

O-GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS: APLICAÇÕES, REARRANJO DE FERRIER E REAÇÕES

Aldiceia Luiz de Moura, Lidiane Macedo Alves de Lima, Giselle Barbosa Bezerra, Jucleiton J. R. de Freitas, Mônica Freire Belian, Clécio Souza Ramos, Rodrigo André Avelino e João R. de Freitas Filho*

Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco, 52171-900 Recife – PE, Brasil

Recebido em 06/09/2017; aceito em 04/01/2018; publicado na web em 28/02/2018

2,3-UNSATURATED *O*-GLYCOSIDES: APPLICATIONS, FERRIER REARRANGEMENT AND REACTIONS. In carbohydrate chemistry, the *O*-glycoside is an organic molecule in which sugar is bound to another functional group via a glycosidic bond. In the last few years, considerable progress has been made in the synthesis and applications of *O*-glycosides. Despite their challenging chemistry, due to their versatility, *O*-glycosides play a pivotal role the development of the chemistry of novel materials and bioactive molecules. This review summarizes recent developments, in the last twenty years, about the Ferrier rearrangement reaction involving synthesis, mechanistic proposal and application of 2,3-unsaturated *O*-glycosides.

Keywords: Ferrier rearrangement; *O*-glycosides; 2,3-unsaturated *O*-glycosides.

INTRODUÇÃO

Os carboidratos são as macromoléculas mais abundantes da Terra e são muitos úteis para síntese orgânica, tornando essa área atrativa para o desenvolvimento de novos fármacos ou novas ferramentas para estudos biológicos.¹ Dentre essas moléculas destacam-se os glicais.² Sabe-se também que os glicais são carboidratos largamente utilizados na síntese de *O*-glicosídeos,³⁻¹⁰ *C*-glicosídeos,¹¹⁻¹⁸ *S*-glicosídeo,¹⁹⁻²⁶ e *N*-glicosídeos²⁷⁻³¹ (Figura 1); e vários tipos de oligossacarídeos.³² Os mesmos servem como blocos de construção essenciais para síntese de 2-desoxi-hexoses e 2-desoxi-2-amino-hexoses e para síntese de produtos naturais oticamente ativos.^{33,34} Os glicais foram obtidos pela primeira vez em 1913 por Emil Fischer e Zach.³⁵

Todavia, os *O*-glicosídeos 2,3-insaturados são intermediários sintéticos utilizados como blocos de construção de diferentes estruturas complexas, como constituintes de diversos produtos naturais^{36,31} e moléculas de interesse biológico, como por exemplo, o glicosídeo de genisteína – G21 (Figura 2), que através de ensaios *in vitro*, apresentou efeito antiproliferativo celular.³⁷ Além desse efeito, o G21 foi capaz de bloquear completamente o crescimento de células proliferativas a uma concentração de 10 mmol L⁻¹, acompanhado por uma diminuição considerável da viabilidade celular, que permaneceu apenas afetada pelas células PC-3 (Linhagem de célula de câncer de próstata).

Desde o primeiro relato da síntese de *O*-glicosídeos,³⁸ avanços na rota sintética para obtenção desses compostos têm aumentado ao longo dos anos. Este crescimento pode ser observado pelo gráfico apresentado na Figura 3, o qual mostra os dados estatísticos de publicações indexadas na base de dados da *Web of Science* no período de 2000 a 2017, utilizando como palavra-chave *O*-glicosídeos. Cerca de 800 artigos foram encontrados entre 2000-2017.

Devido à relevância dos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados, neste trabalho de revisão são apresentados alguns tópicos sobre a sua síntese,

mecanismos, reações e aplicações tanto na química de compostos bioativos como também na química de materiais.

APLICAÇÕES DE O-GLICOSÍDEOS**Como compostos bioativos**

A procura por compostos que apresentem potencialidades biológicas é de suma importância para a sociedade, uma vez que há necessidade da introdução de medicamentos no mercado. Uma boa fonte de obtenção de compostos com essas finalidades são oriundas de produtos naturais, que apresentam em sua composição estruturas com princípios ativos relevantes.³⁹ O catalpol, a salicina e a macrolactina *O* (Figura 4) são exemplos de *O*-glicosídeos que estão presentes em produtos naturais, e que possuem diferentes atividades biológicas.⁴⁰

Com relação ao composto **8**, o mesmo foi isolada das culturas líquidas de *Bacillus sp.* AH159-1. A estrutura de macrolactina *O* foi atribuída com base em dados MS e RMN. Segundo os autores, o referido composto inibiu o peptídeo deformilase de *S. aureus* e também mostrou atividade antibacteriana contra *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*.

Em 2014, Chung e colaboradores⁴¹ isolaram três glicosídeos triterpênicos (Figura 5), o ursano-3β,19α,22β-triol-3-*O*-β-D-glicopiranosil (2'→1'')-β-D-glicopiranosídeo, ursano-3α,11-β-diol-3-*O*-α-D-glicopiranosil-(6'→1'')-α-D-glicopiranosil-(6''→1''')-α-D-glicopiranosídeo e lanosto-5,24-dien-3β-ol-3-*O*-β-D-glicopiranosil-(6'→1'')-β-D-glicopiranosil-(6''→1''')-β-D-glicopiranosídeo, da erva Ginseng vermelho, que exibiram atividades anti-inflamatórias contra células da linhagem RAW 264,7 de macrófagos murínicos. As estruturas dos triterpenos foram elucidadas por técnicas espectroscópicas, tais como infravermelho, RMN ¹H e ¹³C, COSY, HMBC e MS.

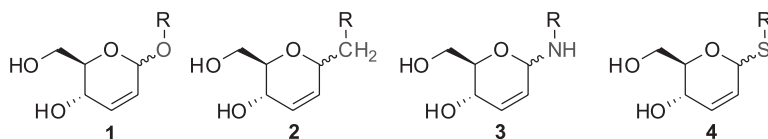


Figura 1. *O*-glicosídeos, *C*-glicosídeos, *N*-glicosídeos e *S*-glicosídeo 2,3-insaturados

*e-mail: joaoveronice@yahoo.com.br

Considerando as substituições da parte aglicona de flavonoides nos *O*-glicosídeos, várias substâncias são relatadas na literatura com

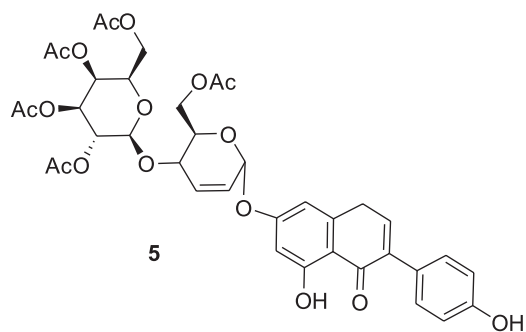


Figura 2. Estrutura do composto G21 sintetizado utilizando como aglicona a genisteína

ações farmacológicas, dentre as quais um estudo recente envolvendo a análise do extrato da castanha de cavalo japonesa, utilizando sementes inteiras e descascadas, revelou a identificação de oito glicosídeos de flavonol, incluindo seis compostos com quercetina e duas espécies com kaempferol como aglicona. Os resultados indicaram que as sementes descascadas, contendo *O*-glicosídeos de flavonol, são uma boa fonte de antioxidantes que podem ser utilizados como aditivos alimentares e suplementos dietéticos.⁴²

A partir das folhas da planta Índigo também foram isolados compostos *O*-glicosídeos de flavonol com diferentes tipos de agliconas, destes, o flavonoide 3,5,4-tri-hidroxi-6,7-metilenodioxiflavona-3-*O*- β -D-glicopiranosídeo (Figura 6) apresentou efeito inibitório sobre a atividade de HMG-CoAductase, a principal enzima da biossíntese de colesterol.⁴³ O composto **12** foi identificado como 3,5,4-tri-hidroxi-6,7-metilenodioxiflavona-3-*O*- β -D-glicopiranosídeo com base nos dados de RMN ¹³C, RMN de ¹H, UV, IR e MS. A análise GC-MS

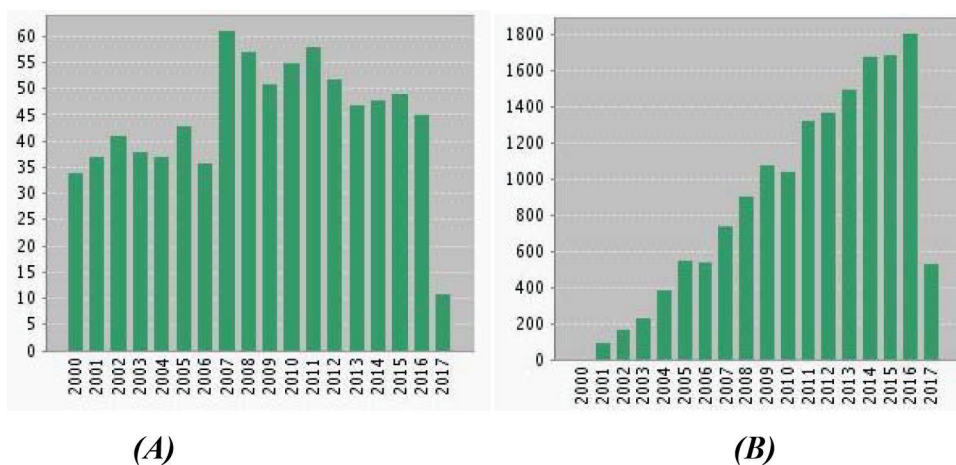


Figura 3. (A) Número de artigos publicados e (B) número de citações sobre *O*-glicosídeos entre 2000-2017

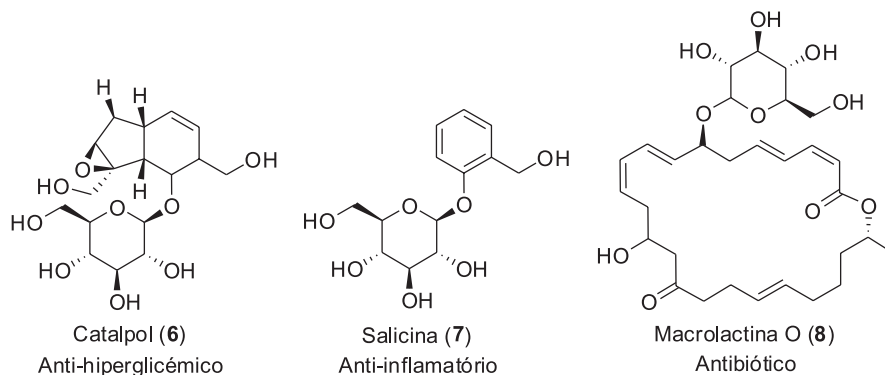


Figura 4. Estrutura de *O*-glicosídeos de produtos naturais

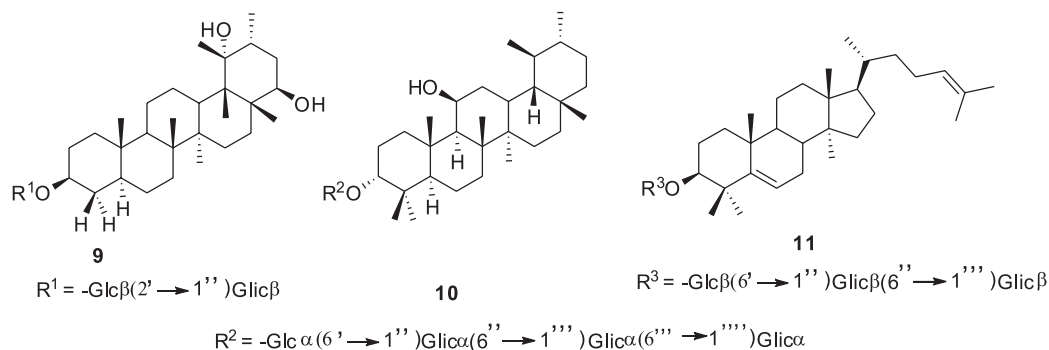


Figura 5. Estruturas de glicosídeos triterpênicos isolado *Panax ginseng*

dos produtos após a clivagem ácida do composto **12** confirmou que o tempo de retenção e o espectro de massas são da glicose.

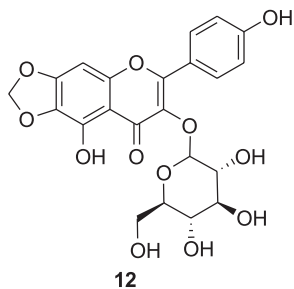
**12**

Figura 6. Estrutura do composto 3,5,4-tri-hidroxi-6,7-metilenodioxiflavona-3-O- β -D-glicopiranosídeo

Através do isolamento de uma substância encontrada nas espécies de *Piper umbellata* e *Piper peltata* foi realizada uma síntese do composto denominado 4-nerolidilcatecol-3'- β -O-glicosídeo (Figura 7 que exibiu atividade antioxidante.⁴⁴ Para avaliar a atividade antioxidante de **13**, Cordeiro *et. al.*⁴⁴ realizaram a análise do composto usando voltametria de pulso diferencial. Segundo os autores, o composto mostrou dois picos anódicos em 348 e 629 mV, e picos de corrente de 17 e 13 μ A. A mudança negativa de mais de 200 mV mostrou que o composto **13** apresenta maior capacidade em reduzir. No entanto, o processo de glicosilação ocorreu no grupo hidroxila do C-3', levando à modificação do grupo catecol para o padrão monofenol. Por outro lado, os resultados foram obtidos de acordo com os princípios da química verde, ou seja, as condições experimentais tiveram pouco impacto ambiental e os solventes são renováveis e econômicos. Vale destacar que, no O-glicosídeo isolado das raízes de *Streptocaulon juvenus*, foi observada uma atividade antitumoral significativa.⁴⁵

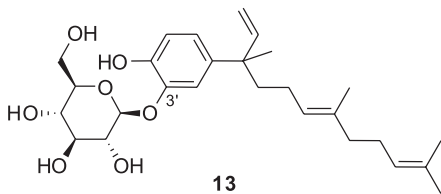
**13**

Figura 7. Estrutura do composto 4-nerolidilcatecol-3'- β -O-glicosídeo

Em 2015, Xue e colaboradores⁴⁶ relataram a atividade antitumoral frente a células tumorais de pulmão em testes *in vitro* e *in vivo* de um O-glicosídeo cardíaco, o TXA9 (Figura 8), que é um produto natural isolado das raízes de *Streptocaulon juvenus*. Segundo os autores, os resultados do estudo *in vivo* revelaram que a administração intravenosa de TXA9 em doses elevadas (15 mg kg⁻¹) induziu uma inibição significativa do crescimento tumoral de câncer de pulmão com taxa de inibição tumoral até 64,2%, em comparação com o grupo de controle. O efeito inibitório foi semelhante ao do taxol (62,5%).

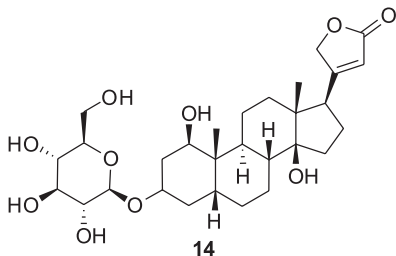
**14**

Figura 8. Estrutura do O-glicosídeo cardíaco, denominado de TXA9

Em particular, nenhum efeito adverso foi exercido pelo TXA9, o que sugere que é bem tolerado.

Na Química de materiais

A utilização de O-glicosídeos vem se destacando também na síntese de novos materiais funcionais, por exemplo, o composto **15**, são materiais nanoestruturados que possuem propriedades físico-químicas interessantes incluindo a capacidade de formar gel.⁴⁷ Alguns O-glicosídeos com propriedades de cristais líquidos (por exemplo, os compostos **16**) foram relatados na literatura (Figura 9).⁴⁸⁻⁵³ Em 2014, Tabor e colaboradores⁵⁴ relataram a síntese de composto (**17**) contendo O-glicosídeo, com propriedades surfactantes fotossensíveis.

Por outro lado, os carboidratos são mesógenos atraentes para formar fases líquido cristalino,⁵⁵ devido à sua alta abundância natural, diversidade estrutural, baixa toxicidade e potencial para formar nanoestruturas quirais. Os líquidos cristalinos (LC) de carboidratos, portanto, emergiram como ferramentas promissoras para correlacionar o comportamento da mesofase com a atividade biológica e com suas amplas aplicações tecnológicas.

Abraham e colaboradores⁵⁶ relataram a síntese e propriedades de líquido-cristalinos de O-glicosídeos mesógenos contendo o azobenzeno como aglicona (Figura 10). Moléculas que podem formar cristais líquidos são chamadas mesógenos. Outras aplicações de O-glicosídeos na química de materiais são citadas na literatura.⁵⁷

SÍNTESE E MECANISMO DE O-GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS

Propostas de Síntese de O-glicosídeos 2,3-Insaturados

Existem na literatura diversos artigos relatando diferentes metodologias para obtenção de O-glicosídeos 2,3-insaturados.⁵⁵⁻⁶⁶ Estas metodologias podem ser resumidas em seis propostas principais: 1) uso de eliminação reductiva de dissulfato vicinal proposta por Fraser-Reid e Boctor; 2) rota de Zamojski e Achmatowicz; 3) Reação de hetero Diels-Alder (HDA) de 1,4-dialcoxi-1,3-dieno e compostos carbonílicos ativados; 4) fechamento de anel; 5) abordagem por grupo Guaragna'se; e 6) Rearranjo de Ferrier (Esquema 1).

Todas as propostas de síntese apresentam vantagens e desvantagens na obtenção de O-glicosídeos 2,3-insaturados, porém, nesta revisão será enfocada a proposta 6 – Rearranjo de Ferrier - que é a mais utilizada por pesquisadores que trabalham com a química dos carboidratos. Por outro lado, há décadas que os O-glicosídeos vêm ganhando destaque, devido à possibilidade de efetuar uma série de modificações em suas estruturas a fim de se obter um composto estável e quimicamente ativo.

Os O-glicosídeos 2,3-insaturados podem ser preparados através de um rearranjo alílico do glicol na presença de um álcool e um ácido de Lewis, cujo intermediário de reação é o íon oxônio (**35**) (Esquema 2).⁵⁶ Esse rearranjo alílico é atualmente conhecido como rearranjo de Ferrier. Segundo Gomes *et al.*, nesse tipo de reação há a formação de anomeros α e β , cuja orientação da ligação pode ser controlada a partir de diversos fatores reacionais como: catalisador, efeito anomérico, efeitos estéricos da aglicona, solvente, entre outros.⁵⁷

O íon oxônio (**35**) pode reagir com nucleófilo do tipo O-, S-, N-, ou C- no carbono anomérico (C-1) para fornecer os respectivos glicosídeos. A aproximação do nucleófilo pode ocorrer pelas duas faces, desta forma, em geral, é obtida uma mistura de isômeros: o α -anômero e o β -anômero. Em seguida são descritas implicações químio-, regio- e estereoseletiva da reação de Ferrier.

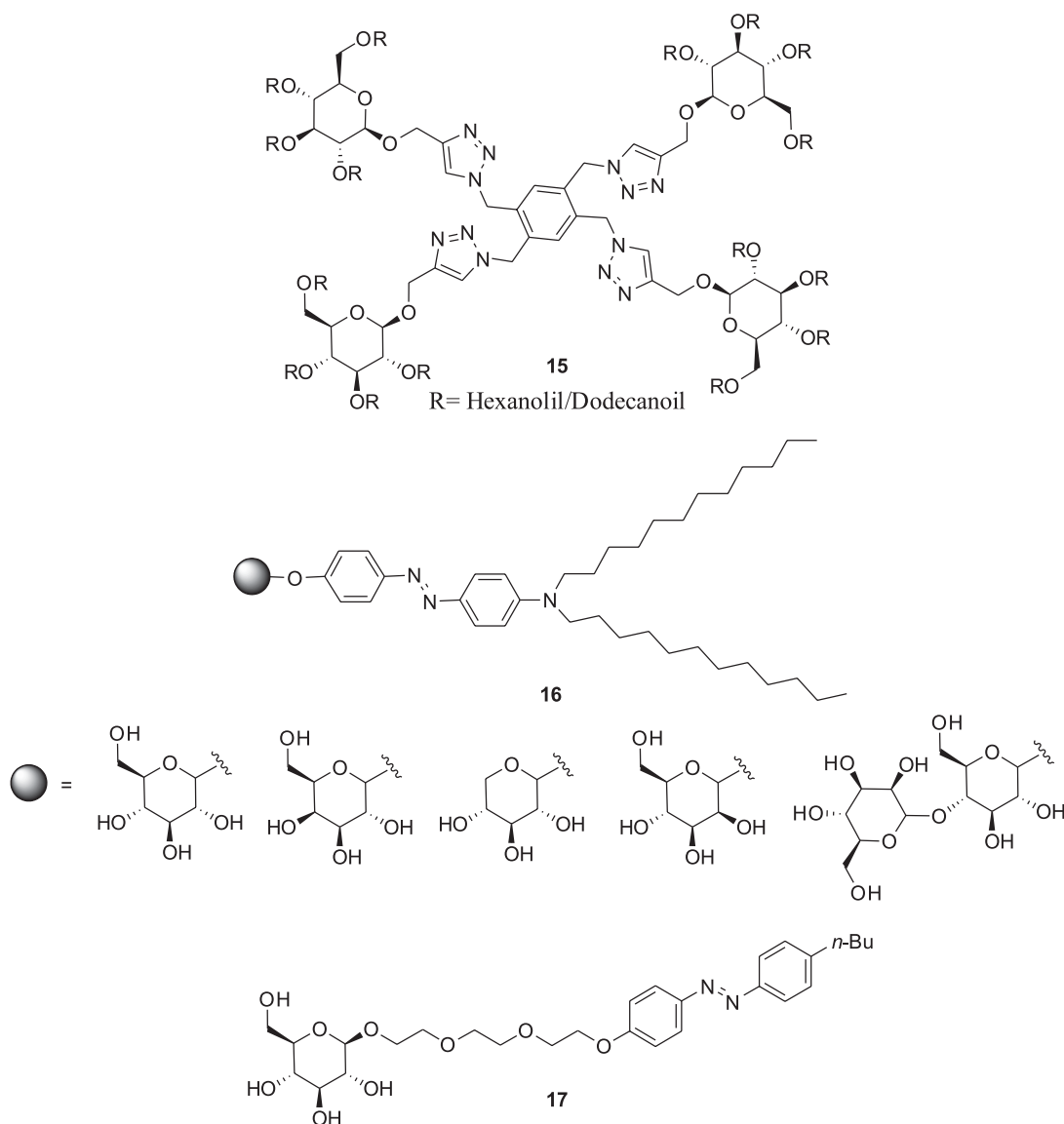


Figura 9. Estruturas de O-glicosídeos aplicados como novos materiais funcionais

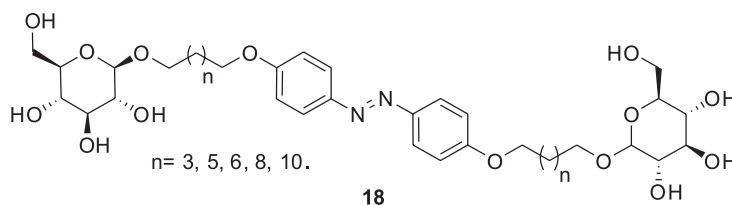


Figura 10. Estrutura de O-glicosídeos mesógenos com propriedades líquido-cristalinos

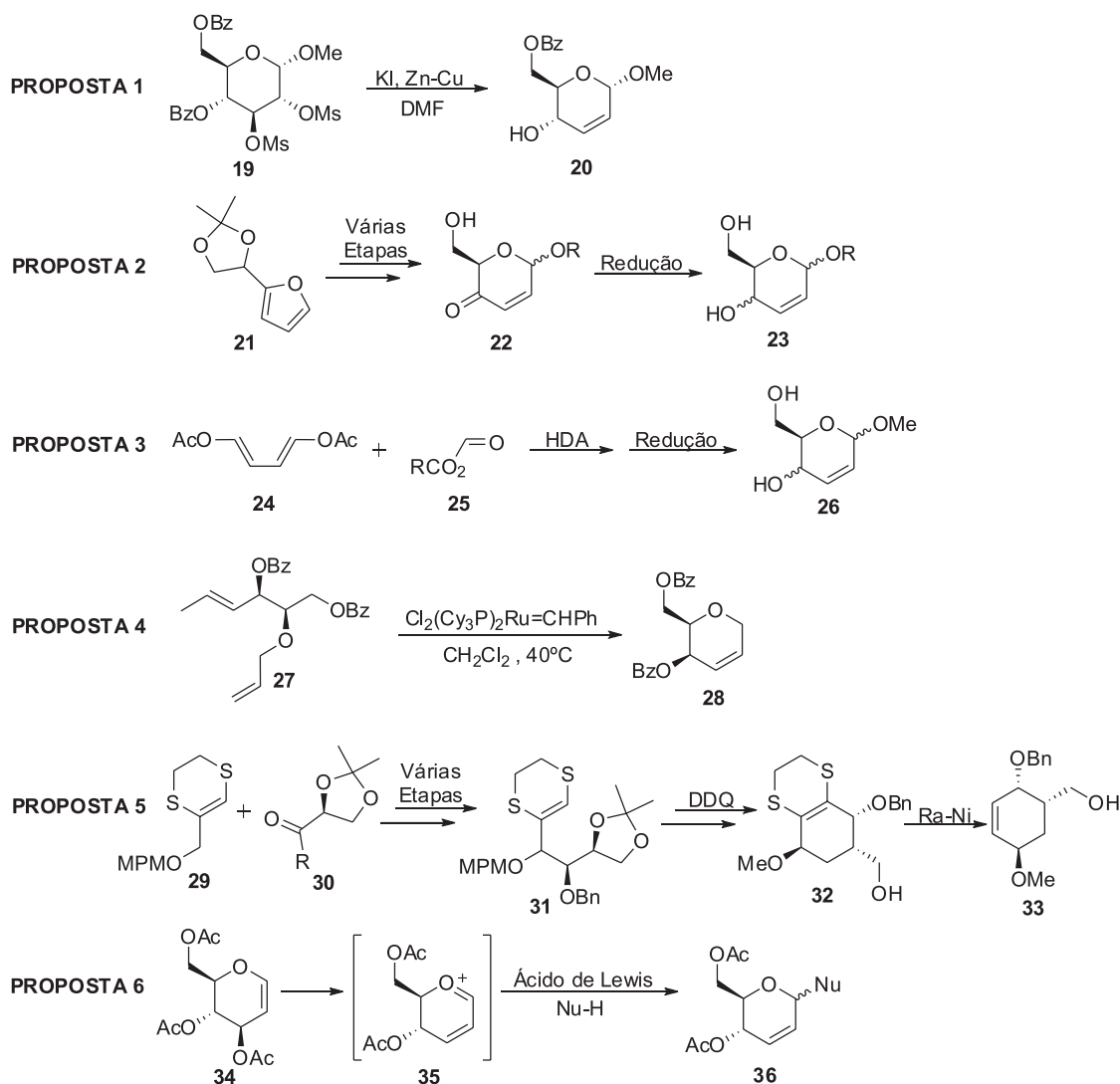
Implicações régio- e estereosseletiva do rearranjo de Ferrier

Entender o processo de régio- e estereosseletividade do rearranjo de Ferrier depende de fatores que influenciam na condução dessa reestruturação molecular, entretanto cinco fatores são destacados a seguir: **I)** efeito anomérico, catalisador e solvente; **II)** assistência anquimérica de C-6; **III)** impedimento estérico da aglicona; **IV)** impedimento estérico do C-6; **V)** tipo de nucleófilo. Estes fatores são demonstrados no Esquema 3 e descritos em seguida.

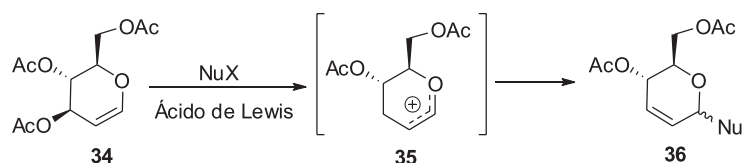
Efeito anomérico, catalisador e solvente

Após várias pesquisas a respeito da conformação dos anéis de

seis membros, verificou-se que a conformação cadeira é a mais estável e quando apresentar um substituinte (por exemplo: alquila), tende normalmente a se orientar na posição equatorial.⁶⁷ Isto acontece devido a existência de forças repulsivas entre o substituinte quando localizado na posição axial e os átomos de hidrogênios do carbono 1 e 3, conforme Figura 11a. Esta repulsão é conhecida como interação 1,3-diaxial que tem sua intensidade aumentada com o tamanho do grupo alquílico.⁶⁸ Em anéis piranosídicos esta preferência pela posição equatorial é perceptível apenas nos tetrahidropiranos com os substituintes OH, em vista que nesta posição é estabilizado via ligação intramolecular pelo hidrogênio da hidroxila com a nuvem eletrônica do oxigênio do anel, conforme Figura 11b.



Esquema 1. Propostas de síntese para obtenção de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados



Esquema 2. Rearranjo alílico de Ferrier para a formação de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados

Edward em 1955,⁶⁹ enquanto estudava a hidrólise ácida da ligação glicosídica em carboidratos observou que o “efeito anomérico” era um efeito estereoeletrônico. Três anos depois o termo foi estudado por Lemieux e Chu.⁷⁰ Segundo os dois estudos, o efeito anomérico se refere à preferência termodinâmica para substituintes eletronegativos no átomo de carbono C1 para assumir uma posição axial (α -anômero) em vez de uma posição equatorial (β -anômero) na conformação da cadeia de um monossacárido.⁷¹

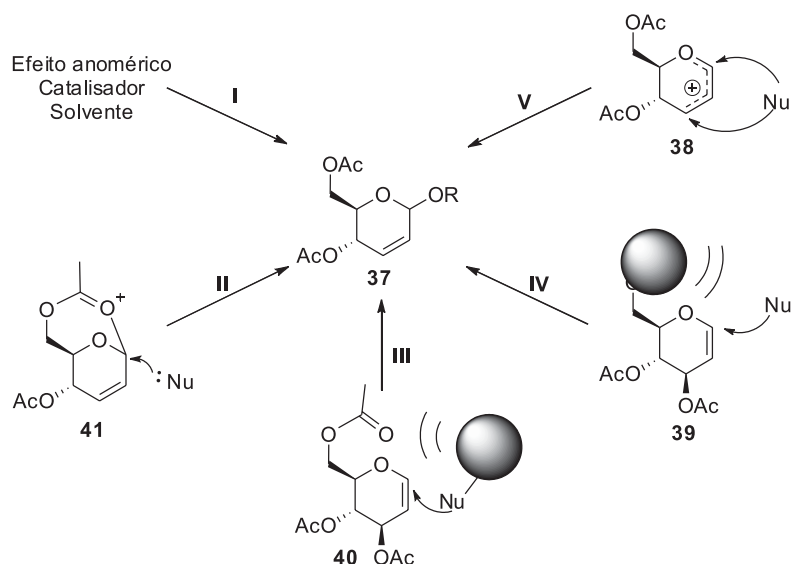
A origem do efeito anomérico se baseia em duas possibilidades: a) o modelo de hiperconjugação e b) o modelo de repulsão eletrostática entre pares de elétrons isolados dos heteroátomos. De acordo com modelo de hiperconjugação, uma das razões para a origem do efeito anomérico baseia-se na proposta de deslocalização de um dos pares de elétrons não ligantes do átomo de oxigênio do anel (O5) para o orbital antiligante não ocupado σ^*_{C1-O1} , em virtude do átomo eletronegativo O1 atrair para si o par de elétrons da ligação química

entre C1 e O1. Este movimento seria favorecido na conformação axial muito mais do que na equatorial (Figura 12).

Este modelo pode ser justificado pelo encurtamento observado para a ligação O5-C1, bem como o favorecimento da conformação equatorial em solução aquosa, pois um dos pares de elétrons do confórmero α estaria deslocalizado para um orbital antiligante, e, portanto, com um nó entre a ligação C1-O1. Com isto enfraqueceria a ligação hidrogênio deste par isolado com as moléculas de água do solvente.

No modelo de repulsão eletrostática, o efeito anomérico surge da repulsão entre os pares de elétrons isolados dos átomos de oxigênio O1 e O5. Uma forma de representação simplificada para esta proposta seria analisar os vetores de momento de dipolo das ligações do segmento anomérico (Figura 13).⁷²

Este modelo pode ser mais bem representado quando se analisa as funções de onda dos confórmeros axial e equatorial, obtidas através



Esquema 3. Fatores que influenciam na formação do anomero α

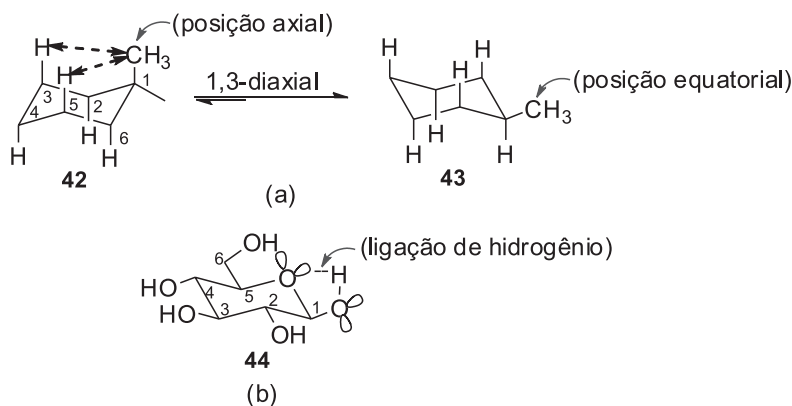


Figura 11. (a) Repulsão 1,3-diaxial, (b) Ligação intramolecular

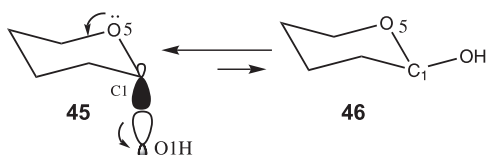


Figura 12. Favorecimento do α -anomero através da deslocalização de um par de elétrons isolado de O5 para o orbital antiligante σ^*_{C1-O1}

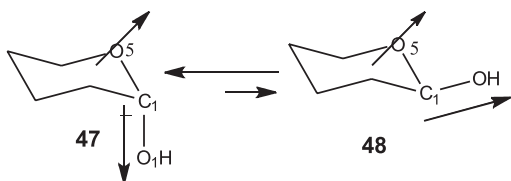


Figura 13. Modelo eletrostático da preferência pelo α -anomero devido as interações dipolo-dipolo

de cálculos mecânicos-quânticos. Por buscar correspondência entre a função de onda e a estrutura química, uma função localizada será utilizada, no lugar de uma descrição com orbitais moleculares (como os utilizados na aproximação Hartree-Fock).

No entanto, estudos computacionais revelaram que a energia devida à hiperconjugação não é o contribuinte maioritário ao estabelecer a diferença de energia entre a configuração axial e equatorial. Além disso, a teoria do momento do dipolo diz que, no isômero β , os dipolos dos heteroátomos são parcialmente alinhados, repelindo-se

mutuamente. Mas, na configuração axial, a orientação oposta dos dipolos estabiliza o sistema, implicando uma barreira de energia mais baixa.

Ainda de acordo com Mo,⁷² as interações hiperconjugativas não são responsáveis pelo efeito anomérico, melhor interpretado em termos de interações eletrostáticas. Ainda segundo o modelo de repulsão eletrostático, este é incapaz de explicar as variações nas distâncias de ligação e ângulos em torno do átomo de carbono anomérico, como também o encurtamento da ligação de O2-C1 e o alongamento da ligação C1-Y.

Em vista das explicações, o anomero α representa o produto termodinamicamente controlado, enquanto que o anomero β representa o produto cineticamente controlado (com exceção de açúcares com grupos 2-OH axiais, como D-manose e L-ramnose, onde o produto axial é cineticamente e termodinamicamente controlado).

A aproximação do nucleófilo pela face superior do intermediário reacional gera o β -isômero, no qual o substituinte do carbono anomérico encontra-se na posição pseudo-equatorial, resultando na hiperconjugação entre o par de elétrons não ligados do oxigênio do grupo O-R (C-1) e o orbital antiligante da ligação entre o C-1 e o oxigênio endocíclico, conhecido como efeito exo-anomérico (Figura 14).

Quando ocorre a aproximação do nucleófilo pela face inferior do íon oxônio, o isômero gerado é o anomero α e sua posição é pseudo-axial. Esta configuração, além de ser estabilizada pelo efeito exo-anomérico, conta ainda com a interação do efeito endo-anomérico,

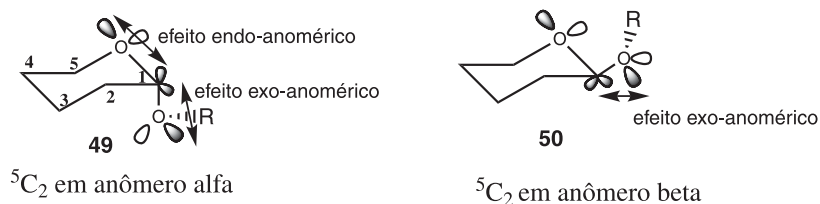


Figura 14. Contribuições do efeito exo-anomérico (interação do tipo overlap do orbital não ligante de OR com o antiligante da C_1) e efeito endo-anomérico

ou seja, a interação entre o par de elétrons não ligantes do oxigênio endocíclico e o orbital antiligante da ligação C1-OR.⁷³

É conhecido que vários fatores influenciam o equilíbrio conformacional de glicais acetilados. O efeito anomérico vinílico (VAE), originalmente descrito por Ferrier e Sankey como efeito alílico,⁷⁴ dita uma orientação pseudoaxial preferida do grupo acilóxico em C-3 em um glicial, na ausência de substituintes no C-5.⁷⁵⁻⁷⁷ Este efeito, que induz o alongamento da ligação C3-O, pode ser explicada pela hiperconjugação entre o elétron não ligante do oxigênio presente no anel endocíclico e o orbital antiligante C3-O ($n \rightarrow \pi^* \rightarrow \sigma^*$). Essa interação só é possível quando o grupo alílico é orientado quase que axialmente; daí o efeito de estabilizar, por exemplo, a forma 5H_4 de 3,4-di-*O*-acetil-D-xilal (Figura 15). Este fenômeno é conhecido como efeito anomérico vinílico (VAE).

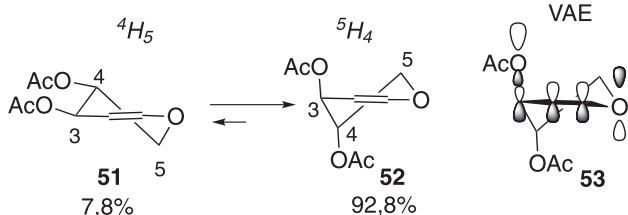


Figura 15. Equilíbrio conformacional e porcentagens de conformêro em 3,4-di-*O*-acetil-D-xilal (efeito anomérico vinílico)

Em relação aos glicais acetilados (D-glicose e D-galactose), outro fator que afeta o equilíbrio conformacional é a presença de interações 1,3-diaxiais. Este efeito compete com o VAE (efeito anomérico vinílico) e desestabiliza a forma 5H_4 quando há um substituinte em C-5 (Figura 16). Este segundo fator não exibe preferência para a orientação quase-axial do grupo OAc no C3 quando o grupo ligado a C-5 é orientado axialmente, isto devido à repulsão estérica entre esses dois grupos (Figura 16). Além disso, convém destacar que as interações 1,3- são influenciadas pela orientação do grupo OAc em C4, mostrando que as interações 1,3-diaxiais são mais fortes quando o grupo OAc no C4 e OAc no C3 estão localizados no mesmo lado do anel piranosídico (ou seja, o grupo OAc em C4 está orientado equatorialmente e OAc em C3 orientado axialmente).⁶² O equilíbrio conformacional 4H_5 e 5H_4 no tri-*O*-acetil-D-galactal (Figura 16a) é, portanto, deslocado para a forma 4H_5 mais fortemente do que o equilíbrio análogo no tri-*O*-acetil-D-glicial (Figura 16b).

Outro efeito que influencia o rearranjo Ferrier é o catalisador, atuando como um ácido de Lewis, aceitando os pares de elétrons provenientes dos oxigênios da molécula do açúcar. No Esquema 4 pode-se observar a interação do catalisador, neste caso a montmorillonita (K-10), com o tri-*O*-acetil-D-glicial (**34**), o catalisador interage especialmente com o grupo acetila (C-3), com a saída do grupo acetoxi em C-3, gerando o cátion **58**.

Entretanto, alguns catalisadores não favorecem o rearranjo de Ferrier como é o caso do tricloreto de cério heptahidratado ($CeCl_3 \cdot 7H_2O$) na presença de iodeto de sódio (NaI).⁷⁸ Assim, o tratamento do 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glicial com diferentes álcoois **59a-c** na presença de heptahidrato de cloreto de cério (III) e iodeto de sódio

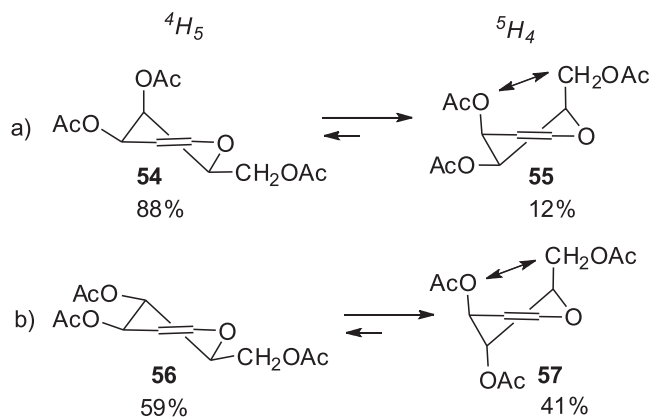
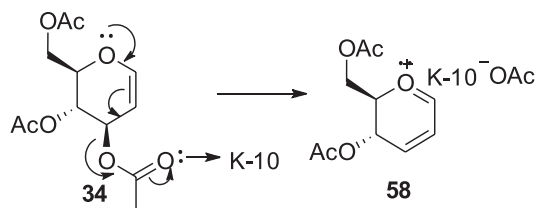
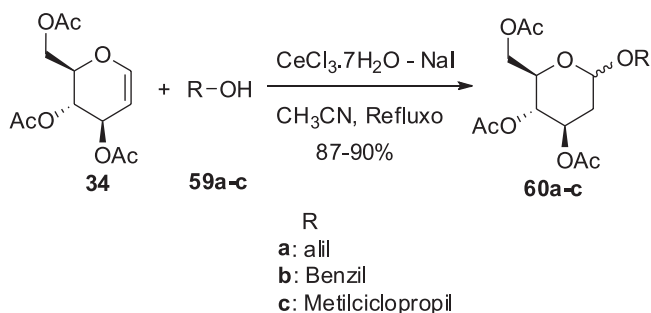


Figura 16. Equilíbrio conformacional em 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal (**52**) e 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glicial (**34**)



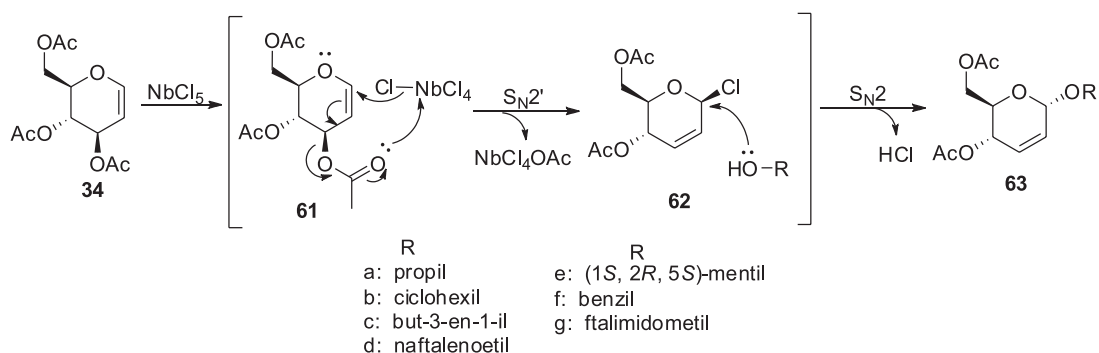
Esquema 4. Reação de formação do cátion **58**

em acetonitrila forneceu o correspondente 2-desoxi-glicopiranosídeo com rendimento variando de 87-90% e alta seletividade em favor do α -anômero (Esquema 5). Outros exemplos de catalisadores iguais ao $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ são os TPHB (PPh_3HCl) e TFA que foram utilizados por Lin e colaboradores.⁷⁹



Esquema 5. Síntese de 2-desoxiglicopiranosídeo a partir do do 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glicial

O solvente é outro fator que influencia a estereosseletividade da reação de glicosilação, como foi relatado por Oliveira e colaboradores,⁸⁰ em que foi adotada, inicialmente, a metodologia para síntese de glicosídeos 2,3-insaturados usando o catalisador de $NbCl_5$ no solvente diclorometano (CH_2Cl_2). Contudo, esse solvente não solubilizava eficientemente o complexo formado entre o composto **34** e o catalisador, logo, era necessário aumentar a quantidade de catalisador e do nucleófilo (álcoois) para efetivar a conclusão da reação. Diante



Esquema 6. Proposta de mecanismo utilizando como catalisador o $NbCl_5$

disso, os autores testaram diferentes solventes e sistemas, tais como diclorometano, diclorometano/acetonitrila (CH_3CN), diclorometano/dimetilformanida (DMF) e tetrahydrofurano (THF), sendo observado o THF como melhor solvente para solubilizar o complexo glicil- $NbCl_5$. Além disso, o uso deste solvente possibilitou uma diminuição considerável do tempo reacional e dos reagentes empregados, obtendo melhores rendimentos entre 70-87%.

Convém destacar que o uso do solvente associado ao catalisador $NbCl_5$ favorece a reação de glicosilação em favor do anomero α , sendo que esta espécie catalítica coordena-se com o oxigênio do grupo acetoxi ligado ao carbono 3 do anel piranosídico, formando o complexo glicil- $NbCl_5$. Através do mecanismo S_N2' , o cloro ataca o carbono anomérico pela posição β gerando a espécie que reage rapidamente via S_N2 com o nucleófilo fornecendo o α -glicosídeo 2,3-insaturado (Esquema 6). Oliveira ressalta que a anomerização é mais lenta que o ataque nucleofílico o que justifica a exclusividade do anomero α .

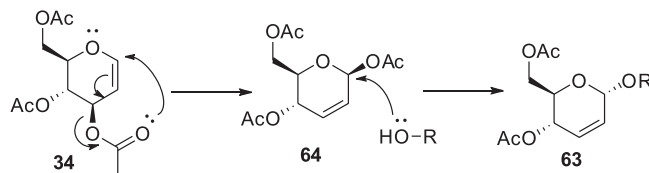
Vale ressaltar que grande parte das reações de glicosilação é realizada sob refluxo, logo, a escolha do solvente outra vez é importante, pois solventes como o CH_2Cl_2 têm ponto de ebulição em torno de 45 °C, já o benzeno próximo aos 80 °C. Essa diferença pode acentuar o grau de decomposição do composto **34**, além de promover uma diminuição na estereosseletividade da reação.

Assistência anquimérica

A assistência anquimérica é um dos fatores que podem influenciar a formação exclusiva do α -anomero na reação de glicosilação. Algumas propostas sugerem a participação do grupo acetoxi ligados ao carbono 3 ou 6 do anel piranosídico mediando essa assistência.

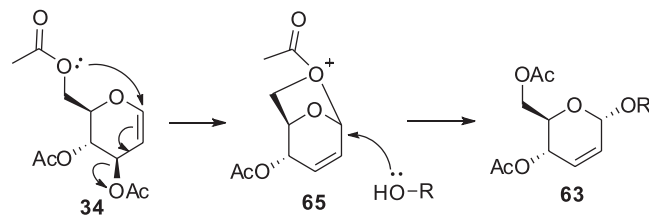
Ferrier e Prasad, em 1969,⁸¹ propõem uma assistência anquimérica do grupo acetoxi localizado em C-3 para o carbono anomérico, fornecedor o intermediário **64**. Esta espécie **64** tem a posição β bloqueada, logo com o ataque do nucleófilo só há formação do composto **63** (Esquema 7).

Em 2004, Boga e Balasubramanian⁸² relataram a seletividade em torno do α -anomero quando estudavam as reações de glicosilação, propondo um mecanismo que envolvia a assistência anquimérica proveniente do oxigênio ligado no C-6 ao carbono anomérico, gerando um novo anel de cinco membros. Esse cátion **65** apresenta a posição



Esquema 7. Assistência anquimérica proposta por Ferrier e Prasad

beta bloqueada o que explica a formação exclusiva de α -glicosídeo **63** (Esquema 8).

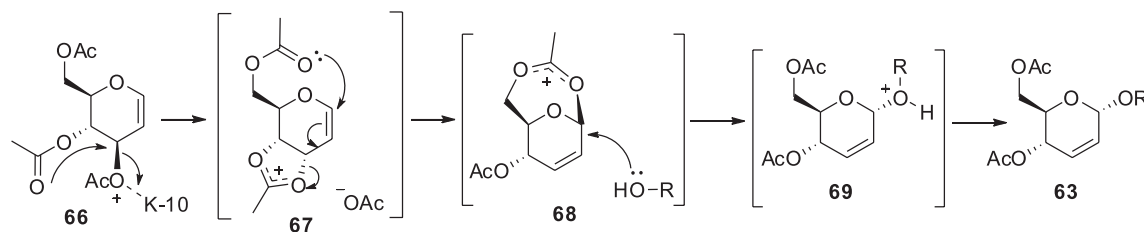


Esquema 8. Assistência anquimérica proposta por Boga e Balasubramanian

Recentemente, Oliveira e colaboradores⁸³ descreveram que quando o tri-*O*-acetil-D-glicol é tratado com K-10, a argila irá se complexar com o átomo de oxigênio do grupo OAc em C-3 formando um complexo K-10-OAc (**66**), como mostrado no Esquema 9. A ligação C3-OAc torna-se enfraquecida, sendo removida facilmente, devido à assistência anquimérica do grupo C4-OAc, formando o intermediário **67**. Após o rearranjo alílico e a assistência anquimérica do grupo acetila na posição C6, leva à formação do intermediário **68**. Neste intermediário, a carga positiva no átomo de carbono é estabilizada por dois átomos de oxigênio. Neste caso, o álcool pode atacar C-1 apenas por baixo, formando a espécie protonada da molécula **69**, que depois de perder o próton leva à formação do composto **63**.

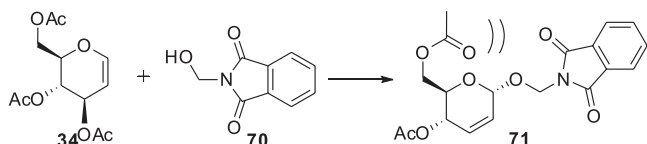
Impedimento estérico da aglicona

Em 2001, Srivastava e colaboradores⁸⁴ utilizaram alcoóis ftalímídicos na reação de glicosilação obtendo excelente estereosseletividade em favor do anomero α na proporção de 94:6 (α : β). Tal seletividade



Esquema 9. Mecanismo proposto para síntese dos O-glicosídeos 2,3-insaturados **63**

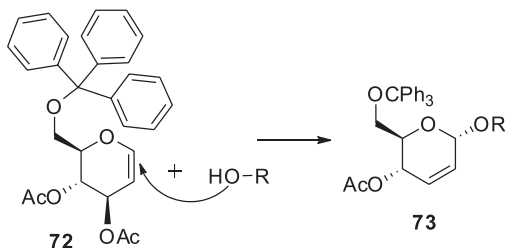
deve-se ao fato de os álcoois ftalimídicos serem suficientemente grandes a ponto de provocar um impedimento estérico quando o ataque ocorre pela posição β (Esquema 10).



Esquema 10. Reação de glicosilação estereosseletiva (94:6) devido ao impedimento estérico da aglicona (álcoois ftalimídicos)

Impedimento estérico do C-6

Este efeito proveniente da aglicona também pode ser vislumbrado para o C-6 quando este apresenta um grupo protetor volumoso como é o caso do tritila ou benzila (Esquema 11). Em seu manuscrito, Demchenko⁸⁵ relatou o desenvolvimento histórico da reação de glicosilação associados aos problemas de estereosseletividade como também as influências do grupo protetor localizado C-6 influenciando na anomerização.



Esquema 11. Reação de glicosilação influenciada pelo impedimento estérico do grupo protetor tritila

Tipo do nucleófilo

A natureza do nucleófilo em geral determina a regioseletividade do rearranjo alílico, pois o agente nucleofílico pode atacar os carbonos C-1 ou C-3 do composto **34**. No rearranjo de Ferrier, os *O*- e *C*- nucleófilos favorecem a formação de *O*- e *C*- glicosídeos 2,3-insaturados **75**,⁸⁶⁻⁹⁰ enquanto o *N*- e *S*- nucleófilos favorecem a formação de *N*- e *S*- glicosídeos 1,2-insaturados **76** (Esquema 12).⁹¹

Promotores para rearranjo de Ferrier de glicais e propostas mecanísticas

Uma das reações envolvendo carboidratos insaturados que vem ganhando grande destaque foi proposta por Ferrier na década de 60, conhecida por rearranjo alílico ou de Ferrier. Estudos iniciais sobre o rearranjo de Ferrier fizeram uso de ácidos de Lewis simples, como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, como promotores.⁹² Desde então, uma atenção considerável

tem sido dedicada à investigação de catalisadores ácidos alternativos para esta transformação.

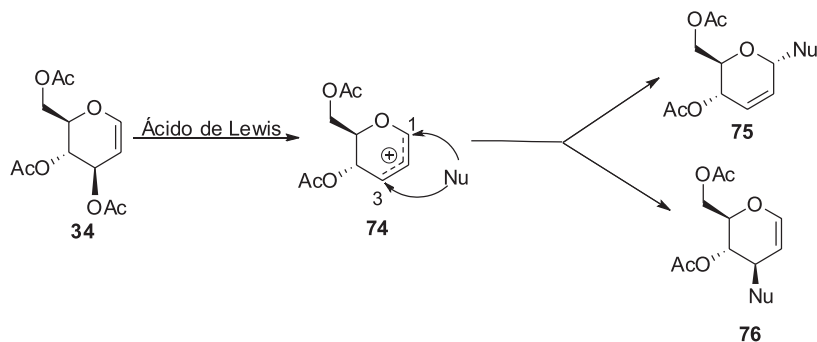
Os estudos sobre rearranjo de Ferrier foram sendo aperfeiçoados no intuito de fornecer produto de forma rápida e enantiomericamente pura, por esse fato existe uma grande variedade de artigos com diferentes metodologias na síntese desses compostos.^{93,94} As modificações mais expressivas são a mudança de catalisadores e o uso de novas fontes de energia, como o uso da irradiação de micro-ondas por exemplo.⁹⁵

Em 2010, Menezes *et al.*⁹⁶ utilizaram como catalisador o TeBr_4 para promover a síntese de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados (Esquema 13). Neste trabalho os autores observaram uma alta seletividade anomérica no uso desse catalisador, uma diminuição drástica no tempo reacional (2-30 minutos) e rendimentos de bons a excelentes (70-94%). Outro ponto de destaque é que a reação do glicál (**34**) com *t*-BuOH (**77**) já tinha sido descrita como difícil de ocorrer, contudo, o emprego desse catalisador possibilitou a obtenção do glicosídeo 2,3-insaturado (**78**) com bom rendimento reacional (86%) e alta seletividade anomérica ($\alpha/\beta = 93/7$) (Esquema 13).

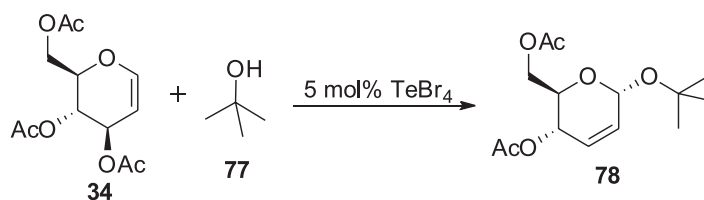
O uso da irradiação de micro-ondas para promover reações tem sido bastante difundido na química orgânica sintética, pois esta fonte apresenta vários pontos positivos, tais como a redução de formação de subprodutos da reação, diminuição no tempo reacional e o aumento de rendimento.⁹⁷ Vale destacar que a irradiação de micro-ondas para o rearranjo de Ferrier vem sendo relatada na literatura.⁹⁸

Em 2011, Lin *et al.*⁹⁹ utilizaram a irradiação de micro-ondas para promover a síntese de α -*O*-2-deoxiglicosídeo. Neste trabalho, os autores discutiram alguns pontos sobre a reação de glicosilação, tais como os efeitos dos ácidos de Lewis, do nucleófilo, da irradiação de micro-ondas e o estudo mecanístico na seletividade de *endo*-glicál. Os autores observaram que o uso da energia de micro-ondas foi necessário para aumentar a velocidade de reação e a seletividade na formação do 2-deoxi- α -galactopiranosídeo (**81**). Os melhores resultados, tanto em rendimento (90%) como em seletividade (α/β : 8/1), foram para a reação catalisada pelo cloreto de alumínio (AlCl_3) (Esquema 14). Os autores também observaram que, ao usar outros ácidos de Lewis (FeCl_3 , ZnCl_2 , SnCl_2 e $\text{Eu}(\text{OTf})_3$), ocorria a formação do produto rearranjado (**82**). Isso indica que a reação de glicosilação ocorre provavelmente através de duas vias reacionais diferentes: protonação ou rearranjo alílico.

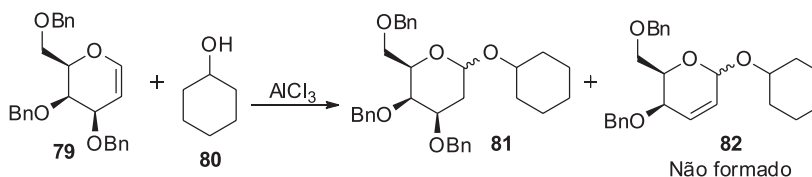
Um mecanismo para formação exclusiva do composto (**84**), utilizando cloreto de alumínio, foi proposta pelos autores (Esquema 15). Inicialmente o álcool é ativado pelo cloreto de alumínio, formando o alcóxido (nucleófilo). Os átomos de oxigênio dos grupos benzila de 3,4,6-tri-*O*-benzil-D-galactal (**79**) se ligam ao alumínio e, na sequência, ocorre a protonação pelo cloreto de hidrogênio, formando o íon oxônio (**83**). O intermediário (**83**) então reage com o alcóxido ativado, formando o 2-deoxiglicosídeo (**84**). Devido ao impedimento e efeito anômérico ocorre à formação de α -glicosídeo.



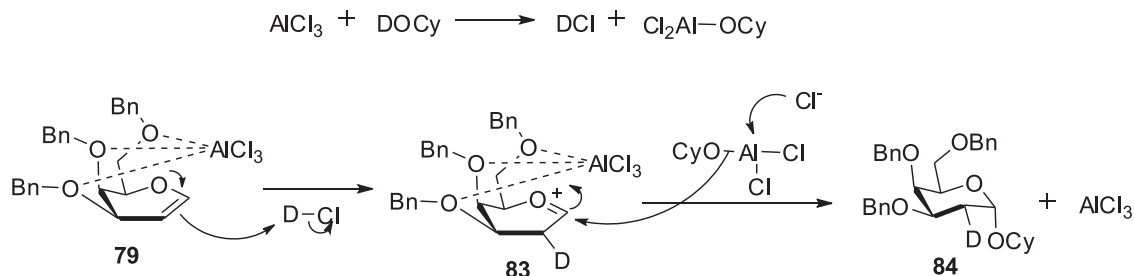
Esquema 12. Ataque do nucleófilo ao cátion **74** formando o glicosídeo 2,3-insaturado **75** e o glicosídeo 1,2-insaturado **76**



Esquema 13. Síntese de glicosídeos 2,3-insaturados promovida por TeBr_4

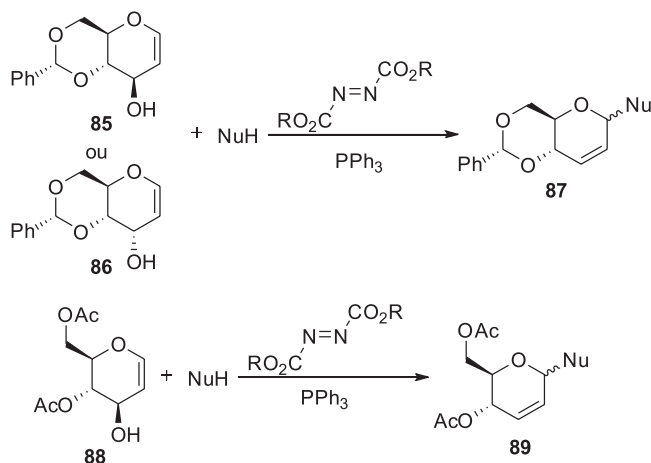


Esquema 14. Síntese de glicosídeos catalisada por AlCl_3



Esquema 15. Mecanismo de glicosilação promovido por AlCl_3

Michigami e Hayashi (2012)¹⁰⁰ relataram a síntese de *O*- e *N*-glicosídeos via rearranjo de Ferrier sob condição reacional de Mitsunobu. No trabalho, os autores utilizaram três *D*-glicais: o 4,6-*O*-benzilideno-*D*-glicial (**85**); o 4,6-*O*-benzilideno-*D*-alose (**86**) e o 4,6-di-*O*-acetil-*D*-glicial (**88**), para o estudo da seletividade na síntese de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados (Esquema 16).



Esquema 16. Síntese de glicosídeos 2,3-insaturados sob condições de Mitsunobu

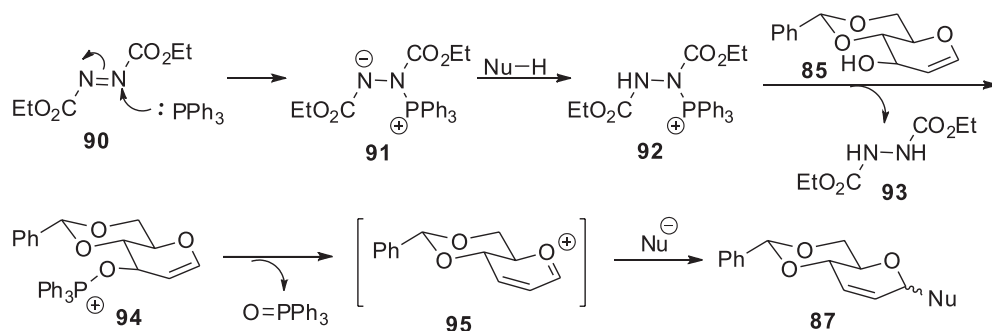
Segundo os autores, melhores resultados, tanto em termo de rendimento (83%) como também em termo de seletividade (α/β , 75:25), foram observados para a reação entre o substrato (**85**) e o ácido *p*-nitrobenzóico, em azidocarbocilato de diêtila (DEAD) e trifetilfosfina (PPh_3). Quando o composto (**88**) foi utilizado para obtenção dos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados (**89**), observaram que a seletividade diminuía variando entre α/β = 66:34 a 52:48, isto é, devido ao grupo 4-*O*-acetil (**88**) na formação do isômero β . Os autores

ainda propuseram um possível mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$ via íon oxocabônio alílico (**95**) (Esquema 17).

Como mencionado anteriormente, os *O*-glicosídeos 2,3-insaturados são intermediários muito úteis em síntese orgânica, contudo, a busca de novas metodologias sintéticas para obtenção dessa classe de compostos com alta seletividade tem gerado uma grande preocupação, pois muitas vezes são empregados catalisadores e solventes altamente tóxicos. Na busca por novas metodologias verdes que levem a formação dos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados em curtos períodos de tempo e livre de solventes orgânicos, Du e Hu¹⁰¹ realizaram a síntese de diferentes *O*-glicosídeos 2,3-insaturados via rearranjo alílico. Nesta reação os glicosídeos foram obtidos utilizando-se sílica gel como catalisador e sob irradiação de micro-ondas. Esta proposta sintética é eficiente, rápida e limpa, onde os compostos foram obtidos com altos rendimentos e baixo tempo reacional. O ponto de destaque dos autores é que este método é aplicável não só ao rearranjo de Ferrier com o 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-galactal e 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-glicial, mas também para a reação com o 3,4-di-*O*-acetil-*D*-arabinal.¹⁰¹

Convém destacar que as reações envolvendo líquidos iônicos à temperatura ambiente têm atraído grande atenção de químicos sintéticos, devido a sua capacidade de atuar como meio de reação verde.¹⁰² Guchhait e Misra¹⁰³ também utilizaram líquidos iônicos à temperatura ambiente para promover reações de carboidratos. Esta condição foi aplicada utilizando-se dois diferentes glicais (o tri-*O*-acetil-*D*-glicial e o tri-*O*-acetil-*D*-galactal) em reações com diferentes nucleófilos, tais como alcoóis e tióis. Os autores relataram que a metodologia envolvendo líquido iônico ([BMMIM].OTf) à temperatura ambiente é bastante atrativa, pois não utiliza produtos químicos perigosos e é de fácil manipulação. Outro ponto destacado pelos autores é que esta reação é razoavelmente rápida, ambientalmente limpa, com alto rendimento e estereoseletividade em favor do anômero α .⁴⁸ Portanto, essa condição de reação fornece uma alternativa melhor e mais prática para os procedimentos existentes para essa reação.

Em 2015, Chen *et al.*¹⁰⁴ sintetizaram uma série de *O*-, *S*-, *N*- e



Esquema 17. Mecanismo de glicosilação usando reagentes de Mitsunobu

C-glicosídeos 2,3-insaturados, reagindo o 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glicol ou 3,4-di-*O*-acetil-L-ramnal com vários nucleófilos, em acetonitrila e utilizando como catalisador o $\text{Tm}(\text{OTf})_3$. Os produtos foram obtidos com moderados a bons rendimentos de 42-88% e elevada seletividade enantiomérica do anômero α (Esquema 18).

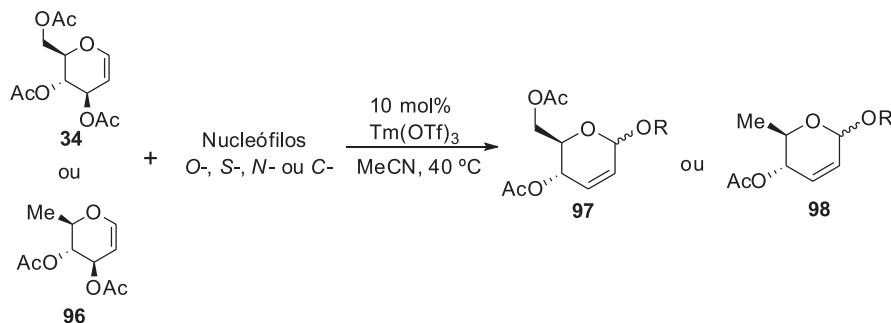
Nesse mesmo ano, Kubiak *et al.*¹⁰⁵ sintetizaram *O*-glicosídeos 3,4- e 2,3-insaturados a partir de 6-*O*-*tert*-butildifenilsilil-3,4-di-*O*-isobutiloxycarbonil-D-glicol (**99**) e vários fenóis e tendo como catalisador um complexo de Pd (0). A reação foi estereoespecífica, em todos os casos, onde apenas o anômero β foi formado (Esquema 19).

Recentemente, Regueira *et al.*¹⁰⁶ propôs uma nova metodologia para síntese de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados utilizando como fonte de energia o ultrassom. Nesta reação foi usado como catalisador o ácido *p*-toluenossulfônico (TsOH), os produtos foram obtidos em baixos tempos reacionais de 3-25 minutos, com bons rendimentos 50-92% e excelente estereoseletividade, variando de 86:14 a 95:5 em favor do anômero α (Esquema 20).

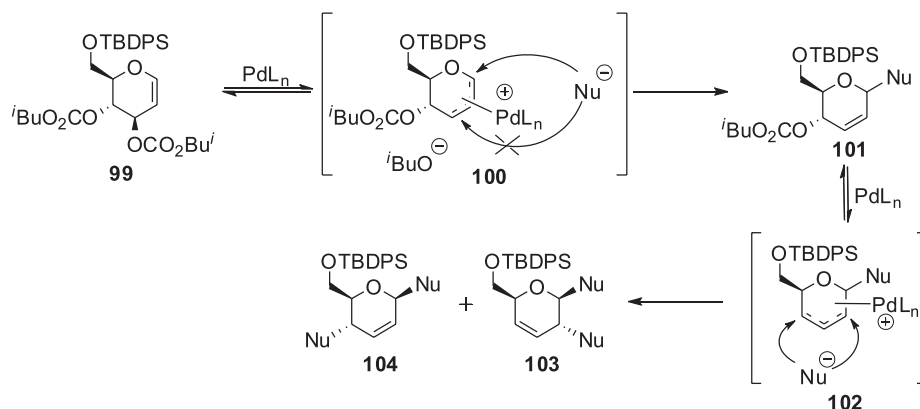
Em 2015, de Freitas Filho e colaboradores¹⁰⁷ relataram a síntese de cinco *O*-glicosídeos possuindo como aglicona o anel 1,2,4-oxadiazólico. Inicialmente foram sintetizados os 1,2,4-oxadiazóis **110a-e** a partir das amidoximas **107a-e** e do ácido levulínico (**108**) em presença

de DCC e THF, os quais foram reduzidos usando *Baker's yeast* para fornecer os compostos **111a-e** com excesso enantiomérico variando de 84-94% da configuração (*S*). A reação de glicosilação de (**34**) com **111a-e** em presença de montmorilonita K-10 como catalisador em diclorometano forneceu os 1-(*S*)-metil-[aril-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-dideoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeos **112a-e** em bons rendimentos e formação do α -anômero como produto majoritário ou exclusivo. A montmorilonita atuou como ácido de Lewis, complexando com o átomo de oxigênio do grupo acetoxi ligado ao C-3 e, em seguida, através de rearranjo alílico, tem-se a saída dos substituintes em C-3, ficando a carga positiva localizada no oxigênio do anel, com posterior ataque nucleofílico do álcool levando à formação do anômero α . Nesse trabalho, os autores descrevem a configuração absoluta determinada através de cristalografia de raios-X do estereocentro da parte aglicônica (Esquema 21).

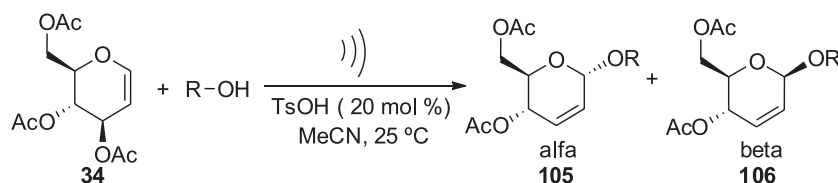
Por outro lado, vários artigos descrevem a síntese de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados utilizando outros tipos de nucleófilos como aglicona, tais como o carbonato de glicerol usada para construção de blocos de construção no desenvolvimento de análogos de glicoglicerolipídios¹⁰⁸ e o triazol-glicosídeos preparados a partir do acoplamento de propargil glicosídeos e azidas, ou azido glicosídeos e alquinos.¹⁰⁹



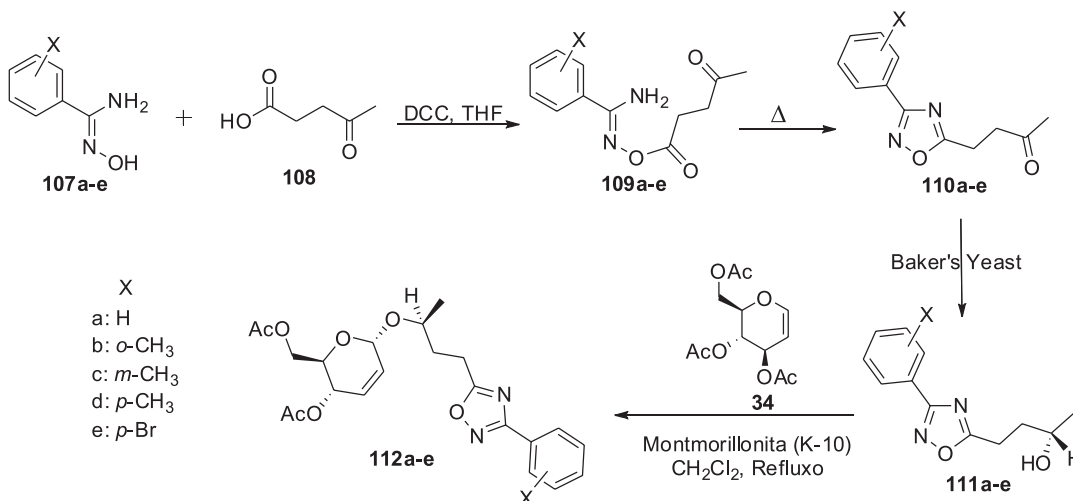
Esquema 18. Rearranjo de Ferrier promovido pelo $\text{Tm}(\text{OTf})_3$



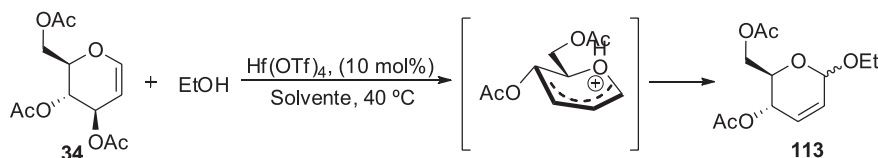
Esquema 19. Arilação estereoespecífica de 6-*O*-*tert*-butildifenilsilil-3,4-di-*O*-isobutiloxycarbonil-D-glicol com vários fenóis



Esquema 20. Síntese de glicosídeos-2,3-insaturados utilizando irradiação de ultrassom e TsOH como catalisador



Esquema 21. Síntese de 1-(S)-metil-[aril-1,2,4-oxadiazol-5-il] propil 2,3-dideoxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosídeo

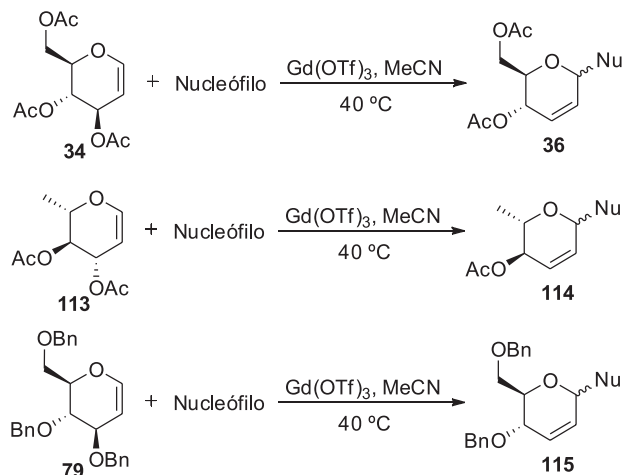


Esquema 22. Síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados utilizando como catalisador o catalisador Hf(OTf)₄

Recentemente, Liu *et al.*¹¹⁰ relataram a síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados utilizando o rearranjo de Ferrier, em que, primeiramente, o grupo de saída na posição C-3 do tri-O-acetil-D-glicose ou hexa-O-acetil-D-lactal é removido na presença do catalisador Hf(OTf)₄ (Esquema 22), formando no anel um cátion como intermediário que é atacado pelo nucleófilo, alcoóis ou tiois, para formar uma nova ligação glicosídica. Ao término da reação e purificação, os autores observaram altos rendimentos na utilização de nucleófilos sem muitas ramificações e baixo rendimento ao utilizar nucleófilos ramificados, no entanto, os compostos foram obtidos com maior estereoseletividade em favor do α-anômero (α/β variando de 83:17 a 99:1).¹¹⁰

Em 2016, Chen e Su conseguiram sintetizar O-, S-, N- e C-glicosídeos, dentre os quais dez compostos são O-glicosídeos obtidos a partir da reação de três glicais insaturados diferentes com o sal de lantanídeo, Gd(OTf)₃, agindo como catalisador (Esquema 23). As reações apresentaram tempos reacionais curtos e boa seletividade na obtenção do anômero α, o que é explicado pela assistência anquimérica do grupo em C-6 que forma um anel de cinco membros.¹¹¹

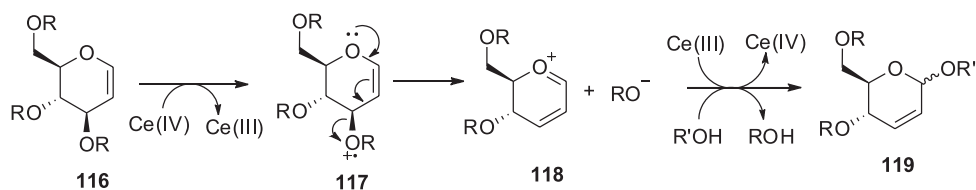
Em 2001, Yadav *et al.*¹¹² apresentaram a síntese de dezenove O-glicosídeos 2,3-insaturados mediada por nitrato de amônio e Ce(IV) em acetonitrila (CH₃CN), cujo rendimentos variaram entre 78-92% com excelente seletividade do anômero α. Um ponto interessante desta metodologia é que a reação se processa em condição neutra, o que não prejudicou o rearranjo de Ferrier. Os autores propuseram um mecanismo radicalar para a formação dos O-glicosídeos 2,3-insaturados **119**, conforme demonstrado no Esquema 24. A glicosilação de **116** com um álcool na presença de nitrato de cério (IV) e amônio (CAN)



Esquema 23. Síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados utilizando como catalisador o Gd(OTf)₃

prosseguir através da transferência de um elétron com formação inicial de um cátion radical **117** e um intermediário de oxônio alílico **118**.

Após um ano, desde sua publicação sobre a aplicação do nitrato de amônio e cério (IV) como catalisador para obtenção de glicosídeos, Yadav e colaboradores¹¹³ propuseram um novo catalisador para promover o rearranjo de Ferrier em condições neutras e com bons rendimentos. Tal agente catalítico foi o tricloreto de cério heptahidratado (CeCl₃·7H₂O) em acetonitrila (CH₃CN). Além disso, os autores observaram que o catalisador associado com o iodeto



Esquema 24. Proposta de mecanismo radicalar para o rearranjo de Ferrier

de sódio proporcionava a formação do 2-deoxiglicopiranosídeo. Segundo os autores, o interessante da proposta é que sais de lantanídeos são ácidos de Lewis e que os sais de cério são pouquíssimos tóxicos, além de serem disponíveis comercialmente com baixo custo e bastantes estáveis.

Em 2004, Srivastava e colaboradores⁵⁶ relataram a síntese de novos glicosídeos 2,3-insaturados, apresentando como aglicona o núcleo oxadiazólico. A reação dos 4-[3-(aril)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-butanóis **120a-e** com tri-*O*-acetil-D-glicol **34** em presença da montmorillonita k-10, forneceu os compostos **121a-e** e **122a-e**, em bons rendimentos e seletividade em favor do α -anômero (Esquema 25). A cromatografia em camada delgada mostrou duas manchas bem próximas, o que dificultou sua separação. No entanto, o espectro de RMN ¹H da mistura apresentou dois sinais do grupo metila de **121a-e** e **122a-e** na região δ 1,21-1,40 ppm na proporção de 2: 3 indicando a presença de diastereoisômeros. Diante da dificuldade em separar os distereoisômeros **121a-e** e **122a-e**, os autores do trabalho realizaram uma hidrólise, usando um sistema metanol : água : trietilamina (proporção de 9:6:1) que levou à formação dos compostos **123a-e** e **124a-e**, ainda como uma mistura de diastereoisômeros. A cromatografia em camada delgada dos produtos obtidos mostrou duas manchas com de valores R_f muito próximos. No entanto, foi possível separá-los por cromatografia líquida usando sílica gel. Os diastereoisômeros em menores proporções, em cada caso, cristalizaram. Todos eles deram um duplete do grupo metila a δ 1,35 ppm, e o hidrogênio anomérico apareceu a δ 5,13 ppm. O outro conjunto de diastereoisômeros (maior quantidade) não foi possível cristalizar. Todos os cinco produziram um duplete do grupo metila a δ 1,25 ppm,

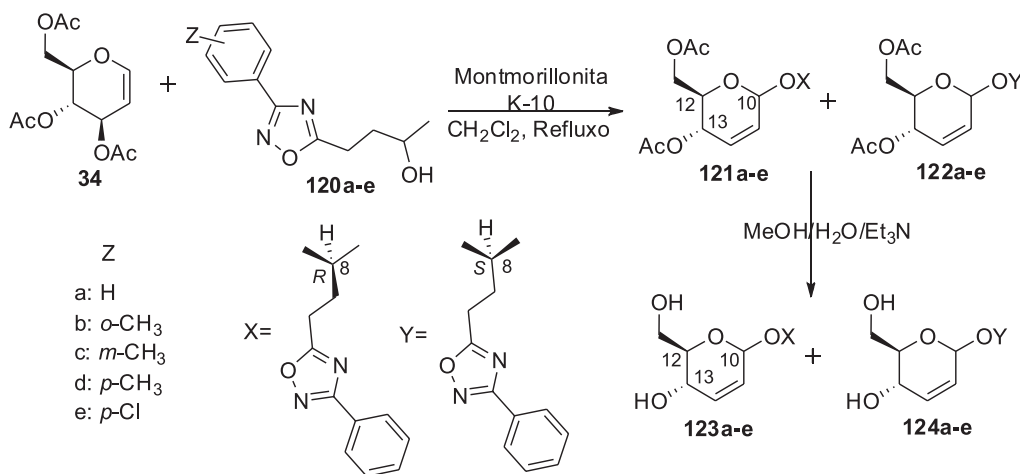
e o hidrogênio anomérico δ 5,16 ppm. Um dos diastereoisômeros com cristais bem definidos foi submetido à cristalografia de raios-X. Os dados cristalográficos forneceram informações precisas sobre a configuração (em C-8) e também sobre a conformação molecular de **123d**. Como esperado, as configurações em C (10), C (12) e C (13) são (*S*), (*R*) e (*S*), respectivamente. Ainda segundo os autores, a ligação C(8)- H é aproximadamente paralela àquelas em C (10) e C (13), e antiparalelas à de C (12).

Em 2008, Suryakiran *et al.*¹¹⁴ relataram um procedimento geral para a síntese de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados, envolvendo o tri-*O*-acetil-D-glicol e uma variedade de agentes nucleofílicos, tais como: alcoóis, fenóis, tióis, tiofenóis e tetrametilsilano (TMS), em presença de nitrato de lantânio (III) hexahidratado como catalisador (Esquema 26). Nesta metodologia o catalisador é um sal de lantânídeo que não é tóxico nem sensível à umidade do ar, o qual apresenta o metal de transição interna, o lantânio, que é altamente oxofílico (possui uma alta afinidade pelos ânions duros, tais como, O^2 e F^-), o que provoca a formação de uma ligação coordenada com o oxigênio da carbonila do C-3.

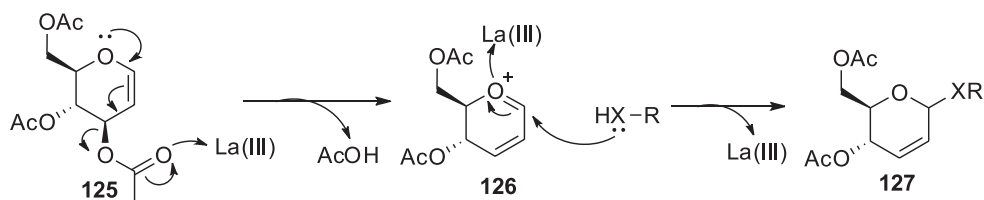
Assim, o uso do rearranjo de Ferrier rompe décadas mostrando sua eficiência e eficácia na síntese de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados que são importantes intermediários na preparação de compostos quimicamente ativos.

REAÇÕES COM *O*-GLICOSÍDEOS 2,3-INSATURADOS

O-glicosídeos 2,3-insaturados ou 2,3-dideoxi-hex-2-enopiranosídeos são importantes blocos de construção na síntese de vários



Esquema 25. Síntese de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados contendo como aglicona 1,2,4-oxadiazóis



Esquema 26. Proposta de mecanismo segundo Suryakiran *et al.*, para síntese de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados

produtos de relevância biológica e na síntese de produtos naturais. Nesse sentido, vale destacar que as transformações sintéticas de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados têm sido realizadas na última década.¹¹⁵ Esses compostos podem sofrer reações de hidrogenação, hidroxilação, oxidação, azidação e epoxidação, dentre outras, com alta estereoseletividade. Além disso, podem ser incorporadas funcionalidades que polarizam a dupla ligação dos hex-2-en-piranosídeos, com substituintes do tipo nitro e sulfonila que permitem adições de Michael. A insaturação presente em sua estrutura confere uma maior reatividade no carbono anomérico (C-1) e no grupo hidroxila (C-4), abrindo novos caminhos para a funcionalização nucleofílica.

Exemplos de reações de adição a dupla ligação de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados

Hidrogenação

As reações de hidrogenação de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados utilizando paládio como catalisador são amplamente utilizadas.¹¹⁶ Zhang e colaboradores¹¹⁷ desenvolveram uma estratégia sintética para obtenção de L-açúcares a partir de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados. Inicialmente, os autores promoveram a hidrogenação catalisada por paládio para obtenção do composto **129** e seguida uma reação de Mitsunobu envolvendo o uso de difenilfosforilazida (DPPA) para obtenção dos produtos **130** e **133** com substituintes azida no C-4 (Esquema 27).

Hidroxilação

Um exemplo de reação de adição de hidroxila, ou também conhecida por hidroxilação, foi realizada por Srivastava e colaboradores.¹¹⁸ Em seu manuscrito, os autores descreve a *cis*-hidroxilação da ligação dupla do *O*-glicosídeos 2,3-insaturados em condições comuns (KMnO₄, THF e H₂O) para fornecer os compostos **134** e **137** com rendimentos de 64,4% e 61%, respectivamente. Convém destacar que normalmente a adição ocorre na face estericamente mais acessível do anel do glicosídeo, sendo assim, uma reação

estereoespecífica. (Esquema 28). Outros exemplos de hidroxilação da dupla ligação de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados são descritos por diversos pesquisadores.¹¹⁹⁻¹²²

Adição de Michael

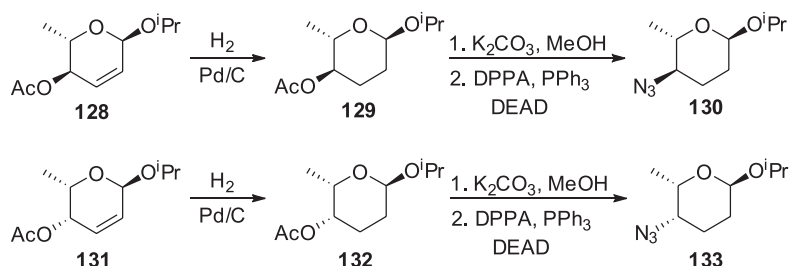
A incorporação de grupos químicos que polariza a dupla ligação em *O*-glicosídeos 2,3-insaturados é possível através da Adição de Michael, que resulta em incorporação regioseletiva do nucleófilo. Por exemplo, Mukherjee e Jayaraman¹²³ observaram que o composto **138** sofre adições nucleofílicas em C-2 de grupos aminos, através de adição de Michael, com seletividades faciais dependendo do nucleófilo e do substituinte de enxofre para fornecer o composto **139** e **140** com excelentes rendimentos (Esquema 29). Outros exemplos de adição de Michael à dupla ligação de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados são descritos na literatura.¹²⁴

Reação de Epoxidação

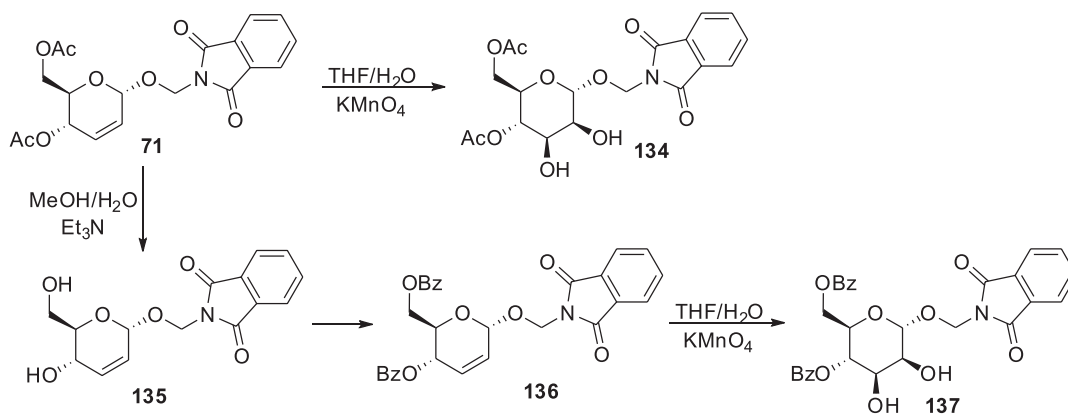
Joly e colaboradores¹²⁵ relataram que a ligação dupla do *O*-glicosídeo 2,3-insaturado era o sítio de ligação sob condições de Payne (H₂O₂/PhCN) para a formação de uma mistura de epóxidos **142** e **143**, com rendimento 30% cada. Em seguida os epóxidos **142** e **143** foram então reduzidos na presença de LiAlH₄ para fornecer os compostos **144** e **145** com rendimento de 80% (Esquema 30). Outros exemplos de reação de epoxidação à dupla ligação de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados são descritos na literatura.^{126,127}

Reação de Oxidação

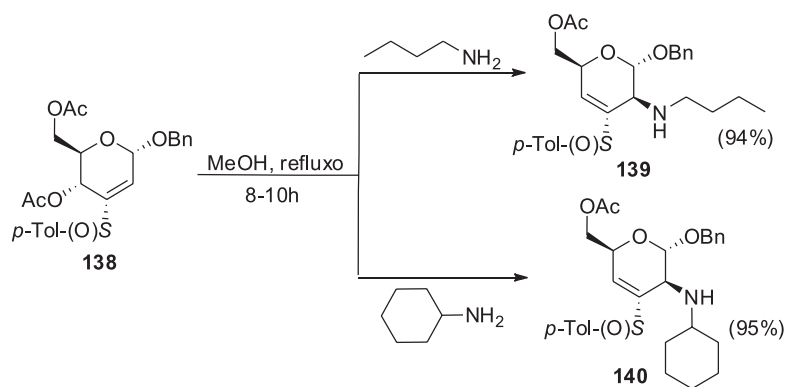
Recentemente, de Freitas Filho e colaboradores¹²⁸ descreveram a reação de oxidação alílica de diferentes *O*-glicosídeo 2,3-insaturados utilizando-se dióxido de manganês em diclorometano, para fornecer as enonas **147** (Esquema 31) com rendimento variando de 75-92%. A obtenção de hexenuloses é importante, pois esses são precursores versáteis na síntese de aminoaçúcares e outros carboidratos, uma vez que possuem duas regiões químicas suscetíveis às reações de adições, uma na porção cetona e outra na parte olefínica da molécula.



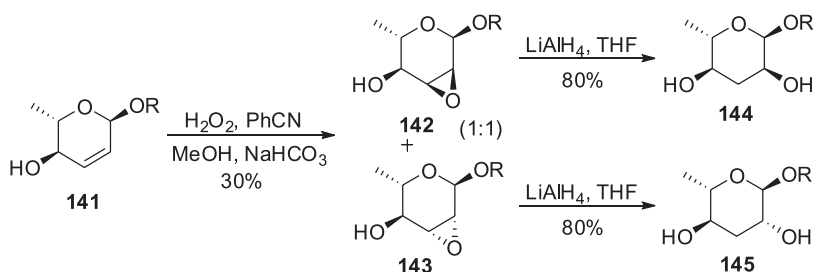
Esquema 27. Reação de hidrogenação de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados



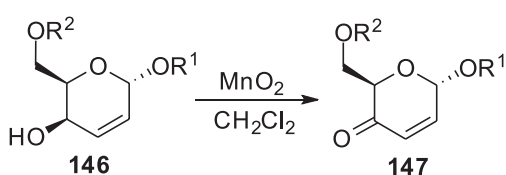
Esquema 28. Exemplo de reação de Adição de grupo OH a dupla ligação de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados



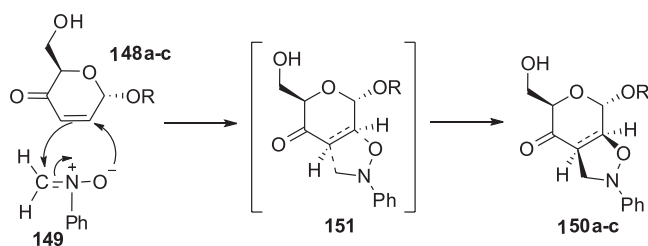
Esquema 29. Exemplo de reação de Adição de Michael a dupla ligação de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados



Esquema 30. Reação de epoxidação de *O*-glicosídeo 2,3-insaturado



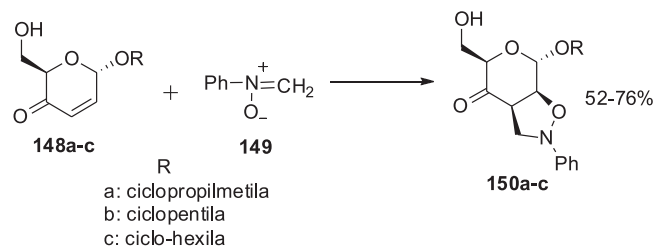
Esquema 31. Reação de oxidação alílica de *O*-glicosídeo 2,3-insaturados



Esquema 33. Mecanismo adição de *N*-fenilnitrona a *O*-glicosídeo 2,3-insaturados

Cicloadição 1,3-dipolar

Reação de cicloadição 1,3-dipolar de nitrona a hexenulose foi descrita por de Freitas Filho e colaboradores.¹²⁹ A reação consistiu em reagir as enonas **148a-c**, com *N*-fenilnitrona **149** resultando na formação dos compostos **150a-c** em bons rendimentos variando de 52-76% (Esquema 32).



Esquema 32. Cicloadição 1,3-dipolar de *N*-fenilnitrona a *O*-glicosídeo 2,3-insaturados

Segundo os autores, o mecanismo de adição de óxido de metilidenoanilina **149** a dupla ligação C2-C3 de **148a-c** ocorre em face oposta a aglicona dando uma isoxazolidina, via estado de transição **151**, esquema 33.

Convém destacar que outras reações de cicloadição 1,3-dipolar à dupla ligação de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados foram descritas na literatura.¹³⁰⁻¹³² Finalizando, outros tipos reações de adição à dupla ligação de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados são bem relatados em artigos escritos por diferentes autores.¹³³

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, foram realizados progressos consideráveis na síntese de *O*-glicosídeos. Apesar de sua química desafiadora, devido à sua versatilidade, os *O*-glicosídeos 2,3-insaturados desempenham um papel fundamental no desenvolvimento da química de novos materiais e na química de moléculas bioativas. Nesta revisão, apresentamos vários exemplos de síntese de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados, utilizando diferentes nucleófilo e promotores ácidos, os quais funcionaram como catalisadores, para promover o rearranjo de Ferrier.

O rearranjo de Ferrier continua sendo um método sintético altamente estudado. Mesmo que já se conheça uns excedentes de catalisadores para reação de obtenção de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados em altos rendimentos e alta seletividade em favor do anômero α , novos catalisadores (homogêneos e heterogêneos) continuam a surgir, principalmente os catalisadores suportados que podem ser reutilizados no rearranjo de Ferrier.

Convém destacar que algumas implicações quimio-, regio- e estereoseletivas que contribuem para a reação de Ferrier, tais como catalisador, efeito anomérico, efeitos estéricos da aglicona, solvente, assistência anquimérica dentre outros, também foram descritas.

A regioseletividade do rearranjo alílico de Ferrier segue os princípios da teoria dos ácidos e bases duros e moles. Assim, nucleófilos duros são direcionados ao C-1 e formam, assim, *O*-glicosídeos 2,3-insaturados, enquanto que nucleófilos moles preferem o ataque

ao sítio reativo C-3 formando *N*- e *S*-glicosídeos 1,2-insaturados.

Uma das razões da utilização de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados em química de carboidratos pode estar em seu potencial sintético, pois sofrem reações de adição à dupla ligação no C2-C3, tais como hidrogenação, hidroxilação, epoxidação, muitas vezes com estereoseletividade muito alta, se não completa. A incorporação de funcionalidades adicionais que polarizam a dupla em C2-C3 do anel piranosídico, como os substituintes nitro ou sulfonilo, torna possível adições de Michael, que ocorrem com a introdução regioespecífica de nucleófilos.

Espera-se que esta revisão dê um impulso suficiente aos leitores para embarcar no desenvolvimento de novos catalisadores e introdução de novos nucleófilos no rearranjo de Ferrier. Por outro lado, devido às amplas aplicações, tanto na química de materiais, como também como compostos bioativos, espera-se que a química dos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados ateste um crescimento adicional no futuro.

AGRADECIMENTOS

Os autores deste trabalho agradecem a todas as agências de fomento que financiaram a nossa pesquisa: CAPES, CNPq e FACEPE pelas bolsas concedidas aos estudantes de Pós-Graduação.

REFERÊNCIAS

- Lichtenthaler, F. W.; *ACS Symp. Ser.* **2003**, *841*, 47.
- Fraser-Reid, B.; *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 347.
- Narasimha, G.; Srinivas, B.; Krishna, P. R.; Kashyap, S.; *Synlett* **2014**, *25*, 523.
- Islam, M.; Tirukoti, N. D.; Nandi, S.; Hotha, S.; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4470.
- Reddy, G. M.; Sridhar, P. R.; *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1496.
- Hussain, A.; Rao, L. M.; Sharma, D. K.; Tripathi, A. K.; Singh, B.; Mukherjee, D.; *RSC Adv.* **2013**, *3*, 19899.
- Cui, X. K.; Zhong, M.; Meng, X. B.; Li, Z. J.; *Carbohydr. Res.* **2012**, *358*, 19.
- Balmond, E. I.; Coe, D. M.; Galan, M. C.; McGarrigle, E. M.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9152.
- Sherry, B. D.; Loy, R. N.; Toste, F. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4510.
- Liu, J.; Gin, D. Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9789.
- Parkan, K.; Pohl, R.; Katora, M.; *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4414.
- Liu, C. F.; Xiong, D. C.; Ye, X. S.; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4676.
- Dharuman, S.; Vankar, Y. D.; *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1172.
- Tatina, M.; Kusunuru, A. K.; Yousuf, S. K.; Mukherjee, D.; *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11409.
- Cachet, X.; Poree, F.-H.; *RSC Adv.* **2013**, *3*, 12466.
- Bai, Y. G.; Kim, L. M. H.; Liao, H. Z.; Liu, X. W.; *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8821.
- Bai, Y. G.; Leow, M.; Zeng, J.; Liu, X. W.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5648.
- Ayed, C.; Palmier, S.; Lubin-Germain, N.; Üziel, J.; Auge, J. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 2566.
- Padungros, P.; Alberch, L.; Wei, A.; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2611.
- Ohlin, M.; Manner, S.; Lofgren, J.; Persson, A.; Ellervik, U.; *RSC Adv.* **2014**, *4*, 12486.
- Santra, A.; Guchhait, G.; Misra, A. K.; *Synlett* **2013**, *24*, 581.
- Martinez-Montero, S.; Fernandez, S.; Sanghvi, Y. S.; Gotorand, V.; Ferrero, M.; *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5960.
- Kinfe, H. H.; Mebrahtu, F. M.; Sithole, K.; *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 2528.
- Levecque, P.; Gammon, D. W.; Jacobs, P.; De Vos, D.; Sels, B.; *Green Chem.* **2010**, *12*, 828.
- Gorityala, B. K.; Cai, S. T.; Ma, J. M.; Liu, X. W.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3093.
- Engstrom, K. M.; Mendoza, M. R.; Navarro-Villalobos, M.; Gin, D. Y.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1128.
- Xiang, S. H.; He, J. X.; Ma, J. M.; Liu, X. W.; *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4222.
- Reid, E. M.; Vigneau, E. S.; Gratia, S. S.; Marzabadi, C. H.; Castro, M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3295.
- Sowa, C. E.; Thiem, J.; *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1546.
- Li, F. L.; Ding, C. Y.; Wang, M. N.; Yao, Q. Z.; Zhang, A.; *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2820.
- Wang, Z. G.; Zhang, X. F.; Live, D.; Danishefsky, S. J.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3652.
- Jaramillo, C.; Knapp, S.; *Synthesis* **1994**, 1.
- Hussain, A.; Mukherjee, D.; *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1133.
- Ansari, A. A.; Vankar, Y. D.; *RSC Adv.* **2014**, *4*, 12555.
- Fischer, E.; Zach, K.; *Sitzber. Kgl. Preuss. Akad. Wiss.* **1913**, *16*, 311.
- Popiołkiewicz, J.; Polkowski, K.; Skierski, J.S.; Mazurek A. P.; *Cancer Lett.* **2005**, *229*, 67.
- Polkowski, K.; Popiołkiewicz, J.; Krzeczynski, P.; Ramza, J.; Pucko, W.; Zegrocka-Stendel, O.; Boryski, J.; Skierski, J. S.; Mazurek, A. P.; Gryniewicz, G.; *Cancer Lett.* **2004**, *203*, 59.
- Ferrier, R. J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 1455.
- Newman, D. J.; Cragg, G. M.; *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461.
- Freitas, J. C. R.; Couto, T. R.; Paulino, A. A. S.; Freitas Filho, J. R.; Malvestiti, I.; Oliveira, R. A.; Menezes, P. H.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *68*, 8645 e referências citadas.
- Chung, I.; Kim, Y.; Ali, M.; Kim, S.; Park, I.; Kim, E.; Yang, Y.; Park, H.; Son, E.; Ahmad, A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 4203.
- Kimura, H.; Ogawa, S.; Ishihara, T.; Maruoka, M.; Tokuyama-Nakai, S.; Jisaka, M.; Yokota, K.; *Food Chem.* **2017**, *228*, 348.
- Kimura, H.; Tokuyama, S.; Ishihara, T.; Ogawa, S.; Yokota, K.; *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2015**, *10*, 102.
- Cordeiro, K. C. F.A.; Cordeiro, A.; Rezende, K. R.; Vaz, B. G.; Romão, W.; Lião, L. M.; Gil, E. S.; Oliveira, V.; *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6656.
- Xue, R.; Han, N.; Sakurai, H.; Saiki, I.; Ye, C.; Yin, J.; *Planta Med.* **2013**, *79*, 157.
- Xue, R.; Han, N.; Xia, M.; Ye, C.; Hao, Z.; Wang, L.; Wang, Y.; Yang, J.; Saiki, I.; Yin, J.; *Steroids* **2015**, *94*, 51.
- Tyagi, M.; Taxak, N.; Bharatam, P.V.; Nandanwar, H.; Kartha, K. P. R.; *Carbohydr. Res.* **2015**, *407*, 137.
- Laurent, N.; Lafont, D.; Dumoulin, F.; Boullanger, P.; Mackenzie, G.; Kouwer, P. H.; Goodby, J. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15499.
- Cook, A. G.; Wardell, J. L.; Brooks, N. J.; Seddon, J. M.; Martínez-Felipe, A.; Imrie, C. T.; *Carbohydr. Res.* **2012**, *360*, 78.
- Abraham, S.; Paul, S.; Narayan, G.; Prasad, S. K.; Rao, D. S.; Jayaraman, N.; Das, S.; *Adv. Funct. Mater.* **2005**, *15*, 1579.
- Tabor, R. F.; Tan, D. D.; Han, S. S.; Young, S. A.; Seeger, Z. L.; Pottage, M. J.; Garvey, C. J.; Wilkinson, B. L.; *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13881.
- Merlo, A. A.; Gallardo, H.; Taylor, T. R.; *Quim. Nova*, **2001**, *24*, 354.
- Abraham, S.; Paul, S.; Narayan, G.; Prasad, S. K.; Rao, D. S.; Jayaraman, N.; Das, S.; *Adv. Funct. Mater.* **2005**, *15*, 1579.
- Hu, Y.; Rico F. Tabor, R. F.; Wilkinson, B. L.; *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2216.
- Dharuman, S.; Gupta, P.; Kancharla P. K.; Vankar, Y. D.; *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8442.
- Srivastava, R. M.; de Freitas Filho, J. R.; da Silva, M. J.; Souto, S. C. M.; Carpenter, G. B.; Faustino, W. M.; *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 10761.
- Gómez, A. M.; Lobo, F.; Uriel, C.; López, J. C.; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7221.
- Pavlovic, V.; Csanádi, J.; Gojkovic, S.; Predojevic, J.; Konstantinovic, S.; *J. Serb. Chem. Soc.* **2001**, *66*, 499.

59. Fraser-Reid, B.; Boctor, B.; *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 393.
60. Wahlen, J.; Moens, B.; de Vos, D. E.; Alsters, P. L.; Jacobs, P. A.; *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 333.
61. Bataille, C.; Begin, G.; Guillam, A.; Lemiegre, L.; Lys, C.; Maddaluno, J.; Toupet, L.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8054.
62. Wan, Q.; Lubineau, A.; Guillot, R.; Scherrmann, M.-C.; *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 1754.
63. Castagnolo, D.; Botta, L.; Botta, M.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1526.
64. Lopez, J. C.; Plumet, J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1803.
65. Aljarilla, A.; Lopez, J. C.; Plumet, J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6123.
66. Crimmins, M. T.; King, B. W.; Zuercher, W. J.; Choy, A. L.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8499.
67. Satoh, H.; Manabe, S.; *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4297.
68. Lemiex, R. U.; *Explorations with Sugar: How Sweet It Was*, American Chemical Society: Washington, DC, 1990.
69. Edward, J. T.; *Chem. Ind.* **1955**, 1102.
70. Lemieux, R. U.; Chu, P.; *133rd National Meeting of the American Chemical Society*, 31N, 1958.
71. Liberek, B.; Tuwalska, D.; Konitz, A.; Sikorski, A.; *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1280.
72. Mo, Y.; *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 666.
73. Cocinero, E. J.; Çarçabal, P.; Vaden, T. D.; Simons, J. P.; Davis, B. G.; *Nature* **2011**, *469*, 76.
74. Ferrier, R. J.; Sankey, G. H.; *J. Chem. Soc. C* **1966**, 2345.
75. Curran, D. P.; Suh, Y.-G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5002.
76. Denmark, S. E.; Dappen, M. S.; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 798.
77. Katritzky, A. R.; Steel, P. J.; Danisenco, S. N.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3309.
78. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, K. B.; Satyanarayana, M.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7009.
79. Lin, H.-C.; Du, W. P.; Chang, C.-C.; Lin, C.-H.; *Tetrahedron* **2005**, *46*, 5071.
80. Oliveira, R. N.; Melo, A. C. N.; Srivastava, R. M.; Sinou, D.; *Heterocycles* **2006**, *68*, 2607.
81. Ferrier, R. J.; Prasad, N.; *J. Chem. Soc. C* **1969**, 570.
82. Boga, S. B.; Balasubramanian, K. K.; *Arkivoc* **2004**, *VIII*, 87.
83. Melo, A. C. N.; Oliveira, R. N.; Freitas Filho, J. R.; Silva, T. G.; Srivastava, R. M.; *Heterocycl. Commun.* **2017**, *23*, 205.
84. Srivastava, R. M.; Oliveira, F. J. S.; Silva, L. P.; Freitas Filho, J. R.; Oliveira, S. P.; Lima, V. L. M.; *Carbohydr. Res.* **2001**, *332*, 335.
85. Demchenko, A. V.; *Synlett* **2003**, *9*, 1225.
86. Agarwal, A.; Rani, S.; Vankar, Y. D.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6137.
87. Babu, J. L.; Khare, A.; Vankar, Y. D.; *Molecules* **2005**, *10*, 884.
88. Gupta, P.; Kumari, N.; Agarwal, A.; Vankar, Y. D.; *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3948.
89. Jayakanthan, K.; Vankar, Y. D.; *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 2688.
90. Ansari, A. A.; Reddy, Y. S.; Vankar, Y. D.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 300.
91. Bussolo, V. D.; Caselli, M.; Romano, M. R.; Pineschi, M.; Crotti, P.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8702.
92. R. J. Ferrier, R. J.; Prasad, N.; *J. Chem. Soc. C* **1969**, 570.
93. Guaragna, A.; D'Alonzo, D.; Paoletta, C.; Napolitano, C.; Palumbo, G.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3558.
94. Freitas Filho, J. R.; Srivastava, R. M.; Soro, Y.; Cottier, L.; Descotes, G.; *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, *20*, 561.
95. Oliveira, R. N.; Freitas Filho, J. R.; Srivastava, R. M.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2141.
96. Freitas, J. C. R.; Menezes, P. H.; Freitas Filho, J. R.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2169.
97. Sanseverino, A. M.; *Quim. Nova* **2002**, *25*, 660.
98. Hotha, S.; Tripathi, A.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *49*, 4555.
99. Lin, H. C.; Pan, J. F.; Chen, Y. B.; Lin, Z. P.; Lin, C. H.; *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6362.
100. Michigami, K.; Hayashi, M.; *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1092.
101. Du, W. T.; Hu, Y. Z.; *Synth. Commun.* **2009**, *36*, 2035.
102. Chakraborti, A. K.; Raha, R. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6902.
103. Gughhait, G.; Misra, A. K.; *Catal. Lett.* **2011**, *141*, 925.
104. Chen, P.; Bi, B.; *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4895.
105. Kubiak, A.; Kotodziuk, R.; Ski, S. P.; Zawisza, A.; *Carbohydr. Res.* **2015**, *417*, 34.
106. Regueira, J. L. L. F.; Dantas, C. R.; Freitas, J. J. R.; Silva, A. J. F. S.; Freitas Filho, J. R.; Menezes, P. H.; Freitas, J. C. R.; *Synthesis* **2016**, *48*, 1069.
107. Freitas Filho, J. R.; Freitas, J. J. R.; Cottier, L.; Sinou, D.; Srivastava, R. M.; *J. Chil. Chem. Soc.* **2015**, *60*, 2646.
108. Costa, P. L. F.; Melo, V. N.; Guimarães, B. M.; Schuler, M.; Pimenta, V.; Rollin, P.; Tatibouët, A.; Oliveira, R. N.; *Carbohydr. Res.* **2016**, *436*, 1 e referências citadas.
109. Mangsang, W.; Sirion, U.; Saeeng, R.; *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8593 e referências citadas.
110. Liu, Y.; Song, T.; Meng, W.; Xu, Y.; Wang, P. G.; Zhao, W.; *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2758.
111. Chen, P.; Su, J.; *Tetrahedron Lett.* **2016**, *72*, 84.
112. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Pandey, S. K.; *New J. Chem.* **2001**, *25*, 538.
113. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, K. B.; Satyanarayana, M.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7009.
114. Suryakiran, N.; Reddy, S. M.; Srinivasulu, M.; Venkateswarlu, Y.; *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 170.
115. Gomez, A. M.; Lobo, F.; Miranda, S.; Lopez, J. C.; *Molecules* **2015**, *20*, 8357.
116. Guppi, S. R.; Zhou, M.; O'Doherty, G. A.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 293.
117. Zhang, G.; Shi, L.; Liu, Q.; Wang, J.; Li, L.; Liu, X.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9705.
118. Srivastava, R. M.; Oliveira, F. J. S.; Silva, L. P.; Freitas Filho, J. R.; Oliveira, S. P.; Lima, V. L. M.; *Carbohydr. Res.* **2001**, *332*, 335.
119. Castagnolo, D.; Botta, L.; Botta, M.; *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 1285.
120. Bataille, C.; Bégin, G.; Guillam, A. LoicLemière, Lys, C.; Maddaluno, J.; Toupet, L.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8054.
121. Babu, R. S.; O'Doherty, G. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12406.
122. Guaragna, A.; Napolitano, C.; D'Alonzo, D.; Pedatella, S.; Palumbo, G.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4863.
123. Mukherjee, A.; Jayaraman, N.; *Carbohydr. Res.* **2013**, *380*, 51.
124. Bussolo, V. D.; Romano, M. R.; Favero, L.; Pineschi, M.; Crotti, P.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1696.
125. Joly, J.-P.; Roze, F.; Banas, S.; Quilès, F.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3236.
126. Dotsenko, I. A.; Zhao, Q.; Franz, A. H.; Batoon, P.; Samoshina, N. M.; Samoshin, V. V.; *Arkivoc* **2014**, *V*, 16.
127. Sakakibara, T.; Narumi, S.; Matsuo, I.; Okada, S.; Nakamura, T.; *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2339.
128. Santos, J. A. M.; Santos, C. S.; Almeida, C. L. A.; Silva, T. D. S.; Freitas Filho, J. R.; Militão, G. C. G.; Silva, T. G.; Cruz, C. H. B.; Freitas, J. C. R.; Menezes, P. H.; *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *128*, 192.
129. Freitas Filho, J. R.; Srivastava, R. M.; Silva, W. J. P.; Cottier, L.; Sinou, D.; *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 673.
130. Srivastava, R. M.; Souza, A. M. A.; Silva, L. P.; Freitas Filho, J. R.; Hallwass, F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 158.
131. Freitas Filho, J. R.; Cottier, L.; Srivastava, R. M.; Sinou, D.; *Synlett* **2003**, 1358.
132. Oliveira, R. N.; Cottier, L.; Sinou, D.; Srivastava, R. M.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8271.
133. Okazaki, H.; Hanaya, K.; Shoji, M.; Hada, N.; Sugai, T.; *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7931.