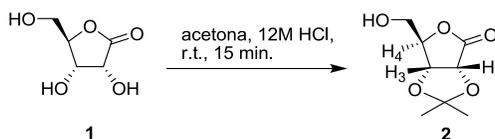


QUI02228 – Métodos avançados em síntese orgânica
 Prof. Gustavo Pozza Silveira

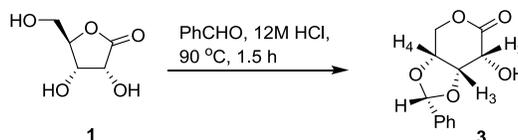
Experimento 2: Síntese de derivados de carboidratos via formação de cetais e acetais.
Identificação estrutural por RMN e análise conformacional em solução.

a) Preparação da 2,3-*O*-isopropilideno-D-ribonolactona (**2**)



Em um balão monotubulado de 10mL, equipado com barra magnética, coloque 150mg de D-ribonolactona (**1**) e adicione 1,5mL de acetona. A seguir, adicione 0,1mL of HCl_{conc.} à temperatura ambiente (**tome muito cuidado com a reação fortemente exotérmica**). Após 15 min. coloque 1mL de CH₂Cl₂ (ou tolueno) para dissolver o sólido branco formado na reação, e então neutralize o meio com 0,3g de NaHCO₃ (em 5min., até que pare a evolução de CO₂). A mistura se torna amarelada. Decante o líquido com uma pipeta para outro balão monotubulado previamente pesado e adicione ao sólido restante no balão reacional uma segunda porção de 1mL de CH₂Cl₂ (ou tolueno) para realizar uma nova extração. Repita a operação mais uma vez. (CCD Acetato/hexano 1:1 – revelar em ácido cromomolibdico) Remova o solvente dos extratos orgânicos combinados em evaporador rotatório até à secura e pese o sólido incolor obtido para calcular o rendimento, determinando seu ponto de fusão (pf. lit.¹ = 136–137 °C). Prepare amostras para as análises de RMN (cerca de 5mg para ¹H, NOESY, COSY – CDCl₃) e IV.

b) Preparação da 3,4-*O*-benzilideno-D-ribonolactona (**3**)



Em um balão monotubulado de 25mL, equipado com barra magnética, coloque 0,58mL de benzaldeído e lentamente adicione 85mg de D-ribonolactona (**1**, 0,57mmol). Espere até que uma mistura leitosa se forme, o que leva cerca de 10min. Então goteje 0,05mL de HCl_{conc.} e deixe reagir 1,5h a 90 °C. Acrescente ao sólido violeta-amarelado formado, 7mL de Et₂O e então recolha o sólido por filtração em funil de Büchner. Lave sequencialmente o sólido com 3mL de solução de NaHCO₃ 5%, 3mL de H₂O e 3mL de Et₂O, e pese o sólido branco obtido para calcular o rendimento, determinando seu ponto de fusão (pf. lit.² = 230–231 °C). (CCD: Acetato/hexano 1:1 – revelar em ácido cromomolibdico, produto solúvel (mas não muito) em metanol). Prepare amostras para as análises de RMN (cerca de 5mg para ¹H, NOESY, COSY – DMSO-*d*₆) e IV.

Discussão Adicional

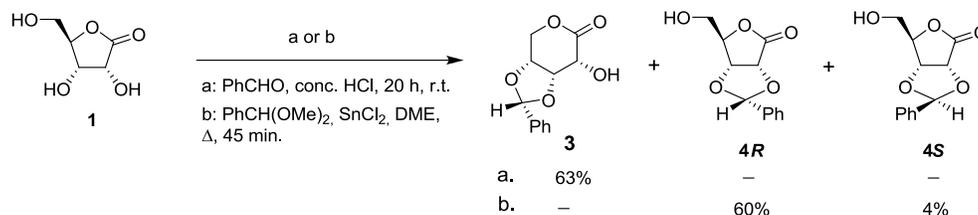
Análise conformacional de piranoses e furanoses são essenciais para prever a estrutura em solução de muitos derivados de carboidratos de interesse biológico. Por exemplo, a flexibilidade do anel furanosídico do DNA e RNA são importantes para determinação estrutural e dinâmica dessas substâncias em solução.³

Em seus trabalhos pioneiros, Karplus descobriu a relação entre três ligações escalares, ou acoplamentos J , e ângulos diedrais. Desde então, muitas “equações de Karplus” foram derivadas as quais relacionam acoplamento a ângulo diedral. Dentre essas, a que possui bastante destaque foi desenvolvida por Altona e colaboradores⁴ para acoplamentos H-H. Ainda não é conhecida uma equação similar que leve em conta a natureza dos átomos ligados para acoplamentos H-C, embora existam expressões matemáticas relacionando esses acoplamentos a ângulos diedrais como a desenvolvida por Wasylichen.³ Por sua vez, NOEs (nuclear overhauser effect) não apresentam grande utilidade em estudos estruturais.⁵

Espectroscopia de RMN relacionada a equações de Karplus resultam em dados experimentais que permitem o entendimento das interconversões entre as diversas formas tautoméricas de açúcares redutores quando em equilíbrio em solução. O aumento da sensibilidade dos métodos de RMN aliados a uma maior disponibilidade de carboidratos marcados com ^{13}C faz com que mesmo tautômeros que estão em pequena quantidade em solução possam ser identificados. Portanto, quando experimentos envolvendo RMN são utilizados para determinação estrutural de carboidratos, é necessário ter-se em mente todas essas permutações moleculares para sua correta interpretação. Assim, RMN de carboidratos e derivados precisa ser visto como um caleidoscópio de diversidade química e biológica.⁵

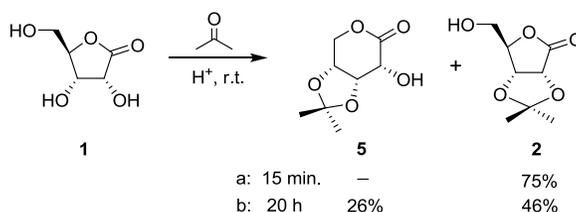
Oxidação da D-ribose para formação da correspondente D-ribonolactone (**1**) seguido de síntese do biciclo **2** e **3** diminui substancialmente essas permutações moleculares. A conformação desses compostos em solução pode ser deduzida pela identificação das constantes de acoplamento J e NOE teóricos com ajuda do programa livre JANOCCHIO.⁶

D-Ribonolactone (**1**) é um importante precursor quiral de aldonolactonas,^{7,8} embora problemas associados a suas caracterizações tenham sido reportadas por quase três décadas devido a transformações inesperadas. Por exemplo, reação de **1** com benzaldeído em meio ácido resulta em 3,4-*O*-benzylidene-D-ribono-1,5-lactone (**3**), que é uma lactona de seis membros, após 24 horas.⁹ Porém, quando **1** é tratado com metóxi-metil benzeno, na presença de SnCl_2 e DME sob refluxo, uma mistura de dois diastereoisômeros da lactona de cinco membros 2,3-*O*-benzylidene-D-ribonolactones (**4R** e **4S**) são obtidos em 64% de rendimento^{10,11} (Esquema 1). Este comportamento está relacionado a formação dos produtos cinéticos e termodinâmicos?



Esquema 1. Produtos cinéticos e termodinâmicos obtidos para reação da D-ribonolactona (**1**) com benzaldeído.

Já ao reagir D-ribonolactona (**1**) com acetona na presença de HCl concentrado resulta na lactona de cinco membros isopropilideno-D-ribono-1,4-lactona (**2**) como único produto quando a reação é tratada após 15 minutos. Por sua vez, uma mistura de 2,3-*O*-isopropilideno-D-ribono-1,4-lactona (**2**) e 3,4-*O*-isopropilideno-D-ribono-1,5-lactone (**5**) é obtida numa razão de 2:1 após 20h de reação (Esquema 2). A formação do produto termodinâmico neste caso é mais lenta do que para os benzilideno derivados.



Esquema 2. Produtos cinético e termodinâmico obtidos para a reação da D-ribolactone (**1**) e acetona.

Análise Conformacional

Para identificação da conformação em solução dos compostos sintetizados neste experimentos, os derivados são desenhados com ajuda do programa ChemDraw e então colados no programa ChemBio3D. Em seguida, suas energias são minimizadas utilizando-se *MM2 dynamics job* seguido de *MM2 minimize*. A conformação obtida é salva no formato a *.c3xml o qual será aberta no programa JANOCCHIO (software livre, baixar a última versão em <http://janocchio.sourceforge.net/>). Ler a referência 6 para aprender a utilizar o programa. Em seguida, determinar os *J*s e NOEs para estrutura. Finalmente, comparar os *J*s experimentais com os *J*s calculados no programa JANOCCHIO e dissertar sobre as conformações obtidas. Os ângulos diedrais estão próximos?

Informação para análises de RMN

Amostras para RMN são preparadas dissolvendo-se 2–5 mg (¹H, COSY and NOESY) ou 20 mg (HMQC or HSQC) do derivado de carboidrato em 0.7–0.9 mL of CDCl₃ ou DMSO-*d*₆ como indicado na seção experimental.

Dicas para elucidação dos espectros de RMN

Composto **2**:

A atribuição deve ser iniciada a partir do duplo dublete referente ao CH₂ do anel da lactona em 3,85 e 4,03 ppm no espectro de ¹H. COSY define a atribuição de H4 e HMQC permite a identificação de H2 e H3.

Composto 3:

A atribuição também pode ser realizada através do duplo dublete referente ao CH₂ do anel da lactona em 4,33 e 4,43 ppm nos espectros de ¹H, COSY e NOESY. D₂O deve ser adicionado à amostra para melhorar a resolução dos sinais em 4.60–4.65 ppm. Qual a função da água deuterada? Perceba que o sinal referente ao OH diminuiu. O espectro de NOESY também permite as atribuições de H3 e H4. O sinal fraco de NOE entre H2–H4 e moderado referente a H3–H4 indica o tamanho do anel da lactona. Compare com os sinais referentes a uma possível interação H3–H4 no NOESY do composto **3**. Finalmente, o sinal fraco de NOE do hidrogênio benzilidênico com H3 e H4 observados no espectro de NOESY também confirmam o tamanho da lactona.

1. Sá, M. M.; Silveira, G. P.; Castilho, M. S.; Pavão, F.; Oliva, G. *Arkivoc.* **2002**, 8, 112–124.
2. Chen, S.-Y.; Joullie, M. M. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2168–2174.
3. Serianni, A. S.; Barker, R. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3292–3300.
4. Haasnoot, C.A.G.; De Leew, F.A.A.M, Altona C. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783–2792.
5. Bubb, W. A. *Concept Magnetic Res Part A* **2003**, *19A*, 1–19.
6. Evans, D. A.; Bodkin, M. J. S.; Baker, R.; Sharman, G. J. *Magn. Reson. Chem.* **2007**, *45*, 595–600.
7. Williams, J. D.; Kamath, V. P.; Morris, P. E.; Townsend, L. B. *Org. Synth. Coll.* **2009**, *11*, 88–92.
8. Caletková, O.; Lásiková, A.; Hajdúch, M.; Džubák, P.; Gracza, T. *Arkivoc* **2012**, 6, 365–383.
9. Baggett, N.; Buchanan, J. G.; Fatah, M. Y.; Lachut, C. H.; McCullough, K. J.; Webber, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1826–1827.
10. Han, S.-Y.; Joullie, M. M.; Fokin, V. V.; Petasis, N. A. *Tetrahedron: Asymm.* **1994**, *5*, 2535–2562.
11. Han, S.-Y.; Joullie, M. M.; Petasis, N. A.; Bigorra, J.; Corbera, J.; Font, J.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 349–362.