotado equivalente a 24 horas. ^d Experimento realizado utilizando 0,30 mmol do composto **3f** e 0,30 mL de água

Analisando a tabela 3 foi possível verificar que o composto **4f** não foi obtido na ausência do álcool mesmo após um tempo de 1440 min (24 horas) (Tabela 3, entrada 7), sendo isto justificado devido a baixa solubilidade do composto **3f** em apenas água. O melhor resultado foi obtido utilizando o metanol como solvente, pois levou ao composto **4f** em excelente rendimento 92% após um tempo reacional de 5

min (Tabela 3, entrada 1). A mudança do solvente para o etanol apesar de levar ao composto de interesse **4f** em um bom rendimento 81%, elevou o tempo reacional drasticamente (Tabela 3, entrada 2). Adicionalmente, o uso do propanol, butanol, isopropanol e 2-butanol não levou a formação do composto **4f**, mesmo após 24 horas de reação (Tabela 3, entrada 3-6).

Com as condições de reação otimizadas, a próxima etapa do trabalho foi avaliar a versatilidade da metodologia frente a diferentes *O*-glicosídeos 2,3-insaturados **3a-i**. Os resultados estão listados na Tabela 4.

Tabela 4. Síntese de compostos **4a-i** a partir da hidrólise quimiosseletiva dos compostos **3a-i**.



	ROH		Produto	Tempo (min.)	Rendimento (%) ^b	
1		3a		4a	5 min.	92
2		3b		4b	5 min.	96%
3		3c		4c	5 min.	95%
4		3d		4d	5 min.	98%
5		3e		4e	5 min.	96%
6		3f		4f	5 min.	92%
7		3g		4g	5 min.	94%
8		3h		4h	5 min.	97%
9		3i		4i	5 min.	98%

^b Rendimento do produto isolado.

De acordo com a Tabela 4 independentemente do grupo ligado ao carbono anomérico (C-1) o tempo reacional foi de 5 min, contudo os rendimentos variaram de 92 a 98% o que demonstra a robustez da metodologia. Outra importante informação é que esta metodologia foi quimiosseletiva, pois a reação não promoveu a quebra da ligação glicosídica dos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados, como observado no espectro de RMN ^1H do composto **4d** (Figura 19), pois o sinal em 4,31 ppm é referente aos prótons H-7 e o sinal em 2,46 ppm é referente ao próton H-8, ambos os sinais do grupo acetilênico ligado ao carbono anomérico da unidade sacarídica.

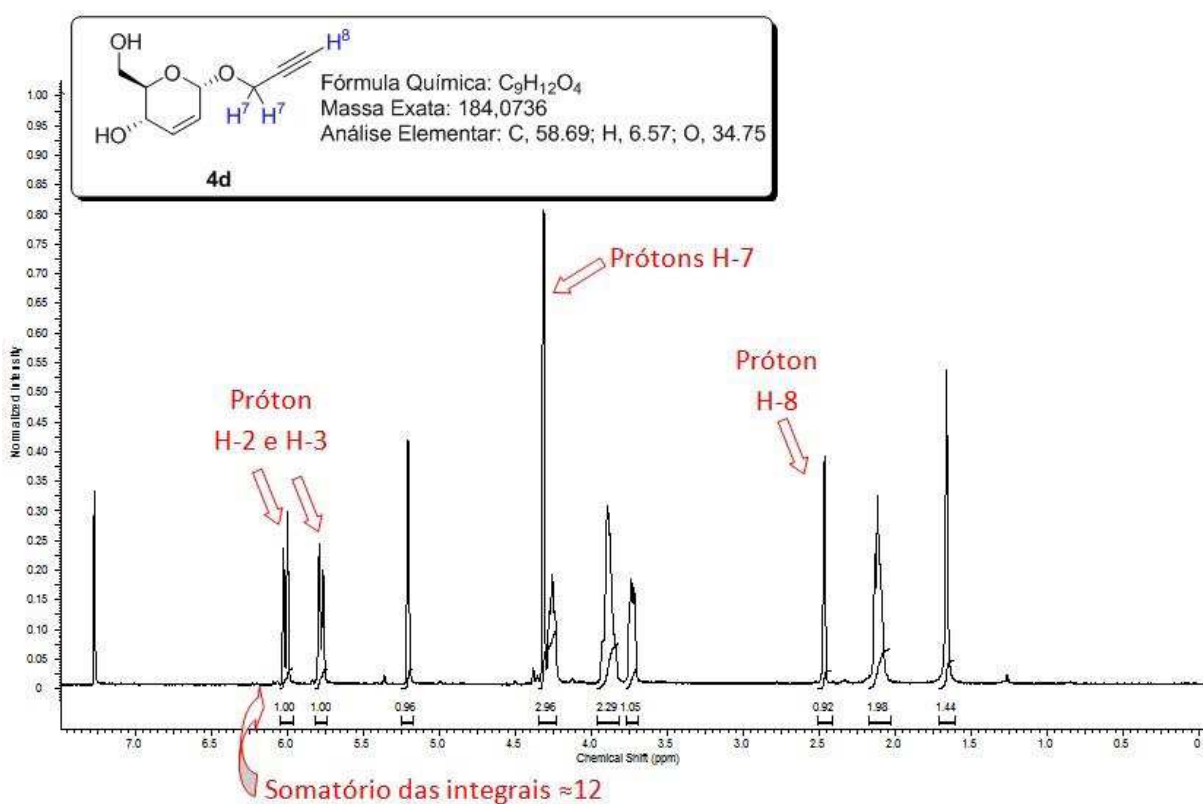


Figura 19. Espectro de RMN ^1H do composto **4d**.

Continuando a análise do espectro de RMN ^1H do composto **4d** foi possível constatar a ausência dos dois sinais do tipo simpletos correspondentes aos prótons do grupo OAc, comprovando que o composto **3d**. Em campo alto, ou seja, em 6,15 e 5,78 ppm os sinais são referentes aos prótons H-2 e H-3, devido ao efeito anisotrópico da dupla ligação (Figura 19). Adicionalmente, o somatório das integrais obtidas no espectro RMN ^1H (Figura 19) foi de 12 igual à quantidade de prótons presentes no composto **4d**.

Com relação ao espectro de RMN ^{13}C do composto **4d** foi possível observar a presença de 9 carbonos quimicamente diferentes, onde os sinais em 126,1 e 134,1 ppm referem-se aos carbonos olefínicos C-2 e C-3, e o sinal em 93,2 ppm refere ao carbono anomérico C-1 (Figura 20). Adicionalmente, a ausência dos sinais em 170 ppm corrobora que o composto **3d** foi acetilado quando se compara os espectros da figura 17 e 18.

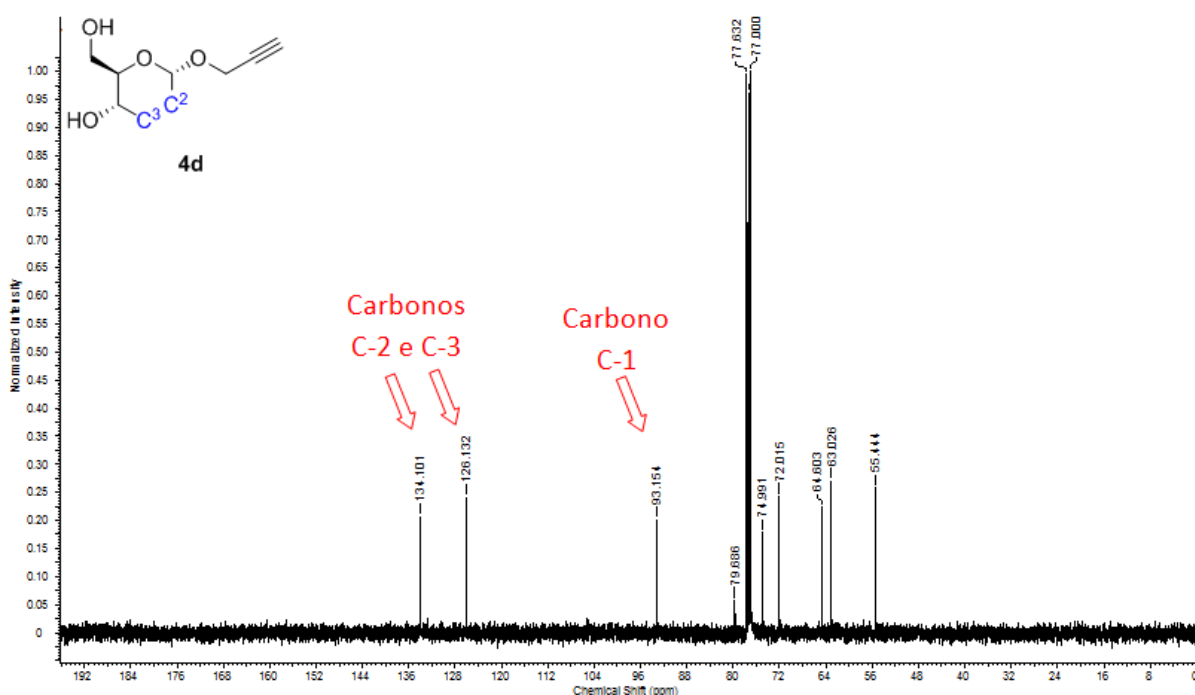


Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C do composto **4d**.

Cabe salientar que as mesmas técnicas de espectroscopia (IV e RMN de ^1H e ^{13}C) foram utilizados para as caracterizações dos outros compostos **4a-i** sintetizados apresentando todos as evidências de formação dos respectivos dióis.

No mais esta proposta metodológica é uma nova rota sintética para a síntese quimiosseletiva de dióis **4a-i** em meio aquoso, e diferente de outras metodologias levou a um rendimento melhor utilizando substâncias rotineiras de qualquer laboratório, tais como: carbonato de potássio, água e metanol.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma foi possível concluir que:

- ✓ O tri-*O*-acetil-D-glucal (**1**) foi obtido como um sólido branco e amorfo com um rendimento de 95% após um tempo reacional de 8 horas partido da D-glicose;
- ✓ Foram sintetizados nove *O*-glicosídeos 2,3-insaturados (**3a-i**) a partir da reação entre o tri-*O*-acetil-D-glucal (**1**) e diferentes alcoóis (**2a-i**) utilizando como ácido de Lewis montmorilonita K-10. Estes compostos **3a-i** foram obtidos com rendimentos que variaram de 77 a 97% e tempos reacionais da ordem de 45 min a 10 horas;
- ✓ Uma nova proposta metodológica para a síntese quimiosseletiva dos 4,6-dióis 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeos (**4a-i**) foi desenvolvida a partir de diferentes *O*-glicosídeos 2,3-insaturados (**3a-i**) e de reagentes rotineiros nos laboratórios de ensino de orgânica, tais como: carbonato de potássio, metanol e água;
- ✓ Os compostos **4a-i** foram preparados de forma quimiosseletiva na presença de carbonato de potássio, um sal básico suave, em rendimentos que variaram de 92 a 94% após um tempo reacional de 5 min;
- ✓ A utilização de hidróxido de sódio, uma base forte, na hidrólise do composto **3f** levou a formação do composto **4f** correspondente em um curto tempo reacional (1,5 min), porém houve a formação de subprodutos;
- ✓ A reação não leva a formação dos compostos **4a-i** na ausência de um sistema básico;
- ✓ Quando a hidrólise foi realizada com alcoóis de baixa polaridade quando comparado com o metanol a reação não levou a formação dos compostos **4a-i**, mesmo após 24 horas de reação;
- ✓ Todos os compostos **4a-i** sintetizados foram caracterizados através da espectroscopia de infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e rotação específica.

7 REFERÊNCIAS

Agarwal, A.; Rani, S.; Vankar, Y. D. Protic Acid (HClO₄ Supported on Silica Gel)-Mediated Synthesis of 2,3-Unsaturated-O-glucosides and a Chiral Furan Diol from 2,3-Glycals. **The journal of organic chemistry**. India, v. 69, p. 6137-6140, 2004.

Akao, T.; et al. Evaluation of Salicin as an Antipyretic Prodrug that does not Cause Gastric Injury. **Planta Medica**, v. 68, p. 714-718, 2002.

Allinger, N. L.; Cava, M. P.; Jonch, D. C.; Johnson, C. R.; Lebel, N. A.; Stevens, C. L. Worth Publisher, Inc.: New York, **1972**.

Babu, B. S.; Balasubramanian, K. K. Lithium tetrafluoroborate catalyzed Ferrier rearrangement - Facile synthesis of alkyl 2,3-unsaturated glycopyranosides **Synthetic Communications**. V. 29, p. 4299-4305, 1999.

Booth, H.; Grindley, T.B.; Khedhair, K.A. The anomeric and exo-anomeric effects in 2-methoxytetrahydropyran. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, v. 18, p.1047-1048, 1982.

Booth, H.; Khedhair, K. A. Endo-Anomeric and exo-anomeric effects in 2-substituted tetrahydropyrans. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, v. 8, p. 467-468, 1985.

Bruice, P. Y. **Química orgânica**. Pearson Prentice Hall, 4^a ed., vol. 2, São Paulo, 2006.

Chen, H.; et al. Synthesis and biological activity of novel thiazolidin-4-ones with a carbohydrate moiety. **Carbohydrate Research**. China, v. 343, p.3015-3020, 2008.

Chen, P.; Lin, L. RuCl₃•3H₂O as catalyst for Ferrier rearrangement: an efficient procedure for the preparation of pseudoglycosides. **Tetrahedron**, v. 69, p. 10045-10051, 2013.

De, K.; Legros, J.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. Synthesis of 2,3-unsaturated glycosides via metal-free Ferrier reaction. **Tetrahedron**. France, v. 64, p.10497-10500, 2008.

De, K.; Legros, J.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. Synthesis of 2,3-unsaturated glycosides via metal-free Ferrier reaction **Tetrahedron**. France, v. 64, p. 10497-10500, 2008.

Deelertpaiboon, P.; et. al. Efficient synthesis of alkyl 2,3-unsaturated glucopyranosides from glycols mediated by ytterbium(III) triflate–trialkyl aluminum **Tetrahedron Letters**. Bangkok, v. 50, p. 6233-6235, 2009.

Ding, F.; William, R.; Liu, X.-W. Ferrier-Type N-Glycosylation: Synthesis of N-Glycosides of Enone Sugars. **The Journal of organic chemistry**. Singapore, v.78, p. 1293-1299, 2013.

Duque, A.; et. al. Sugar production from barley straw biomass pretreated by combined alkali and enzymatic extrusion. **Bioresource Technology**. Madrid, v.158, p.262-268, 2014.

Edward, J. T. Stability of glycosides to acid hydrolysis. **Chemistry and Industry**, London, p. 1102-1104, 1955.

Eliel, E. L.; Giza, C. A. Conformational analysis. XVII. 2-Alkoxy- and 2-alkylthiotetrahydropyrans and 2-alkoxy-1,3-dioxanes. Anomeric effect. *The Journal of the Organic Chemistry*. Notre Dame, v. 33, p. 3754-3758, 1968.

Ferreira, V. F.; Silva, F. C.; Perrone, C. C. Sacarose no Laboratório de Química Orgânica de Graduação. **Química Nova. Rio de Janeiro**, v. 24, n. 6, p. 905-907, 2001.

Ferrier, R. J.; Prasad, N. Unsaturated Carbohydrates. Part IX. Synthesis of 2,3-Dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosides from Tri-O-acetyl-D-glucal. **Journal of the Chemical Society C: Organic**. Malet Street, p. 570-575, 1969.

Fischer, E. H. Über die Glucoside der Alkohole. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**. v. 26, p. 2400, 1893.

François, O. K.; Balzarini, J. Potential of Carbohydrate-Binding Agents as Therapeutics Against Enveloped Viruses. **Medicinal Research Reviews**. Leuven, v, 32, p. 349-387, 2012.

Franz, A. H.; Wei, Y.; Samoshin, V. V.; Gross, P. H. Mild Synthesis of Disaccharidic 2,3-Enopyranosyl Cyanides and 2-C-2-Deoxy Pyranosyl Cyanides with $\text{Hg}(\text{CN})_2/\text{HgBr}_2/\text{TMSCN}$. **The Journal of Organic Chemistry**. California, v. 67, p. 7662-1669, 2002.

Freitas Filho, J. R. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Pernambuco. **2001**.

Freitas Filho, J. R.; Srivastava R. M.; Silva W. J. da; Cottier, L.; Sinou, D. Synthesis of new branched-chain amino sugars **Carbohydrate Research**, Recife, v. 338, p. 673-680, 2003.

Freitas, J. C. R.; et al. Stereoselective synthesis of pseudoglycosides catalyzed by TeCl_4 under mild conditions. **Tetrahedron**, Recife, v. 68, p. 10611-10620, 2012.

Freitas, J. C. R.; Freitas, J. R. de; Menezes, P. H. Stereoselective Synthesis of 2,3-unsaturated-O-Glycosides promoted by TeBr_4 **Journal of the Brazilian Chemical Society**., v. 21, n. 11, p. 2169-2172, 2012.

Gomez, A. M.; Lobo, F.; Uriel, C.; López, J. C.. Recent Developments in the Ferrier Rearrangement. **European Journal of Organic Chemistry**, Madrid, p. 7221-7262, 2013.

Gorityala, B. K.; Cai, S.; Lorpitthaya, R.; Ma, J.; Pasunooti, K. K.; Liu, X.-W. A convenient synthesis of pseudoglycosides via a Ferrier-type rearrangement using metal-free H_3PO_4 catalyst. **Tetrahedron. Singapore**, v. 50, p. 676-679, 2009.

Gorityala, B. K.; Lorpitthaya, R.; Bai, Y.; Liu, X.-W. ZnCl₂/alumina impregnation catalyzed Ferrier rearrangement: an expedient synthesis of pseudoglycosides. **Tetrahedron**. Singapore, v. 65, p. 5844-5848, 2008.

Hutchins, R. O.; Kopp, L. D.; Eliel, E. L. Repulsion of syn-axial electron pairs. The rabbit-ear effect. **Journal of the American Chemical Society**. v. 90, p. 7174-7175, 1968.

Jorgensen, H.; Kristensen, J. B.; Felby, C. Enzymatic conversion of lignocellulose into fermentable sugars: challenges and opportunities. **Biofuels, Bioproducts e Biorefining**. Denmark, v. 1, p. 119-134, 2007.

Kim, H.; Men, H.; Lee, C. Stereoselective Palladium-Catalyzed O-Glycosylation Using Glycals. **Journal of the American Chemical Society**, New Jersey, v. 126, p. 1336-1237, 2004.

Klingenberg, M. The ADP and ATP transport in mitochondria and its carrier. **Biochimica et Biophysica Acta**. München, v. 1778, p. 1978-2021, 2008.

Lehninger, A. L.; Nelson, D.; Cox, M. M. **Princípios de bioquímica**. Sarvier: São Paulo, 2002.

Leitão, A.; et al. Structure-activity relationships of novel inhibitors of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**. Belo Horizonte, v. 14, p.2199-2204, 2004.

Lemieux, R. U.; Chü, P. Conformations and Relative Stabilities of Acetylated Sugars as Determined by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy and Anomerization Equilibria. Abstract of Papers, 133rd National Meeting of the American Chemical Society, San Francisco, CA; **American Chemical Society**; Washington, DC, 31N, 1958.

Limayem, A.; Ricke, S. C. Lignocellulosic biomass for bioethanol production: Current perspectives, potential issues and future prospects. **Progress Energy Combustion Science**. Fayetteville, v. 38, p. 449-467, 2012.

Liu, Z. J. Zhou M.; Min J. M.; Zhang L. H. Syntheses of 5'-O-glycosylnucleosides. **Tetrahedron Asymmetry**, Beijing, v. 10, p. 2119-2127, 1999.

López, J. C.; Gómez, A. M.; Valverde, S.; Fraser-Reid, B. Ferrier Rearrangement under Nonacidic Conditions Based on Iodonium-Induced Rearrangements of Allylic n-Pentenyl Esters, n-Pentenyl Glycosides, and Phenyl Thioglycosides. **The Journal of organic chemistry**. Madrid, v. 60, p. 3851-3858, 1995.

Muhizi, T.; Coma, V.; Grelier, S. Synthesis and evaluation of N-alkyl- β -D-glucosylamines on the growth of two wood fungi, *Coriolus versicolor* and *Poria placenta*. **Carbohydrate Research**. France, v. 343, p. 2369-2375, 2008.

Nagaraj, P.; Ramesh, N. G. Direct Ferrier rearrangement on unactivated glycals catalyzed by indium (III) chloride. **Tetrahedron Letters**. New Delhi, v. 39, p. 3970-3973, 2009.

Naik, P. U.; Nara, S. J.; Harjani, J. R.; Salunkhe, M. M. Metal nitrates catalysed O-glycosylation using acetyl glucal in organic solvents and ionic liquids: A comparative investigation. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**. India, v. 234, p. 35-43, 2005.

Nguefack; J.-F, Bolitt, V.; Sinou, D. Palladium-Mediated Cyclization on Carbohydrate Templates. 2. Synthesis of Enantiopure Tricyclic Compounds. **The journal of organic chemistry**. France, v.1997, 62, 682.

Nogueira C. M.; et al. A importância crescente dos carboidratos em química medicinal. **Revista Virtual Química**. Rio de Janeiro, v.1, n. 2, p. 149-159, 2009.

Oliveira, R. N. de. **Síntese Mediada por Microondas de Glicosídeos Contendo Diversas Agliconas e de 1,2,4-Oxadiazóis**. 2002. 87 f. Dissertação (Mestrado em Química) Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco, 2002.

Oliveira, R. N.; Freitas Filho, J. R.; Srivastava, R. N. Microwave-induced synthesis of 2,3-unsaturated O-glycosides under solvent-free conditions. **Tetrahedron Letters**. Recife, v. 43, p. 2141-2143, 2002.

Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**, Pergamon Press: Oxford, 1996.

Pomin, V. H.; Mourão, P. A. S. Carboidratos. **Ciência Hoje**. Rio de Janeiro, v. 39, n. 233, p. 24, 2006.

Procopio, A.; Dalpozzo, R.; Nino, A.; Maiuolo, L.; Nardi, M.; Oliveiro, M.; Russo, B. A facile Er(OTf)₃-catalyzed synthesis of 2,3-unsaturated O- and S-glycosides. **Carbohydrate Research**. V. 342, p. 2125-2131, 2007.

Puterka, G. J.; Farone, W.; Palmer, T.; Barrington, A. Structure-Function Relationships Affecting the Insecticidal and Miticidal Activity of Sugar Esters. **Journal of Economic Entomology**. v. 96, p. 636-644, 2003.

Romers, C.; Altona, C.; Buys, H. R.; Havinga, E. Geometry and conformational properties of some five- and six-membered heterocyclic compounds containing oxygen or sulfur. **Topics in Stereochemistry**, v. 4, p. 39-97, 1969.

Shull, B. K.; Wu, Z.; Korreda, M. A Convenient Highly Efficient One-Pot Preparation of Peracetylated Glycals From Reducing Sugars. **Journal of Carbohydrate Chemistry**, v. 15, p. 955-964, 1996.

Silva, C. O. da. Efeito Anomérico em Carboidratos: Fatos e Hipóteses. **Revista Virtual Química**, Rio de Janeiro, v. 3, n. 4, p. 235-246, 2011.

Silva, F. C. da; et. al. Synthesis, HIV-RT inhibitory activity and SAR of 1-benzyl-1H-1,2,3-triazole derivatives of carbohydrates. **European Journal of Medicinal Chemistry**. Rio de Janeiro, v. 44, p. 373-383, 2009.

Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos, trad. Alencastro, R. B. LTC, Rio de Janeiro, p. 70, **2007**.

Srivastava, R. M.; et. al. Synthesis and hypolipidemic activity of N-phthalimidomethyl tetra-O-acyl-D-Dmannopyranosides. **Carbohydrate Research**, v. 332, p. 335-340, 2001.

Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. **Journal of Organic Chemistry**, v. 43, p. 4467, 1978.

Takahashi, O.; et al. The anomeric effect revisited. A possible role of the CH/n hydrogen bond. **Carbohydrate Research** Japan, v. 342, p.1202-1209, 2007.

Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata M.; Kinoshita, M. Glycosidation of Glycals by 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-pbenzoquinone (DDQ) as a Catalytic Promoter. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, Yokohama, p. 704-706, 1993.

Toshima, K.; Ishizuka, T. Matsuo, G. Nakata, M. Practical Glycosidation Method of Glycals Using Montmorillonite K-10 as an Environmentally Acceptable and Inexpensive Industrial Catalyst. **Synlett**, Yokohama, v. 4, p. 306-308, 1995.

Tvaroska, I.; Bleha, T. Anomeric and Exo-anomeric Effects in Carbohydrate Chemistry. **Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry**. v. 47, p. 45-123, 1989.

Varki, A.; Richard D. C.; Jeffrey D. E.; Freeze, H. H; Stanley, P.; Bertozzi, C. R.; Hart, G. W.; Etzler, M. E. **Essentials of Glycobiology**, 2^a ed., Cold Spring Harbor: New York, 2009.

Veres-Bencomo, V.; et al. A Synthetic Conjugate Polysaccharide Vaccine Against Haemophilus Influenzae Type b. **Science**. v. 305, p. 522-525, 2004.

Vollhardt, K. P. C.; Schore, N. E. "Química Orgânica Estrutura e Função". trad. Bicca, R.A. Bookman, Porto Alegre, **2004**, p. 913-914.

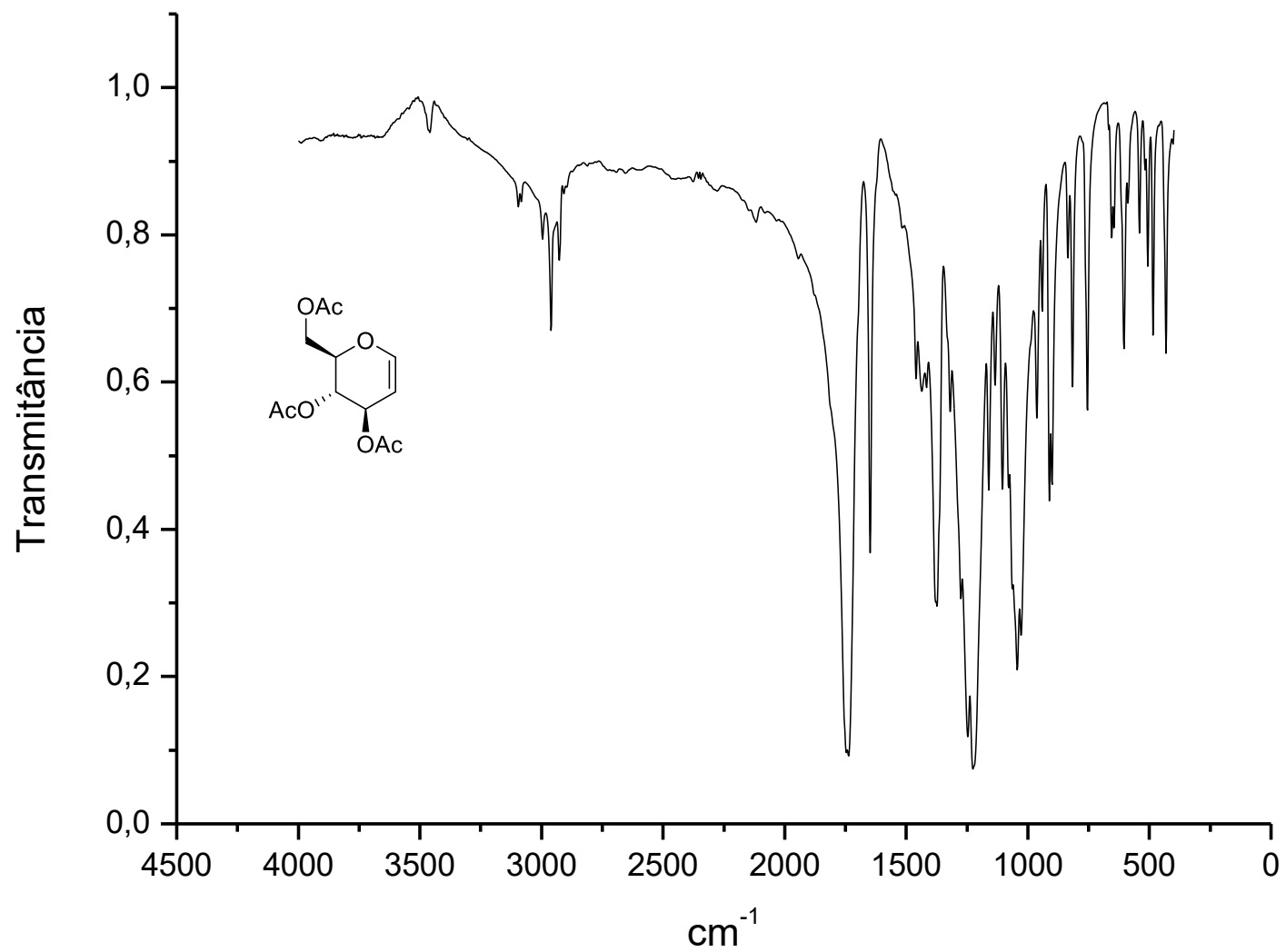
Web of Science. **Carbohydrate**. Disponível em:
<http://apps.webofknowledge.com/Search.do?product=UA&SID=1EsjsRQHetZKRYHcVnL&search_mode=GeneralSearch&prID=465e0ba0-a119-47e7-a60a-09dd719b90f4> , Acessado em 06 de maio de 2014.

Xavier, N. M.; Rauter, A. P. Environmentally friendly approaches to the synthesis of new antibiotics from sugars. **Pure Applied Chemistry**. Lisboa, v. 84, n. 3, p. 803-816, 2012.

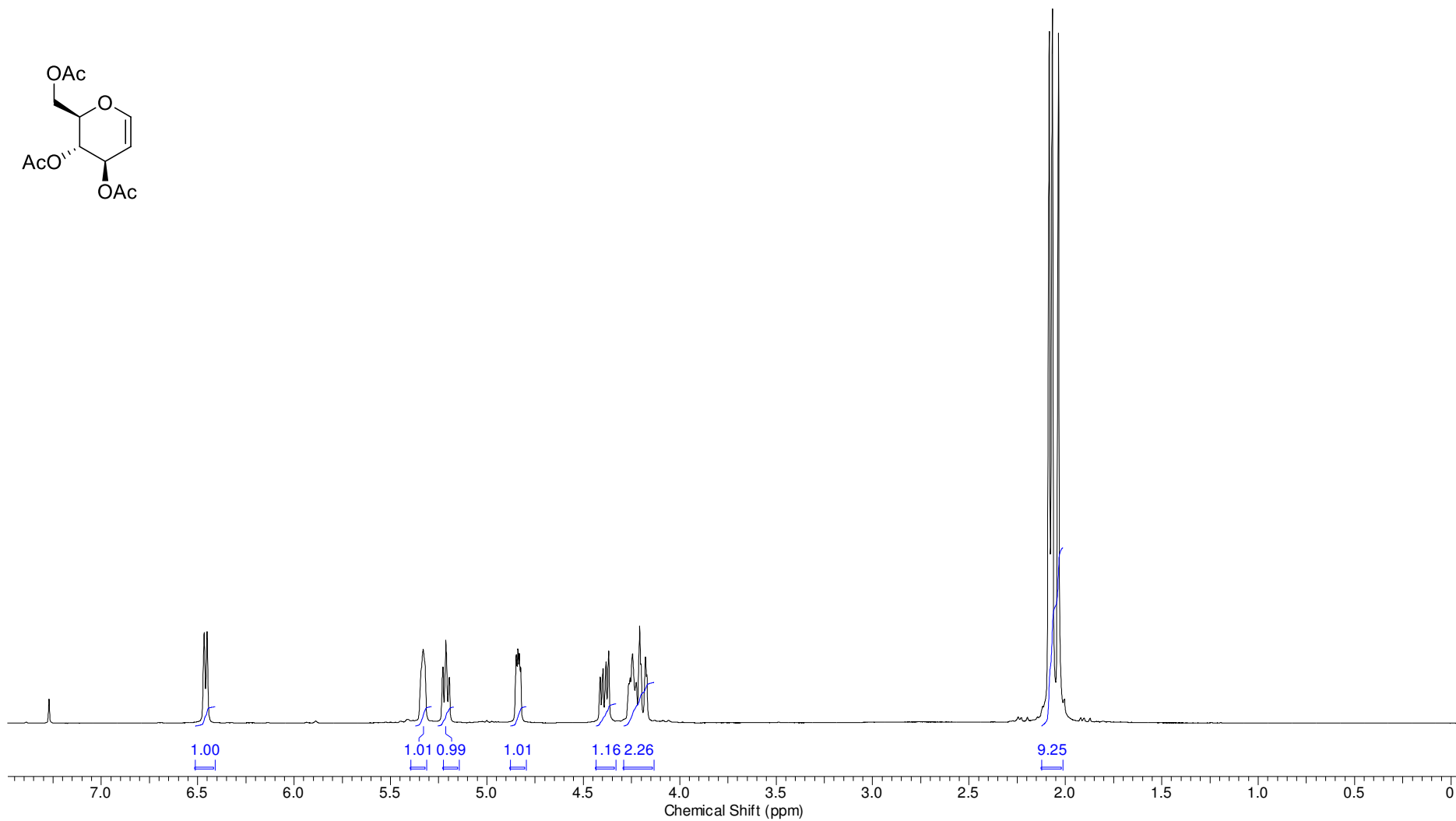
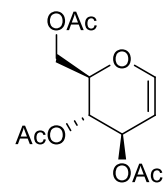
Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, J. S. S. Dy(OTf)₃-immobilized in ionic liquids: a novel and recyclable reaction media for the synthesis of 2,3-unsaturated glycopyranosides. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions**. V. 1, p. 2390-2394, 2002.

Zheng, C-J.; Lee, S.; Lee, C-H.; Kim, W-G. Macrolactins O–R, Glycosylated 24-Membered Lactones from *Bacillus* sp. AH159-1. **Journal of natural products**. Pohang, v. 70, p. 1632-1635, 2007.

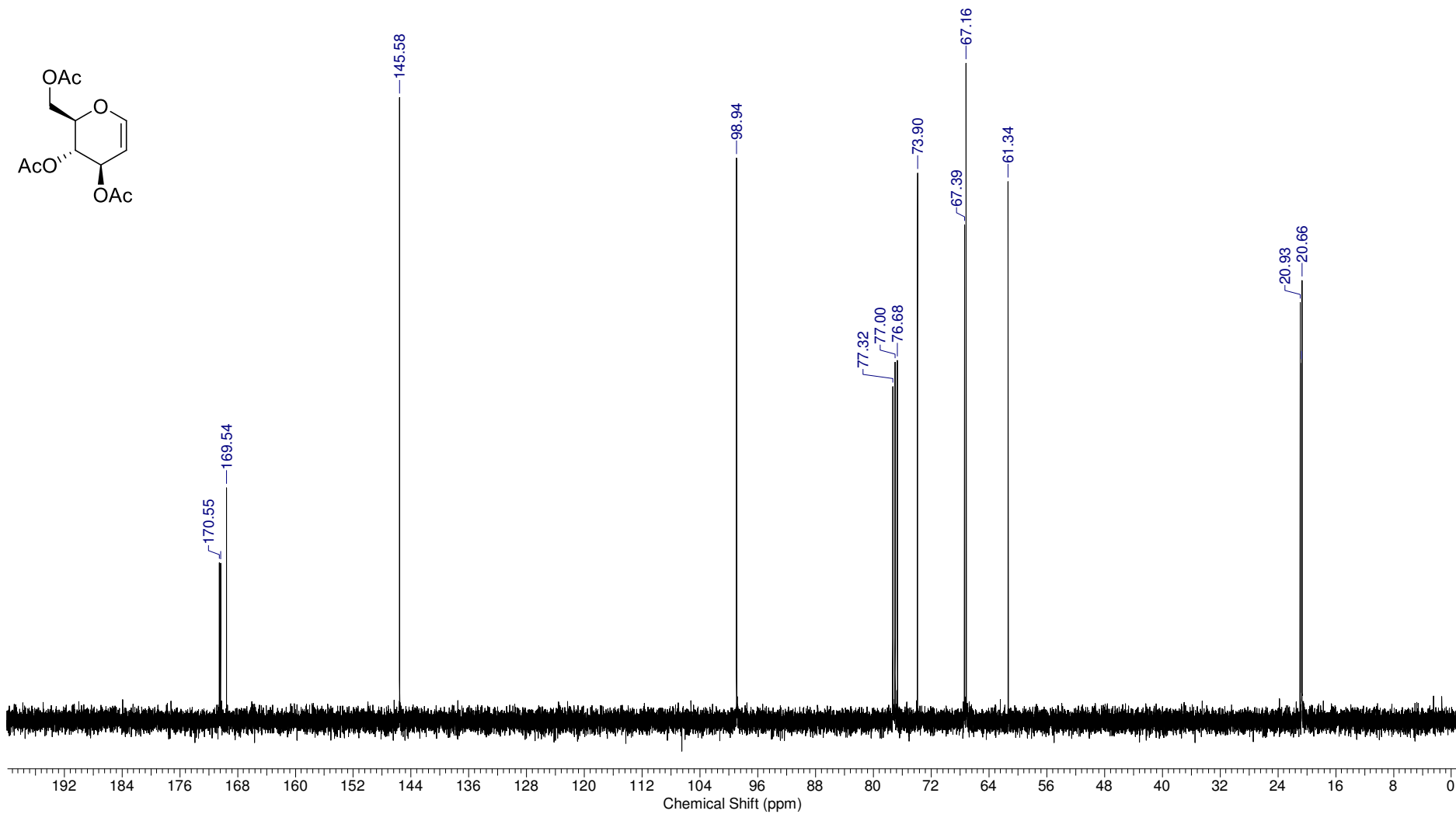
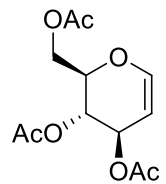
Anexos
(Espectros Seleccionados)



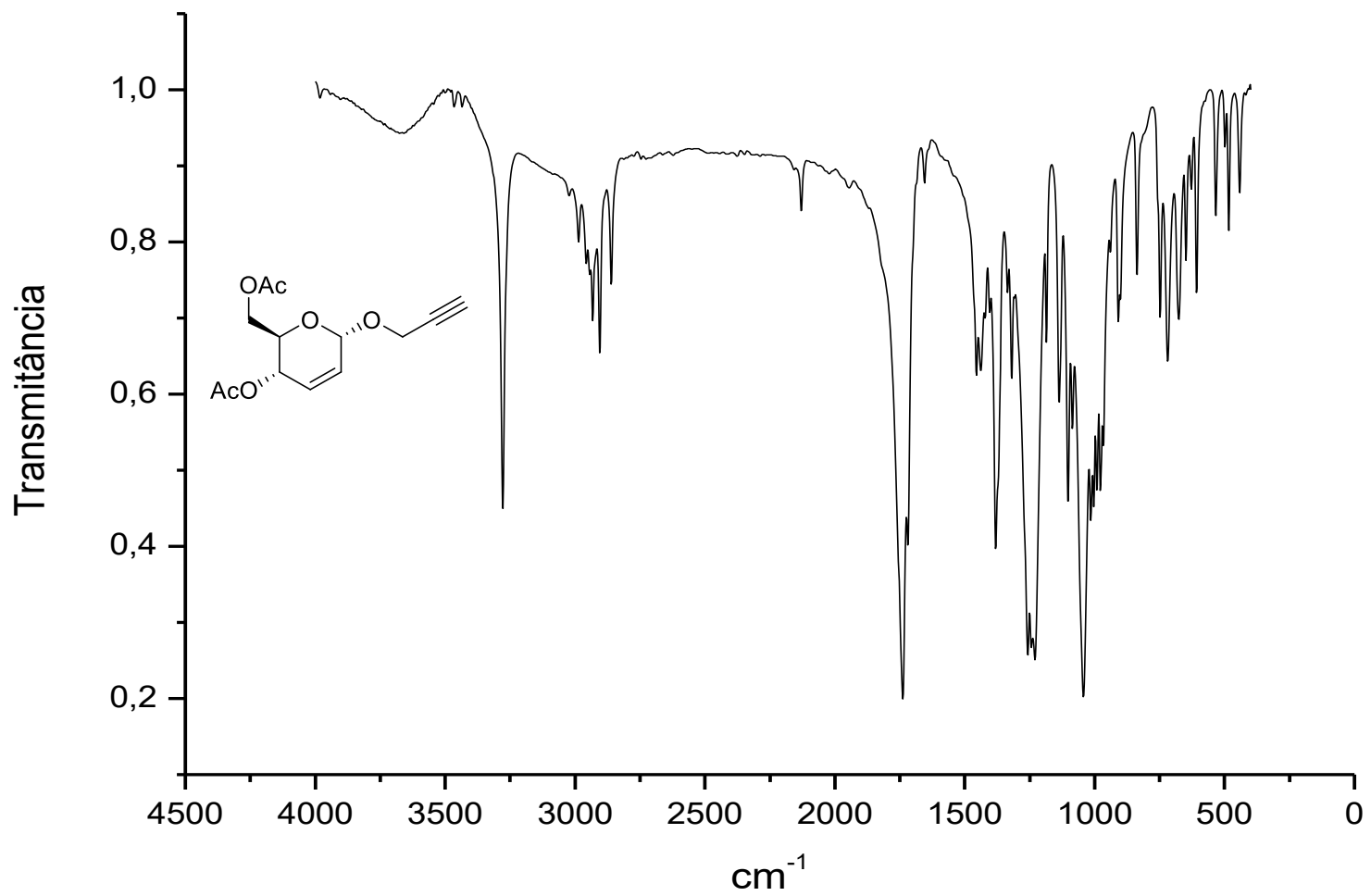
Espectro de IV do composto 1.



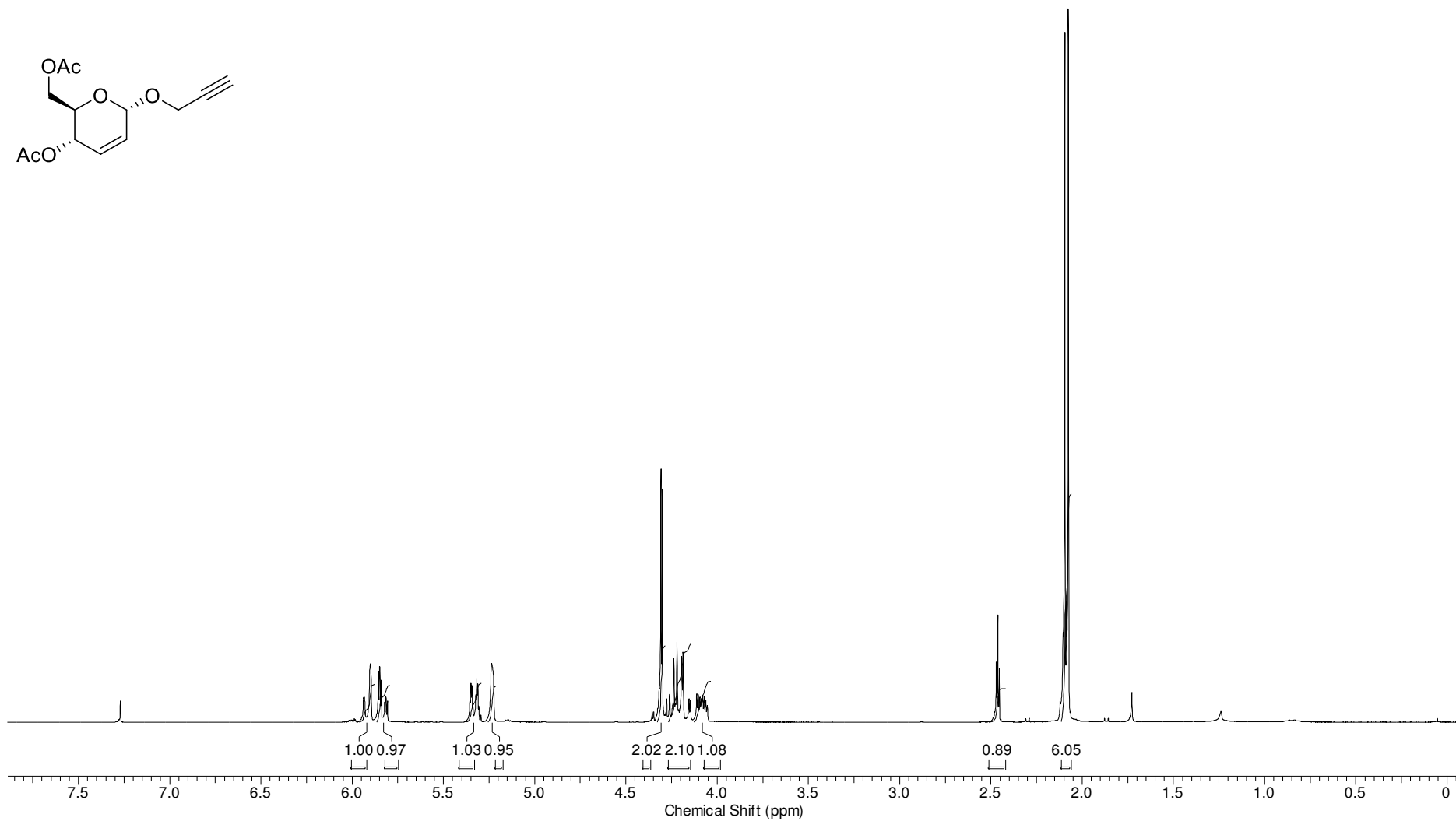
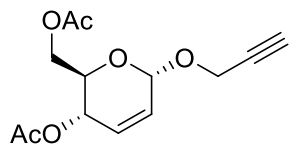
Espectro de RMN ¹H do composto 1.



Espectro de RMN ^{13}C do composto 1.

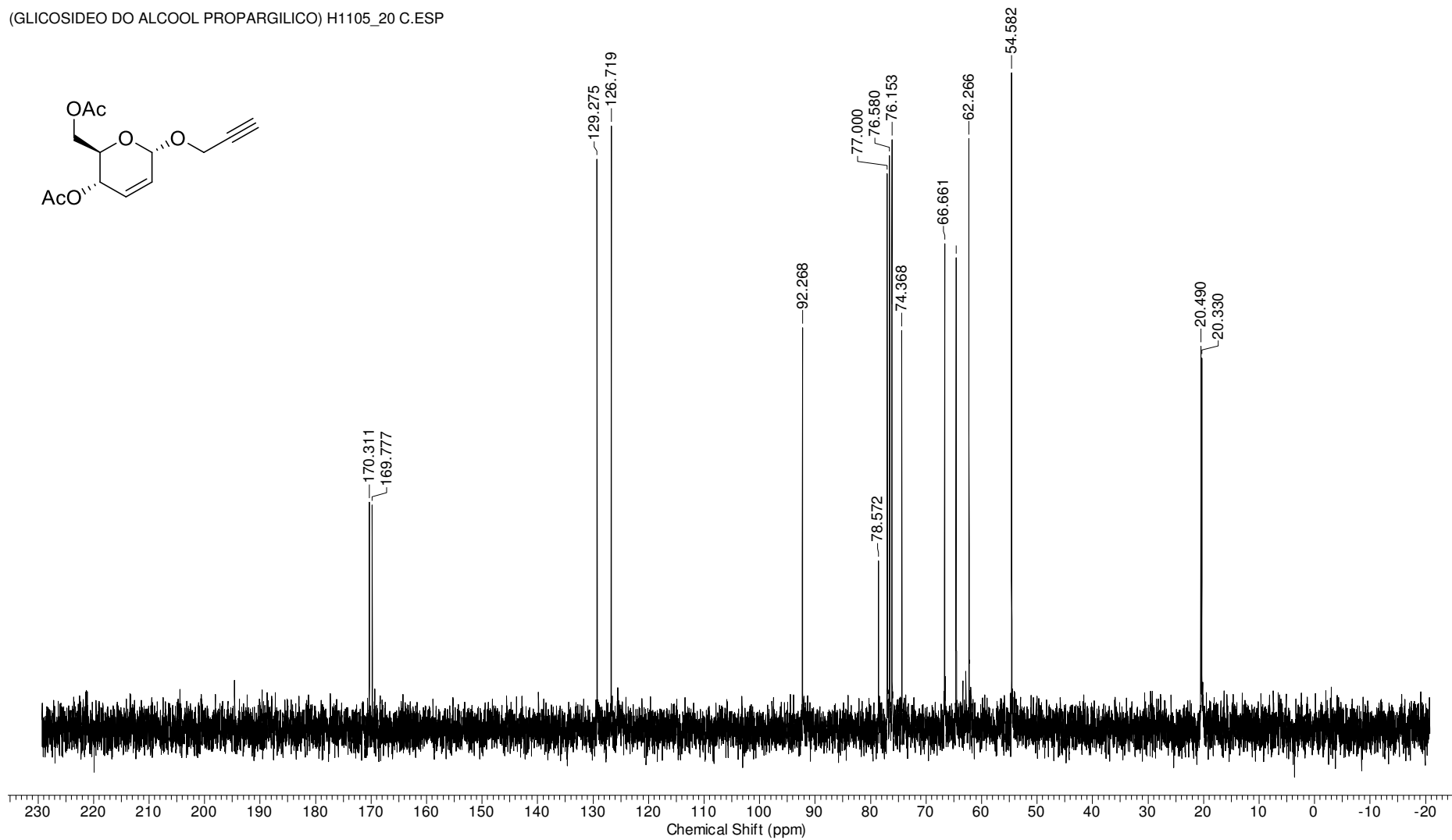
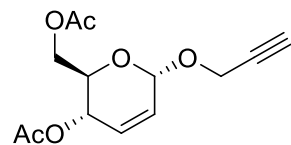


Espectro de IV do composto **3d**.

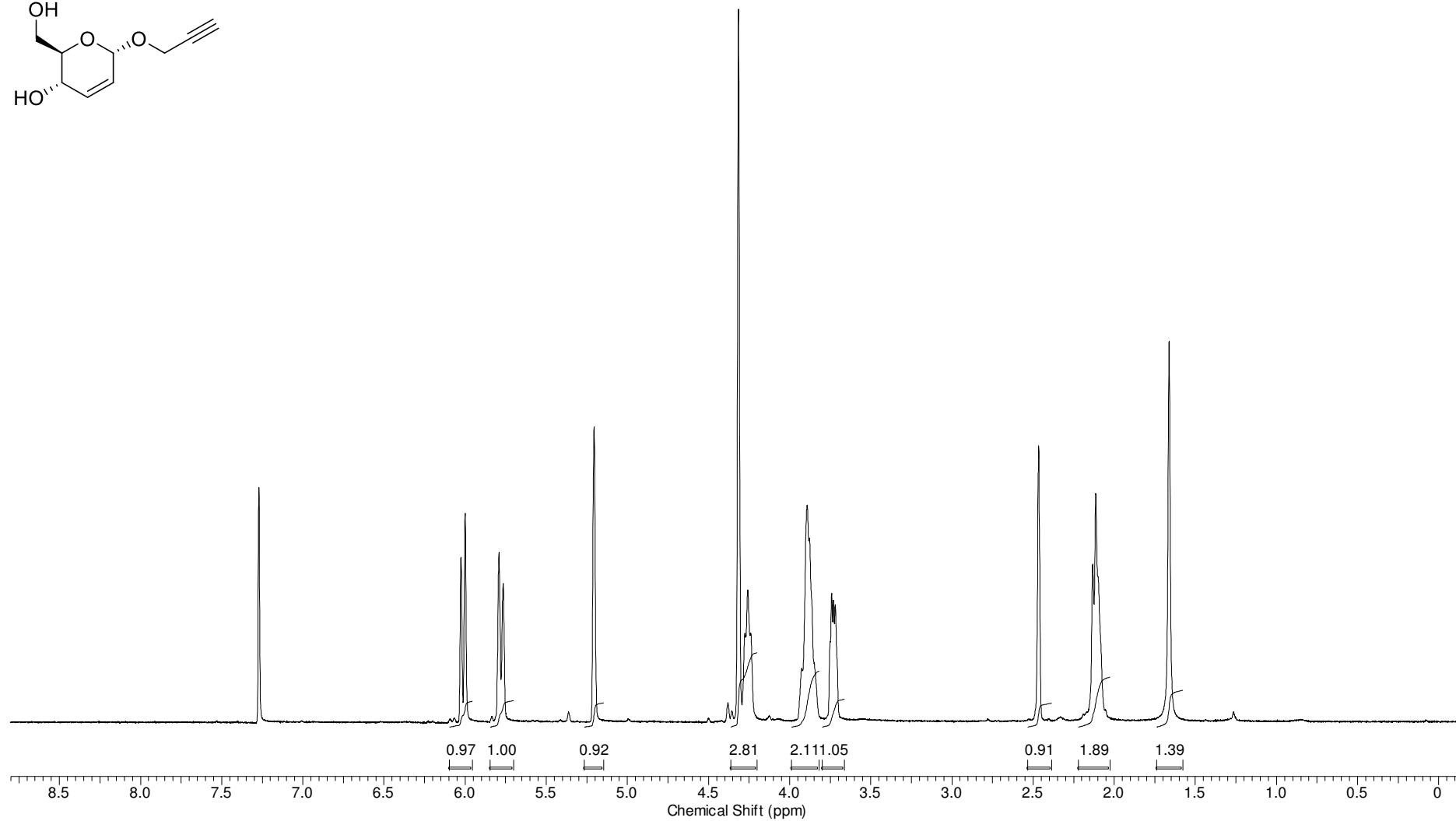
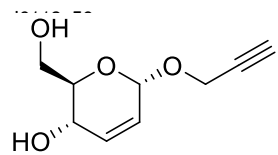


Espectro de RMN ¹H do composto **3d**.

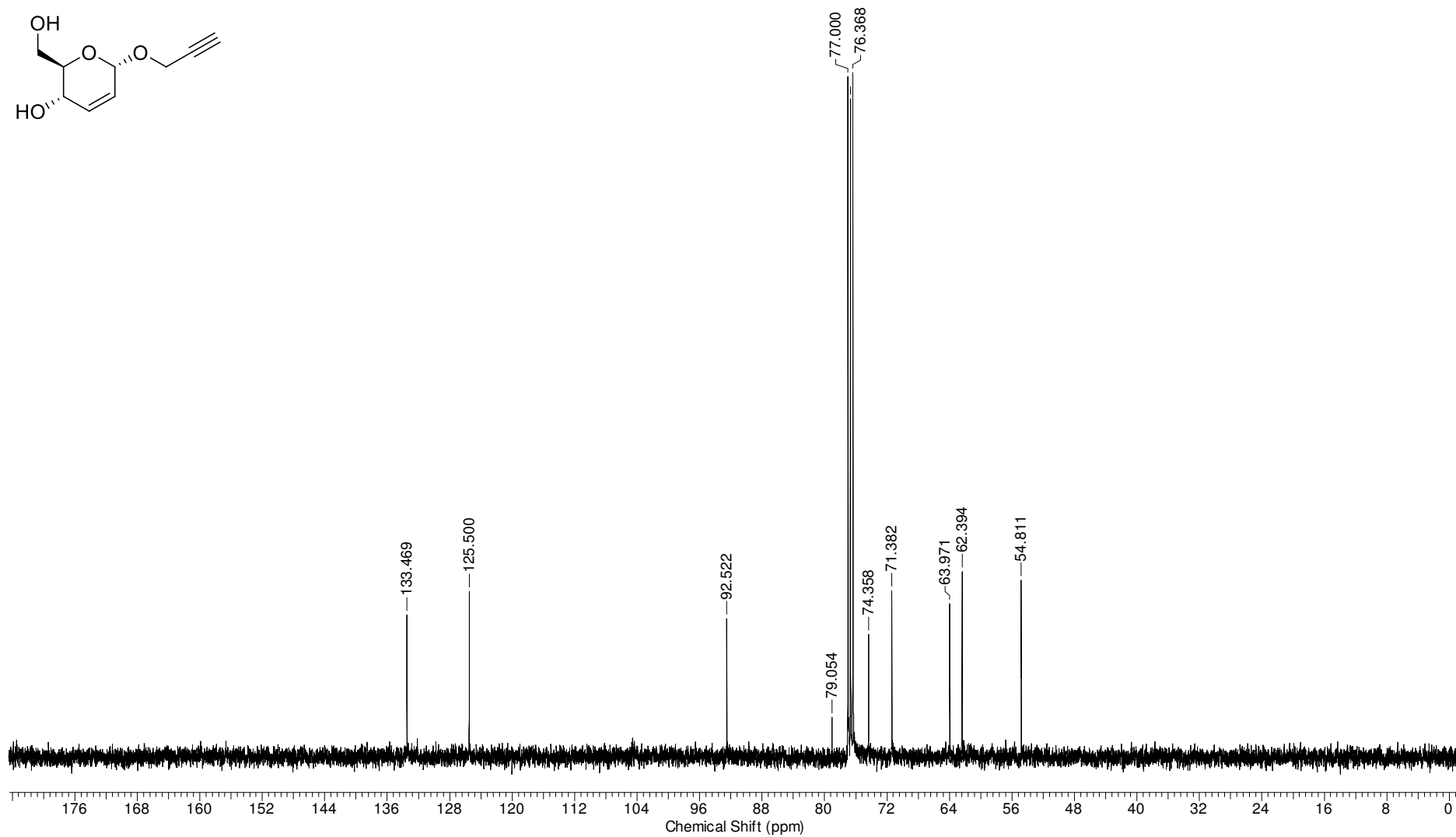
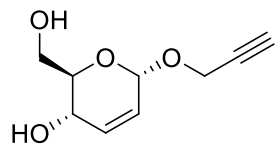
(GLICOSIDEO DO ALCÓOL PROPARGÍLICO) H1105_20 C.ESP



Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d**.



Espectro de RMN ¹H do composto **4d**.



Espectro de RMN ^{13}C do composto **4d**.