

SINTESE E CARACTERIZAÇÃO DO GLICOSÍDEOS PROP-2-EN-1-IL-4,6-DI-O-ACETIL-2,3-DIDESOXI- α -D-ERITRO-HEX-2-ENOPIRANOSÍDEO

Jadson de Farias Silva¹; Josefa Aqueline da Cunha Lima¹; Cosme Silva Santos¹; Gleydis Manalig Pereira Dantas²; Juliano Carlo Rufino de Freitas^{1,2}.

¹Universidade Federal Rural de Pernambuco, ²Universidade Federal de Campina Grande.

jadson_nf@hotmail.com; akelinecunha@gmail.com; cosme.quimica_21@hotmail.com; manaligg@gmail.com; juliano.crufino@yahoo.com.br

Resumo:

Os carboidratos representam uma imensa classe de compostos que ocorrem naturalmente e são encontrados como componentes essenciais de muitas moléculas bioativas na natureza. Além disso os carboidratos abrangem vários processos biológicos fundamentais, tais como defesa imunológica, metástase, transdução de sinal, crescimento celular e adesão célula-célula. Eles estão presentes como unidades em vários produtos naturais como exemplo a Salicina, um anti-inflamatório que é obtido através da extração da casca do salgueiro. Com isso, presente trabalho tem como objetivo realiza a síntese e caracterização do glicosídeo Prop-2-en-1-il-4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**3a**) utilizando o álcool homopropagilico com o tri-O-acetil-D-glucal e a montmorilonita K-10 como catalizador. A metodologia consistiu na otimização de algumas condições reacionais como temperatura e quantidade de catalizador para a reação do glicosídeo (**3a**). Em sumo, foi realizada a síntese eficiente e caracterização do Prop-2-en-1-il-4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**3a**) utilizando o álcool homopropagilico e a montmorilonita K-10 como catalizador. O composto apresentou rendimento de 90% em um curto tempo reacional e elevada seletividade, obtendo o anômero alfa em maior proporção.

Palavras-chave: Carboidratos, Glicosídeos 2,3-insaturados, Montmorilonita K-10.

Introdução

Os carboidratos representam uma imensa classe de compostos que ocorrem naturalmente e são encontrados como componentes essenciais de muitas moléculas bioativas na natureza. Inicialmente foram vistos como matérias de armazenamento de energia, componentes estruturais e metabólitos primários (MURREY; HSIEH-WILSON, 2008). No entanto os carboidratos abrangem vários processos biológicos fundamentais, tais como defesa imunológica, metástase, transdução de sinal, crescimento celular e adesão célula-célula (DAS; MUKHOPADHYAY, 2016). Além disso, os carboidratos estão presentes como unidades em vários produtos naturais como exemplo a Salicina, um anti-inflamatório que é obtido através da extração da casca do salgueiro (AKAO et al., 2002) e a Macrolactina *O*, um potente antiviral (ZHENG et al., 2007) (Figura 1).

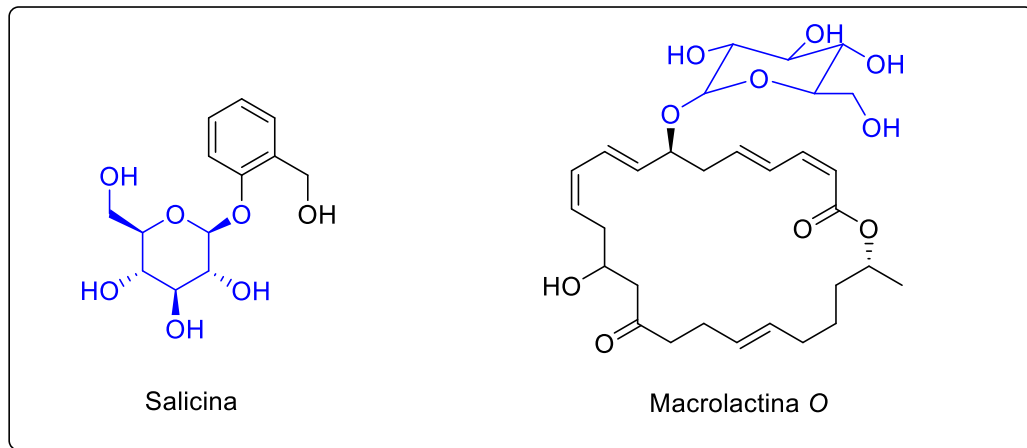
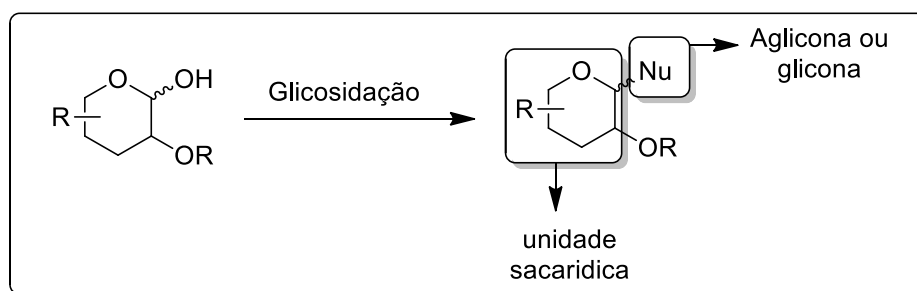


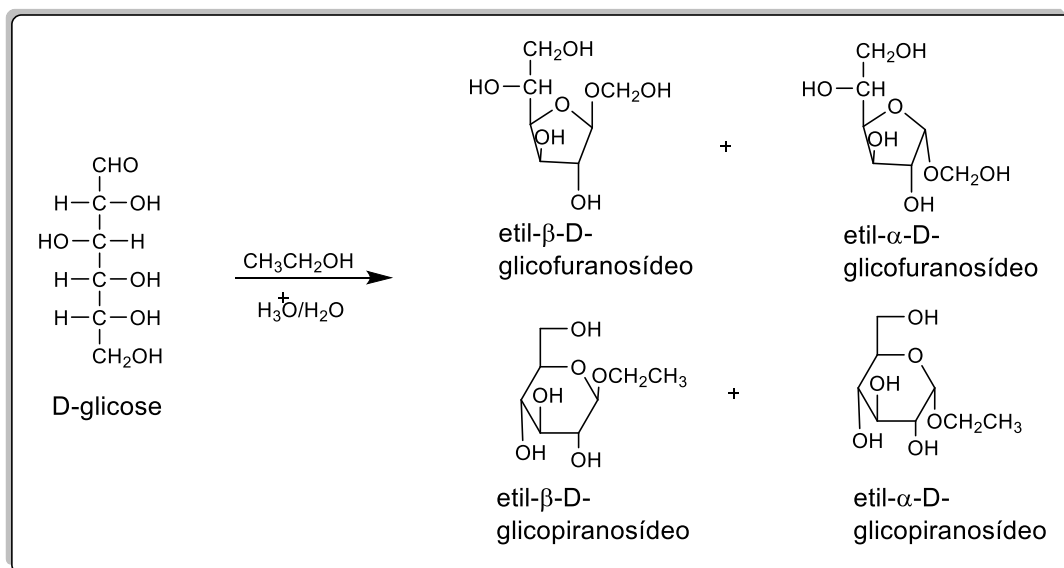
Figura 1. Salicina e a Macrolactina O, compostos naturais que possui uma unidade sacarídica.

Possíveis modificações estruturais em moléculas que já exibem atividade biológica pode conseqüentemente potencializar tais atividades. Com este intuito carboidratos têm sido submetidos a diferentes tipos de transformações, entre estas a que apresenta maior destaque no decorrer dos anos, é a reação de glicosidação (NIGUDKAR; DEMCHENKO, 2015). A reação de glicosidação leva a formação dos acetais de carboidratos, os glicosídeos, esses compostos são formados basicamente por duas unidades, a sacarídica e a porção ligada ao carbono anomérico denominado de glicona (quando temos outro grupo sacarídico) ou aglicona (quando temos um grupo não sacarídico) (Esquema 1) (HELENE PELLISSIER, 2005).

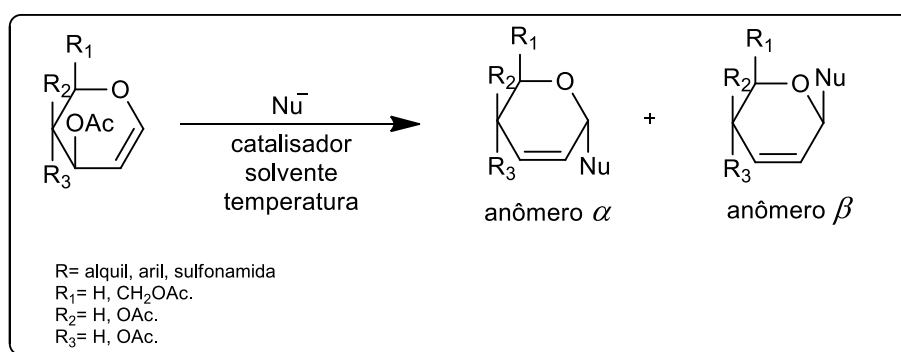
Esquema 1.



O primeiro relato da reação de glicosidação foi datado em 1893 por Emil Fischer, o qual partiu da D-glicose com diversos alcoóis alifáticos em meio ácido (HCl) (Esquema 2), no entanto esta proposta produzia uma mistura de produtos contendo: os anômeros α e β e compostos piranosídicos e furanosídicos (FERRIER, 1969).

Esquema 2.


De fato um dos maiores entraves da reação de glicosidação refere-se ao controle da estereosseletividade (BOLTJE et al., 2011). Com intuito de promover melhorias nos rendimentos e na estereosseletividade, diversas metodologias foram relatados para síntese dos glicosídeos, Posteriormente em 1969 os pesquisadores Ferrier e Prasad relataram a síntese de glicosídeos 2,3-insaturados partindo de glicais (Esquema 3).

Esquema 3.


A reação de glicosidação ou rearranjo de Ferrier como é comumente conhecido, proposta por Ferrier, pode ser definida como uma substituição nucleofílica acompanhada de um rearranjo alílico, sob a presença de um catalisador (GOMEZ et al., 2013).

Uma grande variedade de catalisadores tem sido empregados no rearranjo de Ferrier, tais como: BF₃.Et₂O (FERRIER, 1969), SnCl₄ (GRYNKIEWICZ; PRIEBE; ZAMOJSKI, 1979), FeCl₃ (MASSON; SOTO; BESSODES, 2000),

InCl_3 (SOBHANA BABU; KUPPUSWAMY BALASUBRAMANIAN, 2000), BiCl_3 (SWAMY; VENKATESWARLU, 2002), $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (TAKHI; RAHMAN; SCHMIDT, 2001), ZnCl_2 (BETTADAIAH; SRINIVAS, 2003), ZrCl_4 (SMITHA; REDDY, 2004), montmorillonita K-10 (FILHO et al., 2001) e TeCl_4 (FREITAS et al., 2012) os quais atuam como ácidos de Lewis. Adicionalmente, novas condições reacionais para a glicosidação vêm sendo desenvolvidas a fim de diminuir seus tempos reacionais.

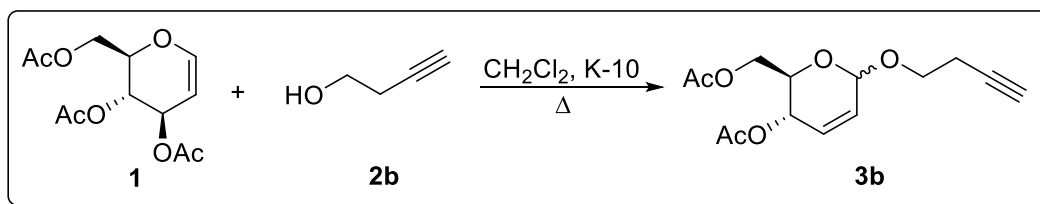
O trabalho tem como objetivo, realiza a síntese e caracterização do glicosídeo Prop-2-en-1-il-4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**3a**) com alta seletividade utilizando o álcool homopropagílico com o tri-O-acetil-D-glucal e como catalizador a montmorillonita K-10.

Metodologia

Em um balão de fundo redondo de 100 mL o tri-O-acetil-D-glucal (0,272g; 1 mmol) foi dissolvido em diclorometano seco (20 mL), posteriormente foi adicionado o álcool homopropagílico (1,2 mmol) e a montmorillonita, K-10 (0,1632 g; 60% M/M). Depois o balão foi acoplado a um sistema de refluxo sob aquecimento (45-60 °C) e agitação constante, sendo a reação acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD). Após o término da reação, a solução foi filtrada e seca com MgSO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida em um rota-evaporador e o resíduo purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel, utilizando um sistema de solvente hexano:acetato de etila em proporções variadas; 8,8:1,2 – 8,0:2,0), fornecendo o composto desejado.

Resultados e discussão

O trabalho iniciou com a síntese do Prop-2-en-1-il-4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**3b**). A reação partiu do tri-O-acetil-D-glucal (**1**) com o álcool homopropagílico (**2b**) utilizando como catalisador a montmorillonita K-10 em diclorometano sob refluxo a 60 °C. Foi obtido o composto desejado na forma de um óleo incolor, apresentando bom rendimento de 90 % em um tempo reacional de 1 h.

Esquema 4.


Uma vez sintetizado o composto **3b**, o mesmo foi caracterizado por IV, RMN de ^1H e ^{13}C .

A análise do espectro de infravermelho deste composto apresentou várias bandas de estiramento e dobramento, onde cabe destacar as deformações axiais na região de 3283, 2944, 2135, 1742 e 1645 cm^{-1} , atribuídas as vibrações das ligações $\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{C}-\text{H}$, $\equiv\text{C}-\text{H}$, $\text{C}=\text{O}$ e $\text{C}=\text{C}$, respectivamente (Figura 2). Estas bandas salientam a presença da porção acetilênica acoplada ao glicídico.

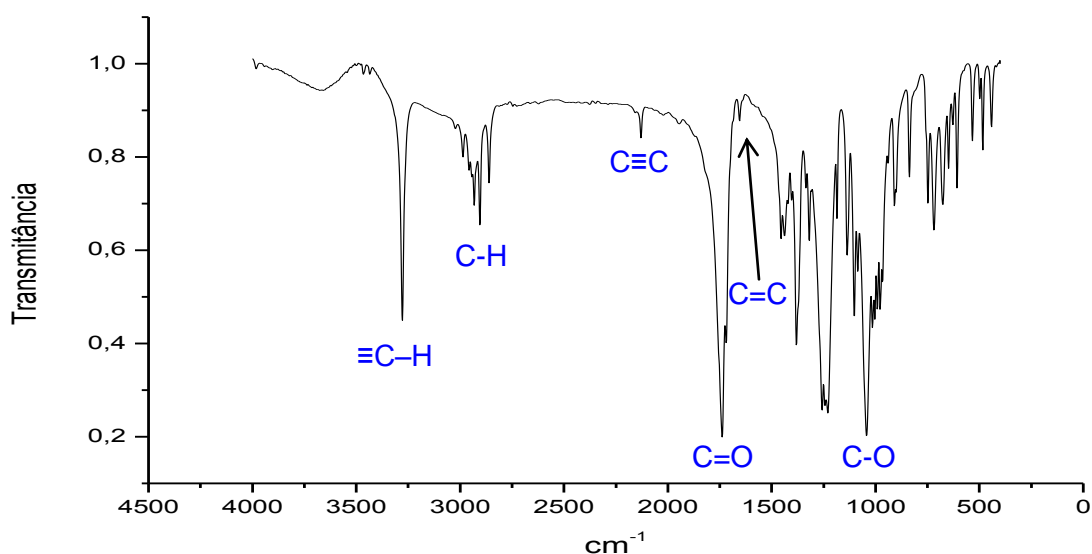


Figura 2. Espectro de IV (pastilha KBr) do composto **3b**.

A análise do espectro de RMN ^1H do produto **3b** exibiu os sinais característicos deste composto, como o tripleto em 1,98 ppm com constante de acoplamento de 2,8 Hz referente ao hidrogênio acetilênico (H-14), os dois simpletos em 2,08 e 2,10 ppm referente as metilas dos grupos acetóxi (H-8 e H-10) e o sinal do tipo tripleto de duplete em 2,52 ppm com constantes de acoplamento de 6,8 e 2,8 Hz referente ao hidrogênio metileno (H-12) (Figura 3).

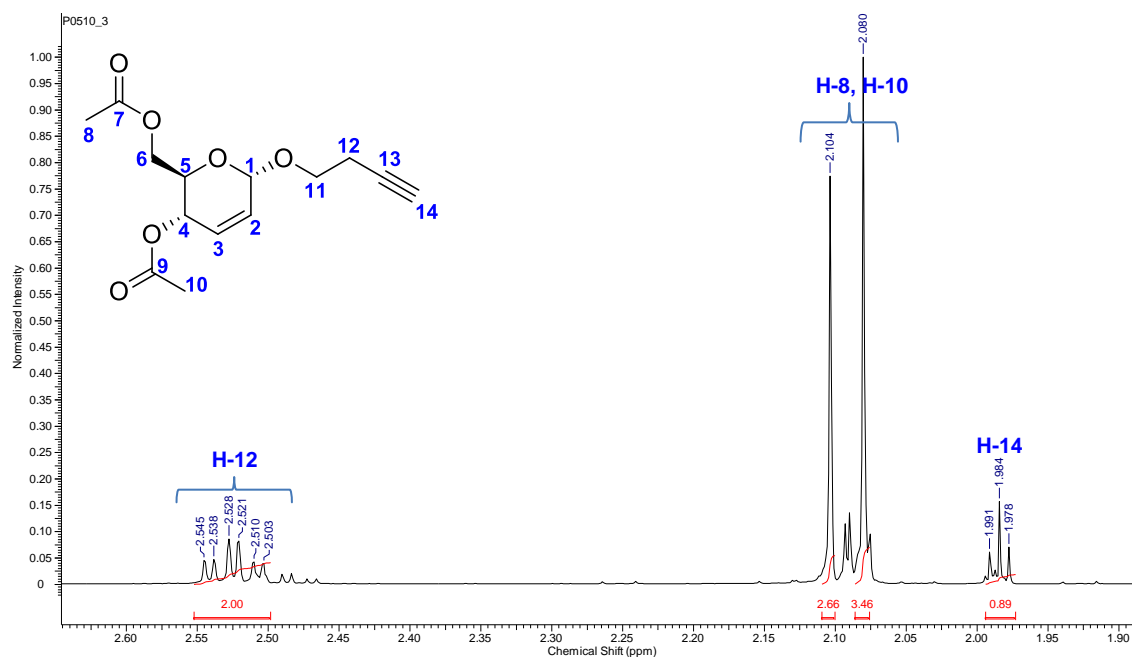


Figura 3. Ampliação do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3b**.

Na região entre 3,50 a 4,00 ppm foi observado a presença de dois sinais do tipo duplete de triplete atribuídos aos hidrogênios metileno que são diastereotópicos (H-11). Ambos os sinais em 3,68 e 3,86 ppm apresentaram como constantes de acoplamento de 9,6 e 6,8 Hz (Figura 4).

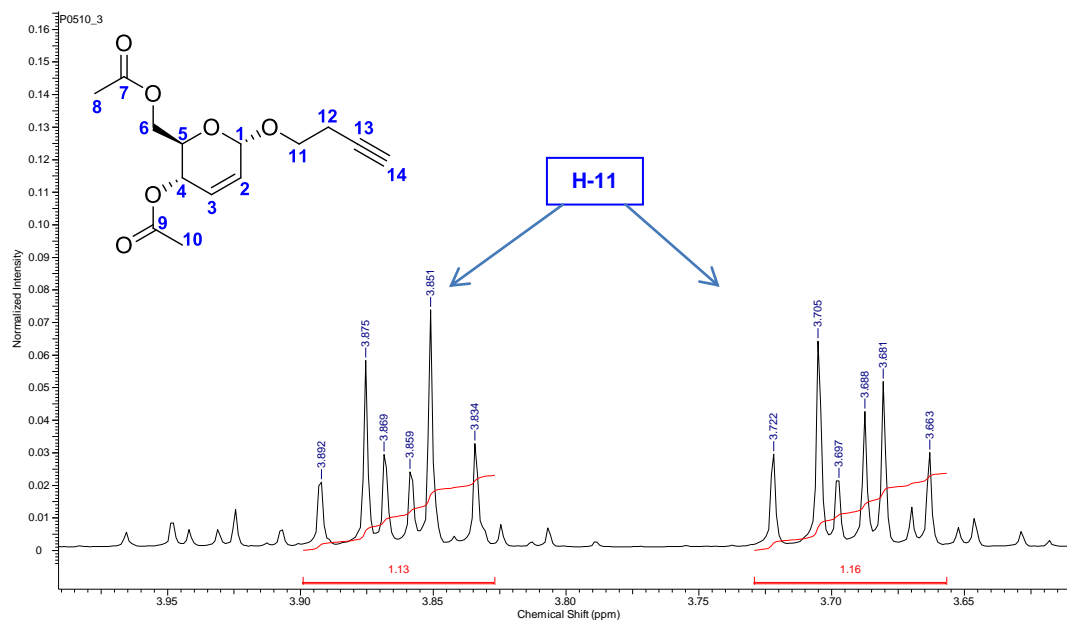


Figura 4. Ampliação do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3b**.

O sinal em 4,14 ppm foi atribuído ao hidrogênio H-5 que apresentou uma multiplicidade do tipo duplete de duplete de duplete

com constantes de acoplamento de 9,6, 5,2 e 2,8 Hz. A constante de 9,6 Hz do H-5 reforça a configuração *eritro* do glicídico e a relação trans-diaxial entre H-5 e H-4. Já os sinais em 4,22 e 4,24 ppm foram atribuídos aos hidrogênios H-6 e H-6', onde os valores de suas constantes demonstraram acoplamento entre si e com H-5 (Figura 5).

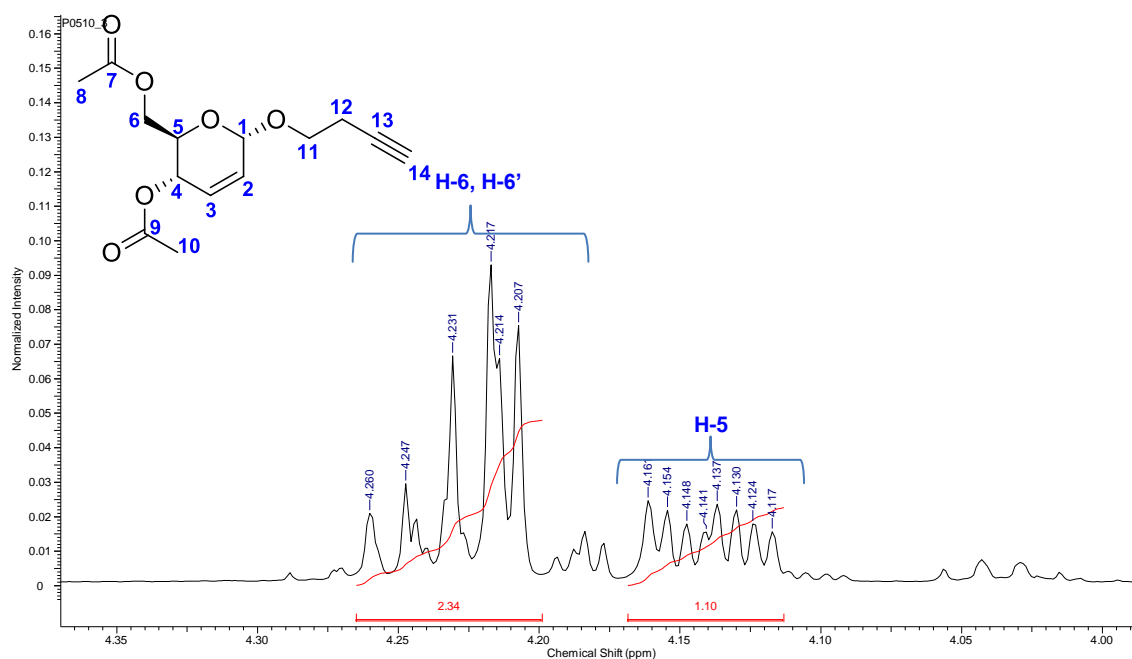


Figura 5. Ampliação do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3b**.

O sinal em 5,07 ppm foi atribuído ao hidrogênio anomérico (H-1) e apresentou uma multiplicidade do tipo simpleto largo, enquanto que o sinal em 5,31 ppm foi atribuído ao hidrogênio H-4. A multiplicidade de H-4 foi do tipo duplete de quarteto com constantes de acoplamento de 9,6 e 1,6 Hz, onde $J = 9,6$ Hz é referente ao acoplamento entre H-4 e H-5 (Figura 6).

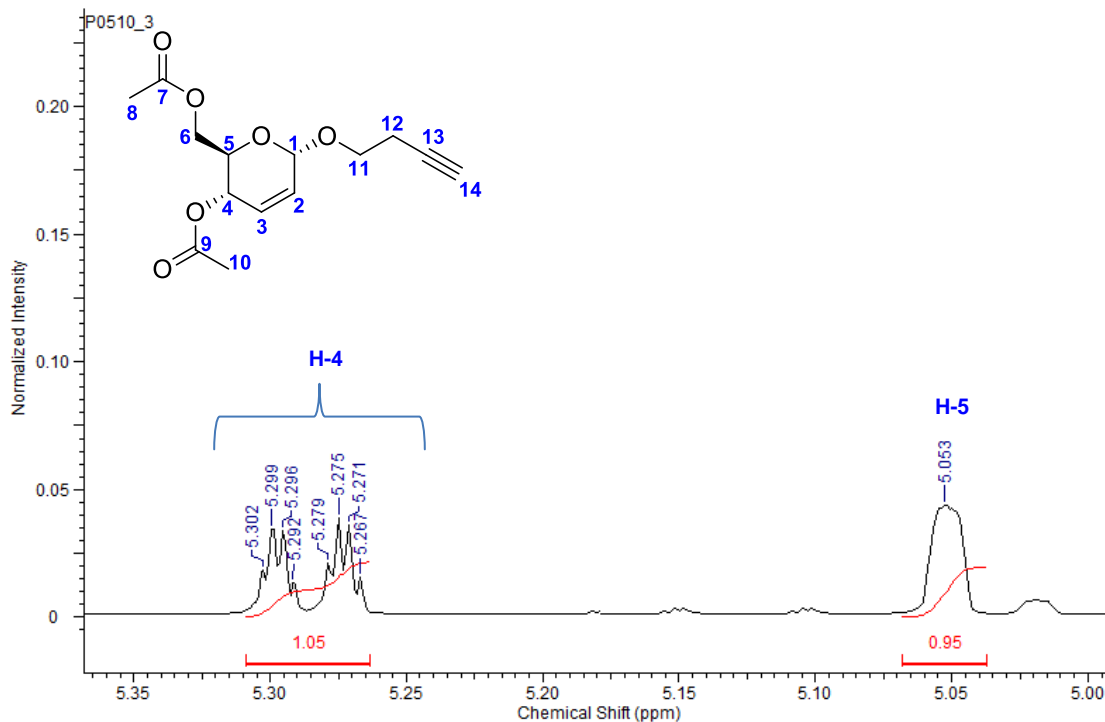


Figura 6. Ampliação do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3b**.

Por fim, os sinais mais desblindados foram atribuídos aos hidrogênios vinílicos (H-2 e H-3). Deste modo, o sinal em 5,83 ppm foi atribuído ao hidrogênio H-2 que apresentou constantes de acoplamento de 10,4 e 2,8 Hz e multiplicidade do tipo duplete de quarteto. O outro hidrogênio vinílico (H-3) situa-se na região de 5,89 ppm e apresenta multiplicidade do tipo duplete largo com constante de acoplamento de 10,4 Hz (Figura 7).

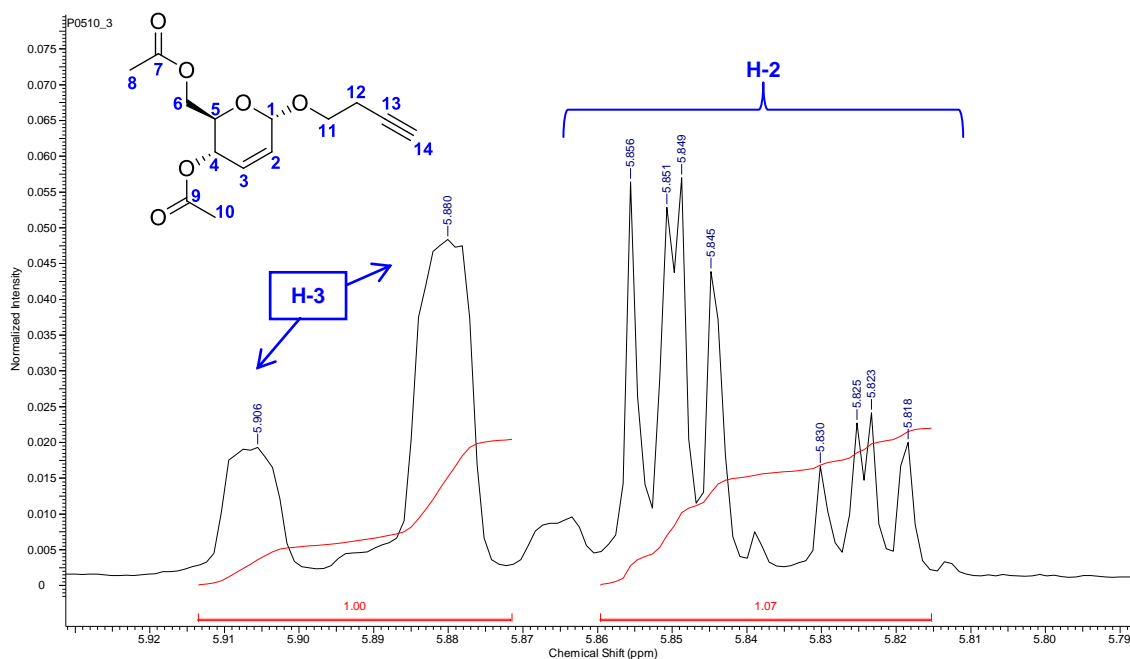


Figura 7. Ampliação do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3b**.

No espectro de RMN ^{13}C do composto **3b**, foi observado a presença de 14 carbonos quimicamente diferentes, valor esse igual ao número de carbono que o composto **3b** apresenta. Os sinais mais desblindados em 170,74 e 170,23 ppm foram atribuídos aos carbonos carbonílicos (C-7 e C-9), já os sinais 129,34 e 127,47 ppm foram atribuídos aos carbonos olefínicos (C-3 e C-2, respectivamente). Os sinais em 94,58 e 81,00 ppm foram atribuídos aos carbonos C-1 e ao carbono *sp* (C-13) (Figura 8).

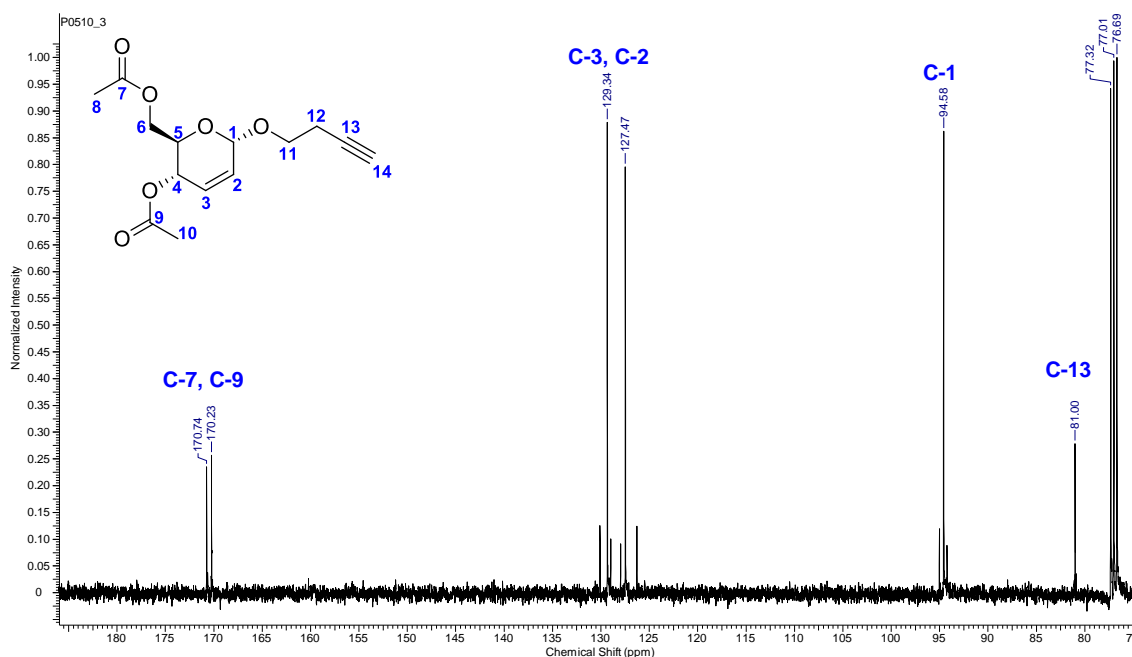


Figura 8. Ampliação do espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3b**.

Conclusão

Em sumo, foi realizado a síntese eficiente de glicosídeo Prop-2-en-1-il-4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (**3a**) utilizando o álcool homopropagílico catalisado por montmorilonita K-10. O composto (**3a**) apresentou bom rendimento de 90% em curtos tempo reacional e elevada seletividade, obtendo o anômero alfa em maior proporção.

Referencias

AKAO, T. et al. Evaluation of salicin as an antipyretic prodrug that does not cause gastric injury. **Planta Medica**, v. 68, n. 8, p. 714–718, 2002.

BETTADIAH, B. K.; SRINIVAS, P. ZnCl_2 -catalyzed Ferrier reaction; Synthesis of 2,3-unsaturated 1-O-glucopyranosides of allylic, benzylic

- and tertiary alcohols. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 39, p. 7257–7259, 2003.
- BOLTJE, T. J. et al. Stereoelectronic effects determine oxacarbenium vs β -sulfonium ion mediated glycosylations. **Organic Letters**, v. 13, n. 2, p. 284–287, 2011.
- DAS, R.; MUKHOPADHYAY, B. Chemical O-Glycosylations: An Overview. **ChemistryOpen**, v. 5, n. 5, p. 401–433, 2016.
- FERRIER, R. J. Unsaturated Carbohydrates. Part 1X.1 Synthesis of 2,3-Dideoxy- α -erythrohex-2-enopyranosides from Tri-O-acetyl-D-glucal. **Journal of the Chemical Society**, n. C, p. 570–575, 1969.
- FILHO, J. R. D. F. et al. Synthesis of New 2,3-Unsaturated O-Glycosides Through Ferrier. v. 20, n. November 2012, p. 561–568, 2001.
- FREITAS, J. C. R. et al. Stereoselective synthesis of pseudoglycosides catalyzed by TeCl_4 under mild conditions. **Tetrahedron**, v. 68, n. 51, p. 10611–10620, 2012.
- GOMEZ, A. M. et al. Recent developments in the ferrier rearrangement. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 32, p. 7221–7262, 2013.
- GRYNKIEWICZ, G.; PRIEBE, W.; ZAMOJSKI, A. Synthesis of alkyl 4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-threo-hex-2-enopyranosides from 3,4,6-tri-O-acetyl-1,5-anhydro-2-deoxy-D-lyxo-hex-1-enitol (3,4,6-tri-O-acetyl-D-galactal). **Carbohydrate Research**, v. 68, n. 1, p. 33–41, 1979.
- HELENE PELLISSIER. Use of O-glycosylation in total synthesis. v. 61, n. 709, p. 2947–2993, 2005.
- MASSON, C.; SOTO, J.; BESSODES, M. Ferric Chloride: a New and Very Efficient Catalyst for the Ferrier Glycosylation Reaction. n. 9, p. 1281–1282, 2000.
- MURREY, H. E.; HSIEH-WILSON, L. C. The chemical neurobiology of carbohydrates. **Chemical Reviews**, v. 108, n. 5, p. 1708–1731, 2008.
- NIGUDKAR, S. S.; DEMCHENKO, A. V. Stereocontrolled 1,2-cis glycosylation as the driving force of progress in synthetic carbohydrate chemistry. **Chemical Science**, v. 6, n. 5, p. 2687–2704, 2015.
- SMITHA, G.; REDDY, C. S. ZrCl_4 -Catalyzed Efficient Ferrier Glycosylation: A Facile Synthesis of Pseudoglycols. **Synthesis**, n. 6, p. 834–836, 2004.
- SOBHANA BABU, B.; KUPPUSWAMY BALASUBRAMANIAN, K. Indium trichloride catalyzed glycosidation. An expeditious synthesis of 2,3-unsaturated glycopyranosides. **Tetrahedron Letters**, v. 41, n. 8, p. 1271–1274, 2000.
- SWAMY, N. R.; VENKATESWARLU, Y. An efficient method for the synthesis of 2,3-unsaturated

glycopyranosides catalyzed by bismuth trichloride in Ferrier rearrangement. **Synthesis-Stuttgart**, n. 5, p. 598–600, 2002.

TAKHI, M.; RAHMAN, A. A. H.; SCHMIDT, R. R. Yb(OTf)₃-catalyzed C-glycosylation: Highly stereoselective synthesis of C-pseudoglycals. **Tetrahedron Letters**, v. 42, n. 24, p. 4053–4056, 2001.

ZHENG, C. J. et al. Macrolactins O-R, glycosylated 24-membered lactones from *Bacillus* sp. AH159-1. **Journal of Natural Products**, v. 70, n. 10, p. 1632–1635, 2007.