

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

LUANA SILVA

**BLOCOS CONSTRUTORES DE CARBOIDRATOS PARA A QUÍMICA FINA**

Porto Alegre, 2014.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

LUANA SILVA

**BLOCOS CONSTRUTORES DE CARBOIDRATOS PARA A QUÍMICA FINA**

Monografia apresentada junto à atividade de ensino “Projeto Tecnológico” do Curso de Química Industrial, realizado na Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob orientação do Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke.

Porto Alegre, 2014.

Dedico este trabalho aos meus pais, **Edite e José**, como todas as minhas conquistas e vitórias ao longo da vida, essa também pertence a vocês. Espero ter sido merecedora de todo esforço e compreensão que me dedicaram, especialmente quanto a minha formação.

## **Agradecimentos**

Ao Professor Diogo, um grande líder e motivador, minha enorme gratidão por ter me acolhido no seu grupo. Obrigada por todo conhecimento transmitido, pela confiança depositada e orientação paciente. É um grande orgulho fazer parte da sua equipe. A você e a Angélica, desejo muito sucesso e felicidade!

Aos meus pais, minha irmã Camila e minha dinda Madelaine, agradeço por todo apoio e compreensão, principalmente durante minhas crises e minha ausências, sem vocês nada disso seria possível.

Ao Ricardo por toda paciência, ensinamentos, conversas e grande parceria. Foste fundamental durante esta minha jornada. Sempre terá a minha mais sincera amizade.

Aos meus queridos colegas de laboratório: Maraisa, Jaqueline, Bruna, Duda, Lucas, Jesse, Maira, Andressa e Natali, por toda ajuda, auxílio e momentos de descontração. Com certeza, aprendi com cada um de vocês e foram importantes de alguma forma no meu desenvolvimento e para a realização desse trabalho. Desejo a todos muito sucesso!

Aos meus amigos que me apoiaram e compartilharam comigo esta árdua jornada. Especialmente ao Douglas, a Juliana e a Andressa que me ajudaram e me incentivaram nos meus momentos de dificuldade.

Aos meus incansáveis companheiros caninos e mais fiéis amigos: Lady, Lucy, Lara e Lennon, que sempre estiveram ao meu lado nos momentos de estudo, de cansaço, de tristezas e triunfos.

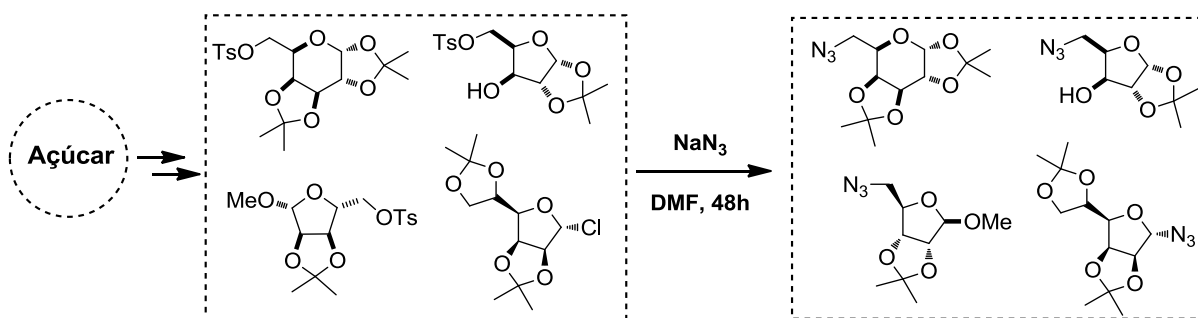
## RESUMO

Silva, L. **Blocos Construtores de Carboidrato para a Química Fina**. 2014. 65p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química Industrial) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

O presente trabalho versa sobre modificações estruturais em carboidratos e seu potencial uso como blocos construtores para a indústria da química fina. Tendo em vista as propriedades interessantes dessas moléculas, principalmente na área da síntese orgânica e da química medicinal, que faz com que o interesse de grupos de pesquisa e setores de P&D seja crescente.

Os carboidratos são uma fonte renovável de matéria-prima, versáteis e encontrados em abundância na natureza. Partindo dos carboidratos selecionados, D-galactose, D-xilose, D-ribose, D-manose e D-glicose, a rota reacional para a obtenção dos blocos construtores envolveu métodos de proteção, desproteção, funcionalização com o grupo tosil, e substituição pelo grupo azida (Esquema A).

Esquema A: Rota reacional de obtenção dos blocos construtores de carboidratos.



Após as modificações estruturais nos carboidratos escolhidos, foram obtidos com rendimentos bons a moderados os tosilatos **1** e as azidas glicosídicas **2** que correspondem aos blocos construtores almejados dos açúcares.

De posse dos rendimentos globais das reações, é avaliado o custo de produção desses blocos construtores como produtos para a indústria da química fina, bem como o custo-benefício de serem adquiridos os mesmos.

**Palavras chave:** carboidratos, blocos construtores, química fina.

## ANEXOS

Anexo A. Importações brasileiras por segmento da química fina de 2006 a 2013. ...	54
Anexo B. Exportações brasileiras por segmento da química fina de 2006 a 2013. ...	54
Anexo C. Estimativa de custos dos reagentes para produzir 10g do Tosilato da Xilose <b>7</b> . .....	55
Anexo D. Estimativa de custos dos reagentes para produzir 10g do Tosilato da Ribose <b>10</b> . .....	55
Anexo E. Relação de custos dos reagentes para produzir 10g do Tosilato da Manose <b>13</b> . .....	56
Anexo F. Estimativa de custos (R\$) dos reagentes para produzir 10g das azidas glicosídicas. ....	57
Anexo G. Espectro de RMN – $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do Tosilato da Galactose .....	58
Anexo H. Espectro de RMN – $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do Tosilato da Galactose .....	58
Anexo I. Espectro de RMN – $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da Azida da Galactose .....	59
Anexo J. Espectro de RMN – $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da Azida da Galactose .....	59
Anexo K. Espectro de RMN – $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do Tosilato da Xilose .....	60
Anexo L. Espectro de RMN – $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do Tosilato da Xilose .....	60
Anexo M. Espectro de RMN – $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da Azida da Xilose .....	61
Anexo N. Espectro de RMN – $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da Azida da Xilose .....	61
Anexo O. Espectro de RMN – $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do Tosilato da Ribose .....	62
Anexo P. Espectro de RMN – $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do Tosilato da Ribose .....	62
Anexo Q. Espectro de RMN – $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da Azida da Ribose .....	63
Anexo R. Espectro de RMN – $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da Azida da Ribose .....	63
Anexo S. Espectro de RMN – $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do Cloreto da Manose .....	64
Anexo T. Espectro de RMN – $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do Cloreto da Manose .....	64
Anexo U. Espectro de RMN – $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da Azida da Manose .....	65
Anexo V. Espectro de RMN – $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da Azida da Manose .....	65

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Inter-relação entre D-glicose, ADG e $\delta$ -gliconolactona. ....	15
Esquema 2. Cicloadição 1,3-dipolar catalisada por Cobre(I) entre azidas e alcinos terminais. ....	17
Esquema 3. Esquema de tosilção de um álcool genérico seguido de uma $S_N2$ . ....	18
Esquema 4. Esquema reacional para o preparado dos derivados da D-galactose. ...	30
Esquema 5. Esquema reacional de obtenção dos derivados da D-xilose. ....	31
Esquema 6. Esquema reacional para obtenção dos derivados da D-ribose. ....	32
Esquema 7. Esquema reacional para obtenção dos derivados da D-manose. ....	33
Esquema 8. Esquema geral para a síntese das azidas a partir de tosilatos dos carboidratos. ....	34
Esquema 9. Proposta mecanística para a formação dos <i>bis</i> -acetonídeo <b>5</b> . ....	38
Esquema 10. Proposta mecanística para a formação do <i>bis</i> -acetonídeo <b>12</b> . ....	40

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Versatilidade sintética dos carboidratos.....	14
Figura 2. Estrutura da Vancomicina.....	16
Figura 3. Exemplos de triazóis ligados a um sacarídeo.....	17
Figura 4. Selenocarboidratos derivados de tosilatos de açúcares.....	19
Figura 5. Cadeia Produtiva da Química Fina.....	20
Figura 6. Importação, exportação e saldo comercial (US\$ mil) brasileiro total no setor da química fina de 2006 a 2013.....	23
Figura 7. Alguns dos produtos químicos obtidos a partir da sacarose.....	25
Figura 8. Blocos de construção produzidos a partir de diversos carboidratos.....	26
Figura 9. Azidas glicosídicas obtidas dos carboidratos selecionados.....	34
Figura 10. Blocos construtores derivados dos carboidratos selecionados.....	37
Figura 11. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do tosilato <b>10</b> .....	39
Figura 12. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do <i>bis</i> -acetônio <b>12</b> .....	40
Figura 13. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) da azida <b>16</b> .....	42



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Alguns açúcares e seus respectivos valores comerciais. ....	13
Tabela 2. Estimativa de custos dos reagentes para produzir 10g do Tosilato da Galactose <b>3</b> . ....	36
Tabela 3. Custo de produção dos blocos construtores desenvolvidos no projeto. ....	43
Tabela 4. Preços de blocos de construção análogos disponíveis no mercado. ....	44

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>12</b>
2.1	A Química dos Açúcares .....	12
2.1.1	<b>Carboidratos como Blocos Construtores</b> .....	<b>16</b>
2.2	A Indústria e o Mercado da Química Fina .....	19
2.2.1	<b>A Indústria Química Fina no Brasil: Breve Histórico</b> .....	<b>21</b>
2.2.2	<b>Carboidratos como Matéria-Prima na Indústria da Química Fina</b> ...	<b>24</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>28</b>
<b>4</b>	<b>PROPOSTA TECNOLÓGICA</b> .....	<b>29</b>
<b>5</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>30</b>
5.1	Procedimento para a Preparação dos Derivados da D-galactose .....	30
5.2	Procedimento para a Preparação dos Derivados da D-xilose .....	31
5.3	Procedimento para a Preparação dos Derivados da D-ribose .....	32
5.4	Procedimento para a Preparação dos Derivados da D-manose .....	33
5.5	Procedimento Geral para a Preparação das Azidas Glicosídicas .....	34
<b>6</b>	<b>CUSTOS DO PROJETO</b> .....	<b>35</b>
<b>7</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>37</b>
7.1	Tosilatos Derivados de Carboidratos .....	37
7.2	Azidas Derivadas de Carboidratos .....	41
7.3	Análise de custos .....	42
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>46</b>
<b>9</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>47</b>
<b>10</b>	<b>ANEXOS</b> .....	<b>54</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A química fina tem se tornado uma das áreas mais importantes da indústria química na atualidade, entre seus principais segmentos encontram-se os intermediários de síntese e os intermediários de uso que compreendem, em sua maioria, compostos orgânicos. Seus produtos são caracterizados por apresentarem alto valor agregado, serem produzidos em pequenas escalas para aplicações altamente específicas, para serem utilizados como materiais de partida e blocos de construção, principalmente na produção de fármacos, biofármacos e agroquímicos. A síntese química e a biotecnologia são os meios de produção mais frequentemente utilizados para se obter produtos químicos finos.

Os derivados da petroquímica são a principal fonte de biomassa para a produção de compostos para a química fina, mas por se tratar de uma fonte não renovável, a busca por matérias-primas oriundas de fontes renováveis é crescente. Nesse contexto, os carboidratos vêm recebendo destaque, por se tratar da fonte de biomassa renovável mais abundante presente no planeta. Já na área da química orgânica, os carboidratos vêm sendo amplamente explorados na síntese devido a sua versatilidade sintética e por serem moléculas de baixo custo. Essas características fazem com que a química dos carboidratos apresente um grande potencial de exploração como fonte de compostos para a química fina, e que o interesse de grupos de pesquisa e setores de P&D na área seja crescente.

Motivado pela versatilidade e pelas interessantes propriedades biológicas dessas moléculas, esse projeto sugere a produção de blocos construtores derivados de carboidratos. Estes materiais de partida possuem alto apelo industrial e grande potencial econômico para a produção de novos derivados para a indústria da química fina.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

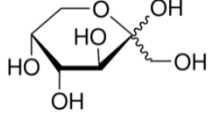
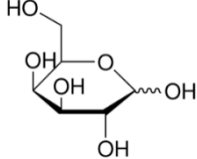
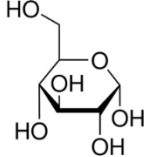
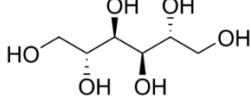
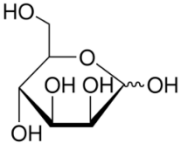
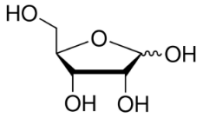
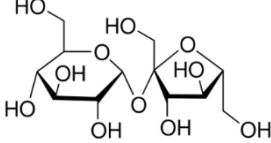
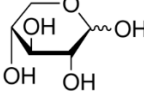
### 2.1 A Química dos Açúcares

Os carboidratos são as macromoléculas mais abundantes na natureza. Há relatos de estudos sobre as suas propriedades por alquimistas desde o século XII. Após os resultados preliminares de Emil Fisher em torno de 1828, com a determinação de configurações de monossacarídeos e a síntese total da glicose, foram feitos grandes progressos na química dos açúcares que se desenvolveu de forma acelerada, tornando-se uma das áreas mais importantes da química orgânica. A elucidação de características conformacionais, aspectos estereoquímicos e princípios estereoelétrônicos dessas moléculas têm servido como base para uma série de compostos orgânicos (LEVY; FÜGEDI, 2006).

A química de carboidratos tem ganhado crescente popularidade e o interesse pela área pode ser observado pelo grande contingente de químicos em formação que tem se aplicado à área com novas ideias e aplicações. Do ponto de vista histórico, foi a classe de compostos de maior impacto na evolução da estereoquímica. Na área de síntese total, o interesse por moléculas contendo carboidratos é decorrente das interessantes propriedades biológicas apresentadas por substâncias de origem natural que contêm núcleos destes.

Vantagens como: sua abundância natural, fácil disponibilidade, serem altamente funcionalizados, ricos em centros assimétricos; conferem aos açúcares uma alta versatilidade e propriedades químicas e físico-químicas únicas, especialmente na síntese de moléculas complexas com grande potencial para serem utilizados como blocos construtores e materiais de partida, na produção de fármacos, biofármacos e agroquímicos, impulsionando os estudos e pesquisas para aplicação destes em novas áreas, como design de fármacos, biologia molecular e materiais (STICK; WILLIAMS, 2008). Adicionalmente, outra vantagem de utilizar núcleos de açúcares é que os mesmos podem ser comercialmente adquiridos em suas formas enantiomericamente puras a preços acessíveis (Tabela 1).

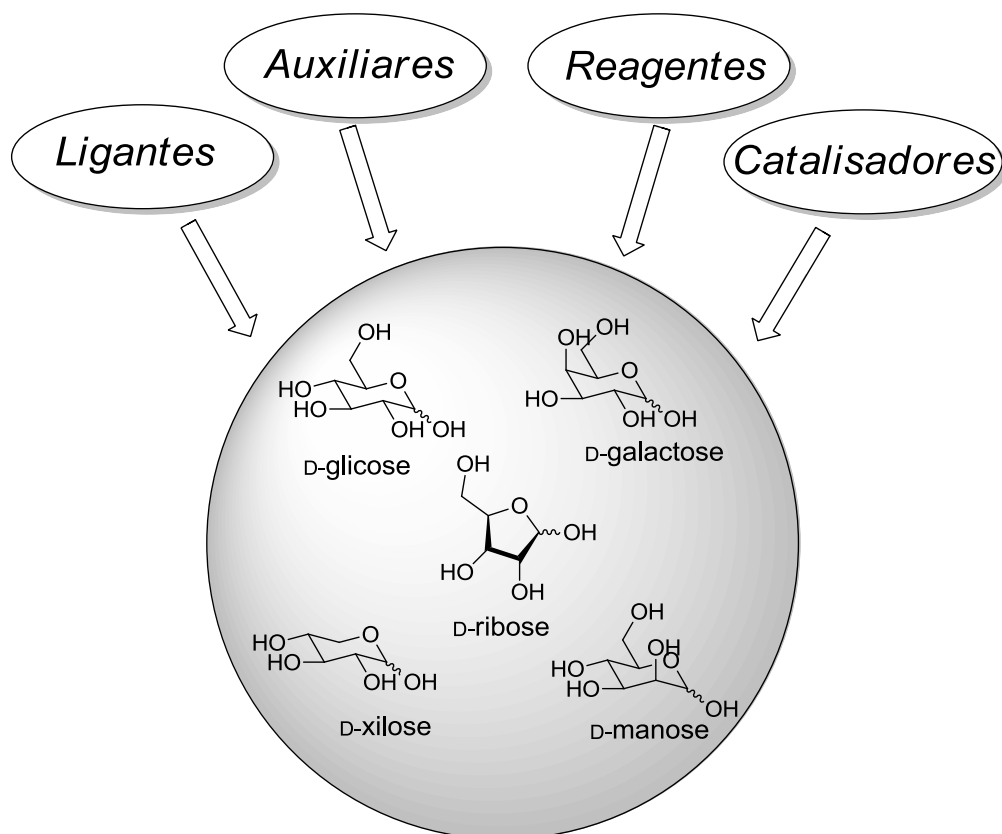
Tabela 1. Alguns açúcares e seus respectivos valores comerciais.

Nome	Estrutura	Preço (R\$/Kg)
D-Frutose		424,00
D-Galactose		502,60
D-Glicose		30,40
D-Manitol		172,00
D-Manose		1888,00
D-Ribose		885,60
D-Sacarose		126,20
D-Xilose		139,00

Fonte: SIGMA-ALDRICH, 2014.

Na área de preparação de compostos enantiomericamente puros, e da síntese total e química medicinal, o uso de materiais capazes de atuarem como blocos construtores quirais é crescente, e esforços vêm sendo voltados para o desenvolvimento de reagentes, auxiliares e catalisadores quirais. Dentre as ferramentas sintéticas utilizadas, os carboidratos são a classe de compostos quirais naturais mais abundantes recebendo, porém, menos atenção que outras classes, como terpenos e alcaloides. A utilização de carboidratos como blocos construtores quirais é promissora, devido a muitos fatores, alguns já citados anteriormente, como pureza enantiomérica, alta funcionalidade, número de centros quirais disponíveis e a existência de ambas as formas enantioméricas do mesmo carboidrato, oferecendo muitas oportunidades para derivatização e aplicação dos mesmos em síntese estereosseletiva (BOYLE, 2007).

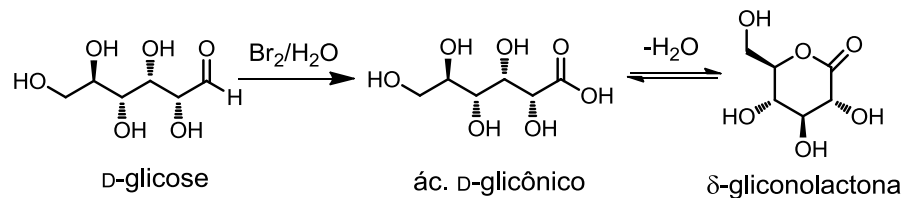
Figura 1. Versatilidade sintética dos carboidratos.



A importância e versatilidade dessas moléculas são decorrentes da facilidade com que são transformadas em substâncias acíclicas, furanosídicas ou piranosídicas. Derivados de carboidratos podem ser facilmente obtidos através de reações como oxidação, redução, aminação, cianidação, eterificação, esterificação,

isomerização, epimerização, glicosidação e formação de acetonídeos, permitindo a obtenção de uma variedade de blocos construtores glicosídicos através de rotas simples (HANESSIAN, 1997; BOLS, 1996). Como exemplo temos a  $\delta$ -gliconolactona que tem uma produção mundial estimada em 30.000 ton/ano, obtida pela oxidação do carbono anomérico da glicose, obtendo o ácido D-glicônico (ADG) seguido de desidratação, com rendimento de 97% (Esquema 1), seus derivados são utilizados como fármacos ou como produtos da química fina de uso diversificado na indústria química (REIS et al., 2011; FERREIRA et al., 1992).

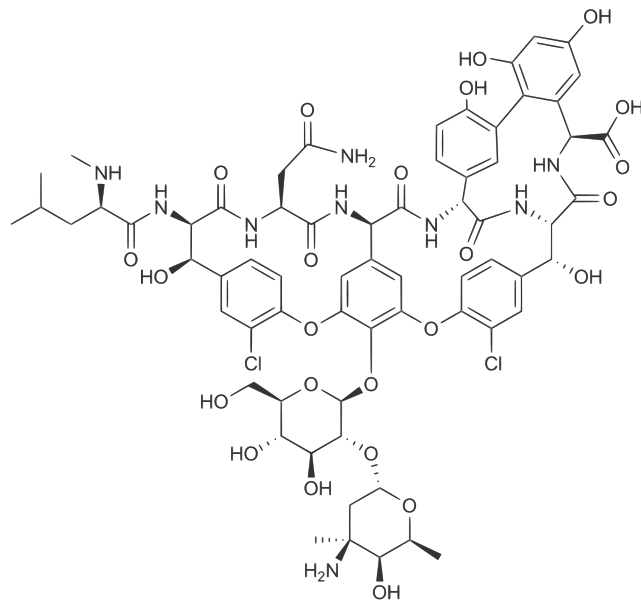
Esquema 1. Inter-relação entre D-glicose, ADG e  $\delta$ -gliconolactona.



Em outro contexto, a química de carboidratos tornou-se uma importante conexão entre a química orgânica, a biologia e a química medicinal. Devido ao papel cada vez mais importante que açúcares têm apresentado em glicobiologia: na terapia anti-infectiva como componentes de antibióticos, agentes antitumorais e antivirais e em áreas farmacêuticas relacionadas, a área tornou-se instigante para o desenvolvimento de novos fármacos (VARKI et al., 2009).

Um dos grupos de glicoconjugados de grande interesse na área farmacêutica e medicinal são os glicopeptídeos e as glicoproteínas, contendo núcleos de carboidratos e de aminoácidos (BIOCHEMISTRY, 2014). Entre as funções biológicas apresentadas pela classe encontram-se ação anti-inflamatória (WEIS & DRICKAMER, 1996), bactericida, anti-viral (SHARON & LIS, 1995) e imunológica (DWEK, 1996; RUUD, 2001). Como exemplo temos a Vancomicina (Figura 2), antibiótico glicopeptídico mais utilizado no mundo, é utilizada no tratamento contra infecções bacterianas (SMITH et al., 1999).

Figura 2. Estrutura da Vancomicina.



Fontes naturais de glicopeptídeos e glicoproteínas são limitadas. Devido à importância biológica desses compostos, entre outros glicoconjugados, o desenvolvimento de métodos sintéticos para sua obtenção é fundamental para avanços nos estudos do comportamento de glicoconjugados em sistemas biológicos, atendendo à crescente demanda por novos compostos.

### 2.1.1 Carboidratos como Blocos Construtores

Em vista do exposto acima, são inúmeros os compostos existentes derivados de açúcares e que podem ser utilizados como blocos construtores na síntese de moléculas das mais diversas classes. Uma revisão detalhada de cada uma delas está fora da abrangência delineada para o presente trabalho e portanto, decidiu-se incluir exemplos selecionados e alinhados com o contexto do projeto desenvolvido.

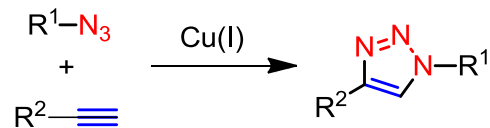
#### 2.1.1.1 Azidas glicosídicas como Blocos Construtores

Após o primeiro relato de carboidratos contendo um grupo azida em 1930, vários métodos foram desenvolvidos para inserção do grupo em diferentes posições de açúcares. Em um primeiro momento, o grupo era usado apenas como sinton para obtenção de aminas. Logo passou a ser utilizado como grupo protetor também para aminas, método muito utilizado na preparação de derivados glicosídicos funcionalizados com o grupo amina (BECKMANN & WITTMANN, 2010).



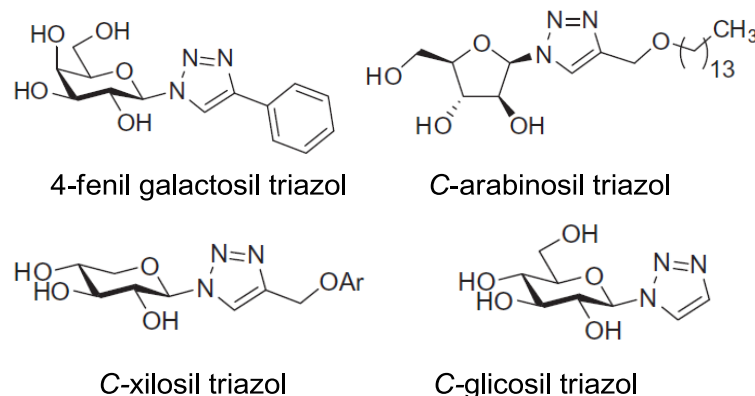
Recentemente as azidas se tornaram uma ferramenta importante na obtenção de glicopeptídeos e glicoproteínas através de blocos construtores contendo o grupo, provocando grande impacto na área da glicobiologia. Neste contexto, merece destaque a reação de cicloadição [3+2] azida-alcino catalisada por cobre (Esquema 2) (ROSTOVTSEV, 2007), que é um dos melhores exemplos do conceito de reação *click*. A cicloadição 1,3-dipolar de azidas a alcinos catalisada por cobre (I) (CuAAC), também é uma das rotas mais importantes na síntese de triazóis utilizados na obtenção de glicoconjugados (MORO et al, 2013); o método tem sido extensivamente aplicado no desenvolvimento de neoglicoconjugados como glicopeptídeos e glicoproteínas miméticos, bioconjugação, desenvolvimento de novos fármacos e na área de ciência dos materiais (MOSES & MOORHOUSE, 2007).

Esquema 2. Cicloadição 1,3-dipolar catalisada por Cobre(I) entre azidas e alcinos terminais.



Como exemplo de glicosil triazóis preparados através de reações *click* com azidas temos a 4-fenil galactosil triazol (derivada da D-galactose), que inibe a atividade da enzima glicosidase, a C-arabinosil triazol (derivada da L-arabinose) que apresenta atividade bactericida, a C-xilosil triazol (derivada da D-xilose) responsável por iniciar a síntese de algumas glicoproteínas no organismo e a C-glicosil triazol (derivada da D-glicose), que demonstrou ser capaz de ativar a ação de linfócitos no organismo (Figura 3) (SLÁMOVÁ, 2010).

Figura 3. Exemplos de triazóis ligados a um sacarídeo.

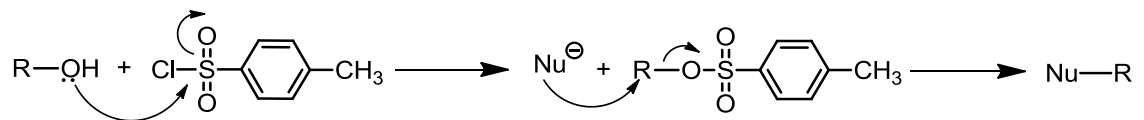


A atividade biológica juntamente com as interessantes propriedades apresentadas por triazóis ligados a carboidratos justifica o interesse no desenvolvimento destes glicoconjugados. Espera-se que o escopo de sacarídeos utilizados por essa metodologia e a avaliação do potencial das respectivas moléculas para uso como agente medicinal seja crescente.

### 2.1.1.2 Tosilatos como Blocos Construtores

O grupo tosil (Ts) é derivado do cloreto de 4-toluenosulfonila (cloreto de toсила, TsCl). Na síntese orgânica, são utilizados como grupo protetor para álcool. Álcoois podem ser convertidos em tosilatos através da reação com cloreto de toсила na presença de base, sendo o grupo tosil um grupo de saída melhor que o álcool original. Tosilatos são bons substratos para reações de substituição, reagindo com nucleófilos de forma semelhante a haletos de alquila, sendo uma alternativa ao uso de haletos, já que não necessitam de condições muito ácidas (Esquema 3).

Esquema 3. Esquema de tosilização de um álcool genérico seguido de uma S<sub>N</sub>2.



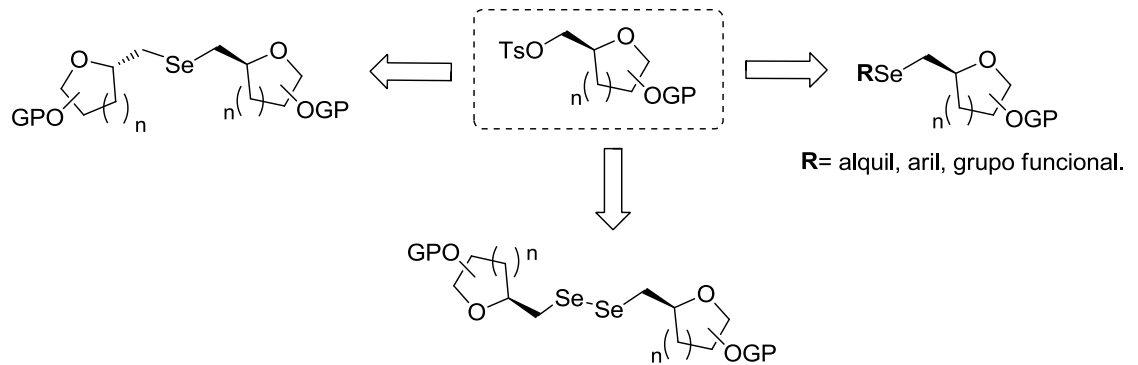
Na química de carboidratos, os tosilatos são utilizados como grupo protetor para as hidroxilas dos açúcares e na obtenção de derivados glicosídicos eletrofílicos, que podem ser utilizados na obtenção de glicosídeos (EBY, 1974). Recentemente, foi demonstrado a possibilidade de se obter desoxiaçúcares, moléculas de grande importância biológica, a partir de tosilatos glicosídicos através de reações de glicosilação via S<sub>N</sub>2 (ISSA, 2014).

Um exemplo da utilização de tosilatos de carboidratos como intermediários de síntese, seria a obtenção de aminoaçúcares, moléculas de grande aplicação biológica e medicinal. Após a conversão do tosilato em azida, é possível converter o grupo azida em amina através de uma redução (CORSI, 2013).

Nosso grupo de pesquisas vêm utilizando tosilatos oriundos de açúcares como precursores na obtenção de selenocarboidratos (Figura 4) para o desenvolvimento de metodologias, atividade biológica e ligantes quirais (AFFELDT

et al., 2012; BRAGA et al., 2010). A diversidade de aplicações para os compostos obtidos pelo grupo evidencia a versatilidade sintética desses blocos construtores para obtenção de glicoconjugados.

Figura 4. Selenocarboidratos derivados de tosilatos de açúcares.



## 2.2 A Indústria e o Mercado da Química Fina

A química fina é o setor mais dinâmico daqueles que compõe o complexo químico, entre os seus principais segmentos em nível mundial estão os intermediários de síntese e os intermediários de performance. Apenas para fins de contextualização, a indústria da química fina compreende uma variedade de produtos químicos de alto valor agregado e conteúdo tecnológico, produzidos em quantidades limitadas em pequenas escalas. As principais classes de produtos são os fármacos e defensivos agrícolas, que juntos representam mais de 80% do mercado da química fina. Entre os principais perfis de empresas que compõe o setor fazem parte:

- As grandes empresas químicas globalizadas que dominam produtos e processos em várias etapas de todo complexo químico;
- Empresas de especialidades que atuam na ponta do mercado e que produzem a partir de produtos químicos *commodities* ou intermediários de síntese;
- Empresas independentes, com forte base tecnológica, e especializadas em linhas de produtos ou tipo de reação química. Entre estas incluem-se as que realizam síntese para terceiros;
- Empresas especializadas em processos de risco. Geralmente exploraram oportunidades oriundas de descobertas científicas.

Em relação aos segmentos de produtos, os intermediários químicos de síntese compreendem moléculas, geralmente orgânicas, fabricadas através de síntese química a partir de matéria-prima orgânica, seja de origem petroquímica ou de biomassa. Os mesmos são utilizados posteriormente para a produção dos intermediários de performance, que possuem como característica a aplicação bem definida, como a atividade biológica. São chamados também de princípio ativo, sendo utilizados na obtenção de especialidades e em formulações e composições, como fármacos, aditivos e catalisadores. Na figura 5 está representada a cadeia produtiva para a química fina (OLIVEIRA, 2005).

Figura 5. Cadeia Produtiva da Química Fina.

<p><b>ORGÂNICOS</b></p> <p><i>Petroquímica e Biomassa</i></p>	<p><b>INTERMEDIÁRIOS DE SÍNTESE</b></p>	<p><b>INTERMEDIÁRIOS DE USO OU DE PERFORMANCE</b></p> <p><i>Fármacos ou Produtos Técnicos</i></p>	<p>Medicamentos</p>
<p><b>INORGÂNICOS</b></p> <p><i>Minerais Extrativos</i></p>		<p>ADITIVOS</p> <p>CATALISADORES</p>	<p>Agroquímicos</p>

Fonte: OLIVEIRA, 2005.

O complexo industrial da química fina cobre uma extensa variedade de produtos químicos, com diferentes graus de pureza. Dentre os segmentos já citados, a química fina compreende produtos classificados como:

- Intermediários de síntese
- Intermediários de uso ou princípios ativos, com destaque:
  - Farmoquímicos
  - Ingredientes ativos de defensivos agrícolas

As especialidades da química fina reúnem produtos nos seguintes segmentos:

- Medicamentos (uso humano e animal):
  - Sintéticos
  - Biotecnológicos

- Fitoterápicos (e Fitocosméticos)
- Catalisadores
- Corantes e Pigmentos
- Aditivos
- Aromas e fragrâncias
- Defensivos Agrícolas
- Vacinas (uso humano e animal)

O mercado mundial na área da química fina está sempre se reestruturando devido ao ritmo intenso de mudanças no setor, decorrentes principalmente: da entrada de novos concorrentes, instabilidade do mercado (a exemplo, as farmacêuticas), necessidade de novas tecnologias e fontes de matéria-prima. Frente a este quadro, as empresas do setor químico apresentam alto investimento em pesquisa e inovação, buscando se consolidar nos segmentos da química fina e especialidades.

### **2.2.1 A Indústria da Química Fina no Brasil: Breve Histórico**

A indústria química no país começou a se desenvolver na década de 1970, com a implementação do primeiro parque petroquímico brasileiro, visando proteger o mercado interno pela diminuição das importações através da política pública. A indústria petroquímica deu origem às indústrias produtoras de resinas, fibras e fertilizantes. Ao final desta década, já haviam surgido às primeiras empresas atuantes na área de fármacos e medicamentos, os primeiros laboratórios do país eram vinculados aos laboratórios multinacionais.

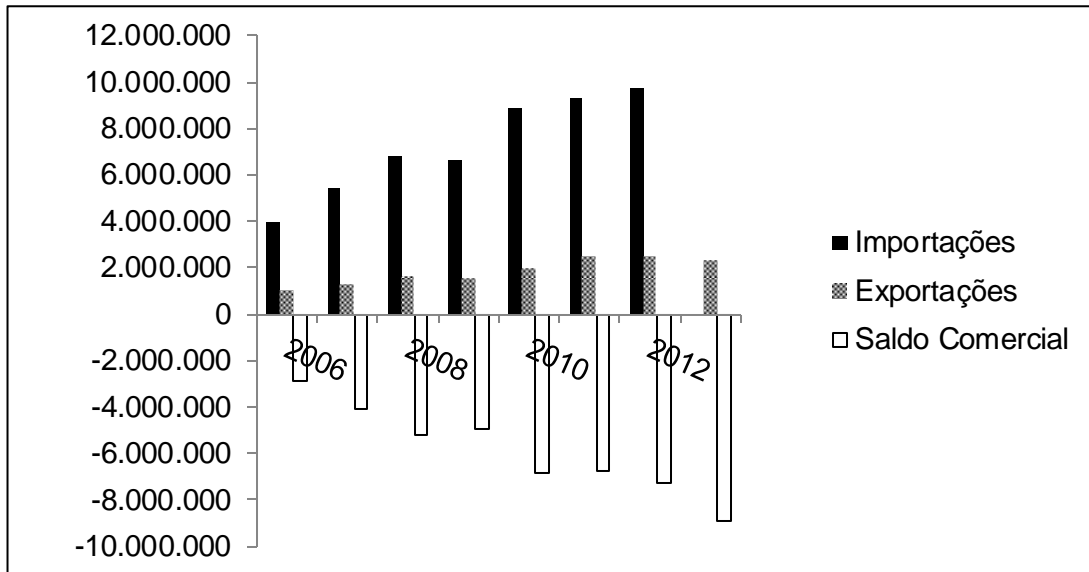
Durante os anos 80 se desenvolveu um grande programa de incentivo a industrialização na área da química fina e apoio ao desenvolvimento tecnológico, com a criação do Programa Nacional de Acesso a Qualificação (PRONAQ) e apoios financeiros do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PADCT- CNPq), do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), da Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), para projetos industriais, e associação com empresas estrangeiras. Durante o período de 1984 e 1990, foram feitos investimentos em P&D pela FINEP, e para projetos industriais via BNDES, que atingiram valores em torno de um bilhão de dólares. A Associação Brasileira das

Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades (ABIFINA), também foi criada nessa década, em 1986, com o objetivo de defender o desenvolvimento industrial e tecnológico brasileiro. Ela é constituída por empresas industriais localizadas por todo o país, com esforços voltados para a área de inovação tecnológica.

Com a abertura comercial realizada pelo governo federal no início dos anos 90, e a queda da proteção tarifária sobre as importações, houve uma grande onda de importações gerada, independente do nível de consolidação dos setores industriais e de sua competitividade frente à indústria estrangeira, sem prever qualquer período de adaptação de mercado brasileiro. Foi estimado pelo Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior que, somente na área da química fina, foram fechadas cerca de 1100 unidades produtivas no Brasil, e cancelados 335 projetos de desenvolvimento industrial. A expectativa com a abertura comercial era promover um choque interno de competitividade com ganhos de produtividade, aumentar o acesso da população a bens melhores e mais baratos. Esperava-se que os reflexos da competitividade iriam se refletir em ganhos nas exportações do Brasil para os demais países da América do Sul e África, o que contrabalancearia o aumento das importações.

Após o *déficit* gerado por esse período, o setor voltou a retomar seu crescimento apenas em 2004. Na Figura 6 estão representadas as importações e exportações do setor, compreendidos entre 2006 a 2013, bem como o saldo comercial resultante indicando que este continua deficitário. De forma geral, o saldo comercial apresenta um *déficit* em todos os segmentos da química fina no país, com destaque para os segmentos de defensivos agrícolas, farmoquímicos e medicamentos, que apresentam um *déficit* superior a 2 bilhões cada (ABIFINA, 2014).

Figura 6. Importação, exportação e saldo comercial (US\$ mil) brasileiro total no setor da química fina de 2006 a 2013.



Adaptado de: ABIFINA, 2014.

Com o desenvolvimento da petroquímica no país nos anos 60, houve a expansão industrial do setor químico de produtos de base, seguido pelo segmento de cloro-soda e fertilizantes, este último amparado na expansão da fronteira agrícola no país. Com o aumento da disponibilidade de matéria-prima, os mercados de fármacos/farmacêutico, de tintas e corantes e de defensivos agrícolas foram impulsionados. O mercado nacional de defensivos agrícolas e de produtos farmacêuticos cresceu rapidamente, se colocando entre os mais importantes do mundo, e várias empresas líderes passaram a produzir também no Brasil os produtos finais destinados ao consumo, ficando as importações restritas a princípios ativos e aos intermediários de síntese.

O déficit na balança comercial do setor químico é gerado basicamente em função das crescentes importações de intermediários de síntese e princípios ativos, o que ressalta a necessidade desenvolvimento da química fina no país visando diminuir o saldo comercial negativo do setor em todos os seus segmentos, para não só atender a demanda do mercado interno, mas também ser capaz de gerar excedentes exportáveis.

Apesar do déficit acumulado, observa-se um crescimento nas exportações brasileiras no setor, especialmente de fármacos, medicamentos e defensivos agrícolas, que vêm apresentando um faturamento crescente nos últimos anos, o segmento de medicamentos faturou mais de 1 bilhão em 2011. Atualmente, o

mercado da química fina representa cerca de 20% do faturamento em exportação do setor químico no país (Anexo A e B).

A indústria química brasileira ocupa a nona posição mundial no *ranking* mundial, atrás dos Estados Unidos, Japão, China, Alemanha, França, Coreia, Reino Unido e Itália, estando à frente da Rússia, Índia, Bélgica, Holanda, Finlândia e Suíça (COMASSETO, 2008). A competitividade internacional e o crescimento da indústria química do Brasil estão condicionados ao desenvolvimento do conhecimento científico requeridos para a evolução tecnológica e lançamento de novos produtos no setor, ressaltando que a inovação tecnológica começa pela pesquisa acadêmica, posteriormente dando origem a tecnologia para fabricar o produto que o mercado deve absorver.

### **2.2.2 Carboidratos como Matéria-Prima na Indústria da Química Fina**

A conversão de biomassa para a química fina é um dos grandes desafios da indústria química na atualidade e uma meta em comum entre governos, universidades, centros de pesquisa e corporações. Atualmente, os principais insumos utilizados para a fabricação de produtos da química fina são fontes não-renováveis, como o carvão, o petróleo, o gás natural. Além de serem fontes finitas, essas biomassas apresentam um custo elevado, sendo evidente a necessidade da utilização de matéria-prima renovável como alternativa na indústria química. As biomassas de fontes renováveis surgem como substituintes para esses insumos de fontes esgotáveis, sendo caracterizados por materiais orgânicos disponíveis em uma base renovável, como resíduos agroindustriais (bagaço de cana, serragem, resíduo de papel, folhas, etc.), madeira e resíduos alimentares (bagaço de frutas, casca de arroz, etc.), esgoto terciário e outros materiais residuais das indústrias. Entre as classes de compostos que constituem a chamada biomassa renovável estão moléculas de natureza química diferente, como os açúcares, terpenos lipídios e biopolímeros (celulose, quitina, amido, lignina e proteínas).

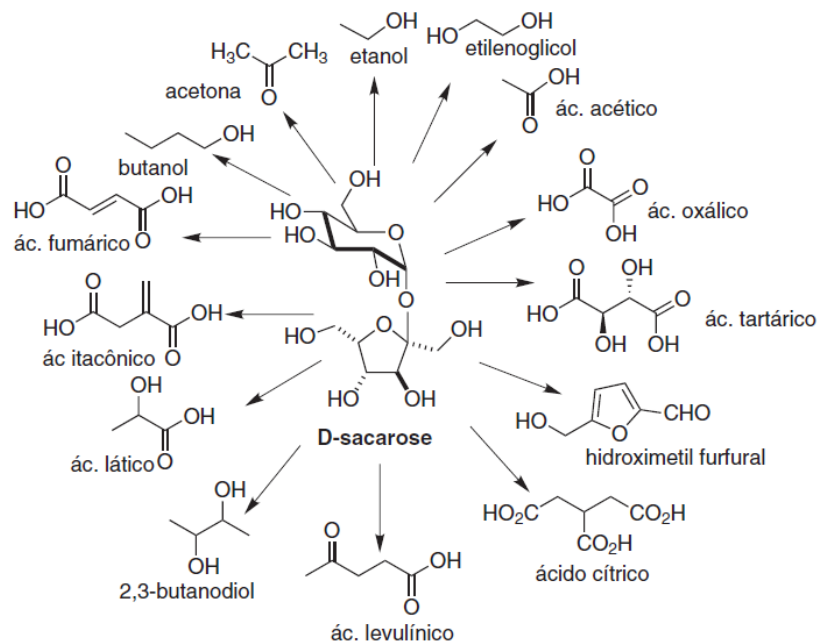
Nesse contexto, destaca-se a classe dos carboidratos que são a fonte de biomassa mais abundante na terra, representando 75% das fontes renováveis de biomassa (FERREIRA et al., 2013). Por serem materiais renováveis e de baixo custo os carboidratos deverão ser no futuro as fontes economicamente mais viáveis para substituir os atuais derivados petroquímicos. Já existem metodologias capazes de



produzir, através de processos viáveis, derivados de carboidratos de interesse industriais como, intermediários de síntese, produtos farmacêuticos, especialidades químicas, ou blocos construtores enantiomericamente puros para síntese orgânica.

Entre os principais carboidratos utilizados hoje para produção de compostos químicos estão: a celulose, o amido, a quitina e a sacarose. A celulose e o amido são fontes de D-glicose, produzida em grandes quantidades, enquanto que a quitina dá origem a D-glicosamina. A disponibilidade e os preços acessíveis tornam esses monossacarídeos de grande potencial econômico para investimento das indústrias químicas. A sacarose e a D-glicose são carboidratos propensos a modificações estruturais que possibilita a sua utilização para a produção de novos compostos de interesse industrial, como hidrogéis, dextranas, adoçantes artificiais, tensoativos, resinas, solventes, entre outros compostos químicos úteis para a indústria da química fina (FERREIRA et al., 2009). Uma variedade de blocos de construção propostos podem ser obtidos a partir desses dois açúcares, na Figura 7 estão representadas algumas possibilidades de produtos químicos que são obtidos através da sacarose, entre eles: os ácidos tartárico, oxálico, fumárico, itacônico, levulínico e ainda o 2,3-butanodiol, o hidroximetil furfural, que podem ser utilizados para outras transformações de interesse das indústrias de química fina.

Figura 7. Alguns dos produtos químicos obtidos a partir da sacarose.

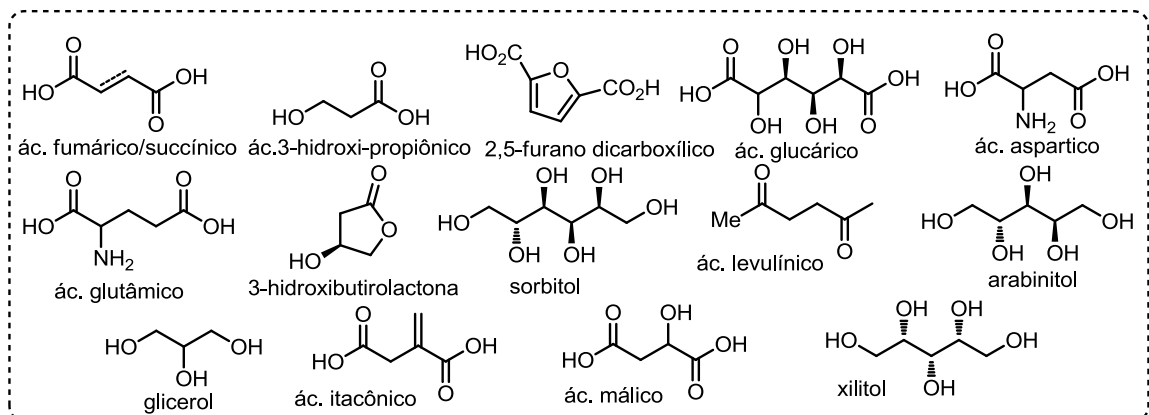


Fonte: FERREIRA et al., 2009.

Processos químicos e biotecnológicos são capazes de transformar carboidratos em compostos orgânicos, como os oriundos de fontes do petróleo. Cabe destacar as biorrefinarias, que convertem celulose e hemi-celulose, oriundas do bagaço da cana-de-açúcar em etanol ou em gás de síntese, insumos que não se enquadram como produtos para química fina. Porém, a partir do etanol, solvente verde para reações, deriva uma cadeia de outros compostos e intermediários, como os polímeros, com potencial para a química fina (CARIOCA, 2009). No caso do gás de síntese, após processos catalíticos, pode ser convertido em hidrocarbonetos via reação de Fisher-Tropsch, dando origem a lubrificantes e aditivos de alta performance. Carboidratos podem ser transformados em uma variedade de reagentes através de catálise heterogênea e homogênea. Entre as principais rotas catalíticas são aplicadas reações de oxidação, hidrogenação e desidratação, entre outros processos de catálise heterogênea; como exemplo, o caso do sorbitol que pode ser obtido pela hidrogenação da glicose (GALLEZOT, 2007; CLIMENT et al., 2011).

Em 2004 os laboratórios Pacific Northwest National (PNNL) e National Renewable Energy Laboratory (NREL) dos EUA elaboraram o relatório (DoE report) "Results of Screening for Potential Candidates from Sugars and Synthesis Gas" que recomendou quinze "plataformas de produtos químicos" viáveis que podem ser produzidos a partir de açúcares por meio de conversões químicas ou biológicas (Figura 8) (WERPY & PETERSON, 2004; HOLLADAY et al., 2007). A escolha dessas moléculas foi feita considerando os múltiplos grupos funcionais presentes, a viabilidade de produção em uma escala a química fina, a possibilidade de serem transformadas em novas famílias de moléculas também importantes para a indústria.

Figura 8. Blocos de construção produzidos a partir de diversos carboidratos.



Foram apresentadas apenas algumas potencialidades na área dos açúcares para produção de compostos para a indústria química, devido à utilização dessa classe como biomassa se mostrar extremamente vantajosa, a tendência é que essa lista de compostos considerados blocos de construção para a química fina continue crescendo. Os países que investirem em metodologias e tecnologias na química fina obtida a partir de carboidratos terão resultados refletidos na economia do setor.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Tendo em vista a grande importância de serem explorados e desenvolvidos novos compostos para a química fina, visando o necessário crescimento do setor no país; o presente projeto tem por objetivo a sugestão de produção de blocos construtores derivados dos carboidratos selecionados (D-Galactose, D-Xilose, D-Ribose, D-Manose, D-Glicose) para a indústria da química fina.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Sugerir a utilização de carboidratos como fonte de biomassa renovável para compostos da indústria química;
- Promover modificações estruturais em carboidratos comerciais baseados em metodologias já estabelecidas, para o desenvolvimento de blocos construtores;
- Avaliação das metodologias e rotas sintéticas escolhidas para a síntese do grupo de moléculas selecionadas;
- Demonstrar a viabilidade de produzirem-se blocos construtores de carboidratos para comercialização em comparação com reagentes já existentes no mercado.

#### 4 PROPOSTA TECNOLÓGICA

Devido às vantagens da utilização de carboidratos já citadas anteriormente e com o intuito de se explorar novos blocos construtores derivados de carboidratos para atividades de pesquisa, o presente trabalho sugere a produção de tosilatos e azidas glicosídicas que poderiam ser comercializados como compostos para a química fina para grupos de pesquisa e setores de P&D, por um preço diferenciado e atrativo em relação aos análogos existentes no mercado. Cabe ressaltar que também fazem parte do setor da química fina, grupos independentes, com forte base tecnológica e especializados em linhas de compostos ou tipo de reação química específicos, inclusive que realizam sínteses para terceiros. O cliente então poderia promover modificações posteriores nesses compostos de acordo com as suas necessidades, reforçando a versatilidade destes blocos de construção.

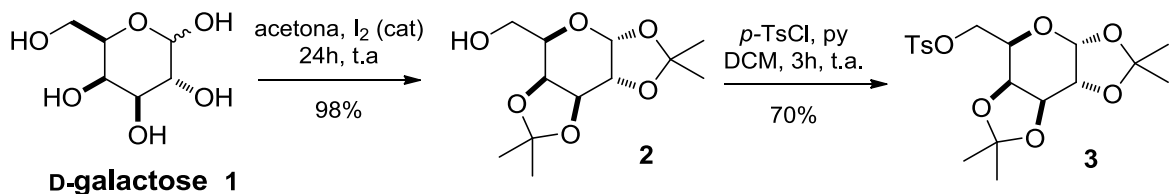
Após descrever a metodologia utilizada para sintetizar as classes de moléculas escolhidas é proposto o custo de produção desses blocos construtores, a fim de avaliar os gastos envolvidos na sugestão tecnológica. Para isso foi realizado uma pesquisa dos reagentes empregados nas sínteses, para analisar a viabilidade de se produzir esses compostos é feita uma relação com moléculas análogas disponíveis no mercado.

## 5 METODOLOGIA

Baseado na escolha dos blocos construtores dos carboidratos selecionados D-galactose, D-xilose, D-ribose e D-manose, os procedimentos experimentais para a síntese dos derivados de interesse, no caso os tosilatos e as azidas glicosídicas, foram obtidos da literatura. Os métodos aqui descritos foram reproduzidos em laboratório a fim de validar a metodologia e demonstrar a reprodutibilidade do procedimento em escalas maiores, partindo de 10 à 100 mmol, viabilizando a produção dos mesmos como produtos químicos finos.

### 5.1 Procedimento para a Preparação dos Derivados da D-galactose

Esquema 4. Esquema reacional de obtenção dos derivados da D-galactose.



#### 5.1.1 Obtenção do bis-acetonídeo 2

Em um balão de uma boca de 2L, foram adicionados D-galactose **1** (20 mmol, 3,60 g), acetona (200 mL) e I<sub>2</sub> (4,0 mmol, 1,00 g), sob sistema aberto. A mistura reacional ficou sob agitação por 24h ou até que não se observasse carboidrato depositado no fundo do recipiente. Após esse período, foi adicionado tiosulfato de sódio para que o iodo remanescente fosse consumido até que a mistura apresentasse aspecto incolor. Então, o produto foi extraído com diclorometano, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e os solventes evaporados em rotaevaporador. O bruto foi utilizado diretamente na etapa seguinte, sem a necessidade de purificação. Rendimento: 98%, óleo amarelo.

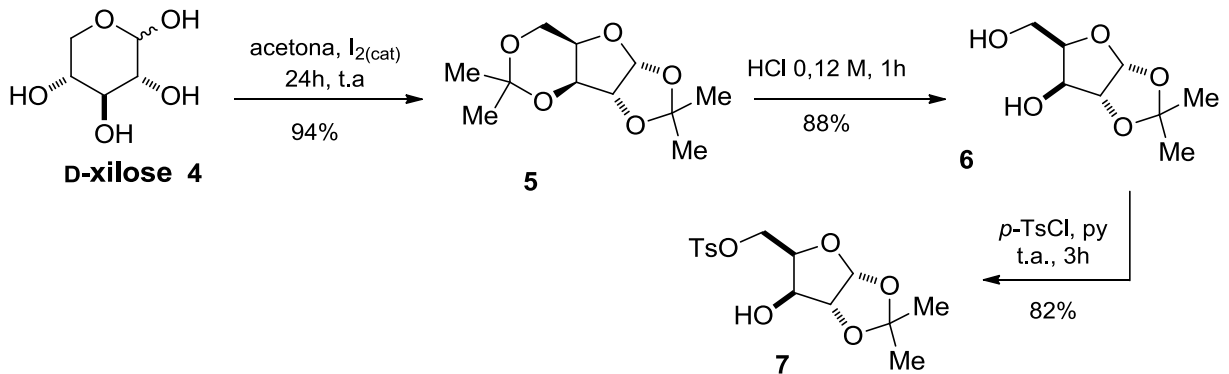
#### 5.1.2 Obtenção do tosilato 3

Em um balão de duas bocas sob atmosfera inerte, adicionou-se piridina (1,1 eq, 21,6 mmol, 1,73 mL) ao bis-acetonídeo **2** em diclorometano seco (1 eq, 19,6 mmol, 20 mL) à 0°C. Em seguida é adicionado cloreto de tosilato (1,5 eq, 29,4 mmol, 5,59 g) de uma única vez à mistura, após 15 minutos é retirado o banho de gelo. A mistura reacional é agitada por 24h a temperatura ambiente. A reação é lavada com

solução saturada de cloreto de amônio e extraída com diclorometano, a fase orgânica seca com sulfato de magnésio, e o solvente evaporado em rotaevaporador. O produto bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash* utilizando acetato de etila/hexano (20:80) como eluente. Rendimento: 70%, sólido branco.

## 5.2 Procedimento para a Preparação dos Derivados da D-xilose

Esquema 5. Esquema reacional de obtenção dos derivados da D-xilose.



### 5.2.1 Obtenção do acetonídeo 6

O acetonídeo oriundo da D-xilose 4 pode ser obtido em duas etapas reacionais. Primeiramente, dissolve-se de iodo (3,54 mmol, 0,90 g) em acetona (150 mL), em seguida, é feita a adição do açúcar (20 mmol, 3,00 g) à mistura, em um balão de 250 mL de uma boca. A solução permaneceu sob agitação em atmosfera aberta por 24h ou até que não se observasse mais carboidrato depositado no fundo do recipiente. Então, adicionou-se solução de tiosulfato de sódio que resultou em uma solução incolor, que foi extraída com clorofórmio, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e os solventes rotaevaporados. O produto bruto é utilizado diretamente na etapa seguinte, sem a necessidade de purificação. Rendimento: 94%, óleo amarelo.

Para a hidrólise do *bis*-acetonídeo 5, é feita a adição de solução ácido clorídrico 0,12M (3,0 mmol, 25 mL) e agitado a t.a por uma hora. Em seguida, a solução é neutralizada com bicarbonato de sódio até apresentar pH 6-7. Após, o produto é extraído com acetato de etila e lavado com água, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e o solvente rotaevaporado, o produto foi concentrado em

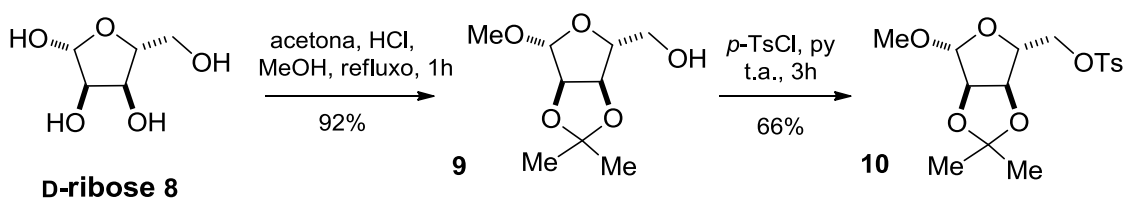
vácuo. Mais uma vez, o produto bruto foi utilizado diretamente na etapa subsequente sem necessidade de purificação. Rendimento: 88%, óleo amarelo.

### 5.2.2 Obtenção do tosilato **7**

Por fim, para a obtenção do tosilato derivado da D-xilose, cloreto de tosilato (1,5 eq, 24,8 mmol, 4,71 g) foi adicionado à 0°C a uma solução do acetonídeo **6** (16,5 mmol, 3,14 g) em piridina (10 mL) sob atmosfera inerte. O banho de gelo é então retirado, e a reação é agitada por 3h a temperatura ambiente. Após esse período, foi adicionado água para remover a piridina sob vácuo, e co-evaporando com tolueno duas vezes. Extraiu-se o produto, solubilizando o bruto com acetato de etila e adicionando-se solução de cloreto de sódio, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e o solvente rotaevaporado. O produto bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash*, utilizando acetato de etila/hexano (30:70) como eluente. Rendimento: 82%, sólido branco.

## 5.3 Procedimento para a Preparação dos Derivados da D-ribose

Esquema 6. Esquema reacional para obtenção dos derivados da D-ribose.



### 5.3.1 Obtenção do acetonídeo **9**

Em balão de 200mL, a uma solução de D-Ribose (20 mmol, 3 g) em metanol (60 mL) e acetona (60 mL), é feita a adição de ácido clorídrico concentrado (20,0 mmol, 1,5 mL). O sistema foi deixado em refluxo sob agitação por 16 horas. Após este período resfriou-se o sistema e neutralizou-se com piridina. A solução foi extraída com éter e a fase orgânica lavada com solução 1M de sulfato de cobre e posteriormente com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e os solventes foram evaporados em rotaevaporador. O produto obtido foi utilizado diretamente na etapa seguinte, sem necessidade de purificação. Rendimento: 92%, óleo amarelo.

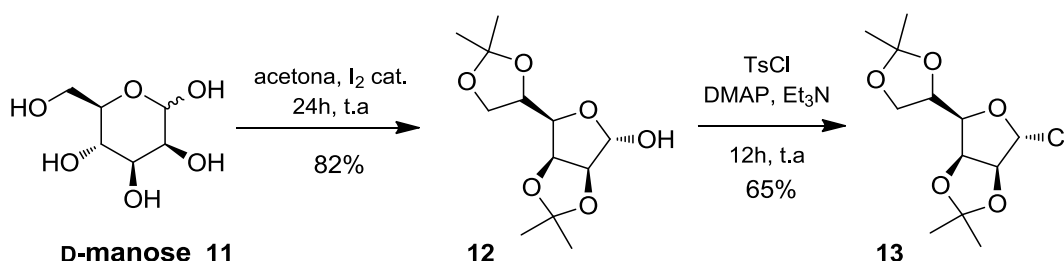


### 5.3.2 Obtenção do tosilato **10**

O tosilato derivado da D-ribose foi preparado em condições similares as utilizadas para o tosilato da D-xilose **7**. Ao acetonídeo **9** (13,07mmol, 4,68g) dissolvido em piridina, foi adicionado cloreto de tosila (1,5 eq., 27,6mmol, 5,24 g) a 0°C sob atmosfera inerte. Então, o banho de gelo foi retirado e a mistura reacional permaneceu sob agitação por 3h a t.a. O produto foi extraído e purificado de acordo com o mesmo procedimento de **7**. Rendimento: 66%, sólido branco.

## 5.4 Procedimento para a Preparação dos Derivados da D-manose

Esquema 7. Esquema reacional para obtenção dos derivados da D-manose.



### 5.4.1 Obtenção do bis-acetonídeo **12**

Em um balão de uma boca de 250 mL, dissolveu-se 3,54mmol (0,9g) de I<sub>2</sub> em 150 mL de acetona, seguida da adição de 20mmol (3,6g) de D-Manose. A mistura reacional ficou sob agitação sob atmosfera aberta por 24h. Em seguida, é adicionado tiosulfato de sódio até o consumo do iodo remanescente, e o produto foi extraído utilizando diclorometano, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e os solventes rotaveaporados. O produto bruto é utilizado diretamente na etapa seguinte, sem purificação. Rendimento 82%, sólido amarelo.

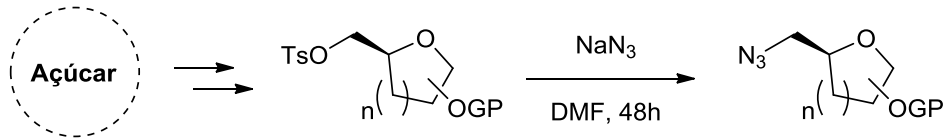
### 5.4.2 Obtenção do cloreto glicosídico **13**

A uma solução de **12** (16,4 mmol, 4,56g,) em 10mL de diclorometano, foi adicionado dimetilaminopiridina (DMAP) (0,6 eq., 9,8 mmol, 2,93 mL), cloreto de tosila (1,2 eq., 19,7 mmol, 3,74 g) e trietilamina (Et<sub>3</sub>N) (1 eq., 16,4 mmol, 2,30 mL) a t.a sob atmosfera inerte. A reação foi agitada a t.a por 1h. O produto foi extraído diluindo a mistura reacional com éter, o precipitado removido por filtração, então a solução foi lavada com solução 10% aq. de sulfato de cobre, 10% aq. de bicarbonato de sódio, solução saturada de cloreto de sódio e a fase orgânica seca com sulfato

de magnésio, e o produto bruto foi concentrado a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia *flash* utilizando acetato de etila/hexano (10:90) como eluente. Rendimento: 65%, óleo amarelo.

## 5.5 Procedimento Geral para a Preparação das Azidas Glicosídicas

Esquema 8. Esquema geral para a síntese das azidas a partir de tosilatos dos carboidratos.

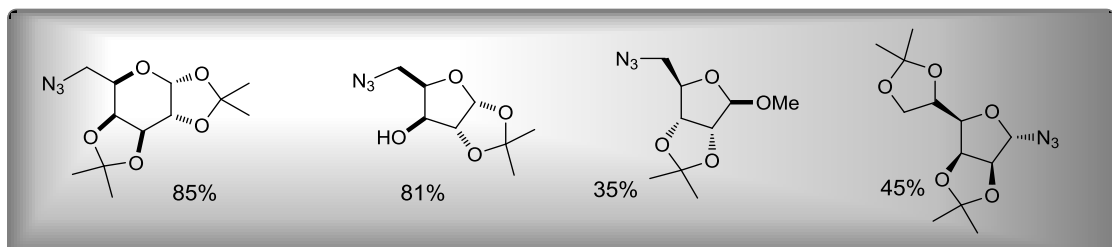


O método de obtenção das azidas glicosídicas segue o mesmo procedimento para todos os carboidratos selecionados, partindo-se do respectivo tosilato ou haleto glicosídico.

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera inerte, o precursor glicosídico (1 eq.) (tosilato ou haleto) é dissolvido em dimetilformamida (DMF) (1mL/1eq. do precursor do açúcar) sob agitação, após é adicionado de uma única vez a azida de sódio (1,5 eq). A solução permanece sob agitação por 48h a 80°C, e a formação do produto é monitorada por cromatografia em camada delgada. Após evaporação do solvente da reação em rotaevaporador, a extração do produto é feita adicionando diclorometano e lavando o bruto reacional com solução de cloreto de sódio, a fase orgânica seca com sulfato de magnésio e o solvente rotaevaporado.

Os produtos obtidos para cada precursor glicosídico, bem como o respectivo rendimento reacional, encontram-se representados na Figura 9.

Figura 9. Azidas glicosídicas obtidas dos carboidratos selecionados.



## 6 CUSTOS DO PROJETO

Nos cálculos de custos do projeto foram cotados os preços dos reagentes utilizados (Tabela 2), e admitido que a produção dos compostos fosse realizada por um laboratório já estruturado; logo, não foram considerados nos custos, gastos referentes a materiais e equipamentos, como vidrarias, água destilada e rotaevaporador, por serem considerados itens básicos de laboratório e, portanto, não precisariam ser adquiridos caso se desejasse implementar a produção em um laboratório já montado.

Tabela 2. Lista dos reagentes necessários e seus respectivos preços comerciais.

<b>Solvente/Reagente</b>	<b>Fabricante</b>	<b>Descrição</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Preço (R\$)</b>
Acetato de Etila	Vetec	ACS	1 L	17,00
Acetona	Sigma-Aldrich	ACS	5 L	79,00
Azida de Sódio	Vetec	99.0%	100 g	36,00
Bicarbonato de Sódio	Sigma-Aldrich	ACS, 99%	1 Kg	219,00
Cloreto de Amônio	Vetec	ACS, p.a.	1 Kg	20,00
Cloreto de Sódio	Vetec	ACS	1 Kg	12,10
Cloreto de Tosila	Sigma-Aldrich	≥98%	1 Kg	246,00
Clorofórmio	Sigma-Aldrich	anidro, ≥99%	1 L	50,00
D-Galactose	Sigma-Aldrich	≥98%	1 Kg	653,00
D-Manose	Sigma-Aldrich	≥99%	500 g	944,00
D-Ribose	Aldrich	≥98%	1 Kg	1.623,00
D-Xilose	Aldrich	≥99%	1 Kg	241,00
Diclorometano	Vetec	ACS-99.5%	4 L	72,00
Dimetilaminopiridina(DMAP)	Fluka	≥98.0%	50 g	487,00
Dimetilformamida (DMF)	Sigma-Aldrich	anidro, 99.8%	1 L	277,00
Éter	Vetec	ACS, 99.5%	1 L	45,00
Hexano	Vetec	ACS	1 L	34,00
Iodo	Vetec	ACS	1 Kg	750,00
Metanol	Vetec	ACS, 99.8%	1 L	13,00
Piridina	Sigma-Aldrich	ACS, ≥99.0%	1 L	200,00
Sulfato de Cobre	Vetec	p.a, 97%	500 g	72,00
Sulfato de Magnésio	Sigma-Aldrich	anidro, 99.5%	1 Kg	381,00
Tiosulfato de Sódio	Sigma-Aldrich	≥98%	25 Kg	872,00
Tolueno	Vetec	p.a, 98%	1 L	23,00

Trietilamina (Et <sub>3</sub> N)	Sigma-Aldrich	≥99.0%	1 L	277,00
----------------------------------	---------------	--------	-----	--------

Fonte: SIGMA ALDRICH, 2014.

Para a avaliação dos custos do projeto para cada composto individualmente, foram considerados os rendimentos obtidos nas rotas sintéticas. A estimativa dos custos foram feitas para produção de 10g de cada um dos compostos derivados de carboidratos sugeridos como blocos construtores. Na Tabela 3 encontra-se os cálculos realizados para o tosilato da galactose **3**.

Tabela 3. Estimativa de custos dos reagentes para produzir 10g do Tosilato da Galactose **3**.

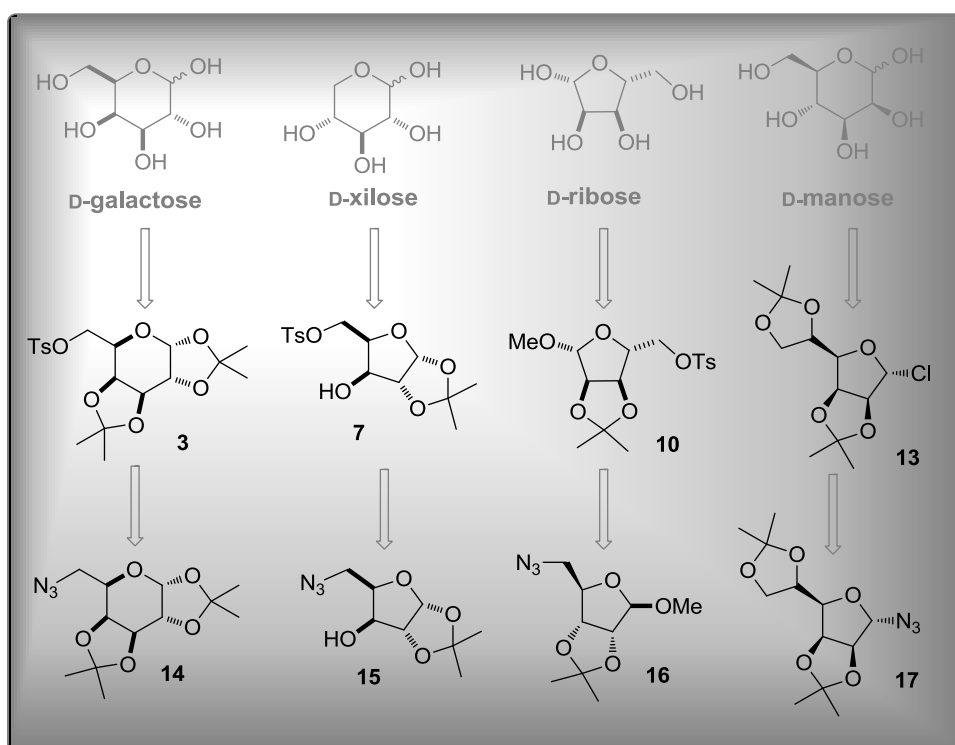
Reagente	Quantidade	Custo do Reagente (R\$)	Quantidade Utilizada	Custo no Processo (R\$)
D-Galactose	1 Kg	653,00	6,35 g	4,15
Acetona	5 L	79,00	250 mL	3,95
Iodo	1 Kg	750,00	1,77 g	1,33
Tiosulfato de Sódio	25 Kg	872,00	10 g	0,35
Piridina	1 L	200,00	3,07 mL	0,61
Cloreto de Tosila	1 Kg	246,00	9,85 g	2,42
Diclorometano	4 L	72,00	1,5 L	27,00
Cloreto de Amônio	1 Kg	20,00	100 g	2,00
Sulfato de Magnésio	1 Kg	381,00	6 g	2,29
Acetato de Etila	1 L	17,00	1,5 L	25,50
Hexano	1 L	34,00	5 L	170,00
<b>Custo Total</b>				<b>239,60</b>

Foi utilizado o mesmo procedimento para os custos dos tosilatos da xilose, ribose, manose e para as azidas glicosídicas; os cálculos se encontram no Anexo C, D, E e F, respectivamente.

## 7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir, serão discutidas as metodologias e resultados obtidos durante a realização desse projeto. Inicialmente serão discutidos os aspectos referentes à síntese dos blocos construtores glicosídicos, em seguida, será avaliada a eficácia da metodologia utilizada. Em um segundo momento, os custos envolvidos no projeto serão analisados, no que diz respeito à síntese dos blocos construtores sugeridos (Figura 10).

Figura 10. Blocos construtores derivados dos carboidratos selecionados.



### 7.1 Tosilatos Derivados de Carboidratos

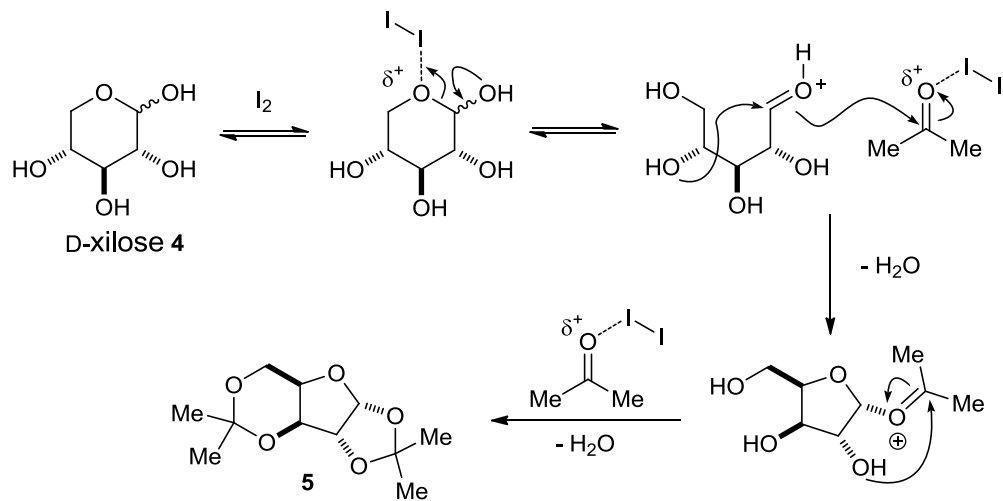
O primeiro grupo de blocos construtores sugeridos no presente projeto refere-se aos tosilatos oriundos dos carboidratos. Os tosilatos glicosídicos podem ser utilizados em reações de substituição nucleofílica, para a obtenção de produtos de substituição glicoconjugados. Estes atuam como eletrófilos tendendo a reagir com nucleófilos através de reações de substituição do tipo  $S_N2$ , onde o tosilato é atua como um bom grupo de saída.

O tosilato da D-Galactose foi obtido em apenas duas etapas reacionais com rendimento de 70%. Inicialmente as hidroxilas secundárias do açúcar são protegidas

utilizando acetona e quantidades catalíticas de iodo, obtendo-se o *bis*-acetonídeo (KARTHA, 1986). Em seguida a hidroxila primária foi convertida no grupo tosil através de uma reação com cloreto de tosila na presença de base, dando origem ao correspondente tosilato **3** com rendimento global de 69%.

Para a obtenção do tosilato da D-xilose, a mesma metodologia para proteção das hidroxilas foi utilizada, fornecendo o *bis*-acetonídeo **5**. Nessa etapa temos um rearranjo estrutural do anel piranosídico para o sistema furanosídico, com concomitante *bis*-acetilização. Primeiro, ocorre a abertura do anel piranosídico da D-xilose **4**, resultando em um açúcar de cadeia aberta. Em seguida, ocorre uma reação de ciclização, levando ao anel de cinco membros, ao mesmo tempo que ocorre a formação do acetonídeo, pela reação das hidroxilas com acetona, catalisada por  $I_2$ , resultando no *bis*-acetonídeo **5** (Esquema 9).

Esquema 9. Proposta mecanística para a formação dos *bis*-acetonídeo **5**.

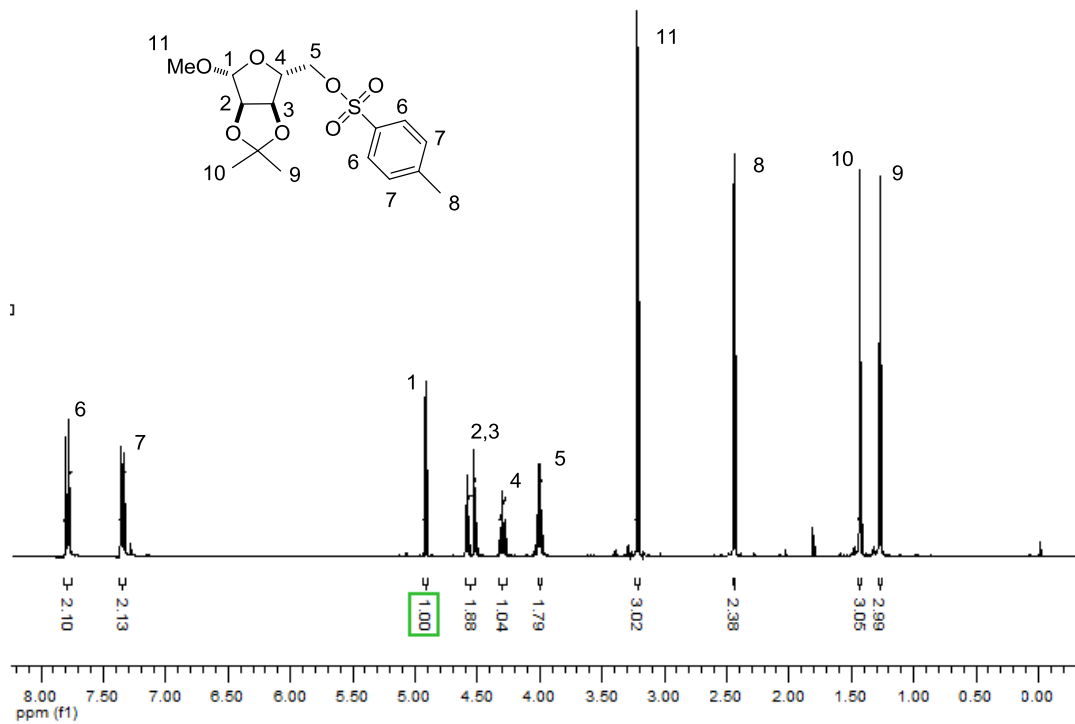


Em seguida, é realizada a hidrólise seletiva de **5** com HCl 0,12M, fornecendo o diol **6** com 88% de rendimento. É importante salientar que as condições de hidrólise devem ser controladas, pois o emprego de soluções mais diluídas de HCl não são eficientes para promover a reação, enquanto que soluções mais concentradas poderiam levar à desproteção dos dois acetonídeos. Através da reação da hidroxila primária com cloreto de tosila em piridina, obteve-se o tosilato **7** com 82% de rendimento e rendimento global de 68% (LU & JUST, 2001).

O tosilato preparado a partir da D-ribose **8**, foi obtido após 2 etapas reacionais. A primeira etapa envolveu a proteção das hidroxilas secundárias nas posições 2 e 3

na forma de acetonídeo, utilizando acetona, e a proteção da hidroxila secundária na posição anomérica com metanol, ambos processos envolvendo catálise ácida (GINISTY, 2006), obtendo-se o acetonídeo **9** com rendimento de 92%. O anômero  $\beta$ , de maior estabilidade termodinâmica, é formado devido ao efeito anomérico. A formação do tosilato **10** pode ser evidenciada pelo espectro (Figura 11) com o aparecimento dos hidrogênios do grupo tosil na região de 7,3-7,8ppm, referente aos H aromáticos em meta e orto, respectivamente, e 2,45ppm, referente aos H da metila em para do anel, ocorrendo com rendimento de 66% e rendimento global de 61%.

Figura 11. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do tosilato **10**.



A proteção das hidroxilas da D-manose **11**, também foi realizada utilizando acetona e I<sub>2</sub> em quantidades catalíticas. Nesta primeira etapa, ocorre a reorganização estrutural com formação do sistema furanosídico ao mesmo tempo que ocorre formação do acetonídeo. Primeiramente, ocorre a abertura do anel piranosídico do açúcar, em seguida ocorre a ciclização, levando ao anel de 5 membros e a formação do *bis*-acetonídeo **12** através de reação com acetona, catalisada por I<sub>2</sub>, com 82% de rendimento (Esquema 10) que está representado no

espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 12). Podemos observar o aparecimento dos sinais referentes as H das metilas do acetonídeo formado em torno de 1-1,5 ppm.

Esquema 10. Proposta mecanística para a formação do *bis*-acetonídeo **12**.

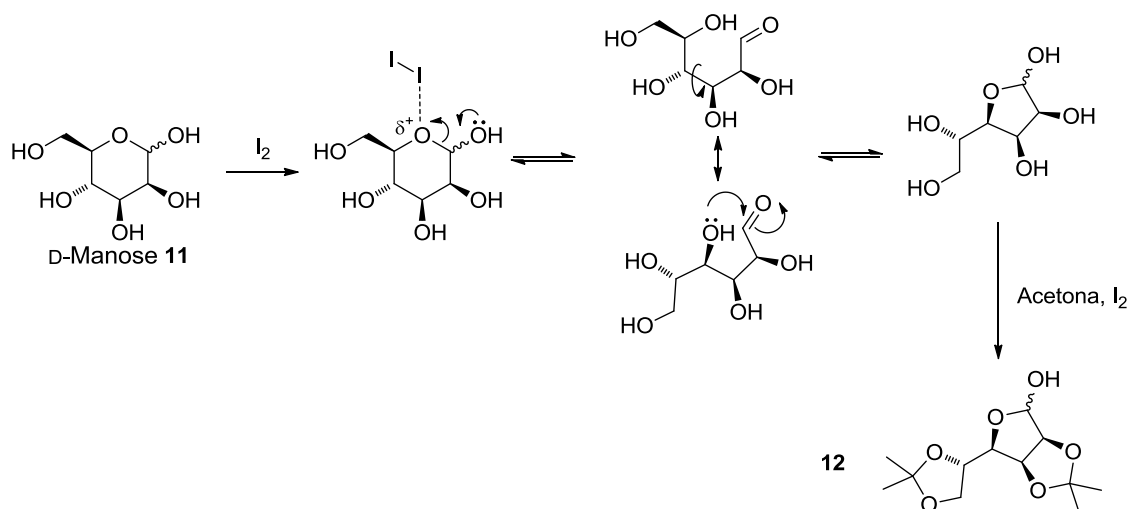
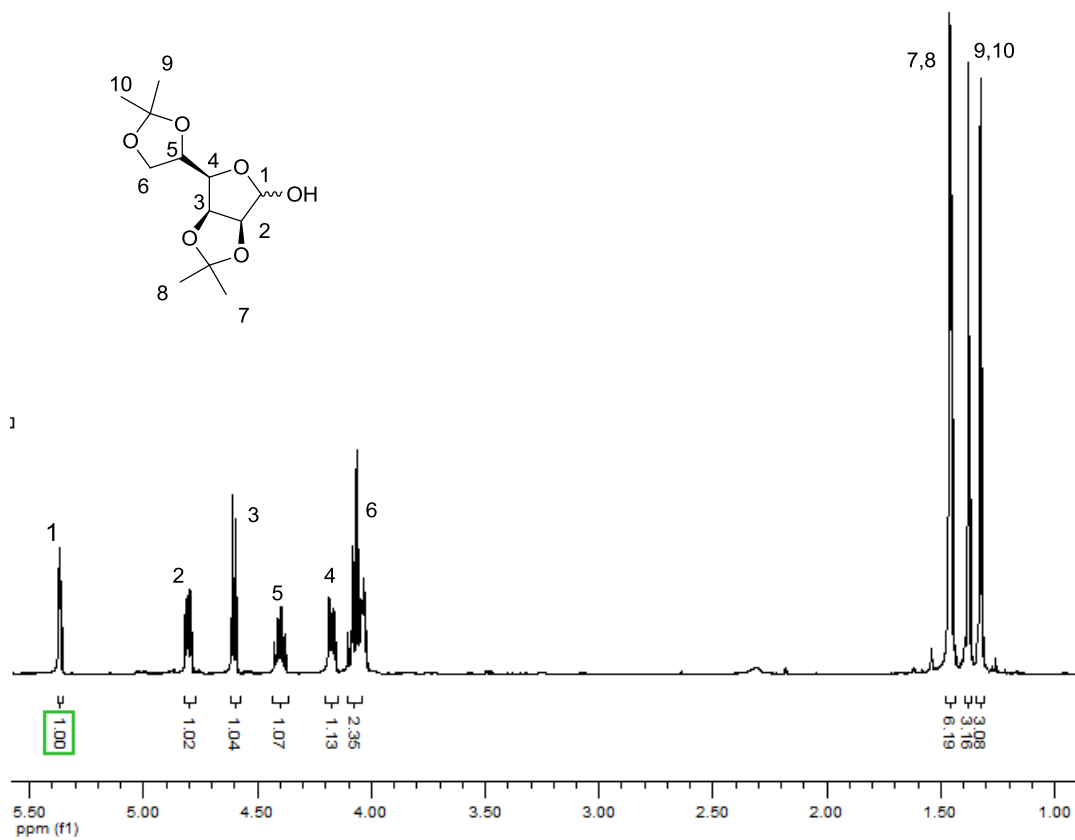


Figura 12. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do *bis*-acetonídeo **12**.



No caso do *bis*-acetonídeo **12** derivado da D-manose, a reação com cloreto de tosilato em presença de base, leva a formação do cloreto glicosídico **13** respectivo.



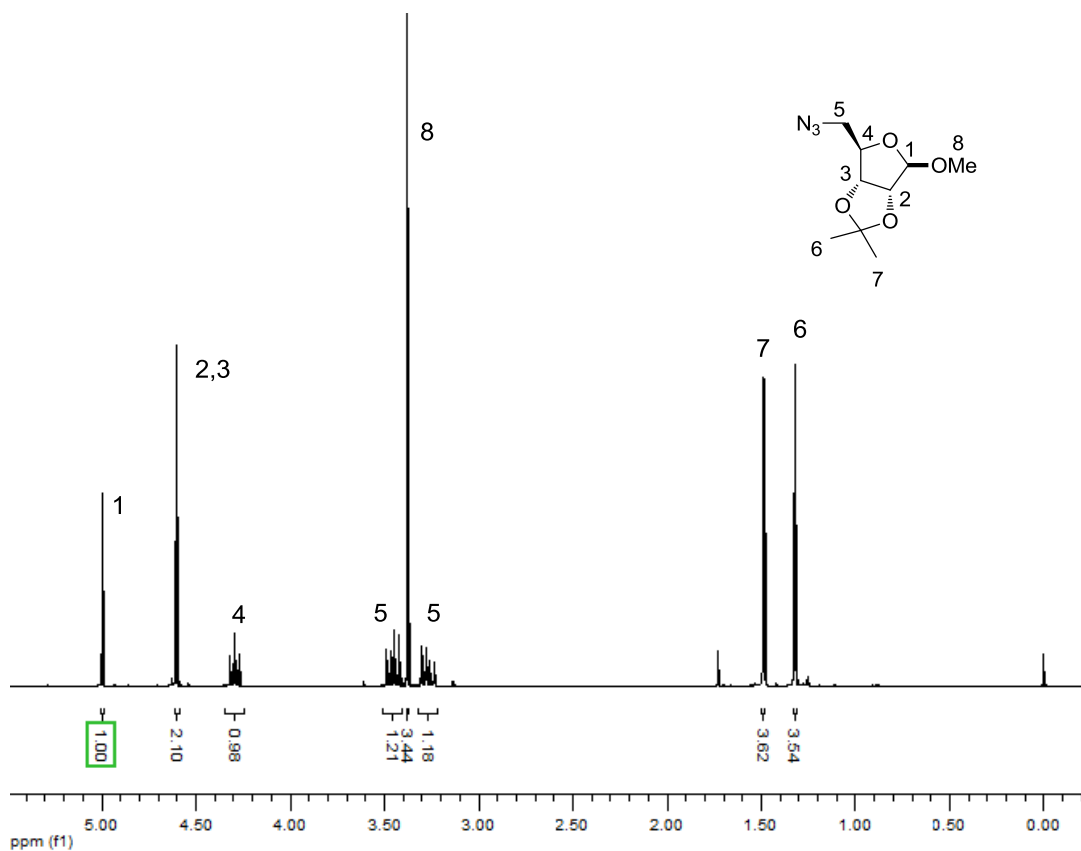
Por se tratar de um álcool secundário na posição anomérica, o precursor glicosídico reagiria rapidamente com o cloreto de tosilato formando o tosilato, que em seguida seria substituído pelo cloreto (HWANG, 1984). A formação do cloreto glicosídico ocorreu com 65% de rendimento e rendimento global de 53%.

## 7.2 Azidas Derivadas de Carboidratos

Os tosilatos **3,7** e **10** e também o cloreto glicosídico **13**, reagem com azida de sódio em DMF através de uma reação  $S_{N2}$ , sendo convertidos na respectiva azida glicosídica (BOGUSIAK, 2000). Esses açúcares funcionalizados com o grupo azida comportam-se como precursores para obtenção de glicoconjugados e são úteis principalmente para produzirem triazóis derivados de carboidratos (SEIBEL, 2007).

Os rendimentos obtidos foram moderados para as azidas derivadas do tosilato da ribose e do cloreto da manose, sendo de 35% e 45% (rendimentos globais de 21,3% e 24,0%), respectivamente. Para as azidas derivadas dos tosilatos da galactose e da xilose, foram obtidas com bons rendimentos de 85% e 81% (rendimentos globais de 58% e 55%). Abaixo está representado o espectro relativo a azida derivada do tosilato da ribose (Figura 13), onde pode ser observada a conversão pelo desaparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios do grupo tosilato e a mudança de região referente ao hidrogênios metilênico, que no caso da azida, se desdobram em dois duplos dubletos na região de 3,2-3,3ppm e 3,4-3,5ppm.

Figura 13. Espectro de RMN –  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da azida **16**.



### 7.3 Análise de custos

Com o intuito de avaliar as vantagens de produção desses blocos construtores para a venda como compostos para a química fina, os custos de síntese dos mesmos foram relacionados com compostos já disponíveis no mercado que são vendidos classificados como blocos construtores orgânicos derivados de carboidratos (Tabela 3 e 4).

Tabela 4. Custo de produção dos blocos construtores desenvolvidos no projeto.

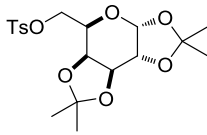
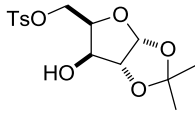
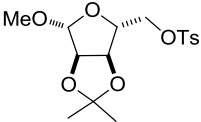
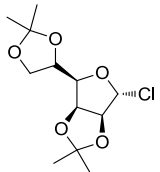
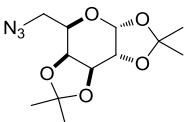
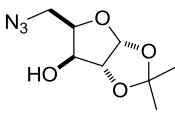
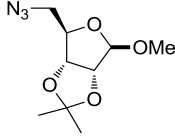
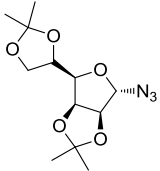
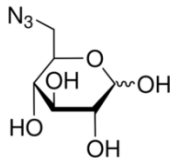
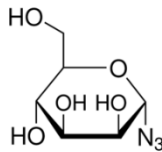
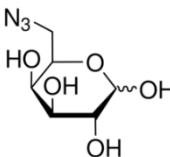
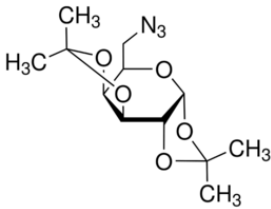
Bloco Construtor	Estrutura	Quantidade	Preço (R\$)
Tosilato da Galactose		10 g	239,60
Tosilato da Xilose		10 g	213,92
Tosilato da Ribose		10 g	221,92
Cloreto da Manose		10 g	308,00
Azida da Galactose		10 g	551,18
Azida da Xilose		10 g	532,95
Azida da Ribose		10 g	1.157,17
Azida da Manose		10 g	1.104,07

Tabela 5. Preços de blocos de construção análogos disponíveis no mercado.

Entrada	Carboidrato	Bloco Construtor	Quantidade	Preço (R\$)
1	D-Glicose		100mg	1.458,00
2	D-Manose		100mg	3.992,00
3	D-Galactose		100mg	2.012,00
4	D-Galactose		100mg	1.272,00

Fonte: SIGMA-ALDRICH, 2014.

Não foram encontrados tosilatos glicosídicos comerciais, sendo a ideia de sua utilização como blocos construtores inédita. No caso das azidas comerciais, foram encontradas moléculas semelhantes, comercializadas pela Sigma-Aldrich, empresa mundial especialista em reagentes químicos e bioquímicos. Para a azida **14** derivada da D-galactose proposta no projeto, encontramos a mesma molécula comercializada pela Sigma-Aldrich pelo preço de 1.271,00 reais, por 100mg (Tabela 4, entrada 4). Segundo os cálculos da estimativa de custo do projeto para se produzir 10g do mesmo composto, o custo seria de 551,18 reais (Tabela 3), para 100mg seria o equivalente a 5,52 reais, ou seja, o reagente é comercializado por um preço 230 vezes maior que seu custo bruto de produção. Esse quadro se repete para as moléculas análogas, como, por exemplo, no caso dos derivados da D-

manose, a azida **17** tem seu custo de produção para 100mg de 11,04 reais, enquanto que o derivado da manose semelhante comercializado apresenta um preço mais de 360 vezes maior, (Tabela 4, Entrada 2). Os análogos comercializados pela SIGMA-ALDRICH (Entrada 2 e 3) diferem das moléculas do projeto apenas por apresentarem as hidroxilas desprotegidas, estas poderiam ser obtidas pela hidrólise dos acetonídeos em meio ácido, o que iria requerer uma etapa a mais nas rotas sintéticas do projeto, porém, ainda iria apresentar um custo de produção muito inferior ao preço que estas são comercializadas. A vantagem competitiva de produção desses compostos por um grupo detentor do conhecimento científico e da tecnologia na área, fornecendo esses blocos construtores glicosídicos por um preço competitivo de mercado.

A química fina no país necessita de grupos que invistam no desenvolvam novos compostos para as atividades de pesquisa científica e grupos de P&D, capazes de suprir o nosso mercado nacional, possibilitando que a econômica no setor continue crescente até atingirmos o *superávit*.

## 8 CONCLUSÃO

Os tosilatos e azidas glicosídicas foram obtidos com bons rendimentos globais, a metodologia de síntese desses derivados de carboidratos apresentou-se eficiente e reproduzível podendo ser expandidas para outros açúcares. A produção de blocos construtores derivados desses carboidratos para comercialização mostra-se uma possibilidade atrativa devido ao interesse crescente na área, especialmente na exploração de novas moléculas com atividade biológica e farmacologia com potencial aplicação como fármacos. Com base nas moléculas comerciais semelhantes e os custos associados, a síntese dessas moléculas para a comercialização se mostrou viável, mesmo após serem contabilizados os custos envolvidos com a estrutura, mão de obra e o lucro, ainda sim a produção se mostra de grande potencial econômico devido ao custo reduzido de produção em relação as análogas que são comercializadas.

A otimização das metodologias envolvidas nas rotas sintéticas, possibilitando a obtenção desses blocos construtores com maiores rendimentos, aumentará a viabilidade de produção desses compostos para a indústria da química fina. Ainda, poderia ser investigada a ampliação das metodologias utilizadas para outros carboidratos, aumentando a lista de blocos construtores de carboidratos para a comercialização como compostos para a química fina.

## 9 REFERÊNCIAS

ABIFINA. (a) **Estatísticas: Complexo Industrial da Química Fina**. Disponível em: <<http://www.abifina.org.br/estatisticas.asp>>. Acesso em: 30 maio 2014. (b) **O Impacto das Importações no Setor Produtivo Químico-Farmacêutico do Brasil**. Disponível em: <[http://www.abifina.org.br/arquivos/abf\\_publicacoes/O\\_Impacto.pdf](http://www.abifina.org.br/arquivos/abf_publicacoes/O_Impacto.pdf)>. Acesso em: 30 maio 2014.

AFFELDT, R. F.; BRAGA, H. C.; BALDASSARI, L. L.; LÜDTKE, D. S. **Tetrahedron**, 68, 10470, 2012.

BECKMANN, H. S. G.; WITTMANN, V. Chap. 16. Azides in Carbohydrate Chemistry. INC: BRÄSE, S.; BANERT, K. **Organic Azides: Syntheses and Applications**, New York, John Wiley & Sons, 2010.

**BIOCHEMISTRY**. Disponível em : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22521/> > Acesso em: 14 de maio de 2014.

BOGUSIAK, J. **Polish Journal of Chemistry**, 74, 503, 2000.

BOLS, M. **Carbohydrate Building Blocks**, New York, John Wiley & Sons, 1996.

BOYSEN, M. M. K. **Chemistry – A European Journal**, 13, 8649, 2007.

Braga, H. C.; Stefani, H. A.; Paixão, M. W.; Santos, F. W.; Lüdtke, D. S. **Tetrahedron**, 66, 3441, 2010.

BRAGA, H. C.; WOUTERS, A. D.; ZERILLO, F. B.; LÜDTKE, D. S. **Carbohydrate Research**, 345, 2328, 2010.

CARIOCA, J. O. B.; FILHO, J. J. H.; LEAL, M. L. R. V; MACAMBIRA, F. S. **Biotechnology Advances**, 27, 1043, 2009.

CLIMENT, M. J.; CORMA, A.; IBORRA, S. **Green Chemistry**, 13, 520, 2011.

CORSI, C.; BONANNI, M.; CATELANI, G.; ANDREA, F.; GRAGNANI, T.; BIANCHINI, R. **International Journal of Organic Chemistry**, 3, 41, 2013.

COMASSETO, J. V.; SANTOS, A. A. **Revista USP**, 76, 68, 2008.

DWEK, R. A. **Chemical. Reviews**, 96, 683, 1996.

EBY, R.; SCHUERCH, C. **Carbohydrates Research**, 34, 79, 1974.

FERREIRA, V. F.; NAKAMURA, T.; NAKAMURA, L. K. P. **Processo de preparação de delta-gliconolactona a partir de gliconato de cálcio utilizando microquantidades de um solvente indutor de cristalização**. PI 9201473, 1992.

FERREIRA, V. F.; ROCHA, D. R.; SILVA, F. C. **Química Nova**, 32, 623, 2009.

FERREIRA, V. F.; SILVA, F. C. **Química Nova**, 36, 1514, 2013.

GALLEZOT, P. **Catalysis Today**, 121, 76, 2007.

GINISTY, M.; GRAVIER-PELLETIER, C.; MERRER Y. **Tetrahedron Asymmetry**, 17, 142, 2006.

HANESSIAN, S. **Preparative Carbohydrate Chemistry**, New York, Marcel Dekker, 1997.

HOLLADAY, J. E.; BOZELL, J. J.; WHITE, J. F.; JOHNSON, D.; **Top Value-Added Chemicals from Biomass Volume II-Results of Screening for Potential Candidates from Biorefinery Lignin**, 2007. Disponível em: <<http://www1.eere.energy.gov/biomass/pdfs/pnnl-16983.pdf>> Acesso em 8 de Junho de 2014.

HWANG, C. K.; LI, W. S.; NICOLAOU, K. C. **Tetrahedron Letters**, 25, 2295, 1984.

ISSA, J. P.; BENNETT, C. **Journal of the American Chemical Society**, 135, 5740, 2014.

KARTHA, K. P. R. **Tetrahedron Letters**, 27, 3415, 1986.

LEVY, D. E.; FÜGEDI, P. **The Organic Chemistry of Sugars**, Boca Raton, Taylor And Francis Group, 2006.

LU, Y.; JUST, G. **Tetrahedron**, 57, 1677, 2001.

MORO, A. V.; FERREIRA, P. C.; MIGOWSKI, P.; RODEMBUSCH, F. S.; DUPONT, J. LÜDTKE, D. S. **Tetrahedron**, 69, 201, 2013.

MOSES, J. E.; MOORHOUSE, A. D. **Chemical Society Review**, 36, 1249, 2007.



OLIVEIRA, N. B. **Química Nova**, 28, 79, 2005.

REIS, M. I. P.; MENDES, M. T.; SILVA, F. C.; FERREIRA, V. F. **Revista Virtual de Química**, 3, 247, 2011.

ROSTOVTSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOLKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B. **Angewandte Chemie International Edition**, 41, 2596, 2002.

RUUD, P. M.; ELLIOT, T.; CRESSWELL, P.; WILSON, I. A.; DWEK, R. **Science**, 291, 2370, 2001.

SEIBEL, H.; MINER, P. L.; NORRIS, P.; WAGNER, T. R. **Journal of Chemistry Crystallography**, 37, 157, 2007.

SLÁMOVÁ, K.; MARHOL, P.; BEZOUSKA, K. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 20, 4263, 2010.

SHARON, N.; LIS, H. **Essays Biochemistry**, 30, 59, 1995.

SIGMA-ALDRICH. **Acetic Anhydride**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/242845?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **Acetone**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v000187?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **Ammonium Chloride**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v000113?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **6-Azido-6-deoxy-D-galactose**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/712752?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **6-Azido-6-deoxy-D-glucose**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/712760?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **6-Azido-6-deoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidene- $\alpha$ -D-galactopyranose**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/712736?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **Chloroform**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/288306?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **Copper Sulfate**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v000729?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **D-Galactose**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/g0625?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **D-Glucose**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/158968?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **D-Mannose**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/m8574?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH.  **$\alpha$ -D-Mannopyranosyl azide**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/m6691?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **D-Ribose**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/w379301?lang=pt&region=BR>

> Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **D-Xylose**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/w360600?lang=pt&region=BR>

> Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **Dichloromethane**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v000234?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **Diethyl Ether**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v000185?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **Dimethylaminopyridine**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/fluka/39405?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **Dimethylformamide**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/227056?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **Ethyl Acetate**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v000236?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **Hexane**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v000147?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **Hydrobromic Acid Solution**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/18735?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **Hydrochloric Acid**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v000154?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **Iodine**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v000300?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **Magnesium Sulfate**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/m7506?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **Methanol**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v000102?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **p-Toluenesulfonyl chloride**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/t35955?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **Pyridine**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/360570?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **Sodium Azide**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v000494?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **Sodium Bicarbonate**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/s6014?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **Sodium Chloride**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v000106?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **Sodium Thiosulfate**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/13481?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **Toluene**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v003670?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SIGMA-ALDRICH. **Triethylamine**. Disponível em:

<<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/t0886?lang=pt&region=BR>>

Acesso em: 7 de junho de 2014.

SMITH, T. L.; PEARSON, M. L.; WILCOX, K. R.; CRUZ, C.; LANCASTER, M. V.; ROBINSON-DUNN, B.; TENOVER, F. C.; ZERVOS, M. J.; BAND, J. D.; WHITE, E.; JARVIS, W. R. N. **The New England Journal of Medicine**, 341, 207, 1999.

STICK, R. V.; WILLIAMS, S. J. **Carbohydrates: The Essential Molecules of Life**, Elsevier, 2008.

VARKI, A.; CUMMINGS, R. D.; ESKO, J. D. **Essentials of Glycobiology**, 2<sup>o</sup>ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 2009.

WEIS, W. I.; DRICKAMER, K. **Annual Review of Biochemistry**, 65, 441, 1996.

WERPY, T.; PETERSEN, G. **Top Value Added Chemicals from biomass**, [U.S. Department of Energy, Office of scientific and technical information, 2004, No.: DOE/GO-102004-1992]. Disponível em:

<<http://www1.eere.energy.gov/biomass/pdfs/35523.pdf>> Acesso em 8 de Junho de 2014.

## 10 ANEXOS

Anexo A. Importações brasileiras por segmento da química fina de 2006 a 2013.

SETOR	Importações (US\$ mil)							
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<i>Aditivos</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<i>Aromas &amp; Fragrâncias</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<i>Catalisadores</i>	110.254	136.309	154.938	152.618	235.080	257.916	239.445	355,879
<i>Corantes &amp; Pigmentos</i>	186.564	235.492	278.177	244.314	338.133	310.874	335.124	360,240
<i>Defensivos Agrícolas</i>	568.534	835.717	1.267.648	1.122.062	1.533.600	1.958.809	2.245.806	2,999,751
<i>Vacinas Animais</i>	32.493	35.848	64.126	81.654	103.400	145.428	150.867	169,444
<i>Farmoquímicos</i>	1.114.400	1.600.000	2.021.600	2.048.600	2.362.200	2.483.700	2.535.200	2,791,400
<i>Medicamentos</i>	1.802.201	2.330.548	2.732.248	2.701.968	3.244.982	3.597.675	3.681.484	3,833,684
<i>Vacinas Humanas</i>	160.611	227.189	321.504	288.639	1.097.300	559.539	584.883	672,553
<b>Total</b>	<b>3.975.057</b>	<b>5.401.103</b>	<b>6.840.241</b>	<b>6.639.855</b>	<b>8.914.695</b>	<b>9.313.942</b>	<b>9.772.809</b>	<b>11,182,95</b>

Fonte: ABIFINA, 2014.

Anexo B. Exportações brasileiras por segmento da química fina de 2006 a 2013.

SETOR	Exportações (US\$ mil)							
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<i>Aditivos</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<i>Aromas &amp; Fragrâncias</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<i>Catalisadores</i>	56.445	44.920	59.752	30.746	37.077	48.461	59.763	56.987
<i>Corantes &amp; Pigmentos</i>	79.593	76.069	78.297	55.357	75.548	81.545	66.384	52.377
<i>Defensivos Agrícolas</i>	242.234	343.428	432.171	331.669	423.334	471.728	428.698	364.207
<i>Vacinas Animais</i>	15.837	17.499	24.009	22.473	21.923	26.637	32.348	18.909
<i>Farmoquímicos</i>	221.600	272.600	341.200	359.900	514.800	807.700	757.300	642.600
<i>Medicamentos</i>	442.109	518.405	667.222	768.335	910.629	1.061.566	1.114.552	1.144.264
<i>Vacinas Humanas</i>	8.126	21.958	26.404	29.563	23.037	26.238	20.539	32.732
<b>Total</b>	<b>1.065.944</b>	<b>1.294.879</b>	<b>1.629.055</b>	<b>1.598.043</b>	<b>2.006.348</b>	<b>2.523.876</b>	<b>2.479.583</b>	<b>2.312.075</b>

Fonte: ABIFINA, 2014.

## Anexo C. Estimativa de custos dos reagentes para produzir 10g do Tosilato da Xilose 7.

Reagente	Quantidade	Custo do Reagente (R\$)	Quantidade Utilizada	Custo no Processo (R\$)
D-Xilose	1Kg	241,00	6,430g	1,55
Acetona	5L	79,00	250mL	3,95
Iodo	1Kg	750,00	1,930g	1,45
Tiosulfato de Sódio	25Kg	872,00	10g	0,35
HCl	1L	14,00	10,03mL	0,14
Bicarbonato de Sódio	1Kg	219,00	0,3g	0,07
Piridina	1L	200,00	20mL	4,00
Cloreto de Tosila	1Kg	246,00	10,074g	2,47
Clorofórmio	1L	50,00	0,5L	25,00
Tolueno	1L	23,00	50mL	1,15
Cloreto de Sódio	1Kg	12,10	30g	0,36
Sulfato de Magnésio	1Kg	381,00	9g	3,43
Acetato de Etila	1L	17,00	2L	34,00
Hexano	1L	34,00	4L	136,00
<b>Custo Total</b>				<b>213,92</b>

## Anexo D. Estimativa de custos dos reagentes para produzir 10g do Tosilato da Ribose 10.

Reagente	Quantidade	Custo do Reagente	Quantidade Utilizada	Custo no Processo
D-Ribose	1Kg	1.623,00	6,404g	10,39
Acetona	5L	79,00	130mL	2,05
Metanol	1L	13,00	130mL	1,69
HCl	1L	14,00	3,2mL	0,05
Piridina	1L	200,00	20mL	4,00

Éter	1L	45,00	0,5L	22,50
Cloreto de Tosila	1Kg	246,00	11,186g	2,75
Tolueno	1Kg	23,00	50mL	1,15
Sulfato de Cobre	500g	72,00	30g	4,32
Sulfato de Magnésio	1Kg	381,00	6g	2,29
Cloreto de Sódio	1Kg	12,10	30g	0,36
Acetato de Etila	1L	17,00	2L	34,00
Hexano	1L	34,00	4L	136,00
<b>Custo Total</b>				<b>221,55</b>

Anexo E. Relação de custos dos reagentes para produzir 10g do Tosilato da Manose **13**.

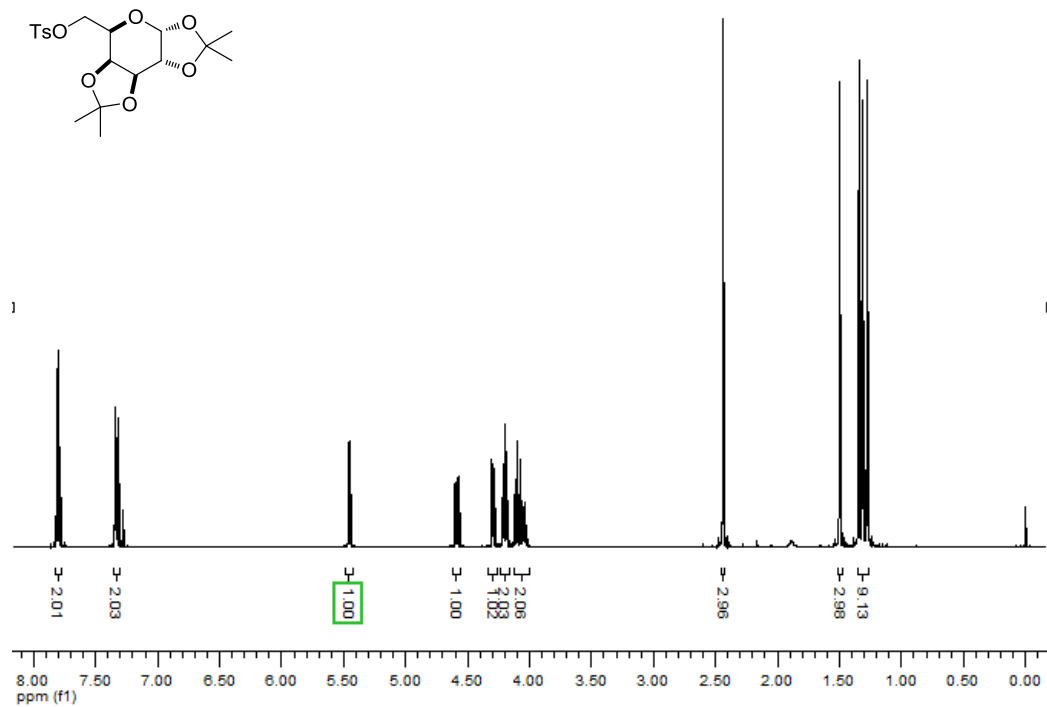
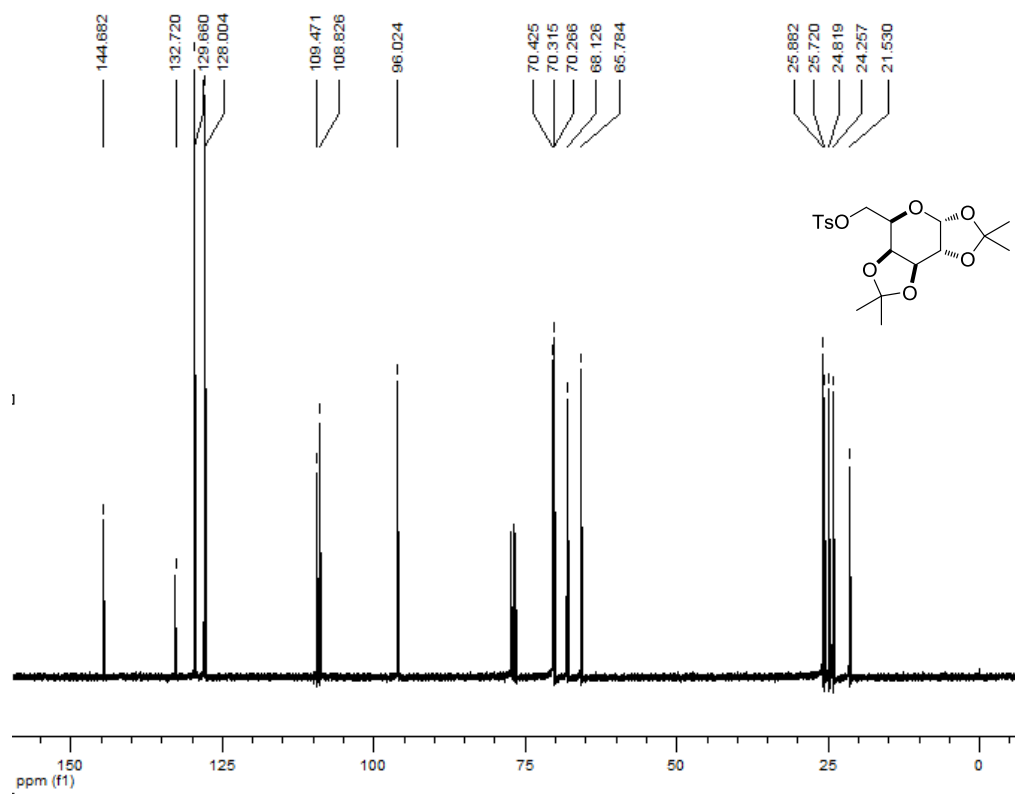
Reagente	Quantidade	Custo do Reagente	Quantidade Utilizada	Custo no Processo
D-Manose	500g	944,00	12,158g	22,95
Acetona	5L	79,00	300mL	4,74
Iodo	1Kg	750,00	3g	2,25
Tiossulfato de Sódio	25Kg	872,00	10g	0,35
Diclorometano	4L	72,00	0,6L	10,80
DMAP	50g	487,00	3,816g	37,17
Cloreto de Tosila	1Kg	246,00	12,597g	3,10
Trietilamina	1L	277,00	8,5mL	2,36
Éter	1L	45,00	0,5L	22,50
Sulfato de Cobre	500g	72,00	10g	1,44
Bicarbonato de Sódio	1Kg	219,00	10g	2,19
Cloreto de Sódio	1Kg	12,10	30g	0,36



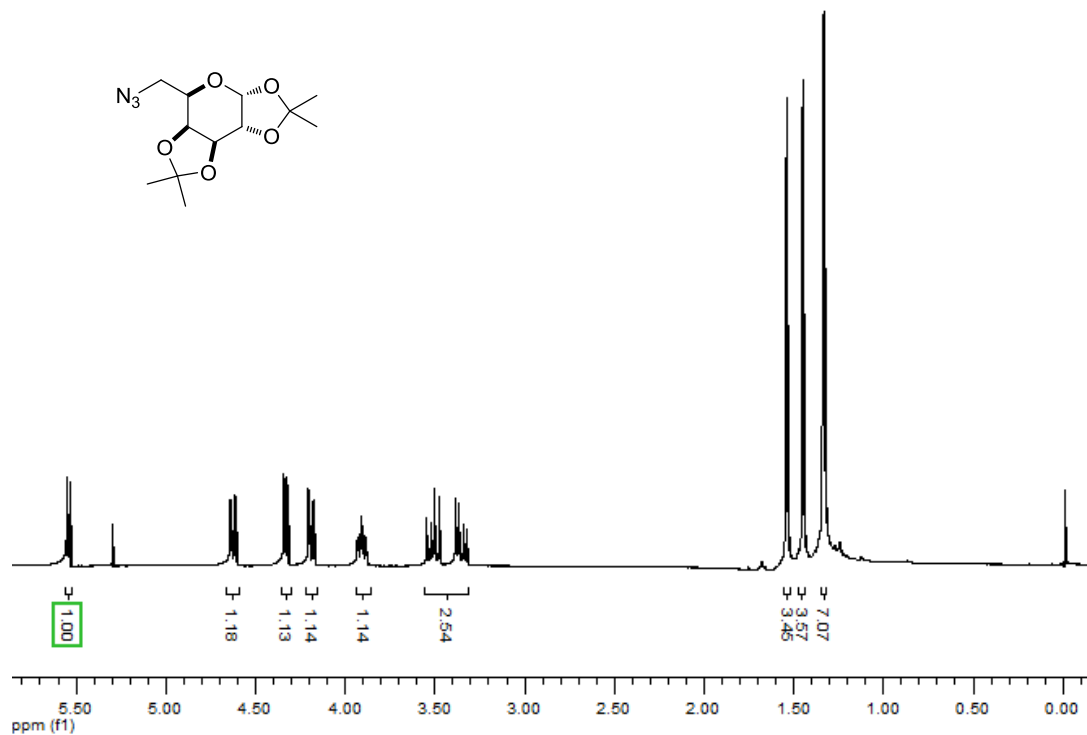
Sulfato de Magnésio	1Kg	381,00	6g	2,29
Acetato de Etila	1L	17,00	1,5L	25,50
Hexano	1L	34,00	5L	170,00
<b>Custo Total</b>				<b>308,00</b>

Anexo F. Estimativa de custos (R\$) dos reagentes para produzir 10g das azidas glicosídicas.

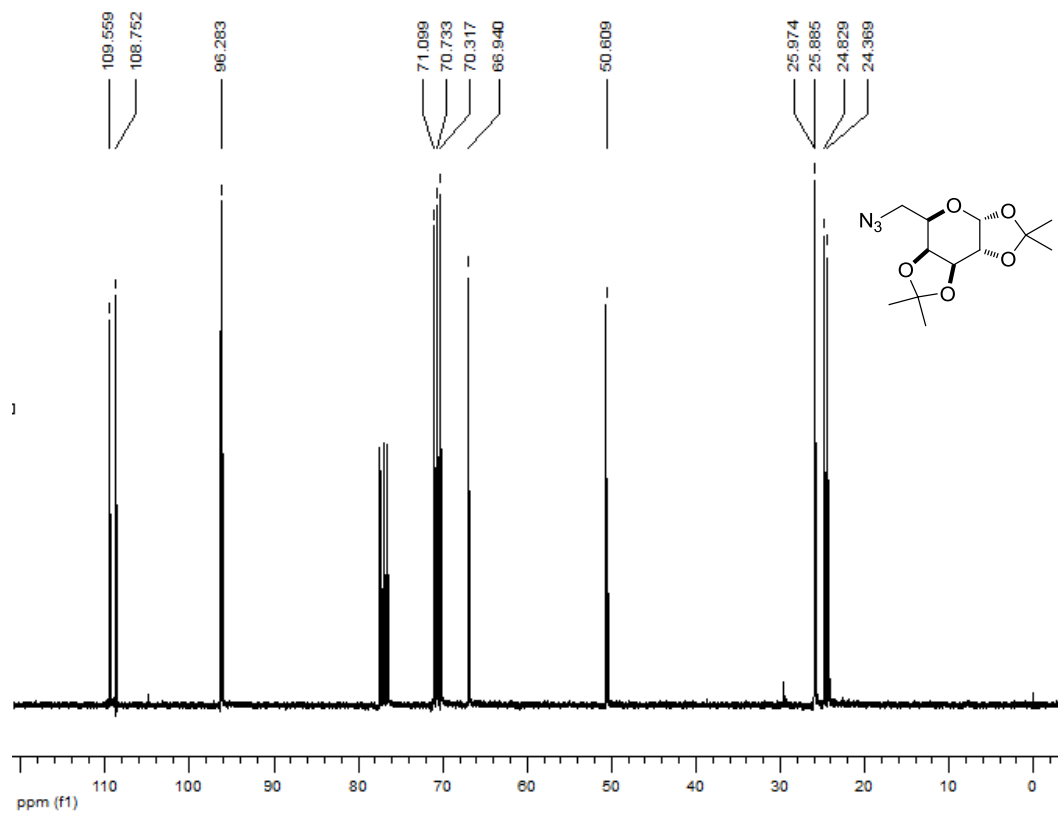
Reagente		Galactose	Xilose	Ribose	Manose
Precursor Glicosídico	Quantidade	11,80g	12,35g	33,29g	22,24g
	Custo	282,73	264,23	737,63	684,99
DMF	Quantidade	30mL	30mL	50mL	50mL
	Custo	8,31	8,31	13,85	13,85
Azida de Sódio	Quantidade	2,76g	3,49g	9,07g	7,8g
	Custo	0,99	1,26	3,27	2,81
Cloreto de Sódio	Quantidade	30g	30g	30g	30g
	Custo	0,36	0,36	0,36	0,36
Diclorometano	Quantidade	1,5L	1,5L	3L	3L
	Custo	27,00	27,00	54,00	54,00
Sulfato de Magnésio	Quantidade	6g	6g	10g	10g
	Custo	2,29	2,29	3,81	3,81
Acetato de Etila	Quantidade	1.5L	1.5L	2.25L	2.25L
	Custo	25,50	25,50	38,25	38,25
Hexano	Quantidade	6L	6L	9L	9L
	Custo	204,00	204,00	306,00	306,00
<b>Custo Total</b>		<b>551,18</b>	<b>532,95</b>	<b>1.157,17</b>	<b>1.104,07</b>

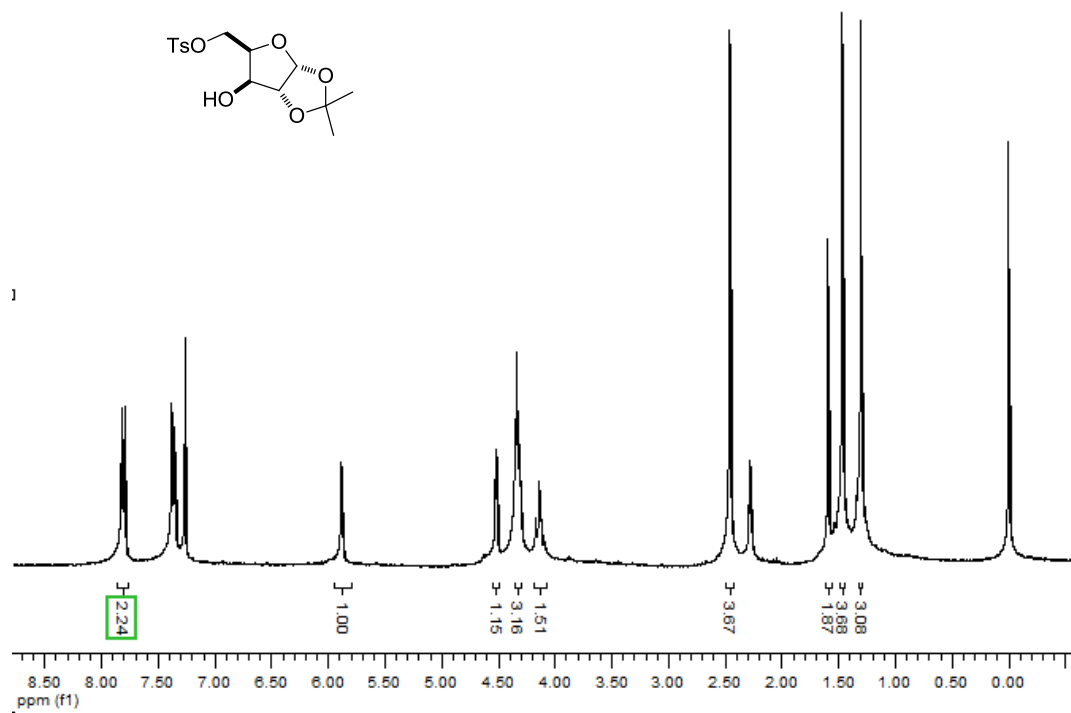
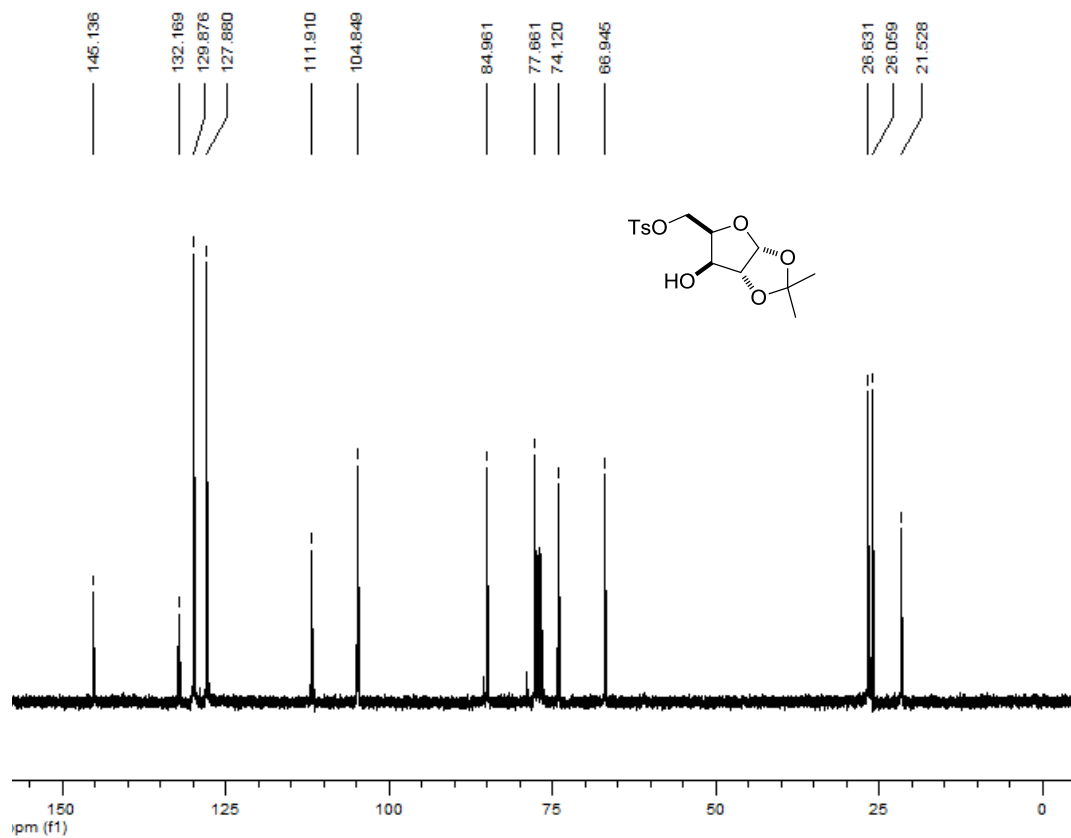
Anexo G. Espectro de RMN –  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do Tosilato da GalactoseAnexo H. Espectro de RMN –  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do Tosilato da Galactose

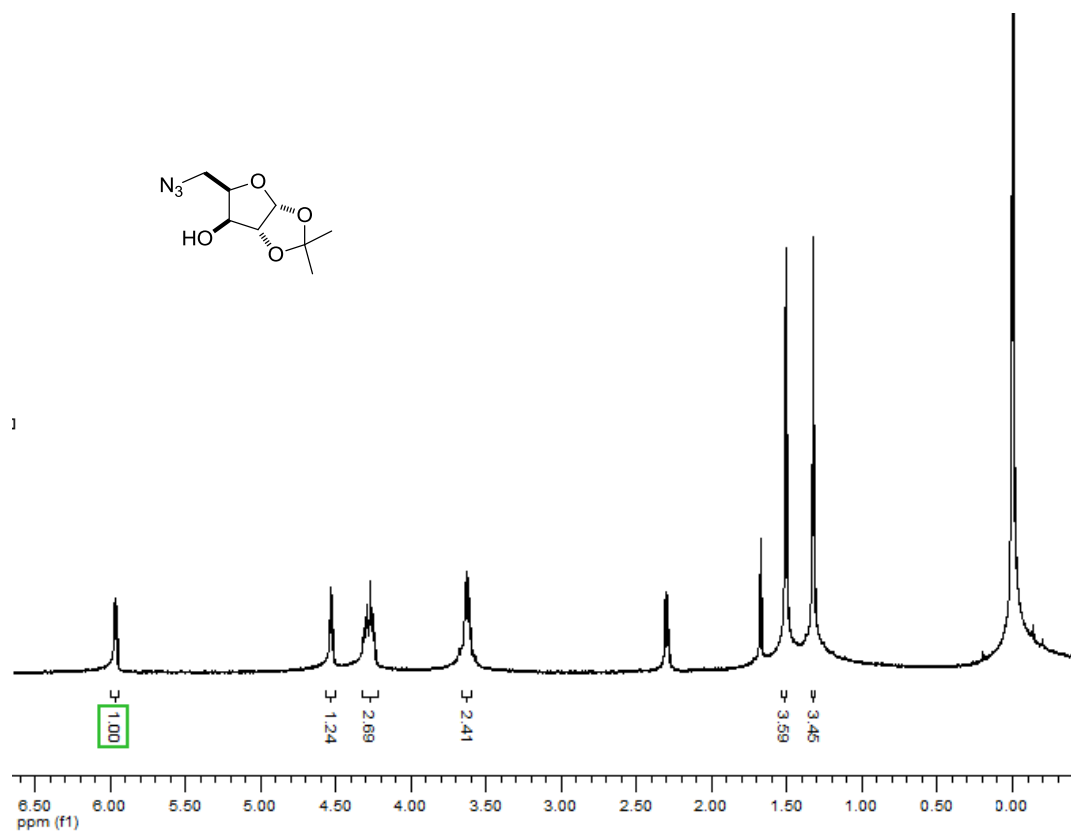
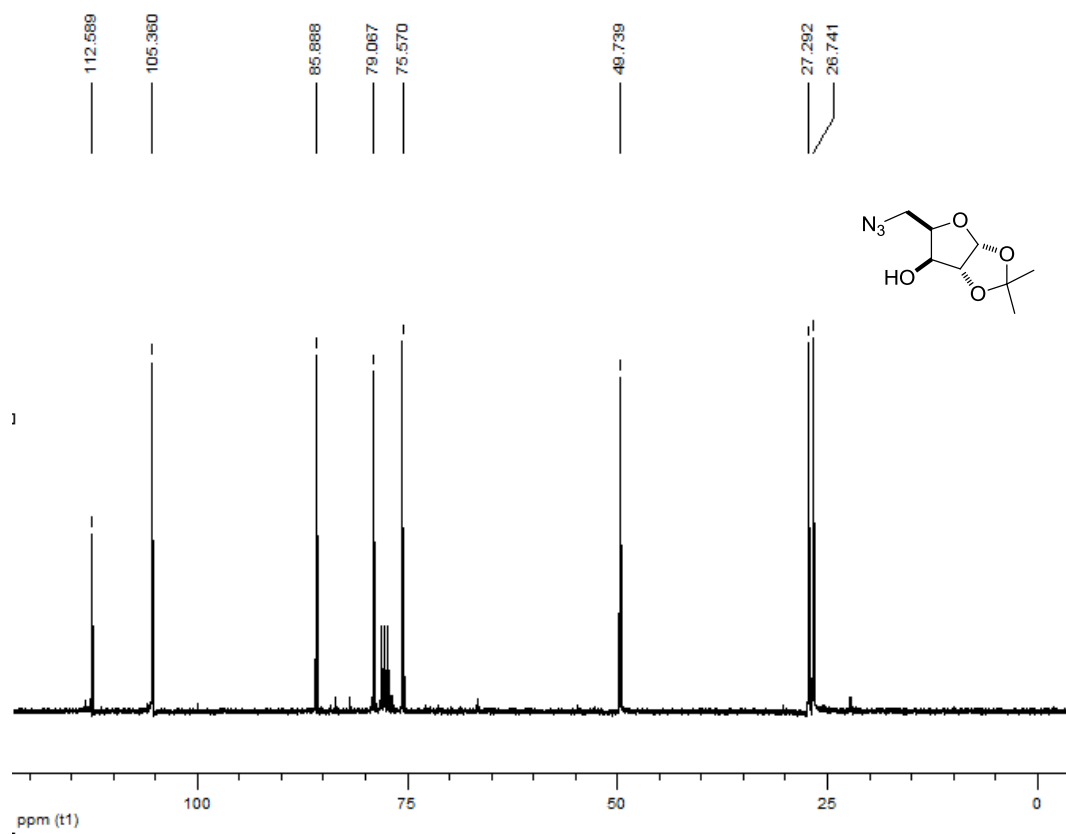
Anexo I. Espectro de RMN –  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da Azida da Galactose

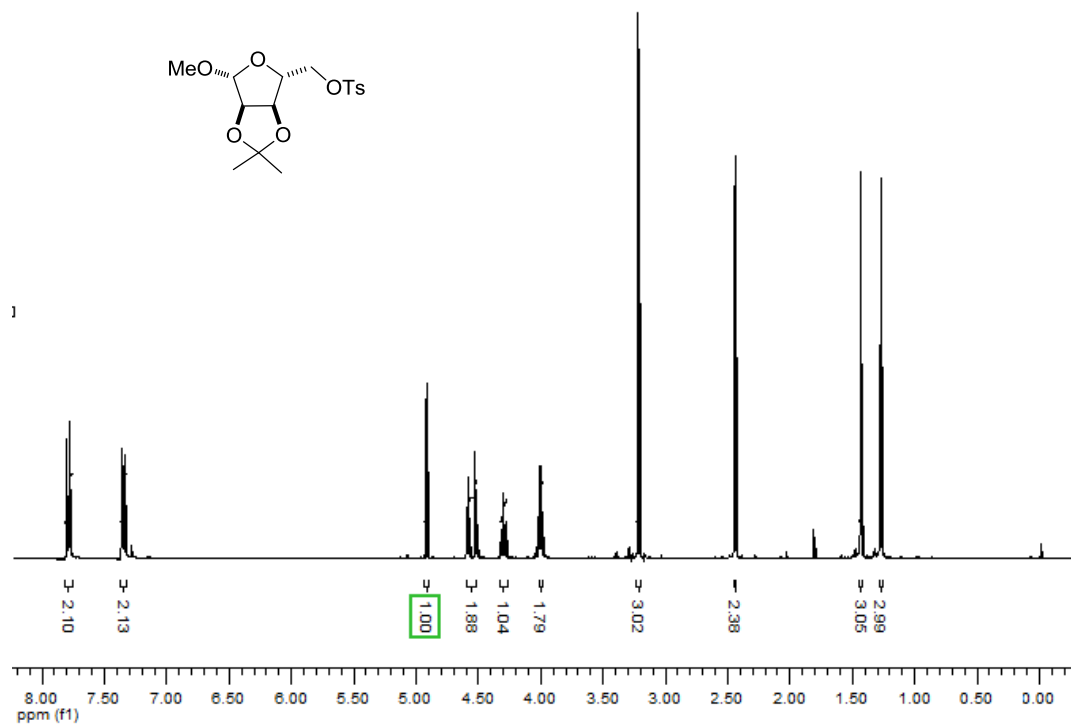
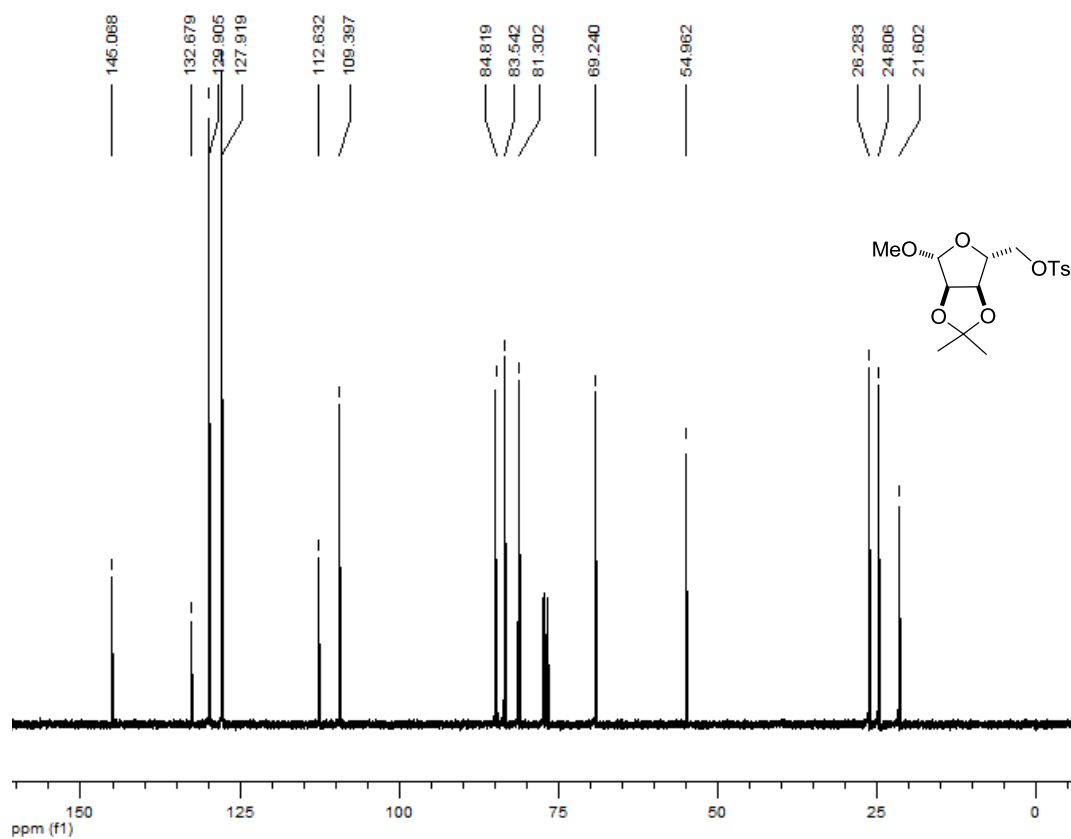


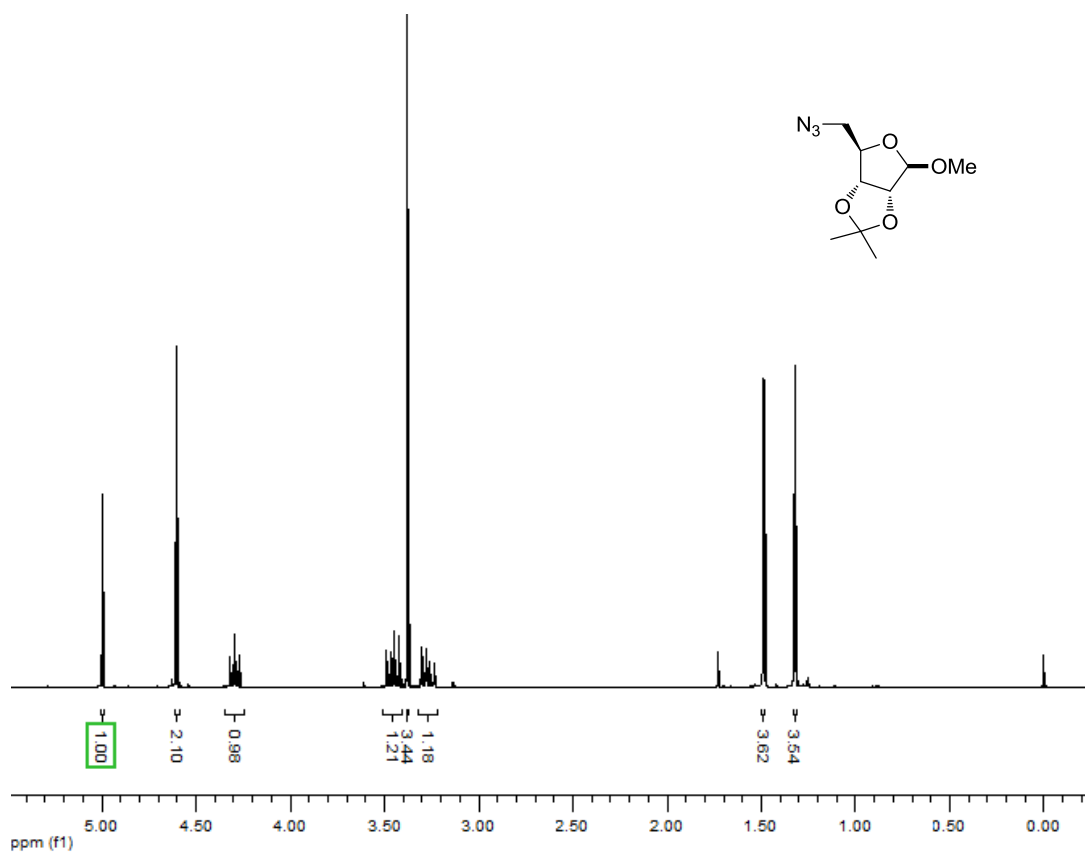
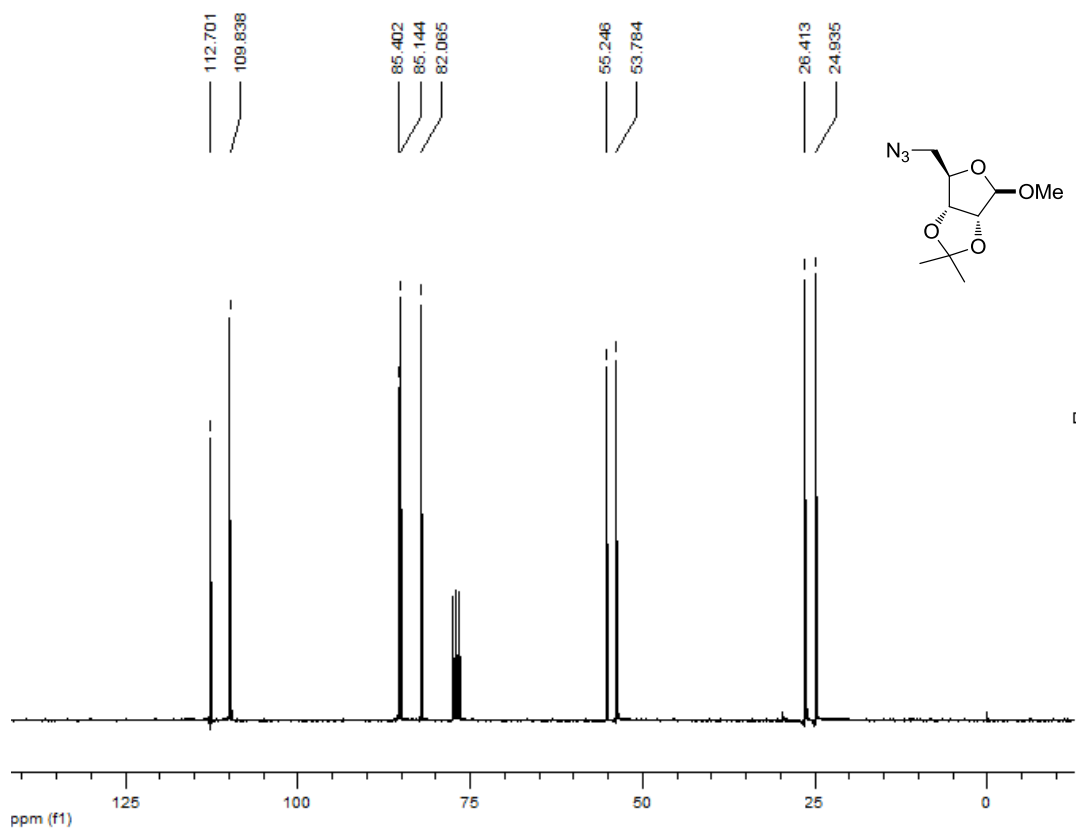
Anexo J. Espectro de RMN –  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da Azida da Galactose



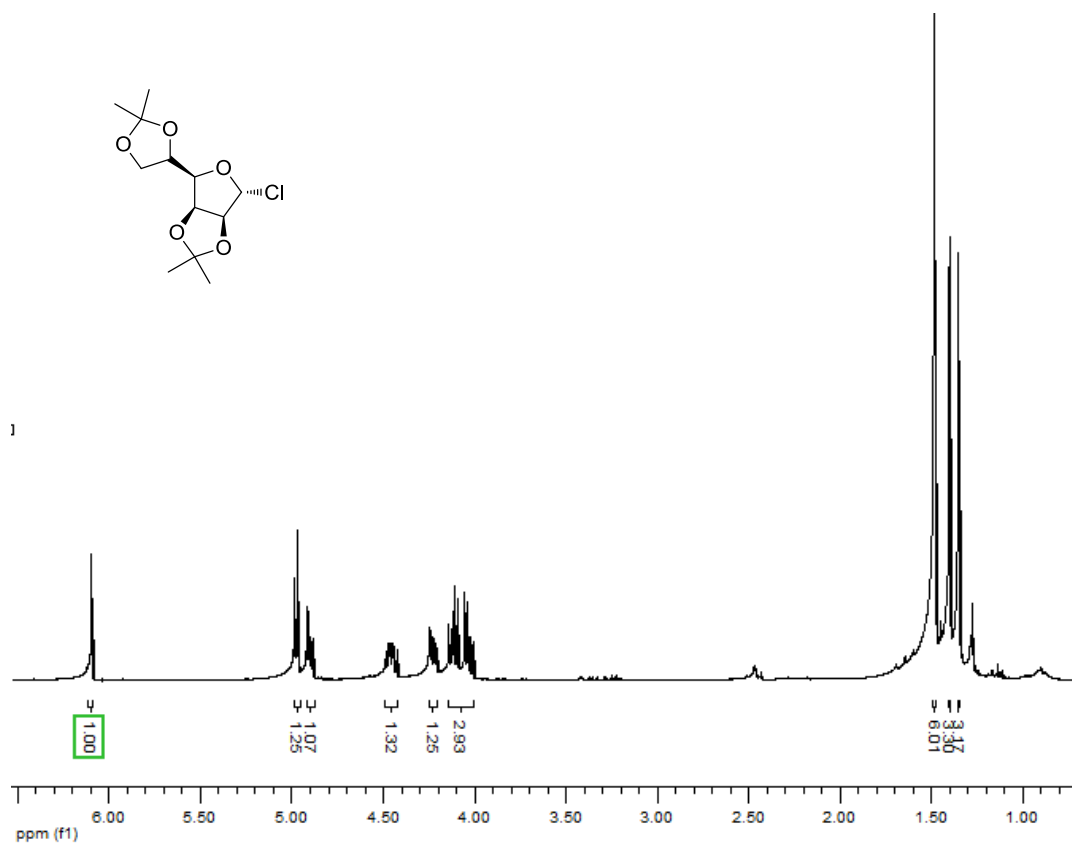
Anexo K. Espectro de RMN –  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do Tosilato da XiloseAnexo L. Espectro de RMN –  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do Tosilato da Xilose

Anexo M. Espectro de RMN –  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da Azida da XiloseAnexo N. Espectro de RMN –  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da Azida da Xilose

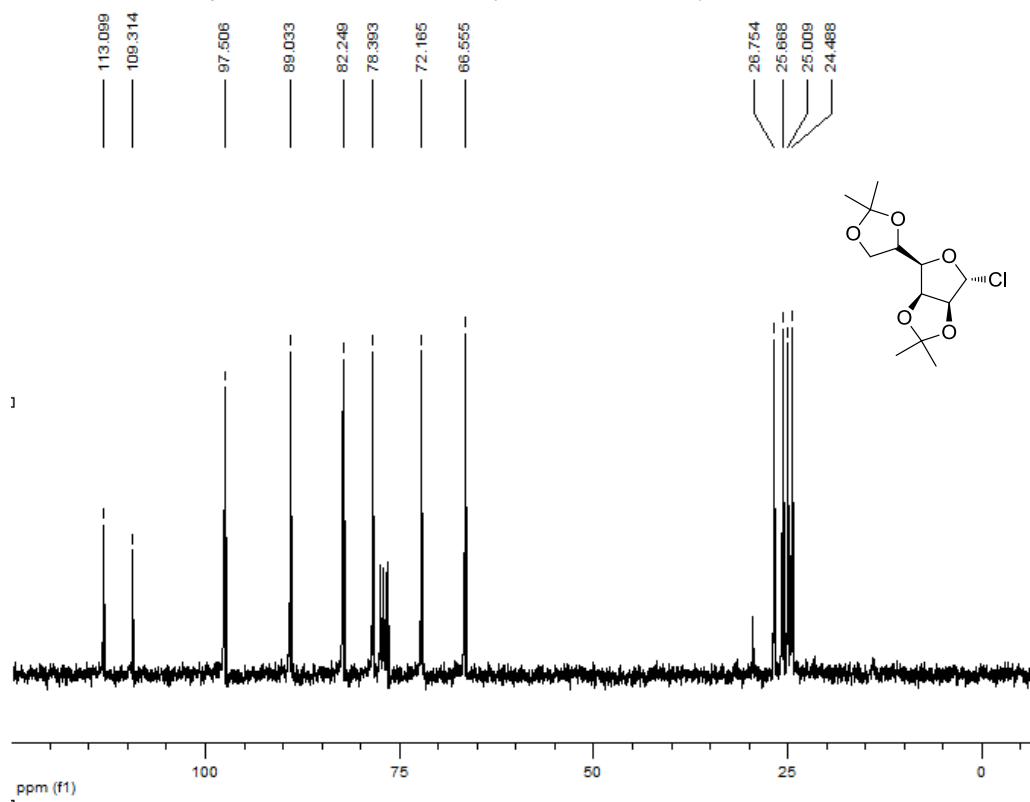
Anexo O. Espectro de RMN –  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do Tosilato da RiboseAnexo P. Espectro de RMN –  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do Tosilato da Ribose

Anexo Q. Espectro de RMN –  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da Azida da RiboseAnexo R. Espectro de RMN –  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da Azida da Ribose

Anexo S. Espectro de RMN –  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do Cloreto da Manose

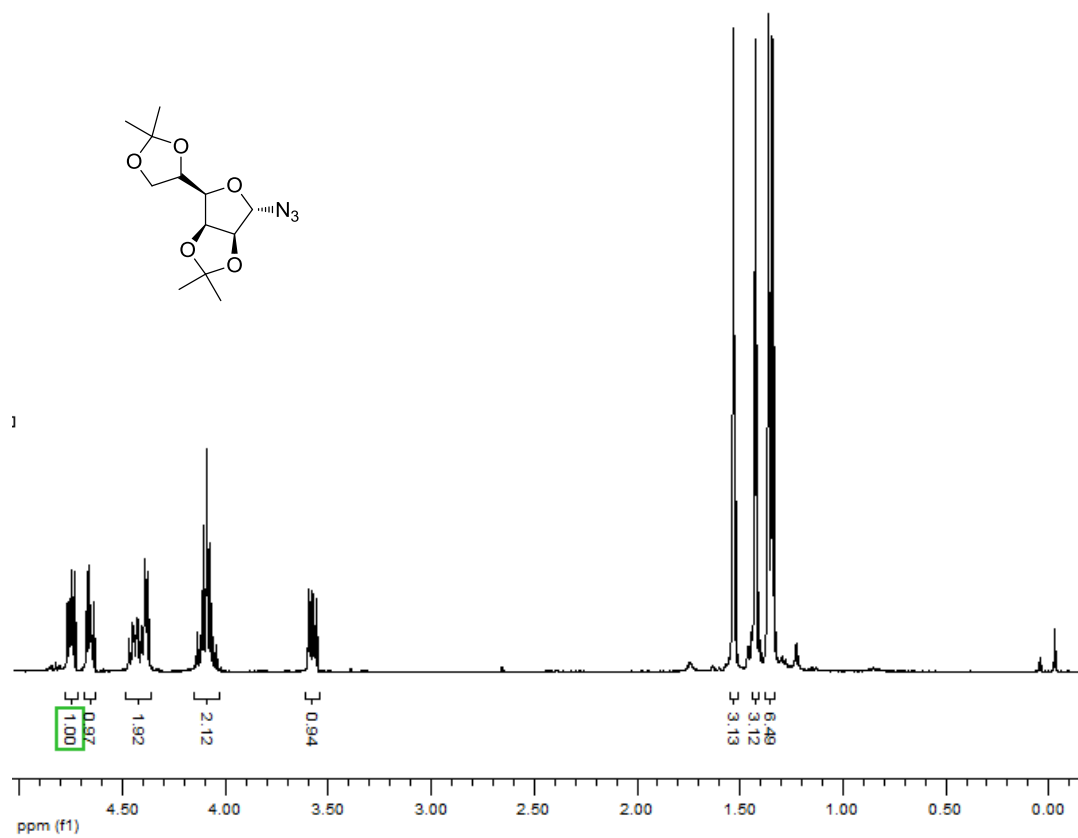


Anexo T. Espectro de RMN –  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do Cloreto da Manose





Anexo U. Espectro de RMN –  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da Azida da Manose



Anexo V. Espectro de RMN –  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da Azida da Manose

