

Universidade de Lisboa
Faculdade de Ciências
Departamento de Química e Bioquímica



Glicosilação de Compostos Fenólicos
com Catálise Heterogénea Promovida por
Zeólitos Ácidos

Miguel Maurício Machado dos Santos

Mestrado em Química
Química, Saúde e Nutrição

2008

Universidade de Lisboa
Faculdade de Ciências
Departamento de Química e Bioquímica



Glicosilação de Compostos Fenólicos
com Catálise Heterogénea Promovida por
Zeólitos Ácidos

Miguel Maurício Machado dos Santos

Mestrado em Química
Química, Saúde e Nutrição

Sob orientação de:

Professora Doutora Amélia Pilar Rauter
Professora Doutora Ana Paula Carvalho

2008

Agradecimentos

Antes de mais gostaria de agradecer às professoras Amélia Pilar Rauter e Ana Paula Carvalho por toda a sua ajuda e dedicação durante a realização do trabalho laboratorial, assim como desta tese.

À Paulinha (beijinho) pela realização de grande parte dos difractogramas de raios-X e, principalmente, por ser uma grande amiga, à Marta pelas isotérmicas de adsorção de azoto, à Viviana pelo auxílio na realização dos ensaios de adsorção de piridina e ao professor Carlos Borges pelos espectros de ESIMS.

A todos os colegas do laboratório de Glúcidos, em especial ao Caio (espera aí que eu já vou ter contigo), João (ainda te hei-de apanhar) e Filipa (boa onda), Nuno MANUEL (tal como tu gostas), Ana Rita (a minha primeira “escrava”), Joana Salta (oláaaaaaaaa!) e Susana Oliveira (ex-Lucas, agora és uma mulher casada), assim como aos restantes amigos e colegas “extra-laboratório 8.5.40” que contribuíram de alguma forma para um melhor desempenho da minha parte.

De quem não me posso nunca esquecer são os meus pais e irmão, a quem agradeço muito por todo o apoio e carinho que me deram durante mais este ano de trabalho. Ao meu irmão agradeço ainda toda a ajuda prestada na impressão desta tese.

E, claro, à minha namorada, a quem esgotei algumas vezes a paciência e roubei tanto do “nosso tempo” para trabalhar neste projecto. Sem ela este ano teria sido seguramente muito mais difícil e não o imaginaria sem ela, pelo que lhe agradeço do fundo do coração! Adoro-te.

A todos... MUITO OBRIGADO



Miguel Santos

Palavras-Chave

O-glicósidos de arilo
derivados *C*-glicosílicos de arilo
tricloroacetimidato
fenol
zeólito HY

Keywords

aryl *O*-glycosides
aryl *C*-glycosyl derivatives
trichloroacetimidate
phenol
zeolyte HY

Resumo

Nesta tese de mestrado foi investigada a reacção de glicosilação de compostos fenólicos promovida pelo zeólito HY (Si/Al=2,6). Foi determinada a alteração da sua estrutura cristalina na reacção usando as condições finais, tendo sido também registada a modificação da porosidade de uma das amostras. As propriedades ácidas do zeólito antes da reacção foram igualmente estudadas.

Numa primeira fase foi desenvolvida a técnica experimental usando o tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosilo (**40**) como dador de glicosilo e verificou-se que os *O*-glicósidos formavam-se em maior rendimento com tempos de reacção curtos, em condições anidras e usando um excesso de composto fenólico fundido em vez de solvente. A ausência de água proporcionou a formação de derivados C-glicosílicos em baixo rendimento em detrimento dos 2-OH-*O*-glicósidos.

Usando o tricloroacetimidato de 2,3,4-tri-*O*-acetil- α -D-xilopiranosilo (**46**) como dador de glicosilo, a acetilação da mistura reaccional após a reacção de glicosilação permitiu aumentar a eficiência da separação dos produtos formados. Este procedimento foi aplicado na glicosilação de catecol (**48**), resorcinol (**49**), *p*-nitrofenol (**50**), *p*-metoxifenol (**51**), *o*-metoxifenol (**52**) e *o*-dimetoxifenol (**53**). Os *O*-glicósidos foram obtidos em rendimentos compreendidos entre 89,7% (*p*-metoxifenol) e 36,4% (*p*-nitrofenol), ao passo que a formação dos derivados C-glicosílicos registou um rendimento máximo de 18,5% na reacção com o resorcinol. Geralmente ocorreu maior selectividade para o anómero β .

Estimou-se, através de ensaios de adsorção de piridina seguida por espectroscopia de infravermelhos, que o zeólito HY utilizado possui uma densidade de centros de Lewis ligeiramente superior à de centros de Brønsted, demonstrando ambos uma força ácida semelhante. Após a reacção de glicosilação, o zeólito manteve entre 91,6% e 98,7% de cristalinidade, determinada por DRX. A confrontação das isotérmicas de adsorção de azoto do zeólito inicial e do utilizado na reacção de xilosilação do resorcinol demonstrou que a microporosidade diminui significativamente, possivelmente devido à deposição de reagentes/produtos da reacção.

Abstract

In this MsC Thesis, the glycosylation of various phenols promoted by zeolyte HY was investigated. The acid properties of the zeolyte were studied, and changes inflicted by the reaction (in its final procedure) to its crystalline structure and porosity were recorded.

In a first phase, the development of the experimental procedure was made using 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyl trichloroacetimidate (**40**) as a glycosyl donor. It was seen that *O*-glycosides were obtained in better yield with shorter reaction times, in strict anhydrous conditions and using an excess of fused phenol compound instead of an organic solvent. The absence of water allowed even the formation of *C*-glycosyl derivatives in small amounts instead of 2-OH-*O*-glycosides.

When 2,3,4-tri-*O*-acetyl- α -D-xylopyranosyl trichloroacetimidate (**46**) was used as a glycosyl donor, acetylation of the reaction mixture after glycosylation became necessary to obtain a better separation of the products in column chromatography. This procedure was applied to the glycosylation of catechol (**48**), resorcinol (**49**), *p*-nitrophenol (**50**), *p*-methoxyphenol (**51**), *o*-methoxyphenol (**52**), *o*-dimethoxyphenol (**53**). The *O*-glycosides were obtained in yields ranging from 89.7% (*p*-methoxyphenol) to 36.4% (*p*-nitrophenol), and *C*-glycosyl derivatives were obtained in a maximum yield of 18.5% when resorcinol was used as a glycosyl acceptor. Generally, a better selectivity for β -anomers was achieved.

The zeolite HY used in these reactions bears a slightly higher density of Lewis acid centers comparing to the Brønsted ones, enclosing both similar strength as determined by pyridine adsorption experiments followed by infrared spectroscopy. The XRD patterns showed that the zeolite structure retained 91.6% to 98.7% of crystallinity after glycosylation. The nitrogen adsorption isotherms revealed that the zeolite used in the xylosylation of resorcinol present an important decrease of the microporous volume, most likely due to reagents/reaction products depositing.

Abreviaturas e símbolos

Símbolos

$[\alpha]_D^{20}$	rotação específica medida a $\lambda = 589$ nm e $T = 20,0$ °C
Å	angstrom
Δ	aquecimento
δ	desvio químico
θ	ângulo de Bragg
λ	comprimento de onda
∞	infinito
η	rendimento
σ_m	espessura de uma camada molecular de adsorvato

A

a	declive da recta
A.N.	área normalizada
A_{BET}	área superficial aparente determinada pelo método BET
Ac	grupo acetilo
Ac_2O	anidrido acético
AcOEt	acetato de etilo
AcOH	ácido acético
A_{ext}	área externa do sólido
a_m	área média ocupada por uma molécula de adsorvato na monocamada
APT	<i>“Attached Proton Test”</i>
A_S	área que uma monocamada de adsorvato ocupa na superfície de um sólido

B

b	intercepção da recta no eixo das ordenadas (ordenada na origem)
BET	Brunauer, Emmet e Teller
br s	<i>“broad singlet”</i>

C

C_{BET}	constante dependente da temperatura
c.c.f.	cromatografia em camada fina
CC	cromatografia em coluna
$^1H-^1H$ COSY	<i>“Proton-Proton COrelated Spectroscopy”</i>
CyH	ciclohexano

D

d	dubleto (RMN) / distância entre os planos inter-reticulares (DRX)
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
dd	dubleto duplo
ddd	duplo dubleto duplo
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DRX	difracção de raios-X

E

e.g.	por exemplo
equiv.	equivalentes
ESIMS	(espectrometria de) massa com ionização por electrospray
ESIMSMS	(espectrometria de) massa tandem com ionização por electrospray

F

FAU	faujasite
-----	-----------

G

g	grama
GC-MS	<i>“Gas Chromatography – Mass Spectrometry”</i>

H

h	hora(s)
hkl	índices de Miller
HMBC	<i>“Heteronuclear Multiple Bond Correlation”</i>
HMQC	<i>“Heteronuclear Multiple Quantum Coherence”</i>
HPLC	<i>“High Performance Liquid Chromatography”</i>
HY	zeólito Y na forma ácida
Hz	hertz

I

I_r	intensidade relativa
IV	infravermelhos

J

$J_{x,y}$	constante de acoplamento entre os prótons H-x e H-y
-----------	---

M

m	multipleteo
M	catião (estrutura zeolítica) / molaridade
<i>m-</i>	meta
m/z	razão massa/carga
Me	metilo
mg	miligrama
MHz	megahertz
min	minuto(s)
mL	mililitro
mmol	milimol

N

<i>n</i>	valência do catião M (estrutura zeolítica) / número inteiro de comprimentos de onda (DRX)
N	número de Avogadro
<i>n_{ads}</i>	quantidade adsorvida
NaY	zeólito Y na forma sódica
NH ₄ Y	zeólito Y na forma amoniacal
nm	nanómetro
<i>n_m</i>	quantidade adsorvida numa monocamada sobre a superfície de um sólido
NO ₂	nitroílo
Nu	nucleófilo

O

<i>o-</i>	orto
OH	grupo hidroxilo

P

p	pressão
<i>p-</i>	para
p ⁰	pressão de saturação da substância adsorvida à temperatura do ensaio
Pa	Pascal
Ph	fenilo
ppm	partes por milhão
py	piridina

R

R_f	factor de retenção
RMN	(espectroscopia de) Ressonância Magnética Nuclear
$^1\text{H-RMN}$	(espectroscopia de) Ressonância Magnética Nuclear de Protão
$^{13}\text{C-RMN}$	(espectroscopia de) Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

S

s	singleto
Si/Al	razão entre o número de átomos de silício e de átomos de alumínio na rede cristalina

T

T	temperatura / átomos de Si ou Al (estrutura zeolítica)
t	triplete
t	espessura média do filme adsorvido
t.a.	temperatura ambiente
td	triplete duplo
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
TO_4	SiO_4 ou AlO_4^-
t_r	tempo de reacção

U

u.a.	unidades arbitrárias
------	----------------------

V

V_{meso}	volume mesoporoso
V_{micro}	volume microporoso
vs.	“versus”

W

w^{ads}	volume adsorvido
------------------	------------------

X

XRD	“X-Ray Diffraction”
x+y	número total de tetraedros SiO_4 e AlO_4^- por malha elementar (estrutura zeolítica)
y/x	razão Si/Al

Índice Geral

1.	Introdução	1
1.1	Zeólitos	1
1.1.1	Estrutura porosa	1
1.1.2	Catálise ácida.....	3
1.1.3	Caracterização de catalisadores zeolíticos.....	4
1.1.3.1	Difracção de raios-X.....	4
1.1.3.2	Adsorção física de gases e vapores	6
1.1.3.2.1	Modelo de Brunauer, Emmet e Teller.....	8
1.1.3.2.2	Método <i>t</i>	9
1.1.3.3	Determinação da acidez de catalisadores sólidos.....	11
1.2	O-Glicosilação fenólica.....	13
1.3	C-Glicosilação fenólica	15
1.3.1	Reacções de substituição electrófila.....	17
1.3.2	Rearranjo O→C.....	17
1.4	Tricloroacetimidatos de glicosilo	18
1.5	Grupos Protectores.....	19
1.5.1	Ésteres acetato.....	19
1.5.1.1	Acetilação com anidrido acético/piridina	20
1.5.1.2	Desacetilação selectiva no centro anomérico.....	20
2.	Apresentação e discussão dos resultados.....	21
2.1	Desenvolvimento da técnica experimental	22
2.1.1	Glicosilação usando tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- α -D-glucopiranosilo.....	22
2.1.1.1	Glicosilação do fenol	22
2.1.1.2	Glicosilação do catecol	25
2.1.1.3	Glicosilação do resorcinol.....	29
2.1.2	Glicosilação usando tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- α -D-xilopiranosilo	32
2.1.2.1	Glicosilação do resorcinol.....	32
2.1.3	Glicosilação usando tricloroacetimidato de 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil- α -D-xilopiranosilo e posterior acetilação	35
2.1.3.1	Glicosilação do resorcinol.....	35
2.1.3.2	Glicosilação do catecol	40

2.1.3.3	Glicosilação do <i>p</i> -nitrofenol	44
2.1.3.4	Glicosilação do <i>p</i> -metoxifenol.....	45
2.1.3.5	Glicosilação do <i>o</i> -metoxifenol.....	48
2.1.3.6	Glicosilação do <i>o</i> -dimetoxifenol.....	52
2.2	Caracterização físico-química do zeólito HY	55
2.2.1	Caracterização estrutural.....	55
2.2.2	Caracterização textural	57
2.2.3	Caracterização das propriedades ácidas.....	59
3.	Parte experimental.....	61
3.1	Materiais e métodos.....	61
3.2	Síntese de 1,2,3,4,6-penta- <i>O</i> -acetil-D-glucopiranosose	63
3.3	Síntese de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-D-glucopiranosose	63
3.3.1	Método 1.....	63
3.3.2	Método 2.....	64
3.4	Síntese de tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- α -D-glucopiranosilo.....	64
3.4.1	Método 1.....	64
3.4.2	Método 2.....	64
3.5	Glicosilação usando tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- α -D-glucopiranosilo.....	65
3.5.1	Glicosilação do fenol	65
3.5.1.1	Método 1	65
3.5.1.2	Método 2	66
3.5.1.3	Método 3	66
3.5.2	Glicosilação do catecol.....	67
3.5.3	Glicosilação do resorcinol	68
3.6	Síntese de 1,2,3,4-tetra- <i>O</i> -acetil-D-xilopiranosose	70
3.7	Síntese de 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-D-xilopiranosose.....	70
3.8	Síntese de tricloroacetimidato de 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil- α -D-xilopiranosilo	70
3.9	Glicosilação usando tricloroacetimidato de 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil- α -D-xilopiranosilo	71
3.9.1	Glicosilação do resorcinol	71
3.10	Glicosilação usando tricloroacetimidato de 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil- α -D-xilopiranosilo e posterior acetilação	72
3.10.1	Método geral.....	72
3.10.2	Glicosilação do resorcinol	72
3.10.3	Glicosilação do catecol.....	74

3.10.4	Glicosilação do <i>p</i> -nitrofenol	75
3.10.5	Glicosilação do <i>p</i> -metoxifenol.....	76
3.10.6	Glicosilação do <i>o</i> -metoxifenol.....	77
3.10.7	Glicosilação do <i>o</i> -dimetoxifenol.....	78
3.11	Determinação das características ácidas do zeólito HY por adsorção de piridina seguida por espectroscopia de infravermelhos.....	79
4.	Conclusão e perspectivas futuras.....	80
5.	Bibliografia	82
6.	Anexos	i
6.1	Espectros de RMN dos compostos sintetizados	i
6.2	Isotérmicas de adsorção de azoto	xlix

Índice de Figuras

Figura 1 Estrutura tridimensional do zeólito HY	2
Figura 2 Modelo de ressonância dos grupos hidroxilo ácidos de zeólitos (A) e de sílico-aluminas (B)	4
Figura 3 Representação esquemática das interações de radiação X com a matéria	5
Figura 4 Tipos de isotérmicas de adsorção física	7
Figura 5 Curva t para a adsorção de azoto, a $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$, em zeólito 13X	10
Figura 6 Zona entre 1600 cm^{-1} e 1400 cm^{-1} dos espectros de infravermelhos de um zeólito HY genérico respeitantes a (1) 100% de piridina adsorvida e sua dessorção a diferentes temperaturas: (2) $200\text{ }^{\circ}\text{C}$, (3) $300\text{ }^{\circ}\text{C}$, (4) $400\text{ }^{\circ}\text{C}$	12
Figura 7 Exemplos de compostos aromáticos glicosilados encontrados na Natureza	13
Figura 8 Exemplos de compostos naturais possuindo ligações C-glicosílicas	16
Figura 9 Ampliação da zona δ 7.39 – 7.12 do espectro de $^1\text{H-RMN}$ da mistura de 28 e 29	43
Figura 10 Difractograma de raios-X do zeólito HY utilizado nas reacções de glicosilação	55
Figura 11 Gráfico das isotérmicas de adsorção física de azoto a $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ realizadas ao zeólito HY antes e depois da reacção de glicosilação do resorcinol	57
Figura 12 Gráfico de $(p/p^0)/(n^{\text{ads}}(1-p/p^0))$ vs. p/p^0 obtido para o zeólito inicial	58
Figura 13 Gráfico de t vs V^{ads} obtido para o zeólito inicial	59
Figura 14 Zona compreendida entre 1600 cm^{-1} e 1400 cm^{-1} dos espectros de IV traçados ao zeólito HY inicial após pré-tratamento e aquecimentos a $300\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $400\text{ }^{\circ}\text{C}$ depois de impregnado com piridina	60
Figura 15 Histograma das áreas relativas das bandas de adsorção a 1550 cm^{-1} e 1456 cm^{-1}	60

Índice de Esquemas

Esquema 1 Mecanismo de glicosilação através de reacções do tipo (a) S _N 2, (b) S _N 1 e através da (c) formação do ião oxónio A	14
Esquema 2 Mecanismo do rearranjo de tipo-Fries.....	17
Esquema 3 Análise retrossintética da formação dos imidatos 40 e 46	18
Esquema 4 Dadores de glicosilo (40 , 46), compostos fenólicos (47 – 53) utilizados e produtos obtidos, nomeadamente <i>O</i> -glicósidos (1 – 20), <i>O</i> -glicósidos com OH-2 livre (21 – 22) e derivados C-glicosílicos (23 – 34).....	21
Esquema 5 Reacção de glicosilação de 47 utilizando 40 como dador de glicosilo	22
Esquema 6 Reacção de glicosilação de 48 utilizando 40 como dador de glicosilo	25
Esquema 7 Reacção de glicosilação de 49 utilizando 40 como dador de glicosilo	29
Esquema 8 Reacção de glicosilação de 49 utilizando 46 como dador de glicosilo	33
Esquema 9 Reacção de glicosilação de 49 utilizando 46 como dador de glicosilo, seguida de acetilação	36
Esquema 10 Mecanismo de formação do composto 27	39
Esquema 11 Reacção de glicosilação de 48 utilizando 46 como dador de glicosilo, seguida de acetilação	40
Esquema 12 Reacção de glicosilação de 50 utilizando 46 como dador de glicosilo, seguida de acetilação	44
Esquema 13 Reacção de glicosilação de 51 utilizando 46 como dador de glicosilo, seguida de acetilação	46
Esquema 14 Reacção de glicosilação de 52 utilizando 46 como dador de glicosilo, seguida de acetilação	49
Esquema 15 Reacção de glicosilação de 53 utilizando 46 como dador de glicosilo, seguida de acetilação	52

Índice de Tabelas

Tabela 1 Dados dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos compostos 1 e 2 fulcrais para a sua identificação (Anexos I e II)	24
Tabela 2 Rendimentos dos produtos 1 e 2 nas diferentes reacções de glicosilação de 47 com 40 .	25
Tabela 3 Dados dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos compostos 3 , 4 , 21 e 22 fulcrais para a sua identificação (Anexos III e IV)	27
Tabela 4 Rendimentos dos produtos 3 , 4 , 21 e 22 nas diferentes reacções de glicosilação de 48 com 40	28
Tabela 5 Dados dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos compostos 5 , 6 , 23 e 24 fulcrais para a sua identificação (anexos V a VIII)	30
Tabela 6 Dados dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos compostos 7 , 8 e 25 fulcrais para a sua identificação (anexos IX a XI)	34
Tabela 7 Dados dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos compostos 9 , 10 , 26 e 27 fulcrais para a sua identificação (anexos XII a XV)	37
Tabela 8 Padrão de fragmentação do ião $m/z = 651.3$ ($[\text{M}^+ + \text{Na} - \text{AcOH}]$) obtido do espectro de ESIMSMS realizado ao composto 27	39
Tabela 9 Dados dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos compostos 11 , 12 , 28 e 29 fulcrais para a sua identificação (anexos XVI a XVIII)	41
Tabela 10 Dados dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos compostos 13 e 14 fulcrais para a sua identificação (anexos XIX e XX)	45
Tabela 11 Dados dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos compostos 15 , 16 , 30 e 31 fulcrais para a sua identificação (anexos XXI – XXIII)	46
Tabela 12 Dados dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos compostos 17 , 18 , 32 e 33 fulcrais para a sua identificação (anexos XXIV a XXVI)	49
Tabela 13 Dados dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos compostos 19 , 20 e 34 fulcrais para a sua identificação (anexos XXVII – XXIX)	53
Tabela 14 Resultados obtidos na glicosilação dos compostos fenólicos 48 – 53 usando o tricloroacetimidato de 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil- α -D-xilopiranosilo (46)	54
Tabela 15 Rendimentos de <i>O</i> -glicósidos (e respectivas proporções α/β) e de derivados <i>C</i> -glicosílicos das reacções de xilosilação dos compostos fenólicos 48 – 53 e valor do parâmetro de malha e de percentagem de cristalinidade do zeólito utilizado após cada reacção	56
Tabela 16 Valores de A_{BET} , V_{micro} e V_{meso} obtidos para o zeólito HY antes e depois da reacção de glicosilação	59

Índice de Equações

(Equação 1)	5
(Equação 2)	5
(Equação 3)	6
(Equação 4)	9
(Equação 5)	9
(Equação 6)	9
(Equação 7)	9
(Equação 8)	10
(Equação 9)	10
(Equação 10)	10

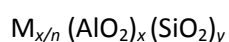
1. Introdução

1.1 Zeólitos

1.1.1 Estrutura porosa^{1,2}

Os zeólitos são aluminossilicatos cristalinos cuja estrutura tridimensional apresenta uma porosidade regular de dimensões comparáveis às de moléculas orgânicas, como os açúcares, e cujos poros apresentam aberturas variáveis entre 30 nm a 80 nm, conforme o tipo de estrutura. Os elementos estruturais de base são os tetraedros TO_4 (SiO_4 ou AlO_4^-) que se ligam através dos seus átomos de oxigénio, formando subunidades de enormes redes tridimensionais constituídas por blocos idênticos, isto é, as malhas elementares.

A fórmula estrutural dos zeólitos é



onde n é a valência do catião M , $x + y$ o número total de tetraedros SiO_4 e AlO_4^- por malha elementar e y/x a razão atômica Si/Al. O valor desta pode variar entre 1 (pela regra de Lowenstein não existem espécies Al-O-Al na rede) e infinito. As cargas negativas dos tetraedros AlO_4^- são compensadas por catiões alcalinos (M^{n+}), que podem ser substituídos por outros catiões (H^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}) por permuta iónica.

Os zeólitos podem ser classificados em três categorias definidas pelo número de átomos T (8, 10 ou 12 átomos) presentes nas aberturas dos poros mais largos:

- ⊗ Zeólitos de poros pequenos - aberturas com 8 átomos T e diâmetros livres de 30 a 45 nm;
- ⊗ Zeólitos de poros intermédios - aberturas com 10 átomos T e diâmetros livres de 45 a 60 nm;
- ⊗ Zeólitos de poros largos - aberturas com 12 átomos T e diâmetros livres de 60 a 80 nm;

Mediante a disposição dos tetraedros assim se obtém uma grande variedade de estruturas cristalinas, conhecendo-se actualmente 48 zeólitos naturais e mais de 150 de natureza sintética. O zeólito utilizado nas reacções de glicosilação descritas neste trabalho, o HY, a forma ácida do zeólito Y, pertence à família das faujasites (FAU) e a sua estrutura porosa compreende supercavidades (cavidades α) de 13 Å de diâmetro, ligadas a quatro outras supercavidades por janelas circulares de cerca de 7,4 Å (**Figura 1**).

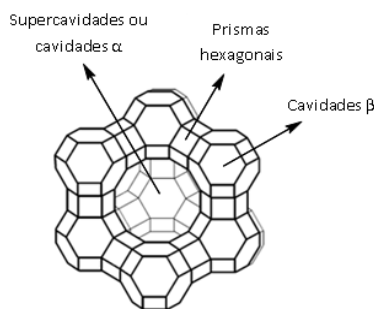


Figura 1 Estrutura tridimensional do zeólito HY

Uma das vantagens dos zeólitos sintéticos relativamente aos zeólitos naturais é precisamente a de permitir um ajuste exacto das suas propriedades: dimensão das cristalites, composição, polaridade, etc. Esta diversidade pode obter-se quer directamente por síntese, quer posteriormente por tratamento pós-síntese (permuta, desaluminação, etc). Além disso, podem introduzir-se ou sintetizar-se *in situ* diversos compostos no interior da rede cristalina dos zeólitos.

Dado a sua estrutura tridimensional bem definida, os zeólitos apresentam selectividade de forma para os reagentes e produtos (apenas moléculas com determinadas dimensões atingem o interior das cavidades ou conseguem difundir-se destas para o exterior), para o estado de transição (devido ao impedimento estereoquímico exercido pelas paredes dos poros na formação dos intermediários e estados de transição envolvidas nas reacções) e por efeito de concentração (provocada pelo aumento da concentração dos reagentes nos poros, com uma elevação preferencial das velocidades das reacções bimoleculares).

Assim, a sua actividade estende-se pela catálise ácida, básica, ácido-base, redox ou bifuncional, sendo a primeira e a última as mais reconhecidas.

Os primeiros zeólitos sintéticos (X, Y e A) encontraram rapidamente aplicações a nível industrial, principalmente em adsorção, catálise e permuta iónica, estando actualmente envolvidos em muitos outros processos industriais, nomeadamente na conversão de metanol em hidrocarbonetos (produção de gasolina - processo pioneiro da Mobil), hidroisomerização e “*hydrocracking*” de alcanos, assim como em química fina, e.g. acetilação de compostos aromáticos. Nos últimos anos, a sua aplicação tem-se estendido à área da síntese de hidratos de carbono, nomeadamente no desenvolvimento de novas metodologias de introdução e remoção de grupos protectores (acetilo,³ isopropilideno^{4,5}), na isomerização,⁶ hidrólise⁷, desidratação⁸ e oxidação⁹ de açúcares, bem como em reacções de glicosilação de Fischer de álcoois¹⁰ e de formação de *N*-, *S*- e *O*-glicósidos.^{11,12} Mais recentemente Aich e Loganathan estudaram a glicosilação de compostos fenólicos¹³ e de álcoois¹⁴ utilizando o zeólito HBEA como catalisador.

Com base nestes trabalhos e na experiência do grupo de investigação na utilização de zeólitos na síntese de carboidratos^{10,12} foi investigada a glicosilação de compostos fenólicos usando o zeólito HY como promotor da reacção. Este foi caracterizado quanto às suas propriedades ácidas por ensaios de adsorção de piridina seguida por espectroscopia de infravermelhos e as alterações da sua estrutura cristalina com a reacção foram estudadas por difracção de raios-X. O zeólito utilizado numa das reacções foi ainda avaliado quanto à variação da sua estrutura porosa através de ensaios de adsorção de azoto a -196 °C. Estas técnicas são apresentadas no ponto 1.1.3.

De seguida será feita uma ligeira apresentação sobre o carácter ácido dos zeólitos.

1.1.2 Catálise ácida

Muitas das reacções catalisadas por zeólitos fazem apenas uso dos centros protónicos (Brönsted), considerando-se de um modo geral que os centros de Lewis do catalisador apenas aumentam a força ácida de centros protónicos vizinhos. A actividade destes é proporcional ao seu grau de acessibilidade, força e, por vezes, densidade (a catálise de certas reacções moleculares requer mais do que um centro activo, por exemplo, transferência de hidrogénio).

A acidez protónica dos zeólitos provém sobretudo dos grupos hidroxilo em ponte, Al(OH)Si. Outros grupos hidroxilo estão contudo presentes, geralmente criados por desaluminação dos zeólitos durante o seu pré-tratamento, que apresentam por vezes uma força ácida suficiente para catalisar certas reacções.

O número máximo de centros de Brönsted é igual ao número de átomos de Al (tetraédricos) na rede. No entanto, através da regra de Loewenstein, este obter-se-ia num zeólito de razão Si/Al = 1 (8,3 mmol de H⁺/g de zeólito), caso a sua síntese fosse possível.

Um outro parâmetro determinante para a actividade dos zeólitos ácidos é a acessibilidade dos seus centros protónicos. No zeólito HY (**Figura 1**), uma parte dos centros está localizada nas supercavidades, acessível à maioria das moléculas orgânicas, e outra parte está localizada nos prismas hexagonais, de muito mais difícil acesso.

A força ácida é mais elevada para os zeólitos do que para os aluminossilicatos amorfos. Nos primeiros, as ligações Al-O e Si-O tornam-se praticamente equivalentes devido a um reajuste global das ligações em todo o cristal (**Figura 2**, estrutura **A**), enquanto que nas sílico-aluminas o centro ácido é um silanol que possui fraca interacção ácido-base entre o grupo hidroxilo e o átomo de alumínio, não permitindo este reajuste (**Figura 2**, estrutura **B**). Na estrutura **A**, a forte interacção entre os átomos de O e Al enfraquece a ligação OH, aumentando assim a força ácida do protão. Esta depende também do ângulo das ligações TOT.

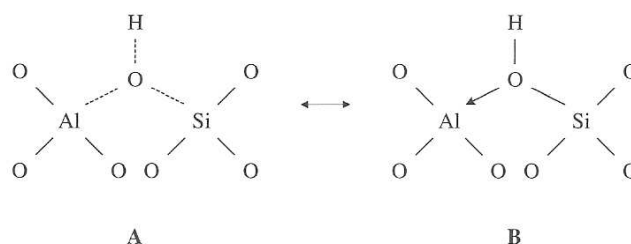
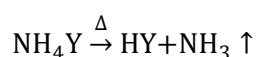
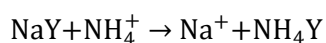


Figura 2 Modelo de ressonância dos grupos hidroxilo ácidos de zeólitos (A) e de sílico-aluminas (B) (adaptada de ¹)

A força dos centros protônicos está relacionada com a razão Si/Al uma vez que a electronegatividade do átomo de silício é maior do que a do átomo de alumínio. Como tal, a transferência electrónica é mais elevada de O para Si, e portanto também entre H e O, do que de O para Al, conduzindo assim a um carácter iónico mais pronunciado da ligação O-H.

A formação dos centros ácidos de Brønsted faz-se através do processo de calcinação do zeólito na sua forma amoniacal (obtida por permuta dos iões sódio por iões amónio) a temperaturas na ordem dos 400 °C:



1.1.3 Caracterização de catalisadores zeolíticos

As propriedades catalíticas dos zeólitos dependem das condições operatórias escolhidas para levar a cabo as transformações desejadas e também das suas próprias propriedades. De seguida são apresentadas as técnicas de caracterização empregues neste estudo, nomeadamente difracção de raios-X, adsorção física de gases e vapores e adsorção de uma base seguida por espectroscopia de infravermelhos.

1.1.3.1 DIFRACÇÃO DE RAIOS-X

Uma vez que a composição química do zeólito HY é conhecida aquando da sua compra, a caracterização da sua estrutura cristalina é levada a cabo através de difracção de raios-X (DRX) de pós. Este método permite estudar estruturas cristalinas de compostos simples e de simetria elevada.

A posição e a intensidade dos picos dependem da composição do zeólito, pelo que cada estrutura zeolítica apresenta um difractograma de raios-X frequentemente bem específico. No entanto, um ligeiro tratamento hidrotérmico ao sólido pode produzir alterações no seu difractograma, dificultando a comparação dos dados obtidos com os padrões.¹⁵

É utilizada uma radiação monocromática de comprimento de onda λ . A amostra é constituída por um grande número de cristalites cuja orientação é estatisticamente aleatória, existindo um certo número de cristalites que, para uma incidência θ , satisfazem a Lei de Bragg:

$$\text{(Equação 1)} \quad n\lambda = 2d \text{ (hkl)} \text{ sen } \theta$$

para uma dada família de planos, hkl, em que n é o número inteiro de comprimentos de onda, θ é o ângulo de Bragg, d é a distância entre os planos inter-reticulares, e hkl são os índices de Miller, da família de planos hkl.

A fórmula de Bragg define as direcções possíveis dos raios difractados (**Figura 3**).

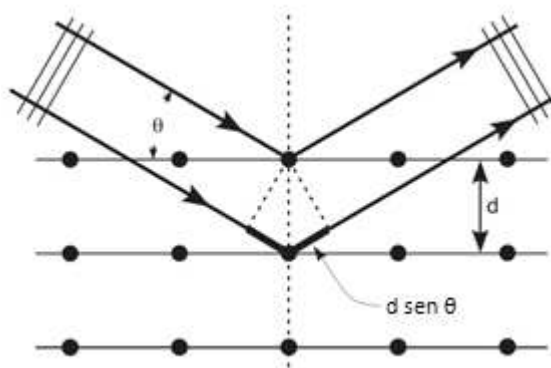


Figura 3 Representação esquemática das interacções de radiação X com a matéria (adaptada de ¹⁶)

Para o conjunto de famílias de planos cristalográficos compatíveis com a condição de resolução ($\text{sen } \theta < 1$, ou seja, $d \text{ (hkl)} > \lambda/2$), os raios difractados formam um conjunto de famílias de cones de revolução coaxiais cujo eixo é o feixe incidente. A determinação das distâncias entre os planos inter-reticulares d (hkl) permite obter os parâmetros cristalinos da rede. Para calcular o parâmetro de malha dum zeólito com estrutura cúbica (arestas $a = b = c$ e ângulos $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$), como é o caso do zeólito HY, utiliza-se a **Equação 2**:

$$\text{(Equação 2)} \quad \frac{1}{d^2 \text{ (hkl)}} = \frac{h^2 + k^2 + l^2}{a^2}$$

e usam-se apenas os dados correspondentes aos planos de índices de Miller 533, 642 e 555.¹

Cada malha elementar de zeólito compreende um número definido de átomos T (Si ou Al) na rede. Por isso, o parâmetro de malha varia com a razão Si/Al da rede, uma vez que o comprimento das ligações Al-O e Si-O é distinto (1,74 Å e 1,61 Å, respectivamente). A presença

de outras espécies, quer na rede (e.g. ninhos hidroxilo), quer fora dela (e.g. espécies alumínicas extra-rede), influencia o valor de Si/Al obtido.

Uma outra informação importante é dada pela intensidade dos raios difractados, a qual está directamente relacionada com o conteúdo atómico (natureza, número e posição relativa dos átomos) da malha elementar e também das dimensões dos cristais.

Para fazer uma estimativa das alterações que ocorrem ao nível da estrutura de um zeólito, por exemplo após uma reacção, calcula-se a percentagem de cristalinidade pela razão da intensidade de picos característicos da amostra antes e depois do processo. Para o zeólito HY são habitualmente consideradas as intensidades dos picos relativos aos planos de índice de Miller 311, 331, 511, 440, 533, 642, 660 e 555¹ **Equação 3:**

$$\text{(Equação 3)} \quad \% \text{ cristalinidade} = \frac{\sum \text{Intensidade pico (amostra)}}{\sum \text{Intensidade pico (padrão)}}$$

1.1.3.2 ADSORÇÃO FÍSICA DE GASES E VAPORES

Um dos métodos mais utilizados na caracterização de sólidos porosos é a adsorção física de gases e vapores. Usualmente as experiências de adsorção são realizadas em condições isotérmicas, sendo as quantidades adsorvidas no sólido obtidas em função da pressão.¹⁷

A distinção entre as superfícies externa e interna de um material adsorvente é, muitas vezes, difícil de realizar. No entanto, foi convencionado que a superfície externa abrange as proeminências e a superfície das fendas que sejam mais largas do que profundas, enquanto que a superfície interna inclui as paredes das fendas, poros e cavidades, que sejam mais profundas do que largas e acessíveis ao adsorvível.¹⁸ Do ponto de vista prático, consoante a técnica, o gás utilizado e as características dos poros é possível, habitualmente, distingui-los.

Os poros são geralmente classificados em três grupos, de acordo com a sua largura: macroporos (> 50 nm), mesoporos (2 – 50 nm) microporos (<2 nm).^{18,19} Uma vez que os mecanismos de preenchimento dos poros está dependente da forma destes e as propriedades do adsorvível e as interacções adsorvente-adsorvato são diferentes de caso para caso, estas delimitações nem sempre se verificam. A totalidade do volume dos microporos que se encontra acessível pode ser vista como espaço de adsorção e o processo que ocorre em primeiro lugar é o preenchimento dos microporos, ocorrendo de seguida o recobrimento das paredes dos meso e macroporos que estejam acessíveis. A adsorção física nos mesoporos acontece em duas etapas, nomeadamente adsorção em monocamada-multicamada e condensação capilar. Enquanto que na adsorção em monocamada todas as moléculas

adsorvidas estão em contacto com a camada superficial do adsorvente, na adsorção em multicamada o espaço de adsorção acomoda mais do que uma camada de moléculas, fazendo com que nem todas as moléculas adsorvidas se encontrem em contacto com a camada superficial do adsorvente. Após esta etapa, o espaço remanescente é preenchido com gás/vapor condensado, separando-se da fase gasosa por um menisco (condensação capilar).

No caso das isotérmicas de adsorção é recomendado que a quantidade adsorvida seja expressa em moles por grama de sólido desgaseificado (n^{ads}). As isotérmicas são apresentadas sob a forma gráfica, representando n^{ads} em função da pressão relativa (p/p^0), em que p^0 é a pressão de saturação da substância adsorvida à temperatura do ensaio, ou em função da pressão (p), quando a determinação é feita a temperatura superior à crítica.

As isotérmicas de adsorção são classificadas em seis tipos característicos (**Figura 4**).

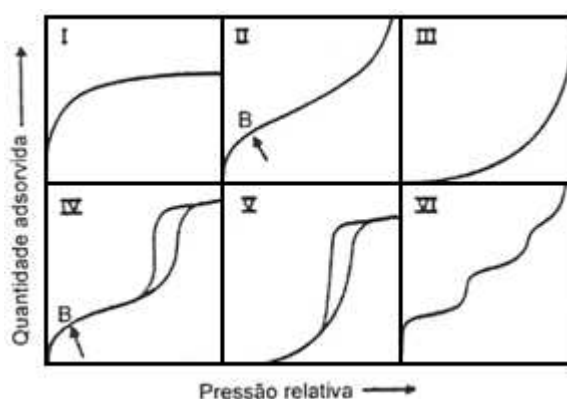


Figura 4 Tipos de isotérmicas de adsorção física (adaptada de ²)

A isotérmica de Tipo I é côncava relativamente ao eixo das pressões, e tende para um valor limite de quantidade adsorvida à medida que $p/p^0 \rightarrow 1$. Este comportamento é característico de sólidos essencialmente microporosos e com áreas superficiais externas reduzidas. O valor limite de quantidade adsorvida depende essencialmente do volume dos microporos acessível, correspondendo ao completo preenchimento desse volume.

Nas isotérmicas de Tipo II e III, a quantidade adsorvida tende para ∞ quando $p/p^0 \rightarrow 1$, correspondendo à adsorção em camadas múltiplas sobrepostas, e ocorrem em sólidos não porosos ou macroporosos. O ponto B, assinalado no início da região quase linear na isotérmica do Tipo II, é normalmente considerado indicativo do preenchimento da primeira camada e do início de formação da multicamada.²⁰ A isotérmica do Tipo III é característica de casos em que as interações entre as moléculas de adsorvato são mais fortes do que as interações superfície-adsorvato.

As isotérmicas de Tipo IV e V correspondem, respectivamente, às isotérmicas de Tipo II e III quando o sólido apresenta mesoporos, nos quais ocorre o fenómeno de condensação

capilar. A quantidade adsorvida tende para um valor máximo finito, correspondente ao enchimento completo dos capilares com adsorvido no estado líquido.

Finalmente, a isotérmica de Tipo VI corresponde a um mecanismo de adsorção de multicamada, em escada. Observa-se em sólidos não porosos, com superfícies muito uniformes, definindo cada patamar o completo preenchimento de uma camada.

Quando a curva de adsorção não coincide com a curva de dessorção, isto é, não há reversibilidade, estamos perante um fenómeno de histerese. Este comportamento é característico de condensação capilar em estruturas mesoporosas e está patente nos gráficos das isotérmicas de Tipo IV e V (**Figura 4**).

De forma a obter os parâmetros texturais dos materiais através das isotérmicas de adsorção é necessário utilizar métodos para efectuar o tratamento dos dados obtidos. Neste trabalho foram empregues o modelo de Brunauer, Emmet e Teller (secção 1.1.3.2.1) e o método t (secção 1.1.3.2.2). Em seguida encontra-se uma descrição sucinta de ambos.

1.1.3.2.1 Modelo de Brunauer, Emmet e Teller^{20,21,22,23}

O modelo de Brunauer, Emmet e Teller (BET),²³ tem sido sem dúvida o mais utilizado na análise de isotérmicas de adsorção, nomeadamente na estimativa da área superficial, ou área específica de sólidos (A_s). Este modelo foi desenvolvido para a adsorção em multicamada, em sólidos não porosos, baseando-se no fenómeno de adsorção física. É, contudo, muitas vezes aplicado ao estudo de sólidos microporosos, apesar do potencial de adsorção criado no interior dos microporos ser bastante superior ao que se observaria se a mesma superfície fosse completamente plana, o que induz um aumento considerável das quantidades adsorvidas.²⁰ Uma vez que o valor obtido nestas condições pode não reflectir a área real do sólido, mas a área equivalente de uma superfície não porosa, é aconselhada a utilização da designação de "área específica aparente" quando se analisam sólidos microporosos.^{18,19}

Não obstante, este é o modelo mais utilizado na caracterização de sólidos porosos, não só devido ao acessível tratamento matemático da equação, mas também por servir de base para comparação entre diferentes materiais. O gás normalmente utilizado é o azoto à sua temperatura normal de ebulição (-196 °C), não só devido ao elevado grau de pureza (de que é possível dispor) e de ser experimentalmente fácil de atingir e manter a temperatura de -196 °C, mas também pela pequena dimensão da molécula de azoto e inércia química.

A equação do modelo BET tem várias formas, sendo, no entanto, mais aplicada segundo a sua forma linearizada:

$$(Equação 4) \quad \frac{p/p^0}{n^{ads}(1 - p/p^0)} = \frac{1}{n_m} + \frac{c_{BET} - 1}{n_m(p/p^0)}$$

onde n_m é a quantidade adsorvida numa monocamada sobre a superfície do sólido e c_{BET} é uma constante dependente da temperatura. A aplicação desta equação aos dados experimentais, representados na forma $(p/p^0) / [n^{ads} (1-p/p^0)]$ vs. p/p^0 , permite a determinação do valor de n_m a partir do declive a e intercepção b da recta, uma vez que:

$$(Equação 5) \quad n_m = \frac{1}{(b + a)}$$

Por outro lado, a área que uma monocamada ocupa na superfície de um sólido (A_s) pode ser relacionada com a quantidade adsorvida na monocamada n_m por:

$$(Equação 6) \quad A_s = N \times n_m \times a_m$$

onde N representa o número de Avogadro e a_m a área média ocupada por uma molécula de adsorvato na monocamada, cujo valor para a molécula de azoto considerado ao longo deste trabalho é de $16,2 \times 10^{-20} \text{ m}^2$.²⁰ Se o valor de n_m utilizado na equação anterior for obtido pela aplicação da **Equação 4** aos dados experimentais, o valor de área superficial determinado é designado por área superficial aparente determinada pelo método BET, ou área BET (A_{BET}).

9

De um modo geral, esta equação é válida para valores de p/p^0 compreendidos entre 0,05 e 0,35, sendo que no caso de amostras essencialmente microporosas é usualmente restrita ao intervalo de 0,05 a 0,15.

1.1.3.2.2 Método t ^{19,20,21,22,24}

O método t , proposto por Lippens e de Boer,²⁴ baseia-se na comparação de isotérmicas de adsorção com uma isotérmica padrão cuja variável dependente é a espessura estatística do filme adsorvido, podendo ser também efectuada contra uma isotérmica experimental obtida num sólido de referência não poroso.²⁰ Esta conversão é conseguida considerando n^{ads}/n_m igual ao número de camadas moleculares estatísticas no filme e multiplicando pela espessura de uma camada molecular (σ_m), ou seja:

$$(Equação 7) \quad t = (n^{ads}/n_m)\sigma_m$$

Note-se que t representa a espessura média, pois, dependendo da porosidade, pode variar localmente ao longo da superfície do sólido.

As quantidades adsorvidas são traçadas em função de t em vez de p/p^0 , como no método BET. Neste trabalho foi utilizada a equação proposta por Harkins e Jura²² para o

cálculo de t (em nm) em função de p/p^0 :

$$(Equação 8) \quad t = \left(\frac{13,99}{0,034 - \log(p/p^0)} \right)^{0,5} \times 10^{-1}$$

Obtém-se assim uma curva (denominada curva t) da qual se sabe, utilizando a **Equação 7**, que a quantidade adsorvida n^{ads} se relaciona com a espessura t por:

$$(Equação 9) \quad n^{ads} = b_t t$$

na qual b_t é dado por n_m/σ_m . Consequentemente, pode calcular-se A_s através da sua relação com a quantidade adsorvida na monocamada n_m a partir do declive da curva t (b_t):

$$(Equação 10) \quad A_s = a_m \times \sigma_m \times N \times b_t$$

onde N é o número de Avogadro. Neste trabalho foram considerados os valores de $16,2 \times 10^{-20} \text{ m}^2$ e de $0,354 \text{ nm}$, para a_m e σ_m , respectivamente.²⁰ No caso de este método ser aplicado a sólidos não porosos, a curva t obtida pela **Equação 8** será uma recta que passa pela origem, dado que a comparação está a ser feita com um sólido de referência igualmente não poroso, sendo a área obtida pela **Equação 10** uma estimativa da área do sólido. No entanto, no caso da aplicação a materiais microporosos, como é o caso do zeólito HY, não se obtém uma recta que passa pela origem, uma vez que existe uma grande quantidade de gás que se encontra adsorvida no interior dos microporos. Observa-se, por isso, um desvio para pequenos valores de t , como o apresentado a título de exemplo na **Figura 5**, obtendo-se uma secção linear apenas a partir de um determinado valor de t . A esta é ajustada uma recta da qual se determina o seu declive. Para conversão da quantidade adsorvida em volume adsorvido w^{ads} considerou-se neste trabalho que o azoto adsorvido na superfície dos adsorventes tem uma densidade igual à do azoto líquido a -196°C , ou seja, $0,808 \text{ g.cm}^{-3}$.²⁰

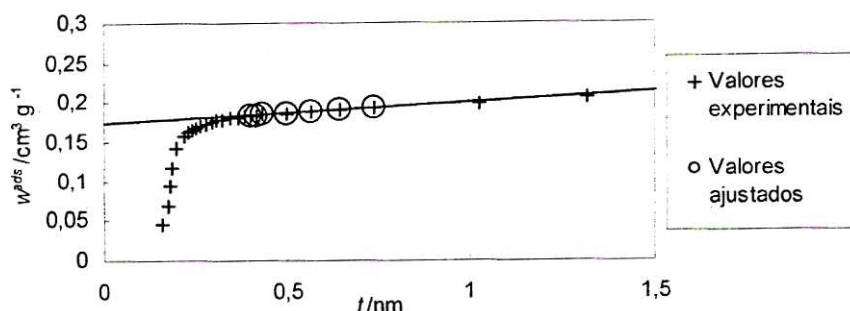


Figura 5 Curva t para a adsorção de azoto, a -196°C , em zeólito 13X (adaptada de²⁵)

Neste exemplo,²⁵ tal como nos casos presentes neste trabalho, as rectas foram ajustadas entre 0,4 nm e 0,8 nm, zona para cujos valores de pressão (cerca de 0,15 a 0,6 p/p° respectivamente) se assume que os microporos se encontram já saturados. Usando a **Equação 10**, o valor da área determinado a partir deste declive será, usando este método, o valor de área externa do sólido (A_{ext}).²⁰ Pode também determinar-se o volume microporoso (V_{micro}), dado pela intercepção da recta com o eixo yy da recta, uma vez que se considera que a adsorção na área externa do sólido se dá segundo a recta ajustada e, logo, o volume adsorvido a $t = 0$ será apenas no espaço microporoso.²⁰

Nos materiais em estudo neste trabalho não existiram dificuldades na aplicação deste método, uma vez que se tratam de materiais essencialmente microporosos. No entanto, a aplicação do método t a materiais com uma larga distribuição de poros pode colocar algumas dificuldades em determinar o intervalo de valores de t em que se obtém uma secção linear de forma a utilizar esses valores no ajuste da recta.

1.1.3.3 DETERMINAÇÃO DA ACIDEZ DE CATALISADORES SÓLIDOS

O conhecimento dos centros ácidos dos catalisadores que promovem reacções de carácter ácido é fundamental para interpretar a sua actividade e selectividade, de modo a permitir relacionar as suas propriedades catalíticas com as suas propriedades ácidas.

Para a determinação das características dos centros ácidos desenvolveram-se vários métodos químicos e físicos, bem como reacções modelo. Destacam-se métodos de titulação, espectroscopia de infravermelhos (IV) e adsorção de bases seguida por espectroscopia de infravermelhos.²⁶ Exemplos de reacções químicas modelo são a isomerização de xilenos, o “*cracking*” de *t*-butilbenzeno e de outros alcanos, entre outros.² O método empregue neste trabalho para a determinação da acidez do zeólito HY foi o de adsorção de bases seguida por espectroscopia de infravermelhos, apresentando-se seguidamente uma descrição sucinta do mesmo.

Através deste método é possível distinguir os centros de Brønsted dos centros de Lewis, bem como aferir a sua força e importância relativa. A técnica empregue possui um princípio bastante simples: após um pré-tratamento a 300 °C durante 2 h sob vácuo, o sólido é posto em contacto com uma base, e.g. piridina, à temperatura ambiente. Após cerca de 20 min isola-se a amostra e deixa-se durante a noite sob vácuo elevado (10^{-3} Pa) de forma a eliminar a piridina fisicamente adsorvida, ficando apenas a quimicamente adsorvida. Após análise por espectroscopia de IV da amostra com a base adsorvida seguem-se vários aquecimentos do

sólido em patamares de temperaturas crescentes (200 °C, 300 °C e 400 °C) durante períodos de 90 min sob vácuo, traçando-se o espectro de IV após cada aquecimento.

Analisando os espectros obtidos na gama de frequências de 1400 a 1600 cm^{-1} , verifica-se a existência de três bandas de absorção correspondentes às vibrações da ligação da piridina aos centros de Brønsted (banda a 1550 cm^{-1}), aos centros de Lewis (banda a 1456 cm^{-1}) e a ambos (banda a 1490 cm^{-1}). Os centros ácidos mais fortes serão os que retêm a base a temperaturas mais elevadas, podendo assim fazer-se uma estimativa do número de centros pela intensidade das bandas.

Na **Figura 6** encontram-se representados os espectros de IV genéricos de um zeólito HY de todas as etapas do ensaio de adsorção de piridina. Nestes é visível que a banda a 1550 cm^{-1} desaparece praticamente por completo após dessorção da piridina a 400 °C enquanto que a banda a 1456 cm^{-1} mantém-se intensa mesmo após a última rampa de dessorção. Pode então dizer-se que este zeólito possui uma fraca acidez de Brønsted e uma forte acidez de Lewis. Por outro lado, a maior intensidade da banda a 1550 cm^{-1} comparativamente à que surge a 1456 cm^{-1} é reflexo de um maior número de centros de Lewis comparativamente aos de Brønsted.

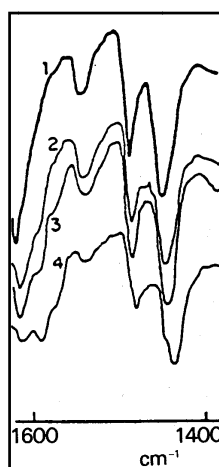


Figura 6 Zona entre 1600 cm^{-1} e 1400 cm^{-1} dos espectros de infravermelhos de um zeólito HY genérico respeitantes a (1) 100% de piridina adsorvida e sua dessorção a diferentes temperaturas: (2) 200 °C, (3) 300 °C, (4) 400 °C (adaptada de ²)

Este ensaio dá informações bastante completas sobre a natureza, força e número dos centros ácidos presentes num material poroso como um zeólito.

1.2 O-Glicosilação fenólica

Os carbo-hidratos que possuem anéis aromáticos ligados ao centro anomérico são produtos naturais importantes e, como tal, interessantes alvos sintéticos. Na Natureza podem ser encontrados vários *O*-glicósidos de arilo, como a vancomicina (**Figura 7**), com propriedades antibióticas, bem como outros glicósidos fenólicos de origem vegetal mais ou menos complexos, como é o caso de arbutina, senósido A e glucofrangulina A (**Figura 7**).

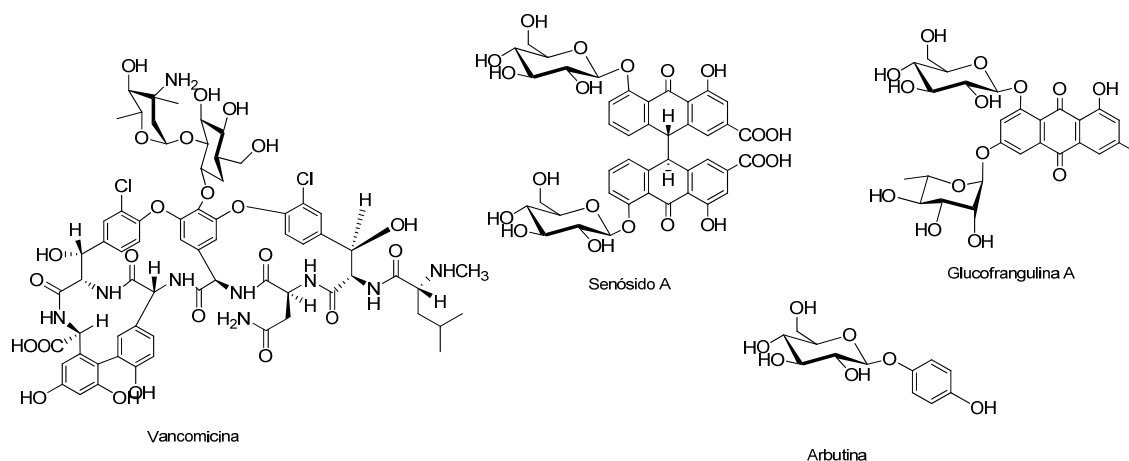
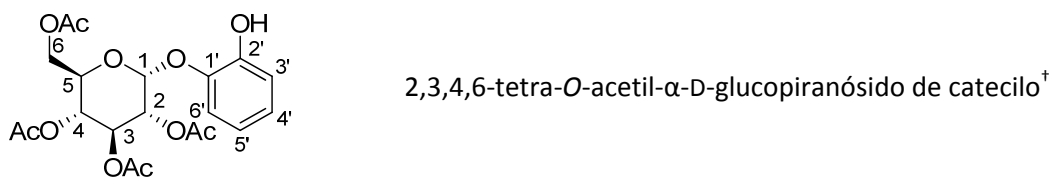


Figura 7 Exemplos de compostos aromáticos glicosilados encontrados na Natureza

13

Uma designação de *O*-glicósidos aceita pela IUPAC²⁷ é a seguinte, tomando como exemplo o composto **3** sintetizado neste trabalho:

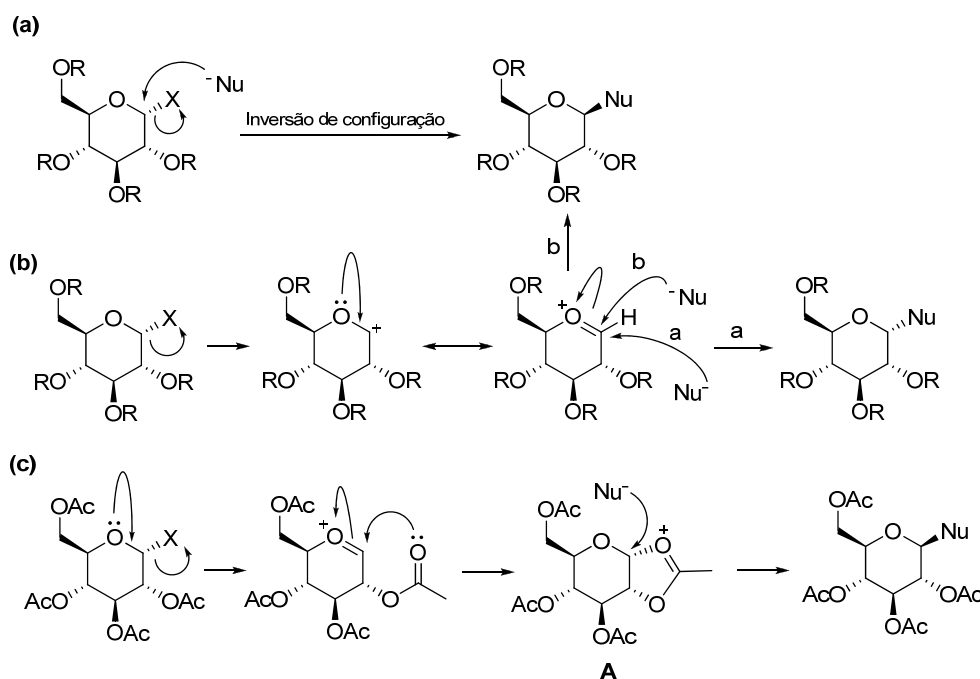


A formação da primeira ligação glicosídica foi realizada a partir de cloreto de glucosilo peracetilado e fenolato de potássio por Michael em 1879.²⁸ Desde então, a síntese de derivados glicosídicos tem evoluído exponencialmente.

Um estudo realizado recentemente²⁹ revelou que os halogenetos, acetatos e tricloroacetimidatos de glicosilo, bem como derivados tioglicosílicos constituem os dadores de glicosilo mais utilizados na síntese de *O*-glicósidos nos últimos anos.

[†] Para uma maior clareza na análise dos dados de RMN, nos capítulos *Apresentação e discussão de resultados e Parte experimental*, a numeração dos átomos de carbono e respectivos prótons de *O*-glicósidos é a apresentada na figura.

A ligação glicosídica pode ser formada através de um mecanismo S_N2 [Esquema 1, (a)], habitualmente usando halogenetos de glicosilo em condições básicas,³⁰ ou através de um mecanismo do tipo S_N1 sob condições ácidas [Esquema 1, (b)]. Os produtos das glicosilações promovidas por ácidos de Lewis têm uma determinada estereoquímica, que é influenciada por diversos factores. O efeito anomérico promove, geralmente, a formação do anómero termodinamicamente mais estável (α -glicósidos). No entanto, a existência de grupos vicinais, como ésteres, na posição C-2 favorece a formação de ligações 1,2-*trans*-glicosídicas (β -glucósidos ou α -manósidos), pois ocorre a formação de um intermediário cíclico, o ião oxónio **A** [Esquema 1, (c)] que abre através de um mecanismo S_N2 quando reage com o aceitador de glicosilo (efeito de participação do grupo vizinho).³¹ Portanto, a síntese dos produtos cinéticos, isto é, β -D-gluco- e -galactósidos, assim como de α -D-manósidos, é habitualmente realizada com sucesso, ao passo que α -D-gluco- e -galactósidos podem ser formados por anomerização dos primeiros.



Esquema 1 Mecanismo de glicosilação através de reacções do tipo (a) S_N2 , (b) S_N1 e através da (c) formação do ião oxónio **A**

A glicosilação de fenóis apresenta, no entanto, vários problemas específicos:²⁹

- ⊍ Comparativamente à cadeia alquílica dos álcoois, o anel aromático tem características electroattractoras, o que, em meios ácidos, resulta num menor carácter nucleófilo. Não obstante, podem ser obtidos rendimentos altos usando fenóis substituídos com

grupos electrodoadores, como é o caso do *p*-metoxifenol (**51**). A sua maior acidez torna-os, no entanto, melhores nucleófilos sob condições reaccionais básicas, especialmente se possuírem grupos electroattractores;

- ✎ Devido às propriedades electrodoadoras do átomo de oxigénio do grupo hidroxilo, os fenóis são nucleófilos ambidentados, pelo que, e especialmente a temperaturas mais elevadas, pode originar derivados C-glicosílicos;³²
- ✎ Os substituintes do anel aromático podem estar estereoquimicamente impedidos, o que também diminui a sua nucleofilia. Em alguns casos, o uso de grupos protectores (tributylestanato e trimetilsililo) permitiu aumentar o rendimento de glicosilação,³³ sendo que noutros não surtiu quaisquer melhorias.³⁴

As reacções são habitualmente levadas a cabo em diclorometano e com uma quantidade subestequiométrica de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$,^{29,34} o promotor mais usado. Outros promotores foram já descritos, nomeadamente o TMSOTf ,³² AgOTf ,³⁵ $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2/\text{AgClO}_4$.³⁶ No entanto, estes ácidos de Lewis apresentam vários problemas ambientais e requerem condições anidras e temperaturas muito baixas, pelo que foram desenvolvidas novas técnicas mais ecológicas usando outros promotores, como a resina Amberlyst A-26³⁷ e $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ em água.³⁸ A aplicação de zeólitos ácidos na glicosilação fenólica tem sido também alvo de interesse.^{13,39}

Tendo como base estes trabalhos e a experiência do Grupo de Química dos Glúcidos da FCUL em reacções promovidas por zeólitos, mais precisamente na síntese de acetónidos,⁴ galactósidos de metilo e derivados *O*- e *S*-glicosílicos,^{10,12} utilizou-se o zeólito HY como mediador da reacção de glicosilação de vários compostos fenólicos, usando tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosilo (**40**) e tricloroacetimidato de 2,3,4-tri-*O*-acetil- α -D-xilopiranosilo (**46**) como dadores de glicosilo.

1.3 C-Glicosilação fenólica

A estrutura distinta dos derivados C-glicosílicos de arilo encontra-se dispersa num grande número de produtos naturais com variada actividade biológica, nomeadamente antibacterianas (pluramicina A), antitumoral (benzatrina A), antiagregação plaquetária (medermicina), entre outras (**Figura 8**).

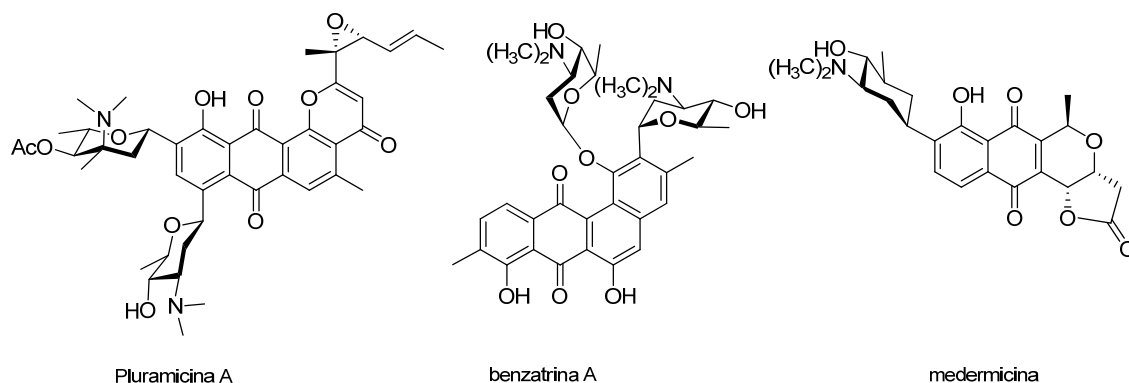
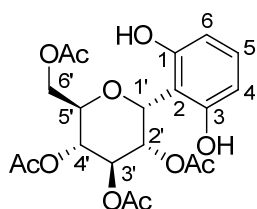


Figura 8 Exemplos de compostos naturais possuindo ligações C-glicosílicas

Uma designação de derivados C-glicosídicos aceita pela IUPAC²⁷ é a seguinte, tomando como exemplo o composto **23** sintetizado neste trabalho:



2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosil)resorcinol[†]

Verifica-se, tanto nos derivados C-glicosílicos naturais como sintetizados, que a substituição no anel aromático ocorre preferencialmente em posição *orto* ou *para* relativamente ao grupo hidroxilo.

A característica estrutural comum a todos os derivados C-glicosílicos de arilo é a existência de uma ligação carbono-carbono (C-C) entre a aglicona aromática e a posição anomérica do açúcar, a qual não é passível de sofrer hidrólise química ou enzimática. A sua estabilidade em condições fisiológicas normais faz deste tipo de compostos alvos terapêuticos importantes, tendo sido já desenvolvidas várias técnicas para a sua síntese. Destacam-se as reacções de *cross-coupling*,⁴⁰ radical livre,⁴¹ ciclização,⁴² substituição electrófila⁴³ e rearranjo intramolecular O→C.⁴⁴ De seguida irão ser apresentadas apenas as últimas duas, dado que fazem uso de ácidos de Lewis e/ou de Brønsted, as espécies ácidas presentes no interior do zeólito.

[†] Nos derivados C-glicosídicos, a aglicona é considerada a estrutura principal da molécula, sendo o açúcar um substituinte da mesma. Como tal, nos capítulos *Apresentação e discussão de resultados* e *Parte experimental*, a numeração dos átomos de carbono e respectivos protões do anel aromático é realizada por números simples (x) enquanto que os da parte sacarídica são representados por números com plicas (x').

1.3.1 Reacções de substituição electrófila

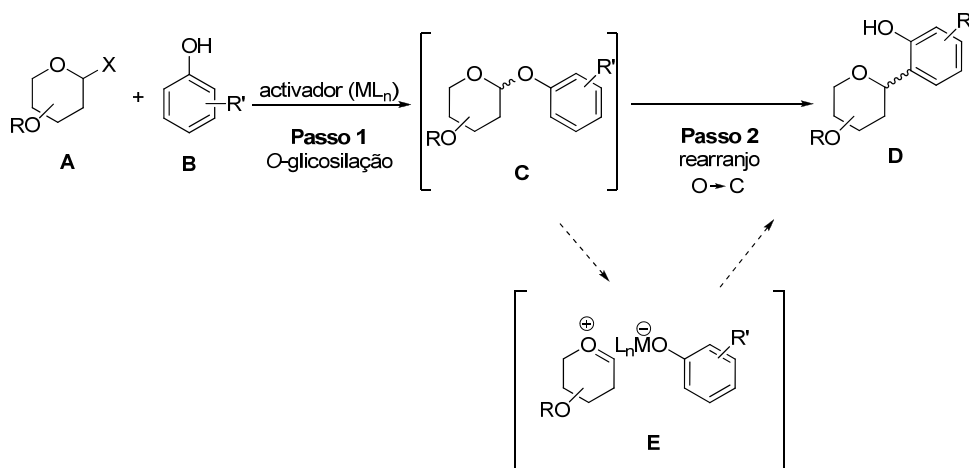
As reacções de substituição electrófila são uma das vias mais utilizadas na síntese de derivados C-glicosílicos pela facilidade de preparação dos açúcares precursores. Alguns destes, no entanto, são instáveis em condições ácidas de Lewis, pelo que é necessária a utilização de agliconas aromáticas activadas com substituintes electrodoadores.

Os halogenetos de glicosilo são, na grande maioria das vezes, os açúcares de eleição empregues nesta transformação,⁴⁵ sendo também utilizados açúcares com a posição anomérica livre, acetilada ou possuindo um grupo tricloroacetimidato, entre outros. Apesar da libertação de um grupo halogéneo da posição anomérica ser uma transformação acessível usando um ácido de Lewis como promotor da reacção, o uso de lactonas de ácidos glicónicos⁴⁶ como dadores de glicosilo resulta habitualmente em melhores rendimentos e uma maior estereosselectividade. O promotor mais utilizado é, de novo, o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

1.3.2 Rearranjo O→C

O rearranjo de O-glicósidos para derivados C-glicosílicos utilizando ácidos de Lewis é outra via bastante eficiente para síntese regio- e estereosselectiva deste tipo de compostos.⁴⁷

O mecanismo da reacção envolve duas etapas (**Esquema 2**). Na primeira, o ácido de Lewis activa o dador de glicosilo **A**, o qual se liga ao derivado fenólico **B**, formando o O-glicósido **C**. O passo seguinte é baseado no rearranjo deste para o derivado C-glicosílico **D** através da espécie iónica **E**. A primeira etapa é levada a cabo a baixas temperaturas, habitualmente entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e $-20\text{ }^\circ\text{C}$, permitindo a formação do O-glicósido, a qual é seguida por um aumento lento da temperatura, o que promove um rearranjo *in situ* para o seu análogo C-glicosílico. A este mecanismo dá-se o nome de rearranjo de tipo-Fries.



Esquema 2 Mecanismo do rearranjo de tipo-Fries

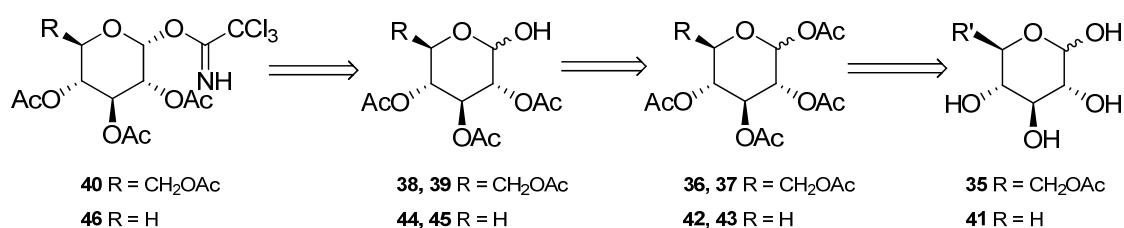
Esta metodologia foi desenvolvida por Kometani e colaboradores⁴⁸ usando o derivado sacarídico 2,3,4,6-tetra-*O*-metil- α -D-glicopiranosose como dador de glicosilo. Outros autores publicaram também a utilização de tricloroacetimidatos³² e de fluoretos de glucosilo,⁴⁹ obtendo estereosselectivamente os respectivos anómeros β .

Apesar da possibilidade de serem utilizados muitos ácidos de Lewis como catalisadores, a sua escolha depende do tipo de substrato e da estereoquímica pretendida para os produtos finais. Suzuki *et al*⁵⁰ investigaram os produtos obtidos consoante o ácido de Lewis ou triflato metálico usado e determinaram que o $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ era o mais eficiente para reacções de *C*-glicosilação pelo mecanismo de rearranjo de tipo-Fries usando vários acetatos de glicosilo como dadores.

1.4 Tricloroacetimidatos de glicosilo

Apesar dos dadores de glicosilo que possuem o grupo tricloroacetimidato na posição anomérica necessitarem de mais passos reaccionais para serem sintetizados do que os correspondentes acetatos ou brometos, são bastante usados devido à sua activação rápida e completa, mesmo a baixas temperaturas, resultando em melhores rendimentos e elevada estereosselectividade.

Os dadores de glicosilo utilizados neste trabalho são, como já foi referido, o tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glicopiranosilo (**40**) e tricloroacetimidato de 2,3,4-tri-*O*-acetil- α -D-xilopiranosilo (**46**).



Esquema 3 Análise retrossintética da formação dos imidatos **40** e **46**

Estes imidatos são sintetizados a partir da reacção do correspondente hemiacetal com tricloroacetimidato em DCM na presença duma base apropriada. Usando NaH como base obtém-se o anómero α em 90 min de reacção,⁵¹ ao passo que se for empregue K_2CO_3 obtém-se o anómero β em cerca de 2 h.⁵² No entanto, deixando reagir durante 24 h obtém-se também o

anómero α em melhor rendimento comparativamente ao obtido usando NaH por anomerização para o produto termodinamicamente mais estável.

Quando o composto de partida está protegido na posição 2 por grupos acetilo, o efeito da participação do grupo vizinho determina a estereoquímica do centro anomérico após a glicosilação, originando *1,2-trans*-glicósidos. Assim, α -triclouroacetimidatos originam β -glicósidos e β -triclouroacetimidatos formam α -glicósidos.

1.5 Grupos Protectores

A reactividade dos grupos hidroxilo nos açúcares pode condicionar algumas sínteses, principalmente quando o objectivo é promover uma reacção regioselectiva, tornando imperativa a utilização de grupos protectores para tornar exequíveis essas reacções. A utilização destes grupos deve originar produtos que sejam estáveis nas reacções posteriores, sendo a sua remoção realizada apenas em condições apropriadas.

Por vezes, se o objectivo é promover uma reacção no centro anomérico, poder-se-á recorrer à protecção de todos os grupos hidroxilo e posterior desprotecção selectiva do centro anomérico. Os grupos acetilo são dos mais empregues dado a sua fácil introdução e remoção. Esta última é habitualmente levada a cabo através do método de Zemplén, o qual consiste na reacção do composto acetilado com metanol e metóxido de sódio.⁵³

1.5.1 Ésteres acetato

A acetilação de álcoois é uma transformação orgânica importante utilizada para proteger a função hidroxilo em sínteses multi-etápicas. Na química dos glúcidos, os açúcares acetilados são importantes materiais de partida na síntese de mono- e oligossacáridos complexos e seus derivados. Esta transformação é levada a cabo usando ácido acético, cloreto de acetilo ou anidrido acético como agente de acetilação. Este último é extremamente utilizado e requer, impreterivelmente, um catalisador de forma a atingir uma velocidade de reacção considerável.

Diversos catalisadores têm sido desenvolvidos tendo em vista a sua aplicação nestas reacções. Estes podem ser bases orgânicas, como a piridina e seus derivados (e.g. DMAP, que é utilizado como co-catalisador⁵⁴), fosfinas alquiladas,⁵⁵ entre outros. Podem ser igualmente utilizados ácidos de Lewis [$\text{Ce}(\text{OTf})_2$, ZnCl_2 , FeCl_3], ácidos de Brønsted (H_2SO_4 e HClO_4) e catalisadores heterogéneos (Montmorillonite K-10, zeólito HBEA³), entre outros (citados em ⁵⁵).

A piridina, apesar da sua toxicidade, odor desagradável e difícil remoção, é frequentemente utilizada como base e solvente.

Dependendo da base é possível obter uma mistura dos anómeros α e β , ou somente o anómero α ou o anómero β .³¹ Neste trabalho, a esterificação da D-glucose e da D-xilose foi realizada utilizando anidrido acético, piridina e DMAP, obtendo-se uma mistura dos anómeros, ao passo que a acetilação da mistura reaccional após reacção de glicosilação foi levada a cabo usando apenas os dois primeiros reagentes.

1.5.1.1 ACETILAÇÃO COM ANIDRIDO ACÉTICO/PIRIDINA

Habitualmente, a acetilação com anidrido acético e piridina é uma reacção mais rápida do que a mutarrotação dos anómeros α e β do hemiacetal de partida, sendo obtida uma mistura de produtos, cuja proporção relativa é idêntica à da mistura inicial.³¹ Os compostos finais são completamente acetilados e o ácido acético formado e a piridina não consumida na reacção são removidos por co-evaporação com tolueno, sob a forma de acetato de piridínio, ou após tratamento ácido, sob a forma de ião piridínio e ácido acético.⁵⁶

1.5.1.2 DESACETILAÇÃO SELECTIVA NO CENTRO ANOMÉRICO

Os açúcares que contêm o grupo hidroxilo anomérico desprotegido e as restantes posições convenientemente protegidas são intermediários sintéticos bastante úteis na preparação de diversos dadores de glicosilo, como por exemplo os tricloroacetimidatos, fluoretos e iodetos de glicosilo. Estes compostos são também utilizados na síntese de uma grande diversidade de moléculas bioactivas.

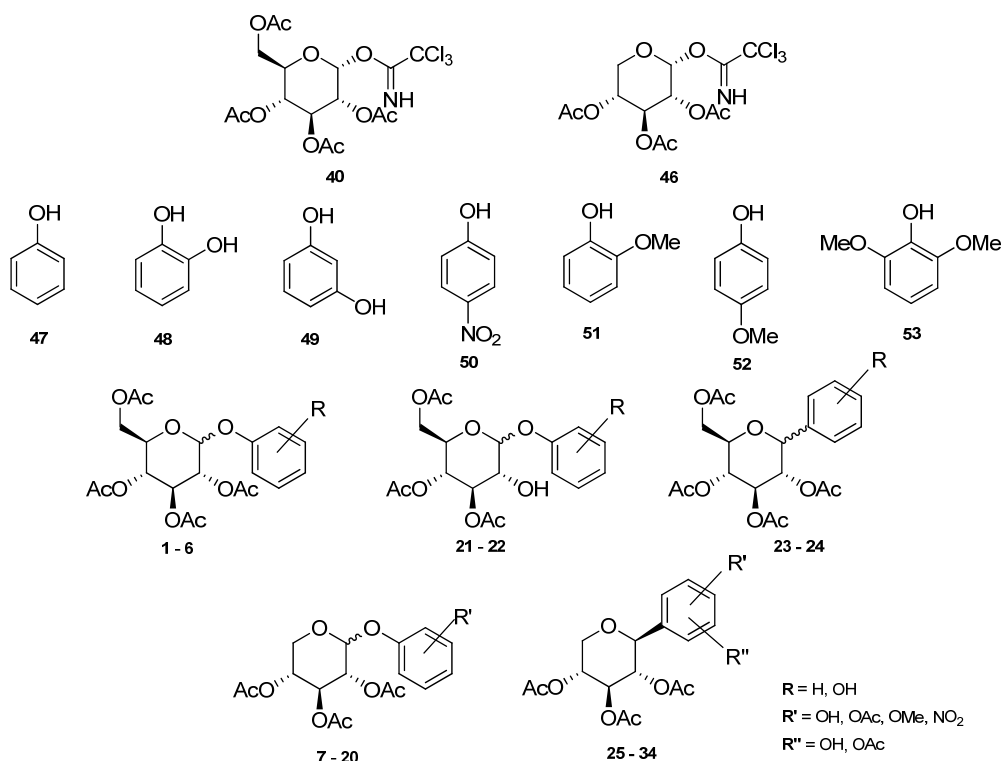
Na literatura está descrita uma panóplia de reagentes que promovem a desacetilação anomérica: acetato de hidrazina,⁵⁷ etilenodiamina,⁵⁸ benzilamina,⁵⁹ metóxido de sódio,⁶⁰ piperidina,⁶¹ hidróxido de potássio,⁶² carbonato de amónio,⁶³ entre outros.

Para proceder à desacetilação selectiva dos anómeros α e β da 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-D-glucopirranose (**36** e **37**) foram aplicados dois métodos. No primeiro utilizou-se carbonato de amónio em DMF⁶³ e no segundo etilenodiamina, ácido acético glacial e ácido clorídrico.⁵⁸ A desacetilação dos análogos xilopiranosílicos **42** e **43** foi levada a cabo utilizando apenas o primeiro método.

2. Apresentação e discussão dos resultados

Neste trabalho foi investigada a eficiência do zeólito HY (Si/Al=2,6) como promotor de reacções de glicosilação de fenóis. Os dadores de glicosilo utilizados foram o tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosilo (**40**) e o tricloroacetimidato de 2,3,4-tri-*O*-acetil- α -D-xilopiranosilo (**46**), sendo estudada a sua reacção com vários compostos fenólicos, nomeadamente fenol (**47**), catecol (**48**), resorcinol (**49**), *p*-nitrofenol (**50**), *p*-metoxifenol (**51**), *o*-metoxifenol (**52**) e *o*-dimetoxifenol (**53**) (**Esquema 4**). Verificou-se que os *O*-glicósidos (**1 – 20**) se formavam em maior rendimento, tendo também sido obtidos derivados C-glicosílicos (**23 – 34**) como produtos minoritários. Observou-se, em regra geral, uma maior selectividade para o anómero β . Com o aumento do tempo de reacção houve também formação de *O*-glicósidos com a posição OH-2 livre (**21 – 22**) em rendimentos moderados. No entanto, sempre que havia formação destes compostos, a mistura reaccional continha também o açúcar desprotegido na posição anomérica (**38, 39**).

O zeólito HY foi caracterizado quanto às suas propriedades ácidas, nomeadamente a natureza, força e importância relativa dos seus centros ácidos. Através de difracção de raios-X foi estudada a alteração da estrutura cristalina do zeólito HY após a reacção de glicosilação, usando o método final. A título de exemplo foi ainda avaliada a variação da estrutura porosa do zeólito utilizado numa das reacções de xilosilação.



Esquema 4 Dadores de glicosilo (**40, 46**), compostos fenólicos (**47 – 53**) utilizados e produtos obtidos, nomeadamente *O*-glicósidos (**1 – 20**), *O*-glicósidos com OH-2 livre (**21 – 22**) e derivados C-glicosílicos (**23 – 34**)

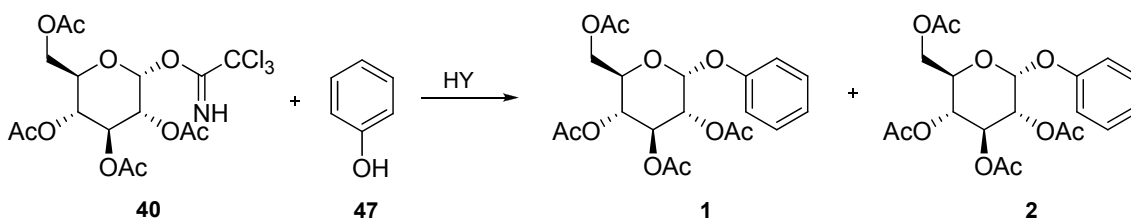
2.1 Desenvolvimento da técnica experimental

2.1.1 Glicosilação usando tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosilo

Inicialmente foi investigada a síntese de glicósidos de arilo catalisada por zeólitos adaptando o procedimento desenvolvido por AP Rauter *et al*¹⁰ em reações de *O*- e *S*-glicosilação da *N*-acetilglucosamina e de glicais. Os estudos conducentes ao desenvolvimento da técnica experimental foram levados a cabo usando o fenol (**47**) como aglicona. No decurso deste trabalho foram também utilizados outros compostos fenólicos com maior carácter nucleófilo, nomeadamente o catecol (**48**) e o resorcinol (**49**).

2.1.1.1 GLICOSILAÇÃO DO FENOL

Numa primeira fase foram utilizados 2,5 equivalentes de fenol (**47**) relativamente ao dador de glicosilo **40** (Esquema 5) e uma proporção de 320 mg de zeólito HY por grama de açúcar. A reacção foi levada a cabo em atmosfera de árgon, utilizando diclorometano seco como solvente e aquecendo a mistura reaccional à temperatura de refluxo (40 °C). No final do primeiro dia foi adicionado zeólito (100 mg/grama de açúcar) uma vez que não se verificava o consumo total do material de partida por c.c.f..



Esquema 5 Reacção de glicosilação de **47** utilizando **40** como dador de glicosilo

Após dois dias de reacção, a mistura reaccional foi separada por cromatografia em placa preparativa, usando como eluente AcOEt/CyH 1:2, tendo sido isolado 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosídeo de fenilo (**2**) com rendimento de 15,1%. O correspondente anómero α foi obtido com contaminações por parte do fenol, em 2,5% de rendimento (Tabela 2). As suas estruturas foram confirmadas através das técnicas espectroscópicas de ¹H-RMN e ¹³C-RMN e respectivas experiências bidimensionais (Anexos I e II), apresentando-se na Tabela

1 os sinais necessários à validação da sua estrutura e estereoquímica.⁵ Observando o espectro de HMQC do composto **1** verificou-se a correlação de uma ressonância de um átomo de carbono a δ 93.9 com um duplete a δ 5.74, de constante de acoplamento $J_{1,2} = 3.75$ Hz, no espectro de ^1H -RMN. Estes sinais foram atribuídos a C-1 e H-1 do α -O-glicósido **1**, pois são característicos deste tipo de compostos. No espectro de correlação equivalente do composto **2** comprovou-se a existência do correspondente anómero β através da correlação do sinal de um átomo de carbono a δ 98.9 com um duplete a δ 5.09 com constante de acoplamento $J_{1,2} = 7.73$ Hz. Os sinais dos restantes prótons foram identificados através de experiências de ^1H - ^1H COSY e os seus desvios químicos correlacionados com os dos respectivos átomos de carbono através de experiências de HMQC. O facto das constantes de acoplamento $J_{2,3}$, $J_{3,4}$ e $J_{4,5}$ serem iguais entre si e na ordem dos 9 - 10 Hz revela que os prótons da unidade sacarídica dos compostos **1** e **2** se encontram em posição *trans*-diaxial, o que indica uma conformação em cadeira $^4\text{C}_1$.

Comparando os espectros de ambas as estruturas é visível um maior desvio químico do próton H-5 no anómero α do que no anómero β , observando-se uma relação inversa no desvio químico do átomo de carbono a ele ligado. Analisando a zona compreendida entre os desvios químicos δ 8.00 e δ 6.60 do espectro de ^1H -RMN do composto **1** verifica-se que a amostra se apresenta contaminada, o que tornou mais complicada a atribuição dos sinais da parte aromática de **1**. Foi possível, no entanto, verificar que o tripleto duplo a δ 7.31 é relativo aos prótons H-3' e H-5' por correlação HMBC com o sinal de C-1', o único átomo de carbono quaternário da molécula. A análise do ^1H - ^1H COSY permitiu confirmar que o multiplete a δ 7.09 integra os restantes prótons aromáticos.

No espectro de ^1H -RMN do composto **2** os sinais dos prótons aromáticos 2',6' e 3',5' surgem em pares equivalentes, isto é, H-2' e H-6' apresentam-se como um duplete e H-3' e H-5' como um tripleto. O sinal de H-4' surge isolado na forma de um tripleto. Os desvios químicos das ressonâncias dos átomos de carbono a eles ligados apresentam a seguinte ordem: C-2', C-6' < C-3', C-5' < C-4'. Providenciar

Por c.c.f. verificou-se a existência de uma mancha com $R_f = 0,27$ (AcOEt / CyH 1:1) a qual não foi isolada nesta primeira reacção, pois o objectivo centrava-se na obtenção de O-glicósidos. No entanto, com o desenvolvimento do trabalho experimental, foi possível concluir que esta mancha inclui a mistura anomérica de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranoose (compostos **38** e **39**), produtos resultantes de uma hidrólise, já descritos na literatura.⁶⁴

⁵Para conferir uma maior facilidade de leitura, os valores dos desvios químicos dos prótons e átomos de carbono, assim como os das constantes de acoplamento, são apresentados com "." em vez de "," a separar as unidades das décimas.

Tabela 1 Dados dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos compostos **1** e **2** fulcrais para a sua identificação (Anexos I e II)

Composto 1		< Anexo I >			CDCl_3
		H-1	H-2	H-3	H-5
δ /ppm		5.74	5.05	5.71	4.14
Multiplicidade		d	dd	t	ddd
		Me, Ac	H-2', H-4', H-6'	H-3', H-5'	
δ /ppm		2.07, 2.06, 2.05, 2.05	7.11 – 7.07	7.31	
Multiplicidade		s	m	td	
J /Hz			$J_{1,2} = 3.75, J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 10.34$		
		C-1	C-2	C-3	C-5
δ /ppm		94.2	70.5	70.1	68.0
Composto 2		< Anexo II >			CDCl_3
		H-1	H-2, H-3	H-5	Me, Ac
δ /ppm		5.09	5.34 – 5.24	3.87	2.08, 2.07, 2.05, 2.04
Multiplicidade		d	m	ddd	s
		H-2', H-6'	H-3', H-5'	H-4'	
δ /ppm		6.99	7.30	7.08	
Multiplicidade		d	t	t	
J /Hz			$J_{1,2} = 7.73, J_{3,4} = J_{4,5} = 9.77$		
		C-1	C-2	C-3	C-5
δ /ppm		99.1	72.0	72.8	71.2

Fazendo subir a temperatura de reacção para os 85 °C, alterando o solvente de diclorometano para dicloroetano, também seco, ocorreu um aumento do rendimento dos compostos **1** e **2** para 4,3% e 23,4%, respectivamente (**Tabela 2**). Não obstante, formaram-se maioritariamente os produtos de hidrólise **38** e **39** numa proporção α/β de 1,0:3,9, com um rendimento de 69%.

Com o objectivo de aumentar o rendimento de glicosilação e diminuir a taxa de hidrólise foi adoptado o procedimento descrito por Aich e Loganathan,¹⁴ no qual o solvente orgânico foi substituído por um excesso de fenol fundido, com algumas modificações. De forma a criar um meio líquido aumentou-se para 8,0 equivalentes a razão de fenol relativamente ao açúcar de partida.

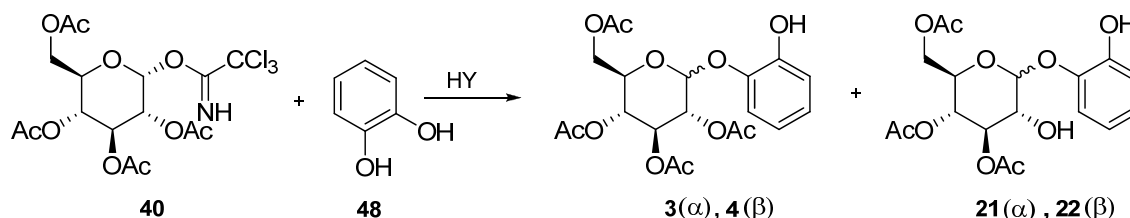
Fazendo reagir o fenol (**47**), cujo ponto de fusão é 40 °C, com **40** durante 16 h a uma temperatura de 60 °C foram apenas isolados os *O*-glicósidos **1** e **2** em 7,0% e 32,7% de rendimento, respectivamente (**Tabela 2**). No entanto, através das c.c.f. realizadas verificou-se de novo a ocorrência de produtos de hidrólise. De notar que a ausência de solvente contribuiu para uma melhoria significativa dos resultados finais, provavelmente devido a uma maior facilidade de acesso dos reagentes aos centros ácidos do zeólito.

Tabela 2 Rendimentos dos produtos **1** e **2** nas diferentes reacções de glicosilação de **47** com **40**

Açúcar	Fenol	Produtos da reacção	Rendimento /%		
			T = 40 °C t _r = 48 h	T = 85 °C t _r = 12 d	T = 60 °C t _r = 16 h
			2,5	4,3	7,0
			15,1	23,4	32,7

2.1.1.2 GLICOSILAÇÃO DO CATECOL

Utilizando estas condições na ausência de solvente fez-se reagir o catecol ($p_f = 105$ °C) com o açúcar de partida **40**, tendo-se verificado por c.c.f. que este era consumido prontamente, e que havia formação imediata de produtos, embora as manchas no cromatograma tivessem um aspecto ténue, sugerindo a presença dos compostos em pequena quantidade. A reacção foi levada a cabo durante 5 h a 130 °C tendo-se isolado, através de cromatografia em coluna de sílica gel usando o eluente AcOEt/CyH 1:3, os *O*-glicósidos **3** e **4** como mistura anomérica em proporção α/β de 1,0:2,0, com um rendimento total de 30,6%. Foram também obtidos os *O*-glicósidos **21** e **22**, os quais possuem a posição 2 do anel piranosídico desacetilada, numa proporção α/β de 1,8:1,0, em 27,9% de rendimento (**Esquema 6, Tabela 4**). A sua elucidação estrutural foi também conseguida por RMN (**Tabela 3, Anexos III e IV**).

**Esquema 6** Reacção de glicosilação de **48** utilizando **40** como dador de glicosilo

Observando o espectro de ^1H -RMN da amostra que contém os compostos **3** e **4** verifica-se um grande paralelismo entre os sinais de **3** e os do *O*-glicósido **1**, o que também se verifica para os compostos **4** e **2**. No entanto, não foi possível atribuir os sinais dos prótons aromáticos uma vez que estão integrados num multiplete a δ 7.05 – 6.80. A distinção entre os dois átomos de carbono quaternários C-1' e C-2' foi possível através de experiências de HMBC. Ir-se-á exemplificar utilizando os dados do anómero β , uma vez que este é o que se encontra em maior quantidade na fracção analisada por RMN, sendo o raciocínio semelhante para o anómero α . Nesta experiência bidimensional verificou-se que o sinal a δ 144.1 é relativo ao átomo de carbono C-1' dado que apresenta correlações com sinais de prótons aromáticos e também com o sinal do próton H-1, que surge a desvio químico δ 4.96. O sinal de carbono a 147.4 ppm apenas apresenta correlação com prótons aromáticos, pelo que provém do átomo de carbono C-2'.

Comparativamente aos sinais de RMN do composto **3**, que é um anómero α acetilado na posição 2, verifica-se que a constante de acoplamento $J_{1,2} = 3.66$ Hz do composto **21** é característica de um anómero α , e que o sinal do próton H-2 se encontra a desvios químicos muito mais baixos (δ 3.93). Através de experiências de HMBC constatou-se que este próton não apresenta correlação com o átomo de carbono carbonílico de um grupo acetilo, facto confirmado pela existência de apenas três sinais quaternários a δ 172.5, δ 170.7 e δ 169.7 e três sinais a desvios químicos δ 21.0, δ 20.7 e 20.6 no espectro de ^{13}C -RMN, característicos dos grupos carbonilo e metilo dos grupos acetilo presentes na molécula, respectivamente. Esta alteração do ambiente químico em volta de C-2 provoca uma maior blindagem de H-2 e é responsável pela modificação da localização do seu sinal. Este efeito é também sentido, se bem que menos pronunciadamente, por H-1 e H-3, assim como pelos átomos de carbono a eles ligados, os quais apresentam um desvio químico a campo mais baixo. No composto **22** (anómero β , análogo de **5** desacetilado na posição 2) verificou-se igualmente uma modificação bastante pronunciada no desvio químico de H-2 decorrente da desacetilação da posição 2, facto comprovado pela existência de apenas três sinais dos grupos carbonilo e metilo dos grupos acetilo. Como consequência, H-1 e H-3 também se encontram a campos mais altos, enquanto que os sinais dos átomos de carbono aos quais estão ligados apresentam desvios químicos mais elevados comparativamente ao composto **5**.

Foram ainda isolados da mistura reaccional os compostos **38** e **39** com 40,0% de rendimento numa proporção α/β de 2,3:1,0.

Tabela 3 Dados dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos compostos **3**, **4**, **21** e **22** fulcrais para a sua identificação (Anexos III e IV)

Composto 3		< Anexo III >			CDCl_3
	H-1	H-2	H-3	H-5, H-6a	
δ /ppm	5.47	5.13	5.67	4.33 – 4.29	
Multiplicidade	d	dd	t	m	
	Me, Ac	H-3', H-4', H-5'	H-6'		
δ /ppm	2.11 (6H), 2.06, 2.05	7.05 – 6.80	7.15		
Multiplicidade	s	m	dd		
J /Hz		$J_{1,2} = 3.79, J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9.98$			
	C-1	C-2	C-3	C-5	
δ /ppm	97.6	70.2	70.0	68.4	
Composto 4		< Anexo III >			CDCl_3
	H-1	H-2	H-3	H-5	
δ /ppm	4.96	5.28	5.32	3.85	
Multiplicidade	d	dd	t	ddd	
	Me, Ac	H-3', H-4', H-5', H-6'			
δ /ppm	2.12, 2.11, 2.06, 2.05	7.05 – 6.80			
Multiplicidade	s	m			
J /Hz		$J_{1,2} = 7.45, J_{2,3} = J_{4,5} = 9.60$			
	C-1	C-2	C-3	C-5	
δ /ppm	101.6	72.2	75.3	72.2	
Composto 21		< Anexo IV >			CDCl_3
	H-1	H-2	H-3	H-5	
δ /ppm	5.45	3.93	5.46	4.25 – 4.19	
Multiplicidade	d	dd	t	m	
	Me, Ac	H-3'	H-4', H-5'	H-6'	
δ /ppm	2.12, 2.08, 2.07	6.81	6.95	7.15	
Multiplicidade	s	dd	td	dd	
J /Hz		$J_{1,2} = 3.66, J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9.73$			
	C-1	C-2	C-3	C-5	
δ /ppm	99.1	70.8	73.7	68.3	
Composto 22		< Anexo IV >			CDCl_3
	H-1	H-2	H-3, H-4	H-5	
δ /ppm	4.73	3.89	5.16 – 5.11	3.75	
Multiplicidade	d	dd	m	ddd	
	Me, Ac	H-3'	H-4'	H-5'	
δ /ppm	2.12, 2.11, 2.05	6.84	6.99	7.06	
Multiplicidade	s	dd	td	td	
	H-6'				
δ /ppm	7.12				
Multiplicidade	dd				
J /Hz		$J_{1,2} = 7.96, J_{2,3} = J_{4,5} = 9.73$			
	C-1	C-2	C-3	C-5	
δ /ppm	104.5	72.2	75.2	72.2	

O-Glicósidos desacetilados na posição 2 foram também descritos por Aich e Loganathan,¹⁴ que utilizaram o zeólito HBEA para promover o acoplamento de dois açúcares (1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-glucopiranosose e 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-galactopiranosose) com vários compostos fenólicos simples, tendo obtido estereosseletivamente os anómeros β

dos *O*-glicósidos respectivos em 36 – 46% de rendimento, assim como os anómeros α dos *O*-glicósidos com a posição OH-2 livre, em rendimentos de 23 – 28%. Anteriormente, o único exemplo de síntese destes 1,2-*cis*-2-hidroxiglucopiranosídeos de arilo tinha sido publicado por Bols,⁶⁵ na qual é empregue a técnica de “*aglycone intramolecular delivery*”, que requer vários passos reaccionais. Usando o anómero β da glucose peracetilada como açúcar de partida, o composto 3,4,6-tri-*O*-acetil- α -D-glucopiranosídeo de fenilo é obtido em menos de 12% de rendimento, enquanto que Aich e Loganathan obtêm 23% de rendimento em apenas um passo. Uma vez que a estereosseletividade obtida com o zeólito HY não é tão elevada como a descrita para o zeólito HBEA, este trabalho foi dirigido para uma síntese mais eficiente de *O*-glicósidos e/ou derivados *C*-glicosílicos.

Reduzindo o tempo de reacção de 5 h para 30 min houve um incremento no rendimento de formação dos *O*-glicósidos **3** e **4** para 64,0%, numa proporção α/β de 1,0:1,7. Por sua vez, os *O*-glicósidos **21** e **22** foram obtidos em apenas 4,3% de rendimento, numa proporção α/β de 1,5:1,0 (Tabela 4). A taxa de hidrólise também sofreu um decréscimo significativo, tendo-se obtido os compostos **38** e **39** em 26,1% numa proporção α/β de 3,3:1,0.

Tabela 4 Rendimentos dos produtos **3**, **4**, **21** e **22** nas diferentes reacções de glicosilação de **48** com **40**

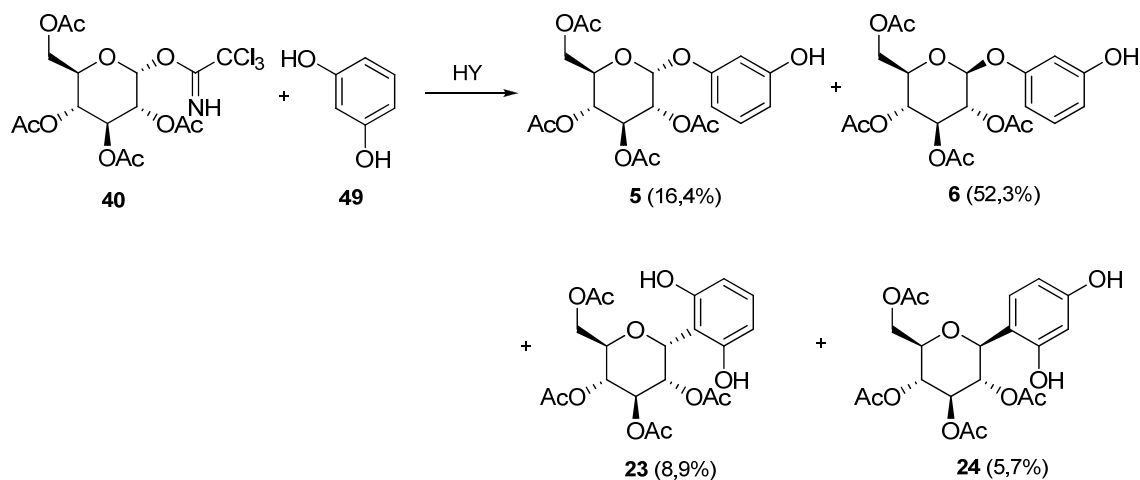
Açúcar	Composto fenólico	Produtos da reacção	Rendimento /%	
			T = 130 °C t _r = 5 h	T = 130 °C t _r = 30 min
			30,6 (α/β 1,0:2,0)	64,0 (α/β 1,0:1,7)
			27,9 (α/β 1,8:1,0)	4,3 (α/β 1,5:1,0)

Através destas experiências verificou-se que, com tempos de reacção mais curtos, os *O*-glicósidos peracetilados na unidade sacarídica são obtidos em maior rendimento, ao passo que a formação dos *O*-glicósidos com a posição 2 do anel piranosídico livre apresenta uma relação inversa. Assim, a síntese foi direccionada para um maior rendimento dos primeiros, tentando simultaneamente melhorar as condições anidras da reacção.

Como tal, a activação do zeólito foi realizada sob vácuo constante durante a noite, sendo de seguida arrefecido sob as mesmas condições e recolhido sobre árgon, ao passo que ambos os reagentes foram macerados e deixados no interior do exsiccador na presença de pentóxido de fósforo e aparas de parafina durante a noite sob vácuo. De forma a uniformizar as condições da reacção foi estipulada uma temperatura de 130 °C e uma duração de 30 min, tempo após o qual se adicionava acetato de etilo e se deixava sob agitação e em ebulição durante 1 h 30 min para extrair o máximo de conteúdo do interior dos poros do zeólito.

2.1.1.3 GLICOSILAÇÃO DO RESORCINOL

De facto, da reacção do resorcinol (**49**) com **40** nestas condições não foi isolado qualquer produto de hidrólise nem 2-hidroxi- α -D-glucopiranosídeos de arilo, tendo-se formado maioritariamente os *O*-glicósidos **5** (16,4%) e **6** (52,3%). Em menor rendimento obtiveram-se os derivados *C*-glicosílicos **23** (8,9%) e **24** (5,7%) (Esquema 7). As suas estruturas foram confirmadas por técnicas de espectroscopia de RMN (Tabela 5, Anexos V - VIII).



Esquema 7 Reacção de glicosilação de **49** utilizando **40** como dador de glicosilo

Quando comparados com os produtos **3** e **4**, verifica-se uma grande semelhança dos espectros do composto **5** com os do primeiro, ao passo que os sinais relativos ao produto **6** apresentam um maior paralelismo com **4**, o que sugere que estes são, respectivamente, os anómeros α e β dos *O*-glicósidos em conformação 4C_1 . Como era expectável, devido à alteração da aglicona utilizada, a zona correspondente aos sinais dos prótons aromáticos sofreu algumas alterações. O espectro de 1H -RMN do composto **5** apresenta um tripleto a δ 7.15 com constante de acoplamento de cerca de 8 Hz e um tripleto a δ 6.61 com $J = 2.15$ Hz,

relativos aos prótons H-5' e H-2', respectivamente. Surgem também dois dupletos duplos a δ 6.64 e a δ 6.56, os quais são relativos aos prótons H-4' e H-6'. De modo a distingui-los foi necessário recorrer a experiências de HMBC onde se verificou que o primeiro sinal apresenta uma correlação forte com o de C-1' e que o segundo se correlaciona com igual intensidade com a ressonância do átomo de carbono C-3'. Assim, conclui-se que o sinal de H-6' surge a δ 6.64 e que H-4' se apresenta a δ 6.56. Para o composto **6** verifica-se que o sinal de H-5' aparece como um tripleto com $J = 8.08$ Hz a δ 7.13 destacado do multipletto que integra os restantes prótons aromáticos. Devido à elevada complexidade deste último sinal não foi possível atribuir os sinais dos átomos de carbono do anel aromático.

Tabela 5 Dados dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos compostos **5**, **6**, **23** e **24** fulcrais para a sua identificação (anexos V a VIII)

Composto 5		< Anexo V >			CDCl_3
	H-1, H-3	H-2	H-5, H-6b	Me, Ac	
δ /ppm	5.71 – 5.67	5.03	4.14 – 4.07	2.07, 2.06 (6H), 2.05	
Multiplicidade	m	dd	m	s	
	H-2'	H-4'	H-5'	H-6'	
δ /ppm	6.61	6.56	7.15	6.64	
Multiplicidade	t	dd	t	dd	
J /Hz		$J_{1,2} = 3.79, J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9.98$			
	C-1	C-2	C-3	C-5	
δ /ppm	94.1	70.4	68.4	67.9	
Composto 6		< Anexo VI >			CDCl_3
	H-1	H-2	H-3	H-5	
δ /ppm	5.07	5.26	5.30	3.85	
Multiplicidade	d	dd	t	ddd	
	Me, Ac	H-2', H-4', H-6'	H-5'		
δ /ppm	2.06, 2.06, 2.05, 2.04	6.57 – 6.53	7.13		
Multiplicidade	s	m	t		
J /Hz		$J_{1,2} = 7.33, J_{2,3} = J_{4,5} = 9.47$			
	C-1	C-2	C-3	C-5	
δ /ppm	98.9	72.7	71.1	71.9	
Composto 23		< Anexo VII >			Ac_2O
	H-1'	H-2'	H-3'	H-5', H-6'a	
δ /ppm	5.37	4.80	5.54	4.32 - 4.27	
Multiplicidade	m	dd	t	m	
	Me, Ac	H-4, H-6	H-5		
δ /ppm	2.03, 2.01, 2.00, 1.98	6.95	6.35		
Multiplicidade	s	d	t		
J /Hz		$J_{1',2'} = 3.54, J_{2',3'} = J_{3',4'} = J_{4',5'} = 10.11$			
	C-1'	C-2'	C-3'	C-5'	
δ /ppm	91.6	73.2	71.5	68.9	
Composto 24		< Anexo VIII >			Ac_2O
	H-1'	H-2'	H-3'	H-5'	
δ /ppm	4.90	5.25	5.35	3.99	
Multiplicidade	d	t	t	ddd	

Tabela 5 (continuação) Dados dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos compostos **5**, **6**, **23** e **24** fulcrais para a sua identificação (anexos V a VIII)

	Me, Ac	H-3	H-5	H-6
δ /ppm	2.09, 2.02, 2.00, 1.94	6.36	6.33	7.11
Multiplicidade	s	d	dd	d
J /Hz		$J_{1,2'} = J_{2,3'} = J_{4,5'} = 9.73$		
	C-1'	C-2'	C-3'	C-5'
δ /ppm	76.5	73.7	76.1	77.6

Através de experiências de HMQC realizadas à fracção que continha o composto **23** verificou-se que o sinal de H-1' surgia integrado num multiplete juntamente com os sinais dos prótons H-1 e H-3 do β -*O*-glicósido **6**, uma vez que, para além da correlação com o sinal de um átomo de carbono a δ 91.6 (C-1'), aparecia também uma correlação com o sinal de C-1 do composto **6**. Através de ^1H - ^1H COSY foi possível atribuir os sinais dos restantes prótons da unidade sacarídica. As constantes de acoplamento $J_{2',3'}$, $J_{3',4'}$ e $J_{4',5'}$ rondam os 10 Hz, característicos de acoplamentos *trans*-diaxiais em piranoses. Através do sinal de H-2' foi possível determinar que se trata de um anómero α , uma vez que $J_{1',2'} = 3.54$ Hz. Observando o espectro de ^{13}C -RMN verifica-se que o açúcar está completamente protegido por grupos acetilo, uma vez que possui quatro sinais a δ 171.7, δ 171.7, δ 171.3, δ 171.1 característicos dos átomos de carbono carbonílicos dos grupos acetilo. Na zona compreendida entre δ 7.20 e δ 6.30 estão patentes os sinais dos prótons aromáticos de **6** assim como de **23**. Através do valor da integração verificou-se que os prótons deste último estavam distribuídos por dois sinais distintos, um tripleto a δ 6.95, integrado para um próton (H-5), e um dublete a δ 6.35, correspondente aos sinais de dois prótons (H-4 e H-6), ambos com uma constante de acoplamento $J = 8.21$ Hz. Estes sinais são indicativos da estrutura apresentada no **Esquema 7**, em que a ligação do açúcar ao anel aromático ocorreu em posição *orto* relativamente a ambos os átomos de carbono substituídos com grupos hidroxilo. As correlações observadas numa experiência de HMBC entre os sinais de H-5 e de C-1, C-3 (δ 158.3) e entre as ressonâncias de H-4/H-6 e de C-2 (δ 159.2) permitiram fazer a atribuição dos sinais dos átomos de carbono quaternários.

Este composto poder-se-á ter formado a partir de um dos *O*-glicósidos obtidos através de um rearranjo do tipo Fries, um mecanismo bastante frequente que ocorre na formação de derivados *C*-glicosílicos com substituição *orto*. Outra hipótese será por meio de uma reacção de tipo Friedel-Crafts. No entanto, apenas o seguimento da reacção por HPLC poderia confirmar uma destas hipóteses.

O composto **24** possui um espectro de ^1H -RMN no qual, comparando com o produto **6**, as variações maioritárias são sentidas pelos prótons H-1' e H-5' (ver **Tabela 5**). Destacam-se as

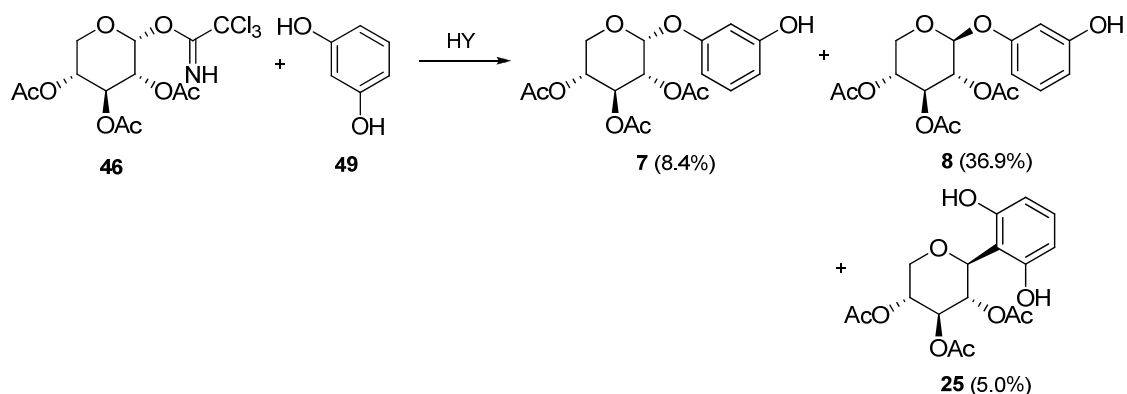
ressonâncias de H-1' e de C-1', que surgem a desvios químicos mais baixos, características de um derivado β -C-glicosílico. Os seus três prótons aromáticos dão origem a dois sinais, sendo o de H-5 um dubleto com $J_{5,6} = 8.21$ Hz ao passo que H-3 e H-6 se encontram integrados num multiplete. Através de experiências bidimensionais de HMBC foi possível distinguir entre os sinais dos átomos de carbono quaternários C-1, C-2 e C-4, nas quais se verificou que tanto a ressonância de C-1 como de C-2 apresentam uma correlação com a de H-1', enquanto o sinal de C-4 tem correlação apenas com os dos prótons aromáticos. Este derivado C-glicosílico possui uma substituição distinta da patente no composto **23**, uma vez que se localiza em posição *orto* relativamente a um grupo hidroxilo, e *para* em relação a outro. Ambas se encontram activadas para uma substituição electrófila.

O desenvolvimento da técnica experimental até aqui apresentado foi realizado com o derivado da glucose **40** uma vez que se trata de um reagente barato e bastante usado como açúcar de partida para reacções de glicosilação. O restante trabalho foi dedicado ao estudo da eficiência do zeólito HY como promotor da reacção de glicosilação de vários compostos fenólicos usando o tricloroacetimidato de 2,3,4-tri-*O*-acetil- α -D-xilopiranosilo (**46**) como açúcar de partida. Este açúcar tem sido pouco utilizado neste tipo de reacções e dado que a xilose assume preferencialmente a forma de piranose, os seus derivados são análogos aos glucopiranosídeos uma vez que apresentam a mesma configuração nas posições 2, 3 e 4, possuindo a posição 5 desoxigenada. Esta alteração permitir-nos-á inferir sobre a importância do grupo acetoximetilo na selectividade proporcionada pelo zeólito na reacção de glicosilação.

2.1.2 Glicosilação usando tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-xilopiranosilo

2.1.2.1 GLICOSILAÇÃO DO RESORCINOL

Fazendo reagir o resorcinol (**49**) com **46** durante 30 minutos a 130 °C foi possível isolar, através de cromatografia em coluna com o eluente AcOEt/CyH 1:2, ambos os anómeros *O*-glicosídicos **7** (8,4%) e **8** (36,9 %), tendo sido também identificado o derivado C-glicosílico **25** (5,0%) (**Esquema 8**). A sua elucidação estrutural foi realizada através de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN (**Tabela 6, Anexos IX - XI**).



Esquema 8 Reacção de glicosilação de 49 utilizando 46 como dador de glicosilo

A parte sacarídica, uma vez que deriva da xilose, não possui o grupo acetoximetilo na posição 5, pelo que contém dois prótons H-5, um em posição axial (H-5a) e outro equatorial (H-5e). Logo, o espectro de ^1H -RMN apresenta diferenças maioritariamente nos sinais destes prótons relativamente ao dos seus análogos glucopiranosílicos. Para o composto **7**, análogo xilopiranosídico de **5**, o sinal do próton H-5e apresenta-se como um duplete duplo uma vez que há acoplamento geminal com H-5a bem como vicinal com H-4 em posição axial, enquanto que H-5a surge como um tripleto uma vez que a constante de acoplamento geminal é muito semelhante a $J_{4,5a}$, cerca de 10 Hz. Por consequência, o sinal do próton H-4 aparece como um tripleto duplo. No composto **8**, análogo xilopiranosídico de **6**, os sinais dos prótons H-5e e H-5a apresentam-se como dubletos duplos e o de H-4 é um duplo duplete duplo. Os restantes prótons do açúcar não sofrem alterações significativas. A inexistência do grupo acetoximetilo parece induzir uma maior semelhança entre os sinais dos prótons aromáticos do composto **7** relativamente aos do *O*-glucósido **5**, isto é, destaca-se apenas o sinal do próton H-5', descrito por um tripleto, encontrando-se os restantes sinais integrados num multiplete. No entanto, os espectros destes dois compostos foram traçados em solventes diferentes. A presença de apenas três sinais no espectro de ^1H -RMN provenientes dos grupos metilo dos grupos acetilo confirma a estrutura de **7** e de **8**. De referir que o R_f do resorcinol é bastante parecido ao destes compostos, pelo que as fracções que contêm os *O*-glicósidos **7** e **8** apresentam sempre contaminações por parte do composto fenólico de partida.

O composto **25** foi obtido numa fracção de mistura que continha também o β -*O*-glicósido **8**. No entanto, foi possível fazer a atribuição dos sinais de todos os prótons e átomos de carbono, os quais são bastante semelhantes aos do derivado β -*C*-glucopiranosílico **24**. O próton H-1' surge a δ 5.15 e possui uma constante de acoplamento $J_{1',2'} = 9.85$ Hz, característica de acoplamentos 1,2-*trans*. O átomo de carbono anomérico apresenta-se a

desvio químico δ 75.6, também característico dos anómeros β . Os prótons aromáticos possuem a mesma tipologia do derivado α -C-glicosílico **23**, pelo que se confirma a estrutura apresentada.

Tabela 6 Dados dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos compostos **7**, **8** e **25** fulcrais para a sua identificação (anexos IX a XI)

Composto 7		< Anexo IX >			Ac_2O
	H-1	H-4	H-5e	H-5a	
δ /ppm	5.70	5.05	3.88	3.70	
Multiplicidade	d	td	dd	t	
	Me, Ac	H-2', H-4', H-6'	H-5'		
δ /ppm	2.02 (6H), 1.99	6.61 – 6.55	7.13		
Multiplicidade	s	m	t		
J (Hz)		$J_{1,2} = 3.54, J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5a} = J_{5a,5e} = 10.23, J_{4,5e} = 6.06$			
	C-1	C-5			
δ /ppm	96.4	60.7			
Composto 8		< Anexo X >			Ac_2O
	H-1	H-4	H-5e	H-5a	
δ /ppm	5.31	4.99	4.16, 4.13	3.72, 3.69	
Multiplicidade	d	ddd	dd (AB de ABX)	dd (BX de ABX)	
	Me, Ac	H-2', H-4', H-6'	H-5'		
δ /ppm	2.02, 2.01, 2.01	6.55 – 6.51	7.11		
Multiplicidade	s	m	t		
J (Hz)		$J_{1,2} = 7.33, J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5a} = 9.10, J_{4,5e} = 5.18, J_{5a,5e} = 11.76$			
	C-1	C-5			
δ /ppm	100.5	63.7			
Composto 25		< Anexo XI >			Ac_2O
	H-1'	H-4'	H-5'e	H-5'a	
δ /ppm	5.15	5.18	4.20	3.58	
Multiplicidade	d	td	dd	t	
	Me, Ac	H-4, H-6	H-5		
δ /ppm	2.02, 1.95, 1.73	6.33	6.93		
Multiplicidade	s	d	t		
J (Hz)		$J_{1',2'} = J_{2',3'} = J_{3',4'} = J_{4',5'a} = 9.85, J_{4',5'e} = 5.56$			
	C-1'	C-5'			
δ /ppm	72.1	68.8			

Nos espectros de RMN efectuados a uma fracção de mistura recolhida da coluna cromatográfica foi observado um dubleto a desvio químico δ 5.40, o qual possui uma correlação HMQC com um átomo de carbono a δ 100.0. Muito provavelmente estes sinais são provenientes do próton e átomo de carbono anoméricos de um derivado α -C-glicosílico, por analogia com **23**. Não foi possível determinar a substituição do anel aromático devido à difícil análise da zona compreendida entre δ 7.40 e δ 6.20 no espectro de ^1H -RMN.

Como já foi referido, a eficiência de separação obtida após a realização da cromatografia em coluna foi um pouco baixa. De facto, em várias fracções recolhidas após a

realização da CC, principalmente nas vizinhas de onde se identificou o composto **25**, foram obtidas misturas bastante complexas de compostos cujos factores de retenção são demasiado próximos entre si para que, de um modo preparativo, possam ser isolados. Exemplos de compostos que possam ter-se formado estão patentes no trabalho descrito por Lin *et al*,⁶⁶ onde a reacção entre a celobiose e o fenol (**50**) na presença de ácido sulfúrico a 130 °C foi seguida por HPLC. Foram identificados vários tipos de açúcares, nomeadamente *O*-glicósidos, derivados *C*-glicosílicos de cadeia aberta ligados a dois anéis aromáticos e produtos de consequente desidratação e cisão da cadeia sacarídica.

Por outro lado, através de c.c.f. verifica-se que existe uma grande mancha no ponto de aplicação, a qual poderá ser devida a múltiplas desacetilações dos produtos finais, induzindo uma baixa taxa de recuperação dos compostos finais, rondando os 50%.

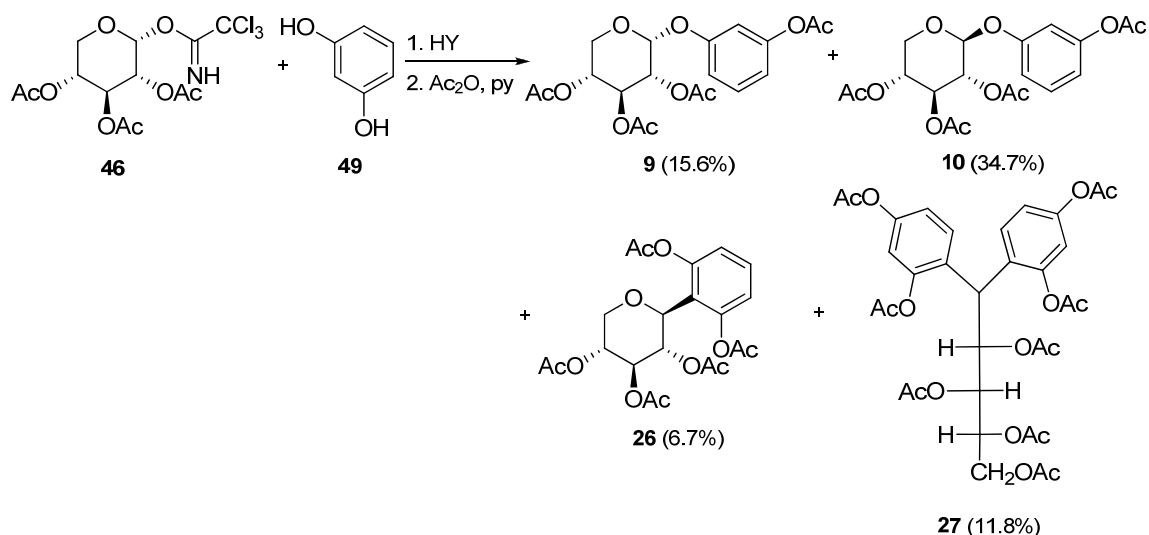
Perante estas circunstâncias decidiu-se proceder à acetilação da mistura reaccional após a reacção de glicosilação, podendo não só levar a um aumento da quantidade de produtos peracetilados, como também aumentar a eficácia da separação do composto fenólico de partida dos *O*-glicósidos, assim como os derivados *C*-glicosílicos dos restantes produtos.

Esta transformação poderá ainda ter benefícios ao nível da identificação dos compostos formados aquando da repetição das reacções, permitindo uma análise por GC-MS, uma vez que os compostos acetilados se tornam mais voláteis.

2.1.3 Glicosilação usando tricloroacetimidato de 2,3,4-tri-*O*-acetil- α -D-xilopiranosilo e posterior acetilação

2.1.3.1 GLICOSILAÇÃO DO RESORCINOL

Fazendo reagir o resorcinol (**49**) com **46** durante 30 minutos a 130 °C e submetendo-se a mistura reaccional, após filtração do zeólito, a uma reacção de acetilação com anidrido acético e piridina durante 16h, foi possível isolar através de cromatografia em coluna, usando AcOEt/CyH 1:3, ambos os anómeros *O*-glicosídicos **9** (15,6%) e **10** (34,7%), assim como os derivados *C*-glicosílicos **26** (6,7%) e **27** (11,8%) (**Esquema 9**). As suas estruturas foram elucidadas através de ¹H-RMN e ¹³C-RMN (**Tabela 7**), sendo que o produto **27** foi também analisado por ESIMS (**Anexos XII – XV**).



Esquema 9 Reacção de glicosilação de **49** utilizando **46** como dador de glicosilo, seguida de acetilação

Após visualização dos espectros de ¹H-RMN dos compostos **9** e **10** constata-se que a acetilação dos grupos hidroxilo aromáticos foi conseguida pois surge um sinal dos protões de um grupo metilo proveniente de um grupo acetilo com um desvio químico destacado dos restantes no espectro de ¹H-RMN. Para além disso, este sinal apresenta ainda uma correlação HMBC com o sinal de um átomo de carbono quaternário do anel aromático a δ 151.4 (C-3' de ambos os glicósidos), confirmando a sua ligação ao anel aromático. A protecção destes grupos induz alterações principalmente nos desvios químicos dos protões do anel aromático, provocando uma maior diferenciação dos sinais nos compostos **9** e **10** comparativamente aos seus análogos **7** e **8**, o que também pode ser uma consequência dos espectros terem sido traçados em solventes distintos. Assim, é possível distinguir os sinais de todos os protões aromáticos no espectro de ¹H-RMN. Na zona compreendida entre δ 7.35 e δ 6.75 do espectro do composto **9** são visíveis dois tripletos e dois dubletos duplos. A δ 7.30 surge um triplete com $J = 8.36$ Hz, o qual é relativo ao protão H-5'. O sinal do protão H-2' é um triplete e possui uma constante de acoplamento $J = 2.03$ Hz. Os dois dubletos duplos são, portanto, os sinais de H-4' e H-6'. Para distingui-los foi necessário analisar as correlações de HMBC. Nestas verificou-se que o dubleto duplo que surge a δ 6.96 correlaciona-se com o sinal de C-1' (δ 156.8) e não com o de C-3' (δ 151.4), enquanto que a ressonância que aparece a δ 6.80 apresenta as correlações inversas. Assim, o primeiro é o sinal de H-6' ao passo que o segundo é o de H-4'.

O espectro de ¹H-RMN do composto **10** é bastante semelhante ao do composto **9**. No entanto, surge um multipletto a δ 5.19 – 5.15 que integra os protões H-1 e H-2, pelo que não é possível determinar a constante de acoplamento entre estes dois protões de forma a atribuir a

configuração do átomo de carbono anomérico. No entanto, através de correlações HMQC, verificou-se que o sinal de H-1 está ligado a um átomo de carbono com desvio químico δ 98.3, característico dos anômeros β .

Tabela 7 Dados dos espectros de $^1\text{H-RMN}$ e $^{13}\text{C-RMN}$ dos compostos **9**, **10**, **26** e **27** fulcrais para a sua identificação (anexos XII a XV)

Composto 9		< Anexo XII >			CDCl_3
	H-1	H-5e	H-5a	Me, Ac	
δ /ppm	5.67	3.86	3.69	2.30, 2.07, 2.06, 2.04	
Multiplicidade	d	dd	t	s	
	H-2'	H-4'	H-5'	H-6'	
δ /ppm	6.84	6.80	7.30	6.96	
Multiplicidade	t	dd	t	dd	
J (Hz)	$J_{1,2} = 3.66, J_{2,3} = J_{3,4} = 9.98, J_{4,5a} = J_{5a,5e} = 10.81, J_{4,5e} = 6.08$				
	C-1	C-5			
δ /ppm	94.3	58.8			
Composto 10		< Anexo XIII >			CDCl_3
	H-1, H-2	H-5e	H-5a	Me, Ac	
δ /ppm	5.19 – 5.15	4.22	3.55	2.30, 2.09 (9H)	
Multiplicidade	m	dd	dd	s	
	H-2'	H-4'	H-5'	H-6'	
δ /ppm	6.76	6.81	7.29	6.88	
Multiplicidade	t	dd	t	dd	
J (Hz)	$J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5a} = 7.33, J_{4,5e} = 4.60, J_{5a,5e} = 12.16$				
	C-1	C-5			
δ /ppm	98.3	61.8			
Composto 26		< Anexo XIV >			CDCl_3
	H-1'	H-5'e	H-5'a	Me, Ac	
δ /ppm	4.67	4.17	3.39	2.36 (6H), 2.07, 2.04, 1.78	
Multiplicidade	d	dd	t	s	
	H-4, H-6	H-5			
δ /ppm	6.97	7.36			
Multiplicidade	d	t			
J (Hz)	$J_{1',2'} = J_{2',3'} = J_{3',4'} = 9.98, J_{4',5'a} = 10.36, J_{4',5'e} = 5.43$				
	C-1'	C-5'			
δ /ppm	73.2	67.3			
Composto 27		< Anexo XV >			CDCl_3
	H-1''	H-5''a	H-5''b	Me, Ac	
δ /ppm	4.93	4.26, 4.23	4.03, 4.00	2.36, 2.33, 2.25, 2.24, 2.08, 2.04, 2.01, 1.79	
Multiplicidade	d	dd	dd	s	
	H-3, H-3'	H-5'	H-6'	H-5	
δ /ppm	6.93	7.04	7.48	6.92	
Multiplicidade	br s	dd	d	dd	
	H-6				
δ /ppm	7.40				
Multiplicidade	d				
J (Hz)	$J_{1'',2''} = 9.73, J_{2'',3''} = J_{4'',5''a} = 4.30, J_{3'',4''} = 5.18, J_{4'',5''e} = 5.43$				
	C-1''	C-5''			
δ /ppm	37.2	61.7			

A estrutura do composto **26** difere da de **25** apenas na protecção dos grupos hidroxilo aromáticos. No espectro de HMBC verifica-se uma correlação entre o sinal do protão H-1' (δ 4.67) e o sinal de um átomo de carbono a δ 149.4, correspondente ao sinal de C-2. Os sinais de H-5 e de H-4/H-6 apresentam uma correlação com o sinal a δ 149.4, indicando que as ressonâncias de C-1 e C-3 apresentam desvios químicos iguais ao de C-2. A baixa intensidade destes sinais no espectro de ^{13}C -RMN é devida à proximidade dos átomos de carbono quaternários e carbonílicos dos grupos acetilo (que protegem os grupos fenólicos), o que induz uma menor capacidade de relaxação dos seus núcleos, quando excitados por uma radiofrequência, como ocorre no fenómeno de RMN.⁶⁷ Também não se verifica nenhuma correlação dos sinais dos grupos metilo dos grupos acetilo nem do sinal de H-1' com ressonâncias de átomos de carbono quaternários do anel aromático com desvios químicos diferentes de δ 149.4.

No espectro de ^{13}C -RMN do composto **27** existe um sinal pouco característico do tipo de compostos estudados, que surge a δ 37.2. Para além disso, são visíveis oito sinais de átomos de carbono carbonílicos dos grupos acetilo entre δ 170.3 e δ 168.2, assim como as correspondentes ressonâncias dos grupos metilo entre δ 21.1 e δ 20.3. Estão também patentes doze sinais entre δ 150.1 e δ 116.3, característicos dos átomos de carbono aromáticos, assim como cinco sinais com desvios químicos compreendidos entre δ 70.6 e δ 37.2 de uma unidade sacarídica.

Por experiências de HMQC constatou-se que o sinal de carbono a δ 37.2 apresenta uma correlação com um duplete que se encontra a δ 4.93, o qual, por HMBC, se correlaciona fortemente com os sinais de quatro átomos de carbono quaternários a δ 127.5, δ 127.3, δ 149.1 e δ 148.8, pelo que se pode constatar que ambos os anéis aromáticos se encontram ligados ao átomo de carbono cujo sinal possui um desvio químico de δ 37.2. Esta hipótese é incongruente com a existência de um açúcar na forma cíclica uma vez que cada átomo de carbono sp^3 só se pode ligar a um substituinte mantendo o respectivo protão. De facto, através do espectro de ^1H -RMN é possível comprovar que as constantes de acoplamento entre os protões do açúcar, à excepção de $J_{1'',2''}$, rondam os 4 - 5 Hz, típicas de um açúcar em forma aberta. Pelo padrão de fenóis patente, dois dubletos de J elevado, dois dubletos duplos e dois singletos largos, integrando um total de seis protões, complementado pela existência de seis átomos de carbono aromáticos quaternários implicam uma substituição em posição *orto/para* relativamente aos grupos hidroxilo de ambos os anéis aromáticos. Através de experiências de NOESY foi possível distinguir entre as duas unidades aromáticas, uma vez que se verifica que os sinais dos protões H-1'' e H-3'' apresentam correlações espaciais com ambos os dubletos a desvios químicos δ 7.48 e δ 7.40, ao passo que as ressonâncias de H-2'' e H-4'' correlacionam-

-se apenas com o primeiro devido ao anel aromático que o compreende se encontrar mais próximo dele espacialmente. Através de experiências de ^1H - ^1H COSY observa-se que o dubleto a δ 7.48 (H-6') com $J = 8.59$ Hz apresenta uma correlação com o dubleto duplo a δ 7.04 (H-5'), o qual, por sua vez, se correlaciona por HMBC com o sinal de C-3' ($\delta_{\text{H-3'}}$ 6.93). A análise dos sinais dos prótons do outro anel aromático é análoga.

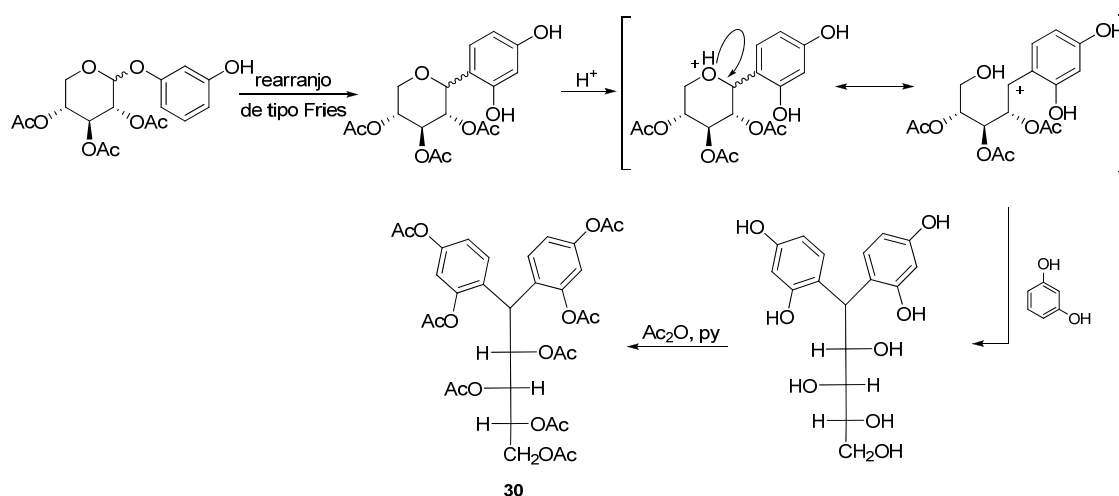
A estrutura proposta foi comprovada por ESIMS. Quando se isolou o ião molecular $[\text{M} + \text{Na}]^+$ a $m/z = 711.3$ observou-se a sua fragmentação maioritariamente num ião de $m/z = 651.3$, o qual corresponde à perda de uma molécula de AcOH por parte do composto **27**. O espectro tandem de ESIMSMS deste ião deu origem a vários fragmentos equivalentes à perda de sete grupos acetilo (**Tabela 8**).

Tabela 8 Padrão de fragmentação do ião $m/z = 651.3$ ($[\text{M}^+ + \text{Na} - \text{AcOH}]$) obtido do espectro de ESIMSMS realizado ao composto **27**

Fragmento	m/z	I_r /%	Fragmento	m/z	I_r /%
$[\text{M} + \text{Na} - \text{AcOH} - \text{Ac} + \text{H}]^+$	609.3	29	$[\text{M} + \text{Na} - 3\text{AcOH} - \text{Ac} + \text{H}]^+$	489.2	6
$[\text{M} + \text{Na} - 2\text{AcOH}]^+$	591.3	60	$[\text{M} - 3\text{AcOH} - \text{AcO} - \text{Ac} + \text{H}]^+$	407.1	7
$[\text{M} + \text{Na} - \text{AcOH} - 2\text{Ac} + 2\text{H}]^+$	567.3	100	$[\text{M} - 3\text{AcOH} - \text{AcO} - 2\text{Ac} + 2\text{H}]^+$	365.1	17
$[\text{M} + \text{Na} - 2\text{AcOH} - \text{Ac} + \text{H}]^+$	549.3	61	$[\text{M} - 3\text{AcOH} - \text{AcO} - 3\text{Ac} + 3\text{H}]^+$	323.2	13
$[\text{M} + \text{Na} - 2\text{AcOH} - 2\text{Ac} + 2\text{H}]^+$	507.3	35			

39

Este tipo de compostos foi também identificado por *Lin* e colaboradores⁶⁶ quando fizeram reagir celobiose e fenol a $130\text{ }^\circ\text{C}$ na presença de ácido sulfúrico, tendo proposto um mecanismo para a sua formação (**Esquema 10**).



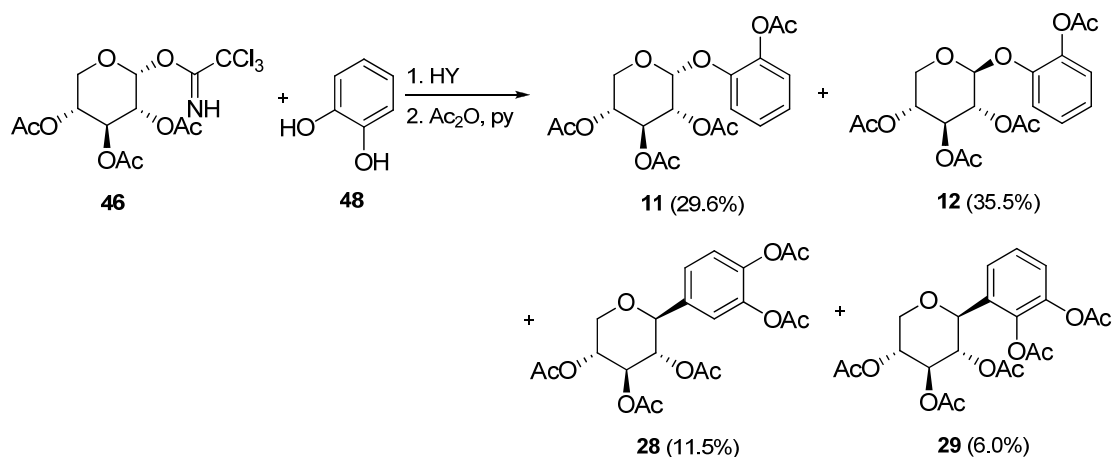
Esquema 10 Mecanismo de formação do composto **27**

Comparando os resultados obtidos nesta reacção com os alcançados na reacção análoga sem acetilação dos grupos hidroxilo observa-se que, de facto, ocorreu uma melhor separação dos compostos entre si, tendo sido possível isolar dois derivados β -C-glicosílicos em 18,5% de rendimento, sendo um deles bifenílico. Os *O*-glicósidos foram também obtidos sem contaminações por parte do resorcinol acetilado. Formou-se, no entanto, α -*O*-glicósido em maior percentagem.

2.1.3.2 GLICOSILAÇÃO DO CATECOL

Usando o catecol (**48**) como nucleófilo foram isolados através de cromatografia em coluna com eluente AcOEt/CyH 1:3 os *O*-glicósidos **11** e **12** em 29,6% e 35,5% de rendimento, respectivamente. Foram também obtidos dois derivados β -C-glicosílicos, **28** e **29**, como mistura tendo o primeiro sido obtido em 11,5% e o segundo em 6,0% de rendimento (**Esquema 11**). A estrutura destes produtos foi determinada através de $^1\text{H-RMN}$ e $^{13}\text{C-RMN}$ (**Tabela 9, Anexos XVI - XVIII**).

Comparando os resultados obtidos nesta reacção com os descritos na reacção do catecol com o dador de glucosilo **40** (em 2.1.1.2) verifica-se que a formação dos *O*-glicósidos ocorreu em rendimentos semelhantes mas com menor estereosselectividade. Como esperado, devido à melhoria das condições anidras, formaram-se dois derivados C-glicosílicos com diferentes substituições no anel em 18,5% de rendimento em detrimento dos *O*-glicósidos com a posição OH-2 livre.



Esquema 11 Reacção de glicosilação de **48** utilizando **46** como dador de glucosilo, seguida de acetilação

Os compostos **11** e **12** são, respectivamente, os anómeros α e β do 2,3,4-tri-*O*-acetil-D-xilopiranosídeo de 2-acetoxifenilo. Os sinais de RMN de ambos encontram-se dentro dos habitualmente encontrados neste tipo de compostos.

Os prótons aromáticos do composto **11** são descritos por um multipletto a δ 7.19 – δ 7.04, pelo que não foi possível fazer a sua atribuição. A distinção entre os sinais dos prótons aromáticos do composto **12** foi realizada através de experiências de HMBC. Nestas verifica-se que o multipletto a δ 7.22 – 7.16 apresenta correlações muito mais fortes com o sinal de C-1' do que com o de C-2', enquanto que o extremo direito do multipletto a δ 7.05 – 7.03 apresenta um padrão inverso. Daqui pode retirar-se que o sinal a δ 7.19 é relativo ao próton H-5' e que no multipletto se encontra a ressonância do próton H-4'. Por sua vez, o dubleto a δ 7.08 apresenta também correlações com os sinais de ambos os átomos de carbono quaternários, mas mais fortes com o de C-2' do que com o de C-1', pelo que este sinal é relativo ao próton H-6'. O próton H-3' encontra-se no multipletto a δ 7.05 – 7.03.

Tabela 9 Dados dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos compostos **11**, **12**, **28** e **29** fulcrais para a sua identificação (anexos XVI a XVIII)

Composto 11		< Anexo XVI >			CDCl_3
		H-1	H-5e	H-5a	Me, Ac
δ /ppm		5.66	3.90	3.69	2.41, 2.08 (6H), 2.05
Multiplicidade		d	dd	t	s
	H-3', H-4', H-5', H-6'				
δ /ppm		7.19 – 7.04			
Multiplicidade		m			
J (Hz)		$J_{1,2} = 3.54, J_{2,3} = J_{3,4} = 10.11, J_{4,5a} = J_{5a,5e} = 11.12, J_{4,5e} = 5.94$			
		C-1	C-5		
δ /ppm		94.7	59.1		
Composto 12		< Anexo XVII >			CDCl_3
		H-1	H-5e	H-5a	Me, Ac
δ /ppm		5.12	4.24	3.54	2.28, 2.09, 2.07, 2.07
Multiplicidade		m	dd	dd	s
	H-3', H-4'	H-5'	H-6'		
δ /ppm		7.05 – 7.03	7.22 – 7.16	7.08	
Multiplicidade		m	m	d	
J (Hz)		$J_{1,2} = 6.44, J_{3,4} = 8.21, J_{4,5e} = 5.05, J_{5a,5e} = 11.98$			
		C-1	C-5		
δ /ppm		98.9	62.3		
Composto 28		< Anexo XVIII >			CDCl_3
		H-1'	H-5'e	H-5'a	Me, Ac
δ /ppm		4.31	4.28 – 4.20	3.46 – 3.39	2.27 (6H), 2.06, 2.02, 1.87
Multiplicidade		d	m	m	s
	H-3, H-6	H-5			
δ /ppm		7.20 – 7.16	7.25		
Multiplicidade		m	t		
J (Hz)		$J_{1',2'} = J_{2',3'} = J_{3',4'} = 9.47$			
		C-1'	C-5'		
δ /ppm		79.8	67.1		

Tabela 9 (continuação) Dados dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos compostos **11**, **12**, **28** e **29** fulcrais para a sua identificação (anexos XVI a XVIII)

Composto 29	< Anexo XVIII >			CDCl_3
	H-1'	H-5'e	H-5'a	Me, Ac
δ /ppm	4.53	4.28 – 4.20	3.46 – 3.39	2.35, 2.26, 2.06, 2.02, 1.81
Multiplicidade	d	m	m	s
	H-4	H-5	H-6	
δ /ppm	7.36	7.29	7.19	
Multiplicidade	dd	dd	dd	
J (Hz)		$J_{1',2'} = J_{2',3'} = J_{3',4'} = 9.60$		
	C-1'	C-5'		
δ /ppm	74.9	67.2		

O facto dos sinais dos prótons anoméricos dos compostos **28** e **29** surgirem a δ 4.31 e δ 4.53 no seu espectro de ^1H -RMN e estes estarem ligados a átomos de carbono cujas ressonâncias aparecem a δ 79.8 e δ 74.9, respectivamente, no espectro de ^{13}C -RMN indiciam que estamos perante dois derivados C-glicosílicos distintos.

No composto **28** determinou-se que a ligação do açúcar ao composto fenólico foi realizada em posição *para* relativamente a um grupo acetoxilo uma vez que o sinal do seu próton H-1' apresenta correlações com o de um átomo de carbono quaternário a δ 135.2 (C-4) e com os de dois átomos de carbono *sp*² a δ 122.5 e δ 124.8. Desta forma, a única estrutura possível é a apresentada no **Esquema 11**. Para distinguir entre os sinais do anel aromático recorreu-se também à espectroscopia de RMN. O espectro de ^1H -RMN apresenta um multiplete a δ 7.20 – 7.16 e um dubleto duplo a δ 7.25. Pela sua multiplicidade, o próton deste sinal deverá estar em posição *meta* relativamente a um próton e vicinal a outro, os quais se encontram integrados no multiplete a δ 7.20 – 7.16 (**Figura 9**), pelo que será o sinal de H-5. De facto, o sinal do próton que surge a δ 7.25 possui uma correlação HMQC com a ressonância de um átomo de carbono que surge a δ 124.8, e os sinais dos prótons integrados no multiplete correlacionam-se a uma ligação com os átomos de carbono cujos sinais surgem a δ 122.5 e δ 123.4. Comparando as correlações dos sinais dos restantes átomos de carbono quaternários aromáticos, verifica-se que o que apresenta um desvio químico a δ 142.1 se correlaciona com os sinais de todos os prótons aromáticos, enquanto que o que se encontra a δ 141.7 se correlaciona apenas com as ressonâncias dos prótons integrados no multiplete a δ 7.20 – 7.16. Pode assim concluir-se que este último é o sinal de C-1 e aquele o de C-2.

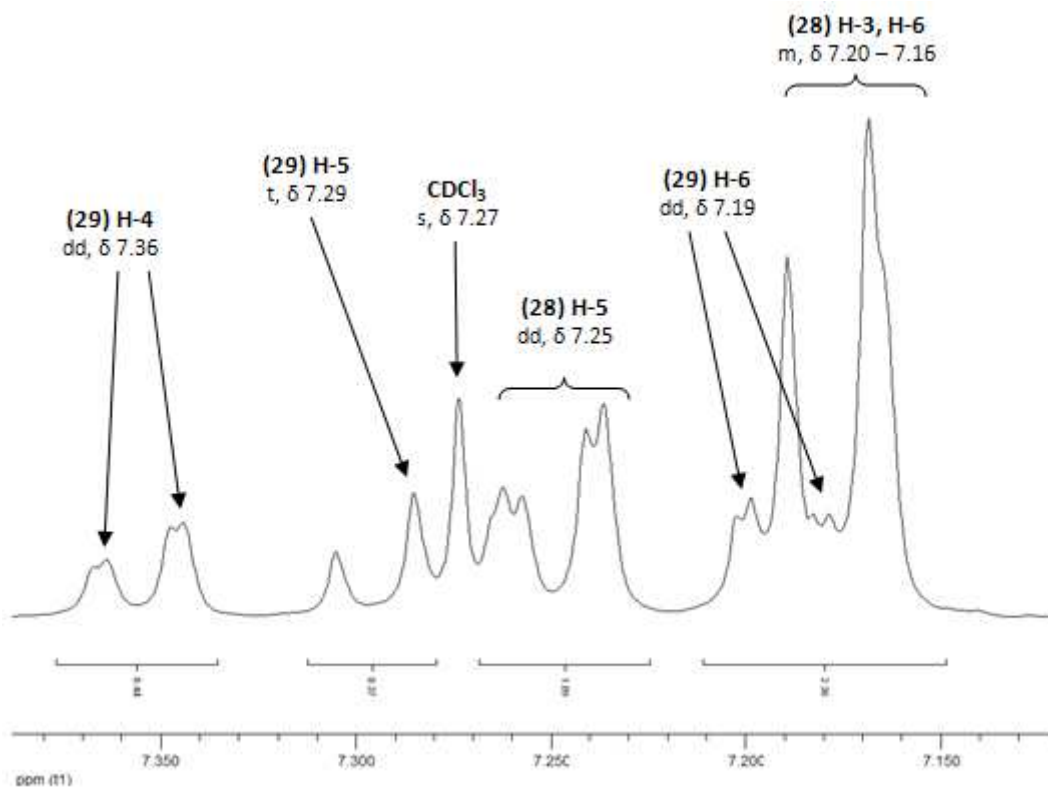


Figura 9 Ampliação da zona δ 7.39 – 7.12 do espectro de ^1H -RMN da mistura de **28** e **29** (Anexo XVIII.a)

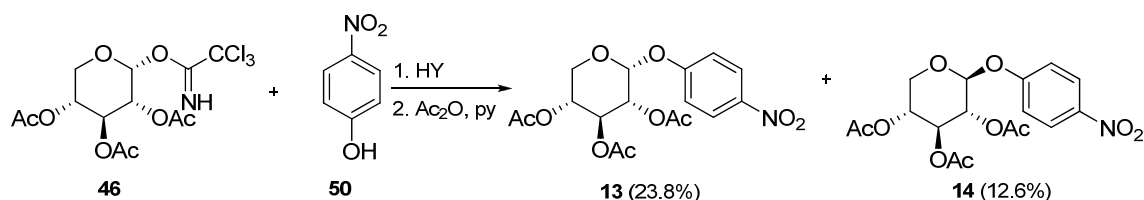
O derivado C-glicosílico **29** apresenta uma substituição em posição *orto* relativamente a um dos grupos acetoxilo uma vez que o sinal do próton H-1' apresenta correlações com os sinais de dois átomos de carbono quaternários a δ 130.5 e δ 140.5 nas experiências de HMBC. Uma vez que este último apresenta uma correlação com o singleto de um grupo metilo proveniente de um grupo acetilo a δ 2.35, conclui-se que este é o sinal de C-2 enquanto que o primeiro é de C-3. O sinal de H-1' correlaciona-se ainda com a ressonância de um átomo de carbono sp^2 a δ 125.4, o qual apresenta uma correlação HMQC com o duplete duplo a δ 7.36, confirmando-se assim os sinais de C-4 e H-4. O sinal de C-2 encontra-se correlacionado com este, assim como com o duplete duplo a δ 7.19, o qual será a ressonância de H-6. O sinal do próton H-5 é o único que não apresenta correlação com o de C-2, pelo que se pode indicar que este surge a δ 7.29 como um tripleto (**Figura 9**). Uma vez que há sobreposição de sinais com os do composto maioritário, as correlações do sinal de C-1 com os dos prótons aromáticos não são claras; no entanto, é possível observar uma correlação ténue do sinal de um átomo de carbono a δ 142.6 com a ressonância de um grupo metilo de um grupo acetilo a δ 2.26, pelo que se pode afirmar que se trata do sinal de C-1.

Esta reacção foi também levada a cabo durante 24 h a 130 °C em condições anidras semelhantes. Enquanto se registou um menor rendimento dos *O*-glicósidos **11** e **12** (21,3% e 25,8%, respectivamente), os derivados *C*-glicosílicos **28** e **29** foram obtidos em rendimentos aproximadamente iguais (13,5% e 6,5%, respectivamente).

Foi então decidido prosseguir com o método anterior.

2.1.3.3 GLICOSILAÇÃO DO *p*-NITROFENOL

Da reacção do *p*-nitrofenol (**50**) com o açúcar de partida **46** obteve-se uma baixa taxa de glicosilação, tendo ocorrido apenas formação dos *O*-glicósidos **13** e **14** em 23,8% e 12,6% de rendimento, respectivamente (**Esquema 12**). Estes compostos foram caracterizados através de RMN (**Tabela 10, Anexos XIX e XX**).



Esquema 12 Reacção de glicosilação de **50** utilizando **46** como dador de glicosilo, seguida de acetilação

Os espectros de RMN dos compostos **13** e **14** apresentam o padrão habitual de sinais dos anómeros α e β de *O*-glicósidos, respectivamente. Em ambos os produtos, os prótons aromáticos são descritos por dois dubletos duplos. No espectro de ¹H-RMN do *O*-glicósido **13** estes surgem a δ 8.23 e δ 7.19. Por experiências de HMBC verifica-se que o primeiro apresenta fortes correlações com o sinal de C-1' enquanto que o segundo se correlaciona fortemente com a ressonância do outro átomo de carbono quaternário. Então, o dubleto duplo a δ 8.23 integra os prótons H-3' e H-5', ao passo que H-2' e H-6' são descritos pelo sinal a δ 7.19.

Como se pode observar, a ressonância dos prótons H-3' e H-5' surge a desvios químicos bastante altos. Isto é devido ao carácter desactivador do grupo nitroílo presente no anel aromático, cuja presença induz uma desblindagem dos prótons aromáticos, mais pronunciadamente nas posições *orto* (e *para*).⁶⁷ No espectro de ¹³C-RMN é evidente um deslocamento do sinal de C-1', o qual surge a δ 160.7.

O raciocínio aplicado é idêntico para o *O*-glicósido **14**.

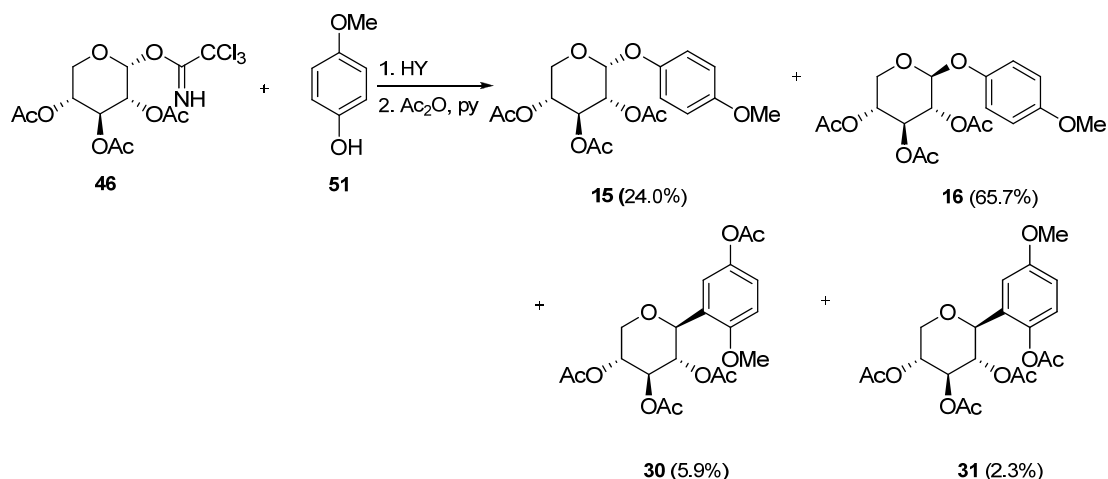
Tabela 10 Dados dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos compostos **13** e **14** fulcrais para a sua identificação (anexos XIX e XX)

Composto 13		< Anexo XIX >			CDCl_3
	H-1	H-5e	H-5a	Me, Ac	
δ /ppm	5.81	3.91	3.63	2.10, 2.08, 2.05	
Multiplicidade	d	dd	dd	s	
	H-3', H-5'	H-2', H-6'			
δ /ppm	8.23	7.19			
Multiplicidade	dd	dd			
J (Hz)	$J_{1,2} = 3.49, J_{2,3} = J_{3,4} = 9.88, J_{4,5a} = J_{5a,5e} = 10.63, J_{4,5e} = 6.01$				
	C-1	C-5			
δ /ppm	94.2	59.4			
Composto 14		< Anexo XX >			CDCl_3
	H-1	H-5e	H-5a	Me, Ac	
δ /ppm	5.36	4.25	3.64	2.13, 2.12, 2.12	
Multiplicidade	d	dd	dd	s	
	H-3', H-5'	H-2', H-6'			
δ /ppm	8.24	7.11			
Multiplicidade	dd	dd			
J (Hz)	$J_{1,2} = 5.19, J_{2,3} = J_{3,4} = 7.07, J_{4,5a} = 6.67, J_{5a,5e} = 12.28, J_{4,5e} = 4.27$				
	C-1	C-5			
δ /ppm	97.4	61.7			

Por c.c.f. verificou-se que o material de partida foi totalmente consumido em menos de 1 minuto, como habitualmente. No entanto, e dado este ser um composto fenólico muito pouco nucleófilo, devido ao carácter desactivador do grupo nitroílo, o baixo rendimento da reacção pode ser devido ao material de partida ter sido adsorvido pelo zeólito e não ter reagido com o *p*-nitrofenol, encontrando-se aprisionado no interior dos poros, e/ou ter ocorrido reacção de glicosilação, mas devido a fortes ligações entre o grupo nitroílo e os centros ácidos do zeólito, os produtos não terem sido libertados para a solução, apesar das várias lavagens com diversos solventes orgânicos. A maior selectividade obtida para o anómero α poderá também estar relacionada com estas hipóteses.

2.1.3.4 GLICOSILAÇÃO DO *p*-METOXIFENOL

Da reacção do *p*-metoxifenol (**51**) com **46** foram isolados, por cromatografia em coluna usando o eluente AcOEt/CyH 1:3, os *O*-glicósidos **15** e **16** em 24,0% e em 65,7% de rendimento, respectivamente. Foram também obtidos como mistura dois anómeros β de derivados C-glicosílicos, **30** e **31**, sendo que o primeiro foi obtido em 5,9% de rendimento enquanto que o segundo foi isolado em 2,3% de rendimento (**Esquema 13**). As suas estruturas foram confirmadas por espectroscopia de RMN (**Tabela 11**).



Esquema 13 Reacção de glicosilação de **51** utilizando **46** como dador de glicosilo, seguida de acetilação

Por análise dos espectros de RMN dos compostos **15** e **16** verifica-se que estes estão de acordo com o padrão de sinais já extensivamente apresentado para os anómeros α e β de *O*-glicósidos, confirmando-se assim as estruturas apresentadas. Ao contrário do observado para os compostos anteriores, os prótons aromáticos dos *O*-glicósidos **15** e **16** surgem a desvios químicos mais baixos do que o habitual, devido ao poder electrodoador do grupo metoxilo, sendo os prótons que se encontram em posição *orto* relativamente ao átomo de carbono substituído com o grupo metoxilo os mais afectados.⁶⁷ Como tal, os prótons H-3' e H-5' do composto **16** surgem agora a δ 6.82, ao passo que H-2' e H-6' encontram-se a δ 6.95, ambos como dubletos duplos. Estas evidências foram confirmadas através de experiências de HMBC. Inicialmente foram atribuídos os sinais de C-1' e C-4', apresentando o primeiro destes uma correlação com o sinal de H-1 a δ 5.58 enquanto que o segundo se correlaciona com o sinal dos prótons do grupo metoxilo a δ 3.77 (sinal integrado no multiplete a δ 3.80 – 3.74 que contém também o sinal de H-5a). Na experiência de HMBC verificou-se que o dubleto duplo a δ 6.82 (H-3', H-5') apresenta correlações mais fortes com os sinais de C-1' do que com os de C-4', enquanto que o sinal dos prótons H-2', H-6' apresenta um padrão inverso de correlações com os mesmos sinais, confirmando-se a atribuição anterior.

Tabela 11 Dados dos espectros de ¹H-RMN e ¹³C-RMN dos compostos **15**, **16**, **30** e **31** fulcrais para a sua identificação (anexos XXI – XXIII)

Composto 15	< Anexo XXI >			CDCl ₃
	H-1	H-5e	H-5a, OCH ₃	Me, Ac
δ /ppm	5.58	3.86	3.80 – 3.74	2.08 (6H), 2.05
Multiplicidade	d	dd	m	s
	H-2', H-6'	H-3', H-5'		
δ /ppm	6.99	6.83		
Multiplicidade	dd	dd		
J (Hz)	$J_{1,2} = 3.55, J_{2,3} = J_{3,4} = 9.85, J_{4,5a} = 10.48, J_{4,5e} = 6.07, J_{5a,5e} = 11.03$			

Tabela 11 (continuação) Dados dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos compostos **15**, **16**, **30** e **31** fulcrais para a sua identificação (anexos XXI a XXIII)

	C-1	C-5	OCH₃	
δ /ppm	95.0	58.8	55.6	
Composto 16	< Anexo XXII >			<i>CDCl₃</i>
	H-1	H-5e	H-5a	OCH₃
δ /ppm	5.03	4.21	3.47	3.77
Multiplicidade	d	dd	m	s
	Me, Ac	H-2', H-6'	H-3', H-5'	
δ /ppm	2.09, 2.08, 2.07	6.95	6.82	
Multiplicidade	s	dd	dd	
J (Hz)	$J_{1,2} = 6.39, J_{2,3} = J_{3,4} = 8.09, J_{4,5a} = 8.17, J_{4,5e} = 4.85, J_{5a,5e} = 11.99$			
	C-1	C-5	OCH₃	
δ /ppm	99.7	61.9	55.6	
Composto 30	< Anexo XXIII >			<i>CDCl₃</i>
	H-1'	H-5'e	H-5'a	Me, Ac
δ /ppm	4.76	4.21	3.45	2.26, 2.06, 2.03, 1.80
Multiplicidade	d	dd	t	s
	H-3	H-5	H-6	
δ /ppm	7.09	7.03	6.84	
Multiplicidade	d	dd	d	
J (Hz)	$J_{1',2'} = J_{2',3'} = J_{3',4'} = 9.75, J_{4',5'e} = 5.68, J_{4',5'a} = J_{5'e,5'a} = 10.86$			
	C-1'	C-5'	OCH₃	
δ /ppm	74.9	67.2	56.0	
Composto 31	< Anexo XXIII >			<i>CDCl₃</i>
	H-1'	H-5'e	H-5'a	Me, Ac
δ /ppm	4.52	4.23	3.43	2.33, 2.07, 2.03, 1.81
Multiplicidade	d	dd	t	s
	H-3, H-6	H-5		
δ /ppm	6.98 – 6.94	6.86		
Multiplicidade	m	dd		
J (Hz)	$J_{1',2'} = J_{2',3'} = J_{3',4'} = 9.60, J_{4',5'e} = 5.68, J_{4',5'a} = J_{5'e,5'a} = 10.99$			
	C-1'	C-5'	OCH₃	
δ /ppm	74.9	67.2	55.6	

Analisando os espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos compostos **30** e **31** verifica-se que os sinais de ambos se ajustam aos esperados para derivados C-glicopiranosílicos. Para além dos seus prótons anoméricos possuírem ressonâncias a δ 4.76 e δ 4.52, e os respectivos átomos de carbono surgirem a δ 74.9, o espectro de ^{13}C -RMN apresenta ainda seis sinais de átomos de carbono quaternários aromáticos. No entanto, são produtos de substituições electrófilas em diferentes átomos de carbono. Para o caso do composto **30** verifica-se por HMBC que o sinal de H-1' apresenta uma correlação com o sinal de um átomo de carbono sp^2 a δ 121.7 e com dois átomos de carbono quaternários a δ 125.5 e δ 154.9. O primeiro corresponde ao sinal de C-3 uma vez que se correlaciona por HMQC com um dubleto com $J = 2.91$ Hz a δ 7.09, ressonância de H-3, o segundo é o sinal de C-2, pois apresenta correlações HMBC com ressonâncias de prótons aromáticos e do açúcar, e o terceiro é o sinal de C-1 pois

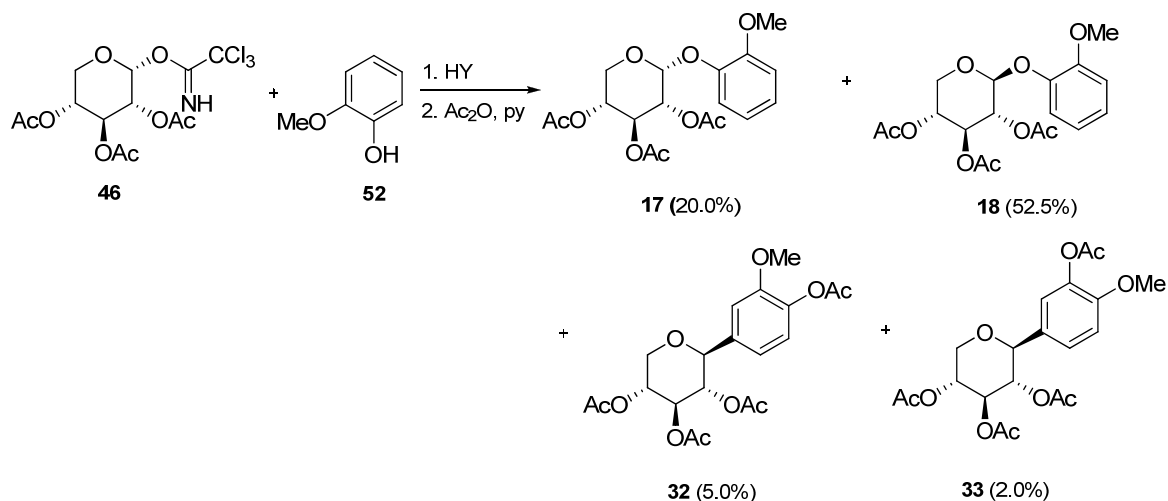
correlaciona-se com a ressonância dos prótons do grupo metoxilo a δ 3.84 por HMBC. O sinal de C-4 surge a δ 144.1 e correlaciona-se por HMBC com o sinal dos prótons do grupo metilo de um grupo acetilo, e não apresenta qualquer correlação com H-1', pelo que se confirma a estrutura exposta no **Esquema 13**. O próton H-6 surge como um dublete a δ 6.84 com $J = 8.72$ Hz, enquanto que a δ 7.03 aparece o sinal de H-5 como um dublete duplo.

Por seu lado, o próton H-1' do composto **31** apresenta correlações com o sinal de C-1 (δ 141.9), o átomo de carbono ligado ao grupo acetoxilo, para além de com C-2 e C-3, cujos sinais surgem a δ 128.9 e δ 112.3, respectivamente. Como esperado, não é visível qualquer acoplamento com o átomo de carbono ligado ao grupo metoxilo. O sinal de H-5 surge a δ 6.86 como um dublete duplo enquanto que o de H-6 se encontra integrado num múltiplo, juntamente com H-3.

Os compostos **15** e **16** foram obtidos num rendimento total bastante elevado, de 89,7%, numa razão α/β de 1,0:2,7, tendo-se apenas verificado uma pequena quantidade dos derivados C-glicosílicos **30** e **31**. Estes resultados estão de acordo com o previsto, uma vez que a presença do grupo metoxilo em posição *para* relativamente átomo de carbono fenólico activa esta posição, conferindo maior poder nucleofílico ao grupo hidroxilo.

2.1.3.5 GLICOSILAÇÃO DO *o*-METOXIFENOL

Variando a posição do grupo metoxilo no anel aromático da aglicona de *para* para *orto* verificou-se uma diminuição do rendimento da reacção. Após sujeitar a mistura reaccional a cromatografia em coluna com o eluente AcOEt/CyH 1:3 foram isolados os *O*-glicósidos **17** e **18**, em 20,0% e em 52,5% de rendimento, respectivamente. A formação de derivados C-glicosílicos sofreu também um decréscimo, tendo-se obtido **32** e **33** como mistura em 5,0% e 2,0% de rendimento, respectivamente (**Esquema 14**). Utilizando as técnicas espectroscópicas de RMN habituais foi possível confirmar a estrutura dos compostos obtidos (**Tabela 12, Anexos XXIV - XXVI**).



Esquema 14 Reacção de glicosilação de **52** utilizando **46** como dador de glicosilo, seguida de acetilação

Os sinais de ¹H-RMN e ¹³C-RMN da parte sacarídica dos *O*-glicósidos **17** e **18** encontram-se dentro dos valores habituais já descritos para este tipo de compostos. Na zona dos prótons aromáticos encontram-se dois grupos de sinais, cada um deles com um duplete duplo, atribuíveis a H-3' ou H-6', e um tripleto duplo, ressonâncias de H-4' ou H-5'. A sua distinção foi levada a cabo através de experiências de HMBC, exemplificando-se de seguida para o anómero α **17**. Os tripletos duplos a δ 7.07 e δ 6.88 correspondem precisamente aos sinais dos prótons H-4' e H-5' uma vez que o primeiro apresenta uma correlação de alta intensidade com a ressonância de C-2' (substituído com um grupo metoxilo) e o segundo com a de C-1'. O duplete duplo a δ 7.03, por sua vez, exibe uma correlação forte com o sinal de C-2' e uma de fraca intensidade com o de C-1', ao passo que o outro duplete duplo a δ 6.91 encontra-se inversamente correlacionado com os sinais dos mesmos átomos de carbono. Assim, estas ressonâncias são relativas aos prótons H-6' e H-3', respectivamente.

49

Tabela 12 Dados dos espectros de ¹H-RMN e ¹³C-RMN dos compostos **17**, **18**, **32** e **33** fulcrais para a sua identificação (anexos XXIV a XXVI)

Composto 17	< Anexo XXIV >			CDCl ₃
	H-1	H-5e	H-5a	OCH ₃
δ /ppm	5.66	3.88	4.01	3.82
Multiplicidade	d	dd	t	s
	Me, Ac	H-3'	H-4'	H-5'
δ /ppm	2.12 (6H), 2.08, 2.07	6.91	7.07	6.88
Multiplicidade	s	dd	td	td
	H-6'			
δ /ppm	7.03			
Multiplicidade	dd			
J (Hz)	$J_{1,2} = 3.54, J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5a} = 9.98, J_{4,5e} = 5.94, J_{5a,5e} = 10.74$			

Tabela 12 (continuação) Dados dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos compostos **17**, **18**, **32** e **33** fulcrais para a sua identificação (anexos XXIV a XXVI)

	C-1	C-5	OCH ₃	
δ /ppm	96.1	59.1	55.7	
Composto 18	< Anexo XXV >			CDCl ₃
	H-1	H-5e	H-5a	OCH ₃
δ /ppm	5.10	4.24	3.47	3.82
Multiplicidade	d	dd	dd	s
	Me, Ac	H-3'	H-4'	H-5'
δ /ppm	2.10, 2.09, 2.07	6.91	7.03	6.88
Multiplicidade	s	dd	td	td
	H-6'			
δ /ppm	7.09			
Multiplicidade	dd			
J (Hz)	$J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5a} = 7.96, J_{4,5e} = 4.55, J_{5a,5e} = 12.13$			
	C-1	C-5	OCH ₃	
δ /ppm	99.8	61.7	55.7	
Composto 32	< Anexo XXVI >			CDCl ₃
	H-1'	H-5'e	H-5'a	Me, Ac
δ /ppm	4.31	4.28 – 4.22	3.45	2.26, 2.06, 2.03, 1.80
Multiplicidade	d	m	t	s
	H-3, H-6	H-5		
δ /ppm	7.00 – 6.98	6.87		
Multiplicidade	m	dd		
J (Hz)	$J_{1',2'} = J_{2',3'} = J_{3',4'} = 9.60, J_{4',5'a} = J_{5'a,5'e} = 10.11$			
	C-1'	C-5'	OCH ₃	
δ /ppm	80.5	67.1	55.9	
Composto 33	< Anexo XXVI >			CDCl ₃
	H-1', H-5'e	H-5'a	Me, Ac	H-3
δ /ppm	4.28 – 4.22	3.42	2.30, 2.07, 2.03, 1.84	7.00 – 6.98
Multiplicidade	m	t	s	m
	H-5	H-6		
δ /ppm	7.20	6.93		
Multiplicidade	dd	d		
J (Hz)	$J_{1',2'} = J_{2',3'} = J_{3',4'} = 9.60, J_{4',5'a} = J_{5'a,5'e} = 10.11$			
	C-1'	C-5'	OCH ₃	
δ /ppm	80.1	67.1	55.8	

Visualizando o espectro de ^{13}C -RMN da fração que contém os produtos **32** e **33** verifica-se que encerra sinais de duas unidades sacarídicas e de dois anéis aromáticos. Através de experiências de HMQC verifica-se que existem duas correlações intensas de dois sinais de átomos de carbono a desvios químicos de cerca de δ 80.0 com um dubleto a δ 4.31 e com um multiplete a δ 4.28 – 4.22, o que, no contexto do trabalho, indica a presença de dois átomos de carbono anoméricos de derivados C-glicosílicos. Os desvios químicos dos prótons e átomos de carbono da unidade piranosílica encontram-se de acordo com os já apresentados para este tipo de compostos.

Para determinar o local de substituição no anel aromático foi necessário proceder à realização de experiências de HMBC, como habitualmente. Nestas, os sinais de H-1' de ambos os compostos **32** e **33** correlacionam-se com as ressonâncias de dois átomos de carbono de hibridação sp^2 e com o sinal de um átomo de carbono quaternário aromático, pelo que as estruturas possíveis são as apresentadas no **Esquema 14**. Continuando com a análise da mesma experiência verifica-se que o sinal de H-1' que se encontra no multiplete δ 4.28 – 4.22 se correlaciona, então, com os sinais dos átomos de carbono sp^2 a δ 122.2 e a δ 125.2 e com a ressonância do átomo de carbono quaternário a δ 129.0. O primeiro apresenta uma correlação HMQC com o sinal de um próton que se encontra incluído no extremo esquerdo do multiplete a δ 7.00 – 6.98 e o segundo com a ressonância do próton que surge como um dubleto duplo a δ 7.20 no espectro de ^1H -RMN. Através da experiência de ^1H - ^1H COSY verifica-se que este se encontra em posição vicinal ao próton cuja ressonância aparece a δ 6.93, o qual possui uma ligação com um átomo de carbono a δ 112.2. As correlações HMBC do próton que surge a δ 7.20 são suficientes para determinar a posição de ligação do açúcar ao anel aromático. Este próton correlaciona-se fortemente com o sinal do átomo de carbono sp^2 a δ 122.2 e com a ressonância do átomo de carbono substituído com um grupo metoxilo a δ 151.2, pelo que estes se encontram em posição *meta* relativamente a ele, confirmando a estrutura do composto **33**. No entanto, e para além disso, este próton apresenta ainda uma correlação HMBC fraca com o sinal de C-1 a δ 129.0, que se encontra em posição vicinal a ele. Como esperado, em posição *meta* relativamente ao seu átomo de carbono vizinho ($\delta_{\text{C-6}}$ 112.2, $\delta_{\text{H-6}}$ 6.93) encontram-se o átomo de carbono acetilado ($\delta_{\text{C-2}}$ 139.3) assim como C-4, tal como verificado por HMBC.

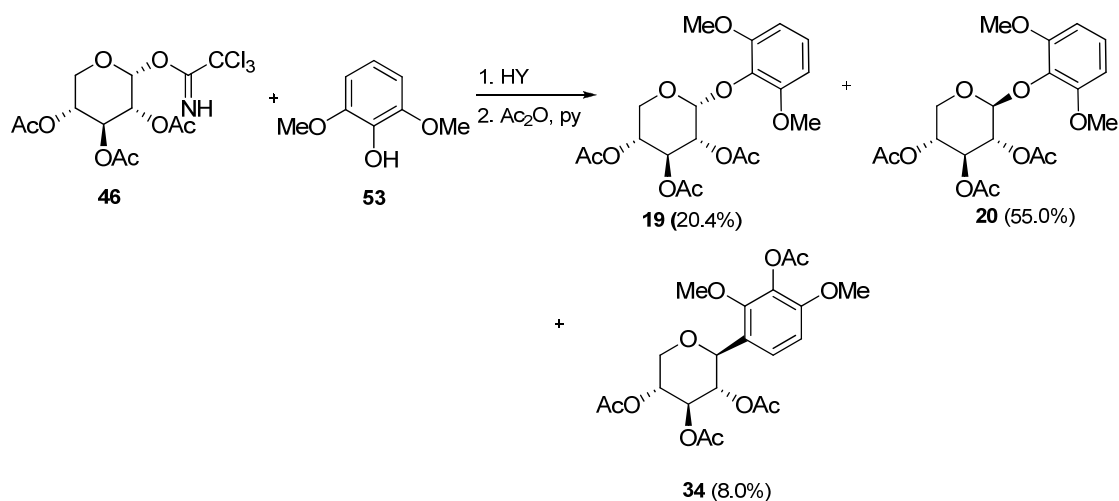
A análise descrita para o composto **33** é análoga para o produto **32**, cuja única estrutura possível é a apresentada no **Esquema 14**. O sinal do próton anomérico a δ 4.31 possui correlações HMBC com o sinal de C-4 a δ 135.2 e com as ressonâncias dos átomos de carbono sp^2 a $\delta_{\text{C-3}}$ 110.8 ($\delta_{\text{H-3}}$ 7.00 – 6.98) e $\delta_{\text{C-5}}$ 119.7 ($\delta_{\text{H-5}}$ 6.87), o qual se encontra em posição vicinal ao átomo de carbono que surge a $\delta_{\text{C-6}}$ 122.5 ($\delta_{\text{H-6}}$ 7.00 – 6.98), deduzido através dos acoplamentos ^1H - ^1H COSY entre os prótons a eles ligados. O próton H-5 encontra-se em posição *meta*, como esperado, ao átomo de carbono que surge a δ 110.8, mas também ao que aparece a desvio químico δ 140.0 (C-1). Apesar da sua difícil análise, é possível detectar um acoplamento HMBC entre o extremo direito do multiplete a δ 7.00 – 6.98 com um átomo de carbono a δ 151.3, pelo que se encontra presente o átomo de carbono metoxilado na posição 2, acabando por se confirmar assim a estrutura do composto **32**.

Na fracção analisada por RMN que continha os derivados C-glicosílicos **32** e **33** estava também presente outro sinal dubleto a δ 4.54, o qual estava ligado a um átomo de carbono de

desvio químico δ 74.7, pertencente, possivelmente, a outro derivado C-glicosílico. No entanto, devido à pouca quantidade obtida, não foi possível identificar a sua estrutura.

2.1.3.6 GLICOSILAÇÃO DO *o*-DIMETOXIFENOL

Aumentando a substituição do anel aromático com a introdução de mais um grupo metoxilo em posição *orto* relativamente ao grupo hidroxilo não ocorreram alterações significativas nos rendimentos dos produtos obtidos. Como habitual, foram identificados ambos os *O*-glicósidos respectivos, **19** e **20**, em 20,4% e em 55,0% de rendimento, respectivamente. Foi ainda obtido o derivado β -C-glicosílico **34** em 8,0% de rendimento (**Esquema 15**). A sua caracterização foi levada a cabo através de espectroscopia de RMN (**Tabela 13, Anexos XXVII - XXIX**).



Esquema 15 Reacção de glicosilação de **53** utilizando **46** como dador de glicosilo, seguida de acetilação

Os desvios químicos dos prótons e átomos de carbono da unidade sacarídica dos produtos **19** e **20** encontram-se dentro dos esperados para os anómeros α e β de *O*-glicósidos. A zona dos prótons aromáticos (δ 7.05 – 6.50) dos espectros de ¹H-RMN de ambos os compostos apresenta um tripleto com $J = 8.46$ Hz assim como um dubleto integrado para dois prótons com a mesma constante de acoplamento, o que comprova a ligação do açúcar ao anel aromático através da ligação glicosídica, como apresentado no **Esquema 15**. No entanto, através de experiências de HMBC não se verifica a correlação do sinal de H-1 com as ressonâncias dos átomos de carbono quaternários C-2' e C-6', os quais foram identificados por correlação com os grupos CH₃O, mas apenas com as de C-1' (para além das correlações com os sinais dos átomos de carbono da unidade sacarídica).

Tabela 13 Dados dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN dos compostos **19**, **20** e **34** fulcrais para a sua identificação (anexos XXVII – XXIX)

Composto 19		< Anexo XXVII >			CDCl_3
	H-1	H-5e, OCH ₃	H-5a	Me, Ac	
δ /ppm	5.63	3.84 – 3.77 (7H)	4.49	2.14, 2.08, 2.07	
Multiplicidade	d	m	t	s	
	H-3', H-5'	H-4'			
δ /ppm	6.55	7.01			
Multiplicidade	d	t			
J (Hz)	$J_{1,2} = 3.66, J_{2,3} = J_{3,4} = 10.11, J_{4,5a} = J_{5a,5e} = 11.12, J_{4,5e} = 5.81$				
	C-1	C-5	2 x OCH ₃		
δ /ppm	96.8	59.3	55.7		
Composto 20		< Anexo XXVIII >			CDCl_3
	H-1, H-2, H-3	H-5e	H-5a	OCH ₃	
δ /ppm	5.29 – 5.19	4.42	3.45	3.82	
Multiplicidade	d	dd	dd	s	
	Me, Ac	H-3', H-5'	H-4'		
δ /ppm	2.09, 2.08, 2.06	6.57	7.02		
Multiplicidade	s	d	t		
J (Hz)	$J_{3,4} = 8.46, J_{4,5a} = 6.32, J_{4,5e} = 4.55, J_{5a,5e} = 12.38$				
	C-1	C-5	2 x OCH ₃		
δ /ppm	100.3	61.7	56.0		
Composto 34		< Anexo XXIX >			CDCl_3
	H-1'	H-5'e	H-5'a	Me, Ac	
δ /ppm	4.69	4.20	3.49 – 3.41	2.34, 2.04, 2.03, 1.81	
Multiplicidade	d	dd	m	s	
	H-5	H-6			
δ /ppm	7.22	6.75			
Multiplicidade	d	d			
J (Hz)	$J_{1',2'} = J_{2',3'} = J_{3',4'} = J_{4',5'a} = 9.47, J_{4',5'e} = 5.56, J_{5a,5e} = 11.12$				
	C-1'	C-5'	OCH ₃		
δ /ppm	74.3	67.1	61.8, 61.8		

Os desvios químicos dos prótons e átomos de carbono da unidade sacarídica do composto **34** encontram-se dentro dos esperados para derivados β -C-xilopiranosílicos. Através dos dados obtidos por espectroscopia de RMN foi possível verificar que a substituição no anel aromático ocorreu em posição *orto* relativamente ao átomo de carbono substituído com um grupo metoxilo. A presença de dois dubletos no espectro de ^1H -RMN com constante de acoplamento $J = 8.72$ Hz respeitantes a dois prótons aromáticos é indicativa da estrutura apresentada no **Esquema 15**. No entanto, esta foi confirmada por outras técnicas de RMN. No espectro de HMBC do composto **34** visualizam-se três correlações do sinal de H-1' com os de átomos de carbono aromáticos, apresentando estes desvios químicos de δ 122.1, δ 125.0 e δ 151.4. O terceiro possui uma correlação HMBC com os prótons de um grupo metoxilo (C-3), o segundo correlaciona-se a uma ligação com o dubleto a δ 7.22 (H-5), enquanto que o primeiro é o sinal de C-4 uma vez que se correlaciona com a ressonância do restante próton aromático a

δ 6.75 por HMBC, bem como com a de H-1' e de H-2'. O sinal de H-5 correlaciona-se ainda com o sinal do outro átomo de carbono substituído com um grupo metoxilo a δ 152.6 (C-1) e outro acetilado a δ 132.6 (C-2). O duplete a δ 6.75 é o sinal de H-6 e está ligado a um átomo de carbono cujo sinal surge a δ 107.6, correlacionando-se também com as ressonâncias de C-1 e de C-2.

Foi ainda detectada a presença de um duplete a δ 4.42 com $J = 9.85$ Hz no espectro de ^1H -RMN de uma fração. Através de correlações HMQC verificou-se que estava ligado a um átomo de carbono a δ 74.2, pelo que poderia tratar-se de um derivado β -C-glicosílico. No entanto, devido à sua pouca quantidade não foi possível determinar a sua estrutura.

Na **Tabela 14** encontra-se um resumo dos resultados obtidos na glicosilação dos compostos fenólicos **48** – **53** usando o tricloroacetimidato de 2,3,4-tri-*O*-acetil- α -D-xilopiranosilo (**46**).

Tabela 14 Resultados obtidos na glicosilação dos compostos fenólicos **48** – **53** usando o tricloroacetimidato de 2,3,4-tri-*O*-acetil- α -D-xilopiranosilo (**46**)

Composto fenólico	O-glicósidos		Derivados C-glicosílicos
	η /%	α/β	η /%
catecol (48)	65,1	1,0:1,2	17,5
resorcinol (49)	50,3	1,0:2,2	18,5
<i>p</i> -nitrofenol (50)	36,4	1,9:1,0	-
<i>p</i> -metoxifenol (51)	89,7	1,0:2,7	8,2
<i>o</i> -metoxifenol (52)	72,5	1,0:2,6	7,0
<i>o</i> -dimetoxifenol (53)	75,4	1,0:2,7	8,0

Verifica-se, pois, que a metodologia implementada permite a síntese estereosselectiva de β -O-glicósidos de fenóis em bons rendimentos. A presença do grupo desactivador nitroílo conduz a baixo rendimento e inversão da estereosselectividade.

2.2 Caracterização físico-química do zeólito HY

2.2.1 Caracterização estrutural

A partir do difractograma de raios-X traçado ao zeólito comprado constata-se que, de facto, a sua estrutura corresponde à do zeólito HY (**Figura 10**) uma vez que foram identificados os principais planos que constam da base de dados,¹⁵ e que possui um elevado grau de cristalinidade, dado que os picos são estreitos e bem definidos.

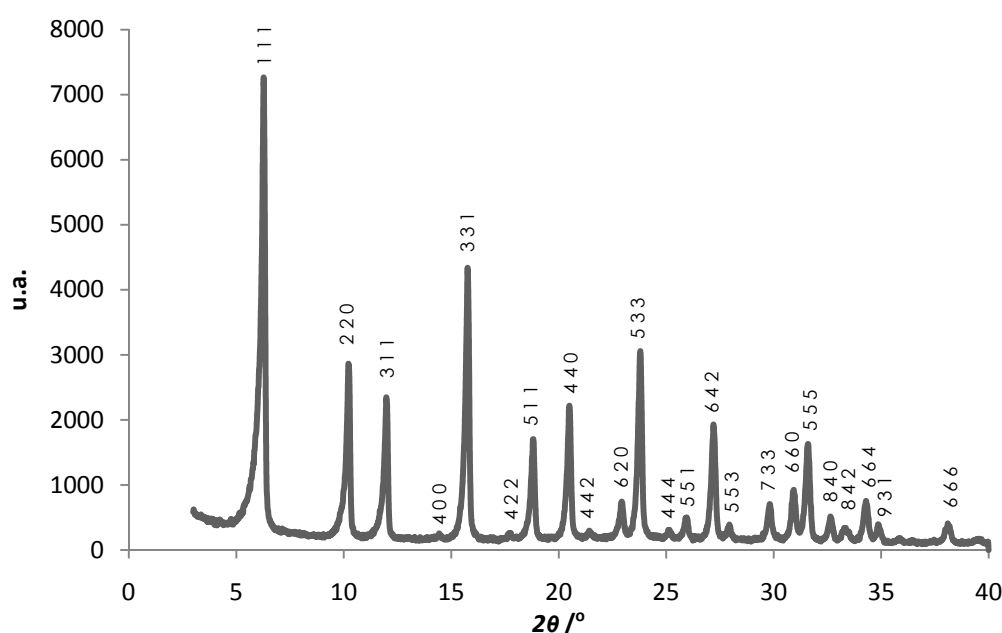


Figura 10 Difractograma de raios-X do zeólito HY utilizado nas reacções de glicosilação

O lote do zeólito utilizado na reacção de xilosilação do catecol foi diferente do utilizado nas restantes. Através da **Equação 2** foi calculado o parâmetro de malha para cada um deles, tendo-se determinado que o primeiro possuía $a_0 = 24,44 \text{ \AA}$ e o segundo $a_0 = 24,48 \text{ \AA}$.

De modo a avaliar a alteração da estrutura cristalina do zeólito após a reacção de glicosilação, usando o método final, procedeu-se à análise por DRX dos zeólitos recuperados após a reacção, tendo em atenção a variação do valor de 2θ e da intensidade dos picos, indicativos, respectivamente, da alteração do valor do parâmetro de malha e da cristalinidade, relativamente ao zeólito antes da reacção.

Para determinar a percentagem de cristalinidade do zeólito mantida após a reacção utilizou-se a **Equação 3**.

Na **Tabela 15** são apresentados os rendimentos de cada reacção de xilosilação, assim como os valores do parâmetro de malha do zeólito e da sua percentagem de cristalinidade comparativamente à do zeólito antes da reacção.

Tabela 15 Rendimentos de *O*-glicósidos (e respectivas proporções α/β) e de derivados *C*-glicosílicos das reacções de xilosilação dos compostos fenólicos **48** – **53** e valor do parâmetro de malha e de percentagem de cristalinidade do zeólito utilizado após cada reacção

Composto fenólico	<i>O</i> -glicósidos		Derivados <i>C</i> -glicosílicos η /%	Parâmetro de malha (a_0) do zeólito antes da reacção /Å	Parâmetro de malha (a_0) do zeólito depois da reacção /Å	Cristalinidade /%	Cor do zeólito
	η /%	α/β					
catecol (48)	65,1	1,0:1,2	17,5	24,44	24,49	92,9	roxo
resorcinol (49)	50,3	1,0:2,2	18,5	24,48	24,50	93,2	cor-de-laranja
<i>p</i> -nitrofenol (50)	36,4	1,9:1,0	-	24,48	24,56	95,5	cinza
<i>p</i> -metoxifenol (51)	89,7	1,0:2,7	8,2	24,48	24,46	98,7	beje
<i>o</i> -metoxifenol (52)	72,5	1,0:2,6	7,0	24,48	24,50	91,6	violeta
<i>o</i> -dimetoxifenol (53)	75,4	1,0:2,7	8,0	24,48	24,53	92,0	roxo

Por observação dos difractogramas de raios-X realizados aos zeólitos recuperados das reacções de glicosilação verifica-se, à excepção da reacção com **51**, um aumento pouco significativo do valor do parâmetro de malha.

Em todos os casos verificou-se uma diminuição da intensidade de alguns picos, principalmente aqueles que se situam a valores de 2θ menores, evidenciando uma perda de cristalinidade, a qual se situa entre 1,3% e 8,4%.

Estas alterações podem estar relacionadas com a adsorção de reagentes e/ou produtos no interior da estrutura porosa do zeólito, os quais não são extraídos apenas com a lavagem com acetato de etilo durante 90 min à temperatura de refluxo. Este aprisionamento de compostos provoca, por outro lado, alteração da cor do zeólito, inicialmente branco, consoante o composto fenólico utilizado.

A título de exemplo, o zeólito HY utilizado na reacção de glicosilação do resorcinol foi analisado texturalmente de modo confirmar se as alterações observadas (cor e cristalinidade) poderiam ser devidas ao bloqueamento dos canais do zeólito pela deposição de compostos derivados da reacção, sendo os valores obtidos comparados com a amostra antes da reacção.

2.2.2 Caracterização textural

De forma a avaliar as alterações provocadas na estrutura porosa do zeólito pelas condições das reacções de glicosilação foram traçadas isotérmicas de adsorção de azoto a $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ ao promotor antes e depois da reacção de xilosilação do resorcinol (**49**) seguida de acetilação. Na **Figura 11** são apresentadas as curvas de adsorção e de dessorção de azoto a $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ de ambas as experiências (**Anexo XXX**).

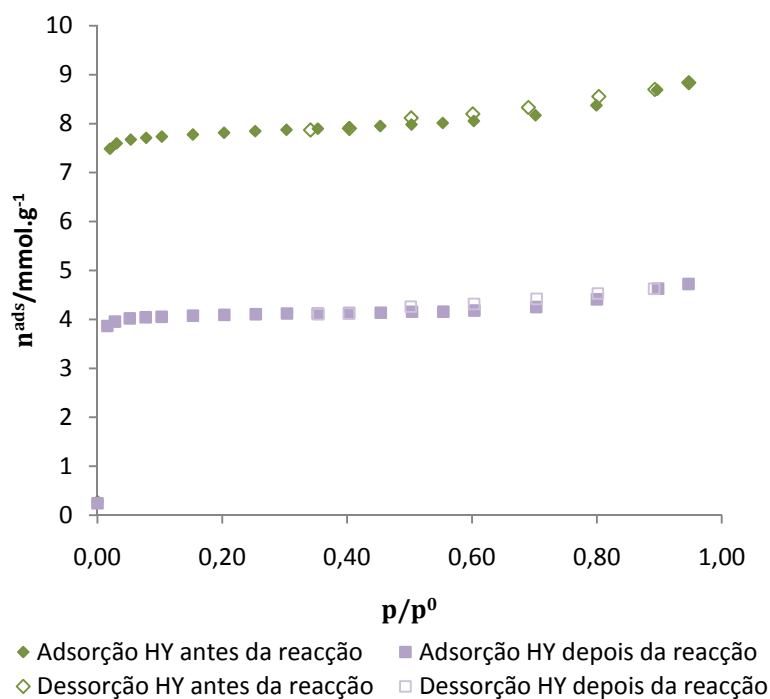


Figura 11 Gráfico das isotérmicas de adsorção física de azoto a $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ realizadas ao zeólito HY antes e depois da reacção de glicosilação do resorcinol

A amostra do zeólito inicial foi sujeita a um pré-tratamento de desgaseificação a $300\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h sob vácuo melhor que 10^{-2} Pa , enquanto que a amostra *pós-reacção* foi desgaseificada durante 5 h sob vácuo mas a uma temperatura menor, $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, para evitar que as espécies depositadas na superfície se decompusessem, mantendo a fidedignidade dos resultados.

A análise da configuração de ambas as curvas representadas permite verificar que se tratam de isotérmicas de Tipo I, tal como esperado. Na zona de baixas pressões relativas ($p/p^0 < 0,2$) é possível verificar as características da estrutura microporosa do zeólito. Ambas as amostras apresentam curvas bastante rectangulares, o que indica uma distribuição de

microporos estreita. No entanto, como se pode verificar, existe uma diminuição bastante notória da quantidade de azoto adsorvida pelo zeólito depois da reacção, o que indica uma ocupação da sua estrutura porosa por reagentes e/ou produtos da reacção de glicosilação.

De modo a calcular a variação da área superficial aparente (A_{BET}) do zeólito HY antes e após a reacção, as isotérmicas foram analisadas através do modelo BET. Para tal foi traçado um gráfico de $(p/p^0)/(n^{ads}(1-p/p^0))$ vs. p/p^0 para cada amostra e ajustou-se uma recta entre os pontos $0,05 < p/p^0 < 0,15$. Na **Figura 12** é apresentado, a título de exemplo, o gráfico obtido para o zeólito inicial. Os valores do declive da recta e da ordenada na origem foram aplicados nas **Equações 5 e 6** e obtiveram-se os valores de A_{BET} apresentados na **Tabela 16**.

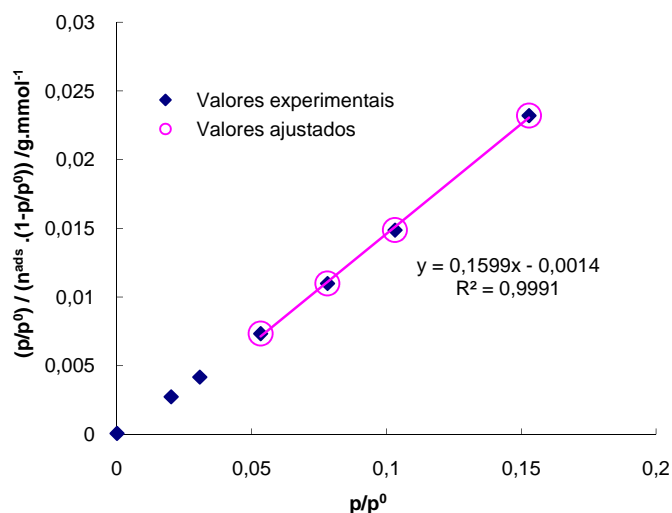


Figura 12 Gráfico de $(p/p^0)/(n^{ads}(1-p/p^0))$ vs. p/p^0 obtido para o zeólito inicial

O volume microporoso (V_{micro}) de ambas as amostras foi calculado pelo método t . Foi aplicada a Equação de Harkins-Jura (**Equação 8**) e traçou-se um gráfico de t vs. V^{ads} . Na **Figura 13** é apresentado, a título de exemplo, o gráfico obtido para o zeólito inicial. Para ambos os casos foi ajustada uma recta entre 4,1 e 7,5 Å ($0,15 < p/p^0 < 0,60$) e, através do valor da ordenada na origem, foi obtido o valor do volume microporoso (**Tabela 16**) para ambas as amostras de zeólito HY.

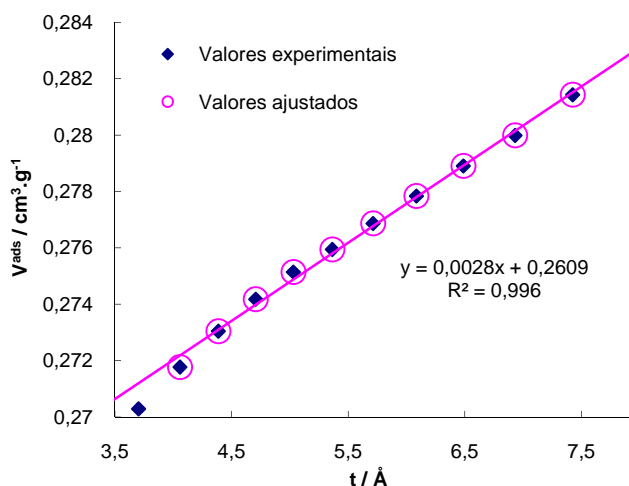


Figura 13 Gráfico de t vs V_{ads} obtido para o zeólito inicial

O volume mesoporoso (V_{meso}) é obtido pela diferença entre o volume adsorvido à pressão relativa de $p/p^0 = 0,95$ e o volume microporoso (Tabela 16).

Tabela 16 Valores de A_{BET} , V_{micro} e V_{meso} obtidos para o zeólito HY antes e depois da reacção de glicosilação

Amostra	$A_{BET} / m^2 \cdot g^{-1}$	$V_{micro} / cm^3 \cdot g^{-1}$	$V_{meso} / cm^3 \cdot g^{-1}$
Zeólito HY antes da reacção	616	0,26	0,05
Zeólito HY depois da reacção	323	0,14	0,03

59

De facto ocorre uma diminuição tanto do valor da área superficial aparente como dos volumes micro- e mesoporoso do zeólito após a reacção, o que corrobora a hipótese avançada anteriormente.

Os valores de A_{BET} , V_{micro} e V_{meso} obtidos para o zeólito HY antes da reacção estão de acordo com a literatura.⁶⁸

2.2.3 Caracterização das propriedades ácidas

O zeólito HY utilizado nas reacções de glicosilação foi avaliado quanto à sua acidez, mais precisamente quanto à força e número de centros ácidos de Lewis e de Brönsted, através de adsorção de piridina seguida por espectroscopia de infravermelhos.

As bandas de absorção relevantes surgem a 1550 cm^{-1} e 1456 cm^{-1} e são relativas à ligação da piridina, respectivamente, aos centros de Brönsted e de Lewis. A Figura 14 mostra a intensidade destas bandas após as diversas fases do ensaio.

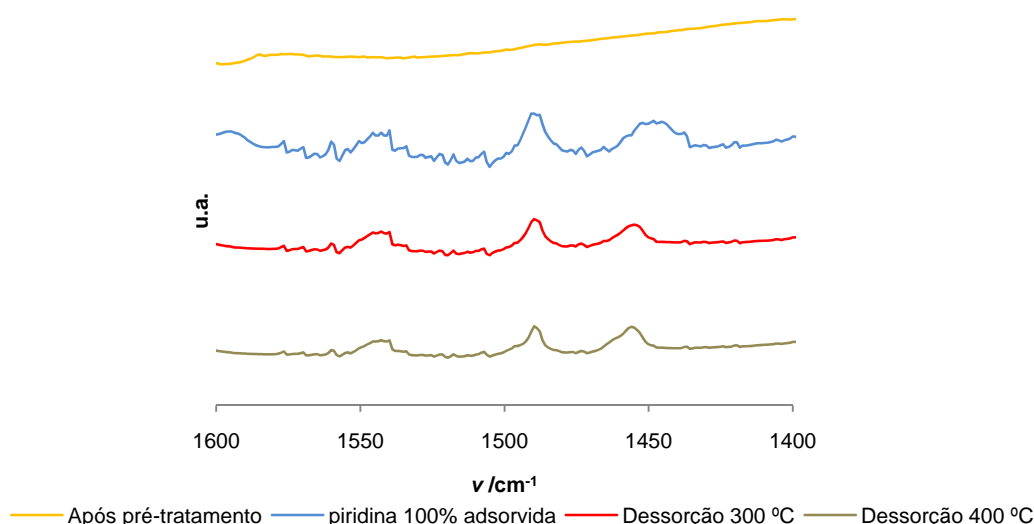


Figura 14 Zona compreendida entre 1600 cm^{-1} e 1400 cm^{-1} dos espectros de IV traçados ao zeólito HY inicial após pré-tratamento e aquecimentos a $300\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $400\text{ }^{\circ}\text{C}$ depois de impregnado com piridina

O espectro de IV realizado após o aquecimento a $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ não é apresentado uma vez que ocorreram problemas experimentais, não tendo havido possibilidade de repetir o ensaio.

Todos os espectros apresentados foram normalizados relativamente à intensidade da banda que surge a 1860 cm^{-1} , a qual é indicativa do número de grupos hidroxilo presentes, e, consequentemente, da massa de zeólito analisada.

Comparando a área das bandas a 1550 cm^{-1} e 1456 cm^{-1} nas diferentes condições verificou-se que ocorreu um decréscimo de ambas após o aquecimento a $300\text{ }^{\circ}\text{C}$. (**Figura 15**). O tratamento a $400\text{ }^{\circ}\text{C}$ não alterou a densidade dos centros, o que indica que se tratam de centros ácidos fortes.

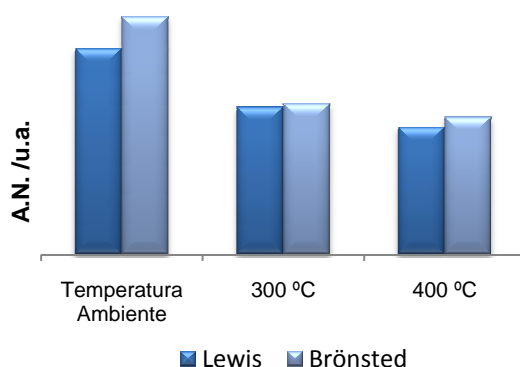


Figura 15 Histograma das áreas relativas das bandas de adsorção a 1550 cm^{-1} e 1456 cm^{-1}

Contudo, estes valores poderão estar afectados de algum erro uma vez que os espectros apresentam bastante ruído, como se pode verificar pelo espectro realizado ao zeólito totalmente adsorvido com piridina. Seriam necessários mais ensaios para comprovar estas indicações.

3. Parte experimental

3.1 Materiais e métodos

Os espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN, bem como as experiências de ^1H - ^1H COSY, HMQC e HMBC, foram obtidos utilizando um espectrômetro BRUKER Avance 400 operando a 400,13 MHz para ^1H -RMN e 100,62 MHz para ^{13}C -RMN, à temperatura de 25,0 °C. Os valores dos desvios químicos destes espectros são dados em ppm e as constantes de acoplamento em Hz. Os solventes deuterados clorofórmio-*d* (99,8%) e acetona-*d*6 (99,9%) foram utilizados sem purificação, tal como adquiridos da Sigma-Aldrich. Os desvios químicos são dados em partes por milhão (ppm) usando como padrão interno o TMS (0.00 ppm) a 0,03%. Para uma mais fácil interpretação, os valores dos desvios químicos dos prótons e átomos de carbono são apresentados com “.” em vez de “,” a separar as unidades das décimas.

A caracterização estrutural dos compostos **36 – 40** e **42 – 46** não é apresentada por serem açúcares abundantemente encontrados na literatura.

Os reagentes utilizados no decurso deste trabalho experimental foram adquiridos da Sigma-Aldrich, Alfa Aesar e Fluka com uma pureza mínima de 98,0%. Os solventes foram adquiridos da VWR, de pureza p.a. e destilados antes de usar.

As soluções foram concentradas em evaporadores rotativos da marca Büchi a uma temperatura de 40 °C.

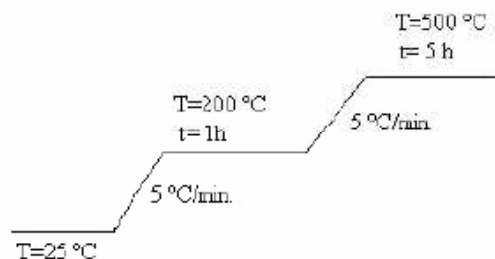
Os poderes rotatórios foram medidos num polarímetro Perkin Elmer 343 operando a um comprimento de onda $\lambda = 589$ nm e à temperatura de 20,0 °C.

Todas as reacções foram controladas por c.c.f. (sílica gel 60 F₂₅₄, Merck) com detecção por luz ultravioleta e utilizando uma solução de ácido sulfúrico-etanol (2,5%), as quais foram consequentemente aquecidas usando uma pistola de ar quente. As colunas cromatográficas foram realizadas recorrendo a sílica gel 60 G (0,040-0,063 mm, Merck). As fracções recolhidas foram analisadas por c.c.f. (sílica gel 60 F₂₅₄, Merck) com detecção por luz ultravioleta e utilizando o revelador de Hanessian, as quais foram consequentemente aquecidas usando uma pistola de ar quente.

Os espectros de massa com ionização por *electrospray* (ESIMS) do composto **27** foram obtidos utilizando um espectrômetro de massa LCQDuo (Thermoquest). A amostra foi dissolvida em metanol e a respectiva solução introduzida directamente no sistema. A velocidade de fluxo das soluções do *electrospray* para a fonte foi de 5 $\mu\text{L}/\text{min}$. O capilar foi aquecido a 200 °C e mantido a uma voltagem de 4,5 kV. Durante as experiências de

electrospray, a pressão foi de aproximadamente 0,92 torr. Todos os espectros foram adquiridos no modo de ionização positivo. Para obter os espectros de massa tandem (ESIMSMS) usou-se hélio como gás de colisão e a energia de colisão foi de 25 eV.

O zeólito utilizado nas reacções foi uma amostra comercializada pela Zeolyst (Lote N^o50006N003228) e, de acordo com o fabricante, apresenta uma razão Si/Al=2,6. A sua calcinação decorreu num reactor vertical sob fluxo de ar ($6 \text{ L h}^{-1} \text{ g}^{-1}$) e seguindo o seguinte regime de aquecimento:



Nas experiências de DRX de pós, o zeólito foi analisado sobre um suporte de alumínio num difractómetro Philips PW 1710 equipado com aquisição automática de dados (software APD Philips (v.3B)). Foi utilizada uma ampola de cobre e um monocromador. Foi aplicada uma tensão de 40 kW e uma corrente de 40 mA. Os difractogramas foram traçados entre 3 e $40 \text{ }^{\circ}2\theta$ em intervalos de $0,02 \text{ }^{\circ}2\theta$ e tempo por intervalo de 1 segundo.

62

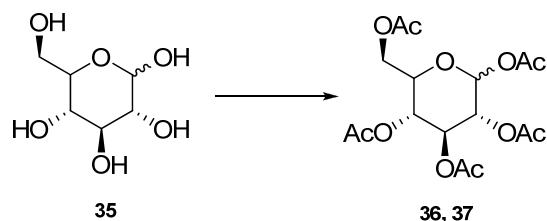
As isotérmicas de adsorção de azoto foram obtidas numa instalação automática NOVA 2200e (Quantchrome Instruments). O pré-tratamento realizado ao zeólito antes da reacção consistiu numa desgaseificação a $300 \text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas sob vácuo melhor que 10^{-2} Pa , enquanto que o zeólito após reacção de xilosilação do resorcinol (**49**) foi desgaseificado a $100 \text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 horas sob vácuo melhor que 10^{-2} Pa para evitar que as espécies depositadas na superfície se decompussem.

Os ensaios de adsorção de piridina no zeólito HY inicial foram realizados numa linha de vácuo equipada com um manómetro do tipo Pirani, um forno e uma célula que continha a pastilha autosuportada de zeólito HY.

Os espectros de IV do zeólito foram realizados num aparelho ThermoElectron (com software OMNIC) entre 500 e 5000 cm^{-1} em intervalos de 1 cm^{-1} e realizando 128 acumulações. A célula foi colocada de forma a que o feixe incidisse no centro da pastilha de zeólito.

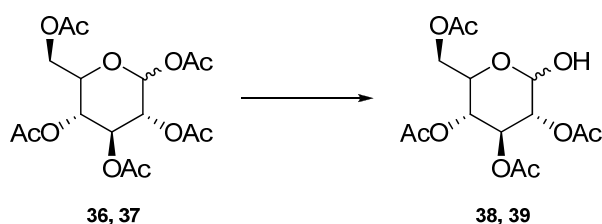
O zeólito foi activado a $140 \text{ }^{\circ}\text{C}$ sob vácuo numa pistola de secagem Büchi Glassoven B-585 antes das reacções de glicosilação

3.2 Síntese de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil-D-glucopiranosose



A uma mistura de D-glucose (**35**) (5,0 g, 27,8 mmol) e piridina (50,0 mL) foi adicionado, sob agitação, anidrido acético (26,5 mL, 278 mmol) e uma quantidade catalítica de DMAP. A mistura reaccional foi deixada sob agitação, à temperatura ambiente, até se verificar o total consumo do açúcar de partida por c.c.f., utilizando como eluente EtOAc/CyH 1:1. Após 75 min de reacção foi adicionado tolueno para co-evaporar, sob vácuo, a piridina e o acetato de piridínio formado, tendo-se obtido os compostos **36** e **37** em 82,7% de rendimento numa proporção α/β 10:1 sob a forma de pó branco.

3.3 Síntese de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-D-glucopiranosose



Para sintetizar os compostos **38** e **39** foram utilizados dois métodos. Procedeu-se à desacetilação dos compostos **36** e **37** utilizando carbonato de amónio em DMF⁶³ (Método 1) e etilenodiamina, AcOH e HCl⁵⁸ (Método 2).

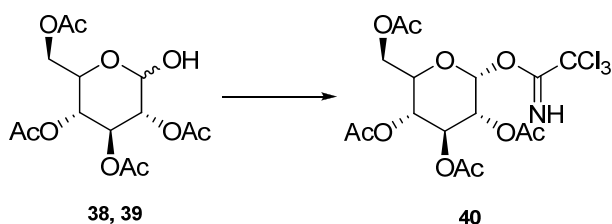
3.3.1 Método 1

Aos compostos **36** e **37** (5,0 g, 14,4 mmol) foi adicionado $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (6,72 g, 69,89 mmol) em DMF (16,0 mL) e a mistura foi colocada sob agitação durante 20 horas, à t.a., e controlada por c.c.f. (EtOAc/CyH 1:1). Após este período adicionou-se CHCl_3 (63,4 mL) e HCl (52,8 mL), formando-se uma emulsão que foi destruída adicionando água (10 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com CHCl_3 (3 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaHCO_3 (15 mL) e H_2O (3 x 20 mL), seca com MgSO_4 anidro e concentrada sob vácuo, obtendo-se os compostos **38** e **39** em 70,5 % de rendimento numa proporção 3,3:1,0 sob a forma de um óleo laranja.

3.3.2 Método 2

A uma solução de $\text{NH}_2\text{C}_2\text{H}_4\text{NH}_2$ (1,1 mL, 16,46 mmol) em THF (64,1 mL) destilado foi adicionado AcOH glacial (1,0 mL), gota a gota, formando-se um precipitado. Foram adicionados os compostos **36** e **37** (1,0 g, 2,56 mmol) e a mistura foi colocada sob agitação à t.a.. A reacção foi controlada por c.c.f., utilizando como eluente EtOAc/CyH 1:1. Ao fim de 16 h foi adicionado H_2O (25 mL) e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). A fase orgânica foi subsequentemente lavada com soluções de HCl 2M (40 mL), NaHCO_3 saturada (60 mL) e H_2O (3 x 20 mL). Esta fase foi seca usando MgSO_4 anidro e concentrada sob vácuo, obtendo-se os compostos **38** e **39** em 59,7 % de rendimento numa proporção 3,8:1,0 sob a forma de um óleo laranja.

3.4 Síntese de tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosilo



64

3.4.1 Método 1

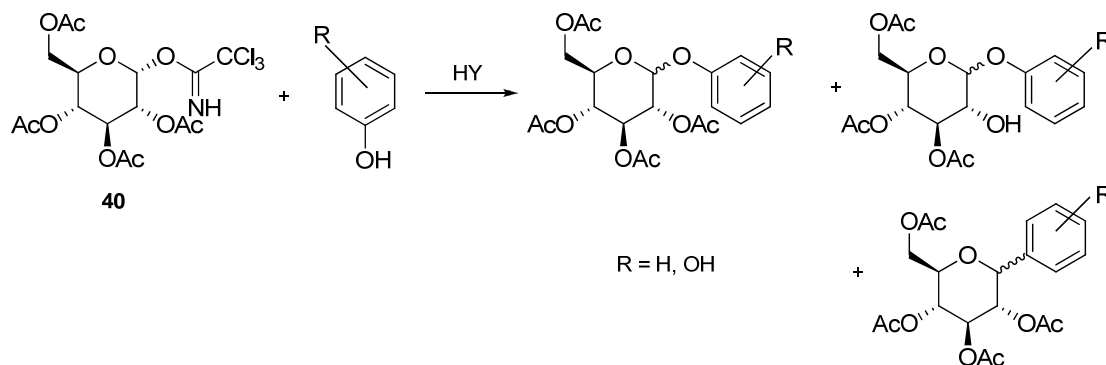
A uma solução dos compostos **38** e **39** (4,57 g, 13,13 mmol) em DCM seco (58 mL) foi adicionado CNCCl_3 (6,68 mL, 66,13 mmol) e NaH (422 mg, 18,92 mmol). Após 2 horas sob agitação verificou-se por c.c.f. que o material de partida ainda não se havia consumido na totalidade, pelo que se adicionou mais NaH (30 mg, 1,35 mmol). Depois de 40 minutos foi realizada outra c.c.f. que não mostrava qualquer avanço da reacção, pelo que a solução foi concentrada sob vácuo. O resíduo negro foi disperso em sílica e cromatografado através de uma coluna usando o eluente AcOEt/CyH 1:3. Obteve-se o composto **40** em 46,0% de rendimento sob a forma de um xarope amarelo.

3.4.2 Método 2

À mistura dos compostos **38** e **39** (1,31 g, 3,76 mmol) dissolvidos em DCM seco (17,0 mL) foi adicionado CNCCl_3 (0,8 mL, 7,92 mmol) e K_2CO_3 (0,989 g, 7,17 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à t.a. durante 24h sendo a reacção controlada por c.c.f. (EtOAc/CyH 1:2).

Após este período, a mistura reaccional foi filtrada através de celite e a solução foi concentrada sob vácuo. O resíduo formado foi cromatografado por coluna (EtOAc/CyH 1:3), obtendo-se o composto **40** como um óleo incolor em 64,2 % de rendimento.

3.5 Glicosilação usando tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosilo



3.5.1 Glicosilação do fenol

Nestes ensaios o zeólito HY foi activado previamente numa pistola de secagem a 140 °C durante 16-18 h sob vácuo e usando pentóxido de fósforo como agente exsicante. O arrefecimento do zeólito foi levado a cabo no interior do exsicador. Os reagentes foram utilizados sem qualquer tratamento.

3.5.1.1 MÉTODO 1

Adicionou-se o açúcar **40** (100 mg, 0,204 mmol) dissolvido em DCM seco (2,5 mL) a uma mistura de zeólito HY (32 mg) e fenol (**47**) (47 mg, 0,50 mmol) sob atmosfera de árgon (criada fazendo vácuo e introduzindo árgon no interior do balão) e agitou-se a mistura reaccional durante 24 h à temperatura de refluxo. Após este tempo adicionou-se mais zeólito HY (10 mg) e agitou-se durante mais 24 h. Filtrou-se o zeólito, lavou-se extensivamente com DCM e evaporou-se a pressão reduzida. A mistura obtida foi separada por cromatografia em placa preparativa usando AcOEt/CyH 1:2. Foram identificados os compostos **1** e **2** em 2,5% e 15,1% de rendimento, respectivamente, como sólidos amarelos.

2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosido de fenilo (1**):** R_f = 0,59 (AcOEt/CyH 1:1); ¹H-RMN (400,13 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.31 (td, $J_{2',3'} = J_{3',4'} = J_{4',5'} = J_{5',6'} = 8.57$ Hz, $J_{3',5'} = 2.15$ Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.11 – 7.07 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 5.74 (d, $J_{1,2} = 3.75$ Hz, 1H, H-1), 5.71 (t, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.34$

Hz, 1H, H-3), 5.17 (t, $J_{4,5} = 10.34$ Hz, 1H, H-4), 5.05 (dd, 1H, H-2), 4.26 (dd, $J_{6a,6b} = 12.41$ Hz, 1H, H-6a), 4.14 (ddd, $J_{5,6a} = 4.84$ Hz, $J_{5,6b} = 2.25$ Hz, 1H, H-5), 4.02 (dd, 1H, H-6b), 2.07 (s, 3H, Me, Ac), 2.06 (s, 3H, Me, Ac), 2.05 (s, 3H, Me, Ac), 2.05 (s, 3H, Me, Ac); ^{13}C -RMN (100,62 MHz, CDCl_3) δ ppm 170.7, 170.3, 170.3, 169.7 (C=O, Ac), 155.7 (C-1'), 129.7 (C-3', C-5'), 127.9, 123.1 (C-2', C-4', C-6'), 94.2 (C-1), 70.5 (C-2), 70.1 (C-3), 68.4 (C-4), 68.0 (C-5), 61.7 (C-6), 20.8, 20.7, 20.7, 20.7 (Me, Ac).

2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosídeo de fenilo (2): $R_f = 0,47$ (AcOEt/CyH 1:1); $[\alpha]_D^{20} -125$ (c 1,0, CH_2Cl_2); ^1H -RMN (400,13 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.30 (t, $J_{2',3'} = J_{3',4'} = J_{4',5'} = J_{5',6'} = 8.74$ Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.08 (t, 1H, H-4'), 6.99 (d, 2H, H-2', H-6'), 5.34 - 5.24 (m, 2H, H-2, H-3), 5.18 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.77$ Hz, 1H, H-4), 5.09 (d, $J_{1,2} = 7.73$ Hz, 1H, H-1), 4.30 (dd, $J_{5,6a} = 5.52$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.34$ Hz, 1H, H-6a), 4.18 (dd, $J_{5,6b} = 2.31$ Hz, 1H, H-6b), 3.87 (ddd, 1H, H-5), 2.08 (s, 3H, Me, Ac), 2.07 (s, 3H, Me, Ac), 2.05 (s, 3H, Me, Ac), 2.04 (s, 3H, Me, Ac); ^{13}C -RMN (100,62 MHz, CDCl_3) δ ppm 170.6, 170.3, 169.4, 169.3 (C=O, Ac), 156.9 (C-1'), 129.6 (C-3', C-5'), 123.4 (C-4'), 117.0 (C-2', C-6'), 99.1 (C-1), 72.8 (C-3), 72.0 (C-2), 71.2 (C-5), 68.3 (C-4), 62.0 (C-6), 20.7, 20.7, 20.6, 20.6 (Me, Ac).

3.5.1.2 MÉTODO 2

Adicionou-se o açúcar **40** (380 mg, 0,775 mmol) dissolvido em DCE seco (9,5 mL) a uma mistura de zeólito HY (122 mg) e fenol (**47**) (179 mg, 1,90 mmol) sob atmosfera de argon e agitou-se a mistura reaccional durante 12 dias. Filtrou-se o zeólito, lavou-se extensivamente com DCE e evaporou-se sob pressão reduzida. A mistura final foi separada por cromatografia em coluna usando como eluente AcOEt/CyH 1:2. Os compostos **1** e **2** foram isolados em 4,3% e 23,4% de rendimento, respectivamente.

3.5.1.3 MÉTODO 3

Após se liquefazer uma mistura de açúcar **40** (175 mg, 0,357 mmol) com fenol (**47**) (268 mg, 2,86 mmol) criou-se uma atmosfera de argon no interior do balão reaccional. De seguida reaqueceu-se a mistura até à temperatura de 60 °C e adicionou-se zeólito HY (96 mg), refazendo-se a atmosfera de argon. Após 16 horas sob agitação magnética adicionou-se CHCl_3 (20 mL) à mistura reaccional e deixou-se a agitar durante 90 min à temperatura de refluxo de modo a retirar o máximo de produto dos poros do zeólito. Filtrou-se o zeólito e lavou-se abundantemente com CHCl_3 . A extracção foi repetida mais duas vezes com iguais volumes de CHCl_3 . Por c.c.f. verificou-se que a primeira extracção era bastante eficaz, retirando o máximo de produtos das cavidades porosas do zeólito. Juntaram-se as três alíquotas e separou-se a

mistura final por cromatografia em coluna usando como eluente EtOAc/CyH 1:2. Os compostos **1** e **2** foram obtidos em 7,0% e 32,7% de rendimento, respectivamente.

3.5.2 Glicosilação do catecol

O procedimento difere do anterior no tempo de reacção, o qual foi de 5 h no primeiro ensaio e de 30 minutos no segundo, na temperatura da reacção (130 °C) e também no número de extracções do zeólito com CHCl₃, tendo sido realizada apenas uma. Utilizou-se açúcar de partida **40** (150 mg, 0,305 mmol), catecol (**48**) (269 mg, 2,45 mmol) e zeólito HY (82 mg). Na reacção de 5 h foram obtidos os compostos **3** e **4** como mistura anomérica em 30,6% numa proporção α/β de 1,0:2,0, assim como os compostos **21** e **22** também como mistura anomérica em 27,9% numa proporção α/β de 1,8:1,0. Na reacção de 30 minutos foram obtidos os mesmos compostos em 64,0% (α/β de 1,0:1,7) e 4,3% (α/β de 1,5:1,0) de rendimento, respectivamente.

2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosido de catecilo (3, produto minoritário): Rf = 0,44 (AcOEt/CyH 1:1); ¹H-RMN (400,13 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15 (dd, $J_{5'x,6'x} = 8.21$ Hz, $J_{4'x,6'x} = 1.39$ Hz, 1H, H-6'_x), 7.05 – 6.80 (m, 3H, H-3'_x, H-4'_x, H-5'_x), 5.67 (t, $J_{2x,3x} = J_{3x,4x} = 9.98$ Hz, 1H, H-3_x), 5.47 (d, $J_{1x,2x} = 3.79$ Hz, 1H, H-1_x), 5.18 (t, $J_{4x,5x} = 9.98$ Hz, 1H, H-4_x), 5.13 (dd, 1H, H-2_x), 4.33 – 4.29 (m, 2H, H-5_x, H-6a_x), 4.20 – 4.16 (m, 1H, H-6b_x), 2.11 (s, 6H, Me, Ac_x), 2.06 (s, 3H, Me, Ac_x), 2.05 (s, 3H, Me, Ac_x); ¹³C-RMN (100,62 MHz, CDCl₃) δ ppm 170.6, 170.3, 169.6, 169.5 (C=O, Ac_x), 146.8 (C-2'_x), 144.1 (C-1'_x), 125.0, 120.5, 115.8 (C-3'_x, C-4'_x, C-5'_x), 117.4 (C-6'_x), 97.6 (C-1_x), 71.3 (C-4_x), 70.2 (C-2_x), 70.0 (C-3_x), 68.4 (C-5_x), 61.6 (C-6_x), 20.7, 20.6, 20.6, 20.6 (Me, Ac_x).

2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosido de catecilo (4, produto maioritário): Rf = 0,44 (AcOEt/CyH 1:1); ¹H-RMN (400,13 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.05 – 6.80 (m, 4H, H-3'_y, H-4'_y, H-5'_y, H-6'_y), 6.06 (br s, 1H, OH_y), 5.32 (t, $J_{2y,3y} = J_{3y,4y} = 9.60$ Hz, 1H, H-3_y), 5.28 (dd, $J_{1y,2y} = 7.45$ Hz, 1H, H-2_y), 5.19 (t, $J_{4y,5y} = 9.60$ Hz, 1H, H-4_y), 4.96 (d, 1H, H-1_y), 4.33, 4.30 (cada d parte A do sistema ABX, $J_{6ay,6by} = 12.63$ Hz, $J_{5y,6ay} = 5.43$ Hz, 1H, H-6a_y), 4.20, 4.16 (cada d parte A do sistema ABX, $J_{5y,6by} = 2.15$ Hz, 1H, H-6b_y), 3.85 (ddd, 1H, H-5_y), 2.12 (s, 3H, Me, Ac_y), 2.11 (s, 3H, Me, Ac_y), 2.06 (s, 3H, Me, Ac_y), 2.05 (s, 3H, Me, Ac_y); ¹³C-RMN (100,62 MHz, CDCl₃) δ ppm 170.6, 170.1, 169.9, 169.4 (C=O, Ac_y), 147.4 (C-2'_y), 144.1 (C-1'_y), 125.3, 120.3, 117.7, 116.4 (C-3'_y, C-4'_y, C-5'_y, C-6'_y), 101.6 (C-1_y), 72.2 (C-2_y, C-5_y), 71.3 (C-3_y), 68.1 (C-4_y), 61.6 (C-6_y), 20.7, 20.7, 20.6, 20.6 (Me, Ac_y).

3,4,6-tri-O-acetil- α -D-glucopiranosido de catecilo (21, produto maioritário): Rf = 0,31 (AcOEt/CyH 1:1); ¹H-RMN (400,13 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15 (dd, $J_{5'x,6'x} = 8.08$ Hz, $J_{4'x,6'x} = 1.39$ Hz,

1H, H-6'_x), 6.95 (td, 2H, H-4'_x, H-5'_x), 6.81 (dd, 1H, H-3'_x), 6.08 (br s, 1H, OH_x), 5.46 (t, $J_{2x,3x} = J_{3x,4x} = 9.73$ Hz, 1H, H-3_x), 5.45 (d, $J_{1x,2x} = 3.66$ Hz, 1H, H-1_x), 5.13 (t, $J_{4x,5x} = 9.73$ Hz, 1H, H-4_x), 4.33, 4.29 (cada d parte A do sistema ABX, $J_{6ax,6bx} = 12.25$ Hz, $J_{5x,6ax} = 4.80$ Hz, 1H, H-6a_x), 4.25 – 4.19 (m, 1H, H-5_x), 4.12, 4.09 (cada d parte B do sistema ABX, $J_{5x,6bx} = 2.02$ Hz, 1H, H-6b_x), 3.93 (dd, 1H, H-2_x), 2.12 (s, 3H, Me, Ac_x), 2.08 (s, 3H, Me, Ac_x), 2.07 (s, 3H, Me, Ac_x); ¹³C-RMN (100,62 MHz, CDCl₃) δ ppm 172.5, 170.7, 169.7 (C=O, Ac_x), 147.0 (C-2'_x), 144.1 (C-1'_x), 124.6, 116.3 (C-4'_x, C-5'_x), 120.2 (C-3'_x), 116.8 (C-6'_x), 99.1 (C-1_x), 73.7 (C-3_x), 70.8 (C-2_x), 68.3 (C-5_x), 67.6 (C-4_x), 61.8 (C-6_x), 21.0, 20.7, 20.6 (Me, Ac_x).

3,4,6-tri-O-acetil-β-D-glucopiranosídeo de catecilo (22, produto minoritário): R_f = 0,31 (AcOEt/CyH 1:1); ¹H-RMN (400,13 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.12 (dd, $J_{5'y,6'y} = 8.21$ Hz, $J_{4'y,6'y} = 1.64$ Hz, 1H, H-6'_y), 7.06 (td, 1H, H-5'_y), 6.99 (td, 1H, H-4'_y), 6.84 (dd, 1H, H-3'_y), 6.08 (br s, 1H, OH_y), 5.16 – 5.11 (m, 2H, H-3_y, H-4_y), 4.73 (d, $J_{1y,2y} = 7.96$ Hz, 1H, H-1_y), 4.33, 4.30 (cada d parte A do sistema ABX, $J_{6ay,6by} = 12.25$ Hz, $J_{5y,6ay} = 5.43$ Hz, 1H, H-6a_y), 4.17, 4.14 (cada d parte A do sistema ABX, $J_{5y,6by} = 2.53$ Hz, 1H, H-6b_y), 3.89 (dd, $J_{2y,3y} = 9.73$ Hz, 1H, H-2_y), 3.75 (ddd, $J_{4y,5y} = 9.73$ Hz, 1H, H-5_y), 2.12 (s, 3H, Me, Ac_y), 2.11 (s, 3H, Me, Ac_y), 2.05 (s, 3H, Me, Ac_y); ¹³C-RMN (100,62 MHz, CDCl₃) δ ppm 171.6, 169.7, 169.6 (C=O, Ac_y), 148.3 (C-2'_y), 144.4 (C-1'_y), 126.1 (C-4'_y), 124.6 (C-5'_y), 120.8 (C-6'_y), 120.3 (C-3'_y), 104.5 (C-1_y), 75.2 (C-3_y), 72.2 (C-2_y), 72.2 (C-5_y), 67.8 (C-4_y), 61.8 (C-6_y), 20.8, 20.7, 20.6 (Me, Ac_y).

3.5.3 Glicosilação do resorcinol

Nesta reacção, a activação do zeólito HY foi realizada sob vácuo constante durante 17 horas, sendo de seguida arrefecido sob as mesmas condições e recolhido sob árgon. O açúcar de partida e o resorcinol foram macerados e deixados no interior do exsicador na presença de pentóxido de fósforo e aparas de parafina durante a noite sob vácuo.

Por outro lado, o balão e o condensador foram secos sob vácuo usando uma chama, introduzindo-se de seguida árgon. Este processo foi repetido três vezes. Aqueceu-se o balão até à temperatura de 130 °C e adicionou-se o açúcar de partida **44** (300 mg, 0,610 mmol) e resorcinol (**52**) (537 mg, 4,88 mmol). Após fusão dos reagentes foi adicionado o zeólito HY (154 mg) activado. Após 30 min adicionou-se acetato de etilo (20 mL) e manteve-se em refluxo durante 90 min. O zeólito foi filtrado e a solução obtida foi levada à secura. O resíduo final foi sujeito a cromatografia em coluna usando como eluente EtOAc/CyH 1:2, tendo-se obtido os produtos **5** (16,4%), **6** (52,3%), **23** (8,9%) e **24** (5,7%).

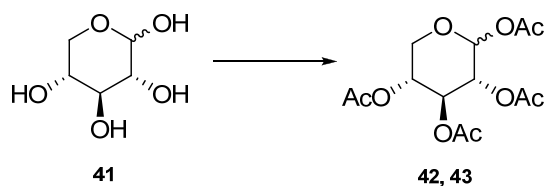
2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosido de resorcenilo (5): Rf = 0,45 (AcOEt/CyH 1:1); $[\alpha]_D^{20}$ +43 (c 1,0, CH₂Cl₂); ¹H-RMN (400,13 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15 (t, $J_{4',5'} = J_{5',6'} = 8.08$ Hz, 1H, H-5'), 6.64 (dd, $J_{2',6'} = J_{4',6'} = 2.15$ Hz, 1H, H-6'), 6.61 (t, 1H, H-2'), 6.56 (dd, 1H, H-4'), 5.71 – 5.67 (m, 2H, H-1, H-3), 5.43 (br s, 1H, OH), 5.15 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.98$ Hz, 1H, H-4), 5.03 (dd, $J_{1,2} = 3.79$ Hz, $J_{2,3} = 9.98$ Hz, 1H, H-2), 4.26 (dd, $J_{6a,6b} = 12.51$ Hz, $J_{5,6a} = 4.67$ Hz, 1H, H-6a), 4.14 – 4.07 (m, $J_{5,6b} = 2.15$ Hz, 2H, H-5, H-6b), 2.07 (s, 3H, Me, Ac), 2.06 (s, 6H, 2 x Me, Ac), 2.05 (s, 3H, Me, Ac). ¹³C-RMN (100,62 MHz, CDCl₃) δ ppm 171.0, 170.4, 170.3, 169.8 (C=O, Ac), 157.2 (C-3'), 156.9 (C-1'), 130.3 (C-5'), 110.1 (C-4'), 108.7 (C-6'), 104.1 (C-2'), 94.1 (C-1), 70.4 (C-2), 70.1 (C-4), 68.4 (C-3), 67.9 (C-5), 61.6 (C-6), 20.8, 20.7, 20.7, 20.7 (Me, Ac).

2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosido de resorcenilo (6): Rf = 0,41 (AcOEt/CyH 1:1); $[\alpha]_D^{20}$ -65 (c 1,0, CH₂Cl₂); ¹H-RMN (400,13 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.13 (t, $J_{4',5'} = J_{5',6'} = 7.96$ Hz, 1H, H-5'), 6.57 – 6.53 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 6.40 (brs, 1H, OH), 5.30 (t, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.47$ Hz, 1H, H-3), 5.26 (dd, $J_{1,2} = 7.33$ Hz, 1H, H-2), 5.16 (t, $J_{4,5} = 9.47$ Hz, 1H, H-4), 5.07 (d, 1H, H-1), 4.31, 4.28 (cada d parte A do sistema ABX, $J_{6a,6b} = 12.25$ Hz, $J_{5,6a} = 5.31$ Hz, 1H, H-6a), 4.20, 4.17 (cada d parte B do sistema ABX, $J_{5,6b} = 2.02$ Hz, 1H, H-6b), 3.85 (ddd, 1H, H-5), 2.06 (s, 3H, Me, Ac), 2.06 (s, 3H, Me, Ac), 2.05 (s, 3H, Me, Ac), 2.04 (s, 3H, Me, Ac); ¹³C-RMN (100,62 MHz, CDCl₃) δ ppm 171.0, 170.4, 169.6, 169.5 (C=O, Ac), 157.9, 157.0 (C-1', C-3'), 130.2 (C-5'), 110.4, 108.9, 104.6 (C-2', C-4', C-6'), 98.9 (C-1), 72.7 (C-2), 71.9 (C-5), 71.1 (C-3), 68.3 (C-4), 61.9 (C-6), 20.7, 20.6, 20.6 (4 x Me, Ac).

2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosil)resorcinol (23): Rf = 0,19 (AcOEt/CyH 1:1); ¹H-RMN (400,13 MHz, Ac₂O) δ ppm 6.95 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8.21$ Hz, 1H, H-5), 6.35 (d, 2H, H-4, H-6), 5.54 (t, $J_{2',3'} = J_{3',4'} = 10.11$ Hz, 1H, H-3'), 5.42 – 5.35 (m, 1H, H-1'), 5.02 (t, $J_{4',5'} = 10.11$ Hz, 1H, H-4'), 4.80 (dd, $J_{1',2'} = 3.54$ Hz, 1H, H-2'), 4.32 – 4.27 (m, 2H, H-5', H-6'a), 4.22 – 4.16 (m, 1H, H-6'b), 2.03 (s, 3H, Me, Ac), 2.01 (s, 3H, Me, Ac), 2.00 (s, 3H, Me, Ac), 1.98 (s, 3H, Me, Ac); ¹³C-RMN (100,62 MHz, Ac₂O) δ ppm 171.7, 171.7, 171.3, 171.1 (C=O, Ac), 159.2 (C-2), 158.3 (C-1, C-3), 131.8 (C-5), 109.5 (C-4, C-6), 91.6 (C-1'), 73.1 (C-2'), 71.5 (C-3'), 70.7 (C-4'), 68.9 (C-5'), 64.0 (C-6'), 21.6, 21.6, 21.3 (4 x Me, Ac).

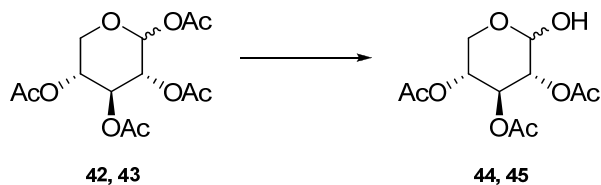
4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)resorcinol (24): Rf = 0,32 (AcOEt/CyH 1:1); ¹H-RMN (400,13 MHz, Ac₂O) δ ppm 7.11 (d, $J_{5,6} = 8.21$ Hz, 1H, H-6), 6.36 (d, $J_{2,6} = 2.27$ Hz, 1H, H-3), 6.33 (dd, 1H, H-5), 5.35 (t, $J_{2',3'} = J_{3',4'} = 9.73$ Hz, 1H, H-3'), 5.25 (t, $J_{1',2'} = 9.73$ Hz, 1H, H-2'), 5.17 (t, $J_{4',5'} = 9.73$ Hz, 1H, H-4'), 4.90 (d, 1H, H-1'), 4.25, 4.22 (cada d parte A do sistema ABX, $J_{6'a,6'b} = 12.00$ Hz, $J_{5',6'a} = 5.03$ Hz, 1H, H-6'a), 4.13, 4.10 (cada d parte B do sistema ABX, $J_{5',6'b} = 2.15$ Hz, 1H, H-6'b), 3.99 (t, 1H, H-5'), 2.09 (s, 3H, Me, Ac), 2.02 (s, 3H, Me, Ac), 2.00 (s, 3H, Me, Ac), 1.94 (s, 3H, Me, Ac); ¹³C-RMN (100,62 MHz, Ac₂O) δ ppm 171.7, 171.3, 171.1, 170.3 (C=O, Ac), 160.4 (C-2, C-4), 158.4 (C-1), 131.3 (C-6), 108.8 (C-5), 104.4 (C-3), 77.6 (C-5'), 76.5 (C-1'), 76.1 (C-3'), 73.7 (C-2'), 70.7 (C-4'), 64.3 (C-6'), 21.7, 21.6, 21.6, 21.4 (Me, Ac).

3.6 Síntese de 1,2,3,4-tetra-*O*-acetil-D-xilopiranosose



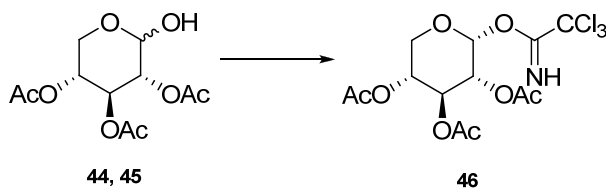
A uma mistura de D-xilose (**41**) (10,0 g, 73,5 mmol) e piridina (100,0 mL) foi adicionado, sob agitação, anidrido acético (55,6 mL, 588 mmol) e uma quantidade catalítica de DMAP. A mistura reaccional foi deixada sob agitação, à temperatura ambiente, até se verificar o total consumo do açúcar de partida por c.c.f., utilizando como eluente EtOAc/CyH (1:1). Após 75 min de reacção adicionou-se uma solução aquosa de HCl a 10% (50 mL) e extraiu-se a fase orgânica. A fase aquosa foi lavada com DCM (3 x 40 mL) e juntou-se estas alíquotas à fase orgânica. Esta foi consequentemente lavada com uma solução aquosa de NaHCO₃ (75 mL) e água (100 mL). Obtiveram-se os compostos **42** e **43** em 85,3% de rendimento numa proporção α/β 3,7:1,0 sob a forma de um óleo incolor.

3.7 Síntese de 2,3,4-tri-*O*-acetil-D-xilopiranosose



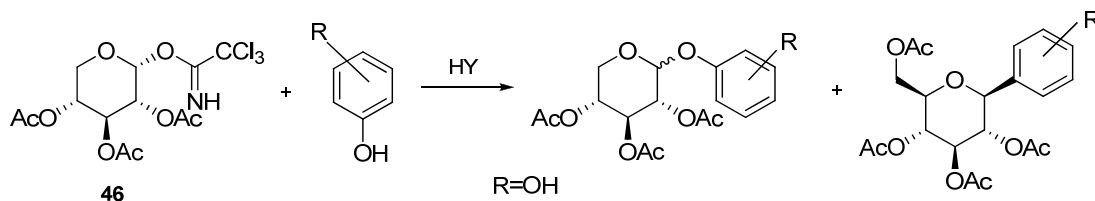
O procedimento utilizado é idêntico ao descrito na secção 3.3.1 para a síntese de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-D-glucopiranosose. Os compostos **44** e **45** foram obtidos sob a forma de um óleo cor-de-laranja em 68,3% de rendimento numa proporção α/β de 2,6:1,0.

3.8 Síntese de tricloroacetimidato de 2,3,4-tri-*O*-acetil- α -D-xilopiranosilo



Foram seguidos os mesmos passos descritos no Método 2 para a síntese do tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosilo (secção 3.4.2) O composto **46** foi obtido sob a forma de um sólido branco em 66,3% de rendimento.

3.9 Glicosilação usando tricloroacetimidato de 2,3,4-tri-*O*-acetil- α -D-xilopiranosilo



3.9.1 Glicosilação do resorcinol

O procedimento é idêntico ao descrito para a glicosilação do resorcinol usando tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosilo (**40**) – secção 3.5.3. Utilizou-se açúcar de partida **46** (600 mg, 1,43 mmol), resorcinol (**52**) (1,256 g, 11,42 mmol), zeólito HY (360 mg) e acetato de etilo (40 mL). Foram identificados os produtos **7**, **8** e **25** em 8,4%, 36,9% e 5,0% de rendimento, respectivamente.

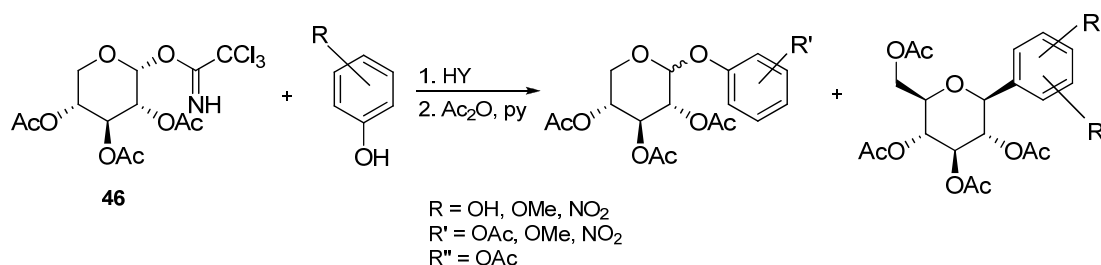
2,3,4-tri-*O*-acetil- α -D-xilopiranosido de resorcenilo (7**):** $R_f = 0,56$ (AcOEt/CyH 1:1); $^1\text{H-RMN}$ (400,13 MHz, Ac_2O) δ ppm 7.13 (t, $J_{4',5'} = J_{5',6'} = 7.96$ Hz, 1H, H-5'), 6.61 – 6.55 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 5.70 (d, $J_{1,2} = 3.54$ Hz, 1H, H-1), 5.63 (t, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.23$ Hz, 1H, H-3), 5.05 (td, $J_{4,5a} = 6.06$ Hz, $J_{4,5e} = 10.23$ Hz, 1H, H-4), 5.00 (dd, 1H, H-2), 3.88 (dd, $J_{5a,5e} = 10.23$ Hz, 1H, H-5e), 3.70 (t, 1H, H-5a), 2.02 (s, 6H, 2 x Me, Ac), 1.99 (s, 3H, Me, Ac); $^{13}\text{C-RMN}$ (100,62 MHz, CDCl_3) δ ppm 171.3, 171.2, 171.2 (C=O, Ac), 159.4 (C-1', C-3'), 132.0 (C-5'), 111.9, 109.7, 106.0 (C-2', C-4', C-6'), 96.4 (C-1), 72.2 (C-2), 71.0 (C-4), 70.7 (C-3), 60.7 (C-5), 21.6, 21.5, 21.5 (Me, Ac).

2,3,4-tri-*O*-acetil- β -D-xilopiranosido de resorcenilo (8**):** $R_f = 0,52$ (AcOEt/CyH 1:1); $^1\text{H-RMN}$ (400,13 MHz, Ac_2O) δ ppm 8.48 (br s, 1H, OH), 7.11 (t, $J_{4',5'} = J_{5',6'} = 8.21$ Hz, 1H, H-5'), 6.55 – 6.51 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 5.31 (d, $J_{1,2} = 7.33$ Hz, 1H, H-1), 5.30 (t, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.10$ Hz, 1H, H-3), 5.10 (dd, 1H, H-2), 4.99 (t, $J_{4,5a} = 5.18$ Hz, $J_{4,5e} = 9.10$ Hz, 1H, H-4), 4.16, 4.13 (cada d parte A do sistema ABX, $J_{5a,5e} = 11.76$ Hz, 1H, H-5e), 3.72, 3.69 (cada d parte B do sistema ABX, 1H, H-5a), 2.02 (s, 3H, Me, Ac), 2.01 (s, 3H, Me, Ac), 2.01 (s, 3H, Me, Ac); $^{13}\text{C-RMN}^{**}$ (100,62 MHz, Ac_2O) δ ppm 171.3, 171.2, 171.2 (C=O, Ac), 160.4 (C-3'), 160.1 (C-1'), 131.8 (C-5'), 111.8, 109.5, 106.0 (C-2', C-4', C-6'), 100.5 (C-1), 73.1 (C-3), 72.5 (C-2), 70.5 (C-4), 63.7 (C-5), 21.6, 21.6, 21.5 (Me, Ac).

** Quando os espectros de $^{13}\text{C-RMN}$ e de HMBC foram realizados já tinha ocorrido anomerização de alguma quantidade do β -*O*-glicosídeo para o correspondente anômero α .

2(2,3,4-tri-O-acetil-β-D-xilopiranosil)resorcinol (25): $R_f = 0,47$ (AcOEt/CyH 1:1); $^1\text{H-RMN}$ (400,13 MHz, Ac_2O) δ ppm 6.93 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8.21$ Hz, 1H, H-5), 6.33 (d, 2H, H-4, H-6), 5.60 (t, $J_{2,3'} = J_{3,4'} = 9.85$ Hz, 1H, H-3'), 5.34 (t, $J_{1,2'} = 9.85$ Hz, 1H, H-2'), 5.18 (td, $J_{4',5'a} = 9.85$ Hz, $J_{4',5'e} = 5.56$ Hz, 1H, H-4'), 5.15 (d, 1H, H-1'), 4.20 (dd, $J_{5'a,5'e} = 10.23$ Hz, 1H, H-5'e), 3.58 (t, 1H, H-5'a), 1.96 (s, 3H, Me, Ac), 1.95 (s, 3H, Me, Ac), 1.73 (s, 3H, Me, Ac); $^{13}\text{C-RMN}$ (100,62 MHz, Ac_2O) δ ppm 171.3, 170.7, 170.2 (C=O, Ac), 158.8 (C-1, C-2, C-3), 131.6 (C-5), 109.3, 108.4 (C-4, C-6), 75.6 (C-1', C-2'), 72.1 (C-3'), 70.9 (C-4'), 68.8 (C-5'), 21.6, 21.6, 21.3 (Me, Ac).

3.10 Glicosilação usando tricloroacetimido de 2,3,4-tri-O-acetil-α-D-xilopiranosilo e posterior acetilação



3.10.1 Método geral

São seguidos os mesmos passos que no método empregue na xilosilação do resorcinol. Utilizou-se açúcar de partida **46** (600 mg, 1,43 mmol), composto fenólico (**48 - 53**) (8,0 equiv.), zeólito HY (360 mg) e acetato de etilo (40 mL). Após separação do zeólito para posterior análise por DRX, a mistura final é filtrada através de celite e a solução obtida é evaporada sob vácuo. O resíduo final é acetilado dissolvendo-o em piridina (10mL /g resíduo) e anidrido acético (2,0 equiv. / OH potencialmente livre). Esta mistura foi deixada à t.a. e sob agitação durante 16-18h. Após este período foi adicionado tolueno para facilitar a remoção do acetato de piridínio e a mistura foi concentrada sob vácuo para posterior purificação por cromatografia em coluna usando como eluente EtOAc/CyH 1:3.

3.10.2 Glicosilação do resorcinol

Aplicando o método geral foram isolados os compostos **9** (15,6%), **10** (34,7%), **26** (6,7%), e **27** (11,8%) como óleos incolores.

2,3,4-tri-O-acetil-α-D-xilopiranosídeo de 3-acetoxifenilo (9): $R_f = 0,38$ (AcOEt/CyH 1:2); $[\alpha]_D^{20} + 165$ (c 1,0, CH_2Cl_2); $^1\text{H-RMN}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.30 (t, $J_{4',5'} = J_{5',6'} = 8.36$ Hz, 1H, H-5'), 6.96 (dd, $J_{2',6'} = J_{4',6'} = 2.03$ Hz, 1H, H-6'), 6.84 (t, $J_{2',4'} = 2.03$ Hz, 1H, H-2'), 6.80 (dd, 1H, H-

4'), 5.68 (t, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.98$ Hz, 1H, H-3), 5.67 (d, $J_{1,2} = 3.66$ Hz, 1H, H-1), 5.06 (td, $J_{4,5e} = 6.08$ Hz, $J_{4,5a} = 10.81$ Hz, 1H, H-4), 4.98 (dd, 1H, H-2), 3.86 (dd, $J_{5e,5a} = 10.81$ Hz, 1H, H-5e), 3.69 (t, 1H, H-5a), 2.30 (s, 3H, Me, Ac), 2.07 (s, 3H, Me, Ac), 2.06 (s, 3H, Me, Ac), 2.04 (s, 3H, Me, Ac); ^{13}C -RMN (100,62 MHz, CDCl_3) δ ppm 170.2, 170.1, 169.9, 169.3 (C=O, Ac), 156.8 (C-1'), 151.4 (C-3'), 130.0 (C-5'), 116.1 (C-4'), 113.9 (C-6'), 110.3 (C-2'), 94.3 (C-1), 70.2 (C-2), 69.4 (C-3), 69.1 (C-4), 58.8 (C-5), 21.1, 20.8, 20.7, 20.6 (Me, Ac).

2,3,4-tri-O-acetil- β -D-xilopiranosido de 3-acetoxifenilo (10): Rf = 0,32 (AcOEt/CyH 1:2); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -74 (c 1,0, CH_2Cl_2); ^1H -RMN (400,13 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.29 (t, $J_{4',5'} = J_{5',6'} = 8.24$ Hz, 1H, H-5'), 6.88 (dd, $J_{4',6'} = J_{2',4'} = 1.77$ Hz, 1H, H-6'), 6.81 (dd, $J_{2',6'} = 1.77$, 1H, H-4'), 6.76 (t, 1H, H-2'), 5.22 (t, $J_{2,3} = J_{3,4} = 7.33$ Hz, 1H, H-3), 5.19-5.15 (m, 2H, H-1, H-2), 5.00 (td, $J_{4,5a} = 7.33$ Hz, $J_{4,5e} = 4.60$ Hz, 1H, H-4), 4.22 (dd, $J_{5e,5a} = 12.16$ Hz, 1H, H-5e), 3.55 (dd, 1H, H-5a), 2.30 (s, 3H, Me, Ac), 2.09 (s, 9H, 3 x Me, Ac); ^{13}C -RMN (100,62 MHz, CDCl_3) δ ppm 169.9, 169.8, 169.4, 169.3 (C=O, Ac), 157.2 (C-1'), 151.4 (C-3'), 130.0 (C-5'), 116.3 (C-6'), 114.1 (C-4'), 110.6 (C-2'), 98.3 (C-1), 70.5 (C-3), 69.9 (C-2), 68.4 (C-4), 61.8 (C-5), 26.9, 21.1, 20.8, 20.7 (Me, Ac).

2-(2,3,4-tri-O-acetil- β -D-xilopiranosil)-1,3-diacetoxibenzeno (26): Rf = 0,21 (AcOEt/CyH 1:2); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -89 (c 1,0, CH_2Cl_2); ^1H -RMN (400,13 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.36 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8.23$ Hz, 1H, H-5), 6.97 (d, 2H, H-4, H-6), 5.58 (t, $J_{1',2'} = J_{2',3'} = 9.98$ Hz, 1H, H-2'), 5.27 (t, $J_{3',4'} = 9.98$ Hz, 1H, H-3'), 5.04 (td, $J_{4',5'a} = 10.36$ Hz, $J_{4',5'e} = 5.43$ Hz, 1H, H-4'), 4.67 (d, 1H, H-1'), 4.17 (dd, $J_{5'e,5'a} = 11.11$ Hz, 1H, H-5'e), 3.39 (t, 1H, H-5'a), 2.36 (s, 6H, 2 x Me, Ac), 2.07 (s, 3H, Me, Ac), 2.04 (s, 3H, Me, Ac), 1.78 (s, 3H, Me, Ac); ^{13}C -RMN (100,62 MHz, CDCl_3) δ ppm 170.3, 169.9, 169.5, 168.8, 168.7 (C=O, Ac), 149.4 (C-1, C-2, C-3), 129.7 (C-5), 120.6 (C-4, C-6), 73.8 (C-3'), 73.2 (C-1'), 70.2 (C-2'), 69.2 (C-4'), 67.3 (C-5'), 21.0, 20.7, 20.7, 20.3 (Me, Ac).

2,3,4,5-tetra-O-acetil-1,1-di-(2,4-diacetoxifenil)-1-desoxixilitol (27): Rf = 0,50 (AcOEt/CyH 1:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -162 (c 1,0, CH_2Cl_2); ^1H -RMN (400,13 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.48 (d, $J_{5',6'} = 8.59$ Hz, 1H, H-6'), 7.40 (d, $J_{5'',6''} = 8.72$ Hz, 1H, H-6), 7.04 (dd, $J_{2',6'} = 2.27$ Hz, 1H, H-5'), 6.93 (br s, 2H, H-3', H-3), 6.92 (dd, $J_{2,6} = 2.27$ Hz, 1H, H-5), 5.83 (dd, $J_{1'',2''} = 9.73$ Hz, $J_{2'',3''} = 4.30$ Hz, 1H, H-2''), 5.29 (dd, $J_{3'',4''} = 5.18$ Hz, 1H, H-3''), 5.09 – 5.03 (m, 1H, H-4''), 4.93 (d, 1H, H-1''), 4.26, 4.23 (cada d parte A do sistema ABX, $J_{5''a,5''b} = 12.25$ Hz, $J_{4'',5''a} = 4.30$ Hz, 1H, H-5''a), 4.03, 4.00 (cada d parte B do sistema ABX, $J_{4'',5''a} = 5.43$ Hz, 1H, H-5''b), 2.36 (s, 3H, Me, Ac), 2.33 (s, 3H, Me, Ac), 2.25 (s, 3H, Me, Ac), 2.24 (s, 3H, Me, Ac), 2.08 (s, 3H, Me, Ac), 2.04 (s, 3H, Me, Ac), 2.01 (s, 3H, Me, Ac), 1.79 (s, 3H, Me, Ac); ^{13}C -RMN (100,62 MHz, CDCl_3) δ ppm 170.3, 170.2, 169.9, 169.4, 168.7, 168.5, 168.4, 168.2 (C=O, Ac), 150.1, 149.5 (C-4, C-4'), 149.1, 148.8 (C-2, C-2'), 130.0 (C-6), 129.1 (C-6'), 127.5 (C-1'), 127.3 (C-1), 119.0, 118.9 (C-5, C-5'), 116.8, 116.3 (C-3, C-3'), 70.6 (C-2''), 70.0 (C-3''), 69.6 (C-4''), 61.7 (C-5''), 37.2 (C-1''), 21.1, 21.1, 21.0, 20.9, 20.8, 20.6, 20.4, 20.3 (Me, Ac).

ESIMS: Calculado para $C_{33}H_{36}O_{16}Na$ $[M + Na]^+$: 711,2; Encontrado: 711,3. Padrão de fragmentação do ião $m/z = 651.3$ ($[M + Na - AcOH]^+$) obtido do espectro de ESIMSMS: m/z 609.3 $[M + Na - AcOH - Ac + H]^+$ (29%), 591.3 $[M + Na - 2AcOH]^+$ (60%), 567.3 $[M + Na - AcOH - 2Ac + 2H]^+$ (100%), 549.3 $[M + Na - 2AcOH - Ac + H]^+$ (61%), 507.3 $[M + Na - 2AcOH - 2Ac + 2H]^+$ (35%), 489.2 $[M + Na - 3AcOH - Ac + H]^+$ (6%), 407.1 $[M - 3AcOH - AcO - Ac + H]^+$ (7%), 365.1 $[M - 3AcOH - AcO - 2Ac + 2H]^+$ (17%), 323.2 $[M - 3AcOH - AcO - 3Ac + 3H]^+$ (13%).

3.10.3 Glicosilação do catecol

Aplicando o método geral isolaram-se os compostos **11** e **12** em 29,6% e 35,5% de rendimento, respectivamente, como óleos incolores. Foram ainda obtidos como mistura os compostos **28** (11,5%) e **29** (6,0%).

2,3,4-tri-O-acetil- α -D-xilopiranosido de 2-acetoxifenilo (11): $R_f = 0,34$ (AcOEt/CyH 1:2); $[\alpha]_D^{20} + 122$ (c 1,0, CH_2Cl_2); 1H -RMN (400,13 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.19 – 7.04 (m, 4H, H-3', H-4', H-5', H-6'), 5.67 (t, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.11$ Hz, 1H, H-3), 5.66 (d, $J_{1,2} = 3.54$ Hz, 1H, H-1), 5.06 (td, $J_{4,5e} = 5.94$ Hz, $J_{4,5a} = 11.12$ Hz, 1H, H-4), 4.91 (dd, 1H, H-2), 3.90 (dd, $J_{5e,5a} = 11.12$ Hz, 1H, H-5e), 3.69 (t, 1H, H-5a), 2.41 (s, 3H, Me, Ac), 2.08 (s, 6H, 2 x Me, Ac), 2.05 (s, 3H, Me, Ac); ^{13}C -RMN (100,62 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 170.3, 170.0, 169.9, 169.2 (C=O, Ac), 147.6 (C-1'), 140.3 (C-2'), 126.9, 122.9, 122.8, 115.3 (C-3', C-4', C-5', C-6'), 94.7 (C-1), 70.6 (C-2), 68.9 (C-3), 68.7 (C-4), 59.1 (C-5), 20.7, 20.6, 20.5, 20.3 (Me, Ac).

2,3,4-tri-O-acetil- α -D-xilopiranosido de 2-acetoxifenilo (12): $R_f = 0,25$ (AcOEt/CyH 1:2); $[\alpha]_D^{20} - 55$ (c 1,0, CH_2Cl_2); 1H -RMN (400,13 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.22 – 7.16 (m, 1H, H-5'), 7.08 (d, $J_{5',6'} = 8.59$ Hz, 1H, H-6'), 7.05 – 7.03 (m, 2H, H-3', H-4'), 5.28 – 5.23 (m, 2H, H-2, H-3), 5.12 (d, $J_{1,2} = 6.44$ Hz, 1H), 5.04 (td, $J_{3,4} = J_{4,5a} = 8.21$ Hz, $J_{4,5e} = 5.05$ Hz, 1H, H-4), 4.24 (dd, $J_{5a,5e} = 11.98$ Hz, 1H, H-5e), 3.54 (dd, 1H, H-5a), 2.28 (s, 3H, Me, Ac), 2.09 (s, 3H, Me, Ac), 2.07 (s, 3H, Me, Ac), 2.07 (s, 3H, Me, Ac); ^{13}C -RMN (100,62 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 169.9, 169.8, 169.6, 168.9 (C=O, Ac), 148.2 (C-1'), 140.1 (C-3'), 126.9 (C-5'), 123.2 (C-3', C-4'), 115.7 (C-6'), 98.9 (C-1), 71.2, 70.1 (C-2, C-3), 68.8 (C-4), 62.3 (C-5), 20.7, 20.6, 20.6, 20.4 (Me, Ac).

4-(2,3,4-tri-O-acetil- β -D-xilopiranosil)-1,2-diacetoxibenzeno (28 – produto maioritário): $R_f = 0,44$ (AcOEt/CyH 1:1); 1H -RMN (400,13 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.25 (dd, $J_{5,6} = 8.84$ Hz, $J_{3,5} = 2.02$ Hz, 1H, H-5_x), 7.20 – 7.16 (m, 2H, H-3_x, H-6_x), 5.32 (t, $J_{2',3'} = J_{3',4'} = 9.47$ Hz, 1H, H-3'_x), 5.17 – 5.09 (m, 1H, H-4'_x), 5.04 (t, $J_{1',2'} = 9.47$ Hz, 1H, H-2'_x), 4.31 (d, 1H, H-1'_x), 4.28 – 4.20 (m, 1H, H-5'_e), 3.46 – 3.39 (m, 1H, H-5'_a), 2.27 (s, 6H, 2 x Me, Ac_x), 2.06 (s, 3H, Me, Ac_x), 2.02 (s, 3H, Me, Ac_x), 1.87 (s, 3H, Me, Ac_x); ^{13}C -RMN (100,62 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 170.3, 169.8, 169.0, 167.9 (C=O, Ac_x),

142.1 (C-1_x), 141.7 (C-2_x), 135.2 (C-4_x), 124.8 (C-5_x), 122.5 (C-3_x), 123.4 (C-6_x), 79.8 (C-1'_x), 73.6 (C-3'_x), 72.7 (C-2'_x), 69.2 (C-4'_x), 67.1 (C-5'_x), 20.7, 20.6, 20.3 (Me, Ac_x).

3-(2,3,4-tri-O-acetil-β-D-xilopiranosil)-1,2-diacetoxibenzeno (29 – produto minoritário): Rf = 0,44 (AcOEt/CyH 1:1); ¹H-RMN (400,13 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.36 (dd, J_{4y,5y} = 7.83 Hz, J_{4y,6y} = 1.39 Hz, 1H, H-4_y), 7.29 (t, J_{5y,6y} = 7.83 Hz, 1H, H-5_y), 7.19 (dd, 1H, H-6_y), 5.32 (t, J_{2',3'} = J_{3',4'} = 9.60 Hz, 1H, H-3'_y), 5.19 (t, J_{1',2'} = 9.60 Hz, 1H, H-2'_y), 5.17 – 5.09 (m, 1H, H-4'_y), 4.53 (d, 1H, H-1'_y), 4.28 – 4.20 (m, 1H, H-5'e_y), 3.46 – 3.39 (m, 1H, H-5'a_y), 2.35 (s, 3H, H₃CC(O)OC-2'_y), 2.26 (s, 3H, Me, Ac_y), 2.06 (s, 3H, Me, Ac_y), 2.02 (s, 3H, Me, Ac_y), 1.81 (s, 3H, Me, Ac_y); ¹³C-RMN (100,62 MHz, CDCl₃) δ ppm 169.3, 167.9, 167.8, 167.6, 166.8 (C=O, Ac_y), 142.2 (C-1_y), 140.5 (C-2_y), 130.5 (C-3_y), 126.7 (C-5_y), 125.4 (C-4_y), 123.8 (C-6_y), 74.9 (C-1'_y), 73.7 (C-3'_y), 72.1 (C-2'_y), 69.2 (C-4'_y), 67.2 (C-5'_y), 20.6, 20.3, 20.3 (Me, Ac_y).

3.10.4 Glicosilação do *p*-nitrofenol

Aplicando o método geral isolaram-se os compostos **13** e **14** em 23,8% e 12,6% de rendimento, respectivamente, como óleos amarelos.

2,3,4-tri-O-acetil-α-D-xilopiranosídeo de 4-nitrofenilo (13): Rf = 0,33 (AcOEt/CyH 1:2); [α]_D²⁰ +23 (c 1,0, CH₂Cl₂); ¹H-RMN (400,13 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.23 (dd, J_{2',3'} = J_{5',6'} = 7.20 Hz, J_{3',5'} = 1.90 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.19 (dd, J_{2',6'} = 1.90 Hz, 2H, H-2', H-6'), 5.81 (d, J_{1,2} = 3.49 Hz, 1H, H-1), 5.70 (t, J_{2,3} = J_{3,4} = 9.88 Hz, 1H, H-3), 5.09 (ddd, J_{4,5a} = 10.63 Hz, J_{4,5e} = 6.01 Hz, 1H, H-4), 5.02 (dd, 1H, H-2), 3.91 (dd, J_{5a,5e} = 10.63 Hz, 1H, H-5e), 3.63 (t, 1H, H-5a), 2.10 (s, 3H, Me, Ac), 2.08 (s, 3H, Me, Ac), 2.05 (s, 3H, Me, Ac); ¹³C-RMN (100,62 MHz, CDCl₃) δ ppm 170.1, 170.0, 169.8 (C=O, Ac), 160.7 (C-1'), 142.9 (C-4'), 125.8 (C-3', C-5'), 116.4 (C-2', C-6'), 94.2 (C-1), 70.2 (C-2), 69.0 (C-3), 68.7 (C-4), 59.4 (C-5), 20.7, 20.6, 20.6 (Me, Ac).

2,3,4-tri-O-acetil-β-D-xilopiranosídeo de 4-nitrofenilo (14): Rf = 0,29 (AcOEt/CyH 1:2); [α]_D²⁰ -154 (c 1,0, CH₂Cl₂); ¹H-RMN (400,13 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.24 (dd, J_{2',3'} = J_{5',6'} = 7.20 Hz, J_{3',5'} = 1.90 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.11 (dd, 2H, H-2', H-6'), 5.36 (d, J_{1,2} = 5.19 Hz, 1H, H-1), 5.26 (t, J_{2,3} = J_{3,4} = 7.07 Hz, 1H, H-3), 5.21 (dd, 1H, H-2), 5.02 (ddd, J_{4,5a} = 6.67 Hz, J_{4,5e} = 4.27 Hz, 1H, H-4), 4.25 (dd, J_{5e,5a} = 12.28 Hz, 1H, H-5e), 3.64 (dd, 1H, H-5a), 2.13, 2.13, 2.12 (s, 9H, 3 x Me, Ac); ¹³C-RMN (100,62 MHz, CDCl₃) δ ppm 169.8, 169.7, 169.3 (C=O, Ac), 161.0 (C-1'), 143.0 (C-4'), 125.8 (C-3', C-5'), 116.5 (C-2', C-6'), 97.4 (C-1), 69.7 (C-3), 69.3 (C-2), 68.0 (C-4), 61.7 (C-5), 20.8, 20.7, 20.7 (Me, Ac).

3.10.5 Glicosilação do *p*-metoxifenol

Aplicando o método geral isolaram-se os compostos **15** (24,0%) e **16** (65,7%) como óleos incolores, tendo-se identificado também os compostos **30** (5,9%) e **31** (2,3%).

2,3,4-tri-*O*-acetil- α -D-xilopiranosídeo de 4-metoxifenilo (15): $R_f = 0,60$ (AcOEt/CyH 1:1); $[\alpha]_D^{20} +163$ (c 1,0, CH₂Cl₂); ¹H-RMN (400,13 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.99 (dd, $J_{2',3'} = J_{5',6'} = 6.95$ Hz, $J_{2',6'} = 2.15$ Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.83 (dd, $J_{3',5'} = 2.15$ Hz, 2H, H-3', H-5'), 5.69 (t, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.85$ Hz, 1H, H-3), 5.58 (d, $J_{1,2} = 3.55$ Hz, 1H, H-1), 5.05 (ddd, $J_{4,5e} = 6.07$ Hz, $J_{4,5a} = 10.48$ Hz, 1H, H-4), 4.95 (dd, 1H, H-2), 3.86 (dd, $J_{5a,5e} = 11.03$ Hz, 1H, H-5e), 3.80 – 3.74 (m, 4H, H-5a, OCH₃), 2.08 (s, 6H, 2 x Me, Ac), 2.05 (s, 3H, Me, Ac); ¹³C-RMN (100,62 MHz, CDCl₃) δ ppm 170.2, 170.1, 169.9 (C=O, Ac), 155.2 (C-4'), 150.1 (C-1'), 117.8 (C-2', C-6'), 114.6 (C-3', C-5'), 95.0 (C-1), 70.7 (C-2), 69.4 (C-3), 69.2 (C-4), 58.8 (C-5), 55.6 (OCH₃), 20.7, 20.7, 20.6 (3 x Me, Ac).

2,3,4-tri-*O*-acetil- β -D-xilopiranosídeo de 4-metoxifenilo (16): $R_f = 0,55$ (AcOEt/CyH 1:1); $[\alpha]_D^{20} -42$ (c 1,0, CH₂Cl₂); ¹H-RMN (400,13 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.95 (dd, $J_{2',3'} = J_{5',6'} = 6.82$ Hz, $J_{2',6'} = 2.27$ Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.82 (dd, $J_{3',5'} = 2.27$ Hz, 2H, H-3', H-5'), 5.23 (t, $J_{2,3} = J_{3,4} = 8.09$ Hz, 1H, H-3), 5.15 (dd, $J_{1,2} = 6.39$ Hz, 1H, H-2), 5.03 (d, 1H, H-1), 5.01 (ddd, $J_{4,5a} = 8.17$ Hz, $J_{4,5e} = 4.85$ Hz, 1H, H-4), 4.21 (dd, $J_{5a,5e} = 11.99$ Hz, 1H, H-5e), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.47 (dd, 1H, H-5a), 2.09 (s, 3H, Me, Ac), 2.08 (s, 3H, Me, Ac), 2.07 (s, 3H, Me, Ac); ¹³C-RMN (100,62 MHz, CDCl₃) δ ppm 170.0, 169.8, 169.3 (C=O, Ac), 155.5 (C-4'), 150.5 (C-1'), 118.4 (C-2', C-6'), 114.5 (C-3', C-5'), 99.7 (C-1), 70.9 (C-3), 70.3 (C-2), 68.5 (C-4), 61.9 (C-5), 55.6 (OCH₃), 20.7, 20.7, 20.7 (3 x Me, Ac).

2-(2,3,4-tri-*O*-acetil- β -D-xilopiranosil)-4-acetoxi-1-metoxibenzeno (30 – produto maioritário): $R_f = 0,49$ (AcOEt/CyH 1:1); ¹H-RMN (400,13 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.09 (d, $J_{4x,6x} = 2.91$ Hz, 1H, H-3_x), 7.03 (dd, $J_{3x,4x} = 8.72$ Hz, 1H, H-5_x), 6.84 (d, 1H, H-6_x), 5.34 (t, $J_{2'x,3'x} = J_{3'x,4'x} = 9.75$ Hz, 1H, H-3'_x), 5.25 (t, $J_{1'x,2'x} = 9.75$ Hz, 1H, H-2'_x), 5.12 (ddd, $J_{4'x,5'ex} = 5.68$ Hz, $J_{4'x,5'ax} = 10.86$ Hz, 1H, H-4'_x), 4.76 (d, 1H, H-1'_x), 4.21 (dd, $J_{5'e,5'a} = 10.86$ Hz, 1H, H-5'e_x), 3.84 (s, 1H, OCH_{3x}), 3.45 (t, 1H, H-5'a_x), 2.26 (s, 3H, Me, Ac_x), 2.06 (s, 3H, Me, Ac_x), 2.03 (s, 3H, Me, Ac_x), 1.80 (s, 3H, Me, Ac_x); ¹³C-RMN (100,62 MHz, CDCl₃) δ ppm 170.4, 169.9, 169.5, 169.1, (C=O, Ac_x), 154.9 (C-1_x), 144.1 (C-4_x), 125.5 (C-2_x), 122.7 (C-5_x), 121.7 (C-3_x), 111.3 (C-6_x), 74.9 (C-1'_x), 74.0 (C-3'_x), 72.0 (C-2'_x), 69.5 (C-4'_x), 67.2 (C-5'_x), 56.0 (OCH₃), 29.7, 21.0, 20.7, 20.3 (Me, Ac_x).

2-(2,3,4-tri-*O*-acetil- β -D-xilopiranosil)-1-acetoxi-4-metoxibenzeno (31 – produto minoritário): $R_f = 0,47$ (AcOEt/CyH 1:1); ¹H-RMN (400,13 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.98 – 6.94 (m, 2H, H-3_y, H-6_y), 6.86 (dd, $J_{5y,6y} = 8.84$ Hz, $J_{2y,5y} = 3.03$ Hz, 1H, H-5_y), 5.32 (t, $J_{2'y,3'y} = J_{3'y,4'y} = 9.60$ Hz, 1H, H-3'_y), 5.19 (t, $J_{1'y,2'y} = 9.60$ Hz, 1H, H-2'_y), 5.14 (ddd, $J_{4'y,5'ey} = 5.68$ Hz, $J_{4'y,5'oy} = 10.99$ Hz, 1H, H-4'_y), 4.52 (d,

1H, H-1'_y), 4.23 (dd, $J_{5'e_y,5'a_y} = 10.99$ Hz, 1H, H-5'e_y), 3.79 (s, 1H, OCH_{3y}), 3.43 (t, 1H, H-5'a_y), 2.33 (s, 3H, Me, Ac_y), 2.07 (s, 3H, Me, Ac_y), 2.03 (s, 3H, Me, Ac_y), 1.81 (s, 3H, Me, Ac_y); ¹³C-RMN (100,62 MHz, CDCl₃) δ ppm 170.4, 169.9, 169.4, 169.4 (C=O, Ac_y), 157.4 (C-4_y), 141.9 (C-1_y), 128.9 (C-2_y), 123.5 (C-6_y), 115.7 (C-5_y), 112.3 (C-3_y), 74.9 (C-1'_y), 73.8 (C-3'_y), 72.3 (C-2'_y), 69.3 (C-4'_y), 67.2 (C-5'_y), 55.6 (OCH_{3y}), 29.7, 21.0, 20.7, 20.4 (Me, Ac_y).

3.10.6 Glicosilação do *o*-metoxifenol

Aplicando o método geral isolaram-se os compostos **17** e **18** em 20,0% e 52,5% de rendimento, respectivamente, tendo-se obtido também os compostos **32** (5,0%) e **33** (2,0%) como mistura.

2,3,4-tri-O-acetil-α-D-xilopiranosídeo de 2-metoxifenilo (17): R_f = 0,38 (AcOEt/CyH 1:2); $[\alpha]_D^{20} +2$ (c 1,0, CH₂Cl₂); ¹H-RMN (400,13 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.07 (td, $J_{4',5'} = J_{5',6'} = 8.08$ Hz, $J_{3',5'} = 1.52$ Hz, 1H, H-4'), 7.03 (dd, 1H, H-6'), 6.91 (dd, 1H, H-3'), 6.88 (td, 1H, H-5') 5.74 (t, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.98$ Hz, 1H, H-3), 5.66 (d, $J_{1,2} = 3.54$ Hz, 1H, H-1), 5.06 (td, $J_{4,5e} = 5.94$ Hz, $J_{4,5a} = 9.98$ Hz, 1H, H-4), 4.93 (dd, 1H, H-2), 4.01 (t, $J_{5a,5e} = 10.74$ Hz, 1H, H-5a), 3.88 (dd, 1H, H-5e), 3.82 (s, 1H, OCH₃), 2.12 (s, 6H, 2 x Me, Ac), 2.08 (s, 3H, Me, Ac), 2.07 (s, 3H, Me, Ac); ¹³C-RMN (100,62 MHz, CDCl₃) δ ppm 170.3, 170.0, 170.0 (C=O, Ac), 150.9 (C-2'), 145.0 (C-1'), 124.6 (C-4'), 120.9 (C-5'), 120.5 (C-6'), 112.7 (C-3'), 96.1 (C-1), 71.0 (C-2), 69.3 (C-3, C-4), 59.1 (C-5), 55.7 (OCH₃), 20.8, 20.7, 20.7 (3 x Me, Ac).

2,3,4-tri-O-acetil-β-D-xilopiranosídeo de 2-metoxifenilo (18): R_f = 0,32 (AcOEt/CyH 1:2); $[\alpha]_D^{20} -33$ (c 1,0, CH₂Cl₂); ¹H-RMN (400,13 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.09 (dd, $J_{5',6'} = 7.96$ Hz, $J_{4',6'} = 1.52$ Hz, 1H, H-6'), 7.03 (td, 1H, H-4'), 6.91 (dd, 1H, H-3'), 6.88 (td, 1H, H-5'), 5.25 – 5.20 (m, 2H, H-2, H-3), 5.10 (t, 1H, $J_{1,2} = 7.96$, H-1), 5.02 (td, $J_{3,4} = J_{4,5a} = 7.96$ Hz, $J_{4,5e} = 4.55$ Hz, 1H, H-4), 4.24 (dd, $J_{5a,5e} = 12.13$ Hz, 1H, H-5e), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.47 (dd, 1H, H-5a), 2.10 (s, 3H, Me, Ac), 2.09 (s, 3H, Me, Ac), 2.07 (s, 3H, Me, Ac); ¹³C-RMN (100,62 MHz, CDCl₃) δ ppm 169.8, 169.6, 169.2 (C=O, Ac), 150.5 (C-2'), 145.6 (C-1'), 124.2 (C-4'), 120.7 (C-5'), 119.3 (C-6'), 112.5 (C-3'), 99.8 (C-1), 70.4, 70.0 (C-2, C-3), 68.4 (C-4), 61.7 (C-5), 55.7 (OCH₃), 20.6, 20.5 (3 x Me, Ac).

4-(2,3,4-tri-O-acetil-β-D-xilopiranosil)-1-acetoxi-2-metoxibenzeno (32 – produto maioritário): R_f = 0,22 (AcOEt/CyH 1:2); ¹H-RMN (400,13 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.00 – 6.98 (m, 2H, H-3_x, H-6_x), 6.87 (dd, $J_{5x,6x} = 8.21$ Hz, $J_{3x,5x} = 1.77$ Hz, 1H, H-5_x), 5.33 (t, $J_{2'x,3'x} = J_{3'x,4'x} = 9.60$ Hz, 1H, H-3'_x), 5.18 – 5.11 (m, 1H, H-4'_x), 5.10 (t, $J_{1'x,2'x} = 9.60$ Hz, 1H, H-2'_x), 4.31 (d, 1H, H-1'_x), 4.28 – 4.22 (m, 1H, H-5'e_x), 3.84 (s, 3H, OCH_{3,x}), 3.45 (t, $J_{4'x,5'ax} = J_{5'e,5'a} = 10.11$ Hz, 1H, H-5'a_x), 2.30 (s, 3H, Me, Ac_x), 2.06 (s, 3H, Me, Ac_x), 2.03 (s, 3H, Me, Ac_x), 1.84 (s, 3H, Me, Ac_x); ¹³C-RMN (100,62 MHz, CDCl₃) δ ppm 170.4, 169.9, 169.0, 168.7 (C=O, Ac_x), 151.3 (C-2_x), 140.0 (C-1_x), 135.2 (C-4_x),

122.5 (C-6_x), 119.7 (C-5_x), 110.8 (C-3_x), 80.5 (C-1'_x), 73.7 (C-3'_x), 72.6 (C-2'_x), 69.3 (C-4'_x), 67.1 (C-5'_x), 55.9 (OCH_{3,x}), 29.7, 20.7, 20.6 (4 x Me, Ac_x).

4-(2,3,4-tri-O-acetil-β-D-xilopiranosil)-2-acetoxi-1-metoxibenzeno (33 – produto minoritário):

Rf = 0,20 (AcOEt/CyH 1:2); ¹H-RMN (400,13 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.20 (dd, $J_{3y,4y} = 8.59$ Hz, $J_{4y,6y} = 1.90$ Hz, 1H, H-5_y), 7.00 – 6.98 (m, 1H, H-3_y), 6.93 (d, 1H, H-6_y), 5.30 (t, $J_{2'y,3'y} = J_{3'y,4'y} = 9.60$ Hz, 1H, H-3'_y), 5.18 – 5.11 (m, 1H, H-4'_y), 5.03 (t, $J_{1'y,2'y} = 9.60$ Hz, 1H, H-2'_y), 4.28 – 4.22 (m, 2H, H-1'_y, H-5'e_y), 3.82 (s, 3H, OCH_{3,y}), 3.42 (t, $J_{5'e,5'a} = 10.11$ Hz, 1H, H-5'a_y), 2.30 (s, 3H, Me, Ac_y), 2.07 (s, 3H, Me, Ac_y), 2.03 (s, 3H, Me, Ac_y), 1.84 (s, 3H, Me, Ac_y); ¹³C-RMN (100,62 MHz, CDCl₃) δ ppm 170.4, 169.9, 169.1, 168.7 (C=O, Ac_y), 151.2 (C-1), 139.3 (C-2_y), 129.0 (C-4_y), 125.2 (C-5_y), 122.2 (C-3_y), 112.2 (C-6_y), 80.1 (C-1'_y), 73.7 (C-3'_y), 72.7 (C-2'_y), 69.3 (C-4'_y), 67.1 (C-5'_y), 55.8 (OCH_{3,y}), 29.7, 20.7, 20.4, 20.4 (Me, Ac_y).

3.10.7 Glicosilação do *o*-dimetoxifenol

Aplicando o método geral identificaram-se os compostos **19**, **20** e **34** em 20,4%, 55,0% e 8,0% de rendimento, respectivamente.

2,3,4-tri-O-acetil-α-D-xilopiranosido de 2,6-dimetoxifenilo (19): Rf = 0,38 (AcOEt/CyH 1:2);

¹H-RMN (400,13 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.01 (t, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 8.46$ Hz, 1H, H-4'), 6.55 (d, 2H, H-3', H-5'), 5.77 (t, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.11$ Hz, 1H, H-3), 5.63 (d, $J_{1,2} = 3.66$ Hz, 1H, H-1), 5.05 (td, $J_{4,5e} = 5.81$ Hz, $J_{4,5a} = 11.12$ Hz, 1H, H-4), 4.91 (dd, 1H, H-2), 4.49 (t, $J_{5a,5e} = 11.12$ Hz, 1H, H-5a), 3.84 – 3.77 (m, 7H, H-5e, 2 x OCH₃), 2.14 (s, 3H, Me, Ac), 2.08 (s, 3H, Me, Ac), 2.07 (s, 3H, Me, Ac); ¹³C-RMN (100,62 MHz, CDCl₃) δ ppm 170.3, 170.1, 169.9 (C=O, Ac), 153.1 (C-2', C-6'), 133.9 (C-1'), 105.0 (C-3', C-5'), 124.6 (C-4'), 96.8 (C-1), 71.1 (C-2), 69.2 (C-3), 69.5 (C-4), 59.3 (C-5), 55.7 (2 x OCH₃), 20.8 (3 x Me, Ac).

2,3,4-tri-O-acetil-β-D-xilopiranosido de 2,6-dimetoxifenilo (20): Rf = 0,33 (AcOEt/CyH 1:2);

¹H-RMN (400,13 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.02 (t, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 8.46$ Hz, 1H, H-4'), 6.57 (d, 2H, H-3', H-5'), 5.29 – 5.19 (m, 3H, H-1, H-2, H-3), 5.01 (td, $J_{3,4} = 8.46$ Hz, $J_{4,5a} = 6.32$ Hz, $J_{4,5e} = 4.55$ Hz, 1H, H-4), 4.42 (dd, $J_{5a,5e} = 12.38$ Hz, 1H, H-5e), 3.82 (s, 6H, 2 x OCH₃), 3.45 (dd, 1H, H-5a), 2.09 (s, 3H, Me, Ac), 2.08 (s, 3H, Me, Ac), 2.06 (s, 3H, Me, Ac); ¹³C-RMN (100,62 MHz, CDCl₃) δ ppm 169.8, 169.8, 169.1 (C=O, Ac), 153.1 (C-2', C-6'), 133.8 (C-1'), 124.5 (C-4'), 105.2 (C-3', C-5'), 100.3 (C-1), 70.3 (C-2, C-3), 68.9 (C-4), 61.7 (C-5), 56.0 (2 x OCH₃), 20.6, 20.6, 20.6 (3 x Me, Ac).

4-(2,3,4-tri-O-acetil-β-D-xilopiranosil)-2-acetoxi-1,3-dimetoxibenzeno (34): Rf = 0,25

(AcOEt/CyH 1:2); ¹H-RMN (400,13 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.22 (d, $J_{5',6'} = 8.72$ Hz, 1H, H-5), 6.75 (d, 1H, H-6), 5.34 (t, $J_{2',3'} = J_{3',4'} = 9.47$ Hz, 1H, H-3'), 5.24 – 5.19 (m, 1H, H-2'), 5.15 (td, $J_{4',5'a} = 9.47$

Hz, $J_{4',5'e} = 5.56$ Hz, 1H, H-4'), 4.69 (d, $J_{1',2'} = 9.47$ Hz, 1H, H-1'), 4.20 (dd, $J_{5'a,5'e} = 11.12$ Hz, 1H, H-5'e), 3.82, 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.49 – 3.41 (m, 1H, H-5'a), 2.34, 2.04, 2.03, 1.81 (s, 3H, Me, Ac); ¹³C-RMN (100,62 MHz, CDCl₃) δ ppm 170.2, 169.8, 169.2, 168.1 (C=O, Ac), 152.6 (C-1), 151.4 (C-3), 132.6 (C-2), 125.0 (C-5), 122.1 (C-4), 107.6 (C-6), 74.3 (C-1'), 73.9 (C-3'), 71.8 (C-2'), 69.4 (C-4'), 67.1 (C-5'), 61.8, 61.8 (OCH₃), 29.5, 20.6, 20.4, 20.3 (Me, Ac).

3.11 Determinação das características ácidas do zeólito HY por adsorção de piridina seguida por espectroscopia de infravermelhos

Comprimiu-se num pastilhador, a cerca de 10 toneladas, 10 mg de zeólito previamente triturado num almofariz de ágata. Esta pastilha auto-suportada foi colocada no porta-amostras que se encontra na célula, e sofreu um pré-tratamento que consistiu no aquecimento a 300 °C durante 120 min sob vácuo melhor que 10⁻² Pa. Esta amostra foi analisada por espectroscopia de IV. De seguida o zeólito foi posto em contacto com piridina sob a forma de vapor durante 20 min à t.a., tendo sido posteriormente deixado durante 18 h sob vácuo melhor que 10⁻² Pa de modo a remover a piridina fisicamente adsorvida, ficando apenas a quimicamente adsorvida. Esta amostra foi igualmente analisada por espectroscopia de IV. Seguiram-se três aquecimentos consecutivos às temperaturas de 200 °C, 300 °C e 400 °C durante 90 min cada, tendo o zeólito sido analisado por espectroscopia de IV após cada um.

4. Conclusão e perspectivas futuras

Numa primeira fase desta tese de mestrado é apresentado um estudo preliminar de determinação das condições óptimas para a reacção de glicosilação de diversos compostos fenólicos com o tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosilo (**40**) utilizando o zeólito HY como promotor. Foi verificado que o melhor rendimento de *O*-glicósidos era obtido com tempos de reacção curtos, condições anidras e com um excesso de composto fenólico fundido em substituição do solvente orgânico.

Utilizando outro dador de glicosilo, o tricloroacetimidato de 2,3,4-tri-*O*-acetil- α -D-xilopiranosilo (**46**), verificou-se que o tratamento da mistura reaccional com anidrido acético e piridina, após reacção de glicosilação, aumentou a eficiência de separação dos produtos através de cromatografia em coluna.

Os compostos fenólicos investigados na reacção de glicosilação com o tricloroacetimidato de 2,3,4-tri-*O*-acetil- α -D-xilopiranosilo eram diversamente substituídos de modo a estudar qual a influência do padrão e do tipo de substituição no rendimento e selectividade da reacção. Como era expectável, verificou-se que quanto mais activado era o anel aromático, maior o rendimento de *O*-glicósidos e mais favorável a formação do anómero β . Usando os compostos fenólicos substituídos com grupos metoxilo (**51** – **53**) obteve-se entre 72,5% e 89,7% de rendimento de *O*-glicósidos, com uma proporção α/β máxima de 1,0:2,7. Os rendimentos dos *O*-glicósidos, assim como a estereosselectividade, diminuíram quando se utilizou o catecol (65,1%, 1,0:1,2) e o resorcinol (50,3%, 1,0:2,2) como aceitadores de glicosilo. O valor mínimo, 36,4%, foi atingido quando se fez reagir o *p*-nitrofenol com o açúcar **46**, obtendo-se neste caso uma maior selectividade para o anómero α (1,9:1,0).

A formação de derivados C-glicosílicos seguiu uma relação inversa, uma vez que nas reacções onde foram utilizados os compostos fenólicos **51** – **53** estes compostos foram obtidos num máximo de 8,2% de rendimento, atingindo o seu máximo na reacção com o resorcinol, na qual foram isolados com o rendimento de 18,5%. A sua síntese foi estereosselectiva, obtendo-se sempre o anómero β , e a ligação do açúcar ao anel aromático ocorreu sempre em posição *orto/para* relativamente aos seus substituintes. Ocorreu ainda a formação de um derivado C-glicosílico possuindo dois anéis aromáticos ligados a um açúcar em cadeia aberta. Devido ao carácter desactivador do grupo nitroílo, na reacção com o *p*-nitrofenol não foram identificados derivados C-glicosílicos.

O procedimento desenvolvido neste trabalho conduziu à síntese estereosselectiva de β -*O*-glicósidos em bons rendimentos usando compostos fenólicos activados e temperaturas altas, constituindo, por isso, uma boa alternativa aos procedimentos habituais, que utilizam

ácidos de Lewis e de Brønsted e que operam a temperaturas entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Este trabalho constitui também uma mais-valia relativamente ao publicado por Aich e Loganathan¹⁴ pois, em apenas 30 minutos e utilizando um zeólito diferente e outro dador de glicosilo, foi possível sintetizar maioritariamente β -*O*-glicósidos, assim como derivados *C*-glicosílicos, em menor rendimento, os quais nunca tinham sido detectados usando este tipo de promotores.

Futuras investigações poderão recair na alteração do método de forma a conduzir a uma síntese mais eficiente e estereosselectiva de *O*-glicósidos, modificando a temperatura, o tempo de reacção ou o dador de glicosilo. Por outro lado, fazer o seguimento da reacção de glicosilação por HPLC de forma a verificar quando se começam a detectar os derivados *C*-glicosílicos e tentar compreender o mecanismo da sua formação é outro caminho a percorrer.

O ensaio de adsorção de piridina seguida por espectroscopia de infravermelhos permitiu estimar que o zeólito HY utilizado nas reacções de glicosilação possui praticamente o mesmo número de centros ácidos de Brønsted e de Lewis, dispondo ambos de força ácida elevada. Os dados obtidos poderão, no entanto, estar mascarados pelo alto ruído de fundo detectado. A realização de mais ensaios poderia confirmar estas suspeitas. Para além disso, um estudo da variação das características ácidas do zeólito com a reacção poderá dar informação acerca de quais os centros ácidos que mais participam na reacção. No entanto, os valores obtidos neste estudo poderão estar mascarados pelo facto dos poros do zeólito estarem preenchidos com matéria orgânica proveniente da reacção, como determinado pelo ensaio de adsorção de azoto a $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ realizado ao zeólito utilizado na xilosilação do resorcinol. A identificação destes compostos, por destruição da malha cristalina com ácido fluorídrico, poderá ser objecto de estudo em trabalhos futuros.

Através da isotérmica de adsorção de azoto traçada ao zeólito HY inicial verificou-se que o seu volume microporoso era $0,26\text{ cm}^3\cdot\text{g}^{-1}$ e que possui um volume mesoporoso de $0,05\text{ cm}^3\cdot\text{g}^{-1}$. Isto é indicativo de que a estrutura do zeólito adquirido não é perfeitamente microporosa, pois nesse caso V_{micro} teria que ser $0,31\text{ cm}^3\cdot\text{g}^{-1}$ e não deveria apresentar V_{meso} .²² A utilização de um zeólito HY com uma estrutura totalmente microporosa poderia conduzir a melhores resultados. Porém, o uso de um zeólito HY produzido em larga escala é justificável pois este procedimento de glicosilação foi desenvolvido tendo em vista uma possível implementação a nível industrial, dado ser mais ecológico do que os actualmente explorados. Verificou-se, por difracção de raios-X, que a estrutura cristalina do zeólito é minimamente afectada, atingindo no pior dos casos 91,6% da inicial, podendo estes valores estar também afectados pela presença dos compostos no interior das suas cavidades por alteração do valor do parâmetro de malha. Como tal, a sua recalcinação terá ainda que ser estudada de forma a avaliar a regeneração das suas propriedades.

5. Bibliografia

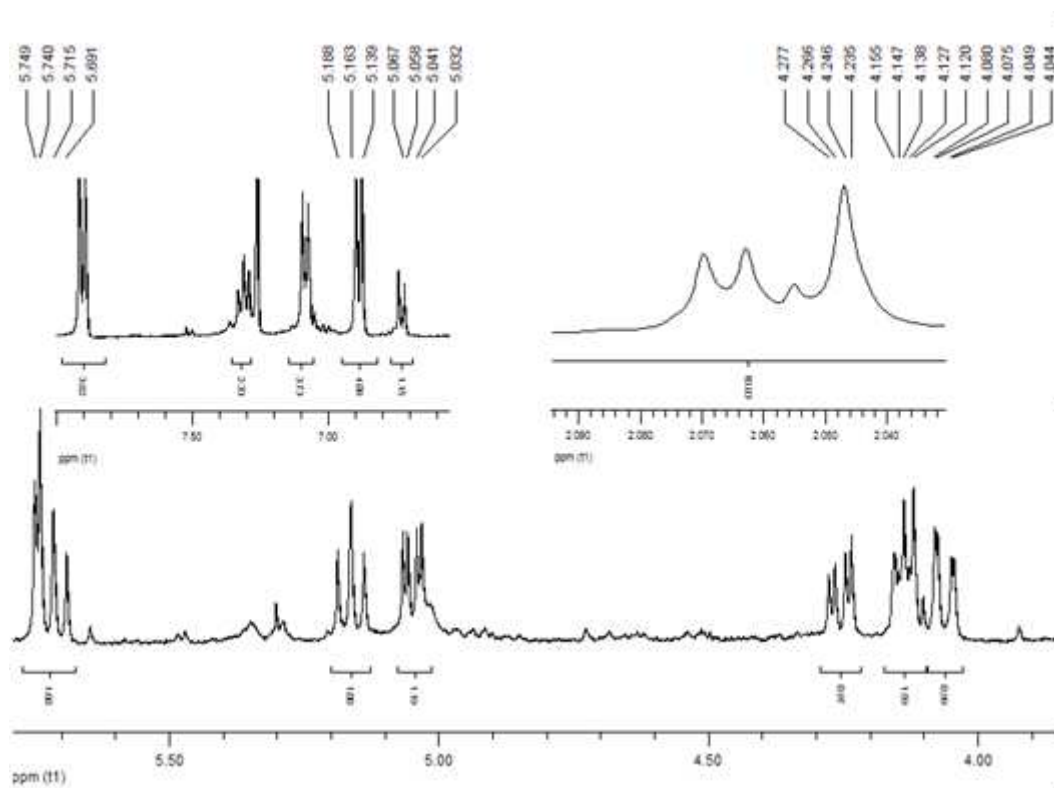
1. Guisnet, M.; Ramôa-Ribeiro F. *Zeólitos, Um Nanomundo ao Serviço da Catálise*, Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa, 2004.
2. Ramôa-Ribeiro F., Figueiredo, J.A. *Catálise Heterogênea*, Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa, 1989.
3. Bhaskar P. M., Loganathan D. *Synlett* 1 (1999) 129-131.
4. Rauter A. P., Ramôa-Ribeiro F., Fernandes A. C., Figueiredo J. A. *Tetrahedron* 51 (1995) 6529-6540.
5. Bhaskar P. M., Mathiselvam M., Loganathan D. *Carbohydr. Res.* 343 (2008) 1801-1807.
6. Shukla R., Verykios X. E., Mutharasan R. *Carbohydr. Res.* 143 (1985) 97-106.
7. Abbadí, A.; Gotlieb, K. F.; van Bekkum, H. *Starch* 50 (1998) 23-28.
8. Moreau C., Durand R., Razigade S., Duhamet J., Faugeras P., Rivalier P., Ros P., Avignon G. *J. Appl. Catal. A: General* (1996) 211-224.
9. Hourdin G. *Catalysis Letters* 69(3-4) (2000), 241-244.
10. Rauter A. P., Almeida T., Xavier N. M., Siopa F., Vicente A. I., Lucas S. D., Marques J. P., Ramôa-Ribeiro F., Ferreira M. J., Guisnet M. *J. Mol. Cat. A: Chemical* 275 (2007) 206-213.
11. A. Corma, S. Iborra, S. Miquel, J. Primo, *J. Catal.* 161 (1996) 713-719; b) Camblor M.A., Corma A., Iborra S., Miquel S., Priomo J., Valencia, S. *J. Catal.* 172 (1997) 76-84.
12. Rauter A. P., Almeida T., Vicente A. I., Ribeiro V., Bordado J. C., Marques J. P., Ramôa-Ribeiro F., Ferreira M. J., Oliveira C., Guisnet M., *Eur. J. Org. Chem.* (2006) 2429-2439.
13. Aich U., Loganathan D. *Carbohydr. Res.* 342 (2007) 704-709.
14. Aich U., Loganathan D. *Carbohydr. Res.* 341 (2006) 19-28.
15. Baerlocher C. H., Meier W. M., Olson D. H., Eds., *Atlas of Zeolite Framework Types*, 5ª ed. Elsevier: Amsterdam, 2001.
16. http://en.wikipedia.org/wiki/X-ray_crystallography (acedido a 15 de Setembro de 2008).
17. Yang R.T. *Gas Separation by Adsorption Processes*, John Wiley & Sons: Boston, 1987.
18. Sing K. S. W., Everett, D. H., Haul R. A. W., Moscou L., Pierotti R. A., Rouquerol J., Siemieniowska T. *Pure Appl. Chem.* 57(4) (1985) 603-619.
19. Rouquerol J., Avnir D., Fairbridge C. W., Everett D. H., Haynes J. H., Pernicone N., Ramsay J. D. F., Sing K. S. W., Unger K. K. *Pure Appl. Chem.* 66(8) (1994) 1739-1758.
20. Gregg S. J., Sing K. S. W., *Adsorption, Surface Area and Porosity*, 2nd Ed. Academic Press Inc.: London, 1982.

21. Rouquerol F., Rouquerol J., Sing W. *Adsorption by Powders and Porous Solids – Principles, Methodology and Applications*, Academic Press: San Diego, 1999.
22. Gregg S. J., Sing K. S. W., Stoeckli F., Eds., *Characterization of Porous Solids*, Society of Chemical Industry: London, 1979.
23. Brunauer S., Emmet P. H., Teller E. *J. Am. Chem. Soc.* 60(2) (1938) 309-319.
24. Lippens B. C., Deboer J. H. *J. Catal.* 4(3) (1965) 319.
25. Pinto M. *Desenvolvimento de Materiais Compósitos para Remoção de Compostos Orgânicos Voláteis por Adsorção Gás-Sólido*, Tese de Doutorado, FCUL, 2006.
26. Breck D. W., *Zeolite Molecular Sieves: Structure, Chemistry and Use*, John Wiley & Sons: New York, 1974.
27. *Nomenclature of Carbohydrates*, <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/2carb/> (acedido a 15 de Agosto de 2008).
28. Michael, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1 (1879) 305-312.
29. Jacobsson, M.; Malmberg, J. *Carbohydr. Res.*, 341 (2006) 1266-1281.
30. Dess D., Kleine H.P., Weinberg D.V.; Kaufman R. J., Sidhu R. S. *Synthesis* (1981) 883-885.
31. Davis B. G., Fairbanks A. J. *Carbohydrate Chemistry*, Oxford Science Publications: New York, 2006.
32. Mahling J.-A., Schmidt R. *Synthesis* (1993) 325-328.
33. Ogawa T., Matsui M. *Carbohydr. Res.* 51 (1976) C13-C18.
34. Kröger L., Thiem J. *J. Carbohydr. Chem.* 22 (2003) 9-23.
35. Du Y., Wie G., Linhardt R. J. *Tetrahedron Lett.* 44 (2003) 6887-6890.
36. Oyama K.-i., Kondo T. *J. Org. Chem.* 69 (2004) 5240-5246.
37. Iversen T. Johansson R. *Synthesis* (1979) 823-824.
38. Sato S., Akiya T., Suzuki T., Onodera J. *Carbohydr. Res.* 339 (2004) 2611-2614.
39. Adinolfi M., Iadonisi A., Pezzella A., Ravida A. *Synlett* 12 (2005) 1848-1852.
40. Perez I., Sestelo J. P., Sarandeses L. A. *J. Am. Chem. Soc.* 123 (2001) 4155-4160.
41. Spencer R. P., Schwartz J. *Tetrahedron* 56 (2000) 2103-2112.
42. Kaelin D. E. Jr., Sparks S. M., Plake H. R., Martin S. F. *J. Am. Chem. Soc.* 125 (2003) 12994-12995.
43. Kumazawa T., Onda K., Okuyama H., Matsuba S. Sato S., Onodera J. *Carbohydr. Res.* 337 (2002) 1007-1013.
44. Palmacci E. R., Seeberger P. H. *Org. Lett.*, 3 (2001) 1547-1550.

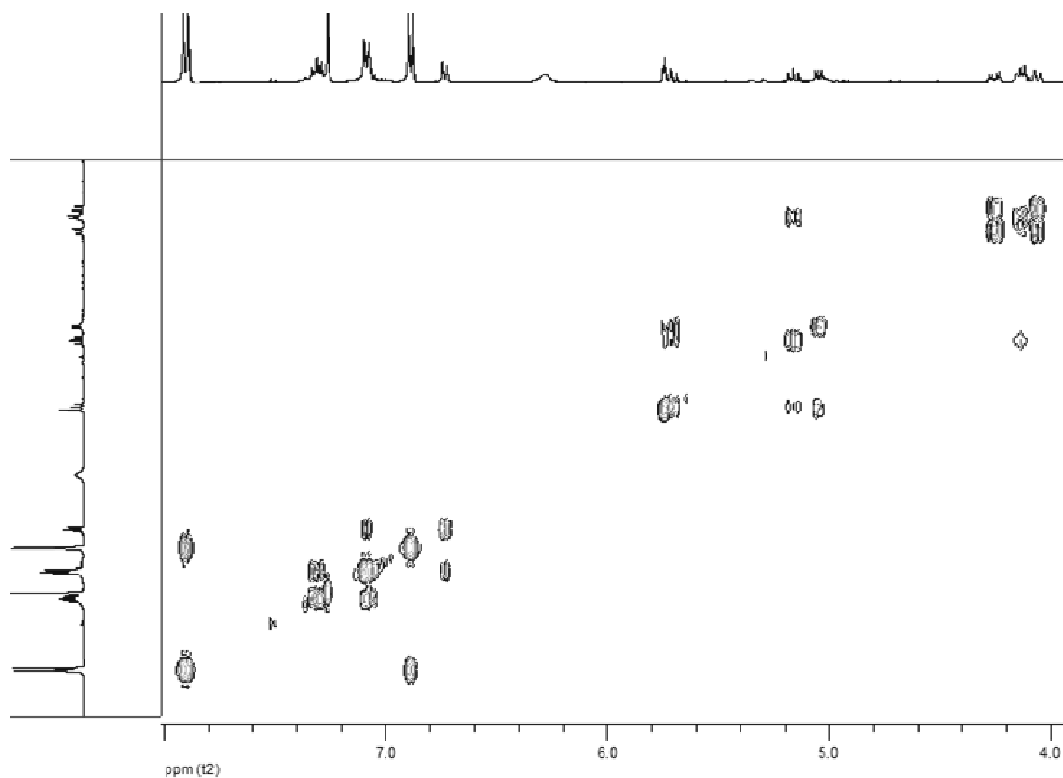
45. Levy D. E., Tang C. *The Chemistry of C-glycosides*, Pergamon: Oxford, 1995.
46. Apsel B., Bender J. A., Escobar M., Kaelin D. E. Jr., Lopez O. D., Martin, S. F. *Tetrahedron Lett.* 44 (2003) 1075-1077.
47. Mahling, J.A., K.H. Jung, And R.R. Schmidt *Liebigs Annalen* 3 (1995) 461-466.
48. Kometani T., Kondo H., Fujimori Y. *Synthesis* (1998) 1005-1007.
49. Matsumoto T., Hosoya T., Suzuki K. *Synlett* (1991) 709-711.
50. Ben A., Yamauchi T., Matsumoto T., Suzuki K. *Synlett* (2004) 225-230.
51. Schmidt R. R., Michel J. *Angew. Chem.* 97 (1979) 497-499.
52. Schmidt R. R., Michel J., Roos M. *Liebigs Ann. Chem.* (1984) 1343-1357.
53. Lindhorst, T. K. *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley VCH: Hamburgo, 2000.
54. Hofle G., Steglich W., Vorbruggen H. *Angew. Chem.,Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 569-583.
55. Vedejs E., Diver S.T. *J. Am. Chem. Soc.* 115 (1993) 3358-3359.
56. Peterson V. L., West E. S. *The Journal of Biological Chemistry* 74(2) (1927) 379.
57. Excoffier, G.; Gagnaire, D.; Utile, J.-P. *Carbohydr. Res.* 39 (1975) 368-373.
58. Zhang J., Kovac P., *J. Carbohydr. Chem* 18 (1999) 461-469.
59. Conchie J., Levvy G. A. *Methods Carbohydr. Chem.* 2 (1963) 345-347.
60. Itoh K., Takamura H., Watanbe K., Araki Y., Ishido Y. *Carbohydr. Res.* 156 (1986) 241-246.
61. Rowell R. M., Feather M. S. *Carbohydr. Res.* 4 (1967) 486-491.
62. Watanabe K., Itoh K., Araki Y., Ishido Y. *Carbohydr. Res.* 154 (1986) 165-176.
63. Mikano M. *Carbohydr. Res.* 191(1) (1989) 151-153.
64. Conchie J., Levvy G. A. *Methods Carbohydr. Chem.* 2 (1963) 345-347.
65. Bols M. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* (1992) 913-914.
66. Lin L., Yao Y., Yoshioka M., Shiraishi N. *Carbohydrate Polymers* 57 (2004) 123.
67. Gonsalves A., Melo T., *Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear*, Imprensa da Universidade de Coimbra: Coimbra, 2007.
68. Imbert F. E., Guisnet M., Gnep S., *J. Catal.* 195 (2000) 279-286.

6. Anexos

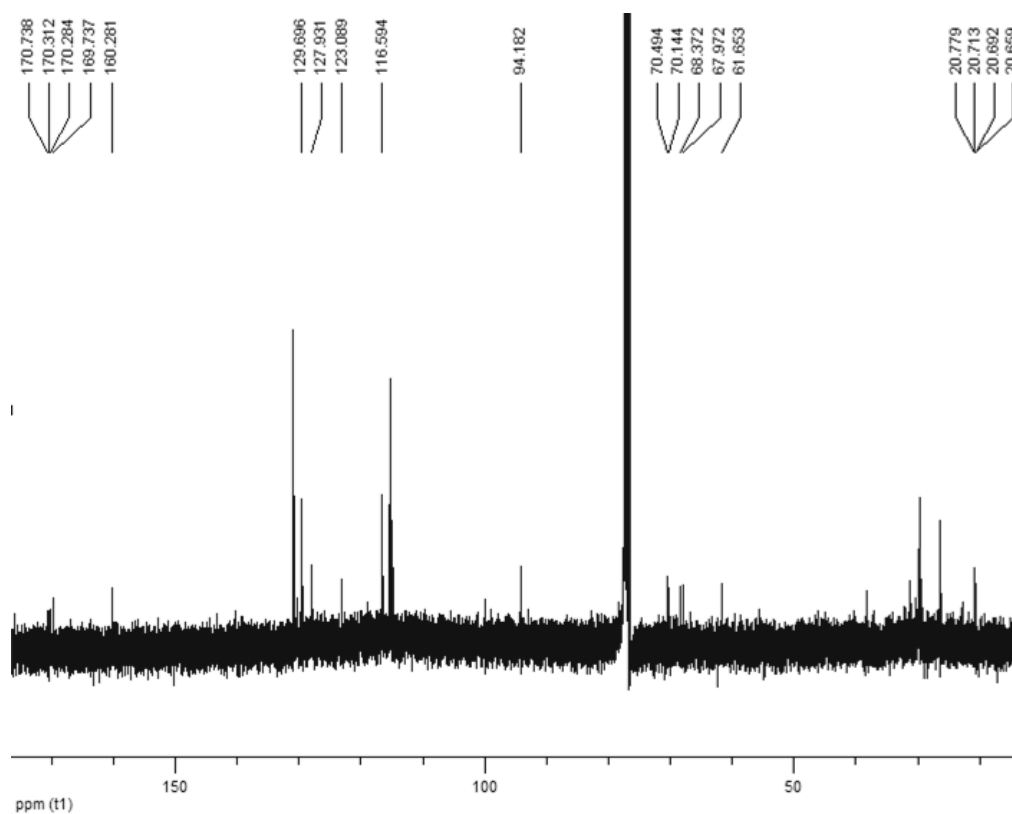
6.1 Espectros de RMN dos compostos sintetizados



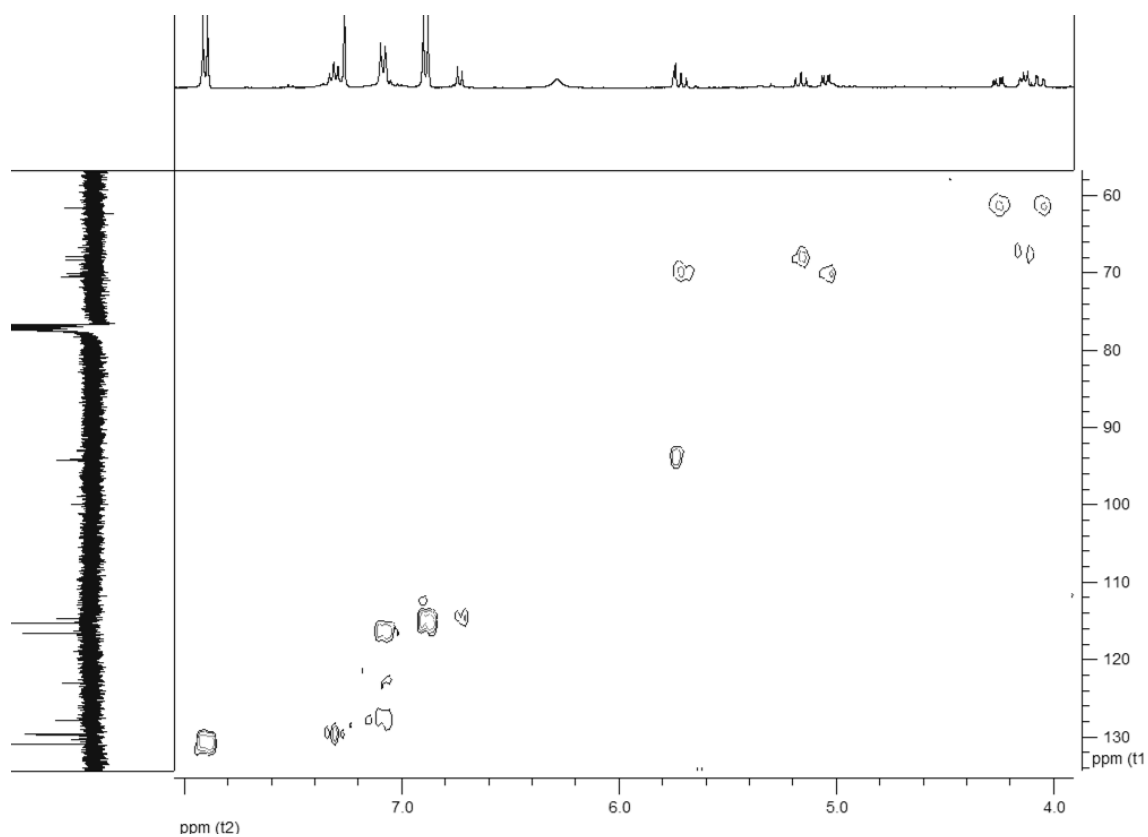
Anexo I.a Espectro de $^1\text{H-RMN}$ do composto 1



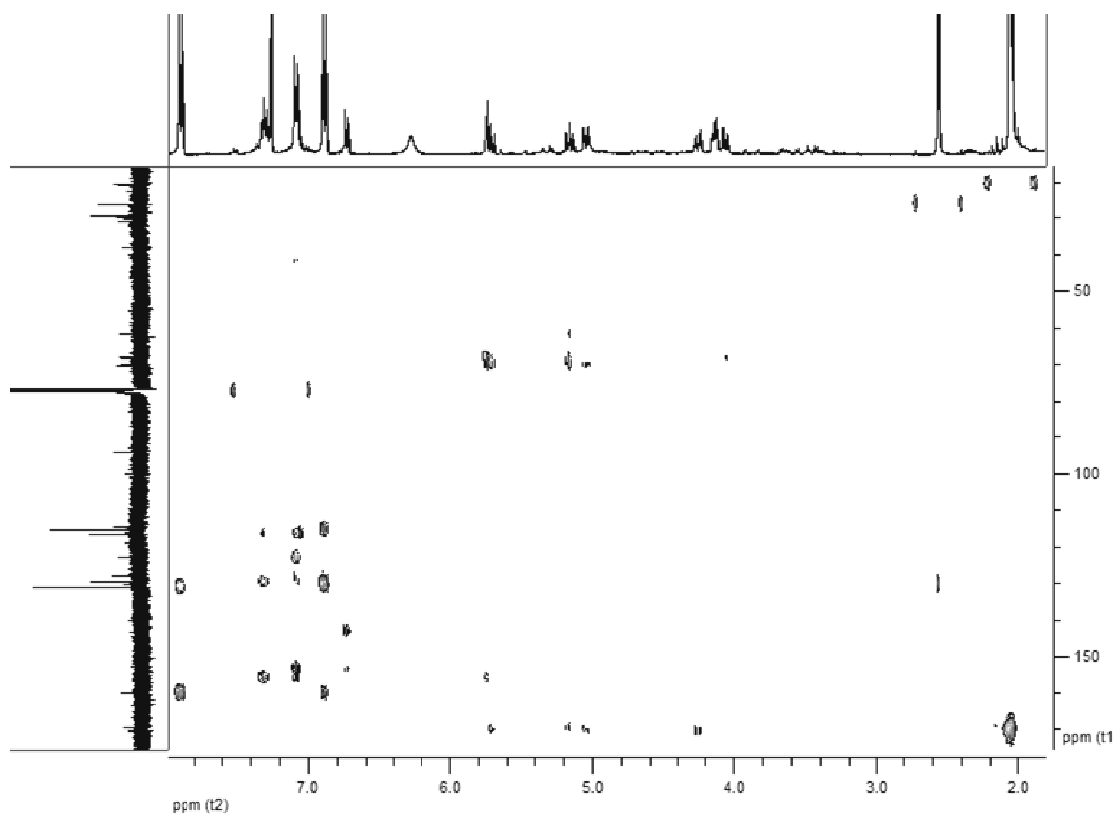
Anexo I.b Espectro de $^1\text{H-}^1\text{H COSY}$ do composto 1



Anexo I.c Espectro de ^{13}C -RMN do composto 1

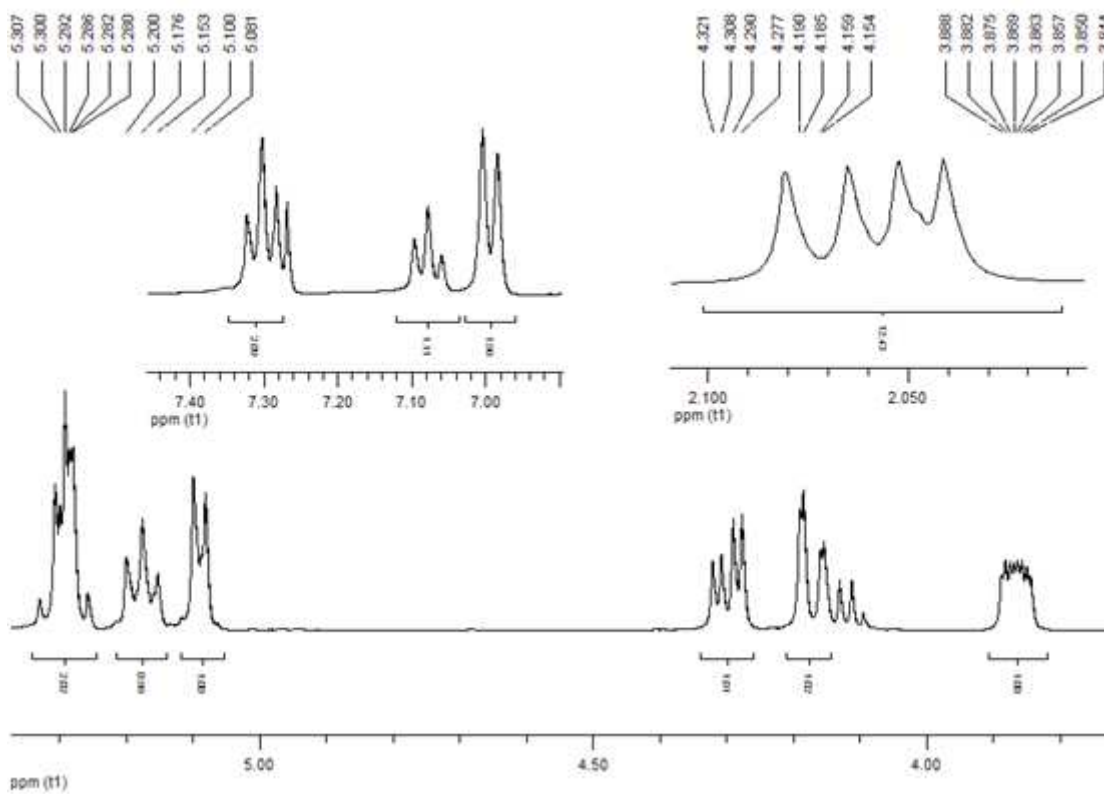


Anexo I.d Espectro de HMQC do composto 1

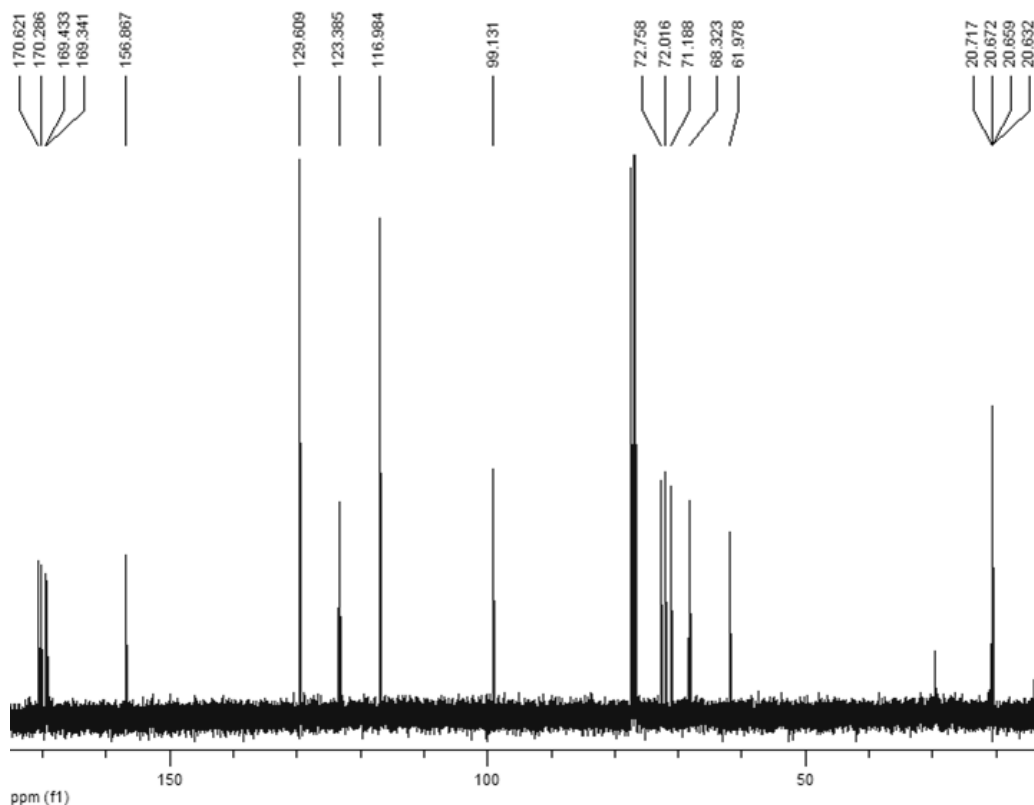


Anexo I.e Espectro de HMBC do composto 1

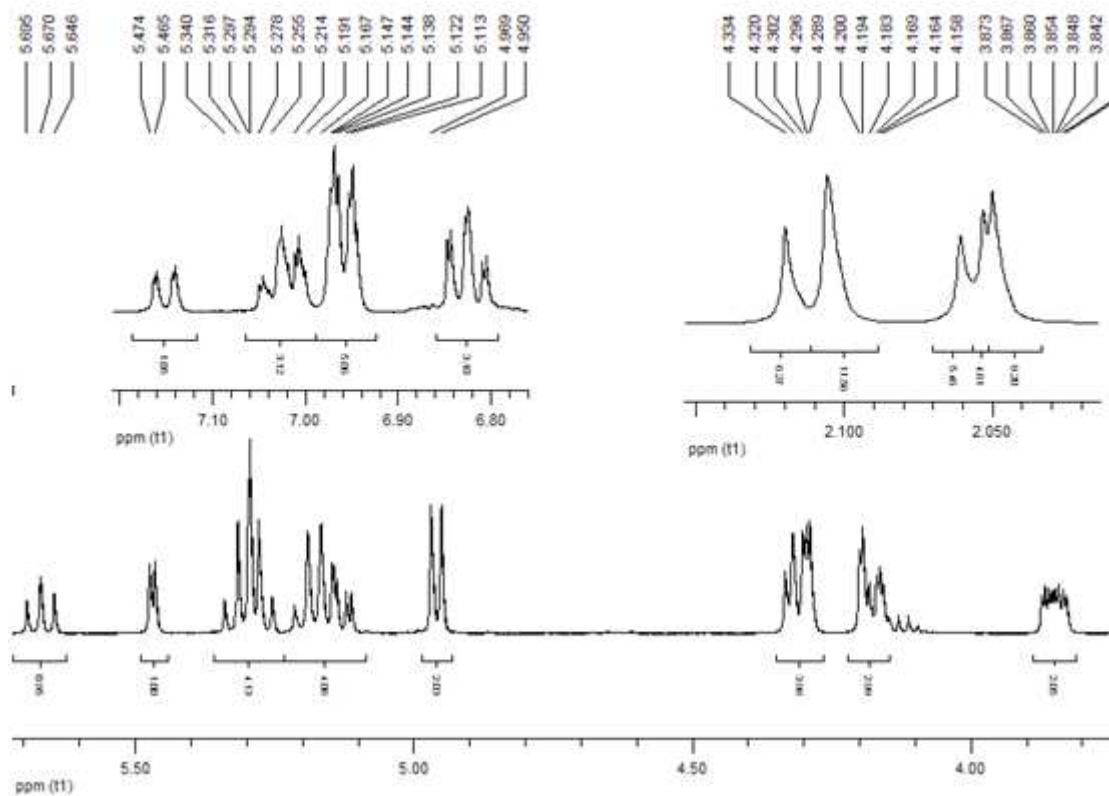
iii



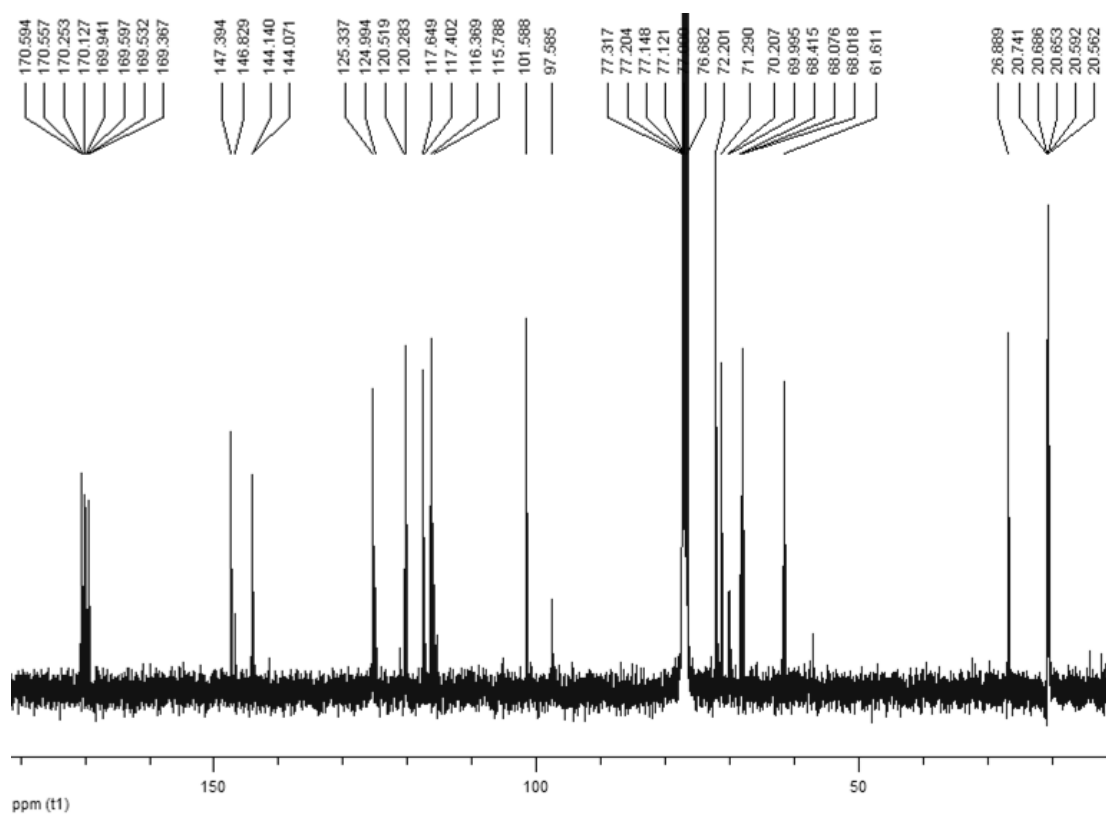
Anexo II.a Espectro de ^1H -RMN do composto 2



Anexo II.b Espectro de ^{13}C -RMN do composto 2

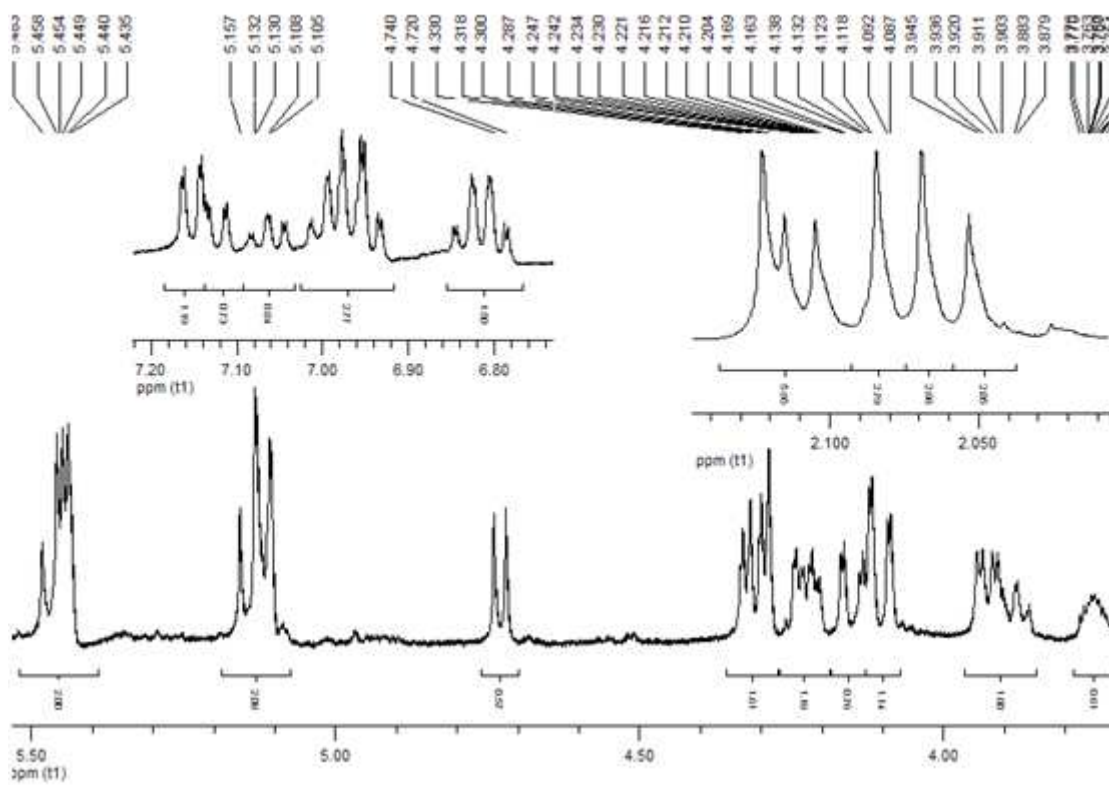


Anexo III.a Espectro de ^1H -RMN da mistura dos compostos 3 e 4

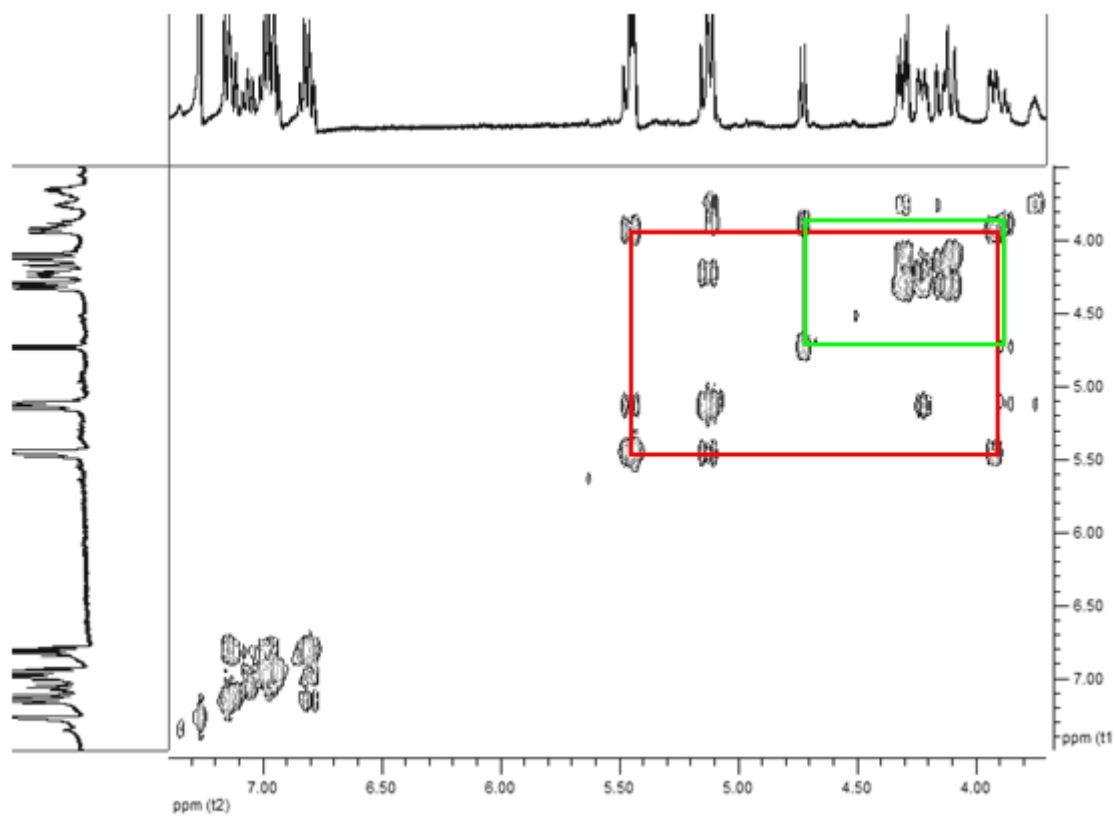


Anexo III.b Espectro de ^{13}C -RMN da mistura dos compostos **3** e **4**

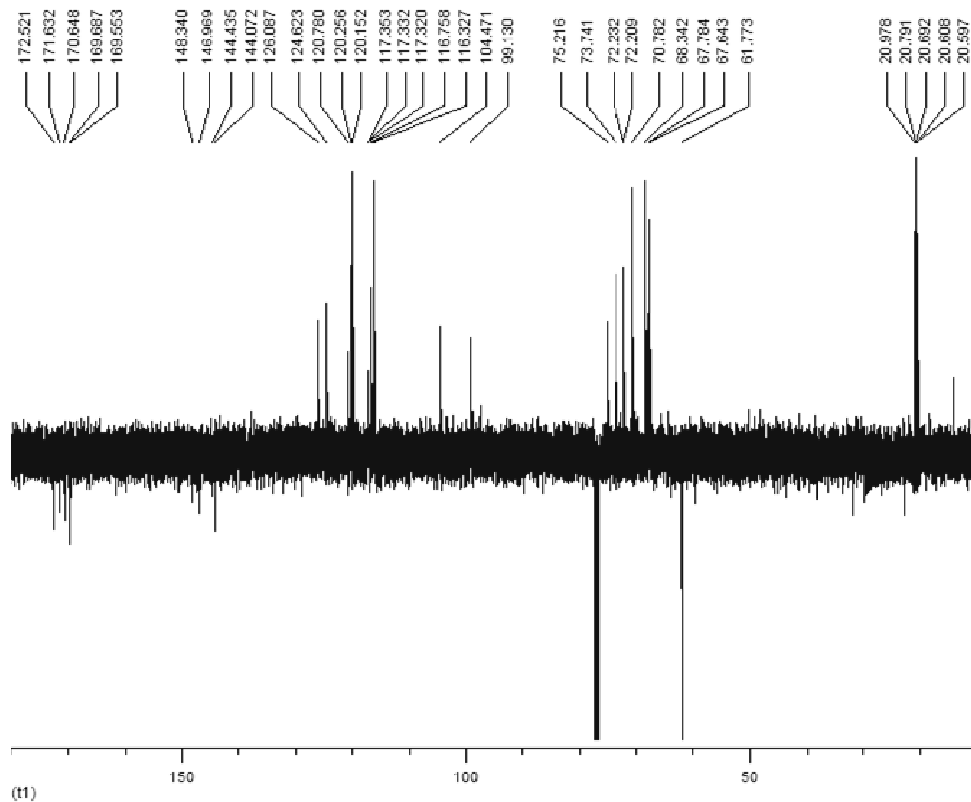
v



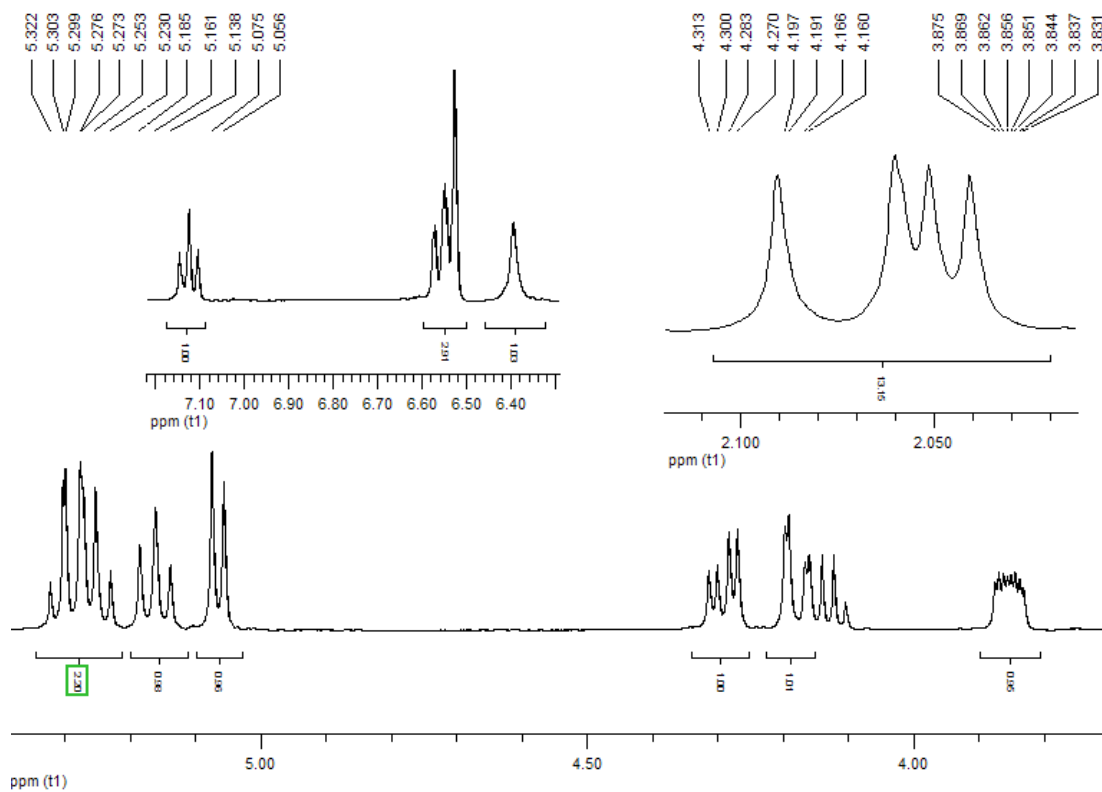
Anexo IV.a Espectro de ^1H -RMN da mistura dos compostos **21** e **22**



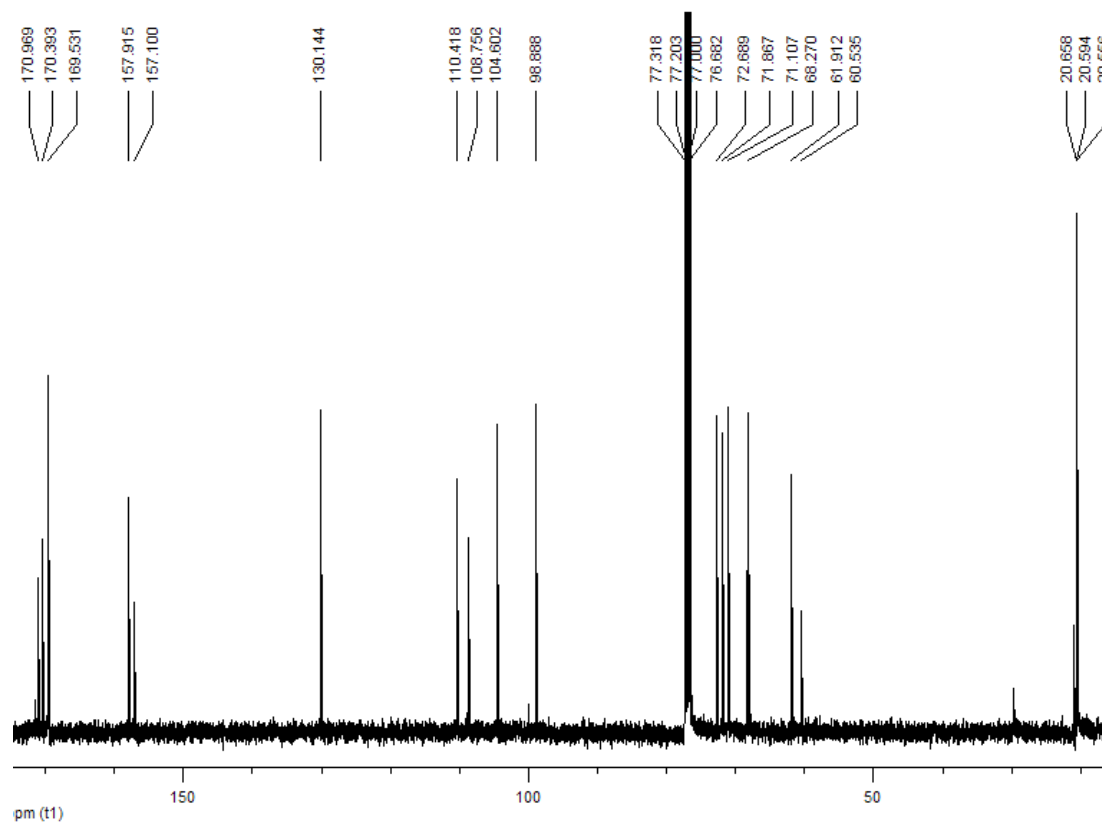
Anexo IV.b Espectro de ^1H - ^1H COSY da mistura dos compostos **21** e **22**



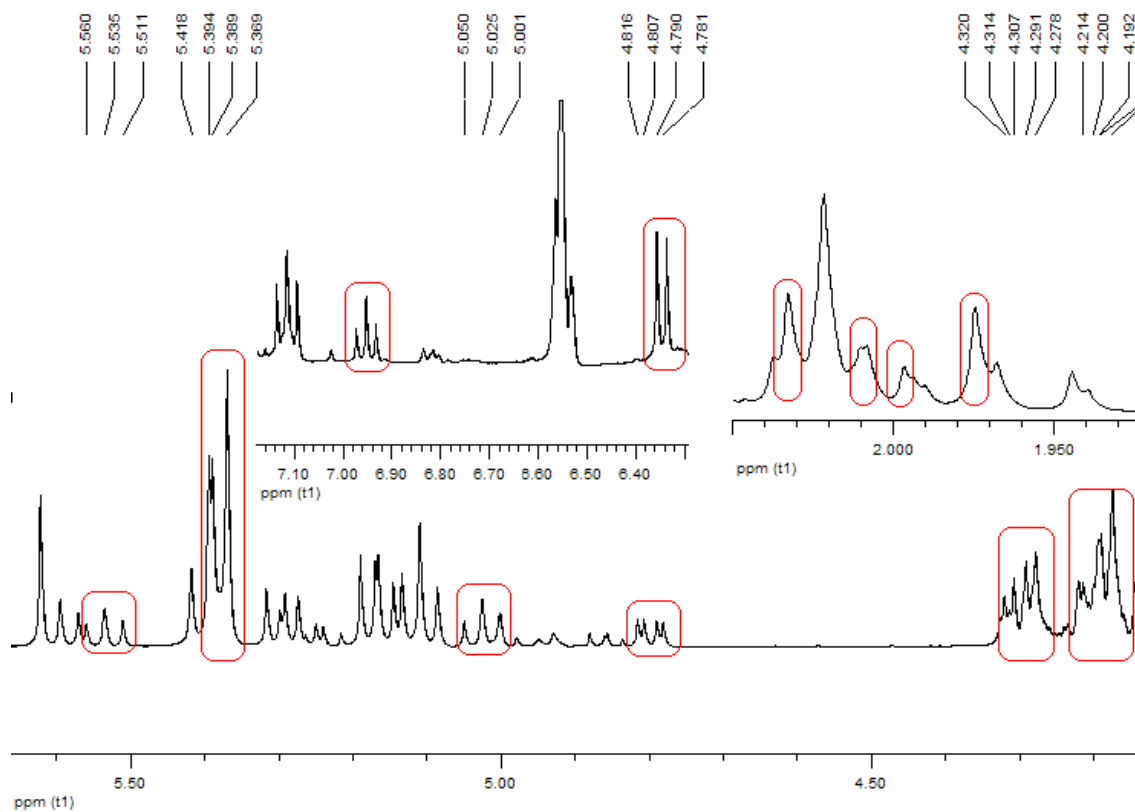
Anexo IV.c Espectro de ^{13}C -RMN (em modo APT) da mistura dos compostos **21** e **22**



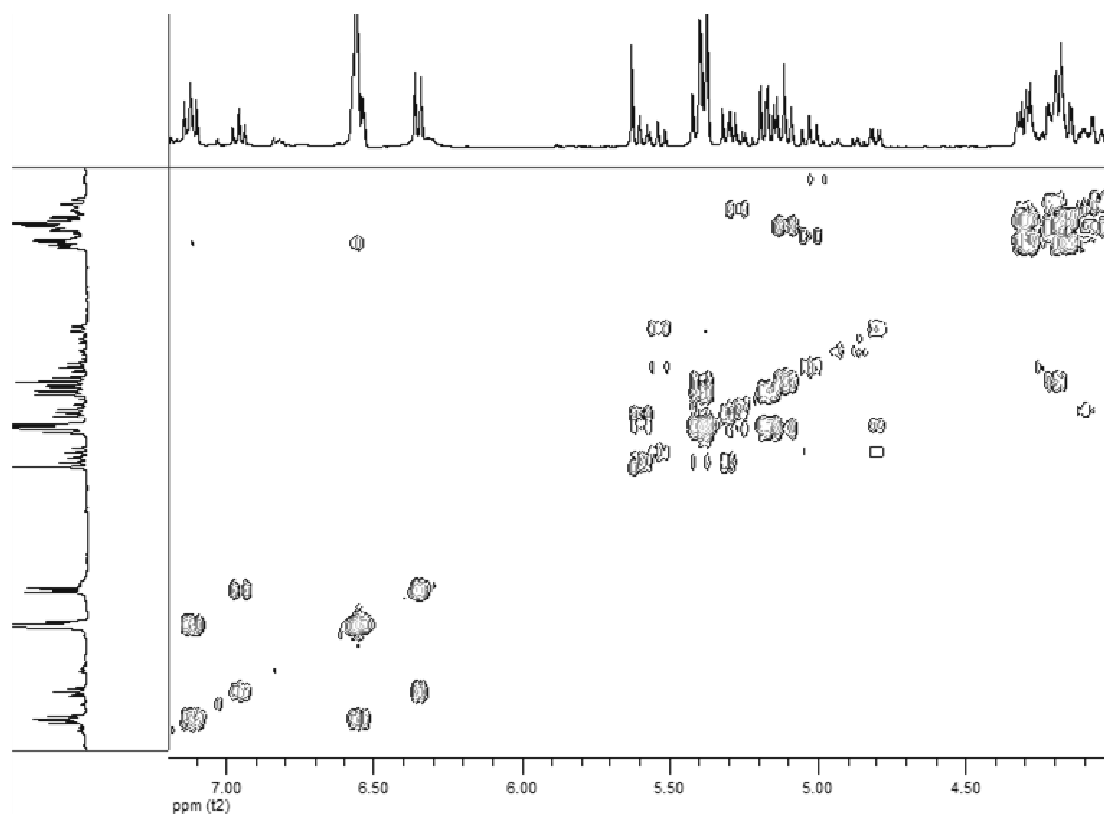
Anexo VI.a Espectro de ^1H -RMN do composto 6



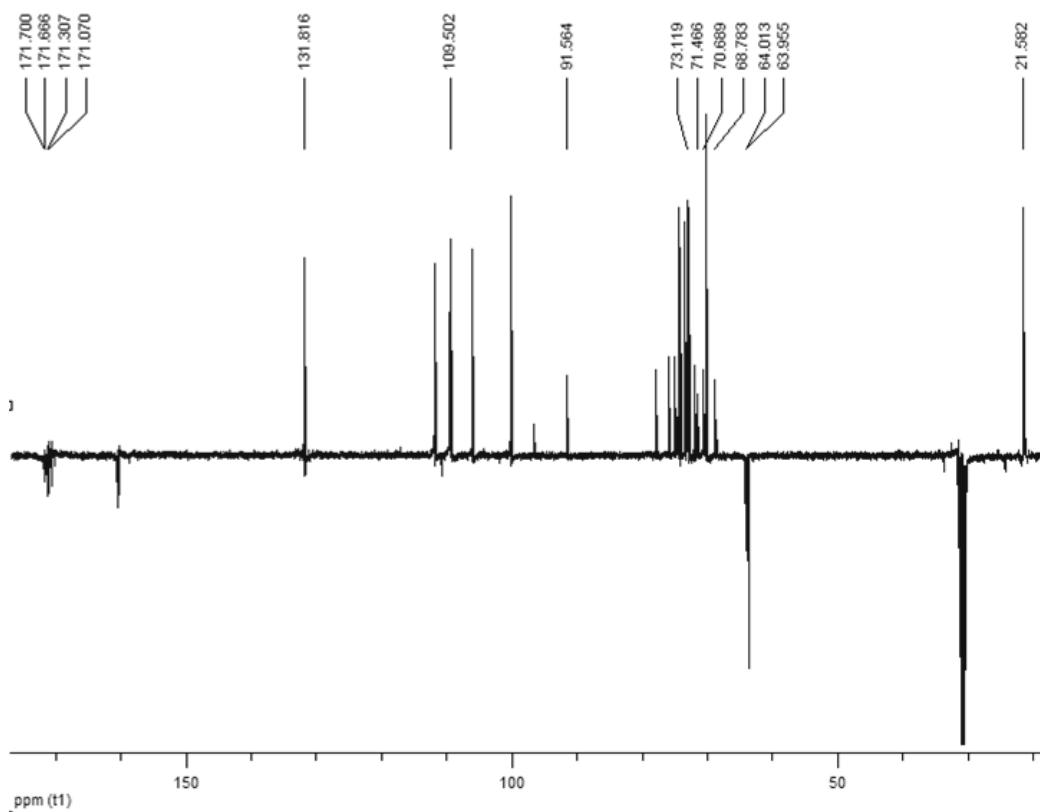
Anexo VI.b Espectro de ^{13}C -RMN do composto 6



Anexo VII.a Espectro de ^1H -RMN do composto **23** (a vermelho), contaminado com glicósido **6**

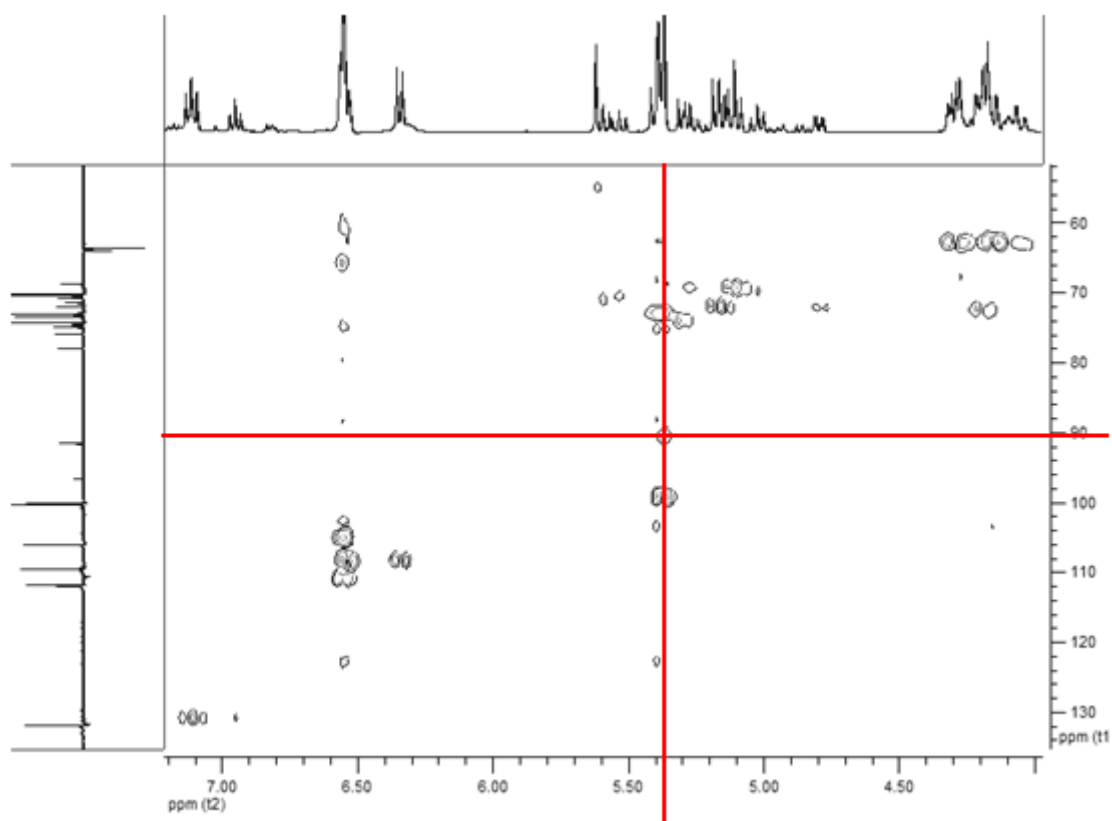


Anexo VII.b Espectro de ^1H - ^1H COSY do composto **23**

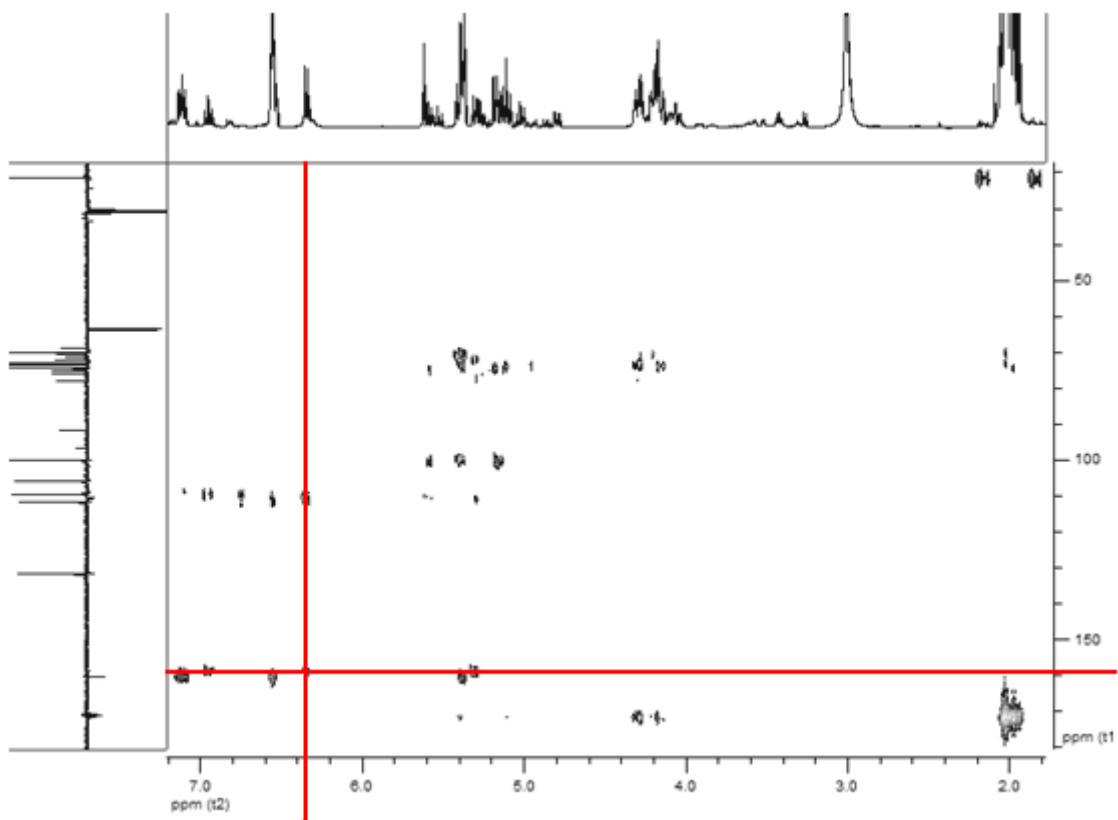


Anexo VII.c Espectro de ^{13}C -RMN (em modo APT) do composto **23**

x

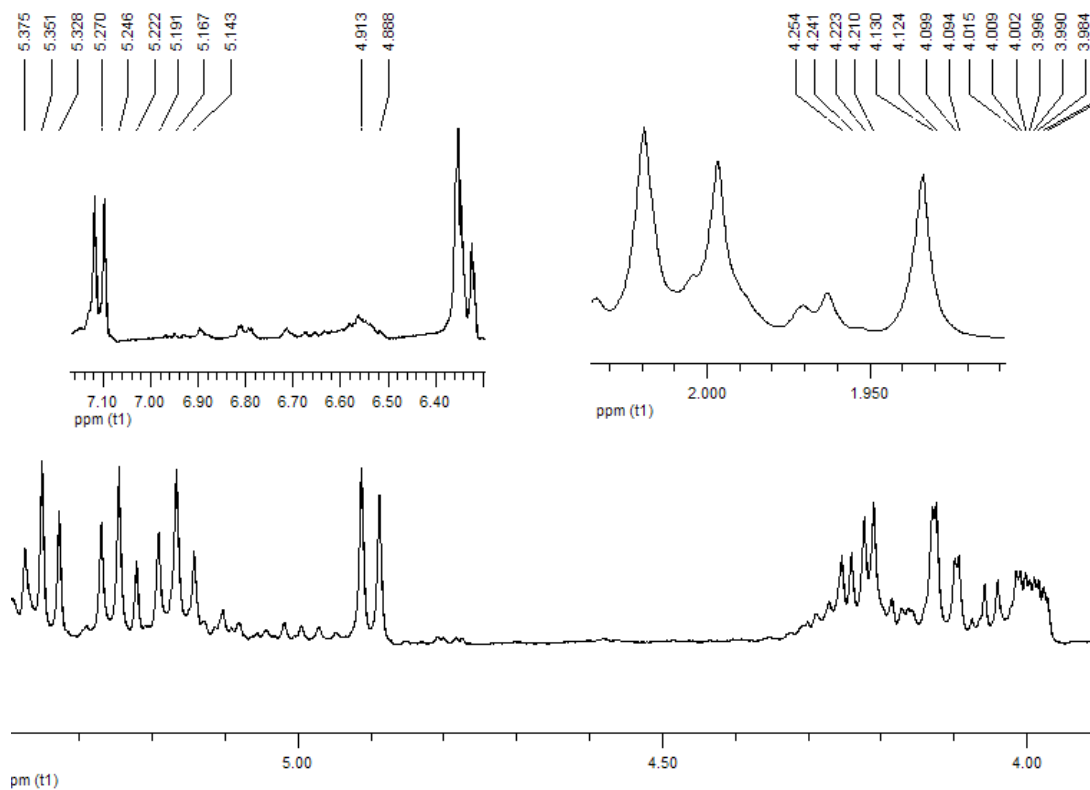


Anexo VII.d Espectro de HMQC do composto **23**

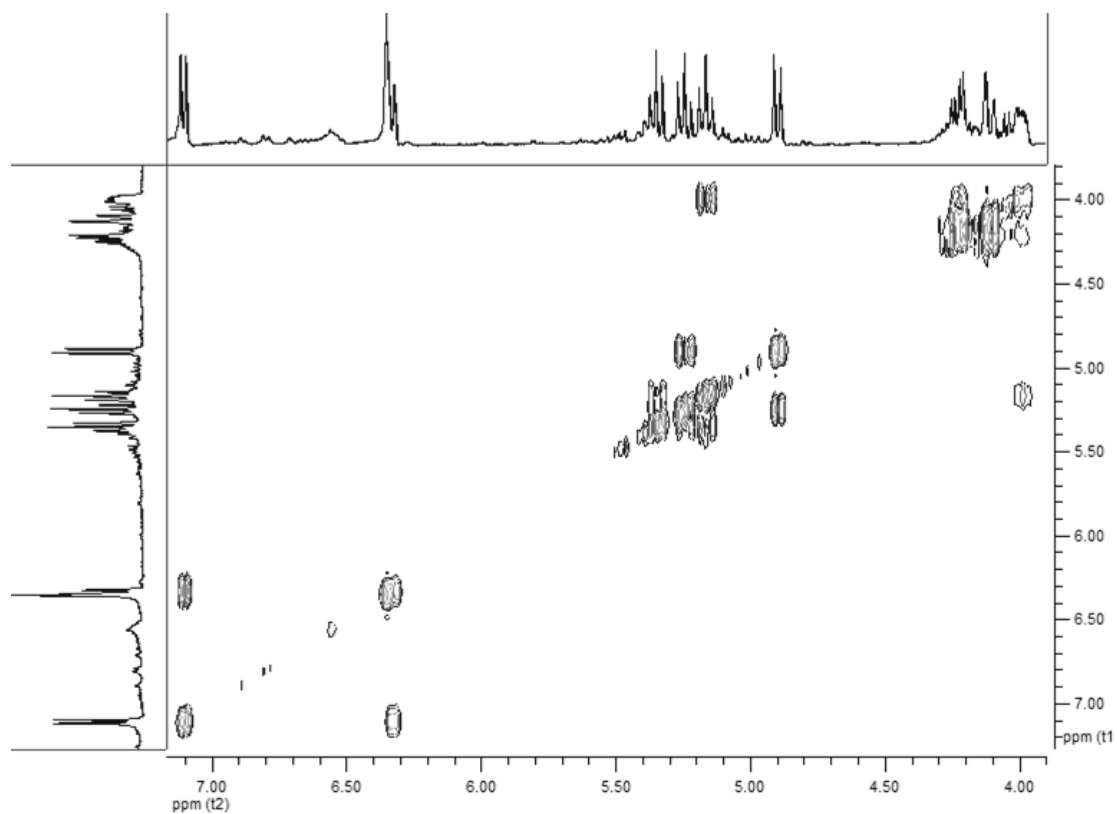


Anexo VII.e Espectro de HMBC do composto 23

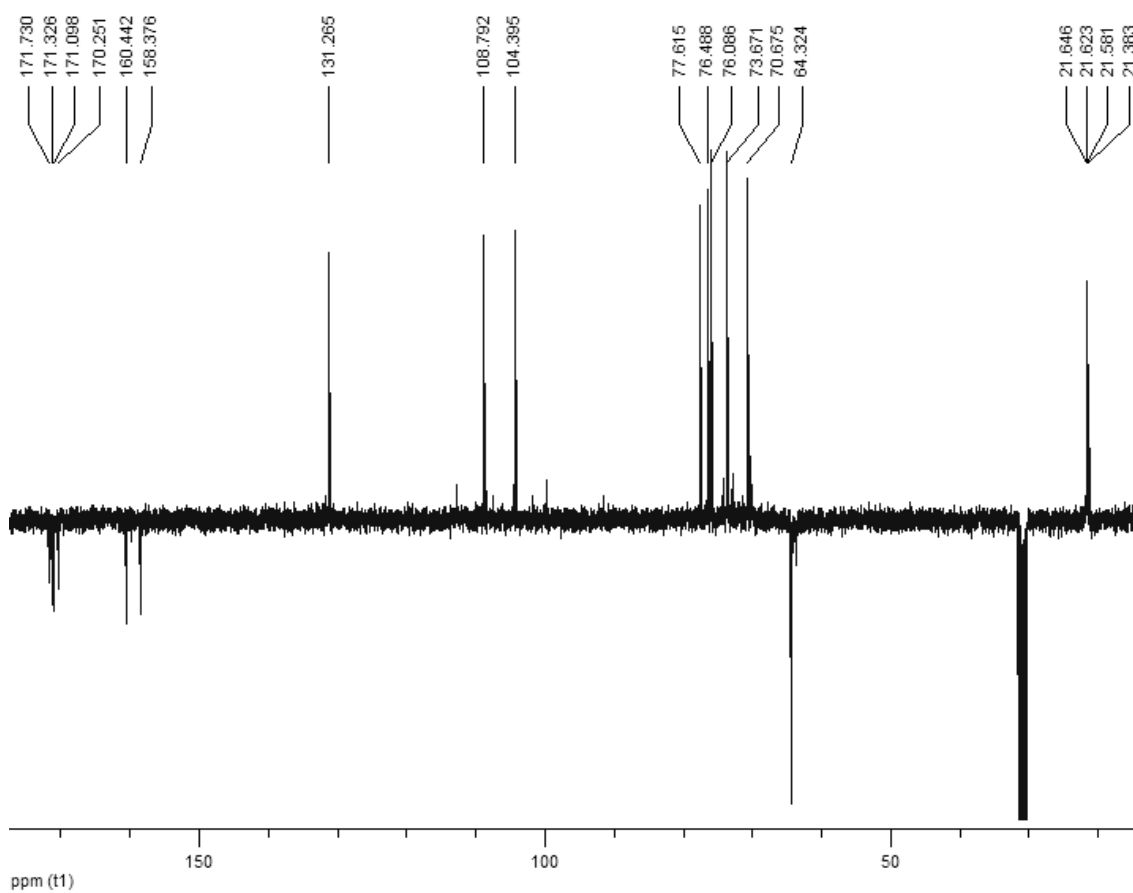
xi



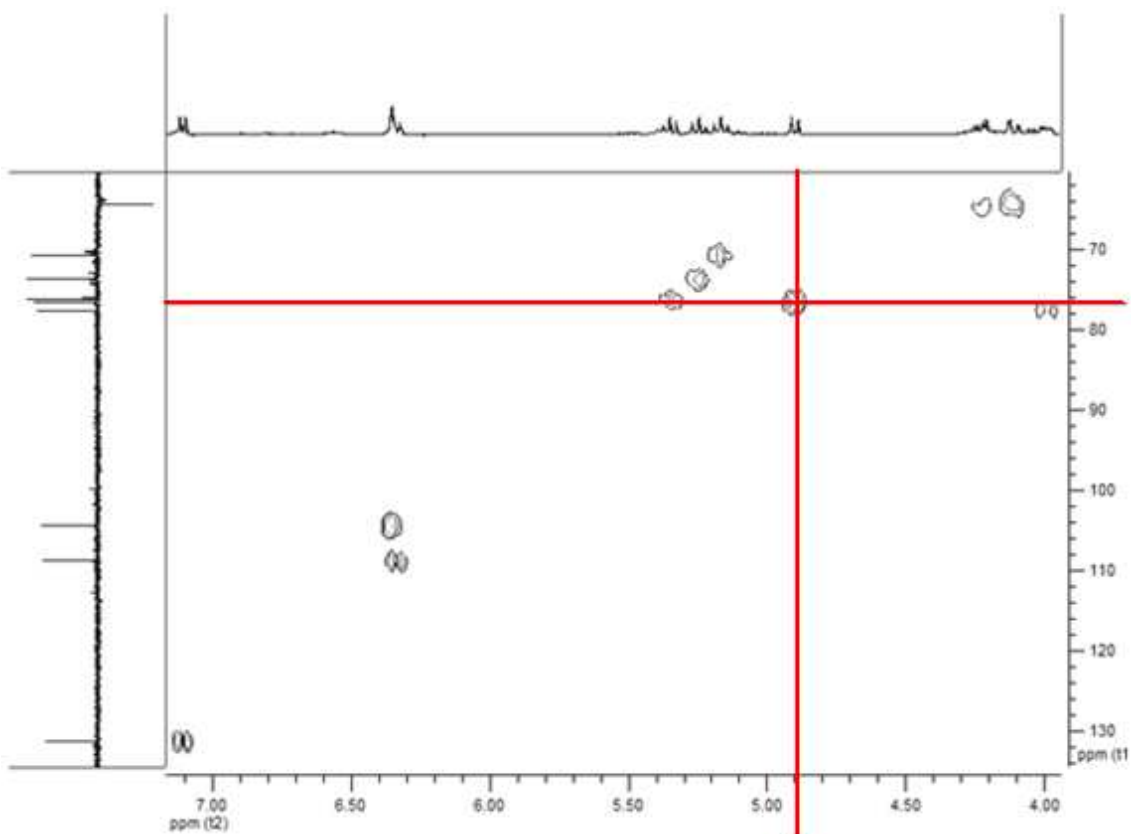
Anexo VIII.a Espectro de ^1H -RMN do composto 24



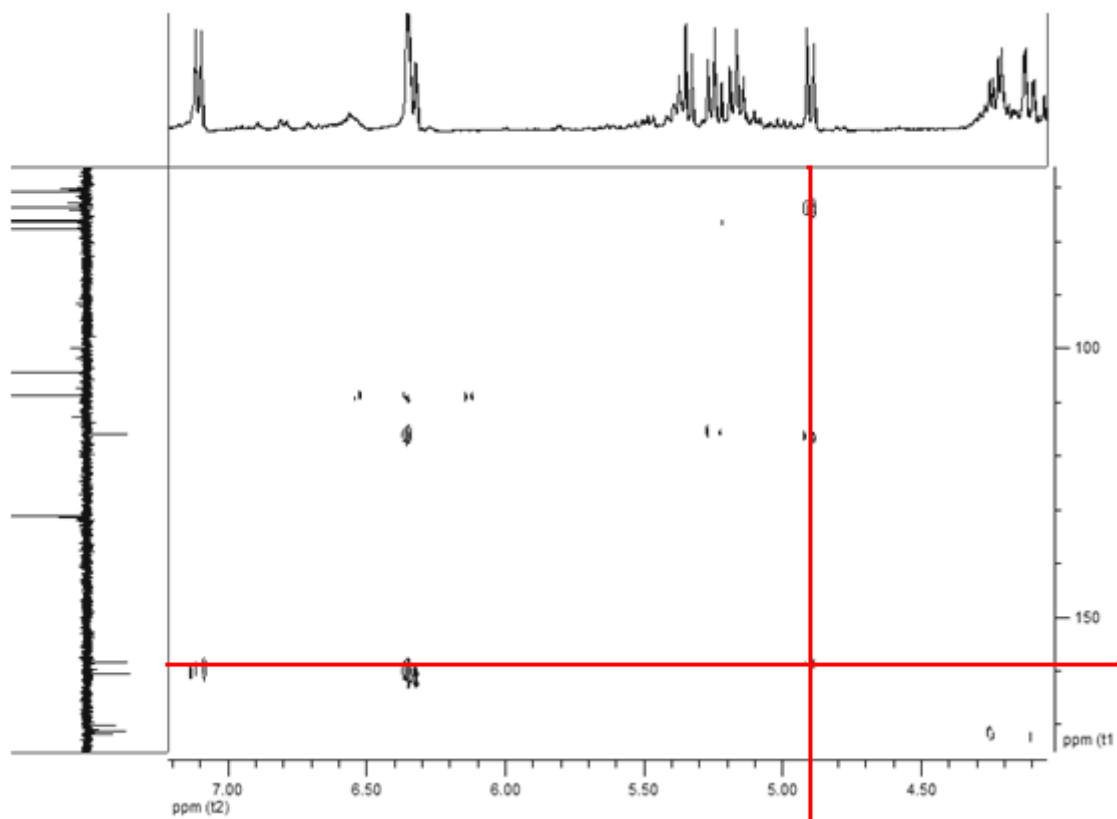
Anexo VIII.b Espectro de ^1H - ^1H COSY do composto **24**



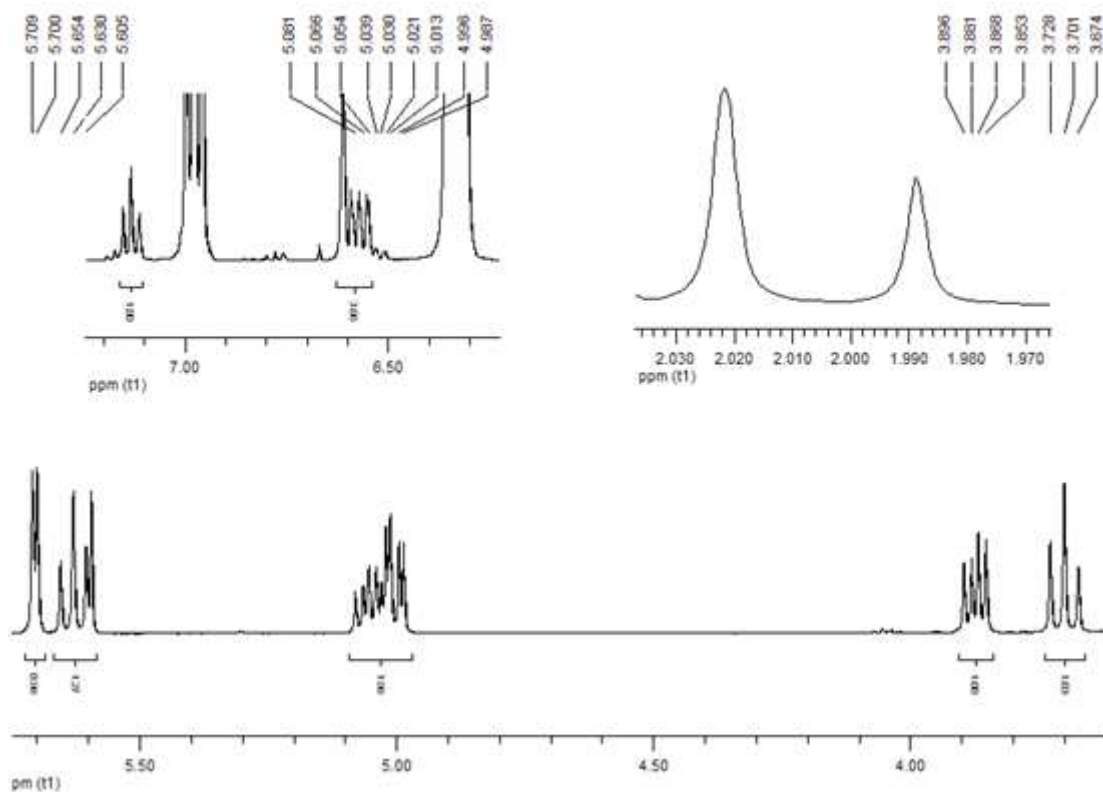
Anexo VIII.c Espectro de ^{13}C -RMN (em modo APT) do composto **24**



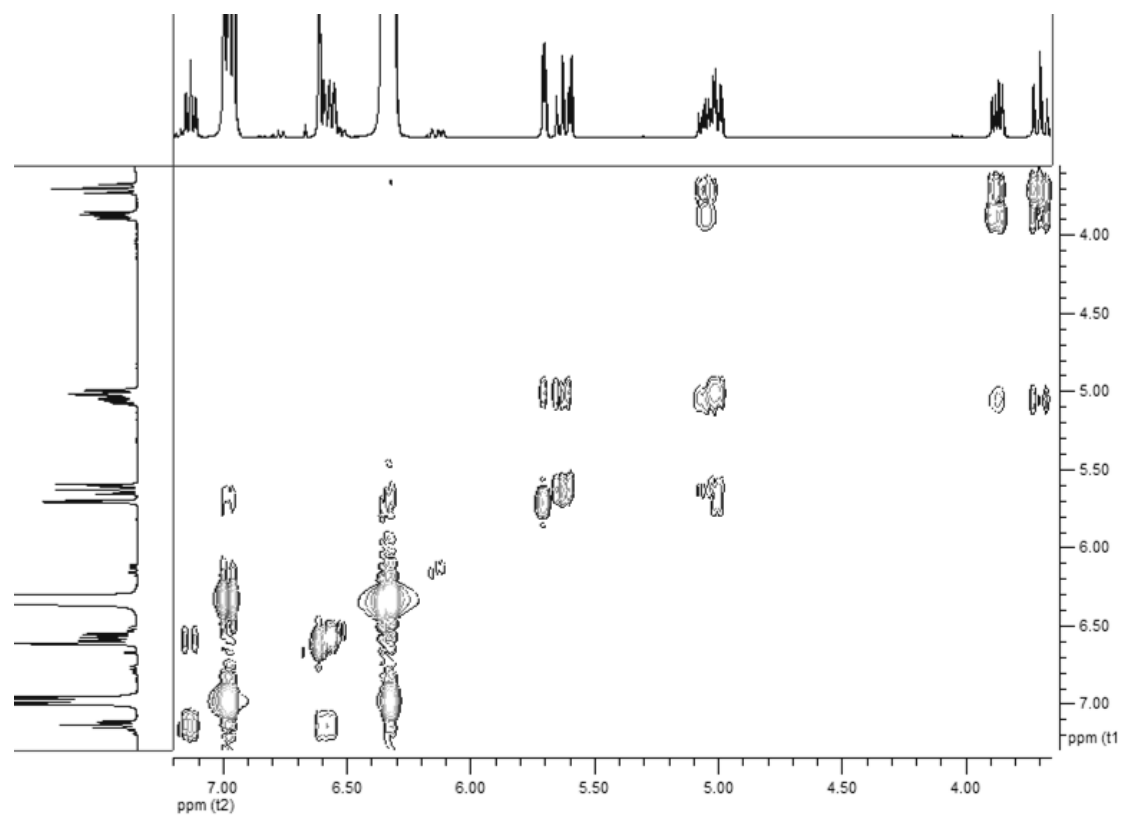
Anexo VIII.d Espectro de HMQC do composto 24



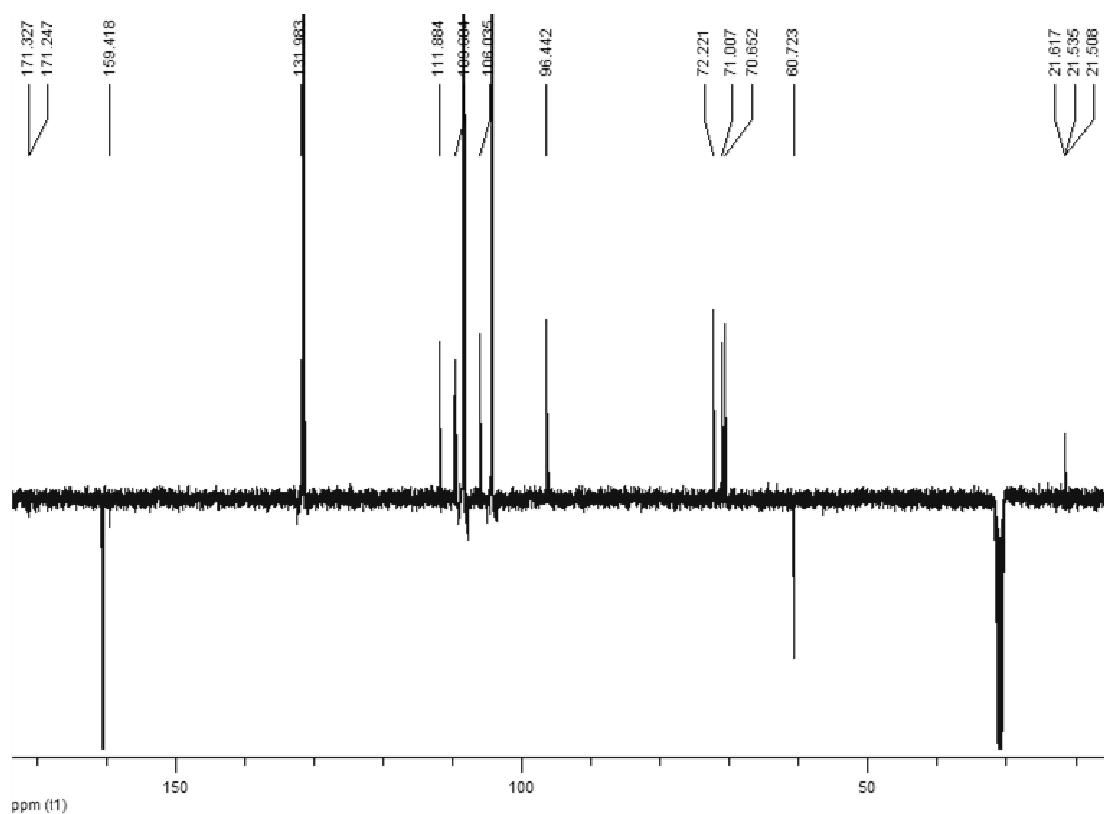
Anexo VIII.e Espectro de HMBC do composto 24



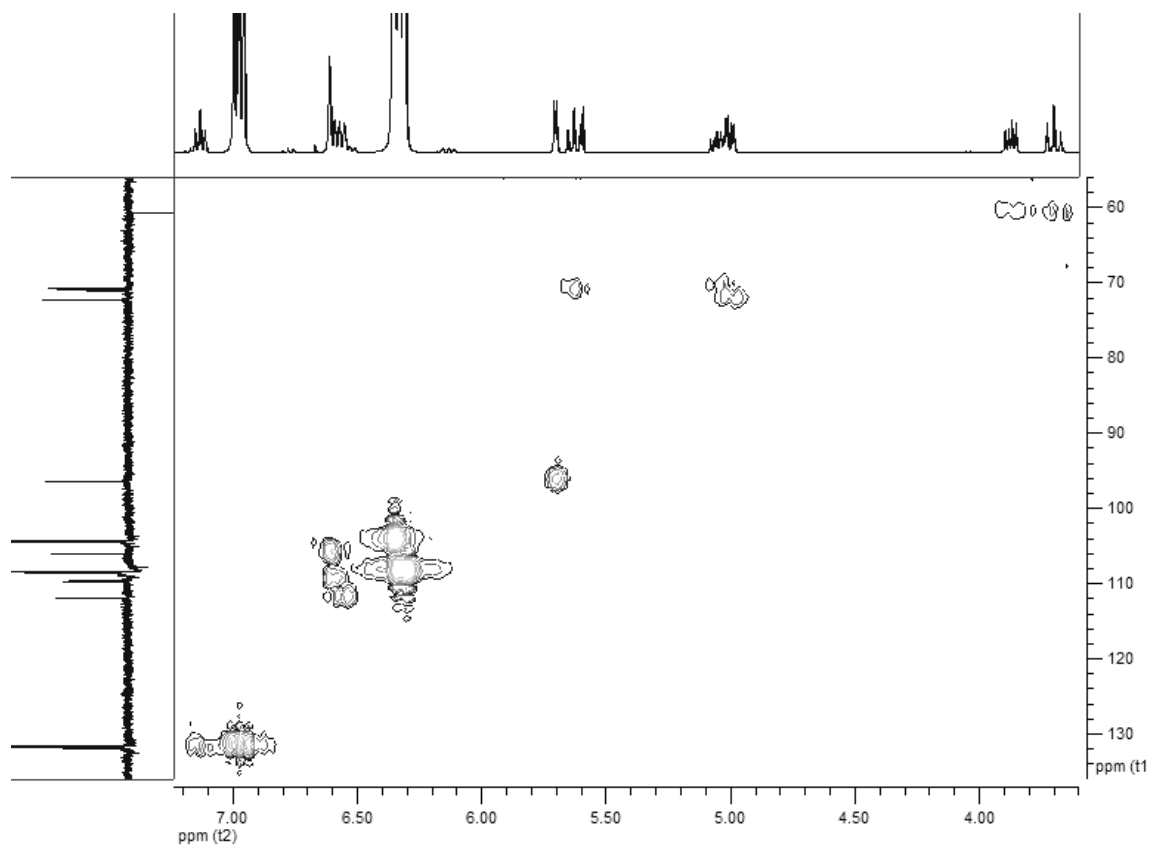
Anexo IX.a Espectro de $^1\text{H-NMR}$ do composto 7 (contaminado com resorcinol)



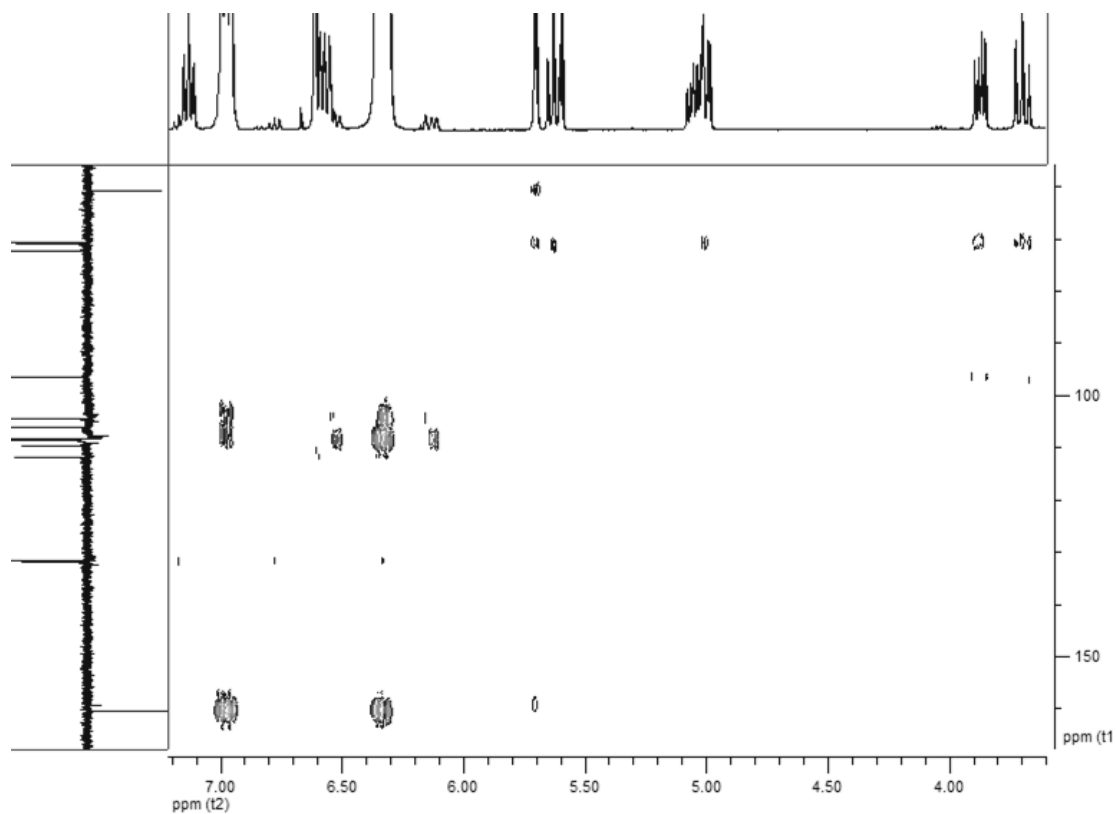
Anexo IX.b Espectro de $^1\text{H-}^1\text{H COSY}$ do composto 7 (contaminado com resorcinol)



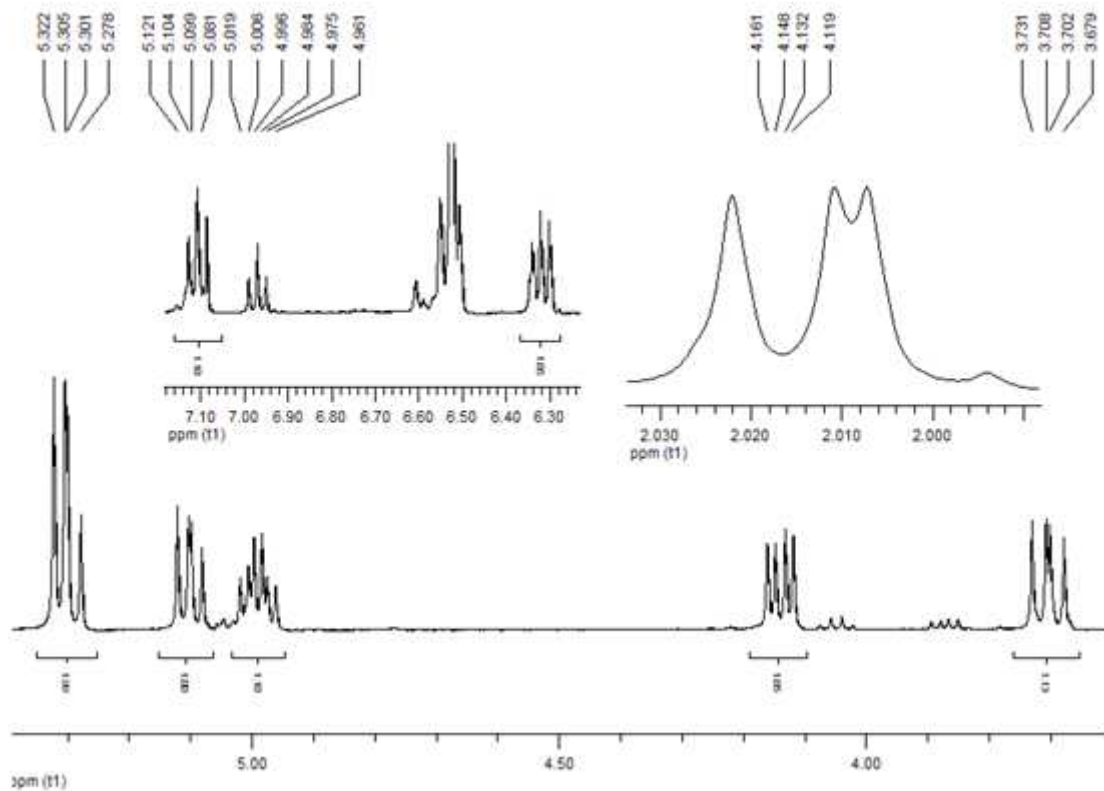
Anexo IX.c Espectro de ¹³C-RMN (em modo APT) do composto 7 (contaminado com resorcinol)



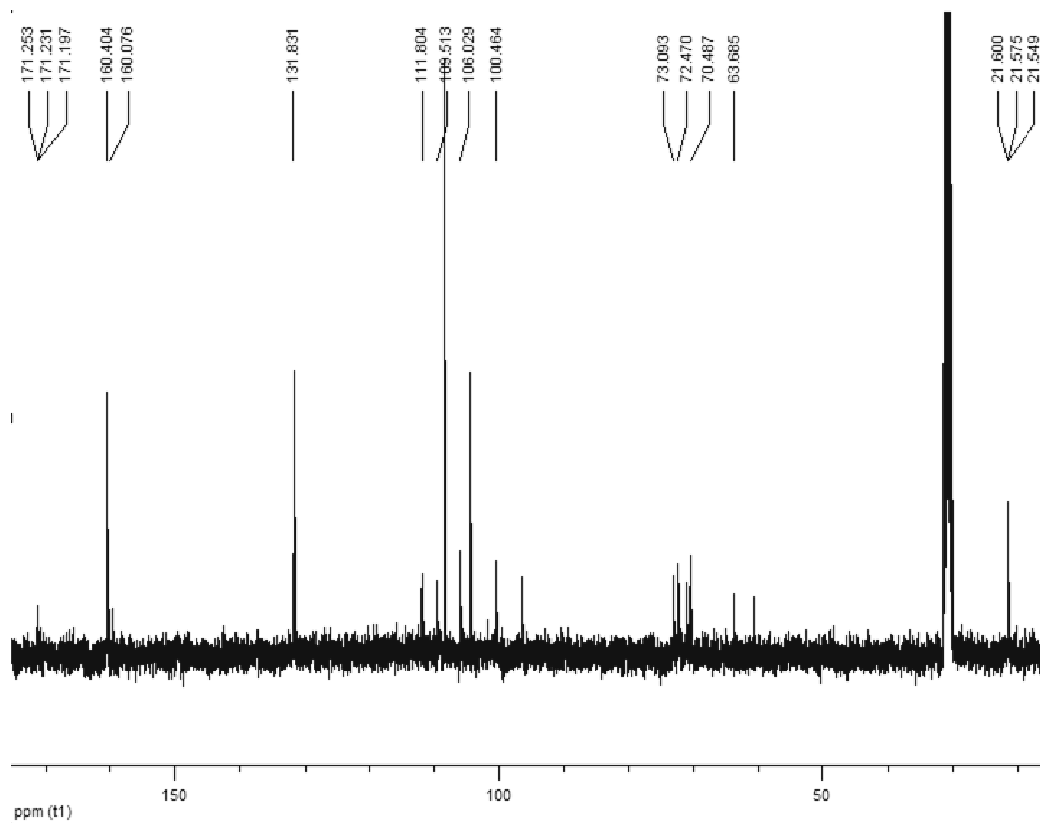
Anexo IX.d Espectro de HMQC do composto 7 (contaminado com resorcinol)



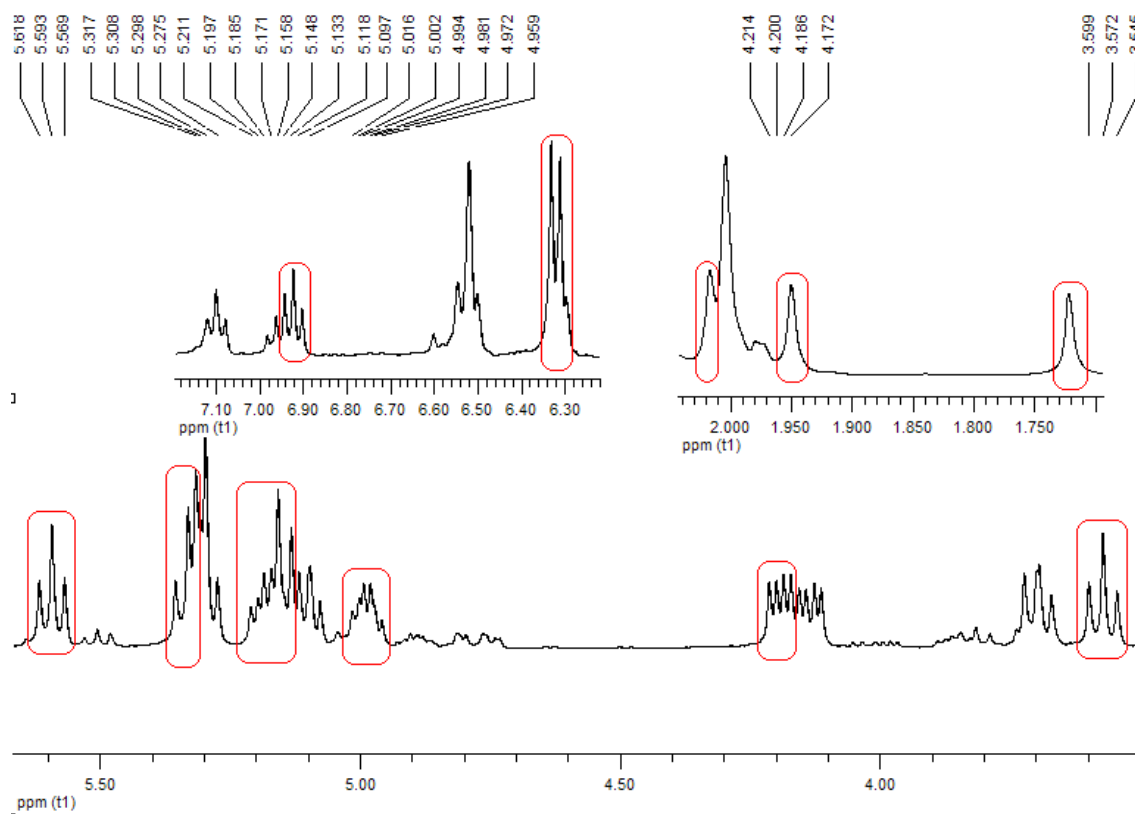
Anexo IX.e Espectro de HMBC do composto **7** (contaminado com resorcinol)



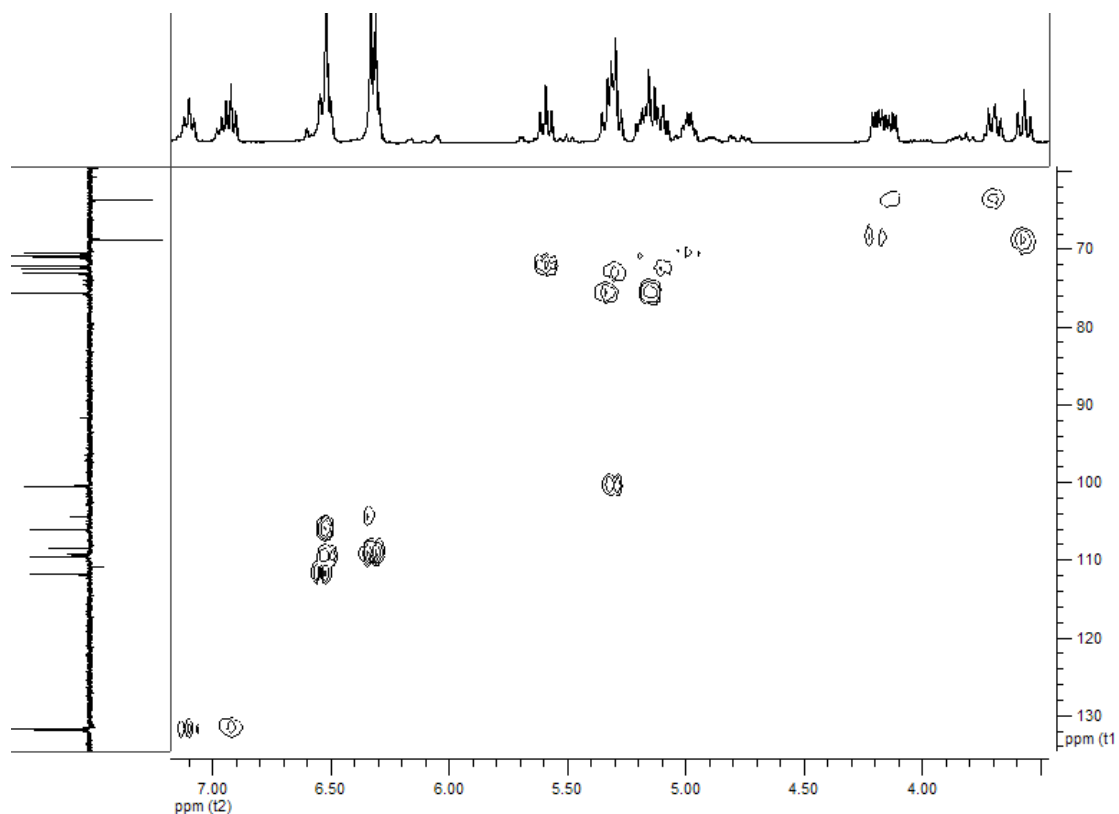
Anexo X.a Espectro de ^1H -RMN do composto **8** (contaminado com resorcinol)



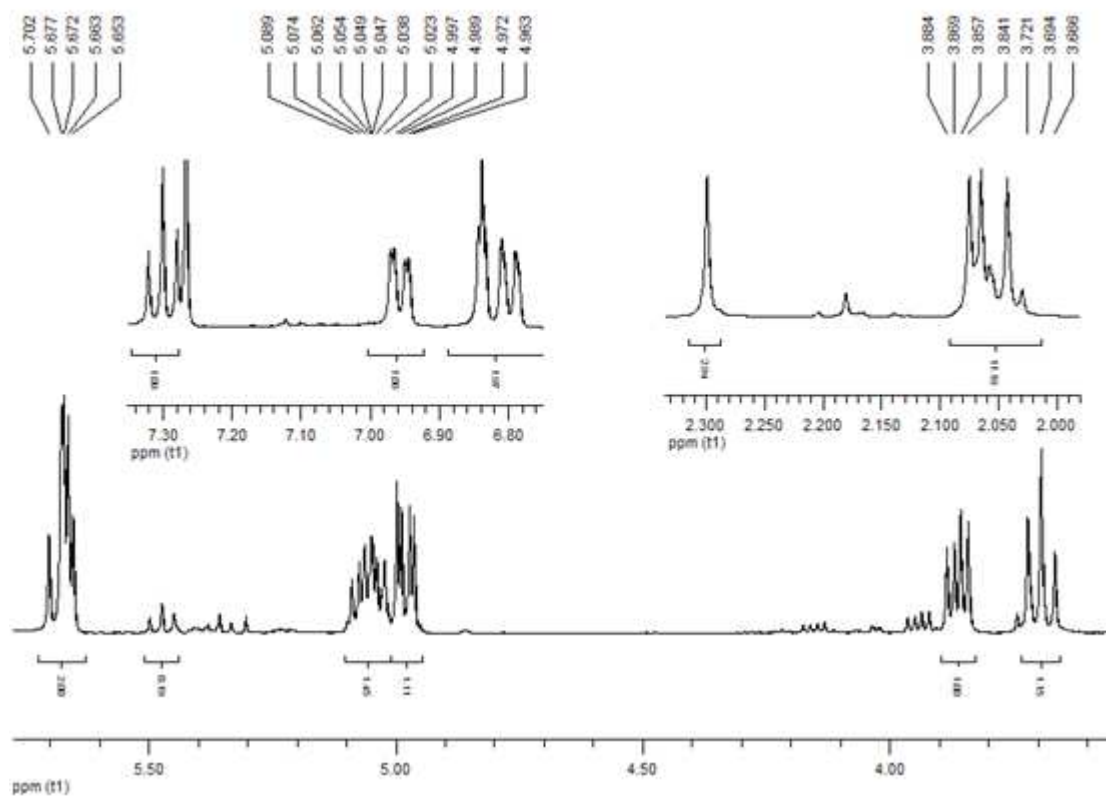
Anexo X.b Espectro de ^{13}C -RMN do composto **8** (contaminado com resorcinol)



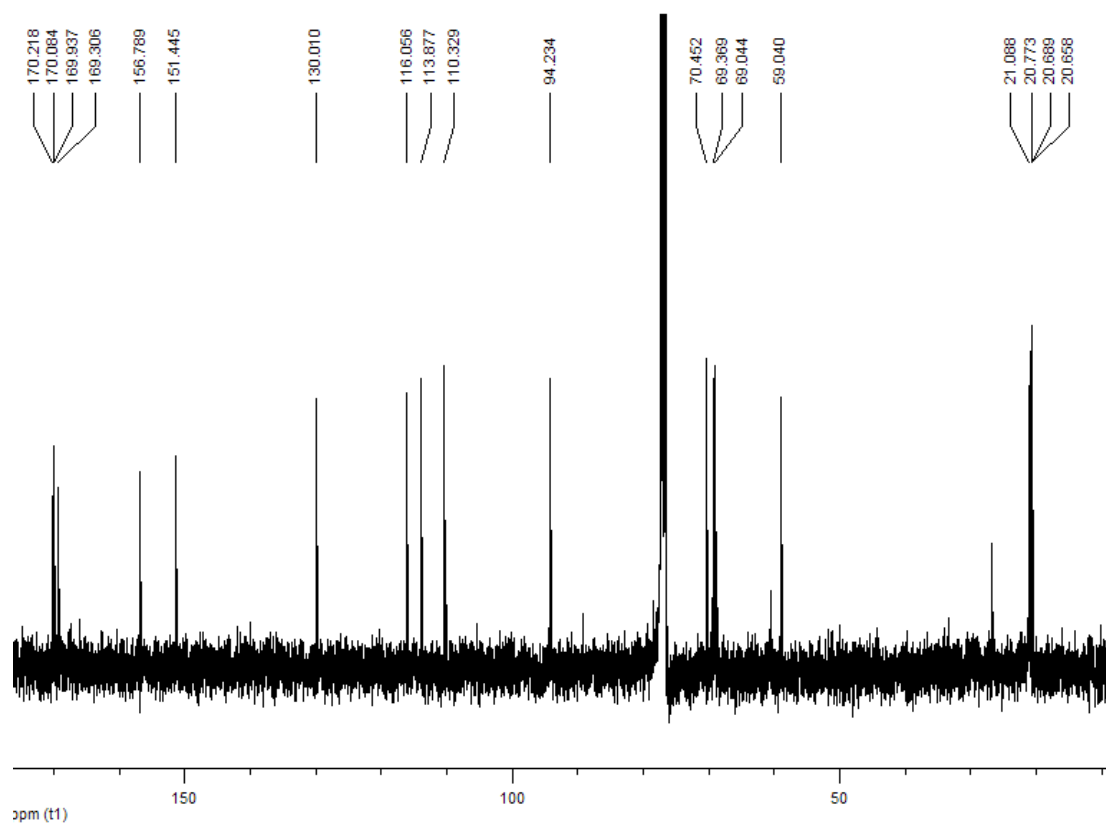
Anexo XI.a Espectro de ^1H -RMN do composto **25** (a vermelho) (contaminado com composto **8**)



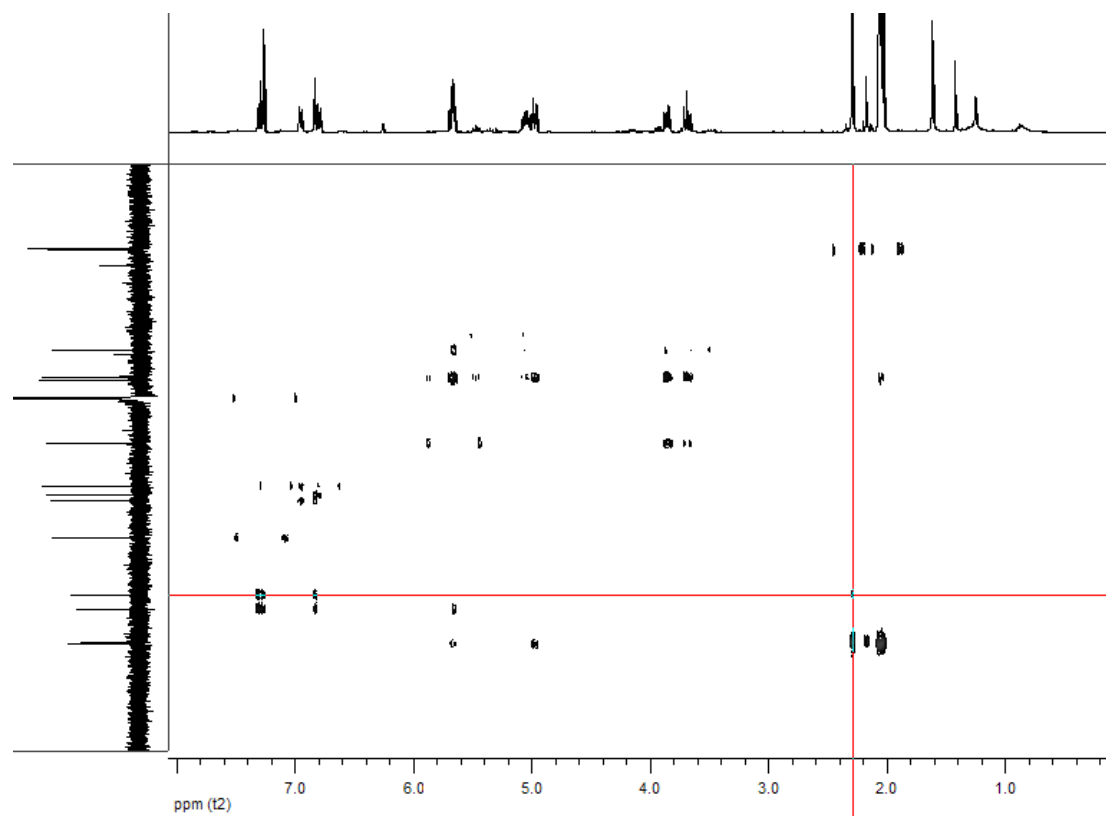
Anexo XI.b Espectro de HMQC do composto 25 (contaminado com composto 8)



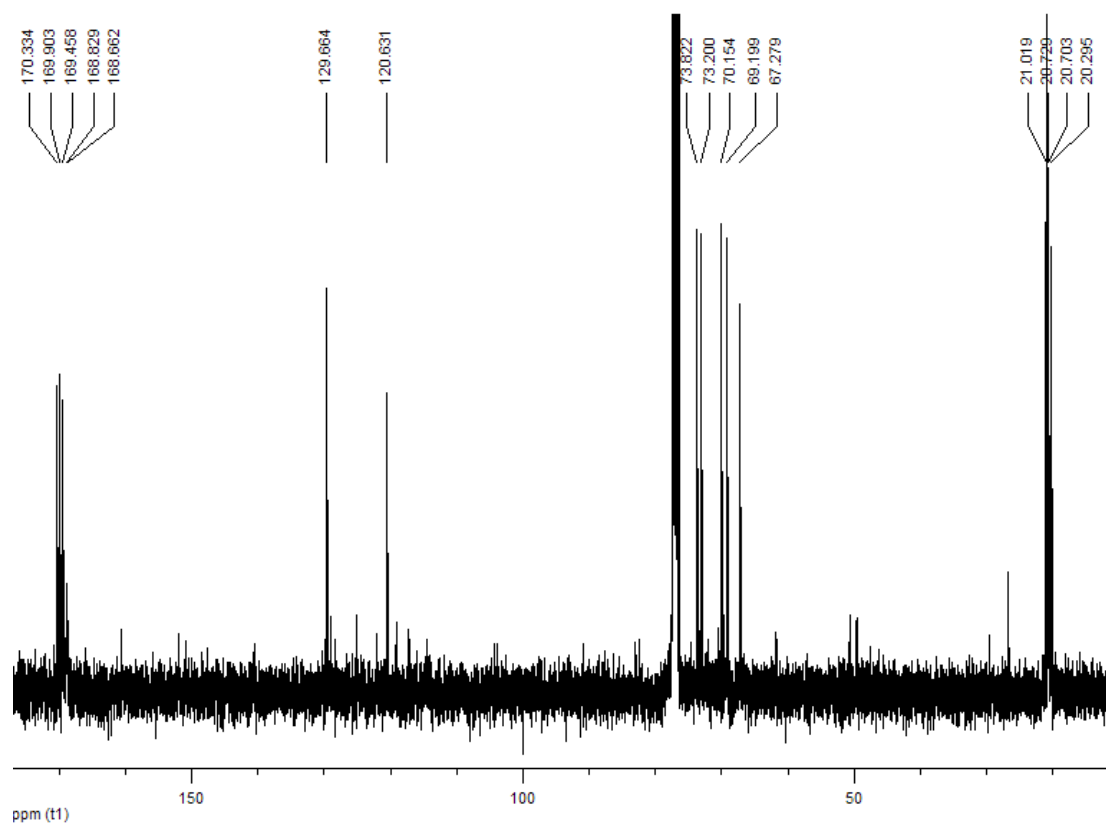
Anexo XII.a Espectro de ¹H-RMN do composto 9



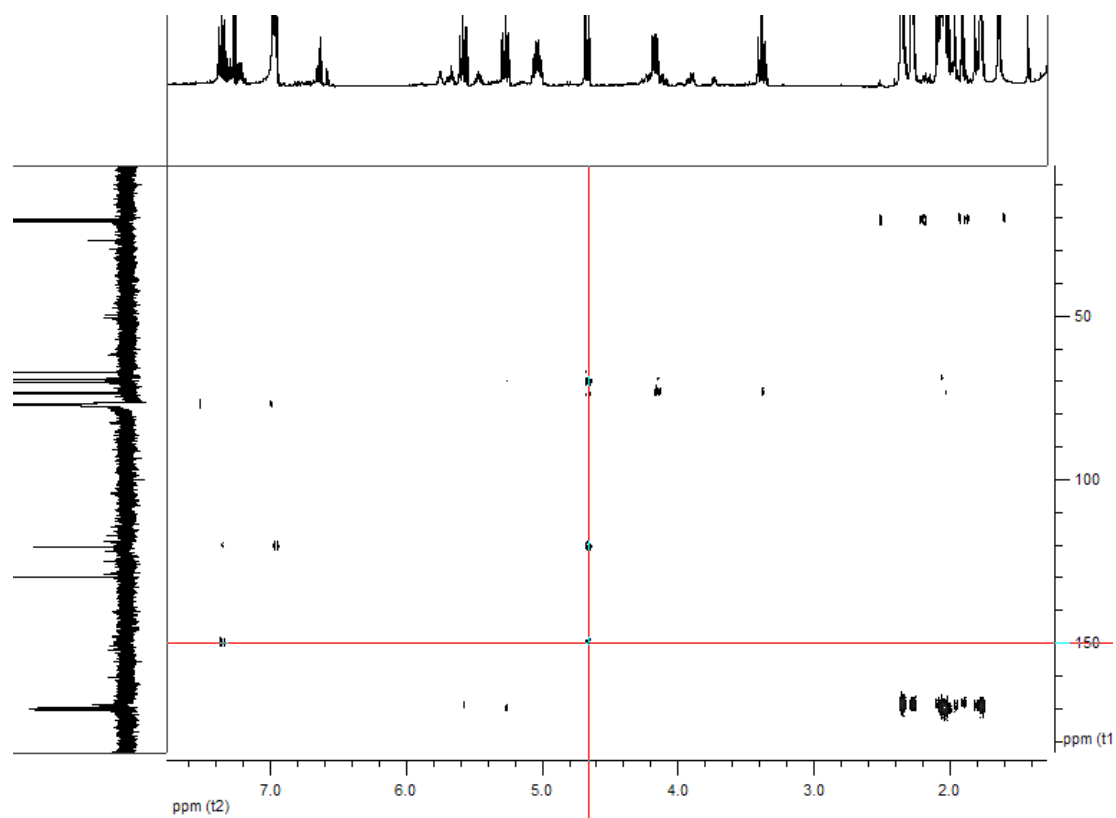
Anexo XII.b Espectro de ^{13}C -RMN do composto 9



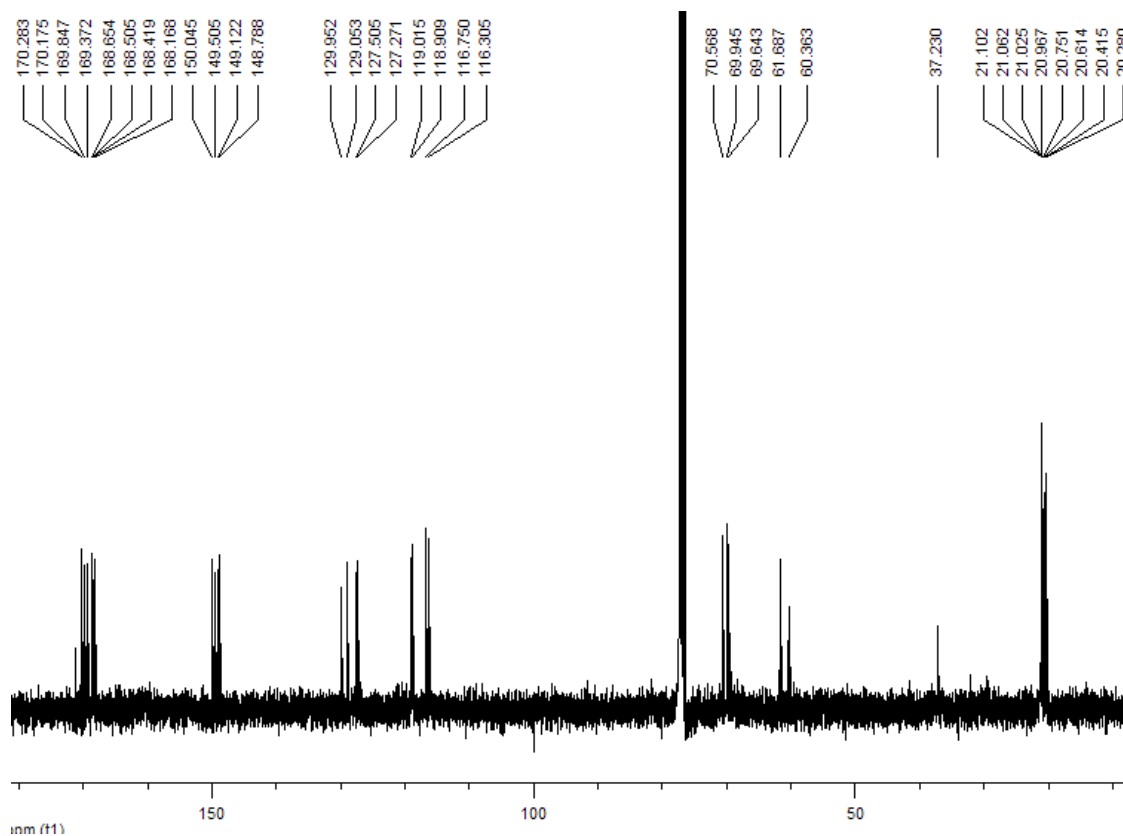
Anexo XII.c Espectro de HMBC do composto 9



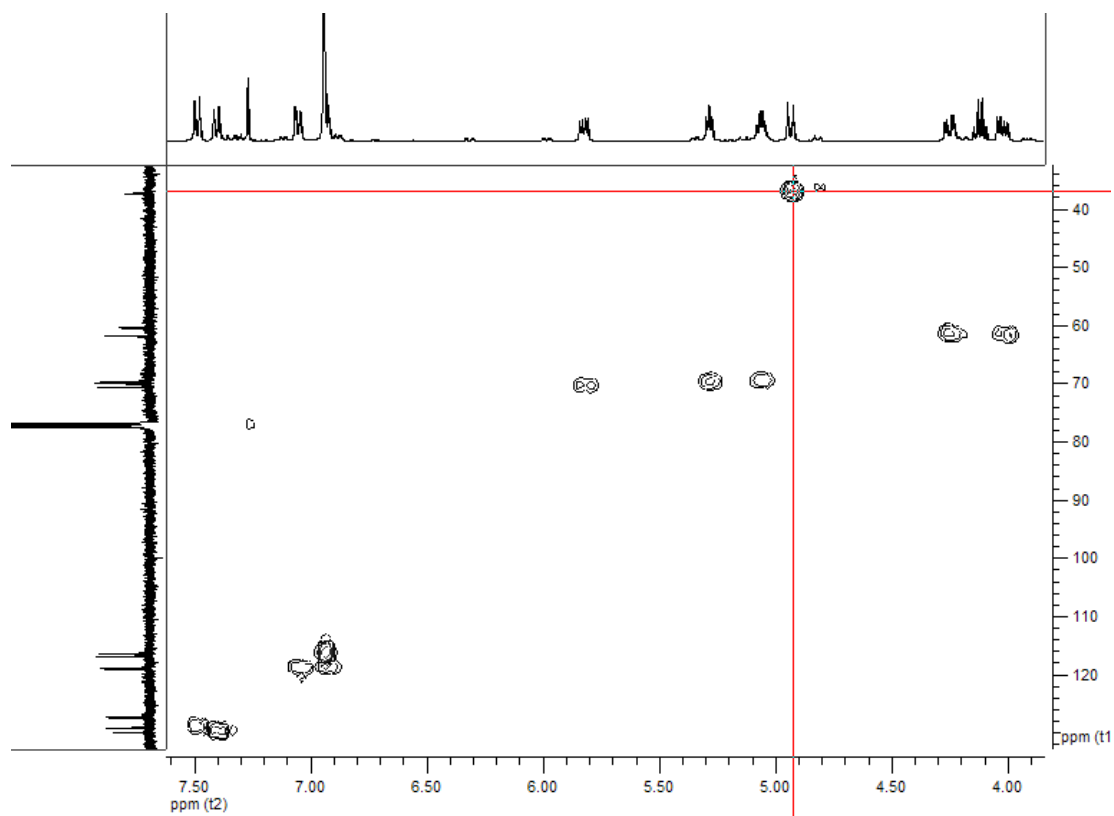
Anexo XIV.b Espectro de ^{13}C -RMN do composto 26



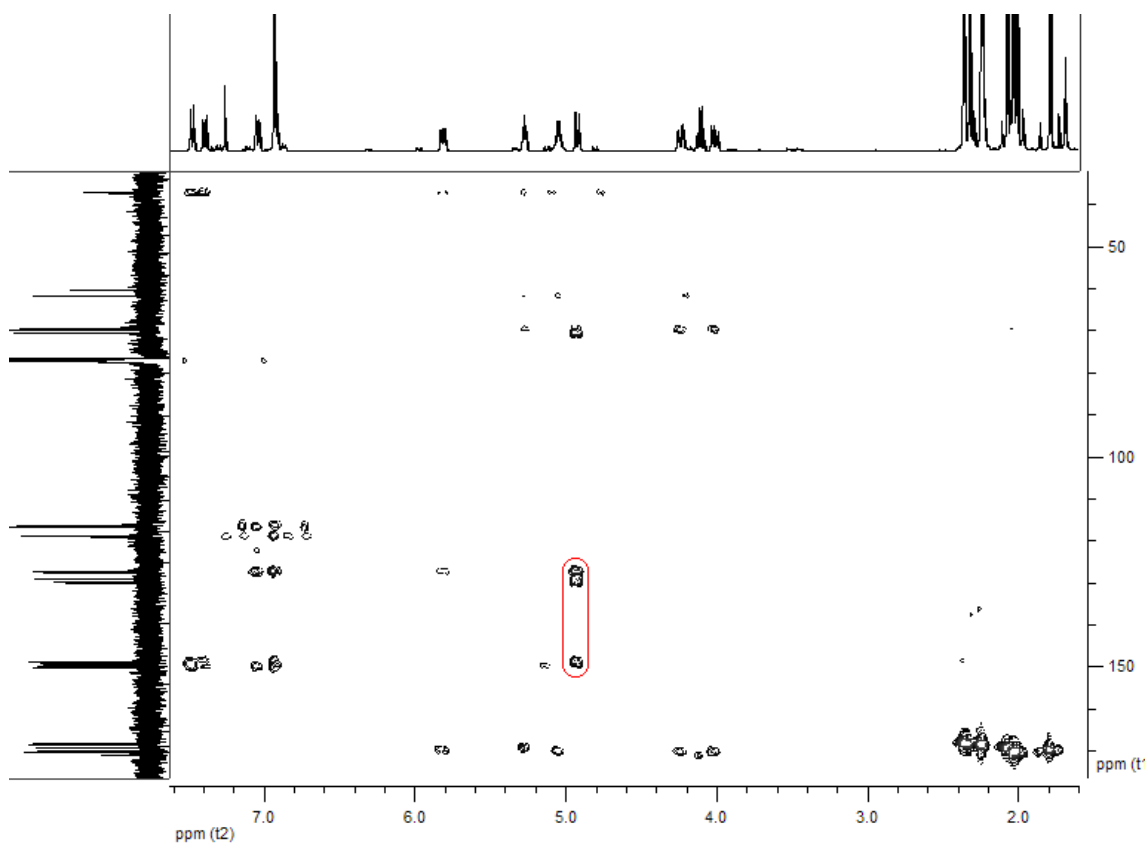
Anexo XIV.c Espectro de HMBC do composto 26



Anexo XV.c Espectro de ^{13}C -RMN do composto 27

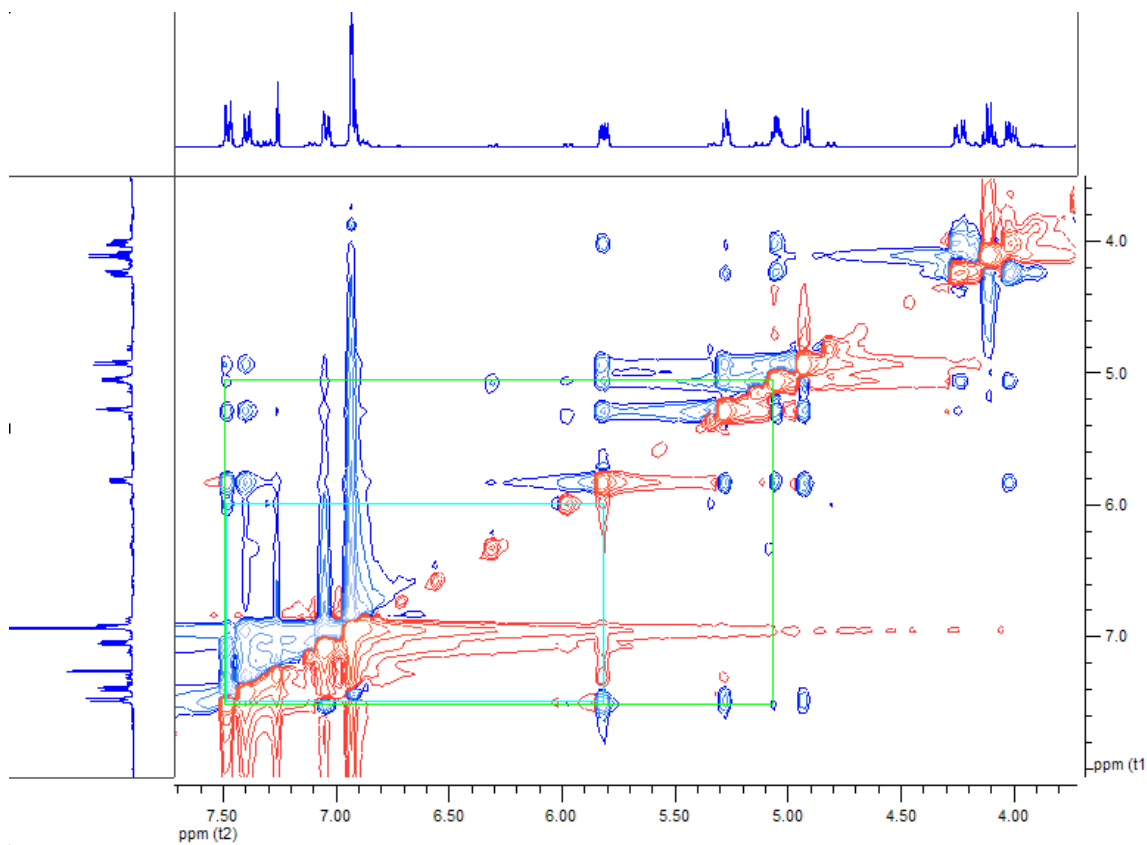


Anexo XV.d Espectro de HMQC do composto 27

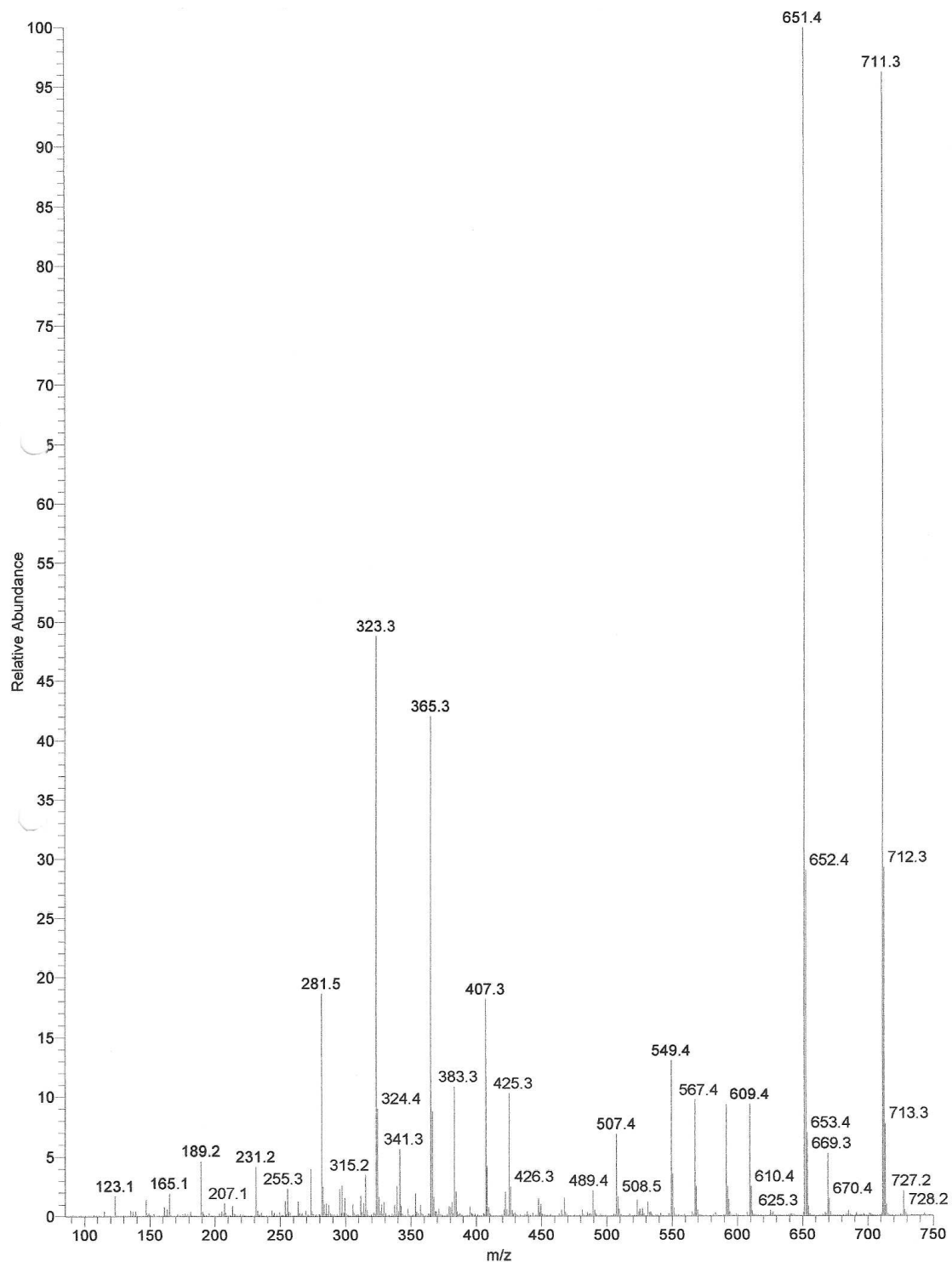


Anexo XV.e Espectro de HMBC do composto 27

xxiv

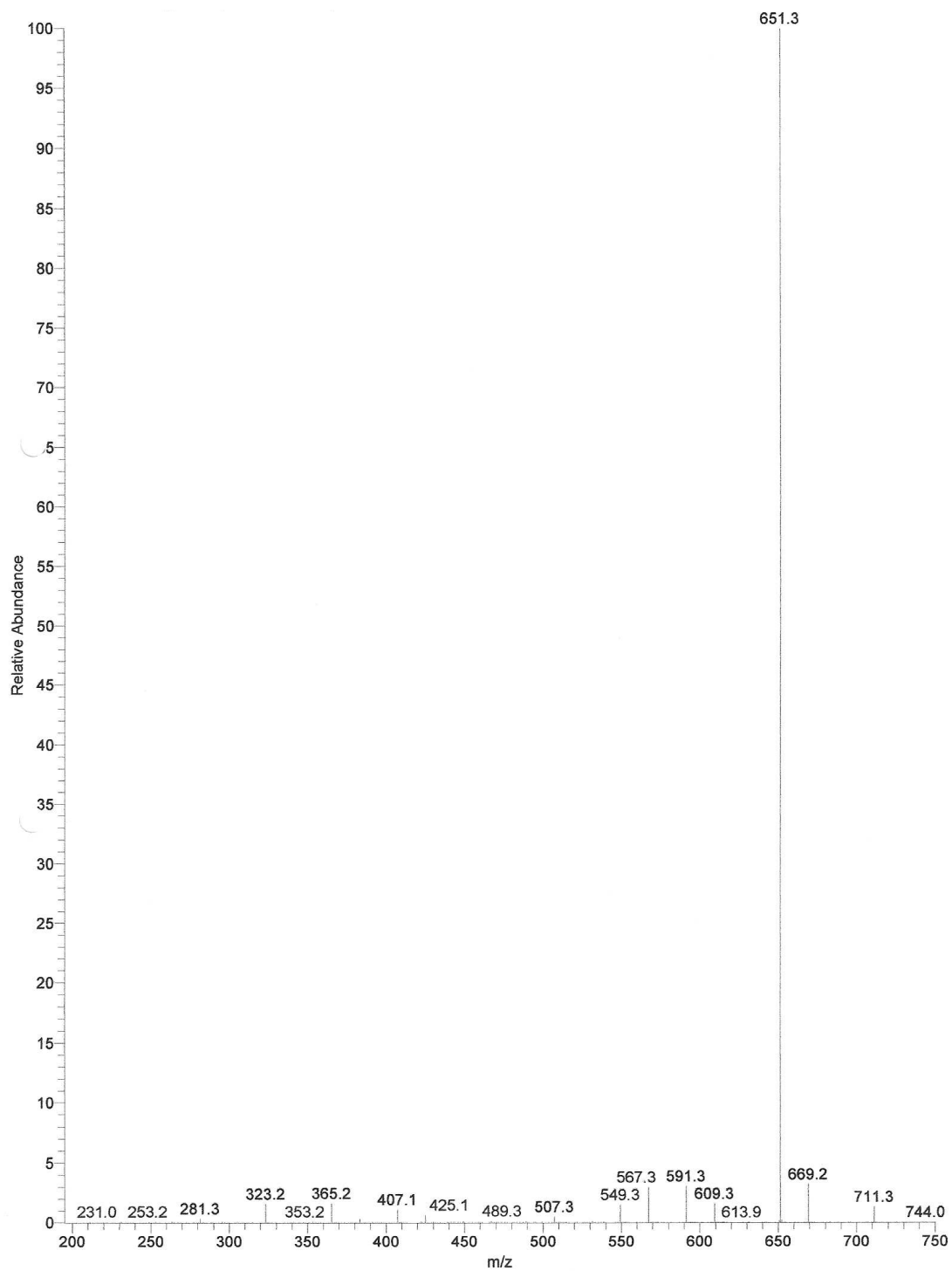


Anexo XV.f Espectro de NOESY do composto 27

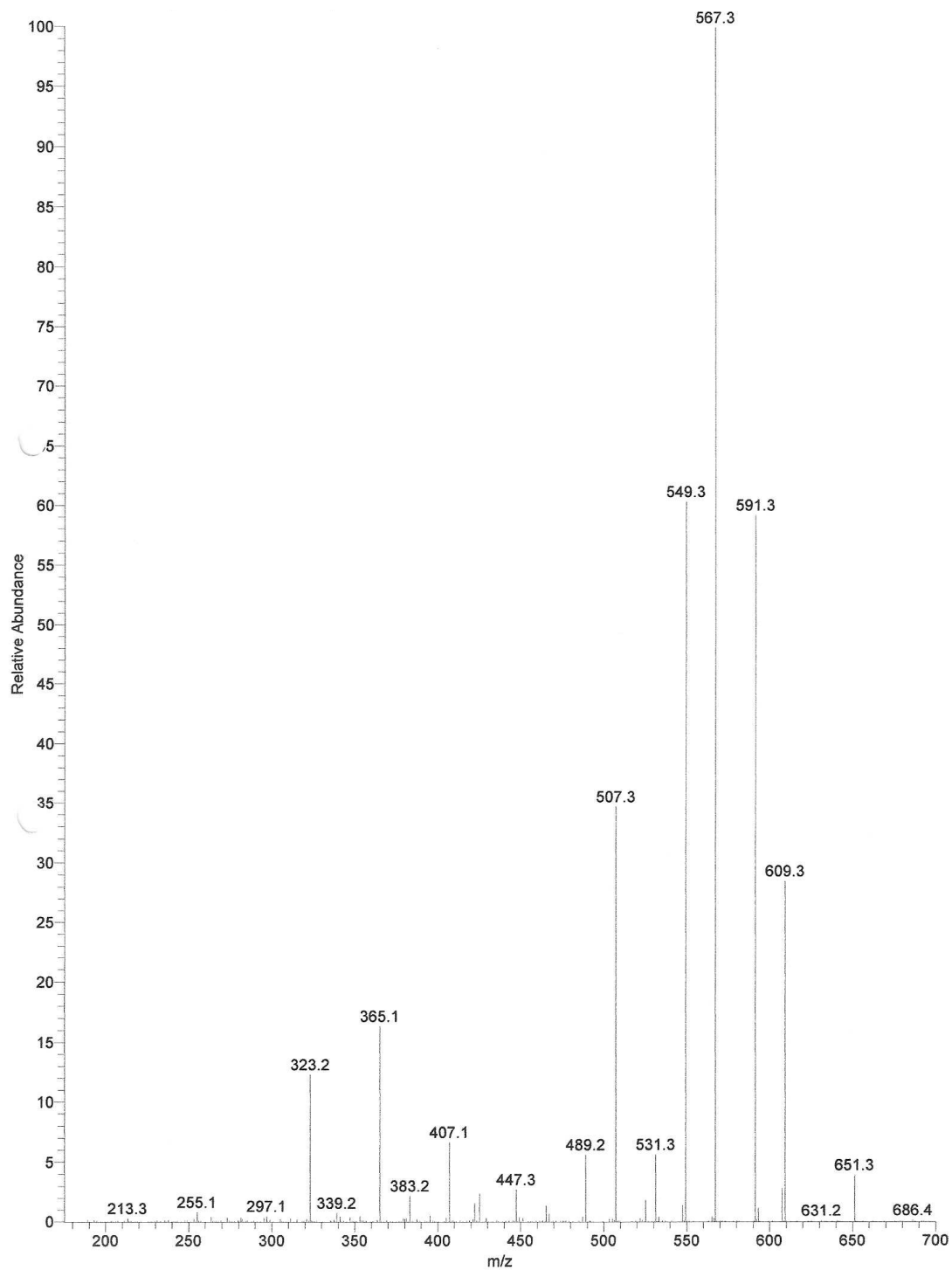


xxv

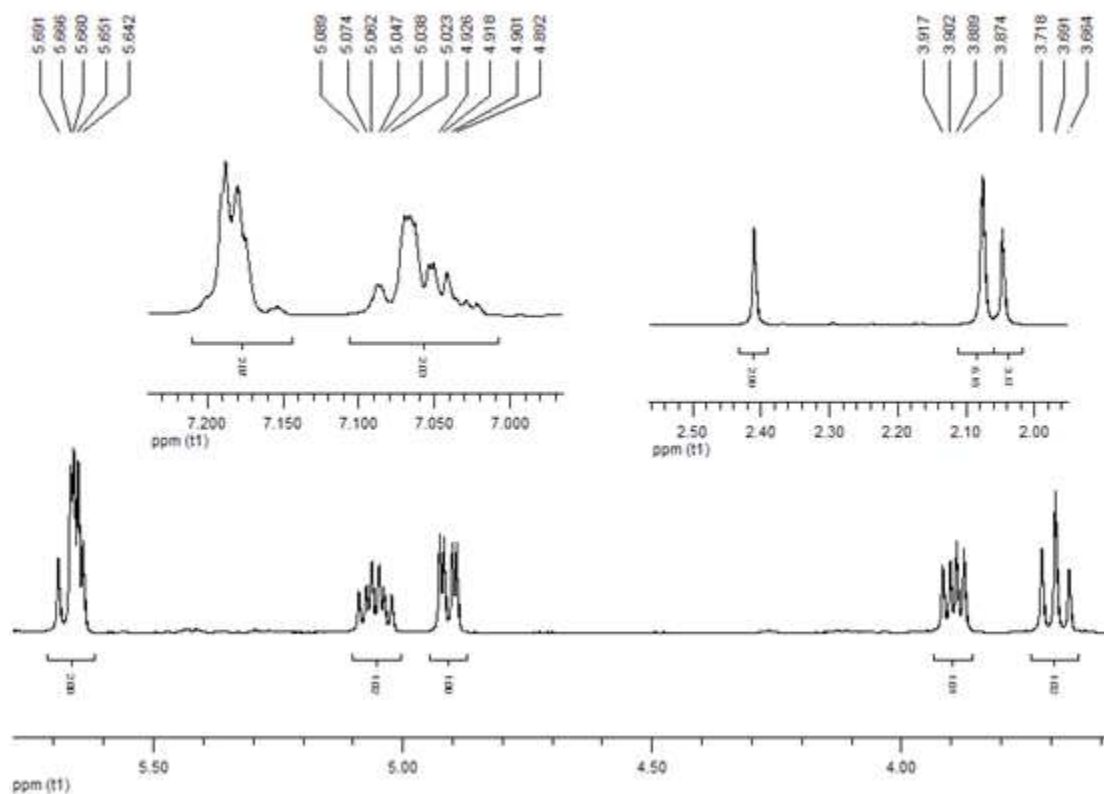
Anexo XV.g Espectro de ESIMS do composto **27** obtido por colisões de hélio na fonte com uma energia de 25 eV



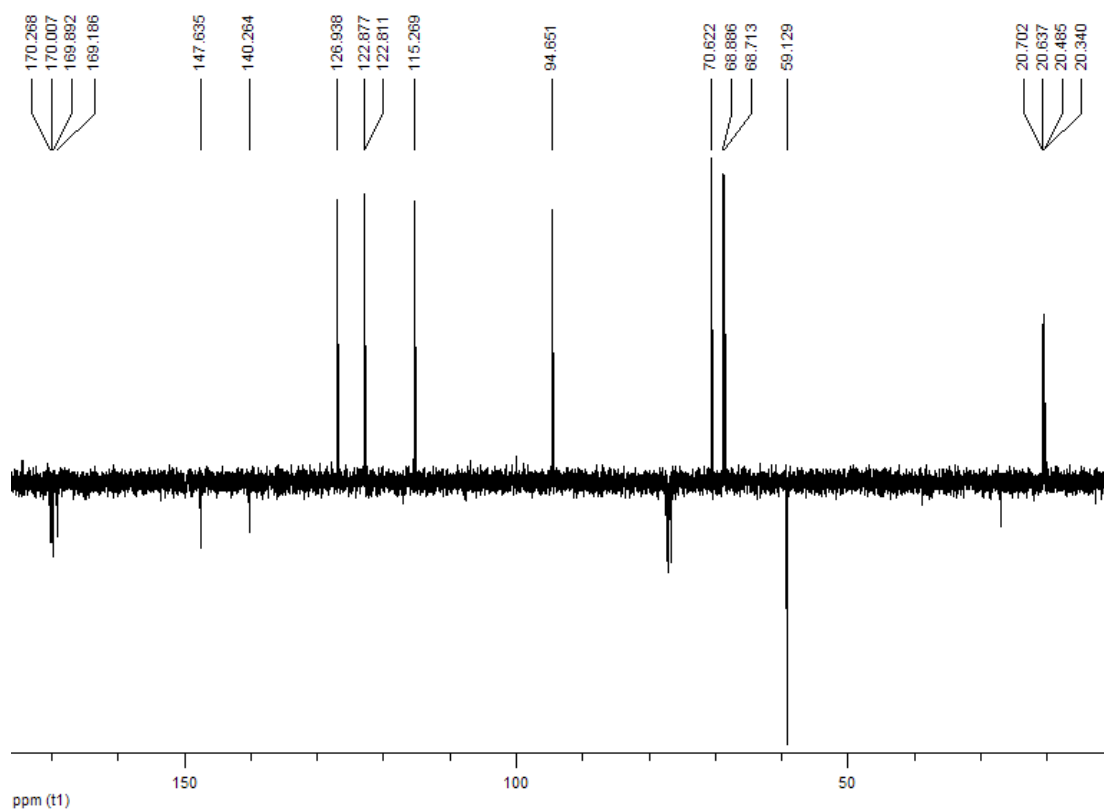
Anexo XV.h Espectro de ESIMSMS do fragmento do composto **27** a $m/z = 711.3$ obtido por colisões de hélio na fonte com uma energia de 25 eV



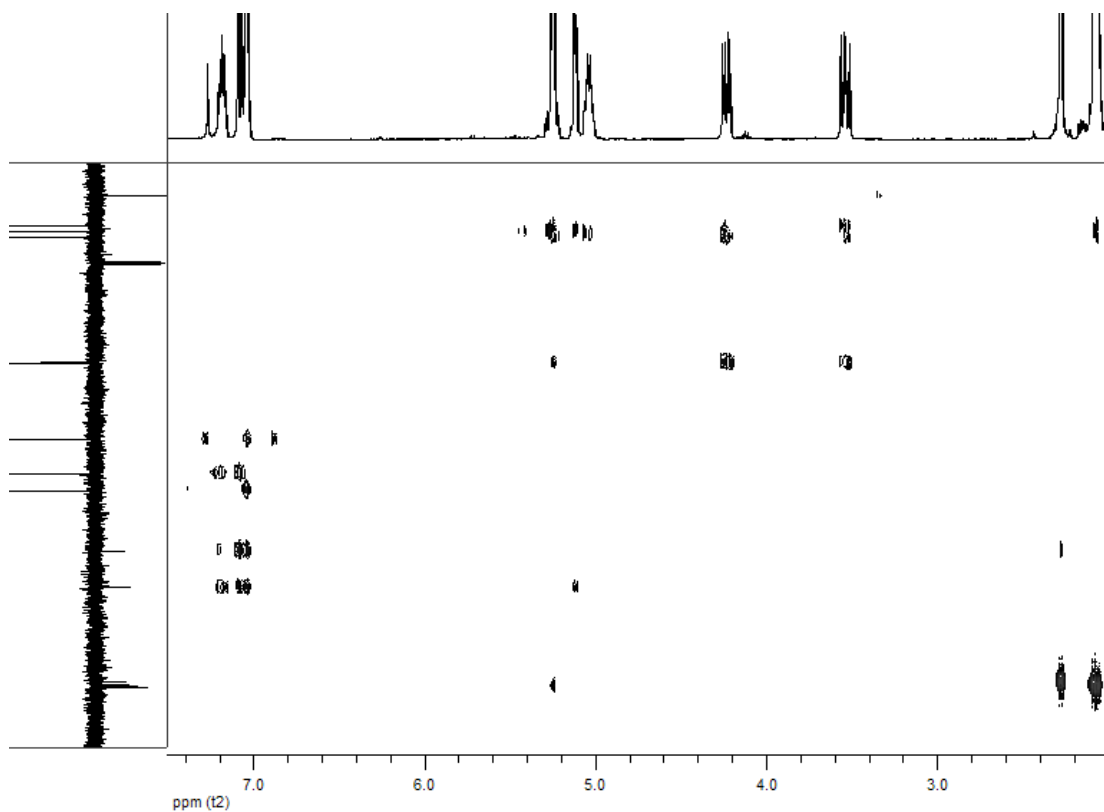
Anexo XV.i Espectro de ESIMSMS do fragmento do composto **27** a $m/z = 651.3$ obtido por colisões de hélio na fonte com uma energia de 25 eV



Anexo XVI.a Espectro de ^1H -RMN do composto **11**

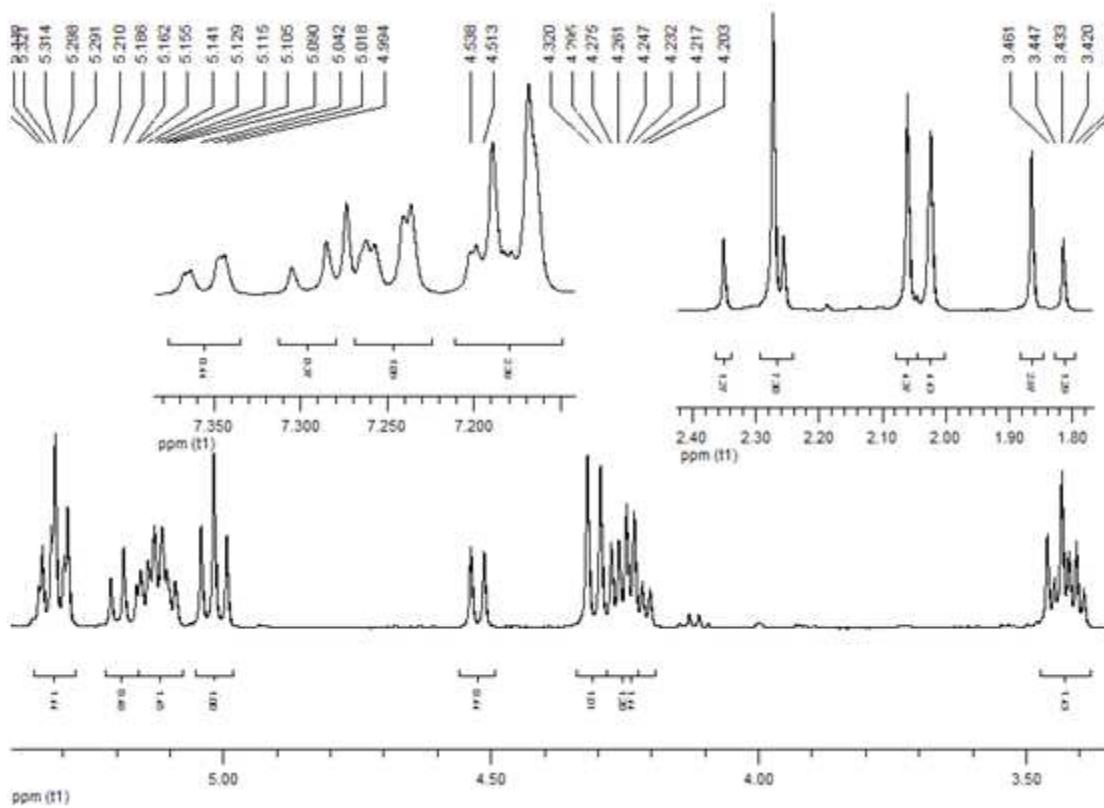


Anexo XVI.b Espectro de ^{13}C -RMN (em modo APT) do composto **11**

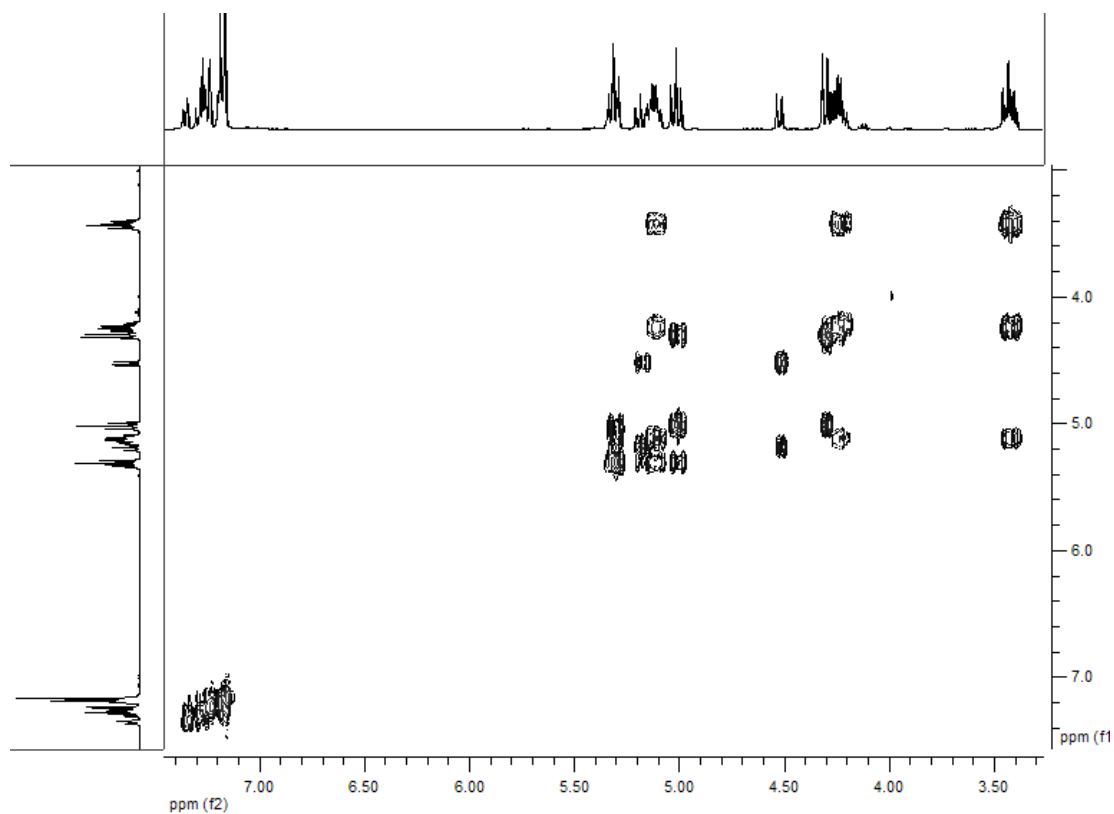


Anexo XVII.c Espectro de HMBC do composto 12

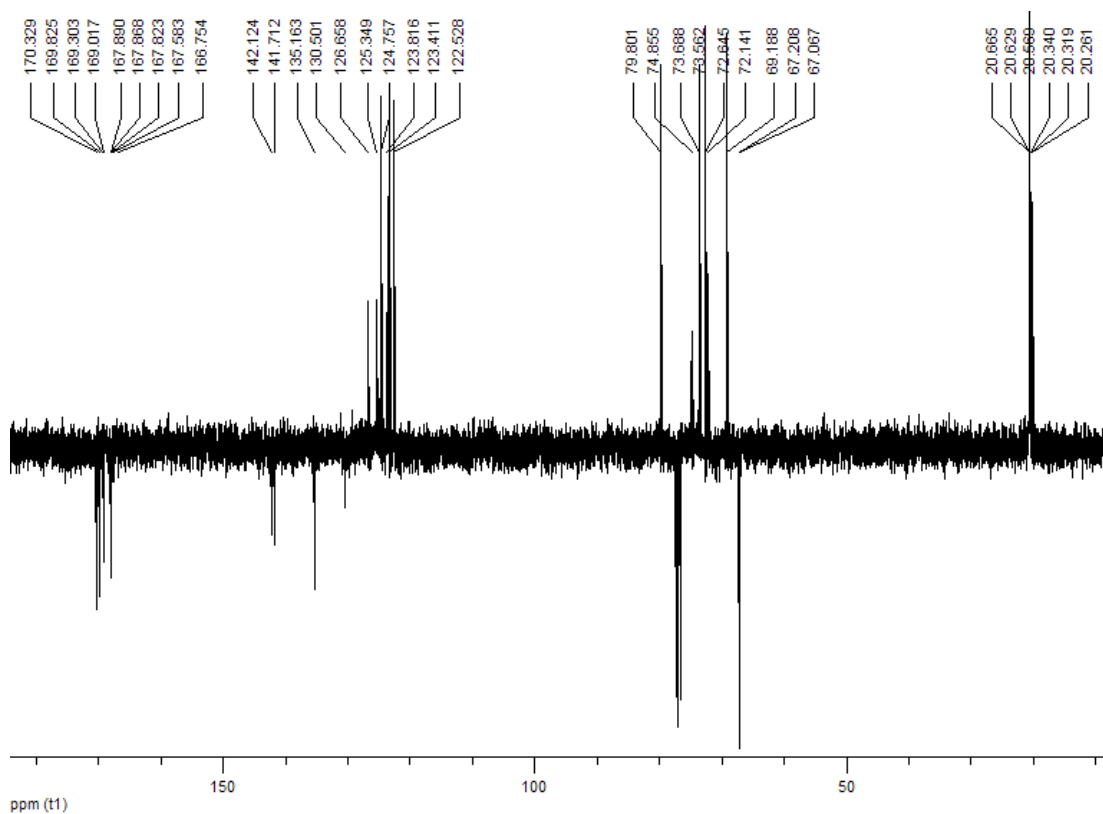
XXX



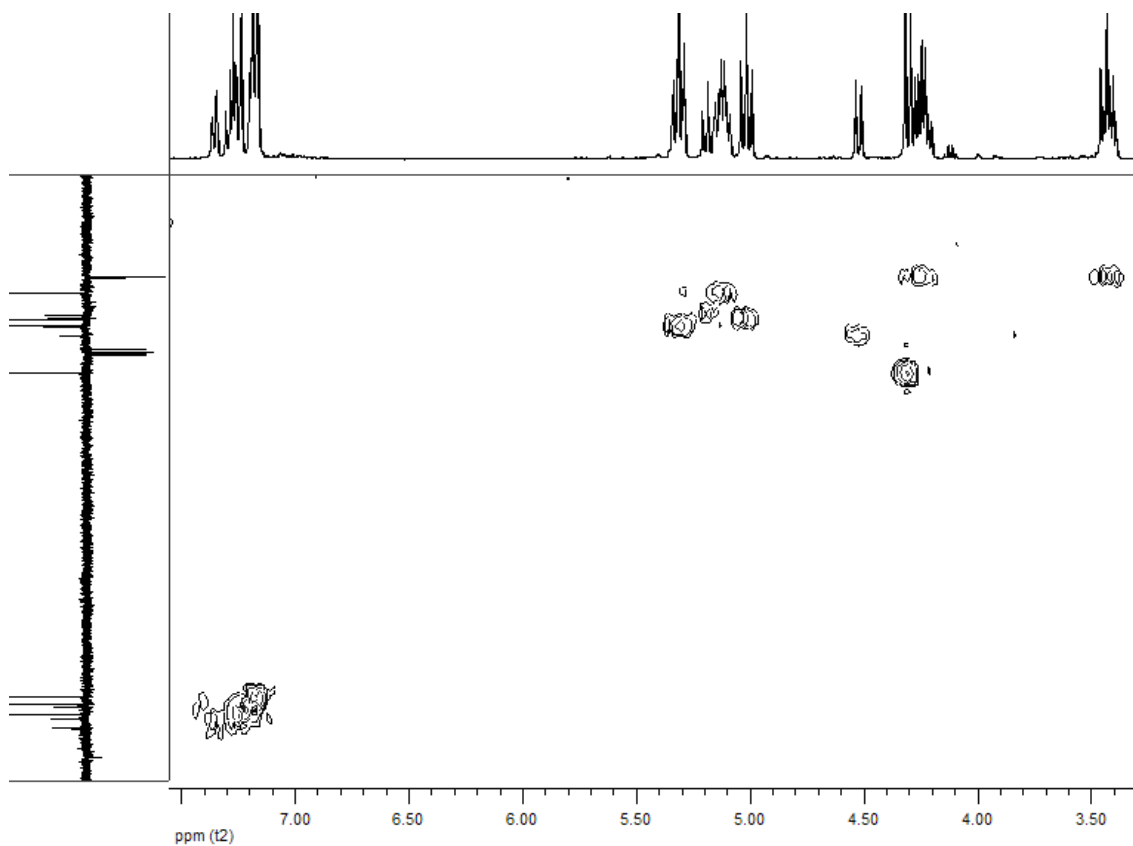
Anexo XVIII.a Espectro de ^1H -RMN da mistura dos compostos 28 e 29



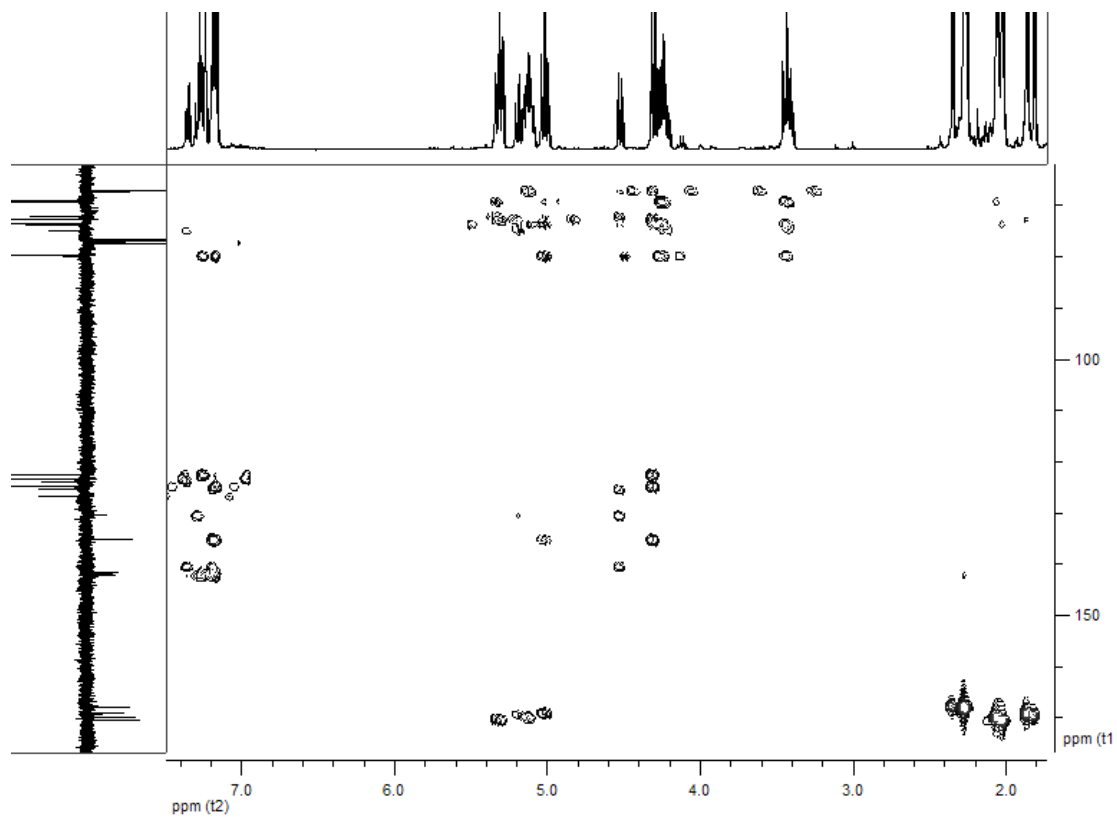
Anexo XVIII.b Espectro de ¹H-¹H COSY da mistura dos compostos **28** e **29**



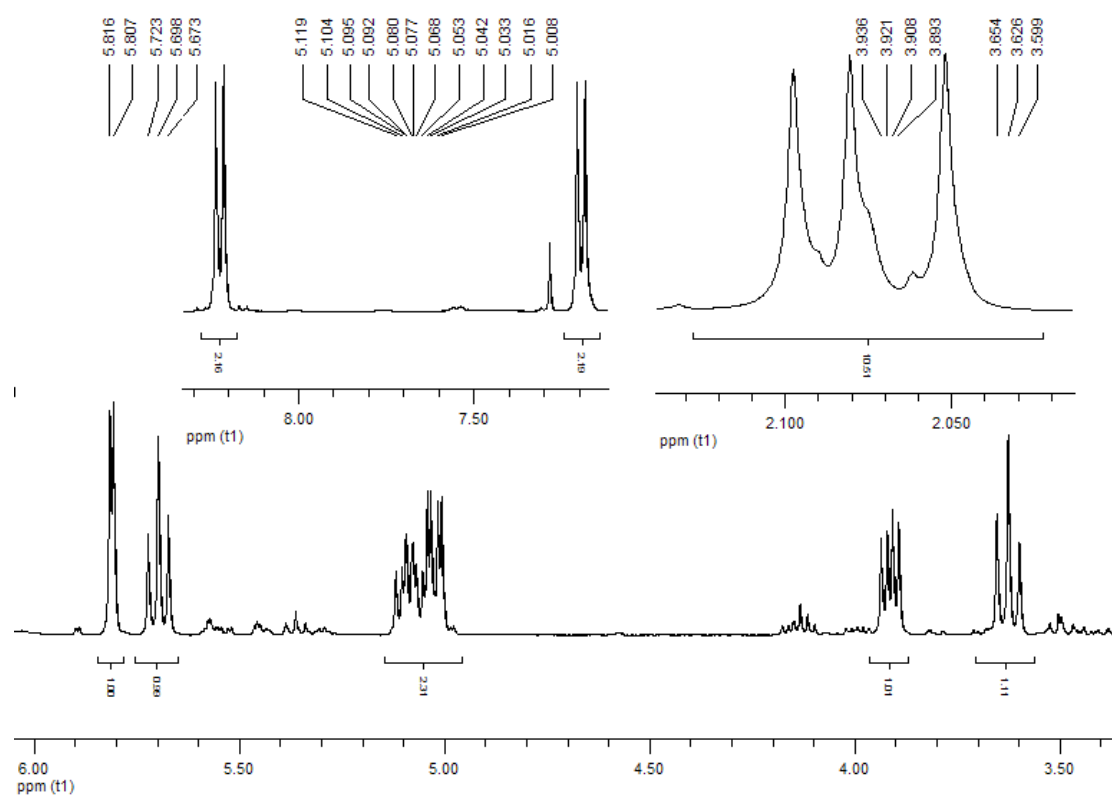
Anexo XVIII.c Espectro de ¹³C-RMN (em modo APT) da mistura dos compostos **28** e **29**



Anexo XVIII.d Espectro de HMQC da mistura dos compostos 28 e 29

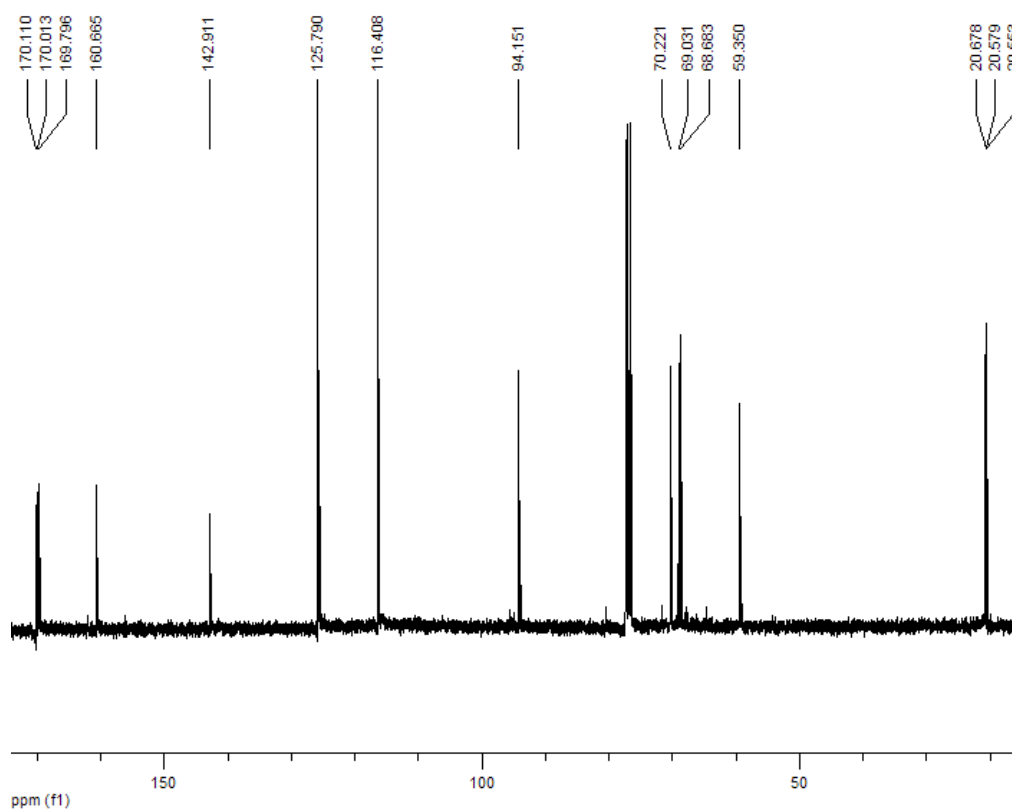


Anexo XVIII.e Espectro de HMBC da mistura dos compostos 28 e 29

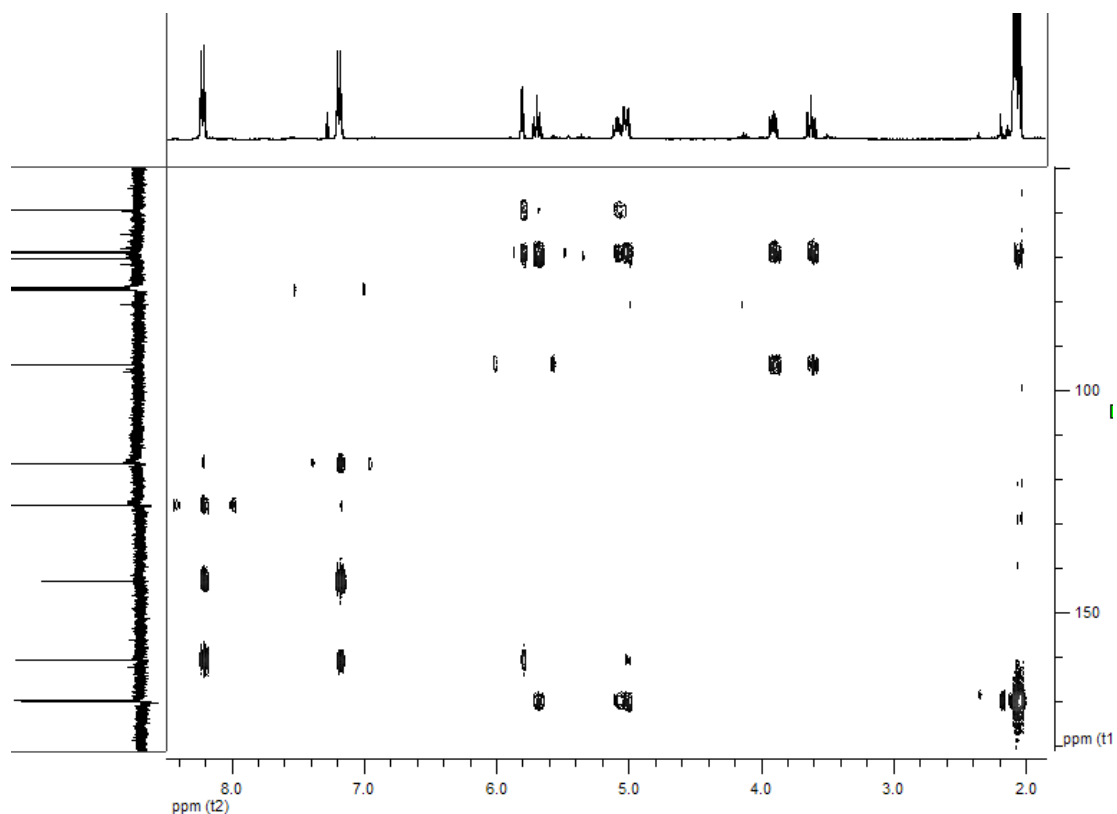


Anexo XIX.a Espectro de ^1H -RMN do composto **13**

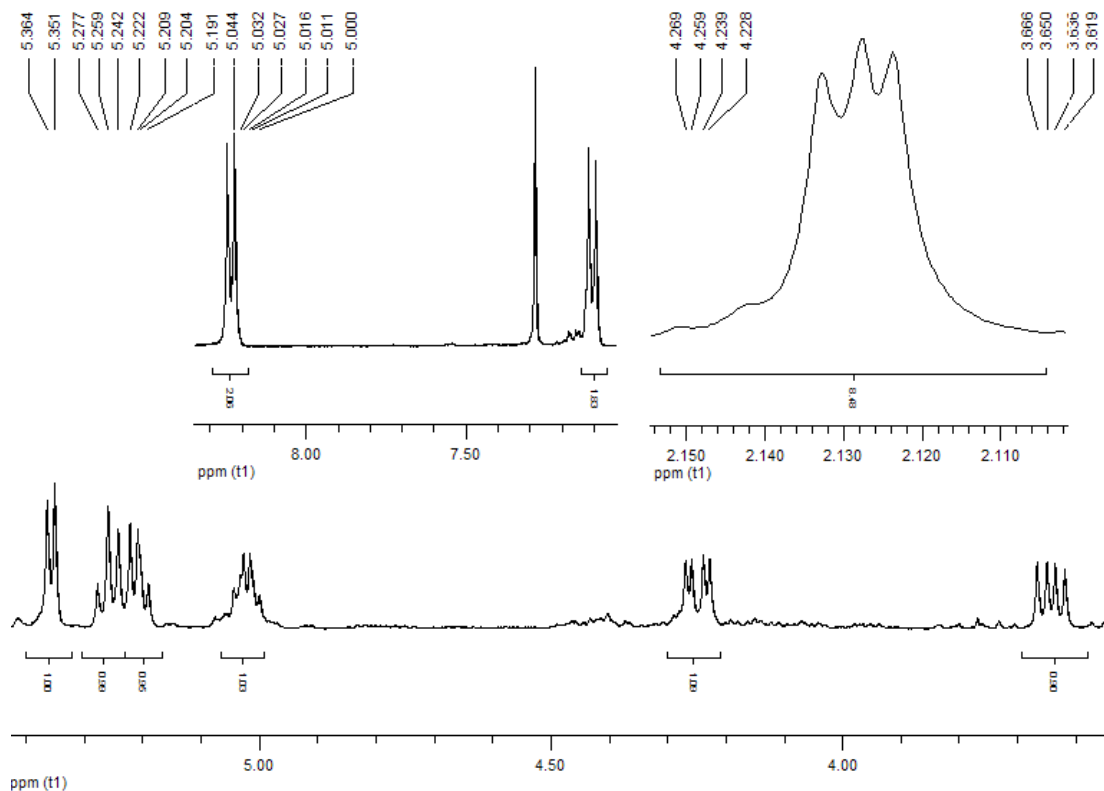
xxxiii



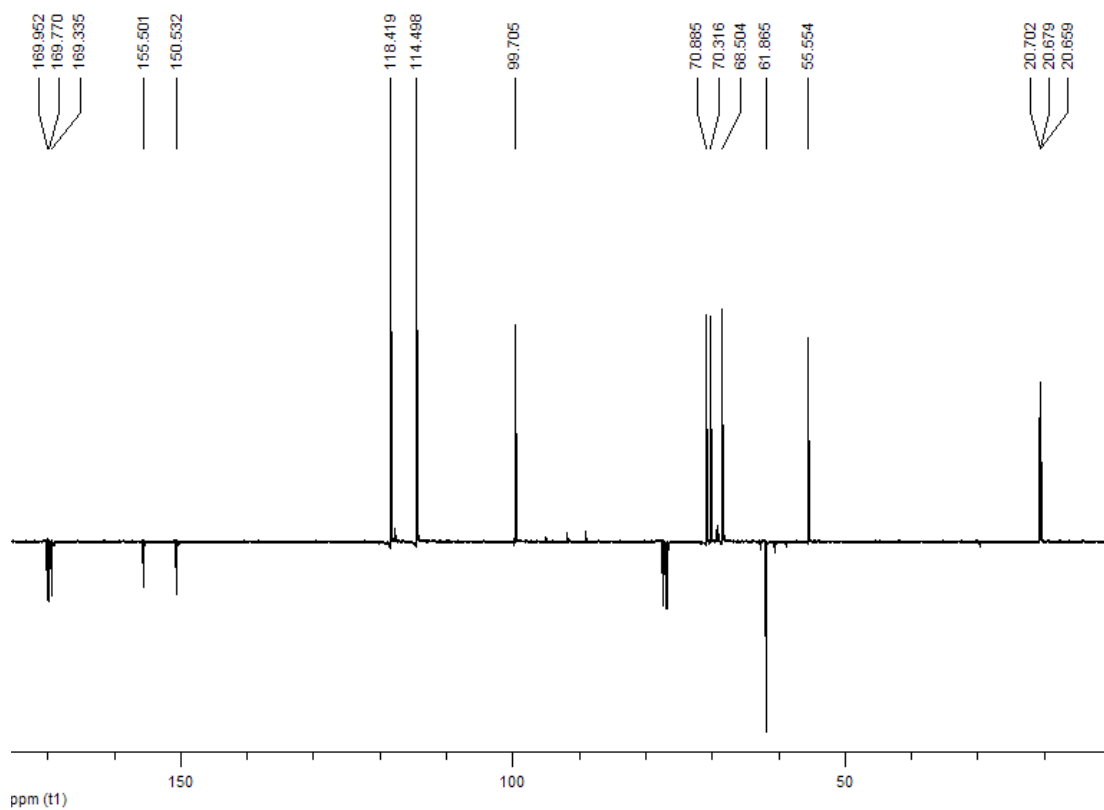
Anexo XIX.b Espectro de ^{13}C -RMN do composto **13**



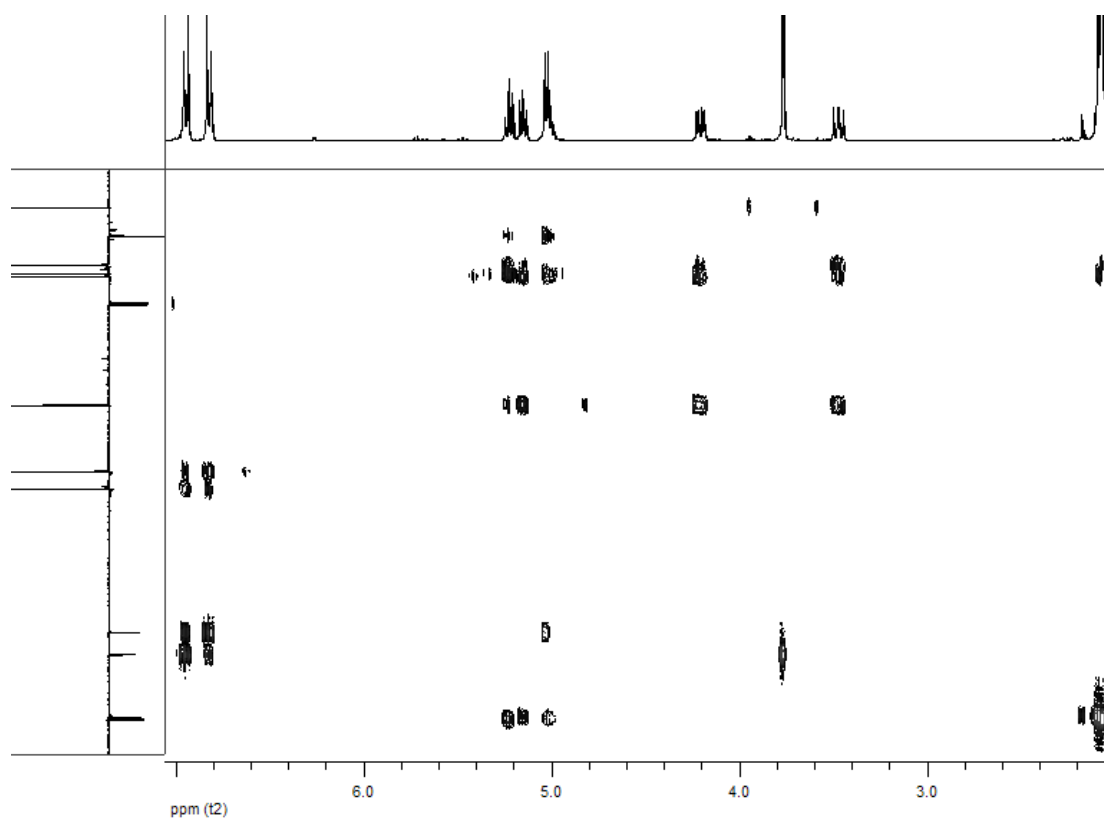
Anexo XIX.c Espectro de HMBC do composto 13



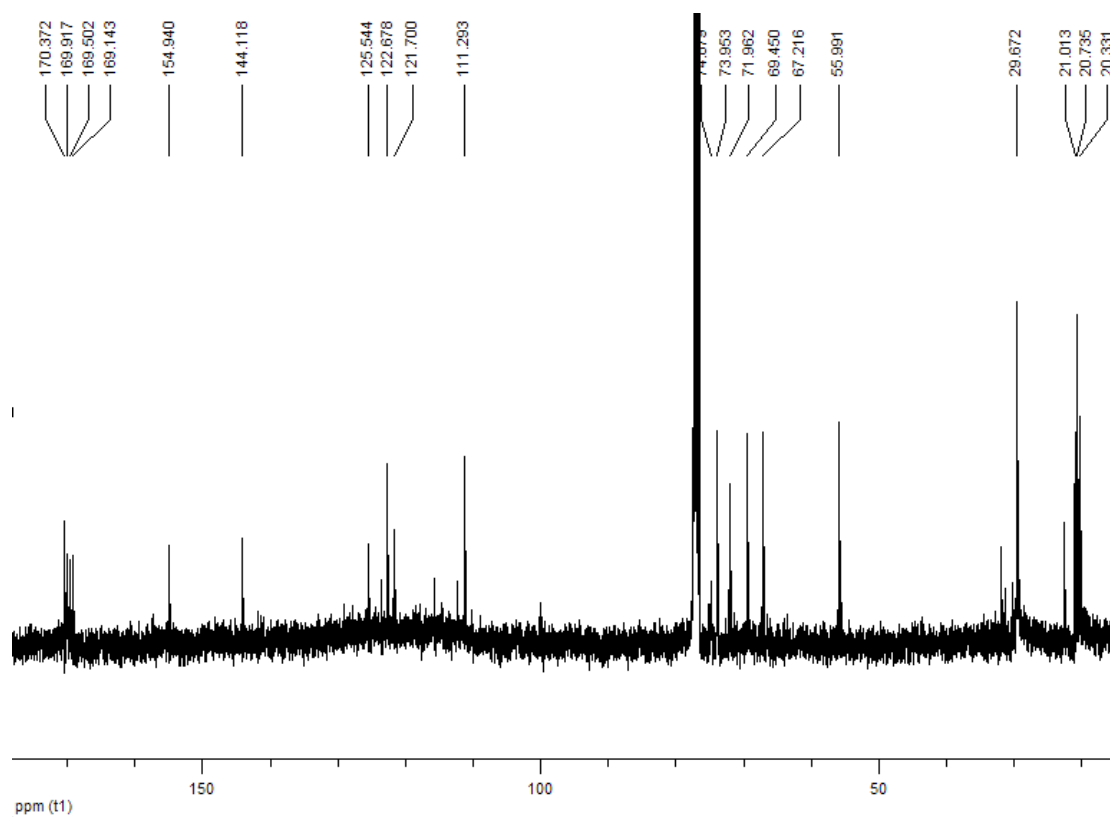
Anexo XX.a Espectro de ^1H -RMN do composto 14



Anexo XXII.b Espectro de ^{13}C -RMN (em modo APT) do composto 16

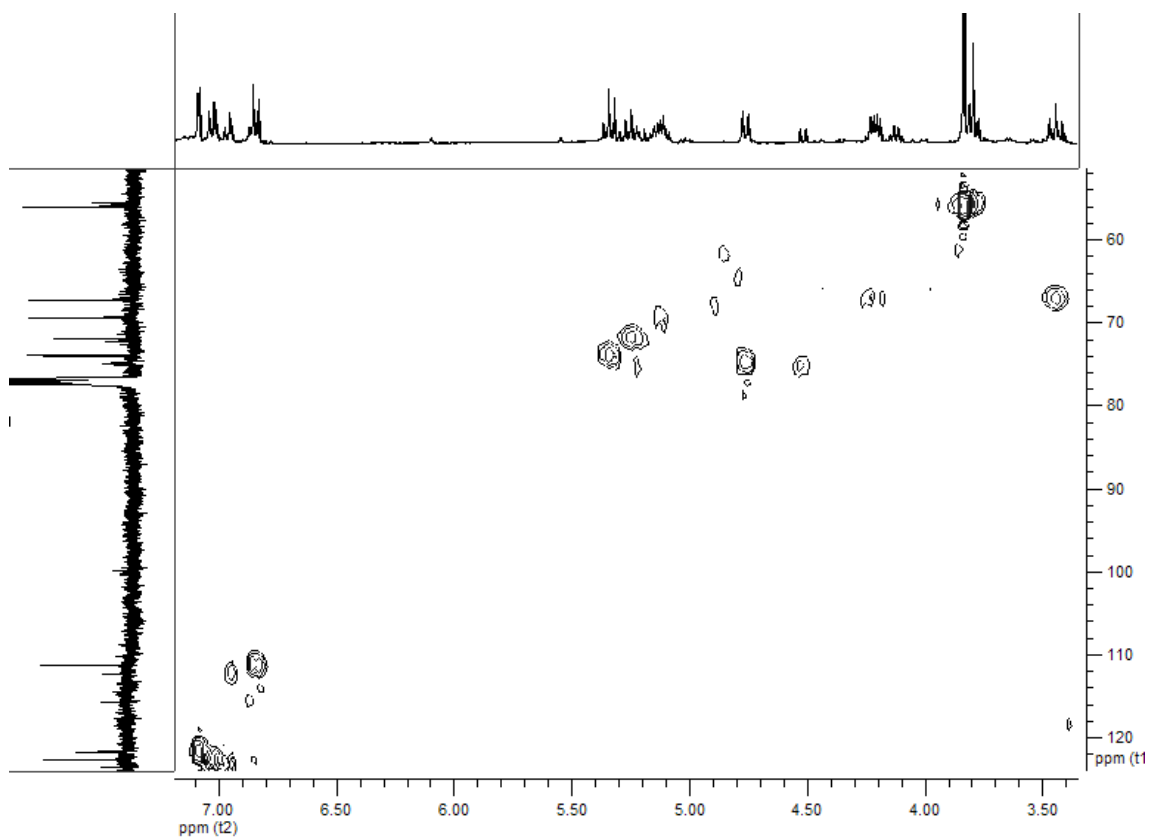


Anexo XXII.c Espectro de HMBC do composto 16

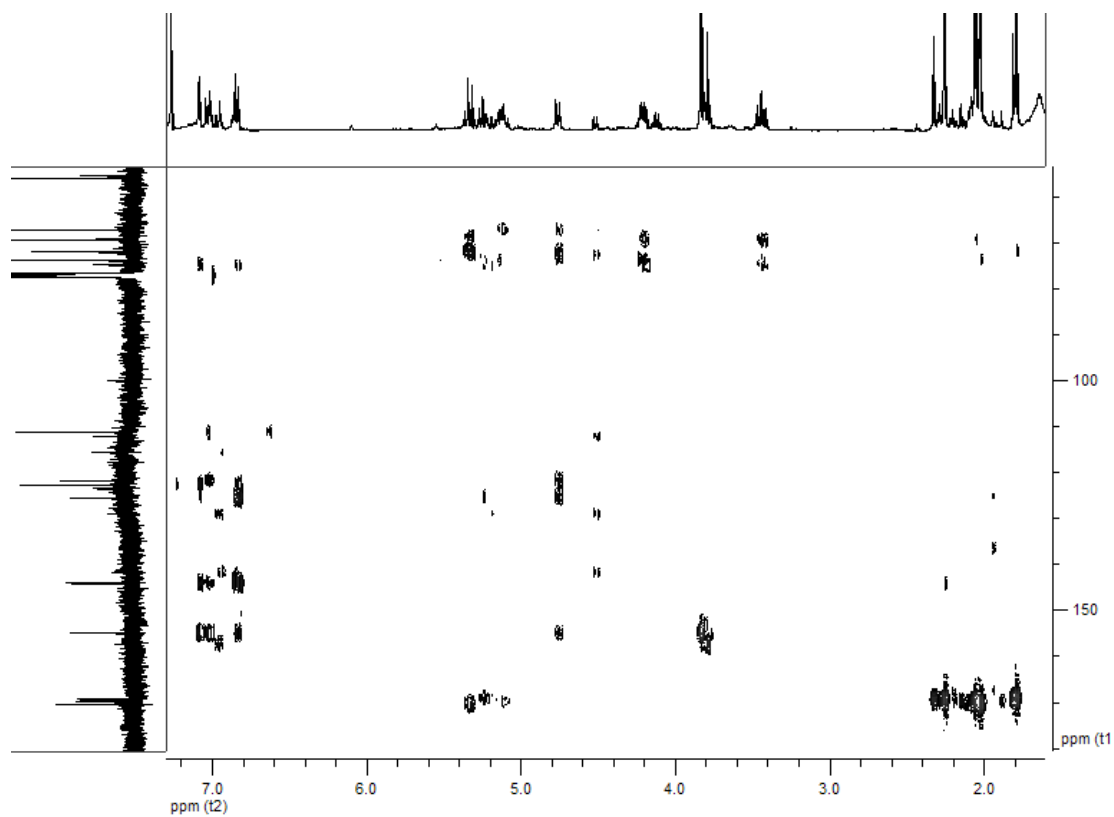


Anexo XXIII.c Espectro de ^{13}C -RMN da mistura dos compostos **30** e **31**

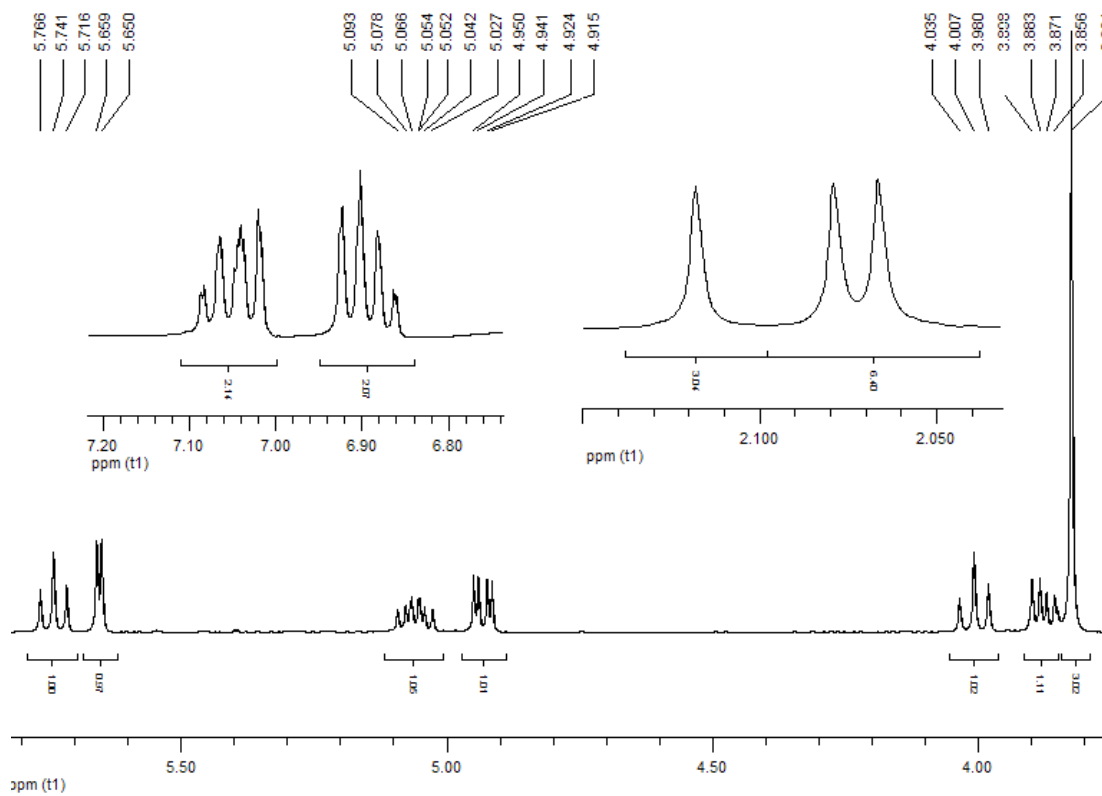
xxxviii



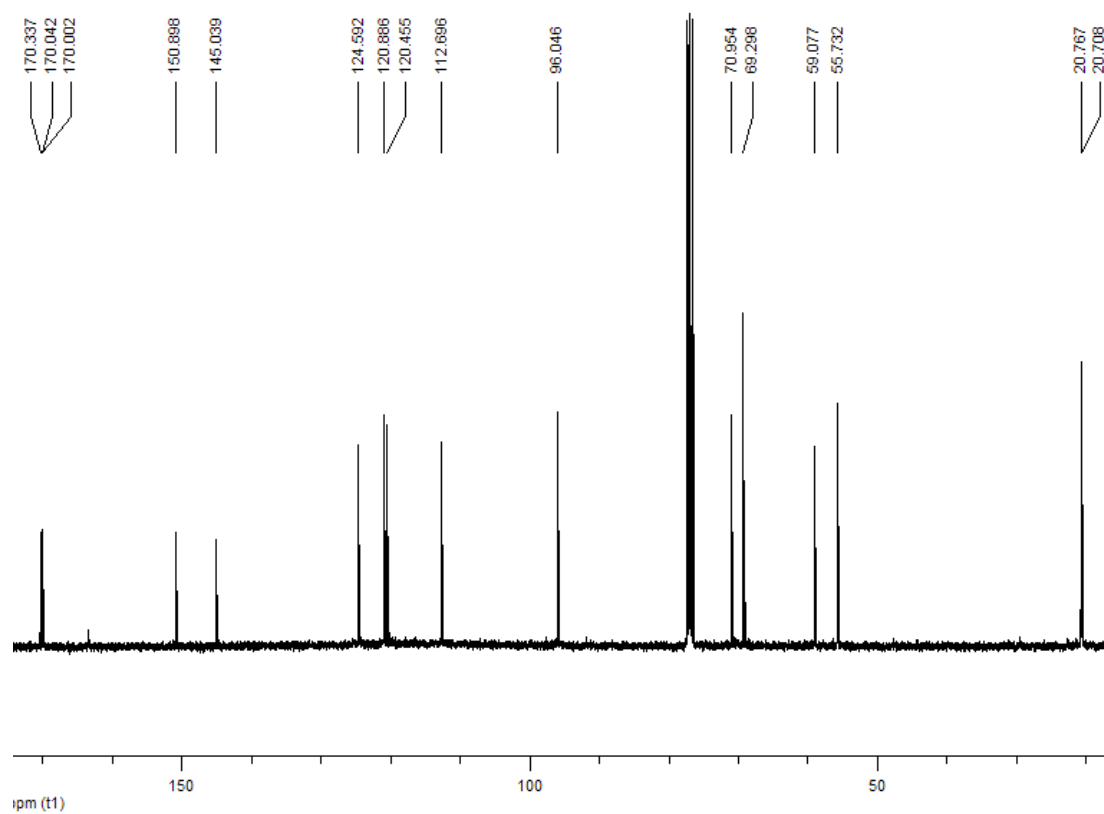
Anexo XXIII.d Espectro de HMQC da mistura dos compostos **30** e **31**



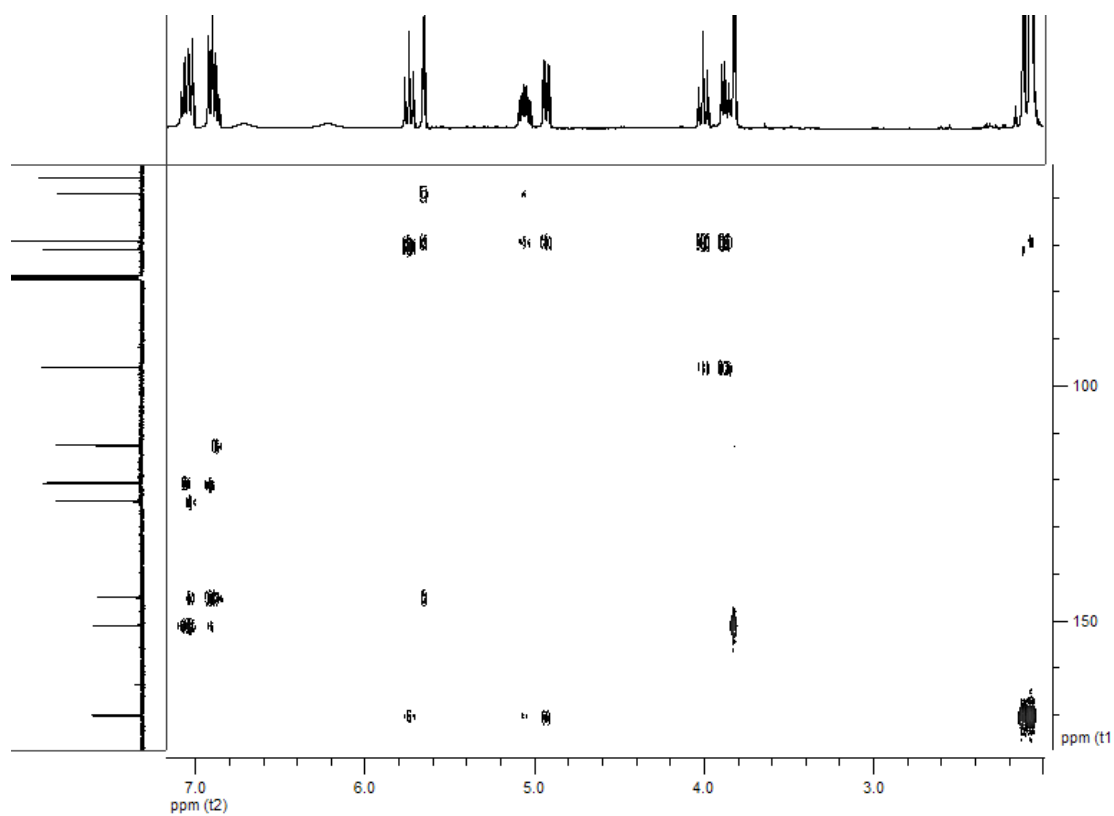
Anexo XXIII.e Espectro de HMBC da mistura dos compostos 30 e 31



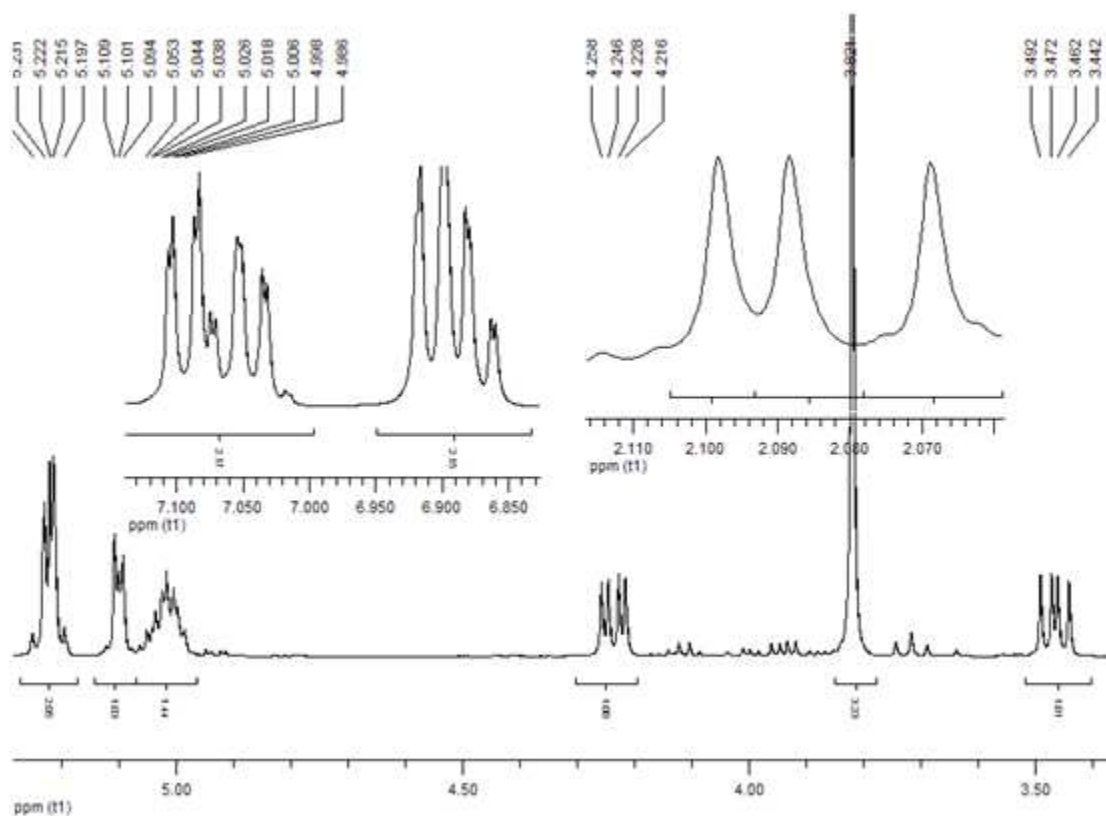
Anexo XXIV.a Espectro de ^1H -RMN do composto 17



Anexo XXIV.b Espectro de ^{13}C -RMN do composto 17

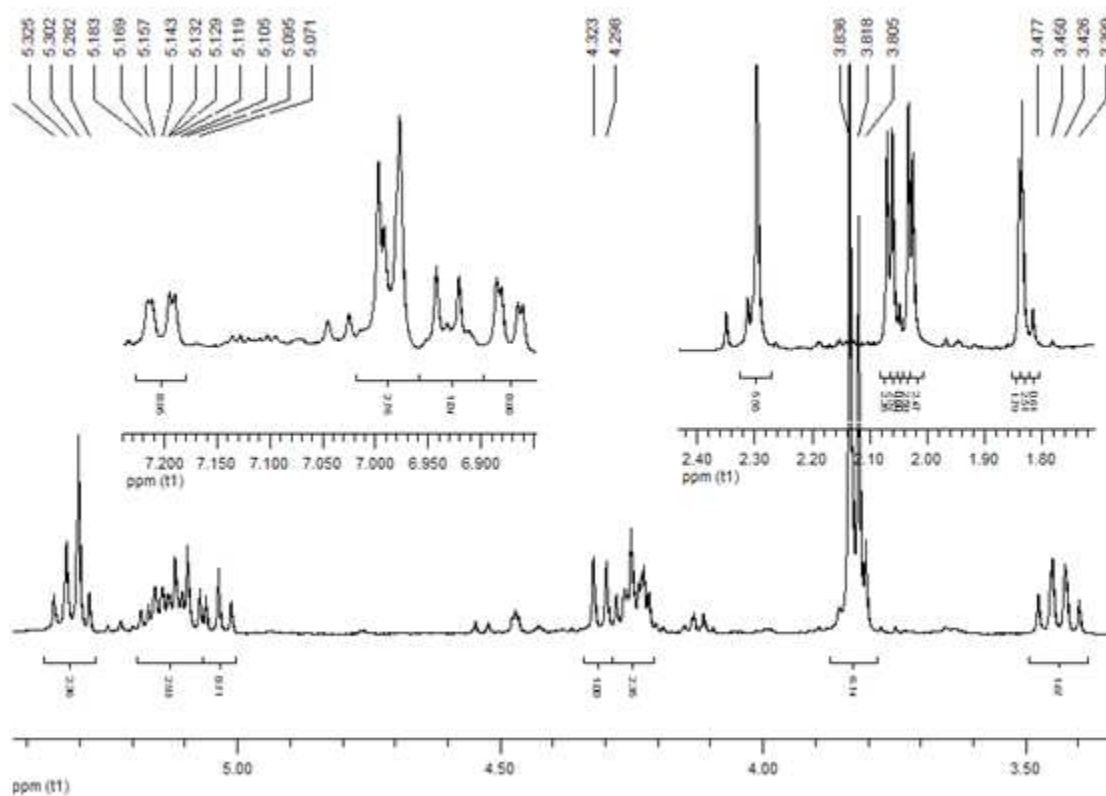


Anexo XXIV.c Espectro de HMBC do composto 17

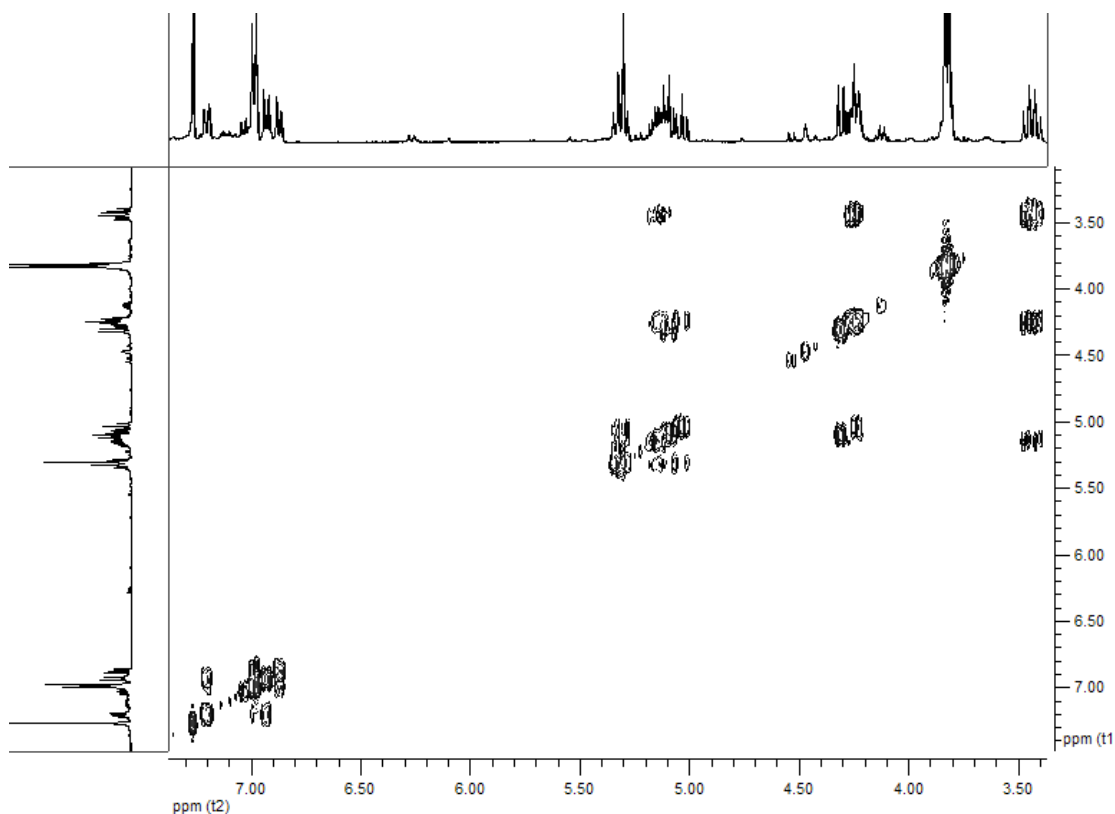


Anexo XXV.a Espectro de ^1H -RMN do composto 18

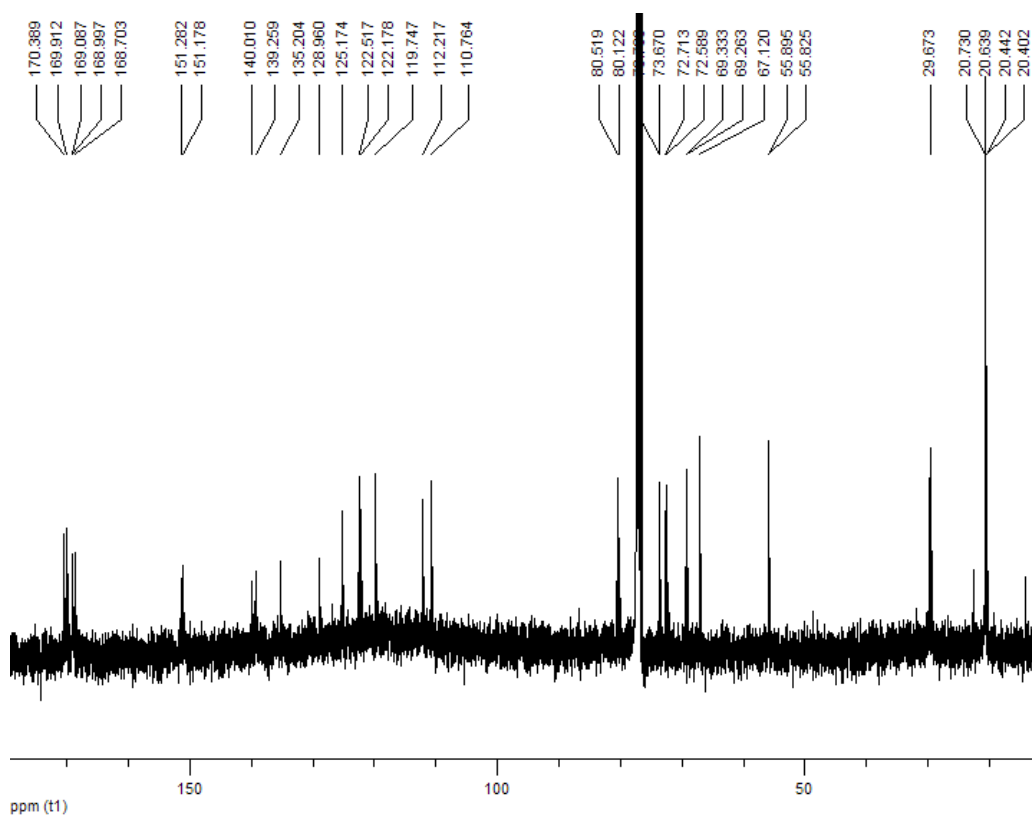
xli



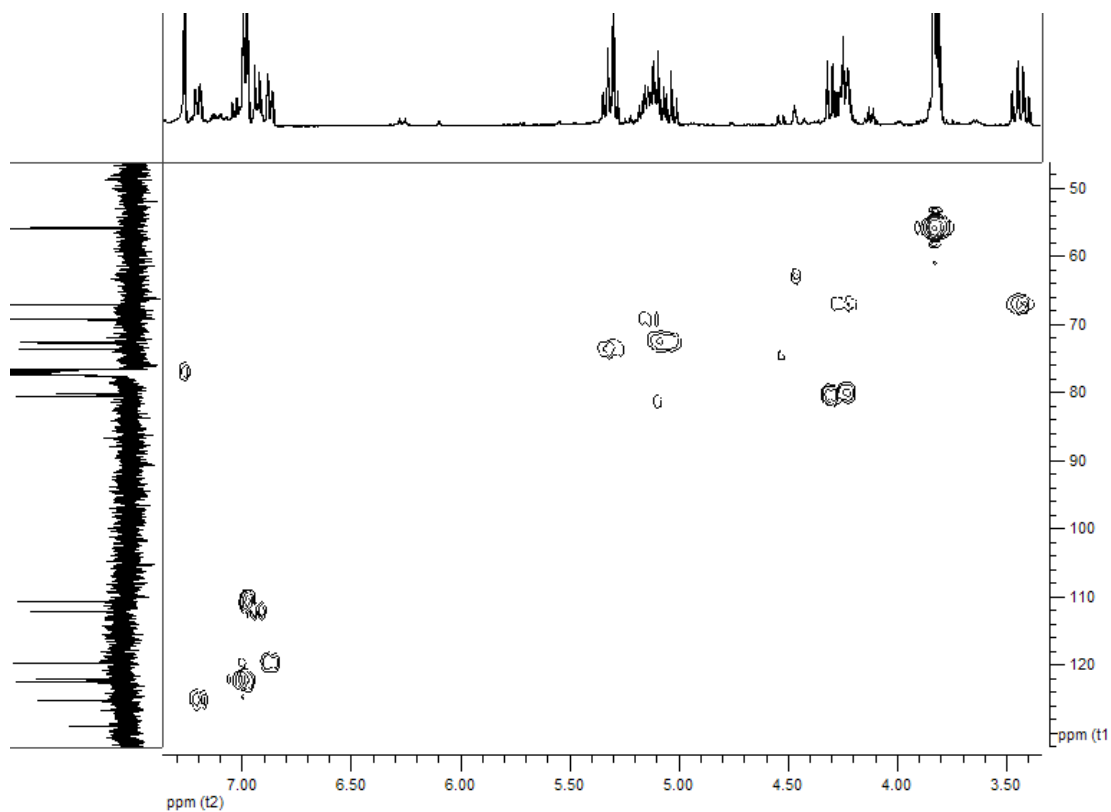
Anexo XXVI.a Espectro de ^1H -RMN da mistura dos compostos 32 e 33



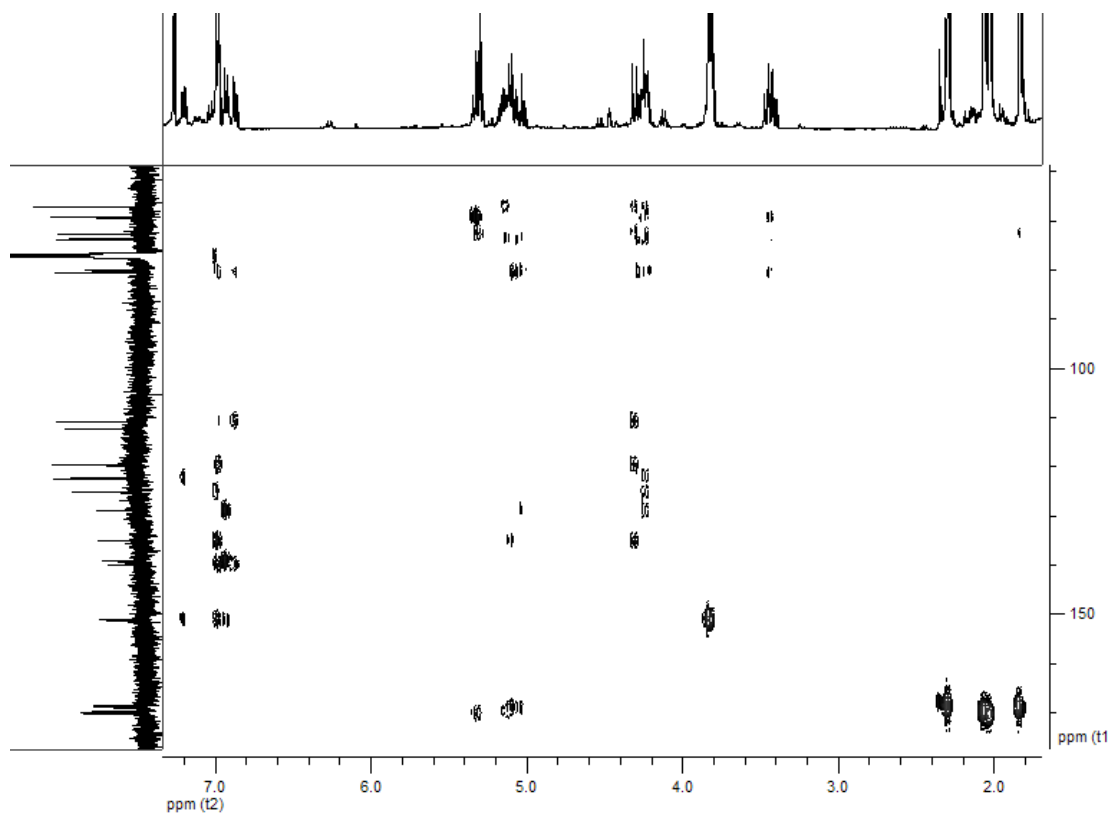
Anexo XXVI.b Espectro de ^1H - ^1H COSY da mistura dos compostos **32** e **33**



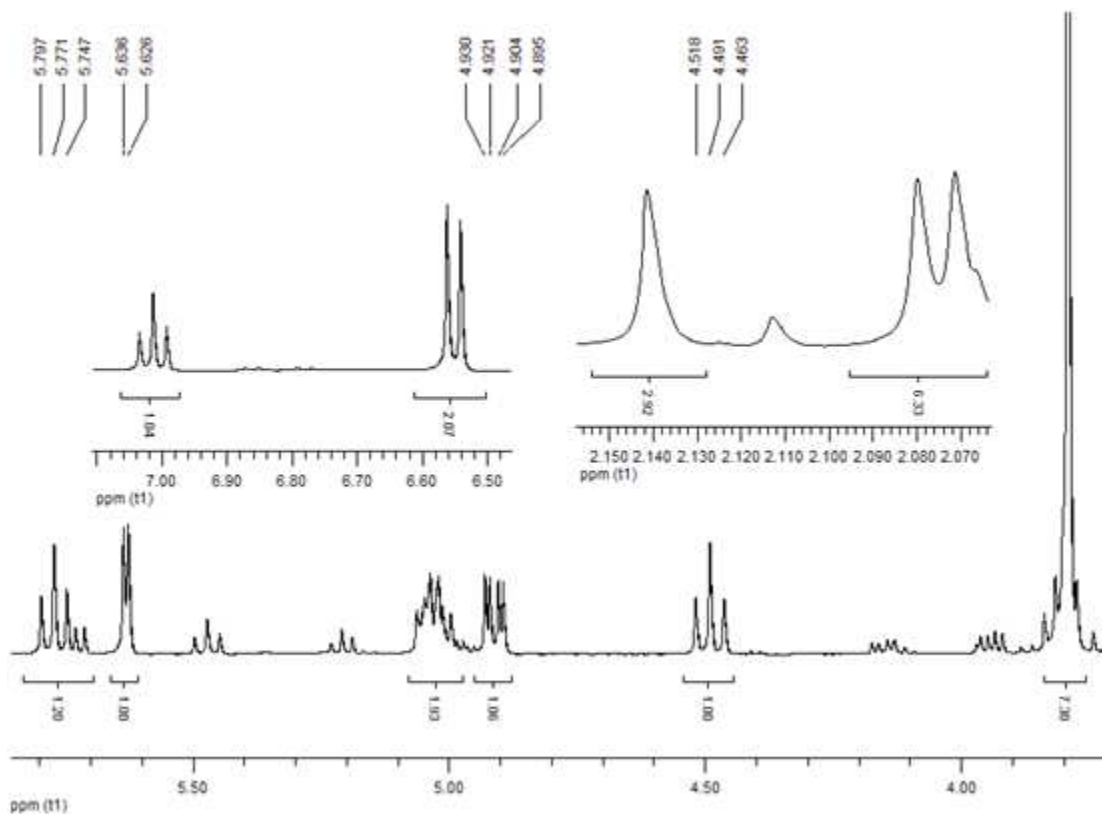
Anexo XXVI.c Espectro de ^{13}C -RMN da mistura dos compostos **32** e **33**



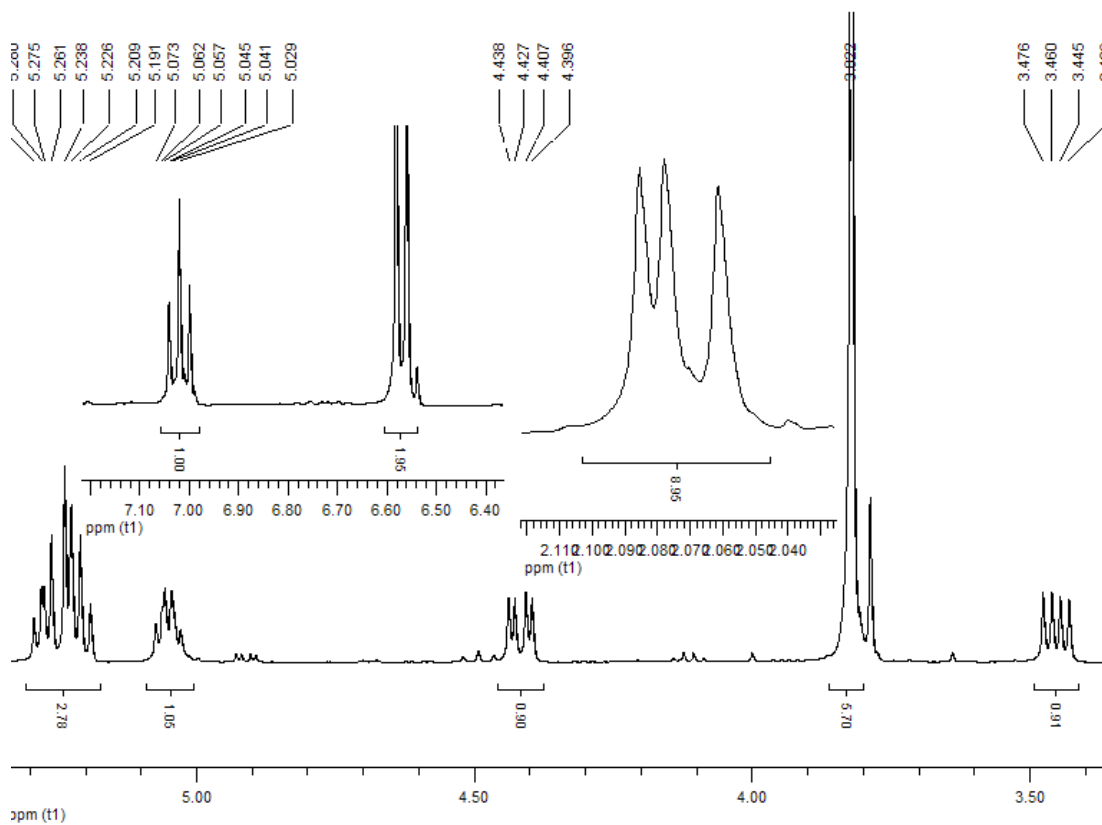
Anexo XXVI.d Espectro de HMBC da mistura dos compostos **32** e **33**



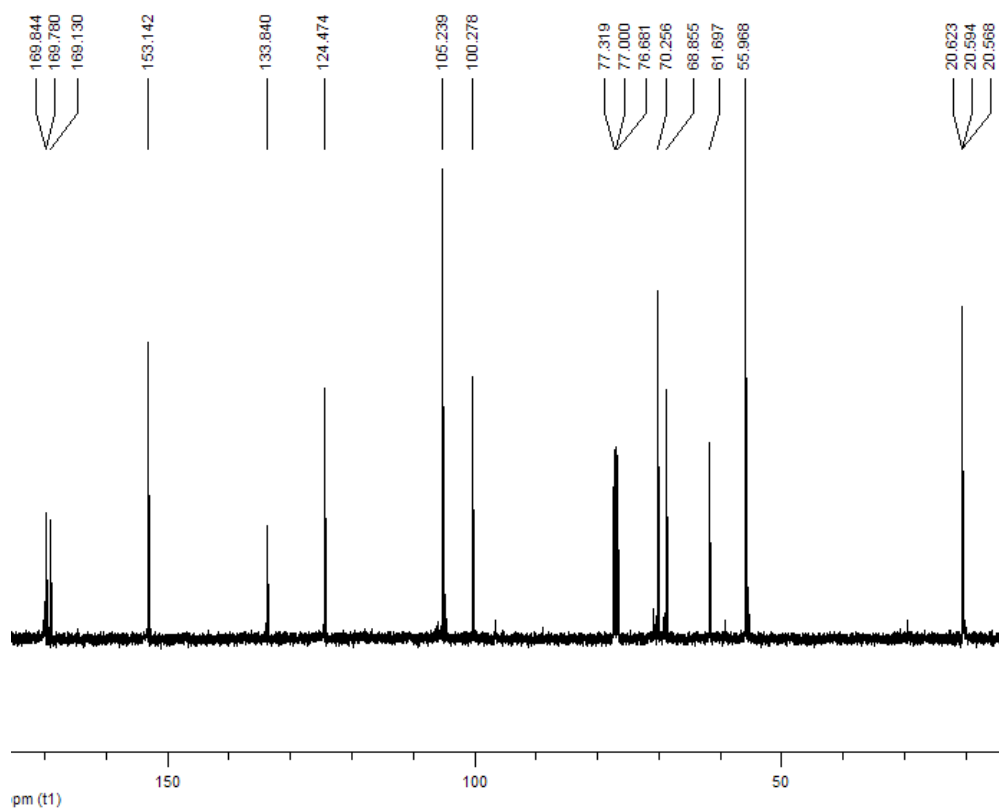
Anexo XXVI.e Espectro de HMBC da mistura dos compostos **32** e **33**



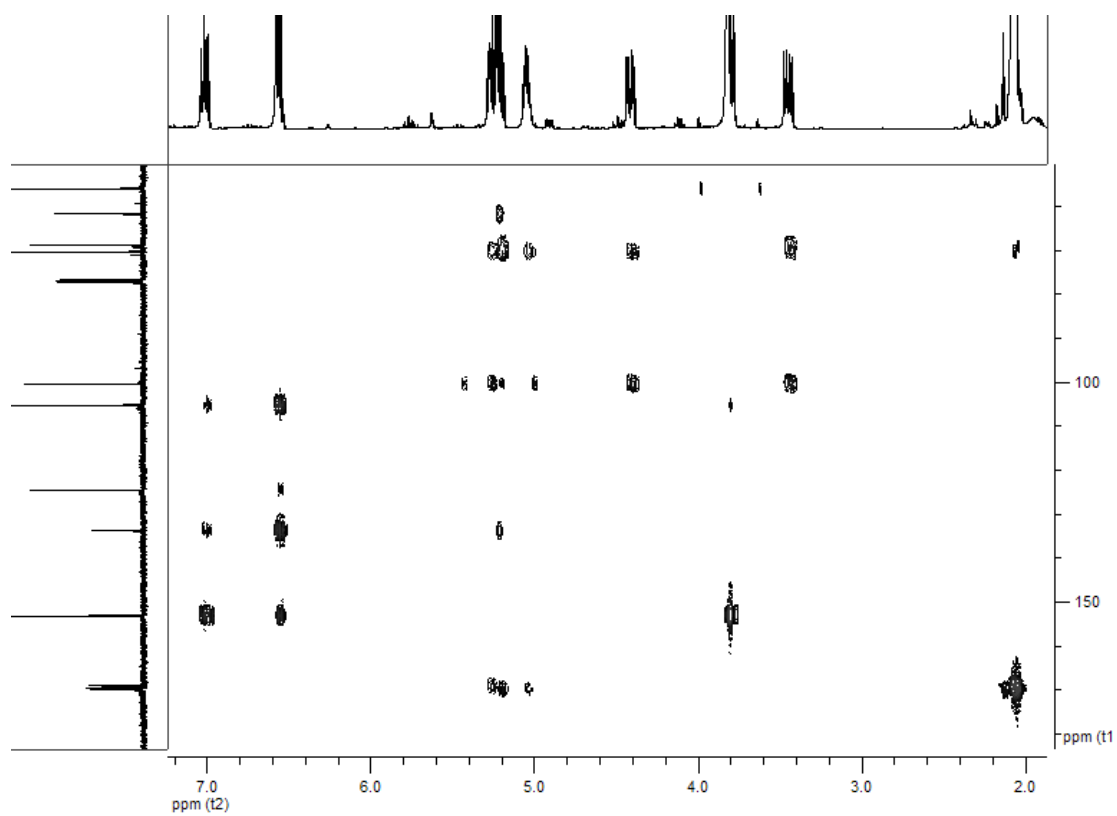
Anexo XXVII.a Espectro de ^1H -RMN do composto 19



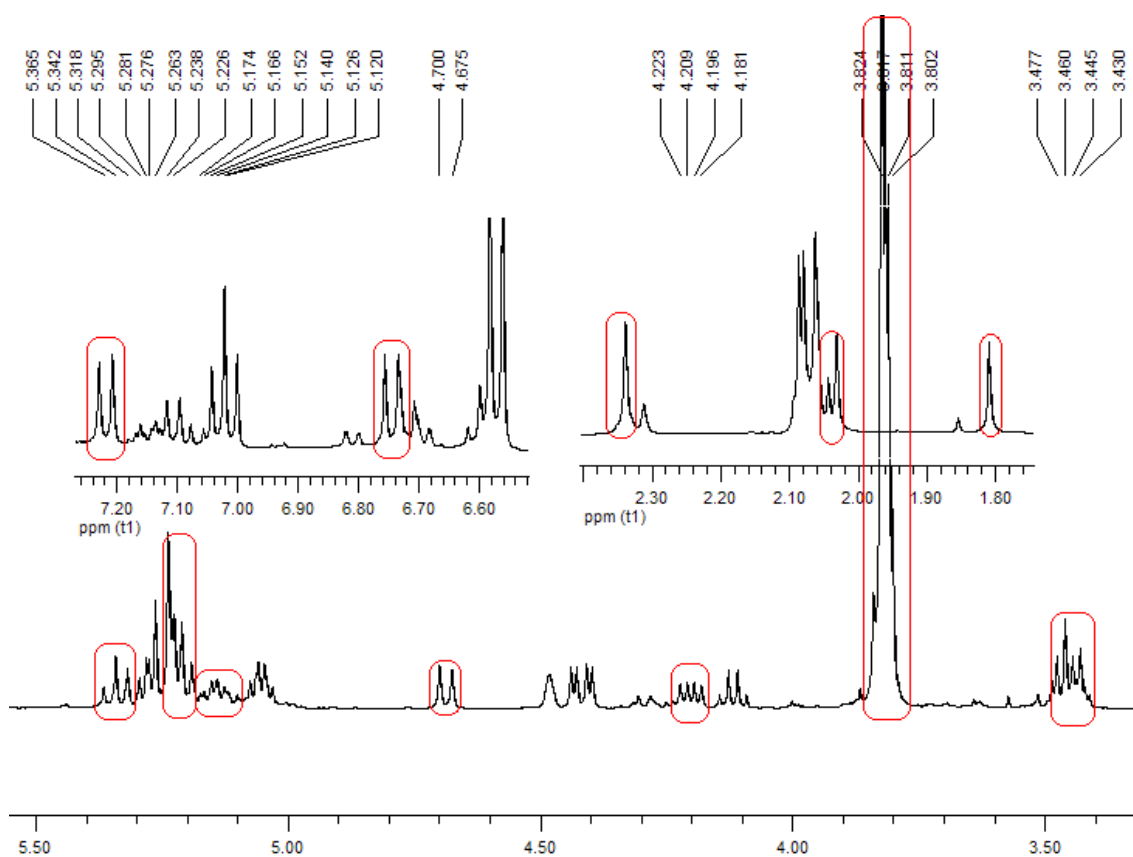
Anexo XXVIII.a Espectro de ^1H -RMN do composto 20



Anexo XXVIII.b Espectro de ^{13}C -RMN do composto 20

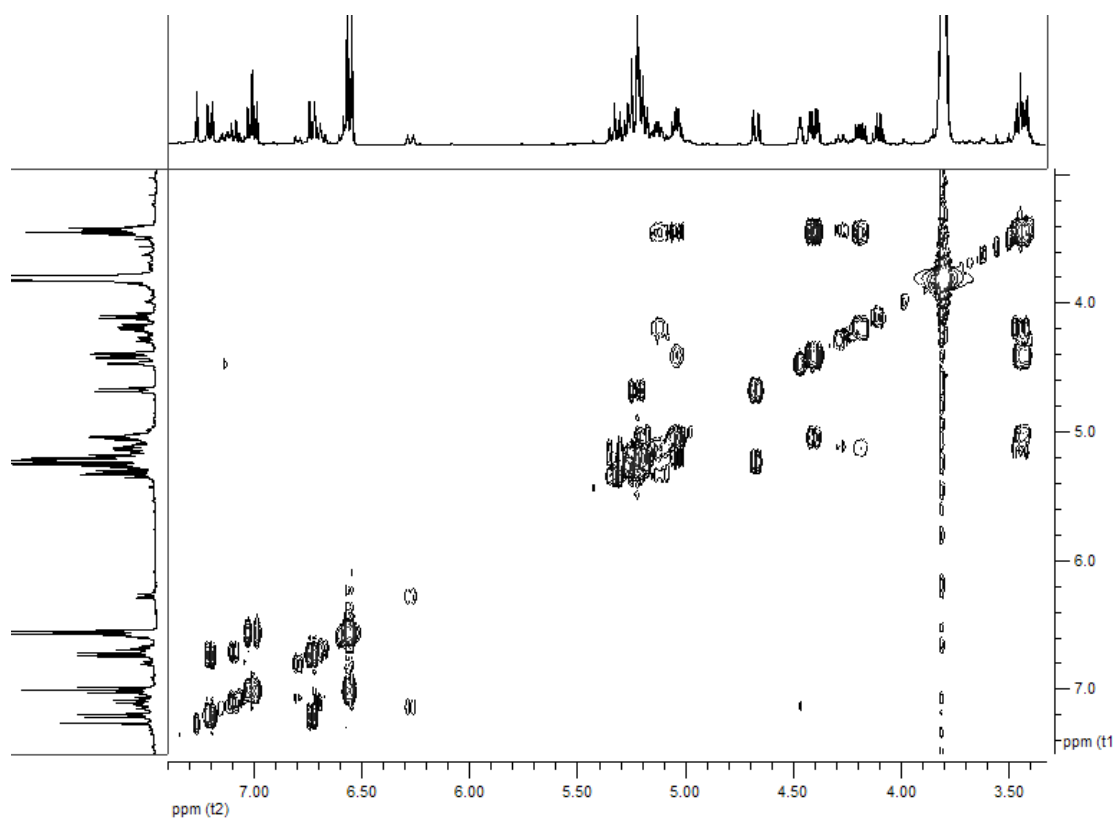


Anexo XXVIII.c Espectro de HMBC do composto 20

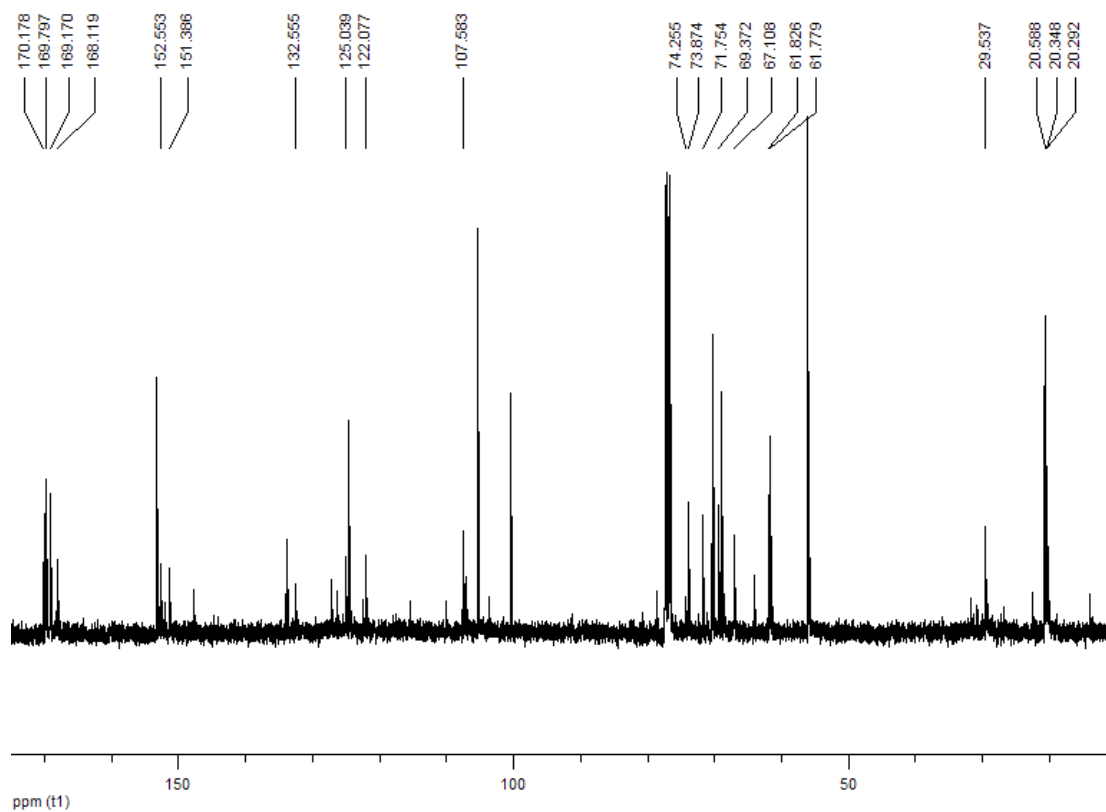


Anexo XXIX.a Espectro de ^1H -RMN do composto **34** (a vermelho) (contaminado com o composto **20**)

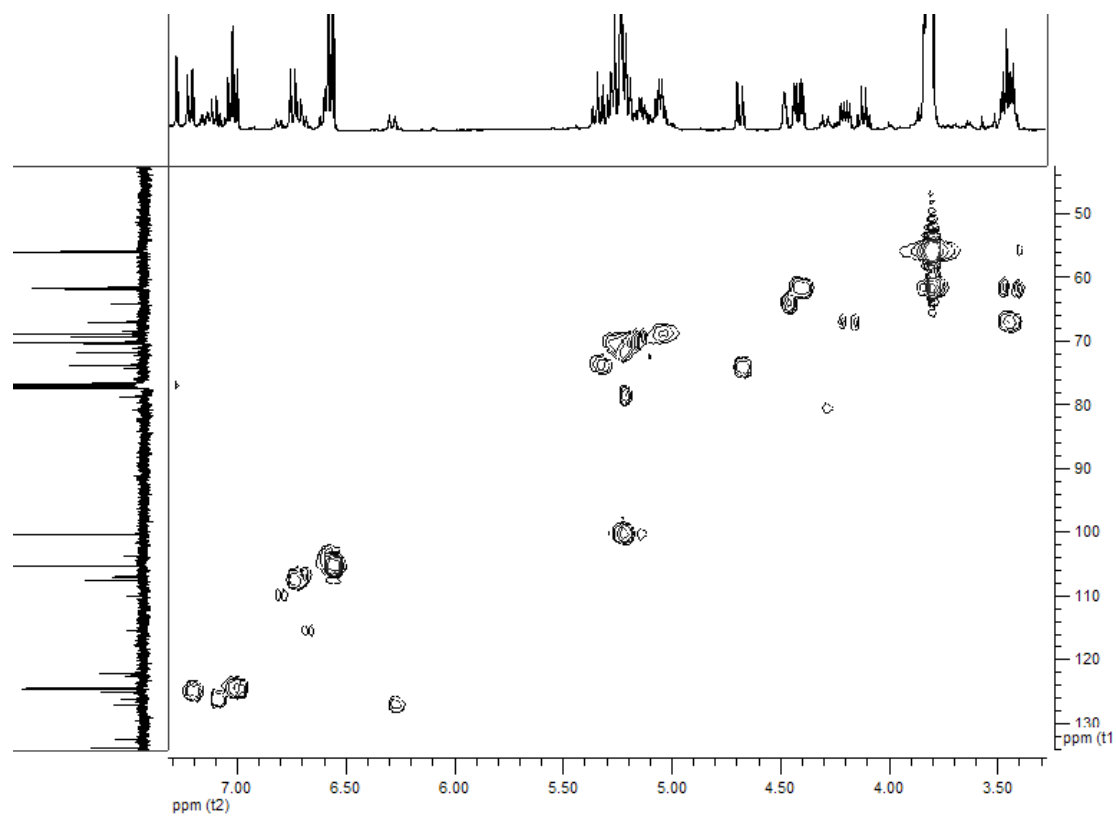
xlvi



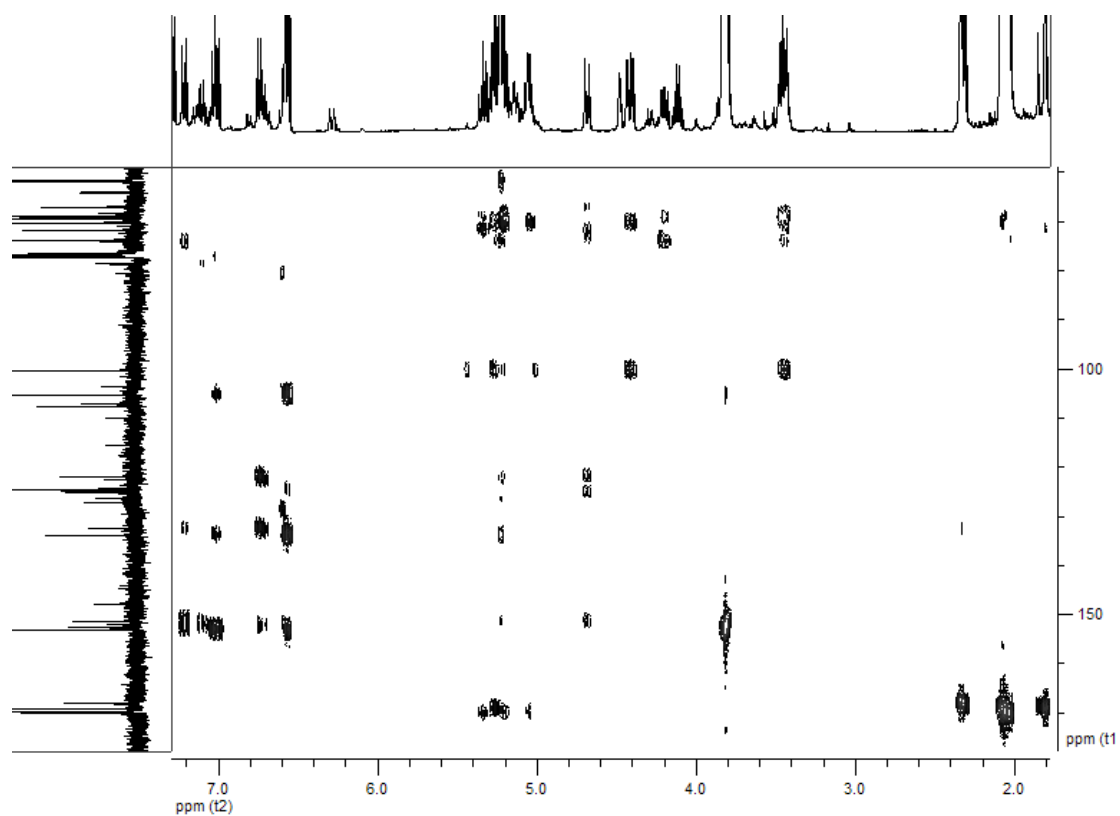
Anexo XXIX.b Espectro de ^1H - ^1H COSY do composto **34** (contaminado com o composto **20**)



Anexo XXIX.c Espectro de ^{13}C -RMN do composto **34** (contaminado com o composto **20**)



Anexo XXIX.d Espectro de HMQC do composto **34** (contaminado com o composto **20**)



Anexo XXIX.d Espectro de HMBC do composto **34** (contaminado com o composto **20**)

6.2 Isotérmicas de adsorção de azoto

Anexo XXX.a Valores de p/p^0 e n^{ads} obtidos nos ensaios de adsorção de azoto a $-196\text{ }^\circ\text{C}$ realizados ao zeólito inicial

p/p^0	$n^{ads} / \text{mmol.g}^{-1}$
$2,10 \times 10^{-5}$	0,280259
$2,01 \times 10^{-2}$	7,487101
$3,07 \times 10^{-2}$	7,596496
$5,33 \times 10^{-2}$	7,674228
$7,81 \times 10^{-2}$	7,709801
$1,03 \times 10^{-1}$	7,734853
$1,53 \times 10^{-1}$	7,777301
$2,03 \times 10^{-1}$	7,813719
$2,53 \times 10^{-1}$	7,846150
$3,03 \times 10^{-1}$	7,873768
$3,53 \times 10^{-1}$	7,896731
$4,03 \times 10^{-1}$	7,923104
$4,53 \times 10^{-1}$	7,950929
$5,03 \times 10^{-1}$	7,981494
$5,53 \times 10^{-1}$	8,012460
$6,03 \times 10^{-1}$	8,053770
$7,02 \times 10^{-1}$	8,169124
$7,99 \times 10^{-1}$	8,373129
$8,97 \times 10^{-1}$	8,690122
$9,47 \times 10^{-1}$	8,834555
$8,93 \times 10^{-1}$	8,697042
$8,03 \times 10^{-1}$	8,551912
$6,90 \times 10^{-1}$	8,327726
$6,01 \times 10^{-1}$	8,196734
$5,03 \times 10^{-1}$	8,114382
$4,04 \times 10^{-1}$	7,899865
$3,41 \times 10^{-1}$	7,868153

Anexo XXX.b Valores de p/p^0 e n^{ads} obtidos nos ensaios de adsorção de azoto a $-196\text{ }^\circ\text{C}$ realizados ao zeólito recuperado da reacção de xilosilação do resorcinol, seguida de acetilação

p/p^0	$n^{ads} / \text{mmol.g}^{-1}$
$7,00 \times 10^{-6}$	0,241199
$1,58 \times 10^{-2}$	3,862668
$2,80 \times 10^{-2}$	3,953640
$5,17 \times 10^{-2}$	4,019359
$7,72 \times 10^{-2}$	4,041246
$1,03 \times 10^{-1}$	4,051348
$1,53 \times 10^{-1}$	4,074047
$2,03 \times 10^{-1}$	4,091002
$2,54 \times 10^{-1}$	4,102590
$3,04 \times 10^{-1}$	4,118272
$3,53 \times 10^{-1}$	4,116732
$4,03 \times 10^{-1}$	4,129812
$4,54 \times 10^{-1}$	4,134735
$5,04 \times 10^{-1}$	4,154506
$5,54 \times 10^{-1}$	4,156596
$6,04 \times 10^{-1}$	4,179179
$7,03 \times 10^{-1}$	4,249813
$8,00 \times 10^{-1}$	4,408499
$8,98 \times 10^{-1}$	4,626972
$9,47 \times 10^{-1}$	4,722091
$8,92 \times 10^{-1}$	4,623762
$8,02 \times 10^{-1}$	4,527264
$7,03 \times 10^{-1}$	4,418039
$6,03 \times 10^{-1}$	4,314027
$5,02 \times 10^{-1}$	4,259611
$4,03 \times 10^{-1}$	4,117955
$3,54 \times 10^{-1}$	4,104184