

Artigo

 δ -Gliconolactona em Síntese Orgânica

Reis, M. I. P.; Mendes, M. T.; da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.*

Rev. Virtual Quim., 2011, 3 (4), 247-274. Data de publicação na Web: 11 de junho de 2011

<http://www.uff.br/rvq> **δ -Gluconolactone in Organic Synthesis**

Abstract: This review will address the importance and the applicability and describes some synthetic routes that use δ -gluconolactone (DGL) as a starting material for the preparation of other simple derivatives, carbohydrates, gluconamides, heterocycles, small chiral building block and in some total syntheses.

Keywords: carbohydrate; δ -gluconolactone; aldonolactone; organic synthesis; biomass.

Resumo

Nesta revisão serão abordadas a importância, aplicabilidade e algumas rotas sintéticas que utilizam a δ -gliconolactona (DGL) como material de partida para a preparação de outros derivados simples, carboidratos, gliconamidas, heterociclos, pequenos blocos quirais e em algumas sínteses totais.

Palavras-chave: carboidrato; δ -gliconolactona; aldonolactona; síntese orgânica; biomassa.



* Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Campus do Valonguinho, 24020-150 Niterói-RJ, Brasil.

✉ cegvito@vm.uff.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20110032](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20110032)

δ -Gliconolactona em Síntese Orgânica

Marcelo I. P. Reis, Mariana T. Mendes, Fernando de C. da Silva, Vitor F. Ferreira*

Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Campus do Valonguinho, 24020-150, Niterói-RJ, Brasil.

*cegvito@vm.uff.br

Recebido em 4 de maio de 2011. Aceito para publicação em 29 de maio de 2011

1. Introdução
2. Ácido D-glicônico (ADG) e δ -gliconolactona (DGL)
3. Usos da δ -gliconolactona (DGL) em sínteses orgânicas
4. Comentários finais

1. Introdução

Sustentabilidade e biomassas

O que é sustentabilidade? Foi com esta questão que o primeiro editorial da Química Nova de 2010¹ iniciou sua digressão sobre a dificuldade de definir os contornos deste tema. Na realidade, um melhor termo é “desenvolvimento sustentável”, que abriga um conjunto de paradigmas para o uso dos recursos que visam atender as necessidades humanas. O termo sustentabilidade foi concebido em 1987 em um relatório da ONU que ficou conhecido como “Relatório Brundtland”.² Este documento estabeleceu que desenvolvimento sustentável é o que “satisfaz as necessidades do presente sem comprometer a capacidade das gerações futuras satisfazerem suas próprias necessidades”. O escopo deste conceito engloba questões ambientais e econômicas e os impactos sociopolíticos destas. Neste sentido é importante destacar a importância do já combatido meio ambiente (água, ar, solo, florestas e oceanos). O que nos cerca precisa de cuidados especiais para que continue existindo como é e, obviamente, mantendo a vida humana. A sustentabilidade tanto a econômica como a sociopolítica dependem da sustentabilidade ambiental.

Uma forma essencial de enfrentar o futuro é projetar o desenvolvimento sustentável com base nos

materiais que serão utilizados como matérias-primas e que, em conjunto com outras ações, devem garantir vantagens econômicas e sociais, pois sendo renováveis não há perigo em esgotá-las. A taxa de renovabilidade é também importante porque, certamente, pode-se argumentar que o petróleo é renovável, se você tiver alguns milhões de anos de espera. Uma análise séria, no entanto, exige que a taxa de renovabilidade esteja ligada à taxa de utilização. Existem opções para abordar este desafio tecnológico, como por exemplo, utilizar os resíduos de um processo como matéria-prima para outro, que são bem pensadas em modelos de ecologia industrial. Há, no entanto, o reconhecimento de que uma parte essencial de um futuro sustentável é a utilização mais adequada e inovadora de nossas matérias-primas de base biológica.³

A Química tem grande participação no desenvolvimento da humanidade com seus inúmeros processos e produtos. A sua presença pode ser destacada desde em muitos setores industriais, de combustíveis aos mais complexos medicamentos. A atividade química é muito importante para qualquer país, mas gera inúmeros inconvenientes, como a formação de subprodutos tóxicos e a contaminação do ambiente e do próprio homem. No Brasil e no mundo muitos pesquisadores vêm propondo um desenvolvimento sustentável para a química através de reações mais limpas. Tais ações ficaram conhecidas como os princípios da Química Verde.^{4,5} Dentro dos princípios da necessidade de um desenvolvimento

sustentável, tem-se como regra que a química deve manter e melhorar a qualidade de vida.

A biomassa é uma alternativa atraente para o petróleo, pois além de ser um substrato de baixo custo é ambientalmente amigável e renovável. Melhorar a biodegradabilidade dos produtos acabados e reduzir a poluição durante os processamentos de produção estão na pauta da ciência como desafios para os próximos anos.

A produção de matérias-primas obtidas por processos limpos e biomassas renováveis reflete uma mudança histórica na Química. Buscar ativamente essa produção de forma mais benigna para a saúde humana e o meio ambiente é a ênfase atual da Química Verde, que ao invés de aceitar a geração e eliminação de resíduos como algo inevitável, procura novas tecnologias mais limpas e economicamente competitivas.

O grande desafio atual da Química Verde é reduzir os danos causados ao meio ambiente. Isto requer uma nova conduta química para o aprimoramento dos processos, com o objetivo de gerar cada vez menos resíduos, efluentes tóxicos e gases indesejáveis ao ambiente. Este novo caminho é chamado de química sustentável, ou seja, a produção de substâncias puras ou materiais que não agridem o meio ambiente, por exemplo, substâncias oriundas de carboidratos, lipídios e aminoácidos.

Biomassa

Plantas e algas são as principais fontes renováveis de biomassa que são geradas em milhões de toneladas anuais pela fotossíntese. As biomassas são fontes de energia (ex. metano e etanol), produtos alimentares, intermediários da química fina e produtos químicos.

As biomassas são constituídas de diversos produtos de uma ampla faixa de massas moleculares como, por exemplo, carboidratos, aminoácidos, lipídeos e biopolímeros, como celulose, hemicelulose, quitina, amido, lignina e proteínas.⁶ Portanto, os processos de produção de insumos químicos baseados em fontes renováveis terão que transpor obstáculos, sendo o maior deles a diversidade química entre estas matérias-primas. Por exemplo, os biopolímeros celulose, hemiceluloses, quitina, amido e lignina têm massas moleculares e grupos funcionais consideravelmente diferentes.

Por comparação, os dois tipos de componentes dos recursos fósseis são hidrocarbonetos hidrofóbicos, livres de oxigênio e de grupos funcionais orgânicos, tais como hidroxila, amino, aldeídos, e ésteres. Ao contrário dos carboidratos, que tem muitos grupos hidroxila e são hidrofílicos, os

hidrocarbonetos são constituídos de alcanos e alcenos que podem ser transformados em importantes intermediários da Química. Uma comparação visual rápida e educativa deste argumento pode ser feita entre o hexano que não tem grupos funcionais e a D-glicose, onde todos os carbonos são funcionalizados (Figura 1).

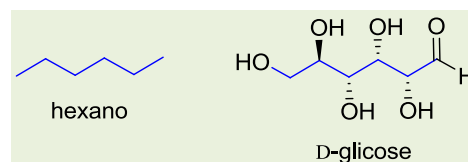


Figura 1. Estruturas do hexano e da D-glicose

As biomassas de fontes renováveis são utilizadas na alimentação e na produção de vários combustíveis, produtos químicos e materiais energéticos. O processamento dos materiais oriundo de fontes renováveis abrange métodos biológicos, térmicos e/ou transformações químicas, além de tratamento mecânico para obter combustíveis sólidos, líquidos ou gasosos ou ainda produtos químicos de maior valor no mercado.⁷

As fontes não renováveis, como o carvão, o petróleo e o gás natural não são apenas materiais energéticos naturais, mas também são importantes insumos para a produção de uma grande variedade de produtos químicos incluindo de gasolina e óleo diesel¹ a insumos químicos e intermediários de produtos da química fina.^{8,9} Estas três fontes não renováveis são responsáveis por respectivamente 33, 24 e 19% da energia consumida no mundo. (Figura 2).

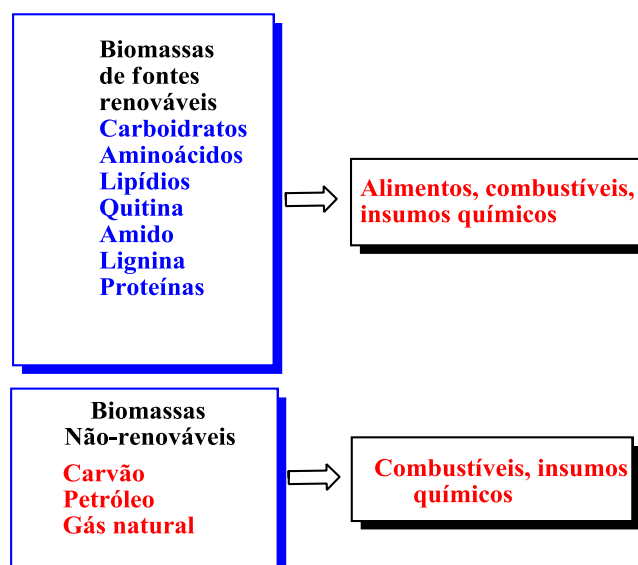


Figura 2. Biomassas de fontes renováveis e não renováveis

As fontes renováveis e o carvão foram as matérias-primas utilizadas, em iguais proporções, pela humanidade até cerca de 100 anos atrás. A partir do início do século 20, o gás natural e o petróleo tornaram-se os principais componentes da matriz energética mundial, alcançando seu ápice no século 21, reduzindo, assim, drasticamente o uso das fontes renováveis com crescimento paralelo dos níveis de CO₂ na atmosfera.

O aumento da importância do petróleo e as previsões de que sua produção não seria reduzida antes de 2050 fizeram com que as indústrias químicas continuassem baseando seus processos nesta matéria-prima. Como consequência, uma parte substancial das necessidades energéticas do primeiro mundo mudou para esta nova indústria química orgânica, agregando valor a uma porcentagem do petróleo e tornando-o a base da indústria petroquímica. Assim, muitos dos seus derivados foram incluídos na saúde, alimentação, lar e outros produtos que temos hoje, principalmente plásticos e borrachas. Ainda não existe uma previsão acurada da longevidade dos estoques do petróleo, mas seu preço no mercado internacional oscila bastante, dependendo da conjuntura econômica mundial e dos países produtores. Atualmente, as estimativas da longevidade das reservas do petróleo estão entre 80 e 100 anos, porém, com as recentes descobertas em águas profundas, nas camadas do pré-sal, essas previsões ficaram imprecisas.

Já existem processos químicos e biotecnológicos para transformar certas biomassas em moléculas úteis, da mesma forma que a química orgânica fez com o petróleo no século passado. Ainda não são tão numerosos, contudo, e é possível antecipar que neste século observaremos o crescimento das indústrias químicas baseadas em biomassas renováveis, paralelamente ao declínio da indústria petroquímica, o que ocorrerá com significativas vantagens ambientais. Diante desse cenário, o Brasil deveria desenvolver suas próprias tecnologias e ser capaz de transformar suas fontes renováveis e abundantes em intermediários de química fina ou insumos básicos para a indústria química.¹⁰

Independentemente do preço e da disponibilidade do petróleo e do gás natural, a queima de combustíveis fósseis é um fator que não deve ser negligenciado por nenhum país, pois seu efeito nocivo ao meio ambiente é global. Este contexto atual indica as biomassas de fontes renováveis como alternativas atrativas para fixação de CO₂, produção de biocombustíveis, insumos básicos e intermediários da Química Fina para suprir as indústrias químicas,¹¹ com vantagens econômicas consideráveis. Utilizar estas tecnologias para um desenvolvimento sustentável

demonstra o poder e a beleza da química que pode fabricar produtos benéficos para sociedade e que não são agressivos ao meio ambiente.

Carboidratos

Carboidrato ou sacarídeo é definido como uma classe de substância que contém os grupos funcionais aldeído ou cetona numa cadeia poli-hidroxilada. Eles são as biomoléculas mais abundantes na Terra.^{12,13} Seu estudo foi importante para a química orgânica desde o final do século 19, com as descobertas pioneiras de Emil Fischer que lhe rendeu o Prêmio Nobel de 1901.¹⁴ O estudo dos carboidratos tem sido um elo importante entre a química orgânica, a química medicinal, a bioquímica e a biologia.

Esta fonte primária de substâncias é biossintetizada através do processo de fotossíntese e anualmente são produzidos mais de 100 bilhões de m³ de CO₂ e H₂O em celulose e em outros produtos de plantas.^{15,16} Eles têm atraído muita atenção como biomassa renovável devido a sua natureza polifuncional que os torna adequados para transformação em outros produtos biodegradáveis.

Os carboidratos são essenciais a vida.¹⁷ Alguns podem ser obtidos com alta pureza como a sacarose, o amido e a celulose, esta última encontrada no algodão, na madeira e no papel. Carboidratos modificados fazem parte das membranas celulares e do DNA, a biomolécula que carrega as importantes informações genéticas nas células.

Na classe dos carboidratos estão incluídos monossacarídeos, oligossacarídeos e polissacarídeos, assim como substâncias derivadas dos monossacarídeos por redução do grupo carbonila e oxidação de uma ou mais hidroxilas (definição aceita pela IUPAC). Atualmente, o seu escopo foi ampliado para incluir derivados em que a hidroxila foi substituída por hidrogênio, grupamentos amino, e tiol.

Os monossacarídeos são os monômeros a partir dos quais carboidratos mais complexos são constituídos. Os que possuem a função aldeído são chamados de aldoses e os que possuem o grupamento cetona são chamados de cetoses. Os carboidratos poliméricos mais complexos, ligados covalentemente a proteínas e lipídeos (glicoconjugados), atuam como sinalizadores da localização intracelular ou o destino de um metabólito.¹⁸ Apesar dos carboidratos estarem relacionados a diversas funções na bioquímica dos seres vivos, esta classe de substância tem sido amplamente estudada pelos químicos orgânicos, visando entender diversos aspectos como, reações químicas específicas, controle da estereoquímica em

processos assimétricos, mecanismos de reações, métodos de análise, e aproveitamento em síntese orgânica.^{19,20}

Em termos de volume de produção industrial mundial, os carboidratos ficam atrás apenas dos óleos vegetais. Os carboidratos compõem 75% da biomassa

da Terra (Figura 3) representando a maior fonte renovável do planeta.^{21,22} Apesar desta enorme quantidade de matéria orgânica, apenas 3% são utilizadas pelo homem. O restante se decompõe e é reciclado pela própria natureza.⁸

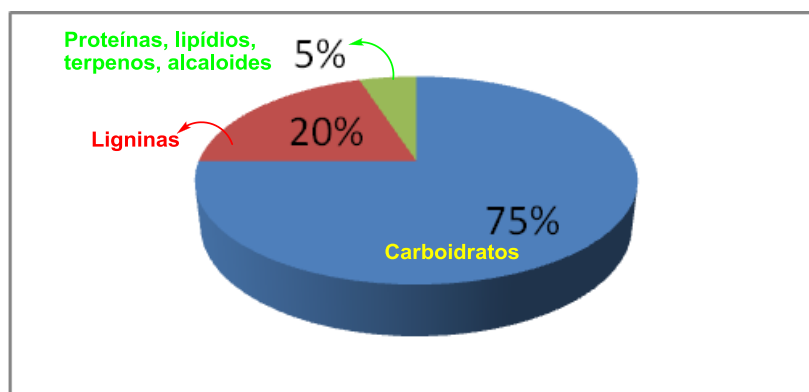


Figura 3. Estimativa da distribuição da bioprodução anual de biomassas renováveis²²

Na utilização industrial, excluindo a alimentação, essa porcentagem cai muito mais e seu uso é restrito a alguns mono e dissacarídeos.²³ Nesta classe se destaca a sacarose, celulose e o amido (Figura 4) dentre muitos outros carboidratos. Estes carboidratos

já são utilizados industrialmente em larga escala para diversos fins, porém sua principal aplicação está na indústria alimentícia tendo poucas aplicações em outros setores nas indústrias químicas em geral.²⁴

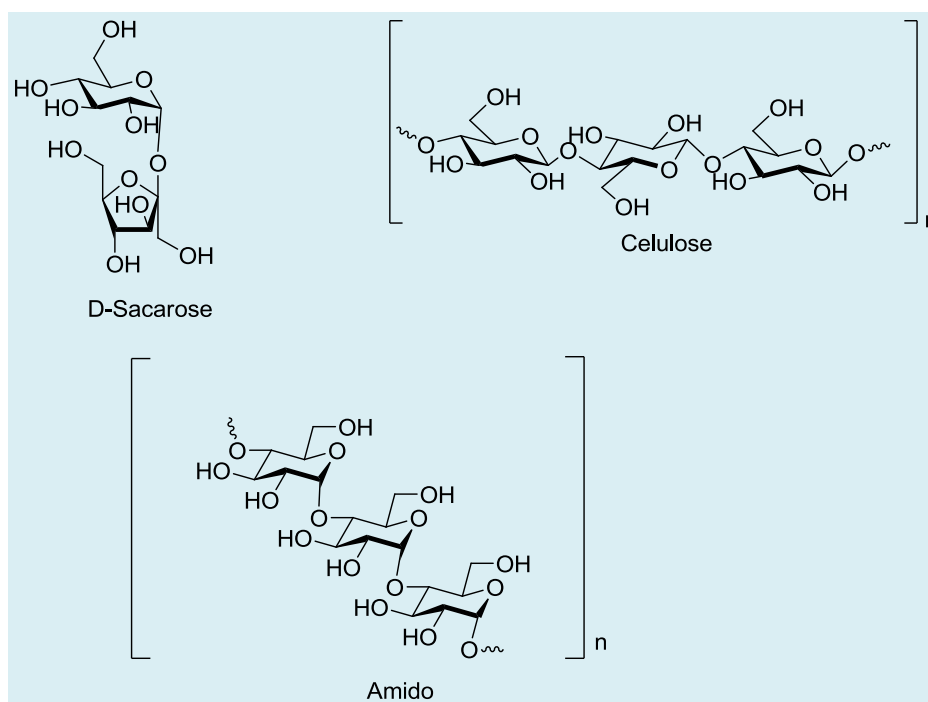


Figura 4. Estruturas dos três principais polissacarídeos produzidos na natureza

Vários produtos naturais, incluindo antibióticos e agentes anticancerígenos contêm um fragmento de carboidrato na sua estrutura ou foram obtidos a partir

destes. Conseqüentemente, os carboidratos estão na fronteira da Química Medicinal.²⁵

Os carboidratos são extremamente atraentes como matéria-prima de tecnologia renovável para a indústria química pelo seu custo e disponibilidade em grandes quantidades; são substâncias enantiomericamente puras com configuração absoluta conhecida e de características funcionais, estereoquímicas e conformacionais peculiares, com cadeias poli-hidroxiladas que apresentam vários centros quirais com a possibilidade de sua manipulação por métodos químicos ou bioquímicos.^{21,26} Estas características asseguram, por exemplo, que catalisadores baseados em carboidratos poderão ter um alto grau de regioseletividade e estereosseletividade em reações de formação de novas ligações.²⁷

Os polissacarídeos podem ser utilizados *in natura* na alimentação, e em produtos têxteis, papéis,

madeiras para construção, revestimentos industriais, cosméticos etc. Também podem sofrer modificações nas cadeias poliméricas de modo a adaptá-los para usos específicos.

É surpreendente que os carboidratos, mesmo sendo de grande acesso, não tenham sido até hoje, muito utilizados como material de partida para a indústria química, em geral, e na construção de substâncias enantiomericamente puras com base no núcleo carboidrato. Existem, na verdade, algumas razões claras para isso. Os dissacarídeos, como sacarose e lactose (Figura 5), por exemplo, são inadequados para muitas transformações em síntese devido à sensibilidade da ligação glicosídica a ácidos.

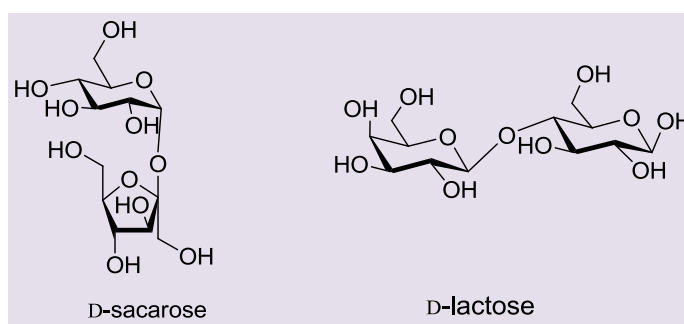


Figura 5. Estrutura dos dissacarídeos sacarose e lactose

Já a utilização direta de monossacarídeos é dificultada por uma série de novos obstáculos:

- 1- São multifuncionalizados, com grupamentos hidroxílicos de reatividades semelhantes ou idênticas.
- 2- Possuem um número consideravelmente maior de centros quirais do que a requerida pelas moléculas-alvo.
- 3- Precisariam ter grupamentos funcionais adequados, como olefinas ou carbonilas insaturadas, aos quais as metodologias orgânicas preparativas modernas possam ser aplicadas diretamente.^{28,29}

Apesar disto, são inúmeras as aplicações de carboidratos encontradas na literatura. A Figura 6 mostra alguns carboidratos abundantes e comercialmente disponíveis. A D-glicose, D-frutose, ácido D-glicônico (ADG), δ -gliconolactona (DGL) e a D-sacarose podem ser destacados como os representantes mais importantes com contribuições na química que envolvem novas tecnologias, novas rotas sintéticas, o emprego em estudos de auxiliares

de quiralidade e a manipulação química desses auxiliares quirais em sínteses assimétricas.³⁰

Nestes últimos anos muitas novas reações foram desenvolvidas para a preparação de intermediários passíveis de uso pelos setores químicos das indústrias de Química Fina ou Farmoquímica, com a perspectiva que estes deveriam ser economicamente viáveis, para substituir aqueles derivados das fontes petroquímicas. Em 2004, os laboratórios *Pacific Northwest National* (PNNL) e *National Renewable Energy Laboratory* (NREL) do EUA elaboraram o relatório (*DoE report*)³¹ "Results of Screening for Potential Candidates from Sugars and Synthesis Gas" que identificou doze "plataformas de produtos químicos" viáveis que podem ser produzidos a partir de açúcares, por meio de conversões químicas ou biológicas. Os doze blocos de construção podem ser posteriormente convertidos em intermediários de produtos químicos. Estas plataformas são moléculas com vários grupos funcionais com potencial de transformação em novas famílias de moléculas úteis. Os doze blocos de construção à base de açúcar são os ácidos succínico, málico, fumárico, 2,5-furanodicarboxílico, 3-hidróxi-propionico, aspártico,

glicérico, glutâmico, itacônico e levulínico, bem como a 3-hidróxi-butirolactona, o glicerol, o sorbitol e o xilitol/arabinitol. Em 2006, foi divulgado o relatório BREW³² da “European Commission’s Growth Program”, coordenado por diversas universidades européias, que identifica uma lista bem maior de produtos químicos orgânicos, viáveis em grande quantidade, que podem ser obtidos a partir de biomassas

renováveis por biocatálise industrial. É importante ressaltar que esta mudança de atitude e busca por fontes alternativas de produtos oriundos de biomassas renováveis baseia-se no fato de que as matérias-primas fósseis são irrevogavelmente finitas, e obviamente pela pressão gerada sobre o meio ambiente pelo aumento do CO₂ oriundo da queima crescente de combustíveis fósseis.³³

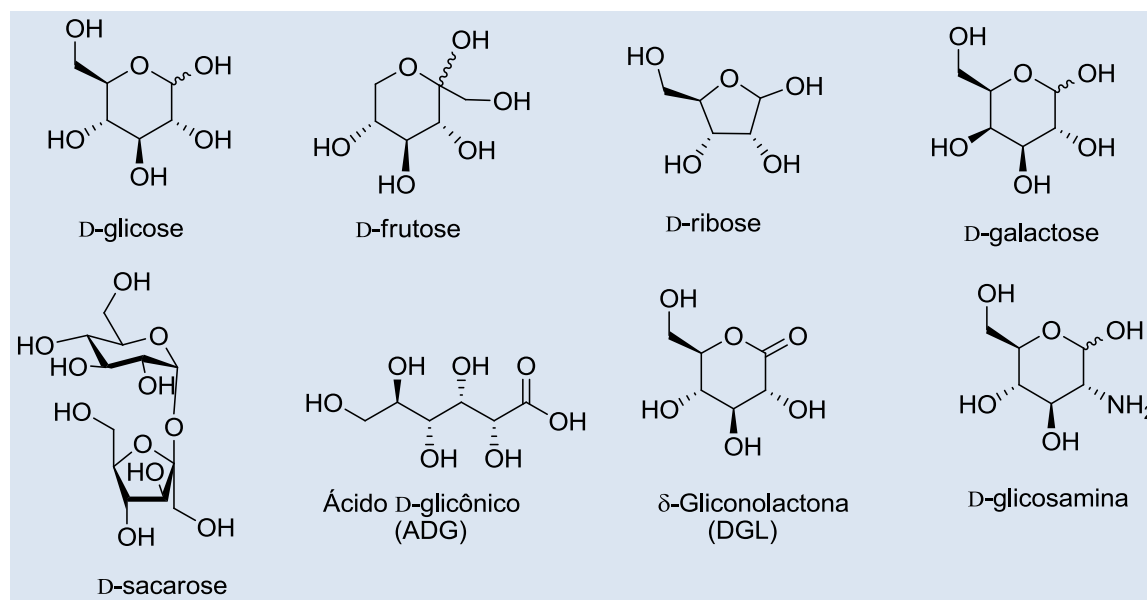


Figura 6. Exemplos de carboidratos abundantes e economicamente relevantes

D-Glicose

A fórmula molecular da glicose (**6**) é C₆H₁₂O₆. Antigamente, usava-se a representação C₆(H₂O)₆, que levou ao termo carboidrato ou hidrato de carbono. Em 1866, Friedrich August Kekulé von Stradonitz (1829-1896) propôs o nome dextrose para a glicose já que ela era dextrorrotatória.

A D-glicose é um dos componentes da sacarose e o monômero dos polissacarídeos celulose e amido, e é o mais importante e abundante dos monossacarídeos.³⁴ Sua principal fonte de produção é o amido. Aproximadamente 34% do amido produzido^{35,36} é transformado em glicose. Além do fato de a glicose ser uma substância muito barata, ela é central no metabolismo energético básico da célula.

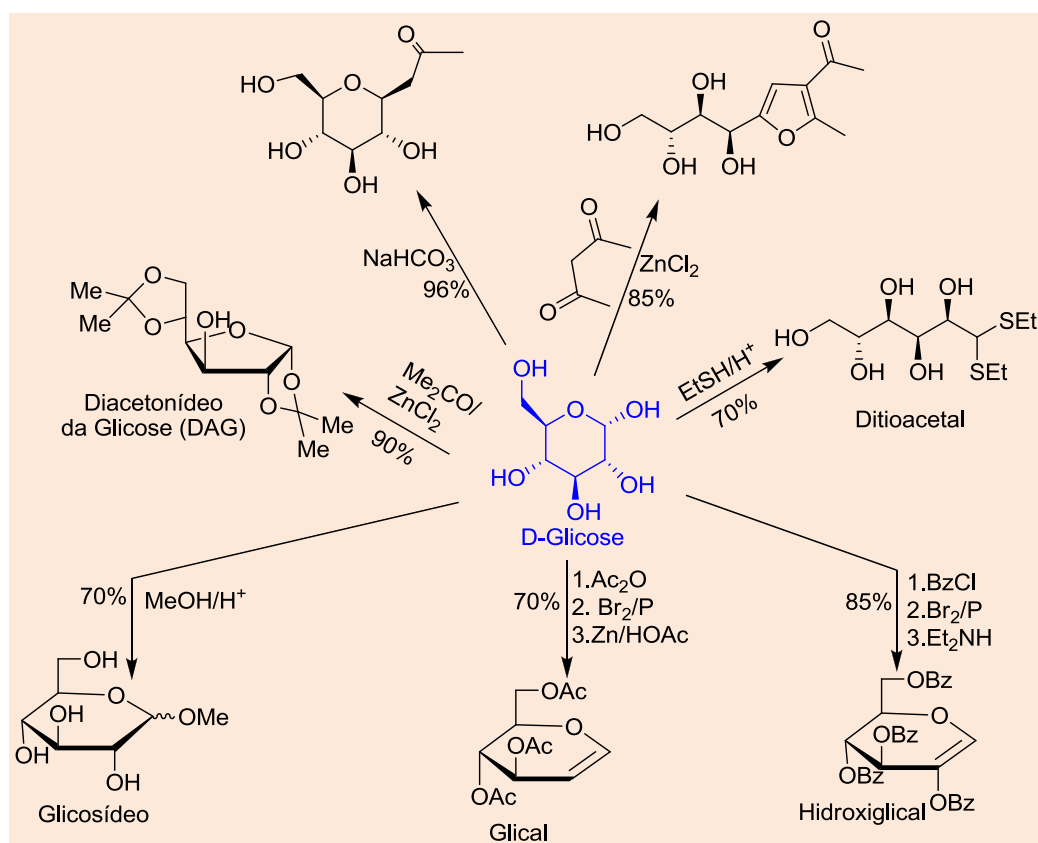
O conhecimento de sua química e bioquímica são bem desenvolvidos, desde os trabalhos seminais desenvolvidos por Emil Fischer que, em 1890, determinou sua configuração relativa com base em conversões oxidativas e redutoras e a síntese da glicose a partir da extensão de arabinose via cianoidrina.³⁷

A D-glicose é um açúcar redutor e em solução aquosa apresenta quatro estruturas cíclicas, furanosídicas e piranosídicas cada uma com dois isômeros α e β (epímeros) gerados a partir do

carbono do hemiacetal, também conhecido como carbono anomérico. A forma β-D-glicopiranosose é a mais abundante em solução.³⁸

A maioria dos micro-organismos aeróbios oxida completamente suas fontes de carbono em dióxido de carbono e água para produzir, ao mesmo tempo, energia e metabólitos necessários para a biossíntese de outros componentes celulares. No entanto, em circunstâncias especiais, a oxidação pode ser incompleta acumulando alguns intermediários (ex. produção de ácido acético, ácido lático, etc.).

A D-glicose é muito utilizada em síntese orgânica para a preparação de substâncias com cadeias lineares, ou anéis de cinco e seis membros (Esquema 1), sendo o carboidrato mais explorado em síntese orgânica como substrato, auxiliar e catalisador quiral. Alguns derivados da D-glicose tornaram-se bem conhecidos dos químicos orgânicos, como, por exemplo, o diacetoneído da glicose ou simplesmente DAG, a δ-gliconolactona (DGL) e o metilglicosídeo-acetal do benzaldeído, por serem comercialmente disponíveis ou facilmente preparados em laboratório. Porém, várias outras pequenas rotas de transformação da D-glicose em substâncias quirais são conhecidas e bastante aplicadas em síntese orgânica^{12,39} (Esquema 1).



Esquema 1. Exemplos de derivados da D-glicose

Dentre os sete derivados da D-glicose citados no Esquema 1, o DAG continua sendo o mais utilizado. Pode-se dizer que esse é o derivado de carboidrato mais utilizado em sínteses orgânicas, como substrato, auxiliar e catalisador quiral. Seu uso tem sido limitado apenas a aplicações acadêmicas, porém o número de citações sobre sua utilização continua crescendo. A maior parte das citações encontradas na literatura refere-se à aplicação do DAG na síntese de furanoses e como auxiliar de quiralidade, em várias reações onde há criação de um ou mais centros quirais.⁴⁰

Como vimos, os carboidratos *in natura*, ou seus derivados, têm muitas aplicações industriais, fora das tradicionais áreas alimentares. Em particular, gostaríamos de fazer uma breve digressão sobre sua utilização como agentes sequestrantes de metais, tendo em vista o recente interesse no tratamento de diversos tipos de águas industriais. Os agentes sequestrantes orgânicos de metais são um campo de investigação em rápida expansão.⁴¹ Devido às

características químicas, os carboidratos são uma promessa para este fim e o conhecimento das condições de maior eficácia deve levar esses produtos a novos mercados.

A capacidade dos carboidratos, em geral, de formarem complexos solúveis em água com íons metálicos advém da capacidade de seus grupos hidroxila se coordenarem aos cátions. No entanto, os carboidratos contendo grupos carboxílicos formam complexos mais estáveis e solúveis em água com íons metálicos porque além das ligações coordenadas formam-se sais.

A sacarose é capaz de se ligar com o íon Na^+ do NaBr formando um complexo 1:1 em que o cátion é hexacoordenado.⁴² Os grupos funcionais em posições adequadas permitem a formação de quelatos estáveis com íon metálico. Por exemplo, em solução alcalina, os ácidos D-glicônico e D-lactobiônico são complexantes para o íon ferro (Figura 7).

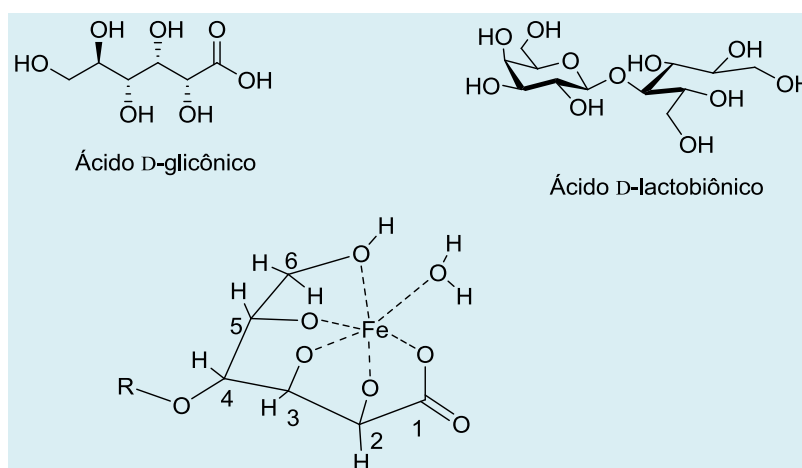


Figura 7. Carboidratos ácidos com características complexantes

2. Ácido D-Glicônico (ADG) e δ -Gliconolactona (DGL)

Origens e preparações

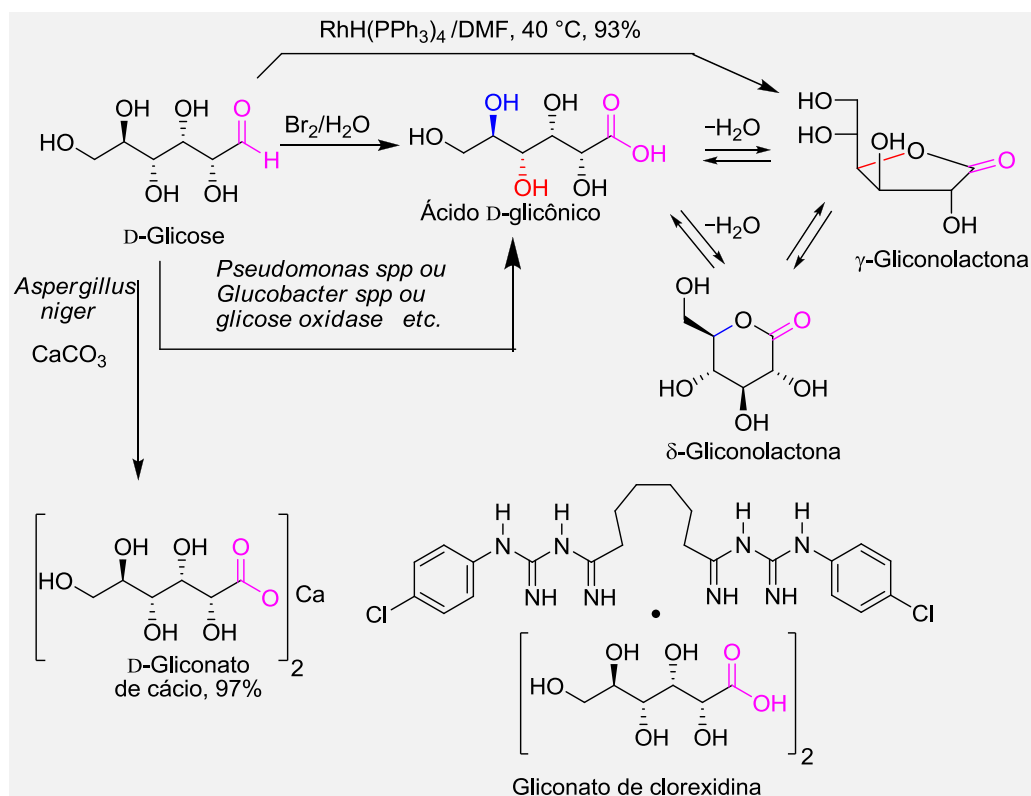
A oxidação da hidroxila anomérica dos monossacarídeos é de grande importância, pois leva à preparação de carboidratos da família dos ácidos aldônicos. Alguns destes ácidos são encontrados na natureza e são oriundos da oxidação seletiva do hemiacetal anomérico. As condições para essa oxidação são brandas, como, por exemplo, solução de bromo em água ou transformações enzimáticas ou microbiológicas.

O ácido D-glicônico (ADG) é o material de partida para a preparação da δ -gliconolactona (DGL). A DGL tem uma ampla variedade de aplicações e está envolvido em um grande número de aplicações industriais, incluindo agentes complexantes para metais, intermediários-chave para alimentos, detergentes para vidros, remoção de carbonatos em superfícies metálicas, retardante de cura para cimentos, produtos têxteis, couros, acidulantes, materiais fotográficos, e produtos farmacêuticos. O gliconato de sódio é o sal de maior demanda, pois é um excelente sequestrante de metais em soluções neutras e alcalinas. Os grupos hidroxila do gliconato se liga, em solução, com metais di- e trivalentes (ex. cálcio, magnésio e ferro) evitando a precipitação.

Existem vários processos para a produção do ADG a partir da D-glicose. Todos envolvem a oxidação do aldeído a ácido carboxílico^{43,44} por via eletroquímica, bioeletroquímica,⁴⁵ química⁴⁶ e bioquímica com

enzimas,⁴⁷ micro-organismos,⁴⁸ como *Zymomonas mobilis*,⁴⁹ *Pseudomonas* spp e *Gluconobacter oxydans*,⁵⁰ dentre outras. O ADG (Esquema 2) é comercializado como uma solução a 50% p/v em água.

A DGL não é um ácido, mas em solução aquosa ela é lentamente hidrolisada a uma mistura equilibrada de ADG, γ -gliconolactona e DGL. Esta hidrólise é aumentada pelo calor e aumento do pH. Porém, a γ -gliconolactona e outras 1,4-lactonas⁵¹ podem ser obtidas seletivamente por oxidação do aldeído com $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4/\text{DMF}$, 40 °C em 93% de rendimento (Esquema 2). Os sais do ADG são de ampla utilização como sequestrante de metais.^{52,53} Essa importante característica tem sido utilizada em produtos farmacêuticos no transporte de cálcio e ferro.⁵⁴ O gliconato de cálcio apresenta as mais diversas aplicações no mercado, tais como conservante químico para linguças, potencializador anti-histamínico, polidor de metais, creme dental etc. É o fármaco do medicamento Calcigenol®, um tônico-recalcificante. O D-gliconato de cálcio é preparado comercialmente pela transformação enzimática da D-glicose com glicose oxidase ou pelo processo fermentativo utilizando o micro-organismo *Aspergillus niger* na presença de CaCO_3 no meio de cultura⁵⁵ (Esquema 2). O gliconato de sódio é usado na formulação de detergentes, lavagens de garrafas, desoxidação, remoção de pinturas automotivas etc.⁵⁶ O gliconato também é utilizado como contra-íon de diversos sais farmacêuticos como o digliconato de clorexidina, um antisséptico, desinfetante de segunda geração efetivo contra bactérias gram-positivas (Esquema 2).⁵⁷



Esquema 2. Inter-relações entre D-glicose, ADG, DGL e δ e γ -gliconolactona Lactona

O ADG é transformado em δ - e γ -lactonas a partir de soluções supersaturadas na temperatura de 30-70 °C. A DGL é um carboidrato abundante de custo reduzido e sua produção mundial atinge cerca de 70.000.000 t/ano. Ele tem grande importância como intermediário em síntese orgânica. Seu nome segundo as regras de nomenclatura da IUPAC é (3R,4S,5S,6R)-3,4,5-tri-hidróxi-6-(hidróximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-ona. Além de DGL também são usados como sinônimo: 1,5-gliconolactona, D-glicono-1,5-lactona, D-aldonolactona, D-glicono-delta-lactona e ácido glicônico lactona. DGL na forma pura é um sólido cristalino e inodoro.

Uso, em geral, da δ -gliconolactona (DGL)

A δ -gliconolactona pode ser encontrada no mel, sucos de frutas e vinhos, e, também, na pele humana. É um nutriente que participa da via metabólica da glicose. Este carboidrato é utilizado como acidulante para produtos manufaturados em padarias, pois sua lenta velocidade de hidrólise em água fria torna-o um excelente acidulante.

A DGL tem uma estrutura molecular diferenciada em relação aos α -ácidos tradicionais. Seus muitos grupos hidroxila ligam-se a moléculas de água, resultando em maior grau de hidratação. Comparativamente, o ácido glicólico tem uma única hidroxila na posição alfa, enquanto a DGL tem 4

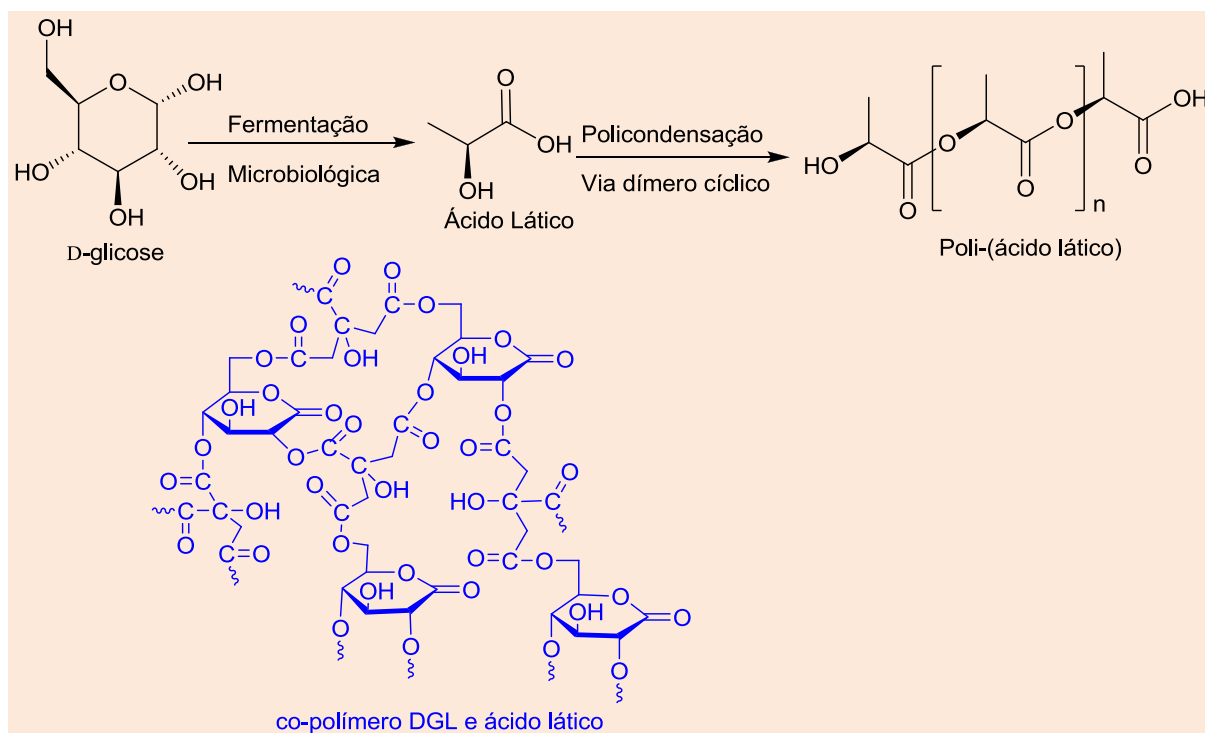
hidroxilas na sua forma de δ -lactona e cinco grupos quando está na forma aberta ácida (ver Esquema 2). Essa diferença tem implicações importantes, pois se espera que uma molécula maior penetre na pele de forma mais lenta, sem causar reações indesejáveis como queimação, ardência e a sensação de pequenas picadas provocadas pelos ácidos α -hidroxílicos tradicionais. Dessa forma, até as pessoas com pele sensível podem utilizar as formulações contendo DGL/ADG sem experimentar qualquer tipo de irritação ou desconforto. Além disso, a presença de muitos grupos hidroxila leva a uma forte propriedade umectante. Outra aplicação deste carboidrato é no combate aos cupins, pois a DGL aumenta a suscetibilidade dos cupins à infecção por um patógeno fúngico, sugerindo seu uso como um agente não-tóxico ou sua incorporação em materiais de construção como uma medida para o controle desta praga.⁵⁸

Outra característica importante da DGL é sua propriedade antioxidante, muito evidente em alimentos e medicamentos nos quais ela inibe a oxidação e ajuda a manter a integridade dos produtos. Acredita-se que esta característica possa proporcionar benefícios adicionais à pele na prevenção do fotoenvelhecimento. A radiação ultravioleta danifica a pele através de vários mecanismos, incluindo a geração de radicais livres, sabidamente responsáveis pelo surgimento de rugas,

flacidez e pela perda da sua vitalidade. Este carboidrato é capaz de se complexar a metais e pode, também, sequestrar radicais livres, protegendo assim a pele dos efeitos nocivos da radiação ultravioleta.^{59,60} A DGL pode, ainda, ser utilizada como elemento quiral de fases estacionárias para CLAE (cromatografia líquida de alta eficiência).⁶¹

Os polímeros biodegradáveis representam ganho do ponto de vista energético e diminuem os problemas ambientais. Além da busca de novas aplicações para os polímeros naturais, há também a busca por polímeros sintéticos biodegradáveis, passíveis de serem obtidos por catálise enzimática ou procedimentos químicos. O importante é acelerar o desenvolvimento destes polímeros biodegradáveis. Já existem diversos deles relatados na literatura como o

poli(ácido glicólico), o poli(ácido butílico hidroxilado) e o poli(ácido lático) (PLA). O PLA (Ingeo™) é preparado em grande escala pela policondensação do dímero cíclico do ácido lático que, por sua vez, pode ser obtido a partir da D-glicose por fermentação microbiana. Ele se degrada no ambiente em 45-60 dias e é utilizado em embalagens de alimentos, em formulações agrícolas, e em implantes cirúrgicos e suturas, porque são bioabsorvidos (Esquema 3). Seguindo esta mesma linha a DGL foi co-polimerizada com ácido cítrico⁶² e suas propriedades térmicas e mecânicas foram investigadas. Este poliéster biodegradável foi preparado a 165 °C por fusão, formando filmes transparentes, flexíveis e insolúveis em solventes orgânicos.



Esquema 3. Síntese do poli(ácido lático) e do co-poli(DGL-ácido lático)

3. Usos da δ -gliconolactona (DGL) em síntese orgânica

Acetonídeos da δ -gliconolactona (DGL)

O uso da DGL como substrato quiral em sínteses parciais e totais de produtos naturais é razoavelmente grande.⁶³ Antibióticos naturais complexos como mibemectina, nogalamicina e avermectina foram sintetizadas a partir da DGL (Figura 8). Mais à frente, algumas sínteses de produtos naturais importantes

serão destacadas e detalhadas.

Os derivados mais simples da DGL também são importantes, pois podem ser utilizados como materiais de partida para sínteses mais elaboradas. Existem dois derivados acetonídeos lineares da DGL que tem sido muito usados em sínteses orgânicas, incluindo a preparação de outros açúcares como a D-arabinose.⁶⁴ Em termos químicos, a DGL possui grupos hidroxila, com reatividades diferentes, e um grupo carbonila, manipuláveis, e que podem ser protegidos por condensação com acetona. Na sua forma aberta, a rotação livre das ligações carbono-carbono, leva ao predomínio da conformação *cis* dos grupamentos

hidroxila, o que permite a formação de acetonídeos, e do éster-1,2:3,4:5,6-tri-*O*-isopropilideno-glicônico e do ácido-3,4:5,6-di-*O*-isopropilideno- *D*-glicônico, que são isolados facilmente na forma cristalina. Assim, a reação da DGL com acetona, 2-metóxi-propeno ou 2,2-dimetóxi-propano, sob catálise ácida, forma três tipos de acetonídeos: triacetonídeo, diacetonídeo e monoacetonídeo.^{65,66} Esses acetonídeos podem seguir reações diferentes.^{67,68} O triacetonídeo pode receber

adições de nucleófilos na carbonila e o diacetonídeo pode ter os carbonos 1 e 2 modificados⁶⁹. De forma semelhante a reação da DGL com trioxano (forma trimérica do formaldeído) forma acetais nas hidroxilas 2, 3, 4 e 5, deixando livres os dois carbonos terminais.⁷⁰ A DGL pode ser completamente benzilada e seu carbono 2 pode ser facilmente epimerizado levando a outra *D*-lactona.^{71,72}

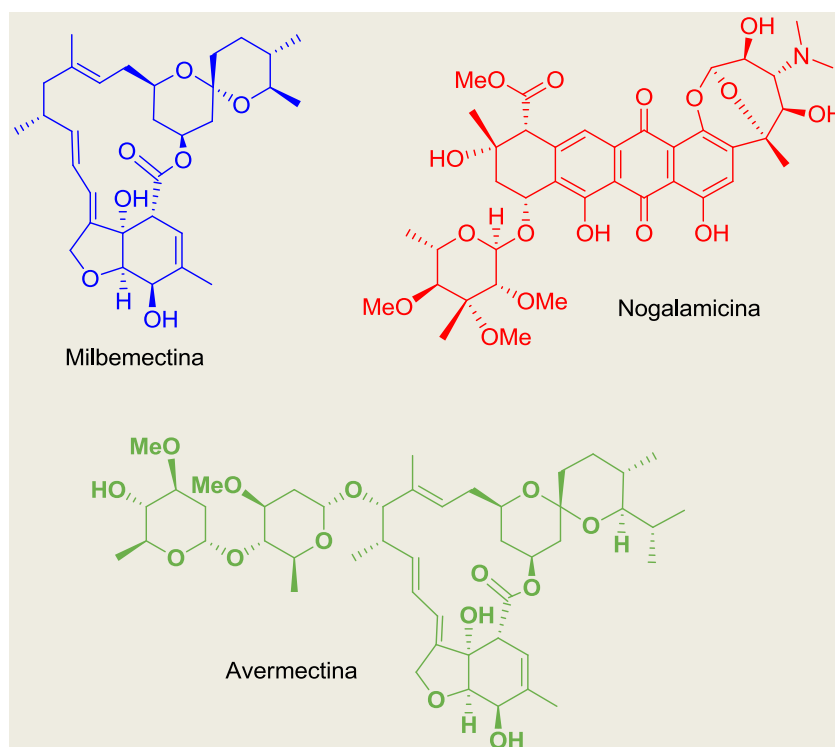
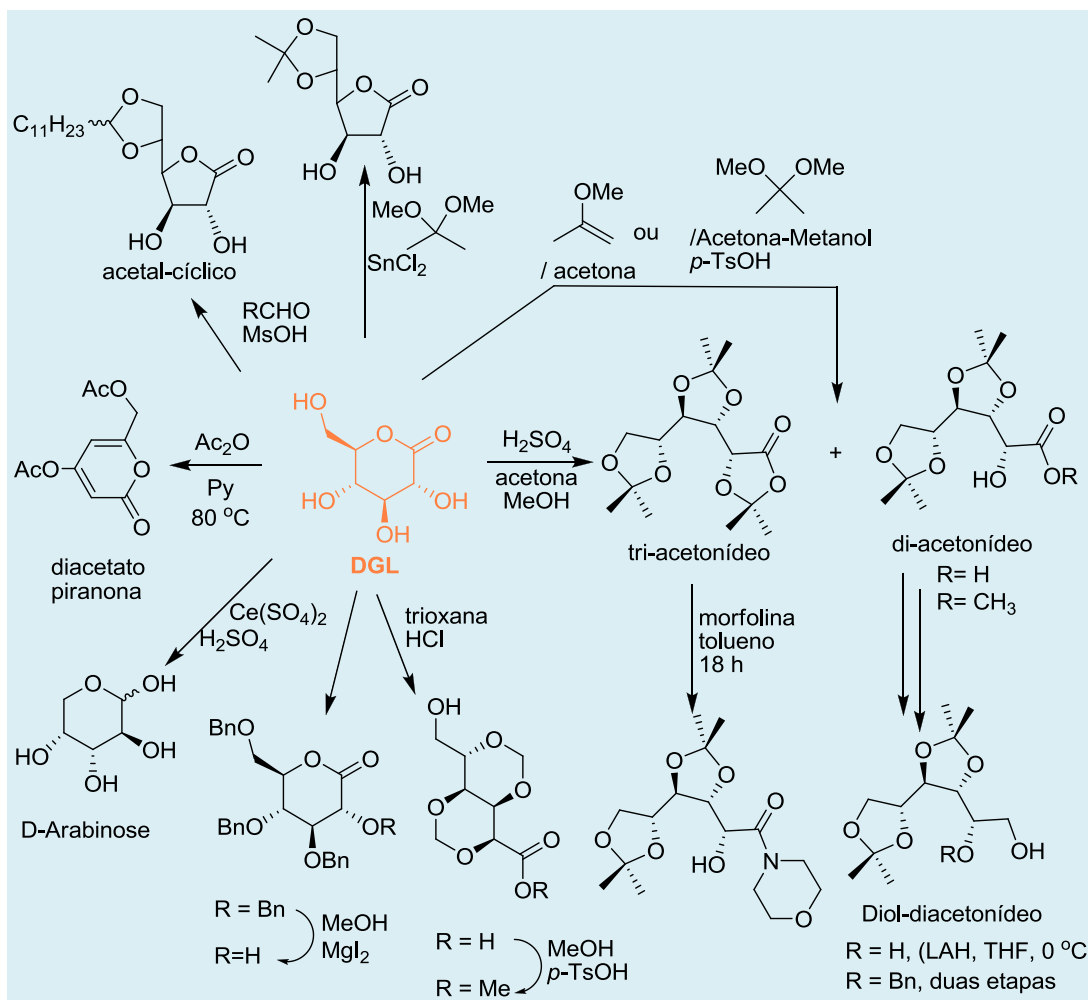


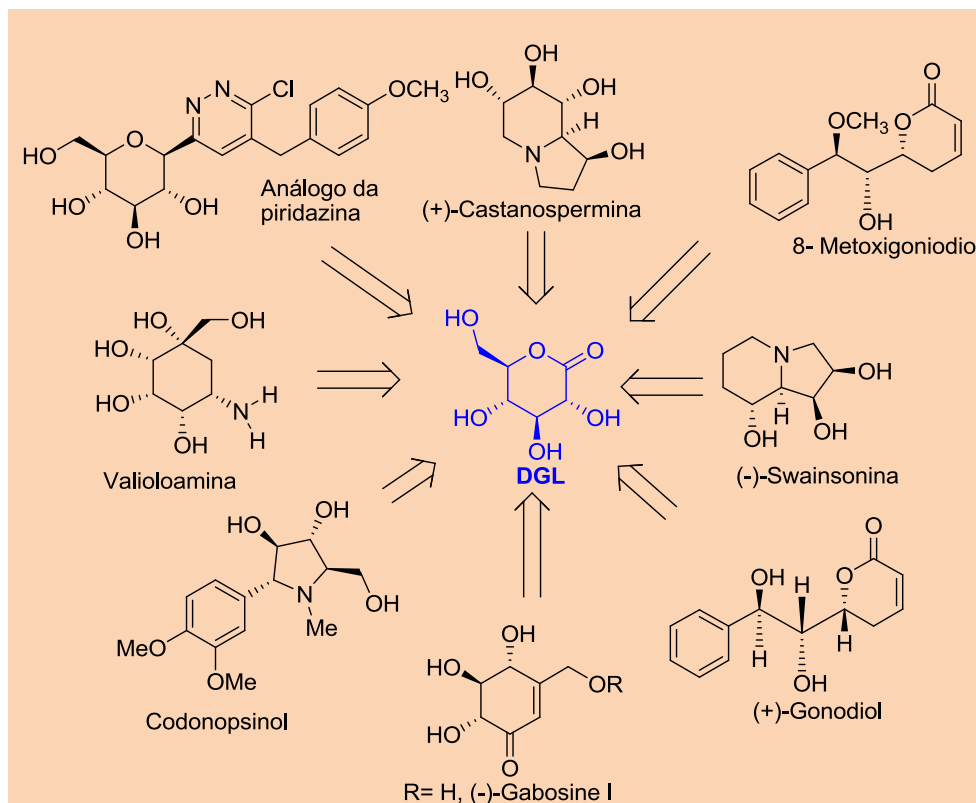
Figura 8. Alguns derivados obtidos a partir da DGL

Na busca por novos tensoativos baseados em carboidratos, Luche e colaboradores desenvolveram uma rota de acetalização das duas lactonas isoméricas da DGL, produzindo o mesmo acetal-cíclico com rendimentos de até 80%.⁷³ O tratamento da DGL com excesso de anidrido acético em piridina anidra a 80 °C forma uma diacetatopiranona não quiral que pode ser uma matéria-prima importante para a síntese de outras substâncias de maior valor agregado (Esquema 4).⁷⁴

A DGL foi utilizada em diversas sínteses totais, tais como os da valioloamina, da avermectina, da milbemectina e da nogalamicina, e pode-se destacar sua participação nas sínteses de pirrolidinas polihidroxiladas inibidoras de glicosidases e galactosidases, como a (+)-castanosperina, a (-)-swainsonina⁷⁵ e o (-)-codonopsinol. Esses alcaloides contêm substituintes no anel aromático iminoaçúcar que são mais raros de se encontrar na natureza (Esquema 5).



Esquema 4. Síntese de acetonídeos e acetais a partir da DGL

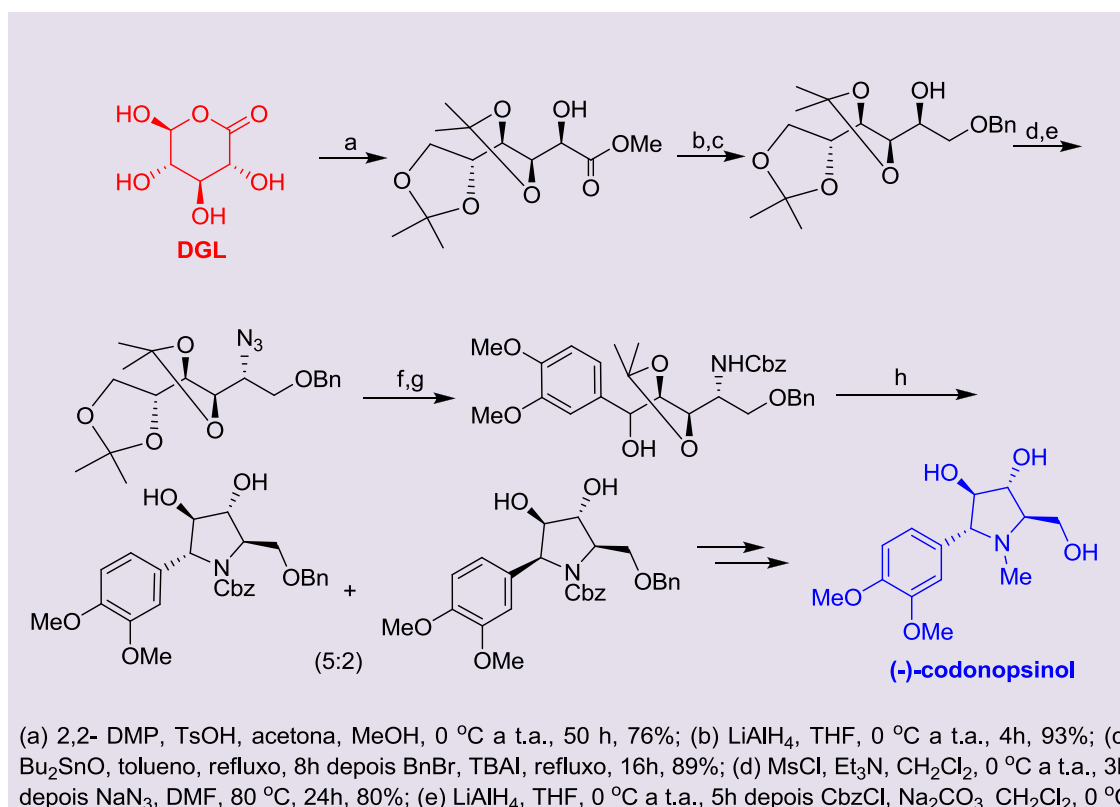


Esquema 5. Síntese de inibidores de glicosidases e galactosidases a partir da DGL

Síntese do (-)-Codonopsinol

A síntese dos alcaloides pirrolidínicos polihidroxilados está ganhando cada vez maior importância devido à atividade inibitória das glicosidases que são importantes na absorção de glicose, e portanto, podem ser úteis para descoberta de novos protótipos de fármacos para o diabetes do tipo 2. Neste aspecto, as codonopsininas 1 e 2 foram os dois primeiros alcaloides isolados de *Codonopsis clematidea*. Eles mostraram atividade antibiótica, bem como atividade hipotensiva sem afetar o sistema nervoso central de animais. Recentemente, outro

alcaloide desta família, o (-)-codonopsinol, foi isolado das partes aéreas de *C. clematidea*. A síntese do (-)-codonopsinol foi realizada a partir da DGL e seu diacetoneídeo, através de diversas reações simples. As etapas mais importantes são a inversão da configuração do C-2 e introdução do nitrogênio através de uma azida, e a clivagem do diol 5,6. A redução da azida a amino-álcool e a ciclização intramolecular segundo uma reação S_N1 catalisada por ácido levou à formação de dois isômeros na proporção 5:2. O isômero majoritário foi transformado no (-)-codonopsinol (Esquema 6).⁷⁶

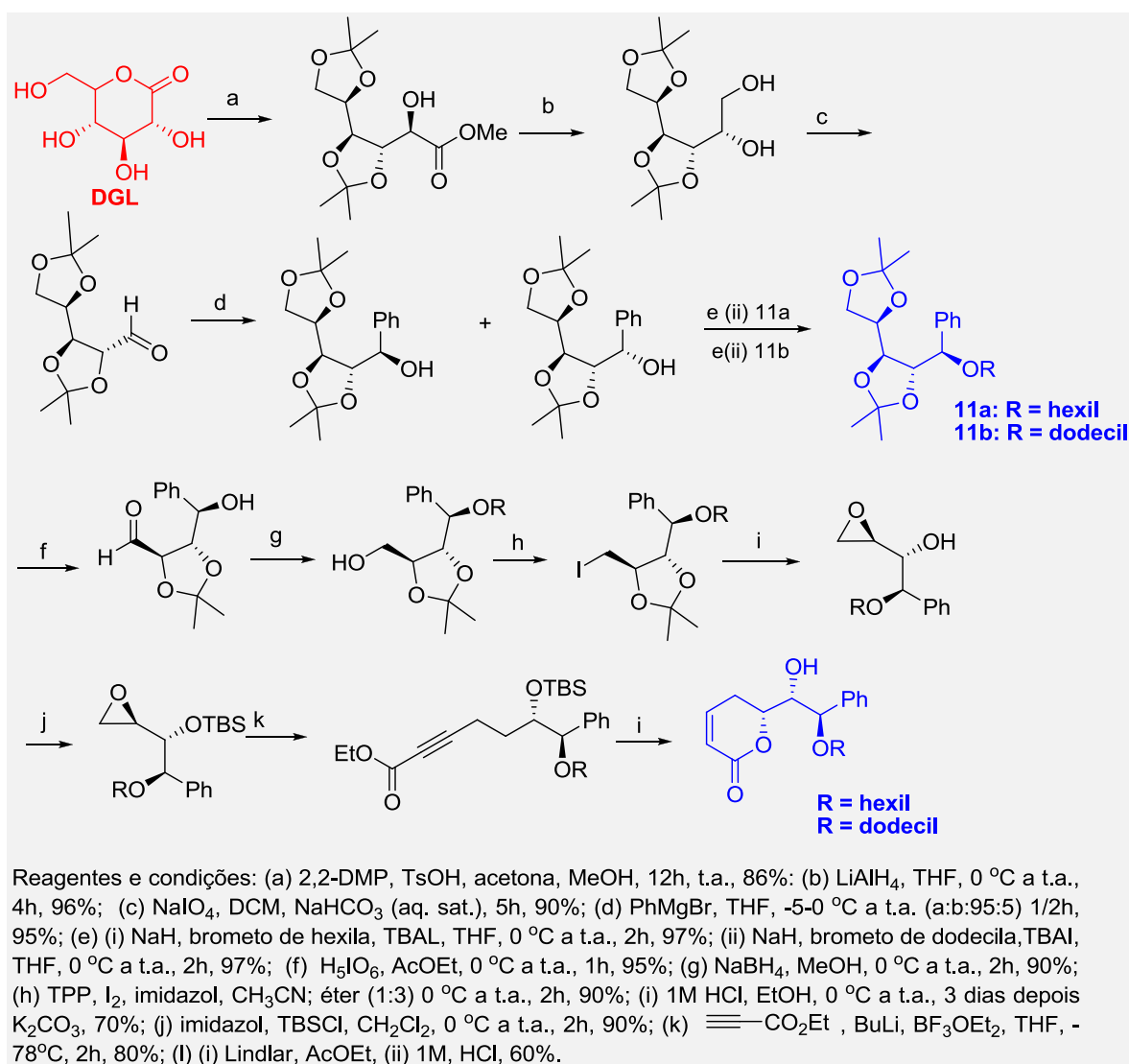


Esquema 6: Síntese total do (-)-codonopsinol a partir da DGL

Síntese do 8-Metóxi-goniodiol

O gênero *Goniothalamus* (Annonaceae) é constituído por 115 espécies, espalhadas pelas regiões tropical e subtropical e algumas delas são amplamente utilizados como remédios tradicionais.^{77,78} As sementes de *Goniothalamus amuyon* são úteis no tratamento de edema e reumatismo. Em particular, o 8-metóxi-goniodiol foi isolado do caule e das folhas de *Goniothalamus*

amuyon, juntamente com sete outras estilpironas, com citotoxicidade significativa contra vários tumores humanos.⁷⁹ A síntese estereosseletiva de derivados *O*-hexil e *O*-dodecil do (+)-goniodiol foi realizada a partir da DGL como fonte quiral. A adição estereosseletiva de um aril Grignard à carbonila do aldeído, a redução estereosseletiva do grupo cetona e a abertura regioseletiva do epóxido quiral pelo propionato de etila são as principais etapas envolvidas nesta síntese (Esquema 7).⁸⁰



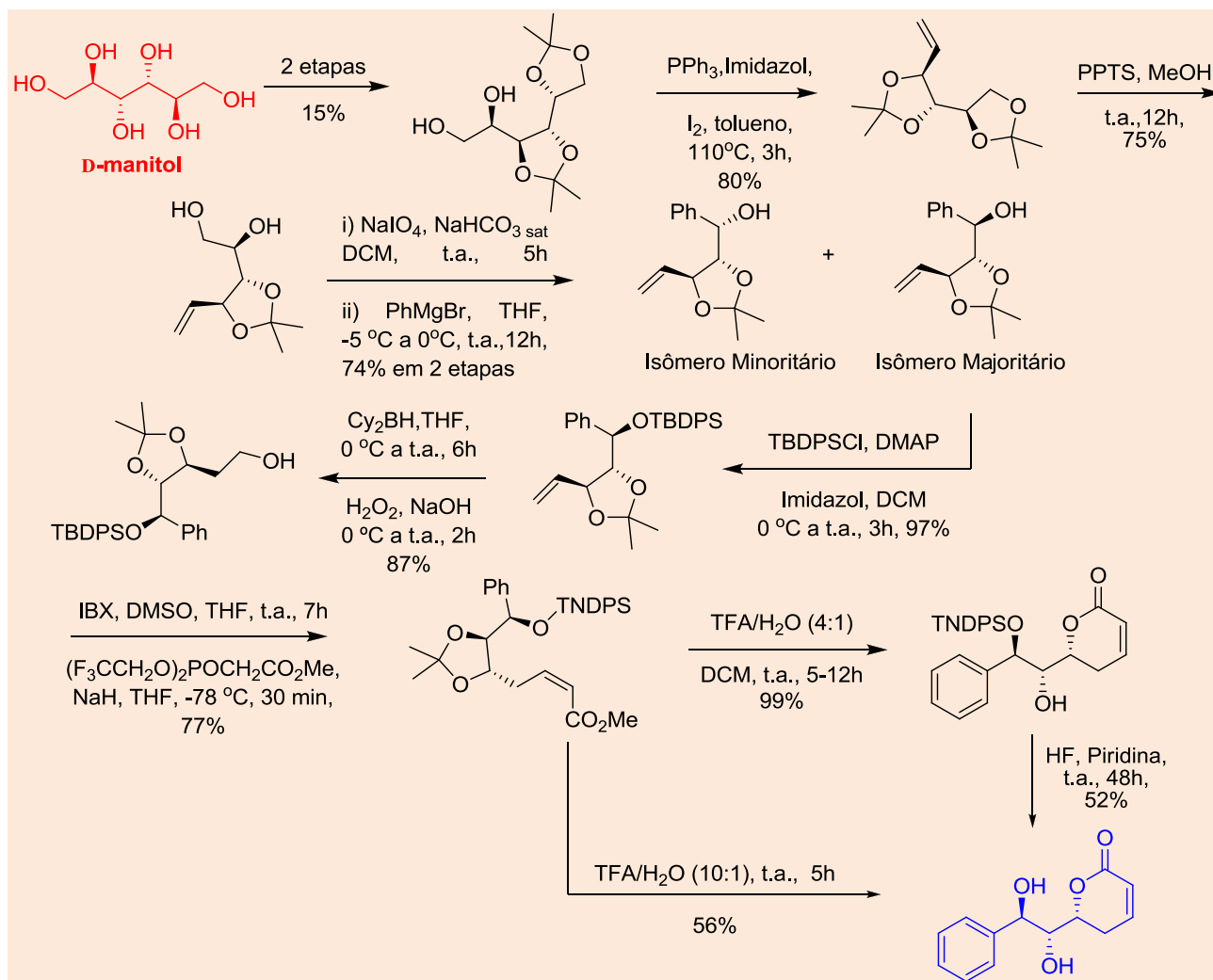
Esquema 7. Derivados *O*-hexil e *O*-dodecil do (+)-goniodiol

Recentemente, seguindo o mesmo tipo de abordagem o (+)-goniodiol, isolado de *Goniothalamus sesquipedalis*, foi sintetizado a partir do D-manitol e DGL em 10 etapas (Esquema 8).⁸¹

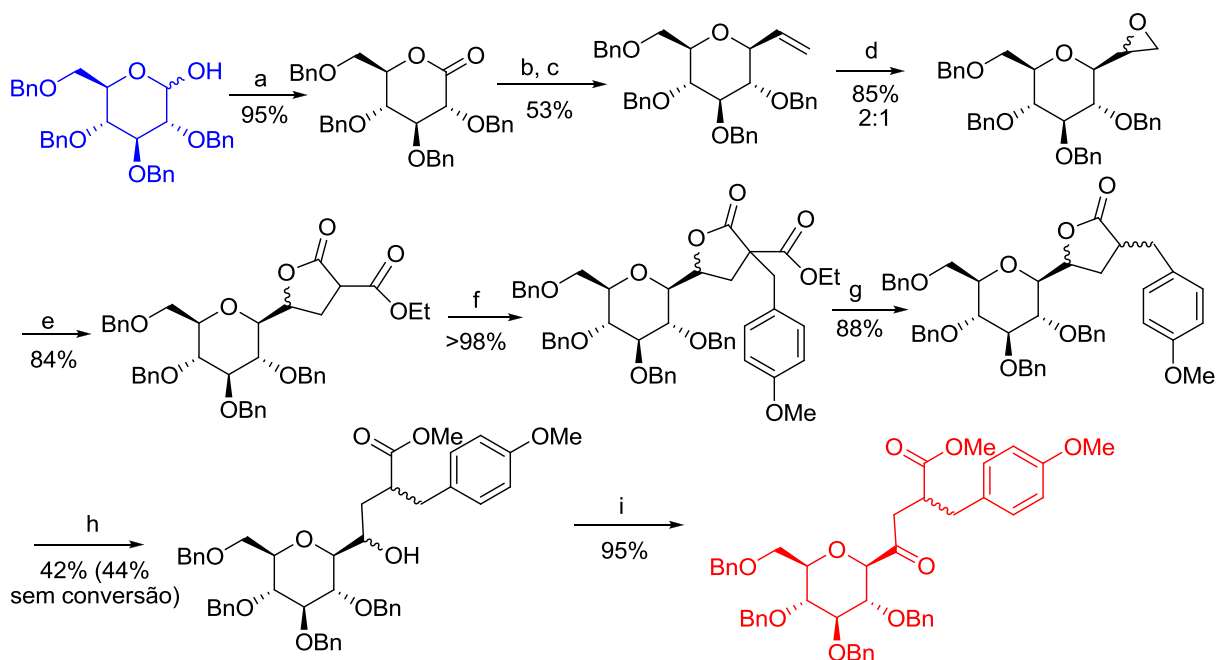
Síntese de Heterociclos inibidores da enzima SGLT2: piridazina e tiazol

Substâncias naturais como a florizina são responsáveis pela excreção renal de glicose, e desta forma são capazes de melhorar o controle do diabetes. Mas a florizina não era uma candidata

adequada desenvolvimento clínico, devido a sua falta de seletividade contra SGLT1. Estudos mais recentes da fisiologia do transporte de glicose renal permitiram identificar outros candidatos mais seletivos para o co-transporte do íon sódio com a glicose (SGLT2). Esta estratégia é potencialmente eficaz em tratamentos para a diabetes tipo 2. Tendo como objetivo a síntese de novos candidatos mais seletivos para o cotransporte do íon sódio com a glicose, Lee e colaboradores consideraram o grupo de piridazina e tiazol como substitutos potenciais do grupo fenila para avaliação biológica como novos inibidores SGLT2 (Esquema 9).



Esquema 8. Síntese do (+)-goniodiol a partir D-manitol



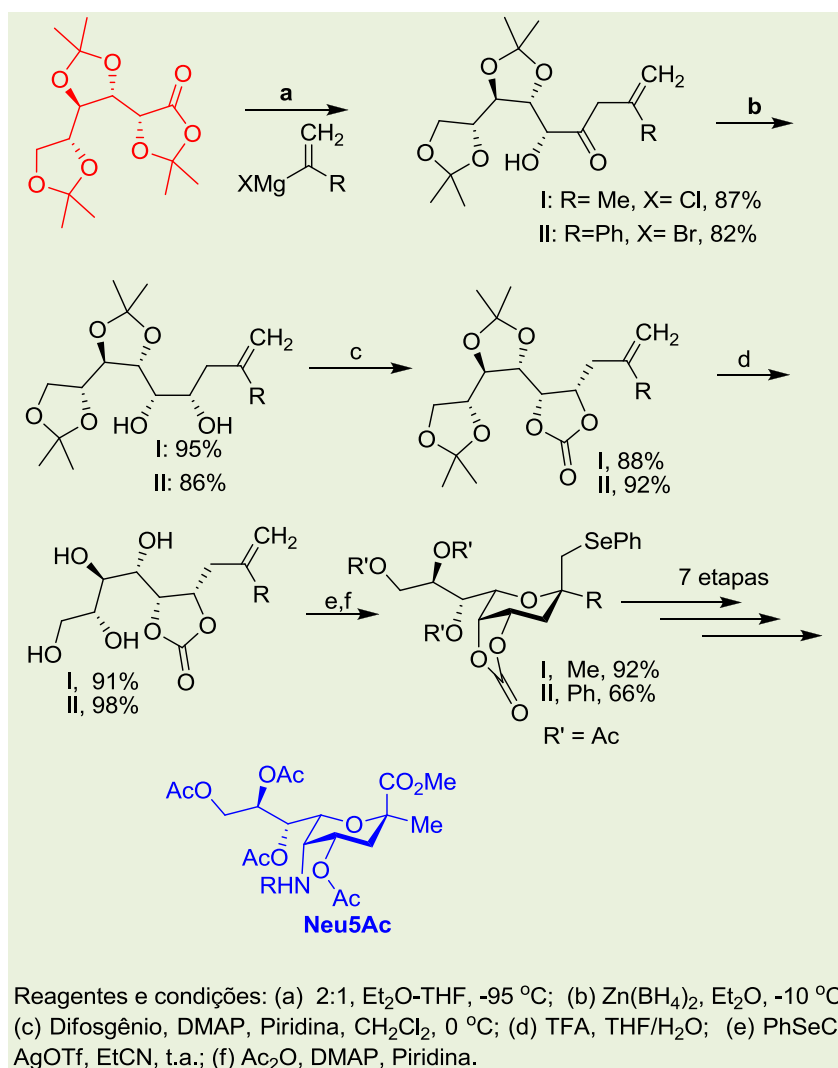
Reagentes e condições: (a) TPAP, 4A MS, NMO, CH_2Cl_2 , t.a.; (b) brometo de vinilmagnésio, THF, -78°C ; (c) Trietilsilano, trifluoro-metilssulfonato de trimetilsilano, CH_2Cl_2 , -30°C ; (d) *m*-CPBA, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , t.a.; (e) malonato de dietila, NaOEt , t.a.; (f) brometo de 4-metóxi-benzila, NaH , THF, t.a.; (g) NaCl , DMSO, refluxo; (h) TsOH , MeOH; (i) TPAP, NMO, CH_3CN .

Esquema 9. Síntese de inibidores da enzima SGLT2

Síntese do ácido *N*-acetil-neuramínico

Os ácidos siálicos são constituintes terminais de muitos glicoconjugados e estão envolvidos em muitos eventos biológicos. O membro mais importante desta classe de carboidratos é o ácido *N*-acetil-neuramínico (Neu5Ac). Existem várias metodologias disponíveis para a síntese de derivados de *C*-glicosila de aldoses e derivados de *C*-glicosila de ácidos siálicos.

Khodair e Schmidt desenvolveram uma estratégia para a síntese do Neu5Ac. Os principais elementos estratégicos são a extensão da cadeia de um derivado de DGL com um reagente de Grignard alílico como precursor contendo três átomos de carbono, tendo na posição 2 a formação estereosseletiva eritro-diol entre C-4/C-5 e a heterociclicização seletiva 6-exo-trig (Esquema 10).⁸²



Esquema 10. Síntese do ácido *N*-acetil-neuramínico a partir da DGL

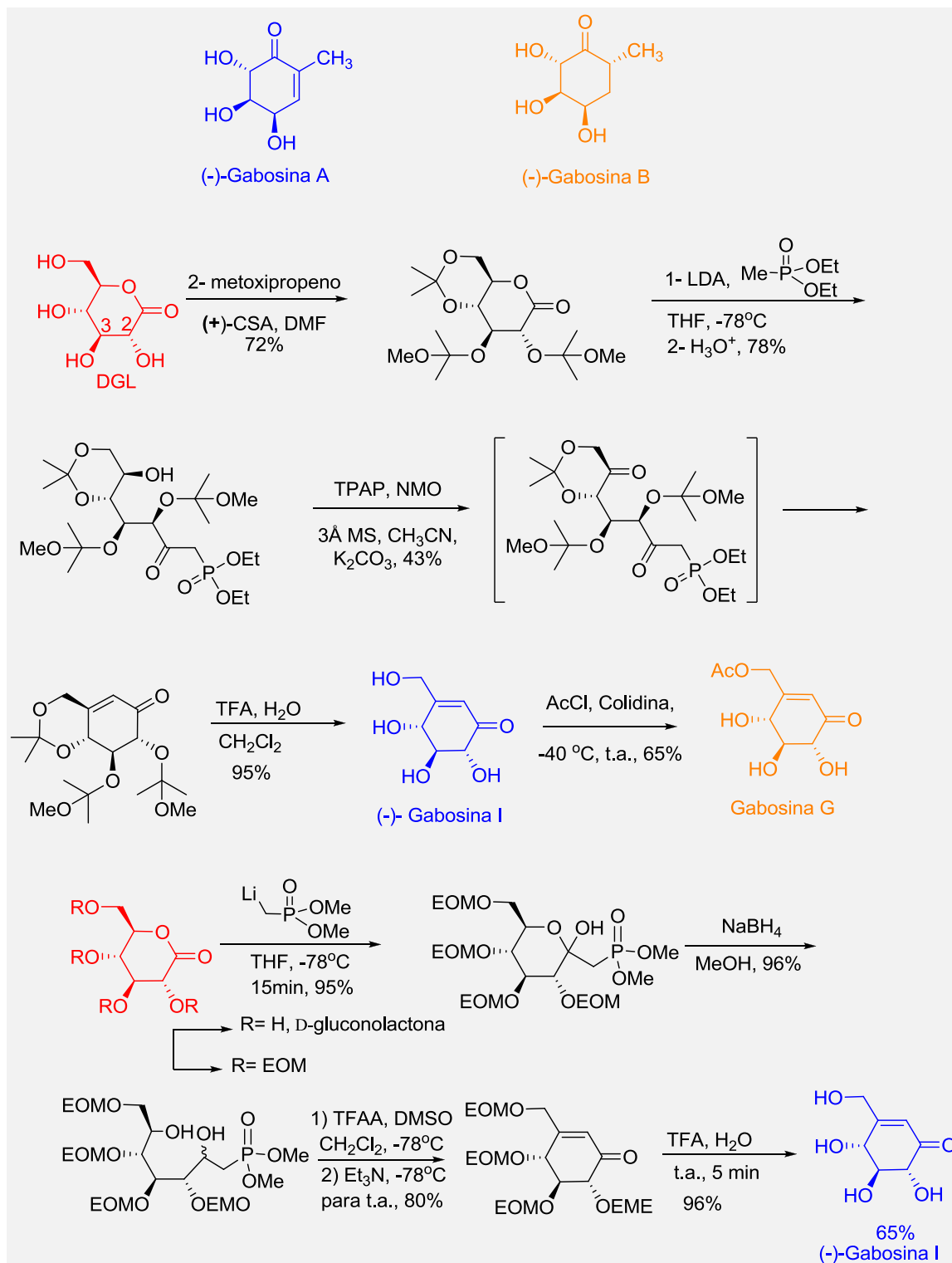
Transformação de DGL em Carboidrato Carbocíclico: Síntese das Gabosinas I e G

Os carboaçúcares^{83,84} são miméticos dos carboidratos, pois os anéis pirânicos ou furânicos são transformados em carbociclos. Eles têm atraído muita atenção devido a suas atividades como inibidores de glicosidase, com potencial ação terapêutica contra HIV, infecção e diabetes. As gabosinas pertencem a uma família de ciclo-hexenonas hidroxiladas, ou

carboaçúcares, isoladas de *Streptomyces* que podem ser classificadas como pseudo carboaçúcares (ex. gabosina A e B), e tem atividade anticancerígena e como antibiótico. Várias sínteses totais já foram publicadas e quatro delas foram elaboradas a partir de carboidratos. Shing e colaboradores desenvolveram uma rota em quatro etapas a partir da DGL, cuja reação chave é a formação do carbociclo via reação intramolecular de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) e a acetilação regioseletiva a -40 °C

da hidroxila C-6. Em resumo, ocorre a adição nucleofílica na carbonila da lactona com o sal de lítio do metil-fosfonato de dietila que, então, é submetido à oxidação em C-5 e à ciclização intramolecular HWE. Como é bem conhecido, os acetais são muito sensíveis a ácidos e, por isso, são facilmente hidrolisados. Shing e colaboradores encontraram uma

alternativa que torna a enona carbociclizada estável o suficiente em diversas reações subsequentes até as moléculas-alvo. Esta síntese da garbosina I foi realizada em cinco etapas e com rendimento global de 65%. As rotas sintéticas desenvolvidas estão delineadas no Esquema 11.^{85a,b}

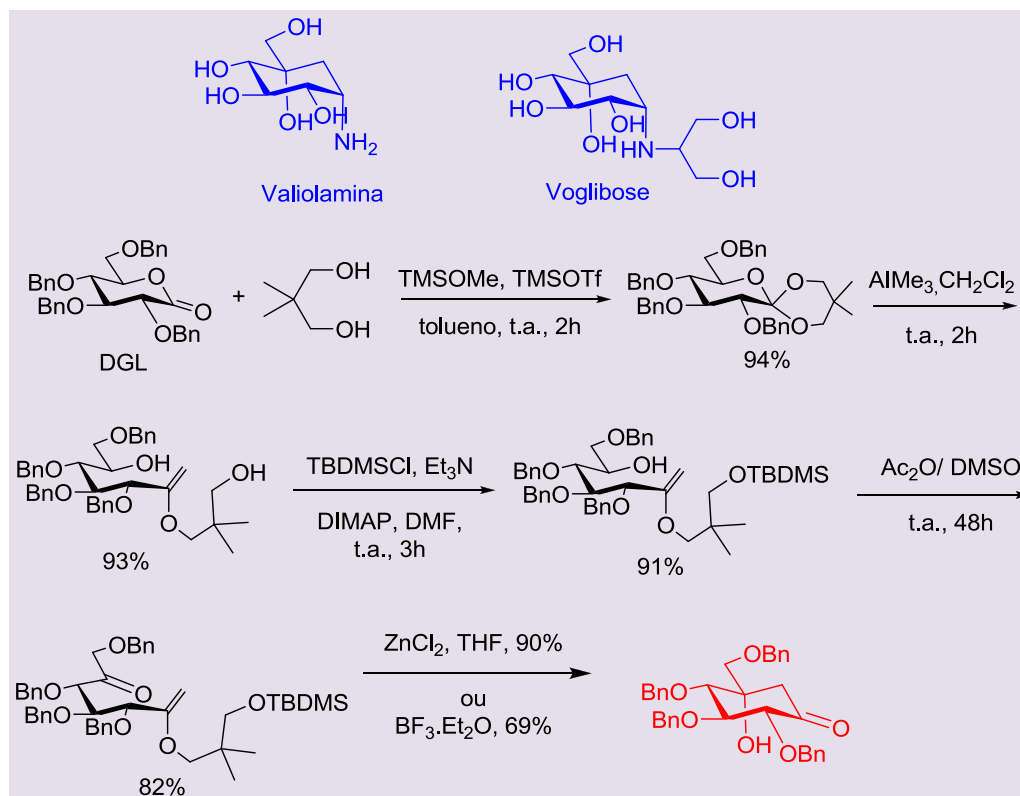


Esquema 11. Síntese das garbosinas I e G a partir da DGL

Síntese de Ciclitóis

Ciclitóis são ciclo-alcanos poli-hidroxiados que podem ser intermediários úteis para as sínteses de outras ciclo-hexenonas hidroxiadas como a valiolumina, viglibose e carboaçúcares estruturalmente relacionados (Esquema 12). Ohtake e Ikegami desenvolveram uma rota sintética curta para

transformar o anel pirano da DGL perbenzilada em ciclo-hexano através do uso de orto-espiro-éster que pode ser transformado em um enol-éter via reação de Tebbe com AlMe_3 . A proteção do álcool primário com TBDMS e oxidação de Swern no carbono C-5 leva a uma cetona-enol éter, que, via reação aldólica intramolecular catalisada por ácidos de Lewis (ZnCl_2 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, etc.), produz o ciclitol tetrabenzilado.⁸⁶



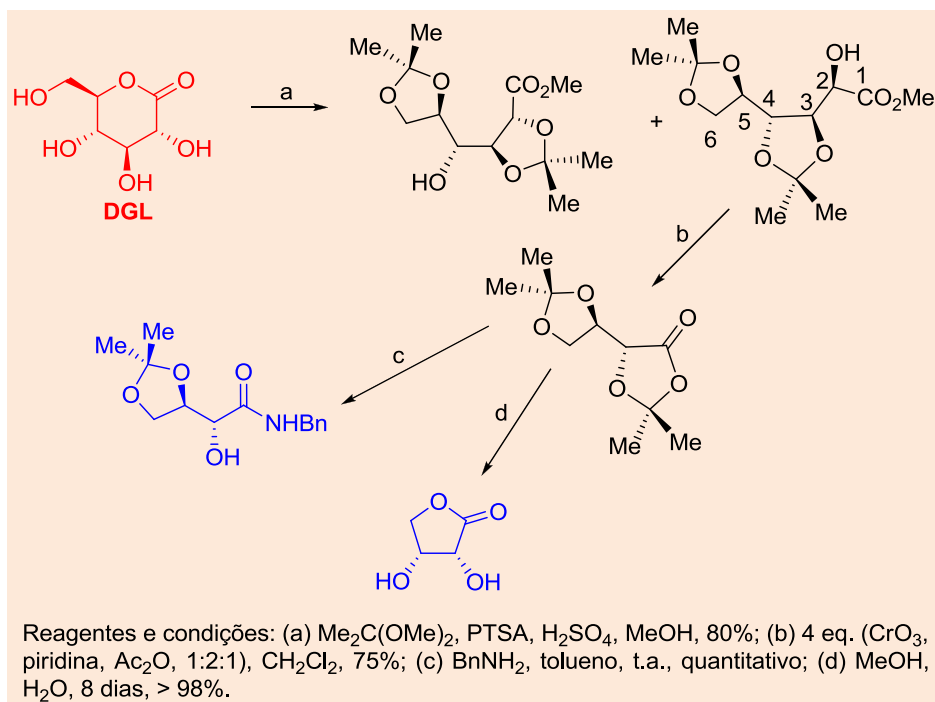
Esquema 12. Síntese de ciclitol a partir da benzil-DGL

Fonte de pequenos blocos quirais

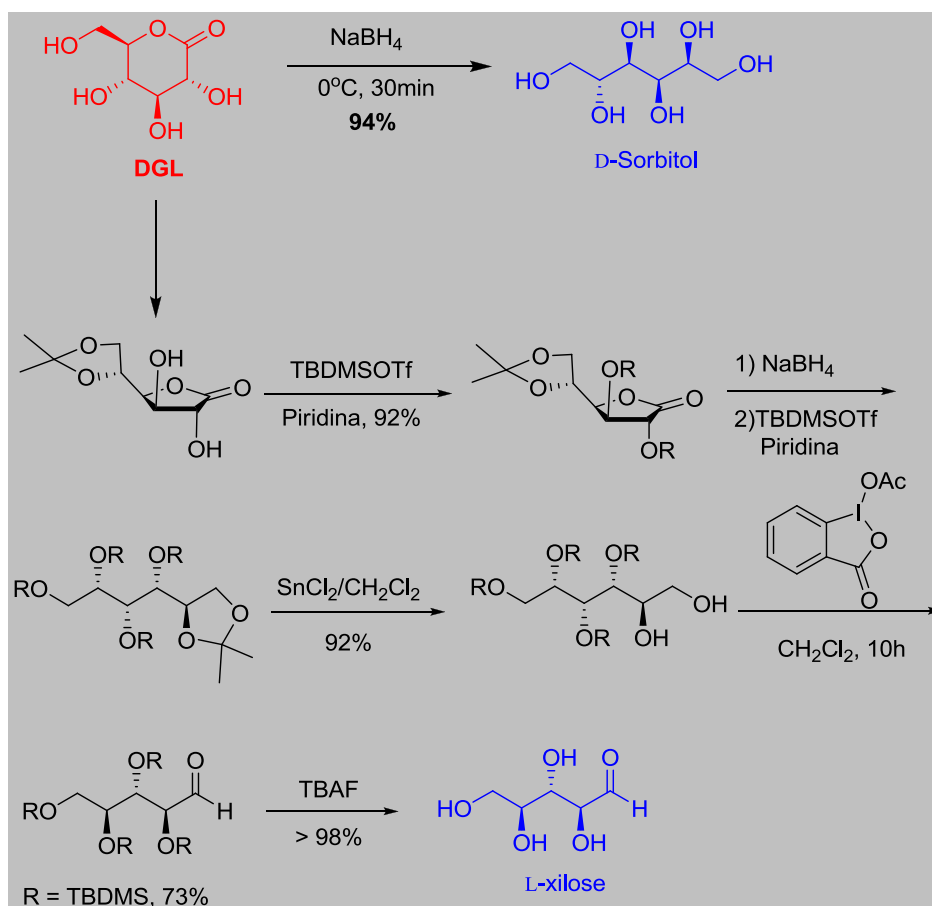
A DGL pode servir também de substrato para a preparação de outras substâncias de menor peso molecular, como por exemplo, a síntese de pequenos blocos quirais de grande importância em química orgânica assimétrica.⁸⁷ A DGL protegida deixa uma hidroxila livre para este tipo de processo e a formação de um enediol durante o processo oxidativo pode gerar uma substância de menor peso molecular, que seria um *sínton* de grande utilidade em síntese orgânica assimétrica (Esquema 13). Desse modo, o estudo da oxidação da DGL com finalidade de se obter pequenos blocos quirais, unidades chave para síntese de substâncias enantiomericamente puras com grande aplicação na Química Medicinal, se constitui em um desafio importante.

Síntese de Sorbitol e L-Xilose

A DGL pode ser utilizada em diversas sínteses totais e de outros carboidratos raros na natureza, principalmente através de seus acetonídeos. A DGL apesar de natural não é abundante, mas pode ser facilmente preparada a partir da D-glicose por processos oxidativos. Por outro lado, tanto a γ -gliconolactona como a DGL³⁵ podem ser reduzidas com boro-hidreto de sódio a sorbitol⁸⁸ (Esquema 14), um poliálcool não redutor que é utilizado como adoçante em alimentos "livres de açúcar"^{89,90}. Com baixa incidência de cáries dentárias, ele encontra aplicação em balas, gomas de mascar e cremes dentais.^{91,92} No entanto, outros carboidratos menos abundantes podem ser preparados a partir da DGL, como a L-xilose e a L-gulose, que são considerados mais raros porque não são naturais pelo fato de serem da série L.⁹³



Esquema 13. Oxidação da DGL para obtenção de pequenos blocos quirais

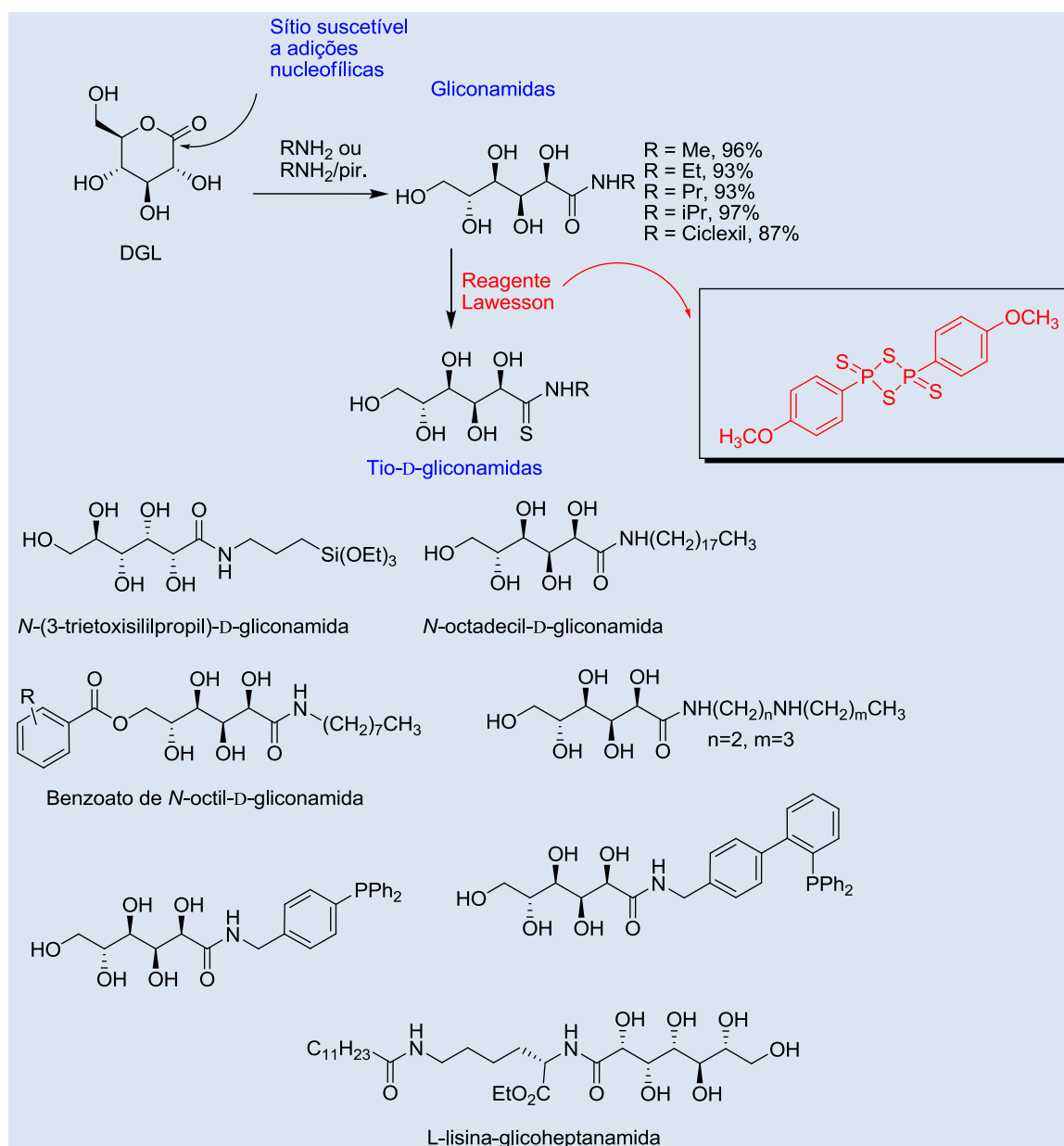


Esquema 14. Síntese do sorbitol e L-xilose a partir da DGL

Síntese de D-Gliconamidas

Outros derivados de obtenção simples a partir da DGL são as D-gliconamidas que são facilmente obtidas pela adição de aminas à carbonila de lactona. Algumas destas D-gliconamidas podem ser transformadas em tio-D-gliconamidas utilizando-se o reagente de Lawesson (Esquema 15). Algumas são comercialmente disponíveis em grandes quantidades, como a *N*-(3-trietóxi-silil-propil)-D-gliconamida e a *N*-octadecil-D-gliconamida.^{94,95} A cadeia aberta da DGL e as cadeias alifáticas da amida pode dar origem a uma grande variedade de materiais com propriedades estruturais capazes de formar micelas e tensoativos.⁹⁶⁻⁹⁹ O benzoato de *N*-octil-D-gliconamida foi sintetizado e formou eficientemente uma rede termorreversível com característica de gel líquido-cristalino.¹⁰⁰ Le Hyaric e colaboradores sintetizaram

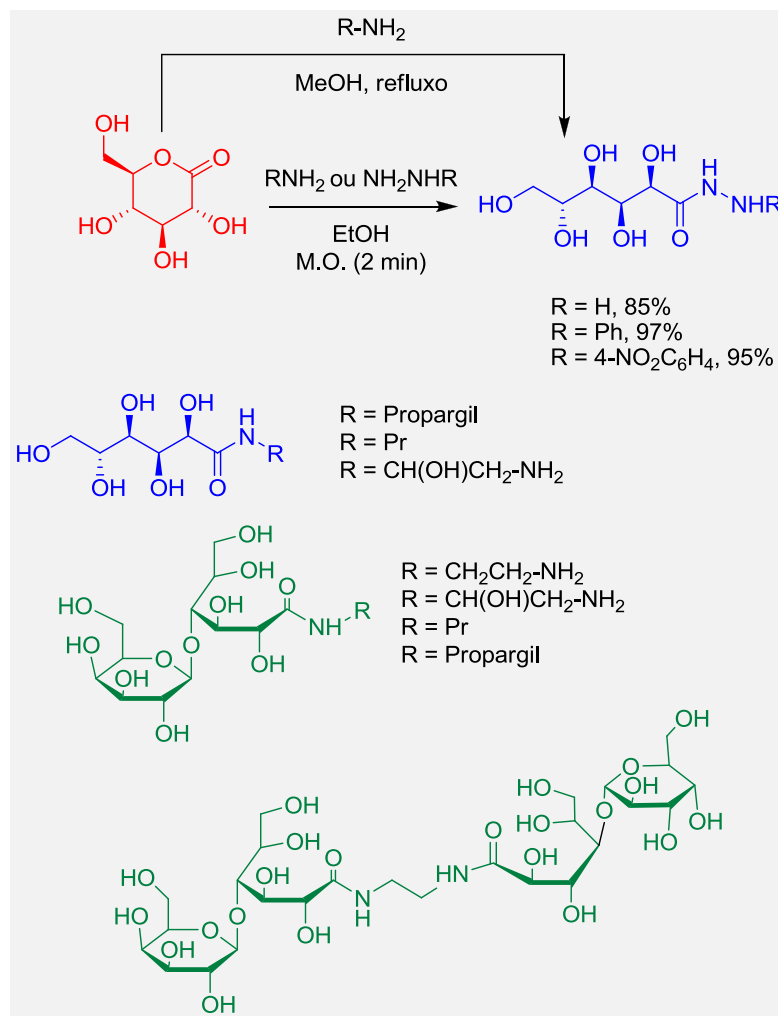
uma série de D-gliconamidas anfífilas e avaliaram-nas como agentes antimicrobianos e antifúngicos. Quase todas elas tiveram uma atividade moderada contra *Micobacterium tuberculosis* e algumas foram ativas contra *Staphylococcus aureus*, sugerindo que podem ser apropriados para formulações cosméticas.^{101,102} Dois ligantes derivados de fosfina com uma cadeia de D-gliconamida foram sintetizados e foram eficientes em reações de acoplamento cruzado com ácidos aril-borônicos.¹⁰³ Suzuki e colaboradores mostraram que derivados de L-lisina contendo grupos hidroxila podem ter as propriedades térmicas e mecânicas dos hidrogéis. Os derivados de D-gliconamidas não foram ativos, mas os derivados da L-lisina-glico-heptonamida mostraram grande capacidade de absorver água.¹⁰⁴



Esquema 15. Exemplos de D-gliconamidas sintéticas

Ashry e colaboradores¹⁰⁵ mostraram que é possível a oxidação de D-glicose ao ácido D-glicônico (ADG) com água de bromo acelerada por irradiação com micro-ondas (MO). Da mesma forma, é possível preparar gliconil-hidrazidas em rendimentos comparáveis aos obtidos pelos métodos convencionais e em tempos de reação muito curtos (0,5 a 2 min.), a partir de DGL. Alguns derivados deste

carboidrato já foram testados como ligantes de ferro e com boa eficiência como coordenantes e sequestrantes (Esquema 16). O princípio da atuação destes derivados da DGL e lactobiona baseia-se nas características destes compostos que podem formar complexos ou compostos coordenados pelo grupo doador com um íon de metal polivalente como o ferro.¹⁰⁶



Esquema 16. Gliconamidas e lactobionamidas como agentes quelantes

Síntese de Glicopolímeros: D-gliconamidas poliméricas

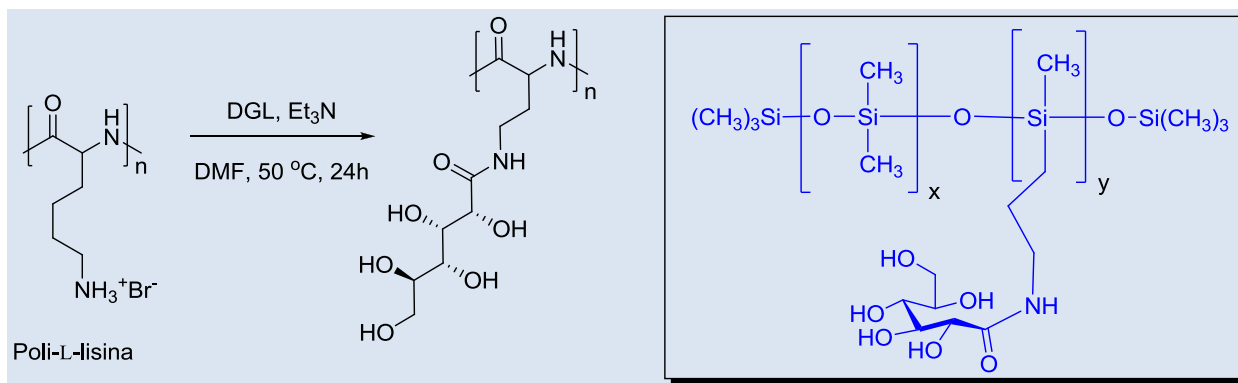
Glicopolímeros sintéticos encontram aplicações em várias áreas biológicas e biomédicas, cromatografia quiral, cromatografia por afinidade, processos de reconhecimento moleculares, engenharia de tecidos e liberação controlada de fármacos. O caráter anfífilo destes polímeros torna-os bons candidatos para a geração de materiais nanoestruturados.

Duas abordagens podem ser utilizadas para a preparação de glicopolímeros: uma a partir da introdução da unidade carboidrato no polímero e a outra em polimerização ou co-polimerização com glicomonômero.

Os grupos amina de polímeros podem ser ligados à DGL para formarem glicopolímeros sintéticos. A quitosana é um polímero semi-natural com uma taxa de 80,5% de NH₂ e pode reagir com DGL utilizando trietilamina como base para a obtenção de suportes quirais para a separação cromatográfica de proteínas.¹⁰⁷ Além deste, vários outros materiais poliméricos já foram sintetizados usando a DGL como

unidade hidrofílica como por exemplo os glicosiloxanos.¹⁰⁸ Dois destes polímeros interessantes e com propriedades diferentes estão descritos no Esquema 17. A reação da poli-L-lisina com DGL forma materiais com uma cadeia polipeptídica principal

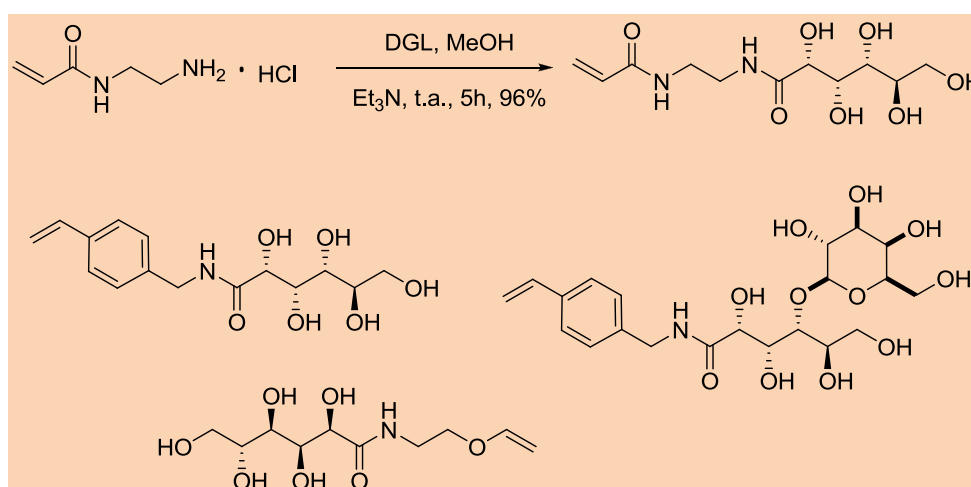
hidrofóbica com unidades hidrofílicas da DGL.¹⁰⁹ Produtos manufacturados a partir deste material polimérico podem ter aplicações como hidrogéis e em sistemas de liberação controlada de fármacos e defensivos agrícolas.



Esquema 17. Síntese de gliconoil poli-L-lisina

Diversos D-glicomonômeros, ou D-gliconamidas com ramificação polimerizável, da DGL já foram sintetizados. Da mesma forma que na preparação de outras D-gliconamidas, a metodologia explorada

envolveu a reatividade da carbonila. No Esquema 18 estão ilustrados alguns destes glicomonômeros que já foram utilizados para a preparação de D-glicopolímeros.¹¹⁰



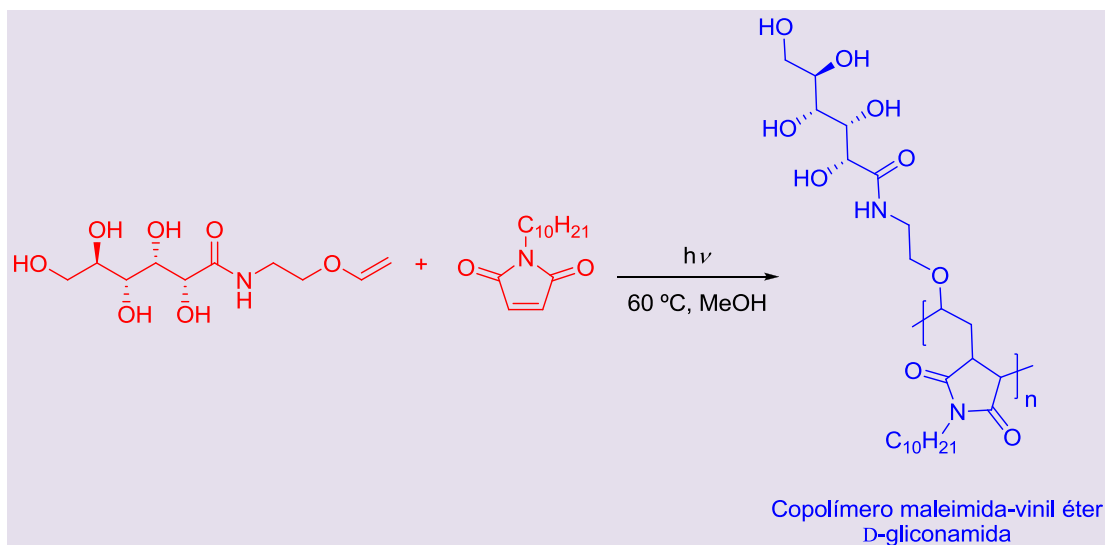
Esquema 18. Preparação de D-glicomonômero da DGL e exemplos

Copolímeros de *N*-alquil-maleimidas e o glicomonômero D-gliconamida de vinila foram sintetizados e polymerizados e os copolímeros resultantes formaram vesículas espontaneamente quando dissolvidas em água (Esquema 19). Estes materiais podem ter aplicações nas indústrias biomédica, farmacêutica, de cosméticos, de aromatizantes, e na agricultura.¹¹¹

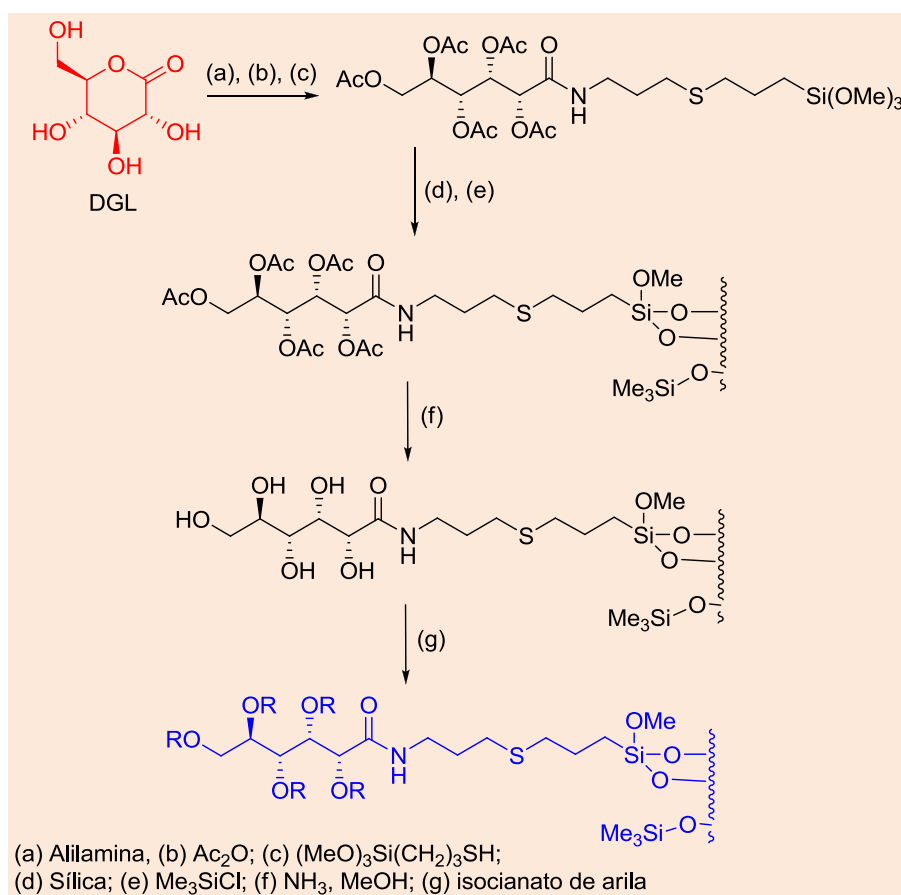
Algumas lactonas aldônicas têm sido usadas na preparação de fases estacionárias quirais para CLAE e CG. Estas aplicações demonstram a capacidade destas

substâncias em participarem de processos de reconhecimento molecular quiral. O caráter eletrofílico da carbonila da DGL torna-a ideal para reagir com aminas adequadamente funcionalizadas, que podem ser, então, ligadas a um suporte sólido. Algumas fases estacionárias quirais foram preparadas pela adição nucleofílica no anel da lactona com alilamina, seguida de acetilação e conversão a um derivado de silano ativo. O derivado silano-acetilado foi ligado aos silanóis da superfície da sílica, seguido por desacetilação e formação de carbamatos. As fases

foram empacotadas em colunas de aço padrão CLAE e testadas na resolução de enantiômeros de aminoácidos (Esquema 20).¹¹²



Esquema 19. Síntese de copolímeros envolvendo DGL



Esquema 20. Síntese de novas fases estacionárias quirais a partir de DGL

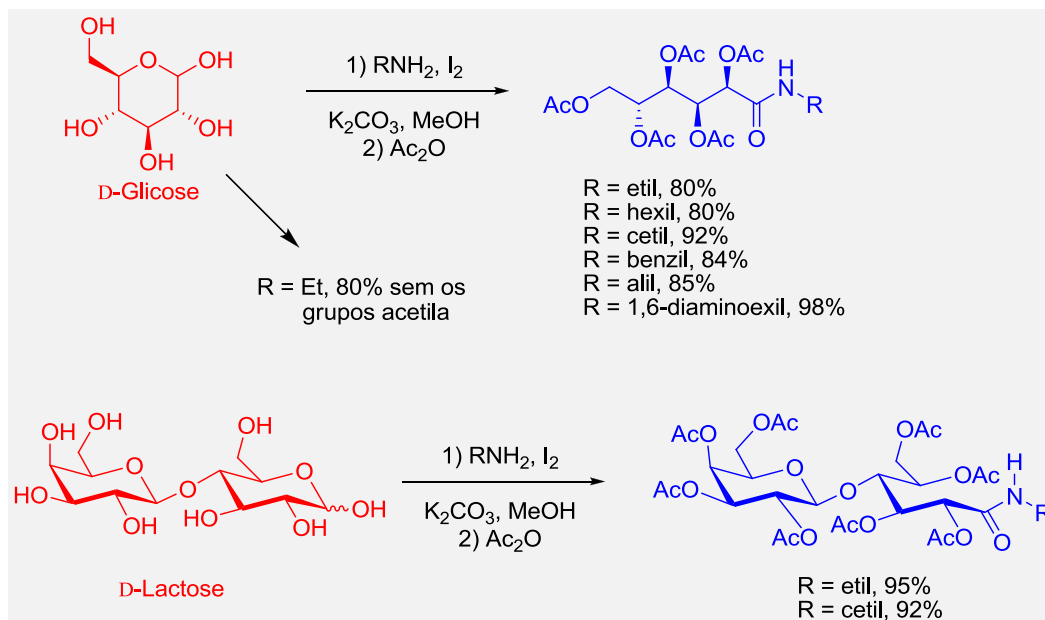
Preparação de D-gliconamidas por processos oxidativos

Além dos métodos convencionais de formação de

amidas pelas reações de acoplamento entre ácidos carboxílicos e lactonas com aminas, é possível realizar a amidação oxidativa diretamente a partir de aldeídos e aminas. A amidação direta de aldeídos pode ser

obtida com diversos reagentes, como catalisadores de metal de transição. Recentemente, Fang e colaboradores desenvolveram um método direto, simples, eficiente e em um único dispositivo de reação para amidação direta de aldoses com uma variedade de aminas usando iodo como agente oxidante. Outros grupos funcionais, incluindo os

grupos hidroxila e ligações glicosídicas em di- e trissacarídeos, são inertes nas condições de reação. Esse protocolo pode ser usado como um método geral de amidação oxidativa de aldoses com aminas e peptídeos sem a necessidade de proteção ou modificação dos carboidratos (Esquema 21).¹¹³



Esquema 21. Amidação oxidativa de aldoses promovida por iodo e K_2CO_3

4. Comentários Finais

A biomassa terrestre é uma mistura de materiais de massas moleculares variáveis como carboidratos, aminoácidos, terpenos, flavonas, lipídeos, etc. Parte destes materiais naturais se apresenta na forma polimérica como celulose, hemicelulose, quitina, amido, lignina e proteínas. Toda essa biomassa está presente nas nossas vidas de diversas formas desde sua epigênese no planeta, e atualmente e no futuro, ainda terão maior participação devido às atuais demandas ambientais. Dentre as biomassas se destacam os carboidratos, devido a sua maior produção natural e sua diversidade na natureza. Dentro dos carboidratos podem ser destacadas cadeias de produtos de importância científica e econômica. A cadeia da D-glicose é uma delas e dentro desta cadeia se destaca a δ -gliconolactona (DGL). Este trabalho não é uma compilação exaustiva da literatura sobre o uso da DGL em síntese orgânica, mas uma visão geral das suas diversas possibilidades de aplicação. A DGL, produzida em escala industrial, tem sido muito utilizada em diversas sínteses totais

de produtos naturais e também na síntese de substâncias gliconjugadas e glicopolímeros. No entanto, apesar da DGL ter muitas aplicações, pouca atenção tem sido dada no sentido de compilar e organizar suas reações de forma sistemática, como a que foi realizada neste trabalho.

Referências Bibliográficas

¹ a) Torresi, S. I. C.; Pardini, V. L.; Ferreira, V. F. *Quim. Nova* **2010**, *33*, 1; [CrossRef] b) Relatório Brundtland, também chamado Nosso Futuro Comum (Our Common Future) é o documento final da Comissão Mundial sobre Meio Ambiente e Desenvolvimento, promovida pela ONU, nos anos 80 e coordenada pela então primeira-ministra da Noruega, Gro Harlem Brundtland. Disponível em: <<http://www.un-documents.net/wced-ocf.htm>>. Acesso em: 18 fevereiro 2011.

² Kamm, B.; Gruber, P. R.; Kamm, M.; *Biorefineries - Industrial Processes and Products. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 1a. ed., Wiley-VCH: Weinheim, 2007. [CrossRef]

- ³ Prado, A. G. S. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 738. [CrossRef]
- ⁴ Anastas, P. T., Kirchoff, M. M.; Williamson, T. C. *Appl. Catal., A* **2001**, *221*, 3. [CrossRef]
- ⁵ Karlivan, V. P. Em *Chemrawn I: Future Sources of Organic Raw Materials*; St.-Pierre, L. E.; Brows, G. R., eds.; Pergamon Press: Elmsford, 1980.
- ⁶ Ferreira, V. F.; da Rocha, D. R.; da Silva, F. C. *Quim. Nova* **2009**, *32*, 623. [CrossRef]
- ⁷ Galembeck, F. Em *Brazilian Network on Green Chemistry: Awareness, Responsibility and Action*; Carioca, J. O. B., ed.; Editora UFC: Fortaleza; 2008, 217.
- ⁸ Kamm, B.; Kamm, M.; Gruber, P. R.; Kromus, S. Em *Biorefineries - Industrial Processes and Products. Status Quo and Future Directions*; Kamm, B.; Gruber, P. R.; Kamm, M., eds.; Wiley-VCH-Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2006, pp. 3. [CrossRef]
- ⁹ Schuchardt, U.; Ribeiro, M. L.; Gonçalves, A. R. *Quim. Nova* **2001**, *24*, 247. [CrossRef]
- ¹⁰ Leite, A. L. S.; Laeal, M. R. L. V. Em *Brazilian Network on Green Chemistry: Awareness, Responsibility and Action*, Carioca, J. O. B., ed.; UFC: Fortaleza, **2008**, 217.
- ¹¹ Lichtenthaler, F. W.; Peters, S. C. R. *Chimie* **2004**, *7*, 65. [CrossRef]
- ¹² a) *Carbohydrates as Organic Raw Materials*; Lichtenthaler, F. W., Ed.; VCH Publ.: Weinheim, New York, 1991, pp. 365; b) *Carbohydrates as Organic Raw Materials II*; Descotes, G., Ed.; VCH Publ.: Weinheim/New York, 1993, pp. 278.
- ¹³ Lichtenthaler, F. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4083. [CrossRef]
- ¹⁴ Lichtenthaler, F. W.; *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 6^a Ed., Wiley-VCH: Weinheim, 2002. [Link]
- ¹⁵ Lichtenthaler, F. W. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 728. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁶ McNaught, A. D. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1919. [CrossRef]
- ¹⁷ a) Ferrier, R. J.; Collins, P. M. *Monosaccharide chemistry*, Penguin Books: Australia, 1972; b) Collins, P. M.; Ferrier, R. J.; *Monosaccharides Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*, John Wiley & Sons: Chichester, 1995.
- ¹⁸ David, S.; *The molecular and supramolecular chemistry of carbohydrate*, Oxford University Press: Oxford, 1997.
- ¹⁹ Dietrich, S. M. C.; Ribeiro, R. T. L. F.; Chu, E. P.; Buckeridge, M. S. *Ciência Hoje* **1988**, *7*, 42.
- ²⁰ a) Lichtenthaler, F. W. Em *Biorefineries, Biobased Industrial Processes and Products*; Kamm, B.; Gruber, P. R.; Kamm, M., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2006, Vol. 2, pp. 3.; [Link] b) Lichtenthaler, F. W. em *Green Chemistry Series*, Tundo, P, ed., 3^a ed., INCA: Veneza, 2004, 105. [Link]
- ²¹ Lichtenthaler, F. W.; *Carbohydrates as Raw Materials for Chemical*, VCH Publ.: Weinheim/New York, 2003.
- ²² Pinheiro, S.; Ferreira, V. F. *Quim. Nova* **1998**, *21*, 312. [CrossRef] [Link]
- ²³ Bols, M.; *Carbohydrate building blocks*, John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1996.
- ²⁴ Stallforth, P.; Lepenies, B.; Adibekian, A.; Seeberger, P. H. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5561. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁵ Lichtenthaler, F. W. Em *Carbohydrate Synthons in Natural Product Synthesis*; Witczak, Z. J., Tatsuta, K., eds.; ACS Symposium Series: Washington-DC, 2003, pp. 47-83. [Link]
- ²⁶ Lichtenthaler, F. W. Em *Biorefineries-Industrial Processes and Products: Status Quo and Future Directions*; Kamm, B., Gruber, P. R., Kamm, M., eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, 2008, cap. 1. [CrossRef]
- ²⁷ Lorenz, K.; Lichtenthaler, F. W. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6437. [CrossRef]
- ²⁸ Clode, D. M. *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 491. [CrossRef]
- ²⁹ Ferreira, V. F. *Quim. Nova* **1995**, *18*, 267. [Link]
- ³⁰ Sítio do Departamento de Energia dos Estados Unidos. Disponível em: <<http://www1.eere.energy.gov/biomass/pdfs/35523.pdf>>. Acesso em 2 maio 2011.
- ³¹ Sítio da Universidade de Utrecht. Disponível em: <http://www.projects.science.uu.nl/brew/BREW_FinaI_Report_September_2006.pdf>. Acesso em 2 maio 2011.
- ³² da Rocha, D. R.; Ferreira, V. F.; Santos, W. C. *Rev. Proc. Quim.* **2008**, *2*, 9. [Link]
- ³³ Kieboom, A. P. G.; Bekkum, van H. *Food. Sci. Technol.* **1985**, *1*, 263.
- ³⁴ Roper, von H.; Koch, H. *Starch-Starke* **1988**, *40*, 121. [CrossRef]
- ³⁵ Roper, von H.; Koch, H.; Beck, R. *Starch-Starke* **1993**, *45*, 2. [CrossRef]

- ³⁶ Lichtenthaler, F. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1541. [[CrossRef](#)]
- ³⁷ Lichtenthaler, F. W. Em *Methods and Reagents for Green Chemistry: An Introduction*; Tundo, P.; Perosa, A.; Zecchini, F., eds.; John Wiley & Sons. Inc.: Hoboken, 2007, pp. 23.
- ³⁸ Stevens, C. V. Em *Industrial Products from Carbohydrates, Wood and Fibres em Renewable Bioresources Scope and Modification for Non-food Applications*; Stevens, C. V.; Verhé, R., eds.; John Wiley & Sons. Inc., 2004, pp. 160.
- ³⁹ Kunz, H.; Ruck, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 336. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁰ Rendleman Jr., J. A. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1966**, *24*, 209. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴¹ Beevers, C. A.; Cochran, W. *Nature* **1946**, *157*, 872. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴² a) Gastrock, E. A.; Porges, N. *Ind. Eng. Chem.* **1938**, *30*, 782; b) Escandar, G. M.; Olivieri, A. C.; Sierra, M. G.; Sala, L. F.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1994**, 1189. [[CrossRef](#)]
- ⁴³ Hepner, L.; *Carbohydrate feedstock for the fermentation industry*, Associates Ltda: London, 1988.
- ⁴⁴ Laane, C.; Pronk, W.; Franssen, M.; Veeger, C. *Enzyme Microb. Technol.* **1984**, *6*, 165. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁵ a) Velarde, A. M.; Bartl, P.; Nieben, T. E. W.; Hoelderich, W. F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *157*, 225; [[CrossRef](#)] b) Signorella, S.; Lafarga, R.; Ciullo, L.; Sala, L. F. *Carbohydr. Res.* **1994**, *259*, 35; [[CrossRef](#)] c) Dirkx, J. M. H.; van der Baan, H. S. *J. Catal.* **1981**, *67*, 1; [[CrossRef](#)] d) Hermans, S.; Devillers, M. *Appl. Catal., A* **2002**, *235*, 253. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁶ Bao, J.; Furumoto, K.; Fukunaga, K.; Anakao, K. *Biochem. Eng. J.* **2001**, *8*, 91. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁷ Das, A.; Kundu, P. N. *J. Sci. Ind. Res.* **1987**, *46*, 307.
- ⁴⁸ Paterson, S. L.; Fane, A. G.; Fell, C. J. D.; Chun, U. H.; Rogers, P. L. *Biocatalysis* **1988**, *1*, 217. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁹ Harmeier, W.; Heinrichs, A. *Biotechnol. Lett.* **1986**, *8*, 567.
- ⁵⁰ Isaac, I.; Stasik, I.; Beaupère, D.; Uzan, R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 383. [[CrossRef](#)]
- ⁵¹ Sawyer, D. T. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 633. [[CrossRef](#)]
- ⁵² Giroux, S.; Rubini, P.; Henry, B.; Aury, S. *Polyhedron* **2002**, *19*, 1567. [[CrossRef](#)]
- ⁵³ Tajmir-Riahi, H. A.; Agbebavi, J. T. *Carbohydr. Res.* **1993**, *241*, 25. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁴ Wells, P. A.; Moyer, A. J.; Stubbs, J. J.; Herrick, H. T.; May, O. E. *Ind. Eng. Chem.* **1937**, *29*, 653. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁵ Ferreira, V. F.; Nakamura, T.; Espíndola, L.; *Nota Técnica INT/UPSQ*, 1987, 4.
- ⁵⁶ Fiorentino, F. A. M.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Estadual Paulista, Brasil, 2009. [[Link](#)]
- ⁵⁷ a) Bulmera, M. S.; Bacheletb, I.; Ramanb, R.; Rosengausa, R. B.; Sasisekharan, R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2009**, *106*, 12652; [[CrossRef](#)] b) Arnaud, C. A.; *Chem. Eng. News* **2009**, *87*, 5. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁸ Bernstein, E. F.; Brown, D. B.; Schwartz, M. D.; Kaidbey, K.; Ksenzenko, S. M. *Dermatol. Surg.* **2004**, *30*, 189. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁹ Gyurcsik, B.; Nagy, L. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *203*, 81. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁰ Maher, K. M., Taylor D. R.; Ritchie H. J. *J. Chromatogr. A.* **1995**, *697*, 247. [[CrossRef](#)]
- ⁶¹ Tsutsumi, N.; Oya, M.; Sakai, W. *Macromolecules* **2004**, *37*, 5971. [[CrossRef](#)]
- ⁶² Jouillé, M. M.; Chen, S. Y.; Bhat, K. L. *Heterocycles* **1985**, *23*, 691. [[CrossRef](#)]
- ⁶³ Vlahov, I. R.; Vlahov, I. V.; Schimidt, R. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 293. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁴ Chittenden, G. J. F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1988**, *107*, 455. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁵ Yang, W. -B.; Tsai, C. -H.; Lin, C. -H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2569. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁶ Ferreira, L.; *Dissertação de mestrado*; Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Brasil **1994**. [[Link](#)]
- ⁶⁷ Jarosz, S.; Zamojski, A. *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *12*, 1223. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁸ Regeling, H.; Rouville, E. D.; Chittenden, G. J. F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1987**, *106*, 461. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁹ Hafkamp, R. J. H.; Feiters, M. C.; Nolte, R. J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 986. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁰ Overkleeft, H. S.; van Wiltenburg, J.; Pandit, U. K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2527. [[CrossRef](#)]
- ⁷¹ Gratien, J; Hecka, M. -P.; Mioskowski, C. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 18. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷² Garésio, F.; Kardos, N.; Bonnevie, C.; Petit, S.; Luche, J. -L. *Green Chem.* **2000**, *2*, 33. [[CrossRef](#)]
- ⁷³ Nelson, C. R.; Gratz, J. S. *Carbohydr. Res.* **1978**, *60*, 267. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁴ Reuben D. R.; Kajima H., Ofele K. *J. Am. Chem. Soc.*

- 1976, 13, 6737. [CrossRef]
- ⁷⁵ Jagadeesh, Y.; Reddy, J. S.; Rao, B. V.; Swarnalatha, J. L. *Tetrahedron* **2010**, 66, 1202. [CrossRef]
- ⁷⁶ Bermejo, A.; Lora, M. J.; Blazquez, M. A.; Rao, K. S.; Cortes, D.; ZafraPolo, M. C. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, 117.
- ⁷⁷ Jean-Phillippe, S.; Jean-Micheal, V. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13011. [CrossRef]
- ⁷⁸ Lan, Y. H.; Chang, F. R.; Yu, J. H.; Yang, Y. L.; Chang, Y. L.; Lee, S. J.; Wu, Y. C. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 487. [CrossRef]
- ⁷⁹ Yadav, J. S.; Rao, B. M.; Rao, K. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 1725. [CrossRef]
- ⁸⁰ Yadav, J. S.; Das, S.; Mishra, A. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2443. [CrossRef]
- ⁸¹ Khodair, A. I.; Schmidt, R. R. *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 1967. [CrossRef]
- ⁸² Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 340. [CrossRef]
- ⁸³ Frigell, J.; Cumpstey, I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, 1127. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸⁴ a) Shing, T. K. M.; Cheng, H. M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6610; [CrossRef] [PubMed] b) Shing, T. K. M.; Ng, Y. C. *W. L. Synlett* **2011**, 1318. [CrossRef]
- ⁸⁵ Ohtake, H.; Ikegami, S. *Org. Lett.* **2000**, 2, 457. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸⁶ Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V. *Synlett* **1998**, 1339. [CrossRef]
- ⁸⁷ Frush, H. L.; Isabell, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2844-6. [CrossRef]
- ⁸⁸ Du Rossi, J. W.; *Atlas Chem. Ind., Inc. U.S. Pat* 3,438,787 **1969**.
- ⁸⁹ Liebran, J. T.; *To Pfizer Inc. U.S. Pat* 3,738,845, **1973**.
- ⁹⁰ Shaw, J. H.; Griffiths, D. *J. Dent. Res.* **1960**, 39, 377. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹¹ Shaw, J. H. *J. Dent. Res.* **1976**, 55, 376-82. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹² Yang, W. -B.; Patil, S. S.; Tsai, C. -H.; Lin, C. -H.; Fang, J. -M. *Tetrahedron* **2002**, 58, 253. [CrossRef]
- ⁹³ Svenson, S.; Schafer, A.; Fuhrhop, J. H.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 1023. [CrossRef]
- ⁹⁴ Sack, I.; Macholl, S.; Fuhrhop, J. H.; Buntkowsky, G. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2000**, 2, 1781. [CrossRef]
- ⁹⁵ Svenson, S.; Kirste, B.; Fuhrhop, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11969. [CrossRef]
- ⁹⁶ Piasecki, A.; Pilakowska-Pietras, D. *J. Surfact. Deterg.* **2007**, 10, 125. [CrossRef]
- ⁹⁷ Sodermana, O.; Johansson, I. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2000**, 4, 391. [CrossRef]
- ⁹⁸ Abert, M.; Mora, N.; Lacombe, J. M. *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 997. [CrossRef]
- ⁹⁹ Lafuente, O.; Lattermann, G.; de Lózar, A.; Schöpf, W.; Rehberg, I.; *33rd Topical Meeting on Liquid Crystals*, Paderborn, Alemanha, 2005. [Link]
- ¹⁰⁰ Reis, R. C. N.; Oda, V.; de Almeida, M. V.; Lourenço, M. C. S.; Vicente, F. R. C.; Barbosa, N. R.; Trevizani, R.; Santos, P. L. C.; Le Hyaric, M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, 19, 1065. [CrossRef]
- ¹⁰¹ de Almeida, M. V.; Saraiva, M. F.; de Souza, M. V. N.; Costa, C. F.; Vicente, F. R. C.; Lourenço, M. C. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 5661. [CrossRef]
- ¹⁰² Nishimura, M.; Ueda, M.; Miyaura, N. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5779. [CrossRef]
- ¹⁰³ Suzuki, M.; Owa, S.; Shirai, H., Hanabusa, K. *Tetrahedron* **2007**, 63, 7302. [CrossRef]
- ¹⁰⁴ El Ashry, E. S. H.; Awad, L. F.; Abdel Hamid, H.; Atta, A. I. *J. Carbohydr. Chem.* **2007**, 26, 329. [CrossRef]
- ¹⁰⁵ Scholnick, F.; Eastem P. E. P. *J. Dairy Sci.* **1980**, 63, 471. [CrossRef]
- ¹⁰⁶ Loubaki, E.; Sicsic, S.; Le Goffic, F. *Eur. Polym. J.* **1989**, 25, 379. [CrossRef]
- ¹⁰⁷ von Braunmohl, V.; Stadler, R. *Polymer* **1998**, 39, 1617. [CrossRef]
- ¹⁰⁸ Goury, V.; Jhurry, D.; Bhaw-Luximon, A. *Des. Monomers Polym.* **2008**, 11, 357. [CrossRef]
- ¹⁰⁹ Bertini, V.; Pocci, M.; Alfei, S.; Idini, B.; Lucchesini, F. *Tetrahedron* **2007**, 63, 11672. [CrossRef]
- ¹¹⁰ Fenimore, S. G.; Abezgauz, L.; Danino, D.; Ho, C.-C.; Co, C. C. *Macromolecules* **2009**, 42, 2702. [CrossRef]
- ¹¹¹ Mahera, K. M.; Taylor, D. R.; Ritchie, H. J. *J. Chromatogr. A* **1995**, 697, 247. [CrossRef]
- ¹¹² Cho, C. -C.; Liu, J. -N.; Chien, C. -H.; Shie, J. -J.; Chen, Y.-C.; Fang, J.-M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1549. [CrossRef]