

AVANÇOS RECENTES NA QUÍMICA DOS AMINOÁÇUCARES: OCORRÊNCIA, BIOSÍNTESE, SÍNTESE E APLICAÇÃO

Aldicéia Luiz de Moura^a, Bruna Martins Guimarães^a, Josefa Aqueline da Cunha Lima^a, Mauricélia M. Sousa Mata^a, Jadson Farias da Silva^a, Ronaldo N. Oliveira^a, Juliano Carlo Rufino de Freitas^b e João R. de Freitas Filho^{a,*}

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

^bCentro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, 58175-000 Cuité – PB, Brasil

Recebido em 17/12/2018; aceito em 14/03/2019; publicado na web em 17/04/2019

RECENT ADVANCES IN CHEMISTRY OF AMINO SUGARS: OCCURRENCE, BIOSYNTHESIS, SYNTHESIS AND APPLICATION. Amino sugars are chemical compounds that have a sugar backbone, in which one of the hydroxyl groups is replaced by an amino group. Derivatives of amine-containing sugars, such as *N*-acetylglucosamine, are also considered amino sugars. The synthetic introduction of amino functionalities in a regio- and stereoselective manner onto sugar scaffolds represents a substantial challenge. Most of the modern methods for the preparation of 1-, 2- and 3-amino sugars are those starting from glycols, 2,3-unsaturated *O*-glycosides epoxy-sugars, keto-sugars among others. This review summarizes recent developments in the current state of knowledge concerning the occurrence, biosynthesis, synthesis and application of amino sugars.

Keywords: carbohydrate; amino sugars; regioselectivity; diastereoselectivity.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os carboidratos e seus derivados são biomoléculas potencialmente úteis nos campos da química e da biologia,¹ de modo que modificações estruturais nestes compostos podem ocorrer por substituição com nitrogênio, enxofre, fosfato ou cloro, e outros grupos.² Os aminoácúcares que são sem dúvida os mais importantes açúcares modificados existentes, são os constituintes fundamentais^{3,4} de muitos compostos biologicamente ativos, como antibióticos^{5,6} e biopolímeros.⁷ Aminoácúcares são definidos como aldoses ou cetoses que têm seu grupo hidroxila substituído por grupo amino nos C2, C3 ou C4 do anel hexose ou pentose, exceto no carbono anomérico.^{8,9} As propriedades físico-químicas dessas moléculas podem afetar fortemente suas atividades biológicas. Esses compostos são cruciais para o bem estar da maioria dos organismos, incluindo humanos, porque desempenham papéis essenciais na estrutura e função de oligossacarídeos, polissacarídeos e glicoproteínas biologicamente importantes.^{10,11} A presença de um amino grupo em um resíduo de monossacarídeo permite a protonação e geração de um íon amônio; o grupo acetamido, embora muito menos básico que uma amina, transmite muita polaridade à molécula em questão. Sabe-se, por exemplo, que a estereoquímica relativa dos grupos funcionais em aminoácúcar natural e não natural desempenha um papel importante no perfil de atividade das antraciclina.¹²

Os aminoácúcares podem ser obtidos através de síntese total ou por introdução nos açúcares de um grupo funcional amino. Alguns deles foram abordados na literatura no período compreendido entre 1963 e 2018.¹³⁻²⁰ Uma revisão mais recente, descreve a ocorrência, biossíntese e métodos de síntese de aminoácúcares.⁸ Em 2018, Chen e Xie²⁰ relataram em um artigo de revisão a síntese e aplicações biológicas de *O*-amino açúcares e nucleosídeos. Outras publicações voltadas para síntese e aplicações biológicas de aminoácúcares e seus derivados, são descritos na literatura.^{16,21-24} Os membros mais comuns dessa classe de compostos são 2-amino-2-desoxi-D-glicopiranosose (D-glicosamina ou quitosamina **1**), 2-acetamido-2-desoxi-D-glicopiranosose (**2**) e 2-amino-2-desoxi-D-galactopiranosose (**3**) (Figura 1).

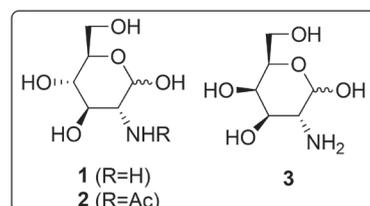


Figura 1. Membros mais comuns de aminoácúcares

Portanto, neste trabalho, resumimos o conhecimento atual sobre a química, ocorrência natural, biossíntese, síntese e aplicações de aminoácúcares.

OCORRÊNCIA NATURAL DE AMINOÁÇUCARES

Aminoácúcares são membros de uma classe de compostos de grande diversidade e abundância na natureza. O termo “açúcar aminado” refere-se a um derivado de hidrato de carbono em que um ou mais dos grupos hidroxila foram substituídos por um grupo amino. O grupo amino pode ser livre ou substituído. Nesta Seção, é apresentada uma visão geral da ocorrência natural de aminoácúcares.

Por exemplo, a 2-amino-2-desoxi-D-glicose (D-glicosamina ou quitosamina **1**)²⁴ é muito abundante na natureza, particularmente presente no polissacarídeo quitina, em que pode ser encontrada na forma de derivados *N*-Acetilados **2**.²⁵⁻²⁷ O composto 2-amino-2-desoxi-D-galactose **3** (D-galactosamina)²⁸ é bastante comum e é um monossacarídeo constituinte da dermatana e do sulfato de condroitina, polissacarídeos encontrados nos tecidos e cartilagem de mamíferos. Essas substâncias são nomeadas segundo o açúcar do qual são derivadas pelo uso do prefixo “aminodesoxi”. Além de grupo amino na posição 2 do carboidrato, encontra-se também a ocorrência de grupos amino nas posições 3, 4, 5 ou 6 (Figura 2). Açúcares do tipo 3-amino são encontrados frequentemente na natureza como constituintes de gentamicina **4**²⁹ e do antibiótico antraciclina **5**.³⁰ A micaminose, constituinte de antibióticos como a leucomicina, magnamicina, e outros membros do grupo espiromicina,³¹ é identificada como 3,6-didesoxi-3-dimetilamino-D-glicose **6**. Os açúcares 4-amino-4,6-didesoxihexoses e seus derivados são constituintes de

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

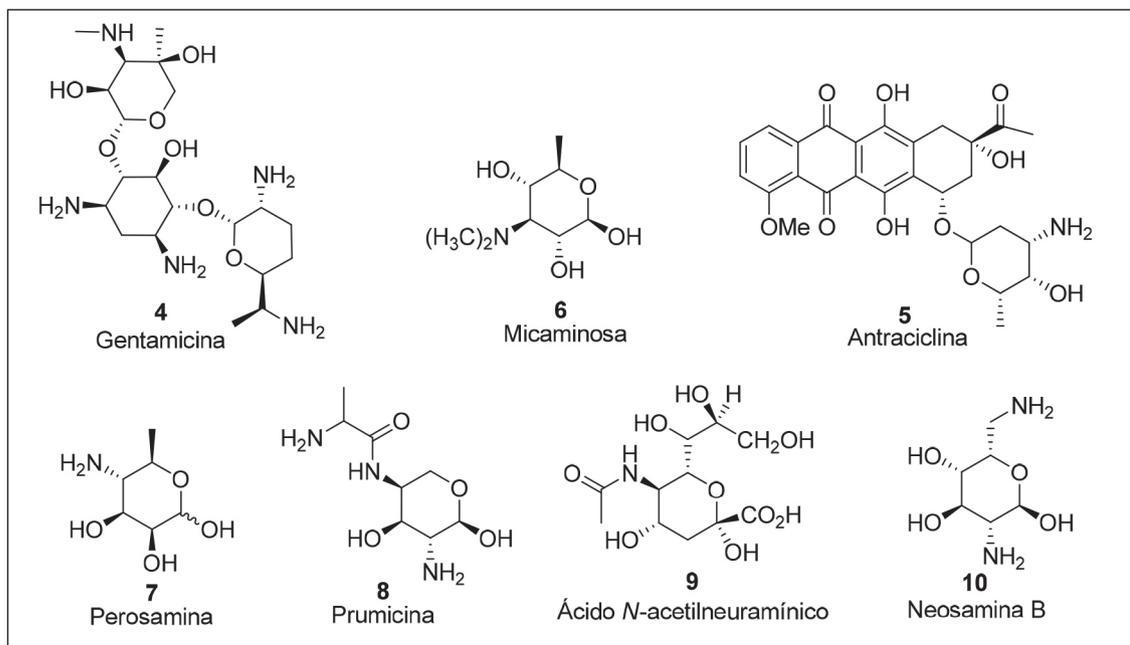


Figura 2. Exemplos de aminoaçúcares de ocorrência de grupos amino nas posições 3, 4, 5 ou 6

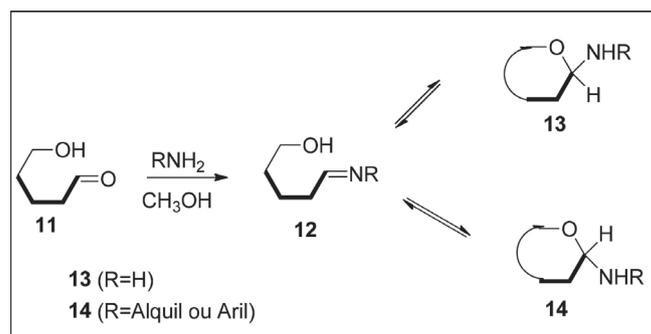
um grande número de antibióticos.³² O componente aminoaçúcar (perosamina) do antibiótico heptaênico perimicina é reconhecido através de evidência química como 4-amino-4,6-dideoxi-D-manose **7**.^{32,33} O composto prumicina, nomeado como 4-(D-alanilamino)-2-amino-2,4-dideoxi-L-arabinose **8**, além da atividade antibiótica, tem atividade antimoral³⁴ e foi sintetizado a partir de glicina e L-serina.³⁵

Os ácidos nonulosamínicos (ácidos neuramínicos), por exemplo, são derivados de 5-amino-5-desoxinonose encontrado usualmente na forma combinada no mucopolissacarídeos ou mucopolissacarídeos em animais. Um exemplo é o ácido 5-acetamido-3-5-dideoxi-D-glicero-D-galacto-2-nonulosônico (ácido *N*-acetilneuramínico) **9** (Figura 2), conhecido como ácido siálico e encontrado em polissacarídeos de muitos animais e bactérias.³⁶⁻⁴²

O ácido 5-acetamido-3,5-dideoxi-D-glicero-D-galacto-2-nonulosônico foi sintetizado com 51% de rendimento a partir do ácido nonônico. Na literatura, há uma descrição detalhada sobre o espectro de RMN ¹H e de ¹³C do Neu5Ac em solução de óxido de deutério.⁴³ A conformação do anel piranosídico de Neu5Ac, é do tipo ¹C₄, e a configuração β é estabilizada no grupo hidroxila da posição anomérica. Para caracterização da estrutura do composto **9**, foi realizada análise elementar, rotação específica, espectro de infravermelho e cristalografia de raios-X.⁴³ Outros aminoaçúcares derivados têm mostrado interessantes propriedades farmacológicas, como por exemplo o composto 2,6-diamino-2,6-dideoxi-L-idose **10** (neosamina **B**) que é um constituinte do antibiótico paromomicina e neomicina B⁴⁴ é um exemplo de aminoaçúcar com grupo amino na posição 6 (Figura 2).

Carboidratos nos quais um grupo amino substitui o -OH anomérico são chamados de glicosilaminas ou *N*-glicosídeos e podem ocorrer na forma de um anel de cinco ou seis membros e na configuração α- e β-anomérica (compostos **13** e **14**). As aldoses sofrem reações de condensação com amônia, amins primárias ou secundárias para fornecer glicosilaminas. Um exemplo desse tipo de reação é a condensação da aldose **11** com amônia e amins primária (Esquema 1),⁴⁵ produz um aduto de imina instável **12**, também chamado de base de Schiff, o qual é ciclizado para originar os α e β-anômeros **13** e **14**. Uma análise mais recente dos mecanismos de reação da formação de glicosilamina identificou várias rotas para a formação de produtos.⁴⁶

Outros aminoaçúcares de origem natural são frequentemente constituintes de diferentes produtos do metabolismo secundário, incluindo



Esquema 1. Proposta de síntese de glicosilaminas a partir da aldose **11** com amônia e amins primárias

antibióticos. A micosamina está presente nos antibióticos antifúngicos, anfotericina B e nistatina.^{47,48} A ribosamina é um componente da puromicina, a desosamina está presente na eritromicina, a daunosamina ocorre no anticâncer antraciclina daunomicina e diferentes açúcares aminados e seus derivados são encontrados nos antibióticos antibacterianos aminoglicosídeos. Em cada caso, a porção aminoaçúcar é importante para a atividade biológica desses antimicrobianos.⁴⁹

ROTAS BIOSINTÉTICAS DE AMINOACÚCARES

Os aminoaçúcares podem ser obtidos através de rotas sintéticas e biossintéticas. Na rota biossintética, a conversão de um monossacarídeo – geralmente na forma de açúcar fosfatado ou de nucleotídeo glicosilado – é catalisada por uma enzima aminotransferase PLP-dependente ou amidotransferase PLP-independente, de maneira estereoespecífica. Por outro lado, a sua síntese será possível através de precursores, tais como álcoois, aldeídos, ácidos carboxílicos, ésteres e lactonas ou aminoácidos ou pela introdução regio- e estereoespecífica de uma funcionalidade amino em açúcares apropriados, ou substrato derivado de açúcar por substituição nucleofílica ou adição. Inicialmente discutiremos as rotas biossintéticas para obtenção de aminoaçúcares derivados do metabolismo primário e secundário numa abordagem diferentes e mais completa do que foi descrito por Skabec e Milewska.⁸

Aminoaçúcares derivados do metabolismo primário

Uma rota biossintética para obtenção de aminoaçúcares no metabolismo primário envolve a transferência do grupo amino de um doador de aminoácido (geralmente L-glutamato ou L-glutamina) para a função cetona de um derivado de cetose na forma aberta ou para o átomo de carbono cetona gerado na reação anterior após oxidação de um C-OH da forma cíclica de um derivado da aldose. A transferência de grupo amino é catalisada pela enzima aminotransferase PLP-dependente ou amidotransferase PLP-independente, de maneira estereoespecífica. O substrato aceitador do grupo amino é geralmente um açúcar fosfatado ou um nucleotídeo glicosilado. A única reação desse tipo no metabolismo primário dá origem a α -D-glicosamina-6P (**21**) a partir de β -D-frutose-6P (**15**). Essa reação é catalisada por L-glutamina: β -D-frutose-6P amidotransferase (isomerização da hexose), cujo nome trivial é glicosamina-6P (GlcN-6P) sintase. A enzima é amplamente distribuída na natureza e está presente em quase todos os organismos vivos. Segundo Adam,⁵⁰ no protozoário *Giardia lamblia*, o GlcN-6P é formado a partir de Fru-6-P e amônia sobre catalise com GlcN-6P desaminase, uma enzima catabólica em todos os outros organismos.

A GlcN-6-P sintase não requer nenhuma coenzima e catalisa reação complexa, irreversível, que envolve transferência do grupo amida de L-glutamina para β -D-Fru-6P e subsequente isomerização da cetose para o intermediário frutoseimina **19**, Esquema 2.

De acordo com Milewski *et al.*,⁵¹ a GlcN-6-P formada na reação catalisada pela GlcN-6-P sintase é posteriormente convertida em UDP-GlcNAc, em uma série de três reações consecutivas, conhecida como a via Leloir. Por outro lado, a UDP-GlcNAc dá origem aos respectivos nucleotídeos glicosilados, tais como ManNAc e GalNAc,

formados na reação catalisada pela uridina difosfato-*N*-acetilglicosamina-2-epimerase e uridina difosfato-*N*-acetilglicosamina-4-epimerase, respectivamente.^{52,53} O ManNAc é um precursor do ácido siálico (Neu5Ac), formado após condensação catalisada por aldolase de ManNAc e piruvato (Esquema 3).

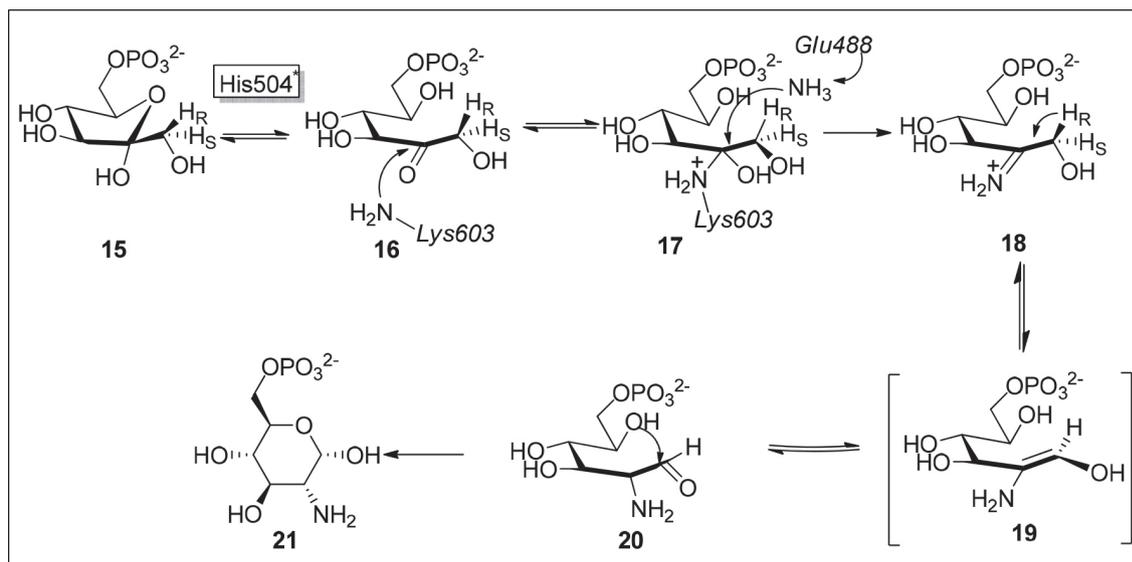
Uma abordagem mais comum para a síntese enzimática de Neu5Ac envolve a preparação química da *N*-acetilmanosamina modificada (ManNAc), derivados **23**, e a sua conversão no correspondente derivado Neu5Ac utilizando a enzima Neu5Ac aldolase conforme representado no Esquema 4. Convém destacar que a enzima Neu5Ac aldolase catalisa a clivagem reversível do Neu5Ac em piruvato e ManNAc.⁵⁴

Por outro lado, a formação da ligação carbono-carbono entre o ManNAc e o piruvato depende não apenas da proximidade e orientação dos dois átomos de carbono ligados, mas também da transferência de um hidrogênio para o oxigênio da carbonila da aldose do ManNAc.

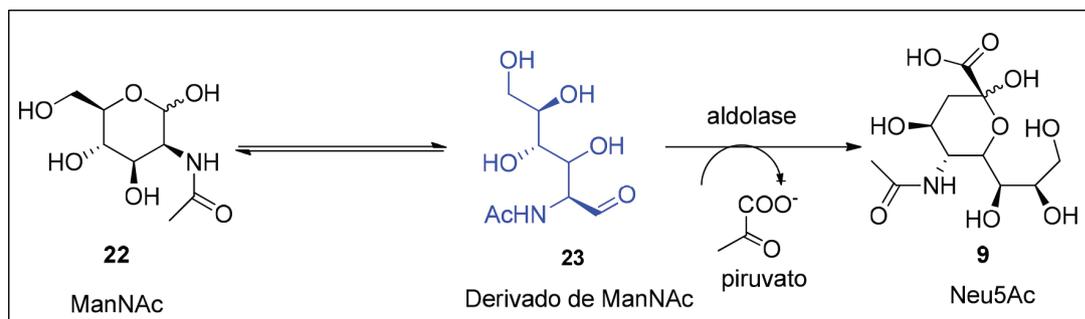
Aminoaçúcares derivados do metabolismo secundário

A biossíntese de aminoaçúcares no metabolismo secundários é realizada por rotas metabólicas específicas com estreita relação com as rotas biossintéticas no metabolismo primário. Essas rotas são interconectadas, ou seja, as rotas que sintetizam metabólitos primários fornecem moléculas que são utilizadas como precursoras nas principais rotas de síntese de metabólitos secundários.

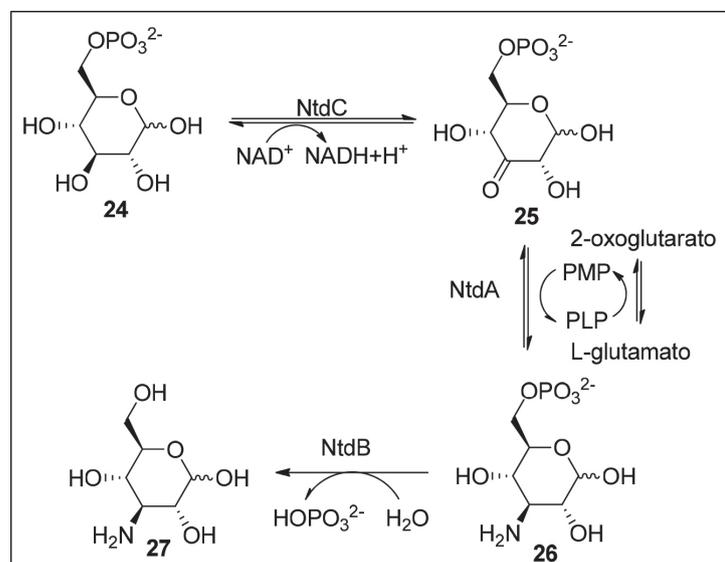
Ao contrário da biossíntese de aminoaçúcares no metabolismo primário, que deriva da aminação catalisada pela D-glicosamina-6P sintase de D-frutose-6P, a biossíntese de aminoaçúcares no metabolismo secundário envolve a introdução da funcionalidade amino por uma



Esquema 2. Rota biossintética para transferência de grupo amino e isomerização do açúcar fosfatado



Esquema 3. Rota biossintética de Neu5Ac após condensação catalisada por aldolase de ManNAc e piruvato



Esquema 4. Via biossintética de kanosamina em *Bacillus subtilis*

enzima aminotransferase PLP-dependente. Essa enzima participa da biossíntese de 3-amino-3-desoxi-D-glicose (kanosamina).⁵⁵ De acordo com o Esquema 4, a glicose-6P **24** é convertida em três etapas para kanosamina pela ação da enzima NtdC, uma 3-desidrogenase de glicose-6P, uma enzima NtdA, um 3-oxo-glicose-6-P dependente de fosfato de piridoxal (PLP) e uma enzima denominada de NtdB, uma fosfatase kanosamina-6P fosfatase. A aminação de 3-oxo-D-glicose-6-fosfato nessa via é catalisada pela NtdA aminotransferase. Essa enzima foi isolada e sua estrutura foi determinada.⁵⁶

A kanosamina é produzida por *Bacillus subtilis*, *Bacillus circulans* e *Bacillus pumilus* exibe efeito inibidor do crescimento contra *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae*.^{57,58} O mecanismo de ação antimicrobiana envolve o transporte pela hexose permease, fosforilação a kanosamina-6-fosfato (K6P) e inibição GleN-6-P sintase pela K6P.⁵⁸ Em 2011, Floss e colaboradores⁵⁹ descreveram que a kanosamina e a UDP-kanosamina são também os intermediários específicos na biossíntese do 3-amino-5-hidroxibenzoato, um precursor dos antibióticos mitomicina e ansamicina, incluindo a rifamicina B. Além de ser o precursor biossintético da via biossintética 3-amino-5-hidroxibenzoato, a kanosamina também é a fonte de nitrogênio para a via amino shiquimato.⁶⁰

A melhor rota biossintética para a produção de kanosamina envolve a fosforilação da glicose para a glicose 1-fosfato, seguida pela pirofosforilação em UDP-glicose. A UDP-glicose é então oxidada em UDP-3-oxo-D-glicose. A transaminação de UDP-3-oxo-D-glicose produz UDP-kanosamina, que é então hidrolisada para formar kanosamina.

A biossíntese de kanosamina em *Streptomyces* envolve a fosforilação de glicose em glicose-1-fosfato, seguida de pirofosforilação em UDP-glicose. O nucleotídeo glicosilado é posteriormente oxidado a UDP-3-oxo-D-glicose.⁶¹ A transaminação de UDP-3-oxo-D-glicose produz UDP-kanosamina, que é finalmente hidrolisada para produzir kanosamina.⁶²

Outros aminoaçúcares provenientes do metabolismo secundário microbiano são componentes de muitos antibióticos. Por exemplo, a D-desosamina, também conhecida como 3-(dimetilamino)-3,4,6-trideoxi-D-glicosee presente no antibiótico eritromicina é formada a partir da glicose em uma via biossintética de seis etapas envolvendo aminação de TDP-3-oxo-6-desoxi-D-glicose por DesV aminotransferase⁶³ seguido de dimetilação catalisada por *N,N*-dimetiltransferase DesVI (Esquema 5).⁶⁴ A produção de dTDP-desosamina inicia com a ligação de α -D-glicose-1-fosfato ao dTMP catalisada por DesIII. O passo seguinte na remoção do grupo hidroxila do C6 do açúcar é

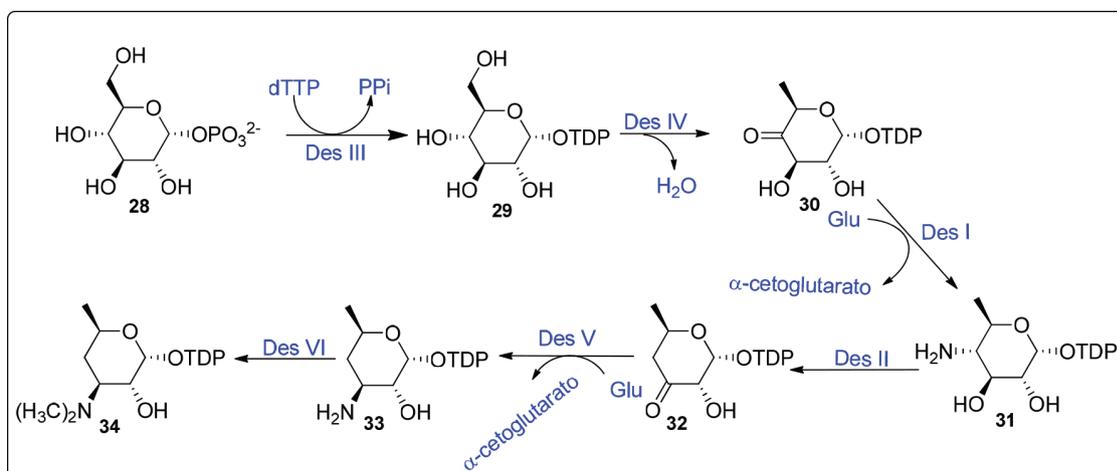
a oxidação do grupo hidroxila do C4 para uma funcionalidade ceto através da ação da enzima DesIV. Em seguida, a enzima DesI promove a aminação no C4 do açúcar. Para que essa etapa aconteça é necessário primeiramente a conversão de PLP em PMP usando glutamato como fonte de nitrogênio, seguida pela aminação do C4 do açúcar, com o grupo amino na posição equatorial. Após a aminação por DesI, a enzima seguinte na via, DesII, remove o grupo amino da posição C-4 e oxida o grupo hidroxila de C-3 à cetona. Ainda de acordo com o Esquema 5, existe uma segunda enzima PLP-dependente na via, a DesV, que adiciona um grupo amino no C-3 e na posição equatorial.

A estrutura de DesI foi comprovada através de difração de raios-X, cuja resolução foi realizada com o complexo dTDP-4-amino-4,6-dideoxiglicose.

AD-perosamina (4-amino-4,6-dideoxi-D-manose), aminoaçúcar derivado do metabolismo secundário e presente em *Vibrio cholerae*, é biossintetizada como um derivado ligado ao GDP da GDP-4-ceto-6-desoxi-D-manose, em uma reação catalisada pela enzima perosamina-sintase.⁶⁵ Por outro lado, a aminação da GDP-3-ceto-6-desoxi-D-manose pela GDP-3-ceto-6-desoxi-D-manose 3-aminotransferase NysDII origina a GDP-micosamina (GDP-3-amino-3,6-dideoxi-D-manose), o qual é um precursor da porção D-micosamina, presente num antibiótico antifúngico denominado nistatina produzido por *Streptomyces noursei*.⁶⁶ Segundo Otten e colaboradores,⁶⁷ a TDP-daunosamina, um precursor da porção daunosamina no antibiótico anti-daunorubicina, é derivada da 3,4-diceto-2-desoxi-D-ramnose, que é aminada em C3.

A estrutura e configuração absoluta da L-daunosamina foi determinada principalmente por sua similaridade espectral com a rodosamina e 2-desoxi-L-fucose, ambas com configuração de L-lyxo. Um passo fundamental na elucidação da estrutura foi a degradação oxidativa do derivado *N*-benzoila da L-daunosamina a partir do ácido L-aspártico.

Outros 3-amino-2,3,6-trideoxi-hexoses presentes em antraclicinas ou vancomicinas, incluindo L-ristosamina, L-acosamina e L-vancosamina, são formadas a partir das respectivas 3-ceto-2,6-dideoxi-hexoses de maneira similar.⁶⁸ Por outro lado, Guo *et al.*⁶⁹ relatam que a D-gulosamina (2-amino-2-desoxi-D-gulose) presente em aminoglicosídeos atípicos, é proveniente da epimerização e desacetilação da *N*-acetil-D-galactosamina. O UDP-*N*-metil-D-glicosamina-6-fosfato é identificado como um precursor para a biossíntese de *N*-metil-L-glicosamina, um componente da estreptomicina.⁷⁰ A Figura 3, a seguir, sumariza exemplos de alguns aminoaçúcares derivados do metabolismo secundário.



Esquema 5. Via biossintética de seis etapas envolvendo aminação de TDP-3-oxo-6-desoxi-D-glicose por DesV aminotransferase

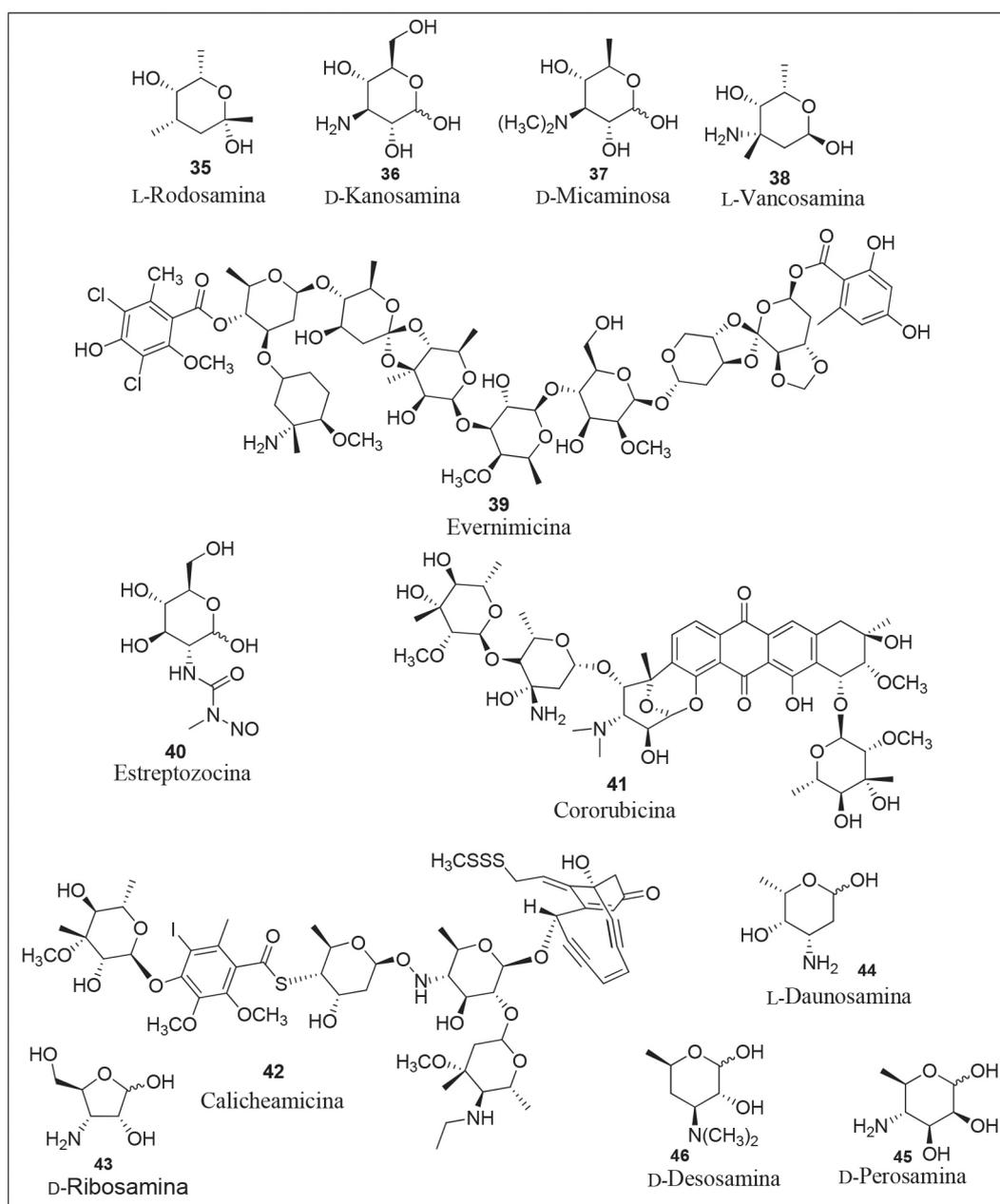
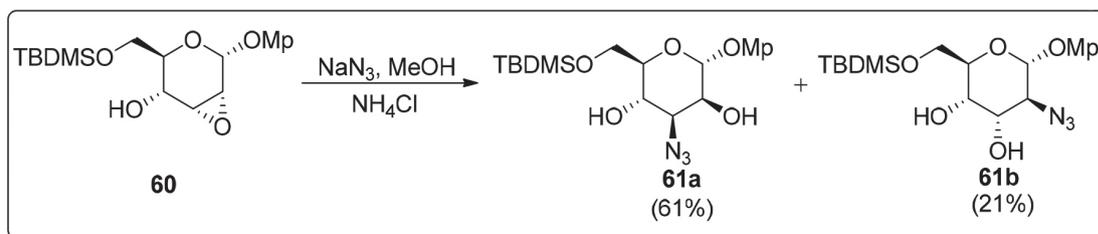
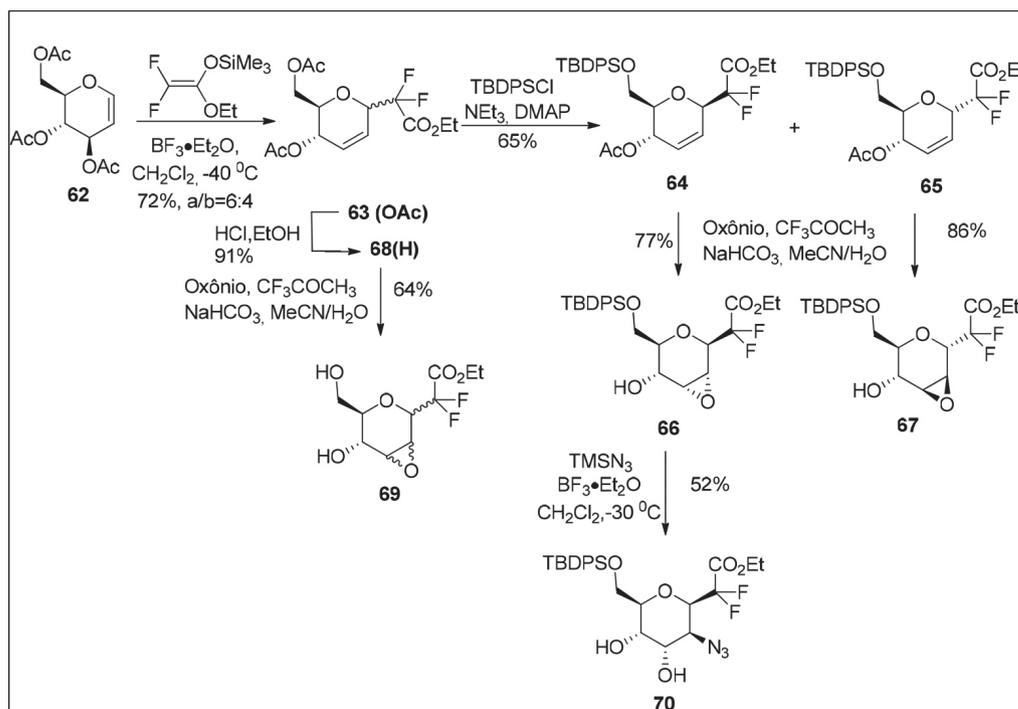


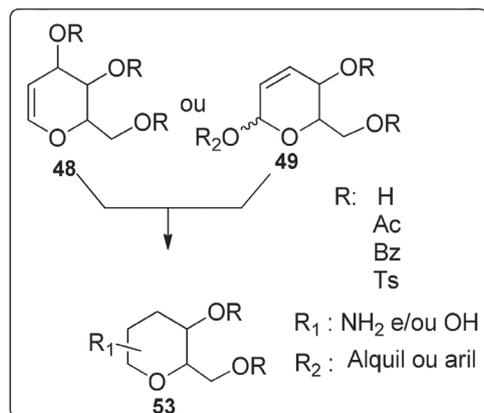
Figura 3. Exemplos de aminoaçúcares obtido a partir do metabolismo secundário



Esquema 8. Síntese de aminoaçúcares via epoxi-açúcares

Esquema 9. Aminoaçúcares obtidos a partir de reação de epoxidação e abertura do anel com $TMSN_3$

é, análogos de açúcar contendo uma ligação dupla. A adição de reagente(s) apropriado(s) a essa ligação deve resultar na formação de ligações C-NH₂ e C-OH nos dois átomos de carbono vizinhos, ligados por uma dupla ligação (Esquema 10).



Esquema 10. Síntese de aminoaçúcares a partir de 1,2-glicais ou glicosídeos 2,3-insaturados

Síntese de aminoaçúcares a partir de glicais

A síntese de aminoaçúcares foi realizada por Descotes e colaboradores,^{92,93} através da adição de iodoazida (IN₃) ao tri-*O*-acetil-glicial **62** fornecendo a mistura de **71** e **72** no qual o α -anômero

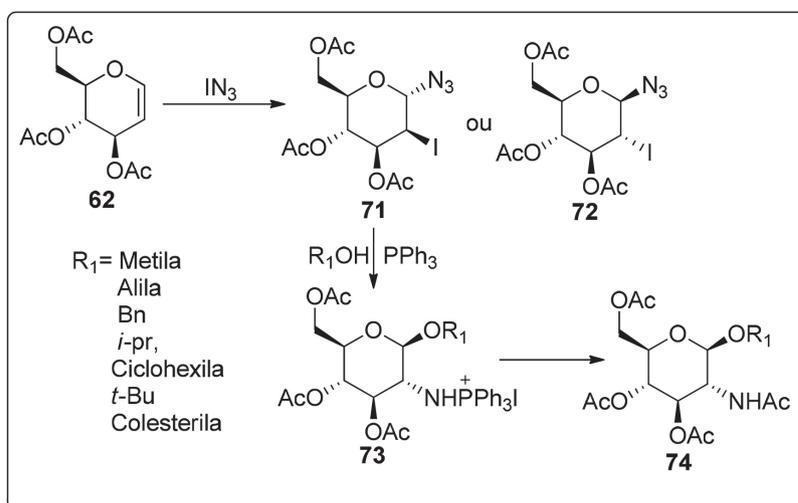
71 foi predominante (configuração *D-mano*). Os compostos **71** e **72** quando tratados separadamente com trifenilfosfina na presença de álcool, produziram sais de 2-aminofosfônio de 1,2-*trans*-glicosídeos em bom rendimento. A remoção do grupo fosfônio, sem isolamento do intermediário **73**, seguido pela acetilação do grupo amino produziu o aminoaçúcar **74** (Esquema 11).

Dando continuidade, Lafont *et al.*⁹⁴ demonstraram que os derivados de 6-amino-1,6-anidro-6-desoxiaçúcar (série *D-glico*, *D-galacto*, *D-mano*), podem ser preparados pelo tratamento de 1,2-*trans*-2-desoxi-2-iodo- β -D-glicopiranosilazida **72**, com trifenilfosfina. O ataque nucleofílico do nitrogênio em C-2 produz uma aziridina intermediária instável, que é aberta pelo álcool na posição anomérica.

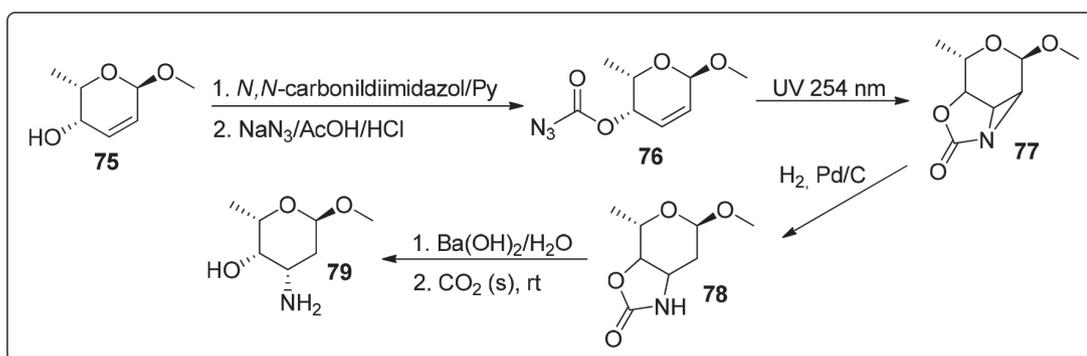
Síntese de aminoaçúcares a partir de glicosídeos 2,3-insaturados

Em 2006, Mendlik e colaboradores⁹⁵ descreveram um método de aziridinação fotoinduzida para a preparação da L-daunosamina e L-ristosamina. Na reação foi utilizado a L-*treo*-hex-2-enopiranosídeo **75** como material de partida para esta síntese (Esquema 12). O intermediário **76** sofreu uma irradiação com luz UV de 254 nm onde foi convertido em um derivado de aziridina **77**. Para a abertura regioselectiva do anel da aziridina **77**, o mesmo foi submetido a uma reação de hidrogenação catalisada por Pd/C, seguido do tratamento com hidróxido de bário, originando o composto desejado **79** em rendimento de 87%.

Outro método usado para introdução da funcionalidade amino



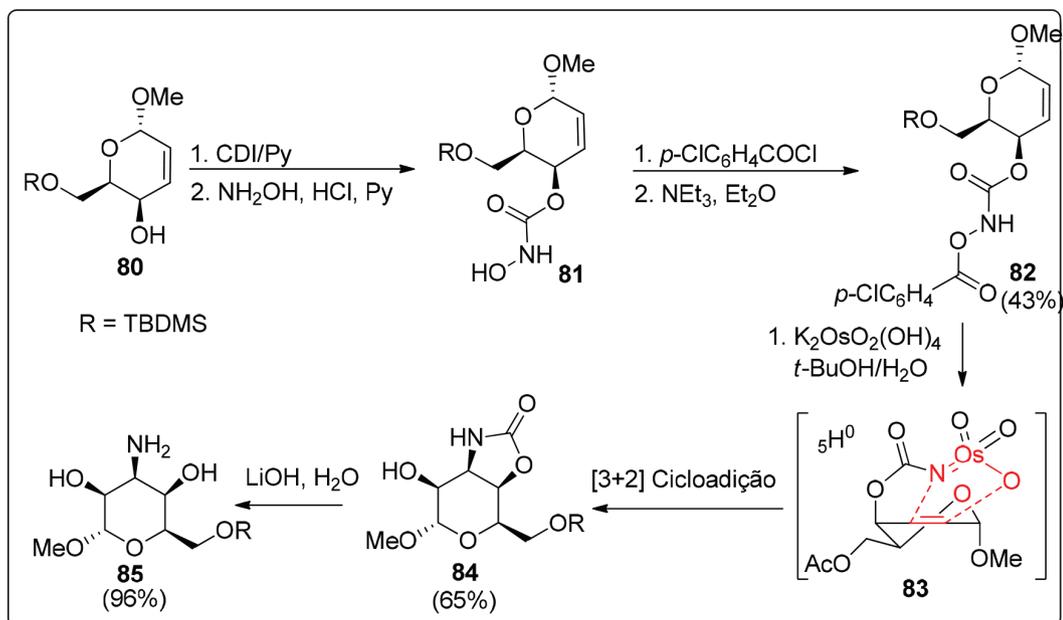
Esquema 11. Síntese de aminoácidos a partir tri-*O*-acetil-*D*-glicose e iodoazida



Esquema 12. Aziridinação fotoinduzida para a preparação da *L*-daunosamina e *L*-ristosamina

em glicosídeos 2,3-insaturados é a amina-hidroxilação catalisado por ósmio. O método consistiu em uma das etapas, sintetizar a oxazolidinona **84**, como intermediário e em seguida a mesma é hidrolisada em uma solução aquosa de hidróxido de lítio para fornecer o composto **85** em rendimento de 96% e completa *syn*-diastereosseletividade. A síntese do metil-3-amino-3-desoxi-*D*-talopiranosídeo **85** é mostrada no Esquema 13.⁹⁶

Por outro lado, segundo os autores, a reação foi bem sucedida com o produto de partida **82**, derivado do tri-*O*-acetil-*D*-galactal. Não obtiveram sucesso quando utilizaram o substrato, obtido a partir do tri-*O*-acetil-*D*-glicose. Segundo eles, o resultado foi negativo quando se utilizou o tri-*O*-acetil-*D*-glicose, porque de acordo com a conformação meia cadeira mais estável ${}^5\text{H}_0$ para o complexo intermediário **88** (Figura 4), observa-se um considerável impedimento estérico ao



Esquema 13. Síntese do metil-3-amino-3-desoxi-*D*-talopiranosídeo catalisada por ósmio

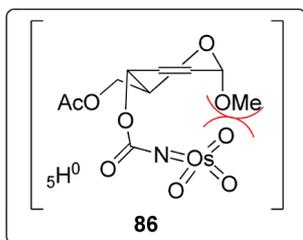


Figura 4. Conformação meia cadeira 5H_0 para o complexo intermediário resultante da reação de amina-hidroxilação com tri-*O*-acetil-*D*-glicial **62**

ataque das espécies de Os-imido com a parte aglicônica.

Mirabella e colaboradores⁹⁶ também descreveram um protocolo de amina-hidroxilação dos derivados de hexenopiranosídeo **87** protegidos (Esquema 14) – obtidos a partir de tri-*O*-acetil-*D*-glicial **62**, em cinco etapas e através de rearranjo Ferrier – e obtiveram o composto **88** em rendimento de 31%.

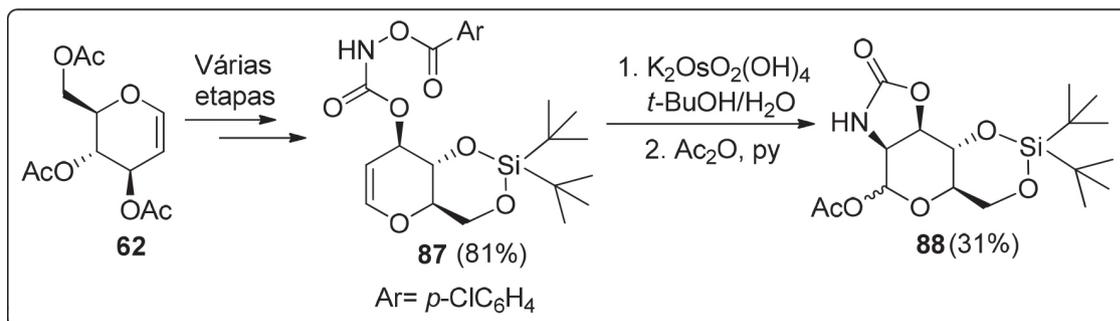
Ravindran e colaboradores⁹⁷ relataram a síntese de uma nova classe de desoxiaminoaçúcares através da adição diastereoseletiva de aminas ao carboidrato modificado vinil sulfona. Essa metodologia de síntese consistiu em submeter o metil

2,3-didesoxi-4,6-*O*-(fenilmetileno)-3-*C*-fenilsulfonil- α -*D*-eritro-hex-2-enopiranosídeo **89** a uma reação de Michael com várias aminas, conforme Esquema 15.

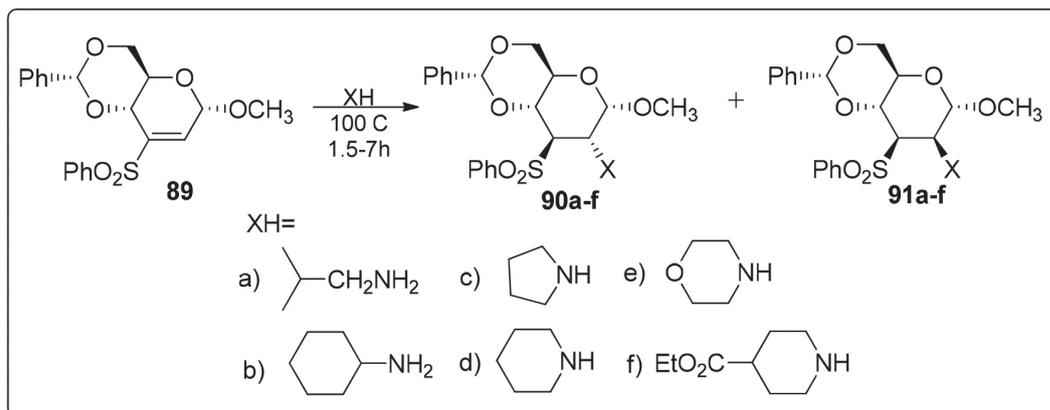
Por outro lado, os mesmos autores propuseram uma rota sintética onde o composto metil 2,3-didesoxi-4,6-*O*-(fenilmetileno)-3-*C*-fenilsulfonil- β -*D*-eritro-hex-2-enopiranosídeo **89** reagiu com várias aminas através de uma reação de Michael, Esquema 16. A rota de síntese de vários aminoaçúcares com configuração *glico* a partir de **89** constitui um novo método para introdução de amina *N*-monoalquiladas e *N,N*-dialquiladas ao carbono C-2 do anel piranosídico em configuração equatorial.

Outra metodologia descrita na literatura^{98,99} consistiu no uso do catalisador paládio. Nessa metodologia foram utilizados nucleófilos contendo nitrogênio para incorporar a função azido em C-4 e C-2 em 2,3-didesoxihex-2-enopiranosídeos para obtenção dos aminoaçúcares **94a-c**, **96a-c** e **97a-c** (Esquema 17).

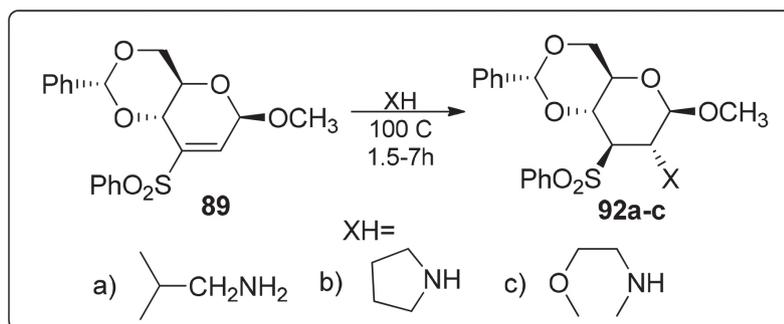
Há mais de 30 anos, Hanna e Baer¹⁰⁰ propuseram a reação de aminação alílica, a qual consistia na síntese de aminoaçúcares insaturados a partir da transformação de anéis de piranoses insaturados na presença do catalisador paládio. Por outro lado, Brito e colaboradores¹⁰¹ utilizando o método descrito por Baer e Hanna desenvolveram



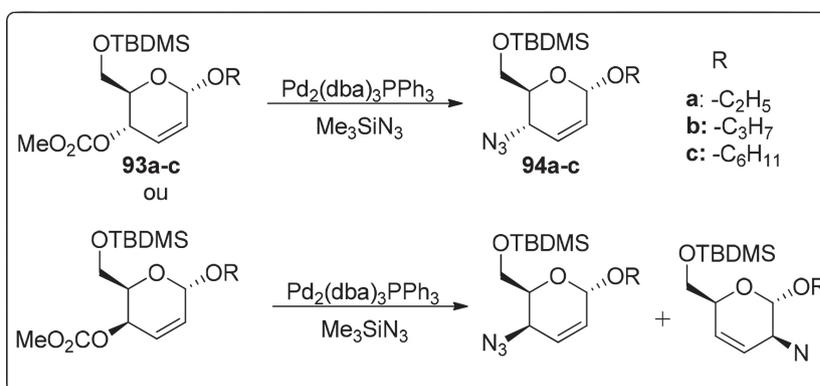
Esquema 14. Amino-hidroxilação do tri-*O*-acetil-*D*-glicial **62** catalisada por ósmio



Esquema 15. Síntese de uma nova classe de desoxiaminoaçúcares através da adição diastereoseletiva de aminas



Esquema 16. Síntese do metil 2,3-didesoxi-4,6-*O*-(fenilmetileno)-3-*C*-fenilsulfonil- β -*D*-eritro-hex-2-enopiranosídeo **92a-c** através de uma reação de Michael



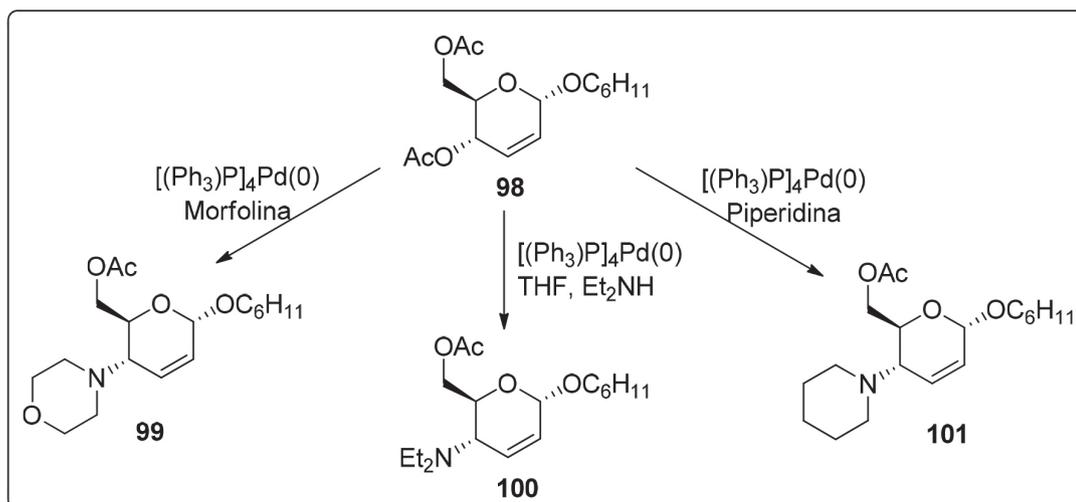
Esquema 17. Utilização de nucleófilos contendo nitrogênio para incorporar a função azido em C-4 e C-2 do 2,3-didesoxi hex-2-enopiranosídeos

a síntese de três novos 4-aminoácidos 2,3-insaturados **99-101** com rendimentos de 58-80% (Esquema 18) partindo de 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo **98** e um catalisador de paládio zero. Posteriormente foi relatada a utilização de nucleófilos de nitrogênio envolvendo o uso de catalisadores de paládio e algumas fontes de amina.

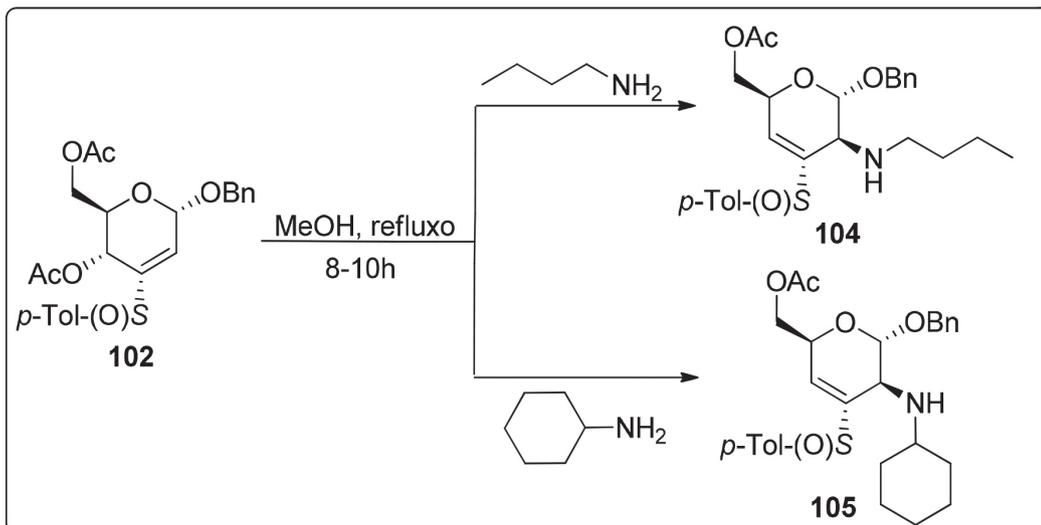
A incorporação de grupos químicos que polariza a dupla ligação em *O*-glicosídeos 2,3-insaturados é possível através da Adição de Michael, que resulta em incorporação regioseletiva do nucleófilo.

Por exemplo, Mukherjee e Jayaraman¹⁰² observaram que o composto **102** sofre adições nucleofílicas de grupos aminos em C-2, através de adição de Michael para fornecer o composto **103** e **104** com excelentes rendimentos e alta seletividade dependendo do nucleófilo e do substituinte de enxofre (Esquema 19). Outros exemplos de adição de Michael à dupla ligação de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados são descritos na literatura.¹⁰³

Em 2002, Liberek *et al.*¹⁰⁴ descreveram a síntese de 3-aminoácidos através da reação de adição de Michael a aldeídos insaturados



Esquema 18. Síntese de 4-aminoácidos 2,3-insaturados utilizando metodologia de Baer e Hanna



Esquema 19. Reação de Adição de Michael a dupla ligação de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados

derivados de tri-*O*-acetil-D-gliceral e tri-*O*-acetil-D-galactal, utilizando mercúrio (Hg^{2+}) em dioxano, seguido da adição de azida de sódio e ácido acético levando a formação de 3-azido-2,3-dideoxiaçúcares na forma de diastereoisômeros (Esquema 20). Os compostos obtidos foram submetidos à uma separação cromatográfica, uma vez que houve a formação da mistura de quatro diastereoisômeros, com o grupo azido preferencialmente na posição equatorial (eq / ax = 2,5:1). Após separados, os distereoisômeros **123** e **124** foram submetidos a uma reação de hidrogenação e acetilação resultando na porção acetilamino na posição C-3. Convém destacar que foi observada uma boa estereosseletividade na adição ao tri-*O*-acetil-D-gliceral e que a mesma foi perdida com a adição ao tri-*O*-acetil-D-galactal, isso provavelmente como consequência de impedimento estérico pelo grupo 4-acetoxi.^{105,106}

Síntese de aminoaçúcares de cadeia ramificada a partir de cetoaçúcares

Açúcares de cadeias ramificadas^{107,108} e contendo nitrogênio ocorrem frequentemente como componentes de substâncias farmacologicamente ativas, muitos antibióticos pertencem a essa classe de compostos.¹⁰⁹ Os cetoaçúcares α,β -insaturados são excelentes materiais de partida para a síntese de aminoaçúcares.¹¹⁰ Em 1982, Holder¹¹¹ fez uma revisão destas hexenopiranosiduloses.

O primeiro exemplo de funcionalização de piranosídeo de alquila com cromóforo ceto α,β -insaturado foi realizado por Fraser-Reid e

colaboradores^{112,113} na síntese de alquil 2,3-dideoxi-hex-2-enopiranosídeo-4-ulose. A síntese de alguns desses derivados 2,3-dideoxi-4-ulose produz compostos estáveis e cristalinos. Em 1973, a síntese de alguns alquil 3,4-dideoxi-hex-2-enopiranosidulose foi relatada.^{114,115}

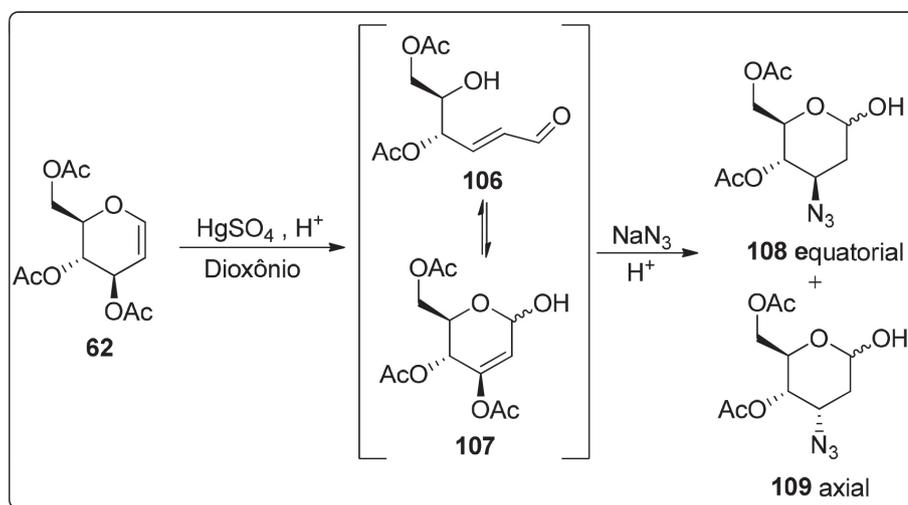
Reações de cicloadição

Algumas reações de cicloadição a cetoaçúcares foram propostas por Fraser-Reid e colaboradores.^{112,113} Os autores obtiveram aminoaçúcares através de uma reação 1,3 dipolar de diazometano ao etil 6-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosídeo-4-ulose **110** para formar o composto **111** (Esquema 21). A hidrogenação de **111** forneceu diamonoaçúcar ramificado **112**, cuja configuração foi estabelecida pelo espectro de RMN ^1H .¹¹⁶

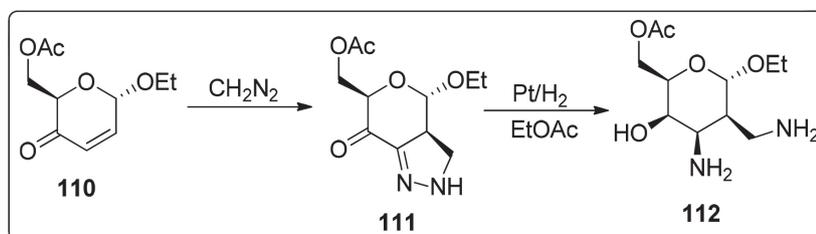
Outra metodologia de síntese de aminoaçúcar a partir de enonas foi realizada por Apostolopoulos e colaboradores,¹¹⁷ pela adição de aminoácidos ao 5-C-substituído 2,3-dideoxi-hex-2-enopiranosid-4-ulose **113**, seguido de uma reação de redução para fornecer os compostos **114** (68%) e **115** (9%) com boas estereosseletividades (Esquema 22).

Em 2003, Freitas Filho e colaboradores¹¹⁸ descreveram a reação de cicloadição 1,3-dipolar de nitrona a hexenulose, que consistiu em reagir as enonas **116a-c**, com *N*-fenilnitrona **117** resultando na formação dos compostos **118a-c** em rendimentos variando de 52-76% (Esquema 23).

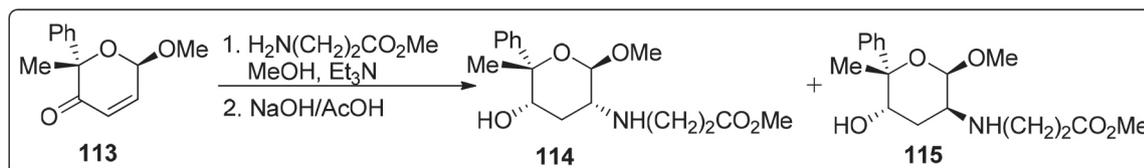
Convém destacar que os autores do trabalho propuseram um



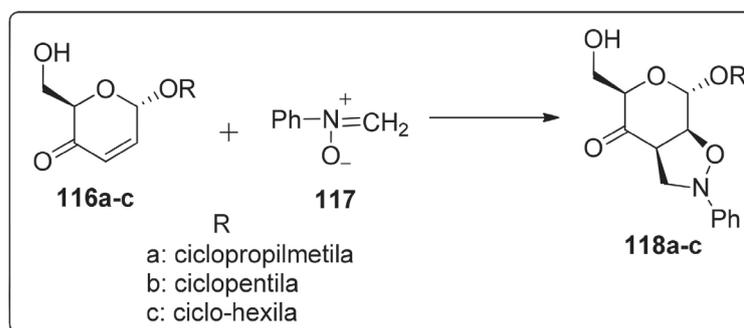
Esquema 20. Síntese de 3-azido-2,3-dideoxi açúcares a partir de D-gliceral via adição de Michael



Esquema 21. Diamonoaçúcar de cadeia ramificada obtido a partir da cicloadição de cetoaçúcares



Esquema 22. Aminoaçúcares provenientes da adição de aminoácidos ao 5-C-substituído 2,3-dideoxi-hex-2-enopiranosid-4-ulose **113**



Esquema 23. Cicloadição 1,3-dipolar de *N*-fenilnitrona ao *O*-glicosídeo 2,3-insaturados **116a-c**

mecanismo que consistiu na adição de óxido de metilidenoanilina **117** a dupla ligação C2-C3 de **116a-c** em face oposta a aglicona dando uma isoxazolidina, via estado de transição **119**, conforme Esquema 24.

Outros exemplos de reação 1,3-dipolar para a síntese de aminoaçúcares foi relatado por Dahl e colaboradores (Esquema 25).^{119,120} Nessa síntese o galactal **120** reagiu com azidas benzílicas em trietilortofornato como solvente para fornecer o intermediário triazolina **121**, o qual por irradiação forneceu a *N*-benzil aziridina **122**. Segundo os autores, o tratamento adicional da reação com uma base forte proporcionou formação de um derivado de aminoglicosídeo. Tal cicloadição dipolar pode ser usada para obter 2-amino-2-desoxiglicosídeo **123**.

A literatura também cita a síntese de precursores de aminoaçúcares através da adição 1,3-dipolar de diazometano a dupla ligação de hexenulose¹²¹ e cicloadição 1,3-dipolar de fenilazida a diferentes hexenuloses.¹²²

Síntese de aminoaçúcares a partir de outras rotas sintéticas

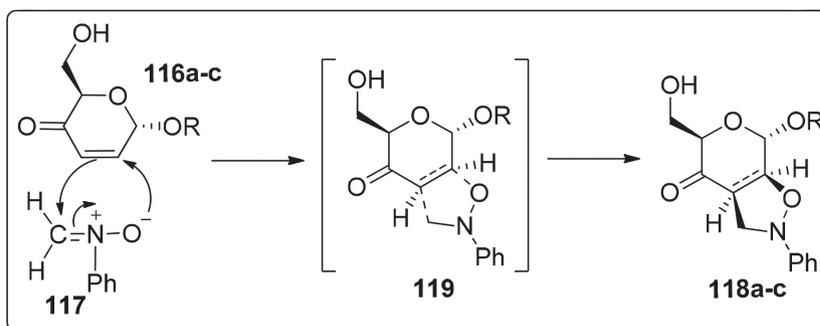
Ji e colaboradores¹²³ relataram a síntese de diversos aminoaçúcares derivados a partir de cetooaçúcares proveniente da D-xilose através de uma série de reações, por exemplos a reação de Henry, reações de hidrogenação e reações de adição nucleofílica ou reações de substituição. Segundo os autores em presença de KF, a adição de nitrometano ao grupo carbonila de 5-*O*-benzoi-1,2-*O*-isopropilideno-D-eritro-cetofurano-3-ulose **124** ocorreu estereosseletivamente para fornecer apenas o isômero **125** com configuração *ribo* e rendimento de 95% (Esquema 26). A presença de um grupo nitro na estrutura foi

confirmada por análise de infravermelho e a configuração absoluta de todos os átomos de carbono assimétricos foi determinada pela análise de difração de raios-X. A estereosseletividade provavelmente resultou no impedimento estérico do grupo 1,2-*O*-isopropilideno. A etapa seguinte consistiu na hidrogenação catalítica de **125** sob condições neutras, que levou a uma mistura dos compostos **126a** e **126b**, os quais foram isolados por cromatografia em coluna um sistema de MeOH-CHCl₃ 1:15 para fornecer o composto desejado **126a** em 75% de rendimento e o composto **126b**, com 10% de rendimento. A estrutura de **126a** foi confirmada pelos espectros ¹H, ¹³C, RMN 2D, HRMS e por cristalografia de raios-X.

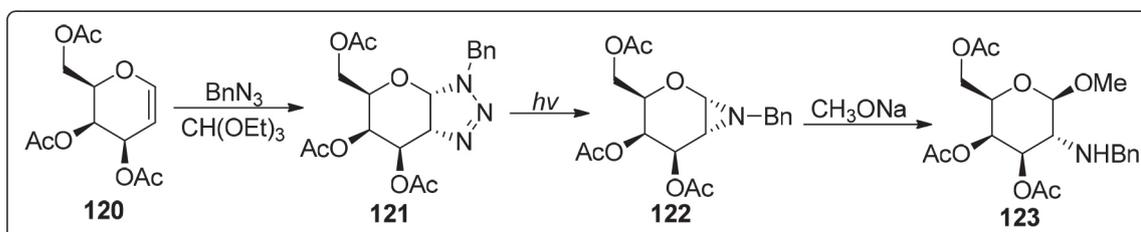
Recentemente, Zhu *et al.*¹²⁴ relataram a síntese assimétrica catalítica de oito possíveis 2,3,4,6-tetradexoxi-4-amino-hexopiranosídeos, dentre eles os compostos **129**, **132**, **135** e **138** (Esquema 27), e também a síntese das gliconas dos produtos naturais grecociclina A e B, espinosina A e ossamicina. Entretanto, segundo os autores, a diastereosseletividade para um dos três centros estereogênicos foi baixa e não controlada por catalisadores.

Convém destacar que uma das etapas de síntese de 2,3,4,6-tetradexoxi-4-amino-hexopiranosídeos foi a partir do lactol opticamente puro (98% ee), o qual foi preparado em duas etapas via redução catalítica assimétrica do 2-acetilfurano mediada por [Cp*RhC]₂/(R,R)-TsDPEN **139** (Figura 5) seguido por um rearranjo de Achmatowicz.¹²⁵

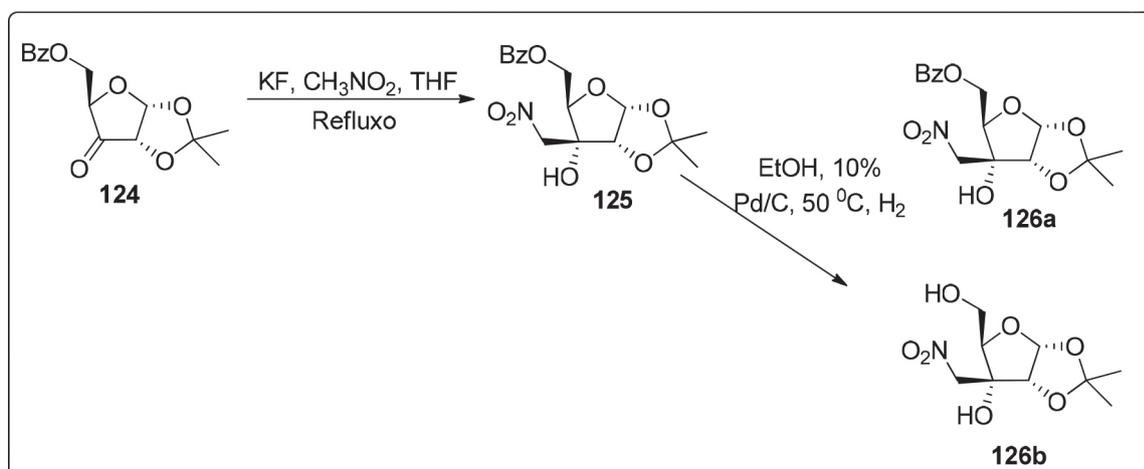
Em 2015, Ding e colaboradores¹²⁶ descrevem a síntese estereosseletiva do pseudo-aminoaçúcar (+)-valienamina **144** a partir do ácido (-)-chiquímico **140** com rendimento global de 38,3% através de 13 etapas reacionais (Esquema 28). Entre essas etapas reacionais,



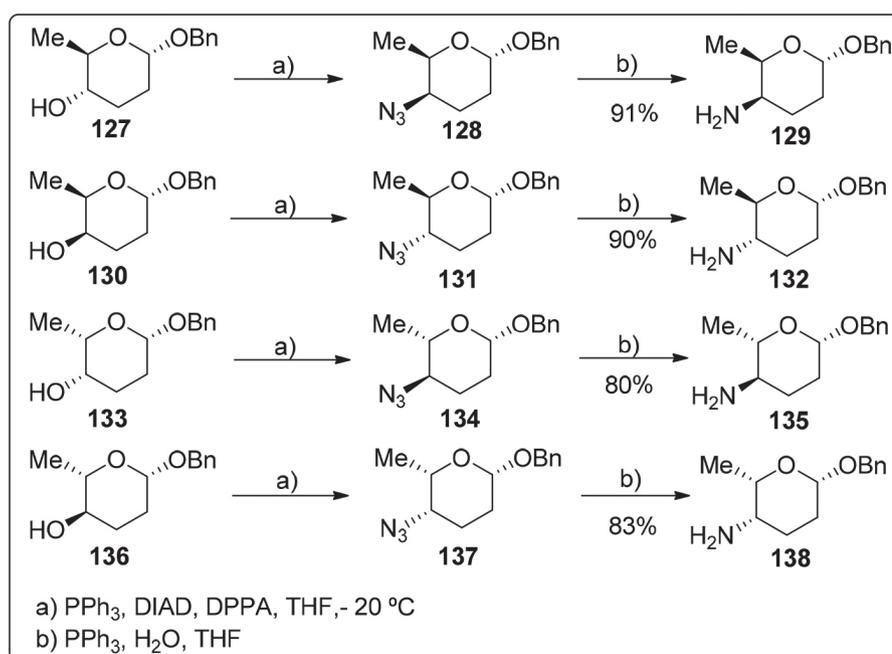
Esquema 24. Mecanismo adição de *N*-fenilnitrona a *O*-glicosídeo 2,3-insaturados **116a-c**



Esquema 25. Síntese de aminoaçúcares através da reação 1,3-dipolar a tri-*O*-acetil-*D*-galactal



Esquema 26. Síntese de aminoácúcares derivados a partir de cetoácúcares proveniente da D-xilose



Esquema 27. Síntese assimétrica catalítica de 2,3,4,6-tetradeso-4-amino-hexopiranosídeos

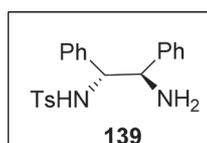


Figura 5. Catalisador assimétrico (*R,R*)-Ts-DPEN utilizado na redução do 2-acetilfurano

destaque é dado à azidação através de uma substituição nucleofílica do tipo S_N2 do grupo Oms do C-5 com azida de sódio e cloridrato de trietilamina, proporcionando o composto **142** com rendimento de 90%. A configuração (*R*) de C-5 foi invertida para a configuração (*S*) através de uma inversão do tipo Walden. Após algumas etapas reacionais, foi promovida a hidrogenação altamente seletiva do grupo azido (N₃), transformando-o no grupo amina, utilizando o catalisador de Lindlar e convertendo na (+)-valienamina **144** com rendimento de 91%.

Em 2015, Corsi *et al.*¹²⁷ descreveram a síntese de derivados de aminoácúcares via intermediário de *N*-benzilamina, através da substituição do grupo tosilato por azida. Nessa síntese os autores utilizaram solventes apróticos polares como *N,N*-dimetilformamida (DMF) ou

dimetilsulfóxido (DMSO) e obtiveram o composto **146** em rendimento de 89% (Esquema 29).

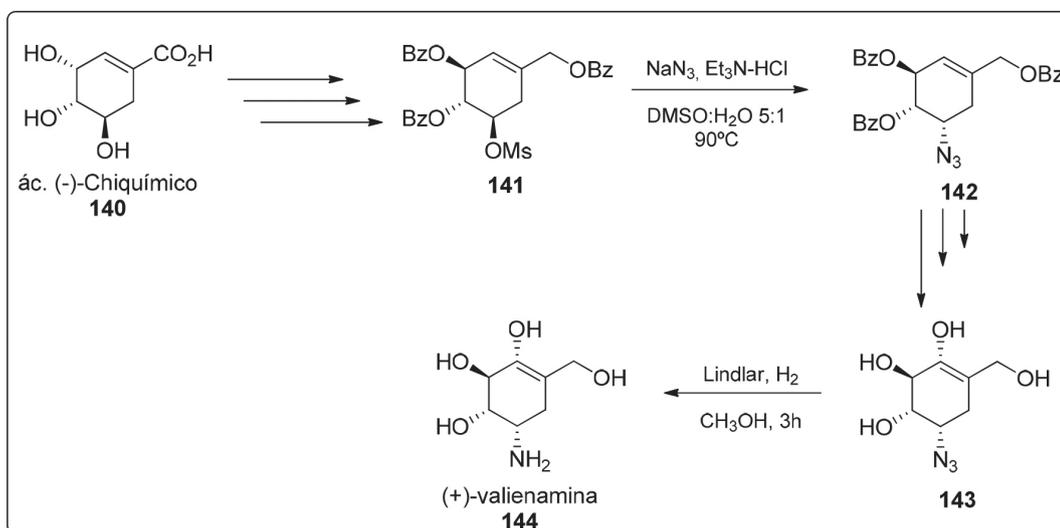
Outras estratégias sintéticas que têm sido empregadas na síntese de aminoácúcares, incluindo reação de substituição em vários átomos de carbono do anel piranosídico ou furanosídico, são bem descritas em revisão publicada no ano de 2016 e em artigos nela citada.⁸

APLICAÇÕES DE AMINOACÚCARES

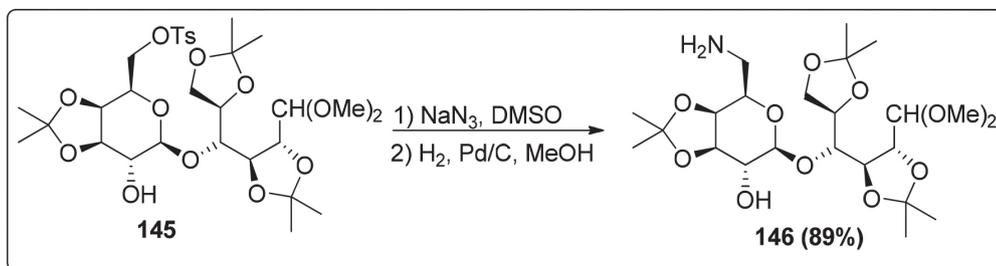
Na Medicina

Assim como os açúcares de cadeia ramificada e cetoaçúcares, os aminoácúcares tem aplicações farmacológicas, pois alguns possuem atividade antitumoral como a clorozotocina **147**.¹²⁸ Já a holocossamina **148** (Figura 6) apresenta atividades antifúngica¹²⁹ e cardiotônica.¹³⁰ Todavia, a guanidioneomicina **149** possui atividade anti-HIV. Futagami e colaboradores¹³¹ demonstraram em seu trabalho a síntese total da ravidomicina **150**, um aminoácúcares antibiótico com atividade antitumoral.

A Figura 7 apresenta outros exemplos de compostos que contém aminoácúcares nas estruturas, tais como, medermicina **151**¹³² e



Esquema 28. Síntese estereosseletiva do pseudo-aminoácido (+)-valienamina



Esquema 29. Síntese de derivados de aminoácidos via intermediário de N-benzilamina

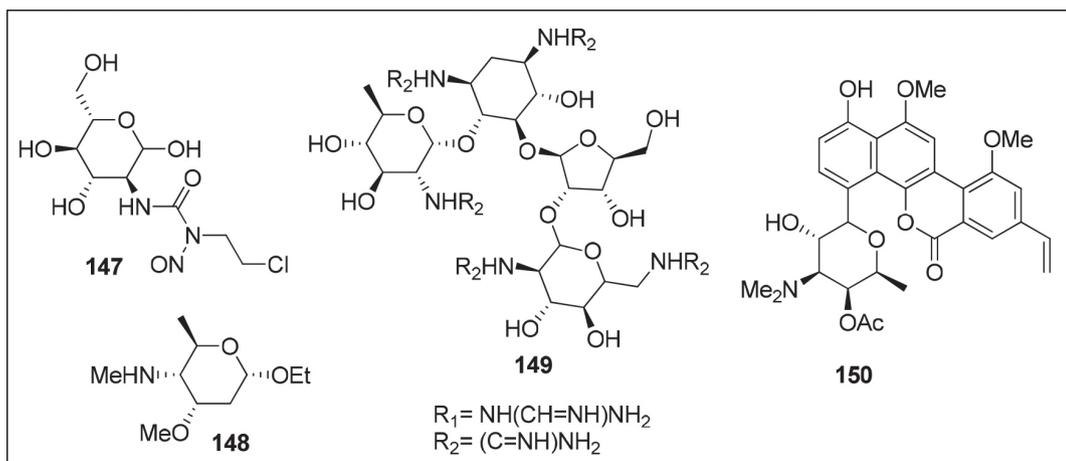


Figura 6. Exemplos de aminoácidos com aplicações farmacológicas

vancomicina **152**.¹³³⁻¹³⁶ O antibiótico medermicina tem aplicação na síntese de biomoléculas e na agregação plaquetária. A vancomicina, um antibiótico glicopeptídico contendo o açúcar L-vancosamina como unidade de aminoácido, tem aplicação no tratamento de infecções por bactérias gram-positivas resistentes a metilina. Os aminoácidos são ainda utilizados também na síntese de oligossacarídeos.¹³⁷

A necessidade da descoberta de novos antibióticos é cada vez mais intensa, dado que, conforme descrito na literatura, as bactérias adquirem resistências aos mesmos. Na literatura podem ser encontrados relatos de vários compostos e seus análogos, que contêm aminoácidos, tais como tobamicina, acarbose e salbostatina.¹³⁸⁻¹⁴¹ Dentre a classe de antibióticos dos aminoglicosídeos, os 4-aminoácidos vem sendo bastante estudados, tais como as piramicinas,^{141,142} as aprimicinas¹⁴³ e apicamicina.¹⁴⁴

Convém destacar que outras aplicações de aminoácidos na medicina são como inibidores de glicosidases, como exemplos podemos citar a acarbose e salbostatina.¹⁴⁵

Os exemplos de aminoácidos descritos nos parágrafos anteriores, com potentes atividades farmacológicas, são relativamente poucos em comparação com os existentes e que mereciam ser citados neste trabalho.

Na agricultura

Os aminoácidos são utilizados como biomarcadores na agricultura, pois esses compostos fazem parte da parede celular de bactérias, fungos e actinomicetos.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ As paredes celulares bacterianas contêm um peptidoglicano, construído a partir dos derivados da D-glicose,

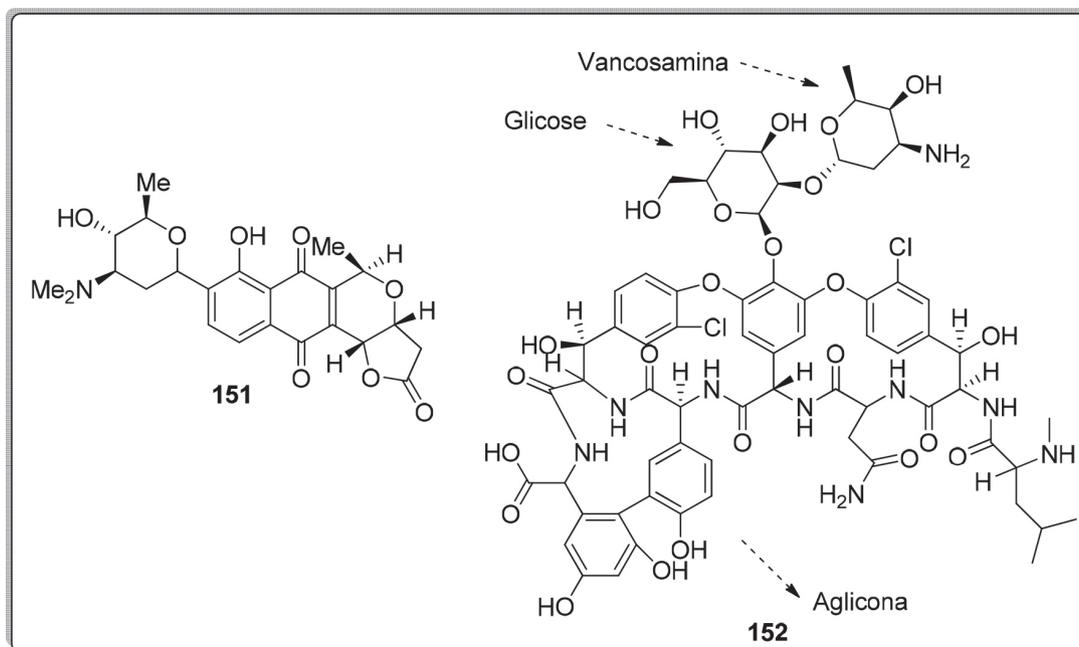


Figura 7. Fármacos da classe de antibióticos contendo aminoaçúcares em suas estruturas

N-acetilglicosamina e ácido *N*-acetilmurâmico. A estrutura do peptidoglicano está presente apenas em células procariotas e nunca foi encontrada em células eucarióticas. Como biomarcadores, eles são usados para rastrear resíduos bacterianos, fúngicos e actinomicetos que contribuem para formação da matéria orgânica do solo diante da presença dos aminoaçúcares glicosamina, galactosamina e *N*-acetilmurâmico **153** (Figura 8). As relações glicosamina/ácido murâmico (Glic/Mur.) e glicosamina/galactosamina (Glic/Gal) podem servir como indicadores da contribuição relativa fúngica e bacteriana para a MOS.

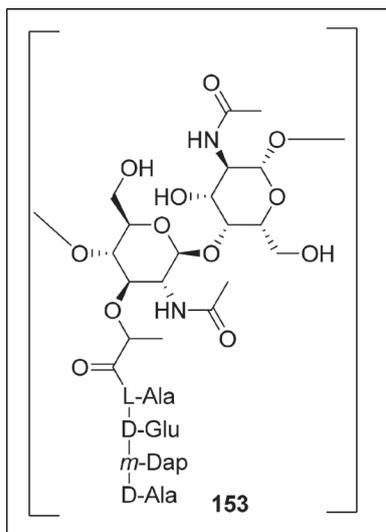


Figura 8. Aminoaçúcar utilizado como biomarcador na agricultura

Em bactérias gram-positivas, 90% da parede celular consistem em peptidoglicano, enquanto em bactérias gram-negativas, esse número varia de 5-20%.¹⁴⁹ Acredita-se que os fungos contenham apenas glicosamina e galactosamina.¹⁵⁰ Além disso, os exoesqueletos de invertebrados contêm quitina, um polímero de *N*-acetilglicosamina.¹⁵¹ Sabe-se que a glicosamina foi encontrada no revestimento intestinal de minhocas, nas cascas dos ovos dos nematoides, nos polissacarídeos dos moluscos e na gelatina do caracol.¹⁵² No entanto, as concentrações

de aminoaçúcares e ácido murâmico são aplicadas rotineiramente para indicar contribuições microbianas à matéria orgânica do solo (MOS).¹⁵³⁻¹⁵⁵

Glaser e colaboradores¹⁵⁶ investigaram o padrão, quantidade e dinâmica de três aminoaçúcares (glicosamina, manosamina e galactosamina) e ácido murâmico na biomassa microbiana total de bactérias, fungos e actinomicetos seletivamente cultivados de cinco solos diferentes, com e sem glicose.

Na indústria de polímeros e têxteis

A incorporação de unidades derivadas de açúcar em polímeros tradicionais de crescimento em etapas, tais como poliamidas e poliésteres, é potencialmente um método de interesse para preparar novos materiais biodegradáveis e biocompatíveis para aplicação em produtos biomédicos e outros setores de maior consumo, como embalagens de alimentos.^{157,158} As principais razões para esse interesse são a grande abundância de açúcares naturais, sua diversidade estrutural, suas múltiplas funcionalidades e a sua natureza hidrofílica dos materiais resultantes, resultando em maior degradabilidade hidrolítica.¹⁵⁹ Além disso, seu impacto ambiental é menor que o dos polímeros clássicos.¹⁶⁰ Entretanto, embora os polímeros tenham sido sintetizados usando monômeros derivados de açúcar com grupos hidroxila livres,¹⁶¹⁻¹⁶³ a maioria das sínteses de polímeros lineares de alto peso molecular envolve derivados que possuem grupos hidroxila adequadamente protegidos.¹⁶⁴

Logo, vários monômeros de aminoaçúcares (**154-159**) têm sido amplamente utilizados para preparar poliamidas, poliuretanos e poliureias (Figura 9).¹⁶⁵

Devido às boas propriedades térmicas e mecânicas, as poliamidas do tipo Nylo constituem um dos grupos mais importantes de polímeros de condensação e são amplamente utilizadas na indústria para moldagem por injeção e aplicações de filme ou fibra. Assim, a preparação de poliamidas do tipo Nylon mais hidrofílicas e degradáveis a partir de monômeros a base de açúcar representa um grande desafio. As primeiras sínteses de poliamidas à base de açúcar produziram apenas fibras frágeis e de baixo peso molecular. Os monômeros de açúcar necessários para a síntese de poliamidas são diaminoaçúcares, ácidos aldáricos ou ácidos aminoaldônicos. A introdução de grupo

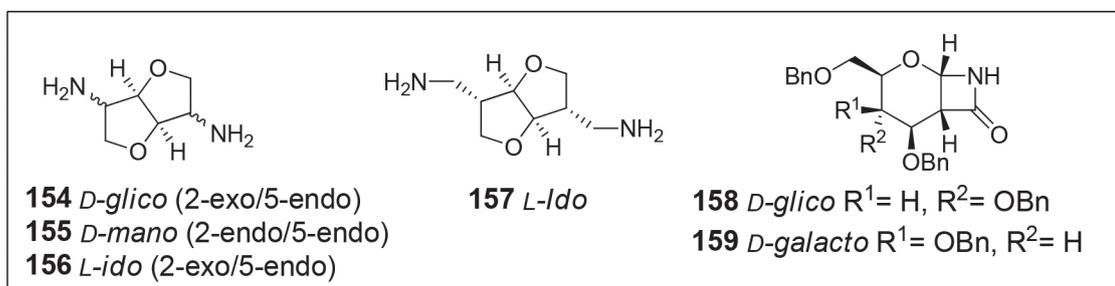


Figura 9. Monômeros de aminoácúcares usados na preparação de poliamidas, poliuretanos e poliureias

amino é geralmente realizada através de um éster sulfonato, a partir de um deslocamento do tipo S_N2 por azida, seguido de uma reação de hidrogenação.¹⁶⁶

Koning *et al.*¹⁶⁷ descreveram homo- e copoliamidas totalmente de base biológica a partir de ácido sebáico, 2,5-diamino-2,5-didesoxi-1,4,3,6-dianidroiditol (diaminoisoidida, **156**) e 1,4-diaminobutano. Poliamidas de baixo peso molecular foram obtidas por poli-condensação dos sais à base desses monômeros ou por poli-condensação interfacial. Poliamidas de maior peso molecular foram obtidas por polimerização em estado sólido (SSP) dos pré-polímeros. As técnicas de FT-IR e raios-X foram utilizadas para a investigação da estrutura cristalina dos polímeros após o SSP. Conformação local e co-cristalização dessas poliamidas à base de diaminoisoidídeos foram estudadas por FT-IR, RMN de estado sólido e WAXD.¹⁶⁸

Os poliuretanos têm sido extensivamente estudados nas últimas décadas, e têm sido objetos de inúmeras patentes, documentos e livros. Eles são usados principalmente como materiais de mercadoria e em aplicações industriais. No entanto, como alguns deles são biodegradáveis e biocompatíveis, e seu uso em aplicações médicas está sendo amplamente investigado devido à baixa toxicidade, biodegradabilidade potencial, biocompatibilidade e estruturas versáteis, que os tornam adequados como parte de sistemas de administração de medicamentos, como curativos dermatológicos, como materiais hemocompatíveis para cateteres e como filtros em instrumentação e dispositivos biomédicos.

Gómez e Varela¹⁶⁹ descreveram a síntese de um [AB]-poliuretano estereorregular **162** a partir do 1-desoxi-1-isocianato-2,3:4,5-di-*O*-isopropilideno-*D*-galactitol **160**. Segundo os autores a hidrólise dos grupos isopropilideno de **161** forneceu o polihidroxi [n]-poliuretano **162** (Esquema 30); no entanto, os estudos de degradação hidrolítica não foram realizados.

Embora, segundo Lu *et al.*,¹⁷⁰ algumas poli (uretano-ureia) degradáveis baseadas em recursos renováveis – como a *L*-cistina – tenham despertado certo interesse, porque poderiam potencialmente ser aplicadas como biomateriais temporários, as poliureias à base de açúcar atraíram menos atenção até hoje. Thiem *et al.*¹⁷¹ descreveram a preparação de poliureias à base de açúcar: inicialmente, o diamino dihidroclorato (**165-167**) foi reagido com fosgênio em tolueno (Esquema 31) para fornecer os diisocianatos (**166-170**) em bons

rendimentos. Em seguida, através de uma reação de poliadição, os polímeros **169-171** são obtidos em bons rendimentos.

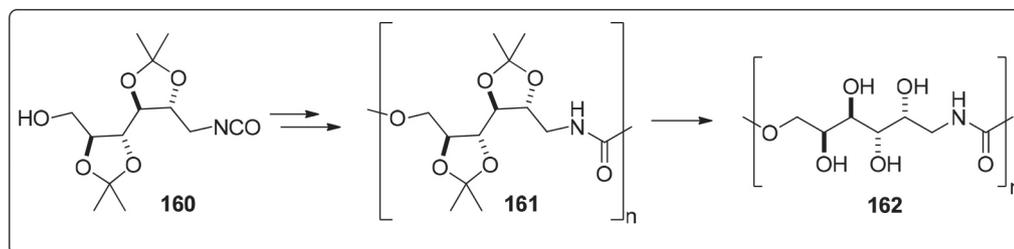
CONSIDERAÇÕES FINAIS

O crescente interesse na síntese, biossíntese, ocorrência natural e aplicações de aminoácúcares tem estimulado diversos pesquisadores na área da química dos carboidratos a respeito do papel de alguns destes compostos de interesse biológico devido à ocorrência em muitas substâncias biologicamente ativas, especialmente os antibióticos, tais como gentamicina, neomicina, estreptomina, kanamicina, dentre outros. Por outro lado, quando uma molécula de aminoácúcar está presente na estrutura de um antibiótico, esse supera seu espectro de atividade, melhorando sua atividade e os perfis físico-químico e farmacocinético.

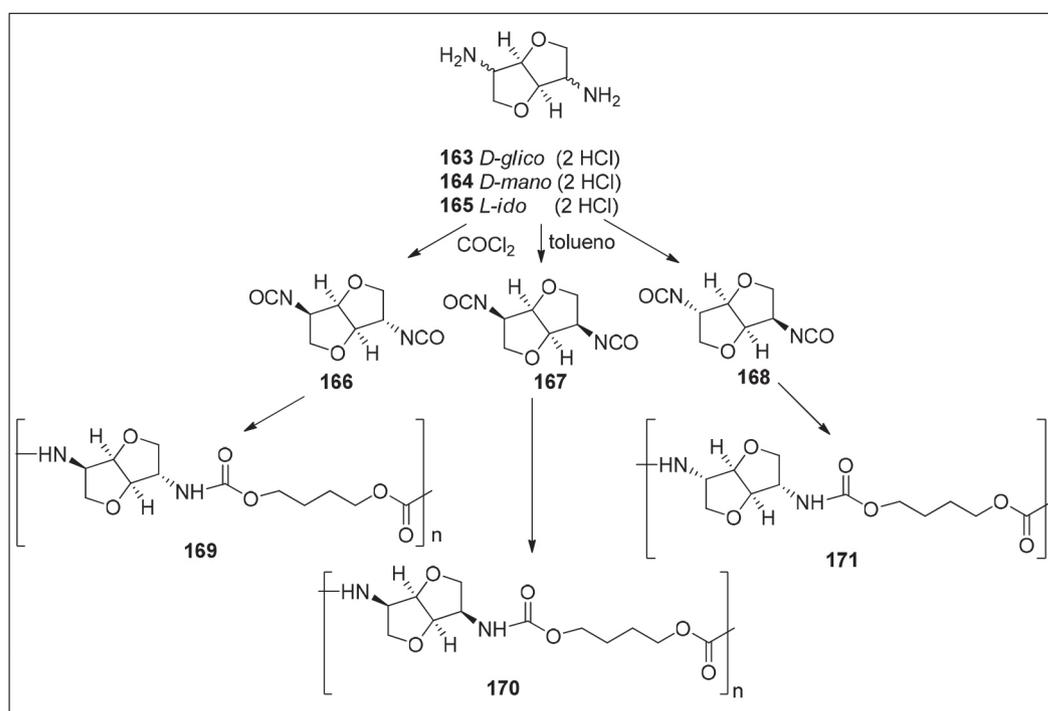
Os aminoácúcares podem ser obtidos através de duas rotas biossintéticas. Nessas rotas os aminoácúcares são derivados do metabolismo primário e metabolismo secundário, que consiste na conversão de um monossacarídeo – geralmente na forma de açúcar fosfatado ou de nucleotídeo glicosilado – catalisada por uma enzima aminotransferase específica ou uma amidotransferase. Ao contrário da biossíntese de aminoácúcares no metabolismo primário, que deriva da amina catalisada pela *D*-glucosamina-6P sintase de *D*-frutose-6P, a biossíntese de aminoácúcares no metabolismo secundário envolve a introdução da funcionalidade amino por uma enzima aminotransferase PLP-dependente. Os aminoácúcares derivados de metabólitos secundários são cruciais para as atividades biológicas ideais dos compostos de origem.

Algumas das estratégias sintéticas para obtenção de aminoácúcares envolvem reações de substituição em vários átomos de carbono do anel piranosídico ou furanosídico através da: a) clivagem de derivados epoxi-açúcares por aminas; b) redução de derivados de oxima e azida; c) adição a ligações duplas de glicais e de glicosídeos 2,3-insaturados e d) cicloadição à cetoaçúcares, dentre outras. Algumas dessas estratégias não fornecem acesso a aminoácúcares com regio- e estereoseletividade completas, uma vez que, em muitos casos, são necessárias separações difíceis das misturas formadas e, em consequência, os rendimentos finais são baixos.

As primeiras estratégias de síntese de aminoácúcares foram baseadas em monossacarídeos facilmente disponíveis como precursores,



Esquema 30. Síntese de um [AB]-poliuretano estereorregular a partir de 1-desoxi-1-isocianato-2,3:4,5-di-*O*-isopropilideno-*D*-galactitol



Esquema 31. Síntese poliureia a partir dos monômeros 169-171

tendo a configuração nos estereocentros do açúcar bem definidas. A maioria dos métodos modernos de síntese de aminoaçúcares que consiste em incorporar um grupo amino ligado ao carbono 2, 3, 4 e 6 envolve glicais ou galactal como produto de partida, que são substratos relativamente baratos e comercialmente disponíveis. A presença de centros estereogênicos no esqueleto do D-glicial ou do D-galactal pode ser explorada para introduzir novas funcionalidades de maneira estereosseletiva.

Esta revisão aborda as principais reações de sínteses e transformações enzimáticas na síntese de aminoaçúcares, bem como a sua reatividade química, com foco particular nos desenvolvimentos ocorridos nos últimos anos. Por fim, estamos convencidos de que os resultados aqui descritos poderão ser úteis para pesquisadores que desejam utilizar a química dos carboidratos, mais especificamente a química dos aminoaçúcares e suas aplicações biológicas como objeto de estudo.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Capes e à FACEPE pelo apoio recebido.

REFERÊNCIAS

1. Teranishi, K.; *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 613.
2. Liu, F. W.; Zhang, Y. B.; Liu, H. M.; Song, X. P.; *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 489.
3. Taylor, C. M.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11317.
4. Tu, D.; Blaha, G.; Moore, P. B.; Steitz, T. A.; *Cell* **2005**, *121*, 257.
5. Mankin, A. S.; *Curr. Opin. Microbiol.* **2008**, *11*, 414.
6. Zhang, Z.; Fukuzaki, T.; Myer, A. G.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 523.
7. Zhu, R.; Lin, Y.-S.; Lipp, J. S.; Meador, T. B.; Hinrichs, K.-U.; *Biogeosciences* **2014**, *11*, 4869.
8. Skarbek, K.; Milewska, M. J.; *Carbohydr. Res.* **2016**, *434*, 44.
9. Fischer, E.; Leuchs, H.; *J. Chem. Pub. Soc. Eur.* **1902**, *35*, 3787.
10. El Ashry, E. S. H.; Aly, M. R. E. P.; *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 2229.
11. Arsequell, G.; Valencia, G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3045.
12. De Freitas Filho, J. R.; Srivastava, R. M.; *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 673.
13. Salton, M. R. J.; *Annu. Rev. Biochem.* **1965**, *34*, 143.
14. Ashwell, G.; *Annu. Rev. Biochem.* **1964**, *33*, 101.
15. Dutcher, J. D.; *Adv. Carbohydr. Chem.* **1963**, *18*, 259.
16. Pfrengle, F.; Reissig, H.-U.; *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 549.
17. Kirschning, A.; Jesberger, M.; Schoning, K.; *Synthesis* **2001**, *4*, 507.
18. Xie, J.; *Carbohydrate Res.* **2003**, *338*, 399.
19. Levites-Agababa, E.; Menhaji, E.; Perlson, L. N.; Rojas, C. M.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 863.
20. Chen, N.; Xie, J.; *Molecules* **2018**, *23*, 641.
21. Davidson, M. H.; McDonald, F. E.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1601.
22. Velvadapu, V.; Andrade, R. B.; *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 145.
23. Paixão, L.; Caldas, J.; Kloosterman, T. G.; Kuipers, O. P.; Vinga, S.; Neves, A. R.; *Front Microbiol.* **2015**, *6*, 1041.
24. Kent, P. W.; Whitehouse, M. W.; *Biochemistry of the aminosugars*, Academic Press: New York, 1955.
25. Ledderhose, G.; *Zeitschr. F. Physiol. Chem.* **1878**, *2*, 213.
26. Schmiedeberg, O.; *Arch. F. Exp. Path. U. Pharm.* **1891**, *28*, 355.
27. Moiler, F.; *Z. Biol.* **1901**, *42*, 468.
28. Levene, P. A.; LaForge, F. B.; *J. Biol. Chem.* **1914**, *18*, 123.
29. Gutiérrez-Moreno, N. J.; Medranob, F.; Yatsimirsky, A. K.; *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6960.
30. McGowan, J. V.; Chung, R.; Maulik, A.; Piotrowska, I.; Walker, J. M.; Yellon, D. M.; *Cardiovasc. Drugs Ther.* **2017**, *1*, 63.
31. Barata, L. E. S.; *Cienc. Cult. (Sao Paulo) Supl.* **1980**, *32*, 449.
32. Lee, C.-H.; Schaffner, C.; *Tetrahedron Lett.* **1966**, *47*, 5837.
33. Els, M. J.; Ganem, B.; *Carbohydr. Res.* **1988**, *176*, 316.
34. Okubo, S.; Nakamura, N.; Morimoto, M.; Mineura, K.; Marumo, H.; Omura, S.; *The Journal of Antibiotics* **1980**, *33*, 221.
35. Hamada, Y.; Shioiri, T.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1193.
36. Troy, F. A.; *Encyclopedia Biol. Chem.* **2004**, *3*, 407.
37. Kleene, R.; Schachner, M.; *Nat. Rev. Neurosci.* **2004**, *5*, 195.
38. Dumitriu, S.; *Polysaccharides: Structural Diversity and Functional Versatility*; 2nd ed., Marcel Dekker: New York, 2005, Cap. 30.
39. Bonfanti, L.; *Prog. Neurobiol.* **2006**, *80*, 129.
40. Gascon, E.; Vutskits, L.; Kiss, J. K.; *Brain Res. Rev.* **2007**, *56*, 101.

41. Miyata, S.; Sato, C.; Kitajima, K.; *Trends Glycosci. Glyc.* **2007**, *19*, 85.
42. Janas, T.; Janas, T.; *Biochim. Biophys. Acta* **2011**, *1808*, 2923.
43. Kimio, F.; *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **2004**, *89*, 143.
44. Huang, F.; Spitteller, D.; Koorbanally, N. A.; Li, Y.; Llewellyn, N. M.; Spencer, J. B.; *ChemBioChem* **2007**, *8*, 283.
45. Ellis, G. P.; Honeyman, J.; *J. Chem. Soc.* **1952**, 1490.
46. Hermanson, G. T.; *Bioconjugate Techniques* 3rd ed., Academic Press: Cambridge **2013**, cap. 2.
47. Anderson, J. W.; Nicolosi, R. J.; Borzelleca, J. F.; *Food Chem. Toxicol.* **2005**, *43*, 187.
48. Brautaset, T.; Sletta, H.; Nedal, A.; Borgos, S. E.; Degnes, K. F.; Bakke, I.; Volokhan, O.; Sekurova, O. N.; Treshalin, I. D.; Mirchink, E. P.; Dikiy, A.; Ellingsen, T. E.; Zotchev, S. B.; *Chem Biol.* **2008**, *15*, 1198.
49. Muhizi, T.; Grelier, S.; Coma, V.; *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 8770.
50. Adam, R. D.; *Clin. Microbiol.* **2001**, *14*, 447.
51. Milewski, S.; Gabriel, I.; Olchoway, J.; *Yeast* **2006**, *23*, 1.
52. Kikuchi, K.; Tsuiki, S.; *Biochim. Biophys. Acta.* **1973**, *327*, 193.
53. Chen, X.; Varki, A.; *ACS Chem. Biol.* **2010**, *5*, 163.
54. Adak, A. K.; Yu, C. C.; Liang, C. F.; Lin, C. C.; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2013**, *17*, 1030.
55. Vetter, N. D.; Langill, D. M.; Anjum, S.; Boisvert-Martel, J.; Jagdhane, R. C.; Omene, E.; Zheng, H.; van Straaten, K. E.; Asiamah, I.; Krol, E. S.; Sanders, D. A.; Palmer, D. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5970.
56. van Straaten, K. E.; Ko, J. B.; Jagdhane, R.; Anjum, S.; Palmer, D. R.; Sanders, D. A.; *J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 34121.
57. Iwai, Y.; Tanaka, H.; Oiwa, R.; Shimizu, S.; Omura, S.; *Biochim. Biophys. Acta* **1977**, *498*, 223.
58. Janiak, A.; Milewski, S.; *Med. Mycol.* **2001**, *39*, 401.
59. Floss, H. G.; Yu, T. W.; Arakawa, K.; *J. Antibiot.* **2011**, *64*, 34.
60. Arakawa, K.; Müller, R.; Mahmud, T.; Yu, T.W.; Floss, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10644.
61. Guo, J. T.; Frost, J. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10642.
62. Park, J. W.; Park, S. R.; Nepal, K. K.; Han, A. R.; Ban, Y. H.; Yoo, Y. J.; Kim, E. M.; Kim, D.; Sohng, J. K.; Yoon, Y. J.; *Nat. Chem. Biol.* **2011**, *7*, 843.
63. Burgie, E. S.; Thoden, J. B.; Holden, H. M.; *Protein Sci.* **2007**, *16*, 887.
64. Burgie, E. S.; Holden, H. M.; *Biochemistry* **2008**, *47*, 3982.
65. Cook, P. D.; Holden, H. M.; *Biochemistry* **2008**, *47*, 2833.
66. Nedal, A.; Sletta, H.; Brautaset, T.; Borgos, S. E. F.; Sekurova, O. N.; Ellingsen, T. E.; Zotchev, S. B.; *Appl. Environ. Microbiol.* **2007**, *73*, 7400.
67. Otten, S. L.; Gallo, M. A.; Madduri, K.; Liu, X.; Hutchinson, C. R.; *J. Bacteriol.* **1997**, *179*, 4446.
68. Hauser, F. M.; Ellenberger, S. R.; *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 35.
69. Guo, Z.; Li, J.; Qin, H.; Wang, M.; Lu, X.; Li, X.; Chen, Y.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 5175.
70. Kumagai, A. H.; Yagita, A.; Akamatsu, N.; *J. Antibiot.* **1982**, *34*, 1571.
71. Mirabella, S.; Cardona, F.; Goti, A.; *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5186.
72. Dahl, R. S.; Finney, N. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8356.
73. Buttar, S.; Caine, J.; Goné, E.; Harris, R.; Gillman, J.; Atienza, R.; Gupta, R. K. M.; Jain, L.; Abascal, N. C.; Levine, Y.; Repka, L. M.; Rojas, C. M.; *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 8054.
74. Ansari, A. A.; Reddy, Y. S.; Vankar, Y. D.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 300.
75. Seeberger, P. H.; Roehrig, S.; Schell, P.; Wang, Y.; Christ, W. J.; *Carbohydr. Res.* **2000**, *328*, 61.
76. Liu, J.; Di Bussolo, V.; Gin, D. Y.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4015.
77. Schmidt, R. R.; Vankar, Y. D.; *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1059.
78. Rissé, S.; Roger, P.; Monneret, C.; *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *12*, 1105.
79. Ferrier, R. J.; Collins, P. M.; *Monosaccharides: Their chemistry and their roles in natural products.* Wiley & Sons: Chichester, 1995.
80. Okazaki, H.; Hanaya, K.; Shoji, M.; Hada, N.; Sugai, T.; *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7931.
81. Poulain, F.; Serre, A.-L.; Lalot, J.; Leclerc, E.; Quirion, J.-C.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2435.
82. Poulain, F.; Leclerc, E.; Quirion, J.-C.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1803.
83. Okazaki, H.; Hanaya, K.; Shoji, M.; Hada, N.; Sugai, T.; *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7931.
84. Sobti, A. Sulikovski, G. A.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8259.
85. Castilla, J.; Riquez, R.; Cruz, D.; Higaki, K.; Nanba, E.; Ohno, K.; Suzuki, Y.; Diaz, Y.; Mellet, C. O.; Garcia Fernandez, J. M.; Castillon, S.; *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 6857.
86. Ji, L.; Zhang, D.; Zhao, Q.; Hu, S.; Qian, C.; Chen, X.-Z.; *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7031.
87. Parker, K. A.; Chang, W.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1785.
88. Parker, K. A.; Chang, W.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3891.
89. Alcázar, E.; Pletcher, J. M.; McDonald, F. E.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3877.
90. Koo, B. S.; McDonald, F. E.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1737.
91. Davidson, M. H.; McDonald, F. E.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1601.
92. Lafont, D.; Descotes, D.; *Carbohydr. Res.* **1987**, *166*, 195.
93. Lafont, D.; Guilloux, P.; Descotes, D.; *Carbohydr. Res.* **1989**, *61*, 193.
94. Lafont, D.; Woliny, A.; Boullanger, P.; *Carbohydr. Res.* **1998**, *310*, 9.
95. Mendlik, M. T.; Tao, P.; Hadad, C. M.; Coleman, R. S.; Lowary, T. L.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8059.
96. Mirabella, S.; Cardona, F.; Goti, A.; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 728.
97. Ravindran, B.; Sakthivel, K.; Suresh, C. G.; Pathak, T.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2637.
98. Oliveira, R. N.; Cottier, L.; Sinou, D.; Srivastava, R. M.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8271.
99. Zhang, G.; Shi, L.; Liu, Q.; Wang, J.; Li, L.; Liu, X.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9705.
100. Baer, H. H.; Hanna, Z. S.; *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 889.
101. Brito, T. M. B.; Silva, L. P.; Siqueira, V. L.; Srivastava, R. M.; *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 609.
102. Mukherjee, A.; Jayaraman, N.; *Carbohydr. Res.* **2013**, *380*, 51.
103. Bussolo, V. D.; Romano, M. R.; Favero, L.; Pineschi, M.; Crott, P.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1696.
104. Liberek, B.; Dabrowska, A.; Frankowski, R.; Matuszewska, M.; Smiatacz, Z.; *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 1803.
105. Ding, F.; William, R.; Wang, F.; Ma, J.; Ji, L.; Liu, X.-W.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 652.
106. Ding, F.; William, R.; Wang, S.; Gorityala, B. K.; Liu, X.-W.; *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3929.
107. Yoshimura, J.; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1984**, *42*, 69.
108. Grisebach, H.; Schmid, R.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1992**, *11*, 159.
109. Hanessian, S.; Haskell, T. H. In *The Carbohydrates*; Pigman, W., Horton, D., eds.; Academic Press: New York, 1970, 139.
110. Brimacombe, J. S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1992**, *8*, 401.
111. Holder, N. L.; *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 287.
112. Fraser-Reid, B.; Mclean, H.; Usherwood, E. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5392.
113. Fraser-Reid, B.; Mclean, H.; Usherwood, E. W.; Yunker, M.; *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 2877.
114. Holder, N. L.; Fraser-Reid, B.; *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 3357 e referências nelas citadas.
115. Fraser-Reid, B.; Walker, D. L.; Ten, S. Y.-K.; Holder, N. L.; *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 3950.
116. Srivastava, R. M.; Carthy, B. J.; Fraser-Reid, B.; *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2175.
117. Apostolopoulos, C. D.; Couladouros, E. A.; Georgiadis, M. P.; *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 781.
118. Freitas Filho, J. R.; Srivastava, R. M.; Silva, W. J. P.; Cottier, L.; Sinou, D.; *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 673.
119. Dahl, R. S.; Finney, N. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8356.
120. Dahl, R. S.; Baldrige, K. K.; Finney, N. S.; *Synthesis* **2010**, 2292.

121. Srivastava, R. M.; Souza, A. M. A.; Silva, L. P.; Freitas Filho, J. R.; Hallwass, F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 158.
122. Freitas Filho, J. R.; Cottier, L.; Srivastava, R. M.; Sinou, D.; *Synlett* **2003**, 1358.
123. Ji, X.-M.; Mo, J.; Liu, H.-M.; Sun, H.-P.; *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 2312.
124. Zhu, Z.; Glazier, D. A.; Yang, D.; Tanga, W.; *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2211.
125. Ding, W.; Yu, J.-P.; Shi, X.-X.; Nie, L.-D.; Quan, N.; Li, F.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 1037.
126. Song, W.; Zhao, Y.; Lynch, J. C.; Kim, H.; Tang, W.; *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 17475.
127. Corsi, M.; Bonanni, M.; Catelani, G.; D'Andrea, F.; Gragnani, T.; Bianchini, R.; *J. Org. Chem.* **2013**, *3*, 41.
128. Suami, T.; Machinami, T.; Hitsamatsu, H.; *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 247.
129. Omura, S.; Katagiri, M.; Atsumi, K.; Hata, T.; *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **1974**, *0*, 1627.
130. Georges, M.; Mackay, D.; Fraser-Reid, B.; *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1539.
131. Futagami, S.; Ohashi, Y.; Imura, K.; Hosoya, T.; Ohmori, K.; Matsumoto, T.; Suzuki, K.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1063.
132. Brimbe, M. A.; Brenstrum, T. J.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1107.
133. Johnson, A. W.; Smith, R. M.; Guthrie, R. D.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1972**, 2153.
134. Smith, G. R.; Giuliano, R. M.; *Carbohydr. Res.* **2000**, *323*, 208.
135. Williams, D. H.; Bardsley, B.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *28*, 1172.
136. Fu, X.; Albermann, C.; Jiang, J.; Liao, J.; Zhang, C.; Thorson, J.; *Nat. Biotechnology* **2003**, *21*, 1467.
137. Banoub, J.; Boullanger, P.; Lafont, D.; *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1167.
138. Coben, M. L.; *Science* **1992**, *257*, 1050.
139. Neu, H. C.; *Science* **1992**, *257*, 1064.
140. Lin, H.; Walsh, C. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13998.
141. Chang, C.-W. T.; Hui, Y.; Elchert, B.; Wang, J.; Li, J.; Rai, R.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4603.
142. Elchert, B.; Li, J.; Wang, J.; Hui, Y.; Rai, R.; Ptak, R.; Ward, P.; Takemoto, J. Y.; Bensaci, M.; Chang, C. -W. T.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1513.
143. O'Connor, S.; Lam, L. K. T.; Jones, N. D.; Chaney, M. O.; *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2087.
144. Suzuki, T.; Suzuki, S. T.; Yamada, I.; Koashi, Y.; Yamada, K.; Chida, N.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2874.
145. McAuliffe, J. C.; Stick, R. V.; Stone, B. A.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2479.
146. Amelung, W. In *Assessment Methods for Soil Carbon*; Lal, R., Kimble, J. M., Follett, R. F., Stewart, B. A., eds.; Lewis Publishers: Boca Raton, 2001, pp. 233–272.
147. Hu, Y.; Zheng, Q.; Zhang, S.; Noll, L.; Wanek, W.; *Soil Biol. Biochem.* **2018**, *123*, 115.
148. Kandeler, E.; Tschirko, D.; Bruce, K. D.; Stemmer, M.; Hobbs, P. J.; Bardgett, R. D.; Amelung, W.; *Biol. Fertil. Soils* **2000**, *32*, 390.
149. Brock, T. D.; Madigan, M. T.; *Biology of Microorganisms*, Prentice-Hall: Englewood Cliffs, 1988.
150. Cochran, T. W.; Vercellotti, J. R.; *Carbohydr. Res.* **1978**, *61*, 529.
151. Chantigny, M. H.; Angers, D. A.; Prevost, D.; Vezina, L. P.; Chalifour, F. P.; *Soil Sci. Soc. Am. J.* **1997**, *61*, 262.
152. Zhanga, X.; Amelunga, W.; Yuanb, Y.; Samson-Liebige, S.; Brown, L.; Zecha, W.; *Appl. Soil Ecol.* **1999**, *11*, 271.
153. Solomon, D.; Lehmann, J.; Zech, W.; *Biol. Fertil. Soils* **2001**, *33*, 85.
154. Turrión, M.-B.; Glaser, B.; Zech, W.; *Biol. Fertil. Soils* **2002**, *35*, 49.
155. Amelung, W.; Zhang, X.; Flach, K.W.; Zech, W.; *Soil Sci. Soc. Am. J.* **1999**, *63*, 86.
156. Glaser, B.; Turrión, M.-B.; Alef, K.; *Soil Biol. Biochem.* **2004**, *36*, 399.
157. Yokoe, M.; Aoi, M.; Okada, M.; *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2005**, *43*, 3909.
158. García-Martín, M. G.; Pérez, R. R.; Hernández, E. B.; Espartero, J. L.; Muñoz-Guerra, S.; Galbis, J. A.; *Macromolecules* **2005**, *38*, 8664.
159. Göpferich, A.; *Biomaterials* **1996**, *17*, 103.
160. Cunliffe, D.; Pennadam, S.; Alexander, C.; *Eur. Polym. J.* **2004**, *40*, 5.
161. Kiely, D. E.; Chen, L.; Lin, T. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 571.
162. Kiely, D. E.; Chen, L.; Lin, T. H.; *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2000**, *38*, 594.
163. Styron, S. D.; Kiely, D. E.; Ponder, G.; *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 123.
164. Galbis, J. A.; García-Martín, M. G. In *Monomers, polymers and composites from renewable resources*; Belgacem, M. N., Gandini, A., eds.; Elsevier: Oxford., 2008, cap. 5.
165. Galbis, J. A.; Martín, M. de G. G. M.; Paz M. V.; Galbis, E.; *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 1600.
166. Martín, M. G.; Perez, R. R.; Hernández, E. B.; Galbis, J. A.; *Carbohydr. Res.* **2001**, *333*, 95.
167. Jasinska, L.; Villani, M.; Wu, J.; Es, V. D.; Klop, E.; Rastogi, S.; Koning, C. E.; *Macromolecules* **2011**, *44*, 3458.
168. Walc, L. J.; Villani, M.; Dudenko, D.; Asselen, O. V.; Klop, E.; Rastogi, S.; Hansen, M. R.; Koning, C. E.; *Macromolecules* **2012**, *45*, 2796.
169. Gomez, R. V.; Varela, O.; *Macromolecules* **2009**, *42*, 8112.
170. Lu, H.; Sun, P.; Zheng, Z.; Yao, X.; Wang, X.; Chang, F. C.; *Polym. Degrad. Stab.* **2012**, *97*, 661.
171. Bachmann, F.; Reimer, J.; Ruppenstein, M.; Thiem, J.; *Macromol. Chem. Phys.* **2001**, *202*, 3410.