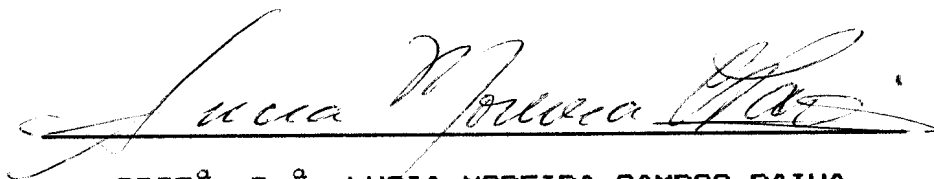


UTILIZAÇÃO DE δ -GLUCONO-
1,5-LACTONA EM SÍNTESE ORGÂNICA

LUCIENE FERREIRA

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS
REQUISITOS NECESSÁRIOS À OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM
CIÊNCIAS.

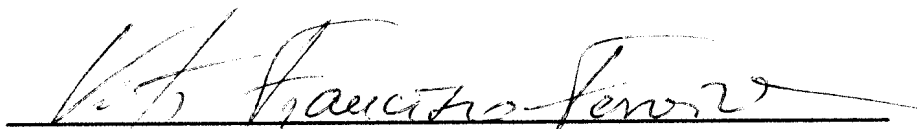
APROVADA POR:



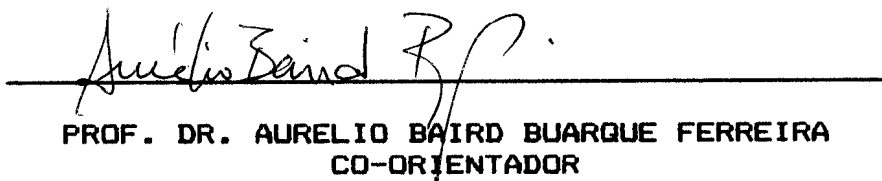
PROF.^a. DR.^a. LUCIA MOREIRA CAMPOS PAIVA



PROF. DR. SILAS VARELLA FRAIZ JUNIOR



PROF. DR. VITOR FRANCISCO FERREIRA
ORIENTADOR



PROF. DR. AURELIO BAIRD BUARQUE FERREIRA
CO-ORIENTADOR

RIO DE JANEIRO, 19 DE JANEIRO DE 1994.

FICHA CATALOGRÁFICA

FERREIRA, Luciene

Utilização de δ -glucono-1,5-lactona em Síntese Orgânica.

Rio de Janeiro, DPGQO-UFRRJ, 1994, xv + , 203 f.

Tese: Mestre em Ciências (Química Orgânica)

- | | |
|--------------------------|-------------------|
| 1. Carboidratos | 2. D-gluconamidas |
| 3. Alquilação de ésteres | 4. Glicosídeos |

I. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

II. Título

Este trabalho foi realizado sob a orientação do prof. Vitor Francisco Ferreira, da Universidade Federal Fluminense e do prof. Aurelio Baird Buarque Ferreira da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

Estilo de Vida

"É melhor arriscar coisas grandiosas alcançar triunfos e glórias, mesmo expondo-se à derrota, do que formar fila com os pobres de espirito que não gozam muito nem sofrem muito, porque vivem nessa penumbra cinzenta, que não conhecem vitória nem derrota."

Theodore Roosevelt

AGADECIMENTOS

A todos os que me acompanharam e de alguma forma me ajudaram durante esta difícil etapa de minha vida:

À Prof. Dra. Carmen Lúcia Paiva Silveira, pela oportunidade oferecida no início da carreira científica.

Ao Mestre Vitor Francisco Ferreira pela confiança, orientação e dedicação.

Ao prof. Dr. Aurelio Baird Buarque Ferreira pela confiança e orientação.

Aos estagiários Orlando Abrantes Junior e Fabíola C. M. de Souza pela colaboração técnica.

Ao amigo Claudio Maris Ferreira pelas palavras de incentivo nos momentos mais difíceis.

À grande amiga Clarissa Cruz Perrone pela paciência e sugestões técnicas oferecidas, além do grande incentivo.

À amiga, quase mãe, Miriam S. Sanctos pelo apoio carinho e incentivo.

A Claudete N. Kunigami e Irene B. Alleluia pelo incentivo no início desta trajetória.

Ao Curso de Pós Graduação em Química Orgânica do Departamento de Química Orgânica da Universidade Federal Fluminense pelo financiamento do projeto e apoio científico.

Aos professores do Departamento de Química Orgânica da Universidade Federal Fluminense, pela colaboração, amizade, incentivo, e carinho, além dos agradáveis, embora raros, momentos de descontração.

Aos amigos do Laboratorio 100 do IQ-UFF que dividi-ram comigo, seu já pequeno espaço durante a realização deste trabalho.

A Central Analitica da UFRRJ, na pessoa de Aurea de Almeida Tatagiba, pela incansável disposição em realizar seu trabalho com presteza, e ao Prof. Mario Geraldo de Carvalho Pela supervisão dos trabalhos técnicos.

Ao Dr Raimundo Braz Filho pelo auxílio na tentativa de elucidar a estrutura do produto desconhecido.

O prof Dr José Carlos Netto pela oportunidade, confiança e compreensão nos momentos de maior desgaste.

À minha mãe pelo amor, paciência e dedicação infinitas que tem me dispensado em todo o decorrer de minha vida e em especial neste momento.

Ao meu pai pelo carinho e compreensão, além do incentivo dedicado ao longo de minha carreira científica.

Ao meu noivo Edson Gaspar Amaral pela paciência, amor, carinho, compreensão, perseverança e força que me tem dado durante o último ano, nos momentos de depressão. Não existem palavras para agradecer.

Aos Meus irmãos e cunhados pelo carinho e incentivo mesmo a distância.

Aos amigos Rose, Odilon e Irene pela perseverança e incentivo no transcorrer desses anos.

Aos meus padrinhos e meus primos, Léa e Gil, por todo o incentivo e colaboração durante meu desenvolvimento científico.

À Maria Cristina de Holanda Pereira Lima pelos
espectros de Massas realizados na Central Analítica do
NPPN-UFRJ.

A Deus pelo privilégio de chegar bem ao final deste
trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO	i
ABSTRACT	iii
LISTA DE CONVENÇÕES	iv
ÍNDICE DE TABELAS	v
ÍNDICE DE ESQUEMAS	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	x
ÍNDICE DE ESPECTROS	xiv
I - INTRODUÇÃO	
I.1 - Importância econômica e científica dos carboidratos..	01
II - OBJETIVO	35
III - ESTRATÉGIA	37
IV - RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
V - CONCLUSÃO	88
VI - MATERIAL E MÉTODOS	90
VII - EXPERIMENTAIS	
VII.1 - Preparação do éster 1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilideno-D-gluconato 42 e ácido 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconico 43.	92
VII.2 - Preparação do produto desconhecido 49e.	102
VII.3 - Redução do éster 1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilideno-D-gluconato 42 com boroidreto de sódio	108
VII.4 - Preparação das 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconamidas 53-60 a partir do éster 42, MÉTODO I.	114

VII.5 - Preparação das 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconamidas 53-60 a partir do éster 42, MÉTODO II.	132
VII.6 - Preparação das 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconamidas 53-60 a partir do éster 42, MÉTODO III. ...	145
VII.7 - Preparação das 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconamidas 53-60 a partir do éster 42, MÉTODO IV.	147
VII.8 - Hidrólise das 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconamidas 53 e 56 a 61 e 62.	159
VII.9 - Adição de n-butil Litio ao éster 1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilideno-D-gluconato 42.....	168
VII.10 - Hidrólise da mistura das frações I e II.	179
IX - BIBLIOGRAFIA	183

RESUMO

Neste trabalho foi abordada a utilização de derivados da δ -glucono-1,5-lactona 41 em síntese orgânica, mais precisamente, o uso do éster 1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilideno-D-gluconato 42.

Três rotas sintéticas foram estudadas, envolvendo principalmente a adição de nucleófilos à carbonila de 42. A primeira rota visou a síntese da D-arabinose 47 via adição do íon azida (N_3^-) e um subsequente Rearranjo de Curtius. Porém, a reação tomou outros rumos, inviabilizando essa síntese produzindo possivelmente a triazinona 49e. A segunda rota estudada envolveu a adição de aminas alifáticas e aromáticas para produzir acetonídeos de D-gluconamidas e subsequente hidrólise dos acetonídeos. Nessa rota várias gluconamidas foram produzidas (3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconocicloexilamida 75%, 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconobutilamida 70%, 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconobenzilamida 90%, 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodecila-mida 73%, D-gluconofenilamida da glicose e D-gluconofenilami-da da manose na razão de 1 : 1,45, 3,4:5,6-di-O-isopropilide-no-D-gluconodibutilamida 100% e 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodiisopropilamida 100%. Observou-se que as condições reacionais para essa reação dependem fundamentalmente da nucleofilicidade das aminas e do meio reacional. Por último, foi estudada a adição de alquil lítio para produzir alquil

C-glicosídeos. Observou-se que esta adição produziu principalmente o produto dialquilado 64, ao invés da cetona 63, mesmo com adição lenta e a baixa temperatura. Possivelmente a velocidade de adição à carbonila da cetona 63 é muito maior que a adição à carbonila do éster 42.

ABSTRACT

In This work were studied the use of δ -glucono-1,5-lactone 41 and its derivative 42 in organic synthesis

Three main routes involving a nucleophilic addition to 42 were explored. The first one intended to prepare D-arabinose 47 through addition of azide ion (N_3^-) followed by Curtius Rearrangement. However the reaction followed another direction producing a triazinone 49e, which makes this route useless for preparing 47. The second work involved the addition of several aliphatic and aromatic amines to 42 for producing acetonides of D-gluconamides. Various amides were produced (3,4:5,6-di-O-isopropylidene-D-gluconocyclohexylamide 75%, 3,4:5,6-di-O-isopropylidene-D-gluconobutylamide 70%, 3,4:5,6-di-O-isopropylidene-D-gluconobenzylamide 90%, 3,4:5,6-di-O-isopropylidene-D-gluconodecylamide 73%, D-gluconophenylamide-D-glycose and D-gluconophenylamide-D-mannose 1 : 1,45; 3,4:5,6-di-O-isopropylidene-D-gluconodibutylamide 100% and 3,4:5,6-di-O-isopropylidene-D-gluconodiisopropylamide 100%) in good yields, but the reaction is very sensitive to the nucleophilicity of the amines and experimental conditions. The third route studied the addition of alkyl lithium for producing C-glycosides. However double alquilation product 64 was observed instead of the disired ketone 63. A possible explanation is related to the kinetics of the reaction. The addition to ketone 63 is faster than to the starting material 42.

LISTA DE CONVENÇÕES

- CCF - Cromatografia em Camada Fina
- DEPT - Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
- EM - Espectrometria de Massa
- IV - Infravermelho
- ^1H -RMN - Ressonância Magnética Nuclear de Próton
- ^{13}C -RMN - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
- Py - Piridina
- Piv - grupo pivaloila
- DMF - Dimetil formamida
- DMSO - Dimetil sulfoxido
- Ph - Grupo fenila

INDICE DE TABELAS

Pág.

TABELA 1 - Custo de substratos de partida de produtos naturais de baixo peso molecular, comparados com produtos quimicos e solventes	06
TABELA 2 - Produção mundial de carboidratos de baixo peso molecular	10
TABELA 3 - Variação dos valores da tensão superficial com o aumento do número de carbonos da D-gluconamida	34
TABELA 4 - Características das aminas utilizadas como reagente.	41
TABELA 5 - Resumo dos dados espectrais do produto 49e	50
TABELA 6 - Resumo detalhado da produção de D-gluconamidas protegidas pelos quatro métodos.	76

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Pág.

ESQUEMA 1	- Obtenção industrial da vitamina C	09
ESQUEMA 2	- Reação de redução dos carboidratos 16 e 17. ...	11
ESQUEMA 3	- Carboidratos como pequenos blocos quirais. ...	13
ESQUEMA 4	- Carboidratos como indutores de quiralidade. ...	14
ESQUEMA 5	- Carboidratos como catalisadores quirais.	15
ESQUEMA 6	- Carboidratos como substratos quirais.	16
ESQUEMA 7	- Obtenção de acetais 21 e cetais 23 a partir da glicose 4.	18
ESQUEMA 8	- Distribuição tautomérica da frutose.	19
ESQUEMA 9	- Equilíbrio entre as estruturas de 1,3 dióxolanas 24 e 25 e 1,3 dioxanas 26 e 27.	20
ESQUEMA 10	- Possíveis equilíbrios na formação de cetais da D-ribonolactona 28	22

ESQUEMA 11 - Obtenção do ácido glucônico 36 e glucárico 37 a partir da D-glicose 4.	24
ESQUEMA 12 - Obtenção do ácido glucárico 37 por oxidação catalítica da D-glicose 4.	26
ESQUEMA 13 - Obtenção do ácido glucônico 36 por oxidação catalítica da D-glicose 4.	26
ESQUEMA 14 - Hidrogenação catalítica da D-glicose 4 em pH alcalino e pH ácido para obtenção do sorbitol 9.	27
ESQUEMA 15 - Obtenção do sorbitol 9 a partir das lactonas 40 e 41.	28
ESQUEMA 16 - Preparação da δ -glucono-1,5-Lactona 41.	29
ESQUEMA 17 - Obtenção do éster-tri 42 e ácido-di 43 isopropilideno-D-glucônico.	30
ESQUEMA 18 - Obtenção do substrato quiral 44.	31
ESQUEMA 19 - Preparação de D-gluconamidas a partir da δ -glucono-1,5-lactona 41.	33

ESQUEMA 20 - Sequência geral proposta para a execução dos objetivos.	36
ESQUEMA 21 - Análise retróssintética para as substâncias desejadas.	40
ESQUEMA 22 - Proposta de Fragmentação para o composto 42.	46
ESQUEMA 23 - Sequência sintética proposta para a obtenção de 47.	47
ESQUEMA 24 - Mecanismo proposto para a síntese do composto desconhecido 49e.	51
ESQUEMA 25 - Metodologias utilizadas para a obtenção das 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconamidas 53 - 60.	54
ESQUEMA 26 - Proposta de fragmentação para a 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconocicloexilamida 53.	58
ESQUEMA 27 - Proposta de fragmentação para a 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconobutilamida 54.	61

ÍNDICE DE FIGURAS

Pág.

FIGURA I	- Estruturas dos três principais carboidratos.	03
FIGURA II	- Utilização do amido 2 em diversos setores industriais.	03
FIGURA III	- Monossacarídeos que compõem a sacarose.	07
FIGURA IV	- Estruturas da isomaltulose 6, leucrose 7 e xilose 8.	08
FIGURA V	- Diacetônídeos 21 e 22 obtidos da D-glicose 4 e D-frutose 5.	17
FIGURA VI	- D-gluconamidas alifáticas.	32
FIGURA VII	- Assinalamento de ^{13}C -RMN e ^1H -RMN do produto 42.	45
FIGURA VIII	- Assinalamento de ^{13}C -RMN e ^1H -RMN do produto 43.	45

FIGURA IX - Outras estruturas possíveis para o composto desconhecido.	52
FIGURA X - Assinalamento de ^{13}C -RMN e ^1H -RMN do produto desconhecido.	53
FIGURA XI - Assinalamento de ^{13}C -RMN e ^1H -RMN para 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconocicloexilamida 53	56
FIGURA XII - Assinalamento de ^{13}C -RMN e ^1H -RMN para a 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconobutilamida 54	59
FIGURA XIII - Assinalamento de ^{13}C -RMN e ^1H -RMN para a 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconobenzilamida 55	62
FIGURA XIV - Assinalamento de ^{13}C -RMN e ^1H -RMN para a 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodecilamida 56.	66
FIGURA XV - Assinalamento de ^1H -RMN para os epímeros 57 e 58	67

ESQUEMA 28 - Proposta de Fragmentação para a 3,4:5,6-di- -O-isopropilideno-D-gluconobenzilamida 55. ..64	..64
ESQUEMA 29 - Proposta de fragmentação para os epimeros 57 e 58.70	70
ESQUEMA 30 - Obtenção das 3,4:5,6-di-O-isopropilideno- D-gluconamidas 53, 54 e 55.115	115
ESQUEMA 31 - Obtenção das 3,4:5,6-di-O-isopropilideno- D-gluconamidas 53 a 58.133	133
ESQUEMA 32 - Obtenção das 3,4:5,6-di-O-isopropilideno- D-gluconamidas 53, 54, 55 e 56.146	146
ESQUEMA 33 - Obtenção das 3,4:5,6-di-O-isopropilideno- D-gluconamidas 59 e 60.148	148

FIGURA XVI - Assinalamento de ^{13}C -RMN para os epimeros 57 e 58.	68
FIGURA XVII- Conformação <i>Sin clinal</i> e <i>Anti clinal</i> para as estruturas dos epimeros 57 e 58.	69
FIGURA XVIII- Assinalamento da ^{13}C -RMN e ^1H -RMN para a 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodibutilamida 59.	73
FIGURA XIX - Assinalamento de ^{13}C -RMN e ^1H -RMN da 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodipropilamida 60.	74
FIGURA XX - Assinalamento de ^{13}C -RMN e ^1H -RMN para a D-gluconocicloexilamida 61.	78
FIGURA XXI - Assinalamento de ^{13}C -RMN e ^1H -RMN para a D-gluconodecilamida 62.	78
FIGURA XXII - Assinalamento de ^{13}C -RMN e ^1H -RMN para 1,2-diol-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glicose 52	80
FIGURA XXIII - Assinalamento de ^{13}C -RMN e ^1H -RMN da fração I.	84

FIGURA XXIV - Assinalamento de ^{13}C -RMN e ^1H -RMN da fração II	85
FIGURA XXV - Assinalamento de ^{13}C -RMN e ^1H -RMN da mis- tura hidrolisada, estruturas 65, 66	86
FIGURA XXIV - Estruturas das 3,4:5,6-di-O-isopropili- deno-D-gluconamidas 53, 54 e 55.	116

INDICE DE ESPECTROS

Pág.

1	- Ester 1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilideno-D-gluconato	
	42 IV	94
2	- Ester 1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilideno-D-gluconato	
	42 ¹ H-RMN	95
3	- Ester 1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilideno-D-gluconato	
	42 ¹³ C-RMN (DEPT)	96
4	- Ester 1,2;3,4;5,6-tri O-isopropilideno-D-gluconato	
	42 EM (baixa resolução).	97
5	- Ácido 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconico 43	
	IV	99
6	- Ácido 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconico 43	
	¹ H-RMN.	100
7	- Ácido 3,4;5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconico 43	
	¹³ C-RMN (DEPT).	101
8	- Triazinona 49e IV	103
9	- Triazinona 49e ¹ H-RMN.	104
10	- Trazinona 49e ¹³ C-RMN	105
11	- Triazinona 49e ¹³ C-RMN (DEPT)	106
12	- Trizinona 49e EM.	107
13	- 1,2 diol-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glicose 52	
	IV	110
14	- 1,2-diol-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glicose 52	
	¹ H-RMN	111

15 - 1,2-diol-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glicose	52
¹³ C-RMN112
16 - 1,2-diol-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glicose	52
¹³ C-RMN (DEPT).113
17 - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconocicloexilami-	
da 53 IV117
18 - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconocicloexilami-	
da 53 ¹ H-RMN118
19 - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconocicloexilami-	
da 53 ¹³ C-RMN (DEPT).119
20 - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconocicloexilami-	
da 53 EM120
21 - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconobutilamida	54
IV122
22 - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconobutilamida	54
¹ H-RMN123
23 - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconobutilamida	54
¹³ C-RMN124
24 - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconobutilamida	54
¹³ C-RMN (DEPT)125
25 - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconobutilamida	54
EM126
26 - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconobenzilamida	55
IV128
27 - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconobenzilamida	55
¹ H-RMN129

28 - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconobenzilamida 55	
¹³ C-RMN (DEPT)	130
29 - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconobenzilamida 55	
EM.....	131
30 - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodecilamida 56	
IV	135
31 - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodecilamida 56	
¹ H-RMN	136
32 - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodecilamida 56	
¹³ C-RMN	137
33 - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodecilamida 56	
¹³ C-RMN (DEPT)	138
34 - D-glicose 57 e D-manose 58 IV	140
35 - D-glicose 57 e D-manose 58 ¹ H-RMN	141
36 - D-glicose 57 e D-manose 58 ¹³ C-RMN	142
37 - D-glicose 57 e D-manose 58 ¹³ C-RMN (DEPT)	143
38 - D-glicose 57 e D-manose 58 EM	144
39 - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodibutilamida 59	
IV	150
40 - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodibutilamida 59	
¹ H-RMN	151
41 - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodibutilamida 59	
¹³ C-RMN	152
42 - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodibutilamida 59	
¹³ C-RMN (DEPT)	153

43 - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodiisopropil- amida 60 IV	155
44- 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodiisopropil- amida 60 ¹ H-RMN	156
45 - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodiisopropil- amida 60 ¹³ C-RMN	157
46 - 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodiisopropil- amida 60 ¹³ C-RMN (DEPT)	158
47 - D-gluconocicloexilamida 61 ¹ H-RMN	161
48 - D-gluconocicloexilamida 61 ¹³ C-RMN	162
49 - D-gluconocicloexilamida 61 ¹³ C-RMN (DEPT)	163
50 - D-gluconodecilamida 62 ¹ H-RMN	165
51 - D-gluconodecilamida 62 ¹³ C-RMN	166
52 - D-gluconodecilamida 62 ¹³ C-RMN (DEPT)	167
53 - Reação de alquilação - FRAÇÃO I IV	171
54 - Reação de alquilação - FRAÇÃO I ¹ H-RMN	172
55 - Reação de alquilação - FRAÇÃO I ¹³ C-RMN (DEPT).....	173
56 - Reação de alquilação - FRAÇÃO II IV	176
57 - Reação de alquilação - FRAÇÃO II ¹ H-RMN	177
58 - Reação de alquilação - FRAÇÃO II ¹³ C-RMN (DEPT)	178
59 - Hidrólise das frações I e II ¹³ C-RMN	181
60 - Hidrólise das frações I e II ¹³ C-RMN (DEPT)	182

I-INTRODUÇÃO

I.1 - IMPORTANCIA ECONOMICA E CIENTIFICA DOS CARBOIDRATOS.

Desde sua origem, a química orgânica sintética tem se mostrado capacitada para produzir, em laboratórios, substâncias presentes na natureza. Nas últimas décadas conseguiu-se efetuar a síntese de substâncias naturais bastante complexas.

Em sua maioria, os esforços dos pesquisadores têm estado dirigidos para substâncias que desempenham papéis biológicos ou atividades farmacológicas relevantes.

Desta forma, tendo sempre a natureza como inspiração, os químicos passaram a visualizar moléculas não existentes na natureza mas que poderiam, ao interagir com outras presentes nos organismos vivos, resultar em substâncias capazes de curar doenças e causar bem estar, prolongando a vida e tornando-a mais digna. Essas moléculas imaginadas pelos pesquisadores passaram também a ser alvo da síntese orgânica¹.

O desafio era e é considerável. Para produzir em laboratório moléculas complexas, o Químico devia partir de matérias-primas de baixo custo e abundantes. Com o desenvolvimento da química dos carboidratos, os pesquisadores descobriram que esta é uma classe de compostos orgânicos muito importante em termos de volume de produção. Pelo menos 95% da biomassa viva, cerca de 200 bilhões de toneladas, são carboidratos, das quais apenas 3% são utilizadas pelo homem². Nesta introdução pretende-se mostrar a importância econômica e sintética de alguns carboidratos de baixo peso molecular, com especial atenção para os acetoneos da δ -glucono-1,5-lactona.

A utilização industrial sistemática do vasto e inexplorado potencial dos carboidratos como substrato de partida está apenas iniciando. A conversão química e biotecnológica de carboidratos dá acesso a uma ampla gama de derivados com grande potencial de aplicação interessante em diferentes indústrias como as química, farmacêutica, alimentícia, cosmética e indústria de tenso-ativos³.

Sacarose 1, amido 2 e celulose 3 (Figura I, pág 3) são os três principais carboidratos usados atualmente na indústria.

Destes, o amido 2 possui o maior potencial de uso nas indústrias químicas como mostrado na Figura II (pág 3), por ter sua reatividade mais alta que a da celulose 3 e ser altamente susceptível à degradação hidrolítica total ou

parcial, por ácidos ou enzimas, fornecendo produtos oligoméricos ou monoméricos que podem ser modificados, o que não acontece facilmente com a celulose 3. As indústrias químicas e farmacêuticas já consomem 12% do amido empregado industrialmente, e este número tende a crescer 4.

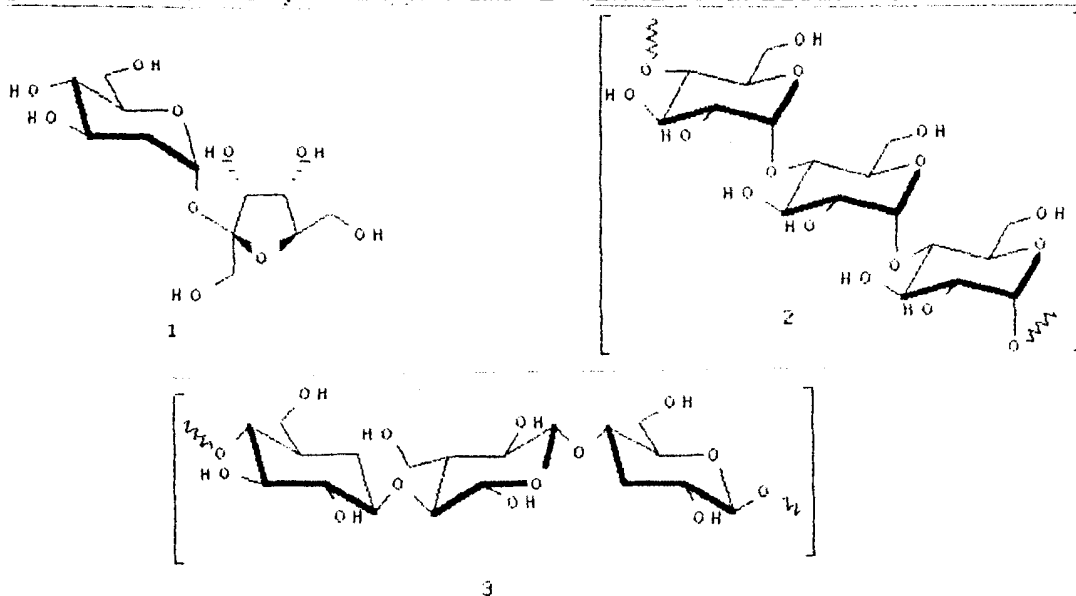


FIGURA - I: Estruturas dos três principais carbodratos.

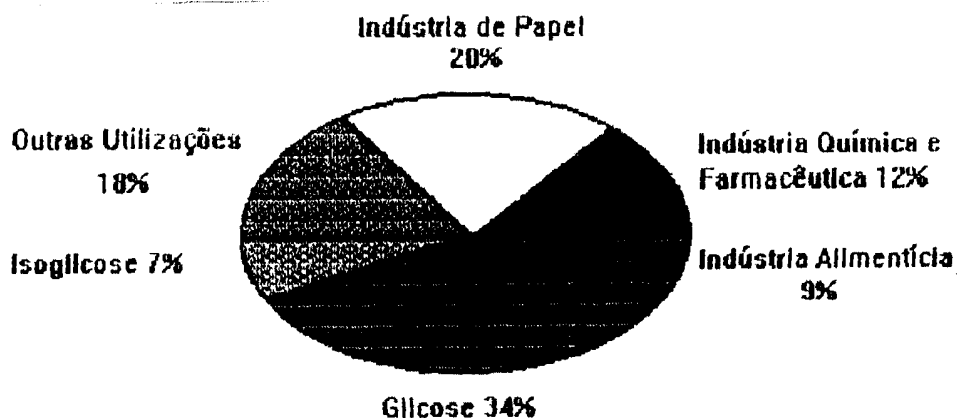


FIGURA - II : Utilização do amido 2 em diversos setores industriais.

Deve-se enfatizar especialmente as peculiaridades estruturais desses derivados de carboidratos, como por exemplo a "quiralidade", que os faz capazes de atuar como intermediários interessantes na obtenção de produtos biologicamente ativos⁵⁻¹⁰.

Apesar da síntese orgânica na área industrial ter utilizado muito pouco o potencial dos carboidratos, sempre pode-se considerá-los como sendo de grande importância para química orgânica. Sua utilização mais freqüente tem sido como material de partida quiral para sínteses no campo da química farmacêutica¹¹ e de tenso-ativos¹², embora já tenham sido mencionados estudos envolvendo carboidratos como auxiliares e catalisadores quirais, em sínteses assimétricas para a obtenção de produtos tais como amino-ácidos¹³.

Uma variedade de métodos sintéticos tem sido desenvolvida, principalmente a partir de um grande número de mono e dissacarídeos acessíveis para a preparação de pequenos blocos quirais ("CHIRAL BUILDING BLOCKS"), com considerável perfil para aplicação industrial^{14,15}.

Alguns aspectos positivos dessa aplicabilidade em síntese, têm sido enfatizados, como o uso de reações e reagentes simples, de grupamentos protetores simples, a produção de produtos estáveis, cristalinos e facilmente purificáveis em um razoável número de passos, permitindo sobre tudo, rendimentos em torno de 70%¹⁶.

A atratividade dos carboidratos com baixo peso

molecular, como substrato de partida, surgiu do fato de serem acessíveis em grandes quantidades, extremamente baratos e acima de tudo enantiomericamente puros. Esta situação favorável torna-se particularmente evidente quando se compara os preços dos dez carboidratos mais baratos, todos com preços abaixo de US\$ 50/Kg e, por consequência, material de partida da ideal para o uso em sínteses orgânicas, comparados com outros compostos quirais e produtos químicos da química orgânica básica.

Os sete carboidratos mais baratos não têm apenas o preço como qualidade quando comparado com os outros produtos enantiomericamente puros, como hidróxi ou amino-ácidos; são tão acessíveis quanto os produtos da química orgânica básica, como benzaldeído e anilina. Atualmente, eles estão incluídos no âmbito dos preços dos solventes clássicos nos quais as reações orgânicas são usualmente realizadas (vide Tabela 1², pág 6).

A excepcionalidade desta situação torna-se sempre mais atraente quando estudamos estes carboidratos em maiores detalhes.

A sacarose 1, com uma produção mundial acima de 100 milhões de toneladas por ano é o produto químico de mais baixo peso molecular mais produzido, seguida dos monossacarídeos que a compõem D-Glicose 4 e D-Frutose 5; (Figura III¹⁷, pág 7).

		PREÇO/Kg EM US\$
CARBOIDRATOS	Sacarose	0,14
	D-glucose	0,68
	D-lactose	0,71
	D-frutose	1,74
	D-maltose	2,49
	D-isomaltulose	2,49
	D-leucrose	2,94
	D-xilose	7,06
	L-sorbose	20,59
	D-galactose	50,00
HIDROXI-ÁCIDOS	Ácido L-tartárico	5,88
	Ácido L-ascórbico	14,10
AMINO-ÁCIDOS	Ácido L-glutâmico	8,82
	Ácido L-aspartico	8,82
	L-lisina	11,76
	L-leucina	23,53
PRODUTOS QUÍMICOS	Benzaldeído	7,06
AQUIRAIS	Anilina	7,06
	Acetaldeído	8,82
SOLVENTES	Metanol	0,53
	Acetona	0,64
	Tolueno	0,82
	Diclorometano	0,88

TABELA - 1: Custo de substratos de partida de produtos naturais de baixo peso molecular, comparados com produtos químicos e solventes.

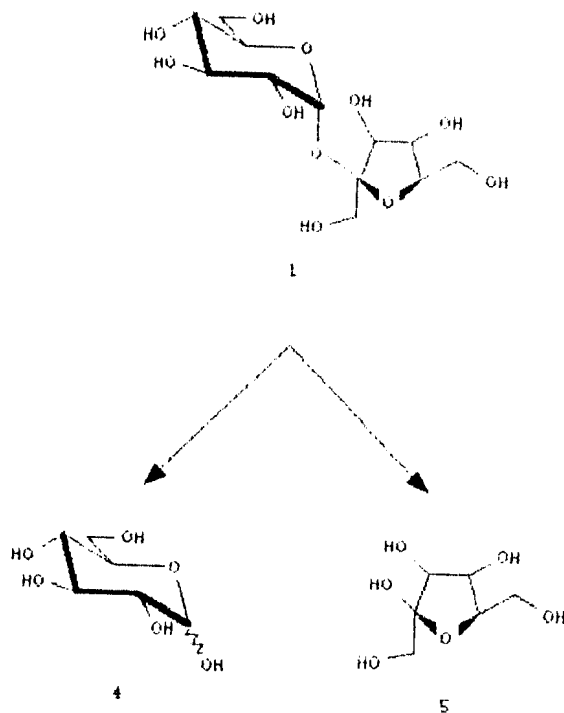


FIGURA - III: Monossacarídeos que compõem a sacarose.

Dois derivados da sacarose têm se tornado mais acessíveis em larga escala devido ao seu uso como adoçantes de poucas calorias e por não serem carcinogênicos: a α -(1,6)-isomaltulose ⁶¹⁸ e α -(1-5)-leucrose ⁷¹⁹. Ambos aguardam por uma exploração sistemática de seus potenciais químicos (figura IV, pág 8).

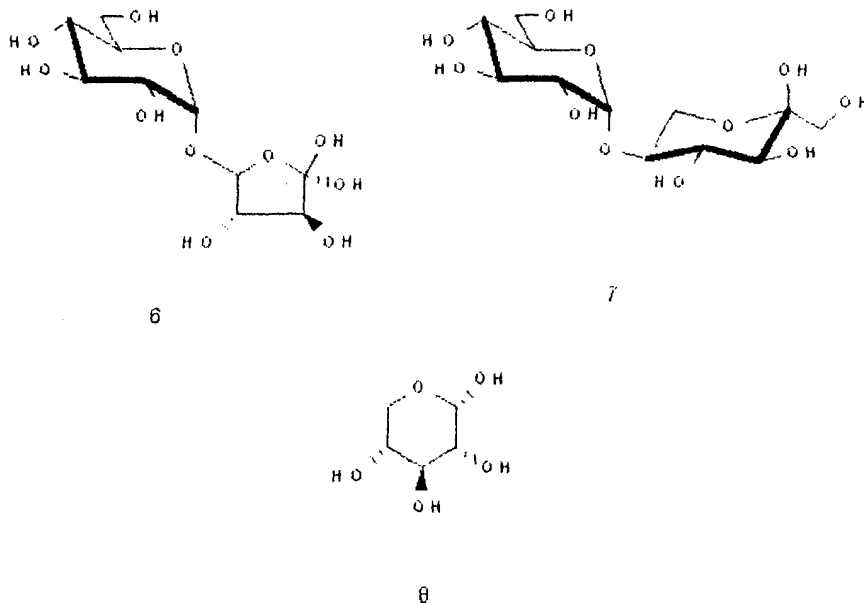
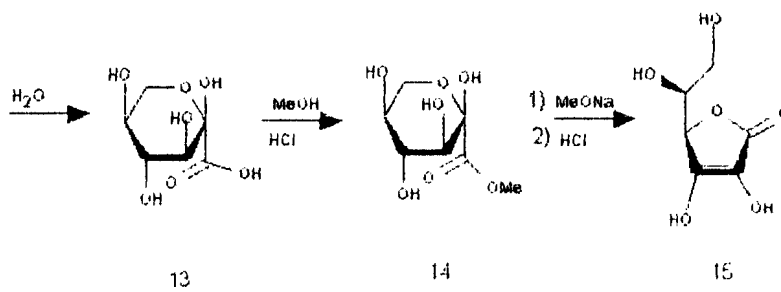
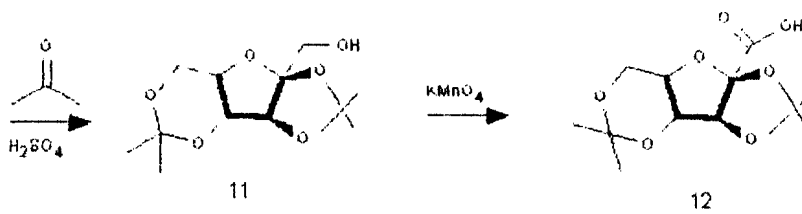
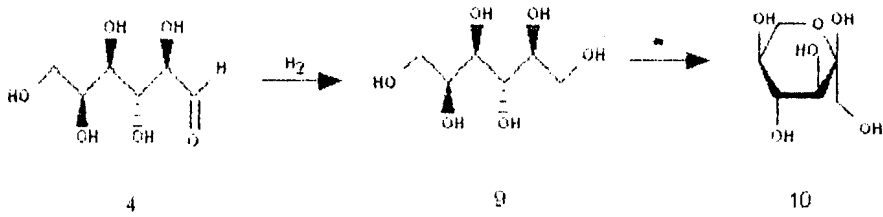


FIGURA IV : Estruturas da isomaltulose 6, leucrose 7 e xilose 8.

D-xilose 8 (Figura IV) é certamente a pentose mais barata, pois é acessível a partir da madeira, enquanto que a L-sorbose 10 (Esquema 1, pág 9) é o único carboidrato da série L disponível em larga escala, devido à sua produção industrial a partir do sorbitol 9 no processo de obtenção da vitamina-C 15²⁰.



* *Acetobacter suboxidans*

ESQUEMA - 1: Obtenção industrial da vitamina-C .

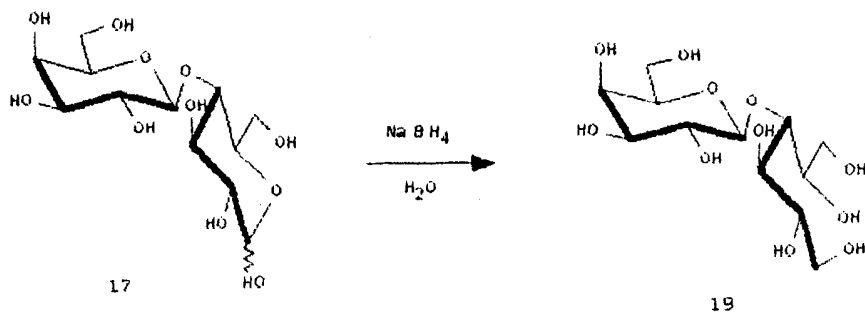
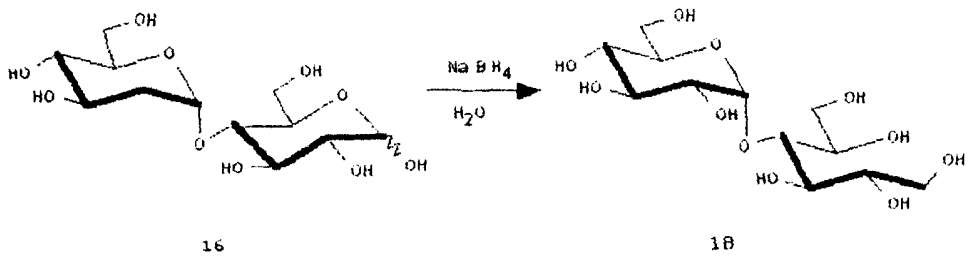
O carboidrato D-sorbitol 9, (Esquema 1 e tabela - 2)¹⁵ tem produção anual comparativamente alta, pois tem sido muito utilizado como ingrediente para alimentos, devido a suas propriedades adoçantes. Já sua utilização como substrato de partida para a obtenção de outras substâncias orgânicas é praticamente nula.

CARBOIDRATO	PRODUÇÃO ANUAL (TON/ANO)
D-sacarose	106.500.000
D-glucose	5.000.000
D-sorbitol	650.000
D-lactose	180.000
D-frutose	50.000
D-manitol.....	18.000
D-maltose	3.000
D-isomaltulose	7.000
D-leucrose	10
Ácido D-glucônico	40.000
D-xilose	1.000
Dianidro sorbitol	1.000
xilitol	3.000
L-sorbose	25.000
D-galactose	-

TABELA 2 : Produção mundial de carboidratos de baixo peso molecular.

D-maltose 16 e D-lactose 17 , prontamente obtidas em grandes quantidades a partir do amido e do coalho de leite respectivamente, têm aplicações para seus produtos na forma reduzida, maltitol 18 e lactitol 19 como agentes adoçan

tes²¹⁻²², como mostra o Esquema 2¹⁷.



ESQUEMA 2 : Reação de redução dos carboidratos 16 e 17.

É surpreendente que os carboidratos, mesmo sendo de grande acesso, não tenham tido até hoje, uma utilização maior como material de partida para a indústria química em geral e na construção de substâncias enantiomericamente puras que contenham núcleo carboidrato. Existe, na verdade, uma razão clara para que isso ocorra. A sacarose 1 (Figura 1) e lactose 17 (Esquema 2), por exemplo, possuem uma química interessante porém são inadequados para muitas transformações sintéticas devido a sensibilidade a ácidos da ligação glicosídica (inter-sacarídeos). Os seus componentes monossacarídeos não possuem esta deficiência, contudo a utilização direta de seu vasto potencial é impedida por uma série de novos obstáculos:

1 - São super-funcionalizados em grupamentos hidroxílicos de reatividades similares ou idênticas,

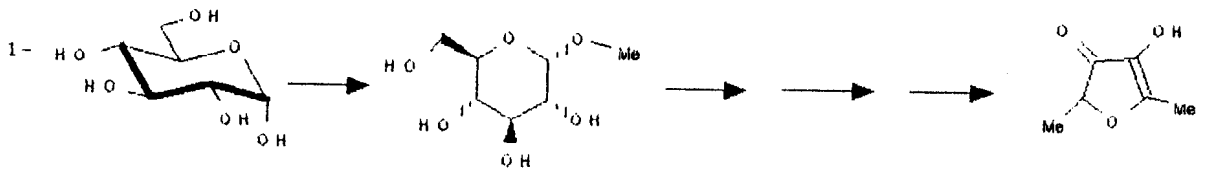
2 - Possuem um número consideravelmente maior de centros quirais ao longo da cadeia carbônica, que a requerida pelas moléculas alvo,

3 - Precisam de grupamentos funcionais adequados como olefinas ou insaturação carbonílica, aos quais as metodologias orgânicas preparativas modernas possam ser aplicadas diretamente²³⁻²⁹.

Apesar disto já são inúmeras as aplicações de carboidratos encontradas na literatura. Dentro deste aspecto podemos citar algumas formas de utilização mais importantes em síntese orgânica, (Esquemas 3,4,5 e 6).

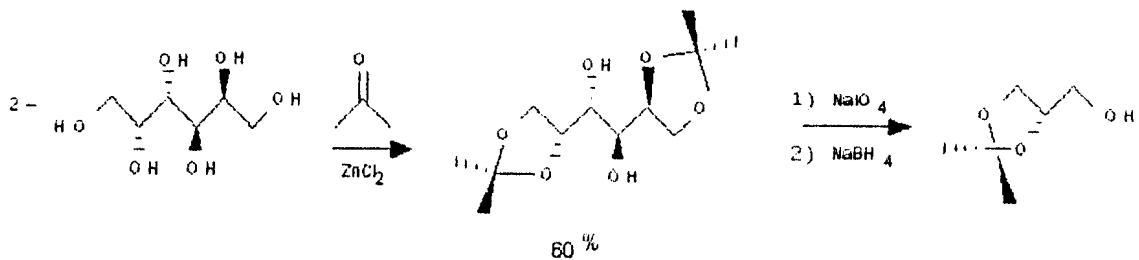
FORMAS DE UTILIZAÇÃO
DE MONOSSACARÍDEOS

1 - Pequenos Blocos Quirais³⁰⁻³¹



Furaneol
Atividade Flavorizante

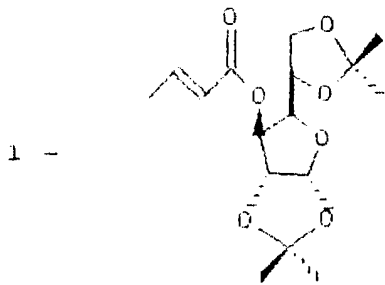
Mazenod, 1992



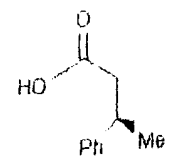
Mopani, 1990

ESQUEMA - 3: Carboidratos como Pequenos Blocos Quirais.

2 - Indutor de Quiralidade ³²⁻³³



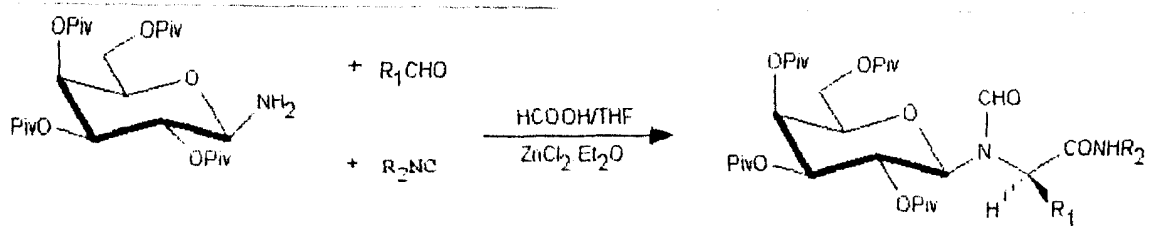
- 1) PhMgBr, cat., CuCl
- 2) OH.3 H₂O, -15 °C



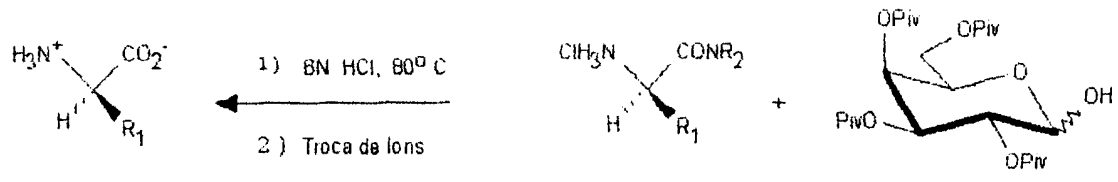
R-(-)-3- Acido fenil
Butanoico
68%

ester 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-D-glicose do ácido crotonico

Ionuya, 1962



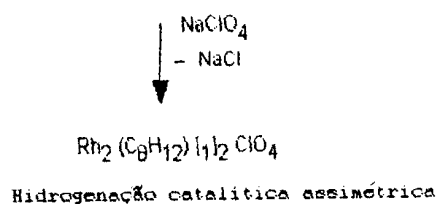
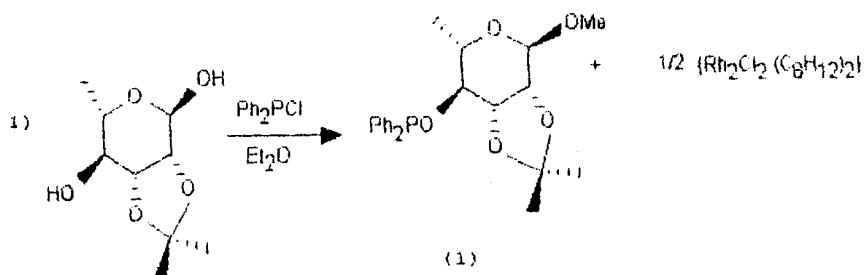
- 1) HCl/MeOH
- 2) H₂O



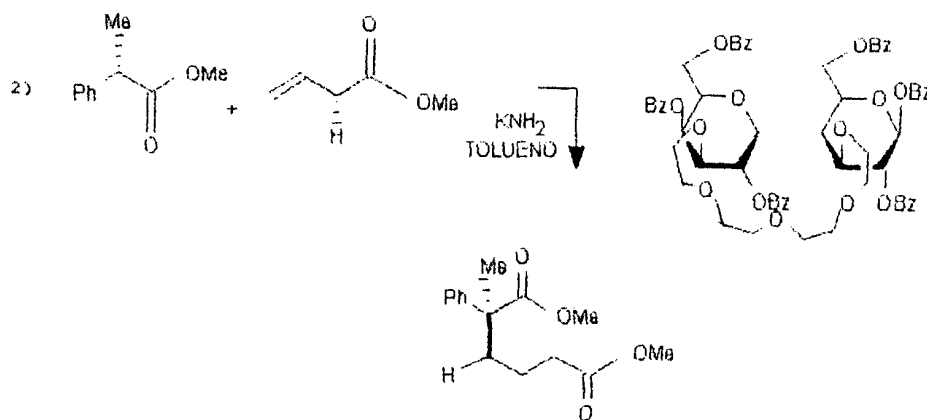
Kunz, 1988

ESQUEMA - 4: Carboidratos como indutores de quiralidade.

3 - Catalisador Quiral ³⁴⁻³⁵



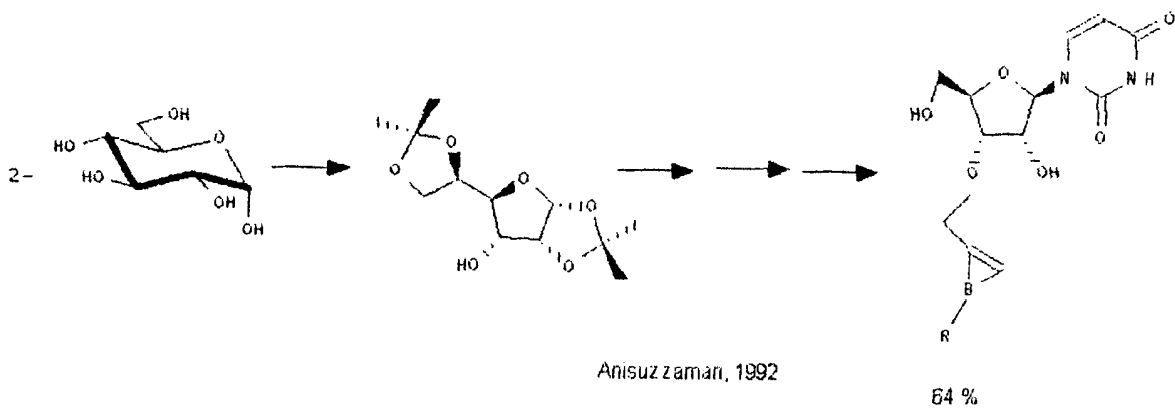
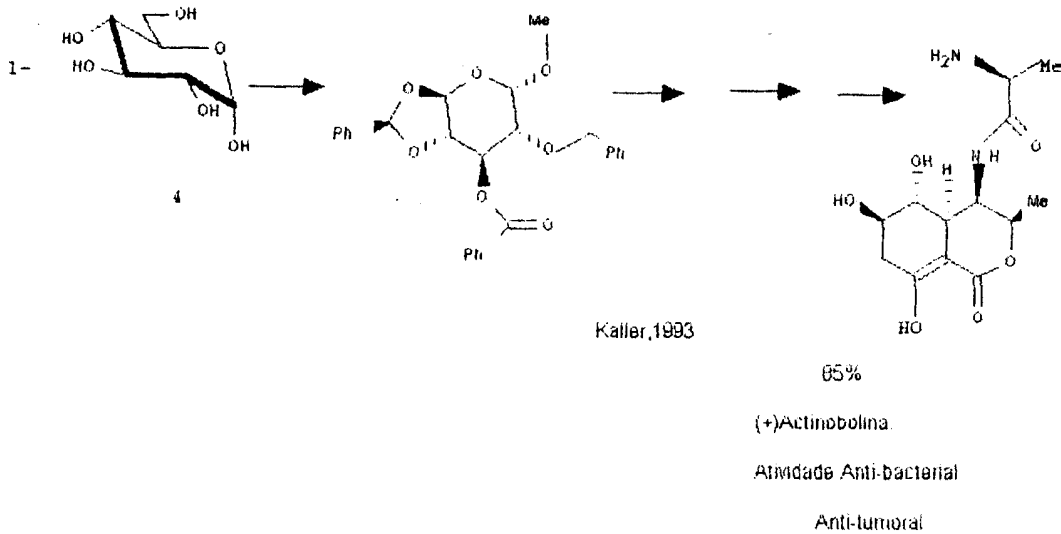
Oshikawa, 1989



Penades, 1986

ESQUEMA - 5: Carbohidratos como Catalisadores quirais.

4 - Substrato Quiral ³⁶⁻³⁷



ESQUEMA 6 : Carboidratos como Substratos Quirais.

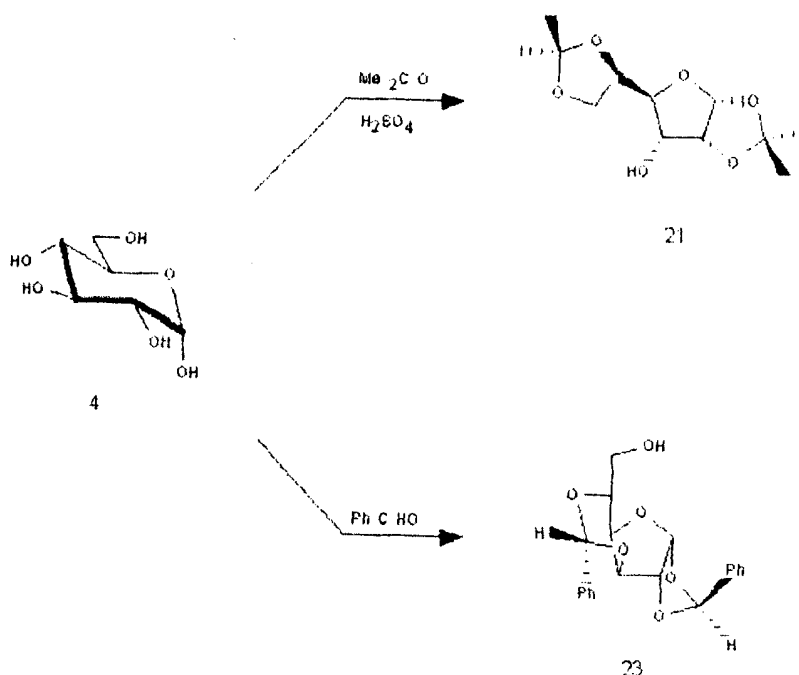
A utilização de acetais, como 21 e cetais, como 22 cíclicos (Figura V), como grupamentos protetores tem sido uma técnica convenientemente explorada por todo o século, na química de carboidratos.

Estes derivados são especialmente valiosos em química de carboidratos pois as funções poli-hidroxiladas dos açúcares oferecem numerosas possibilidades para proteção simultânea e seletiva de dois grupamentos hidroxílicos vizinhos¹⁵. Os acetais 21 e cetais 22 cíclicos resultantes também têm sido utilizados em síntese assimétrica, a qual utiliza açúcares como indutores quirais onde se requer transformações seletivas dos grupamentos hidroxílicos. Os aspectos mecanísticos, sintéticos e estereoquímicos de cetais e acetais cíclicos de carboidratos já foram minuciosamente revisados³⁸⁻⁴⁰.



FIGURA - V: Diacetoneídeos 21 e 22 Obtidos da D-glicose 4 e D-frutose 5.

Os métodos utilizados com frequência para a obtenção de acetais e cetais cíclicos envolvem a reação de um monossacarídeo com um aldeído ou cetona, comumente benzaldeído ou acetona, em presença de um ácido de Lewis ou ácido prótico como catalisador (Esquema 7)²³, embora existam muitos métodos desenvolvidos para cada carboidrato em particular⁴¹⁻⁴⁶.

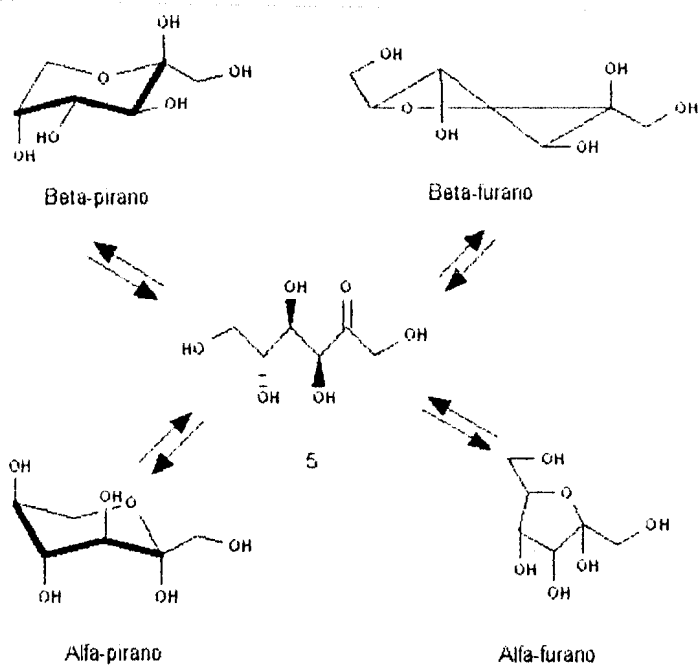


ESQUEMA - 7: Obtenção de acetais 21 e cetais 23 a partir da D-Glicose 4

Dependendo do substrato e do composto carbonílico utilizado, é frequentemente possível se obter vários produtos isoméricos. Embora diversos estudos já sejam conhecidos a esse respeito, não é sempre que se pode prever qual isômero

será obtido em maior rendimento nas condições de acetali-
zação. Esta incerteza é devida a uma variação de equilíbrio
que ocorre sob diferentes condições reacionais com controle
cinético ou termodinâmico. Com as variações nas condições
reacionais é possível obter-se produtos com variações nos
tamanhos de anel.

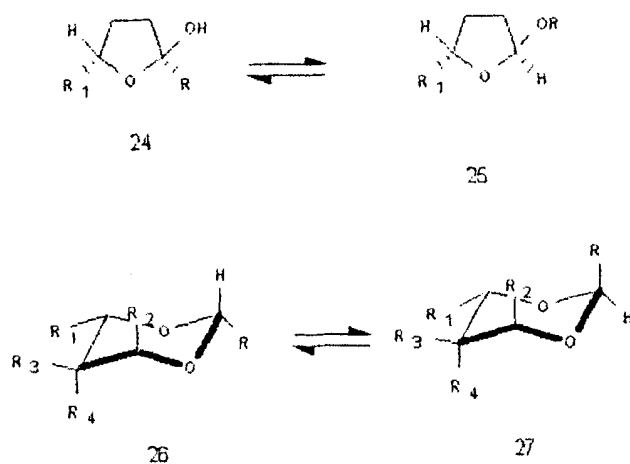
Além disso observa-se nos monossacarídeos, com fre-
quência, interconversões entre as formas piranosídicas e
furanosídicas dos carboidratos, como mostrado no Esquema 8⁴⁷
para D-frutose.



		β -p	α -p	β -f	α -f	CETO
H ₂ O	25°C	73	2	20	5	0,5
Py	25°C	54	5	30	11	-
Py	60°C	42	6	36	15	1

ESQUEMA 8 :Distribuição tautomérica da frutose 5.

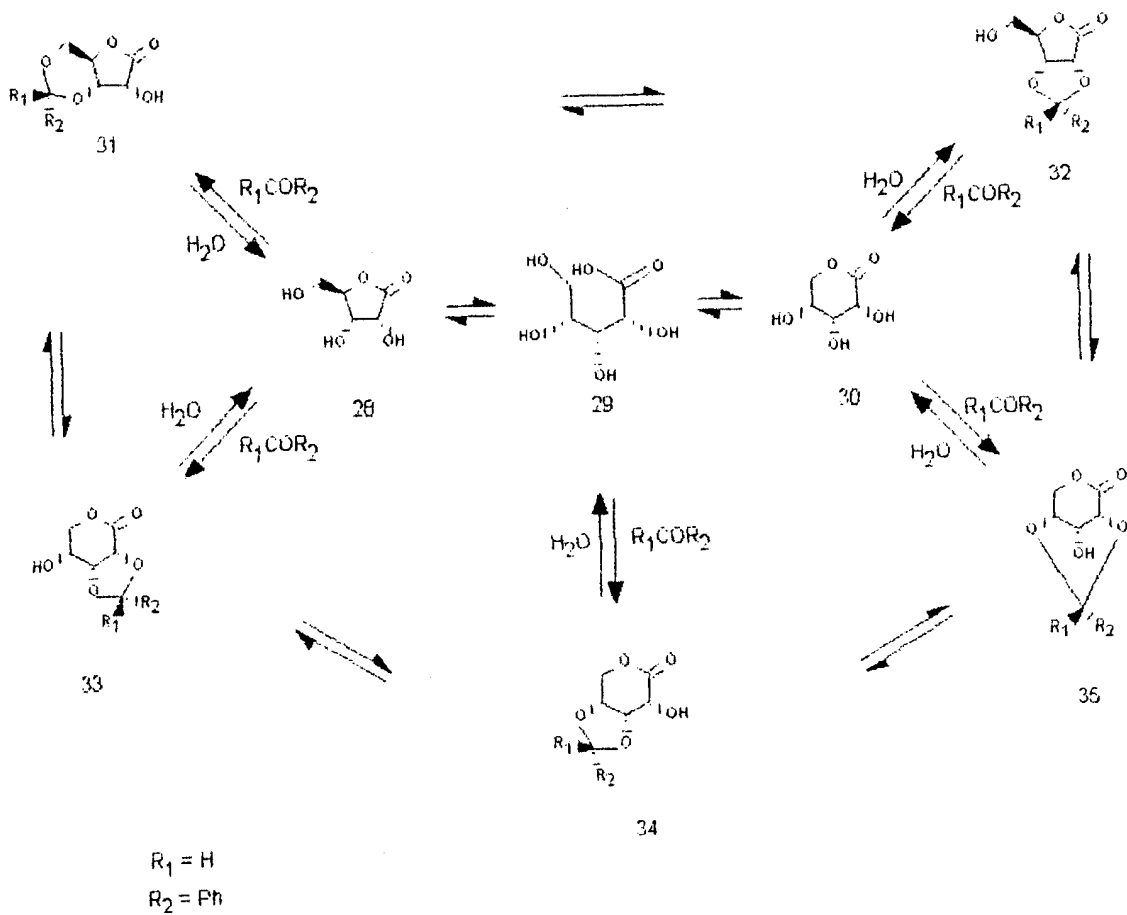
A estabilidade dos derivados 1,3-dioxolanas substituídos 24 e 25 são comparáveis e portanto, no equilíbrio, formam usualmente misturas quase equimoleculares, causando leve predominância do isômero cis 24⁴⁸. Quando os derivados de 1,3-dioxana são formados, os produtos têm estruturas do tipo 26, com grupamento R em posição equatorial. Isômeros do tipo 27 são evidentemente desestabilizados; embora não tenham sido isolados após acetalização catalisada por ácido, podem ser obtidos indiretamente pelo tratamento do derivado de açúcar protegido com um haleto de alquilideno ($RCHBr_2$) em presença de base⁴⁹. Eles são estáveis em meio básico mas se expostos a traços de ácidos, se rearranjam no isômero mais estável 26. Como mostra o esquema 9.



ESQUEMA 9 : Equilíbrio entre as estruturas de 1,3-dioxolanas 24 e 25 e 1,3-dioxanas 26 e 27⁵⁰

Recentemente tem aumentado o interesse pelo uso de aldonolactonas como substratos e indutores quirais em sínteses de produtos naturais. Assim, D-ribono-1,4-lactona 28 é comercialmente acessível⁵¹, tem sido utilizada em diversos estudos como uma alternativa efetiva para açúcares simples⁵²⁻⁶³. Estas sínteses frequentemente envolvem a formação de intermediários cetais e acetais. Alguns resultados inesperados estão descritos na literatura incluindo alguns rearranjos de anéis. A benzilidenação de 28 pode conduzir teoricamente a cinco tipos possíveis de lactonas produzidas sob condições de equilíbrio a 3,5 31 e 2,3-benzilide-1,4-lactona 32 e os derivados 2,3- 33, 3,4- 34 e 2,4-benzilideno-1,5-lactona 35, cada uma das lactonas podendo existir como um par de acetais epímeros (Esquema 10, pág 22). Esses produtos podem derivar-se de uma isomerização prévia da 1,4-lactona 28 a 1,5-lactona 30, tendo como intermediário um ácido aldônico 29, ou por isomerização dos derivados acetais após a benzilidenação.

A similaridade estrutural das lactonas 31 a 35, combinada com sua fácil interconversão tem conduzido a várias designações erradas^{64,65}. A formação de derivados similares a partir dessas aldonolactonas ainda não foram muito bem investigadas^{29,66}.



ESQUEMA - 10: Possíveis equilíbrios na formação de cetais da D-Ribonolactona 28

Não só as reações de acetonização são responsáveis pela formação de derivados interessantes dos carboidratos de baixo peso molecular. Elementos estruturais dos carboidratos tais como, as ligações glicosídicas, grupamentos hidroxílicos, grupamentos terminais sujeitos a redução e a razão estrutural entre as formas furanosídica e piranosídica, são responsáveis pelas reações químicas descritas abaixo.

Oxidação	Glucosidação
Redução	Eterificação
Aminação	Isomerização
Cianetação	Epimerização
Esterificação	

Entre as modificações citadas, podemos ressaltar como importantes:

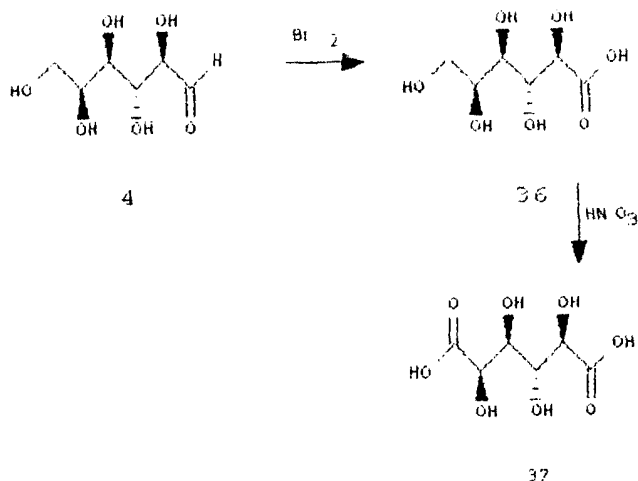
1 - A oxidação transformando os grupamentos aldeído e hidroxilas dos carboidratos monoméricos e poliméricos.

2 - A redução de grupamentos aldeídicos e cetônicos, resultando em um aperfeiçoamento da estabilidade em relação a variação de pH e temperatura, o que amplia a aplicabilidade dos políois resultantes.

Em algumas transformações, pode-se comparar a rota química com a rota por fermentação. Os prós e os contras

podem ser colocados em pauta e discutidos individualmente. Mas não existem dúvidas que a biotecnologia é a melhor escolha quando propriedades intrínsecas dos carboidratos, como a quiralidade, precisam ser mantidas durante a modificação ou derivatização⁴.

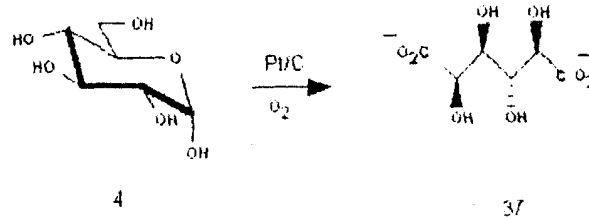
A glicose 4 pode ser oxidada no C-1, por diversos métodos fornecendo o ácido glucônico 36 e nas posições C-1 e C-6 formando assim, o ácido glucárico 37⁶⁷, (Esquema 11).



ESQUEMA - 11: Obtenção de ácido glucônico 36 e glucárico 37 a partir da glicose 4.

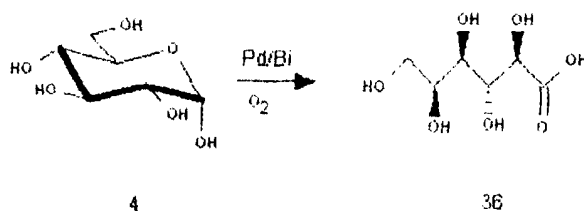
Cerca de 20% da produção anual de ácido glucônico 36 da Europa Ocidental será, dentro em breve, produzida a partir da fermentação da D-glicose 4 utilizando aceto bactérias suboxidantes ou por *Aspergillus niger*^{68,69}, com rendimento de 97% .

Para a síntese de compostos dicarboxilados como o ácido glucárico 37, ainda não há processo economicamente viável. Porém, a oxidação catalítica da D-glicose 4 ou do ácido D-glucônico 36 pelo uso de metais preciosos, como o catalisador, Pt/C, que permite a formação de 50% de ácido D-glucárico 37 (Esquema 12, pág 26)⁴. Alternativamente pode-se obter 37 por fermentação microbiana ou por processo enzimático. A utilização de carboidratos oxidáveis ganhou uma nova dimensão econômica devido a suas propriedades complexantes para água dura, pois ainda não existe uma boa alternativa técnica e econômica, para o problema dos fosfatos em detergentes. Essa é uma alternativa considerada eficiente, por ser econômica, exibir boa capacidade sequestrante para cálcio e magnésio, alta estabilidade do complexo a elevadas temperaturas na lavagem, biodegradabilidade e não apresentar problemas de corrosão. Desde que a estabilidade do complexo formado entre o cálcio e o ácido D-glucárico 37 seja suficiente comparado a outros sequestrantes, biodegradáveis este pode ser interessante para a utilização em detergentes. Obviamente, o produto precisa estar isento de ácido oxálico para evitar que ocorra deposição de oxalato de cálcio nos tecidos durante o processo de limpeza⁷⁰.



ESQUEMA - 12: Obtenção do ácido glucárico 37 por oxidação catalítica da D-Glicose 4.

Uma rota química foi desenvolvida após a rota de fermentação. A oxidação catalítica alternativa da D-glicose ao ácido D-Glucônico 36 usando paládio/Bismuto como catalisador é muito eficiente, com rendimento maior que 97%⁷¹ (Esquema 13).

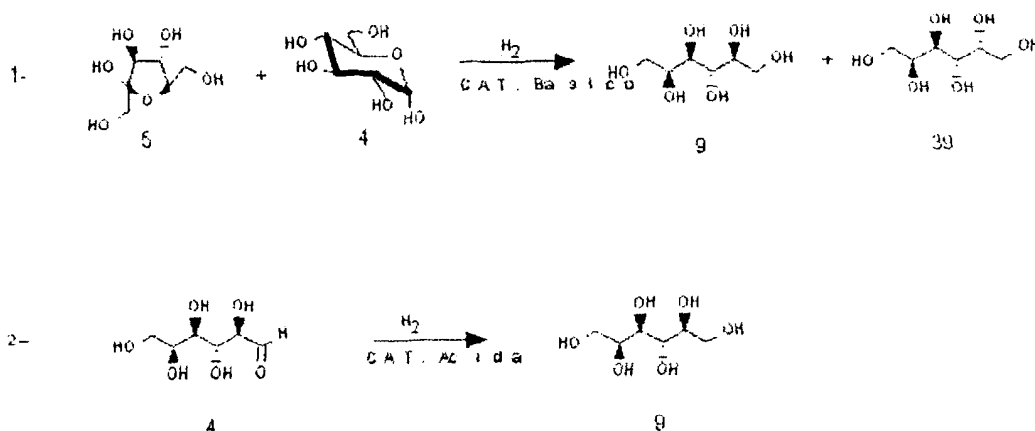


ESQUEMA - 13: Obtenção do ácido glucônico 36 por oxidação catalítica da glicose 4.

O sorbitol 9 foi encontrado inicialmente em frutos como maçãs, pêras, cerejas, ameixas, pêssegos, damascos e

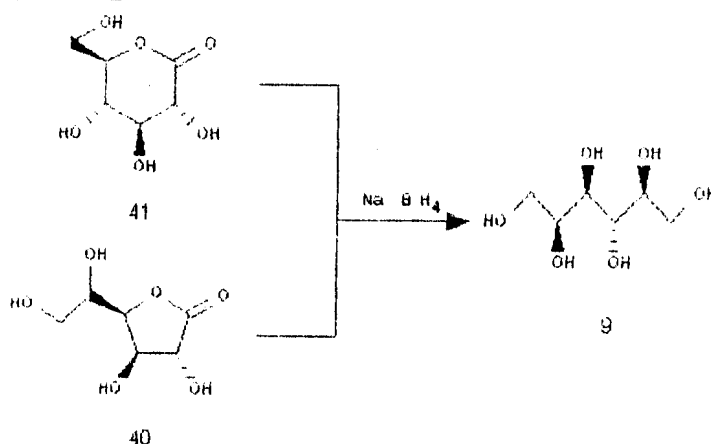
tâmaras; e extraído de flores de maçãs, pêras e cerejas e das folhas de ameixas e maçãs. Pequenas quantidades foram encontradas na raiz das árvores e em várias algas. Visto ser a ocorrência de sorbitol 9 em uvas bastante pequena, a quantidade de sorbitol 9 encontrada em vinhos é utilizada como teste para detectar a adulteração com outras frutas como a maçã-sidra⁷².

O derivado que é considerado o melhor produto hidrogenado é sintetizado comercialmente pela hidrogenação da D-glucose 4 a alta pressão, utilizando níquel como catalisador⁷³. Sais de magnésio⁷⁴, fosfato de níquel e ferro⁷⁵ também estimulam a catalise. Outros catalisadores heterogêneos utilizados para hidrogenação da D-glicose 4 incluem cobalto, platina, paládio e rutênio⁷⁶. A redução de 4 pode também ser efetuada utilizando-se dicloro-trifenil fosfina rutênio em hidrogenação catalítica homogênea, geralmente em presença de ácidos fortes como HCl⁷⁷, (Esquema 14).



ESQUEMA - 14: Hidrogenação catalítica da D-Glicose 4 em pH alcalino e pH ácido para obtenção de sorbitol 9.

Tanto a γ -lactona 40 como a δ -lactona 41 podem ser reduzidas a sorbitol 9 com boroidreto de sódio⁷⁸, como descrito no esquema 15.



ESQUEMA - 15: Obtenção do sorbitol 9 partir das lactonas 40 e 41.

Este poliálcool não redutível é utilizado como adoçante para alimentos de diabéticos⁷⁹⁻⁸⁰, e mostrando baixa incidência de cáries dentárias, encontra aplicação em balas, goma de mascar e pasta dental⁸¹⁻⁸³.

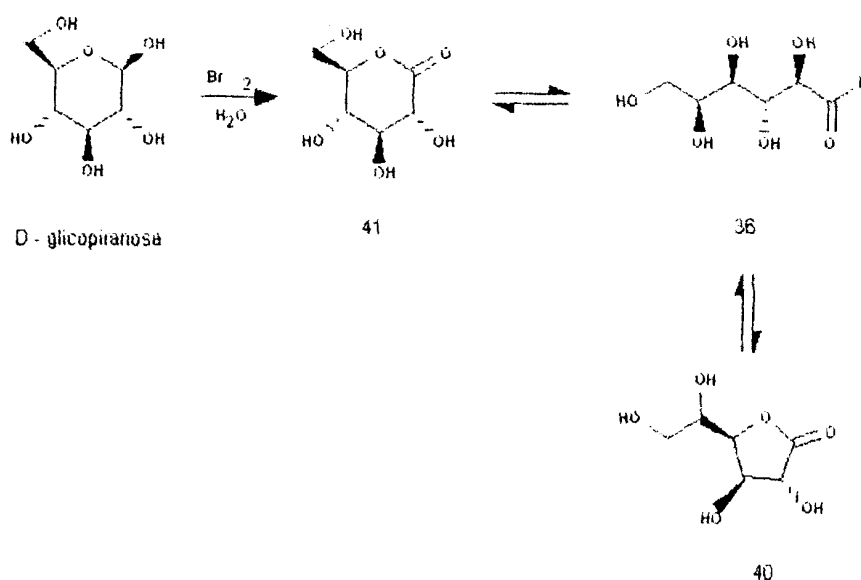
Nas aplicações industriais, o uso é baseado em sua funcionalidade, alta acidez e estabilidade em álcali e a temperaturas elevadas. Assim como:

- 1- Material de partida para poliésteres e poliois na confecção de espumas poliuretanas;
- 2- Para confecção de detergentes;
- 3- Em formulações farmacêuticas e
- 4- Auxilia em processos de fundição em confecção de papel e couro⁴.

A δ -glucono-1,5-lactona **41** é um carboidrato abundante e de custo reduzido utilizado como substrato de partida para diversas sínteses orgânicas⁸⁴⁻⁹¹, para o qual existem diversos métodos de preparação⁹²⁻⁹⁴.

A lenta velocidade de hidrólise da δ -glucono-1,5-lactona **41** é lenta em água fria, isso faz deste composto um excelente acidulante para produtos manufaturados em padarias.

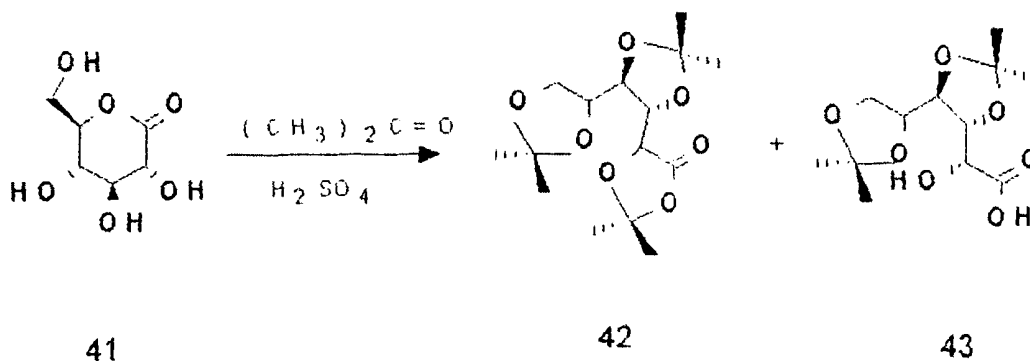
Embora a δ -glucono-1,5-lactona **41** não seja um ácido, em solução aquosa é lentamente hidrolisada a uma mistura equilibrada de ácido glucônico **36** γ -lactona **40** e δ -lactona **41**^{95,96} como mostra o esquema 16.



ESQUEMA - 16: Preparação da δ -glucono-1,5-lactona **41**.

Todos os grupamentos funcionais da molécula de 41, incluindo o grupamento carbonílico, podem ser protegidos por condensação com acetona.

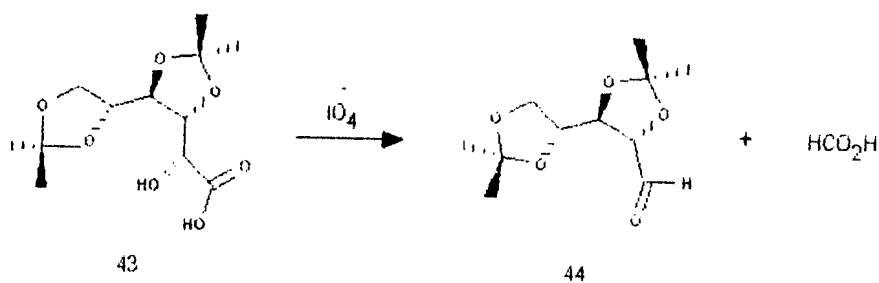
Devido à rotação livre em torno das ligações entre os átomos de carbono, têm-se apropriadamente o predomínio da conformação cis dos grupamentos na projeção convencional, o que propicia a formação do éster-1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilideno-D-glucônico 42 e ácido-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucônico 43, os quais são isolados facilmente como substâncias cristalinas²⁷, como evidenciado no esquema 17.



ESQUEMA - 17: Obtenção dos éster-tri 42 e ácido-di 43-isopropilideno-D-glucônico.

Os derivados isopropilídenos **42** e **43**, obtidos a partir da δ -glucono-1,5-lactona **41** foram utilizados como intermediários em algumas sínteses. São estáveis em solução alcalina, mas hidrolisáveis por ácidos minerais diluídos. Em alguns casos, os grupamentos isopropilídeno das moléculas de produtos sintetizados a partir destes intermediários apresentam importantes diferenças na velocidade de hidrólise. Nestes casos há possibilidade de se remover seletivamente um dos grupamentos isopropilídeno⁹⁸.

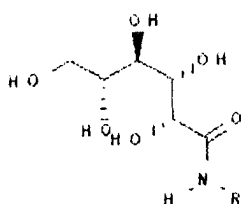
O 2,3:4,5-di-O-isopropilideno-aldeído-D-arabinose **44** (Esquema 18) é uma substância quiral muito útil em síntese, que pode ser preparada através da clivagem-oxidativa com periodato a partir do ácido 3,4:5,6-di-O isopropilideno-D-glucônico **43**^{99,100}.



ESQUEMA - 18: Obtenção do substrato quiral **44**.

Encontramos para o 2,3:4,5-di-O-isopropilideno-aldeído D-arabinose **44**, uma vasta aplicação em síntese orgânica de pentiois C-substituídos^{101,102}, incluindo D-ramnitol, carboidratos de cadeia longa, via condensação de Knoevenagel^{103,104}, aldeídos α,β -insaturados, estudos de síntese assimétrica^{105,106}, derivados de antraciclona¹⁰⁷, ciclo-pentanos tetra-C-substituídos¹⁰⁸ e D-arabino-tetra hidroxibutil pirimidinas¹⁰⁹, caracterizando assim a utilização do ácido **43**.

As D-gluconamidas alifáticas **45** tem uma série de aplicações em química e bioquímica, apresentam atividades analgésicas¹¹⁰, antibióticas e anti-inflamatórias¹¹¹, (Figura - VI).



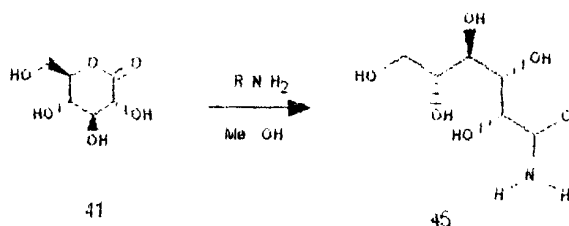
45

FIGURA - VI: D-gluconamidas Alifáticas.

A abundância natural de Gd^{+3} e Mn^{+2} foram estudadas por Espectroscopia Ressonância Magnética Nuclear de carbono-13 através da complexação com a porção poliál de várias D-gluconamidas **45** sintéticas, Gd^{+3} forma uma única estrutura

requerendo três átomos de oxigênio. As ligações de Mn^{+2} à porção poli-ol desses compostos aparentam não serem específicas. Os carboidratos utilizados para estudos podem ser designados como novos agentes quelantes para os metais¹¹².

A δ -glucono-1,5-lactona **41** pode reagir com aminas alifáticas fornecendo D-gluconamidas.



ESQUEMA 19: Obtenção de D-gluconamidas a partir da δ -glucono-1,5-lactona **41**.

Embora não tenhamos encontrado na literatura rendimentos reais para essa reação, sabemos que as D-gluconamidas de alcanos entre C₁₀ e C₁₄ apresentam propriedades tenso-ativas bastante efetivas, (Tabela-3, pág 34).

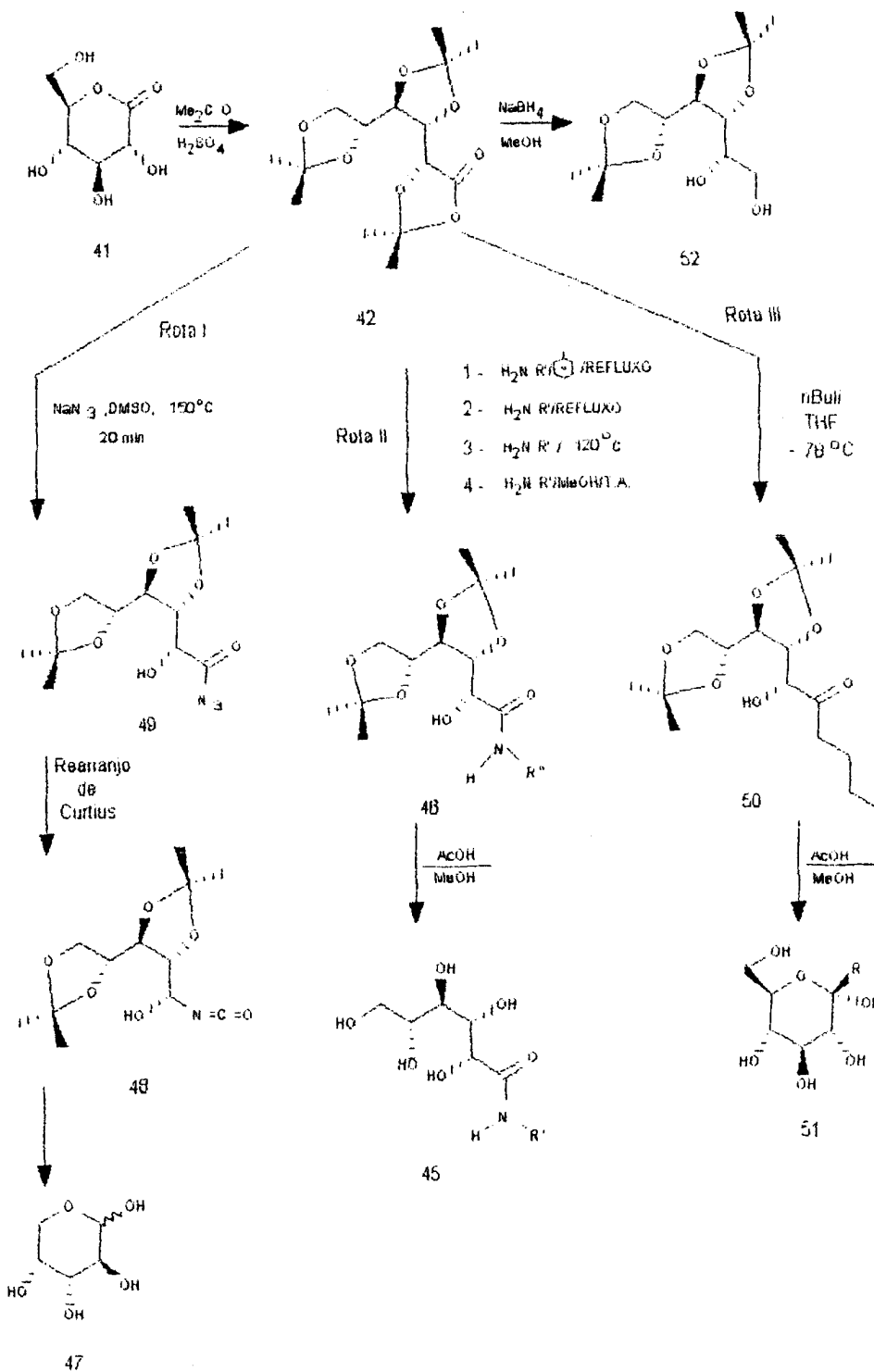
D-gluconamidas de alcanos	N ^o de átomos de carbono	Tensão superficial Dyn/cm
n-butano	4	71,1
n-pentano	5	72,4
n-hexano	6	72,2
n-heptano	7	65,6
n-octano	8	54,2
n-decano	10	51,8
n-dodecano	12	51,9
n-tetradecano	14	55,6
n-hexadecano	16	58,7
n-octadecano	18	67,5

TABELA - 3: Variação dos valores da tensão superficial com o aumento do número de carbonos da D- gluconamida.

II - OBJETIVO

O presente trabalho objetivou estudar o uso dos acetonídeos derivados da δ -gluconolactona 41, em síntese orgânica.

O esquema 20, pag 36, apresenta a sequência geral proposta para a execução dos objetivos.



ESQUEMA - 20: Sequência geral proposta para a execução dos objetivos.

III - ESTRATÉGIA

Visando aumentar o espectro de metodologias existente para a utilização da δ -Glucono-1,5-Lactona 41, adotamos três estratégias distintas de atuação. Cada uma delas destinada à obtenção de produtos úteis em sínteses ou de aplicação direta.

No Esquema - 21, pág.40, referente às análises retrossintéticas, a rota I prevê a construção do centro anomérico da arabinose 47^{113,114} através da transformação do grupamento funcional isocianato 48, oriundo de um Rearranjo de Curtius na azida 49, seguido de hidrólise ácida ou simples adição de água ao intermediário. Durante a hidrólise ocorre a formação do grupamento aldeídico no carbono anomérico da molécula em sua forma aberta, ciclizando imediatamente nas condições reacionais utilizadas.

Avaliando algumas metodologias existentes na literatura para a obtenção do isocianato 48^{113,115}, verificamos que este pode ser proveniente de um rearranjo

térmico conhecido como rearranjo de Curtius envolvendo acil-azidas. Desta forma adotamos 49 como intermediário a ser preparado a partir do éster-1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilideno-D-gluconato 42, por adição do ion N_3^- , à carbonila do éster.

Apesar de Lederkremer e colaboradores já terem apresentado uma metodologia sintética bastante satisfatória para a obtenção da D-arabinose 47, por descarboxilação oxidativa com, sulfato cérico, da δ -glucono-1,5-lactona em ácido sulfúrico⁹¹, a metodologia por nós pretendida visa a abertura de novos horizontes, utilizando o éster 42 como material de partida.

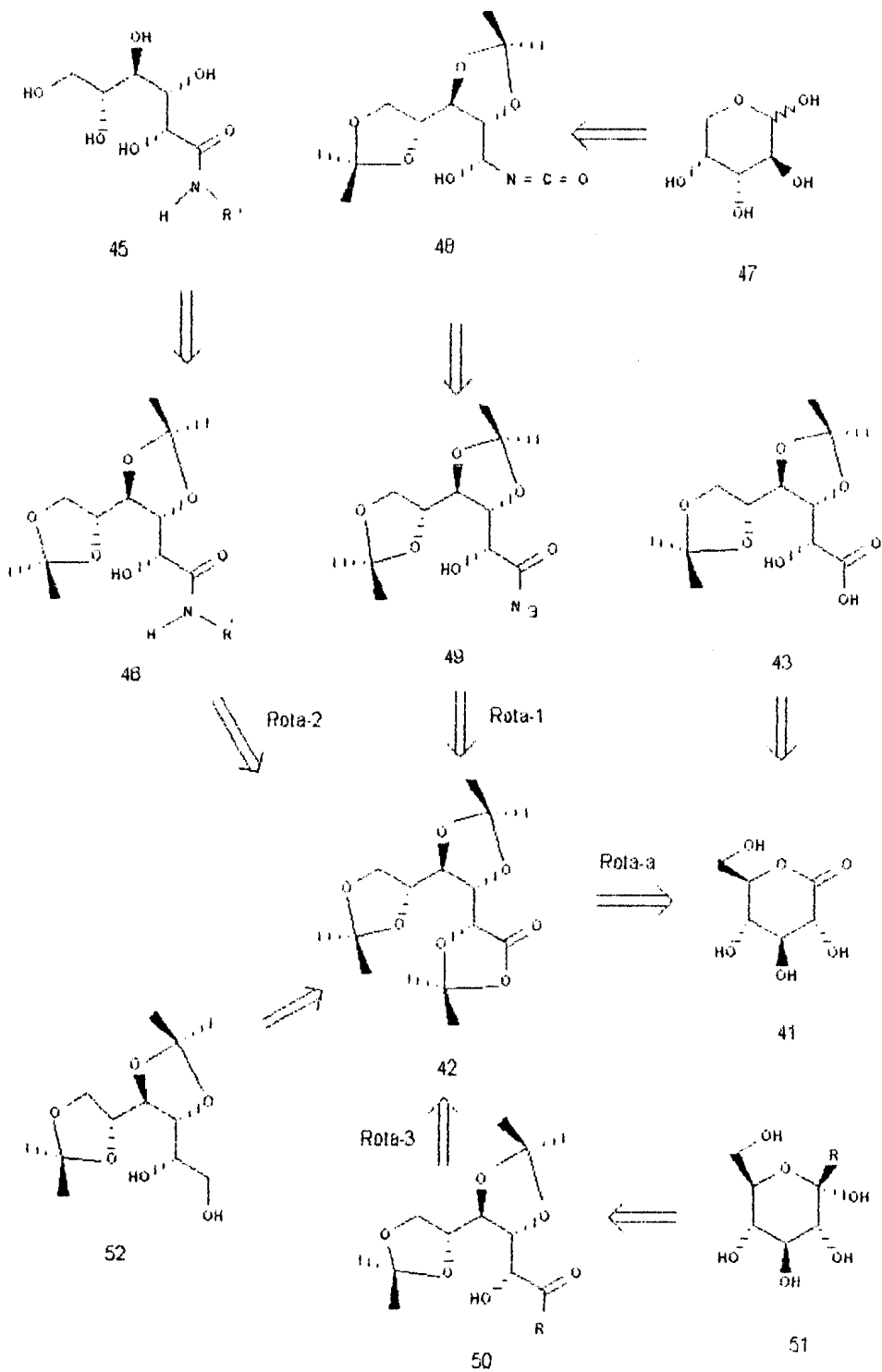
A Rota II do Esquema - 21, pág 40, destinada à abordagem para a síntese das D-gluconamidas 45, foi inicialmente idealizada a partir da constatação que estas poderiam ser oriundas da hidrólise total do intermediário 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconamidas de fórmula geral 45. Sendo assim decidiu-se obtê-las através da adição nucleofílica de aminas comerciais, (vide aminas tabela 4, pág 41) à carbonila de 42.

As aminas utilizadas neste método são comercialmente disponíveis a um preço moderado⁵¹, o que pode tornar o processo economicamente viável. Cabe ressaltar que o uso da metodologia, citada acima, para a obtenção das D-gluconamidas 45 não possui precedentes na literatura; e que na formação das mesmas utilizando como reagente de partida a δ -glu-

cono-1,5-lactona 41, embora sejam relatados rendimentos razoáveis, os solventes (DMF, DMSO e piridina) utilizados são impróprios para o uso dessas substâncias para fins alimentícios

A rota III, objetivou a obtenção de 1-alkil-D-glicoses 51, e deve ser realizada a partir da hidrólise da cetona 50 obtida através de uma adição de organo metálico à carbonila de 42. Essa rota é muito interessante, pois trata-se da síntese de um C-glicosídeo, sendo este um possível tenso ativo não hidrolisável.

Por fim, direcionamos os estudos para a redução de 42, cujo produto final é o 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucônico-1,2 diol 52 que poderá ser utilizado como indutor de quiralidade ou catalisador quiral em síntese assimétrica.



ESQUEMA - 21: Análise Retrossintética para as substâncias desejadas.

Aminas	PESO MOLECULAR	PONTO DE EBULIÇÃO °C
$C_4H_9NH_2$	73,14	77,80
$C_6H_{11}NH_2$	99,18	134,50
$C_{10}H_{21}NH_2$	157,38	216,00
$C_2H_4NH_2$	93,13	184,68
$(C_4H_9)_2NH$	129,25	159,48
$(C_3H_7)_2NH$	101,19	84,00
$C_6H_4CH_2NH_2$	107,16	185,00

TABELA - 4: Características das aminas utilizadas como reagente

IV - RESULTADOS E DISCUSSÃO

IV.1 - Preparação dos Acetonídeos 42 e 43.

A primeira etapa para o desenvolvimento do trabalho integrante dos objetivos foi a síntese dos intermediários chave 42 e 43, descritos no esquema 17, através da proteção dos grupamentos hidroxilícos da δ -glucono-1,5-lactona 41. Esta síntese foi realizada por intermédio de uma acetonação, utilizando acetona seca catalisada por ácido⁹⁰. O éster-1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilino-D-gluconato 42 foi obtido em 36% de rendimento, após purificação, através de uma extração por solvente e posterior cristalização em n-hexano quente. Da mesma forma, foi isolado o ácido-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucônico 43, em rendimento de 24%, por cristalização em éter etílico.

No espectro de infravermelho confirmou-se a presença da função éster, no produto 42 através da absorção da carbonila a 1800 cm^{-1} , (pág 94; n^o 1). A análise de

Ressonância Magnética Nuclear de carbono (^{13}C -RMN) não apenas confirma a carbonila do éster, através do sinal a 170,4 ppm, como também evidencia os grupamentos isopropilideno com a presença das metilas, a 23,0; 26,3; 26,5; 26,7; 26,8 e 27,0 ppm, assim como os sinais dos seus carbonos quaternários a 109,6, 110,1, e 111,3 ppm. Ainda na análise espectroscópica de ^{13}C -RMN, utilizamos a técnica de pulso DEPT que caracterizou esta substância como possuindo 4 CH, 1 CH₂, 6 CH₃ (pág 96, n^o 3).

A estrutura de 42 também foi confirmada através de seu espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Próton (^1H -RMN) onde pode-se observar, além das metilas dos isopropilidenos a, 1,24, 1,30, 1,32, 1,48 e 1,55 ppm, os sinais do esqueleto do carboidrato a 3,9-4,2 ppm (4 H, 2 CH e CH₂); 4,25 ppm (dd, 1H, J = 1,4 e 8,0 Hz, H₃); 4,6 ppm (d, 1H, J = 1,4 Hz, H₂) (pág 95, n^o 2). Na análise por espectrometria de massas (EM) o produto foi caracterizado pelo aparecimento do sinal correspondente ao ion molecular menos 15 unidades 301 (M⁺- 15, 81%), (pág 97, N^o 4). O esquema 22, pág 46 apresenta a proposta de fragmentação do produto 42.

O diacetoneídeo 43 apresentou no infravermelho a função ácido carboxílico com uma absorção de C=O a 1610 cm⁻¹ e os grupamentos hidroxílicos do ácido e do álcool a 3420 cm⁻¹ (pág 99, n^o 5). A presença da carbonila também pôde ser evidenciada por ^{13}C -RMN pela presença do sinal a 178,2 ppm,

assim como pela presença de quatro metilas a 26,9, 26,8, 26,5 e 25,1 ppm e dos carbonos quaternários a 111,1 e 111,2 ppm. Com o auxílio da técnica de pulso DEPT pôde-se caracterizar esta substância como possuindo 4 CH, 1 CH₂ e 4 CH₃ (pág 101, n^o 7). A análise por ¹H-RMN apresmentou apenas dois grupamentos isopropilideno a 1,18 (s, 2 Me), 1,21 (s, Me) e 1,25 (s, Me) ppm; referentes às metilas (pág 100, n^o 6). Os assinalamentos dos espectros referentes aos produtos 42 e 43 encontram-se listados nas figuras VII e VIII, pág 45.

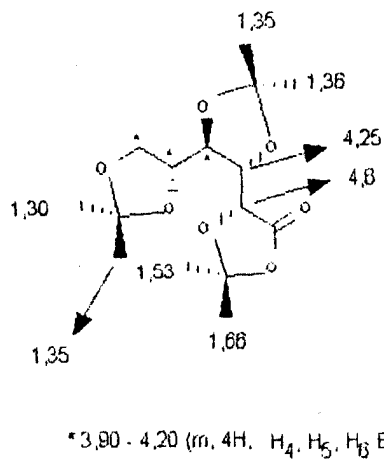
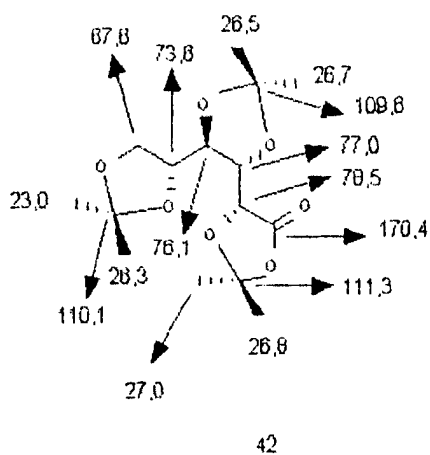
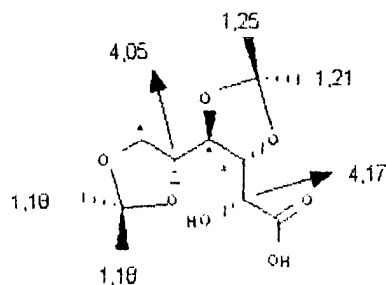
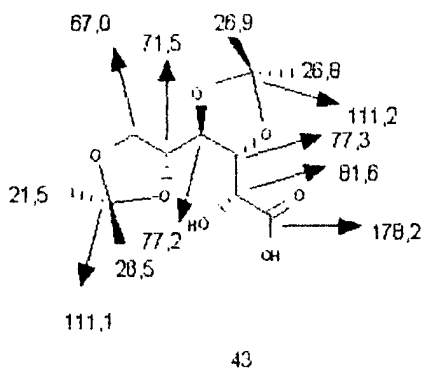
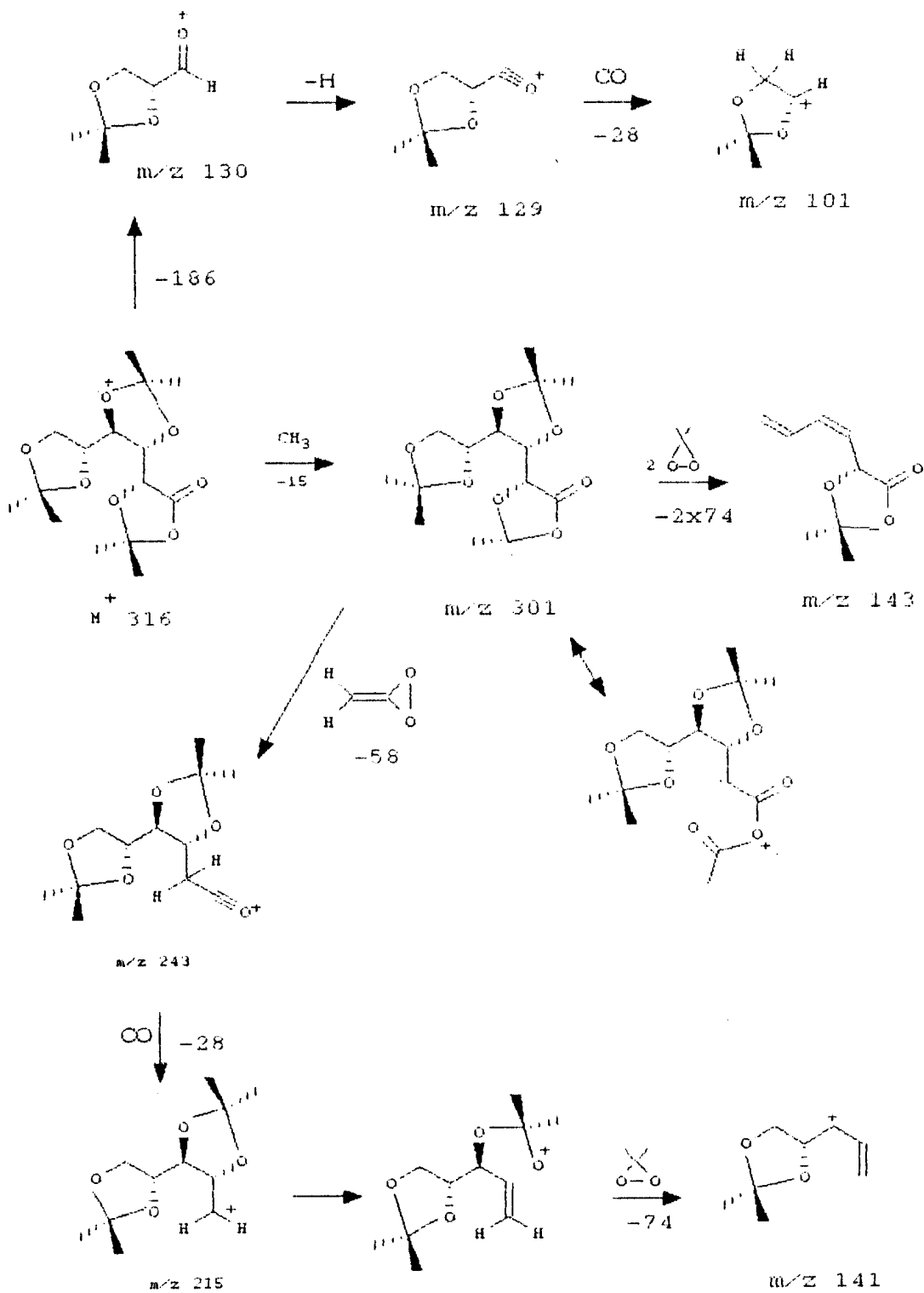


FIGURA - VII: Assinalamento de ¹³C-RMN e ¹H-RMN do produto 42.



*3,79 - 3,90 (m, 4H, H₄, H₅, H_B E H_B')

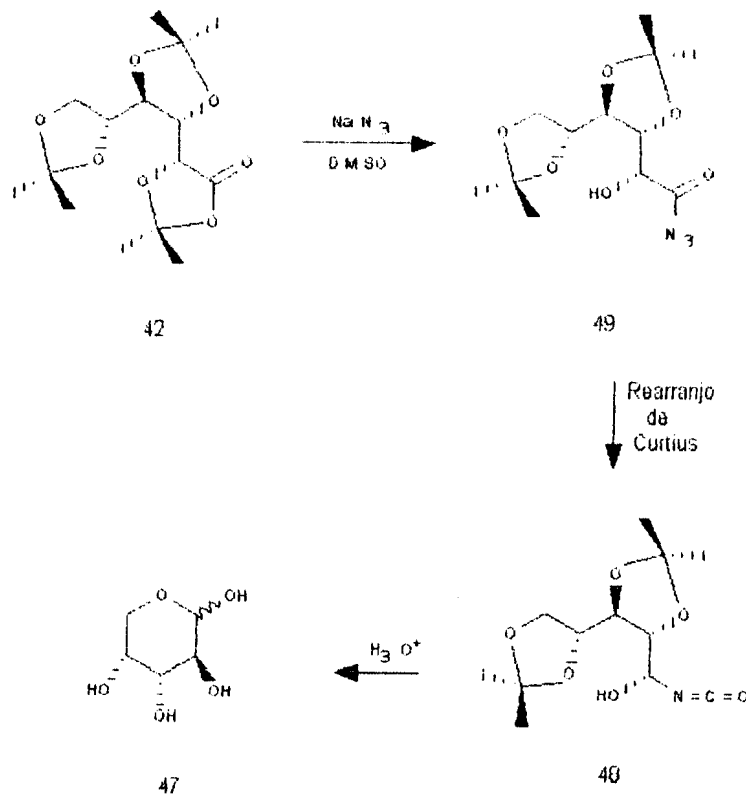
FIGURA - VIII: Assinalamento de ¹³C-RMN e ¹H-RMN do produto 43.



ESQUEMA - 22: Proposta de fragmentação para o composto 42.

IV.2 - Tentativa da síntese da D-ARABINOSE 47 via Rearranjo de Curtius.

Dando continuidade ao trabalho que visa utilizar o éster 1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilideno-D-gluconato 42 como material de partida para a síntese de outros carboidratos, foi proposta a síntese da arabinose 47 através do intermediário-chave 49, como mencionado anteriormente na análise retróssintética.



ESQUEMA - 23: Sequência sintética proposta para a obtenção de 47.

A primeira etapa consistiu na adição do ion azida (N_3^-) ao substrato 42, o qual foi aquecido sob refluxo em metanol com 10 equivalentes de NaN_3 . Porém, nenhum resultado foi obtido. Tentou-se então reação em duas fases, utilizando hidrogenossulfato tetra n-butilamônio como catalisador de transferência de fases. Da mesma forma, nenhum produto foi detectado.

Partiu-se então para o uso de solventes pouco solvantes tais como, DMF e DMSO. O uso de DMF não produziu nenhum efeito. Porém, com o uso do DMSO isolou-se um produto, o qual teve sua estrutura analisada pelos métodos espectroscópicos usuais.

A análise do espectro de IV revelou a presença de uma banda de carbonila em 1785 cm^{-1} , porém não apresentou nenhum sinal entre $2000-2300\text{ cm}^{-1}$ correspondente ao grupamento azida. A primeira questão levantada foi se a azida teria sido adicionada à carbonila. Porém, como o Rearranjo de Curtius é térmico, poderia ter se formado de imediato o isocianato 48. Entretanto, a carbonila encontrava-se em região muito alta para ser considerada como sendo referente a um isocianato.

Aparentemente o produto isolado não era a azida 49, nem o isocianato 48, mas um produto novo, e desconhecido, de adição da azida ao substrato 42, pois o aquecimento deste em DMSO sem NaN_3 não produziu nenhuma reação.

As análises de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN revelaram alguns dados interessantes:

- 1 - Havia dois carbonos quaternários, relativos a dois grupamentos isopropilideno, em 111,96 e 109,83 ppm;
- 2 - Encontrou-se apenas um carbono quaternário olefínico, em 139,80 ppm, que só poderia estar ligado a um átomo de nitrogênio (C=N);
- 3 - Um carbono quaternário em 162,08 ppm, que poderia ser atribuído a uma carbonila ou um carbono olefínico oxigenado;
- 4 - O carbono C_3 da cadeia do carboidrato, foi deslocado de 77,0 ppm para 106,93 ppm, ficando muito mais desprotegido isso poderia ser devido a presença de uma olefina vizinha;
- 5 - Da mesma forma o próton C_3 sofreu um desblindamento, passando de 4,25 ppm para 5,57 ppm.

A tabela 5 descrita a seguir resume os dados espectrais do produto.

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ PND e DEPT $\theta = 90^\circ$ e $\theta = 135^\circ$			
C	CH	CH ₂	CH ₃
162,08	106,93	65,15	28,73
139,80	77,47	-	28,73
111,96	67,07	-	26,09
111,87	-	-	25,03
109,83	-	-	-

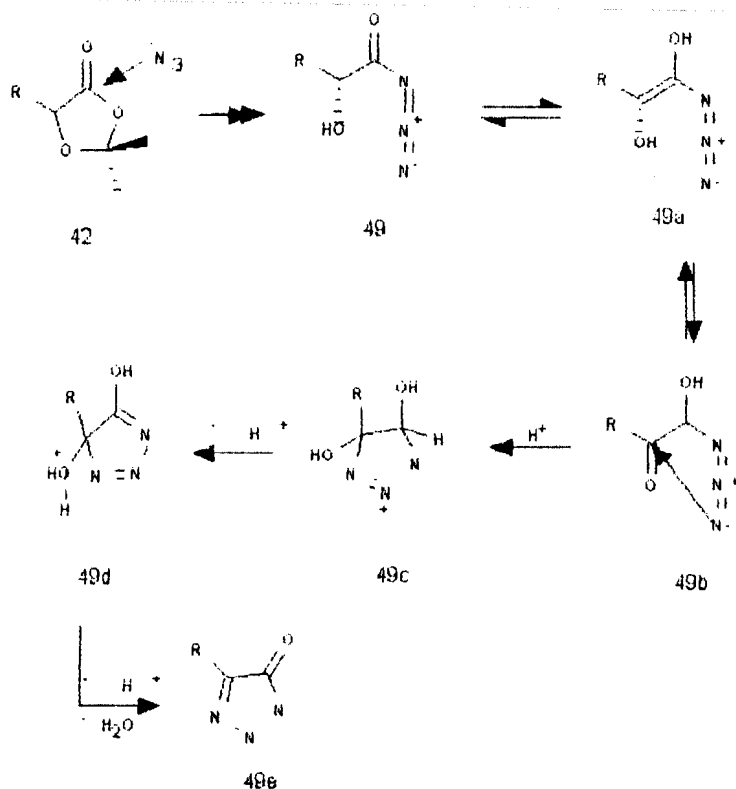
^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY

H	δH	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ - COSY
3	5,57 (d, J= 7,9 Hz)	H-4 ou (H-5 em W)
4	4,59 (d, J=7,9 e 4,7 Hz)	H-3 , H-5
5	4,17 (ddd, J=4,7; 6,7 e 6,1 Hz)	H-4, H-6a, H-6b ou (H-3 em W)
6a	3,91 (dd, J = 6,7 e 8,3 Hz)	H-5 e H-6b
6b	3,91 (dd, J = 6,1 e 8,3 Hz)	H-5 e H-6a
Me	1,62 s; 1,62 s; 1,42 s; 1,33s	-

TABELA - 5: Resumo dos dados espectrais do produto desconhecido 49e.

Baseado nos dados acima pôde-se considerar um possível caminho trilhado pela reação como mostrado no esquema 24.

Admitindo-se que a azida tenha sido adicionada, como esperado, à carbonila de 42, produzindo o intermediário 49, que apresenta uma hidroxila α -carbonílica, o que torna o hidrogênio desta posição muito ácido, favorecendo a um equilíbrio com o enediol 49a. Este por sua vez sofre um rearranjo conhecido como Rearranjo de Amadori¹¹⁹ formando 49b. O produto de Amadori pode sofrer então a adição do nitrogênio nucleofílico à carbonila, que através de uma série de protonações e desprotonações forma a triazinona 49e.



ESQUEMA - 24: Mecanismo proposto para a síntese do composto desconhecido 49e

A triazinona **49e** em nossa opinião é o mais forte candidato à estrutura do produto desconhecido, Apesar de não ter sido possível obter-se o seu peso molecular, através da espectrometria de massas. Essa é a estrutura que acreditamos ter sido produzida na reação de **42** com azida de sódio em DMSO.

Existem outras estruturas que poderiam se encaixar com os dados espectrais. Essas estruturas, mencionadas na figura IX, não envolveriam nenhum tipo de rearranjo, simplesmente a adição do oxigênio da hidroxila α -carbonila ao nitrogênio da azida.

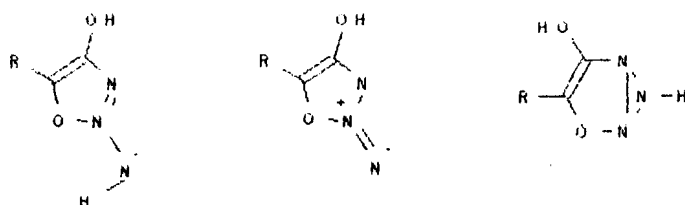


FIGURA - IX : Outras estruturas possíveis para o composto desconhecido **49e**.

Considerando a estrutura **49e** como sendo a obtida na reação pôde-se assinalar os seus átomos de carbono e hidrogênio por RMN.

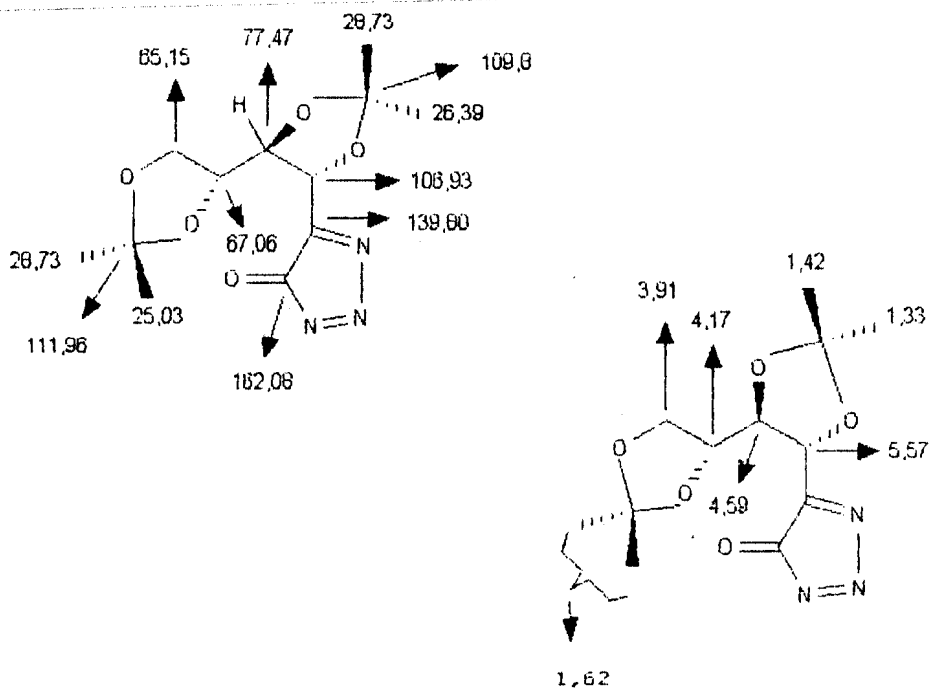
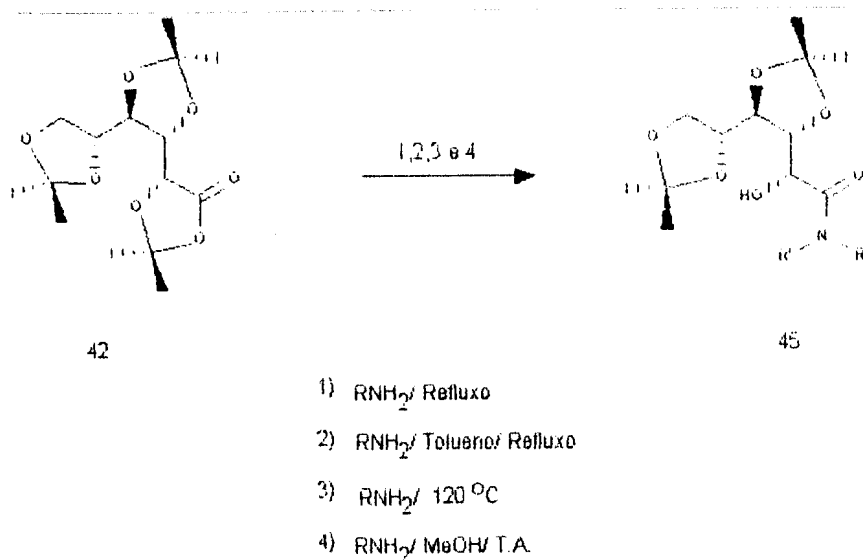


FIGURA - X: Assinalamento de ^{13}C -RMN e ^1H -RMN do produto desconhecido 49e.

Em suma, a estrutura acima não está totalmente confirmada. Porém, a rota proposta foi prejudicada pelo direcionamento seguido pelo Rearranjo de Curtius. É interessante notar que não existem exemplos para o Rearranjo de Curtius com ácidos α -hidroxilados. Talvez, a formação de produtos desse tipo seja a explicação para a inexistência dessa reação com ácidos α -hidroxilados.

VI.3 - Estudos Sintéticos Visando a Síntese das D-Gluconamidas.

Visando a obtenção das D-gluconamidas 45 adotamos como intermediários as 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconamidas 53-60, que foram preparados por quatro métodos diferentes, (Esquema - 25).



ESQUEMA - 25: Metodologias que foram utilizadas para a obtenção das 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconamidas 53 - 60.

No método I, o éster 42 dissolvido em tolueno reagiu com as aminas: *cicloexilamina*, *butilamina* e *benzilamina*. Após 9 horas de reação em refluxo a 120^oC obteve-se as amidas 53, 54 e 55, com rendimentos de 75%, 70% e 90%, respectivamente.

A estrutura da 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconocicloexilamida 53 foi caracterizada através de seus dados espectrais. O I.V. (pag. 117, n^o 17), apresentou uma absorção a 3570 cm⁻¹, do estiramento da hidroxila, apresentando-se como uma banda fina. Os sinais encontrados a 3370 cm⁻¹ e 3160 cm⁻¹ são devidos à capacidade que o grupamento amida possui de se ligar produzindo dímeros em conformação *cis*. O estiramento que demonstra a presença da carbonila, encontra-se a 1640 cm⁻¹.

Outra evidência em I.V. para a confirmação da estrutura de 53 encontra-se no fato de apresentar sinais a 1530 e 1240 cm⁻¹, que resultam da interação entre a deformação angular do N-H e a deformação axial C-N do grupamento C-N-H^{119,120}. A 1365 cm⁻¹ encontramos uma banda significativa referente a vibrações de deformação angular do C-H em grupamentos dimetil geminados dos isopropilidenos existentes na molécula. Além da frequência de deformação angular simétrica fora do plano da ligação N-H a 850 cm⁻¹.

Conjugando os resultados obtidos nos espectros ¹³C-RMN (pág 119, n^o 19) e ¹H-RMN (pág 118, n^o 18) podemos confirmar a estrutura proposta para a molécula 53 em diversos pontos.

A presença dos sinais nos deslocamentos 1,30 (s, Me); 1,34 (s, Me); 1,38 (s, Me) no espectro de ¹H-RMN juntamente com a evidência de sinais dos carbonos quaternários a 109,6 ppm e os deslocamentos referentes aos

carbonos das metilas a 26,9, 26,8, 26,2 e 25,1 ppm confirmam a presença dos dois grupamentos isopropilídenos.

O sinal em 3,05 ppm (d, 1H, J = 9,0 Hz) referente ao hidrogênio da hidroxila em combinação com o sinal a 6,46 ppm (d, 1H, J = 9,0 Hz) do N-H são sinais bastante significativos para a caracterização da molécula.

Utilizando a técnica de pulso DEPT, caracterizamos a molécula como possuindo 5 CH, 6 CH₂ e 4 CH₃.

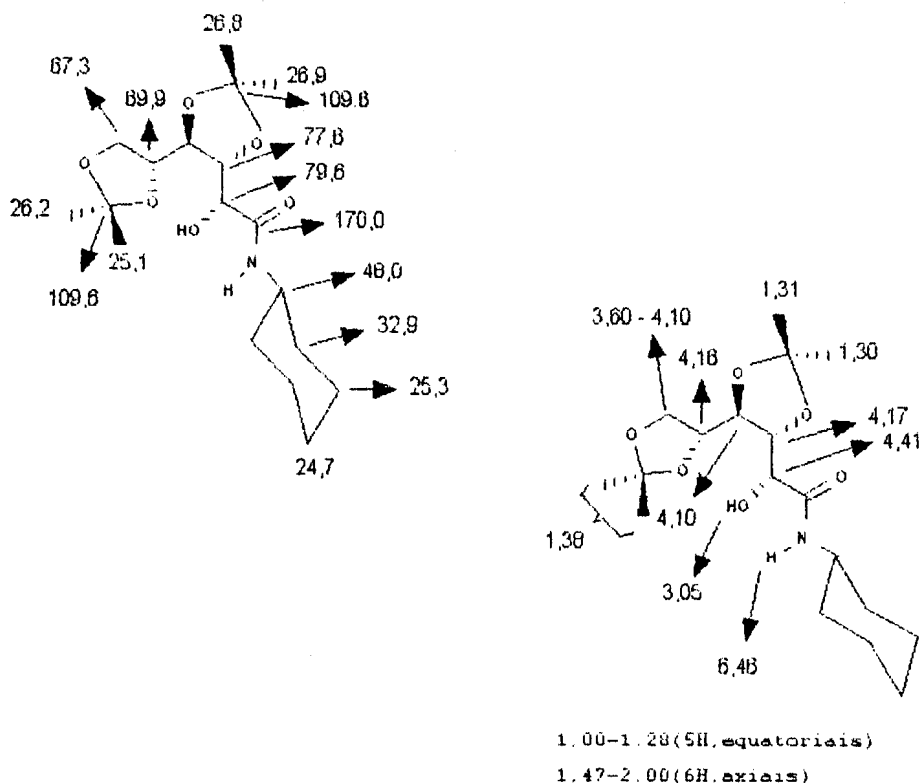
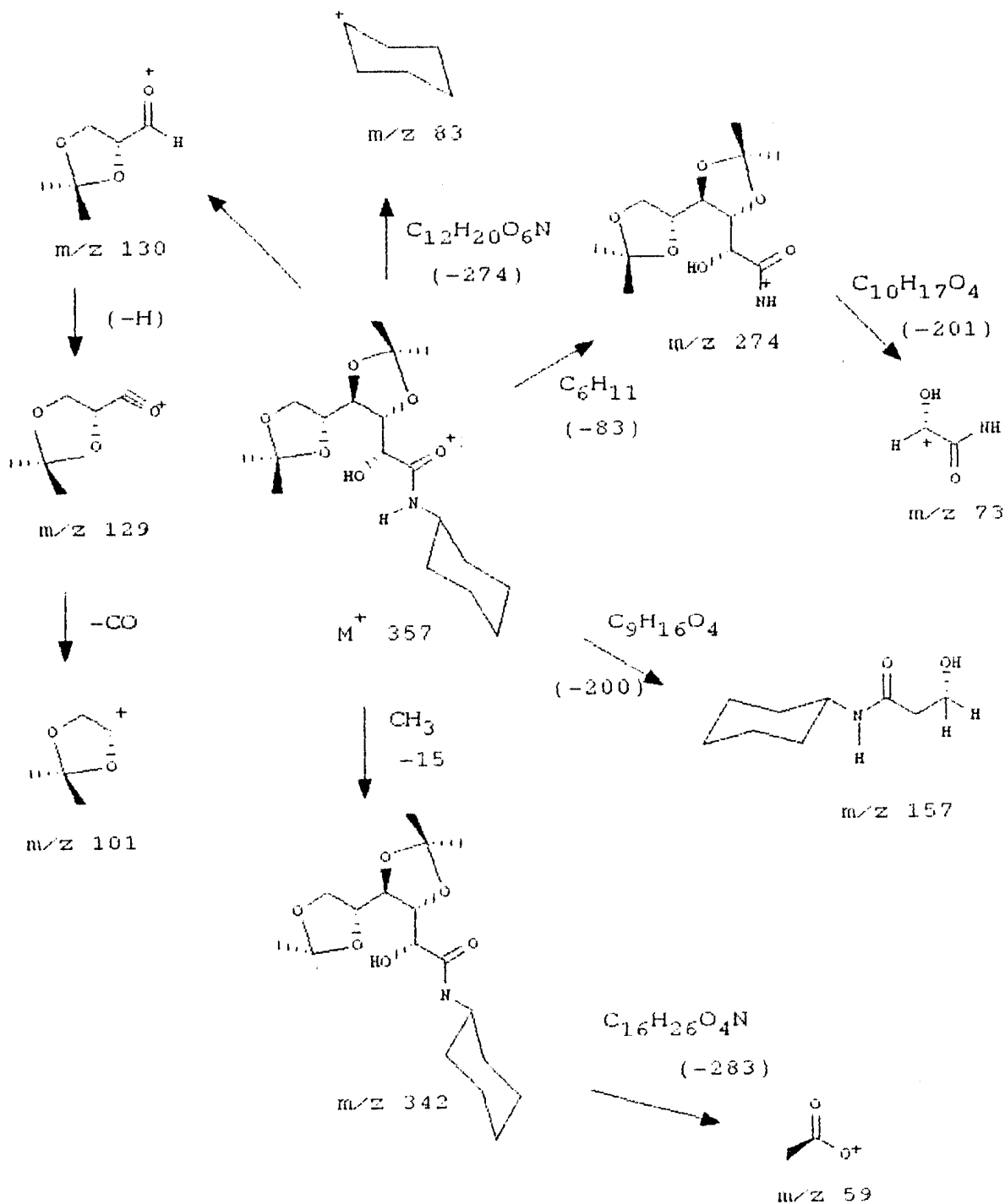


FIGURA - XI: Assinalamento de ¹³C-RMN e ¹H-RMN para 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconocicloexilamida 53.

No espectro de massas (pág. 120, nº20), não se observou a presença do ion molecular, mas fica evidente, após a análise, a existência do ion 342 ($M^+ - 15$, 25%), confirmando a perda de um grupamento metila da molécula original, de acordo com o esquema 26, pag. 58.



ESQUEMA - 26: Proposta de fragmentação para a 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucociclohexilamida 53.

A 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-Gluconobutilamida 54 teve sua estrutura confirmada a partir da análise do espectro de I.V. (pág. 122, n^o 21), que se apresentou similar ao anterior.

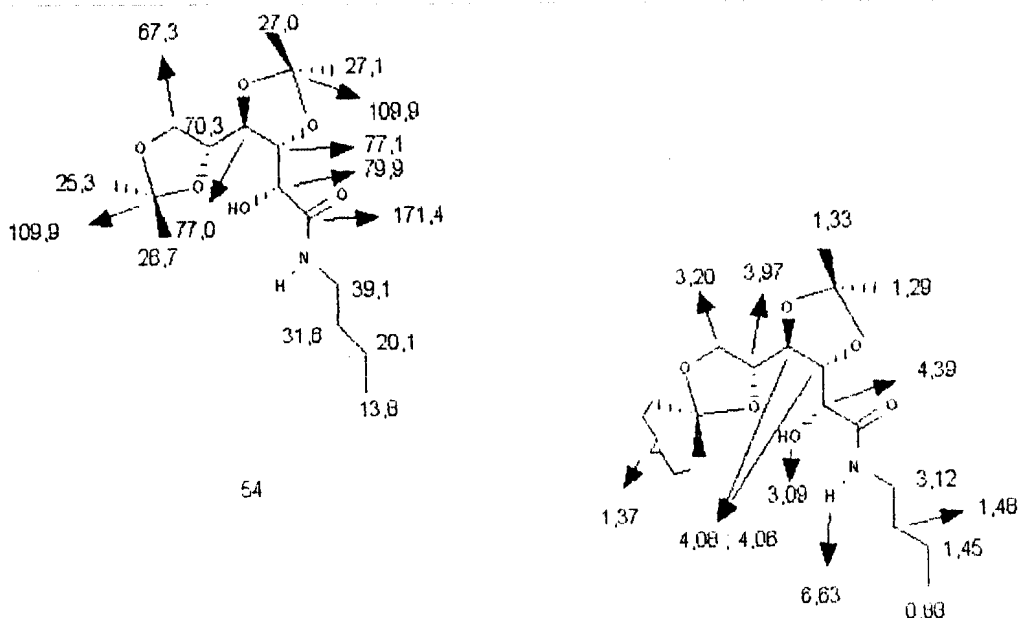
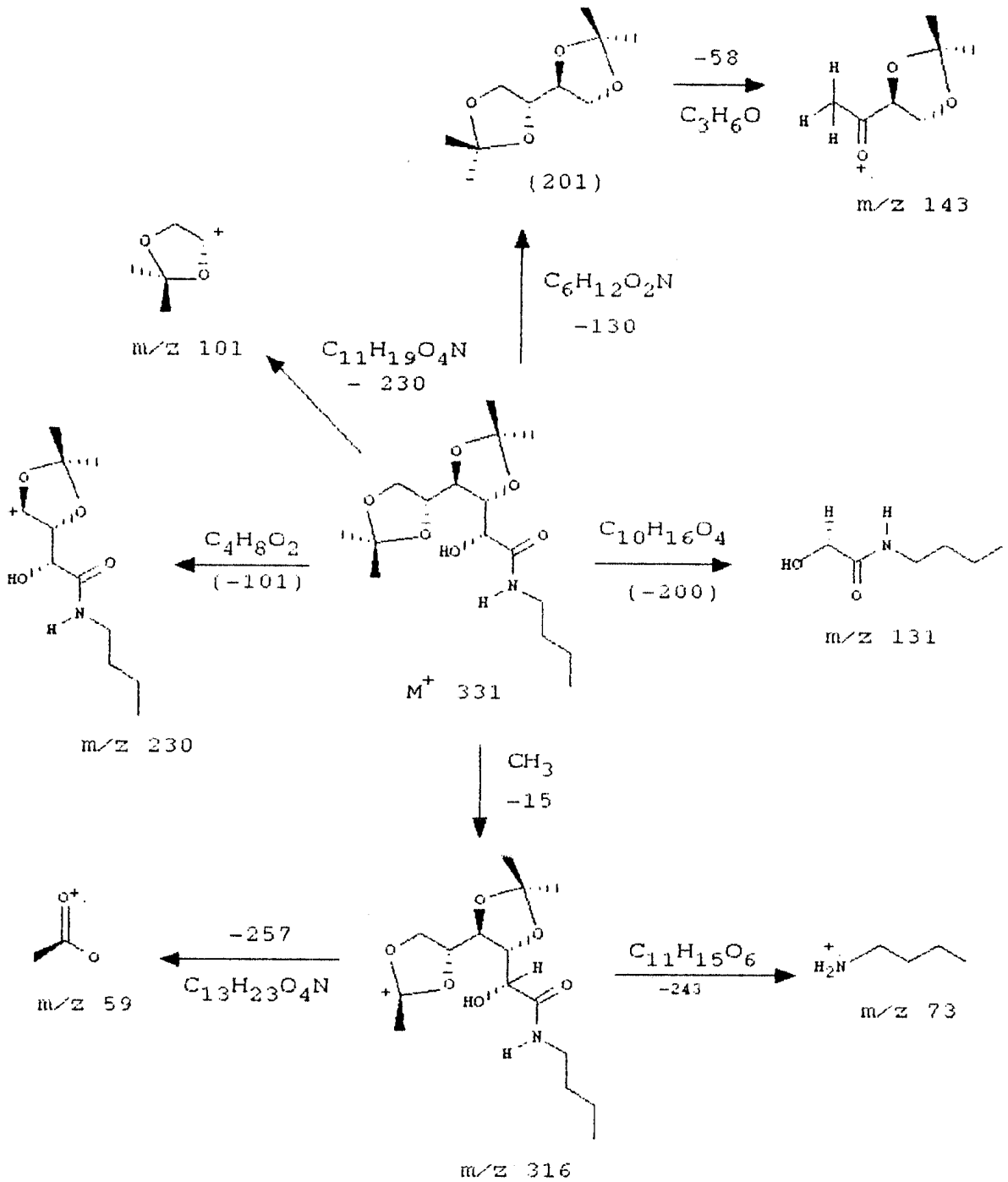


FIGURA - XII: Assinalamento de ^{13}C -RMN e ^1H -RMN para a 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconobutilamida 54

Além dos sinais referentes às metilas: 1,29 (s, Me) 1,33 (s, Me) e 1,37 (s, 2Me) ppm em ^1H -RMN e o sinal dos carbonos quaternários a 109,9 ppm em ^{13}C -RMN que evidenciam a presença dos grupamentos isopropilideno; os sinais a 0,88 (t, Me); 1,40-1,54 (m, 4H, H₁₄, H₁₄, H₁₅ e H₁₅); 3,27 (multiplete 2H, H₁₃ e H₁₃) unidos aos sinais a 39,1; 31,6; 20,1 e 13,8 no ^{13}C -RMN pode delinear claramente a cadeia

carbonílica da molécula. A presença da carbonila foi confirmada através do sinal encontrado a 171,4 ppm em ^{13}C -RMN. A técnica de pulso DEPT apresentou sinais caracterizando a molécula como possuindo: 4 CH, 4 CH_2 e 5 CH_3 . Conjugando os resultados observamos nos espectros ^{13}C -RMN (pág 124, n $^{\circ}$ 23) e ^1H -RMN (pág 123, n $^{\circ}$ 22); pode-se confirmar a estrutura de 54.

Da mesma forma que na molécula referente a amida 53 em 54 o espectro de massas também não apresentou o ion molecular, mas um sinal a 316 ($\text{M}^+ - 15$, 31%), que confirma a estrutura proposta. A proposta de fragmentação para a estrutura do produto 54 encontra-se no esquema 27, pág. 61.



ESQUEMA - 27: Proposta de fragmentação para 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-Glucobutylamida 54

A estrutura da 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucobenzilamida 55 foi confirmada a partir de seus dados espectrais.

No I.V. (pág. 128, n^o 26), pôde-se encontrar sinais como 3345 e 3300 cm⁻¹ de amidas, idênticos aos descritos anteriormente.

A confirmação foi encontrada após a análise dos resultados obtidos em ¹H-RMN (pág. 129, n^o 27); e ¹³C-RMN (pág. 130, n^o 28).

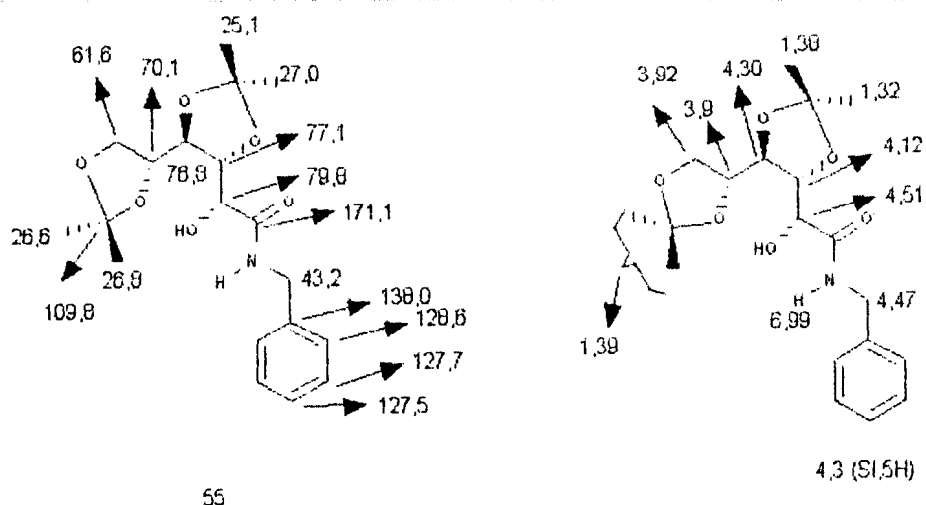


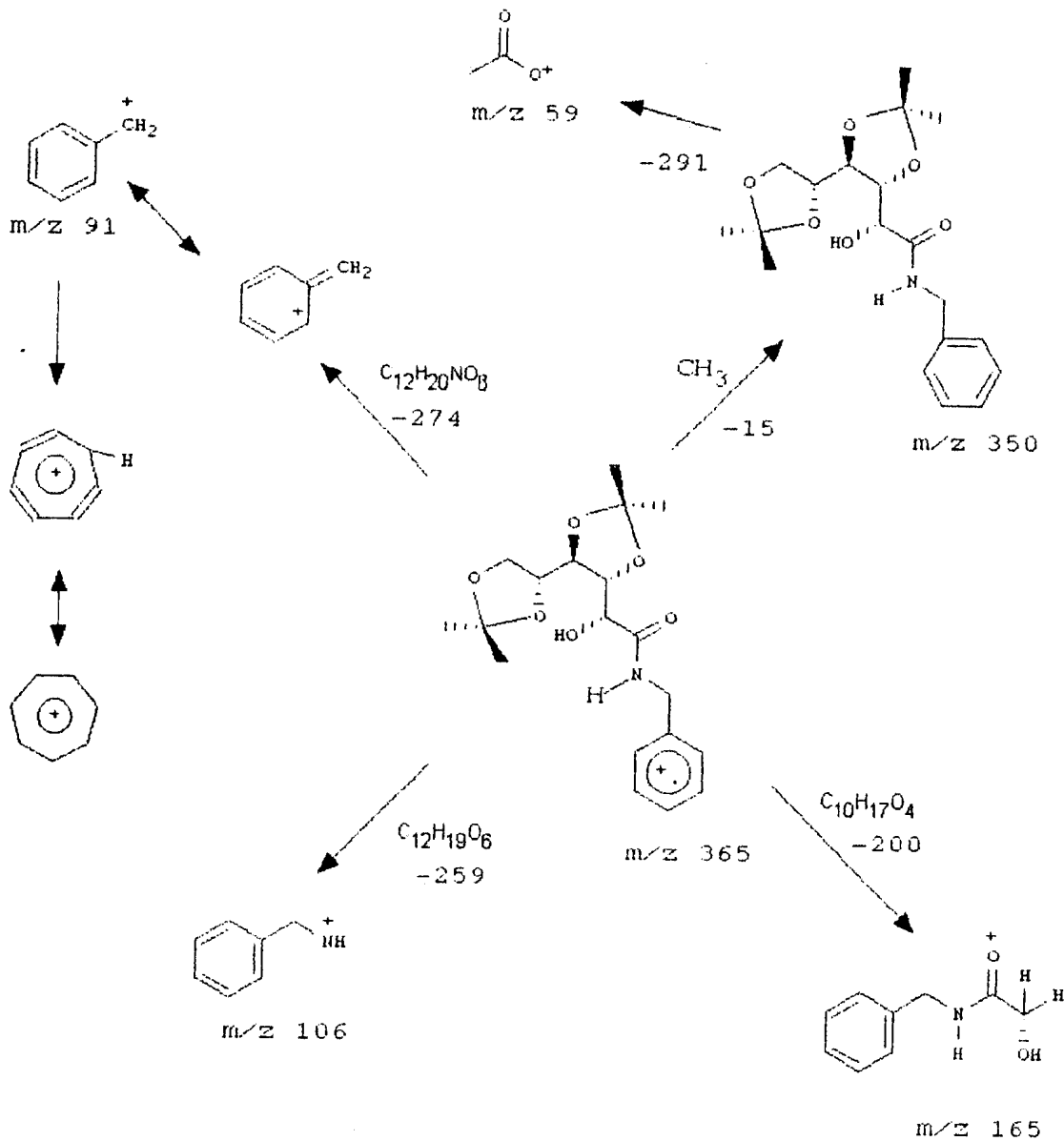
FIGURA - XIII: Assinalamento de ¹³C-RMN e ¹H-RMN para a 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucobenzilamida 55.

Os deslocamentos que mais se destacam, no caso da estrutura de 55, além da existência das metilas a 1,32 (s, Me), 1,38 (s, Me) e 1,39 (s, 2Me) ppm em ¹H-RMN e seus carbonos correspondentes a 25,1, 26,6, 26,8 e 27,0 ppm em

^{13}C -RMN, bem como os sinais referentes aos carbonos quaternários a 109,8 ppm, revelando nitidamente a presença dos dois grupamentos isopropilideno, são os encontrados na região designada para os sinais emitidos pelos carbonos do anel aromático, nitidos a 7,30 ppm (sl, 5H, aromáticos em ^1H -RMN em conjugação com seus carbonos, a 138,0, 128,6, 127,7 e 127,5 ppm em ^{13}C -RMN.

Os sinais encontrados pela técnica de pulso DEPT, caracterizaram a molécula, por delinear um perfil contendo 9 CH, 4 CH_2 e 4 CH_3 .

O espectro de massas, (pág. 131, n^o 29), nesse caso evidenciou discretamente o íon molecular 365 (M^+ , 3%) sendo de grande auxílio para a confirmação da estrutura proposta, como mostra o esquema 28, pag 64.



ESQUEMA - 28: Proposta de fragmentação para a 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucobenzilamida 55.

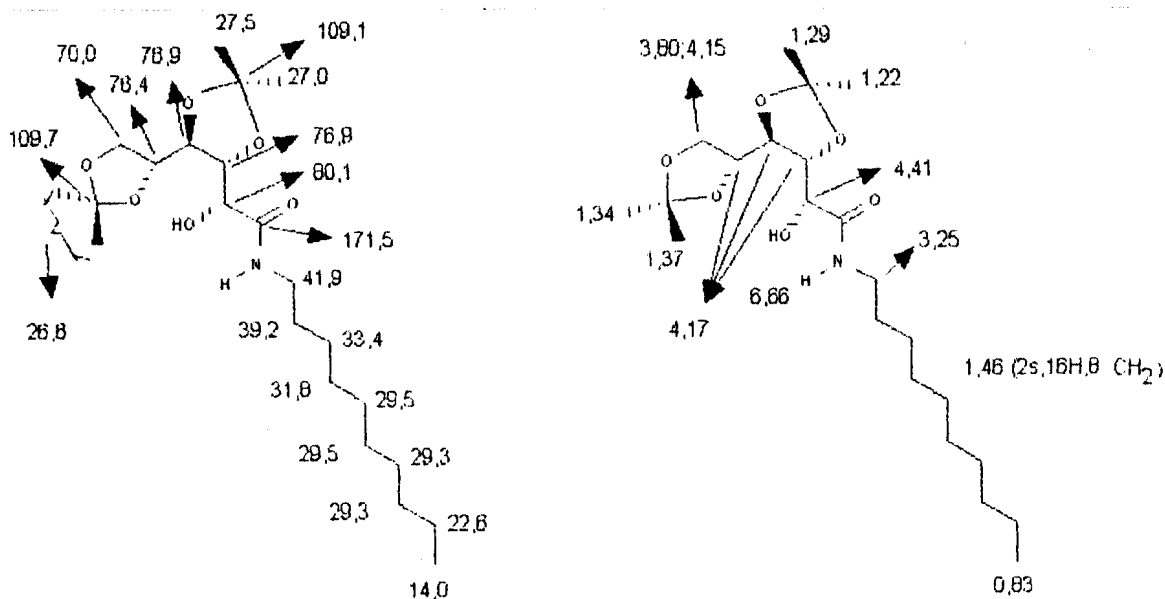
A partir dos dados analisados podemos dizer que as aminas alifáticas reagem facilmente com 42 em refluxo com tolueno, com rendimentos geralmente altos. Em contraste, aminas menos nucleofílicas como anilina ou mesmo alifáticas secundárias não reagem sob as mesmas condições reacionais utilizadas frente ao produto 42 (tabela - 6, pág 76)

Continuando nossos estudos, modificamos o método original na intenção de obtermos as 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconamidas ainda não sintetizadas.

Utilizando como solvente a própria amina reagente e levando a mistura reacional ao refluxo por 9 horas, observou-se a formação das 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconamidas 53, 54 e 55 citadas anteriormente. No entanto, mais uma das amidas alifáticas forneceu bons resultados. A 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodecilamida 56 foi sintetizada com o método como descrito acima a partir de 42. Sua caracterização foi realizada através dos métodos espectrométricos descritos anteriormente.

Nos sinais encontrados no espectro de $^1\text{H-RMN}$ (pág. 136, n^o 31), ressaltamos a presença dos grupamentos metileno da cadeia carbonílica da molécula, que foi confirmada pela integração, a 1,46 ppm (d, J = 7,0 Hz, 8 CH₂), encontrando-se juntamente com as metilas a 1,22 (s, Me), 1,29 (s, Me), 1,33 (s, Me) e 1,37 (s, Me) ppm, referentes aos grupamentos isopropilideno e a 3,25 ppm (t, 2H, H₁₃ e H₁₉). A metila terminal da cadeia lateral se mostra a 0,83

ppm (s, Me), como já era esperado. O sinal do hidrogênio do grupamento hidroxílico foi encontrado a 2,63 ppm em forma de dublete com $J = 7,0$ Hz, demonstrando acoplamento com H₂ da molécula. A 6,66 ppm foi detectado um sinal que evidencia a presença do hidrogênio do grupamento N-H, bastante desblindado devido a vizinhança da carbonila.



56

FIGURA - XIV: Assinalamento de ¹³C-RMN e ¹H-RMN para a 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodecylamida 56.

Os sinais de ¹³C-RMN confirmam a estrutura, evidenciando a carbonila a 171,5 ppm, os grupamentos metileno de C₁₃ a C₂₁ na região de 41,9 - 22,6 ppm e a metila terminal a 14,0 ppm. Os carbonos quaternários C₇ e C₁₀ são evidentes a 109,7 ppm. As metilas dos grupos isopropilideno se mostram na

seguinte distribuição: 27,0, 27,5 e 26,6 ppm.

A Reação efetuada sob essas mesmas condições, utilizando a anilina como amina reagente nos forneceu uma mistura de epímeros, no carbono 2. Foi evidenciada por I.V. (pág. 140, n^o 34), devido inicialmente a presença de duas carbonilas a 1730 e 1710 cm⁻¹, a pequena intensidade dos sinais a 2910 e 2950 e a ausência do sinal a 1370 cm⁻¹, confirmando o desaparecimento dos grupamentos isopropilideno.

No espectro ¹H-RMN (pág. 141, n^o 35) pôde-se confirmar a presença dos dois epímeros 57 e 58, através da análise de quatro dos sinais mais evidentes.

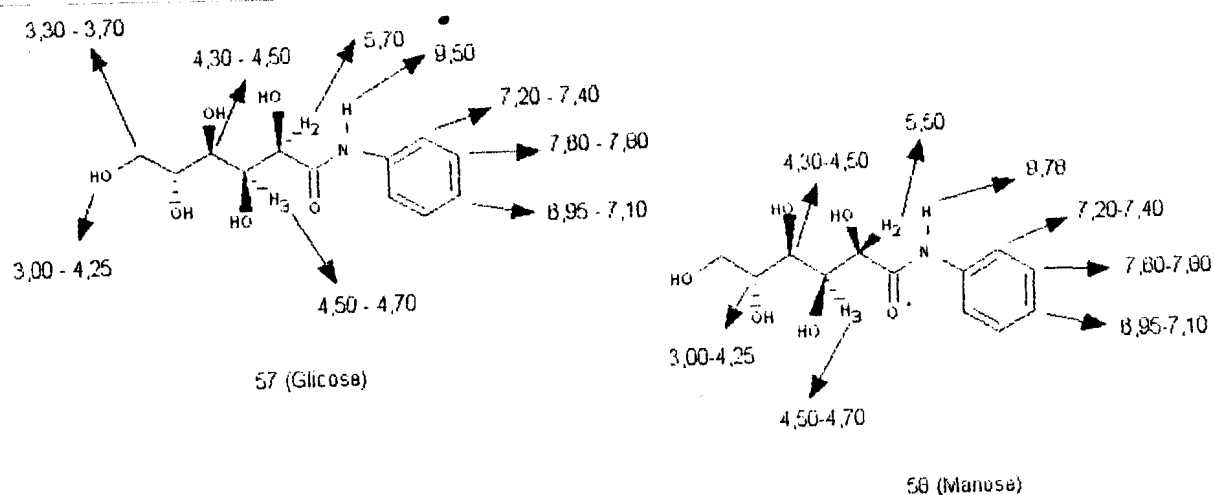


FIGURA - XV: Assinalamento de ¹H-RMN para os epímeros 57 e 58.

Encontramos sinal a 5,50 ppm (d, J = 7,4 Hz, 1H, H₃) do epímero da D-manose 58 e a 5,70 ppm (d, 1H, J = 4,9 Hz H₃) do epímero da D-glicose 57. Os dois outros sinais evidentes são os referentes aos prótons dos grupamentos N-H de cada

uma das estruturas, encontrados a 9,50 ppm (sl, 1H, NH) da D-glicose 57 e 9,70 ppm (sl, 1H, NH) da D-manose 58.

O ^{13}C -RMN nos auxiliou evidenciando a ausência das metilas, assim como dos carbonos quaternários relativos aos grupamentos isopropilideno, além de demonstrar a presença dos sinais das carbonilas a 171,62 e 172,62 ppm bem como dois grupamentos metilênicos a 63,45 ppm para 57 e 63,85 ppm para 58.

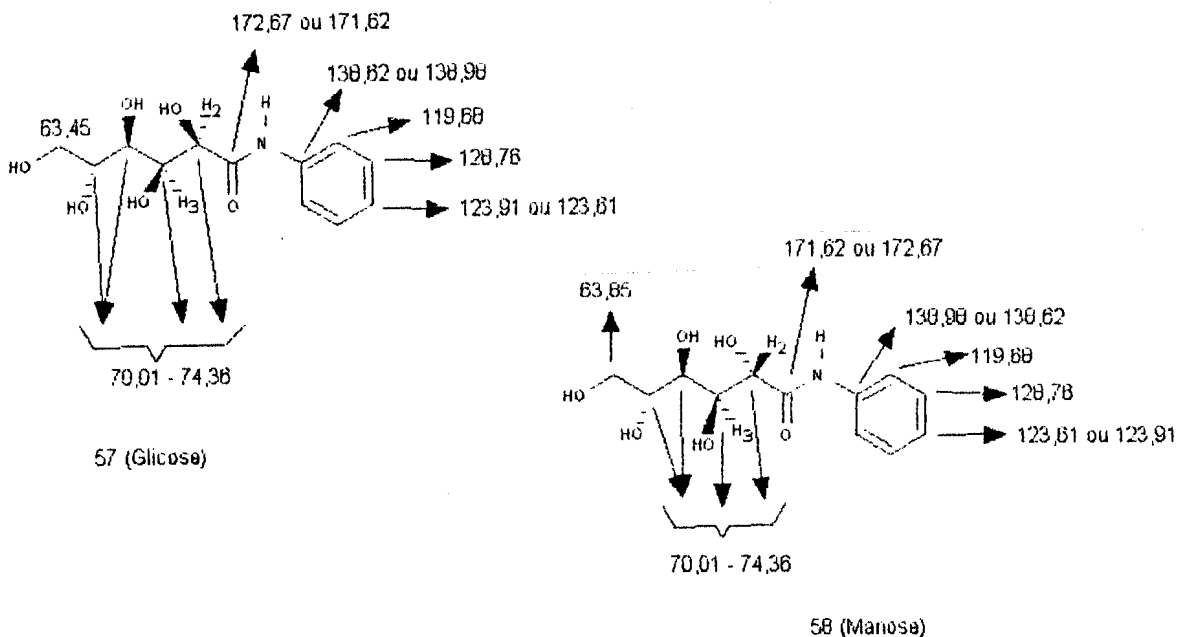


FIGURA - XVI: Assinalamento de ^{13}C -RMN para os epímeros 57 e 58.

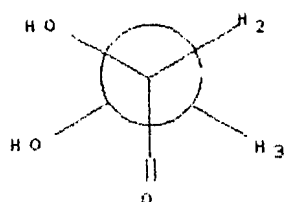
O E.M. foi de grande importância, pois forneceu pico molecular (M^+ 271) confirmando todas as expectativas em relação à mistura.

Pela análise do ^1H -RMN pode-se observar a presença de dois sinais referentes a próton ligado a nitrogênio, assim como, dois outros sinais identificados como sendo provenien-

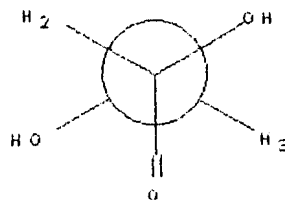
tes do acoplamento entre H₂ e H₃ em cada uma das estruturas, são eles: J = 7,9 Hz e J = 4,9 Hz. Os dois epímeros foram produzidos na relação 1 : 1,45.

Estudando os valores encontrados para as constantes de acoplamento e os modelos moleculares das estruturas, nos certificamos que cada um deles possui particular distribuição espacial.

Comparando com a literatura^{121, 122} encontramos os valores das constantes de acoplamento próximas para as conformações: *SIN CLINAL*, menor valor de constante de acoplamento, e *ANTI PERIPLANAR*, maior valor de constante de acoplamento.



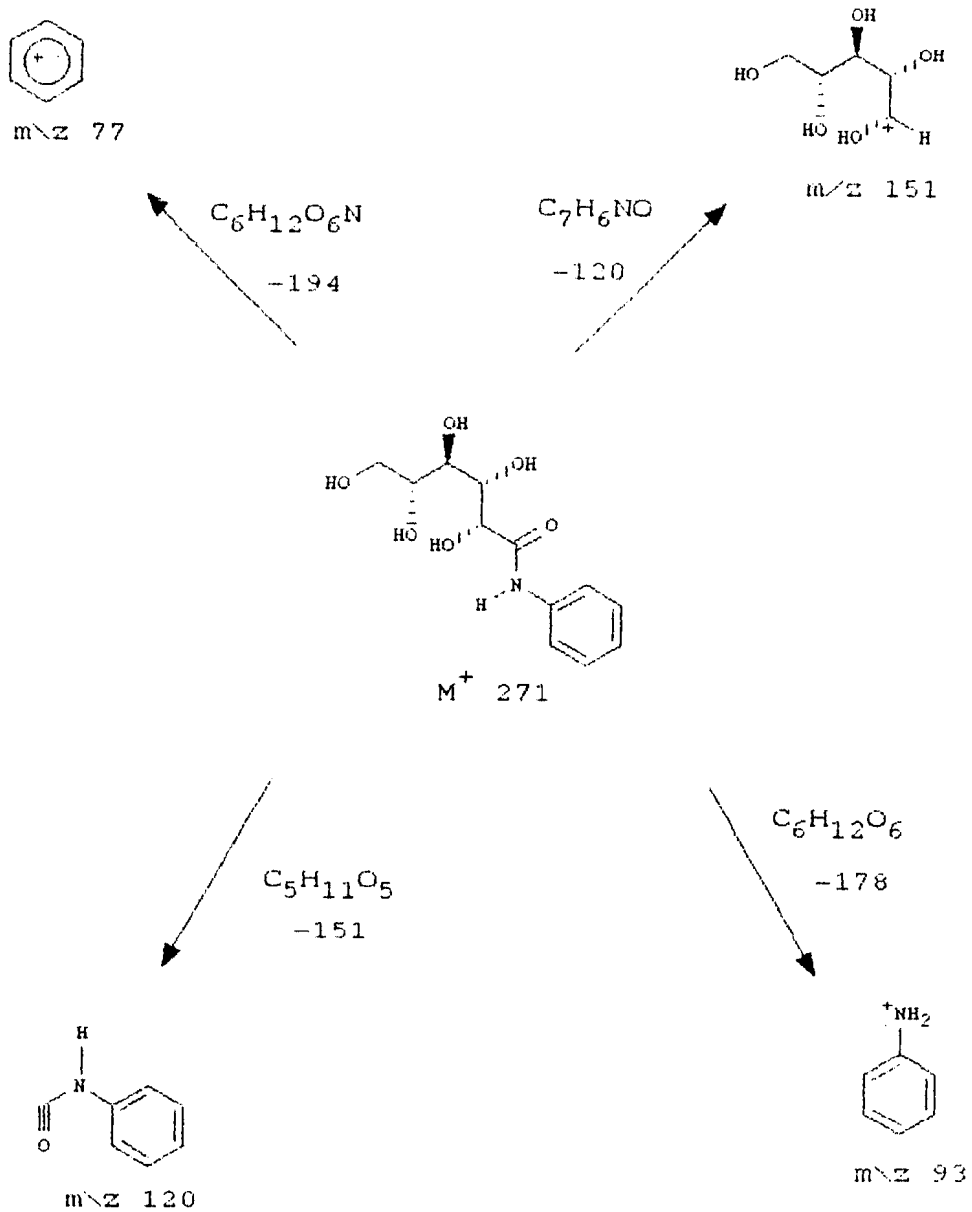
57



58

FIGURA - XVII: Conformações Sin clinal e Anti periplanar, para as estruturas dos epímeros 57 e 58

Assim, de acordo com os valores encontrados para as constantes de acoplamento calculadas podemos afirmar que J = 4,9 Hz é referente à estrutura da molécula do epímero da glicosamida 57 enquanto a estrutura do epímero da manosamida 58 apresenta J = 7,4 Hz.



ESQUEMA - 29: Proposta de fragmentação para a mistura dos epímeros 57 e 58.

Analisando os resultados obtidos por essas condições experimentais, podemos dizer que as amins primárias alifáticas ou cíclicas reagem produzindo melhores rendimentos se forem reagidos a temperaturas mais altas e com maior número de moles proporcionando a produção de um produto mais limpo que no método anterior.

Ainda assim, amins alifáticas secundárias não apresentam nenhuma reatividade frente ao substrato de partida 42 sob as mesmas condições reacionais utilizadas para as amins alifáticas primária.

Dentro de nossas expectativas este método teria sido de imenso valor se tivesse favorecida formação direta das D-gluconamidas, sem produção de epímeros, pois poder-se-ia suprimir uma etapa (remoção dos isopropilidenos) e melhorar ainda mais o rendimento.

Os rendimentos alcançados por este método estão listados na tabela 6, pág. 76.

No método III, onde utilizamos a amina reagente como solvente e mantivemos a temperatura constante a 120°C, foi-nos dada a oportunidade de analisar os mesmos resultados que os obtidos para o método II, no que diz respeito as 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconamidas 53, 54, 55 e 56, mas não em relação aos epímeros 57 e 58.

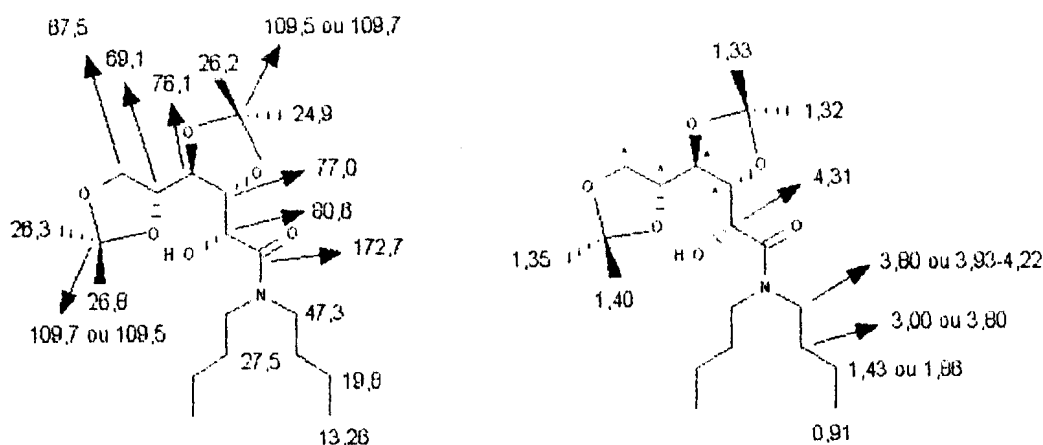
De certa forma, este método se fez utilizável por fornecer os produtos como xaropes transparentes, e em rendimentos tão favoráveis quanto o método citado

anteriormente, vide tabela - 6.

O Método IV foi estudado com o mesmo intuito dos demais, ou seja, obter amidas secundárias. Desta feita, apenas as 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodibutilamida 59 e 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodiisopropilamida 60 foram obtidas.

O produto 59 foi identificado a partir da conjugação dos dados encontrados para ^{13}C -RMN (pág. 152, N^o 41) e ^1H -RMN (pág. 151, N^o 40).

Encontramos sinais referentes às metilas terminais das cadeias carbonílicas das ramificações a 0,81 (t, 3H, Me) e a 1,28 (s, Me). Além das informações dadas pelos dois sinais citados acima, pôde-se detectar sinais a 1,32 (s, Me), 1,33 (s, Me), 1,35 (s, Me) e 1,40 (s, Me) ppm em ^1H -RMN que combinados aos sinais encontrados a 109,7 e 109,5 ppm referentes aos carbonos quaternários e aos deslocamentos das metilas a 24,9; 26,2; 26,3 e 26,8 ppm em ^{13}C -RMN confirmam a presença dos dois grupamentos isopropilideno. Os sinais que demarcam toda a estrutura do carboidrato e as ramificações ligadas ao nitrogênio, foram bem definidas pela técnica de pulso DEPT, que delineou a molécula, caracterizando a existência de 6 CH_3 ; 7 CH_2 e 4 CH.



59

¹H₃, H₄, H₅, H_B e H_B' = 3,93 - 4,22 ppm

FIGURA - XVIII: Assinalamento de ¹³C-RMN e ¹H-RMN da 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodibutilamida 59.

A estrutura da 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodiisopropilamida 60 foi elucidada com o auxílio das técnicas já conhecidas. O I.V. (pág. 155, N^o 43), foi útil a medida que evidenciou sinal referente a carbonila a 1740 cm⁻¹. Nos espectros de ¹³C-RMN (pág. 157, N^o 45) e ¹H-RMN (pág. 156, N^o 44) os sinais característicos puderam ser identificados como por exemplo, a presença de oito metilas, divididas entre dois singletes largos a 1,32 e 1,38 ppm com integração para doze hidrogénios cada um dos sinais. Outras ob-

servações foram feitas. Com efeito, a presença de sinais referentes aos carbonos quaternários a 110,8 e 110,0 ppm dos isopropilidenos do corpo do carboidrato e a presença de um sinal a 52,7 ppm referente ao deslocamento das ligações C-H dos grupamentos isopropil das ramificações ligadas ao nitrogênio.

Com o auxílio da técnica de pulso DEPT, delineamos a molécula como possuindo 8 CH₃; 1 CH₂ e 6 CH.

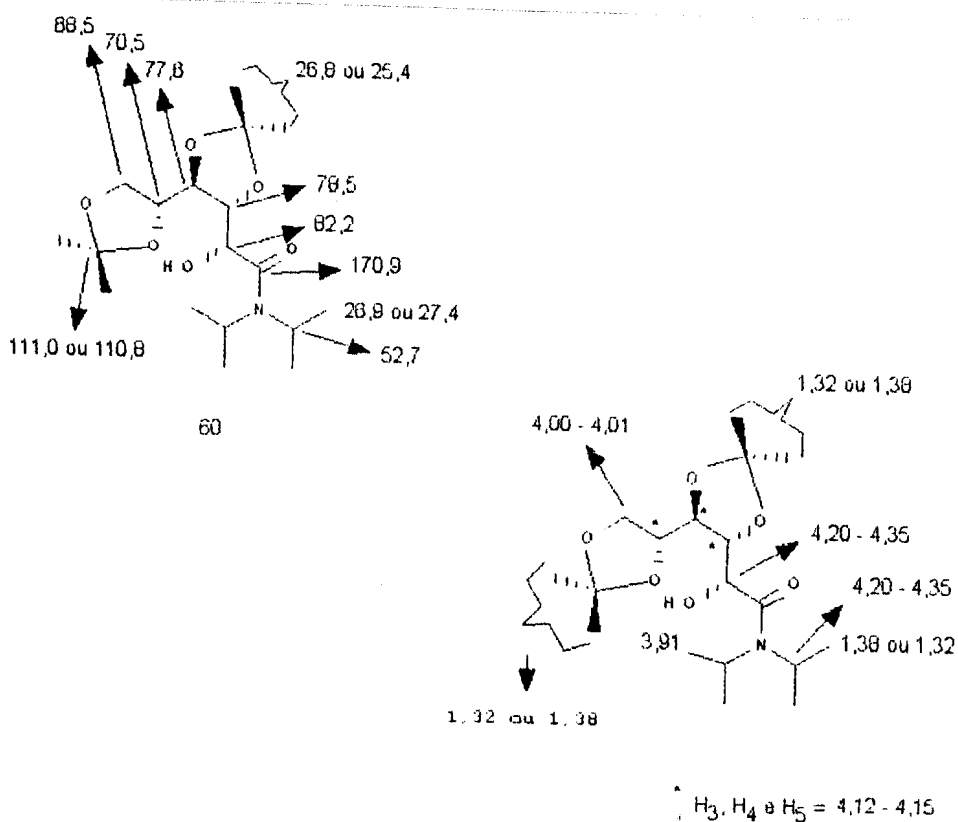


FIGURA - XIX: Assinalamento de ¹³C-RMN e ¹H-RMN da 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodiisopropilamida 60.

As aminas alifáticas primárias, apresentaram reatividade razoável em relação aos métodos I, II e III. No entanto ao mesmo tempo que ocorre a adição da amina à carbonila de 42, os grupamentos isopropilideno são hidrolisados pela acidez do metanol utilizado como solvente.

Seria um método eficaz para obtenção das D-gluconamidas se a acidez do metanol fosse suficiente para hidrolisar todos os grupamentos isopropilideno. Em não sendo, dificulta a obtenção de um produto totalmente hidrolisado por necessitar de vários dias para que todos os grupos se hidrolisassem, fornecendo ao invés de um produto puro, uma mistura de produtos total e parcialmente hidrolisados.

Mesmo assim, pôde-se dar continuidade à hidrólise no mesmo frasco reacional. Certificando-se que todo o produto 42 de partida tenha sido consumido, sabemos que uma mistura da 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconamida em questão e seus produtos total e parcialmente hidrolisados. Este fato pode ser comprovado a partir de C.C.F. eluída em Hex/Act 1:1. Neste ponto, adiciona-se uma solução AcOH:MeOH:H₂O (1:1:1) e aquecendo a 50°C, por 2 horas conseguimos obter o produto totalmente hidrolisado como esperávamos.

Em resumo, a tabela 06 pág. 76, mostra todos os métodos detalhados de produção das D-gluconamidas protegidas.

AMINAS	D-GLUCONAMIDAS	MÉTODOS			
		I	II	III	IV
$C_{6,11}H_{11}NH_2$	53	75	80	75	NR
$C_{4,9}H_9NH_2$	54	70	80	75	NR
$PhCH_2NH_2$	55	90	90	90	NR
$C_{10,21}H_{21}NH_2$	56	NR ^a	73	75	NR
$C_{6,4}H_4NH_2$	57 + 58	NR	95 ^b	NR	NR
$(C_{4,9}H_9)_2NH$	59	NR	NR	NR	100
$(C_{3,7}H_7)_2NH$	60	NR	NR	NR	100

a - somente substrato de partida foi encontrado

b - Houve perda dos isopropilidenos, e a reação forneceu o produto já desprotegido. A relação encontrada entre 57 e 58 foi 1:1,45.

TABELA - 6: Resumo detalhado da produção de D-gliconamidas protegidas pelos quatro métodos.

VI.4 - Hidrólise dos acetonídeos de algumas D-gluconamidas

A fim de ilustrar a obtenção das D-gluconamidas desprotegidas, escolhemos duas delas, das quais passamos a relatar os resultados.

Os produtos 53 e 56 foram hidrolisados utilizando-se resina em metanol, obtendo-se as substâncias 61 e 62, respectivamente.

A elucidação estrutural de D-gluconocicloexilamida 61 e D-gluconodecilamida 62 foi efetuada através dos métodos espectroscópicos rotineiros. O I.V. neste caso pode ser dispensado pois caso coexistam em mistura os produtos total e parcialmente hidrolisados não poderemos distinguir. Assim como, na C.C.F. que não evidencia nenhuma diferença de Rf entre os produtos em questão, estando todos localizados na origem devido a presença de diversas hidroxilas na molécula o que a faz estar mais retida por ligações de pontes de hidrogénio com a superfície da sílica.

Desta forma podemos nos ater a análise dos espectros de ^{13}C -RMN e ^1H -RMN que evidenciam a ausência dos sinais das metilas, bem como o aparecimento dos sinais referentes às hidroxilas tornando evidente a desproteção total dos grupamentos hidroxílicos da molécula. Uma comparação com as estruturas elucidadas anteriormente, nos levou ao assinalamento completo, como indicado nas figuras XX e XXI.

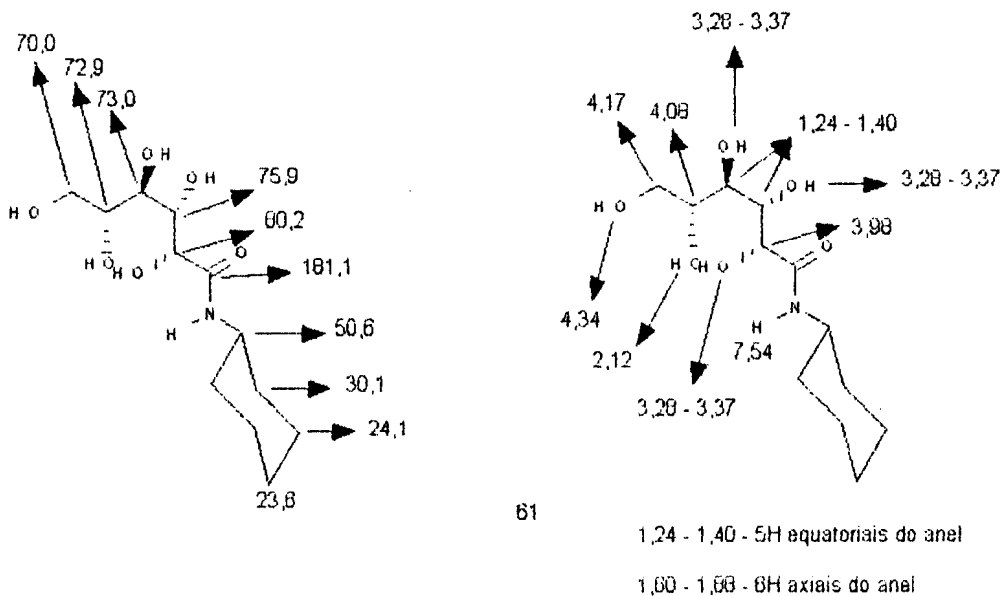


FIGURA - XX: Assinalamento de ^{13}C -RMN e ^1H -RMN para a D-gluconocicloexilamida 61

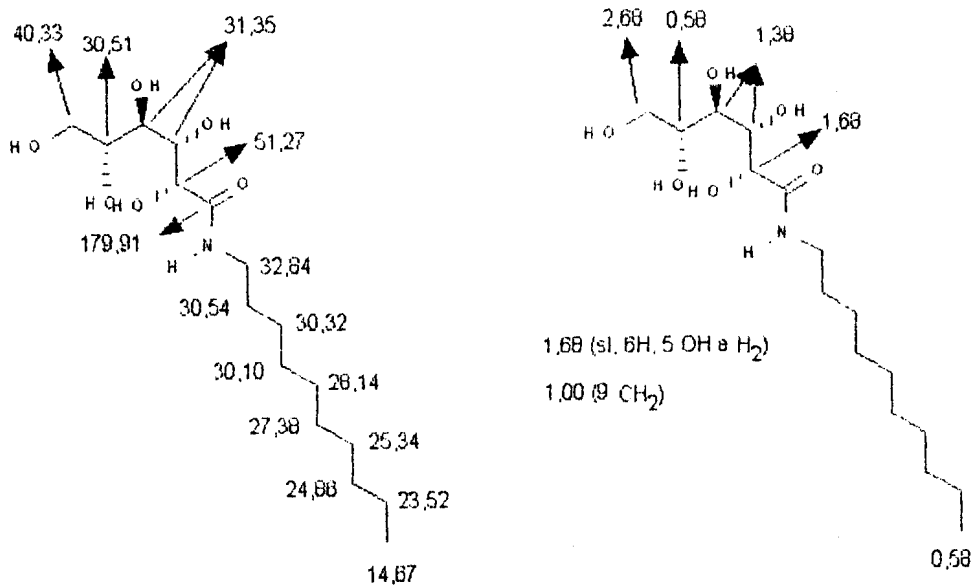


FIGURA - XXI: Assinalamento de ^{13}C -RMN e ^1H -RMN para a D-gluconodecylamida 62.

IV.5 - Obtenção de substratos quirais.

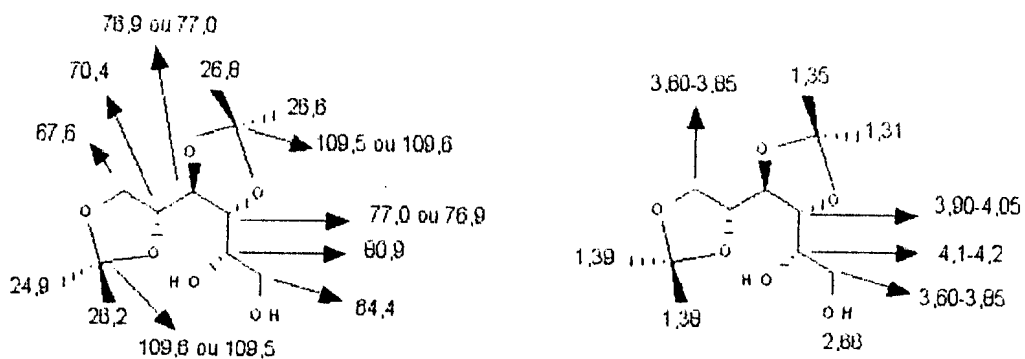
Um estudo secundário foi realizado na intenção de transformarmos 42 em substratos quirais de uso mais interessante, tal como, em catálise quiral.

Desta forma direcionamos o estudo para a obtenção do produto 52 que recentemente¹²⁹ foi utilizado como um dos intermediários para a manufatura de um auxiliar quiral. Este induz a quiralidade através da inserção de um grupamento 1α -hidroxi à vitamina D₃, essencial para que esta apresente atividade biológica, se tornando uma droga promissora na cura da osteoporose.

O produto 52 foi então obtido através da reação de redução, com boroidreto de sódio em metanol, do produto 42. A estrutura foi elucidada pelos métodos convencionais.

A maior evidência de que o produto foi obtido, encontra-se na ausência da carbonila existente no produto de partida 42. Fato que, ao ser conjugado com a presença de apenas dois carbonos quaternários a 109,5 e 109,6 ppm e quatro metilas a 24,9, 26,2, 26,6 e 26,8 ppm e com o aparecimento do carbono CH₂ a 64,4 ppm resultante da redução.

Os sinais a 1,31, 1,35, 1,38 e 1,39 ppm ¹H-RMN também confirmam a presença de apenas dois grupamentos isopropilideno.



52

FIGURA - XXII: Assinalamento de ^{13}C -RMN e ^1H -RMN do 1,2-diol-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glicose 52.

IV.3 - Sintetizando 1-alkuil-D-glicose - ROTA III

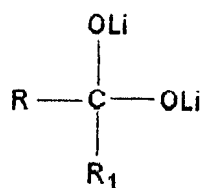
Após diversas tentativas na intenção de produzir um composto mono-alkuilado a partir do éster 1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilideno-D-gluconato 42, podemos afirmar que os métodos utilizados não propiciam a formação do produto esperado de acordo com a rota III.

Iniciamos os trabalhos adicionando n-butil lítio ao substrato 42 utilizando como solvente o tolueno, que nos permite manter a temperatura em torno de 10^oC durante a adição de n-butil lítio. Porém, o resultado obtido não foi satisfatório. Dois produtos foram isolados a partir desta reação. Após a análise de seus espectros observamos que a fração majoritária I, obtida após purificação por coluna cromatografica, não evidenciava a formação do produto mono adição ao éster (cetona 63). No entanto pôde-se encontrar sinais que evidenciaram a formação do álcool terciário 64, resultante da di-adição do substrato 42. Embora os espectros de ¹³C-RMN e ¹H-RMN tenham acusado a presença de traços da cetona 63 como impureza, pudemos analisa-los com alguma clareza. A fração II mostrou-se bastante impura.

Resolveu-se então partir para o uso de outros solventes, como THF, que nos permitisse manter a temperatura em torno de -78^oC. Com a redução da temperatura pode-se estabilizar o intermediário A, (pág. 82).

Mesmo assim, o resultado não foi muito divergente

do obtido pela metodologia anteriormente citada.



INTERMEDIÁRIO A

A análise dos espectros de IV das frações revelou a presença de bandas de absorção para carbonilas a 1725 cm^{-1} I e 1700 cm^{-1} II, as quais constituem a única diferença marcante encontrada entre os espectros em questão. Os demais sinais, embora com intensidade menor estão delineados da mesma forma.

As análises de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN apresentaram indicações relevantes a cerca da estrutura estudada:

- 1 - O espectro de ^1H -RMN da fração I apresentou integração compatível com o número de hidrogênios da estrutura proposta para o álcool terciário 64,
- 2- Encontrou-se dois sinais com integração para 1H a 3,53 e 2,56 ppm, região característica de hidrogênios hidroxílicos, ^1H -RMN, fração I.
- 3 - Através da técnica de pulso DEPT pôde-se detectar a presença de 4 carbonos quaternários a 109,56; 109,47; 109,41 e 109,32 ppm para a fração I e 3 outros na mesma região para a fração II a

109,53; 109,41 e 109,23. Na região dos deslocamentos característicos para as carbonilas foram encontrados sinais a 208,6 ppm I e 215,2 ppm II.

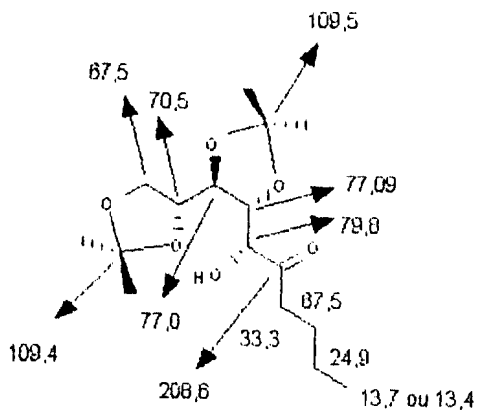
Observou-se então, que da a fração I comportou-se da mesma forma que na metodologia anterior. Mas, com alguma surpresa notou-se semelhanças marcantes entre os sinais dos espectros das duas frações estudadas.

Desta forma uniu-se as duas frações e efetuou-se a hidrólise da mistura.

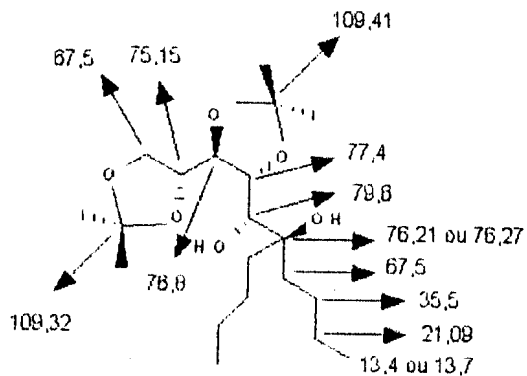
Mais uma vez, a técnica de pulso DEPT foi utilizada para a análise do produto resultante da reação. A permanência de apenas um dos sinais referentes às metilas evidencia a hidrólise total dos produtos existentes na mistura, 63, 64, e 65, da mesma forma que o desaparecimento dos sinais dos carbonos quaternários.

No entanto, 3 sinais foram evidenciados com clareza neste caso, sendo identificados como sendo um deles referente ao metanol utilizado como solvente 63,5 e os outros dois referentes aos carbonos designados como C_o nas estruturas proposta 66 e 67; encontrados a 64,6 e 63,0 ppm.

Os sinais encontrados, confirmaram as expectativas de estarmos diante de uma mistura de isômeros.

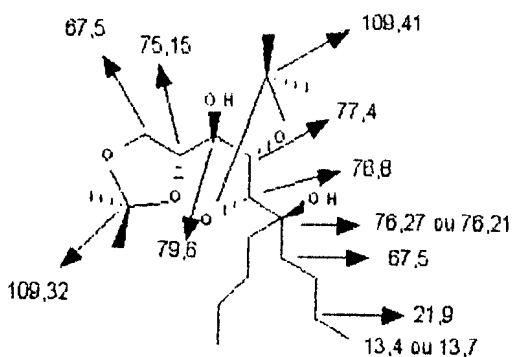


83



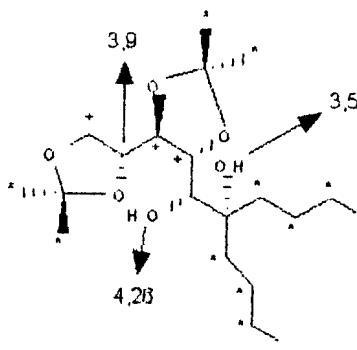
84

(isomero principal)



85

(isomero minoritario)

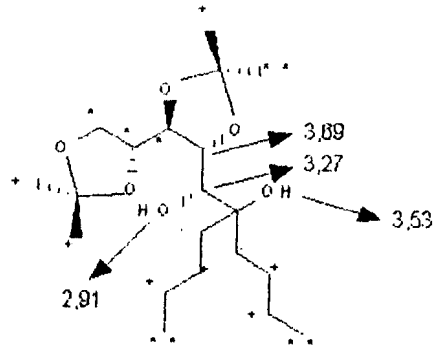
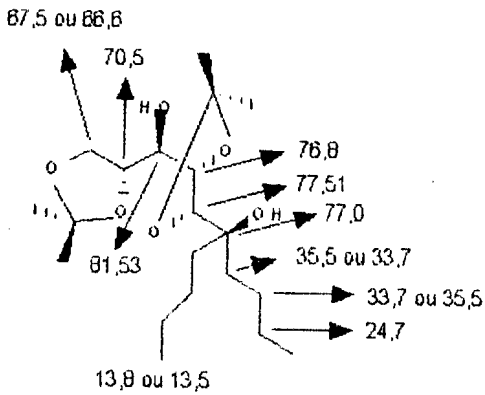
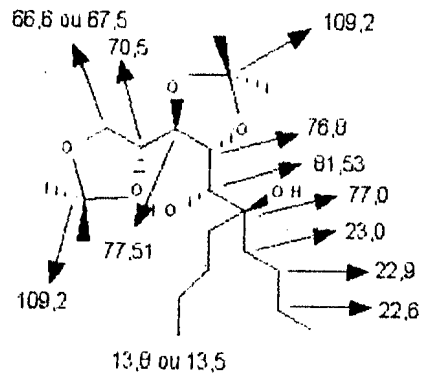
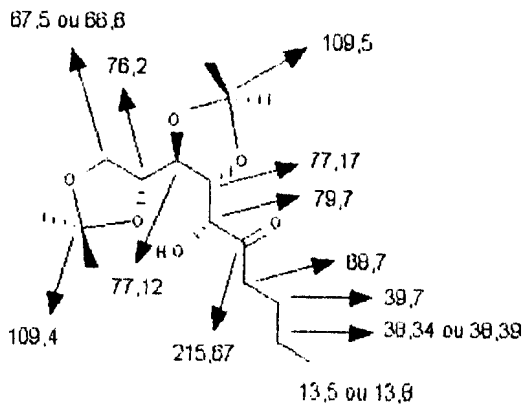


* 1,10 - 1,60 (m, 24H, 6 CH₂ e 4 CH₃)

+ 4,0 - 4,2 (m, 4H, H₃, H₄, H₆ e H₆')

. 0,80 - 1,0 (m, 8H, 2 CH₃)

FIGURA - XXIII: Assinalamento de ¹³C-RMN e ¹H-RMN da fração I.



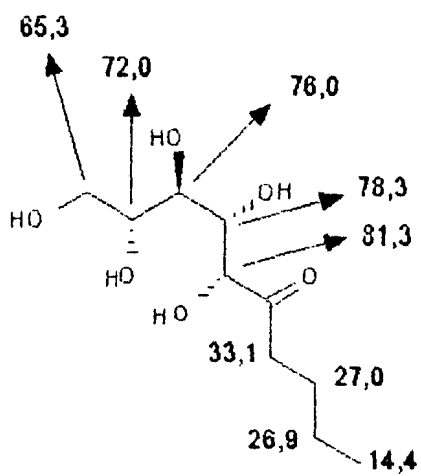
*3,8-4,2 (m, 4H, H₄, H₅, H₈ e H₉)

.1,5-1,8 (m, 4H, 2 CH₂)

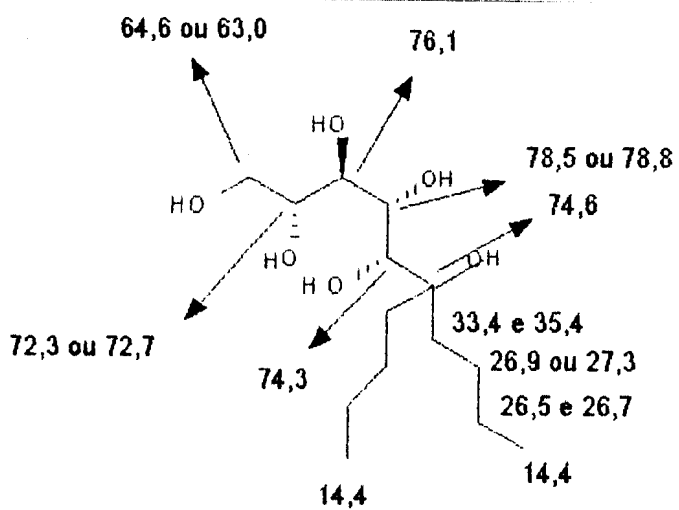
+1,0-1,45 (m, 17H, 3 CH₃ e 4 CH₂)

**0,7-0,9 (m, 9H, 3 CH₃)

FIGURA - XXIV: Assinalamento de ¹³C-RMN e ¹H-RMN da fração II



66



67

FIGURA - XXV: Assinalamento da mistura hidrolisada, estruturas 66 e 67.

Como as bandas de carbonilas encontradas em IV e ^{13}C -RMN não correspondem aos sinais dos evidenciados pelo substrato de partida 42 e alguns sinais em ^{13}C -RMN encontram-se compatíveis com a presença de mais de dois carbonos quaternários na região característica dos isopropilidenos, Não se deve descartar a possibilidade de ter havido formação da cetona durante o processo reacional. No entanto, acredita-se que a formação de cetonas a partir de ésteres como 42, não seja tão favorecida, devido a fácil decomposição do intermediário A na mistura reacional, isso que faz do álcool terciário 64 ou 65 o produto usual em detrimento da cetona 63 esperada.

V - CONCLUSÃO

De uma forma geral pode-se concluir que os acetonídeos derivados da δ -glucono-1,5-lactona 41 podem ser substratos muito úteis em síntese orgânica. Em termos específicos pode-se afirmar que:

a) A síntese de D-arabinose 47 proposta através do Rearranjo de Curtius na azida 49 não é viável. A reação toma um novo caminho, produzindo possivelmente uma triazinona através de um Rearranjo de Amadori.

b) A adição de aminas ao éster acetonídeo 42 para produzir D-gluconamidas, não segue um padrão regular, e as condições reacionais devem ser adequadas à nucleofilicidade das aminas. Em um dos casos, (anilina), houve epimerização do carbono α -carbonila, além de desproteção dos outros dois acetonídeos. Foi possível sintetizar-se duas D-gluconamidas (3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodecilamida 53 e 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodecilamida 56). O estudo dessa adição mostrou que é viável obter-se estes produtos por essa

nova rota; que se não é tão eficiente quanto as descritas na literatura, é mais limpa, pois não utiliza solventes tóxicos.

c) Não foi possível controlar a adição de alquil lítio à carbonila do éster-acetonídeo 42 proposta na rota III. Provavelmente, a velocidade de adição à cetona 50, produzida inicialmente, é maior do que a adição ao éster 42. Portanto, na maioria das tentativas, mesmo com adição lenta e a baixas temperaturas, obteve-se uma mistura de difícil separação, em que o produto majoritário era o produto dupla alquilação.

VI - MATERIAL E MÉTODOS

A determinação estrutural das substâncias sintetizadas foi realizada através dos métodos instrumentais de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (^1H -RMN) e Carbono (^{13}C -RMN), Espectrometria de Massas (EM) e Espectroscopia de Infra Vermelho (I.V.).

Os espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN foram obtidos em aparelho Bruker (200 MHz) utilizando TMS como referência interna. Os valores de deslocamento químico foram referidos em partes por milhão (ppm) em relação ao TMS e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As áreas dos sinais foram obtidas por integração eletrônica, suas multiplicidades descritas da seguinte forma: S-singlete; d-dublete; q-quarteto; m-multiplete; dd-duplo dublete e ddd-duplo dublete duplo.

Os Espectros de massas, baixa resolução, foram obtidos no aparelho Autospec (VG), do NPPN. Os fragmentos foram descritos como relação entre as unidades de massa e carga (m/z) e a abundância relativa em percentagem (%).

As determinações de ponto de fusão foram obtidas em aparelho Fisher-Jonhs.

Os espectros na região do infra vermelho foram obtidos em espectrofotômetro Perkin-Elmer, modelo 1420 de feixe duplo, em pastilhas de KBr anidro ou em filme sobre janelas de NaCl. Os valores para as absorções foram expressos em número de onda, utilizando como unidade o centímetro recíproco (cm^{-1}).

Os solventes e reagentes, para fins sintéticos foram tratados, destilados e secos conforme necessidades requeridas nas metodologias adotadas, de acordo com os processos descritos na literatura ^{124,125}.

O processo de monitoramento das reações foi realizado através da Cromatografia e Camada Fina (CCF), em cromatofolhas de sílica gel 60F254, com 0,2 mm de espessura de camada (ref 5554 MERCK). Os eluentes foram preparados volume a volume (V/V) e a visualização das substâncias foi efetuada por revelação com sulfato de amônia 25% em água, seguida de aquecimento a 200°C em placa aquecedora.

Para purificação de substâncias por cromatografia em coluna foi utilizada sílica gel 60; 0,063-0,200 mm (ref 7734 MERCK).

VII - EXPERIMENTAIS

VII.1 - Preparação do Éster-1,2;3,4;5,6-tri-O-isopropilideno-D-gluconato 42 e Ácido-3,4;5,6-di-O-isopropilideno-D-glucônico 43 (esquema 17, pag 30).

A uma solução de 10g (56 mmoles) de 41 em 300 ml de acetona seca, foram adicionados lentamente, sob agitação, em banho de gelo a aproximadamente, 8 ml de H_2SO_4 , e deixada sob agitação à temperatura ambiente por 5 horas. Logo após, a mistura reacional foi novamente resfriada até temperatura de $10^{\circ}C$. Uma solução de NaOH 50% em água foi adicionada para ajuste do pH à neutralidade, os sólidos residuais foram filtrados e lavados com acetona seca. A solução foi deixada por uma noite sobre Na_2SO_4 anidro. Após a filtração a solução foi concentrada sob pressão reduzida. Aos cristais amarelos resultantes foram adicionados 90 ml de água destilada, e efetuada a partição com clorofórmio (3x50 ml).

PARTE I: A fração orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto 42 foi purificado por cristalização em n-hexano, que fornece o éster 42 36.0% de rendimento, como cristais incolores em forma de agulha.

PARTE II: A remoção do solvente da fase aquosa forneceu o ácido 43 que foi purificado por cristalização em éter etílico, fornecendo cristais incolores com rendimento de 24%.

MÉTODOS FÍSICOS

PRODUTO 42

PONTO DE FUSÃO: 110-112°C

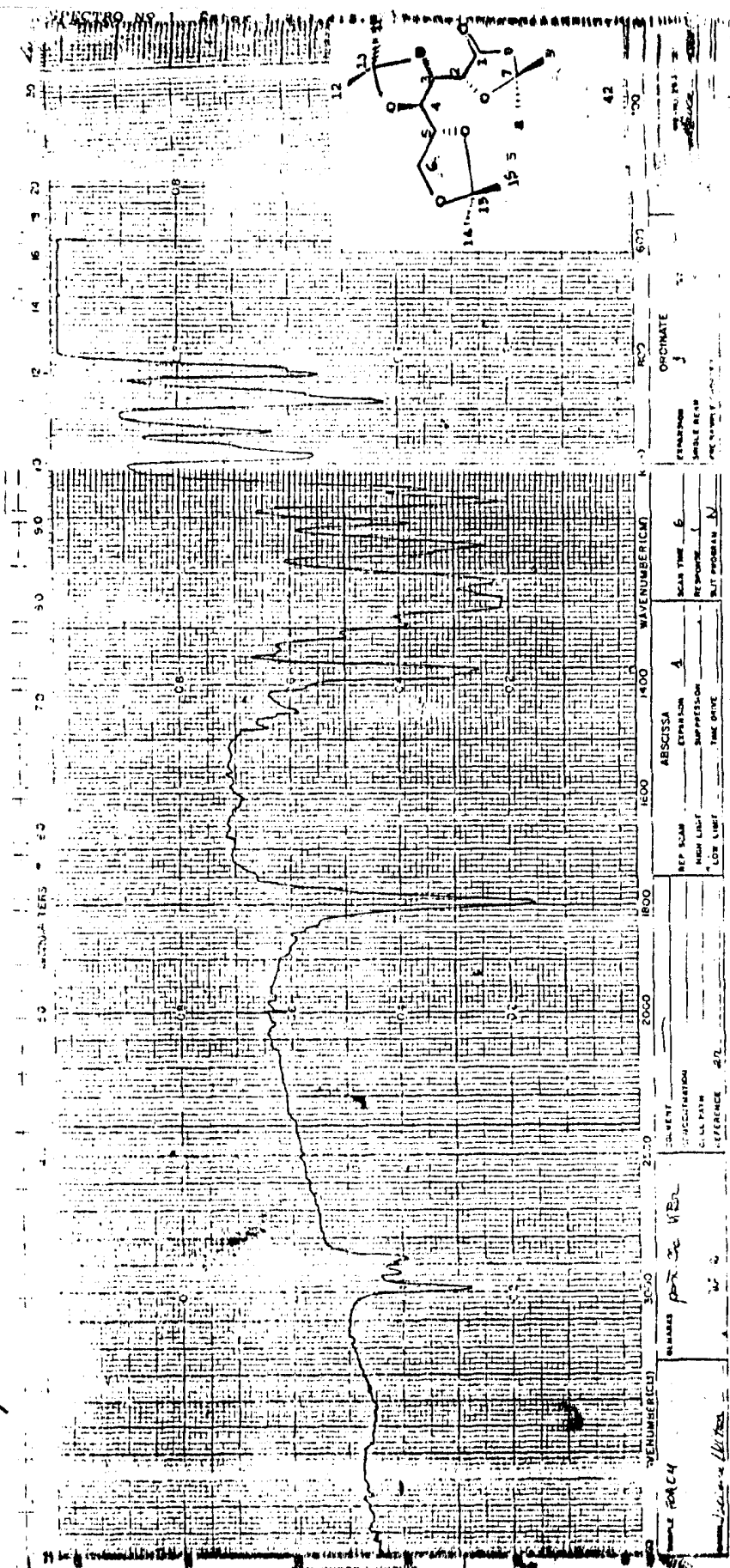
IV (KBr): ν 2980; 2930; 2880; 1800, (C=O); 1370; 1250; 1210; 1150; 1110; 1070; 1045; 985; 940; 890 e 835 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: [200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)]; J (Hz): 1,32 (s, Me); 1,38 (s, 2Me); 1,40 (s, Me); 1,55 (s, Me); 1,63 (s, Me); 3,90-4,20 (m, 4H, H_4 , H_5 , H_6 , H_7); 4,25 (dd, 1H, J = 1,4 e 1,8, H_3); 4,6 (d, 1H, J = 1,4 Hz).

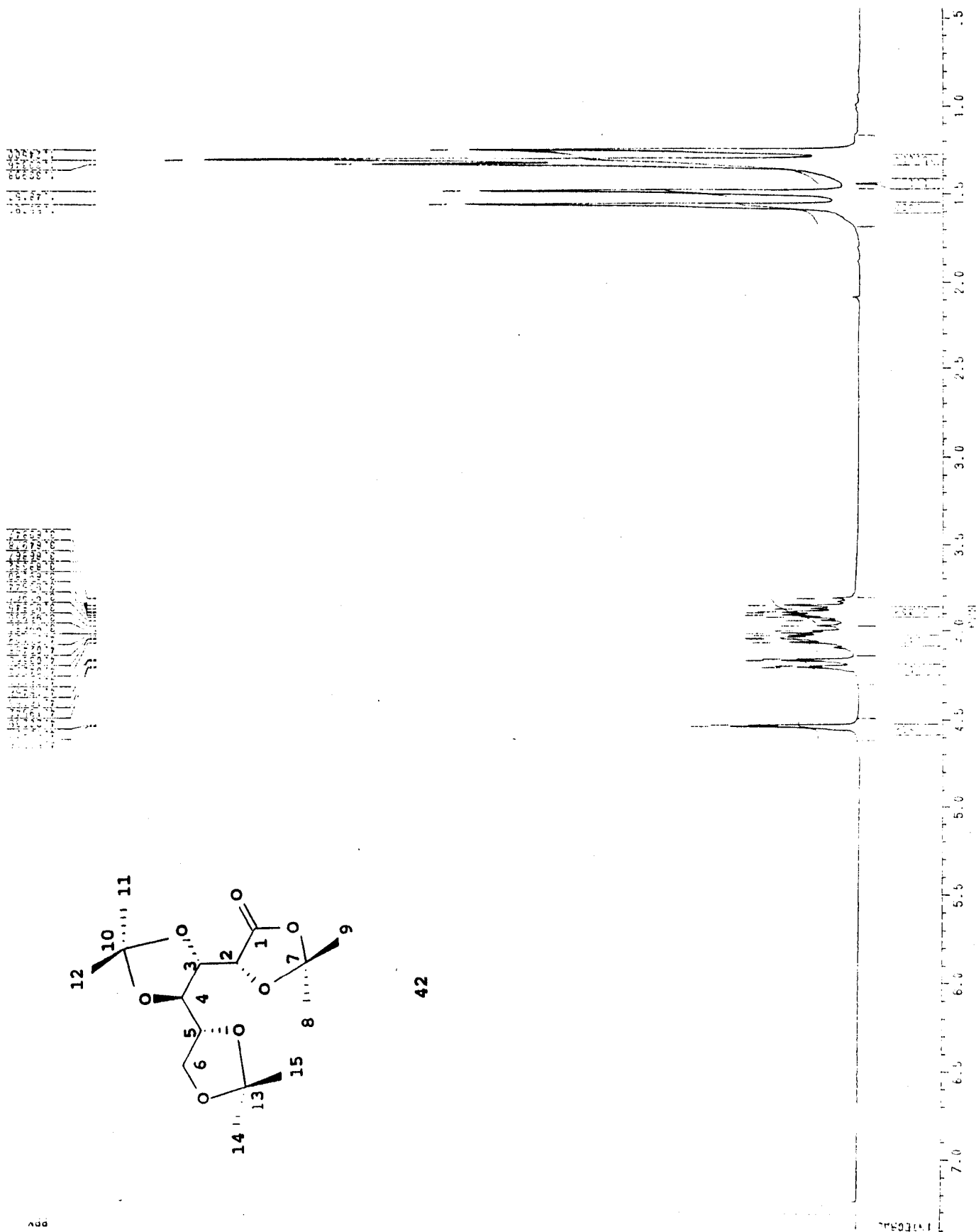
$^{13}\text{C-RMN}$: [50,3 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)]: $\text{C}_1 = 170,4$; $\text{C}_2 = 78,5$; $\text{C}_3 = 77,0$; $\text{C}_4 = 76,1$; $\text{C}_5 = 73,6$; $\text{C}_6 = 67,3$; $\text{C}_7 = 111,3$; C_8 ou $\text{C}_9 = 27,0$; C_9 ou $\text{C}_8 = 26,8$; C_{10} ou $\text{C}_{13} = 109,6$; C_{13} ou $\text{C}_{10} = 110,1$; C_{11} ou $\text{C}_{12} = 26,7$; C_{12} ou $\text{C}_{11} = 26,5$; C_{14} ou $\text{C}_{15} = 26,3$; C_{15} ou $\text{C}_{14} = 23,0$.

EM [(70 ev) m/z; (abundância relativa %): 301 ($\text{M}^+ - 15$; 82,5); 243 (4); 215 (14); 143 (85); 129 (23); 115 (11); 101 (100); 85 (33); 73 (17); 59 (89).

ESPECTRO N° 1: Éster 1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilideno-D-gluconato (42).

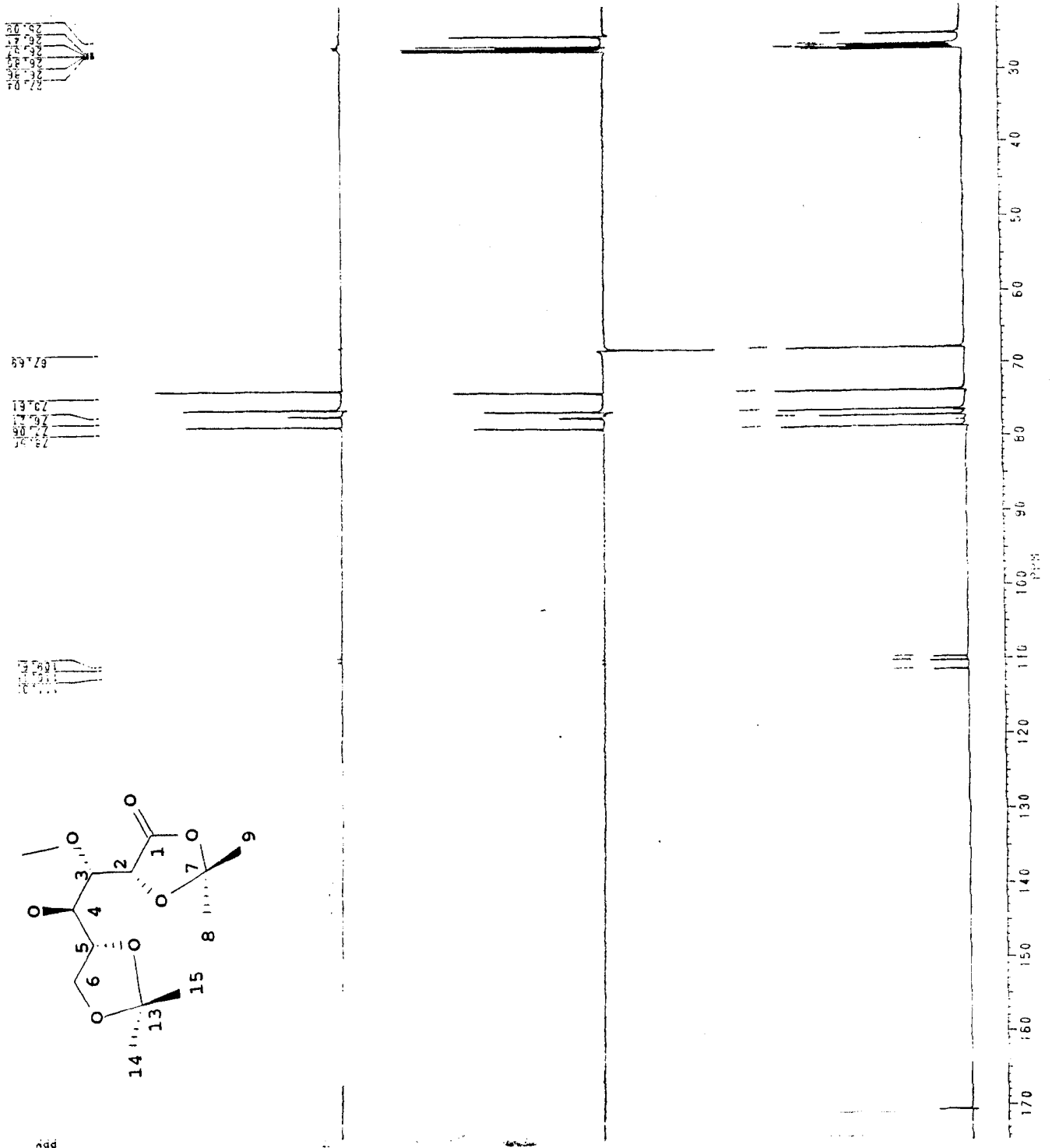


ESPECTRO N^O 2: Éster 1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilideno-D-gluconato (42).



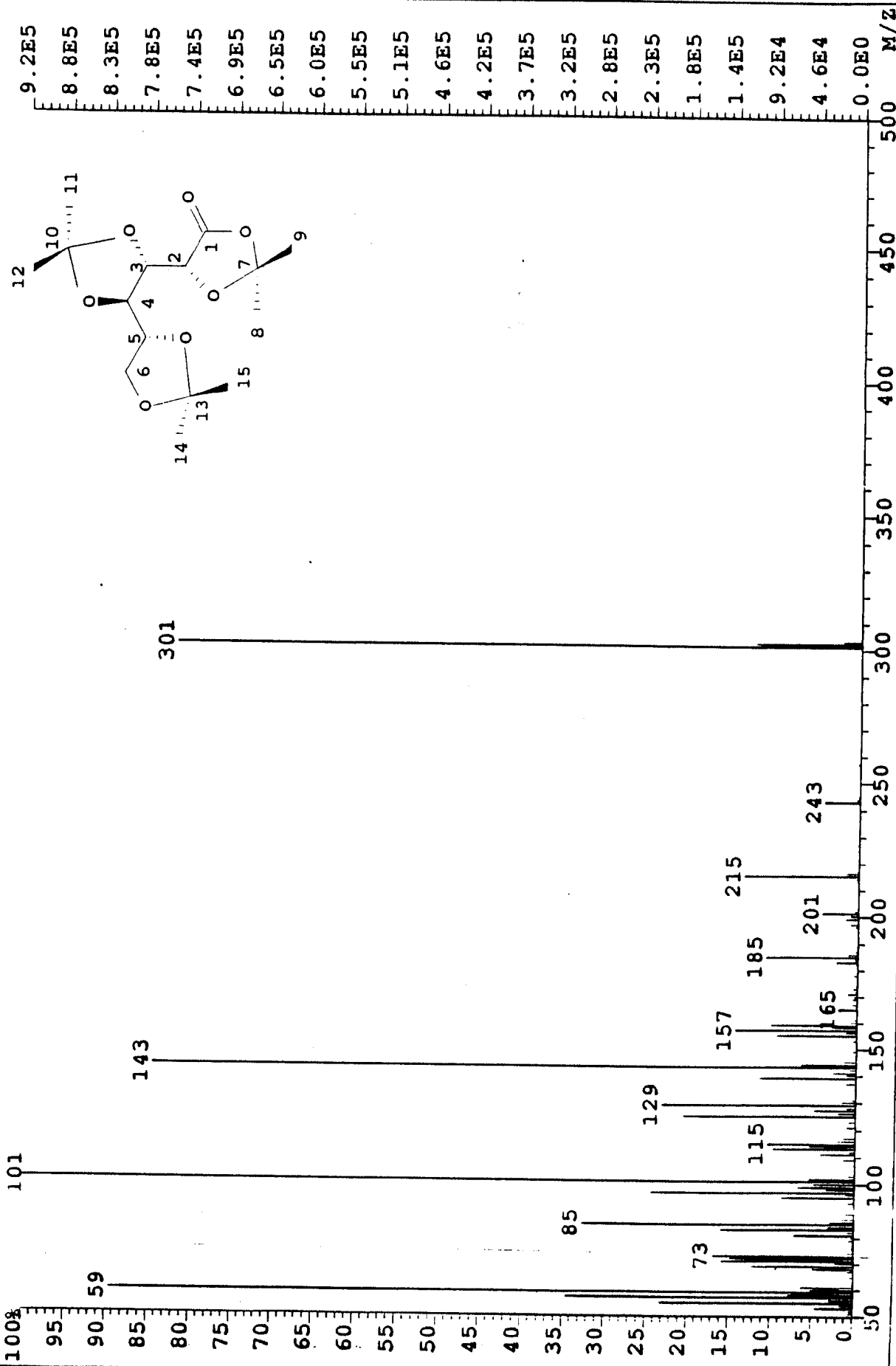
42

ESPECTRO N^o 3: Éster 1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilideno-D-gluconato (42).



ESPECTRO N° 4: Éster 1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilideno-D-gluconato (42).

File:CRIS15 Ident:696-693 Win 100PPM Acq:16-NOV-1992 12:57:07 Cal:PFKCAL
AutoSpecQ EI+ Magnet BpM:101 BpI:923136 TIC:7967426 Flags:HALL



MÉTODOS FÍSICOS

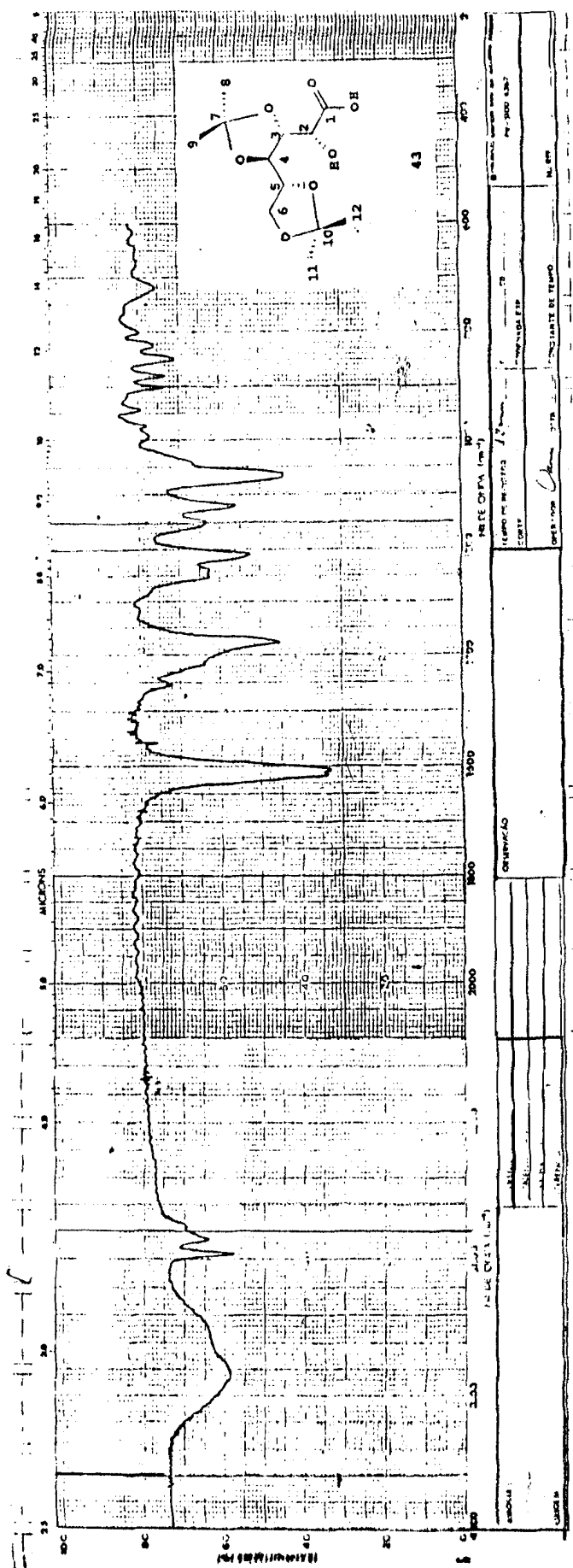
PRODUTO 43

IV (KBr): 3420; 2980; 2925; 1610, (C=O); 1378;
1210; 1150; 1120; 1055; 945; 900; 880; 850; 825
 cm^{-1} .

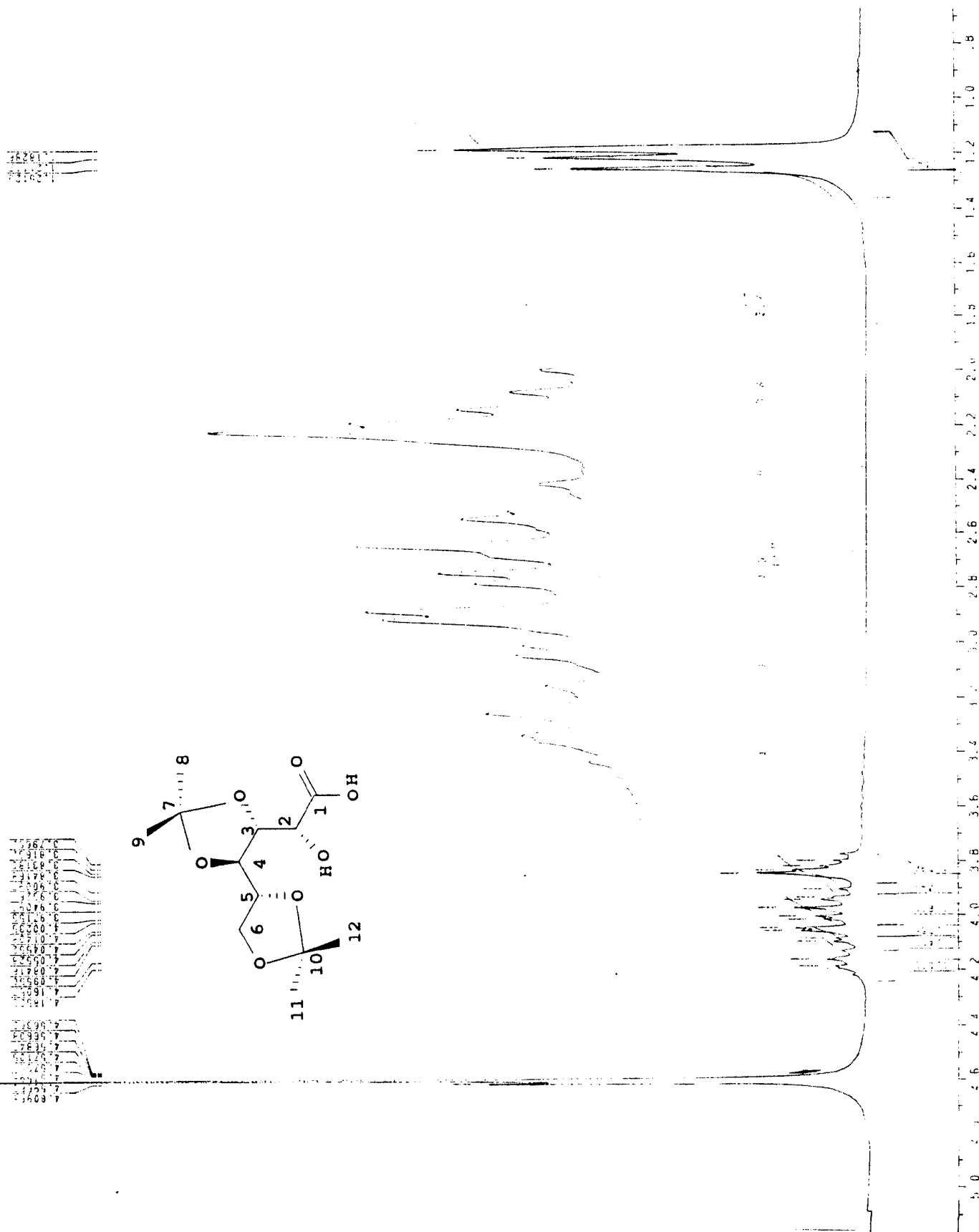
$^1\text{H-RMN}$: [200 MHz, D_2O , δ (ppm)]; J (Hz): 1,18 (s, Me); 1,21 (s, Me); 3,79 - 3,90 (m, 4H, H_3 , H_4 , H_6 , H_6'); 4,05 (dt, 1H, J = 8,0 e 2,4, H_5); 4,17 (d, 1H, J = 16,0, H_2).

$^{13}\text{C-RMN}$: [50,3 MHz, D_2O , δ (ppm)]: $\text{C}_1 = 178,2$; $\text{C}_2 = 81,6$; $\text{C}_3 = 77,3$; $\text{C}_4 = 77,2$; $\text{C}_5 = 71,5$; $\text{C}_6 = 67,0$; C_7 ou $\text{C}_{10} = 111,1$; C_{10} ou $\text{C}_7 = 111,2$; C_8 ou $\text{C}_9 = 26,8$; C_9 ou $\text{C}_8 = 26,9$; $\text{C}_{11} = 25,1$ e $\text{C}_{12} = 26,5$.

ESPECTRO N^o 5: Acido 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconico (43).



ESPECTRO N^o 6: Ácido 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucónico (43).



ESPECTRO N^o 7: Ácido 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glucónico (43).

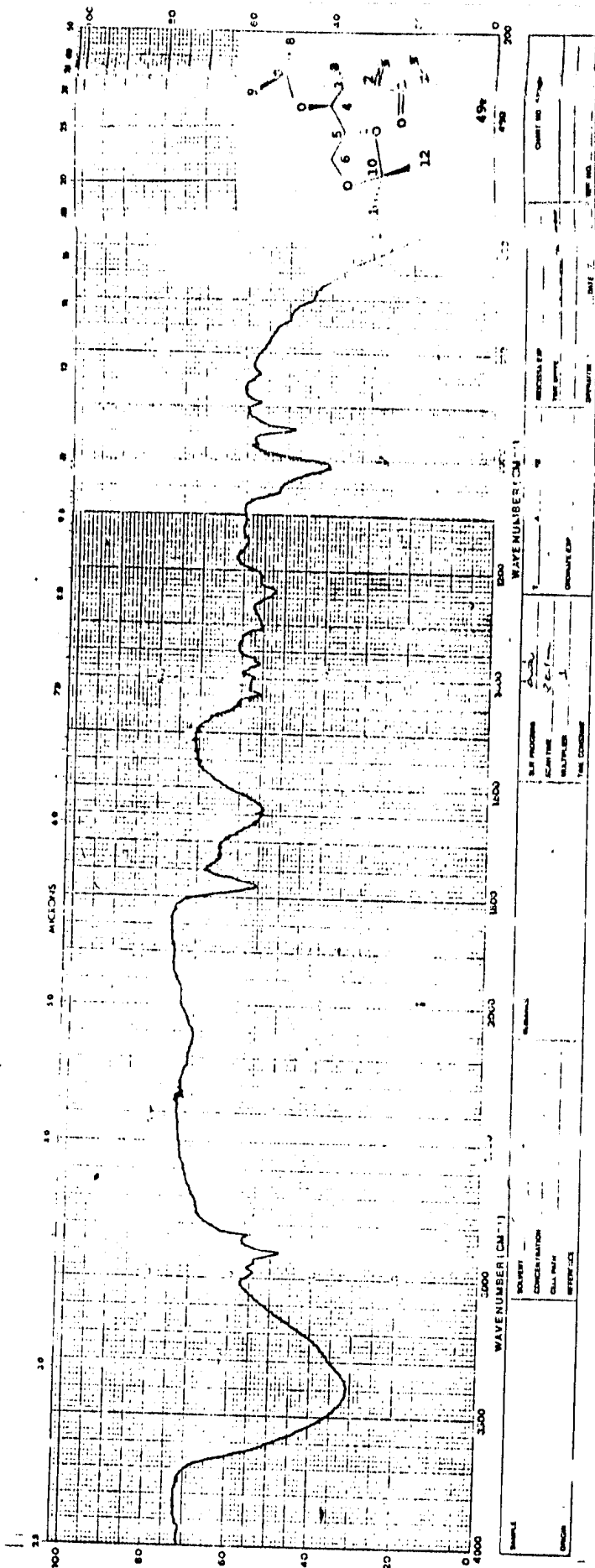


VII.2 = Preparação do produto desconhecido (triazinona - 49e)

A uma solução contendo 500 mg (1,58 mmol) de 42 em 20,0 ml de DMSO seco, foram adicionados 2,0 g de NaN_3 . A mistura foi levada ao banho de óleo, sob agitação constante e temperatura de 150°C por 20 minutos. A mistura reacional foi particionada entre água (150 ml) e CH_2Cl_2 (50 ml). A fase orgânica foi lavada com água (3x50ml), seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente Hex/AcOEt, fornecendo um óleo.

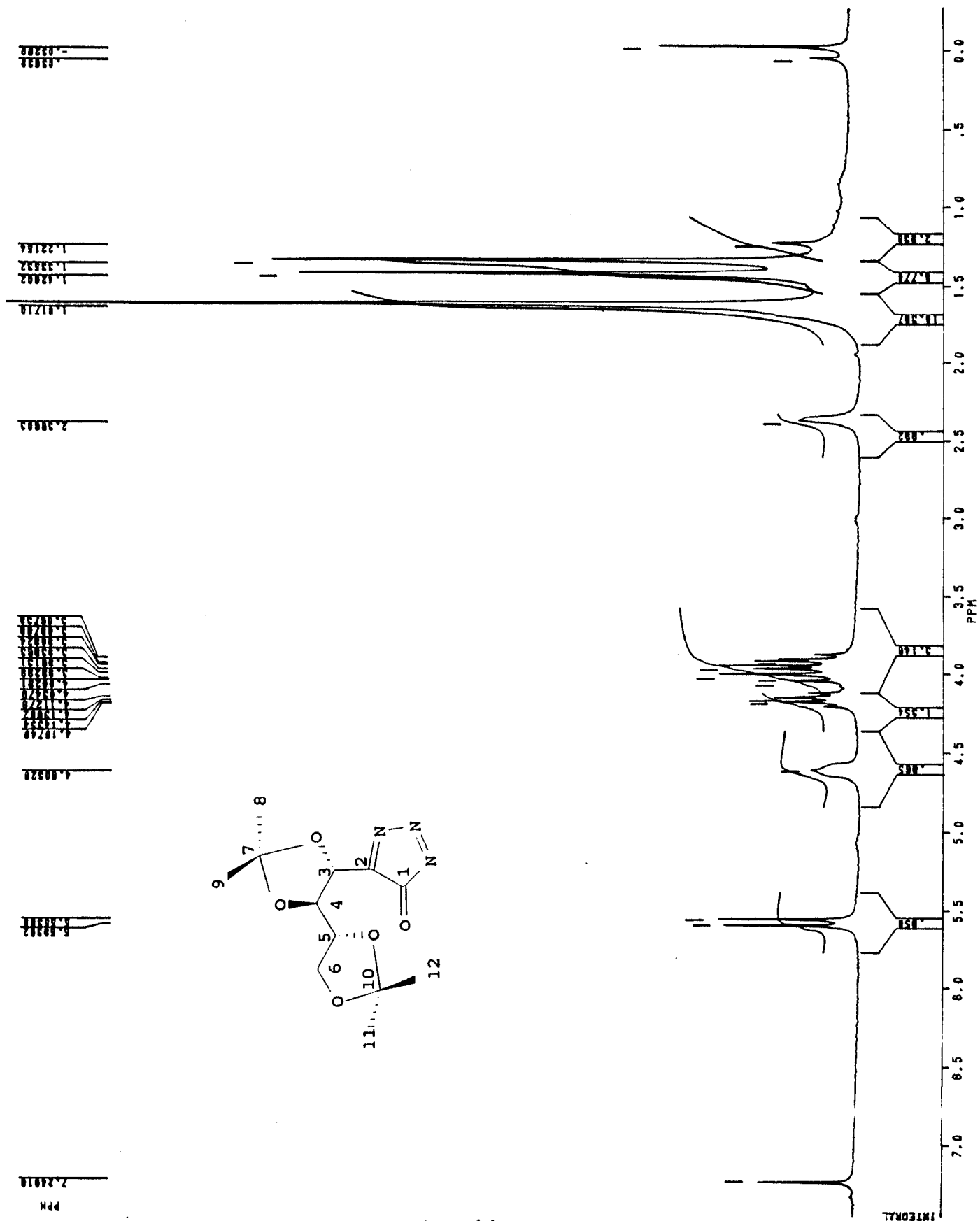
Observação: Os dados espectroscópicos encontram-se listados na tabela 5, página 50.

ESPECTRO N^o 8: Triazina (49e).

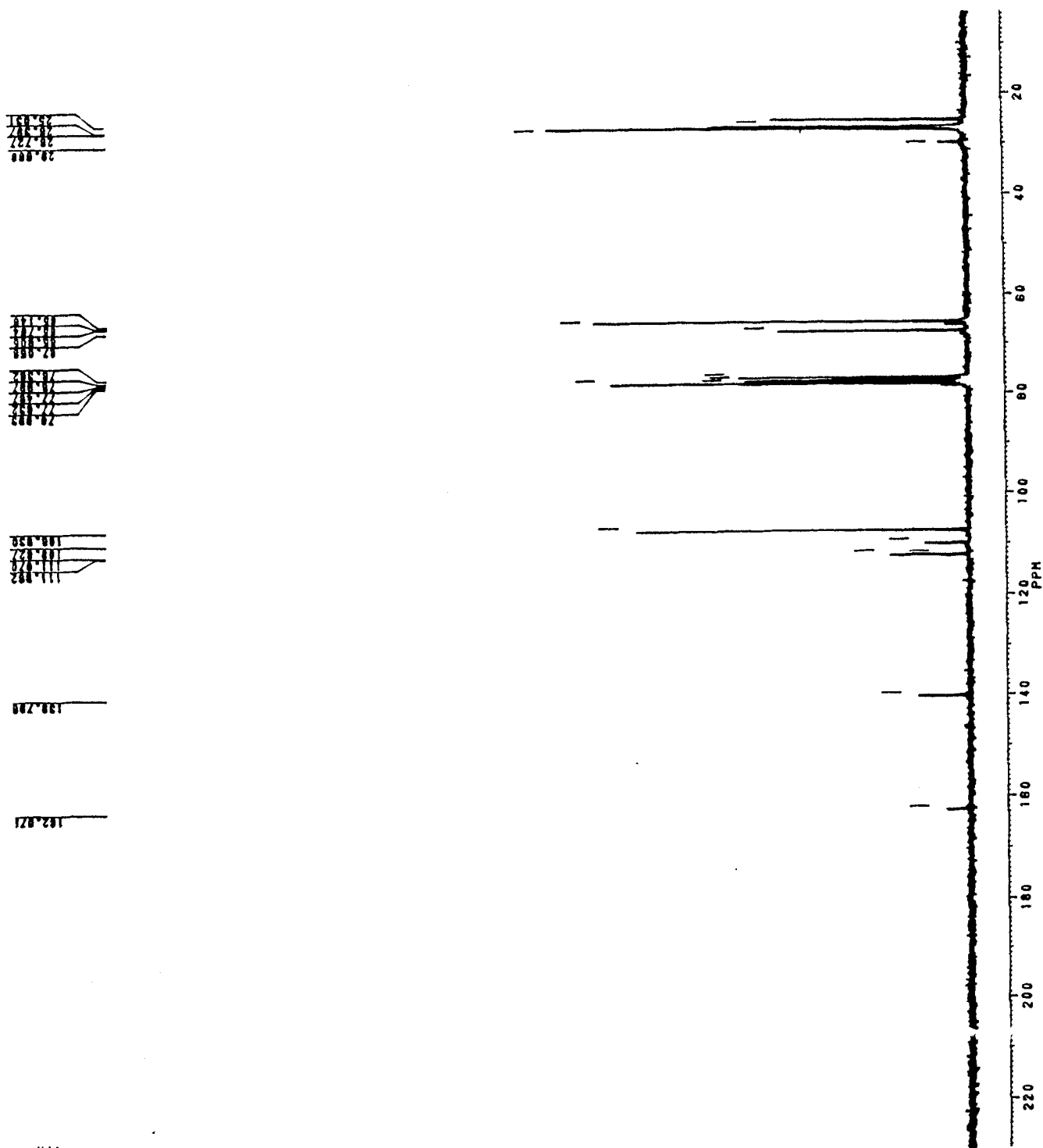


SOLVENT _____ CONCENTRATION _____ CELL PATH _____ REFERENCE _____		SELF PROGRAM _____ ACQUISITION _____ MULTIPLEX _____ FILE CONTROL _____		WAVE NUMBER (CM ⁻¹) _____ WAVELENGTH (μ) _____	INSTRUMENT _____ OPERATOR _____ DATE _____	CHART NO. _____ FILE NO. _____
--	--	--	--	---	--	-----------------------------------

ESPECTRO N^o 9: Triazina (49e).

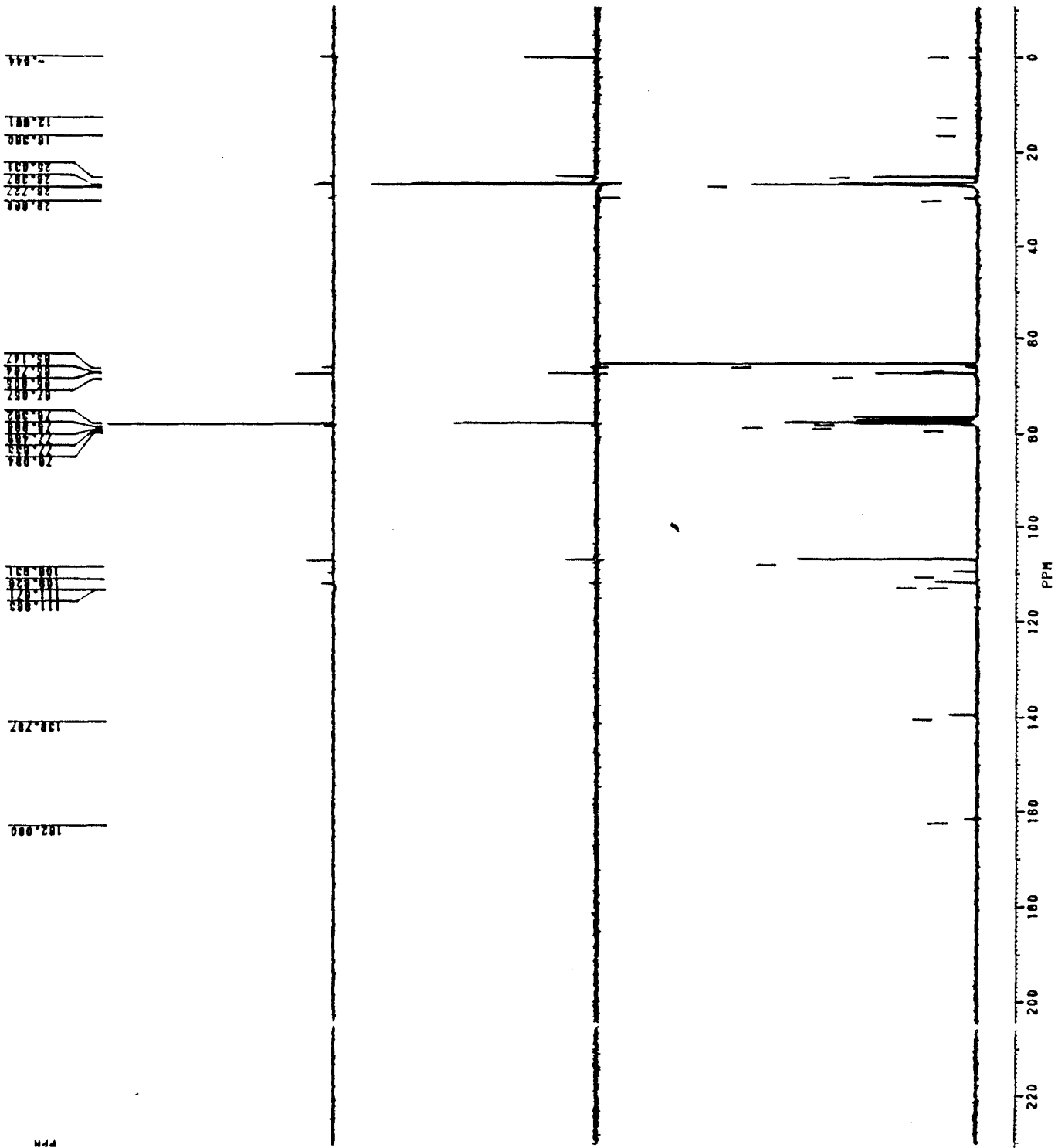
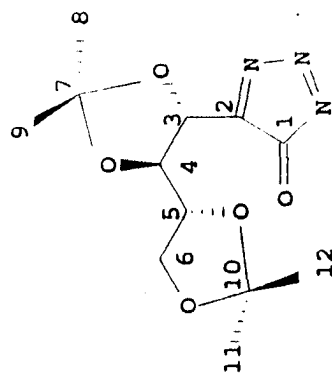


ESPECTRO N^o 10: Triazina (49e).

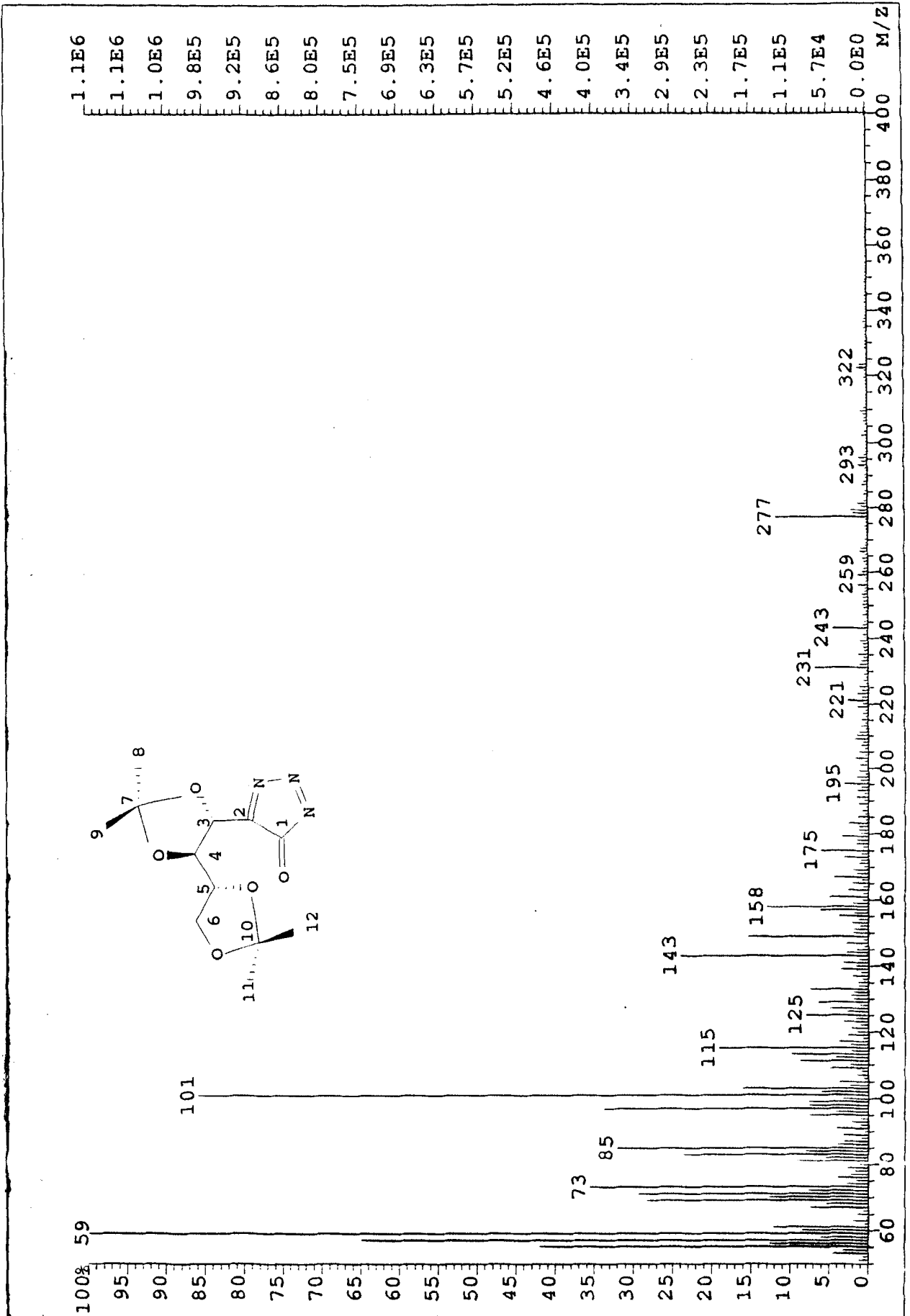


WAA

ESPECTRO N^o 11: Triazina (49e).



ESPECTRO N^o 12: Triazina (49e).



VII.3 - Redução do Éster-1,2;3,4;5,6-tri-O-isopropilideno-D-gluconato 42 com boroidreto de sódio.

A uma solução de 500 mg (1,58 mmol) de 42 em 6 ml de metanol seco, foram adicionados 130 mg de $\text{Na}(\text{BH})_4$ (excesso). A mistura foi agitada por cinco dias à temperatura ambiente. O consumo do ester foi verificado através da C.C.F. (Hex/AcOEt 1:1). Após a decomposição cuidadosa do excesso de $\text{Na}(\text{BH})_4$ com uma solução aquosa de AcOEt 50%, a mistura foi concentrada à vácuo e o resíduo particionado entre água (20 ml) e CH_2Cl_2 (50 ml). A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3x20 ml) e os extratos combinados foram lavados com solução aquosa de sulfato de amônio 10% e secos com Na_2SO_4 anidro. A remoção do solvente forneceu o produto esperado 52¹²³, com 87,5% de rendimento, como um óleo transparente.

MÉTODOS FÍSICOS

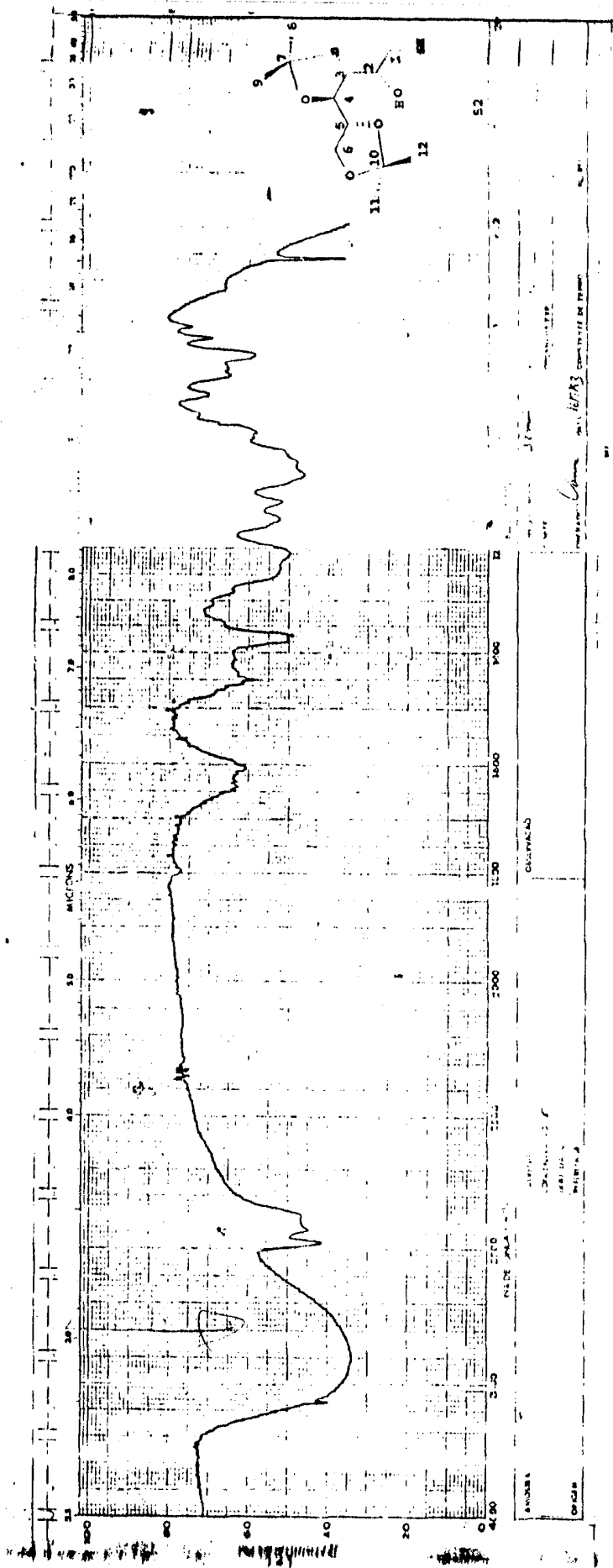
PRODUTO 52

IV (KBr): ν 3400; 2980; 2930; 2970; 1610; 1450; 1370; 1210; 1150; 1070 e 840 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: [200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)]; J (Hz): 1,31 (s, Me); 1,35 (s, Me); 1,38 (s, Me); 1,39 (s, Me); 2,66 (sl, 2H, 2 OH); 3,60-3,85 (m, 4H, H_o , H_o , H_1 e H_1); 3,90-4,05 (m, 3H, H_3 , H_4 e H_5 ; 4,10-4,20 (m, 1H, H_2).

$^{13}\text{C-RMN}$: [50,3 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)]: $\text{C}_1 = 64,4$; $\text{C}_2 = 80,9$; C_3 ou $\text{C}_4 = 77,0$; C_4 ou $\text{C}_3 = 76,9$; $\text{C}_5 = 70,4$; $\text{C}_6 = 67,6$; C_7 ou $\text{C}_{10} = 109,6$; C_8 ou $\text{C}_9 = 26,8$; C_9 ou $\text{C}_8 = 26,6$; C_{10} ou $\text{C}_7 = 109,5$; C_{11} ou $\text{C}_{12} = 26,2$; C_{12} ou $\text{C}_{11} = 24,9$.

ESPECTRO N^o 13: 1,2 diol-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glicose (52).

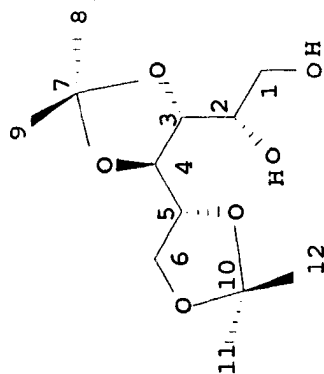
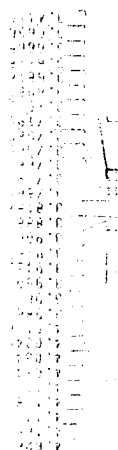


ESPECTRO N^D 14: 1,2 diol-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glicose (52).

42969
28969

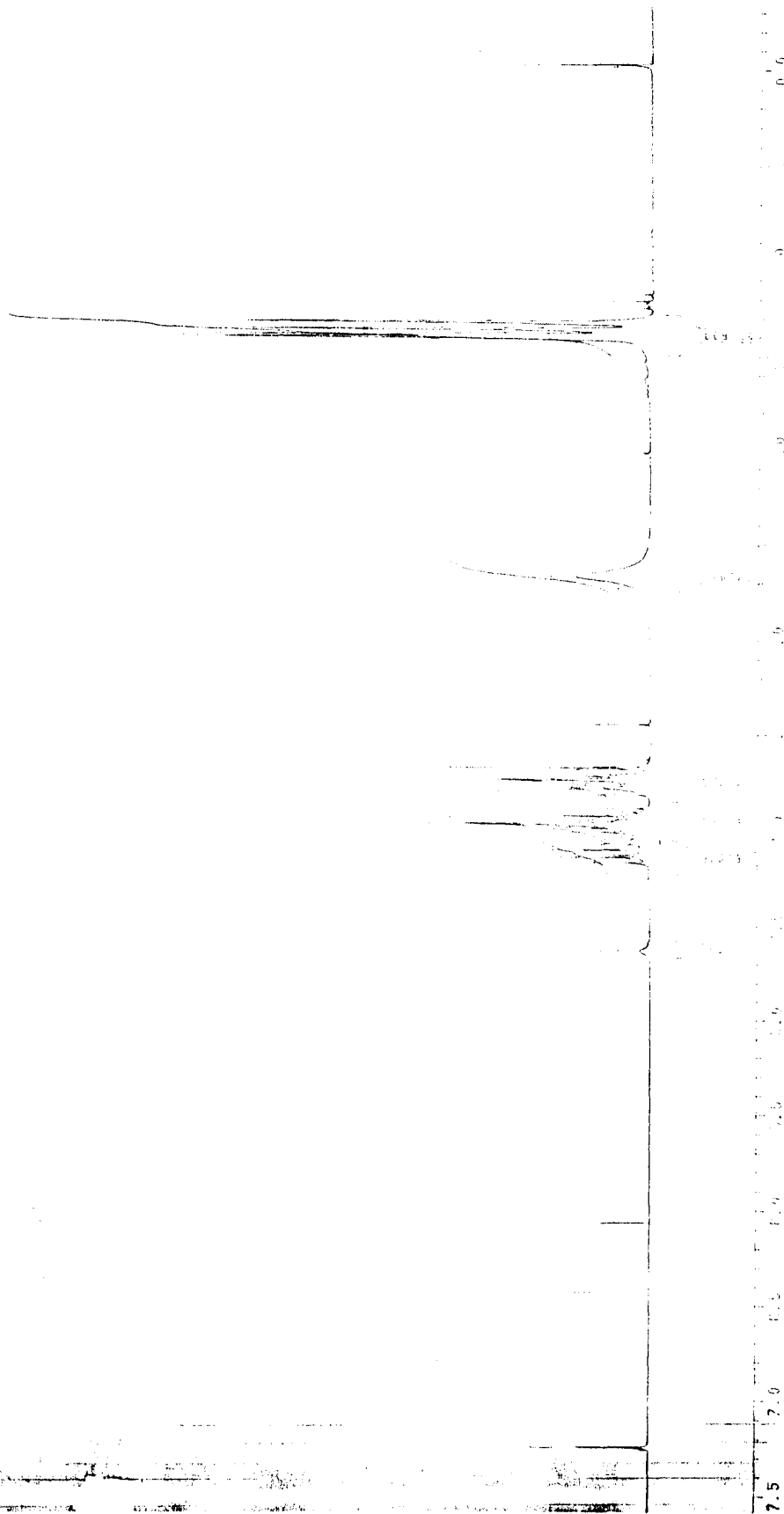
11062
8110
180
180
180
180
180
180

289 0



7.24

ppm



ESPECTRO N^o 15: 1,2 diol-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glicose (52).

28.85
28.97
29.27
29.97

77.29

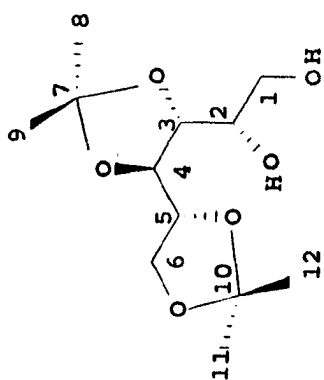
77.31
77.33

77.02

81.04

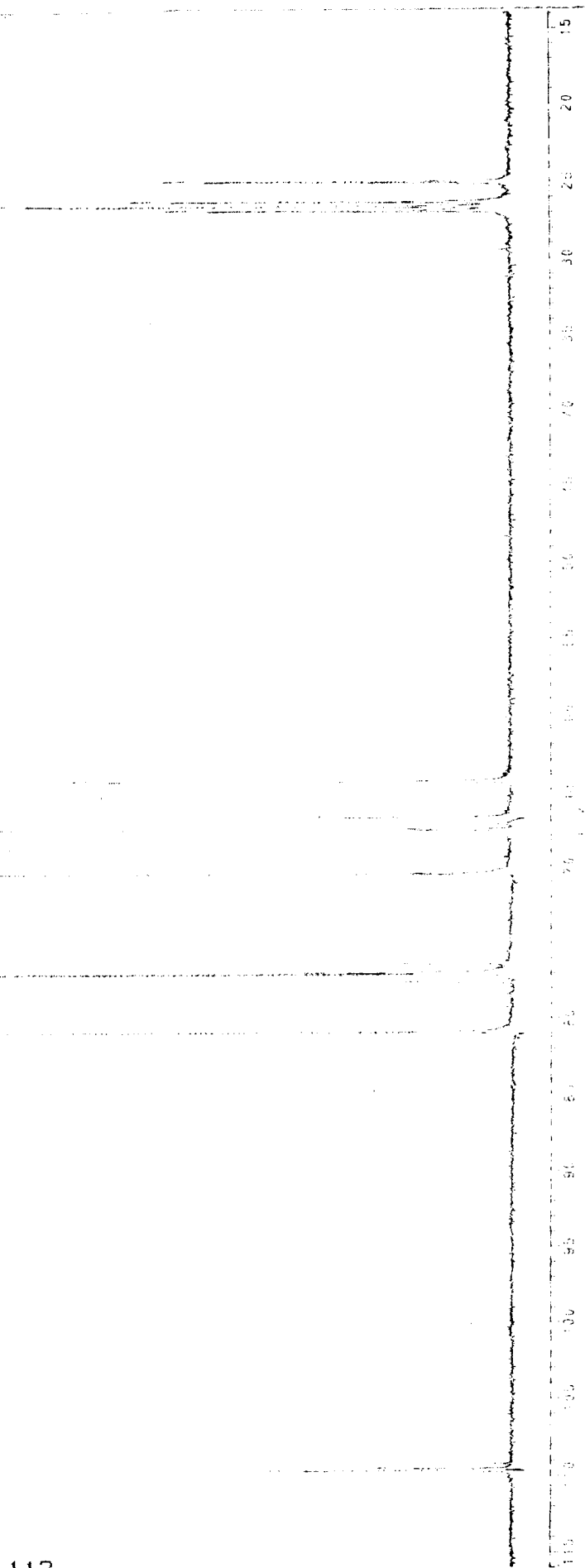
81.06
81.08
81.10

81.00



100.00

100.02



ESPECTRO N^o 16: 1,2 diol-3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-glicose (52).

25.851
26.273
26.273
26.970

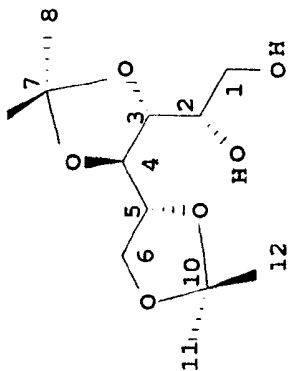
71.179

57.776
57.776

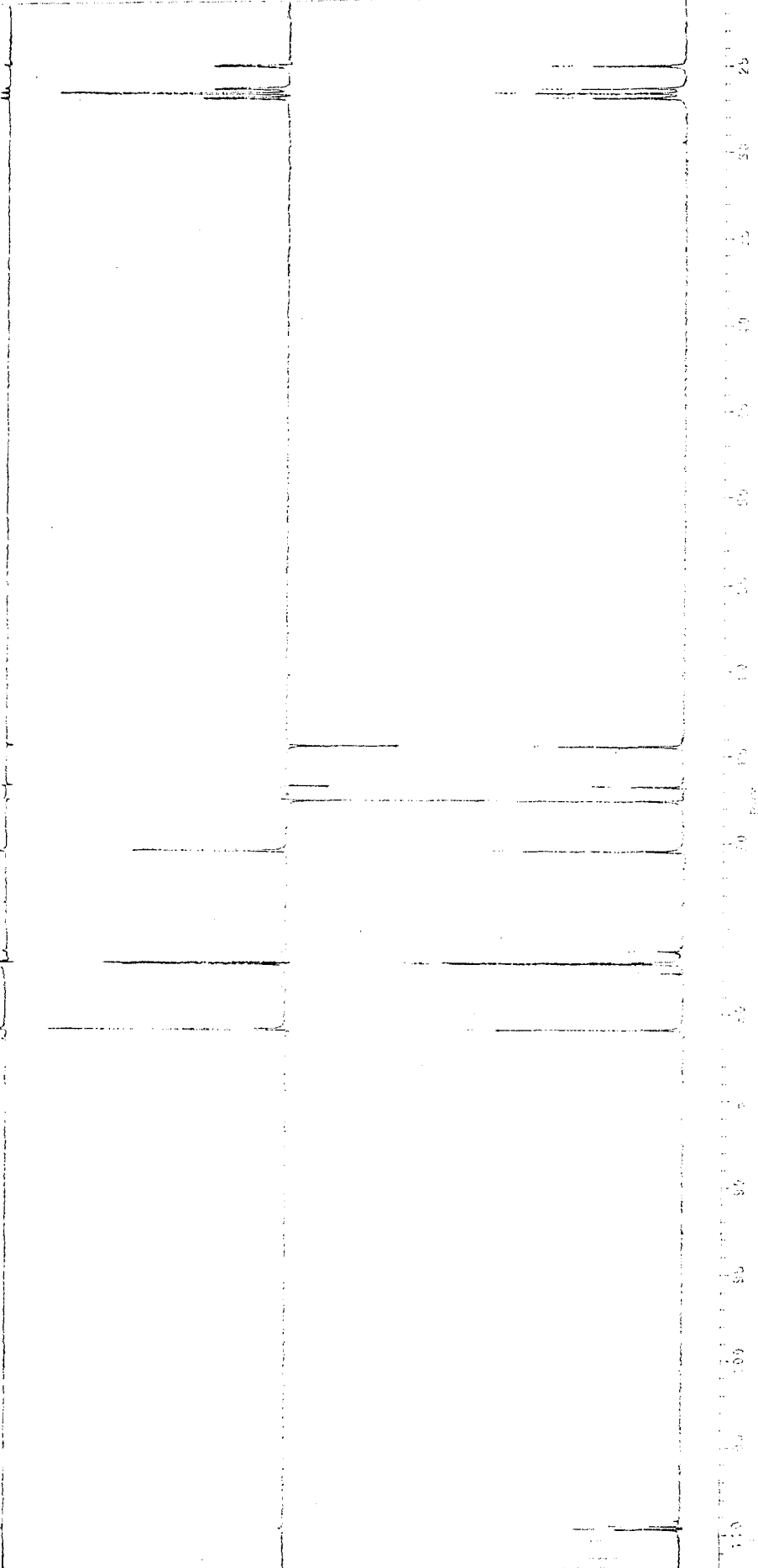
74.162

81.121
81.121
81.121
81.121
81.121
81.121

111.518

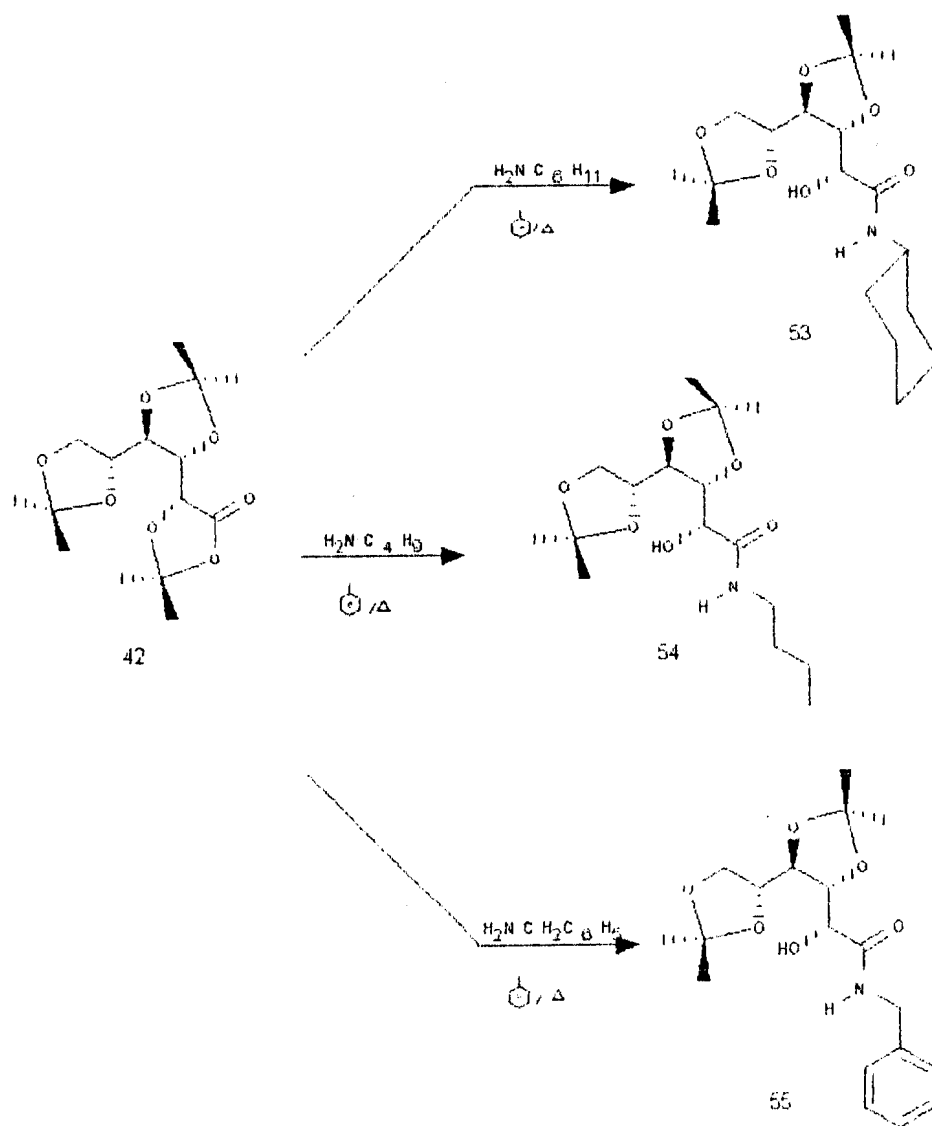


128.61
128.61



VII.4 - Preparação das 3,4;5,6-di-O-isopropilideno-D-glucônami-
midas 53 a 60, a partir do ester 42.

MÉTODO I



ESQUEMA - 29: Obtenção das 3,4;5,6-di-O-isopropili-
deno-D-glucónamidas 53, 54 e 55.

A uma solução de 500 mg (1,58 mmol) de 42 em 4,5 ml de tolueno seco, foram adicionados 2 equivalentes da amina apropriada (tabela 4, pág 41).

A mistura foi deixada sob refluxo durante 9 horas, acompanhando-se a reação por C.C.F. (Hex/AcOEt 1:1). Terminada a reação, a mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi particionado entre água (50 ml) e CH_2Cl_2 (150 ml). A fase aquosa foi lavada com CH_2Cl_2 (3x50 ml) e os extratos foram combinados. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e evaporada até a secura total. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente Hex/AcOEt. Os produtos foram obtidos em forma de sólidos brancos.

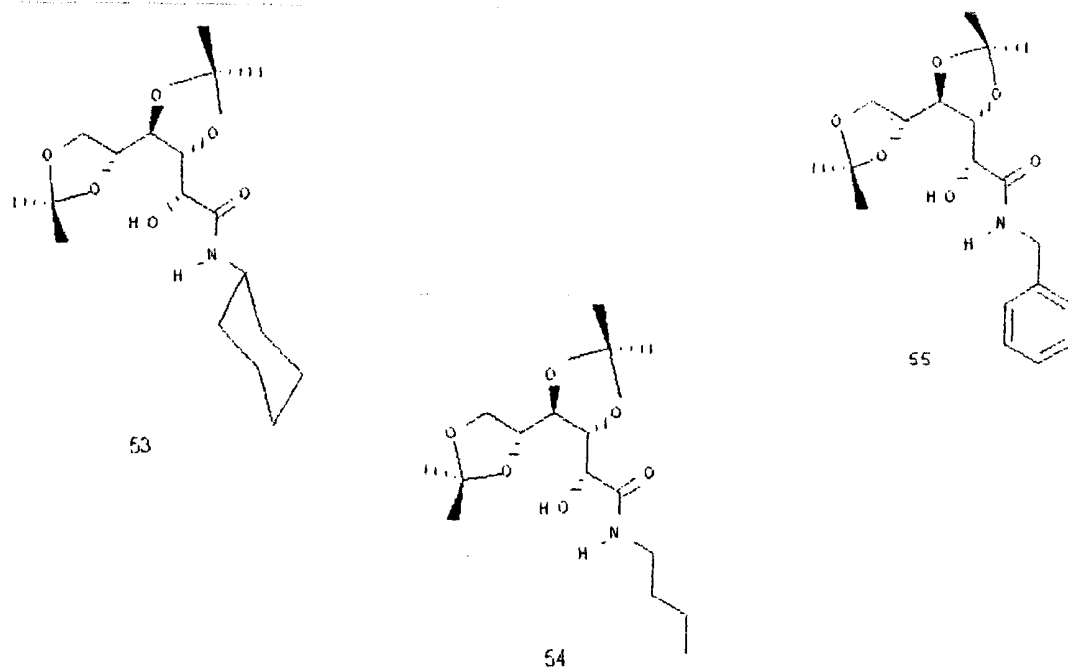


FIGURA - XXIV: Estruturas das 3,4;5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconamidas 53,54 e 55.

MÉTODOS FÍSICOS

PRODUTO 53

PONTO DE FUSÃO: 150°C

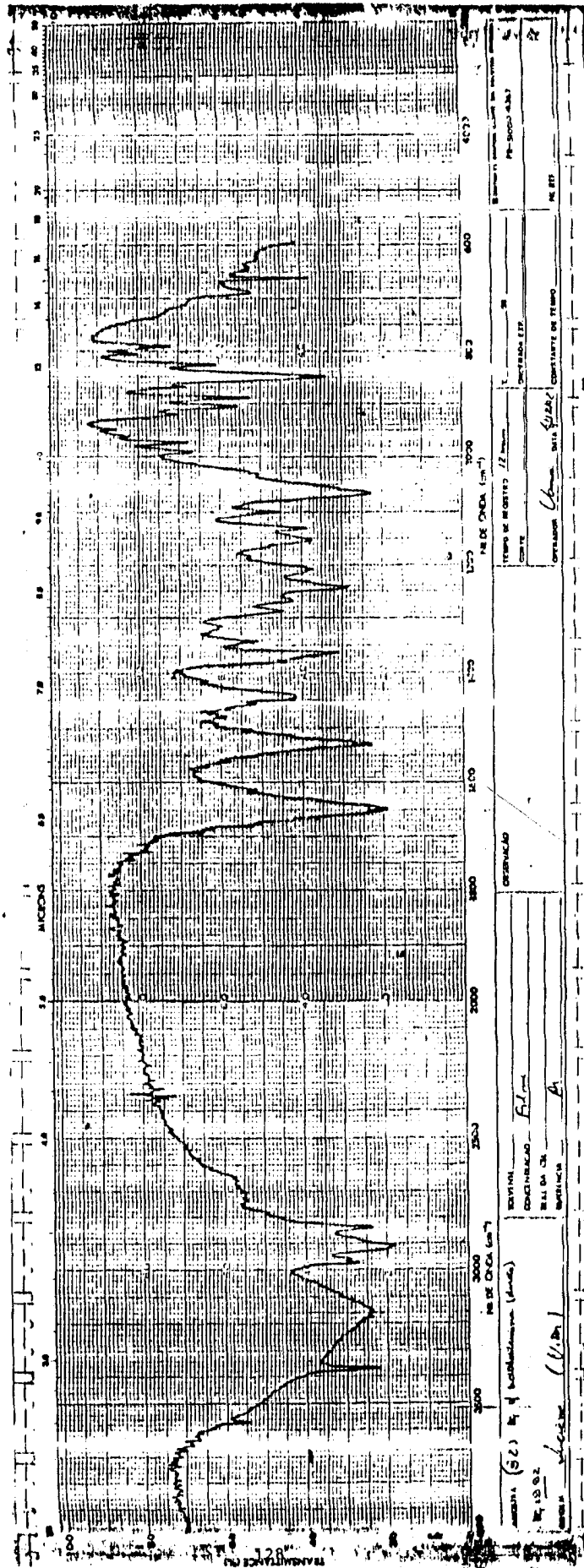
IV (CDCl₃): ν 3570; 3370; 3160; 2970; 2910; 2840; 1640, (C=O); 1530; 1445; 1360; 1240; 1065; 990; 905; 890; 850; 825 e 790 cm⁻¹.

¹H-RMN: [200 MHz, CDCl₃, δ (ppm)]; J (Hz):
1,00-1,28 (m, 5H, equatoriais do anel ciclohexila); 1,30 (s, Me); 1,34 (s, Me); 1,38 (s, 2Me); 1,47-2,00 (m, 6H, axiais do anel ciclohexila); 3,05 (d, 1H J = 9,0, OH); 3,60-4,09 (m, 2H, H₆ e H_{6'}); 4,10 (d, 1H, J = 6,8, H₄); 4,16 (d, 2H, J = 2,2; H₃ e H₅); 4,41 (dd, 1H, J = 2,2 e 9,0, H₂); 6,46 (d, 1H, J = 9,0, N-H).

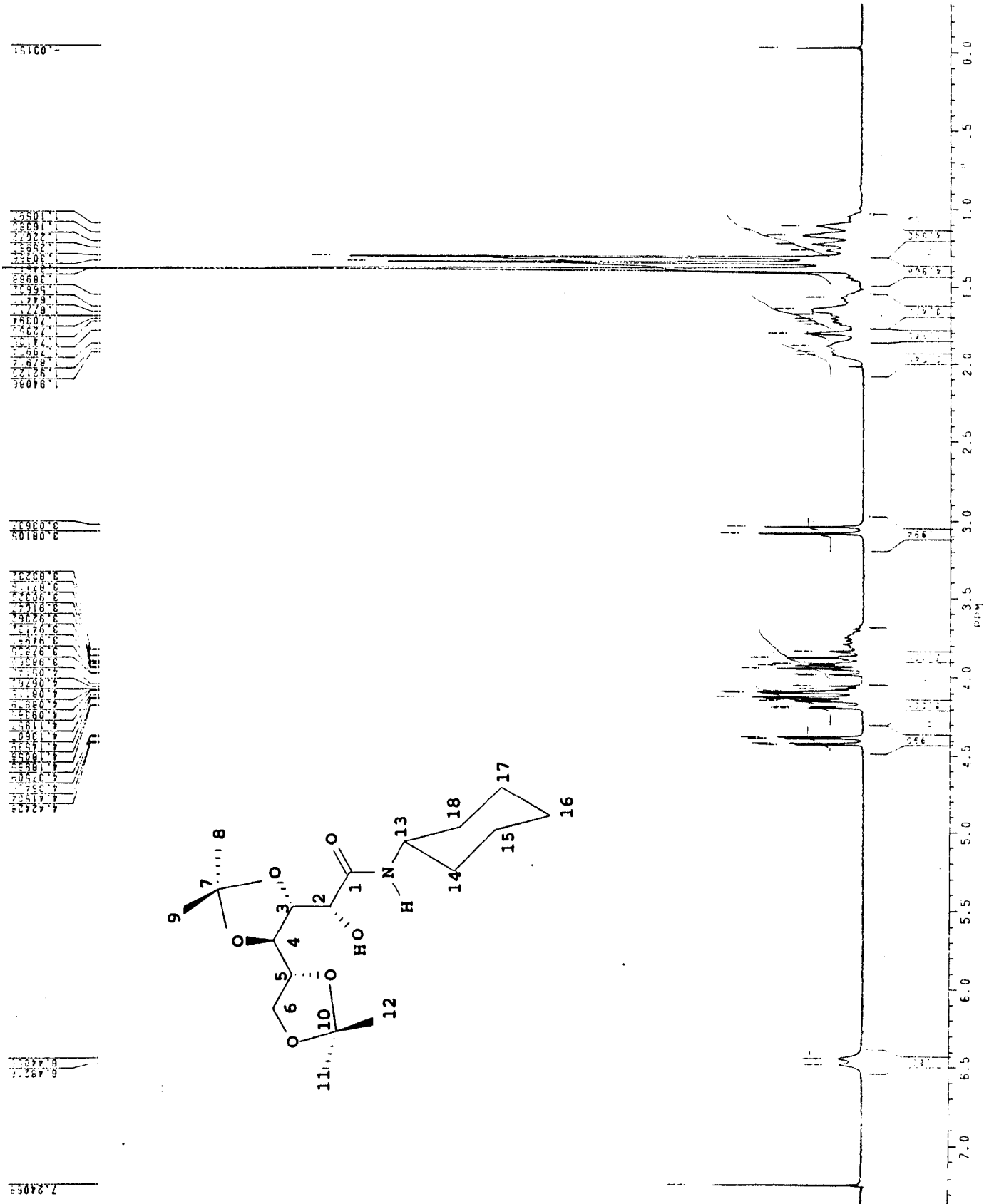
¹³C-RMN: [50,3 MHz, CDCl₃, δ (ppm)]: C₁ = 170,0; C₂ = 79,6; C₃ = 77,6; C₄ = 77,0; C₅ = 69,9; C₆ = 67,3; C₇ ou C₁₀ = 109,6; C₈ ou C₉ = 26,8; C₉ ou C₈ = 26,9; C₁₁ = 26,2; C₁₂ = 25,1; C₁₃ = 48,0; C₁₄ e C₁₈ = 32,9; C₁₅ e C₁₇ = 25,3; C₁₆ = 24,7.

EM [(70 ev) m/z; (abundância relativa %):
342 (M⁺-15, 25); 298 (4); 281 (5); 264 (6); 256 (17); 239 (24); 224 (6); 215 (3); 198 (21); 181 (3); 173 (10); 157 (100); 143 (56); 126 (12); 115 (16); 101 (52); 83 (61); 73 (55) e 59 (82).

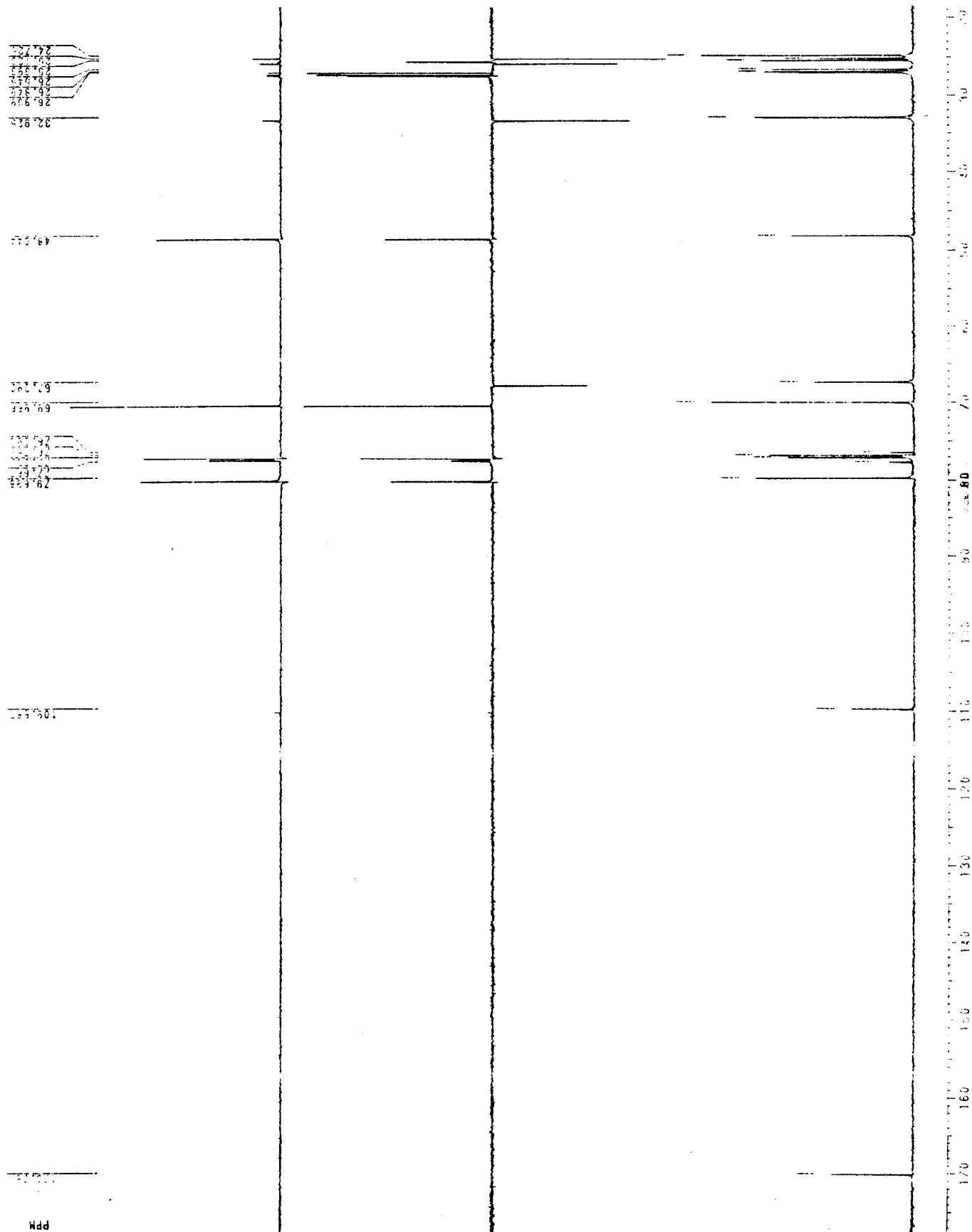
ESPECTRO N°17: 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconociclohexilamida (53)



ESPECTRO N^o 18: 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconocicloexilamida (53)

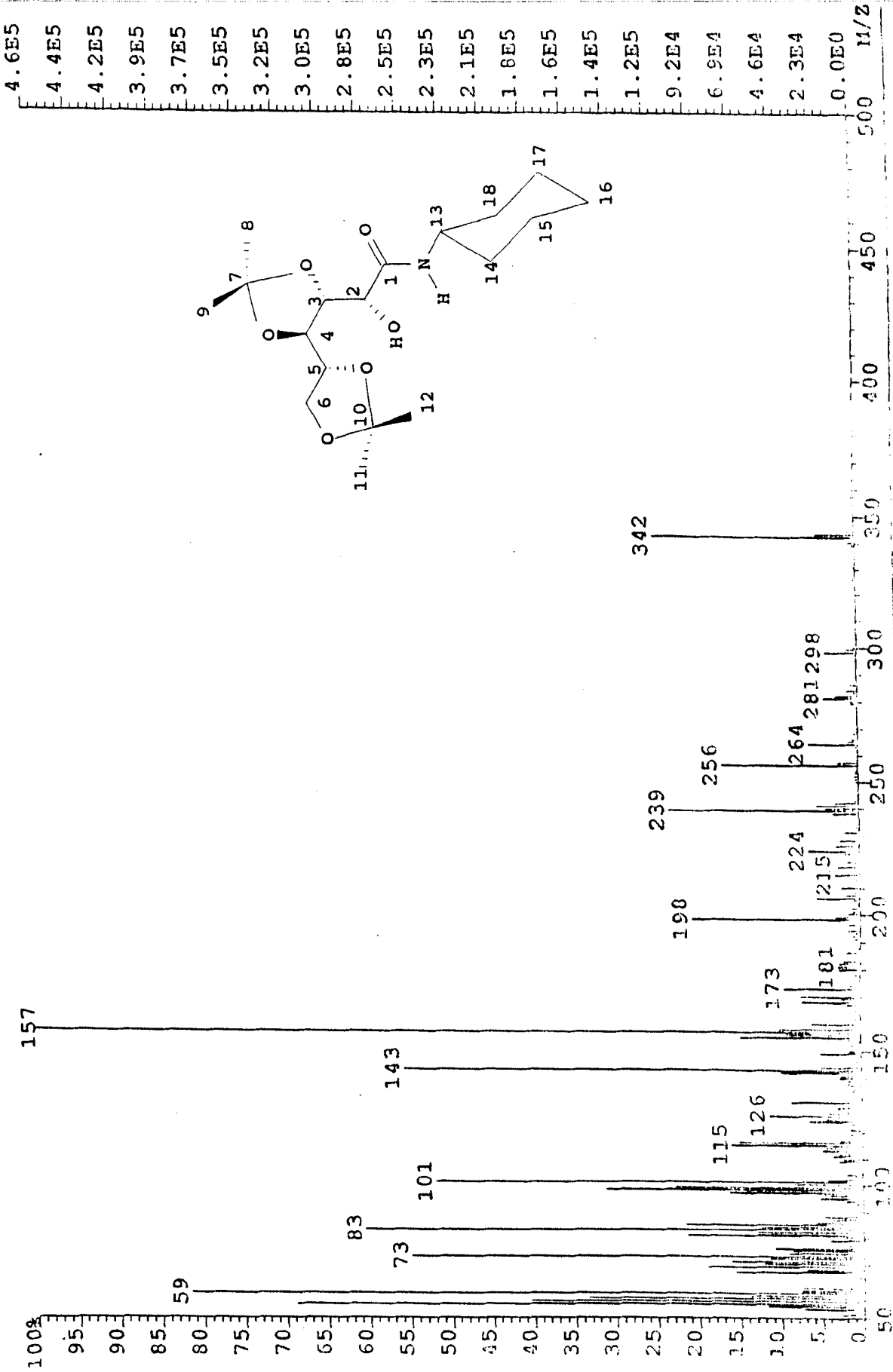


ESPECTRO N°19: 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconociclohexilamida (53)



ESPECTRO N^o 20: 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconociclohexilamida (53)

File: CRISI1 Ident: 159-157 Min 100 File No: 15-02-1998 12:04:33 Cel: FARGAL
 AutospecQ EI+ Magnet Dpm: 157 Dpi: 461022 TIC: 6240699 Flags: HALL



MÉTODOS FÍSICOS

PRODUTO 54

PONTO DE FUSÃO: 122 - 124°C

IV (KBr): ν 3400; 3220; 2980; 2860; 1645 (C=O);
1530; 1370; 1235; 1210; 1150; 1065; 850 cm^{-1} .

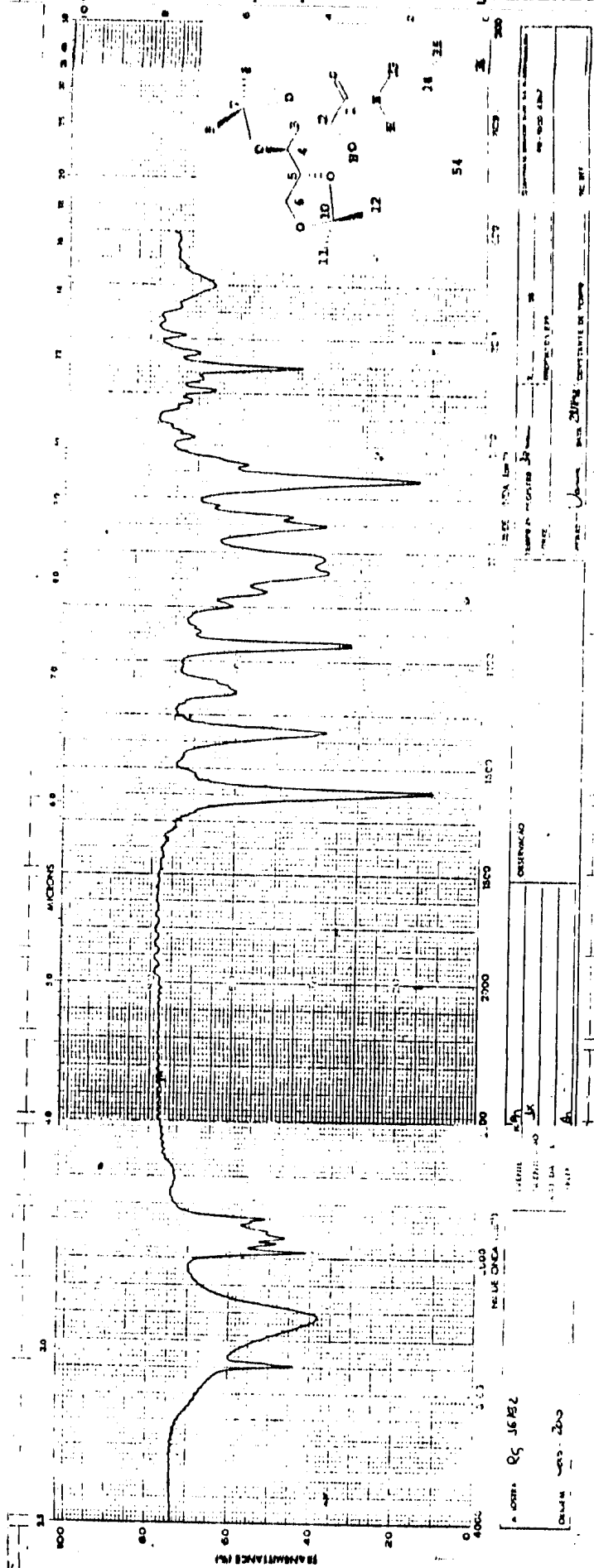
$^1\text{H-RMN}$: [200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)]; J (Hz): 0,88 (t, Me); 1,29 (s, Me); 1,33 (s, Me); 1,37 (s, 2 Me); 1,40 - 1,54 (m, 4H, H_{14} , H_{14} , H_{15} e H_{15}); 3,09 (d, J = 9,0, 1H, OH); 3,27 (quinteto, 2H, H_{19} e H_{19}); 3,80 - 4,40 (m, 2H, H_6 e H_6); 4,03 - 4,21 (m, 3H, H_3 , H_4 , H_5); 4,41 (dd, 1H, J = 2,2 e 8,1, H_2); 6,63 (s1, N-H).

$^{13}\text{C-RMN}$: [50,3 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)]: $\text{C}_1 = 171,4$;
 $\text{C}_2 = 79,9$; C_3 ou $\text{C}_4 = 77,0$; $\text{C}_5 = 70,3$; $\text{C}_6 = 67,3$;
 C_7 e $\text{C}_{10} = 109,9$; C_8 ou $\text{C}_9 = 27,1$; C_9 ou $\text{C}_8 = 27,0$;
 $\text{C}_{11} = 25,3$; $\text{C}_{12} = 26,7$; $\text{C}_{13} = 39,1$; $\text{C}_{14} = 31,6$; $\text{C}_{15} = 20,1$; $\text{C}_{16} = 13,8$.

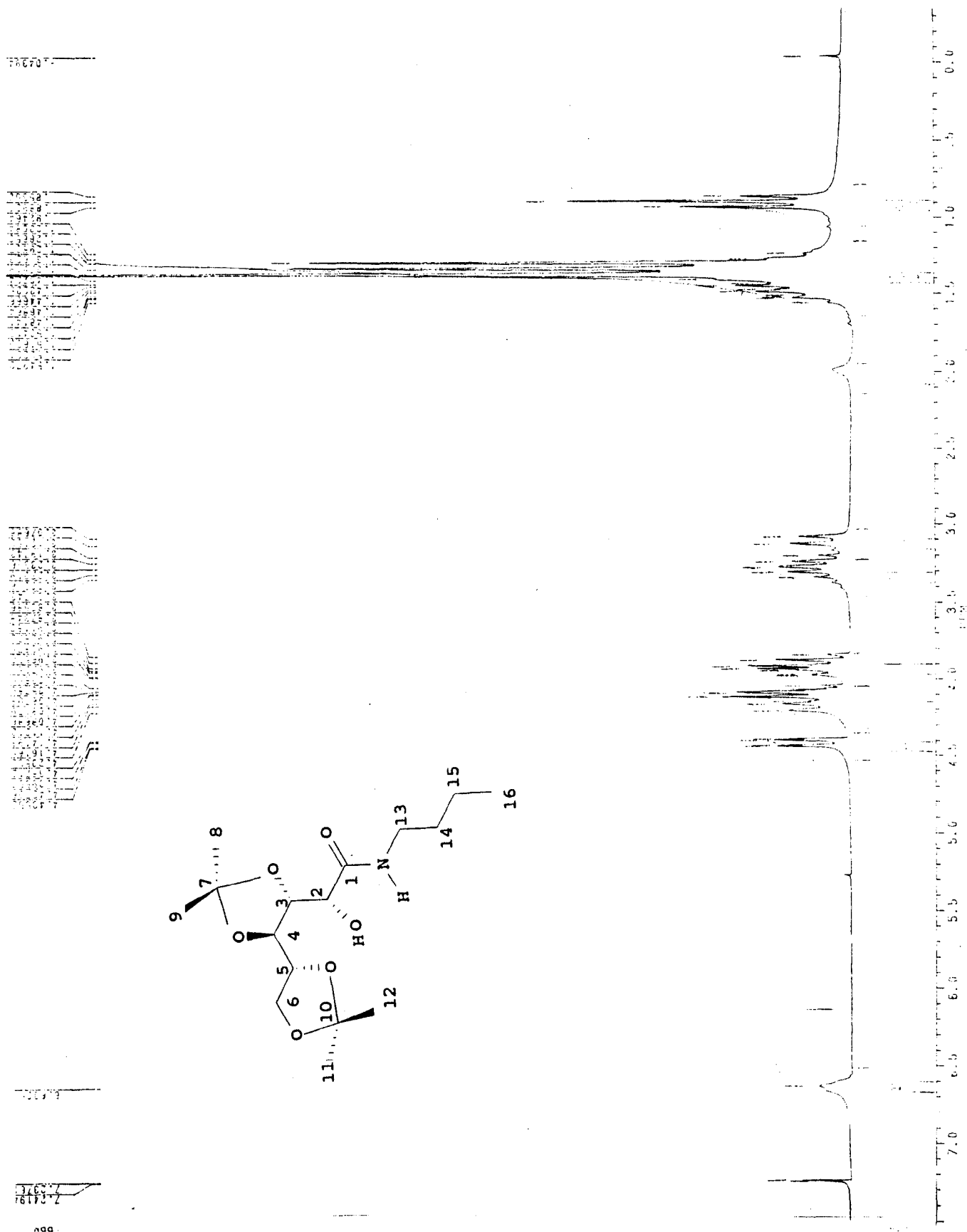
EM [(70 eV) m/z; (abundância relativa %):

316 ($\text{M}^+ - 15$, 31); 272 (4); 255 (8); 238 (8); 230 (22); 213 (27); 198 (14); 180 (9); 172 (42); 155 (15); 143 (68); 131 (88); 115 (15); 101 (57,5); 85 (27); 73 (51); 50 (100).

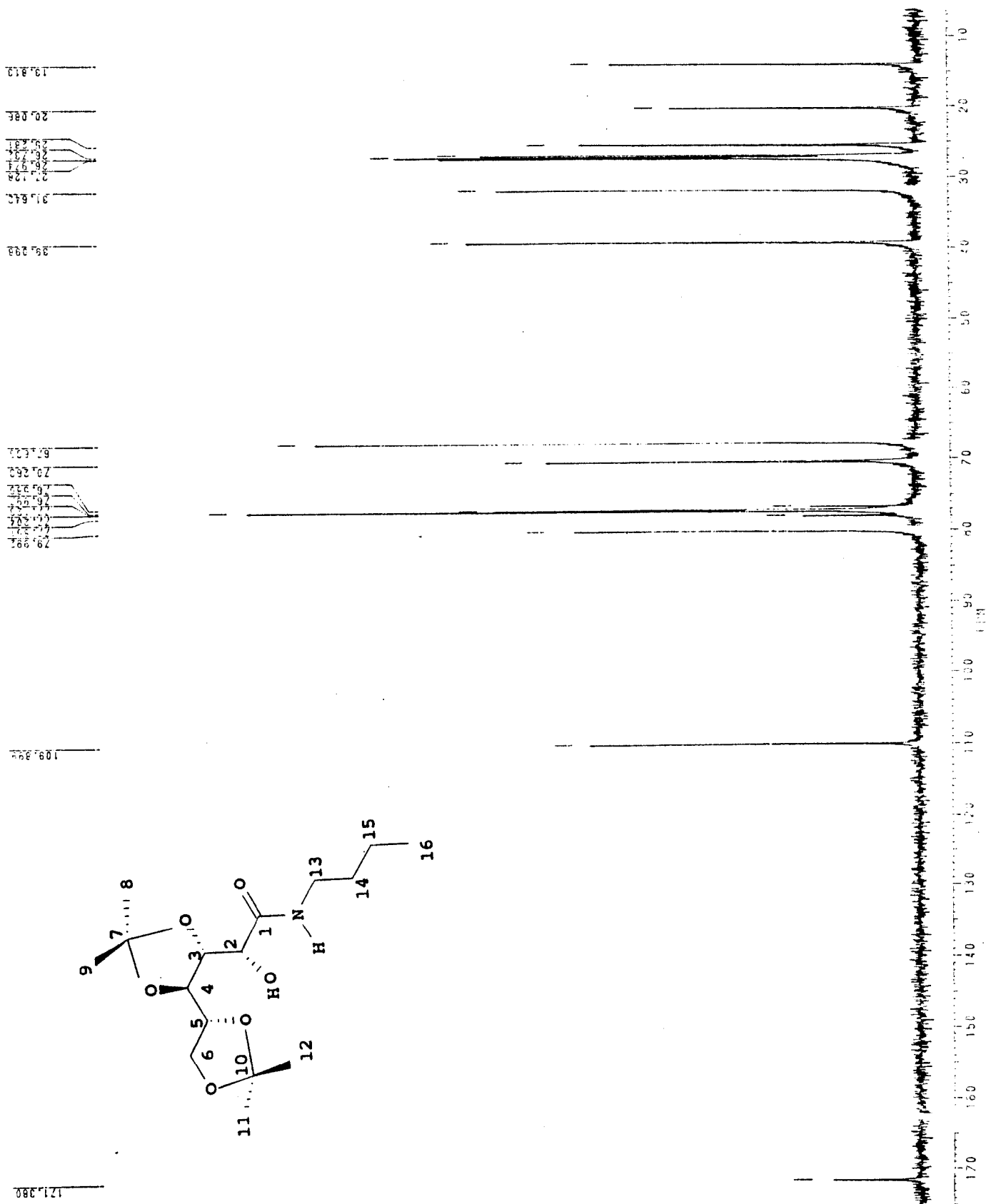
ESPECTRO N°21: 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconociclohexilamida (54)



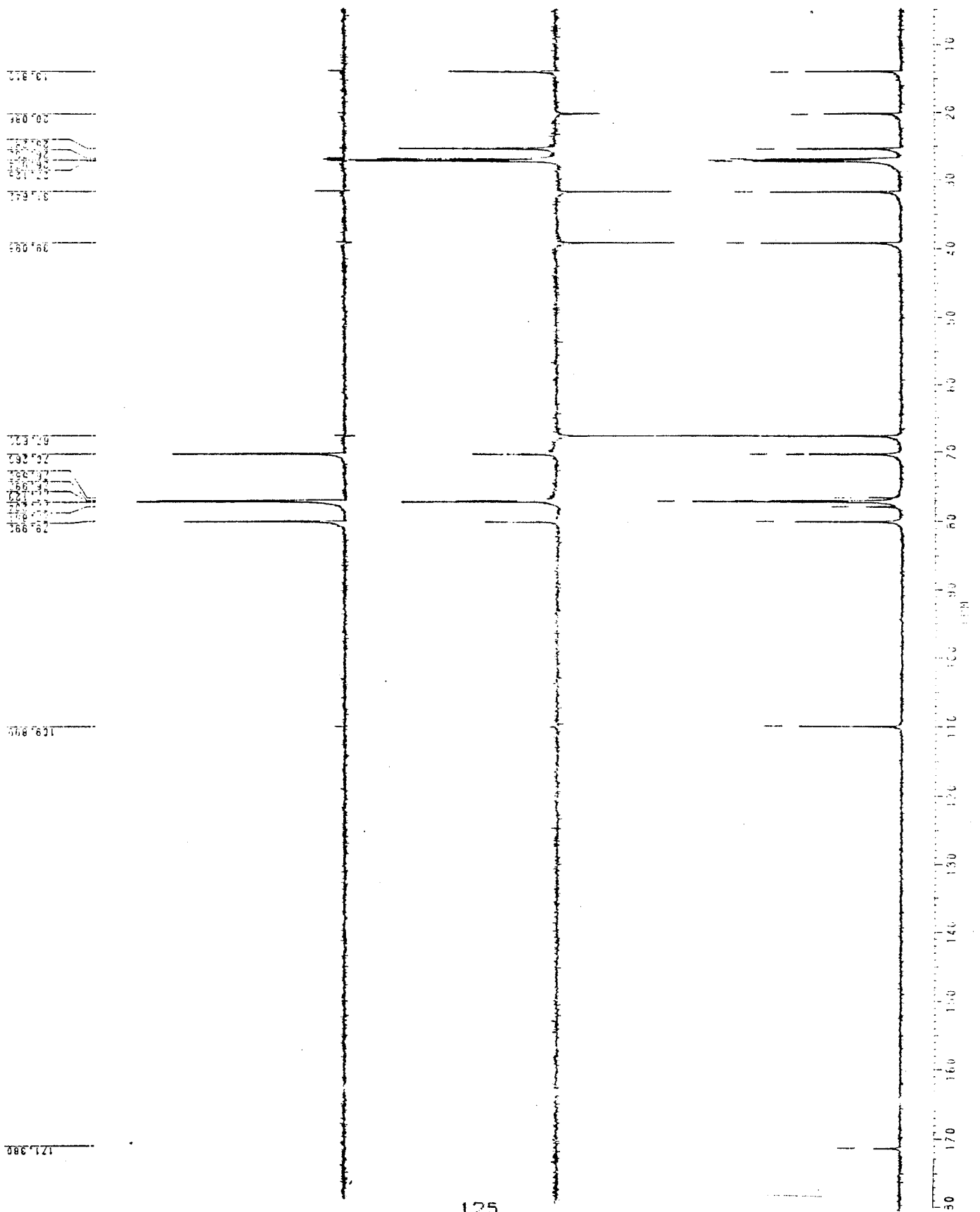
ESPECTRO N^o 22: 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconocicloexilamida (54)



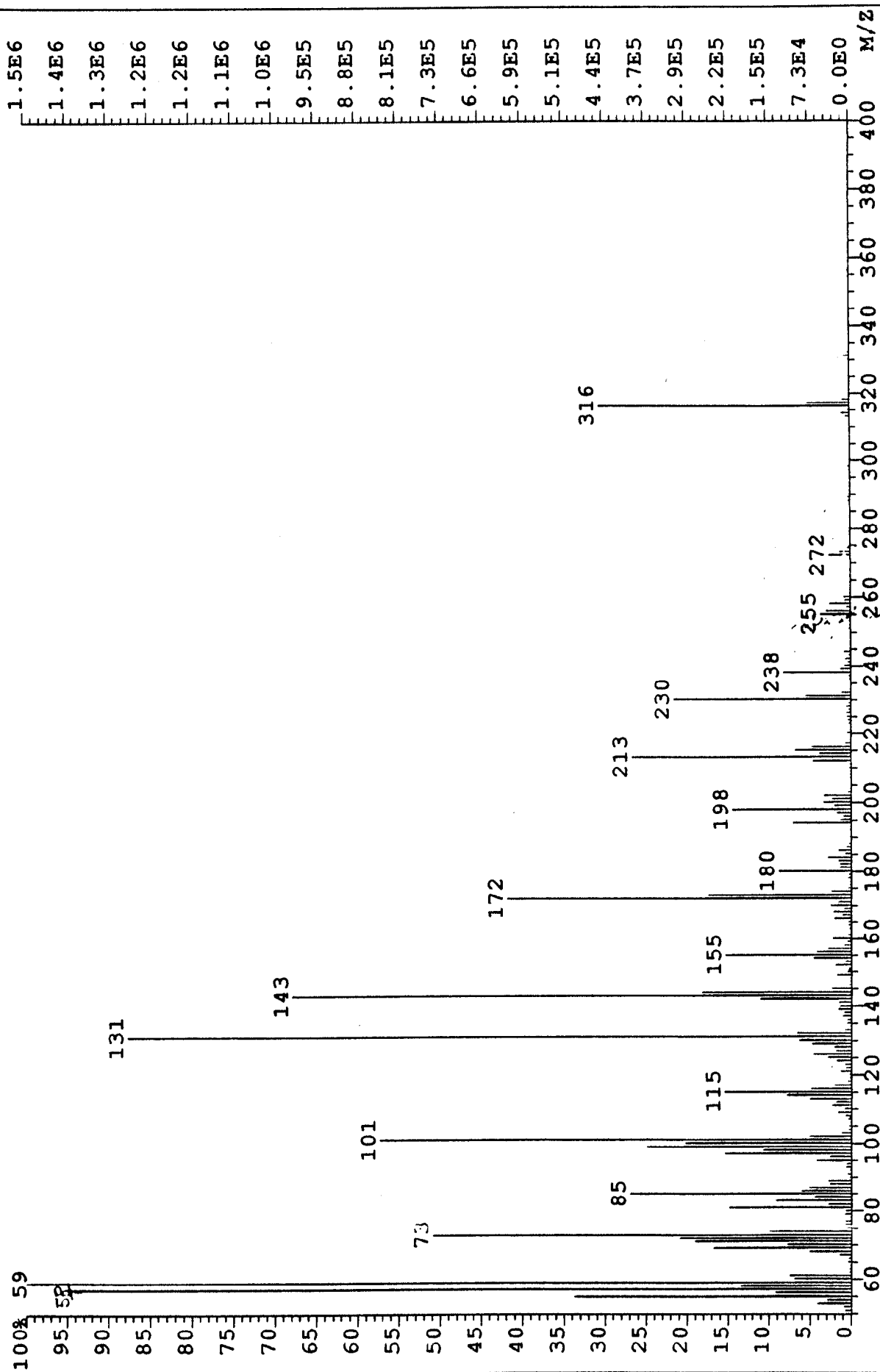
ESPECTRO N°-23: 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconociclohexilamida (54)



ESPECTRO N°-24: 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconociclohexilamida (54)



File:CRIS6 Ident:994-988 Win 100PPM Acq: 7-DEC-1992 12:14:34 Cal:PFKCAL
AutoSpecQ EI+ Magnet BpM:59 BpI:1464320 TIC:17976256 Flags:HALL



MÉTODOS FÍSICOS

PRODUTO 55

PONTO DE FUSÃO: 135 - 137°C

IV (KBr): ν 3345; 3300; 3045; 2960; 2920; 1635
(C=O); 1535; 1490; 1440; 1410; 1360; 1375;
1250; 1200; 1120; 1140; 1040; 1065; 985; 895;
720; 690 cm^{-1} .

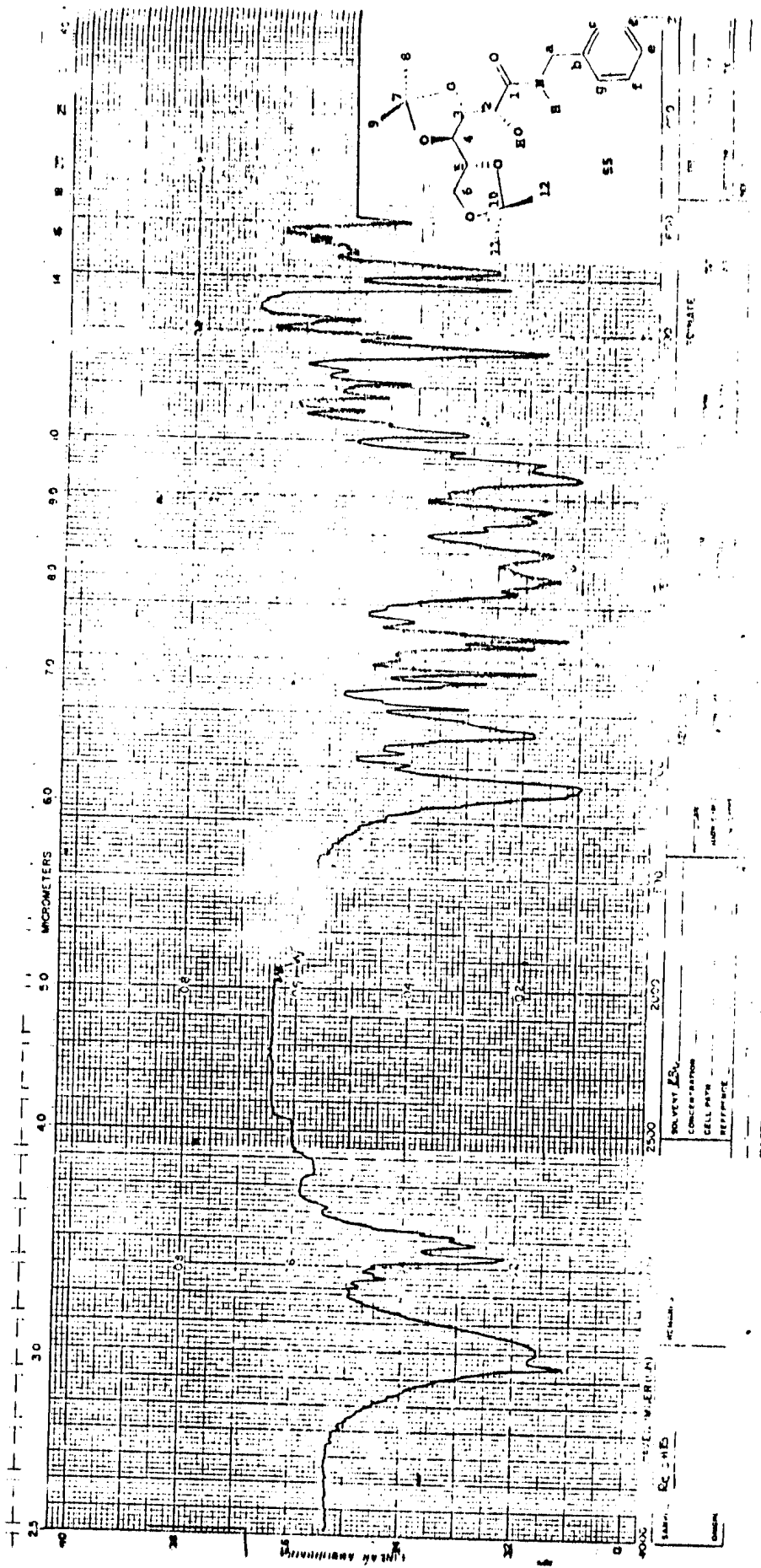
$^1\text{H-RMN}$: [200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)]; J (Hz): 1,32 (s, Me); 1,38 (s, Me); 1,39 (s, 2Me); 3,19 (d, 1H $j = 8,6$, OH); 3,85 - 4,05 (m, 2H, H_6 e H_6'); 4,13 (d, 2H, $J = 6,4$, H_4 e H_5); 4,50 (m, 4H, H_2 , H_3 , H_{13} e $\text{H}_{13'}$); 7,26 (s1, N-H); 7,30 (s1, 5H, H_{15} , H_{16} , H_{17} , H_{18} e H_{19}).

$^{13}\text{C-RMN}$: [50,3 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)]: $\text{C}_1 = 171,1$;
 $\text{C}_2 = 79,8$; $\text{C}_3 = 77,1$; $\text{C}_4 = 76,8$; $\text{C}_5 = 70,1$; $\text{C}_6 = 67,6$;
 C_7 e $\text{C}_{10} = 109,8$; $\text{C}_8 = 27,0$; $\text{C}_9 = 25,1$; C_{11} ou $\text{C}_{12} = 26,6$;
 C_{12} ou $\text{C}_{11} = 26,8$; $\text{C}_{13} = 43,2$; $\text{C}_{14} = 138,0$;
 C_{15} e $\text{C}_{19} = 128,9$; C_{16} e $\text{C}_{18} = 127,7$; $\text{C}_{17} = 127,5$.

EM [(70 eV) m/z; (abundância relativa %):

365 ($\text{M}^+ - 15$, 3); 350 (25); 307 (5); 289 (7); 272 (6);
249 (13); 206 (15); 165 (46); 155 (15); 143 (32);
106 (27); 91 (100); 73 (14); 59 (30).

ESPECTRO N^o 26: 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconobenzilamida (55).



ESPECTRO N^o 27: 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconobenzilamida (55).

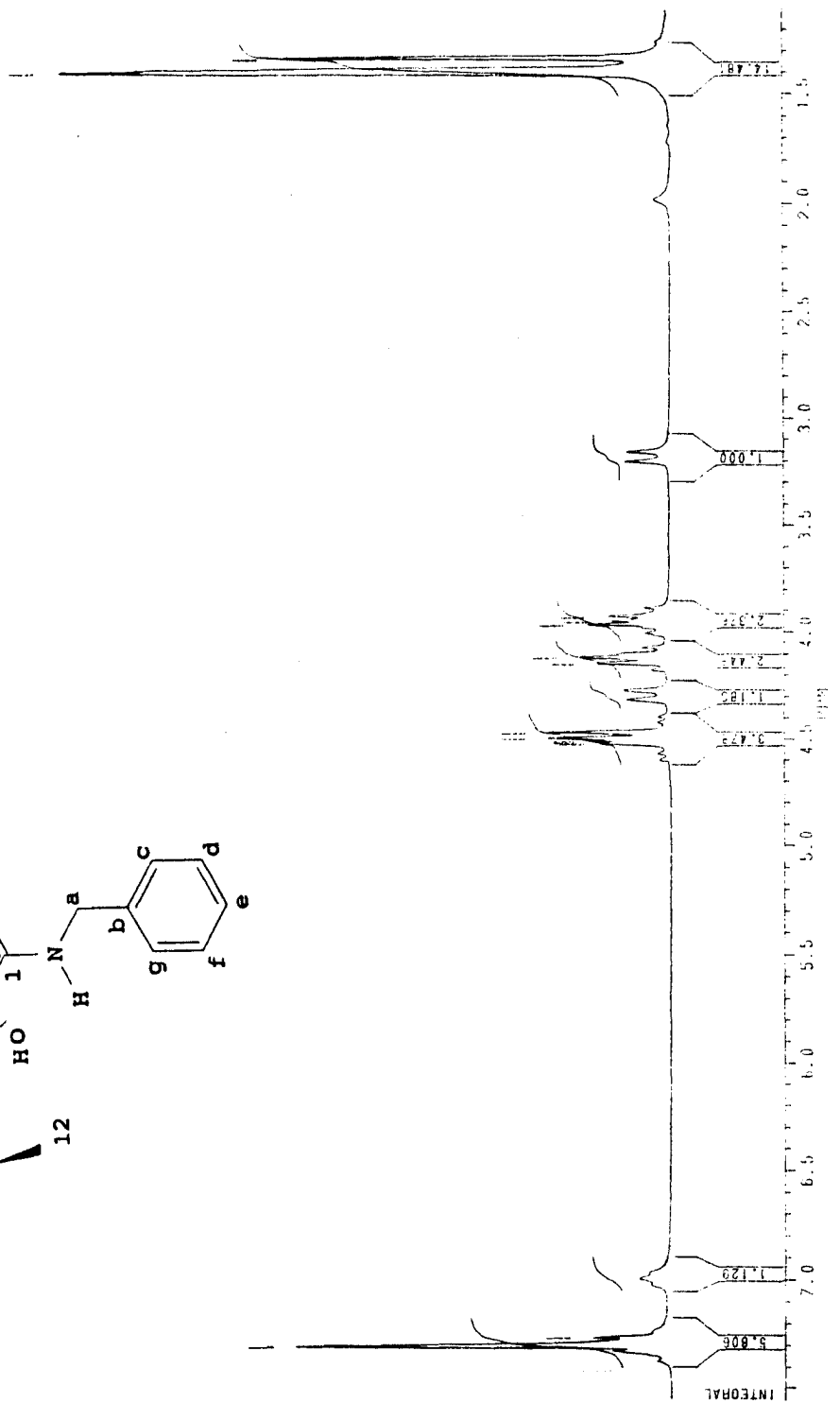
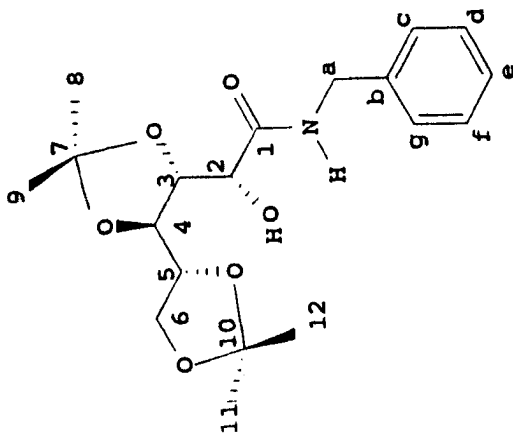
7.392
7.386
7.380
7.374

4.529
4.523
4.517
4.511
4.505
4.499

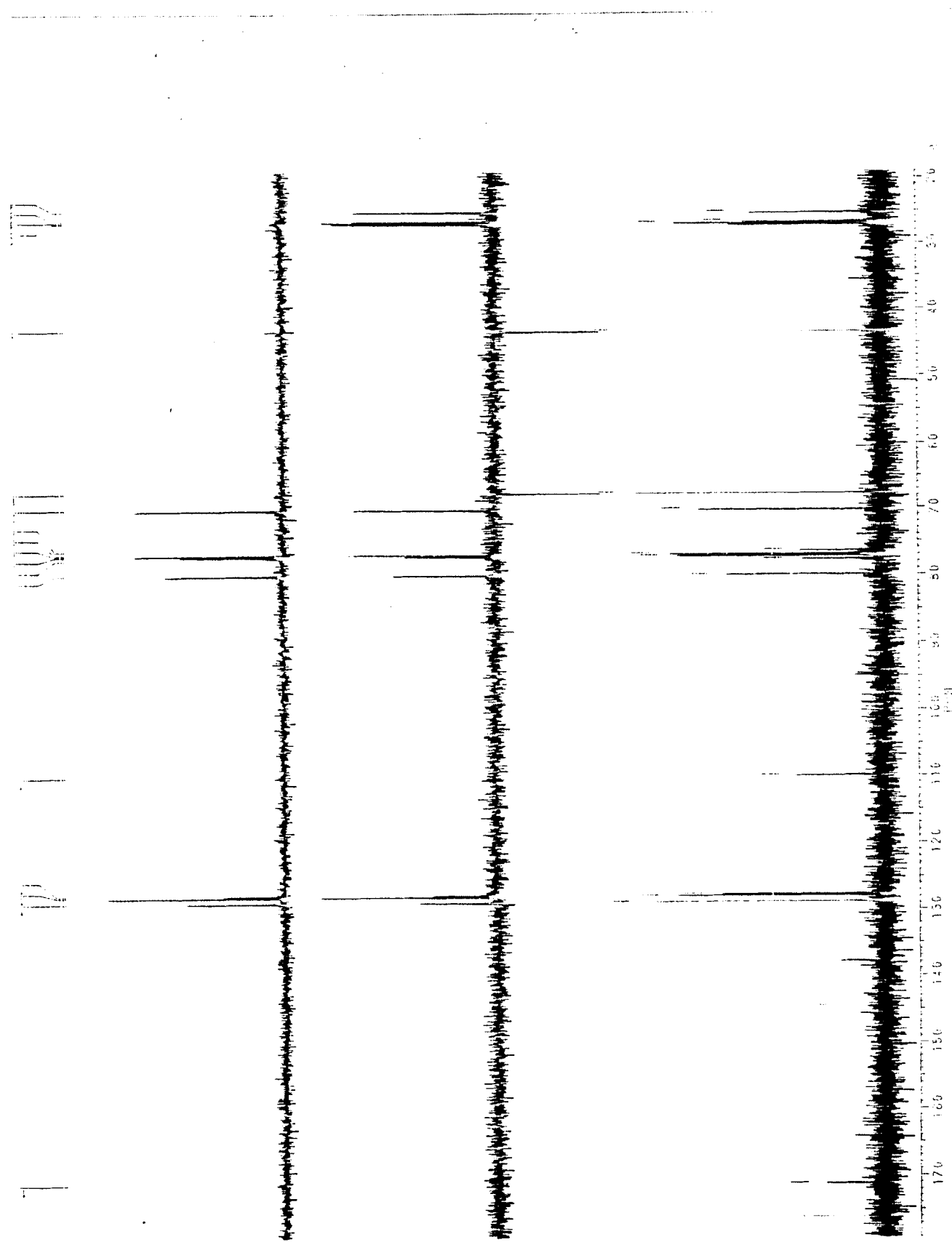
3.982
3.976
3.970
3.964
3.958
3.952

7.392
7.386
7.380
7.374

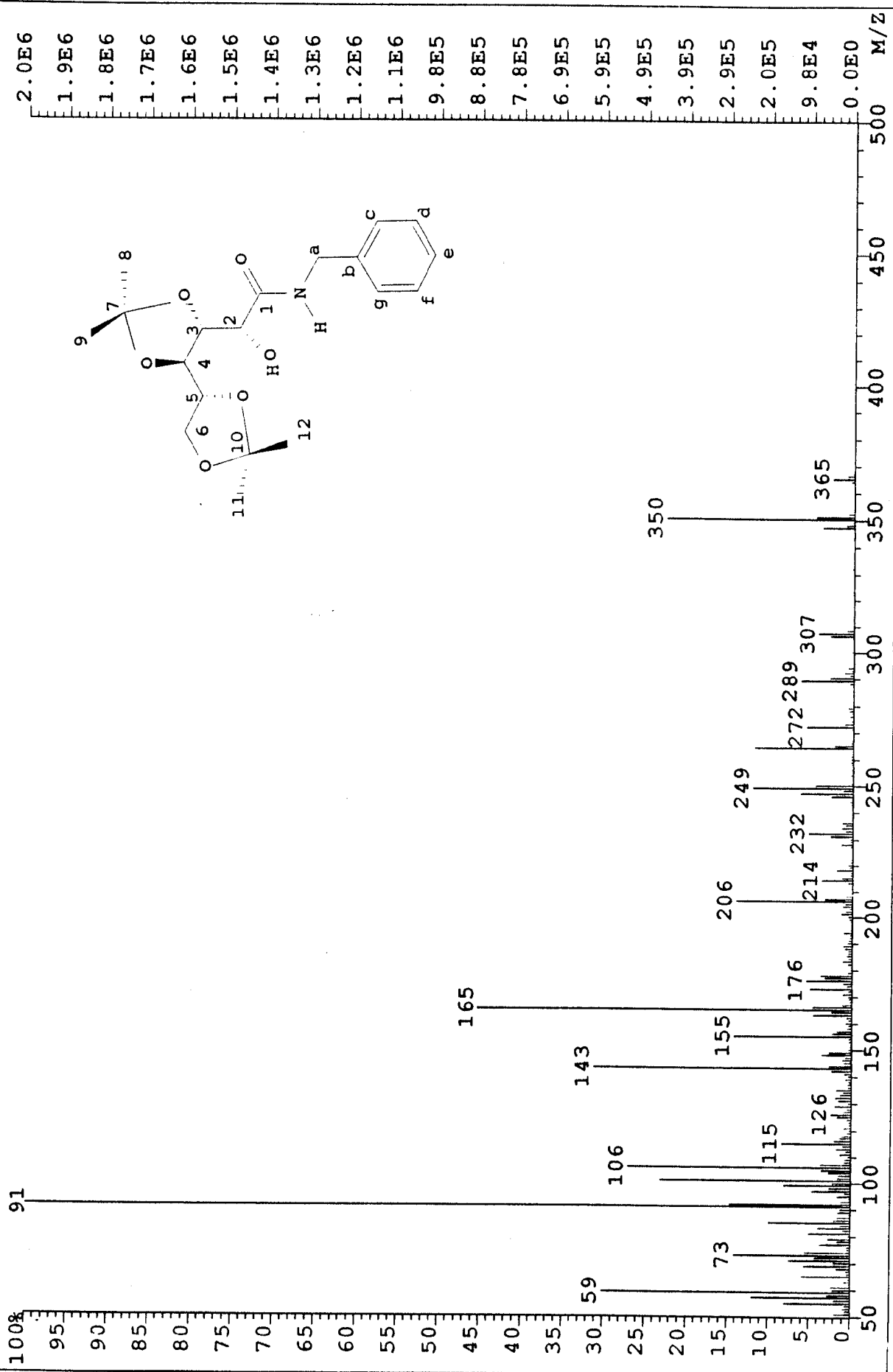
ppm



SPECTRO N^o 28: 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconobenzilamida (55).

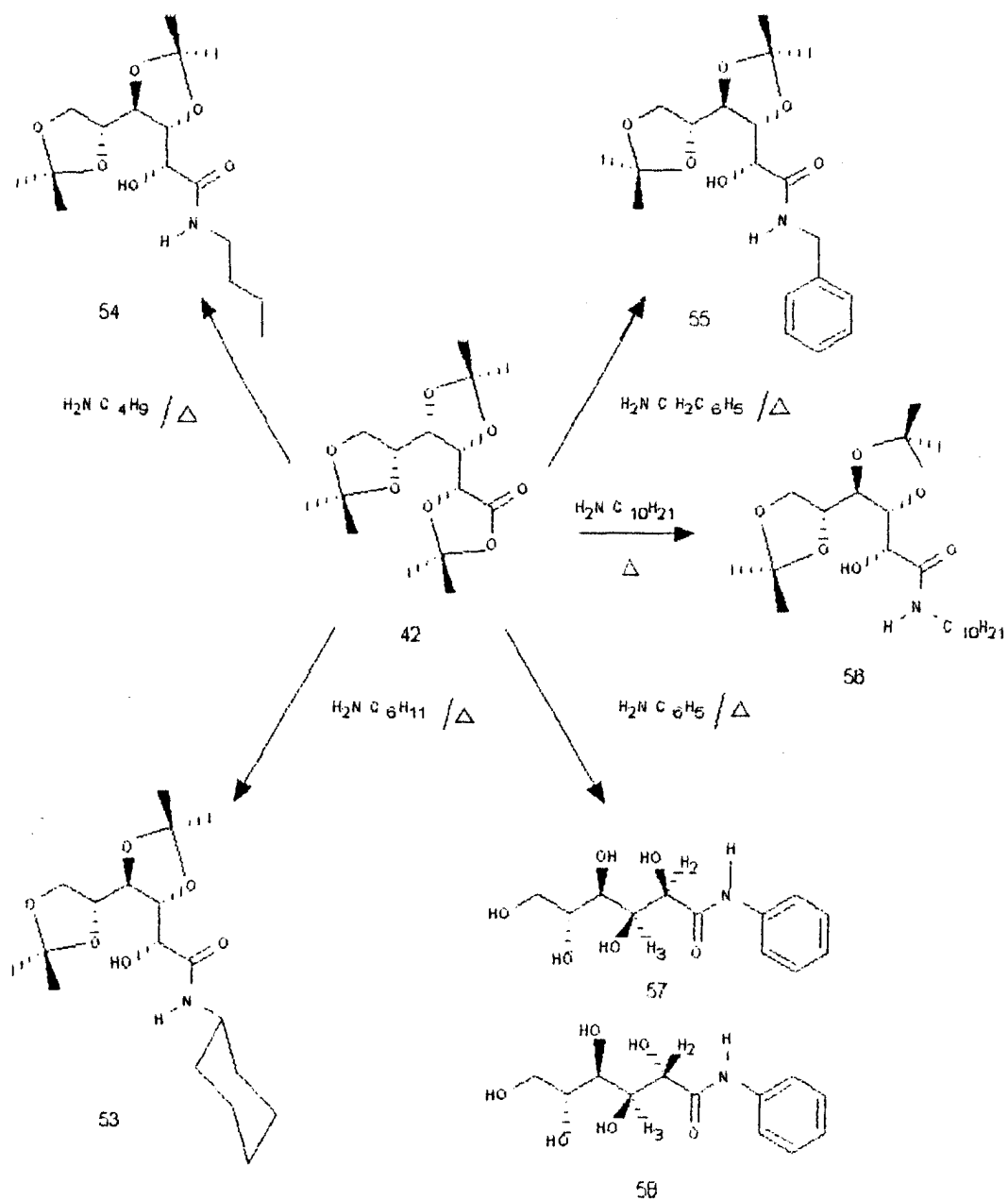


File:CRIS Ident:121-107 Win 100PPM Acq: 3-MAR-1993 09:38:43 Cal:PFK030393
 AutoSpecQ EI+ Magnet BpM:91 BpI:1958949 TIC:14091833 Flags:HALL



VII.5 - Preparação das 3,4;5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconamidas 53 a 60, a partir do ester 42.

METODO II



ESQUEMA - 30: Obtenção das 3,4;5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconamidas 53 a 58.

Uma solução de 500 mg (1,58 mmol) do éster 42 em 3,0 ml da amina apropriada, foi deixada sob refluxo por 9 horas, acompanhando-se a reação por C.C.F. (Hex/AcOEt 1:1). Terminada a reação, a mistura foi lavada com solução aquosa, a 5% de HCl. A fase orgânica foi concentrada a vácuo e o resíduo foi particionado entre água (30 ml) e CH_2Cl_2 (50 ml). A fase aquosa foi lavada com CH_2Cl_2 (3x50 ml) e os extratos foram combinados. A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro e evaporada até secura total. Os cristais escuros resultantes foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente Hex/AcOEt. Os produtos foram obtidos em forma de sólidos brancos 53, 54, 55, 56, 57 e 58.

MÉTODOS FÍSICOS

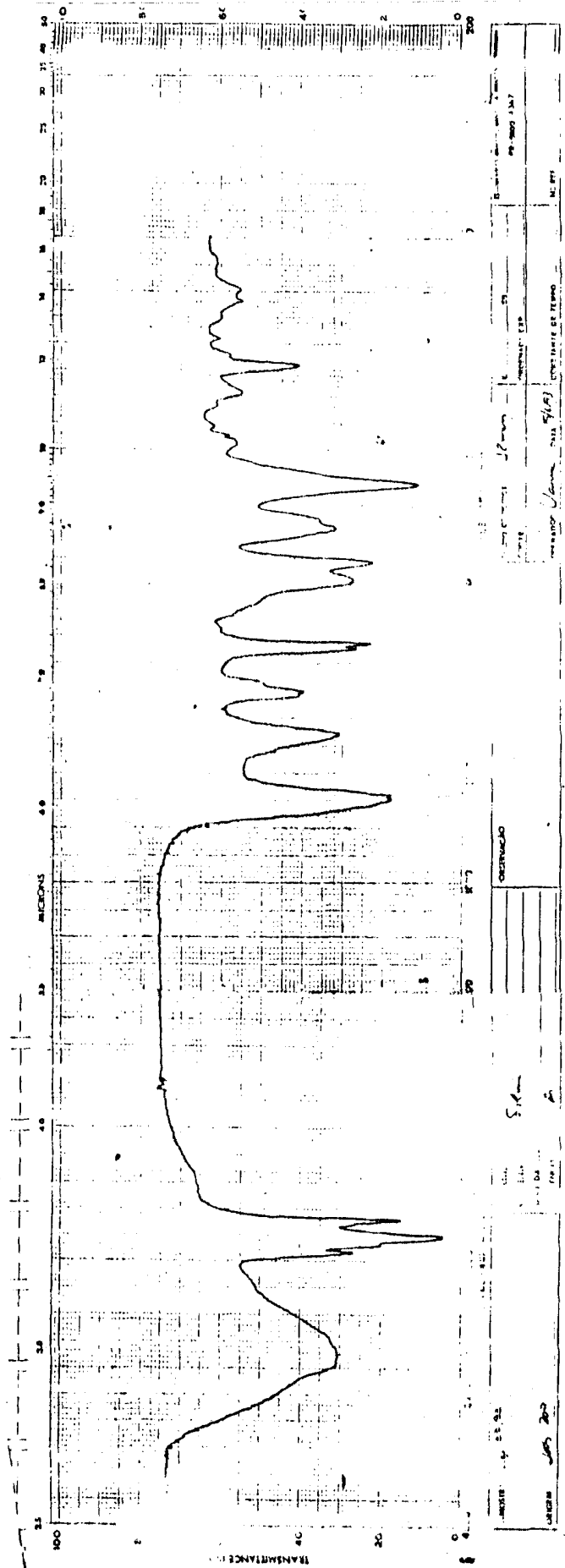
PRODUTO 56

IV (KBr): ν 3350; 2970; 2840; 1645, (C=O); 1530;
1375; 1365; 1245; 1210; 1145; 1065; 840. cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: [200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)]; J (Hz): 0,83 (t, Me); 1,22 (s, Me); 1,29 (s, Me); 1,33 (s, Me); 1,37 (s, Me); 1,46 (s, 16H, 8CH_2); 2,63 (t, J = 7,0, 1H, OH); 3,25 (t, 2H, H_{13} e $\text{H}_{13'}$); 3,80 - 4,15 (m, 2H, H_6 e H_6'); 4,17 (m, 3H, H_3 , H_4 e H_5); 4,41 (dd, J = 2,3 e 7,0, 1H, H_2), 6,66 (sl, N-H).

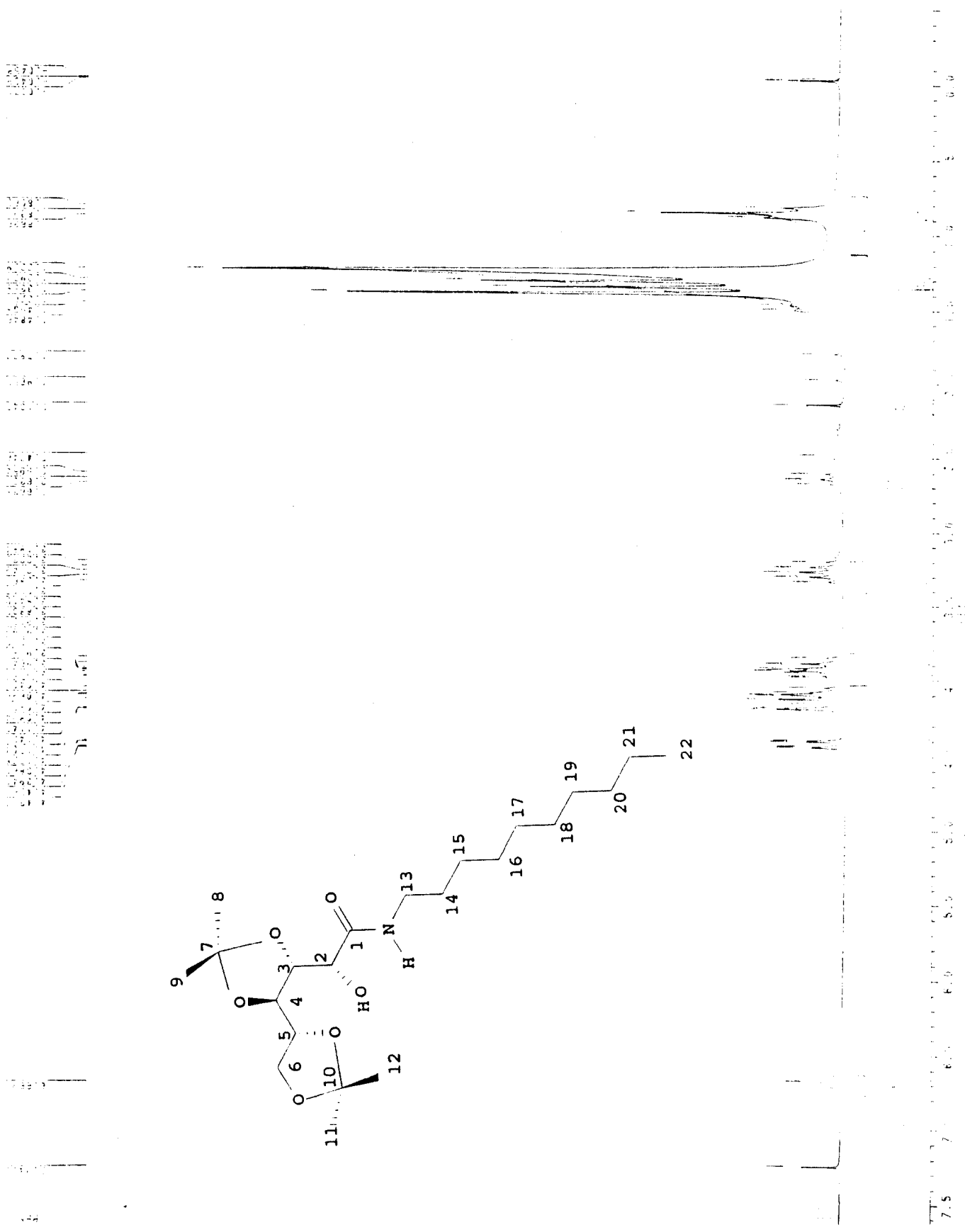
$^{13}\text{C-RMN}$: [50,3 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)]: $\text{C}_1 = 171,5$;
 $\text{C}_2 = 80,1$; C_3 e $\text{C}_4 = 76,9$; $\text{C}_5 = 76,4$; $\text{C}_6 = 70,0$;
 $\text{C}_7 = 109,7$; $\text{C}_8 = 27,0$; $\text{C}_9 = 27,5$; C_{11} e $\text{C}_{12} = 26,6$;
 $\text{C}_{13} = 41,9$; $\text{C}_{14} = 39,2$; $\text{C}_{15} = 33,4$; $\text{C}_{16} = 31,8$; C_{17}
e $\text{C}_{18} = 29,5$; C_{19} e $\text{C}_{20} = 29,3$; $\text{C}_{21} = 22,6$; $\text{C}_{22} =$
14,0;

ESPECTRO N° 30: 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodecilaamida (56).

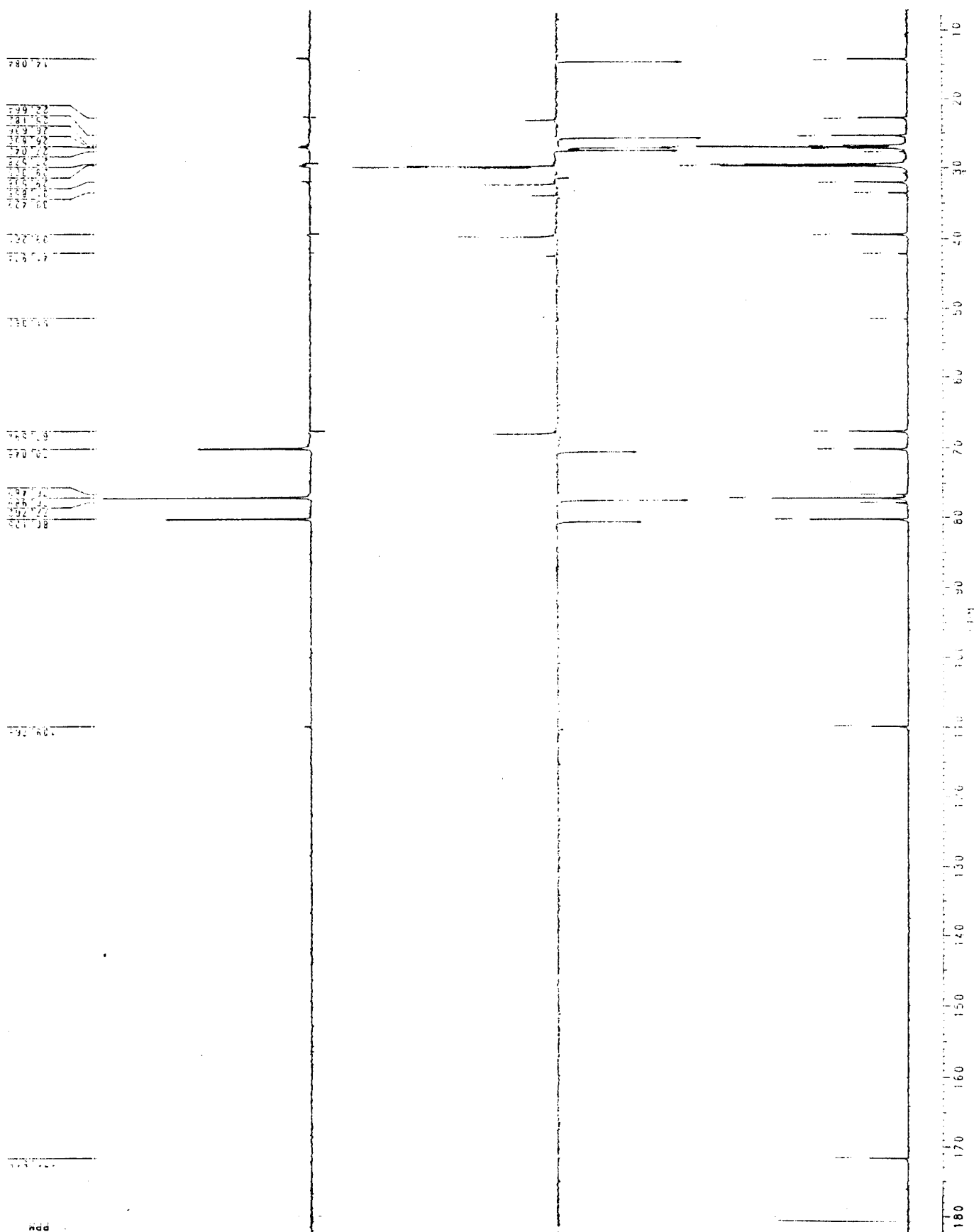


N° 30 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodecilaamida (56)	INSTITUTO DE QUÍMICA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO	DATA: 20/05/67 LOCAL: SÃO CARLOS	TÉCNICO: S. P. S.	INSTRUMENTO:	OPERADOR:
--	---	-------------------------------------	-------------------	--------------	-----------

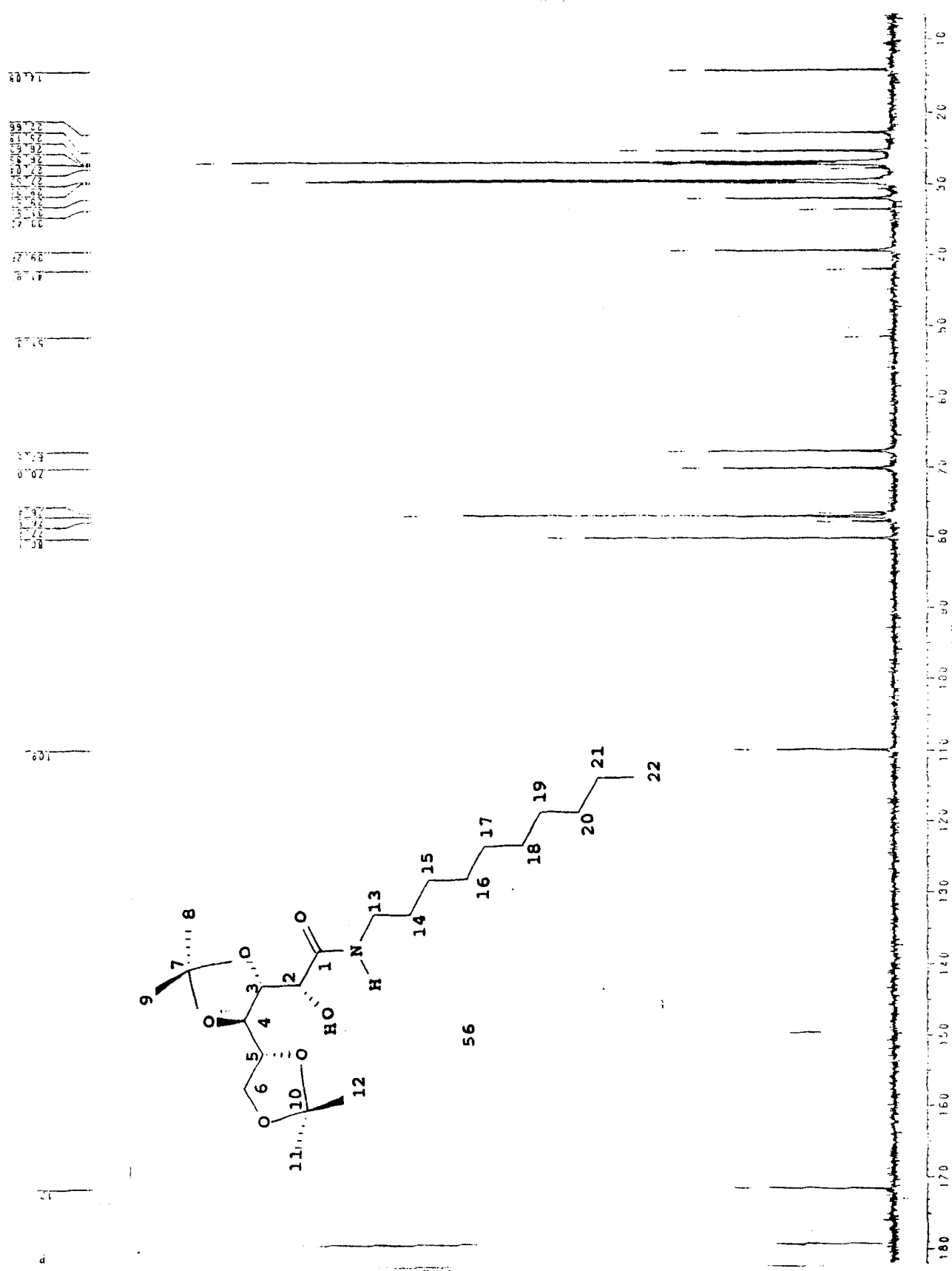
ESPECTRO N^o 31: 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodecilaamida (56).



ESPECTRO N^o 32: 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodecilaamida (56).



ESPECTRO N° 33: 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodecilaamida (56).



MÉTODOS FÍSICOS

PRODUTOS 57 e 58

PONTO DE FUSÃO: 170 - 172°C

IV (KBr): ν 3470; 3360; 3340; 2950; 2920; 1730 (C=O); 1710 (C=O); 1600; 1550; 1440; 1100; 1075; 1030; 880 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: [200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)]; J (Hz): 3,30 - 3,70 (m, 2H, H_α e $\text{H}_{\alpha'}$); 5,50 (d, 1H, H_2 , J = 7,4, da manose 58); 5,70 (d, 1H, H_2 , J = 4,9, da glicose 57); 6,95 - 7,10 (m, 1H, H_4); 7,20 - 7,40 (m, 2H, H_2 e $\text{H}_{\alpha'}$); 7,60 - 7,80 (m, 2H, H_3 e H_5); 9,50 (sl, N-H, da glicose 57); 9,78 (sl, N-H, da manose 58).

$^{13}\text{C-RMN}$: [50,3 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)]: C_1 = 172,67 e 171,62; C_2 , C_3 , C_4 e C_5 = 70,01 - 74,36 (7 sinais); C_α (glicose) = 63,45; C_α (manose) = 63,85; $\text{C}_{1'}$ = 138,62 e 138,98; $\text{C}_{2'}$ e $\text{C}_{\alpha'}$ = 119,68; $\text{C}_{4'}$ = 123,61 e 123,91; $\text{C}_{3'}$ e $\text{C}_{5'}$ = 128,76.

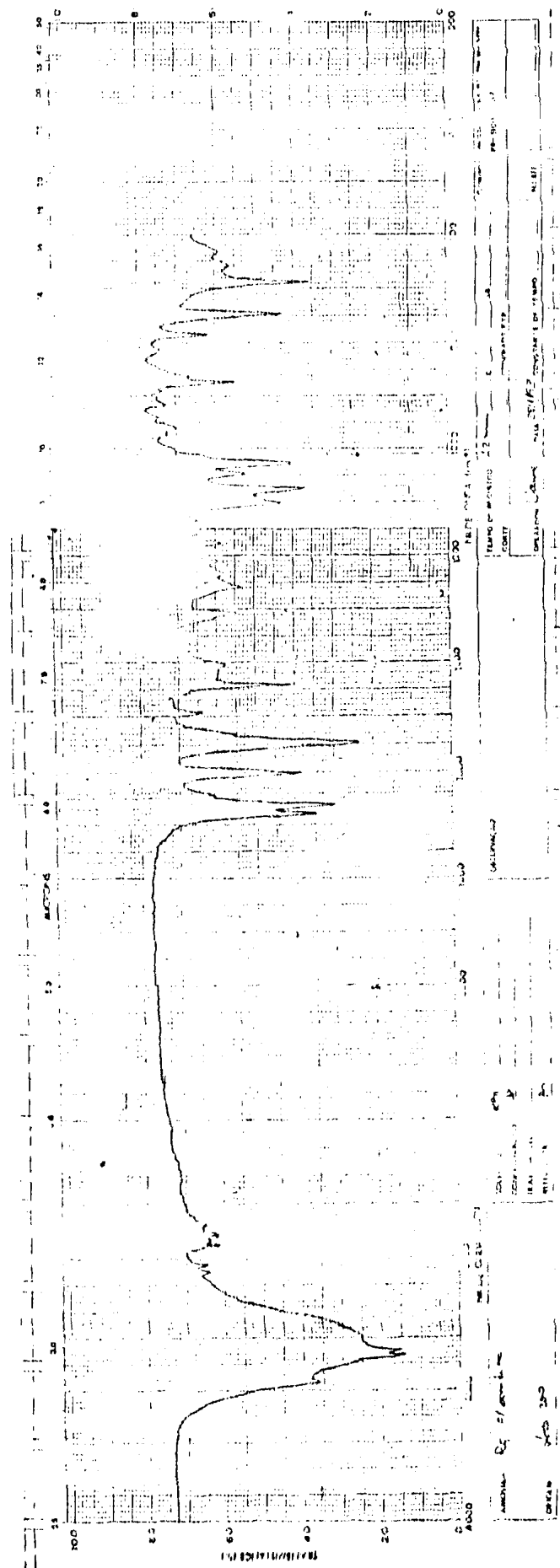
J = 4,9 Hz (SIN), Glicose 57

J = 7,4 Hz (ANTI), Manose 58

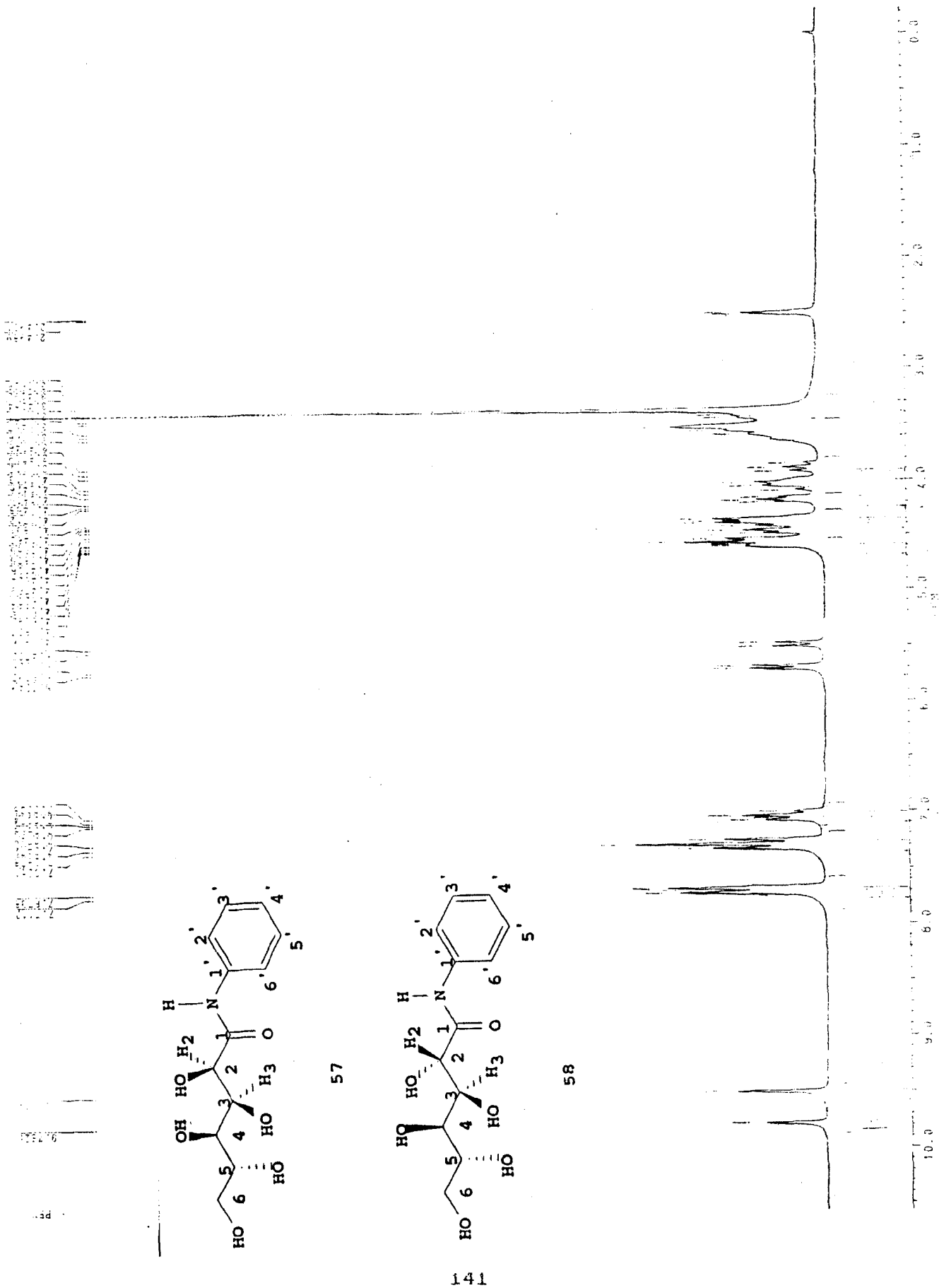
Proporção: 1 manose: 1,45 glicose

EM [(70 ev) m/z; (abundância relativa %): 271 ($\text{M}^+ - 15$, δ); 151 (38); 120 (45); 93 (100); 77 (46).

ESPECTRO N° 34: D-glicose (57) e D-manose (58).



ESPECTRO N° 35: D-glicose (57) e D-manose (58).

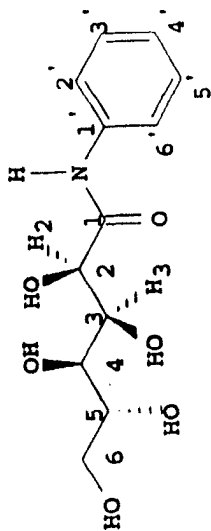
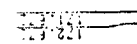
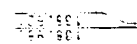
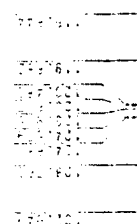
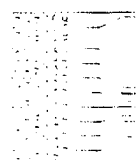


57

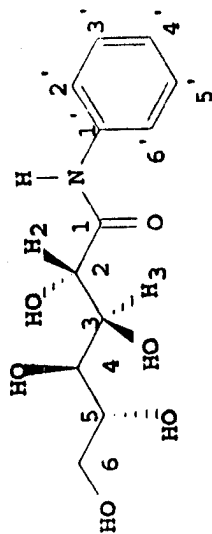
58

141

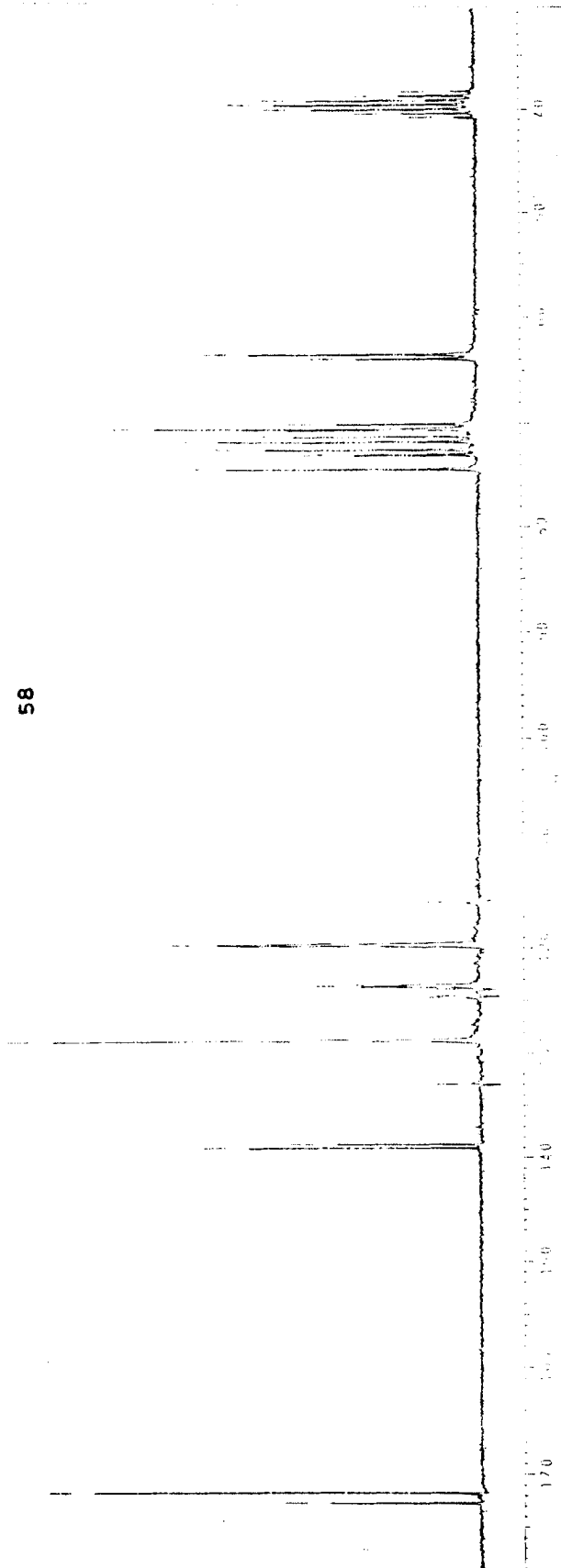
ESPECTRO N^o 36: D-glicose (57) e D-manose (58).



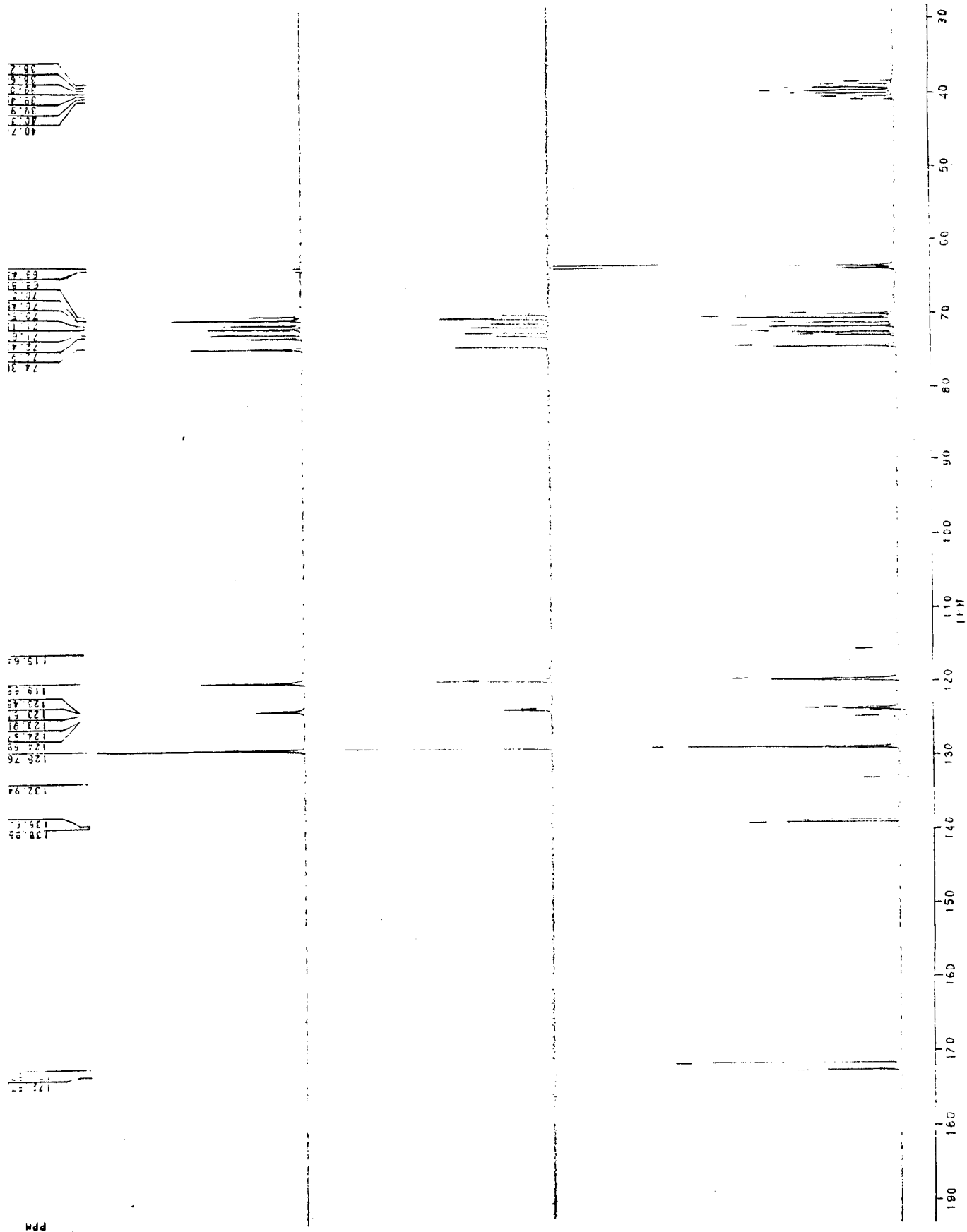
57



58

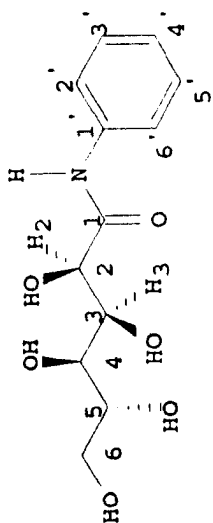
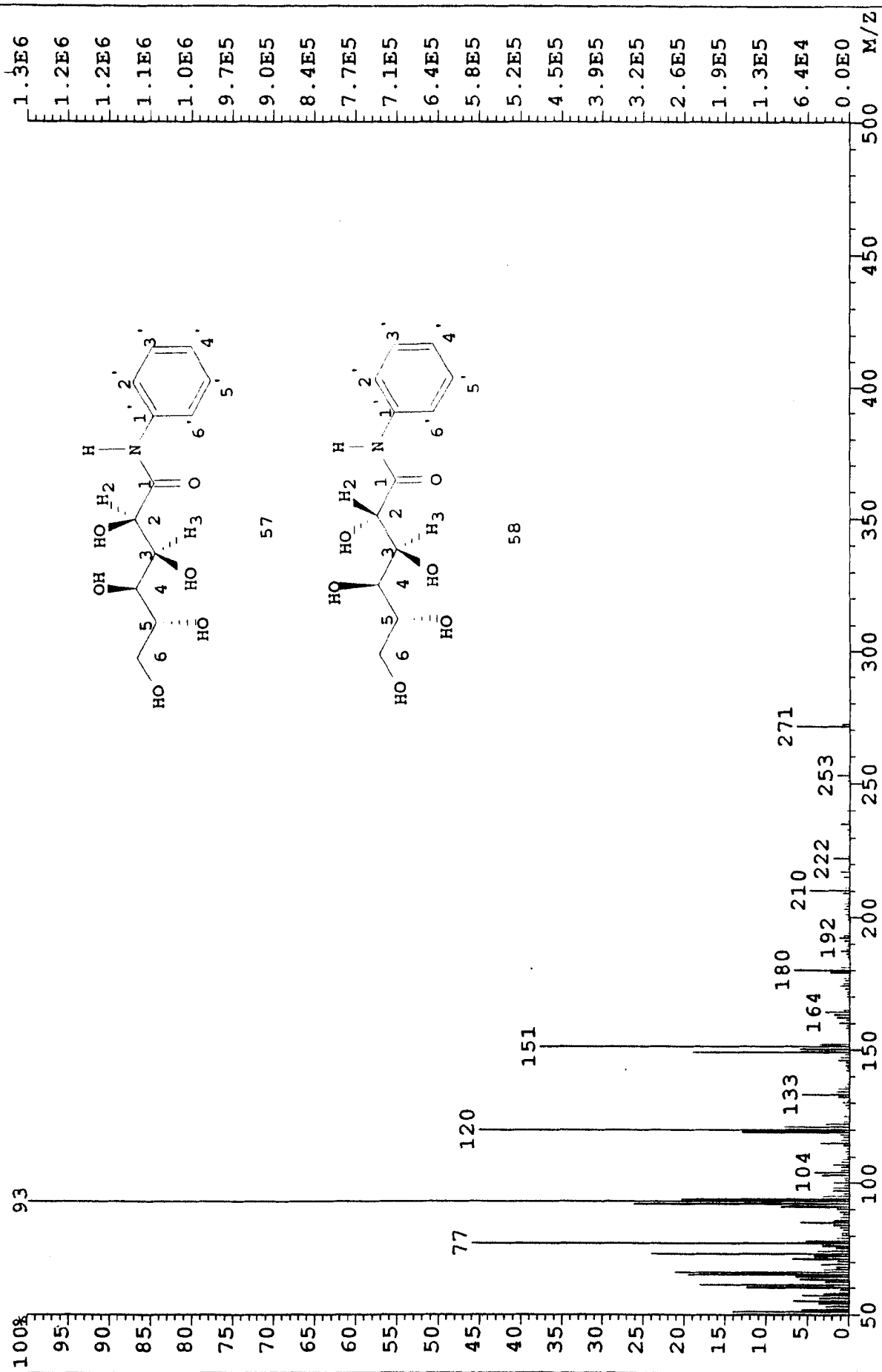


ESPECTRO N^o 37: D-glicose (57) e D-manose (58).

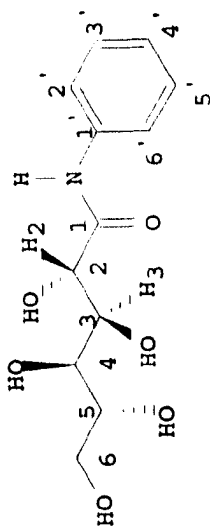


ESPECTRO N.º 38: D-glicose (57) e D-manose (58).

File:CRIS10 Ident:2232-2196 Win 100PPM Acq:14-MAY-1993 13:48:45 Cal:PFKCAL
 AutoSpecQ EI+ Magnet BpM:93 BpI:1287680 TIC:8553173 Flags:HALL

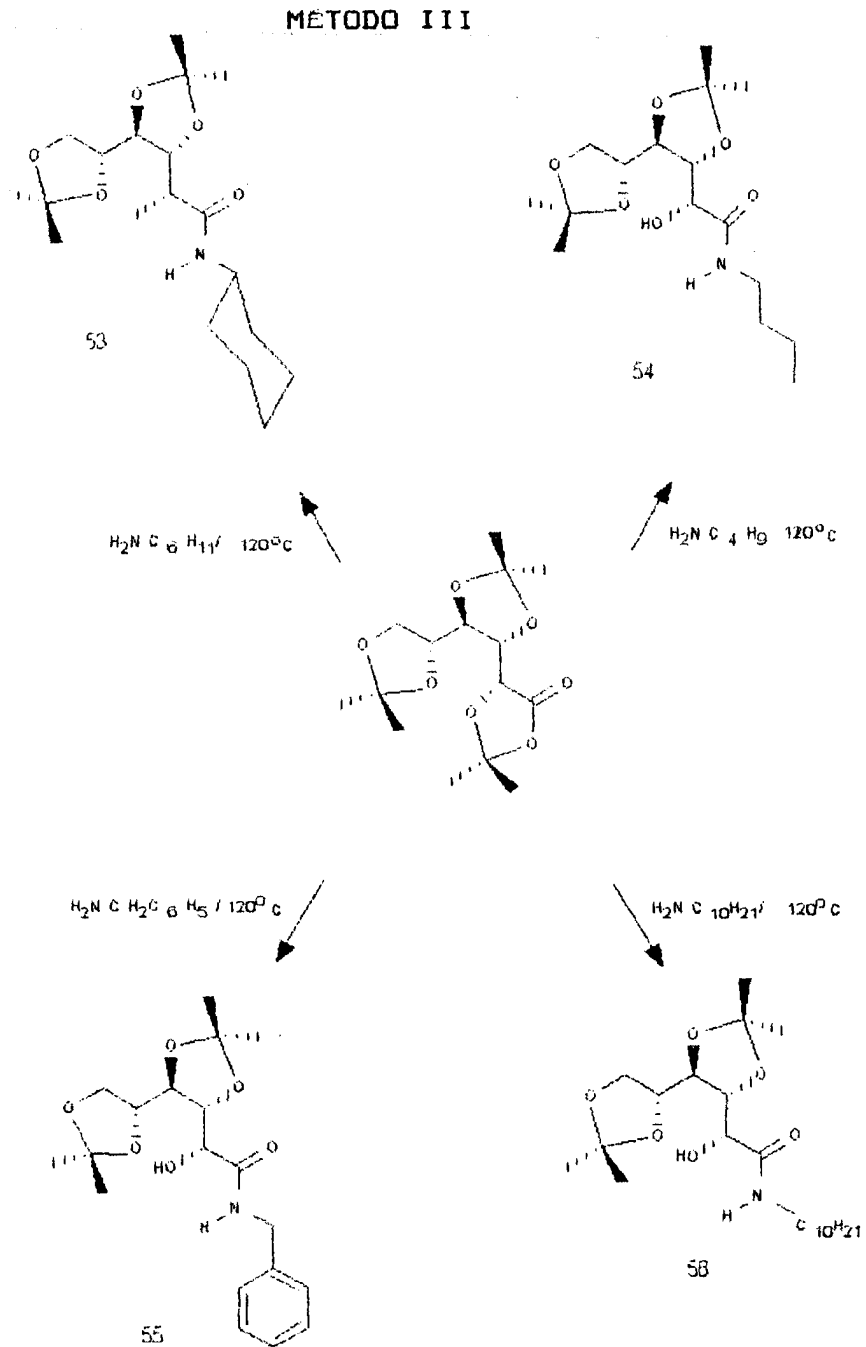


57



58

VII.6 - Preparação das 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconamidas 53 - 60, a partir do éster 42.



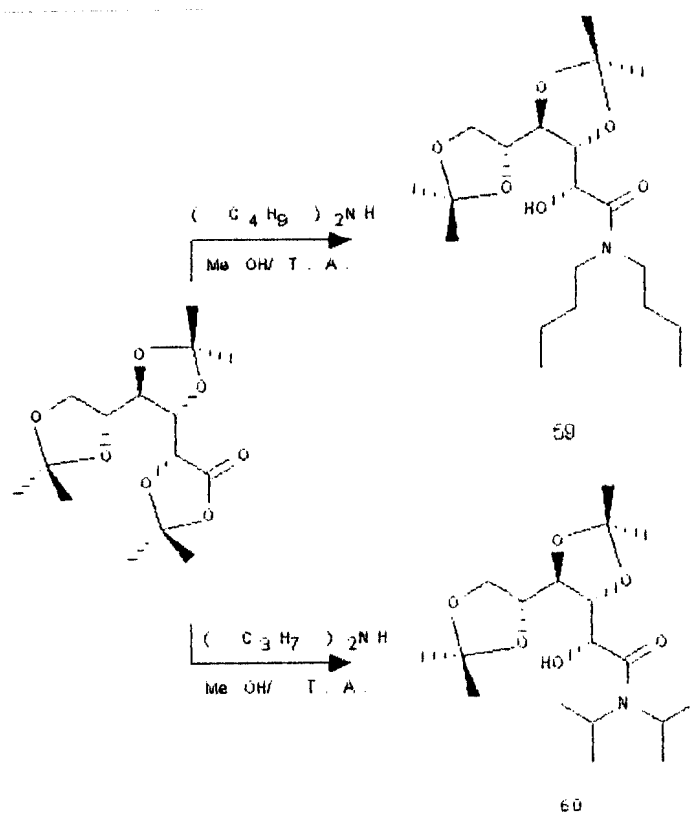
ESQUEMA - 31: Obtenção das 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconamidas 53, 54, 55 e 56

Uma solução de 500 mg (1,58 mmol) do éster 42 em 3,0 ml da amina apropriada, foi aquecida a temperatura de 120^oC por 9 horas, acompanhando-se a reação por C.C.F. (Hex/AcOEt 1:1). Terminada a reação, a mistura foi lavada com solução aquosa, a 5% de HCl .

A fase orgânica foi concentrada a vácuo e o resíduo foi particionado entre água (30 ml) e CH₂Cl₂ (90 ml). A fase aquosa foi lavada com CH₂Cl₂ (3x30 ml) e os extratos foram combinados. A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ anidro e evaporada até secura total. Os cristais escuros resultantes foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente Hex/AcOEt. Os produtos 53, 54 e 55 foram obtidos em forma de sólidos brancos e o produto 56 foi obtido em forma de xarope transparente.

VII.7 - Preparação das 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconamidas 53 - 60, a partir do éster 42.

MÉTODO IV



ESQUEMA - 32: Obtenção das 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconamidas 59 e 60.

A uma solução de 500 mg (1,58 mmol) de 42 em 5,0 ml de metanol seco foram adicionados 1,2 ml da amina apropriada, o produto de partida foi dissolvido imediatamente.

A mistura foi mantida sob agitação vigorosa, à temperatura ambiente, durante 2 horas. Quando já não mais se observava a presença do produto 42 no meio reacional por C.C.F., admitindo-se, assim, que a reação tivesse terminado, o solvente foi removido, fornecendo os produtos 59 e 60 como xaropes transparentes, sem necessitar de purificação.

METODOS FISICOS

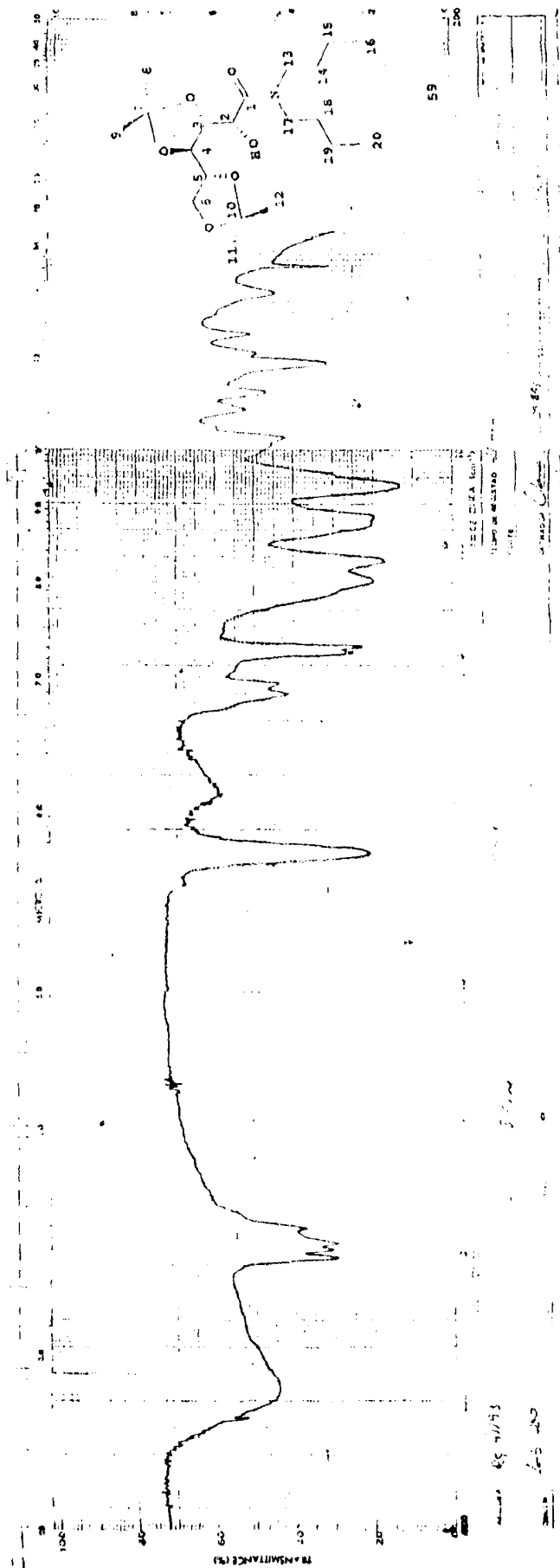
PRODUTO 59

IV (filme): ν 3450; 2920; 2860; 1740 (C=O); 1450; 1375; 1365; 1250; 1220; 1180; 1065; 840 e 720 cm^{-1} .

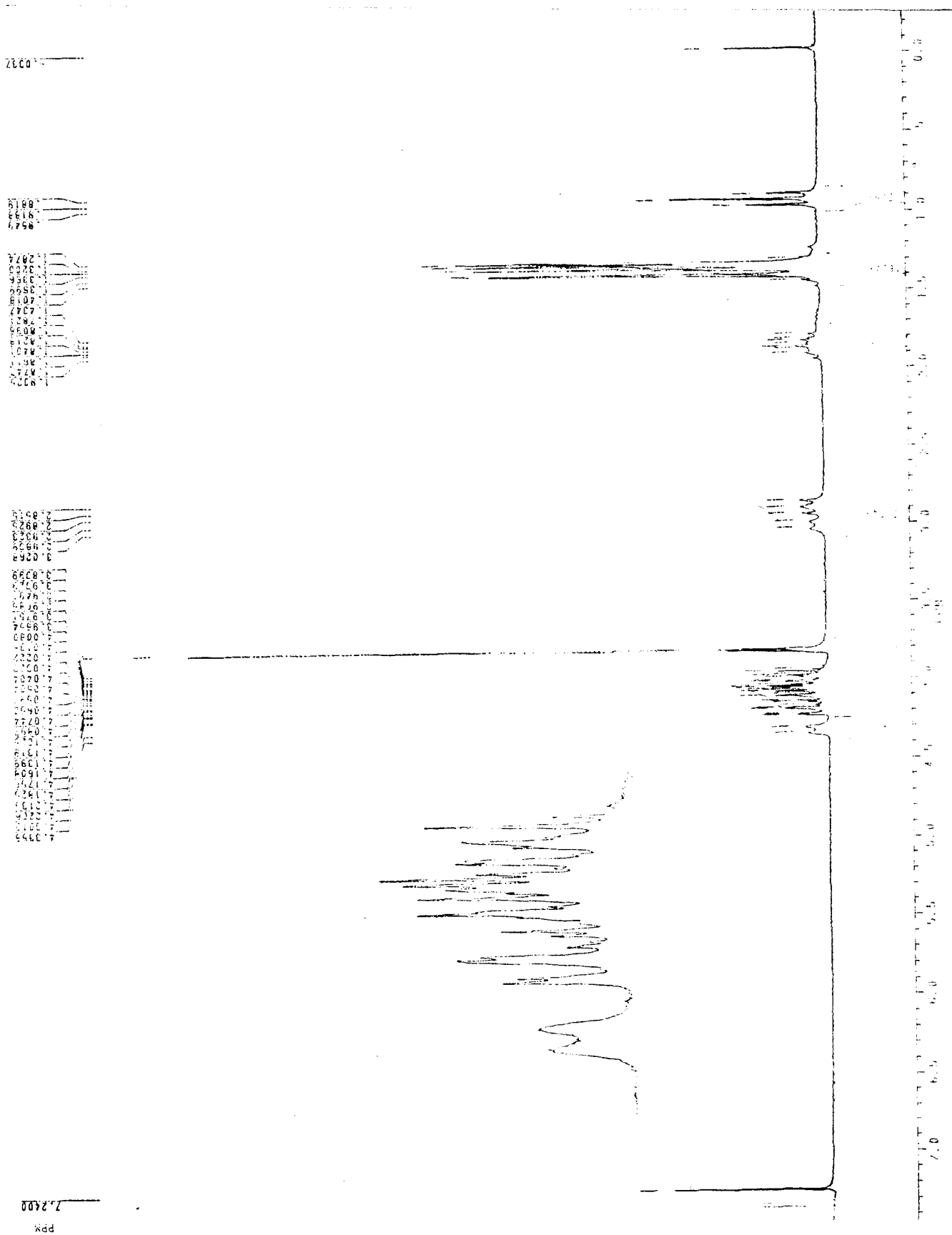
$^1\text{H-RMN}$ [200 Mz, CDCl_3], δ (ppm), J (Hz): 0,91 (T, 3H, Me); 1,28 (s, Me); 1,32 (s, Me); 1,33 (s, Me); 1,35 (s, Me); 1,40 (s, Me); 1,43 (s, 2H, H_{15} , $\text{H}_{15'}$ ou H_{19} ou $\text{H}_{19'}$); 1,86 (s, 2H, H_{19} , $\text{H}_{19'}$ ou H_{15} ou $\text{H}_{15'}$); 2,89 (t, 1H, J = 8,8, OH); 3,00 (d, 2H, J = 8,8; CH_2 , H_{14} ou $\text{H}_{14'}$ ou H_{18} ou $\text{H}_{18'}$); 3,80 (s, 4H, 2 CH_2 , H_{18} , $\text{H}_{18'}$ ou H_{14} , $\text{H}_{14'}$ e H_{19} , $\text{H}_{19'}$ ou H_{17} , $\text{H}_{17'}$); 3,93-4,22 (m, 7H, H_9 , H_4 , H_5 , H_6 , H_6' e CH_2 , H_{17} , $\text{H}_{17'}$ ou H_{19} , $\text{H}_{19'}$); 4,31 (d, 1H J = 6,7, H_2).

$^{13}\text{C-RMN}$ [50,3 MHz, CDCl_3], δ (ppm): $\text{C}_1 = 172,7$; $\text{C}_2 = 80,6$; $\text{C}_3 = 77,0$; $\text{C}_4 = 76,1$; $\text{C}_5 = 69,1$; $\text{C}_6 = 67,5$; C_7 ou $\text{C}_{10} = 109,7$; C_{10} ou $\text{C}_7 = 109,5$; C_8 ou $\text{C}_9 = 24,9$; C_9 ou $\text{C}_8 = 26,2$; C_{11} ou $\text{C}_{12} = 26,3$; C_{12} ou $\text{C}_{11} = 26,8$; C_{13} e $\text{C}_{17} = 47,3$; C_{14} e $\text{C}_{18} = 27,5$; C_{15} e $\text{C}_{19} = 19,8$; C_{20} e $\text{C}_{16} = 13,26$.

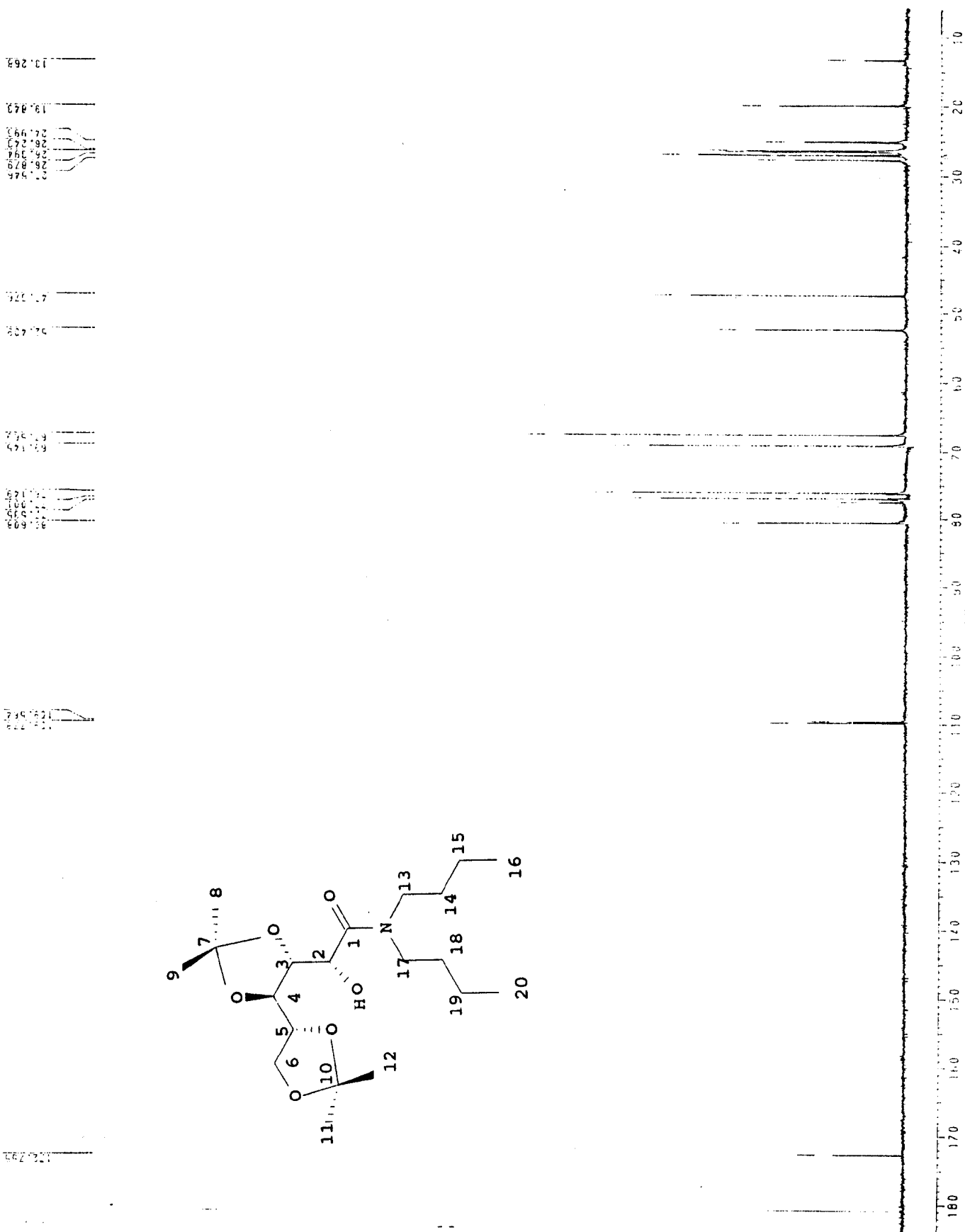
ESPECTRO N°39: 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodibutilamida (59).



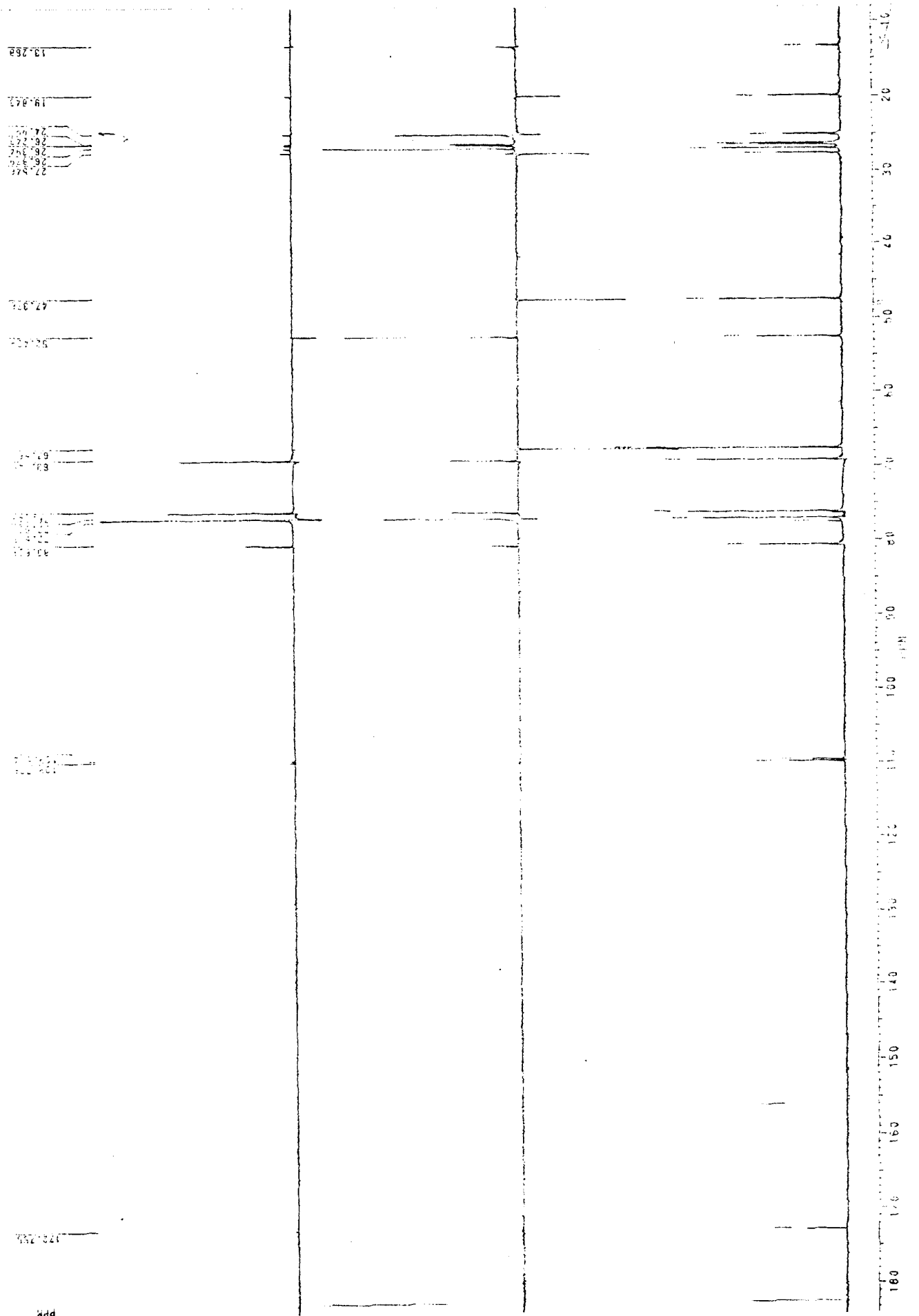
ESPECTRO N^o 40: 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodibutilamida (59).



ESPECTRO N^o 41: 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodibutilamida (59).



ESPECTRO N°42: 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodibutilamida (59).



MÉTODOS FÍSICOS

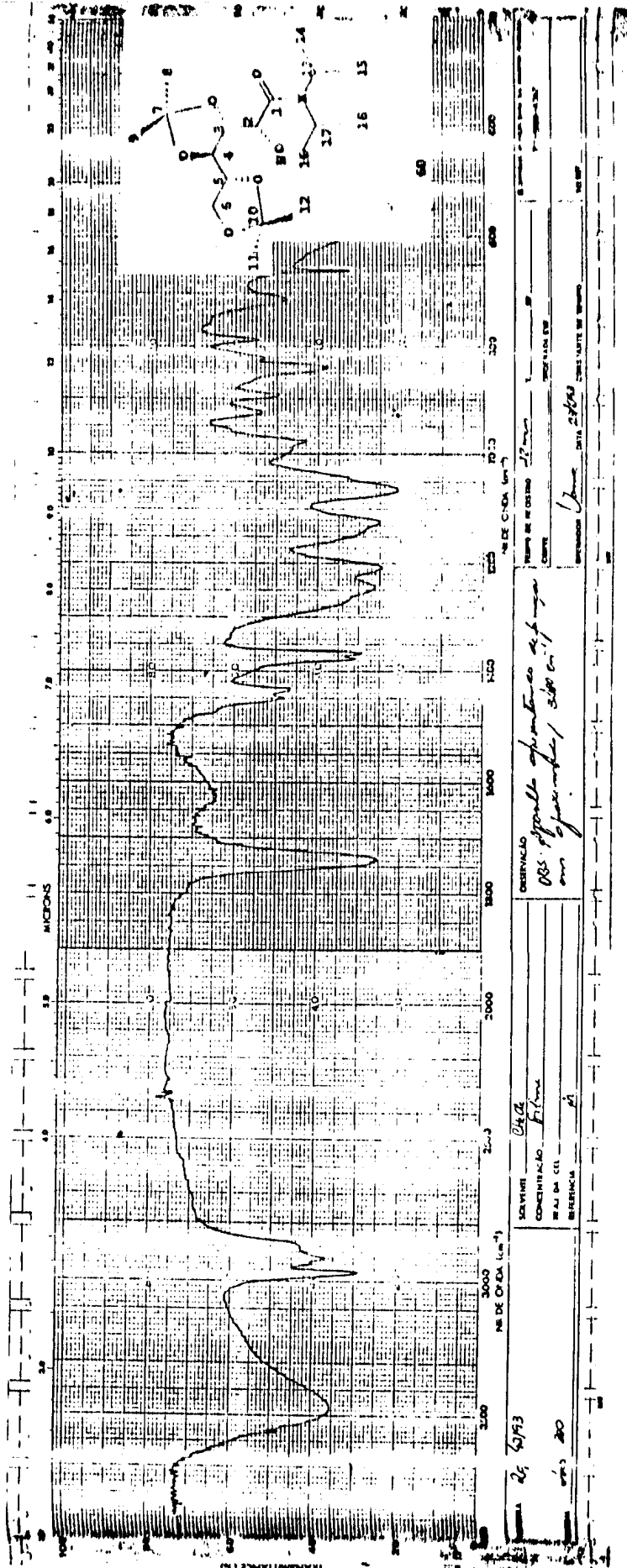
PRODUTOS 60

IV (filme): ν 3470; 2970; 2920; 1740 (C=O); 1380; 1365; 1450; 1445; 1245; 1210; 1120; 1065; 975; 925; 840 cm^{-1} .

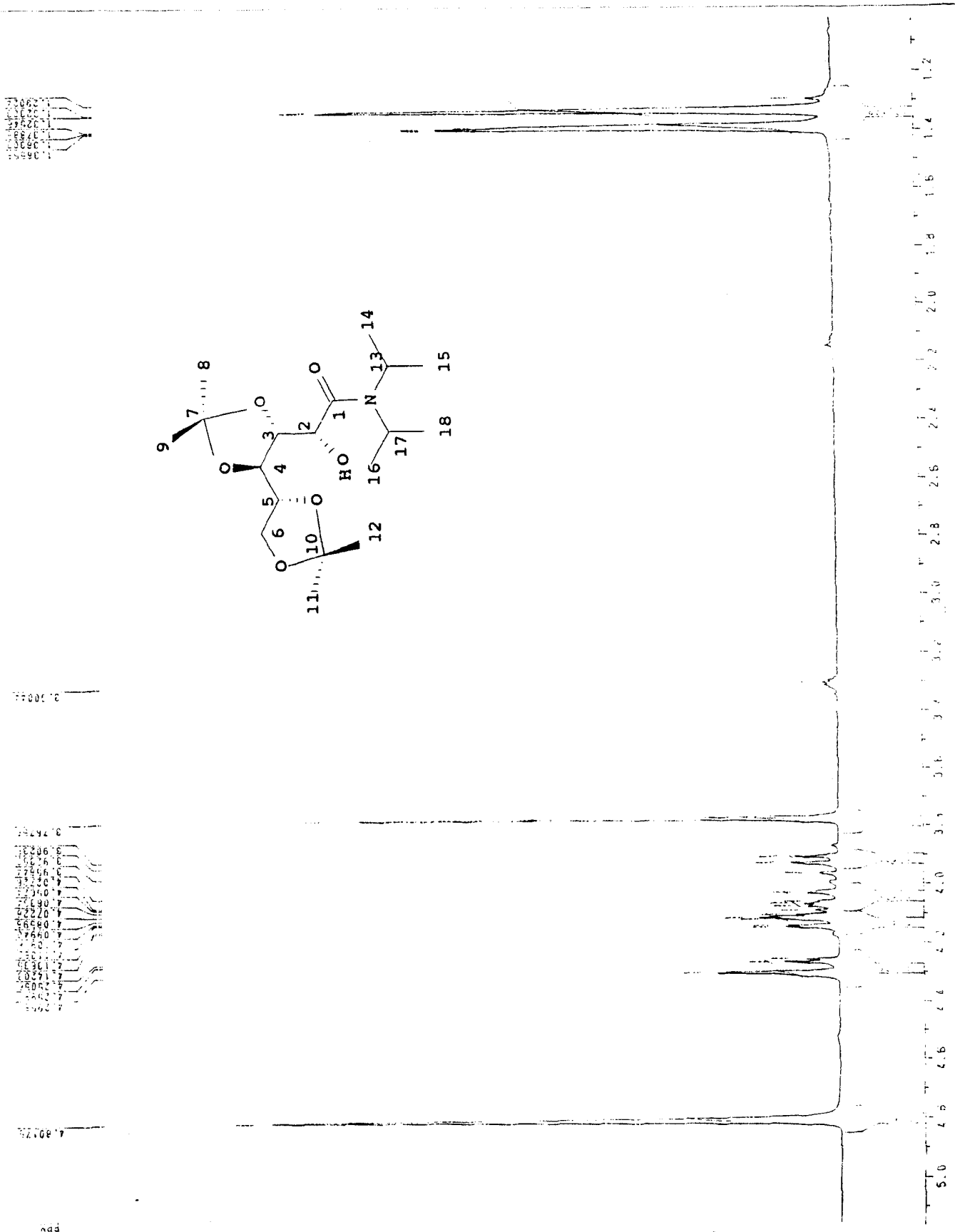
$^1\text{H-RMN}$ [200 MHz, MeOH/ d_4], δ (ppm), J (Hz): 1,32 (s1, 4 Me); 1,38 (s1, 4 Me); 3,91 (d, J = 4,7, 1H, OH); 4,00 - 4,01 (m, 2H, H_6 , H_6'); 4,12 - 4,15 (m, 3H, H_3 , H_4 e H_5); 4,20 - 4,35 (m, 3H, H_2 , H_{14} e H_{17}).

$^{13}\text{C-RMN}$ [50,3 MHz, MeOH/ d_4], δ (ppm): $\text{C}_1 = 170,9$; $\text{C}_2 = 82,2$; $\text{C}_3 = 78,5$; $\text{C}_4 = 77,6$; $\text{C}_5 = 70,5$; $\text{C}_6 = 68,5$; C_7 ou $\text{C}_{10} = 110,8$; C_8 e C_9 ou C_{11} e $\text{C}_{12} = 26,8$; C_{10} ou $\text{C}_7 = 111,0$; C_{11} e C_{12} ou C_9 e $\text{C}_8 = 25,4$; C_{13} e C_{15} ou C_{16} e $\text{C}_{18} = 26,9$; C_{16} e C_{18} ou C_{13} e $\text{C}_{15} = 27,4$; C_{14} e $\text{C}_{17} = 52,7$.

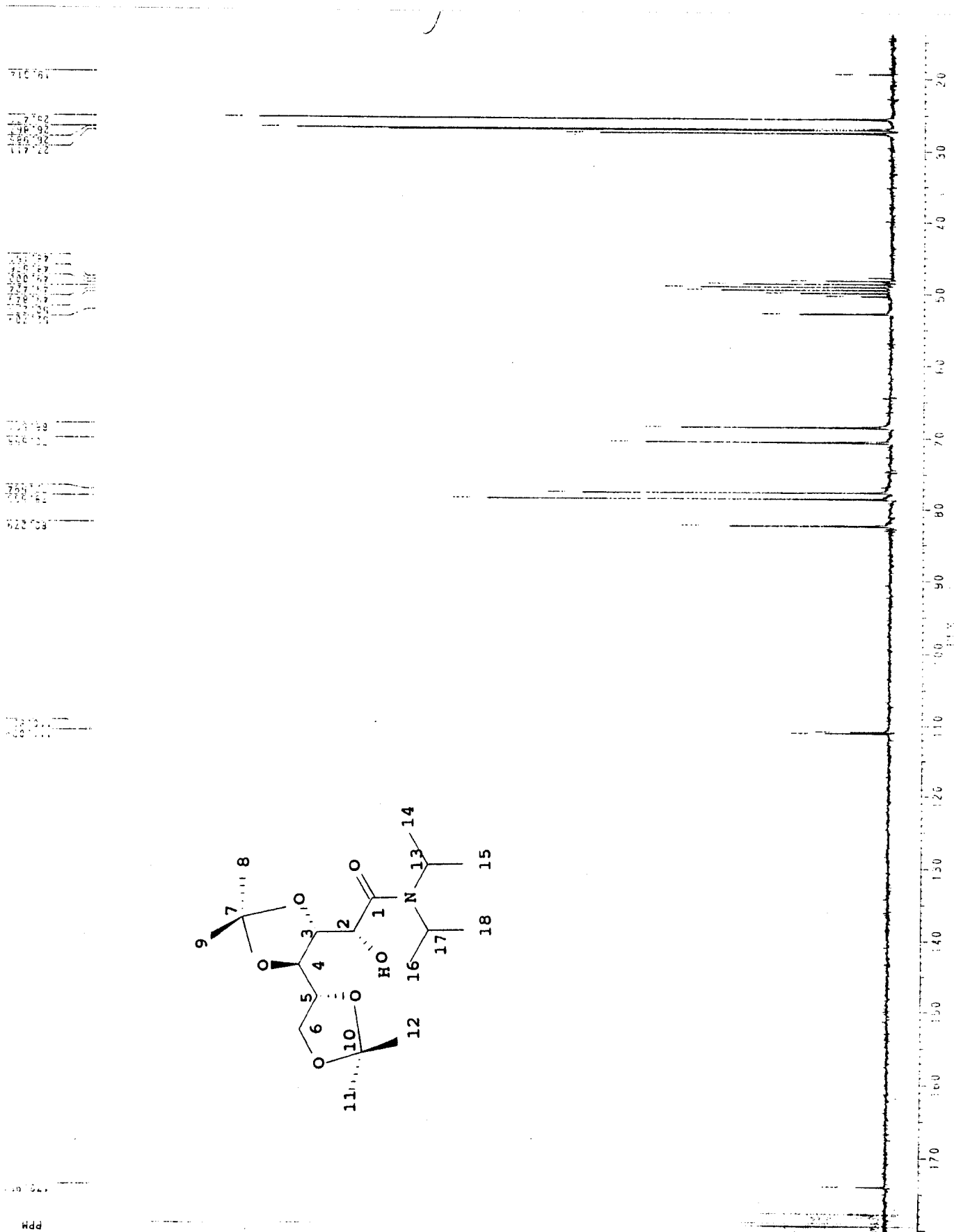
ESPECTRO N^o 43: 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodiisopropil amida (60).



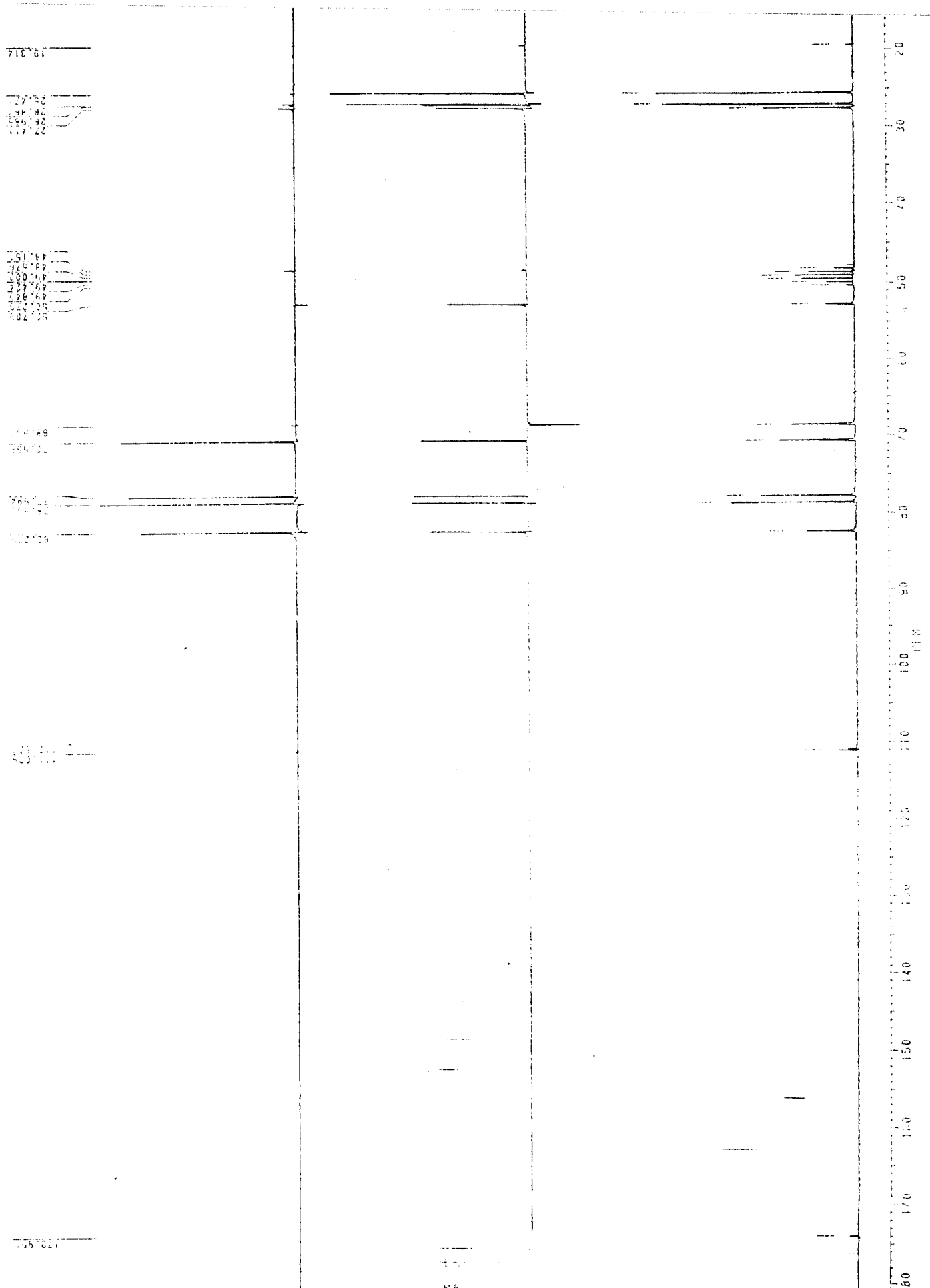
ESPECTRO N^o 44: 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodiisopropil amida (60).



ESPECTRO N^o 45: 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodiisopropil amida (60).



ESPECTRO N^o 46: 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconodiisopropil
amida (60).



VII.8 - Hidrólise das 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconamidas 53-56 a 60-62¹²⁵.

7.56 mmoles, de cada uma das 3,4:5,6-di-O-isopropilideno-D-gluconamidas 53 e 56, obtidas pelos quatro métodos mencionados anteriormente, foram dissolvidos em 20 ml de uma solução (1:1:1) de MeOH, AcOEt e água deixada sob agitação à temperatura ambiente por 8 dias. Os solventes foram evaporadas. Aos produtos resultantes foram adicionados 25 ml de água destilada e efetuada a partição com CH_2Cl_2 (3X30 ml).

A remoção do solvente em evaporador rotatório e bomba de alto vácuo, por 4 horas, forneceu as D-gluconamidas 61 e 62 com rendimento de 90%.

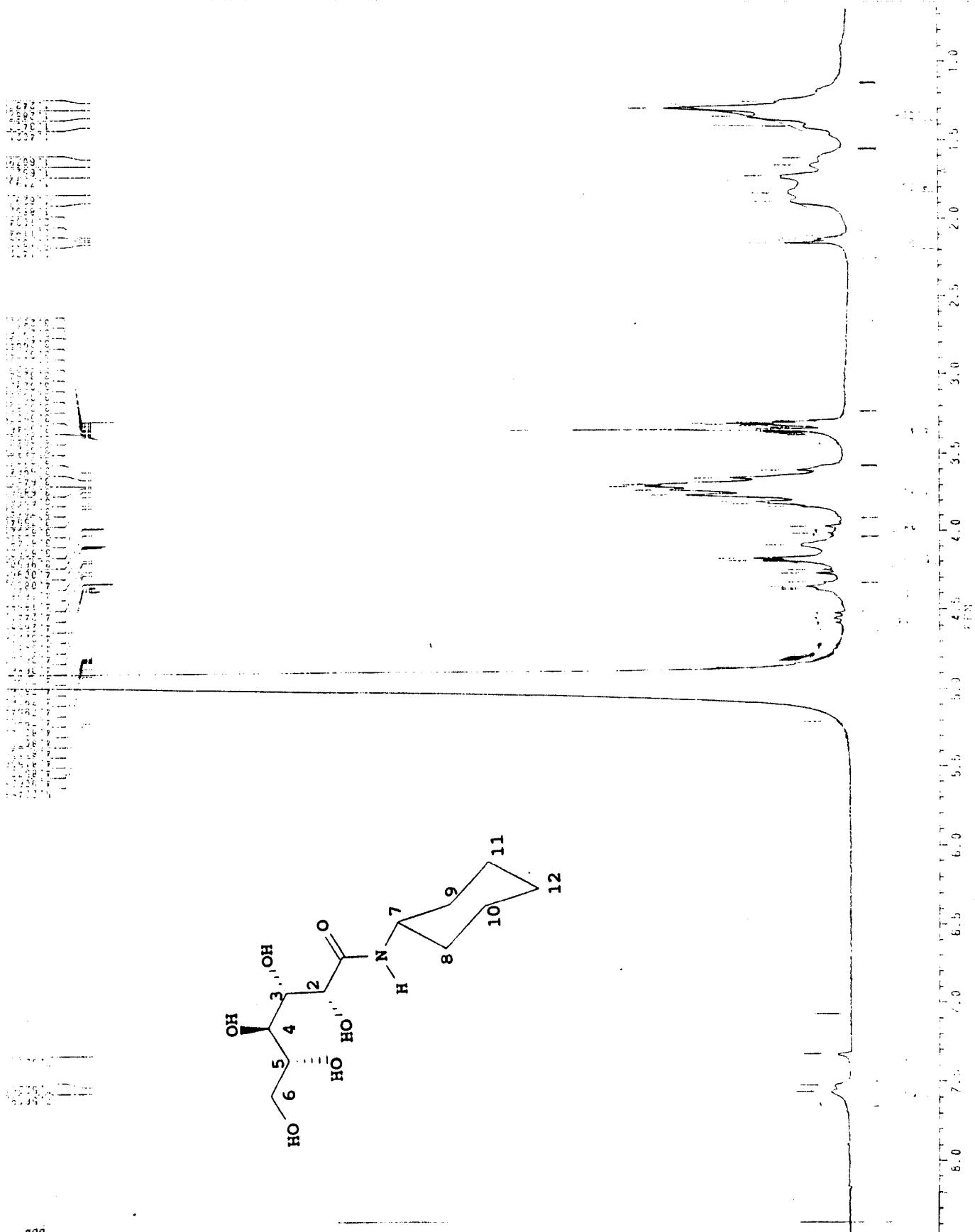
MÉTODOS FÍSICOS

PRODUTO 61

$^1\text{H-RMN}$ [200 MHz, MeOH/ d_4]; δ (ppm), J (Hz):
1,24-1,40 (m, 7H, 5H equatoriais do anel, H_3 e H_4);
1,60-1,88 (m, 6H axiais do anel); 3,28-3,37 (m, 3H,
 $\text{C}_2\text{-OH}$, $\text{C}_3\text{-OH}$ e $\text{C}_4\text{-OH}$); 3,98 (d, 1H, J = 8,9 Hz);
4,08 (s, 1H, H_5); 4,17 (d, 1H, J = 2,2, 4,45 e 6,7;
 $\text{C}_6\text{-OH}$); 7,54 (d, 1H, J = 8,9; N-H).

$^{13}\text{C-RMN}$ [50,3 MHz, MeOH/ d_4]; δ (ppm): $\text{C}_1 =$
181,1; $\text{C}_2 = 80,2$; $\text{C}_3 = 75,9$; $\text{C}_4 = 73,0$; $\text{C}_5 = 72,9$;
 $\text{C}_6 = 70,0$; $\text{C}_7 = 50,6$; C_8 e $\text{C}_9 = 30,1$; C_{10} e $\text{C}_{11} =$
24,1; $\text{C}_{12} = 23,6$.

ESPECTRO N° 47: D-gluconociclohexilamida (61).

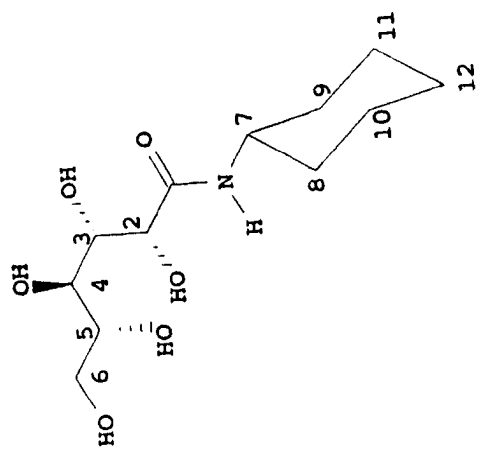


ESPECTRO N^o 48: D-gluconociclohexilamida (61).

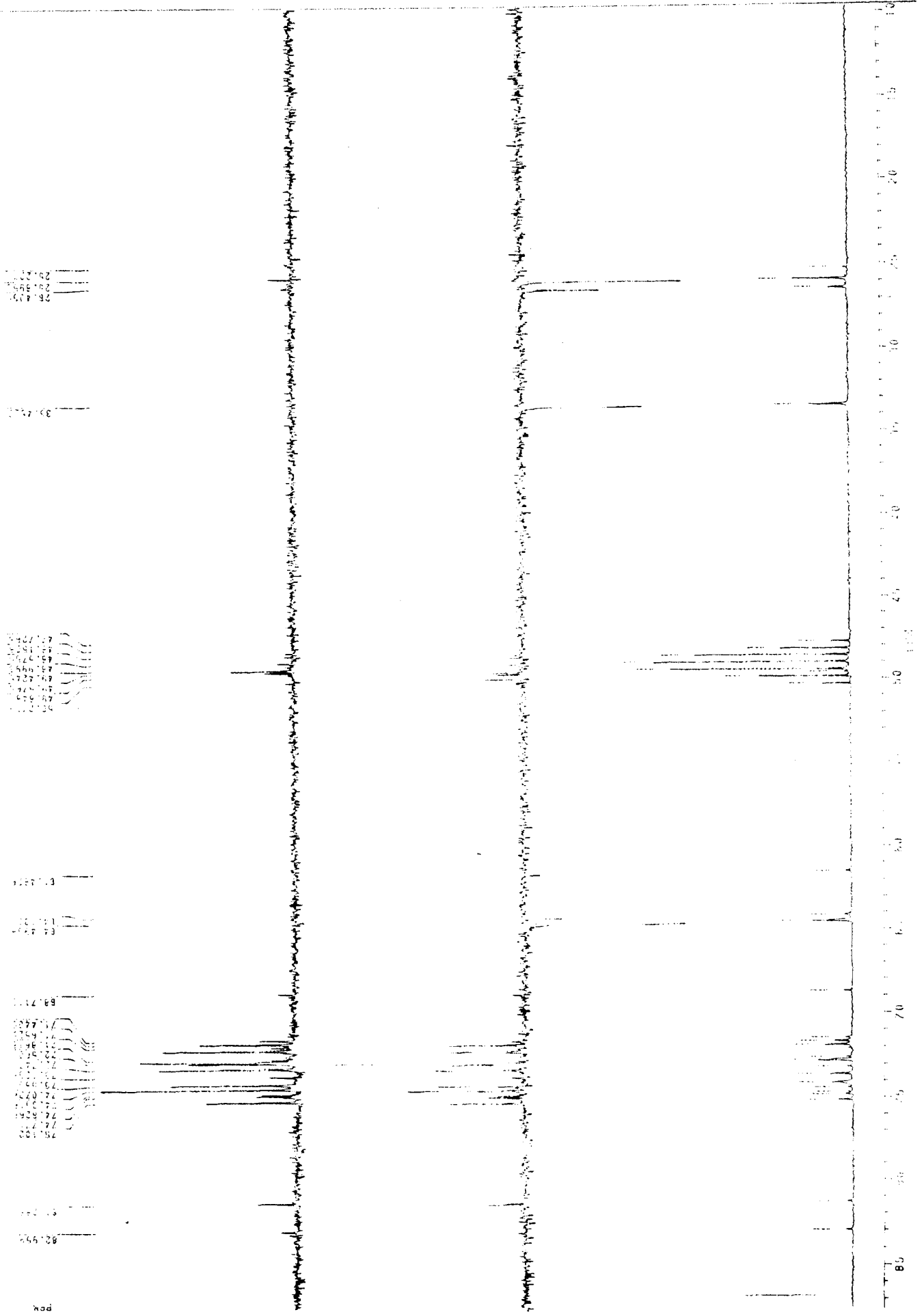
727.162
726.162
725.162
724.162
723.162
722.162
721.162
720.162
719.162
718.162
717.162
716.162
715.162
714.162
713.162
712.162
711.162
710.162
709.162
708.162
707.162
706.162
705.162
704.162
703.162
702.162
701.162
700.162
699.162
698.162
697.162
696.162
695.162
694.162
693.162
692.162
691.162
690.162
689.162
688.162
687.162
686.162
685.162
684.162
683.162
682.162
681.162
680.162
679.162
678.162
677.162
676.162
675.162
674.162
673.162
672.162
671.162
670.162
669.162
668.162
667.162
666.162
665.162
664.162
663.162
662.162
661.162
660.162
659.162
658.162
657.162
656.162

727.162
726.162
725.162
724.162
723.162
722.162
721.162
720.162
719.162
718.162
717.162
716.162
715.162
714.162
713.162
712.162
711.162
710.162
709.162
708.162
707.162
706.162
705.162
704.162
703.162
702.162
701.162
700.162
699.162
698.162
697.162
696.162
695.162
694.162
693.162
692.162
691.162
690.162
689.162
688.162
687.162
686.162
685.162
684.162
683.162
682.162
681.162
680.162
679.162
678.162
677.162
676.162
675.162
674.162
673.162
672.162
671.162
670.162
669.162
668.162
667.162
666.162
665.162
664.162
663.162
662.162
661.162
660.162
659.162
658.162
657.162
656.162

727.162
726.162
725.162
724.162
723.162
722.162
721.162
720.162
719.162
718.162
717.162
716.162
715.162
714.162
713.162
712.162
711.162
710.162
709.162
708.162
707.162
706.162
705.162
704.162
703.162
702.162
701.162
700.162
699.162
698.162
697.162
696.162
695.162
694.162
693.162
692.162
691.162
690.162
689.162
688.162
687.162
686.162
685.162
684.162
683.162
682.162
681.162
680.162
679.162
678.162
677.162
676.162
675.162
674.162
673.162
672.162
671.162
670.162
669.162
668.162
667.162
666.162
665.162
664.162
663.162
662.162
661.162
660.162
659.162
658.162
657.162
656.162



ESPECTRO N^o 49: D-gluconociclohexilamida (61).



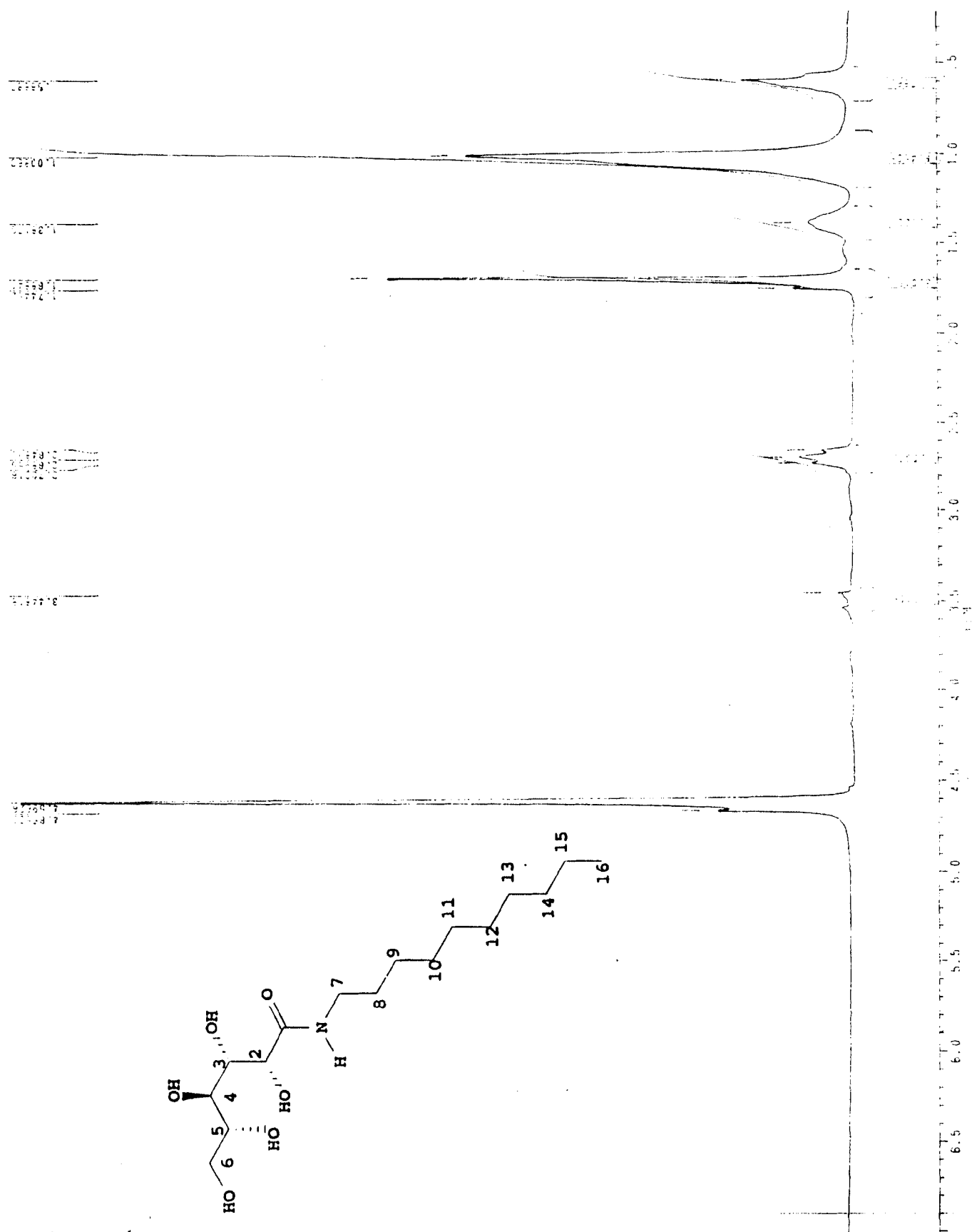
MÉTODOS FÍSICOS

PRODUTO 62

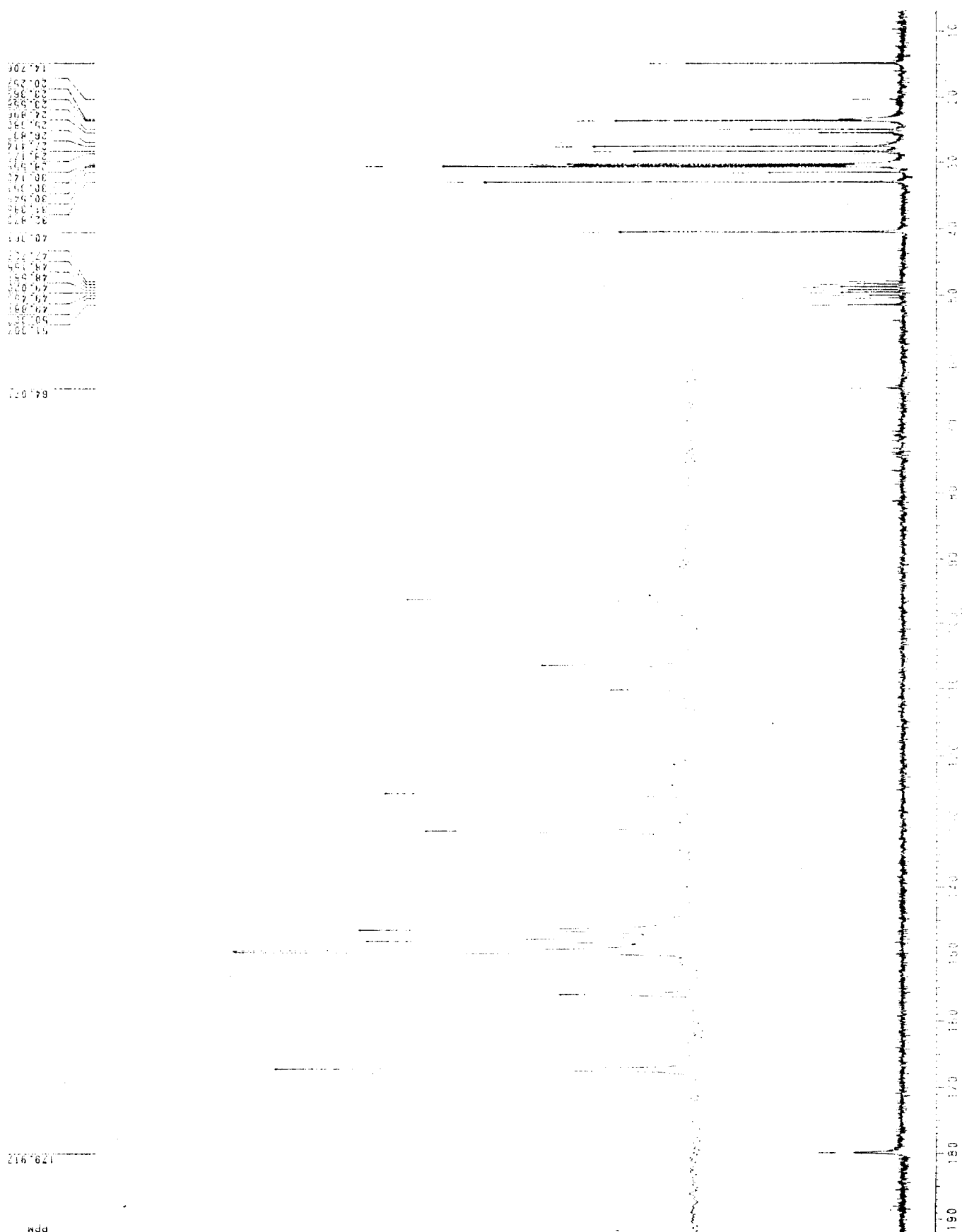
$^1\text{H-RMN}$ [200 MHz, MeOH/ d_4]; δ (ppm): 0,58 (s1, 4H, H_5 , H_{10} , $\text{H}_{10'}$, $\text{H}_{10''}$); 1,00 (s1, 18H, 9CH_2); 1,38 (s1, 2H, H_4 e H_9); 1,68- 1,74 (s1, 6H, H_2); 2,68 (s1, 2H, H_6 e H_8).

$^{13}\text{C-RMN}$ [50,3 MHz, MeOH/ d_4]; δ (ppm): $\text{C}_1 = 179,91$; $\text{C}_2 = 51,27$; C_3 e $\text{C}_4 = 31,35$; $\text{C}_5 = 30,51$; $\text{C}_6 = 40,33$; $\text{C}_7 = 32,84$; $\text{C}_8 = 30,51$; $\text{C}_9 = 30,32$; $\text{C}_{10} = 30,10$; $\text{C}_{11} = 28,14$; $\text{C}_{12} = 27,38$; $\text{C}_{13} = 25,34$; $\text{C}_{14} = 24,86$; $\text{C}_{15} = 23,52$; $\text{C}_{16} = 14,67$.

ESPECTRO N^o 50: D-gluconodecilaamida (62).

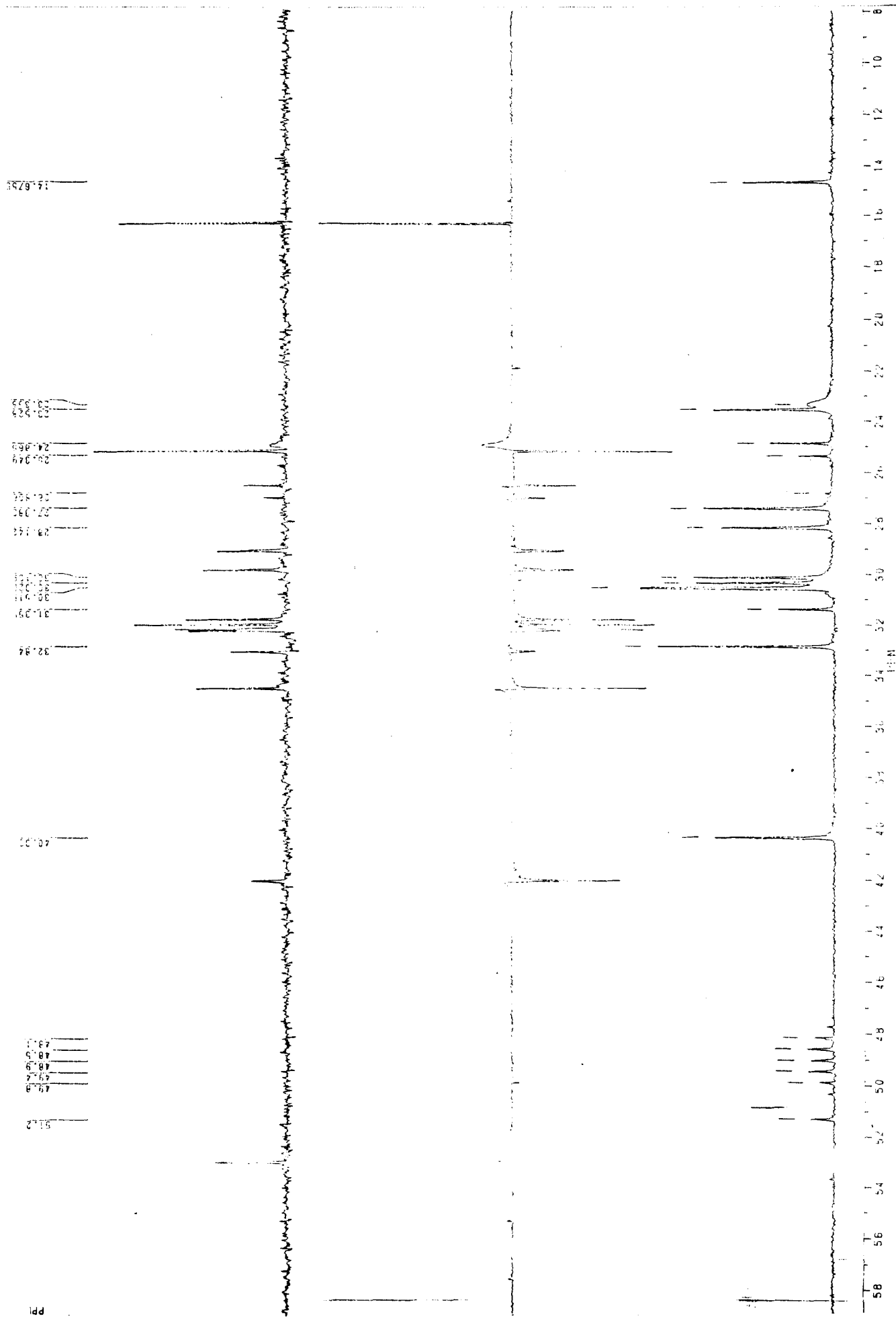


ESPECTRO N^o 51: D-gluconodecilamida (62).



nda

ESPECTRO N^o 52: D-gluconodecilaamida (62).



VII.9 - Adição de n-butil lítio ao ester 1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilideno-D-gluconato 42.

A uma solução de 42 (500 mg, 1,58 mmol) em 5,0 ml de THF seco, foram adicionados (0,5 ml, 1 eqq) de n-butil lítio. A adição de n-butil lítio foi feita lentamente, estando a solução inicial em banho da acetona e gelo seco.

Após uma hora, sob agitação magnética a temperatura ambiente, foram adicionados 5,0 ml de água destilada em banho de gelo, e a mistura particionada com CH_2Cl_2 .

A fase orgânica foi seca em Na_2SO_4 anidro após o que a solução foi concentrada a vácuo.

Como a diferença nula, o mesmo foi levado, sem purificação, para as análises de ^{13}C -RMN e ^1H -RMN.

MÉTODOS FÍSICOS

FRAÇÃO I

IV (filme): ν 3500; 2980; 2920; 2860; 1710 (C=O); 1455; 1370; 1380; 1245; 1150; 1060; 910; 885 e 840 cm^{-1} .

^1H -RMN [200 MHz, CDCl_3]; δ (ppm), J (Hz): 0,80-1,00 (m, 6H, 2CH_3); 1,00-1,80 (m, 24H, 6CH_2 e 4CH_3); 3,27 (m, 1H, H_2); 3,5 (dd, 1H, J = 6,6 e 8,8, C_1 -OH); 3,9 (m, 1H, H_5); 4,26 (m, 1H, C_2 -OH); 4,00-4,20 (m, 4H, H_3 , H_4 , H_6 e H_7).

PRODUTO 63

^{13}C -RMN [50,3 MHz, CDCl_3]; δ (ppm): C_1 = 208,6; C_2 = 79,8; C_3 = 77,09; C_4 = 77,00; C_5 = 70,5; C_6 = 67,5; C_7 ou C_{10} = 109,5; C_8 ou C_9 = 25,0; C_9 ou C_8 = 25,2; C_{10} ou C_7 = 109,4; C_{11} ou C_{12} = 26,0; C_{12} ou C_{11} = 26,3.

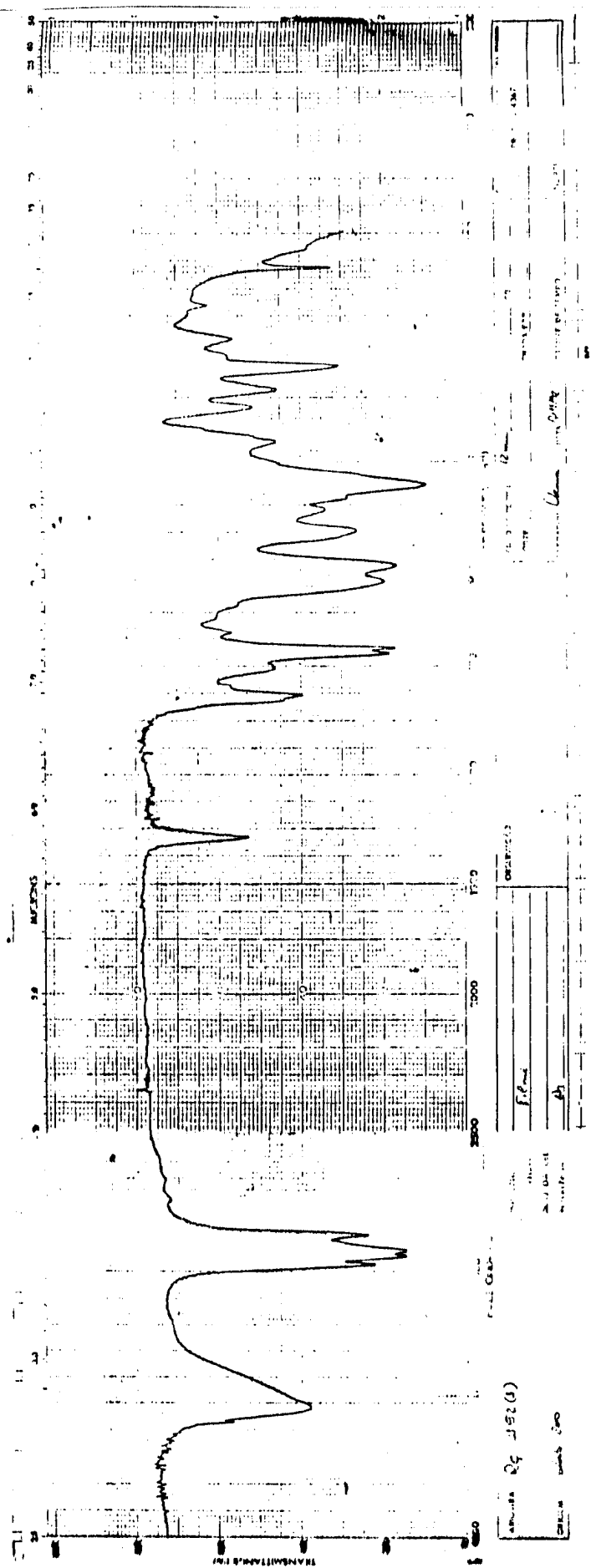
PRODUTO 64

^{13}C -RMN [50,3 MHz, CDCl_3]; δ (ppm): C_1 = 76,21 ou 76,27; C_2 = 79,6; C_3 = 77,4; C_4 = 76,8; C_5 = 75,15; C_6 = 67,5; C_7 ou C_{10} = 109,41; C_{10} ou C_7 = 109,32; Ca = 13,7 ou 13,4; Cb = 21,9; Cc = 35,5; Cd = 67,5.

PRODUTO 65

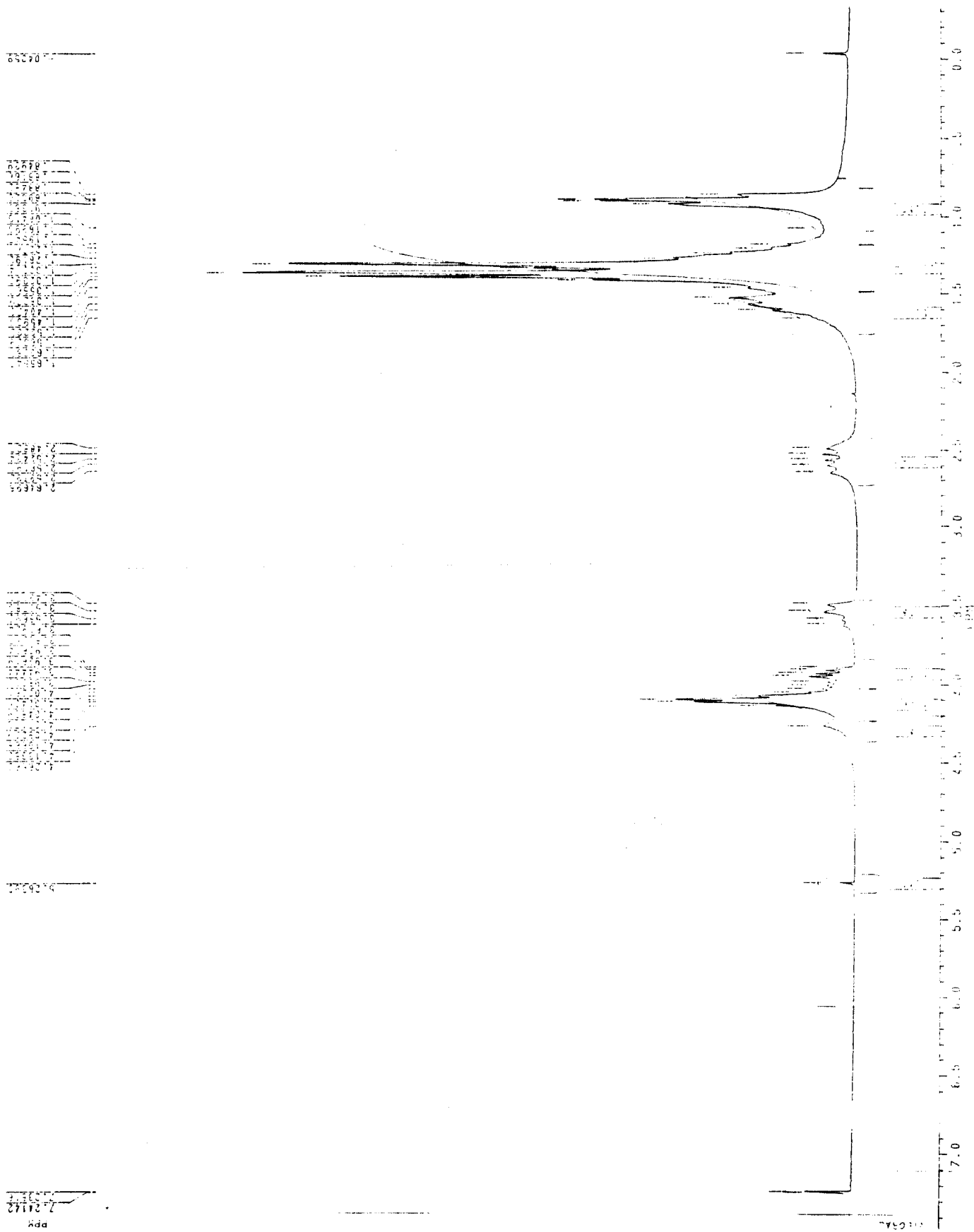
^{13}C -RMN [50,3 MHz, CDCl_3]; δ (ppm): $\text{C}_1 = 76,21$ ou
76,27; $\text{C}_2 = 76,8$; $\text{C}_3 = 77,4$; $\text{C}_4 = 79,6$; $\text{C}_5 = 75,15$;
 $\text{C}_6 = 67,5$; C_7 ou $\text{C}_{10} = 109,41$; C_{10} ou $\text{C}_7 = 109,32$;
 $\text{C}_a = 13,7$ ou 13,4; $\text{C}_b = 21,9$; $\text{C}_c = 35,5$; $\text{C}_d = 67,5$.

ESPECTRO N^o 53: Fração I

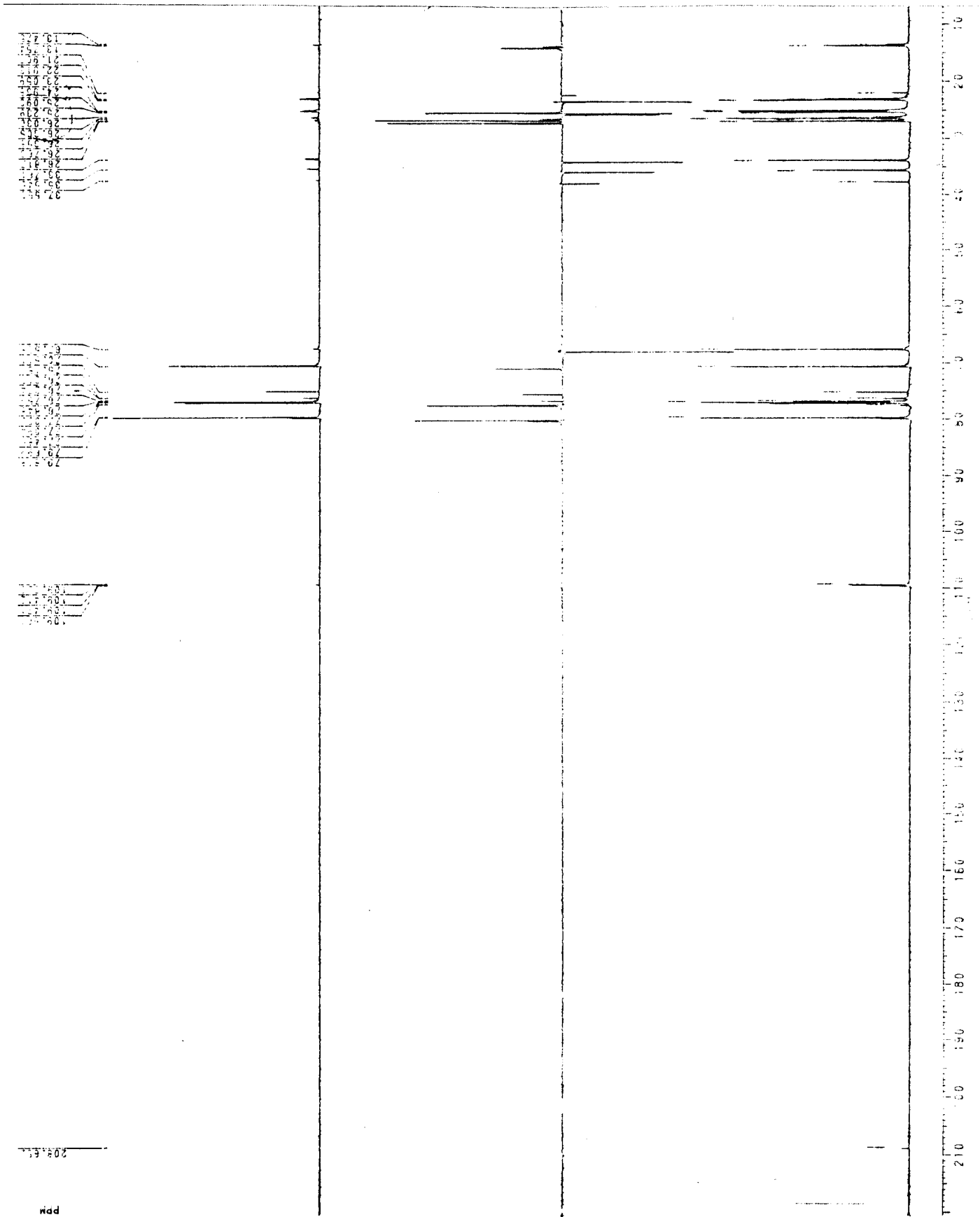


Nome do Cliente Nome do Produto Quantidade	Nome do Laboratório Endereço Telefone
Data da Análise Nome do Analista	Assinatura do Analista Assinatura do Responsável

ESPECTRO N^o 54: Fração I



ESPECTRO N^o 55: Fração I



MÉTODOS FÍSICOS

FRAÇÃO II

IV (filme): ν 3500; 2980; 2940; 2920; 2860; 1700
(C=O); 1455; 1465; 1370; 1380; 1210; 1240; 1150;
1060; 910 e 845. cm^{-1} .

^1H -RMN [200 MHz, CDCl_3]; δ (ppm), J (Hz): 0,70-0,90
(m, 9H, 3CH_3); 1,00-1,45 (m, 17H, 4CH_2 , 3CH_3);
1,50-1,80 (m, 4H, 2CH_2); 2,91 (m, 1H, $\text{C}_2\text{-OH}$); 3,53
(m, 1H, $\text{C}_1\text{-OH}$); 3,27 (m, 1H, H_2); 3,69 (m, 1H, H_3);
3,80-4,20 (m, 4H, H_4 , H_5 , H_6 e H_7).

PRODUTO 63

^{13}C -RMN [50,3 MHz, CDCl_3]; δ (ppm): $\text{C}_1 = 215,67$; $\text{C}_2 = 79,7$; $\text{C}_3 = 77,17$; $\text{C}_4 = 77,12$; $\text{C}_5 = 76,2$; $\text{C}_6 = 67,5$ ou $66,6$; C_7 ou $\text{C}_{10} = 109,5$; C_{10} ou $\text{C}_7 = 109,4$; $\text{C}_a = 13,5$ ou $13,8$; $\text{C}_b = 38,34$ ou $38,39$; $\text{C}_c = 39,7$; $\text{C}_d = 68,7$.

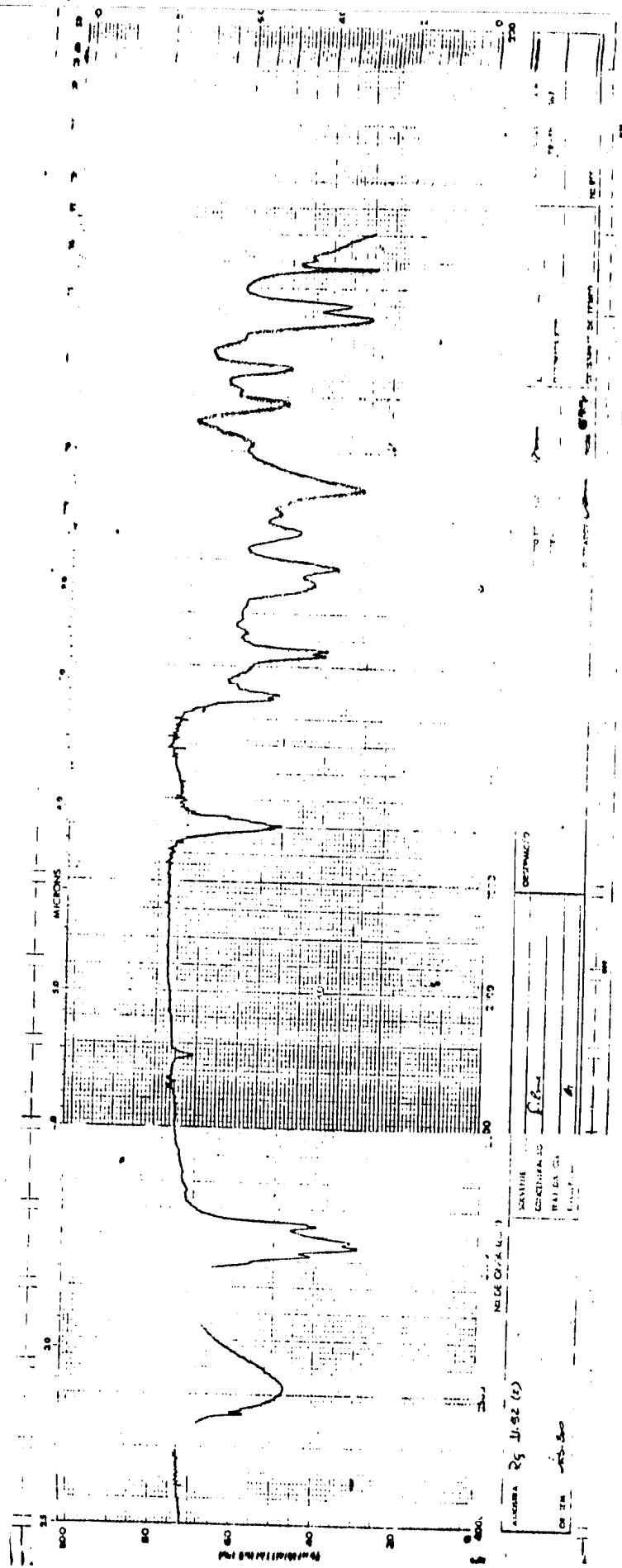
PRODUTO 64

^{13}C -RMN [50,3 MHz, CDCl_3]; δ (ppm): $\text{C}_1 = 77,00$; $\text{C}_2 = 81,53$, $\text{C}_3 = 76,8$; $\text{C}_4 = 77,51$; $\text{C}_5 = 70,5$; $\text{C}_6 = 66,6$ ou $67,5$; C_7 e $\text{C}_{10} = 109,2$; $\text{C}_a = 13,8$ ou $13,5$; $\text{C}_b = 22,6$; $\text{C}_c = 22,9$; $\text{C}_d = 23,0$.

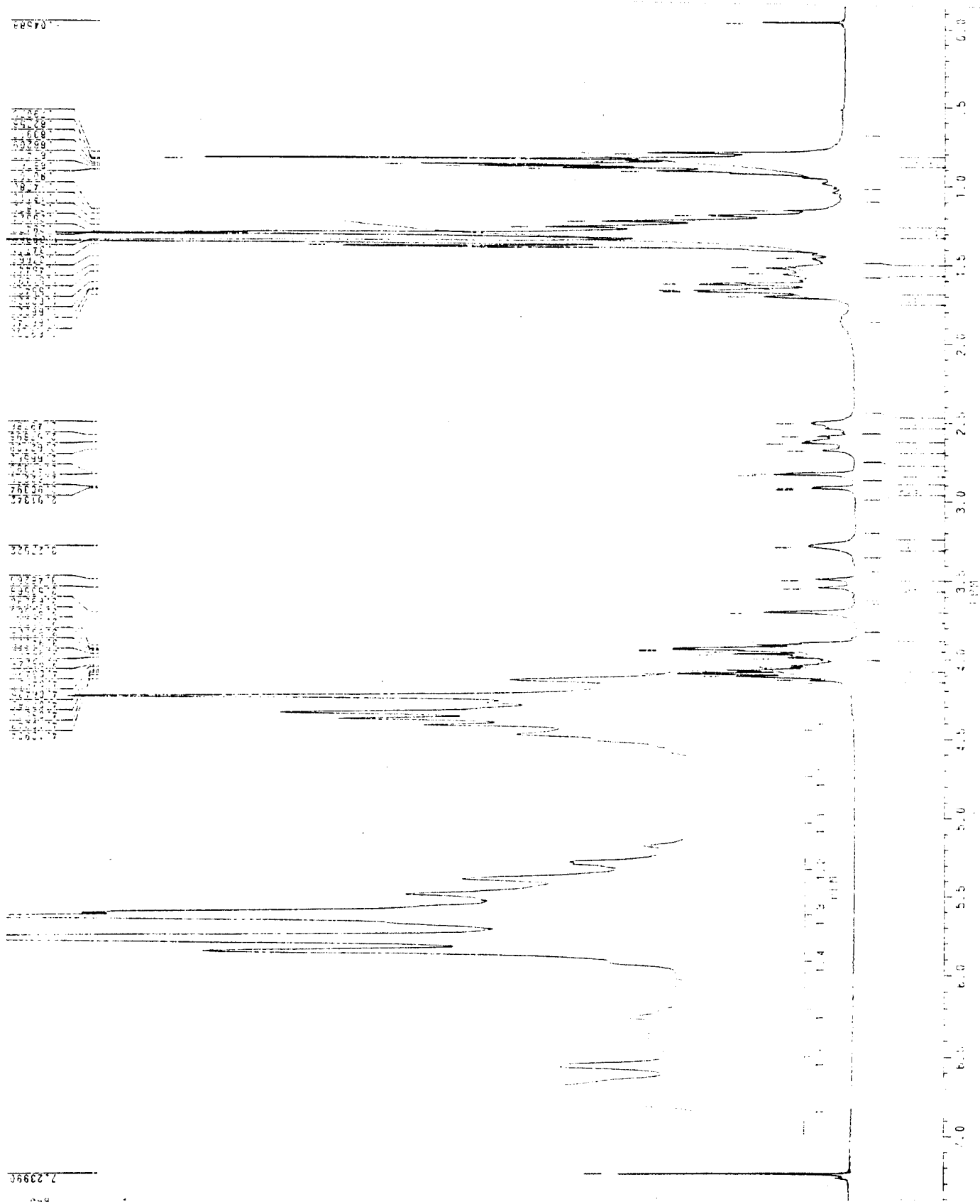
PRODUTO 65

^{13}C -RMN [50,3 MHz, CDCl_3]; δ (ppm): $\text{C}_1 = 77,00$
 $\text{C}_2 = 77,51$, $\text{C}_3 = 76,8$; $\text{C}_4 = 81,53$; $\text{C}_5 = 70,5$;
 $\text{C}_6 = 66,6$ ou $67,5$; C_7 e $\text{C}_{10} = 109,2$; $\text{C}_a = 13,8$ ou
 $13,5$; $\text{C}_b = 22,6$; $\text{C}_c = 22,9$; $\text{C}_d = 23,0$.

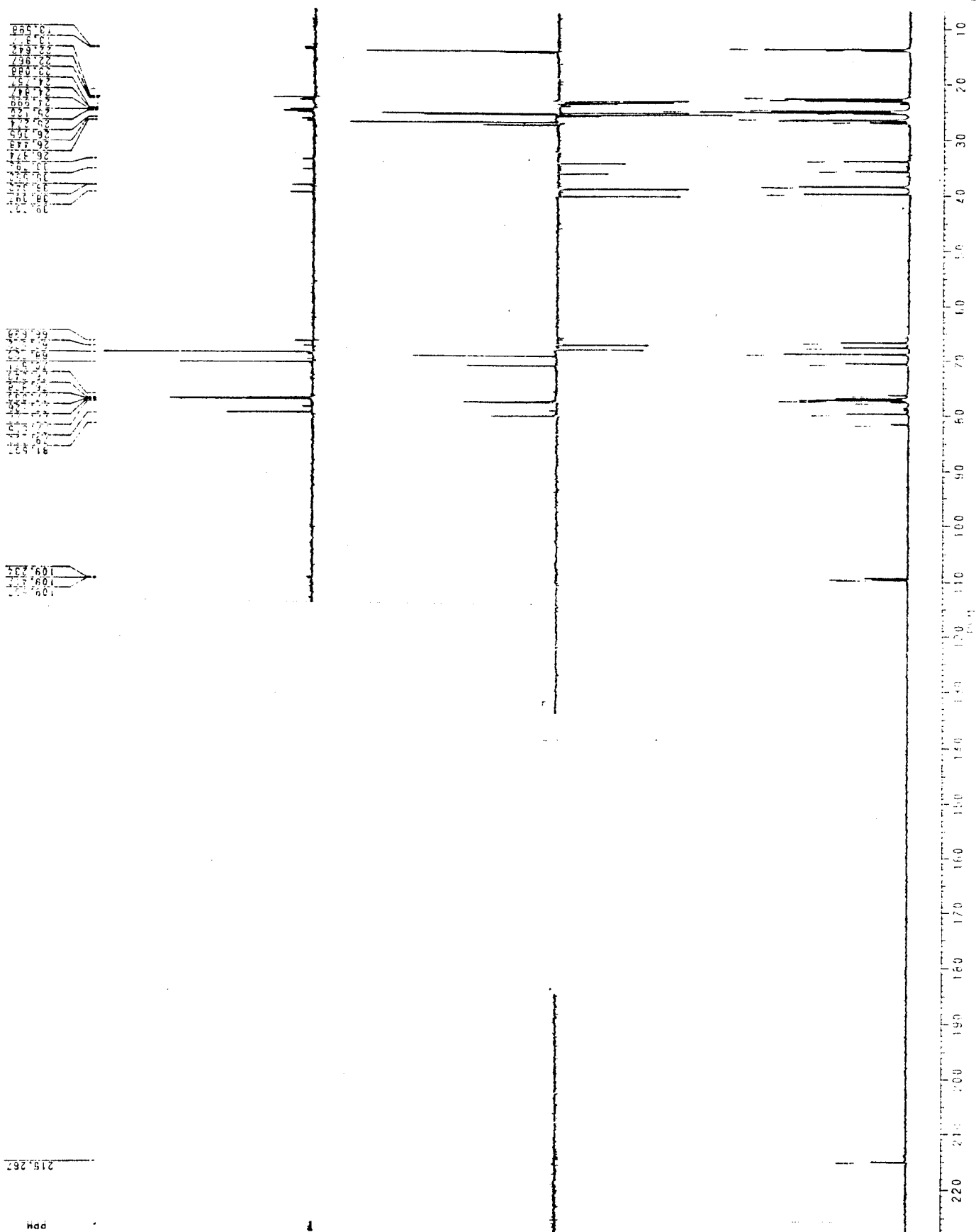
ESPECTRO N^o 56: Fração II



ESPECTRO N^o 57: Fração II



ESPECTRO N^o 58: Fração II



VII.10 - Hidrólise da mistura das frações I e II.

0,6g da mistura das frações I e II, obtidas através da alquilação do ester 42, foram dissolvidos em 11 ml de água, juntamente com 1,5g de resina Aminex Ag 500w e 3 gotas de THF. A solução foi deixada sob agitação a temperatura de 60°C por 3 horas. O solvente foi concentrado sob vácuo. O produto resultante foi particionado entre água e cloroformio. A remoção do solvente foi efetuada em evaporador rotatório por uma hora, a aproximadamente 60°C.

MÉTODOS FÍSICOS
PRODUTO HIDROLISADO

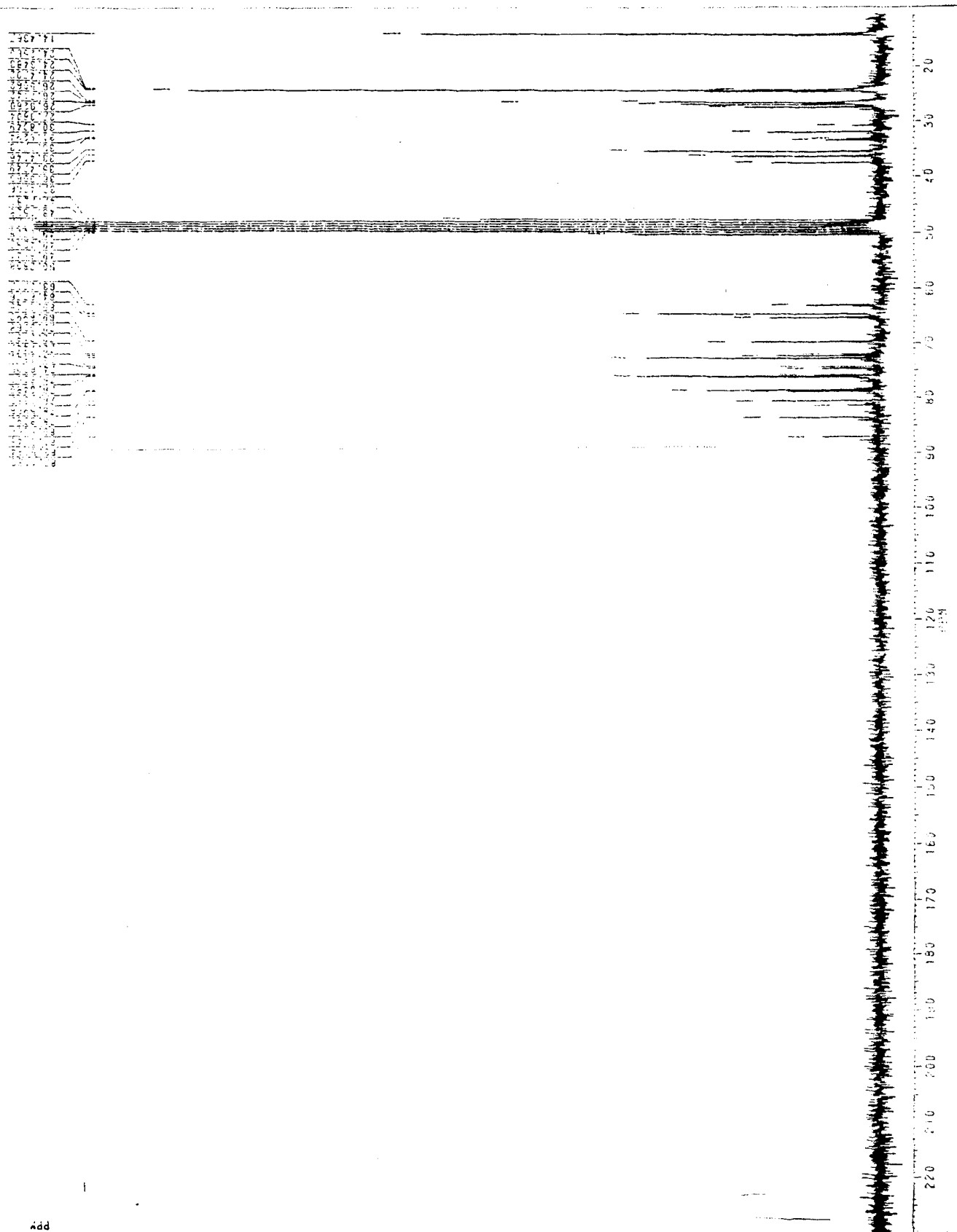
PRODUTO 66

^{13}C -RMN [50,3 MHz, MeOH/ d_4]; δ (ppm): $C_2 = 81,3$;
 $C_3 = 78,3$; $C_4 = 76,0$; $C_5 = 72,0$; $C_6 = 65,3$; $C_a = 14,4$;
 $C_b = 26,9$; $C_c = 27,0$; $C_d = 33,1$.

PRODUTO 67

^{13}C -RMN [50,3 MHz, CDCl_3]; δ (ppm): $C_1 = 74,5$;
 $C_2 = 74,3$; $C_3 = 78,5$ ou $78,8$; $C_4 = 76,1$; $C_5 = 72,3$;
 $C_6 = 64,4$ ou $63,0$; $C_a = 14,4$; $C_b = 26,5$; $C_c = 26,9$;
 $C_d = 33,4$ ou $35,4$.

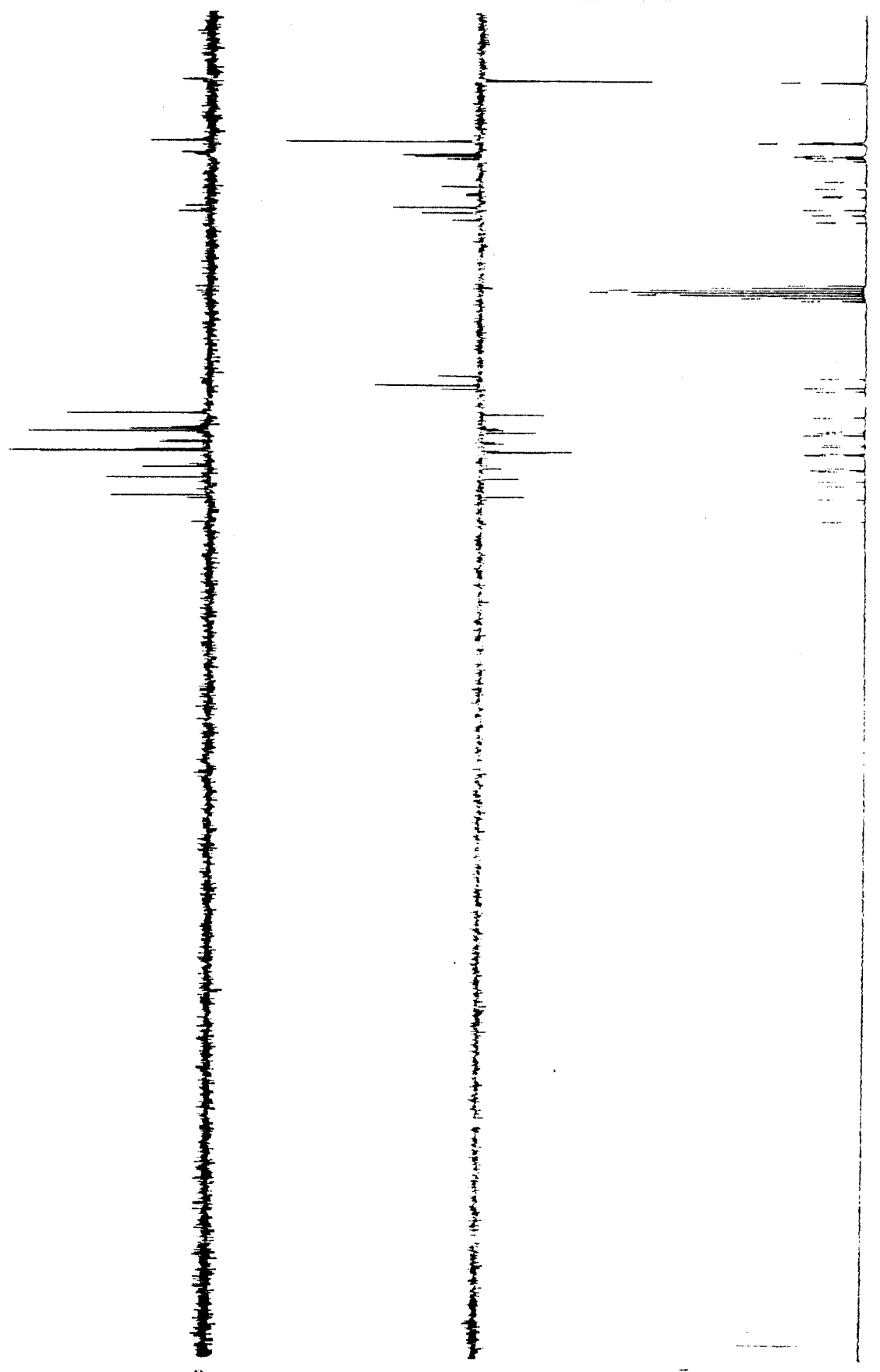
ESPECTRO N^o 59: Hidrólise das Frações I e II.



Add

ESPECTRO N^o 60: Hidrólise das Frações I e II.

7307.91	1.00
7287.92	1.00
7170.11	1.00
7077.11	1.00
7006.99	1.00
6917.00	1.00
6890.00	1.00
6860.00	1.00
6830.00	1.00
6800.00	1.00
6770.00	1.00
6740.00	1.00
6710.00	1.00
6680.00	1.00
6650.00	1.00
6620.00	1.00
6590.00	1.00
6560.00	1.00
6530.00	1.00
6500.00	1.00
6470.00	1.00
6440.00	1.00
6410.00	1.00
6380.00	1.00
6350.00	1.00
6320.00	1.00
6290.00	1.00
6260.00	1.00
6230.00	1.00
6200.00	1.00
6170.00	1.00
6140.00	1.00
6110.00	1.00
6080.00	1.00
6050.00	1.00
6020.00	1.00
5990.00	1.00
5960.00	1.00
5930.00	1.00
5900.00	1.00
5870.00	1.00
5840.00	1.00
5810.00	1.00
5780.00	1.00
5750.00	1.00
5720.00	1.00
5690.00	1.00
5660.00	1.00
5630.00	1.00
5600.00	1.00
5570.00	1.00
5540.00	1.00
5510.00	1.00
5480.00	1.00
5450.00	1.00
5420.00	1.00
5390.00	1.00
5360.00	1.00
5330.00	1.00
5300.00	1.00
5270.00	1.00
5240.00	1.00
5210.00	1.00
5180.00	1.00
5150.00	1.00
5120.00	1.00
5090.00	1.00
5060.00	1.00
5030.00	1.00
5000.00	1.00
4970.00	1.00
4940.00	1.00
4910.00	1.00
4880.00	1.00
4850.00	1.00
4820.00	1.00
4790.00	1.00
4760.00	1.00
4730.00	1.00
4700.00	1.00
4670.00	1.00
4640.00	1.00
4610.00	1.00
4580.00	1.00
4550.00	1.00
4520.00	1.00
4490.00	1.00
4460.00	1.00
4430.00	1.00
4400.00	1.00
4370.00	1.00
4340.00	1.00
4310.00	1.00
4280.00	1.00
4250.00	1.00
4220.00	1.00
4190.00	1.00
4160.00	1.00
4130.00	1.00
4100.00	1.00
4070.00	1.00
4040.00	1.00
4010.00	1.00
3980.00	1.00
3950.00	1.00
3920.00	1.00
3890.00	1.00
3860.00	1.00
3830.00	1.00
3800.00	1.00
3770.00	1.00
3740.00	1.00
3710.00	1.00
3680.00	1.00
3650.00	1.00
3620.00	1.00
3590.00	1.00
3560.00	1.00
3530.00	1.00
3500.00	1.00
3470.00	1.00
3440.00	1.00
3410.00	1.00
3380.00	1.00
3350.00	1.00
3320.00	1.00
3290.00	1.00
3260.00	1.00
3230.00	1.00
3200.00	1.00
3170.00	1.00
3140.00	1.00
3110.00	1.00
3080.00	1.00
3050.00	1.00
3020.00	1.00
2990.00	1.00
2960.00	1.00
2930.00	1.00
2900.00	1.00
2870.00	1.00
2840.00	1.00
2810.00	1.00
2780.00	1.00
2750.00	1.00
2720.00	1.00
2690.00	1.00
2660.00	1.00
2630.00	1.00
2600.00	1.00
2570.00	1.00
2540.00	1.00
2510.00	1.00
2480.00	1.00
2450.00	1.00
2420.00	1.00
2390.00	1.00
2360.00	1.00
2330.00	1.00
2300.00	1.00
2270.00	1.00
2240.00	1.00
2210.00	1.00
2180.00	1.00
2150.00	1.00
2120.00	1.00
2090.00	1.00
2060.00	1.00
2030.00	1.00
2000.00	1.00
1970.00	1.00
1940.00	1.00
1910.00	1.00
1880.00	1.00
1850.00	1.00
1820.00	1.00
1790.00	1.00
1760.00	1.00
1730.00	1.00
1700.00	1.00
1670.00	1.00
1640.00	1.00
1610.00	1.00
1580.00	1.00
1550.00	1.00
1520.00	1.00
1490.00	1.00
1460.00	1.00
1430.00	1.00
1400.00	1.00
1370.00	1.00
1340.00	1.00
1310.00	1.00
1280.00	1.00
1250.00	1.00
1220.00	1.00
1190.00	1.00
1160.00	1.00
1130.00	1.00
1100.00	1.00
1070.00	1.00
1040.00	1.00
1010.00	1.00
980.00	1.00
950.00	1.00
920.00	1.00
890.00	1.00
860.00	1.00
830.00	1.00
800.00	1.00
770.00	1.00
740.00	1.00
710.00	1.00
680.00	1.00
650.00	1.00
620.00	1.00
590.00	1.00
560.00	1.00
530.00	1.00
500.00	1.00
470.00	1.00
440.00	1.00
410.00	1.00
380.00	1.00
350.00	1.00
320.00	1.00
290.00	1.00
260.00	1.00
230.00	1.00
200.00	1.00
170.00	1.00
140.00	1.00
110.00	1.00
80.00	1.00
50.00	1.00
20.00	1.00
0.00	1.00



220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10
ppm

Hdd

VIII - REFERÊNCIAS E NOTAS

- 1 - PILLI, A.R.; "Estética e Eficácia na Síntese Orgânica" ;
Ciência Hoje; 1988, 50, 16
- 2 - LICHTENTHALER , F.W.; "Large-Scale Adaptable Routes from
Mono-and Disaccharides to Building Blocks with Industrial
Application Profiles"; *Zuckerind*; 1990, 115, 762-70.
- 3 - CAMMASSETO, J.V.; "Síntese Orgânica: Arte ou Ciência?";
Ciência Hoje; 1990, 12, 8-9.
- 4 - Röper, H. and Koch, H.; "New Carbohydrate Derivatives
from Biotechnical and Chemical Process";
Starch/Stärke; 1988, 12, 453-64 .
- 5 - BANIK, K., MANHAS.M.S. and BOSE, A.K. "Versatile
 β -lactam Synthons: Enantiospecific Synthesis of
(-)-Polyoxamic Acid. *J. Org.Chem.* 1993, 58, 307-09.

- 6 - Chauvin, C. and Plusquellec, D.; "A New Chemoenzymatic Synthesis of 6'-O-Acylsucroses"; *Tetrahedron Lett.*; 1991, 29, 3495-98.
- 7 - CZERNECKI, S., Perlat, M.C.; "A New Two-Step Stereospecific Synthesis of Glycidic Spiroacetals"; *J. Carbohydr. Chem.*; 1990, 9, 915-18.
- 8 - TONG, M.K., Papandreou, G. and Granem, B.; "Potent, Broad Spectrum inhibition of Glicosidases by an amidine Derivative of D-glicose"; *J. Amer. Chem. Soc.*, 1990, 112, 6137-39.
- 9 - OVERKLEEF, H.S.; Wittenburg, J. and Pandit, U.K.; "An Expedient Stereoselective Synthesis of Gluconolactam"; *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 2527-28
- 10 - DONDONI, A.; Merino, P. and Perrone, D.; "Totally Chemical Synthesis of Azasugars via Thiazole Intermediates. Stereodivergent Routes to (-)-Nojirimycin, (-)-Mannojirimycin and their 3-Deoxy Derivatives from Serine"; *Tetrahedron*, 1993, 14, 2939-56.
- 11 - WATANABLE, I.; Iwasaki, A. and Mori, T.; "Aminoglycoside Antibiotics"; *Chem. Abstr.*, 1985, 102, 102:7032v.

- 12 - KOCH, H.; Beck, R. and Röper, H.; "Starch- Derived
Products of detergents *Starch/Pstärke*, 1993, 45, 2-7
- 13 - CINTAS, P.; "Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids from
Carbohydrate of Chiral Templates"; *Tetrahedron*, 1991,
47, 6079 - 6111.
- 14 - SCHNEIDER, F. und Geyer, H.U.;
"GrenzflächenaktiveZuckerderivate"; *Tenside*, 1967,
4, 330-34.
- 15 - LICHTENTHALER, F.W.; Immel, S.; Martin, D. and Müller
Volkhard; "Some Disaccharide-derived Building Blocks of
Potencial Industrial Utility"; *Starch/Pstärke*, 1992, 44,
445-56.
- 16 - FREJD, T.; "Protecting Groups in Organic Chemistry";
Acta Pharm. Puc., 1986, 23, 323-69.
- 17 - CAREY, F.A.; "Organic Chemistry" 2nd Ed., 1992, 1012-53
- 18 - BUCKE, C.; Cheetham, P.S.J.; "Isomaltulose"; *Chem.*
Abstr., 1981, 95:95468g.
- 19 - SCHWENGER, D.; Benecke, H.; "Sweetener and its use",
Chem. Abstr., 1986, 105,:77815p

- 26 - JURCZAK, J.; Fikul, S. and Bauer, T.; "(R)- and (S)-2,3-O-Isopropylidene Glyceraldehyde in Stereoselective Organic Synthesis."; *Tetrahedron*, 1986, 42, 447-88.
- 27 - BELDER, A.N.; "Cyclic Acetals of the Aldoses and Aldosides". *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 1965, 20, 219-302.
- 28 - BRADY, R. F. Jr.; "Cyclic Acetals and Ketoses"; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*; 1971, 26, 197-296.
- 29 - CLODE, D.M.; "Carbohydrate Cyclic Acetal Formation and Migration." *Chem. Rev.*, 1979, 79, 491-513.
- 30 - MAZENOD, F., Delay, F. and Naf, F.; "2,5-Dimethyl-4-hydroxy-3 (2H)-Furanone (Furaneol (R)) From Methyl Alpha-D-glucopyranoside", *Chimia*, 1992, 22, 540.
- 31 - MOPAIN, C., Nasser, B., Laude, B. and Latruffe, N.; "Improved preparation of Di-O-isopropylidene 1,2:5,6-D-Manitol", *Org. Prep. Proc. Int.*, 1990, 22, 540.
- 32 - INOUE, Y.; Walborsky, H.M.; "Partial Asymmetric Synthesis in the Conjugate to an α,β -unsaturated Ester"; *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 2706-07.

- 33 - KUNZ, H., Prengle, W.; "Carbohydrates as Chiral Templates: Asymmetric Ugi-Synthesis of α -Amino Acid using galactosamines as Chiral Matrices" *Tetrahedron*, 1988, 44, 5487-94.
- 34 - YAMASHITA, M., Naoi, M., Imoto, H and Oshikawa, T.; "Asymmstric Hydrogenation Using Diphenylphosphinite Derivatives of Carbohydrates as a Chiral Ligand of Rhodium Catalysts."; *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 1989, 62, 942-44.
- 35 - Alonso-Lopez, M.; Martin-Lomas, M.; Penades, S.; "Asymmetric Michael Reaction Using Macrocyclic Lactose Derivatives as Chiral Catalysts." *Tetrahedron*, 1988, 27, 3551-54.
- 36 - CHAPIUS, C. and Jurczark, J.; "A symmetric Diels-Alder Reactions of Ciclopentadiene with N-Crotonyl- and N-Acryloyl-4,4-dimethyl-1,3-oxazolidin-2-one, Mediated by Chiral Lewis Acid." *Helv. Chim. Acta*, 1987, 70, 436-40.
- 37 - BROWN, H.C.; Park, W.S.; Cho, B.T. and Ramachandran, P.V.; "Selective Redution . 40. A Critical Examination of the relatives Effectiveness of Various Reducing Agents for the Asymmetric Redution of Different Classes of Ketones." *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 5406-12.

- 38 - LIPSHUTZ, B.H. and Pegram, J.J.; " β -(Trimethylsilyl) Ethoxymethyl Chloride. A New Reagent for the Protection of the Hydroxyl group."; *Tetrahedron Lett.*, 1980, 21, 3343-46.
- 39 - KOHLI, V.; Blöcker, H. and Köster, H.; "The Triphenylmethyl Group and its uses in Nucleotide Chemistry." *Tetrahedron Lett.*, 1980, 21, 2683-86.
- 40 - POSNER, G.H. and Oda, M.; "Organic Reactions at Alumina Surfaces. An Extremely Simple, Convenient and Seletive Method for Acetylating Primary Alcohols in the presence of secondary Alcohols." *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 5003-06
- 41 - GUINDON, Y.; Fortin, R.; Yoakim, C. and Gillard, J.W.; "tert-Butylmethoxyphenylsilyl Ether - A New Selective, Stable Alcohol Protecting Group with Remarkable Lability to Fluoride."; *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 4717-20.
- 42 - STORK, G.; Takahashi, T.; Kawamoto, I. and Suzuki, T.; "Total Synthesis of Prostaglandin $F_{2\alpha}$ by Chirality Transfer from D-Glucose."; *J. Amer. Chem. Soc.*, 1978, 26, 8272-73.

- 43 - MARTINEZ, E.; Usoz, J. and Peres de Eulate, M.; "Enuloses derived from di-O-isopropylidene derivatives of D-glucose, D-galactose and D-fructose." *Carbohydr. Res.*, 1980, 85, 307-12.
- 44 - REESE, C.B.; Saffill, R. and Sulston, J.E.; "A Symmetrical Alternative to the Tetrahydropyranyl Protecting Group"; *J. Amer. Chem. Soc.*, 1967, 89, 3366-68.
- 45 - PARHAM, W.E. and Anderson, E.L.; "The Protection of Hydroxyl Groups"; *J. Amer. Chem. Soc.*, 1948, 70, 4187-89.
- 46 - ENTWISTLE, I.D.; "The Use of 2-Nitrophenylpropionic acid as a Protecting groups for Amino and Hydroxyl functions to be Recovered by Hydrogen Transfer Reduction."; *Tetrahedron Lett.*, 1979, 555- 58.
- 47 - SCHNEIDER, B.; Lichtenthaler, F.W.; Steinle, G. and Schiweck, H.: "Distribution of Furanoid and Pyranoid Tautomers of D-Fructose in Water Dimethyl Sulfoxide and Pyridine"; *Liebigs Ann. Chem.* 1989, 1163-70.
- 48 - PIGMAN, W. and Horton, D.; "The Carbohydrates Chemistry and Biochemistry 2nd Ed; V.IA; Academic Press , New York , 1972, 393.

- 49 - BAGGETT, N.; Duxbury, J.M.; Foster, A.B. and Webber, J.M.; *Carbohydr. Res.*, 1965, 1, 22
- 50 - BAGGETT, N.; Mosihuzzaman, M. and Webber, J.M.; *Carbohydr. Res.*, 1969, 11, 263.
- 51 - Aldrich Chemical Co.; "Catalog Handbook of Fine Chemicals.", 1993.
- 52 - CHEN, S.Y.; Joullié, M.M.; "The use of D-Ribonolactone in Organic Synthesis. I - Synthesis of (-) Litsenolides C₁ and C₂." *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 5027-30.
- 53 - CHEN, S.Y. and Joullié, M.M.; "The use of D-Ribonolactone in organic synthesis. II - Scope and Utility"; *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 2168-74.
- 54 - CAMPS, P.; Font, J.; Ponsati, O.; "A Short Synthesis of (S)-5-Hydroxymethyl-(5H)-Furan-2-one and Derivatives from D-Ribonolactone"; *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 1471-72.
- 55 - CAMPS, P.; Cardelach, J.; Font, J.; Ortuno, R.M. and Posati, C.; "Studies on Structurally Simple α,β Butenolides II (-)-(S)- γ -Hydroxymethyl- α,β -Butenolide and Derivatives from D-Ribonolactone Efficient Synthesis of (-)-Ranuculin"; *Tetrahedron*, 1982, 38, 2395-2402.

- 56 - ORTUNO, R.M.; Merce, R. and Font, J.; "Reactions of some D-Ribonolactone Derivatives with Alkyl Cuprates Synthesis of (+)-Eldanolide and (+)-trans Cognac Lactone"; *Tetrahedron*, 1987, 43, 4497-4506.
- 57 - ARIZA, J.; Font, J. and Ortuno, R.M.; "An Efficient and Concise Entry to (-)-4,5-Dihydroxy-D-threo-L-Norvaline Formal Synthesis of Clavalanine"; *Tetrahedron*, 1991, 32, 1979-82.
- 58 - WOLFE, M.S.; Borchering, D.R. and Borchardt, R.T.; "A 9-Step Enantiospecific Synthesis of (-)-Aristeromycin From D-Ribonic Acid γ -Lactone"; *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 1453-56.
- 59 - WANG, C.L.J.; Stam, S.H. and Salvino, J.M.; "Synthesis of 2'-(S), 3'-(R), 5'-Trihydroxypentiladenine"; *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 1107-10
- 60 - WANG, Y.; Storer, R.; Myers, P.L., Wallis, C.J., Witty, D. R. and Fleet, G. W. J.; "Ring Contraction of 2-O-trifluoromethanesulphonates of α -hydroxy- γ -Lactones to oxetane Carboxylic Esters"; *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 4787-90.

- 61 - VEKEMANS, J.A.J.M.; Franken, G.A.M.; Chittenden, G.J.F.; Godefroi, E.F.; "An Efficient Synthesis of (S)-5-Hydroxymethyl-2-(5H)-Furanone"; *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 2299-2300
- 62 - BELANGER, P. and Prasit, P.; "Carbocycles From Carbohydrates: A Simple Route to an Enantiomerically Pure Prostaglandin Intermediate."; *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 5521-24.
- 63 - VEKEMANS, J.A.J.M.; Franken, G.A.M.; Dapperens, C.W.M.; Godefroi, E.F. and Chittenden, G.F.J.; "Vitamin C and Isovitamin C Derived Chemistry. 3 Chiral Butenolides Via Efficient 2,3-Didehydroxylations of L-Gulo-, D-Mannono-, and D-Ribono-1,4-Lactones"; *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 627-33.
- 64 - ZINNER, H.; Voigt, H. and Voigt, J.; "*Carbohydr. Res.*, 1968, 7, 38.
- 65 - BAGGETT, N.; Buchanan, J.G.; Fatah, M.Y.; Lachut, C.H.; McCullough, K.J.; Webber, J.M.; "Benzilidene Acetals of the D-Ribonolactones: A Structural Reassessment"; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1985, 1826, 1985.

- 66 - HANS, So Yeop; Joullie, M.M.; Petasis, N.A.; Bigorra, J.; Corbera, J.; Font, J. and Ortuno, R.M.;
" Investigations of the Formation of Cyclic Acetal and Ketal Derivatives of D-Ribono-1,4-Lactone and 2-Deoxy-D-Ribono-1,4-Lactone"; *Tetrahedron*, 1993, 29, 349-62.
- 67 - OTHMER, K.; *Encyclopedia of Chemical Technology*
3rd Ed. Wiley Interscience - New York, 1978, 13, 99.
- 68 - MAY, O.E.; Herrick, H.T.; Moyer, A.J. and Weels P.A.;
"Gluconic Acid - Production By Submerged Mold Growths under Increased air Pressure"; *Ind. Eng. Chem.*, 1937, 29, 578-78.
- 69 - WELLS, P.A.; Moyer, A.J.; Stubbs, J.J.; Herrick, H.T. and May, O.E.; "Gluconic Acid Production -Effect of Pressure, air Flow and Agitation on Gluconic Acid Production by Submerged Mold Growths"; *Ind. Eng. Chem.*, 1937, 29, 653-56.
- 70 - 72 EPD 142725; Kao Corp
- 71 - Hepner, L. and Associates, Ltd. *Carbohydrate Feedstock for the Fermentation Industry* 1987-1992, London AUG. 1988.

- 72 - TAKAI, K.; Yamamoto, M.; Murata, H.; Takai, H.; Honda, S. and Yuki, H; "Oligosaccharides in Polygala Senega and Structures of Glicosyl-1,5-anhydro-D-Glucitols"; *Chem. Abstr.*, 1975, 82:40704g.
- 73 - OTHMER, K. *Encyclopedia of Chemical Technology*, 1978, 1, 765-77.
- 74 - PHILLIPS, M.A.; *Br. Chem. Eng.*, 1963, 8, 767.
- 75 - CAPIK, R.J. and Wright, L.M.; U.S. Pat 3.538.019; "Nickel Phosphate-Promoted Supported Nickel Catalyst" (NOV.3,1970), (To Atlas Chemical Industries)
- 76 - BOYERS, G.G.; U.S. Pat 2.868.847 (Jan,3,1959); "Hydrogenation of Mono and Disaccharides to Polyols." (To Engellard Industries, INC.).
- 77 - KRUSE, W.M.; U.S. Pat (3.935.284 (Jan.27,1976); "Homogeneous Hydrogenation of Saccharides Using Ruthenium Triphenyl Phosphine Complex" (To ICI United States Inc.)
- 78 - FRUSH, H.L.; Isbell, H.S.; "Sodium Borohydride reduction of Aldonic Lactones to Glucitols"; *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 2844-46.

- 20 - CRAWFORD, F.C.; Crawford, S.A.; "Synthesis of l-Ascorbic Acid"; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 1980, 73.
- 21 - FUNGATI, C.; "Carbohydrate-Like Chiral Synthons."; *Proc. 5th IUPAC Symposium Org. Synth. Interdiscip. Challenge*, 1985, 227-36.
- 22 - HANESSIAN, S.; "Carbohydrated Vs Non-Carbohydrates in Organic Synthesis"; *Proc. 5th IUPAC Symposium Org. Synth. Interdiscip. Challenge*, 1985, 267-80.
- 23 - LORENZ and Lichtenthaler, F.W.; "A Convergent Total Synthesis of (+)-Amarine from (R,R) Tartrate and D-gluconolactone" *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 6437-40.
- 24 - BALDWIN, J.E.; Adlington, R.M.; Robinson, N.G.; "Enantiospecific Synthesis of L-(3R and 3S)-(β-D-Ribofuranosyl)-Pyroglutamic Acids: Possible Intermediates in C-Nucleoside Biosynthesis." *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 375-78.
- 25 - INCH, T.D.; "Formation of convenient Chiral Intermediates from Carbohydrates and their use in Synthesis."; *Tetrahedron*, 1984, 40, 3161-3213.

- 79 - DU ROSSI, J.W.; U.S. Pat 3,438,787 (Apr.15,1969);
"Sugarless Confection"
(To Atlas Chemical Industries, Inc.).
- 80 - LIEBRAN, J.T.; U.S. Pat 3,738,845 (June.12,1973);
"Process of the Manufacture of Sugarless Confections"
(To Pfizer Inc.)
- 81 - SHAW, J.H. and Griffiths,D., "Partial Substitution of
Hexitols for Sucrose and Dextrin in Caries-Producing
Diets" ; *J. Dent. Res.*, 1960, 39, 377-84.
- 82 - SHOCKLEY, T.E.; Randles, C.I. and Dodd, M.C.; "The
Fermentation of Sorbitol by Certain Acidogenic oral
microorganisms"; *J. Dent. Res.*, 1956, 35, 233-40.
- 83 - SHAW, J.H.; "Inability of Low Levels of Sorbitol and
Mannitol Support Caries Activity in Rats"; *J. Dent. Res.*,
1976, 55, 376-82.
- 84 - CZUK, R. and Glänzer, B.I., "Chain Elongation of
Aldonolactones"; *J. Carbohydr. Chem.*, 1990, 9, 809-22.
- 85 - CSUK, R. and Glänzer, B.I.; "Methylenation of
Aldonolactones"; *Tetrahedron*, 1991, 47, 1655-64.

- 86 - CSUK, R. and Glänzer, B.I.; "Reformatsky-type Branching of Aldonolactones"; *J. Carbohydr. Chem.*, 1990, 9, 767-807.
- 87 - VLAHOR, R.I.; Vlahor, P.I. and Schmidt, R.R.; "Highly Stereoselective Synthesis of β -Glycosides of 3-Deoxy-2-Hexulosonates"; *Tetrahedron Asymmetry*, 1993, 4, 293-96.
- 88 - REGELING, H.; Rouville, E. and Chittenden, G.J.F.; "The Chemistry D-Gluconic Acid Derivatives, Part-1. "Synthesis of 3,4;5,6-di-O-isopropylidene-D-Glucitol and 2,3;4,5-di-O-isopropylidene-D-Aldehyd-D-Arabinose from D-Glucono-1,5-Lactone." *Rev. Trav. Chim. Bas.*, 1987, 106, 461-464.
- 89 - GEYER, H.U.; "Reaktion Von Aliphatischen Diaminen mit D-Gluconsäure- δ -Lacton"; *Chem. Ber.*; 1962, 97, 2271-75.
- 90 - REGELING, H. and Chittenden, G.J.F.; "The Chemistry of D-Gluconic acid Derivatives. Part IV. Synthesis and reactions of some 2-Deoxy-D-Hexonic acid derivatives, a new synthesis of 2-Deoxy-D-Arabino-Hexose and some related compounds"; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1989, 108, 330-34.

- 91 - SALA, L.F.; Cirelli, A.F. and Lederkremer, R.M.; "Oxidative Decarboxylation of Aldonolactones by Cerium (IV)Sulphate in Aqueous Sulphuric Acid; Synthesis of D-Arabinose"; *J. Chem. Soc. Perkin II* , 1977, 685-88.
- 92 - ISBELL, H.S. and Frush, H.L. "Lactonization of Aldonic Acids"; *Bur. Standards J. Research*, 17-18.
- 93 - ISBELL, H.S. and Fush, H.L.; "Preparation and Properties of Aldonic Acids and their Lactones and Basic Calcium Salts"; *Bur. Standards J. Research*, 1933, 11, 649-55.
- 94 - FERREIRA, V.F.; Nakamura, L.K.; Perez, L.; "Processo de Preparação da Delta-Gluconolactona a partir do Gluconato de cálcio, Utilizando micro quantidades de um solvente co-indutor de cristalização". Pat. Brasil (1992).
- 95 - SOLOMONS, G. W. T.; "Organic Chemistry" ; Jonh Wiley and Sons , 1980, 885
- 96 - *Technical Bulletin*; "Glucono-Delta-Lactone in Food Products - Pfizer International, INC. New York , 1959.

- 97 - HAWORTH, W. N.; Hirst, E. L. and Chamberlain, K. A.;
"Acetone Derivatives of Gluconic Acid"; *J. Chem. Soc.*
1937, 795-97.
- 98 - SCHMIDT, O. T.; "Isopropylidene Derivatives"; *Methods*
Carbohydr. Chem., 1963, 2, 318-25.
- 99 - BOURNE, E. J.; McSweeney, G. P.; Stacey, M. and Wiggins,
L. F.; "The isopropylidene Derivatives of Hexahydric
Alcohols. Part II. Isopropylidene Derivatives of
Sorbitol"; *J. Chem. Soc.* 1952, 1408-14.
- 100 - WIGGINS, L. F.; *J. Chem. Soc.*; 1946, 13
- 101 - GATZI, K. and Reichstein, T.; "Synthese des
1-gulomethylis and D-Raminits nach neuer
Methode"; *Helv. Chim. Acta*, 1938, 21, 914-25.
- 102 - GRISWOLD, P. H. Jr. and English, J. Jr. ; "Synthesis of
some C-substituted Pentols"; *J. Amer. Chem. Soc.*,
1945, 67, 2039-41.
- 103 - ZINNER, H., Wittenburg, E. and Rembarz, G. "Die
Kondensation von 2,3:4,5-di-isopropiliden-al-D-
arabinose mit Verbindungen die aktive Methylengruppen
ethalten"; *Chem. Ber.* 1959, 92, 1614-17.

- 104 - HERRERA, F. L. ; "A New Type of Acid induced Intramolecular Cyclisation of Knoevenagel Condensation Products in Carbohydrate Field. Stereochemical Control of cyclisation Process"; *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 4963-66.
- 105 - INCH, T. D., Ley, R. V. and Rich, P.; "Asymmetric Synthesis. Part II: Stereospecific Synthesis of Benzylic Centres some δ -deoxy-5-C-phenylhexose Derivatives"; *J. Chem. Soc.* 1968, 1683-92.
- 106 - LAWSON, I. W. and Inch, T. D.; "Asymmetric Synthesis. Part 6: Cooper Salt promoted Grignard Reagent Additions to Ethyl 2,3-Dideoxy-4,5:6,7-di-O-isopropylidene-D-arabinose-trans-hept-2-enolate and subsequent Formation of Optically Active 2-Alkyl (or Aryl) Butane-1,4-dioic acids and Butyro-1,4-Lactones"; *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1963, 2629-36.
- 107 - MINCHER, D. J., Shaw, G. and Clerq, E.; "Antracyclinones. Part 1: A Versatile Synthesis of the Antracyclinone System using a Chiral Template derived from a Carbohydrate"; *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1983, 613-18.

- 108 - HORTON, D. Machinami, T. and Takagi, Y.; "Chiral Synthesis of Asymmetrically Tetra-C-Substituted Cyclopentane Derivatives by Diels-Alder Addition of Cyclopentadiene to insaturated Acyclic-Sugar Derivatives"; *Carbohydr. Res.*, 1983, 121, 135-161.
- 109 - FERNANDES, M. V., Herrera, F. J. and Perez, C. G.; "Synthesis of Methyl 2-deoxy-4,5:6,7-di-isopropylidene-D-arabino-hept-3-ulosonate and its the Preparation of D-arabino-tetrahydroxybutyl-pyrimidine derivatives"; *Carbohydr. Res.*, 1983, 124, 333-337.
- 110 - REISER, M., Schultes, E., Solder, A. and Hempel, W.; "Analgesic Aldonic Acid Amides"; *Chem. Abstr.*, 1975, 82:73406q.
- 111 - MEINETSBERGER, E.; Preparation of Polysulfate Esters of Aldonic Acid Amides as Drugs"; *Chem. Abstr.*, 1990, 112:7853v.
- 112 - DILL, K., Daman, M. E., Decoster, E., Lacombe, J. M. and Paiva, A. A.; *Chem. Abstr.*, 1985, 103:196351c.
- 113 - MARCH, J.; "Advanced Organic Chemistry"; 3rd ed, John Wiley and Sons - New York, 1985, 984-85.

- 114 - JOHNSON, H. W. Jr. and Daughhatee, P. H. Jr., "A New Conversion of Isonitriles to Isocyanates"; *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 246-47.
- 115 - JOHNSON, H. W. Jr. and Krustzsich, H., "The Halogen - Catalyzed Pyridine N-Oxide Oxidation of Isonitriles to Isocyanates"; *J. Org. Chem.* 1967, 32, 1639-41.
- 116 - MORGAN, J. W. W. and Wolfrom, M. L., "Lithium Aluminium Hydride Reduction of 3,4:5,6-di-O-isopropylidene-D-gluconamide and Di-O-isopropylidene-galactaramide"; *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, 78, 2496-97.
- 117 - Algumas modificações em relação às condições reacionais da síntese estão descritas na página 95 deste trabalho.
- 118 - FERRIER, R.J. and Collins, "Monosaccharide Chemistry" Ed. Pinguim Books, 1972, Baltimor U.S.A. p. 72.
- 119 - LOURENÇO, W. C. F., PhD, Thesis, Umist, 1984, 2, 173.
- 120 - SIMON, P.C.S., "Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds." 2nd Ed.; Springer Verlag, Berlin Heidelberg. 1989.

- 121 - SILVERSTEIN, R. M., Bassier, G. C. e Morrill, T. C.,
"Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos",
3^o Ed, Editora Guanabara, Rio de Janeiro, 1987.
- 122 - KEMP, C., "NMR in Chemistry, A Nuclear Introduction"
p.63.
- 123 - TAKAHASHI, T. and Nakazawa, M. "Pd-Catalyzed
Cyclization Approach to Chiral A-Ring Synthons for
 $1\alpha,2\beta,25$ -Trihydroxyvitamin D₃"; *Synlett*, 1993, 37-39.
- 124 - FERREIRA, V. F.; Alguns Aspectos sobre a Secagem dos
Principais Solventes Orgânicos"; *Química Nova*, 1992,
15, 348-50.
- 125 - PERRIN, D. D., Amarego, W. L. F.; "Purification of
Laboratory Chemicals"; Pergamon Press; New York, 3^oEd.
1988.
- 126 - FLEET, J. W. G. and Witty, R. D.; "Synthesis of
Homochiral β -Hydroxy- α -Aminoacids [(2S,3R,4R)-3,4-
Dihydroxyproline and (2S,3R,4R)-3,4-Dihydroxypipicollic
Acid] and of 1,4-Dideoxy-1,4-Imino-D-Arabinitol [DBA1]
and Fagomine [1,5-Imino-1,2,5-Trideoxy-D-Arabinio-
Hexitol]"; *Tetrahedron Asymmetry*, 1990, 1, 119-36.