



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Departamento de Química Fundamental
Programa de Pós-Graduação em Química

Dissertação de Mestrado

Síntese Mediada por Microondas de Glicosídeos Contendo Diversas Agliconas e de 1,2,4-Oxadiazóis

Ronaldo Nascimento de Oliveira

Recife-PE Brasil

Maior / 2002



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Síntese Mediada por Microondas de Glicosídeos Contendo Diversas Agliconas e de 1,2,4-Oxadiazóis

Ronaldo Nascimento de Oliveira*

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Química da UFPE como parte
dos requisitos para a obtenção
do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Rajendra Mohan Srivastava

***Bolsista CAPES**

Recife-PE Brasil

Maior 2002

Dissertação submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Mestre em Química.

Aprovada:

Prof. Rajendra Mohan Srivastava

(Orientador)

Departamento de Química Fundamental - UFPE

Profa. Simone Maria da Cruz Gonçalves

Departamento de Química Fundamental - UFPE

Prof. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos
N.P.P.N - UFRJ

***Síntese Mediada por Microondas de Glicosídeos contendo
diversas Agliconas e de 1,2,4 - Oxadiazóis***

por

Ronaldo Nascimento de Oliveira

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Departamento de Química Fundamental
Recife - PE - Brasil

*Dedico este trabalho
a minha família e especialmente ao novo membro,
meu filho Gabriel.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Rajendra Mohan Srivastava pela orientação indispensável e pelo exemplo de ciência que ele representa na minha formação profissional.

Ao Dr. Bogdan Doboszewski pelas discussões e interação sobre os assuntos que foram importantes no meu aprendizado.

À Prof. Lúcia Baptistella (USP) pela orientação na calibração do microondas.

Ao Wagner Mendonça pela ajuda na obtenção dos resultados dos cálculos teóricos.

Aos técnicos da Central Analítica, Ricardo Oliveira, Eliete e Érida pelos espectros e análises elementares.

Aos amigos do laboratório: João Rufino, Kleyton, Piter, Conceição Pereira, Ladjane, Vera Sena, Joselice, Osnir, Maria José (Mary) e Sérgio.

Aos amigos do DQF: Rosenildo Costa, José Carlos, Sidney, Paula Tereza, Juliana Alves, Juliana Manso, Jaime, João Carlos, Glória ...

Ao DQF pela oportunidade e aos professores que foram responsáveis pela minha formação: Lothar, Dmitrii, Joachim, Oscar, Benício e todos que direta ou indiretamente também contribuíram.

Aos funcionários do departamento: Maria José, Dulce, Silene e as bibliotecárias Ana e Joana, e também aos estagiários.

A agência de fomento CAPES pelos recursos destinados a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

INTRODUÇÃO

CAPÍTULO 1: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E OBJETIVOS

1.1 CARBOIDRATOS	1
1.1.1 Generalidades	1
1.1.2 Importância	1
1.1.3 Nomenclatura	2
1.1.4 Glicosídeos	3
1.2 APLICAÇÃO DE MICROONDAS NA SÍNTESE DE CARBOIDRATOS	
1.2.1 O efeito microondas	6
1.2.2 Aplicação de microondas na síntese orgânica	11
1.2.3 Síntese de carboidratos utilizando microondas	17
1.3 OBJETIVOS	19

CAPÍTULO 2: SÍNTESE DE NOVOS GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS

2.1 INTRODUÇÃO	20
2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
2.2.1 Síntese de glicosídeos a partir do tri- <i>O</i> -acetil-D-glucal	25
2.2.2 Síntese de glicosídeos a partir do tri- <i>O</i> -acetil-D-galactal	27
2.2.3 Síntese de glicosídeos a partir do di- <i>O</i> -acetil-D-xilal	29
2.3 ESTUDO DE ESTABILIDADE CONFORMACIONAL DO COMPOSTO 44b	32
2.4 ESTUDO MECANÍSTICO DE REARRANJO DE FERRIER	35
2.5 ASPECTOS REGIOQUÍMICOS DO REARRANJO DE FERRIER	38

2.6 APLICAÇÃO DE NOESY PARA DETERMINAÇÃO DA CONFIGURAÇÃO ANOMÉRICA DOS GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS	42
---	-----------

CAPÍTULO 3: SÍNTESE DE CARBOIDRATOS MEDIADA POR MICROONDAS

3.1 SÍNTESE DE GLICOSÍDEO	45
3.2 REAÇÃO DE HIDRÓLISE	47
3.3 REAÇÃO DE OXIDAÇÃO	50
3.4 REAÇÃO DE ADIÇÃO À ENONA	51

CAPÍTULO 4: MICROONDAS E ULTRA-SOM NA SÍNTESE DE 1,2,4- OXADIAZÓIS

4.1 SÍNTESE DE 4,5-DIHI-DRO-1,2,4-OXADIAZÓIS (Δ^2-1,2,4-OXADIAZOLINAS) A PARTIR DE ARILAMIDOXIMAS	53
4.2 SÍNTESE DOS 1,2,4-OXADIAZÓIS COM APLICAÇÃO DE MICROONDAS	54
4.2.1 Implicações mecanísticas	56
4.3 SÍNTESE DOS 1,2,4-OXADIAZÓIS COM APLICAÇÃO DE ULTRA-SOM	59
4.3.1 O efeito do ultra-som em reações químicas	59
4.3.2 Aplicação do ultra-som na reação de desidrogenação de oxadiazolinas	60

CAPÍTULO 5: CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

5.1 CONCLUSÕES	62
5.2 PERSPECTIVAS	63

CAPÍTULO 6: PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

6.1 PROCEDIMENTOS GERAIS	64
6.1.1 Equipamentos	64
6.1.2 Calibração do microondas	64
6.2 SÍNTESE DOS GLICAIS 1,2-INSATURADOS	65
6.3 SÍNTESE DE ALQUILFTALIMIDAS	67
6.4 SÍNTESE DE GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS	68
6.5 REAÇÃO DE HIDRÓLISE	76
6.6 REAÇÃO DE OXIDAÇÃO	77
6.7 SÍNTESE DE ARIL AMIDOXIMAS	78
6.8 SÍNTESE DE 3-ARIL-5-PROPIL-4,5-DUÍDRO-1,2,4-OXADIAZÓIS	79
6.9 SÍNTESE DE 3-ARIL-5-PROPIL-1,2,4-OXADIAZÓIS	80
 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	 82

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

Cerca de 95%, ou seja, 200 bilhões de toneladas da biomassa produzida é formada por carboidratos. O homem utiliza apenas 3% desta biomassa. Em vista disto é justificável o aumento crescente na pesquisa em carboidratos. Por mais de um século, a química dos carboidratos tem sido largamente estudada por químicos orgânicos sob vários aspectos, tais como, estereoquímica, síntese de compostos quirais e avaliação de atividades biológicas. Apesar de mais de 100 anos passados desde a primeira reação de glicosidação, feita por Emil Fischer, a química da glicosidação ainda desperta interesse à comunidade científica. É uma etapa chave cujo propósito é a junção de moléculas diferentes aos sistemas carboidratos. Atualmente, técnicas estereosseletivas tentam cada vez mais aprimorar esta etapa de reação tão fundamental na química de carboidratos.

Neste trabalho, sintetizamos novos glicosídeos que possuem uma insaturação localizada entre os carbonos 2 e 3 da porção heterocíclica do carboidrato. De posse destes novos glicosídeos, obtivemos uma coleção de precursores para sintetizar moléculas mais sofisticadas e interessantes, como por exemplo aminoaçúcares que, uma vez preparados, podem reagir para fornecer compostos heterocíclicos do tipo pirróis e triazóis.

Nos últimos cinco anos, a aplicação de novas técnicas na síntese de glicosídeos 2,3-insaturados vem sendo investigada onde observamos um avanço na aplicação de novas metodologias. Por exemplo, a substituição do catalisador $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ por Montmorillonite K-10, possibilitou sua melhor manipulação. Outro exemplo é a aplicação de InCl_3 como catalisador, no qual o tempo de reação é bastante reduzido. O uso do forno de microondas também foi uma técnica que resultou num tempo reacional de apenas seis minutos e embora apresentasse pouca estereosseletividade obtiveram-se bons resultados em reações com fenóis para formar os *O*-aril-glicosídeos.

As aplicações de microondas na síntese orgânica, como uma fonte não convencional de energia, é um método relativamente recente e a primeira publicação data de 1986. Desde então a técnica de irradiação por microondas vem se popularizando e o resultado disto é o aumento crescente de publicações anuais, existindo até o ano de 2000, em torno de 1000 publicações.

Diante do cenário atual da química orgânica, inclusive de carboidratos, pela busca por rápidos resultados para montagem de coleções de compostos, achamos possível investigar o uso da irradiação de microondas na síntese de carboidratos.

Após a primeira etapa de reações de glicosidações utilizando método clássico, apresentamos uma nova metodologia desenvolvida para a síntese de glicosídeos 2,3-insaturados e estudos de aplicação do forno de microondas doméstico em etapas reacionais posteriores.

Uma etapa fundamental na síntese destes glicosídeos 2,3-insaturados a partir de glicais 1,2-insaturados é o rearranjo de Ferrier. Para este rearranjo alílico fizemos também um tratamento teórico sobre implicações mecanísticas e aspectos régio- e estereoquímicos.

Finalmente, encerramos esta dissertação com o desenvolvimento de duas metodologias que usufruem tanto da energia de microondas, quanto da energia de ultra-som, aplicadas a reação de oxidação para obtermos em curto tempo os 1,2,4-oxadiazóis a partir de 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazóis correspondentes.

CAPÍTULO 1
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
E OBJETIVOS

CAPÍTULO 1

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E OBJETIVOS

1.1 Carboidratos

1.1.1 Generalidade

Inicialmente acreditava-se que os carboidratos consistiam de "elementos" de carbono e água na proporção de 1:1. Mas, recentemente entende-se que há outros grupos funcionais que podem estar presentes e aquela fórmula original $C_nH_{2n}O_n$ não está totalmente correta [1].

O termo hidrato de carbono tem motivos para estar equivocado, apesar de por razões históricas ainda ser utilizado. Existem açúcares que não seguem esta regra, como por exemplo, as aminohexoses ($C_6H_{13}O_5N$).

1.1.2 Importância

Na natureza, os carboidratos formam uma importante classe de biomoléculas, simples ou complexas, sozinhas ou covalentemente ligadas à proteínas ou lipídeos. Mais recentemente, os carboidratos nos eventos biológicos (glicobiologia) tem aparecido como uma nova e desafiadora área de pesquisa, com interface entre a biologia e a química [2].

A biossíntese dos carboidratos é um processo básico da vida e, quantitativamente, um dos mais importantes. Os monossacarídeos, açúcares mais simples, são biomoléculas fundamentais na construção de polissacarídeos, sendo parte constitucional dos glicolipídeos, glicoproteínas e outros gliconjugados que são importantes em vários processos biológicos, tais como, diferenciação e regulação de células, mecanismos de reconhecimento em processos imunológicos, virologia, câncer e ação antibiótica, fazendo parte também da energética química do sistema ADP/ATP [3,4].

A maioria das proteínas naturais contém oligossacarídeos na sua cadeia e por isso são chamadas de glicoproteínas. O resíduo sacarídico é covalentemente ligado à proteína como um *N*-glicosídeo, via aspargina ou *O*-glicosídeo, via serina, treonina, tirosina ou hidroxilisina. A porção sacarídica tem grande influência nas propriedades físico-químicas e conformacional das proteínas, sendo a importância biológica dependente da interação entre o elemento peptídico e o sacarídico [5a].

A transferência de informação é um processo fundamental e central para todo o sistema celular. Do ponto de vista biológico, essas informações são necessárias para serem transmitidas intracelular e

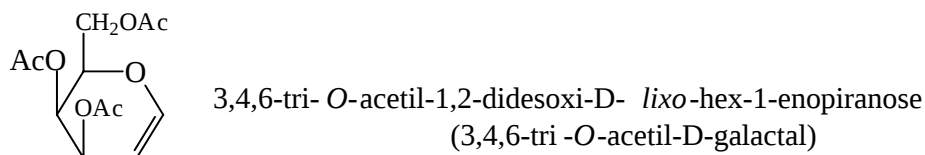
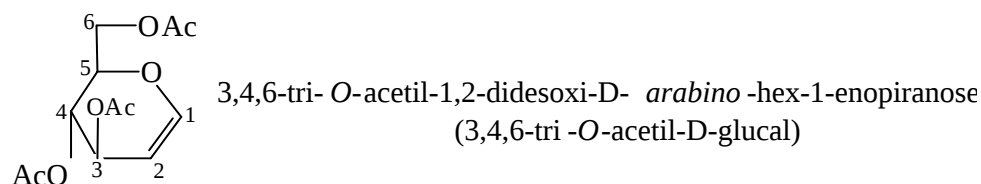
intercelularmente, passando de geração para geração. As três maiores classes de biopolímeros, as proteínas, ácidos nucléicos e glicoconjugados são, em sua maioria, responsáveis pela transferência de informações. Enquanto a importância biológica de proteínas e ácidos nucléicos têm sido apreciada ao longo do tempo, oligossacarídeos na forma de glicoconjugados, são menos estudados e apenas recentemente tem gerado interesse [5b].

Esclarecer as regras de funcionamento dos carboidratos em sistemas biológicos tem sido recentemente uma área de interesse. Embora os carboidratos tenham sido vistos como moléculas inertes com função limitada a proteção celular e fonte energética, esta variada classe de biomoléculas é agora reavaliada como significativamente atuante em inúmeras respostas fisiológicas [5b,c].

1.1.3 Nomenclatura

Para maiores informações sobre este tópico sugerimos as normas internacionais da IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) e da IUBMB (International Union of Biochemistry and Molecular Biology) recomendadas em 1996 [6].

Apenas como exemplos ilustrativos tomamos o 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal e o 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal para mostrar sua nomenclatura:



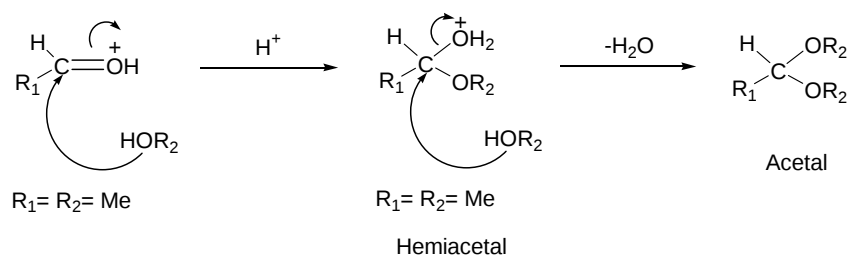
A numeração dos açúcares é indicada acima iniciando do carbono 1 (anomérico). A configuração *D-arabino* é atribuída ao tri-*O*-acetil-D-glucal por possuir três carbonos assimétricos (C-3, C-4 e C-5) relacionados da mesma forma que a *D*-arabinose. No caso do tri-*O*-acetil-D-galactal, esta relação leva a configuração *D-lixo* baseada na *D*-lixose.

1.1.4 Glicosídeos

Na natureza encontra-se uma grande variedade de glicosídeos nos quais grupos hidroxílicos dos hemiacetais são unidos a diferentes tipos de moléculas que constituem a porção não sacarídica do glicosídeo, que denominamos *aglicona*.

A glicosidação é um método importante, quando se pretende juntar duas moléculas de açúcar ou uma molécula de açúcar à outra molécula de açúcar no carbono 1 do carboidrato.

Os aldeídos e cetonas reagem com álcoois na presença de catalisadores ácidos e em condições anidras para obtermos inicialmente um hemiacetal intermediário e, posteriormente, um acetal (Esquema 1).



Esquema 1: Síntese de hemiacetal e acetal

Da mesma forma, as aldoses e cetoses, que são hemiacetais nas suas formas cíclicas, reagem com álcoois para formar acetais denominados *glicosídeos*.

Podemos classificar os glicosídeos nos seguintes grupos: *O*-glicosídeos, *N*-glicosídeos, *C*-glicosídeos, *S*-glicosídeos e glicosídeos halogenados (Figura 1). Nós enfocaremos o grupo dos *O*-glicosídeos que, como veremos, tem grande importância e aplicação.

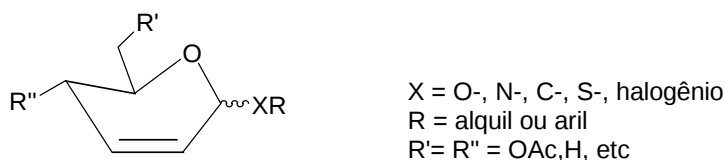


Figura 1: Exemplos de glicosídeos 2,3-insaturados

O primeiro método de glicosidação foi elaborado por Fischer [7a,b]. Fischer preparou glicosídeos simples ao tratar açúcares com álcool (metanol e etanol), na presença do ácido clorídrico (HCl) como catalisador, para fornecer o correspondente metil ou etil glicosídeo. Este método ficou conhecido como glicosidação de Fischer, mas tinha pouca eficiência, uma vez que produzia uma mistura de compostos piranosídicos e furanosídicos, além dos anômeros α e β (Figura 2).

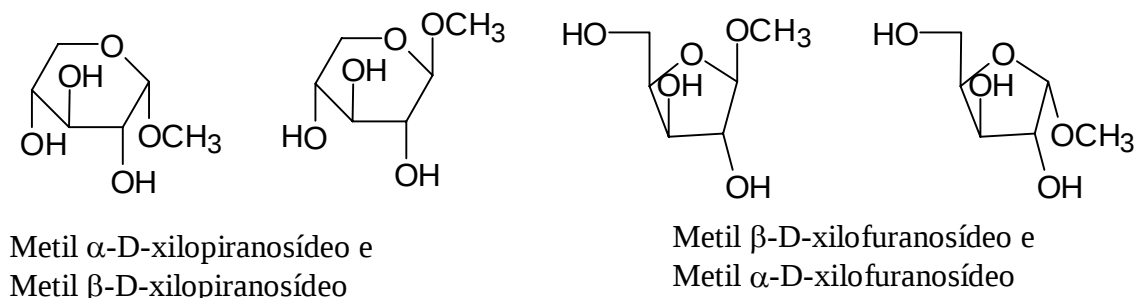
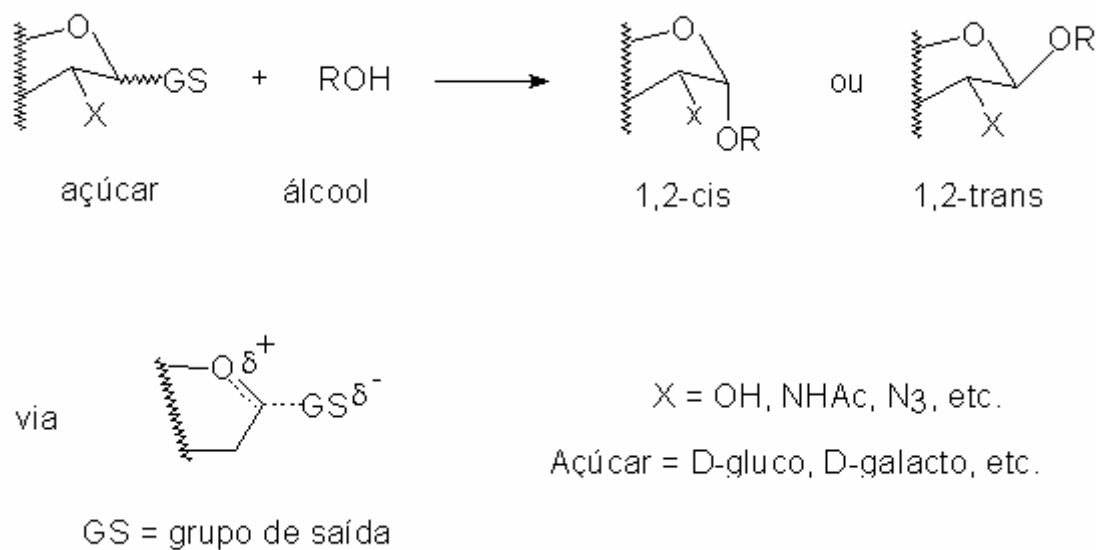


Figura 2: Glicosídeos formados por tratamento da D-xilose com MeOH/HCl

Antes de 1980, alguns pesquisadores contribuíram marcadamente na síntese dos glicosídeos, como E. Fischer, Koenigs-Knorr, R.U. Lemieux, R.J. Ferrier, na procura por novas metodologias, melhores rendimentos e controle estereoquímico desta reação, novos métodos sintéticos surgiram e ainda surgem, tendo como consequência reações mais limpas, rápidas e de menores custos.

No Esquema 2 podemos ver uma representação genérica para reações de glicosidação [8]:



Esquema 2: Representa\c{c}o\~n gen\'erica da rea\c{c}o\~n de glicosida\c{c}o\~n [8]

Ao listar os desafios encontrados nesta \c{a}rea, notamos a dimens\c{o}o dos problemas referentes a rea\c{c}o\~n de glicosida\c{c}o\~n: estereosseletividade, prote\c{c}o\~n e desprote\c{c}o\~n de grupos hidrox\'ilicos e forma\c{c}o\~n da liga\c{c}o\~n glicos\'idica espec\'ifica [8].

1.2 Aplicação de microondas na síntese de carboidratos

A irradiação por microondas tem sido uma fonte de energia eficiente na síntese orgânica e recentemente também tem sido aplicada na química de carboidratos.

Nos últimos anos algumas revisões têm sido publicadas e a literatura já descreve bem estas metodologias [9-13], embora detalhes mecanísticos ainda mereçam investigações.

A seguir iremos descrever o efeito de microondas, a aplicação de microondas na síntese orgânica de um modo geral e, finalmente, o desempenho deste método na síntese de carboidratos.

1.2.1 O efeito microondas

A região das microondas do espectro eletromagnético está situada entre 1mm e 1m, correspondendo a frequências entre 0,3 e 300 GHz. Nesta região funcionam atividades de telecomunicações e também forno de microondas doméstico, operando a uma frequência de 2.45 GHz, isto corresponde no vácuo uma onda de luz de 12,2 cm [13].

Em nosso estudo, fizemos uma prévia sondagem do comportamento do forno de microondas utilizando duas amostras de água e uma amostra de banho de óleo de silicone (Figura 3).

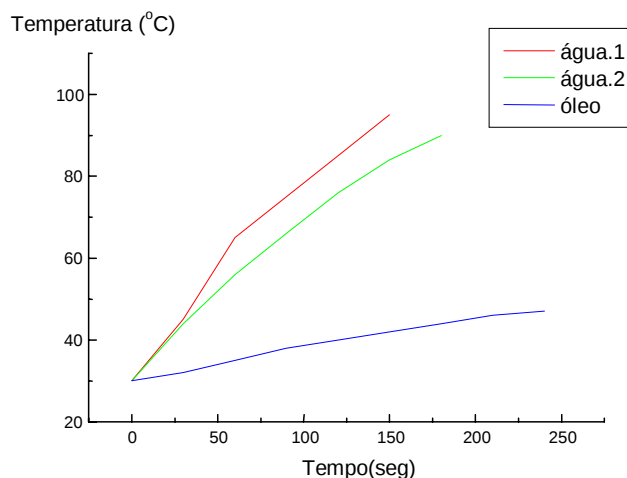


Figura 3: Efeito da radiação microondas sobre a água e o óleo de silicone

As amostras foram aquecidas no forno de microondas à potência máxima (aproximadamente 700 W). Na Figura 3 acima podemos observar o rápido aquecimento da água que, em apenas 2,5 minutos, atingiu a temperatura próxima a ebulição. Enquanto o óleo variou de 30 a 44°C em 4 minutos.

As duas amostras de água tiveram o comportamento diferente, isto provavelmente se deve às dificuldades na reprodutibilidade dos resultados em fornos de microondas que apresentam um espalhamento não homogêneo da radiação.

A radiação eletromagnética de microondas pode ser dividida em um componente campo elétrico e um componente campo magnético. A aceleração da reação é resultado da interação da radiação eletromagnética com a matéria, onde temos a produção do efeito térmico e do efeito específico, ou seja, aquele que não é puramente térmico.

A teoria diz que quando moléculas que têm um dipolo permanente são submetidas a um campo elétrico, ocorre um alinhamento destas moléculas, se este campo oscila, os dipolos se reorientam. A forte agitação provocada pela reorientação das moléculas, em fase com o campo elétrico, causa um aquecimento interno intenso [11], Figuras 4 e 5.

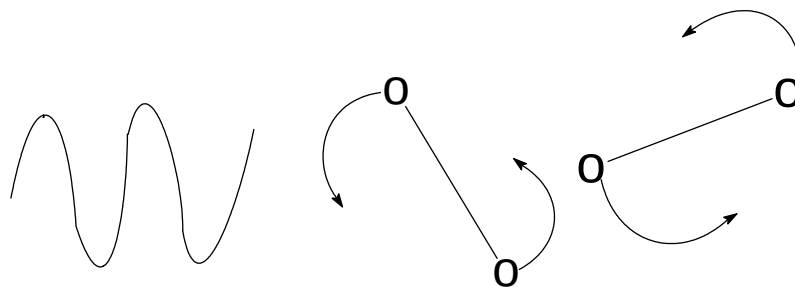


Figura 4: Molécula dipolar alinhando-se com o campo elétrico oscilante [13]

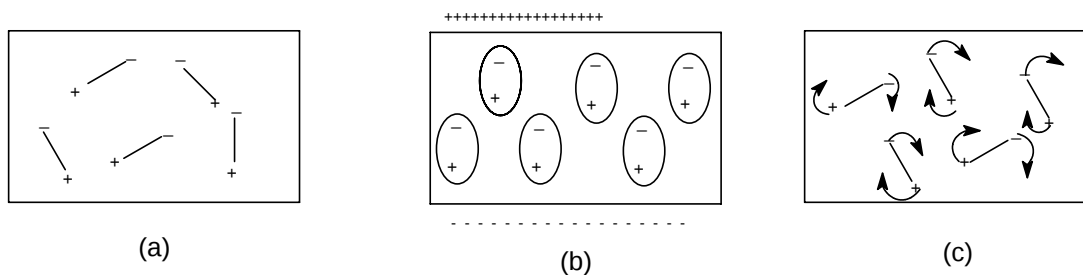


Figura 5a-c: Orientações do dipolo frente a diferentes situações de campo elétrico: a) na ausência do campo; b) submetido ao campo elétrico contínuo; c) submetido ao campo elétrico alternado [12].

Existem estudos mais recentes sobre o efeito específico, ou seja, quando não há diferenças ao compararmos resultados em microondas com o aquecimento convencional realizado em banho de óleo de silicone, ambos a mesma temperatura. Se há evidências de que não apenas o efeito térmico está envolvido, podemos especular que temos um caminho diferente. O fator material (mistura reacional),

temperatura, pressão, suporte sólido e outros, ao sofrerem efeitos da radiação, é possível que ocorram mudanças nos parâmetros de ativação $\Delta H^\ddagger$ (entálpico) ou $\Delta S^\ddagger$ (entrópico) [12, 13].

A causa do aumento de velocidade das reações realizadas em microondas é, em parte, explicada pelo efeito térmico por um mecanismo dipolar, isto é, ocorre uma polarização induzida pelo campo elétrico. A velocidade de reação pode ser descrita pela equação de Arrhenius: $k = A \exp (-\Delta G^\ddagger/RT)$. Considerando esta equação, verificamos que há basicamente dois caminhos para o incremento da velocidade da reação química, um é o fator pré-exponencial A que descreve a mobilidade molecular e, o outro, o fator exponencial [13]. Neste último, a proposta é que a radiação de microondas promova um decaimento no fator energia livre de ativação $\Delta G^\ddagger$ [12]. Se considerarmos a contribuição da entalpia e da entropia para o valor do $\Delta G^\ddagger$ ($\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$), podemos prever o incremento do termo $-T\Delta S^\ddagger$ nas reações induzidas por microondas como uma consequência do fenômeno dipolar [12].

Vamos considerar a situação em que uma reação necessita de uma pequena energia de ativação, é provável que o efeito microondas seja fraco. Por outro lado, quando $\Delta G^\ddagger$ é grande, a influência da polaridade no estado de transição pode ser significativa e assumimos que o efeito microondas provavelmente será mais pronunciado [12], Figura 6.

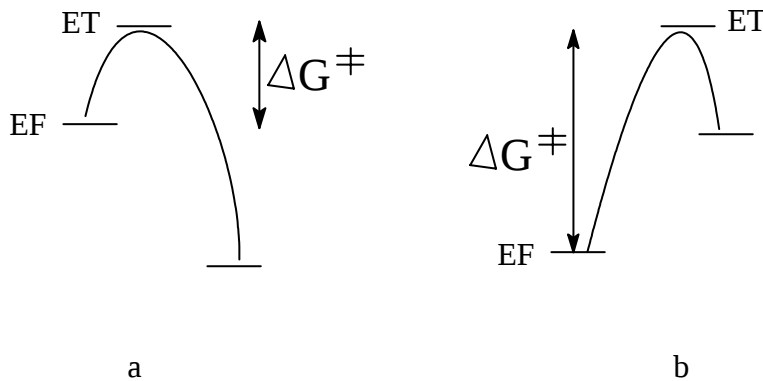


Figura 6: Pequeno $\Delta G^\ddagger$ resulta em pequena carga de polaridade ET (estado de transição)/EF (estado fundamental), isto implica em fraco efeito microondas. b) Grande $\Delta G^\ddagger \Rightarrow$ retarda o ET $\Rightarrow$ importância da carga de polaridade ET/EF $\Rightarrow$ grande efeito microondas.

Uma interessante observação é que o efeito microondas pode ser seletivo. Se partirmos do mesmo estado fundamental e exista a possibilidade de dois estados de transição, possivelmente o caminho favorecido pela irradiação de microondas será aquele mais polar, pois haverá maior estabilização devido interações dipolo-dipolo [12].

Nas figuras 7 e 8 pode ser observada a dispersão das ondas eletromagnéticas num forno de microondas doméstico (multimodo) e num aparelho com campo focado (monomodo). Neste último, o campo é homogêneo e não há problemas com a reprodutibilidade dos resultados [10]. É conhecido que fornos de microondas domésticos não possuem campo de energia homogêneo e, conseqüentemente, ocorre diferente zona de aquecimento [11, 14, 15], Figura 7.

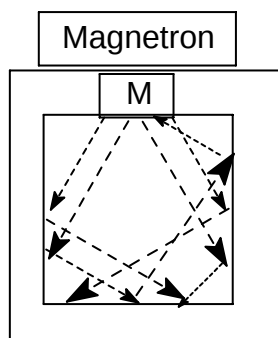


Figura 7: Forno doméstico (multimodo)

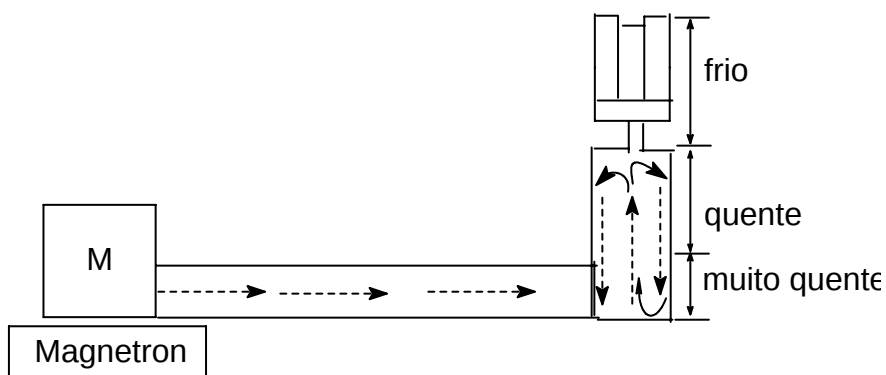


Figura 8: Reator monomodo

Para termos um conhecimento do comportamento da temperatura na cavidade do forno de microondas, fizemos um mapeamento desta temperatura determinando o tempo em que as substâncias de pontos de fusão conhecidos fundiam. Com estes dados traçamos uma estimativa do aquecimento na cavidade do forno de microondas (Figura 9). Claro que esta estimativa é grosseira, visto que o

aquecimento real da amostra irá depender do sistema reacional, ficando este estudo limitado aos sistemas que utilizamos, Tabela 1.

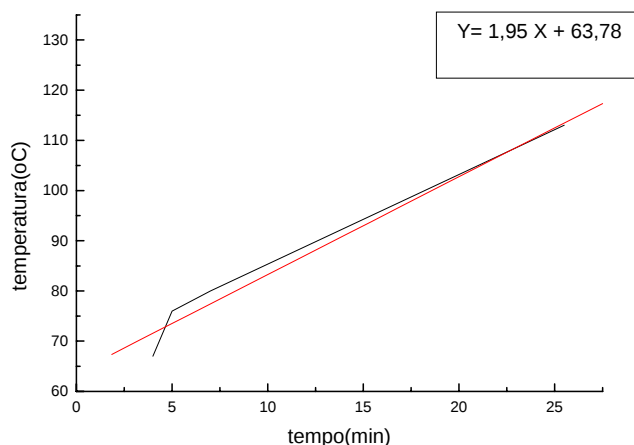


Figura 9: Estimativa do aquecimento na cavidade do forno de microondas a partir de 60°C

A tabela 1 abaixo mostra as substâncias utilizadas e seus tempos de fusão. De posse destes dados, plotamos o tempo necessário para fusão do composto e seus respectivos pontos de fusão. Para a substância *N*-hidroxietilftalimida até 30 minutos de irradiação não ocorreu fusão e, conseqüentemente, acreditamos que a temperatura na cavidade do forno de microondas não deve ter ultrapassado o valor de 127°C.

Tabela 1: substâncias utilizadas na estimativa da temperatura na cavidade do forno de microondas

SUBSTÂNCIA	P.F. (°C)	tempo de fusão (min)
3,4,6- tri- <i>O</i> -acetil-D-glucal	56	4
5-propil-3-(<i>m</i> -toluil)-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol	67	4
5-propil-3-(<i>fenil</i>)-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol	76	5
5-propil-3-(<i>p</i> -toluil)-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol	80	7
5-propil-3-(<i>p</i> -cloro)-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol	113	25.5
<i>N</i> - hidroxietilftalimida	127	NF*

* NF = não fundiu até 30 minutos.

1.2.2 Aplicação de microondas na síntese orgânica

A primeira aplicação do forno de microondas em síntese orgânica data de 1986 [16,17]. Na ocasião foi notada uma grande aceleração das reações quando comparadas com métodos clássicos. Laurent *et al.* [18] discute sobre o mito e a realidade das reações feitas sob irradiação de microondas e recomenda um estudo acurado das condições reacionais no forno de microondas e no aquecimento convencional. Os autores criticam a falta de monitoramento das reações durante utilização do forno microondas. O uso do método de microondas revela vários aspectos interessantes [19], dentre eles, dois são mencionados abaixo:

- A redução da degradação térmica e/ou melhor seletividade.
- Algumas reações, principalmente em condições heterogenias, parecem ter a mesma velocidade de reação quando comparadas com o aquecimento convencional, isto é, o principal efeito é térmico.

Reações em solventes orgânicos

Caddick [9] em 1995 faz uma revisão sobre assistência de microondas em reações orgânicas.

Em geral, nestas reações são utilizados solventes que são ativos nas microondas e que necessitam de aquecimento para promover as transformações químicas.

Reações na presença de solventes podem trazer alguns inconvenientes e, mais recentemente, foram desenvolvidos métodos sem a utilização de solventes ("solvent-free conditions") que facilitaram as manipulações reacionais [10].

Reações na ausência de solventes

Esta é uma química que recentemente vem crescendo e a não utilização de solventes contribui para preservação do meio ambiente produzindo menos rejeitos de laboratório. Sendo assim, podemos chamá-la de "a química verde".

Três tipos de processos podem ser considerados quando ativados por microondas em condições livres de solventes [10]:

- a) as reações precisam de pelo menos uma molécula polar em sistemas líquido-líquido e líquido-sólido;

b) reações sobre suportes sólidos minerais, impregnando os compostos sobre sílicas, aluminas ou terras;

c) Catalisador por Transferência de Fase (TFC): condições na ausência de solventes orgânicos. Esta metodologia pode também ser estudada sob ativação de ultra-som.

As reações que mais nos interessam, são reações em condições secas sobre suporte sólidos onde misturamos dois produtos (podendo um ser sólido e o outro líquido), neste caso, a fase líquida é adsorvida sobre a fase sólida.

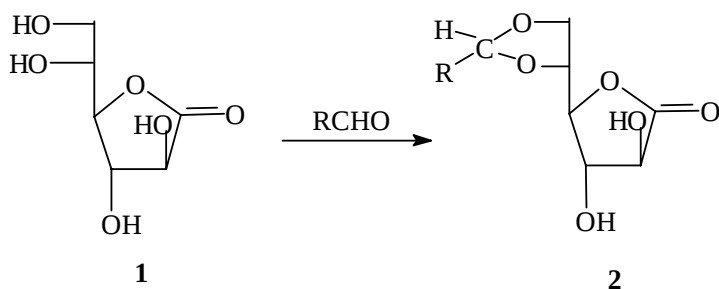
Loupy *et al.* [10] em 1998 publica uma revisão sobre reações orgânicas na ausência de solventes utilizando energia focada de microondas (reator monomodo). A seguir descreveremos algumas destas reações.

Reagentes contendo óxidos minerais como suporte sólido

Aluminas, sílicas, terras ou zeólitos podem funcionar como suportes ácidos ou básicos, dependendo do tipo de reação. Nesta técnica, reagentes são individualmente impregnados sobre o suporte sólido (via um solvente se os dois são sólidos e com posterior remoção do solvente) ou simplesmente são misturados em condição seca e depois irradiados por microondas [10].

Reação sobre suporte ácidos

Como mostra o Esquema 3, podemos realizar uma simples proteção de grupos hidroxílicos. Temos o exemplo da acetalização da L-Galactono-1,4-lactona **1**:

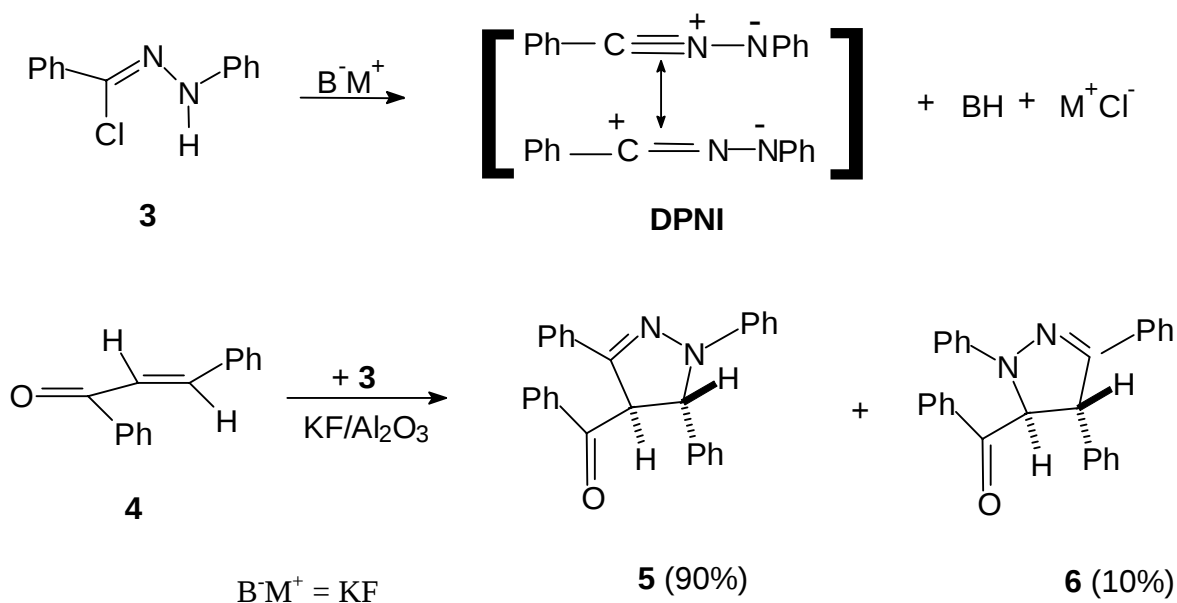


DMF, H ₂ SO ₄ , CuSO ₄	24h/40°C/25%	R = CH ₃ (CH ₂) ₁₁
KFS (condições secas)	10min/60W/66%	
K10 (condições secas)	10min/60W/89%	

Esquema 3: Reação de acetalização da L-Galactono-1,4-lactona **1**

Reações sobre suportes básicos

Adições 1,3-dipolares são bons exemplos deste tipo de sistema. Aqui mostraremos adição de difenilnitrilimina (DPNI) a um sistema insaturado. Tratamento do composto **3** com uma base forma uma espécie reativa que pode ser adicionada ao composto **4** para render Δ^2 -pirazolinas **5** e **6** (Esquema 4). A proporção na formação dos composto **5** e **6** é de 90:10.



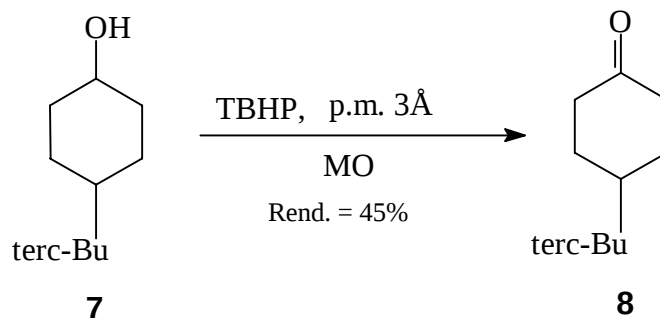
Esquema 4: Reação de adição de difenilnitrilimina DPNI a sistemas insaturados

A reação foi realizada simultaneamente, impregnando o composto **3** com o dipolarófilo **4** sobre KF /alumina como suporte básico, DPNI é formada "in situ".

Microondas doméstico (700W)	12 min	123°C	90% (5 + 6)
Aquecimento convencional	6 min	170°C	<2%
Aquecimento convencional	18 h	170°C	90% (5 + 6)

Oxidações

Palombi et al. [20] conseguiu a oxidação em microondas de álcoois saturados secundários e primários de cadeia longa utilizando TBHP e peneira molecular como zeólito (Esquema 5):



TBHP = terc-butilhidroperóxido

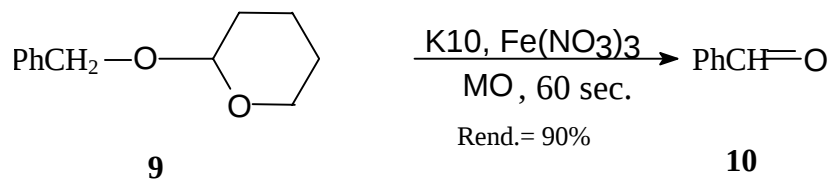
p.m. = peneira molecular

MO = microondas

Esquema 5: Reações de oxidação de álcoois saturados

Varma *et al.* [21] utilizando MnO_2 sobre sílica, também oxidou álcoois primários e secundários, no tempo máximo de 1 minuto.

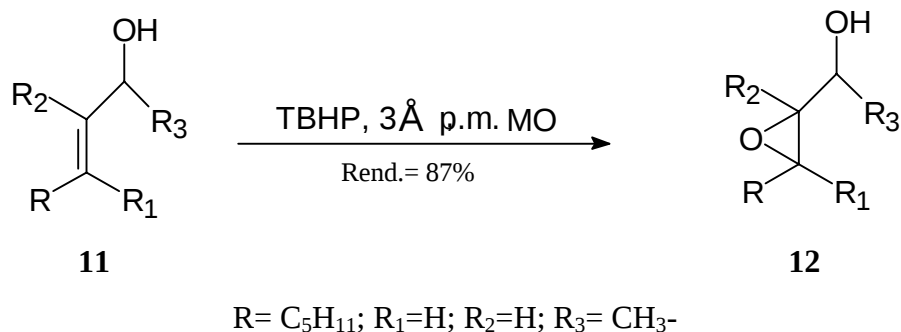
Heravi *et al.* [22] desprotegeu um éter de tetrahidropirano **9** com o emprego de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ e montmorillonite K10, transformando-o no aldeído **10** (Esquema 6):



Esquema 6: Desproteção de um éter tetrahidropirano

Epoxidação

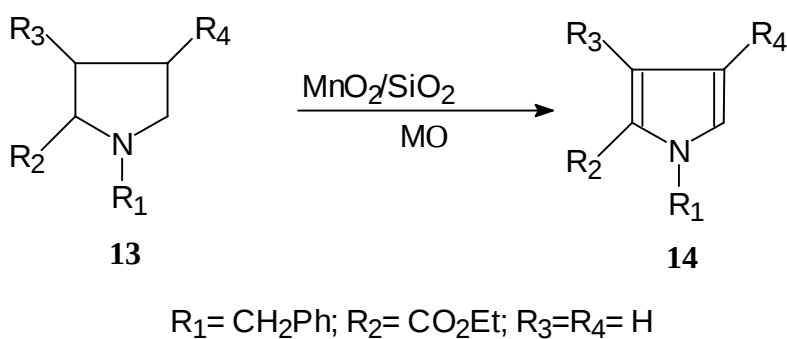
Palombi *et al.* [20] aplicou a mesma metodologia utilizada para álcoois primários e secundários (Esquema 5) à álcoois alílicos, obtendo não as cetonas, mas sim os respectivos epóxidos (Esquema 7).



Esquema 7: Epoxidação de álcoois alílicos

Desidrogenação

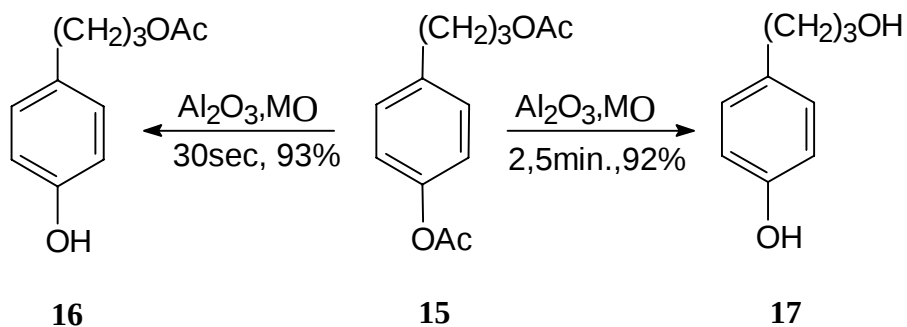
Oussaid *et al.* [23] sintetizaram pirróis a partir de pirrolidinas. A desidrogenação foi feita utilizando-se uma mistura de MnO₂ e SiO₂ e irradiando por 3 a 7 minutos em microondas, na potência de 850W, obtendo-se rendimentos de 58% a 96% (Esquema 8).



Esquema 8: Reação da desidrogenação da pirrolidina à pirrol

Desproteção de grupos

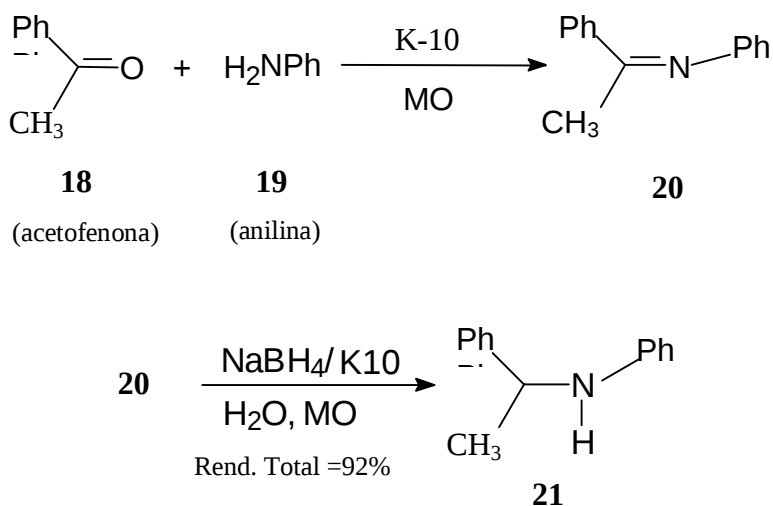
Varma *et al.* [24] desacetilaram seletivamente fenóis acetilados. A irradiação por microondas promoveu a reação entre 0,5 e 2,5 minutos (Esquema 9). A mesma reação pelo método de aquecimento convencional levou horas.



Esquema 9: Desacetilação seletiva de fenóis acetilados

Aminação Redutiva

Varma e Dahiya [25] prepuseram duas etapas para sintetizar aminas a partir de cetonas e aldeídos, tendo uma imina como intermediário. Utilizou-se neste sistema uma potência baixa das microondas de 20% por um tempo máximo de 5 minutos (Esquema 10).



Esquema 10: Síntese de aminas a partir de cetonas

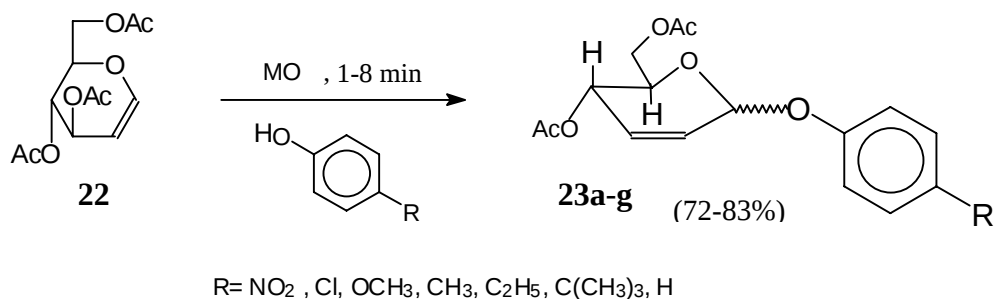
1.2.3 Síntese de carboidratos utilizando microondas

A irradiação por microondas vem sendo explorada para estudos de carboidratos [26-30].

Glicosídeos

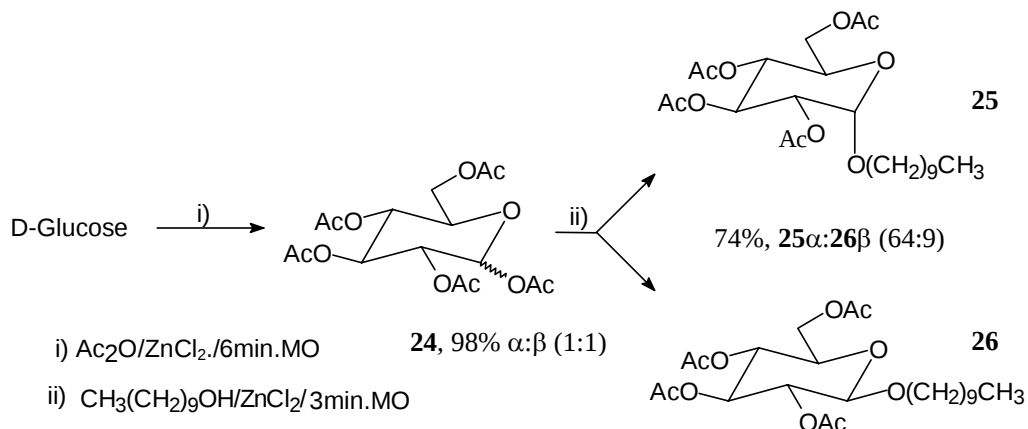
Para a síntese de glicosídeos em microondas encontramos poucos relatos.

Sowmya e Balasubramaniam [26] em 1994 executaram a primeira aplicação de forno de microondas na síntese de *O*-aril glicosídeos **23a-g** a partir do tri-*O*-acetil-D-glucal **22** (Esquema 11). A reação de glicosidação, via rearranjo de Ferrier induzido por microondas, foi conseguida fornecendo os produtos em bons rendimentos e comparáveis com a metodologia clássica.



Esquema 11: Aplicação de microondas na síntese de *O*-aril glicosídeos

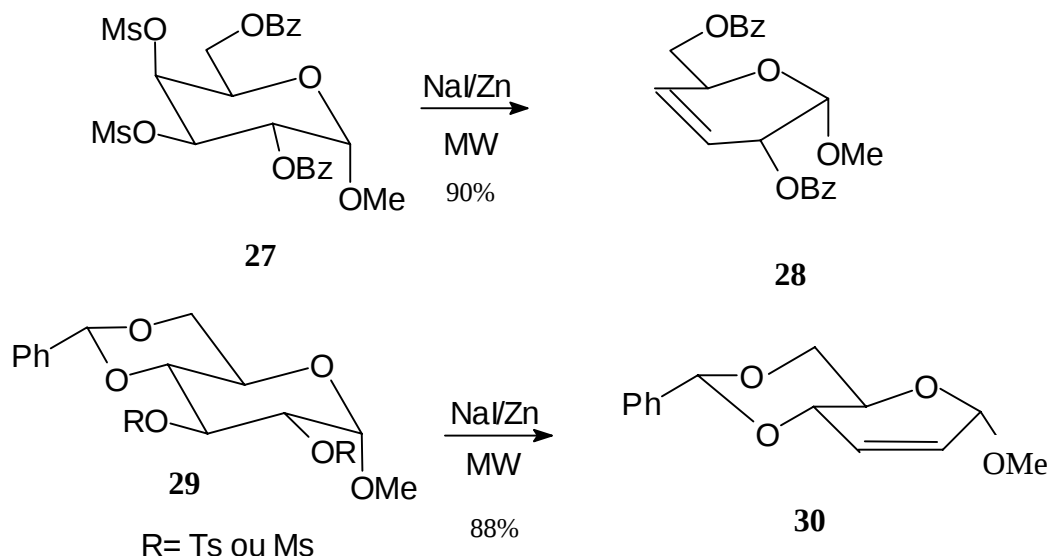
Limousin *et al.* [27] acetilaram e glicosidaram a D-glucose **24** em baixa potência (20-80W), em microondas monomodo (energia focada), com tempo total de reação de 14 minutos. A mistura **25:26** teve rendimento de 74% ($\alpha/\beta=64:9$), Esquema 12.



Esquema 12: Acetilação e glicosidação da D-glucose

Piranosídeo insaturado

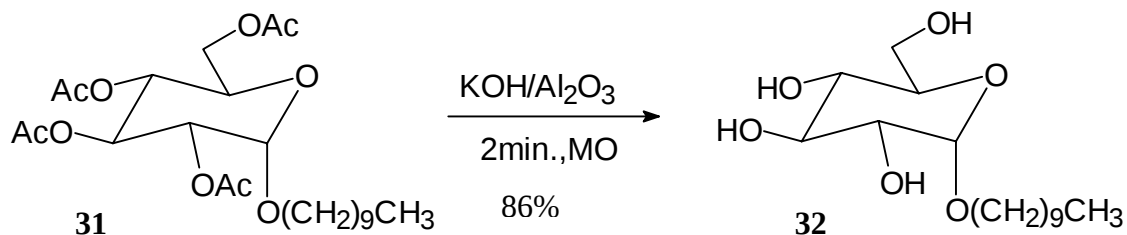
Baptistella *et al.* [28] sintetizaram piranosídeos 3,4- e 2,3-insaturados (**28** e **30**) utilizando energia de microondas com tempo de reação entre 2 e 14 minutos, partindo dos compostos **27** e **29** mostrados no Esquema 13.



Esquema 13: Síntese de piranosídeos insaturados

Desacetilação

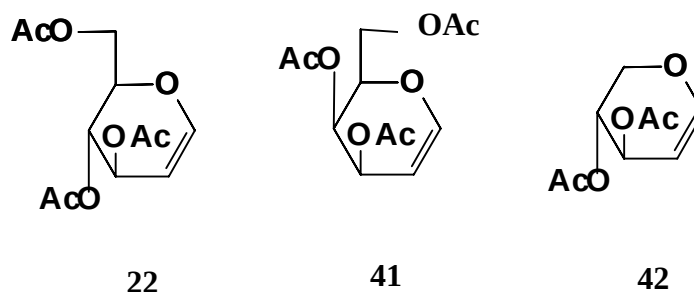
A desacetilação feita por Varma *et al.* [24] em 1993 foi tentada por Limousin *et al.* [27] em 1997 com sucesso, utilizando-se desta vez como suporte sólido um sistema KOH/Al₂O₃, Esquema 14.



Esquema 14: Desacetilação utilizando um sistema KOH/Al₂O₃

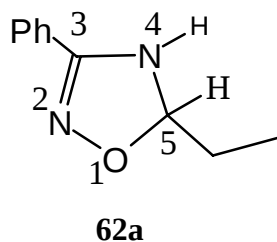
1.3 OBJETIVOS

Num primeiro momento trabalhamos na síntese dos *O*-glicosídeos a partir do tri-*O*-acetil-D-glucal **22**, tri-*O*-acetil-D-galactal **41** e do di-*O*-acetil-D-xilal **42**.



Com inspiração na revisão bibliográfica nós propusemos:

- 1) Sintetizar novos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados e fazer estudos mecanísticos sobre o rearranjo de Ferrier.
- 2) Um acesso rápido à carboidratos utilizando o método clássico e o método por irradiação de microondas nas reações de glicosidação, hidrólise e oxidação.
- 3) Sintetizar compostos heterocíclicos do tipo oxadiazolina **62a** e aplicar energias de microondas ou ultra-som promovendo oxidação (por desidrogenação 4,5), fornecendo os compostos 1,2,4-oxadiazóis correspondentes.



CAPÍTULO 2

SÍNTESE DE NOVOS GLICOSÍDEOS

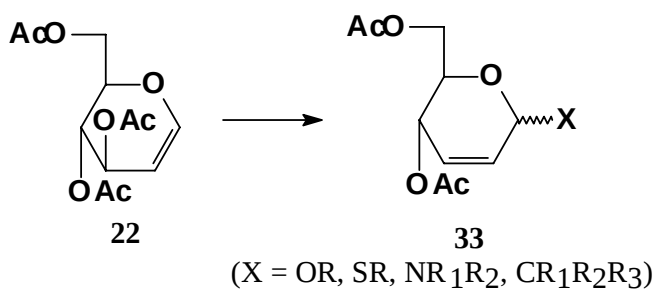
2,3-INSATURADOS

CAPÍTULO 2

2. SÍNTESE DE NOVOS GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS

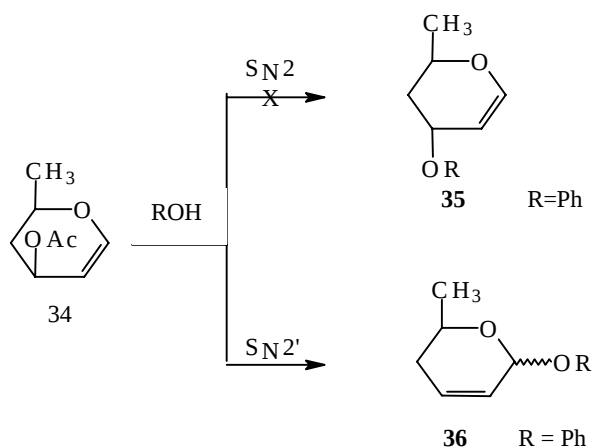
2.1 Introdução

Reações de glicais como **22** com agentes nucleófilos, catalisados por ácidos de Lewis, em geral, rendem glicosídeos 2,3-insaturados **33** (Esquema 15). Estes glicosídeos podem ser utilizados numa variedade de reações que já estão bem descritas na literatura [31]. Quando o substituinte é o grupo –OR ou –SR, em geral, o α -anômero é o produto principal.



Esquema 15: Síntese de *O*-, *S*-, *N*-, *C*-glicosídeos 2,3-insaturados a partir do tri-*O*-acetil-*D*-glucal.

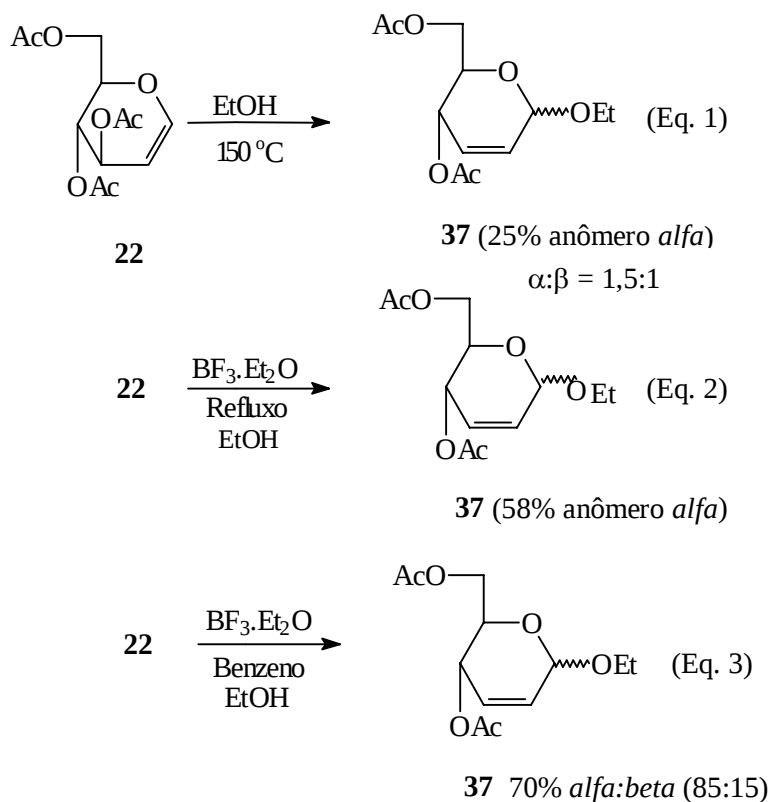
Uma preparação de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados diretamente a partir de glicais substituídos, requer um deslocamento alílico ($\text{S}_{\text{N}}2'$) do grupo acetil em C-3. Este deslocamento alílico é conhecido como rearranjo de Ferrier [32]. O mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2'$ é preferível ao ataque nucleofílico direto $\text{S}_{\text{N}}2$ [33], ver Esquema 16.



Esquema 16: Comparação dos mecanismos $\text{S}_{\text{N}}2$ e rearranjo de Ferrier ($\text{S}_{\text{N}}2'$).

A literatura também relata a ocorrência desta reação sem o emprego de catalisadores ácidos e utilizando altas temperaturas. Por exemplo, o tri-*O*-acetil-D-glucal **22** com etanol [32] e fenol [34] a 180°C e 140°C, respectivamente, dando compostos do tipo **33** (X= OEt, OPh) com bons rendimentos.

Historicamente a busca por métodos que formem isômeros mais puros, por métodos menos complexos, é um desafio para a química da glicosidação. Nas equações 1, 2 e 3 podemos ver uma mostra da evolução deste método, referente ao rearranjo de Ferrier [32].



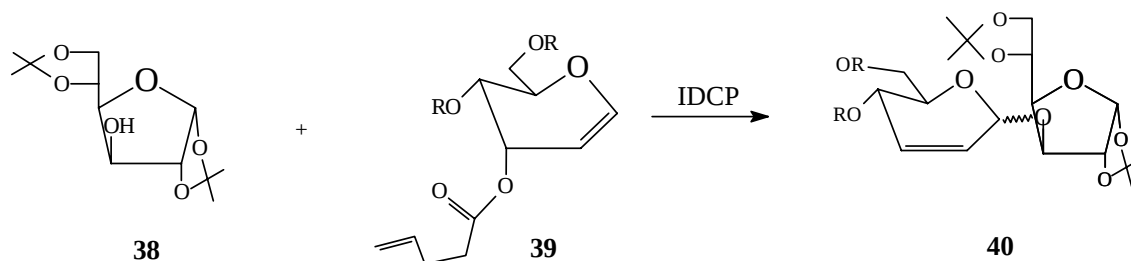
Esquema 17: Exemplo de evolução do método de Ferrier

Ácidos de Lewis são catalisadores muito efetivos para promover reações do tipo **22** $\longrightarrow$ **33**, sendo o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ mais frequentemente utilizado. No entanto é pouco eficiente em casos envolvendo o uso de ésteres glicais com configuração “cis” em C-3 e C-4, e neste caso a utilização de SnCl_4 é mais comum [31d].

Babu e Balasubramanian [35] relata a utilização de InCl_3 como catalisador ácido de Lewis, e compara com diversos outros catalisadores ($\text{LiClO}_4/\text{Et}_2\text{O}$, $\text{LiBF}_4/\text{CH}_3\text{CN}$, $\text{SnCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, Montmorillonite K-10/ CH_2Cl_2).

Um estudo interessante foi realizado por Lopes *et al.* [36] em 1995. Neste trabalho o rearranjo de Ferrier ocorre em condições neutras. O composto **39**, derivado do glicol **22**, funcionalizado no carbono

3 com pent-4-enoato como grupo alílico, ativado para sair, por rearranjo alílico, pelo uso de espécies eletrofílicas como perclorato de iodo dicolina (IDCP), Esquema 18. Esta síntese fornece o dissacarídeo **40** (65% de α -anômero). Quando aplicamos uma metodologia clássica, que envolve ácidos de Lewis, os resultados são negativos.



Esquema 18: Rerranjo de Ferrier em condições neutras

A tabela 2 mostra que nos últimos anos, em geral, tivemos uma evolução na síntese de glicosídeos 2,3-insaturados a partir de glicais, no que diz respeito ao método, rendimento, estereoseletividade e melhoramentos no manuseio reacional.

Tabela 2: Alguns métodos de síntese de glicosídeos 2,3-insaturados

Nucleófilo	Referência	Método	Tempo reacional Rendimento (%)	Razão (α : β)
Ciclohexanol	37	10% DDQ, MeCN, 50°C	24 horas 87%	6,2 : 1
Fenol	26	Microondas	6 minutos 75%	Mistura
Ciclohexanol	38	30% Mont. K-10 CH ₂ Cl ₂ , refluxo	1 hora 93%	7,3 : 1
Ciclohexanol	35	20% de InCl ₃ , CH ₂ Cl ₂ temperatura ambiente	30 minutos 90%	9 : 1

2.2 Resultados e Discussão

Neste trabalho os principais precursores dos glicosídeos foram os glicais 1,2-insaturados, tais como, o 3,4,6- tri-*O*-acetil-D-glucal **22**, 3,4,6- tri-*O*-acetil-D-galactal **41** e o 3,4 di-*O*-acetil-D-xilal **42** (Figura 10). O tri-*O*-acetil-D-glucal **22** é o mais conhecido membro da família dos glicais.

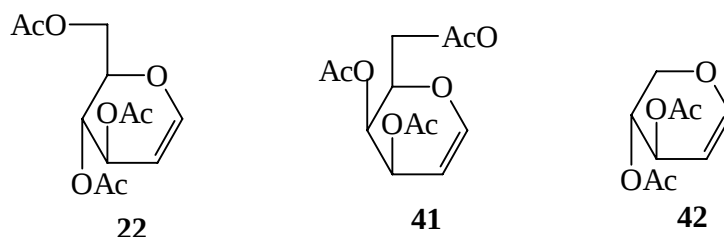
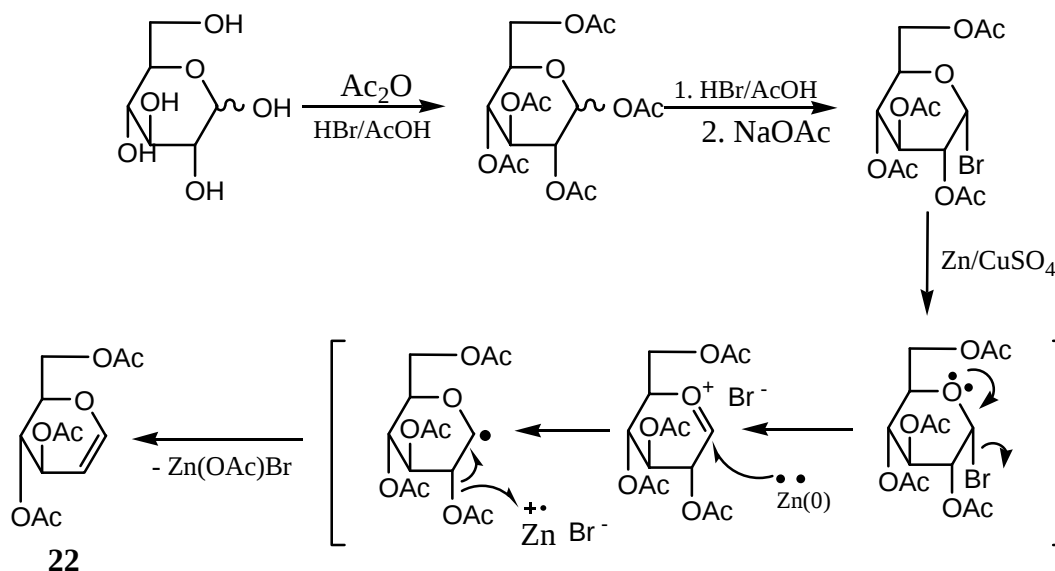


Figura 10: Glicais 1,2-insaturados como material de partida na síntese de glicosídeos 2,3-insaturados

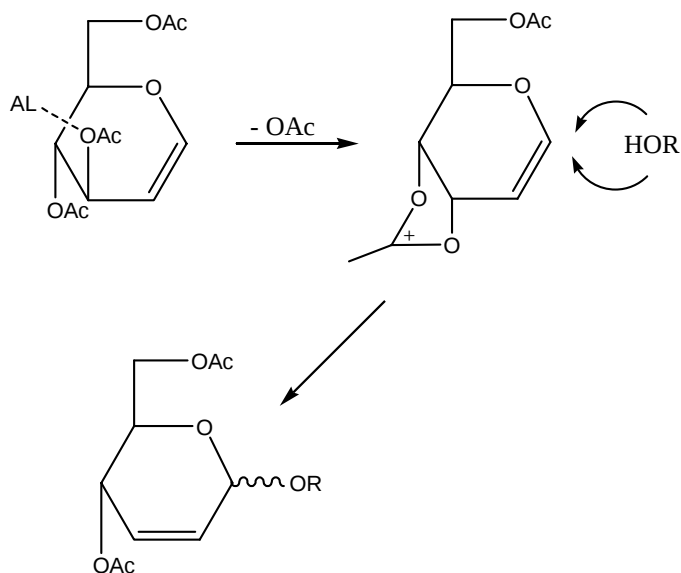
Os glicais têm sido empregados na síntese de uma variedade de glicosídeos e também como produtos chave na síntese de compostos naturais opticamente ativos [39, 40].

A rota sintética geral para os glicais está demonstrada no Esquema 19, com proposta de mecanismo adaptada [41b]. A síntese destes compostos está descrita na parte experimental e foram preparados empregando-se metodologias mais recentes [41a].



Esquema 19: Rota sintética do tri-*O*-acetil-D-glucal a partir da D-glicose

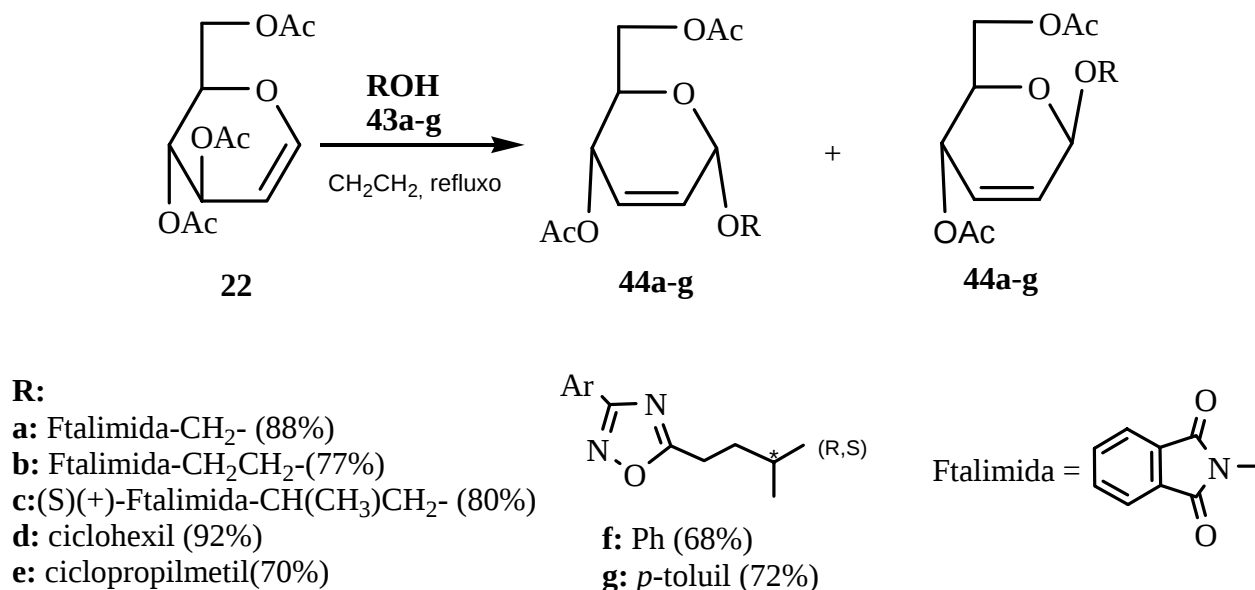
A estereoquímica do glicál de partida é relevante em reações que envolvem o rearranjo alílico por catálise ácida. Os epímeros podem ter comportamentos similares ou muito diferentes [31d]. Esta orientação relativa dos grupos ésteres em C-3 e C-4 determinam o bom desempenho das reações [42]. Por exemplo, o tri-*O*-acetil-D-galactal **41**, epímero em C-4 do composto **22**, não reage satisfatoriamente com álcoois na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como catalisador. Enquanto o tri-*O*-acetil-D-glucal **22** forma o glicosídeo 2,3-insaturado eficientemente, aparentemente como uma consequência da clivagem em C-3 devido assistência anquimérica do grupo éster em C-4, o mesmo não pode ocorrer no composto **41** (Esquema 20).



Esquema 20: Assistência anquimérica do grupo acetil em C-4 ao grupo acetil em C-3.

2.2.1 Síntese de glicosídeos a partir do tri-*O*-acetil-D-glucal 22

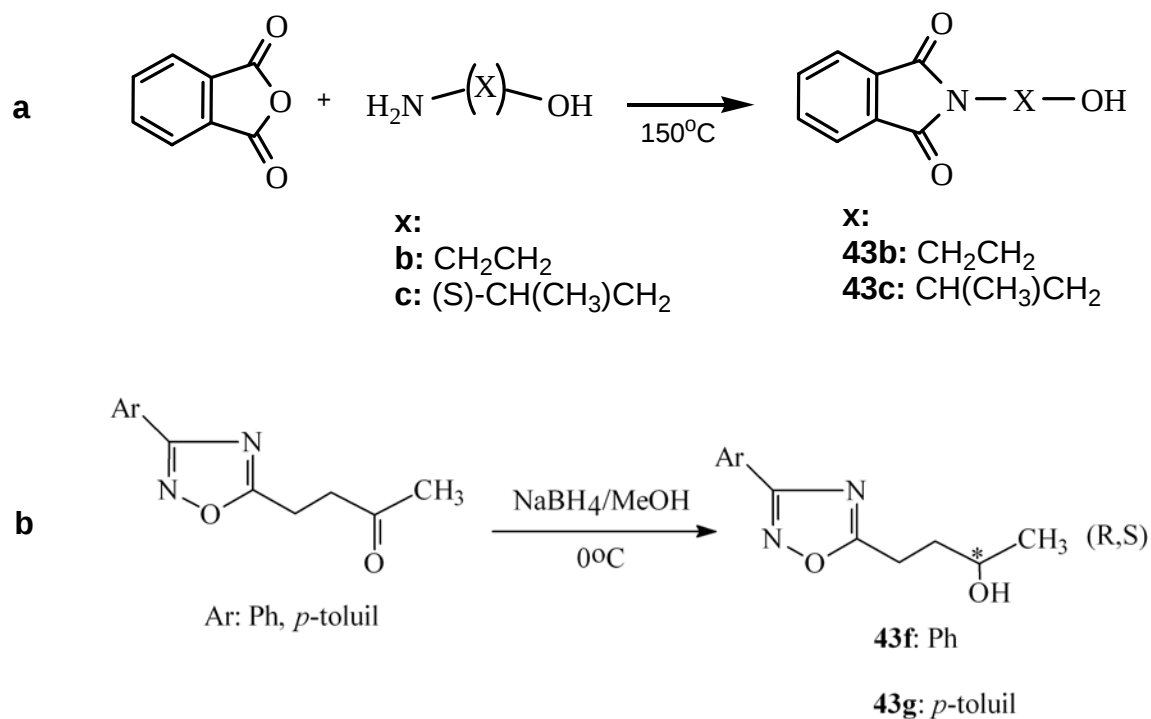
Primeiramente aplicamos o método de Toshima [38] onde os reagentes são dissolvidos e misturados em diclorometano, sendo o catalisador a Montmorillonite K-10. A reação ficou em refluxo por um tempo entre 1,5 e 2 horas, com rendimento que varia de 68 a 91% (Esquema 21), sendo observado apenas a formação dos compostos **44a-g**.



Esquema 21: Síntese de glicosídeos a partir do tri-*O*-acetil-D-glucal

O álcool **43a** é de fonte comercial. Os álcoois **43b-c** foram preparados por aquecimento do anidrido ftálico com o aminoálcool correspondente (Esquema 22a).

Os álcoois **43f-g** foram preparados a partir da redução da 4-[3-(aril)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-butanonas. Esta redução foi realizada na presença de borohidreto de sódio fornecendo os álcoois correspondentes na sua forma racêmica [43], ver Esquema 22b.



Esquema 22: Preparação dos álcoois ftalimídicos e oxadiazólicos (R,S)

Mencionamos ainda que para o álcool ftalimídico **43c** não encontramos relatos na literatura. Os compostos **44b,c,f,g** também são inéditos.

Outra observação interessante é que não detectamos a formação do anômero *beta*. Propomos a existência do cátion intermediário **46** (Figura 11), onde temos a posição *beta* bloqueada. Na seção 2.4 faremos um estudo mais detalhado desta proposta.

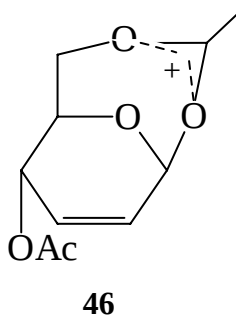
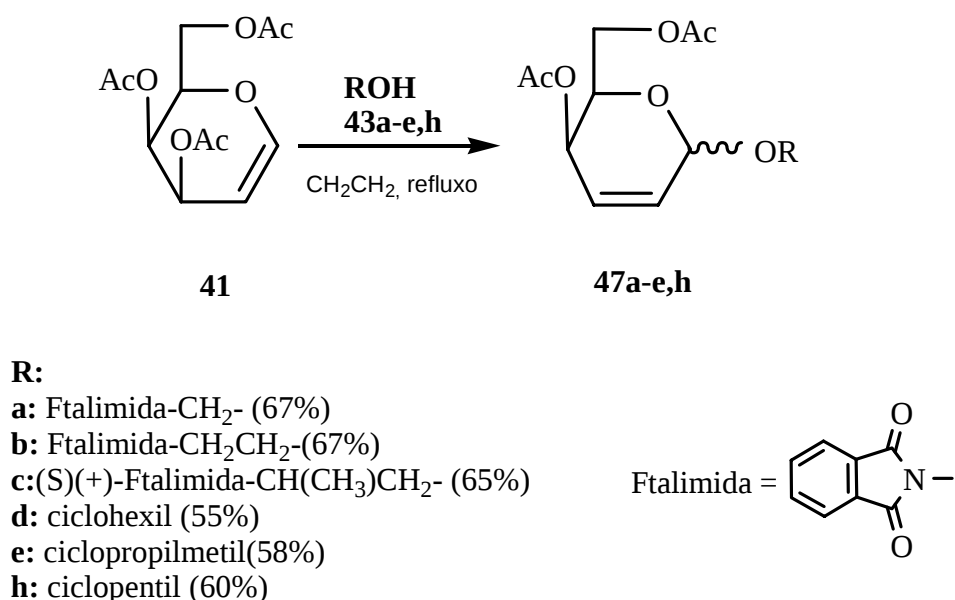


Figura 11: Intermediário proposto para bloqueio da posição β

2.2.2 Síntese de glicosídeos a partir do tri-*O*-acetil-D-galactal **41**

A etapa reacional segue o método clássico de Toshima *et al.* [38]. A síntese de glicosídeos a partir do tri-*O*-acetil-D-galactal **41** ainda é pouco explorada, e isto motivou nosso interesse nestes *O*-glicosídeos, que podem ser posteriormente utilizados em várias etapas para obtenção de novos açúcares. Foram sintetizados os glicosídeos **47a-e,h** utilizando-se os álcoois ftalimídicos **43a-c** e álcoois alifáticos cíclicos **43d-e,h**. (Esquema 23). Os rendimentos encontrados foram aproximadamente 54 a 67% (Tabela 3). A Tabela 3 também mostra os dados de acoplamento $^3J_{H-H}$ obtidos por RMN 1H 300 MHz que confirmam a configuração da estrutura.



Esquema 23: Síntese de glicosídeos a partir do tri-*O*-acetil-D-galactal **41**.

Os espectros de RMN 1H 300 MHz e RMN ^{13}C 75 MHz dos compostos **47a** e **47b** estão disponíveis nos anexos 1,2,4 e 5. Os assinalamentos dos carbonos foram realizados com o auxílio da técnica HETCOR.

Tabela 3: Resultados de glicosidação e alguns dados de RMN ^1H 300 MHz.

Entrada	Tempo de reação (h)	Rendimento (%)	Razão α : β	δ α -H ₁ ^a ($^3J_{1,2}$, Hz)	dd ^b ($^3J_{4,5}/J_{4,3}$, Hz)
47a	3	67,0	α	5,4 (3,3)	dd (5,6/2,6)
47b	2	67,3	94 : 6	5,1 (3,0)	dd (5,4/2,7)
47c	3	65,1	96 : 4	5,0 (3,0)	dd (5,2/2,0)
47d	2,5	54,6	72: 28	5,2 (3,0)	dd (5,4/2,4)
47e	2,5	57,5	65 : 35	5,12 (2,7)	dd (5,1/2,3)
47h	2,5	59,5	70 : 30	5,2 (3,0)	dd (4,8/1,6)

^a δ deslocamento químico em ppm. ^b duplete de duplete

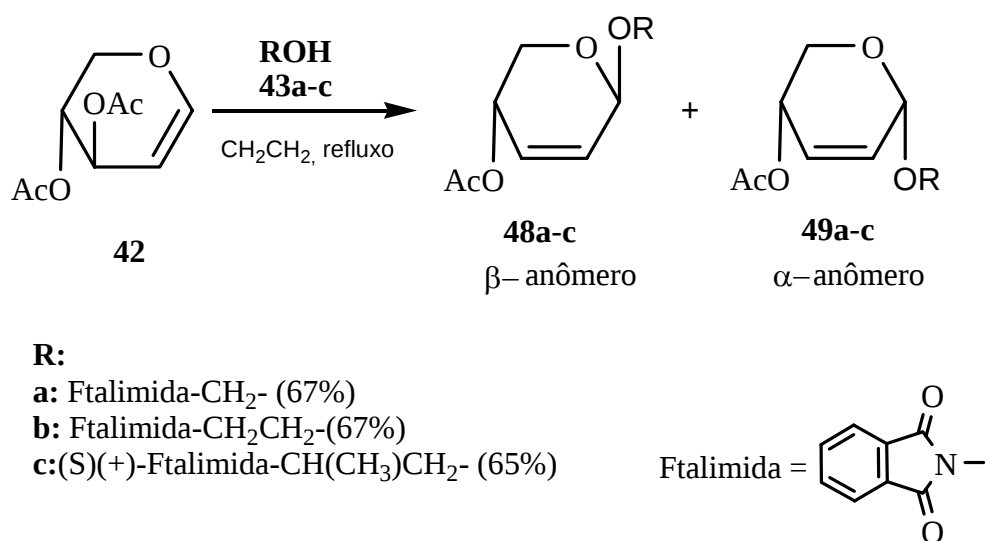
Uma nova série de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados tendo como agliconas álcoois ftalimídicos e alifáticos cíclicos foi sintetizada com rendimentos satisfatórios, sendo que os álcoois que possuem a porção heterocíclica da ftalimida parecem ter melhor desempenho. A utilização da Montmorillonite K-10 como catalisador ácido de Lewis mostrou ser eficiente e pode ser utilizada para induzir o rearranjo de Ferrier.

Na reação com álcoois ftalimídicos percebemos que a assistência anquimérica que facilitaria a saída do grupo acetil no caso do tri-*O*-acetil-D-glucal, não tem grande efeito, já que os rendimentos, principalmente para os álcoois ftalimídicos foram bons.

2.2.3 Síntese de glicosídeos a partir do di-*O*-acetil-D-xilal **42**

Reações de glicosidação com pentoses vêm sendo realizadas nos últimos anos [44, 45]. Os resultados apontam para a formação majoritária do anômero β , Soro [46] em seus estudos com compostos furânicos, também verificou esta tendência. Estes resultados, em geral, são justificados pela ausência do grupamento acetoximetil na posição C-5, como acontece na série das hexoses.

A síntese dos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados a partir do 3,4-di-*O*-acetil-D-xilal **42** e dos álcoois ftalimídicos **43a-c** (Esquema 24) foi feita utilizando-se o método clássico, ou seja, refluxo em diclorometano [38].



Esquema 24: Síntese de glicosídeos a partir do di-*O*-acetil-D-xilal **42**

As estruturas foram estabelecidas principalmente por análise de RMN ¹H e RMN ¹³C, através dos valores de acoplamento dos prótons H-4, H-5_{axial} e H-5_{equatorial} e deslocamento químico dos prótons e carbonos. Segundo Doboszewski *et al.* [44] acoplamentos fortes entre H-4 e H-5 estão de acordo com uma conformação ⁰H₅ (D) para os anômeros α e acoplamento menores com uma conformação ⁵H₀ (D) para anômeros β (ver Figura 12).

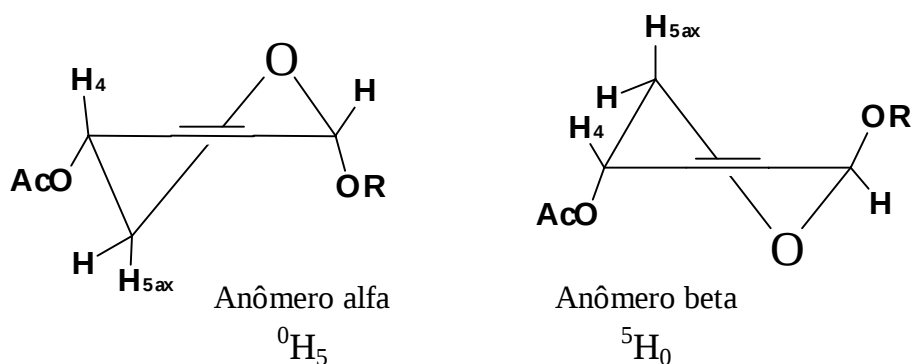


Figura 12: Conformações meia cadeira (H) para o metil 4-O-acetil-2,3-didesoxi- α e β -D-glicero-pent-2-enopiranosídeos

Na Tabela 4 podemos verificar as análises dos espectros. Estes dados nos levam a acreditar que os resultados estão de acordo com a literatura no que se refere à tendência de formar o β -anômero como produto principal [45].

Tabela 4: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C das pentoses **48a-c** e **49b-c**.

Composto	Tempo de Reação (h)	$^3J_{4,5ax}$ Hz	$^3J_{4,5eq}$ Hz	δ H-4 ppm (multiplete)	δ H-1 $^3J_{1,2}$	δ C-1	Razão % $\alpha:\beta$
48a	1,5	5,1	2,7	4,92 (dd)	5,3 (3,0)	92,8	0:100
48b^a	1,5	5,1	1,8	4,90 (ddd)	5,06 (3,0)	92,3	-
48b^b	-	-	-	4,83 (m)	4,99 (3,0)	92,6	22:78
49b^b					4,94	93,8	
48c^b	2,0	-	-	4,89 (m)	4,98	-	37:63
49c^b					4,96 (3,0)	-	

^a dados do composto isolado

^b dados retirados do espectro da mistura

Se considerarmos os baixos acoplamentos verificados entre os prótons H-4 e H-5 e deslocamento químico de H-4 e C-1 os dados apontam para uma preferência pelo anômero β .

Quanto ao composto **48a** (72,5% de rendimento), os deslocamentos químicos do próton e do carbono favorecem a existência exclusiva do anômero β , pois não aparece um segundo pico na região anomérica.

Os dados de deslocamento químico δ H e δ C mostram que para o composto **48b**, com rendimento de 62%, 78% refere-se ao anômero β e 22% ao anômero α . Esta razão $\alpha : \beta$ foi estimada pela integração dos picos nas regiões anoméricas do próton.

Em relação ao composto **48c** o anômero principal é o β , segundo os dados de RMN ^1H e ^{13}C . Com rendimento de 82%, a proporção entre os anômeros $\alpha : \beta$ é de 37% : 63%.

2.3 Estudo da estabilidade conformacional do composto Ftalimidoetil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (44b)

Utilizando cálculos de orbitais moleculares, conseguimos estimar a distância entre H-1 e H-4 nas conformações de meia cadeira 5H_O e 0H_5 nos anômeros α e β , bem como as respectivas estabilidades termodinâmicas, ou seja, calor de formação ΔH_f , ver Figuras 13 e 14, e Tabela 5. Estes cálculos foram realizados utilizando o método semi-empírico AM1. Este método foi escolhido por apresentar um baixo tempo computacional, podendo assim ser aplicado a estruturas da moléculas de tamanho razoável, como em nosso caso, as quais não podem ser facilmente tratadas ao nível de *ab initio*. No entanto, efetuamos cálculos *ab initio* a nível Hartree-Fock com a base 6-31G(d) em glicosídeos menores que serviram como modelo para os estudados no presente trabalho, ver Figuras 15 e 16.

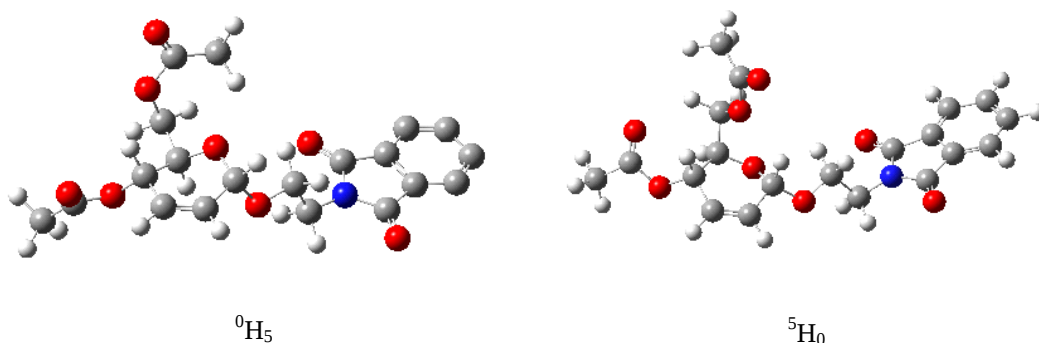


Figura 13: Conformações meia cadeira do composto ftalimidoetil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (44b) pelo método AM1

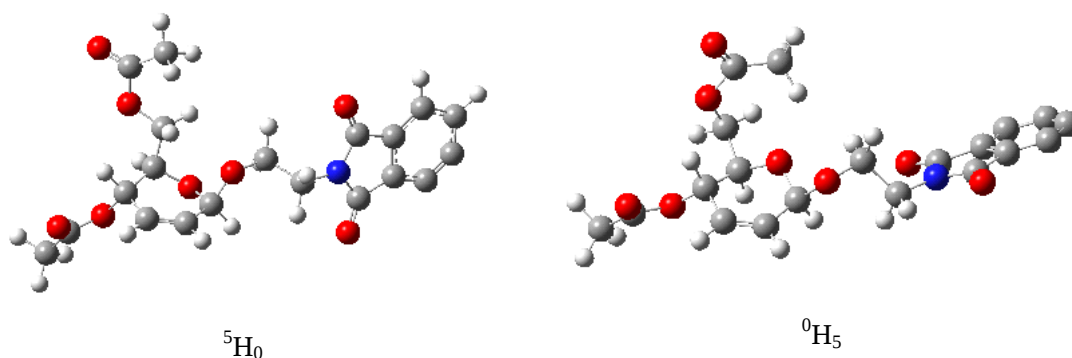


Figura 14: Conformações meia cadeira do composto ftalimidoetil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- β -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (45b) pelo método AM1

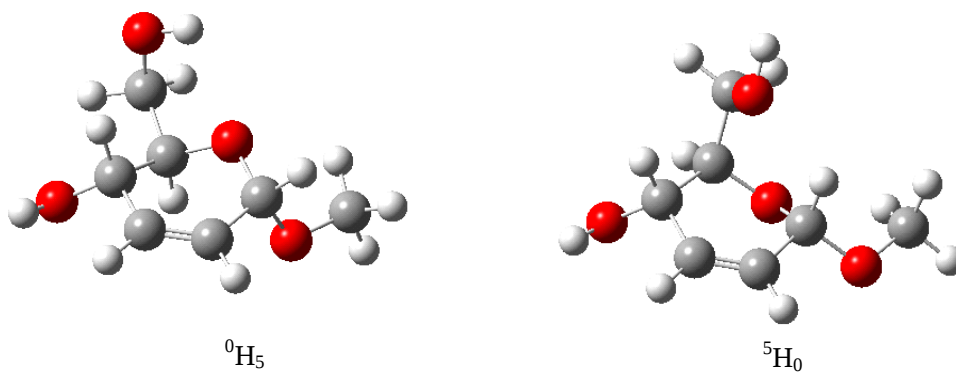


Figura 15: Conformações meia cadeira do composto metil 2,3-dideoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo

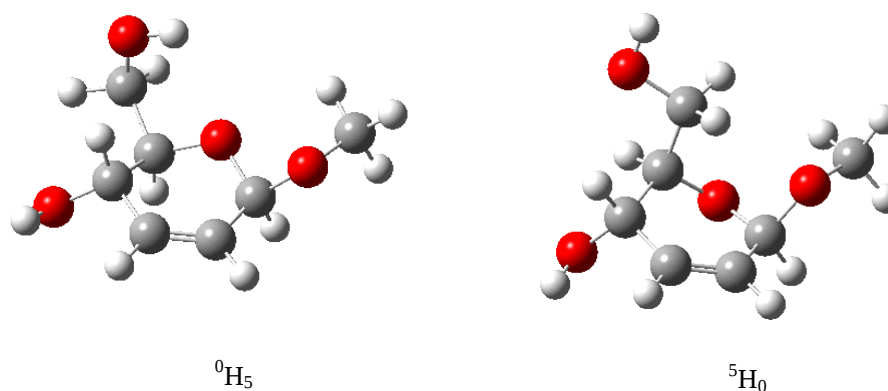


Figura 16: Conformações meia cadeira do composto metil 2,3-dideoxi- β -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo

Tabela 5: Calores de formação e distâncias entre H-1 e H-4 do ftalimidoetil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α - e β -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo **44b** obtidos por cálculo de AM1 e *ab initio**.

Composto (conformação)	$\Delta H_f^{\phi}{}_{(AM1)}$ (kcal/mol)	$\Delta H_{(HF/6-31G(d))}$ Hartree/partíc. <i>HF/6-31G(d)</i>	$\Delta G_{(HF/6-31G(d))}$ Hartree/partíc. <i>HF/6-31G(d)</i>	Distância H ₁ e H ₄ (Å)	
				AM1	<i>HF/6-31G(d)</i>
44b (${}^0\text{H}_5$)	-264,5	-571,237432	-571,285306	4,0	3,96
45b (${}^0\text{H}_5$)	-260,5	-571,228797	-571,277363	4,4	4,25
44b (${}^5\text{H}_0$)	-260,1	-571,227641	-571,276125	4,1	4,31
45b (${}^5\text{H}_0$)	-263,3	-571,231586	-571,279605	4,8	4,68

*Os cálculos *ab initio* [HF/6-31G(d)] foram realizados para compostos modelos das Figuras 15 e 16.

Apesar das diferenças dos resultados de calor de formação obtidos por AM1 estarem dentro da faixa de erro do método aplicado, de um modo geral, a tendência observada está de acordo com os resultados obtidos pelo método *ab initio* aplicado as estruturas modelo (Figuras 15 e 16). Então podemos fazer alguns comentários:

1. Por comparação, podemos inferir que o composto **44b** é mais estável na conformação ${}^0\text{H}_5$ para o anômero α -D, ΔG (HF/6-31G(d)) = -571,285306 Hartree/partícula. O anômero β -D a conformação preferida é ${}^5\text{H}_0$, ΔG (HF/6-31G(d)) = -571,279605 Hartree/partícula.
2. Os anômeros *alfa* e *beta* apresentaram valores de energia relativamente próximos, no entanto, em geral, a preferência será a formação do anômero α . Uma razão para isto é a estabilidade por causa da atração entre o oxigênio da aglicona e o carbono C-5 (Figura 17), porque o primeiro tem carga parcial negativa e o segundo carga parcial positiva. Este fenômeno fortalece o efeito anomérico que é mais estabilizado pelo *overlap* entre o orbital “ η_o ” que contem os elétrons não ligantes do oxigênio do heterocíclico e o orbital antiligante “ σ^*_{CO} ” da ligação glicosídica (interação $\eta_o \rightarrow \sigma^*_{\text{CO}}$).

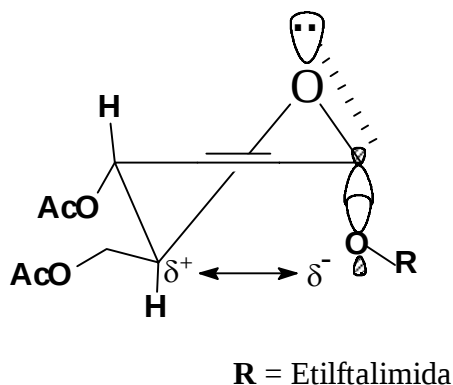
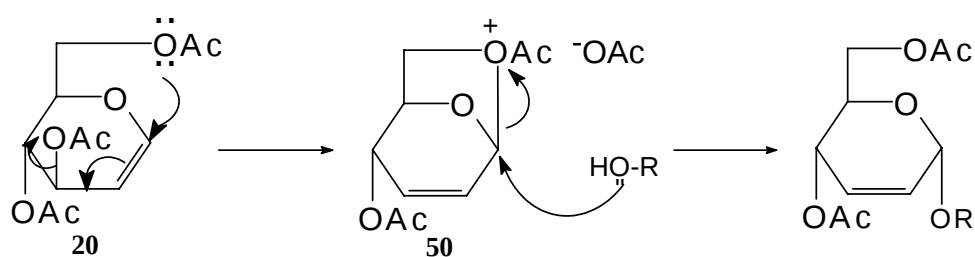


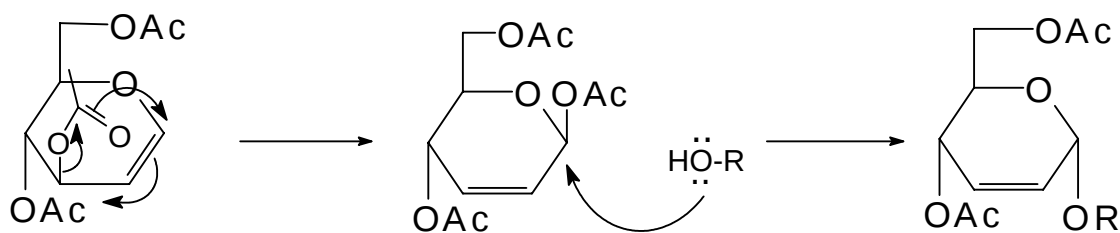
Figura 17: Estabilização do anômero α pelo efeito anomérico na conformação ${}^0\text{H}_5$

2.4 Estudo mecanístico do rearranjo de Ferrier

Alguns trabalhos recentes abordam o rearranjo de Ferrier como primeira etapa reacional e seus resultados mostram a formação exclusiva do anômero α . Pouca ou nenhuma explicação é dada com relação a não observação do anômero β . Algumas propostas já foram anteriormente mencionadas [32]. Shotakovskii *et al.* [47] sugeriu uma assistência anquimérica do grupo acetato em C-6 formando o anel de 5 membros, como podemos verificar no Esquema 25. Ferrier e Prasad [32] propuseram um rearranjo inicial de 1,2 para 2,3 da dupla ligação, conforme Esquema 26.



Esquema 25: Mecanismo de bloqueio da posição β proposto por Shotakovskii



Esquema 26: Mecanismo proposto por Ferrier e Prasad para justificar a preferência na obtenção do anômero α

Para esclarecer a formação de anômeros α assume-se que o ataque do álcool no íons oxocarbônio **52**, estabiliza esta forma devido o efeito anomérico. O trabalho de Shotakovskii *et al.* [47] sugere a formação do intermediário **50** onde o ataque ocorrerá pelo lado de baixo (Esquema 25). Nós consideramos as várias possibilidades, mostradas nas Figura 18 e 19, utilizando cálculos de orbitais moleculares AM1 [48] e *ab initio* Hartree-Fock 6-31G(d).

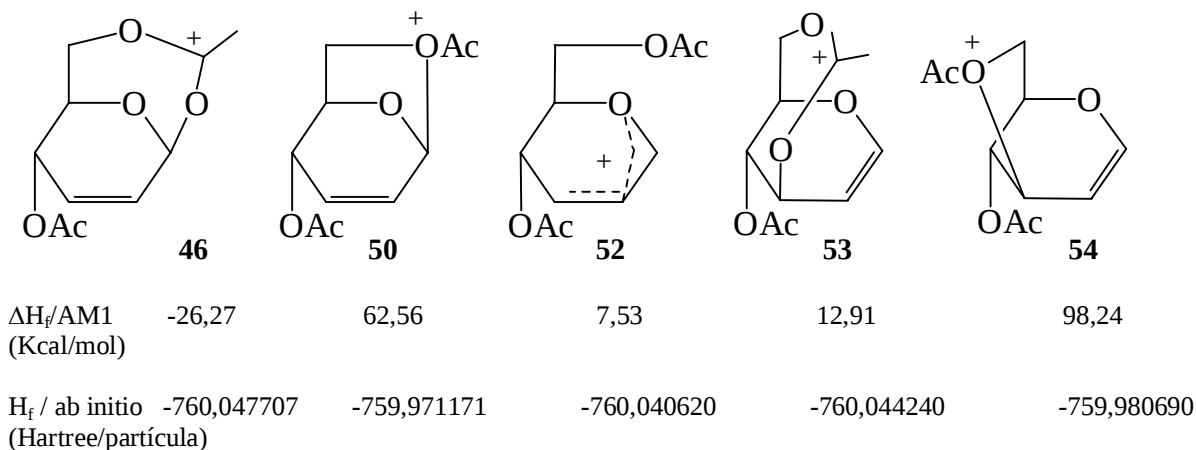


Figura 18: Estrutura planar dos possíveis oxocarbônions intermediários e dados de calor de formação obtidos por cálculo AM1 e *ab initio*.

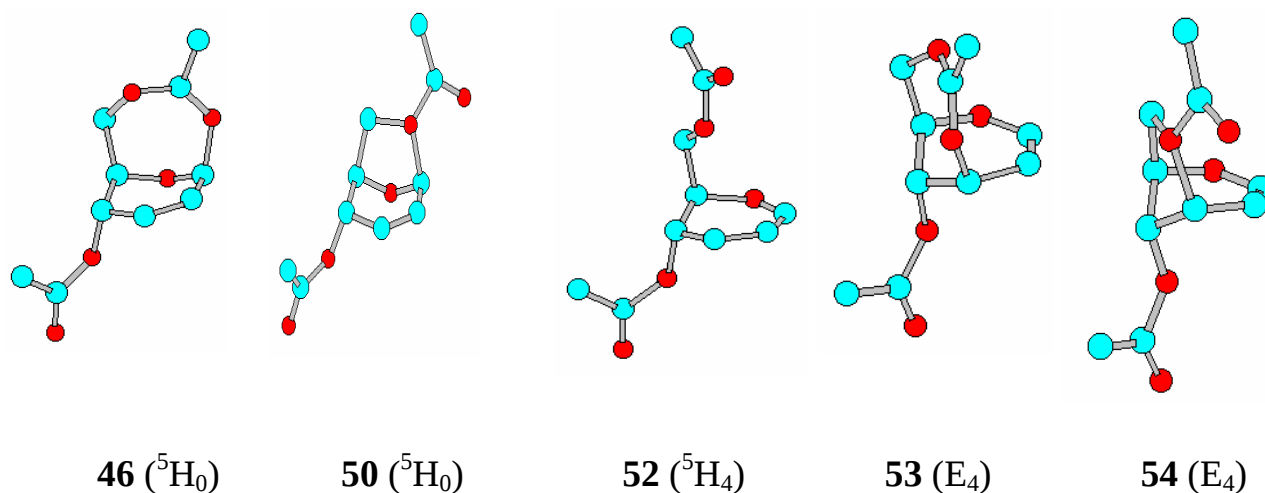
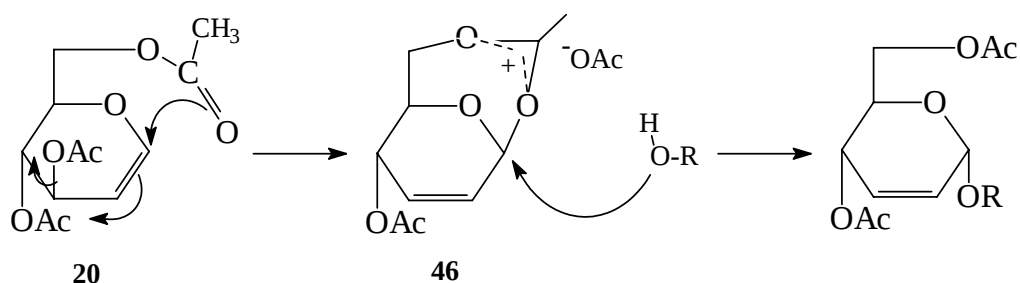


Figura 19: Conformações meia cadeira (H) e envelope (E) dos possíveis oxocarbônions intermediários obtidos por cálculo *ab initio* com base 6-31G(d).

O intermediário **46** forneceu o menor valor de entalpia de formação. O exame do modelo molecular mostra que a formação do anel de sete membros não tem interações repulsivas sérias, e o intermediário **46** é realmente, relativamente, mais estável que os outros. Estas entalpias certamente eliminam a possibilidade de formação dos intermediários **50**, **53** e **54**

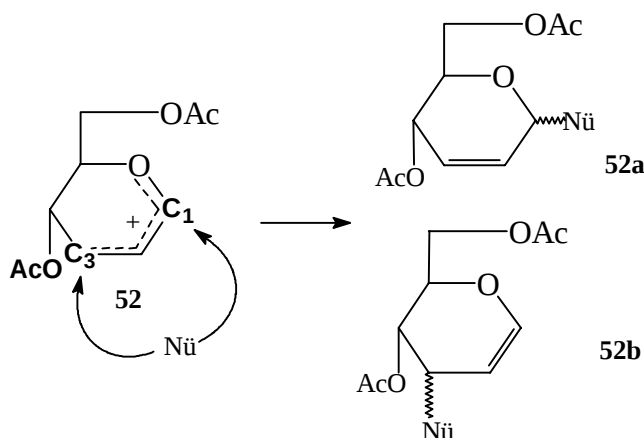
Com isto concluímos que o ataque do oxigênio do grupo acetoxi em C-6 ao C-1 estabiliza o intermediário **46**. Agora, a abertura deste anel com álcoois pode ocorrer pelo lado *alfa* fornecendo apenas anômeros α , como mostrado no Esquema 27.



Esquema 27: Nova proposta mecanística para a formação do anômero α no rearranjo de Ferrier

2.5 Aspectos regioquímicos do rearranjo de Ferrier

Um ataque nucleofílico S_N2' nos açúcares 1,2-insaturados, como mostrado no Esquema 16 (página 20), leva a formação de açúcares 2,3-insaturados. No entanto alguns compostos são encontrados na literatura substituídos na posição C-3. Se considerarmos a formação do oxocarbônio **52** como intermediário há duas posições possíveis para o ataque nucleofílico. Uma possibilidade no carbono 1 e outra no carbono 3 (Esquema 28).



Esquema 28: Possibilidades de ataque do nucleófilo ao intermediário **52**

Na maioria dos casos, reações com *O*- e *C*-nucleófilos resulta em 2,3-insaturados *O*- e *C*-glicosídeos, por exemplo, do tipo **52a**, mas 3-*N*- e 3-*S*-glicais, do tipo **52b**, são também encontrados quando compostos *N*- e *S*-nucleófilos são envolvidos [31d]. Aspectos regioquímicos sobre o rearranjo de Ferrier tem sido racionalizado em termos do princípio ácido e base duro e mole [49].

Este princípio associa os nucleófilos duros (H_2O , ROH , RNH_2) com baixa energia de HOMO e com os eletrófilos duros (H^+ , RCO^+ , CO_2) com alta energia de LUMO. Para os nucleófilos moles (R_2S , RSH , CO) com alta energia de HOMO e para ácidos moles com baixa energia de LUMO. Neste último caso o que ocorre é uma interação HOMO-LUMO, uma vez que a diferença de energia entre eles diminui. Nos ácidos duros e bases duras a interação é via atração eletrostática.

Os cálculos *ab initio* realizados neste trabalho forneceram as cargas atômicas de C-1 e C-3 e de alguns nucleófilos contendo oxigênio, enxofre, selênio, nitrogênio e fósforo, ver Tabela 6.

Tabela 6: Carga de Mulliken^b para diversos nucleófilos e dos oxocarbônios **46** e **52**

Composto	C1	C2	C3	C ^a	O	S	Se	N	P
46	0,71	0,02	0,12	-	-	-	-	-	-
52	0,70	0,00	0,29	-	-	-	-	-	-
MeOH	-	-	-	0,28	-0,29	-	-	-	-
MeSH	-	-	-	-0,04	-	0,04	-	-	-
PhOH	-	-	-	0,02	-0,30	-			
PhSH	-	-	-	0,02	-	0,11			
MeSeH	-	-	-	0,04	-	-	-0,04	-	-
MeNH₂	-	-	-	0,17	-	-	-	-0,17	-
MePH₂	-	-	-	-0,14	-	-	-	-	0,14

^a carbono ligado ao heteroátomo do nucleófilo^b os dados das cargas foram reescalados somando as cargas de hidrogênio

Os cálculos mostram que a maior carga atômica é no carbono 1. Nucleófilos como álcoois ROH (base dura) formam *O*-glicosídeos exclusivamente no carbono 1, devido interação eletrostática. Estes resultados estão relacionados com uma interação de cargas opostas que é referente a interação do tipo duro-duro.

Substituintes em C-3 são menos comuns e ocorrem para *N*- e *S*-compostos. Devido a carga em C-3 ser menor que em C-1, não conseguimos justificar a formação em C-3 em termos de interação eletrostática.

A interação do tipo mole-mole é favorecida principalmente quando a diferença de energia entre o orbital HOMO do nucleófilo e o LUMO do eletrófilo é pequena. Na Figura 20 e Tabela 7 são mostradas as energias dos orbitais HOMO/LUMO, obtidas por cálculos *ab initio*, para os intermediários **46** e **52** e os nucleófilos MeOH, MeSH, MeSeH, MeNH₂ e MePH₂. Como pode-se observar, a diferença de energia entre o orbital LUMO (cátion) e HOMO (nucleófilo) diminui de MeOH > MeSH > MeSeH, assim como também para MeNH₂ > MePH₂, como era de se esperar.

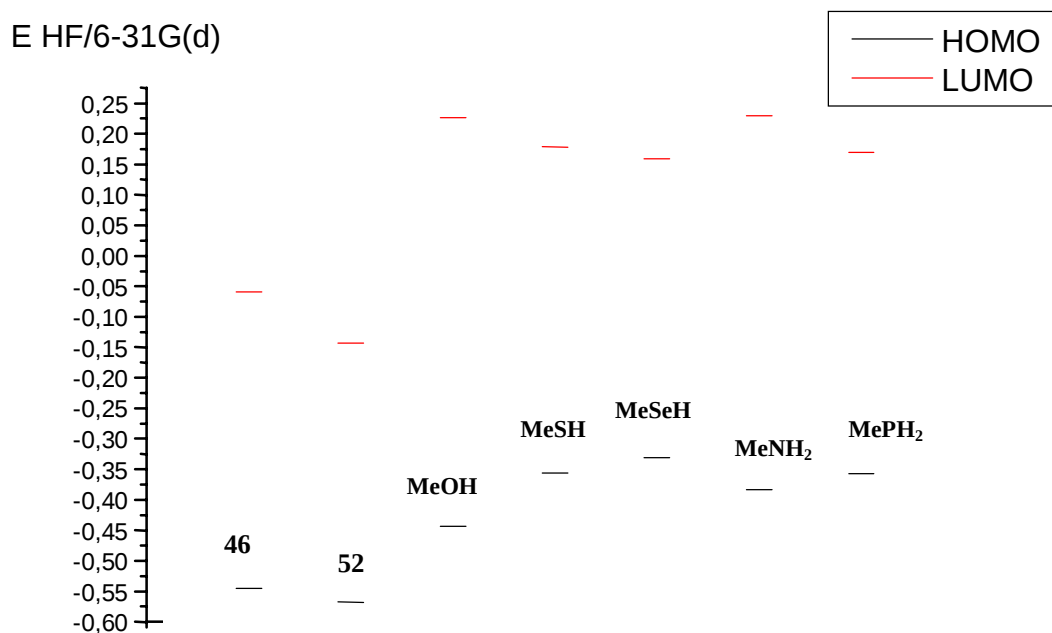


Figura 20: Comparação dos orbitais de fronteira dos oxocarbônios **46** e **52** com diversos nucleófilos

Tabela 7: Diferença LUMO-HOMO dos oxocarbônio **46** e **52** e nucleófilos

Nucleófilo	E_{HOMO} em Hartree/ partícula	ΔE (Hartree/partícula)	
		E_{LUMO} do cátion 46 -0,05870	E_{LUMO} do cátion 52 -0,14280
MeOH	-0,44325	0,38455	0,30045
MeSH	-0,35596	0,29726	0,21316
MeSeH	-0,33127	0,27257	0,18847
MeNH₂	-0,38390	0,32520	0,24110
MePH₂	-0,35705	0,29835	0,21425

O grau de participação dos carbonos 1 e 3 no orbital LUMO do cátion **52** são comparáveis, conforme podemos verificar na Figura 21. Desta forma, é de se esperar que haja uma tendência de

menor regioseletividade do ataque nucleofílico contendo S- e N- (assim como pode ser fósforo e telúrio) do que com álcoois ou carbânios.

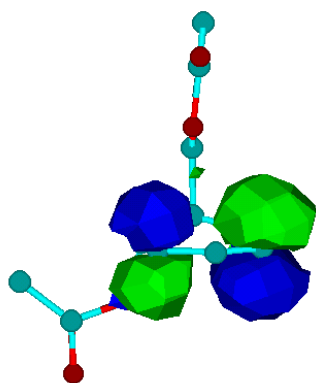
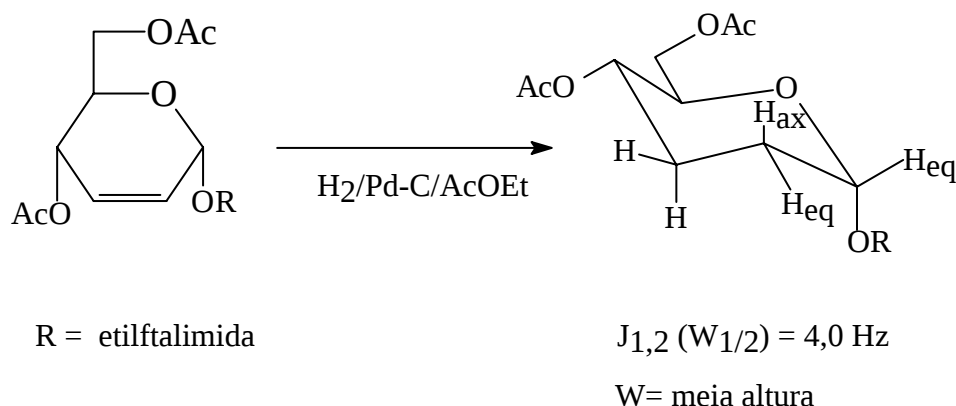


Figura 21: Orbital LUMO do intermediário 52

2.6 Aplicação de Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy (NOESY) para determinação da configuração anomérica dos glicosídeos 2,3-insaturados (interação espacial H1 e H4)

De um modo geral temos dificuldade para determinar a configuração anomérica dos glicosídeos 2,3-insaturados. Normalmente precisamos hidrogenar a dupla ligação e então a configuração é estabelecida através da constante de acoplamento 3J entre H-1 com H-2, que deve ser pequena para anômeros α , como podemos verificar no Esquema 29.



Esquema 29: Reações de hidrogenação de glicosídeos 2,3-insaturados

Em nosso estudo estabelecemos esta configuração do carbono 1 utilizando técnicas de NOESY para os compostos **44b**, **f**, **g**. Uma aplicação similar de NOE foi realizada por Brakta *et al.* [50] para estudos com C-glicosídeos.

Como mostrado no tópico 2.3. sobre a estabilidade conformacional para o composto **44b**, os resultados obtidos por cálculos AM1 mostraram que a distância entre H-1 e H-4 na conformação mais estável 0H_5 para o anômero α foi de 4Å, como foi apresentado na Tabela 5, página 33. O espectro 2D de NOESY mostra claramente a correlação espacial entre H-1, com deslocamento químico em 5,2 ppm e H-4 com deslocamento químico em 5,1 ppm, demonstrando que estes prótons estão realmente do mesmo lado da molécula (Figura 22).

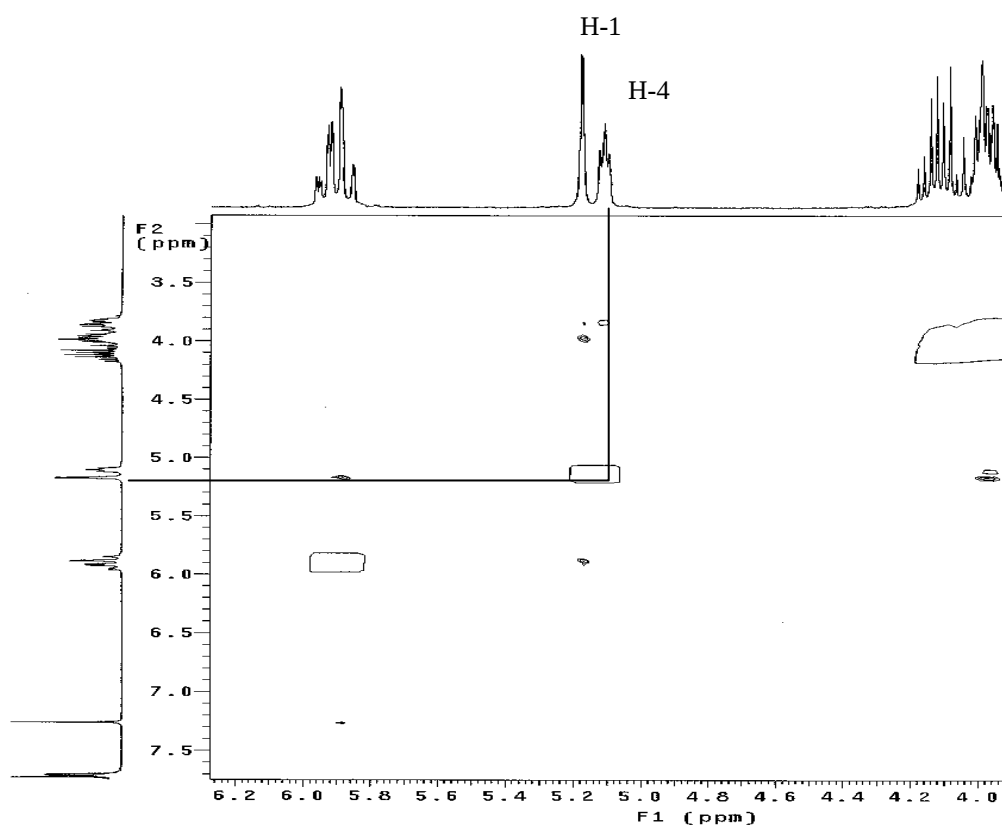


Figura 22: Espectro 2D NOESY do composto **44b**

CAPÍTULO 3

SÍNTESIS DE CARBOIDRATOS

MEDIADAS POR MICROONDAS

CAPITULO 3

3. REAÇÕES DE CARBOIDRATOS MEDIADAS POR MICROONDAS

Mostraremos neste capítulo que os métodos de reações tradicionalmente feitos em solução podem ser substituídos por métodos na ausência de solventes e sob irradiação de microondas. Para esta aplicação escolhemos as reações de glicosidação, dasacetilação (hidrólise) e oxidação.

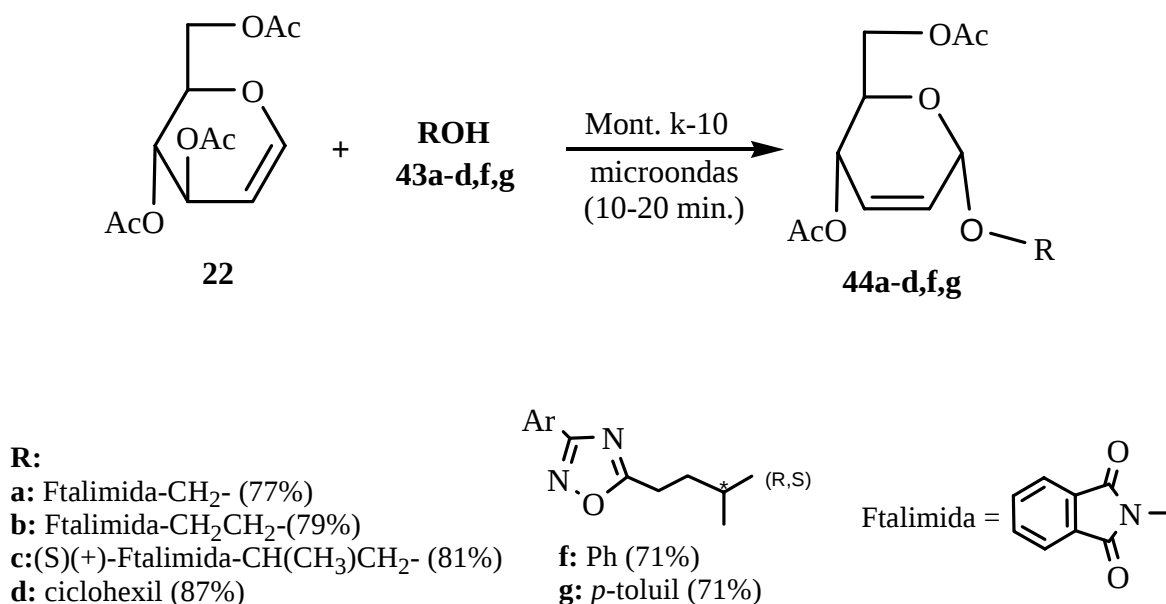
As vantagens de aplicarmos a metodologia de síntese em microondas na ausência de solventes, não se limita apenas a economia de solventes com geração de quantidades menores de rejeitos, além disto, estes métodos são de fácil manipulação e o tempo de reação pode ser drasticamente reduzido.

As reações selecionadas fazem parte de etapas chave na elaboração de novos açúcares a partir de enonas α,β -insaturadas. Estes compostos são versáteis na síntese de carboidratos, possuindo duas regiões químicas susceptíveis às reações de adições, uma na porção olefina e a outra na parte cetona da molécula.

Recentemente, Nüchter *et al.*[51] fizeram a glicosidação de Fischer com açúcares D-glucose, D-manose e D-galactose com diferentes álcoois alquílicos (metanol, etanol, butanol, octanol e decanol) na presença de catalisadores ácidos (HCl ou cloreto de acetila) sob irradiação de microondas. Os tempos de reação variaram de 4 a 12 minutos, com o aparelho de microondas na potência máxima 300 e 750 W. Os rendimentos em geral foram maiores que 90%, anômeros puros ou misturas foram obtidas.

3.1 Síntese de glicosídeos

Na busca de obtermos rapidamente os glicosídeos 2,3-insaturados, tentamos aplicar o método Sowmya e Balasubramaniam [26] e não obtivemos sucesso. O método consiste na mistura de tri-*O*-acetil-D-glucal **22** com diversos fenóis na ausência de catalisadores ácido de Lewis, sendo posteriormente irradiado por alguns minutos em microondas doméstico. A nossa tentativa foi utilizando ciclohexanol **43d**, em substituição ao fenol sem o catalisador. Diante do insucesso da reação irradiamos novamente na presença de montmorillonite K-10 e obtivemos melhores resultados. Desta forma, após otimização da reação, os álcoois **43a-d,f,g** foram intimamente misturados ao glicál **22** e a montmorillonite K-10, onde observamos rendimentos 71-87% para os respectivos glicosídeos, ver Esquema 30 e Tabela 8.



Esquema 30: Síntese de glicosídeos utilizando energia de microondas

Tabela 8: Comparação da reação de glicosidação pelo método clássico e por microonda

Composto	Tempo de reação (min)		Rotação [α] _D ²¹	Redimentos (%)	
	Convencional	Microondas		Convencional	Microondas
44a	90	10 ^a	+ 46	88	77
44b	150	10 ^a	+ 55	77	79
44c	90	10 ^a	+ 47,5	80	81
44d	120	20 ^b	+ 111	92	87
44f	90	15 ^a	ND ^c	68	71
44g	90	15 ^a	ND ^c	72	71

^a 650 W. ^b 360 W/4x5 min., reação feita em tubo selado.

^c não determinada para a mistura de diastereoisômero.

Para o nosso conhecimento, o rearranjo de Ferrier utilizando o tri-*O*-acetil-D-glucal **22** e álcoois empregando montmorillonite K-10 como catalisador na ausência de solventes e sob irradiação de microondas, está sendo relatado pela primeira vez [52].

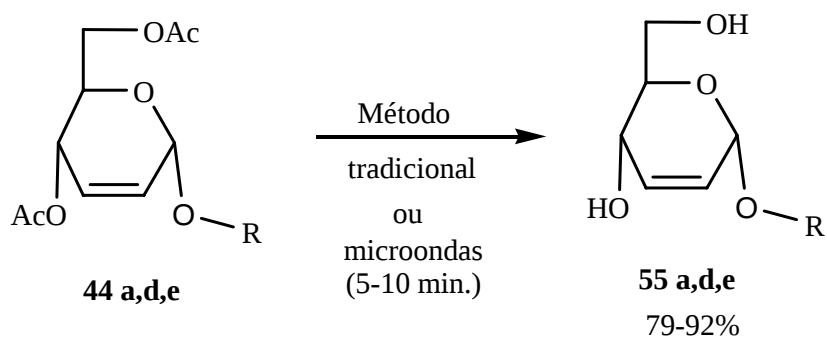
Testamos ainda, outros catalisadores, tais como, sílica gel (SiO₂) e cloreto férrico (FeCl₃), mas não observamos reação ou ocorreu extensa decomposição [52].

Para esta reação foi observada apenas a formação dos α -anômeros. Acreditamos que dois fatores contribuíram para este resultado. O primeiro é que a montmorillonite K-10 é composta de alumino-silicatos e isto deve favorecer a formação do intermediário **46** devido sua polaridade. O segundo fator, leva em consideração os momentos de dipolo, calculados por *ab initio*, dos intermediários **46** (10,5 D) e **52** (2,7 D). a radiação de microondas interage melhor com sistemas mais polares, no caso o intermediário **46** deverá ser favorecido no caminho reacional, justificando o bloqueio observado pela face “beta”, ocorrendo exclusivamente a formação do composto “alfa”.

3.2 Reação de hidrólise

Como citado na revisão bibliográfica, Limousin *et al.* [27] aplicando uma mistura de KOH/Al₂O₃ e energia focada de microondas desacetilou um glicosídeo saturado e tetra-acetilado em apenas 2 minutos (Esquema 14, página 18).

O método tradicional desenvolvido por Fraser-Reid *et al.* [53] utiliza um sistema MeOH/Et₃N/H₂O (Esquema 31). Para esta reação aplicamos a energia de microondas como método alternativo e selecionamos os diacetatos **44a,d,e**.



R = cicloexil; ciclopropilmetil; metilftalimida

Esquema 31: Reação de hidrólise

Nós aplicamos a irradiação do forno de microondas à diversos sistemas alternativos para promover a reação de hidrólise.

Uma placa de porcelana foi utilizada para análise prévia de vários sistemas e depois repetimos em escala maior os sistemas que apresentaram melhores resultados (Figura 23).

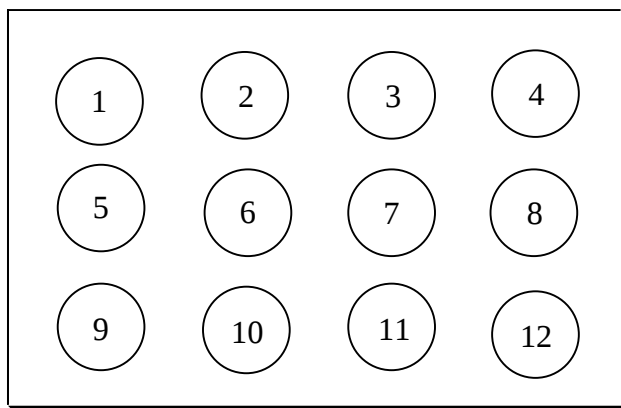


Figura 23: Vista frontal da placa de porcelana com os sistemas para pré-teste

Doze sistemas foram preparados e depois irradiados por 5 ou 10 minutos na potência máxima de 650 W, ver Tabela 9.

Tabela 9: Resultados qualitativos de vários sistema de desacetilação sob irradiação de microondas na potência 100% (650W)

Sistema	Composição ^a	Resultados ^b	
		5 min	10 min
1	Alumina neutra (Al-n)	NR ^c	NR
2	Alumina básica (Al-b)	RI ^d	
3	Bicarbonato de sódio	RI	C ^e
4	Carbonato de sódio	RI	D ^f
5	Hidróxido de bário	RI	D
6	Al-n : Al-b	NR	NR
7	Al-n : Ba(OH) ₂ ·8H ₂ O	NR	
8	Al-b : NaHCO ₃	RI	
9	Al-b : K ₂ CO ₃	RI	NR
10	Al-b : Ba(OH) ₂ ·8H ₂ O	RI	NR
11	NaHCO ₃ : K ₂ CO ₃	RI	
12	NaHCO ₃ : Ba(OH) ₂ ·8H ₂ O	RI	

^a No caso das misturas, utilizamos a proporção de 1:1. ^b Resultados qualitativos baseados no visual da placa de cromatografia de camada delgada (CCD). ^c NR = não ragiu. ^d RI = reação incompleta, com produto de partida. ^e RC = reação completa. ^f D = decomposição.

Dos sistemas testados, os melhores resultados foram para o bicarbonato de sódio (sistema 3, NaHCO₃), a mistura de alumina básica e carbonato de sódio (sistema 9, Al-b:K₂CO₃) e a mistura de alumina básica com hidróxido de bário (sistema 10, Al-b:Ba(OH)₂·8H₂O). O melhor tempo de irradiação foi de 10 minutos (Tabela 9).

A partir dos resultados anteriores, investimos no sistema 3, por ser mais simples. A Tabela 10 mostra os resultados obtidos para a reação de desacetilação pelo método de microondas e comparamos com os dados quando seguimos o método de Fraser-Reid [53].

Tabela 10: Comparação dos métodos convencional e microondas na reação de hidrólise

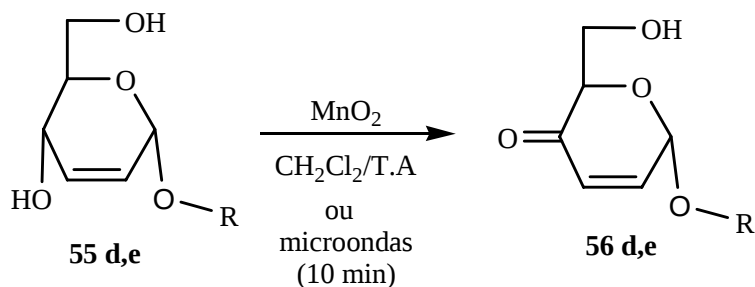
Radical	Método Fraser-Reid		Método Microondas ^a	
	Tempo de reação (min)	Rendimento (%)	Tempo (min)	Rendimento (%)
Cicloexil	180	92	10	82
Ciclopropilmetil	150	88	10	79
Metilftalimida	120	86	10	80

^a utilizado o sistema 3, ver Tabela 9.

Este método é uma alternativa quando procuramos resultados imediatos, por exemplo, se precisamos rapidamente hidrolisar uma série de carboidratos acetilados.

3.3 Reação de oxidação

Após etapa de hidrólise para sintetizarmos os compostos cetônicos α,β -insaturados é necessária apenas uma oxidação alílica. Partimos dos compostos **55 d,e** e oxidamos pelo método tradicional [53] ou irradiação de microondas, conforme mostrado no Esquema 32.



R = d) cicloexil; e) ciclopropilmetil

Esquema 32: Reações de oxidação pelo método convencional

No método tradicional são adicionados 25-30 mmol de dióxido de manganês para 1 mmol do composto. O tempo de reação fica entre 4 e 6 horas e os rendimentos em torno de 55-60%.

Testamos esta reação em forno de microondas na potência de 50% (350 W), nos tempos de 5 e 10 minutos e com 10 e 20 mmol de oxidante (MnO_2). A Tabela 11 abaixo compara os resultados obtidos utilizando estas duas metodologias. Os melhores resultados foram 10 minutos utilizando 10 mmol de oxidante.

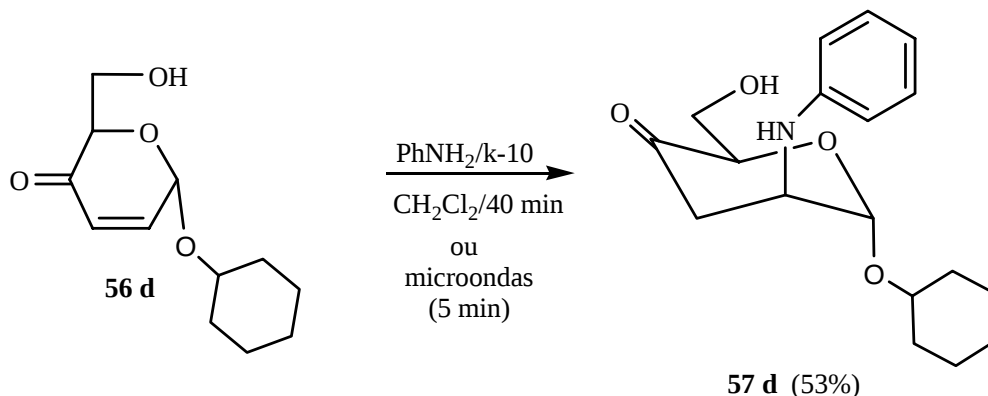
Tabela 11: Comparação dos métodos convencional e microondas na reação de oxidação

Produto	Método Convencional			Método Microondas ^a		
	Mmol MnO_2	Tempo (min)	Rendimento (%)	Mmol MnO_2	Tempo (min)	Rendimento (%)
56d	25	360	57	10	10	58
56e		240	63		10	55

^a utilizando ciclos de 5 minutos.

3.4 Tentativa de adição da anilina a enona 56d

Para testarmos uma aplicação de microondas numa etapa sintética mais elaborada, resolvemos fazer a reação da enona **56d** com a anilina. O aparelho de microondas foi ajustado numa potência de 20% (~ 190 W). Realizamos também esta reação em solução. Esperamos para esta reação uma adição 1,4 de Michael e como único produto o composto **57d** (Esquema 33).



Esquema 33: Reação de adição de anilina a enona

Após comprovação da reação na placa de cromatografia, o material foi extraído com diclorometano e evaporado. Apesar de um pouco de impurezas as análises de IV e de RMN ^1H (300 MHz) foi de acordo com o produto esperado. O espectro de IV apresentou as seguintes bandas: 3416, 1726, 1693, 1041 cm^{-1} , mostrando que a carbonila não sofreu alteração. Na região de δ 1,25-1,90 ppm, temos a presença dos sinais referentes aos $-\text{CH}_2-$ do grupo cicloexil. Temos um dubleto centrado em δ 2,86 ($J = 15,6; 5,4 \text{ Hz}$) e 2,60 ($J = 16,2; 5,1 \text{ Hz}$) atribuídos aos prótons H-3 axial e equatorial. Entre δ 3,63-3,76 ppm observa-se um multiplete atribuído ao CHO do grupo cicloexil. Os prótons H-6, H-6' e H-2, formaram um multiplete na faixa de δ 3,86-4,10. Em δ 4,22 ppm está o próton H-5 com acoplamentos $J_{5,6} = 7,2 \text{ Hz}$ e $J_{5,6'} = 3,0 \text{ Hz}$. O próton anomérico aparece em δ 5,16 ppm com acoplamentos $J_{1,2} = 3,3 \text{ Hz}$. Os prótons aromáticos foram mostrados em duas regiões; três deles na faixa δ 6,6-6,8 ppm e os outros dois em δ 7,16-7,21 ppm.

Com estes dados está claro o progresso da reação. Como perspectiva pretendemos realizar adições de aril-anilinas a outras enonas, realizando uma etapa final de acetilação para obtermos o produto **58**, mais estável, ver Figura 24.

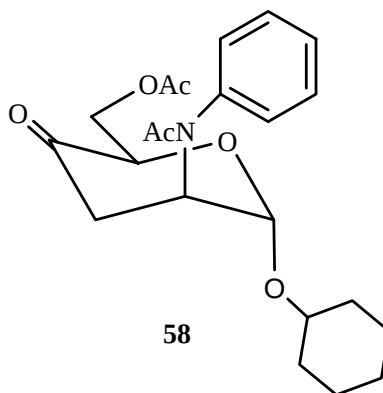


Figura 24: Produto acetilado após acetilação de **57d**

Para melhor ilustrar o potencial desta técnica de microondas, em termos de tempo de reação e facilidade de manipulação, a Tabela 12 mostra um resumo dos tempos aproximados de reação. Sabemos que os rendimentos tiveram resultados comparáveis.

Tabela 12: Comparação dos tempos reacionais de várias etapas na síntese de carboidratos

Etapa reacional	Tempo de reação Método convencional (min)	Tempo de reação Método microondas (min)
Glicosidação	150	15
Hidrólise	150	10
Oxidação	300	10
Adição	30	5
Tempo Total	630	40

O grande cuidado nestas reações em microondas é o controle da temperatura que pode provocar degradação da amostra. Por exemplo, quando algum catalisador metálico é usado, temos a intensificação da absorção da energia eletromagnética. Ainda, há relatos de experiências desagradáveis, tal como explosões quando reações são feitas em tubos selados.

CAPÍTULO 4

MICROONDAS E ULTRA-SOM NA

SÍNTESE DE 1,2,4-OXADIAZÓIS

CAPITULO 4

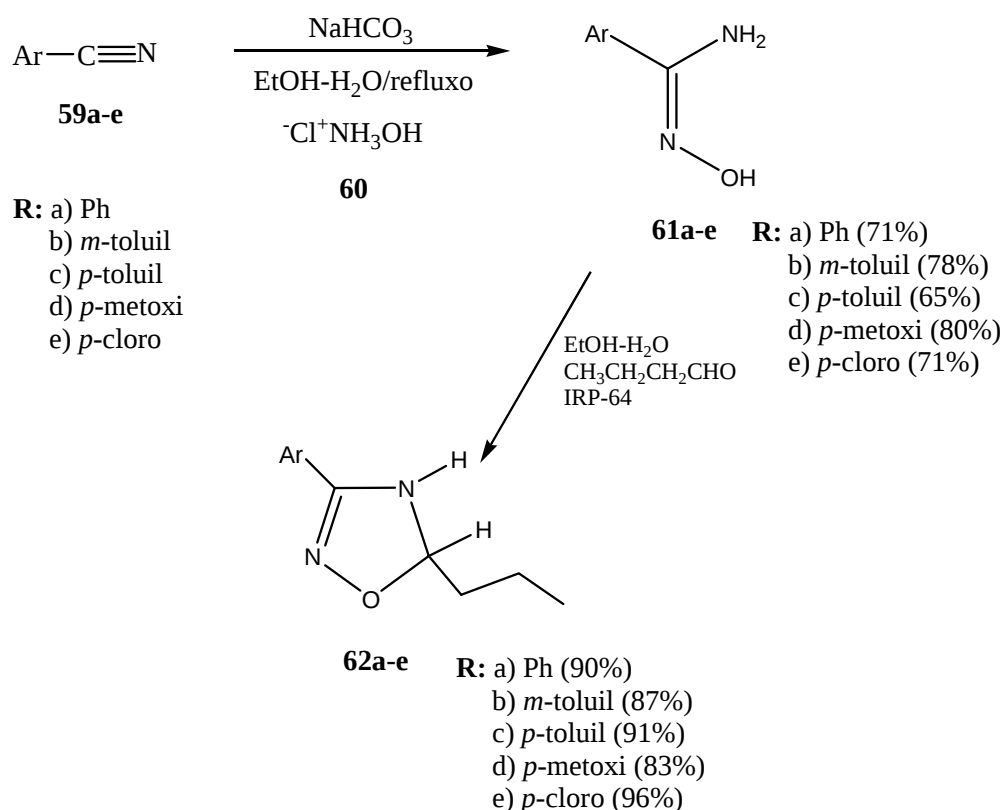
4. MICROONDAS E ULTRA-SOM NA SÍNTESE DE 1,2,4-OXADIAZÓIS

Os compostos 1,2,4-oxadiazóis possuem diversas atividades biológicas, tais como antibacteriana [54a], fungicida [54b], inibição enzimática [54c], analgésica e anti-inflamatória [54d]. A literatura descreve vários métodos de síntese dos 1,2,4-oxadiazóis [55a-c].

Neste capítulo primeiramente sintetizamos as amidoximas, depois as oxadiazolinas e finalmente os 1,2,4-oxadiazóis. Nesta última etapa aplicamos dois métodos não clássicos, ou seja, trabalhamos com energias de forno de microondas ou ultra-som.

4.1 Síntese de 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazóis (∇^2 -1,2,4-oxadiazolinas) a partir de arilamidoximas

As arilamidoximas são importantes compostos de partida para a síntese de heterocíclicos [56]. Para sintetizar arilamidoximas partimos com arilnitrilas, cloridrato de hidroxilaminas e bicarbonato de sódio em etanol-água como solvente (Esquema 34).



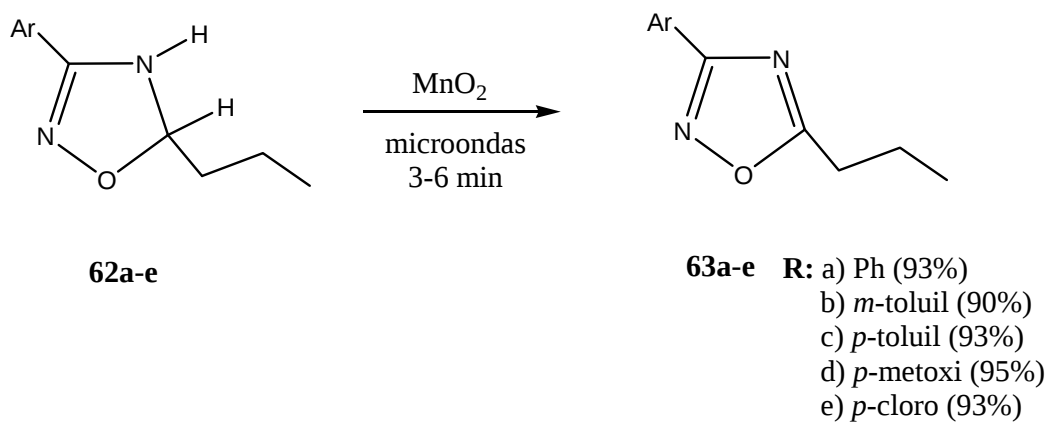
Esquema 34: Processo geral para síntese de arilamidoximas e ∇^2 -1,2,4-oxadiazolinas

4.2 Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis com aplicação das microondas

Como mostramos no Esquema 34, partimos das arilamidoximas **61a-e**, que após reação com o buteraldeído, forneceram as oxadiazolinas **62a-e** correspondentes. A partir das oxadiazolinas, pode-se obter os oxadiazóis através de métodos de oxidação que utilizam agentes oxidantes tais como permanganato de potássio e hipoclorito de sódio [55b, 57]. Para esta reação utilizamos o dióxido de manganês e há na literatura um vasto relato sobre a utilização de MnO_2 em reações de oxidação [58].

Recentemente foi mostrado a possibilidade de síntese de pirróis a partir de pirrolidinas por microondas/ $\text{MnO}_2/\text{SiO}_2$ [23], ver Esquema 8, página 15. Em vista de avaliar a aplicação de outros métodos, propomos duas metodologias de síntese dos 1,2,4-oxadiazóis **63a-e** partindo dos 3-aryl-5-propil-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazóis **62a-e**. Inicialmente trataremos do primeiro método, que utiliza a energia de microondas na presença de dióxido de manganês (MO/MnO_2) e na ausência de solventes.

A oxidação das oxadiazolinas com o uso de MnO_2 em clorofórmio por aproximadamente 2 horas é um método convencional adotado em nosso laboratório [59]. Com o objetivo de aperfeiçoar a etapa de oxidação, resolvemos aplicar o método de microondas (Esquema 35).



Esquema 35: Síntese de oxadiazóis **63a-e**

A Tabela 12 abaixo, mostra os resultados quando utilizamos o forno de microondas numa potência de 50% da máxima. Quando usamos 100% de potência o rendimento foi de 62% para o composto **62a** e isto foi provavelmente por conta da evaporação da amostra devido ao aquecimento excessivo.

Após otimização da reação, uma mistura da oxadiazolina **62a-e** (1 mmol) e MnO_2 (6 mmol) em cápsula de porcelana, a amostra foi irradiada numa potência aproximada de 350 W conforme Tabela 13. Dados de RMN ^1H caracterizaram a estrutura proposta para **63a-e**.

Tabela 13: Rendimentos e tempo reacional na síntese de oxadiazóis utilizando a energia de microondas

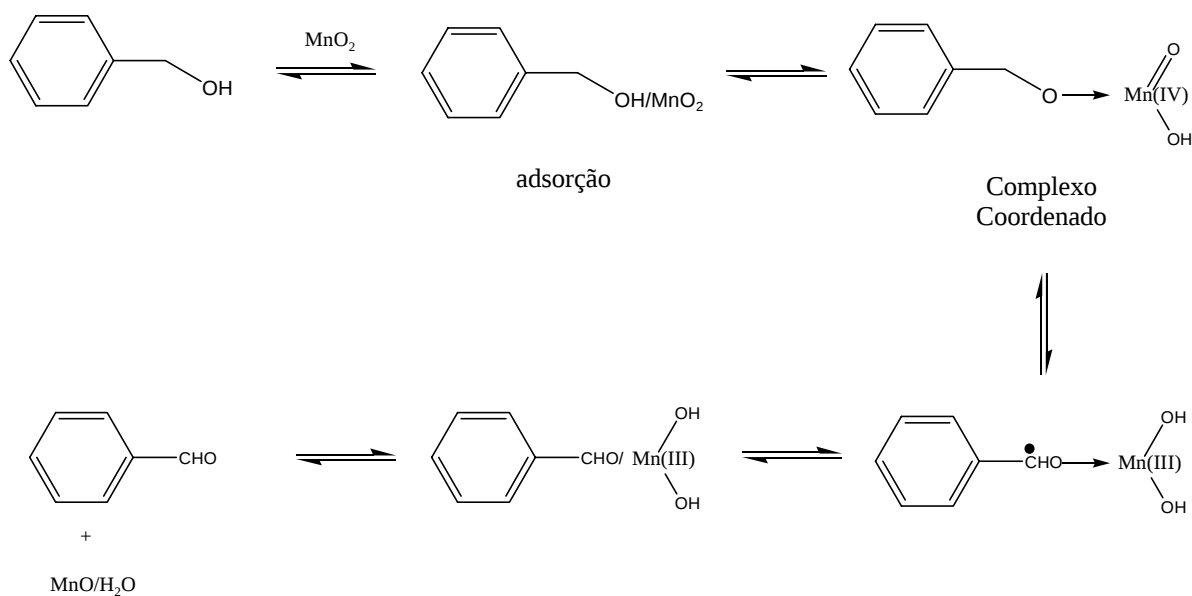
Composto	Rendimento (%)	Tempo de reação (min)
63a	93	3
63b	90	4
63c	93	5
63d	95	4
63e	93	6

Aparelho doméstico: frequência 2450 MHz, 350 W (ajustando para 50% da potência máxima), modelo Sanyo, EM-804 TGR.

4.2.1 Implicações mecanísticas

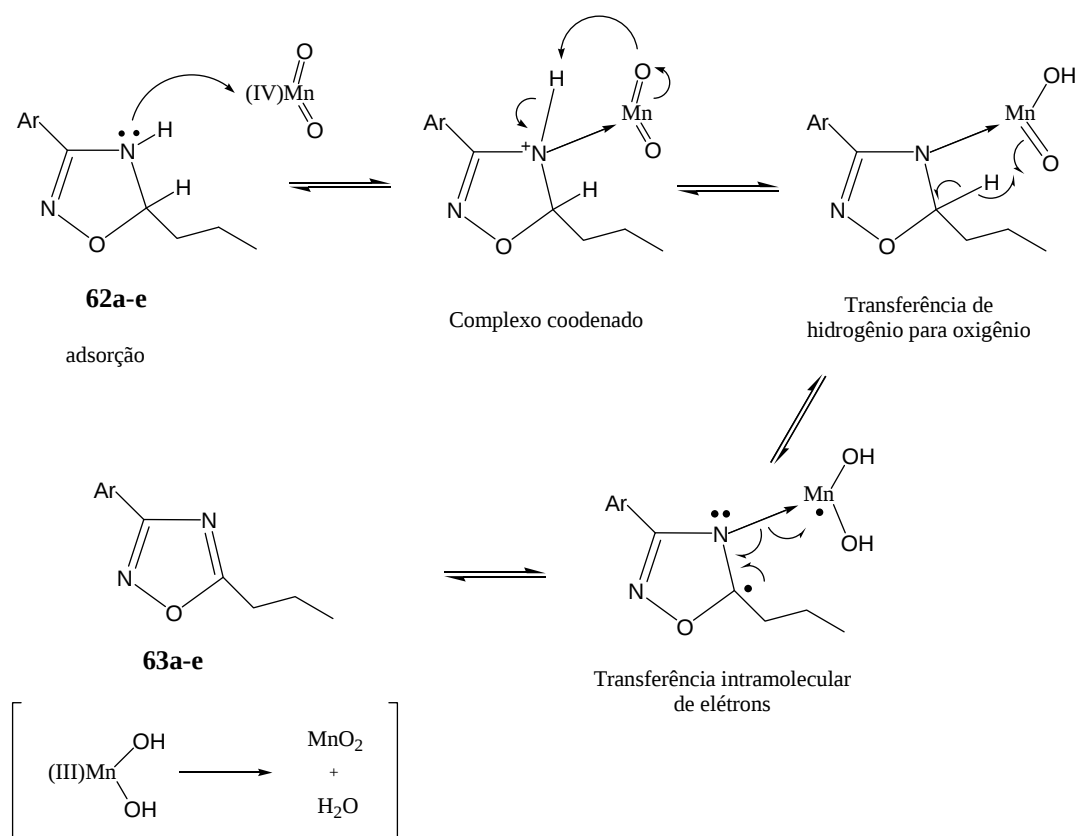
Baseado em estudos cinéticos, Goldman [60] propôs um mecanismo radicalar para a oxidação do álcool benzílico pelo dióxido de manganês (Esquema 36). Os passos sugeridos forma os seguintes:

- 1- Adsorção;
- 2- Formação do complexo coordenado;
- 3- Transferência do “H radical” para o MnO_2 com redução do manganês;
- 4- Transferência intramolecular de elétron.



Esquema 36: Mecanismo radicalar de oxidação com MnO_2

No caso da oxidação da oxadiazolina com MnO_2 nos propomos o mecanismo mostrado no Esquema 37.



Esquema 37: Proposta mecanística na oxidação de 1,2,4-oxadiazolinas

Existe uma proposta do Kwart e George [61] que estudaram o mecanismo de oxidação (mecanismo iônico). Os autores propuseram um estado de transição cíclico (Figura 25) envolvendo ligação de hidrogênio e processo de transferência de elétrons na superfície do dióxido de manganês (via reação de transferência linear de hidrogênio). A preferência por um ou outro mecanismo parece ser determinada por fatores que controlam a distância que separa o centro de reação envolvendo a etapa de transferência de hidrogênio ao oxigênio.

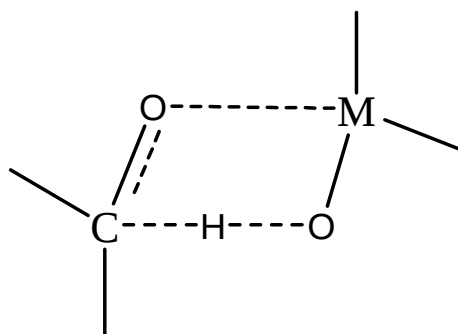
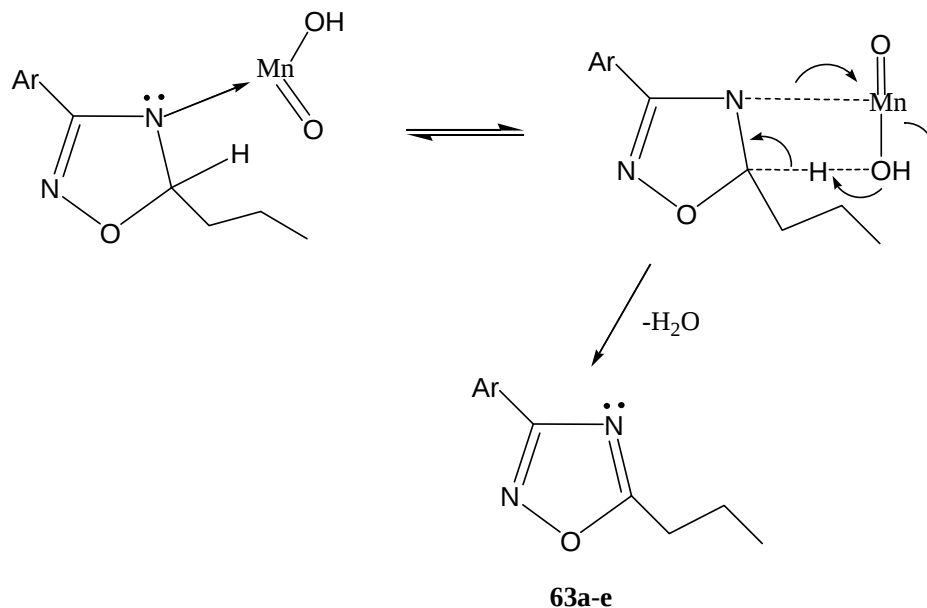


Figura 25: Transferência linear de hidrogênio na oxidação do álcool

Para um mecanismo concertado nós também propomos a possibilidade de formação de um estado de transição similar ao mostrado na Figura 25. Após a etapa de coordenação com o metal é possível ocorrer agora, não a transferência de hidrogênio via radicalar, e sim via mecanismo iônico com transferência linear de próton (Esquema 38).



Esquema 38: Proposta de mecanismo iônico para desidrogenação após etapa de coordenação

A preferência pelo mecanismo iônico está baseada no fato de que o estado de transição da reação terá maior polaridade, sendo favorecida fortemente a reação em sistemas de microondas, uma vez que a interação radiação-material será favorecida. Um outro fator é a eliminação instantânea da água, sendo a reação totalmente deslocada para a formação do oxadiazol.

4.3 Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis com aplicação de ultra-som

O ultra-som é a parte do espectro sônico entre 20 kHz e 10 MHz e pode ser subdividida em três principais regiões: baixa frequência com alta potência ultra-sônica (20-100 kHz), alta frequência com média potência ultra-sônica (100 kHz – 1 MHz) e alta frequência com baixa potência ultra-sônica (10 MHz). A faixa de frequência de 20 kHz e aproximadamente 1 MHz é utilizada na sonoquímica e frequências maiores, acima de 1 MHz, são utilizadas na medicina e para diagnósticos por ultra-som.

A produção de ultra-som é um fenômeno físico baseado no processo de criar, aumentar e implodir cavidades de vapor e gases em um líquido, denominada cavitação. Isto pode promover efeitos de ativação em reações químicas. A origem do fenômeno de cavitação se deve ao fato de que, durante a expansão os gases adsorvidos no líquido ao redor da cavidade ou na interface, evaporam-se resultando na expansão da cavidade [62].

Um exemplo de aplicação de ultra-som é quando utilizamos catalisadores metálicos. O ultra-som fragmenta e limpa a superfície do metal, removendo a camada de óxido formada em sua superfície, aumentando a área de contato do reagente com a do catalisador.

De um modo geral a utilização de ultra-som em reações químicas possui algumas vantagens: redução do tempo de reação, redução da quantidade de reagentes, aumento de rendimento, seletividade e favorecimento de reações que normalmente não ocorrem em condições normais.

4.3.1 O efeito do ultra-som em reações químicas

A origem do efeito sonoquímico no líquido é o fenômeno de cavitação acústica. O termo cavitação vem do latim *cavus*. A energia acústica é uma energia mecânica transmitida através do meio para que haja propagação das ondas ultra-sônicas. Para isto é necessário que o meio de propagação tenha propriedades elásticas, sendo assim, o movimento de um corpo vibrando é transmitido às moléculas adjacentes, as quais antes de retornarem a posição de equilíbrio, transmitem esse movimento para as moléculas que estão ao redor. Este movimento periódico cria ciclos de compressão e expansão, característicos do fenômeno de cavitação [62e].

Atualmente existem diferentes teorias sobre a cavitação. Faremos um breve comentário sobre a mais conhecida, que é a teoria do ponto quente “hot-spot”. Resultados experimentais têm mostrado que em pequeno tempo são criadas condições drásticas, atingindo-se temperaturas de 2000-5000 K e pressões acima de 1800 atm dentro da cavidade, no instante da implosão da bolha.

Basicamente há dois tipos de efeito: o efeito radicalar e o efeito mecânico [63]. O efeito radicalar consiste na clivagem da ligação ligante-metal em complexos de metal de transição para dar coordenativamente espécies insaturadas ou complexos modificados. Já o efeito mecânico é uma etapa de transferência (SET) em reações químicas que podem ser aceleradas e, se um caminho iônico ou um caminho de transferência de elétrons são possíveis, este último parece ser preferido [63].

4.3.2 Aplicação do ultra-som na reação de oxidação de oxadiazolinas

Este processo de ultra-som foi aplicado na reação de oxidação de oxadiazolinas na presença de solvente (CHCl_3) ou não, e com o uso do oxidante MnO_2 .

O melhores resultados para esta reação foi utilizando 20 mmol de dióxido de manganês para 1 mmol de oxadiazolina dissolvidos em 2,5 mL de clorofórmio. A mistura reacional foi colocada em tubo de ensaio aberto por um determinado tempo (Tabela 14). Não foi observado aumento significativo na temperatura da mistura reacional. O MnO_2 foi removido por filtração e o produto **63a-e** extraído com clorofórmio. Após evaporação do solvente e coluna cromatográfica, isolamos as frações contendo o composto desejado ($R_f \sim 0,5$; CHCl_3). Os compostos **63a-e** foram obtidos nos tempos de reação entre 3 e 6 minutos com excelentes rendimentos 88-98%. Dados de RMN ^1H e propriedades físicas caracterizaram a estrutura proposta e está de acordo com a literatura [59].

Também fizemos essa reação na ausência de solvente, a Tabela 14 mostra os resultados obtidos pela aplicação do ultra-som.

Tabela 14: Rendimentos e tempo reacional na síntese de oxadiazóis utilizando energia de microondas

Composto	Método com solvente		Método sem solvente	
	Rendimento (%)	Tempo de reação (min)	Rendimento (%)	Tempo de reação (min)
63a	95	3	86	5
63b	92	5	88	13
63c	88	4	89	12
63d	98	4	67	25
63e	88	6	84	14

De um modo geral o uso da técnica de ultra-som na ausência de solvente, mesmo que em solvente os resultados tenham sido melhores, tanto em rendimento quanto em tempo reacional, é possível utilizar esta metodologia como alternativa.

CAPÍTULO 5
CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

5.1 Conclusões

A obtenção de uma série de novos glicosídeos 2,3-insaturados a partir dos glicais tri-*O*-acetil-D-glucal **22**, tri-*O*-acetil-D-galactal **41** e do di-*O*-acetil-D-xilal **42** e de diversos álcoois foi conseguida.

Dificuldades relatadas na literatura na síntese de glicosídeos 2,3-insaturados a partir do galactal **41** não foi observada em reações com álcoois heterocíclicos do tipo fitalimidas e álcoois alifáticos secundários. A aplicação da argila Montmorillonite K-10 foi suficiente para promover a catálise desta reação sob condições de refluxo.

Os glicosídeos a partir do glicial **42** tiveram resultados divergentes da literatura. A literatura, em geral, relata a ocorrência da predominância do anômero β , que aconteceu apenas na formação do 2-(*N*-fitalimido) propil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α - e β -D-*glicero*-pent-2-enopiranosídeo **48c:49c**.

Nos estudos mecanísticos do rearranjo de Ferrier, aplicando cálculos *ab initio* e semi-empírico AM1 nós encontramos a possibilidade de existência do intermediário **46**, mais estável que os propostos anteriormente pela literatura. Estudos sobre a regioespecificidade dos nucleófilos em reações deste tipo, foi realizado de forma sistemática, levando em considerações resultados numéricos que facilitaram uma racionalização dos dados encontrados na literatura.

Nós desenvolvemos uma metodologia aplicando energia de microondas na síntese de glicosídeos 2,3-insaturados. Os resultados fornecem exclusivamente os anômeros α . Para explicar a exclusividade na formação do anômero alfa, lançamos as seguintes considerações:

- 1) A argila Montmorillonite K-10 possui garga iônica alta, por conta de sua composição alumino-silicato que deve favorecer a formação do intermediário **46**.
- 2) Dentre os oxocarbônios possíveis **46** e **53** os momentos de dipolo destes são 10,56 D e 2,74 D (calculados) respectivamente. Com base nas abordagem do efeito microondas, o sistema mais polar será favorecido na interação com a radiação.

Portanto, podemos considerar os argumentos expostos acima como uma possível explicação para os resultados experimentais.

As novas metodologias aplicadas na reação de oxidação das oxadiazolinas **62a-e** aos correspondentes 1,2,4-oxadiazóis **63a-e** em sistemas de Microondas/MnO₂ ou Ultra-som/MnO₂/CHCl₃ ou Ultra-som/MnO₂, mostraram-se vantajosas na redução dos tempos de reação e com ótimos rendimentos. Embora os dois métodos sejam excelentes, há preferência de irradiar em microondas, pois além de utilizar menor quantidade de dióxido de manganês a reação ocorre facilmente na ausência de solventes.

Uma conclusão geral, é que os novos métodos desenvolvidos têm afinidade com relação aos objetivos atuais da síntese orgânica. Podemos destacar a redução do tempo de reação, possibilitando, certamente, a montagem mais rápida de coleções de compostos, e também a não utilização de solventes acordando com as normas de prevenção e redução da poluição ambiental, esta última vantagem está sendo conhecida mundialmente como “a química verde”.

5.2 Perspectivas

Pretendemos aplicar o método de glicosidação por microondas aqui desenvolvido para síntese de novas séries de compostos. Por exemplo, utilizar microondas na síntese a partir dos glicais D-galactal **41** e D-xilal **42** e diversos álcoois, testando outras argilas Montmorillonites e variadas condições experimentais para obter os glicosídeos insaturados correspondentes.

A aplicação de microondas em outras transformações químicas nos açúcares merece mais investigação, a própria literatura tem pouca discussão específica em carboidratos. Podemos ainda investigar, por exemplo, a reação de oxidação alílica sob irradiação de ultra-som na presença de MnO₂ e utilização de argilas combinadas com suportes inorgânicos.

Por fim, vale a pena concentrar mais esforços na síntese de compostos do tipo **57d**. A literatura destaca que compostos *N*-arilglicosilaminas são potenciais inibidores de atividades enzimáticas de fungos [64].

CAPÍTULO 6

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

Capítulo 6

6 Procedimento Experimental

6.1 Procedimentos Gerais

Os reagentes e solventes foram utilizados na forma comercial, P.A. (para análise) dos fornecedores Merck, Vetec e Aldrich. Os solventes cicloexano e acetato de etila foram previamente secados com cloreto de cálcio e depois destilados em sistema com coluna de Vigreux.

As reações foram acompanhadas em cromatografia de camada delgada (CCD), estas placas prontas continham indicador fluorescente F_{254} da Macherey/Nagel (Düren, Alemanha). Em geral os sistemas utilizados foram CHCl_3 e $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}$ (9:1). Para revelação das manchas utilizamos lâmpada ultravioleta e/ou cuba com vapores de iodo. Na cromatografia em coluna usamos sílica-gel 60 (Merck, 70-230 mesh).

6.1.1 Equipamentos

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

Os espectros de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) foram feitos no instrumento Varian modelo Unity Plus, utilizando como solvente deuterado o CDCl_3 e como padrão interno o TMS. Para os espectros de infravermelho utilizamos o instrumento Bruker Modelo IFS 66.

O forno de microondas foi o modelo Sanyo, EM-804 TGR.

O aparelho de ultra-som utilizado foi o modelo Cole-parmer 8890, com frequência 47KHz e 35W de potência. O tubo de ensaio onde a mistura foi colocada tem diâmetro aproximado de 1,5 cm.

A rotação óptica foi medida no aparelho Schmid & Haensch polartronic NH8 polarimeter.

6.1.2 Determinação da potência real do forno de microondas [65]

Pesar 1000g de água em um béquer plástico e medir a temperatura inicial da água (T_i), que deverá estar em torno de 24°C . Aquecer a primeira amostra por 120s (100% de potência). Medir a temperatura final da água (T_f) por 30s após o término do aquecimento. Após esfriar até atingir novamente a temperatura ambiente ou utilizar água nas mesmas condições iniciais, repetir as etapas do procedimento anterior para 80, 60, 40 e 20% da potência. Para calcular a potência da unidade de microondas emprega-se a seguinte equação: $\text{Pot} = k \cdot \text{Cp} \cdot m \cdot \Delta T / t$ ou $34,87 \times \Delta T$ (Figura 26).

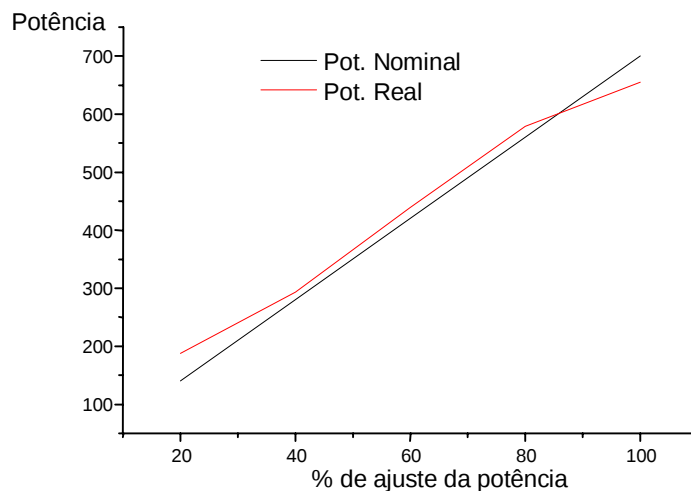


Figura 26: Determinação da potência real do microondas

Podemos notar que a potência real se aproxima muito da nominal. Tendo um desvio próximo as potências máxima e mínima.

6.2 Síntese dos Glicais 1,2-insaturados [41]

6.2.1 3,4,6-tri-*O*-acetil-1,2-didesoxi-D-*arabino*-hex-1-enopiranosose (22): Para uma suspensão de D-glucose anidra (10g) em anidrido acético (36g) foi adicionado 10g de 31% HBr/AcOH (20 mL Ac₂O em 5 mL de HBr 48%) à 0°C; o HBr/AcOH foi preparado separadamente, uma mistura proporcional de HBr aquoso e anidrido acético, fornecendo HBr em ácido acético na quantidade desejada. A mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente por 1 hora com o uso de banho de água e vigorosa agitação. Esta solução foi então tratada com um adicional de 60g de 31% HBr/AcOH (120 mL Ac₂O em 30 mL de HBr 48%) à 0°C e a solução resultante ficou sob agitação por toda a noite. Acetato de sódio anidro (20g) foi adicionado para neutralizar o excesso de HBr e a esta mistura foi adicionada uma suspensão de CuSO₄·H₂O (3,15 g) e zinco (126 g) em uma solução de água (100 mL) e ácido acético (150 mL) contendo acetato de sódio tri-hidratado (94,5g) e a mistura resultante foi agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 6 horas. O sólido foi removido por filtração e primeiramente lavado com acetato de etila (1000 mL) e depois com água (1000 mL). A fase orgânica do filtrado foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (1000 mL), também com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (500 mL) e finalmente seco com Na₂SO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o tri-*O*-acetil-D-glucal 22. Realizamos um a coluna cromatográfica

com 10% AcOEt em ciclohexano. Obtivemos um óleo incolor com $R_f = 0,7$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 9:1) e rendimento de 90%.

6.2.2 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-didesoxi-D-lixo-hex-1-enopiranosose (41): Numa suspensão de D-galactose (10 g) em anidrido acético (34 g) foi adicionado 1 g de 31% HBr/AcOH (5 mL de Ac_2O adicionados lentamente à 1 mL de HBr aquoso 48%) à 0°C. A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por toda à noite. Esta solução foi então tratada com um adicional de 74 g de 31% HBr/AcOH (126 mL de Ac_2O foram adicionados lentamente com resfriamento em banho de gelo à 0-5°C, sobre 31 mL de HBr aquoso 48%) foi adicionado lentamente com resfriamento em banho de gelo (0-5°C) e a solução resultante ficou sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Acetato de sódio anidro (25 g) foi adicionado para neutralizar o excesso de HBr e a esta mistura foi adicionada uma suspensão de $\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2.5 g) pulverizado e zinco (100 g) numa mistura de água (100 mL) e ácido acético (500 mL) contendo 125g de acetato de sódio tri-hidratado e a mistura resultante foi agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 2 horas com resfriamento moderado. O sólido foi removido por filtração e primeiramente lavado com acetato de etila (1 L) e depois com água (1 L), solução aquosa saturada de NaHCO_3 (1 L), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (500 mL) e finalmente seco com Na_2SO_4 . O solvente foi removido para fornecer o tri-O-acetil-D-galactal **41** (bruto). Realizamos uma coluna cromatográfica com 15% de AcOEt em ciclohexano, que após evaporação do solvente forneceu o produto **41**. Obtivemos 8,3g de um óleo incolor com $R_f = 0,6$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 9:1) e rendimento de 55%.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 2,03 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 4,19-4,36 (m, 3H, H-5, H-6, H-6'), 4,74(ddd, 1H, $J_{4,5}=6,5$, $J_{4,3}=2,7$, $J_{4,2}=1,4\text{Hz}$, H-4), 5,43 (ddd, 1H, $J=4,5$, $J=1,7$, $J=1,7$ Hz, H-3), 5,55-5,58 (m, 1H, $J_{1,2}=6,6$, $J_{1,3}=1,8$ Hz, H-1).

6.2.3 3,4-di-O-acetil-1,2-didesoxi-D-*treo*-hex-1-enopirranose (42): Numa solução de D-xilose (2g , 3.34 mmol), 14,9 mL de trietilamina (8 equiv.) e 15 mL de diclorometano a 0°C são misturados a dimetilaminopiridina (0.33g, 0.2 equiv.) e anidrido acético (6.2 mL, 5 equiv.). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. Após filtração e eliminação do solvente, o produto bruto é tratado com 13.6 mL de HBr/AcOH. Esta mistura agora é tratada com 6g de uma mistura de zinco a 5% de um complexo de zinco-cobre em 20 mL de solução de ácido acético 70%. Foi obtido 0,53g do xilal **42** (rendimento total de aproximadamente 30%). O composto obtido foi um sólido cristalino. Este material foi também fornecido pela Universidade Claude Bernard-Lyon I, França.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃): δ 2,04 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 3,95 (dd, 1H, J= 12,2, J=2,0Hz, H-5), 4,15-4,20 (m, 1H, H-5'), 4,94(m, 3H, H-2, H-3 e H-4), 6,58 (d, 1H, J = 5,7 Hz, H-1).

6.3 Síntese das Alquilftalimidas

6.3.1 N-Hidróxietilftalimida: (43b): 2-amino etanol foi destilado sob vácuo e em coluna de Vigre antes de realizar a reação. 1g (6,8 mmol) de anidrido ftálico foi adicionado à 0,453g (7,4 mmol) de 2-aminoetanol. O material foi aquecido por 20 minutos à 150°C. Depois de esfriar o sólido foi cristalizado em etanol para fornecer 1,2 g (93%) do produto. Ponto de fusão 124,8-125,7 °C (Lit. 126-128 °C).

6.3.2 (S)-(+)- N-Hidróxi-2-propilftalimida (43c): Pesamos 0,92g (4,49 mmol) de anidrido ftálico em balão de fundo redondo de 50 mL, e adicionamos 0,6 mL (0,58g, 7,73 mmol) de (S)-(+)-2-amino-1-propanol. O conteúdo do balão ficou sob refluxo na temperatura de 150°C por 30 minutos. A primeira cristalização em etanol cristaliza as impurezas. Depois, a segunda cristalização em etanol, forneceu 0,96 g de **43c** (69%). Ponto de fusão 129,7-130,5°C.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃): δ 1,45 (d, 3H, -CH₃), 3,89 (dd, 1H, J= 12,0, J= 3,8 Hz, H-1), 4,03 (m, 1H, H-1'), 4,50 (m, 1H, -CH-), 7,73 (dd, 2H, J=5,4, J=3,0 Hz, H-5' e H-6'), 7,84 (dd, 2H, J= 5,7, J=3,0 Hz, H-4'e H-7').

6.4 Síntese de glicosídeos 2,3-insaturados

Método refluxo [38]: aos compostos **22** (1 mmol) e **43** (1,5 mmol) foi adicionado 30 mL de diclorometano seco. A mistura reacional foi refluxada por tempo determinado, entre 1,5 e 3 horas, após adição de Montmorillonite K-10 (30% p/p de **22**). O final da reação foi acompanhada em placas de cromatografia de camada delgada (CCD) até o desaparecimento do composto de partida, em sistema clorofórmio : acetato de etila (8:2) ou diclorometano : acetato de etila ((9:1). Após a reação a mistura é filtrada e o solvente rotoevaporado. O óleo obtido foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel, obtendo-se o produto puro num sistema ciclohexano:acetato de etila (9:1).

Método microondas (ausência de solventes) [43]: mistura de **22** (1 mmol) e **43** (1,5 mmol) foi adicionado Montmorillonite K-10 (25 mg, 50% p/p de **22**), e então irradiado em forno de microondas doméstico por um tempo específico. Foi utilizado um sistema aberto, em cápsula de porcelana, e outro sistema fechado em tubos de vidro para reagentes não sólidos e voláteis. Neste caso não irradiamos o tempo total, mas sim em ciclos de 5 minutos para evitar estouro da ampola de vidro. O material foi resfriado e depois dissolvido em acetato de etila. Filtração e evaporação do solvente forneceu uma massa sólida que foi cromatografada em coluna de sílica gel, empregando ciclohexano:acetato de etila (9:1) como eluente. As frações contendo **44** foram combinadas e o solvente evaporado. Procedemos cromatograficamente e cristalizamos em etanol para obter o produto puro.

6.4.1 Ftalimidometil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (44a**):** o produto obtido foi um sólido recristalizado em etanol. Com rendimento de 88% pelo método refluxo e 77% pelo método microondas, $R_f = 0,53$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 9:1) tendo o ponto de fusão igual a 118,3-119,3°C. Rotação específica $[\alpha]_D^{21} = +46$ (c 0,9; CHCl_3).

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 2,06 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO-}$), 2,08 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO-}$), 4,11-4,24 (m, 3H, H-5, H-6, H-6'), 5,24-5,36 (m, 4H, H-1, H-4, -N- CH_2 -O-), 5,78 (ddd, 1H, $J_{2,3}=10,5$, $J_{2,1}=2,85$, $J_{2,4}=1,95$ Hz, H-2), 5,90 (d, 1H, $J_{3,2}=10,8$ Hz, H-3), 7,77 (dd, 2H, $J=5,9$, $J=2,9$ Hz, H-5' e H-6', aromático), 7,91 (dd, 2H, $J=5,7$, $J=3,0$ Hz, H-4' e H-7', aromático).

6.4.2 Ftalimidoetil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (**44b**): obtivemos um sólido cristalino de ponto de fusão 115,8-116,4°C. Com rendimento de 76,9% pelo método de refluxo e 79% pelo método microondas, sendo o $R_f = 0,48$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 9:1). Rotação específica $[\alpha]_D^{21} = +55$ (c 1.4, CHCl_3).

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 2,06 e 2,07 (s, 6H, $2\text{CH}_3\text{CO-}$), 3,70-4,00 (m, 3H, H-5, H-6, H-6'), 4,06-4,16 (m, 4H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-\text{O-}$), 5,09 (dl, 1H, $J = 9.6$ Hz, H-4), 5,16 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,0$ Hz, H-1), 5,85 (dl, 1H, $J_{3,2} = 10,5$ Hz, H-3), 5,92 (ddd, 1H, $J_{2,3}=10,5$, $J_{2,1} = 3,0$, $J_{2,4} = 1,4$ Hz, H-2), 7,69 (dd, 2H, $J=5,6$, $J=3,2$ Hz, H-5' e H-6', aromáticos), 7,82 (dd, 2H, $J= 5,4$, $J=3,0$ Hz, H-4'e H-7', aromáticos).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3): δ 20,75; 20,91 ($-\text{O}_2\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 37,40 ($=\text{N}-\text{CH}_2-$), 64,10 (C-6), 65,04 (C-4), 66,95 (CH_2-O), 72,68 (C-5), 93,92 (C-1), 126,32 (C-2), 130,06 (C-3), 123,25 (C-5',C-6', Ar), 131,97 (C-Ar), 133,98 (C-4',C-7', Ar), 168,15 ($-\text{C}=\text{O}$), 170,19; 170,63 ($\text{O}-\underline{\text{C}}\text{O}-\text{Me}$).

IV ν_{max} (KBr): 3071, 2964, 1770, 1742, 1712, 1432, 1397, 1370 cm^{-1}

Análise elementar para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_8$ (MM = 403, 39 g/mol):

	%C	%H	%N
-Calculado	59,55	5,25	3,47
-Encontrado	59,98	5,30	3,37

6.4.3 (S)-(+)-2-Ftalimidopropil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (**44c**): o produto obtido foi um sólido cristalizado e recristalizado em etanol, com rendimento de 80% pelo método de refluxo e 81% pelo método microondas, com $R_f = 0,7$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}$, 9:1). Rotação específica $[\alpha]_D^{21} = +47$ (c 4 ; CHCl_3)

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 1,48 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz, CH_3) , 2,02 (s , 3H , $\text{CH}_3\text{CO-}$) , 2,11 (s, 3H , $\text{CH}_3\text{CO-}$) , 3,78 (dd, 1H, $J = 10,5$ e $5,7$ Hz, OCH_2), 3,88 (ddd, 1H, $J = 9,6$, $4,8$ e $2,7$ Hz, H-5), 4,13 (dd, 1H, $J = 10,2$ e $2,7$ Hz), 4,16 (dd, 1H, $J = 10,2$ e $5,1$ Hz), 4,26 (dd, 1H, $J = 10,5$ e $9,3$ Hz, OCH_2), 4,57-4,67 (dq, 1H , $J = 9,3$, $6,9$, $5,7$ Hz, $-\text{CH-}$), 5,11 (sl, 1H, H-1) , 5,26 (dd, 1H, $J = 9,6$ e $1,5$ Hz, H-4), 5,73 (dd, 1H, $J_{2,3}=10,2$, $J_{2,4}=2,0$ Hz , H-2) , 5,82 (d, 1H, $J_{3,2} = 10,2$ Hz , H-3) , 7,72 (dd, 2H, $J = 5,5$, $J = 3,3$ Hz , H-5' e H-6' , aromático), 7,83 (dd, 2H, $J=5,5$, $J=3,3$ Hz, H-4'e H-7' , arom.).

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 2920, 2360, 1774, 1744, 1709, 1468, 1372 cm^{-1}

Análise elementar para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_8$ (MM = 417,41 g/mol):

	%C	%H	%N
-Calculado	60,43	5,55	3,36
-Encontrado	60,60	6,05	3,80

6.4.4 (R,S) –1-Metil-3-[3-(fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil-4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**44f**): composto obtido com rendimento de 68% pelo método de refluxo e 71% pelo método microondas, apresentando $R_f = 0,58$.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 1,24 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz, CH_3 , H-9), 1,36 (d, 3H, $J = 6$ Hz, CH_3 , H-9), 2,04-2,15 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$, H-7), 2,08 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO}-$), 2,09 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO}-$), 3,00-3,20 (m, 2H, Het- CH_2-), 3,86-4,04 (m, 2H, $-\text{*CH=}$, H-5), 4,10-4,28 (m, 2H, H-6, H-6'), 5,24 (dd, 1H, $J_{4,5} = 9,6$, $J_{4,3} = 3$ Hz, H-4), 5,80 (ddd, 1H, $J_{2,3} = 10,2$, $J_{2,1} = 2,1$ Hz, $J_{2,4} = 1,8$ Hz, H-2), 5,90 (d, 1H, $J_{3,2} = 10,2$ Hz, H-3), 5,16 (sl, 1H, H-1), 7,49-7,50 (m, 3H, H-3', H-4', H-5', aromáticos), 8,04-8,08 (m, 2H, H-2', H-6', aromáticos).

6.4.5 (R,S) –1-Metil-3-[3-(*p*-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil-4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**44g**): composto obtido com rendimento de 72% pelo método de refluxo e 71% pelo método microondas, apresentando $R_f = 0,61$.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 1,23 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz, CH_3 , H-9), 1,35 (d, 3H, $J = 6$ Hz, CH_3 , H-9), 2,04-2,14 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$, H-7), 2,07 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO}-$), 2,08 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO}-$), 2,41 (s, 3H, Ar- CH_3), 3,00-3,20 (m, 2H, Het- CH_2-), 3,22-3,87 (m, 2H, $-\text{*CH=}$), 3,99-4,03 (m, 1H, H-5), 4,15-4,31 (m, 2H, H-6, H-6'), 5,28 (dd, 1H, $J_{4,5} = 9,9$, H-4), 5,75 (ddd, 1H, $J_{2,3} = 10,4$, $J_{2,1} = 2,7$ Hz, $J_{2,4} = 2,1$ Hz, H-2), 5,87 (d, 1H, $J_{3,2} = 10,3$ Hz, H-3), 5,16 (s, 1H, H-1), 7,26-7,29 (dd, 2H, H-3', H-5', *p*-toluil), 7,93-7,96 (m, 2H, H-2', H-6', *p*-toluil).

6.4.6 Ftalimidometil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*treo*-hex-2-enopiranosídeo (**47a**) : o produto obtido foi um sólido cristalizado e recristalizado em etanol . Com rendimento de 67% (apenas α -anômero), R_f = 0,53 (CH₂Cl₂: AcOEt; 9:1) tendo o ponto de fusão igual a 116,5-116,9 °C .

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃): δ 2,08 (s, 6H, 2CH₃CO-), 4,13 (dd, 1H, J = 11,3, J = 7,4 Hz, H-6), 4,26 (dd, 1H, J = 11,3, J = 5,4 Hz, H-6'), 4,40 (ddd, 1H, J = 7,4, 5,4 e 2,5 Hz, H-5), 5,03 (dd, 1H, J_{4,3} = 5,4, J_{4,5} = 2,5, H-4), 5,27-5,36 (2d, 2H, -CH₂-N=), 5,42 (d, 1H, J = 3,3 Hz, H-1), 5,99 (dd, 1H, J_{2,3} = 9,9, J_{1,2} = 3,3 Hz, H-2), 6,14 (ddd, 1H, J_{3,2} = 9,9, J = 5,4, J = 0,9 Hz, H-3), 7,78 (dd, 2H, J = 5,6, J = 3,2 Hz, H-5'e H-6', arom.), 7,92 (dd, 2H, J = 5,6, J = 2,9 Hz, H-4' e H-7', arom).

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃): δ 20,71; 20,76 (CH₃), 62,48 (C-6), 62,52 (C-4), 64,44 (CH₂-O), 67,17 (C-5), 93,04 (C-1), 125,64 (C-2), 131,83 (C-3), 123,77 (C-5',C-6', Ar), 134,47 (C-Ar), 131,83 (C-4',C-7', Ar), 167,40 (-C=O), 170,29; 170,65 (O-CO-Me).

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 2915, 1780, 1734, 1465, 1381 cm⁻¹

Análise elementar para C₁₉H₁₉NO₈ (MM = 389,36 g/mol):

	%C	%H	%N
-Calculado	58,61	4,92	3,60
-Encontrado	58,72	4,99	3,71

6.4.7 Ftalimidoetil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*treo*-hex-2-enopiranosídeo (**47b**): o produto obtido foi um sólido cristalizado e recristalizado em etanol . Com rendimento de 67,3% (mistura α : β ,94:6) e R_f = 0,58 (CH₂Cl₂/AcOEt, 9:1) tendo o ponto de fusão do α -anômero igual a 112,6-113,8 °C .

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃), α -anômero: δ 2,06 (s, 3H, CH₃CO-), 2,07 (s, 3H, CH₃CO-), 3,80-4,02 (m, 4H-CH₂CH₂N-), 4,16 (dd, 1H, J = 11,4 e 7,5 Hz, H-6), 4,21 (dd, 1H, J = 11,4 e 4,8 Hz, H-6'), 4,32 (ddd, 1H, J = 7,5, 5,3, 2,6 Hz), 4,98 (dd, 1H, J_{4,5}=5,3, J_{4,3}= 2,6 Hz, H-4), 5,14 (d, 1H, J_{1,2}=3,0 Hz, H-1), 5,97 (dd, 1H, J_{2,3}=10,2, J_{2,1}=3,0 Hz, H-2), 6,08 (dd, 1H, J_{3,2} =10,2, J = 5,3 Hz, H-3), 7,72 (dd, 2H, J=5,5, J=3,3 Hz, H-5'E H-6', arom.), 7,84 (dd, 2H, J=5,6, J=2,9 Hz H-4'e H-7', arom.).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3), α -anômero: δ 20,73; 20,79 ($-\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_3$), 37,39 ($=\text{N}-\text{CH}_2-$), 62,68 (C-6), 62,77 (C-4), 64,71 (CH_2-O), 66,88 (C-5), 93,37 (C-1), 125,24 (C-2), 130,26 (C-3), 123,29 (C-5', C-6', Ar), 131,96 (C-Ar), 134,01 (C-4', C-7', Ar), 168,18 ($-\text{C}=\text{O}$), 170,32; 170,67 ($\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{Me}$).

IV ν_{max} (KBr): 2947, 2910, 1728, 1704, 1464, 1424, 1398, 1370 cm^{-1}

Análise elementar para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_8$ (MM = 403,39 g/mol):

	%C	%H	%N
-Calculado	59,55	5,25	3,47
-Encontrado	59,05	5,26	3,53

6.4.8 (S)-(+)-2-Ftalimidopropil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*treo*-hex-2-enopiranosídeo (**47c**): o produto foi obtido na forma de óleo, com rendimento de 65,1% (mistura α : β ,96:4) e $R_f = 0,55$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 9:1).

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3), α -anômero: δ 1,42 (d, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,04 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO}-$), 2,09 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO}-$), 3,90-4,33 (m, 5H, H-5, H-6, H-6', $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}$), 4,61-4,80 (m, 1H, $-\text{CH}-$), 5,03 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, H-1), 5,20-5,36 (dd, 1H, $J = 5,2$, $J = 2,0$, H-4), 5,62 (dd, 1H, $J_{2,3}=10,5$, $J_{2,4} = 2,0$ Hz, H-2), 5,94, (d, 1H, $J_{3,2}=10,5$ Hz, H-3), 7,79 (dd, 2H, $J=5,5$, $J = 3,1$ Hz, H-5'e H-6', arom.), 7,90 (dd, 2H, $J = 5,3$, $J = 3,2$ Hz, H-4'e H-7', arom.).

Análise elementar para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_8$ (MM = 417,41 g/mol):

	%C	%H	%N
-Calculado	60,43	5,55	3,36
-Encontrado	60,11	5,78	3,57

6.4.9 ciclohexil 4,6-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*treo*-hex-2-enopiranosídeo (**47d**): O composto foi obtido como um óleo levemente amarelado o rendimento da reação foi de 54,6% (mistura α : β , 72:28) e $R_f = 0,73$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 9:1)

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 1,2-1,98 (m, 10H, 5CH_2), 2,06 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO-}$), 2,08 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO-}$), 3,61-3,70 (m, 1H, $-\text{CHO-}$), 4,06-4,43 (m, 3H, H-5, H-6 e H-6'), 5,02 (dd, 1H, $J_{4,5} = 5,4$, $J_{4,3} = 2,4$ Hz, H-4), 5,16 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, β -H-1), 5,21 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,0$ Hz, α -H-1), 6,01 (dd, 1H, $J_{2,3} = 9,9$, $J_{2,1} = 3,0$ Hz, H-2), 6,10 (dd, 1H, $J_{3,2} = 10,2$, $J = 5,4$ Hz, H-3).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3): δ 20,73; 20,79 ($-\text{O}_2\text{C}-\underline{\text{CH}}_3$), 24,14; 25,44; 32,03; 33,63, 62,95 (C-6), 66,31 (C-4), 66,73 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 75,32 (C-5), 92,22 (α -C-1), 95,39 (β -C-1), 124,83 (C-2), 131,18 (C-3), 170,32; 170,56 ($\text{O}-\underline{\text{C}}\text{O-Me}$).

|

Análise elementar para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_6$ (MM = 312,35 g/mol):

	%C	%H
-Calculado	61,53	7,74
-Encontrado	60,27	7,36

6.4.10 Ciclopropilmetil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*treo*-hex-2-enopiranosídeo (**47e**): o composto foi obtido como um óleo incolor . O rendimento da reação foi de 57,5% (mistura α : β , 65:35) O $R_f = 0,71$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 9:1)

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 0,23 (m, 2H, CH_2), 0,55 (m, 2H, CH_2) , 1,65 (m, 1H, CH), 2,06 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO-}$), 2,08 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO-}$), 3,33-3,55 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{O-}$), 4,07-4,41 (m, 3H, H-5, H-6, H-6'), 5,02 (dd, 1H, $J_{4,5} = 4,8$, $J_{4,3} = 1,6$ Hz, H-4), 5,08 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, β -H-1), 5,12 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz , α -H-1), 6,01-6,14 (m, 2H, H-2, H-3).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3): δ 2,91; 10,40, 20,72; 20,81 ($\text{AcO}-\underline{\text{CH}}_3$), 29,65 (CH), 62,46 (C-6), 62,92 (C-4), 66,64 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 73,05 (C-5), 93,23 (α -C-1), 96,87 (β -C-1), 125,11 (C-2), 130,68 (C-3), 170,06; 170,35 ($\text{O}-\underline{\text{C}}\text{O-Me}$).

Análise elementar para $C_{14}H_{20}O_6$ (MM = 284,31 g/mol):

	%C	%H
-Calculado	59,15	7,09
-Encontrado	58,68	7,27

6.4.11 Ciclopentil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*treo*-hex-2-enopiranosídeo (**47h**): o composto foi obtido como um óleo incolor . O rendimento da reação foi de 59,5% (mistura α : β , 70:30) . O R_f = 0,69 (CH_2Cl_2 /AcOEt, 9:1)

RMN 1H (300MHz, $CDCl_3$): δ 1,44-1,8 (m, 8H, $4CH_2$ -) , 2,02 (s, 3H, CH_3CO -), 2,03(s, 3H, CH_3CO -), 4,05-4,015(m, 3H,H-5,H-6,H-6'), 4,19-4,22(m, 1H, CHO -), 5,1 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz , H- 1) , 5,27 (dd, 1H, $J_{4,5}=5,1$, $J_{4,3}=2,3$ Hz, H-4), 5,79 (dd, 1H, $J_{2,3}=10,3$, $J_{2,1}=3,0$ Hz , H-2), 5,98 (dd, 1H, $J_{3,2}=10,3$, $J=5,4$ Hz , H-3).

Análise elementar para $C_{15}H_{22}O_6$ (MM = 298,33 g/mol):

	%C	%H
-Calculado	60,39	7,43
-Encontrado	60,10	7,90

6.4.12 Ftalimidometil 4-*O*-acetil-2,3-didesoxi- β -D-*glicero*-pent-2-enopiranosídeo (**48a**):

RMN 1H (300MHz, $CDCl_3$): δ 2,07 (s, 3H, CH_3CO -), 3,82 (dd, 1H, $J = 13,1$, $J = 2,7$ Hz, H-5), 4,17 (dd, 1H, $J = 13,1$, $J = 2,7$ Hz, H-5'), 4,92 (dd, 1H, $J_{4,5} = 5,1$, $J_{4,3} = 2,7$ Hz, H-4), 5,30 (m, 2H, $-CH_2-N=$), 5,33 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,0$ Hz, H-1), 5,97 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10,2$, $J_{2,1} = 3,0$ Hz, H-2), 6,07 (dd, 1H, $J_{3,2} = 10,2$, $J = 5,1$ Hz, H-3), 7,78 (dd, 2H, $J=5,7$, $J = 3,0$ Hz, H-5'e H-6', arom.), 7,90 (dd, 2H, $J = 5,7$, $J = 3,0$ Hz, H-4'e H-7', arom.).

RMN ^{13}C (75MHz, $CDCl_3$): δ 21,06 ($AcO-\underline{C}H_3$), 61,40 (C-5), 62,94 (C-4), 64,61 (CH_2-O), 92,32 (C-1), 125,36 (C-2), 129,92 (C-3), 123,78 (C-5',C-6', Ar), 131,83 (C-Ar), 134,45 (C-4',C-7', Ar), 167,53 ($-C=O$), 170,60 ($O-\underline{C}O-Me$).

Análise elementar para $C_{16}H_{15}O_6N$ (MM = 317,30 g/mol):

	%C	%H	%N
-Calculado	60,57	4,76	4,41
-Encontrado	61,00	4,90	4,51

6.4.13 Ftalimidoetil 4-O-acetil-2,3-didesoxi- β -D-*glicero*-hex-2-enopiranosídeo (48b):

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 2,00 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO-}$), 3,76 (dd, 1H, $J = 13,1$ e $1,2$ Hz, H-5), 3,81-3,95 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4,09 (dd, 1H, $J = 13,1$, $J = 2,7$ Hz, H-5'), 4,83 (ddd, 1H, $J = 5,0$, $2,7$ e $1,2$ Hz, H-4), 4,94 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, H-1), 5,97 (dd, 1H, $J_{2,3} = 9,9$, $J_{2,1} = 2,9$ Hz, H-2), 6,04 (dd, 1H, $J_{3,2} = 9,9$, $J = 5,0$ Hz, H-3), 7,73 (dd, 2H, $J = 5,7$, $J = 3,0$ Hz, H-5'e H-6', arom.), 7,84 (dd, 2H, $J = 5,4$, $J = 3,0$ Hz, H-4'e H-7', arom.).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3): δ 21,09 ($\text{AcO-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 37,51 ($\text{CH}_2\text{-N=}$), 61,32 (C-5), 63,14 (C-4), 64,96 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 92,65 (C-1), 125,03 (C-2), 130,55 (C-3), 123,30 (C-5',C-6', Ar), 131,99 (C-Ar), 134,02 (C-4',C-7', Ar), 168,27 (-C=O), 170,61 ($\text{O-}\underline{\text{C}}\text{O-Me}$).

IV ν_{max} (KBr): 2942, 2360, 1776, 1720, 1462, 1398, 1371 cm^{-1}

Análise elementar para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{N}$ (MM = 331,32 g/mol):

	%C	%H	%N
-Calculado	61,63	5,17	4,23
-Encontrado	61,33	5,40	4,18

6.4.14 2-Ftalimidopropil 4-O-acetil-2,3-didesoxi- β -D-*glicero*-hex-2-enopiranosídeo (48c):

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 1,43 (d, 3H, CH_3), 2,06 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO-}$), 3,78-4,24 (m, 4H, $\text{-CH}_2\text{-}$, H-5, H-5'), 4,53-4,66 (m, 1H, $=\text{CH-}$), 4,89 (m, 1H, H-4), 4,96 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,0$ Hz, β -H-1), 4,98 (sl, 1H, α -H-1), 5,71-6,00 (m, 2H, H-2, H-3), 7,70 (dd, 2H, $J = 5,4$, $J = 3,2$ Hz, H-5'e H-6', arom.), 7,80 (dd, 2H, $J = 5,4$, $J = 3,3$ Hz, H-4'e H-7', arom.).

Análise elementar para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}$ (MM = 345,35 g/mol):

	%C	%H	%N
-Calculado	62,60	5,55	4,06
-Encontrado	62,42	5,78	4,38

6.5 Reação de Hidrólise

Procedimento Geral

Método convencional [53]: ao composto **44e** (0,77g) foi adicionado um uma mistura de metanol:água:triethylamina (9:6:1) e deixado sob agitação por 2,5 horas. Após evaporação do solvente e cromatografia em coluna de sílica gel num sistema (Hexano:AcOEt = 4:6) o produto foi isolado.

Método microondas [adaptado da referência 27]: o composto **44a** (50 mg) foi misturado a 100 mg de uma mistura de alumina básica e hidróxido de bário (1:1) em cápsula de porcelana. Este sistema então foi levado ao forno de microondas por um tempo 10 minutos na potência de 650 W. O material após resfriado foi dissolvido e extraído com metanol e evaporado. Após evaporação foi realizada coluna cromatográfica (Hexano:AcOEt = 4:6).

6.5.1 Ftalimidometil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (**55a**):

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 1,42-2,15 (2s, 2H, OH), 3,66-3,77 (m, 3H, H-5, H-6, H-6'), 4,19 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-4), 5,27-5,32 (m, 3H, $-\text{CH}_2\text{-N}$, H-1), 5,68 (m, 1H, H-2), 5,98 (d, $J = 9,9$ Hz, H-3), 7,78 (dd, 2H, $J = 5,4$, $J = 3,0$ Hz, H-5'e H-6', arom.), 7,91 (dd, 2H, $J = 5,4$, $J = 3,2$ Hz, H-4'e H-7', arom.).

6.5.2 Ciclohexil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (**55d**):

IV ν_{max} (KBr): 3379 (OH), 1451, 1047 cm^{-1}

6.5.3 Ciclopropilmetil 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (**55e**):

IV ν_{max} (KBr): 3395(OH), 1447, 1036 cm^{-1}

6.6 Reação de Oxidação

Procedimento Geral

Método convencional [53]: foram adicionados 50 mL de diclorometano seco a 0,45g do composto **55e** e depois misturados a 5,3g de MnO₂ ativado. Depois de 4 horas de agitação e confirmação do término da reação, o material foi filtrado em papel de filtro quantitativo para garantir que o dióxido de manganês não contaminará o filtrado. Após evaporação o material foi cristalizado em éter seco.

Método microondas: misturamos 100 mg do composto **55e** a 440 mg de MnO₂ (10 mEq.) e levamos ao forno microondas numa potência de 350 W. O tempo de reação foi de 10 minutos divididos em dois ciclos de 5 minutos para evitar aquecimento excessivo da amostra. Após comprovado a reação o material foi extraído com clorofórmio e evaporado.

6.6.1 Ciclohexil 2,3-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulose (**56d**):

Ponto de Fusão: 98,7-99,5°C

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3310 (OH), 1693 (C=O), 1058 cm⁻¹

UV nm (abs) : 246 nm (1,949), 346 nm (0,045)

6.6.2 Ciclopropilmetil 2,3-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulose (**56e**):

Ponto de Fusão: 94,8-96,0°C

IV $\nu_{\max}$ (KBr): 3420 (OH), 1690 (C=O), 1058 cm⁻¹

6.7 Síntese das arilamidoximas (61a-e)

Método Geral:

Dissolver 1 mmol da nitrila em álcool etílico, na proporção de 8 mL do álcool etílico para cada grama de nitrila. Separadamente, em um balão de 50 mL, dissolver em água (no mesmo volume de álcool que dissolveu a nitrila) exatamente 1 mmol de cloridrato de hidroxilamina, tendo o cuidado de secar bem antes e 1 mmol de bicarbonato de sódio; misturar e deixar agitando até o término da reação. Após 24 horas de reação na temperatura ambiente, adicionar novamente 1/2 mmol de bicarbonato e 1/2 mmol de cloridrato de hidroxilamina e mais metade do volume de água utilizada anteriormente. Deixar reagir sob agitação até parar de borbulhar, esta mistura será acrescentada à mistura reacional inicial.

A comprovação da reação em CCD é feita primeiramente num sistema 100% clorofórmio, , depois corremos a placa em 100% de acetato de etila para verificar se há a formação de amida como produto secundário. Em nosso caso tivemos pouca formação de amida (< 5%).

Após verificar o término da reação evaporamos a 90°C. Ao sólido formado adiciona-se um pouco de água para dissolução do cloreto de sódio, agora a mistura é colocada na geladeira para precipitação da arilamidoxima. O precipitado é filtrado e dissolvido em clorofórmio quente. Após esta etapa adicionamos ainda sulfato de sódio anidro. Então filtra-se novamente e o filtrado é aquecido e posteriormente levado à cristalização.

6.7.1 Benزامidoxima (**61a**): Rendimento 71%, ponto de fusão 78,3-79,8°C (Literatura [66] rend.= 76,5% e p.f= 80°C).

6.7.2 *m*-Toluilamidoxima (**61b**): Rendimento 78,4%, ponto de fusão 86,4-88°C (Literatura [66] rend.= 47,0% e p.f= 90-92°C).

6.7.3 *p*-Toluilamidoxima (**61c**): Rendimento 64,6%, ponto de fusão 142°C (Literatura [66] rend.= 70% e p.f= 146,0°C).

6.7.4 *p*-Metoxiamidoxima (**61d**): Rendimento 80%, ponto de fusão 119,8-121,2°C.

6.7.5 *p*-Cloroamidoxima (**61e**): Rendimento 71%, ponto de fusão 133,5-134,2°C (Literatura [66] rend.= 56,0% e p.f= 133°C).

6.8 Síntese de 3-aril-5-propil-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazóis (62a-e)

Método Geral:

Inicialmente, dissolveu-se a arilamidoxima em etanol, em seguida adicionou-se água lentamente até obter-se uma solução turva. Então se adicionou butiraldeído recém destilado, o excesso foi empregado para total consumo da arilamidoxima, neste momento foi adicionado o catalisador (IRP-64). O sistema ficou sob agitação a temperatura ambiente de 3 a 5 dias, o término da reação foi evidenciado pela cromatografia de camada fina (clorofôrmio : hexano, 9.7 : 0.3). O produto, em geral um precipitado branco, foi então filtrado. A oxadiazolina foi dissolvida em clorofôrmio e refiltrada para eliminação do catalisador. Após esta etapa se realizou a cristalização em etanol.

- 6.8.1** 3-Fenil-5-propil-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol (**62a**): o rendimento da reação foi de 90,2% e os cristais com ponto de fusão de 71,0-72,2 °C (Lit.74,0 °C).
- 6.8.2** 5-propil-3-(*m*-toluil)-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol (**62b**): o rendimento da reação foi de 87,4% e os cristais com ponto de fusão de 50,6-51,8 °C .
- 6.8.3** 5-propil-3-(*p*-toluil)-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol (**62c**): o rendimento da reação foi de 91,1% e os cristais com ponto de fusão de 77,5-78,7 °C.
- 6.8.4** 5-propil-3-(*p*-metoxifenil)-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol (**62d**): o rendimento da reação foi de 83,3% e os cristais com ponto de fusão de 104,5-105,0 °C.
- 6.8.5** 5-propil-3-(*p*-clorofenil)-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol (**62e**): o rendimento da reação foi de 96,0% e os cristais com ponto de fusão de 106,9-107,6 °C.

6.9 Síntese de 3-aril-5-propil-1,2,4-oxadiazóis (63a-e)

Método convencional [59]: dissolve-se 1 mmol do composto **62a-e** em diclorometano seco, em seguida adicionou-se dióxido de manganês (10 mmol) deixando sob agitação por 2 horas a temperatura ambiente. Após término da reação o material foi filtrado e evaporado, depois da cromatografia em coluna de sílica gel para obtermos o produto **63a-e**.

Método microondas: após uma mistura da oxadiazolina **62** (1mmol) e MnO_2 (6mmol) em cápsula de porcelana a amostra foi irradiada numa potência de 350W por um tempo aproximado de 5 minutos. Completada a reação o dióxido de manganês foi extraído com clorofórmio e retirado por filtração. Após evaporação e coluna cromatográfica isolamos a fração contendo o composto **63**.

Método Ultra-som (com solvente): fizemos uma mistura de 1 mmol de **62** e 20 mmol de MnO_2 e dissolvemos em 2,5 mL de clorofórmio, transferindo o conteúdo para um tubo de ensaio com 1,5 cm de diâmetro. O material foi então irradiado em Ultra-som por um tempo aproximado de 5 minutos mantendo a temperatura ambiente.

Método Ultra-som (sem solvente): seguimos o mesmo procedimento anterior, sendo que sem adicionar clorofórmio. Irradiamos por um tempo médio de 15 minutos a temperatura ambiente. Os dados estão na tabela 13.

6.9.1 3-Fenil-5-propil-1,2,4-oxadiazol (**63a**):

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 1,06 (t, 3H, CH_3), 1,92 (m, 2H, H-7 e H-7'), 2,93 (t, 2H, H-6 e H-6'), 7,23 (m, 3H, Arom.), 7,92 (m, 2H, Arom.).

Análise elementar para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ON}_2$ (MM = 188,23 g/mol):

	%C	%H	%N
-Calculado	70,19	6,43	14,88
-Encontrado	70,18	6,54	14,39

6.9.2 5-propil-3-(*m*-toluol)-1,2,4-oxadiazol (**63b**):

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H, CH_3), 1,91 (m, 2H, H-7 e H-7'), 2,93 (t, 2H, H-6 e H-6'), 7,33 (m, 2H, Arom.), 7,90 (m, 2H, Arom.).

6.9.3 5-propil-3-(*p*-toluol)-1,2,4-oxadiazol (**63c**):

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 1,06 (t, 3H, CH_3), 1,90 (m, 2H, H-7 e H-7'), 2,92 (t, 2H, H-6 e H-6'), 7,35 (m, 2H, Arom.), 7,97 (m, 2H, Arom.).

6.9.4 5-propil-3-(*p*-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol (**63d**):

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 0,99 (t, 3H, CH_3), 1,51 (m, 2H, H-7 e H-7'), 2,93 (m, 2H, H-6 e H-6'), 3,84 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 6,92 (m, 2H, Arom.), 7,64 (m, 2H, Arom.).

6.9.5 5-propil-3-(*p*-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol (**63e**): ponto de fusão 57,9-58,4°C.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 1,06 (t, 3H, CH_3), 1,92 (m, 2H, H-7 e H-7'), 2,93 (t, 2H, H-6 e H-6'), 7,44 (m, 2H, Arom.), 8,03 (m, 2H, Arom.).

Análise elementar para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ON}_2\text{Cl}$ (MM = 222,67 g/mol):

	%C	%H	%N
-Calculado	59,33	4,98	12,58
-Encontrado	59,61	5,10	12,37

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Kenndy, J.F. “*Carbohydrate Chemistry*”. Oxford University Press, New York, **1990**.
- [2] Imberty, A.; Péres, S. *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 4567.
- [3] Jung, K.; Muller, M.; Schmidt, R.R. *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 4423.
- [4] Steinborn, D.; Junicke, H. *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 4283.
- [5] a) Herzner, H.; Reipen, T.; Schultz, M.; Kunz, H. *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 4495. b) Seeberger, P.H.; Haase, W. *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 4349. c) Koeller, K.M.; Wong, C. *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 4465.
- [6] McNaught, A.D. *Carbohydr. Res.*, **1997**, *297*, 1.
- [7] a) Fischer, E. *Ber.*, **1893**, *26*, 2400. b) Fischer, E. *Ber.*, **1895**, *28*, 1145.
- [8] Hanessian, S.; Lou, B. *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 4443.
- [9] Caddick, S. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 10403.
- [10] Loupy, A.; Petit, J.; Hamelin, J.; Texier-Boullet, F.; Jacquault, P.; Mathé, D. *Synthesis*, **1998**, 1213.
- [11] Deshayes, S.; Liagre, M.; Loupy, A.; Lucher, J.L.; Petit, A. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 10852.
- [12] Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9199.
- [13] Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westmalm, J. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9225.
- [14] Saillard, R.; Poux, M.; Berlan, J. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 4033.
- [15] Stuerge, D.; Gaillard, P. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 5505.
- [16] Gerdy, R.; Smith, F.; Qestaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberg, L.; Roussel, J. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 279.
- [17] Giguere, R.J.; Bray, T.L.; Duncan, S.M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4945.
- [18] Laurente, R.; Laporterie, A.; Dubac, J.; Berlan, J.; Lefeuvre, S. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 7099.
- [19] Ranewr, K.D.; Strauss, C.R.; Vyskoc, F.; Mokbel, L. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 950.
- [20] Palombi, L.; Bonadies, F.; Scettri, A. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 15867.
- [21] Varma, R.S.; Saini, R.K.; Dahiya, R. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 7823.
- [22] Heravi, M.M.; Ajami, D.; Mojtahebi, M.M.; Ghassemzadeh, M. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 561.
- [23] Oussaid, B.; Garrigues, B.; Soufiaoui, M. *Can. J. Chem.*, **1994**, *72*, 2483.
- [24] Varma, R.S.; Varma, M.; Chatterjee, A.K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1993**, 999.
- [25] Varma, R.S.; Dahiya, R. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 6293.
- [26] Sowmya, S.; Balasubramania, K.K. *Synth. Commun.*, **1994**, *24*, 2097.
- [27] Limousin, C.; Cleóphax, J.; Loupy, A.; Lukacs, G. *J. Carbohydr. Chem.*, **1997**, *16*, 327.
- [28] Baptistella, L.H.B.; Neto, A.Z.; Onaga, H.; Godoi, E.A.M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 8407.
- [29] Csiba, M.; Cleóphax, J.; Loupy, A.; Malthête, J.; Gero, S.D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1787.

- [30] Limousin, C.; Cleóphax, J.; Loupy, A.; Petit, A. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 13567.
- [31] a) Brito, T.M.B.; Silva, L.P.; Siqueira, V.L.; Srivastava, R.M. *J. Carbohydr. Chem.*, **1999**, 18(6), 609. b) Holder, N. *Chem. Rev.*, **1982**, 82, 287. c) Liu, Z.J.; Zhou, M.; Min, J.M.; Zhang, L.H. *Tetrahedron: Assym.*, **1999**, 10, 2119. c) Ferrier, R.J. *Top. Curr. Chem.*, **2001**, 215, 153.
- [32] Ferrier, R.J.; Prasad, N. *J. Chem. Soc., (C)*, **1969**, 570.
- [33] Sobti, A.; Sulikowski, G.A. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 3661.
- [34] Brakta, M.; Lhoste, P.; Sinou, D. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 1890.
- [35] Babu, B.S.; Balasubramaniam, K.K. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 1271.
- [36] Lopes, J.C.; Gómez, A.M.; Valverdes, S.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 3851.
- [37] Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata, M.; Kinoshita, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 704.
- [38] Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata, M. *Synlett*, **1995**, 4, 306.
- [39] a) Hong, F.; Fan, E. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6073. b) Toshima, K.; Tatsuta, K. *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 1503.
- [40] P. M. Collins; R.J. Ferrier, "Monosaccharides- Their Chemistry and Their Roles in Natural Products". John Wiley & Sons: Chichester, UK, **1995**.
- [41] a) Shull, B.K.; Wu, Z.; Korreda, M. *J. Carbohydr. Chem.*, **1996**, 15(8), 955. b) Somsák, L. *J. Carbohydr. Chem.*, **1997**, 16(7), 1075. c) Roth, W.; Pigman, W. *Methods Carbohydr. Chem.*, **1963**, 39, 2215.
- [42] a) Takeda, K.; Nakamura, H.; Ayabe, A.; Akiyama, A.; Harigaya, Y.; Mizuno, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 125. b) Curran, D.P.; Suh, Y-G. *Carbohydr. Res.*, **1987**, 171, 161. c) Hicks, D.R.; Fraser-Reid, B. *Can. J. Chem.*, **1975**, 53, 2017. d) Rajanbabu, T.V. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 3642.
- [43] Filho, J.R.F. Ph.D. Tese, **2001**, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil.
- [44] Doboszewski, B.; Blaton, N.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 7909.
- [45] Weiczorek, E.; Thiem, J. *J. Carbohydr. Chem.*, **1998**, 17, 785.
- [46] Soro, Y. Ph.D. Tese, **2001**, Univ. Claude Bernard-Lyon I, Lyon, França.
- [47] Shostakovskii, M.F.; Annenkova, V. M.; Gaitseva, E.A.; Lavrova, K.F.; Polyakov, A.I. *Izvest. Sibirsk. Otdel. Akad. Nauk. S. S. S. R., Ser. Khim. Nauk*, **1967**, 163.
- [48] Dewar, M.J.S.; Zoebisch, E.G.; Healy, E.F.; Stewart, J.J.P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 3902.
- [49] Priebe, W.; Zamojski, A. *Tetrahedron*, **1980**, 36, 287.
- [50] Brakta, M.; Farr, R.N.; Chaguir, B.; Massiot, G.; Lavaud, C.; Anderson, W.R.; Sinou, D.; Daves, G.D. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 2992.

- [51] Nüchter, M.; Ondruschka, B.; Lautenschläger, W. *Synth. Commun.*, **2001**, 31, 1277.
- [52] de Oliveira, R.N.; de Freitas Filho, J.R.; Srivastava, R.M. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2141.
- [53] Fraser-Reid, B.; Mclean, A.; Usherwood, E.W.; Yunker, M. *Can. J. Chem.*, **1970**, 48, 2877.
- [54] a) Gezginci M.H., Martin A.R., Franzblau S.G. *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 1560. b) Kumita I., Niwa A. *J. Pestic. Sci.*, **2001**, 26, 60. c) Vu C.B.; Corpuz E.G.; Merry T.J.; Pradeepan S.G.; Bartlett C.; Bohacek R.S.; Botfield M.C.; Eyermann C.J.; Lynch B.A.; MacNeil I.A.; Ram M.K.; van Schravendijk M.R.; Violette S.; Sawyer T.K. *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 4088. d) Barreiro E.J.; Fraga C.A.M.; Miranda A.L.P.; Rodrigues C.R. *Quim. Nova*, **2002**, 25, 129.
- [55] a) Yarovenko, V.N.; Taralashvili, V.K.; Zavarzin, I.V.; Krayushkin, M.M. *Tetrahedron*, **1990**, 46, 3941. b) Cottier, L.; Faure, R.; Descotes, G.; Srivastava, R.M. *Heterocycl. Chem.*, **1990**, 31, 233. c) Emming K. *J. Chem. Res-S*, **2001**, 6, 209.
- [56] Srivastava, R.M.; Freire, M.V.S.; Chaves, A.S.S.; Beltrão, T.M.; Carpenter, G.B. *J. Heterocycl. Chem.*, **1987**, 24, 101.
- [57] Malavaud, C.; Boisdon, M.T.; Barrans, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1973**, 11, 2996.
- [58] Fatiadi, A. *Organic Syntheses by Oxidation with Metal Compounds*. Edited by W.J.Mijs & C.R. H.I. de Jonge, **1986**, p.119-260.
- [59] Lima, A.A. M.Sc. Tese, **1994**, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil.
- [60] Goldman, M.I. *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 1979.
- [61] Kwart, H.; George, T.J. *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 162.
- [62] a) Wilhelm, H.; Delmas, H.; Ait Lyazidi, P.-L. Fabre. *Ultrasonics Sonochem.*, **2000**, 7, 163. b) Luche, J.L.; Einhorn, C.; Heinhorn, J. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 4125. c) Mason, T.J. *Chem. Soc. Rev.*, **1997**, 26, 443. d) Tuulmets, A. *Ultrasonics Sonochemistry*, **1997**, 4, 189. e) Martines, M.A.U.; Davolos, M.R.; Júnior, M.J. *Quím. Nova*, **2000**, 23, 251.
- [63] T.J. Mason, "Practical Sonochemistry". Ellis Horwood. Inglaterra, **1991**, pp. 17-51
- [64] Qian, X.; Zhibin, Li; Song, G.; Li, Z. *Carbohydr. Res.*, **2001**, 336, 79.
- [65] Pecoraro, E.; Davolos, M.R.; Jafelicci Jr., M. *Quím. Nova*, **1997**, 20, 89.
- [66] Srivastava, R.M.; Brinn, I.; Machuca-Herrera, J.O.; Faria, H.B.; Carpenter, G.B.; Andrade, D.; Venkatesh, C.G.; Moraes, L.P.F. *J. Mol. Struct.*, **1997**, 406, 159.

ARTIGO PUBLICADO



Microwave-induced synthesis of 2,3-unsaturated *O*-glycosides under solvent-free conditions

Ronaldo N. de Oliveira, João R. de Freitas Filho and Rajendra M. Srivastava*

Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Cidade Universitária, 50740-540, Recife, PE, Brazil

Received 17 December 2001; revised 14 January 2002; accepted 15 January 2002

Abstract—Microwave irradiation of a mixture of tri-*O*-acetyl-D-glucal **1** and an appropriate alcohol **2a–f**, in the presence of Montmorillonite K-10 as a catalyst, provided unsaturated glycosides **3a–f** in much shorter time and in yields comparable with conventional heating. © 2002 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Since its discovery in 1969,¹ Ferrier's rearrangement has gained a great significance in the area of carbohydrate chemistry. The unsaturated glycosides obtained initially through this reaction play an important role in the transformation of these compounds into other interesting carbohydrates.^{2,3} For example, the double bond formed between C-2 and C-3 atoms by the reaction of tri-*O*-acetyl-D-glucal and *N*-hydroxymethylphthalimide could easily be converted to *N*-phthaloylmethyl α -D-mannopyranoside.³ This product along with other unsaturated *N*-phthaloylmethyl glycosides have been found to reduce plasma cholesterol and triglyceride levels significantly in mice.³

There has been a growing interest in the application of microwave-assisted reactions in the field of organic chemistry, as is evident by the number of reviews that have appeared since 1991.^{4–8} Indeed, there has been a tremendous advancement in the synthesis of organic compounds using microwave irradiation.⁹ With this idea in view and analyzing the great utility of the unsaturated glycosides obtained by the Ferrier rearrangement, we decided to investigate this rearrangement to obtain the unsaturated sugars through the intervention of microwaves. In general, these reactions are clean, efficient and require very little time. Recent microwave activated reactions in the carbohydrate field gave impetus for the development of solvent-free methods with rate enhancement. The literature mentions the reaction of phenols with tri-*O*-acetyl-D-glucal using microwave irradiation technique.¹⁰ When we tried to repeat this procedure employing cyclohexanol **2f** in

place of phenol, we did not obtain any product. However, irradiation of a mixture of tri-*O*-acetyl-D-glucal **1**, an appropriate alcohol **2a–f** and Montmorillonite K-10 (catalyst) was irradiated in a domestic microwave oven, the allylic rearrangement occurred to give the unsaturated glycosides **3a–f**. To our knowledge, no microwave-mediated Ferrier rearrangement of tri-*O*-acetyl-D-glucal and an alcohol using Montmorillonite K-10 catalyst under dry conditions has been performed.

Table 1 records the yields obtained by conventional heating as well as by microwave irradiation.

The unsaturated glycosides **3a–f** have been obtained in 71–87% yields (Table 1). Only α -anomers (Scheme 1) have been isolated and their structures inferred by

Table 1. Comparison of conventional and microwave-mediated methods for the synthesis of **3a–f**

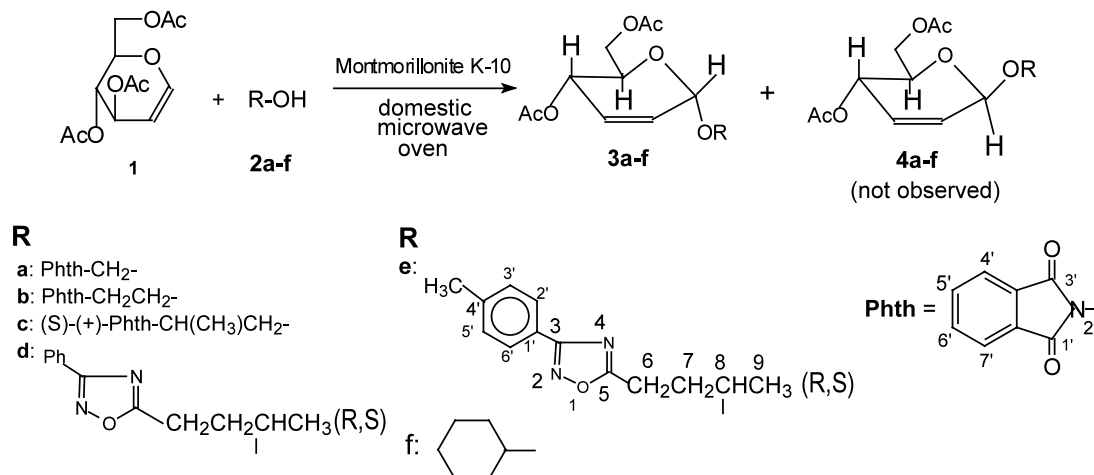
Entry	Reaction time (min)		[α] _D ²¹	Yields (%)
	Conventional	Microwave		
3a	90	10 ^a	+46	77
3b	150	10 ^a	+55	79
3c	90	10 ^a	+47.5	81
3d	90	15 ^a	ND ^c	71
3e	90	15 ^a	ND ^c	71
3f	120	20 ^b	+111	87

^a 650 W.

^b 360 W/4×5 min. In this case the reaction was performed in a sealed tube.

^c Since these are diastereoisomeric mixtures, the specific rotations were not obtained.

* Corresponding author. Tel.: +55-81-3271-8440, ext. 5015; fax: +55-81-3271-8442; e-mail: rms@npd.ufpe.br



Scheme 1. Glycosidations of **1** with alcohols (**2a–f**) in the presence of Montmorillonite K-10.

spectroscopic means. We also examined other catalysts. This includes silica gel and ferric chloride, but either no reaction occurred or there was an extensive decomposition with these acids. Compounds **3a**³ and **3f**^{2c} are known, although they were prepared differently. Unsaturated glycosides **3d** and **3e** have also been synthesized recently using conventional heating and their structures established.¹¹ A comparison of the physical and spectroscopic properties of **3a,d,e,f** with those obtained previously gave satisfactory results.

In order to confirm the configuration at C-1 in these unsaturated glycosides, we chose compounds **3b,d,e** and obtained their two-dimensional spectra by applying the nuclear Overhauser enhancement spectroscopy (NOESY) technique. The spectra clearly showed the spatial interaction between H-1 and H-4 and demonstrated that H-1 and H-4 are on the same side.

Microwave method (solvent-free conditions): Microwave irradiation was performed in the domestic multimode oven.¹² An intimate mixture of **1** (1 mmol), **2a–f** (1.5 mmol) and Montmorillonite K-10 (25 mg, 50% w/w of **1**) was put in an open glass test tube, and then irradiated in the domestic microwave oven for a specified time, as indicated in Table 1, cooled and dissolved in ethyl acetate giving a colorless solution. Filtration to remove Montmorillonite K-10 and solvent evaporation left a solid mass which was chromatographed over a silica gel column employing *n*-hexane–ethyl acetate (9:1) as eluent. The fractions containing **3** (*R_f* ≈ 0.6) were combined and solvent evaporated to provide chromatographically pure products. These were further purified by crystallization and recrystallization from ethanol. For comparison purposes, the synthesis of **3a–f** have also been carried out by conventional heating.¹³

In conclusion, a rapid, clean and efficient synthesis of 2,3-unsaturated glycosides **3a–f** containing *N*-phthal-

imidoalkyl or 1,2,4-oxadiazol-5-yl functions as aglycones by microwave irradiation is reported. The anomeric configurations of 2,3-unsaturated glycosides **3b,d,e** have been determined by nuclear Overhauser enhancement spectroscopy (NOESY) experiment which confirmed the spatial interactions between H-1 and H-4.

Acknowledgements

One of us (R.N.O.) thanks CAPES for the fellowship. We are also grateful to Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and to Pernambuco State Foundation of Science and Technology (FACEPE) for financial help, to Dr. Jean-Pierre Ferezou (Far-Manguinhos: Fundação Oswaldo Cruz) for obtaining the specific rotations. Our thanks are also due to Ricardo Oliveira for obtaining the NOESY spectra of compounds **3b,d,e**.

References

1. Ferrier, R. J.; Prasad, N. *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 570.
2. (a) Holder, N. *Chem. Rev.* **1982**, 82, 287; (b) Liu, Z. J.; Zhou, M.; Min, J. M.; Zhang, L. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2119; (c) Brito, T. M. B.; Silva, L. P.; Siqueira, V. L.; Srivastava, R. M. *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, 18, 609.
3. Srivastava, R. M.; Oliveira, F. J. S.; Silva, L. P.; Filho, J. R. F.; Oliveira, S. P.; Lima, V. L. M. *Carbohydr. Res.* **2001**, 332, 335.
4. Baghurst, D. R.; Muigos, D. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 20, 1.
5. Caddick, S. *Tetrahedron* **1995**, 51, 10403.
6. Galema, S. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 233.
7. Loupy, A.; Petit, A.; Hamelin, J.; Texier-Boullet, F.; Jacquault, P.; Mathé, D. *Synthesis* **1998**, 1213.

8. Varma, R. S.; Dahiya, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6293.
9. Sena, V. L. M.; Srivastava, R. M.; Oliveira, S. P.; Lima, V. L. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2671 and references cited therein.
10. Sowmya, S.; Balasubramanian, K. K. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2097.
11. Filho, J. R. F. Ph.D. Thesis, 2001, Federal University of Pernambuco, Recife.
12. Domestic microwave oven, SANYO, model EM-804 TGR (2450 MHz, 700 W).
13. Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata, M. *Synlett* **1995**, 306.