

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENGENHARIA DE LORENA

BRUNA GREEN RODRIGUES

Modificação da D-glicose em produtos de interesse industrial (C-glicosídeo e derivados) buscando preferencialmente o emprego de processos sustentáveis

Lorena

2018

BRUNA GREEN RODRIGUES

Modificação da D-glicose em produtos de interesse industrial (C-glicosídeo e derivados) buscando preferencialmente o emprego de processos sustentáveis

Dissertação apresentada à Escola de Engenharia de Lorena da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química na área de concentração de Novos Materiais e Química Fina.

Orientadora: Profa. Dra. Jayne Carlos de Souza Barboza

Versão Corrigida

Lorena

2018

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTA TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Automatizado
da Escola de Engenharia de Lorena,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Rodrigues, Bruna Green

Modificação da D-glicose em produtos de interesse industrial (C-glicosídeo e derivados) buscando preferencialmente o emprego de processos sustentáveis / Bruna Green Rodrigues; orientadora Jayne Carlos de Souza Barboza - Versão Corrigida. - Lorena, 2018.

135 p.

Dissertação (Mestrado em Ciências - Programa de Pós Graduação em Engenharia Química na Área de Novos Materiais e Química Fina) - Escola de Engenharia de Lorena da Universidade de São Paulo. 2018

1. D-glicose. 2. Condensação de Knoevenagel. 3. Cetona c-glicosídeo. 4. Oximas e derivados. I. Título. II. Barboza, Jayne Carlos de Souza, orient.

Aos meus pais, Adelson e Irene, como agradecimento por todos os anos de amor, dedicação e compreensão investidos na minha criação.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à Deus, por sua imensa bondade em me conceder a oportunidade de seguir caminhando e conquistando vitórias em minha trajetória, como este trabalho.

Aos meus pais, Adelson e Irene, e as minhas irmãs, Juliane e Amanda, que sempre acreditaram e confiaram em mim, incondicionalmente, inclusive nos momentos em que eu mesma não acreditava.

Às minhas sobrinhas, Isabela e Helena, que adoçam e alegam todos os meus dias.

À minha orientadora, Profa. Dra. Jayne Carlos de Souza, e ao Prof. Dr. Antonio Aarão Serra não apenas pela orientação, dedicação, paciência e toda contribuição científica, como também pelos aprendizados sobre humanidade e gentileza que levarei sempre comigo.

Ao Diego por sempre me proporcionar dias melhores com sua companhia, incentivo e, principalmente, compreensão.

Aos meus amigos Thiago, Douglas, Flávia, Larissa, Edson pelo ombro amigo, pelo apoio nas horas mais difíceis e por tornarem o dia a dia mais leve.

Aos funcionários da Escola de Engenharia de Lorena, em especial à Bia, por toda gentileza, apoio e amizade.

À CAPES pelo financiamento.

RESUMO

RODRIGUES, B.G. **Modificação da D-glicose em produtos de interesse industrial (C-glicosídeo e derivados) buscando preferencialmente o emprego de processos sustentáveis.** 2018. 135 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena, 2018.

Nos últimos anos a química é apontada como solução para diversos problemas globais originados por um modo de vida não sustentável, em virtude disso o desenvolvimento econômico e social ficam vinculados aos conhecimentos em ações sustentáveis embasadas na química verde. Neste contexto emerge a indústria química baseada em matérias-primas renováveis, dentre as biomassas renováveis destacam-se os carboidratos com cerca de 75% da biomassa da terra. Os glicosídeos são moléculas orgânicas nas quais o açúcar está ligado à uma porção não-carboidrato (aglicona), dentre eles os C-glicosídeos se destacam por apresentarem tanto resistência à hidrólise ácida quanto à enzimática, característica que confere interesse a indústria de fármacos e às ciências dos materiais apresentando-se como excelentes blocos de construção. A condensação de Knoevenagel é a reação entre um grupo metileno ativado e um aldeído ou cetona levando à formação de um composto α , β -insaturado e é muito relevante na derivatização de C-glicosídeos. O objetivo principal deste trabalho é empregar a D-glicose, como fonte de matéria-prima renovável, na obtenção de C-glicosídeos e potenciais derivados de interesse industrial, visando oferecer ao ambiente uma opção através de processos mais sustentáveis, para isso dividiu-se o trabalho em três etapas: a primeira de preparação da cetona β -C-glicosídeos e reações de proteções, a segunda, de derivações diretas dessas moléculas, por meio das preparações das oximas, das aril cetonas C-glicosídeos, da cicloexenona C-glicosídeo e do metil pentenol C-glicosídeo e a terceira consistiu de derivação de moléculas, obtidas na segunda etapa, em *gem* halo-nitro, oxima aril e isoxazol aril. Na primeira etapa, síntese da cetona β -C-glicosídeo, fez-se alterações metodológicas e obteve-se um rendimento médio de 92%, o composto foi confirmado por TGA, FT-IR e RMN ^{13}C , nas reações de proteção à cetona β -C-glicosídeo, acetilação e benzoilação, obteve-se rendimentos de 60% e 31,4% respectivamente, os compostos foram confirmados por FT-IR e RMN ^{13}C . Na segunda etapa sintetizou a aril cetona C-glicosídeo, desprotegida e protegida, com 91% e 78% de rendimentos respectivamente, a cicloexenona C-glicosídeo acetilada com 60% de rendimento e o metil pentenil C-glicosídeo acetilado com até 71% de rendimento, oximas a partir da cetona β -C-glicosídeo desprotegida e posterior proteção (economizando uma etapa) e oximas a partir da cetona β -C-glicosídeo acetilada obtendo rendimentos de 73,6 % e 83%, também foi sintetizada a oxima da glicose e sua acetilação gerou o nitrilo da glicose em 60% de rendimento, os compostos foram confirmados por FT-IR e RMN ^{13}C . Na terceira etapa foram obtidos os derivados, *gem* bromo-nitro C-glicosídeo acetilado 30% (rota desprotegida) e 73% (rota protegida), *gem*-cloro C-glicosídeo acetilados 30% (rota desprotegida) e 72% (rota protegida). A aril cetona C-glicosídeo acetilada, a oxima aril C-glicosídeo acetilada e isoxazol C-glicosídeo acetilado apresentaram rendimentos 45%, 78% e 31% respectivamente, todos confirmados por FT-IR e RMN ^{13}C . A síntese da cetona β -C-glicosídeo desprotegida em meio aquoso alcalino apresenta um alto rendimento e demonstrou uma enorme versatilidade podendo ser empregada na obtenção de muitos derivados, no entanto as reações de proteção são necessárias para derivação dessas moléculas e facilitação da análise.

Palavras-chave: D-glicose. Condensação de Knoevenagel. Cetona C-glicosídeo. Oximas e derivados.

ABSTRACT

RODRIGUES, B.G. **Modification of D-glucose in products of industrial interest (C-glycoside and derivatives) preferentially seeking the use of sustainable processes.** 2018. 135 p. Dissertation (Master of Science) – Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena, 2018.

In recent years, chemistry has been identified as a solution to several global problems caused by an unsustainable way of life, as economic and social development are linked to the knowledge of sustainable actions based on green chemistry. In this context emerges the chemical industry based on renewable raw materials, among the renewable biomasses stand out the carbohydrates with about 75% of the earth's biomass. Glycosides are organic molecules in which sugar is bound to a non-carbohydrate (aglycone) moiety, among them the C-glycosides stand out because they have both resistance to acid and enzymatic hydrolysis, which is of interest to the pharmaceutical industry and sciences of materials presenting themselves as excellent building blocks. The Knoevenagel condensation is the reaction between an activated methylene group and an aldehyde or ketone leading to the formation of an α , β -unsaturated compound and is very relevant in the derivatization of C-glycosides. The main objective of this work is to use D-glucose, as a source of renewable raw material, to obtain C-glycosides and potential derivatives of industrial interest, aiming to offer the environment an option employing more sustainable processes, for this the work was divided in three stages: the first one of preparation of the ketone β -C-glycosides and reactions of protections, the second, of direct derivations of these molecules, through the preparations of oximes, aryl ketones C-glycosides, cyclohexenone C-glycoside and methyl pentenol C-glycoside and the third step consisted of derivation of molecules obtained in the second step in gem halo-nitro, aryl oxime and isoxazole aryl. In the first step, synthesis of the β -C-glycoside ketone made methodological changes and obtained an average yield of 92%, the compound was confirmed by TGA, FT-IR and ^{13}C NMR, in the protection reactions to β -C-glycoside ketone, acetylation and benzylation, yields of 60% and 31.4% respectively were obtained, the compounds were confirmed by FT-IR and ^{13}C NMR. In the second step, the unprotected and protected C-glycoside aryl ketone was synthesized in 91% and 78% yields respectively, the acetylated C-glycoside cyclohexenone in 60% yield and the acetylated methyl pentenyl C-glycoside in up to 71% yield, oximes from the deprotected β -C-glycoside ketone and subsequent protection (saving one step) and oximes from acetylated β -C-glycoside ketone yielding 73.6% and 83% yields, the glucose oxime was also synthesized and its acetylation generated the glucose nitrile in 60% yield, the compounds were confirmed by FT-IR and ^{13}C NMR. In the third stage the derivatives were obtained, gem bromo-nitro C-glycoside acetylated 30% (unprotected route) and 73% (protected route), gem-chloro C-glycoside acetylated 30% (route deprotected) and 72% (protected route). The acetylated C-glycoside aryl ketone, the acetylated C-glycoside aryl oxime and the acetylated C-glycoside isoxazole presented yields of 45%, 78% and 31% respectively, all confirmed by FT-IR and ^{13}C NMR. The synthesis of β -C-glycoside ketone deprotected in alkaline aqueous medium presents a high yield and demonstrated an enormous versatility that can be used to obtain many derivatives, however the protection reactions are necessary for derivation of this molecules and facilitation of the analysis.

Keywords: D-glucose. Knoevenagel condensation. Ketone C-glycoside. Oximes and derivatives.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Potencial de aceitabilidade ambiental: fator E.	25
Tabela 2- Principais metodologias de síntese da cetona C-glicosídeo.....	38
Tabela 3 - Reagentes utilizados.	56
Tabela 4 - Alterações realizadas na síntese da cetona- β -C-glicosídeo.....	81
Tabela 5 - Dados obtidos da análise TGA no CG.....	83
Tabela 6 - Condições de reação da acetilação da cetona β -C- glicosídeo.....	86
Tabela 7 - Condição de reação da benzoilação da cetona β -C-glicosídeo.	89
Tabela 8 - Condições reacionais da síntese da aril cetona C-glicosídeo acetilada.	93
Tabela 9 - Condições reacionais da síntese da cicloexenona C-glicosídeo acetilada.	96
Tabela 10 - Condições reacionais da síntese do metil pentenil C-glicosídeo acetilado.	99
Tabela 11 - Condições reacionais da síntese de oxima da glicose acetilada.	103
Tabela 12 - Condições reacionais da síntese da oxima C-glicosídeo peracetilada.	106
Tabela 13 - Condições de reação da síntese da oxima C-glicosídeo acetilada.	110
Tabela 14 - Condições reacionais da síntese da oxima aril C-glicosídeo protegida e desprotegida.	113
Tabela 15 - Condições reacionais da síntese do isoxazol aril C-glicosídeo	116
Tabela 16 - Condições reacionais da síntese do <i>gem</i> bromo- nitro C-glicosídeo acetilado.	120
Tabela 17 – Condições reacionais da síntese do <i>gem</i> cloro- nitro C-glicosídeo acetilado	123

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Relação entre a Química Verde e o Desenvolvimento Sustentável.....	22
Figura 2 - Matérias-primas renováveis e não renováveis.....	26
Figura 3 - Formas áciclica, piranosídica, furanosídica e estereoisômeros (α e β) da D-glicose.	28
Figura 4 - Possibilidade de transformação da D-glicose.....	29
Figura 5 - Alguns dos derivados de glicose.....	30
Figura 6 - Tipos de glicosídeos.....	30
Figura 7 - Cetona β -C-glicosídeo e algumas de suas aplicações.	32
Figura 8 - Mecanismo proposto para reação Horner-Wadsworth-Emmons.....	33
Figura 9 - Mecanismo proposto para substituição aromática eletrofílica.	34
Figura 10 - Proposta do mecanismo para o rearranjo de Amadori.	35
Figura 11 - Mecanismo proposto da reação de Knoevenagel.....	36
Figura 12 - Condensação de Knoevenagel de Lubineu.....	36
Figura 13 - Síntese de C-glicosídeos de Hersant.	37
Figura 14 - α - D-glicose acetilada e benzoílada	39
Figura 15 - Síntese de β -C-glicosil bromopropanonas.....	40
Figura 16 - Síntese do Triazol a partir do 1-bromo-3-(β -C-glicosil) propan-2-ona.	41
Figura 17 - Condensação aldólica dos C-glicosídeos.	41
Figura 18 - Preparação de C-cinamoil glicosídeos.	42
Figura 19 - Síntese de C-glicosídeos surfatantes.....	43
Figura 20 - Reação do tipo Barbier.....	44
Figura 21 - Reação de Barbier na D-glicose.	45
Figura 22 - Formação de cetoximas e aldoximas.	46
Figura 23 - Mecanismo proposto para a formação da cetoxima.....	47
Figura 24 - Isômeros syn e anti de uma aldoxima.	48
Figura 25 - Formas estruturais da oxima da D-glicose.	49
Figura 26 - Esquema para formação de oximas de aldoses.....	50
Figura 27 - Representação do derivado oxima da cetona C-glicosídeo.....	51
Figura 28 - Oxima a partir de fenilcetona C-glicosídeos.	52
Figura 29 - Síntese da oxima e do isoxazol.	52
Figura 30 - Esquema de formação <i>gem</i> -Halo-Nitro compostos.	53

Figura 31 - Reações de Iffland.....	54
Figura 32 - Nitro açúcar.....	55
Figura 33 - Divisão das etapas do trabalho.....	58
Figura 34 - Esquema geral das reações de síntese do trabalho.....	59
Figura 35 - Reação de síntese da cetona β -C-glicosídeo.....	60
Figura 36 - Reação de síntese da cetona β -C-glicosídeo peracetilada.....	61
Figura 37 - Reação de síntese da cetona β -C-glicosídeo perbenzoilada.....	62
Figura 38 - Síntese de Aril cetona C-glicosídeo.....	63
Figura 39 - Síntese da Cicloexenona C-glicosídeo ciclo acetilada.....	64
Figura 40 - Síntese do metil pentenil C-glicosídeo acetilado (método 1).....	66
Figura 41 - Método 2: síntese do metil pentenil C-glicosídeo acetilado.....	67
Figura 42 - Síntese de oxima da glicose acetilada.....	68
Figura 43 - Síntese de oxima C-glicosídeo peracetilada.....	69
Figura 44 - Síntese da oxima β -C-glicosídeo acetilada.....	70
Figura 45 - Síntese de oxima Aril C-glicosídeo.....	71
Figura 46 - Síntese de isoxazol aril C-glicosídeo acetilado.....	73
Figura 47 - Síntese do <i>gem</i> bromo-nitro C-glicosídeo acetilado (método 1).....	74
Figura 48 - Síntese do <i>gem</i> bromo-nitro C-glicosídeo acetilado (método 2).....	75
Figura 49 - Síntese do <i>gem</i> cloro-nitro C-glicosídeo acetilado (método 1).....	76
Figura 50 - Síntese do <i>gem</i> cloro-nitro C-glicosídeo acetilado (método 2).....	77
Figura 51 - Fluxograma das Reações.....	80
Figura 52 - Curva de TGA e primeira derivada da cetona β -C-glicosídeo.....	82
Figura 53 - Espectro de FT-IR da cetona- β -C- glicosídeo.....	84
Figura 54 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) da cetona β -C-glicosídeo.....	85
Figura 55 - Simulação do espectro de RMN de ^{13}C da cetona β -C-glicosídeo.....	85
Figura 56 - Espectro FT-IR da cetona- β -C- glicosídeo peracetilada.....	87
Figura 57 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da cetona β -C-glicosídeo peracetilada.....	88
Figura 58 - Simulação do espectro de RMN de ^{13}C da cetona β -C-glicosídeo peracetilada.....	89
Figura 59 – Espectro de FT-IR para cetona β -C-glicosídeo perbenzoilada.....	90
Figura 60 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da cetona β -C-glicosídeo perbenzoilada.....	91

Figura 61 - Simulação do espectro de RMN de ^{13}C da cetona β -C-glicosídeo perbenzoilada.	92
Figura 62 - Espectro de FT-IR da aril cetona C-glicosídeo acetilada.	93
Figura 63 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do aril cetona C-glicosídeo acetilada.	94
Figura 64 - Simulação do espectro do RMN ^{13}C do Aril cetona C-glicosídeo acetilado....	95
Figura 65 - Espectro de FT-IR da cicloexenona β -C-glicosídeo acetilada.	96
Figura 66 - Análise de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da cicloexenona C-glicosídeo acetilada.	97
Figura 67 - Simulação do espectro de RMN ^{13}C da cicloexenona C-glicosídeo acetilada. .	98
Figura 68- Esquema das reações de síntese do metil pentenil C-glicosídeo acetilado.	98
Figura 69 - Espectro de FT-IR do metil pentenil C-glicosídeo acetilado.	100
Figura 70 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do metil pentenil C-glicosídeo acetilado.	101
Figura 71 - Simulação do espectro RMN ^{13}C do metil pentenil C-glicosídeo acetilado. ...	102
Figura 72 - Reação de formação do nitrilo da glicose acetilado a partir da oxima glicose hexacetilada.	103
Figura 73 - Espectro de FT-IR do nitrilo da glicose acetilada.	104
Figura 74 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do nitrilo da glicose acetilada. ..	105
Figura 75 - Simulação do espectro de RMN de ^{13}C do nitrilo da glicose acetilada.	106
Figura 76 - Espectro de FT-IR da oxima C-glicosídeo peracetilada.	107
Figura 77 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da oxima C-glicosídeo peracetilada.	108
Figura 78 - Simulação das estruturas analisadas por RMN de ^{13}C da oxima C-glicosídeo peracetilada.	109
Figura 79 - Espectro de FT-IR da oxima C-glicosídeo acetilada.	110
Figura 80 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da oxima C-glicosídeo acetilada....	111
Figura 81 - Simulação das estruturas analisadas por RMN de ^{13}C da oxima C-glicosídeo acetilada.	112
Figura 82 - Espectro de FT-IR da oxima aril C-glicosídeo acetilada.	114
Figura 83 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da oxima aril C-glicosídeo acetilada.	115
Figura 84 - Simulação do espectro de RMN ^{13}C da oxima aril C-glicosídeo acetilada....	116
Figura 85 - Espectro de FT-IR do isoxazol aril C-glicosídeo acetilado.....	117

Figura 86 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do isoxazol aril C-glicosídeo acetilado.	118
Figura 87 - Simulação da estrutura analisada por RMN de ^{13}C do isoxazol aril C-glicosídeo acetilado.....	119
Figura 88 - Produto <i>gem</i> bromo-nitro C-glicosídeo.....	120
Figura 89 - Espectro de FT-IR do <i>gem</i> bromo-nitro C-glicosídeo acetilado.....	121
Figura 90 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do <i>gem</i> bromo-nitro C-glicosídeo acetilado.....	122
Figura 91 - Simulação do espectro de RMN de ^{13}C do <i>gem</i> -Bromo-Nitro C-glicosídeo acetilado.....	123
Figura 92 - <i>Gem</i> Cloro C-glicosídeo acetilado.....	124
Figura 93 - Espectro de FT-IR do <i>gem</i> -Cloro-Nitro C-glicosídeo acetilado.....	125
Figura 94 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do <i>gem</i> Cloro- Nitro C-glicosídeo acetilado.....	126
Figura 95 - Simulação do espectro de RMN ^{13}C do <i>gem</i> cloro- nitro C-glicosídeo acetilado.	127

LISTA DE ABREVIACOES

TGA	Análise Termogravimétrica
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
APT	Teste de próton ligado
TLC	Do inglês "Thin Layer Chromatograph"
FT-IR	Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier
DMSO	Dimetilsulfóxido
CDCl₃	Clorofórmio Deuterado
DCM	Diclorometano
CG	C-glicosídeo
AcOEt	Acetato de Etila
EtOH	Etanol
THF	Tetraidrofurano
Ac	Grupo acetil (-COCH ₃)
Bz	Grupo benzoil (-COPh)
T.a.	Tempertura ambiente

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 OBJETIVOS	21
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	22
3.1 DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL E A QUÍMICA VERDE	22
3.1.1 Fator E e eficiência de átomos como métricas verdes	24
3.2 MATÉRIA -PRIMA PARA SÍNTESE DE GLICOSÍDEOS	26
3.2.1 D-glicose	27
3.3 C-GLICOSÍDEOS	30
3.3.1 Rotas de síntese de C-glicosídeos	32
3.3.1.1 Condensações de Knoevenagel	35
3.4 REAÇÕES DE PROTEÇÃO	38
3.5 DERIVADOS A PARTIR DA CETONA C-GLICOSÍDEO	40
3.5.1 Reações de Barbier	43
3.6 DERIVADOS: OXIMAS	45
3.6.1 Oximas de açúcares	48
3.6.2 Gem-Halo-Nitro compostos	53
4 MATERIAIS E MÉTODOS	56
4.1 MATERIAIS	56
4.1.1 Reagentes	56
4.1.2 Equipamentos e outros materiais	57
4.2 MÉTODOS	58
4.2.1 Procedimento para síntese da cetona β-C-glicosídeo (CG)	60
4.2.1.1 Procedimento CG1	60
4.2.1.2 Procedimento CG2	61
4.2.2 Procedimentos para reações de proteção	61
4.2.2.1 Síntese da cetona β-C-glicosídeo peracetilada	61
4.2.2.2 Síntese da cetona β-C-glicosídeo perbenzoilada	62
4.2.3 Procedimentos para preparação de aril cetona C-glicosídeo	63
4.2.4 Procedimentos para preparação da cicloexenona C-glicosídeo acetilada	64
4.2.5 Procedimentos das Reações de Barbier	65
4.2.5.1 Procedimentos de preparação metil pentenil C-glicosídeo acetilado	65

4.2.6 Procedimentos para preparação de oximas.....	68
4.2.6.1 Síntese de oxima da glicose acetilada.....	68
4.2.6.2 Síntese da oxima C-glicosídeo peracetilada.....	69
4.2.6.3 Síntese da oxima C-glicosídeo acetilada.....	70
4.2.6.4 Procedimentos para preparação de oxima aril C-glicosídeo.....	71
4.2.7 Procedimento para preparação do isoxazol aril C-glicosídeo acetilado.....	72
4.2.8 Procedimentos para preparação de <i>gem</i> halo-nitro compostos.....	73
4.2.8.1 Síntese do <i>gem</i> bromo-nitro C-glicosídeo acetilado.....	74
4.2.8.2 Síntese do <i>gem</i> cloro-nitro C-glicosídeo acetilado.....	76
4.3 MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS.....	78
4.3.1 Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR).....	78
4.3.2 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 (RMN de ¹³ C)	78
4.3.3 Análise termogravimétrica (TGA).....	79
4.3.4 Cromatografia em coluna.....	79
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	80
5.1 SÍNTESE DA CETONA β-C-GLICOSÍDEO (CG).....	81
5.1.1 Análise termogravimétrica da cetona-β-C-glicosídeo.....	82
5.1.2 Análise por FT-IR da cetona β-C-glicosídeo.....	83
5.1.3 Análise por RMN ¹³ C da cetona-β-C-glicosídeo.....	84
5.2 SÍNTESES DAS REAÇÕES DE PROTEÇÃO.....	86
5.2.1 Síntese da cetona β-C-glicosídeo peracetilada.....	86
5.2.1.1 Análise por FT-IR da cetona β-C-glicosídeo peracetilada.....	87
5.2.1.2 Análise por RMN ¹³ C da cetona β-C-glicosídeo peracetilada.....	87
5.2.2 Síntese da cetona β-C-glicosídeo perbenzoilada.....	89
5.2.2.1 Análise por FT-IR da cetona β-C-glicosídeo perbenzoilada.....	90
5.2.2.2 Análise por RMN ¹³ C da cetona β-C-glicosídeo perbenzoilada.....	90
5.3 SÍNTESE DE ARIL CETONA C-GLICOSÍDEO.....	92
5.3.1 Análise por FT-IR da aril cetona C-glicosídeo acetilada.....	93
5.3.1 Análise por RMN ¹³ C da aril cetona C-glicosídeo acetilada.....	94
5.4 SÍNTESE DA CICLOEXENONA C-GLICOSÍDEO ACETILADA.....	95
5.4.1 Análise por FT-IR da cicloexenona C-glicosídeo acetilada.....	96

5.4.2	Análise por RMN ¹³C da cicloexenona C-glicosídeo acetilada	97
5.5	SÍNTESE DE REAÇÕES DE BARBIER	98
5.5.1	Análise por FT-IR do metil pentenil C-glicosídeo acetilado	100
5.5.2	Análise por RMN ¹³C do metil pentenil C-glicosídeo acetilado	101
5.6	SÍNTESES DE OXIMAS DE CARBOIDRATOS	102
5.6.1	Síntese da oxima da glicose acetilada	102
5.6.1.1	Análise por FT-IR do nitrilo da glicose acetilada	104
5.6.1.2	Análise por RMN ¹³C do nitrilo da glicose acetilada	104
5.6.2	Síntese da oxima C-glicosídeo peracetilada	106
5.6.2.1	Análise por FT-IR da oxima C-glicosídeo peracetilada	107
5.6.2.2	Análise por RMN ¹³C da oxima C-glicosídeo peracetilada	108
5.6.3	Síntese da oxima C-glicosídeo acetilada	109
5.6.3.1	Análise por FT-IR da oxima C-glicosídeo acetilada	110
5.6.3.2	Análise por RMN ¹³C da oxima C-glicosídeo acetilada	111
5.6.4	Síntese da oxima aril C-glicosídeo acetilada	112
5.6.4.1	Análise por FT-IR da oxima aril C-glicosídeo acetilada	113
5.6.4.2	Análise por RMN ¹³C da oxima aril C-glicosídeo acetilada	114
5.7	SÍNTESE DE ISOXAZOL ARIL C-GLICOSÍDEO	116
5.7.1	Análise por FT-IR do isoxazol aril C-glicosídeo acetilado	117
5.7.2	Análise por RMN ¹³C do isoxazol aril C-glicosídeo acetilado	117
5.8	SÍNTESE DE GEM -HALO-NITRO C-GLICOSÍDEOS	119
5.8.1	Síntese do <i>gem</i> bromo-nitro C-glicosídeo acetilado	119
5.8.2	Síntese do <i>gem</i> cloro-nitro C-glicosídeo acetilado	123
6	CONCLUSÕES	128
	REFERÊNCIAS	131

1 INTRODUÇÃO

A química vem sendo apontada como a solução de diversos problemas globais originados pela adoção de um modo de vida não sustentável do homem. Neste contexto, os avanços sociais e econômicos mundial ficam vinculados aos conhecimentos em alguns temas como: fontes de energia limpa e renovável; transformação de biomassa em matéria-prima, produção sustentável de fármacos, materiais recicláveis e pouco persistentes; produtividade agrícola adequada à dinâmica populacional; qualidade da água para uso humano e a educação e sua responsabilidade social (FERREIRA; SILVA; FERREIRA, 2013).

A dependência da indústria por biomassas não renováveis como carvão, gás natural e petróleo, a elevação de preços junto à previsão de esgotamento faz com que cresça a indústria química com base em matérias-primas renováveis. Para o Brasil, uso de matérias-primas renováveis se destaca como uma grande oportunidade estratégica para o país se inserir, e até liderar, segmentos relacionados à diversas áreas da química verde em nível mundial (VAZ JÚNIOR, 2016).

Dentre as biomassas destacam-se os carboidratos, que compõem cerca de 75% da biomassa da terra, representando a maior fonte renovável do planeta (LICHTENTHALER; PETERS, 2004). Os carboidratos de maior interesse econômico para a indústria química são: celulose, amido, quitina e a sacarose. A celulose e o amido hidrolisam em D-Glicose, a quitina produz D-glicosamina, juntamente com os monossacarídeos D-frutose e D-manitol, representam os monossacarídeos de maior importância para a indústria química. Essa importância é devido à grande abundância à preços acessíveis, além do surgimento de processos químicos e biotecnológicos que transformam esses carboidratos em compostos orgânicos iguais aos oriundos de petróleo (FERREIRA; SILVA; FERREIRA, 2013).

Os glicosídeos são moléculas orgânicas nas quais o glicídeo está ligado a um composto não glicídico (aglicona). Geralmente os glicosídeos podem ser ligados por ligações O-, N-, S- e C-glicosídicas ao composto não glicídico, no entanto os C-glicosídeos são mais resistentes à hidrólise tanto ácida como enzimática, os outros tipos de glicosídeos são instáveis em condições hidrolíticas (WANG et al., 2012).

Segundo Lalitha et al. (2015), um dos trabalhos de maior relevância no assunto, nos últimos anos ocorreu um progresso considerável na síntese de C-glicosídeos, mesmo diante da química desafiadora conferida pela versatilidade do composto. Esse avanço ocorreu em virtude de os C-glicosídeos desempenharem um papel fundamental no desenvolvimento de novos materiais, surfatantes e moléculas bioativas.

A derivação destes compostos representa, muitas vezes, compostos de interesse medicinal, farmacêutico e agroquímico, sendo a maioria das ferramentas glicômicas altamente dependentes de técnicas de derivação de carboidratos redutores, como aminação redutora e a formação de oximas, que são importantes intermediários na síntese orgânica. A derivação da cetona C-glicosídeo para formação de cetoximas aparece como solução da manutenção da integridade do anel do açúcar, apresentando rendimentos quantitativos (PRICE et al., 2010).

Diante da vasta disponibilidade dos carboidratos, do seu alto potencial como matéria-prima renovável e a necessidade de buscar processos mais limpos e sustentáveis, o estudo da síntese da cetona C-glicosídeo e seus derivados, sem o emprego de solventes ou com sua minimização, e o estudo de produtos que podem ser sintetizados a partir desses, aparece como uma alternativa às rotas clássicas de obtenção, podendo ser explorada a versatilidade de compostos como cetona β -C-glicosídeo.

2 OBJETIVOS

O objetivo geral deste estudo é empregar a D-glicose como fonte de matéria-prima renovável na obtenção de C-glicosídeos e derivados que possam ser de interesse industrial, visando oferecer uma opção mais sustentável ao ambiente empregando processos que possibilitem reduzir solventes, produtos tóxicos e explorando a versatilidade da cetona β -C-Glicosídeo para obtenção de seus derivados. Os principais aspectos abordados compreendem:

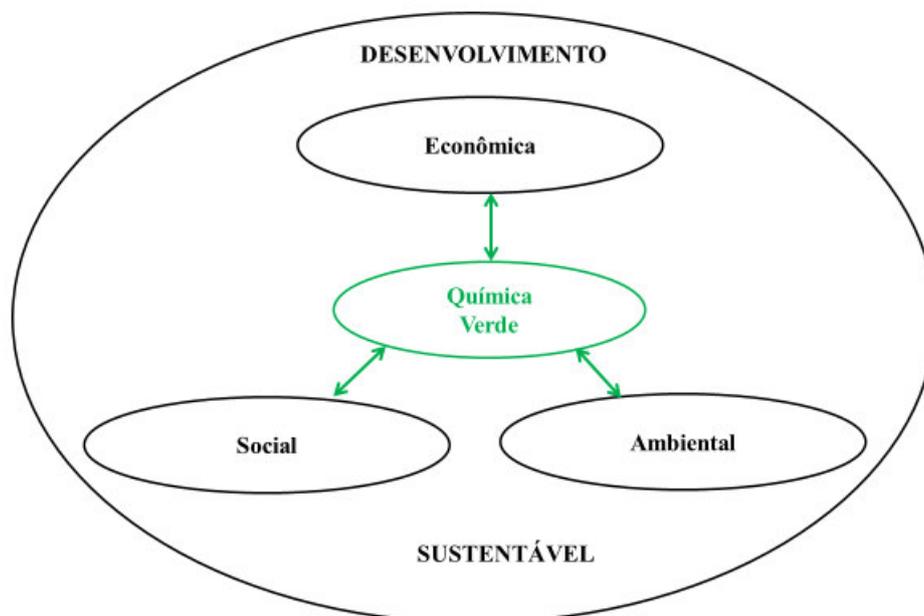
- a) Preparação da cetona β -C-Glicosídeo em solução aquosa;
- b) Reação de proteção da cetona C-Glicosídeo; acetilação e benzoilação;
- c) Preparação da aril cetona C-glicosídeo e de aril cetona C-glicosídeo acetilada;
- d) Preparação da cicloxenona C-glicosídeo acetilada;
- e) Realização de reações de Barbier em Cetona β -C-Glicosídeo protegida e desprotegida empregando Sn e Zn;
- f) Preparação de oximas a partir da cetona β -C-Glicosídeos desprotegida;
- g) Preparação de oximas a partir da cetona β -C-Glicosídeos protegida;
- h) Preparação de oximas a partir da aril cetona C-glicosídeo protegida e desprotegida;
- i) Preparação do isoxazol aril C-glicosídeo acetilado a partir da oxima aril cetona C-glicosídeo;
- j) Derivações de oximas preparadas em *gem* bromo-nitro C-glicosídeo acetilado e *gem* cloro-nitro C-glicosídeo acetilado.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL E A QUÍMICA VERDE

Nos últimos anos, questões ambientais têm merecido destaque na mídia nacional e internacional e com isso cresceu a preocupação com o desenvolvimento sustentável. A Comissão Mundial para o Meio Ambiente e o Desenvolvimento definiu desenvolvimento sustentável como o progresso industrial que atende as necessidades da geração atual sem comprometer a capacidade das gerações futuras de atender às suas próprias necessidades (LENARDÃO et al., 2003). Segundo Sheldon (2007), esse termo, desenvolvimento sustentável, é muitas vezes favorecido pela indústria química, e remonta ao final da década de 1980. Pode-se dizer que a sustentabilidade é o principal objetivo comum e a química verde é o meio de alcançá-lo. Essa integração do conceito da química verde e desenvolvimento sustentável pode ser vista na Figura 1.

Figura 1 - Relação entre a Química Verde e o Desenvolvimento Sustentável.



Fonte: (PHILIPPE; DIDILLON; GILBERT, 2012).

Em virtude da atividade química estar sempre relacionada com questões de desastres ambientais, por volta da década de 90, surgiu uma nova tendência de como os resíduos químicos deveriam ser tratados, e essa nova visão se pautava na busca por alternativas que

evitassem ou minimizassem a produção de resíduos químicos, esta tendência ficou conhecida como “Green Chemistry”. Este termo foi empregado pela primeira vez por Anastas, da Agência de Proteção Ambiental dos EUA (EPA), no início da década de 1990, e logo em seguida em 1993, a EPA adotou oficialmente o nome de "Programa de Química Verde dos EUA", que serviu de ponto central para atividades nos Estados Unidos, como os Prêmios Presidenciais de Desafios Químicos Verdes e a Conferência Verde de Química e Engenharia Verde (SHELDON, 2012).

O princípio orientador da química verde é a busca por *design* de produtos e processos mais benignos. Esse conceito está incorporado nos 12 Princípios da Química Verde, compilados por Anastas e Warner (1998):

- 1. Prevenção:** evitar a produção do resíduo é melhor do que tratá-lo ou “limpá-lo” após sua geração;
- 2. Economia de Átomos:** deve-se procurar desenhar metodologias sintéticas que possam maximizar a incorporação de todos os materiais de partida no produto final;
- 3. Síntese de Produtos Menos Perigosos:** sempre que praticável, a síntese de um produto químico deve utilizar e gerar substâncias que possuam pouca ou nenhuma toxicidade à saúde humana e ao ambiente;
- 4. Desenho de Produtos Seguros:** os produtos químicos devem ser desenhados de tal modo que realizem a função desejada e ao mesmo tempo não sejam tóxicos;
- 5. Solventes e Auxiliares mais Seguros:** o uso de substâncias auxiliares (solventes, agentes de separação, secantes, etc.) precisa, sempre que possível, tornar-se desnecessário e, quando utilizadas, estas substâncias devem ser inócuas;
- 6. Busca pela Eficiência de Energia:** a utilização de energia pelos processos químicos precisa ser reconhecida pelos seus impactos ambientais e econômicos e deve ser minimizada. Se possível, os processos químicos devem ser conduzidos à temperatura e pressão ambientes;
- 7. Uso de Fontes Renováveis de Matéria-Prima:** sempre que tecnicamente e economicamente viável, a utilização de matérias-primas renováveis deve ser escolhida em detrimento de fontes não renováveis;
- 8. Evitar a Formação de Derivados:** a derivação desnecessária (uso de grupos bloqueadores, proteção/desproteção, modificação temporária por processos físicos e químicos) deve ser minimizada ou, se possível, evitada, porque estas etapas requerem reagentes adicionais e podem gerar resíduos;
- 9. Catálise:** reagentes catalíticos (tão seletivos quanto possíveis são melhores que reagentes estequiométricos);

10. Desenho para a Degradação: os produtos químicos precisam ser desenhados de tal modo que, ao final de sua função, se fragmentem em produtos de degradação inócuos e não persistam no ambiente;

11. Análise em Tempo Real para a Prevenção da Poluição: será necessário o desenvolvimento futuro de metodologias analíticas que viabilizem um monitoramento e controle dentro do processo, em tempo real, antes da formação de substâncias nocivas;

12. Química Intrinsecamente Segura para a Prevenção de Acidentes: as substâncias, bem como a maneira pela qual uma substância é utilizada em um processo químico, devem ser escolhidas a fim de minimizar o potencial para acidentes químicos, incluindo vazamentos, explosões e incêndios.

De forma geral, a química verde visa utilizar de forma eficiente matérias-primas (de preferência renováveis), eliminar o desperdício e evitar o uso de reagentes e solventes tóxicos ou perigosos na fabricação e aplicação de produtos químicos e, portanto objetiva eliminar o desperdício na fonte, sendo assim a prevenção primária da poluição em vez da remediação de resíduos (SHELDON, 2007).

Com o passar dos anos, o conceito de química verde tornou-se firmemente enraizado nos círculos industriais e acadêmicos e vários livros foram dedicados ao assunto, e motivaram Anastas e Zimmerman (2003) a proporem os doze princípios da engenharia verde que incorporaram os mesmos recursos subjacentes “conserva energia e recursos e evite resíduos e materiais perigosos”, como os da química verde, mas do ponto de vista da engenharia.

O desenvolvimento da responsabilidade social corporativa, o preço e a escassez de petróleo e a proposição dos 12 princípios de química verde têm sido elementos-chave no estabelecimento de química sustentável “Eco-friendly”, processos diretos e produtos inovadores que diminuem o impacto ambiental passaram a ser priorizados. Isso também significa que a química verde deve se basear na química das plantas renováveis e cada vez menos em produtos petroquímicos (PHILIPPE; DIDILLON; GILBERT, 2012).

3.1.1 Fator E e eficiência de átomos como métricas verdes

A potencial aceitabilidade ambiental de um processo químico pode ser medida por meio de dois fatores, fator E e eficiência atômica, que são considerados métricas da química verde. O fator E é definido como a relação de massa do desperdício para o produto desejado e a eficiência do átomo, calculada pela divisão do peso molecular do produto desejado, pela

soma dos pesos moleculares de todas as substâncias produzidas na equação estequiométrica. A dimensão do problema dos resíduos na fabricação de produtos químicos é facilmente aparente a partir de uma consideração de fatores E, típicos em vários segmentos da indústria química. A Tabela 1 ilustra exemplos de potencial de aceitabilidade ambiental pelo fator E (SHELDON, 2007).

Tabela 1 - Potencial de aceitabilidade ambiental: fator E.

Tipo de indústria	Produção (ton/ano)	Fator E
Refinarias de petróleo	10^6 - 10^8	0,1
Química pesada	10^4 - 10^6	1-5
Química fina	10^2 - 10^4	5-50
Indústria farmacêutica	10 - 10^3	25-100

Fonte: (SHELDON, 2007).

Um maior fator E significa mais desperdício e, conseqüentemente, maior impacto ambiental negativo. O fator E ideal é zero. Pode ser facilmente calculado a partir do conhecimento do número de toneladas de matérias-primas compradas e do número de toneladas de produtos vendidos, para um produto específico ou um site de produção ou mesmo uma empresa inteira. Talvez seja surpreendente, portanto, que muitas empresas não tenham conhecimento dos fatores E dos seus processos.

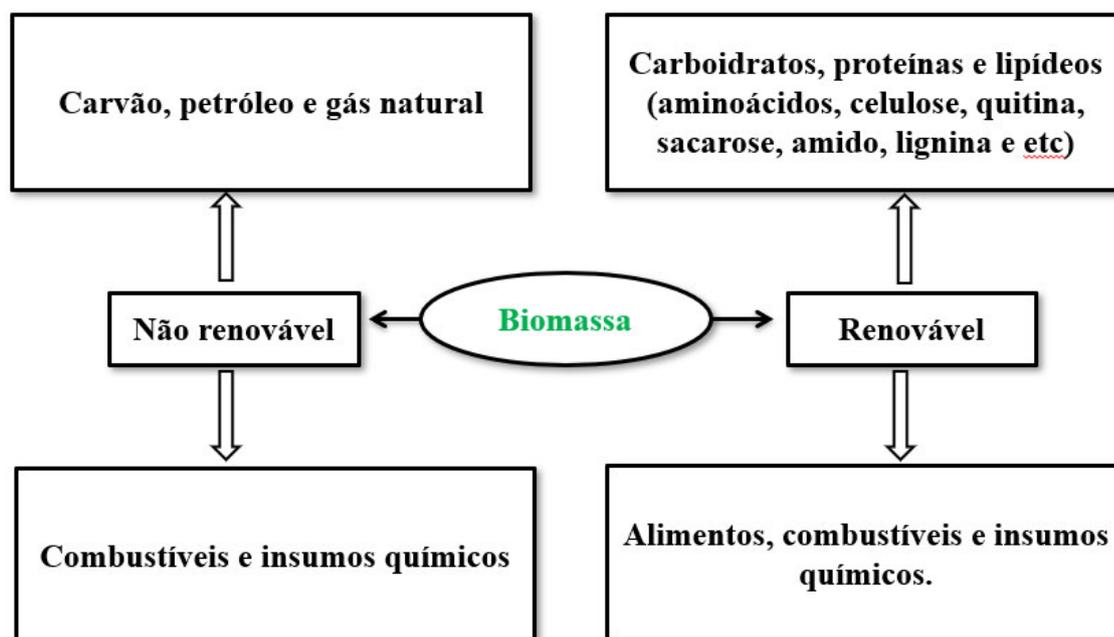
A química verde desempenha um papel essencial neste compromisso com desenvolvimentos sustentáveis, respeitando três princípios fundamentais em particular (PHILIPPE; DIDILLON; GILBERT, 2012):

- a) Uso de matérias-primas renováveis;
- b) Desenvolvimento de processos de segurança de alto nível com níveis muito baixos de (eco) toxicidade e resíduos;
- c) Novos ingredientes com muito baixo impacto ambiental e sem efeitos negativos sobre a saúde humana.

3.2 MATÉRIA -PRIMA PARA SÍNTESE DE GLICOSÍDEOS

O uso de matérias-primas renováveis é essencial para um processo comprometido com desenvolvimento sustentável, neste contexto aparece o conceito de biomassa que pode ser classificada em não renovável e renovável, como mostrado na Figura 2. As biomassas não renováveis são, por exemplo, o carvão, o petróleo e o gás natural, tendem ao desaparecimento. Apesar desta condição finita, hoje este tipo de biomassa é utilizada como fonte de produção de energia e também são importantes insumos para a fabricação de produtos da química fina. Diante disso e dos elevados preços dessas matérias-primas de origem fóssil, emerge uma tendência no aumento da indústria química com base em matérias-primas renováveis como uma necessidade inevitável para a humanidade (FERREIRA; ROCHA; SILVA, 2009).

Figura 2 - Matérias-primas renováveis e não renováveis.



Fonte: (FERREIRA; ROCHA; SILVA, 2009).

As biomassas renováveis são materiais orgânicos, incluindo árvores, resíduos agroindustriais (bagaço de cana, serragem, resíduos de papel, grãos utilizados nas cervejarias, palhas, caules, frutos, talos, folhas, etc.), madeira, resíduos de processamento (glicerol) e resíduos alimentares (bagaço de laranja, pó de café, casca de arroz, casca de

coco), resíduos de proteínas, plantas aquáticas, dejetos animais (esterco), esgoto terciário e outros materiais residuais das indústrias. Outro ponto favorável é a presença de biomassas em todos os países de forma diversificada, o que permite uma maior exploração de seu potencial gerando tecnologia sustentável a serviço do mundo (FERREIRA; DA SILVA; FERREIRA, 2013).

Dentre as biomassas, destaca-se a classe dos carboidratos que são as biomoléculas formadas primeiramente no processo de fotossíntese e, por biotransformações intracelulares, são transformados em outras biomassas. Os carboidratos compõem 75% da biomassa da Terra representando a maior fonte renovável do planeta. Nesta classe, destacam-se a celulose, a hemicelulose, o amido e a sacarose, dentre outros carboidratos de massas moleculares menores. Estes carboidratos são utilizados industrialmente em larga escala para diversos fins, mas alguns são utilizados principalmente para fins alimentares, tendo poucas aplicações nas indústrias químicas (FERREIRA; DA ROCHA; DA SILVA, 2009).

A maior parte da biomassa de carboidratos renováveis são polissacarídeos, porém sua utilização não alimentar é restrita às indústrias têxtil, papel e revestimento. Os produtos químicos orgânicos, no entanto, são geralmente de baixo peso molecular, de modo que são mais convenientemente obtidos a partir de carboidratos de baixo peso molecular do que de polissacarídeos. Por conseguinte, as unidades repetitivas constituintes desses polissacarídeos, glicose (celulose, amido), frutose (inulina), xilose (xilano), etc., são de baixo custo e estão disponíveis em escala de várias toneladas, funcionando como matéria bruta para esses compostos químicos orgânicos (LICHTENTHALER; PETERS, 2004).

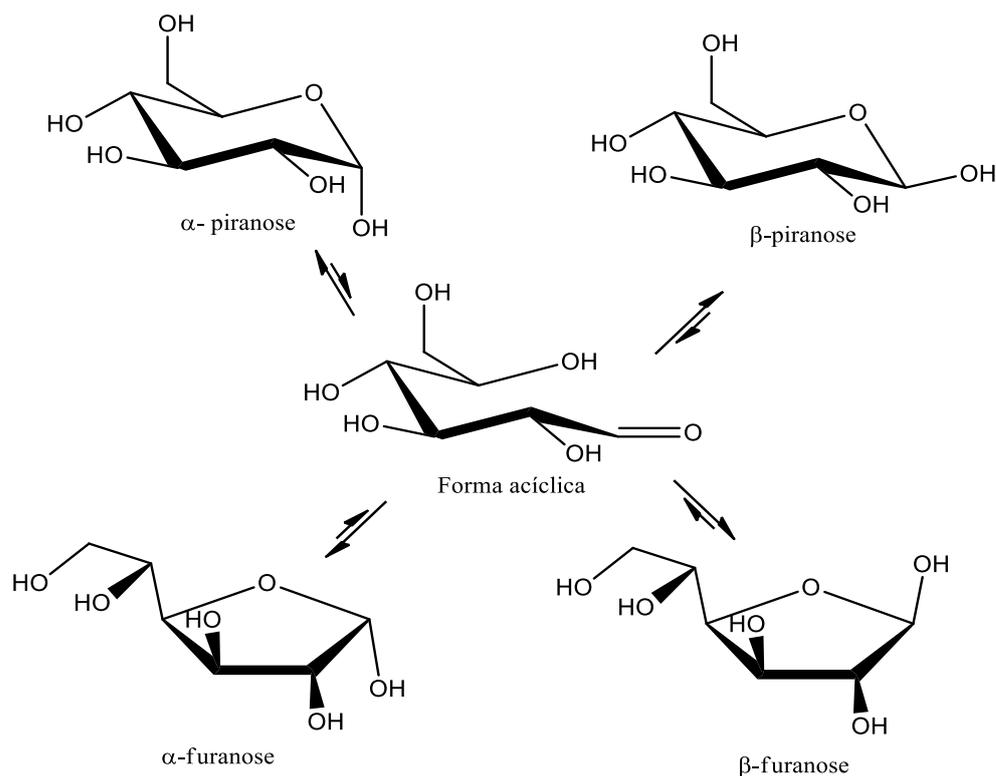
Além do fato de se apresentarem em abundância e a baixo custo, os carboidratos de baixos pesos moleculares são muito interessantes como matéria-prima para indústria química também por serem enantiomericamente puros, produto oriundo de tecnologia renovável, ecologicamente adequado, configuração absoluta conhecida, cadeia polihidroxilada com vários centros de quiralidade e possibilidade de derivação por métodos químicos e bioquímicos (FERREIRA, 1995).

3.2.1 D-glicose

A D-glicose é um dos carboidratos mais abundantes e, apesar de ser uma das unidades da celulose, tem o amido como sua principal fonte de produção. Cerca de 34% do amido produzido é transformado em glicose comercial. Essa molécula tem como características ser um açúcar redutor e em solução aquosa apresentar a forma acíclica e quatro estruturas

cíclicas, furanosídicas e piranosídicas cada uma com dois estereoisômeros α e β (epímeros) gerados no carbono hemiacetálico, também conhecido como carbono anomérico. A forma β -D-glicopiranosose é a mais abundante em solução (FERREIRA, 1995). A Figura 3 mostra a representação das quatro formas cíclicas da D- glicose.

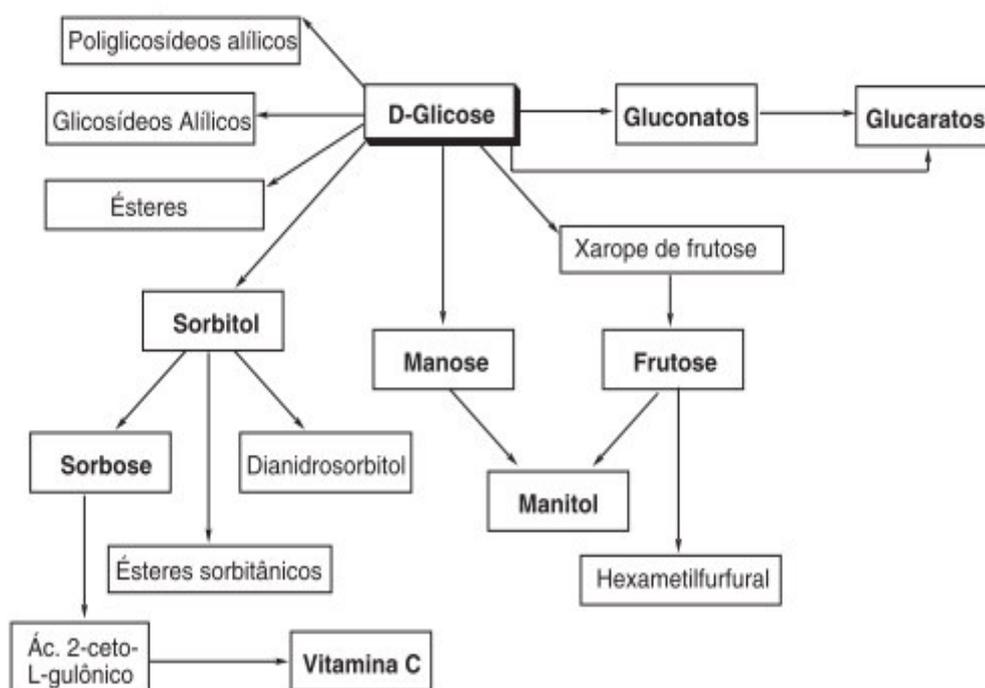
Figura 3 - Formas acíclica, piranosídica, furanosídica e estereoisômeros (α e β) da D-glicose.



Fonte: Adaptado (WANG et al., 2012).

A D-glicose é uma das maiores cadeias de transformação de um carboidrato em outros carboidratos e, portanto vários produtos essenciais para indústria podem ser obtidos a partir dela, nos quais muitos deles são utilizados na sua forma final como, por exemplo, alguns carboidratos (sorbitol, manose, sorbose, frutose, dextrinas, entre outros), o glicerol e o glicol ou como intermediários para obtenção de outros como álcoois (como etanol), poliálcoois, aminoácidos, ácidos carboxílicos (como ácido cítrico, láctico e acético) e até mesmo a vitamina C (FERREIRA; ROCHA; SILVA, 2009). Algumas possibilidades de transformação da glicose podem ser observadas na Figura 4.

Figura 4 - Possibilidade de transformação da D-glicose.

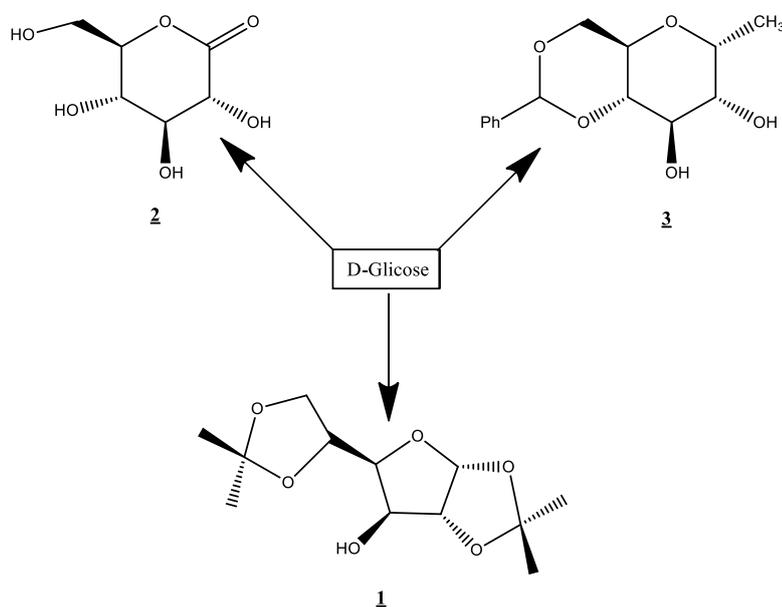


Fonte: (FERREIRA; DA ROCHA; DA SILVA, 2009).

O grande interesse sintético por esse carboidrato é em virtude da versatilidade possibilitando sua transformação em substâncias acíclicas, furanosídicas ou piranosídicas, além da facilidade de preparar um grande número de derivados utilizando-se reações simples, tais como oxidação, redução, aminação, cianidação, eterificação, glicosidação, esterificação, isomerização e epimerização (FERREIRA, 1995).

A D-glicose e seus derivados são muito utilizados em síntese orgânica, além de serem explorados como substrato, auxiliares e catalisadores quirais. O diacetônio da glicose (DAG) 1, a δ -gluconolactona 2 e o metilglicosídeo-acetal do benzaldeído 3 (Figura 5) são os derivados mais conhecidos, o que pode estar relacionado à disponibilidade comercial e facilidade de preparação em laboratório (FERREIRA; SILVA; FERREIRA, 2013).

Figura 5 - Alguns dos derivados de glicose.

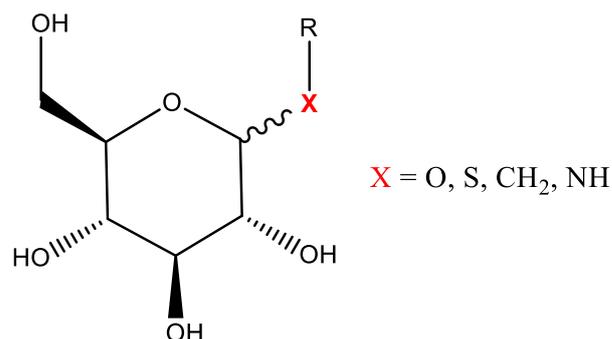


Fonte: Adaptado (FERREIRA; ROCHA; SILVA, 2009).

3.3 C-GLICOSÍDEOS

Na química dos carboidratos, os glicosídeos são moléculas orgânicas nas quais o glicídeo está ligado a um composto não glicídico (aglicona). Os glicosídeos despertam muito interesse no meio científico, pois podem ser utilizados em diversas sínteses como: produtos naturais; derivados de açúcares e nucleosídeos. Além disso, desempenham várias funções importantes nos organismos vivos, dentre elas: regulação do crescimento das plantas, estimulante do músculo cardíaco e fonte de energia para seres vivos. Geralmente glicosídeos podem ter ligações C-, O-, N- ou S- (LALITHA et al., 2015) (Figura 6).

Figura 6 - Tipos de glicosídeos.



Fonte: Adaptado (SANTOS, 2012).

As ligações O-glicosídicas, ao longo dos anos, representaram maior interesse da ciência, e as demais conformações dos glicosídeos apareciam como uma derivação de um correspondente O-glicosídeo. Essa abordagem é reflexo da ênfase que a química tradicional de carboidratos empregou nos oligossacarídeos e polissacarídeos que essencialmente envolvem a ligação O-glicosídica. No entanto, a natureza produziu inúmeros compostos secundários ligados por meio de ligação C-C na posição C1 (HULTIN, 2005).

Os C-glicosídeos de origem natural, em geral derivam de cinco grupos cromóforos: as flavonas; xantonas; cromonas; antronas e ácido gálico. Essa classe de compostos derivados de plantas aumenta a cada dia, à medida que a ciência ocidental se volta para o estudo da medicina tradicional asiática, e isso, sem dúvida, será um terreno frutífero para a descoberta de novos agentes bioativos (HULTIN, 2005).

Além de estarem presentes em inúmeros compostos naturais biologicamente importantes, os C-glicosídeos apresentam uma característica que os diferem dos outros glicosídeos, a resistência às hidrólises ácida e enzimática. Em virtude destas características os C-glicosídeos receberam interesse crescente nos últimos anos, pois tais características conferem possibilidade do uso como ferramentas biológicas e terapêuticas (WANG et al., 2012).

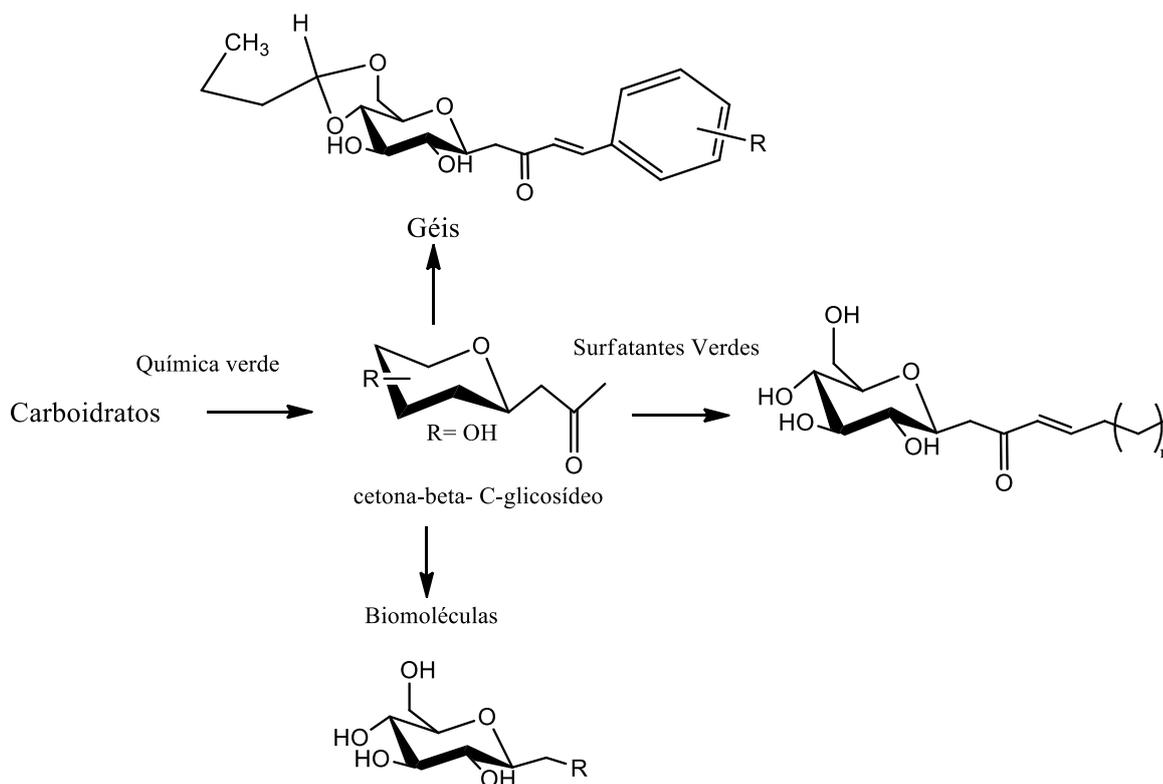
Nos fármacos, os C-glicosídeos são empregados, por exemplo, na síntese de inibidores enzimáticos (SCHMIDT; DIETRICH, 1991) e também como reguladores de enzimas, tais como glicosidases e glicosiltransferases que são potenciais agentes anticancerígenos, antivirais ou antidiabéticos. Eles também podem ser usados como ligantes artificiais, úteis na pesquisa de interações celulares (NORSIKIAN et al., 2007).

Devido à localização de carboidratos complexos nas superfícies de bactérias, parasitas, vírus, tumores e numerosos outros alvos, a geração de uma resposta imune específica para carboidratos é um meio atrativo de desenvolver terapias para combater os efeitos de patógenos como o HIV e a malária, bem como doenças como o câncer. A viabilidade dessa abordagem foi recentemente demonstrada no desenvolvimento de uma vacina glicoconjugada totalmente sintética contra *Haemophilus influenza* tipo b. (RICH; WAKARCHUK; BUNDLE, 2006).

A ciência dos materiais é outra área de crescente interesse nos C-glicosídeos, pois estes podem ser usados como surfatantes e, por apresentarem uma maior resistência hidrolítica, a ligação C-glicosídica em comparação a O-glicosídica, conferem aos surfatantes derivados maior estabilidade em meio alcalino e ácido o que deixa de limitar a aplicação

destes em apenas cosméticos, produtos de higiene pessoal, agrotóxicos e lubrificantes (LALITHA et al., 2015). A Figura 7 ilustra essas aplicações de Cetona β -C-glicosídeo.

Figura 7 - Cetona β -C-glicosídeo e algumas de suas aplicações.



Fonte: (LALITHA et al., 2015).

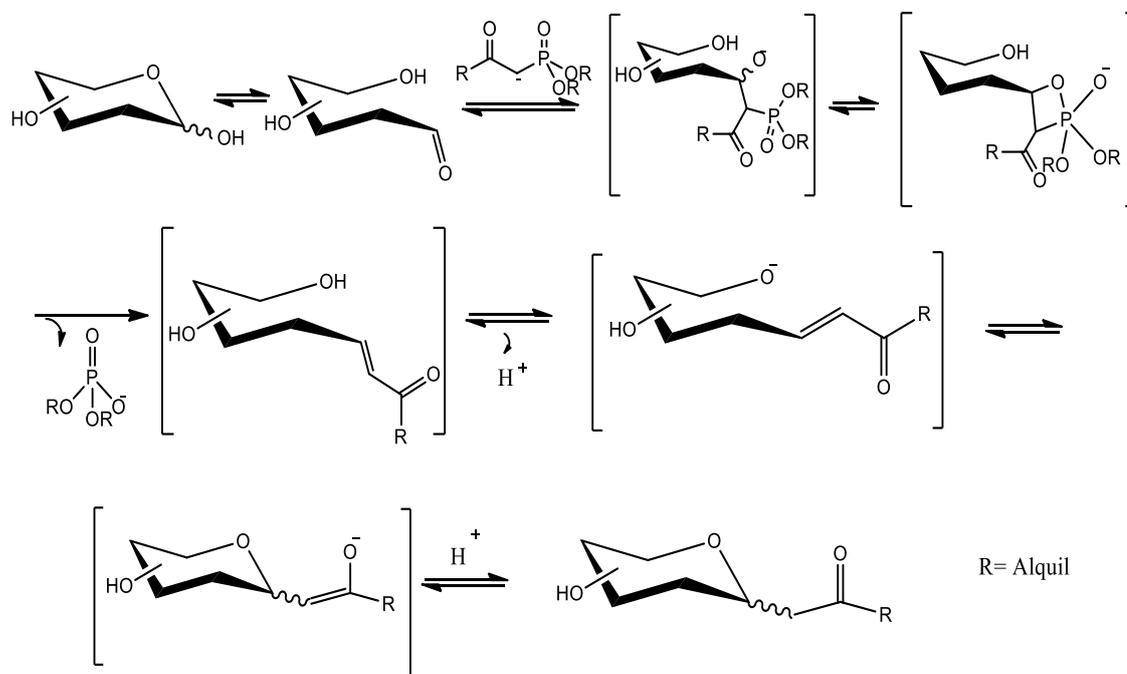
3.3.1 Rotas de síntese de C-glicosídeos

Devido às inúmeras aplicações vistas anteriormente e sua grande significância como bloco de construção na síntese de produtos naturais, o interesse em rotas para síntese de C-glicosídeos vêm crescendo, principalmente rotas fundamentadas na química verde (RIEMANN et al., 2002). A síntese direta de compostos C-glicosídeos a partir de carboidratos desprotegidos foi principalmente alcançada por meio de condensações de Knoevenagel, Wittig/Horner-Wadsworth-Emmons, substituição aromática eletrofílica e rearranjo de Amadori (VILLADSEN et al., 2017).

A reação Horner-Wadsworth-Emmons ocorre entre um aldeído ou uma cetona e um carbânion estabilizado com fosfato para produzir seletivamente uma olefina,

(WADSWORTH; EMMONS, 1961). Essa reação foi usada para a síntese de compostos C-glicosídeos de aldoses não protegidas (Figura 8).

Figura 8 - Mecanismo proposto para reação Horner-Wadsworth-Emmons.

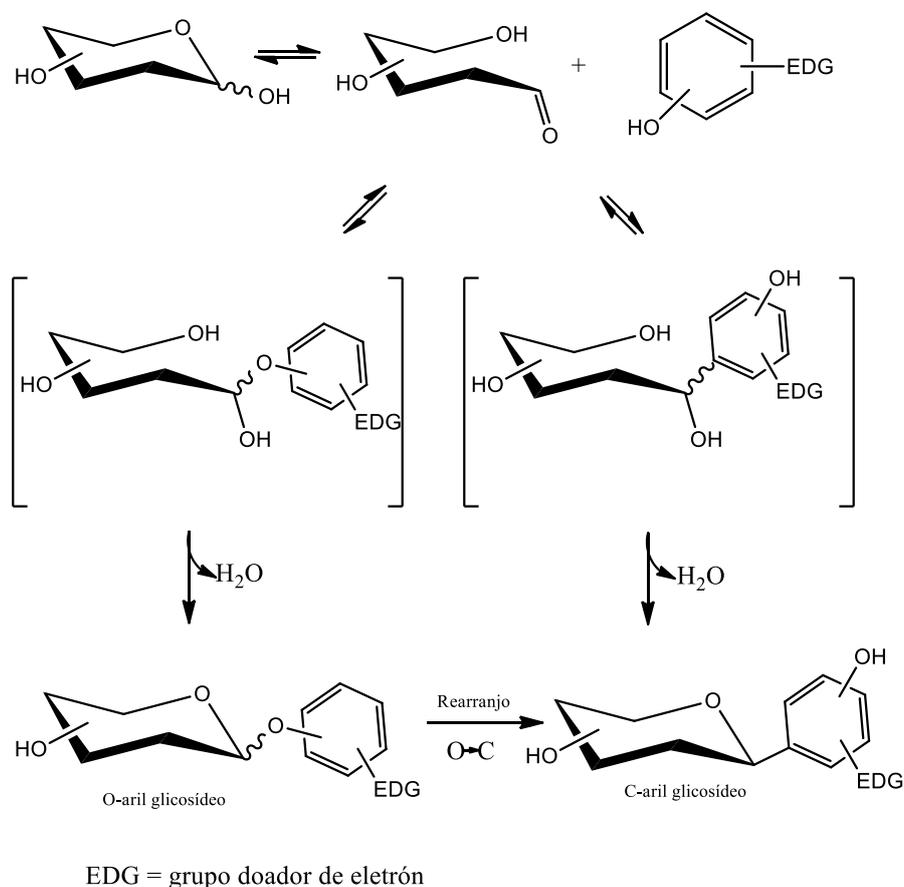


Fonte: Adaptado (VILLADSEN et al., 2017).

O primeiro passo da reação é o ataque do carbânion estabilizado no aldeído na forma de cadeia aberta. Em seguida, é formada uma ligação P-O gerando um intermediário que após a liberação do fosfato correspondente, produz um derivado α, β -insaturado. Finalmente, a ciclização do carboidrato fornece o C-glicosídeo. Nesta reação os diferentes isômeros podem se equilibrar em condições básicas, levando à formação do produto termodinamicamente controlado, na maioria dos casos o β -C-glicopiranosídeo (RANOUX et al., 2010).

As substituições aromáticas eletrofílicas são reações entre compostos aromáticos (eletrófilos) e as extremidades redutoras de carboidratos desprotegidos (Figura 9) (PALMACCI; SEEBERGER, 2001).

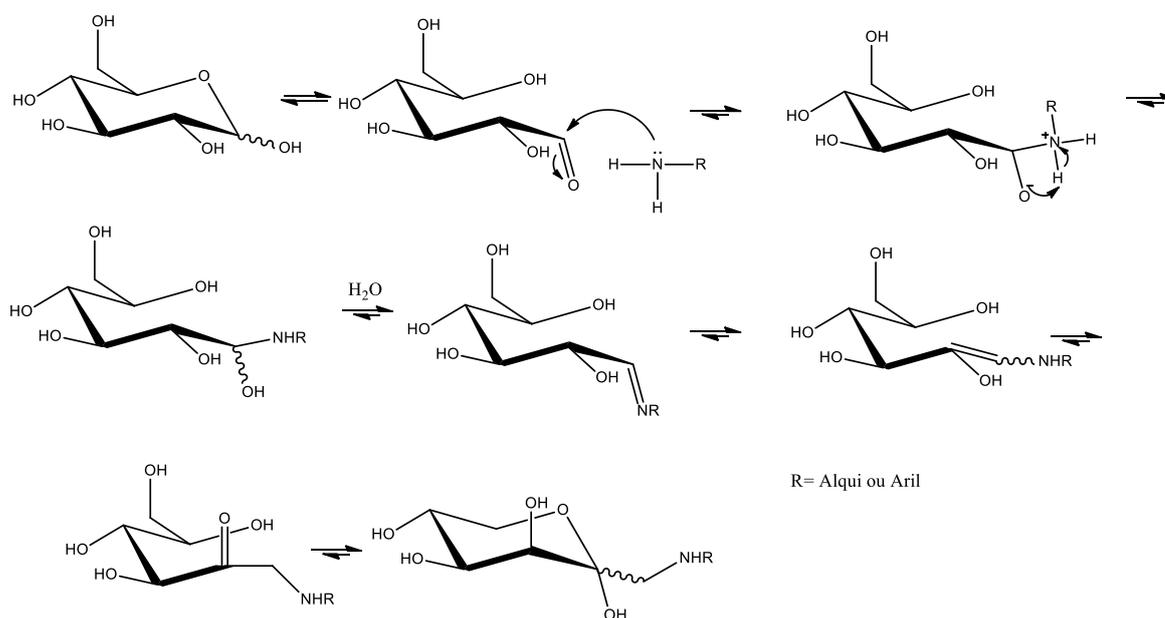
Figura 9 - Mecanismo proposto para substituição aromática eletrofílica.



Fonte: (PALMACCI; SEEBERGER, 2001).

No caso do rearranjo de Amadori, é a reação entre a extremidade redutora de uma aldose e uma amina, levando a 1-amino-1-deoxi cetose, que também foi aplicada para a síntese de C-glicosídeos. É uma reação bem conhecida que começa com o ataque da amina na extremidade redutora do carboidrato, levando à formação de uma base de Schiff, que em duas etapas de tautomerização produz o produto Amadori (VILLADSEN et al., 2017). O mecanismo proposto para o rearranjo de Amadori está ilustrado na Figura 10.

Figura 10 - Proposta do mecanismo para o rearranjo de Amadori.



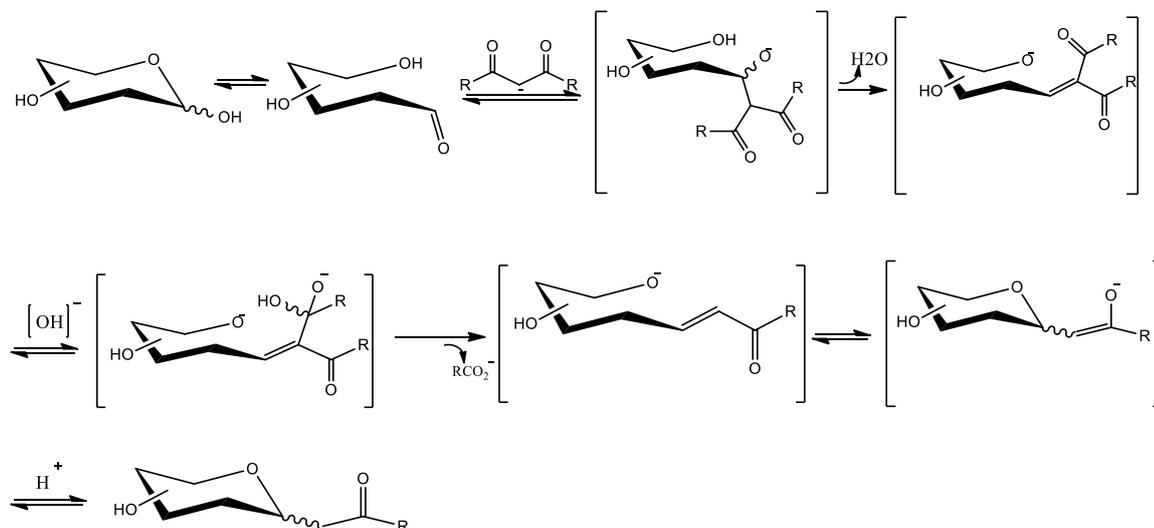
Fonte: Adaptado (VILLADSEN et al., 2017)

A condensação de Knoevenagel é a mais importante para este trabalho e será vista na seção seguinte.

3.3.1.1 Condensações de Knoevenagel

A condensação de Knoevenagel é a reação entre um grupo metileno ativado e um aldeído ou cetona (composto carbonílico) levando à formação de um composto α , β -insaturado (CUNHA; DE SANTANA, 2012). A reação foi empregada para a síntese de compostos C-glicosídeos usando compostos β -dicarbonílico (principalmente β -dicetonas) como espécies metileno ativadas. Em meios básicos, o composto β -dicarbonílico pode gerar ânion enolato que reage com a extremidade redutora de uma aldose. A eliminação subsequente de água gera um intermediário α , β -insaturado. Em seguida, a reação de Retro-Claisen e a ciclização proporcionam o composto C-glicosídeo cíclico. Sob condições básicas, o equilíbrio entre os diferentes isômeros dos derivados C-glicosídeo pode ocorrer, o que leva à formação predominante do produto sob controle termodinâmico, o que na maioria dos casos é o β -C-glicopiranosídeo (RIEMANN et al., 2002). No entanto em temperatura baixa (10 °C) a estrutura α -furanosídica é favorecida. O mecanismo proposto para a reação de Knoevenagel está esquematizado na Figura 11.

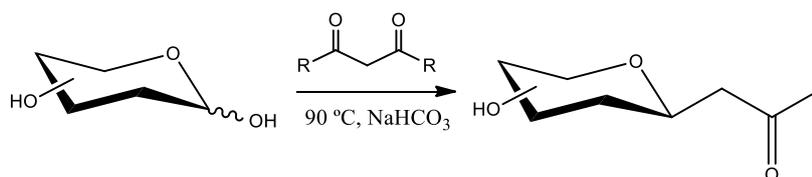
Figura 11 - Mecanismo proposto da reação de Knoevenagel.



Fonte: (VILLADSEN et al., 2017).

O grupo de Lubineau relatou a condensação de pentano-2,4-diona com D-glicose, D-manose e celobiose, desprotegidas, em solução de bicarbonato de sódio a 90 °C para proporcionar cetona β -C-glicosídeo com excelentes rendimentos, acima dos 95% (RODRIGUES; CANAC; LUBINEAU, 2000), a Figura 12 mostra essa reação.

Figura 12 - Condensação de Knoevenagel de Lubineu.



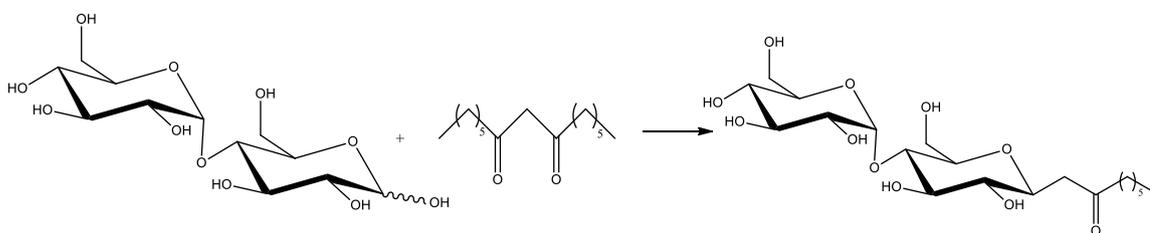
Fonte: Adaptado (RODRIGUES; CANAC; LUBINEAU, 2000).

Mais tarde foi descoberto que a reação da pentano-2,4-diona com D-glicose, em meio aquoso, na presença de bicarbonato de sódio, fornece quantitativamente, em um passo, cetonas β -C-glicosídicas com até 99% de rendimento ($\alpha/\beta = 1:10$) no período de 6 a 10h. Quando empregado carbonato de sódio, como base, a reação se processa mais rapidamente (2,5 h) com 95% de rendimento ($\beta = 100%$) (WANG et al., 2012).

Essa reação foi explorada por Cavezza et al. (2009) que descobriu que os rendimentos nas condições de Lubineau eram sensíveis à natureza do carboidrato, da β -dicetona, da base e também da mistura de solventes. Esta reação foi um passo fundamental na síntese industrial verde do cosmético Pro-Xylane.

Hersant et al. (2004) aplicaram uma metodologia na síntese de glicolipídeos, em única etapa, tratando carboidratos com β -dicetonas simétricas e assimétricas com cadeias alifáticas, ilustrado na Figura 13, e não foi observada seletividade quando foram usadas as β -dicetonas assimétricas.

Figura 13 - Síntese de C-glicosídeos de Hersant.



Fonte: (VILLADSEN et al., 2017).

A condensação entre aldoses desprotegidas e dibenzoilmetano, usando a base NaHCO_3 , em etanol e H_2O (4: 1), sob irradiação com micro-ondas, resultou em arilcetona β -C-glicosídeos com rendimentos mais elevados (de 50% a 99% dependendo do composto de partida) e melhores seletividades anoméricas (configuração $\beta > 95\%$) em um tempo de reação mais curto (90 min), em comparação com metodologias convencionais anteriores. Este método fornece uma alternativa atrativa para os meios existentes para a preparação de aril cetonas β -C-glicosídeos de alto valor (FENG et al., 2011).

A condensação de Knoevenagel mostrou ser uma ferramenta eficiente para a síntese de compostos C-glicosídeos a partir de carboidratos não protegidos, pois pode ser aplicada a uma série de açúcares e dicetonas. No entanto, o uso de condições básicas e aquecimento são desvantagens que potencialmente limitam seu uso. Além disso, o meio aquoso representa um desafio em síntese orgânica e muitas vezes se faz necessárias reações de proteção para garantir a formação de determinados derivados. A Tabela 2 resume as metodologias citadas.

Tabela 2- Principais metodologias de síntese da cetona C-glicosídeo.

Referência	Condições	Rendimento
(RODRIGUES et al., 2000)	Pentano-2,4-diona, H ₂ O e NaHCO ₃ (1,5 eq) 6h - 90°C	96% (100%β)
(RIEMANN et al., 2002)	Pentano-2,4-diona, H ₂ O e NaHCO ₃ (1,2 eq) 6h - 80°C	99% (1:10 β)
(HERSANT et al., 2004)	Pentadecano-7,9-diona, H ₂ O/EtOH (4:1) e NaHCO ₃ (1,5 eq), 1 noite - 90°C	75%
(FENG et al., 2011)	Dibenzoilmetano (2 eq), H ₂ O/EtOH (4:1) e NaHCO ₃ e micro-ondas 400W (90 min)	99%
(WANG et al., 2012)	Pentano-2,4-diona, H ₂ O e Na ₂ CO ₃ (1 eq) 2,5h - 90°C	95% (100%β)

Fonte: Própria Autora.

3.4 REAÇÕES DE PROTEÇÃO

Grupos protetores e estratégias de proteção são componentes importantes na síntese total de moléculas orgânicas, pois agem quando uma reação química necessita ser realizada seletivamente em um determinado sítio de uma molécula multifuncional e para que isso ocorra bloqueia-se temporariamente outros sítios reativos da molécula. Os grupos de proteção devem obedecer alguns requisitos como (GREENE; WUTS, 1999):

- reagir seletivamente, com bom rendimento, gerando substratos protegidos estáveis às reações projetadas;
- ser removido seletivamente, com bom rendimento, com reagentes disponíveis e preferencialmente não tóxicos, que não ataquem o grupo funcional regenerado;
- ter o mínimo de funcionalidade adicional, evitando assim outros locais reativos.

As reações de proteção são ainda mais importantes na química de carboidratos devido à presença de um grande número de grupos funcionais, em suas maiorias iguais (grupos hidroxila), que necessitam de estratégias de proteção regioseletivas. Além dos problemas associados à proteção de vários grupos funcionais para manter apenas um grupo reativo, as reações de proteção conferem características que podem facilitar ou limitar os trabalhos com a molécula. Os grupos de proteção podem aumentar ou diminuir a reatividade, a solubilidade

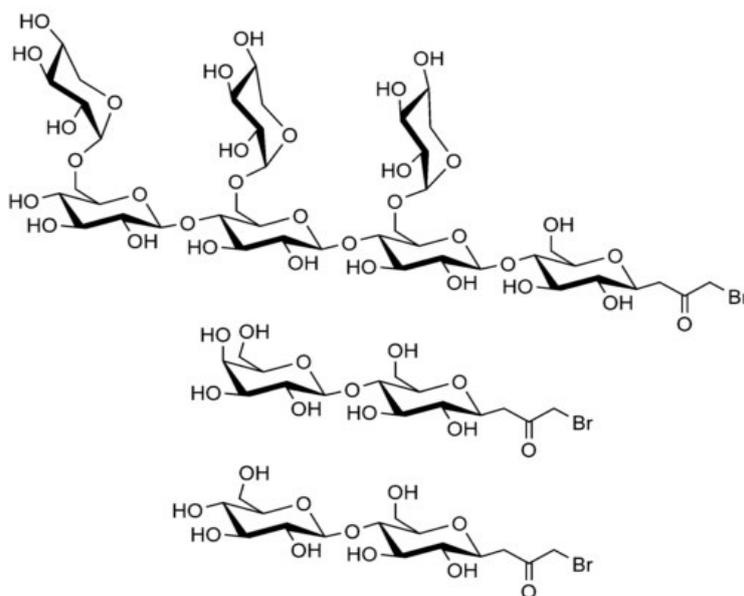
proteção apenas quando necessário, mas reconhecendo sua importância na química dos carboidratos que muitas vezes é a única forma de viabilizar a derivação de blocos de construção, como a cetona C-glicosídeo.

3.5 DERIVADOS A PARTIR DA CETONA C-GLICOSÍDEO

A multiplicidade de áreas de atuação de C-glicosídeos fez com que fossem desenvolvidas diversas rotas de síntese de derivações dessas moléculas nos últimos dez anos com objetivo de identificar novos compostos de interesse biológico ou material (LALITHA et al., 2015). Diante desse impulso na exploração por novas moléculas, a síntese de cetona C-glicosídeo, com alta estereosseletividade e rendimento, mostrou ser um caminho interessante para derivação e obtenção de novos compostos.

Fenger e Brumer (2015) relataram a síntese de β -C-glicosilbromopropanonas como inibidores de endo-xiloglucanase. A síntese consistiu em duas etapas, a reação de Lubineau proporcionou a formação das correspondentes cetonas β -C-glicosídeo, que foram posteriormente α -bromadas por tratamento com bromo em metanol a 40 °C. Eles prepararam β -C-glicosilbromopropanonas derivadas de lactose, celobiose e xiloglucanos mais complexos, obtiveram rendimentos globais moderados (Figura 15).

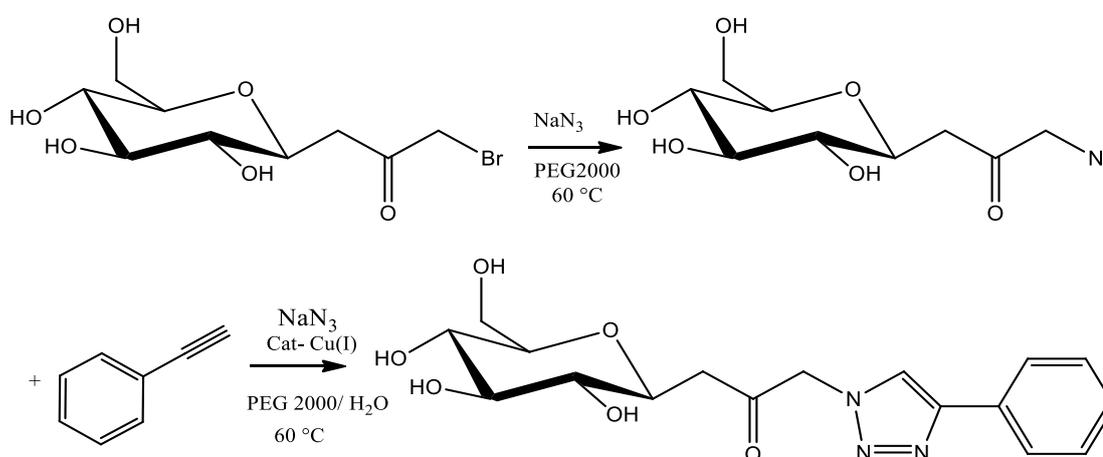
Figura 15 - Síntese de β -C-glicosil bromopropanonas.



Fonte: (FENGER; BRUMER, 2015).

O potencial destes compostos para a derivatização adicional por meio da substituição nucleofílica de bromo é óbvio, Billault et al. (2015) mostraram que é possível realizar a substituição nucleofílica do azido e a subsequente cicloadição de azido-alcino, catalisada com Cu(I), em uma etapa, com fenilacetileno e 1-bromo-3-(β -C-glicosil) propan-2-ona para formação do anel triazol (Figura 16).

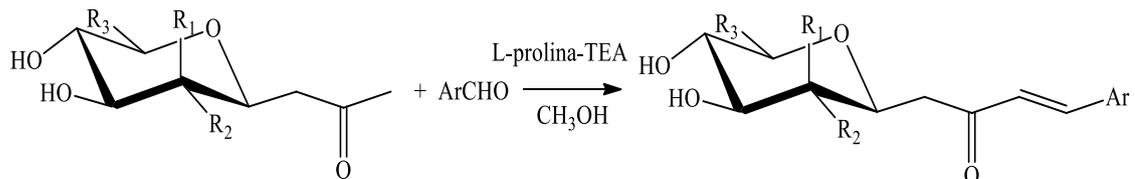
Figura 16 - Síntese do Triazol a partir do 1-bromo-3-(β -C-glicosil) propan-2-ona.



Fonte: (BILLAULT et al., 2015).

Os β -C-glicosídeos de Lubineau também podem ser ainda mais variados ao empregar a condensação aldólica. Wang et al. (2009) relataram reações entre cetona β -C-glicosídeos e uma série de aldeídos aromáticos em metanol, à temperatura ambiente, para formar cetonas (*E*) α,β -insaturadas com excelentes rendimentos. Eles utilizaram vários catalisadores, encontrando uma mistura de L-prolina e trimetilamina que forneceu os melhores resultados (Figura 17).

Figura 17 - condensação aldólica dos C-glicosídeos.

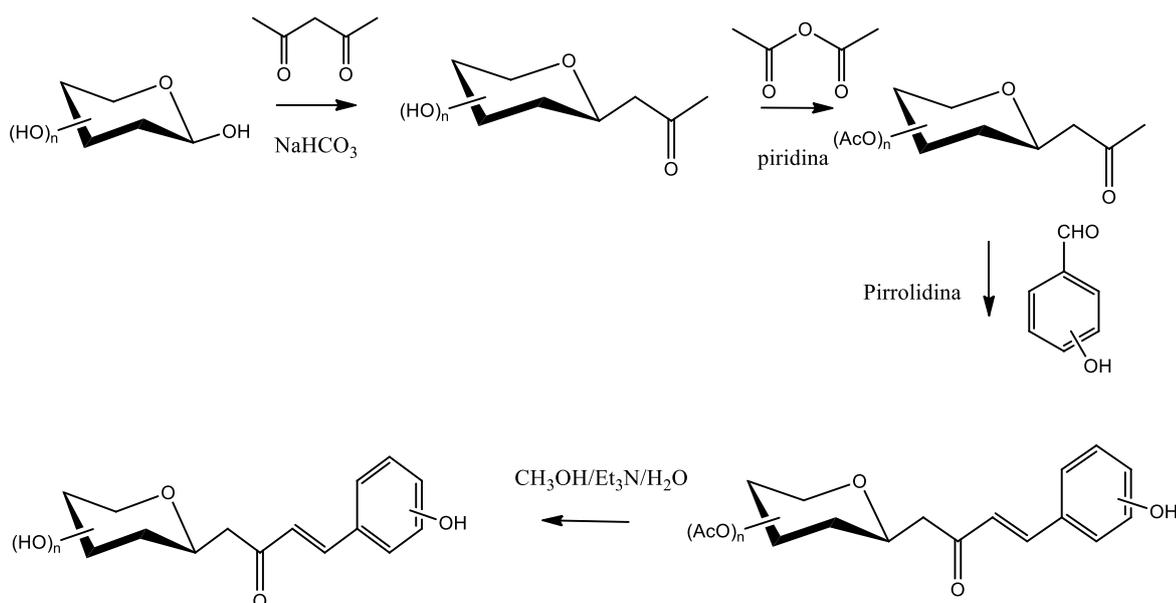


Fonte: (WANG et al., 2009).

Nota: 1- $R_1 = H$; $R_2 = OH$; $R_3 = CH_2OH$;
 2- $R_1 = OH$; $R_2 = H$; $R_3 = CH_2OH$;
 3- $R_1 = H$; $R_2 = OH$; $R_3 = H$

Outra aplicação da condensação aldólica foi relatada por Riafrecha et al. (2013) na síntese de C-cinamoil glicosídeos preparados a partir da cetona β -C-glicosídeo com uso de hidroxibenzaldeídos e pirrolidina, como catalisador, foi descoberto que os tempos de reação e os rendimentos eram altamente dependentes da posição do grupo hidroxila no anel aromático (Figura 18). O estudo ainda avaliou a atividade inibitória de anidrases carbônicas de mamífero na presença de C-cinamoil glicosídeos, e identificou a possível aplicação em quimioterapia. Em 2014 o mesmo grupo de pesquisa publicou um trabalho mostrando que apenas a troca de hidroxibenzaldeídos por metóxi-benzaldeídos produziram derivados com atividade potencializada de inibição de anidrase carbônica podendo seletivamente atingir as células cancerígenas e levá-las a morte (RIAFRECHA et al., 2014).

Figura 18 - Preparação de C-cinamoil glicosídeos.

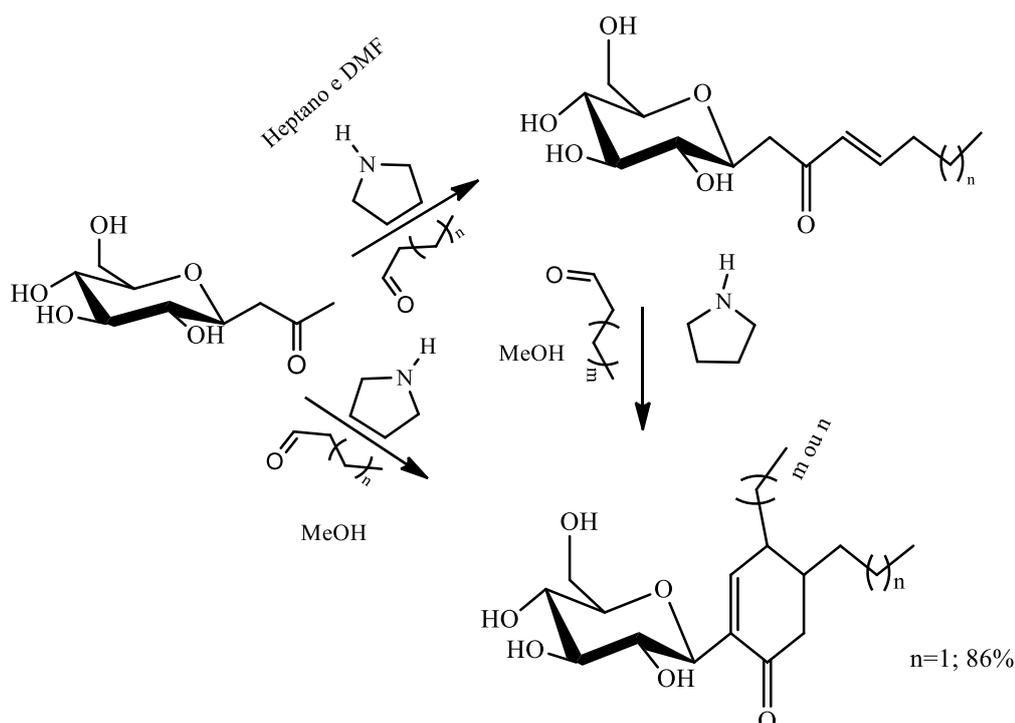


Fonte: Adaptado (RIAFRECHA et al., 2013, 2014).

O desenvolvimento contínuo de novos surfatantes baseados em carboidratos e de fácil acesso é uma área de grande interesse, neste sentido foi demonstrada a possibilidade de formação de um derivado cíclico reagindo cetona C-glicosídeo com pirrolidina na presença de um alquil aldeído para formação de ciclohexanona trissubstituída, em uma etapa e temperatura ambiente (Figura 19). O comportamento dessas moléculas como agentes tensoativos foi identificado pela comparação de concentrações críticas de micela (CMCs) de vários compostos representativos. Os valores calculados provaram que os C-glicosídeos se

comportam de maneira semelhante aos seus homólogos de O-glicosídeo em termos de CMC e redução da tensão interfacial, que estão diretamente relacionados ao balanço hidrofóbico lipofílico (HLB) (FOLEY et al., 2011).

Figura 19 - Síntese de C-glicosídeos surfatantes.



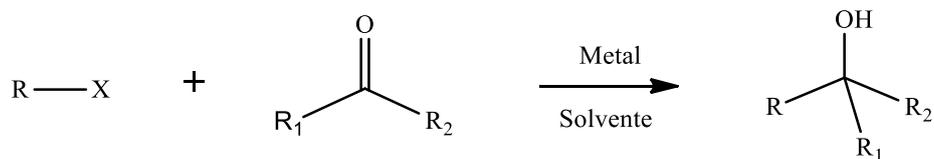
Fonte: (FOLEY et al., 2011).

O grupamento carbonílico da cetona C-glicosídeo representa um arcabouço de possibilidades de derivação que frequentemente tem demonstrado variadas aplicações. Neste sentido vale explorar as diversas sínteses possíveis como no caso das oximas, *gem* Halo-Nitro compostos e reações de Barbier.

3.5.1 Reações de Barbier

A alilação de compostos carbonílicos tem sido muito estudada na química orgânica devido ao seu uso na formação de ligações carbono-carbono. Neste contexto, destacam as reações de Barbier que consistem na adição de um haleto orgânico a um composto carbonílico (aldeído ou cetona), mediadas por um metal, gerando um álcool correspondente (Figura 20).

Figura 20 - Reação do tipo Barbier.



Fonte: (LIMA, 2005).

Nota: X = Haleto

R = Alquil ou Alil

R₁ = Alquil ou aril; R₂ = H, Alquil ou Aril

Durante muito tempo utilizou-se esses tipos de reações apenas em meio anidro, onde a exclusão da umidade era fator importantíssimos em virtude de alguns metais reagirem com a água tornando-se ineficazes como reagente organometálico (LIMA, 2005). No entanto nos anos 80, descobriu-se que certas reações mediadas por metais, tais como zinco, estanho, índio, poderiam ser realizadas em meio aquoso. Tal descoberta favoreceu reações mais limpas e a possibilidade do uso de compostos solúveis em água, como carboidratos, sem necessitar de etapas de proteção (GUIMARÃES, 2007).

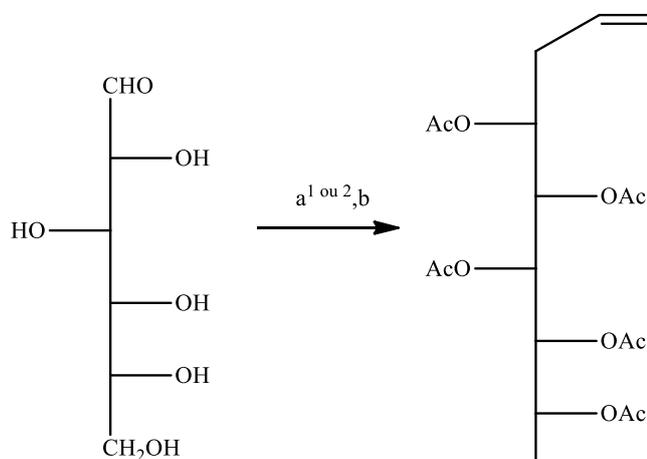
As primeiras tentativas com sucesso em meio aquoso foram de alilações de aldeídos e cetonas usando zinco como metal e THF como co-solvente sob agitação magnética ou condições de sonificação. O uso de solução de cloreto de amônio ao invés da água aumentou a eficiência da reação por aumentar a acidez do meio devido a formação de complexos íon metálico e amônia. No caso do estanho mostrou bons resultados quando ativado por ultrassom (EINHORN; LUCHE, 1987).

Em 1990, Li e Chan relataram o uso de índio para mediar as reações do tipo Barbier-Grignard na água. No trabalho relataram uma estratégia aquosa para a síntese de ácidos siálicos por meio do acoplamento de um açúcar com 2-(Bromometil) acrilato de metila. A escolha do metal foi motivada pela análise do primeiro potencial de ionização de diversos metais e o índio apresentou o menor primeiro potencial de ionização quando comparado com metais do mesmo período da tabela periódica, como magnésio, zinco ou estanho. Nas reações mediadas por índio não houve a reação imediata com a água e nem a formação de óxidos, reagindo suavemente sem necessitar de promotores (LI, 1996).

Desde que foi descoberta as reações de Barbier, em meio aquoso, vem sendo exploradas, principalmente no campo de produtos naturais, abrangendo, portanto, a química dos carboidratos propiciando a eliminação de etapas de proteção. Em seu trabalho, Kim et

al. (1993), relataram reações de aldoses e cetoses (D-glicose, D-arabinose, D-ribose, D-Frutose e D-eritrose), com diferentes haletos orgânicos mediadas por estanho, zinco ou índio. Foi constatado que apenas no caso do zinco não havia reação, e em presença de estanho e índio apresentavam rendimentos e estereoseletividade próximas apenas sendo mais rápidas as reações com índio. Na Figura 21, mostra o esquema da reação para D-glicose, no qual os rendimentos obtidos foram 63% e 70% para o In e Sn, respectivamente.

Figura 21 - Reação de Barbier na D-glicose.



Fonte: (KIM et al., 1993).

Nota: a) Brometo de alila, Sn¹ ou In², EtOH/H₂O

b) Ac₂O, piridina, DMAP

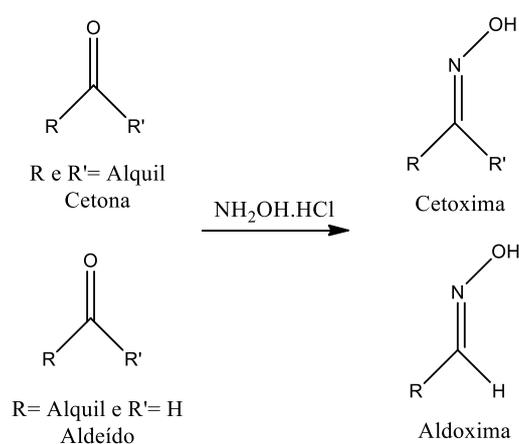
Apesar de vários testes da reação de Barbier em carboidratos não há relatos da sua aplicação em cetonas C-glicosídeos razão que torna interessante a exploração dessas reações nestes compostos. Dos metais citados, o estanho em meio aquoso apresenta maior potencial devido aos bons resultados relatados e sua grande aplicabilidade para indústria em razão de seu relativo custo baixo, pronta disponibilidade e relativa baixa toxicidade (GUIMARÃES, 2007).

3.6 DERIVADOS: OXIMAS

As oximas são compostos orgânicos que apresentam fórmula molecular R'RC=NOH e podem ser preparadas por reação de cloridrato de hidroxilamina com cetonas (cetoximas) ou aldeídos (aldoximas). As cetoximas possuem dois radicais orgânicos ligados ao carbono

e as aldoximas possuem um radical orgânico da cadeia lateral e um hidrogênio ligados ao carbono (Figura 22). As reações de síntese de oximas são de grande importância na síntese orgânica, pois podem fornecer uma boa proteção ao grupo carbonílico, sendo um intermediário químico importante em diversas rotas sintéticas (HAJIPOUR; MALLAKPOUR, 1999; LEITE, 2012).

Figura 22 - Formação de cetoximas e aldoximas.



Fonte: Adaptado (HAJIPOUR; MALLAKPOUR, 1999).

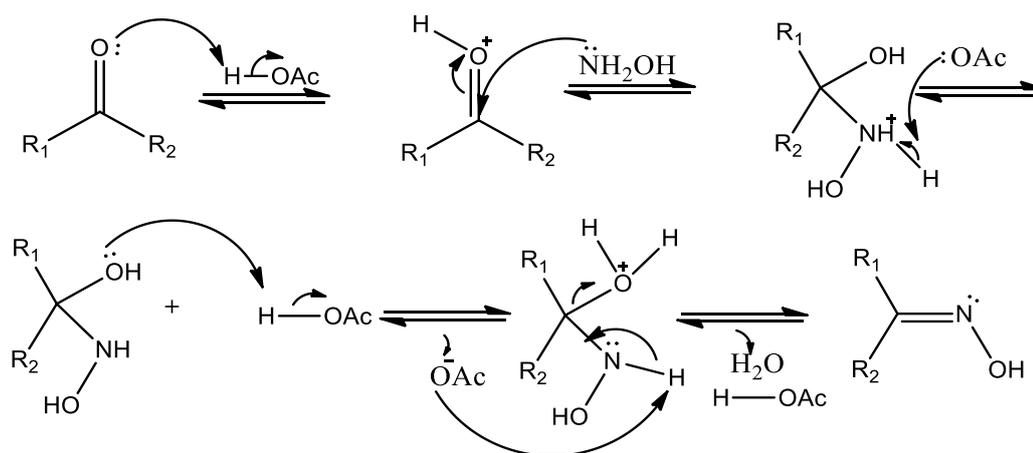
As oximas foram utilizadas para muitas aplicações importantes na química farmacêutica e sintética e, muitas vezes, atuam como blocos de construção químicos para a síntese de agroquímicos e farmacêuticos. Esse grupo funcional está presente em muitos agentes orgânicos medicinais utilizados no tratamento de envenenamento por organofosfato (OP). A inibição da acetilcolinesterase (AChE) resulta em toxicidade OP aguda, enquanto as oximas, ao reativar a AChE, são consideradas bastante eficazes na intoxicação por OP (ÖZYÜREK et al., 2014). Outra aplicação medicinal importante desses compostos é o uso como terapia para o câncer, algumas oximas fenólicas apresentaram capacidade de inibição do transporte de glicose através do GLUT1 e, conseqüentemente, atividade antiproliferativa de células cancerosas (TUCCINARDI et al., 2013).

A literatura aponta várias formas de preparação das oximas a partir de aldeídos e cetonas. Para as oximas aromáticas a forma usual é a reação com cloridrato de hidroxilamina na presença de uma base, geralmente acetato de sódio, em meio alcoólico aquoso obtendo rendimento superior a 80% (GORDON; MASKILL, 2001). Também foi relatada a preparação de oximas com excelentes resultados, 89-95% de rendimento, a partir da reação

de um cicloalcano (Adamantano) com cloridrato de hidroxilamina na presença de Na_2CO_3 em meio alcoólico aquoso (MAKAROVA; MOISEEV; ZEMTSOVA, 2001).

Nas oximas obtidas através da reação de adição nucleofílica de hidroxilamina com cetonas ou aldeídos, o acetato de sódio e o cloridrato de hidroxilamina reagem liberando a hidroxilamina e formando ácido acético e cloreto de sódio. O ácido acético é responsável pela ativação do carbono carbonílico e pela protonação do oxigênio, levando ao ataque nucleofílico do nitrogênio da hidroxilamina. Após a troca protônica, a hidroxila protonada sai com a água levando a formação da ligação dupla entre carbono e o nitrogênio, deixando-o novamente com carga positiva. A desprotonação no nitrogênio é feita pelo ânion acetato, regenerando o ácido e levando a formação das oximas E e Z (LEITE, 2012). O mecanismo proposto para formação da oxima está ilustrado na Figura 23.

Figura 23 - Mecanismo proposto para a formação da cetoxima.

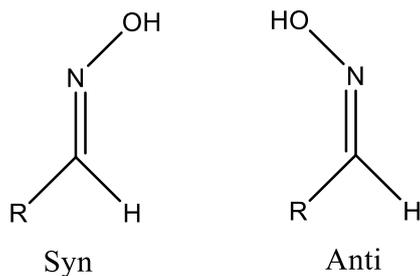


Fonte: Adaptado (LEITE, 2012).

Na isomeria geométrica (syn-anti ou Z-E) os isômeros são compostos que possuem a distribuição espacial diferente. Este tipo de isomeria ocorre caso existam ligações duplas ou cadeia fechada ou se os ligantes estiverem ligados a substituintes diferentes. Os isômeros podem ser classificados como syn (Z) ou anti (E). Quando os ligantes de maior número atômico do elemento ligado diretamente a dupla situam-se do mesmo lado da molécula denomina-se syn (Z) e quando os ligantes de maior número atômico não se situam do mesmo lado da molécula denomina-se anti (E). Nas oximas, igualmente à ligação dupla dos alquenos, também existe isomeria syn/anti (Z/E), quando os substituintes R e R' são

diferentes. Neste caso, o isomerismo é explicado pela hipótese de Hantzsch Werner que supõe que as três valências do átomo de nitrogênio ficam em lados opostos. Assim, no caso da simples aldoxima duas configurações são possíveis formando N-OH e são denominadas syn e anti como mostrado na Figura 24 (HAMED et al., 1989; LEITE, 2012).

Figura 24 - Isômeros syn e anti de uma aldoxima.



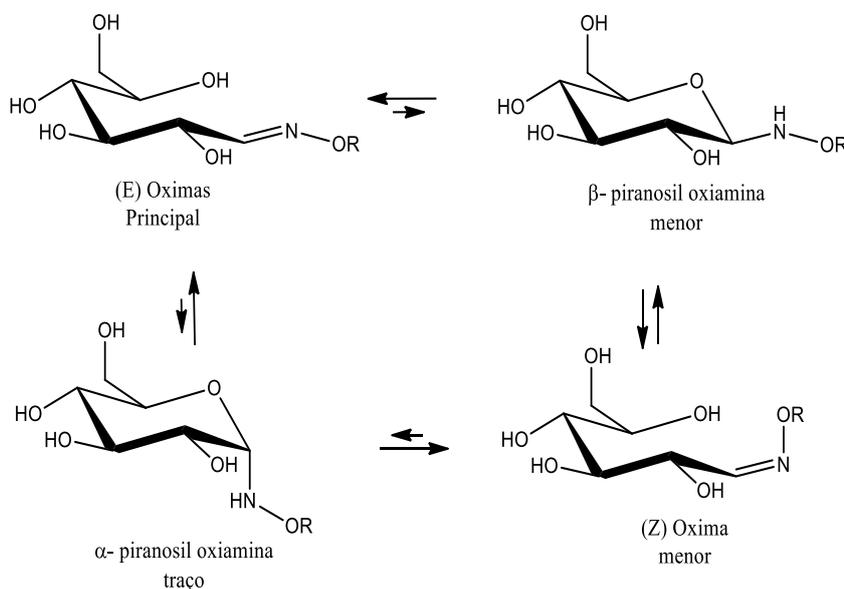
Fonte: (HAMED et al., 1989).

3.6.1 Oximas de açúcares

As oximas também são estudadas na química de carboidratos e o fato da glicose reagir com hidroxilamina para formar uma oxima tem sido utilizado como prova da presença de um grupo aldeído na molécula de açúcar na forma aberta. Este processo foi descrito pela primeira vez, em 1887, na caracterização de monossacarídeos (D-glicose). No entanto, não é possível estabelecer inequivocamente as estruturas desses derivados uma vez que, em soluções, exibem mutarotação, apresentando equilíbrio das formas cíclicas e acíclicas.

Segundo Finch e Merchant (1975), existe também um equilíbrio entre as formas α e β , para a D-glicose, a forma cristalina normal é a estrutura β -cíclica piranosil que se interconverte, em solução, às formas α -cíclica piranosil e acíclicas trans (E) e cis (Z), apresentando um tautomerismo entre as espécies. A Figura 25 mostra as formas estruturais da D-glicose. As espécies dominantes em solução, portanto, não são determinadas pelo mecanismo de formação, mas sim pelas estabilidades termodinâmicas relativas dos isômeros (PRICE et al., 2010).

Figura 25 - Formas estruturais da oxima da D-glicose.



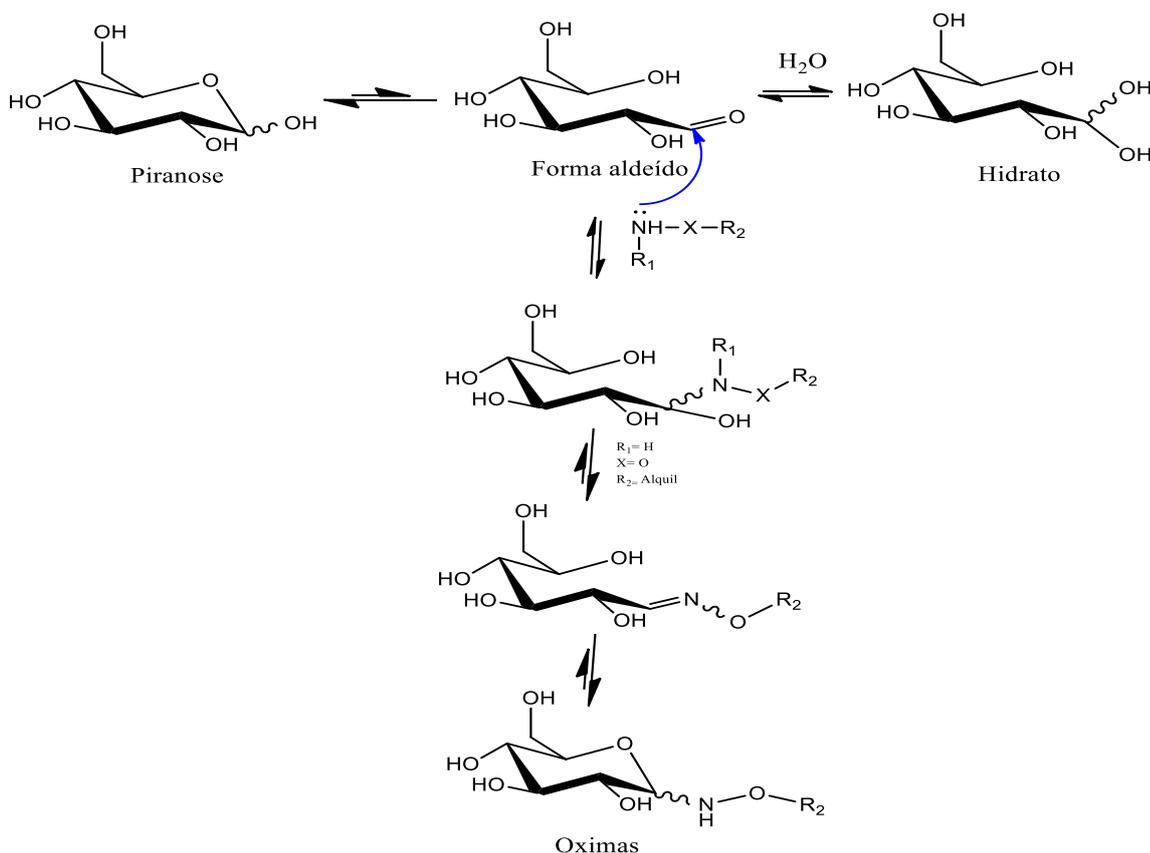
Fonte: Adaptado (FINCH; MERCHANT, 1975; VILLADSEN ET AL., 2017).

As glicosilaminas, que são carboidratos com nitrogênio ligado ao carbono anomérico, podem incorporar um heteroátomo ao nitrogênio aminado (N-X, X = N ou O), e esse α -heteroátomo adicionado passa a conferir um ligeiro prolongamento do comprimento de ligação ou adiciona um volume estérico na posição anomérica, diferenciando-o de O-glicosídeos nativos comuns e glicosilaminas. Esses novos compostos glicoconjugados foram descobertos e aplicados como parte da identificação histórica dos monossacarídeos, por Fischer, na forma de fenilosazona. A vantagem principal destes glicoconjugados é a ligação C-N-X que pode ser formada quimiosseletivamente, simplesmente tratando carboidratos desprotegidos, reduzindo com um nucleófilo, por exemplo, hidroxilaminas para produzir Oximas (C=N-OR). Além disso, estes glicoconjugados possuem estabilidade aumentada na hidrólise em relação às glicosilaminas em virtude do α - heteroátomo (VILLADSEN et al., 2017).

Estudos cinéticos da formação de aldoses oximas, realizados por Haas e Kadunce (1962), estabeleceram o mecanismo desta família de reações, esquematizado na Figura 26, na qual se constata que a espécie reativa é o aldeído de cadeia aberta (D-glicose). Quando as reações são conduzidas em meio aquoso apresentam pH ótimo na faixa de 4 e 5. A alteração do pH ideal é um reflexo do ataque nucleofílico que ocorre em pH mais baixo e da velocidade de desidratação do intermediário carbonilamina que ocorre em pH mais alto. Além disso, os estudos cinéticos realizados em diferentes pH mostraram que a taxa de reação segue a taxa

de mutarotação do açúcar redutor, que é a taxa de abertura do anel da aldose, refletindo assim a acessibilidade da forma aldeído de cadeia aberta para redução terminal (VILLADSEN et al., 2017).

Figura 26 - Esquema para formação de oximas de aldoses.



Fonte: (VILLADSEN et al., 2017).

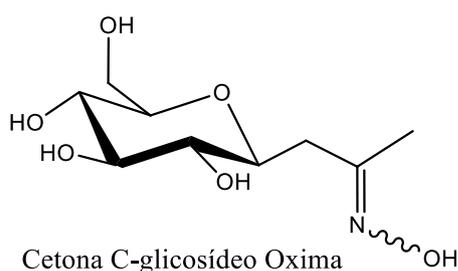
A oximização das aldoses confere a esses compostos uma maior estabilidade hidrolítica, que foi atribuído ao efeito estabilizador do estado hibridizado sp^2 , devido a redução repulsão dos pares de elétrons isolados dos heteroátomos adjacentes e também em virtude da deslocalização do par de elétrons isolado do α -heteroátomo através de C-N-X, causando maior densidade de elétrons em C1 (BENDIAK, 1997). Segundo kalia; Raines (2008), a estabilidade das oximas é em virtude do efeito indutivo do α -heteroátomo, o oxigênio é altamente eletronegativo e confere mais estabilidade hidrolítica que outros compostos como hidrazonas.

A maioria das ferramentas glicômicas é altamente dependente de técnicas de derivação de carboidratos redutores, como aminação redutora e a formação de oximas,

hidrazonas e tiazolidinas de açúcares redutores. No entanto, devido à abertura do anel, a integridade estrutural do anel de açúcares redutores (piranose ou furanose) não é mantida durante estas técnicas, o que resulta em oligossacarídeos derivados que diferem marcadamente da molécula original. As hidrazonas e oximas são derivados excelentes para a análise de aldeídos e cetonas simples, mas os açúcares geralmente não formam hidrazonas simples. Além disso, como com aaminação redutora, o resíduo derivado é acíclico, de oximas e tiazolidinas, e conserva poucas características estruturais do açúcar original (PRICE et al., 2010).

Diante da necessidade de um processo melhorado de derivação de açúcares que não compromettesse a estrutura cíclica do anel, Price et al. (2010) propuseram a derivação da cetona C-glicosídeos para formação de cetoximas funcionalizadas. Para isso, ele sintetizou a cetona C-glicosídeos a partir do monossacarídeo desprotegido com β -dicetona e solução de NaHCO_3 por 4 horas a $80\text{ }^\circ\text{C}$, ao fim neutralizou com resina Dowex e lavou com acetato de etila. A solução obtida foi convertida em oxima em presença de hidroxilamina com agitação com 1 hora em temperatura ambiente. Esse procedimento mostrou inúmeras vantagens como: manutenção da integridade do anel; rendimentos quantitativos, a não necessidade de reações de proteção. O derivado oxima da cetona C-glicosídeo está representado na Figura 27.

Figura 27 - Representação do derivado oxima da cetona C-glicosídeo.

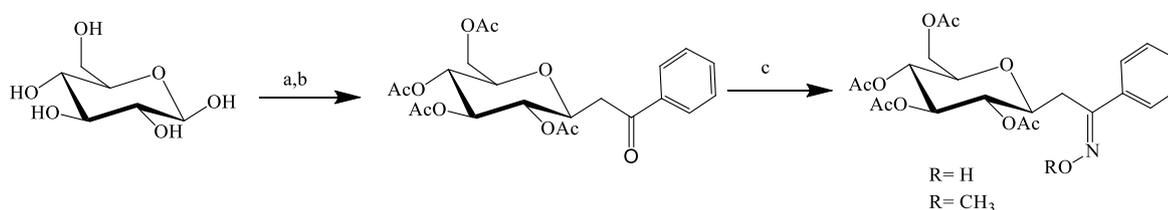


Fonte: Própria Autora.

Gu e Fang (2016) relataram uma rota semelhante à descrita acima, mas neste caso a reação de Knoevenagel ocorreu com dibenzoilmetano, NaHCO_3 e $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1) a $90\text{ }^\circ\text{C}$ para obter a fenilcetona C-glicosídeo que, posteriormente, foi acetilada com anidrido acético e acetato de sódio a $135\text{ }^\circ\text{C}$. A partir da fenilcetona C-glicosídeo peracetilada, cloridrato de

hidroxilamina, acetato de sódio e EtOH/H₂O (1:3) em refluxo de 5-8 horas obteve a oxima com até 86% de rendimento (Figura 28).

Figura 28 - Oxima a partir de fenilcetona C-glicosídeos.



Fonte: (GU; FANG, 2016).

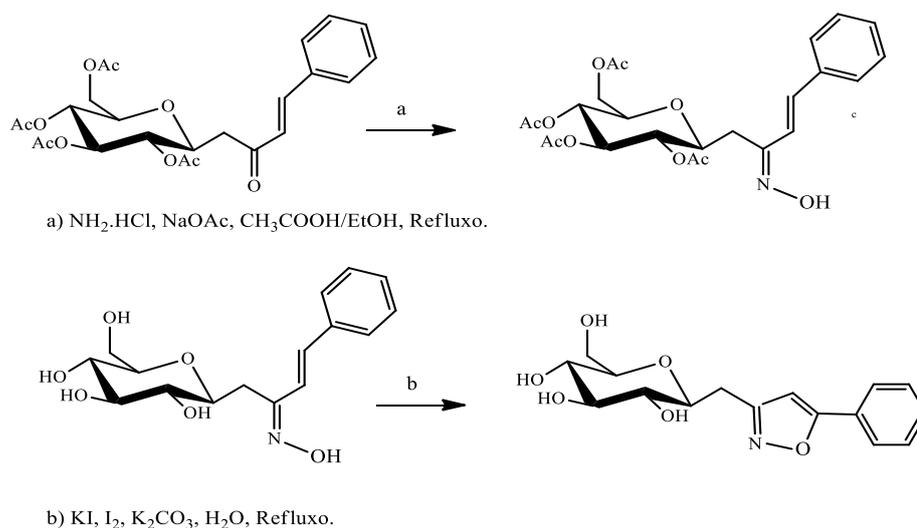
Nota: a) PhCOCH₂COPh NaHCO₃, EtOH:H₂O (4:1), 90 °C

b) Ac₂O, NaOAc, 135 °C

c) NH₂OH.HCl, NaOAc, EtOH:H₂O (1:3), Refluxo.

Oximas também foram sintetizadas usando C-cinamoil glicosídeo, cloridrato de hidroxilamina, acetato de sódio e uma mistura ácido acético e etanol como solvente. Mas neste caso a novidade foi a possibilidade de obter isoxazol como derivado da oximas reagindo-a com iodeto de potássio, iodo e carbonato de potássio em THF/H₂O (60%) sob refluxo, mostrado na Figura 29 (LLANTÉN et al., 2017) .

Figura 29 - Síntese da oxima e do isoxazol.

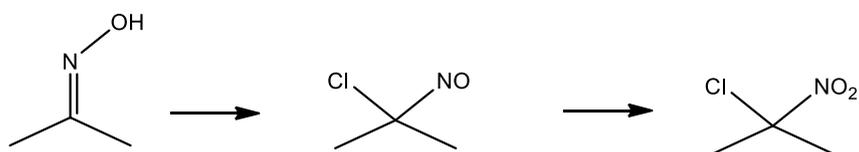


Fonte: (LLANTÉN et al., 2017).

3.6.2 Gem-Halo-Nitro compostos

Os compostos *gem*-halo-nitro são designados desta forma por possuírem o grupo nitro e halogênio ligados no mesmo átomo. Esses compostos são intermediários versáteis na síntese orgânica para a preparação de moléculas contendo grupos nitro. A preparação destes compostos é normalmente conseguida, com bons resultados, pela halogenação-oxidação das oximas, neste processo, a oxima é inicialmente transformada em um derivado *gem*-halo-nitroso, que é então oxidado ao composto *gem*-halo-nitro desejado (Figura 30) (CECCHERELLI et al., 1998).

Figura 30 - Esquema de formação *gem*-Halo-Nitro compostos.



Fonte: (CECCHERELLI et al., 1998).

A síntese desses compostos é conhecida há muito tempo e por isso diversas metodologias foram desenvolvidas ao longo do tempo visando aumentar os rendimentos, e ultimamente também objetivando diminuir o uso de reagentes tóxicos e caros. O primeiro passo desta transformação pode ser alcançado por uma variedade de reagentes como: cloro (Cl_2), bromo (Br_2), ácido hipocloroso aquoso (HClO), hipoclorito de t-butila (t-BuOCl) ou N-Bromo-succinimida (NBS). O composto halo-nitroso resultante pode ainda ser oxidado com ácidos nítrico (HNO_3), trifluoroperoxiacético (CF_3COOOH) ou m-cloroperbenzóico (mCPBA), ozônio (O_3), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), sódio aquoso ou hipoclorito de n-butilamônio.

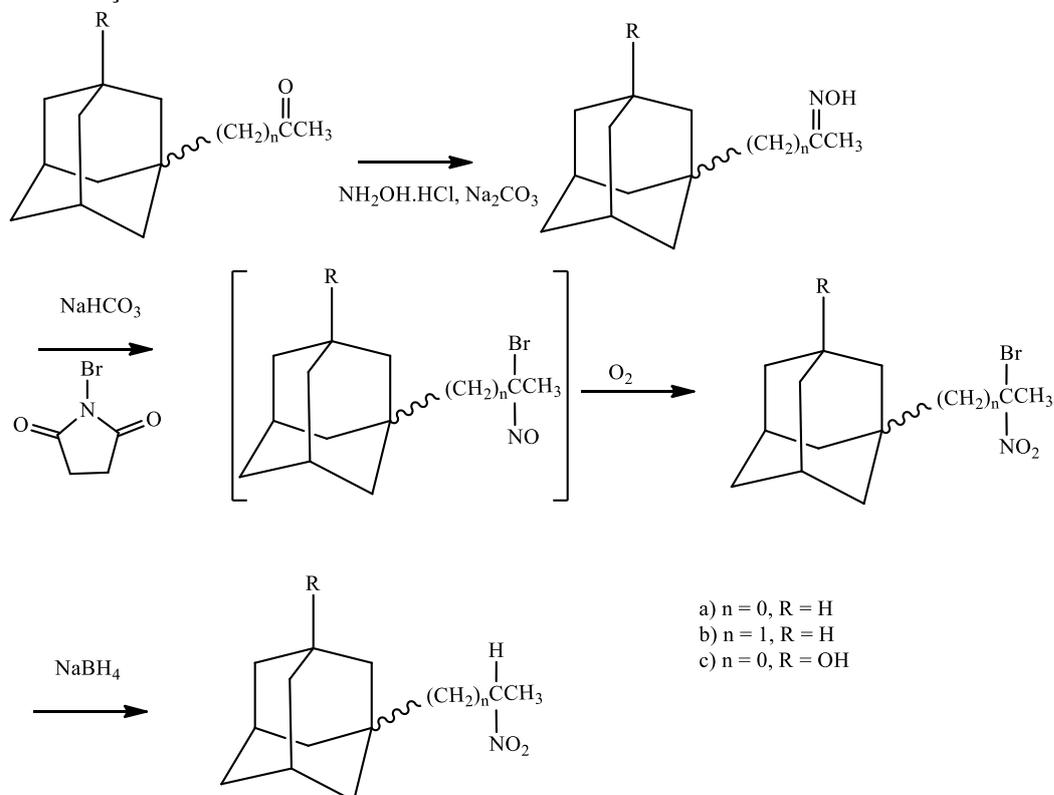
Também é possível obter esses compostos a partir da conversão, em uma etapa, da oxima diretamente em compostos halogeno-nitro usando N, N, N-trihalo-1,3,5-triazinas ou a enzima cloroperoxidase na presença de peróxido de hidrogênio e cloreto de sódio ou brometo de potássio. No entanto, esses métodos relatados têm algumas limitações, tais como o uso de agentes oxidantes fortes e não seletivos, reagentes tóxicos ou caros, baixos rendimentos, longos tempos de reação e transformação da maior parte da oxima na cetona de partida (CURINI et al., 1999).

Posteriormente, Ceccherelli et al. (1998) reportaram uma alternativa mais conveniente na síntese de compostos *gem*-cloro-nitro, na qual as oximas foram tratadas com

monopersulfato de hidrogênio de potássio (Oxone[®]) e NaCl suportado em alumina básica em clorofórmio a 45 °C obtendo bons rendimentos (66-84%), minimizando a formação da cetona de partida da oxima, mas em algumas moléculas testadas ainda houve a formação de diastereoisômeros. Seguindo a mesma linha, Curini et al. (1999) estenderam a aplicação para compostos *gem*-bromo-nitro usando metodologia parecida, mas empregando o brometo de potássio (KBr) no lugar do (NaCl) e obteve também bons rendimentos (73-87%), no entanto a formação dos diastereoisômeros para os bromados foi equimolar.

Compostos *gem*-Bromo-Nitro também foram preparados por Makarova; Moiseev; Zemtsova, (2001) seguindo uma adaptação das reações de (IFFLAND; CRINER, 1953) tratando oximas com N-bromosuccinimida e bicarbonato de sódio em dioxano aquoso (50%) a 20 °C em uma etapa. O intermediário bromonitroso foi oxidado ao ar para fornecer compostos bromonitro em rendimentos de 67 a 77%. Em uma outra etapa houve a redução dos compostos bromonitro com boro-hidreto de sódio em metanol aquoso a 95%. Esquema da sequência de reações está representado na Figura 31 (MAKAROVA; MOISEEV; ZEMTSOVA, 2001).

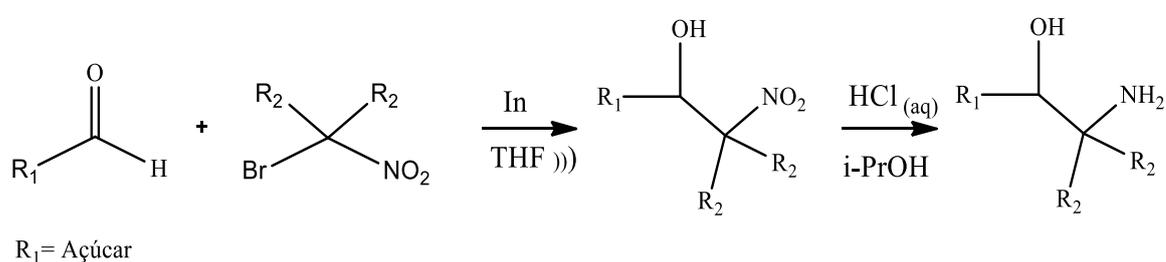
Figura 31 - Reações de Iffland.



Fonte: (MAKAROVA; MOISEEV; ZEMTSOVA, 2001).

Apesar de serem muito conhecidos os derivados *gem*-halo-nitro, aparentemente existem poucos testes em carboidratos. O uso nestes casos resume-se em halogenação de nitro açúcares (BAER; RANK, 1973) ou em reações de açúcares (aldeídos) com compostos *gem*-halo-nitro mediada por índio (reação de Barbier) para formar nitro açúcares que podem ser reduzidos na presença de Zn a amino açúcares (Figura 32) (SOENGAS; ACÚRCIO; SILVA, 2014).

Figura 32 - Nitro açúcar.



Fonte: (SOENGAS; ACÚRCIO; SILVA, 2014).

Embora existam muitas reações que empregam carboidratos, ainda há uma variedade de possibilidades a serem exploradas neste campo. Este trabalho pretende oferecer uma pequena contribuição enfatizando a versatilidade da cetona C-glicosídeo, sintetizada a partir da D-glicose, na obtenção de derivados.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

4.1.1 Reagentes

Para a realização deste trabalho foram usados diversos reagentes que estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Reagentes utilizados.

Reagente	Especificações	Fabricante
Acetilacetona ^a	99% (100,12 g/mol; d = 0,97 g/mL)	Merck
Ácido clorídrico ^a	37% (36,46 g/mol; d = 1,2g/mL)	Synth
Ácido sulfúrico ^a	98% (98,08g/mol; d = 1,84g/mL)	Aldrich
Anidrido acético ^a	97% (102,09 g/mol; d = 1,08 g/mL)	Synth
P-anisaldeído ^a	99% (136,15 g/mL; d = 1,19g/mL)	Hidel
Cloreto de benzoíla ^a	98% (140,57 g/mol; d = 1,21g/mL)	Vetec
1-Bromobutano ^a	99% (137,02 g/mol)	Riedel-de Haën
3-Bromo-1-propeno ^a	97% (120,80 g/mol; 1,398g/mL)	Aldrich
Butiraldeído ^a	99% (72,11 g/mol;0,8g/mL)	Fluka
Piridina ^a	99% (79,10 g/mol; d = 0,98g/mL)	Merck
Pirrolidina ^a	99% (d = 1,12 g/mL)	Aldrich
L-prolina ^b	99% (115,13 g/mol)	Synth
Acetato de sódio anidro ^b	99% (82,03 g/mol)	Vetec
Alumina básica ^b	(0,063-0,200 mm)	Merck
Bicarbonato de sódio ^b	99,5% (84,01 g/mol)	Synth
Carbonato de sódio ^b	99,5% (105,99 g/mol)	Aldrich
D-glicose anidra ^b	99% (180,16 g/mol)	Synth
Hidróxido de sódio ^b	99% (40 g/mol)	Vetec
Borohidreto de sódio	98% (37,83 g/mol)	Dinâmica
N-bromo-succinimida ^b	99% (177,98 g/mol)	Clariant
Sulfato de sódio anidro ^b	99% (142,04 g/mol)	Vetec
Zinco metálico ^b	99% (65,39g/mol)	Nuclear
Estanho metálico ^b	99,98% (142,0 g/mol - 20 mesh)	Ecibra

Continua

conclusão

Reagente	Especificações	Fabricante
Cloridrato de hidroxilamina ^b	99% (69,49 g/mol)	Vetec
Tiosulfato de sódio ^b	99% (248,18 g/mol)	Fischer
Oxone® ^b	(307,38 g/mol)	Alfa Aesar
Iodeto de potássio ^b	99,5% (166 g/mol)	ACS
Iodo ^b	99,8% (253,8 g/mol);	Synth
Cloreto de sódio ^b	99% (58,44 g/mol)	Aldrich
Resina catiônica Dowex ^b	500W-X8	Bio-Rad
Acetato de etila ^c	99% (88,11 g/mol; d = 0,89g/mL)	Synth
Acetona ^c	99,5% (58,08 g/mol, d = 0784 g/mL)	Synth
Álcool etílico absoluto ^c	99,5% (46,07 g/mol)	Synth
Álcool metílico absoluto ^c	(32,04 g/mol; d = 0,79 g/mL)	Synth
1-Butanol ^c	(74,12 g/mol; d = 0,81 g/mL)	Merck
Clorofórmio deuterado ^c	99,9% (120,38 g/mol)	Aldrich
Diclorometano ^c	99,5% (84,93 g/mol; d = 1,33 g/mL)	Synth
Dimetilsulfóxido deuterado ^c	99,9% (78,13 g/mol; d = 1,1 g/mL)	Aldrich
Hexano ^c	99% (86,18 g/mol; d = 0,66 g/mL)	Synth
Tetrahidrofurano ^c	99% (72,11g/mol; d = 0,88g/mL)	Vetec
1,4 Dioxano ^c	99% (88,11 g/mol; d =1,034g/mL)	Synth
Tolueno ^c	99% (92,14 g/mol; d = 0,866 g/mL)	Riolab

Fonte: Própria Autora

Nota: ^a Reagentes líquidos; ^b Reagentes sólidos e ^c Solventes PA.

4.1.2 Equipamentos e outros materiais

Os principais equipamentos e outros materiais importantes utilizados durante o desenvolvimento deste trabalho são:

- Aparelho de Infravermelho (FT-IR)** – Marca: Perkin Elmer (Modelo: Spectrum Two);
- Aparelho de Termogavimetria (TGA)** - Marca Netzsch (modelo STA 449F3);
- Aparelho de Espectometria de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)** - Marca: Varian (Modelo: Mercury - 300 MHz);
- Balança analítica** - Marca: Shimadzu (Modelo: AY220);
- Banho de Ultrassom** – Marca: Kerry Pulsatron (Modelo: PUL60 – 20 KHZ);
- Lâmpada de UV** - Marca: Mineralight Lamp (Modelo: UVGL-25);

- g) **Placa de Aquecimento** – Marca: Fisaton (Modelo: 753A);
- h) **Rotaevaporador**: Marca: Fisaton (Modelo: 803);
- i) **Cromatografia em Coluna** - Sílica Gel, 70-230 Mesh, 60A – Aldrich;
- j) **Cromatoplasas** de sílica em suporte de alumínio – Merck.

4.2 MÉTODOS

Os procedimentos experimentais foram organizados em séries de reações, que tem a α -D-glicose (1) como molécula de partida e envolve três etapas. A primeira, consiste na síntese da cetona- β -C-glicosídeo desprotegida (2), síntese da cetona- β -C-glicosídeo perbenzoilada (3) e a síntese da cetona- β -C-glicosídeo peracetilada (4). A segunda etapa, consiste nas derivações diretas dessas moléculas, por meio das preparações das oximas (5), (6), (7), (8), e (9), das aril cetonas C-glicosídeos (10) e (11), das cicloexenonas C-glicosídeos (12) e (13) e do metil pentenol C-glicosídeos (14) e (15). Na terceira etapa ocorreram modificações de moléculas obtidas na segunda etapa, as oximas (5) e (6) geraram *gem*- Halo-Nitro C-glicosídeos (16) e (17), de bromo e cloro. As aril cetonas C-glicosídeos foram também derivadas para obter, a partir de (10), a oxima (18), e posteriormente o isoxazol (19), a partir de (11), a oxima (20). As Figuras 33 e 34 ilustram o esquema de reações trabalhadas.

Figura 33 - Divisão das etapas do trabalho.

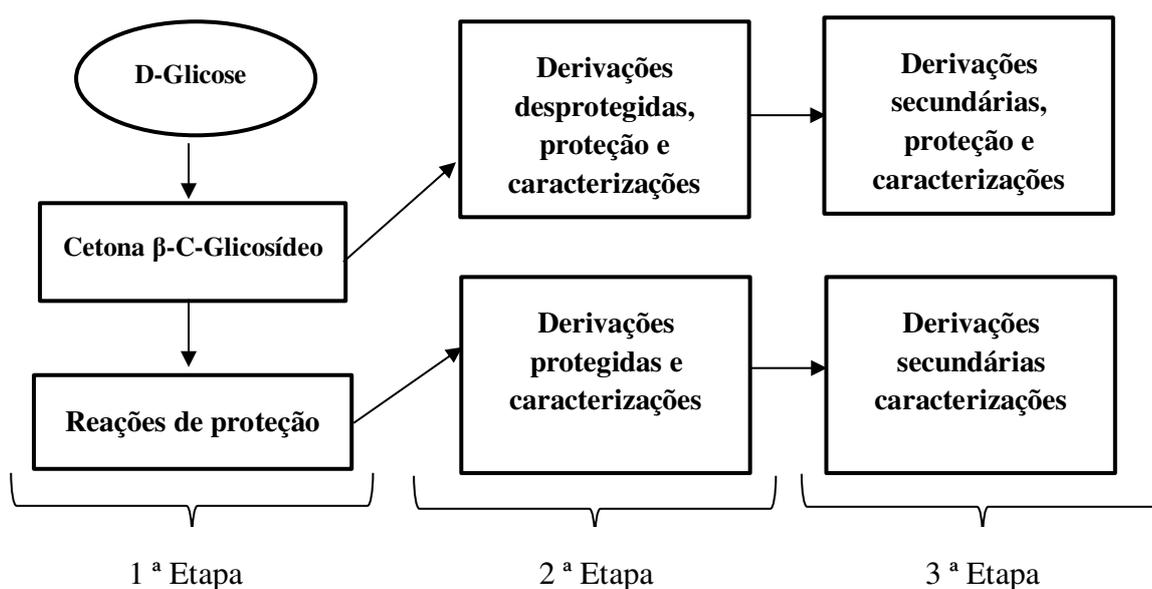
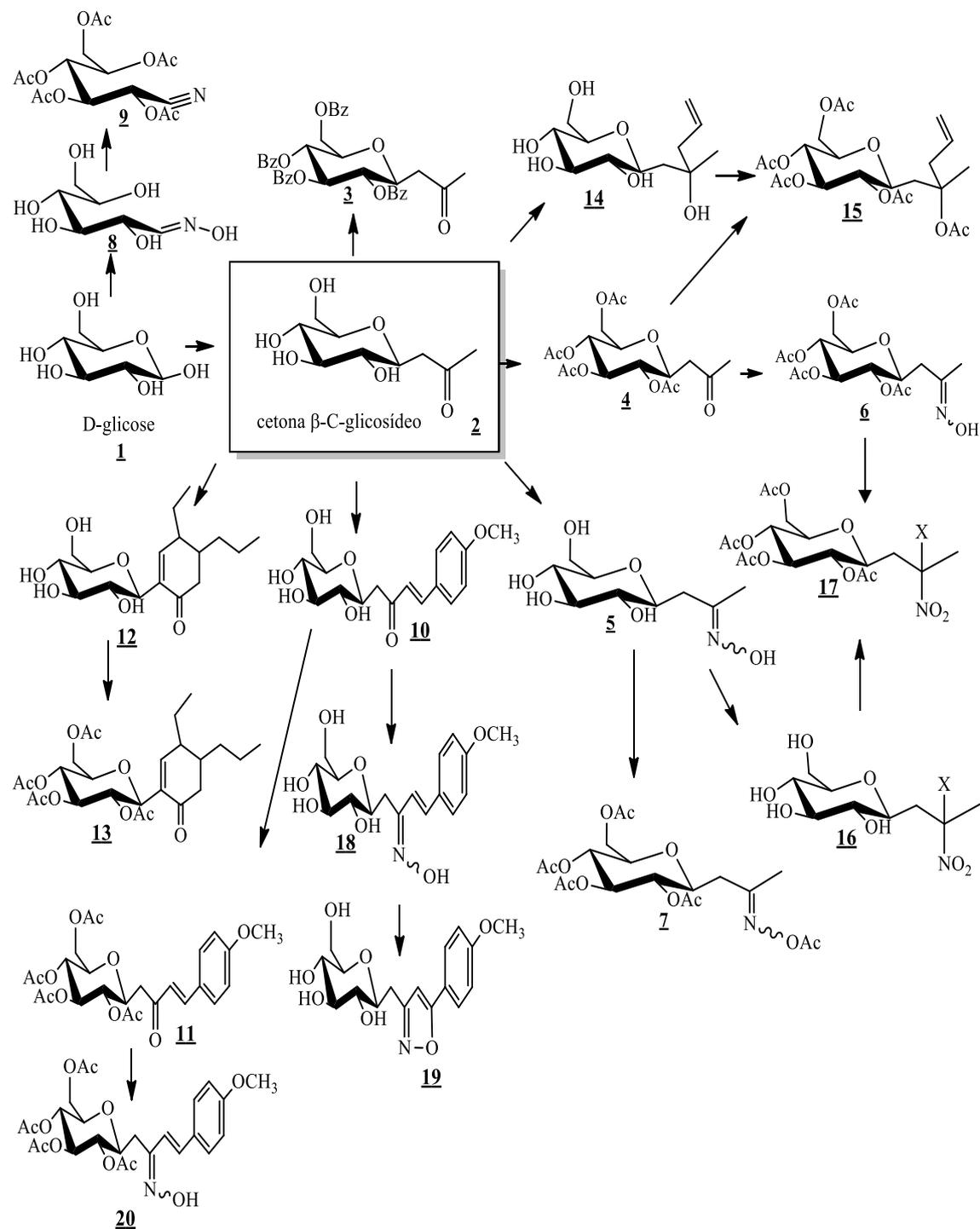


Figura 34 - Esquema geral das reações de síntese do trabalho.



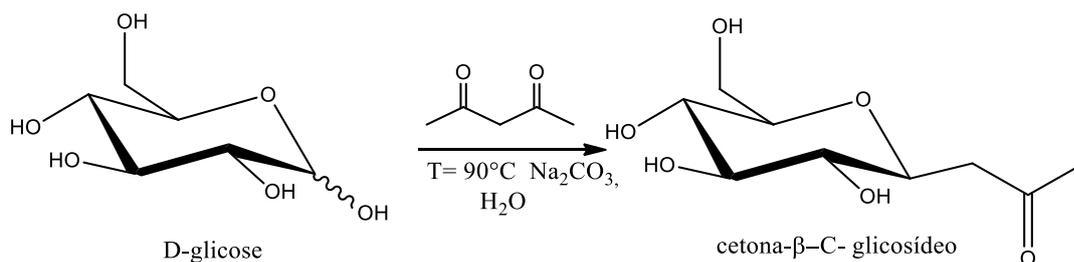
Fonte: Própria Autora.

Todos os rendimentos foram calculados pela razão da massa de produto tratado pela massa teórica esperada do produto, servindo, portanto, como estimativa da conversão, dada a consistente pureza dos produtos obtidos e confirmado por Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR) e Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 (RMN ^{13}C apt).

4.2.1 Procedimento para síntese da cetona β -C-glicosídeo (CG)

O procedimento geral para preparação da cetona β -C-glicosídeo consiste em reagir a D-glicose com pentano-2,4-diona (acetilacetona) usando Na_2CO_3 como base e água como solvente a 90°C . O procedimento foi executado em banho de glicerina (CG1) e em micro-ondas (CG2) a Figura 35 ilustra esta síntese.

Figura 35 - Reação de síntese da cetona β -C-glicosídeo.



Fonte: Adaptado (WANG et al., 2012).

4.2.1.1 Procedimento CG1

Em um balão de 100 mL, preparou-se uma solução de D-glicose (10 mmol; 1,80 g em 5 mL de água) e adicionou a ela, Na_2CO_3 (10 mmol; 1,06 g; 2 eq) e acetilacetona (12 mmol; 1,25 mL; 1,2 eq). A mistura foi mantida sob agitação magnética a 90°C e monitorada por cromatografia de camada fina (TLC), utilizando como eluente a mistura de diclorometano e etanol (3:1) e solução ácida de sulfato cérico ($\text{CeSO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$) como revelador cromatográfico.

Ao final da reação fez-se a extração com 50 mL de acetato de etila (AcOEt), e repetiu o procedimento por mais duas vezes para garantir a retirada de toda a acetilacetona residual. A fase aquosa foi recuperada e tratada com resina Dowex (50W-X8, forma H^+) até a neutralização e em seguida a água foi evaporada sob vácuo ($60\text{-}70^\circ\text{C}$) e o produto bruto mantido em dessecador. Outras reações usando essa metodologia foram feitas aumentando a escala em 4 vezes.

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna utilizando como eluente a mistura de diclorometano e etanol (3:1) e analisados por FT-IR e RMN ^{13}C .

4.2.1.2 Procedimento CG2

Em um erlenmeyer de 125 mL preparou-se uma solução de D-glicose (10 mmol- 1,80 g em 25 mL de água) e adicionou a ela, Na₂CO₃ (10 mmol; 1,06 g; 2 eq) e acetilacetona (12 mmol; 1,25 mL; 1,2 eq). A mistura foi levada ao micro-ondas por 7 minutos pausando 7 em 7 segundos, a 90 °C, e monitorada por cromatografia de camada fina (TLC), utilizando como eluente a mistura de diclorometano e etanol (3:1) e solução ácida de sulfato cérico (CeSO₄/H₂SO₄) como revelador cromatográfico.

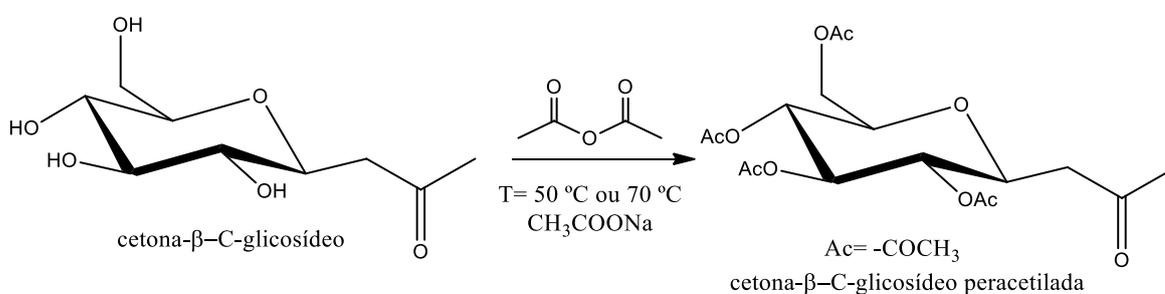
Ao final da reação fez-se a extração com 50 mL de acetato de etila (AcOEt), e repetiu o procedimento por mais duas vezes para garantir a retirada de toda a acetilacetona residual. A fase aquosa foi recuperada e tratada com resina Dowex (50W-X8, forma H⁺) até a neutralização e em seguida a água foi evaporada sob vácuo (60-70 °C) e o produto bruto mantido em dessecador.

4.2.2 Procedimentos para reações de proteção

4.2.2.1 Síntese da cetona β-C-glicosídeo peracetilada

O procedimento geral para preparação da cetona β-C-glicosídeo peracetilada consiste em reagir a CG, preparada na primeira etapa, com anidrido acético na presença de acetato de sódio. O procedimento foi realizado em duas temperaturas diferentes 50 °C ou 70 °C (Figura 36).

Figura 36 - Reação de síntese da cetona β-C-glicosídeo peracetilada.



Fonte: Adaptado (MOHAMMED; JWAD, 2011).

Em um balão de 100 mL, adicionaram-se cetona β-C-glicosídeo bruto (28 mmol; 6,24 g; 1eq), acetato de sódio (48,8 mmol; 4 g; 1,7 eq) e anidrido acético (260 mmol; 25 mL;

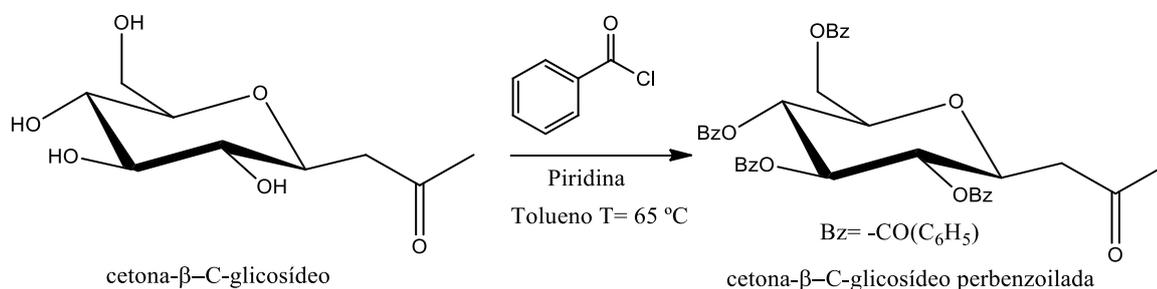
9,28 eq). A mistura foi mantida sob agitação magnética a 50 °C ou 70 °C em banho de glicerina e monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e acetato de etila (7:3) e solução ácida de sulfato cérico ($\text{CeSO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$) como revelador cromatográfico.

Ao final da reação verteu-se em banho de gelo para precipitação da cetona β -C-glicosídeo peracetilada e em seguida fez-se repetidas lavagens com água e filtração à vácuo até a neutralização. O produto (precipitado) foi seco em estufa a 50 °C e analisado por RMN ^{13}C e FT-IR.

4.2.2.2 Síntese da cetona β -C-glicosídeo perbenzoilada

O procedimento geral para preparação da cetona β -C-glicosídeo perbenzoilada consiste em reagir a CG, preparada na primeira etapa, com cloreto de benzoíla e piridina na presença de tolueno, como solvente, a 65°C (Figura 37).

Figura 37 - Reação de síntese da cetona β -C-glicosídeo perbenzoilada.



Fonte: Adaptado (BREHM et al., 2008; VOGEL, 1989).

Em um balão de 100 mL adicionaram-se tolueno (83 mmol; 9 mL; 5,9 eq) e piridina (62 mmol; 5,0mL; 1,1 eq/OH), em seguida gotejou-se uma mistura de tolueno (83 mmol; 9 mL; 5,9 eq) e cloreto de benzoíla (67,2 mmol; 8 mL; 1,2 eq/OH) e por último acrescentou-se a cetona β -C-glicosídeo bruto (14 mmol; 6,24 g; 1 eq). A mistura foi mantida sob agitação magnética a 65°C em banho de glicerina e monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila (4:1) e solução ácida de sulfato cérico ($\text{CeSO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$) como revelador cromatográfico.

Ao final da reação, diluiu-se a mistura em 20 mL de diclorometano e transferiu-a para um funil de separação onde fizeram-se lavagens sucessivas com água (50 mL), solução

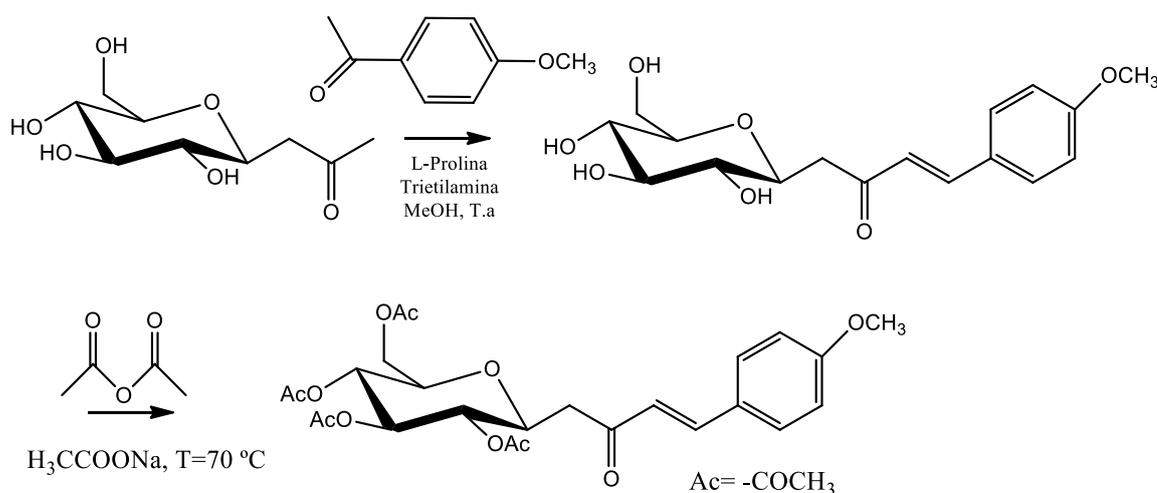
de H_2SO_4 2M (50 mL), solução saturada de NaHCO_3 (2 x 50 mL) e água novamente (50 mL). Em seguida, separou-se a fase orgânica e secou-a em Na_2SO_4 anidro e o solvente evaporou-se sob vácuo.

Fez-se a recristalização de uma amostra em etanol e o produto foi analisado por RMN ^{13}C e FT-IR.

4.2.3 Procedimentos para preparação de aril cetona C-glicosídeo

A síntese de aril cetona C-glicosídeo foi realizada a partir da reação da cetona C-glicosídeo com p-anisaldeído, por meio da condensação aldólica usando trietilamina (TEA) e L-prolina, como catalisadores, e metanol como solvente a temperatura ambiente. A Figura 38 mostra a reação descrita.

Figura 38 - Síntese de Aril cetona C-glicosídeo.



Fonte: Adaptado (WANG et al., 2009).

Em um balão de 25 mL, dissolveu-se cetona C-glicosídeo (10 mmol) e metanol (20 mL) sob agitação magnética. Em seguida, adicionaram-se L-prolina (1,5 mmol; 0,174g; 0,15 eq), trietilamina (3 mmol; 0,42 mL; 0,3 eq) e p-anisaldeído (12 mmol; 1,47mL; 1,2 eq) mantendo a temperatura ambiente e agitação vigorosa, reação foi monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano/etanol (5:1) e solução ácida de sulfato cérico ($\text{CeSO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$) como revelador cromatográfico. Ao final a mistura reacional foi extraída com hexano e a fase aquosa foi concentrada a vácuo a 65 °C. O composto

desprotegido obtido foi utilizado em outra etapa, obtenção de oxima, ou seguiu o procedimento de acetilação.

Na sequência, para a acetilação, acrescentaram-se ao balão anidrido acético (92,80 mmol; 9.0 mL; 9,28 eq) e acetato de sódio (17 mmol; 1,40 g; 1,7eq). A mistura foi mantida sob agitação magnética a 70 °C em banho de glicerina e monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e acetato de etila (7:3) e solução ácida de sulfato cérico ($\text{CeSO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$) como revelador cromatográfico.

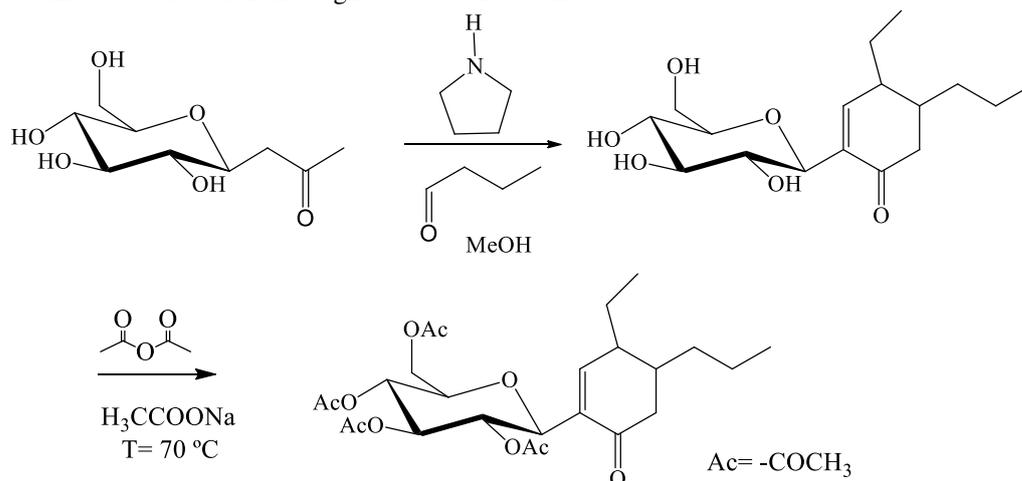
Ao final da reação, diluiu-se a mistura reacional em 20 mL de acetato de etila e transferiu-a para um funil de separação onde fizeram-se lavagens sucessivas com água, solução saturada de NaHCO_3 , até a neutralização, e água (30 mL) novamente. Em seguida, separou-se a fase orgânica, secou-a em Na_2SO_4 anidro e evaporou-se o solvente sob vácuo.

Uma amostra foi purificada por coluna cromatográfica empregando como eluente DCM/AcOEt (7:3) e analisada por RMN ^{13}C e FT-IR.

4.2.4 Procedimentos para preparação da cicloexenona C-glicosídeo acetilada

A síntese da cicloexenona C-glicosídeo acetilada foi realizada a partir da cetona C-glicosídeo com butiraldeído e pirrolidina usando metanol como solvente a temperatura ambiente e posterior acetilação, ilustrado na Figura 39.

Figura 39 - Síntese da Cicloexenona C-glicosídeo ciclo acetilada.



Fonte: Adaptado (FOLEY et al., 2011).

Em um balão de 25 mL, adicionaram-se cetona C-glicosídeo (3,6 mmol; 0,8g; 1eq) e metanol (2 mL) sob agitação magnética e atmosfera de N_2 . Em seguida, após a dissolução,

acrescentaram-se pirrolidina (3,6 mmol; 0,3 mL; 1eq) e butiraldeído (7,6 mmol; 0,7 mL; 2,11 eq) agitados vigorosamente. A reação foi monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano/etanol (3:1) e solução ácida de sulfato cérico ($\text{CeSO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$) como revelador cromatográfico. Ao final a mistura reacional foi extraída duas vezes com hexano e então diluída em n-butanol e lavada duas vezes com água. A fase orgânica foi tratada com Dowex (50W-X8, forma H^+) até o descoramento da solução amarela pálida, e então foi filtrada no algodão e concentrada a vácuo a 70 °C.

Em seguida, acrescentaram-se ao balão anidrido acético (33,4 mmol; 3,25 mL; 9,28 eq) e acetato de sódio (6,12 mmol; 0,5 g; 1,7eq). A mistura foi mantida sob agitação magnética a 70 °C em banho de glicerina e monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e acetato de etila (7:3) e solução ácida de sulfato cérico ($\text{CeSO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$) como revelador cromatográfico.

Ao final da reação, diluiu-se a mistura reacional em 10 mL de acetato de etila e transferiu-a para um funil de separação onde fizeram-se lavagens sucessivas com água, solução saturada de NaHCO_3 , até a neutralização. Em seguida, separou-se a fase orgânica, secou-a com Na_2SO_4 anidro e evaporou-se o solvente sob vácuo.

Uma amostra foi purificada por coluna cromatográfica empregando como eluente DCM/AcOEt (7:3) e analisada por RMN ^{13}C e FT-IR.

4.2.5 Procedimentos das Reações de Barbier

O procedimento geral nas reações de Barbier consistiu em reagir a cetona C-glicosídeo desprotegida ou protegida com um haleto de alila (3-bromopropeno) mediadas por metais (Zn ou Sn) em presença de solvente (THF/ H_2O , THF/ $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$, EtOH/ $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ ou EtOH/ H_2O) usando agitação magnética ou banho de ultrassom. Nos dois métodos realizados procedeu a etapa de acetilação, tanto para rota desprotegida quanto para protegida, em virtude da desproteção parcial do composto protegido.

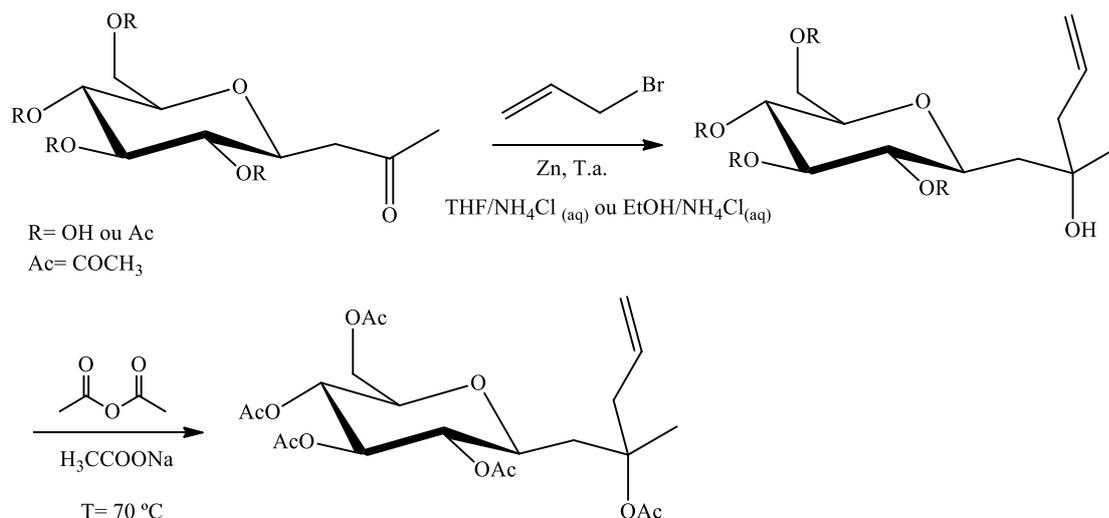
4.2.5.1 Procedimentos de preparação metil pentenil C-glicosídeo acetilado

a) Método 1

A síntese do metil pentenil C-glicosídeo acetilado, por meio do método 1, foi realizada a partir da reação da cetona C-glicosídeo desprotegida com 3- bromopropeno,

mediada por Zn metálico em pó, usando THF/NH₄Cl_(aq), EtOH/H₂O ou EtOH/NH₄Cl_(aq) como solvente, agitação magnética e temperatura ambiente. Em seguida procedeu-se a acetilação do produto formado com anidrido acético e acetato de sódio. A Figura 40 ilustra essa síntese.

Figura 40 - Síntese do metil pentenil C-glicosídeo acetilado (método 1).



Fonte: Adaptado (EINHORN; LUCHE, 1987; KIM et al., 1993).

Em um balão de 25 mL, adicionaram-se cetona C-glicosídeo desprotegida ou protegida (2 mmol; 1eq), THF (1 mL), solução saturada de NH₄Cl (2 mL) ou EtOH/ NH₄Cl_(aq) (8 mL; 7:1) e Zn (8 mmol; 0,52 g; 4eq) sob agitação magnética e atmosfera de N₂, em seguida acrescentou-se 3-bromopropeno (8 mmol; 0,7 mL; 4 eq) mantendo agitação vigorosa. A reação foi monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e etanol (3:1) e solução ácida de sulfato cérico (CeSO₄/H₂SO₄) como revelador cromatográfico. Ao final a mistura reacional foi filtrada no algodão e concentrada a vácuo a 70 °C.

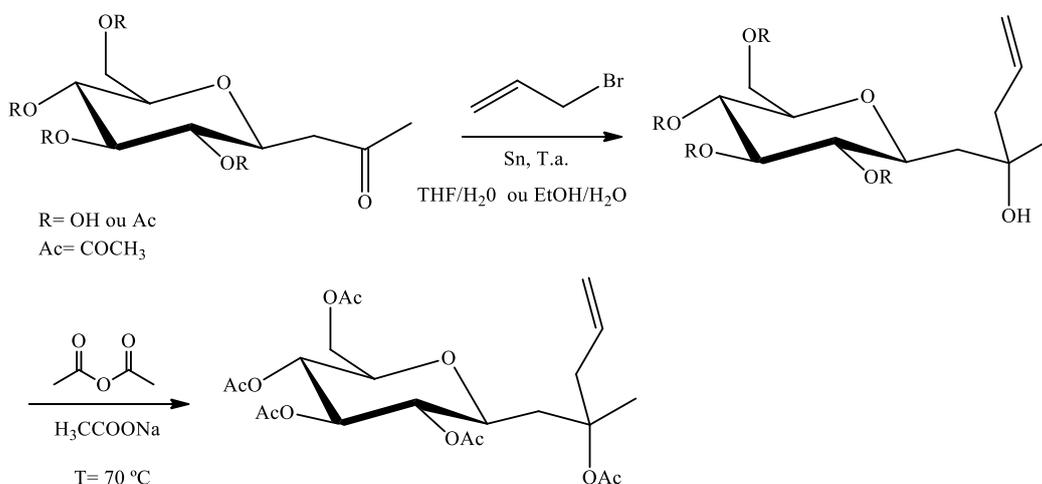
Em seguida, acrescentaram-se ao balão anidrido acético (18,56 mmol; 1,80 mL; 9,28 eq) e acetato de sódio (3,4 mmol; 0,28 g; 1,7eq). A mistura foi mantida sob agitação magnética a 70 °C em banho de glicerina e monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e acetato de etila (7:3) e solução ácida de sulfato cérico (CeSO₄/H₂SO₄) como revelador cromatográfico.

Uma amostra foi purificada por coluna cromatográfica empregando como eluente DCM/AcOEt (7:3) e analisada por RMN ¹³C e FT-IR.

b) Método 2

A síntese do metil pentenil C-glicosídeo acetilado, por meio do método 2, foi realizada a partir da reação da cetona C-glicosídeo desprotegida ou protegida com 3-bromopropeno mediada por Sn metálico em grãos usando THF/ H₂O ou EtOH/H₂O como solvente, sob influência de ondas ultrassônicas. Em seguida, procedeu-se a acetilação do produto formado com anidrido acético e acetato de sódio. A Figura 41 ilustra essa síntese

Figura 41 - Método 2: síntese do metil pentenil C-glicosídeo acetilado.



Fonte: Adaptado (EINHORN; LUCHE, 1987; KIM et al., 1993).

Em um balão de 25 mL, adicionaram-se THF/H₂O (4 mL; 1:1) ou EtOH/H₂O (10 mL; 9:1) e Sn (8 mmol; 0,52 g; 4eq) e manteve sob sonificação por 10 minutos, em seguida, após ativação, acrescentaram-se cetona C-glicosídeo desprotegida ou protegida (2 mmol; 1eq), 3-bromopropeno (8 mmol; 0,7 mL; 4 eq). A reação foi monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e etanol (3:1) e solução ácida de sulfato cérico (CeSO₄/H₂SO₄) como revelador cromatográfico. Ao final a mistura reacional foi filtrada em celite e concentrada a vácuo a 70 °C.

Em seguida, acrescentaram-se ao balão anidrido acético (18,56 mmol; 1,80 mL; 9,28 eq) e acetato de sódio (3,4 mmol; 0,28 g; 1,7eq). A mistura foi mantida sob agitação magnética a 70 °C em banho de glicerina e monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e acetato de etila (7:3) e solução ácida de sulfato cérico (CeSO₄/H₂SO₄) como revelador cromatográfico.

Uma amostra foi purificada por coluna cromatográfica empregando como eluente DCM/AcOEt (7:3) e analisada por RMN ¹³C e FT-IR.

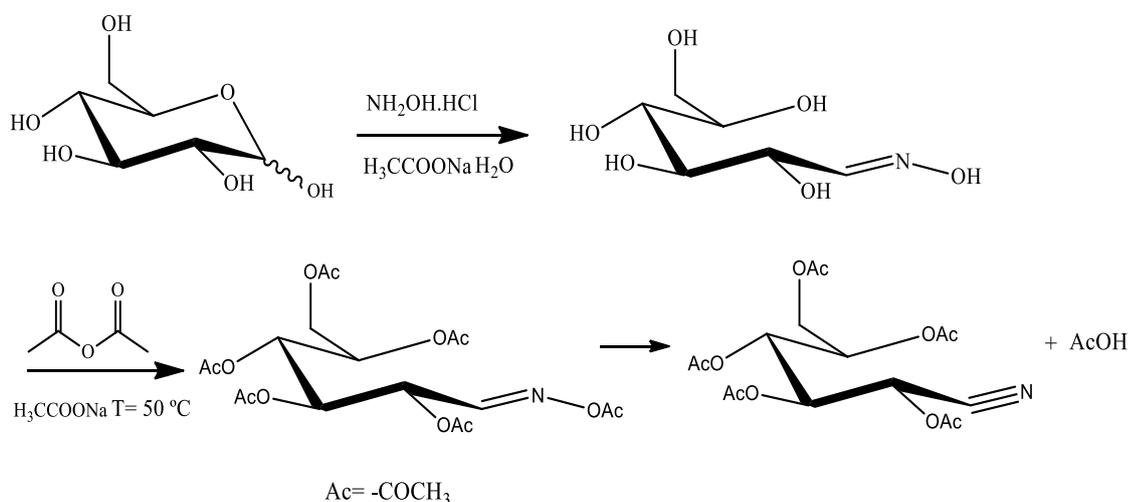
4.2.6 Procedimentos para preparação de oximas

O procedimento geral para preparação das oximas consiste em reagir a D-glicose, cetona β -C-glicosídeo ou aril cetona C-glicosídeo (protegidas ou desprotegidas) com cloridrato de hidroxilamina na presença de uma base, carbonato de sódio ou acetato de sódio e um solvente, água ou solução alcoólica. As reações foram desenvolvidas sob influência de ondas ultrassônicas (banho) ou com aquecimento em banho de glicerina.

4.2.6.1 Síntese de oxima da glicose acetilada.

A síntese da oxima da D-glicose foi realizada a partir da reação da D-glicose com cloridrato de hidroxilamina na presença de acetato de sódio em água e em seguida acetilou o produto formado com anidrido acético e acetato de sódio. A Figura 42 ilustra essa síntese.

Figura 42 - Síntese de oxima da glicose acetilada.



Fonte: Adaptado (WOLFROM; THOMPSON 1931).

Em um balão de 100 mL adicionaram-se D-glicose (27,8 mmol; 5 g; 1 eq), NH₂OH.HCl (55,5 mmol; 3,85 g; 2 eq), acetato de sódio (83,3 mmol; 6,9 g; 3 eq) e H₂O (7,5 mL). A mistura foi mantida sob influência de ondas ultrassônicas e monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e etanol (2:1) e solução ácida de sulfato cérico (CeSO₄/H₂SO₄) como revelador cromatográfico. Ao final da reação foi evaporado o solvente sob vácuo.

Em seguida acrescentaram-se ao balão anidrido acético (257,5 mmol; 25 mL; 9,28 eq) e acetato de sódio (47,2 mmol; 3,9 g; 1,7 eq). A mistura foi mantida sob agitação magnética a 50 °C em banho de glicerina e monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e acetato de etila (7:3) e solução ácida de sulfato cérico ($\text{CeSO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$) como revelador cromatográfico.

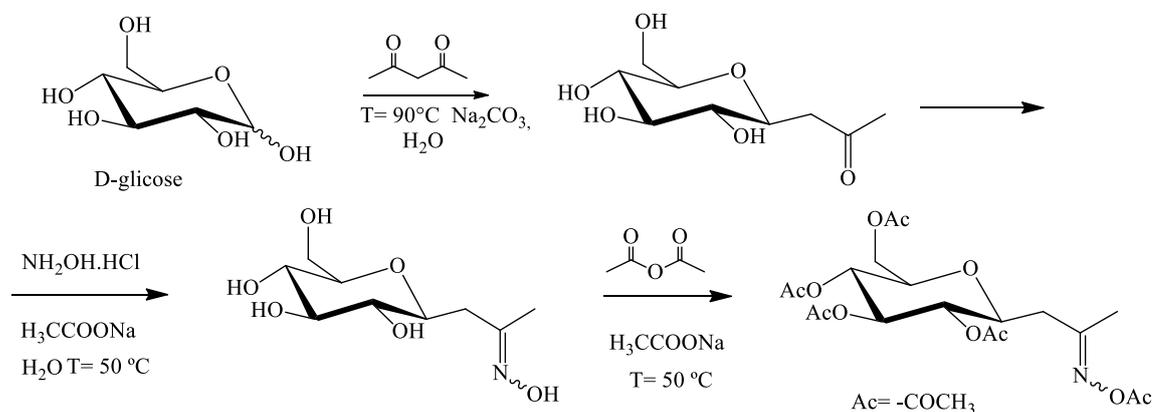
Ao final da reação, diluiu-se a mistura reacional em 20 mL de acetato de etila e transferiu-a para um funil de separação onde fizeram-se lavagens sucessivas com água, solução saturada de NaHCO_3 , até a neutralização, e água (50 mL) novamente. Em seguida, separou-se a fase orgânica, secou-a em Na_2SO_4 anidro e evaporou-se o solvente sob vácuo.

Uma amostra foi purificada por coluna cromatográfica empregando como eluente $\text{AcOEt}/\text{hexano}$ (7:3) e analisada por RMN ^{13}C e FT-IR.

4.2.6.2 Síntese da oxima C-glicosídeo peracetilada.

Esta síntese envolve a preparação da cetona β - C-glicosídeo, seguida da preparação da oxima e posterior acetilação. A Figura 43 ilustra essas sínteses.

Figura 43 - Síntese de oxima C-glicosídeo peracetilada.



Fonte: Adaptado (MOHAMMED; JWAD, 2011; WANG et al., 2012; WOLFROM, 1930).

Em um balão de 100 mL preparou-se uma solução de D-glicose (10 mmol; 1,80 g; 1 eq) em 5 mL de água e adicionou-se a ela, Na_2CO_3 (10 mmol; 1,06 g; 1eq) e acetilacetona (12 mmol; 1,25 mL; 1,2 eq). A mistura foi mantida sob agitação magnética à 90 °C e monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e etanol (3:1) e solução ácida de sulfato cérico ($\text{CeSO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$) como revelador cromatográfico.

Ao final da reação fez-se a extração com 50 mL de acetato de etila (AcOEt), e repetiu o procedimento por mais duas vezes para garantir a retirada de toda a acetilacetona residual. A fase aquosa foi recuperada e tratada com resina Dowex (50 W-X8, forma H⁺) até a neutralização. Em seguida, reagiu a fase aquosa com NH₂OH.HCl (20 mmol- 1,40 g- 2 eq) e acetato de sódio (33 mmol; 2,73g; 3,3 eq). A mistura foi mantida sob agitação magnética a 50 °C sendo monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e etanol (3:1) e solução ácida de sulfato cérico (CeSO₄/H₂SO₄) como revelador cromatográfico.

Ao final, secou-se o produto sob vácuo a 70 °C e reagiu-se novamente na sequência com anidrido acético (116 mmol; 13,30 mL) e acetato de sódio (21,25 mmol; 1,76 g). A mistura foi mantida sob agitação magnética a 50 °C em banho de glicerina e monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e acetato de etila (7:3) e solução ácida de sulfato cérico (CeSO₄/H₂SO₄) como revelador cromatográfico.

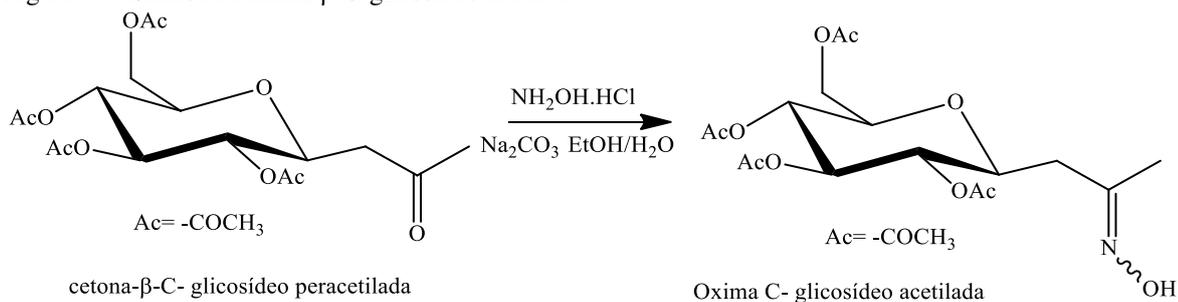
Ao final da reação, diluiu-se a mistura em 20 mL de acetato de etila e transferiu-a para um funil de separação onde fizeram-se lavagens sucessivas com água, solução saturada de NaHCO₃, até a neutralização, e água (50 mL) novamente. Em seguida, separou-se a fase orgânica, secou-a em Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente sob vácuo.

Uma amostra foi purificada por coluna cromatográfica empregando como eluente AcOEt/ hexano (7:3) e analisada por RMN ¹³C e FT-IR.

4.2.6.3 Síntese da oxima C-glicosídeo acetilada.

Esta síntese consiste na preparação de oxima C-glicosídeo acetilada a partir da reação da cetona β-C-glicosídeo peracetilada com cloridrato de hidroxilamina na presença de carbonato de sódio, em solução alcoólica. A Figura 44 ilustra essa síntese.

Figura 44 - Síntese da oxima β-C-glicosídeo acetilada.



Fonte: Adaptado (MAKAROVA; MOISEEV; ZEMTSOVA, 2001).

Em um balão de 100 mL adicionaram-se cetona β -C-glicosídeo peracetilada (5,6 mmol; 2,29 g; 1 eq), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (12,4 mmol; 0,87 g; 2,21 eq), etanol (10 mL) e uma solução de Na_2CO_3 (2,8 mmol; 0,3 g; 1 eq) em 5 mL de H_2O . A mistura foi mantida sob influência de ondas ultrassônicas e monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e acetato de etila (7:3) e solução ácida de sulfato cérico ($\text{CeSO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$) como revelador cromatográfico.

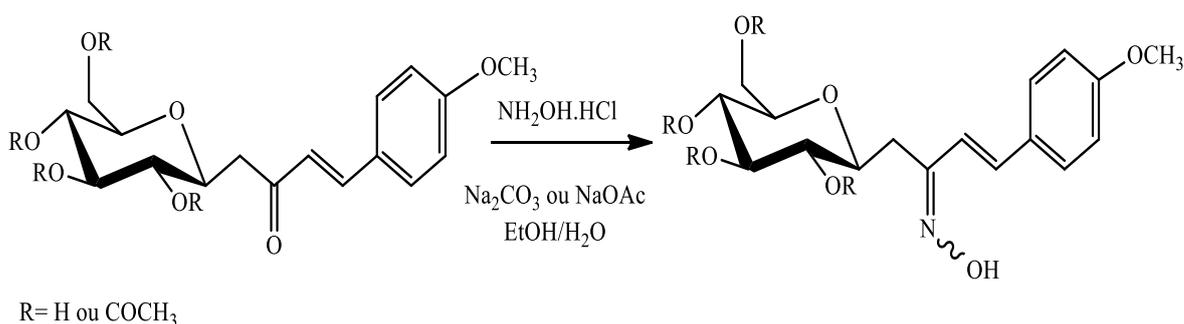
Ao final da reação diluiu-se a mistura em 20 mL de acetato de etila e transferiu-a para um funil de separação onde fizeram-se lavagens sucessivas com água. Em seguida, separou-se a fase orgânica, secou-a em Na_2SO_4 anidro e evaporou-se o solvente sob vácuo.

Uma amostra foi purificada por coluna cromatográfica empregando como eluente hexano/acetona (3:2) e analisada por RMN ^{13}C e FT-IR.

4.2.6.4 Procedimentos para preparação de oxima aril C-glicosídeo

A síntese de oxima aril C-glicosídeo e oxima aril C-glicosídeo acetilada foi realizada a partir da reação da aril cetona C-glicosídeo (desprotegida e protegida), por dois métodos diferentes, alterando a base usada, solvente e a fonte de energia. As reações desprotegidas foram feitas apenas pelo método 1 e protegidas pelos dois métodos. A Figura 45 ilustra o esquema dessa síntese.

Figura 45 - Síntese de oxima Aril C-glicosídeo.



Fonte: Adaptado (GU; FANG, 2016; MAKAROVA; MOISEEV; ZEMTSOVA, 2001).

a) Método 1

Em um balão de 100 mL adicionaram-se aril cetona C-glicosídeo ou aril cetona C-glicosídeo acetilada (2,5 mmol; 1eq), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (8,5 mmol; 0,6 g, 3,4 eq), etanol e uma

solução de Na_2CO_3 (8,5 mmol; 1,5 g). A composição EtOH/ H_2O usada, neste método, variou de 1:3, para rota desprotegida, e 2:1, para rota protegida. A mistura foi mantida sob influência de ondas ultrassônicas e monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de DCM/EtOH (5:1), para reação desprotegida, e AcOEt/Tolueno (2:1), para reação protegida. Foi usada solução ácida de sulfato cérico ($\text{CeSO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$) como revelador cromatográfico. Para oxima desprotegida obtida, o solvente foi evaporado sob vácuo e seguiu para etapa de síntese do isoxazol aril C-glicosídeo acetilado. Para oxima protegida foi realizada a purificação por coluna cromatográfica empregando como eluente AcOEt/Tolueno e analisada por RMN ^{13}C e FT-IR.

b) Método 2

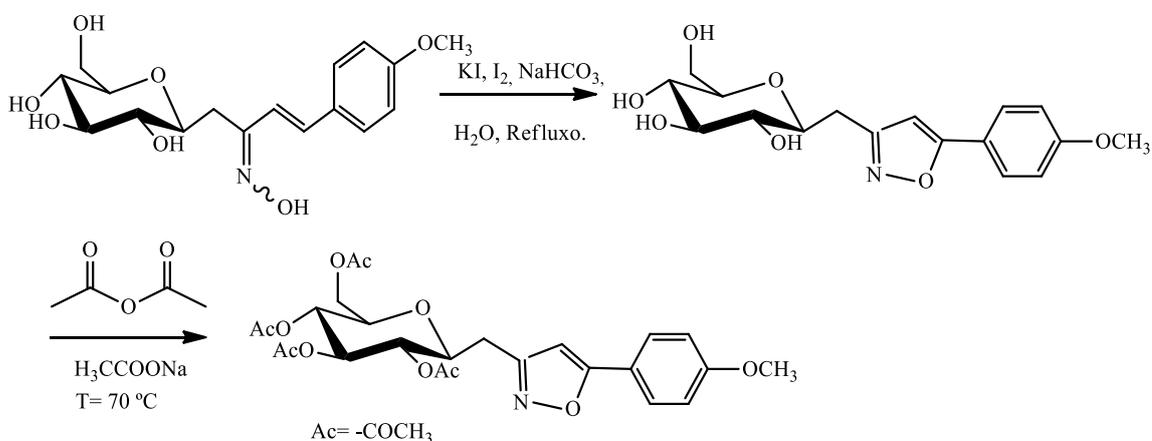
Em um balão de 100 mL adicionaram-se aril cetona C-glicosídeo acetilado (2,5 mmol; 1,26 g, 1eq), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (8,5 mmol; 0,6 g, 3,4 eq), etanol (2,5 mL) e uma solução de acetato de sódio (14,25 mmol; 1,18 g; 1 eq) em 7,5 mL de H_2O . A mistura reacional foi mantida a 80°C sob agitação magnética e foi monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila e tolueno (2:1) e solução ácida de sulfato cérico ($\text{CeSO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$) como revelador cromatográfico. Ao final da reação diluiu-se a mistura em 20 mL de acetato de etila e transferiu-a para um funil de separação onde fizeram-se lavagens sucessivas com água. Em seguida, separou-se a fase orgânica, secou-a em Na_2SO_4 anidro e evaporou-se o solvente sob vácuo.

Uma amostra foi purificada por coluna cromatográfica empregando como eluente AcOEt/Tol e analisada por RMN ^{13}C e FT-IR.

4.2.7 Procedimento para preparação do isoxazol aril C-glicosídeo acetilado

A síntese de isoxazol aril C-glicosídeo acetilado foi realizada a partir da reação da oxima aril C-glicosídeo, por meio da ciclização oxidativa intramolecular de oximas insaturadas, com iodeto de potássio, iodo, bicarbonato de sódio em água e posterior reação de acetilação (Figura 46).

Figura 46 - Síntese de isoxazol aril C-glicosídeo acetilado.



Fonte: Adaptado (LLANTÉN et al., 2017; PINHEIRO et al., 2004).

Em um balão de 50 mL, adicionou-se oxima aril C-glicosídeo (2 mmol, 0,7g, 1eq), bicarbonato de sódio (8 mmol, 0,67 g;) em água (5 mL) mantendo no escuro e sob agitação magnética. Em seguida adicionou-se mistura uma solução de iodeto de potássio (7 mmol, 1,16 g) e iodo (2 mmol, 0,51 g,) em água (5 mL) sob refluxo. A mistura foi monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de DCM/EtOH (3:1) e solução ácida de sulfato cérico (CeSO₄/H₂SO₄) como revelador cromatográfico.

Em seguida, secou o produto sob vácuo a 70 °C e o reagiu novamente, na sequência, com anidrido acético (18,56 mmol; 1,8 mL) e acetato de sódio (3,4 mmol; 0,28 g). A mistura foi mantida sob agitação magnética a 70 °C em banho de glicerina e monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila e hexano (2:1) e solução ácida de sulfato cérico (CeSO₄/H₂SO₄) como revelador cromatográfico.

Ao final da reação, diluiu-se a mistura em 20 mL de acetato de etila e transferiu-a para um funil de separação onde fizeram-se lavagens sucessivas com água, solução saturada de NaHCO₃, até a neutralização. Então separou-se a fase orgânica, secou-a em Na₂SO₄ anidro e evaporou o solvente sob vácuo. Uma amostra foi purificada por coluna cromatográfica empregando como eluente AcOEt/ hexano (2:1) e analisada por RMN ¹³C e FT-IR.

4.2.8 Procedimentos para preparação de *gem* halo-nitro compostos

O procedimento geral para preparação das *gem* halo-nitro objetivou obter *gem* bromo-nitro C-glicosídeo e *gem* cloro-nitro C-glicosídeo. Para o primeiro caso, *gem* bromo-nitro glicosídeo, o procedimento consiste em reagir a oxima C-glicosídeo protegida ou

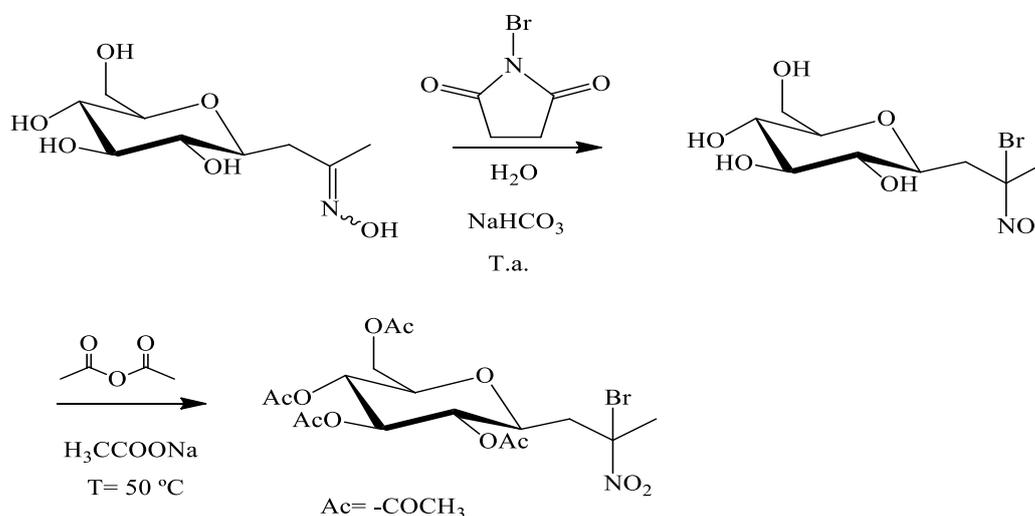
desprotegida com N-bromosuccinimida (NBS) na presença de bicarbonato de sódio e uma solução de dioxano/água ou água como solvente. No segundo caso, *gem* cloro-nitro C-glicosídeo, procedeu-se com reação da oxima C-glicosídeo protegida ou desprotegida com cloreto de sódio suportado em alumina básica usando oxone como oxidante em diclorometano como solvente. As reações foram desenvolvidas sob influência de ondas ultrassonoras ou com aquecimento em banho de glicerina.

4.2.8.1 Síntese do *gem* bromo-nitro C-glicosídeo acetilado

a) Método 1

A síntese do *gem* bromo-nitro C-glicosídeo acetilado, por meio do método 1, foi realizada a partir da reação da oxima C-glicosídeo desprotegida com NBS na presença de bicarbonato de sódio em água. Em seguida procedeu a acetilação do produto formado com anidrido acético e acetato de sódio. A Figura 47 ilustra essa síntese.

Figura 47 - Síntese do *gem* bromo-nitro C-glicosídeo acetilado (método 1).



Fonte: Adaptado (MAKAROVA; MOISEEV; ZEMTSOVA, 2001).

Em um balão de 100 mL, adicionou-se oxima C-glicosídeo desprotegida (10 mmol; 2,35 g; 1 eq) em 10 mL de água, manteve-se sob agitação magnética até a dissolução. Em seguida adicionaram-se aos poucos NBS (27,9 mmol; 5 g; 2,79 eq) e bicarbonato de sódio (27,9 mmol; 2,37 g) a temperatura ambiente. A mistura tornou-se fortemente azul e foi monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e etanol (3:1)

e solução ácida de sulfato cérico ($\text{CeSO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$) como revelador cromatográfico. Ao final da reação procedeu-se com a filtragem do precipitado em algodão e posterior evaporação do solvente sob vácuo.

Em seguida, acrescentaram-se ao balão anidrido acético (92,80 mmol; 9.0 mL; 9,28 eq) e acetato de sódio (17 mmol; 1,40 g; 1,7 eq). A mistura foi mantida sob agitação magnética a 50 °C em banho de glicerina e monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e acetato de etila (7:3) e solução ácida de sulfato cérico ($\text{CeSO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$) como revelador cromatográfico.

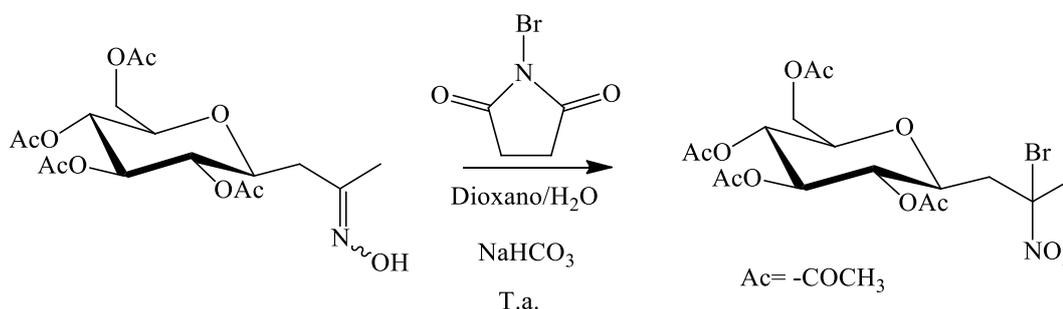
Ao final da reação, diluiu-se a mistura reacional em 20 mL de acetato de etila e transferiu-a para um funil de separação onde fizeram-se lavagens sucessivas com água, solução saturada de NaHCO_3 , até a neutralização, e água (50 mL) novamente. Em seguida, separou-se a fase orgânica, secou-a em Na_2SO_4 anidro e evaporou-se o solvente sob vácuo.

Uma amostra foi purificada por coluna cromatográfica empregando como eluente DCM/AcOEt (7:3) e analisada por RMN ^{13}C e FT-IR.

b) Método 2

A síntese do *gem* bromo-nitro C-glicosídeo acetilado, por meio do método 2, foi realizada a partir da reação da oxima C-glicosídeo acetilada com NBS na presença de bicarbonato de sódio em solução dioxano/água, como ilustra a Figura 48.

Figura 48 - Síntese do *gem* bromo-nitro C-glicosídeo acetilado (método 2).



Fonte: Adaptado (MAKAROVA; MOISEEV; ZEMTSOVA, 2001).

Em um balão de 100 mL, adicionou-se oxima C-glicosídeo acetilada (5,2 mmol; 2,1 g; 1 eq) em 10 mL de solução dioxano/água sob agitação magnética até a dissolução. Em seguida adicionaram-se aos poucos NBS (14,5 mmol; 2,60 g; 2,79 eq) e bicarbonato de sódio (14,5 mmol; 1,23 g) a temperatura ambiente. A mistura tornou-se fortemente azul e foi

monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e acetato de etila (7:3) e solução ácida de sulfato cérico ($\text{CeSO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$) como revelador cromatográfico.

Ao final da reação diluiu-se a mistura em 20 mL de acetato de etila e transferiu-a para um funil de separação onde fizeram-se duas extrações com água. Em seguida, separou-se a fase orgânica, secou-a em Na_2SO_4 anidro e evaporou o solvente sob vácuo.

Uma amostra foi purificada por coluna cromatográfica empregando como eluente DCM/AcOEt (7:3) e analisada por RMN ^{13}C e FT-IR.

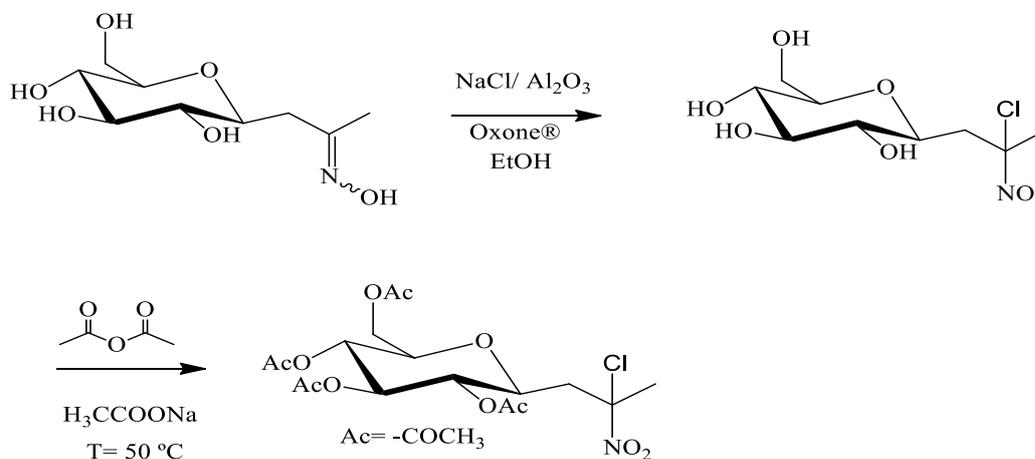
4.2.8.2 Síntese do *gem* cloro-nitro C-glicosídeo acetilado

Para a síntese do *gem* cloro-nitro C-glicosídeo acetilado preparou previamente a alumina básica impregnada com cloreto de sódio. A preparação consistiu em gotejar uma solução saturada de 9 mmol de NaCl à alumina básica (6 g) levar a estufa 70 °C por um dia e ativar no micro-ondas por 2 minutos.

a) Método 1

A síntese do *gem* cloro-nitro C-glicosídeo acetilado, por meio do método 1, foi realizada a partir da reação da oxima C-glicosídeo desprotegida com monopersulfato de potássio (Oxone®) e NaCl suportado em alumina básica usando etanol como solvente. Em seguida, procedeu-se a acetilação do produto formado com anidrido acético e acetato de sódio. A Figura 49 ilustra essa síntese.

Figura 49 - Síntese do *gem* cloro-nitro C-glicosídeo acetilado (método 1).



Em um balão de 100 mL, adicionou-se Oxone[®] (9 mmol; 2,77 g; 5eq) a uma suspensão agitada de NaCl (9 mmol; 0,53g; 5eq) e alumina básica (6g) em etanol (30 mL) e aqueceu-se a mistura a 45 °C por 5 minutos. Em seguida, adicionou-se uma mistura previamente preparada da oxima C-glicosídeo (1,8 mmol; 0,42g; 1eq) em etanol (1,5 mL) e deixou até que a coloração azul aparecesse. A reação foi monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e etanol (3:1) e solução ácida de sulfato cérico (CeSO₄/H₂SO₄) como revelador cromatográfico.

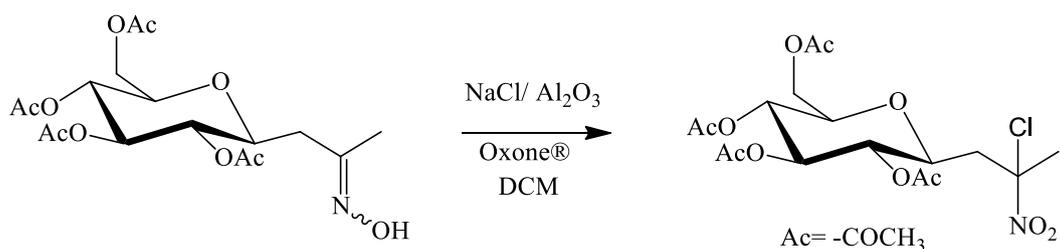
Ao final da reação procedeu-se com a filtragem da alumina e posterior evaporação do solvente sob vácuo. Em seguida, acrescentaram-se ao balão anidrido acético (16,7 mmol; 1,62 mL; 9,28 eq) e acetato de sódio (3 mmol; 0,25 g; 1,7eq). A mistura foi mantida sob agitação magnética a 50 °C em banho de glicerina e monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e acetato de etila (7:3) e solução ácida de sulfato cérico (CeSO₄/H₂SO₄) como revelador cromatográfico.

Ao final da reação, diluiu-se a mistura reacional em 20 mL de acetato de etila e transferiu-a para um funil de separação onde fizeram-se lavagens sucessivas com água, solução saturada de NaHCO₃, até a neutralização, e água (50 mL) novamente. Em seguida, separou-se a fase orgânica, secou-a em Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente sob vácuo. Uma amostra foi purificada por coluna cromatográfica empregando como eluente DCM/AcOEt (7:3) e analisada por RMN ¹³C e FT-IR.

b) Método 2

A síntese do *gem* cloro-nitro C-glicosídeo acetilado, por meio do método 2, foi realizada a partir da reação da oxima C-glicosídeo acetilada com monopersulfato de potássio (Oxone[®]) e NaCl suportado em alumina básica usando diclorometano como solvente, ilustrado na Figura 50.

Figura 50 - Síntese do *gem* cloro-nitro C-glicosídeo acetilado (método 2).



Fonte: Adaptado (CECCHERELLI et al., 1998; CURINI et al., 1999).

Em um balão de 100 mL, adicionou-se Oxone[®] (9 mmol; 2,77 g; 5eq) a uma suspensão agitada de NaCl (9 mmol; 0,53g; 5eq) e alumina básica (6g) em diclorometano (30 mL) e aqueceu-se a mistura a 40 °C por 5 minutos. Em seguida, adicionou-se uma mistura previamente preparada da oxima C-glicosídeo acetilada (1,8 mmol; 0,81 g; 1eq) em diclorometano (1,5 mL) e deixou até que a coloração azul aparecesse. A reação foi monitorada por TLC, utilizando como eluente uma mistura de DCM/AcOEt (7:3) e solução ácida de sulfato cérico (CeSO₄/H₂SO₄) como revelador cromatográfico.

Ao final da reação procedeu com a filtração do precipitado e posterior evaporação do solvente sob vácuo. Uma amostra foi purificada por coluna cromatográfica empregando como eluente DCM/AcOEt (7:3) e analisada por RMN ¹³C e FT-IR.

4.3 MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS

4.3.1 Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

As análises foram realizadas por meio da diluição em solvente apropriado e espalhamento das amostras entre duas pastilhas cloreto de sódio (NaCl). Os espectros foram coletados no modo de transmitância com 64 varreduras, resolução de 4 cm⁻¹ e em uma faixa espectral de 4500 até aproximadamente 250 cm⁻¹ em um equipamento Perkin Elmer de modelo Spectrum Two.

4.3.2 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 (RMN de ¹³C)

As análises foram realizadas em um equipamento Varian, modelo Mercury 300 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm), usando os solventes deuterados: Clorofórmio deuterado (CDCl₃ - 77 ppm para RMN ¹³C) e dimetilsulfóxido (DMSO - 40,45 ppm para RMN ¹³C), como referência interna e solubilização das amostras.

Utilizou-se o RMN de ¹³C APT (Attached Proton Test), no qual os deslocamentos de átomos de carbonos quaternários e secundários (Cq e CH₂) são apresentados como singlete de amplitude positiva (picos para cima). Por outro lado, os carbonos primários e terciários (CH e CH₃) são apresentados como singlete de amplitude negativa (picos para baixo).

4.3.3 Análise termogravimétrica (TGA)

As análises de TGA foram feitas em um equipamento NETZSCH, modelo STA 449F3 na faixa de temperatura de 20 a 900°C com uma taxa de aquecimento de 10°C/min sob uma atmosfera inerte de N₂ com fluxo de 100 mL/min. As amostras possuíam massas similares em torno de 13 mg.

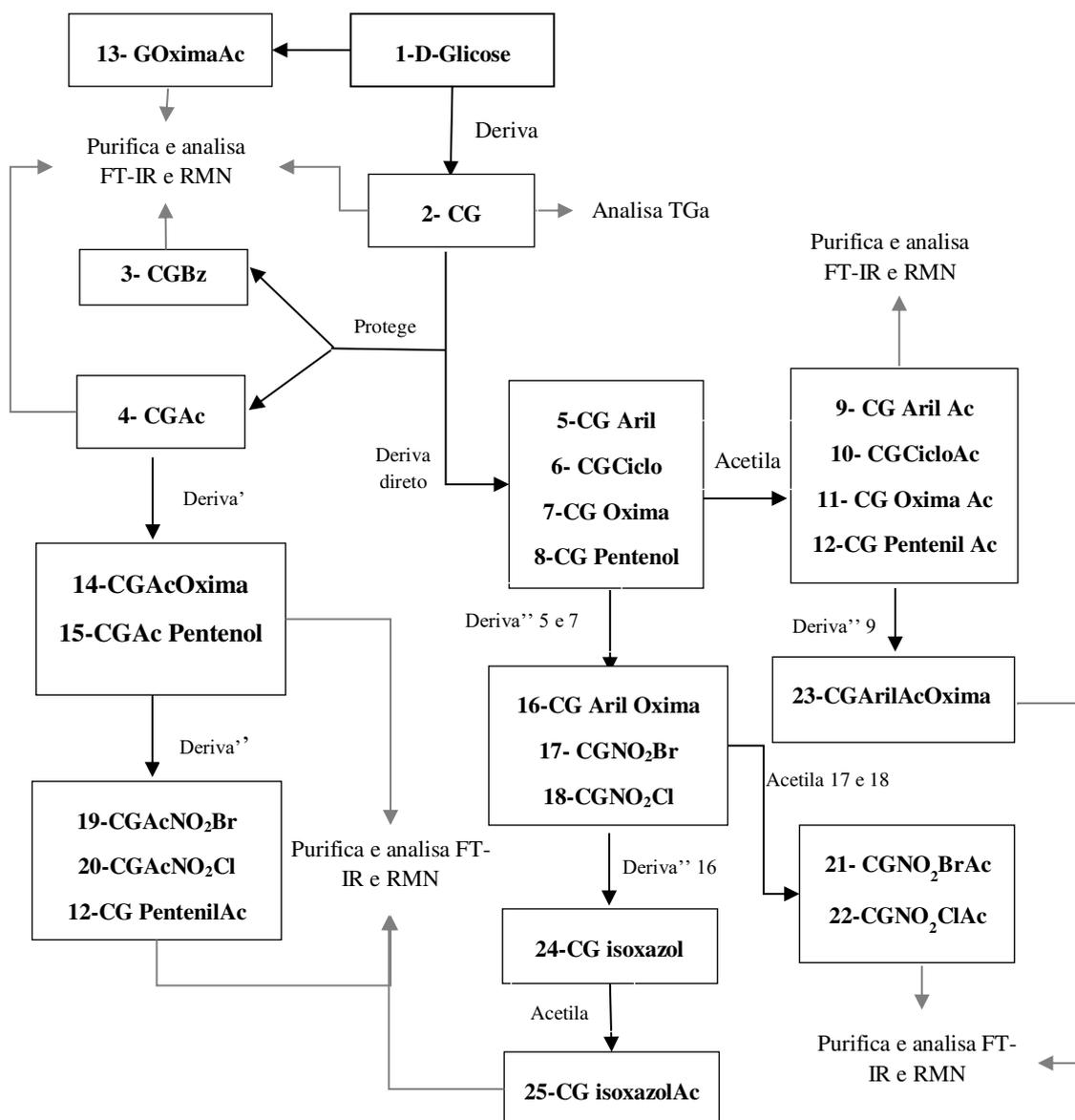
4.3.4 Cromatografia em coluna

As purificações dos compostos foram feitas por coluna cromatográfica, para isso usou-se uma coluna (diâmetro interno de 1,5 cm), sílica gel, amostra e eluente. As massas das amostras a serem purificadas, que possuíam aproximadamente 500 mg, foram maceradas com sílica até a homogeneização, em seguida colocada na coluna onde havia um algodão e aproximadamente 30 mL de sílica compactada, ao final completou com 3 cm de sílica e fez-se a eluição das misturas de solventes para a separação do produto.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A Figura 51 apresenta um fluxograma que resume a seqüência de procedimentos que foram realizados.

Figura 51 - Fluxograma das Reações.



Fonte: Própria Autora.

Nota: * 2 - Cetona C-glicosídeo; 3 - Cetona C-glicosídeo perbenzoilada; 4 - Cetona C-glicosídeo peracetilada; 5 - Aril cetona C-glicosídeo; 6 - Cicloexenona C-glicosídeo; 7 - Oxima C-glicosídeo; 8 - metil Pentenol C-glicosídeo; 9 - Aril cetona C-glicosídeo acetilada; 10 - Cicloexenona C-glicosídeo acetilada; 11 - Oxima C-glicosídeo peracetilada; 12-metil Pentenil C-glicosídeo; 13 - Oxima da glicose acetilada; 14 - Oxima C-glicosídeo acetilado; 16 - Aril Oxima C-glicosídeo; 17 - *gem* Bromo nitro C-glicosídeo; 18 - *gem* Cloro nitro C-glicosídeo; 19 - *gem* Bromo nitro C-glicosídeo acetilado; 20 - *gem* Cloro nitro C-glicosídeo acetilado; 23 - Oxima aril C-glicosídeo acetilada; 24 - Isoxazol aril C-glicosídeo; 25- Isoxazol aril C-glicosídeo acetilado.

* As moléculas são iguais e obtidas por rotas diferentes (19 e 21) e (20 e 22).

5.1 SÍNTESE DA CETONA β -C-GLICOSÍDEO (CG)

A primeira etapa, deste trabalho, foi a síntese de cetona- β -C-glicosídeo desprotegida adaptado de Wang et al. (2012). Fez-se o CG1, a 90 °C em banho de glicerina, neste procedimento realizou-se alterações de escala. Constatou-se que a alteração influenciou no tempo de reação que foi de 3,5 horas para síntese original, 5 horas para aumento de escala. O CG2 foi preparado sob micro-ondas comercial e ao final de 7 minutos foi observada a formação do produto por TLC, entretanto favoreceu as reações de caramelização de carboidratos, formando subprodutos polimerizados (Tabela 4).

Tabela 4 - Alterações realizadas na síntese da cetona- β -C-glicosídeo.

Reagentes	Síntese CG (mmol)	Aumento de escala (x4 – mmol)	Síntese CG micro- ondas (mmol)
Glicose	10	40	10
Acetilacetona	12	48	12
Na ₂ CO ₃	10	40	10
Água	28	112	84
Tempo (h)	3,5	5	0,12

Fonte: Própria Autora.

A cetona- β -C-glicosídeo possui quadro hidroxilas que confere higroscopicidade à molécula e dificulta sua pesagem. As massas obtidas ao final das reações sempre eram superiores às esperadas, isso devido às frações de impurezas como água, acetato de sódio e glicose residual. Diante disso os rendimentos foram calculados com ajuda de três métodos: coluna cromatográfica, análise termogravimétrica e rendimento global por meio da reação de acetilação do composto, e obteve-se um rendimento médio para a síntese.

Realizou-se o método de purificação por coluna com o produto bruto mantido em dessecador por 5 dias, obtendo a fração glicosídica pura com 80% em massa. O rendimento por esse método foi obtido multiplicando a porcentagem (%) de fração glicosídica encontrada na coluna e a massa obtida da reação e dividindo pela massa esperada, o rendimento médio desse método foi 92%.

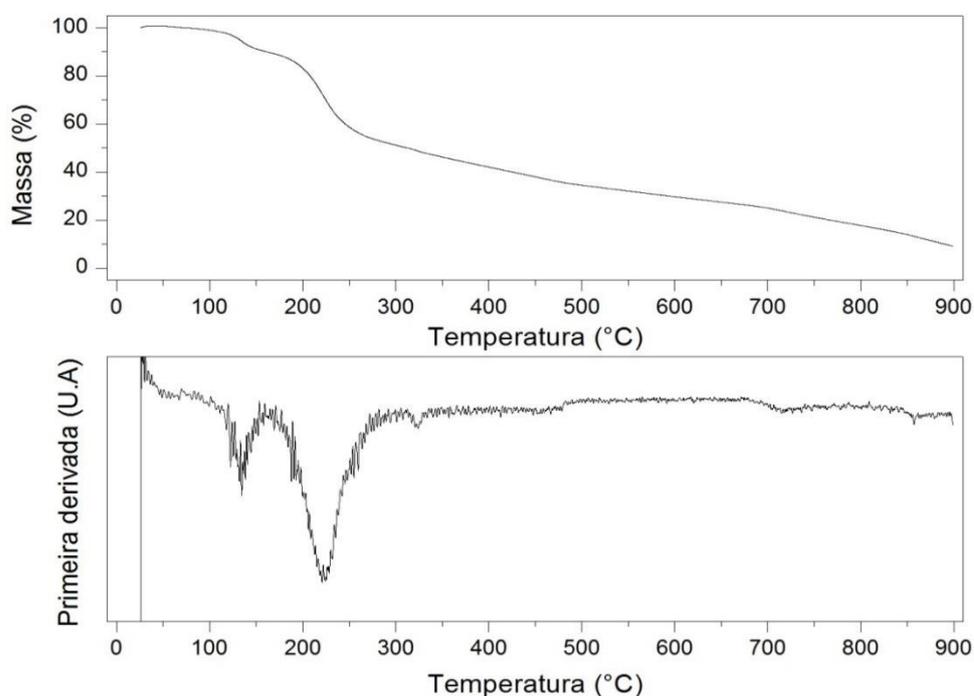
Outro método utilizado foi a reação de acetilação do CG, que facilita o manuseio do produto, por solubilizar na fase orgânica, e sua caracterização. Essa reação fornece um produto puro apresentando 95% de composição glicosídica por coluna. No entanto o rendimento global obtido das duas etapas de reação foi de 42% abaixo do teórico esperado de 76%.

Por fim realizou-se a análise termogravimétrica que apresentou as perdas de massa em relação a variação de temperatura e apontou uma composição glicosídica de cerca de 81%. Essa fração foi multiplicada pela massa obtida da reação e dividida pela esperada obteve-se, assim como por cromatografia por coluna, um rendimento médio de 93%.

5.1.1 Análise termogravimétrica da cetona- β -C-glicosídeo

A Figura 52 apresenta a curva de TGA e o teste da primeira derivada realizados em atmosfera de N_2 . Na Tabela 5 estão descritos os intervalos de decomposição térmica, o tipo de evento e a Δ % de massa da cetona- β -C-glicosídeo.

Figura 52 - Curva de TGA e primeira derivada da cetona β -C-glicosídeo.



Fonte: Própria Autora.

Tabela 5 - Dados obtidos da análise TGA no CG.

CG bruto	Evento	Intervalo de decomposição térmica (°C)		Δ massa (%)
1ª perda	Desidratação	72	150	10
2ª perda	Decomposição	160	281	35
3ª perda	Decomposição	300	900	46

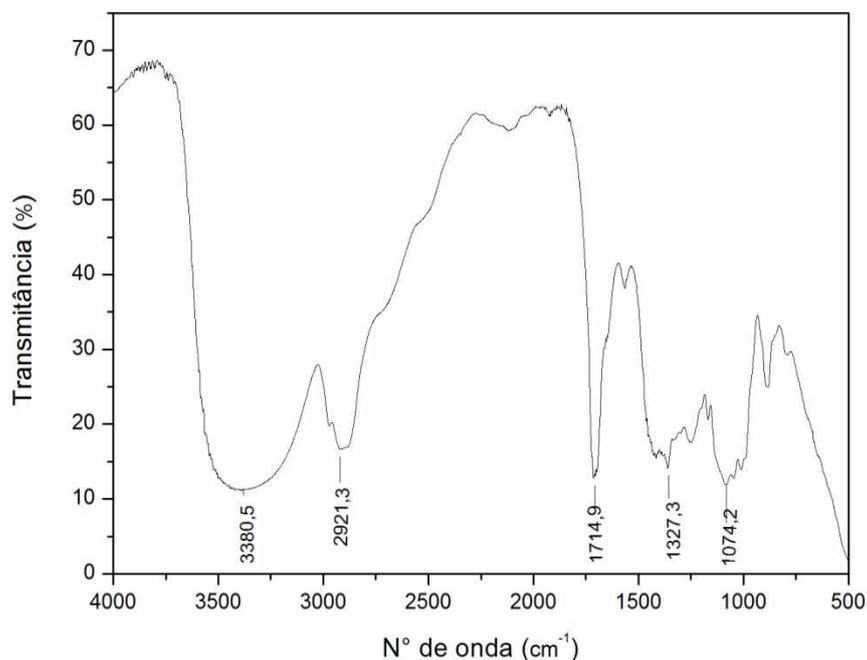
Fonte: Própria Autora.

Analisando as curvas de TGA e 1ª derivada pode-se observar três eventos, o primeiro de desidratação e os outros dois de decomposição. A desidratação da cetona β -C-glicosídeo inicia-se em 72 °C e representa 10% da perda de massa do composto. O segundo evento é a decomposição térmica do composto que inicia-se em 160 °C e representa cerca de 35% da massa. Essa decomposição pode ser atribuída a fração cetona (propanona) e $\text{CH}_2\text{-OH}$ periféricos à molécula que apresentam um valor teórico de perda em 40%.

O último evento de decomposição térmica inicia-se em 300 °C e representa o início de decomposição do anel piranosídico apresentando uma perda de massa de 46%. Ao fim da análise ainda estava presente 9% de resíduo que pode ser atribuído ao acetato de sódio formado na reação de síntese. A interpretação da análise baseou-se em dados relatados na literatura (FREIRE, 2010). A composição da fração glicosídica é de 81%.

5.1.2 Análise por FT-IR da cetona β -C-glicosídeo

A Figura 53 apresenta o espectro de FT-IR do produto obtido na síntese de cetona β -C-glicosídeo. Observa-se banda intensa de deformação axial de O-H em 3380,5 cm^{-1} referente às hidroxilas do composto; deformação axial de C-H (metileno) em 2921,3 cm^{-1} , banda intensa de deformação axial normal de C=O em 1714,9 cm^{-1} referente à carbonila do CG. Ainda é possível observar o acoplamento entre a deformação angular no plano de O-H e as vibrações de deformação angular simétrica fora do plano de C-H em 1327,3 cm^{-1} e as deformações axial e angular de C-O em 1074,2 cm^{-1} .

Figura 53 - Espectro de FT-IR da cetona- β -C- glicosídeo.

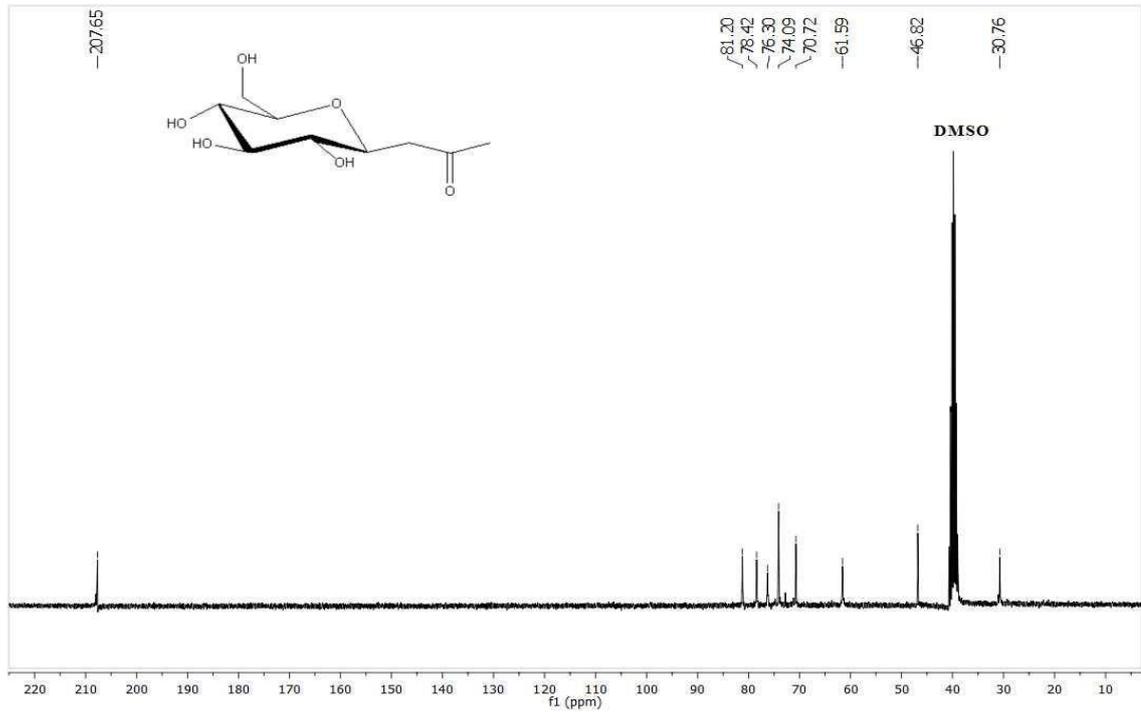
Fonte: Própria Autora.

5.1.3 Análise por RMN ¹³C da cetona- β -C-glicosídeo

Na Figura 54 apresenta-se o espectro de RMN ¹³C da cetona β -C-glicosídeo, observa-se os sinais característicos do C-quaternário (Cq) da carbonila da propanona em 207,65 ppm, cinco sinais dos carbonos CH do anel piranosídico em 81,20; 78,42; 76,30; 74,09 e 70,72 ppm, dois sinais de CH₂ em 61,99 ppm (C6 do anel piranosídico) e 46,82 ppm (propanona) e um sinal de CH₃ da propanona em 30,76 ppm.

Fez-se a simulação do espectro de RMN ¹³C no software ChemDraw Ultra 12.0 para ajudar na verificação da posição dos sinais (Figura 55). Observa-se os sinais do C-quaternário (Cq) da carbonila da propanona em 207,7 ppm, cinco sinais dos carbonos CH do anel piranosídico em 83,6; 71,5; 71,3; 71,0 e 76,2 ppm, dois sinais de CH₂ em 62,2 ppm (C6 do anel piranosídico) e 44,5 ppm (propanona) e um sinal CH₃ da propanona em 30,1 ppm.

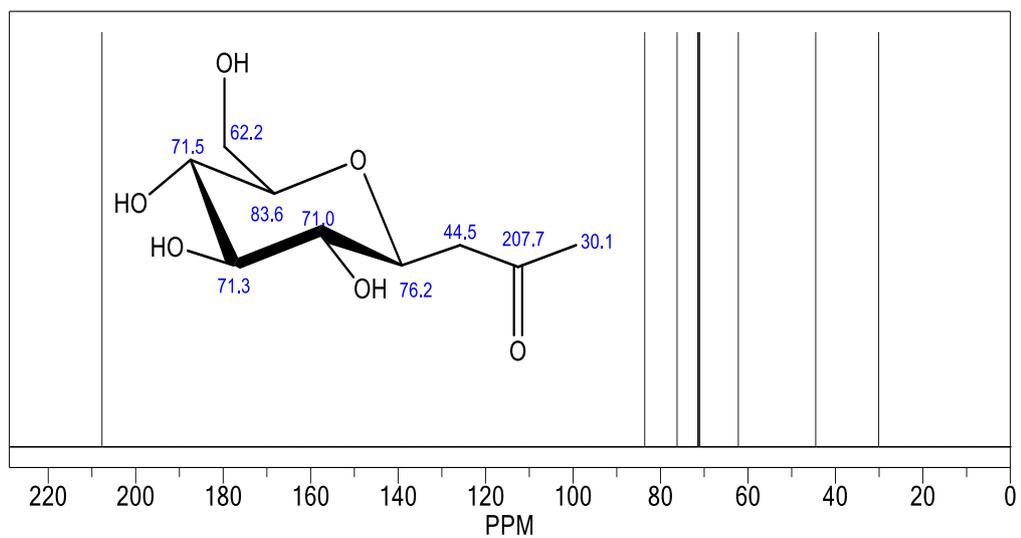
Figura 54 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d₆) da cetona β -C-glicosídeo.



Fonte: Própria Autora.

Verifica-se na simulação que os picos característicos da cetona β -C-glicosídeo estão presentes no espectro de RMN ^{13}C experimentalmente obtido.

Figura 55 - Simulação do espectro de RMN de ^{13}C da cetona β -C-glicosídeo.



Fonte: Própria Autora.

5.2 SÍNTESES DAS REAÇÕES DE PROTEÇÃO

Esta etapa consiste em uma série de reações de proteção na cetona β -C- glicosídeo. Para isto, escolheram-se dois métodos: acetilação e benzoilação. Optou-se por reações de proteção devido à necessidade e às vantagens que estas proporcionaram, tais como:

- Garantia de reação no sítio desejado, evitando-se reações nas outras hidroxilas;
- Maior facilidade de trabalho em meio orgânico, facilitando a separação dos produtos;
- Maior facilidade de análise, tanto cromatográfica quanto por RMN em solvente deuterado.

5.2.1 Síntese da cetona β -C-glicosídeo peracetilada

Utilizaram-se as condições reacionais descritas na Tabela 6 para reação de acetilação da cetona β -C-glicosídeo. A metodologia foi adaptada de Mohammed; Jwad, (2011) que utilizaram a D-glicose como carboidrato e obtiveram 81% de rendimento. No entanto, o rendimento encontrado para o CG bruto foi um pouco abaixo podendo ser em virtude da quantidade de água residual presente. Foi testado o aumento de temperatura para 70 °C e verificou um aumento relativo no rendimento como também a redução do tempo de reação.

Tabela 6 - Condições de reação da acetilação da cetona β -C- glicosídeo.

Reagentes	Condição reacional	Rendimento (%)
CG, Anidrido acético (9,28 eq) e NaOAc (1,7 eq)	T = 50 °C 7 horas	45
CG, Anidrido acético (9,28 eq) e NaOAc (1,7 eq)	T = 70 °C 5 horas	62

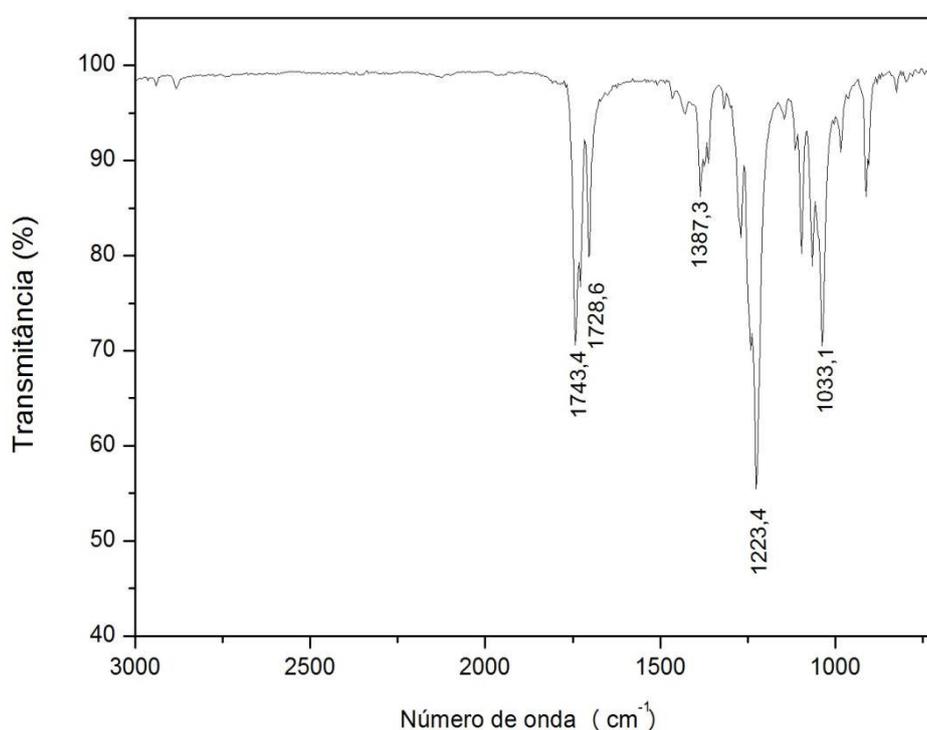
Fonte: Própria Autora.

Ao final da reação, verteu-se em banho de gelo e obteve-se um precipitado, que após lavagens até a neutralização indicou, na TLC, a presença de um composto tetraacetilado. A purificação por coluna cromatográfica mostrou eficiência de 95%.

5.2.1.1 Análise por FT-IR da cetona β -C-glicosídeo peracetilada

A Figura 56 apresenta o espectro de FT-IR do produto obtido, a cetona β -C-glicosídeo peracetilada. Verifica-se uma banda intensa de deformação axial de C=O de éster do grupamento acetil (grupo de proteção) em $1743,4\text{ cm}^{-1}$ e uma banda referente à propanona em $1728,6\text{ cm}^{-1}$. Também apresenta a banda de deformação axial de C(=O)-O de acetato em $1223,4\text{ cm}^{-1}$ e as deformações axial e angular de C-O em $1033,1\text{ cm}^{-1}$.

Figura 56 - Espectro FT-IR da cetona- β -C- glicosídeo peracetilada.



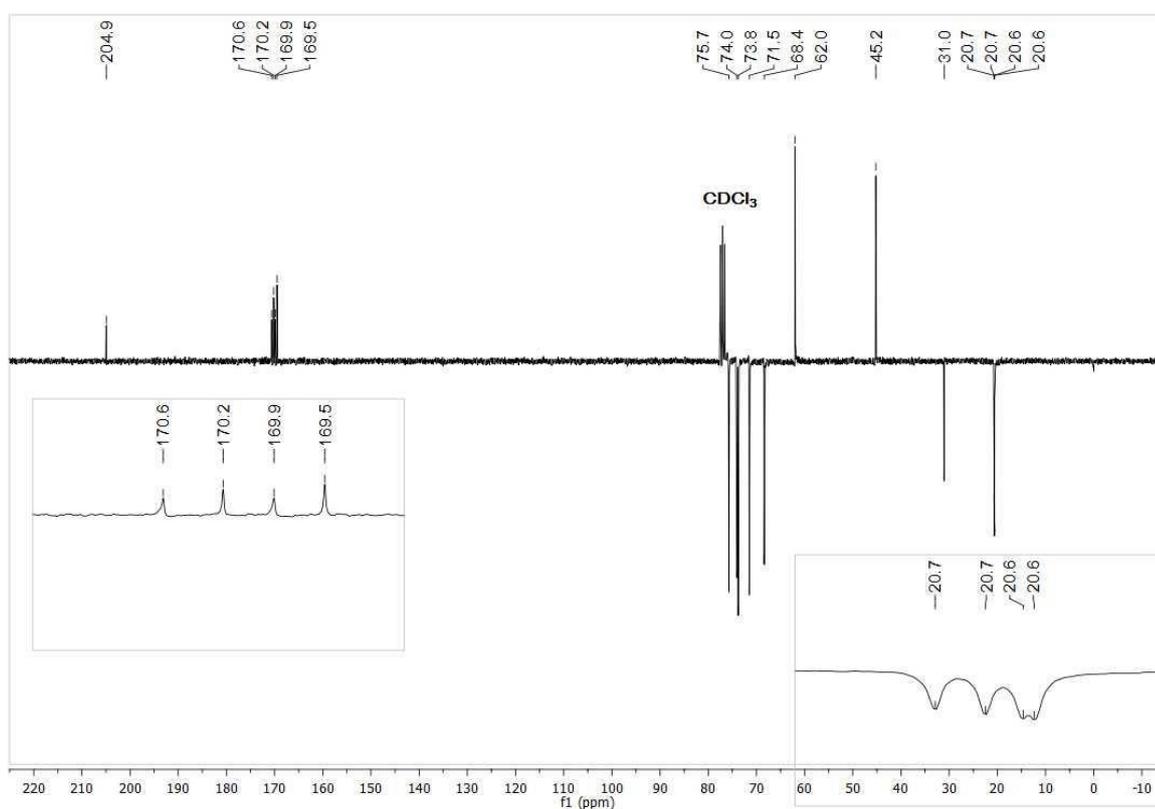
Fonte: Própria Autora.

5.2.1.2 Análise por RMN ^{13}C da cetona β -C-glicosídeo peracetilada

Na Figura 57, que apresenta o espectro de RMN ^{13}C (apt), observam-se os sinais característicos do carbono quaternário (Cq) da carbonila da propanona em 204,9 ppm e dos grupos acetil em 170,6; 170,2; 169,9 169,4 ppm, cinco sinais dos carbonos CH do anel piranosídico em 75,7; 74,0; 73,8; 71,5 e 68,4 ppm, dois sinais de CH_2 em 62,0 ppm (C6 do anel piranosídico) e 45,2 ppm (propanona) e sinais de CH_3 da propanona em 31,0 ppm e dos grupos acetil em 20,7; 20,7; 20,6 e 20,6 ppm.

Fez-se a simulação do espectro de RMN ^{13}C no software ChemDraw Ultra 12.0 para ajudar na verificação da posição dos sinais (Figura 58). Observa-se os sinais do C-quaternário (Cq) da carbonila da propanona em 207,7 ppm e os do grupo acetil em 170,2 ppm, cinco sinais dos carbonos CH do anel piranosídico em 73,7; 72,5; 69,5; 69,3 e 68,4 ppm, dois sinais de CH_2 em 62,7 ppm (C6 do anel piranosídico) e 44,4 ppm (propanona) e sinais de CH_3 da propanona em 30,1 ppm e do grupo acetil em 21,0; 21,0; 21,0; e 20,7 ppm.

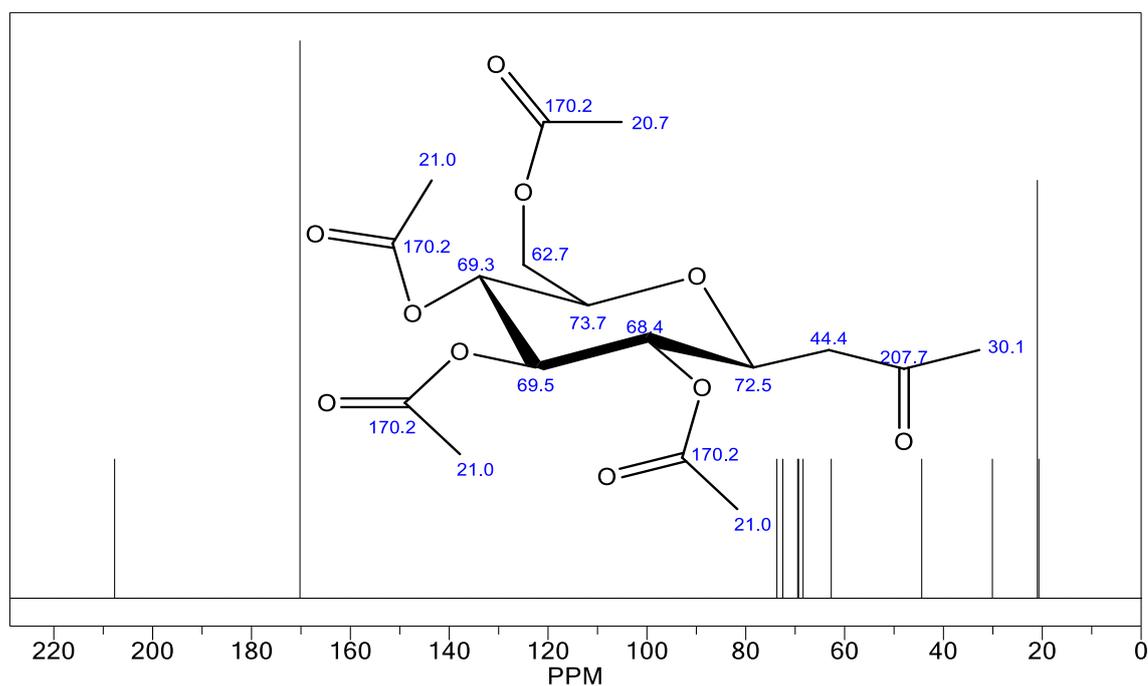
Figura 57 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da cetona β -C-glicosídeo peracetilada.



Fonte: Própria Autora.

Verifica-se na simulação que os picos característicos da cetona β -C-glicosídeo estão presentes no espectro de RMN ^{13}C experimentalmente obtido.

Figura 58 - Simulação do espectro de RMN de ^{13}C da cetona β -C-glicosídeo peracetilada.



Fonte: Própria Autora.

5.2.2 Síntese da cetona β -C-glicosídeo perbenzoilada

Utilizaram-se a condição reação descrita na Tabela 7 para reação de benzoilação da cetona β -C-glicosídeo. A metodologia foi adaptada de Brehm et al. (2008) que usou a D-glicose como carboidrato e obteve 95% de rendimento, no entanto o rendimento encontrado para o CG bruto foi bem abaixo podendo ser em virtude da quantidade de água residual presente.

Tabela 7 - Condição de reação da benzoilação da cetona β -C-glicosídeo.

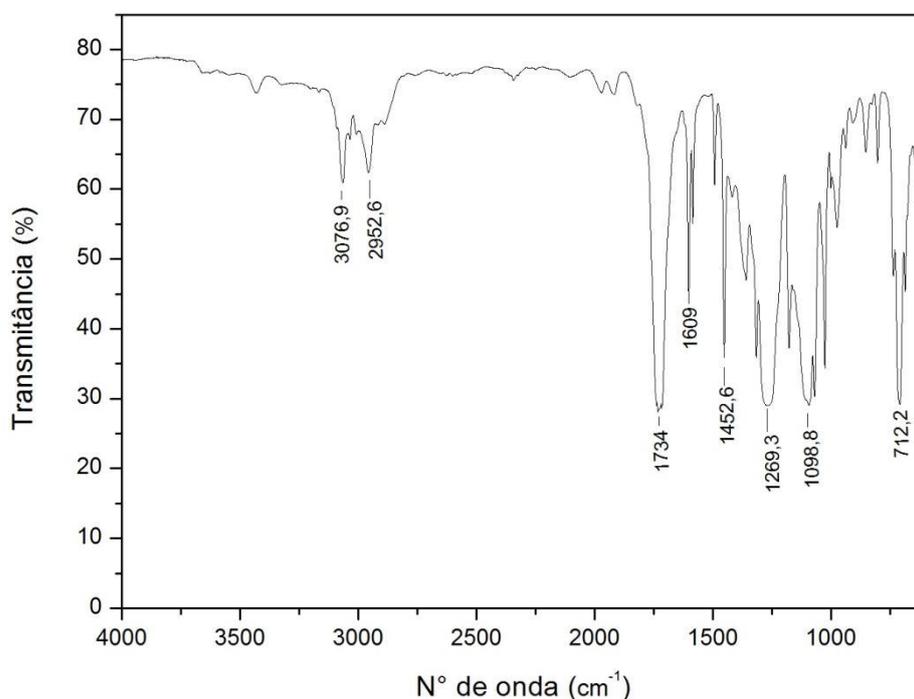
Reagentes	Condição reacional	Rendimento (%)
CG		
Piridina	T = 65°C	31,4
Cloreto de benzoíla	5 horas	
tolueno		

Fonte: Própria Autora.

5.2.2.1 Análise por FT-IR da cetona β -C-glicosídeo perbenzoilada

A Figura 59 apresenta o espectro de FT-IR do produto obtido na síntese da cetona β -C-glicosídeo perbenzoilada. Verifica-se uma banda de deformação axial de C-H de aromático em $3076,9\text{ cm}^{-1}$; banda intensa de deformação axial de C=O em 1734 cm^{-1} , banda de deformação axial C-C do anel aromático em 1609 e $1452,6\text{ cm}^{-1}$. Também apresenta a banda de deformação axial de C(=O)-O de benzoil em $1269,3\text{ cm}^{-1}$.

Figura 59 – Espectro de FT-IR para cetona β -C-glicosídeo perbenzoilada.

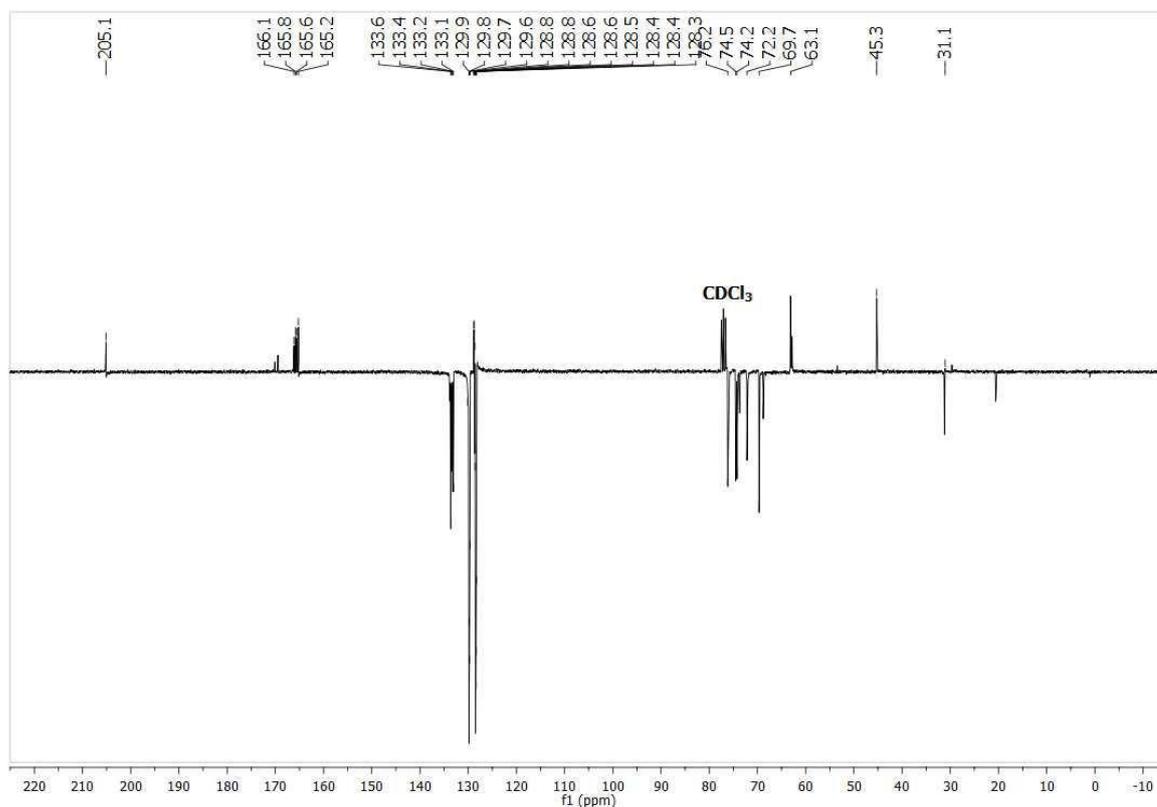


Fonte: Própria Autora.

5.2.2.2 Análise por RMN ^{13}C da cetona β -C-glicosídeo perbenzoilada

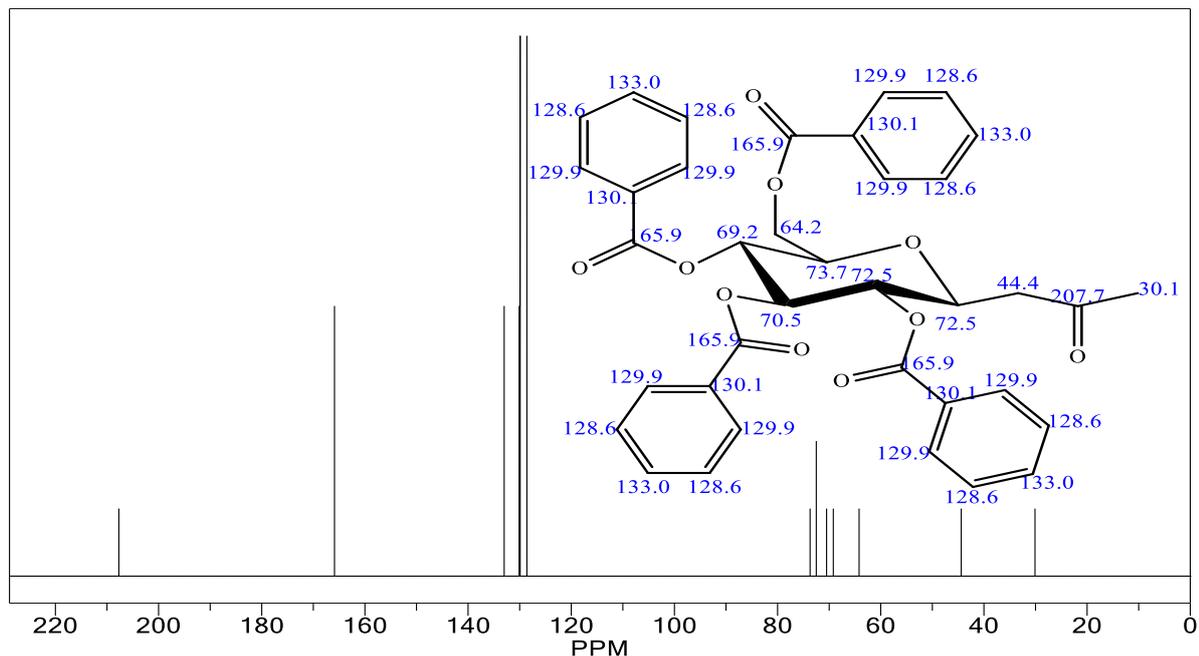
Na Figura 60, que apresenta o espectro de RMN ^{13}C (apt), observaram-se os sinais característicos do Cq (carbono quaternário) da carbonila da propanona em $205,1\text{ ppm}$, dos grupos benzoil em $166,1$; $165,8$; $165,6$; e $165,2\text{ ppm}$ e do anel aromáticos em $128,8$; $128,8$, e $128,6\text{ ppm}$, picos de carbonos CH do anel aromático $133,6$ a $128,4\text{ ppm}$ e do anel piranosídico em $76,2$; $74,5$; $74,2$, $72,2$ e $69,7\text{ ppm}$, sinais de CH_2 em $63,1\text{ ppm}$ (C6 do anel piranosídico) e $45,3\text{ ppm}$ (propanona) e sinal de CH_3 da propanona em $31,1\text{ ppm}$.

Figura 60 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da cetona β -C-glicosídeo perbenzoilada.



Fonte: Própria Autora.

Fez-se a simulação do espectro de RMN ^{13}C no software ChemDraw Ultra 12.0 para ajudar na verificação dos sinais (figura 61). Observam-se os picos do C-quaternário (C_q) da carbonila da propanona em 207,7 ppm, do grupo benzoil em 169,9 ppm, e do anel aromáticos em 130,1 ppm, picos dos carbonos CH do anel aromático em 129,9; 128,6; 133,0 ppm e do anel piranosídico em 73,7; 72,5; 72,5; 70,5 e 69,2 ppm, dois sinais de CH_2 em 64,2 ppm (C_6 do anel piranosídico) e 44,4 ppm (propanona) e sinais de CH_3 da propanona em 30,1 ppm. Verifica-se na simulação que os picos característicos da cetona β -C-glicosídeo estão presentes no espectro de RMN ^{13}C experimentalmente obtido.

Figura 61 - Simulação do espectro de RMN de ^{13}C da cetona β -C-glicosídeo perbenzoilada.

Fonte: Própria Autora.

5.3 SÍNTESE DE ARIL CETONA C-GLICOSÍDEO

Esta etapa foi realizada por meio da condensação aldólica a partir da reação da cetona C-glicosídeo com p-anisaldeído usando trietilamina (TEA) e L-prolina, como catalisadores, e metanol como solvente, procedeu a agitação magnética e temperatura ambiente por 48 horas. Ao final da reação é feita a extração com hexano para remover o aldeído e resíduos orgânicos que possam interferir nas etapas seguintes e então concentrada a fase aquosa. Na sequência o produto obtido foi usado na síntese da oxima ou acetilado.

O rendimento calculado e as análises de FT-IR e RMN ^{13}C , para esta síntese, é referente a etapa global após a acetilação e a purificação por coluna, pois mesmo com a extração em hexano ainda restava aldeído no composto e análise por espectroscopia seria dificultada por isso optou-se por fazer o rendimento após a acetilação e purificação. As condições da síntese de aril cetona C-glicosídeo acetilado está na Tabela 8.

Tabela 8 - Condições reacionais da síntese da aril cetona C-glicosídeo acetilada.

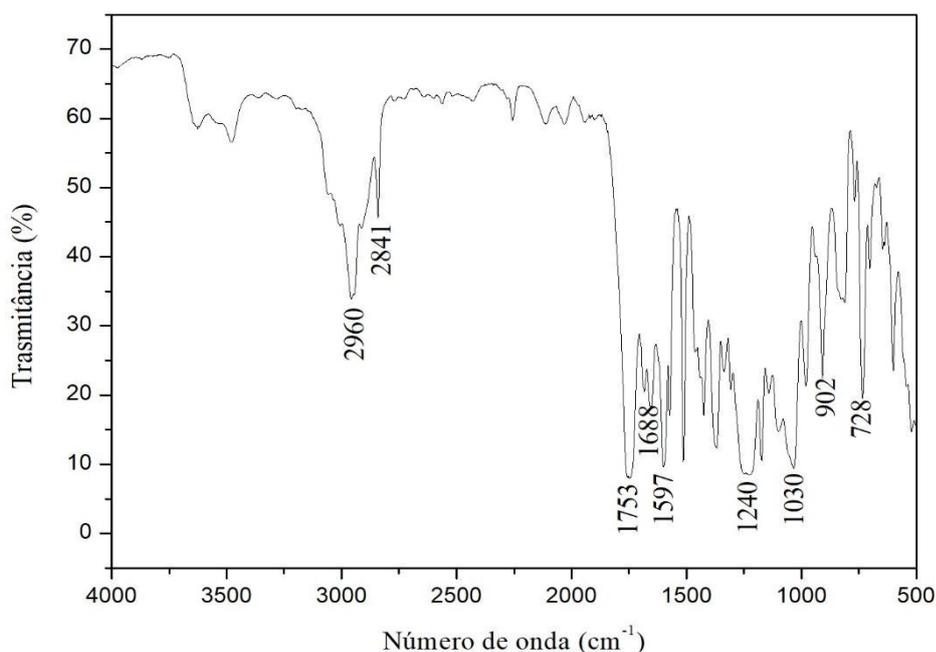
Etapa	Reagentes	Condição reacional	Rendimento global (%)
1ª Síntese	CG, TEA, L-prolina e MeOH	T = Ambiente 48 horas	45%
2ª Síntese	CGAr; Acetato de sódio, e anidrido acético	T = 70°C; 1 noite	

Fonte: Própria Autora.

5.3.1 Análise por FT-IR da aril cetona C-glicosídeo acetilada

No espectro de FT-IR da aril cetona C-glicosídeo acetilada (Figura 62), foi verificada banda de deformação axial simétrica de C-H em 2960 e 2841 cm^{-1} , deformação axial de C=O dos grupos acetil em 1753 cm^{-1} e da propanona em 1688 cm^{-1} , deformação axial de C=C em 1597 cm^{-1} , deformação axial de C(=O)-O de acetato em 1240 cm^{-1} e deformação axial simétrica C-O-C em 1030 cm^{-1} .

Figura 62 - Espectro de FT-IR da aril cetona C-glicosídeo acetilada.

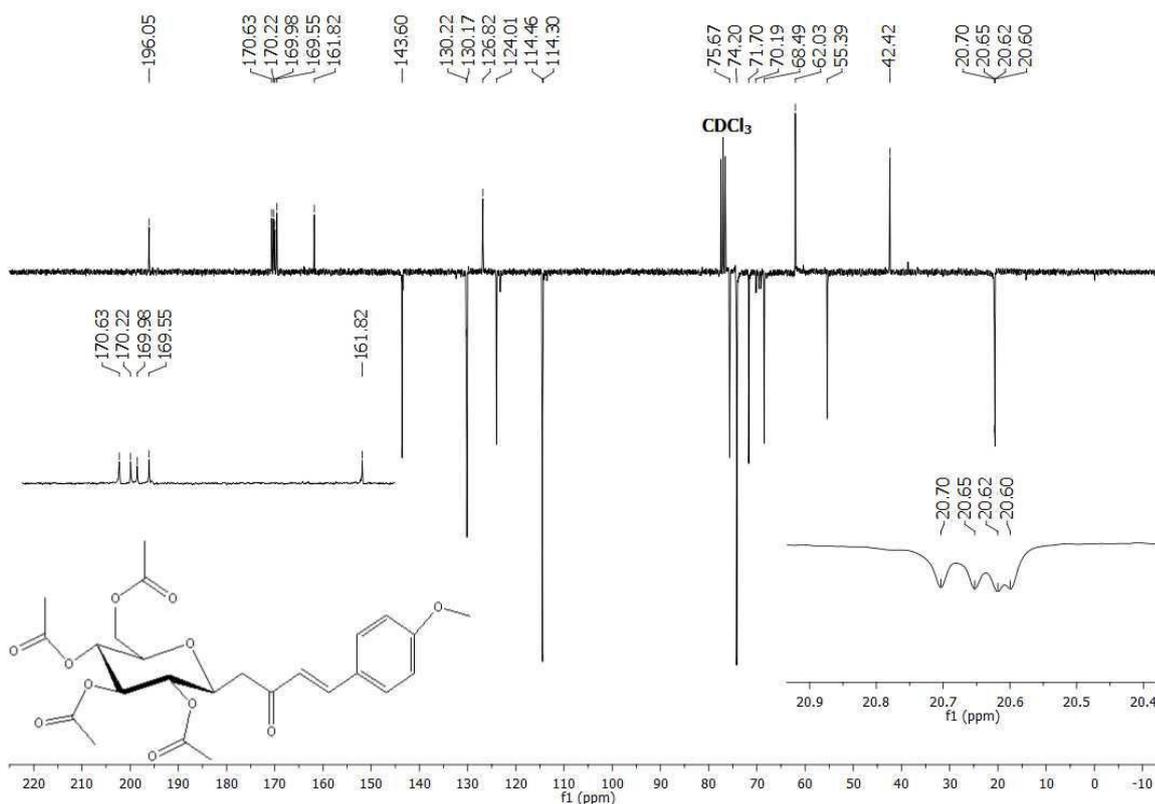


Fonte: Própria Autora.

5.3.1 Análise por RMN ^{13}C da aril cetona C-glicosídeo acetilada

Na Figura 63, que apresenta o espectro de RMN ^{13}C (apt), observam-se os sinais característicos do carbono quaternário (Cq) da carbonila da propanona em 196,05 ppm, dos grupos acetil em 170,63; 170,22; 169,98; 169,55 ppm e do anel aromático em 161,82 e 126,82 ppm. Os sinais dos carbonos CH estão presentes em 143,60 e 124,01 ppm (da dupla ligação), em 130,22; 130,17; 114,46 e 114,30 ppm (do anel aromático) e em 75,67; 74,20; 71,70; 70,19 e 68,49 ppm (do anel piranosídico), dois sinais de CH_2 em 62,03 ppm (C6 do anel piranosídico) e 45,42 ppm (propanona). Os sinais de CH_3 do grupo metoxi em 55,39 ppm e dos grupos acetil em 20,70; 20,65; 20,62 e 20,60 ppm.

Figura 63 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do aril cetona C-glicosídeo acetilada.

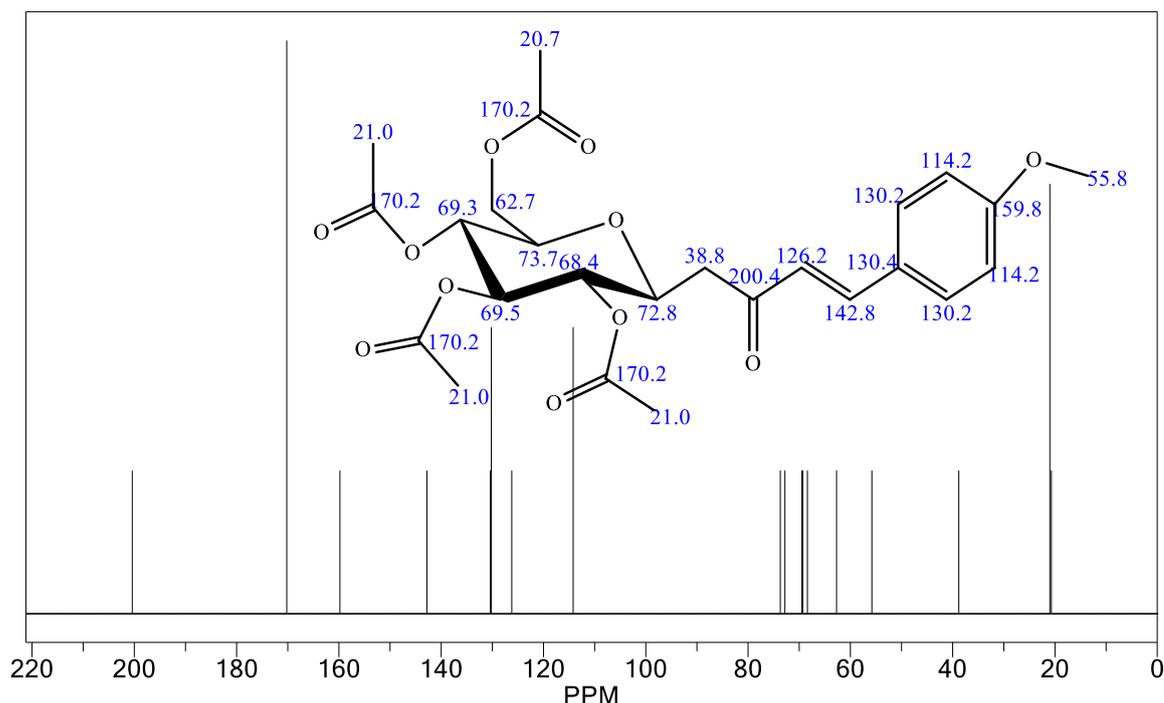


Fonte: Própria Autora.

Fez-se a simulação do espectro de RMN ^{13}C no software ChemDraw Ultra 12.0 para ajudar na verificação da posição dos sinais (figura 64). observam-se os sinais característicos do carbono quaternário (Cq) da carbonila da propanona em 204,4 ppm, dos grupos acetil em 170,2 ppm e do anel aromático em 159,8 e 130,4. Os sinais dos carbonos CH estão presentes

em 142,8 e 126,2 ppm (da dupla ligação), em 130,2 e 114,2 ppm (do anel aromático) e em 73,7; 72,8; 69,5; 69,3 e 68,4 ppm (do anel piranosídico), dois sinais de CH₂ em 62,7 ppm (C6 do anel piranosídico) e 38,8 ppm (propanona). Os sinais de CH₃ do grupo metoxi em 55,8 ppm e dos grupos acetil em 21,0 e 20,7 ppm. Verifica-se na simulação que os sinais característicos da aril cetona C-glicosídeo acetilado estão presentes no espectro de RMN ¹³C obtido.

Figura 64 - Simulação do espectro do RMN ¹³C do Aril cetona C-glicosídeo acetilado.



Fonte: Própria Autora.

5.4 SÍNTESE DA CICLOEXENONA C-GLICOSÍDEO ACETILADA

Utilizaram-se as condições reacionais descritas na Tabela 9 para a preparação da cicloexenona C-glicosídeo acetilada. Na metodologia, adaptada de Foley et al. (2011), utilizou-se cetona C-glicosídeo como molécula de partida e depois de obtida a cicloexenona (CGCiclo) desprotegida, acetilou-se o produto. Na primeira etapa a reação foi extraída com hexano para retirar o butiraldeído residual e depois da lavagem com butanol foi concentrada e acetilada. O rendimento calculado foi de 60% e é referente as duas etapas após a purificação por coluna cromatográfica.

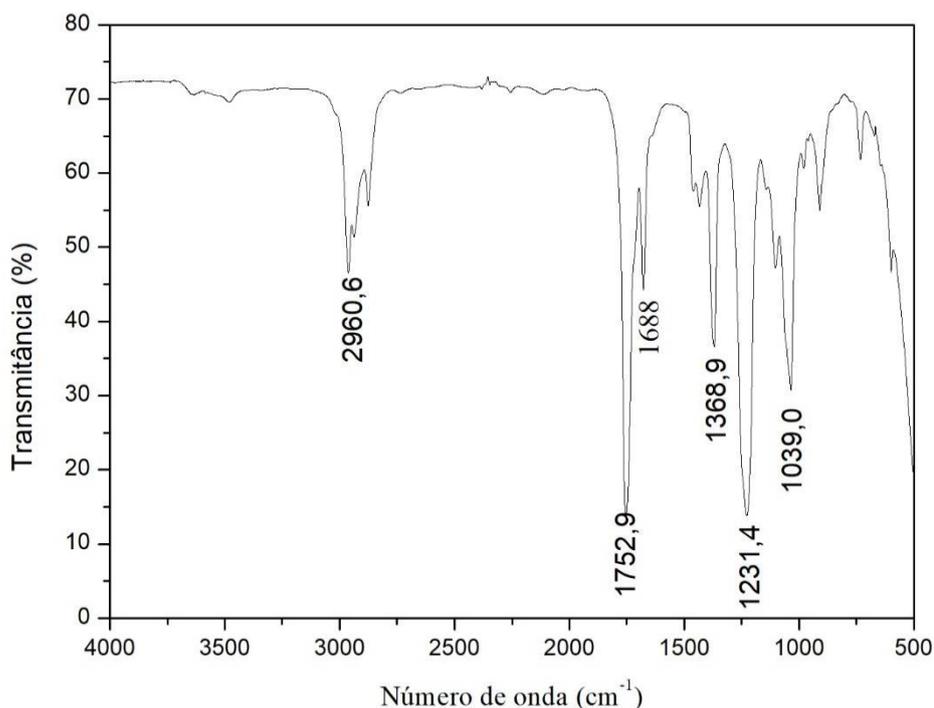
Tabela 9 - Condições reacionais da síntese da cicloexenona C-glicosídeo acetilada.

Etapa	Reagentes	Condição reacional	Rendimento global (%)
1ª Síntese	CG, butiraldeído, pirrolidina e MeOH	T = Ambiente 48 horas	60%
2ª Síntese	CGCiclo; Acetato de sódio, e anidrido acético	T = 70°C; 1 noite	

Fonte: Própria Autora.

5.4.1 Análise por FT-IR da cicloexenona C-glicosídeo acetilada

No espectro de FT-IR da cicloexenona C-glicosídeo acetilada (Figura 65), foi verificada banda de deformação axial simétrica de C-H em $2960,6\text{ cm}^{-1}$, deformação axial de C=O dos grupos acetil em $1752,9\text{ cm}^{-1}$ e da cicloexenona em 1688 cm^{-1} , deformação axial de C(=O)-O de acetato em $1231,4\text{ cm}^{-1}$ e deformação axial simétrica C-O-C em 1039 cm^{-1} .

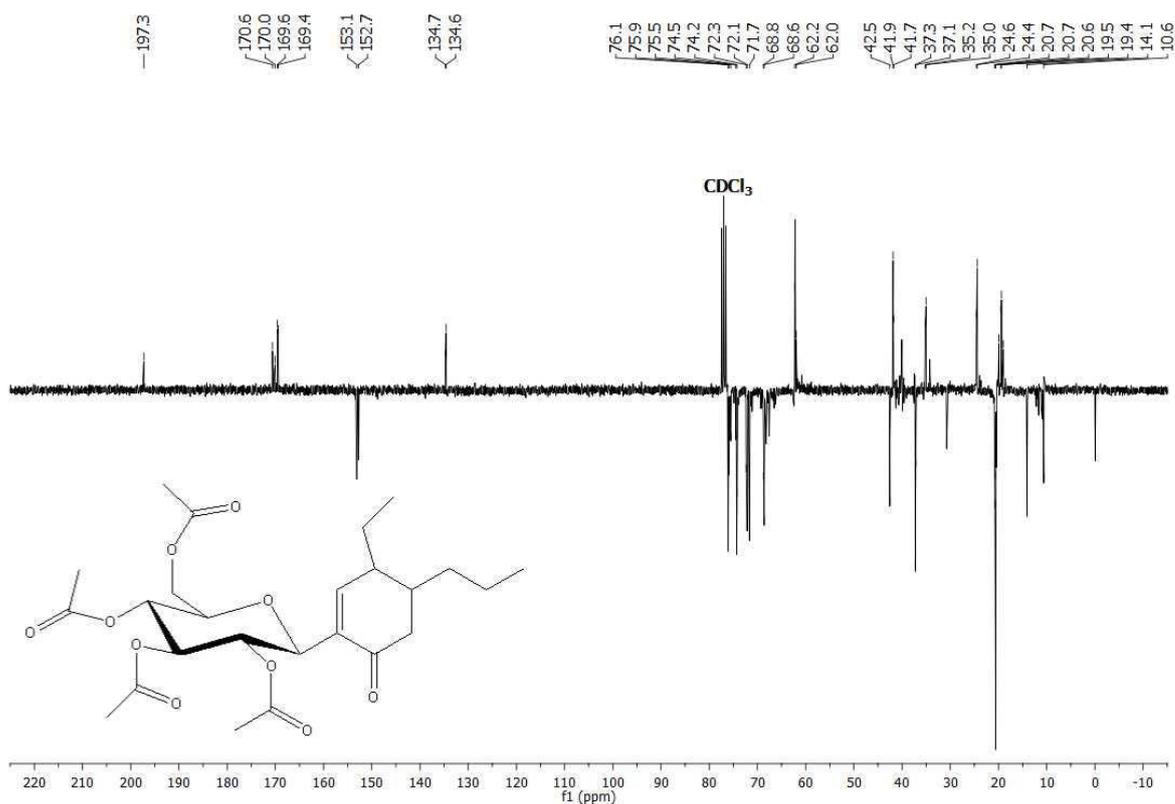
Figura 65 - Espectro de FT-IR da cicloexenona β -C-glicosídeo acetilada.

Fonte: Própria Autora.

5.4.2 Análise por RMN ^{13}C da cicloexenona C-glicosídeo acetilada

Na figura 66, que apresenta o espectro de RMN ^{13}C (apt), observam-se os sinais característicos do carbono quaternário (Cq) da carbonila da cicloexenona em 197,3 ppm, dos grupos acetil em 170,6; 170,0; 169,6; 169,4 ppm e em 134,7 e 134,6 (da cicloexenona). Os sinais dos carbonos CH estão presentes em 153,1 e 152,7 ppm (da dupla ligação do ciclo), em 76,1 a 68,6 ppm (do anel piranosídico), em 37,3; 37,1 e 42,5 (da cicloexenona). Os sinais de CH_2 em 62,2 e 62,0 ppm (C6 do anel piranosídico) e 41,7; 41,9; 35,2; 35,0; 24,7; 24,4; 19,5 e 19,4 ppm (da cicloexenona). Os sinais de CH_3 dos grupos acetil em 20,7; 20,7; 20,6 e 20,6 ppm e em 14,1 e 10,6 ppm (da cicloexenona).

Figura 66 - Análise de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da cicloexenona C-glicosídeo acetilada.

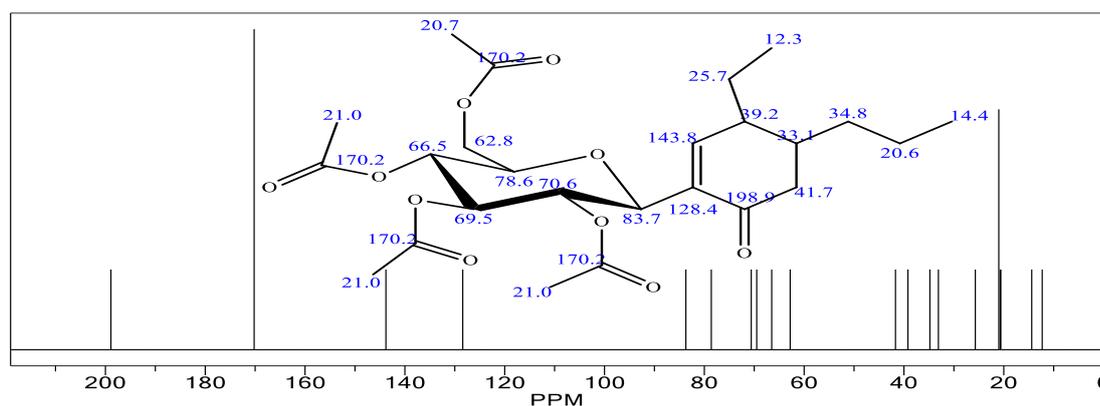


Fonte: Própria Autora.

Fez-se a simulação do espectro de RMN ^{13}C no software ChemDraw Ultra 12.0 para ajudar na verificação da posição dos sinais (Figura 67). Observam-se os sinais característicos do carbono quaternário (Cq) da carbonila da cicloexenona em 198,9 ppm, dos grupos acetil em 170,2 ppm e em 128,4 (da cicloexenona). Os sinais dos carbonos CH estão presentes em

143,8 ppm (da dupla ligação do ciclo), em 83,7; 78,6; 70,6; 69,5 e 66,5 ppm (do anel piranosídico), em 39,2 e 33,1 (da cicloexenona). Os sinais de CH₂ em 62,8 ppm (C6 do anel piranosídico) e 41,7; 34,8; 25,7 e 20,6 ppm (da cicloexenona). Os sinais de CH₃ dos grupos acetil em 21,0 e 20,7 ppm e em 14,1 e 12,3 ppm (da cicloexenona). Verifica-se na simulação que os picos característicos da cicloexenona C-glicosídeo acetilada estão presentes no espectro de RMN ¹³C obtido.

Figura 67 - Simulação do espectro de RMN ¹³C da cicloexenona C-glicosídeo acetilada.

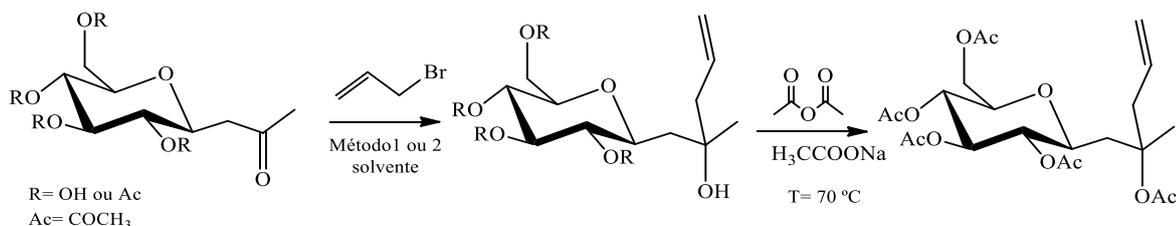


Fonte: Própria Autora.

5.5 SÍNTESE DE REAÇÕES DE BARBIER

Nesta série de derivações utilizou-se a cetona β-C-glicosídeo e o cetona β-C-glicosídeo peracetilada como composto carbonílico e o 3-bromopropeno como haleto de alquila para fazer a reação de alilação. O método 1 é referente às reações mediadas por Zn, e o método 2, referente às mediadas por Sn, no entanto foram feitas também alterações de solventes e fonte de energia (Figura 68).

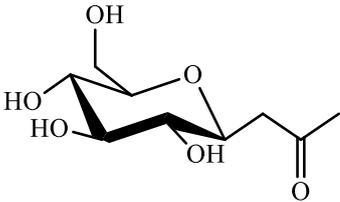
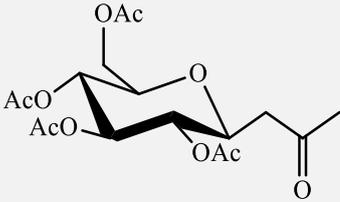
Figura 68- Esquema das reações de síntese do metil pentenil C-glicosídeo acetilado.



Fonte: Própria Autora.

No primeiro método o fator comum, além do uso do Zn, foi o uso da solução saturada de NH_4Cl e a agitação magnética, pois é descrito na literatura o aumento da eficiência da reação ocasionada pelo aumento da acidez e formação de complexo íon metal (EINHORN; LUCHE, 1987; GUIMARÃES, 2007). No segundo método o uso de ativação prévia do estanho por sonicação durante 5 minutos aumentou o rendimento das reações. As condições reacionais usadas e os rendimentos podem ser observados na Tabela 10.

Tabela 10 - Condições reacionais da síntese do metil pentenil C-glicosídeo acetilado.

Composto carbonílico	Método (metal)	Solvente	Condições Reacionais	Rendimento (%)
	1° (Zn)	THF/ $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (1:2)	Agitação magnética T.a. 3 horas	21
	1° (Zn)	EtOH/ $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (7:1)	Agitação magnética T.a. 3 horas	30
	2° (Sn)	EtOH/ H_2O (9:1)	Banho de ultrassom 3 horas	45
	2° (Sn)	THF/ H_2O (1:1)	Banho de ultrassom 2 horas	N.R.
	1° (Zn)	THF/ $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (1:2)	Agitação magnética T.a. 3 horas	57
	2° (Sn)	THF/ H_2O (1:1)	Banho de ultrassom 2 horas	71

Fonte: Própria Autora.

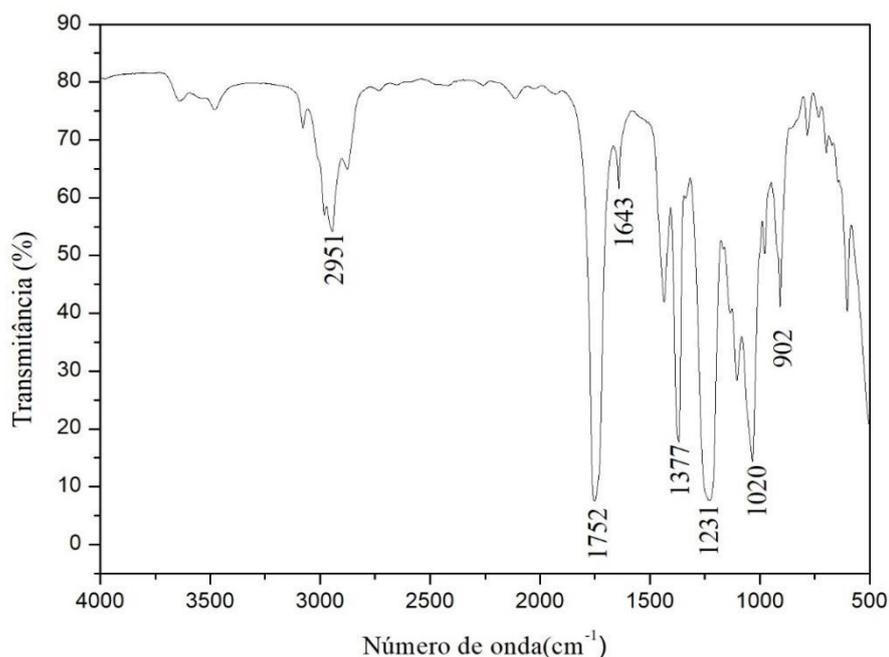
Nota: *N.R. = nenhum rendimento *T.a.= temperatura ambiente * Ac= COCH_3

Analisando a Tabela 10 pode-se observar que as reações que partiram da cetona β -C-glicosídeo peracetilada obtiveram rendimentos maiores 57% (método 1) e 71% (método 2), mesmo tendo passado pela etapa de acetilação novamente, uma vez que essas reações sofreram uma desacetilação parcial. Para as reações que partiram da cetona β -C-glicosídeo foi observado rendimentos menores, para método 1, os rendimentos encontrados foram 21% quando usado THF/ $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ e 30% quando usado EtOH/ $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$. Para método 2, o rendimento foi de 45% quando usado EtOH/ H_2O e não foi observada reação quando o solvente usado foi THF/ H_2O . As reações que partiram da cetona C-glicosídeo desprotegida passaram pela etapa de acetilação para serem analisadas.

5.5.1 Análise por FT-IR do metil pentenil C-glicosídeo acetilado

A Figura 69 apresenta o espectro de FT-IR do produto da síntese do metil pentenil C-glicosídeo acetilado. Destacam-se estiramentos característicos para identificação dos grupos funcionais: estiramento de deformação axial de C-H em 2951 cm^{-1} ; banda intensa de deformação axial C=O em 1752 cm^{-1} dos grupos acetil e deformação axial C=C em 1643 cm^{-1} . Também apresenta no espectro a banda de deformação axial de C(=O)-O do acetil em 1231 cm^{-1} e estiramentos C-O de deformação axial em 1020 cm^{-1} .

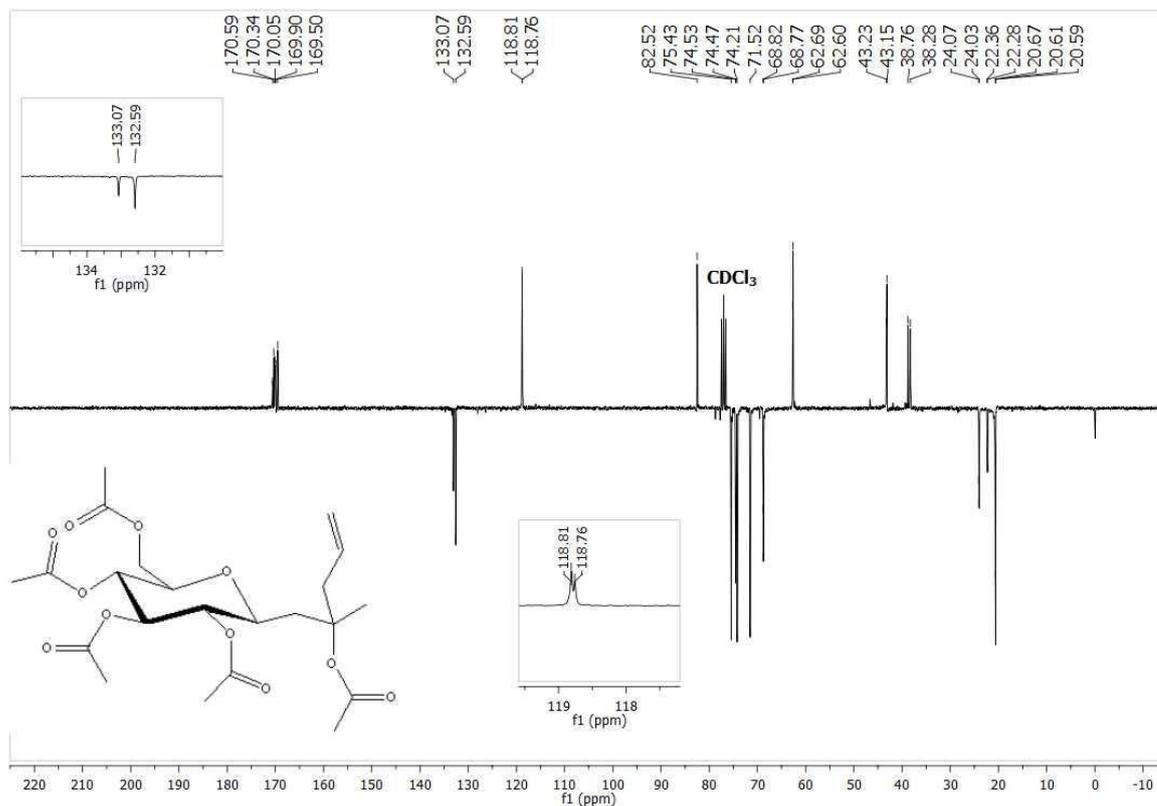
Figura 69 - Espectro de FT-IR do metil pentenil C-glicosídeo acetilado.



5.5.2 Análise por RMN ^{13}C do metil pentenil C-glicosídeo acetilado

Na Figura 70, que apresenta o espectro de RMN ^{13}C (apt), observam-se os sinais característicos do carbono quaternário (Cq) em 170,59; 170,34; 169,05 169,90 e 169,50 ppm da carbonila dos grupos acetil e um sinal em 82,52 ppm (Cq- pentenil), sinais dos carbonos CH, dois sinais em 133,07 e 132,59 ppm (CH da dupla ligação) e sinais do anel piranosídico em 75,43; 74,53; 74,47; 74,21; 71,52; 68,82 e 68,77 ppm, sinais de CH₂ em 118,81 e 118,76 ppm (CH₂ da dupla ligação), 62,69 e 62,60 ppm (C6 do anel piranosídico), 43,23 e 43,15 ppm (pentenil vizinho da dupla) e em 38,76 e 38,28 ppm (pentenil) e sinais de CH₃ em 24,07 e 24,03 ppm (metil) e dos grupos acetil em 22,36; 22,28; 20,61 e 20,59 ppm.

Figura 70 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do metil pentenil C-glicosídeo acetilado.

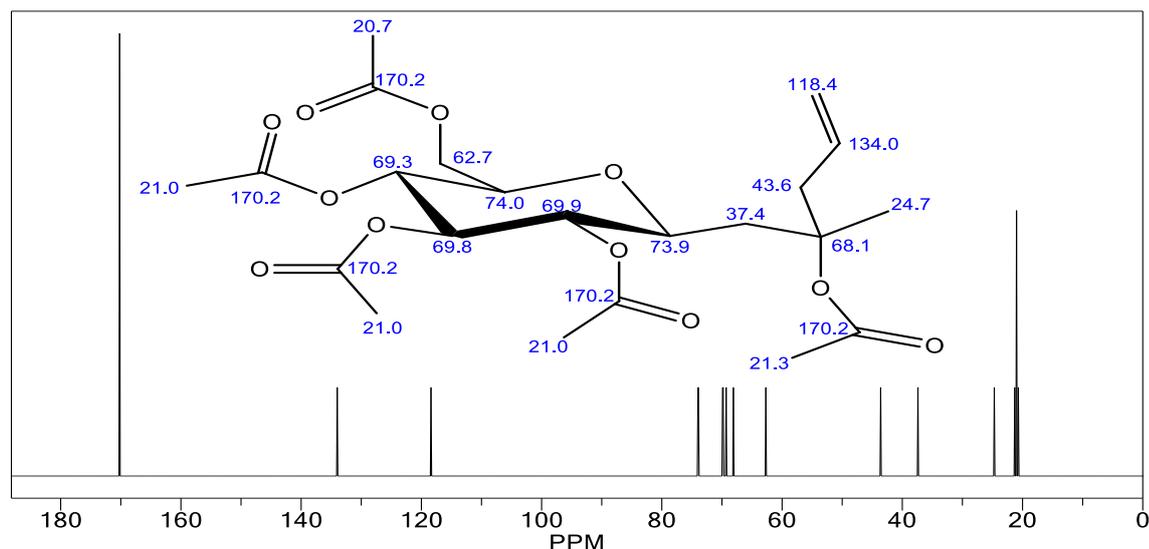


Fonte: Própria Autora.

Fez-se a simulação do espectro de RMN ^{13}C no software ChemDraw Ultra 12.0 para ajudar na verificação da posição dos sinais (Figura 71). Observam-se os sinais característicos do carbono quaternário (Cq) em 170,2 ppm (da carbonila dos grupos acetil) e um sinal em 68,1 ppm (Cq- pentenil), sinais dos carbonos CH em 134 ppm (CH da dupla ligação) e sinais em 74,0; 73,9; 69,9; 69,8 e 69,3 ppm (do anel piranosídico), sinais de CH₂ em 118,4 ppm (

CH₂ da dupla ligação), 62,7 ppm (C6 do anel piranosídico), 43,6 ppm (pentenil vizinho da dupla) e em 37,4 ppm (pentenil) e sinais de CH₃ em 24,7 ppm (metil) e dos grupos acetil em 21,3; 21,0 e 20,7 ppm. Verificou-se na simulação que os sinais característicos do metil pentenil C-glicosídeo acetilado estão presentes no espectro de RMN ¹³C experimentalmente obtido, mas que a presença de sinais duplicados indica a presença de isômero.

Figura 71 - Simulação do espectro RMN ¹³C do metil pentenil C-glicosídeo acetilado.



Fonte: Própria Autora.

5.6 SÍNTESES DE OXIMAS DE CARBOIDRATOS

Esta etapa consiste na preparação de oximas a partir da D-glicose, da Cetona β-C-glicosídeo e aril cetona C-glicosídeo, desprotegidas e protegidas, com objetivo de preparar intermediários relativamente puros que possam reagir em outras etapas formando novos derivados com bons rendimentos.

5.6.1 Síntese da oxima da glicose acetilada.

A síntese da oxima da glicose acetilada envolveu 2 reações, a síntese da oxima da glicose e a posterior reação de acetilação. Na 1ª síntese submeteu-se o meio reacional à ondas ultrassônicas por uma hora, tempo que levou para ocorrer o desaparecimento da glicose monitorada por TLC, ao final houve apenas a secagem da água sob vácuo e iniciou-se a 2ª síntese na presença de acetato de sódio e anidrido acético. Ao término da 2ª síntese extraiu

com AcOEt e lavou com solução de NaHCO₃ e água até a neutralização. A condição de reação de cada síntese, os reagentes e o rendimento global, está esquematizada na Tabela 11.

Tabela 11 - Condições reacionais da síntese de oxima da glicose acetilada.

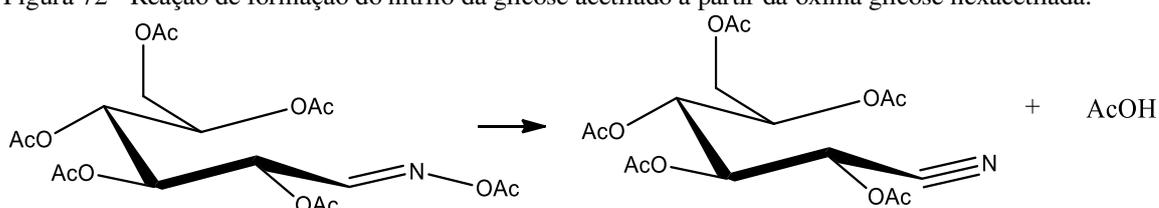
Etapa	Reagentes	Condição reacional	Rendimento global (%)
1ª Síntese	D-glicose, H ₃ COONa, NH ₂ OH.HCl e H ₂ O	Ultrassom 1 hora	
2ª Síntese	Oxima da glicose; H ₃ COONa e anidrido acético	T = 50°C; 7 horas	60 %

Fonte: Própria Autora.

O produto obtido apresentou um aspecto oleoso e após alguns dias em dessecador cristalizou-se. O rendimento foi determinado empregando duas técnicas de purificação: recristalização com etanol e coluna cromatográfica. Na recristalização a massa do recristalizado foi dividida pela massa de produto esperado e na coluna cromatográfica a fração de produto obtida foi multiplicada pela sua massa obtida e dividida pela massa esperada. Apresentaram um rendimento médio de 60%.

A reação de acetilação com anidrido acético e acetato de sódio sob aquecimento fornece um nitrilo acetilado a partir da oxima, no caso da acetilação da oxima da glicose com piridina e anidrido, a baixas temperaturas, obtém-se preferencialmente a oxima da glicose hexacetilada (WOLFROM; THOMPSON, 1931). A reação de acetilação usada favorece a reação descrita na Figura 72, forma-se a glicose hexacetilada primeiro que se converte em nitrilo acetilado a partir da oxima.

Figura 72 - Reação de formação do nitrilo da glicose acetilado a partir da oxima glicose hexacetilada.

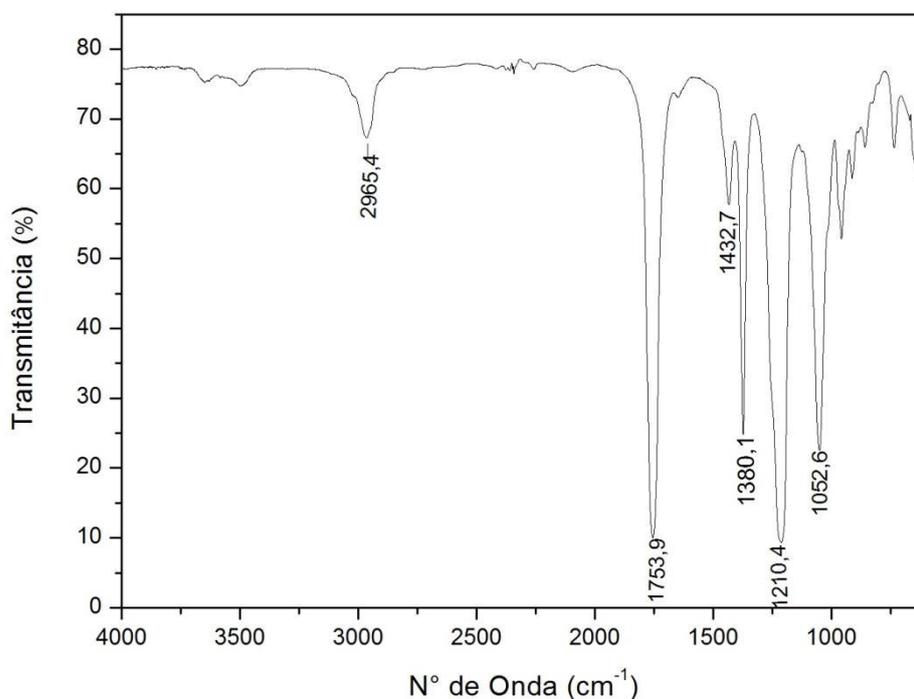


Fonte: Própria Autora.

5.6.1.1 Análise por FT-IR do nitrilo da glicose acetilada

A Figura 73 apresenta o espectro de FT-IR do produto da síntese da oxima da glicose acetilada que forneceu o nitrilo acetilado a partir da oxima. Destacam-se estiramentos característicos para identificação dos grupos funcionais: estiramento de deformação axial de C-H em $2965,4\text{ cm}^{-1}$; banda intensa de deformação axial C=O de éster em $1753,9\text{ cm}^{-1}$. Também apresenta no espectro a banda de deformação axial de C(=O)-O do acetil em $1210,4\text{ cm}^{-1}$, estiramentos C-O de deformação axial em $1052,6\text{ cm}^{-1}$.

Figura 73 - Espectro de FT-IR do nitrilo da glicose acetilada.



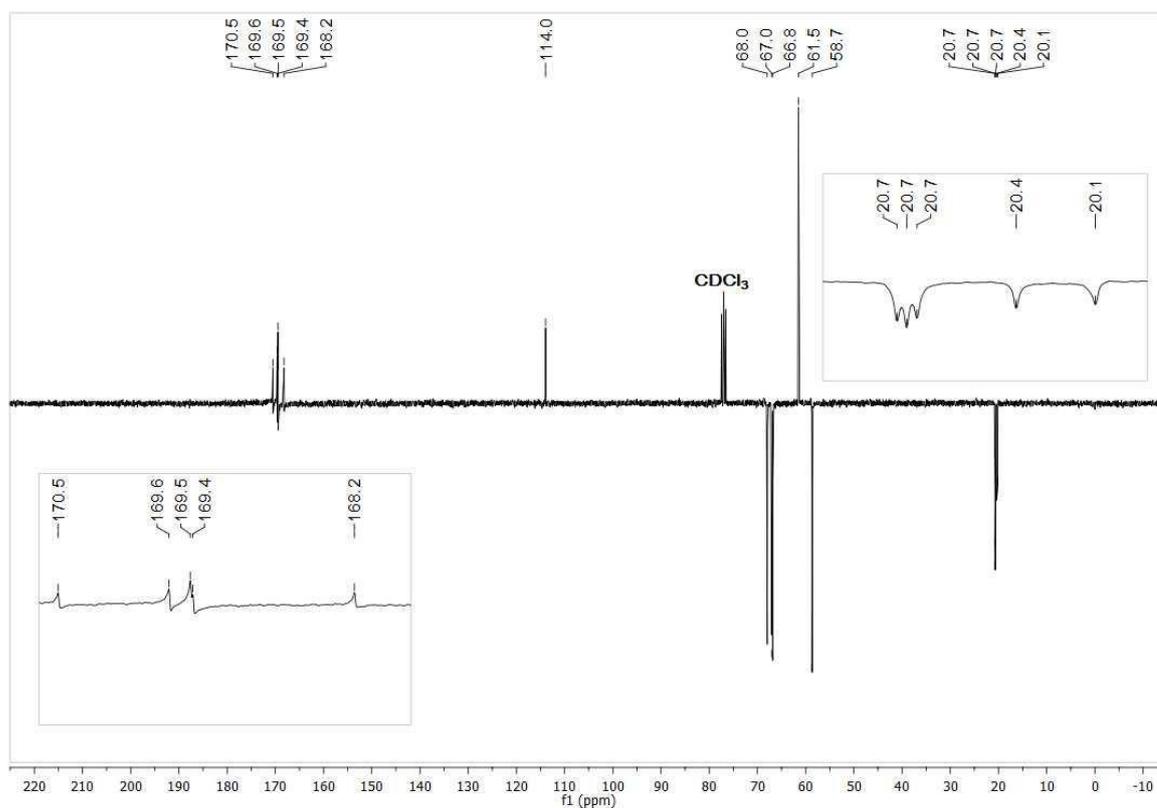
Fonte: Própria Autora.

5.6.1.2 Análise por RMN ^{13}C do nitrilo da glicose acetilada

Na Figura 74, apresenta o espectro de RMN ^{13}C (apt) para o nitrilo da glicose acetilada, observam-se os sinais característicos do carbono quaternário (Cq) da carbonila dos grupos acetil em 170,5; 169,6 169,5; 169,4 e 168,2 ppm e um sinal do grupamento nitrila (C≡N) em 114 ppm, quatro sinais dos carbonos CH em 68,0; 67,0; 66,8 e 58,7 ppm, um sinal de CH₂ em 61,5 ppm e cinco sinais de CH₃ dos grupos acetil em 20,7; 20,7; 20,7; 20,4 e 20,1 ppm.

Fez-se a simulação do espectro de RMN ^{13}C no software ChemDraw Ultra 12.0 (Figura 75) para ajudar na verificação da posição dos sinais (figura 51). Observam-se os cinco sinais característicos do C-quaternário (Cq) da carbonila dos grupos acetil em 170,2 ppm e um sinal do grupamento nitrila (C \equiv N) em 115,7, quatro sinais dos carbonos CH em 67,9; 67,9; 63,7 e 61,6 ppm, um sinal de CH $_2$ em 66,6 ppm e sinais de CH $_3$ dos grupos acetil em 21,0; 21,0; 21,0; e 20,2 ppm.

Figura 74 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do nitrilo da glicose acetilada.



Fonte: Própria Autora.

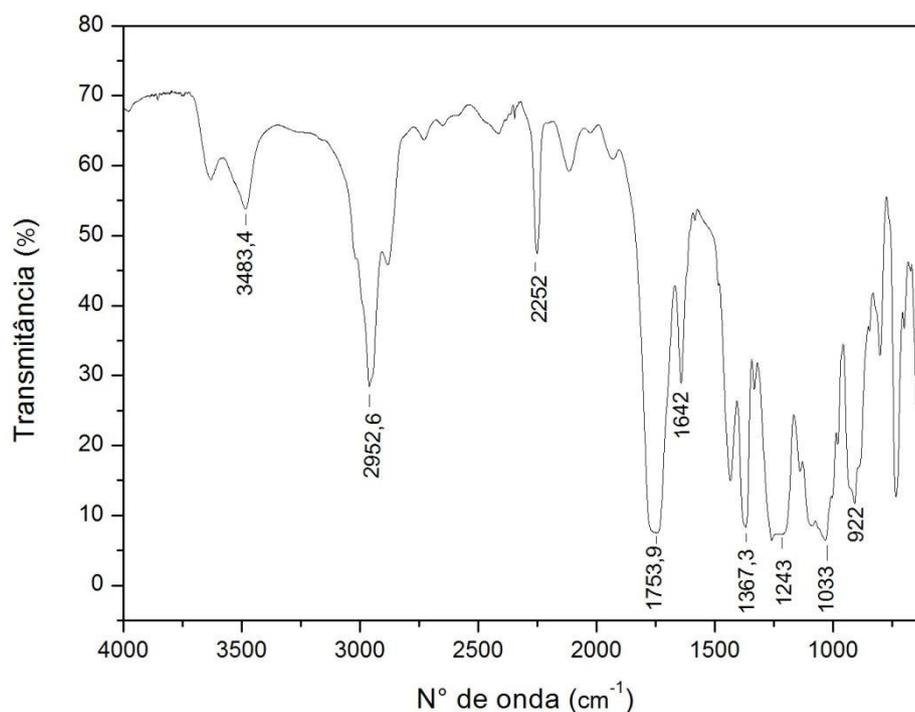
Verifica-se na simulação que os picos característicos do nitrilo glicose acetilada estão presentes no espectro de RMN ^{13}C obtido.

O rendimento foi determinado multiplicando a massa obtida pela fração do produto obtido por coluna cromatográfica e dividindo pela massa esperada, o rendimento global desta reação foi de 73,6%. O rendimento obtido é consideravelmente alto e pode ser em virtude da economia de uma etapa de tratamento na 2ª síntese e da mudança do tratamento da 3ª etapa (acetilação) onde houve extração com AcOEt e lavagens com água e NaHCO₃. Após alguns dias, no dessecador, o produto cristalizou.

5.6.2.1 Análise por FT-IR da oxima C-glicosídeo peracetilada

A figura 76 apresenta o espectro de FT-IR do produto obtido na síntese da oxima C-glicosídeo peracetilada. Destacam-se estiramentos característicos para identificação dos grupos funcionais: estiramento de deformação axial de C-H em 2952,6 cm⁻¹; banda intensa de deformação axial C=O em 1753,9 cm⁻¹ e estiramentos C=N em 1642 cm⁻¹. Também encontra-se no espectro a banda de deformação axial de C(=O)-O do acetil em 1243 cm⁻¹, estiramentos C-O de deformação axial em 1033 cm⁻¹ e banda de deformação -N-O- em 922 cm⁻¹.

Figura 76 - Espectro de FT-IR da oxima C-glicosídeo peracetilada.

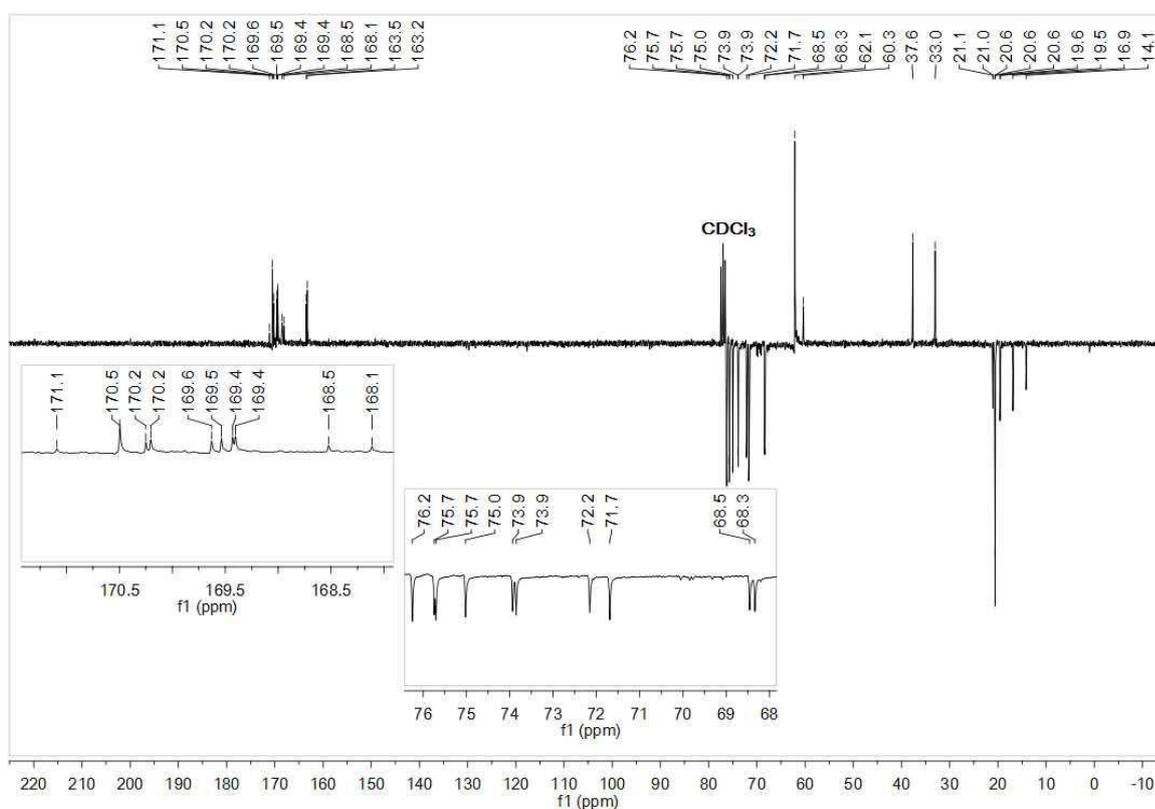


Fonte: Própria Autora.

5.6.2.2 Análise por RMN ^{13}C da oxima C-glicosídeo peracetilada

Na Figura 77 apresenta-se o espectro de RMN ^{13}C (apt) da oxima C-glicosídeo peracetilada. Observam-se todos os picos duplicados, o que indica a formação dos dois isômeros geométricos cis (*Z*) e trans (*E*). O espectro do produto, obtido experimentalmente, foi confrontado com a simulação feita no software ChemDraw Ultra 12.0 para confirmar a formação dos dois isômeros (Figura 78).

Figura 77 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da oxima C-glicosídeo peracetilada.



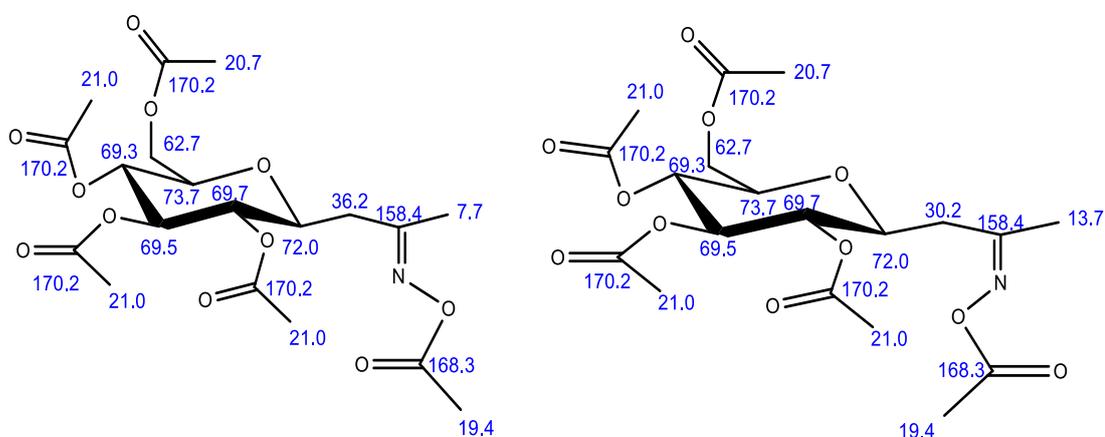
Fonte: Própria Autora.

Analisando-se a Figura 77, observa-se dois sinais característicos do carbono quaternário (C_q para cima) da oxima ($\text{C}=\text{N}$) em 163,5 e 163,2 ppm e sinais dos grupos acetil em 171,1; 170,5; 170,2; 170,2; 169,6 169,5; 169,4; 169,4; 168,5 e 168,1 ppm, sinais dos carbonos CH do anel piranosídico em 76,2; 75,7; 75,7; 75,0; 73,9; 72,2; 71,7; 68,5 e 68,3 ppm, quatro sinais de CH_2 dos quais dois estão em 37,6 e 33 ppm referentes à propanona e os outros dois estão em 62,21 e 60,3 ppm referentes ao Carbono 6 do anel piranosídico e

sinais de CH₃ da propanona em 16,9 e 14,1 ppm e do grupos acetil em 21,1; 21,0; 20,6; 20,6; 20,6; 19,6 e 19,5 ppm.

Analisando a Figura 78 da simulação das estruturas dos dois isômeros, verifica-se que os carbonos correspondentes nas duas estruturas apresentam na mesma posição, exceto os carbonos próximos da função oxima: os CH₂ em 36,2 e 30,2 e os de CH₃ da propanona em 13,7 e 7,7 ppm. Diante disso, constata-se a formação de dois produtos: os isômeros geométricos da oxima (Z e E), no espectro da Figura 77.

Figura 78 - Simulação das estruturas analisadas por RMN de ¹³C da oxima C-glicosídeo peracetilada.



E- Oxima C-glicosídeo peracetilada

Z- Oxima C-glicosídeo peracetilada

Fonte: Própria Autora.

5.6.3 Síntese da oxima C-glicosídeo acetilada

Utilizaram-se as condições reacionais descritas na Tabela 13 para a preparação da oxima a partir da cetona β-C-glicosídeo peracetilada. A metodologia foi adaptada de Makarova; Moiseev; Zemtsova, (2001) que fez uso de solução alcoólica de carbonato de sódio, cloridrato de hidroxilamina, adamantano, como reagente de partida e refluxo. A preparação da oxima foi realizada em banho de ultrassom e banho de glicerina com aquecimento, obtendo o mesmo rendimento médio de 83%, no entanto a síntese em ultrassom acontece mais rapidamente.

Tabela 13 - Condições de reação da síntese da oxima C-glicosídeo acetilada.

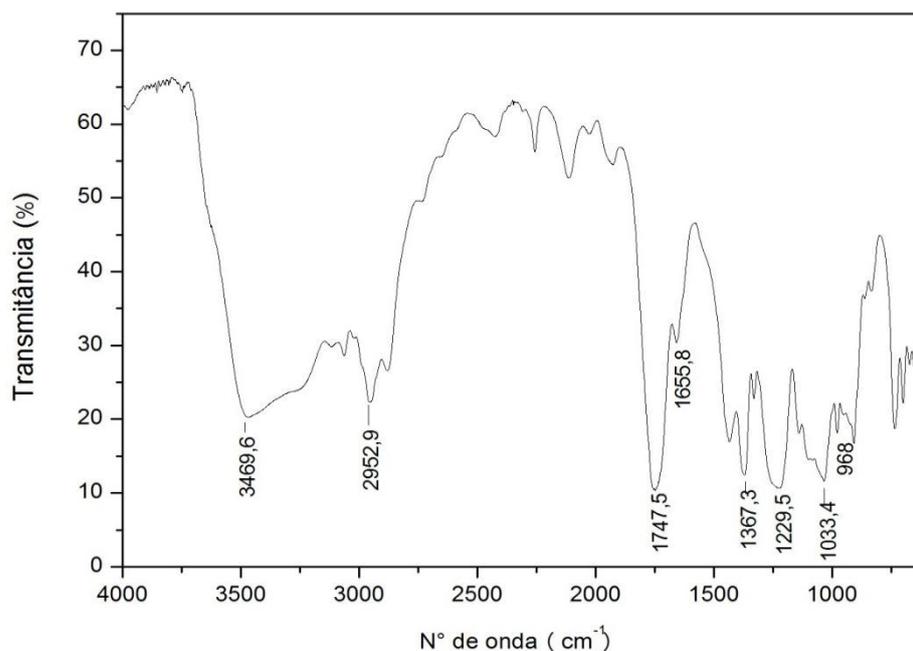
Reagentes	Condição reacional		Rendimento (%)
CG acetilado			
NH ₂ OH.HCl	Banho de glicerina-	Ultrassom -1 hora	83
Na ₂ CO ₃	T = 50 °C- 2 horas		
Etanol/ H ₂ O			

Fonte: Própria Autora.

5.6.3.1 Análise por FT-IR da oxima C-glicosídeo acetilada

A Figura 79 apresenta o espectro de FT-IR do produto da síntese da oxima C-glicosídeo acetilada. Destacam-se estiramentos característicos para identificação dos grupos funcionais: estiramentos de deformação axial O-H em 3469,6 cm⁻¹, estiramento de deformação axial de C-H em 2952,9 cm⁻¹; banda intensa de deformação axial C=O em 1747,5 cm⁻¹ e estiramentos C=N em 1655,8 cm⁻¹. Também apresenta no espectro a banda de deformação axial de C(=O)-O do acetil em 1229,5 cm⁻¹, estiramentos C-O de deformação axial em 1033,4 cm⁻¹ e banda de deformação -N-O- em 968 cm⁻¹.

Figura 79 - Espectro de FT-IR da oxima C-glicosídeo acetilada.

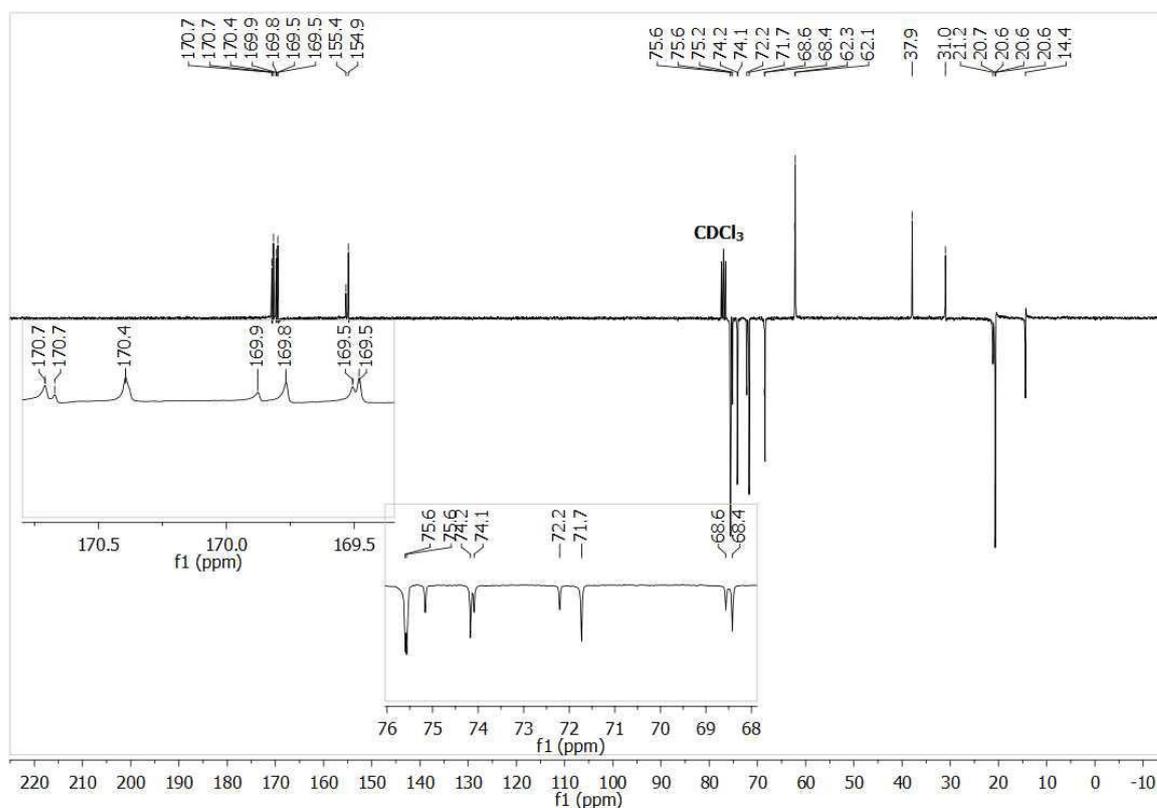


Fonte: Própria Autora.

5.6.3.2 Análise por RMN ^{13}C da oxima C-glicosídeo acetilada

Na Figura 80 apresenta-se o espectro de RMN ^{13}C (apt) da oxima C-glicosídeo acetilada. Observam-se alguns picos duplicados que indicam a formação dos dois isômeros geométricos *cis* (*Z*) e *trans* (*E*). O espectro do produto foi confrontado com a simulação obtida pelo software ChemDraw Ultra 12.0 para confirmar a formação dos dois isômeros (Figura 81).

Figura 80 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da oxima C-glicosídeo acetilada.

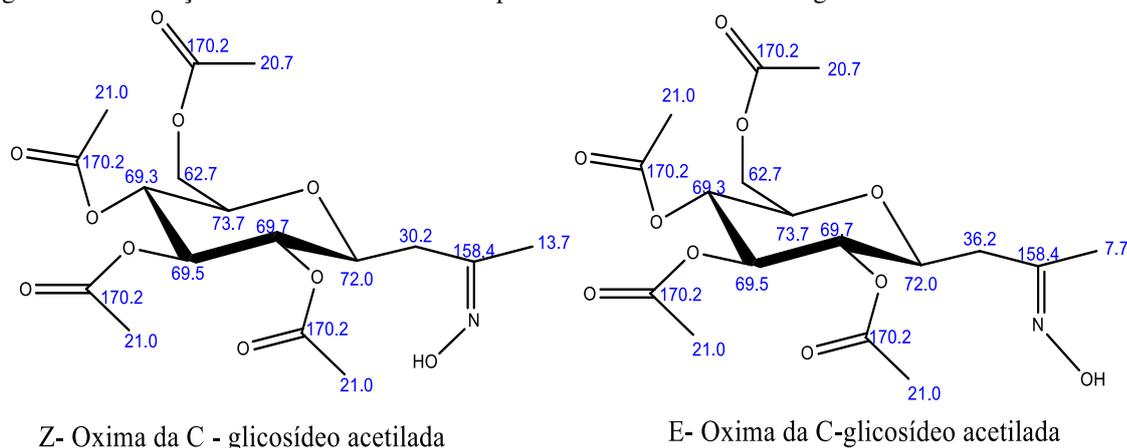


Fonte: Própria Autora.

Analisando-se a figura 80, observam-se sete sinais dos grupos acetil em 170,7; 170,7; 170,4; 169,9; 169,8 169,5 e 169,5 ppm, dois sinais característicos do carbono quaternário (Cq) da oxima (C=N) em 155,4 e 154,9 ppm e sinais dos carbonos CH do anel piranosídico em 75,6; 75,6; 75,2; 74,1; 72,2; 71,7; 68,6 e 68,4 ppm, quatro sinais de CH_2 dos quais dois estão em 62,3 e 62,1 ppm, referentes ao Carbono 6 do anel piranosídico, e os outros dois estão em 37,9 e 31 ppm referentes à propanona, sinais dos CH_3 dos grupos acetil em 21,2; 20,7; 20,6; 20,6 e 20,6 ppm e da propanona em 14,4 ppm.

Analisando a Figura 81 da simulação da estrutura dos dois isômeros, verifica-se que os carbonos correspondentes nas duas estruturas se apresentam nas mesmas posições, exceto os carbonos próximos da função oxima: os CH₂ em 36,2 e 30,2 e os de CH₃ da propanona em 13,7 e 7,7 ppm. Diante disso, constata-se a formação de dois produtos: os isômeros geométricos da oxima (Z e E), no espectro da Figura 80.

Figura 81 - Simulação das estruturas analisadas por RMN de ¹³C da oxima C-glicosídeo acetilada.



Fonte: Própria Autora.

5.6.4 Síntese da oxima aril C-glicosídeo acetilada

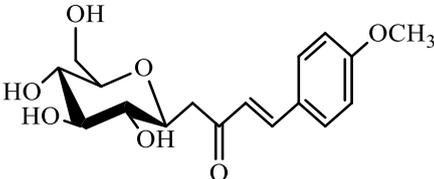
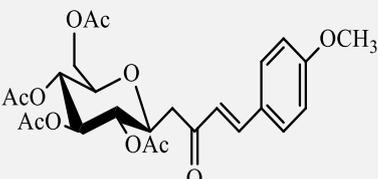
A síntese da oxima aril ocorreu por dois métodos, o primeiro partindo da aril cetona C-glicosídeo desprotegida e da aril cetona C-glicosídeo protegida. O segundo método foi aplicado apenas para aril cetona protegida. No primeiro método realizou-se as reações em banho de ultrassom, com carbonato da sódio e cloridrato de hidroxilamina e uma mistura de etanol/água como solvente, usando (1:3), para rota desprotegida e (2:1), para rota protegida. No segundo método as reações foram feitas em banho de glicerina a 80 °C e utilizou-se acetato de sódio, cloridrato de hidroxilamina e uma mistura etanol/água (1:3) como solvente. As condições reacionais dos dois métodos estão descritas na Tabela 14.

No método 1, para obter a oxima desprotegida, realizou-se a reação em ultrassom por 1,5 horas e obteve-se uma mudança de aspecto do reagente de partida para o produto obtido que passou de uma espécie de cera amarela intensa para um pó amarelo. O rendimento bruto médio deste produto foi estimado em 91%. Para obter oxima protegida, pelo método 1, também submeteu-se a reação à sonicação por 1,5 horas, mas neste caso utilizou-se na mistura de solvente uma proporção maior de etanol para facilitar a solubilização do composto acetilado. O produto possui aspecto oleoso marrom claro, uma amostra foi

purificada por coluna cromatográfica usando AcOEt/Tolueno (2:1) e obteve-se 78% de rendimento.

O segundo método foi aplicado apenas no reagente de partida protegido, aril cetona C-glicosídeo acetilada, a reação foi realizada em banho de glicerina a 80 °C durante 8 horas de reação, e não foi possível verificar a formação de produto apenas verificou-se uma desacetilação do composto de partida.

Tabela 14 - Condições reacionais da síntese da oxima aril C-glicosídeo protegida e desprotegida.

Composto carbonílico	Método	Solvente	Condições Reacionais	Rendimento (%)
	1° (Na ₂ CO ₃)	EtOH/H ₂ O (1:3)	Banho de Ultrassom 1,5 horas	91
	1° (Na ₂ CO ₃)	EtOH/H ₂ O (2:1)	Banho de ultrassom 1,5 horas	78
	2° (NaOAc)	EtOH/H ₂ O (1:3)	Agitação magnética T= 80 °C 8 horas	N.R.

Fonte: Própria Autora.

Nota: *N.R. = nenhum rendimento

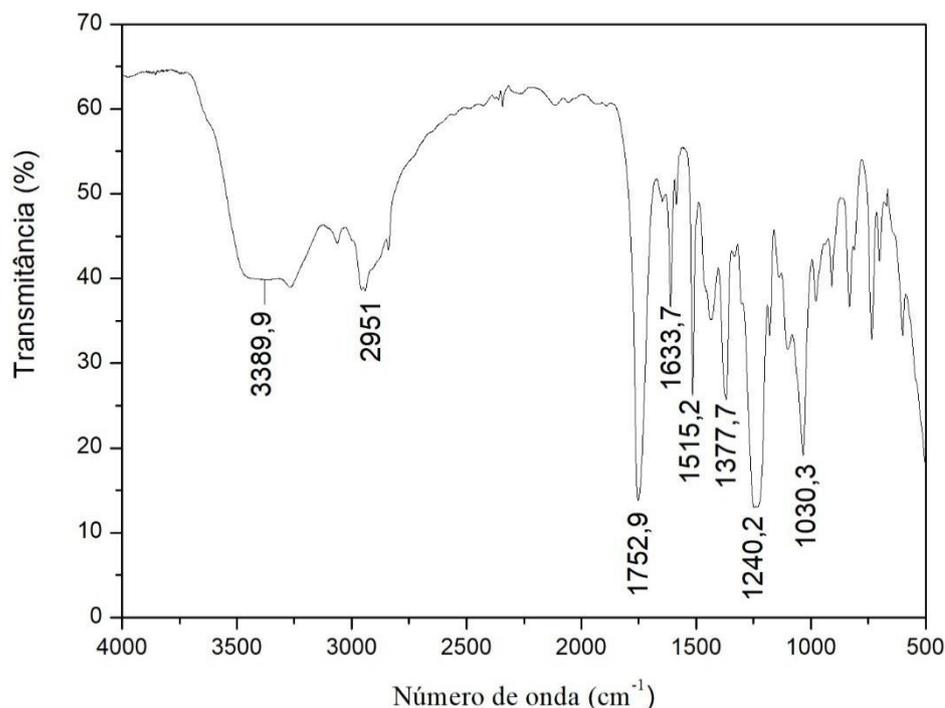
*T.a.= temperatura ambiente

5.6.4.1 Análise por FT-IR da oxima aril C-glicosídeo acetilada

A Figura 82 apresenta o espectro de FT-IR do produto da síntese da oxima aril C-glicosídeo acetilada. Destacam-se estiramentos característicos para identificação dos grupos funcionais: estiramentos de deformação axial O-H em 3389,9 cm⁻¹, estiramento de deformação axial de C-H em 2951 cm⁻¹; banda intensa de deformação axial C=O em 1752,9 cm⁻¹, estiramentos C=N em 1633,7 cm⁻¹ e deformação axial de C=C em 1515,2 cm⁻¹.

Também observa-se no espectro a banda de deformação axial de C(=O)-O em 1240,2 cm⁻¹, estiramentos C-O de deformação axial em 1030,3 cm⁻¹.

Figura 82 - Espectro de FT-IR da oxima aril C-glicosídeo acetilada.

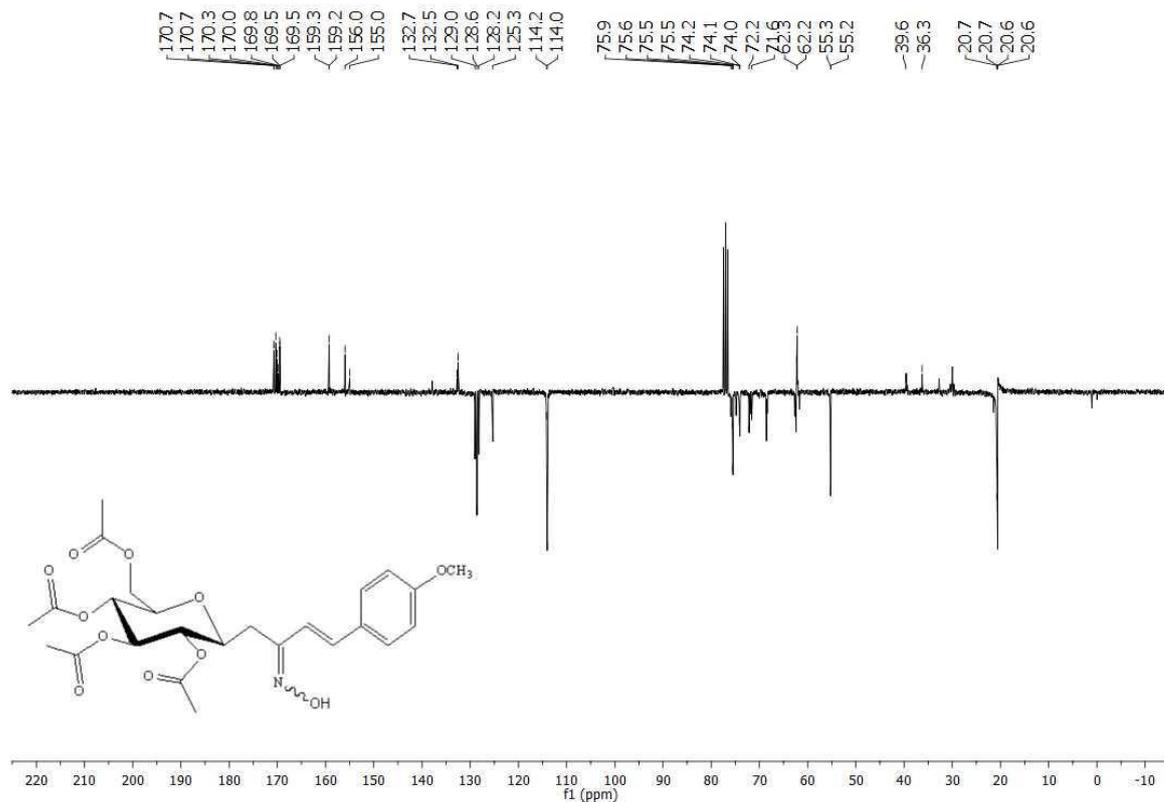


Fonte: Própria Autora.

5.6.4.2 Análise por RMN ¹³C da oxima aril C-glicosídeo acetilada

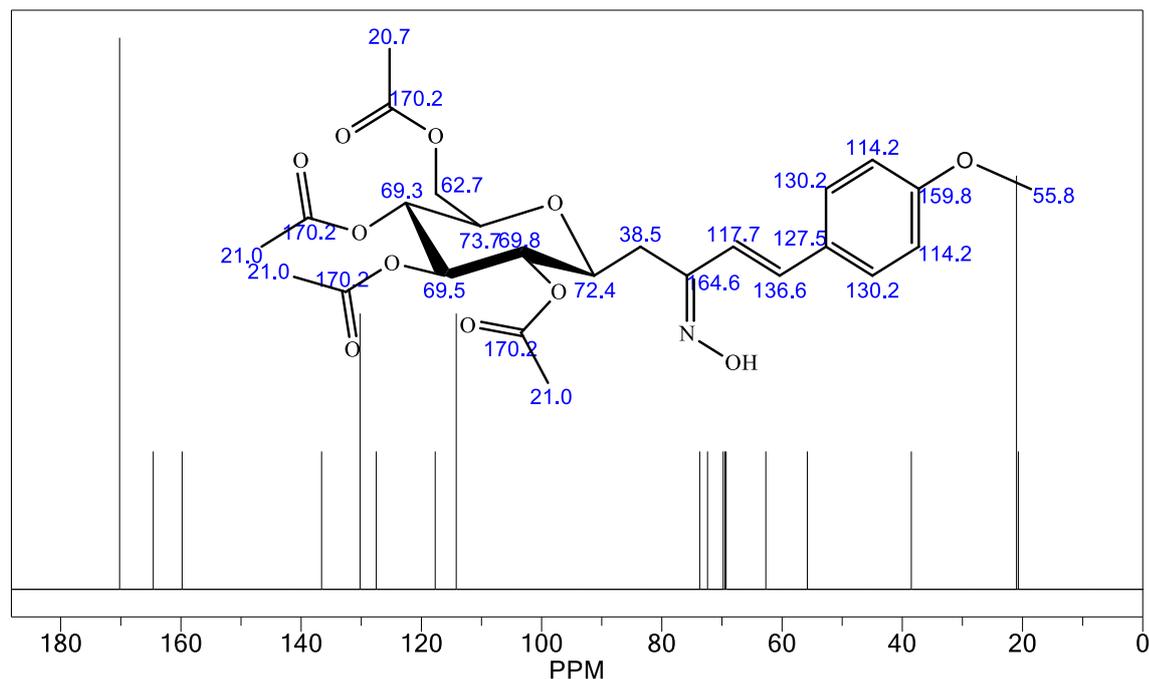
Na Figura 83, que apresenta o espectro de RMN ¹³C (apt), observam-se os sinais característicos dos carbonos quaternários (Cq) em 170,7; 170,3; 170,0; 168,8 e 169,5 ppm (da carbonila dos grupos acetil), em 159,3 e 159,2 ppm (da oxima), em 156,0 e 155,0 ppm (do Ar) e em 132,7 e 132,5 ppm (do Ar). Os sinais dos carbonos CH estão presentes em 129 e 125,3 ppm (da dupla ligação), em 128,6; 128,2; 114,2 e 114,0 ppm (do anel aromático) e em 75,9; 75,6; 75,5; 74,8; 74,2; 74,1; 74,0; 72,1 e 71,6 ppm (do anel piranosídico), sinais de CH₂ em 62,3 e 62,2 ppm (C6 do anel piranosídico) e 39,6 e 36,3 ppm (oxima). Os sinais de CH₃ do grupo metoxi em 55,3 e 55,2 ppm e dos grupos acetil em 20,70; 20,70; 20,60 e 20,60 ppm.

Figura 83 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da oxima aril C-glicosídeo acetilada.



Fonte: Própria Autora.

Fez-se a simulação do espectro de RMN ^{13}C no software ChemDraw Ultra 12.0 para ajudar na verificação da posição dos sinais (Figura 84). Observam-se os sinais característicos do carbono quaternário (Cq) em 170,2 ppm (da carbonila dos grupos acetil), em 164,6 ppm (da oxima), em 159,8 ppm (do Ar) e em 127,5 ppm (do Ar). Os sinais dos carbonos CH estão presentes em 136,6 e 117,7 ppm (da dupla ligação), em 130,2 e 114,2 ppm (do anel aromático) e em 73,7; 72,4; 69,8; 69,5 e 69,3 ppm (do anel piranosídico), sinais de CH_2 em 62,7 ppm (C6 do anel piranosídico) e 38,5 ppm (oxima). Os sinais de CH_3 do grupo metoxi em 55,8 ppm e dos grupos acetil em 21,0 e 20,7 ppm. Verificou-se na simulação que os sinais característicos estão presentes no espectro de RMN ^{13}C , experimentalmente obtido, mas que a presença de sinais duplicados indica a presença de isômero.

Figura 84 - Simulação do espectro de RMN ^{13}C da oxima aril C-glicosídeo acetilada.

Fonte: Própria Autora.

5.7 SÍNTESE DE ISOXAZOL ARIL C-GLICOSÍDEO

A síntese do isoxazol aril C-glicosídeo procedeu pela reação da oxima aril C-glicosídeo (desprotegida) com bicarbonato de sódio, iodeto de potássio e iodo em água sob refluxo por 5,5 horas. Em seguida acetilou-se o produto obtido e fez-se a purificação por coluna usando como eluente de separação acetato de etila e hexano (2:1) e determinou-se o rendimento global das duas etapas em 31% (Tabela 15).

Tabela 15 - Condições reacionais da síntese do isoxazol aril C-glicosídeo

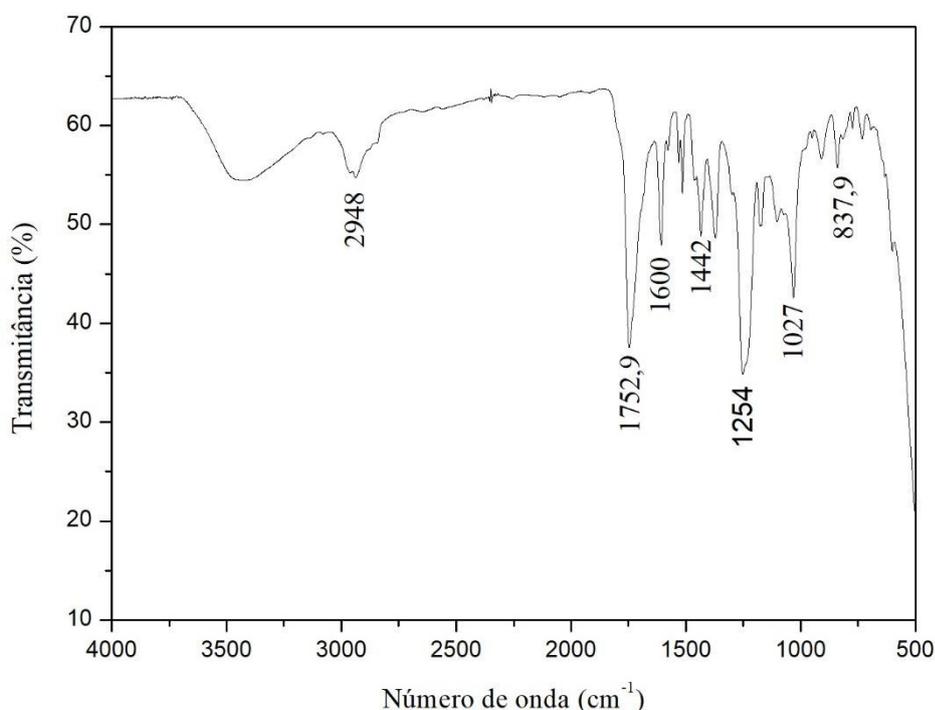
Oxima de partida	Reagentes	Condições Reacionais	Rendimento (%)
	1ª Etapa: I ₂ , KI, NaHCO ₃ e H ₂ O	T= 100 °C	31
	2ª Etapa: anidrido acético e acetato de sódio	T= 70 °C	

Fonte: Própria Autora.

5.7.1 Análise por FT-IR do isoxazol aril C-glicosídeo acetilado

A Figura 85 apresenta o espectro de FT-IR do produto da síntese da oxima aril C-glicosídeo acetilada. Destacam-se estiramentos característicos para identificação dos grupos funcionais: estiramento de deformação axial de C-H em 2948 cm^{-1} ; banda intensa de deformação axial C=O em $1752,9\text{ cm}^{-1}$, estiramentos C=N em 1600 cm^{-1} e deformação axial de C=C em 1442 cm^{-1} . Também verifica-se no espectro a banda de deformação axial de C(=O)-O em 1254 cm^{-1} , estiramentos C-O de deformação axial em 1027 cm^{-1} e banda de deformação -N-O- em $837,9\text{ cm}^{-1}$.

Figura 85 - Espectro de FT-IR do isoxazol aril C-glicosídeo acetilado.



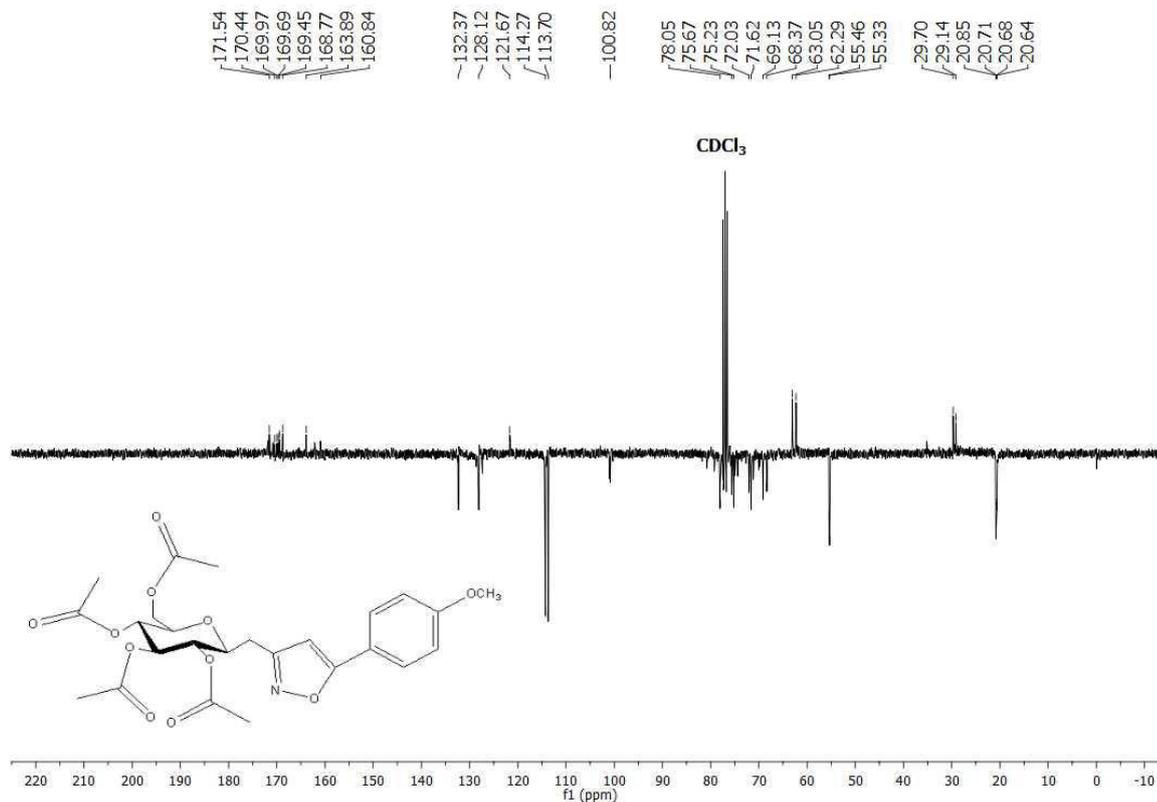
Fonte: Própria Autora.

5.7.2 Análise por RMN ^{13}C do isoxazol aril C-glicosídeo acetilado

Na Figura 86, que apresenta o espectro de RMN ^{13}C (apt), observam-se os sinais característicos dos carbonos quaternários (Cq) em 171,54; 170,44; 169,97 e 169,69 ppm (da carbonila dos grupos acetil), em 168,77 e 160,84 ppm (do isoxazol), em 163,89 ppm (do Ar) e em 121,67 ppm (do Ar). Os sinais dos carbonos CH estão presentes em 132,37; 128,12; 114,27 e 113,70 ppm (do anel aromático), em 100,82 ppm (do isoxazol) e em 78,05; 75,67;

75,23; 72,03; 71,62; 69,13 e 68,37 ppm (do anel piranosídico), sinais de CH₂ em 63,05 e 62,29 ppm (C6 do anel piranosídico) e 29,70 e 29,4 ppm. Os sinais de CH₃ do grupo metoxi em 55,46 e 55,33 ppm e dos grupos acetil em 20,85; 20,71; 20,68 e 20,64 ppm.

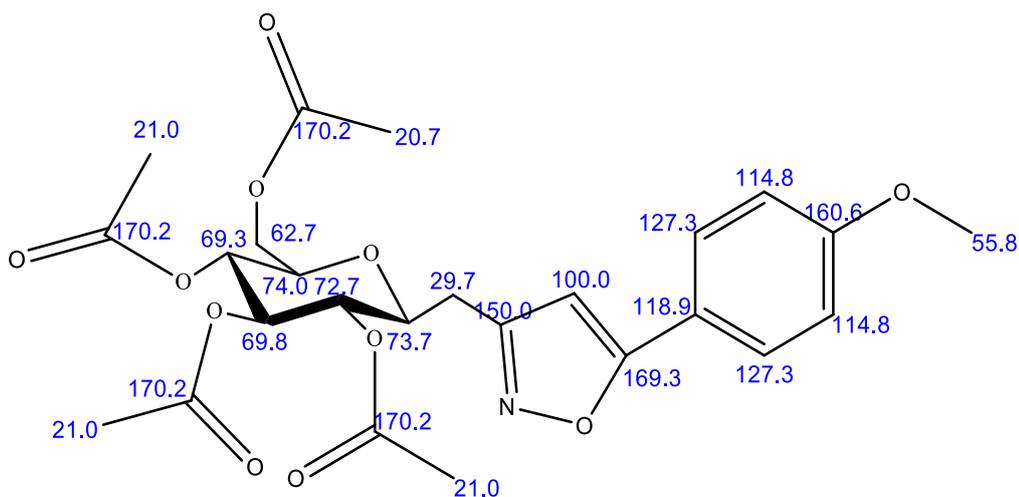
Figura 86 - Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do isoxazol aril C-glicosídeo acetilado.



Fonte: Própria Autora.

Fez-se a simulação de RMN ¹³C para estrutura do isoxazol aril C-glicosídeo acetilado no software ChemDraw Ultra 12.0 para ajudar na verificação da posição dos sinais (Figura 87). Observam-se os sinais característicos do carbono quaternário (C_q) em 170,2 ppm (da carbonila dos grupos acetil), em 169,3 e 150,0 ppm (do isoxazol), em 160,3 ppm (do Ar) e em 118,9 ppm (do Ar). Os sinais dos carbonos CH estão presentes em 127,3 e 114,8 ppm (do anel aromático), em 100,82 ppm (do isoxazol) e em 74,0; 73,7; 72,7; 69,8 e 69,3 ppm (do anel piranosídico), sinais de CH₂ em 62,7 ppm (C6 do anel piranosídico) e 29,7 ppm. Os sinais de CH₃ do grupo metoxi em 55,8 ppm e dos grupos acetil em 21,0 e 20,7 ppm.

Figura 87 - Simulação da estrutura analisada por RMN de ^{13}C do isoxazol aril C-glicosídeo acetilado.



Fonte: Própria Autora.

5.8 SÍNTESE DE *GEM* -HALO-NITRO C-GLICOSÍDEOS

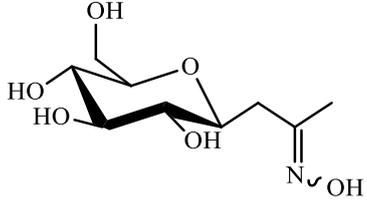
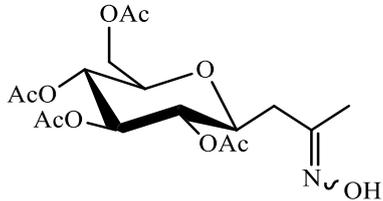
Esta etapa consiste na preparação de *gem* halo-nitro C-glicosídeos, *gem* bromo-nitro C-glicosídeos e *gem* cloro-nitro C-glicosídeos, a partir da derivação das oximas preparadas.

5.8.1 Síntese do *gem* bromo-nitro C-glicosídeo acetilado

A síntese do *gem* bromo-nitro C-glicosídeo acetilado ocorreu por dois métodos, o primeiro partindo da oxima desprotegida e o segundo partindo da oxima protegida. No primeiro caso, o solvente usado foi a água e necessitou de uma etapa a mais, de acetilação, para obter o produto desejado. As condições reacionais dos dois métodos estão descritas na Tabela 16.

No primeiro método, a oxima usada era proveniente da rota desprotegida, e por isso continha acetato de sódio residual que é bastante solúvel no solvente desta etapa (água), então fez-se necessário, após evaporação da água, lavar o produto com etanol para retirar o excesso de acetato de sódio uma vez que este praticamente não solubiliza em etanol. Na primeira etapa a reação apresentou uma coloração intensa verde escura e a necessidade da etapa de acetilação gerou um rendimento global menor para reação (30%), no final da 2ª etapa a coloração ficou amarela clara.

Tabela 16 - Condições reacionais da síntese do *gem* bromo- nitro C-glicosídeo acetilado.

Método	Oxima	Reagentes	Condições Reacionais	Rendimento (%)
1º		1ª Etapa: NBS, NaHCO ₃ e H ₂ O	T = 20 °C 2 horas	30
		2ª Etapa: Anidrido acético e NaOAc	T = 70 °C 1 noite	
2º		NBS, NaHCO ₃ e Dioxano/H ₂ O	T = 20 °C 1,5 horas	73

Fonte: Própria Autora.

No segundo método a reação apresentou uma coloração azul intensa que se manteve no produto e teve o rendimento determinado de 73%. A Figura 88 ilustra a coloração verde proveniente do método 1, a coloração azul do produto obtido pelo método 2 e o produto *gem* bromo-nitro C-glicosídeo acetilado depois de seco.

A síntese do *gem* bromo-nitro apresentou, nos dois métodos, a formação da cetona de partida da oxima. No segundo método foi feita a recristalização em etanol para separação da cetona e do produto *gem* bromo-nitro, mesmo não sendo suficiente para purificação, esta etapa facilitou na purificação por coluna cromatográfica.

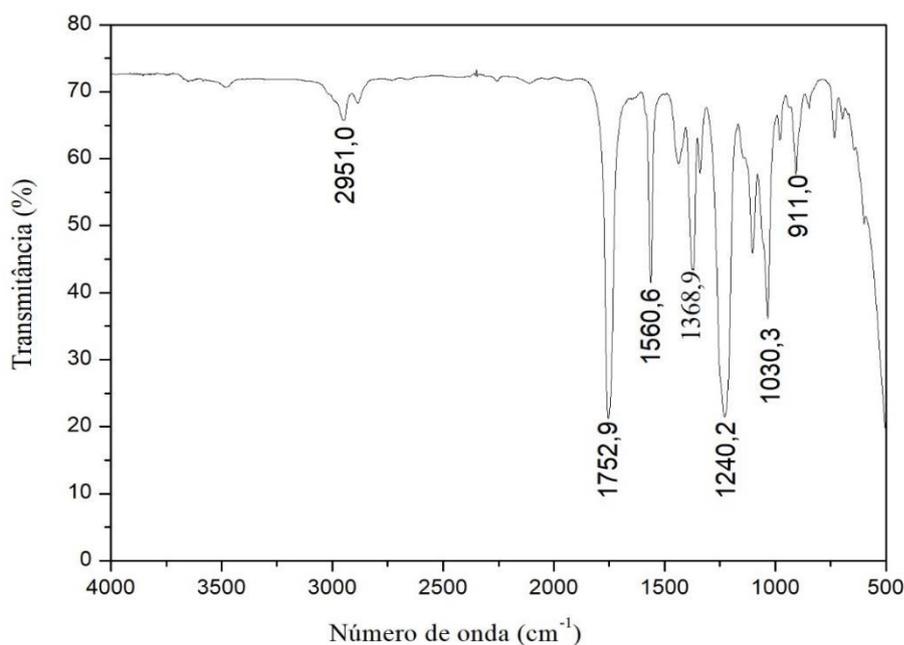
Figura 88 - Produto *gem* bromo-nitro C-glicosídeo.

Fonte: Própria Autora.

5.7.1.1 Análise por FT-IR do *gem* bromo-nitro C-glicosídeo acetilado

A Figura 89 apresenta o espectro de FT-IR do produto da síntese do *gem* bromo-nitro C-glicosídeo acetilado. Destacam-se estiramentos característicos para identificação dos grupos funcionais: estiramento de deformação axial de C-H em $2951,0\text{ cm}^{-1}$; banda intensa de deformação axial C=O em $1752,9\text{ cm}^{-1}$ dos grupos acetil e estiramentos assimétricos N=O em $1560,6\text{ cm}^{-1}$ e simétricos em $1368,9\text{ cm}^{-1}$ do grupo nitro. Também apresenta no espectro a banda de deformação axial de C(=O)-O do acetil em $1240,2\text{ cm}^{-1}$, estiramentos C-O de deformação axial em $1030,3\text{ cm}^{-1}$ e banda de deformação -N-O- em 911 cm^{-1} .

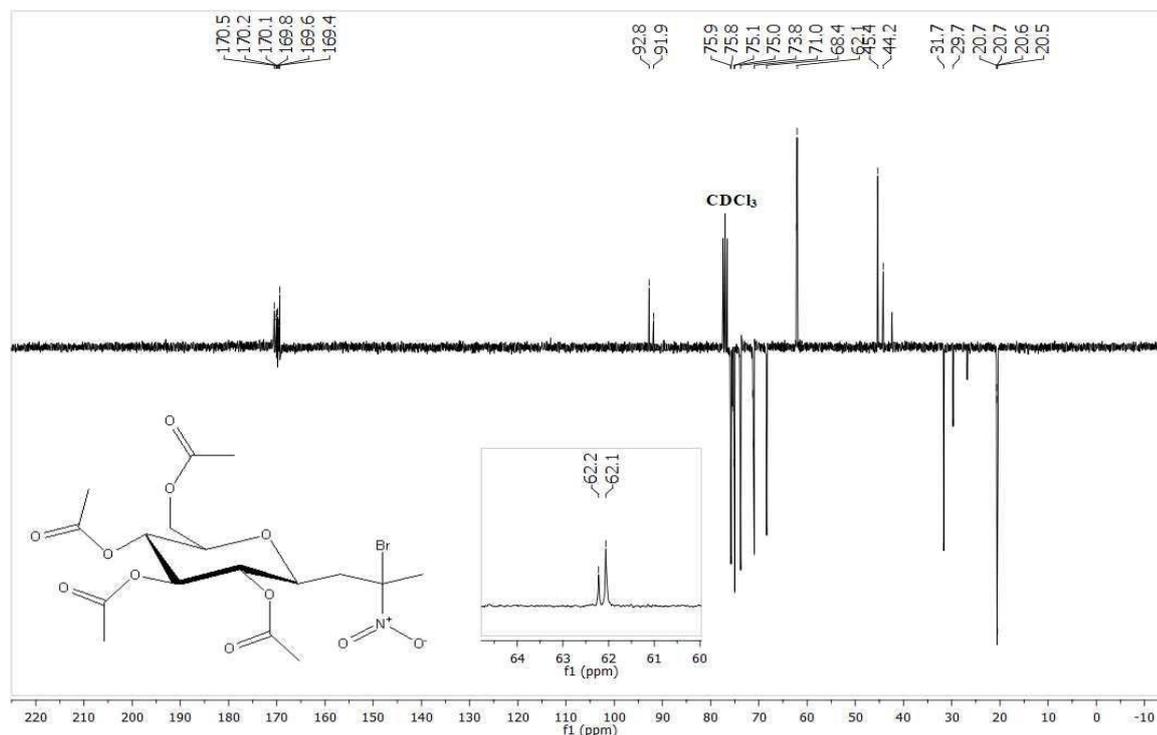
Figura 89 - Espectro de FT-IR do *gem* bromo-nitro C-glicosídeo acetilado



Fonte: Própria Autora.

5.7.1.1 Análise por RMN ^{13}C do *gem* bromo-nitro C-glicosídeo acetilado

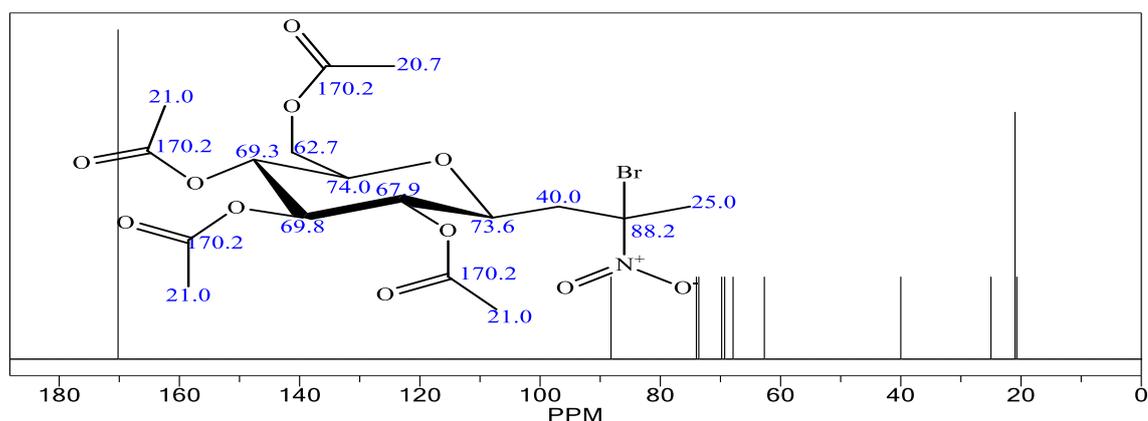
Na Figura 90 apresenta-se o espectro de RMN ^{13}C (apt) do *gem* bromo-nitro-C-glicosídeo acetilado. Observam-se alguns picos duplicados que indicam a formação dos dois isômeros, na literatura relatam a formação do diastereoisômero em que o grupo nitro ocupa uma posição axial. O espectro do produto foi confrontado com a simulação obtida pelo software ChemDraw Ultra 12.0 para confirmar a formação dos dois isômeros (Figura 91).

Figura 90 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do *gem* bromo-nitro C-glicosídeo acetilado.

Fonte: Própria Autora.

Analisando-se a Figura 90, observam-se sinais dos grupos acetil em 170,5; 170,2; 170,1; 169,8; 169,6; 169,4 ppm, dois sinais característicos do carbono quaternário (Cq) do nitro-Br em 92,8 e 91,9 ppm e sinais dos carbonos CH do anel piranosídico em 75,9; 75,8; 75,1; 75,0; 73,8; 71,0; e 68,4 ppm, sinais de CH_2 dos quais dois estão em 62,2 e 62,1 ppm, referentes ao Carbono 6 do anel piranosídico, e os outros dois estão em 45,4 e 44,2 ppm referente vizinho do Cq, sinais dos CH_3 dos grupos acetil em 20,7; 20,7; 20,6; e 20,5 ppm e do vizinho do Cq bromo-nitro em 31,7 e 29,7 ppm.

Fez-se a simulação do espectro de RMN ^{13}C no software ChemDraw Ultra 12.0 para ajudar na verificação dos sinais (Figura 91). Observam-se os picos dos carbonos quaternários (Cq) das carbonilas dos grupos acetil em 170,2 ppm e em 88,2 ppm do nitro-bromo, picos dos carbonos CH do anel piranosídico em 74,0; 73,6; 69,8; 69,3 e 67,9 ppm, dois sinais de CH_2 em 62,7 ppm (C6 do anel piranosídico) e 40,0 ppm (vizinho do Cq nitro-Br) e sinais de CH_3 (vizinho do Cq nitro-Br) em 25,0 ppm. Verifica-se na simulação que os picos característicos do *gem* bromo-nitro C-glicosídeo acetilado estão presentes no espectro de RMN ^{13}C do produto sintetizado, mas a presença de sinais duplicados indica a presença de isômero.

Figura 91 - Simulação do espectro de RMN de ^{13}C do *gem*-Bromo-Nitro C-glicosídeo acetilado

Fonte: Própria Autora.

5.8.2 Síntese do *gem* cloro-nitro C-glicosídeo acetilado

A síntese do *gem* cloro nitro C-glicosídeo acetilado ocorreu por dois métodos, o primeiro partindo da oxima desprotegida e o segundo partindo da oxima protegida. No primeiro caso, o solvente usado foi a etanol e necessitou de uma etapa a mais, de acetilação, para obter o produto desejado. As condições reacionais dos dois métodos estão descritas na Tabela 17.

Tabela 17 – Condições reacionais da síntese do *gem* cloro- nitro C-glicosídeo acetilado

Método	Oxima	Reagentes	Condições Reacionais	Rendimento (%)
1º		1ª Etapa: NaCl/Al ₂ O ₃ , Oxone e EtOH	T.a. 26 horas	30
		2ª Etapa: Anidrido acético e NaOAc	T = 70 °C 1 noite	
2º		NaCl/Al ₂ O ₃ , Oxone e DCM	T.a. 24 horas	72

Fonte: Própria Autora.

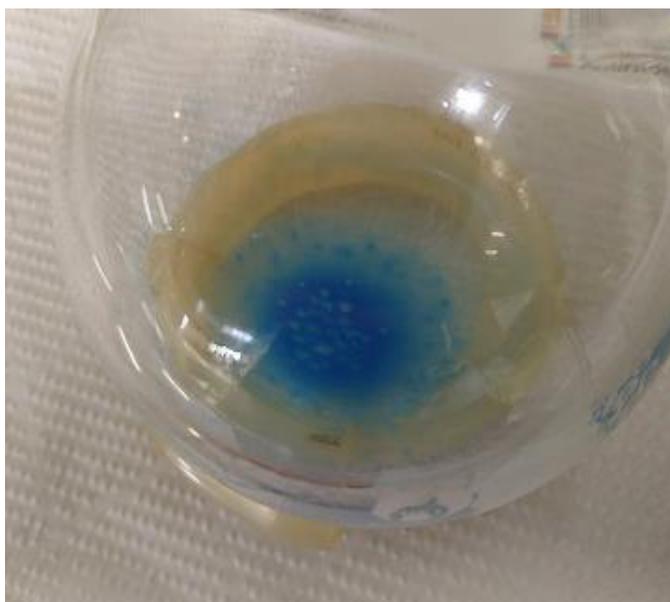
Nota: *T.a. = Temperatura ambiente * Ac= COCH₃

No primeiro método, a oxima usada era proveniente da rota desprotegida, e por isso, como no caso *gem* bromo-nitro, passou por lavagem com etanol para tirar o excesso de acetato de sódio. Na primeira etapa, a coloração azulada aparece progressivamente sendo máxima no final das 26 horas de reação. A necessidade da etapa de acetilação para ser possível a análise via RMN com CDCl_3 gera um rendimento global menor para reação (40%), no final da 2ª etapa a coloração é esverdeada. No segundo método a reação apresentou uma coloração azul intensa que se manteve no produto e apresentou um bom rendimento (72%).

Assim como na síntese do *gem*-bromo nitro, a síntese do *gem*-cloro -nitro apresentou, nos dois métodos, a formação da cetona de partida da oxima, mas no caso da cloração foi relatado que uso de alumina básica úmida é crucial para o sucesso da reação porque, nas mesmas condições de reação, a alumina úmida neutra leva à formação de uma mistura complexa de compostos nos quais as cetonas originais são os produtos mais abundantes (> 50%), devido à desproteção oxidativa das oximas (CURINI et al., 1999).

No segundo método não foi feita a recristalização em etanol porque o produto apresentava alumina que não havia sido possível retirar por filtração e interferiu no processo. A Figura 92 mostra o produto bruto a partir da síntese do *gem* cloro-nitro- C-glicosídeo, na qual é possível verificar um sólido de cor azul intensa.

Figura 92 - *Gem* Cloro C-glicosídeo acetilado.

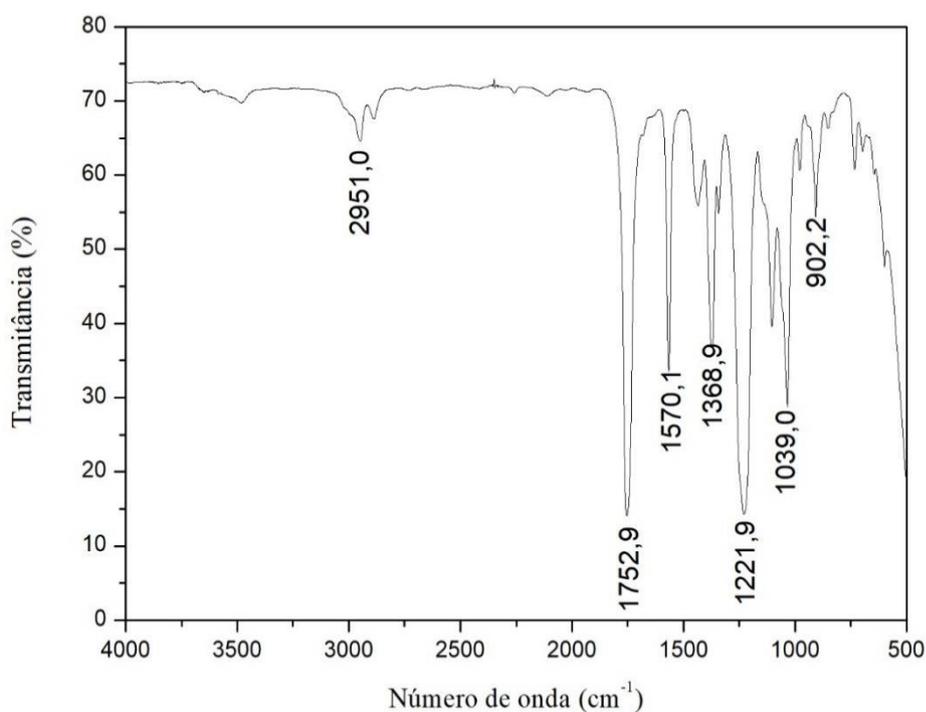


Fonte: Própria Autora.

5.8.2.1 Análise por FT-IR do *gem* cloro-nitro C-glicosídeo acetilado

A Figura 93 apresenta o espectro de FT-IR do produto da síntese do *gem* cloro-nitro C-glicosídeo acetilado. Destacam-se estiramentos característicos para identificação dos grupos funcionais: estiramento de deformação axial de C-H em $2951,0\text{ cm}^{-1}$; banda intensa de deformação axial C=O em $1752,9\text{ cm}^{-1}$ dos grupos acetil e estiramentos assimétricos N=O em $1570,1\text{ cm}^{-1}$ e simétricos em $1368,9\text{ cm}^{-1}$ do grupo nitro. Também apresenta no espectro a banda de deformação axial de C(=O)-O do acetil em $1221,9\text{ cm}^{-1}$, estiramentos C-O de deformação axial em $1039,0\text{ cm}^{-1}$ e banda de deformação -N-O- em $902,2\text{ cm}^{-1}$.

Figura 93 - Espectro de FT-IR do *gem*-Cloro-Nitro C-glicosídeo acetilado.



Fonte: Própria Autora.

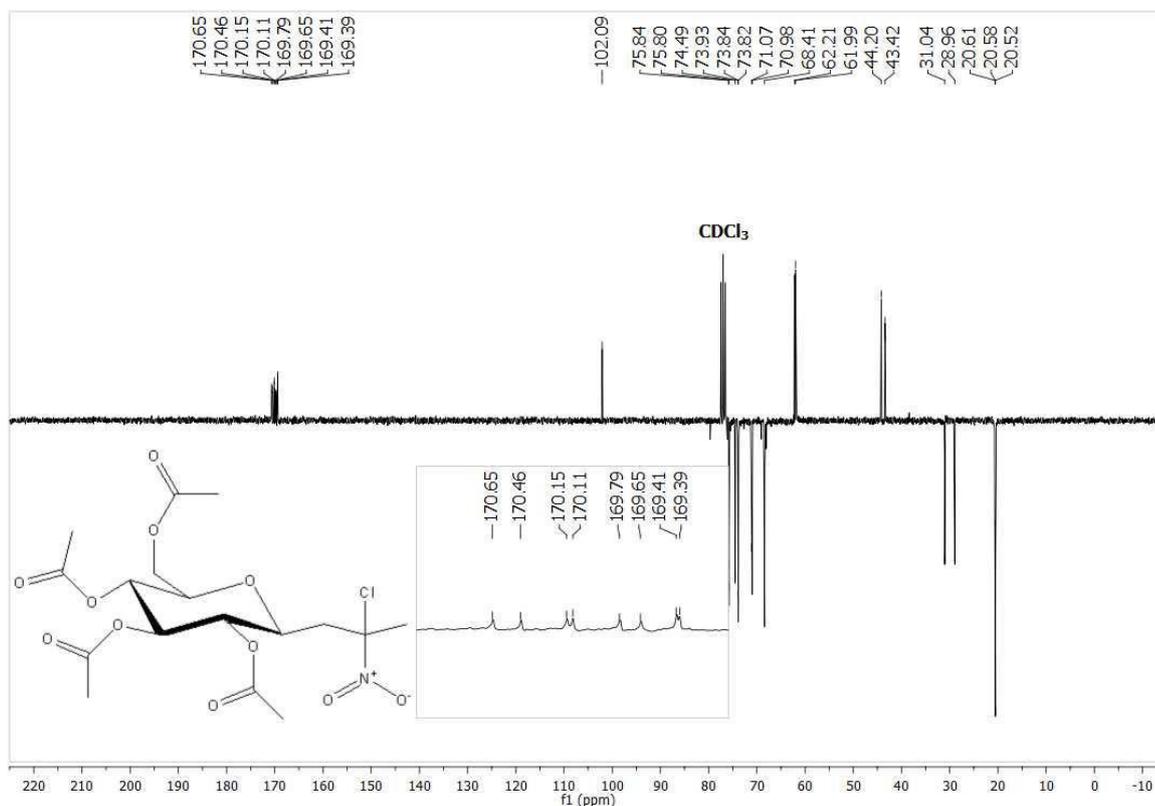
5.8.2.1 Análise por RMN ^{13}C do *gem* cloro-nitro C-glicosídeo acetilado

Na Figura 94 apresenta-se o espectro de RMN ^{13}C (apt) do *gem* cloro-nitro-C-glicosídeo acetilado. Observam-se alguns picos duplicados que indicam a formação de isômeros, na literatura relatam a formação do diastereoisômero em que o grupo nitro ocupa uma posição axial na síntese de compostos *gem*-halo-nitro a partir de oximas (CECCHERELLI et al., 1998). O espectro do produto foi confrontado com a simulação

obtida pelo software ChemDraw Ultra 12.0 para confirmar a formação dos dois isômeros (Figura 95).

Analisando-se a Figura 94, observam-se sinais dos grupos acetil em 170,65; 170,46; 170,15; 170,11; 169,79; 169,65 169,41 e 169,39 ppm, um sinal característico do carbono quaternário (Cq) do nitro-Cl em 102,09 ppm e sinais dos carbonos CH do anel piranosídico em 75,84; 75,80; 74,49; 73,93; 73,84; 73,82; 71,07; 70,98 e 68,41 ppm, sinais de CH₂ dos quais dois estão em 62,21 e 61,99 ppm, referentes ao Carbono 6 do anel piranosídico, e os outros estão em 44,20 e 43,42 ppm referente ao vizinho do cq, sinais dos CH₃ dos grupos acetil em 20,61; 20,58 e 20,52 ppm e do vizinho do Cq cloro-nitro em 31,04 e 28,96 ppm.

Figura 94 - Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do *gem* Cloro- Nitro C-glicosídeo acetilado.

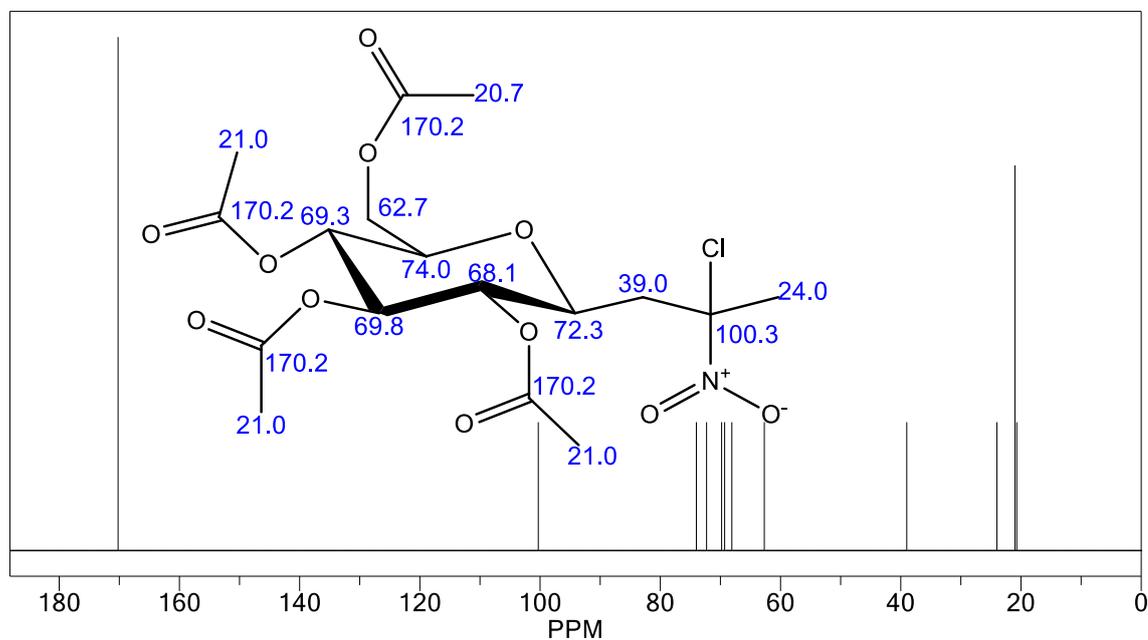


Fonte: Própria Autora.

Fez-se a simulação do espectro de RMN ¹³C no software ChemDraw Ultra 12.0 para ajudar na verificação dos sinais (Figura 95). Observam-se os picos dos C-quaternários (Cq) das carbonilas dos grupos acetil em 170,2 ppm e em 100,3 ppm do nitro-cloro, picos dos carbonos CH do anel piranosídico em 74,0; 72,3; 69,8; 69,3 e 68,1 ppm, dois sinais de CH₂ em 62,7 ppm (C6 do anel piranosídico) e 39,0 ppm (vizinho do Cq nitro-Cl) e sinais de CH₃ vizinho do Cq nitro-Cl em 24,0 ppm. Verifica-se na simulação que os picos característicos

da *gem* cloro-nitro C-glicosídeo acetilado estão presentes no espectro de RMN ^{13}C do produto sintetizado, mas que a presença de sinais duplicados indica a presença de isômero.

Figura 95 - Simulação do espectro de RMN ^{13}C do *gem* cloro- nitro C-glicosídeo acetilado.



Fonte: Própria Autora.

6 CONCLUSÕES

O enfoque deste trabalho foi empregar a D-glicose como fonte de matéria-prima renovável obtendo moléculas derivadas que possam ser de interesse industrial, mas optando por rotas mais sustentáveis. As sínteses de C-glicosídeos, Reações de proteção, Aril cetona C-glicosídeos, cicloxenona C-glicosídeos, reações Barbier, preparação de Oximas, isoxazol e *gem* halo-nitro C-glicosídeos foram avaliadas por análise termogravimétrica, FT-IR e RMN ^{13}C . Os resultados foram satisfatórios necessitando alguns de ajustes metodológicos e, com base nos dados relatados, conclui-se:

- a) Na preparação do CG, utilizando água como solvente, a estrutura foi confirmada por FT-IR e RMN ^{13}C obtendo altos rendimentos (92%). O aumento de escala e o uso do micro-ondas é possível, no entanto no primeiro demandou mais tempo e sob influência de micro-ondas necessita de ajustes para evitar o processo de caramelização e formação de produtos poliméricos.
- b) As reações de proteção mostraram-se necessárias durante o trabalho devido à limitação de trabalhar em meio aquoso. Outras vantagens que motivaram seu uso: a garantia de reação no sítio desejado (evitando-se reações nas hidroxilas); a maior facilidade de trabalho em meio orgânico (facilitando a separação dos produtos) e a maior facilidade de análise, tanto cromatográfica quanto RMN em solvente deuterado.
- c) As reações de proteção por acetilação apresentaram vantagens em relação à benzoilação em virtude de apresentarem maiores rendimentos, maior simplicidade de execução e maior pureza. As reações de acetilação e benzoilação foram confirmadas por FT-IR e RMN ^{13}C , e apresentaram respectivamente 62% (70 °C) e 31,4% de rendimento.
- d) A condensação aldólica foi empregada para obter aril cetonas C-glicosídeos que se mostrou um intermediário interessante podendo ser derivado em oximas e posteriormente em isoxazol aril C-glicosídeo. A aril cetona C-glicosídeo acetilada, a oxima aril C-glicosídeo acetilada e isoxazol C-glicosídeo acetilado foram

confirmados por FT-IR e RMN ^{13}C e apresentaram rendimentos 45%, 78% e 31% respectivamente.

- e) A derivação da cetona β -C-glicosídeo também gerou a cicloexenona C-glicosídeo e o metil pentenol C-glicosídeo (por reação de Barbier) que depois de acetilados ou reacetilados foram caracterizados por FT-IR e RMN ^{13}C obtendo a cicloexenona C-glicosídeo acetilada, em 60% de rendimento, e o metil pentenil C-glicosídeo acetilado em até 71% de rendimento.
- f) A preparação da oxima a partir da glicose e posterior acetilação gerou um composto nitrilo glicose que foi confirmado por FT-IR e RMN ^{13}C e apresentou rendimento de 60%.
- g) A obtenção das oximas, oxima β -C-glicosídeo peracetilada e oxima da β -C-glicosídeo acetilada, foi confirmada por FT-IR e RMN ^{13}C e apresentaram bons rendimentos 73,6 % e 83%. A primeira síntese economizou um tratamento (solvente) e a segunda síntese mostrou ser eficiente em banho de ultrassom obtendo uma economia de tempo. Além disso, os bons rendimentos obtidos na preparação das oximas, conhecidas por serem excelentes grupos intermediários, viabilizaram a sequência deste trabalho em preparar derivados a partir delas.
- h) A síntese de compostos *gem* halo-nitro C-glicosídeo foi uma aplicação da derivação da oximas obtidas. A preparação dos *gem* bromo-nitro C-glicosídeo acetilado e *gem* cloro-nitro C-glicosídeo acetilado foram confirmadas por FT-IR e RMN ^{13}C e apresentaram rendimentos: *gem*-bromo nitro C-glicosídeo acetilado 30% (rota desprotegida) e 73% (rota protegida); e *gem*-cloro nitro C-glicosídeo acetilado 30% (rota desprotegida) e 72% (rota protegida).
- i) A cetona β -C-glicosídeo mostrou enorme versatilidade podendo ser empregada na obtenção de muitos derivados, como neste trabalho, que todos os compostos obtidos derivam da D-glicose e cetona β -C-glicosídeo.

SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- a) Estudo de sínteses para obtenção de aldeídos C-glicosídeos como molécula precursora de outros produtos.
- b) O estudo do uso de monossacarídeos obtidos diretamente de biomassa na obtenção da cetona C-glicosídeo.
- c) Estudos de outras derivações da cetona C-glicosídeo, por exemplo, em cetotiocianato usando iodo e metanol.
- d) Estudo da aplicação de moléculas conjugadas (aril cetona C- glicosídeo) como pigmentos.

REFERÊNCIAS

- ANASTAS, P. T.; WARNER., J. C. **Green chemistry: theory and practice**. Oxforddaaz: Oxford University Press, 1998.
- ANASTAS, P. T.; ZIMMERMAN, J. B. Design through the 12 principles of green engineering. **IEEE Engineering Management Review**, v. 35, n. 3, p. 16, 2003.
- BAER, H. H.; RANK, W. The Synthesis of gem-Halonitro Sugars and Their Conversion into Epoxynitro Sugars. **CAN. J. CHEM.**, v. 51, p. 2001–2016, 1973.
- BENDIAK, B. Preparation, conformation, and mild hydrolysis of 1-glycosyl-2-acetylhydrazines of the hexoses, pentoses, 2-acetamido-2-deoxyhexoses, and fucose. **Carbohydrate Research**, v. 304, n. 1, p. 85–90, 1997.
- BILLAULT, I. et al. Investigation of the copper(I) catalyzed azide-alkyne cycloaddition reactions (CuAAC) in molten PEG2000. **Royal Society of Chemistry**, v. 39, n. 3, p. 1986–1995, 2015.
- BREHM, M. et al. Expedient conversion of d-glucose into 1,5-anhydro-d-fructose and into single stereogenic-center dihydropyranones, suitable six-carbon scaffolds for concise syntheses of the soft-coral constituents (-)-bisetone and (-)-palythazine. **Tetrahedron Asymmetry**, v. 19, n. 3, p. 358–373, 2008.
- CARDOZO, H. M. **Síntese de derivados de carboidratos fundamentada nos preceitos da química verde**. 2016. 71f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.
- CAVEZZA, A. et al. Synthesis of Pro-XylaneTM: A new biologically active C-glycoside in aqueous media. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 19, n. 3, p. 845–849, 2009.
- CECCHERELLI, P. et al. One-step conversion of oximes to gem-chloro-nitro derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 39, n. 24, p. 4385–4386, 1998.
- CUNHA, S.; DE SANTANA, L. L. B. Condensação de knoevenagel de aldeídos aromáticos com o ácido de meldrum em água: uma aula experimental de química orgânica verde. **Química Nova**, v. 35, n. 5, p. 1338–1341, 2012.
- CURINI, M. et al. A new method for the one-step conversion of oximes into gem-halo-nitro derivatives. **Tetrahedron**, v. 55, n. 19, p. 6211–6218, 1999.
- EINHORN, C.; LUCHE, J.-L. Selective Allylation of Carbonyl Compounds in Aqueous Media. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 322, p. 177–183, 1987.
- FENG, W. et al. Microwave-assisted efficient synthesis of aryl ketone β -C-glycosides from unprotected aldoses. **Carbohydrate Research**, v. 346, n. 2, p. 352–356, 2011.

- FENGER, T. H.; BRUMER, H. Synthesis and analysis of specific covalent inhibitors of endo-xyloglucanases. **ChemBioChem**, v. 16, n. 4, p. 575–583, 2015.
- FERREIRA, V. F. Carboidratos abundantes em síntese orgânica. **Química Nova**, v. 18, n. 2, p. 267–272, 1995.
- FERREIRA, V. F.; ROCHA, D. R.; SILVA, F. C. Potencialidades e oportunidades na química da sacarose e outros açúcares. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 623–638, 2009.
- FERREIRA, V. F.; SILVA, F. C.; FERREIRA, P. G. Carboidratos como fonte de compostos para a indústria de química fina. **Química Nova**, v. 36, n. 10, p. 1514–1519, 2013.
- FINCH, P.; MERCHANT, Z. The structures of D-Arabinose and D-Glucose Oximes. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, v. n. 17, p. 1682–1686, 1975.
- FOLEY, P. M. et al. Linear and cyclic C-glycosides as surfactants. **Green Chem.**, v. 13, n. 2, p. 321–325, 2011.
- FREIRE, R. M. L. **Estudo da estabilidade térmica de adoçantes naturais e artificiais**. 2010. 130 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal Do Rio Grande Do Norte, Natal, 2010.
- GORDON, I. M.; MASKILL, H. Solvolysis of substituted benzyl azoxyarenesulfonates: characterisation of the transition state and the selectivity of benzylic intermediates in 50% aqueous 2,2,2-trifluoroethanol. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2**, p. 2059–2062, 2001.
- GREENE, T. W.; WUTS, P. G. M. **Protective Groups in Organic Synthesis**. 3 ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 1999.
- GU, X.; FANG, Z. Synthesis of a small library of oximes and phenylhydrazones of phenyl ketone C-glycosides. **Journal of carbohydrate chemistry**, v. 35, n. n°5, p. 261–272, 2016.
- GUIMARÃES, R. L. **Reação de alilação do tipo barbier de benzaldeídos substituídos mediada por estanho em meio aquoso**. 2007. 154 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2007.
- HAAS, J. W.; KADUNCE, R. E. Rates of Reaction of Nitrogen Bases with Sugars. I. Studies of Aldose Oxime, Semicarbazone and Hydrazone Formation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 84, n. 24, p. 4910–4913, 1962.
- HAIPOUR, A. R.; MALLAKPOUR, S. E. A Rapid and Convenient Synthesis of Oximes in Dry Media under Microwave Irradiation y. **Journal Chemical Research**, v. S, n. 228, p. 228–229, 1999.
- HAMED, A. et al. Reactions of 1-oxa-azoniabutatriene salts with 1,3-dipoles. **Tetrahedron**, v. 45, n. 18, p. 5825–5836, 1989.

- HERSANT, Y. et al. One-step synthesis of β -C-glycolipid derivatives from unprotected sugars. **Carbohydrate Research**, v. 339, n. 3, p. 741–745, 2004.
- HUANG, G. et al. Synthetic Methods of α -D-Glucose Pentaacetate. **Current Organic Synthesis**, v. 13, p. 82–85, 2016.
- HULTIN, P. G. Bioactive C-glycosides from bacterial secondary metabolism. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 5, n. 14, p. 1299–1331, 2005.
- IFFLAND, D. C.; CRINER, G. X. Preparation of Nitro Compounds from Oximes. II. The Improved Synthesis of Nitrocycloalkanes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 75, n. 16, p. 4047–4048, 1953.
- KALIA, J.; RAINES, R. T. Hydrolytic stability of hydrazones and oximes. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 47, n. 39, p. 7523–7526, 2008.
- KIM, E. et al. Tin- and Indium-Mediated Allylation in Aqueous Media: Application to Unprotected Carbohydrates. **Journal of Organic Chemistry**, v. 58, n. 20, p. 5500–5507, 1993.
- LALITHA, K. et al. Recent developments in β - C -glycosides: synthesis and applications. **Carbohydrate Research**, v. 402, p. 158–171, 2015.
- LEITE, J. A. S. **Síntese de potenciais intermediários de princípios ativos, buscando sempre o emprego de técnicas para proteção do meio ambiente**. 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Universidade de São Paulo, Lorena, 2012.
- LENARDÃO, E. J. et al. “Green chemistry” - Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Química Nova**, v. 26, n. 1, p. 123–129, 2003.
- LI, C. J. Aqueous Barbier-Grignard Type Reaction: Scope, Mechanism, And Synthetic Applications. **Tetrahedron**, v. 52, n. 16, p. 5643–5668, 1996.
- LICHTENTHALER, F. W.; PETERS, S. Carbohydrates as green raw materials for the chemical industry. **Comptes Rendus Chimie**, v. 7, n. 2, p. 65–90, 2004.
- LIMA, D. J. DA P. **Estudo de Regiosseletividade da Reações de Barbier de Aldeídos com Halletos Alílicos Substituídos Mediada por Estanho**. 2005. 142 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2005.
- LLANTÉN, H. et al. Synthesis of C-glycosylmethyl isoxazoles via aerobic oxidation of ketoximes catalyzed by TEMPO. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 15, p. 1507–1511, 2017.
- MAKAROVA, N. V; MOISEEV, I. K.; ZEMTSOVA, M. N. Iffland s Reaction with Methyl Ketone Oximes of Adamantane Series. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 37, n. 10, p. 1435–1437, 2001.
- MOHAMMED, A. I.; JWAD, R. S. Synthesis and NMR Study of Some Important Glucopyranosyl Derivatives. **Journal of Kerbala University**, v. 9, p. 43–48, 2011.

NORSIKIAN, S. et al. New and general synthesis of β -C-glycosylformaldehydes from easily available β -C-glycosylpropanones. **Carbohydrate Research**, v. 342, n. 18, p. 2716–2728, 2007.

ÖZYÜREK, M. et al. Novel oxime based flavanone , naringin-oxime : Synthesis , characterization and screening for antioxidant activity. **Chemico-Biological Interactions**, v. 212, p. 40–46, 2014.

PALMACCI, E. R.; SEEBERGER, P. H. Synthesis of C-Aryl and C-Alkyl Glycosides Using Glycosyl Phosphates. **Organic Letters**, v. 3, n. 10, p. 1547–1550, 2001.

PHILIPPE, M.; DIDILLON, B.; GILBERT, L. Industrial commitment to green and sustainable chemistry: using renewable materials & developing eco-friendly processes and ingredients in cosmetics. **Green Chemistry**, v. 14, n. 4, p. 952, 2012.

PHUKAN, P. Iodine as an extremely powerful catalyst for the acetylation of alcohols under solvent-free conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 24, p. 4785–4787, 2004.

PINHEIRO, J. M. et al. Synthesis of new isoxazoles derivatives attached to sugar moieties. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 41, n. 6, p. 877–882, 2004.

PRICE, N. P. J. et al. Functionalized C -Glycoside Ketohydrazones : Carbohydrate Derivatives that Retain the Ring Integrity of the Terminal Reducing Sugar. **Analytical Chemistry**, v. 82, n. 7, p. 2893–2899, 2010.

RANOUX, A. et al. Horner-Wadsworth-Emmons reaction of unprotected sugars in water or in the absence of any solvent: One-step access to C-glycoside amphiphiles. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 7, p. 1314–1323, 2010.

RIAFRECHA, L. E. et al. Synthesis of C-cinnamoyl glycosides and their inhibitory activity against mammalian carbonic anhydrases. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 6, p. 1489–1494, 2013.

RIAFRECHA, L. E. et al. Attachment of carbohydrates to methoxyaryl moieties leads to highly selective inhibitors of the cancer associated carbonic anhydrase isoforms IX and XII. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 19, p. 5308–5314, 2014.

RICH, J. R.; WAKARCHUK, W. W.; BUNDLE, D. R. Chemical and chemoenzymatic synthesis of S-linked ganglioside analogues and their protein conjugates for use as immunogens. **Chemistry - A European Journal**, v. 12, n. 3, p. 845–858, 2006.

RIEMANN, I. et al. C-Glycosides by Aqueous Condensation of β -Dicarbonyl Compounds with Unprotected Sugars. **Australian Journal of Chemistry**, v. 55, p. 147–154, 2002.

RODRIGUES, F.; CANAC, Y.; LUBINEAU, A. A convenient, one-step, synthesis of β -C-glycosidic ketones in aqueous media. **Chemical Communications**, v. 6, p. 2049–2050, 2000.

SANTOS, W. C. C. “Estudos Visando Síntese de Glicosídeos Acetilênicos Análogos da *mediasia macrophylla*”. 2012. 78 p. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2012.

SCHMIDT, R. R.; DIETRICH, H. Amino-substituted β -Benzyl-C-glycosides; Novel β -Glycosidase Inhibitors. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 30, n. 10, p. 1328–1329, 1991.

SHELDON, R. A. The E Factor: fifteen years on. **Green Chemistry**, v. 9, n. 12, p. 1273, 2007.

SHELDON, R. A. Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design. **Chem. Soc. Rev.**, v. 41, n. 4, p. 1437–1451, 2012.

SOENGAS, R. G.; ACÚRCIO, R. C.; SILVA, A. M. S. Recent developments in the chemistry of gem-halonitro compounds. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2014, n. 29, p. 6339–6359, 2014.

TUCCINARDI, T. et al. Oxime-based inhibitors of glucose transporter 1 displaying antiproliferative effects in cancer cells. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 23, n. 24, p. 6923–7, 2013.

VAZ JÚNIOR, S. **A Química Verde como uma Oportunidade para a Biomassa Brasileira**. Disponível em: <<https://www.embrapa.br/busca-de-noticias/-/noticia/16899065/artigo---a-quimica-verde-como-uma-oportunidade-para-a-biomassa-brasileira>>. Acesso em: 6 set. 2017.

VILLADSEN, K. et al. Chemoselective Reactions for the Synthesis of Glycoconjugates from Unprotected Carbohydrates. **ChemBioChem**, v. 18, n. 7, p. 574–612, 2017.

VOGEL, A. I. **Vogel's textbook of practical organic chemistry**. 5th ed ed. New York: Logman Scientific & Technical, 1989.

WADSWORTH, W. S.; EMMONS, W. D. The Utility of Phosphonate Carbanions in Olefin Synthesis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 83, n. 7, p. 1733–1738, 1961.

WANG, J. et al. A novel and efficient direct aldol condensation from ketones and aromatic aldehydes catalyzed by proline-TEA through a new pathway. **Tetrahedron**, v. 65, n. 25, p. 4826–4833, 2009.

WANG, J. et al. A versatile and convenient route to ketone C -pyranosides and ketone C -furanosides from unprotected sugars. **Tetrahedron**, v. 68, n. 4, p. 1315–1320, 2012.

WOLFROM, M. L. The fifth penta-acetate of galactose, its alcoholate and aldehydol. **The Chemical Laboratory of the Ohio State University**, v. 52, n. 1889, p. 2464–2473, 1930.

WOLFROM, M. L.; THOMPSON, A. The reactive form of glucose oxime. **Journal American Chemical Society**, v. 53, p. 622–632, 1931.