

Vitor Francisco Ferreira

Universidade Federal Fluminense - Departamento de Química Orgânica - I.Q. - Outeiro de São João Batista, s/n - 24020-150 - Niterói - RJ

Recebido em 10/6/94; aceito em 14/12/94

Some examples which illustrate how carbohydrates, such as sucrose (1), D-glucose (2), D-fructose (3) and δ -gluconolactone (4) can be useful in asymmetric synthesis and for the sucrochemistry industries are described.

Keywords: asymmetric synthesis; carbohydrate; sucrose; glucose; fructose.

INTRODUÇÃO

"Carboidratos existem difundidos em toda a natureza; eles ocorrem em todos os seres vivos e são essenciais para a vida"¹. Alguns existem praticamente puros, tais como a sacarose, o amido e a celulose, este último no algodão, madeira e papel. Carboidratos modificados fazem parte das membranas celulares e do ADN, que carrega importantes informações genéticas nas células.

Apesar do papel principal dos carboidratos estar relacionado com suas diversas funções na bioquímica dos seres vivos, esta classe de substâncias tem sido largamente estudada pelos químicos orgânicos nos seus diversos aspectos estereoquímicos, mecanísticos, sintéticos e analíticos².

Em termos de volume de produção mundial, os carboidratos ficam atrás apenas dos óleos vegetais. Cerca de 95% da biomassa produzida é formada de carboidratos (200 bilhões de toneladas). Apesar desta enorme quantidade, apenas 3% são usadas pelo homem. O resto se decompõe e é reciclado³ pela natureza. Na utilização industrial, excluindo a alimentação, essa percentagem cai muito mais e seu uso é restrito a alguns mono e dissacarídeos de baixo peso molecular.

Esses carboidratos de baixos pesos moleculares são extremamente atrativos como matéria prima na indústria química pelos seguintes fatos: disponibilidade em grande quantidade, baixo custo, serem enantiomericamente puros, produto oriundo de tecnologia renovável, ecologicamente adequado, configuração absoluta conhecida, cadeia poliidroxilada com vários centros quirais e a possibilidade de manipulação seletiva por métodos químicos ou bioquímicos. Na Figura 1 encontram-se alguns representantes importantes dos carboidratos mencionados acima.

O objetivo desse trabalho é mostrar as principais contribuições para o uso de alguns carboidratos de baixo custo e abundantes (Figura 1), a saber, sacarose (1), D-glicose (2), D-frutose (3) e δ -gluconolactona (4). Essas contribuições envolvem o desenvolvimento de novas tecnologias, novas rotas sintéticas, estudos de auxiliares de quiralidade e modulação desses auxiliares quirais em síntese assimétrica. As ciclodextrinas, polissacarídeos cíclicos contendo 6-12 unidades de D-glicose, não serão abordadas nesse trabalho. Porém cabe ressaltar que são importantes catalisadores quirais aplicados em várias sínteses assimétricas, além de suas aplicações na área de alimentos^{3a,b}.

TECNOLOGIA QUIRAL

A tecnologia quiral envolve basicamente um conjunto de técnicas disponíveis voltadas para a obtenção e controle analítico de substâncias enantiomericamente puras, em escala piloto

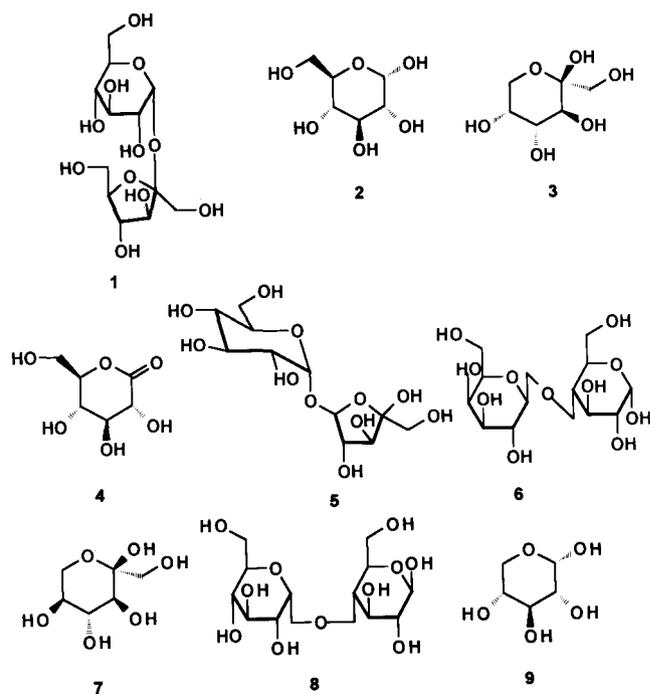


Figura 1. Carboidratos de baixos pesos moleculares com expressiva significância econômica.

ou laboratorial. Existem cinco estratégias sintéticas básicas para a geração de centros quirais de forma estereocontrolada, a saber: uso de substrato quiral ("chiron approach"), uso de biocatalisadores, uso de catalisadores quirais, uso de auxiliares quirais e uso de reagentes quirais (base quiral, eletrófilo quiral, etc...). Como substratos quirais normalmente são empregados produtos naturais, tais como carboidratos, terpenos e aminoácidos, dentre outros. A utilização de biocatalisadores (microorganismos e enzimas) em síntese assimétrica foi intensamente estudada nos últimos anos e representa uma estratégia muito importante na produção de substâncias enantiomericamente puras^{5,6}. O emprego de catalisadores quirais é a estratégia mais difundida na indústria, onde a catálise homogênea é muito utilizada, principalmente na reação de hidrogenação⁷. Por último, tem-se o uso dos auxiliares quirais, que envolve três etapas onde o grupo quiral transfere quiralidade para a molécula desejada, estando ligado apenas transitoriamente à estrutura a ser preparada.

Os carboidratos têm sido utilizados extensivamente em todas

as etapas descritas anteriormente. Sem dúvida alguma, seu uso como substrato quiral na síntese de produtos enantiomericamente puros foi muito significativo. Entretanto, seus usos como catalisadores e auxiliares de quiralidade têm sido muito limitados. Esse fato é mais aparente, principalmente, no emprego como catalisador quiral. Já como indutores de quiralidade têm tido um número maior de aplicações. Porém, estas aplicações giram em torno de alguns poucos derivados, mais especificamente daqueles comercialmente disponíveis, como por exemplo diacetona glicose (25) e o 4,6-di-O-benzilideno- α -D-glicosídeo (24).

A opção do uso desses carboidratos como matérias-primas em síntese, ou mais especificamente na produção de substâncias quirais descritas como de Química Fina, depende da filosofia de trabalho de cada pesquisador⁸. Alguns pesquisadores consideram os seguintes pontos como limitações ao uso dos carboidratos: necessidade de manipulação de vários centros quirais contíguos; uso de grupos protetores; seqüência longa de reações; não aplicabilidade à síntese de todas as classes de substâncias e poucas rotas sintéticas que levem a substâncias de cadeias menores ("small building blocks").

A Tabela 1 apresenta a produção mundial dos carboidratos 1-9 e seus preços comparados com os de outros produtos naturais e de alguns produtos sintéticos industriais⁹.

Tabela 1. Comparação de preços de carboidratos de baixos pesos moleculares com os de outros produtos químicos¹⁰.

Substância	Preço (DM) ^a /Kg	Produção Mundial (ton/ano)
Sacarose (1)	0,75	106.500.000
Glicose (2)	1,15	5.000.000
Lactose (6)	1,20	180.000
Frutose (3)	2,50	50.000
Maltose (8)	5,00	3.000
Isomaltulose (5)	5,00	7.000
δ -Gluconolactona (4)	4,50	1.000
Xilose (9)	12,00	3.000
Ácido Glutâmico	15,00	-
Benzaldeído	12,00	-
Diclorometano	1,50	-
Metanol	0,90	-

a) Preço para grandes quantidades em 1990; b) o sorbitol e o ácido glucônico são derivados de 2, com produção mundial de 650.000 e 180.000 t/ano.

Em vista da disponibilidade em larga escala desses carboidratos, é surpresa que estes não sejam utilizados regularmente como matéria prima na indústria química em geral, seja para a construção de substâncias enantiomericamente puras, seja como catalisadores quirais, seja ainda como pequenos blocos quirais ou auxiliares quirais. Ressalte-se também o fato de que os métodos para produção de fármacos quirais estão se tornando cada vez mais importantes na Química Fina¹¹.

Para que se aumente o uso desses carboidratos nas áreas citadas acima, é necessário o desenvolvimento de rotas práticas e eficientes para suas transformações em substâncias de cadeias menores ou em derivados com suas hidroxilas protegidas. Portanto, alguns critérios práticos precisam ser respeitados para que a rota preliminar não seja mais exaustiva do que a rota principal: diminuição da cadeia do açúcar de forma eficiente, seleção de reações conhecidas, uso de grupos protetores simples, rendimento total acima de 75% e possibilidade de aumento de escala. Na Figura 2 estão delineadas algumas transformações mais comuns utilizando esses critérios e suas aplicações em síntese assimétrica.

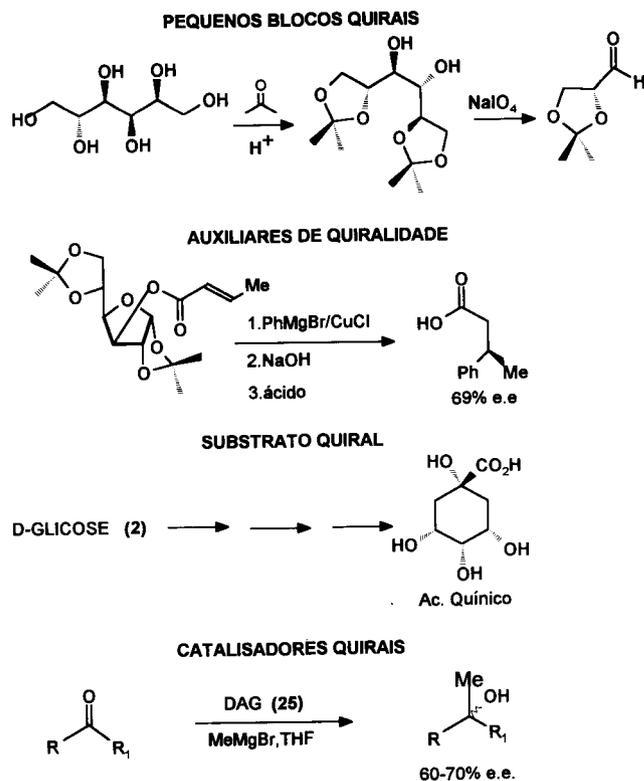


Figura 2. Transformações de acordo com os critérios de praticidade¹¹.

SACAROSE (1)

A sacarose (1), uma substância conhecida desde o ano 200 A.C.¹¹, é o mais abundante de todos os carboidratos de baixo peso molecular. A sacarose é produzida em larga escala por diversos países, principalmente para usos alimentares¹³. Sua produção mundial é superior a 100.000 ton./ano (Tabela 1), seguida pelos seus dois componentes D-glicose (2) e D-frutose (3). É a substância orgânica cristalina de maior produção mundial, porém apenas 5% desta quantidade são utilizadas pelas indústrias químicas para produção de outras substâncias¹⁴. As principais razões deste baixo uso estão relacionadas com a fragilidade da ligação glicosídica α (1'2) e com a "super-funcionalidade", devido a hidroxilas de reatividade similares.

Apesar dessas desvantagens, sugeridas por alguns autores, muitos produtos já foram sintetizados a partir de 1. Esse ramo da química é tão importante que passou a ser conhecido, na década de 70, como Sucroquímica^{16,17} e originou projetos de pesquisa em alguns estados brasileiros, como Rio de Janeiro¹⁷ e Pernambuco¹⁸, produtores desta substância por extração da cana-de-açúcar. Por Sucroquímica entende-se o ramo da ciência e da tecnologia cujo objetivo é acrescentar ao mercado novas utilizações da sacarose e seus derivados.

O fato de que 1 foi considerado primeiramente como alimento pela humanidade ou como apenas um dissacarídeo pelos químicos, ofuscou durante muitos anos sua utilização como um poli-álcool. Comparativamente, o baixo custo, disponibilidade e pureza, fazem com que tal matéria-prima, ou alguns de seus derivados, sejam extensivamente vantajosos para novos processos industriais¹⁹, na obtenção de polímeros biodegradáveis (hidrogéis)²⁰ farmacêuticos e de alimentos e em indústrias similares²¹.

As duas crises do petróleo, em meados de 1970 e no início de 1980, levaram os pesquisadores à procura de novos produtos químicos de escala industrial. Matérias primas renováveis, tais como, 1 tornaram-se então de grande interesse econômico²². Em alguns casos, produtos sucroquímicos substituíram

produtos petroquímicos, e continuam lentamente a fazê-lo (Tabela 2). Porém, o entusiasmo inicial dos anos 70 foi atualmente substituído por um realismo mais temperado²³.

Em contraste com o desenvolvimento e uso de **1** puramente como reagente químico, grande quantidade de trabalhos foi desenvolvida usando-se esse carboidrato como fonte de carbono na indústria química, por meio fermentativo (biotecnologia). Por esta rota muitos produtos podem ser obtidos em escala industrial (Tabela 2)^{17,24}.

Tabela 2. Substâncias obtidas de **1** por via química ou bioquímica.

Substância	Processo-Microorganismo ¹⁷	Uso (principal)
Ac. Oxálico	Químico	Decapagem ²⁵
Ac. Acrílico	Químico	Monômero ¹⁹
Ac. Acético	Bioquímico- <i>C.termoacetivum</i>	Solvente
Ac. Cítrico	Bioquímico- <i>A.niger</i>	Acidulante
Ac. Itacônico	Bioquímico- <i>A.terreus</i>	Intermediário
Ac. Láctico	Bioquímico- <i>L.debruckii</i>	Intermediário
Ac. Glutâmico	Bioquímico- <i>M.glutamicus</i>	Alimentação
Ac. Tartárico	Bioquímico- <i>G.suboseidans</i>	Ligante quiral
Ac. Propiônico	Bioquímico- <i>R.nigricans</i>	Intermediário
Açúcar Invertido	Químico	Alimentos ²⁶⁻²⁹
Poli-acrilato	Químico	Hidrogel ²⁰
n-Butanol	Bioquímico- <i>C.tetrylium</i>	Solvente
Dextranas	Bioquímico- <i>L.mesenteroides</i>	Petróleo
Eteno	Químico	Monômero ¹⁹
Etanol	Bioquímico- <i>S.cerevisiae</i>	Combustível
Éster Graxo	Químico	Tensoativo atóxico ^{26,30}
Éster Graxo	Químico	Substituto de gordura ³¹
Éster Misto	Químico	SAIB-Refrigerante ³²
Éster Ftálico	Químico	Pesticida ³³
Epóxi-éster	Químico	Resinas ³⁴
Glicosídeos	Químico	Adoçante artificial ³⁵
Gomas Xantânicas	Bioquímico- <i>X. campestris</i>	Cosméticos
Octacetato	Químico	Adesivos Vernizes ³⁶
Penicilina-G	Bioquímico- <i>P.crysogenium</i>	Antibiótico
Sucralose	Químico	Adoçante Artificial ²¹
Uretanos	Químico	Polímeros ³⁷

a) até 3 substituintes; b) totalmente substituído.

Alguns dissacarídeos com grande potencial de aplicabilidade podem ser obtidos facilmente a partir de **1** (Figura 3). Exemplos relevantes envolvem a oxidação regioselectiva da hidroxila 3-OH na parte da glicose (**2**) por *Agrobacterium tumefaciens*³⁸, a transformação em leucrose por isomerização (1→5)³⁹ e isomerização à isomaltulose (**12**) (ou palatinose) por *Protaminobacter rubrum*. Cabe ressaltar que **12** tem uma produção

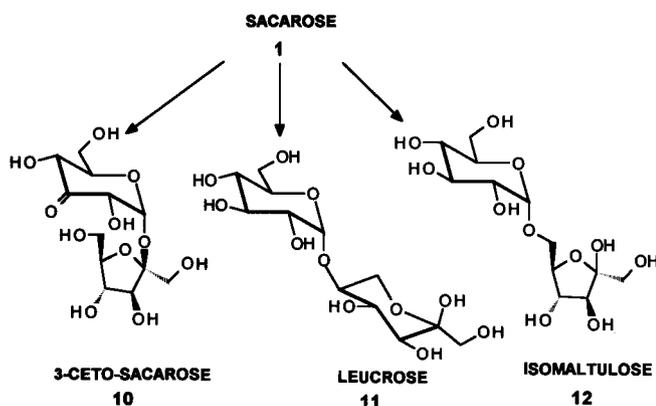


Figura 3. Dissacarídeos importantes obtidos da sacarose (**1**).

constante de 20.000 ton/ano, sendo utilizado principalmente para produção de um adoçante pouco calórico e não cariogênico chamado de isomalt^R.

Como a isomaltulose (**12**) tem um baixo custo (ver Tabela 1) e é abundante no mercado internacional, torna-se atraente como matéria prima para outros usos sintéticos. Algumas transformações já são conhecidas, visando principalmente polímeros biodegradáveis (Figura 4). É importante frisar que esse glicosídeo é um isômero de posição da substância **1**, porém sua ligação glicosídica é muito mais estável, permitindo transformações que não são possíveis na sacarose (**1**).

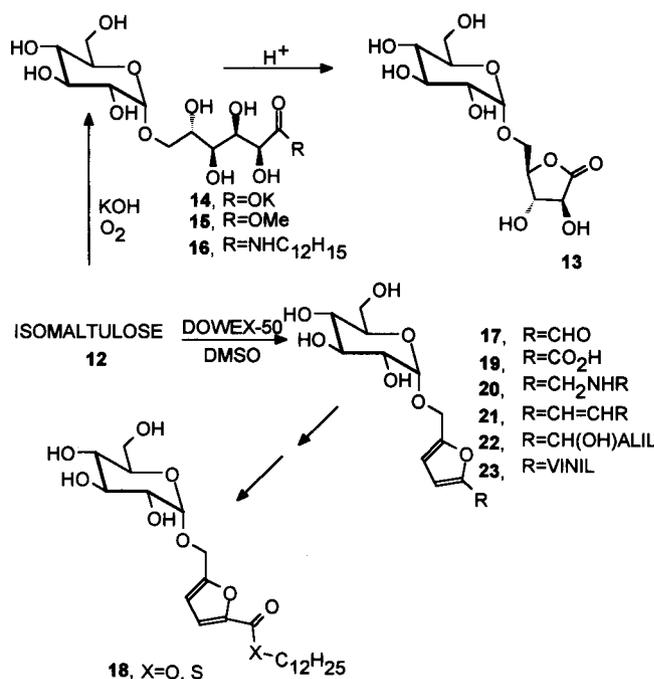


Figura 4. Algumas substâncias obtidas a partir da isomaltulose (**12**).

Tanto a lactona **13** quanto o sal **14** são obtidos por degradação oxidativa alcalina da parte frutossídica, podendo servir de ponto de partida para vários outros produtos, tais como o éster **15** e a amida **16**. A última substância, devido às suas características moleculares, tem potencial utilização como surfactante não-iônico⁴¹. A conversão de **12** em glicosil-hidroximetilfurfural (**17**) abre um leque de opções para a preparação de novos produtos em escala industrial, inclusive podendo se tornar uma alternativa interessante para a obtenção do próprio hidroximetilfurfural (**40**), cuja preparação apresenta dificuldades operacionais em grande escala por outros métodos⁴². Alguns derivados de **17** apresentam propriedades tensoativas, como **18**, e outros polimerizam espontaneamente tais como **19-23**. Esta última série poderá servir futuramente para a síntese de polímeros biodegradáveis. Deve-se enfatizar que as reações apresentadas na Figura 4 ocorrem na parte frutossídica de **12**, o que não se dá facilmente com a frutose **3**, com exceção da formação do hidroximetilfurfural (**40**), pois muitos sub-produtos são formados^{43,44}.

D-GLICOSE (**2**)

O segundo carboidrato mais abundante é a D-glicose (**2**) que, apesar de ser um dos componentes da sacarose (**1**), tem como sua principal fonte de produção o amido⁴². Cerca de 34% do amido produzido^{45,46} é transformada em **2**. Esse é também o carboidrato mais utilizado pelos químicos orgânicos em síntese assimétrica⁴⁷. A razão deste vasto uso não reside somente no fato de ser barato e disponível. O interesse sintético advém

da possibilidade de sua transformação em substâncias acíclicas, furanosídicas ou piranosídicas⁴⁸. Por esses caminhos, um grande número de derivados é facilmente obtido utilizando-se reações simples tais como oxidação, redução, aminação, cianidação, eterificação, glicosidação, esterificação, isomerização e epimerização⁴⁵. Este é o único carboidrato, juntamente com seus derivados, consideravelmente explorado como: substratos, auxiliares e catalisadores quirais. Alguns derivados de 2 se tornaram muito conhecidos, tais como a diacetonaglicose (25), mais conhecido como DAG, a δ -gluconolactona (4) e o glicosídeo (24), por serem comercialmente disponíveis (Figura 5). Porém, várias outras seqüências de transformação de 2 em substâncias quirais importantes são conhecidas⁴⁹.

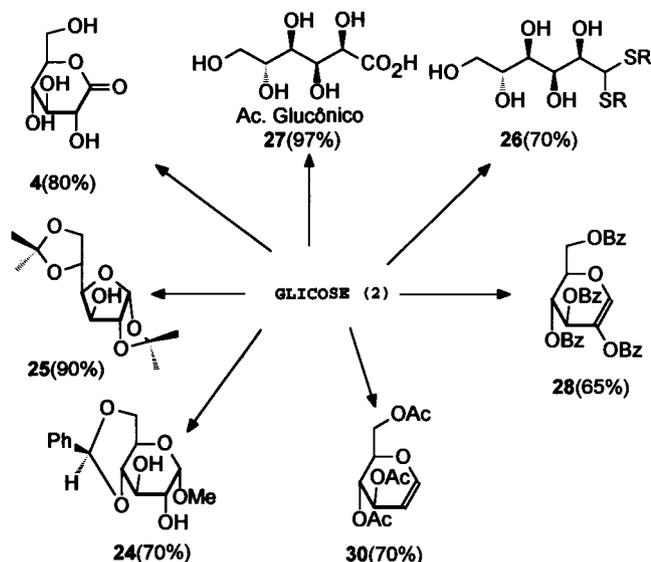


Figura 5. Alguns derivados facilmente obtidos a partir de 2.

Dentre os três derivados da glicose citados anteriormente, o DAG (25) continua sendo o mais utilizado. Pode-se dizer, sem sombra de dúvida, que esse é o derivado de carboidrato mais utilizado em síntese orgânica, como substrato, auxiliar e catalisador quirais. Seu uso tem sido limitado apenas a aplicações acadêmicas. Um levantamento realizado recentemente⁴⁹ mostrou que o número de citações sobre seu uso continua crescendo. A maioria das citações encontradas na literatura refere-se ao uso do DAG em síntese de substâncias furanosídicas e como auxiliar de quiralidade, aplicado em várias reações onde há criação de um ou mais centros quirais⁵⁰ (Figura 6).

O DAG (25) e os diacetonídeos da frutose 38 e 39 pertencem a uma classe de derivados de carboidratos conhecida como cetais cíclicos ou acetonídeos. Esses cetais são empregados como grupos protetores de hidroxilas adjacentes, para estudos conformacionais, caracterização de produtos e intermediários, e síntese de auxiliares de quiralidade. Como a formação de cetais ou acetais de cinco membros é favorecida entropicamente e requer alto grau de coplanaridade das hidroxilas vicinais, estes fatores controlam a estabilidade dos produtos⁵¹. Entretanto, não é sempre possível prever qual isômero será formado sob condições de cetalização. Essa incerteza é devida aos vários equilíbrios que ocorrem sob diferentes condições reacionais com controle cinético ou termodinâmico. Além disto, há problemas de regioselectividade, com formação de acetais de diferentes tamanhos de anéis (1,3 ou 1,4-dioxolano). Por exemplo, a reação de cetalização da glicose (2) fornece exclusivamente o DAG (25) com anel furânico. Já a frutose (3) pode fornecer dois acetonídeos com anel pirânicos (38 e 39), que podem ser obtidos independentemente

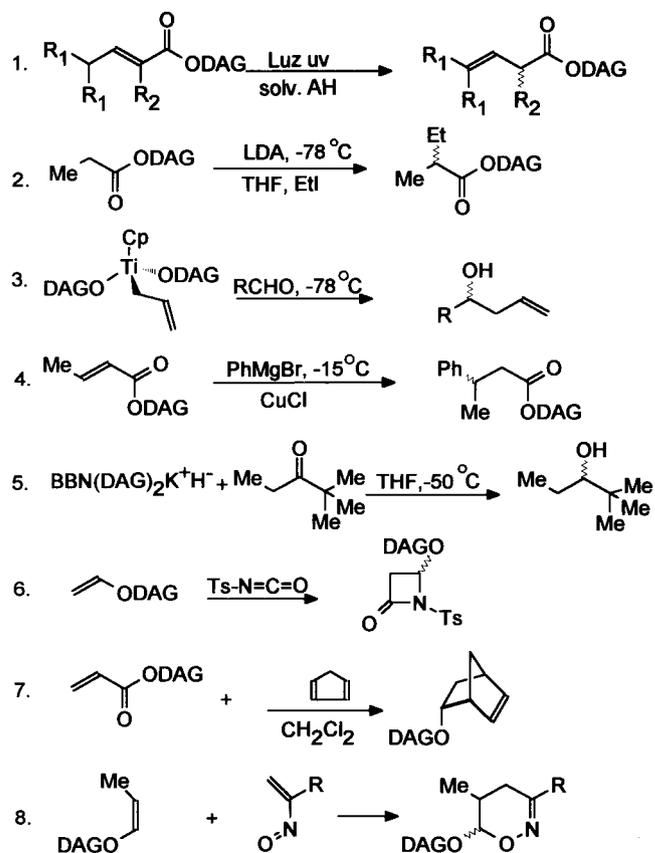


Figura 6. Usos recentes do DAG (25) como auxiliar quiral^{79,11,80-85}.

(Figura 8). Aparentemente o acetonídeo 38 é o produto de controle cinético⁵², presumivelmente como consequência da maior reatividade da hidroxila primária.

A δ -gluconolactona (4) é um acidulante para alimentos, que pode ser obtida a partir ácido glucônico (27) por diferentes procedimentos⁵³. Este por sua vez é obtido em 97% a partir da glicose (2), por oxidação no carbono anomérico por via química^{54,55}, eletroquímica⁵⁶ ou fermentativa^{57,58}. Sua produção mundial atinge cerca de 40.000 ton/ano ao preço de US\$ 3,5/Kg. Uma parte desse ácido é transformado em alguns sais de ampla utilização em Química Fina. O gluconato de cálcio apresenta as mais diversas aplicações no mercado, tais como a de preservativo químico para linguiças, potenciador anti-histamínico, polidor de metais, pasta de dente etc. O gluconato de sódio serve para formulação de detergentes, lavagens de garrafas, desoxidação e remoção de pinturas automotivas, etc⁵⁹. A outra parte é transformada em δ e γ -lactonas a partir de soluções super saturadas a temperaturas definidas, ou seja, entre 30-70°C.

O interesse no uso de aldonolactonas comercialmente disponíveis, como substratos quirais em síntese de produtos naturais, tem aumentado consideravelmente^{60,61}. Mais recentemente a δ -gluconolactona (4) tem sido empregada em síntese orgânica sob a forma de acetais ou cetais como grupos protetores. Dentre as várias aplicações desta lactona pode-se selecionar alguns de seus acetonídeos lineares (29 e 31), mostrados na Figura 7, que foram utilizados na síntese de outros açúcares⁶², como por exemplo a D-arabinose (30). Há também aplicações da substância 35 como fase estacionária em cromatografia líquida de alta eficiência⁶³ ou síntese do aldeído acíclico (36). Esta última substância é na verdade a D-glicose (2)⁶² protegida nas hidroxilas 3,4,5 e 6. É importante ressaltar que a δ -gluconolactona (4) não forma acetonídeos cíclicos⁶⁵.

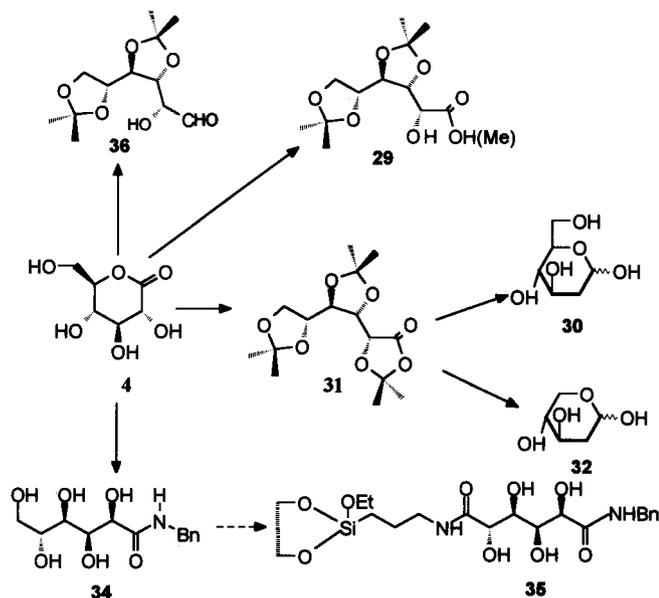


Figura 7. Alguns intermediários obtidos da lactona 4.

D-FRUTOSE (3)

D-Frutose (3) é popularmente conhecida como “açúcar de dieta” por ser de 1,3 a 1,8 vezes mais doce que a sacarose (1). Antigamente era obtida a partir da hidrólise da inulina de alcaçofra de Jerusalém (*Helianthus tuberosus*) e outras espécies vegetais. Atualmente é produzida por separação de uma mistura isomerizada contendo glicose e frutose, conhecida como xarope de milho enriquecido de frutose (“high-fructose corn syrup”), que contém 80% de frutose^{68,69}. A frutose tem sido incorporada com sucesso a formulações no preparo de frutas enlatadas, geléias, doces em pasta, bolos, pudins, tabletas, pó para bebidas, refrigerantes, e etc. Em 1969 seu custo, na Europa, era de US\$ 17,6/Kg; dez anos depois, baixou para US\$ 8,80/Kg, e atualmente, com os novos processos desenvolvidos, seu custo passou a girar em torno de US\$ 5,0/Kg.

A química da D-frutose e de seus poucos derivados raramente tem sido estudadas. Notadamente o problema está relacionado com o equilíbrio tautomérico entre as duas formas piranosídicas e as duas furanosídicas, que está em torno do 50%⁷⁰. Isto faz com que a fixação de um tautômero específico seja mais complexa, com exceção da formação das diaceton-frutoses 38 e 39 e do 1,2,4,6-tetrabenzoato furânico (37). Diferentemente das aldo-hexoses, que têm nos ésteres glicais e hidroxiglicais uma química muito rica, para os ésteres correspondentes da frutose ainda não existem aplicações (Figura 8). Seus derivados mais significativos em síntese orgânica^{57,71} são os dois diacetonídeos (Figura 8). Essas duas substâncias têm sido utilizadas recentemente como auxiliares quirais^{72,73}. Cabe ressaltar que o diacetonídeo 39 também pode ser obtido a partir da sacarose⁷⁴.

O único derivado de 3 que tem possibilidade de atingir a escala comercial⁷⁵, no momento, é o hidroximetilfurfural (40). Por um longo período de tempo o problema principal para a sua obtenção foi a sua solubilidade em água. Porém, por uma nova técnica de troca iônica, é possível prepará-lo em grandes quantidades¹⁹. Provavelmente novas aplicações para 40 serão desenvolvidas, assim que o mesmo se tornar disponível no mercado.

Um fato interessante está relacionado com a substância 41, que é facilmente obtida a partir de 3 com alto rendimento⁷⁶. É um dos mais antigos derivados sintéticos da frutose, mas que, até o momento, não apresenta qualquer aplicação significativa. Já o imidazoilmetano (42), facilmente obtido em apenas uma etapa⁷⁷, tem sido aplicado na síntese de fármacos importantes,

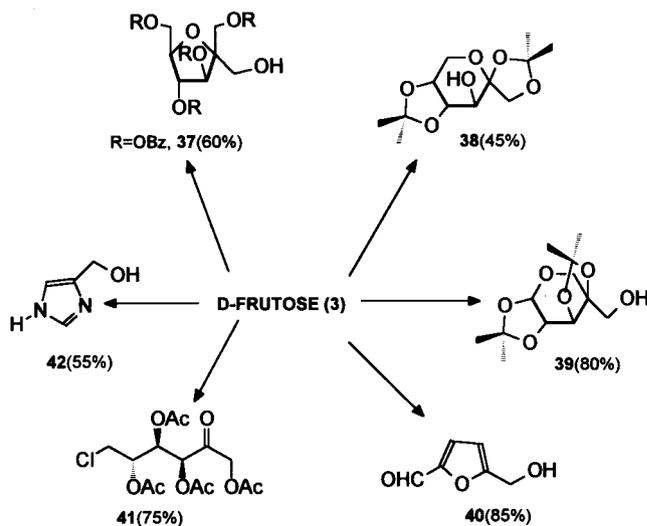


Figura 8. Alguns derivados obtidos da D-frutose (3).

como por exemplo, a Impromidina, que é um potente e seletivo antagonista da histidina⁷⁸ pelos receptores H₂.

Os carboidratos são, provavelmente, a classe de produtos naturais com a maior número de centros assimétricos por molécula. O seu uso como auxiliar quiral é portanto tentador. Os resultados mostram que, entretanto, um maior número de centros quirais não é necessariamente o melhor. Na maioria dos casos, muitos (ou quase todos) dos grupos hidroxílicos são protegidos ou removidos, para se obter uma melhor discriminação facial. Sobre o seu uso (ou não) como auxiliar de quiralidade, podem ser considerados dois aspectos filosóficos: sintetizar vários auxiliares quirais e testá-los em diversas reações, procurando o auxiliar mais adequado; ou sintetizar um auxiliar quiral, testá-lo em uma reação específica e, se o resultado não for adequado, procurar modular o auxiliar, a fim de melhorar sua eficácia em relação àquela reação. A primeira abordagem é o procedimento mais comum na literatura. Porém, a segunda mostra uma visão mais moderna (Figura 9), onde a colocação de grupos ligados nas hidroxilas em 43, 44 e 45 procura, por exemplo, explorar o efeito “ π -stacking” bloqueando seletivamente uma das faces π da olefina⁸⁶⁻⁸⁸.

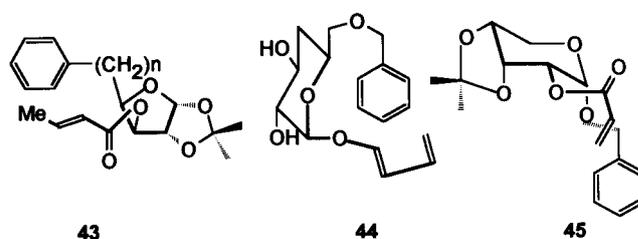


Figura 9. Modulação de auxiliares quirais.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Pode-se concluir que, de uma forma geral, em relação ao uso dos carboidratos como substrato e auxiliar quirais em síntese assimétrica, o assunto na literatura é extremamente pertinente e atual. Ainda não existe um auxiliar quiral ou um catalisador quiral baseado em carboidrato que seja suficientemente eficaz em síntese assimétrica. A respeito de seus usos como matéria prima para a indústria sucroquímica, provavelmente este ramo será retomado muito em breve, pois não se pode admitir que apenas 5% da sacarose (1) sejam utilizados nas indústrias químicas. Os países produtores de sacarose deverão investir mais

recursos nas pesquisas em sucroquímica, principalmente no que diz respeito às suas transformações microbiológicas.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de deixar registrado o meu agradecimento a todos os técnicos e aos alunos de Mestrado e Iniciação Científica que contribuíram para a realização dos vários trabalhos publicados anteriormente. Aos Professores Maria Cecília B. V. de Souza e Sergio Pinheiro (IQ-UFF) pelas valiosas sugestões ao manuscrito. Ao CNPq, FINEP e INT pelas bolsas e apoio financeiro às pesquisas.

REFERÊNCIAS

- Whistler, R.; Zysk, J. R.; Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology; John Wiley & Sons, NY, (1978) 4, 535.
- Ferrier, R. J.; Collins, P. M.; Monosaccharide Chemistry; Penguin Books, Australia (1972).
- a) Lichtentaler, F. W.; Immel, S.; Martin, D.; Muller, V.; *Starch/Stärke* (1992), 44, 445; b) Sabioni, J. G.; *Ciência Hoje* (1994), 18 (102) 14.
- Federsel, H. J.; *Chemtech.* (1993), 24.
- Tramper, J.; Van der Plas, H. H.; Linko, P.; Biocatalyst in Organic Synthesis; Elsevier Science Publishing Co.; N. Y (1986).
- Santaniello, E.; Ferraboschi, P.; Glisenti, P.; Manzocchi, A.; *Chem. Rev.* (1992), 92, 1071.
- Zassinovich, G.; Mestrani, G.; Gladiali, S.; *Chem. Rev.* (1992), 92, 1051.
- Hanessian, S.; Carbohydrates vs non-carbohydrates in organic synthesis; Proceeding 5th-IUPAC Symposium in Organic Synthesis International Challenge, (1985), 267; idem, *Aldrichimica Acta* (1989), 22 (2), 3; idem, The carbohydrate chemistry: antibiotics containing sugar; Pigman & Horton Ed.; Academic Press, NY (1972), 139.
- Lichtentaler, F. W.; *Zuckerind* (1990), 115, 762 e referências citadas.
- Licht, F. O.; *Zuckerind* (1990), 115, 408.
- Stinson, S. C.; *Chem. & Eng. News* (1992), setembro; Emmons, C. H. H.; Kuster, B. F. M.; Sheldon, R. A.; *Tetrahedron:Asymm.* (1991), 2, 359; Rossiter, B. T.; Swingle, M. M.; *Chem. Rev.* (1992), 92, 771; Draths, K. M.; Wards, T. L.; *J. Am. Chem. Soc.* (1992), 114, 975.
- Chang, L.-T.; *Int. Sugar J.* (1992), 91, 155.
- Strong, L. A. G.; The Story of Sugar, Academic Press, Londres (1954).
- Khan, R.; *Pure & Appl. Chem.* (1984), 56, 833.
- Lee, C. K.; Sucrochemistry; *ACS Symposium Series* (1977), 61.
- Kollonitsch, V.; Sucrose Chemicals, The International Sugar Research Foundation, Washington D. C (1970).
- Paiva, L. M. C.; Programa de Sucroquímica UPSQ/DPN/INT, Instituto Nacional de Tecnologia, RJ (1983).
- Promon Engenharia S. A.; Subsídios para Implantação de uma Indústria Sucroquímica em Pernambuco, Recife (1981).
- Vogel, M.; Sciweck, H.; Rapp, K.; *Chem. Ind.* (1988), 288.
- Dordick, J. S.; Rethwisch, D. G.; *Chemtech.* (1994), 1, 33.
- Hough, L.; *Int. Sugar Jnl.* (1989), 91, 23.
- Rosenthal, F. R. T.; *Inf. INT* (1988), 17, 30.
- Layman, P. L.; *Chem. Eng. News* (1987), 9 (dezembro).
- Willians, R.; Sucrochemistry: Chemical Fermentation; R. F. Gould, Editor; *ACS Symposium Series*, (1977), 41, 274.
- Explo; Indústrias Químicas e Explosivos (5.000 t/ano), RJ (1993).
- Ferreira, V. F.; Nakamura, T.; Rosenthal, F. R. T.; Ghiotti, A. M. T.; Pérez, L. M.; Santos, H. A.; *Inf. INT* (1986), 18, 8.
- Ferreira, V. F.; Nakamura, T.; Nakamura, L. M. K.; Ferreira, C. M.; *An. Acad. Bras. Ciênc.* (1990), 62, 13.
- Ferreira, V. F.; Ferreira, C. M.; Nakamura, L. M. K.; Paiva, L. M. C.; Esteves, A. M. L.; Souza, V.; *Rev. Quím. Ind.* (1989), 56, 13.
- Ferreira, V. F.; Paiva, L. M. C.; Esteves, A. M. L.; *Starch/Stärke* (1986), 38, 173; Ferreira, V. F.; Paiva, L. M. C.; Esteves, A. M. L.; Patente Brasil (1985) PI 8502612 (deferida definitivamente em 20/07/93).
- Kosaka, T.; Yamada, T.; Sucrochemistry: New plant and new application of sucrose esters; R. F. Gould Editor, *ACS Symposium Series* 41, (1977), 84.
- Breene, W. M.; Harrigan, K. A.; *Cereal Food World* (1989), 34, 261.
- Coney, C. H.; Sucrochemistry: saib in coating, R. F. Gould, Editor; *ACS Symposium Series* (1977), 41, 213.
- Pollier, R. C.; Párkin, A.; Sucrochemistry: Organometallic derivatives of sucrose as pesticides, R. F. Gould, Editor; *ACS Symposium Series*, (1977), 41, 145.
- Faulkner, R. N.; Sucrochemistry: surface coating sucrose resin developments; R. F. Gould, Editor; *ACS Symposium Series* (1977), 41, 176.
- Hough, L.; Hole, K. J.; Richardson, A. C.; *Chem. Ind.* (1988), 268.
- Ferrenbach, C.; *Henkel-Referate Int. Ed.* (1985), 21, 27.
- Frisch, K. C.; Kresta, J. E.; Sucrochemistry: An overview of sugar uretanes; R. F. Gould, Editor; *ACS Symposium Series* (1977), 41, 238.
- Buchholz, K. E.; Stoppok, E.; Matalla, K.; Reh, K. D.; Jördening, H. -J.; Carbohydrates as Organic Raw Materials; Lichtenthaler, F. W. Ed.; VCH Verlag, NY, (1991), 155.
- Schewengers, D.; Carbohydrates as Organic Raw Materials; Lichtenthaler, F. W. Ed.; VCH Verlag, NY, (1991), 183.
- Schiweck, H.; Munir, M.; Carbohydrate in Industrial Synthesis; Clarke, M. A. Ed.; Bartens, Berlin, (1988), 37.
- Kunz, H.; Roger, H.; Puke, H.; *Zuckerind* (1990), 115, 174.
- Kieboom, A. P. G.; Bekkum, H. van; *Food. Sci. Technol.* (1985), 14, 263.
- Kieboom, A. P. G.; Bekkum, H. van; *Starch/Stärke* (1986), 38, 95.
- Naffa, P.; Dubourg, J.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1959), 1353.
- Roper, von H.; Koch, H.; *Starch/Stärke* (1988), 40, 121.
- Roper, von H.; Koch, H.; Beck, R.; *Starch/Stärke* (1993), 45, 2.
- Mitra, A.; The synthesis of Prostaglandins: Synthesis from chiral precursors, John Wiley & Sons, N. Y. (1977), 280.
- Hanessian, S.; Total Synthesis of Natural Products. The Chiron Approach; Pergamon Press, Oxford (1983).
- Ferreira, V. F.; Usos de Carboidratos Abundantes em Síntese Orgânica, Tese submetida ao concurso para Professor Titular, Instituto de Química, UFF (1994), 19.
- Kunz, H.; Ruck, K.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1993), 32, 336.
- Belder, A. N.; *Adv. Carbohyd. Chem.* (1977), 20, 219.
- Brady Jr., R. F.; *Carbohyd. Res.* (1970), 15, 35.
- Ferreira, V. F.; Pérez, L. M.; Nakamura, T.; Nakamura, L. K.; Patente Brasil (1992), 9201473.
- Kieboom, A. P. J.; *Tetrahedron Lett.* (1978), 1327.
- Deller, K.; Despeyroux, B. M.; 55- Sem. de Catálise-IBP (1989), 647.
- Jasson, R.; *C & Eng. News Report* (1984), novembro.
- Richter, G.; Heinecker, H.; *Starch/Stärke* (1979), 31, 418.
- Hepner, L.; Carbohydrate feedstock for the fermentation industry, Associates Ltda, London (1988).

59. Ferreira, V. F.; Nakamura, T.; Espíndola, L.; Nota Técnica INT/UPSQ, (1987), 04.
60. Jouillé, M. M.; Chen, S. Y.; Bhat, K. L.; *Heterocycles* (1985), **23**, 691.
61. Jouillé, M. M.; Lin, W. R.; Han, S. Y.; *Tetrahedron Lett.* (1992), **33**, 3595.
62. Vlahov, I. R.; Vlahov, I. V.; Schimidt, R. R.; *Tetrahedron: Asymm.* (1993), **4**, 293.
63. Taylor, D. R.; Lourenço, W. C. F.; 5th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, (1992), 107.
64. Jarosz, S.; Zamojsk, A.; *J. Carbohydr. Chem.* (1993), **12**, 1223.
65. Chittenden, G. J. F.; Regeling, H.; *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* (1989), **108**, 330 e referências citadas.
66. Peres, E.; "Ceará vai produzir frutose a partir da alcachofra", C & T Notícias - FINEP (1989), **21**, 6.
67. Tertuliano, M. F.; Ribeiro, R. C. L. F.; Dietrich, S. M. C.; Carvalho, M. A. M.; Vieira, C. C. J.; Isejima, E. M.; Tagliacozzo, G. M. D.; *Ciência Hoje* (1992), (39) **7**, 42.
68. Chang, H. N.; Kim, S. S.; Ghim., Y. S.; *Ind. Eng. Chem.*, (1985), **24**, 409.
69. Verner, S.; Patente americana (1986), 1,085,696.
70. Schineider, B.; Lichtenthaler, F. W.; Steinle, G.; Schiweck, H.; *Liebigs Ann. Chem.* (1985), 2443.
71. Chittenden, G. J. F.; Verhart, C. C. J.; Carls, M. G. C.; Zwanenburg, B.; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* (1992), **111**, 348.
72. Ferreira, V. F.; Costa, P. R. R.; Pinheiro, S.; Alencar, K. G.; Ferreira, C. M.; Filho, H. C. A.; *J. Carbohydr. Chem.* (1994), no prelo.
73. Ferreira, V. F.; Costa, P. R. R.; Filho, H. C. A.; Pinheiro, S.; *J. Carbohydr. Chem.* (1994), submetido.
74. Bell, D. J.; *J. Chem. Soc.* (1947), 1461.
75. Steen, H. J. C.; Kuster, B. F. M.; *Die Stärke* (1977), **29**, 99.
76. Brauns, D. H.; *J. Am. Chem. Soc.* (1990), **42**, 1846.
77. Trotter, J. R.; Darby, W. J.; *Organic Synthesis Coll. Vol. III* (1955), 460.
78. Adger, B. M.; Surtees, J.; *Synth. Commun.* (1987), **17**, 223.
79. Piva, O.; Pete, J. P.; *Tetrahedron: Asymm.* (1992) **3**, 759.
80. Kunz, H.; Mohr, J.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1988), 1315.
81. Duthaler, R. O.; Hafner, A.; Riediker, M.; *Pure & Appl. Chem.* (1992), **62**, 631.
82. Chou, B. T.; Chum, Y. S.; *Tetrahedron: Asymm.* (1992), **3**, 73.
83. Kaluza, K.; Belzecki, C.; Chielesski, M.; *Tetrahedron Lett.* (1989), **33**, 3595.
84. Kunz, H.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1987), **26**, 267.
85. Reissig, H. V.; Arnold, T.; Orchell, B.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1992), **31**, 1033.
86. Hon, Y.-S.; Chen, L.-F.; Huang, Y.-P.; Lu T.-J.; *Tetrahedron: Asymm.* (1991), **2**, 879.
87. Lubineau, A.; Queneau, Y. (1989); *Tetrahedron* (1991), **45**, 6697.
88. Shing, T. K. M.; Willians, P. L.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1987), 423.