



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS

Rute Cunha Figueiredo

**SÍNTESE DE GLICODENDRÍMEROS E AVALIAÇÃO  
DE SUA INTERAÇÃO COM LECTINAS**

Belo Horizonte  
2009

Rute Cunha Figueiredo

# **SÍNTESE DE GLICODENDRÍMEROS E AVALIAÇÃO DE SUA INTERAÇÃO COM LECTINAS**

Tese, como pré-requisito complementar, para obter o grau de Doutora em Ciências Farmacêuticas, submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais. Área de concentração Fármacos e Medicamentos.

Orientador: Professor Ricardo José Alves - UFMG

Belo Horizonte  
2009

F475s Figueiredo, Rute Cunha  
Síntese de glicodendrimeros e avaliação de sua interação com  
lectinas / Rute Cunha Figueiredo. – 2009.  
218 f. : il.

Orientador: Prof. Ricardo José Alves

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais.  
Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Farmacêuticas.

1. Carboidratos - Teses. 2. Lectinas - Teses. 3. Química  
farmacêutica -- Teses. 4. Síntese orgânica - Teses. 5.  
Glicodendrimeros – Teses. I. Alves, Ricardo José. II. Universidade  
Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia.

CDD 615.19

## SUMÁRIO

**RESUMO**

**ABSTRACT**

**LISTA DE FIGURAS**

**LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS**

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>21</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>32</b>
<b>3 PLANO DE SÍNTESE.....</b>	<b>33</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>41</b>
<b>4.1 Resumo.....</b>	<b>41</b>
<b>4.2 Síntese.....</b>	<b>42</b>
<b>4.3 Testes biológicos.....</b>	<b>126</b>
<i>4.3.1 Avaliação da interação com DC-SIGN pela técnica de Ressonância de Superfície Plasmônica.....</i>	<i>126</i>
4.3.1.1 Experimento.....	126
4.3.1.2 Análise dos resultados.....	128
<i>4.3.2. Avaliação da inibição da hemaglutinação mediada pela lectina de Erythrina cristagalli.....</i>	<i>130</i>
<b>5 PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>132</b>
<b>5.1 Resumo.....</b>	<b>132</b>
<b>5.2 Métodos gerais.....</b>	<b>132</b>
<b>5.3 Sínteses.....</b>	<b>134</b>

Brometo de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosila ( <b>3</b> ).....	134
2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-formilfenila ( <b>5</b> ).....	134
2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4- <i>trans</i> -carboxietilfenila ( <b>6</b> ).....	136
2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-carboxietilfenila ( <b>7</b> ).....	137
<i>N,N</i> -bis-[4-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)benzenopropanoil]-1,4- butanodiamina ( <b>8</b> ).....	138
<i>N,N'</i> -bis-[4-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)- <i>trans</i> -benzenopropenoil]-1,4- butanodiamina ( <b>9</b> ).....	141
<i>N,N</i> -bis-[4-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)- <i>trans</i> -benzenopropenoil]-1,4-butanodiamina ( <b>10</b> ).....	143
<i>N,N'</i> -bis-[4-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)benzenopropanoil]-1,4-butanodiamina ( <b>11</b> ).....	144
ácido <i>trans</i> -3-(4-hidroxifenil)propenóico ( <b>12</b> ).....	145
<i>trans</i> -3-(4-hidroxifenil)propenoato de benzila ( <b>13</b> ).....	146
2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de <i>trans</i> -4-[2-(benziloxicarbonil)etenil] fenila ( <b>14</b> ).....	147
2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila ( <b>16</b> ).....	149
2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4- <i>trans</i> -[(2-carboxi)etenil]-2-metoxifenila ( <b>17</b> ).....	150
2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-(2-carboxietil)-2-metoxifenila ( <b>18</b> ).....	151
2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-[[((succinimidil)oxi)carbonil]etil]-2- metoxifenila ( <b>19</b> ).....	152
<i>N,N</i> -bis-[3-(4-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi-3-metoxifenil)propanoil]-1,4- butanodiamina ( <b>20</b> ).....	153
<i>N,N</i> -bis-[3-(4- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi-3-metoxifenil)propanoil]-1,4-butanodiamina ( <b>21</b> ).....	154

3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-D-galactal ( <b>22</b> ).....	155
nitrato de 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-azido-2-desoxi- $\alpha,\beta$ -D-galactopiranosila ( <b>23</b> ).....	156
<i>N</i> -acetil-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-azido-2-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranosilamina ( <b>24</b> ).....	157
Brometo de 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-azido-2-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranosila ( <b>25</b> ).....	157
3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-azido-2-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila ( <b>26</b> )..	158
3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-azido-2-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4- <i>trans</i> -[(2-carboxi)etenil]-2-metoxifenila ( <b>27</b> ).....	159
<i>N,N</i> -bis-[4-(3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-azido-2-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-3-metoxi- <i>trans</i> -benzenopropenoil]-1,4-butanodiamina ( <b>28</b> ).....	160
<i>N,N</i> -bis-[4-(2-azido-2-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-3-metoxi- <i>trans</i> -benzenopropenoil]-1,4-butanodiamina ( <b>29</b> ).....	162
$\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4- <i>trans</i> -carboxietenilfenila ( <b>30</b> ).....	162
Síntese de $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-carboxietilfenila ( <b>31</b> ).....	163
$\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4- <i>trans</i> -[(2-carboxi)etenil]-2-metoxifenila ( <b>32</b> ).....	165
2-azido-2-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4- <i>trans</i> -[(2-carboxi)etenil]-2-metoxifenila ( <b>33</b> )	166
<i>N</i> -(2-hidroxietil)-4-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)benzenopropanamida ( <b>34</b> ).....	167
<i>N</i> -(2-hidroxietil)-4-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-3-metoxibenzenopropanamida ( <b>35</b> ).....	168
<i>N</i> -(2-hidroxietil)-4-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-3-metoxibenzenopropanamida ( <b>36</b> ).....	169
Tetracloridrato do pentaeritritilamina ( <b>38</b> ).....	170
Tetra-hidrogenossuccinato de pentaeritritila ( <b>39</b> ).....	171
Tetratosilato de pentaeritritila ( <b>40</b> ).....	171
Hidrogenossuccinato de benzila ( <b>42</b> ).....	172

tetrabenzilsuccinato de pentaeritritila (45).....	173
<i>N,N',N'',N'''</i> -tetra[4-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-3-metoxibenzenopropanoil]tetraminometilmetano (46).....	174
<i>N,N',N'',N'''</i> -tetra[4- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-3-etoxibenzenopropanoil]tetraaminometilmetano (47).....	175
2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\alpha$ -D-manopiranosídeo de 4-metoxifenila (50).....	176
$\alpha$ -D-manopiranosídeo de 4-metoxifenila (51).....	177
6-(4-metilbenzenossulfonil)- $\alpha$ -D-manopiranosídeo de 4-metoxifenila (52).....	178
6-azido-6-desoxi- $\alpha$ -D-manopiranosídeo de 4-metoxifenila (53).....	179
6-azido-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzil-6-desoxi- $\alpha$ -D-manopiranosídeo de 4-metoxifenila (54).....	180
6-amino-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzil-6-desoxi- $\alpha$ -D-manopiranosídeo de 4-metoxifenila (55).....	181
2,3,4-tri- <i>O</i> -benzil-6-[(3-carboxipropanoil)amino]-6-desoxi- $\alpha$ -D-manopiranosídeo de 4-metoxifenila (56).....	182
2,3,4-tri- <i>O</i> -benzil-6-[(3-clorocarbonil)propanoil]amino]-6-desoxi- $\alpha$ -D-manopiranosídeo de 4-metoxifenila (57).....	183
tetra[3-[[[1-(4-metoxifenil)-2,3,4-tri- <i>O</i> -benzil-6-desoxi- $\alpha$ -D-manopiranosid-6-il]amino]carbonil]propanoato] de pentaeritritila (58).....	183
tetra-[3-[[[1-(4-metoxifenil)-6-desoxi- $\alpha$ -D-manopiranosid-6-il]amino]carbonil]propanoato] de pentaeritritila (59).....	184
6-acetamido-2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-6-desoxi- $\alpha$ -D-manopiranosídeo de 4-metoxifenila (61).....	185
6-acetamido-6-desoxi- $\alpha$ -D-manopiranosídeo de 4-metoxifenila (62).....	186
2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\alpha$ -D-manopiranosídeo de 2-azidoetila (64).....	187
2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\alpha$ -D-manopiranosídeo de 2-aminoetila (65).....	188
tetra[4-[[[2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi)etil]amino]-4-oxo-butanoato] de	



pentaeritrita ( <b>66</b> ).....	189
tetra[4-[[ $(\alpha$ -D-manopiranosiloxi)etil]amino]-4-oxo-butanoato] de pentaeritrita ( <b>67</b> )..	190
Ácido <i>trans</i> -3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propenóico ( <b>68</b> ).....	190
Ácido 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propanóico ( <b>69</b> ).....	191
3(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-propanol ( <b>70</b> ).....	192
Brometo de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-glicopiranosila ( <b>73</b> ).....	192
2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-[(3-metanossulfoniloxi)propil]-2-metoxifenila ( <b>76</b> ).....	193
2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 4-[(3-metanossulfoniloxi)propil]-2-metoxifenila ( <b>77</b> ).....	194
2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-(3-azidopropil)-2-metoxifenila ( <b>78</b> ).....	195
2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 4-(3-azidopropil)-2-metoxifenila ( <b>79</b> )	196
$\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-(3-azidopropil)-2-metoxifenila ( <b>80</b> ).....	197
$\beta$ -D-glicopiranosídeo de 4-(3-azidopropil)-2-metoxifenila ( <b>81</b> ).....	198
2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-(3-azidopropil)-2-metoxifenila ( <b>82</b> ).....	198
2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 4-(3-azidopropil)-2-metoxifenila ( <b>83</b> ).....	199
2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-(3-aminopropil)-2-metoxifenila ( <b>84</b> ).....	200
2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 4-(3-aminopropil)-2-metoxifenila ( <b>85</b> ).....	201
tetra[4-[[4-[(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-3-metoxifenil]-propil]amino]-4-oxo-butanoato] de pentaeritrita ( <b>86</b> ).....	202
2,3,4-tri- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-[[3-carboxilpropanoil]amino]propil]-2-metoxifenila ( <b>88</b> ).....	204
2,3,4-tri- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-[[3-clorocarbonil]propanoil]amino]propil]-2-metoxifenila ( <b>89</b> ).....	205

tetra[4-[(2-hidroxietil)amino]-4-oxo-butanoato] de pentaeritritila ( <b>90</b> ).....	205
<b>5.4 - Testes de interação com lectinas.....</b>	<b>206</b>
<b>5.4.1 Ressonância de superfície plasmônica.....</b>	<b>206</b>
5.4.1.1 Funcionalização dos canais.....	206
5.4.1.2 Teste da funcionalidade dos canais.....	207
5.4.1.3 Teste de <b>59</b> .....	207
<b>5.4.2 Ensaio de hemaglutinação mediada pela lectina de <i>Erythrina cristagalli</i> (Fabaceae) (BUTERA et al, 2007).....</b>	<b>208</b>
5.4.2.1 Obtenção de eritrócitos.....	208
5.4.2.2 Detecção do título de hemaglutinação e preparação da solução da lectina	208
5.4.2.3 Ensaio de inibição de hemaglutinação.....	209
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>210</b>
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>211</b>
<b>ANEXO</b>	

## RESUMO

A superfície celular é composta de proteínas, lipídios e carboidratos. Os carboidratos presentes na superfície celular estão associados a proteínas ou lipídios, e esses glicoconjugados macromoleculares são chamados glicoproteínas ou glicolipídios e interagem de modo específico com proteínas denominadas lectinas. A lectina isolada das sementes de *Erythrina cristagalli* L. (Fabaceae) interage seletivamente com D-galactose e N-acetil-lactosamina. Muitas lectinas reconhecem padrões de carboidratos expressos por microrganismos invasores. Vários microrganismos têm desenvolvido estratégias para explorar o reconhecimento em seu benefício e invadir células de defesa do sistema imunológico. Tem sido proposto que esse o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), considerado agente etiológico da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), utiliza uma interação com a lectina DC-SIGN (*dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing non-integrin*), para ser transportado aos sítios linfóides. Essa lectina reconhece D-manose e L-fucose por um processo multivalente. A DC-SIGN é um importante alvo para a ação de anti-adesinas, substâncias capazes de bloquear a interação entre oligossacarídeos e lectinas, capazes de mimetizar esses componentes de membranas. Entre essas substâncias se encontram os glicodendrímeros. Neste trabalho são apresentadas as sínteses de derivados monoméricos, diméricos e tetraméricos da D-galactose, planejados como possíveis antiadesinas. São apresentadas também as sínteses de derivados monoméricos e tetraméricos de D-manose e as tentativas de obtenção de tetrâmeros derivados de D-galactose, D-manose e D-glicose por métodos alternativos. Dos derivados sintetizados, dois monômeros (*N*-(2-hidroxietil)-4-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)benzenopropanamida e *N*-(2-hidroxietil)-4-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-3-metoxibenzenopropanamida) e dois dímeros (*N,N'*-bis-[4- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-3-metoxifenil]propanoil]-1,4-butanodiamina e *N,N'*-bis-[3-(4- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-3-metoxifenil]propanoil]-1,4-butanodiamina) foram avaliados quanto a sua atividade inibitória da hemaglutinação mediada pela lectina isolada de *Erythrina cristagalli* L. (Fabaceae). O tetrâmero tetra-[3-[[[1-(4-metoxifenil)-6-desoxi- $\alpha$ -D-manopiranosid-6-il]amino]carbonil]propanoato] de pentaeritritila foi avaliado quanto à sua interação com a lectina DC-SIGN, por análise de ressonância de superfície plasmônica.

*Palavras-chave:* carboidratos, lectinas, glicodendrímeros, DC-SIGN, síntese

ABSTRACT

A superfície celular é composta de proteínas, lipídios e carboidratos. Os carboidratos presentes na superfície celular estão associados a proteínas ou lipídios, e esses glicoconjugados macromoleculares são chamados glicoproteínas ou glicolipídios e interagem de modo específico com proteínas denominadas lectinas. A lectina isolada das sementes de *Erythrina cristagalli* L.(Fabaceae) interage seletivamente com D-galactose e N-acetil-lactosamina. Muitas lectinas reconhecem padrões de carboidratos expressos por microrganismos invasores. Vários microrganismos têm desenvolvido estratégias para explorar o reconhecimento em seu benefício e invadir células de defesa do sistema imunológico. Tem sido proposto que esse o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), considerado agente etiológico da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), utiliza uma interação com a lectina DC-SIGN (*dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing non-integrin*). para ser transportado aos sítios linfóides. Essa lectina reconhece D-manose e L-fucose por um processo multivalente. A DC-SIGN é um importante alvo para a ação de anti-adesinas, substâncias capazes de bloquear a interação entre oligossacarídeos e lectinas, capazes de mimetizar esses componentes de membranas. Entre essas substâncias se encontram os glicodendrimeros. Neste trabalho são apresentadas as sínteses de derivados monoméricos, diméricos e tetraméricos da D-galactose, planejados como possíveis antiadesinas. São apresentadas também as sínteses de derivados monoméricos e tetraméricos de D-manose e as tentativas de obtenção de tetrâmeros derivados de D-galactose, D-manose e D-glicose por métodos alternativos. Dos derivados sintetizados, dois monômeros (*N*-(2-hidroxietil)-4-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)benzenopropanamida e *N*-(2-hidroxietil)-4-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-3-metoxibenzenopropanamida) e dois dímeros (*N,N'*-bis-[4- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi]benzenopropanoil]-1,4-butanodiamina e *N,N'*-bis-[3-(4- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi-3-metoxifenil)propanoil]-1,4-butanodiamina) foram avaliados quanto a sua atividade inibitória da hemaglutinação mediada pela lectina isolada de *Erythrina cristagalli* L. (Fabaceae). O tetrâmero tetra-[3-[[[1-(4-metoxifenil)-6-desoxi- $\alpha$ -D-manopiranosid-6-il]amino]carbonil]propanoato] de pentaeritritila foi avaliado quanto à sua interação com a lectina DC-SIGN, por análise de ressonância de superfície plasmônica.

*Key-words: carbohydrates, lectins, glycodendrimers, DC-SIGN, synthesis*

**LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS**

Ac	acetila
atm	atmosfera
CCD	cromatografia em camada delgada
CCS	cromatografia em coluna de sílica
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>
d	duplete
DCC	<i>N,N</i> -dicicloexilcarbodiimida
DC-SIGN	<i>dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing non-integrin</i>
DCU	dicicloexilureia
dd	duplete duplo
DEPT	<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>
DIC	<i>N,N</i> -diisopropilcarbodiimida
dl	duplete Largo
DMAP	4-( <i>N,N</i> -dimetilamino)piridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPTS	toluenossulfonato de dimetilaminopiridina
EDC	etilenodiaminocarbodiimida
EDTA	ácido etilenodiaminotetracético
g	grama
g/mol	grama por mol
h	hora
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
HOBT	1-Hidroxibenzotriazol
Hz	Hertz
IV	infravermelho
<i>J</i>	Constante de Acoplamento Escalar
L	litro
lit.	literatura
m	multiplete
<i>m/z</i>	razão massa/carga
M <sup>+</sup>	Íon molecular
MHz	Megahertz
min	minuto
MS	Mass spectrometry
Ms	mesila/metanossulfonila
MsCl	cloreto de metanossulfonila
NHS	<i>N</i> -hidroxissuccinimida
p/v	peso por volume
pH	potencial hidrogeniônico

Lista de abreviaturas e símbolos

ppm	partes por milhão
q	quarteto
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RU	Reponse unit
s	simpleto
sl	simpleto largo
t	tripleto
t. a.	temperatura ambiente
THF	tetraidrofurano
tl	tripleto largo
TMS	tetrametilsilano
Ts	tosil/ <i>p</i> -toluenossulfonila
$[\alpha]_D$	poder rotatório específico
$\delta$	deslocamento químico
$\mu\text{L}$	microlitro
$\nu$	Número de onda

**LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1.1</b> - Representação esquemática da superfície celular.....	21
<b>Figura 1.2</b> – Representação esquemática da interação de carboidratos presentes na superfície de uma célula com lectinas de várias origens. Adaptado de <a href="http://courses.cm.utexas.edu/jrobertus/ch339k/overheads-2/fig207-37.jpg">http://courses.cm.utexas.edu/jrobertus/ch339k/overheads-2/fig207-37.jpg</a> .....	22
<b>Figura 1.3</b> – Representação esquemática dos dois tipos de interações multivalentes (oligoméricas) entre lectinas e carboidratos. Nas interações do tipo 1 são observados complexos formados por lectinas e ligantes bivalentes (polímeros lineares). Nas interações do tipo 2 são observados complexos cruzados formados por interações entre lectina ou carboidrato com valência maior que dois (Adaptado de BREWER et al, 2002).....	23
<b>Figura 1.4</b> – Representação esquemática da estrutura da DC-SIGN (A) com formação da estrutura tetramérica (B) apresentada na superfície de membrana. Adaptado de Rathore et al, 2008.....	26
<b>Figura 1.5</b> - Representação esquemática do método de síntese divergente para obtenção de dendrímeros. Adaptado de TURNBULL; STODDART, 2002.....	27
<b>Figura 1.6</b> - Representação esquemática do método de síntese convergente para obtenção de dendrímeros. Adaptado de TURNBULL; STODDART, 2002....	27
<b>Figura 1.7</b> – Representação esquemática dos três tipos de glicodendrímeros. O resíduo de carboidrato que compõe o dendrímero pode ocorrer no núcleo (A), no <i>dendron</i> (B) ou nas extremidades (C).....	28
<b>Figura 1.8</b> - Representação esquemática da obtenção de dados de ressonância de superfície plasmônica. O feixe de luz incidente (verde) sofre um desvio ao ser refletido pela superfície onde está ligado o substrato (uma lectina, por exemplo) e cada modificação nessa superfície altera o índice de reflexão da luz Adaptado de <a href="http://nfs.unipv.it/nfs/minf/dispense/immunology/spr.gif">nfs.unipv.it/nfs/minf/dispense/immunology/spr.gif</a> .....	31
<b>Figura 3.1</b> – Plano de síntese dos dímeros <b>10</b> e <b>11</b> a partir da D-galactose ( <b>1</b> )...	34
<b>Figura 3.2</b> – Plano de síntese do dímero <b>21</b> a partir de <b>15</b> .....	35
<b>Figura 3.3</b> – Plano de síntese do dímero <b>29</b> a partir de <b>4</b> .....	36
<b>Figura 3.4</b> - Plano de síntese do tetrâmero <b>46</b> a partir de <b>19</b> .....	37
<b>Figura 3.5</b> – Plano de síntese da aglicona <b>70</b> a partir de <b>15</b> .....	37
<b>Figura 3.6</b> - Plano de síntese para obtenção dos tetrâmeros <b>86</b> e <b>87</b> a partir de <b>74</b> e <b>75</b> , respectivamente.....	38

<b>Figura 3.7</b> - Plano de síntese de <b>59</b> a partir de <b>48</b> .....	39
<b>Figura 3.8</b> - Plano de síntese do derivado tetramérico ( <b>67</b> ) a partir de <b>63</b> .....	40
<b>Figura 4.1</b> – Síntese dos dímeros <b>10</b> e <b>11</b> a partir da D-galactose ( <b>1</b> )...	42
<b>Figura 4.2</b> – Obtenção do brometo de galactopiranosila <b>3</b> a partir da D-galactose.....	43
<b>Figura 4.3</b> – Síntese do galactosídeo <b>5</b> a partir de <b>4</b> .....	44
<b>Figura 4.4</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>5</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).....	45
<b>Figura 4.5</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e subespectro DEPT 135 de <b>5</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).....	46
<b>Figura 4.6</b> – Síntese do galactosídeo cinâmico <b>6</b> a partir de <b>5</b> .....	46
<b>Figura 4.7</b> – Mecanismo proposto para obtenção de derivados <i>trans</i> -cinâmicos a partir do aldeído correspondente.....	47
<b>Figura 4.8</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>6</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).....	48
<b>Figura 4.9</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de <b>6</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).....	49
<b>Figura 4.10</b> – Mapa de contornos HMQC de <b>6</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).....	50
<b>Figura 4.11</b> - Síntese do galactosídeo diidrocinâmico a partir de <b>6</b> .....	50
<b>Figura 4.12</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>7</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).....	51
<b>Figura 4.13</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de <b>7</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).....	52
<b>Figura 4.14</b> – Síntese do dímero hidrocínâmico <b>8</b> a partir de <b>7</b> .....	52
<b>Figura 4.15</b> – Mecanismo geral proposto para a obtenção de amidas a partir da reação de derivados carboxílicos com DCC, seguida por HOBT ou NHS (KHORANA, 1953).....	53
<b>Figura 4.16</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>8</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).....	54
<b>Figura 4.17</b> – Mapa de contornos COSY de <b>8</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).....	55
<b>Figura 4.18</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e subespectro DEPT 135 de <b>8</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).....	56
<b>Figura 4.19</b> – Mapa de contornos HMQC de <b>8</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).....	56
<b>Figura 4.20</b> – Ampliação do mapa de contornos HMBC de <b>8</b> .....	57



<b>Figura 4.21</b> – Síntese do dímero <b>9</b> a partir de <b>6</b> .....	58
<b>Figura 4.22</b> – Síntese dos dímeros <b>10</b> e <b>11</b> a partir de <b>9</b> e <b>8</b> .....	58
<b>Figura 4.23</b> – Síntese do dímero <b>11</b> por um caminho sintético alternativo. Os rendimentos de cada etapa estão representados sobre as setas.....	60
<b>Figura 4.24</b> – Plano de síntese do dímero <b>21</b> a partir de <b>15</b> .....	61
<b>Figura 4.25</b> – Síntese do galactosídeo <b>16</b> a partir de <b>15</b> .....	61
<b>Figura 4.26</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>16</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).....	62
<b>Figura 4.27</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de <b>16</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).....	63
<b>Figura 4.28</b> – Síntese do galactosídeo <b>17</b> a partir de <b>16</b> .....	63
<b>Figura 4.29</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>17</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).....	64
<b>Figura 4.30</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de <b>17</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).....	65
<b>Figura 4.31</b> – Síntese do derivado diidrocinâmico <b>18</b> a partir de <b>17</b> .....	65
<b>Figura 4.32</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>18</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).....	66
<b>Figura 4.33</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de <b>18</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).....	67
<b>Figura 4.34</b> – síntese do aduto <b>19</b> a partir de <b>18</b> .....	67
<b>Figura 4.35</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>19</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).....	68
<b>Figura 4.36</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de <b>19</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).....	69
<b>Figura 4.37</b> – Síntese do dímero desprotegido ( <b>21</b> ) a partir de <b>19</b> .....	70
<b>Figura 4.38</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>20</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).....	70
<b>Figura 4.39</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de <b>20</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).....	71
<b>Figura 4.40</b> – Plano de síntese do dímero <b>29</b> a partir de <b>4</b> .....	72
<b>Figura 4.41</b> – Síntese do D-galactal <b>22</b> a partir de <b>4</b> .....	72
<b>Figura 4.42</b> – Proposta de mecanismo da obtenção do D-galactal ( <b>22</b> ) por meio da reação do brometo de galactopiranosila ( <b>4</b> ) com zinco (HASSAN; KHADAM, 1990).....	73
<b>Figura 4.43</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>22</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).....	73
<b>Figura 4.44</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de <b>22</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).....	74

<b>Figura 4.45</b> – Síntese da mistura anomérica de nitratos de galactopiranosila <b>23</b> a partir de <b>22</b> .....	74
<b>Figura 4.46</b> – Estrutura do derivado acetamido <b>24</b> .....	75
<b>Figura 4.47</b> – Mecanismo proposto para a reação de obtenção dos derivados azidonitrato <b>23</b> (caminho <i>a</i> ) e acetamido <b>24</b> (caminho <i>b</i> ) na reação de azidonitração. Adaptado de LEMIEUX; RATCLIFFE, 1979.....	75
<b>Figura 4.48</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>23</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).....	76
<b>Figura 4.49</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de <b>23</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).....	77
<b>Figura 4.50</b> – Síntese do brometo de 2-azido-2-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranosose ( <b>25</b> ) a partir de <b>23</b> .....	78
<b>Figura 4.51</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>25</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).....	79
<b>Figura 4.52</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de <b>25</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).....	80
<b>Figura 4.53</b> – Síntese do galactosídeo <b>26</b> a partir de <b>25</b> .....	80
<b>Figura 4.54</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>26</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).....	81
<b>Figura 4.55</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e subespectro DEPT 135 de <b>26</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).....	82
<b>Figura 4.56</b> – Síntese do ácido <b>27</b> a partir de <b>26</b> .....	82
<b>Figura 4.57</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ <b>27</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).....	83
<b>Figura 4.58</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ <b>27</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).....	84
<b>Figura 4.59</b> – Síntese do dímero <b>28</b> a partir de <b>27</b> .....	84
<b>Figura 4.60</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>28</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).....	85
<b>Figura 4.61</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de <b>28</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).....	86
<b>Figura 4.62</b> – Síntese do dímero desprotegido ( <b>29</b> ) a partir de ( <b>28</b> ).....	86
<b>Figura 4.63</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>29</b> ( $\text{DMSO}-d_6$ , 200 MHz).....	87
<b>Figura 4.64</b> – Estruturas dos galactosídeos desprotegidos ( <b>30</b> ), ( <b>31</b> ), ( <b>32</b> ) e ( <b>33</b> ).....	88
<b>Figura 4.65</b> – Síntese da amida desprotegida ( <b>34</b> ) a partir de <b>30</b> .....	88
<b>Figura 4.66</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>34</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz).....	89
<b>Figura 4.67</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de <b>34</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz).....	90

<b>Figura 4.68</b> – Síntese da amida desprotegida <b>(36)</b> a partir de <b>18</b> .....	90
<b>Figura 4.69</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>36</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz).....	91
<b>Figura 4.70</b> – Subespectro DEPT 135 de <b>36</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz).....	92
<b>Figura 4.71</b> – Estrutura dos núcleos tetraméricos <b>37</b> , <b>38</b> e <b>39</b> .....	92
<b>Figura 4.72</b> – Mecanismo proposto para a reação de obtenção de derivados amino a partir de azidas correspondentes pelo método de Staudinger (LINDSLEY et al, 2002).....	93
<b>Figura 4.73</b> – Esquema de síntese do tetracloridrato <b>38</b> a partir do pentaeritritol <b>37</b> .....	94
<b>Figura 4.74</b> – Síntese do núcleo tetramérico ( <b>39</b> ) a partir de <b>37</b> .....	95
<b>Figura 4.75</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>45</b> ( $\text{CDCl}_3$ 300 MHz).....	95
<b>Figura 4.76</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>39</b> ( $\text{CDCl}_3$ 300 MHz).....	96
<b>Figura 4.77</b> - Síntese do tetrâmero <b>46</b> a partir de <b>19</b> .....	97
<b>Figura 4.78</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>46</b> ( $\text{CDCl}_3$ 200 MHz).....	98
<b>Figura 4.79</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -subespectro DEPT 135 de <b>46</b> ( $\text{CDCl}_3$ 50 MHz).....	99
<b>Figura 4.80</b> – Proposta para fragmentação do tetrâmero <b>46</b> .....	100
<b>Figura 4.81</b> – Síntese do tetrâmero desprotegido <b>47</b> a partir de <b>46</b> .....	101
<b>Figura 4.82</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ -subespectro DEPT 135 de <b>47</b> ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 100 MHz).....	102
<b>Figura 4.83</b> - Plano de síntese de <b>59</b> a partir de <b>48</b> .....	103
<b>Figura 4.84</b> – Síntese do manosídeo de 4-metoxifenila ( <b>50</b> ) a partir de <b>49</b> .....	104
<b>Figura 4.85</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>50</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	105
<b>Figura 4.86</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de <b>50</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	106
<b>Figura 4.87</b> – Síntese do manosídeo desprotegido <b>51</b> a partir de <b>50</b> .....	106
<b>Figura 4.88</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>51</b> ( $\text{MeOD}$ , 300 MHz).....	107
<b>Figura 4.89</b> – Subespectro DEPT 135 de <b>51</b> ( $\text{MeOD}$ , 75 MHz).....	108
<b>Figura 4.90</b> – Síntese do manosídeo 6-azido-6-desoxi <b>53</b> a partir de <b>51</b> .....	108

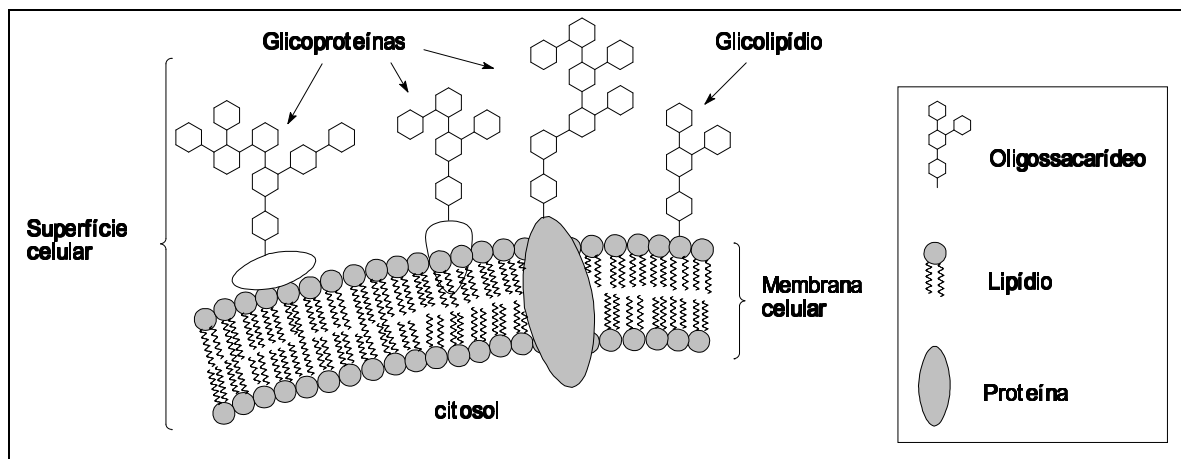
<b>Figura 4.91</b> – Síntese do manosídeo 6-amino-6-desoxi ( <b>55</b> ) a partir de <b>53</b> .....	109
<b>Figura 4.92</b> – Síntese do derivado ácido carboxílico ( <b>56</b> ) a partir de <b>55</b> .....	109
<b>Figura 4.93</b> – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de <b>56</b> (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz).....	110
<b>Figura 4.94</b> – Subespectro DEPT 135 de <b>56</b> (CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz).....	111
<b>Figura 4.95</b> – Síntese do cloreto de ácido <b>57</b> a partir de <b>56</b> .....	111
<b>Figura 4.96</b> – Síntese do tetrâmero desprotegido ( <b>59</b> ) a partir de <b>57</b> .....	112
<b>Figura 4.97</b> – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de <b>58</b> (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz).....	113
<b>Figura 4.98</b> - Síntese do derivado acetamido <b>61</b> a partir de <b>53</b> .....	113
<b>Figura 4.99</b> – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de <b>61</b> (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz).....	114
<b>Figura 4.100</b> – Espectro de RMN de <sup>13</sup> C de <b>61</b> (CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz).....	115
<b>Figura 4.101</b> – Síntese da amida desprotegida <b>62</b> a partir de <b>61</b> .....	115
<b>Figura 4.102</b> – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de <b>62</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 MHz).....	116
<b>Figura 4.103</b> – Espectro de RMN de <sup>13</sup> C de <b>62</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 75 MHz).....	117
<b>Figura 4.104</b> - Esquema de síntese do derivado tetramérico ( <b>66</b> ) a partir de <b>63</b> .	118
<b>Figura 4.105</b> – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de ( <b>66</b> ) (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz).....	119
<b>Figura 4.106</b> – Síntese da aglicona <b>70</b> a partir de <b>15</b> .....	120
<b>Figura 4.107</b> – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de <b>69</b> (MeOD, 300 MHz).....	120
<b>Figura 4.108</b> – Mecanismo proposto para redução de um ácido carboxílico a álcool correspondente por reação com borano (LOBBEN, et al, 2004).....	121
<b>Figura 4.109</b> – espectro de RMN de <sup>1</sup> H de <b>70</b> (MeOD, 300 MHz).....	122
<b>Figura 4.110</b> – Obtenção do brometo de glicopiranosila ( <b>73</b> ) a partir da D-glicose ( <b>71</b> ).....	122
<b>Figura 4.111</b> – Síntese dos glicosídeos <b>74</b> e <b>75</b> a partir de <b>70</b> .....	123
<b>Figura 4.112</b> - Esquema de síntese para obtenção dos tetrâmeros <b>86</b> e <b>87</b> a partir de <b>74</b> e <b>75</b> , respectivamente.....	123
<b>Figura 4.113</b> – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de <b>88</b> (CDCl <sub>3</sub> ; 300 MHz).....	125
<b>Figura 4.114</b> - Esquema de síntese do tetrâmero <b>86</b> a partir de <b>84</b> .....	125

<b>Figura 4.115</b> – Obtenção do tetrâmero <b>90</b> a partir de <b>39</b> .....	126
<b>Figura 4.116</b> – Estrutura do tetrâmero <b>59</b> .....	127
<b>Figura 4.117</b> - Representação esquemática da interação do octapeptídeo estrep-tag II ligado a lectina DC-SIGN com uma superfície funcionalizada com estreptactina.....	127
<b>Figura 4.118</b> – Representação esquemática de dois tipos de gráficos que podem ser obtidos em um experimento utilizando RSP. Em A, é observada a relação da reflectância de luz incidente na superfície metálica com seu ângulo de incidência. Em B, é obtido um gráfico que relaciona a resposta experimental com o tempo de interação de um ligante com o substrato.....	128
<b>Figura 4-119</b> – Representação esquemática de um gráfico obtido ao final de um experimento de RSP. É observado um aumento da resposta quando ocorre a captura da lectina. Em seguida é realizada a lavagem e uma solução de um glicoconjugado é injetada para a avaliação da funcionalidade do <i>chip</i> . Após segunda lavagem, uma injeção de solução do glicodendrîmero é injetada. Se a interação é detectada ocorre um aumento na resposta, relacionada com uma nova inflexão na curva.....	129
<b>Figura 4.120</b> – Sensograma obtido pela funcionalização do <i>chip</i> CM4 com DC-SIGN-estrep-tag-estreptactina. Foram obtidas três curvas de acordo com a concentração de lectina. Não houve modificação das curvas quando <b>59</b> foi injetado.....	129
<b>Figura 4.121</b> - Estrutura dos derivados avaliados quanto a sua capacidade de inibição da hemaglutinação mediada pela lectina de <i>Erythrina cristagalli</i> .....	130

## 1 INTRODUÇÃO

A célula é capaz de receber sinais externos e traduzi-los em sinais internos em processos fisiológicos e patológicos. Exemplos desses processos são a proliferação celular, a morfogênese de órgãos, a inflamação e a metástase (BREWER 2002; ZIEGLER; HERMANN, 2008; STANLEY, 1983, KRIST et al, 2004). Essa comunicação é mediada por moléculas presentes na superfície celular.

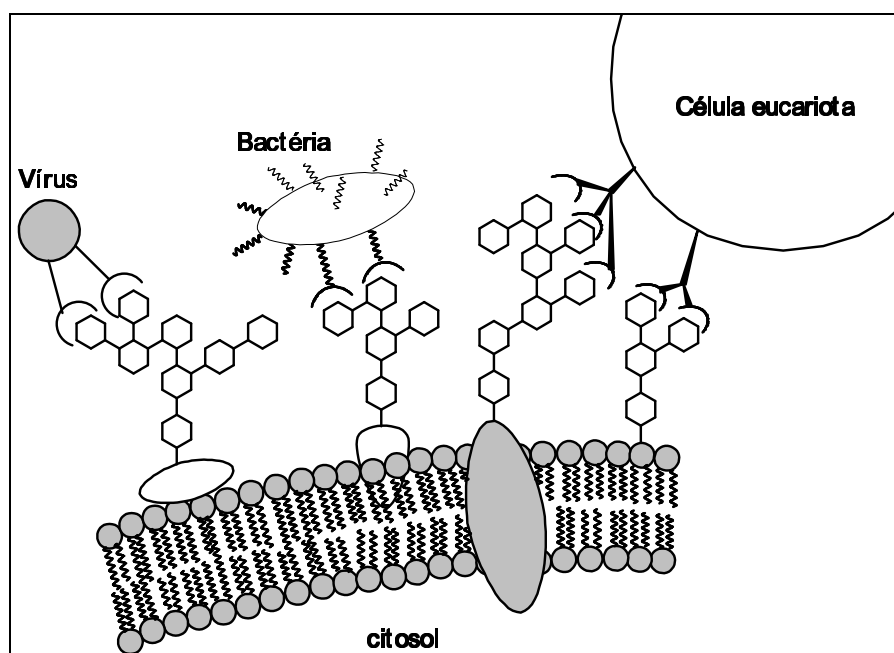
A superfície da célula é composta de proteínas, lipídios e carboidratos (Figura 1.1). Os carboidratos presentes na superfície celular estão associados a proteínas ou lipídios, e esses glicoconjugados macromoleculares são chamados glicoproteínas ou glicolipídios, respectivamente. Os oligossacarídeos desses glicoconjugados compõem a porção mais exposta da membrana celular e usualmente estão envolvidos nas primeiras interações com outras células ou substâncias. Assim, os carboidratos possuem um papel chave na interação celular (OPPENHEIMER, et al 2008; ZIEGLER; HERMANN, 2008; OFEK et al, 1996). Nas últimas décadas, o entendimento da participação de carboidratos em processos de comunicação celular tem sido detalhado e, em trabalhos relativamente recentes, têm-se demonstrado que a interação carboidrato-proteína é crucial nesses eventos (BREWER, 2002; KRIST et al, 2004).



**Figura 1.1** - Representação esquemática da superfície celular

Assim como uma célula apresenta unidades de carboidratos em sua superfície, de maneira complementar, outra célula pode apresentar moléculas capazes de reconhecer e

interagir com esses (Figura 1.2). Entre essas moléculas está uma classe de proteínas especializadas no reconhecimento de carboidratos e de grande importância em processos de comunicação celular (LINDHORST et al, 1998). Essas proteínas são chamadas lectinas e, ao contrário das enzimas, não apresentam atividade catalítica e não são anticorpos (LIS, SHARON, 1998; BREWER, 2002, BONNEIL et al, 2004, ELGAVISH; SHAANAN, 1997). As lectinas podem ser isoladas de plantas, fungos, bactérias, vírus, algas e animais (WITITSUWANNAKUL et al, 2008, ALDER et al, 1995, KUO et al, 2002). Em animais, essas proteínas estão envolvidas em reconhecimento, adesão e tráfego celular (WITITSUWANNAKUL et al, 2008; TOSCANO et al, 2007).

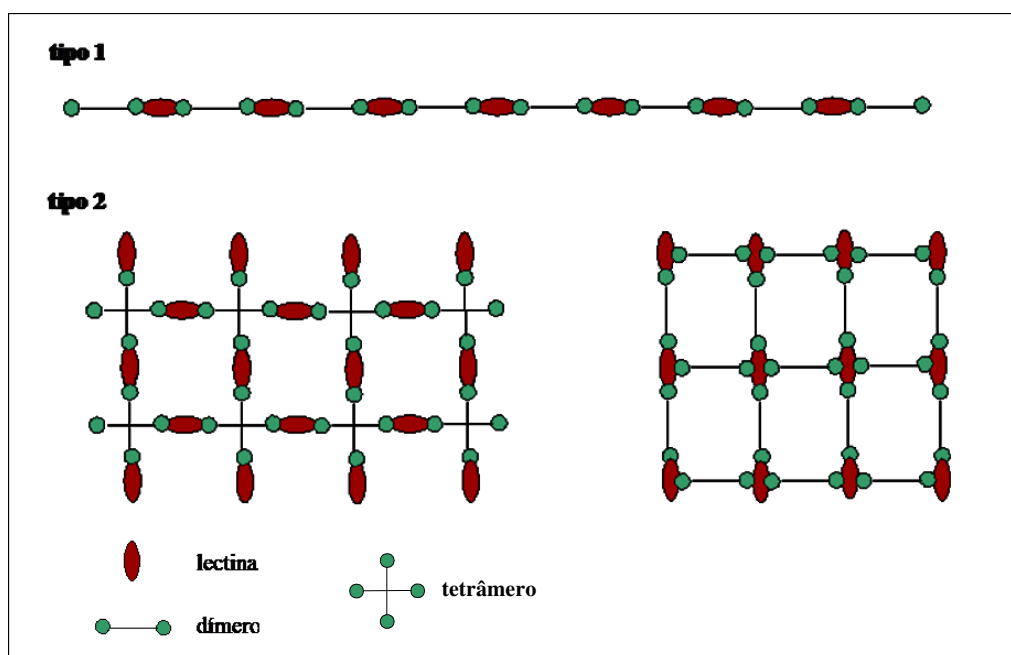


**Figura 1.2** – Representação esquemática da interação de carboidratos presentes na superfície de uma célula com lectinas de várias origens. Adaptado de <http://courses.cm.utexas.edu/jrobertus/ch339k/overheads-2/fig207-37.jpg>

As interações monoméricas carboidrato-lectina são de baixa afinidade e seletividade. Entretanto, as interações carboidrato-lectina em processos biológicos podem apresentar aumento sinérgico de afinidade e especificidade quando ocorrem por multivalência, ou seja, interação de múltiplos resíduos de carboidratos com múltiplos resíduos de lectinas (CLONINGER, 2002; YAMADA et al, 2006; BREWER, 2002, ELGAVISH; SHAANAN, 1997). Tal fato tem estimulado a síntese de vários tipos de glicoconjugados com múltiplos sítios de interação, como glicopolímeros e, mais recentemente, glicodendrímeros (BAEK; ROY, 2002). Os glicodendrímeros têm sido utilizados em estudo de interações

carboidrato-proteína relacionadas a muitos eventos de reconhecimento celular. A possibilidade de esses glicoconjugados apresentarem interações múltiplas contribui para o aumento de sua eficiência em relação a glicoconjugados monovalentes (efeito de multivalência ou efeito “*cluster*”) (BAEK; ROY, 2002, BURKE et al, 2000), já que os glicodendrímeros mimetizam a natureza multivalente de carboidratos da superfície celular (BAEK; ROY, 2002, KRIST et al, 2004).

As interações multivalentes (oligoméricas) entre lectinas e carboidratos podem ocorrer de dois modos: Tipo 1 – quando os complexos são formados por lectinas e ligantes bivalentes, formando polímeros lineares, e tipo 2 – quando a lectina ou o carboidrato possui valência maior que dois, formando complexos cruzados (BREWER, 2002).



**Figura 1.3** – Representação esquemática dos dois tipos de interações multivalentes (oligoméricas) entre lectinas e carboidratos. Nas interações do tipo 1 são observados complexos formados por lectinas e ligantes bivalentes (polímeros lineares). Nas interações do tipo 2 são observados complexos cruzados formados por interações entre lectina ou carboidrato com valência maior que dois (Adaptado de BREWER et al, 2002).

Lectinas em solução podem interagir simultaneamente com glicoconjugados expostos na superfície de diferentes células, causando aglutinação seguida por precipitação celular. Quando a célula em questão é o eritrócito, o fenômeno é chamado de hemaglutinação, que é utilizado rotineiramente em ensaios para a detecção e caracterização dessa classe



de proteínas e para o estudo da eficiência da interação carboidrato-lectina (GOMES et al, 1988). A hemaglutinação pode ser inibida, de modo dependente da concentração, por carboidratos para os quais a lectina apresenta especificidade (SHARON, N.; LIS, H., 2002; LIS: SHARON, 1998; WITITSUWANNAKUL et al, 2008).

As lectinas vegetais são modelos de primeira escolha para o estudo da base molecular dos eventos de reconhecimento porque são facilmente isoladas em larga escala e porque exibem especificidade para diferentes carboidratos (LORIS et al, 1998; LIS, SHARON, 1998, SHARON; LIS, 2002). Essas proteínas têm sido utilizadas como ferramentas para estudos em imunologia e glicobiologia, uma vez que seu domínio de reconhecimento de carboidrato (DRC) interage de modo seletivo com determinados resíduos de oligossacarídeos (BONNEIL et al, 2004).

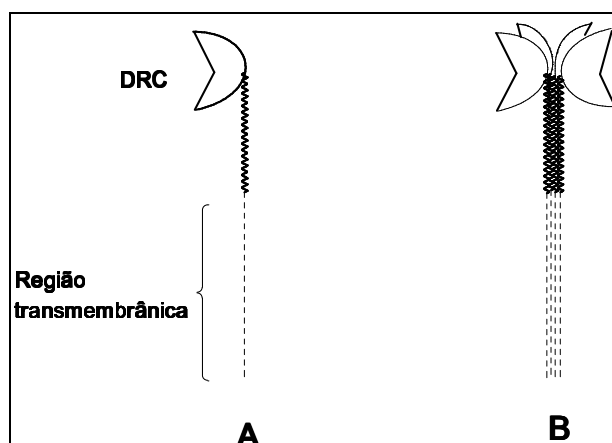
A lectina isolada das sementes de *Erythrina cristagalli* (Fabaceae) se encontra na forma de homodímeros quando em solução e interage seletivamente com o monossacarídeo D-galactose e o dissacarídeo N-acetil-lactosamina (TURTON et al, 2004). As lectinas isoladas desse gênero têm sido utilizadas tanto para estudos de isolamento de glicoproteínas com esses resíduos de carboidrato, como para seleção de células que expressam N-acetil-lactosamina em sua superfície (BONNEIL et al, 2004).

As lectinas de origem animal podem ser classificadas como: tipo C (colectinas, selectinas, receptores de manose, etc.), tipo S (galectinas), tipo I (siglecs, etc.), tipo P (receptores de fosfomanosila), pentraxinas e tachlectinas (TOSCANO et al, 2007; KILPATRICK, 2002).

As lectinas do tipo C interagem com resíduos de carboidrato de modo dependente de íon cálcio. Nesse sistema, o íon cálcio está diretamente envolvido na interação, bem como na manutenção da integridade estrutural do DRC, necessária para a atividade da lectina (CAMBI & FIGDOR, 2005; LIEMPT et al, 2006). Muitas dessas lectinas reconhecem padrões de carboidratos expressos por microrganismos invasores e possuem papel importante na resposta imunológica (CAMBI & FIGDOR, 2005). Vários microrganismos têm desenvolvido estratégias para explorar o reconhecimento por lectina tipo C em seu benefício e invadir células de defesa do sistema imunológico (CAMBI & FIGDOR, 2005). Um exemplo disso é a interação do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), considerado agente etiológico da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), e a lectina DC-SIGN

(*dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing non-integrin*) (GEITENBEER et al, 2000). Esta lectina, presente em células dendríticas, possui um papel importante durante a infecção pelo vírus e é descrita como um *trans*-receptor nesse processo, sendo expressa principalmente por células dendríticas que estão presentes em mucosas (principais áreas de exposição ao VIH) (KOOYK et a., 2003). Assim, tem sido proposto que esse vírus utiliza uma interação específica entre a glicoproteína gp120 e DC-SIGN para ser transportado aos sítios linfóides por células dendríticas. Mais recentemente, foi demonstrado que essa lectina é capaz de se ligar a um amplo espectro de patógenos como os vírus do Ebola e da hepatite C, a bactéria *Helicobacter pylori*, protozoários do gênero *Leishmania* e nematelmintos do gênero *Schistosoma*, entre outros (ROJO; DELGADO, 2004; LIEMPT et al, 2006, TABARANI et al, 2006).

A DC-SIGN possui um DRC monomérico, capaz de reconhecer manose e fucose. O DRC é separado da região transmembrânica por um segmento que é considerado indispensável para a formação da estrutura tetramérica que a lectina apresenta em superfície celular (Figura 1.4) (RATHORE et al, 2008.). Assim, as interações DC-SIGN/patógeno ocorrem por um processo de reconhecimento multivalente da lectina com oligossacarídeos presentes na superfície do patógeno. A DC-SIGN é um importante alvo para a ação de anti-adesinas, substâncias capazes de bloquear a interação entre oligossacarídeos e lectinas (ROJO; DELGADO, 2004). A intervenção nesses processos pode ser conseguida com o desenvolvimento de substâncias sintéticas que sejam capazes de mimetizar esses componentes de membranas. Entre essas substâncias se encontram os glicodendrimeros (FURUIKE, 2005, KRIST et al, 2004). Tem sido avaliada a possibilidade de utilizar glicodendrimeros como anti-adesinas para células dendríticas (ROJO; DELGADO, 2004, KRIST et al, 2004). A inibição dessas interações pode ser considerada uma nova estratégia para o desenvolvimento de substâncias com atividade antiviral (TABARANI et al, 2006).

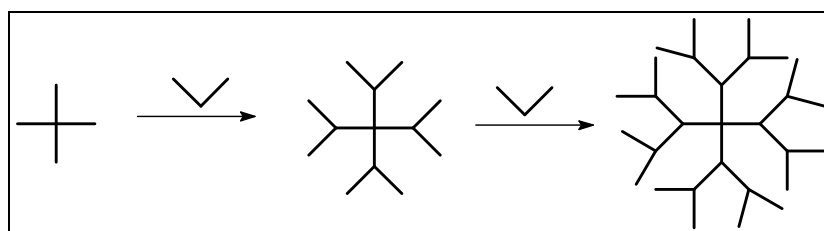


**Figura 1.4** – Representação esquemática da estrutura da DC-SIGN (A) com formação da estrutura tetramérica (B) apresentada na superfície de membrana. Adaptado de Rathore et al, 2008.

Os dendrímeros consistem tipicamente de um núcleo a partir do qual se estendem ramificações num espaço tridimensional (NEWKOME; LIN, 1991, TOMALIA, 2005). A forma dos glicodendrímeros é controlada pela constituição química do espaçador e a geometria do núcleo (LIETH et al., 2002, NEWKOME; LIN, 1991, ROY et al, 1999; FURUIKE et al, 2005, DAVE et al, 2004). Núcleos tetraédricos tendem a formar dendrímeros esféricos, enquanto núcleos lineares tendem a formar dendrímeros em forma de bastão (TOMALIA, 2005).

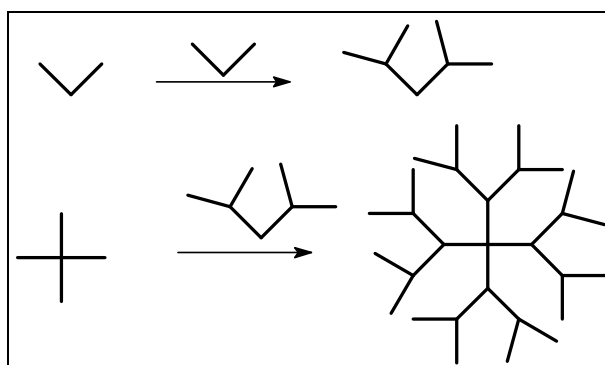
Os dendrímeros são produzidos em uma seqüência interativa de reações na qual cada etapa adicional leva a uma nova camada na estrutura da molécula (NEWKOME; LIN, 1991 TOMALIA, 2005). Sua síntese pode ser realizada por dois métodos distintos: o método divergente e o método convergente (TOMALIA, 2005, MAES et al, 2003).

Pelo método divergente, o dendrímero é sintetizado por meio da reação de um núcleo com quantidades estequiométricas de um grupo extensor capaz de funcionalizar o núcleo para a reação seguinte. O dendrímero obtido pode ser novamente submetido às mesmas condições de reação com o mesmo grupo extensor, sendo obtida uma estrutura de peso molecular maior e também funcionalizada nas extremidades (TOMALIA, 2005, TURNBULL; STODDART, 2002). Cada uma dessas etapas de síntese representa uma geração, termo utilizado em química de dendrímeros para se estimar o tamanho desse polímero (FLAMENBOM, 2005. TOMALIA, 2005, MAES et al, 2003).



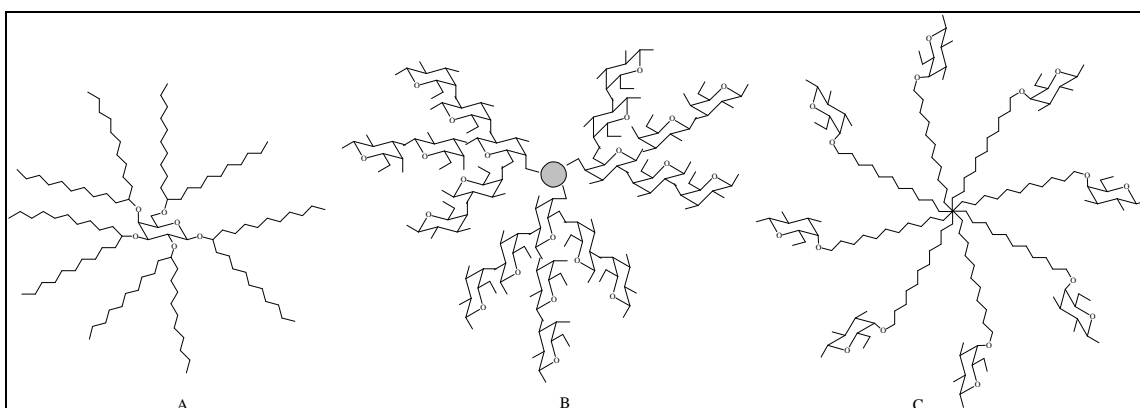
**Figura 1.5** - Representação esquemática do método de síntese divergente para obtenção de dendrímeros. Adaptado de TURNBULL; STODDART, 2002.

Pelo método convergente, inicialmente são sintetizados os braços (*dendrons*), que são, então, submetidos a uma reação com o núcleo para levar à estrutura dendrímica. Em um primeiro passo os braços são sintetizados até a geração desejada. Em um segundo passo, os braços sintetizados reagem com o núcleo e o dendrímero é obtido (TOMALIA, 2005, TURNBULL; STODDART, 2002).



**Figura 1.6** - Representação esquemática do método de síntese convergente para obtenção de dendrímeros. Adaptado de TURNBULL; STODDART, 2002.

Os glicodendrímeros são dendrímeros que contêm carboidratos em sua composição, seja no núcleo, no *dendron* ou nas extremidades (TURNBULL; STODDART, 2002).



**Figura 1.7** – Representação esquemática dos três tipos de glicodendrimeros. O resíduo de carboidrato que compõe o dendrimer pode ocorrer no núcleo (A), no *dendron* (B) ou nas extremidades (C).

Os glicodendrimeros com carboidratos na porção mais externa apresentam potencial capacidade de interferência em vários processos que envolvam reconhecimento e adesão celular uma vez que essas substâncias mimetizam os glicoconjugados presentes na superfície celular e têm sido utilizadas em estudos de interações carboidrato-proteína (BAEK; ROY, 2002, ZIEGLER; HERMANN, 2008, KRIST et al, 2004). A possibilidade de glicodendrimeros apresentarem interações múltiplas em relação a um ligante monovalente (efeito *cluster*) lhes confere um aumento de sua eficiência como antiadesinas. Entretanto, essa eficiência não aumenta de forma ilimitada e estudos têm demonstrado que existe um balanço ideal entre complexidade molecular e efeito *cluster* (BAEK; ROY, 2002, KRIST et al, 2004).

Um forte efeito *cluster* requer uma estrutura dendrimerica que possa apresentar o carboidrato com orientação e espaçamento adequados (ZIEGLER; HERMANN, 2008). Vários métodos de síntese são empregados visando ao desenvolvimento de glicodendrimeros nos quais, o resíduo carboidrato esteja disponível para interações multivalentes (ROY & KIM, 2003; HAN et al, 2007, ZIEGLER; HERMANN, 2008, KRIST et al, 2004).

Uma vez que glicodendrimeros podem interagir em sistemas biológicos por mimetizarem glicoconjugados naturais, essa classe de substâncias pode ser utilizada como antiadesinas em processos como, por exemplo, a infecção por patógenos.

A eficácia de um ligante multivalente como um inibidor da interação patógeno/superfície celular é usualmente determinada pela medida direta ou indireta da afinidade entre a lectina do patógeno (ou a superfície celular do patógeno) e o inibidor. Exemplos de ensaios utilizados para essa determinação são: o teste da inibição da hemaglutinação, o *Enzyme-Linked Lectin Assay* (ELLA), a microcalorimetria e a análise por ressonância de superfície plasmônica (RSP).

O teste de inibição da hemaglutinação permite uma avaliação *semi*-quantitativa da interação lectina-carboidrato. Esse teste é simples e rápido e se baseia na propriedade de lectinas aglutinarem eritrócitos, por meio de ligações cruzadas, formando uma rede gelatinosa. Nesse teste uma solução de lectina é colocada em contato com o carboidrato em uma placa de microtitulação. Em seguida, é adicionada uma solução de eritrócitos. Observa-se, a olho nu a inibição da aglutinação e, portanto, o quanto o carboidrato compete com os eritrócitos pela interação com a lectina, ou seja, a afinidade do carboidrato pela lectina. Assim, pode-se determinar a concentração mínima de carboidrato necessária para inibir a interação da lectina com eritrócitos. Como esse teste é realizado em diluições seriadas de fator 2, o erro experimental é de um poço (para mais ou para menos) e não é possível obter valores de concentração inibitória mínima para 50% (CI<sub>50</sub>) (LUNDQUIST; TOONE, 2002).

O ELLA (*Enzyme-Linked Lectin Assay*) é uma variação do ensaio ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Nesse ensaio, os poços de uma placa de microtitulação são recobertos com um polímero de alto peso molecular (poliacrilamida, por exemplo). Então, nos poços é adicionada uma lectina conjugada com uma enzima. Em seguida, adiciona-se o carboidrato para o qual se deseja medir a afinidade pela lectina. Cada poço é lavado para retirada do conjugado lectina-enzima-carboidrato formado, ficando somente o conjugado lectina-enzima que se ligou à poliacrilamida. Então cada poço é preenchido com um substrato que, ao sofrer a ação da enzima, gera um produto colorido. O desenvolvimento de cor é proporcional à concentração de lectina retida e inversamente proporcional á afinidade do carboidrato solúvel. A leitura é realizada por espectroscopia. Pode-se construir uma curva de titulação e o valor de CI<sub>50</sub> pode ser determinado. Os valores de potência inibitória são semelhantes ao adquirido no teste de inibição de hemaglutinação. A limitação do método é que esse tipo de ensaio requer que a lectina

esteja associada com uma enzima o que muitas vezes não está disponível comercialmente (LUNDQUIST; TOONE, 2002).

Pelo ensaio de microcalorimetria é detectado o calor envolvido durante a interação de um carboidrato com a lectina. Normalmente a lectina é colocada na célula de titulação levada a um equilíbrio térmico. A adição do carboidrato perturba esse equilíbrio de modo dependente da entalpia da interação carboidrato-lectina. Uma compensação térmica é realizada e a célula retorna ao equilíbrio. Novamente ocorre a adição de carboidrato, que, por sua vez, perturba o sistema. Assim, podem ser realizadas de 20 a 50 injeções de ligante, sendo obtidos dados que, após tratamento matemático, resultam em uma curva de titulação que relaciona entalpia da interação com a concentração do ligante. Essa técnica é limitada tanto para interações muito fortes quanto para interações muito fracas, sendo útil para sistemas com constantes de interação de  $10^3$  a  $10^7$  mol/L. Outra desvantagem é a necessidade de quantidade relativamente grande de ligante e de lectina (miligramas) (LUNDQUIST; TOONE, 2002).

A Ressonância de Superfície Plasmônica (RSP) é uma técnica óptica que utiliza o fenômeno de onda evanescente para medir as mudanças do índice de refração muito próximo a um sensor de superfície. O sensor de RSP é composto de um metal condutor de alta densidade de elétrons livres (ouro ou prata, por exemplo) e um material dielétrico (gasoso, líquido ou sólido). Entre esses dois meios uma onda é gerada pela oscilação da densidade eletrônica na superfície metálica. Essa onda é chamada Onda de Superfície Plasmônica (OSP). Sob condições apropriadas, essa onda pode ressonar com a luz, o que resulta na absorção da luz. Um terceiro componente do sensor é um prisma óptico que reflete o feixe de luz incidente na superfície metálica (LIU et al, 2005).

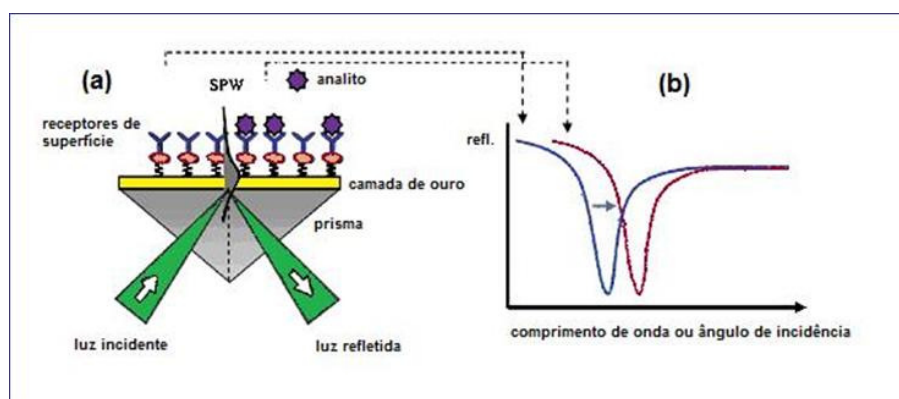
As ondas de superfície plasmônica são extremamente sensíveis a mudanças no índice de refração próximas à superfície do sensor e a essa mudança é diretamente proporcional à massa de substâncias que estejam ligadas à superfície (LIU et al, 2005).

É possível ligar uma macromolécula (uma lectina, por exemplo) na superfície metálica. A interação entre um ligante em solução (um glicodendrímico, por exemplo) e a macromolécula imobilizada na superfície do sensor resulta em uma mudança no índice de refração, cuja quantificação permite monitorar, em tempo real, a quantidade de ligante

associado e as taxas de associação e dissociação (DUVERGER et al, 2003). Isto permite a análise de interações ligante-receptor com ampla faixa de diferentes massas moleculares, afinidades e taxas de interação, o que torna possível sua aplicação para uma grande variedade de classes químicas (McDONNELL, 2001; LIU et al, 2005).

Esse método é vantajoso também por permitir a mensuração utilizando-se ligantes não marcados e exigir uma pequena quantidade de substância a ser testada, além de ser capaz de detectar de maneira acurada a força dessa interação (SCHENGRUND, 2002; LIU et al, 2005). Uma desvantagem do método é a baixa sensibilidade para medir a interação de ligantes de baixo peso molecular (LUNDQUIST; TOONE, 2002).

A análise da interação da lectina DC-SIGN com glicodendrimeros de manose por SPR tem sido realizada e tem contribuído para o desenvolvimento de antiadesinas para essa lectina, visando a intervenção nos processos de internalização de patógeno por células dendríticas (REINA et al, 2007).



**Figura 1.8-** Representação esquemática da obtenção de dados de ressonância de superfície plasmônica. O feixe de luz incidente (verde) sofre um desvio ao ser refletido pela superfície onde está ligado o substrato (uma lectina, por exemplo) e cada modificação nessa superfície altera o índice de reflexão da luz. Adaptado de [nfs.unipv.it/nfs/minf/dispense/immunology/spr.gif](http://nfs.unipv.it/nfs/minf/dispense/immunology/spr.gif)

Com base no acima exposto, fica claro que os glicodendrimeros podem ser utilizados como antiadesina em vários processos biológicos e, em muitos casos, terapêuticos. Guiada pela glicobiologia, a síntese de glicodendrimeros permite obtenção de estruturas variadas com diferentes orientações espaciais para cada resíduo de carboidrato e isso determina o modo de atuação dessas substâncias em sistemas bioquímicos.



## 2 OBJETIVOS

Sintetizar derivados diméricos e tetraméricos da D-galactose. Os dímeros planejados possuiriam estrutura linear tendo como núcleo a 1,4-butanodiamina e o tetrâmero seria sintetizado a partir do pentaeritritol;

Sintetizar derivados tetraméricos de D-manose. Para essa síntese seriam utilizados tanto manosídeos de alquila, quanto de arila. No caso de manosídeos de alquila a ligação ao núcleo seria pelo carbono anomérico. Já para glicosídeos de arila, a ligação ao núcleo seria pelo carbono seis do carboidrato;

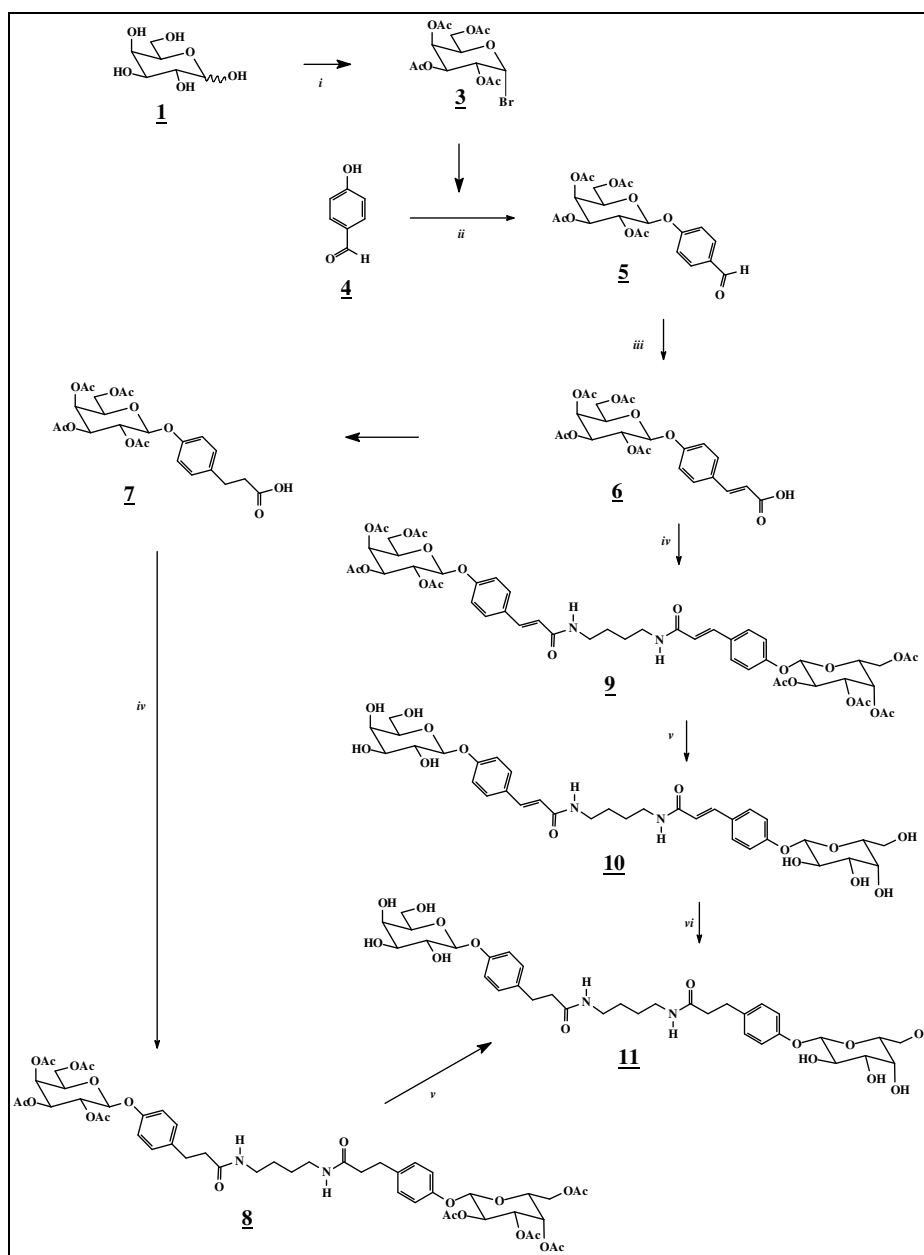
A proposta de síntese dos tetrâmeros de manose se baseou na observação de que a lectina DC-SIGN interage tanto com dendrímeros nos quais esse carboidrato está ligado ao núcleo pelo carbono anomérico, quanto pelo carbono 6 (REINA, et. al., 2007). A perda de um grupo hidroxila na posição 6 do carboidrato não prejudica a interação com a proteína, uma vez que os grupos hidroxilas envolvidos na interação com lectinas desse tipo (tipo C) são aqueles situados nas posições 2, 3 e 4 (WEIS, 1996). Assim, derivados com diferentes grupos ligados à posição anomérica podem ser propostos para favorecer interações adicionais com a proteína;

Avaliar a interação de glicodendrímeros derivados de D-galactose com a lectina de *Erythrina cristagalli*, por ensaios de inibição da hemaglutinação mediada por essa lectina.

Avaliar a interação de derivados de D-manose com a lectina DC-SIGN por análise de ressonância de superfície plasmônica.

### **3 PLANO DE SÍNTESE**

A síntese dos dímeros **10** e **11** foi planejada a partir da D-galactose. Inicialmente seriam obtidos os galactosídeos **6** e **7** para posterior acoplamento com 1,4-butanodiamina. A síntese se inicia pela formação do brometo de galactopiranosila **3** que é utilizado em seguida para glicosilação do 4-hidroxibenzaldeído **4**. A reação do galactopiranosídeo **5** com ácido malônico, levaria a formação do galactopiranosídeo **6**. Desde o galactopiranosídeo **6**, dois caminhos sintéticos são possíveis pela troca da seqüência das reações de redução, desproteção e formação da ligação amida. A última etapa seria a reação de desproteção nas condições de Zemplén para levar ao dímero **11**.

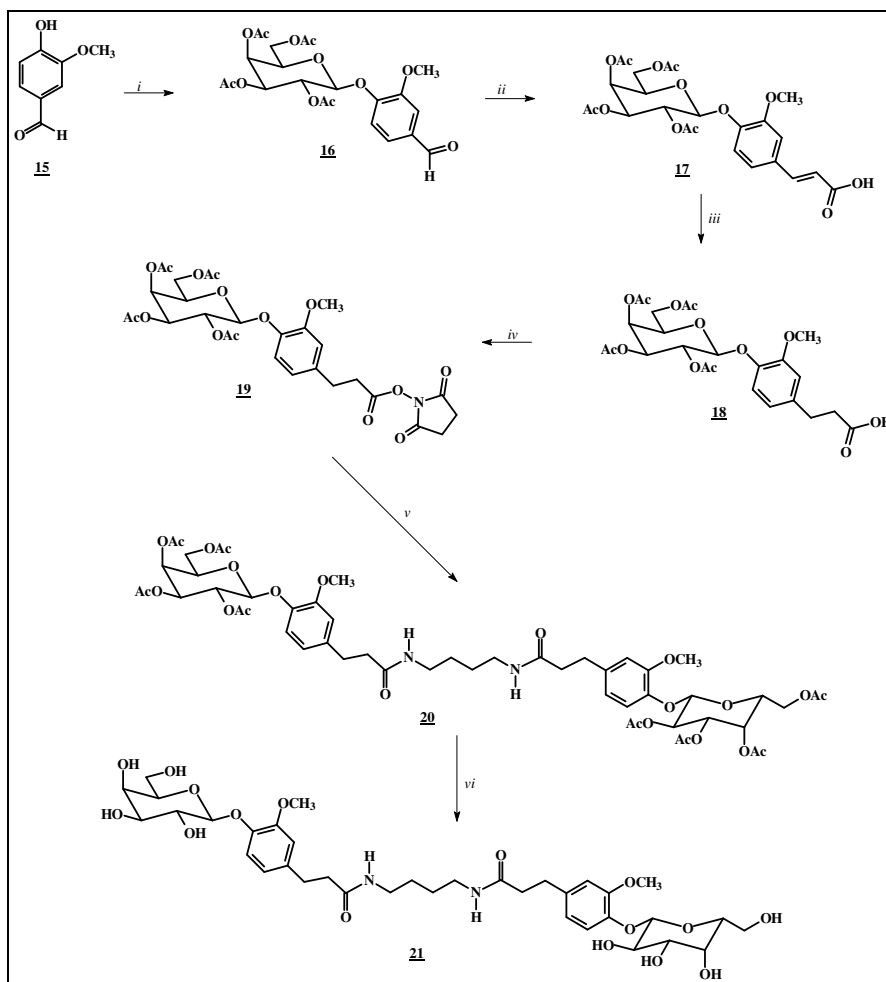


*i*- a) Ac<sub>2</sub>O, NaOAc, 80 °C; b) HBr, AcOH, 0 °C; *ii*- LiOH.H<sub>2</sub>O, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, H<sub>2</sub>O; *iii*- CH<sub>2</sub>(COOH)<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N; *iv*- DCC, HOBT, NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; *v*- CH<sub>3</sub>ONa/CH<sub>3</sub>OH; *vi*- H<sub>2</sub>/Pd-C.

**Figura 3.1** – Plano de síntese dos dímeros **10** e **11** a partir da D-galactose (**1**).

Ao longo do trabalho, outros dendrímeros foram planejados. Assim, um dímero análogo de **11** foi planejado com o objetivo de se obter derivados mais hidrossolúveis. O dímero **21** foi planejado a partir do acoplamento do monômero **19** com 1,4-butanodiamina. As

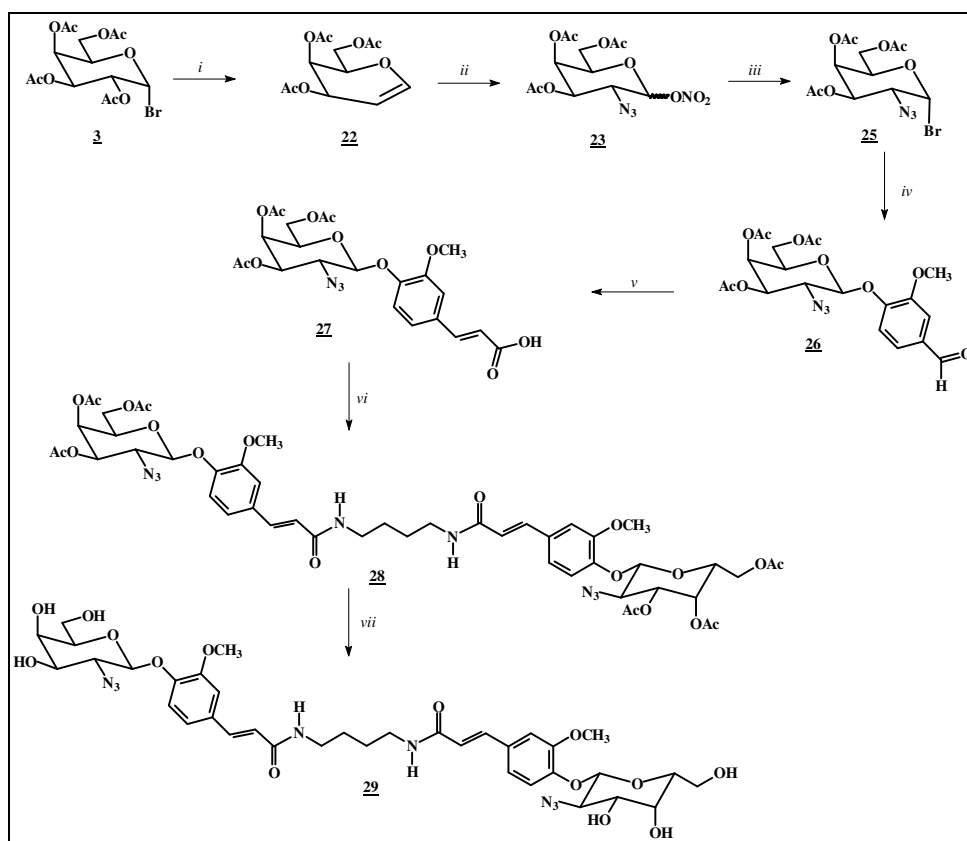
etapas iniciais desse caminho sintético são semelhantes às já descritas para obtenção de **11**. Após a formação do galactopiranosídeo **18**, seria obtido seu análogo com o grupo carboxila ativado por uma reação com a *N*-hidroxissuccinimida. A reação de **19** com 1,4-butanodiamina, seguida pela desproteção dos grupos hidroxila, levaria ao dímero **21**.



*i*- brometo (**3**), LiOH.H<sub>2</sub>O, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, H<sub>2</sub>O, t.a.; *ii*- (COOH)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N, 110 C ; *iii*- H<sub>2</sub>/Pd-C, t.a.; *iv*- DCC, NHS, THF *v*- NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, t.a., DMF, THF; *vi*- NaOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH

**Figura 3.2** – Plano de síntese do dímero **21** a partir de **15**.

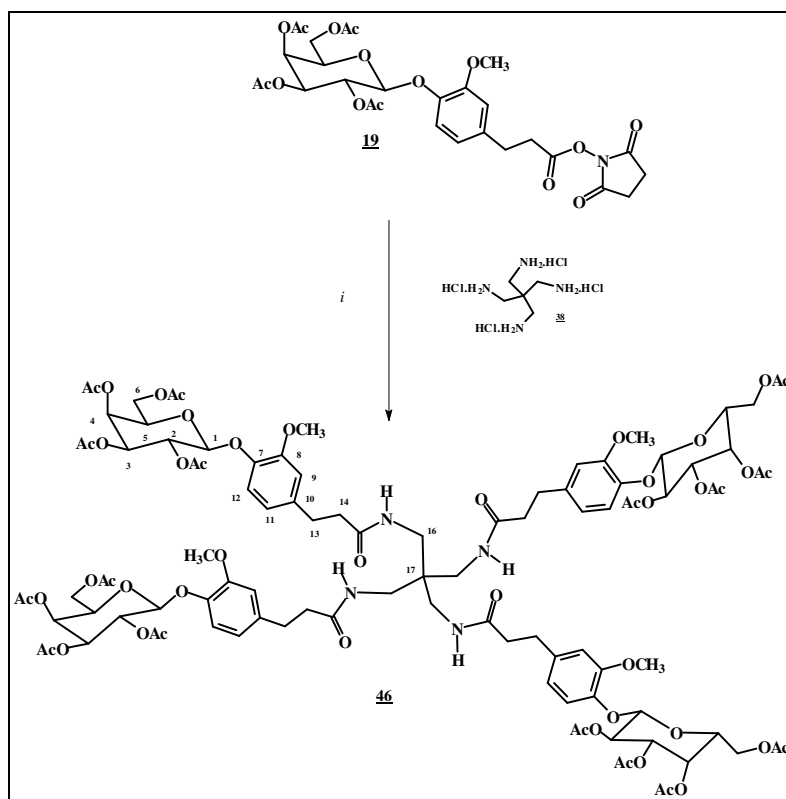
O dímero 2-azido-2-desoxi **29** foi planejado a partir da obtenção do galactal **22**. Esse derivado permitiria a obtenção de um dímero derivado da D-galactosamina. O galactopiranosídeo com um grupo azido no carbono 2 do anel piranosila pode ser obtido pela reação de azidonitração de **22**, seguida pela obtenção do brometo correspondente **25** e posterior glicosilação da vanilina (4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído).



*i*- Zn, CH<sub>3</sub>COOH, -10 °C ; *ii*- Ce (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>, NaN<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 0 °C; *iii*-LiBr, CH<sub>3</sub>CN, t. a.; *iv*-vanilina (**15**), LiOH.H<sub>2</sub>O, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, H<sub>2</sub>O; *v*- (COOH)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N; *vi*- DCC, HOBT, NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>; *vii*- CH<sub>3</sub>ONa/CH<sub>3</sub>OH.

**Figura 3.3** – Plano de síntese do dímero **29** a partir de **3**.

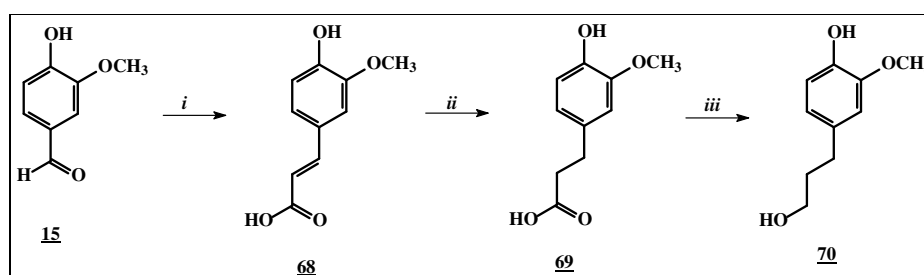
O tetrâmero **46** foi planejado pela reação do galactopiranosídeo **19** e posterior reação com o tetracloreto **38**.



*i* (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N, t.a.,

**Figura 3.4-** Plano de síntese do tetrâmero **46** a partir de **19**

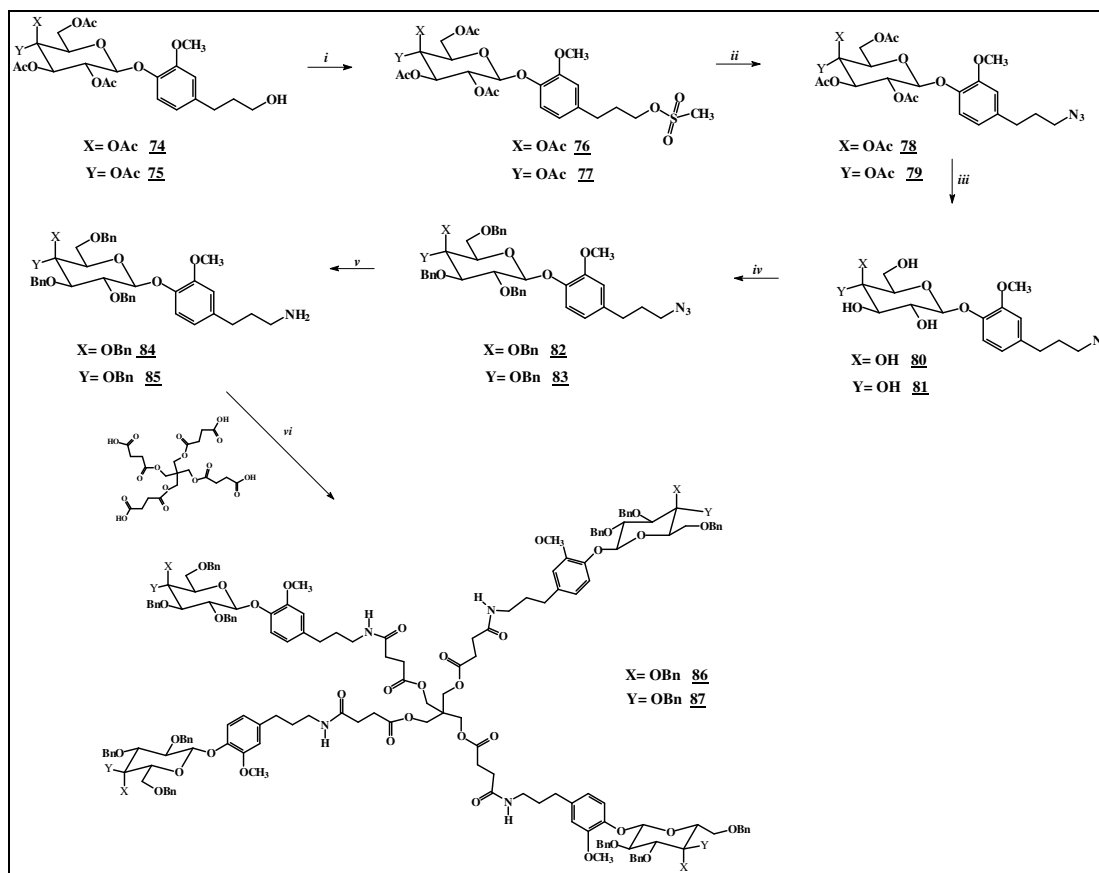
Os tetrâmeros derivados de D-galactose e D-glicose foram planejados a partir do acoplamento dos monômeros **84** e **85** com o núcleo **39**. Inicialmente a obtenção da aglicona foi planejada a partir da vanilina em 3 etapas.



*i*- HOOCCH<sub>2</sub>COOH, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N, 75°C, 67%; *ii*- H<sub>2</sub>, Pd-C, 91%; *iii*- NaBH<sub>4</sub>, BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, THF, t. a., 91%;

**Figura 3.5** – Plano de síntese da aglicona **70** a partir de **15**.

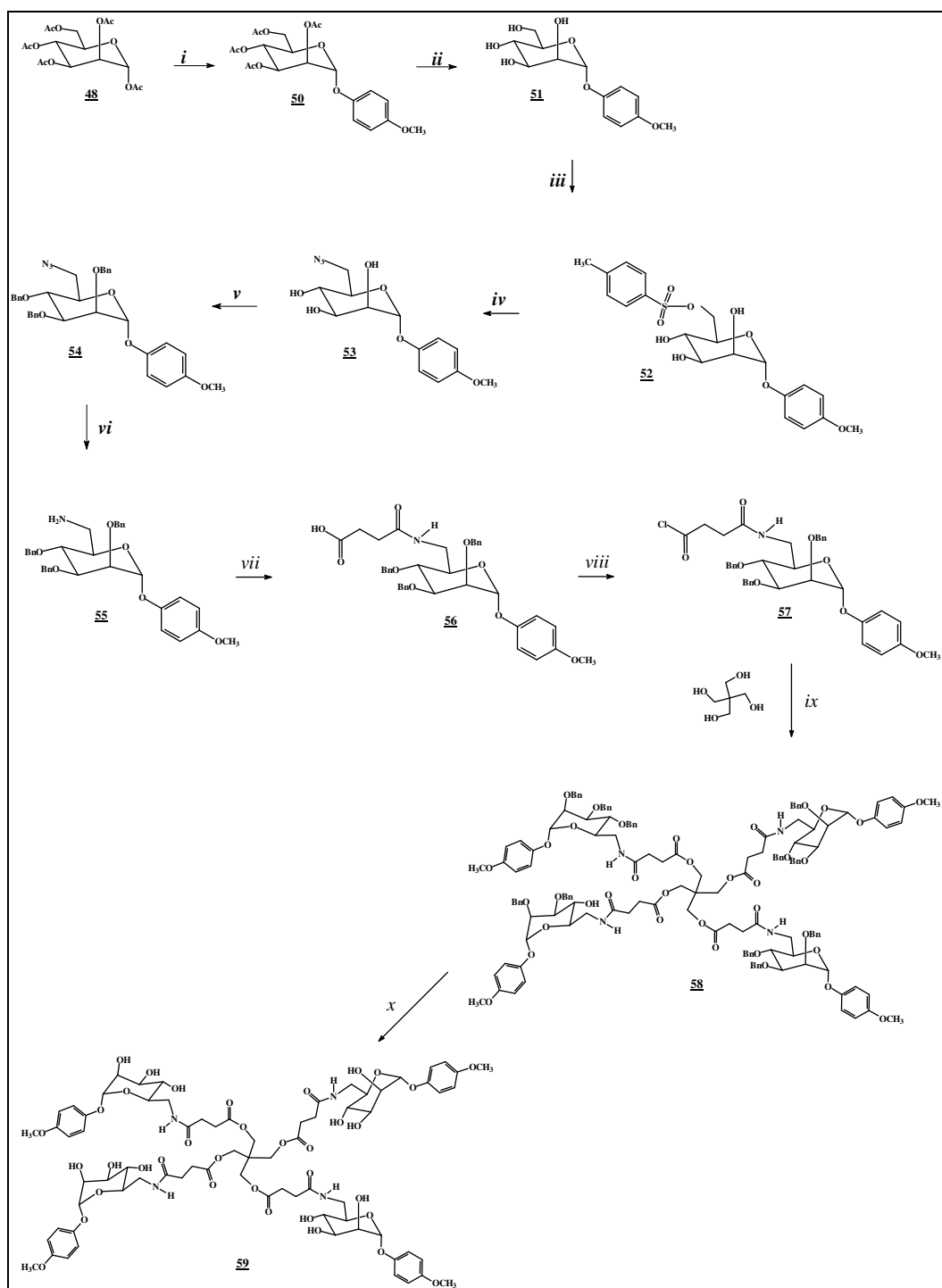
A vanilina reagindo com ácido malônico nas condições de Doebner daria origem ao ácido **68**. Em duas etapas consecutivas de reações de redução, a aglicona **70** seria obtida para posterior glicosilação.



*i*-  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; *ii*-  $\text{NaN}_3$ , DMF,  $60^\circ\text{C}$ ; *iii*-  $\text{NaOCH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; *iv*-  $\text{NaH}$ ,  $\text{BnBr}$ , DMF, t. a.; *v*-  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$ , t.a., *vi*- DIC, HOBT, t.a.

**Figura 3.6** - Plano de síntese para obtenção dos tetrâmeros **86** e **87** a partir de **74** e **75**, respectivamente.

O tetrâmero **59** foi planejado a partir do manósdeo de arila **57** e posterior acoplamento com pentaeritritol **37**.

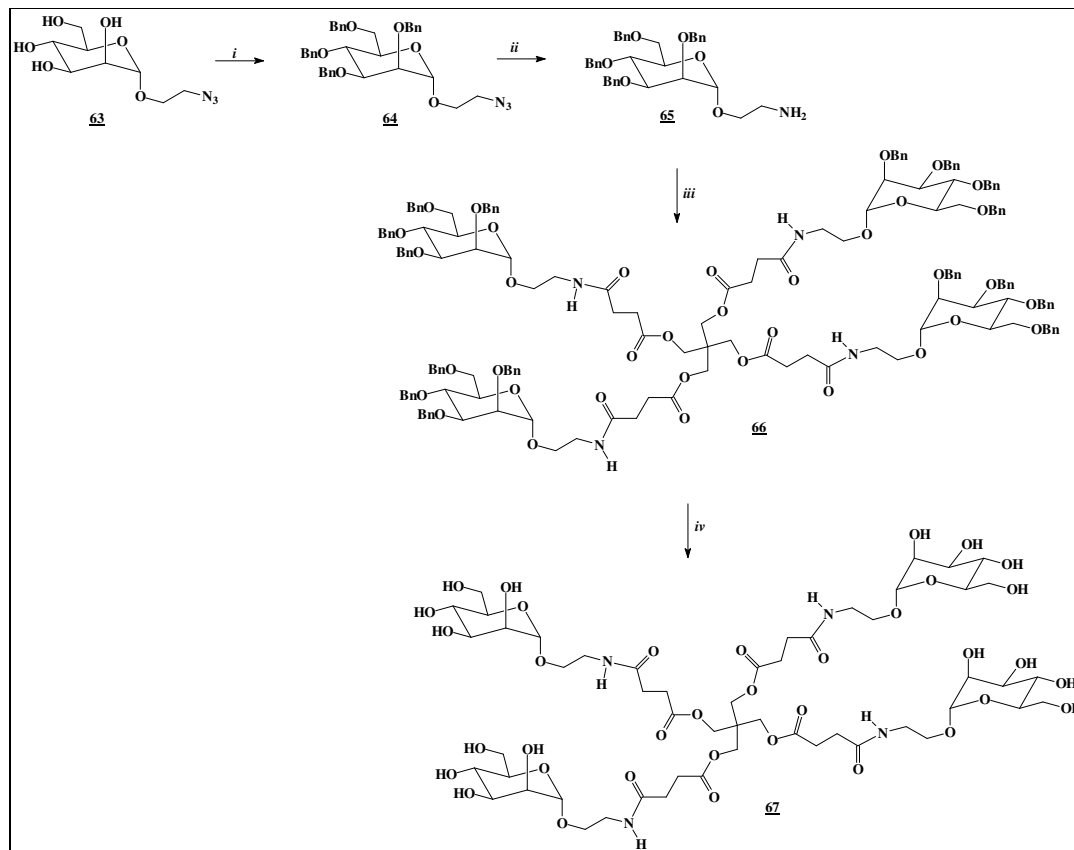


i)  $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{OH}$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t. a.; ii)  $\text{NaOCH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; iii)  $\text{CH}_3(\text{C}_6\text{H}_4)\text{SO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ,  $0^\circ$ ; iv)  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{DMF}$ ,  $60^\circ\text{C}$ ; v)  $\text{NaH}$ ,  $\text{BnBr}$ ,  $\text{DMF}$ , t. a.; vi)  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$ , t.a.; vii - anidrido succínico (**43**),  $\text{DMAP}$ , t.a.; viii-  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ,  $\text{DMAP}$ , t.a.; ix-  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{DMAP}$ , t.a.; x-  $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ , t.a.

Figura 3.7 - Plano de síntese de **59** a partir de **48**



Outro tetrâmero de D-manose foi planejado pelo acoplamento do manosídeo de alila **65** com o núcleo **39**.



*i*- NaH, BnBr, DMF, t. a.; *ii*- $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$ , t.a. *iii*- (**39**), DIC, HOBT, t. a., 14%, *iv*-  $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ , t.a.

**Figura 3.8** - Plano de síntese do derivado tetramérico (**67**) a partir de **63**.

## **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **4.1 Resumo**

Neste capítulo são discutidas as sínteses e caracterizações químicas e espectrométricas de derivados monoméricos, diméricos e tetraméricos da D-galactose, planejados como possíveis antiadesinas.

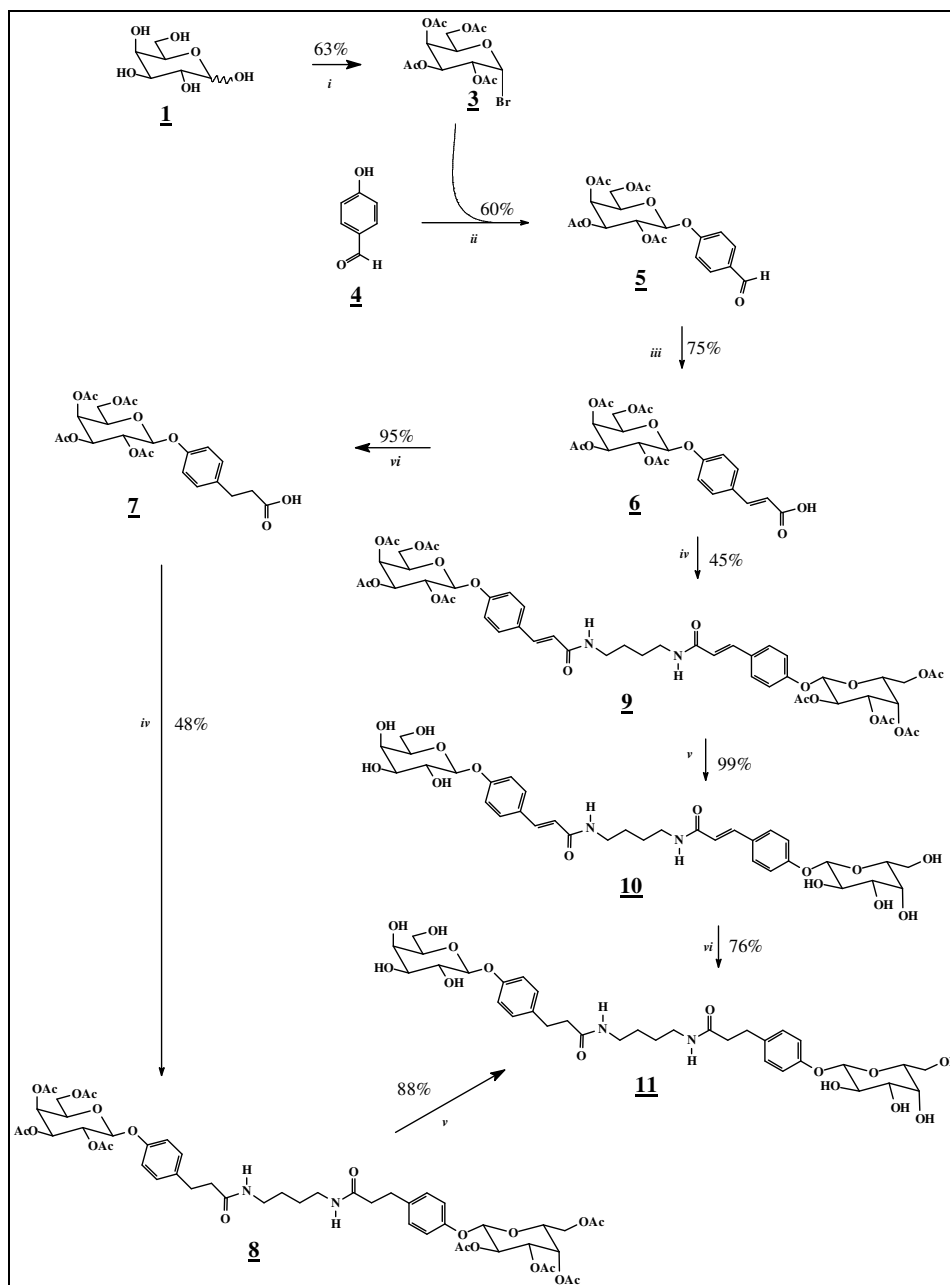
São discutidas também as sínteses de derivados monoméricos e tetraméricos de D-manose e as tentativas de obtenção de tetrâmeros derivados de D-galactose, D-manose e D-glicose por métodos alternativos.

Dos derivados sintetizados, dois monômeros e dois dímeros derivados da D-galactose foram testados quanto a sua atividade inibitória da hemaglutinação mediada pela lectina isolada de *Erythrina cristagalli* L., uma lectina vegetal. Um tetrâmero da D-manose foi utilizado na avaliação de sua interação com a lectina DC-SIGN, por análise de ressonância de superfície plasmônica.

A síntese dos derivados de D-galactose, descrita no primeiro parágrafo, e os testes de inibição da hemaglutinação foram realizados no laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais. A síntese dos derivados de D-manose, e tentativas de síntese de tetrâmeros de D-galactose e D-glicose, descritos no segundo parágrafo, foi realizada em um estágio doutoral *Sandwich* no Instituto de Investigaciones Químicas, CISIC/Universidad de Sevilla, Espanha, sob supervisão do doutor Francisco Javier Rojo Marcos. O teste por ressonância de superfície plasmônica foi realizado no Institut de Biologie Structurale, CEA/CNRS/Université Joseph Fourier, Grenoble, França, sob a supervisão do professor doutor Franck Fieschi e do doutor Francisco Javier Rojo Marcos.

## 4.2 Síntese

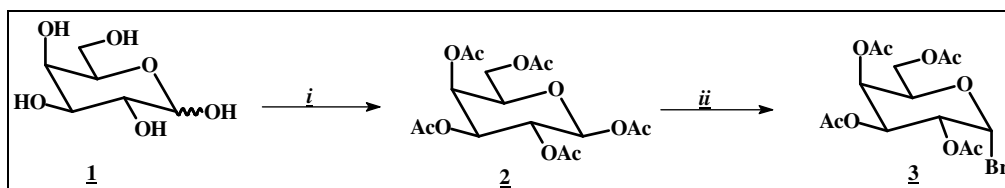
Os dímeros **10** e **11** foram sintetizados, segundo esquema da figura 4.1, a partir da D-galactose (**1**). Ambos os dímeros têm como núcleo a 1,4-butanodiamina.



*i-* a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $80\text{ }^\circ\text{C}$ ; *b*)  $\text{HBr}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; *ii-*  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; *iii-*  $\text{CH}_2(\text{COOH})_2$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ,  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}$ ; *iv-*  $\text{DCC}$ ,  $\text{HOBT}$ ,  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ ,  $\text{DMF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; *v-*  $\text{CH}_3\text{ONa}/\text{CH}_3\text{OH}$ ; *vi-*  $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ .

**Figura 4.1** – Síntese dos dímeros **10** e **11** a partir da D-galactose (**1**).

Inicialmente, foi realizada a reação de peracetilação da D-galactose (**1**) para proteção das hidroxilas. O pentacetato **2** foi obtido pela reação da D-galactose com anidrido acético em presença de acetato de sódio anidro com rendimento médio de 70%.



*i*- Ac<sub>2</sub>O, NaOAc, 80 °C, 70%; *ii*- HBr, AcOH, 0 °C, 90%.

**Figura 4.2** – Obtenção do brometo de galactopiranosila **3** a partir da D-galactose.

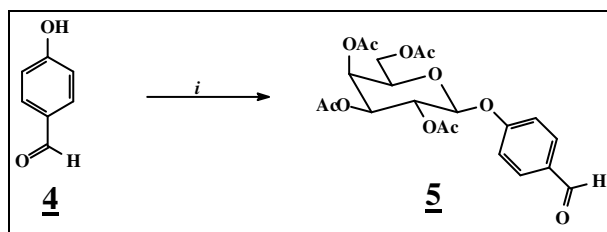
A proteção por grupos acetila é utilizada na química de carboidratos desde o século XIX, sendo o método mais empregado na proteção de hidroxilas em carboidratos. O acetato de sódio causa uma rápida anomerização do carboidrato livre e o anômero mais reativo é então preferencialmente acetilado (MISRA et al., 2005).

Uma das grandes vantagens do uso de grupos acetila como protetores de hidroxilas é sua fácil remoção no final da síntese utilizando-se metóxido de sódio em metanol (transesterificação de Zemplén) (MISRA et al., 2005).

Na seqüência, o brometo de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\alpha$ -D-galactopiranosila (**3**) foi obtido pela reação do pentacetato **2** com ácido bromídrico em ácido acético, apresentando rendimento médio de 90% (Figura 4.2).

Os haletos de glicopiranosila têm sido utilizados na síntese de glicosídeos desde o século XIX, quando foi descrita, pela primeira vez, a síntese de um glicosídeo a partir do cloreto de glicopiranosila (FISCHER; MECHEL, 1916).

A glicosilação de 4-hidroxibenzaldeído (**4**) pela reação deste com **3** em presença de hidróxido de lítio monoidratado forneceu o galactopiranosídeo de 4-formilfenila (**5**) com 60% de rendimento (Figura 4.3).



*i*- brometo **3**, LiOH.H<sub>2</sub>O, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, H<sub>2</sub>O, t. a., 60%.

**Figura 4.3** – Síntese do galactosídeo **5** a partir de **4**.

Este método de glicosilação é dos mais utilizados para obtenção de glicosídeos de configuração *beta* (FISCHER; MECHEL, 1916). A glicosilação resulta na inversão do estereocentro anomérico do haleto de glicopiranosila de configuração *alfa* (JACOBSSON et al., 2006).

No espectro de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H de **5** (Figura 4.4, página 46), foi observado um simpleto em  $\delta$  9,93, relativo ao sinal de ressonância do hidrogênio do grupo formila. Nesse espectro, apareceram também os sinais de ressonância relativos aos hidrogênios do carboidrato, como três multipletos: um em  $\delta$  5,58-5,48 (H-2 e H-4), um em  $\delta$  5,20-5,11 (H-1 e H-3) e outro em  $\delta$  4,24-4,09 (H-5, H-6 e H-6'), além dos sinais dos hidrogênios metílicos dos grupos acetila como simpletos na região de  $\delta$  2,19 a  $\delta$  2,03.

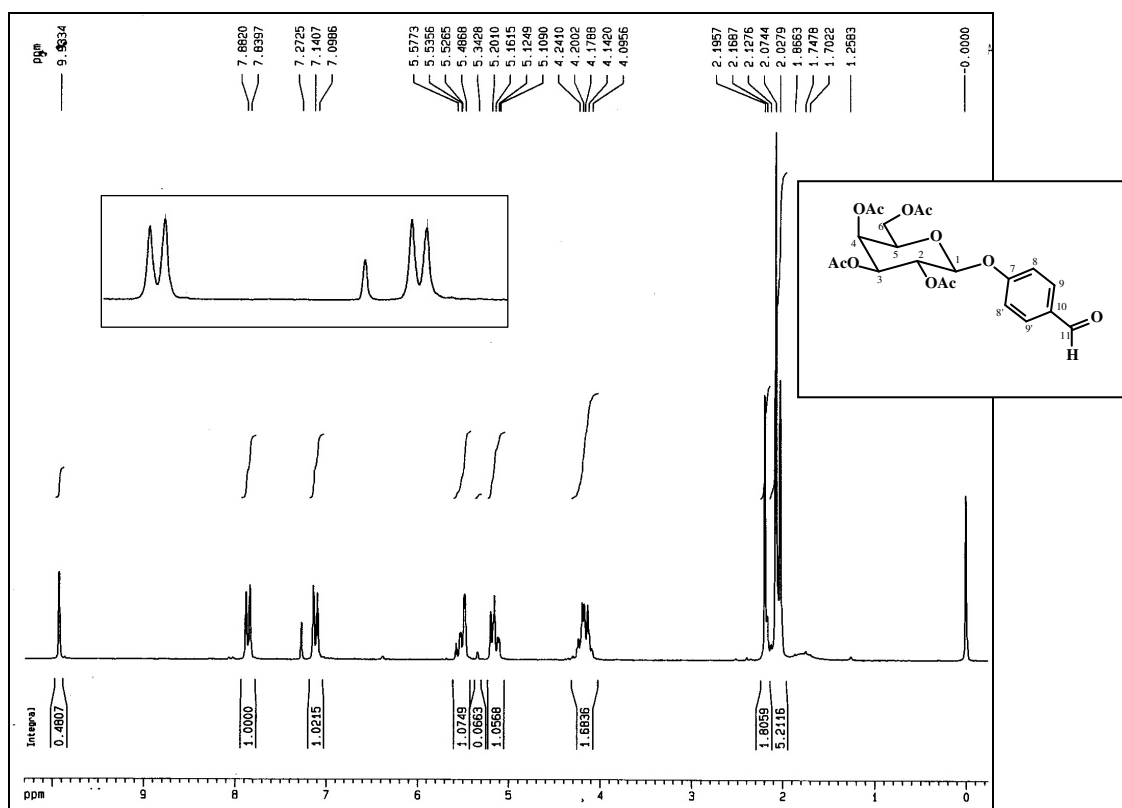
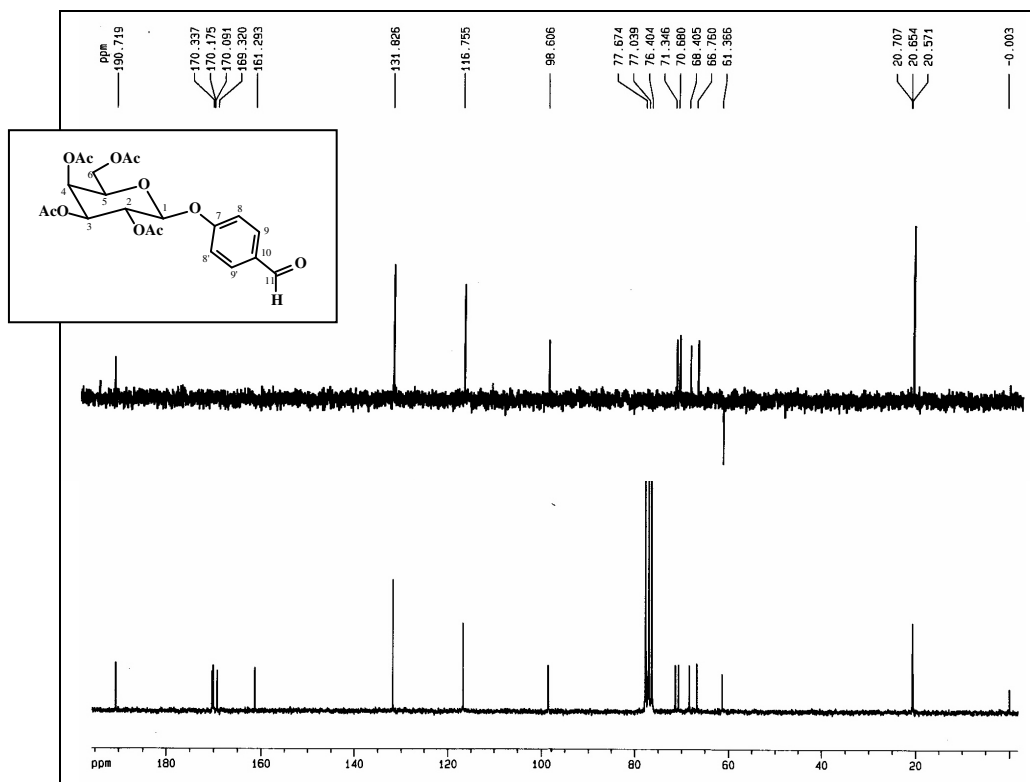


Figura 4.4 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **5** ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).

Foram ainda observados dois dupletos aparentes com constante de acoplamento de 8,4 Hz. Um desses dupletos em  $\delta$  7,86 (correspondente a H-9 e H-9') e o outro em  $\delta$  7,12 (relativo aos hidrogênios aromáticos H-8 e H-8')

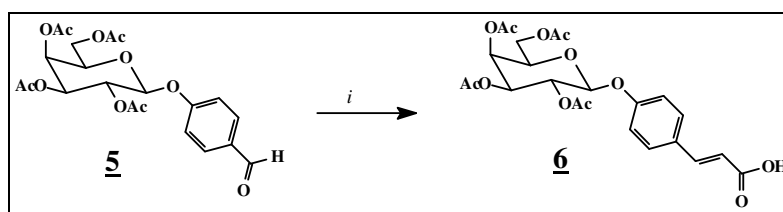
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **5** (Figura 4.5, página 46) foram observados os sinais de ressonância de C-1, C-2, C-4 e C-6, respectivamente em  $\delta$  98,6;  $\delta$  68,4;  $\delta$  66,8 e  $\delta$  61,4. Os sinais em  $\delta$  71,4 e  $\delta$  70,7 foram atribuídos a C-3 e C-5, sendo sua atribuição intercambiável. Além dos sinais dos carbonos aromáticos, foi observado também um sinal em  $\delta$  190,7, correspondente à carbonila de aldeído e quatro outros de  $\delta$  170,3 a  $\delta$  169,3, correspondentes às demais carbonilas. Os sinais de ressonância dos carbonos metílicos foram observados entre  $\delta$  20,7 e  $\delta$  20,6.

A atribuição dos sinais do carbono metilênico C-6 e do carbono carbonílico do grupo formila foi confirmada na análise do subspectro DEPT 135. O sinal de ressonância do carbono *ipso* C-10 apareceu sobreposto aos sinais de C-9 e C-9', em  $\delta$  131,8.



**Figura 4.5** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e subspectro DEPT 135 de **5** ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).

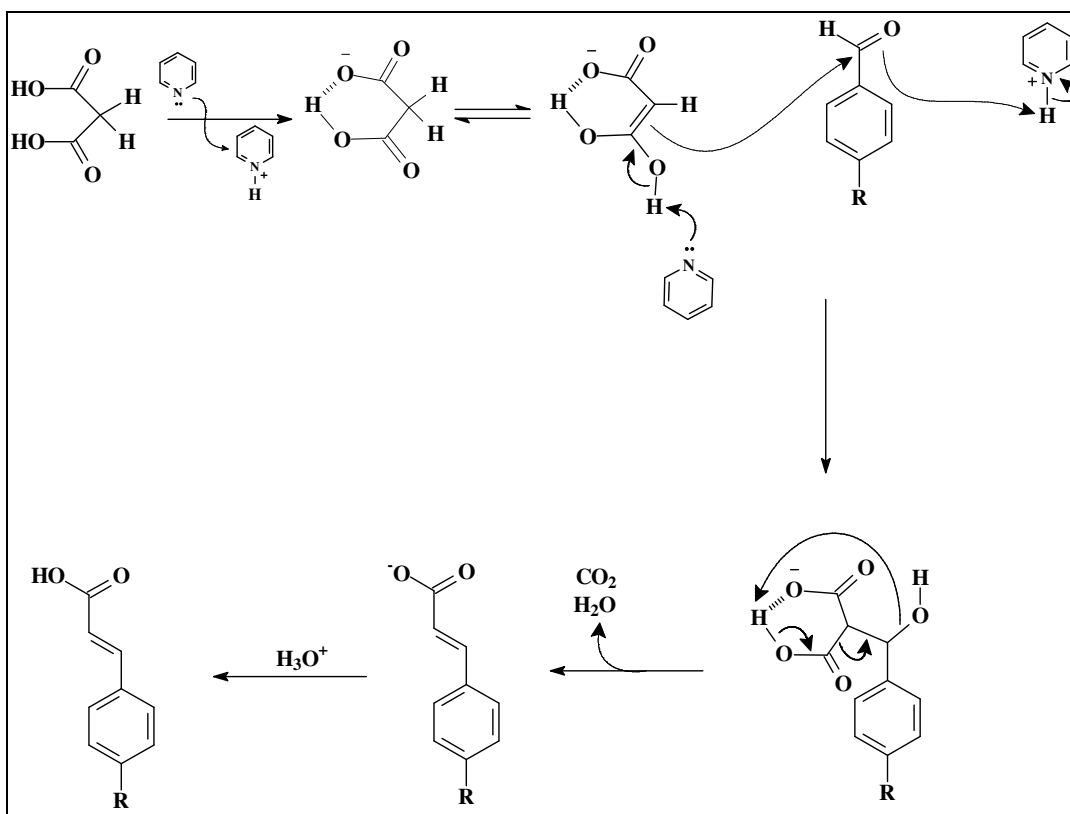
A obtenção do galactosídeo cinâmico **6** (Figura 4.6) a partir de **5** foi realizada pela reação de Knoevenagel com modificação de Doebner (MUNDY et al, 2005). O galactosídeo **6** foi obtido com 82% de rendimento.



*i*-  $\text{CH}_2(\text{COOH})_2$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ,  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}$ ,  $110\text{ }^\circ\text{C}$ , 75%.

**Figura 4.6** – Síntese do galactosídeo cinâmico **6** a partir de **5**.

Segundo o mecanismo proposto para essa reação, a piridina, agindo como base, captaria um próton do ácido malônico (Figura 4.7, página 47). Ocorreria, então, a formação do enol e o ataque deste à carbonila do aldeído. A desidratação, concomitante com a descarboxilação do intermediário formado, leva ao produto cinâmico.



**Figura 4.7** – Mecanismo proposto para obtenção de derivados *trans*-cinâmicos a partir do aldeído correspondente.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **6** (Figura 4.8, página 48), foram observados os simples correspondentes aos sinais de ressonância dos hidrogênios metílicos dos grupos acetila (de  $\delta$ 2,22 a  $\delta$ 2,02) e os correspondentes aos hidrogênios aromáticos e olefínicos (de  $\delta$ 7,74 a  $\delta$ 6,36).



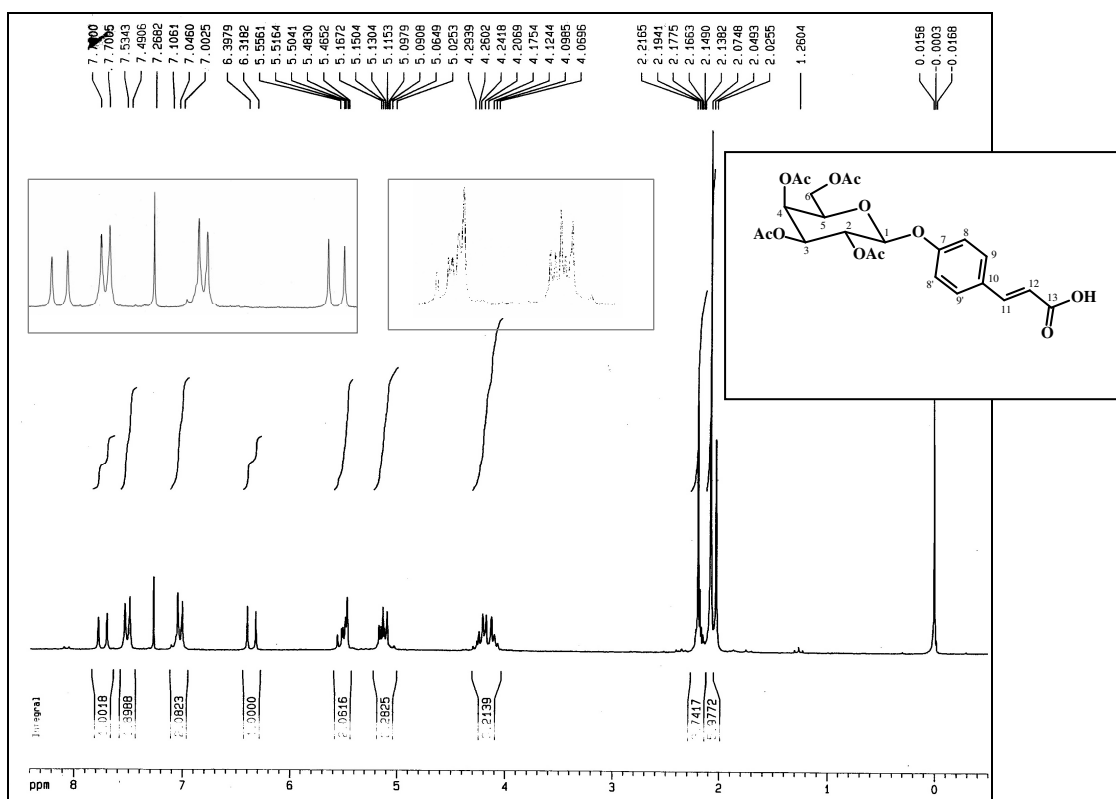


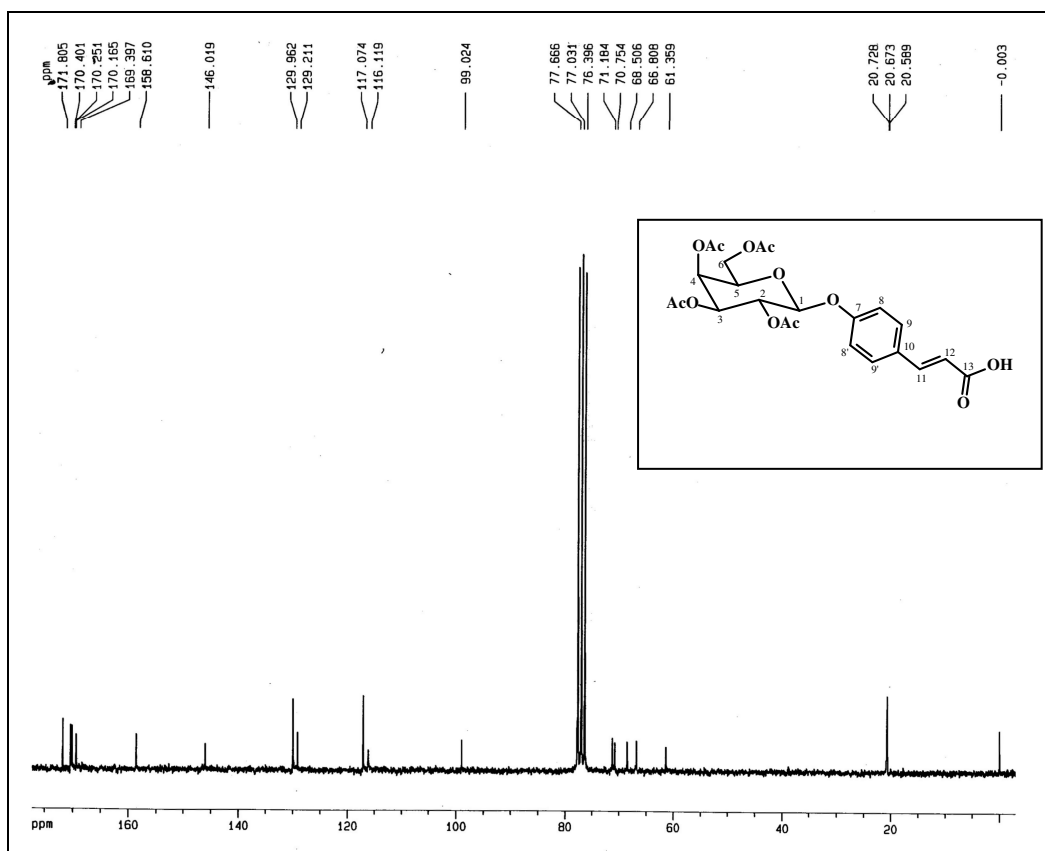
Figura 4.8 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **6** ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).

Também foi observado um duplete em  $\delta$  5,11 com constante de acoplamento de 7,9 Hz correspondente ao sinal de ressonância de H-1. Foram observados dois dupletos duplos: um deles em  $\delta$  5,51, com constantes de acoplamento de 10,5 e 7,8 Hz e outro em  $\delta$  5,13, com constantes de acoplamento de 10,5 e 3,4 Hz. Esses sinais foram atribuídos a H-2 e H-3, respectivamente. O sinal referente a H-4 foi observado sobreposto ao sinal de H-2 em  $\delta$  5,17-5,02. Os sinais relativos a H-5, H-6 e H-6' foram observados como um multiplete em  $\delta$  4,07-4,24.

Dois dupletos (um em  $\delta$  7,74 e outro em  $\delta$  6,36) com constante de acoplamento de 15,9 Hz foram atribuídos aos hidrogênios olefínicos (H-11 e H-12, respectivamente). Os outros dois dupletos aparentes, um em  $\delta$  7,51 e outro em  $\delta$  7,02 com constante de acoplamento de 8,7 Hz, foram atribuídos aos hidrogênios do anel aromático *para*-dissubstituído (H-8/8' e H-9/9', respectivamente).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **6** (Figura 4.9) foi possível observar, entre outros sinais, a presença de um sinal em  $\delta$  146,0 e outro em  $\delta$  117,1, correspondentes aos carbonos

olefínicos C-11 e C-12, respectivamente. Além disso, foi observado um sinal em  $\delta$  171,8, correspondente ao carbono carboxílico.



**Figura 4.9** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **6** ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).

As atribuições de C-11, C-12, C-2 e C-4 foram confirmadas pela análise do mapa de contornos HMQC (Figura 4.10), em que foi possível observar as correlações entre os sinais desses carbonos e de seus respectivos hidrogênios. Pela análise desse espectro, também foi possível distinguir os sinais de C-3 e C-5.

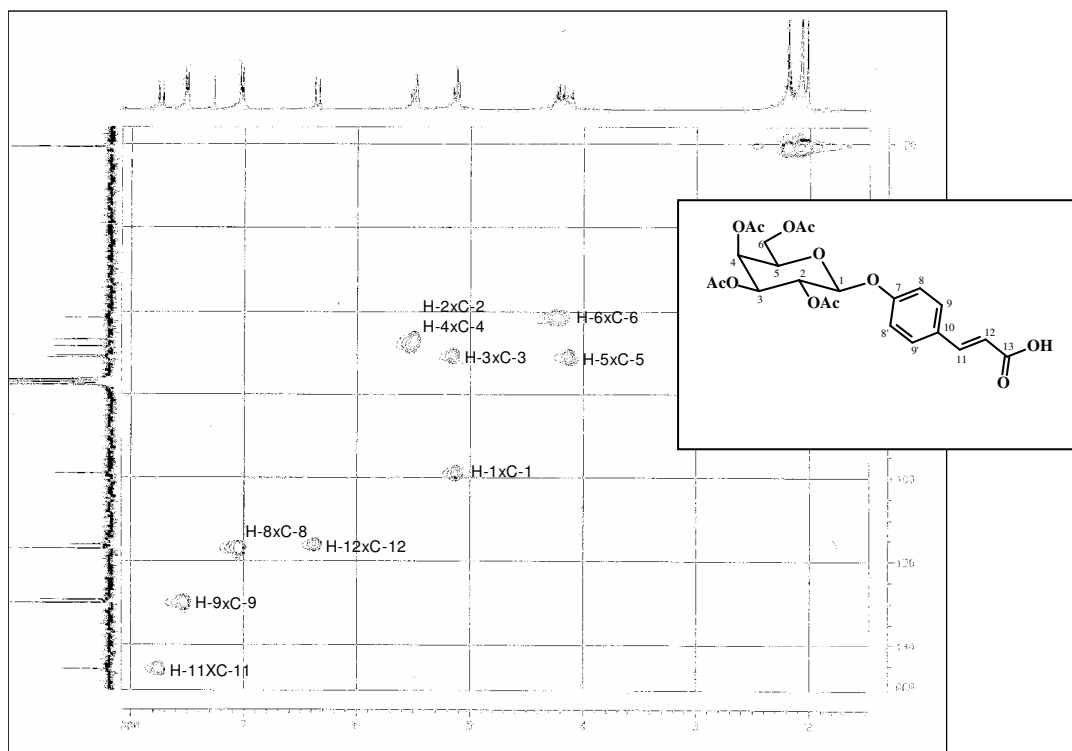
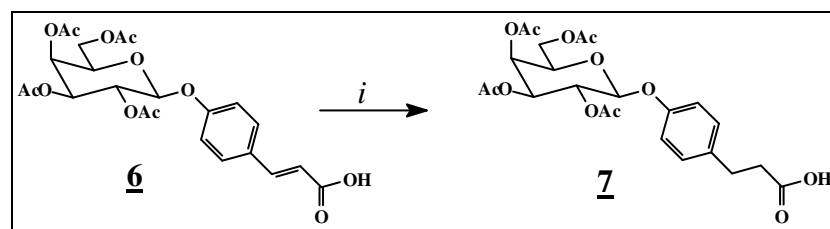


Figura 4.10 – Mapa de contornos HMBC de **6** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

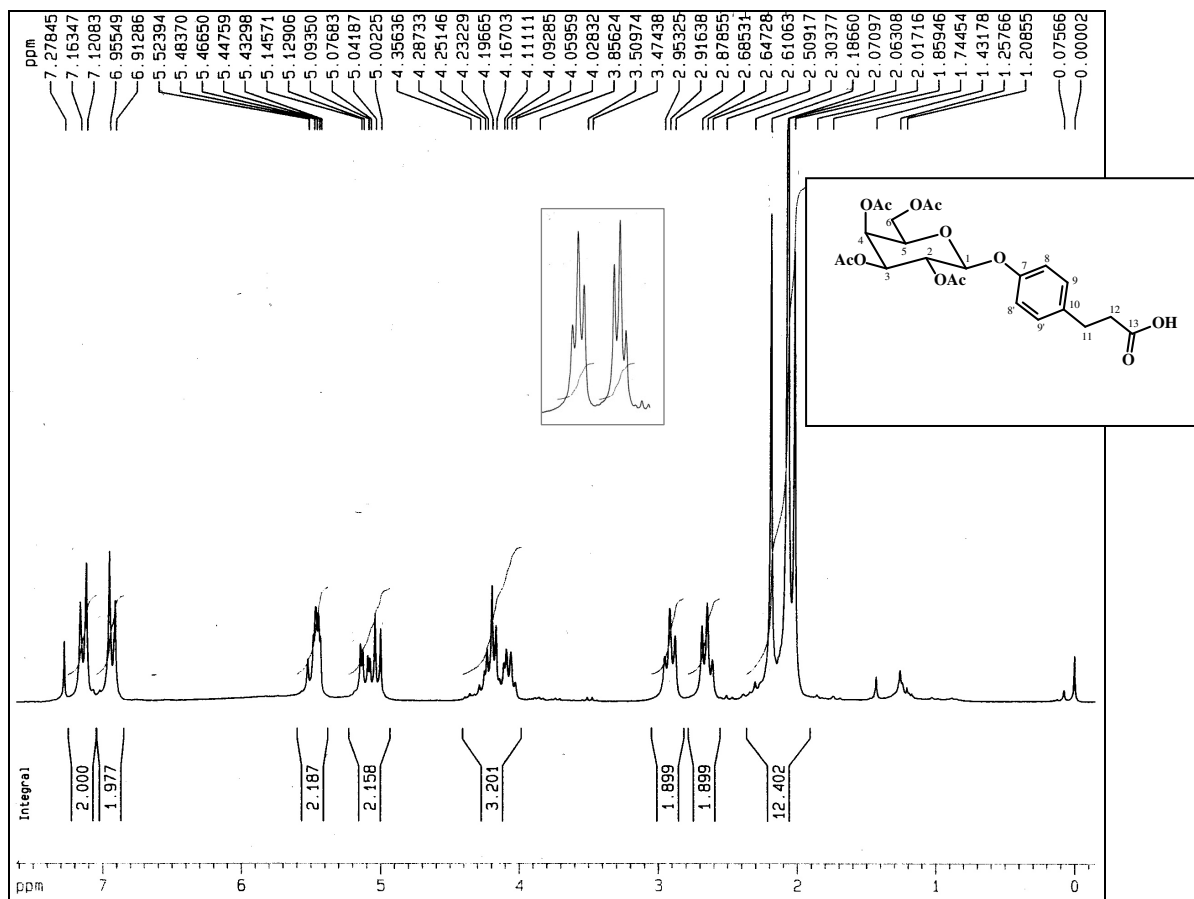
A reação de hidrogenação catalítica ( $\text{H}_2$ , Pd/C) do derivado **6** levou à obtenção do galactosídeo diidrocinâmico **7** com 98% de rendimento.



*i* -  $\text{H}_2$ /Pd-C, t. a.,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , 98%.

Figura 4.11- Síntese do galactosídeo diidrocinâmico a partir de **6**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **7** (Figura 4.12), a ausência dos dois dupletos correspondentes aos sinais de ressonância dos hidrogênios olefínicos, na região de  $\delta$  7,79 a  $\delta$  6,36, é indicativa da redução da ligação dupla. Foram observados os demais sinais do anel galactopiranosila e dos grupos acetila.



**Figura 4.12** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **7** ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).

Foi possível observar, entre outros sinais, um tripleto em  $\delta$  2,92 e outro em  $\delta$  2,65, ambos com constantes de acoplamento de 7,5 Hz e integral para 2H, atribuídos a H-11 e H-12, respectivamente (Figura 4.12).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 4.13), foram observados entre outros sinais um em  $\delta$  35,8 e outro em  $\delta$  29,9, correspondentes a C-12 e C-11, respectivamente. O desaparecimento dos sinais de carbonos olefínicos comprovou a redução da ligação dupla do material de partida.

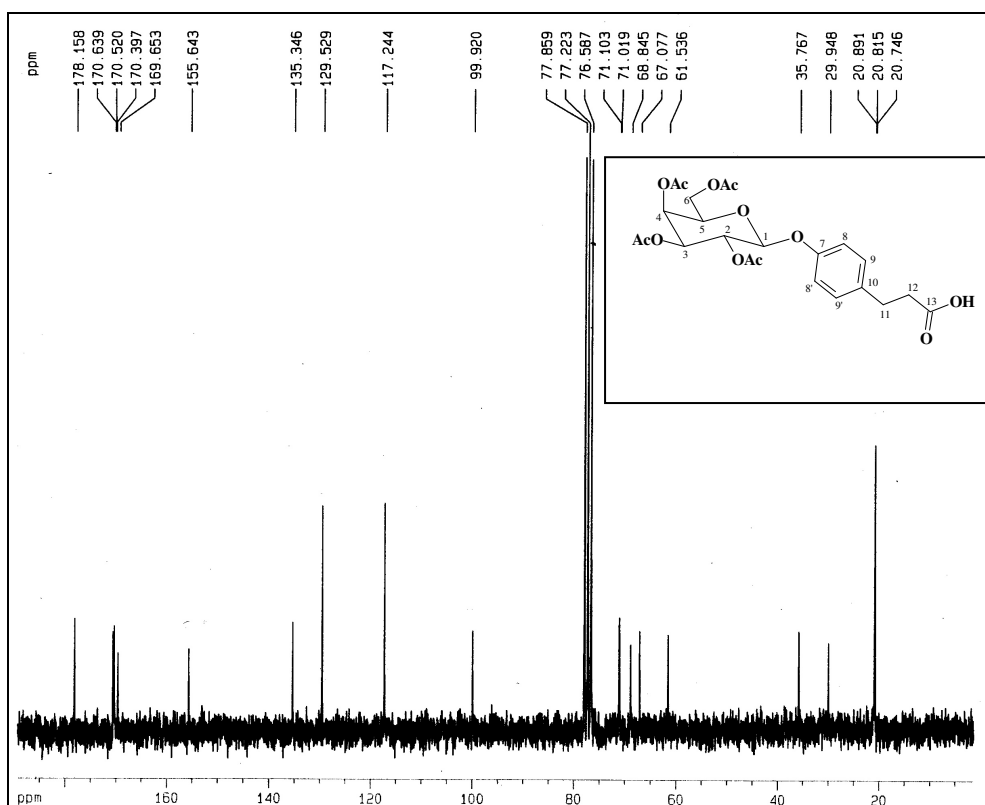
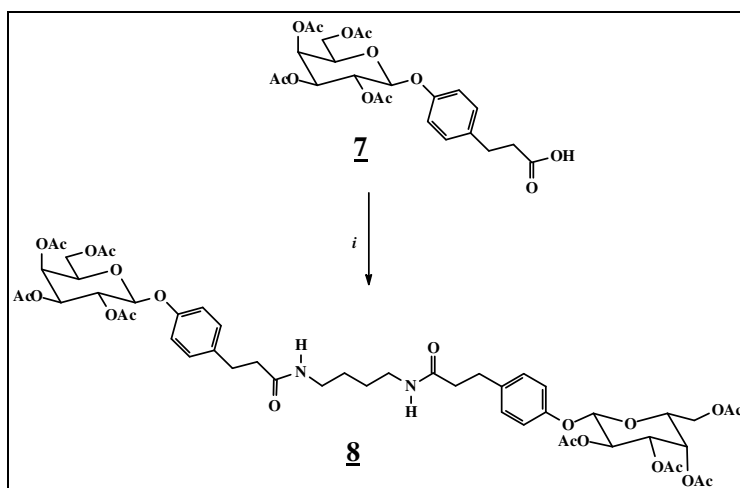


Figura 4.13 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **7** ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).

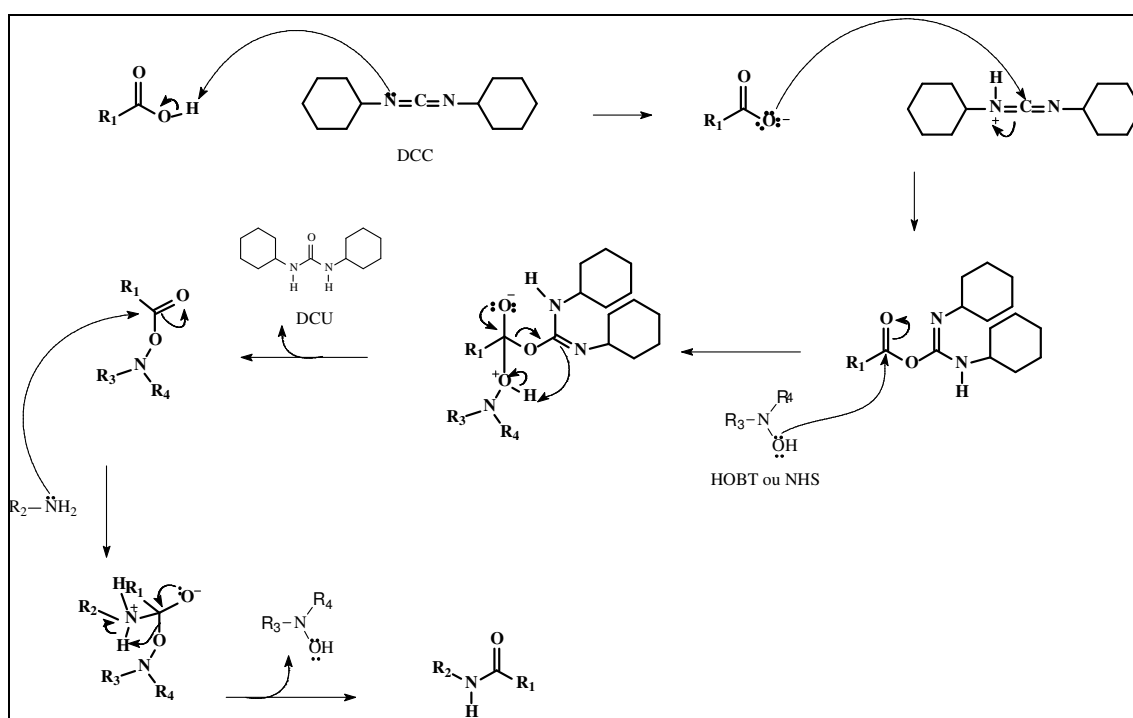
O derivado dihidrocínâmico **7** foi submetido à reação de acoplamento com a 1,4-butanodiamina após a ativação do grupo carboxila pela reação com dicicloexilcarbodiimida (DCC) em presença de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (ASHTON et al., 1996). O dímero dihidrocínâmico protegido **8** foi obtido com 48% de rendimento.



*i*- DCC, HOBT,  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ , t.a., 48%

Figura 4.14 – Síntese do dímero hidrocínâmico **8** a partir de **7**.

Segundo o mecanismo proposto para esse tipo de reação (KHORANA, 1953), inicialmente ocorre reação da carboxila de **7** com a dicicloexilcarbodiimida. Em seguida, ocorre um ataque nucleofílico do par de elétrons não ligantes da hidroxila do HOBT à carbonila ativada do aduto. Este último sofre ataque nucleofílico do par de elétrons não ligantes dos átomos de nitrogênio dos grupos amino da 1,4-butanodiamina, com a saída do HOBT e formação da ligação amídica (Figura 4.15). Devido às dificuldades encontradas na purificação destes produtos, uma técnica alternativa foi também avaliada para a obtenção do dímero **8**. Nessa técnica, o HOBT foi substituído pela *N*-hidroxissuccinimida (NHS). O mecanismo da reação é essencialmente o mesmo para a reação em presença de HOBT.



**Figura 4.15** – Mecanismo geral proposto para a obtenção de amidas a partir da reação de derivados carboxílicos com DCC, seguida por HOBT ou NHS (KHORANA, 1953).

No espectro de RMN de  $^1H$  de **8** (Figura 4.16) foram observados sinais análogos àqueles do monômero **7**. Além desses, foi observado um simpleto largo em  $\delta$  5,99 correspondente ao sinal de ressonância do hidrogênio ligado ao nitrogênio amídico. Apareceram também dois sinais que caracterizam o dímero: um multipletto entre  $\delta$  3,16-3,14, correspondente ao sinal de ressonância dos hidrogênios metilênicos H-14 e um sinal largo em  $\delta$  1,31, relativo aos hidrogênios metilênicos H-15.

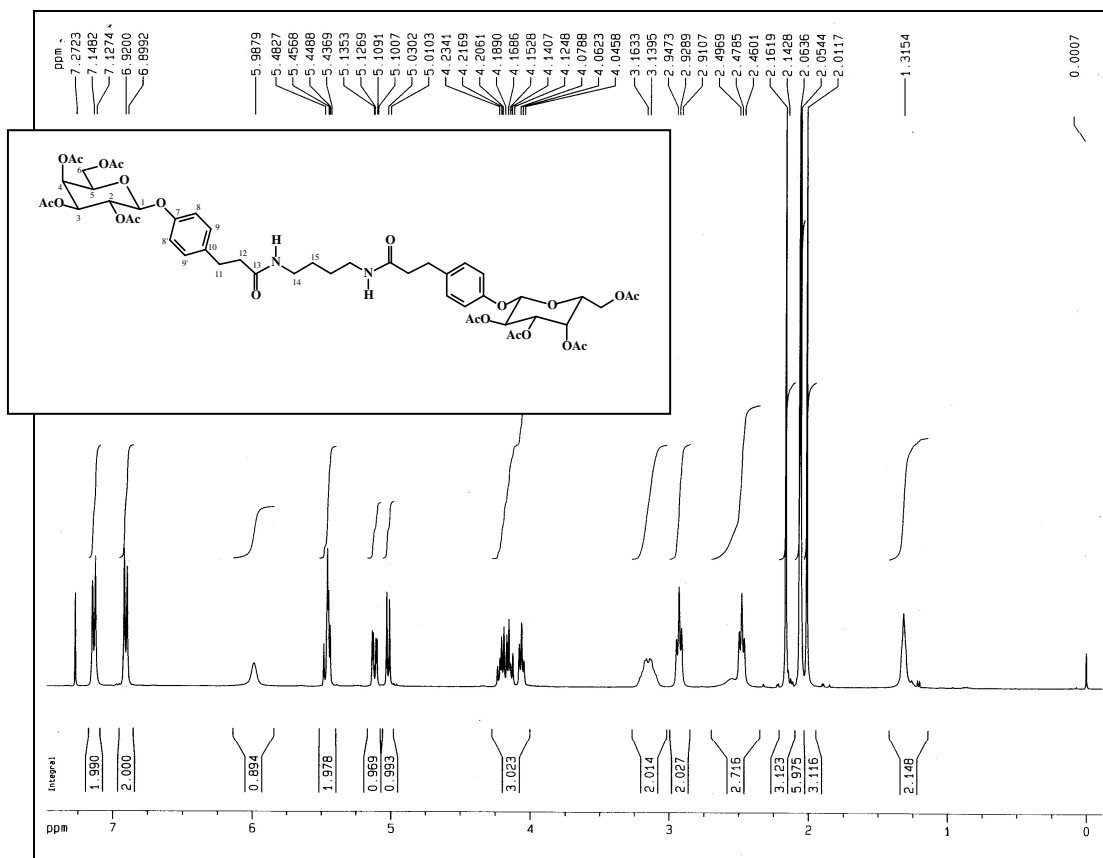


Figura 4.16 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **8** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

No mapa de contornos COSY (Figura 4.17), foi observada uma correlação entre os H-14 e os H-15, como esperado.

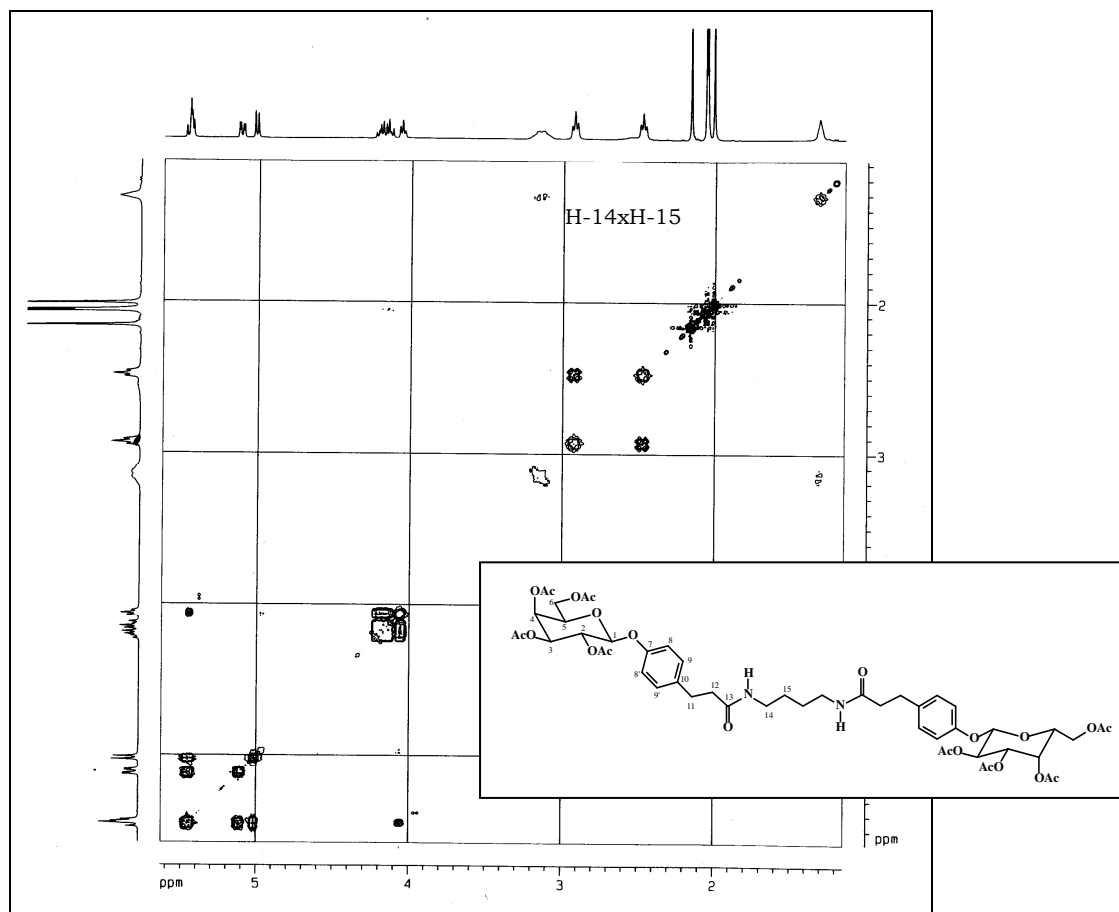


Figura 4.17 – Mapa de contornos COSY de **8** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **8** (Figura 4.18) foram observados, além dos sinais de ressonância dos carbonos análogos aos do monômero, um em  $\delta$  39,0 e outro em  $\delta$  26,6 correspondentes a C-14 e C-15, respectivamente. A natureza metilênica desses carbonos foi comprovada no subspectro DEPT 135.



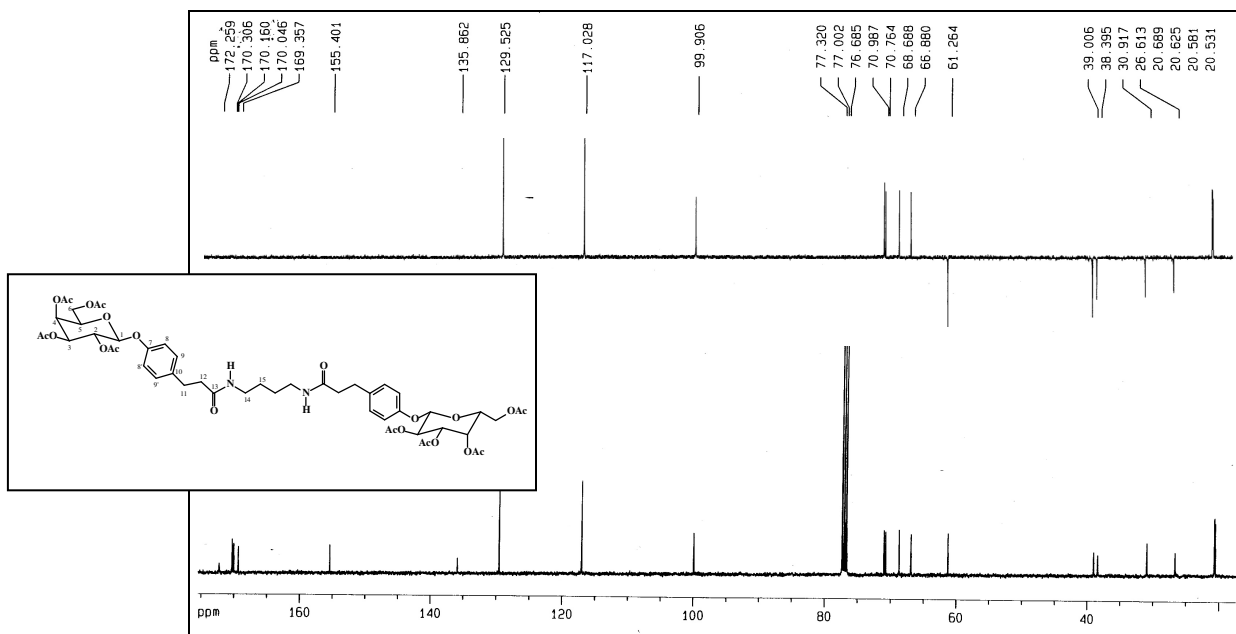


Figura 4.18 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e subspectro DEPT 135 de **8** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

No mapa de contornos HMQC (Figura 4.19) foi possível atribuir inequivocamente os sinais de C-15, C-14, C-12 e C-11, além da confirmação das demais atribuições.

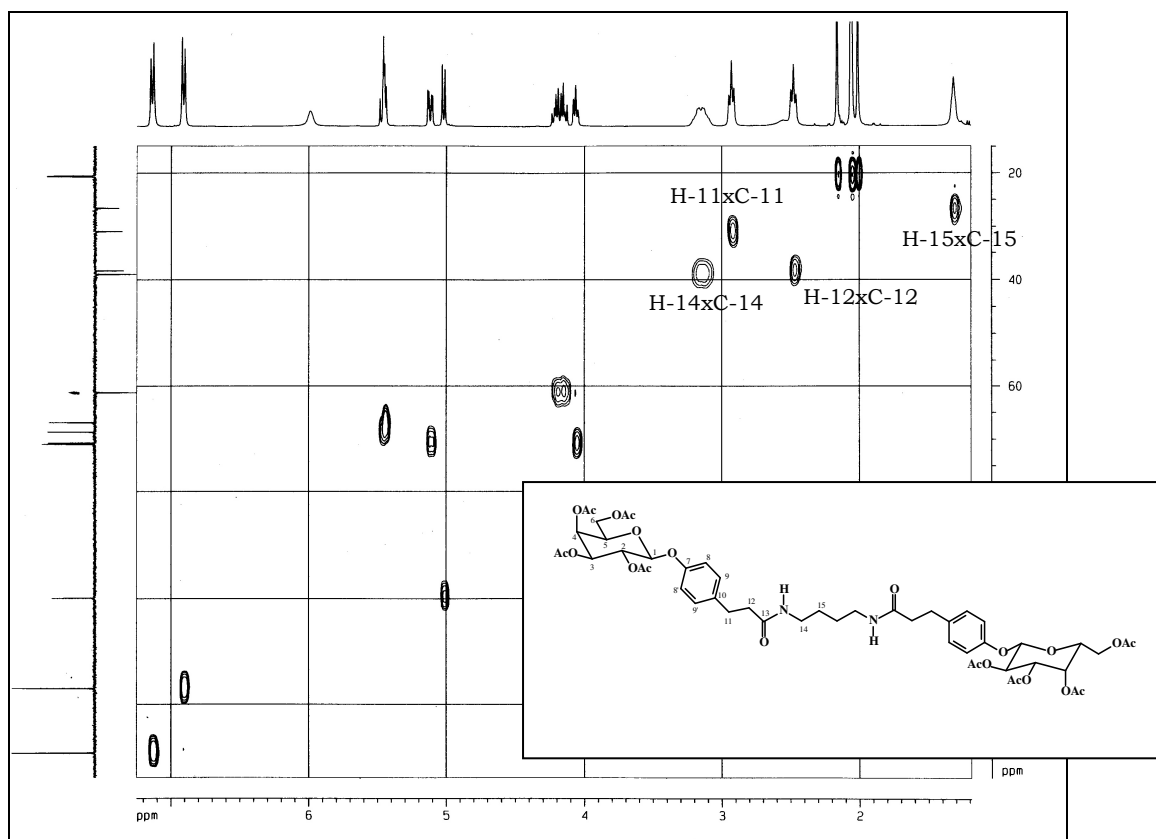
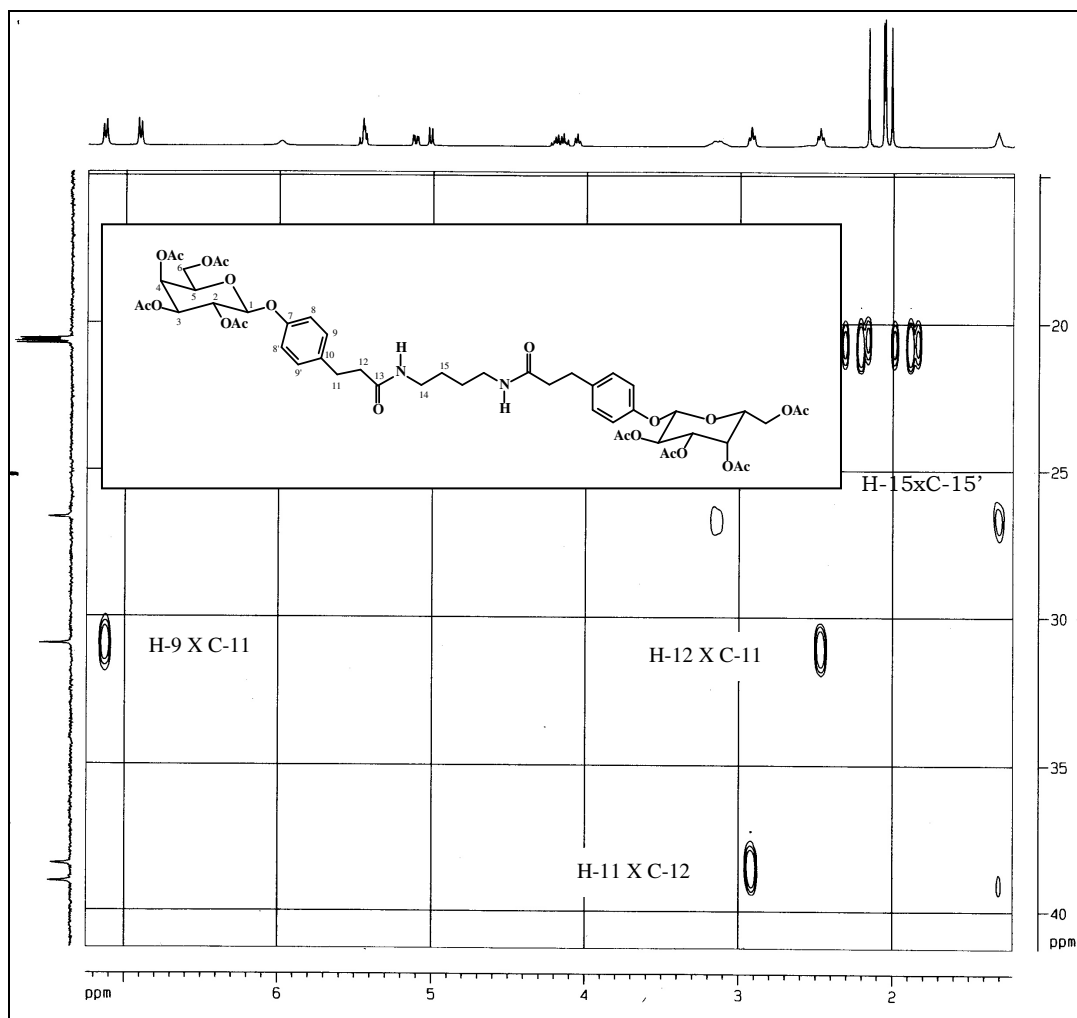


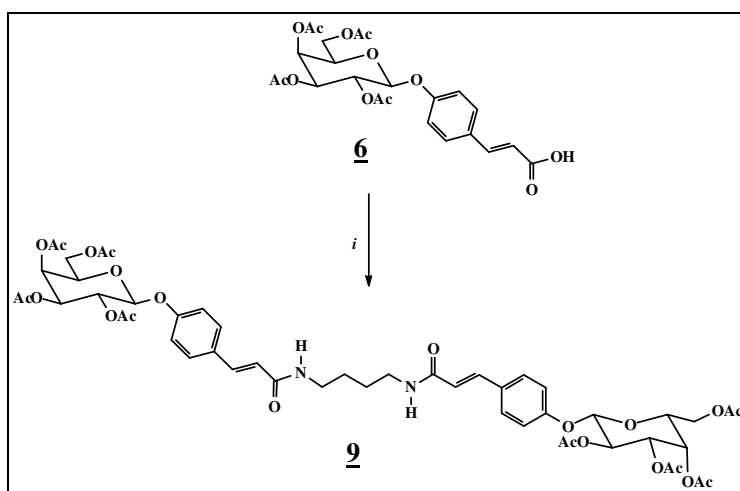
Figura 4.19 – Mapa de contornos HMQC de **8** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

Pela análise do mapa de contornos HMBC (Figura 4.20) foi possível confirmar as atribuições anteriores e comprovar a natureza dimérica da molécula, uma vez que foi observada a correlação entre H-15 e C-15' ( $^2J$ ).



**Figura 4.20** – Ampliação do mapa de contornos HMBC de **8**

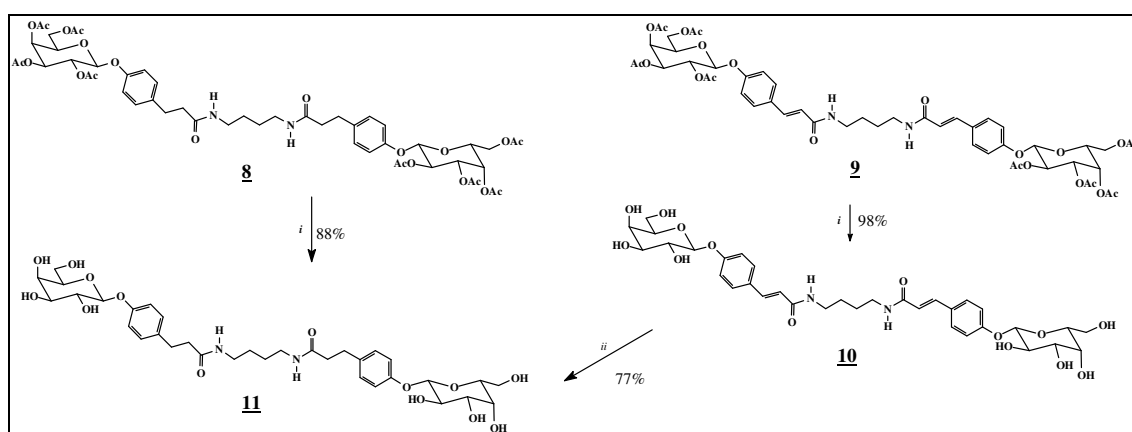
O dímero **9** foi sintetizado *via* acoplamento do monômero **6** com 1,4-butanodiamina nas mesmas condições descritas para obtenção de **8**, sendo obtido com 45% de rendimento.



*i*- DCC, HOBT,  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ , t.a., 45%

**Figura 4.21** – Síntese do dímero **9** a partir de **6**.

A reação de desproteção das hidroxilas de **9** e de **8** levou à obtenção dos dímeros **10** e **11**, com 98% e 88% de rendimento, respectivamente.



*i*-  $\text{NaOCH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ; *ii*-  $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ .

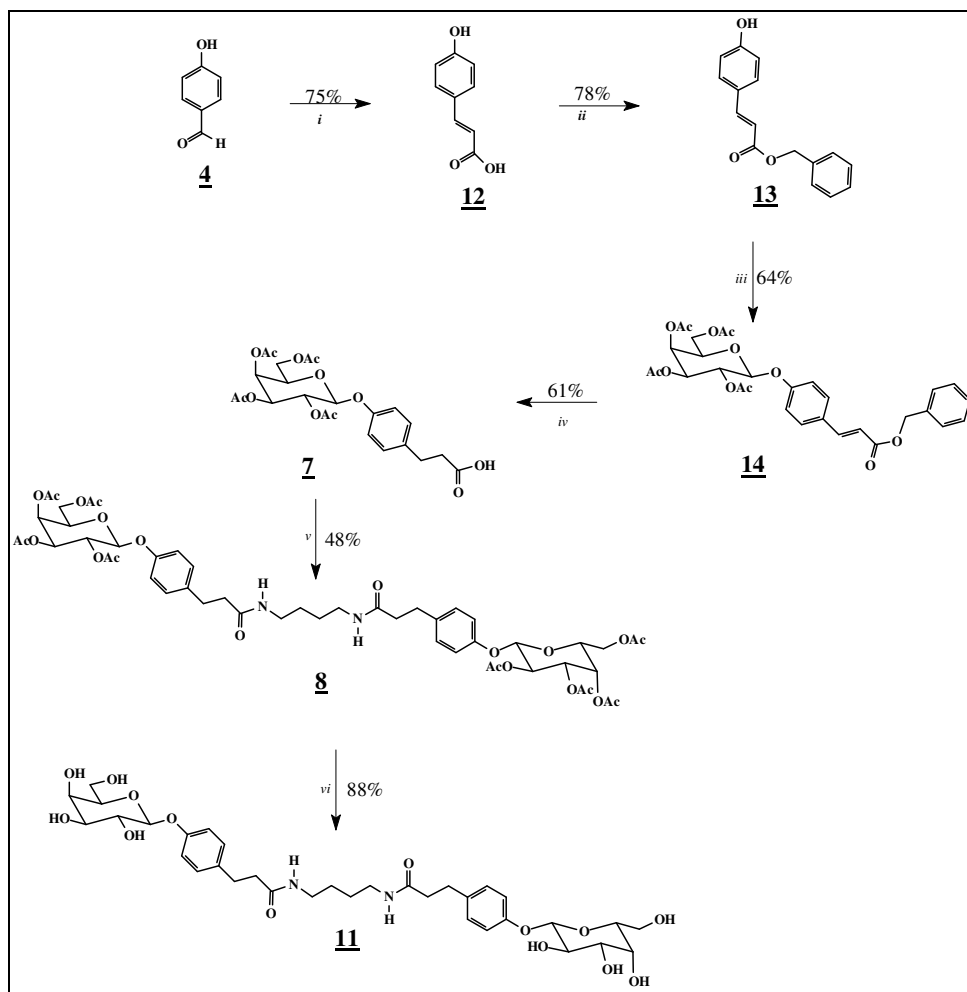
**Figura 4.22** – Síntese dos dímeros **10** e **11** a partir de **9** e **8**.

Nessa etapa foi utilizada a desproteção de Zemplén. Esse método é amplamente utilizado em química de carboidratos, sendo uma reação de transesterificação onde o grupo hidroxila pode ser regenerado em metanol contendo quantidade catalítica de metóxido de sódio (ÁGOSTON et al., 2001, ROY et al, 1999).

O dímero **10** foi praticamente insolúvel em água e vários outros solventes testados (metanol, etanol, acetato de etila, clorofórmio, diclorometano, éter etílico e hexano). Esta propriedade inviabilizou a realização de testes biológicos com esta substância

que dependiam da hidrossolubilidade. Assim, a quantidade obtida do dímero **10** foi convertida em dímero **11** por uma reação de hidrogenação catalítica, utilizando-se metanol como solvente (77% de rendimento) (Figura 4.22). Esse último é hidrossolúvel até 0,42 mg/mL, o que corresponde a uma concentração máxima de 0,6 mmol/L.

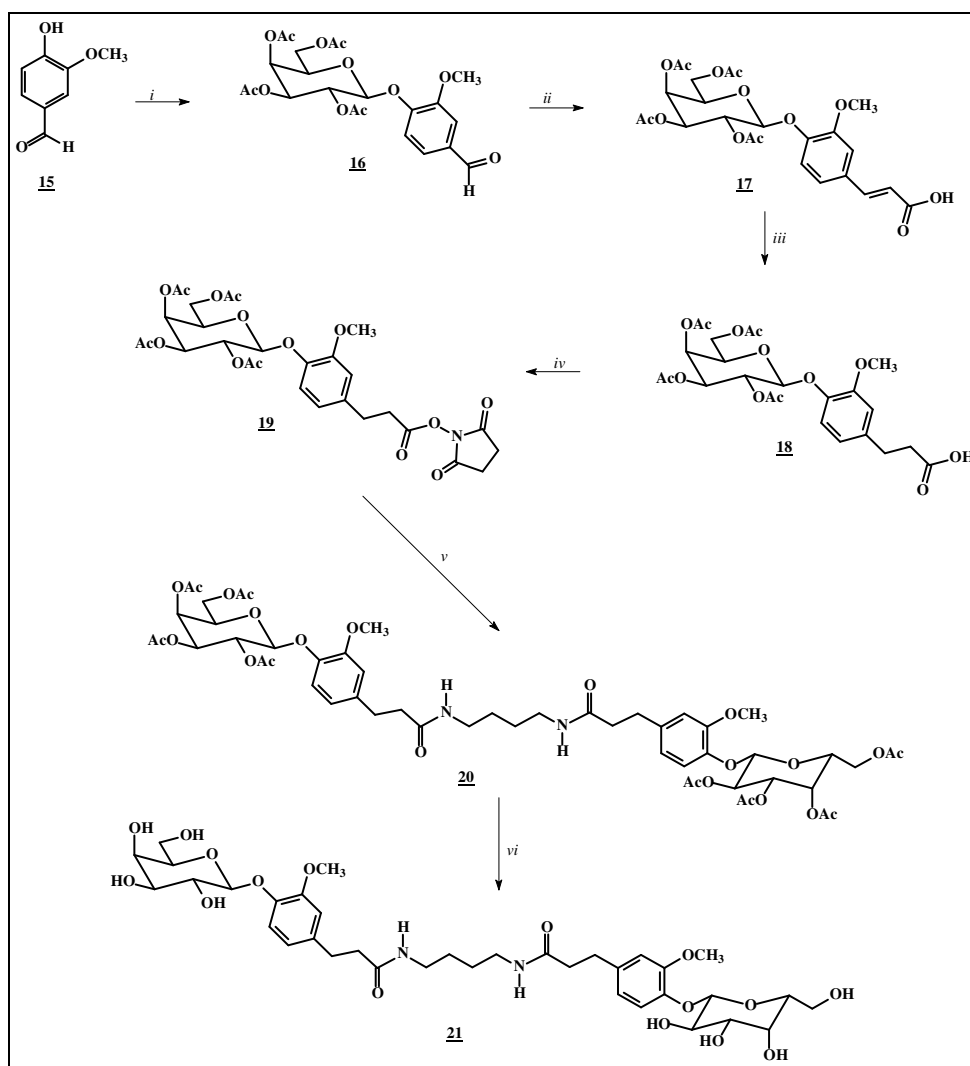
Como o dímero tetrahidrocinâmico **11** seria o primeiro submetido aos testes biológicos, quantidades maiores deveriam ser preparadas. Como rota alternativa para a produção deste dímero, foi estudada sua síntese a partir do ácido *para*-cumárico (**12**) (Figura 4.23). Inicialmente, **12** foi sintetizado a partir do 4-hidroxibenzaldeído (**4**). Esta etapa foi realizada com 75% de rendimento. A etapa seguinte consistiu na proteção da carboxila na forma de seu éster benzílico **13** e apresentou 76% de rendimento. O éster **13** foi glicosilado ao reagir com o brometo de galactopiranosila **3**, originando o galactopiranosídeo **14**, com rendimento de 64%. Por hidrogenação catalítica, o grupo benzila foi removido e a dupla ligação foi reduzida, sendo obtido o galactosídeo **7** com 61% de rendimento. Este foi acoplado à 1,4-butanodiamina, resultando no dímero **8** (48% de rendimento). A remoção dos grupos acetila levou à obtenção do dímero **11** com 88% de rendimento. Por essa rota de síntese, o dímero **11** foi obtido com rendimento global de 10% a partir do 4-hidroxibenzaldeído (**4**), em comparação com 15% de rendimento global, a partir da D-galactose (relatado anteriormente).



*i*-  $\text{CH}_2(\text{COOH})_2$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ; *ii*-  $\text{HOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ; *iii*- brometo (**3**),  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ;  
*iv*-  $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ ; *v*-  $\text{DCC}$ ,  $\text{HOBT}$ ,  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ ; *vi*-  $\text{CH}_3\text{O}^-/\text{CH}_3\text{OH}$ .

**Figura 4.23** – Síntese do dímero **11** por um caminho sintético alternativo. Os rendimentos de cada etapa estão representados sobre as setas

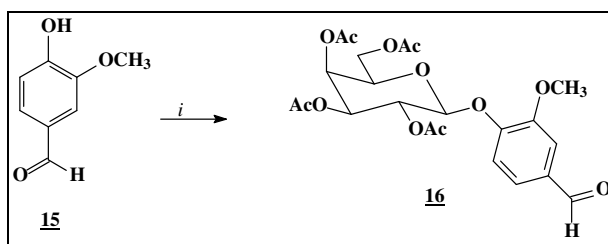
Na tentativa de se obter derivados diméricos mais hidrossolúveis, foi planejada a síntese de análogos contendo o grupo metoxila na posição *orto* à ligação glicosídica. Assim, foi utilizado como material de partida o 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído (vanilina) (**15**) (Figura 4.24, página 61). A seqüência sintética foi semelhante àquela descrita para a obtenção do dímero **11** (Figura 4.23).



*i*-brometo (**3**), LiOH.H<sub>2</sub>O, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, H<sub>2</sub>O, t.a.; *ii*- CH<sub>2</sub>(COOH)<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N, 110 °C ; *iii*- H<sub>2</sub>/Pd-C, t.a.; *iv*- DCC, NHS, THF *v*- NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, t.a., DMF, THF; *vi* - NaOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH

**Figura 4.24** – Plano de síntese do dímero **21** a partir de **15**.

Inicialmente, o 4-hidroxi-2-metoxibenzaldeído (**15**) foi glicosilado pela reação com o brometo de galactopiranosila **3** em presença de hidróxido de lítio. O galactosídeo **16** foi obtido com 80% de rendimento.



*i*- brometo (**3**), LiOH.H<sub>2</sub>O, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, H<sub>2</sub>O, t.a., 80%

**Figura 4.25** – Síntese do galactosídeo **16** a partir de **15**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **16** (Figura 4.26), foi observado, entre outros sinais, um simpleto em  $\delta$  3,90, correspondente aos três átomos de hidrogênios do grupo metoxila. Foi observado também um duplete aparente em  $\delta$  7,24 com constante de acoplamento de 8,6 Hz correspondente a H-11.

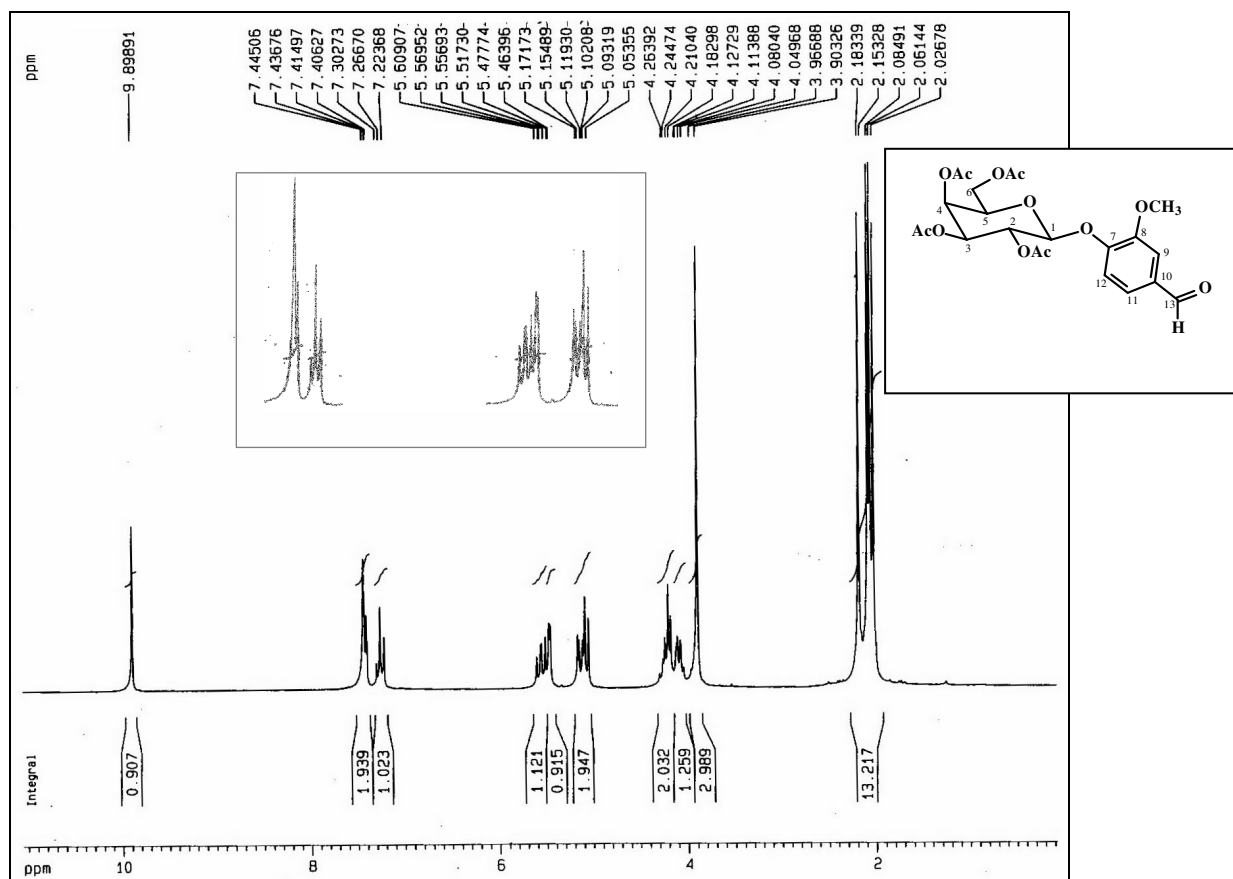


Figura 4.26 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **16** ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).

Os sinais de ressonância de H-9 e H-12 apareceram sobrepostos como um multipletto entre  $\delta$  7,44-7,41. O sinal correspondente ao hidrogênio aldeídico apareceu como simpleto em  $\delta$  9,90.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **16** (Figura 4.27), foi observado, entre outros sinais, um em  $\delta$  56,0, correspondente à ressonância do carbono do grupo metoxila. Foram também observados os sinais de ressonância do carbono carbonílico em  $\delta$  190,8 e dos carbonos aromáticos em  $\delta$  150,8;  $\delta$  110,7;  $\delta$  125,3 e  $\delta$  117,9, correspondentes a C-8, C-9, C-11 e C-12, respectivamente.

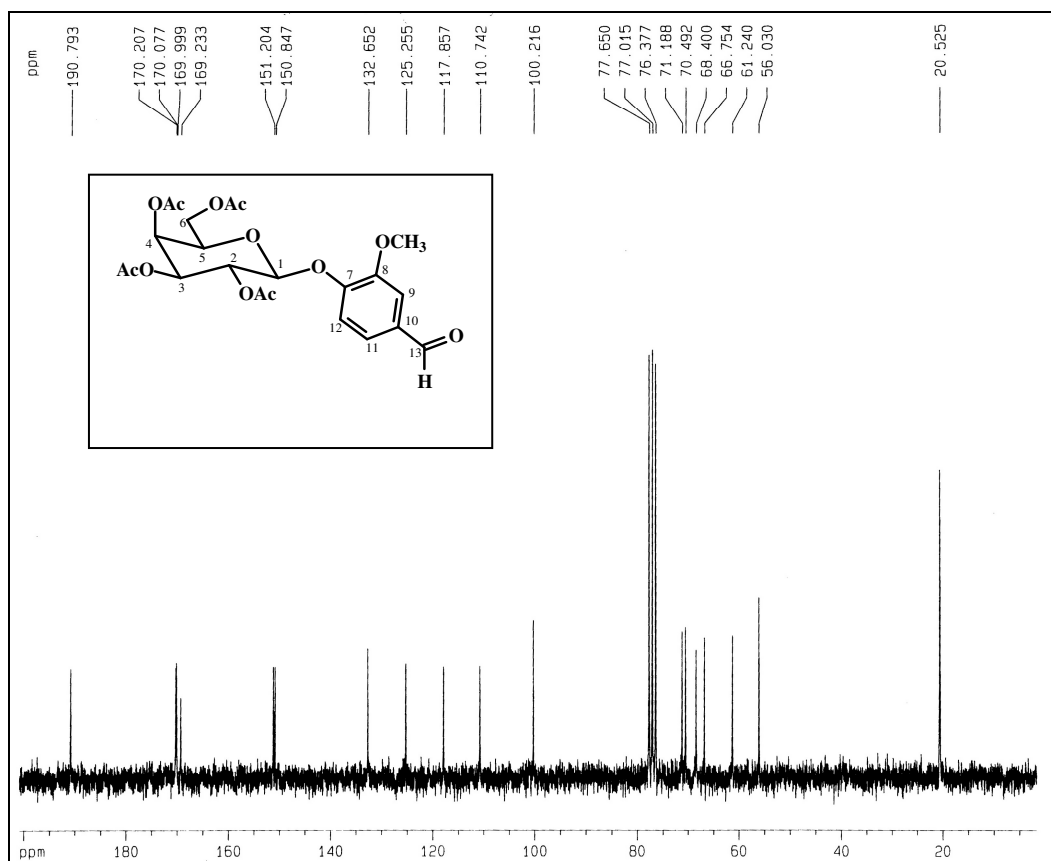
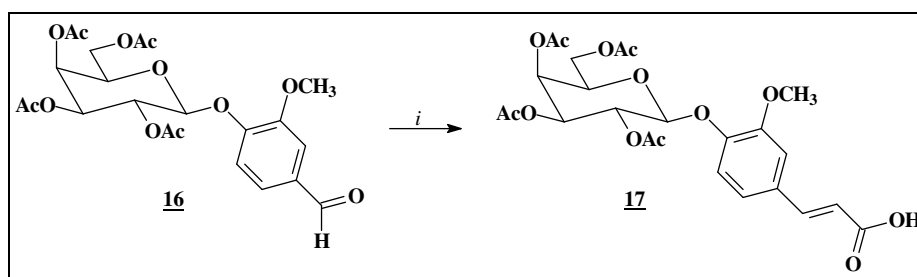


Figura 4.27 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **16** ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).

Em seguida, **16** foi submetido a reação com ácido malônico nas condições de Doebner (página 46), sendo obtido o ácido **17** com 63% de rendimento.



$i$ -  $\text{CH}_2(\text{COOH})_2$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ,  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}$ ,  $110^\circ\text{C}$ , 62%.

Figura 4.28 – Síntese do galactosídeo **17** a partir de **16**

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **17** (Figura 4.29), foi observado, entre outros sinais, um duplete em  $\delta$  7,73 e outro em  $\delta$  6,38 (com constante de acoplamento de 15,9 Hz), correspondentes aos sinais de ressonância dos dois hidrogênios olefinicos, H-13 e H-



14, respectivamente, e um simpleto em  $\delta$  3,89, relativo ao sinal de ressonância dos hidrogênios do grupo metoxila.

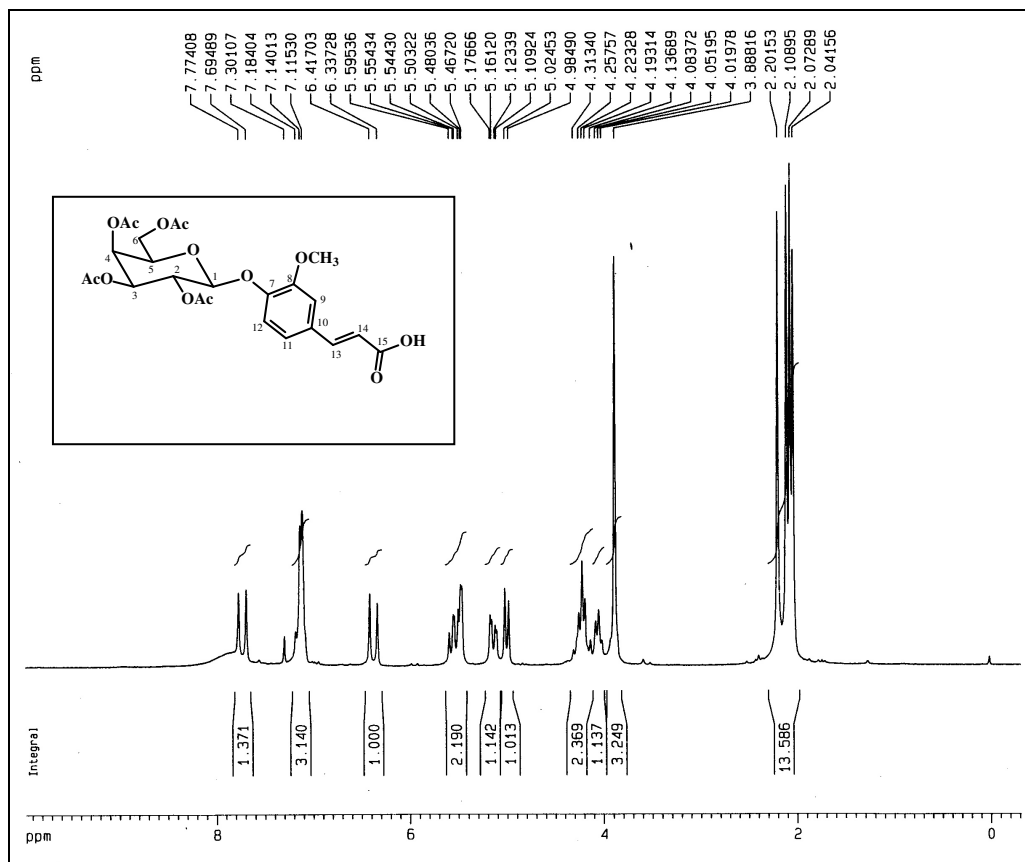


Figura 4.29 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **17** ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **17** (Figura 4.30) foi possível observar, entre outros sinais, a presença de um sinal em  $\delta$  148,5 e outro em  $\delta$  116,7, correspondentes aos carbonos olefínicos C-13 e C-14, respectivamente. Além disso, foi observado um sinal em  $\delta$  172,0 correspondente ao carbono carboxílico e outro em  $\delta$  56,3, correspondente ao sinal de ressonância do carbono do grupo metoxila.

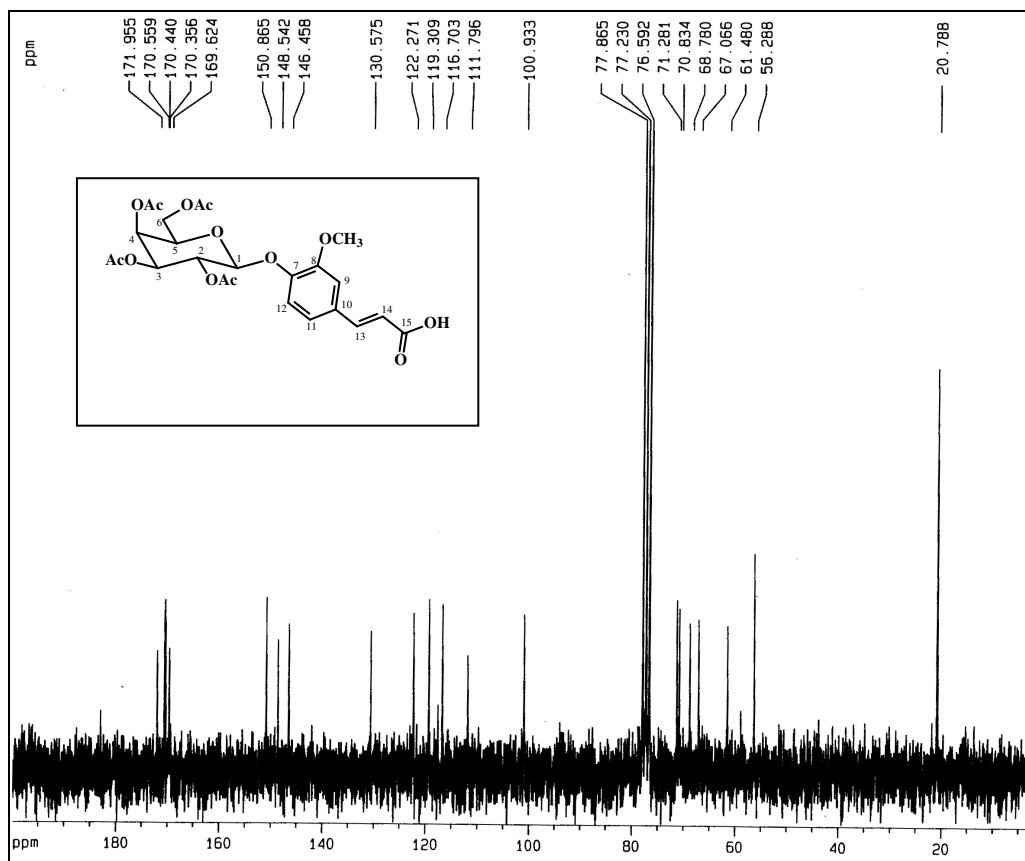
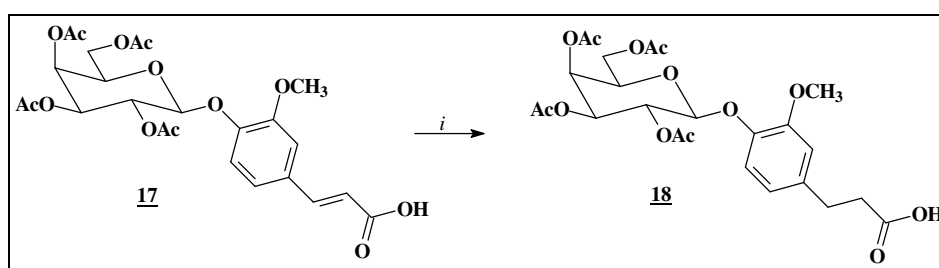


Figura 4.30 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **17** ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)

O galactosídeo **17** foi reduzido por hidrogenação catalítica (Figura 4.31), dando origem ao seu análogo **18** com 79% de rendimento.



*i*-  $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ , t. a.,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , 79%.

Figura 4.31 – Síntese do derivado diidrocinâmico **18** a partir de **17**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **18** (Figura 4.32) foi possível observar, entre outros sinais, um tripleto em  $\delta$  2,91 e outro em  $\delta$  2,66, ambos com constantes de acoplamento de 7,5 Hz, atribuídos a H-13 e H-14, respectivamente.

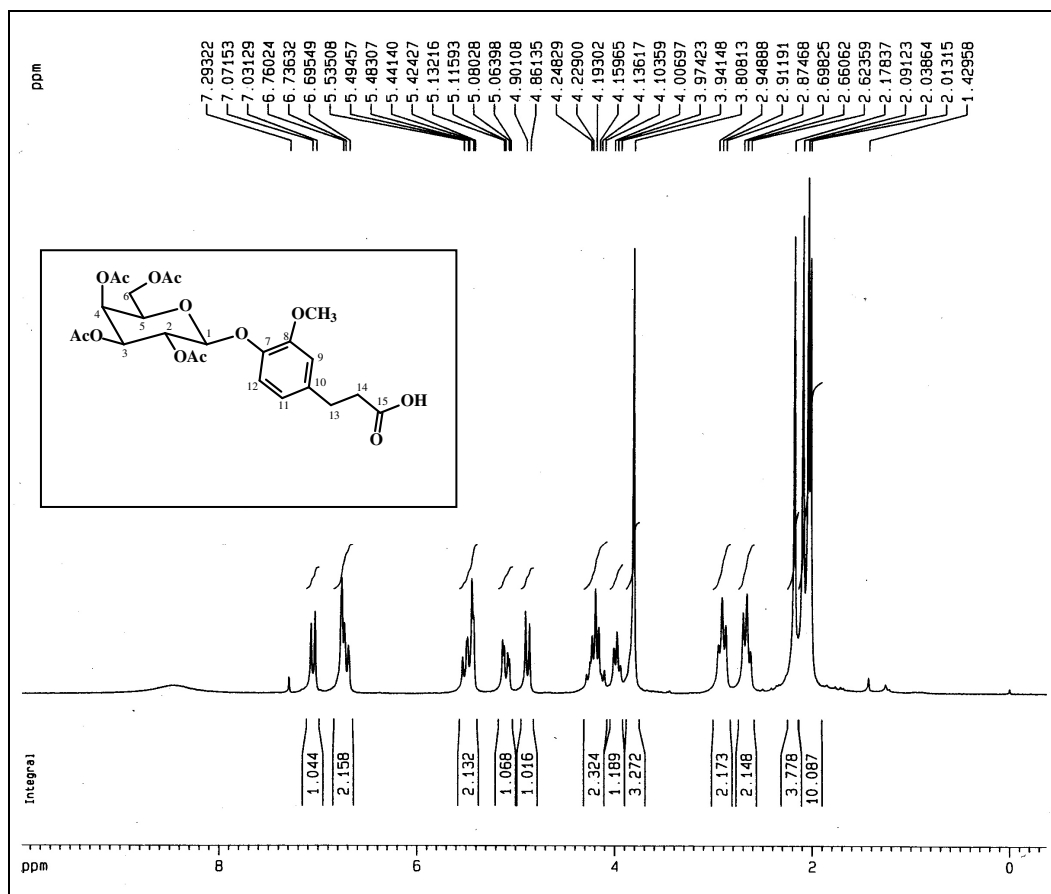


Figura 4.32 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **18** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz).

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **18** (Figura 4.33), foram observados, entre outros sinais, um em  $\delta$  35,7 e outro em  $\delta$  30,5, correspondentes a C-14 e C-13, respectivamente. O desaparecimento total dos sinais de carbonos olefínicos indicou a redução da dupla ligação do material de partida.

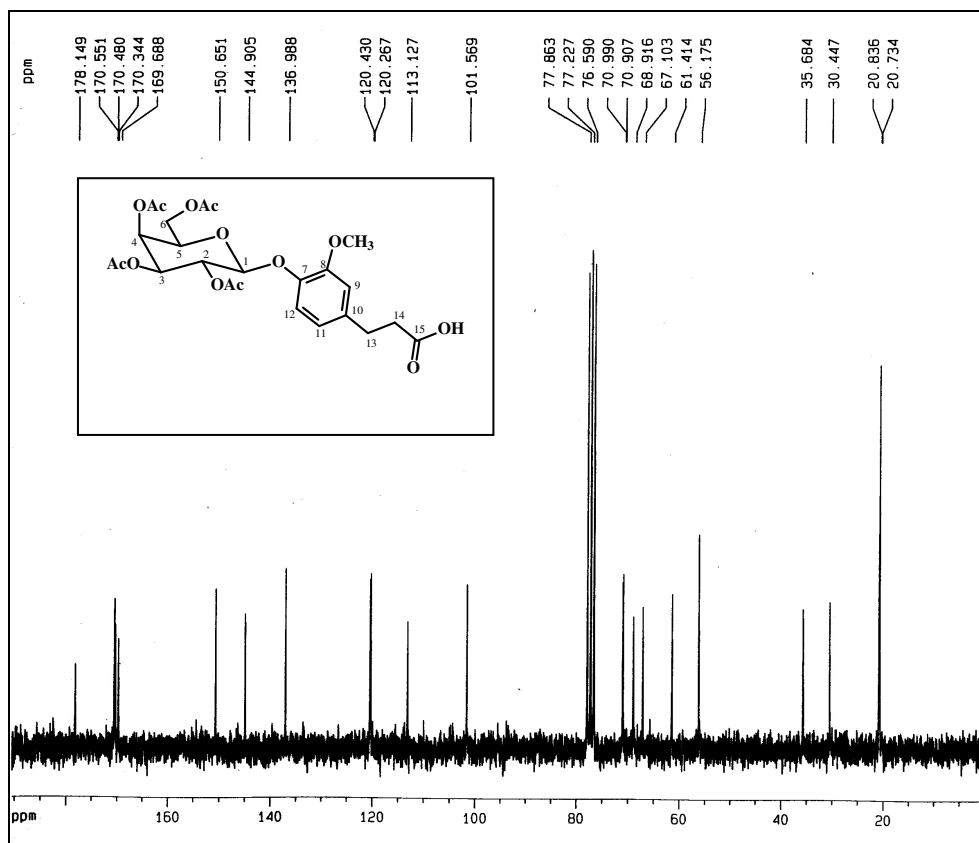
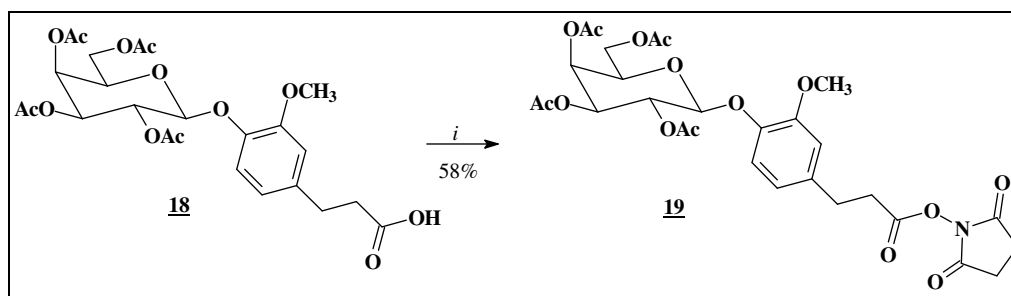


Figura 4.33 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **18** ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).

Para a ativação da carboxila, o derivado **18** foi submetido a uma reação com DCC e NHS, obtendo-se o aduto **19** com 58% de rendimento.

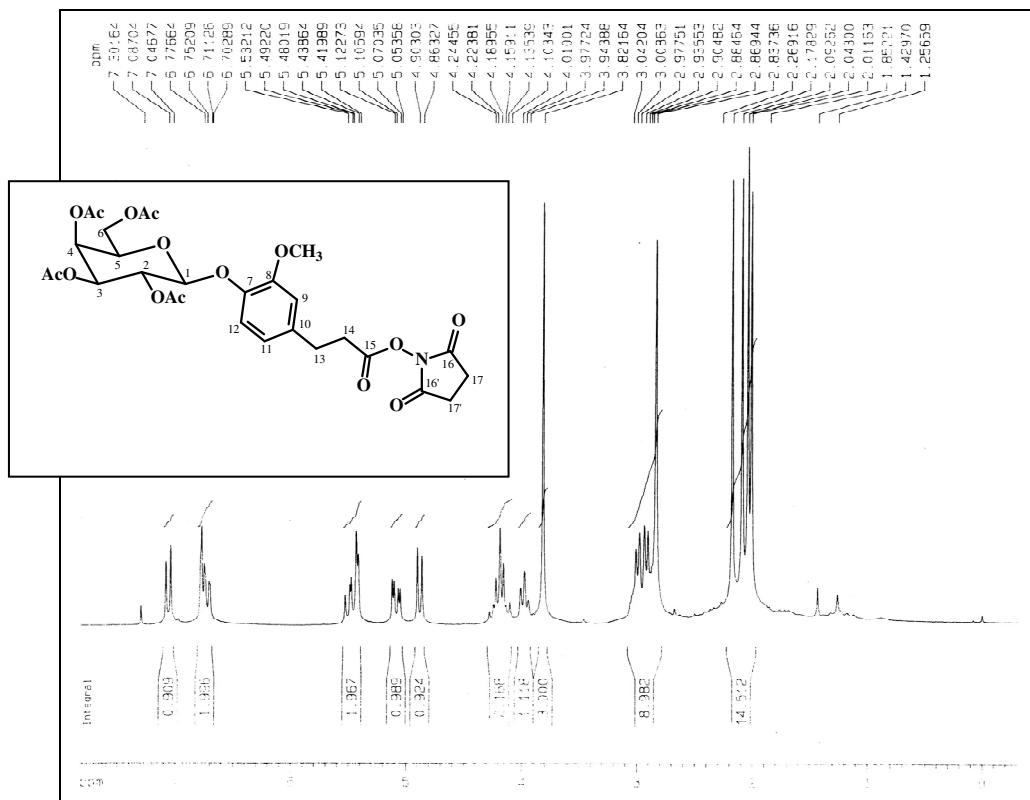


*i* - DCC, NHS, THF

Figura 4.34 – síntese do aduto **19** a partir de **18**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **19** (Figura 4.35), foi possível observar, entre outros sinais, um duplete com constante de 8,0 Hz em  $\delta$  4,88, correspondente a H-1. Outro duplete, correspondente a H-4, foi observado em  $\delta$  5,42 com constante de acoplamento de 3,6 Hz. Foram observados também dois dupletos duplos: um em  $\delta$

5,48, com constante de acoplamento de 10,5 e 8,0 Hz, correspondente a H-2 e outro em  $\delta$  5,09, com constantes de acoplamento 10,5 e 3,6 Hz, relativo a H-3. Nesse espectro também foram observados seis simpletos, sendo um em  $\delta$  3,82, correspondente aos hidrogênios do grupo metoxila e outro, em  $\delta$  2,84, sinal de ressonância dos hidrogênios metilênicos do grupo succinimido. Os outros quatro simpletos apareceram entre  $\delta$  2,27 e  $\delta$  2,01, sendo correspondentes aos hidrogênios metílicos dos grupos acetila.



**Figura 4.35** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **19** ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **19** (Figura 4.36), foram observados os sinais de ressonância dos carbonos aromáticos e do esqueleto do carboidrato. O sinal de ressonância dos carbonos metilênicos do grupo succinimido (17 e 17') foi observado em  $\delta$  25,7 e os sinais de ressonância relativos aos dois carbonos metilênicos C-13 e C-14, em  $\delta$  30,3 e  $\delta$  32,8, respectivamente.

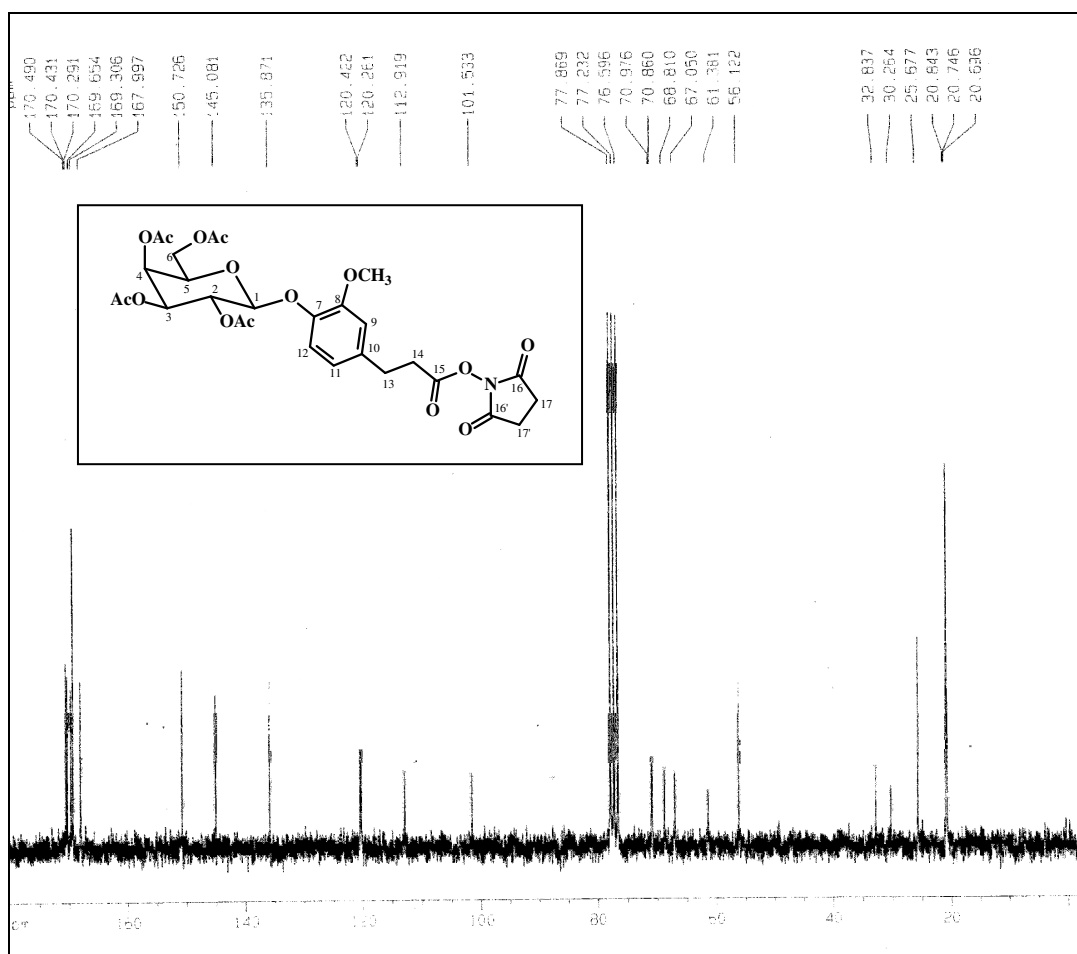
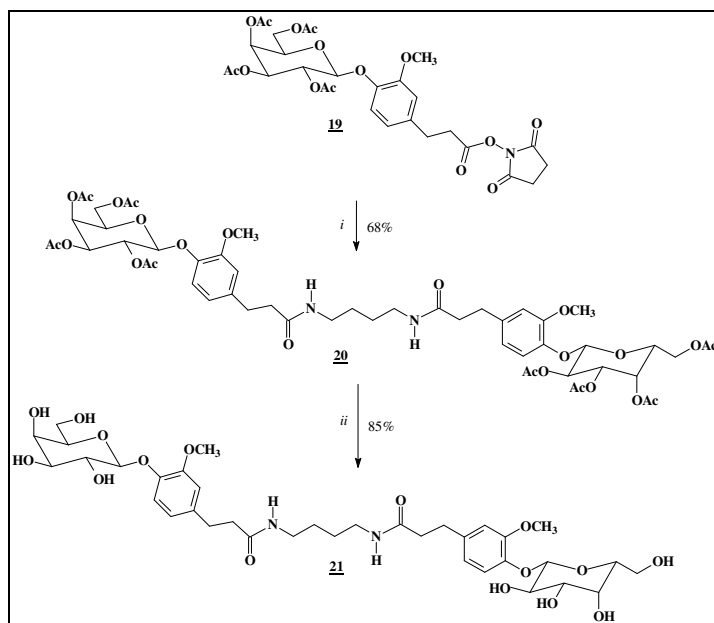


Figura 4.36 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **19** ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).

O derivado **19**, reagindo com a 1,4-butanodiamina, originou o dímero protegido **20** com 91% de rendimento. Esse foi submetido a uma reação de transesterificação, originando o dímero desprotegido **21** com 83% de rendimento.



*i* -  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ , t.a.; DMF, THF; *ii* -  $\text{NaOCH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$

Figura 4.37 – Síntese do dímero desprotegido (**21**) a partir de **19**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **20** foram observados, além dos sinais correspondentes aos do monômero **18**, aqueles referentes ao núcleo do dímero.

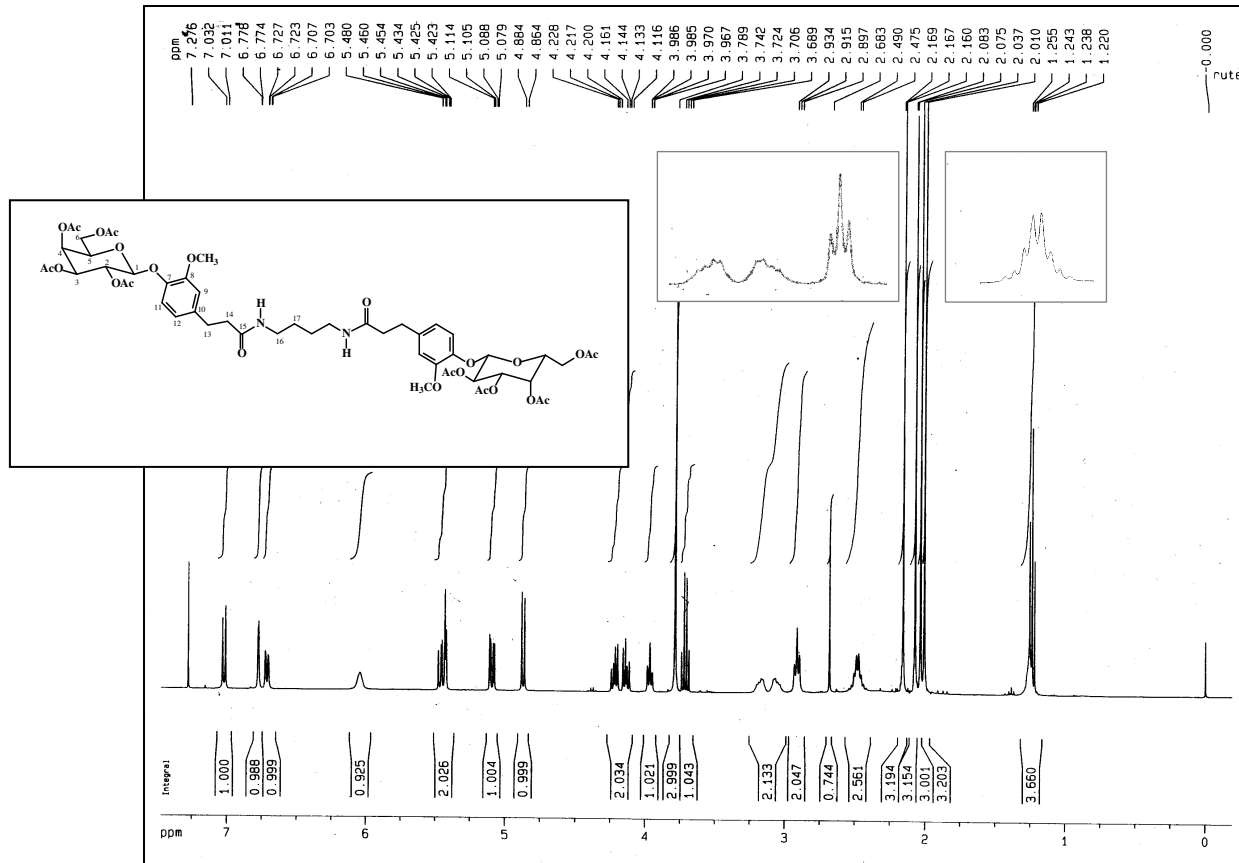
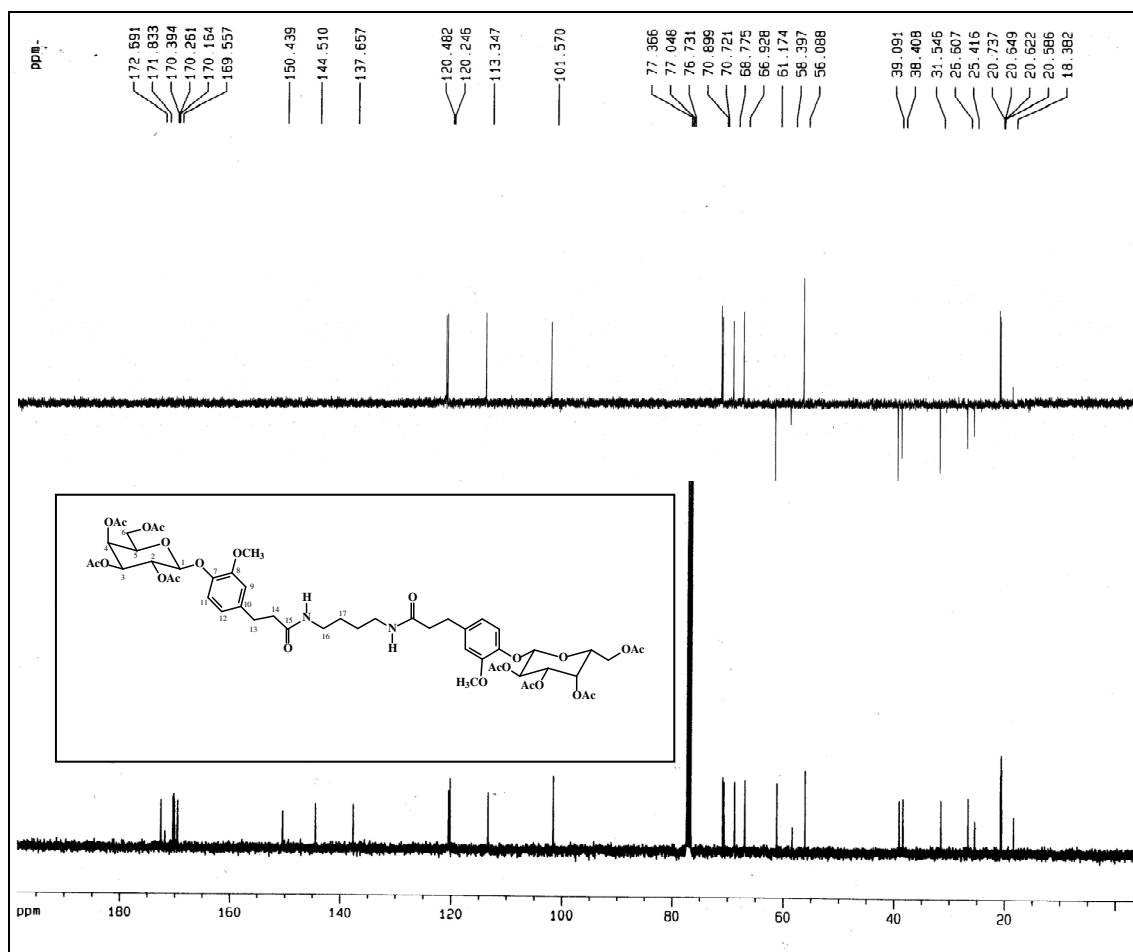


Figura 4.38 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **20** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

Na ampliação da região de  $\delta$  3,20 a  $\delta$  2,48 do espectro (Figura 4.38), foi observado um aumento na complexidade dos sinais relativos a H-14 e H-16, que foram observados como dois multipletos em  $\delta$ 3,18- $\delta$ 3,06 (H-16) e em  $\delta$ 2,52-2,45 (H-14).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **20** (Figura 4.39) foram observados, além dos sinais de ressonância dos carbonos análogos aos do monômero (**18**), um em  $\delta$ 39,1 e outro em  $\delta$  38,4, correspondentes a C-16 e C-14, respectivamente. A natureza metilênica desses carbonos foi comprovada no subespectro DEPT 135.

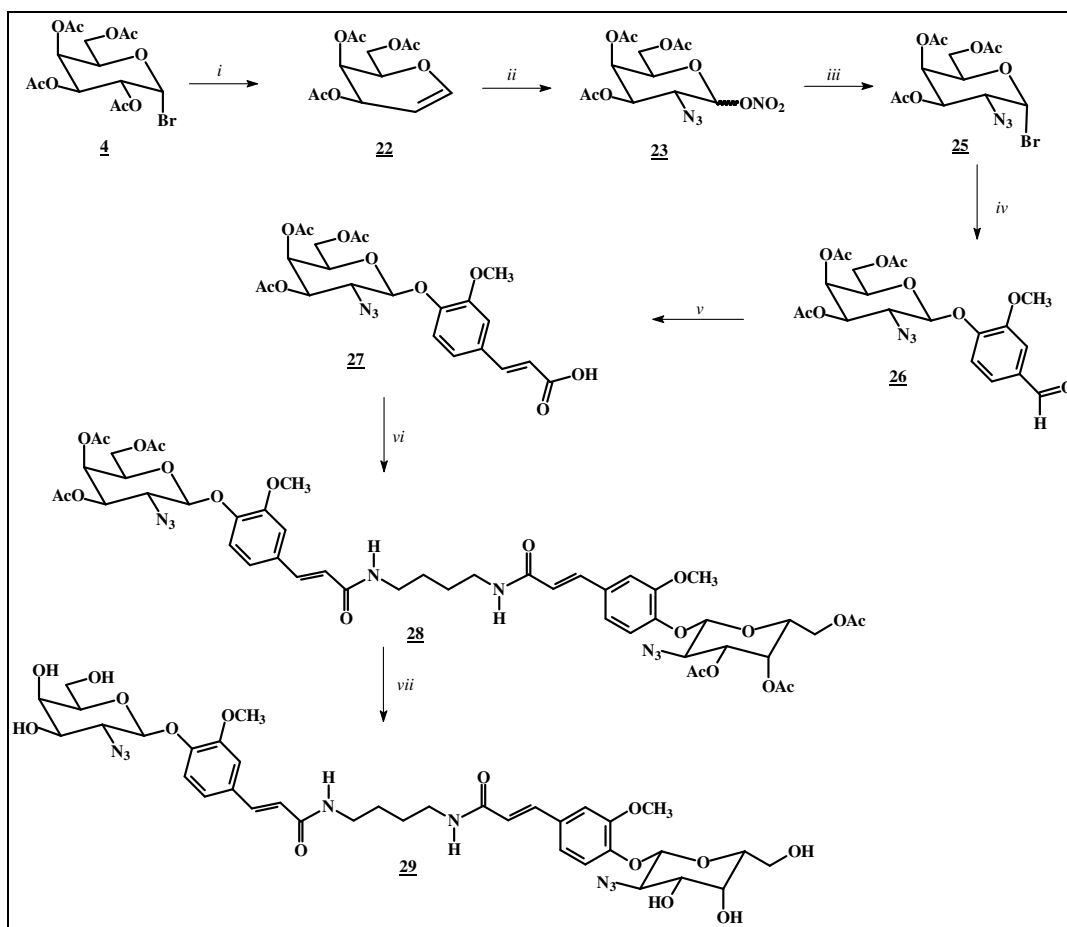


**Figura 4.39** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **20** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)

Foi observada hidrossolubilidade sete vezes maior para o dímero **21** (4,16 mmol/L) em relação ao análogo **11** (0,6 mmol/L).



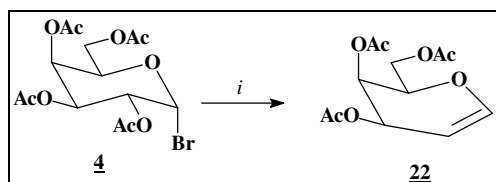
Com o objetivo de se obter uma série de dímeros derivados da D-galactosamina, foi sintetizado um dímero da série 2-azido-2-desoxi-β-D-galactopiranosose a partir da D-galactose, conforme o plano de síntese abaixo:



*i*- Zn, CH<sub>3</sub>COOH, -10 °C; *ii*- Ce (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>, NaN<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 0 °C; *iii*-LiBr, CH<sub>3</sub>CN, t. a.; *iv*-vanilina (**15**), LiOH.H<sub>2</sub>O, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, H<sub>2</sub>O; *v*- CH<sub>2</sub>(COOH)<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N; *vi*- DCC, HOBT, NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>; *vii*- CH<sub>3</sub>ONa/CH<sub>3</sub>OH.

**Figura 4.40** – Plano de síntese do dímero **29** a partir de **4**.

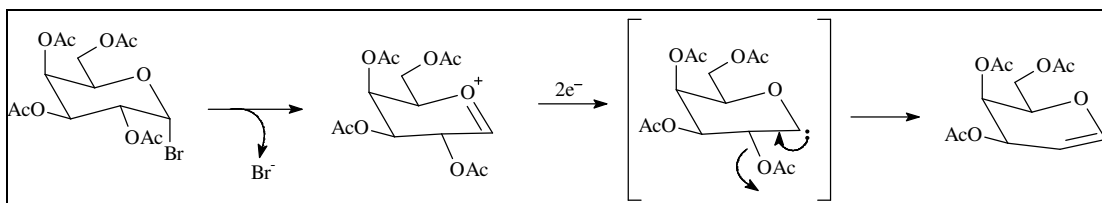
Inicialmente, o D-galactal **22** foi obtido pela reação do brometo de galactopiranosila **4** com zinco em presença de ácido acético glacial.



*i*- Zn, CH<sub>3</sub>COOH, -10 °C, 80%

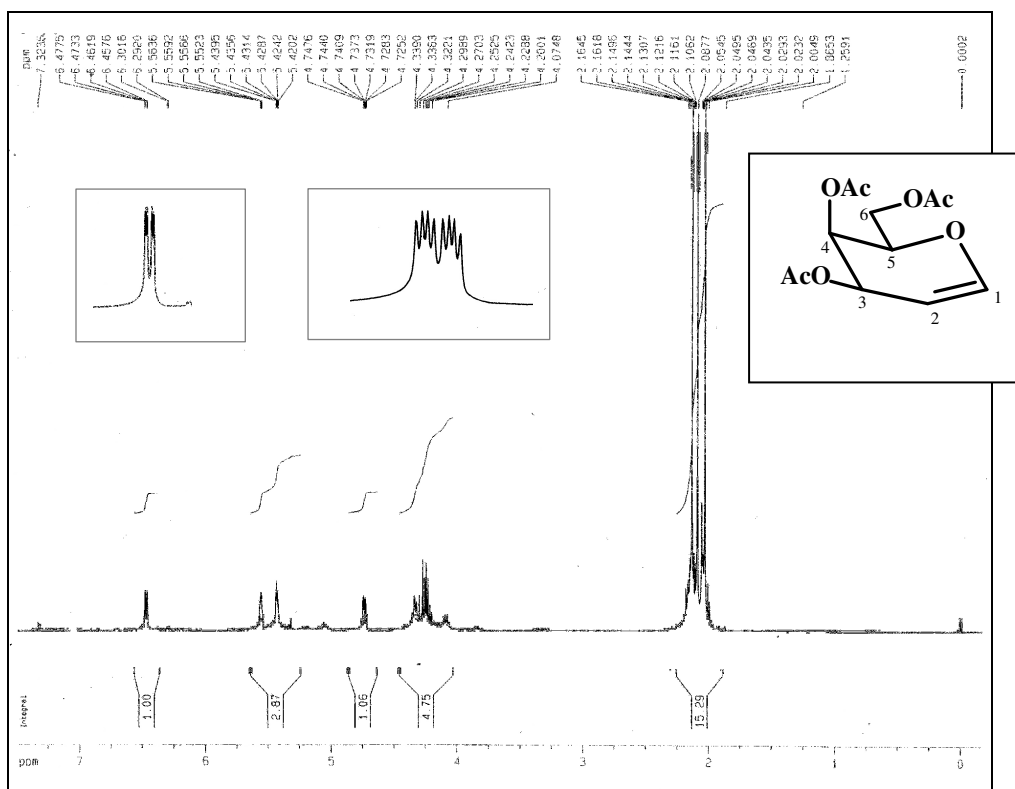
**Figura 4.41** – Síntese do D-galactal **22** a partir de **4**.

A redução de haletos de glicopiranosila com zinco em ácido acético produz glicais (HASSAN; KHADAM, 1990). Esses glicopiranosídeos 1,2-insaturados são intermediários versáteis para elaboração de um grande número de derivados glicosila funcionalizados (BONGAT; DEMCHEMKO, 2007, PAUL; JAYARAMAN, 2004). Postula-se que a reação ocorre *via* formação de um intermediário oxônio que, em seguida, recebe um par de elétrons proveniente da oxidação do zinco, o que promove a saída de um íon acetato, com conseqüente formação do acetato de zinco e do glicai (Figura 4.42) (HASSAN; KHADAM, 1990).



**Figura 4.42** – Proposta de mecanismo da obtenção do D-galactal (**22**) por meio da reação do brometo de galactopiranosila (**4**) com zinco (HASSAN; KHADAM, 1990).

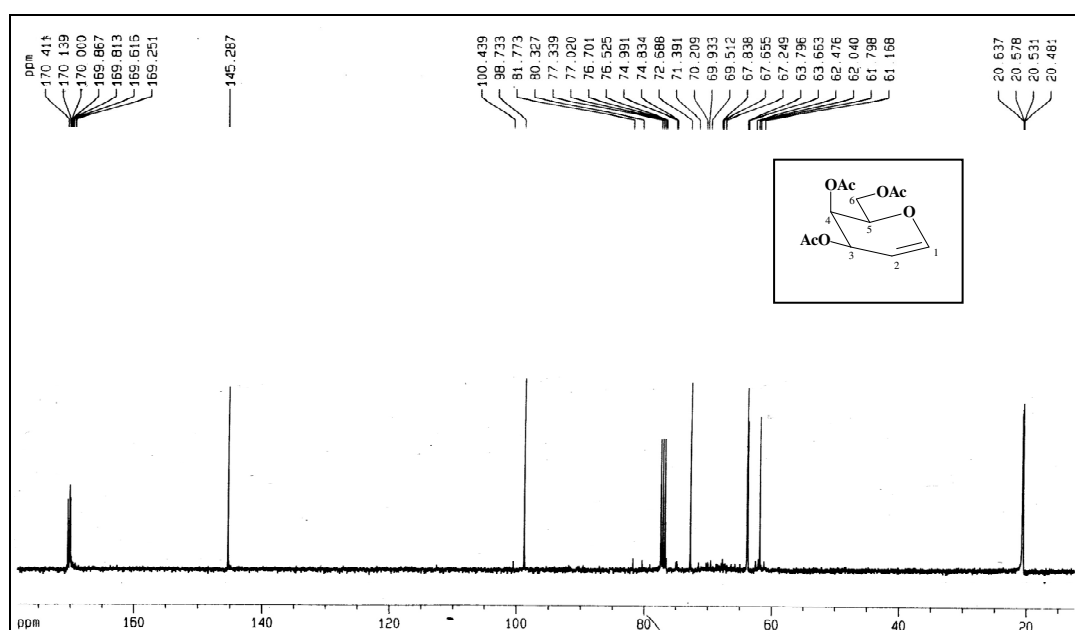
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **22** (Figura 4.43) foi observado, entre outros sinais, um duplete duplo em  $\delta 6,46$ , correspondente a H-1 com constantes de acoplamento de 6,3 e 1,7 Hz devido ao seu acoplamento com H-2 e H-3.



**Figura 4.43** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **22** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

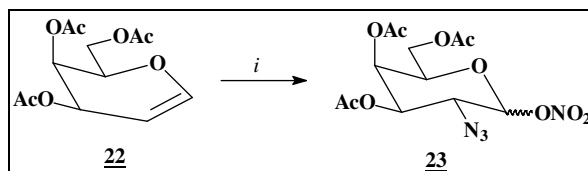
Foi observado também um duplo duplo duplo, relativo a H-2, em  $\delta$  4,73 com constantes de acoplamento de 6,3, 2,7 e 1,4 Hz devido ao seu acoplamento com H-1, H-3 e H-4, respectivamente. Os demais sinais de ressonância aparecem na forma de multipletos.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **22** (Figura 4.44) foram observados os sinais de ressonância de C-1 e C-2 em  $\delta$  145,3 e  $\delta$  98,7, respectivamente. Foram observados também os sinais dos demais carbonos do anel piranosídico, dos carbonos metílicos e carbonílicos dos grupos acetila.



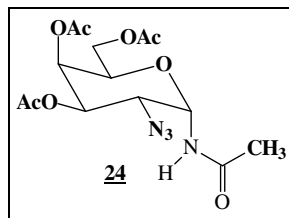
**Figura 4.44** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **22** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

Por meio da reação de azidonitração de **22** foi obtido o nitrato de 2-azido-2-desoxi-3,4,6-tri-*O*-acetil- $\alpha,\beta$ -D-galactopiranosila (**23**), com 68% de rendimento.



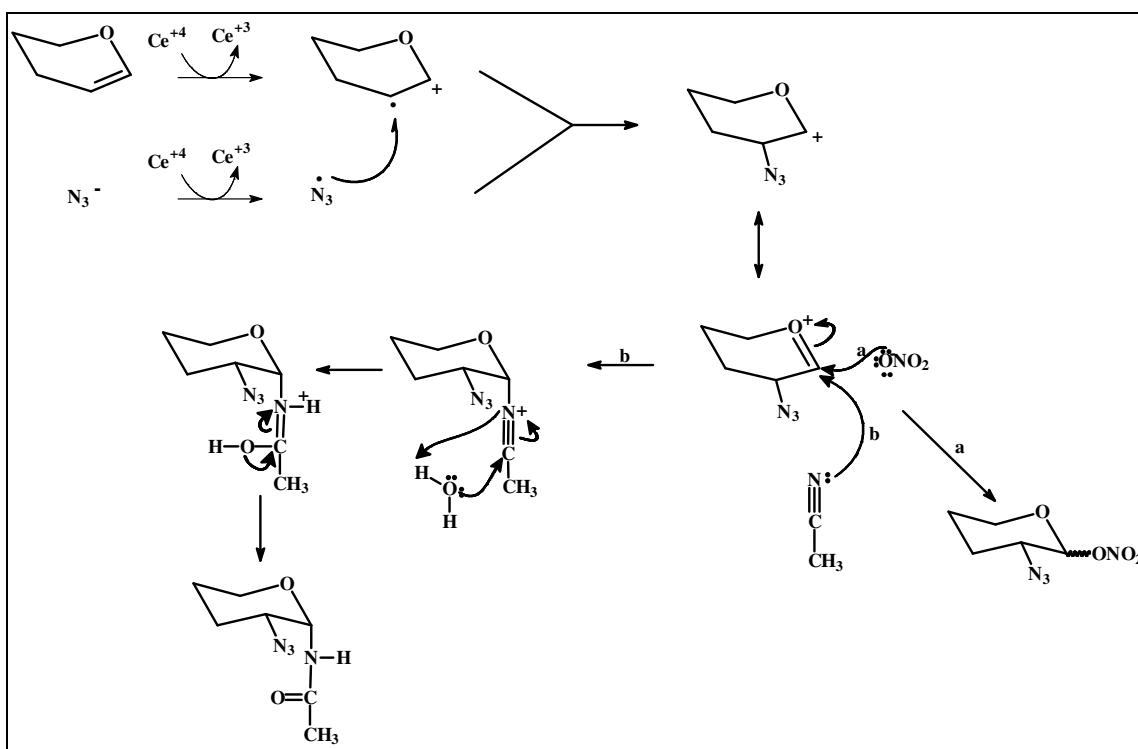
**Figura 4.45** – síntese da mistura anomérica de nitratos de galactopiranosila **23** a partir de **22**.

Essa reação foi realizada utilizando-se nitrato cérico amoniacal como agente oxidante. Obteve-se, como produto principal, uma mistura anomérica do nitrato de galactopiranosila. Nessa reação, foi observada a formação em menor proporção, de *N*-acetamido-2-azido-2-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranosilamina (**24**).



**Figura 4.46** – Estrutura do derivado acetamido **24**

A formação desse derivado depende da reação do íon oxcarbênio com a acetonitrila utilizada como solvente da reação (Figura 4.47) (LEMIEUX; RATCLIFFE, 1979).



**Figura 4.47** – Mecanismo proposto para a reação de obtenção dos derivados azidonitrato **23** (caminho *a*) e acetamido **24** (caminho *b*) na reação de azidonitração. Adaptado de LEMIEUX; RATCLIFFE, 1979.

A reação de azidonitração é presumivelmente iniciada pela redução do  $Ce^{+4}$  a  $Ce^{+3}$  o que leva a duas espécies radiculares, uma resultante da oxidação da dupla ligação do

gical e outra resultante da oxidação do íon azido (SEEBERGER et al, 2000). Ocorre, então, a combinação do radical azido com o radical piranosila. A reação procede de modo régio e estereosseletivo e depende da configuração de C-4. Um substituinte axial em C-4 confere seletividade para a formação do derivado D-galacto, com o grupo azido em equatorial (SEEBERGER et al, 2000). Em seguida, a transferência de um elétron leva ao íon 2-azido oxacarbênio estabilizado no qual o ânion nitrato é adicionado para dar uma mistura anomérica de nitrato de 2-azido-2-desoxiglicopiranosila.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **23** (Figura 4.48) foram observados os sinais de ressonância dos hidrogênios metílicos dos grupos acetila de  $\delta$ 2,17 a  $\delta$ 2,03 e os sinais dos hidrogênios do anel piranosídico. Foi observada uma proporção de aproximadamente 4:1 do anômero *alfa* em relação ao *beta*.

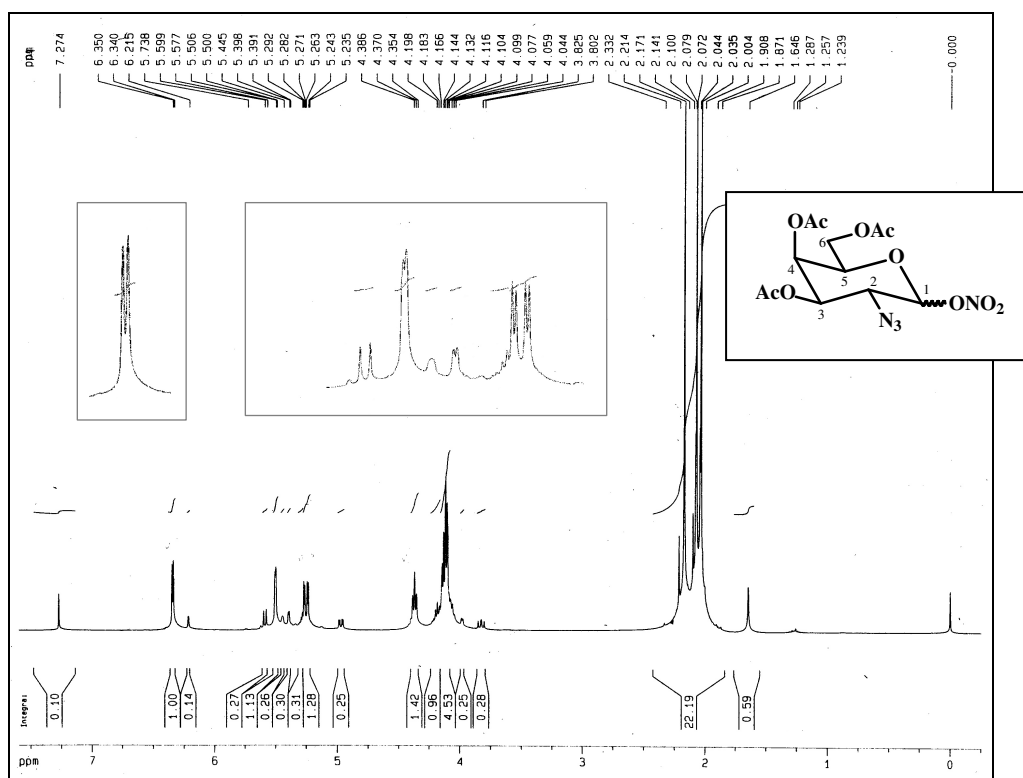
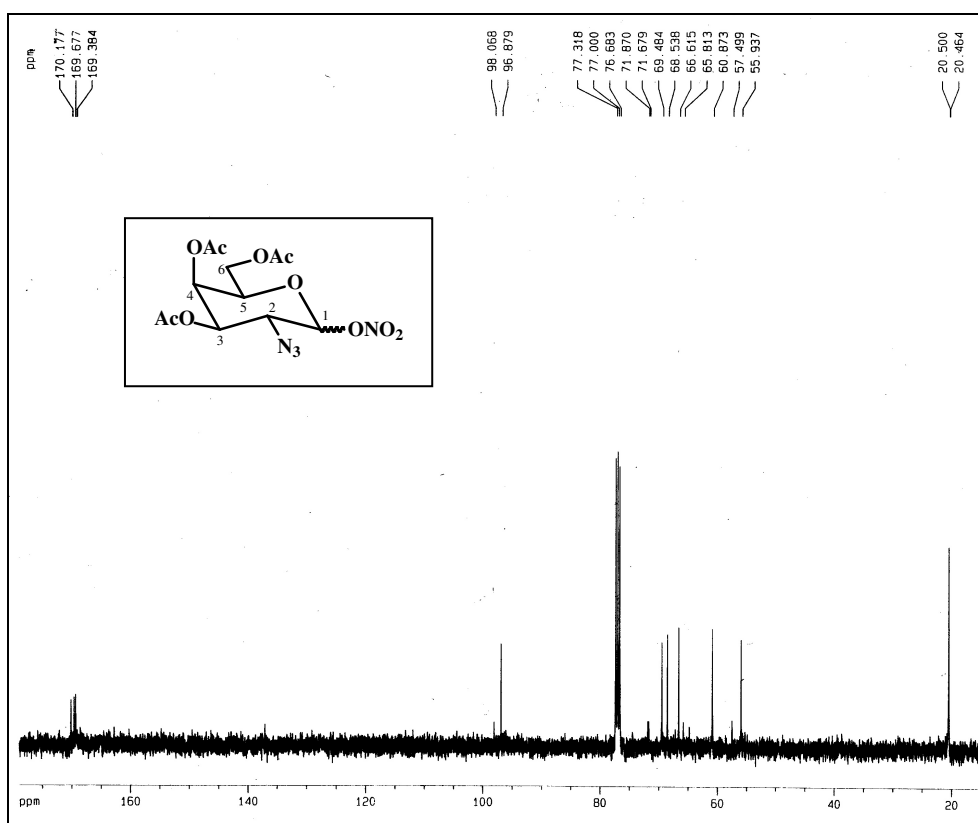


Figura 4.48 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **23** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

Mais detalhadamente foi possível observar os dois dupletos correspondentes aos hidrogênios anoméricos, sendo aquele com constante de acoplamento de 4,1 Hz (a  $\delta$  6,34) correspondente ao anômero *alfa* e o outro com constante de acoplamento de 8,9 Hz (a  $\delta$  5,59), relativo ao anômero *beta*. Foi possível observar o dupletos duplo

correspondente ao H-3 $\alpha$  com constantes de acoplamento de 11,3 e 2,9 Hz (a  $\delta$  5,25). O duplete com constante de acoplamento de 2,9 Hz correspondente a H-4 $\alpha$  foi observado em  $\delta$  5,50 e seu correspondente no anômero *beta* foi observado em  $\delta$  5,39 com constante de acoplamento de 3,0 Hz.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **23** (Figura 4.49) foram observados os sinais de ressonância dos carbonos anoméricos a  $\delta$  96,9 (C-1 $\alpha$ ) e  $\delta$  98,1 (C-1 $\beta$ ). Observaram-se também os sinais de C-2, C-3, C-4, C-5 e C-6 do anômero *alfa* em  $\delta$  55,9,  $\delta$  66,6,  $\delta$  69,5,  $\delta$  68,5 e  $\delta$  60,9, respectivamente. Os sinais de ressonância dos carbonos C-2, C-3, C-4, C-5 e C-6 do anômero *beta* aparecem em  $\delta$  57,5,  $\delta$  65,8,  $\delta$  71,9,  $\delta$  71,7 e  $\delta$  60,8, respectivamente. De  $\delta$  170,2 a  $\delta$  169,4, apareceram os sinais relativos aos carbonos carbonílicos e de  $\delta$  20,5 a  $\delta$  20,4, os sinais dos carbonos metílicos dos grupos acetila.

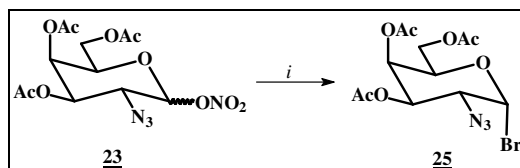


**Figura 4.49** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **23** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

O grupo nitrato na posição anomérica pode ser facilmente substituído por um grupo hidroxila ou haleto, e permite o acesso rápido a uma variedade de glicosídeos e outros

doadores de grupo glicosila com o grupo azido em C-2 (SEEBERGER et al, 2000). A subsequente redução do grupo azido pode levar à obtenção de derivados contendo o grupo amino em C-2 (SEEBERGER et al, 2000).

Na etapa seguinte foi sintetizado o brometo de 2-azido-2-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranosila (**25**) (82% de rendimento) a partir do nitrato correspondente utilizando-se brometo de lítio (LEMIEUX; RATCLIFFE, 1979).



*i*-LiBr, CH<sub>3</sub>CN, t. a., 82%

**Figura 4.50** – síntese do brometo de 2-azido-2-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranosose (**25**) a partir de **23**

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **25**, o sinal de ressonância de H-1 aparece como um duplete, com constante de acoplamento de 3,8 Hz, em  $\delta$  6,48 e o sinal relativo a H-2 aparece como um duplete duplo centrado em  $\delta$  3,99, com constantes de acoplamento de 10,7 e 3,8 Hz. Um duplete duplo em  $\delta$  5,34, com constantes de acoplamento de 10,7 e 3,2 Hz, foi atribuído a H-3 e o duplete centrado em  $\delta$  5,51, com constante de acoplamento de 3,2 Hz, foi atribuído a H-4. O sinal de ressonância de H-5 apareceu como um tripleto largo em  $\delta$  4,49, com constante de acoplamento de 6,4 Hz. Um multiplete de  $\delta$  4,23 a  $\delta$  4,05 foi atribuído aos dois H-6 e os sinais de ressonância dos grupos metila apareceram de  $\delta$  2,20 a  $\delta$  2,01.

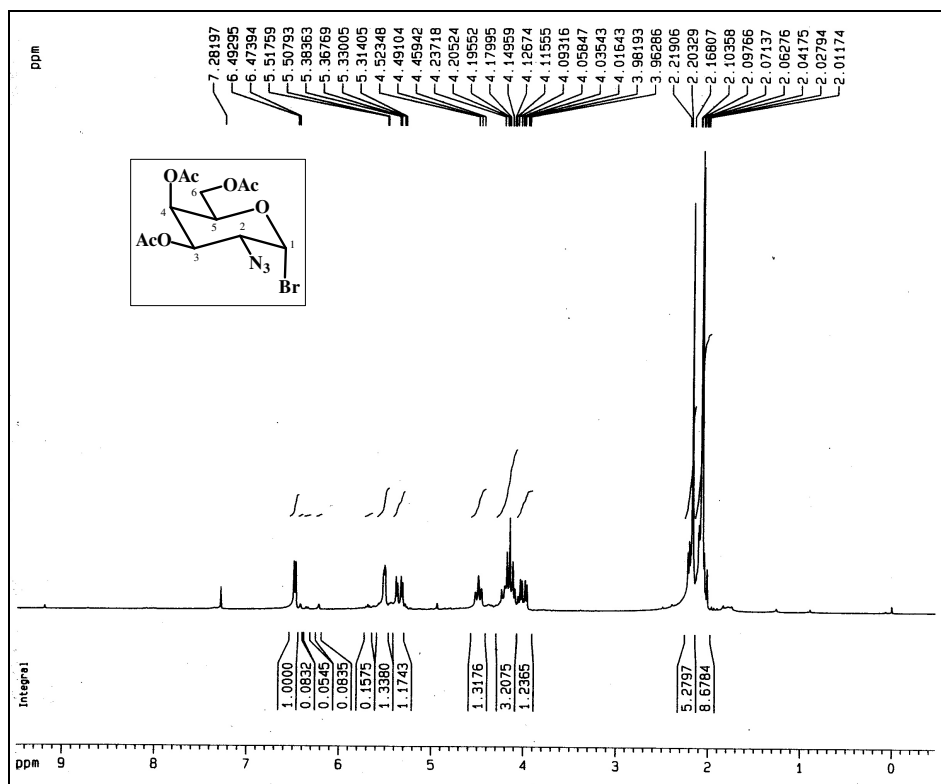


Figura 4.51 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **25** ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **25**, foram observados os sinais de ressonância relativos a C-1, C-2, C-3, C-4, C-5 e C-6 em  $\delta$  89,1,  $\delta$  58,8,  $\delta$  69,9,  $\delta$  66,7;  $\delta$  71,6,  $\delta$  60,9, respectivamente. Os sinais de ressonância dos carbonos carbonílicos apareceram de  $\delta$  170,4 a  $\delta$  169,6 e aqueles relativos aos carbonos metílicos dos grupos acetila pareceram sobrepostos em  $\delta$  20,7.



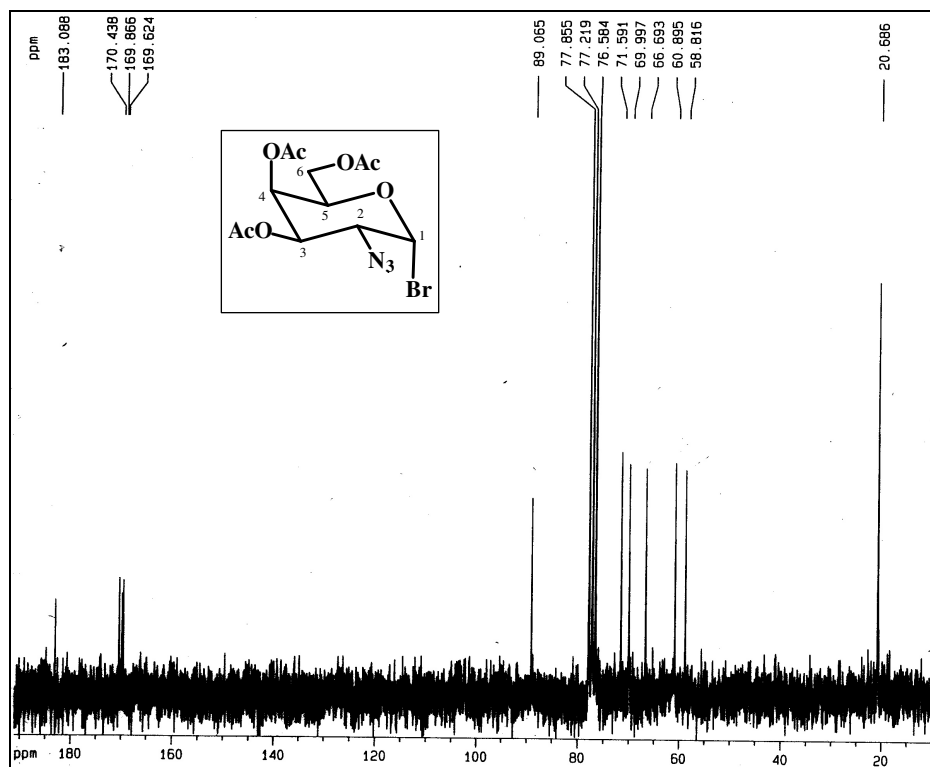
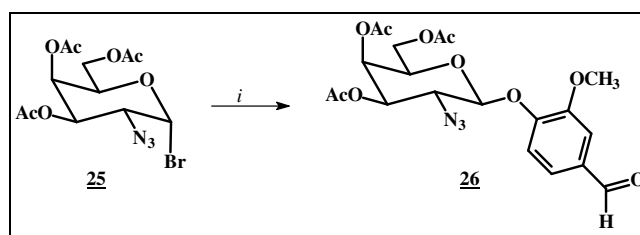


Figura 4.52 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **25** ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)

O brometo **25** foi submetido a uma reação de glicosilação com a vanilina nas condições já descritas (hidróxido de lítio monohidratado, acetona e água, página 44), o que resultou na obtenção do 2-azido-2-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (**26**) com 45% de rendimento.



*i*-vanilina (**15**),  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 45%

Figura 4.53– Síntese do galactosídeo **26** a partir de **25**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **26** (Figura 4.54) foi observado, entre outros sinais, um simpleto em  $\delta$ 3,94, correspondente ao sinal de ressonância dos hidrogênios do grupo metoxila e outro em  $\delta$ 9,90, relativo ao hidrogênio do grupo formila.

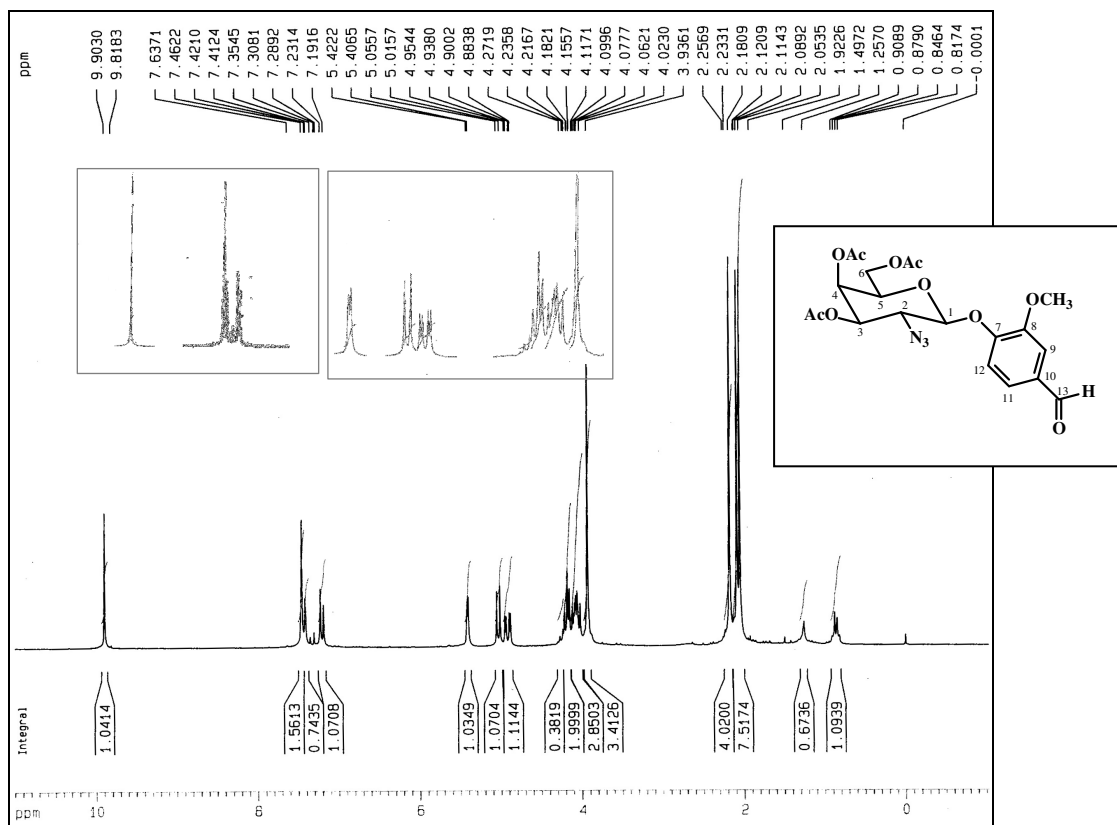


Figura 4.54 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **26** ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).

Na região de sinais de ressonância de hidrogênios aromáticos foi observado um duplete aparente em  $\delta$  7,21 com constante de acoplamento de 7,9 Hz correspondente ao sinal de H-12 e um multiplete (de  $\delta$  7,46 a  $\delta$  7,41) relativo aos sinais de ressonância de H-9 e H-11.

Nesse espectro foi possível observar o duplete em  $\delta$  5,03 com constante de acoplamento de 8,0 Hz, um duplete duplo em  $\delta$  4,92 com constantes de acoplamento de 10,8 e 3,2 Hz e outro duplete em  $\delta$  5,41 com constante de 3,2 Hz. Esses sinais correspondem a H-1, H-3 e H-4, respectivamente. O sinal de ressonância de H-2 ficou sobreposto ao multiplete em  $\delta$  4,29-4,02, juntamente com os sinais de ressonância de H-5, H-6 e H-6'.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 4.55) foram observados, como esperado, seis sinais da porção carboidrato, seis sinais de carbonos aromáticos, um sinal correspondente ao carbono do grupo metoxila ( $\delta$  56,2), um sinal relativo ao carbono do grupo formila ( $\delta$  191,0), além dos sinais dos carbonos das demais carbonilas dos grupos acetila. O sinal de ressonância de C-2 foi observado em  $\delta$  60,8 e foi possível

sua distinção do sinal relativo a C-6 ( $\delta$  61,4) por meio da análise do subspectro DEPT 135.

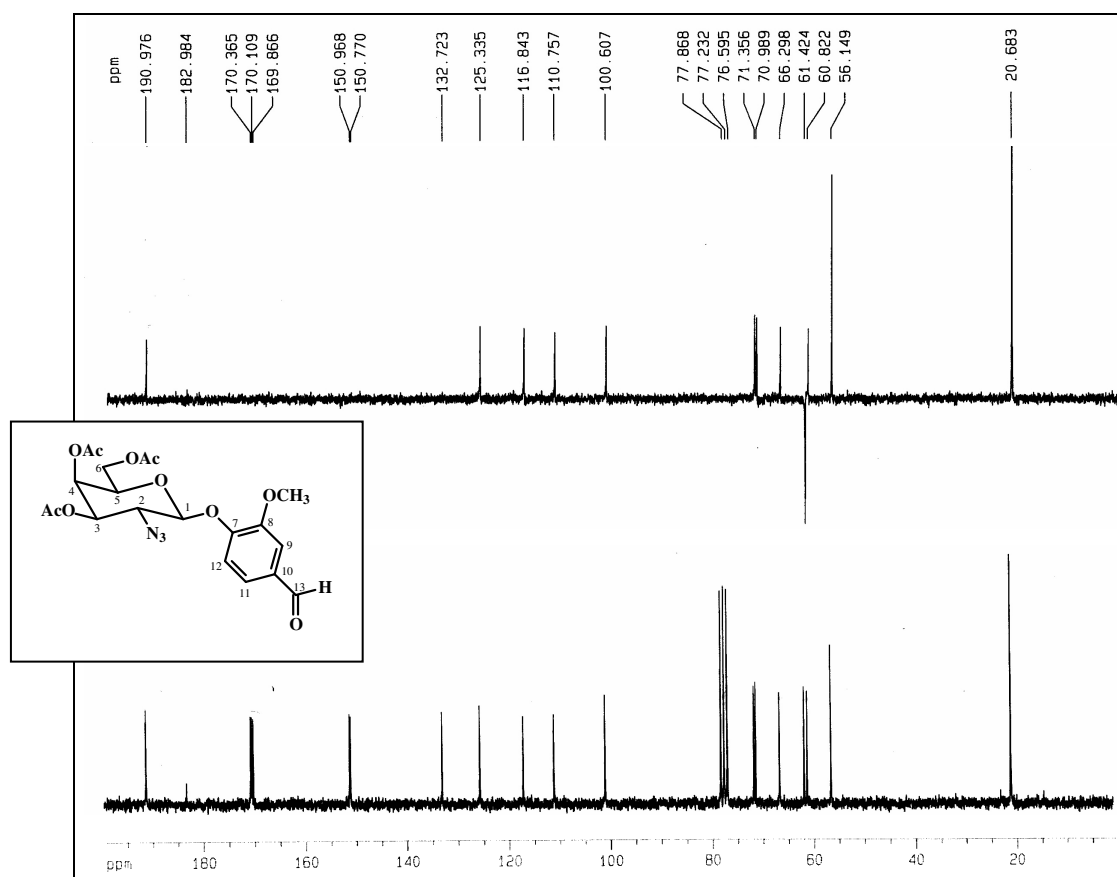
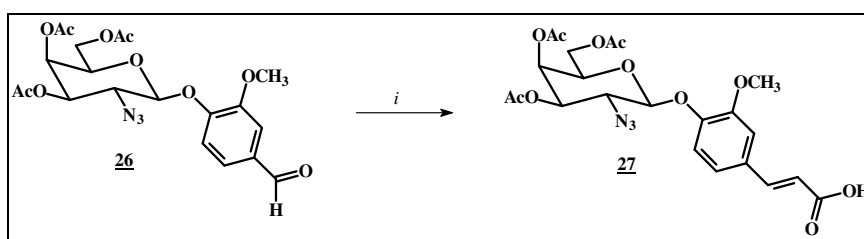


Figura 4.56 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e subspectro DEPT 135 de **26** ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).

O glicosídeo **26** foi submetido à reação de Knoevenagel (página 46) para a obtenção do derivado cinâmico **27** com 98% de rendimento.



*i* ( $\text{COOH}$ ) $_2$ CH $_2$ , C $_5$ H $_5$ N, C $_5$ H $_{11}$ N, 110  $^\circ\text{C}$ , 98%.

Figura 4.56 – síntese do ácido **27** a partir de **26**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **27** (Figura 4.57), foi observado, entre outros sinais, um duplete em  $\delta$  7,73 e outro em  $\delta$  6,37 (com constantes de acoplamento de 15,9 Hz),

correspondentes aos sinais de ressonância dos dois hidrogênios olefínicos H-13 e H-14, respectivamente, e um simpleto em  $\delta$  3,91, relativo ao sinal de ressonância dos hidrogênios do grupo metoxila. Os sinais de ressonância dos hidrogênios aromáticos aparecem como um multipeto em  $\delta$  7,28-7,10. Um sinal largo em  $\delta$  5,40 foi atribuído a H-4 e um multipeto em  $\delta$  4,95-4,85 foi atribuído a H-1 e H-3. Os sinais de ressonância de H-2, H-5, H-6 e H-6' apareceram na forma de um multipeto em  $\delta$  4,26-3,99. Um simpleto largo centrado em  $\delta$  9,34 foi atribuído ao sinal de ressonância do hidrogênio do grupo OH.

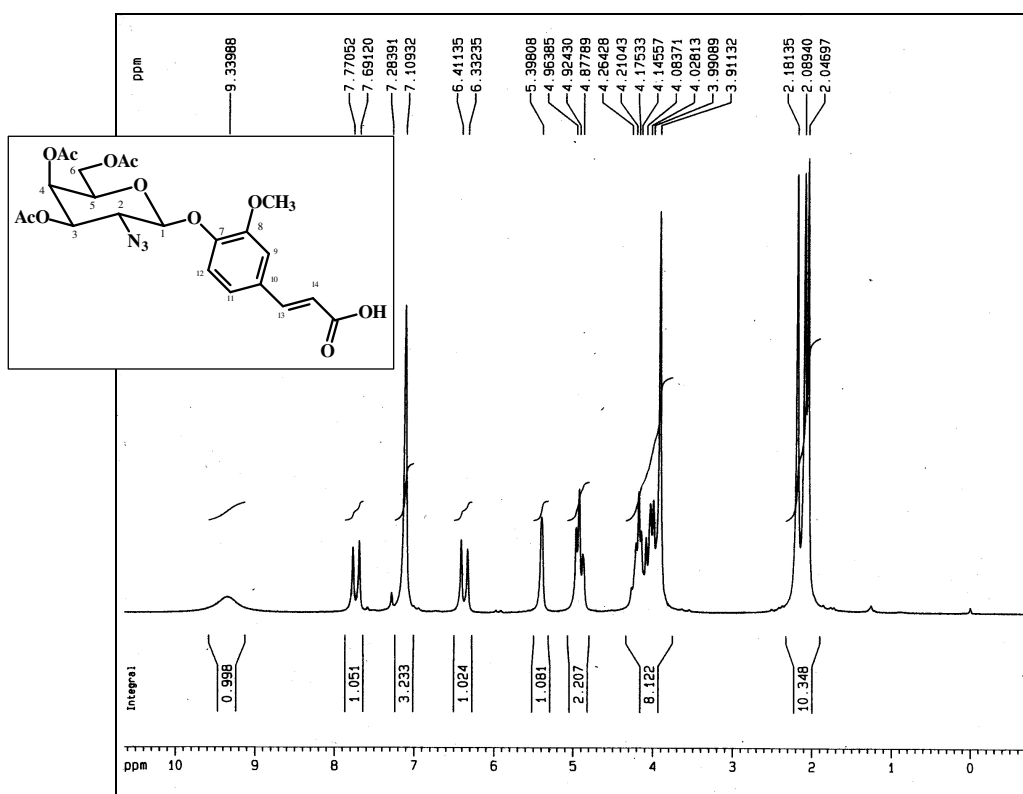


Figura 4.57 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  **27** ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **27** (Figura 4.58, página 84) foi possível observar, entre outros sinais, a presença de um sinal em  $\delta$  146,5 e outro em  $\delta$  118,2, correspondentes aos carbonos olefínicos C-13 e C-14, respectivamente. Além disso, foi observado um sinal em  $\delta$  172,1 correspondente ao carbono carboxílico e outro em  $\delta$  56,1, correspondente ao sinal de ressonância do carbono do grupo metoxila.

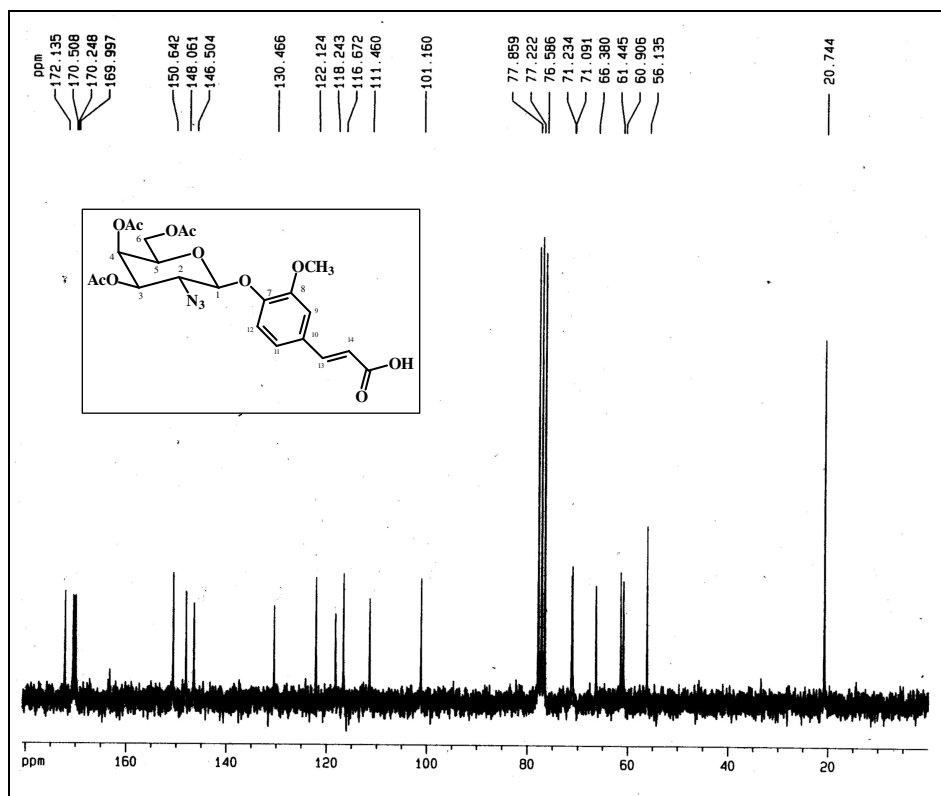
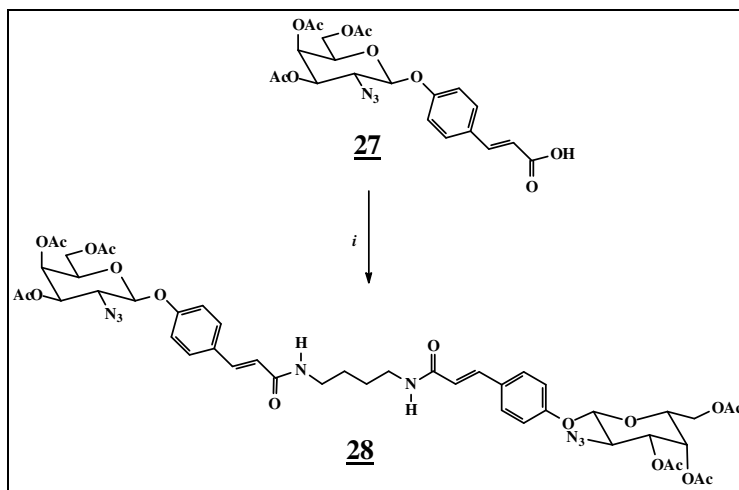


Figura 4.58 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  **27** ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).

O derivado (**27**) reagindo com DCC, NHS seguido por acoplamento com 1,4-butanodiamina (condições de reação descritas nas páginas 67-70) deu origem ao dímero protegido (**28**) (27% de rendimento).



*i*- DCC, NHS,  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ , t.a., 27%

Figura 4.59 – Síntese do dímero **28** a partir de **27**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **28** (Figura 4.60, página 85) foram observados os sinais correspondentes aos hidrogênios do monômero **27**. Além desses, foram observados

dois multipletos que caracterizam o dímero: em  $\delta$  3,42-3,29 e outro em  $\delta$  1,66-1,50, correspondentes aos sinais de ressonância dos hidrogênios metilênicos H-16 e H-17, respectivamente.

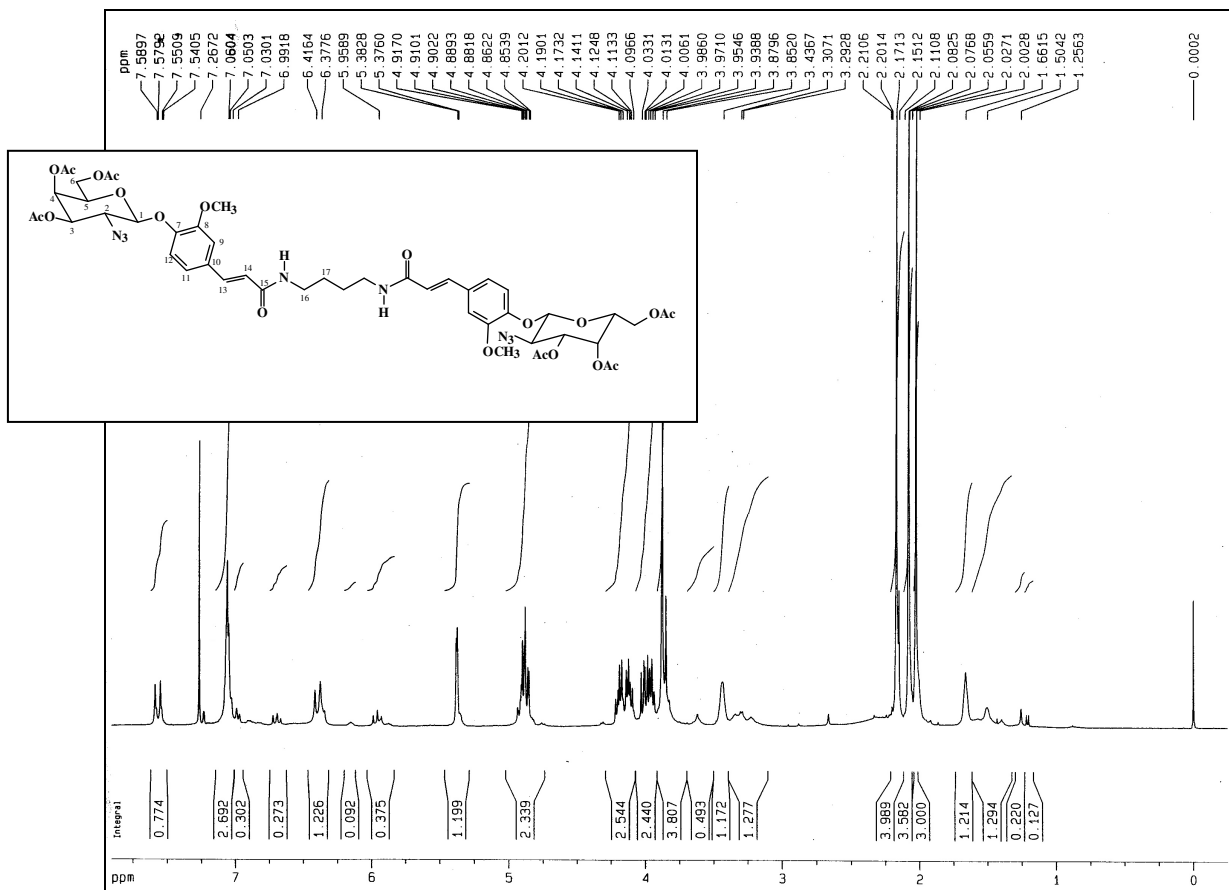


Figura 4.60 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **28** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **28** foram observados, além dos sinais de ressonância dos carbonos comuns ao monômero correspondente **27**, um em  $\delta$  39,2 e outro em  $\delta$  26,9, correspondentes a C-16 e C-17, respectivamente. A natureza metilênica desses carbonos foi confirmada por inversão dos sinais no subespectro DEPT135.

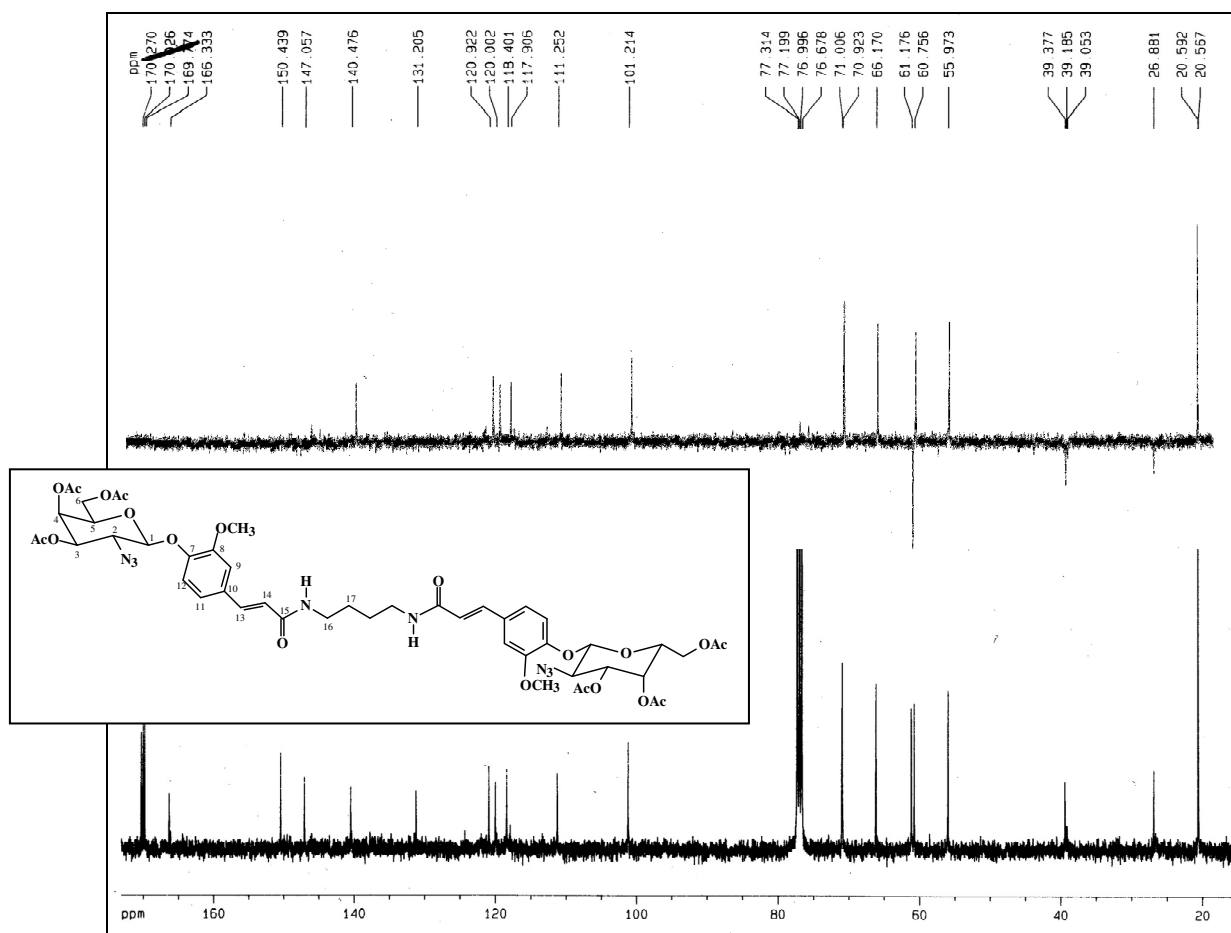
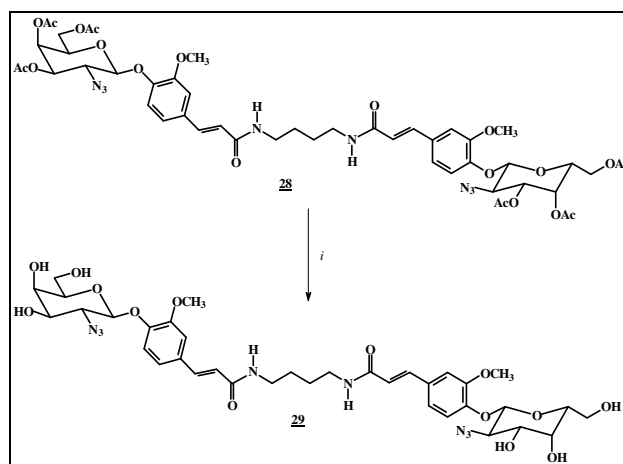


Figura 4.61 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **28** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

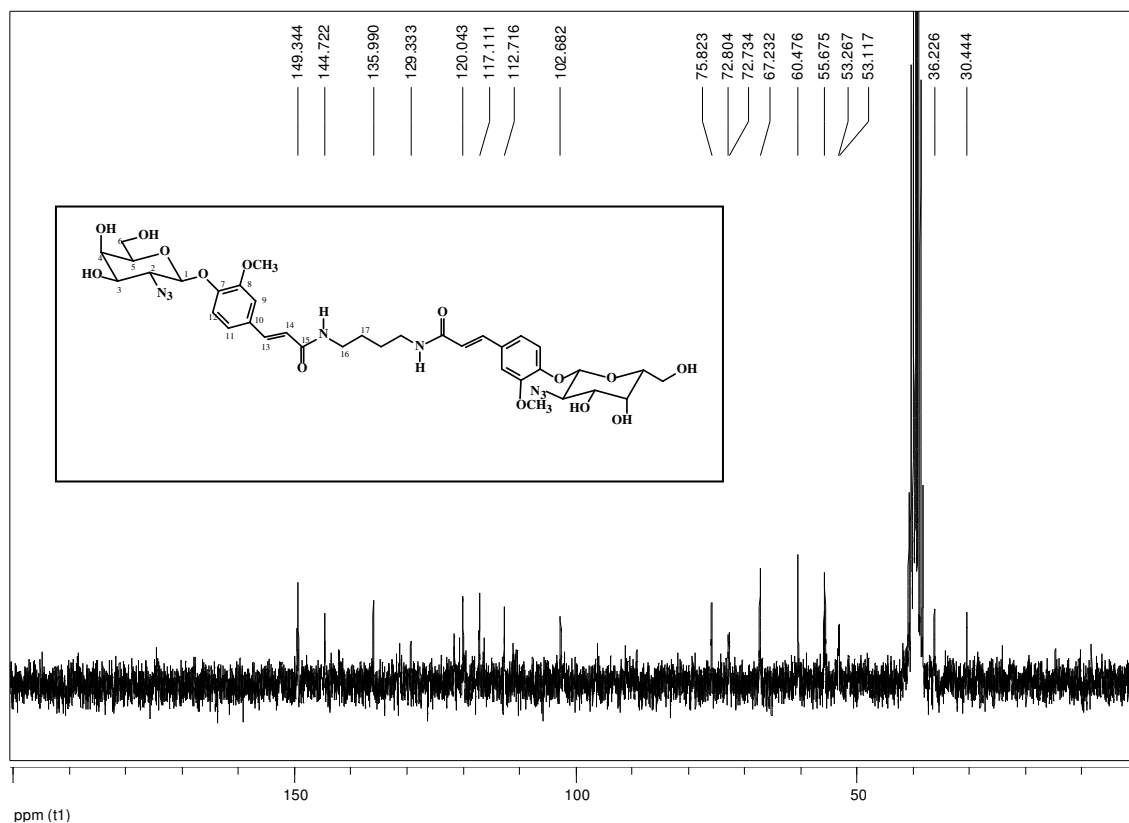
Por reação de transesterificação de **28**, nas condições de Zemplén, obteve-se o dímero desprotegido (**29**).



$i$   $\text{NaOCH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $0^\circ\text{C}$

Figura 4.62 – Síntese do dímero desprotegido (**29**) a partir de (**28**).

Embora o dímero **29** tenha sido obtido impuro, sua formação pôde ser evidenciada pela análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 4.63). Nesse espectro, são observados os sinais em  $\delta$  149,3 e  $\delta$  117,1, relativos aos carbonos olefínicos C-13 e C-14, respectivamente. Os sinais dos carbonos aromáticos aparecem em  $\delta$  144,7,  $\delta$  136,0,  $\delta$  129,3,  $\delta$  120,0 e  $\delta$  112,7. O sinal relativo a C-7 apareceu sobreposto ao de C-13 em  $\delta$  149,3. O sinal de ressonância do carbono anomérico aparece em  $\delta$  102,7. Os sinais em  $\delta$  75,8,  $\delta$  72,8,  $\delta$  67,2,  $\delta$  60,5 foram atribuídos a C-3, C-5, C-4 e C-6, respectivamente. Os sinais de C-2 e do carbono do grupo metoxila apareceram sobrepostos em  $\delta$  55,7. Os sinais em  $\delta$  36,2 e  $\delta$  30,4 foram atribuídos a C-16 e C-17, respectivamente.

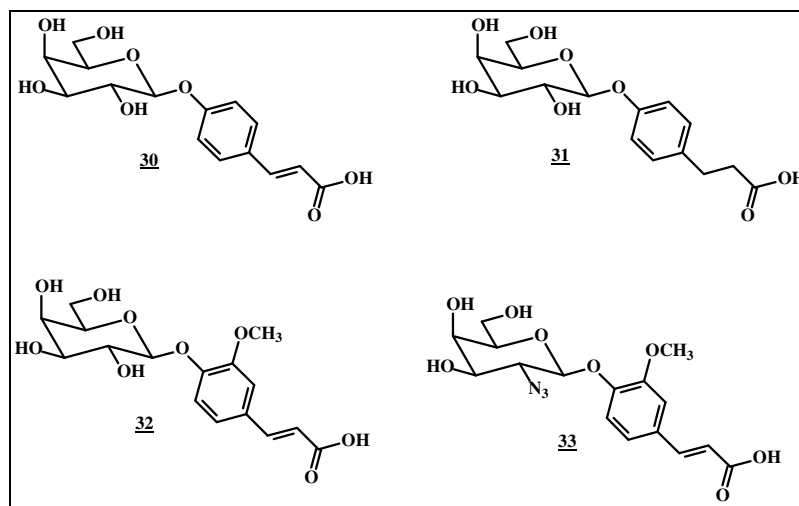


**Figura 4.63** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **29** (DMSO- $d_6$ , 200 MHz).

Devido à sua baixa hidrossolubilidade, não foi realizada a obtenção de quantidades maiores desse material.

Os derivados monoméricos (**6**), (**7**), (**18**) e (**27**) (páginas 46, 50, 65 e 82) foram desprotegidos também por reação de transesterificação, o que resultou na obtenção dos análogos (**30**) (98%), (**31**) (95%), (**32**) (60%) e (**33**) (77%) respectivamente.

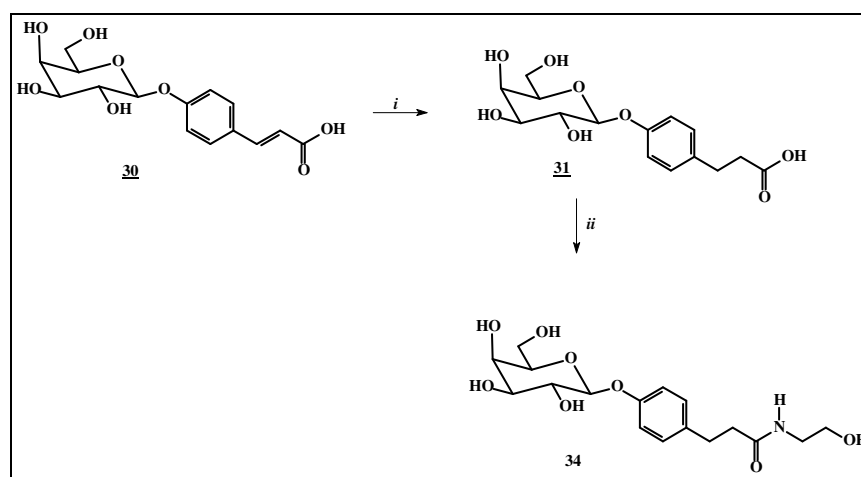




**Figura 4.64** – Estruturas dos galactosídeos desprotegidos (**30**), (**31**), (**32**) e (**33**).

Esses derivados seriam utilizados como análogos dos dímeros para verificar a existência ou não de multivalência em testes biológicos.

O derivado **30** foi convertido em seu análogo reduzido **31** em uma reação de hidrogenação catalítica (95% de rendimento). A reação deste com DIC e HOBT, em presença de 2-aminoetanol, forneceu a amida **34**, com 47% de rendimento.

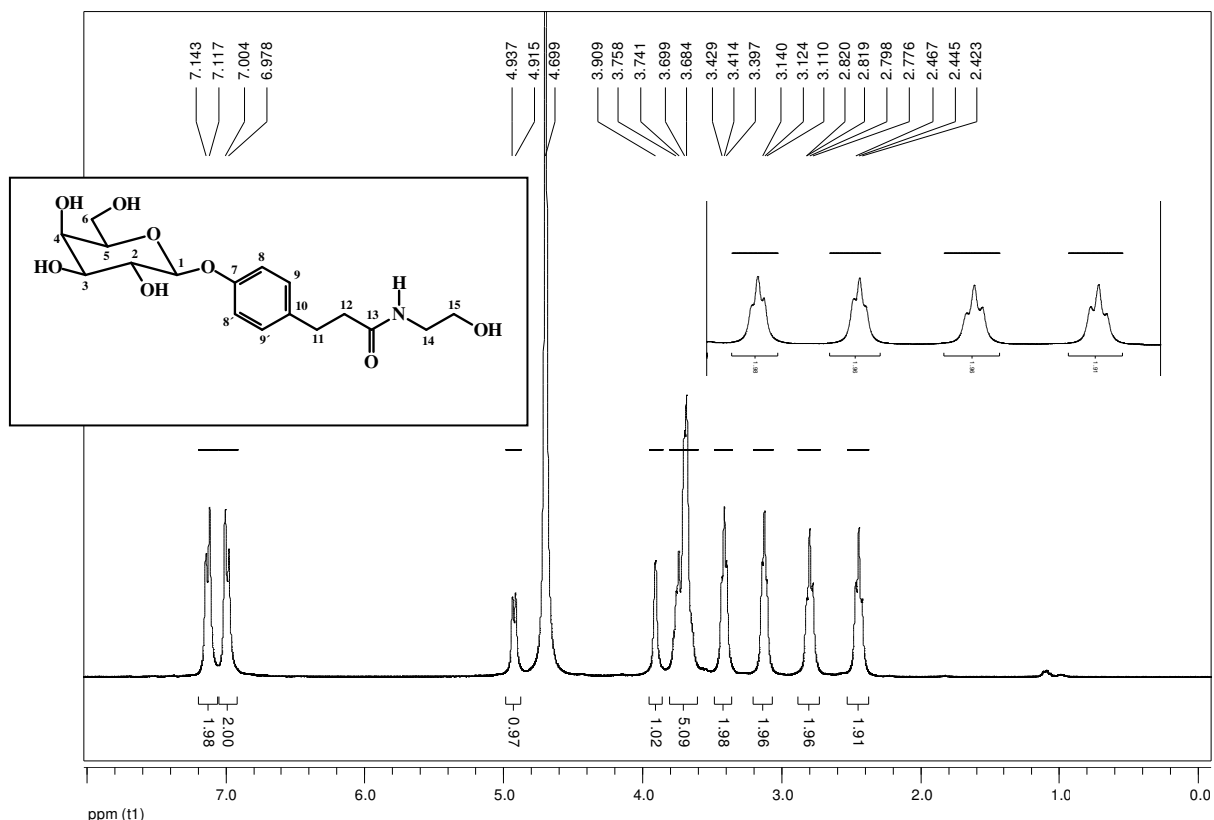


*i*- H<sub>2</sub> -Pd/C, CH<sub>3</sub>OH, t.a., 95%; *ii*) H<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, DIC,HOBT, 60°C, 47%

**Figura 4.65** – Síntese da amida desprotegida (**34**) a partir de **30**.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **34** (Figura 4.66, página 89) foram observados dois dupletos aparentes, um em  $\delta$  7,13 e outro em  $\delta$  6,99, relativos aos sinais de ressonância dos hidrogênios aromáticos H-9/H-9' e H-8/H-8', respectivamente. Um

duplete centrado em  $\delta$  4,93 ( $J_{1,2} = 6,6$  Hz) foi atribuído ao sinal de ressonância de H-1. Os sinais de ressonância dos demais hidrogênios do anel piranosila apareceram na forma de um multipeto em  $\delta$  3,91-3,68. Foi observado um triplete em  $\delta$  3,42 e outro em  $\delta$  3,12, com constantes de acoplamentos 4,8 Hz, atribuídos a H-15 e H-14, respectivamente. Um triplete em  $\delta$  2,80 e outro em  $\delta$  2,44, com constantes de acoplamento de 6,7 foram atribuídos a H-12 e H-11, respectivamente.



**Figura 4.66** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **34** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **34** (Figura 4.67, página 90) foram observados os sinais de ressonância de C-1, C-2, C-4 e C-6, respectivamente em  $\delta$  100,9;  $\delta$  70,5;  $\delta$  68,4 e  $\delta$  60,7. Os sinais em  $\delta$  75,3 e  $\delta$  72,5 foram atribuídos a C-3 e C-5, sendo sua atribuição intercambiável. Além dos sinais dos carbonos aromáticos, foram observados também os sinais dos carbonos metilênicos em  $\delta$  59,8,  $\delta$  41,1,  $\delta$  37,6 e  $\delta$  30,6, correspondentes a C-15, C-14, C-12 e C-11.

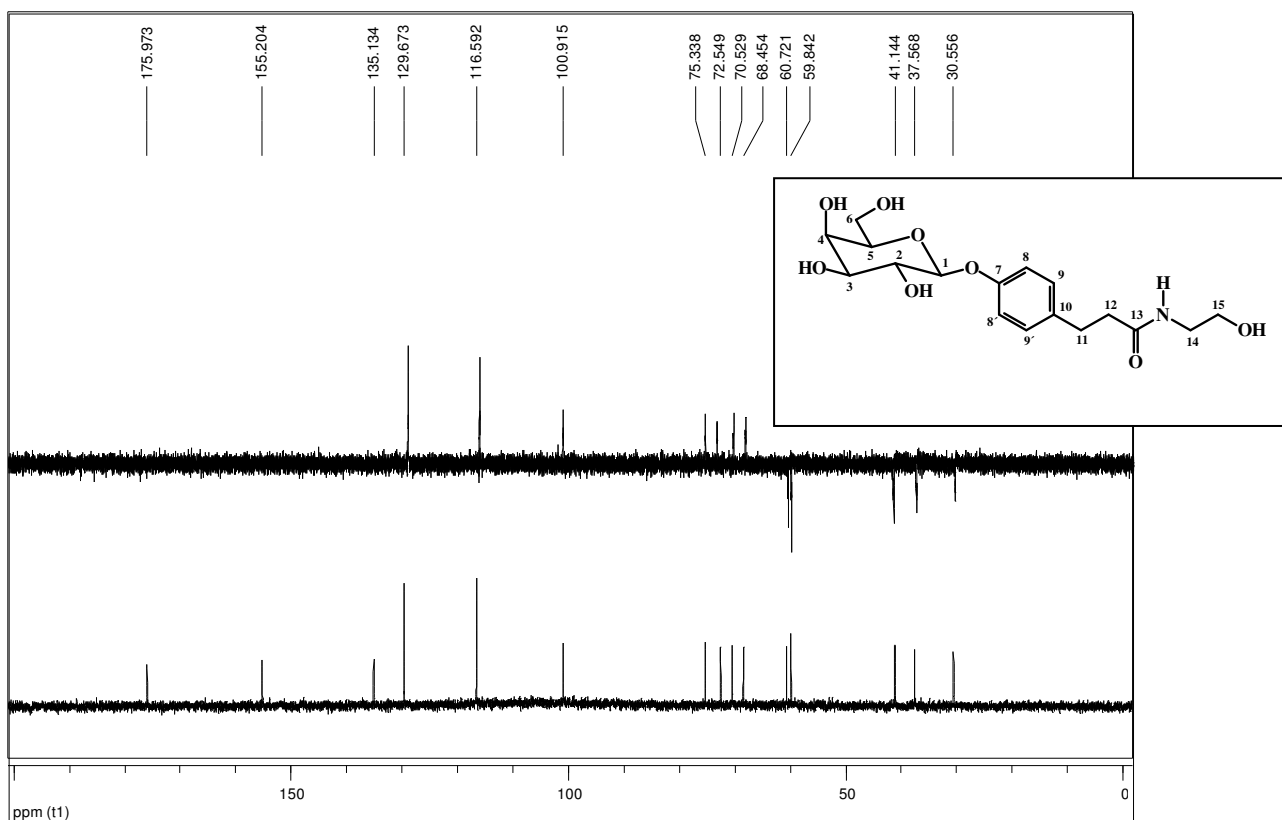


Figura 4.67– Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **34** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz).

A reação do derivado protegido **18** com 2-aminoetanol, na presença de diisopropilcarbodiimida (DIC) e HOBT, forneceu a amida **35**, com 69% de rendimento. Em seguida, **35** foi submetido a uma reação de transesterificação, sendo obtido o derivado desprotegido (**36**) (69% de rendimento).

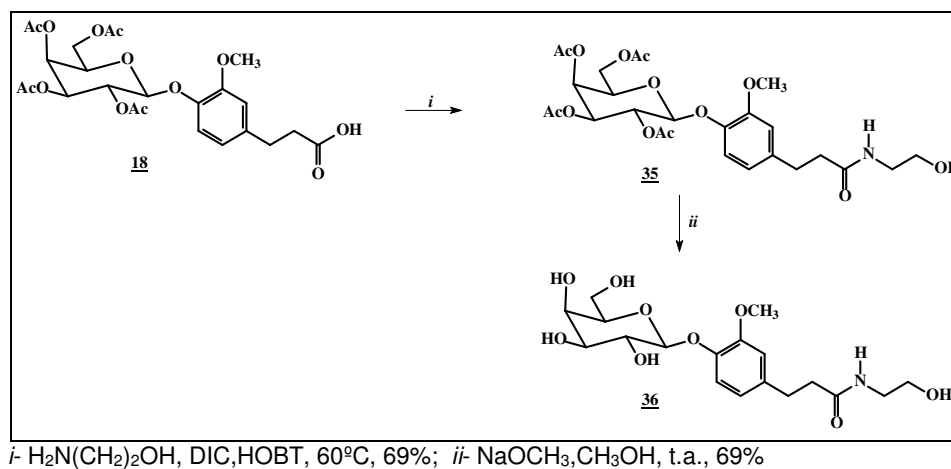
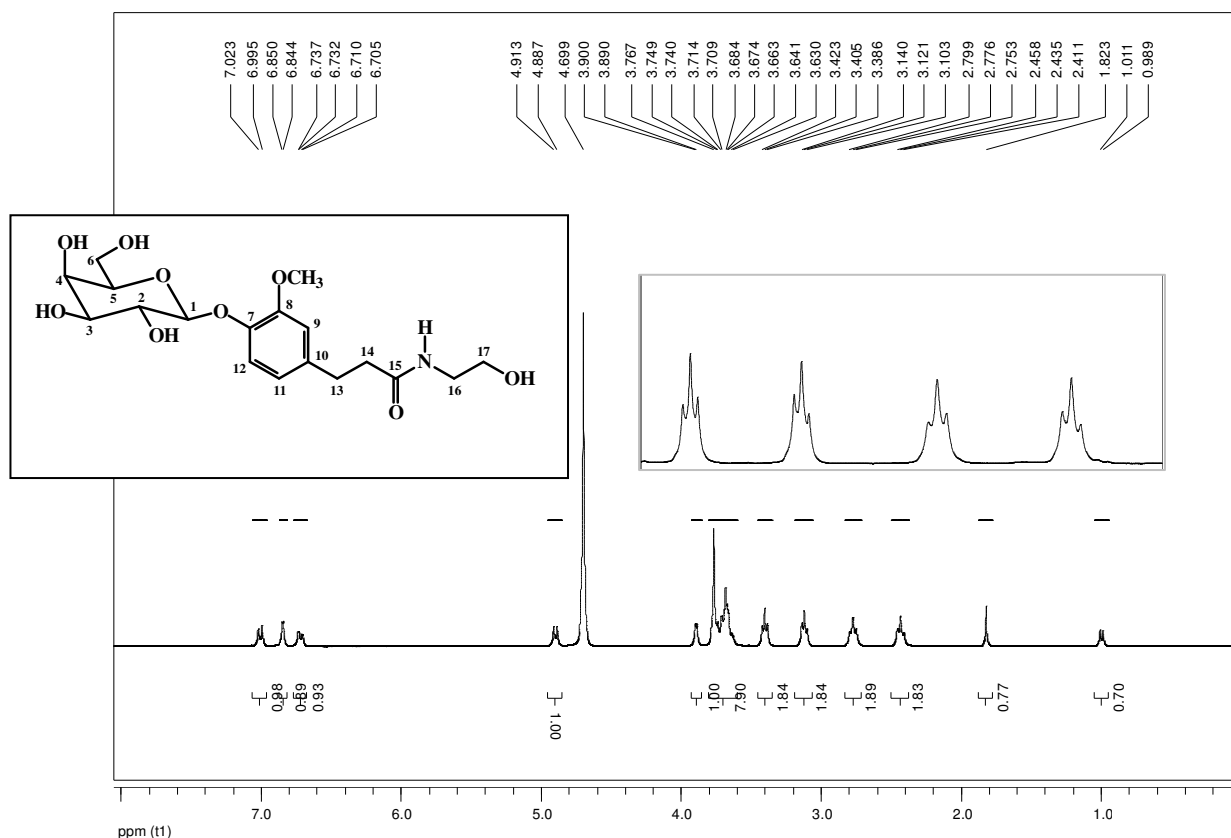


Figura 4.68 – Síntese da amida desprotegida (**36**) a partir de **18**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **36** foi observado um duplete aparente em  $\delta$  7,01, com constante de acoplamento de 8,2 Hz, relativo ao sinal de ressonância de H-12. O sinal largo em  $\delta$  6,85 foi atribuído a H-9 e o duplete duplo aparente centrado em  $\delta$  6,72, com constantes de acoplamento de 8,2 e 1,6 Hz, foi atribuído a H-11. Um duplete centrado em  $\delta$  4,90 foi atribuído ao sinal de ressonância de H-1. Os sinais de ressonância dos demais hidrogênios do anel piranosila e dos hidrogênios do grupo metoxila apareceram na forma de um multiplete em  $\delta$  3,90-3,63. Foi observado um triplete em  $\delta$  3,40 e outro em  $\delta$  3,12, com constantes de acoplamentos 5,7 Hz, atribuídos a H-17 e H-16, respectivamente. Um triplete em  $\delta$  2,78 e outro em  $\delta$  2,43, com constantes de acoplamento de 7,0 Hz foram atribuídos a H-14 e H-13, respectivamente.



**Figura 4.69** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **36** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz).

No subespectro DEPT 135 de **36** (Figura 4.70, página 92) foram observados os sinais de ressonância de C-1, C-2, C-4 e C-6, respectivamente em  $\delta$  101,2;  $\delta$  70,5;  $\delta$  68,4 e  $\delta$  60,7. Os sinais em  $\delta$  75,3 e  $\delta$  72,6 foram atribuídos a C-3 e C-5, sendo intercambiáveis. Além dos sinais dos carbonos aromáticos, foram observados também os sinais dos carbonos metilênicos em  $\delta$  59,9,  $\delta$  41,2,  $\delta$  37,5 e  $\delta$  30,9, correspondentes a C-17, C-16, C-14 e C-13. O sinal do carbono da metoxila apareceu em  $\delta$  55,8.

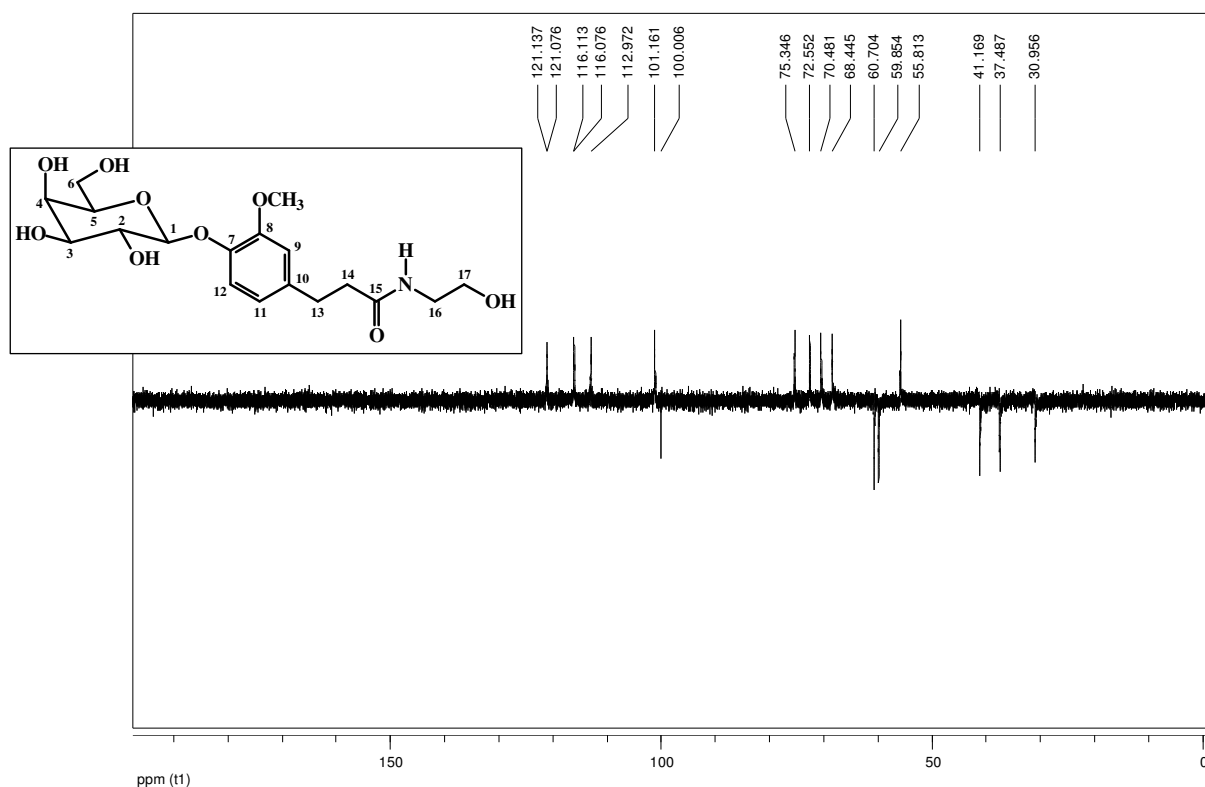


Figura 4.70 – Subespectro DEPT 135 de **36** (D<sub>2</sub>O, 75 MHz).

Para se obter derivados de maior valência, objetivou-se a síntese de tetrâmeros, para se avaliar a existência de efeito *cluster* nos sistemas biológicos a serem testados. Foram sintetizados tetrâmeros cujo núcleo é o pentaeritritol (**37**), o tetracloridrato **38** ou o tetrácido **39**. Os dois últimos, derivados de **37**.

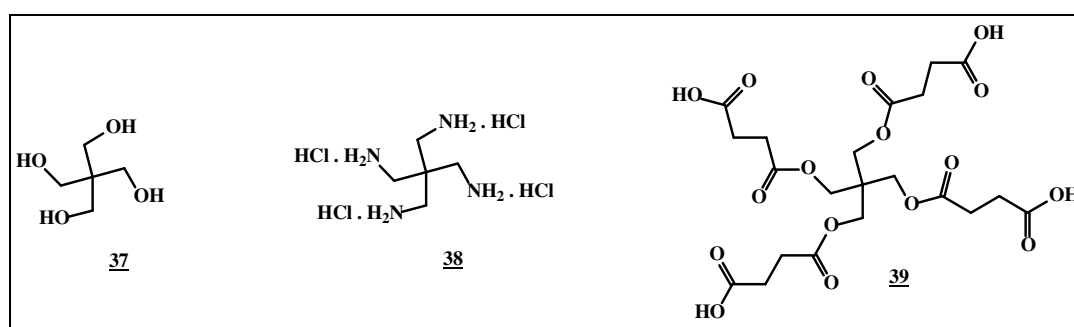
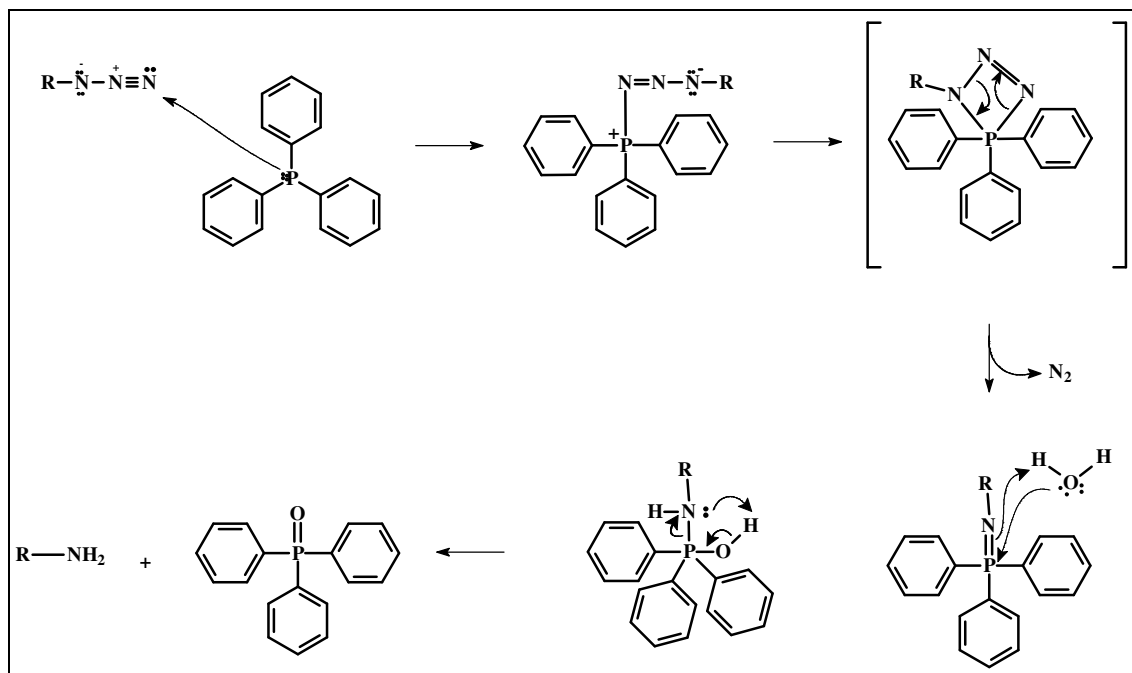


Figura 4.71 – Estrutura dos núcleos tetraméricos **37**, **38** e **39**.

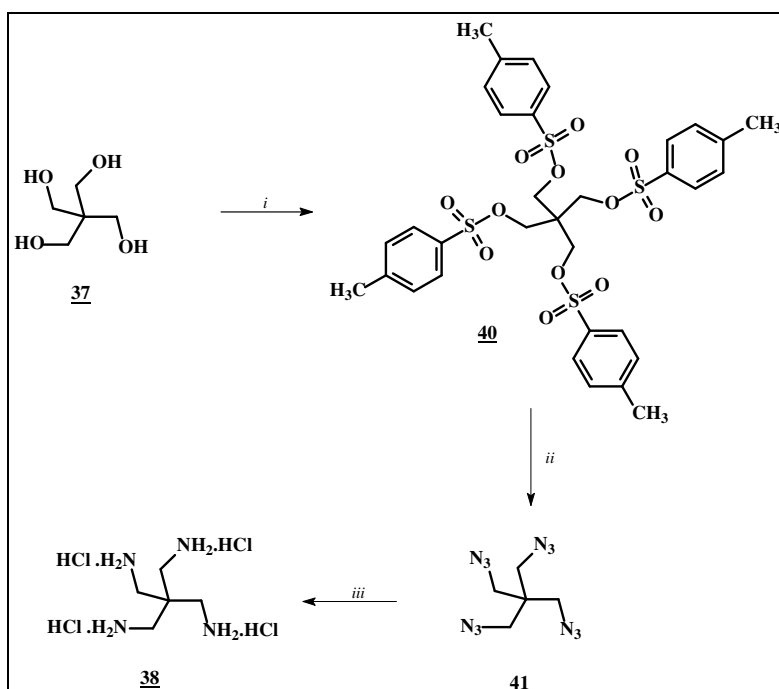
O tetracloridrato **38** pode ser preparado com bons rendimentos pela reação do tetrabenzenossulfonato de pentaeritritila com azida de sódio e subsequente redução do derivado tetrazido com excesso de hidreto de lítio e alumínio (FLEISCHER, 1970).

Adil e colaboradores utilizaram tetrabrometo de pentaeritrila e azida de sódio na obtenção do derivado tetrazido, seguida pela redução de Staudinger (ADIL et al., 2004). Essa reação, que foi desenvolvida por Staudinger e Meyer em 1919, envolve o tratamento de azidas com trifenilfosfina para produzir o intermediário fosfoazido, que ao liberar nitrogênio gasoso dá origem ao iminofosforano que é hidrolisado *in situ*, originando a amina e o óxido de trifenilfosfina (Figura 4.72) (LINDSLEY et al, 2002).



**Figura 4.72** – Mecanismo proposto para a reação de obtenção de derivados amino a partir de azidas correspondentes pelo método de Staudinger (LINDSLEY et al, 2002).

A síntese realizada no presente trabalho foi adaptada da técnica de Adil e colaboradores, tendo como única modificação a substituição do tetrabrometo de pentaeritrila por seu análogo tetratosilato **40**, obtido a partir do pentaeritritol **37**. A reação de **40** com azida de sódio levou à obtenção do derivado tetrazido **41** e a sua conversão em **38** foi realizada nas condições de reação de Staudinger (Figura 4.73).



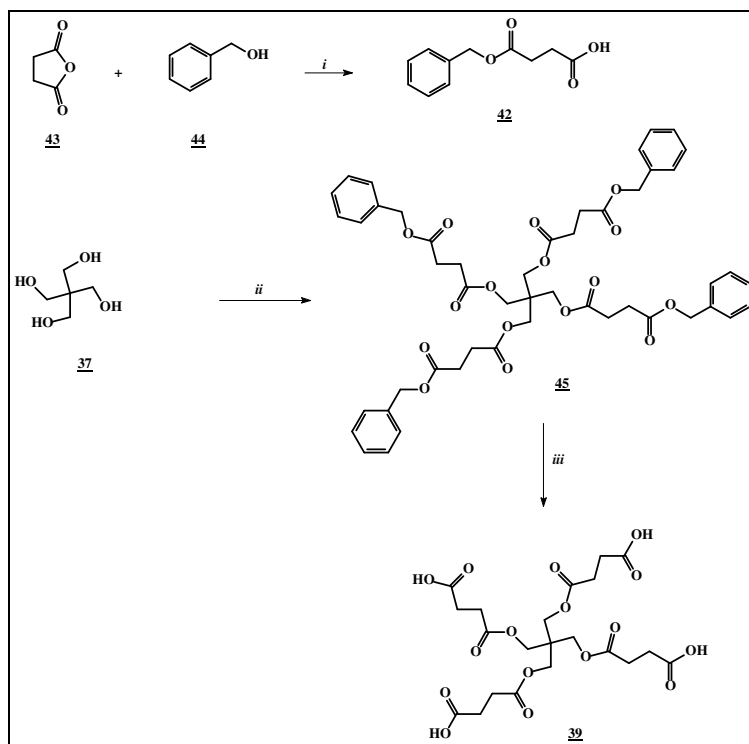
*i*- TsCl, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, -4 °C, 88%; *ii*-NaN<sub>3</sub>, 100 °C; *iii*- a) (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P, NH<sub>4</sub>OH, t.a., b) HCl 68%.

**Figura 4.73** – Esquema de síntese do tetracloridrato **38** a partir do pentaeritritol **37**

Utilizando-se esse método foi possível obter o tetracloridrato (**38**) com 68% de rendimento.

Por razões de segurança (devido ao alto potencial explosivo de azidas orgânicas), o derivado tetrazido (**41**) não foi isolado, mas o solvente utilizado na extração da reação (éter etílico) foi paulatinamente substituído por dioxano. A reação de redução foi realizada em seguida para dar origem ao derivado tetramino, o qual foi precipitado na forma do cloridrato (**38**) correspondente pela adição de ácido clorídrico na última etapa da elaboração.

O núcleo tetrácido (**39**) (Figura 4.74, página 95) foi preparado em duas etapas: 1- reação do pentaeritritol (**37**) com ácido succínico protegido (**42**), obtido pela reação de anidrido succínico (**43**) com o álcool benzílico **44** (ISOMURA et al, 2001), sendo obtido o núcleo protegido **45**; 2- hidrogenação catalítica (H<sub>2</sub>, Pd-C) de **45**. O núcleo **39** foi obtido com 22 % de rendimento global.



*i*- DMAP, t.a., 79%; *ii*-(42), DPTS, DCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 38%; *iii*) H<sub>2</sub> – Pd/C, CH<sub>3</sub>OH, t.a., 68%

Figura 4.74 – Síntese do núcleo tetramérico (39) a partir de 37

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de 45 foi observado um multipletto em δ 7,36-7,35, relativo ao sinal de ressonância dos hidrogênios aromáticos. Foi observado um simpleto em δ 5,14, relativo aos hidrogênios benzílicos H-7, um simpleto em δ 4,15, relativo a H-2 e um multipletto em δ 2,69-2,68, relativo a H-4 e H-5.

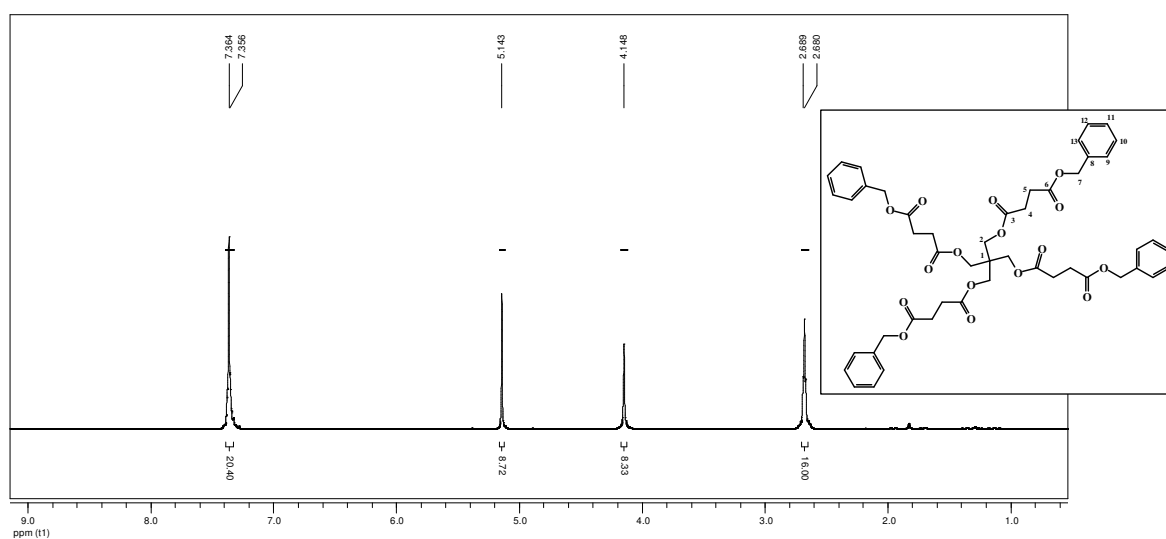
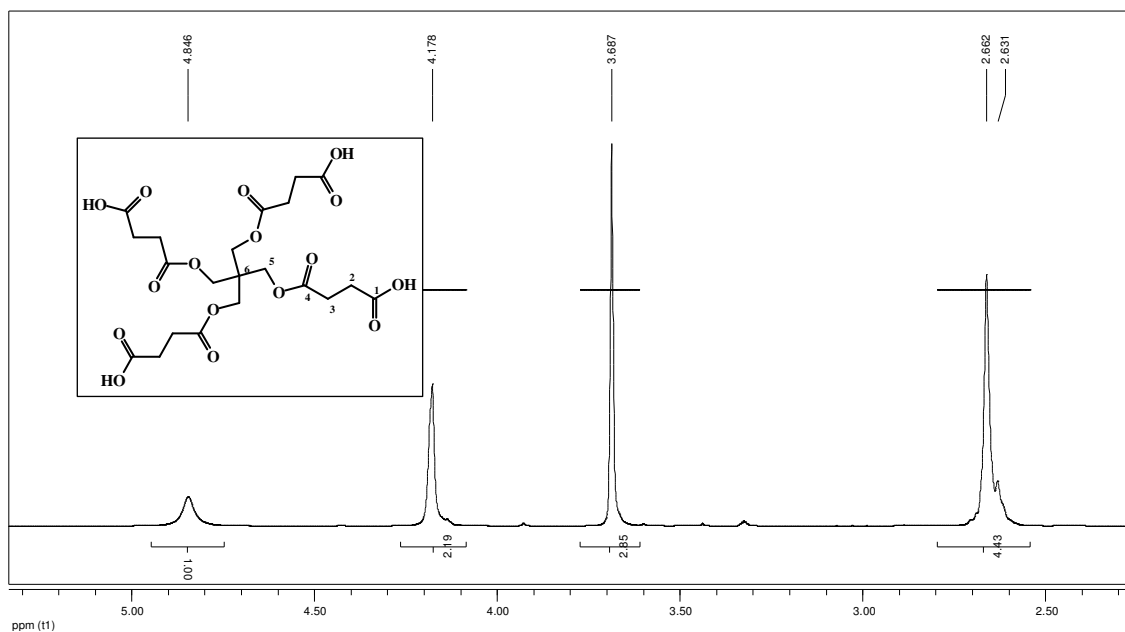


Figura 4.75 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de 45 (CDCl<sub>3</sub> 300 MHz).

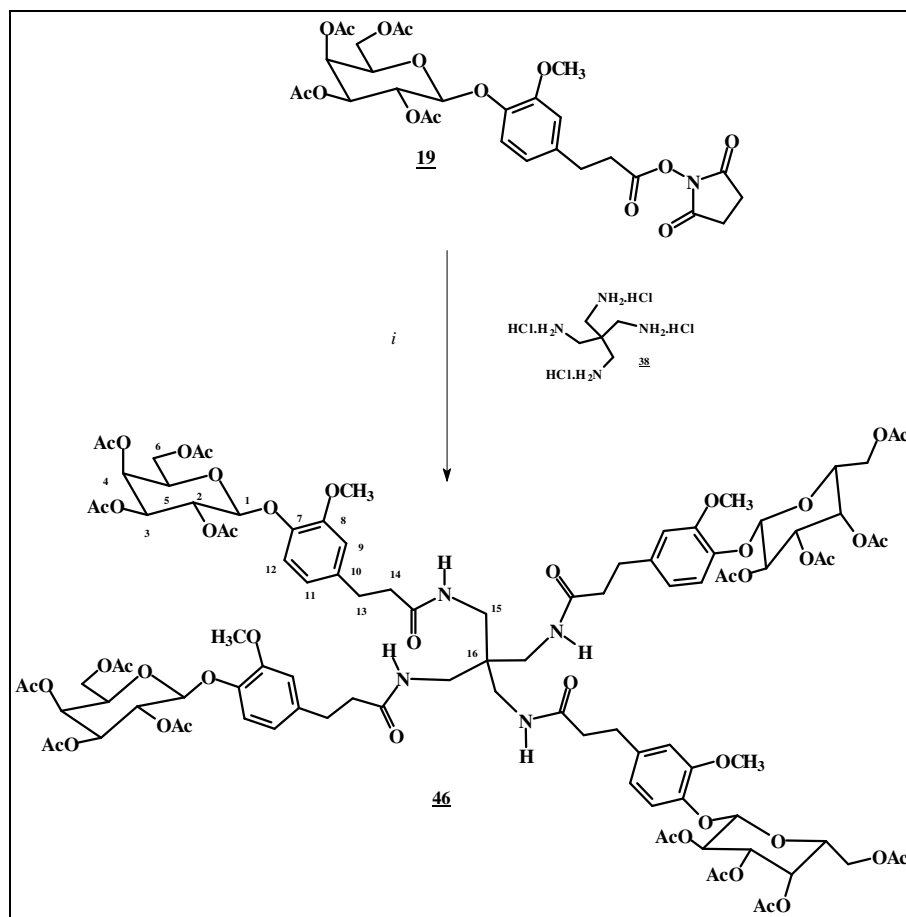


No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **39**, foi observado um simpleto em  $\delta$  4,18, relativo a H-5 e um multipletto em  $\delta$  2,66-2,63, relativo a H-2 e H-3. Os simpletos em  $\delta$  3,69 e 4,85, foram atribuídos aos hidrogênios do solvente utilizado na hidrogenação de **45** (metanol).



**Figura 4.76** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **39** ( $\text{CDCl}_3$  300 MHz).

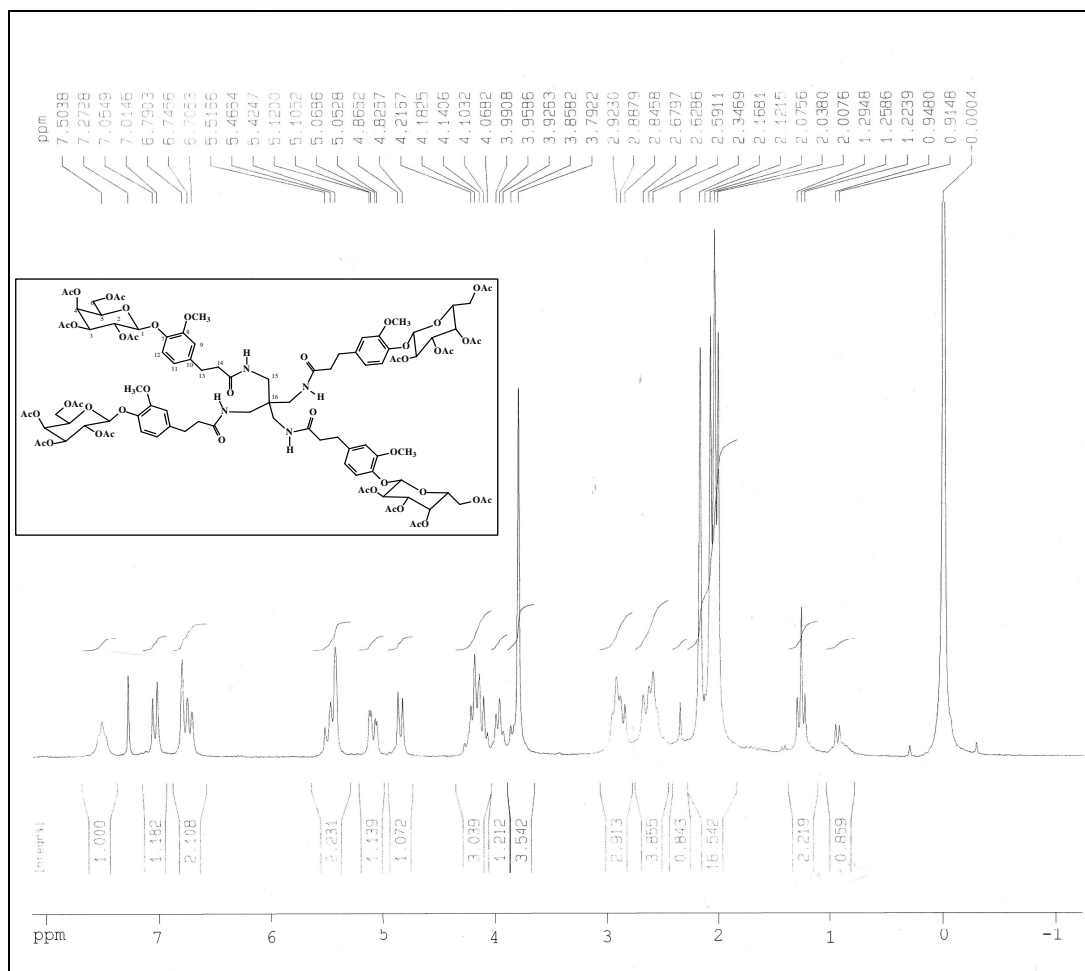
O tetrâmero **46** (Figura 4.77, página 97) foi obtido, com rendimento de 65%, pela reação do aduto **19** com o tetracloridrato **38**, na proporção de 1,7 mol de galactosídeo para cada grupo amino do tetracloridrato, em presença de trietilamina.



*i* (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N, t.a., 65%

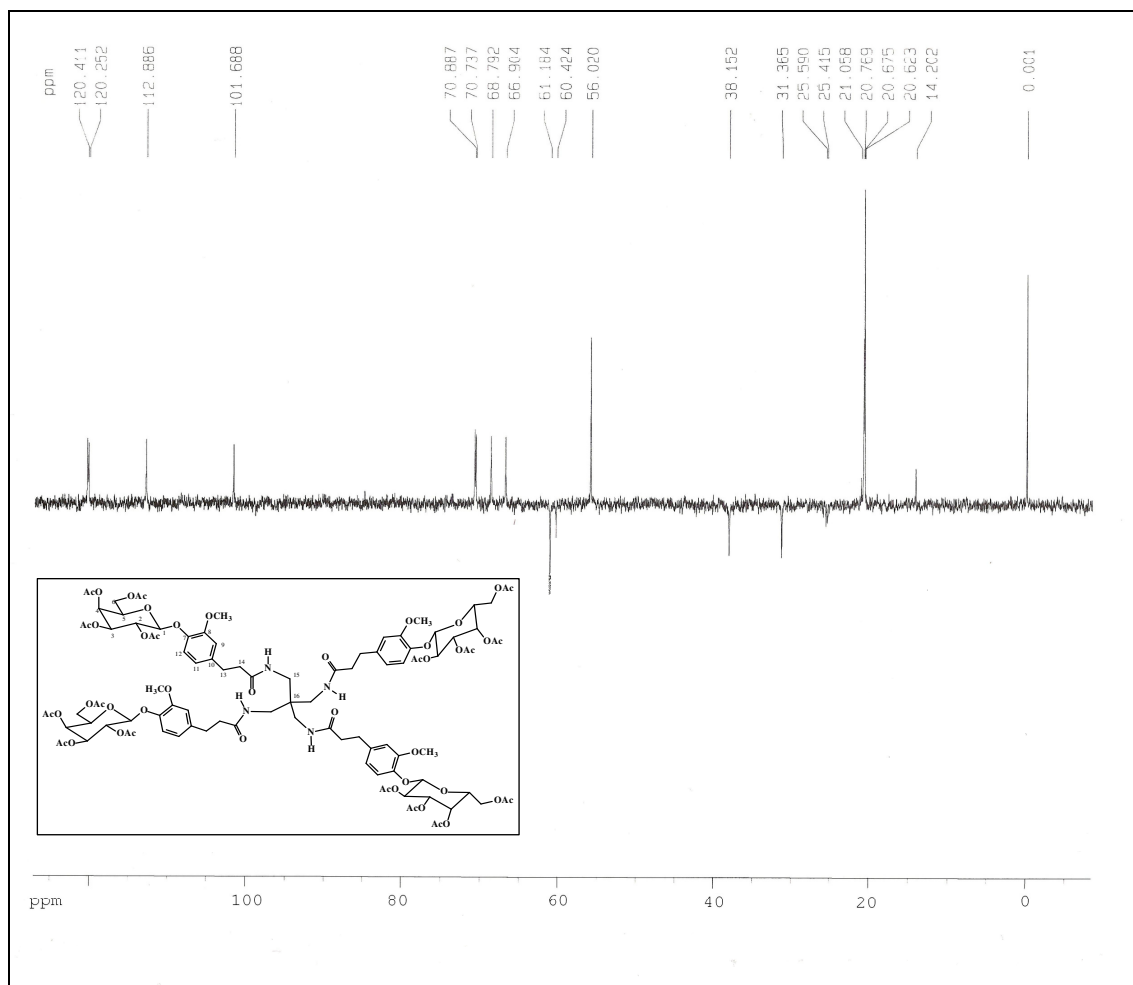
**Figura 4.77-** Síntese do tetrâmero **46** a partir de **19**

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **46** foi observado, entre outros sinais, um sinal largo em  $\delta$  7,50, relativo a um hidrogênio, atribuído hidrogênio amídico. Foram observados também dois multipletos: um em  $\delta$  2,92-2,84 e outro em  $\delta$  2,68-2,59, relativos aos hidrogênios metilênicos H-13 e H-14 respectivamente. O sinal dos hidrogênios H-15 apareceu sobreposto ao multiplete em  $\delta$  2,92-2,84 e de H-15' no multiplete em  $\delta$  2,68-2,59.



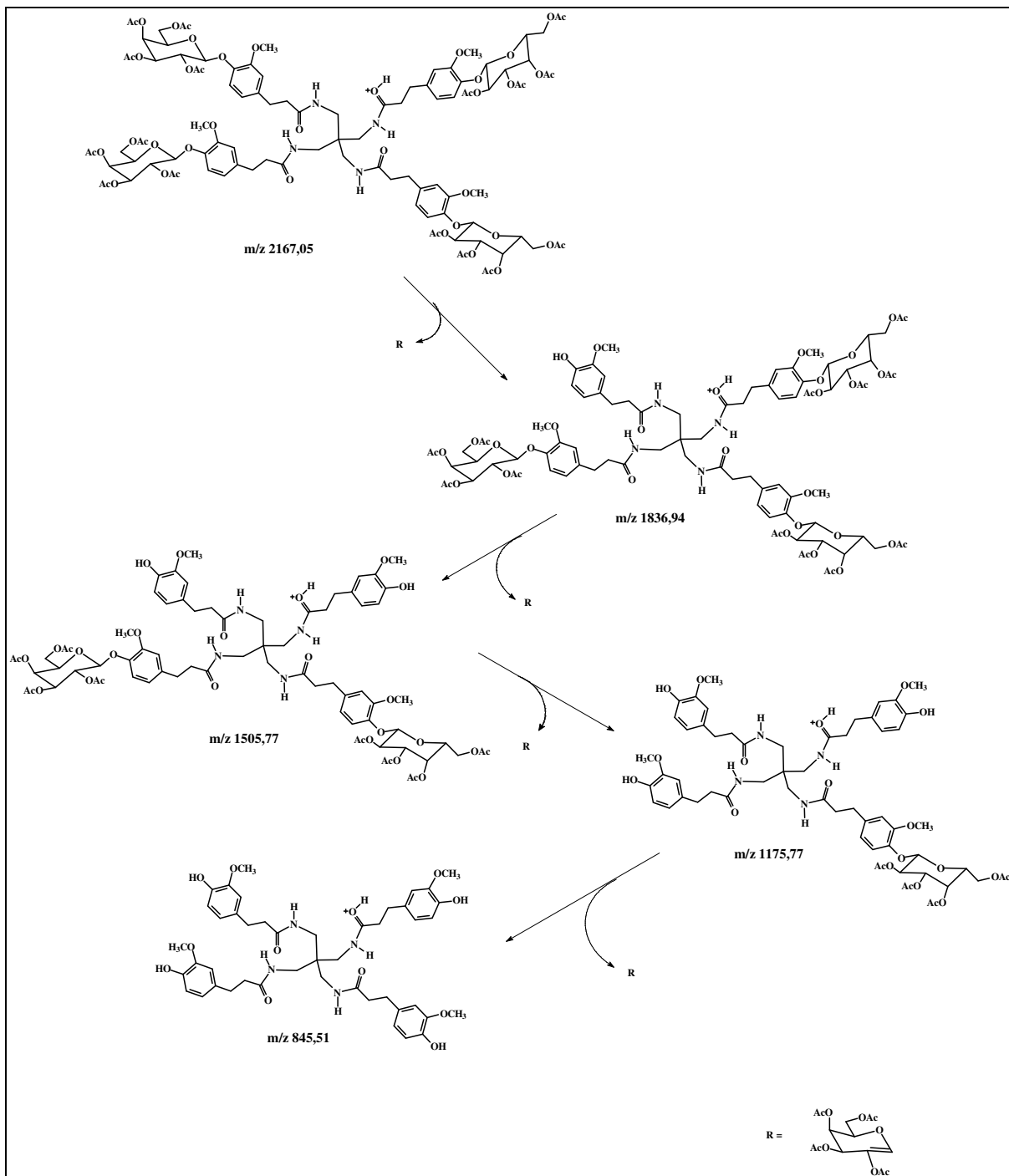
**Figura 4.78** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **46** (CDCl<sub>3</sub> 200 MHz).

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **46** (experimento DEPT 135) (Figura 4.79), foram observados os sinais em  $\delta$  120,4,  $\delta$  120,2,  $\delta$  112,9, relativos à ressonância de C-12, C-11 e C-9, respectivamente. Foram observados os sinais de ressonância de C-1, C-4, C-2 e C-6 em  $\delta$  101,7;  $\delta$  68,8,  $\delta$  66,9 e  $\delta$  61,2, respectivamente. O sinal em  $\delta$  70,9 e o sinal em  $\delta$  70,7 foram atribuídos a C-3 e C-5, sendo essa atribuição intercambiável. O sinal de ressonância do carbono do grupo metoxila apareceu em  $\delta$  56,0 e os sinais dos carbonos metílicos dos grupos acetila de  $\delta$  21,1 a  $\delta$  20,6. Os sinais relativos aos carbonos metilênicos C-14, C-13, e C-15 foram observados em  $\delta$  38,2,  $\delta$  31,4 e  $\delta$  25,4.



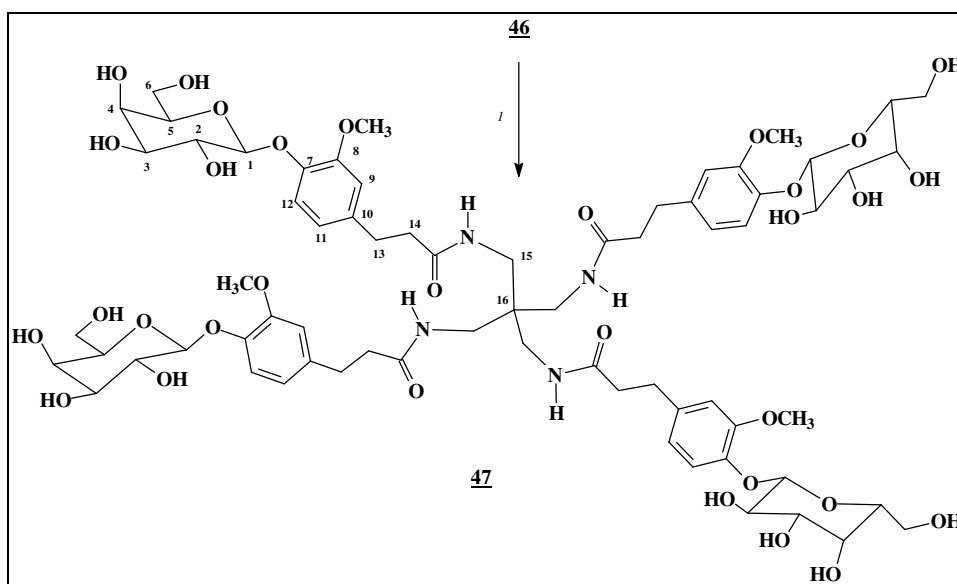
**Figura 4.79** – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C-subespectro DEPT 135 de **46** (CDCl<sub>3</sub> 50MHz).

No espectro de massas de alta resolução (experimento de dissociação) de **46** (Anexo I) foi observado o pico de [M+H]<sup>+</sup> com m/z 2167,0476, além daqueles referentes aos fragmentos de perda seqüenciais do resíduo R (Figura 4.80, página 100), confirmando sua obtenção.



**Figura 4.80** – Proposta para fragmentação do tetrâmero **46**, em espectrômetro de massas, modo de ionização *eletronspray*.

O tetrâmero (**46**) foi desprotegido por transesterificação (metóxido de sódio em metanol) o que resultou na obtenção do análogo (**47**) com 50% de rendimento.



*i*-NaOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, 50%

**Figura 4.81** – Síntese do tetrâmero desprotegido **47** a partir de **46**.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **47**, foi observado um sinal em  $\delta$  173,1 relativo à ressonância de carbono carbonílico de amida. Os sinais dos carbonos aromáticos C-8, C-7, C-10, C-11, C-12 e C-9 foram observados em  $\delta$  149,4,  $\delta$  145,4,  $\delta$  135,1,  $\delta$  120,5,  $\delta$  116,0,  $\delta$  113,2. Os sinais em  $\delta$  101,4,  $\delta$  74,0,  $\delta$  75,8,  $\delta$  70,8,  $\delta$  68,5 e  $\delta$  60,8 foram atribuídos à ressonância dos carbonos do anel piranosila, C-1, C-5, C-2, C-3, C-4 e C-6, respectivamente. O sinal em  $\delta$  56,1 foi atribuído ao carbono do grupo metoxila e os sinais em  $\delta$  38,8,  $\delta$  31,1,  $\delta$  25,7 foram atribuídos à ressonância dos carbonos metilênicos C-14, C-13 e C-15.

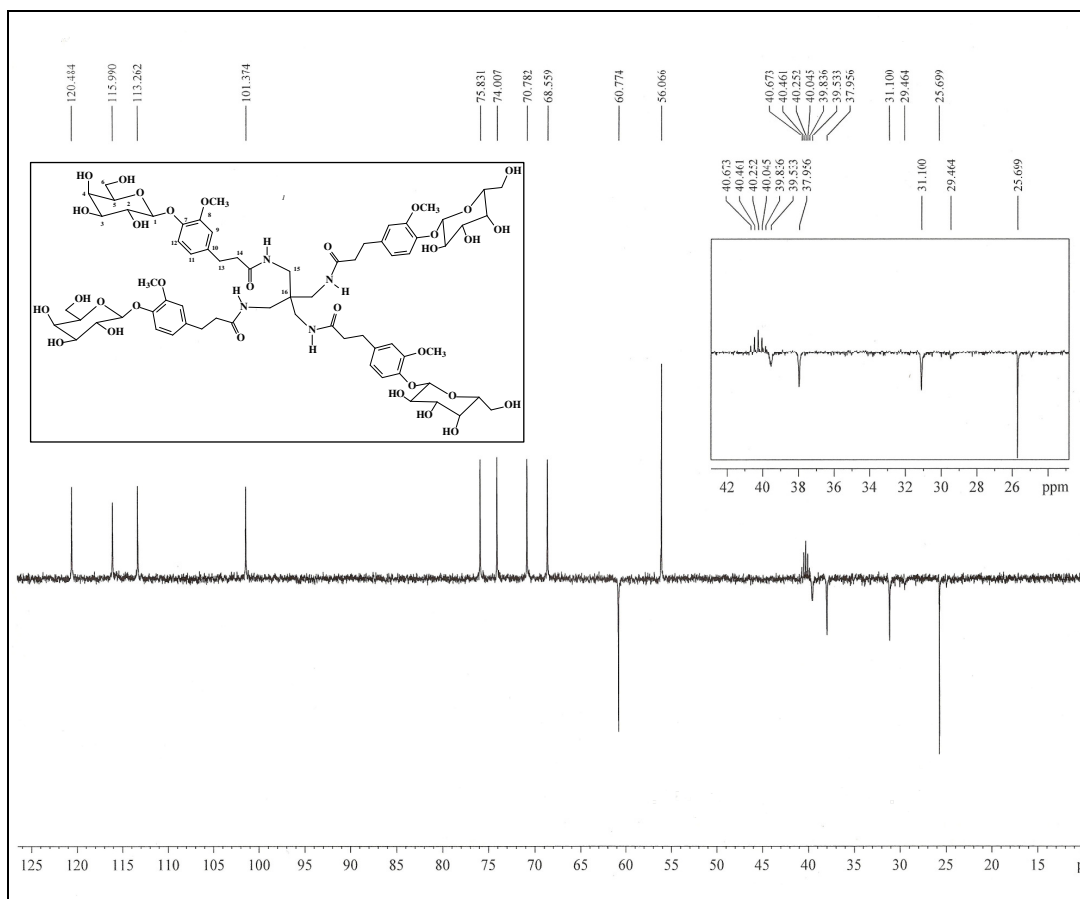
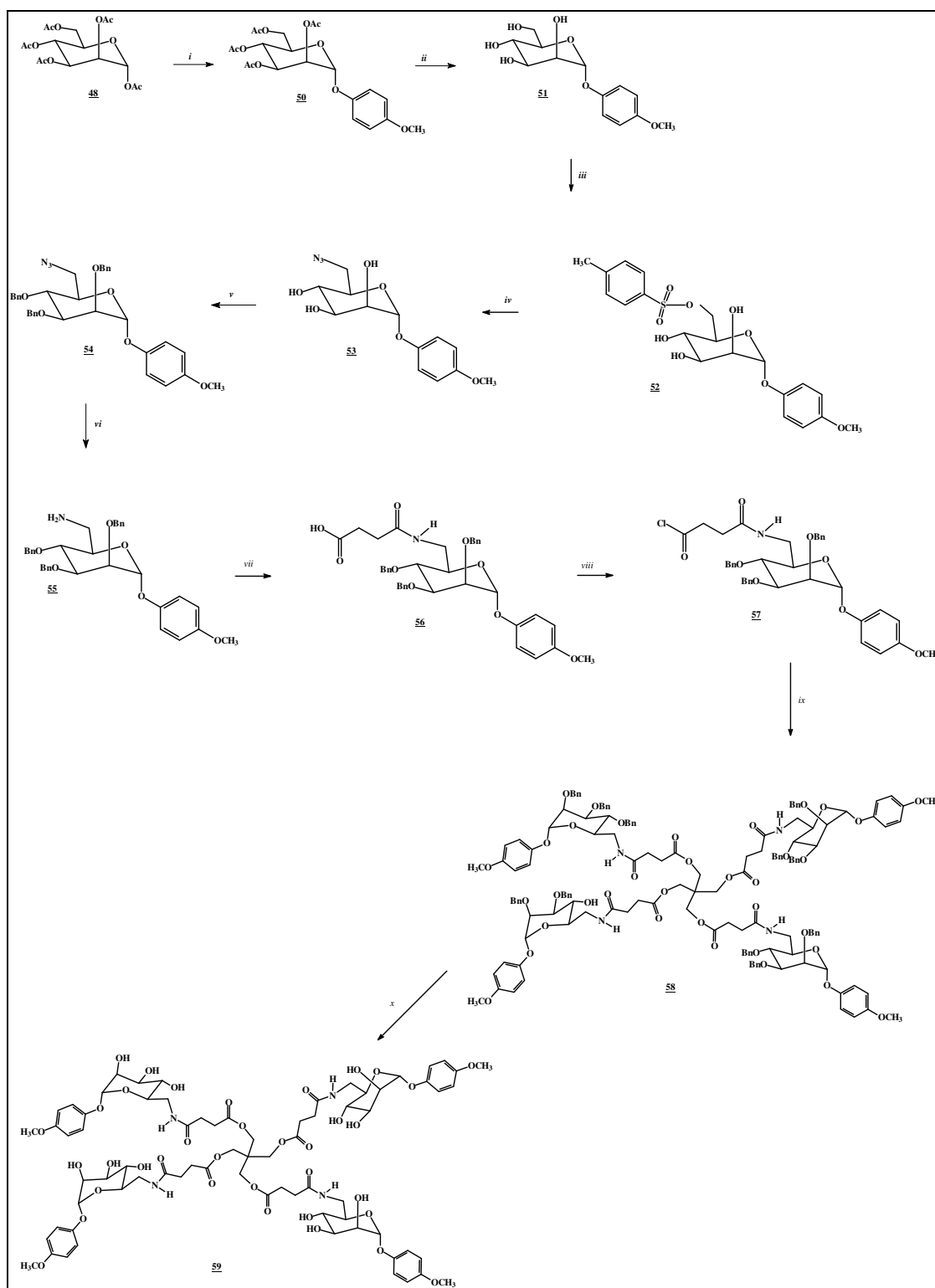


Figura 4.82 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ -subespectro DEPT 135 de **47** (DMSO- $d_6$ ; 100 MHz).

Para a obtenção do tetrâmero **59** foi proposto o plano de síntese mostrado na Figura 4.83, página 103.

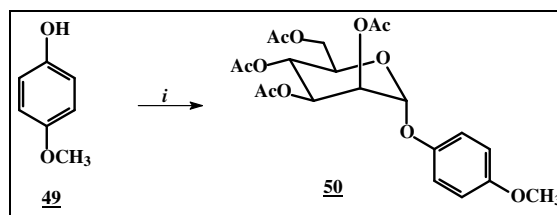


i)  $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{OH}$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t. a.; ii)  $\text{NaOCH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; iii)  $\text{CH}_3(\text{C}_6\text{H}_4)\text{SO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ,  $0^\circ$ ; iv)  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{DMF}$ ,  $60^\circ\text{C}$ ; v)  $\text{NaH}$ ,  $\text{BnBr}$ ,  $\text{DMF}$ , t. a.; vi)  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$ , t.a.; vii - anidrido succínico (**43**),  $\text{DMAP}$ , t.a.; viii-  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ,  $\text{DMAP}$ , t.a.; ix- pentaeritritol (**37**),  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{DMAP}$ , t.a.; x-  $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ , t.a..

Figura 4.83 - Plano de síntese de **59** a partir de **48**



Assim, inicialmente, foi realizada a glicosilação de 4-metoxifenol (**49**) com o per-*O*-acetil-D-manose em presença de ácido trifluorometanossulfônico, sendo obtido o manosídeo de 4-metoxifenila (**50**) com 96 % de rendimento (MORI et al., 1989).



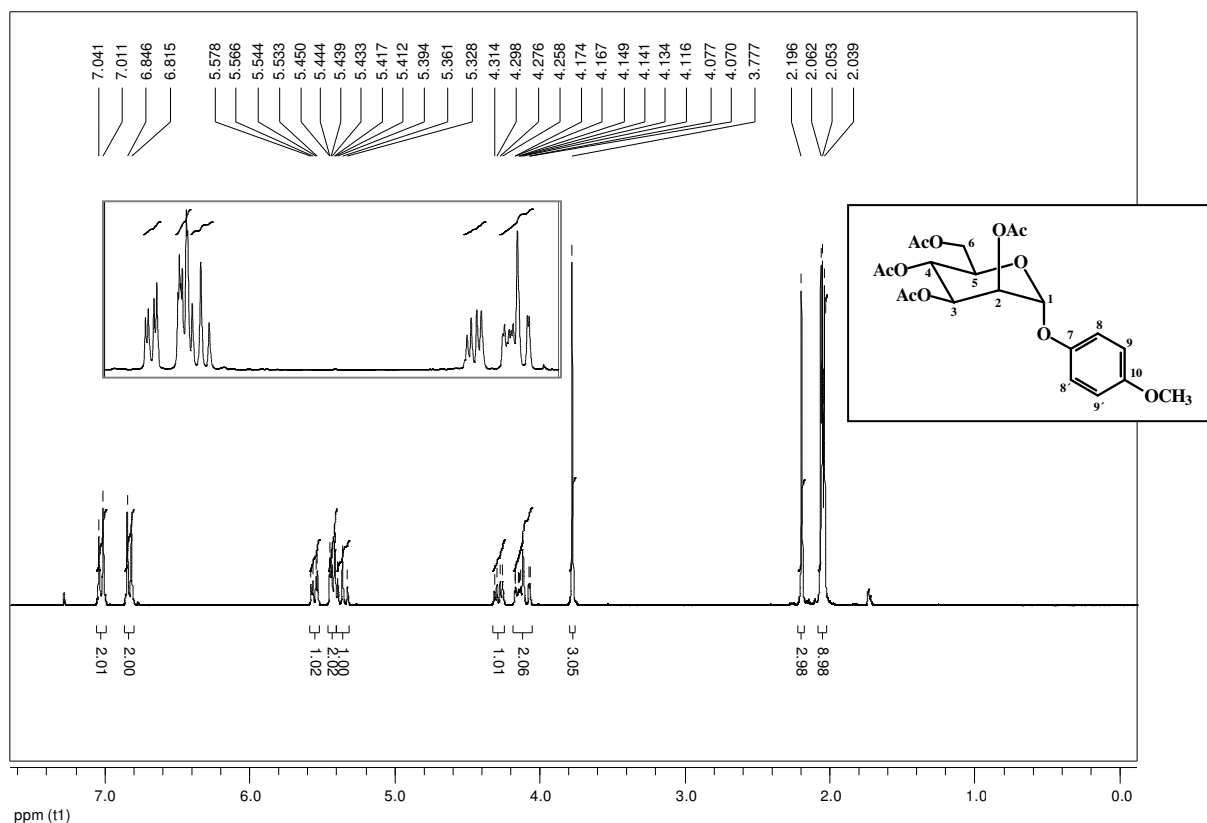
l) per-*O*-acetil-D-manose, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, Ar, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 96%;

**Figura 4.84** – Síntese do manosídeo de 4-metoxifenila (**50**) a partir de **49**

Esse método de glicosilação de fenóis é clássico quando se utiliza o carboidrato totalmente acetilado como material de partida. Outros ácidos de Lewis podem ser utilizados como catalisadores (tetracloroeto de estanho, ácido *para*-toluenossulfônico e solução etérea de trifluoreto de boro) (JACOBSSON et al., 2006).

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de (**50**) (Figura 4.85) foi possível observar dois dupletos aparentes, um em  $\delta$  7,03 e outro em  $\delta$  6,84 com constante de acoplamento de 9,1 Hz foram atribuídos aos hidrogênios do anel aromático *para*-dissubstituído (H-8, 8' e H-9, 9', respectivamente).

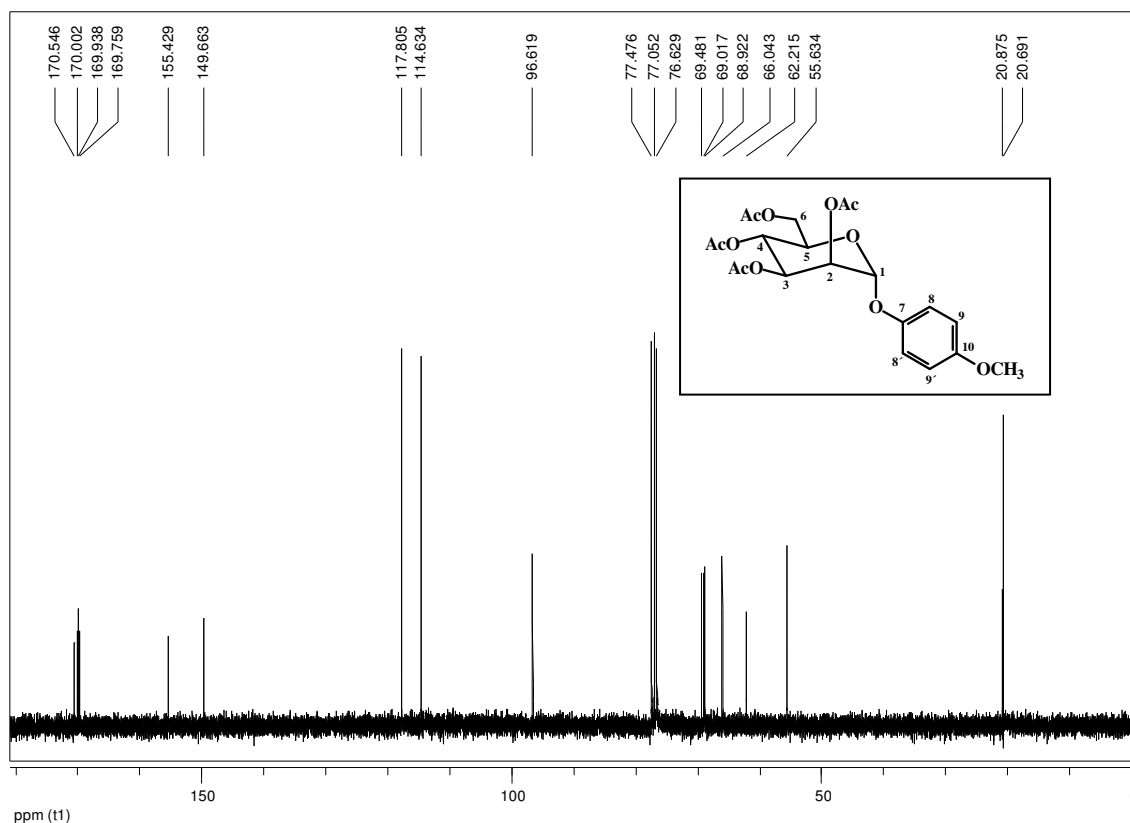
Foram observados, também, os simpletos correspondentes aos sinais de ressonância dos hidrogênios metílicos dos grupos acetila (de  $\delta$  2,20 a  $\delta$  2,04) e um simpleto em  $\delta$  3,78, relativo aos hidrogênios do grupo metoxila.



**Figura 4.85** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **50** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

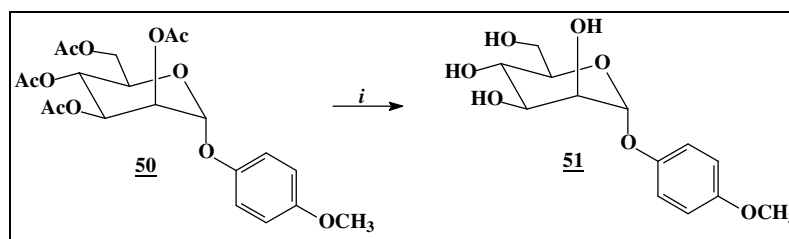
Foi possível observar um duplete duplo em  $\delta$  5,56, com constantes de acoplamento de 10,0 Hz e 3,6 Hz, correspondente ao sinal de ressonância de H-3, um multiplete em  $\delta$  5,45-5,41, correspondente aos sinais de ressonância de H-1 e H-2, um triplete centrado em  $\delta$  5,36, com constante de acoplamento de 10,0 Hz, relativo a H-4, um duplete duplo centrado em  $\delta$  4,29, com constantes de acoplamento de 12,9 e 5,1 Hz, correspondente a H-6, além do multiplete em  $\delta$  4,17-4,07, relativo a H-5 e H-6'.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **50** (Figura 4.86, página 106) foram observados os sinais de ressonância de C-1, C-2, C-4 e C-6 em  $\delta$  96,6;  $\delta$  69,0;  $\delta$  66,0 e  $\delta$  62,2, respectivamente. O sinal em  $\delta$  69,5 e o sinal em  $\delta$  68,9 foram atribuídos a C-3 e C-5, sendo essa atribuição intercambiável. Além dos sinais dos carbonos aromáticos, foram observados também quatro outros de  $\delta$  170,5 a  $\delta$  169,8 correspondentes aos carbonos carbonílicos. Os sinais de ressonância dos carbonos metílicos foram observados de  $\delta$  20,9 a  $\delta$  20,7. O sinal de ressonância do carbono do grupo metoxila apareceu em  $\delta$  55,6.



**Figura 4.86** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **50** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

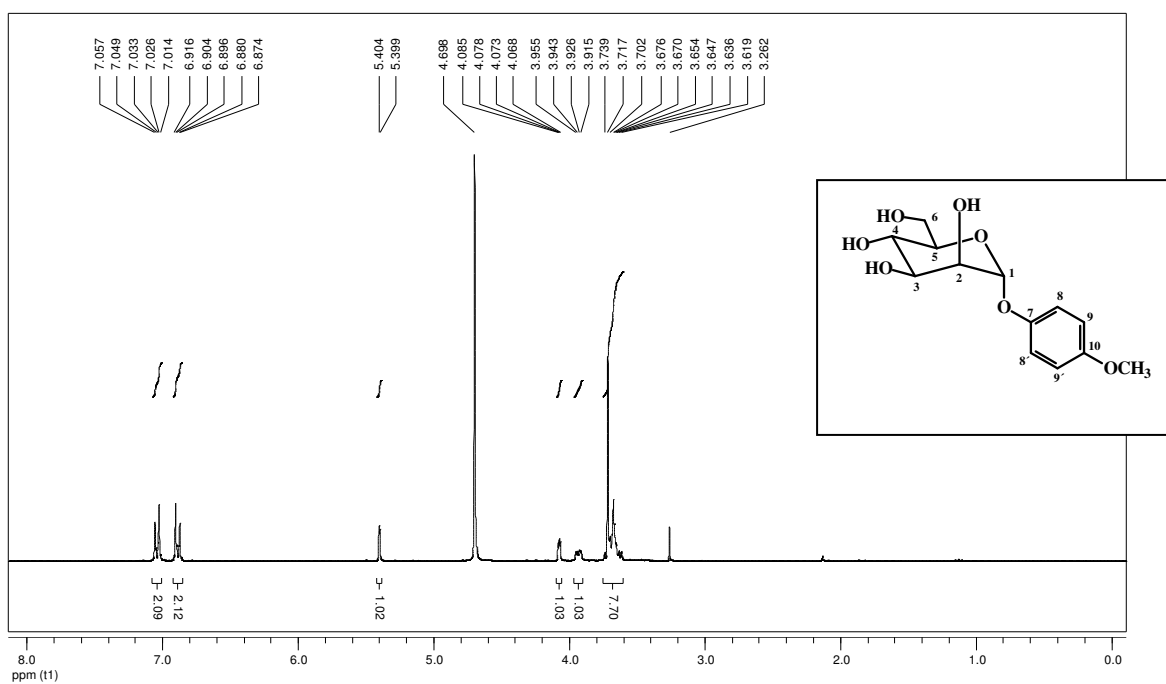
O manosídeo **50** foi submetido a uma reação de transesterificação para a obtenção do análogo desprotegido **51** com 94 % de rendimento (MORI et al., 1989).



i)  $\text{NaOCH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 94%;

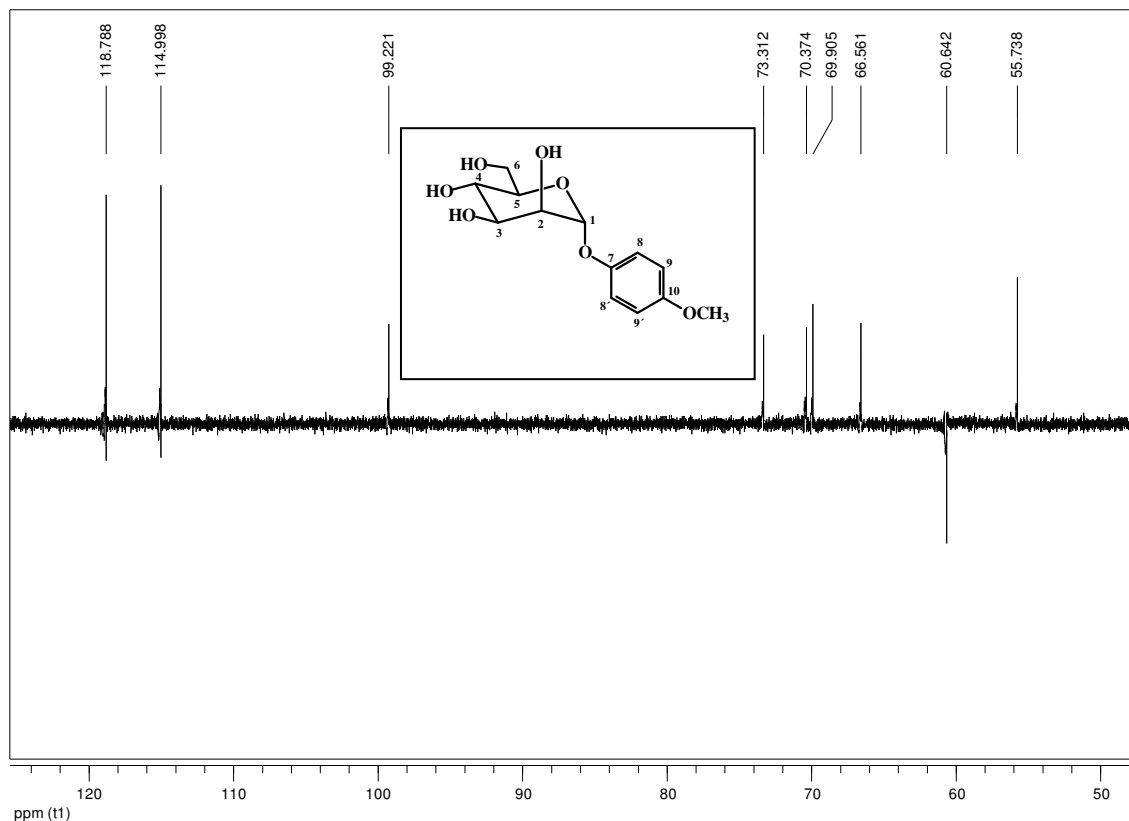
**Figura 4.87** – Síntese do manosídeo desprotegido **51** a partir de **50**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **51** foram observados, entre outros sinais, três multipletos (de  $\delta$  4,09 a  $\delta$  3,62) correspondentes aos sinais de ressonância dos hidrogênios do anel piranosila e do grupo metoxila. Foi observado, além dos sinais dos hidrogênios aromáticos, um duplete em  $\delta$  5,40, com constante de acoplamento de 1,5 Hz, relativo a H-1.



**Figura 4.88** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **51** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).

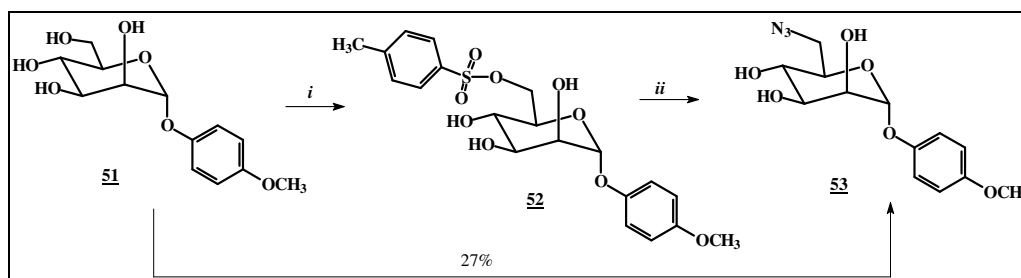
No subspectro DEPT135 de **51** (Figura 4.89), foram observados, entre outros sinais, aqueles relativos a C-1, C-2, C-4 e C-6 em  $\delta$  99,2,  $\delta$  69,9,  $\delta$  66,6 e  $\delta$  60,6, respectivamente. Os sinais de atribuição intercambiável de C-5 e C-3 apareceram em  $\delta$  73,3 e  $\delta$  70,4.



**Figura 4.89** – Subespectro DEPT 135 de **51** (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz).

A ativação da hidroxila de C-6 de **51**, pela reação com cloreto de mesila, levou à obtenção do derivado 6-mesil-6-desoxi (**52**), que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação posterior.

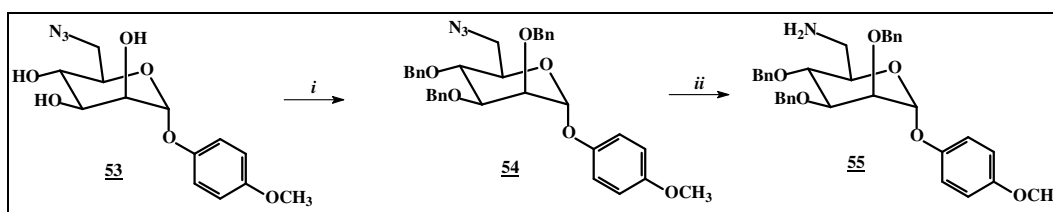
A reação de **52**, impuro com azida de sódio em DMF levou a obtenção do derivado 6-azido-6-desoxi desprotegido (**53**) com 27 % de rendimento, nas duas etapas.



i) CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, 0° C; ii) NaN<sub>3</sub>, DMF, 60°C; 27%

**Figura 4.90** – Síntese do manosídeo 6-azido-6-desoxi **53** a partir de **51**.

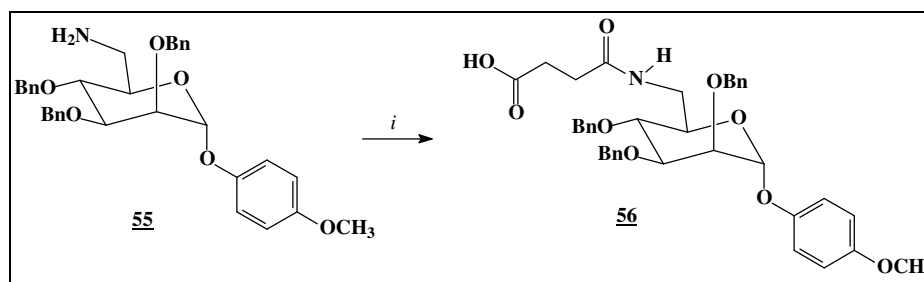
A perbenzilação de **53** levou à obtenção do derivado **54** com 46% de rendimento (Figura 4.91). A utilização desse grupo protetor permite sua retirada por uma reação de hidrogenação catalítica, compatível com o grupo éster obtido na formação do dendrímero. O baixo rendimento nessa etapa de síntese foi atribuído às dificuldades de purificação do produto obtido e impossibilidade de recristalização, já que é um óleo. A etapa seguinte foi a redução quimiosseletiva do grupo azido nas condições de Staudinger (como descrito anteriormente, página 66) o que levou à obtenção do derivado 6-amino-6-desoxi **55**, que foi utilizado na etapa subsequente, sem purificação.



i) NaH, BnBr, DMF, t. a., 46% ; ii) a)  $(C_6H_5)_3P$ , t. a., b) NaOH 10%, 90°C

**Figura 4.91** – Síntese do manosídeo 6-amino-6-desoxi (**55**) a partir de **53**.

A reação de (**55**) com anidrido succínico levou à obtenção do derivado ácido (**56**).



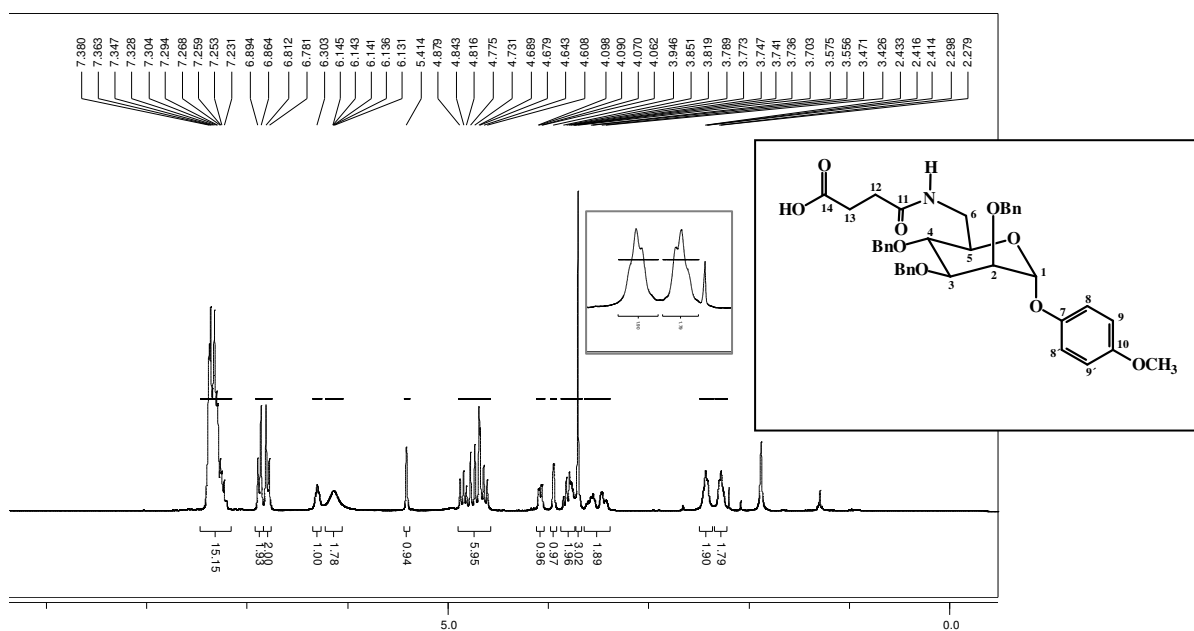
i- anidrido succínico (**43**), DMAP, t. a.,

**Figura 4.92** – Síntese do derivado ácido carboxílico (**56**) a partir de **55**

No espectro de RMN de  $^1H$  de **56** (Figura 4.93, página 110) foi observado o multiplete em  $\delta$  7,38-7,23, relativo à ressonância dos hidrogênios aromáticos dos grupos benzila. Um duplete aparente centrado em  $\delta$  6,88, com constante de acoplamento de 9,2 Hz e outro centrado em  $\delta$  6,80 com constante de acoplamento de 9,2 Hz foram atribuídos à ressonância de H-8, H-8' e H-9, H-9'. Um sinal largo em  $\delta$  6,30 foi atribuído ao hidrogênio do grupo NH. O sinal de ressonância do H-1 apareceu como um simpleto em  $\delta$  5,41. O multiplete em  $\delta$  4,89-4,61 foi atribuído à ressonância dos seis hidrogênios benzílicos. O sinal de ressonância do H-2 aparece na forma de um duplete duplo, com

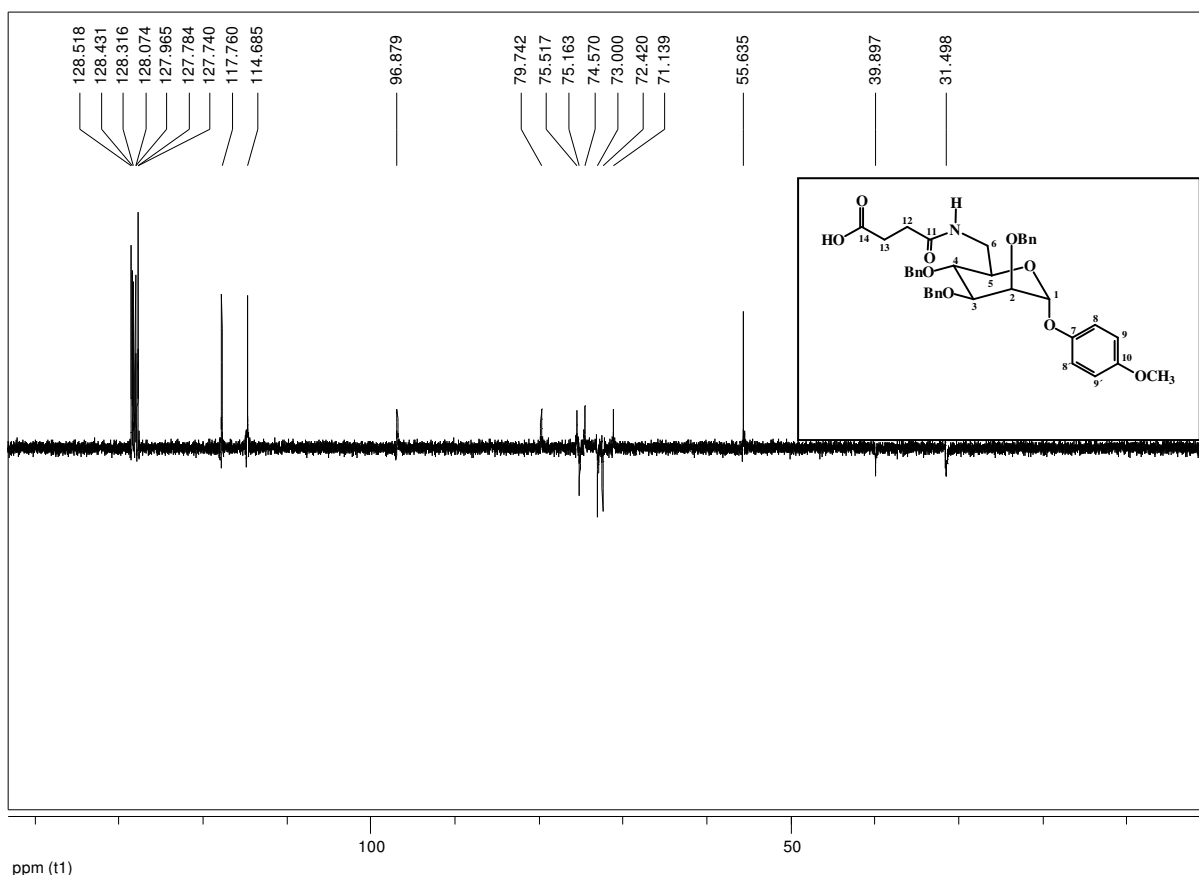
constantes de acoplamento de 8,5 e 2,5 Hz, centrado em  $\delta$  4,08. Um multipletto em  $\delta$  3,97-3,92 foi atribuído a H-4. Outro multipletto em  $\delta$  3,88-3,73 foi atribuído a H-3 e H-5. O sinal de ressonância dos hidrogênios do grupo metoxila apareceu em  $\delta$  3,70. O multipletto em  $\delta$  3,66-3,36 foi atribuído a H-6 e H-6'.

Também foram observados dois multipletos, um em  $\delta$  2,43-2,41 e outro em  $\delta$  2,30-2,28, atribuídos aos hidrogênios metilênicos H-13 e H-12, respectivamente.



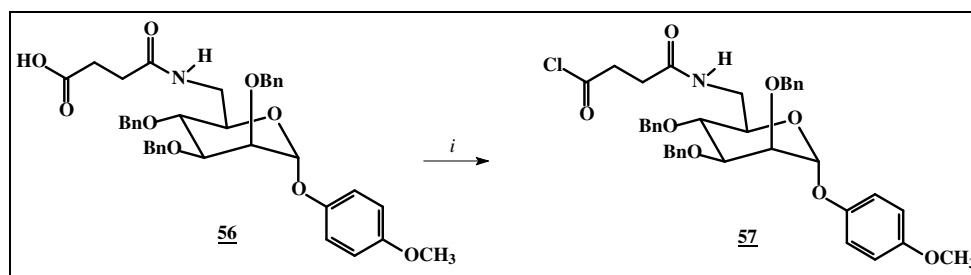
**Figura 4.93** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **56** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

No subespectro DEPT 135 de **56** (Figura 4.94, página 111) foram observados os sinais de ressonância dos carbonos aromáticos hidrogenados dos grupos benzila de  $\delta$  128,5 a  $\delta$  127,7. Os sinais em  $\delta$  117,8 e  $\delta$  114,7 foram atribuídos a C-8/C-8' e C-9/C-9', sendo intercambiáveis. Os sinais em  $\delta$  96,9,  $\delta$  79,7,  $\delta$  75,5,  $\delta$  74,6,  $\delta$  71,1 e  $\delta$  39,9 foram atribuídos a C-1, C-2, C-3, C-5, C-4 e C-6, respectivamente. O sinal em  $\delta$  55,6 foi atribuído ao carbono do grupo metoxila. Os sinais em  $\delta$  75,2,  $\delta$  73,0 e  $\delta$  72,4 foram atribuídos aos carbonos benzílicos. Os sinais de ressonância dos carbonos metilênicos do grupo succinoíla apareceram sobrepostos em  $\delta$  31,5.



**Figura 4.94** – Subespectro DEPT 135 de **56** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

O ácido carboxílico **56** foi convertido no cloreto de ácido correspondente (**57**) pela reação com cloreto de oxalila (ANTONI et al., 2007, ADAMS; ULICH, 1920). O material obtido nessa etapa foi utilizado, sem purificação, na etapa seguinte, considerando-se 100 % de rendimento.



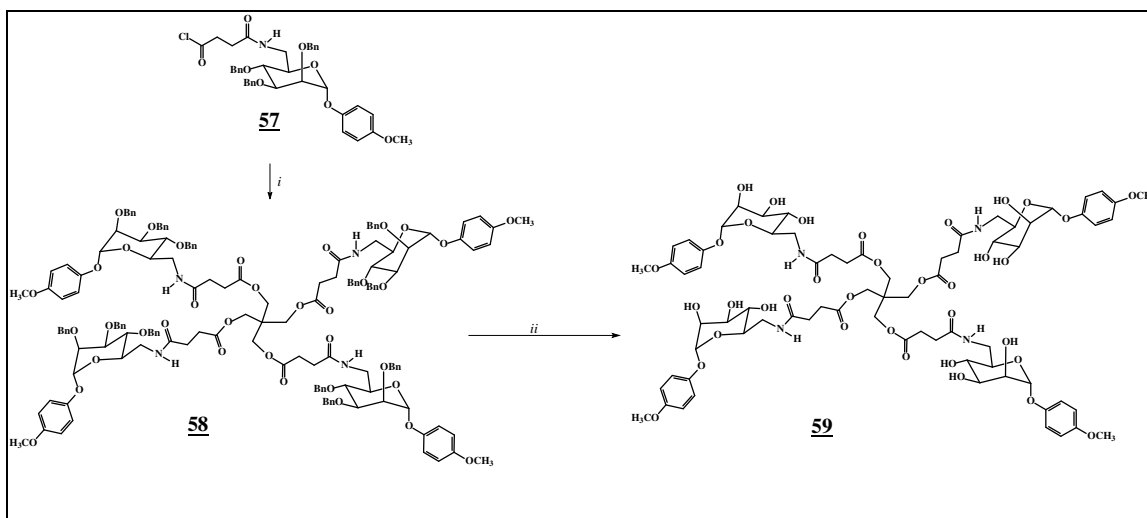
*i*-  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ , DMAP, t.a.

**Figura 4.95** – Síntese do cloreto de ácido **57** a partir de **56**.

O tetrâmero protegido **58** (Figura 4.96, página 112) foi obtido pela reação de **57** com pentaeritritol na proporção molar de 6:1, com 18 % de rendimento. Em condições de



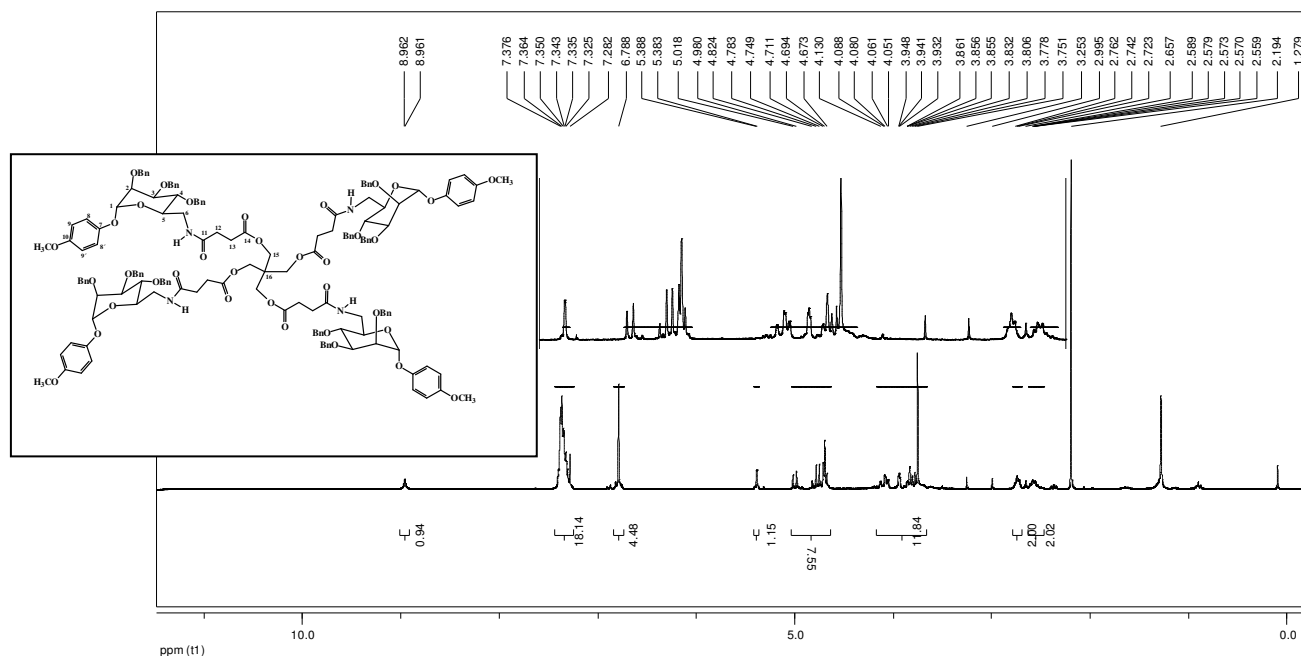
hidrogenação catalítica foram removidos os grupos protetores das hidroxilas, sendo obtido o dendrímero (**59**) com 84 % de rendimento.



*i*-  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$ , DMAP, t.a. *ii*-  $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ , t. a., 84%.

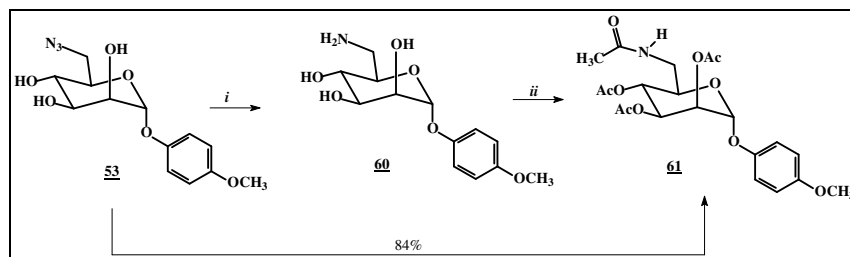
**Figura 4.96** – Síntese do tetrâmero desprotegido (**59**) a partir de **57**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de (**58**) (Figura 4.97) foi observado o multipletto em  $\delta$  7,40-7,28, relativo à ressonância dos hidrogênios aromáticos dos grupos benzila. Um multipletto em  $\delta$  6,82-6,75, correspondente aos quatro hidrogênios aromáticos da aglicona. Um simpleto largo em  $\delta$  8,96 foi atribuído ao hidrogênio do NH. O sinal de ressonância do H-1 apareceu em  $\delta$  5,38, na forma de um dupletto, com constante de acoplamento de 1,5 Hz. O multipletto em  $\delta$  5,02-4,68 foi atribuído à ressonância dos seis hidrogênios benzílicos. Um multipletto de  $\delta$  4,13 a  $\delta$  3,75 foi atribuído aos demais hidrogênios do anel piranosila, do grupo metoxila e aos hidrogênios metilênicos do núcleo. Dois multiplettos, um em  $\delta$  2,76-2,72 e outro em  $\delta$  2,60-2,56 foram atribuídos aos hidrogênios metilênicos do grupo succinoíla.



**Figura 4.97** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **58** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

Para obtenção do derivado monomérico correspondente a **58**, o derivado 6-azido-6-desoxi **53**, submetido às condições de hidrogenação catalítica, forneceu a amina análoga (**60**). A reação de peracetilação desta levou ao derivado **61** com 84% de rendimento nas duas etapas (Figura 4.98).

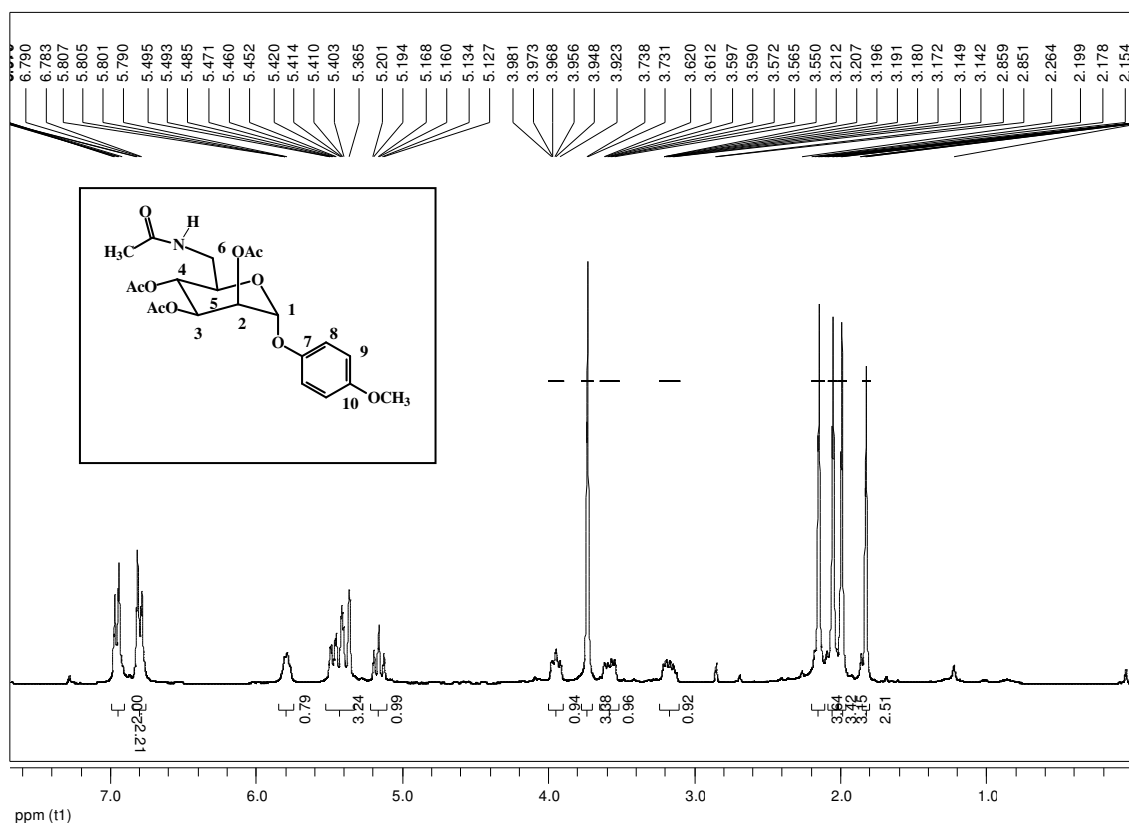


*i*- H<sub>2</sub>/Pd-C, t.a *ii*) Ac<sub>2</sub>O, AcONa, 80°C, 84%

**Figura 4.98** - Síntese do derivado acetamido **61** a partir de **53**.

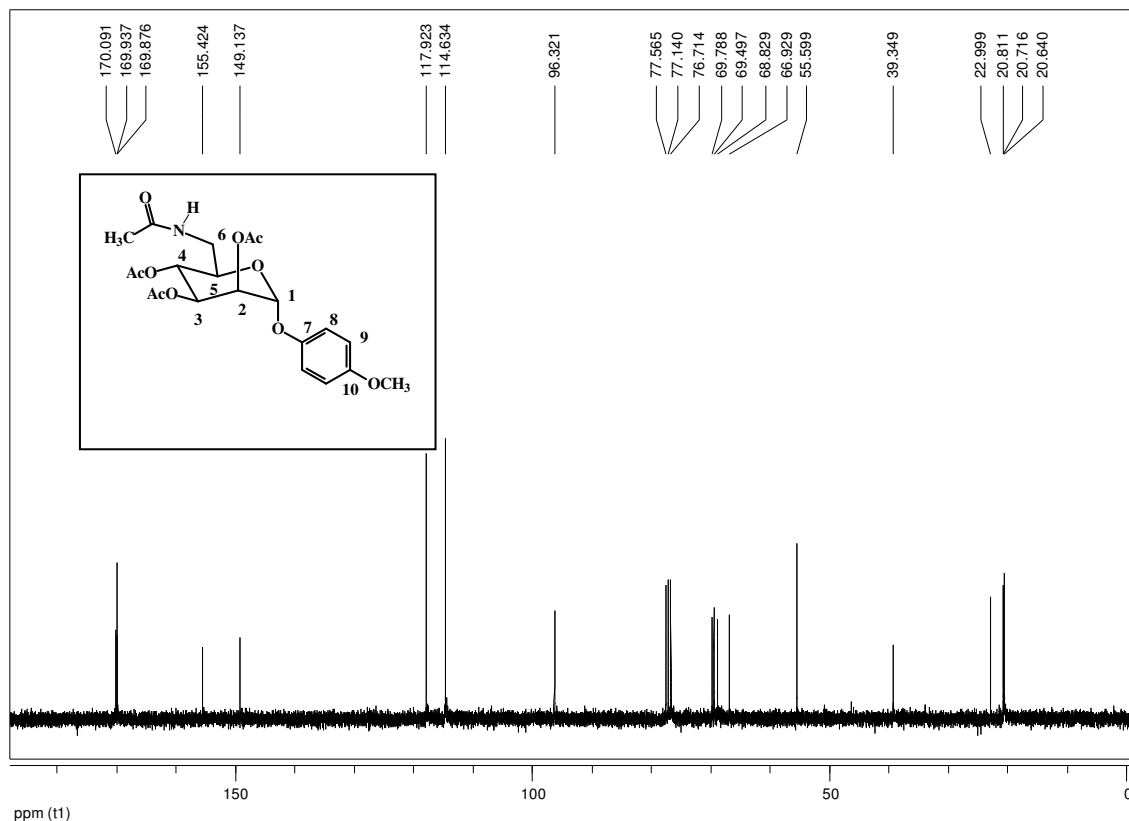
No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **61** foi observado um duplete aparente em  $\delta$  6,99 e, outro, em  $\delta$  6,85, ambos com constante de acoplamento de 9,0 Hz, correspondentes aos sinais de ressonância dos hidrogênios aromáticos. Um tripleto largo em  $\delta$  5,66, com constante de acoplamento de 5,9 Hz, foi atribuído ao sinal de ressonância do hidrogênio amídico. Os sinais do anel piranosila apareceram em  $\delta$  5,52-3,21. Além desses, foram observados um simpleto em  $\delta$  3,78, relativo aos hidrogênios do grupo metoxila e outro simpleto em  $\delta$  1,87, correspondente aos hidrogênios metílicos do

grupo acetamido. Três simpletos localizados em  $\delta$  2,22,  $\delta$  2,09 e  $\delta$  2,03 foram atribuídos aos hidrogênios dos três grupos acetoxila.



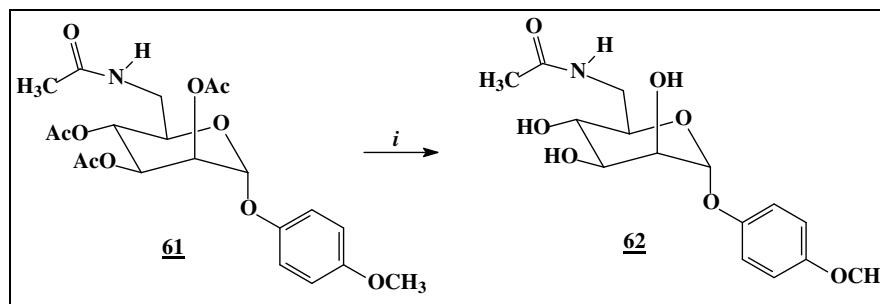
**Figura 4.99** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **61** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **61** (Figura 4.100, página 115), foram observados os sinais correspondentes aos carbonos carbonílicos de  $\delta$  170,1 a  $\delta$  169,9 e aos carbonos aromáticos de  $\delta$  155,5 a  $\delta$  114,7. Os sinais em  $\delta$  96,3,  $\delta$  69,8,  $\delta$  69,5,  $\delta$  68,8 e  $\delta$  66,9 foram atribuídos C-1, C-2, C-5, C-3 e C-4, respectivamente. O sinal de ressonância de C-6 apareceu em  $\delta$  39,4 e foi confirmado no subespectro DEPT135. Em  $\delta$  55,7 foi observado o sinal de ressonância do carbono da metoxila. O sinal do carbono metílico do grupo acetamido foi observado em  $\delta$  23,0. Os sinais de  $\delta$  20,9 a  $\delta$  20,6 foram atribuídos aos carbonos metílicos dos três grupos acetoxila.



**Figura 4.100** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **61** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

A reação de transesterificação de (**61**) com metóxido de sódio/metanol levou à obtenção da amida desprotegida (**62**) com 88% de rendimento.

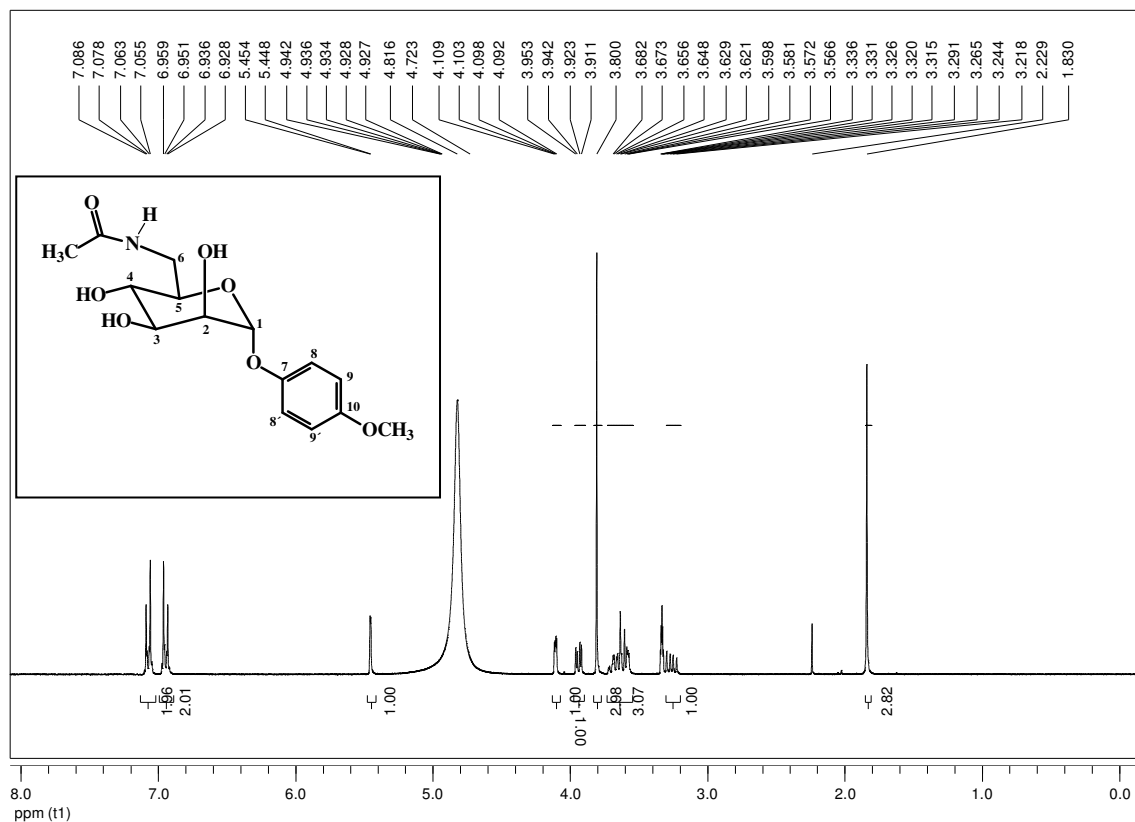


*i*-  $\text{NaOCH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 88%

**Figura 4.101** – Síntese da amida desprotegida **62** a partir de **61**.

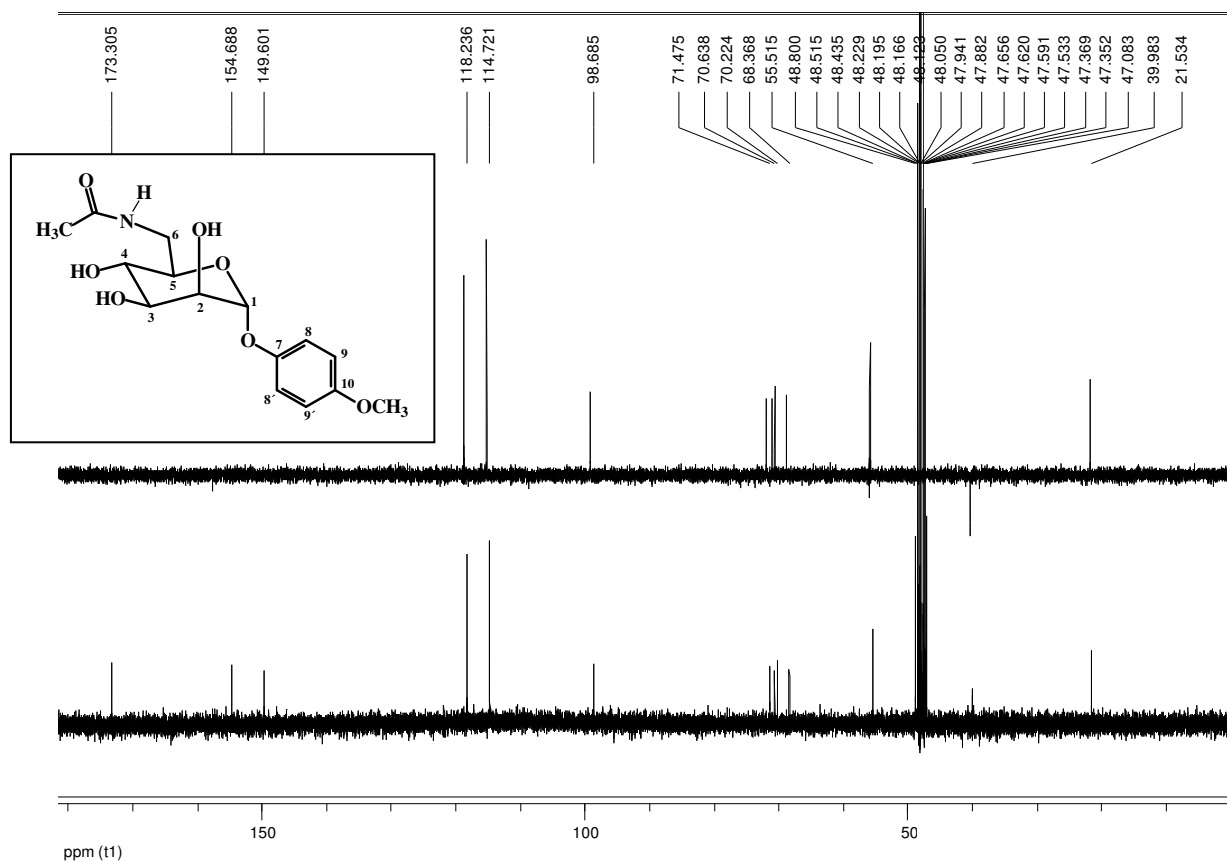
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **62**, foram observados dois dupletos aparentes, um em  $\delta$  7,07 e, outro, em  $\delta$  6,94, ambos com constante de acoplamento de 9,3 Hz, correspondentes aos hidrogênios aromáticos. Um duplete em  $\delta$  5,45, com constante de acoplamento de 1,5 Hz foi atribuído a H-1 e um multiplete entre  $\delta$  4,11-4,09, a H-2. Um duplete duplo em  $\delta$  3,93, com constantes de acoplamento de 9,3 e 3,4 Hz foi atribuído ao H-3. O sinal de ressonância dos hidrogênios do grupo metoxila apareceu

como um simpleto em  $\delta$  3,80. O multipletto em  $\delta$  3,78-3,57 foi atribuído aos sinais de ressonância de H-4, H-5 e H-6. O sinal de ressonância de H-6' apareceu na forma de um dupletto duplo em  $\delta$  3,25, com constantes de acoplamento de 13,9 e 7,6 Hz. Um simpleto em  $\delta$  1,83 foi atribuído aos hidrogênios metílicos do grupo acetamido.



**Figura 4.102** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **62** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **62** (Figura 4.103), o sinal de ressonância do carbono carbonílico do grupo acetamido apareceu em  $\delta$  173,3. Os sinais relativos aos carbonos aromáticos apareceram entre  $\delta$  154,7 a  $\delta$  114,7. Os sinais em  $\delta$  98,7,  $\delta$  71,5,  $\delta$  70,6,  $\delta$  70,2 e  $\delta$  68,4 foram atribuídos a C-1, C-2, C-5, C-3 e C-4, respectivamente. O sinal do carbono do grupo metoxila apareceu em  $\delta$  55,5. O sinal de ressonância do carbono metilênico C-6 apareceu em  $\delta$  39,9 e foi confirmada sua atribuição pelo subespectro DEPT135. Em  $\delta$  21,5 foi observado o sinal do carbono metílico do grupo acetamido.

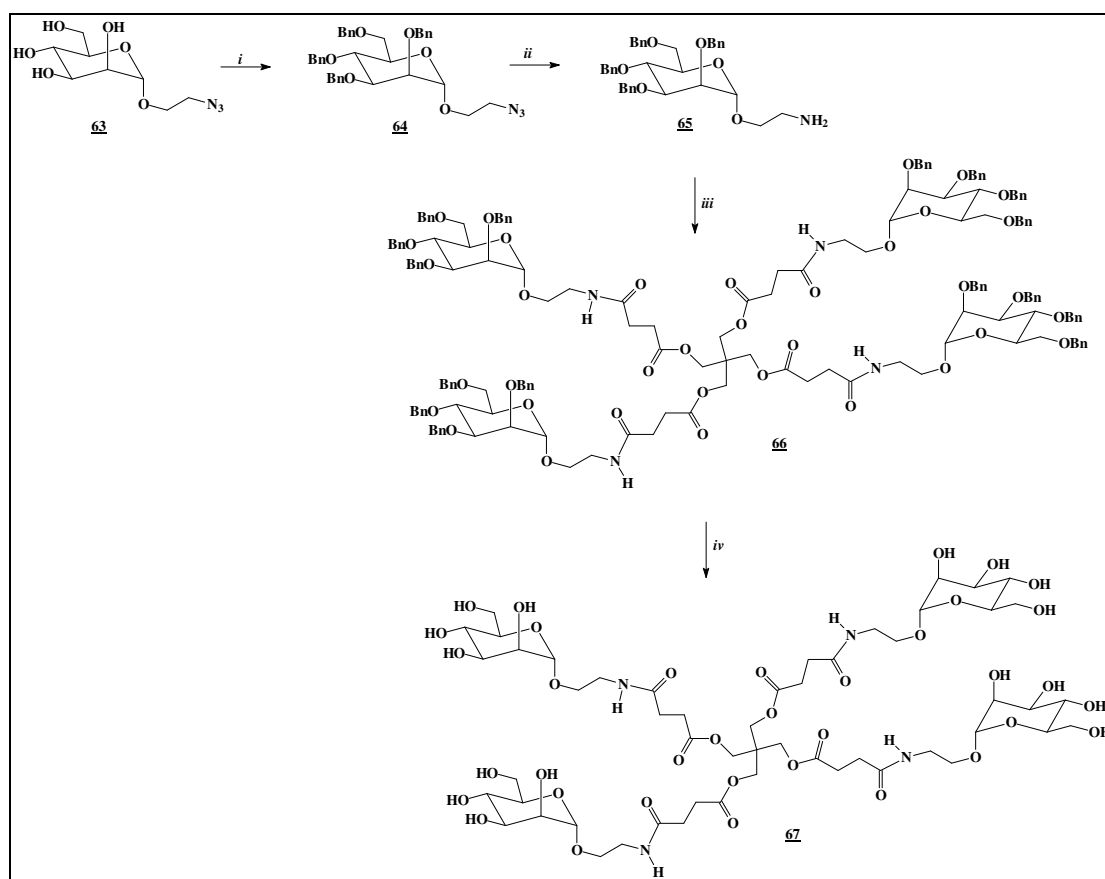


**Figura 4.103** – espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **62** (DMSO- $d_6$ , 75 MHz).

Glicodendrimeros derivados de manopiranosídeo de etila têm sido testados em vários sistemas biológicos visando interferir em processos de reconhecimento mediados pela lectina DC-SIGN (REINA; ROJO, 2006; ZIEGLER; HERMAN, 2008). Assim, nesse trabalho foi planejada a síntese de um derivado tetramérico do manopiranosídeo de etila.

A partir do manosídeo alifático (**63**), disponível no laboratório, (ARCE et al., 2003) foi feita a tentativa de síntese do tetrâmero (**66**). Inicialmente o derivado azido foi submetido a uma reação de perbenzilação para proteção dos grupos hidroxila, seguida da redução quimiosseletiva do grupo azido (Figura 4.72) nas condições de Staudinger (página 93)

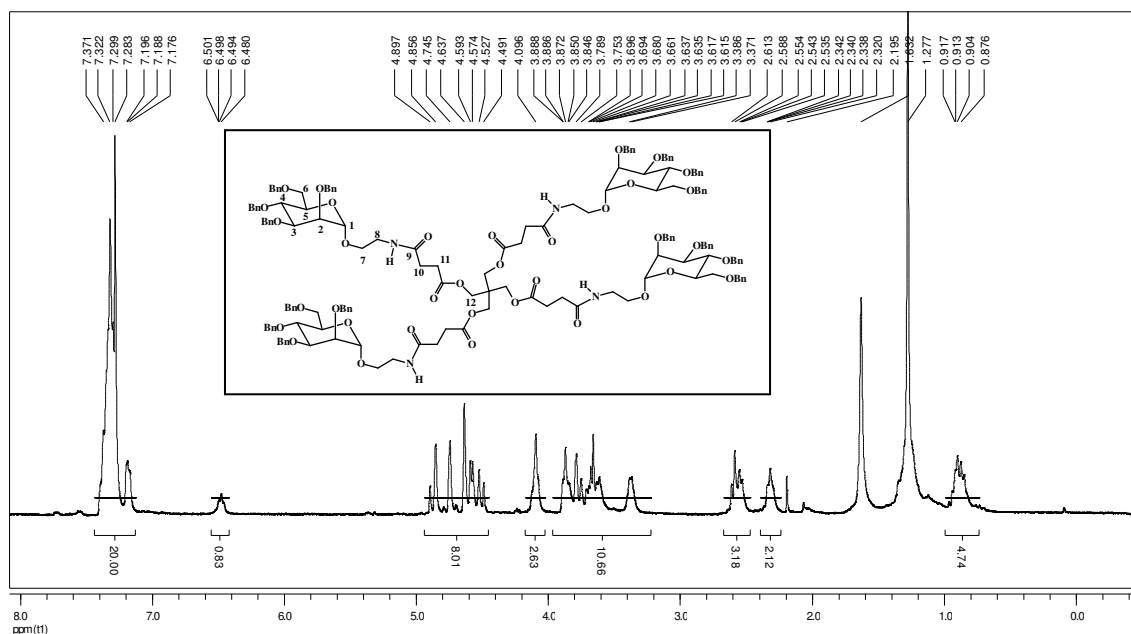
O derivado manosídeo amino foi submetido à reação de acoplamento com **39** em presença de DIC, HOBT (REINA, et. al., 2007). O tetrâmero **66** foi obtido com 14% de rendimento.



*i*- NaH, BnBr, DMF, t. a.; *ii*- $(C_6H_5)_3P$ , t.a. *iii*- **(39)**, DIC, HOBT, t. a., 14%, *iv*-  $H_2/Pd-C$ , t.a.

**Figura 4.104** - Esquema de síntese do derivado tetramérico (**66**) a partir de **63**.

No espectro de RMN de  $^1H$  de **66** foi observado um multipletto em  $\delta$  7,37-7,18, relativo aos hidrogênios aromáticos dos grupos benzila. Um tripleto largo em  $\delta$  6,48, com constante de acoplamento de 5,5 Hz, foi atribuído ao hidrogênio do NH. O multipletto em  $\delta$  4,90-4,49 foi atribuído à ressonância dos oito hidrogênios benzílicos. Um sinal largo, em  $\delta$  4,10, foi atribuído ao sinal de ressonância dos hidrogênios metilênicos do núcleo, H-12. Um multipletto em  $\delta$  3,89-3,37 foi atribuído aos hidrogênios do anel piranosila, e aos hidrogênios metilênicos vicinais da aglicona. Dois multiplettos, um em  $\delta$  2,61-2,51 e outro em  $\delta$  2,34-2,32 foram atribuídos aos hidrogênios metilênicos do grupo succinila (H-10 e H-11).



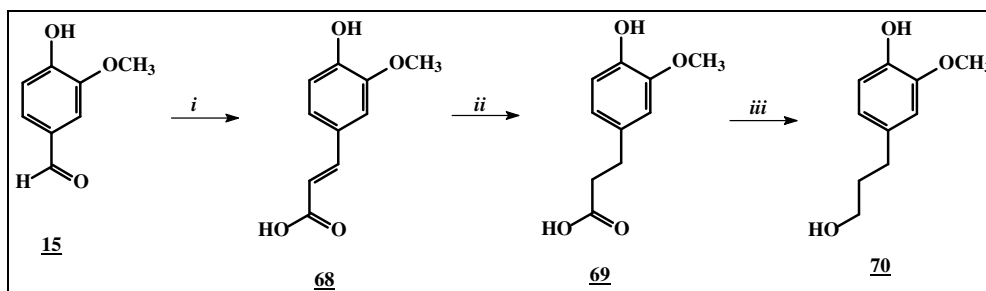
**Figura 4.105**– Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de (**66**) ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

Foi realizada a tentativa de desproteção para obtenção do tetrâmero desprotegido **67**. Entretanto, na reação de desproteção foram obtidos 2 mg de um mistura complexa que foi desprezada.

Seguindo seqüência de síntese semelhante àquela descrita para a obtenção de **59** (página 112), foram realizadas tentativas de obtenção de dois outros tetrâmeros: um de configuração *galacto* e outro de configuração *glico*, pelo acoplamento do glicosídeo correspondente com o núcleo **39**.

Inicialmente foi sintetizada a aglicona (**70**) a partir de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído (**15**) (Figura 4.106, página 120). O derivado ácido carboxílico (**68**) foi preparado pela reação do aldeído aromático com ácido malônico em piridina nas condições de Doebner (página 46). Em seguida, foi realizada a redução da ligação dupla por hidrogenação catalítica.

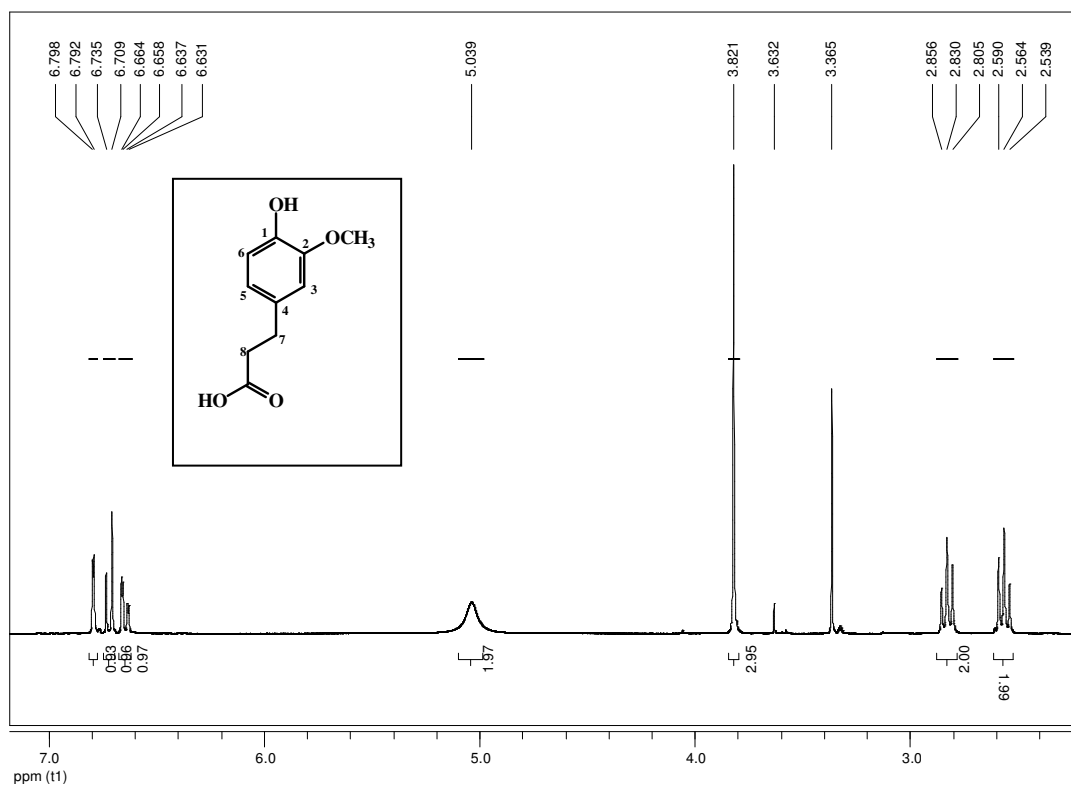




*i*- HOOCCH<sub>2</sub>COOH, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N, 75°C, 67%; *ii*- H<sub>2</sub>, Pd-C, 91%; *iii*- NaBH<sub>4</sub>, BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, THF, t. a., 91%;

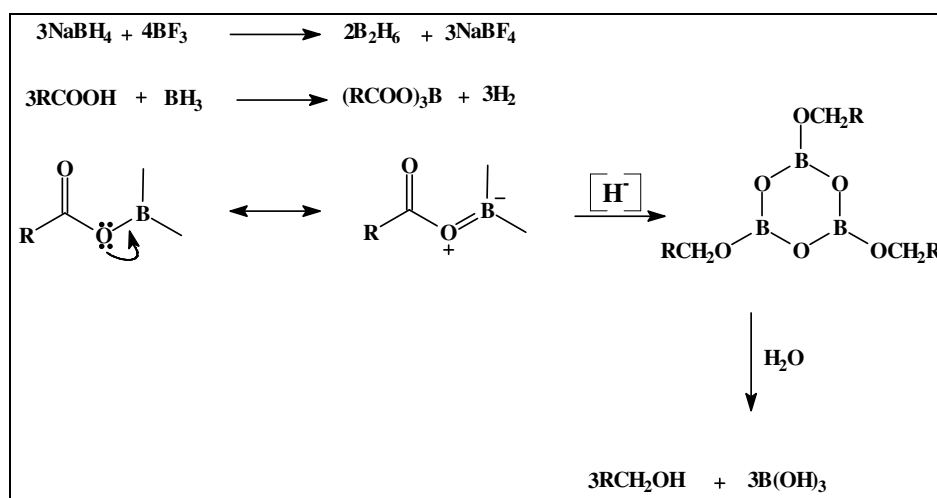
**Figura 4.106** – síntese da aglicona **70** a partir de **15**.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **69** (Figura 4.107) foi possível observar dois tripletos em  $\delta$  2,83 e  $\delta$  2,57 com constantes de acoplamento de 7,6 Hz, correspondentes aos hidrogênios metilênicos H-7 e H-8, respectivamente. Foi observado também um simpleto em  $\delta$  3,82 correspondente ao sinal de ressonância dos hidrogênios do grupo metoxila e um simpleto largo em  $\delta$  5,04, relativo à hidroxila. Os sinais de ressonância dos hidrogênios aromáticos foram observados como dois dupletos aparentes, um com constante de acoplamento de 1,9 Hz ( $\delta$  6,79) e outro com constante de 7,8 Hz ( $\delta$  6,72), correspondentes aos hidrogênios H-3 e H-6, respectivamente. Um duplete duplo aparente em  $\delta$  6,65, com constantes de acoplamento de 7,8 e 1,9 Hz, foi atribuído ao sinal de ressonância do hidrogênio H-5.



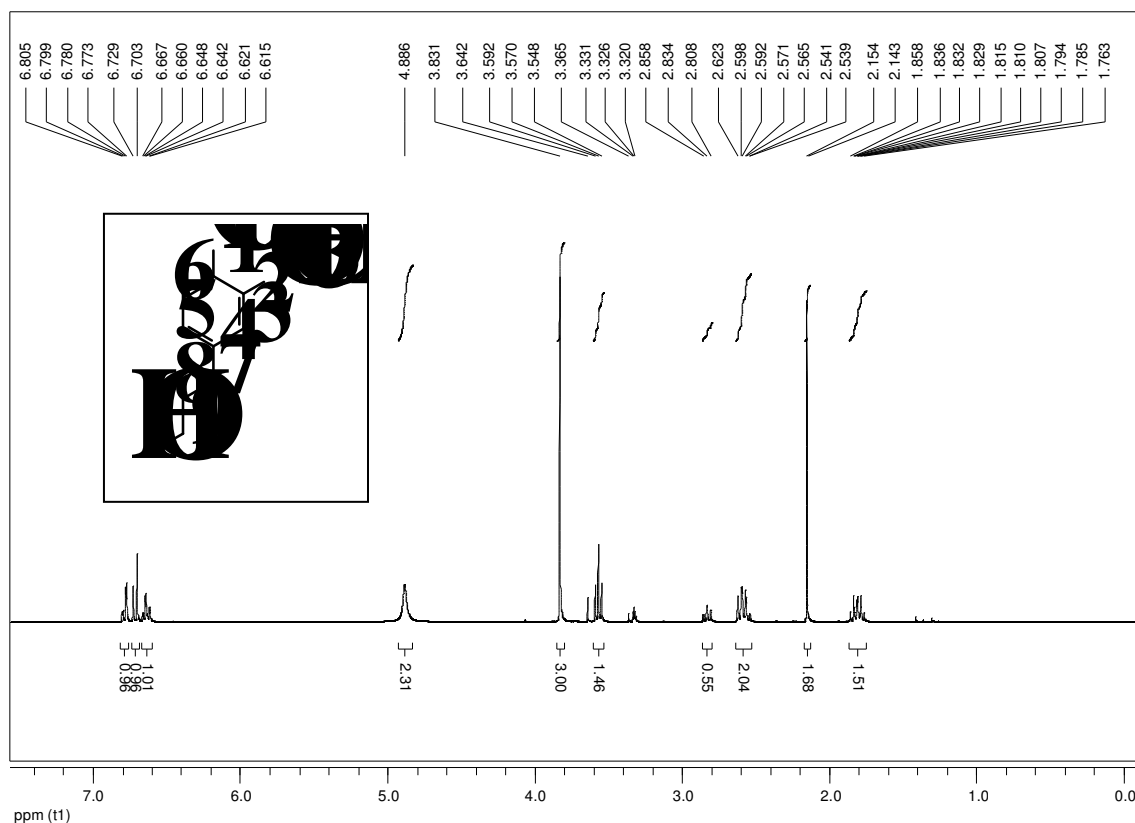
**Figura 4.107** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **69** (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz).

A redução do ácido carboxílico ao álcool correspondente (**70**) foi realizada pela reação deste com borano preparado *in situ*, utilizando-se boridreto de sódio e solução etérea de trifluoreto de boro (LOBBEN, et al, 2004). Nessa reação, é formado o borano pela redução do trifluoreto de boro pelo boridreto de sódio. Em seguida, o borano reagindo com o ácido carboxílico dá origem ao triacilborato, com liberação de gás hidrogênio. O triacilborato é reduzido, dando origem a um intermediário trialcoxiboroxina, que, reagindo com água, leva à formação do álcool e ácido bórico (LOBBEN, et al, 2004).



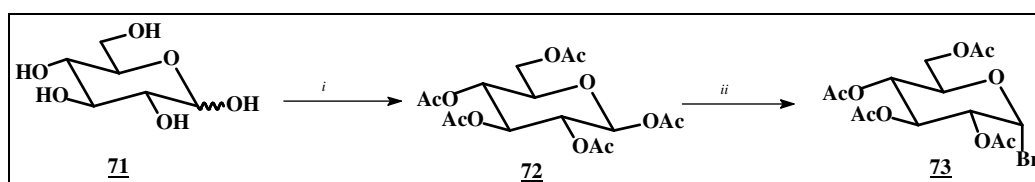
**Figura 4.108** – Mecanismo proposto para redução de um ácido carboxílico a álcool correspondente por reação com borano (LOBBEN, et al, 2004).

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **70** (Figura 4.109) foram observados entre outros sinais, um tripleto em  $\delta$  3,55 com constante de acoplamento de 6,5 Hz, relativo a H-9, um multiplete em  $\delta$  2,61-2,52, relativo aos hidrogênios benzílicos H-7 e outro multiplete em  $\delta$  1,84-1,75, correspondentes ao hidrogênio H-8.



**Figura 4.109** – espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **70** (MeOD, 300 MHz).

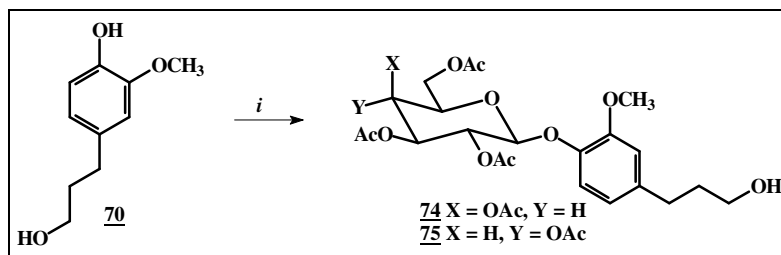
A partir da D-glicose (**71**) foi preparado seu intermediário peracetilado (**72**) e, em seguida o brometo de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\alpha$ -D-glicopiranosila (**73**) com rendimento médio de 61% nas duas etapas. Para isso foram utilizadas condições descritas anteriormente (página 43).



*i*-  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{NaOAc}$ , 80 °C, 70%; *ii*-  $\text{HBr}$ ,  $\text{AcOH}$ , 0 °C, 95%.

**Figura 4.110** – obtenção do brometo de glicopiranosila (**73**) a partir da D-glicose (**71**).

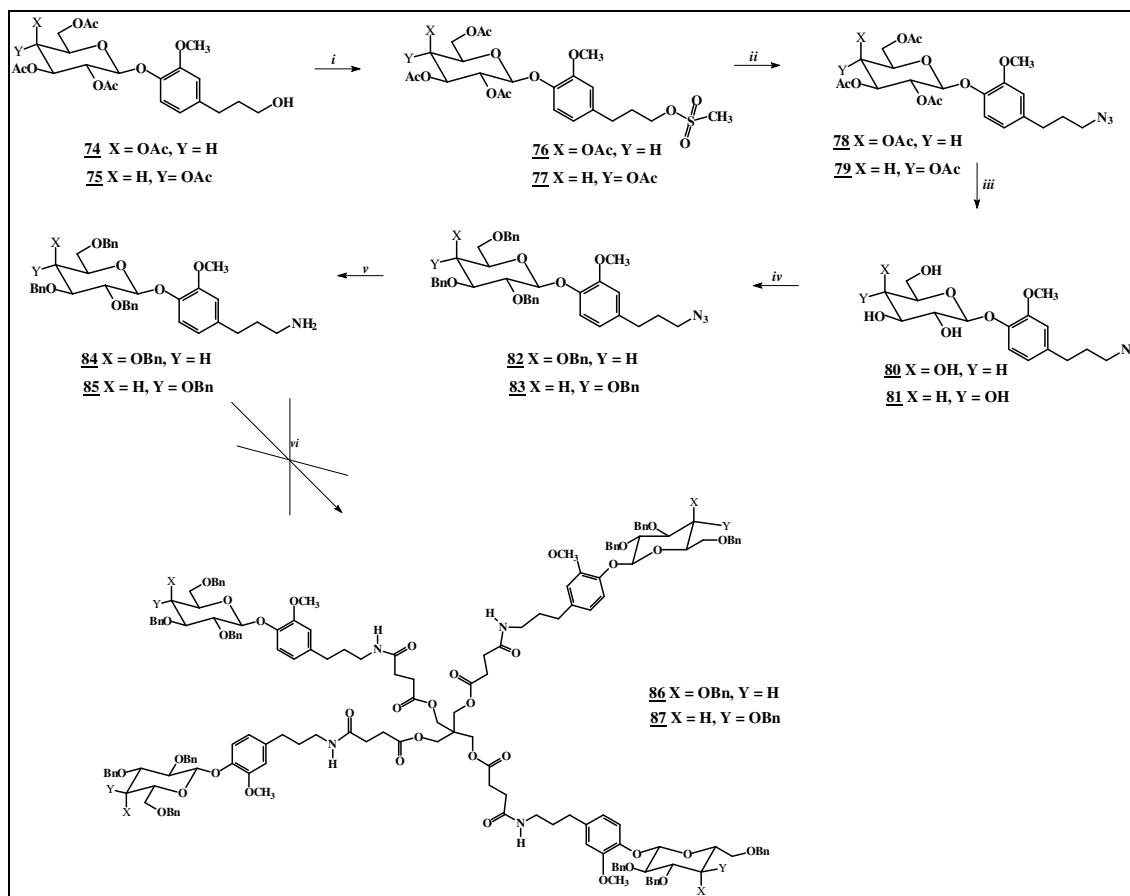
O derivado (**70**) foi glicosilado pela sua reação com acetobromogalactose (**3**) ou acetobromoglicose (**73**) para se obter os glicosídeos (**74**) e (**75**) com 57% e 48% de rendimento, respectivamente.



*i*-acetobromogalactose (**4**) ou acetobromoglicose (**73**), LiOH . H<sub>2</sub>O, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, H<sub>2</sub>O,

**Figura 4.111** – Síntese dos glicosídeos **74** e **75** a partir de **70**.

Para cada glicosídeo, a hidroxila alcoólica foi ativada pela reação com cloreto de metanossulfonila. Seguiu-se a reação de substituição pelo grupo azido, desproteção das hidroxilas, perbenzilação e redução quimiosseletiva do grupo azido (Figura 4.112). As condições de reação para cada etapa estão descritas anteriormente (páginas 108 e 109).



*i*- CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, 0°; *ii*- NaN<sub>3</sub>, DMF, 60°C; *iii*- NaOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, 0°C; *iv*- NaH, BnBr, DMF, t. a.;  
*v*-(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P, t.a., NaOH 10 %, 90 °C, *vi*- (**39**), DIC, HOBT, t.a.

**Figura 4.112** - Esquema de síntese para tentativa de obtenção dos tetrâmeros **86** e **87** a partir de **74** e **75**, respectivamente.

A reação de acoplamento com o núcleo (**39**) foi realizada em presença de EDC, NHS tendo DMF como solvente. Todavia, tanto para a série *glico* quanto *galacto*, não foram obtidos os tetrâmeros. Na análise da reação foram isolados materiais de partida ou substâncias em quantidades insuficientes para análise. A utilização de outros agentes de acoplamento (DIC, HOBT) não resultou na obtenção dos tetrâmeros.

Em uma nova tentativa de síntese do tetrâmero de galactose **86**, o derivado amino **84** foi convertido no ácido **88**, por reação com anidrido succínico. Em seguida, **88** foi convertido no derivado cloreto **89** (Figura 4.113, página 125) por reação com cloreto de oxalila.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **88** foi observado um multipletto de  $\delta$  7,46-7,22, relativo aos hidrogênios aromáticos dos grupos benzila. O sinal relativo ao H-12 foi observado como um dupletto em  $\delta$  7,10, com constante de acoplamento de 8,1 Hz. Um simpleto em  $\delta$  6,62 foi atribuído ao sinal de ressonância de H-9 e um multipletto em  $\delta$  6,68-6,61, a H-11. O tripleto largo, com constante de acoplamento de 5,6 Hz em  $\delta$  6,28, foi atribuído ao hidrogênio do grupo NH. O sinal do hidrogênio do grupo OH foi observado como um sinal largo centrado em  $\delta$  6,10. O sinal de ressonância de H-1 apareceu sobreposto aos sinais dos hidrogênios benzílicos em  $\delta$  5,29-4,30. Um dupletto duplo em  $\delta$  4,14, com constantes de acoplamento de 9,4 e 8,0 Hz, foi atribuído a H-2. O sinal de ressonância de H-4 foi observado como um dupletto, com constantes de acoplamento de 2,6 Hz em  $\delta$  3,95. Um simpleto em  $\delta$  3,78 foi atribuído aos hidrogênios do grupo metoxila. Os sinais de H-3, H-5, H-6 e H-6' apareceram como multipletto em  $\delta$  3,72-3,56. Em  $\delta$  3,23-3,25 foi observado um multipletto, relativo aos hidrogênios metilênicos H-18. Os sinais de H-15 e H-17 apareceram sobrepostos em  $\delta$  2,73-2,49. Dois multiplettos, um em  $\delta$  2,49-2,36 e outro em  $\delta$  1,85-1,71 foram atribuídos aos hidrogênios metilênicos H-13 e H-14, respectivamente.

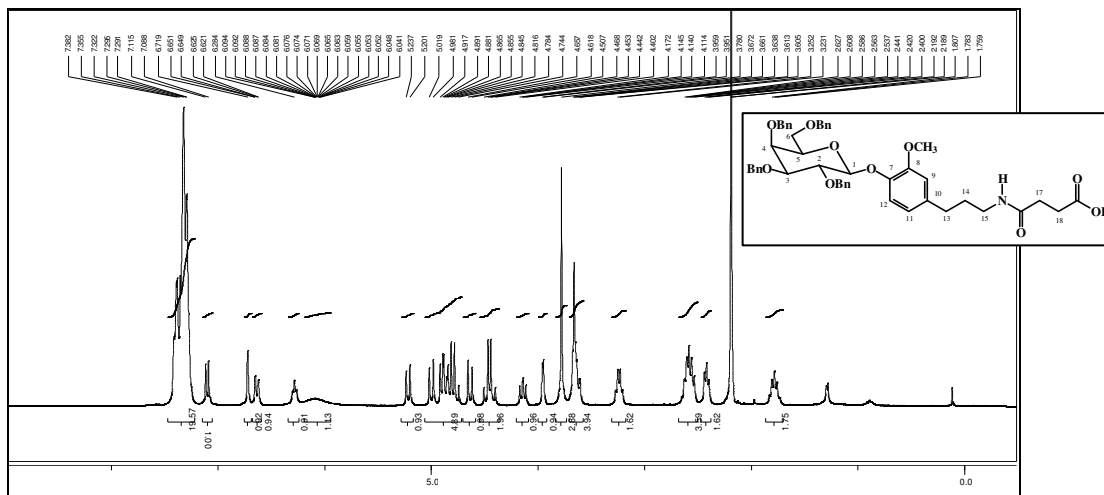
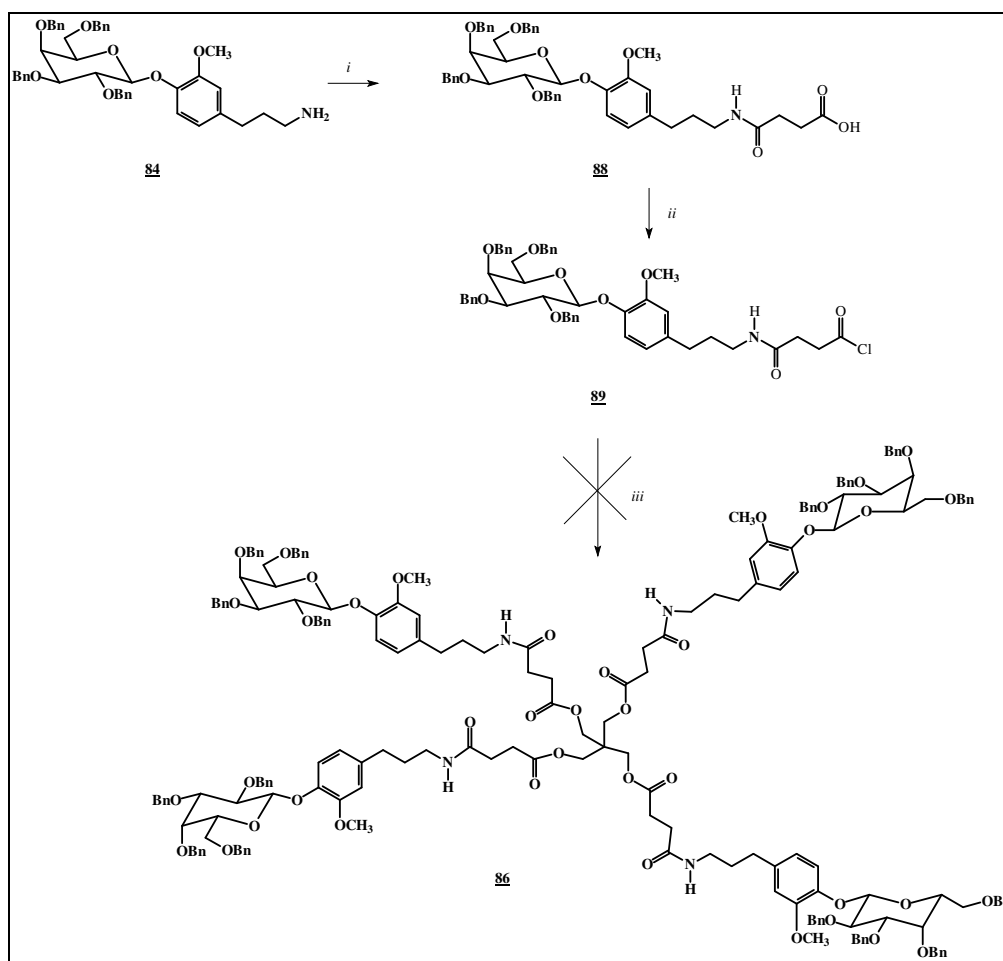


Figura 4.113 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **88** ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz)

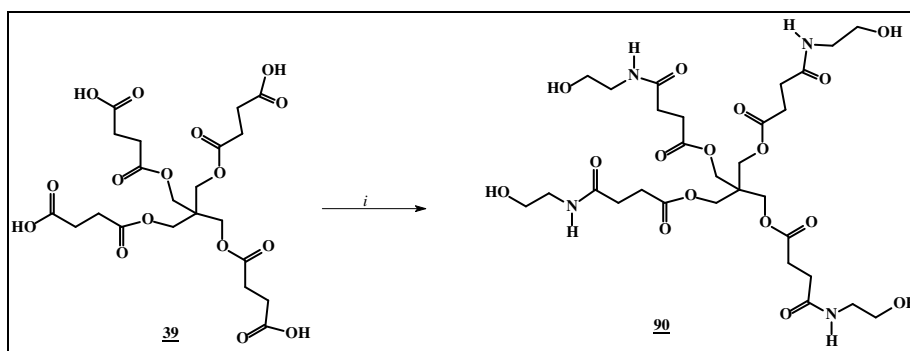
O cloreto de ácido **89** foi submetido à reação com o pentaeritritol (**37**) em presença de DIC e HOBT. Entretanto, não foi observada a formação do tetrâmero esperado.



*i*- anidrido succínico (**43**), DMAP, t. a., , *ii*-  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ , DMAP, t.a.; *iii*- (**37**), DIC, HOBT, t. a.

Figura 4.114 - Esquema de síntese do tetrâmero **86** a partir de **84**

Para servir como controle para os testes biológicos, foi sintetizado o tetrâmero **90** a partir da reação da etanolamina com o núcleo **39**, em presença de DIC e HOBT, com rendimento de 12%. Assim, caso fosse observada atividade dos glicodendrímeros tetraméricos de mesmo núcleo, seria possível verificar a importância do carboidrato na interação. A presença de um pico de  $m/z$  731  $[M + Na]^+$  no espectro de massas (*electrospray*) indicou a obtenção desse derivado.



*i* –  $H_2NCH_2CH_2OH$ , DIC, HOBT, DMF 40 °C

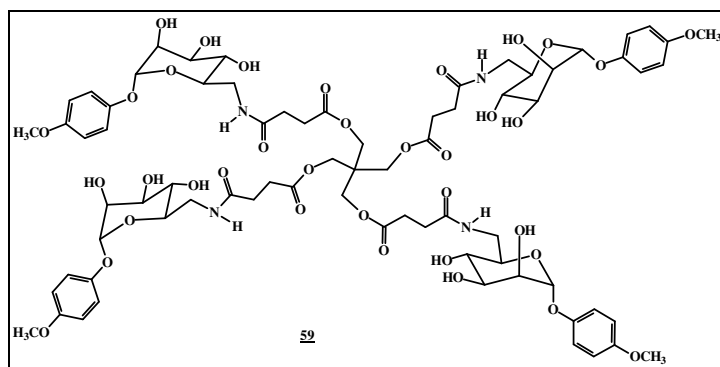
**Figura 4.115** – Obtenção do tetrâmero **90** a partir de **39**

### 4.3 Testes de interação com lectinas

#### 4.3.1 Avaliação da interação com DC-SIGN pela técnica de Ressonância de Superfície Plasmônica

##### 4.3.1.1 - Experimento

O experimento foi realizado de acordo com a seqüência descrita nas páginas 206 e 207. Foi realizada a análise da interação do tetrâmero **59** com a lectina DC-SIGN.



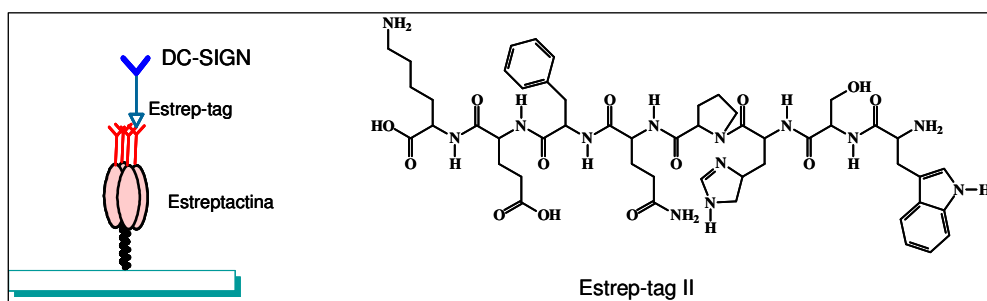
**Figura 4.116** – Estrutura do tetrâmero (**59**)

Inicialmente, a superfície do *chip* CM4, que é recoberta com grupos carboximetila, foi funcionalizada com a proteína estreptactina. Para isso, a superfície do *chip* foi tratada com estreptactina em presença de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) e *N*-hidroxissuccinimida (NHS). A quantidade de solução de estreptactina foi variável de acordo com a concentração de proteína ligada que se desejava em cada canal.

Para se evitar interações não específicas da superfície do *chip* foi injetada uma solução de etanolamina para bloquear os grupos carboxilatos que não reagiram com a estreptactina.

O excesso de etanolamina foi retirado pela injeção de solução de ácido clorídrico.

Uma vez que a superfície estava funcionalizada com a estreptactina, seguiu-se a injeção de uma solução de DC-SIGN ligada ao octapeptídeo estrep-tag II (Trp-Ser-His-Pro-Gln-Phe-Glu-Lys). A alta afinidade desse peptídeo pela estreptactina permite a funcionalização da superfície com a lectina e o *chip* está pronto para a medida da interação da lectina com os derivados a serem testados.

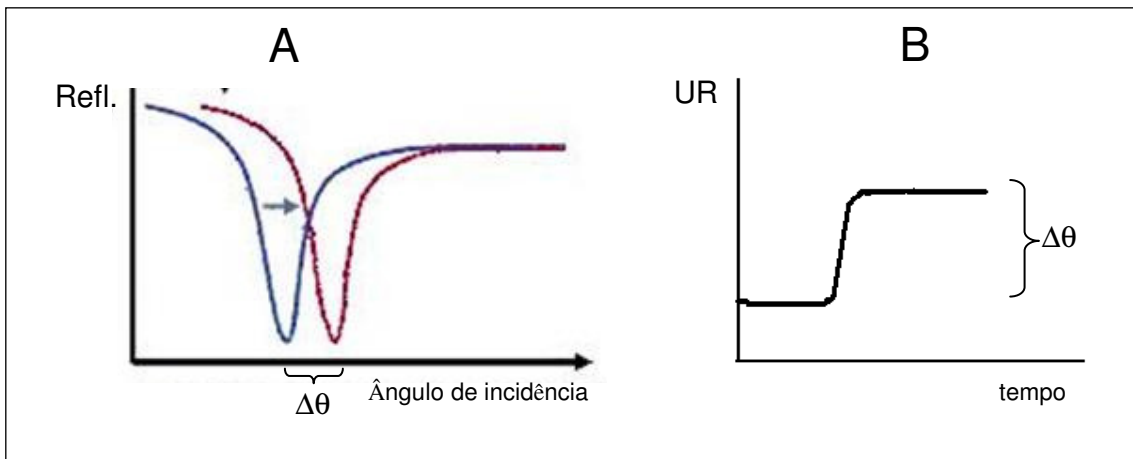


**Figura 4.117** - Representação esquemática da interação do octapeptídeo estrep-tag II ligado a lectina DC-SIGN com uma superfície funcionalizada com estreptactina.



## 4.3.1.2 Análise dos resultados

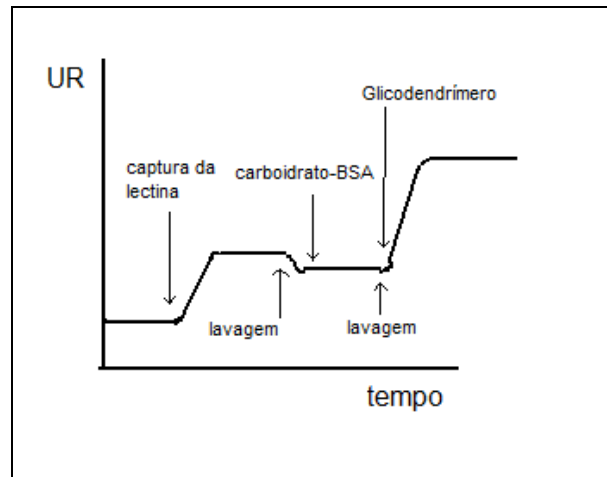
O aumento do índice de refração em consequência da ligação ou interação de substâncias na superfície metálica do sensor pode ser representado em um gráfico que relaciona a diminuição da reflectância da luz incidente com a variação do ângulo de incidência (Figura 4.118 A).



**Figura 4.118** – Representação esquemática de dois tipos de gráficos que podem ser obtidos em um experimento utilizando RSP. Em A, é observada a relação da reflectância de luz incidente na superfície metálica com seu ângulo de incidência. Em B, é obtido um gráfico que relaciona a resposta experimental (UR – unidade de resposta) com o tempo de interação de um ligante com o substrato.

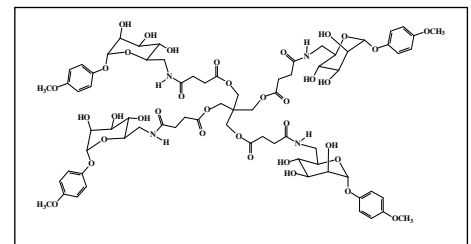
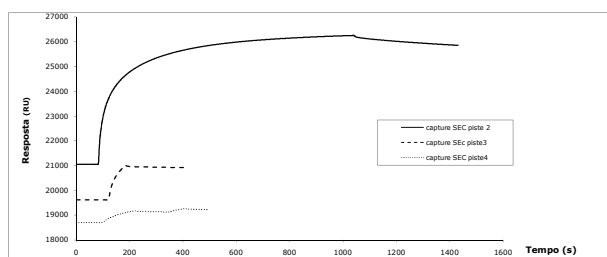
Esse gráfico pode ser transformado em outro que relaciona a resposta da superfície com o tempo de interação do ligante com o substrato (Figura 4.118 B). Nesse segundo gráfico, a altura da curva reflete a variação no índice de refração, ou seja, se relaciona com a quantidade de massa que naquele instante está interagindo com a superfície metálica funcionalizada.

Em um experimento típico utilizando-se essa técnica, é observado no gráfico do tipo B, um aumento abrupto na resposta quando a superfície é funcionalizada (captura da lectina, DC-SIGN, no caso) e a curva atinge um platô que representa a saturação da superfície. Em seguida, é realizada a lavagem e uma solução de  $\alpha$ -1,3- $\alpha$ -1,6-manotriose-BSA (glicoconjugado cuja porção protéica é a albumina do soro bovino). A estabilidade da curva no gráfico está relacionada com a estabilidade da funcionalização da superfície metálica. Em uma segunda lavagem, o glicoconjugado é retirado e a solução contendo o glicodendrîmero é injetada. Um aumento de resposta é observado quando é detectada a interação com a lectina imobilizada.



**Figura 3-119** – Representação esquemática de um gráfico obtido ao final de um experimento de RSP. É observado um aumento da resposta quando ocorre a captura da lectina. Em seguida é realizada a lavagem e uma solução de um glicoconjugado é injetada para a avaliação da funcionalidade do *chip*. Após segunda lavagem, uma injeção de solução do glicodendrímico é injetada. Se a interação é detectada ocorre um aumento na resposta, relacionada com uma nova inflexão na curva.

O tetrâmero **59** foi utilizado em uma concentração de 450  $\mu\text{mol/L}$ .



**Figura 4.120** – Sensograma obtido pela funcionalização do *chip* CM4 com DC-SIGN-estrep-tag-estreptactina. Foram obtidas três curvas de acordo com a concentração de lectina. Não houve modificação das curvas quando **59** foi injetado.

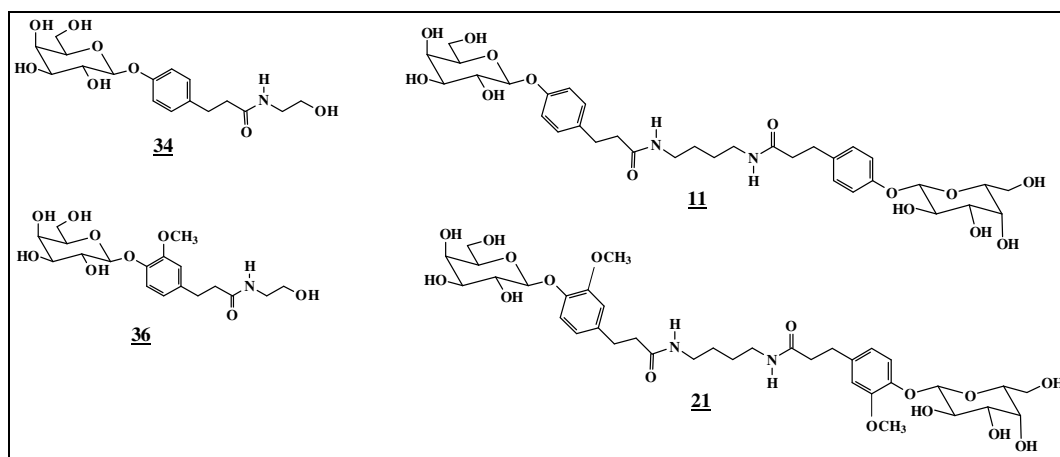
No experimento foram utilizadas três concentrações de DC-SIGN ligada à superfície do *chip*. As curvas foram obtidas pela funcionalização de cada canal, sendo a curva cheia a de maior concentração de lectina. Em seguida, foi avaliada a capacidade de interação da lectina com resíduos de manose pela injeção de uma solução de  $\alpha$ -1,3- $\alpha$ -1,6-manotriose-BSA. Após lavagem, a solução do tetrâmero foi injetada.

Não foi observada mudança significativa na curva obtida para nenhuma das concentrações de DC-SIGN. Assim, não foi possível detectar a interação de **59** com a

essa lectina, nas condições do experimento. Entretanto, derivados octaméricos e dodecaméricos da D-manose apresentaram atividade nesse experimento (FIESCHI; ROJO, 2007, comunicação pessoal). Supostamente, o número de unidades de D-manose apresentado não foi suficiente para a interação ou o tamanho do espaçador não foi suficiente para uma interação multivalente.

#### 4.3.2 - Avaliação da inibição da hemaglutinação mediada pela lectina de *Erythrina cristagalli*

Os monômeros **33** e **35** e os respectivos dímeros **11** e **21** foram submetidos a teste de inibição da hemaglutinação mediada por *Erythrina cristagalli*.



**Figura 4.121-** Estrutura dos derivados avaliados quanto a sua capacidade de inibição da hemaglutinação mediada pela lectina de *Erythrina cristagalli*.

A poder de inibição da hemaglutinação mediada pela lectina foi determinado para cada derivado em relação à D-galactose (Tabela 1).

Foi observado que os monômeros apresentaram uma potência de inibição quatro vezes maior que da D-galactose e os dímeros apresentaram potências relativas de 10 e 11 vezes, respectivamente.

**Tabela 1-** Potência relativa de inibição da hemaglutinação mediada por lectina de *Erythrina cristagalli* pelos monômeros **34** e **36** e os dímeros **11** e **21**, tendo D-galactose como referência.

Substância	Potência relativa
Galactose	1
<b>34</b>	4
<b>36</b>	4
<b>11</b>	11
<b>21</b>	10

Como esperado, não foi observado efeito *cluster* para esse sistema uma vez que tanto a lectina quando o carboidrato são diméricos. Os dímeros apresentaram efeitos de 2,52 e 2,50 vezes maiores que seus respectivos monômeros o que pode ser explicado pela dupla apresentação do resíduo galactosídeo em cada um.

## **5 PARTE EXPERIMENTAL**

### **5.1 Resumo**

Neste capítulo são descritos os métodos de síntese utilizados para obtenção e caracterização dos derivados descritos nesse trabalho.

Foram sintetizadas 75 substâncias, sendo inéditos os monômeros **14**, **18**, **19**, **26**, **27**, **32**, **33**, **34**, **35**, **36**, **52**, **53**, **54**, **55**, **56**, **57**, **61**, **62**, **76**, **77**, **78**, **79**, **80**, **81**, **82**, **83**, **84**, **85**, **88**, **89** e **90**, os dímeros **8**, **9**, **10**, **11**, **20**, **21**, **28** e **29**, e os tetrâmeros **46**, **47**, **58**, **59**, **66** e **86**.

Também são descritos aqui os métodos utilizados nos ensaios de avaliação da interação do tetrâmero **59** com a lectina DC-SIGN pela técnica de Ressonância de Superfície Plasmônica (RSP) e a avaliação da inibição da hemaglutinação pela lectina de *Erythrina cristagalli* pelos monômeros **34** e **36** e os dímeros **11** e **21**.

### **5.2- Métodos gerais**

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 foram obtidos em espectrômetro BRUKER *Avance* DPX 200 MHz, espectrômetro BRUKER *Avance* DRX 400 MHz do Departamento de Química, ICEX, UFMG, e em espectrômetro BRUKER *Avance* DPX 300 MHz do *Instituto de Investigaciones Químicas* (CSIC), Sevilha, Espanha, utilizando-se tetrametilsilano como padrão interno. As constantes de acoplamento (*J*) foram expressas em Hz.

Os espectros de massas foram obtidos em espectrômetro Esquire 6000 ESI-IonTrap da Bruker Daltonics.

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em espectrofotômetro com transformada de Fourier – Perkin-Elmer, modelo Spectrum One, do laboratório de Química Farmacêutica da UFMG.

As faixas de fusão foram medidas em um aparelho Microquímica MQAPF 301 do Laboratório de Química Farmacêutica, Faculdade de Farmácia-UFMG, e não foram corrigidas.

O poder rotatório específico  $[\alpha]_D$  de cada derivado foi medido em polarímetro Bellingham Stanley modelo ADP220 do Laboratório de Química Farmacêutica, Faculdade de Farmácia-UFMG e em polarímetro Perkin-Elmer 341 do *Instituto de Investigaciones Químicas* (CSIC), Sevilha, Espanha.

Para cromatografia em coluna de sílica (CCS), um dos métodos empregados na separação das misturas, utilizou-se sílica-gel 60, 0,063-0,200 mm (70-230 mesh ASTM) MERCK.

Para cromatografia em camada delgada (CCD), realizada para o acompanhamento das reações, utilizou-se sílica-gel 60 G MERCK.

Todos os solventes e reagentes tratados foram obtidos a partir dos similares comerciais seguindo os procedimentos específicos descritos a seguir:

- piridina: destilação imediatamente anterior ao uso
- dimetilformamida: destilação anterior ao uso
- metanol: tratamento com iodo e magnésio, seguido de destilação
- diclorometano: destilação anterior ao uso

Os reveladores utilizados foram: solução etanólica de ácido sulfúrico a 15% v/v, solução etanólica de ninidrina a 0,5% m/v, solução etanólica de 2,4-dinitrofenilidrazina a 5% e iodo sublimado.

O toluenossulfonato de dimetilaminopiridina (DPTS) foi obtido pela secagem do ácido *para*-toluenossulfônico por destilação azeotrópica de solução em benzeno utilizando-se aparelho de Dean-Stark, seguida pela adição de uma solução equimolar de dimetilaminopiridina (DMAP) em benzeno. A mistura foi agitada vigorosamente. A suspensão foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada a vácuo. O produto foi recristalizado de diclorometano anidro e estocado a temperatura ambiente (MOORE; STUPP, 1990).

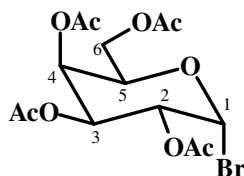
Quantidades suficientes de 1,4-butanodiamina foram gentilmente doadas pelo professor Mauro de Almeida da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Os experimentos de Ressonância de Superfície Plasmônica foram realizados em aparelho BIAcore 300 do Institut de Biologie Structurale, Université Joseph Fourier, Grenoble, França.

Os ensaios de inibição da hemaglutinação mediada pela lectina de *Erythrina cristagalli* (Sigma, L5390) foram realizados em placas de acrílico para microtitulação (96 poços).

### 5.3 – Sínteses

Brometo de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-galactopiranosila (**3**)

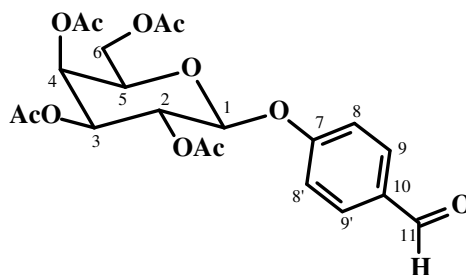


Em um balão de 250 mL foram adicionados 130 mL de anidrido acético. O balão foi mantido em gelo e foram acrescentados gota a gota, 32 mL de ácido bromídrico 48 %. A solução resultante foi vertida gota a gota a outra solução de 13 g de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil-β-D-galactopiranosose (**2**) (33 mmol) em 80 mL de diclorometano. A mistura reagente foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente e o desenvolvimento da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD). Após o término da reação (aproximadamente duas horas), a mistura foi vertida em banho de gelo e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 X 50 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução bicarbonato de sódio, em seguida, com água destilada até neutralização. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e, após filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 11,3 g (27,6 mmol) do brometo **3** na forma de um óleo transparente (84% de rendimento).

$C_{15}H_{19}O_9Br$

Massa molar: 411 g/mol

2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-galactopiranosídeo de 4-formilfenila (**5**)



Em um balão de 250 mL foram adicionados 8,11 g (66,47 mmol) de *para*-hidroxibenzaldeído, 2,50 g (60,00 mmol) de hidróxido de lítio monoidratado e 19 mL de água destilada. Após dez minutos, foram acrescentados 28 mL de uma solução de 8,85 g (21,60 mmol) de brometo de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\alpha$ -D-galactopiranosila (**3**) em 28 mL de acetona. A mistura foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente e o desenvolvimento da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD). Após o término da reação (aproximadamente uma hora), a mistura foi vertida em uma cápsula de porcelana e os solventes foram eliminados. A massa avermelhada obtida foi solubilizada alternadamente em diclorometano e água e transferida para um funil de separação. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 X 50 mL). As fases orgânicas reunidas foram extraídas com solução de hidróxido de sódio 0,5 mol/L (4 X 50 mL) e, em seguida, com água destilada até neutralização. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e, após filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 5,82 g (12,88 mmol) do galactopiranosídeo **5** na forma de um sólido branco amorfo (60 % de rendimento).

**IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1736, 1699, 1602, 1579, 1506, 1376, 1220 e 1044, 824.

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz): 9,93 (s,  $\text{CHO}$ ); 7,86 (d,  $J_{9,8}$  8,4 Hz, H-9 e H-9'); 7,12 (d,  $J_{8,9}$  8,4 Hz, H-8 e H-8'); 5,58-5,48 (m, H-2, H-4); 5,20-5,11 (m, H-1, H-3); 4,24-4,09 (m, H-5, H-6 e H-6'); 2,19-2,03 (s,  $\text{COCH}_3$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  - ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz): 190,7 ( $\text{CHO}$ ); 170,3-169,3 ( $\text{OCOCH}_3$ ); 161,3 (C-7); 131,8 (C-9, C-9' e C-10); 116,1 (C-8 e C-8'); 98,6 (C-1); 71,4 (C-3 ou C-5); 70,7 (C-5 ou C-3); 68,4 (C-2); 66,8 (C-4); 61,4 (C-6); 20,7-20,6 ( $\text{COCH}_3$ );

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_{11}$

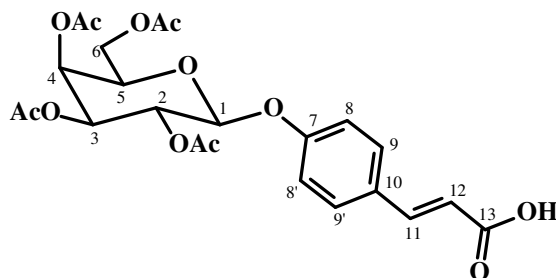
Massa molar: 452 g/mol

Faixa de fusão: 111-115 °C (lit.: 121-122 °C) (OLSUFYEVA, 2003).

$[\alpha]_D$  -5,3 (c 2,  $\text{CHCl}_3$ ) (lit.: -1,1, c 1,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) (OLSUFYEVA, 2003).



2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-*trans*-carboxietenilfenila (**6**)



Em um balão de 25 mL foram adicionados 1,0 g (2,21 mmol) do galactosídeo **5**, 1,3 g (12,50 mmol) de ácido malônico, 0,25 mL de piperidina e 3,3 mL de piridina. Ao balão foi acoplado um condensador de refluxo conectado com tubo de cloreto de cálcio. A solução reagente foi mantida sob agitação magnética a 50 °C, durante 1 hora. Em seguida, a temperatura foi elevada e mantida a 110 °C, até o término da reação. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. Ao final, a mistura reagente foi vertida em gelo pilado. Foi adicionada, gota a gota, quantidade suficiente de ácido clorídrico concentrado até pH 1. O precipitado obtido foi filtrado. Foram obtidos 900 mg (1,82 mmol) do galactosídeo cinâmico **6** na forma de um sólido branco (82% de rendimento).

**IV (v, cm<sup>-1</sup>):** 1743, 1686, 1632, 1603, 1509, 1427, 1211, 1041.

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>; 200 MHz): 7,74 (d, *J*<sub>12,11</sub> 15,9 Hz, H-11); 7,51 (d, *J*<sub>9,8</sub> 8,7 Hz, H-9 e H-9'); 7,02 (d, *J*<sub>8,9</sub> 8,7 Hz, H-8 e H-8'); 6,36(d, *J*<sub>11,12</sub> 15,9 Hz, H-12); 5,51 (dd, *J*<sub>2,3</sub> 10,5 Hz, *J*<sub>2,1</sub> 7,8, H-2); 5,47 (d, *J*<sub>4,3</sub> 3,6 Hz, H-4); 5,13 (dd, *J*<sub>3,2</sub> 10,5 Hz, *J*<sub>3,4</sub> 3,4 Hz, H-3); 5,11 (d, *J*<sub>1,2</sub> 7,9 Hz, H-1); 4,24-4,07; (m, H-5, H-6 e H-6'); 2,22-2,02 (s, COCH<sub>3</sub>).

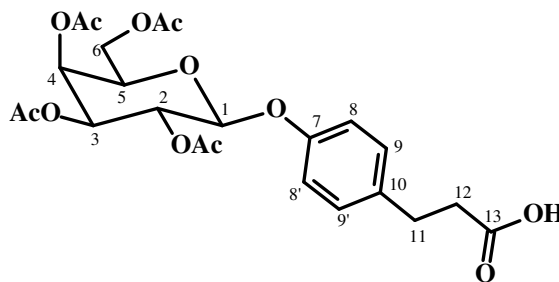
**RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>; 50 MHz):171,8 (COOH); 170,4-169,4 (COCH<sub>3</sub>); 158,6 (C-7); 146,0 (C-11); 129,9 (C-9, C-9'); 129,2 (C-10); 117,1 (C-12); 116,1 (C-8 e C-8'); 99,0 (C-1); 71,2 (C-5); 70,8 (C-3); 68,5 (C-2), 66,8 (C-4); 61,4 (C-6); 20,7-20,6 (COCH<sub>3</sub>);

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>12</sub>

Massa molar: 494 g/mol

Faixa de fusão: 76,8-77,2 °C

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +12,5 (c 2, CHCl<sub>3</sub>)

2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-carboxietilfenila (**7**)Utilizando-se galactosídeo cinâmico **6**

Em balão de 50 mL foram vertidos 10 mg de paládio/carvão em 10 mL de metanol. O balão foi cerrado com septo de borracha e um balão de borracha contendo gás hidrogênio acoplado ao septo por meio de uma agulha de injeção. Com o auxílio de uma seringa foram acrescentados 10 mL de uma solução de 200 mg (0,40 mmol) do derivado cinâmico **6** em metanol. Após uma hora de reação foi feita atmosfera de nitrogênio e o septo de borracha foi removido. O acompanhamento da reação por CCD não foi possível, uma vez que material de partida e produto possuem o mesmo fator de retenção ( $R_f$ ). Assim foi realizada a filtração da mistura. O metanol foi eliminado em evaporador rotatório. Foram obtidos 191 mg (0,39 mmol) do galactosídeo reduzido **7** na forma de um sólido branco amorfo (98% de rendimento).

Utilizando-se o galactosídeo do *trans*-3-(4-hidroxifenil)propenoato de benzila **14**

Em 10 mL de metanol, foram solubilizados 228 mg (0,39 mmol) do galactosídeo de *trans*-3-(4-hidroxifenil)propenoato de benzila **14**. A solução foi vertida em frasco reator de hidrogenador *Parr*. Foram acrescentados 150 mg de paládio/carvão. Foi feita atmosfera de nitrogênio e, em seguida gás hidrogênio foi introduzido no recipiente e uma pressão de 25 *psi*. A mistura reagente foi mantida sob agitação mecânica e pressão de 25 *psi* de gás hidrogênio. Após duas horas, o sistema foi purgado com gás nitrogênio e, em seguida, aberto. O término da reação foi verificado por CCD. A mistura foi filtrada em quatro papéis de filtro e, em seguida o metanol foi eliminado em evaporador rotatório. Foram obtidos 118 mg (0,24 mmol) do galactopiranosídeo **7** na forma de um sólido branco amorfo (61% de rendimento).

IV ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2937, 1742, 1212, 1042, 914.

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz): 7,14 (d,  $J_{9,8}$  8,5 Hz, H-9 e H-9'); 6,93 (d,  $J_{8,9}$  8,5 Hz, H-8 e H-8'); 5,52-5,43 (m, H-2 e H-4); 5,11 (dd,  $J_{3,2}$  10,5 Hz,  $J_{3,4}$  3,3 Hz, H-3); 5,02 (d,  $J_{1,2}$  7,9 Hz, H-1); 4,35-4,02 (m, H-5, H-6 e H-6'); 2,92 (t,  $J_{12,11}$  7,5 Hz, H-11); 2,65 (t,  $J_{11-12}$  7,5 Hz, H-12); 2,19-1,86 (s,  $\text{COCH}_3$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50 MHz): 178,2 ( $\text{COOH}$ ); 170,6-169,7 ( $\text{OCOCH}_3$ ); 155,6 (C-7); 135,4 (C-10); 129,5 (C-9 e C-9'); 117,2 (C-8 e C-8'); 99,9 (C-1); 71,1 (C-5 ou C-3); 71,0 (C-3 ou C-5); 68,9 (C-2); 67,1 (C-4); 61,5 (C-6); 29,9 (C-11); 35,8 (C-12); 20,9-20,8 ( $\text{OCOCH}_3$ );

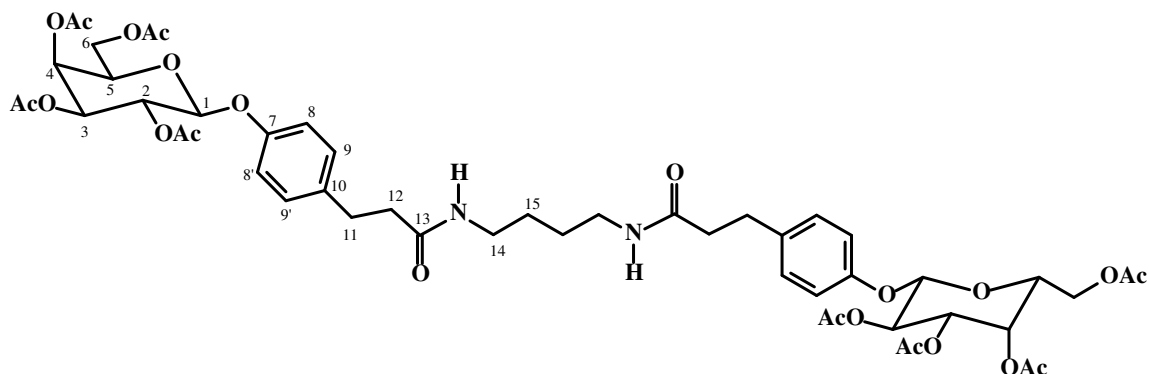
$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_{12}$

Massa molar: 496 g/mol

Faixa de fusão: 188,6-191,5 °C

$[\alpha]_D +2,4$  (c 0,8,  $\text{CHCl}_3$ )

*N,N*-bis-[4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)benzenopropanoil]-1,4-butanodiamina (**8**)



*Utilizando-se DCC e HOBT, isolando-se o aduto*

Em balão de 50 mL contendo 466 mg (0,94 mmol) do galactosídeo hidrocínâmico protegido **7** foram vertidos 290 mg (1,41 mmol) de DCC e 190 mg (1,41 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) em 4 mL de tetraidrofurano anidro. O balão foi vedado com septo de borracha e a mistura reagente foi mantida sob agitação à temperatura ambiente. Foi observada a formação de um precipitado branco (dicicloexiluréia - DCU) com 10 minutos de reação. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. Após seu término (aproximadamente 22 horas), a suspensão foi filtrada e o filtrado foi evaporado à secra com auxílio de ar comprimido. Foram obtidos 737 mg de material na forma de um óleo

amarelado. Esse óleo foi solubilizado em 4 mL de tetraidrofurano e transferido para um balão ao qual foram acrescentados 4 mL de dimetilformamida. O balão foi vedado com septo de borracha e, com auxílio de uma seringa foram acrescentado 4 mL de uma solução de 34 mg (0,39 mmol) de 1,4-butanodiamina. Após 14 horas, a mistura foi filtrada. Foram obtidos 154 mg de um sólido branco (HOBT). O filtrado foi vertido em cápsula de porcelana e os solventes foram eliminados com auxílio de ar comprimido. Foram obtidos 670 mg de um material amorfo. Esse material foi incorporado a sílica e submetido a CCS (17 g de sílica), com um gradiente de eluição: acetato de etila 100% (250 mL); acetato de etila:metanol 9:1 (300 mL). Foram obtidos nas frações eluídas com acetato de etila:metanol 9:1, 371 mg de um sólido branco. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  foi possível observar a presença de HOBT nesse material. Assim, o material foi solubilizado em acetato de etila e vertido em funil de separação. A fase orgânica foi extraída com água exaustivamente (10 X 30 mL). e secada com sulfato de sódio. Após filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 109 mg (0,1 mmol) do dímero **8** na forma de um sólido branco (27% de rendimento).

*Utilizando-se DCC e HOBT sem isolamento do aduto formado*

A um balão de 50 mL foram acrescentados 900 mg (1,81 mmol) do galactopiranosídeo hidrocínâmico **7**, 375 mg (1,81 mmol) de DCC e 240 mg (1,78 mmol) de HOBT a 15 mL de uma mistura diclorometano:dimetilformamida 2:1. A mistura foi mantida a 0° C e foi feita atmosfera de nitrogênio. Em seguida, foram acrescentados, com auxílio de seringa, 6 mL de uma solução de 60 mg (0,68 mmol) de 1,4-butanodiamina em diclorometano. A mistura foi mantida sob agitação até atingir a temperatura ambiente. Após alguns minutos foi observada a formação de um precipitado branco. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. Após o término da reação, a suspensão foi vertida em cápsula de porcelana e os solventes foram totalmente eliminados com o auxílio de ar comprimido. Foram acrescentados 20 mL de diclorometano ao sólido branco obtido e a suspensão foi filtrada. Foram obtidos 198 mg de dicitloexiluréia (DCU). O solvente do filtrado foi eliminado em evaporador rotatório. O resíduo obtido (1,15 g) foi solubilizado em acetona e incorporado em sílica. A separação dos componentes da mistura foi realizada por cromatografia em coluna (46 g de sílica). Das frações eluídas com acetato de etila:metanol 1:1 foram obtidos 359 mg (0,38 mmol) do dímero **8** na forma de um sólido branco amorfo (48 % de rendimento).

*Utilizando-se o aduto com NHS*

Em balão de 100 mL contendo 461 mg (0,93 mmol) do galactosídeo hidrocínâmico protegido **7** foram vertidos 288 mg (1,41 mmol) de DCC e 162 mg (1,41 mmol) de *N*-hidroxissuccinimida (NHS) em 4 mL de tetraidrofurano anidro. O balão foi vedado com septo de borracha e a mistura reagente foi mantida sob agitação à temperatura ambiente. Foi observada a formação de um precipitado branco (dicicloexiluréia - DCU) com aproximadamente 10 minutos de reação. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. Após o término da reação (aproximadamente 45 minutos), a suspensão foi filtrada (sendo obtidos 188 mg de DCU). O filtrado foi evaporado à secura com auxílio de ar comprimido. Foram obtidos 677 mg de material na forma de um óleo amarelado. Esse óleo foi solubilizado em 4 mL de tetraidrofurano e transferido para um balão ao qual foram acrescentados 2 mL de dimetilformamida. O balão foi vedado com septo de borracha e, com auxílio de uma seringa foram acrescentados 4 mL de uma solução de 27 mg (0,31 mmol) de 1,4-butanodiamina. Após 12 horas, a mistura reagente foi vertida em cápsula de porcelana e os solventes foram eliminados com auxílio de ar comprimido. Foram obtidos 690 mg de um material amorfo. Esse material foi incorporado a sílica e submetido a CCS (17 g de sílica), com eluição gradiente: acetato de etila 100% (250 mL); acetato de etila:metanol 9:1 (300 mL). Foram obtidos nas frações eluídas com acetato de etila:metanol 9:1, 193 mg de um sólido branco. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C foi possível observar a presença de NHS nesse material. Assim, o material foi solubilizado em acetato de etila e vertido em funil de separação. A fase orgânica foi extraída com água exaustivamente (10 X 30 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio. Após filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 138 mg (0,13 mmol) do dímero **8** na forma de um sólido branco (43% de rendimento).

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): 7,21(d, *J*<sub>9,8</sub> 8,3 Hz, H-9 e H-9'); 6,91 (d, *J*<sub>8,9</sub> 8,3 Hz, H-8 e H-8'); 5,99 (s largo, NH); 5,48-5,45 (m, H-2 e H-4); 5,12 (dd, *J*<sub>3,2</sub> 10,5 Hz, *J*<sub>3,4</sub> 3,4 Hz, H-3); 5,02 (d, *J*<sub>1,2</sub> 7,9 Hz, H-1); 4,21 (dd, *J*<sub>6,6'</sub> 11,2 Hz, *J*<sub>6,5</sub> 6,6 Hz, H-6), 4,15 (dd, , *J*<sub>6,6</sub> 11,2 Hz, *J*<sub>6,5</sub> 6,6 Hz, H-6'); 4,06 (t largo, *J*<sub>5,6</sub> 6,6 Hz, H-5); 3,16-3,14 (m, H-14); 2,93 (t, *J*<sub>11,12</sub> 7,3 Hz, H-11); 2,48 (t, *J*<sub>12,11</sub> 7,3 Hz, H-12); 2,16-2,01 (s, OCOCH<sub>3</sub>); 1,31 (sl, H-15).

**RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz): 172,3 (C-13); 170,3-169,4 (OCOCH<sub>3</sub>); 155,4 (C-7); 135,9 (C-10); 129,5 (C-9 e C-9'); 117,0 (C-8 e C-8'); 99,9 (C-1); 71,0 (C-5 ou C-3); 70,8 (C-3 ou C-5); 68,7 (C-2); 66,9 (C-4); 61,3 (C-6); 39,0 (C-14); 38,4 (C-12); 30,9 (C-11); 26,6 (C-15); 20,7-

20,5 (OCOCH<sub>3</sub>).

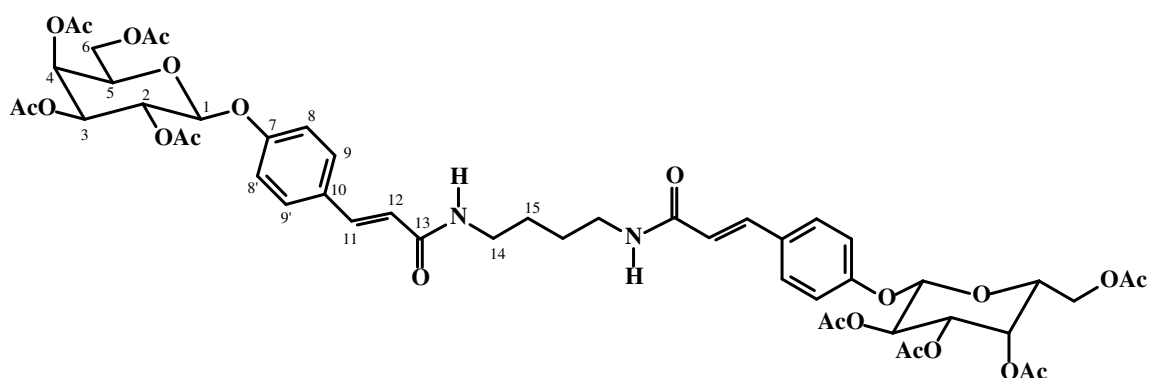
C<sub>50</sub>H<sub>64</sub>O<sub>22</sub>N<sub>2</sub>

Massa molar: 1044 g/mol

Faixa de fusão: 155,1-156,3 °C

[α]<sub>D</sub> -9,4 (c 0,6, CHCl<sub>3</sub>)

*N,N*<sup>2</sup>-bis-[4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-*trans*-benzenopropenoil]-1,4-butanodiamina (**9**)



Utilizando-se o monômero **6**

A um balão de 25 mL foram acrescentados 600 mg (1,21 mmol) do galactosídeo cinâmico **6**, 250 mg (1,21 mmol) de dicioexilcarbodiimida (DCC) e 160 mg (1,18 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) a 5 mL de uma mistura diclorometano:dimetilformamida 2:1. A mistura foi mantida a 0° C e foi feita atmosfera de nitrogênio. Em seguida, foram acrescentados, com auxílio de seringa, 2 mL de uma solução de 40 mg (0,45 mmol) de 1,4-butanodiamina em diclorometano. A mistura foi mantida sob agitação até atingir a temperatura ambiente. Após alguns minutos foi observada a formação de um precipitado branco. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. Após o término da reação, o precipitado foi filtrado a vácuo. Foram obtidos 191 mg de dicioexiluréia (DCU) como um sólido branco. O filtrado foi vertido em cápsula de porcelana e a mistura de solvente foi evaporada por ventilação. O resíduo obtido (623 mg) foi solubilizado em acetona e incorporado em sílica. A separação dos componentes da mistura foi realizada por cromatografia em coluna (20 g de sílica). Das frações eluídas com acetato de etila:metanol 1:1 foram obtidos 200 mg (0,19 mmol) do dímero **9** (45 % de rendimento).

*Utilizando-se o aduto com HOBT*

A um balão de 25 mL foram adicionados 200 mg (0,40 mmol) do galactosídeo cinâmico **6**, 70 mg (0,52 mmol) de HOBT, 103 mg (0,50 mmol) de DCC e 5 mL de tetraidrofurano. Após aproximadamente 5 minutos foi observada a formação de um precipitado branco. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. Após seu término (aproximadamente 45 minutos) a mistura reagente foi filtrada, sendo obtidos 68 mg de DCU. O filtrado foi evaporado à secura com auxílio de ar comprimido. Foram obtidos 304 mg de um óleo amarelado. Esse material foi novamente solubilizado em 5 mL de THF e, o balão foi vedado com septo de borracha. Em seguida, foram acrescentados 2 mL de uma solução de 12 mg (0,1364 mmol) de 1,4-butanodiamina. Após 14 horas, a mistura reagente foi vertida em cápsula de porcelana e o solvente eliminado à secura com auxílio de ar comprimido. O material obtido (282 mg) foi submetido a CCS (8,50 g de sílica). Foi realizada eluição isocrática com acetato de etila:metanol 9:1. Foram obtidos 57 mg (0,05 mmol) do dímero **9** na forma de um sólido branco amorfo (40% de rendimento).

**IV (v, cm<sup>-1</sup>):** 1739, 1643, 1534, 1214, 1042, 828

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): 7,58 (d,  $J_{12,11}$  15,4 Hz, H-11); 7,48-7,44 (m, H-9 e H-9'); 6,99-6,95 (m, H-8 e H-8'); 6,70 (d,  $J_{NH,14}$  12,5 Hz NH); 6,39-6,35 (m, H-12); 5,51-5,46 (m, H-2 e H-4); 5,15-5,08 (m, H-1 e H-3); 4,23-4,09 (m, H-5, H-6 e H-6'); 3,34 (s largo, H-14); 2,18-1,97 (s, OCOCH<sub>3</sub>); 1,62 (s largo, H-15).

**RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz): 172,2-171,5 (OCOCH<sub>3</sub>); 169,0 (C-13); 159,6 (C-7); 141,0 (C-12); 131,4 (C-10); 130,5 (C-9 e C-9'); 120,9 (C-11); 118,2 (C-8 e C-8'); 99,9 (C-1); 73,7 (C-3 ou C-3); 72,4 (C-5 ou C-5); 70,3 (C-2); 68,9 (C-4); 62,8 (C-6); 40,4 (C-14); 28,1 (C-15); 20,8-20,6 (OCOCH<sub>3</sub>).

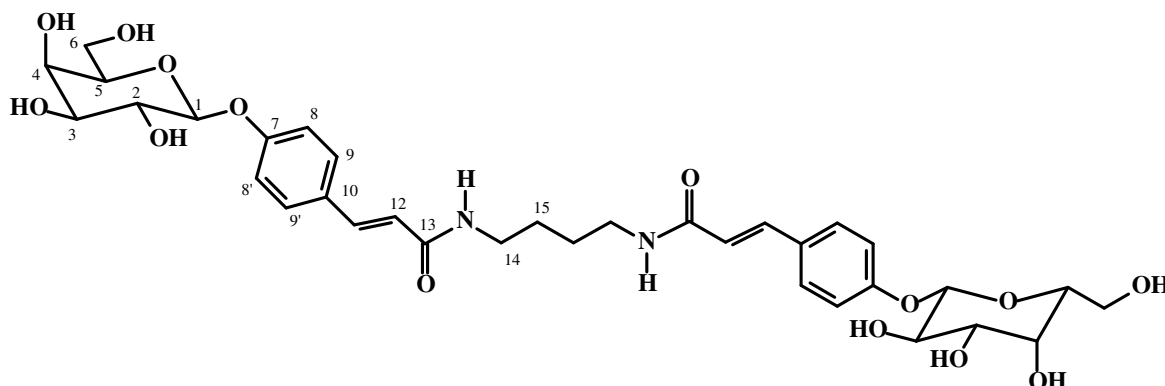
C<sub>50</sub>H<sub>60</sub>O<sub>22</sub>N<sub>2</sub>

Massa molar: 1040 g/mol

Faixa de fusão: 188,6-191,5 °C

[α]<sub>D</sub> +11,5 (c 0,2, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)

*N,N*-bis-[4-(β-D-galactopiranosiloxi)-*trans*-benzenopropenoil]-1,4-butanodiamina (**10**)



Em um balão de 50 mL, foi preparada uma solução de metóxido de sódio pela adição de aproximadamente 0,8 g de sódio em 10 mL de metanol anidro. A solução foi mantida a  $-5$  °C e 600 mg (0,58 mmol) do dímero **9** foram acrescentados. Inicialmente, formou-se uma suspensão que aos poucos foi se convertendo em solução e, em seguida em um gel branco azulado. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. Após o término da reação, foi acrescentado volume suficiente de metanol para solubilização do gel e, em seguida, resina Amberlite IRA 120 até neutralização. A resina foi filtrada e o solvente foi removido em evaporador rotatório, sendo obtidos 402 mg (0,571 mmol) do dímero **10** desprotegido na forma de um sólido branco amorfo (98 % de rendimento).

**RMN de  $^1\text{H}$**  (DMSO- $d_6$ ; 200 MHz): 8,07 (t,  $J_{\text{NH}, \text{H-14}, \text{H-14}'}$  5,5 Hz, NH); 7,49 (d,  $J_{8,9}$  8,7 Hz, H-9 e H-9'); 7,36 (d,  $J_{12,11}$  15,7 Hz, H-12); 7,04 (d,  $J_{9,8}$  8,7 Hz, H-8 e H-8'); 6,48 (d,  $J_{11,12}$  15,7 Hz, H-11); 5,21-4,52 (vários sinais, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 e H-6' e OH); 4,86 (d,  $J_{1,2}$  7,5 Hz, H-1); 3,18 (d largo,  $J_{14,15}$  4,1 Hz, H-14); 1,47 (s largo, H-15);

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (DMSO- $d_6$ ; 50 MHz): 165,2 (C-13); 158,5 (C-7); 138,1 (C-12); 128,9 (C-9 e C-9'); 128,6 (C-10); 120,3 (C-11); 116,6 (C-8 e C-8'); 100,7 (C-1); 75,6 (C-3 ou C-5); 73,3 (C-5 ou C-3); 70,3 (C-2); 68,2 (C-4); 60,4 (C-6); 38,5 (C-14); 26,9 (C-15).

$\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{O}_{14}\text{N}_2$

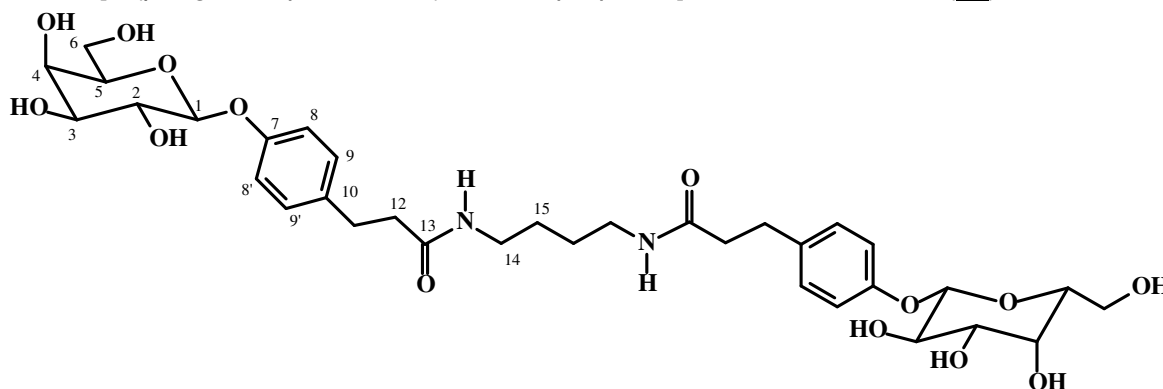
Massa molar: 704 g/mol

Faixa de fusão: 151,2-152,6 °C

$[\alpha]_D +5,3$  (c 0,4, DMSO)



*N,N'*-bis-[4-(β-D-galactopiranosiloxi)benzenopropanoil]-1,4-butanodiamina (**11**)



Utilizando-se o dímero cinâmico **10**

Em balão de 50 mL foram acrescentados 100 mg (0,14 mmol) do dímero cinâmico desprotegido **10**, 15 mL de tetraidrofurano e 60 mg de paládio/carvão. O balão foi vedado com septo de borracha e foi feita atmosfera de nitrogênio. Em seguida, foi acoplado um balão de borracha contendo gás hidrogênio. A mistura reagente foi mantida sob agitação e à temperatura ambiente por 48 horas. Após esse tempo, foi feita atmosfera de nitrogênio e o sistema foi aberto. A mistura foi filtrada duas vezes para remoção do carvão. O solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 76 mg (0,107 mmol) do dímero **11** na forma de um sólido branco amorfo (77 % de rendimento).

Utilizando-se o dímero hidrocínâmico protegido **8**

Em balão de 50 mL, foram acrescentados 10 mL de metanol anidro e um cubo de aproximadamente 0,8 gramas de sódio. O balão foi conectado com tubo de cloreto de cálcio anidro. Após completo consumo de sódio, foram vertidos na solução 590 mg (0,56 mmol) do dímero hidrocínâmico protegido **8**. A reação foi acompanhada por CCD. Após seu término (aproximadamente uma hora), foi necessário o acréscimo de metanol até solubilização completa do precipitado branco formado durante a reação. Em seguida, foi acrescentada quantidade suficiente de resina Amberlite IRA 120 para neutralização do meio. A resina foi filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 350 mg (0,49 mmol) do dímero **11** desprotegido na forma de um sólido branco amorfo (88% de rendimento).

IV (v, cm<sup>-1</sup>): 3300, 2946, 1613, 1557, 1239, 1074, 831.

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD; 400 MHz): 7,12 (d, *J*<sub>8,9</sub> 8,6 Hz, H-8 e H-8'); 7,01 (d, *J*<sub>9,8</sub> 8,6 Hz, H-9 e H-9'); 4,89-4,80 (m, H-1 e H-3); 3,90 (d, *J*<sub>4,3</sub> 3,3 Hz, H-4); 3,82-3,72 (m, H-2, H-6 e H-6'); 3,66 (t, *J*<sub>5,6</sub> 6,1 Hz, H-5); 3,57 (dd, *J*<sub>3,2</sub> 9,7 Hz, *J*<sub>3,4</sub> 3,30 Hz, H-3); 3,06 (m, H-14); 2,85 (t, *J*<sub>12,11</sub>

7,4 Hz, H-12); 2,43 (t,  $J_{11,12}$  7,4 Hz, H-11); 1,28 (s largo, H-15).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (CD<sub>3</sub>OD; 100 MHz): 175,3 (C-13); 157,8 (C-7); 136,1 (C-10); 130,5 (C-9 e C-9'); 118,0 (C-8 e C-8'); 103,3 (C-1); 77,1 (C-5 ou C-3); 75,0 (C-3 ou C-5); 72,5 (C-2); 70,4 (C-4); 62,6 (C-6); 40,1 (C-14); 39,3 (C-12); 32,3 (C-11); 27,7 (C-15)

C<sub>34</sub>H<sub>48</sub>O<sub>14</sub>N<sub>2</sub>

Massa molar: 708 g/mol

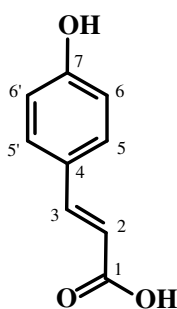
Faixa de fusão: 109,9-111,0 °C

$[\alpha]_D$  -3,2 (c 0,6, DMSO)

**E.M. (ESI, m/z)** para C<sub>34</sub>H<sub>48</sub>O<sub>14</sub>N<sub>2</sub>:

Encontrado: 731 [M + Na]<sup>+</sup>

ácido *trans*-3-(4-hidroxifenil)propenóico (**12**)



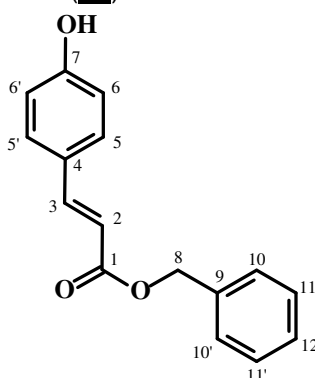
Em balão de 50 mL foram adicionados 11,8 g (113,46 mmol) de ácido malônico, 4,00 g (32,79 mmol) de *para*-hidroxibenzaldeído **4** e 10 mL de piridina e 0,3 mL de piperidina. A mistura foi mantida a 50 °C por uma hora e, em seguida, a 75 °C. O acompanhamento da reação foi realizado por CCD. Após o término da reação (aproximadamente duas horas), a mistura foi vertida em gelo pilado. Foi adicionado, aos poucos, volume suficiente de ácido clorídrico concentrado até pH 1. Foi obtido um sólido branco amarelado que foi filtrado a vácuo e recristalizado de água e etanol. Foram obtidos 4,04 g (24,6 mmol) do ácido (**12**) na forma de um sólido branco cristalino (75 % de rendimento).

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>

Massa molar: 164 g/mol

Faixa de fusão: 208,2-209,2 °C

3-(4-hidroxifenil)propenoato de benzila (**13**)



Em balão de 50 mL foram vertidos 1g (6,10 mmol) de ácido *para*-cumárico (**12**), 9 mL de dimetilformamida anidra e 730 mg de bicarbonato de potássio (7,30 mmol). A mistura foi mantida sob agitação por 15 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, 1,6 g (1,1 mL) de brometo de benzila (9,36 mmol) foi adicionado e a temperatura foi elevada a 40°C. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. A mistura reagente foi vertida em cápsula de porcelana e secada com o auxílio de ar comprimido. O material da cápsula foi transferido para um funil de separação com água destilada e acetato de etila. A fase aquosa foi extraída 3 X 40 mL de acetato de etila. As fases orgânicas reunidas foram extraídas com solução saturada de bicarbonato de sódio e, em seguida, com água destilada até pH 7. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 1,5 g de um material céreo misturado a um óleo transparente. Esse material foi submetido a CCS com hexano:acetato de etila 9:1. Foram obtidos 1,17g (4,61 mmol) de uma mistura *cis-trans* do éster **13** na proporção de 0,2:1,0, na forma de um material céreo branco (76% de rendimento). Essa mistura foi utilizada na etapa de glicosilação.

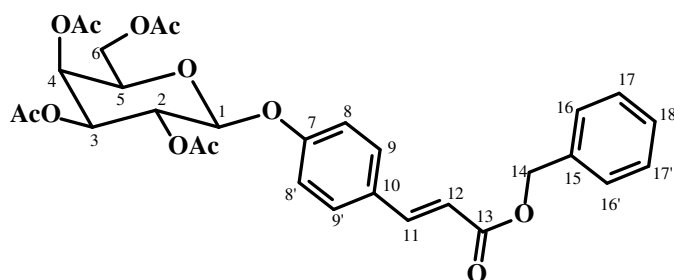
**IV (v, cm<sup>-1</sup>):** 3394, 1686, 1633, 1596, 1515.

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>; 200 MHz): 7,65 (d, *J*<sub>3,4</sub> 15,9 Hz, H-3 *trans*), 7,53 (d, *J*<sub>3,4</sub> 8,5 Hz, H-3 *cis*), 7,46-7,21 (m, H-5, H-5', H-6, H-6', H-10, H-10', H-11, H-11' e H-12 *trans*), 6,90-6,73 (m, H-5, H-5', H-6, H-6', H-10, H-10', H-11, H-11' e H-12 *cis*), 6,30 (d, *J*<sub>4,3</sub> 15,9 Hz, H-4 *trans*), 5,84 (d, *J*<sub>4,3</sub> 12,7 Hz, H-4 *cis*), 5,26-5,21 (s, H-8 *trans*), 5,17-5,14 (s, H-8 *cis*).

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>

Massa molar: 254 g/mol

2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de *trans*-4-[2-(benziloxicarbonil)etenil] fenila (**14**)



*Utilizando-se excesso do brometo de galactopiranosila **3***

Em balão de 50 mL foram vertidos 500 mg do éster benzílico **13** (1,97 mmol), 90 mg (2,14 mmol) de hidróxido de lítio monoidratado e 2 mL de água destilada. Após dez minutos, foram acrescentados 2 mL de uma solução de 1,7 g (4,14 mmol) de brometo de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\alpha$ -D-galactopiranosila (**3**) em acetona. A mistura reagente foi mantida à temperatura ambiente e acompanhada por CCD. Como o consumo do éster benzílico não foi total, o consumo total de **3** (ainda que por degradação) determinou o término da reação. Após o total desaparecimento da mancha cromatográfica correspondente a **3** (aproximadamente 4 horas de reação), a mistura foi vertida em cápsula de porcelana e os solventes eliminados com auxílio de ar comprimido. O material obtido foi solubilizado alternadamente em água destilada e diclorometano e transferido para um funil de separação. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 3 X 10 mL de diclorometano. As fases orgânicas reunidas foram extraídas com solução de hidróxido de sódio 1 mol/L e, em seguida, com água até pH 7. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. O produto impuro (1,06 g) foi obtido na forma de um óleo amarelado. Esse material foi submetido a CCS (32 g de sílica). A cromatografia foi realizada isocriticamente com hexano:acetato de etila 1:1. Foram obtidos 414 mg (0,71 mmol) do galactopiranosídeo **14** na forma de um material céreo branco com 36 % de rendimento.

*Utilizando-se excesso de éster benzílico (**13**)*

Em balão de 50 mL foram vertidos 500 mg do éster benzílico (1,97 mmol), 90 mg (2,14 mmol) de hidróxido de lítio monoidratado e 2 mL de água destilada. Após dez minutos foram acrescentados 2 mL de uma solução de 250 mg (0,61 mmol) de brometo de

galactopiranosila **3** em acetona. A mistura reagente foi mantida à temperatura ambiente e acompanhada por CCD até o consumo total do brometo **3** (aproximadamente 45 minutos de reação), a mistura reagente foi vertida em cápsula de porcelana e os solventes eliminados com auxílio de ar comprimido. O material obtido foi solubilizado alternadamente em água destilada e diclorometano e transferido para um funil de separação. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 3 X 10 mL de diclorometano. As fases orgânicas reunidas foram extraídas com solução de hidróxido de sódio 1 mol/L e, em seguida, com água até pH 7. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. O produto impuro (264 mg) foi obtido na forma de um óleo amarelado. Esse material foi submetido a CCS. A cromatografia foi realizada isocriticamente com uma mistura de hexano:acetato de etila 7:3. Foram obtidos 228 mg (0,30) do galactopiranosídeo **14** na forma de um material céreo branco com 64% de rendimento.

**IV (v, cm<sup>-1</sup>):** 1745, 1711, 1634, 1368, 1211, 1042, 832.

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>; 200 MHz): 7,48 (d,  $J_{9,8}$  8,7 Hz, H-9 e H-9'); 7,68 (d,  $J_{11,12}$  15,9 Hz, H-12); 7,41-7,33 (m, H-16, H-16', H-17, H-17' e 18); 7,01 (d,  $J_{8,9}$  8,7 Hz, H-8 e H-8'); 6,40 (d,  $J_{12,11}$  15,9 Hz, H-11); 5,52-5,47 (m, H-2 e H-4); 5,23 (s, H-14); 5,19-5,12 (m, H-1 e H-3); 4,23-4,09 (m, H-5, H-6 e H-6'), 2,17-1,99 (s, OCOCH<sub>3</sub>)

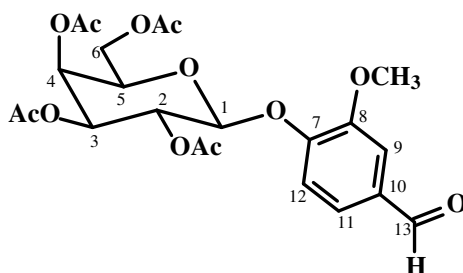
**RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): 170, 4-166,9 (C=O); 158,5 (C-7); 144,3 (C-12); 136,2 (C-10); 131,9 (C-9 e C-9'); 129, 7-128, 5 (C-16, C-17 e C-18); 117,2 (C-11); 116,9 (C-8 e C-8'); 99,2 (C-1); 71,2 (C-5 ou C-3); 70,8 (C-3 ou C-5); 68,7(C-2); 66,9 (C-4); 66,3 (C-14); 61,4 (C-6); 21,0-20,5 (COCH<sub>3</sub>).

C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>O<sub>12</sub>

Massa molar: 584 g/mol

Faixa de fusão: 47,8-48,4 °C

[α]<sub>D</sub> -2,8 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (**16**)

Em um balão de 100 mL foram adicionados 7,7 g (50,66 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído (**15**), 1,93 g (45,95 mmol) de hidróxido de lítio monohidratado e 15 mL de água destilada. Após 10 minutos, foram acrescentados 6,78 g (16,50 mmol) do brometo de galactopiranosila **3** solubilizados em 22 mL de acetona. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. Após o término da reação (aproximadamente uma hora), o conteúdo do balão foi colocado em uma cápsula de porcelana e secado com auxílio de ar comprimido. O material obtido foi solubilizado com água e diclorometano alternadamente e transferido para um funil de separação. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram extraídas com solução de hidróxido de sódio 0,5 mol/L (4 x 50 mL). A fase orgânica foi extraída com água até pH 7 e secada com sulfato de sódio. Após filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 6,34 g (13,15 mmol) do galactosídeo **16** na forma de um sólido branco (80% de rendimento).

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz): 9,90 (s,  $\text{CHO}$ ); 7,44-7,41 (m, H-9 e H-12); 7,24 (d,  $J_{11,12}$  8,6 Hz, H-11); 5,56 (dd,  $J_{2,3}$  10,5 Hz;  $J_{2,1}$  7,9 Hz, H-2); 5,47 (d,  $J_{4,3}$  3,1 Hz, H-4); 5,14 (dd,  $J_{3,2}$  10,5 Hz,  $J_{3,4}$  3,1 Hz, H-3); 5,07 (d,  $J_{1,2}$  7,9 Hz, H-1); 4,30-4,05 (m, H-5, H-6 e H-6'); 3,90 (s,  $\text{OCH}_3$ ); 2,18-2,03 (s,  $\text{OCOCH}_3$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50 MHz): 190,8 ( $\text{CHO}$ ); 170,2-169,2 ( $\text{OCOCH}_3$ ); 151,2 (C-7); 150,8 (C-8); 132,7 (C-10); 125,3 (C-11); 117,9 (C-12); 110,7 (C-9); 100,2 (C-1); 71,2 (C-3); 70,5 (C-5); 68,4 (C-2); 66,8 (C-4); 61,2 (C-6); 56,0 ( $\text{OCH}_3$ ); 20,5 ( $\text{OCOCH}_3$ ).

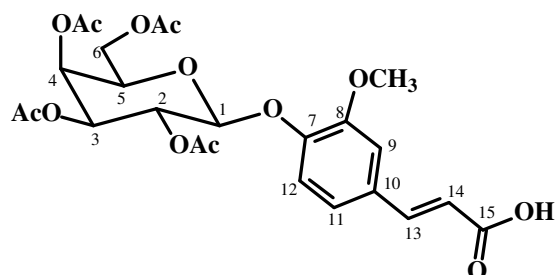
$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{12}$

Massa molar: 482 g/mol

Faixa de fusão: 108,3-110,0 °C

$[\alpha]_D$  -11,5 (c 1,2,  $\text{CHCl}_3$ )

2,3,4,6- tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-*trans*-[(2-carboxi)etenil]-2-metoxifenila  
(**17**)



Em um balão de 25 mL foram adicionados 1,0 g (2,07 mmol) do galactosídeo **16**, 1,29 g (12,45 mmol) de ácido malônico, 0,25 mL de piperidina e 3,3 mL de piridina. Ao balão foi acoplado um condensador de refluxo conectado com tubo de cloreto de cálcio. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética a 50 °C, durante 1 hora. Em seguida, a temperatura foi elevada e mantida a 110 °C. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. Ao seu término (aproximadamente duas horas), a mistura reagente foi vertida em um erlenmeyer contendo gelo pilado. Foi adicionado, gota a gota, ácido clorídrico concentrado até pH 1. O precipitado formado foi filtrado a vácuo. Foram obtidos 680 mg (1,30 mmol) do galactosídeo cinâmico **17** na forma de um sólido branco (63% de rendimento).

**IV (v, cm<sup>-1</sup>):** 1743, 1633, 1368, 1213, 1031.

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>; 200 MHz): 7,73 (d,  $J_{14,13}$  15,9 Hz, H-13); 7,18-7,11 (m, H-9, H-11 e H-12); 6,38 (d,  $J_{13,14}$  15,9 Hz, H-14); 5,55 (dd,  $J_{2,3}$  10,4 Hz,  $J_{2,1}$  8,07 Hz, H-2); 5,47 (d,  $J_{4,3}$  2,8 Hz, H-4); 5,14 (dd,  $J_{3,2}$  10,4 Hz;  $J_{3,4}$  2,80 Hz, H-3); 5,00 (d,  $J_{1,2}$  8,1 Hz, H-1); 4,31-4,14 (m, H-6 e H-6'); 4,05 (t,  $J_{5,6 \text{ e } 6'}$  6,4 Hz, H-5); 3,89 (s, OCH<sub>3</sub>); 2,20-2,04 (s, OCOCH<sub>3</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>; 50 MHz): 172,0 (COOH); 170,6-169,6 (OCOCH<sub>3</sub>); 150,9 (C-8); 148,5 (C-13); 146,5 (C-7); 130,6 (C-10); 122,3 (C-12); 119,3 (C-11); 116,7 (C-14); 111,8 (C-9); 100,9 (C-1); 71,3 (C-5); 70,8 (C-3); 68,8 (C-2); 67,0 (C-4); 61,5 (C-6); 56,3 (OCH<sub>3</sub>); 20,8 (OCOCH<sub>3</sub>).

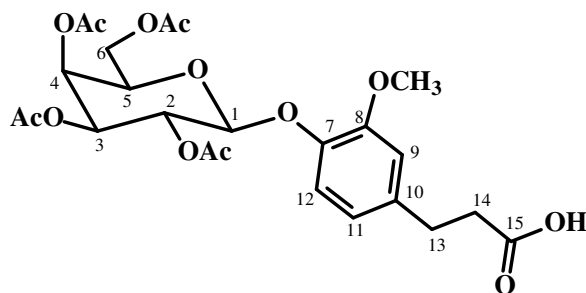
$C_{24}H_{28}O_{13}$

Massa molar: 524 g/mol

Faixa de fusão: 80,1-82,0 °C

$[\alpha]_D -5,1$  (c 1,2,  $CHCl_3$ )

2,3,4,6- tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-(2-carboxietil)-2-metoxifenila (**18**)



Em um balão de 50 mL foram adicionados 100 mg de paládio/carvão, em 10 mL de metanol anidro. O balão foi vedado com septo de borracha e foi feita atmosfera de nitrogênio. Um balão de borracha contendo gás hidrogênio e acoplado a uma agulha foi acoplado ao sistema. Após ativação do catalisador, 10 mL de uma solução metanólica contendo 2,0 g (3,82 mmol) do derivado **17** foram acrescentados. O término da reação foi comprovado por CCD. Gás nitrogênio foi purgado no sistema e, então este foi aberto. O carvão foi filtrado e o solvente removido em evaporador rotatório. Foi obtido um óleo amarelado, que, após acréscimo de pequena quantidade de éter de petróleo, foi solidificado. Foi obtido 1,58 g (3,00 mmol) do derivado reduzido **18** com 79% de rendimento.

**IV** ( $\nu, \text{cm}^{-1}$ ): 3251, 2947, 1740, 1732, 1509, 1364, 1224, 1034.

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $CDCl_3$ ; 200 MHz) 7,05 (d,  $J_{12,11}$  8,1 Hz, H-12); 6,76 (s, H-9); 6,71 (d,  $J_{11,12}$  8,2 Hz, H-11); 5,49 (dd,  $J_{2,3}$  10,5 Hz,  $J_{2,1}$  8,1 Hz, H-2); 5,43 (d,  $J_{4,3}$  3,4 Hz, H-4); 5,10 (dd,  $J_{3,2}$  10,4 Hz,  $J_{3,4}$  3,3 Hz, H-3); 4,88 (d,  $J_{1,2}$  7,9 Hz, H-1); 4,24 (dd,  $J_{\text{gem}}$  11,1 Hz,  $J_{6,5}$  6,6 Hz, H-6); 4,15 (dd,  $J_{\text{gem}}$  11,3 Hz,  $J_{6',5'}$  7,20 Hz, H-6'); 3,97 (t,  $J_{5,6}$  e  $6',5'$  6,6 Hz, H-5); 3,80 (s,  $OCH_3$ ); 2,91 (t,  $J_{14,13}$  e  $13',14'$  7,5 Hz, H-13); 2,66 (t,  $J_{13,14}$  e  $14',13'$  7,5 Hz, H-14); 2,18-2,04 (s,  $OCOCH_3$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $CDCl_3$ ; 50 MHz): 178,2 ( $\underline{C}OOH$ ); 170,5-169,7 ( $O\underline{C}OCH_3$ ); 150,7 (C-7); 144,1 (C-8); 137,0 (C-10); 120,4 (C-12); 120,3 (C-11); 113,1 (C-9); 101,6 (C-1); 71,0 (C-3 ou C-5); 70,9 (C-5 ou C-3); 68,9 (C-2); 67,1 (C-4); 61,4 (C-6); 56,2 ( $OCH_3$ ); 35,7 (C-14); 30,5 (C-13); 20,8- 20,7 ( $OCO\underline{C}H_3$ );



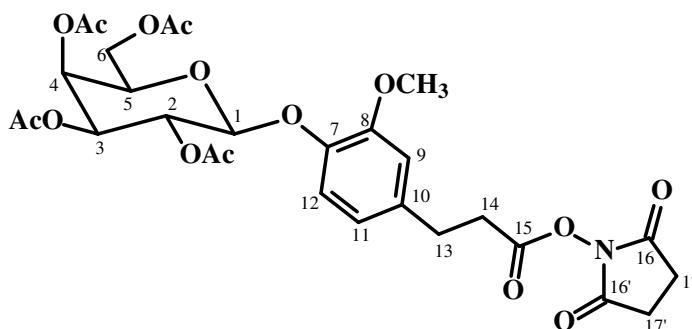
$C_{24}H_{30}O_{13}$

Massa molar: 526 g/mol

Faixa de fusão: 78,9-81,2 °C

$[\alpha]_D +6,8$  (c 1,1,  $CHCl_3$ )

2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-[[[(succinimidil)oxi]carbonil]etil]-2-metoxifenila (**19**)



Em balão de 100 mL contendo 2,18 g (4,14 mmol) do galactopiranosídeo hidrocínâmico **18** foram vertidos 1,28 mg (6,21 mmol) de DCC, 720 mg (6,26 mmol) de NHS e 16 mL de tetraidrofurano. O balão foi vedado com septo de borracha e a mistura reagente foi mantida sob agitação à temperatura ambiente. Foi observada a formação de um precipitado branco (DCU) com 3 minutos de reação. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. Após seu término (aproximadamente 45 minutos), a suspensão foi filtrada, obtendo-se cerca de 1 g de DCU. O filtrado foi eliminado à secura com auxílio de ar comprimido. Foram obtidos 3,2 g de um material amarelado amorfo. Esse material foi incorporado em sílica e submetido a CCS (62 g de sílica). A eluição foi isocrática com diclorometano:acetato de etila 9:1. Foram obtidos 1,49 mg (2,30 mmol) do aduto **19** (58% de rendimento) na forma de um óleo transparente que, após ser atritado em presença de éter de petróleo deu origem a um sólido branco amorfo.

IV ( $\nu, \text{cm}^{-1}$ ): 2929, 2850, 1733, 1368, 1210, 1042.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $CDCl_3$ ; 200 MHz): 7,07 (d,  $J_{11,12}$  8,0 Hz, H-12); 6,78-6,70 (m, H-9 e H-11); 5,48 (dd,  $J_{2,3}$  10,5 Hz,  $J_{2,1}$  8,0 Hz, H-2); 5,42 (d,  $J_{4,3}$  3,6 Hz, H-4); 5,09 (dd,  $J_{3,2}$  10,5 Hz,  $J_{3,4}$  3,6 Hz, H-3); 4,88 (d,  $J_{1,2}$  8,0 Hz, H-1); 4,24-4,10 (m, H-6 e H-6'); 3,98 (t,  $J_{5,6}$  6,6 Hz, H-5); 3,82 (s,  $OCH_3$ ); 3,04-2,87 (m, H-13 e H-14); 2,84 (s, H-17 e H-17'); 2,27-2,01 (s,  $OCOCH_3$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50 MHz): 170,0-168,0 ( $\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$ ); 150,7 (C-8); 145,1 (C-7); 135,9 (C-10); 120,4 (C-12); 120,3 (C-11); 112,9 (C-9); 101,5 (C-1); 71,0 (C-5); 70,9 (C-3); 68,8 (C-2); 67,1 (C-4); 61,4 (C-6); 56,1 ( $\text{OCH}_3$ ) 32,8 (C-14); 30,3 (C-13); 25,7 (C-17 e C-17'); 20,8-20,7 ( $\text{OCO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).

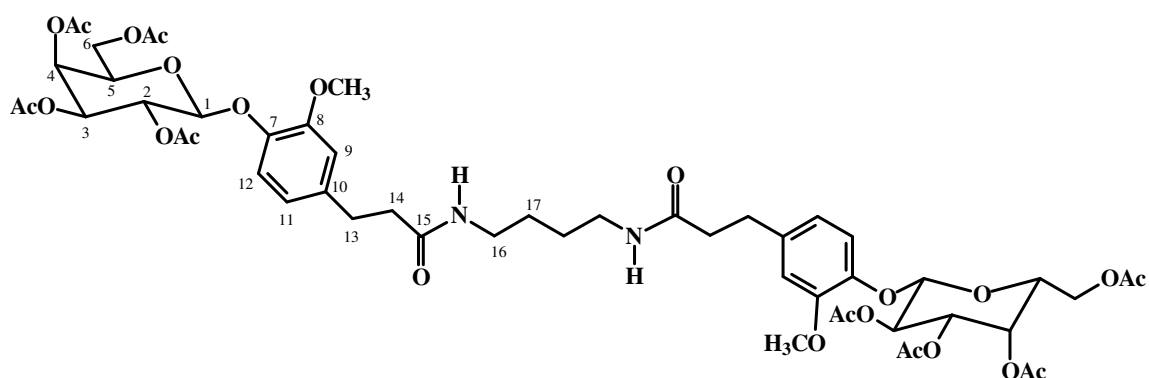
$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{O}_{15}\text{N}$

Massa molar: 623 g/mol

Faixa de fusão: 108,4-109,8 °C

$[\alpha]_{\text{D}} +14,1$  ( $c$  2,  $\text{CHCl}_3$ )

*N,N*-bis-[3-(4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi-3-metoxifenil)propanoil)-1,4-butanodiamina (**20**)



Em balão de 50 mL foram vertidos 623 mg (1,00 mmol) do aduto **19**, 2 mL de dimetilformamida e, com auxílio de uma seringa, 2 mL de uma solução de 29 mg (0,33 mmol) de 1,4-butanodiamina em tetraidrofurano. O balão foi vedado com septo de borracha. A mistura reagente foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente. Após 19 horas, a mistura reagente foi vertida em cápsula de porcelana e os solventes eliminados à secura pelo uso de ar comprimido. Foram obtidos 739 mg de uma mistura oleosa. Esse material foi submetido a CCS (30 g de sílica). Foi realizada uma eluição de modo gradiente de hexano:acetato de etila 9:1 (100 mL), 1:1 (250 mL), acetato de etila 100% (250 mL) e, finalmente acetato de etila:metanol 9:1 (400 mL). O dímero foi obtido das frações eluídas com acetato de etila:metanol 9:1 na forma de um material céreo transparente com rendimento de 91% (331 mg, 0,30 mmol).

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz): 7,02 (d,  $J_{11,12}$  8,1 Hz, H-12); 6,78 (d,  $J_{9,12}$  1,5 Hz, H-9); 6,71 (dd,  $J_{12,11}$  8,1 Hz, H-11); 6,04 (s largo, NH); 5,46 (dd,  $J_{2,3}$  10,5 Hz,  $J_{2,1}$  8,0 Hz, H-2); 5,43 (d,

$J_{4,3}$  3,7 Hz, H-4); 5,10 (dd,  $J_{3,2}$  10,5 Hz,  $J_{3,4}$  3,7 Hz, H-3); 4,87 (d,  $J_{1,2}$  8,0 Hz, H-1); 4,22 (dd,  $J_{6,6'}$  11,2 Hz,  $J_{6,5}$  6,8 Hz, H-6); 4,14 (dd,  $J_{6',6}$  11,2 Hz,  $J_{6',5}$  6,8 Hz, H-6'); 3,97 (t,  $J_{5,6}$  6,8 Hz, H-5); 3,79 (s, OCH<sub>3</sub>); 3,18-3,06 (m, H-16); 2,92 (t,  $J_{5,6}$  7,3 Hz, H-13); 2,52-2,45 (m, H-14); 2,16-2,01 (s, OCOCH<sub>3</sub>); 1,26-1,22 (m, H-17);

**RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz): 172,6 (C-15); 171,8-169,6 (OCOCH<sub>3</sub>); 150,4 (C-8); 144,5 (C-7); 137,7 (C-10); 120,5 (C-12); 120,3 (C-11); 113,4 (C-9); 101,6 (C-1); 70,7 (C-3 ou C-5); 70,4 (C-5 ou C-3); 68,8 (C-2); 66,9 (C-4); 61,2 (C-6); 56,0 (OCH<sub>3</sub>); 39,1 (C-16); 38,4 (C-14); 31,6 (C-17); 26,6 (C-13); 20,4-20,6 (OCOCH<sub>3</sub>).

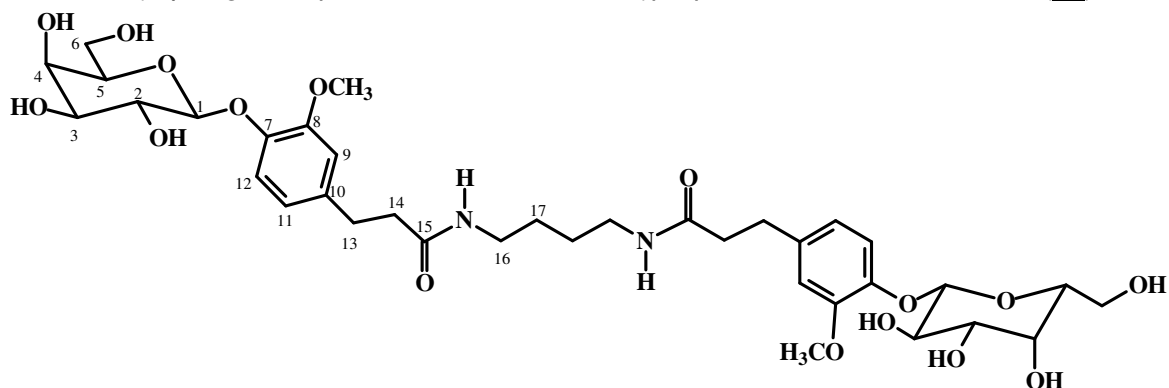
C<sub>52</sub>H<sub>68</sub>O<sub>24</sub>N<sub>2</sub>

Massa molar: 1104 g/mol

Faixa de fusão: 102,6-104,8 °C

[α]<sub>D</sub> +1,3 (c 0,05 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)

*N,N*-bis-[3-(4-β-D-galactopiranosiloxi-3-metoxifenil)propanoil]-1,4-butanodiamina (**21**)



Em balão de 50 mL, foram acrescentados 10 mL de metanol anidro e um cubo de aproximadamente 0,8 gramas de sódio. O balão foi conectado com tubo de cloreto de cálcio anidro. Após o consumo total de sódio, foram vertidos na solução 285 mg (0,26 mmol) do dímero hidrocínâmico protegido **20**. A evolução da reação foi acompanhada por CCD. Após seu término (aproximadamente uma hora e meia), foi necessário o acréscimo de metanol até solubilização completa do precipitado floculoso branco formado durante a reação. Em seguida foi acrescentada quantidade suficiente de resina Amberlite IRA 120 para neutralização do meio. A resina foi filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 165 mg (0,22 mmol) do dímero desprotegido **21** na forma de um sólido branco amorfo (83% de rendimento).

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400 MHz): 7,82 (sinal largo, NH); 6,97 (sinal largo, H-12); 6,80 (sinal largo, H-9) 6,66 (sinal largo, H-11); 4,79-3,38 (m, H-1, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6,  $\text{OCH}_3$ ); 2,99 (s largo, H-16); 2,74 (s largo, H-14); 2,34 (s largo, H-13); 1,30 (s largo, H-17).

**RMN de  $^{13}\text{C}$** - ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 100 MHz): 120,5 (C-12); 115,8 (C-11); 113,0 (C-9); 101,3 (C-1); 75,7 (C-5 ou C-3); 73,8 (C-3 ou C-5); 70,7 (C-2); 68,5 (C-4); 60,8 (C-6); 55,8 ( $\text{OCH}_3$ ); 38,6 (C-14); 37,7 (C-16); 31,2 (C-13); 26,7 (C-17).

$\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{O}_{14}\text{N}_2$

Massa molar: 768 g/mol

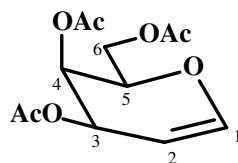
Faixa de fusão: 103,2-104,9 °C

$[\alpha]_D$  -8,9 (c 0,45, DMSO)

**E.M. (ESI, m/z)** para  $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{O}_{14}\text{N}_2$ :

Encontrado: 791 ( $\text{M} + \text{Na}$ )<sup>+</sup>

3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal (**22**)



Em balão de 250 mL foram vertidos 30 mL de água destilada e 10 mL de ácido acético glacial. A solução foi mantida -10 °C. Em seguida, foram vertidos 9,18 g (141,23 mmol) de zinco granulado e, com o auxílio de um funil de adição, foram acrescentados, gota a gota, 30 mL de uma solução de 5,51 g (13,41 mmol) acetobromogalactose **3** em ácido acético glacial. Terminada a adição, a temperatura foi mantida a 0 °C. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. Após o término da reação (aproximadamente uma hora), a mistura heterogênea foi filtrada e o resíduo foi lavado com água destilada gelada. A solução aquosa foi extraída com 4 X 30 mL de diclorometano. As fases orgânicas reunidas foram extraídas com 4 X 30 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e, em seguida, com água destilada até pH 7. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido no evaporador rotatório. Foram obtidos 3,28 g de um material que foi submetido a CCS. Foi realizada uma eluição gradiente de hexano:acetato de etila 5:1, 2:1 e 1:1. Foram obtidos 2,92 g (10,74 mmol) do galactal **22** na forma de um óleo transparente (80 % de rendimento).

**IV (v,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1737, 1651, 1369, 1212, 1030.

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz): 6,46 (dd,  $J_{1,2}$  6,3 Hz,  $J_{1,3}$  1,7 Hz, H-1); 5,57-5,54 (m, H-3); 5,44-5,40 (m, H-4); 4,73 (ddd,  $J_{1,2}$  6,3 Hz,  $J_{2,3}$  2,7 Hz,  $J_{2,4}$  1,4 Hz, H-2); 4,35-4,32 (m, H-5); 4,29-4,20 (m, H-6 e H-6'); 2,16-2,02 (s,  $\text{OCOCH}_3$ )

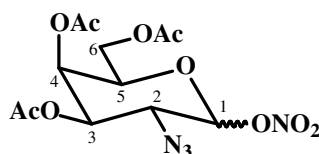
**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz): 170,4-169,2 ( $\text{OCOCH}_3$ ); 145,3 (C-1); 98,7 (C-2); 72,7 (C-4); 63,69 (C-5 ou C-3); 63,66 (C-3 ou C-5); 61,8 (C-6); 20,6-20,5 ( $\text{COCH}_3$ )

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_7$

Massa molar: 272 g/mol

$[\alpha]_{\text{D}} +6,3$  (c 1 ( $\text{CH}_3$ ) $_2\text{CO}$ )

nitrato de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-azido-2-desoxi- $\alpha,\beta$ -D-galactopiranosila (**23**)



Em um balão de 250 mL foram vertidos 5,0 g (18,38 mol) do D-galactal **22** e 90 mL (1,72 mol) de acetonitrila anidra. A solução foi mantida a 0 °C quando foram adicionados 1,92 g (29,54 mmol) de azida de sódio e 30,2 g (55,11 mol) de nitrato cérico amoniacal. A mistura reagente foi mantida em atmosfera de nitrogênio. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. Após o término da reação (aproximadamente 3 horas), a mistura foi vertida em erlenmeyer contendo 20 mL de diclorometano. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 3 X 30 mL de diclorometano. As fases orgânicas reunidas foram extraídas com 3 X 30 mL de água destilada. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 6,36 g de uma mistura que foi submetida a CCS. A coluna foi eluída com diclorometano 100%, diclorometano:acetato de etila 9:1 e acetato de etila 100%. A mistura anomérica de nitrato de 2-azido-2-desoxi-galactopiranosila **23**, foi obtida nas frações eluídas com diclorometano:acetato de etila 9:1. Foram obtidos 4,68 g (12,45 mmol) de **23** na forma de um óleo amarelado (68% de rendimento) e 0,98 g (2,64 mmol) do subproduto **24** na forma de um sólido branco (14 % de rendimento).

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz): 6,34 (d,  $J_{1,2}$  4,1 Hz, H-1 $\alpha$ ); 5,59 (d,  $J_{1,2}$  8,9 Hz, H-1 $\beta$ ); 5,50 (d,  $J_{4,3}$  2,9 Hz, H-4 $\alpha$ ); 5,39 (d,  $J_{4,3}$  3,0 Hz, H-4 $\beta$ ); 5,25 (dd,  $J_{3,2}$  11,3 Hz;  $J_{3,4}$  2,9 Hz, H-3 $\alpha$ ); 4,97 (dd,  $J_{3,2}$  10,5 Hz;  $J_{3,4}$  3,0 Hz, H-3 $\beta$ ); 4,37 (t,  $J_{5,6}$  6,5 Hz, H-5 $\alpha$ ); 4,20 (t,  $J_{5,6}$  5,7 Hz, H-5 $\beta$ ); 4,17-4,04 (m, H-2 $\alpha$ , H-6 $\alpha$ , H-6' $\alpha$ , H-6 $\beta$  e H-6' $\beta$ ); 3,83 (dd,  $J_{2,3}$  10,5 Hz;  $J_{2,1}$  8,9 Hz, H-2 $\beta$ ); 2,17-2,03 (s,

OCOCH<sub>3</sub>)

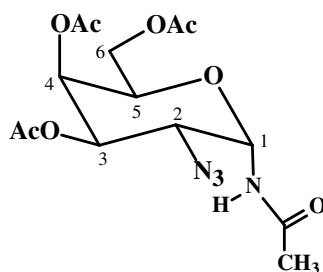
**RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz): 170,2-169,4 (O<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>); 98,1 (C-1β); 96,9 (C-1α); 71,9 (C-4β); 71,7 (C-5β); 69,5 (C-4α); 68,5 (C-5α); 66,6 (C-3α); 65,8 (C-3β); 60,9 (C-6α); 60,8 (C-6β); 57,5 (C-2β); 55,9 (C-2α); 20,5-20,4 (OCOCH<sub>3</sub>).

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>10</sub>N<sub>4</sub>

Massa molar: 376 g/mol

[α]<sub>D</sub> +93,8 (c 1, CHCl<sub>3</sub>) Lit.: +125 (c1, CHCl<sub>3</sub>) (LEMIEUX; RATCLIFFE, 1979).

*N*-acetil-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-azido-2-desoxi-α-D-galactopiranosilamina (**24**)



**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): 5,86 (m, H-1); 5,37 (s, H-4); 5,19 (d, *J*<sub>3,2</sub> 10,0 Hz, H-3); 4,19-4,06 (m, H-2, H-5, H-6 e H-6'); 2,17-2,03 (s, OCOCH<sub>3</sub>).

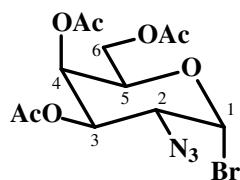
**RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz): 171,3-170,2 (O<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>); 75,7 (C-1); 69,7 (C-5); 67,1 (C-3); 66,9 (C-4); 61,4 (C-6); 56,8 (C-2); 23,3 (NHCOCH<sub>3</sub>); 20,7-20,6 (OCOCH<sub>3</sub>)

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>N<sub>4</sub>

Massa molar: 372 g/mol

Faixa de fusão: 137,9-138,8 °C. Lit.: 142,0-143,5 °C (LEMIEUX; RATCLIFFE, 1979).

Brometo de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-azido-2-desoxi-α-D-galactopiranosila (**25**)



Em balão de 25 mL foram colocados 1,0 g (2,6 mmol) do derivado azidonitrado **23**, 1,16 g (13,0 mmol) de brometo de lítio e 10 mL de acetonitrila anidra. A mistura reagente foi mantida sob agitação à temperatura ambiente. Não foi possível acompanhar a reação por

CCD. Assim, após aproximadamente três horas de reação, a suspensão foi vertida a um funil de separação. Foram acrescentados 25 mL de diclorometano. A solução foi extraída com 2 X 10 mL de água destilada, secada com sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 840 mg (2,13 mmol) do brometo **25** na forma de um óleo transparente (82 % de rendimento).

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>; 200 MHz): 6,48 (d, *J*<sub>1,2</sub> 3,8 Hz, H-1); 5,51 (d, *J*<sub>4,3</sub> 3,2 Hz, H-4); 5,34 (dd, *J*<sub>3,2</sub> 10,7 Hz, *J*<sub>3,4</sub> 3,2 Hz, H-3); 4,49 (t largo, 6,4 Hz *J*<sub>5,6 e 6'</sub>, H-5); 4,23-4,05 (m, H-6 e H-6'); 3,99 (dd, *J*<sub>2,3</sub> 10,7 Hz, *J*<sub>2,1</sub> 3,8 Hz, H-2); 2,20-2,01 (s, OCOCH<sub>3</sub>).

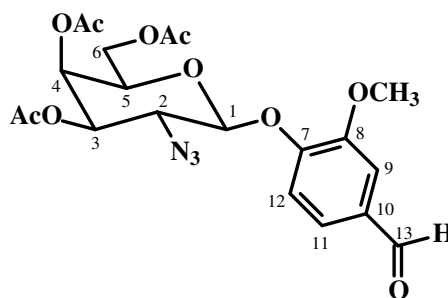
**RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>; 50 MHz): 170,4-169,6 (OCOCH<sub>3</sub>); 89,1 (C-1); 71,6 (C-5); 69,9 (C-3); 66,7 (C-4); 60,9 (C-6); 58,8 (C-2); 20,7 (OCOCH<sub>3</sub>).

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub>Br

Massa molar: 394 g/mol

[α]<sub>D</sub> +111,0 (c 2, CHCl<sub>3</sub>) lit.: +188,6 (c 1,95, CHCl<sub>3</sub>), +172,6 (c 1, CH<sub>3</sub>CN), +104,0 (c 1,2, CH<sub>3</sub>CN) (LEMIEUX; RATCLIFFE, 1979).

3,4,6-tri-*O*-acetil-2-azido-2-desoxi-β-D-galactopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (**26**)



Em um balão de 100 mL foram adicionados 2,24 g (14,74 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído (**15**), 0,62g (14,76 mmol) de hidróxido de lítio monoidratado em 4,7 mL de água destilada. A mistura foi mantida sob agitação e, após 10 minutos, foi vertida uma solução de 1,84 g (4,67 mmol) do brometo galactopiranosila **25** em 8 mL de acetona. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. Ao término da reação (aproximadamente uma hora), a mistura reagente foi vertida em cápsula de porcelana e os solventes eliminados com o auxílio de ar comprimido. O material obtido foi transferido com água destilada e diclorometano alternadamente em funil de separação. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída 2 X 30 mL de diclorometano. As fases orgânicas

reunidas foram extraídas com solução de hidróxido de sódio 0,5 mol/L. Em seguida, a fase orgânica foi lavada com água até pH 7, secada com sulfato de sódio anidro e, após filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 1,1 g de um óleo transparente que foi submetido a CCS. Foram obtidos 980 mg (2,11 mmol) do galactosídeo **26** na forma de um óleo amarelado (45% de rendimento).

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz): 9,90 (s,  $\text{CHO}$ ); 7,46-7,41 (m, H-9 e H-11); 7,21 (d,  $J_{12,11}$  7,9 Hz, H-12); 5,41 (d,  $J_{4,3}$  3,2 Hz, H-4); 5,03 (d,  $J_{1,2}$  8,0 Hz, H-1); 4,92 (dd,  $J_{3,2}$  10,8 Hz,  $J_{3,4}$  3,2 Hz, H-3); 4,29-4,02 (m, H-2, H-5, H-6, H-6'); 3,94 (s,  $\text{OCH}_3$ ); 2,23-2,05 (s,  $\text{OCOCH}_3$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50 MHz): 191,0 ( $\text{CHO}$ ); 170,4-169,9 ( $\text{COCH}_3$ ); 151,8 (C-7); 150,9 (C-8); 132,7 (C-10); 125,3 (C-12); 116,8 (C-11); 110,8 (C-9); 100,6 (C-1); 71,4 (C-5); 71,0 (C-3); 66,3 (C-4); 61,4 (C-6); 60,8 (C-2); 56,2 ( $\text{OCH}_3$ ); 20,7 ( $\text{COCH}_3$ );

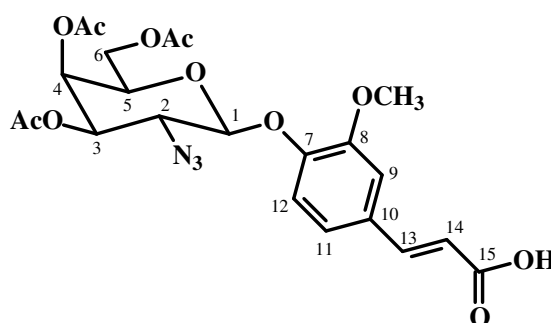
$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_{10}\text{N}_3$

Massa molar: 465 g/mol

Faixa de fusão

$[\alpha]_D -6,3$  c 1,1 ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>CO

3,4,6-tri-*O*-acetil-2-azido-2-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-*trans*-[(2-carboxi)etenil]-2-metoxifenila (**27**)



Em um balão de 25 mL foram vertidos 1,34 g (2,88 mmol) de 2-azido-2-desoxi-galactopiranosídeo da vanilina **26**, 1,20 g (11,54 mmol) de ácido malônico, 0,4 mL de piperidina e 5,5 mL de piridina anidra. O balão foi conectado a um condensador de refluxo e, este, conectado com um tubo de cloreto de cálcio anidro. A temperatura foi mantida a 95 °C. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. Após o término da reação (aproximadamente 30 minutos), a mistura foi vertida em gelo pilado e foi acrescentado ácido clorídrico concentrado até pH 1. Foi observada a formação de um precipitado amarelado. Ao erlenmeyer foram vertidos 20 mL de clorofórmio. As fases foram separadas em funil de



separação. A fase aquosa foi extraída 2 X 30 mL de clorofórmio. As fases orgânicas reunidas foram extraídas com água até pH 7. Em seguida, a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 1,44 g de um óleo castanho que foi cristalizado na presença de éter de petróleo e recristalizado de água e etanol. O produto (1,43 g, 2,82 mmol) foi obtido na forma de um sólido branco acetinado (98% de rendimento).

**IV (v, cm<sup>-1</sup>):** 2118, 1740, 1716; 1633, 1599, 1512, 1220, 1035.

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>; 200 MHz): 7,73 (d, *J*<sub>11,12</sub> 15,9 Hz, H-13); 7,28-7,10 (m, H-9, H-11 e H-12); 7,11 (s, H-9); 6,37 (d, *J*<sub>12,11</sub> 15,8 Hz, H-14); 5,40 (s largo, H-4); 4,95-4,85 (m, H-1, H-3); 4,26-3,99 (m, H-2, H-5, H-6, H-6'); 3,91 (s, OCH<sub>3</sub>).

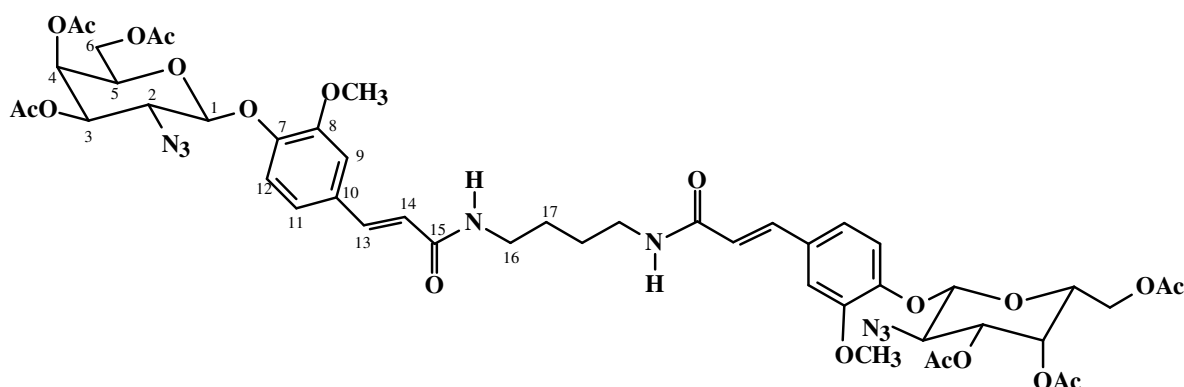
**RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>; 50 MHz): 172,1 (COOH); 170,5-170,0 (OCOCH<sub>3</sub>); 150,6 (C-8); 148,1 (C-7); 146,5 (C-13); 130,5 (C-10); 122,1 (C-12); 118,2 (C-14); 116,7 (C-11); 111,5 (C-9); 101,2 (C-1); 71,2 (C-3 ou C-5); 71,1 (C-5 ou C-3); 66,4 (C-4); 61,4 (C-6); 60,9 (C-2); 56,1 (OCH<sub>3</sub>); 20,7 (OCOCH<sub>3</sub>).

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>O<sub>11</sub>N<sub>3</sub>

Massa molar: 507 g/mol

Faixa de fusão: 181,5-182,7 °C

*N,N*-bis-[4-(3,4,6-tri-*O*-acetil-2-azido-2-desoxi-β-D-galactopiranosiloxi)-3-metoxi-*trans*-benzenopropenoil]-1,4-butanodiamina (**28**)



Em balão de 100 mL contendo 507 mg (1,00 mmol) de **27** foram vertidos 320 mg (1,55 mmol) de DCC, 180 mg (1,55 mmol) de NHS e 4 mL de THF. O balão foi vedado com septo de borracha e a mistura reagente foi mantida sob agitação à temperatura ambiente. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. Após seu término a mistura foi

vertida em cápsula de porcelana e o solvente foi eliminado com o auxílio de ar comprimido. Foram obtidos 930 mg de um material heterogêneo (um sólido branco em meio a um óleo amarelado). Esse material foi ressuscitado com diclorometano. O sólido branco não solúvel (180 mg) foi caracterizado como DCU. O filtrado foi levado à secura em evaporador rotatório. Foram obtidos 744 mg de um óleo amarelo. O bruto obtido foi utilizado na etapa seguinte sem purificação.

Assim, foram acrescentados 2 mL de THF e 2 mL de DMF anidra ao balão contendo o óleo amarelo. A esta solução foram acrescentados 2 mL de uma solução de 29 mg (0,33 mmol) de 1,4-butanodiamina em THF. Após 14 horas de reação a mistura foi vertida em cápsula de porcelana e os solventes foram eliminados com o auxílio de ar comprimido. Foram obtidos 820 mg de um material heterogêneo. Esse material foi submetido a CCS (25 g de sílica). A coluna foi eluída inicialmente com acetato de etila 100% e, em seguida, acetato de etila:metanol 9:1. Foram obtidos 92 mg (0,09 mmol) do dímero **28**, de frações eluídas em acetato de etila 100%, na forma de um sólido branco (27% de rendimento).

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz): 7,57 (d,  $J_{13,14}$  15,6 Hz, H-13); 7,06-7,03 (m, H-9, H-11 e H-12); 6,40 (d,  $J_{14,13}$  15,6 Hz, H-14); 5,46 (dd,  $J_{2,3}$  10,8 Hz,  $J_{2,1}$  8,0 Hz, H-2); 5,38 (d,  $J_{4,3}$  2,7 Hz, H-4); 4,93-4,82 (m, H-1 e H-3); 4,18 (dd,  $J_{6',6}$  11,0 Hz,  $J_{6',5}$  4,0 Hz, H-6'); 4,12 (dd,  $J_{6,6'}$  11,0 Hz,  $J_{6,5}$  6,6 Hz, H-6); 3,42-3,29 (m, H-16); 3,95 (t,  $J_{5,6}$  6,4 Hz, H-5); 3,88 (s,  $\text{OCH}_3$ ); 2,17-2,00 (s,  $\text{OCOCH}_3$ ); 1,66-1,50 (m, H-17);

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz): 170,3-166,3 ( $\text{OCOCH}_3$ ); 150,4 (C-8); 147,1 (C-7); 140,5 (C-14); 131,2 (C-10); 120,9 (C-12); 120,0 (C-13); 118,4 (C-11); 111,3 (C-9); 101,2 (C-1); 71,0 (C-5 ou C-3); 70,9 (C-3 ou C-5); 66,2 (C-4); 61,2 (C-6); 60,8 (C-2); 56,0 ( $\text{OCH}_3$ ); 39,2 (C-16); 26,9 (C-17); 20,59-20,57 ( $\text{OCOCH}_3$ ).

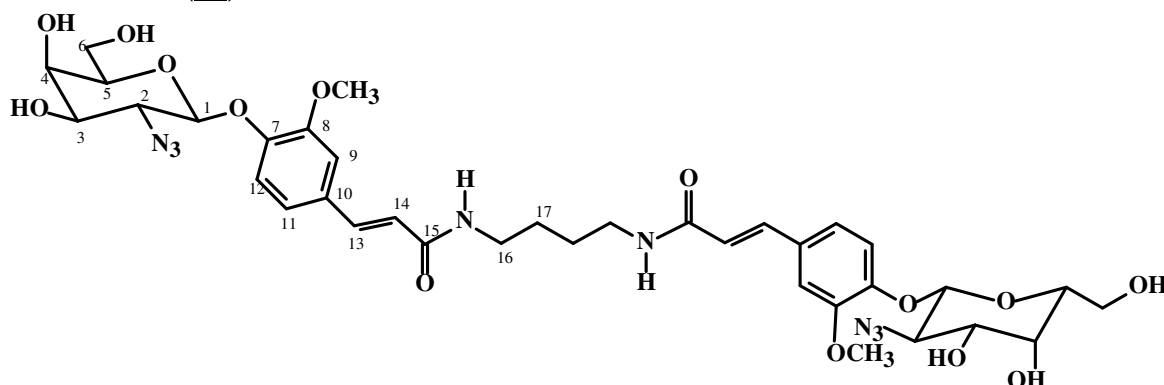
$\text{C}_{48}\text{H}_{58}\text{O}_{20}\text{N}_8$

Massa molar: 1063 g/mol

Faixa de fusão: 114,4-115,2 °C

$[\alpha]_{\text{D}}$  -2,3 (c 1,2;  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ )

*N,N*-bis-[4-(2-azido-2-desoxi-β-D-galactopiranosiloxi)-3-metoxi-*trans*-benzenopropenoil]-1,4-butanodiamina (**29**)



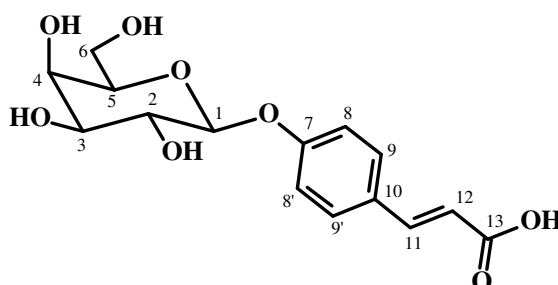
Em balão de 25 mL foram acrescentados 10 mL de metanol anidro e um cubo de aproximadamente 0,8 gramas de sódio metálico. O balão foi conectado com tubo de cloreto de cálcio anidro. Após consumo completo do sódio, foram vertidos na solução 11 mg (0,01 mmol) do dímero protegido **28**. A evolução da reação foi acompanhada por CCD. Após seu término (aproximadamente uma hora), foi acrescentada quantidade suficiente de resina Amberlite IRA 120 para neutralização do meio. A resina foi filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 6,9 mg (0,008 mmol) do dímero **29** impuro na forma de material céreo amarelado (85% de rendimento bruto).

**RMN de <sup>13</sup>C** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 200 MHz): 149,3 (C-7 e C-13); 144,7 (C-8); 136,0 (C-10); 129,3 (C-12); 120,0 (C-13); 117,1 (C-14); 112,7 (C-9); 102,7 (C-1); 75,8 (C-3); 72,8 (C-5); 67,2 (C-4); 60,5 (C-6); 55,7 (C-2 e OCH<sub>3</sub>); 36,2 (C-16); 30,4 (C-17).

C<sub>36</sub>H<sub>46</sub>O<sub>14</sub>N<sub>8</sub>

Massa molar: 814 g/mol

β-D-galactopiranosídeo de 4-*trans*-carboxietenilfenila (**30**)



Em um balão de 50 mL foi preparada uma solução de metóxido de sódio pela adição de aproximadamente 0,8 g de sódio em 10 mL de metanol anidro. A solução foi mantida a 0 °C. Então, 500 mg (1,01 mmol) do galactopiranosídeo (**6**) foram acrescentados. O

desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. Após o término da reação, foi acrescentada, sob agitação, resina Amberlite IRA 120 até neutralização. O solvente foi removido em evaporador rotatório, sendo obtidos 322 mg (0,99 mmol) do galactopiranosídeo desprotegido **30** como um sólido branco amorfo (98 % de rendimento).

IV ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3272, 1683, 1603, 1235, 1072

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 200 MHz): 7,55 (d,  $J_{12,11}$  16,0 Hz, H-11); 7,63 (d,  $J_{9,8}$  8,6 Hz, H-9 e H-9'); 7,05 (d,  $J_{8,9}$  8,6 Hz, H-8 e H-8'); 6,40 (d,  $J_{11,12}$  16,0 Hz, H-12); 4,89 (d,  $J_{1,2}$  7,4 Hz, H-1), 3,71-3,40 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 e H-6'),

RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 50 MHz): 167,9 (COOH); 159,1 (C-7); 143,6 (C-12); 129,8 (C-9, C-9'); 127,9 (C-10); 117,2 (C-11); 116,5 (C-8 e C-8'); 100,6 (C-1); 75,6 (C-5 ou C-3); 73,3 (C-3 ou C-5); 70,2 (C-2); 68,2 (C-4); 60,4 (C-6).

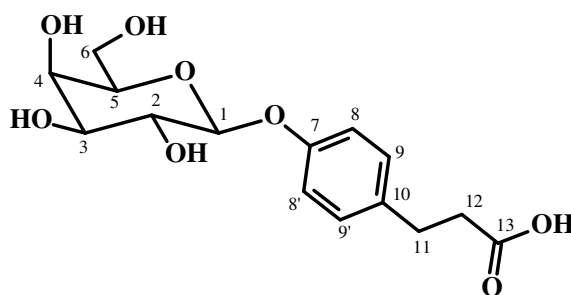
$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_8$

Massa molar: 326 g/mol

Faixa de fusão: 200,2-201,3 °C

$[\alpha]_D$  -9,9 (c 1, DMSO)

Síntese de  $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-carboxietilfenila (**31**)



Utilizando-se o galactosídeo cinâmico desprotegido (**30**)

Em balão de 50 mL, foram acrescentados 100 mg de paládio/carvão em 10 mL de metanol anidro. O balão foi vedado com septo de borracha e foi feita atmosfera de nitrogênio. Um balão de borracha contendo gás hidrogênio e acoplado a uma agulha foi acoplado ao sistema. Após ativação do catalisador, 10 mL de uma solução metanólica contendo 400 mg (1,22 mmol) do derivado cinâmico desprotegido **30** foi acrescentada com o auxílio de uma seringa. Não foi possível o acompanhamento da reação por CCD, uma vez que os fatores de retenção das substâncias foram semelhantes nos sistemas de eluição testados. Após 72

horas de reação, o sistema foi purgado com gás nitrogênio e, então, aberto. A filtração foi realizada em funil sinterizado contendo uma camada de terra de diatomácea. O solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 382 mg (1,16 mmol) de **31** na forma de um sólido branco amorfo (95 % de rendimento).

*Utilizando-se o galactosídeo hidrocínâmico protegido (**7**)*

Em um balão de 25 mL, foi preparada uma solução de metóxido de sódio pela adição de aproximadamente 0,8 g de sódio em 10 mL de metanol anidro. A solução foi mantida a 0 °C e 400 mg (0,81 mmol) do galactopiranosídeo hidrocínâmico **7** foram acrescentados. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. Após o término da reação, foi acrescentada resina Amberlite IRA 120 até neutralização. Então, o solvente foi removido em evaporador rotatório, sendo obtidos 166 mg (0,51 mmol) do galactopiranosídeo desprotegido **31** como um sólido branco amorfo (62 % de rendimento).

**IV (v, cm<sup>-1</sup>):** 3333, 2926, 1694, 1228, 1033, 922

**RMN de <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 200 MHz): 7,10 (d, *J*<sub>9,8</sub> 8,2 Hz, H-9 e H-9'); 6,90 (d, *J*<sub>8,9</sub> 8,2 Hz, H-8 e H-8'); 4,75 (d, *J*<sub>1,2</sub> 7,4 Hz, H-1); 3,72-3,38 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 e H-6'); 2,72 (t largo, H-12); 2,35 (t largo, H-11).

**RMN de <sup>13</sup>C** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 50 MHz): 176,0 (C=O); 155,7 (C-7); 135,5 (C-10); 129,1 (C-9, C-9'); 116,2 (C-8 e C-8'); 101,3 (C-1); 75,6 (C-5 ou C-3); 73,5 (C-3 ou C-5); 70,5 (C-2); 68,1 (C-4); 60,4 (C-6); 30,9 (C-12); 25,9 (C-11).

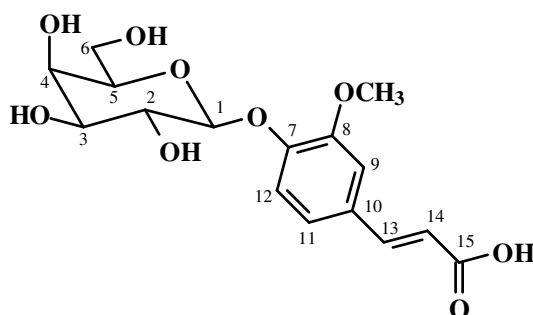
C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>

Massa molar: 328 g/mol

Faixa de fusão: 153,4-156,6 °C

[α]<sub>D</sub> -13,5 (c 2, DMSO)

$\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-*trans*-[(2-carboxi)etenil]-2-metoxifenila (**32**)



Em um balão de 50 mL foi preparada uma solução de metóxido de sódio pela adição de aproximadamente 0,8 g de sódio em 20 mL de metanol anidro. A solução foi mantida a 0 °C e 1,0 g (1,91 mmol) do galactopiranosídeo **17** foram acrescentados. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. Após o término da reação, foi acrescentada resina Amberlite IRA 120 até neutralização. Então, o solvente foi removido em evaporador rotatório, sendo obtidos 411 mg (1,15 mmol) do galactopiranosídeo **32** desprotegido como um sólido branco amorfo (60 % de rendimento).

**RMN de  $^1\text{H}$**  (DMSO- $d_6$ ; 200 MHz): 7,53 (d,  $J_{14,13}$  15,9 Hz, H-14); 7,32 (s, H-9); 7,20-7,07 (m, H-11 e H-12); 6,45 (d,  $J_{13,14}$  15,9 Hz, H-13); 4,94 (d,  $J_{1,2}$  7,5 Hz, H-1); 3,81 (s, OCH<sub>3</sub>); 3,71-3,40 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6' e 3OH).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (DMSO- $d_6$ ; 50 MHz): 168,0 (COOH). 149,3 (C-8); 148,5 (C-14); 144,2 (C-7); 128,2 (C-10); 122,3 (C-11); 117,3 (C-12); 115,1 (C-13); 111,4 (C-9); 100,4 (C-1); 75,7 (C-3); 73,6 (C-5); 70,3 (C-2); 68,3 (C-4); 60,5 (C-6); 55,9 (OCH<sub>3</sub>);

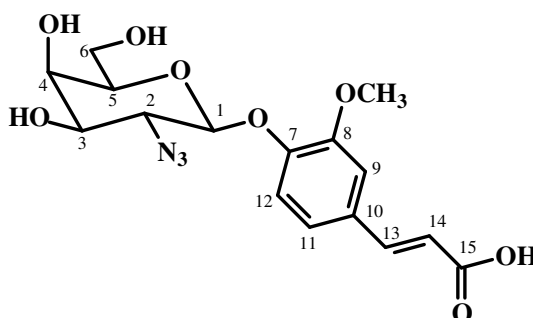
C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>9</sub>

Massa molar: 356 g/mol

Faixa de fusão: 128,2-133,3 °C

$[\alpha]_D$  -27,8 (c 0,5, CH<sub>3</sub>OH)

2-azido-2-desoxi-β-D-galactopiranosídeo de 4-*trans*-[(2-carboxi)etenil]-2-metoxifenila (**33**)



Em um balão de 25 mL foi preparada uma solução de metóxido de sódio pela adição de aproximadamente 0,8 g de sódio em 10 mL de metanol anidro. A solução foi mantida a 0 °C e 500 mg (0,98 mmol) de **27** foram acrescentados. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. Após o término da reação, foi acrescentada resina Amberlite IRA 120 até neutralização. Então, o solvente foi removido em evaporador rotatório, sendo obtidos 287 mg (0,75 mmol) do galactopiranosídeo **33** desprotegido como um sólido branco amorfo (77 % de rendimento).

**RMN de <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 200 MHz): 7,53 (d, *J*<sub>14,13</sub> 15,8 Hz, H-14); 7,36 (s, H-9); 7,20-7,11 (m, H-11 e H-12); 6,48 (d, *J*<sub>13,14</sub> 15,8 Hz, H-13); 5,00 (d, *J*<sub>1,2</sub> 7,7 Hz, H-1); 3,83 (s, OCH<sub>3</sub>); 3,76-3,52 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6' e 3OH).

**RMN de <sup>13</sup>C** (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 50 MHz): 167,9 (COOH); 149,4 (C-8); 147,8 (C-7); 143,8 (C-14); 129,1 (C-10); 122,0 (C-12); 117,8 (C-13); 115,9 (C-11); 111,5 (C-9); 90,0 (C-1); 75,7 (C-5); 71,7 (C-3); 67,3 (C-4); 63,9 (C-2); 60,3 (C-6); 56,0 (OCH<sub>3</sub>).

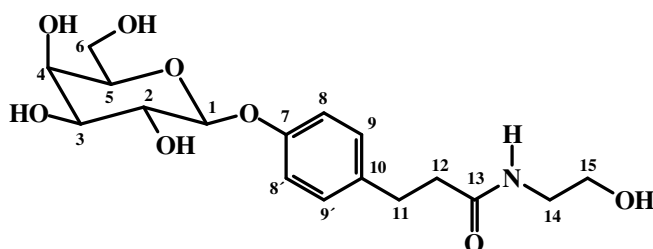
C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>11</sub>N<sub>3</sub>

Massa molar: 381 g/mol

Faixa de fusão: 182,3-185,1 °C

[α]<sub>D</sub> +15,1 (c 1, DMSO)

*N*-(2-hidroxi-etil)-4-(β-D-galactopiranosiloxi)benzenopropanamida (**34**)



Em balão de 10 mL contendo 5 mL de *N,N*-dimetilformamida anidra e 384 mg do galactosídeo reduzido **31** (1,17 mmol) foram acrescentados 301 mg de 1-hidroxibenzotriazol (2,23 mmol), 350 μL de diisopropilcarbodiimida (2,23 mmol) e, então, 81 μL de 2-aminoetanol (1,34 mmol). A mistura reagente foi mantida sob agitação a 60 °C. Após o término da reação, verificado por CCD (aproximadamente 12 horas), o solvente foi removido em evaporador rotatório e a mistura obtida foi tratada com acetona e metanol. Foram obtidos 206 mg (0,16 mmol) do derivado amida **34** na forma de um sólido branco amorfo (47 % de rendimento).

**RMN de <sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O; 300 MHz): 7,13 (d, *J*<sub>9,8</sub> 7,7 Hz, H-9 e H-9'), 6,99 (d, *J*<sub>8,9</sub> 7,7 Hz, H-8 e H-8'), 4,93 (d, *J*<sub>1,2</sub> 6,6 Hz, H-1), 3,91-3,68 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 e H-6'), 3,42 (t, *J*<sub>15,14</sub> 4,8 Hz, H-15), 3,12 (t, *J*<sub>14,15</sub> 4,8 Hz, H-14), 2,80 (t, *J*<sub>11,12</sub> 6,7 Hz, H-12), 2,44 (t, *J*<sub>12,11</sub> 6,7 Hz, H-11)

**RMN de <sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O; 75 MHz): 172,3 (C=O); 156,2 (C-7); 135,0 (C-10); 129,5 (C-9); 116,6 (C-8); 100,9 (C-1); 75,3 (C-5 ou C-3); 72,5 (C-3 ou C-5); 70,5 (C-2); 68,4 (C-4); 60,7 (C-6); 59,8 (C-15); 41,1 (C-14); 37,6 (C-12); 30,6 (C-11).

C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>O<sub>8</sub>N

Massa molar: 371 g/mol

Faixa de fusão: 178-180 °C

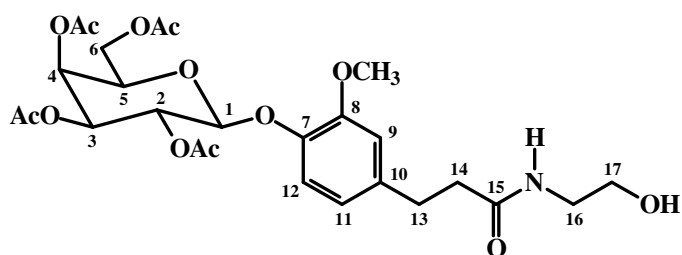
[α]<sub>D</sub> -3,1 (c 0,8, DMSO)

**E.M. (ESI, m/z)** para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>O<sub>8</sub>N:

Encontrado: 394 [M + Na]<sup>+</sup>



*N*-(2-hidroxi-etil)-4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-3-metoxibenzenopropanamida (**35**)



Em balão de 50 mL contendo 5 mL de *N,N*-dimetilformamida anidra e 1,0 g do galactosídeo **18** (1,9 mmol) foram acrescentados 513 mg de 1-hidroxibenzotriazol (3,8 mmol), 600 μL de diisopropilcarbodiimida (3,8 mmol) e, então, 136 μL de 2-aminoetanol (2,28 mmol). A mistura reagente foi mantida sob agitação a 60 °C. Após o término da reação, verificado por CCD (aproximadamente 12 horas), o solvente foi removido em evaporador rotatório e a mistura obtida foi submetida a uma coluna cromatográfica de eluição isocrática diclorometano:acetato de etila 9:1. Foram obtidos 746 mg (1,31 mmol) do derivado amida **35** na forma de um sólido branco amorfo (69 % de rendimento).

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz): 7,04 (d, *J*<sub>12,11</sub> 8,7 Hz, H-12); 6,76 (s, H-9); 6,68 (d, *J*<sub>11,12</sub> 8,7 Hz, H-11); 6,10 (t largo, NH); 5,50-5,42 (m, H-2 e H-4); 5,09 (dd, *J*<sub>3,2</sub> 10,6, *J*<sub>3,4</sub> 3,3 Hz, H-3); 4,87 (d, *J*<sub>1,2</sub> 8,1 Hz, H-1); 4,24-4,11 (m, H-6 e H-6'); 3,96 (t, *J*<sub>5,6</sub> e *J*<sub>5,6'</sub> 6,6 Hz, H-5); 3,80 (s, OCH<sub>3</sub>); 3,64 (t, *J*<sub>17,16</sub> 5,0 Hz, H-17); 3,36 (q, *J*<sub>16,17</sub> e *J*<sub>16, NH</sub> 5,1 Hz, H-16); 2,92 (t, *J*<sub>13,14</sub> 7,5 Hz, H-14); 2,48 (t, *J*<sub>14,13</sub> 7,5 Hz, H-13); 2,18-2,01 (4 s, 12 H, OCOCH<sub>3</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz): 173,1-169,6 (OCOCH<sub>3</sub> e CONH); 150,5 (C-8); 144,5 (C-7); 137,5 (C-10); 120,3 (C-12); 120,2 (C-11); 112,9 (C-9); 101,5 (C-1); 70,8 (C-5 ou C-3); 70,7 (C-3 ou C-5); 68,7 (C-2); 66,9 (C-4); 62,1 (C-6); 61,15 (C-17); 56,0 (OCH<sub>3</sub>); 42,3 (C-16); 38,4 (C-14); 31,4 (C-13); 20,7-20,6 (OCOCH<sub>3</sub>).

C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>O<sub>13</sub>N

Massa molar: 569 g/mol

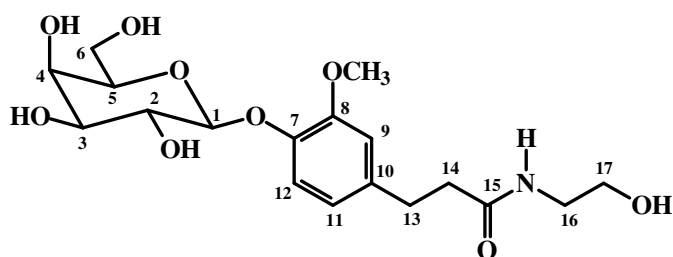
Faixa de fusão: 73-76 °C

[α]<sub>D</sub> +15,2 (c 2,1, CHCl<sub>3</sub>)

**E.M. (ESI, m/z)** para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>O<sub>13</sub>N:

Encontrado: 592 [M + Na]<sup>+</sup>

*N*-(2-hidroxi-etil)-4-(β-D-galactopiranosiloxi)-3-metoxibenzenopropanamida (**36**)



Em balão de 100 mL foi preparada uma solução de metóxido de sódio em metanol pela adição de aproximadamente 0,8 g de sódio metálico em 10 mL de metanol anidro. Essa solução foi vertida em outro balão contendo 765 mg do derivado protegido **35** (1,34 mmol). A mistura reagente foi mantida sob agitação a 0 °C. Após o término da reação, verificado por CCD, foi acrescentada quantidade suficiente de resina Amberlite IRA 120 para pH 7. A suspensão foi filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 370 mg (0,92 mmol) do derivado desprotegido **36** na forma de um sólido branco amorfo (69 % de rendimento).

**RMN de <sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O; 300 MHz): 7,01 (d, *J*<sub>12,11</sub> 8,2 Hz, H-12), 6,85 (d, *J*<sub>9,11</sub> 1,6 Hz, H-9), 6,72 (dd, *J*<sub>11,12</sub> 8,2, *J*<sub>11,12</sub> 1,6 Hz, H-11), 4,90 (d, *J*<sub>1,2</sub> 7,6 Hz, H-1), 3,90-3,63 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 e H-6' e OCH<sub>3</sub>), 3,40 (t, *J*<sub>17,16</sub> 5,7 Hz, H-17), 3,12 (t, *J*<sub>16,17</sub> 5,7 Hz, H-16), 2,78 (t, *J*<sub>13,14</sub> 7,0 Hz, H-14), 2,43 (t, *J*<sub>14,13</sub> 7,0 Hz, H-13).

**RMN de <sup>13</sup>C-DEPT 135** (D<sub>2</sub>O; 75 MHz): 121,1 (C-12); 116,1 (C-11); 112,9 (C-9); 101,2 (C-1); 75,3 (C-5 ou C-3); 72,6 (C-3 ou C-5); 70,5 (C-2); 68,4 (C-4); 60,7 (C-6); 59,9 (C-17); 55,8 (OCH<sub>3</sub>); 41,2 (C-16); 37,5 (C-14); 30,9 (C-13).

C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>9</sub>N

Massa molar: 401 g/mol

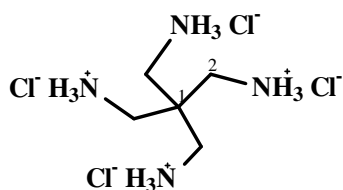
Faixa de fusão: 177-180 °C

[α]<sub>D</sub> +3,6 (c 1,3, DMSO)

**E.M. (ESI, m/z)** para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>9</sub>N:

Encontrado: 424 [M + Na]<sup>+</sup>

tetracloridrato do pentaeritritilamina (**38**)



Em balão de 100 mL foram vertidos 3,0 g (4,00 mmol) do tetratosilado **40**, 30 mL de dimetilformamida e 3,0 g (48,00 mmol) de azida de sódio. A mistura foi mantida sob agitação magnética a 100 °C por 20 horas. Após este tempo, a mistura foi vertida em 200 mL de água. A solução foi extraída com 8 X 20 mL de éter etílico. A fase orgânica foi separada e secada com sulfato de sódio anidro. Após filtração, o volume de solvente foi reduzido, em evaporador rotatório, a aproximadamente 30 mL. Ao balão, foram acrescentados 15 mL de dioxano e novamente o volume foi reduzido a aproximadamente 30 mL e mais 15 mL de dioxano foram acrescentados. Em seguida, foram acrescentados ao balão, 6,30 g (24,00 mmol) de trifetilfosfina e 22 mL de solução de hidróxido de amônio (28-30%). A mistura reagente foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por aproximadamente 48 horas. Após esse tempo, a mistura foi vertida em cápsula de porcelana e o solvente foi eliminado com auxílio de ar comprimido. O resíduo branco obtido foi ressuscitado em 60 mL de clorofórmio. A suspensão foi extraída com 5 X 15 mL de solução de ácido clorídrico 3 mol/L. As fases aquosas reunidas foram transferidas para uma cápsula de porcelana e o solvente foi reduzido a aproximadamente 15 mL. Foram acrescentados a esta solução 2 mL de ácido clorídrico concentrado. Foi observada a formação de um sólido branco amorfo que foi filtrado e lavado com álcool etílico e éter etílico alternadamente. Foram obtidos 760 mg (2,73 mmol) do tetracloridrato **38** na forma de um sólido branco amorfo (68% de rendimento).

**IV (v, cm<sup>-1</sup>):** 2988, 1582, 1497.

**RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O; 200 MHz):** 3,45; (s, H-2)

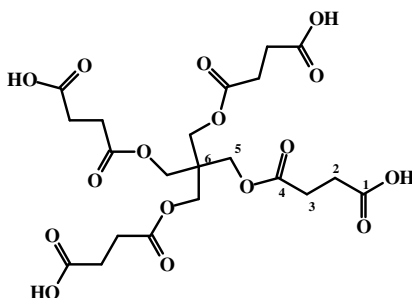
**RMN de <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O; 50 MHz):** 38,7 (C-2)

**C<sub>5</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>4</sub>**

Massa molar: 278 g/mol

Faixa de fusão: 299,0-301,7 °C. Lit. 283-285 °C (ADIL et al, 2004)

tetra-hidrogenossuccinato de pentaeritritila (**39**)



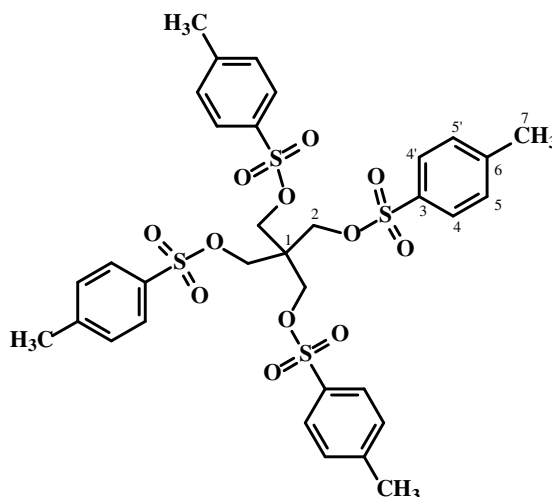
A balão de 100 mL contendo 80 mg (0,089 mmol) do núcleo protegido **45** foram adicionados 10 mL de metanol anidro e quantidade catalítica de Pd-C. Foi feita atmosfera de nitrogênio, e, em seguida, foi conectado um balão de borracha contendo gás hidrogênio. A mistura reagente foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, por 15 horas, quando foi filtrada em celite e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 21 mg (0,039 mmol) do núcleo desprotegido **39** na forma de um óleo marrom (44% de rendimento).

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz): 4,85 (s, OH); 4,18 (s, H-5); 2,66-2,63 (m, H-2 e H-3).

**E.M. (ESI, m/z)** para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>16</sub>:

Encontrado: 601 [M + 72]<sup>+</sup>

tetratosilato de pentaeritritila (**40**)



Em balão de 100 mL foram adicionados 2 g (14,70 mmol) de pentaeritritol, 14 g (73,7 mmol) de cloreto de tosilato e 50 mL de piridina. O balão foi vedado com septo de borracha e guardado a aproximadamente -4 °C. Após 16 horas de reação, foi possível observar por CCD que o material de partida não fora consumido. Foram, então, acrescentados mais 15 mL de piridina e 11 g (58,0 mmol) de cloreto de tosilato. Após 13 horas, mesmo sem o

consumo total do material de partida, a mistura reagente foi vertida em gelo pilado e a suspensão formada foi acidificada até pH 1. Após filtração, foram obtidos 14,2 g de um sólido amarelado amorfo. O sólido foi transferido para um erlenmeyer e foram acrescentados 100 mL de água destilada. Após o aquecimento à fervura, a fração não solúvel foi filtrada. Foram obtidos 9,72 g (12,93 mmol) de **40** na forma de um sólido branco amorfo (88% de rendimento).

**IV** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1598, 1364, 1175, 971, 807.

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz): 7,36 (d,  $J_{4,5}$  8,0 Hz, H-4 e H-4'); 5,10 (d,  $J_{5,4}$  8,0 Hz, H-5 e H-5'); 3,82 (s, H-2); 2,47 (s,  $\text{CH}_3$ )

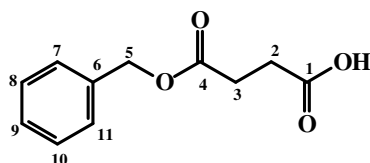
**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50 MHz): 145,7 (C-3); 131,4 (C-6); 130,2 (C-4); 128,0 (C-5); 65,6 (C-1); 43,2 (C-2); 21,7 (C-7).

$\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_{12}\text{S}_4$

Massa molar: 752 g/mol

Faixa de fusão: 151,3-152,9 °C

hidrogenossuccinato de benzila (**42**)



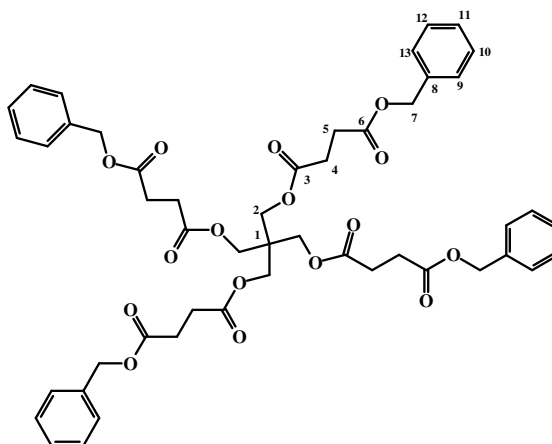
Em balão de 500 mL foram vertidos 10 g de anidrido succínico (**43**) (100 mmol), 8,5 mL de álcool benzílico (**44**) (83 mmol), 10,2 g de dimetilaminopiridina (DMAP) (83 mmol) e 300 mL de diclorometano anidro. A mistura reagente foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, por 18 horas. À mistura reagente foi vertido volume suficiente de uma solução saturada de bicarbonato de sódio para pH 9. As fases foram separadas e a fase aquosa foi tratada com solução de ácido clorídrico 10 % até pH 2. Então, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila. As fases orgânicas reunidas foram agrupadas e extraídas com água destilada até pH 6, secada com sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi eliminado em evaporador rotatório. Foram obtidos 13 g (62,5 mmol) do ácido protegido **42** na forma de um óleo incolor (75 % de rendimento).

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz): 7,34 (s, H-7, H-8, H-9, H-10 e H-11); 5,18 (s, H-5); 2,72 (s, H-2 e H-3).

$C_{11}H_{12}O_4$

Massa molar: 208 g/mol

tetra(benzilsuccinato) de pentaeritritila (**45**)



Em balão de 100 mL contendo 40 mL de diclorometano anidro foram acrescentados 478 mg do ácido protegido **42** (1,55 mmol), 50 mg de pentaeritritol (0,37 mmol) e 87 mg de toluenossulfonato de dimetilamino piridina (DPTS) (0,296 mmol). Foi feita atmosfera de argônio e, então, acrescentados 397 mg de dicioexilcarbodiimida (DCC) (1,92 mmol). A mistura reagente foi mantida sob agitação a temperatura ambiente. Após o término da reação, verificado por CCD (aproximadamente 24 horas), a suspensão foi filtrada e a solução obtida foi extraída com solução saturada de carbonato de sódio e, em seguida, com água destilada até pH 7. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 1,4 g de uma mistura na forma de um sólido branco. Essa mistura foi submetida a cromatografia em coluna de sílica. Inicialmente foi utilizada mistura hexano:acetato de etila 2:1 e, em seguida 3:2. Foram obtidos 124 mg (0,14 mmol) do núcleo protegido **45** na forma de um material céreo branco (38% de rendimento).

**RMN de  $^1H$**  ( $CDCl_3$ ; 300 MHz): 7,36-7,35 (m, H-9, H-10, H-11, H-12 e H-13); 5,14 (s, H-7); 4,15 (s, H-2); 2,69-2,68 (m, H-4 e H-5).

**Elementar análise** para  $C_{49}H_{52}O_{16}$ :

Calculado: C. 65,62 H.5,80 O. 28,57:

Encontrado: C. 65,87 H.5,46 O.28,67

**E.M. (ESI, m/z)** para  $C_{49}H_{52}O_{16}$ :

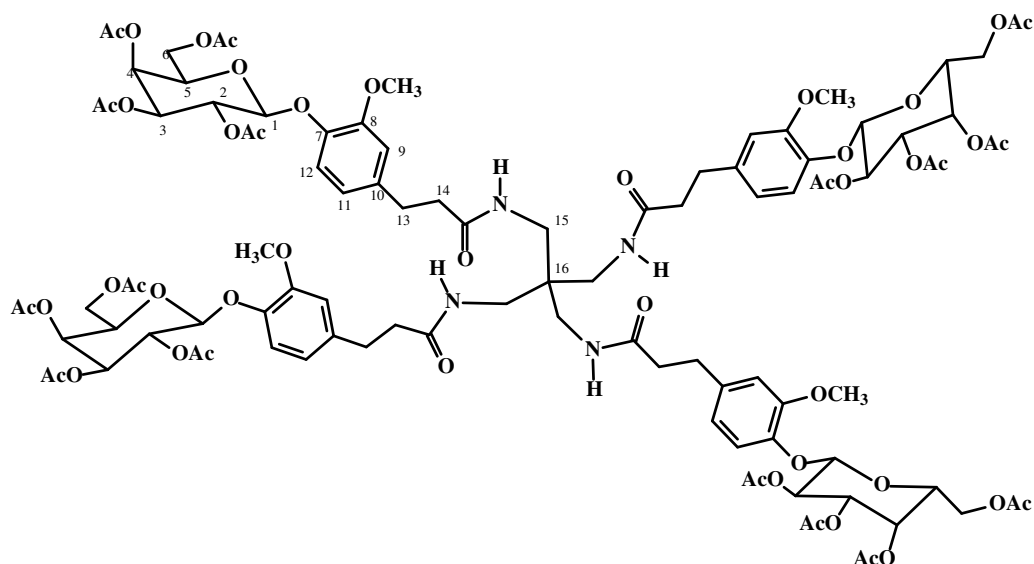
Encontrado: 919 [M + Na]

C<sub>49</sub>H<sub>52</sub>O<sub>16</sub>

Massa molar: 896 g/mol

Faixa de fusão: 40-42 °C

*N,N',N'',N'''*-tetra[4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-*D*-galactopiranosiloxi)-3-metoxibenzenopropanoil] tetraminometilmetano (**46**)



Em balão de 50 mL foram solubilizados 250 mg (0,40 mmol) do aduto reduzido **19** em 3 mL de acetona. Foram adicionados 16 mg (0,06 mmol) do tetracloreto de pentaeritritilamina (**38**) em uma mistura de 1 mL de trietilamina e 1 mL de água. A mistura reagente foi mantida à temperatura ambiente e agitação magnética por 14 horas. O acompanhamento foi feito por CCD, utilizando-se ninidrina como revelador. A mistura reagente foi vertida em cápsula de porcelana e levada à secura com auxílio de ar comprimido. Foram obtidos 340 mg de um material oleoso que foi submetido a CCS. A coluna foi eluída inicialmente com acetato de etila 100% e, em seguida, acetato de etila:metanol 1:1. Das frações eluídas com acetato de etila, foram obtidos 84 mg (0,039 mmol) de **46** sob a forma de um óleo marrom (65 % de rendimento).

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>; 200 MHz): 7,50 (s largo, NH); 7,03 (d, *J*<sub>12,11</sub> 8,1 Hz, H-12); 6,79 (s, H-9); 6,73 (d, *J*<sub>11,12</sub> 8,1 Hz, H-11); 5,51-5,42 (m, H-4 e H-2); 5,09 (dd, *J*<sub>3,2</sub> 10,4 Hz, *J*<sub>3,4</sub> 3,1 Hz, H-3); 4,85 (d, *J*<sub>1,2</sub> 7,9 Hz, H-1); 4,27-4,06 (m, H-6 e H-6'); 3,96 (t, *J*<sub>5,6 e 6'</sub> 6,5 Hz, H-5); 3,79 (s, OCH<sub>3</sub>); 2,92-2,84 (m, H-13 e H-15'); 2,68-2,59 (m, H-14 e H-15'); 2,17-2,00 (m, OCOCH<sub>3</sub>).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50 MHz): 174,2-169,6 (C=O); 150,6 (C-8); 144,8 (C-7); 136,9 (C-10); 120,4 (C-12); 120,2 (C-11); 112,9 (C-9); 101,7 (C-1); 70,9 (C-3 ou C-5); 70,7 (C-5 ou C-3); 68,8 (C-4); 66,9 (C-2); 61,2 (C-6); 56,0 ( $\text{OCH}_3$ ); 38,2 (C-14); 31,4 (C-13); 25,4 (C-15); 21,1-20,6 ( $\text{OCOCH}_3$ ).

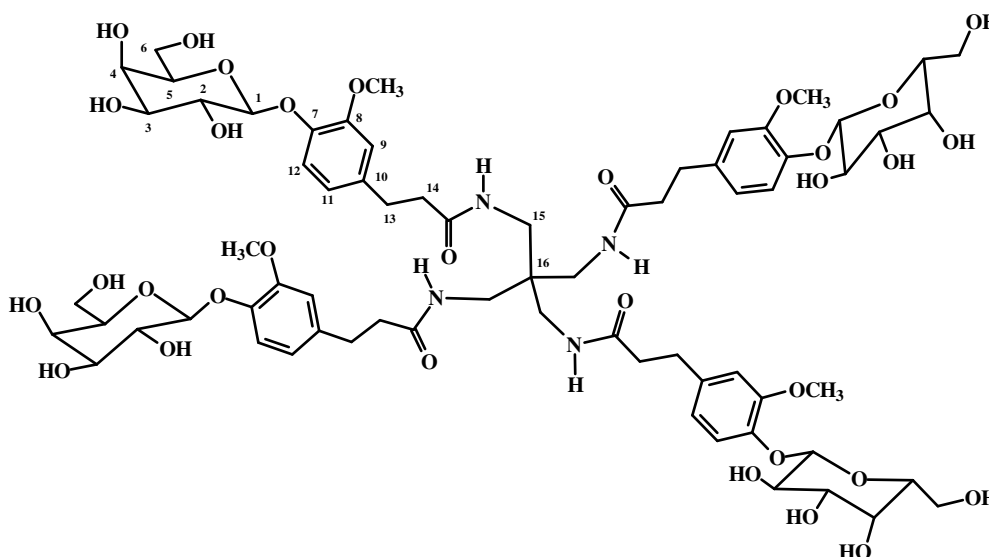
$\text{C}_{101}\text{H}_{128}\text{O}_{48}\text{N}_4$

Massa molar: 2166,0398 g/mol

**E.M. (HRMS, m/z)** para  $\text{C}_{101}\text{H}_{128}\text{O}_{48}\text{N}_4$ :

Encontrado: 2167,0476 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>

*N,N',N'',N'''*-tetra[4- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-3-metoxibenzenopropanoil]tetraminometilmetano (**47**)



Em balão de 25 mL, foram acrescentados 5 mL de metanol anidro e um cubo de aproximadamente 0,4 gramas de sódio metálico. O balão foi conectado com tubo de cloreto de cálcio anidro. Após o consumo completo de sódio, foram vertidos na solução 84 mg (0,04 mmol) do tetrâmero protegido **46**. A reação foi acompanhada por CCD. Após seu término (aproximadamente uma hora), foi acrescentada quantidade suficiente de resina Amberlite IRA 120 para neutralização do meio. A resina foi filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 29 mg (0,02 mmol) do tetrâmero desprotegido **47** na forma de um óleo marrom (50% de rendimento).

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 400 MHz): 7,61 (s largo, NH); 6,98 (d largo, 6,0 Hz, H-12); 6,86 (s, H-9); 6,72 (s largo, H-11); 5,00-4,47 (m, H-1 e 4 OH); 3,55-3,38 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 e H-6'); 3,74 (s,  $\text{OCH}_3$ ); 2,80-2,51 (m, H-13, H-14 e H-15).

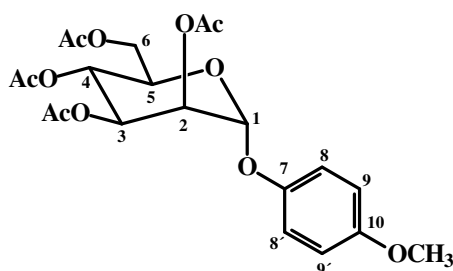


**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (DMSO- $d_6$ ; 100 MHz): 173,1 (CH<sub>2</sub>CONH); 149,4 (C-8); 145,4 (C-7); 135,1 (C-10); 120,5 (C-11); 116,0 (C-12); 113,2 (C-9); 101,4 (C-1); 74,0 (C-5 ou C-3); 75,8 (C-2); 70,8 (C-3 ou C-5); 68,5 (C-4); 60,8 (C-6); 56,1 (OCH<sub>3</sub>); 38,8 (C-14); 31,1 (C-13); 25,7 (C-15).

C<sub>69</sub>H<sub>96</sub>O<sub>32</sub>N<sub>4</sub>

Massa molar: 1492 g/mol

2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\alpha$ -D-manopiranosídeo de 4-metoxifenila (**50**)



Em balão de 500 mL foram vertidos 20,0 g de manose peracetilada **48** (52 mmol) em 100 mL de diclorometano e 12,8 g de 4-metoxifenol **49** (102,2 mmol). Foi feita atmosfera de argônio e, em seguida, foram acrescentados 750  $\mu\text{L}$  de ácido trifluorometanossulfônico (8,3 mmol). A mistura reagente foi mantida em banho de gelo. Após o fim da reação, verificado por CCD (aproximadamente 4 horas), a mistura foi vertida em gelo contendo bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi, então, extraída com dissolução de hidróxido de sódio 1% e, depois, com água até pH 7, secada e filtrada. O solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 22,4 g (49,3 mmol) do manosídeo **50** na forma de um sólido branco amorfo (96% de rendimento).

**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,03 (d,  $J$  9,1 Hz, H-8 e H-8'); 6,84 (d,  $J$  9,1 Hz, H-9 e H-9'); 5,56 (dd,  $J_{2,3}$  3,6 Hz,  $J_{3,4}$  10,0 Hz, H-3); 5,45-5,41 (m, H-1, H-2); 5,36 (t,  $J_{4,5}$  10,0 Hz, H-4); 4,29 (dd,  $J_{6,6}$  12,9 Hz,  $J_{6,5}$  5,1 Hz, H-6); 4,17-4,07 (m, H-5, H-6'); 3,78 (s, OCH<sub>3</sub>); 2,20, 2,06, 2,05, 2,04 (4 s, 12 H, OCOCH<sub>3</sub>).

**RMN de  $^{13}\text{C}$** : (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170,5-169,8 (OCOCH<sub>3</sub>); 155,4 (C-10); 149,7 (C-7); 117,8 (C-8 e C-8'); 114,6 (C-9 e C-9'); 96,6 (C-1); 69,5 (C-3 ou C-5); 69,0 (C-2); 68,9 (C-5 ou C3); 66,0 (C-4); 62,2 (C-6); 55,6 (OCH<sub>3</sub>); 20,9; 20,7 (OCOCH<sub>3</sub>).

**Análise elementar** para  $C_{21}H_{26}O_{11}$ :

Calculado: C, 55,50; H, 5,73; O 38,77

Encontrado: C, 55,71; H, 5,60; O 38,69

**E.M. (ESI, m/z)** para  $C_{21}H_{26}O_{11}$ :

Encontrado: 477,1  $[M + Na]^+$

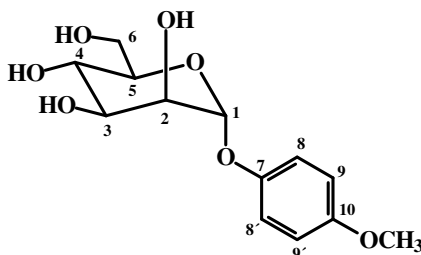
$C_{21}H_{26}O_{11}$

Massa molar: 454,2 g/mol

Faixa de fusão: 99 – 101 °C

$[\alpha]_D^{20}$  +70,0 (c 2 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) Lit.: +70,0 (c 3, solvente não relatado) (MORI et al, 1989)

$\alpha$ -D-manopiranosídeo de 4-metoxifenila (**51**)



Em balão de 250 mL foram vertidos 60 mL de metanol anidro. O balão foi mantido em banho de gelo, quando foi acrescentado sódio metálico (aproximadamente 1 g). À solução de metóxido de sódio, foram acrescentados 5 g (11,0 mmol) do manosídeo protegido **50**. Após o término da reação, verificado por CCD (aproximadamente 2 horas), foi acrescentada quantidade de resina amberlite IRA 120 suficiente para pH 7. A mistura foi filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 2,97 g (10,38 mmol) do manosídeo desprotegido **51** na forma de um sólido branco amorfo (94 % de rendimento).

**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7,03 (d, *J* 9,1 Hz, H-9 e H-9'); 6,89 (d, *J* 9,1 Hz, H-8 e H-8'); 5,40 (d, *J*<sub>1,2</sub> 1,5 Hz, H-1); 4,09-4,07 (m, H-2); 3,96-3,93 (m, H-3); 3,73-3,62 (m, H-4, H-5, H-6 e H-6'); 3,72 (s, OCH<sub>3</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C-** (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 118,8 (C-8 e C-8'); 115,0 (C-9 e C-9'); 99,2 (C-1); 73,3 (C-3 ou C-5); 70,4 (C-5 ou C-3); 69,9 (C-2); 66,6 (C-4); 60,6 (C-6); 55,7 (OCH<sub>3</sub>).

**Análise elementar** para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>:

Calculado: C. 54,50; H, 6,29; O. 39,16

Encontrado: C, 54,30; H, 6,14; O. 39,51

**E.M. (ESI, m/z)** para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>:

Encontrado: 309,0 [M + Na]<sup>+</sup>

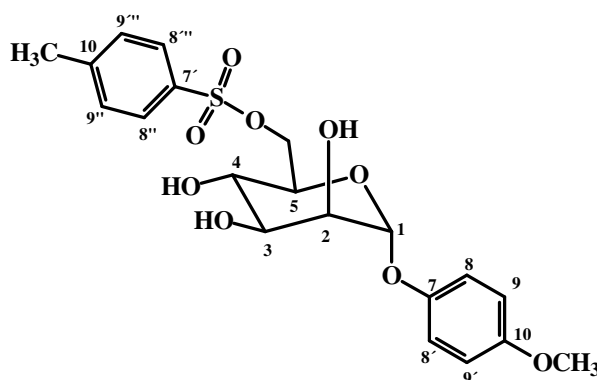
C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>

Massa molar: 286,1 g/mol

Faixa de fusão: 153 – 154 °C Lit.: 152 – 153 °C (MORI et al, 1989)

[α]<sub>D</sub>+106,0 (c 2 (CH<sub>3</sub>OH) Lit.: +113,0 (c 1,3, CH<sub>3</sub>OH) (MORI et al, 1989)

6-(4-metilbenzenossulfonil)-α-D-manopiranosídeo de 4-metoxifenila (**52**)



Em balão de 25 mL foram solubilizados 50 mg de **51** (0,17 mmol) em 2 mL de piridina. À solução foram adicionados 40 mg (0,21 mmol) de cloreto de *para*-toluenossulfonila. A mistura foi mantida sob agitação por 15 horas a 0° C, quando foram acrescentados 20 mg de cloreto de *para*-toluenossulfonila (0,10 mmol). Após duas horas, foi detectado o término da reação. Ao balão foi acrescentado gelo pilado e, em seguida, ácido clorídrico concentrado gota a gota até pH 1. Foram acrescentados 10 mL de acetato de etila. As fases foram separadas e a fase orgânica foi extraída com água destilada até pH 7, secada com sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi removido em evaporador rotatório. A mistura obtida na forma de um óleo amarelado (50 mg) foi submetida a uma cromatografia em coluna de sílica. Foi realizada uma eluição isocrática com diclorometano:acetato de etila 1:1. Foram obtidos 10 mg (0,20 mmol) do derivado tosilado **52** na forma de um óleo amarelo claro (13 % de rendimento).

**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,76 (d, *J*<sub>8,9</sub> 8,2 Hz, H-8'' e H-8'''); 7,29 (d, *J*<sub>9,8</sub> 8,2 Hz, H-9'' e H-9'''); 6,93 (d, *J* 9,1 Hz, H-8 e H-8'); 6,77 (d, *J* 9,1 Hz, H-9 e H-9'); 5,42 (d, *J*<sub>1,2</sub> 1,2 Hz, H-1); 4,45-3,61 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6' e 3 OH); 3,77 (s, OCH<sub>3</sub>).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  - (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 128,8 (C-8'' e C-8'''); 126,9 (C- C-9'' e C-9'''); 116,6 (C- C-8 e C-8'); 113,5 (C- C-9 e C-9'); 97,7 (C-1); 70,3 (C-2); 69,4 (C-5 e C-3); 67,7 (C-4); 65,7 (C-6); 54,5 ( $\text{OCH}_3$ ); 20,5 ( $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ).

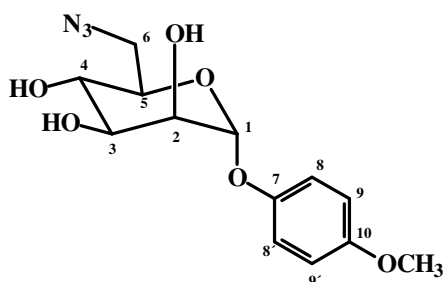
$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{S}$

Massa molar: 440 g/mol

**E.M. (ESI, m/z)** para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{S}$ :

Encontrado: 463,1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$

6-azido-6-desoxi- $\alpha$ -D-manopiranosídeo de 4-metoxifenila (**53**)



O derivado tosilado **52** (3,3 g, 7,5 mmol) foi solubilizado em 100 mL de *N,N*-dimetilformamida. À solução foram acrescentados 4,0 g de azida de sódio (61,5 mmol). A suspensão foi mantida sob agitação por 20 h a 60 ° C. O solvente foi removido em evaporador rotatório e a mistura obtida foi submetida a uma coluna cromatográfica (diclorometano:metanol 1:1). Foram obtidos 687 mg de **53** (2,21 mmol) na forma de sólido branco amorfo (27 % de rendimento).

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 300 MHz): 6,96 (d,  $J_{9,8}$  9,1 Hz, H-9 e H-9'); 6,78 (d,  $J_{8,9}$  9,2 Hz, H-8 e H-8'); 5,45 (d,  $J_{1,2}$  1,2, H-1); 4,93 (d,  $J_{2,3}$  5,9, H-2); 4,64-3,86 (m, H-3, H-4, H-5); 3,74 (s,  $\text{OCH}_3$ ); 3,52-3,44 (m, H-6 e H-6').

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  - ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 75 MHz): 117,5 (C-8 e c-8'); 114,2 (C-9 e C-9'); 99,4 (C-1); 73,1 (C-5); 70,8 (C-3); 70,5 (C-2); 68,0 (C-4); 54,7 ( $\text{OCH}_3$ ); 51,5 (C-6).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{N}_3$

Massa molar: 311,1 g/mol

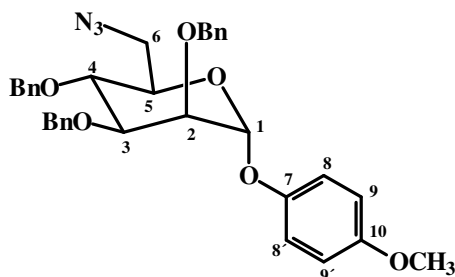
Faixa de fusão: 69 – 70 °C

$[\alpha]_D +43,6$  (c 2  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

**E.M. (ESI, m/z)** para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{N}_3$ :

Encontrado: 334,1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$

6-azido-2,3,4-tri-*O*-benzil-6-desoxi- $\alpha$ -D-manopiranosídeo de 4-metoxifenila (**54**)



Em balão de 100 mL contendo 848 mg do manosídeo **53** (2,73 mmol) foram acrescentados 30 mL de *N,N*-dimetilformamida anidra. A solução foi mantida em banho de gelo, e, então, foram acrescentados pouco a pouco, 336 mg de hidreto de sódio (14 mmol). Após 20 minutos, foram acrescentados 3,4 mL de brometo de benzila (13,8 mmol) à emulsão branca. O balão foi removido do banho de gelo e a mistura reagente foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente. Após o término da reação, verificado por CCD (aproximadamente 12 horas), a DMF foi removida em evaporador rotatório e a mistura obtida foi submetida a uma extração com solução aquosa de cloreto de amônio, após ser solubilizada em acetato de etila. A fase orgânica foi, então, extraída com água destilada até pH 7. A mistura obtida foi submetida a cromatografia em coluna de sílica eluída de modo gradiente com hexano:diclorometano 1:1 e, depois, com diclorometano. Das frações eluídas com diclorometano foram obtidos 721 mg (1,24 mmol) do derivado benzilado **54** na forma de um óleo amarelo (46 % de rendimento).

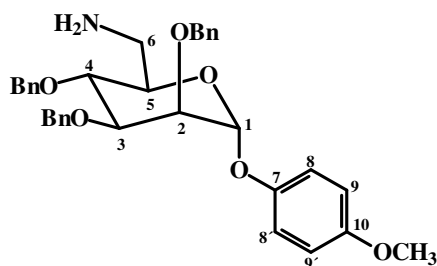
**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,39-7,29 (m,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 6,94 (d,  $J_{8,9}$  7,6 Hz, H-9 e H-9'); 6,83 (d,  $J_{8,9}$  7,6 Hz, H-8 e H-8'); 5,45 (s largo, H-1); 5,02-4,98 (m, H-2); 4,82-4,59 (m,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 4,16-3,89 (m, H-3, H-4, H-5, H-6 e H-6'); 3,79 (s,  $\text{OCH}_3$ ).

$\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{N}_3$

Massa molar: 581 g/mol

$[\alpha]_D^{25} +44,2$  (*c* 2  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

6-amino-2,3,4-tri-*O*-benzil-6-desoxi- $\alpha$ -D-manopiranosídeo de 4-metoxifenila (**55**)



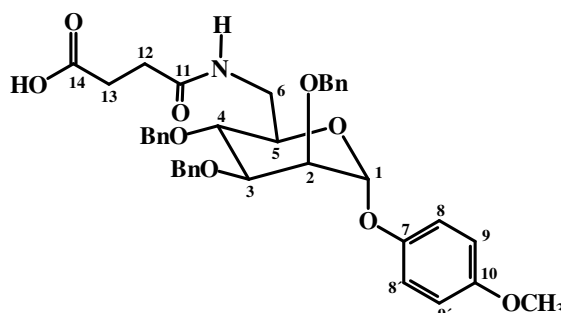
Em balão de 25 mL foram solubilizados 700 mg de **54** (1,20 mmol) e 1,3 g de trifetilfosfina (4,96 mmol) em 10 mL de tolueno. A mistura reagente foi mantida sob agitação por 18 horas à temperatura ambiente. Ao balão foram acrescentados 10 mL de solução de hidróxido de sódio a 10 % m/v. A mistura foi mantida sob agitação, a 90 °C por 18 horas. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente, quando foram acrescentados 20 mL de éter etílico. As fases foram separadas e a fase etílica foi extraída com água destilada até pH 7, secada com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O manosídeo **55** foi obtido impuro (398 mg) e utilizado na etapa seguinte.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,45-7,24 (m,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 6,93 (d,  $J_{9,8}$  9,1 Hz, H-9 e H-9'); 6,82 (d,  $J_{8,9}$  9,2 Hz, H-8 e H-8'); 5,44 (d,  $J_{1,2}$  1,8 Hz, H-1); 5,03-4,53 (m,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 4,12 (dd,  $J_{3,4}$  9,2,  $J_{3,2}$  2,9 Hz, H-3); 3,99-3,98 (m, H-2); 3,87 (t,  $J_{4,5}$  e  $J_{4,3}$  9,5 Hz, H-4); 3,79 (s,  $\text{OCH}_3$ ); 3,65 (ddd,  $J_{5,4}$  9,3,  $J_{5,6'}$  6,8,  $J_{5,6}$  2,7 Hz, H-5); 3,02 (dd,  $J_{6,6'}$  13,5,  $J_{6,5}$  2,6 Hz, H-6); 2,82 (dd,  $J_{6',5}$  13,8,  $J_{6',5}$  6,8 Hz, H-6').

$\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{O}_6\text{N}$

Massa molar: 555 g/mol

2,3,4-tri-*O*-benzil-6-[(3-carboxipropanoil)amino]-6-desoxi- $\alpha$ -D-manopiranosídeo de 4-metoxifenila (**56**)



Em balão de 25 mL foram vertidos 345 mg (0,62 mmol) do manopiranosídeo impuro **55** em 3 mL de piridina. À solução foram acrescentados 80 mg de anidrido succínico (0,8 mmol) e 35 mg de dimetilaminopiridina (DMAP). A mistura reagente foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente. Após o término da reação, verificado por CCD (aproximadamente 16 horas), a piridina foi eliminada em evaporador rotatório e a mistura obtida foi submetida a cromatografia em coluna de sílica eluída inicialmente com diclorometano:acetato de etila 2:3. Foram obtidos 81 mg (0,12 mmol) do derivado ácido **56** na forma de um óleo amarelado (19% de rendimento).

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz): 7,38-7,23 (m,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,88 (d,  $J_{9,8}$  9,2 Hz, H-8 e H-8'), 6,80 (d,  $J_{8,9}$  9,2 Hz, H-9 e H-9'), 6,30 (s largo, NH), 6,13 (s largo, OH), 5,41 (s, H-1), 4,89-4,61 (m,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4,08 (dd,  $J_{2,1}$  8,5 Hz,  $J_{2,3}$  2,5 Hz, H-2), 3,97-3,92 (m, H-4), 3,88-3,73 (m, H-3 e H-5), 3,70 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 3,66-3,36 (m, H-6 e H-6'), 2,43-2,41 (m, H-13), 2,30-2,28 (m, H-12).

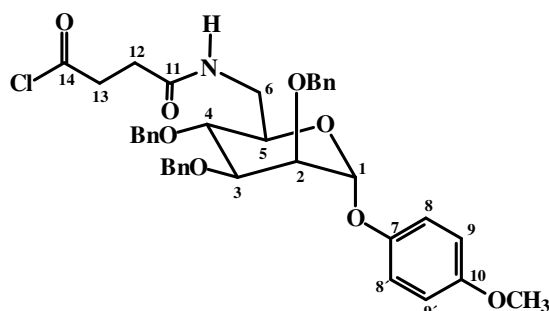
**RMN de  $^{13}\text{C}$ -DEPT 135** ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz): 128,5-127,7 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 117,8 (C-8 e C-8'); 114,7 (C-9 e C-9'); 96,9 (C-1); 79,7 (C-2); 75,5 (C-3); 75,2, 73,0, e 72,4 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 74,6 (C-5) 71,1 (C-4); 55,6 ( $\text{OCH}_3$ ); 39,9 (C-6); 31,5 (C-12 e C-13).

$\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{O}_9\text{N}$

Massa molar: 655 g/mol

$[\alpha]_{\text{D}} +16,3$  (c 2;  $\text{CHCl}_3$ )

2,3,4-tri-*O*-benzil-6-[[[(3-clorocarbonil)propanoil]amino]-6-desoxi- $\alpha$ -D-manopiranosídeo de 4-metoxifenila (**57**)

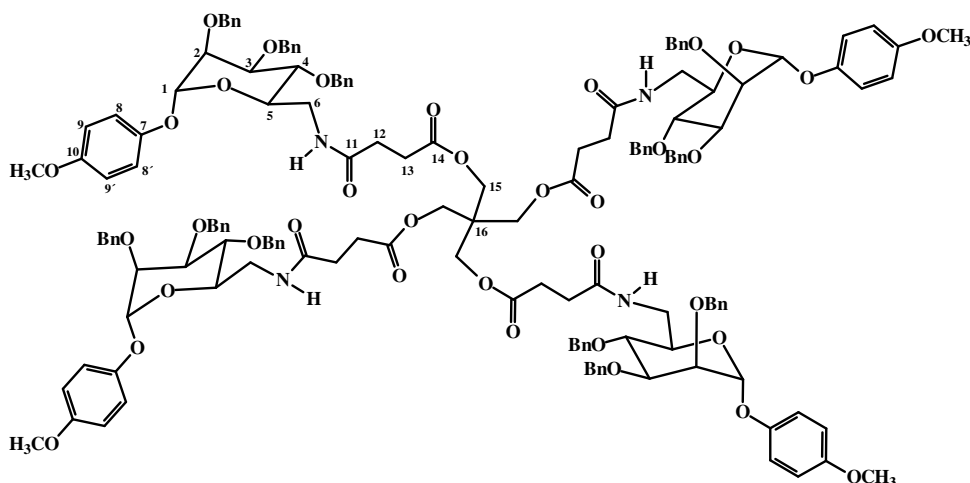


Em balão de 25 mL contendo 83 mg do ácido **56** (0,13 mmol) foram acrescentados 1,3 mL de diclorometano anidro. À solução foram acrescentados 80  $\mu$ L de cloreto de oxalila (0,93 mmol). Uma gota de DMF foi acrescentada como catalisador. A mistura reagente foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por aproximadamente 2 horas. Como não foi possível acompanhar o desenvolvimento da reação por CCD, o cloreto de oxalila foi removido pelo acréscimo de 5 mL de clorofórmio (cinco vezes) seguida pela eliminação em evaporador rotatório.

$C_{38}H_{40}O_8NCl$

Massa molar: 673,5 g/mol

tetra[3-[[[1-(4-metoxifenil)-2,3,4-tri-*O*-benzil-6-desoxi- $\alpha$ -D-manopiranosid-6-il]amino]carbonil]propanoato] de pentaeritritila (**58**)



Em balão contendo a quantidade de cloreto de ácido obtida anteriormente sem purificação (85 mg, 0,13 mmol), foram vertidos 1,5 mL de diclorometano anidro e 2,9 mg de pentaeritritol (0,021 mmol), 14  $\mu$ L de trietanolamina (0,10 mmol) e quantidade catalítica de DMAP. Após 20 horas, a DMF foi eliminada e a mistura obtida foi submetida a cromatografia



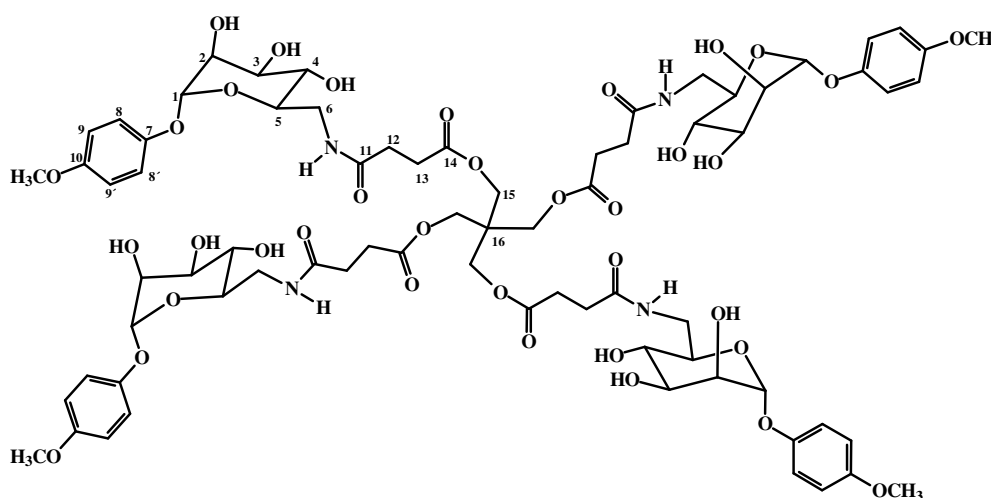
em coluna de sílica eluída usando gradiente diclorometano 100 %, diclorometano:acetato de etila 1:1, acetato de etila 100 %, acetato de etila:metanol 1:1. A fração predominante foi submetida a cromatografia preparativa. Foram obtidos 10 mg (0,004 mmol) do tetrâmero **58** (18 % de rendimento) na forma de um óleo amarelo.

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz): 8,96 (s, NH); 7,40-7,28 (m, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,82- 6,75 (m, H-8, H-8', H-9 e H-9'), 5,38 (d, *J*<sub>1,2</sub>, 1,5 Hz, H-1), 5,02-4,68 (m, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,13-3,75 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6', H-15 e OCH<sub>3</sub>), 2,76-2,72 (m, H-13), 2,60-2,56 (m, H-12).

C<sub>157</sub>H<sub>168</sub>O<sub>36</sub> N<sub>4</sub>

Massa molar: 2684 g/mol

tetra[3-[[[1-(4-metoxifenil)-6-desoxi- $\alpha$ -D-manopiranosid-6-il]amino]carbonil]propanoato] de pentaeritritila (**59**)

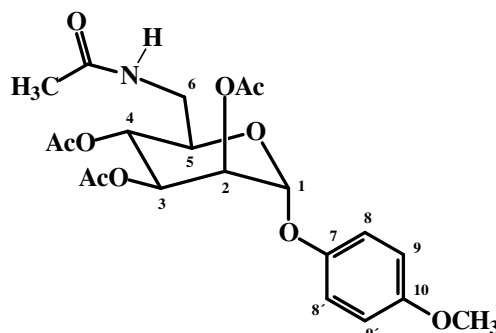


Em um hidrogenador foram vertidos 10 mg do tetrâmero **58** ( $3,7 \times 10^{-3}$  mmol), 2 mL de metanol anidro, 1 mL de clorofórmio e quantidade catalítica de Pd-C. Foi mantida uma pressão de 2 atm de gás hidrogênio. A mistura reagente foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, por 18 horas, quando foi filtrada em celite e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 56 mg (3,12 mmol) do tetrâmero **59** na forma de um óleo amarelo (84% de rendimento).

C<sub>73</sub>H<sub>96</sub>O<sub>36</sub> N<sub>4</sub>

Massa molar: 1604 g/mol

6-acetamido-2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi- $\alpha$ -D-manopiranosídeo de 4-metoxifenila (**61**)



Em balão de 25 mL contendo 15 mL de metanol, foram vertidos 915 mg de **53** (2,94 mmol) e 120 mg de Pd-C 10%. A suspensão foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente por 18 horas sob atmosfera de H<sub>2</sub>. Após esse tempo, a suspensão foi filtrada através de celite e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 665 mg de um óleo amarelo, que foi solubilizado em 20 mL de anidrido acético. A essa solução, foram acrescentados 3,17 g de acetato de sódio anidro (38,6 mmol). A suspensão obtida foi mantida sob agitação por 2 horas, à 80 °C. O término de reação foi verificado por CCD, quando foi acrescentado gelo pilado e 100 mL de diclorometano. As fases foram separadas e a fase orgânica foi extraída com água destilada até pH 7, secada com sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi removido em evaporador rotatório e o material obtido foi submetido a uma coluna cromatográfica (hexano:acetato 1:3). Foram obtidos 130 mg (0,29 mmol) do derivado 6-acetamido **61** (10% de rendimento) na forma de um óleo incolor.

**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,99 (d, *J*<sub>9,8</sub> 9,0 Hz, H-9 e H-9'); 6,85 (d, *J*<sub>8,9</sub> 9,0 Hz, H-8 e H-8'); 5,66 (t largo, *J*<sub>NH, 6</sub> 5,9 Hz, NH); 5,52 (dd, *J*<sub>2,3</sub> 3,6 Hz, *J*<sub>3,4</sub> 9,9 Hz, H-3); 5,47-5,41 (m, H-1, H-2); 5,21 (t, *J*<sub>4,5</sub> 9,9 Hz, H-4); 3,99 (ddd, *J*<sub>6,5</sub> 7,3 Hz, *J*<sub>4,5</sub> 9,9 Hz, H-5); 3,64 (ddd, *J*<sub>6,6</sub> 14,2 Hz, *J*<sub>6,5</sub> 7,0 Hz, *J*<sub>NH, 6</sub> 2,6 Hz, H-6); 3,21 (ddd, *J*<sub>6,6</sub> 14,2 Hz, *J*<sub>6,5</sub> 7,0 Hz, *J*<sub>NH, 6</sub> 5,1 Hz, H-6'); 3,78 (s, OCH<sub>3</sub>); 2,22, 2,09, 2,03, (3 s, 9 H, OCOCH<sub>3</sub>); 1,87 (s, NHCOCH<sub>3</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C**-(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170,1-169,9 (O<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>); 155,5 (C-7); 149,1 (C-10); 117,9 (C-8 e C-8'); 114,7 (C-9 e C-9'); 96,3 (C-1); 69,8 (C-2); 69,5 (C-5); 68,8 (C-3); 66,9 (C-4); 55,7 (OCH<sub>3</sub>); 39,4 (C-6); 23,0 (CH<sub>3</sub>CONH); 20,9-20,6 (OCOCH<sub>3</sub>).

C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>O<sub>10</sub>N

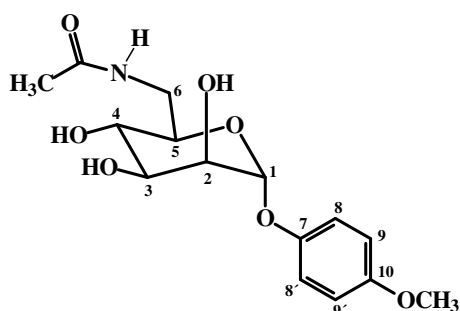
Massa molar: 453,2 g/mol

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +84,8 (c 2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**E.M. (ESI, m/z)** para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>O<sub>10</sub>N:

Encontrado: 476,2 [M + Na]<sup>+</sup>

6-acetamido-6-desoxi- $\alpha$ -D-manopiranosídeo de 4-metoxifenila (**62**)



Em balão de 25 mL foram vertidos 10 mL de metanol anidro. O balão foi mantido em banho de gelo, quando foi acrescentado um pedaço de sódio metálico (aproximadamente 0,8 g). À solução de metóxido de sódio, foram acrescentados 56 mg do derivado acetamido protegido **61** (12 mmol). Após o término da reação, verificado por CCD (aproximadamente 2 horas), foi acrescentada quantidade de resina amberlite IRA 120 suficiente para pH 7. A mistura foi filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 35 mg (0,11 mmol) do derivado desprotegido **62** na forma de um sólido branco amorfo (88 %). Após recristalização em etanol foram obtidos 9 mg (0,03 mmol) de **62** na forma de cristais aciculares (23 % de rendimento).

**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ): 7,07 (d,  $J_{9,8}$  9,3 Hz, H-9 e H-9'); 6,94 (d,  $J_{8,9}$  9,3 Hz, H-8 e H-8'); 5,45 (d,  $J_{1,2}$  1,5 Hz, H-1); 4,11-4,09 (m, H-2); 3,93 (dd,  $J_{2,3}$  3,4 Hz,  $J_{3,4}$  9,3 Hz, H-3); 3,80 (s,  $\text{OCH}_3$ ); 3,78-3,57 (m, H-4, H-5 e H-6); 3,25 (dd,  $J_{6,6}$  13,9 Hz,  $J_{6,5}$  7,6 Hz H-6); 1,83 (s,  $\text{CH}_3\text{CONH}$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 100 MHz): 173,3 ( $\text{CH}_3\text{CONH}$ ); 154,7 (C-10); 149,6 (C-7), 118,2 (C-8 e C-8'); 114,7 (C-9 e C-9'); 98,7 (C-1); 71,5 (C-2); 70,6 (C-5 ou C-3); 70,2 (C-3 ou C-5); 68,4 (C-4); 55,5 ( $\text{OCH}_3$ ); 39,9 (C-6); 21,5 ( $\text{CH}_3\text{CONH}$ ).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_7\text{N}$

Massa molar: 327,2 g/mol

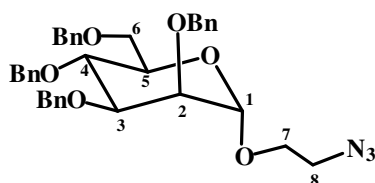
Faixa de fusão: 208 – 209 °C

$[\alpha]_{\text{D}} +23,7$  (c 2; DMSO)

**E.M. (ESI, m/z)** para  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_7\text{N}$ :

Encontrado: 350,1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$

2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-manopiranosídeo de 2-azidoetila (**64**)



Em um balão de 100 mL contendo 1 g do  $\alpha$ -D-manopiranosídeo de 2-azidoetila **63** (4,02 mmol) foram acrescentados 35 mL de *N,N*-dimetilformamida anidra. O balão foi mantido em banho de gelo, quando foram acrescentados, pouco a pouco, 480 mg de hidreto de sódio (20 mmol). Após 20 minutos, foram acrescentados 4,8 mL de brometo de benzila (20 mmol) à emulsão branca. O balão foi removido do banho de gelo e a mistura reagente foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente. Após o término da reação, verificado por CCD, a DMF foi removida em evaporador rotatório e a mistura obtida foi submetida a uma extração com solução aquosa de cloreto de amônio, após ser solubilizada em acetato de etila. A fase orgânica foi extraída com água destilada até pH 7. A mistura obtida foi submetida a cromatografia em coluna de sílica eluída isocraticamente com hexano:acetato de etila 8:1. Foram obtidos 195 mg (0,32 mmol) do derivado benzilado **64** na forma de um óleo transparente (8 % de rendimento).

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz): 7,48-7,24 (m,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 4,99-4,57 (m,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  e H-1); 4,20-3,83 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6' e H-7); 3,66-3,59 (m, H-7'); 3,47-3,30 (m, H-8 e H-8').

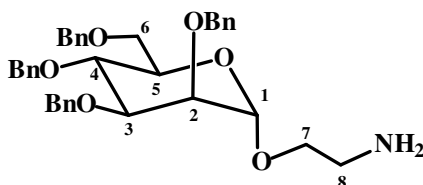
**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz): 128,5-127,6 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 98,4 (C-1); 80,1 (C-2); 74,9 (C-5 ou C-3), 74,8 (C-3 ou C-5); 75,2, 73,4, 72,9, 72,3 e 72,2 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 72,2 (C-4); 69,3 (C-7); 68,5 (C-6); 50,5 (C-8).

$\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{N}_3$

Massa molar: 609 g/mol

$[\alpha]_{\text{D}} -1,3$  ( $c$  0,8;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\alpha$ -D-manopiranosídeo de 2-aminoetila (**65**)



Em balão de 25 mL foram solubilizados 195 mg de **64** (0,32 mmol) e 335 mg de trifenilfosfina (1,28 mmol) em 10 mL de tolueno. A mistura reagente foi mantida sob agitação por 14 horas a temperatura ambiente. Ao balão foram acrescentados 10 mL de solução de hidróxido de sódio a 10 % m/v. A mistura foi mantida sob agitação, a 90 °C por 18 horas. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente, quando foram acrescentados 20 mL de éter etílico. As fases foram separadas e a fase etílica foi extraída com água destilada até pH 7, secada com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 450 mg de um sólido branco amorfo que foi submetido a filtração em coluna com acetato de etila até que todo excesso de trifenilfosfina foi removido. Em seguida, a coluna foi eluída com acetato de etila:metanol 1:1 com 2,5% de trietanolamina. Foram obtidos 152 mg (0,26 mmol) do manosídeo **65** na forma de um óleo transparente (81 % de rendimento).

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz): 7,41-7,15 (m,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 4,84-4,48 (m,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 3,97-3,71 (m, H-1, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6'); 3,05-3,03 (m, H-7); 1,25 (t,  $J_{8,7}$  7,3 Hz, H-8).

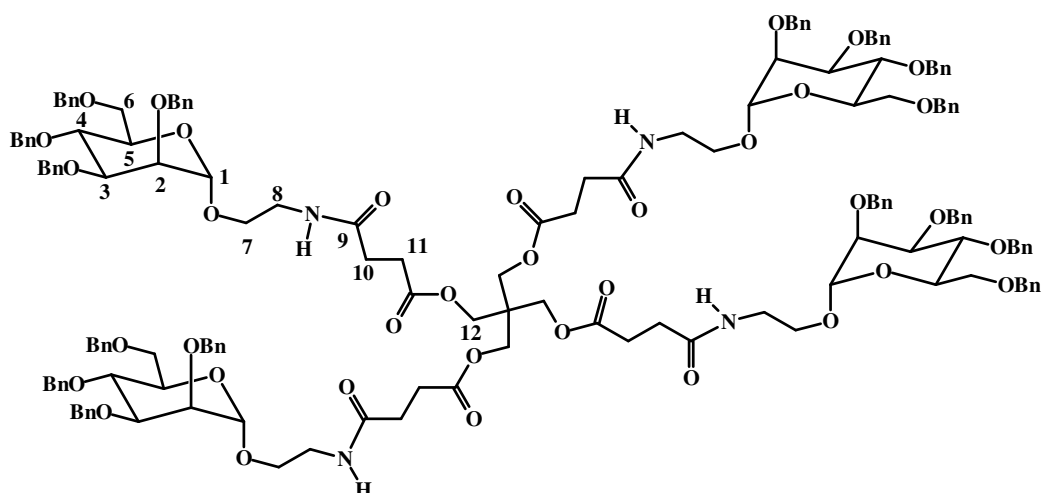
**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz): 128,0-127,4 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 98,2 (C-1); 79,8 (C-2); 74,6 (C-5 ou C-3), 74,5 (C-3 ou C-5); 73,1, 74,5, 72,0 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 72,0 (C-4); 65,2 (C-7); 68,9 (C-6); 39,5 (C-8).

$\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{N}$

Massa molar: 583 g/mol

$[\alpha]_D +6,5$  (c 1;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

tetra[4-[(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-manopiranosiloxi)etil]amino]-4-oxo-butanoato] de pentaeritritila (**66**)



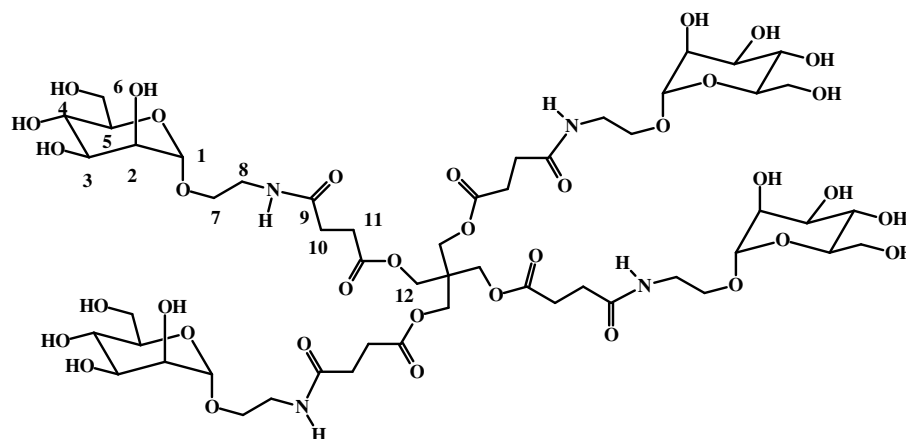
Em balão de 15 mL contendo 11 mg do núcleo tetramérico **39** (0,02 mmol), foram vertidos 2 mL de DMF anidra, 17 mg de HOBT (0,12 mmol), e 20  $\mu$ L de DIC (0,12 mmol). Após dez minutos, foram acrescentados 78 mg do amino benzilado **65** (0,13 mmol) solubilizado em 1 mL de DMF anidra. A mistura reagente foi mantida sob agitação, a temperatura ambiente por 15 horas. A DMF foi eliminada e a mistura obtida foi submetida a uma coluna eluída com acetato de etila. Em seguida, o material obtido foi submetido a CCD preparativa. O tetrâmero impuro **66** (8 mg, 0,003 mmol) foi obtido na forma de um óleo amarelo (14 % de rendimento).

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz): 7,37-7,18 (m,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,48 (t largo,  $J_{\text{NH},8}$  5,5 Hz, NH), 4,90-4,49 (m,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4,10 (s largo, H-12), 3,89-3,37 (m, 1 H-1, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6', H-7 e H-8), 2,61-2,51 (m, H-10), 2,34-2,32 (m, H-11)

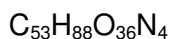
$\text{C}_{165}\text{H}_{184}\text{O}_{36}\text{N}_4$

Massa molar: 2796 g/mol

Tentativa de obtenção do tetra[4-[[ $(\alpha$ -D-manopiranosiloxi)etil]amino]-4-oxo-butanoato] de pentaeritritila (**67**)

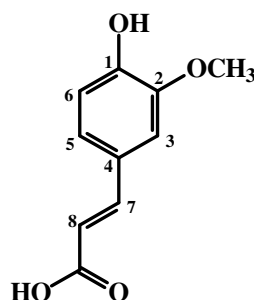


Em hidrogenador foram vertidos 6 mg do tetrâmero **66** (0,002 mmol), 2 mL de metanol anidro e quantidade catalítica de Pd-C. Foi mantida uma pressão de 2 atm de gás hidrogênio. A mistura reagente foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, por 24 horas, quando foi filtrada em celite e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 2 mg de uma mistura a qual não foi possível analisar e foi desprezada.

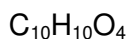


Massa molar: 1356 g/mol

Ácido *trans*-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propenóico (**68**)



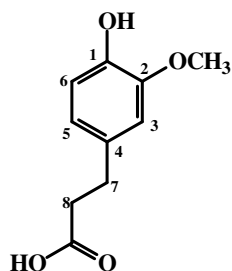
Em balão de 250 mL foram adicionados 48 g (461 mmol) de ácido malônico, 20 g (132 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído (**15**) e 42 mL de piridina e 1,3 mL de piperidina. A mistura foi mantida a 50 °C por uma hora e, em seguida, a 75 ° C. O acompanhamento da reação foi realizado por CCD. Após o término da reação (aproximadamente duas horas), a mistura foi vertida em gelo pilado. Foi adicionado, ao poucos, volume suficiente de ácido clorídrico concentrado até pH 1. O precipitado formado foi filtrado e recristalizado de água. Foram obtidos 17 g (87,63 mmol) do ácido **68** na forma de um sólido branco cristalino acicular (67 % de rendimento).



Massa molar: 194 g/mol

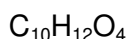
Faixa de fusão: 169 – 170 °C

Ácido 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propanóico (**69**)



Em balão de 50 mL foram vertidos 8 g do ácido **68** (41,2 mmol) solubilizados em 15 mL de metanol anidro. Foi acrescentada quantidade catalítica de paládio/carvão. O balão foi cerrado com septo de borracha e um balão de borracha contendo gás nitrogênio foi acoplado ao septo por meio de uma agulha de injeção. Após fazer atmosfera de nitrogênio, foi acoplado outro balão de borracha contendo gás hidrogênio. A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por aproximadamente 20 horas. A mistura foi filtrada em celite e o solvente removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 7,4 g (37,8 mmol) do ácido reduzido **69** na forma de um sólido branco amorfo (91% de rendimento).

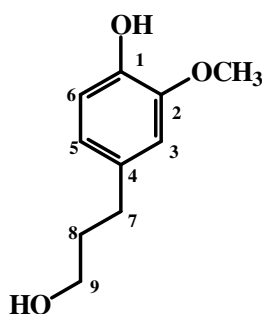
**RMN de <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD; 300 MHz): 6,79 (d,  $J_{3,5}$  1,9 Hz, H-3); 6,72 (d,  $J_{6,5}$  7,8 Hz, H-6); 6,65 (dd,  $J_{5,6}$  8,0 Hz,  $J_{5,3}$  1,9 Hz, H-5); 5,04 (s largo, OH); 3,82 (s, OCH<sub>3</sub>); 2,83 (t,  $J_{8,7}$  7,6 Hz, H-7); 2,57 (t,  $J_{7,8}$  7,6 Hz, H-8).



Massa molar: 196 g/mol



3(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-propanol (**70**)



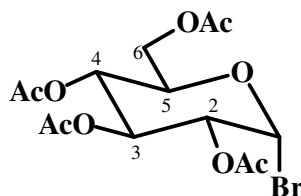
Em balão de 500 mL foram vertidos 2,2 g de boridreto de sódio (58 mmol) em 30 mL de tetraidrofurano anidro. A mistura foi mantida sob agitação em banho de gelo. Então, foram acrescentados 7,4 g (37,76 mmol) do ácido **69** solubilizado em 15 mL de THF e 4,8 mL de solução de trifluoreto de boro em éter etílico. A mistura reagente foi mantida em banho de gelo. Após o término da reação, verificado por CCD, foi acrescentada à mistura, quantidade suficiente de água para destruir o excesso de reagente e 40 mL de diclorometano. A pasta branca formada foi lavada várias vezes com diclorometano. A fase líquida foi secada com sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 6,6 g (36,26 mmol) do álcool **70** (96 % de rendimento) na forma de um óleo incolor.

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 300 MHz): 6,80-6,62 (m, H-3, H-5 e H-6); 4,89 (s largo, OH); 3,83 (s,  $\text{OCH}_3$ ); 3,55 (t,  $J_{9,8, \text{OH}}$ , 6,5 Hz, H-9), 2,61-2,52 (m, H-7); 1,84-1,75 (m, H-8).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$

Massa molar: 182 g/mol

Brometo de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glicopiranosila (**73**)



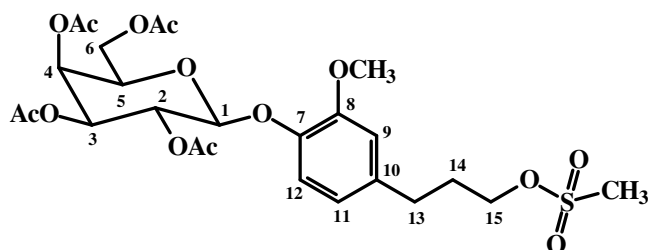
Em um balão de 250 mL foram adicionados 130 mL de anidrido acético. O balão foi mantido em gelo e foram acrescentados, gota a gota, 32 mL de ácido bromídrico 48 %. A solução resultante foi vertida, gota a gota, a outra solução de 13 g de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- $\beta$ -D-glicopiranosila (**72**) (33 mmol) em 80 mL de diclorometano. A mistura reagente foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente e o desenvolvimento da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD). Após o término da reação (aproximadamente

duas horas), a mistura foi vertida em banho de gelo e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 X 50 mL). As fases orgânicas reunidas foram extraídas com solução saturada de bicarbonato de sódio, em seguida, com água destilada até pH 7. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e, após filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 13,0 g (31,63 mmol) do brometo **73** na forma de um óleo transparente (95 % de rendimento).

$C_{14}H_{19}O_9Br$

Massa molar: 411 g/mol

2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-[(3-metanossulfoniloxi)propil]-2-metoxifenila (**76**)



Em um balão de 100 mL foram adicionados 4,72 g do fenol **70** (26 mmol), 1,09 g de hidróxido de lítio monoidratado (26 mmol) e 5,5 mL de água destilada. Após dez minutos, foi acrescentada uma solução de 6,02 g (14,6 mmol) de brometo de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\alpha$ -D-galactopiranosila (**3**) em 5,5 mL de acetona. A mistura foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente e o desenvolvimento da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD). Após o término da reação (aproximadamente uma hora), a mistura foi vertida em uma cápsula de porcelana e os solventes foram evaporados com auxílio de ar comprimido. A massa avermelhada obtida foi solubilizada alternadamente em diclorometano e água e transferida para um funil de separação. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 X 50 mL). As fases orgânicas reunidas foram extraídas com solução de hidróxido de sódio 0,5 mol/L (4 X 50 mL) e, em seguida, com água destilada até pH 7. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e, após filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 4,27 g (8,20 mmol) do galactopiranosídeo **74** na forma de um óleo amarelo (57 % de rendimento). Em seguida, foram vertidos 1,86 g do derivado galactosídeo **74** (3,64 mmol), 1 mL de cloreto de metanossulfonila (12,8 mmol) e 4 mL de piridina anidra em um balão de 50 mL. A mistura reagente foi mantida sob agitação a 0 °C. Após o término da reação, verificado por CCD, a mistura foi vertida em gelo pilado. Foi acrescentado, gota a gota, ácido clorídrico

concentrado até pH 1. Foram acrescentados 20 mL de acetato de etila. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água destilada até pH 7, secada com sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi removido em evaporador rotatório. Foi obtido 1,89 g (3,20 mmol) do galactosídeo **76** na forma de um óleo incolor (88% de rendimento).

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz): 7,06 (d, *J*<sub>12,11</sub> 8,1 Hz, H-12); 6,75 (s, H-9); 6,69 (d, *J*<sub>11,12</sub> 8,1 Hz, H-11); 5,50 (dd, *J*<sub>2,3</sub> 10,4 Hz, *J*<sub>2,1</sub> 8,0 Hz, H-2); 5,44 (d, *J*<sub>3,4</sub> 3,3 Hz, H-4); 5,10 (dd, *J*<sub>3,2</sub> 10,4 Hz, H-3); 4,88 (d, *J*<sub>1,2</sub> 8,0 Hz, H-1); 4,26-4,17 (m, H-6, H-6' e H-15); 3,97 (t, *J*<sub>5,6</sub> e *J*<sub>5,6'</sub> 6,0 Hz, H-5); 3,82 (s, OCH<sub>3</sub>); 3,02 (s, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,72 (t, *J*<sub>13,14</sub> 7,5 Hz, H-13); 2,21-2,02 (m, 14 H, H-14 e OCOCH<sub>3</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz): 170,4-169,5 (OCOCH<sub>3</sub>); 150,6 (C-8); 144,6 (C-7); 136,9 (C-10); 120,4 (C-11 ou C-12); 120,3 (C-12 ou C-11); 113,0 (C-9); 101,5 (C-1); 70,8 (C-5); 70,7 (C-3); 68,9 (C-15); 68,7 (C-2); 66,9 (C-4); 61,2 (C-6); 56,0 (OCH<sub>3</sub>); 37,3 (OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 31,2 (C-13); 30,7 (C-14); 20,7-20,6 (OCOCH<sub>3</sub>).

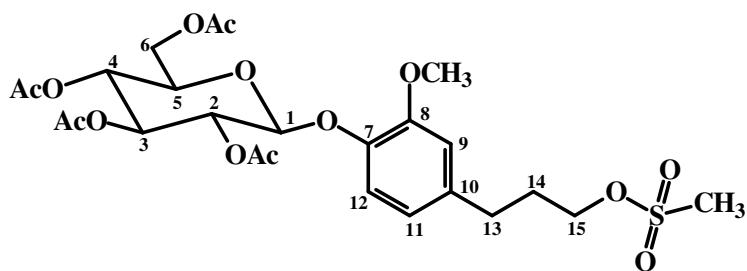
C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>14</sub>S

Massa molar: 590 g/mol

**E.M. (ESI, m/z)** para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>14</sub>S:

Encontrado: 613 [M + Na]<sup>+</sup>

2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glicopiranosídeo de 4-[(3-metanossulfoniloxi)propil]-2-metoxifenila (**77**)



Em um balão de 100 mL foram adicionados 3,44 g do fenol **70** (18,9 mmol), 794 mg de hidróxido de lítio monoidratado (18,9 mmol) e 4 mL de água destilada. Após dez minutos, foi acrescentada uma solução de 2,46 g (5,98 mmol) de brometo de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-α-D-glicopiranosila (**73**) em 4 mL de acetona. A mistura foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente e o desenvolvimento da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD). Após o término da reação (aproximadamente duas horas), a mistura foi vertida em uma cápsula de porcelana e os solventes foram eliminados com auxílio de ar comprimido. A massa avermelhada foi transferida (diclorometano e água) para um funil de

separação. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 X 50 mL). As fases orgânicas reunidas foram extraídas com solução de hidróxido de sódio 0,5 mol/L (4 X 50 mL) e, em seguida, com água destilada até pH 7. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e, após filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 1,48 g (2,89 mmol) do glicopiranosídeo **75** na forma de um óleo amarelo (48 % de rendimento). Em seguida, foram vertidos 1,23 g do glicosídeo **75** (2,40 mmol), 1 mL de cloreto de metanossulfonila (12,8 mmol) e 4 mL de piridina anidra em um balão de 100 mL. A mistura reagente foi mantida sob agitação a 0 °C. Após o término da reação, verificado por CCD, a mistura foi vertida em gelo pilado. Foi acrescentado gota a gota ácido clorídrico concentrado até pH 1. Foram acrescentados 20 mL de acetato de etila. As fases foram separadas e a fase orgânica foi extraída com água destilada até pH 7, secada com sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi removido em evaporador rotatório. Foi obtido 1,47 g do glicosídeo **77** (2,49 mmol) na forma de um óleo amarelo (97% de rendimento).

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz): 7,06 (d,  $J_{12,11}$  8,1 Hz, H-12), 6,75 (d,  $J_{9,11}$  1,9 Hz, H-9), 6,70 (dd,  $J_{11,12}$  8,1,  $J_{11,9}$  1,9 Hz, H-11), 5,37-5,23 (m, H-2 e H-4), 5,23-5,13 (m, H-3), 4,97-4,92 (m, H-1), 4,39-4,06 (m, H-6, H-6' e H-15), 3,83 (s, OCH<sub>3</sub>), 3,81-3,72 (m, H-5), 3,03 (s, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,73 (t,  $J_{13,14}$  7,5 Hz, H-13), 2,13-2,02 (m, H-14 e OCOCH<sub>3</sub>).

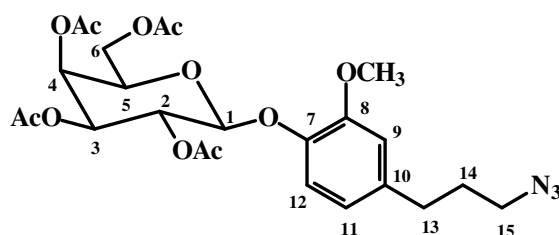
**RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz): 170,6-169,4 (OCOCH<sub>3</sub>); 150,7 (C-8); 144,5 (C-7); 137,0 (C-10); 120,4 (C-11 e C-12); 113,1 (C-9); 100,9 (C-1); 72,6 (C-5); 71,9 (C-3); 71,2 (C-2); 68,9 (C-15); 68,4 (C-4); 61,9 (C-6); 56,0 (OCH<sub>3</sub>); 37,4 (OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 31,3 (C-13); 30,7 (C-14); 20,7-20,6 (OCOCH<sub>3</sub>)

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>14</sub>S

Massa molar: 590 g/mol

[α]<sub>D</sub> -23,4 (c 0,8; (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)

2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-galactopiranosídeo de 4-(3-azidopropil)-2-metoxifenila (**78**)



Em balão de 100 mL foram vertidos 1,86 g do derivado mesilado **76** (3,16 mmol), 1,64 g de azida de sódio (25,25 mmol) e 10 mL de *N,N*-dimetilformamida anidra. A mistura reagente foi mantida sob agitação a 60 °C. Após o término da reação, verificado por CCD, a suspensão foi filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 1,36 g (2,53 mmol) do derivado azido **78** na forma de óleo incolor (80 % de rendimento).

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz): 7,05 (d, *J*<sub>12,11</sub> 9,0 Hz, H-12); 6,72 (s, H-9); 6,67 (d, *J*<sub>11,12</sub> 9,0 Hz, H-11); 5,49 (dd, *J*<sub>2,3</sub> 10,6 Hz, *J*<sub>2,1</sub> 10,6 Hz, H-2); 5,42 (d, *J*<sub>3,4</sub> 3,3 Hz, H-4); 5,09 (dd, *J*<sub>3,2</sub> 10,6 Hz, *J*<sub>3,4</sub> 3,3 Hz, H-3); 4,87 (d, *J*<sub>1,2</sub> 8,1 Hz, H-1); 4,24-4,12 (m, H-6 e H-6'); 3,96 (t, *J*<sub>5,6</sub> e *J*<sub>5,6'</sub> 7,2 Hz, H-5); 3,81 (s, OCH<sub>3</sub>); 3,29 (t, *J*<sub>15,14</sub> 7,2 Hz, H-15); 2,66 (t, *J*<sub>13,14</sub> 7,2 Hz, H-13); 2,17-2,00 (4 s, 12 H, OCOCH<sub>3</sub>); 1,89 (qt, *J*<sub>14,13</sub> e *J*<sub>14,15</sub> 7,2 Hz, H-14).

**RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz): 169,3-168,5 (OCOCH<sub>3</sub>); 149,5 (C-8); 143,6 (C-7); 136,5 (C-10); 119,5 (C-11 ou C-12); 119,2 (C-12 ou C-11); 111,9 (C-9); 100,5 (C-1); 69,8 (C-5); 69,7 (C-3); 67,7 (C-2); 65,9 (C-4); 60,2 (C-6); 55,0 (OCH<sub>3</sub>); 49,5 (C-15); 31,5 (C-13); 29,5 (C-14); 19,5-19,6 (OCOCH<sub>3</sub>)

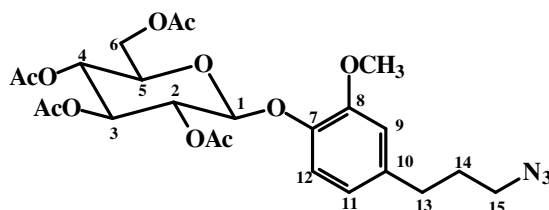
C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>O<sub>11</sub>N<sub>3</sub>

**E.M. (ESI, m/z)** para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>O<sub>11</sub>N<sub>3</sub>:

Massa molar: 537 g/mol

Encontrado: 560 [M + Na]<sup>+</sup>

2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glicopiranosídeo de 4-(3-azidopropil)-2-metoxifenila (**79**)



Em balão de 100 mL foram vertidos 1,47 g do derivado mesilado **77** (2,49 mmol), 1,29 g de azida de sódio (19,85 mmol) e 10 mL de *N,N*-dimetilformamida anidra. A mistura reagente foi mantida sob agitação a 60 °C. Após o término da reação, verificado por CCD, a suspensão foi filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. A mistura obtida foi submetida a uma filtração lavando com água destilada. Foram obtidos 733 mg (1,37 mmol) do derivado azido **79** na forma de um óleo incolor (55 % de rendimento).

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz): 7,06 (d, *J*<sub>12,11</sub> 8,1 Hz, H-12), 6,76-6,66 (m, H-9 e H-11), 5,38-5,12 (m, H-2, H-3 e H-4), 4,99-4,89 (m, H-1), 4,30 (dd, *J*<sub>6,6'</sub> 12,2, *J*<sub>6,5</sub> 5,00 Hz, H-6), 4,18 (dd, *J*<sub>6',6</sub> 12,3, *J*<sub>6',5</sub> 2,5 Hz, H-6'), 3,83 (s, OCH<sub>3</sub>), 3,81-3,72 (m, H-5), 3,30 (t, *J*<sub>15,14</sub> 6,7 Hz, H-15), 2,68 (t, *J*<sub>13,14</sub> 7,5 Hz, H-13), 2,16-1,99 (m, OCOCH<sub>3</sub>), 1,90 (qt, *J*<sub>14,13</sub> e *J*<sub>14,15</sub> 7,2 Hz, H-14).

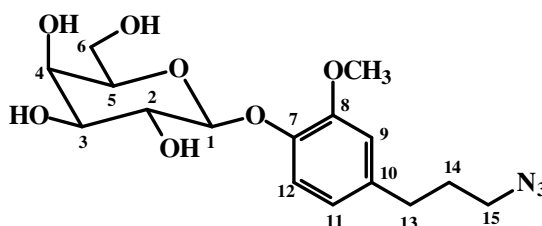
**RMN de  $^{13}\text{C}$** - ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz): 120,5 (C-11 ou C-12); 120,4 (C-12 ou C-11); 113,0 (C-9); 101,0 (C-1); 72,6 (C-5); 71,9 (C-3); 71,2 (C-2); 68,5 (C-4); 62,0 (C-6); 56,0 ( $\text{OCH}_3$ ); 50,6 (C-15); 32,5 (C-13); 30,5 (C-14); 20,7-20,6 ( $\text{OCOCH}_3$ ).

$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_{11}\text{N}_3$

Massa molar: 537 g/mol

$[\alpha]_{\text{D}} +13,5$  (c 1;  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ )

$\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-(3-azidopropil)-2-metoxifenila (**80**)



Em balão de 100 mL foi preparada uma solução de metóxido de sódio em metanol pela adição de aproximadamente 0,8 g de sódio metálico em 10 mL de metanol anidro. Essa solução foi vertida em outro balão contendo 1,22 g do derivado azido protegido **78** (2,27 mmol). A mistura reagente foi mantida sob agitação a 0 °C. Após o término da reação, verificado por CCD, foi acrescentada quantidade suficiente de resina Amberlite IRA 120 para pH 7. A suspensão foi filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 758 mg (2,05 mmol) do derivado azido desprotegido **80** na forma de um sólido branco amorfo (90 % de rendimento).

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{D}_2\text{O}$ ; 300 MHz): 7,04 (d,  $J_{12,11}$  8,4 Hz, H-12); 6,93 (s, H-9); 6,79 (d,  $J_{11,12}$  9,0 Hz, H-11); 4,94 (d,  $J_{1,2}$  7,5 Hz, H-1); 3,92-3,65 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 e H-6'); 3,79 (s,  $\text{OCH}_3$ ); 3,23 (t,  $J_{15,14}$  6,8 Hz, H-15); 2,60 (t,  $J_{13,14}$  6,8 Hz, H-13); 1,82 (qt,  $J_{14,13}$  e  $J_{14,15}$  6,8 Hz, H-14).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_7\text{N}_3$

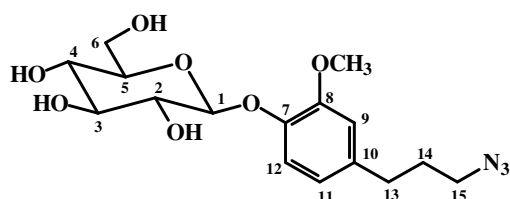
Massa molar: 369 g/mol

Faixa de fusão: 140-142 °

**E.M. (ESI, m/z)** para  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_7\text{N}_3$ :

Encontrado: 392  $[\text{M} + \text{Na}]^+$

$\beta$ -D-glicopiranosídeo de 4-(3-azidopropil)-2-metoxifenila (**81**)



Em balão de 100 mL foi preparada uma solução de metóxido de sódio em metanol pela adição de aproximadamente 0,8 g de sódio metálico em 15 mL de metanol anidro. Essa solução foi vertida em outro balão contendo 688 mg do derivado protegido **79** (1,28 mmol). A mistura reagente foi mantida sob agitação a 0 °C. Após o término da reação, verificado por CCD (aproximadamente 1 hora), foi acrescentada quantidade suficiente de resina Amberlite IRA 120 para pH 7. A suspensão foi filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 383 mg (0,90 mmol) do derivado desprotegido **81** na forma de um sólido branco amorfo (71 % de rendimento).

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 300 MHz): 7,10 (d,  $J_{12,11}$  8,2 Hz, H-12), 6,90-6,84 (m, H-9), 6,76 (dd,  $J_{11,12}$  8,2,  $J_{11,9}$  1,8 Hz, H-11), 3,94-3,37 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6' e  $\text{OCH}_3$ ), 3,30 (t,  $J_{15,14}$  6,7 Hz, H-15), 2,66 (t,  $J_{13,14}$  7,5 Hz, H-13), 1,88 (qt,  $J_{14,15}$  e  $14,13$  7,1 Hz, H-14)

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 75 MHz): 120,6 (C-11); 116,9 (C-12); 112,6 (C-9); 101,6 (C-1); 76,7 (C-5); 76,4 (C-3); 73,5 (C-2); 69,9 (C-4); 61,1 (C-6); 55,3 ( $\text{OCH}_3$ ); 50,3 (C-15); 31,9 (C-13); 30,3 (C-14).

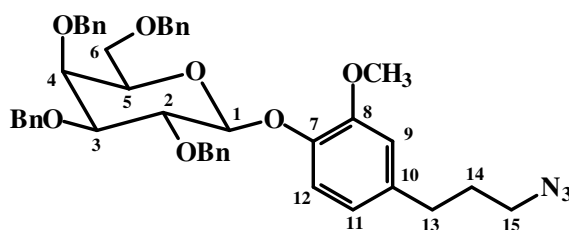
$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_7\text{N}_3$

Massa molar: 369 g/mol

Faixa de Fusão: 128,6-129,8 °C

$[\alpha]_D$  -18,6 (c 1,2; DMSO)

2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-(3-azidopropil)-2-metoxifenila (**82**)



Em balão de 100 mL contendo 2,2 g do galactosídeo **80** (5,96 mmol) foram acrescentados 30 mL de *N,N*-dimetilformamida anidra. O balão foi mantido em banho de gelo, e, então, foram acrescentados, pouco a pouco, 715 mg de hidreto de sódio (29,79 mmol). Após 20

minutos, foram acrescentados 7,5 mL de brometo de benzila (30,51 mmol) à emulsão branca. O balão foi removido do banho de gelo e a mistura reagente foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente. Após o término da reação, verificado por CCD (aproximadamente 2 horas), a DMF foi eliminada em evaporador rotatório e a mistura obtida foi submetida a uma extração com solução aquosa de cloreto de amônio, após ser solubilizada em acetato de etila. A fase orgânica foi, então, extraída com água destilada até pH 7. A mistura obtida foi submetida a cromatografia em coluna de sílica eluída isocriticamente com hexano:acetato de etila 8:1. Foram obtidos 677 mg (0,93 mmol) do derivado benzilado **82** na forma de um sólido branco amorfo (16 % de rendimento).

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz): 7,37-7,06 (m,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_6$  e H-12); 6,72-6,59 (m, H-11 e H-9); 5,25-4,40 (m, H-1,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_6$  e H-2); 4,16-3,62 (m, H-3, H-4, H-5, H-6, H6' e  $\text{OCH}_3$ ); 3,30-3,24 (m, H-15); 2,68-2,62 (m, H-13); 1,94-1,83 (m, H-14).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz): 148,8 (C-8); 144,2 (C-7); 137,7-134,5 (C-10 e  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_6$  *ipso*); 127,2-125,6 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_6$ ); 119,2 (C-12); 116,7 (C-11); 111,3 (C-9); 102,1 (C-1); 80,8 (C-5); 77,9 (C-3); 73,9, 73,3, 72,6, 72,5 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_6$ ), 72,4 (C-2), 72,0 (C-4); 67,8 (C-6); 54,7 ( $\text{OCH}_3$ ); 49,4 (C-15); 31,2 (C-13); 29,3 (C-14).

$\text{C}_{44}\text{H}_{47}\text{O}_7\text{N}_3$

Massa molar: 729 g/mol

**E.M. (ESI, m/z)** para  $\text{C}_{44}\text{H}_{47}\text{O}_7\text{N}_3$ :

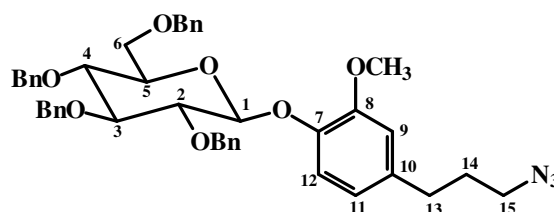
Encontrado: 752 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$

**Análise elementar** para  $\text{C}_{44}\text{H}_{47}\text{O}_7\text{N}_3$ :

Calculado: C 72,43 H. 6,45 N 5,76 O 15,36

Encontrado: C 72,36 H. 6,53 N 5,70 O 15,41

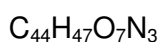
2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 4-(3-azidopropil)-2-metoxifenila (**83**)



Em balão de 100 mL contendo 339 mg do galactosídeo desprotegido **81** (0,95 mmol) foram acrescentados 15 mL de *N,N*-dimetilformamida anidra. O balão foi mantido em banho de gelo, e, então, foram acrescentados, pouco a pouco, 265 mg de hidreto de sódio (11,04



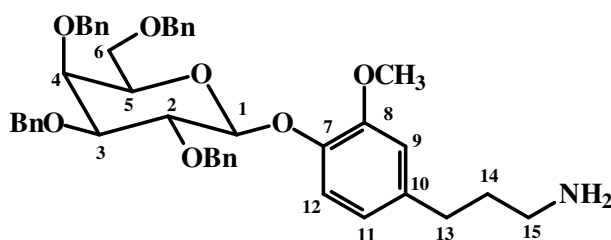
mmol). Após 20 minutos, foram acrescentados 2,6 mL de brometo de benzila (10,58 mmol) à emulsão branca. O balão foi removido do banho de gelo e a mistura reagente foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente. Após o término da reação, verificado por CCD (aproximadamente 2 horas), a DMF foi eliminada em evaporador rotatório e a mistura obtida foi submetida a uma extração com solução aquosa de cloreto de amônio, após ser solubilizada em acetato de etila. A fase orgânica foi, então, extraída com água destilada até pH 7. A mistura obtida foi submetida a cromatografia em coluna de sílica eluída isocriticamente com diclorometano:acetato de etila 9:1. Foram obtidos 472 mg (0,65 mmol) do derivado benzilado **83** na forma de um óleo amarelado (68 % de rendimento).



Massa molar: 729 g/mol

$[\alpha]_D -14,8$  ( $c$  0,8;  $CH_2Cl_2$ )

2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-(3-aminopropil)-2-metoxifenila (**84**)



Em balão de 250 mL foram solubilizados 677 mg de **82** (0,93 mmol) e 1080 mg de trifetilfosfina (4,13 mmol) em 15 mL de tolueno. A mistura reagente foi mantida sob agitação por 18 horas a temperatura ambiente. Ao balão foram acrescentados 60 mL de solução de hidróxido de sódio a 10 % m/v. A mistura foi mantida sob agitação, a 90 °C por 12 horas. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente, quando foram acrescentados 60 mL de éter etílico. As fases foram separadas e a fase etílica foi extraída com água destilada até pH 7, secada com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 2,3 g de um sólido branco amorfo que foi submetido a filtração em coluna eluída com acetato de etila até que todo excesso de trifetilfosfina foi removido. Em seguida, a coluna foi eluída com acetato de etila:metanol 4:1 com 2,5% de trietanolamina. Foram obtidos 446 mg (0,63 mmol) da amina benzilada **84** na forma de um sólido branco amorfo (68 % de rendimento).

**RMN de  $^1H$**  ( $CDCl_3$ ; 300 MHz): 7,49-7,28 (m,  $CH_2C_6H_6$ ); 7,19 (d,  $J_{12,11}$  8,1 Hz, H-12); 6,82 (s largo, H-9); 6,73 (dd,  $J_{11,12}$  8,1 Hz e  $J_{11,9}$  8,1 Hz, H-11); 5,42 (s largo,  $NH_2$ ); 5,30 (d,  $J_{1,2}$  10,8 Hz, H-1); 5,08-4,45 (m,  $CH_2C_6H_6$  e H-2); 4,22 (dd,  $J_{3,4}$  9,5 e  $J_{3,2}$  7,8 Hz, H-3); 4,01 (d,  $J_{5,4}$  2,6

Hz, H-5); 3,72 (s largo, H-6 e H-6'); 3,84 (s, OCH<sub>3</sub>); 3,67 (dd,  $J_{4,3}$  9,8 e  $J_{4,5}$  2,7 Hz, H-4); 2,88 (s largo, H-15); 2,68 (t,  $J_{13,14}$  7,4 Hz, H-13); 1,99-1,95 (m, H-14).

**RMN de <sup>13</sup>C-** (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz): 128,5-127,4 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>); 120,4 (C-12 ou C-11); 118,0 (C-11 ou C-12); 112,6 (C-9); 103,4 (C-1); 82,0 (C-5); 79,2 (C-3); 75,1, 74,7, 73,6 e 73,2 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>); 73,7 (C-2 e C-4); 68,9 (C-6); 56,0 (OCH<sub>3</sub>); 40,0 (C-15); 32,7 (C-13); 31,7 (C-14).

C<sub>44</sub>H<sub>49</sub>O<sub>7</sub>N

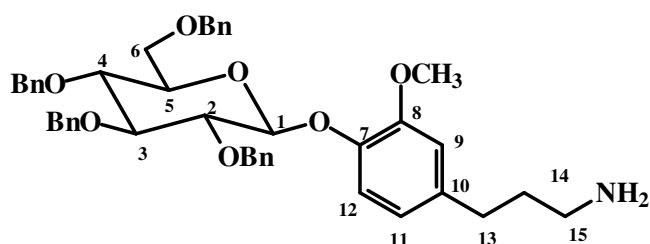
Massa molar: 703 g/mol

Faixa de Fusão:

**E.M. (ESI, m/z)** para C<sub>44</sub>H<sub>49</sub>O<sub>7</sub>N:

Encontrado: 704 (M + H)<sup>+</sup>

2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-β-D-glicopiranosídeo de 4-(3-aminopropil)-2-metoxifenila (**85**)



Em balão de 250 mL foram solubilizados 203 mg de (**83**) (0,28 mmol) e 324 mg de trifetilfosfina (1,24 mmol) em 5 mL de tolueno. A mistura reagente foi mantida sob agitação por 18 horas a temperatura ambiente. Ao balão foram acrescentados 15 mL de solução de hidróxido de sódio a 10 % m/v. A mistura foi mantida sob agitação, a 90 °C por 12 horas. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente, quando foram acrescentados 20 mL de éter etílico. As fases foram separadas e a fase etílica foi extraída com água destilada até pH 7, secada com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foi obtido 1,4 g de um sólido branco amorfo que foi submetido a uma coluna de filtração eluída com acetato de etila até que todo excesso de trifetilfosfina foi removido. Em seguida, a coluna foi eluída com acetato de etila:metanol 4:1 com 2,5% de trietanolamina. Foram obtidos 172 mg (0,25 mmol) da amina benzilada **85** na forma de um óleo amarelo (88 % de rendimento).

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz): 7,41-7,20 (m, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>); 7,12 (d,  $J_{12,11}$  8,2 Hz, H-12); 6,77 (d largo,  $J_{9,11}$  1,6, H-9); 6,68 (d,  $J_{11,12}$  8,2 Hz, H-11); 5,26 (d,  $J_{1,2}$  10,8 Hz, H-1); 5,01-4,52 (m, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>); 3,93 (s largo, NH<sub>2</sub>); 3,80 (s, OCH<sub>3</sub>); 3,78-3,56 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 e H-6'); 2,85 (t largo,  $J_{15,14}$  7,1 Hz, H-15); 2,65 (t,  $J_{13,14}$  7,4 Hz, H-13); 1,97-1,90 (m, H-14).

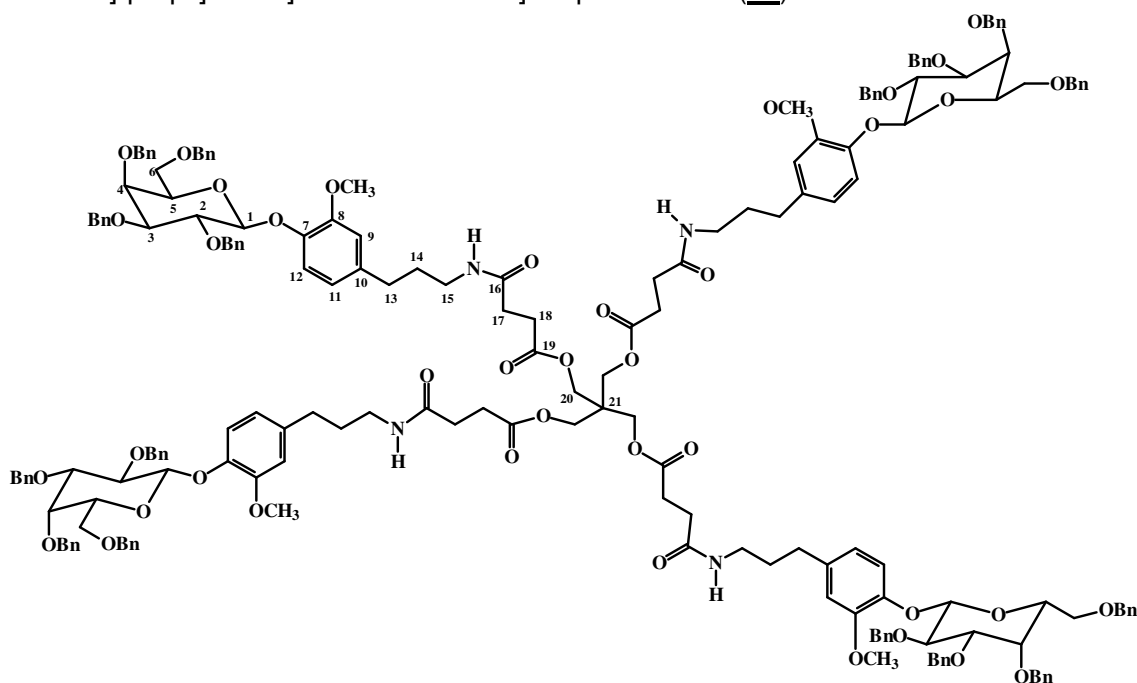
**RMN de  $^{13}\text{C}$**  – ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz): 127,9-127,1 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_6$ ); 119,9 (C-12); 117,4 (C-11); 111,9 (C-9); 102,5 (C-1); 84,0 (C-3); 81,3 (C-5); 77,2 (C-2 e C-4); 75,2, 74,2, 72,9 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_6$ ), 68,4 (C-6); 55,4 ( $\text{OCH}_3$ ); 38,9 (C-15); 31,9 (C-13); 29,7 (C-14).

$\text{C}_{44}\text{H}_{49}\text{O}_7\text{N}$

Massa molar: 703 g/mol

$[\alpha]_D -11,7$  (c 0,8;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

Tentativa de obtenção do tetra[4-[[4-[(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-3-metoxifenil]-propil]amino]-4-oxo-butanoato] de pentaeritrila (**86**)



Com EDC, NHS

Em balão de 25 mL contendo 10 mg do núcleo tetramérico **39** (0,019 mmol) foram acrescentados 5 mL de *N,N*-dimetilformamida anidra, 23 mg de etilenodiaminocarbodiimida (EDC) (0,12 mmol) e 14 mg de *N*-hidroxissuccinimida (NHS) (0,12 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por dez minutos, quando foram acrescentados 80 mg da amina **84** (0,11 mmol). A mistura reagente foi mantida sob agitação, a 40 °C. Como não foi possível acompanhar o desenvolvimento da reação por CCD, após 24 horas a DMF foi eliminada e seguiu-se uma coluna em sephadex. Entretanto, as quantidades obtidas foram insuficientes para análise.

Com HOBT, DIC

Em balão de 15 mL contendo 10 mg do tetranúcleo **39** (0,019 mmol), foram vertidos 2 mL de

DMF anidra, 16 mg de HOBT (0,12 mmol), e 20  $\mu$ L de DIC (0,12 mmol). Após dez minutos, foram acrescentados 82 mg do amino benzilado **84** solubilizado em 1 mL de DMF anidra. A mistura reagente foi mantida sob agitação, a temperatura ambiente por 15 horas. A DMF foi eliminada e a mistura obtida foi submetida a uma coluna eluída isocriticamente com hexano:acetato de etila 1:4. Entretanto, devido às pequenas quantidades e à complexidade das frações obtidas, não foi possível sua análise.

*A partir do cloreto de ácido*

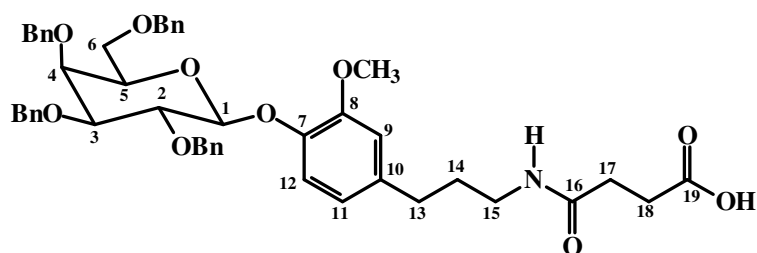
Em balão contendo o cloreto de ácido **89** impuro (77 mg, 0,09 mmol), foram vertidos 1 mL de diclorometano anidro e 2 mg de pentaeritrol (**37**) (0,015 mmol), 10  $\mu$ L de trietanolamina (0,07 mmol) e quantidade catalítica de DMAP. Após 20 horas, o solvente foi eliminado e a mistura obtida foi submetida a cromatografia em coluna de sílica eluída isocriticamente com diclorometano: acetato de etila 2:3. A fração predominante foi submetida a cromatografia preparativa. Foram obtidos 5 mg de um óleo amarelo (17 % de rendimento).

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz): 7,48-7,20 (m, 20 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_6$ ), 7,10 (d,  $J_{12,11}$  8,1 Hz, H-12), 6,72 (s, H-9), 6,64 (d,  $J_{11,12}$  8,2 Hz, H-11), 5,73-5,62 (m, NH), 5,32-4,37 (m,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_6$  e H-1), 4,24-4,07 (m, H-2 e H-20), 4,00-3,91 (d,  $J_{4,3}$  2,4 Hz, H-4), 3,80 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 3,68-3,59 (m, H-5, H-6 e H-6', H-3); 3,30 (m, H-15), 2,68 (t,  $J_{13,14}$  6,7 Hz, H-13), 2,60 (t,  $J_{17,18}$  7,6 Hz, H-17), 2,45 (t,  $J_{17,18}$  6,7 Hz, H-18), 1,82 (q,  $J_{14,13}$  e  $J_{14,15}$  7,3, H-14)

$\text{C}_{197}\text{H}_{216}\text{O}_{40}\text{N}_4$

Massa molar: 3276 g/mol

2,3,4-tri-*O*-benzil-β-D-galactopiranosídeo de 4-[[3-carboxilpropanoil)amino]propil]-2-metoxifenila (**88**)



Em balão de 25 mL foi vertido 200 mg do galactosídeo **84** (0,28 mmol) em 3 mL de piridina. À solução foram acrescentados 35 mg de anidrido succínico (**43**) (0,34 mmol) e 16 mg de dimetilaminopiridina (DMAP). A mistura reagente foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente. Após o término da reação, verificado por CCD (aproximadamente 16 horas), a piridina foi eliminada em evaporador rotatório e a mistura obtida foi submetida a cromatografia em coluna de sílica eluída inicialmente com diclorometano 100 % e, em seguida, com diclorometano:metanol 10:1. Foram obtidos 121 mg (0,15 mmol) do derivado ácido **88** forma de um óleo amarelado (53 % de rendimento).

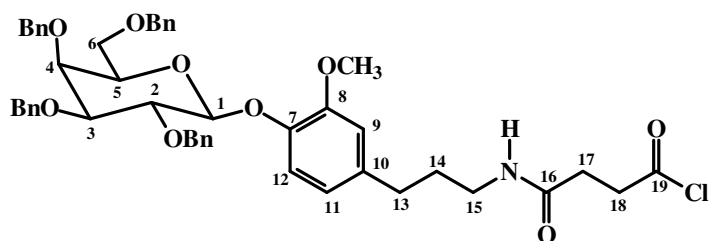
**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz): 7,46-7,22 (m, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,10 (d, *J*<sub>12,11</sub> 8,1 Hz, H-12), 6,62 (s, H-9), 6,68-6,61 (m, H-11), 6,28 (t largo, *J*<sub>NH-15</sub> 5,6, Hz, NH), 6,10 (s largo, OH); 5,29-4,30 (m, H-1 e CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,14 (dd, *J*<sub>2,3</sub> 9,4, *J*<sub>2,1</sub> 8,0 Hz, H-2), 3,95 (d, *J*<sub>2,3</sub> 2,6 Hz, H-4), 3,78 (s, OCH<sub>3</sub>); 3,72-3,56 (m, H-3, H-5, H-6, H-6'), 3,23-3,25 (m, H-18), 2,73-2,49 (m, H-17 e H-15), 2,49-2,36 (m, H-13), 1,85-1,71 (m, H-14).

C<sub>48</sub>H<sub>53</sub>O<sub>10</sub>N

Massa molar: 803 g/mol

[α]<sub>D</sub> +5,7 (c 2, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)

2,3,4-tri-*O*-benzil-β-D-galactopiranosídeo de 4-[[[(3-clorocarbonil)propanoíl)amino]propil]-2-metoxifenila (**89**)

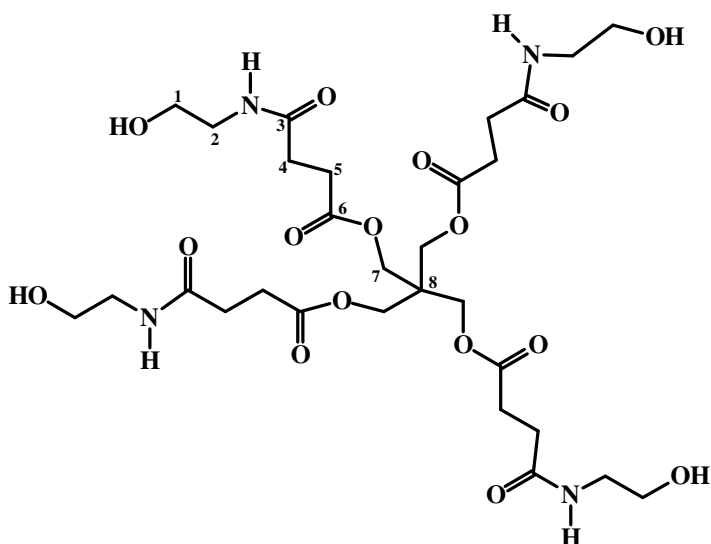


Em balão de 5 mL contendo 121 mg do ácido **88** (0,15 mmol) foram acrescentados 2 mL de diclorometano anidro. À solução foram acrescentados 100 μL de cloreto de oxalila (1,14 mmol). Uma gota de DMF foi acrescentada como catalisador. A mistura reagente foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por aproximadamente 20 horas. Como não foi possível acompanhar o desenvolvimento da reação por CCD, o cloreto de oxalila foi removido pelo acréscimo de 5 mL de clorofórmio (cinco vezes) seguida pela eliminação em evaporador rotatório.

$C_{48}H_{52}O_9NCl$

Massa molar: 821,5 g/mol

tetra[4-[(2-hidroxietil)amino]-4-oxo-butanoato] de pentaeritritila (**90**)



Em balão de 10 mL contendo 26 mg do núcleo tetramérico **39** (0,048 mmol) foram acrescentados 4 mL de *N,N*-dimetilformamida anidra, 50 μL de diisopropilcarbodiimida (0,3 mmol), e 41 mg de 1-hidroxibenzotriazol (0,3 mmol). A mistura foi mantida sob agitação e, após 10 minutos, foram acrescentados 18 μL de etanolamina (0,3 mmol). A mistura reagente

foi mantida sob agitação a 40 °C. Como não foi possível acompanhar o desenvolvimento da reação por CCD, após 18 horas, a DMF foi removida em evaporador rotatório e o material obtido foi submetido a uma coluna de *sephadex* eluída com metanol. Foram obtidos 4 mg (0,006 mmol) do tetrâmero **90** na forma de um óleo transparente (12 % de rendimento).

**E.M. (ESI, m/z)** para C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>O<sub>16</sub>N<sub>4</sub>:

Calculado: 708 M<sup>+</sup>

Encontrado: 731 [M + Na]<sup>+</sup>

## 5.4 - Testes de interação com lectinas

### 5.4.1 Ressonância de superfície plasmônica

#### 5.4.1.1 Funcionalização dos canais:

O *chip* possui quatro canais. Inicialmente, todos os quatro canais foram tratados injetando-se:

- 50µL de uma solução de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (ECD) e *N*-hidroxissuccinimida (NHS);
- proteína estreptactina em tampão acetato pH 4 a um volume e a uma concentração variável e dependente da densidade desejada;
- 30µL de etanolamina
- 10 µL de HCl 10 mmol/L;
- 40 µL de solução de NaOH 50 mmol/L e NaCl 1,0 mol/L.

Foram realizadas quatro lavagens.

Em seguida, cada canal foi tratado diferentemente de acordo com a funcionalização desejada.

Canais 1 e 2: injeções de 150 µL de estreptactina 100 µg/mL com o objetivo de se obter uma superfície a uma densidade elevada.

Canal 3: injeções de 35 µL de estreptactina 30 µg/mL.

Canal 4: injeções de 15µL de estreptactina 15 µg/mL.

Para diluição utilizou-se tampão acetato pH 4 na preparação de todos os canais.

*Captura:*

A captura foi realizada com fluxo à 5 µL/min, em presença da solução tampão A (150 mmol/L NaCl, 25 mmol/L Tris-HCl pH 8 e 4 mmol/L CaCl<sub>2</sub>). Dos quatro canais, três foram funcionalizados com DC-SIGN:

- Canal 1: 0 µL de DC-SIGN SEC
- Canal 2: 80 µL de DC-SIGN SEC a 60 µ g/mL
- Canal 3: 4 µL de DC-SIGN SEC a 30 µ g/mL
- Canal 4: 4 µL de DC-SIGN SEC a 15 µg/mL

Foram obtidos:

Canal 1 (C1): Estreptactina

Canal 2 (C2): Estreptactina-DCSIGN. Densidade de DC-SIGN = 3166 UR

Canal 3 (C3): Estreptactina-DCSIGN. Densidade de DC-SIGN = 1340 UR

Canal 4 (C4): Estreptactina-DCSIGN. Densidade de DC-SIGN = 519 UR

*5.4.1.2 Teste da funcionalidade dos canais:*

Injeção de 30 µ L de α1-3,α1-6 Manotriose-BSA 100 µ/mL

Nível de interação específica	C1:	18 UR
Nível de interação específica	C2 (C2-C1):	322 UR
Nível de interação específica	C3 (C3-C1):	113 UR
Nível de interação específica	C4 (C4-C1):	28 UR

A lavagem com EDTA 10 µL a 50 mmol/L regenerou os canais com ligeira diminuição (em torno de 20 UR)

*5.4.1.3 Teste de 59:*



1 mg de **59** foi solubilizado por sonicação em 1,38 mL de solução tampão acetato pH 4.

[**59**]= 450  $\mu\text{mol/L}$

Injeção de 40  $\mu\text{L}$  em cada um dos 3 canais funcionalizados com DC-SIGN a um fluxo de 20 $\mu\text{L/min}$ .

Não foi observada interação.

Foi realizado novamente um controle da funcionalização com  $\alpha$ 1-3, $\alpha$ 1-6 manotriose-BSA e ficou confirmado que não houve interação com a proteína, dentro dos limites de detecção do aparelho.

#### **5.4.2 Ensaio de hemaglutinação mediada pela lectina de *Erythrina cristagalli* (Fabaceae) (BUTERA et al, 2007).**

##### *5.4.2.1 Obtenção de eritrócitos*

A detecção do título de hemaglutinação da lectina e os ensaios de inibição da hemaglutinação foram realizados em placas de microtitulação (96 poços), em um volume final de 150  $\mu\text{L}$ .

Para dissolução da lectina, foram empregadas as soluções aquosas de cloreto de sódio (0,15 mol/L), cloreto de cálcio (5 mmol/L) e de sulfato de manganês (5 mmol/L). Essa mistura (Solução A) também foi utilizada para dissolução das substâncias testadas e para o preparo da suspensão de eritrócitos.

Como fonte de eritrócitos, foi utilizado sangue tipo O humano tratado com agente anticoagulante. Após centrifugação do sangue em solução salina 0,9% e decantação do sobrenadante, as hemácias foram ressuspensas na solução A.

##### *5.4.2.2 Detecção do título de hemaglutinação e preparação da solução da lectina*

Foram realizadas 12 diluições seriadas 1:2 (50  $\mu\text{L}$ ) a partir de uma solução 0,2% m/v. Em cada poço foram adicionados 100  $\mu\text{L}$  de suspensão de eritrócitos 1% v/v.

Após uma hora, foi feita a leitura do título de hemaglutinação. O título de hemaglutinação foi expresso em Unidades de Hemaglutinação (UH), e foi dado como o inverso da maior diluição capaz de apresentar aglutinação visível a olho nu (FARIA *et al.*, 2004).

Para solução de lectina 0,2% m/v, o título encontrado foi de 32 UH. Assim, a solução de lectina empregada no ensaio de hemaglutinação foi preparada com diluição 1:32 v/v da solução a 0,2% m/v.

O experimento foi realizado em triplicata.

#### *5.4.2.3 Ensaio de inibição de hemaglutinação*

Foram adicionados, em poços diferentes, 50  $\mu$ L de soluções dos carboidratos D-galactose, dos monômeros **34** e **36** e dos dímeros **11** e **21** em diluições seriadas 1:2 variando de 0,02-0,21 mol/L (Tabela2).

Em cada poço foi adicionada solução de lectina (50  $\mu$ L).

Após 30 minutos, foram adicionados 50  $\mu$ L da suspensão de eritrócitos 2% v/v. Após uma hora, foi feita a leitura, a olho nu, da inibição da hemaglutinação (considerou-se a menor concentração capaz de inibir a hemaglutinação).

A atividade inibitória da hemaglutinação mediada por lectina foi expressa em valor de inibição relativa à inibição promovida pela D-galactose.

O experimento foi realizado em triplicata.

**Tabela 2** – Inibição da hemaglutinação mediada por lectina de *Erythrina cristagalli* L. para os derivados **11**, **21**, **34** e **36** em relação à D-galactose.

<b>Carboidrato</b>	<b>MM (g/mol)</b>	<b>[ ] inicial (mmol/L)</b>	<b>Diluição</b>	<b>[ ] final (mmol/L)</b>	<b>Potencia Relativa</b>
D-galactose	180	200,0	32	6,25	1
<b>11</b>	708	18,6	32	0,58	11
<b>21</b>	768	19,5	32	0,61	10
<b>34</b>	371	208,9	128	1,63	4
<b>36</b>	401	205,7	128	1,61	4



## 6 CONCLUSÃO

Foram sintetizadas 75 substâncias, derivadas da D-glicose, da D-manose e da D-galactose. Dessas, 45 são inéditas, sendo 31 monômeros, 8 dímeros e 6 tetrâmeros.

os monômeros **34** e **36** e os dímeros **11** e **21**, derivados da D-galactose, foram submetidos a ensaio de inibição de hemaglutinação mediada pela lectina de *Erythrina cristagalli*. Constatou-se que cada dímero apresentou o dobro da atividade de seu respectivo monômero.

O tetrâmero **59** foi testado quanto a sua capacidade de interação com a lectina DC-SIGN pela técnica de ressonância de superfície plasmônica. Entretanto, nenhuma interação foi detectável por esse método. É possível que o tamanho do espaçador e/ou o número de resíduos de D-manose nesse glicodendrômero não tenham sido suficientes para interação com essa lectina.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, R., ULICH, L. H. The use of oxalil chloride and bromide for producing acid chlorides, acid bromides or acid anhydrides. *Journal of the American Chemical Society*, v. 42, p. 599-611, 1920.

ADIL, K.; GORESHNIK, E.; COURAN, S.; DUJARDIN, G.; LEBLANC, M.; MAISONNEUVE, V. Synthesis and structure of new hybrid fluorides templated by tetraprotonated pentaerythrityl tetramine, *Solid State Sciences*, v. 6, p. 1229-1235; 2004.

ÁGOSTON, K.; DOBÓ, A.; RÁKÓ, J.; KERÉKGYÁRTÓ, J.; SZURMAI, Z. Anomalous Zemplén deacylation reactions of a- and b-D-mannopyranoside derivatives. *Carbohydrate Research*, v. 330, p. 183-190, 2001.

ALDER, P.; WOODS, S. J.; LEE, Y. C.; LEE, R. T.; PETRI Jr, W. A.; SCHNAAR, R. L. High affinity binding of the *Entamoeba histolitica* lectin to polyvalent N-acetylgalactosaminides. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 270, p. 5164-5171, 1995.

ANTONI, P.; NYSTROM, D.; HAWKER, C. J.; HULT, A.; MALKOCH, M. A chemoselective approach for the accelerated synthesis of well-defined dendritic architectures. *Chemical Communication*, p. 2249-2251, 2007.

ARCE, E.; NIETO, P. M.; DÍAZ, V.; CASTRO, R. G.; BERNARD, A.; ROJO, J. Glycodendritic structures based on boltron hyperbranched polymers and their interactions with *Lens culinaris* lectin. *Bioconjugate Chemistry*, v. 14, p. 817-823, 2003.

ASHTON, P. R.; BOYD, S. E.; BROWN, C. L.; JAYARAMAN, N.; NEPOGODIEV, N.; STODDART, J. F.; A convergent synthesis of carbohydrate-containing dendrimers. *Chemical European Journal*, v. 2, p.1115-1128, 1996.

BAEK, M.G.; ROY, R. Synthesis and protein binding properties of T-antigen containing glycoPAMAM dendrimers, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, n 10, p. 11-17, 2002.

BONGAT, A. F. G.; DEMCHENKO, A. V. Recent trends in the sunthesis of O-glycosides of 2-amino-2-deoxysugars. *Carbohydrate Research*, v. 342, p. 374-406, 2007.

BONNEIL, E.; YOUNG, N. M.; LIS, H.; SHARON, N.; THIBAUT, P. Probing genetic variation and glycoform distribution in lectins of the *Erythrina* genus by mass spectrometry. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 426, p. 241-249, 2004.

BREWER, C. F.; MICELI, M. C.; BAUM, L. Cluster, bundles, arrays and lattices: novel mechanisms for lectin-saccharides-mediated cellular interactions. *Current Opinion in Structural Biology*, v. 12, p. 616-623, 2002.

BURKER, S. D.; ZHAO, Q.; SCHUSTER, M. C.; KIESSLING, L. L. Synergistic formation of soluble lectin clusters by a templated multivalent saccharide ligand. *Journal of the American Chemical Society*, v. 122, p. 4518-4519, 2000.

BUTERA, A. P.; SOUZA-FILHO, J. D.; CARVALHO, D. T.; FIGUEIREDO, R. C.; FARIA, L. C. A.; NUNES, M. A.; PRADO, M<sup>a</sup>. A. F.; ALVES, R. J.; ANDRADE, M. H. G.; SILVA, R. T. S. Síntese de amidas e sulfonamidas de beta-D-galactopiranosilamina e beta-lactosilamina e avaliação de suas interações com lectina de *Erythrina cristagalii* e *Ricinus communis*. *Química Nova*, v. 30, p. 1267-1274, 2007.

CAMBI, A.; FIGDOR, C. F. Levels of complexity in pathogen recognition by C-type lectins. *Current opinion in Immunology*, v. 17, p. 345-351, 2005.

CLONINGER, M. J. Biological applications of dendrimers. *Current Opinion in Chemical Biology*, n 6, p. 2-7, 2002.

DAVE, P. R.; DUDDU, R.; YANG, K.; DAMAVARAPU, R.; GELBER, N.; SURAPANENI, R.; GILARDI, R. Preparation of "Cage molecule" based polyazido core units for dendrimer synthesis. *Tetrahedron Letters*, v. 45, p. 2159-2162, 2004.

DUVERGER, E.; FRISON, N.; ROCHE, A.; MONSIGNY, M. Carbohydrate-lectin interactions assessed by surface plasmon resonance. *Biochimie*, v. 85, p.167-179, 2003.

ELGAVISH, S.; SHAANAN, B. Lectin-carbohydrate interactions: different folds, common recognition principles. *Trends in Biochemical Sciences*, v.22, p. 462-467, 1997.

FARIA, R. A. P. G.; ANDRADE-NETO, M.; PINTO, L. S.; CASTELLÓN, R. R.; CALVETE, J. J.; CAVADA B. S. Caracterização química parcial e bioquímica de sementes de *Bauhinia forficata* link. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, v. 54, p. 349-353, 2004.

FISCHER, E.; MECHEL, L. Zur synthese der phenol-glucoside. *Berichte der Deutschen*, v. 49, 2, p. 2813-2813, 1916.

FLEISCHER, E. B.; GEBALA, A. E.; TASKER, P. A. Trigonal-prismatic coordination-complexes of intermediate geometry. *Journal of the American Chemical Society*, v.92, p. 6365-6366, 1970.

FLOMENBOM, O.; AMIR, R. J.; SHABAT, D.; KLAFTER, J. Some new aspects of dendrimers applications. *Journal of Luminescence*, v. 111, p. 315-325, 2005.

FURUIKE, T.; SADAMOTO, R.; NIIKURA, K.; MONDE, K.; SAKAIRI, N.; NISHMURA, S.I. Chemical and enzymatic synthesis of glycocluster having seven sialyl lews X arrays using  $\beta$ -cyclodextrin as a key scaffold material. *Tetrahedron*, v. 67, p.1737-1742, 2005.

GEITENBEEK, T. B. H.; TORENSMA, R.; VLIET, S. J.; DUJINHOVEN, G. C. F.; ADEMA, G. J.; KOOYK, Y.; FIGDOR, C. G. Identification of DC-SIGN, a novel dendritic cell-specific ICAM-3 receptor that supports primary immune responses. *Cell*, v. 100, p. 575-585, 2000.

GOMES, Y. M.; FURTADO, A. F.; CARVALHO, A B. Natural lectin activity in the haemolymph of *Panstrongylus megistus* (Heteroptera; reduviidae). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 83, p. 509-512, 1988.

HAN, S.; BAIGUDE, H.; HATTORI, K.; YOSHIDA, T.; URYU, T. Synthesis of new spherical and hemispherical oligosaccharides with polylysine core scaffold. *Carbohydrate Polymers*, v. 68, p. 26-34, 2007.

ISOMURA, S.; WIRSCHING, P.; JANDA, K. An immunotherapeutic program for the treatment of nicotine addiction: hapten design and synthesis. *Journal of Organic Chemistry*, v. 66, p. 4115-4121, 2001.

JACOBSSON, M.; MALMBERG, J.; ELLERVIK, U. Aromatic O-glycosylation. *Carbohydrate Research*, v. 341, p. 1266-1281, 2006.

KENSINGER, R. D.; YOWLER, B. C.; BENESI, A. J.; SCHENGRUND, C. Synthesis of novel, multivalent glycodendrimers as ligands for HIV-1 gp120. *Bioconjugate Chemistry*, v. 15, p. 349-358, 2004.

KHORANA, H. G. The chemistry of carbodiimides. *Chemical Reviews*, v. 53, p. 145-166, 1953.

KILPATRICK, D. C. Animal lectins: a historical introduction and overview. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1572, p. 187-197, 2002.

KOOYK, Y.; APPELMELK, B.; GEIJTENBEEK, T. B. H. A fatal attraction: *Mycobacterium tuberculosis* and HIV-1 target DC-SIGN to escape immune surveillance. *TRENDS in Molecular Medicine*, 2003, v. 9, p. 4, 153-159.

KRIST, P.; VANNUCCI, L.; KUZMA, M.; MAN, P.; SADALAPURE, K.; PATEL, A.; BEZOUSKA, K.; POSPISIL, M.; PETRUS, L.; LINDHORST, T. K.; KREM, V. Fluorescent labeled thiourea-bridged glycodendrons. *ChemBioChem*, v. 5, p. 445-452, 2004.

KUO, C.; PUOLAKKAINEN, M.; LIN, T.; WITTE, M.; CAMPBELL, L. A. Mannose-receptor positive and negative mouse macrophages differ in their susceptibility to infection by *Chlamydia* species. *Microbial Pathogenesis*, v. 32, p. 43-48, 2002

LEMIEUX, R. U.; RATCLIFFE, R. M. The azidonitration of tri-*O*-acetyl-D-galactal. *Canadian Journal of Chemistry*, v. 57, 1979.

LIEMPT, E.; BANK, C. M. C.; MEHTA, P.; GARCÍA-VALLEJO, J. J.; KAWAR, Z. S.; GEYER, R.; ALVAREZ, R. A.; CUMMINGS, R. D.; KOOYK, Y.; DIE, I. Specificity of DC-SIGN for mannose- and fucose-containing glycans. *FEBS Letters*, v. 580, p. 6123-6131, 2006.

LIETH, C.; FRANK, M.; LINDHORST, T. Molecular dynamics simulations of glycoclusters and glycodendrimers. *Reviews In Molecular Biotechnology*, v. 90, p. 311, 2002.

LINDHORST, T. K.; KIEBURG, C.; KRALLMANN-WENZEL, U. Inhibition of the type 1 fimbriae-mediated adhesion of *Escherichia coli* to erythrocytes by multiantennary mannosyl clusters: the effect of multivalency. *Glycoconjugate Journal*, v. 15, p. 605-613, 1998.

LINDSLEY, C. W.; ZHAO, Z.; NEWTON, R. C.; LEISTER, W. H.; STRAUS, K. A general Staudinger protocol for solution-phase parallel synthesis. *Tetrahedron Letters*, v. 43, p. 4467-4470, 2002.

LIS, H.; SHARON, N. Lectins: carbohydrate-specific proteins that mediate cellular recognition. *Chemical Reviews*, v. 98, p. 637-674, 1998.

LIU, X.; SONG, D.; ZHANG, Q.; TIAN, Y.; DING, L.; ZHANG, H. Wavelength-modulation surface plasmon resonance sensor. *Trends in analytical Chemistry*, v. 24, p. 887-893, 2005.

LOBBEN, P. C.; LEUNG, S. S.; TUMMALA, S. Integrated approach to the development and understanding of the borane reduction of a carboxylic acid. *Organic Process Research & Development*, v. 8, p. 1072-1075, 2004.

LORIS, R.; HAMELRYCK, T.; BOUCKAERT, J.; WYNS, L. Legume lectin structure. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1383, p. 9-36, 1998.

LUNDQUIST, J. J.; TOONE, E. J. The cluster glycoside effect. *Chemical Reviews*, v. 102, p. 555-578, 2002.

MAES, W.; AMABILINO, D. B.; DEHAEN, W. Synthesis of novel dendrimers containing pyrimidine units. *Tetrahedron*, v. 59, p. 3937-3943, 2003.



McDONNELL, J. M. Surface plasmon resonance: towards an understanding of the mechanisms of biological molecular recognition. *Current Opinion in Chemical Biology*, v. 5, p. 572-577, 2001.

MISRA, A. K.; TIWARI, P.; MADHUSUDAN, S. K. HClO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> catalyzed per-O-acetylation of carbohydrates. *Carbohydrate Research*, v. 340, p. 325, 2005.

MOORE, J. S.; STUPP, S. Room temperature polyesterification. *Macromolecules*, v. 23, p. 65-70, 1990.

MORI, M.; ITO, Y.; OGAWA, T. A highly stereoselective and practical synthesis of cyclomannohexose. *Carbohydrate Research*, v. 192, p. 131-146, 1989.

MUNDY, B. P.; ELLERD, M. G.; FAVALORO Jr. F.G. *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*. New Jersey, Willey-Interscience, 882 p., 2005.

NEWKOME, G. R., LIN, X. Symmetrical, four-directional, poly(ether-amide) cascade polymers. *Macromolecules*, v. 24, p. 1443-1444, 1991.

OFEK, I.; KAHANE, I.; SHARON, N. Toward anti-adhesion therapy for microbial diseases. *Trends in Microbiology*, v. 4, p. 297-299, 1996.

OLSUFYEVA, E. N.; TEVYASHOVA, A. N.; TRESTCHALIN, I. D.; PREOBRAZHENSKAYA, M. N.; PLATT, D.; KLYOSOV, A. *Carbohydrate Research*, v. 338, 13, p. 1359, 2003.

OPPENHEIMER, S.; B.; ALVAREZ, M.; NNOLI, J. Carbohydrate-based experimental therapeutics for cancer, HIV/AIDS and other diseases. *Acta Histochemica*, v. 110, p. 6-13, 2008.

PAUL, S.; JAYARAMAN. Catalytic ceric ammonium nitrate mediated synthesis of 2-desoxy-1-thioglycosides. *Carbohydrate Research*, v. 339, p. 2197-2204, 2004.

RATHORE, A.; CHATTERJEE, A.; SOOD, V.; KHAN, S. Z.; BANERJEA, A. C.; YAMAMOTO, N.; DHOLE, T. Risk for HIV-1 infection is not associated with repeat-region polymorphism in the DC-SIGN neck domain and novel genetic DC-SIGN variants among north Indians. *Clinica Chimica Acta*, v. 391, p. 1-5, 2008.

REINA, J. J.; MALDONADO, O. S.; TABARANI, G.; FIESCHI, F.; ROJO, J. Mannose glycoconjugates functionalized at positions 1 and 6. Binding analysis to DC-SIGN using biosensors. *Bioconjugate Chemistry*, v. 16, p. 963-969, 2007.

REINA, J. J.; ROJO, J. Synthesis of 2-azidoethyl  $\alpha$ -D-mannopyranoside orthogonally protected and selective deprotections. *Tetrahedron Letters*, v. 47, p. 2475-2478, 2006.

ROJO, J. DELGADO, R. Glycodendritic structures; promising new antiviral drugs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 54, p. 579-581, 2004.

ROY, R.; DAS, S. K.; DOMINIQUE, R.; TRONO, M. C.; HERNANDEZ-MATEO, F.; SANTOYO-GONZÁLEZ, F. Transition metal catalyzed neoglycoconjugate syntheses. *Pure and Applied Chemistry*, v. 71, p. 565-571, 1999.

ROY, R.; KIM, J. M. Cu(II)-self-assembling bipyridyl-glycoclusters and dendrimers bearing the Tn-antigen cancer marker: syntheses and lectin binding properties. *Tetrahedron*, v. 59, p. 3881- 3893, 2003.

SEEBERGER, P. H.; ROEHRIG, S.; SCHELL, P.; WANG, Y.; CHRIST, W. J. Selective formation of C-2 azidodeoxy-D-glucose derivatives from D-glucal precursors using the azidonitration reaction, *Carbohydrate Research*, n 328, p. 61-69, 2000.

SHARON, N.; LIS, H. How proteins bind carbohydrates: lessons from legume lectins. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, v. 50, p. 6586-6591, 2002.

STANLEY, P. Selection of lectin-resistant mutants of animal cells. *Methods in Enzymology*, v.96, p. 157-184, 1983.

TABARANI, G.; REINA, J. J.; EBEL, C.; VIVÉS, C.; LORTAT-JACOB, H.; ROJO, J.; FIESCHI, F. Mannose hyperbranched dendritic polymers Interact with clustered organization of DC-SIGN and inhibit gp120 binding. *FEBS Letters*, v. 580, p. 2402-2408.

TOMALIA, D. A. Birth of a new macromolecular architecture: dendrimers as quantized building blocks for nanoscale synthetic polymer chemistry. *Progress in Polymer Science*, v. 30, p. 294-324, 2005.

TOSCANO, M. A.; ILARREGUI, J. M.; BIANCO, G. A; CAMPAGNA, D. O C.; SALATINO, M.; RABINOVICH, G. A. Dissecting the pathophysiologic role of endogenous lectins: glycan-binding proteins with cytokine-like activity? *Cytokine & Growth Factor Reviews*, v. 18, p. 57-71, 2007.

TURNBULL, W. B.; STODDART, J. F. Design and synthesis of glycodendrimers. *Reviews in Molecular Biotechnology*, v. 90, p. 231-255, 2002.

TURTON, K.; NATESH, R.; THIYGARAJAN, N.; CHADDOCK, J.; ACHARYA, K. R. Crystal structures of Erythrina cristagalli lectin with bound N-linked oligosaccharide and lactose. *Glycobiology*, v. 14, p. 923-929, 2004.

WEIS, W. I.; DRICKAMER, K. Structural basis of lectin-carbohydrate recognition. *Annual Review of Biochemistry*, v. 65, p.441-473, 1996.

WITITSUWANNAKUL, R.; PASITKUL, P.; KANOKWIROON, K.; WITITSUWANNAKUL, D. A hole for a *Hevea* latex lectin-like protein in mediating rubber particle aggregation and latex coagulation. *Phytochemistry*, v. 69, p. 339-347, 2008.

YAMADA, A.; HATANO, K.; MATSUOKA, K.; KOYAMA, T.; ESUMI, Y.; KOSHINO, H.; HINO, K.; NISHIKAWA, K.; NATORI, Y.; TERUNUMA, D. Syntheses and Vero toxin-binding activities of carbosilane dendrimers periphery-functionalized with galabiose. *Tetrahedron*, v. 62, p. 5074-5083, 2006.

ZIEGLER, T.; HERMANN, C. Synthesis of novel multidentate carbohydrate-triazole ligands, *Tetrahedron Letters*, v. 49, p. 2155-2169, 2008.