



**UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR**  
**Ciências**

# **Obtenção de anéis heterocíclicos em derivados glucídicos**

**Catarina Sofia Rodrigues Duarte Costa Gamboa**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Química Industrial  
**Química Industrial**  
(2º ciclo de estudos)

Orientador: Prof. Doutor Maria Isabel Guerreiro da Costa Ismael

**Covilhã, Outubro de 2013**

Folha em branco

# Dedicatória

Ao Pedro, ao Afonso, à Beatriz,

e aos meus pais e avó

Folha em branco

# Agradecimentos

A realização deste trabalho só foi possível graças à generosa contribuição de algumas pessoas.

Em primeiro lugar, quero expressar o meu profundo reconhecimento à Professora Doutora Isabel Ismael, professora do departamento de Química da Universidade da Beira Interior, que orientou este trabalho. Quero agradecer a sua dedicação e paciência demonstradas bem como a disponibilidade para o esclarecimento de todas as dúvidas, mas principalmente pela amizade e conhecimentos que me transmitiu.

Ao Professor Albertino Figueiredo, professor do departamento de Química da Universidade da Beira Interior, pela colaboração prestada ao longo da realização deste trabalho.

À Maria Domingues, pela sua amizade, ajuda e disponibilidade prestada sempre que necessitei.

Ao Pedro, pelo incentivo, apoio, compreensão e ajuda dada ao longo deste ano.

Aos meus filhos, Afonso e Beatriz, pela sua paciência e compreensão nos momentos da minha ausência.

Aos meus pais, pelo incentivo e grande ajuda prestada ao longo deste tempo.

À minha avozinha, pelo incentivo e pensamentos positivos.

A todos, o meu profundo obrigada.

Folha em branco

# Resumo

O presente trabalho experimental teve como objetivo principal a síntese de novos pseudo-C-nucleósidos por construção de anéis heterocíclicos, nomeadamente o isoxazol e o pirazol, a partir de derivados glucídicos. Os compostos obtidos são produtos com possível atividade biológica. Nas sínteses efetuadas foram usadas técnicas gerais de síntese com o objetivo de tentar obter os compostos de modo económico e simples.

Foram utilizados como compostos de partida a D-Galactopirranose e o 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-glucofuranose, que através de diversas reações originaram os anéis isoxazol e pirazol em derivados de hidratos de carbono.

Foram realizadas reações de proteção dos grupos hidroxilo, reações de oxidação, clivagem oxidativa e reações de aumento da cadeia carbonada.

Os pseudo-C-nucleósidos com o anel heterocíclico isoxazol foram obtidos por reação de condensação aldólica.

A síntese dos pseudo-C-nucleósidos com o anel heterocíclico pirazol foi obtida por reação de aumento de cadeia carbonada, aplicando as condições da reação de Wittig, seguido de ciclização com hidrazina.

O controlo das reações foi realizado pela técnica de cromatografia em camada fina e, sempre que necessário, o isolamento e purificação dos compostos sintetizados foi efetuada pela técnica de cromatografia em coluna a pressão moderada.

A caracterização dos compostos sintetizados foi efetuada pela análise dos espectros de ressonância magnética nuclear de protão e de carbono.

## Palavras-chave

Anéis heterocíclicos, isoxazol, pirazol, derivados glucídicos, reação de Wittig

Folha em branco

# Abstract

The aim of this experimental work was the synthesis of new pseudo-C-nucleosides through the formation of heterocyclic rings, namely the isoxazole and pyrazole derivatives from carbohydrates. The obtained compounds are products with possible biological activity. The performed syntheses were made using general synthesis techniques in order to produce the compounds in an inexpensive and simple manner.

D-galactopyranose and 1,2:5,6-Di-O-isopropylidene- $\alpha$ -D-glucofuranose were used as starting compounds which, through various reactions, generated the ring isoxazole and pyrazole in derivatives of carbohydrates.

Reactions were performed for the protection of hydroxyl groups, oxidation reactions, oxidative cleavage and reactions for increasing the carbon chain.

Pseudo-C-nucleosides with the heterocyclic ring isoxazole were obtained by aldol condensation reaction.

The synthesis of the pseudo-C-nucleosides with the heterocyclic ring pyrazol was obtained by the reaction of increasing the carbon chain, applying the Wittig reaction conditions, followed by cyclization with hydrazine.

The control of the reactions was determined by thin layer chromatography technique and the isolation and purification of the synthesized compounds was performed using the column chromatography technique at moderate pressure.

The characterization of the synthesized compounds was performed by spectroscopic analysis of the nuclear magnetic resonance of proton and carbon thirteen.

## Keywords

Heterocyclic rings, isoxazole, pyrazole, derivatives from carbohydrates, Wittig reaction

Folha em branco

# Índice

Índice.....	xi
<b>Capítulo 1 - INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>1 - Hidratos de Carbono .....</b>	<b>1</b>
1.1- Monossacáridos .....	1
1.2- Oligossacáridos .....	2
1.3- Polissacáridos .....	3
<b>2 - Importância da Química Orgânica na Medicina .....</b>	<b>4</b>
<b>3 - Aplicações dos Hidratos de Carbono .....</b>	<b>4</b>
3.1 - Glucobiologia.....	4
3.2 - Utilização Industrial dos derivados dos hidratos de carbono.....	5
3.2.1 - Antibacterianos .....	5
3.3.2 - Antivirais.....	6
3.2.3 - Antineoplásicos .....	6
3.2.4 - Anti protozoários .....	9
3.2.5 - Antifúngicos .....	10
<b>4 - Reações de monossacáridos .....</b>	<b>10</b>
4.1 - Proteção de álcoois .....	10
4.1.1 - Grupos protetores .....	11
4.1.2 - Conversão em Acetais cíclicos.....	11
4.2 - Reações de Oxidação em Hidratos de Carbono .....	12
4.2.1 - Agentes oxidantes .....	14
4.2.2 - Agentes oxidantes com compostos contendo crómio .....	14
4.2.3 - Oxidação com dicromato de piridínio (PDC).....	14
4.2.4 - Reação de Oxidação com clorocromato de piridínio (PCC).....	15
4.3 - Clivagem Oxidativa.....	15
4.4 - Reações de aumento de cadeia carbonada .....	16
4.4.1 - Reação de Reformatsky.....	16
4.4.2 - Reação de Wittig com fosforano .....	17
4.4.3 - Condensação Aldólica.....	19
<b>5 - Preparação de anéis heterocíclicos .....</b>	<b>21</b>
<b>5.1.- Compostos com dois heteroátomos diferentes.....</b>	<b>21</b>
<b>5.1.1- Preparação de Isoxazóis.....</b>	<b>21</b>
5.1.2 - Síntese de C-nucleósidos contendo unidades de isoxazol .....	23

5.2.1 - Síntese de compostos heterocíclicos em derivados glucídicos contendo dois átomos de azoto .....	23
5.2.3 - Pseudo C-nucleósidos com o anel pirazol .....	25
<b>Capítulo 2 - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS .....</b>	<b>29</b>
<b>1 - Sumário .....</b>	<b>29</b>
<b>2 - Apresentação e discussão de Resultados .....</b>	<b>29</b>
2.1- Síntese do composto 1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-D-Galactopiranosose (14) .....	29
2.2- Síntese do composto 5-(1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galacto- piranos-5-il)-3-fenil-4,5-di-hidro-isoxazol (41).....	30
2.2.1- Síntese do composto 1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galacto- hexodialdo-1,5-piranos(39) .....	30
2.2.2- Síntese do composto 8-fenil-1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D- galacto-non-6-Z-eno-piranos-8-ulose (40).....	31
2.2.3- Síntese do composto 5-(1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galacto- piranos-5-il)-3-fenil-4,5-di-hidro-isoxazol (41) .....	32
2.3- Síntese do 5-(1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\beta$ -L-arabino-piranos-5-il)-2-N- acetil-pirazol (43) .....	33
2.3.2- Síntese do 5-(1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\beta$ -L-arabino-piranos-5-il)- 2-N-acetil-pirazol(43) .....	35
2.5- Síntese do composto 4-(1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-treo-furanos-4-il)-2- N-acetilpirazol (47) .....	40
2.5.1- Síntese do 5,6,8-tridesoxi-1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-xilo-oct-5-E- enofuranos-7-ulose (46) .....	40
<b>Capítulo 3 - PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>43</b>
<b>1 - Generalidades .....</b>	<b>43</b>
• Síntese do composto 1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-D- Galactopiranosose (14) <sup>7</sup> .....	43
• Síntese do 1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galacto-hexodialdo- 1,5-piranosose (39) <sup>13</sup> .....	44
• Síntese do 8-fenil-1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galacto-non-6- Z-eno-piranos-8-ulose (40) <sup>18</sup> .....	45
• Síntese do composto 5-(1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galacto- piranos-5-il)-3-fenil-4,5-di-hidro-isoxazol (41) <sup>18</sup> .....	46
• Síntese dos compostos 1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galacto- non-6-E-enopiranos-8-ulose e 1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D- galacto-non-6-Z-enopiranos-8-ulose (42E e 42Z) <sup>10</sup> .....	46
• Síntese do 5-(1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\beta$ -L-arabino-piranos-5-il)- 2-N-acetil-pirazol (43) <sup>10</sup> .....	48
• Síntese do 1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D- glucofuranose (17) <sup>6</sup> .....	48
• Síntese do 1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-xilo-pentodialdo-1,4-furanose	

(18) <sup>19</sup> .....	49
• Síntese do 7-fenil-5,6-didesoxi-1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D- <i>xilo</i> -hept-5-(E)-enofuranos-7-ulose (44E) e 7-fenil-5,6-didesoxi-1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D- <i>xilo</i> -hept-5-(Z)-enofuranos-7-ulose (44Z) <sup>18</sup> .....	50
• Síntese do 5-(1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D- <i>xilo</i> -furanos-4-il)3-fenil-4,5-dihidroisaxazol (45) <sup>18</sup> .....	51
• Síntese do 5,6,8-tridesoxi-1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D- <i>xilo</i> -oct-5-E-enofuranos-7-ulose (46) <sup>10</sup> .....	51
Capítulo 4 - CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	53
BIBLIOGRAFIA .....	57

Folha em branco

# Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> - Projeção de Haworth da D-glucose	1
<b>Figura 2</b> - Primeira vacina comercial de um hidrato de carbono sintético	5
<b>Figura 3</b> - Estruturas dos derivados do 1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis 2-4 com atividade antiviral	6
<b>Figura 4</b> - Glicósidos com atividade imuno estimuladora	7
<b>Figura 5</b> - Mecanismo de atuação da Grb2	8
<b>Figura 6</b> - Nucleósidos com atividade anti tumoral	9
<b>Figura 7</b> - <i>Leishmania</i> LPG e vacina semissintética	9
<b>Figura 8</b> - Estrutura do dicromato de piridínio (PDC)	14
<b>Figura 9</b> - Estrutura do clorocromato de piridínio (PCC)	15
<b>Figura 10</b> - Muscinol	21
<b>Figura 11</b> - Diferentes formas de di -hidropirazóis	24
<b>Figura 12</b> - Estrutura de dois fármacos existentes no mercado	24
<b>Figura 13</b> - Pirazofurina	26

Folha em branco

# Lista de Esquemas

<b>Esquema 1</b> - Proteção de grupos hidroxilo	11
<b>Esquema 2</b> - Conversão de um 1,2-diol num éster acetal cíclico	12
<b>Esquema 3</b> - Formação da Galactopiranosose	12
<b>Esquema 4</b> - Tratamento de açúcares com bases	13
<b>Esquema 5</b> - Formação da D-glucoronolactona	13
<b>Esquema 6</b> - Clivagem oxidativa do 1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-glucofuranose	16
<b>Esquema 7</b> - Preparação de fosforano	17
<b>Esquema 8</b> - Preparação de um alceno por reação de Wittig	18
<b>Esquema 9</b> - Síntese do composto 20	18
<b>Esquema 10</b> - Reação de Wittig com fosforano estabilizado por ressonância	19
<b>Esquema 11</b> - Reação aldólica	19
<b>Esquema 12</b> - Adição aldólica catalisada por bases	20
<b>Esquema 13</b> - Mecanismo da adição aldólica catalisada por ácidos	20
<b>Esquema 14</b> - Formação de isoxazóis	22
<b>Esquema 15</b> - Pirazol	25
<b>Esquema 16</b> - Síntese de compostos glucídicos contendo unidades pirazol	26
<b>Esquema 17</b> - Ciclização em meio ligeiramente ácido	27
<b>Esquema 18</b> - Reação de ciclização intramolecular	27
<b>Esquema 19</b> - Obtenção do 1,2:3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-Galactopiranosose	28
<b>Esquema 20</b> - Obtenção do isoxazol	29

<b>Esquema 21</b> - Formação do aldeído 39	29
<b>Esquema 22</b> - Formação da cetona $\alpha$ - $\beta$ -insaturada 40	30
<b>Esquema 23</b> - Síntese do isoxazol	31
<b>Esquema 24</b> - Obtenção do Pirazol	32
<b>Esquema 25</b> - Obtenção dos compostos 42E e 42Z	33
<b>Esquema 26</b> - Síntese do composto 43	34
<b>Esquema 27</b> - Síntese do 5-(1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D- <i>xilo</i> -furanos-4-il)3-fenil-4,5-dihidroisaxazol	35
<b>Esquema 28</b> - Síntese do composto 17	35
<b>Esquema 29</b> - Síntese do composto 18	36
<b>Esquema 30</b> - Síntese dos compostos 44E e 44Z	37
<b>Esquema 31</b> - Síntese do 5-(1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D- <i>xilo</i> -furanos-4-il)3-fenil-4,5-dihidroisaxazol	38
<b>Esquema 32</b> - Síntese do composto 13 4-(1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D- <i>treo</i> -furanos-4-il)-2-N-acetilpirazol	39
<b>Esquema 33</b> - Síntese do composto 46	39

## Lista de Acrónimos

Ac	Acetato
c.c	Cromatografia em coluna
c.c.f	Cromatografia em camada fina
Cq	C quaternário
d	duplete
dd	duplo duplete
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsufóxido
isop	isopropilideno
IV	Infravermelho
m	multipleto
PDC	dicromato de piridínio
PCC	clorocromato de piridínio
Ph	Fenil
$\eta$	Rendimento
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância magnética nuclear de próton
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
s	singleto
S <sub>N</sub> 2	Substituição nucleófila de 2 <sup>a</sup> ordem
temp.amb.	Temperatura ambiente
THF	Tetra-hidro-furano
UV	Ultravioleta

Folha em branco

# Capítulo 1 - INTRODUÇÃO

## 1 - Hidratos de Carbono

Os hidratos de carbono são um grupo químico cujas moléculas contêm átomos de carbono, hidrogénio e oxigénio. Esta designação foi introduzida no século XIX porque a fórmula dos hidratos de carbono mais simples apresentava a estrutura genérica  $C_nH_nO_n$  ou  $C_n(H_2O)_n$  e daí a sua designação. Em virtude de conterem elevado número de ligações carbono-hidrogénio, as quais libertam energia quando quebradas, os hidratos de carbono são de facto compostos adequados para o armazenamento de energia.

Os hidratos de carbono podem ser divididos em três grupos, de acordo com a sua estrutura química:

- Monossacáridos
- Oligossacáridos
- Polissacáridos

### 1.1- Monossacáridos

Entre os hidratos de carbono mais simples encontram-se os monossacáridos. Estes são hidratos de carbono simples cuja molécula é constituída por uma única unidade. Alguns destes açúcares desempenham um papel essencial no processo de armazenamento da energia. É o caso da glucose (Fig. 1), um monossacárido com seis átomos de carbono, cuja fórmula é  $C_6H_{12}O_6$ . Em 1891 Emil Hermann Fischer (1852-1919), químico de nacionalidade alemã, anunciou a elucidação da estrutura desta molécula (glucose), tendo em 1902 recebido o prémio Nobel da química pelo seu contributo para o estudo das estruturas dos hidratos de carbono e purinas.<sup>1</sup>

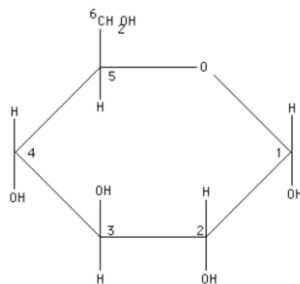


Figura 1 - Projeção de Haworth da D-glucose

Existem diversas representações estruturais desta molécula, estando na Figura 1 a molécula (D-glucose) representada na sua forma cíclica designada por projeção de Haworth.<sup>1</sup>

## 1.2- Oligossacáridos

Em muitos organismos, em particular nos animais, a glucose circula no sangue sob a forma simples, isto é, como monossacárido. No entanto, outros organismos, nomeadamente os vegetais, apresentam estes hidratos de carbono sob a forma mais complexa. Estes polímeros são constituídos por um número não muito elevado de monossacáridos (entre 2 e 10 unidades) e tomam a designação de oligossacáridos, os quais são solúveis em água. Incluem-se neste grupo os dissacáridos, como é o caso da sacarose existente em grandes quantidades em diversos órgãos de vegetais, em particular no caule da cana de açúcar e na raiz da beterraba. Os dissacáridos funcionam como reservatórios efetivos de glucose, a qual não pode ser metabolizada diretamente pelas enzimas responsáveis pela sua degradação antes de uma enzima específica desta reação quebrar a ligação química que liga os dois monossacáridos.<sup>1</sup>

Na formação dos dissacáridos há dois aspetos que obrigatoriamente devem ser salientados. Trata-se da identidade dos monossacáridos e da natureza da ligação química existente entre eles. Assim, a glucose forma com outros monossacáridos (galactose, frutose), ou com a própria glucose, dissacáridos que apresentam propriedades distintas da dos monossacáridos que lhe deram origem. Por exemplo, quando duas moléculas de glucose estabelecem ligações glicosídicas entre o carbono 1 de uma delas e o carbono 4 da outra, os dissacáridos resultantes são a maltose e a celobiose. Outro dissacárido importante é a trealose, que resulta igualmente da condensação de duas moléculas de glucose através de uma ligação glicosídica, mas entre os carbonos 1 dos dois monossacáridos. Este dissacárido, ao contrário dos anteriores que existem apenas nas plantas como resultado da hidrólise do amido (maltose) e da degradação da celulose (celobiose), é o principal hidrato de carbono da hemolinfa dos insetos, e o oligossacárido característico dos fungos. Encontra-se igualmente presente em alguns vegetais, nomeadamente em algas.<sup>1</sup>

A glucose pode, de igual modo, formar dissacáridos com os seus isómeros. São os casos da sacarose e da lactose que são constituídas por  $\alpha$ -D-glucose e  $\beta$ -D-frutose e  $\beta$ -D-glucose e  $\beta$ -D-galactose, respetivamente. O primeiro resulta da condensação de dois monossacáridos - glucose e frutose - ligados entre si por uma ponte glicosídica entre os carbonos 1 da glucose e o carbono 2 da frutose. Este dissacárido é um dos mais importantes compostos acumulados no decurso do processo fotossintético e é sem dúvida o açúcar com maior significado no metabolismo vegetal e uso na alimentação humana. Quanto à lactose, um dissacárido existente sobretudo no leite dos mamíferos, resulta da ligação da glucose com o seu isómero - a galactose - através de uma ponte  $\beta$ -glicosídica estabelecida entre os carbonos 1 e 4 dos dois monossacáridos.<sup>1</sup>

### 1.3- Polissacáridos

Os polissacáridos são polímeros de monossacáridos mas formados por um número elevado de unidades (superior a 10). A sua solubilidade na água é em geral reduzida.<sup>1</sup>

Existem dois tipos distintos de polissacáridos: homopolissacáridos e heteropolissacáridos.

a) Homopolissacáridos - constituídos apenas por monossacáridos de um único tipo. Por exemplo, o amido, o glicogénio e a celulose são polímeros da glucose.

b) Heteropolissacáridos- constituídos por monossacáridos de mais de um tipo (exs. hemiceluloses, pectinas, gomas e as mucilagens vegetais).

Nas plantas, o polissacárido de reserva mais comum é o amido, formado por dois componentes, a amilose e a amilopectina. A amilose é constituída por centenas de moléculas de glucose associadas entre si de forma não ramificada.<sup>1</sup> Cada ligação efetua-se entre o carbono 1 de uma molécula de glucose e o carbono 4 da molécula seguinte. A existência de ligações glicosídicas do tipo  $\alpha$ -1,4, confere à cadeia de amilose uma característica especial - o seu enrolamento em hélice. De certa forma, podemos considerar a amilose como uma forma especial de maltose. No caso da amilopectina, este composto é formado por cadeias principais de glucose com ligações do tipo  $\alpha$ -1,4 e cadeias laterais ramificadas constituídas a partir de ligações glicosídicas do tipo  $\alpha$ -1,6.<sup>1</sup>

O amido difere dos restantes polissacáridos pelo facto de existir sobre a forma de grãos que são sintetizados no interior de plastos. A dimensão e a forma destes grãos são bastante variáveis, apresentando características específicas que podem ser utilizadas na distinção de espécies afins. O processo de formação destes grãos envolve a deposição do amido em camadas concêntricas à volta de um ponto central denominado hilo. Estas camadas são constituídas por complexos cristalinos de amilose e amilopectina arrançados radialmente.<sup>1</sup>

Nos animais, a glucose de reserva encontra-se estruturada em polissacáridos que apresentam estrutura e composição semelhantes às da amilopectina. Este polissacárido que se encontra armazenado no fígado e nos músculos, embora também possa ser encontrado em algumas algas e na maioria dos fungos, denomina-se glicogénio. Embora a sua estrutura se aproxime da amilopectina difere dela, quer pela natureza e dimensão das cadeias que o constituem, quer pela maior dimensão da sua molécula. A sua solubilidade é maior do que a do amido e apresenta coloração vermelha pela solução de lugol.<sup>1</sup>

## 2 - Importância da Química Orgânica na Medicina

O cancro é a segunda causa principal de morte no mundo, depois das doenças cardiovasculares. A identificação de novas estruturas que podem ser potencialmente úteis na concepção de novos agentes anticancerígenos, seletivos e menos tóxicos tem sido um grande desafio para os investigadores de medicamentos químicos. Apesar dos importantes avanços alcançados nas últimas décadas na pesquisa e desenvolvimento de várias drogas anticancerígenas, ainda existem algumas limitações, os efeitos colaterais indesejados e a aquisição de resistência por parte das células cancerosas às múltiplas drogas.<sup>2</sup>

Os avanços recentes nas técnicas clínicas, incluindo grandes estudos cooperativos, estão a permitir uma avaliação mais rápida e fiável de novas drogas. A combinação desses conhecimentos com a melhoria dos sistemas de triagem preliminar tem levado ao aparecimento de compostos novos e mais potentes.<sup>2</sup>

Os derivados de tetrazol possuem propriedades farmacológicas e biológicas muito interessantes e têm exibido uma grande variedade de atividades biológicas, tais como antibacteriano, antifúngico, anticonvulsivo, analgésico, anti-inflamatório, com atividade antituberculosa e atividade anticancerígena.<sup>2</sup>

Os isoxazóis são farmacologicamente importantes pois têm atividade antimicrobiana, anti-inflamatória, analgésica, atividade antituberculosa e atividade antitumoral. Os isoxazóis são únicos no seu comportamento químico, não só entre os heterocíclicos, mas também entre os azólicos.<sup>2</sup>

## 3 - Aplicações dos Hidratos de Carbono

### 3.1 - Glucobiologia

Até aproximadamente 1960, considerava-se pouco significativa a função dos hidratos de carbono a nível biológico. Na altura julgava-se que serviam apenas como uma espécie de carga inerte das células; fonte de energia e componentes estruturais das plantas.<sup>3</sup>

Pesquisas efetuadas nos últimos 30 anos, mostraram que os glúcidos, quando ligados por ligações glucosídicas aos lípidos e a proteínas, formando glucolípidos e glucoproteínas respetivamente, desempenham processos de grande importância a nível celular. Em algumas glucoproteínas o teor de glúcidos pode variar entre menos de 1% e mais de 90%.<sup>3</sup>

Os glucolípidos e as glucoproteínas presentes nas superfícies celulares são conhecidos como agentes, através dos quais, as células interagem umas com as outras ou com bactérias e vírus invasores.<sup>3</sup>

### 3.2 - Utilização Industrial dos derivados dos hidratos de carbono

Há mais de 100 anos que são estudados os hidratos de carbono e as suas propriedades. As descobertas sobre os hidratos de carbono têm crescido de forma surpreendente, principalmente com relação à diversidade de aplicações biológicas, destacando as atividades antibacterianas, antivirais, antineoplásicas, antiprotozoárias, antifúngicas, entre outras, relatadas recentemente na literatura.<sup>4</sup>

#### 3.2.1 - Antibacterianos

Os antibacterianos são agentes com toxicidade seletiva contra micro-organismos invasores (bactérias). O antibacteriano ideal é aquele que interfere na função vital da bactéria sem comprometer as células do hospedeiro. Além disso, deve ter boa distribuição pelos tecidos e líquidos orgânicos, não sofrer destruição por enzimas, não causar alergia, irritação ou ser tóxico ao hospedeiro e, sobretudo, não induzir o desenvolvimento de bactérias resistentes. De acordo com o efeito produzido, podem ser classificados como bacteriostáticos ou bactericidas.<sup>4</sup>

Vacinas glicoconjugadas são eficazes na profilaxia de infecções bacterianas. Veres-Bencomo *et al.* relataram a síntese, o desenvolvimento farmacológico e a avaliação clínica da primeira vacina comercial derivada de um hidrato de carbono sintético (1), que foi aprovada em Cuba contra a bactéria *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib) que causa pneumonia e meningite, principalmente em crianças (Figura 2).<sup>4</sup>

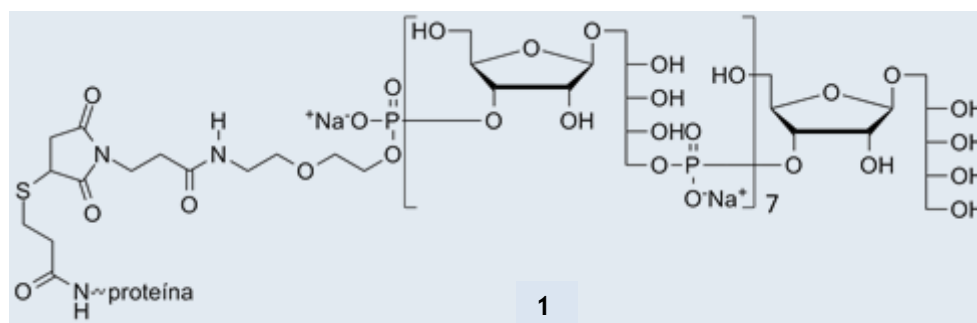


Figura 2. Primeira vacina comercial de um hidrato de carbono sintético (1)

Devido à resistência de várias bactérias aos antibióticos existentes, a busca por novos compostos antimicobacterianos é de extrema importância, principalmente em relação à tuberculose.

Nobmann *et al.* investigaram novos ésteres e éteres de hidratos de carbono monosubstituídos com ácidos gordos em relação à atividade contra a *Listeria ssp.*, que é um agente patogénico alimentar que pode estar presente nas comidas pré cozinhadas e nos alimentos lácteos.<sup>4</sup>

### 3.3.2 - Antivirais

Agentes antivirais são substâncias utilizadas no tratamento e profilaxia de doenças causadas por vírus. A quimioterapia antiviral confronta-se com dois grandes obstáculos: a falta de seletividade, pois na maioria das vezes os agentes antivirais são igualmente tóxicos ao vírus e ao hospedeiro; e o diagnóstico tardio de muitas doenças virais, pois frequentemente os primeiros sintomas só aparecem no estágio final da multiplicação do vírus.<sup>4</sup>

A síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA, do inglês “Acquired Immunological Deficiency Syndrome”) é a primeira doença epidémica da era biológica molecular. Esta doença já matou mais de 20 milhões de pessoas em todo o mundo. O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é o agente causador da SIDA e sua transcriptase reversa (HIV-RT) é um dos principais alvos para a busca de um tratamento efetivo. Essa enzima apresenta um papel essencial e multifuncional na multiplicação do vírus. Da Silva *et al.* sintetizaram uma série de 1-benzil-1H-1,2,3-triazóis com diferentes hidratos de carbono e analisaram os seus perfis inibitórios contra a transcriptase reversa do HIV-1. Os resultados destes pesquisadores mostraram que as substâncias 2, 3 e 4 foram as mais ativas, inibiram a atividade da enzima transcriptase reversa do HIV-1 com menor citotoxicidade do que o AZT (Figura 3).<sup>4</sup>

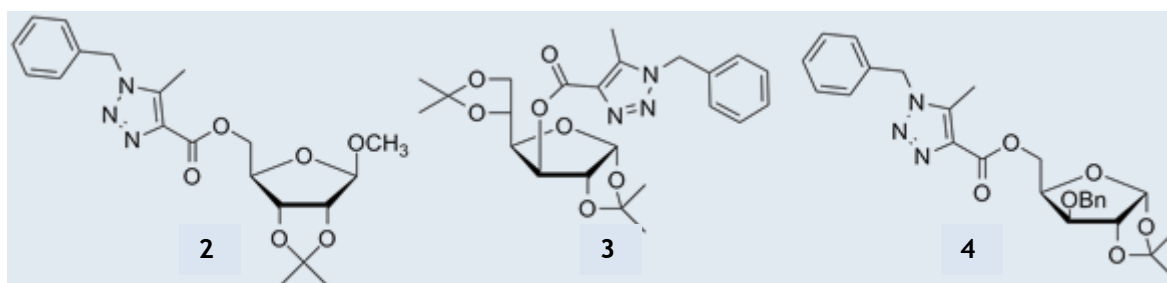


Figura 3. Estruturas dos derivados do 1H-1,2,3-triazóis 2-4 com atividade antiviral

### 3.2.3 - Antineoplásicos

Antineoplásicos são quimioteraréuticos usados no tratamento do cancro. Quando o objetivo é a destruição seletiva de células tumorais, normalmente utiliza-se a quimioterapia combinada, usando medicamentos que atuam em diferentes partes dos processos metabólicos da célula, aumentando dessa forma a probabilidade de destruição de uma maior quantidade de células cancerosas. Às vezes o tratamento é associado com outros métodos, como cirurgia e radiação. Cancro ou neoplasma maligno refere-se a uma centena de doenças distintas causadas por vários agentes, tais como,

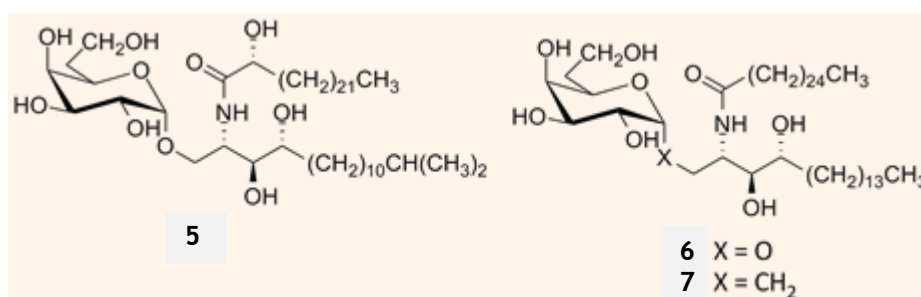
certas substâncias químicas, certos vírus, agentes poluidores, deficiências alimentares, fatores hereditários e mutação celular de origem desconhecida.<sup>4</sup>

Os açúcares compõem muitas moléculas de proteínas e lípidos presentes nas superfícies celulares. Esses açúcares, são ligados às células através de reações enzimáticas que ocorrem em organelos citoplasmáticos como o retículo endoplasmático e o sistema de Golgi, sendo de seguida degradados por glucoconjugados, nos lisossomas.<sup>5</sup>

Uma das hipóteses para o tratamento do cancro, seria incorporar os açúcares existentes em células cancerosas, extraídas de tumores, nas vacinas. Essas vacinas induziriam o sistema imunológico da pessoa a produzir anticorpos capazes de reconhecer e selecionar as células que tivessem as estruturas de açúcar, e por conseguinte a estimulação para a produção de anticorpos específicos.<sup>5</sup>

Através do isolamento ou da síntese de agentes terapêuticos, os químicos orgânicos tornaram-se responsáveis por alguns dos maiores sucessos da história humana. O químico orgânico, utilizando a arte da síntese, introduziu a maioria das drogas na prática medicinal.<sup>5</sup>

Um grupo da *Kirin Pharmaceutical* estudou a ação de vários extratos da esponja *Agelas mauritanus* em cobaias. Foi observada uma potente atividade anti tumoral, que está relacionada aos glicolípidos chamados agelasfinas (**5**). Estudos da relação estrutura-atividade mostraram que um análogo mais simples destes glicolípidos, como a substância **6**, apresenta atividade imuno-estimuladora contra o cancro, malária, diabetes, tuberculose e outras doenças. Outros estudos foram realizados e foi observado que o derivado C-glicósido **7** apresentou atividade contra as células de melanoma B16 que ataca os pulmões e mostrou-se 100 vezes mais ativo do que o O-glicósido **6**. Além disso, também apresentou atividade contra malária, sendo 1000 vezes mais ativo do que O-glicósido **6** (Figura 4).<sup>4</sup>



**Figura 4.** Glicosídeos com atividade imuno estimuladora

A vasta maioria de drogas mostra uma alta correlação entre a sua estrutura e especificidade para produzir efeitos farmacológicos. Pesquisas efetuadas, indicam que os agentes terapêuticos interagem com zonas localizadas do recetor, que por sua vez possuem propriedades proteicas e formas tridimensionais específicas. Na maioria dos casos, estes recetores apenas aceitam estruturas

moleculares específicas e complementares. Pequenas alterações nas estruturas moleculares dos agentes, pode mudar drasticamente a sua especificidade.<sup>5</sup>

A interação droga-recetor, resulta essencialmente da permuta de ligações de hidrogénio entre a molécula terapêutica, rodeada de água, e o centro ativo do recetor.<sup>5</sup>

A Grb2-growth factor receptor bound protein 2, é um dos recetores proteicos responsáveis pelo crescimento celular. O crescimento celular é efetuado por um processo complexo de “transmissão de sinal”, mediado pelo recetor, às proteínas envolventes. Uma desregulação no desenvolvimento celular poderá produzir a uma divisão anormal e incontrolada das células, provocando assim, a ocorrência de algumas doenças, como é o caso do cancro. No entanto, o processo de “transmissão de sinal” pode ser controlado pela inibição das interações entre a fosfotirosina (pH) e a Grb2. O mecanismo de atuação da Grb2 pode ser exemplificado através da figura 5.<sup>5</sup>

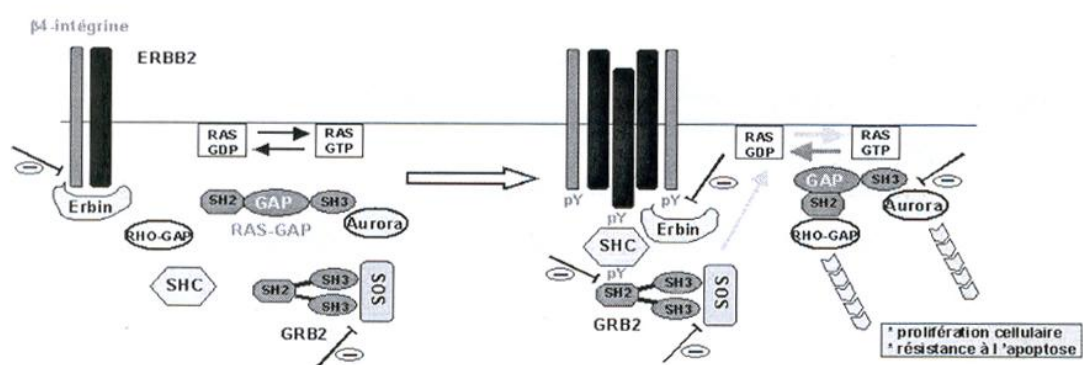


Figura 5 - Mecanismo de atuação da Grb2

A necessidade de controlar o processo de “transmissão do sinal”, permitiu a identificação de novos agentes anti tumorais. Para tal, foram efetuadas várias pesquisas com o objetivo de sintetizar diferentes compostos com potencial terapêutico.<sup>5</sup>

Em estudos com nucleósidos derivados do pirazol, Abdou *et al.* observaram uma boa atividade anti tumoral, em que o produto **8** apresentou melhor atividade *in vitro* para a leucemia humana (HL 60). Bergman *et al.* realizaram estudos de atividade anti proliferativa e do mecanismo de ação de derivados de ácidos gordos da arabinofuranosilcitosina contra a leucemia e células tumorais sólidas, podendo-se destacar o derivado do ácido elaídico (**9**). Os estudos realizados também apontam para o papel dos ácidos gordos como auxiliares no transporte celular dos ésteres dos nucleósidos utilizados no estudo (Figura 6).<sup>4</sup>

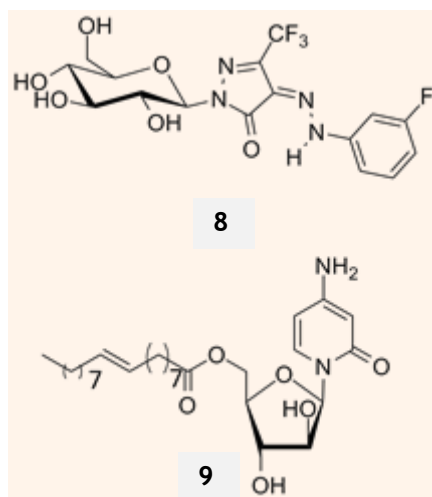


Figura 6. Nucleósidos com atividade anti tumoral

### 3.2.4 - Anti protozoários

Agentes anti protozoários são fármacos usados na quimioprevenção ou tratamento de doenças parasitárias causadas por protozoários.

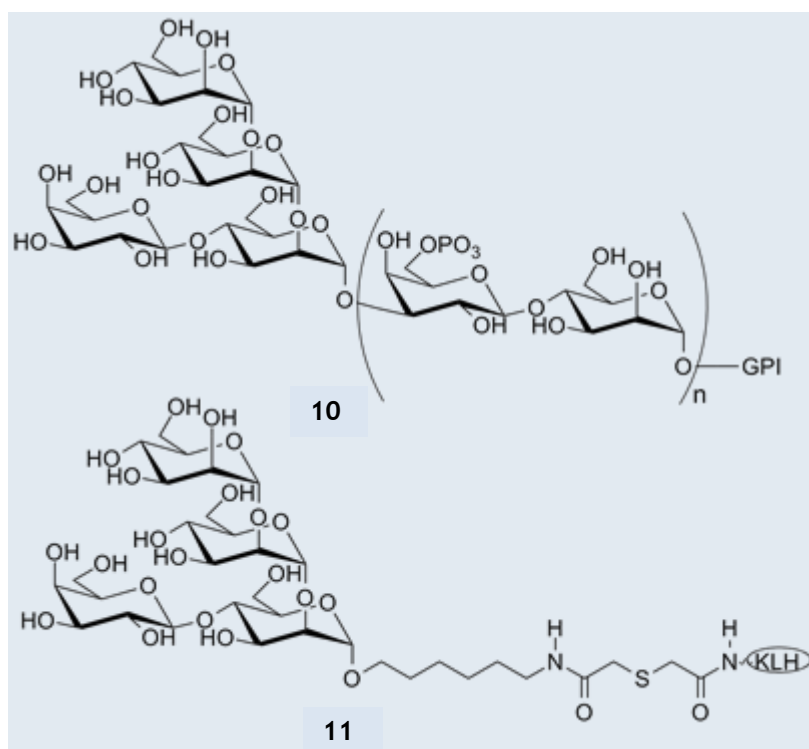


Figura 7. *Leishmania* LPG (10) e vacina semissintética (11)

O agente causador da leishmaniose, o parasita do género *Leishmania*, possui na sua superfície celular lipofosfoglicanas (LPG), que são constituídas por glicosilfosfatidilinositol (GPI), um dissacárido fosforilado que se repete, e diferentes oligossacáridos (10). O tetrassacárido terminal

ramificado da LPG constitui um alvo atraente para uma vacina. Este sacárido foi sintetizado por Hewitt *et al.* e ligado covalentemente a uma proteína de transporte, *keyhole limpet hemocyanin* (KLH), para obtenção de uma vacina semissintética (11), que está em teste e tem apresentado bons resultados. Em cobaias tratadas foi observado um aumento no número de anticorpos (Figura 7).<sup>4</sup>

### 3.2.5 - Antifúngicos

Agentes antifúngicos são fármacos empregados contra infecções causadas por fungos, podendo ser classificados como fungistáticos ou fungicidas. Agentes fungitóxicos têm ampla aplicação na clínica humana e veterinária, podendo ser utilizados no tratamento de plantas, sementes, solos, pinturas, conservadores de produtos industriais, etc.<sup>4</sup>

A síntese e avaliação das atividades biológicas de diferentes glicosilaminas são de grande interesse, pois além de apresentarem baixa toxicidade, à associação de compostos amino com hidratos de carbono facilitam a interação com os microrganismos aumentando a solubilidade dos produtos em água, melhorando dessa forma, a atividade biológica.<sup>4</sup>

Pode-se concluir, que os hidratos de carbono e seus derivados têm cada vez mais importância na aplicação da química à medicina, destacando a grande variedade de atividade biológica, além de serem compostos com baixa toxicidade. A expectativa é de que os esforços dedicados à exploração das propriedades biológicas/farmacológicas dessa classe de substâncias culminem com a introdução no mercado de novos fármacos derivados de hidratos de carbono.<sup>4</sup>

## 4 - Reações de monossacáridos

### 4.1 - Proteção de álcoois

Numa sequência sintética, é frequentemente necessário conduzir uma transformação a um centro enquanto, outro sítio reativo permanece inalterável. Duas técnicas principais são usadas para atingir este objetivo. Uma, envolve a escolha cuidadosa de um reagente e/ou das condições reativas. A outra, passa pela modificação temporária de um sítio reativo, de modo a que este permaneça intacto enquanto a reação se processa noutro local da molécula, sendo objetivo final, a regeneração do grupo inicial. O grupo que substitui o grupo funcional é conhecido como o grupo protetor.<sup>5</sup>

Um grupo protetor ideal deverá possuir as seguintes especificações:

- a) O grupo deverá ser introduzido em condições reativas brandas;

- b) O grupo deverá ser estável em condições necessárias para atingir transformações noutra local da molécula;
- c) O grupo deverá ser removido em condições brandas.<sup>5</sup>

#### 4.1.1 - Grupos protetores

Os monossacáridos são moléculas polifuncionais, sendo a proteção de grupos hidroxilo muito importante. Quando se pretende realizar uma reação química específica introduzem-se seletivamente alguns grupos protetores, de modo a bloquear algumas posições ficando os restantes grupos hidroxilo livres para serem manipulados.<sup>6</sup>

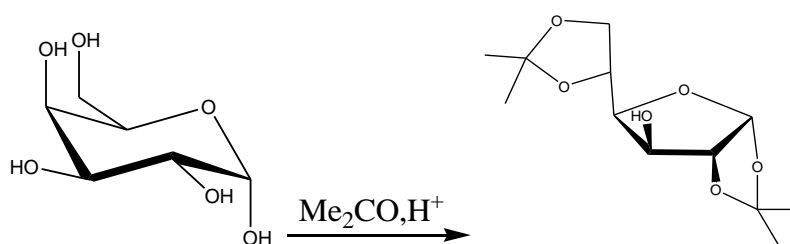
Um grupo protetor deve possuir as seguintes características:

- facilidade de introdução
- estabilidade sob as condições reacionais
- facilidade de remoção.

Outros fatores a ter em consideração são o preço dos reagentes e a toxicidade dos reagentes usados nas reações de proteção-desproteção dos grupos hidroxilo.<sup>6</sup>

Devido à sua natureza polihidroxilada, os hidratos de carbono podem ser protegidos por transformação dos grupos hidroxilo em acetais, cetais, ésteres ou éteres. Numa molécula, pode haver a presença de uma combinação destes grupos protetores.<sup>6</sup>

O acetal mais utilizado é o que resulta da proteção de grupos hidroxilo vizinhos com acetona e que se designa por isopropilideno (13), conforme o esquema:



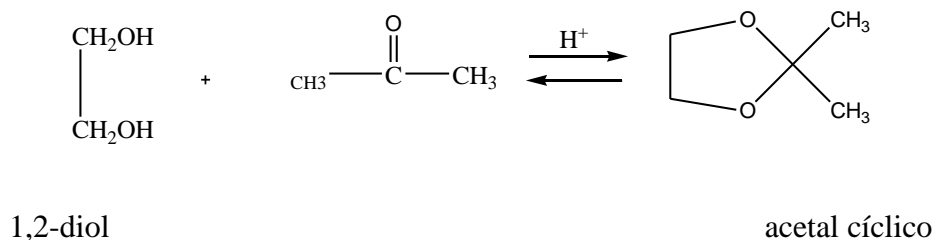
D(+)-Galactose (12)

1,2:5,6-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-glucofuranose (13)

Esquema 1 - Proteção de grupos hidroxilo<sup>6</sup>

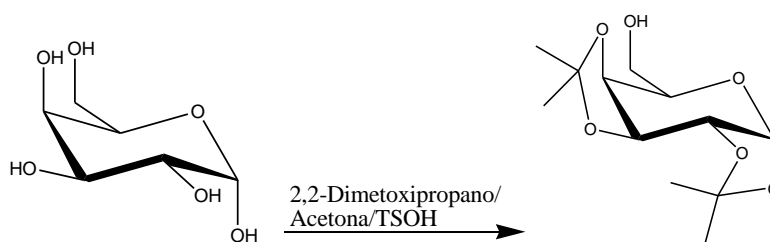
#### 4.1.2 - Conversão em Acetais cíclicos

Os acetais cíclicos, podem ser obtidos pela reação entre um aldeído ou uma cetona com um 1,2-diol de cadeia aberta, como podemos ver no esquema que se segue, em que se forma o grupo isopropilideno.<sup>3</sup>



**Esquema 2** - Conversão de um 1,2-diol num éster acetal cíclico.<sup>3</sup>

A formação de acetais cíclicos pode ser usada para proteger certos grupos hidroxilo de um açúcar. Tomamos como exemplo, o caso da  $\alpha$ -D-galactopiranosose (**14**) ao reagir com a acetona em condições ácidas.<sup>3</sup>



D(+)-Galactose (**12**)

1,2:3,4-Di-O-isopropilideno - D-Galactopiranosose (**14**)

**Esquema 3** - Formação da Galactopiranosose<sup>5 e 7</sup>

## 4.2 - Reações de Oxidação em Hidratos de Carbono

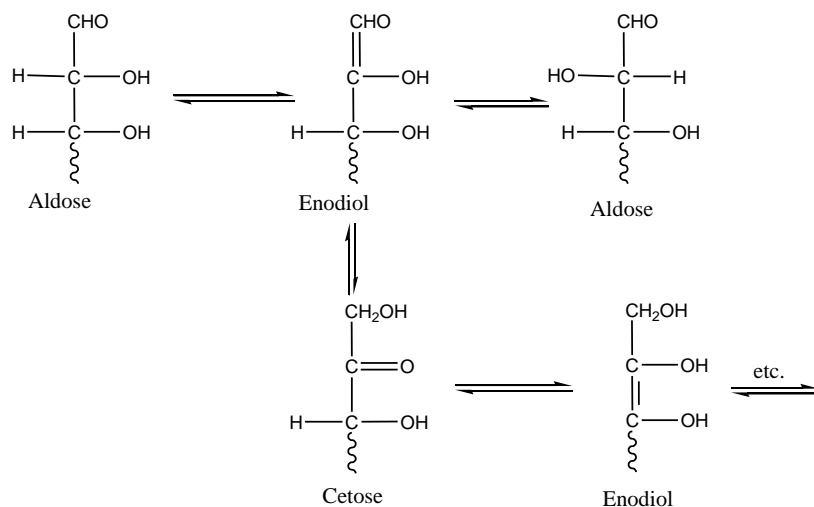
Existem vários agentes oxidantes que podem converter os grupos hidroxilo quer sejam primários quer sejam secundários em aldeídos e cetonas. A grande dificuldade reside na escolha de um agente pois a reação pode não ser completa ou por outro lado pode-se originar um composto que não seja o pretendido.<sup>8</sup>

Dependendo do tipo de reação e das condições reacionais, os diferentes agentes empregues apresentam comportamentos diferentes bem como eficiências diferentes.

Outra condicionante nas reações de oxidação é o facto de não se saber com exatidão o estado de oxidação de determinados compostos orgânicos pelo que esta vertente deverá ter uma especial atenção. Por este motivo, conceitos como eletrão de transferência e número de oxidação, muito úteis em química inorgânica, tornaram-se muito complicados de aplicar em química orgânica.<sup>6</sup>

A preparação de ácidos monocarboxílicos não pode ser realizada por meio de oxidação com reagentes de Tollens e de Fehling a partir das aldoses. Ambos os reagentes são alcalinos, assim

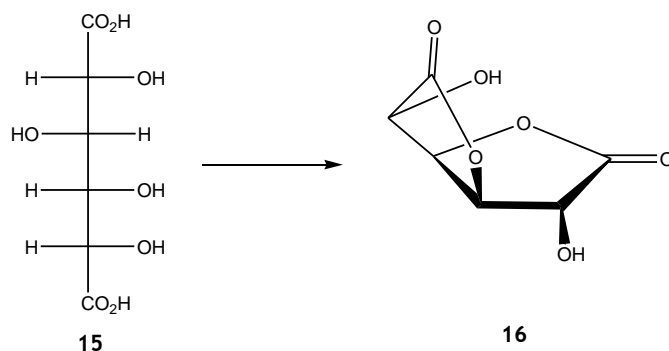
sendo, o tratamento de açúcares com bases pode levar à formação de isómeros ou mesmo à decomposição da cadeia. Este efeito é devido ao estabelecimento de um equilíbrio entre o monossacárido e uma estrutura de enodiol (esquema 4).<sup>6</sup>



**Esquema 4** - Tratamento de açúcares com bases

Como exemplo de reagente ácido pode-se referir a água de bromo que oxida as aldoses mas não as cetoses permitindo a diferenciação. Tratando-se de um oxidante fraco, oxida apenas o grupo aldeído a ácido aldónico.<sup>6</sup>

O tratamento das aldoses por agentes oxidantes mais poderosos, como o ácido nítrico, leva a formação de ácidos aldáricos (ácido dicarboxílico) como é o caso do ácido D-glucárico que por desidratação origina a D-glucoralactona:



**Esquema 5** - Formação da D-glucoronolactona

Porém, a suscetibilidade referida dos aldeídos que posteriormente sofrem oxidação a ácido carboxílico, condiciona a escolha dos reagentes para a oxidação de álcoois primários a aldeído com bom rendimento. Tratando-se de moléculas complexas que sejam sensíveis a ácidos ou a bases, o

oxidante a usar deve ter uma escolha criteriosa, sendo a sua escolha fundamental para a posterior síntese de derivados de produtos naturais.<sup>6</sup>

#### 4.2.1 - Agentes oxidantes

Os grupos hidroxilo das aldoses podem ser oxidados seletivamente aceto-açúcares desde que os restantes grupos hidroxilo da molécula estejam devidamente protegidos.<sup>6</sup>

A grande maioria dos métodos de oxidação utiliza como agentes oxidantes compostos metálicos, principalmente agentes contendo crómio. Utilizam-se ainda tetra-Oxido de ruténio e dimetilssulfóxido. Estas reações são usadas na preparação de grupos carbonílicos a partir dos álcoois correspondentes.<sup>6</sup>

Os ceto-açúcares formados nestas reações são designados de uloses e são usados como intermediários na preparação de amino-açúcares, açúcares ramificados e desoxi-açúcares.<sup>6</sup>

#### 4.2.2 - Agentes oxidantes com compostos contendo crómio

Os três reagentes, por norma usados neste tipo de reações de síntese e que fazem parte deste grupo são o trióxido de crómio em piridina, o dicromato de piridínio (PDC) e o clorocromato de piridínio (PCC).<sup>6</sup>

A oxidação com compostos de crómio produz sais de crómio que podem ser removidos por filtração, mas algumas vezes, requerem o uso de técnicas de cromatografia.<sup>6</sup>

#### 4.2.3 - Oxidação com dicromato de piridínio (PDC)

Este derivado de crómio é preparado através da reação de piridina com uma solução aquosa de trióxido de crómio, sendo vulgarmente conhecido por dicromato de piridínio (PDC). A estrutura é a seguinte:

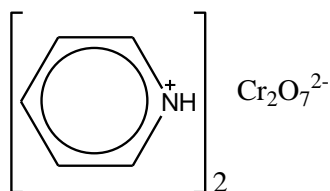


Figura 8 - Estrutura do PDC

O PDC é um bom agente oxidante para álcoois primários, formando aldeídos e de secundários, com a formação de cetonas, e por isso tem tido grande sucesso na oxidação de glúcidos.<sup>9</sup>

#### 4.2.4 - Reação de Oxidação com clorocromato de piridínio (PCC)

O PCC é um reagente muito utilizado nas reações de oxidação pois trata-se de um composto muito versátil. A sua preparação é feita por adição de piridina a uma solução de trióxido de crômio em ácido clorídrico. A estrutura deste agente é apresentada na figura 8.<sup>8</sup>

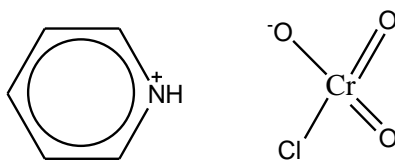


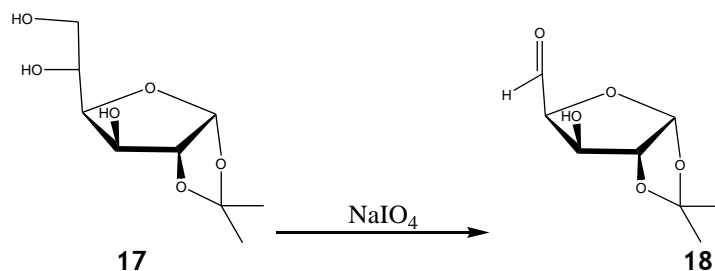
Figura 9 - Estrutura do clorocromato de piridínio (PCC)

O solvente normalmente usado nas reações de oxidação é o diclorometano. Na síntese de derivados de glúcidos parcialmente protegidos, adiciona-se um absorvente de água de forma a aumentar o rendimento e a diminuir os tempos de reação. Assim usam-se peneiros moleculares para além do PCC. Experimentalmente verificou-se que a velocidade de reação está intimamente ligada à porosidade dos peneiros moleculares sendo esta de ordem crescente pela seguinte ordem 5 Å < 3 Å < 4 Å.<sup>8</sup>

#### 4.3 - Clivagem Oxidativa

A clivagem oxidativa de 1,2-dióis envolve a quebra de uma ligação carbono-carbono e a obtenção de dois compostos carbonílicos, aldeídos ou cetonas, consoante a natureza dos substituintes. Este processo já foi utilizado para determinação estrutural de alguns compostos antes do aparecimento de outros métodos analíticos. Atualmente utiliza-se para reduzir o tamanho da cadeia carbonada, formando-se na extremidade desta um grupo carbonilo.<sup>10</sup>

Os reagentes mais comuns para realizar este tipo de reação são o ácido periódico (HIO<sub>4</sub>), ou os seus derivados metaperiodato de potássio (KIO<sub>4</sub>) e metaperiodato de sódio (NaIO<sub>4</sub>), sendo também bastante utilizado o tetra-acetato de chumbo [Pb(OAc)<sub>4</sub>]. Os periodatos são mais utilizados em meios aquosos, enquanto o tetra-acetato de chumbo é mais empregue quando se usam solventes orgânicos. Existem substratos cuja clivagem oxidativa funciona bem com qualquer um destes oxidantes, mas devido a facilidade de manuseamento dos periodatos a sua utilização é mais comum. Uma desvantagem que a utilização de tetra-acetato de chumbo apresenta é a necessidade de usar ácido acético como solvente. Por vezes os substratos utilizados são sensíveis em meio ácido, podendo conduzir à formação de produtos indesejados ou mesmo à degradação completa do substrato. No entanto de todos os agentes oxidantes o mais utilizado na química dos glúcidos é o metaperiodato de sódio.<sup>10</sup>



Esquema 6 - Clivagem oxidativa do 1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-glucofuranose (17)

#### 4.4 - Reações de aumento de cadeia carbonada

As reações de aumento de cadeia carbonada são muito utilizadas na Química dos hidratos de carbono, porque permitem a introdução de novas ramificações em qualquer parte da molécula, podendo assim realizar-se a preparação de novos substratos com grupos funcionais fora do anel glucídico.<sup>10</sup>

As reações de aumento de cadeia carbonada mais conhecidas e mais utilizadas são:

-Reação de Reformatsky: este tipo de reação ocorre entre um composto carbonílico (aldeído ou cetona) e um derivado organometálico de zinco.

-Reação de Wittig: este tipo de reação ocorre entre um composto carbonílico e um íleto de fósforo ou fosforano.

-Reação de Grignard: este tipo de reação ocorre entre um composto carbonílico e um derivado organometálico de magnésio.<sup>10</sup>

##### 4.4.1 - Reação de Reformatsky

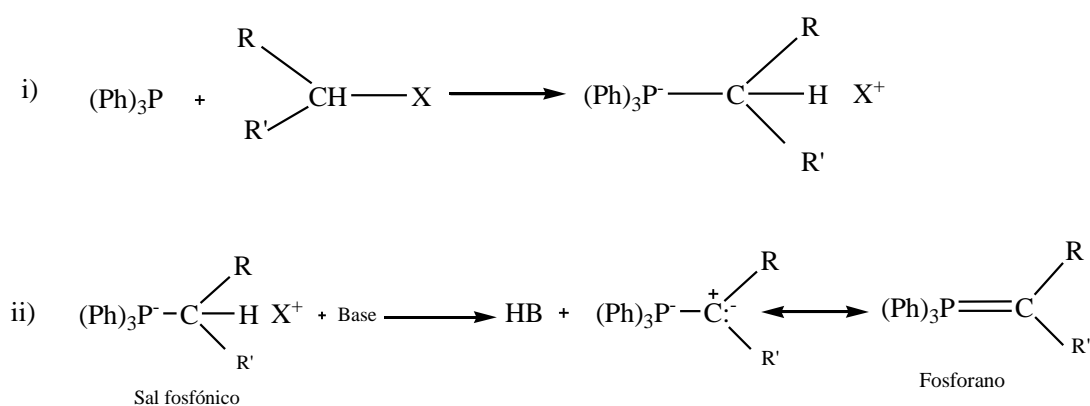
A reação de Reformatsky ocupa um lugar de grande importância, pois é uma das mais conhecidas e mais utilizadas para aumentar a cadeia carbonada. Na sua forma mais tradicional, esta reação ocorre entre uma cetona ou um aldeído e um  $\alpha$ -haloéster, catalisada por zinco metálico, originando como produto principal um  $\alpha$ -hidroxiéster.<sup>10</sup>

Existem muitos fatores e parâmetros que influenciam o decurso da reação de Reformatsky, tal como a ativação feita recorrendo a diferentes metais, o solvente, a temperatura da reação, os reagentes adequados e os fatores que influenciam a seletividade. A ativação dos derivados halogenados com zinco, ou com outro tipo de metais proporcionaram grandes progressos principalmente no que respeita à execução das reações a temperaturas mais moderadas e com menor duração. O zinco granulado, ativado em meio ácido é, um dos catalisadores mais utilizados nesta reação.<sup>11</sup>

Esta reação tem sido implementada recorrendo a um grande número de solventes, verificando-se a preferência por solventes apróticos, como éter dietílico, tetra-hidrofurano (THF), 1,4-dioxano. Também se podem utilizar misturas de éteres com solventes mais polares, como acetonitrilo, dimetilformamida (DMF) e dimetilsufóxido (DMSO).<sup>10</sup>

#### 4.4.2 - Reação de Wittig com fosforano

A reação de Wittig tornou-se um dos métodos mais úteis para aumentar a cadeia carbonada. A descoberta de compostos derivados de fósforo ligados a átomos de carbono e a sua utilização na síntese orgânica levou a um grande desenvolvimento da Química Orgânica. Os reagentes de Wittig são conhecidos como iletos de fósforo ou fosforanos e estes compostos são normalmente preparados como se indica no esquema 7.<sup>12</sup>



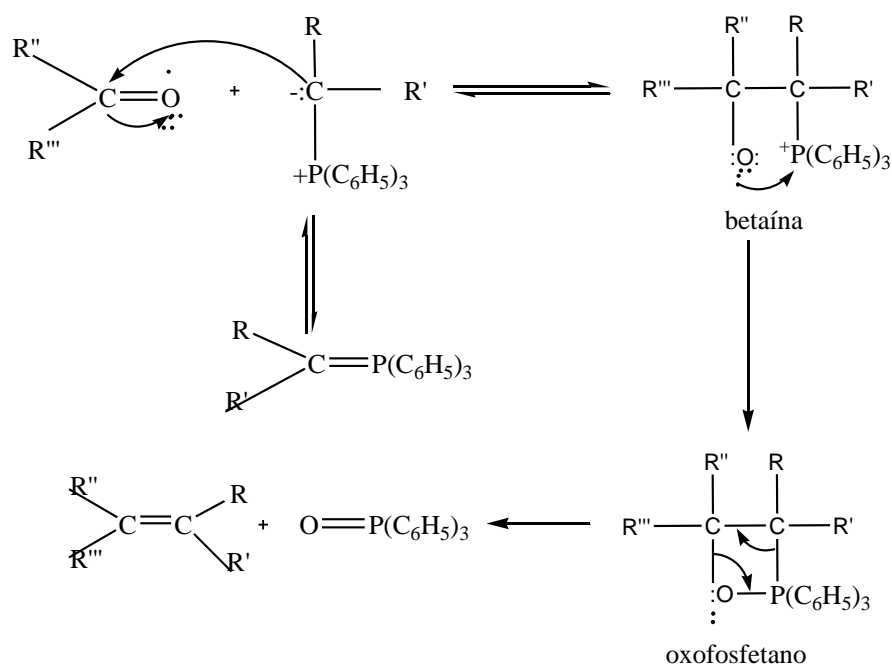
Esquema 7 - Preparação de fosforano

O primeiro passo consiste numa reação de substituição nucleofílica. A trifetilfosfina é um excelente nucleófilo e uma base fraca. A reação entre a trifetilfosfina e o haleto de alquilo obedece a um mecanismo do tipo S<sub>N</sub>2. O segundo passo da reação de formação do ileto de fósforo ou fosforano consiste numa reação ácido-base.<sup>3,10</sup>

A reação de Wittig envolve a interação entre um composto carbonílico (normalmente um aldeído ou cetona) com iletos de fósforo, formando-se um intermediário chamado betaína, esta ciclizou formando o oxofosfatano, mais tarde originou o alceno como uma mistura de diastereómeros e o óxido de trifetilfosfina (esquema 8). O passo inicial da formação do composto insaturado é a adição nucleofílica do ileto polarizado negativamente no átomo de carbono, ao carbono carbonílico do aldeído ou da cetona. O passo determinante da reação é a formação da ligação dupla entre o átomo de fósforo e o átomo de oxigénio.<sup>10</sup>

A predominância de um dos diastereómeros deve-se a alguns fatores. Um deles é a utilização de um fosforano estável, o que provoca uma dissociação lenta da betaína mas há também que ter em conta as reações em que utilizam solventes não polares, onde a formação da betaína pode ser um

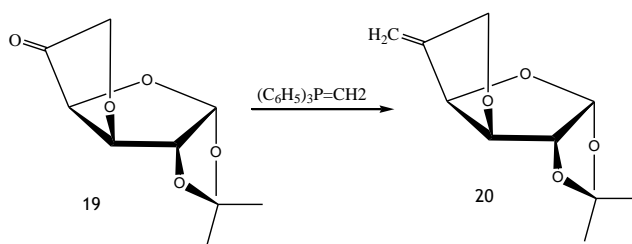
processo reversível. Outro é a velocidade de formação dos alcenos ser menor que a velocidade de formação da betaína. Obtendo-se maioritariamente o isômero *E* (*trans*) porque é aquele que possui menor impedimento estereoquímico.<sup>10</sup>



**Esquema 8** - Preparação de um alceno por reação de Wittig

A descoberta dos fosforanos e a sua utilização na formação de ligações duplas carbono-carbono constitui um grande pilar de desenvolvimento na síntese de derivados de monossacáridos.<sup>10</sup>

Para reagentes não estabilizados (por exemplo: metileno-trifenilfosforano), o reagente de Wittig é preparado *in situ*, obtendo-se bons resultados como se indica na síntese do composto **20** a partir do substrato **19** por reação com o fosforano não estabilizado (esquema 9).<sup>13</sup>

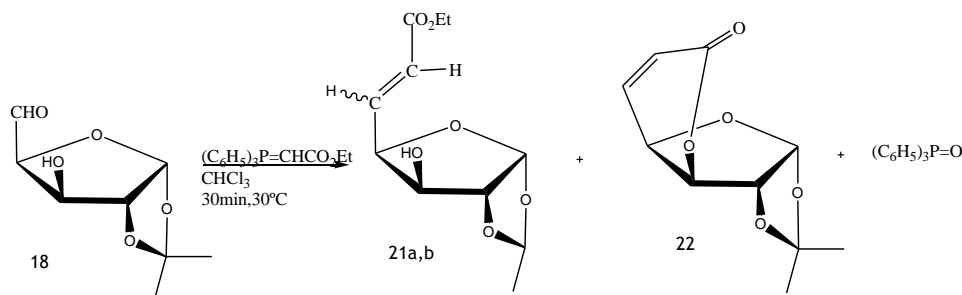


**Esquema 9** - Síntese do composto **20**

Quando se realizam reações de Wittig com fosforanos estabilizados por ressonância, estes reagentes obtêm-se com facilidade não sendo necessário prepará-los *in situ* e as condições reacionais para formação do composto final não são obrigatoriamente tão rigorosas devida a estabilidade deste tipo de fosforanos.<sup>10</sup>

Como exemplo temos a Síntese de 5,6-didesoxi-1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-xilo-hept-5-(E,Z)-enofuranuronato de etilo (**21a,b**) e 5,6-didesoxi-1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D- glucofuranurono-5-eno-7,3-lactona (**22**)<sup>10</sup>

A reação do  $\beta$ -hidroxialdeído **18** com o fosforano estabilizado  $[(C_6H_5)_3P=CHCO_2Et]$ , foi realizada utilizando as condições reacionais descritas no esquema 10.<sup>10</sup>



Esquema 10 - Reação de Wittig com fosforano estabilizado por ressonância

#### 4.4.3 - Condensação Aldólica

A adição aldólica ficou retratada como a reação entre dois aldeídos com hidrogênios enolizáveis na posição  $\alpha$  ao carbonilo (**23**), na presença de bases, com formação de  $\beta$ -hidróxi-aldeídos (**24**) (esquema 11). com o aquecimento, o aldol eliminava água, dando origem a um aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado. A eliminação de uma molécula de água para fornecer um composto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado é denominada condensação aldólica.<sup>14</sup>



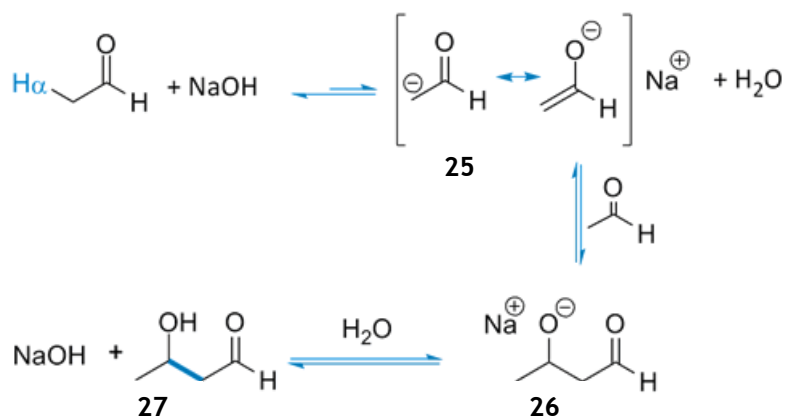
Esquema 11. Reação aldólica<sup>14</sup>

De forma mais geral, a reação pode ser descrita como a adição nucleofílica de um enol ou de um enolato a um carbonilo para geração de compostos  $\beta$ -hidróxi-carbônicos. Essa metodologia, permite a formação de um ( $R = H,$ ) ou mais centros estereogênicos com possibilidade de controle sobre a estereoquímica dos mesmos.<sup>14</sup>

A adição aldólica tem sido empregada na síntese de diversas classes de produtos naturais com atividades biológicas importantes.<sup>14</sup>

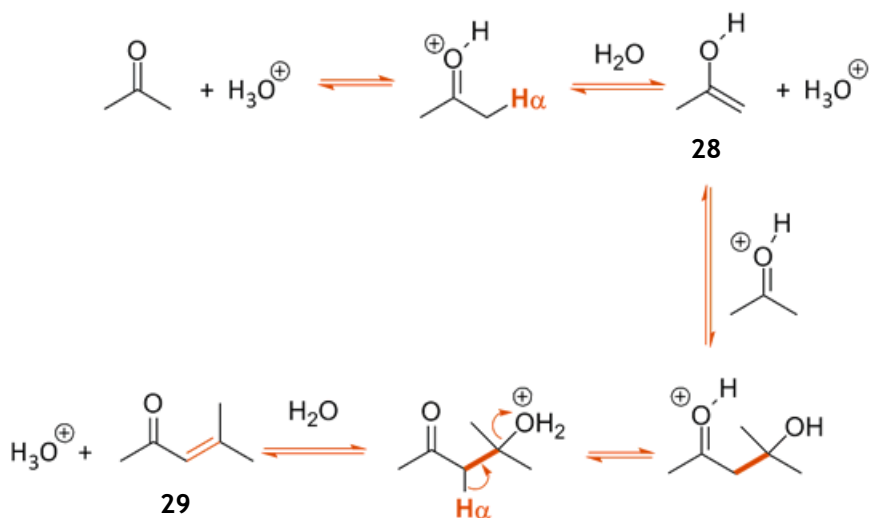
A reação aldólica é realizada tradicionalmente misturando duas substâncias carbonílicas diferentes num solvente prótico na presença de ácidos ou bases como catalisadores.

A catálise básica fundamenta-se na acidez acentuada apresentada pelos hidrogênios  $\alpha$  ao carbonilo, devido à formação de uma espécie enolato (**25**) estabilizada por ressonância e gerada pela abstração do  $H\alpha$  por uma base apropriada (esquema 12). A adição nucleofílica do enolato ao carbonilo de uma outra molécula fornece um alcóxido **26** que, posteriormente sofre protonação gerando o  $\beta$ -hidróxi-aldeído (**27**).<sup>14</sup>



Esquema 12. Adição aldólica catalisada por bases<sup>14</sup>

Na catálise ácida, o tautomerismo ceto-enólico é responsável por gerar o nucleófilo para a etapa de adição nucleofílica. A essência da catálise ácida está na protonação do oxigênio do carbonilo, tornando-o mais eletrofílico para a etapa de adição do enol (**28**). O enol é um nucleófilo fraco, diferente do enolato gerado na catálise básica. A reação de desidratação (formação de **29**) é facilitada na reação sob catálise ácida, pois o grupo de saída na fase de eliminação é a água (esquema 13).<sup>14</sup>



Esquema 13. Mecanismo da adição aldólica catalisada por ácidos<sup>14</sup>

## 5 - Preparação de anéis heterocíclicos

### 5.1.- Compostos com dois heteroátomos diferentes.

#### 5.1.1- Preparação de Isoxazóis

Os compostos com anéis heterocíclicos contendo azoto e oxigênio possuem um inúmero conjunto de aplicações biológicas, nomeadamente em medicina e na agricultura. Os compostos que na sua estrutura possuem um anel isoxazol têm sido utilizados no tratamento de diferentes problemas de saúde, como epilepsia, arteriosclerose, e mais recentemente foram testados como potenciais agentes anti convulsão e relaxantes da membrana celular.<sup>15</sup>

Os isoxazóis têm um anel de 5 membros com excesso de eletrões  $\pi$ , com um oxigênio (do tipo furano) e um azoto (do tipo piridina), nas posições 1 e 2, mas difere do anel oxazol pela presença da ligação azoto-oxigênio (N-O). A forma completamente reduzida do isoxazol é conhecida como 2,3,4,5-tetra-hidroisoxazol. O isoxazol é considerado um anel heterocíclico aromático e apresenta reações de substituição electrófila, os desvios químicos de ressonância magnética de próton também são semelhantes aos existentes em sistemas aromáticos.<sup>10</sup>

O núcleo isoxazol pode ser preparado por diversos métodos, mas também podem ocorrer naturalmente. Existem vários isoxazóis isolados a partir de produtos naturais com atividade farmacológica. O muscinol (figura10) é um desses compostos, isolado a partir do *mushroom Amanita muscaria*, tem uma atividade bastante considerável nas células nervosas quando utilizado em conjunto com o ácido  $\gamma$ -aminobutírico. Esta estrutura tem sido utilizada como base para a síntese de diferentes compostos com o anel isoxazol na sua estrutura.<sup>10</sup>

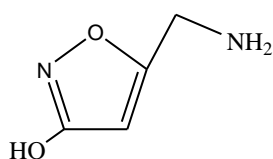


Figura 10 - Muscinol

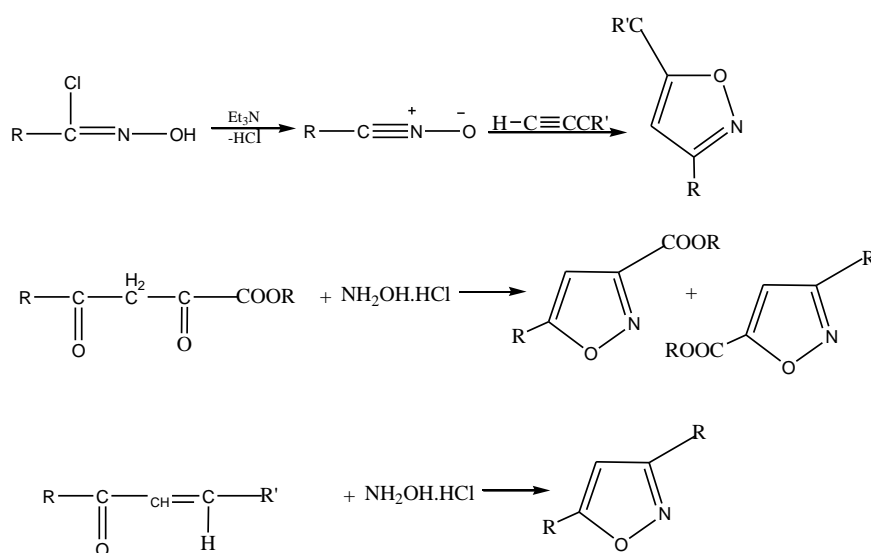
Os métodos mais importantes para construir isoxazóis são:

- Reação de um óxido de nitrilo com um alceno ou um alcino.
- Reação de cloreto de hidroxilamónio com o átomo de carbono de uma 1,3- dicetona ou uma cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada.
- Reação de cloreto de hidroxilamónio com uma cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada.

A reação de óxidos de nitrilo, gerados por tratamento de cloro-oximas com uma base (triethylamina), com alcenos ou alcinos resulta na formação de compostos do tipo isoxazol por cicloadição dipolar-1,3 (esquema 14).<sup>10</sup>

A reação de β-dicetonas com cloreto de hidroxilamônio é um dos métodos mais utilizados na síntese de isoxazóis, mas que geralmente origina sempre dois produtos (esquema 14)<sup>10</sup>

O terceiro método é considerado o mais versátil dos métodos disponíveis. Os compostos carbonílicos α,β-insaturados podem ser utilizados e nestes casos, o grupo carbonilo é o local mais reativo da molécula que ao reagir com hidroxilamina forma a oxima correspondente. Em outros casos a estrutura dos isoxazóis formada indica que a hidroxilamina reage através de uma adição conjugada a ligações múltiplas carbono-carbono (esquema 14).<sup>16</sup>



**Esquema 14 - Formação de isoxazóis**

O anel isoxazol contém um oxigénio do tipo furano na posição 1 e um átomo de azoto na posição 2, do tipo piridina, por isso se considera que tem reações características de furanos e de piridinas. Mas no anel isoxazol verificam-se reações de substituição eletrofílica mais facilmente que no anel piridina, mas menos efetivas que no anel furano.<sup>10</sup>

As oximas podem ser precursores de anéis isoxazol. As classes mais comuns de compostos que contêm ligações múltiplas carbono azoto são as iminas, as hidrazonas, as oximas e os nitrilos. As oximas e os nitrilos podem ser considerados como derivados de compostos que contêm, na sua estrutura, grupos carbonilo, pois a interconversão é fácil pela adição ou remoção de água.<sup>10</sup>

As oximas são derivados importantes e preparam-se facilmente a partir da reação direta da hidroxilamina com aldeídos e/ou cetonas. As oximas são compostos anfotéricos. São bases fracas,

formando sais com ácidos minerais concentrados. São também ácidos fracos, dissolvendo-se em bases fracas de onde precipitam na presença de dióxido de carbono.<sup>17</sup>

É necessário muitas vezes ajustar a concentração hidrogeniônica do meio ao valor mais adequado. A adição processa-se por ataque nucleófilo do átomo de azoto básico ao átomo de carbono carbonílico. A protonação do átomo de oxigênio carbonílico torna-o ainda mais suscetível ao ataque nucleófilo; relativamente ao composto carbonílico, a reação de adição fica assim favorecida por uma concentração hidrogeniônica elevada.<sup>10</sup>

As oximas hidrolisam-se a compostos carbonílicos e sais de hidroxilamina quando aquecidas com ácidos minerais diluídos. Em alguns casos a hidrólise é complicada pela reversibilidade da oxima. As oximas de aldeídos são desidratadas facilmente a nitrilos por diversos reagentes, um dos mais utilizados é o anidrido acético, o cloreto de tionilo, ou o ortoformato de etilo.<sup>10</sup>

As oximas de cetonas podem obter-se nas formas estereoisoméricas *sin* (*Z*) e *anti* (*E*). A estereoespecificidade do rearranjo de Beckman tem sido utilizada para a determinação da configuração de oximas.<sup>10</sup>

### 5.1.2 - Síntese de C-nucleósidos contendo unidades de isoxazol

Desde a década de 80 do século passado, os C-nucleósidos não naturais, análogos de C-nucleósidos naturais, tem constituído um importante campo de investigação. A síntese de C-nucleósidos contendo unidades de isoxazol na sua estrutura tem inúmeras aplicações em diferentes áreas. Certos compostos são usados como relaxantes musculares, como fármacos no tratamento da epilepsia e são ainda considerados potenciais agentes no tratamento da arteriosclerose, antivirais ou anticancerígenos.<sup>10</sup>

Existem vários métodos de síntese de isoxazóis ligados a derivados glucídicos. O mais utilizado é a cicloadição dipolar-1,3 de óxidos de nitrilo com acetilenos cativados.<sup>10</sup>

Outro método de síntese, embora menos utilizado, que tem dado bons resultados, consiste numa ciclização oxidativa de uma oxima  $\alpha,\beta$ -insaturada com iodo, iodeto de potássio e bicarbonato de sódio, utilizando água como solvente.<sup>10</sup>

## 5.2 - Compostos com átomos de azoto na sua estrutura

### 5.2.1 - Síntese de compostos heterocíclicos em derivados glucídicos contendo dois átomos de azoto

A síntese de compostos heterocíclicos ligados a derivados glucídicos em posições que não a posição

anomérica origina compostos designados genericamente por pseudo-C-nucleósidos. Estes compostos podem conter, entre outros, anéis pirazolimidazol ou derivados e tetrazol, que são apresentados a seguir.

### 5.2.2 - O anel pirazol

Os pirazóis são compostos heterocíclicos de cinco membros com três átomos de carbono e dois átomos de azoto, nas posições 1 e 2, com excesso de elétrons  $\pi$ , em que os dois átomos de azoto são um do tipo pirrol e outro do tipo piridina. Os anéis pirazol existem em três formas parcialmente reduzidas, estando a ligação dupla em diferentes posições.<sup>10</sup>



Figura 11 -Diferentes formas de di -hidropirazóis

Os compostos do tipo pirazol têm despertado grande interesse devido às suas propriedades físicas, químicas e biológicas. Por outro lado, os pirazóis e pirazolinas têm surgido na atualidade como compostos que podem atuar como agentes analgésicos ou anti inflamatórios, anestésicos e herbicidas.<sup>10</sup>

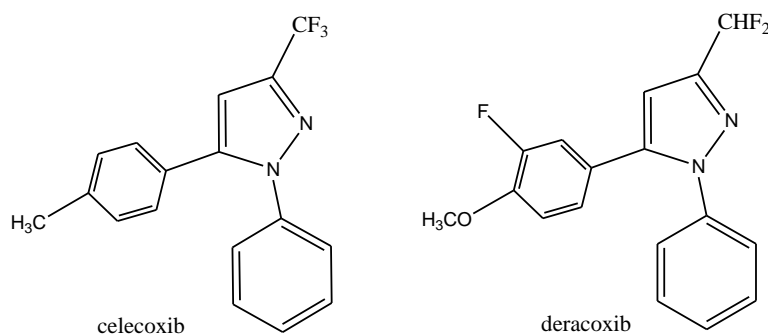


Figura 12 - Estrutura de dois fármacos existentes no mercado

Existem numerosos compostos com importância terapêutica incluindo alguns medicamentos já comercializados, como por exemplo o celecoxib (celebrex) ou o deracoxib (figura 12). Estes dois fármacos têm sido utilizados com sucesso no tratamento de doenças inflamatórias com a vantagem de não apresentarem efeitos secundários do foro gástrico, efeitos normalmente associados ao uso continuado de agentes anti-inflamatórios.<sup>10</sup>

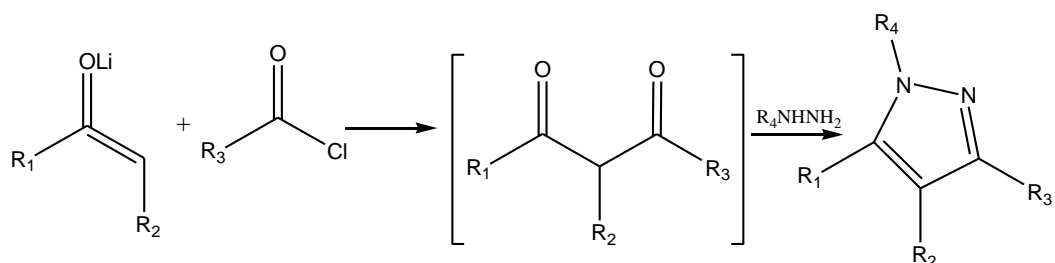
Os pirazóis requerem para a sua síntese compostos que possuam ligações N-N, como no caso das hidrazinas. A formação de compostos heterocíclicos como isoxazóis, triazóis e tiazóis ocorre por um

mecanismo de formação semelhante ao mecanismo de formação do anel pirazol. O esclarecimento do mecanismo de formação destes anéis heterocíclicos pode contribuir para a compreensão dos intermediários formados durante a reação.<sup>10</sup>

Os compostos contendo unidades de triazol tem apresentado bons resultados como inibidores da enzima p38 kinase, o mesmo acontecendo com os compostos contendo unidades de anel pirazol na sua estrutura. Alguns derivados do anel pirazol como é o caso das pirazonas também apresentam propriedades biológicas importantes, sendo por isso, importante o estudo da sua síntese. As pirazonas e pirazóis podem ser obtidas através da ciclização térmica de um  $\beta$ -cetoéster e uma semicarbazida, utilizando como solvente o etanol.<sup>10</sup>

A síntese de pirazóis é particularmente interessante pois estes compostos podem constituir por si só um conjunto de precursores de outros compostos, com outros anéis heterocíclicos na estrutura, como é o caso das pirazoloquinolinas, das pirazolopirimidinas e das pirazolopirazinas. Existe uma grande variedade de métodos de síntese e um dos mais utilizados consiste na reação de condensação de compostos dicarbonílicos, como por exemplo 1,3-dicetonas,  $\beta$ -cetoésteres ou  $\beta$ -cianocetonas com derivados de hidrazina. As 1,3-dicetonas são os intermediários mais comuns para obter pirazóis.<sup>10</sup>

As reações de cloretos de acilo com compostos com uma ligação dupla na sua estrutura originam compostos dicarbonílicos que após adição de hidrazina forma o respetivo pirazol (esquema 15).<sup>10</sup>



Esquema 15 - Pirazol

O anel pirazol pode ser obtido através de reações de cicloadição 1,3-dipolar de compostos diazo com compostos tendo ligações duplas ou triplas carbono-carbono.<sup>10</sup>

### 5.2.3 - Pseudo C-nucleósidos com o anel pirazol

A síntese de pseudo-C-nucleósidos foi realizada com o objetivo de obter compostos semelhantes aos C-nucleósidos. O isolamento da pirazofurina (figura 13) a partir *S. Candidus*, mostrou que este composto possui atividade antiviral e anti tumoral e estes resultados motivaram a pesquisa de novos análogos deste composto.<sup>10</sup>

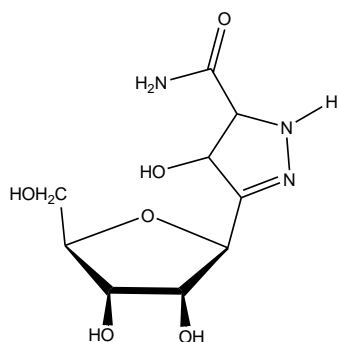
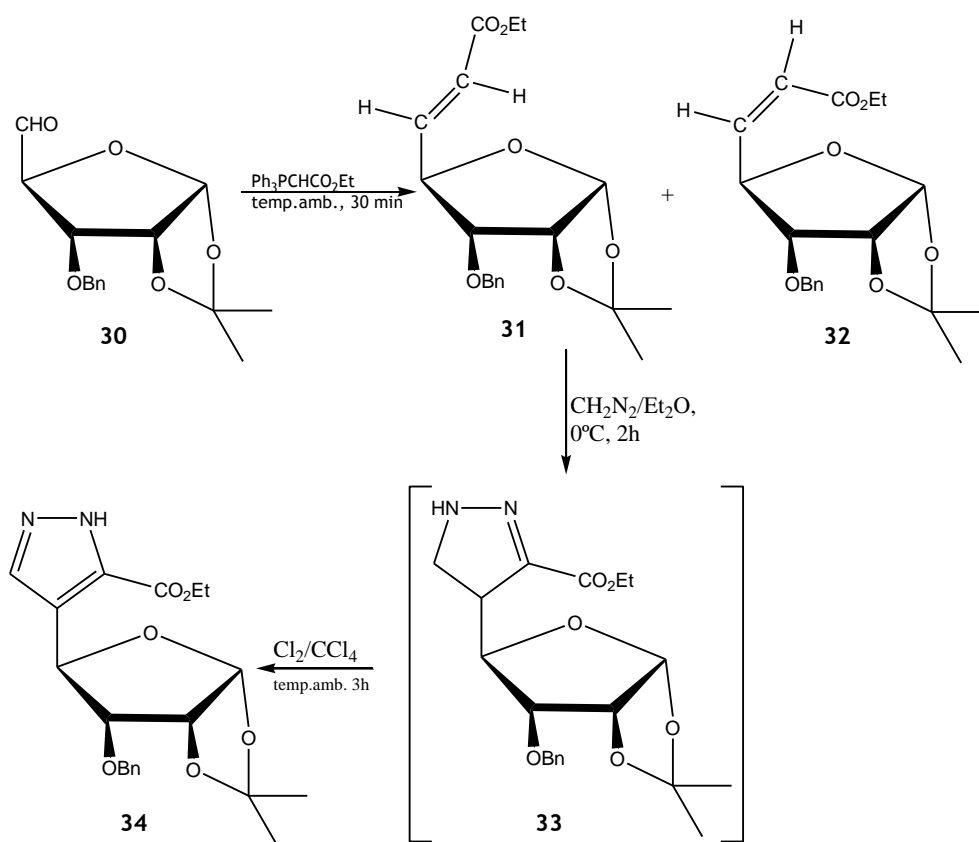


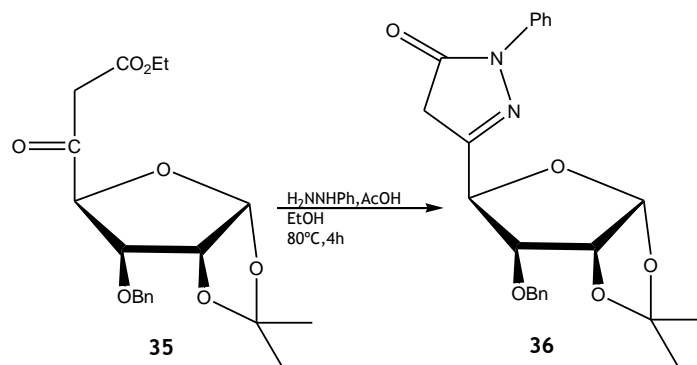
Figura 13 - Pirazofurina

A síntese de compostos glucídicos contendo unidades pirazol pode ser efetuada a partir de um monossacárido com o grupo formilo, por uma sequência reacional que inclui uma reação de Wittig para aumento da cadeia carbonada, seguida de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar com diazometano e finalmente uma desidrogenação para formação de uma ligação dupla, conduzindo ao respectivo derivado furanosídico com o anel pirazol **34** (esquema 16). A desidrogenação do intermediário **33** deve ser efetuada de imediato após a sua formação, por este ser instável. O pirazol **34** é bastante estável podendo ser isolado e caracterizado. Na reação de aumento da cadeia carbonada formam-se dois diastereómeros que podem utilizados em simultâneo ou em separado para a reação de ciclização.<sup>10</sup>



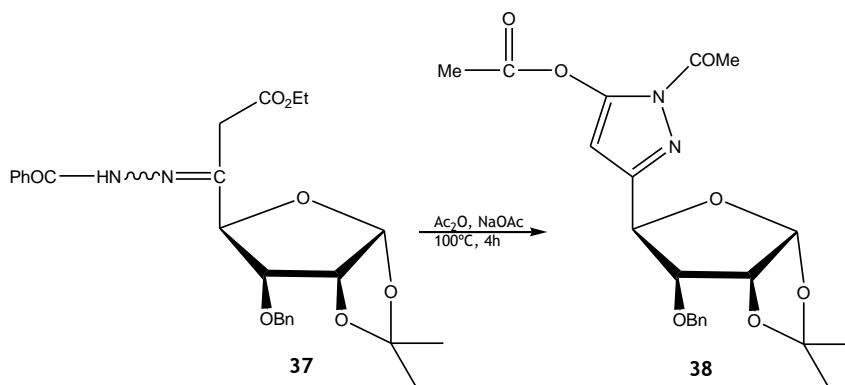
Esquema 16 - Síntese de compostos glucídicos contendo unidades pirazol

O anel dihidro-5-pirazolona pode ser sintetizado por reação direta de um -cetoéster com um derivado de hidrazina adequado. Quando se utilizam alguns derivados de hidrazina como o hidrazinocarboxilato de metilo ou a benzoil-hidrazina apenas se obtém a respectiva hidrazona, mas se for utilizada a fenil-hidrazina a ciclização ocorre em meio ligeiramente ácido como se mostra no esquema 17.<sup>10</sup>



**Esquema 17** - Ciclização em meio ligeiramente ácido

A reação de ciclização intramolecular em compostos que contenham na sua estrutura o grupo hidrazona em posição 3 em relação ao grupo éster pode ocorrer por adição de anidrido acético e acetato de sódio originando o respectivo pirazol tal como se apresenta no esquema 18. Nesta reação de ciclização verificou-se que ocorria substituição do grupo benzoilo por um grupo acetilo.<sup>10</sup>



**Esquema 18**- Reação de ciclização intramolecular



# Capítulo 2 - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

## 1 - Sumário

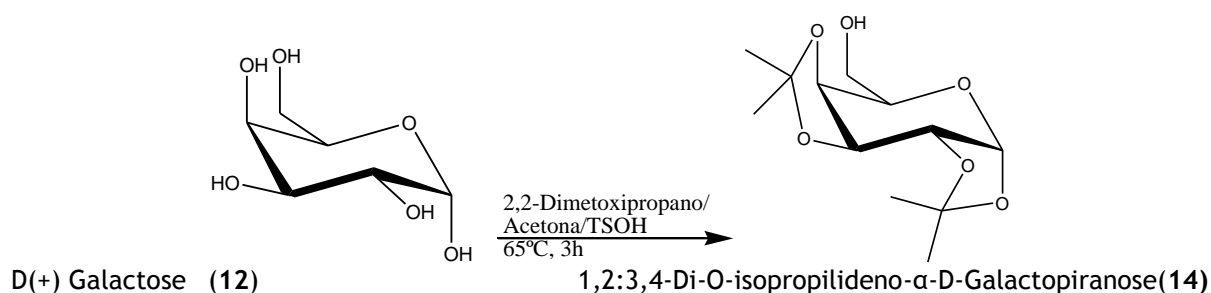
Este trabalho teve como objetivo a síntese de pseudo-C-nucleósidos. Para a obtenção destes compostos foram utilizados métodos descritos na introdução, nomeadamente reações de aumento da cadeia carbonada, reações de oxidação e reações de formação dos anéis heterocíclicos.

As sínteses dos pseudo-C-nucleósidos ocorreram a partir dos compostos 1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-D-Galactopiranosose e 1,2:5,6-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-glucofuranose.

Todos os compostos sintetizados foram purificados por cromatografia em coluna e analisados por espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$ -e de RMN  $^{13}\text{C}$ .

## 2 - Apresentação e discussão de Resultados

### 2.1- Síntese do composto 1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-D-Galactopiranosose (14)



Esquema 19 - Obtenção do 1,2:3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-Galactopiranosose(14)

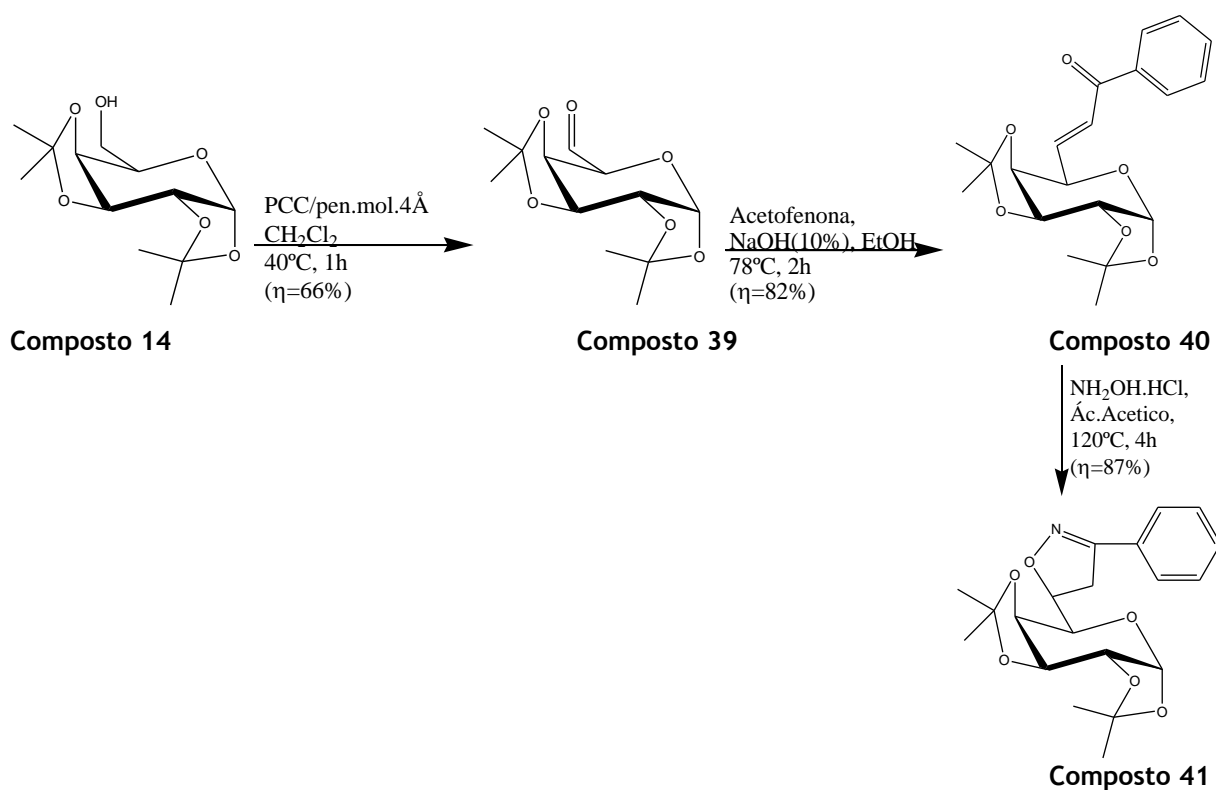
Partindo do composto D (+) galactose e do 2,2-dimetóxiopropano, comercialmente disponíveis foi obtido o composto 1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-D-Galactopiranosose. A reação foi realizada à temperatura de 65°C, num sistema com refluxo, permanecendo a mistura reacional em agitação durante 3h. Após a análise da placa de cromatografia em camada fina (ccf), verificou-se que a reação tinha sido bem sucedida. Em seguida procedeu-se à sua purificação por cromatografia em coluna, usando como eluente: n-hexano/acetato de etilo (4/1).

Obteve-se o composto com um rendimento de 76%.

Não foi realizado o espectro de RMN de próton e de carbono, uma vez que ao fazer a comparação, por cromatografia em camada fina, com o composto comercial, os *r<sub>f</sub>* dos compostos na eram iguais.

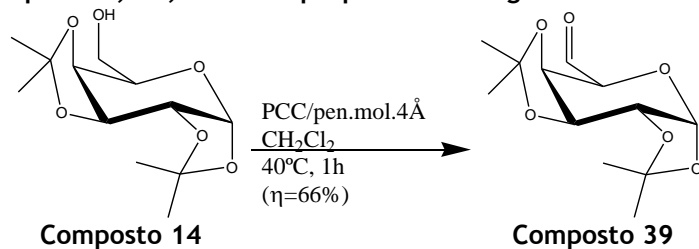
## 2.2- Síntese do composto 5-(1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galacto-piranos-5-il)-3-fenil-4,5-di-hidro-isoxazol (41)

O esquema 20 apresenta a sequência reacional da formação do composto 41.



Esquema 20 - Obtenção do isoxazol (41)

### 2.2.1- Síntese do composto 1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galacto-hexodialdo-1,5-piranosose(39)



Esquema 21 - Formação do aldeído 39

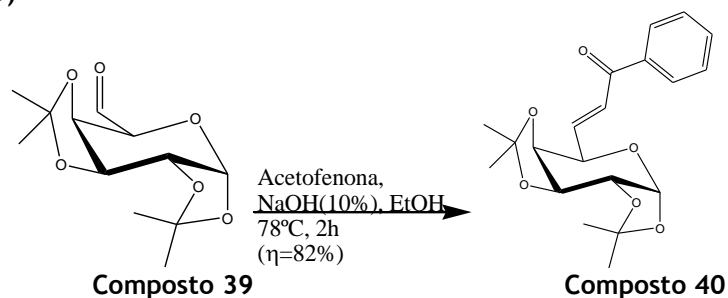
O composto **14** é um álcool primário. Assim sendo podem ser usados vários agentes oxidantes. Devido à grande suscetibilidade dos aldeídos para uma posterior oxidação a ácido carboxílico, a escolha do agente oxidante é um fator preponderante.

Conforme o descrito na bibliografia<sup>8</sup>, a preparação dos compostos oxidados podia ser efetuada usando como agente oxidante o complexo trióxido de crômio piridina. Contudo verificou-se que o clorocromato de piridínio apresentava melhores resultados.

Assim, a síntese do aldeído foi obtida por oxidação do composto 1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-D-galactopiranosose com clorocromato de piridínio (PCC), comercialmente disponíveis. Preparou-se uma suspensão de PCC e peneiros moleculares em pó 4 Å em diclorometano seco à qual se adicionou o 1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-D-galactopiranosose. A mistura foi aquecida a 40°C durante duas horas em agitação, ao fim da qual se verificou por ccf a formação do composto oxidado **39**. O isolamento foi realizado por extração com éter dietílico, seguido de filtração por florisil e concentração, obtendo-se **39** com um rendimento de 66%.

A estrutura deste composto foi confirmada pela análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C, onde se verificou a  $\delta$  9,73 ppm a presença de um dubleto correspondente ao próton do aldeído. A 203,5 ppm, verificou-se a presença do carbonilo do aldeído.

### 2.2.2- Síntese do composto 8-fenil-1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galacto-non-6-Z-eno-piranos-8-ulose (**40**)



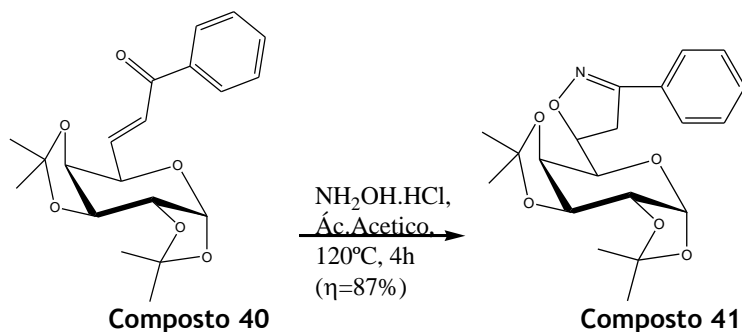
Esquema 22 - Formação da cetona  $\alpha$ - $\beta$ -insaturada **40**

O composto **40** foi obtido pela condensação aldólica entre o composto **39** e acetofenona, em etanol na presença de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. A mistura reacional foi aquecida a 78°C, em refluxo, durante duas horas, ao fim das quais se verificou por ccf a formação do composto **40**. Deixou-se arrefecer e em seguida adicionou-se gelo picado, verificou-se o pH e procedeu-se à acidificação com ácido clorídrico 0,1 M. Procedeu-se à extração com clorofórmio e a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro. Concentrou-se o filtrado no evaporador rotativo. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna usando como eluente: acetato de etilo /n- Hexano (1/9) (v/v), obtendo-se o composto **40** com um rendimento de 82%.

Analisando o espectro RMN  $^1\text{H}$  verificou-se que se tinha formado a cetona  $\alpha$ - $\beta$ -insaturada **40** pois a  $\delta$  7,35-7,20 surge um multiplete correspondente aos cinco prótons do anel aromático. A 6,78 surge o duplo duplete correspondente ao H-6 da ligação dupla. A 6,39 surgiu o dubleto correspondente ao H-7. Os restantes sinais do anel piranosídico surgiram a  $\delta$  5,72 o H-1, a 4,82 o H-3, a 4,52-4,49 o H-5, a 4,43 o H-2 e a 4,35 o H-4. Verificou-se ainda a presença dos grupos isopropilideno pois a  $\delta$  1,59, a 1,45, a 1,36 e a 1,34 surgiram os  $\text{CH}_3$  característicos deste grupo.

No espectro RMN  $^{13}\text{C}$  verifica-se a presença do anel aromático com os sinais 128,2; 128,0; 127,8 característico dos CH do grupo fenilo. Surgiu também a  $\delta$  138,6 o C quaternário do fenilo. A presença das ligações duplas carbono-carbono foi confirmada pelos sinais a 145,2 correspondente ao C-7 e a 126,6 correspondente ao C-6. Verificou-se ainda a presença do grupo carbonilo a 198,7. A presença do anel piranosídico foi confirmada pelos sinais a  $\delta$  96,4 correspondente ao C-1, a 72,8 o C-4; a 70,3 o C-3; 69,6 o C-5 e a 67,9 o C-2. A presença dos grupos isopropilideno foi confirmada pela presença de dois carbonos quaternários a 109,9 e 108,9 e os grupos metilo a 25,0; 24,9; 24,4 e 24,2.

### 2.2.3- Síntese do composto 5-(1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galacto-piranos-5-il)-3-fenil-4,5-di-hidro-isoxazol (**41**)



Esquema 23 - Síntese do isoxazol

O composto **40** e a hidroxilamina hidrocloreto foram dissolvidos em ácido acético para a obtenção do composto **41**. Aqueceu-se mistura a  $120^\circ\text{C}$  durante 4h, sob refluxo. Após a análise da placa de cromatografia em camada fina, verificou-se que a reação tinha sido bem sucedida. Deixou-se arrefecer e em seguida adicionou-se gelo picado, permanecendo em agitação. Verificou-se o pH e procedeu-se à acidificação com ácido clorídrico 0,1 M. A extração do composto **41** foi feita com clorofórmio e a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio. Removeu-se por filtração o sulfato de sódio e o filtrado foi de seguida concentrado em evaporador rotativo, obtendo-se o **41** com um rendimento de 87%.

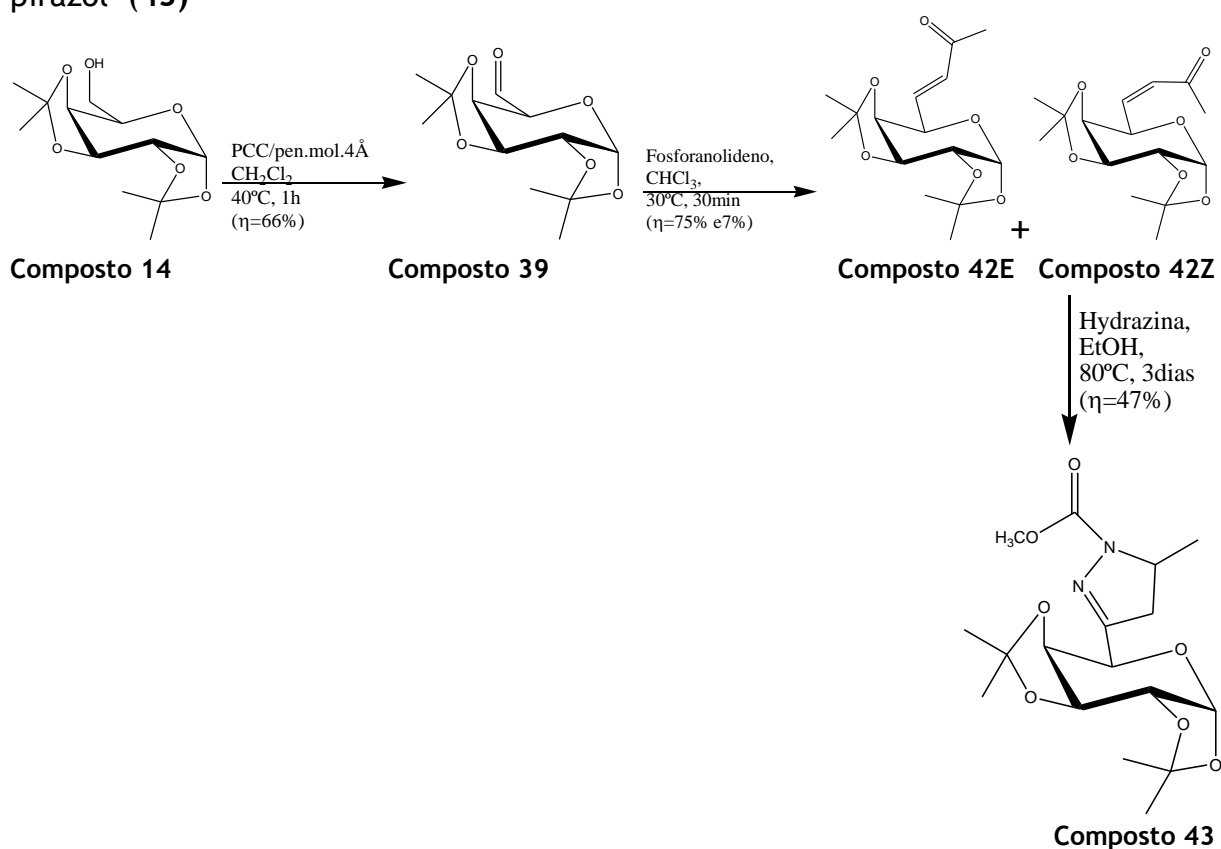
Analisando os espectros de carbono e prótão verificou-se a presença do anel piranosídico com os grupos isopropilideno. Verificou-se também a presença do anel benzénico.

No espectro de carbono verificou-se a presença de um carbono quaternário a 159,6 referente ao C-3 do anel heterocíclico e a  $\delta$  35,4 ppm  $1\text{CH}_2$  referente ao C-4 do isoxazol. Surgiu ainda a 67,1 o CH, C-5 do isoxazol.

No espectro de prótão verificou-se que a 2,74-2,99 surge um multiplete de 2 prótões correspondentes a H-4a e H-4b, surge ainda a 3,5 um multiplete correspondente ao prótão H-5 do anel isoxazol.

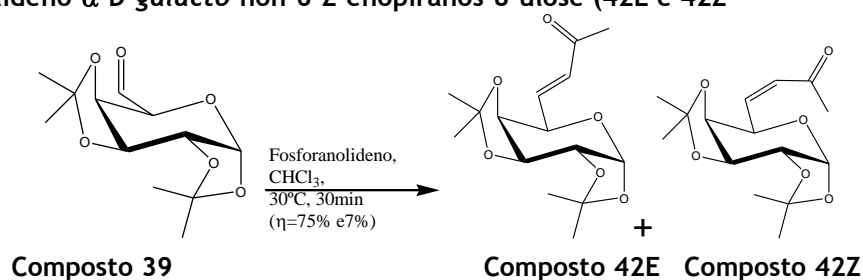
Os sinais referentes ao anel piranosídico encontravam-se em valores semelhantes aos compostos anteriores nos espectros de prótão e de carbono.

### 2.3- Síntese do 5-(1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\beta$ -L-arabino-piranos-5-il)-2-N-acetilpirazol (43)



Esquema 24 - Obtenção do Pirazol

### 2.3.1- Síntese do 1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galacto-non-6-E-enopiranos-8-ulose e 1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galacto-non-6-Z-enopiranos-8-ulose (42E e 42Z)



Esquema 25 - Obtenção dos compostos 42E e 42Z

O composto 42 foi obtido a partir da junção do composto 39 com clorofórmio e 1-trifenilfosforanolideno-2-propano, 99%. A mistura reacional foi mantida a 30°C durante 30min, sob refluxo e após a análise da placa de cromatografia em camada fina, verificou-se que a reação tinha sido bem sucedida e então concentrou-se no evaporador rotativo.

A purificação do produto foi realizada por cromatografia em coluna usando como eluente: acetato de etilo /n- hexano (1/4) (v/v), obtendo-se o composto 42E com um rendimento de 75% e o composto 42Z com um rendimento de 7%.

Analisando o espectro RMN <sup>1</sup>H verificou-se que se tinha formado o composto 42E pois a 6,76 surge o duplo duplete correspondente ao H-6 da ligação dupla. A 6,37 surgiu o duplete correspondente ao H-7. Os restantes sinais do anel piranosídico surgiram a  $\delta$  5,69 o H-1, a 4,66 o H-3, a 4,49-4,47 o H-5, a 4,37 o H-2 e a 4,30 o H-4. Verificou-se ainda a presença dos grupos isopropilideno pois a  $\delta$  2,30, a 1,45, a 1,36 e a 1,34 surgiram os CH<sub>3</sub> característicos deste grupo.

No espectro RMN <sup>13</sup>C a presença das ligações duplas carbono-carbono foi confirmada pelos sinais a 142,0 correspondente ao C-7 e a 131,3 correspondente ao C-6. Verificou-se a presença do grupo carbonilo a 198,6. A presença do anel piranosídico foi confirmada pelos sinais a  $\delta$  96,4 correspondente ao C-1, a 72,8 o C-4; a 70,5 o C-3; 69,2 o C-5 e a 67,8 o C-2. A presença dos grupos isopropilideno foi confirmada pela presença de dois carbonos quaternários a 109,8 e 108,9 e os grupos metilo a 25,0; 24,9; 24,4 e 24,2.

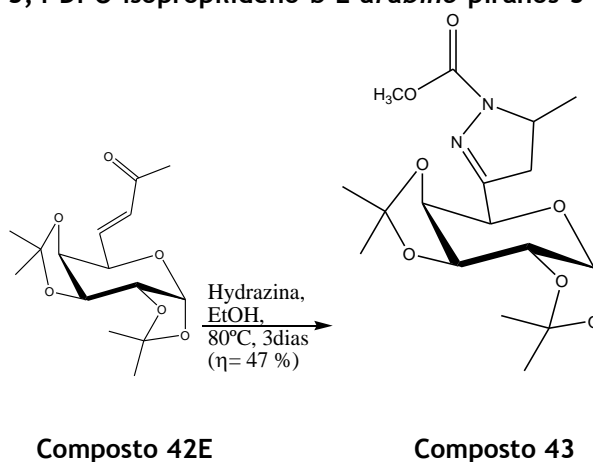
A constante de acoplamento entre os prótons H-6 e H-7 apresentando o valor de 16 Hz, o que confirma a estrutura E do composto 42.

Analisando o espectro RMN <sup>1</sup>H verificou-se que se tinha formado o composto 42Z pois a 6,76 surge o duplo duplete correspondente ao H-6 da ligação dupla. A 6,37 surgiu o duplete correspondente ao H-7. Os restantes sinais do anel piranosídico surgiram a  $\delta$  5,69 o H-1, a 4,66 o H-3, a 4,49-4,47 o H-5, a 4,37 o H-2 e a 4,30 o H-4. Verificou-se ainda a presença dos grupos isopropilideno pois a  $\delta$  2,30, a 1,45, a 1,36 e a 1,34 surgiram os CH<sub>3</sub> característicos deste grupo.

No espectro RMN  $^{13}\text{C}$  a presença das ligações duplas carbono-carbono foi confirmada pelos sinais a 142,0 correspondente ao C-7 e a 131,3 correspondente ao C-6. Verificou-se a presença do grupo carbonilo a 198,6. A presença do anel piranosídico foi confirmada pelos sinais a  $\delta$  96,4 correspondente ao C-1, a 72,8 o C-4; a 70,5 o C-3; 69,2 o C-5 e a 67,8 o C-2. A presença dos grupos isopropilideno foi confirmada pela presença de dois carbonos quaternários a 109,8 e 108,9 e os grupos metilo a 25,0; 24,9; 24,4 e 24,2.

A constante de acoplamento entre os prótons H-6 e H-7 apresentando o valor de 16 Hz, o que confirma a estrutura E do composto 42.

### 2.3.2- Síntese do 5-(1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\beta$ -L-arabino-piranos-5-il) -2-N-acetil-pirazol(43)



Esquema 26 - Síntese do composto 43

Ao composto 42 adicionou-se etanol e hidrazina carboxilato de metil 97% de forma a obter o composto 43. Aqueceu-se a mistura a 80°C durante 5h, sob refluxo, ao fim da qual se verificou por ccf a formação do composto 43 e em seguida concentrou-se no evaporador rotativo.

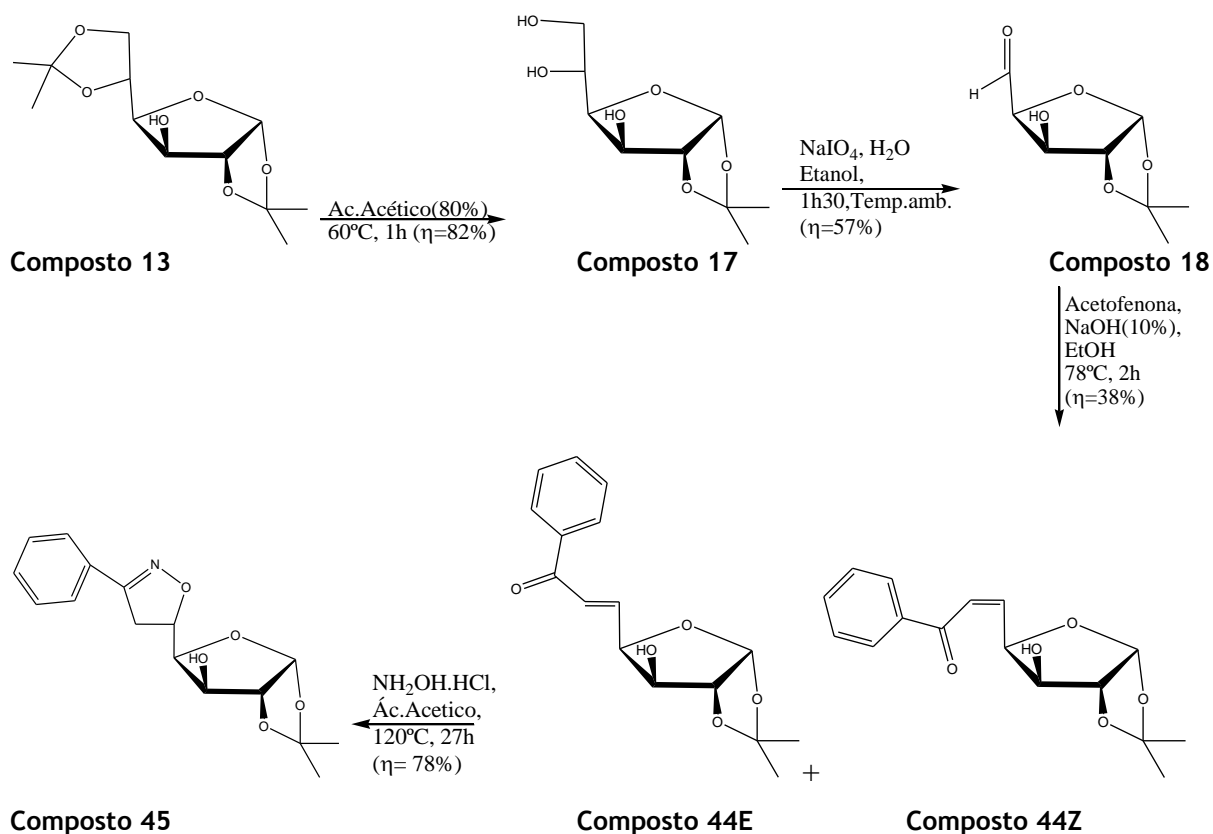
A purificação do produto foi realizada por cromatografia em coluna usando como eluente: acetato de etilo /n-hexano (1/9) (v/v), obtendo-se o composto 43 com um rendimento de 47%.

Analisando os espectros de carbono e de próton verificou-se a presença do anel piranosídico com os grupos isopropilideno.

Presença do anel pirazol, foi confirmada pela análise do espectro de RMN de carbono 13, pois verificou-se a presença de um carbono quaternário a 156,5 referente ao C-3 do anel heterocíclico e a  $\delta$  37,4 ppm um  $\text{CH}_2$  referente ao C-4 do pirazol. Surgiu ainda a 39,1 o CH, C-5 do pirazol. Verificou-se ainda a 152,3 o carbonilo do éster presente no azoto do anel (esquema 26)

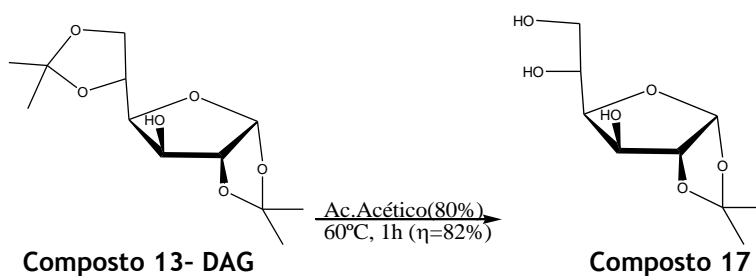
No espectro de próton verificou-se que a 1,77-1,51 surge um multipeto de 2 prótons correspondentes a H-4a e H-4b, surge ainda a 3,81 um multipeto correspondente ao próton H-5 do anel pirazol. A 3,5 surgiu o CH<sub>3</sub> do grupo metoxilo.

## 2.4- Síntese 5-(1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-xilo-furanos-4-il)3-fenil-4,5-dihidroisaxazol (45)



Esquema 27 - Síntese 5-(1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-xilo-furanos-4-il)3-fenil-4,5-dihidroisaxazol (45)

### 2.4.1- Síntese do 1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D- glucofuranose (17)



Esquema 28 - Síntese do composto 17

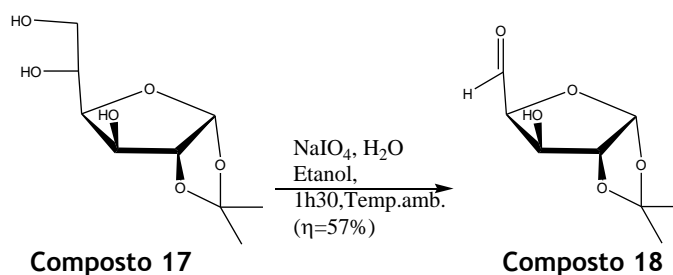
O composto **17** foi obtido por dissolução do 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno-  $\alpha$ -D-glucofuranose (**13**) em ácido acético 80%. Aqueceu-se a mistura a 60°C, durante 1h e em seguida deixou-se arrefecer e adicionou-se tolueno. Após a análise da placa de cromatografia em camada fina, verificou-se que a reação tinha sido bem sucedida, então concentrou-se no evaporador rotativo. A purificação do produto foi realizada por cromatografia em coluna a pressão moderada com eluente acetato de etilo /n- Hexano (1/4) (v/v), obtendo-se o composto **17** com um rendimento de 82%.

A estrutura deste composto foi confirmada pela análise do espectro de RMN de próton e carbono 13, tendo-se verificado a presença do grupo isopropilideno pelos sinais a 110,4 do carbono quaternário do grupo isopropilideno e a 26,7 e a 26,1 os CH<sub>3</sub> do mesmo grupo.

No espectro de próton surgiu a 1,36 e 1,32 os metilos do grupo isopropilideno. Os sinais do anel furanosídico surgiram a 5,77 o H-1, a 5,13 o H-2, a 4,64 o H-3 e a 4,44 o H-4, a 4,36, o H-5 e a 4,03 e 3,82 os dois H-6.

No espectro de carbono 13, os sinais do anel furanosídico surgiram a 104,5 o C-1, a 84,7 o C-2, a 80,1 o C-4, a 73,3 o C-3 e a 67,5 o C-5. Surgiu ainda a 63,7 o CH<sub>2</sub>, C-6.

#### 2.4.2- Síntese do 1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-xilo-pentodialdo-1,4-furanose (**18**)



Esquema 29 - Síntese do composto **18**

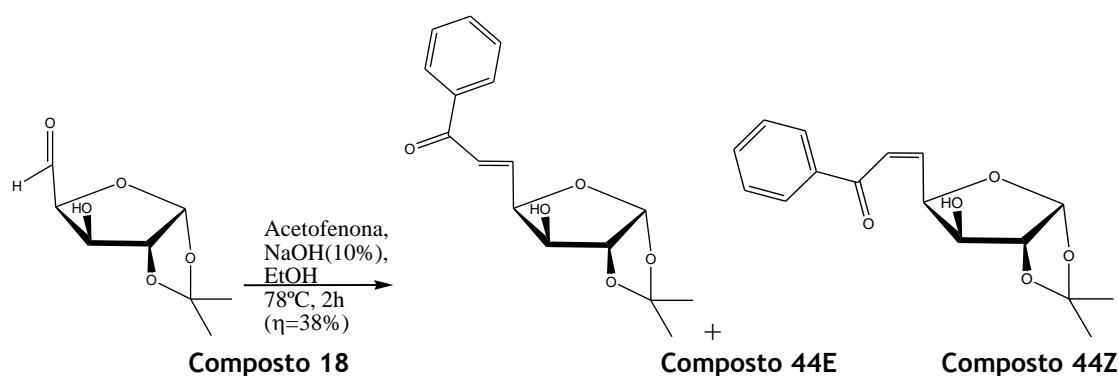
A clivagem oxidativa foi efetuada seguindo a técnica descrita na literatura<sup>19</sup>, em que o composto **18** foi obtido pela dissolução do composto **17** em etanol e junção da solução aquosa de periodato de sódio. A mistura foi deixada à temperatura ambiente durante 30 min. De seguida adicionou-se mais etanol ficou a extrair durante 1h à temperatura ambiente, ao fim do qual se verificou por ccf a formação do composto **18**. Este é um processo que envolve algumas precauções, uma delas é que deve ser realizada na ausência de luz, tendo-se isolado o erlenmeyer de reação com papel de alumínio.

Filtrou-se a mistura e concentrou-se no evaporador rotativo, obtendo-se o composto **18** com um rendimento de 57%.

A estrutura deste composto foi confirmada pela análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , onde se verificou a  $\delta$  9,73 ppm a presença de um dubleto correspondente ao protão do aldeído. A 203,4 ppm, verificou-se a presença do carbonilo do aldeído.

Ao sinais de protão e de carbono 13 do anel furanosídico são semelhantes ao do composto 17

#### 2.4.3- Síntese 7-fenil-5,6-didesoxi-1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-xilo-hept-5-(E)-enofuranos-7-ulose (44E) e 7-fenil-5,6-didesoxi-1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-xilo-hept-5-(Z)-enofuranos-7-ulose (44Z)



Esquema 30 - - Síntese dos compostos 44E e 44Z

Para obtermos o composto 44, ao composto 18 juntou-se acetofenona, etanol e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Aqueceu-se a mistura a 78°C durante 2h ao fim do qual se verificou por ccf a formação do composto 44. Deixou-se arrefecer e adicionou-se gelo picado, verificou-se o ph e procedeu-se à acidificação com ácido clorídrico 0,1 M. Procedeu-se á extração com clorofórmio filtrou-se a mistura e concentrou-se no evaporador rotativo. A purificação do produto foi realizada por cromatografia em coluna com eluente: acetato de etilo /n- hexano (1/3) (v/v), obtendo-se o composto 44E com um rendimento de 65%, e o composto 44Z com um rendimento de 5%.

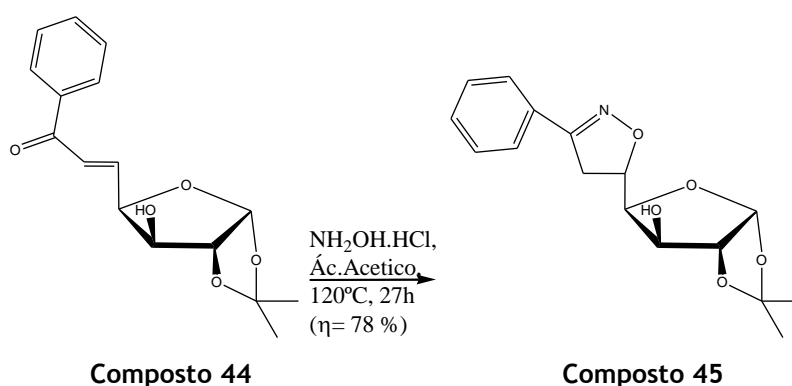
Analisando o espetro RMN  $^1\text{H}$  verificou-se que se tinha formado a cetona  $\alpha$ - $\beta$ -insaturada 44E pois a  $\delta$  7,36-7,27 surge um multiplete correspondente aos cinco protões do anel aromático. A 6,77 surge o duplo duplete correspondente ao H-6 da ligação dupla. A 6,46 surgiu o dubleto correspondente ao H-7. Os restantes sinais do anel furanosídico surgiram a  $\delta$  5,99 o H-1, a 4,87-4,83 para o H-3 e o H-4, e a 4,57 o H-2. Verificou-se a presença dos grupos isopropilideno pois a  $\delta$  1,50 e a 1,33 surgiram os  $\text{CH}_3$  característicos deste grupo e a 4,27 detetou-se a presença do grupo OH

No espetro RMN  $^{13}\text{C}$  verifica-se a presença do anel aromático com os sinais 128,2; 128,0; 127,8 característico dos CH do grupo fenilo. Surgiu também a  $\delta$  138,6 o C quaternário do fenilo. A presença das ligações duplas carbono-carbono foi confirmada pelos sinais a 140,9 correspondente ao C-6 e a 131,9 correspondente ao C-5. Verificou-se ainda a presença do grupo carbonilo a 198,9. A presença do anel furanosídico foi confirmada pelos sinais a  $\delta$  104,8 correspondente ao C-1, a 85,2 o

C-3; a 80,0 o C-2 a 76,2 o C-4. A presença dos grupos isopropilideno foi confirmada pela presença de um carbono quaternário a 111,6 e os grupos metilo a 26,8 e 25,3.

Para o composto 7-fenil-5,6-didesoxi-1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-xilo-hept-5-(Z)-enofuranos-7-ulose (**44Z**) não foram realizados os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e de RMN  $^{13}\text{C}$ , pois a quantidade que se obteve de composto era muito pequena, no entanto e como na ccf se obtiveram dois compostos, e após a análise espectroscópica do composto **44Z**, podemos concluir que o composto **44** também se formou como isômero **Z**.

#### 2.4.4- Síntese do 5-(1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-xilo-furanos-4-il)3-fenil-4,5-dihidroisaxazol (**45**)



#### Esquema 31 - Síntese do 5-(1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-xilo-furanos-4-il)3-fenil-4,5-dihidroisaxazol(**45**)

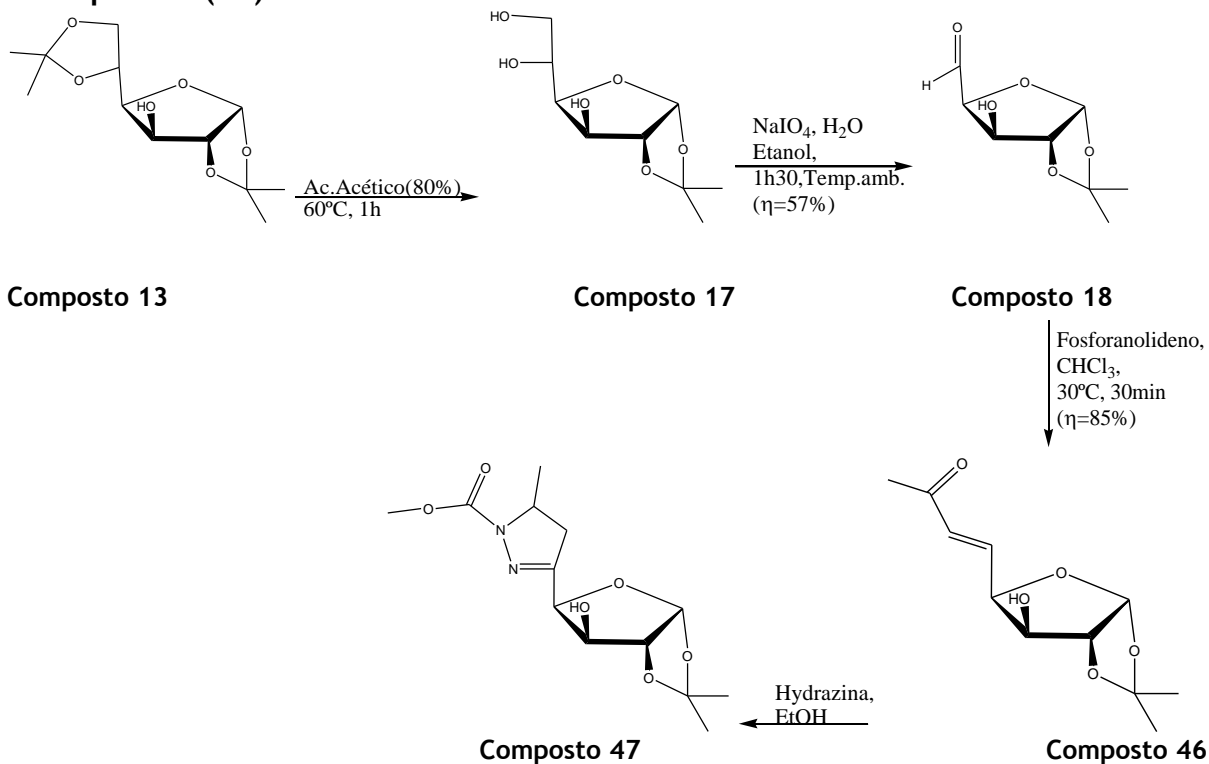
O composto **44** e a hidroxilamina hidrocloreto foram dissolvidos em ácido acético para a obtenção do composto **45**. Aqueceu-se mistura a 120°C durante 4h, sob refluxo, ficando mais um dia à temperatura ambiente. Após a análise da placa de cromatografia em camada fina, verificou-se que a reação tinha sido bem sucedida. Deixou-se arrefecer e em seguida adicionou-se gelo picado, permanecendo em agitação. Verificou-se o ph e procedeu-se à acidificação com ácido clorídrico 0,1 M. A extração do composto **45** foi feita com clorofórmio e a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio. Removeu-se por filtração o sulfato de sódio e o filtrado foi de seguida concentrado em evaporador rotativo, obtendo-se o **45** com um rendimento de 78%.

Analisando os espectros de carbono e protão verificou-se a presença do anel furanosídico com o grupo isopropilideno. Verificou-se também a presença do anel benzénico, pois os valores dos desvios químicos nestes espectros eram semelhantes aos do composto **44**.

A presença do anel isoxazol foi confirmada pela análise do espectro de RMN de carbono 13, pois verificou-se a presença de um carbono quaternário a 159,8 referente ao C-3 do anel heterocíclico e a  $\delta$  46,8 ppm um  $\text{CH}_2$  referente ao C-4 do isoxazol. Surgiu ainda a 63,5 o CH, C-5 do isoxazol.

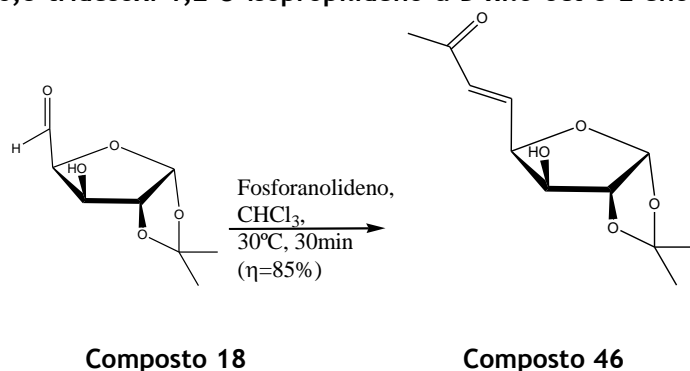
No espectro de próton verificou-se que a 2,74-2,99 surge um multipletto de 2 prótons correspondentes a H-4a e H-4b, surge ainda a 3,5 um multipletto correspondente ao próton H-5 do anel isoxazol.

## 2.5- Síntese do composto 4-(1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-treo-furanos-4-il)-2-N-acetilpirazol (47)



Esquema 32 - Síntese do composto 4-(1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-treo-furanos-4-il)-2-N-acetilpirazol (47)

### 2.5.1- Síntese do 5,6,8-tridesoxi-1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-xilo-oct-5-E-enofuranos-7-ulose (46)



Esquema 33 - Síntese do composto 46

O composto **46** foi obtido a partir da junção do composto **18** com clorofórmio e 1-trifenilfosforanolideno-2-propano, 99%. A mistura reacional foi mantida a 30°C durante 30min, sob

refluxo e após a análise da placa de cromatografia em camada fina, verificou-se que a reação tinha sido bem sucedida e então concentrou-se no evaporador rotativo. A purificação do produto foi realizada por cromatografia em coluna a pressão moderada com eluente acetato de etilo /n-Hexano (1/4) (v/v), tendo-se obtido um rendimento de 85 %.

Analisando o espectro RMN  $^1\text{H}$  verificou-se que se tinha formado o composto **46** pois a 6,8 surge o duplo duplete correspondente ao H-5 da ligação dupla. A 6,42 surgiu o dublete correspondente ao H-6. Os restantes sinais do anel furanosídico surgiram a  $\delta$  5,98 o H-1, a 4,82-4,81 o H-2, a 4,58-4,57 o H-3 e a 4,27-4,26 o H-4. A 4,05 surgiu o singleto largo correspondente a 1H do grupo hidroxilo na posição 3. Verificou-se ainda a presença dos grupos isopropilideno pois a  $\delta$  2,328 a 1,5 e a 1,32 surgiram os  $\text{CH}_3$  característicos deste grupo.

No espectro RMN  $^{13}\text{C}$  a presença das ligações duplas carbono-carbono foi confirmada pelos sinais a 140,9 correspondente ao C-6 e a 131,8 correspondente ao C-5. Verificou-se a presença do grupo carbonilo a 199,0. A presença do anel furanosídico foi confirmada pelos sinais a  $\delta$  104,7 correspondente ao C-1, a 85,1 o C-; a 79,9 o C-2 e a 76,1 o C-4. A presença dos grupos isopropilideno foi confirmada pela presença de grupos metilo a 27,4; 26,7 e 26,1. Ficando assim confirmada a formação do composto **46** com a estrutura **E**.



# Capítulo 3 - PARTE EXPERIMENTAL

## 1 - Generalidades

Para este trabalho laboratorial, os solventes e reagentes utilizados foram adquiridos às empresas Sigma-Aldrich, Fluka e Merck.

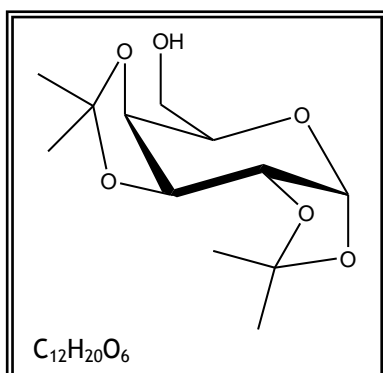
Todas as reações foram seguidas por cromatografia em camada fina (ccf) utilizando placas de sílica gel com espessura 0,2 mm com indicador de fluorescência 60 F<sub>254</sub> e a visualização dos compostos foi realizada sujeitando os cromatogramas à luz UV ( $\lambda=254$  nm). Os cromatogramas foram revelados através da sua imersão numa solução de vanilina (3g) em etanol (100 mL) e ácido sulfúrico (2,5 mL), e posteriormente aquecimento a 200 °C.

As colunas de cromatografia, foram efetuadas utilizando sílica gel 60 G (230-400 mesh) como fase estacionária e acetato de etilo/n-hexano como fase móvel. As cromatografias em coluna foram realizadas com pressão ambiente ou com pressão moderada utilizando uma bomba de cromatografia.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram realizados num espectrofotómetro Bruker Avancell, operando a 400MHz para o <sup>1</sup>H e a 100MHz para o <sup>13</sup>C, utilizando TMS como padrão interno. Os desvios químicos ( $\delta$ ) são expressos em partes por milhão (ppm). As constantes de acoplamento (*J*) são expressas em Hertz (Hz).

## 2 - Descrição das técnicas experimentais e caracterização dos compostos

### • Síntese do composto 1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-D-Galactopiranosose (14) <sup>7</sup>

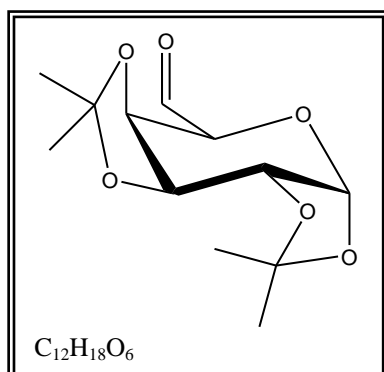


A D- Galactose (12) (5,6 mmol, 1g) juntou-se acetona seca (4 cm<sup>3</sup>) e manteve-se a mistura em agitação. Em seguida adicionou-se 2,2-Dimetóxiopropano (24mmol, 2,95 cm<sup>3</sup>) e TSOH (0,1 mmol, 0,02g). Manteve-se a mistura reacional a 65°C durante 3h, sob refluxo e depois concentrou-se no evaporador rotativo, obtendo-se um resíduo o qual foi purificado por cromatografia em coluna

usando como eluente acetato de etilo/n-hexano (1/4) (v/v).

$\eta = 76\%$  (1,1g)

• Síntese do 1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galacto-hexodialdo-1,5-piranosse (39) <sup>13</sup>



Ao 1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-D-Galactopyranose (14), disponível comercialmente, (3,85 mmol, 1g) foi adicionada uma suspensão de PCC (11,6 mmol, 2,49g) e peneiros moleculares em pó 4 Å (2,1g) em diclorometano seco (19,8 cm<sup>3</sup>). Manteve-se a mistura em agitação a 40°C, durante 2h, sob refluxo. Deixou-se arrefecer a mistura reacional e adicionou-se dietil-eter (20 cm<sup>3</sup>) sob agitação. Filtrou-se o resíduo e o filtrado escuro foi passado por florisil tornando-se incolor e por fim concentrou-se no evaporador rotativo.

$\eta = 66\%$  (0,66g)

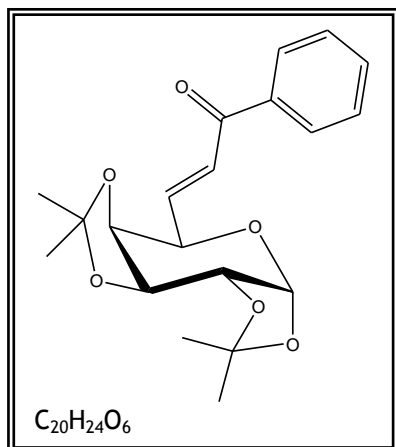
RMN de <sup>1</sup>H,  $\delta$  ppm, (CDCl<sub>3</sub>):

9,73 (d, 1H, CHO,  $J_{5,6}=1,7$ Hz); 5,72 (d, 1H, H-1,  $J_{1,2}=5,0$  Hz); 4,82 (dd, 1H, H-3,  $J_{3,4}=7,7$  Hz  $J_{2,3}=2,2$  Hz); 4,52-4,49 (m, 1H, H-5); 4,43 (dd, 1H, H-2,  $J_{2,3}=2,2$  Hz,  $J_{1,2}=5,0$  Hz); 4,35 (dd, 1H, H-4,  $J_{3,4}=7,7$  Hz,  $J_{4,5}=2,2$  Hz); 1,59 (CH<sub>3</sub> isop); 1,45 (CH<sub>3</sub> isop); 1,36 (CH<sub>3</sub> isop); 1,34 (CH<sub>3</sub> isop);

RMN de <sup>13</sup>C,  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>):

203,5 (CH, C=O, C-6); 109,9 (Cq isop); 108,9 (Cq isop); 96,4 (CH, C-1); 72,8 (CH, C-4); 70,3 (CH, C-3); 69,6 (CH, C-5); 67,9 (CH, C-2); 25,0 (CH<sub>3</sub> isop); 24,9 (CH<sub>3</sub> isop); 24,4 (CH<sub>3</sub> isop); 24,2 (CH<sub>3</sub> isop);

• Síntese do 8-fenil-1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galacto-non-6-Z-eno-piranos-8-ulose (40) <sup>18</sup>



Ao composto 39 (3,87mmol,1g) juntou-se acetofenona (3,87mmol, 0,47g), etanol (3,87 cm<sup>3</sup>) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% (3,87 cm<sup>3</sup>). Manteve-se a mistura reacional a 78°C durante 2h, sob refluxo. Deixou-se arrefecer a e em seguida adicionou-se gelo picado, permanecendo em agitação. Verificou-se o ph e procedeu-se à acidificação quando necessário com ácido clorídrico 0,1 M. Procedeu-se á extração com clorofórmio (3x20cm<sup>3</sup>) e depois a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio. Removeu-se por filtração o sulfato de sódio e o filtrado foi de seguida concentrado em evaporador rotativo. A purificação do produto foi realizada por cromatografia em coluna a pressão moderada com eluente acetato de etilo /n- Hexano (1/9) (v/v).

$\eta$ =82% (1,14g)

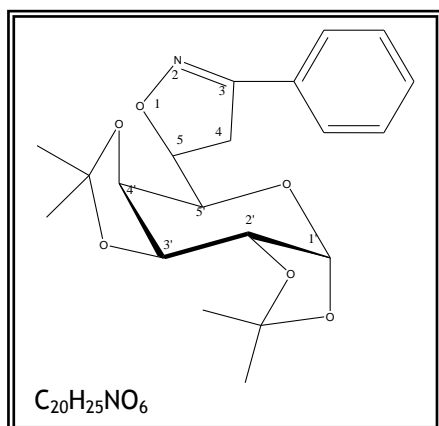
RMN de <sup>1</sup>H,  $\delta$  ppm, (CDCl<sub>3</sub>):

7,35-7,20 (m, 5H, H, Ph); 6,78 (dd, 1H, H-6,  $J_{5,6}$  =4,8 Hz,  $J_{6,7}$ =16,0 Hz); 6,39 (d, 1H, H-7,  $J_{6,7}$ =16,0 Hz); 5,72 (d, 1H, H-1,  $J_{1,2}$ =5,0 Hz); 4,82 (dd, 1H, H-3,  $J_{3,4}$ =7,7 Hz  $J_{2,3}$ =2,2 Hz); 4,52-4,49 (m, 1H, H-5); 4,43 (dd, 1H, H-2,  $J_{2,3}$ =2,2 Hz  $J_{1,2}$ =5,0 Hz); 4,35 (dd, 1H, H-4,  $J_{3,4}$ =7,7 Hz,  $J_{4,5}$ =2,2 Hz); 1,59 (CH<sub>3</sub> isop); 1,45 (CH<sub>3</sub> isop); 1,36 (CH<sub>3</sub> isop); 1,34 (CH<sub>3</sub> isop);

RMN de <sup>13</sup>C,  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>):

198,7 (Cq, C-8); 145,2 (CH, C-7); 138,6(Cq, Ph); 128,2; 128,0; 127,8 (CH Ph); 126,6 (CH, C-6); 109,9 (Cq isop); 108,9 (Cq isop); 96,4 (CH, C-1); 72,8 (CH, C-4); 70,3 (CH,C-3); 69,6 (CH, C-5); 67,9 (CH, C-2); 25,0 (CH<sub>3</sub> isop); 24,9 (CH<sub>3</sub> isop); 24,4 (CH<sub>3</sub> isop); 24,2 (CH<sub>3</sub> isop);

- Síntese do composto 5-(1,2,3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galacto-piranos-5-il)-3-fenil-4,5-di-hidro-isoxazol (41) <sup>18</sup>



O composto **40** (2,8mmol, 1g) e a hidroxilamina hidrocloreto (2,8mmol, 0,19g) foram dissolvidos em 5,6 cm<sup>3</sup> de ácido acético. Manteve-se a mistura reacional a 120°C durante 4h, sob refluxo. Deixou-se arrefecer e em seguida adicionou-se gelo picado, permanecendo em agitação. Verificou-se o pH e procedeu-se à acidificação com ácido clorídrico 0,1 M. Procedeu-se à extração com clorofórmio (3x20cm<sup>3</sup>) e depois a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio. Removeu-se por filtração o sulfato de sódio e o filtrado foi de seguida concentrado em evaporador rotativo.

$\eta$ =87% (0,91g)

RMN-<sup>1</sup>H,  $\delta$  ppm, (CDCl<sub>3</sub>):

7,39-7,18 (m, 5H, H do benzilo); 5,59 (d, 1H, H-1',  $J_{1',2'}=4,9$  Hz); 4,96 (d, 1H, H-5',  $J_{4',5'}=1,1$  Hz); 4,68 (dd, 1H, H-2'  $J_{1',2'}=4,9$  Hz e  $J_{2',3'}=1,9$  Hz); 4,49 (dd, 1H, H-3',  $J_{2',3'}=1,9$  Hz e  $J_{3',4'}=7,8$  Hz); 4,36 (q, 1H, H-4',  $J_{4',5'}=1,1$  Hz e  $J_{3',4'}=7,8$  Hz); 3,5 (m, 1H, H-5); 2,74-2,99 (m, 2H, H-4a, H-4b); 1,52 (s, 3H, isop); 1,40 (s, 3H, isop); 1,32 (s, 3H, isop); 1,29 (s, 3H, isop)

RMN-<sup>13</sup>C,  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>):

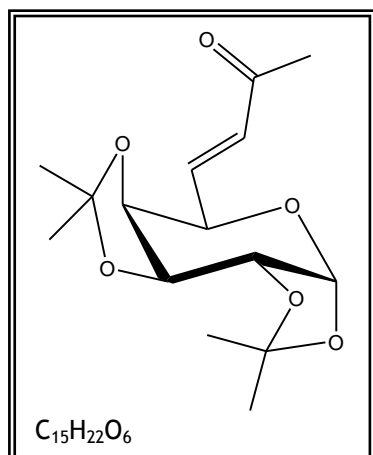
159,6 (Cq, C-3 do anel heterocíclico); 137,2 (Cq do Ph do benzilo); 128,5; 128,0; 127,7 (CH do Ph do benzilo); 110,8 (Cq, isop); 109,0 (Cq, isop); 96,5 (CH, C-1'); 71,6 (CH, C-4'); 70,6 (CH, C-3'); 70,5 (CH, C-5'); 67,1 (CH, C-5); 64,5 (CH, C-2'); 35,4 (CH<sub>2</sub>, C-4 do anel heterocíclico); 26,1 (CH<sub>3</sub>, isop); 25,8 (CH<sub>3</sub>, isop); 24,8 (CH<sub>3</sub>, isop); 24,3 (CH<sub>3</sub>, isop).

- Síntese dos compostos 1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galacto-non-6-E-enopiranos-8-ulose e 1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galacto-non-6-Z-enopiranos-8-ulose (42E e 42Z) <sup>10</sup>

Ao composto **39** (3,9mmol,1g) juntou-se clorofórmio (39 cm<sup>3</sup>) e a seguir o 1-trifenilfosforanolideno-2-propanona, 99% (7,9mmol, 2,5g). Manteve-se a mistura reacional a 30°C durante 30min, sob refluxo e por fim concentrou-se no evaporador rotativo.

A purificação do produto foi realizada por cromatografia em coluna a pressão moderada com eluente acetato de etilo /n- hexano (1/4) (v/v).

#### 1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galacto-non-6-E-enopiranos-8-ulose (42E)



$\eta=75\%$  (0,87g)

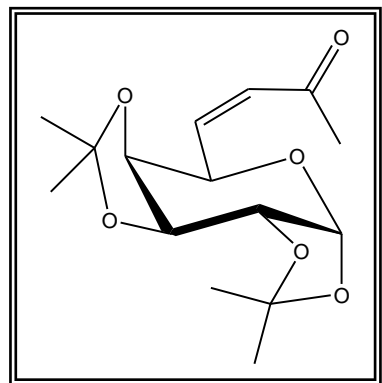
RMN de  $^1H$ ,  $\delta$  ppm, ( $CDCl_3$ ):

6,76 (dd, 1H, H-6,  $J_{5,6} = 4,8$  Hz,  $J_{6,7}=16,0$  Hz); 6,37 (d, 1H, H-7,  $J_{6,7}=16,0$  Hz); 5,69 (d, 1H, H-1,  $J_{1,2}=5,0$  Hz); 4,66 (dd, 1H, H-3,  $J_{3,4}=7,7$  Hz  $J_{2,3}=2,2$  Hz); 4,49-4,47 (m, 1H, H-5); 4,37 (dd, 1H, H-2,  $J_{2,3}=2,2$  Hz  $J_{1,2}=5,0$  Hz); 4,30 (dd, 1H, H-4,  $J_{3,4}=7,7$  Hz,  $J_{4,5}=2,2$  Hz); 2,30 (s, 3H,  $CH_3$ ); 1,59 ( $CH_3$  isop); 1,45 ( $CH_3$  isop); 1,36 ( $CH_3$  isop); 1,34 ( $CH_3$  isop);

RMN de  $^{13}C$ ,  $\delta$  ppm ( $CDCl_3$ ):

198,6 (Cq, C-8); 142,0 (CH, C-7); 131,3 (CH, C-6); 109,8 (Cq isop); 108,9 (Cq isop); 96,4 (CH, C-1); 72,8 (CH, C-4); 70,5 (CH, C-3); 69,2 (CH, C-5); 67,8 (CH, C-2); 27,4 ( $CH_3$ -9); 25,0 ( $CH_3$  isop); 24,9 ( $CH_3$  isop); 24,4 ( $CH_3$  isop); 24,2 ( $CH_3$  isop);

#### 1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galacto-non-6-Z-enopiranos-8-ulose (42Z)



$\eta=7\%$  (0,081g)

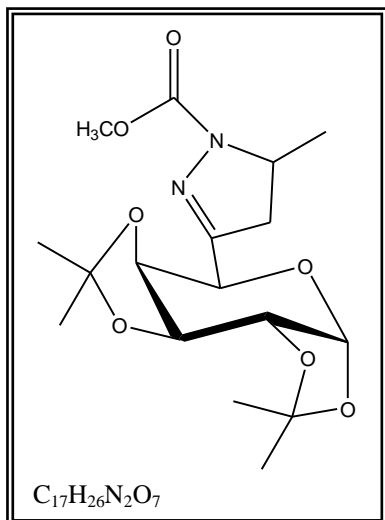
RMN de  $^1H$ ,  $\delta$  ppm, ( $CDCl_3$ ):

6,31 (dd, 1H, H-7,  $J_{6,7}=11,5$  Hz); 6,16 (dd, 1H, H-6,  $J_{6,7}=11,5$  Hz  $J_{5,6}=6,9$  Hz); 5,55 (d, 1H, H-1,  $J_{1,2}=5,1$  Hz); 5,35 (d, 1H, H-5,  $J_{5,6}=6,9$  Hz); 4,66 (dd, 1H, H-3,  $J_{2,3}=2,5$  Hz,  $J_{3,4}=7,8$  Hz); 4,51 (dd, 1H, H-4  $J_{2,3}=2,5$  Hz,  $J_{3,4}=7,8$  Hz); 4,35 (t, 1H, H-2,  $J_{2,3}=2,5$  Hz  $J_{1,2}=5,1$  Hz); 2,02 (s, 3H,  $CH_3$ -9); 1,56 ( $CH_3$  isop); 1,48 ( $CH_3$  isop); 1,34 ( $CH_3$  isop); 1,32 ( $CH_3$  isop);

RMN de  $^{13}C$ ,  $\delta$  ppm ( $CDCl_3$ ):

198,6 (Cq, C-8); 144,5 (CH, C-7); 126,6 (CH, C-6); 109,3 (Cq isop); 109,0 (Cq isop); 96,5 (CH, C-1); 73,2 (CH, C-4); 71,1 (CH, C-3); 70,2 (CH, C-5); 65,9 (CH, C-2); 31,5 ( $CH_3$ -9); 26,0 ( $CH_3$  isop); 25,1 ( $CH_3$  isop); 24,4 ( $CH_3$  isop); 24,2 ( $CH_3$  isop);

• **Síntese do 5-(1,2,3,4-Di-O-isopropilideno-β-L-arabino-piranos-5-il) -2-N-acetil-pirazol (43)** <sup>10</sup>



Ao composto **42** (3,4mmol,1g) adicionou-se etanol (3,4 cm<sup>3</sup>) e hidrazina carboxilato de metil 97% (5,2mmol, 0,47g). Manteve-se a mistura reacional a 80°C durante 5h, sob refluxo e por fim concentrou-se no evaporador rotativo

A purificação do produto foi realizada por cromatografia em coluna a pressão moderada com eluente acetato de etilo /n-hexano (1/9) (v/v).

η=47 % (0,58g)

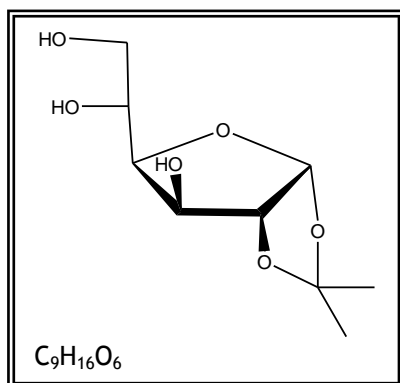
RMN de <sup>1</sup>H, δ ppm (CDCl<sub>3</sub>):

5,55 (d, 1H, H-1',  $J_{1',2'}=4,9$  Hz); 5,52 (d, 1H, H-5',  $J_{5',4'}=1,8$  Hz); 4,66 (dd, 1H, H-3',  $J_{3',2'}=2,5$  Hz,  $J_{4',3'}=7,8$  Hz); 4,46 (dd, H-4'); 4,38 (dd, H-2',); 3,81 (m, 1H, H-5); 3,5 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 1,71-1,51 (m, 2H, H-4a, H-4b); 1,56; 1,40; 1,29; 1,23 (4s, 4×3H, isop)

RMN de <sup>13</sup>C, δ ppm (CDCl<sub>3</sub>):

156,5 (Cq, C-3); 152,3 (Cq, C=O do éster); 109,0 (Cq, isop); 108,9 (Cq, isop); 96,9 (CH, C-1'); 72,2 (CH, C-2'); 71,0 (CH, C-4'); 70,5 (CH, C-3'); 63,2 (CH, C-5'); 39,1 (CH, C-5); 37,4 (CH<sub>2</sub>, C-4); 35,1 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>); 27,2 (CH<sub>3</sub>, do éster); 26,0 (CH<sub>3</sub>, C-5); 25,1; 25,2; 24,5; 24,2 (4×CH<sub>3</sub>, isop);

• **Síntese do 1,2-O-isopropilideno-α-D- glucofuranose (17)** <sup>6</sup>



Dissolveu-se o 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno- α-D-glucofuranose (**13**) (3,8 mmol, 1g) em ácido acético 80% (26,6 cm<sup>3</sup>) e aqueceu-se a mistura a 60°C, durante 1h sob refluxo, com agitação. Em seguida deixou-se arrefecer e concentrou-se no evaporador rotativo. Adicionou-se tolueno (3x25 cm<sup>3</sup>) e concentrou-se novamente.

A purificação do produto foi realizada por cromatografia em coluna a pressão moderada com eluente acetato de etilo /n- Hexano (1/4) (v/v).

η=82 % (0,69g)

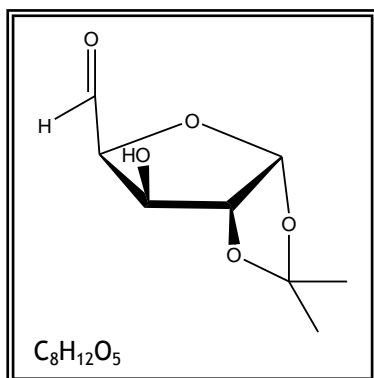
RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  ppm, ( $\text{CDCl}_3$ ):

5,77 (d, 1H,  $J=3,76$  Hz, H-1); 5,13 (d, 1H,  $J=4,76$ Hz, H-2); 4,64 (d, 1H,  $J=5,92$ Hz, H-3); 4,44 (t, 1H,  $J= 5,72$  Hz, H-4); 4,36(d, 1H,  $J=3,64$  Hz, H-5); 4,03 (dd, 1H,  $J_1=2,64$  Hz,  $J_2=4,52$  Hz, H-6); 3,82 (dd, 1H,  $J_1=2,64$  Hz,  $J_2=8,54$  Hz, H-6'); 1,36 e 1,22 (2s, 2x 3H, 2CH<sub>3</sub> do isop.).

RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  ppm, ( $\text{CDCl}_3$ ):

110,4 (Cq, isop.); 104,5 (CH, C-1); 84,7 (CH, C-2); 80,1(CH, C-4); 73,3 (CH, C-3); 68,5(CH, C-5); 63,7 (CH<sub>2</sub>, C-6); 26,7, 26,1 (2CH<sub>3</sub>, isop.).

• Síntese do 1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-xilo-pentodialdo-1,4-furanose (18) <sup>19</sup>



Dissolveu-se o composto 17 (4,5mmol, 1g) em etanol (23,7 cm<sup>3</sup>). Adicionou-se uma solução de meta periodato de sódio (11mmol, 2,36g) em água (36,5 cm<sup>3</sup>) à mistura anterior, na ausência de luz. Manteve-se a mistura reacional à temperatura ambiente durante 30 min, com agitação.

De seguida adicionámos etanol (23,7 cm<sup>3</sup>) e deixamos a extrair durante 1h à temperatura ambiente, com agitação.

Filtrou-se a mistura reacional e por fim concentrou-se no evaporador rotativo, não ultrapassando a água do banho, os 38-40 °C.

$\eta=57\%$  (0,49g)

RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  ppm, ( $\text{CDCl}_3$ ):

9,73 (d, 1H, CHO,  $J=1,7$  Hz); 6,12 (d, 1H, H-1,  $J_{1,2}=3,4$  Hz); 5,99 (t, 1H, H-2,  $J_{2,3}=3,4$  Hz); 4,59-4,43 (m, 1H, H-4); 2,35 (t, 1H, H-3,  $J_{3,4}=3,6$  Hz); 1,48; 1,30 (2s, 2x CH<sub>3</sub> do iso);

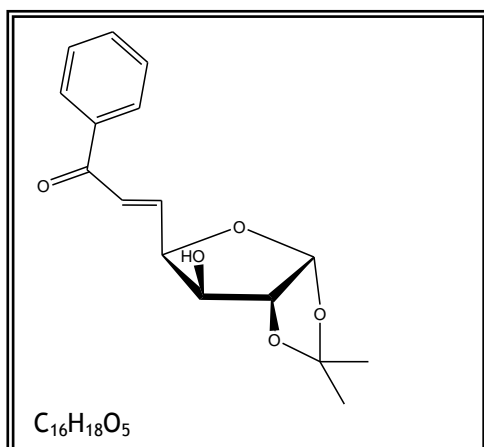
RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  ppm, ( $\text{CDCl}_3$ ):

203,4 (CH, CHO); 111,4 (2 Cq isop); 100,5 (CH, C-1); 90,3 (CH, C-4); 83,6 (CH, C-2); 79,8 (CH, C-3); 26,8; 25,3 (2 CH<sub>3</sub>, isop);

- Síntese do 7-fenil-5,6-didesoxi-1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-xilo-hept-5-(E)-enofuranos-7-ulose (44E) e 7-fenil-5,6-didesoxi-1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-xilo-hept-5-(Z)-enofuranos-7-ulose (44Z) <sup>18</sup>

Ao composto **18** (5,3mmol,1g) juntou-se acetofenona (5,3mmol, 0,64g), etanol (5,32 cm<sup>3</sup>) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% (5,32 cm<sup>3</sup>). Manteve-se a mistura reacional a 78°C durante 2h, sob refluxo. Deixou-se arrefecer a e em seguida adicionou-se gelo picado, permanecendo em agitação. Verificou-se o pH e procedeu-se à acidificação com ácido clorídrico 0,1 M. Procedeu-se á extração com clorofórmio (3x20cm<sup>3</sup>) e depois a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro. Removeu-se por filtração o sulfato de sódio e o filtrado foi de seguida concentrado em evaporador rotativo. A purificação do produto foi realizada por cromatografia em coluna a pressão moderada com eluente acetato de etilo /n- hexano (1/3) (v/v)

#### 7-fenil-5,6-didesoxi-1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-xilo-hept-5-(E)-enofuranos-7-ulose (44E)



$\eta$ =65% (1g)

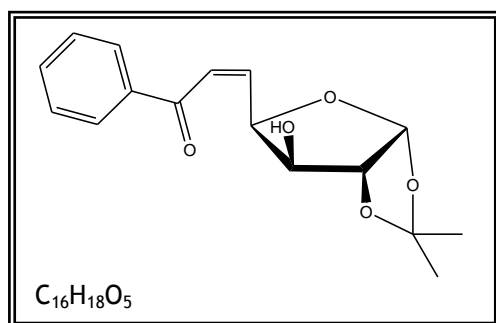
RMN de <sup>1</sup>H,  $\delta$  ppm, (CDCl<sub>3</sub>):

7,36-7,27 (m, 5H, H, Ph); 6,77 (dd, 1H, H-5,  $J_{4,5}$ =4,4 Hz e  $J_{5,6}$ =16,0 Hz); 6,46 (d 1H, H-6,  $J_{6,5}$ =16Hz); 5,99 (d, 1H, H-1,  $J_{1,2}$ =3,7 Hz); 4,87-4,83 (m, 2H, H-3, H-4); 4,57 (d, 1H, H-2,  $J_{1,2}$ =3,7 Hz); 4,27 (s largo, 1H, OH-3); 1,50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, isop); 1,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, isop).

RMN de <sup>13</sup>C,  $\delta$  ppm, (CDCl<sub>3</sub>):

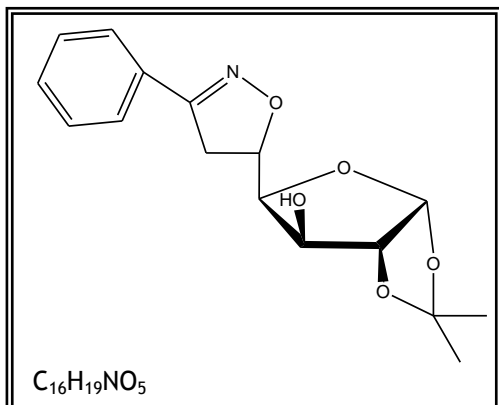
198,9 (Cq, C-7); 140,9 (CH, C-6); 138,6(Cq, Ph); 131,9 (CH,C-5); 128,2; 128,0; 127,8 (CH Ph); 111,6 (Cq isop); 104,8 (CH, C-1); 85,1 (CH, C-3); 80,0 (CH, C-2); 76,2 (CH, C-4); 26,8; 25,3 (2 CH<sub>3</sub>, isop);

#### 7-fenil-5,6-didesoxi-1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-xilo-hept-5-(Z)-enofuranos-7-ulose (44Z)



$\eta$ =5% (0,08g)

• Síntese do 5-(1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-xilo-furanos-4-il)3-fenil-4,5-dihidroisaxazol (45) <sup>18</sup>



O composto 44 (3,4mmol, 1g) e a hidroxilamina hidrocloreto (3,4mmol, 0,24g) foram dissolvidos em 6,8 cm<sup>3</sup> de ácido acético. Manteve-se a mistura reacional a 120°C durante 4h e mais um dia à temperatura ambiente, sob refluxo. Deixou-se arrefecer e em seguida adicionou-se gelo picado, permanecendo em agitação. Verificou-se o pH e procedeu-se à acidificação com ácido clorídrico 0,1 M. Procedeu-se à extração com clorofórmio (3x20cm<sup>3</sup>) e depois a fase orgânica foi seca

com sulfato de sódio. Removeu-se por filtração o sulfato de sódio e o filtrado foi de seguida concentrado em evaporador rotativo.

$\eta$ =78% (0,78g)

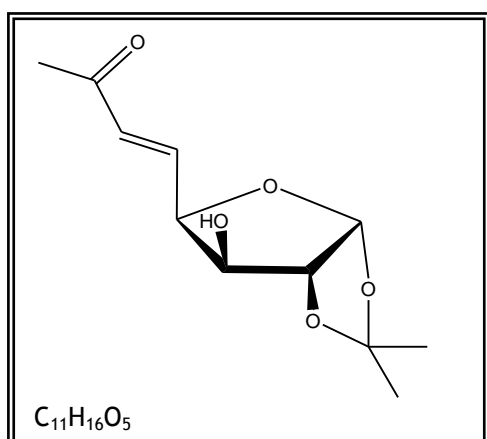
RMN de <sup>1</sup>H,  $\delta$  ppm, (CDCl<sub>3</sub>)

7,39-7,18 (m, 5H, H do benzilo); 6,06-6,04 (d, 1H, H-1',  $J_{1,2}$ =3,6 Hz); 5,33 (d, 1H, H-4',  $J_{2',3'}$ =3,1 Hz); 4,68 (d, 1H, CH<sub>2</sub>, H-2'); 4,20 (d, 1H, H-3',  $J_{3',4'}$ =3,1 Hz); 3,5 (m, 1H, C-5); 2,99-2,74 (m, 2H, H-4a, H-4b); 1,52 (s, 3H, isop); 1,34 (s, 3H, isop)

RMN de <sup>13</sup>C,  $\delta$  ppm, (CDCl<sub>3</sub>)

159,8 (Cq, C-3 do anel heterocíclico); 136,9 (Cq do Ph do benzilo); 128,5; 128,0; 127,7 (CH do Ph do benzilo); 111,9 (Cq, isop);; 104,4 (CH, C-1'); 83,0 (CH, C-2'); 82,3 (CH, C-4'); 75,9 (CH, C-3'); 63,5 (CH, C-5); 35,4 (CH<sub>2</sub>, C-4); 26,9 (CH<sub>3</sub>, isop); 26,2 (CH<sub>3</sub>, isop);

• Síntese do 5,6,8-tridesoxi-1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-xilo-oct-5-E-enofuranos-7-ulose (46) <sup>10</sup>



Ao composto 18 (5,3mmol,1g) juntou-se clorofórmio (52 cm<sup>3</sup>) e a seguir o 1-trifenilfosforanolideno-2-propanona, 99% (10,8mmol, 3,4g). Manteve-se a mistura reacional a 30°C durante 30min, sob refluxo e por fim concentrou-se no evaporador rotativo

A purificação do produto foi realizada por cromatografia em coluna a pressão moderada com eluente acetato de etilo /n- Hexano (1/4) (v/v).

$\eta$ = 85 % (1,03g)

**RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  ppm, ( $\text{CDCl}_3$ )**

6,8 (dd, 1H, H-5  $J_{4,5}=4,4$  e  $J_{5,6}=16,0$  Hz); 6,42 (d, 1H, H-6,  $J_{5,6}=16,0$  Hz); 5,98 (d, 1H, H-1,  $J_{1,2}=3,6$  Hz); 4,82-4,81 (m, 1H, H-2); 4,58-4,57 (m, 1H, H-3); 4,27-4,26 (m, 1H, H-4); 4,05 (s largo, 1H, OH-3); 2,28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -8); 1,5 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -isop); 1,32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -isop).

**RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  ppm, ( $\text{CDCl}_3$ )**

199,0 (Cq, C=O, C-7); 140,9 (CH, C-6); 131,8 (CH, C-5); 111,8 (Cq, isop); 104,7 (CH, C-1); 85,1 (CH, C-3); 79,9 (CH, C-2); 76,1 (CH, C-4); 27,4 ( $\text{CH}_3$ -8); 26,7 ( $\text{CH}_3$ , isop); 26,1 ( $\text{CH}_3$ , isop)

# Capítulo 4 - CONSIDERAÇÕES FINAIS

## 1 - Sumário

Este trabalho teve como objetivo a preparação de novos pseudo-C-nucleósidos com anéis heterocíclicos usando reações de aumento da cadeia carbonada, reações de oxidação e reações de formação dos anéis heterocíclicos. Os anéis heterocíclicos obtidos foram o isoxazol e o pirazol a partir dos compostos 1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-D-Galactopiranosose (**14**) e do 1,2:5,6-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-glucofuranose (**13**).

Assim, partindo do composto **14**, pretendia-se a obtenção do anel isoxazol, 5-(1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galacto-piranos-5-il)-3-fenil-4,5-di-hidro-isoxazol (**41**). Para isso recorreu-se inicialmente a uma reação de oxidação do composto **14** com PCC de modo a sintetizar o aldeído **39**, de seguida o composto **40** foi obtido a partir de uma condensação aldólica entre o composto **39** e acetofenona. Por fim ao composto **40** foi adicionado hidroxilamina na presença de ácido acético para a obtenção do anel isoxazol

Seguidamente realizou-se a síntese do composto 5-(1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\beta$ -L-*arabino*-piranos-5-il)-2-N-acetil-pirazol (**43**). Para tal partiu-se do composto **39**, que na presença de clorofórmio e 1-trifenilfosforanolideno-2-propano deu origem ao composto pretendido, o composto **42**, tal como se verificou por cromatografia em camada fina. A partir deste composto e com a finalidade de obter o composto **43**, colocou-se então o composto **42** a reagir com a hidrazina carboxilato de metil, na presença de etanol.

Na segunda fase do trabalho, partindo do composto 1,2:5,6-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-glucofuranose (**13**) ao qual foi adicionado ácido acético 80%, obteve-se o composto **17**. A clivagem oxidativa originou o composto **18** pela dissolução do composto **17** em etanol e junção da solução aquosa de periodato de sódio. Para obtermos o composto **44**, efetuou-se a seguinte condensação aldólica, ao composto **18** juntou-se acetofenona, etanol e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Por fim o composto **44** e a hidroxilamina foram dissolvidos em ácido acético para a obtenção do composto pretendido, o 5-(1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-*xilo*-furanos-4-il)3-fenil-4,5-dihidroisaxazol (**45**).

Por último o composto 5,6,8-tridesoxi-1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-*xilo*-oct-5-E-enofuranos-7-ulose (**46**) foi obtido a partir da junção do composto **18** com clorofórmio e 1-trifenilfosforanolideno-2-propano.

Todos os compostos sintetizados foram purificados por cromatografia em coluna e as suas estruturas determinadas por espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$ -e de RMN  $^{13}\text{C}$ .

## 2 - Conclusão

Foi possível obter os anéis heterocíclicos o isoxazol 5-(1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-*galacto*-piranos-5-il)-3-fenil-4,5-di-hidro-isoxazol (**41**) e 5-(1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\beta$ -L-*arabino*-piranos-5-il)-2-N-acetil-pirazol (**43**) 5-(1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-*xilo*-furanos-4-il)3-fenil-4,5-dihidroisaxazol (**45**) a partir dos compostos 1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-D-Galactopiranosose (**14**) e do 1,2:5,6-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-glucofuranose (**13**).

Assim, partindo do composto **14**, obteve-se o 5-(1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-*galacto*-piranos-5-il)-3-fenil-4,5-di-hidro-isoxazol (**41**). Partindo do composto **14** efetuou-se uma reação de oxidação com PCC/peneiros moleculares em diclorometano de modo a sintetizar o aldeído **39** com rendimento de 86%. Seguidamente o composto **40** foi obtido por de uma condensação aldólica entre o composto **39** e acetofenona, com rendimento de 68%. Para a reação de formação do anel isoxazol, ao composto **40** foi adicionado hidroxilamina na presença de ácido acético em aquecimento durante 3 horas, tendo este sido obtido com um rendimento de 87%. A estrutura do anel isoxazole foi confirmada pela análise dos espectros de RMN de próton e de carbono treze.

Seguidamente realizou-se a síntese do composto 5-(1,2-3,4-Di-O-isopropilideno- $\beta$ -L-*arabino*-piranos-5-il)-2-N-acetil-pirazol (**43**). Para tal partiu-se do composto **39**, que na presença de clorofórmio e 1-trifenilfosforanolideno-2-propano deu origem ao composto pretendido, o composto **42**. A partir deste composto e com a finalidade de obter o composto **43**, colocou-se então o composto **42** a reagir com a hidrazina carboxilato de metilo, na presença de etanol em refluxo.

Na segunda fase do trabalho, partindo do composto 1,2:5,6-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-glucofuranose (**13**) ao qual foi adicionado ácido acético 80%, obteve-se o composto **17**. A clivagem oxidativa originou o composto **18** pela dissolução do composto **17** em etanol e junção da solução aquosa de periodato de sódio. Para obtermos o composto **44**, efetuou-se a seguinte condensação aldólica, ao composto **18** juntou-se acetofenona, etanol e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Por fim o composto **44** e a hidroxilamina foram dissolvidos em ácido acético para a obtenção do composto pretendido, o 5-(1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-*xilo*-furanos-4-il)3-fenil-4,5-dihidroisoxazol (**45**) com um rendimento de 78 %.

Por último o composto 5,6,8-tridesoxi-1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-*xilo*-oct-5-E-enofuranos-7-ulose (**46**) foi obtido a partir da junção do composto **18** com clorofórmio e 1-trifenilfosforanolideno-2-propano com um rendimento de 78 % Pretendia-se obter, com este composto, um outro anel de isoxazol, no entanto a reação apenas foi tentada uma vez e não foi possível purificar o composto para ser analisado.

Futuramente deverá efetuar-se esta reação com mais substrato para ser possível analisar o composto obtido.

Deverá ser analisada a atividade antioxidante e outras atividades biológicas dos anéis heterocíclicos obtidos, pois estes compostos são potenciais antioxidantes.



# BIBLIOGRAFIA

- 1- CARRIÇO, F., “*Moléculas Biológicas*”, Biologia Celular, 2002.
- 2- BHASKAR, V.H., MOHITE, P.B., “*Synthesis, characterization and evaluation of anticancer activity of some tetrazole derivatives*”, J. Optoelectronics and Biomedical Materials, 2010.
- 3- SOLOMANS, G., “*Organic Chemistry*”, 6<sup>th</sup> edition, University of South Florida, 1996.
- 4- NOGUEIRA, C.M., PARMANHAN, B.R., FARIAS, P.P., CORREA, A.G., “*A importância crescente dos carboidratos em química medicinal*”, Revista Virtual de Química, 2009.
- 5- BENTO, P.M.S., “*Síntese de compostos com possível atividade terapêutica*”, Tese para obtenção do grau de licenciatura em Química Industrial, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2005.
- 6- CRAVEIRO, R.A.S., “*Síntese de derivados furanosídicos utilizando fontes alternativas de calor*”, Tese para obtenção do grau de licenciatura em Química Industrial, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2001.
- 7- KERSONSKY, S.M., CHANG, Y., “*(±)-1,2:5,6-Di-O-isopropylidene-myo-inositol and (±)-6-O-benzoyl-1,2:4,5-di-O-isopropylidene-myo-inositol: a practical preparation of key intermediates for myo-inositol phosphates*”, CARBOHYDR. Res., 2002.
- 8- FIGUEIREDO, J.A., “*Síntese de Pseudo-C\_Nucleósidos*”, Tese de Doutoramento, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 1997.
- 9- COLLINS, P., FERRIER, R., “*Monosacchrides - Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*”, John Wiley & Sons, 1<sup>st</sup> edition, 1995.
- 10- PINHEIRO, J.M.A., “*Preparação de novos pseudo-C-nucleósidos e sua atividade biológica*”, Tese para obtenção do grau de doutor em Química, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2006.
- 11- ISMAEL, M.I., Tese de Doutoramento, “*Síntese de Sistemas Bioactivos Insaturados em Hidratos de Carbono*”, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 1997.
- 12- DEÁK, G., *Monosaccharide Sugars*, 1st Ed., Academic Press, EUA, 1998.
- 13- RAUTER, A.P., FIGUEIREDO, J.A., ISMAEL, M.I., PAIS, M.S., GONZALEZ, A.G., DIAZ, J., BARRERA, J.B., *J. Carbohydr. Chem.*, 1987.
- 14- MARTINS, D. L., “*Reações Aldólicas*”, *Rev. Virtual Quim. RJ*, 2009.
- 15- MORRISON, R., BOYD, R., *Química Orgânica*, Fundação Calouste Gulbenkian, 11<sup>a</sup> Ed., Portugal, 1994.
- 16- BARROS, A. I.R.N.A., SILVA, A.M.S., *Tetrahedron Lett*, 2003.
- 17- DONDON, I A., MASSI, A., SABBATINI, s., *Tetrahedron Lett*, 2001.
- 18- KADNOR, V.A., PANDHARE, G.R., GADHAVE, A.G., UPHADE, B.K., “*Synthesis and antibacterial activity of some fluorinated isoxazoline derivatives*”, *Rasayan J. Chem*, 2011.
- 19- STICK, R.V., “*Carbohydrates: The Sweet Molecules of Life*”, Academic Press, San Diego, 2001.