

# Universidade da Beira Interior

## *“Reacções de Preparação de Derivados Glucídicos”*

Pedro Miguel Carreira de Sousa

Projecto Científico da dissertação do 2º Ciclo de Estudos  
conducente ao grau de Mestre em Química Industrial,  
orientado pelo Prof. Doutor José Albertino de Almeida Figueiredo.

Covilhã

2008

*“A ciência compõe-se de erros que,  
por sua vez, são os passos até à verdade.”*

Júlio Verne (1828-1905)

## **Agradecimentos**

A realização deste trabalho não teria sido possível sem a generosa contribuição, directa ou indirecta, de algumas pessoas.

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao Prof. Dr. Albertino Figueiredo, meu orientador, por todo o apoio científico, disponibilidade, e paciência que demonstrou ao longo da realização deste trabalho.

Agradeço também à Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Isabel Ismael por toda a amizade, apoio e disponibilidade, tanto dentro como fora do laboratório.

Aos meus colegas e a todos os meus amigos, e em especial ao Micael Olímpio, Hália Fernandes, Gonçalo Paiva e Francisco Cardona, pela paciência, incentivo e disponibilidade, em todos os bons e maus momentos.

Os meus agradecimentos vão também para a Universidade da Beira Interior por ter autorizado a realização desta tese de Mestrado nas suas instalações.

Para finalizar, *“the last but not the least”*, quero expressar o meu profundo reconhecimento ao meu irmão, e em especial aos meus pais, pela paciência e compreensão infinitas, apoio e amizade, bem como o apoio financeiro, sem os quais não teria sido possível ter atingido mais esta meta.

*Pedro Miguel Carreira de Sousa*

## Resumo

Neste trabalho pretende-se realizar a síntese de derivados glucídicos para serem utilizados como substratos em reacções de formação de compostos com actividade biológica e também na formação de novas ligações glicosídicas entre açúcares e entre açúcares e outro tipo de moléculas, nomeadamente moléculas com actividade anti-oxidante isoladas de fontes naturais.

Para obtenção dos produtos finais foram utilizadas as condições reaccionais mais adequadas para obter os melhores valores de rendimento possíveis. Foram realizadas reacções de protecção e desprotecção de grupos hidroxilo existentes nos substratos furanosídicos ou piranosídicos, tentando utilizar os grupos protectores mais específicos para cada tipo de protecção. Foram efectuadas reacções de oxidação de grupos hidroxilo primários e secundários, procurando-se utilizar o agente oxidante mais apropriado. A clivagem oxidativa permitiu a formação de um derivado furanosídico que de outro modo não seria possível obter. As reacções de aumento da cadeia carbonada foram realizadas utilizando as condições da reacção de Wittig e de Reformatsky, levando à obtenção de compostos com grupos funcionais fora do anel glucídico, podendo assim estas moléculas serem utilizadas como substratos para a formação de novos compostos.

A análise e a purificação dos compostos foi feita por cromatografia em camada fina e em coluna à pressão ambiente e à pressão moderada. A determinação estrutural foi realizada por recurso às técnicas espectroscópicas usuais, nomeadamente, espectroscopia de infravermelho e de ressonância magnética nuclear de protão e carbono treze, sempre que possível.

## Abstract

The aim of this work was to achieve the synthesis of glucidic derivatives to be used as substrates in reactions of formation of compounds with biological activity and also in forming new glycosidic links between sugars and between sugars and other molecules, such molecules with antioxidant activity, isolated from natural sources.

To obtain the final products were used the more appropriate conditions for the best values of yield possible. Were carried out reactions of protection and unprotection of the hydroxyl groups existing in furanosidic or pyranosidic substrates, trying to use the more specific protective groups for each type of protection. Oxidation reactions of primary and secondary hydroxyl groups were made, trying to use the most appropriate oxidizing agent. The oxidative cleavage allowed the formation of a furanosidic derivative that otherwise would not be possible to obtain. The elongation chain reactions were performed using the conditions of the Wittig reaction and Reformatsky reaction, leading to compounds with functional groups outside the ring. These molecules can therefore be used as substrates for the formation of new compounds.

The analysis and purification of compounds was made by TLC and column chromatography at room pressure and moderate pressure. The structural determination was done using the usual spectroscopic techniques, in particular, infrared spectroscopy and nuclear magnetic resonance of proton and carbon thirteen spectroscopy, whenever possible.

## Glossário

Ac	acetilo
Bn	benzilo
c.c.f.	cromatografia em camada fina
<sup>13</sup> C RMN	ressonância magnética nuclear de carbono 13
CSA	ácido canforsulfônico
δ	desvio químico em ppm
d	dubleto
DEPT	diferenciação do tipo de carbonos (“Distortionless Enhancement by Polarization Transfer”)
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Et	etilo
<sup>1</sup> H RMN	ressonância magnética nuclear de próton
I.V.	infravermelho
m	multiplete
Me	metilo
pág.	página
Ph	fenilo
pen. mol.	peneiros moleculares
ppm	partes por milhão
s	singuleto
t.a.	temperatura ambiente
THF	tetra-hidrofurano
Δ	refluxo
η	rendimento

## Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Glossário.....	v
Índice.....	vi
CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Os Hidratos de Carbono (Glúcidos).....	2
1.1.1. Os Hidratos de Carbono, Passado, Presente e Futuro.....	2
1.1.2. O Aparecimento dos Monossacáridos como Sistemas Cíclicos.....	5
1.2. Reacções de Transformação dos Grupos Hidroxilo.....	7
1.2.1. Protecção de Grupos Hidroxilo.....	7
1.3. Reacções de Oxidação.....	19
1.3.1. Introdução.....	19
1.3.2. Oxidação de Álcoois Primários e Secundários.....	20
1.3.3. Clivagem Oxidativa.....	21
1.4. Reacções de Aumento da Cadeia Carbonada.....	23
1.4.1. Reacção de Reformatsky.....	23
1.4.2. Catalisadores Utilizados nas Reacções de Reformatsy.....	24
1.4.2.1. Zinco.....	24
CAPÍTULO 2: APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS.....	26
2.1. Introdução.....	27
2.2. Síntese de 2- <i>N</i> -acetil-amino-3- <i>O</i> -benzil-4,6- <i>O</i> -benzilideno-2-desoxi- $\alpha$ -D- glucopiranosídeo de metilo (39).....	27
2.3. Tentativa de síntese do 3- <i>O</i> -benzil-1,2- <i>O</i> -isopropilideno- $\alpha$ -D-glucofuranose (42)	31
2.4. Síntese do 3-desoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno- $\alpha$ -D-glucofuranose (44).....	33
2.5. Utilização de IBX como agente oxidante.....	35
2.6. Aumento da cadeia carbonada na posição 3 do anel furanosídico (utilizando a reacção de Wittig).....	36
2.7. Aumento da cadeia carbonada na posição 4 do anel furanosídico (utilizando a reacção de Reformatsky).....	39

2.8. Síntese de uma hidrazona glucídica.....	43
2.9. Conclusões.....	46
CAPÍTULO 3: PARTE EXPERIMENTAL.....	48
3.1. Generalidades .....	49
3.2. Descrição das Técnicas Experimentais e Caracterização dos Compostos Obtidos.	50
Bibliografia.....	64

**CAPÍTULO 1:**  
**INTRODUÇÃO**

## **1.1. Os Hidratos de Carbono (Glúcidos)**

### **1.1.1. Os Hidratos de Carbono, Passado, Presente e Futuro.**

Hidratos de carbono foi o nome utilizado há mais de cem anos, pois pensava-se que seriam compostos constituídos por átomos de carbono e moléculas de água na razão de 1:1, encontrando-se frequentemente uma fórmula empírica do tipo  $C_nH_{2n}O_n$  (ou  $CH_2O$ ), mas actualmente sabe-se que podem estar presentes na sua estrutura outros átomos tais como azoto e enxofre, pelo que a fórmula original  $C_nH_{2n}O_n$  já não é actualmente usada de uma forma tão rígida.<sup>1,2</sup>

Devido a algumas características dos compostos, estes foram também denominados de “açúcares”. Actualmente denominam-se glúcidos aos compostos semelhantes à glucose.<sup>1</sup> Em Portugal devido à existência de várias áreas de investigação a trabalharem hidratos de carbono, utilizou-se o termo Glúcido para agregar todos os grupos, tendo-se formado o grupo dos Glúcidos na Sociedade Portuguesa de Química.

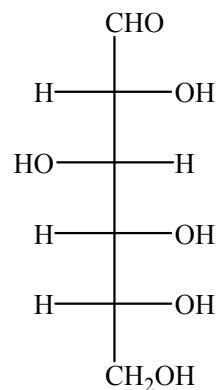
Os hidratos de carbono são compostos químicos muito importantes, pertencem ao grupo dos produtos naturais e apresentam uma grande variedade de funções biológicas em animais e plantas. Este tipo de compostos pode ser convertido em produtos de grande importância, por exemplo, na indústria alimentar, do vestuário, farmacêutica e agroquímica.<sup>1,3</sup>

A investigação na química, bioquímica e biologia dos hidratos de carbono contribuiu muito para estas ciências e, por conseguinte, para a medicina, e os desenvolvimentos desde os anos 70 em todos estes aspectos foram fenomenais.<sup>3</sup>

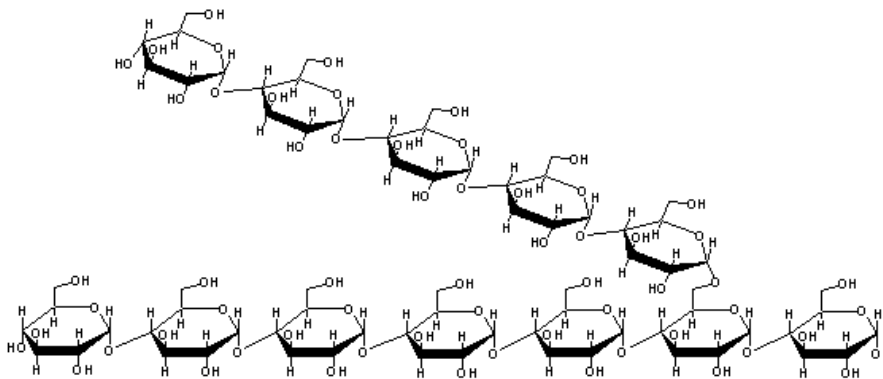
Antes era considerado que as proteínas eram os produtos naturais funcionalmente mais versáteis, actualmente é claro que os hidratos de carbono os rivalizam neste aspecto.<sup>3</sup>

Os hidratos de carbono são um conjunto de substâncias, que armazenam energia, da qual todos os seres vivos dependem, pois utilizam-na para diferentes funções. Esta provém do sol e é armazenada por fotossíntese.<sup>1</sup>

O exemplo de açúcar mais simples é a D-glucose (**1**) que é um hidrato de carbono simples, sendo também o mais abundante na natureza.<sup>1</sup>

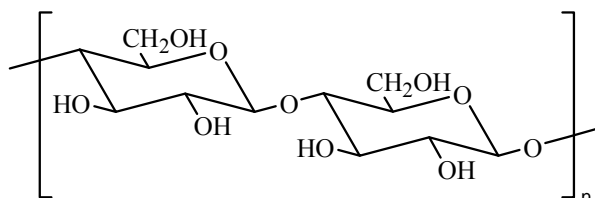
**1**

Os mamíferos convertem a D-glucose numa forma polimérica, o glicogénio (figura 1) que é inicialmente armazenado no músculo e no fígado para ser metabolizado quando necessário.<sup>1</sup>

**Figura 1:** Parte de uma cadeia de glicogénio.

Os ácidos nucleicos, os compostos centrais da biologia molecular, são polímeros que contém hidratos de carbono monoméricos, e estes controlam a biossíntese de proteínas e são responsáveis pela transferência de informação genética.<sup>1,3</sup>

Nas plantas, a dependência dos hidratos de carbono é diferente, sendo talvez superior à dos animais. Os polímeros de celulose (figura 2) e de hemicelulose, são os materiais estruturais utilizados como suporte, pelas plantas.<sup>1</sup>



**Figura 2:** Parte de uma cadeia de celulose. As ligações glicosídicas são do tipo  $\beta(1\rightarrow4)$ .

Os hidratos de carbono podem ser divididos de acordo com o seu tamanho molecular originando assim três grupos:

- Monossacáridos
- Oligosacáridos
- Polissacáridos

Os monossacáridos são os açúcares mais simples, pois não se podem hidrolisar a moléculas mais pequenas, enquanto que os oligossacáridos e os polissacáridos obtêm-se por ligações glicosídicas de monossacáridos, podendo por isso ser hidrolisados.<sup>1</sup>

Numa base molecular, os hidratos de carbono que sofrem hidrólise para fornecer apenas duas moléculas de monossacárido também podem ser chamados de dissacáridos, sendo aqueles que produzem de três a dez moléculas de monossacárido designados então de oligossacáridos, se originarem mais de dez unidades de monossacáridos são denominados polissacáridos.<sup>4</sup>

Os monossacáridos caracterizam-se por possuírem na sua estrutura centros quirais, à excepção da di-hidroxicetona, sendo o número de estereoisómeros possíveis dado pela expressão  $2^n$ , em que  $n$  é o número de centros quirais.<sup>4</sup>

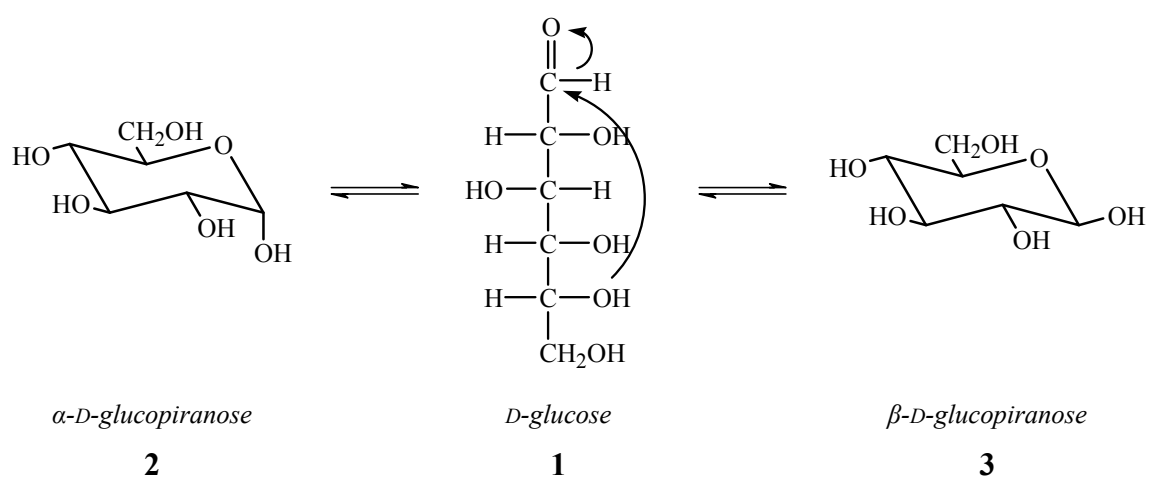
Os monossacáridos, quimicamente, dividem-se em duas subclasses gerais:

- Aldoses (Poli-hidroxi aldeídos)
- Cetoses (Poli-hidroxicetonas)

Estas subclasses são constituídas por compostos que variam entre si no número de átomos de carbono em: aldotriose e cetotriose, aldotetrose e cetotetrose com três e quatro átomos de carbono respectivamente, e de um modo semelhante para as pentoses e as hexoses (que têm cinco e seis átomos de carbono respectivamente). O prefixo *aldo* refere-se à função aldeído e o prefixo *ceto* refere-se à função cetona, quando presentes na estrutura molecular. Existem apenas duas trioses, o gliceraldeído que é a aldose mais simples e a di-hidroxicetona que é a cetose mais simples.<sup>1</sup>

### 1.1.2. O Aparecimento dos Monossacáridos como Sistemas Cíclicos

Os monossacáridos possuem na sua estrutura um grupo carbonilo (na forma de aldeído ou de cetona), que apresenta um comportamento diferente da mesma função quando presente em moléculas não glúcidas.<sup>1</sup> Devido à presença do grupo carbonilo, nos monossacáridos ocorre uma reacção de ciclização interna entre este grupo e os grupos hidroxilo na posição 4 ou 5, nas hexoses, da qual resulta a formação de um hemiacetal. Como consequência formam-se dois diastereoisómeros denominados  $\alpha$  e  $\beta$ , como por exemplo a  $\alpha$ -D-glucose (**2**) e a  $\beta$ -D-glucose (**3**), derivados da D-glucose (**1**), tal como se apresenta na figura 3. A explicação para esta mutarrotação está na existência de um equilíbrio entre a forma de cadeia aberta e as formas  $\alpha$  e  $\beta$  dos hemiacetais cíclicos.<sup>1,4</sup>



**Figura 3:** formação dos hemiacetais cíclicos:  $\alpha$ -D-glucopiranosose e  $\beta$ -D-glucopiranosose, a partir da D-glucose.

A tendência para a formação de anéis é tão grande no estado cristalino que praticamente todos os monossacáridos livres (com exceção da eritrose) estão na forma de hemiacetais cíclicos.

Assumindo que a concentração de uma forma de cadeia aberta seja desprezável, é possível calcular, através do uso de rotações específicas, as percentagens dos anómeros  $\alpha$  e  $\beta$  da D-glucose presentes no equilíbrio. Estas são de 36% para o anómero  $\alpha$  e 64% para o  $\beta$ . Esta preferência pode ser explicada pelo facto de ela possuir apenas grupos equatoriais.<sup>4</sup>

## 1.2. Reacções de Transformação dos Grupos Hidroxilo

### 1.2.1. Protecção de Grupos Hidroxilo

Os grupos hidroxilo dos hidratos de carbono apresentam todas as propriedades semelhantes aos álcoois simples, e sofrem substituição dos átomos de hidrogénio para dar origem a éteres, ésteres e cetais, como seria de esperar.<sup>3</sup> Muito frequentemente, derivados parcialmente substituídos são preparados com o auxílio de *grupos protectores* (“*bloqueadores*”).<sup>3</sup> Tais grupos são inicialmente introduzidos de uma forma selectiva nos locais dos hidroxilos particulares, os grupos hidroxilo restantes são então manipulados, frequentemente também por substituição, e depois as funções protectoras são removidas.<sup>3</sup>

#### 1.2.1.1. O Propósito da Protecção de Grupos

Quando uma molécula polifuncional é usada numa reacção de síntese, normalmente é desejada apenas a transformação de um único grupo funcional. Alcançar tal reacção requer quer (a) um reagente capaz de seleccionar um único grupo funcional para a reacção ou (b) protecção de grupos que deixe desprotegido só o grupo para o qual a reacção é desejada. Na prática uma combinação destas duas estratégias é frequentemente adoptada.<sup>5</sup>

Numa determinada situação é preferida uma reacção selectiva à protecção de grupo porque a reacção selectiva é mais simples; quer dizer, não requer passos de protecção e desprotecção. Porém, a reacção selectiva é mais fácil de conduzir quando houver uma diferença considerável na reactividade entre os grupos funcionais.<sup>5</sup>

Quando muitos grupos funcionais numa molécula são do mesmo tipo (por exemplo, grupos hidroxilo nos hidratos de carbono), a protecção de grupos assume um papel essencial numa sequência reaccional; então, não é surpreendente que um esforço considerável tenha sido dirigido no desenvolvimento de grupos protectores efectivos.<sup>5</sup>

Há várias características desejáveis para um grupo protector. As mais importantes são que um grupo deveria ser:

- a) introduzido facilmente com rendimento elevado;
- b) estável sob uma variedade de condições de reacção;
- c) removido facilmente e com rendimento alto e no momento apropriado;

Outras considerações tais como custo e toxicidade dos compostos usados no processo de protecção-desprotecção às vezes podem-se tornar factores significantes, devendo ser utilizados os menos prejudiciais.<sup>5</sup>

Nenhum único grupo de protecção é satisfatório em todas as situações. Muitos podem ser usados em casos particulares. Alguns são efectivos sob uma larga variedade de condições.<sup>5</sup>

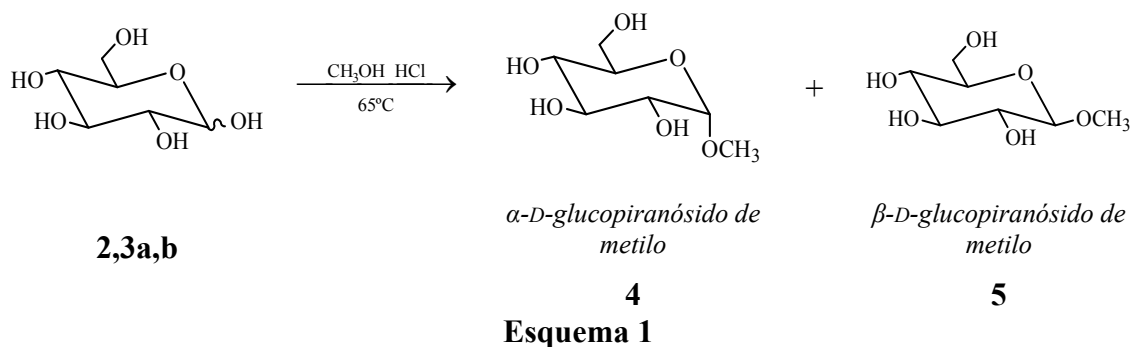
### **1.2.1.2. Grupos protectores mais utilizados na Química dos Glúcidos**

#### **i) Éteres metílicos:**

A metilação raramente é usada como grupo de protecção em reacções de síntese, excepto na formação de glucósidos, por causa da dificuldade associada à sua remoção (“desmetilação”), que requer condições de reacção ácidas. Esta dificuldade na remoção deve-se à sua grande estabilidade. No entanto, os éteres metílicos são grupos protectores úteis em situações em que não seja necessário realizar desprotecção posterior.<sup>3,5,6</sup>

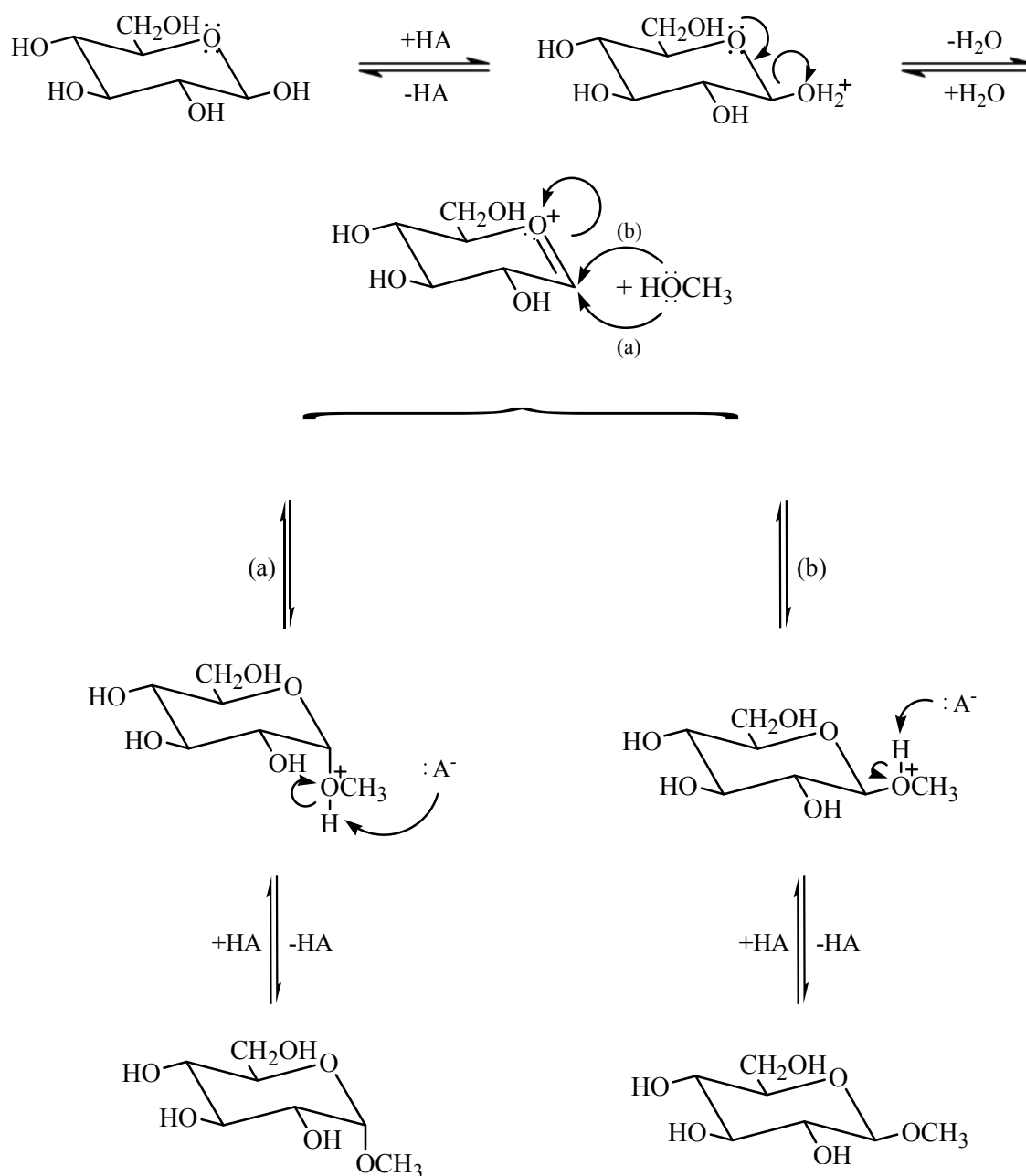
Se numa sequência reaccional se iniciar com um açúcar desprotegido, como acontece frequentemente, o primeiro passo normalmente é converter o composto em glucósido. Esta reacção protege o grupo funcional mais reactivo na molécula, que num açúcar como a D-glucopiranosose é o hidroxilo da posição C-1.<sup>3</sup>

Quando se faz reagir uma pequena quantidade de cloreto de hidrogénio numa solução/suspensão de D-glucose em metanol, com aquecimento na presença de um catalisador ácido, dá-se a formação de dois metil *acetais* anoméricos ( $\alpha$  e  $\beta$ ), como foi descoberto por *Fischer* em 1983 (esquema 1).<sup>3,4,5,6</sup>



A substituição dos átomos de hidrogénio do grupo hidroxilo do centro anomérico nos hidratos de carbono por átomos de carbono substituído ou não-substituído dá origem aos chamados, em geral, **glucósidos** que são acetais, em vez de éteres. Um acetal da glucose é um *glucósido*, um acetal da manose é um *manósido*, etc.<sup>3,4,5</sup>

Os metil-D-glucósidos formam anéis de seis membros, assim são denominados de  $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo (**2a**) e  $\beta$ -D-glucopiranosido de metilo (**2b**).<sup>4</sup> O mecanismo para a formação dos metil-glucósidos é o que se encontra apresentado no esquema 2:



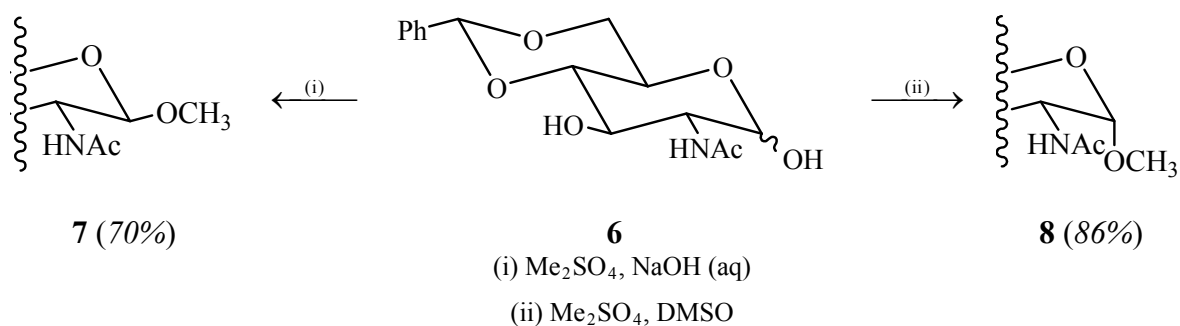
Esquema 2

A substituição selectiva do grupo hidroxilo anomérico pode originar produtos glicosídicos úteis, mas as reacções são frequentemente levadas a cabo sob condições nas quais se pode dar a abertura irreversível do anel de açúcar, e nestas circunstâncias formam-se produtos com anéis de tamanhos e configurações anoméricas diferentes. Em consequência, reacções deste tipo podem ser de valor limitado, no entanto, podem ser úteis em circunstâncias particulares.<sup>3</sup>

As aldoses são ligeiramente mais ácidas que os alditóis correspondentes. Isto resulta da maior facilidade de dissociação do grupo hidroxilo anomérico resultante da estabilização indirecta pelo átomo de oxigénio do anel do anião oxoglicosílico. Como consequência, grupos hidroxilo anoméricos podem ser *O*-substituídos selectivamente em condições básicas, mas devendo-se ter em conta que esta selectividade normalmente não é significativa, e as reacções envolvidas não são favorecidas da mesma forma que as reacções catalizadas por ácidos nos átomos de carbono anomérico.<sup>3</sup>

A acidez registada ligeiramente mais alta da  $\beta$ -D-glucopirranose relativa ao anómero  $\alpha$ , que tem sido atribuída a uma elevada entropia de ionização, pode ser parcialmente responsável pela selectividade do anómero  $\beta$ . Além disso, a substituição dos grupos hidroxilo orientados equatorialmente favorece a substituição  $\beta$ ; além do mais, tem-se concluído que oxoaniões derivados dos grupos hidroxilo anoméricos equatoriais são melhorados selectivamente como nucleófilos devido às repulsões com as orbitais do átomo de oxigénio do anel. Reconhecendo isto, Schmidt<sup>3</sup> introduziu o termo *efeito cinético anomérico*.<sup>3</sup>

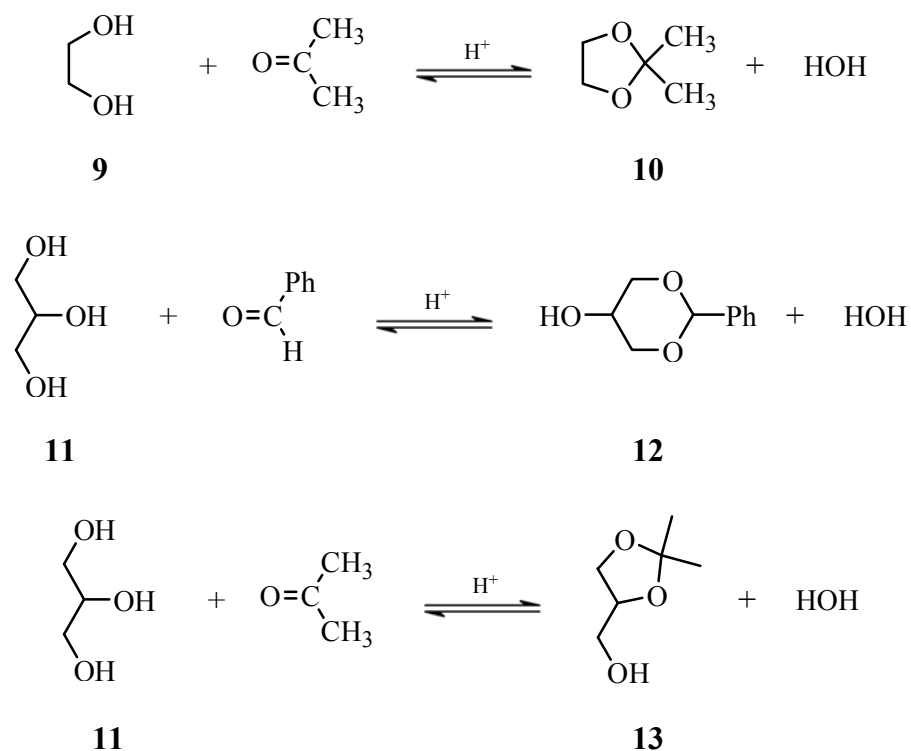
Uma selectividade mais efectiva é observada no caso do 2-acetamido-4,6-*O*-benzilideno-2-desoxi-D-glucose (ou 2-*N*-acetil-amino-4,6-*O*-benzilideno-2-desoxi-D-glucose) (**6**) do qual, com sulfato de dimetilo em hidróxido de sódio aquosos, precipita o glucósido  $\beta$  (**7**) com um rendimento de 70%. Surpreendentemente, quando se altera o solvente para DMSO o glucósido  $\alpha$  (**8**) é obtido com um rendimento de 86% colocando a mistura reaccional numa mistura de água e gelo (Esquema 3).<sup>3</sup>



**Esquema 3**

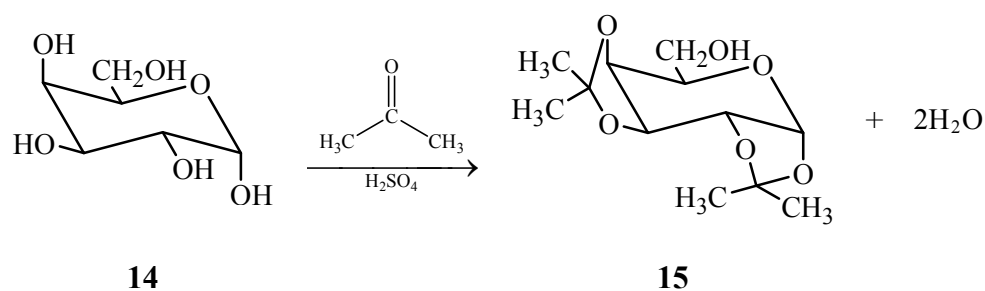
## ii) Benzilidenos e isopropilidenos:

Quando aldeídos ou cetonas reagem com o 1,2-diol ou o 1,3-diol de cadeia aberta produzem-se os *acetais cíclicos*, como é o caso dos grupos benzilideno e isopropilideno. Estes permitem proteger dois grupos hidroxilo em posições *cis* 1,2- ou 1,3- simultaneamente.<sup>4,6</sup>



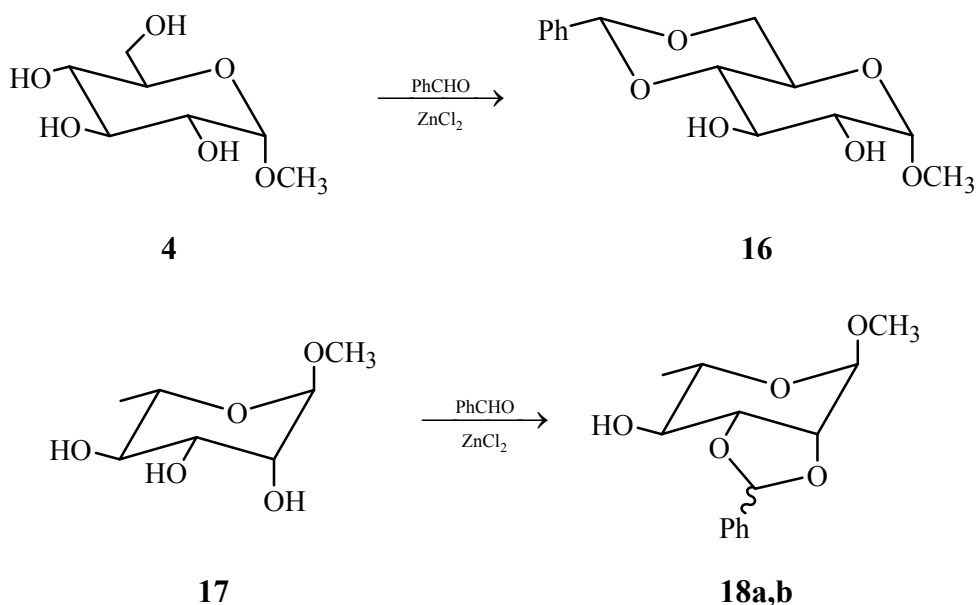
**Esquema 4**

Se o 1,2-diol se encontrar ligado a um anel, como no caso dos monossacáridos, a formação dos acetais cíclicos ocorre apenas quando os grupos hidroxilo se encontram na posição *cis* em relação um ao outro. Por exemplo, a  $\alpha$ -D-galactopirranose reage com a acetona para formar o respectivo derivado isopropilidénico (**15**) (Esquema 5).<sup>4</sup>



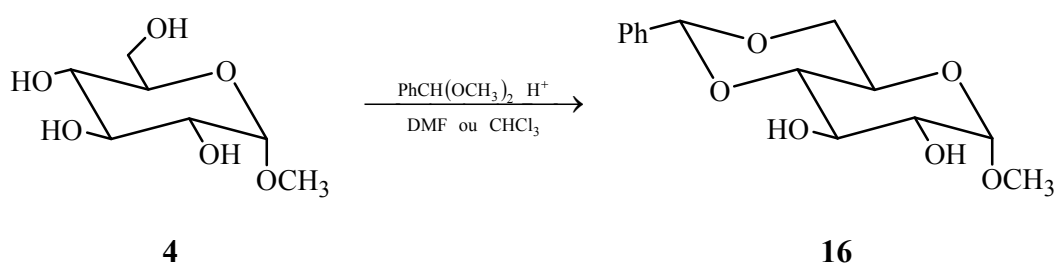
**Esquema 5**

O tratamento de dois grupos hidroxilo de um hidrato de carbono com benzaldeído sob uma variedade de condições ácidas, utilizando normalmente cloreto de zinco fundido, dá origem ao acetal benzilideno com excelente rendimento:<sup>6</sup>



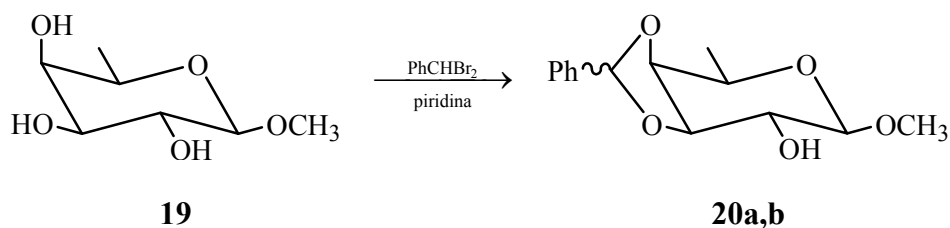
Esquema 6

Quando este método antigo, mas seguro, falha, pode-se recorrer a um processo de “trans-acetalização” através de um tratamento do diol com benzaldeído dimetilacetal sob condições ácidas (Esquema 7).<sup>6</sup>



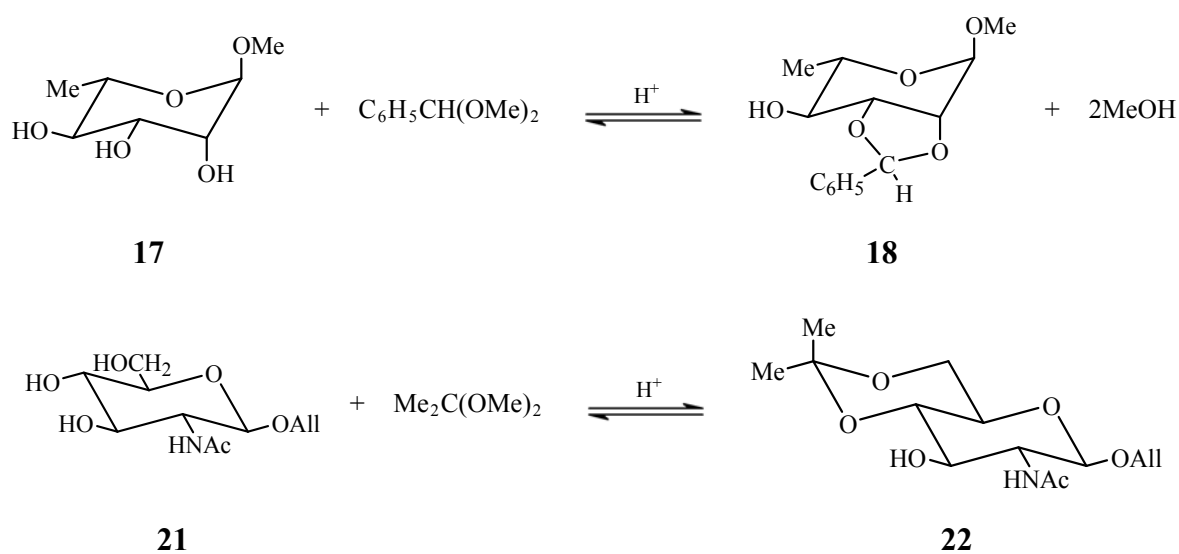
Esquema 7

Finalmente, quando é necessário introduzir um benzilideno acetal sob condições não ácidas, pode ser utilizado o composto  $\alpha,\alpha$ -dibromotolueno em piridina; este não é um método comum, uma vez que origina frequentemente uma mistura de diastereoisómeros.<sup>6</sup>



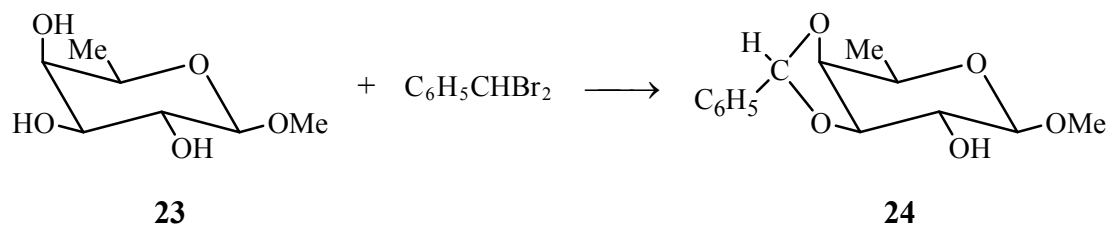
Esquema 8

Os reagentes normalmente utilizados na formação de derivados de etilideno, benzilideno e isopropilideno são acetaldéido, benzaldeído e acetona, respectivamente, apesar de se poderem usar muitos outros reagentes.<sup>3</sup> A juntar aos reagentes já mencionados, outros compostos podem ser usados na formação do benzilideno e do isopropilideno. Entre estes, o  $\alpha,\alpha$ -dimetoxitolueno e o 2,2-dimetoxipropeno são particularmente importantes.<sup>5</sup> No esquema 9 são apresentadas as reacções com estes reagentes.



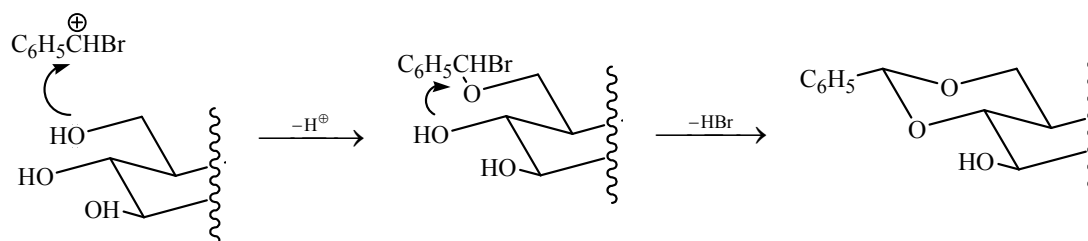
Esquema 9

Outro reagente para a formação do benzilideno é o  $\alpha,\alpha$ -dibromotolueno (Esquema 10).



Esquema 10

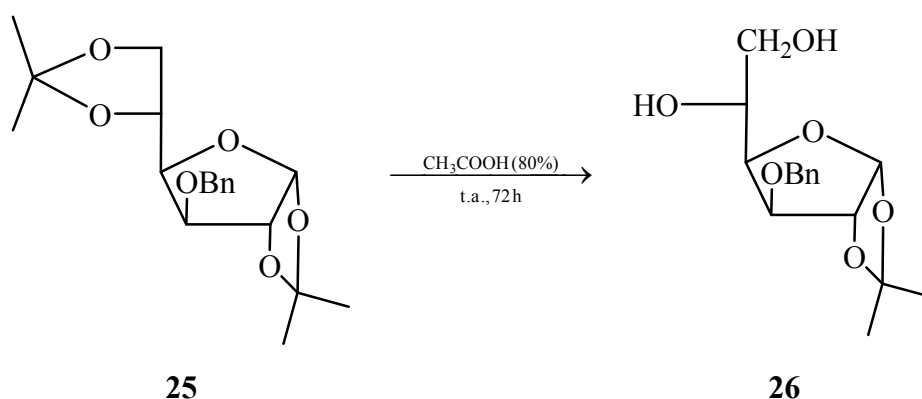
Este reagente é diferente dos outros mencionados anteriormente pois não requer catálise ácida para a formação do benzilideno (Esquema 11); na realidade, a protecção com o benzilideno pode ser feita utilizando piridina como solvente.<sup>5</sup>



**Esquema 11**

Uma das vantagens do grupo protector benzilideno acetal é o facto de existir uma flexibilidade considerável na sua desprotecção, podendo ser removido por reagentes normais (tratamento ácido, hidrogenólise ou redução sob condições de Birch) para se regenerar o diol original.<sup>5,6</sup>

A remoção de grupos isopropilideno pode ser efectuada de uma forma bastante simples realizando uma hidrólise com uma solução aquosa de um ácido fraco à temperatura ambiente. A hidrólise ácida quebra o grupo isopropilideno regenerando novamente dois grupos hidroxilo anteriormente protegidos, podendo ainda ser selectiva tal como se indica no esquema 12.<sup>7</sup>

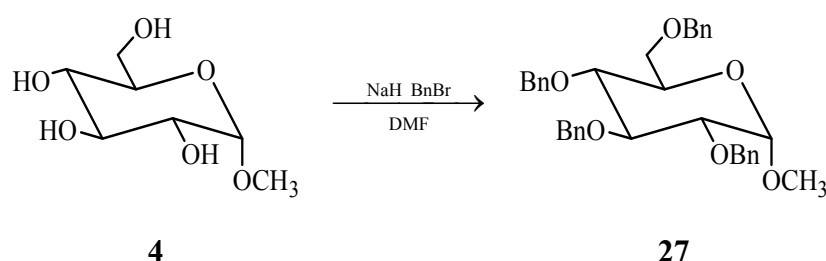


**Esquema 12**

Os ésteres são moderadamente estáveis na presença de ácidos, mas os cetais e os acetais cíclicos em determinadas situações não o são. Como por exemplo, tem-se o grupo isopropilideno, no composto 35 este grupo é estável na posição 1,2 enquanto que o grupo isopropilideno da posição 5,6 é facilmente clivado, sob condições ácidas moderadas.<sup>7</sup>

### iii) Éteres benzílicos:

Os éteres benzílicos são um meio versátil para a protecção do grupo hidroxilo, podendo ser introduzidos sob condições básicas (brometo de benzilo, hidreto de sódio, DMF; brometo de benzilo, hidreto de sódio, iodeto de tetrabutylamónio, THF), ácidas ou neutras.<sup>6</sup> A principal desvantagem dos éteres benzílicos é o facto de serem usadas bases fortes na sua introdução.<sup>3,5,6</sup> Uma das reacções de protecção mais realizadas é que se apresenta no esquema 13.



**Esquema 13**

Da mesma forma, existem também muitos métodos para a remoção dos grupos protectores benzilo, tais como hidrogenólise clássica (hidrogénio, paládio, frequentemente na presença de um ácido), hidrogenólise de transferência catalítica (formiato de amónio, paládio, metanol), redução sob condições de Birch (sódio, amoníaco líquido) ou tratamento com cloreto férrico anidro.<sup>6</sup>

Assim, as características que tornam os éteres benzílicos de grande importância na química dos hidratos de carbono são a sua relativa estabilidade sob condições ácidas e básicas e a facilidade na sua remoção, dependendo dos restantes substituintes existentes

na estrutura molecular, uma vez que o grupo protector benzilo pode ser removido sob condições em que muitos outros grupos são estáveis.<sup>3,5,6</sup>

Uma adaptação ao método da metilação de Kuhn é uma forma de preparação de éteres benzílicos, por exemplo, brometo de benzilo em DMF na presença de óxido de prata e/ou óxido de bário. Pode ainda ser utilizado cloreto de benzilo em DMF ou DMSO na presença de hidróxido de sódio ou hidreto de sódio em pó, com a vantagem de evitar o uso do brometo bastante mais lacrimojante.<sup>3</sup>

Normalmente, a benzilação parcial de compostos polihidroxilados não é muito selectiva, mas brometo de benzilo na presença de hidróxido de tetrabutylamónio em diclorometano/hidróxido de sódio aquoso permite uma boa conversão do metil 4,6-*O*-benzilideno- $\alpha$ - e - $\beta$ -D-glucopiranosido nos éteres das posições 2 e 3 com uma razão de 2,5:1 em cada caso. Porém, quando a benzilação do composto  $\beta$  é precedida pela reacção com derivados de estanho, observa-se uma inversão da razão.<sup>3</sup>

Um processo alternativo de produzir éteres monobenzílicos envolve a clivagem selectiva de benzilideno acetais, obtendo-se éteres benzílicos nas posições 4 ou 6.<sup>3</sup>

A benzilação de glúcidos necessita da acção de um halogeneto de benzilo, num solvente estável, na presença de uma base forte.<sup>1</sup>

Os solventes mais utilizados no processo de benzilação são a *N,N*-dimetilformamida (DMF), o tetrahydrofurano (THF), o dioxano e o dimetilsulfóxido (DMSO) e como bases utilizam-se normalmente o hidreto de sódio (NaH), hidróxido de potássio (KOH)/óxido de prata ou óxido de bário e hidróxido de sódio (NaOH). Como agentes alquilantes usam-se o cloreto de benzilo e o brometo de benzilo.<sup>1</sup>

A escolha de solvente relaciona-se directamente com a solubilidade do composto que se deseja proteger. Para glúcidos não substituídos usa-se DMF ou DMSO, para glúcidos parcialmente substituídos usa-se DMF, dioxano ou THF. Por vezes o halogeneto de benzilo também é usado como solvente.<sup>1</sup>

A escolha da base depende do derivado a benzilar, se este for estável em meio básico, utiliza-se uma base forte como o hidróxido de potássio ou hidróxido de sódio ou hidreto de sódio. Se o derivado glucídico contém na sua estrutura grupos lábeis, tais como o acetato, então utilizam-se bases mais suaves como o óxido de prata ou óxido de bário.<sup>1</sup>

## 1.3. Reacções de Oxidação

### 1.3.1. Introdução

A transformação de monossacáridos com hidroxilos primários e secundários em aldeídos e cetonas pode ser realizada através da acção de diferentes agentes oxidantes. No entanto, deve ter-se em atenção a extensão da reacção, podendo ocorrer oxidação posterior do composto pretendido a ácido carboxílico, no caso dos aldeídos.

Os métodos de oxidação mais utilizados na química dos hidratos de carbono são:

- Oxidação com DMSO (e DCC, anidrido acético, óxido de fósforo (V));<sup>8</sup>
- Oxidação com tetróxido de ruténio;<sup>9</sup>
- Oxidação com óxido de crómio;<sup>10</sup>
- Oxidação com com PDC;<sup>11</sup>
- Oxidação com PCC;<sup>12</sup>
- Oxidação com IBX.<sup>13</sup>

É possível oxidar selectivamente um dos grupos hidroxilo, protegendo os restantes que não se pretendem oxidar. A maioria dos métodos usa compostos metálicos como agentes oxidantes. Dos métodos de oxidação referidos os mais usados são os que envolvem o crómio, geralmente complexado com piridina.

Os oxidantes de crómio mais utilizados são o trióxido de crómio em piridina, o dicromato de piridínio (PDC) e o clorocromato de piridínio (PCC). Geralmente são bastante eficazes e escolhidos para oxidar álcoois primários e secundários. A oxidação com compostos de crómio produz sais de crómio que podem ser removidos por filtração, mas, por vezes, é necessário o uso de técnicas de cromatografia.<sup>7</sup>

O ácido *o*-iodoxi benzóico (IBX) é um reagente oxidante que, apesar de descoberto em à muitos anos, apenas recentemente se juntou com sucesso à grande família dos agentes oxidantes, devido à sua eficiência na oxidação de álcoois. Ao contrário dos outros

oxidantes, o IBX é fácil e pouco dispendioso de preparar, fácil de manusear, tolerante à humidade e à água e normalmente dá bons rendimentos nas oxidações. Além disso, é suave e selectivo, ou seja, álcoois primários são convertidos em aldeídos sem posterior oxidação a ácidos, 1,2-dióis são convertidos em  $\alpha$ -cetóis e  $\alpha$ -dicetonas sem clivagem oxidativa. Os amino álcoois são oxidados a amino carbonilos sem protecção do grupo amino, e muitos outros grupos funcionais são compatíveis com a oxidação com IBX. É ainda um reagente versátil, na medida em que funciona em vários solventes e é altamente sensível a variações de temperatura, sendo as soluções com DMSO suficientemente estáveis para levar a cabo a reacção de oxidação facilmente.<sup>13</sup>

### 1.3.2. Oxidação de Álcoois Primários e Secundários

Dos três oxidantes contendo crómio referidos, os mais usados para transformar hidroxilos primários em aldeídos são o trióxido de crómio em piridina e o PDC, no entanto, também se pode usar o PCC, mas devem ser usadas condições de reacção mais suaves, isto é, tempos de reacção inferiores. Para transformar álcoois secundários em cetonas o mais usado é o PCC, recorrendo-se a tempos de reacção normalmente mais longos que no caso anterior, e usando também temperaturas mais elevadas.<sup>1</sup>

O clorocromato de piridínio é um agente oxidante muito utilizado devido à sua versatilidade, a sua preparação é realizada por adição de piridina a uma solução de trióxido de crómio em ácido clorídrico, a estrutura deste composto é apresentada na figura 4.

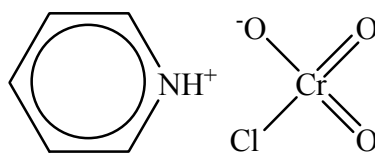
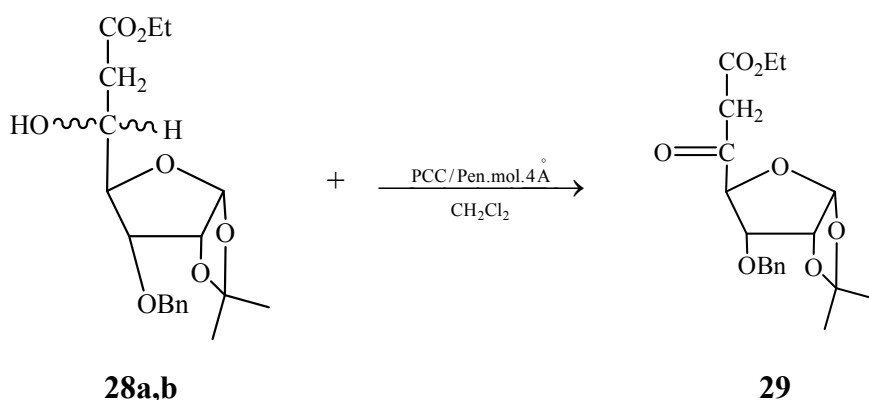


Figura 4: Estrutura do PCC.

O solvente utilizado para a oxidação é normalmente o diclorometano. Em glúcidos parcialmente protegidos, utiliza-se um suporte que pode ser um polímero (PVPCC) alumina ou peneiros moleculares em pó. Verificou-se que a velocidade da reacção

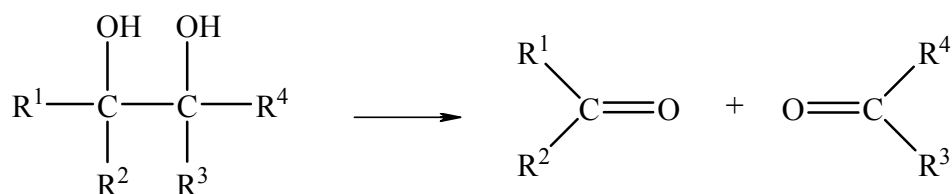
depende da porosidade dos peneiros moleculares, na seguinte ordem decrescente  $5\text{\AA} < 3\text{\AA} < 4\text{\AA}$ . Um exemplo deste tipo de oxidação pode ser dado pelo esquema 14.<sup>14</sup>



Esquema 14

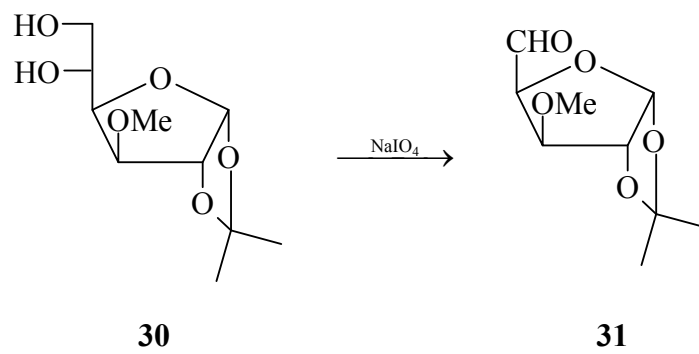
### 1.3.3. Clivagem Oxidativa

A clivagem oxidativa de um diol com um agente oxidante apropriado, é um processo que envolve a quebra de uma ligação carbono-carbono no diol, originando assim dois grupos carbonilo, aldeídos ou cetonas dependendo da natureza dos substituintes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^4$ . Este processo foi utilizado para a determinação estrutural de alguns compostos, antes do aparecimento de métodos analíticos. Actualmente utiliza-se como método para reduzir o comprimento da cadeia carbonada, surgindo na extremidade um grupo carbonilo (Esquema 15).<sup>7</sup>



Esquema 15

Este tipo de reacção foi aplicada aos glúcidos para transformar o 5,6-diol em aldeído (esquema 16).



Esquema 16

## 1.4. Reacções de Aumento da Cadeia Carbonada

As reacções de aumento da cadeia carbonada são bastante utilizadas em Química Orgânica e particularmente na Química dos Glúcidos. As mais usadas são:

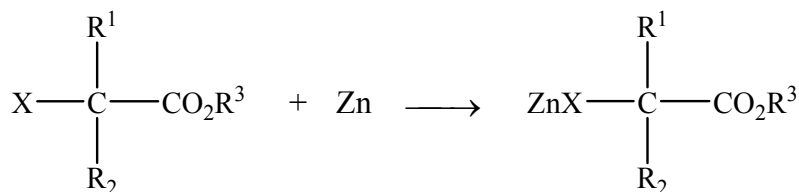
- 1- Reacção de Wittig, entre um grupo oxo e um ileto de fósforo ou fosforano;
- 2- Reacção de Reformatsky, entre um grupo carbonilo e um derivado organometálico de zinco;
- 3- Reacção de Grignard, entre um grupo carbonilo e um derivado organometálico.

Destas apenas se vai tratar da reacção de Reformatsky com maior detalhe pois foi a que se utilizou neste trabalho.

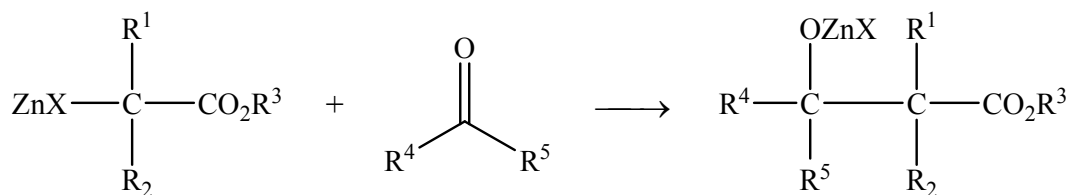
### 1.4.1. Reacção de Reformatsky

A reacção de Reformatsky (também, por vezes, referida como reacção de Reformatskii por ter sido descoberta por Sergei Nikolaevich Reformatskii), na sua forma clássica, permite a formação de  $\beta$ -hidroxiésteres, a partir de  $\alpha$ -haloésteres e aldeídos ou cetonas, induzida por zinco. Esta reacção origina uma nova ligação C-C, em três passos:<sup>15</sup>

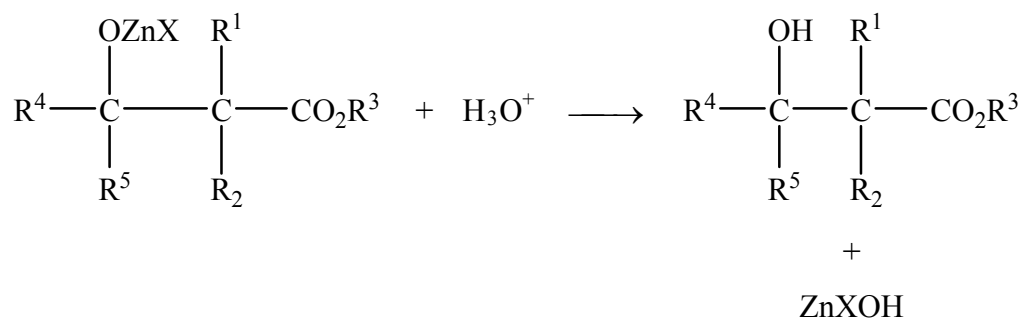
- i. formação do halogeneto de organozinco;



- ii. adição ao grupo carbonilo;



iii. decomposição por hidrólise ácida.



Os compostos organozinco são semelhantes aos reagentes de Grignard, tanto na sua formação como no seu comportamento. No entanto, são menos reactivos que estes últimos, pois atacam aldeídos ou cetonas sem reagirem com ésteres.<sup>15</sup>

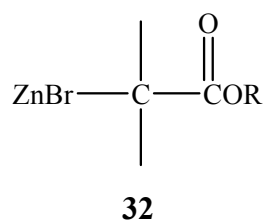
A variação na estrutura dos reagentes e dos substratos demonstra a grande flexibilidade da reacção de Reformatsky, possibilitando a síntese selectiva de uma grande variedade de compostos incluindo produtos naturais complexos.<sup>15</sup>

## 1.4.2. Catalisadores Utilizados nas Reacções de Reformatsky

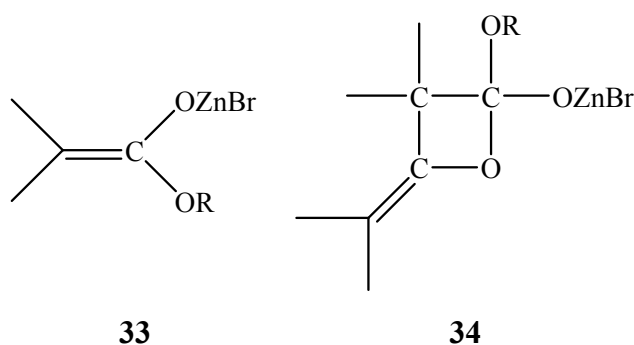
A estereosseletividade da reacção é altamente influenciada pelo catalisador utilizado, pelo que podem ser usados vários catalisadores nas reacções de Reformatsky, tais como: Zinco, Índio, Cádmio, Magnésio, Crómio, Cério, Antimónio, entre outros. Destes catalisadores vai falar-se com maior detalhe apenas do zinco, uma vez que foi o composto utilizado neste trabalho.<sup>15</sup>

### 1.4.2.1. Zinco

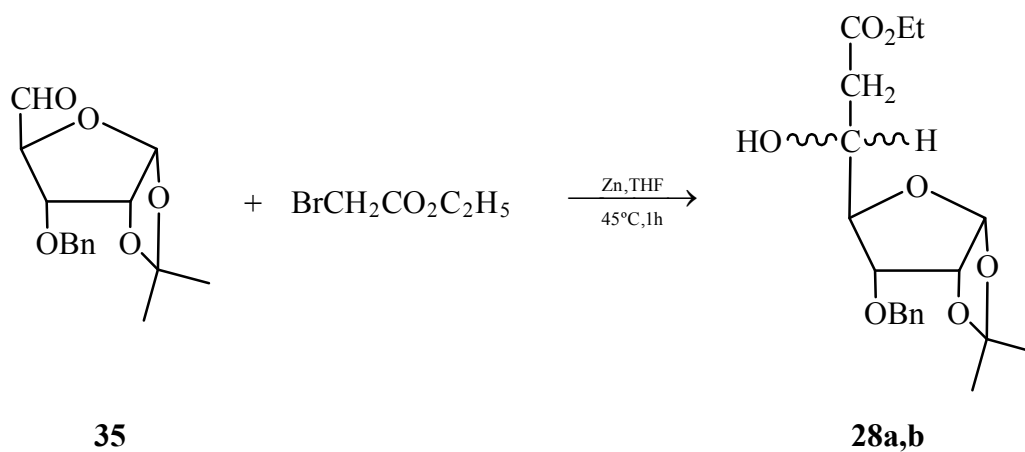
O zinco granulado activado em meio ácido, é o catalisador de Reformatsky tradicional. Inicialmente considerava-se que o zinco formava com o éster um intermediário **32**.<sup>15</sup>



Mais tarde pensou-se que se formava um enolato de bromozinco de um éster **33**, e em determinadas condições formava-se o dimero **34**



Utilizando o composto **35** e como reagente o bromoacetato de etilo, na presença de zinco granulado activado como catalisador, obtêm-se os compostos **28a** e **28b** (esquema 17).<sup>15</sup> Esta reacção não é estereosselectiva, pois obtêm-se os dois estereómeros possíveis.



**Esquema 17**

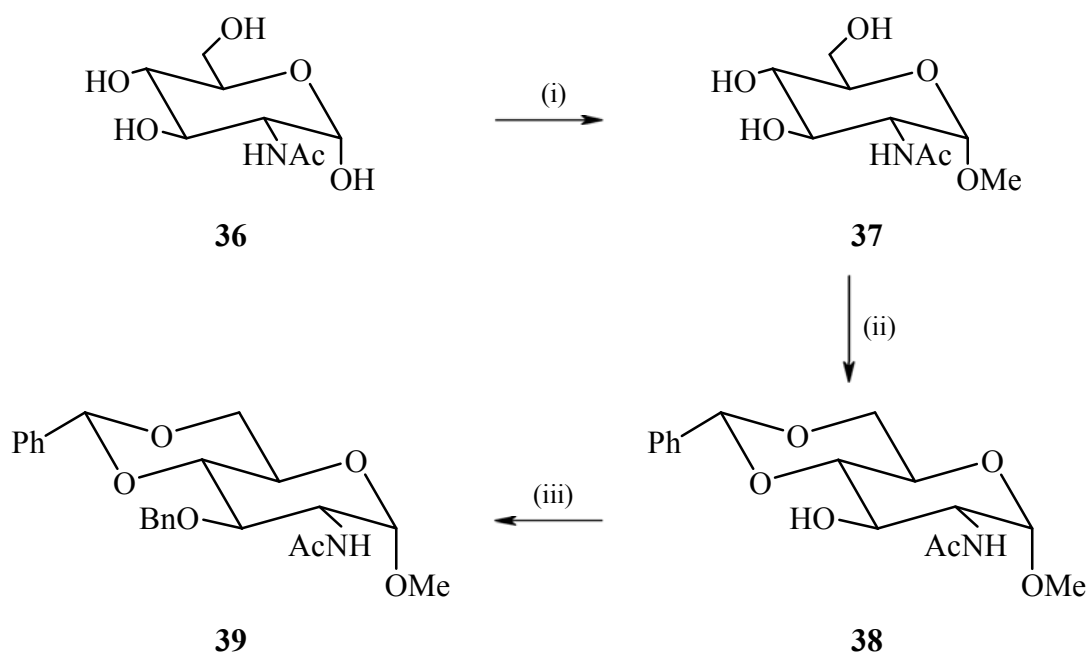
**CAPÍTULO 2:**  
**APRESENTAÇÃO E**  
**DISCUSSÃO DE RESULTADOS**

## 2.1. Introdução

Neste trabalho pretendeu-se preparar compostos que possam servir como substratos para a síntese de novas estruturas com a parte do açúcar a servir de orientador geométrico dos novos produtos. Para isso utilizaram-se monossacáridos existentes comercialmente, efectuando-se reacções de protecção e desprotecção dos grupos hidroxilo, bem como reacções de oxidação e de alongamento de cadeia cujos resultados estão apresentados a seguir.

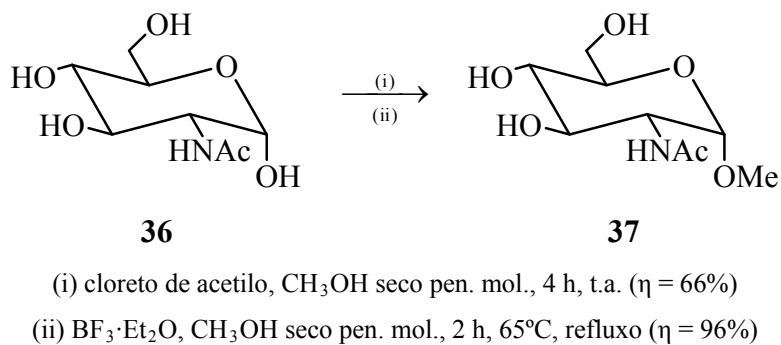
## 2.2. Síntese de 2-*N*-acetil-amino-3-*O*-benzil-4,6-*O*-benzilideno-2-desoxi- $\alpha$ -D-gluco-piranósido de metilo (39)

O composto **39** foi formado utilizando reacções típicas de protecção dos grupos hidroxilo, sendo o substrato o 2-*N*-acetil-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucose (**36**), que é um composto comercial (esquema 18).



Esquema 18

A primeira reacção de protecção consistiu em proteger o OH anomérico tal como se indica no esquema 19. Foram testados dois métodos de introdução do grupo metoxilo (OMe). Esta protecção realizou-se com o grupo metoxilo devido ao facto de este grupo protector atacar preferencialmente este hidroxilo, caso ainda não se encontre protegido.



### Esquema 19

No método (i) adicionou-se ao composto **36** metanol seco e cloreto de acetilo, num balão de fundo redondo e deixou-se durante 4 horas em agitação à temperatura ambiente, após as quais se neutralizou com carbonato de sódio, filtrou-se sob celite e concentrou-se, obtendo-se assim o produto pretendido. A formação do novo composto foi verificada por cromatografia em camada fina (c.c.f.).

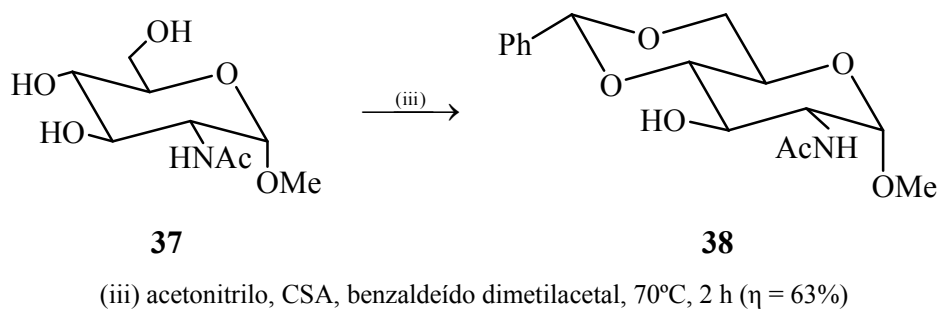
No método (ii) a protecção do grupo hidroxilo anomérico difere do descrito anteriormente na utilização de trifluoreto de boro em vez de acetato de etilo. Adicionou-se ao composto **36** metanol seco e trifluoreto de boro (BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O), num balão de fundo redondo. Colocou-se a mistura em refluxo durante 2 horas e posteriormente a solução foi mantida durante a noite à temperatura ambiente, ao fim da qual se verificou a formação do novo composto por c.c.f..

O segundo processo de metilação apresenta um rendimento ligeiramente superior (96%) em comparação com o primeiro (66%), tendo no entanto a desvantagem de ser mais demorado.

Através de análise espectroscópica verificou-se que se tinha introduzido o grupo metoxilo, porque no espectro de <sup>1</sup>H RMN surgiu um novo sinal a δ 3,38 ppm como um

singuleto de 3 prótons e no espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN detectou-se o sinal do  $\text{OCH}_3$  a  $\delta$  55,3 ppm, podendo assim concluir-se da formação do composto **37**.

Para proteger os grupos hidroxilo das posições 4 e 6, utilizou-se o grupo benzilideno, por ser um grupo protector que protege dois grupos hidroxilo em simultâneo (esquema 20)



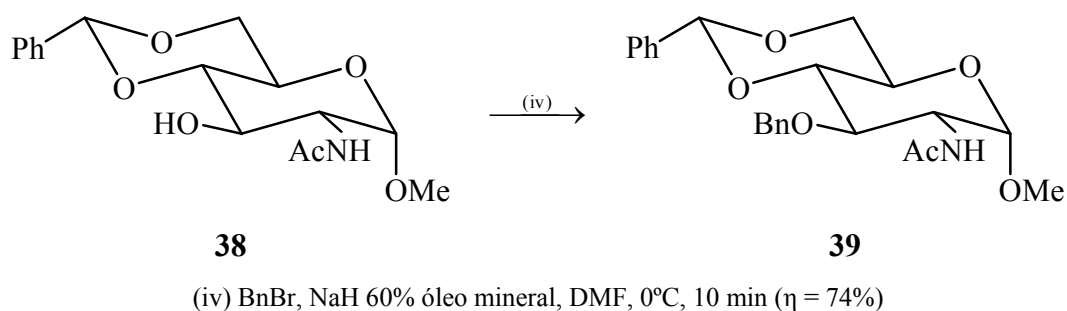
**Esquema 20**

Dissolveu-se o composto **37** em acetonitrilo, num balão de fundo redondo, e adicionou-se ácido canforsulfónico (CSA). Seguidamente, sob atmosfera de árgon, introduziu-se benzaldeído dimetilacetal e por fim colocou-se a mistura em refluxo durante 2 horas. A formação do composto pretendido verificou-se através da c.c.f. e após purificação por cromatografia em coluna, obteve-se **38** com o rendimento de 63%.

Por análise dos espectros de RMN de próton e carbono 13 foi possível determinar a estrutura correcta deste composto. No espectro de  $^1\text{H}$  RMN verificou-se a formação do benzilideno devido ao aparecimento de sinais relativos ao anel aromático do grupo benzilideno a  $\delta$  7,44-7,38 ppm (multiplete de 5 prótons) e também se detectou um sinal a  $\delta$  5,60 ppm como singuleto de 1 próton do grupo benzilideno. No espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN surgiram sinais relativos aos átomos de carbono do anel aromático e também a  $\delta$  100,8 ppm se verificou que existia um sinal de um CH correspondente ao CH do grupo benzilideno.

A benzilação é um processo simples de proteger grupos hidroxilo em açúcares e por isso para proteger o grupo hidroxilo da posição 3 utilizou-se o benzilo (OBn), uma vez que este é de fácil introdução e manipulação e também devido ao facto de este ser um

grupo estável. O processo de benzilação envolve a reacção de um halogeneto de benzilo com o grupo hidroxilo, na presença de uma base forte e de um solvente estável. Na sua introdução foi usado como activador uma base forte e bastante reactiva, o hidreto de sódio (NaH) tendo o cuidado de manusear este reagente com bastante cuidado, evitando o seu contacto prolongado com a humidade do ar (esquema 21).



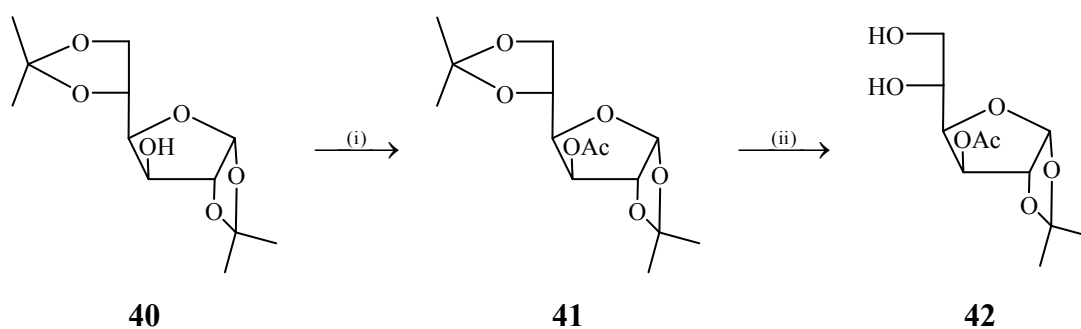
**Esquema 21**

Dissolveu-se o composto **38** em dimetilformamida (DMF), num balão de fundo redondo, adicionou-se brometo de benzilo (BnBr) e NaH, em pequenas porções e arrefecendo-se o balão de reacção durante a adição, num banho de gelo, de modo a não deixar a temperatura subir acima dos 30°C. A mistura foi mantida em agitação a 0°C durante aproximadamente 10 minutos, verificando-se por c.c.f. que a reacção tinha terminado. Após terminada a reacção adicionou-se metanol, gota a gota, à mistura reaccional para neutralizar algum excesso de NaH. Por fim realizou-se a purificação do composto por cromatografia em coluna a pressão moderada, tendo-se obtido um valor de rendimento de 74%.

A confirmação da estrutura do composto foi realizada pelos métodos espectroscópicos comuns. Verificou-se que no espectro de RMN de protão o número de protões na zona dos aromáticos tinha duplicado, bem como foi detectado um sistema AB relativo ao CH<sub>2</sub> do grupo benzilo. No espectro de RMN de carbono 13 detectaram-se sinais relativos à existência de mais uma anel aromático e surgiu um sinal a  $\delta$  74,6 ppm correspondente ao CH<sub>2</sub> do grupo benzilo

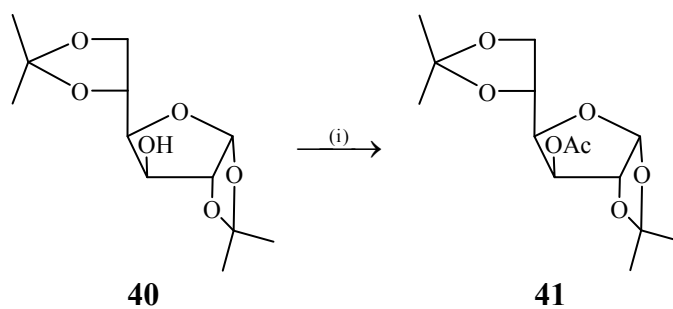
### 2.3. Tentativa de síntese do 3-*O*-benzil-1,2-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -D-glucofuranose (**42**)

A sequência reaccional de tentativa de síntese do composto **42** é a apresentada no esquema 25, onde são apresentados os diferentes passos envolvidos na reacção. Partindo de 1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -D-glucofuranose (**40**), que é um substrato muito utilizado na Química dos Glúcidos, realizou-se a protecção do hidroxilo da posição 3 com a introdução do grupo acetilo e de seguida tentou-se realizar a clivagem do grupo isopropilideno da posição 5,6 através da adição de uma solução de ácido acético/água.



**Esquema 22**

A preparação de **41** foi realizada pela protecção do grupo hidroxilo da posição 3 com o grupo acetilo. A acetilação é uma prática corrente na protecção de grupos hidroxilo, pois conseguem-se proteger todos os álcoois livres e com rendimentos bastante elevados. As condições reaccionais apresentadas no esquema 23 permitem a formação do composto acetilado



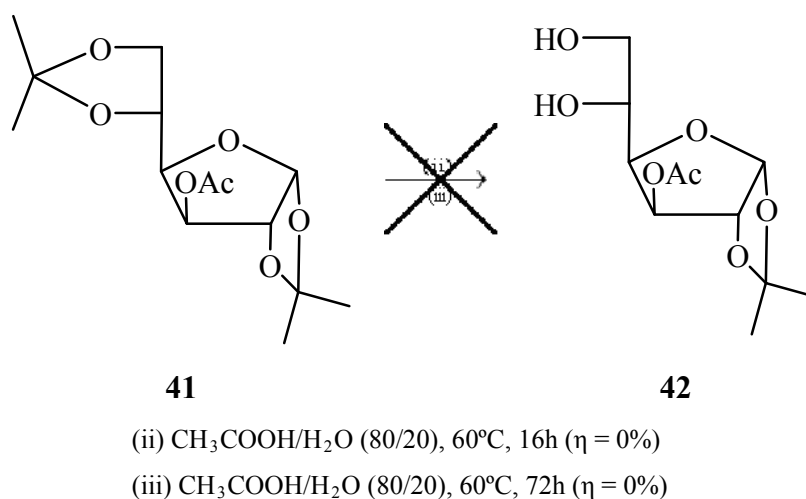
(i) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Ac<sub>2</sub>O, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (η = 100%)

**Esquema 23**

O tratamento de uma solução do composto **41** em diclorometano fez-se pela adição de anidrido acético ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ) e  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , tendo o cuidado de seguir esta ordem, agitando-se por 5 segundos após os quais foi vertida sobre a solução uma mistura de água/gelo deixando-se em agitação durante 15 minutos, verificando-se por c.c.f. que a reacção tinha terminado. O produto acetilado pretendido foi obtido com um rendimento de 100%.

No espectro de IV detectou-se que não havia grupos hidroxilo livres, podendo concluir-se que ocorreu a acetilação.

A tentativa de hidrólise selectiva de **42** foi realizada com a adição de ácido acético a 80% durante a noite a  $60^\circ\text{C}$  (esquema 24), mas ao fim deste tempo realizou-se uma c.c.f. a fim de comprovar o final da reacção e reparou-se que o composto **41** não havia sofrido qualquer alteração. Adicionou-se mais ácido acético e deixou-se em agitação até 72 horas, realizando c.c.f.s de duas em duas horas, ao fim das quais se concluiu que nestas condições reaccionais não era possível realizar a clivagem do grupo isopropilideno da posição 5,6.



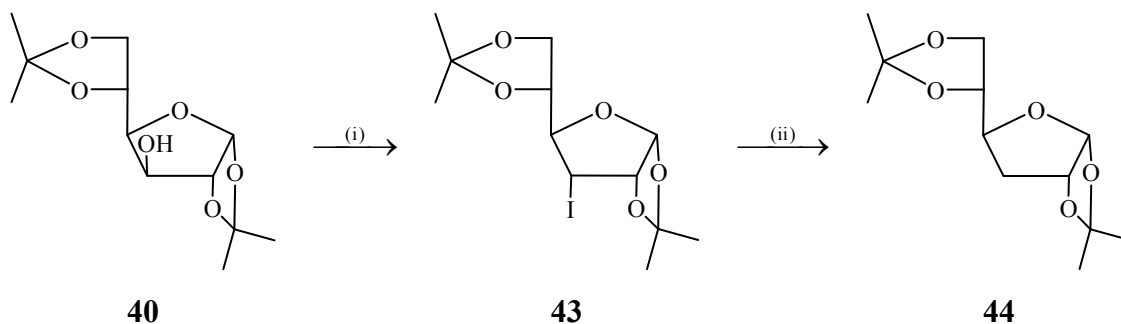
**Esquema 24**

Não foram efectuadas outras tentativas de clivagem selectiva porque existem compostos similares que podem ser utilizados como substratos para as reacções de formação de

outros compostos, podendo no entanto concluir-se que as condições reaccionais de hidrólise não são suficientes para retirar o grupo isopropilideno pretendido.

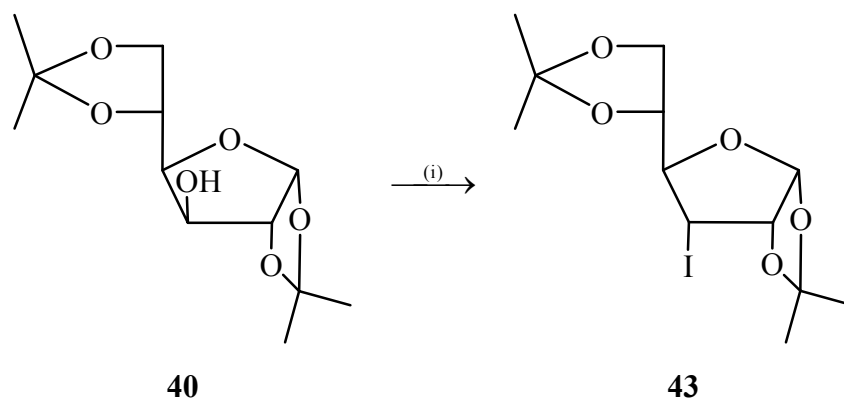
## 2.4. Síntese do 3-desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -*D*-glucofuranose (**44**)

O esquema 25 mostra a sequência reaccional da transformação do composto **40** em **44** que pode ocorrer por uma reacção de substituição nucleófila, seguida de redução iónica do composto halogenado.



Esquema 25

A síntese de **43** foi efectuada recorrendo ao método de substituição do grupo hidroxilo por um halogéneo, através da reacção de **40** dissolvido em tolueno com uma mistura de iodo, trifetilfosfina e imidazole em tolueno (esquema 26). A reacção de substituição decorreu mantendo-se a mistura em agitação e em refluxo a 120°C durante 16 horas. Após verificação por c.c.f. do final da reacção procedeu-se ao isolamento e purificação por cromatografia em coluna a pressão moderada obtendo-se o composto **43** com um rendimento de 70%.

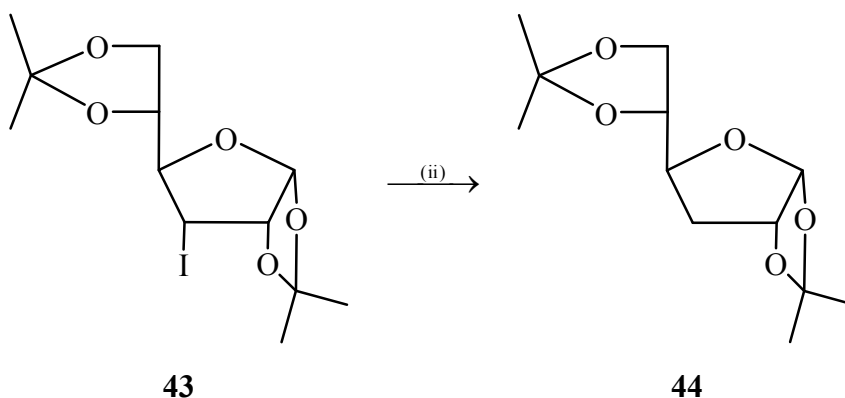


(i)  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{I}_2$ , imidazole, tolueno,  $120^\circ\text{C}$ , 16h, ( $\eta = 70\%$ )

### Esquema 26

Ao realizar-se a substituição nucleófila do grupo hidroxilo da posição 3 pelo iodo dá-se simultaneamente a inversão da configuração do substituinte do C-3. A confirmação da estrutura do composto foi realizada pelos métodos espectroscópicos comuns. Comparando os valores obtidos com os descritos na literatura concluiu-se que se tratava do composto pretendido.

No segundo passo obteve-se o composto **44** através da redução de uma solução de **43** em tetra-hidrofurano seco com tetra-hidreto aluminato de lítio, mantendo-se a mistura em agitação a  $50^\circ\text{C}$  durante uma hora (esquema 27).



(ii)  $\text{LiAlH}_4$ , THF,  $50^\circ\text{C}$ , 1h ( $\eta = 66\%$ )

### Esquema 27

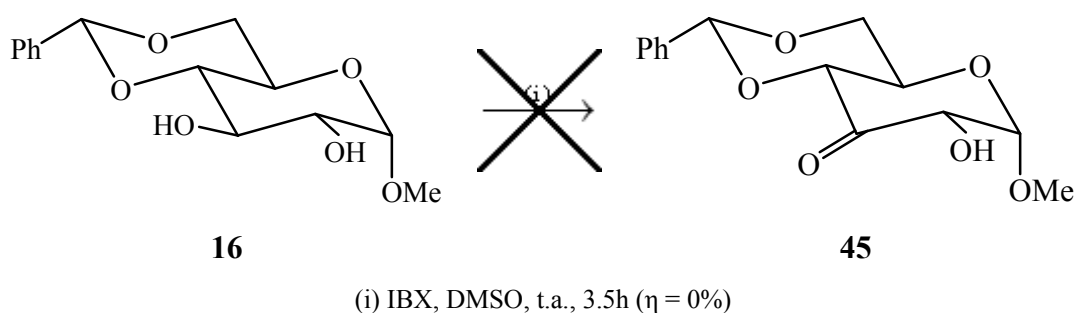
Após verificação por c.c.f. do aparecimento de um novo composto, o excesso de  $\text{LiAlH}_4$  foi neutralizado com uma solução de THF a 70% (v/v) e água, verificando-se o

desaparecimento da cor acinzentada da mistura reaccional, tornando-se branca. A mistura foi então filtrada por sílica gel de modo a reter os sais inorgânicos formados durante o processo, extraída com diclorometano e água. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna a pressão moderada, obtendo-se o composto **44** com um rendimento de 66%.

A confirmação da estrutura deste composto foi realizada recorrendo às técnicas usuais de espectroscopia e comparando os valores obtidos com os valores apresentados na literatura, verificou-se a concordância nas estruturas.

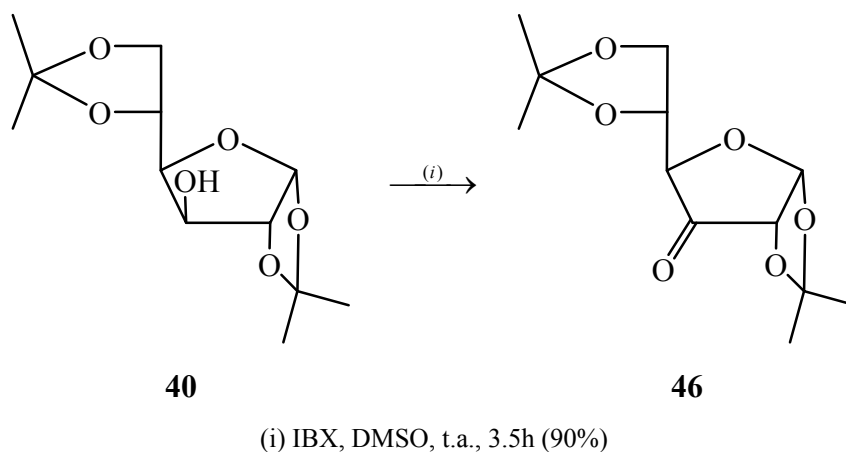
## 2.5. Utilização de IBX como agente oxidante

Com o objectivo de se realizar a oxidação do grupo hidroxilo 3 do composto **16** foi efectuada a reacção do composto com IBX (esquema 28). Adicionando IBX a uma solução de **16** em DMSO mantendo em agitação durante 3.5 horas à temperatura ambiente dever-se-ia formar o composto **45**. Após este tempo, como não se detectava qualquer alteração adicionou-se igual quantidade de IBX mas ao fim de mais 3,5 horas continuava a não se observar qualquer reacção.



**Esquema 28**

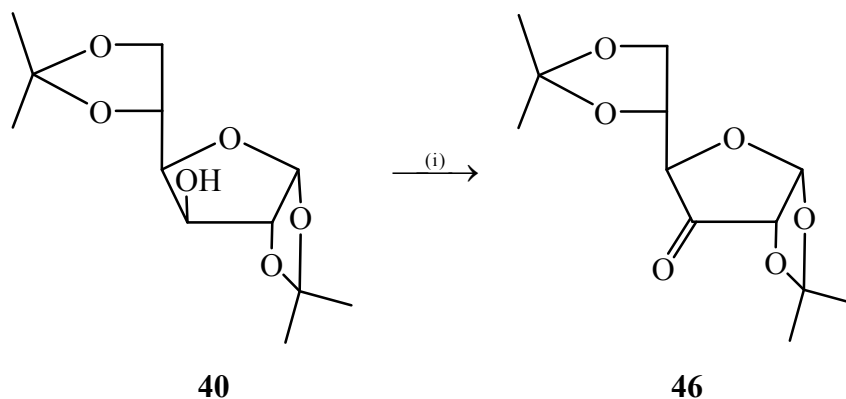
Como era necessário verificar se o IBX funcionava como agente oxidante foi realizada a reacção de oxidação, utilizando como substrato o composto **40**, tendo-se observado a oxidação, com um rendimento de 90% (esquema 29).

**Esquema 29**

Pode-se desta forma concluir que nestas condições não foi possível transformar o composto **16**. O facto de a reacção não ter ocorrido pode dever-se ao facto de na presença de um diol e devido à especificidade do IBX a oxidação não resultar nestas condições experimentais.

## 2.6. Aumento da cadeia carbonada na posição 3 do anel furanosídico (utilizando a reacção de Wittig)

A síntese do composto **46**, envolvendo a oxidação do grupo hidroxilo da posição 3 do composto **40**, foi realizada por dois métodos distintos. O primeiro método foi através da utilização do composto IBX em DMSO, tal como já foi descrito no esquema 29. O segundo método (esquema 30) é o método que era mais utilizado e por isso foi também realizado para comparar com o primeiro.



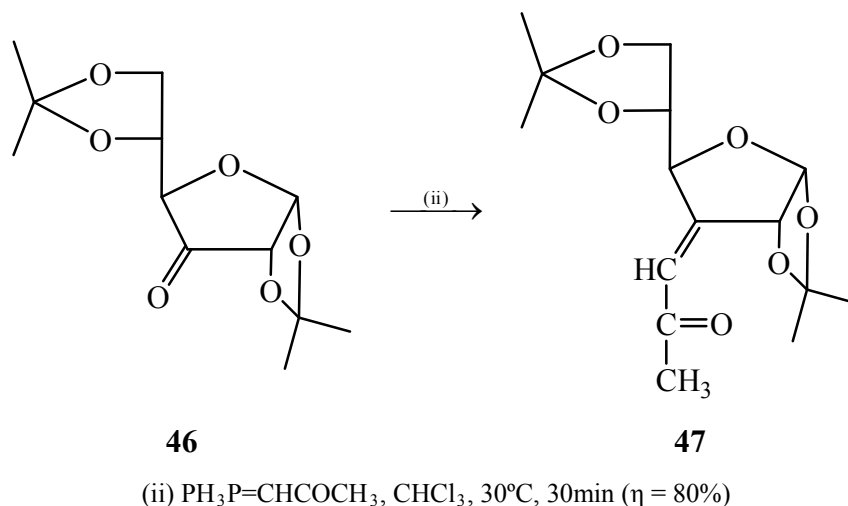
(i) PCC, pen. mol. 4 Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40°C, 1h (η = 95%)

### Esquema 30

Preparou-se uma suspensão de PCC e peneiros moleculares 4 Å em diclorometano à qual se adicionou o substrato **40**. A mistura foi aquecida a 40°C durante 1 hora, mantendo-se em agitação, ao fim da qual se verificou por c.c.f. a formação de um novo produto e o desaparecimento do substrato. O isolamento foi efectuado por extracção em éter dietílico, seguido de filtração sob vácuo, uma filtração através de florizil e finalmente concentração, obtendo-se o carbonilo **46** com um rendimento de 95%. Comparando os dois métodos verifica-se que no segundo método se obtém o produto final com maior rendimento, mas este método é um método que se deve utilizar menos devido à presença do derivado de crómio.

A confirmação da estrutura do composto **46** foi feita por comparação dos resultados espectroscópicos obtidos, com os da literatura.

A preparação de **47** foi realizada por reacção de Wittig, utilizando como reagente o 1-(trifenilfosforaniliden)-propan-2-ona (Ph<sub>3</sub>P=CHCOCH<sub>3</sub>) (esquema 31). A reacção de Wittig é um dos métodos mais utilizados para aumentar, de uma forma fácil e eficiente, a cadeia carbonada. Nesta ocorre a interacção entre **46** e Ph<sub>3</sub>P=CHCOCH<sub>3</sub>, dando origem ao composto **47**



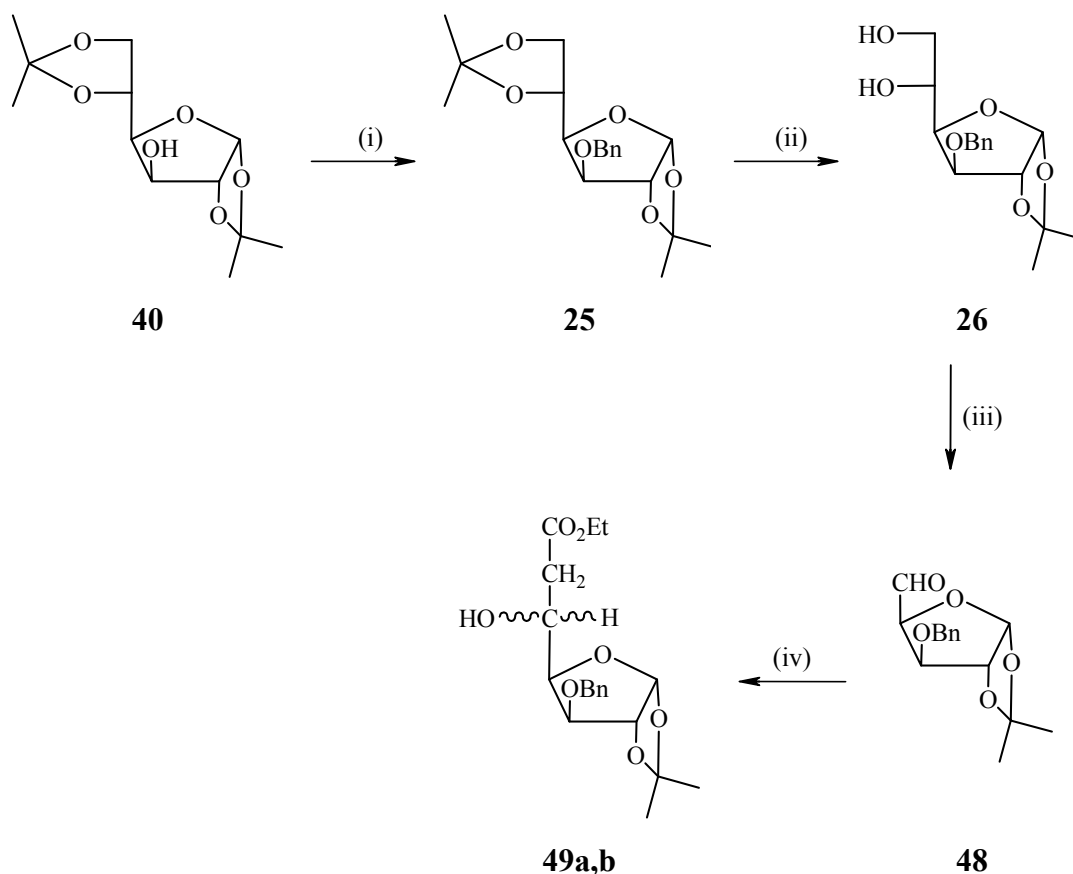
### Esquema 31

A síntese do composto **47** consistiu em dissolver **46** em clorofórmio anidro, a que se adicionou uma solução de  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOCH}_3$  em clorofórmio seco, mantendo-se a mistura em agitação à temperatura de  $30^\circ\text{C}$  durante trinta minutos, ao fim dos quais se confirmou o final da reacção por c.c.f., concentrando-se a um resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna a pressão moderada.

A confirmação da estrutura por efectuada por espectroscopia de IV detectando-se os picos característicos da nova ligação dupla e do grupo carbonilo formado, não tendo sido possível realizar os espectros de RMN.

## 2.7. Aumento da cadeia carbonada na posição 4 do anel furanosídico (utilizando a reacção de Reformatsky)

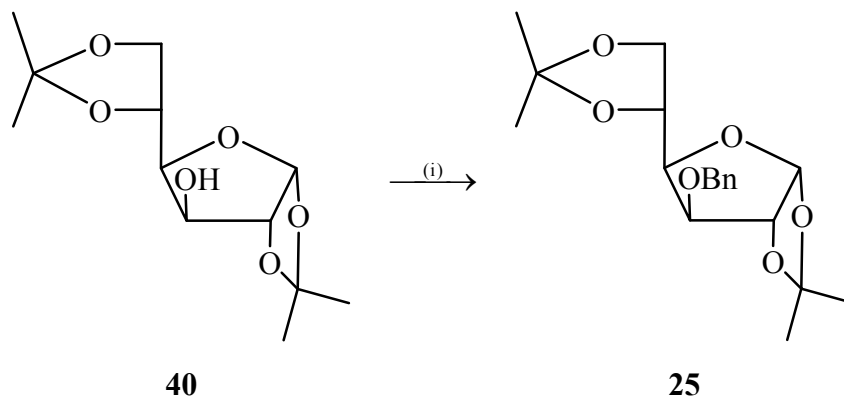
O composto **51** foi obtido segundo a sequência reaccional apresentada no esquema 32.



**Esquema 32**

Neste esquema são apresentados os diferentes passos envolvidos na formação do composto **49a,b**, partindo do composto **40** que contém um grupo hidroxilo livre na posição 3. A protecção foi realizada através da introdução do benzilo e realizando-se de seguida uma hidrólise ácida, que neste caso se trata de uma hidrólise selectiva, do grupo 5,6-*O*-isopropilideno. Seguiu-se uma clivagem oxidativa do diol **26** e por fim uma reacção de Reformatsky.

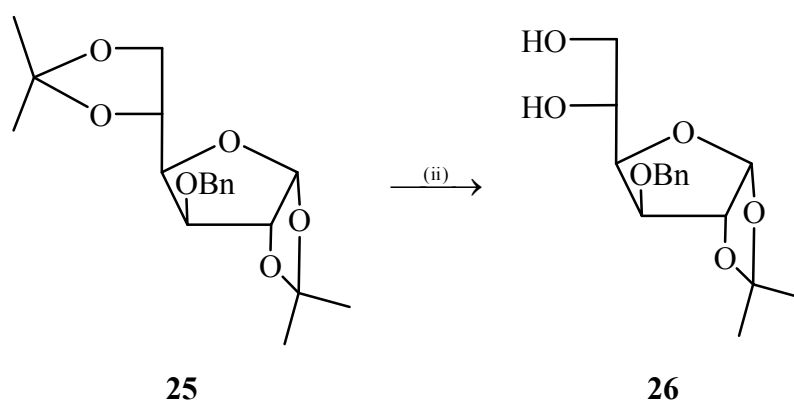
O grupo hidroxilo livre da posição 3 do composto **40** foi protegido com o grupo benzilo, utilizando as mesmas condições reaccionais para o composto **39**, tendo-se obtido **25** com um rendimento de 89% (esquema 33).



(i) BnBr, NaH 60% óleo mineral, DMF, 0°C, 10 min ( $\eta = 89\%$ )

**Esquema 33**

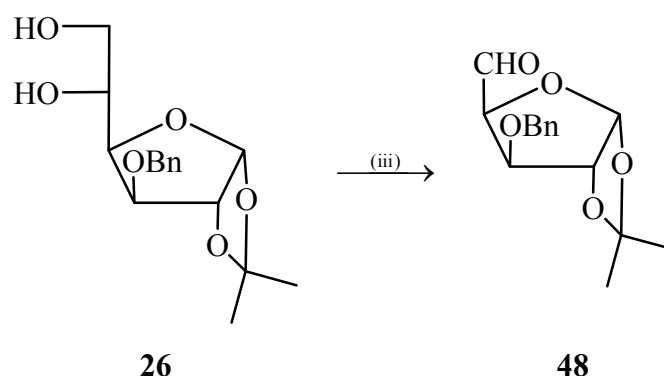
A hidrólise selectiva de do grupo 5,6-*O*-isopropilideno de **25** foi realizada pela adição de ácido acético glacial/água a 80% mantendo-se em agitação durante a noite, aproximadamente 16 horas, a 60°C (esquema 34). Obteve-se o composto pretendido com um rendimento de 93%. A hidrólise com ácido acético não levou à clivagem do 1,2-*O*-isopropilideno devido à sua maior estabilidade relativamente ao 5,6-*O*-isopropilideno.



(ii) CH<sub>3</sub>COOH/H<sub>2</sub>O (80/20), 60°C, 16h ( $\eta = 93\%$ )

**Esquema 34**

A clivagem, oxidativa de dióis é um processo que envolve a quebra de uma ligação carbono-carbono dando origem a um composto carbonílico e a diminuição da cadeia carbonada. A pentodialdofuranose **48** foi obtida por clivagem oxidativa do composto **26** com uma solução de metaperiodato de sódio em água (esquema 35). Para evitar a formação de compostos indesejados foi preparada num erlenmeyer isolado da luz com papel de alumínio.



(iii) NaIO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, t.a., 20 min. (η = 85%)

### Esquema 35

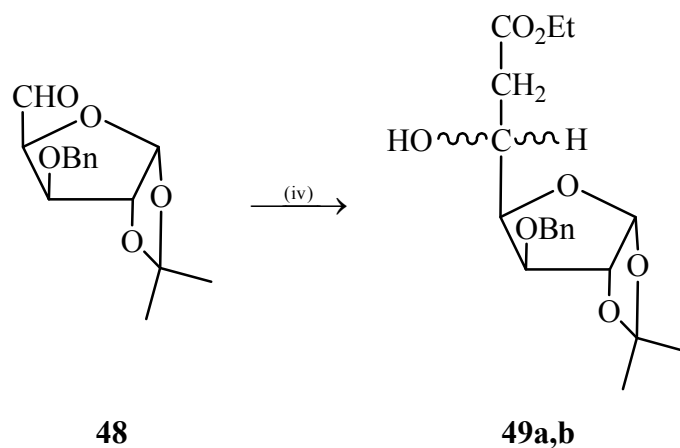
Uma solução de metaperiodato de sódio em água foi vertida sobre o composto **26** dissolvido em etanol, mantendo-se a mistura em agitação vigorosa durante aproximadamente 20 minutos, tendo o cuidado de não permitir a subida da temperatura acima dos 30°C o que poderia levar à degradação do composto pretendido devido à sensibilidade dos compostos carbonílicos.

Após verificação do final da reacção através da realização de uma c.c.f., adicionou-se etanol a fim de provocar a precipitação dos sais inorgânicos formados durante a reacção, tendo estes sido removidos por filtração. A concentração do filtrado foi efectuada no evaporador rotativo a uma temperatura inferior a 25°C, extraíndo-se com diclorometano e água, obtendo-se o aldeído **48** com um rendimento de 85%.

A confirmação das estruturas dos compostos sintetizados nesta sequência reaccional foi realizada por comparação dos seus dados espectroscópicos, nomeadamente por espectroscopia de infravermelho e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de

protão e de carbono 13, com os valores apresentados na literatura. Em virtude destas sínteses serem consideradas de rotina, estes valores não são apresentados na parte experimental.

A preparação de **49** foi realizada por reacção de Reformatsky utilizando como reagente o bromoacetato de etilo. Adicionou-se zinco granulado activado ao aldeído **48** dissolvido em THF anidro. O bromoacetato de etilo dissolvido em THF anidro, foi adicionado gota a gota ao sistema sob atmosfera de azoto, sendo a mistura aquecida a 45°C durante 1 hora (esquema 36).



(iv) BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, Zn, THF, 45°C, 1h (η = 65%)

### Esquema 36

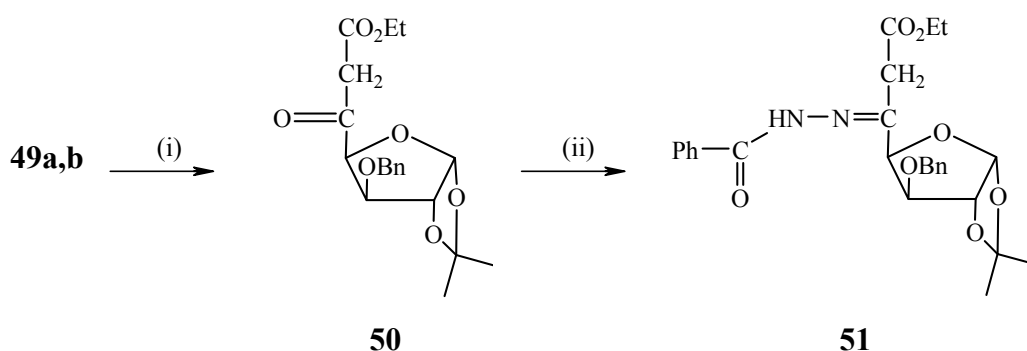
Confirmado o final da reacção por c.c.f. deixou-se arrefecer a mistura e realizou-se o seu tratamento por adição de ácido clorídrico (HCl) frio a 10%, de forma a hidrolizar o derivado de organozinco formado, obtendo-se a mistura dos isómeros **49** com o grupo hidroxilo livre na posição 5 com um rendimento de 65%. A separação dos isómeros não é possível por cromatografia não sendo, no entanto, necessária pois a síntese seguinte pôde ser realizada a partir da mistura.

A confirmação da estrutura destes dois compostos foi efectuada recorrendo à espectroscopia de I.V. por comparação dos espectros do substrato e da mistura que mostrava o aparecimento de uma nova banda a 3460 cm<sup>-1</sup> correspondente à banda de

vibração da ligação O-H do grupo hidroxilo da posição 5. A  $1730\text{ cm}^{-1}$  apareceu uma banda característica da vibração da C=O.

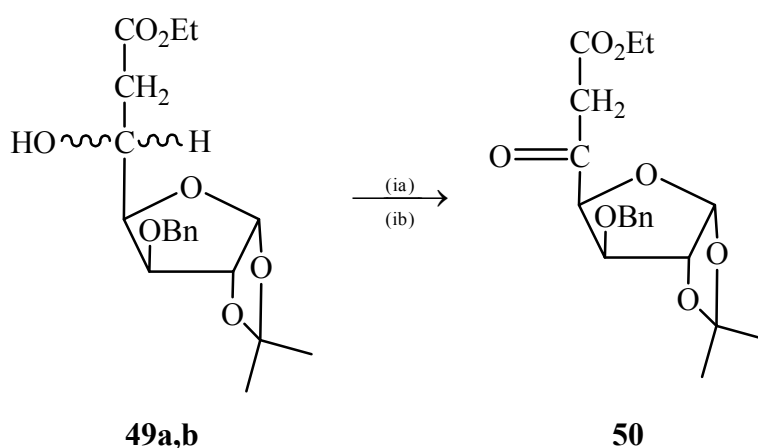
## 2.8. Síntese de uma hidrazona glucídica

O composto **51** foi sintetizado através de 2 passos, segundo a sequência reaccional apresentada no esquema 37.



Esquema 37

O álcool secundário no composto **49a,b** foi oxidado recorrendo a dois métodos distintos tal como se indica no esquema 38.



(ia) PCC, pen. mol. 4Å, 40°C, 1h ( $\eta = 40\%$ )

(ib) PDC, pen. mol. 4Å, CH<sub>3</sub>COOH, 25°C, 30min. ( $\eta = 70\%$ )

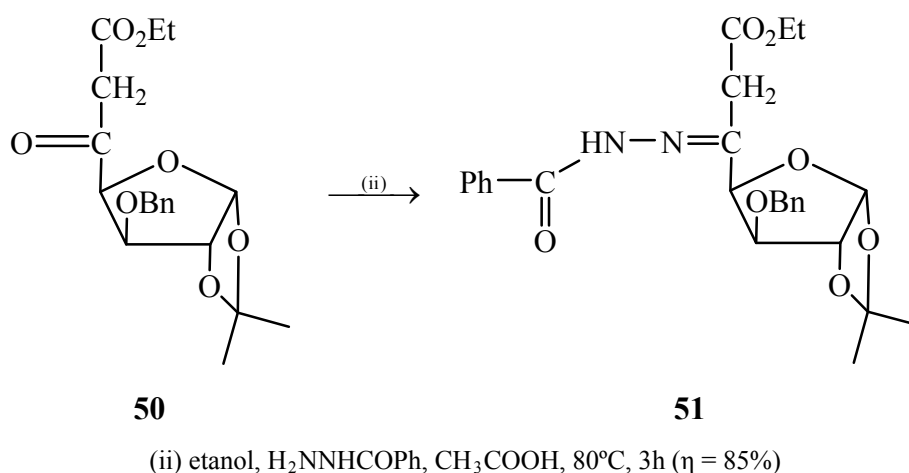
Esquema 38

O primeiro método utilizado foi o de oxidação com clorocromato de piridínio (PCC), seguindo as condições experimentais descritas para a preparação do composto **40**. O segundo método experimentado envolveu a técnica de oxidação com dicromato de piridínio (PDC), outro agente oxidante que pode ser utilizado na química dos hidratos de carbono, não originando na maior parte das reacções produtos secundários.

A reacção foi realizada por adição do 5-hidroxi-éster **49a,b** a uma suspensão de PDC e peneiros moleculares em pó 4 Å em diclorometano seco, mantendo-se em agitação durante cerca de 5 minutos. À mistura adicionou-se, a 0°C, ácido acético glacial gota a gota e aqueceu-se a mistura a 25°C durante 30 minutos, tendo-se obtido o novo produto que foi confirmado por c.c.f.. A extracção foi efectuada com acetato de etilo e a piridina e o ácido acético foram removidos por adição de tolueno, seguido de concentração no evaporador rotativo.

A caracterização espectroscópica de **50** permitiu confirmar a oxidação levada a cabo. Pela comparação dos espectros de I.V. do substrato e do composto formado verificou-se o desaparecimento da banda correspondente aos grupos hidroxilo, não sendo, contudo, detectada uma nova banda relativa ao grupo carbonilo formado, por se apresentar sobreposta com a banda do grupo carbonilo do carboxilato de etilo a 1737 cm<sup>-1</sup>.

A reacção de **50** com a benzoil-hidrazina levou à formação da hidrazona **51**, segundo as condições experimentais apresentadas no esquema 39.



**Esquema 39**

A preparação de **51** consistiu na adição ao composto **50**, dissolvido em etanol, de benzoil-hidrazina, mantendo-se em agitação durante cerca de 5 minutos à temperatura ambiente para que se dissolvesse completamente, seguida da adição de ácido acético glacial, que teve por finalidade a activação do grupo carbonilo do substrato. Após aquecimento da mistura a 80°C durante 3 horas, verificou-se por c.c.f. o final da reacção, contendo a mistura dos dois isómeros

O espectro de I.V. de **51** apresentava algumas bandas novas em relação ao espectro do substrato. Assim, surgiu uma banda média a 3450 cm<sup>-1</sup> relativa à banda de vibração da ligação N-H, enquanto que, a 1730 cm<sup>-1</sup> e a 1690 cm<sup>-1</sup> surgiram duas bandas fortes de vibração referente aos grupos carbonilo, correspondendo uma delas ao grupo carbonilo da posição 7 e a outra ao grupo carbonilo da amida.

## 2.9. Conclusões

Neste trabalho foram realizadas várias sínteses de derivados glucídicos, podendo o mesmo ser dividido em cinco partes distintas:

- 1) Reacções de protecção de grupos hidroxilo,
- 2) Reacções de oxidação,
- 3) Reacções de aumento da cadeia carbonada utilizando a reacção de Wittig,
- 4) Reacções de aumento da cadeia carbonada utilizando a reacção de Reformatsky,
- 5) Síntese de uma hidrazona glucídica.

Em alguns casos foram tentadas diferentes sequências reaccionais tendo como finalidade a implementação das sequências que conduzissem a melhores rendimentos, mais baixos custos e no mais curto espaço de tempo possível, pois este trabalho tem como objectivo a utilização destes compostos como substratos em reacções de formação de novos compostos com actividade biológica e também na formação de novas ligações glicosídicas entre açúcares e entre açúcares e outro tipo de moléculas, com vista à aplicação na indústria.

Na primeira parte foram realizadas reacções de protecção de grupos hidroxilo existentes nos substratos piranosídicos e furanosídicos, nomeadamente o  $\alpha$ -*N*-acetilglucosamina (**36**) e o 1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -D-glucofuranose (**40**), tentando utilizar os grupos protectores mais específicos para cada tipo de protecção.

No caso do composto **36** os grupos protectores formados foram o grupo metoxilo para a protecção do grupo hidroxilo anomérico, o grupo benzilideno para a protecção dos grupos hidroxilo das posições 4 e 6 de **37**, devido ao facto de este permitir a protecção de dois grupos hidroxilo em simultâneo e o grupo benzilo para a protecção do grupo hidroxilo da posição 3 de **38**. No caso de **40** os grupos protectores usados foram o acetilo e o benzilo, para proteger o grupo hidroxilo livre da posição 3. Os rendimentos obtidos em todos os casos foram bastante satisfatórios.

Tentou-se sintetizar o composto **42** através de acetilação do grupo hidroxilo livre na posição 3 de **40**, seguido da clivagem do grupo isopropilideno das posições 5,6, não se obtendo sucesso nesta desprotecção. No entanto, não foram efectuadas outras tentativas de clivagem selectiva porque existem compostos similares que podem ser utilizados como substratos para as reacções de formação de outros compostos pretendidos.

Na segunda parte do trabalho foi testado um novo agente oxidante para a formação de aldeídos, o ácido *o*-iodoxi benzóico (IBX). Apesar de neste trabalho a utilização do IBX conduzir a um rendimento ligeiramente mais baixo que no caso do clorocromato de piridínio (PCC), é um método que se poderá utilizar com maior regularidade devido ao PCC ser um derivado de crómio.

Na terceira parte deste trabalho, preparou-se o composto **47** recorrendo às condições experimentais da reacção de Wittig para originar o aumento da cadeia carbonada, utilizando como reagente o  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOCH}_3$ , tendo-se obtido um rendimento de 80%.

Na quarta parte, a pentodialdofuranose **48** foi obtida por clivagem oxidativa do composto **26** com uma solução de metaperiodato de sódio em água seguida de uma reacção de Reformatsky com bromoacetato de etilo, da qual se obteve a mistura de isómeros **49a,b** com um rendimento global de 65%. Este composto foi oxidado, recorrendo aos métodos de oxidação utilizando PCC e PDC com rendimentos de 40% e 70%, respectivamente, conduzindo à formação do composto **50**, que serviu de substrato para a reacção com a benzoil-hidrazina que levou à formação da hidrazona **51**, com um rendimento de 85%.

A estrutura de todos os compostos sintetizados foi analisada recorrendo aos métodos espectroscópicos mais usuais, nomeadamente espectroscopia de I.V. e de RMN, permitindo confirmar as estruturas propostas.

**CAPÍTULO 3:**  
**PARTE EXPERIMENTAL**

### **3.1. Generalidades**

A evolução de todas as reacções foi controlada por cromatografia em camada fina utilizando placas de sílica gel da Merck com espessura de 0,2 mm e indicador de fluorescência 60 F<sub>254</sub>, em suporte de alumínio. A detecção dos compostos tornou-se possível através da observação à luz ultravioleta ( $\lambda = 254\text{nm}$ ) e/ou por pulverização dos cromatogramas com uma solução de vanilina (3,0 g) em etanol (100 cm<sup>3</sup>) e ácido sulfúrico concentrado (2,0 cm<sup>3</sup>), seguida de aquecimento a aproximadamente 200°C, durante alguns segundos.

A concentração das soluções orgânicas foi efectuada utilizando evaporadores rotativos do tipo Büchi-Rotavapor R-114, operando sob pressão reduzida.

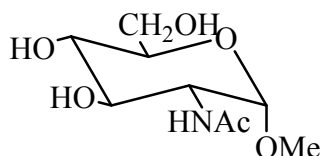
As cromatografias em coluna foram realizadas com sílica gel (230-400 mesh), a pressão moderada com bomba de pistão marca FMI e/ou pressão ambiente.

Os espectros de infravermelho foram efectuados no seguinte espectrofotómetro MATTSON, GENESIS II FTIR. As amostras foram realizadas em pastilhas de brometo de potássio (KBr) quando sólidas, ou em filme capilar em janelas de cloreto de sódio quando xarope (em substância).

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram efectuados no espectrómetro BRUKER AC-P 250 usando como padrões internos tetrametilsilano (TMS), sendo os desvios químicos apresentados em parte por milhão (ppm). Os espectros foram obtidos utilizando como solventes, o clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) e dimetilsulfóxido deuterado (DMSO). Os espectros de <sup>1</sup>H RMN foram efectuados a 250 MHz. As constantes de acoplamento J são expressas em Hz e sempre que necessário a sua determinação foi efectuada por experiências de desacoplamento. Os espectros de <sup>13</sup>C RMN foram realizados a 62,9 MHz e a distinção do tipo de carbono foi determinada pela técnica DEPT.

## 3.2. Descrição das Técnicas Experimentais e Caracterização dos Compostos Obtidos

- Síntese do 2-*N*-acetil-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo (**37**)



Método A:

A uma solução de **36** (4,52 mmol, 1 g), em metanol seco com peneiros moleculares 3 Å em bolas (14 cm<sup>3</sup>) e adicionou-se cloreto de acetilo (0,28 cm<sup>3</sup>). Ao fim de 4 horas em agitação à temperatura ambiente, neutralizou-se com carbonato de sódio, filtrou-se sob celite (6,5 g) e concentrou-se, obtendo-se assim o produto pretendido.

$\eta = 66\%$

Método B:

Uma suspensão de **36** (4,52 mmol, 1 g), em metanol seco com peneiros moleculares 3 Å em bolas (18 cm<sup>3</sup>) contendo BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0,1 cm<sup>3</sup>), foi posta em refluxo (65°C) durante 2 horas. A solução límpida foi arrefecida, mantida durante a noite à temperatura ambiente e evaporada até se obter uma massa cristalina.

$\eta = 96\%$

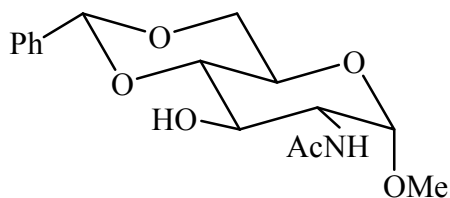
R<sub>f</sub> = 0,39 (metanol/acetato de etilo)

Xarope

<sup>13</sup>C RMN,  $\delta$  ppm (DMSO)

170,39 (C<sub>q</sub>, C=O do Ac); 95,73 (CH, C-1); 76,98, 74,58 (CH, C-5); 73,04, 72,33 (CH, C-3); 71,30, 71,03 (CH, C-4); 68,63, 67,53 (CH, C-2); 61,40 (CH<sub>2</sub>, C-6); 57,42, 54,69 (CH<sub>3</sub>, do OMe); 22,98 (CH<sub>3</sub>, do Ac).

- **Síntese do 2-*N*-acetil-amino-4,6-*O*-benzilideno-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo (38)**



Colocou-se o composto **37** (4,52 mmol, 1 g) bem seco e uma quantidade catalítica de CSA (0,04 mmol, 0,0096 g) dentro de um balão de 100 cm<sup>3</sup>, sob atmosfera de argon. Dissolveu-se em acetonitrilo (30 cm<sup>3</sup>) e juntou-se benzaldeído dimetilacetal (10,2 mmol, 1,53 cm<sup>3</sup>). De seguida, a mistura foi posta em refluxo (70°C) durante 2 horas. Deixou-se arrefecer à temperatura ambiente. Adicionou-se água (20 cm<sup>3</sup>) e extraiu-se com acetato de etilo (3×20 cm<sup>3</sup>). A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (60 cm<sup>3</sup>) e com uma solução saturada de cloreto de sódio (2×60 cm<sup>3</sup>). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada.

$\eta$  = 63%

$R_f$  = 0,26 (acetato de etilo)

Sólido branco

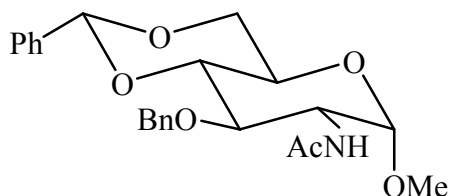
<sup>1</sup>H RMN,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz (DMSO)

7,44-7,38 (m; 5H; H Arom); 5,60 (s; 1H;  $\underline{\text{CH}}$ -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5,19 (s; 1H;  $\underline{\text{NH}}$ -COCH<sub>3</sub>); 4,61 (sl, 1H, H-1); 4,19 (m, 1H, H-2); 3,97-3,29 (m; 11H; H-3, H-4, H-5, H-6a, H-6b, NH-COCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>); 2,49 (s; 1H;  $\underline{\text{OH}}$ ).

<sup>13</sup>C RMN,  $\delta$  ppm (DMSO)

169,70 (C<sub>q</sub>, C=O do Ac); 137,82 (C<sub>q</sub>, do Ph do benzilideno); 129,00, 128,15, 126,47 (CH, do Ph do benzilideno); 102,51 (CH, C-1); 101,01, 100,78 (CH do benzilideno); 98,81 (CH, C-1); 82,08, 81,33 (CH, C-5); 70,62 (CH, C-3); 67,95, 67,48 (CH<sub>2</sub>, C-6); 66,05, 62,55 (CH, C-4); 56,16 (CH<sub>3</sub>, do OMe); 54,83, 54,19 (CH, C-2); 23,20, 22,69 (CH<sub>3</sub>, do Ac).

- Síntese do 2-*N*-acetil-amino-3-*O*-benzil-4,6-*O*-benzilideno-2-desoxi- $\alpha$ -D-gluco-piranosídeo de metilo (**39**)



A uma solução de **38** (3,09 mmol, 1 g) em DMF (2,6 cm<sup>3</sup>), adicionou-se BnBr (6,18 mmol, 0,72 cm<sup>3</sup>). De seguida, a 0°C adicionou-se NaH a 60% em óleo mineral (6,18 mmol, 0,15 g) em pequenas porções não deixando a temperatura da reacção subir acima de 30°C. O meio reaccional foi agitado vigorosamente e mantido à temperatura de 0°C. Quando terminou a reacção neutralizou-se o hidreto de sódio com metanol (0,5 cm<sup>3</sup>), sendo este adicionado gota a gota. A solução foi concentrada no evaporador rotativo até à secura. Adicionou-se ao resíduo diclorometano (30 cm<sup>3</sup>), filtrando-se de seguida o precipitado que não se dissolveu neste solvente. Extraiu-se o produto com água (16 cm<sup>3</sup>). A fase aquosa foi lavada com diclorometano (3×16 cm<sup>3</sup>). As fases orgânicas contendo o produto foram reunidas, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas à secura. A purificação do resíduo obtido foi realizada por cromatografia em coluna a pressão moderada utilizando como eluente acetato de etilo.

$\eta$  = 74%

$R_f$  = 0,45 (acetato de etilo)

Sólido branco

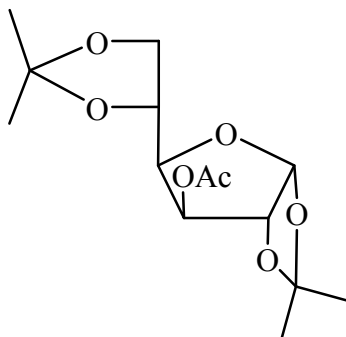
<sup>1</sup>H RMN,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz (DMSO)

7,50-7,38 (m; 5H; Ph do benzilideno); 7,31-7,19 (m; 5H; Ph do Bn); 5,59 (s; 1H; H do benzilideno); 5,42-5,39 (d; 1H;  $J$  = 8,6 Hz; NH-COCH<sub>3</sub>); 4,93, 4,88 (d; parte A; 1H;  $J$  = 12,4 Hz; sistema AB do CH<sub>2</sub> do Bn); 4,71-4,69 (d; 1H;  $J_{1,2}$  = 3,6 Hz; H-1); 4,66, 4,61 (d; parte B; 1H;  $J$  = 12,4 Hz; sistema AB do CH<sub>2</sub> do Bn); 4,35-4,25 (m; 3H; H-2, H-6a, H-6b); 3,79-3,69 (m; 3H; H-3, H-4, H-5); 3,34 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 1,91 (s; 3H; COCH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  RMN,  $\delta$  ppm (DMSO)

169,98 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}=\text{O}$  do Ac); 138,58 ( $\text{C}_q$ , do Ph do benzilideno); 137,45 ( $\text{C}_q$ , do Ph do benzilo); 128,85, 128,46, 128,36, 128,15, 127,79, 126,09 (CH, do Ph do benzilo e do benzilideno); 101,36 (CH do benzilideno); 99,23 (CH, C-1); 82,83 (CH, C-5); 75,90 (CH, C-3); 74,60 ( $\text{CH}_2$ , do benzilo); 69,07 ( $\text{CH}_2$ , C-6); 62,70 (CH, C-4); 55,24 ( $\text{CH}_3$ , do OMe); 52,48 (CH, C-2); 23,50 ( $\text{CH}_3$ , do Ac).

• Síntese do 3-*O*-acetil-1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -D-glucofuranose (41)<sup>16</sup>



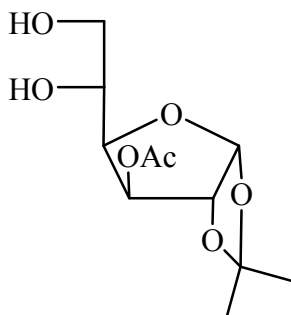
A uma solução do composto **40** (3,84 mmol, 1 g) em diclorometano (20  $\text{cm}^3$ ) adicionou-se  $\text{Ac}_2\text{O}$  (2,5  $\text{cm}^3$ ) e  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1  $\text{cm}^3$ ), seguindo esta ordem, agitando-se por 5 segundos. Verteu-se numa mistura de água/gelo e deixou-se em agitação durante 15 minutos. Ao fim deste tempo, extraiu-se com diclorometano (2 $\times$ 25  $\text{cm}^3$ ). A fase orgânica foi extraída com água (3 $\times$ 30  $\text{cm}^3$ ), lavada com uma solução de bicarbonato de sódio a 10% (3 $\times$ 30  $\text{cm}^3$ ) e extraída novamente com água (3 $\times$ 30  $\text{cm}^3$ ), seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada no evaporador rotativo obtendo-se um resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna a pressão moderada, usando como eluente acetato de etilo/ciclohexano 1/5 (v/v).

$\eta = 100\%$

$R_f = 0,58$  (acetato de etilo/tolueno 1/2)

Xarope

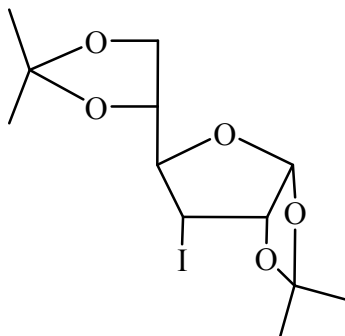
- Síntese do 3-*O*-acetil-1,2-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -D-glucofuranose (42)



Adicionou-se uma solução de ácido acético a 80 % (20 cm<sup>3</sup>) ao composto **41** (3,81 mmol, 1 g). Manteve-se a mistura em agitação à temperatura de 60°C durante a noite. Concentrou-se a mistura no evaporador rotativo não se obtendo qualquer reacção.

$\eta = 0\%$

- Síntese do 3-iodo-1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -D-glucofuranose (43)



A uma solução de **40** (3,84 mmol, 1 g) em tolueno (40 cm<sup>3</sup>) adicionou-se imidazole (15,4 mmol, 1,05 g), trifetilfosfina (15,4 mmol, 4,04 g) e iodo (11,5 mmol, 2,92 g). Manteve-se a mistura reaccional em refluxo (120°C) durante 16 horas. Após arrefecimento juntou-se acetato de etilo e em seguida lavou-se o balão de reacção com acetona, filtrou-se o sólido resultante e o filtrado foi concentrado.

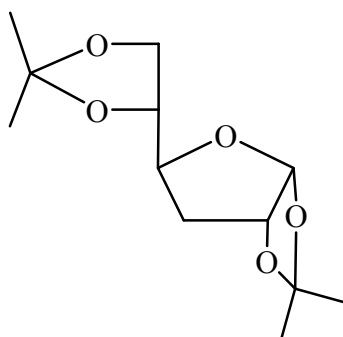
A mistura obtida foi purificada por cromatografia em coluna a pressão moderada com o eluente acetato de etilo/ciclohexano 1/5 (v/v).

$\eta = 70\%$

$R_f = 0,70$  (acetato de etilo/tolueno 1/2)

Xarope

- **Síntese do 3-desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -D-glucofuranose (44)**

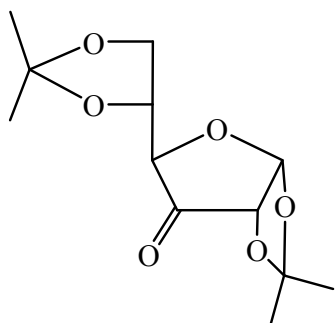


A uma solução do composto **43** (2,71 mmol, 1 g) em THF (40 cm<sup>3</sup>) seco com peneiros moleculares 4 Å adicionou-se tetra-hidreto de alumínio e lítio (23,65 mmol, 0,90 g). Ao fim de uma hora a 50°C arrefeceu-se a mistura reaccional num banho de água e gelo e adicionou-se THF a 70% (5 cm<sup>3</sup>) e seguidamente água (3 cm<sup>3</sup>). Agitou-se durante 20 minutos à temperatura ambiente, filtrou-se sobre sílicagel (20 g) e concentrou-se. O resíduo foi extraído com diclorometano (3×25 cm<sup>3</sup>). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, tendo sido este removido por filtração a vácuo, concentrando-se o filtrado. Purificou-se por cromatografia em coluna a pressão moderada, usando como eluente acetato de etilo/ciclohexano 1/5 (v/v).

$\eta = 66\%$

Xarope

- Síntese do 1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -D-ribo-hexofuranosido-3-ulose (46)



#### Método A:

O composto IBX\* (5,52 mmol, 1,51 g) foi adicionado a uma solução do composto **40** (3,84 mmol, 1 g) em DMSO (15 cm<sup>3</sup>). Após 3.5 horas a mistura reaccional foi diluída com água (40 cm<sup>3</sup>), filtrada e extraída com acetato de etilo (3×100 cm<sup>3</sup>). As fases orgânicas foram secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas no evaporador rotativo, obtendo-se o composto puro.

$\eta = 90\%$

#### \* Preparação do IBX:<sup>17</sup>

Foi adicionado ácido iodobenzóico (2,5 g), de uma só vez, a uma solução de oxone (9,05 g) em água desionizada (32,5 cm<sup>3</sup>) num balão de 100 cm<sup>3</sup>. Aqueceu-se a mistura a 70-73°C durante 20 minutos deixando depois em agitação durante 3 horas a esta temperatura. A suspensão foi então arrefecida a 5°C durante 1,5 horas com agitação fraca. A mistura foi filtrada através de um funil de membrana com uma porosidade média e o sólido foi lavado com água (3×10 cm<sup>3</sup>) e acetona (2×10 cm<sup>3</sup>). O sólido branco e cristalino foi deixado a secar à temperatura ambiente durante 16 horas.

#### Método B:

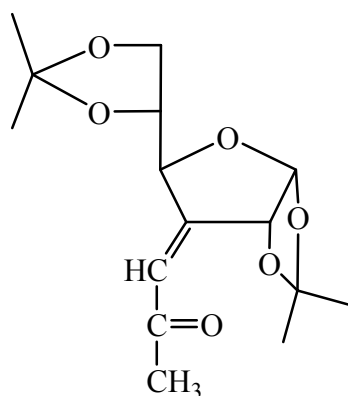
Uma solução do composto **40** (3,84 mmol, 1 g) em diclorometano seco (2 cm<sup>3</sup>) foi adicionada a uma suspensão de PCC (11,4 mmol, 2,46 g) e peneiros moleculares em pó

4 Å (3,7 g) em diclorometano seco (19,2 cm<sup>3</sup>). Manteve-se a mistura em agitação a 40°C durante uma hora. A mistura reaccional foi arrefecida e adicionou-se a éter dietílico (100 cm<sup>3</sup>) sob forte agitação. Filtrou-se o resíduo e o filtrado escuro foi passado por florizil, tornando-se incolor. Concentrou-se a solução obtendo-se o composto puro.

$\eta = 95\%$

Xarope

- Síntese do 3-desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno-3-*C*-(prop-2-ona-1-ilideno)- $\alpha$ -D-glucofuranose (47)



Dissolveu-se em clorofórmio (30 cm<sup>3</sup>) seco sob peneiros moleculares 4 Å, o composto **46** (3,86 mmol, 1 g), seguidamente juntou-se uma solução de 1-(trifenilfosforanilideno)-propan-2-ona (Ph<sub>3</sub>P=CHCOCH<sub>3</sub>) (8,25 mmol, 2,63 g) em clorofórmio seco (30 cm<sup>3</sup>). A mistura foi mantida em agitação à temperatura de 30°C durante trinta minutos ao fim dos quais foi concentrada a um resíduo.

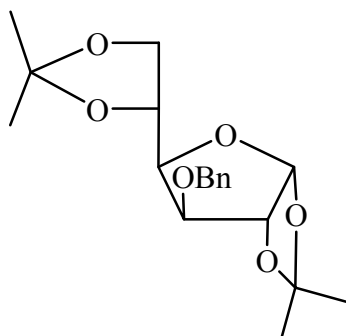
$\eta = 80\%$

Xarope

I.V. (em substância) (cm<sup>-1</sup>)

1650 (C=C), 1690 (C=O).

- Síntese do 3-*O*-benzil-1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -D-glucofuranose (25)



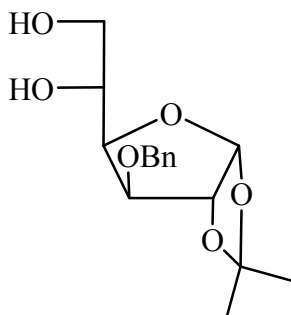
A uma solução de **40** (3,84 mmol, 1 g) em DMF (3,2 cm<sup>3</sup>), adicionou-se BnBr (7,67 mmol, 0,91 cm<sup>3</sup>). De seguida adicionou-se NaH a 60% em óleo mineral (7,67 mmol, 0,31 g) em pequenas porções não deixando a temperatura subir acima de 30°C. O meio reaccional foi agitado vigorosamente. Quando terminou a reacção neutralizou-se o NaH com MeOH (0,6 cm<sup>3</sup>) sendo este adicionado gota a gota. A solução foi concentrada em evaporador rotativo.

Adicionou-se diclorometano (40 cm<sup>3</sup>) filtrando-se o precipitado, extraíndo-se o produto com água. A fase aquosa foi lavada com diclorometano (3×20 cm<sup>3</sup>). As fases orgânicas contendo o produto foram reunidas, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. A purificação do produto foi efectuada por cromatografia em coluna a pressão moderada usando como eluente acetato de etilo/ciclohexano 1/5 (v/v).

$\eta = 89\%$

Xarope

- Síntese do 3-*O*-benzil-1,2-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -D-glucofuranose (26)

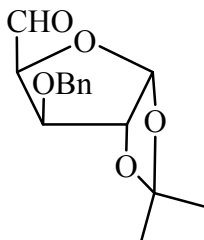


Adicionou-se uma solução de ácido acético a 80 % (20 cm<sup>3</sup>) ao composto **25** (2,86 mmol, 1 g). Manteve-se a mistura em agitação à temperatura de 60°C durante a noite. Após a hidrólise concentrou-se a mistura no evaporador rotativo adicionando-se ao resíduo tolueno (15 cm<sup>3</sup>), operação que se repetiu por três vezes.

$\eta = 93\%$

Xarope

- Síntese do 3-*O*-benzil-1,2-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -D-xilo-pentodialdo-1,4-furanose (48)

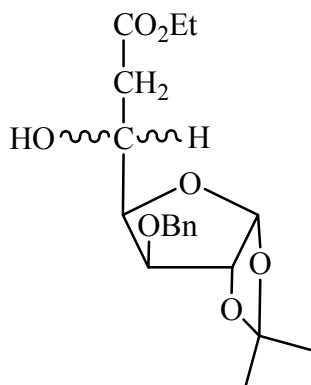


Uma solução de (7,8 mmol, 1,67 g) de metaperiodato de sódio em água (34 cm<sup>3</sup>) foi vertida sobre o composto **26** (3,14 mmol, 1 g) dissolvido em etanol (2 cm<sup>3</sup>) num erlenmeyer de 500 cm<sup>3</sup>. Isolou-se o erlenmeyer da luz com papel de alumínio e manteve-se em agitação vigorosa durante 20 minutos. De seguida adicionou-se à mistura reaccional etanol (330 cm<sup>3</sup>), de modo a precipitar os sais inorgânicos. Filtrou-se e levou-se o filtrado a concentrar sem que a temperatura ultrapassasse 20-25°C. Extraiu-se o resíduo com diclorometano (3×40 cm<sup>3</sup>) e água (3×40 cm<sup>3</sup>), secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se.

$\eta = 85\%$

Xarope

- Síntese do 3-*O*-benzil-6-desoxi-1,2-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -D-xilo-heptafuranuro-nato de etilo (49a,b)



Num balão de fundo redondo, equipado com agitador magnético, condensador de refluxo, entrada para azoto e septum de adição, adicionou-se zinco granulado activado\* (5,32 mmol, 0,34 g) e o aldeído **48** (3,6 mmol, 1,0 g) dissolvido em THF anidro (2 cm<sup>3</sup>). Ao sistema sob atmosfera de azoto, juntou-se, gota a gota, bromoacetato de etilo (10 mmol, 1,67 g, 1,11 cm<sup>3</sup>) dissolvido em THF anidro (4 cm<sup>3</sup>), sendo a mistura aquecida a 45°C durante 1 hora. Deixou-se arrefecer e adicionou-se HCl a 10% (v/v) frio (50 cm<sup>3</sup>). Após extracção com diclorometano (3×30 cm<sup>3</sup>) a fase orgânica foi lavada com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio a 2,5% (p/v) (50 cm<sup>3</sup>), seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada no evaporador rotativo.

\*O zinco foi activado do seguinte modo:

Zinco granulado (20 mesh) (25 g) foi adicionado a ácido clorídrico a 5% (p/v) (30 cm<sup>3</sup>), mantendo-se a mistura em agitação à temperatura ambiente durante 3 minutos. Filtrou-se o zinco e lavou-se com água destilada (3×30 cm<sup>3</sup>), com acetona (2×20 cm<sup>3</sup>) e com éter dietílico (2×20 cm<sup>3</sup>). O zinco assim activado foi colocado em exsiccador sob vácuo.

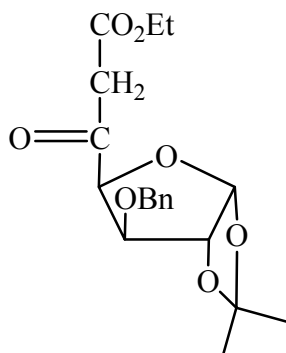
$\eta$  = 65%

Xarope

I.V. (em substância) (cm<sup>-1</sup>)

3460 (O-H), 1730 (C=O).

- Síntese do 3-*O*-benzil-6-desoxi-1,2-*O*-isopropilideno-5-oxo- $\alpha$ -D-xilo-heptafuranonato de etilo (**50**)



Método A:

Uma solução do composto **49a,b** (2,73 mmol, 1 g) em diclorometano seco (1,5 cm<sup>3</sup>) foi adicionada a uma suspensão de PCC (7,86 mmol, 1,70 g) e peneiros moleculares em pó 4 Å (2,5 g) em diclorometano seco (13 cm<sup>3</sup>). Manteve-se a mistura em agitação a 40°C durante uma hora. A mistura reaccional foi arrefecida e adicionou-se a éter dietílico (100 cm<sup>3</sup>) sob forte agitação. Filtrou-se o resíduo e o filtrado escuro foi passado através de florizil, tornando-se incolor. Concentrou-se a solução obtendo-se o composto puro.

$\eta = 40\%$

Método B:

Peneiros moleculares em pó 4 Å (3,06 g), PDC (4,5 mmol, 1,68 g) e diclorometano seco (15 cm<sup>3</sup>) foram adicionados num balão de fundo redondo, que foi seguidamente arrefecido a 5°C. Juntou-se o 5-hidroxi-éster **49a,b** (5 mmol, 1,83 g) e arrefeceu-se a mistura a 0°C mantendo-se em agitação durante mais 5 minutos. Adicionou-se, gota a gota, ácido acético glacial (0,5 cm<sup>3</sup>) A mistura foi aquecida a 25°C durante 30 minutos. Juntou-se acetato de etilo (30 cm<sup>3</sup>) e a mistura permaneceu em agitação durante 10 minutos. A suspensão foi filtrada e o filtrado foi concentrado no evaporador rotativo. A piridina e o ácido acético foram removidos por adição de tolueno (3×20 cm<sup>3</sup>), seguido de concentração.

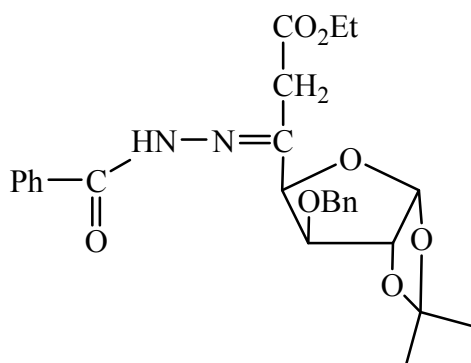
$\eta = 70\%$

Xarope

I.V. (em substância) ( $\text{cm}^{-1}$ )

1737 (C=O).

- Síntese do 3-*O*-benzil-6-desoxi-1,2-*O*-isopropilideno-5-benzoil-hidrazono- $\alpha$ -D-*xilo*-heptafuranuronato de etilo (51)



Preparou-se uma mistura do  $\beta$ -ceto éster **50** (2,75 mmol, 1 g) e de benzoil-hidrazina (4,78 mmol, 0,65 g) dissolvida em etanol (10  $\text{cm}^3$ ). A mistura ficou em agitação à temperatura ambiente durante 5 minutos para completa dissolução. Em seguida adicionou-se, gota a gota, ácido acético glacial (0,1  $\text{cm}^3$ ). Aqueceu-se a mistura a 80°C durante 3 horas verificando-se por c.c.f. o final da reacção. Deixou-se arrefecer e a mistura foi concentrada no evaporador rotativo.

$\eta = 85\%$

Xarope

I.V. (em substância) ( $\text{cm}^{-1}$ )

3450 (N-H), 1730 (C=O), 1690 (C=O).

## **Bibliografia**

- [1] - PINHEIRO, J.; Tese de Mestrado, “*Preparação de Novos Anéis Heterocíclicos em Derivados Furanosídicos*”, Universidade da Beira Interior – Covilhã, **2000**.
- [2] - KENNEDY, John F.; “*Carbohydrate Chemistry*”, Oxford University Press, Clarendon Press, Oxford, **1988**.
- [3] - COLLINS, Peter; FERRIER, Robin; “*Monosaccharides – Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*”, John Wiley & Sons Ltd, 1<sup>a</sup> edição, **1995**.
- [4] - SOLOMONS, T.W. Grahams; “*Química Orgânica - Volume 2*”, 7<sup>a</sup> edição, LTC – Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., **2002**.
- [5] - BINKLEY, Roger W.; “*Modern Carbohydrate Chemistry*”, Marcel Dekker Inc., **1988**.
- [6] - STICK, Robert V.; “*Carbohydrates – The Sweet Molecules of Life*”, Academic Press, **2001**.
- [7] - BINKLEY, Roger W.; “*Carbohydrate Chemistry*”, Editorial Board, New York, 1<sup>st</sup> edition, **1988**.
- [8] - BUTTERWORTH, R. F.; HANESSIAN, S.; *Synthesis*, **1971**, 70.
- [9] - LAWTON, B. T.; SZAREK, W. A.; JONES, J. R. N.; *Carbohydr. Res.*, **1969**, 10, 456.
- [10] - HANESSIAN, S.; HASKELL T. H.; *J. Heterocyclic Chem.*, **1964**, 1, 55.
- [11] - HERSCOVICI, J.; ERGON, M. J.; ANTONAKIS, K.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1982**, 9, 1967.
- [12] - COREY, E. J.; SUGGS, J. W.; *Tetrahedron Letters*, **1975**, 2647.

[13] - FRIGERIO, M.; SANTAGOSTINO, M.; SPATORE, S.; PALMISANO, G; *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7272.

[14] - FIGUEIREDO, J. A.; Tese de Doutoramento, “*Síntese de Pseudo-C-Nucleósidos*”, Universidade da Beira Interior – Covilhã, **1997**.

[15] - ISMAEL, M. I.; Tese de Doutoramento, “*Síntese de Sistemas Bioactivos Insaturados em Hidratos de Carbono*”, Universidade da Beira Interior – Covilhã, **1997**.

[16] - PASCUAL, R. M; BRAVO, O. V.; REYES, S. M.; ARTEAGA, M. A. I.; RAMÍREZ, J.S., *Synthetic Communications.*, **2004**, *34 (24)*, 4594.

[17] - FRIGERIO, M.; SANTAGOSTINO, M.; SPATORE, S., G; *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 4538.