

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

SAULO FERNANDES DE ANDRADE

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESPECTROMÉTRICA DE  
GLICODENDRÍMEROS**

Belo Horizonte

2010

UFMG/ICEx/DQ 825<sup>a</sup>

D. 477<sup>a</sup>

SAULO FERNANDES DE ANDRADE

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESPECTROMÉTRICA DE  
GLICODENDRÍMEROS**

Dissertação apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de mestre em Química - Química Orgânica.

Belo Horizonte

2010

A553s  
2010  
D

Andrade, Saulo Fernandes de,  
Síntese e caracterização espectrométrica de  
glicodendrimeros / Saulo Fernandes de Andrade.  
2010.

145 f. : il.

Orientador: José Dias de Souza Filho.

Coorientador: Ricardo José Alves.

Dissertação (mestrado) - Universidade  
Federal de Minas Gerais. Departamento de  
Química.

Bibliografia: f. 77-79.

1. Química orgânica - Teses 2. Síntese - Teses  
3. Glicodendrimeros - Teses I. Souza Filho, José  
Dias de, Orientador II. Alves, Ricardo José,  
Coorientador. III. Título.

CDU 043



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - ICEX  
31270-901 - BELO HORIZONTE - MG  
TEL.: 031 - 3409-5732  
FAX: 031 - 3409-5711  
E-MAIL: pgquimic@qui.ufmg.br




"Síntese e Caracterização Espectrométrica de Glicodendrimeros"

Saulo Fernandes de Andrade

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

  
Prof. José Dias de Souza Filho - Orientador  
UFMG

  
Prof. Ricardo José Alves - Co-Orientador  
UFMG/FAFAR

  
Profa. Rossimiriam Pereira de Freitas  
UFMG

  
Prof. Jarbas Magalhães Resende  
UFMG

Belo Horizonte, 26 de julho de 2010.

## RESUMO

No presente trabalho são relatadas as sínteses de glicodendrimeros diméricos, triméricos e tetraméricos derivados de D-galactose e de glicodendrimeros tetraméricos derivados de D-galactosamina a partir de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- $\alpha,\beta$ -galactopiranosose. Para a síntese dos glicodendrimeros foram utilizados os núcleos 1,4-butanodiamina, tris-(2-etilamino)amina, PAMAM 1,4-butanodiamina geração 0 e PAMAM 1,12-dodecanodiamina geração 0. Os glicodendrimeros foram obtidos utilizando reações clássicas da química de carboidratos com rendimentos globais de moderados a bons.

*Palavras-chave: síntese, glicodendrimeros, 1,4-butanodiamina, tris-(2-etilamino)amina, PAMAM 1,4-butanodiamina geração 0, PAMAM 1,12-dodecanodiamina geração 0, D-galactose, D-galactosamina.*

## ABSTRACT

In this work the syntheses of dimeric, trimeric and tetrameric glycodendrimers derived from D-galactose and tetrameric glycodendrimers derived from D-galactosamine is reported. 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl- $\alpha,\beta$ -galactopyranoside was chosen as starting material for the two series. 1,4-Butanediamine, tris-(2-ethylamino)amine, PAMAM 1,4-butanediamine generation 0 and PAMAM 1,12-dodecanediamine generation 0 were used as core for the glycodendrimers synthesis. Glycodendrimers were obtained with moderate to good yields using classical carbohydrate reactions.

*Key-words: synthesis, glycodendrimers, 1,4-butanediamine, tris-(2-ethylamino)amine, PAMAM 1,4-butanediamine generation 0, PAMAM 1,12-dodecanediamine generation 0, D-galactose, D-galactosamine.*

## LISTA DE FIGURAS

1.1 Comparação entre uma árvore e um dendrímero (STARBURST®).....	16
1.2 Classificação dos glicodendrímeros: (a) extremidade de carboidrato; (b) núcleo de carboidrato; (c) baseado em carboidrato.....	17
1.3 Glicodendrímeros: (a) extremidade de carboidrato; (b) núcleo de carboidrato; (c) baseado em carboidrato.....	17
1.4 Estratégias para síntese dos glicodendrímeros: (a) divergente e (b) convergente.....	18
1.5 Síntese divergente de PAMAM 1,4-butanodiamina geração 0.....	19
1.6 Síntese de glicodendrímeros por derivatização divergente de PAMAM.....	20
1.7 Diversos processos de reconhecimento e adesão celular - adaptado de Turnbull (2002, p. 232).....	21
1.8 Efeito “cluster” - (a) resultante da concentração de ligante-receptor; (b), (c) e (d) efeito quelato.....	22
3.1 Plano de síntese para obtenção dos glicodendrímeros derivados de D-galactose.....	25
3.2 Núcleos utilizados na síntese dos glicodendrímeros.....	26
3.3 Plano de síntese para obtenção dos glicodendrímeros derivados de D-galactosamina.....	27
4.1 Proposta de mecanismo unimolecular de substituição nucleofílica.....	29
4.2 Efeito anomérico.....	29
4.3 Proposta de mecanismo para a reação de Doebner.....	31
4.4 Conformações antiperiplanares para descarboxilação.....	32
4.5 Proposta de mecanismo de ativação do ácido carboxílico.....	33
4.6 Mecanismo proposto para formação de (6).....	35
4.7 Mecanismo proposto para a azidonitração.....	36
4.8 Proposta de mecanismo para a isomerização.....	40
4.9 Glicodendrímeros (1a-1e) e monômero (12).....	41
4.10 Estrutura química simplificada do glicodendrímero 1e.....	42
4.11 Anel galactopiranosídico.....	43
4.12 Glicodendrímeros (2a e 2b) e monômero (13).....	46
A.1 Espectro no infravermelho de 1.....	80
A.2 Espectro no infravermelho de 2.....	80
A.3 Espectro no infravermelho de 3.....	81
A.4 Espectro no infravermelho de 4.....	81
A.5 Espectro no infravermelho de 5.....	82
A.6 Espectro no infravermelho de 6.....	82

<b>A.7</b> Espectro no infravermelho de <u>7</u> .....	83
<b>A.8</b> Espectro no infravermelho de <u>8</u> .....	83
<b>A.9</b> Espectro no infravermelho de <u>9</u> .....	84
<b>A.10</b> Espectro no infravermelho de <u>10</u> .....	84
<b>A.11</b> Espectro no infravermelho de <u>11</u> .....	85
<b>A.12</b> Espectro no infravermelho do glicodendrímtero <u>1a</u> .....	85
<b>A.13</b> Espectro no infravermelho do glicodendrímtero <u>1b</u> .....	86
<b>A.14</b> Espectro no infravermelho do glicodendrímtero <u>1c</u> .....	86
<b>A.15</b> Espectro no infravermelho do glicodendrímtero <u>1d</u> .....	87
<b>A.16</b> Espectro no infravermelho do glicodendrímtero <u>1e</u> .....	87
<b>A.17</b> Espectro no infravermelho de <u>12</u> .....	88
<b>A.18</b> Espectro no infravermelho do glicodendrímtero <u>2a</u> .....	88
<b>A.19</b> Espectro no infravermelho do glicodendrímtero <u>2b</u> .....	89
<b>A.20</b> Espectro no infravermelho de <u>13</u> .....	89
<b>B.1</b> Espectro de Massas do glicodendrímtero <u>1a</u> .....	90
<b>B.2</b> Espectro de Massas do glicodendrímtero <u>1b</u> .....	90
<b>B.3</b> Espectro de Massas do glicodendrímtero <u>1c</u> .....	91
<b>B.4</b> Espectro de Massas do glicodendrímtero <u>1d</u> .....	91
<b>B.5</b> Espectro de Massas do glicodendrímtero <u>1e</u> .....	92
<b>B.6</b> Espectro de Massas de <u>12</u> .....	92
<b>B.7</b> Espectro de Massas de <u>13</u> .....	93
<b>C.1</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de <u>2</u> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	94
<b>C.2</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C de <u>2</u> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	95
<b>C.3</b> Subespectro de DEPT 135 de <u>2</u> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	96
<b>C.4</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de <u>3</u> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	97
<b>C.5</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C de <u>3</u> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	98
<b>C.6</b> Subespectro de DEPT 135 de <u>3</u> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	99
<b>C.7</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de <u>4</u> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	100
<b>C.8</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C de <u>4</u> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	101
<b>C.9</b> Subespectro de DEPT 135 de <u>4</u> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	102
<b>C.10</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de <u>5</u> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	103
<b>C.11</b> Subespectro de DEPT 135 de <u>5</u> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	104
<b>C.12</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de <u>7</u> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	105
<b>C.13</b> Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup> H de <u>7</u> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	106



C.14	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de <u>7</u> (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	107
C.15	Subespectro de DEPT 135 de <u>7</u> (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	108
C.16	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <u>9</u> (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	109
C.17	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de <u>9</u> (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	110
C.18	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <u>10</u> (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	111
C.19	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de <u>10</u> (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	112
C.20	Subespectro de DEPT 135 de <u>10</u> (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	113
C.21	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do glicodendrímero <u>1a</u> (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	114
C.22	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do glicodendrímero <u>1a</u> (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	115
C.23	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do glicodendrímero <u>1b</u> (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	116
C.24	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do glicodendrímero <u>1b</u> (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	117
C.25	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do glicodendrímero <u>1c</u> (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	118
C.26	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do glicodendrímero <u>1c</u> (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	119
C.27	Subespectro de DEPT 135 do glicodendrímero <u>1c</u> (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	120
C.28	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do glicodendrímero <u>1d</u> (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	121
C.29	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do glicodendrímero <u>1d</u> (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	122
C.30	Subespectro de DEPT 135 do glicodendrímero <u>1d</u> (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	123
C.31	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do glicodendrímero <u>1e</u> (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	124
C.32	Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do glicodendrímero <u>1e</u> (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	125
C.33	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do glicodendrímero <u>1e</u> (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	126
C.34	Expansão do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do glicodendrímero <u>1e</u> (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	127
C.35	Subespectro de DEPT 135 do glicodendrímero <u>1e</u> (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	128
C.36	Mapa de contornos COSY do glicodendrímero <u>1e</u> (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	129
C.37	Mapa de contornos HSQC do glicodendrímero <u>1e</u> (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	130
C.38	Mapa de contornos HMBC do glicodendrímero <u>1e</u> (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	131
C.39	Expans�es do mapa de contorno HMBC do glicodendrímero <u>1e</u> (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	132
C.40	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <u>12</u> (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	133
C.41	Subespectro de DEPT 135 de <u>12</u> (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	134
C.42	Mapa de contornos COSY de <u>12</u> (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	135
C.43	Mapa de contornos HMBC de <u>12</u> (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	136
C.44	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do glicodendrímero <u>2a</u> (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	137
C.45	Mapa de contornos HMBC do glicodendrímero <u>2a</u> (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	138
C.46	Mapa de contornos HSQC do glicodendrímero <u>2a</u> (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	139
C.47	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do glicodendrímero <u>2b</u> (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	140

<b>C.48</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do glicodendrímtero <u>2b</u> (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	141
<b>C.49</b> Subespectro de DEPT 135 do glicodendrímtero <u>2b</u> (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	142
<b>C.50</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <u>13</u> (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	143
<b>C.51</b> Subespectro de DEPT 135 de <u>13</u> (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	144
<b>C.52</b> Mapa de contornos HMBC de <u>13</u> (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	145

## LISTA DE TABELAS

<b>1</b> Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de $^1\text{H}$ em DMSO dos glicodendrimeros ( <u>1a</u> , <u>1b</u> e <u>1c</u> ) e do monômero (12).....	45
<b>2</b> Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de $^{13}\text{C}$ em DMSO dos glicodendrimeros ( <u>1a</u> , <u>1b</u> e <u>1c</u> ) e do monômero (12).....	45
<b>3</b> Picos encontrados no espectro de massas dos glicodendrimeros ( <u>1a</u> , <u>1b</u> e <u>1c</u> ) e do monômero (12).....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Ac	Acetila
(+)	Carga parcial positiva
c	Concentração
J	Constante de acoplamento escalar
COSY	<i>Correlation spectroscopy</i>
CCD	Cromatografia de camada delgada
CCS	Cromatografia em coluna de sílica
$\delta$	Deslocamento químico
DMSO	Dimetilsulfóxido
DEPT	<i>Distortionless enhancement by polarization transfer</i>
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
EDC	Cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ESI	<i>Electron spray ionization mass spectrometry</i>
E.M.	Espectrometria de massas
F.F.	Faixa de Fusão
F.M.	Fórmula molecular
HMBC	<i>Heteronuclear multiple bond correlation</i>
HSQC	<i>Heteronuclear single quantum coherence</i>
IV	Infravermelho
lit.	Literatura
M.M.	Massa molar
m	Mutipleto
NHS	<i>N</i> -Hidroxisuccinimida
$\bar{\nu}$	Número de ondas
$n_o$	Orbital atômico não-ligante do oxigênio
$2p_c$	Orbital atômico 2p do carbono
$\sigma^*$	Orbital molecular sigma antiligante
p.	Página
Pd/C	Paládio 10% (p/p) em carvão ativado
ppm	Partes por milhão

p/p	Peso por peso
p/v	Peso por volume
$[\alpha]_D$	Poder rotatório específico
PAMAM	Poliamidoamina
pH	Potencial hidrogeniônico
ql	Quarteto largo
m/z	Razão massa/carga
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Simpleto
sl	Simpleto largo
SEC	<i>Size exclusion chromatography</i>
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetraidrofurano
t	Tripleto
v/v	Volume por volume

## SUMÁRIO

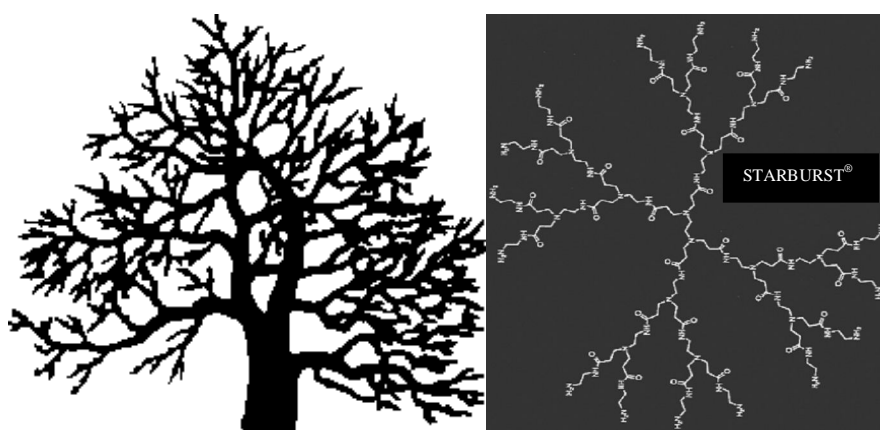
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>1.1 Glicodendrímeros e estratégia de síntese</b> .....	16
<b>1.2 Aplicações biológicas</b> .....	20
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	23
<b>3 PLANO DE SÍNTESE</b> .....	24
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	28
<b>4.1 Obtenção de 2,3,4,6-tetra-<i>O</i>-acetil-<math>\beta</math>-D-galactopiranosídeo de 4-[[[2-(succinimid-1-il)oxi]carbonil]etil]-2-metoxifenila (<b>5</b>)</b> .....	28
<b>4.2 Obtenção de 3,4,6-tri-<i>O</i>-acetil-2-azido-2-desoxi-<math>\beta</math>-D-galactopiranosídeo de 4-<i>E,Z</i>-[[[2-(succinimid-1-il)oxi]carbonil]etenil]-2-metoxifenila (<b>11</b>)</b> .....	34
<b>4.3 Obtenção dos glicodendrímeros (<b>1a-1e</b>) e do monômero (<b>12</b>) derivados de D-galactose</b> .....	40
<b>4.4 Elucidação estrutural dos glicodendrímeros (<b>1a-e</b>) e do monômero (<b>12</b>) derivados de D-galactose</b> .....	42
<b>4.5 Obtenção dos glicodendrímeros (<b>2a</b> e <b>2b</b>) e do monômero (<b>13</b>) derivados de D-galactosamina</b> .....	45
<b>4.6 Elucidação estrutural dos glicodendrímeros (<b>2a</b> e <b>2b</b>) e do monômero (<b>13</b>) derivados de D-galactosamina</b> .....	47
<b>5 PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	48
<b>5.1 Material e métodos gerais</b> .....	48
<b>5.2 Síntese dos glicosídeos (<b>5</b>) e (<b>11</b>)</b> .....	50
<b>5.2.1 Obtenção de brometo de 2,3,4,6-tetra-<i>O</i>-acetil-<math>\beta</math>-D-galactopiranosila (<b>1</b>)</b> .....	50
<b>5.2.2 Obtenção de 2,3,4,6-tetra-<i>O</i>-acetil-<math>\beta</math>-D-galactopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (<b>2</b>)</b> .....	51
<b>5.2.3 Obtenção de 2,3,4,6-tetra-<i>O</i>-acetil-<math>\beta</math>-D-galactopiranosídeo de 4-<i>E</i>-[(2-carboxi)etenil]-2-metoxifenila (<b>3</b>)</b> .....	52
<b>5.2.4 Obtenção de 2,3,4,6-tetra-<i>O</i>-acetil-<math>\beta</math>-D-galactopiranosídeo de 4-(2-carboxietil)-2-metoxifenila (<b>4</b>)</b> .....	54
<b>5.2.5 Obtenção de 2,3,4,6-tetra-<i>O</i>-acetil-<math>\beta</math>-D-galactopiranosídeo de 4-[[[2-(succinimid-1-il)oxi]carbonil]etil]-2-metoxifenila (<b>5</b>)</b> .....	55
<b>5.2.6 Obtenção de 3,4,6-tri-<i>O</i>-acetil-D-galactal (<b>6</b>)</b> .....	56

5.2.7 Obtenção de nitrato de 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-azido-2-desoxi- $\alpha,\beta$ -D-galactopiranosila (7).....	57
5.2.8 Obtenção de brometo de 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-azido-2-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranosila (8) .....	58
5.2.9 Obtenção de 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-azido-2-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (9).....	59
5.2.10 Obtenção de 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-azido-2-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4- <i>E</i> -[(2-carboxi)etenil]-2-metoxifenila (10) .....	60
5.2.11 Obtenção de 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-azido-2-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4- <i>E/Z</i> -[[[2-(succinimid-1-il)oxi]carbonil]etenil]-2-metoxifenila (11) .....	62
5.3 Procedimento Geral 1 – Síntese dos glicodendrimeros e do monômero derivados de D-galactose.....	63
5.3.1 Obtenção do glicodendrímico 1a.....	63
5.3.2 Obtenção do glicodendrímico 1b.....	65
5.3.3 Obtenção do glicodendrímico 1c.....	66
5.3.4 Obtenção do glicodendrímico 1d.....	67
5.3.5 Obtenção do glicodendrímico 1e.....	69
5.3.6 Obtenção de $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-[[[2-(hidroxietil)amino]carbonil]etil]-2-metoxifenila (12) .....	70
5.4 Procedimento Geral 2 – Síntese dos glicodendrimeros e do monômero derivados de D-galactosamina.....	71
5.4.1 Obtenção do glicodendrímico 2a.....	72
5.4.2 Obtenção do glicodendrímico 2b.....	73
5.4.3 Obtenção de 2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-[[[2-(hidroxietil)amino]carbonil]etil]-2-metoxifenila (13) .....	74
6 CONCLUSÃO E PERSPECTIVA .....	76
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77
APÊNDICE A.....	80
APÊNDICE B.....	90
APÊNDICE C.....	94

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Glicodendrimeros e estratégia de síntese

Os dendrímeros constituem um grupo de substâncias que recebe esse nome devido a sua semelhança com os galhos de uma árvore (dendron = árvore, meros = partes) e são caracterizados por braços que emanam de um núcleo polifuncional (**Figura 1.1**). A síntese dos primeiros dendrímeros foi feita por Vogtle e seu grupo (VOGTLE, 1978). Desde então, grande atenção vem sendo dada ao estudo desse grupo de substâncias em vista de sua aplicação em tecnologia farmacêutica (sistemas de liberação controlada), em ciência de biomateriais e em medicina (BEZOUSKA, 2002; BOAS, 2004).



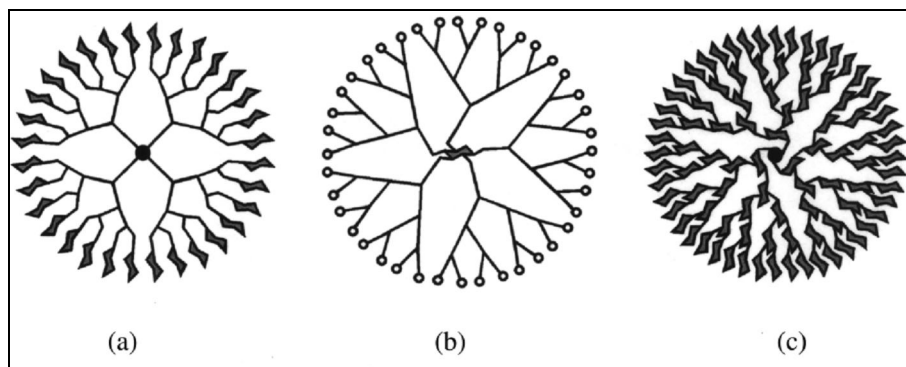
**Figura 1.1** - Comparação entre uma árvore e um dendrímero (STARBURST®)

Dendrímeros que possuem carboidratos incorporados em sua estrutura são denominados glicodendrimeros. Os glicodendrimeros são classificados, de acordo com a disposição do carboidrato, em três categorias (TURNBULL, 2002):

- Extremidade de carboidrato.
- Núcleo de carboidrato.
- Baseado em carboidrato.

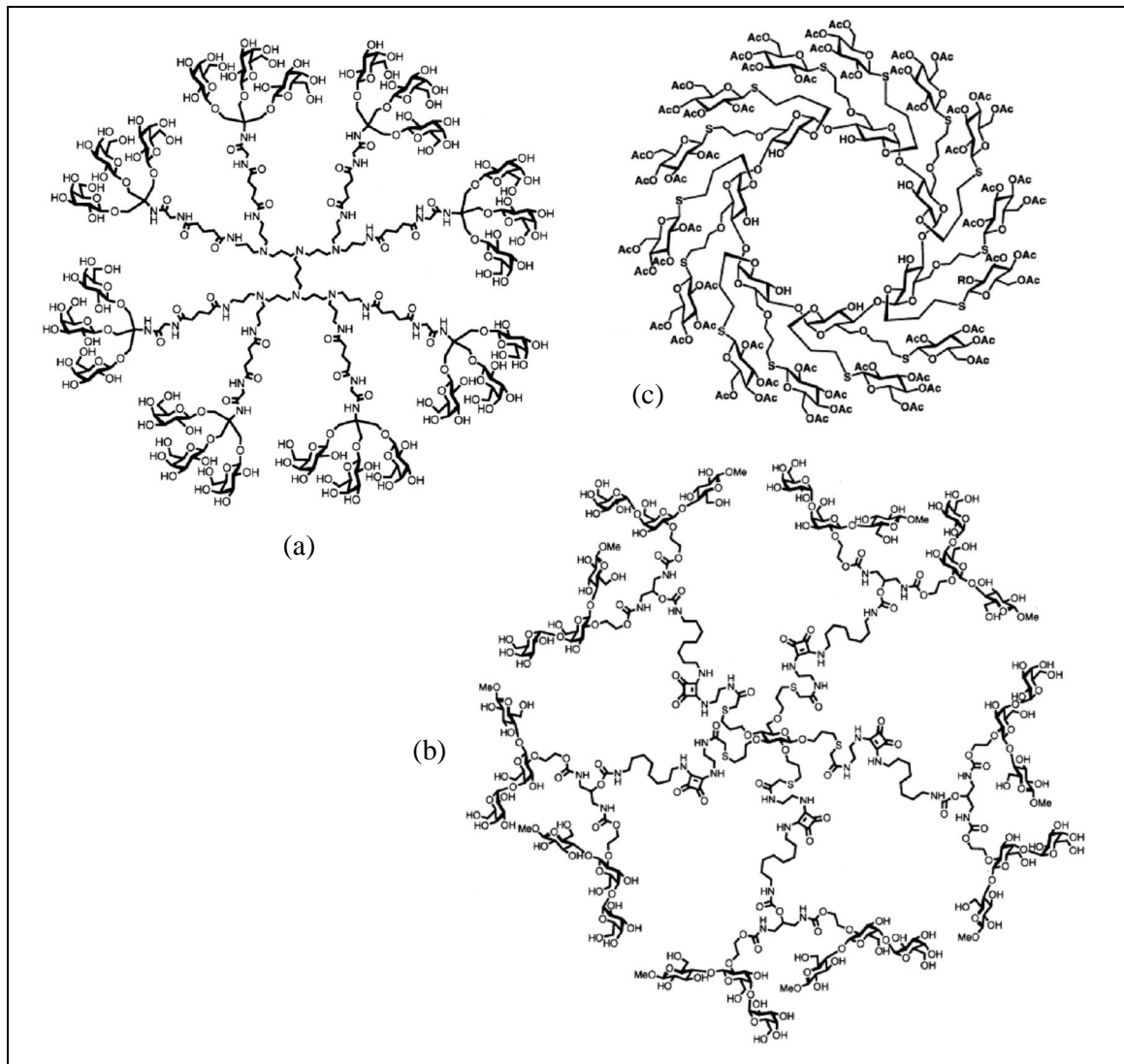
Exemplos das estruturas gerais desses glicodendrimeros são mostrados na **Figura 1.2** (p. 17).





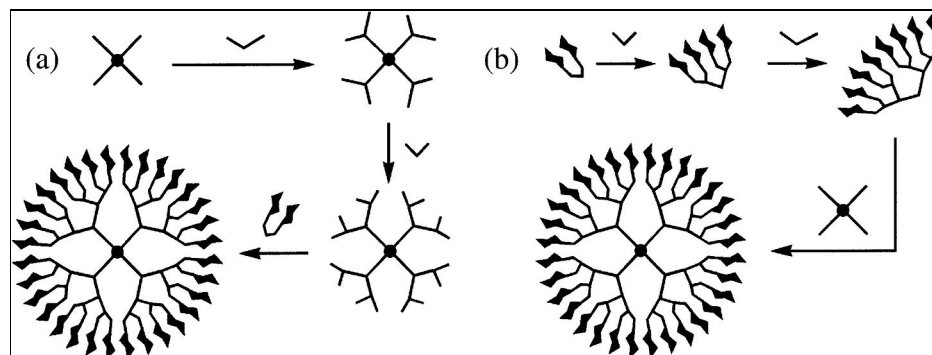
**Figura 1.2 - Classificação dos glicodendrímeros: (a) extremidade de carboidrato; (b) núcleo de carboidrato; (c) baseado em carboidrato**

Exemplos reais de cada tipo de glicodendrímero são mostrados na **Figura 1.3** (ASHTON, 1997; KITOV, 2000; FULTON, 2000).



**Figura 1.3 - Glicodendrímeros: (a) extremidade de carboidrato; (b) núcleo de carboidrato; (c) baseado em carboidrato**

Para a síntese de dendrímeros existem duas estratégias principais que são a síntese divergente (a) e a convergente (b), conforme mostrado na figura **Figura 1.4** (TURNBULL, 2002).

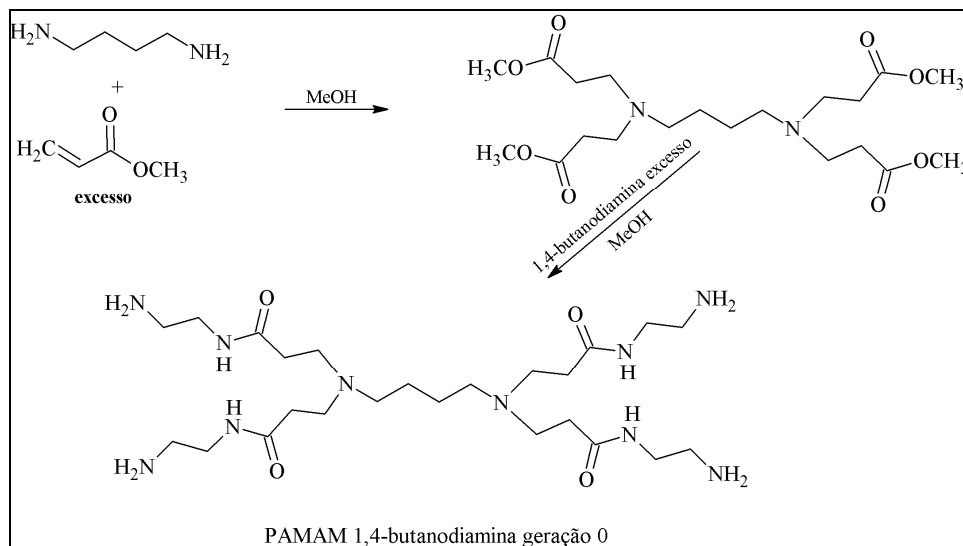


**Figura 1.4** - Estratégias para síntese dos glicodendrímeros: (a) divergente e (b) convergente

Na síntese divergente o dendrímero é sintetizado a partir do núcleo em direção à periferia do dendrímero. A reação do núcleo o qual é uma substância multifuncional em suas extremidades com um extensor origina um intermediário com o dobro de funcionalidades nas extremidades. Este ciclo pode ser repetido  $n$  vezes. Cada ciclo representa uma geração, termo que é utilizado para se estimar o tamanho do dendrímero. Já na síntese convergente, primeiro são sintetizados os "braços" dos dendrímeros, em seguida os "braços" podem receber novas ramificações ( $n$  vezes até a geração desejada) e finalmente é conectado ao núcleo (SAKAMOTO, 2004).

A derivatização divergente de dendrímeros pré-formados é um dos métodos mais convenientes para a síntese de glicodendrímeros com extremidade de carboidrato em um número mínimo de etapas. Nesse método, a parte sacarídica do glicodendrímero é funcionalizada para acoplamento com um dendrímero comercial obtido por síntese divergente como, por exemplo, as poliamidoaminas (PAMAM).

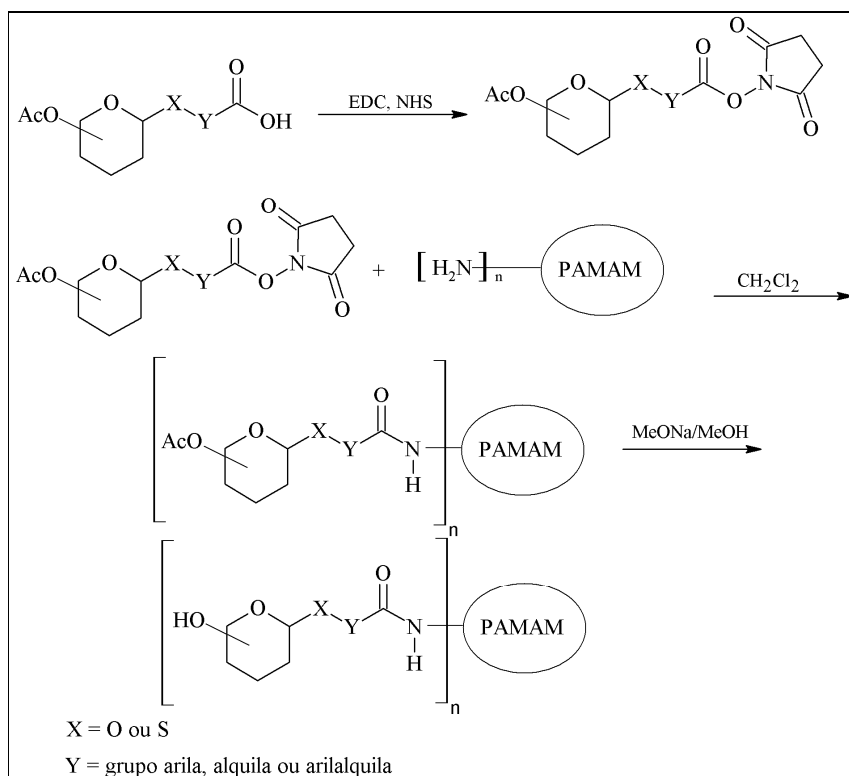
A síntese divergente do PAMAM 1,4-butanodiamina geração 0 (CHU, 2009) é mostrada na **Figura 1.5** (p. 19).



**Figura 1.5 - Síntese divergente de PAMAM 1,4-butanodiamina geração 0**

A adição conjugada da 1,4-butanodiamina a quatro equivalentes de acrilato de metila leva à formação do tetraéster correspondente. A reação deste com butanodiamina em excesso fornece o PAMAM 1,4-butanodiamina geração 0. A síntese é divergente, pois é construída a partir do núcleo (1,4-butanodiamina) seguida da formação dos quatro braços do dendrímero. A classe PAMAM é caracterizada por aminas terciárias internas, amidas nos braços e aminas primárias na periferia do dendrímero. O nome PAMAM 1,4-butanodiamina geração 0 remete ao núcleo utilizado, a 1,4-butanodiamina, e ao número de ciclos realizados, geração 0 (1 ciclo). A adição conjugada e a aminólise (1 ciclo) podem ser repetidas  $n$  vezes para fornecer as gerações subsequentes do PAMAM 1,4-butanodiamina como as gerações 1, 2 e 3 - são realizados 2, 3 e 4 ciclos, respectivamente - (DEVARAKONDA, 2004).

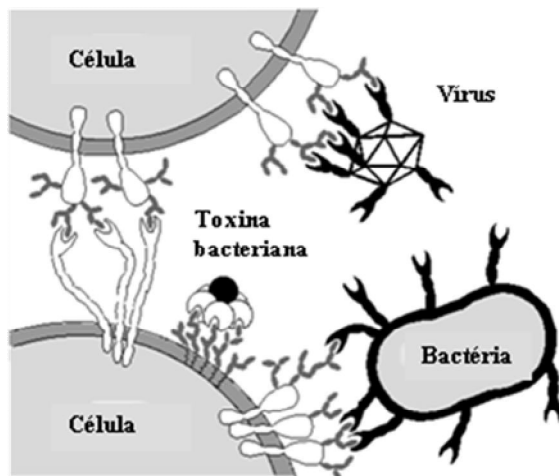
O acoplamento do dendrímero PAMAM com a parte sacarídica para obtenção de glicodendrímeros com extremidade de carboidratos por derivatização divergente pode ser realizado *via* formação de uréia, tiouréia e amida, por exemplo. Um método eficiente para o acoplamento *via* formação de amidas consiste no tratamento de um dendrímero PAMAM com um glicosídeo ou tioglicosídeo contendo um grupo ácido na aglicona que é ativado como éster de NHS (**Figura 1.6, p. 20**). Glicodendrímeros são obtidos com excelentes rendimentos por esse método; entretanto, as hidroxilas glicopiranosídicas devem ser protegidas (com grupos acetila, por exemplo) a fim de se evitar reações indesejadas. A remoção dos grupos protetores geralmente é realizada por tratamento do glicodendrímero protegido com metóxido de sódio em metanol (ROY, 2002; TURNBULL, 2002).



**Figura 1.6 - Síntese de glicodendrimeros por derivatização divergente de PAMAM**

## 1.2 Aplicações biológicas

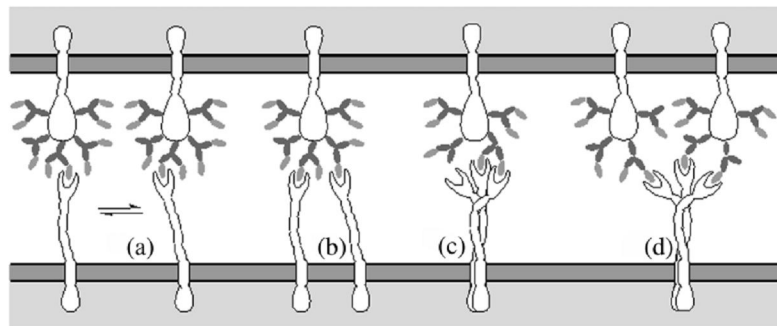
A superfície das células apresenta carboidratos associados a proteínas ou lipídios. Esses glicoconjugados macromoleculares são chamados glicoproteínas ou glicolipídios, respectivamente, e estão envolvidos nos processos de reconhecimento e adesão celular. Os glicoconjugados possuem um papel chave nas interações célula-célula e são reconhecidos por proteínas específicas denominadas lectinas presentes na membrana celular de células de mamíferos, vírus, bactérias, protozoários, plantas e fungos (**Figura 1.7, p. 21**). Essas interações medeiam muitos processos biológicos que são essenciais para o bom funcionamento do sistema imune como iniciação de resposta inflamatória e controle da ativação de linfócitos B, além de processos biológicos relacionados à disseminação de doenças como invasão e colonização por patógenos e metástase de câncer (LIS, 1998).



**Figura 1.7 - Diversos processos de reconhecimento e adesão celular - adaptado de Turnbull (2002, p. 232)**

As interações de lectinas com carboidratos monovalentes são de baixa afinidade e baixa seletividade. Essas características são incompatíveis com os processos de reconhecimento celular e adesão celular os quais demandam alta seletividade e afinidade. Para superar essa dificuldade a natureza recorre à multivalência. Nas superfícies celulares são encontradas múltiplas lectinas e carboidratos de modo que quando duas superfícies celulares se aproximam várias interações fracas ocorrem entre carboidratos e lectinas resultando em uma interação de alta afinidade e seletividade que é denominada efeito “*cluster*” (SRINIVAS, 2002).

Propõe-se que o efeito “*cluster*” ocorra, no nível molecular, por dois diferentes mecanismos: efeito estatístico devido ao aumento da concentração de ligantes (carboidratos) e receptores (lectinas) (**Figura 1.8a, p. 22**); e efeito quelato oriundo da multivalência das glicoproteínas e lectinas (**Figuras 1.8b, 1.8c e 1.8d; p. 22**). Os múltiplos carboidratos presentes nas glicoproteínas podem formar ligações cruzadas com as lectinas adjacentes (**Figura 1.8b**) ou com a mesma lectina multivalente - **Figuras 1.8c e 1.8d** (TURNBULL, 2002).



**Figura 1.8 - Efeito “cluster” - (a) resultante da concentração de ligante-receptor; (b), (c) e (d) efeito quelato**

Nesse contexto, os glicodendrímeros são neoglicoconjugados que mimetizam as interações carboidrato-lectina em vários processos de reconhecimento e adesão celular. A modulação do número de carboidratos na superfície, a orientação e espaçamento entre os carboidratos pode levar à construção de glicodendrímeros capazes de interações de alta afinidade e seletividade com as lectinas de patógenos inibindo o processo de adesão celular. Tais substâncias que apresentam essa atividade biológica são chamadas de anti-adesinas e são de interesse biológico já que o processo de adesão celular é importante para a infecção de células hospedeiras por patógenos (BEZOUSKA, 2002).

O processo de adesão celular mediado por interação lectina-carboidrato foi descrito para diversos protozoários como *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Plasmodium falciparum* e *Leishmania amazonensis* (WEILAND, 2003).

Há relatos na literatura que monossacarídeos como D-galactosamina e D-manose foram capazes de interferir no processo de adesão de protozoários. A D-galactosamina inibe parcialmente a infecção de macrófagos por protozoários do gênero *Leishmania* (SVOBODOVA, 1997), enquanto a D-manose inibe a adesão celular de *Trypanosoma cruzi* (BONAY, 2001), indicando a importância desses monossacarídeos no processo de adesão celular desses patógenos. Não foram encontrados na literatura relatos de estudos semelhantes utilizando-se glicodendrímeros.

Em vista do exposto, espera-se que glicodendrímeros derivados de monossacarídeos apresentem atividade inibitória da adesão de protozoários superior à dos monossacarídeos correspondentes, em função da multivalência.

## 2 OBJETIVOS

Objetiva-se no presente trabalho:

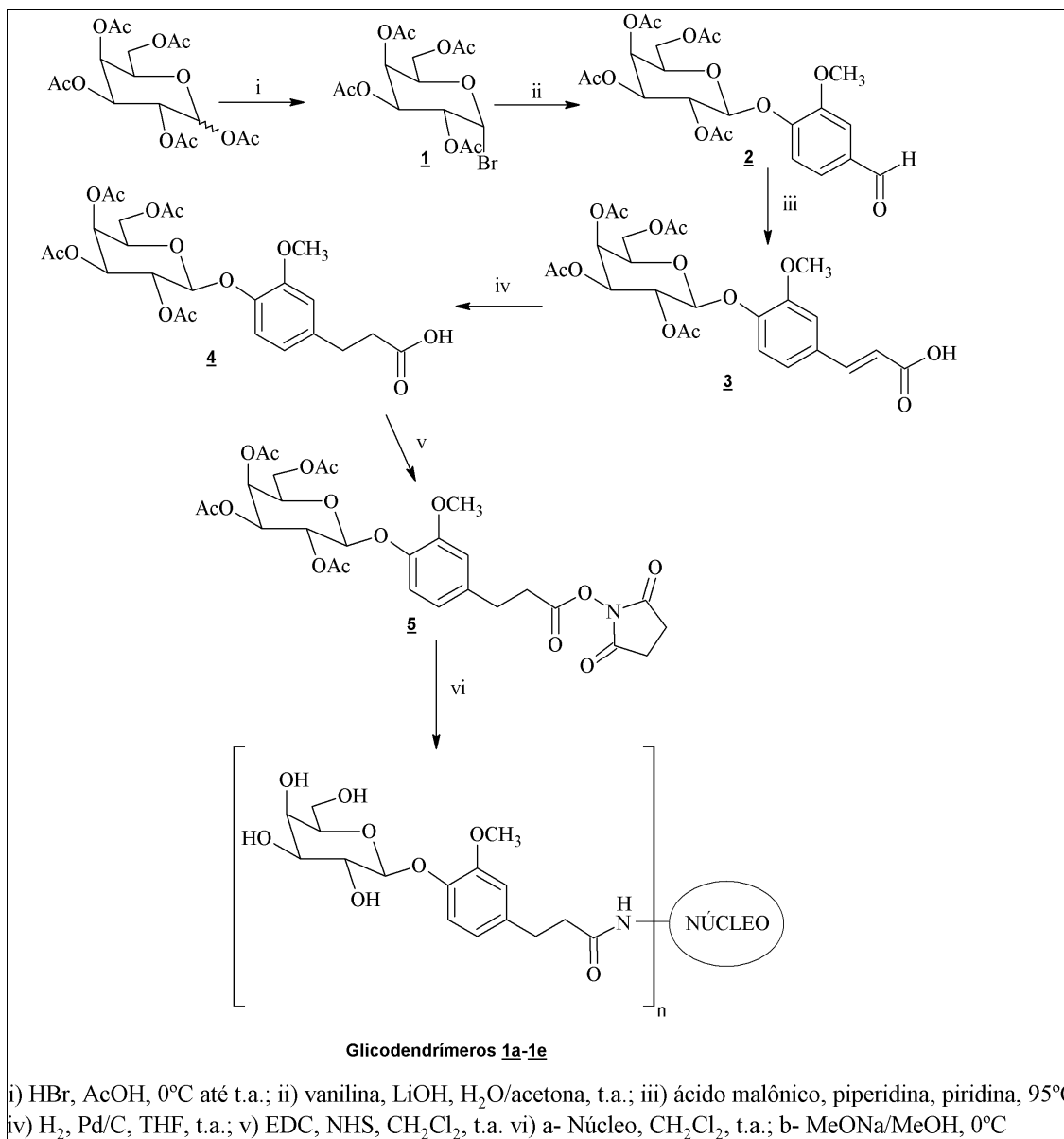
a- Sintetizar glicodendrimeros divalentes, trivalentes e tetravalentes derivados de D-galactose e D-galactosamina pela reação dos carboidratos adequadamente preparados com núcleos pré-formados disponíveis comercialmente como 1,4-butanodiamina, tris(2-etilamino)amina, PAMAM 1,4-butanodiamina geração 0 e PAMAM 1,12-dodecanodiamina geração 0 e núcleos de fácil acesso sintético como tetracloridrato de pentaeritritiltetramina (FIGUEIREDO, 2009).

b- Avaliar a relevância da multivalência dos glicodendrimeros preparados na inibição da infecção de macrófagos por cepas de *Leishmania amazonensis in vitro*.

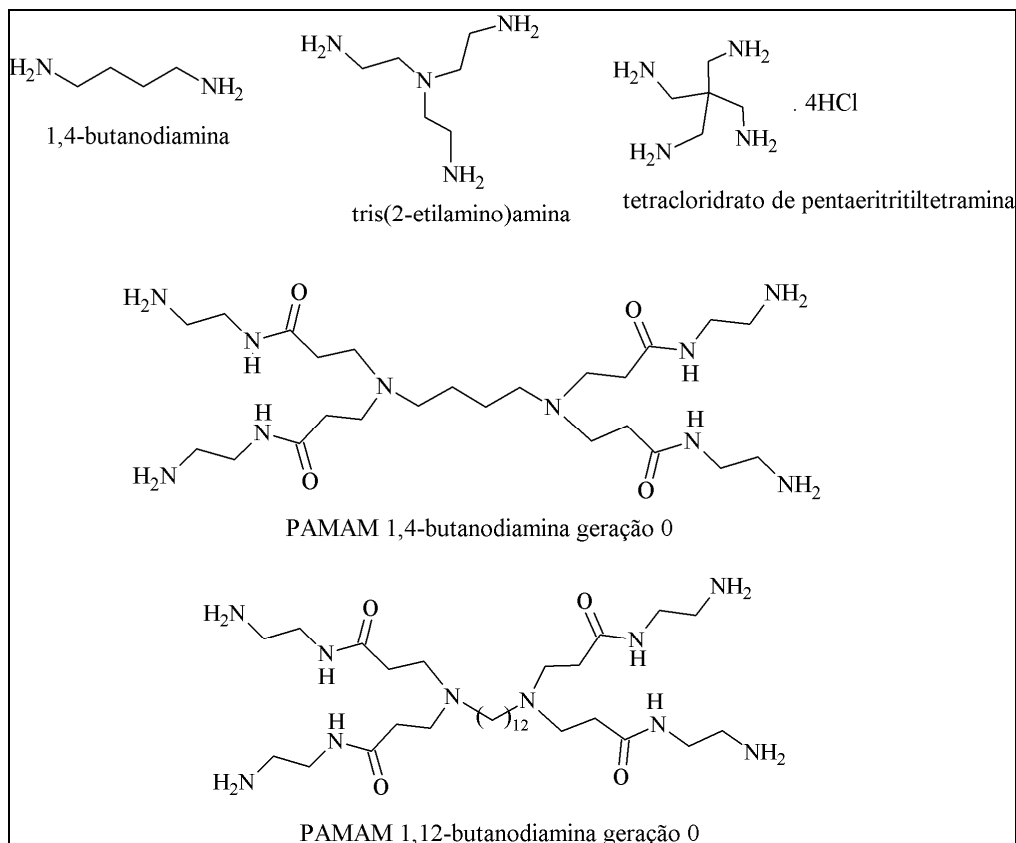
### 3 PLANO DE SÍNTESE

A síntese dos glicodendrimeros derivados de D-galactose foi planejada a partir de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- $\alpha,\beta$ -D-galactopiranosose como mostrado na **Figura 3.1 (p. 25)**. A galactose peracetilada seria convertida no derivado bromado (**1**). Este seria convertido no galactosídeo **2** por reação com 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído (vanilina). A reação nas condições de Doebner do galactopiranosídeo (**2**) forneceria o galactopiranosídeo (**3**) que seria convertido em (**5**) após hidrogenação catalítica e ativação do ácido carboxílico com *N*-hidroxissuccinimida. O intermediário (**5**) seria convertido nos glicodendrimeros (**1a-1e**) (**Figura 4.9, p. 41**) por reação com os núcleos comerciais - 1,4-butanodiamina, tris(2-etilamino)amina, PAMAM 1,4-butanodiamina geração 0 e PAMAM 1,12-dodecanodiamina geração 0 - ou de fácil acesso sintético - tetracloreto de pentaeritritiltetramina seguida da desacetilação nas condições de Zemplén.





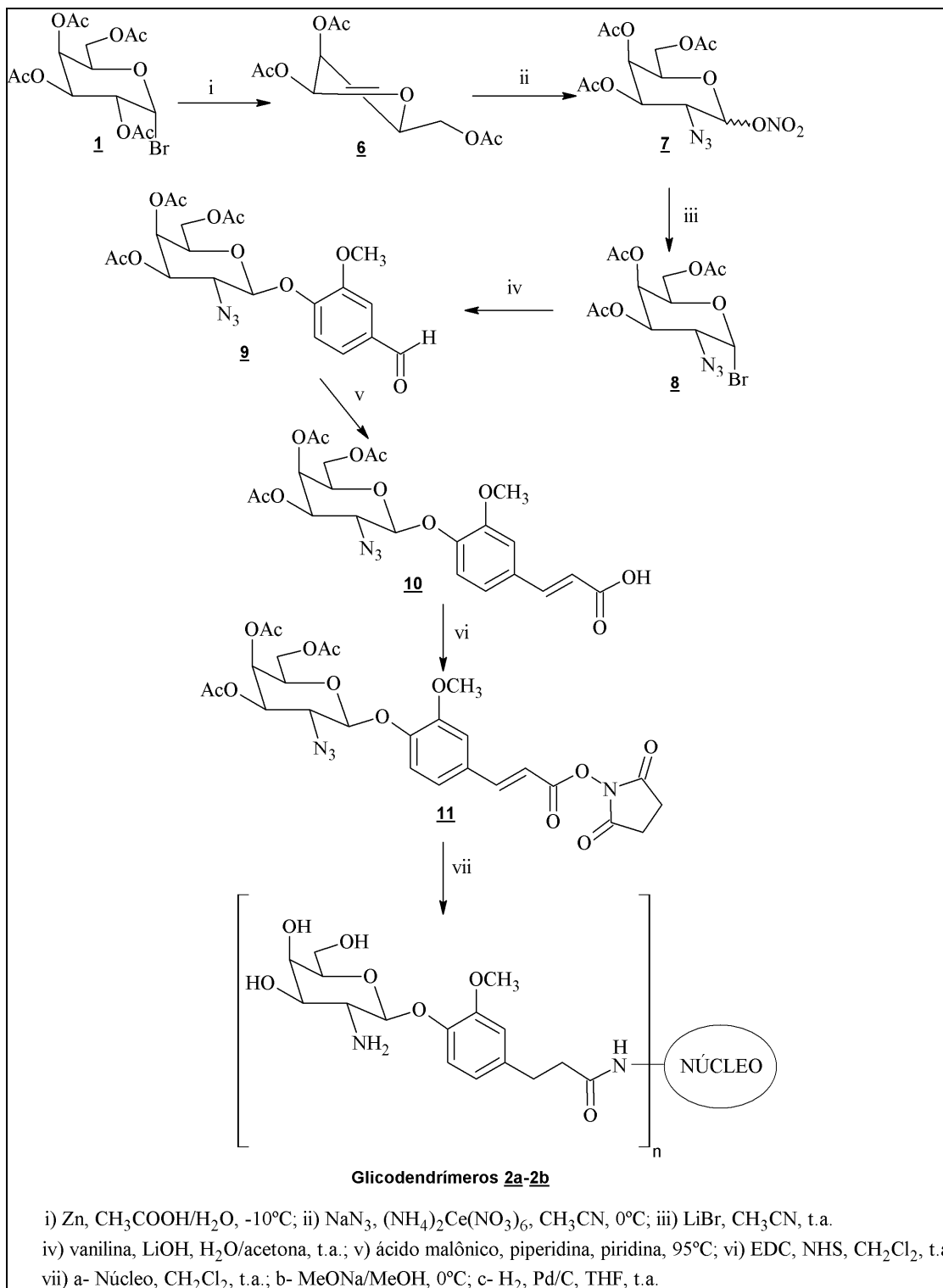
**Figura 3.1 - Plano de síntese para obtenção dos glicodendrimeros derivados de D-galactose**



**Figura 3.2 - Núcleos utilizados na síntese dos glicodendrimeros**

A síntese dos glicodendrimeros derivados de D-galactosamina foi planejada a partir do brometo de galactopiranosila (**1**), conforme mostrado na **Figura 3.3** (p. 27). O brometo de galactopiranosila (**1**) seria submetido à seguinte sequência de reações para obtenção de (**8**): eliminação via organometálico de zinco, azidonitração e substituição nucleofílica unimolecular. A glicosilação da vanilina com (**8**), seguida da reação de Doebner e ativação do ácido carboxílico com NHS forneceria o intermediário (**11**). Para a síntese dos glicodendrimeros (**2a** e **2b**) (**Figura 4.12**, p. 46), o glicosídeo seria acoplado aos núcleos (PAMAM 1,4-butanodiamina geração 0 e PAMAM 1,12-dodecanodiamina geração 0, respectivamente) seguida da remoção dos grupos acetila e hidrogenação catalítica.

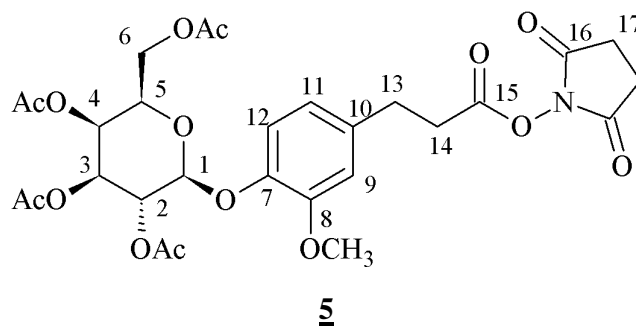
A estratégia de síntese utilizada para os monômeros de cada série (**12** e **13**; **figuras 4.9 e 4.12**; p. 41 e 46) seria a mesma que a dos respectivos dendrimeros da série; entretanto, na etapa de acoplamento, no lugar do núcleo seria utilizado a etanolamina.



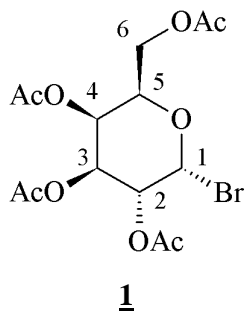
**Figura 3.3 - Plano de síntese para obtenção dos glicodendrímeros derivados de D-galactosamina**

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

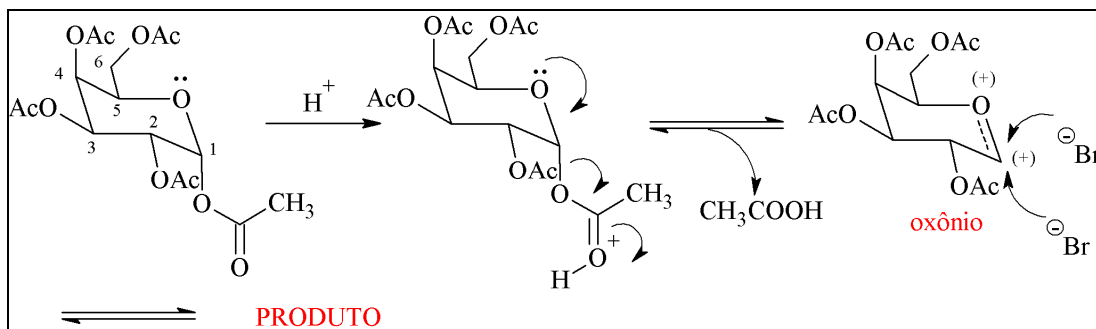
### 4.1 Obtenção de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-[[[2-(succinimid-1-il)oxi]carbonil]etil]-2-metoxifenila (**5**)



A primeira etapa de síntese para obtenção da substância (**5**) consistiu na substituição nucleofílica unimolecular do grupo acetato do carbono anomérico (C-1) pelo íon brometo (RUTTENS, 2007). A reação de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- $\alpha,\beta$ -galactopiranosose com mistura de ácido bromídrico (HBr) e anidrido acético, sob banho de gelo, forneceu o brometo de galactopiranosila (**1**). O produto bruto foi utilizado diretamente na etapa seguinte.

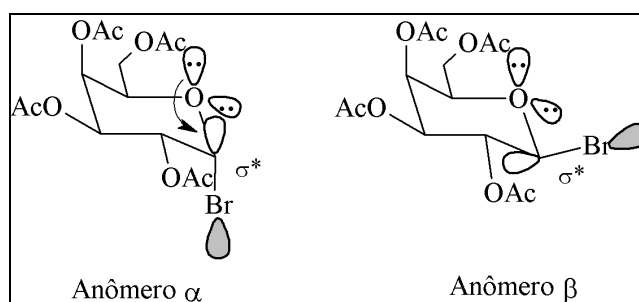


Uma proposta de mecanismo para a formação de (**1**) é mostrada a seguir - **Figura 4.1, p. 29** (CLAYDEN, 2001).



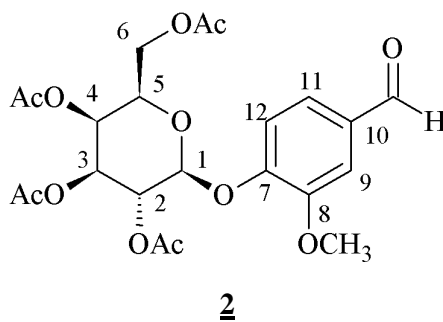
**Figura 4.1 - Proposta de mecanismo unimolecular de substituição nucleofílica**

O oxigênio da carbonila do grupamento acetila ligado ao carbono anomérico (1) é protonado em meio ácido seguido da saída de ácido acético assistida pelo oxigênio piranosídico. O brometo pode atacar nucleofílicamente o íon oxônio formado pela face superior e inferior fornecendo, a princípio, uma mistura de anômeros (anômeros  $\alpha$  e  $\beta$ ). Como o mecanismo de formação do brometo de galactosila é reversível, o anômero  $\alpha$ , o qual é o produto termodinâmico, é o único produto após 2 horas. No anômero  $\alpha$ , o orbital axial não ligante do oxigênio piranosídico está paralelo ao orbital  $\sigma^*$  da ligação C-Br favorecendo a superposição desses orbitais e a estabilização do anômero  $\alpha$  (efeito anomérico). Já no anômero  $\beta$  nenhum dos orbitais não ligantes do oxigênio piranosídico está paralelo ao  $\sigma^*$  e por isso não há possibilidade de superposição - **Figura 4.2** (CLAYDEN, 2001).



**Figura 4.2 - Efeito anomérico**

Na etapa seguinte, realizou-se a glicosilação de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído (vanilina) em meio básico (MAGALHÃES, 2002). A hidroxila fenólica da vanilina foi desprotonada com hidróxido de lítio e em seguida foi adicionada uma solução do brometo de galactosila (**1**) em acetona. Foi obtido o  $\beta$ -galactopiranosídeo (**2**) com rendimento de 68% a partir de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- $\alpha,\beta$ -galactopiranosose - 2 etapas. A reação ocorre via substituição nucleofílica bimolecular do brometo pelo fenóxido com inversão de configuração.



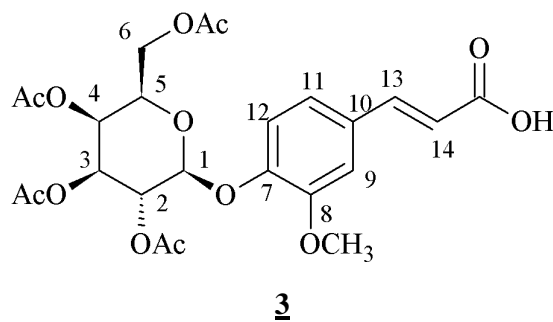
No espectro no infravermelho de **2** (**Figura A.2, p. 80**) observam-se as bandas de deformação axial C=O de éster (1752 e 1740  $\text{cm}^{-1}$ ), de deformação axial de C=O de aldeído aromático (1693  $\text{cm}^{-1}$ ), de deformação axial de C=C de aromático (1588, 1515 e 1454  $\text{cm}^{-1}$ ) e de deformação axial de C-O (1224 e 1040  $\text{cm}^{-1}$ ).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **2** (**Figura C.1, p. 94**) observam-se os sinais referentes ao hidrogênio de aldeído ( $\delta$  9,89), aos três hidrogênios aromáticos ( $\delta$  7,44-7,24), aos hidrogênios do anel piranosídico ( $\delta$  5,56-4,05), aos hidrogênios da metoxila ( $\delta$  3,90), além dos hidrogênios dos acetatos ( $\delta$  2,18-2,02).

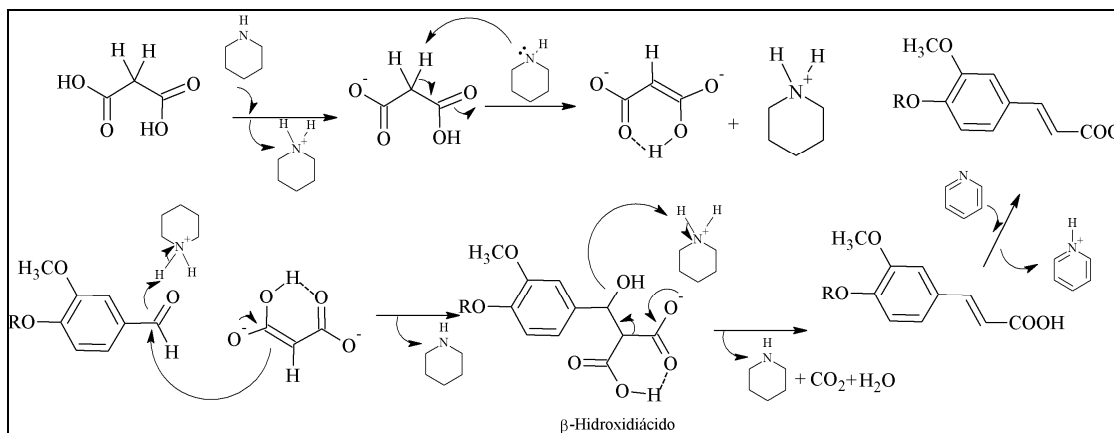
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **2** (**Figura C.2, p. 95**) também observam-se os sinais referentes ao carbono de aldeído ( $\delta$  190,83), aos carbonos da carbonila dos acetatos ( $\delta$  170,22-169,25), aos seis carbonos aromáticos ( $\delta$  151,15-110,56), aos carbonos do anel piranosídico ( $\delta$  100,15-61,21), ao carbono da metoxila ( $\delta$  55,98) e aos carbonos das metilas dos acetatos ( $\delta$  20,53).

A configuração  $\beta$  do glicosídeo foi atribuída com base na constante de acoplamento H-1/H-2 de 8,0 Hz que é característica de acoplamento entre hidrogênios axiais.

Na etapa seguinte, o  $\beta$ -galactopiranosídeo (**2**) foi convertido, por condensação de Doebner (KOO, 1963), no galactopiranosídeo (**3**) por reação com ácido malônico, em presença de piperidina como catalisador básico e piridina anidra, sob aquecimento a 95°C. O produto (**3**) foi obtido com rendimento de 96%.

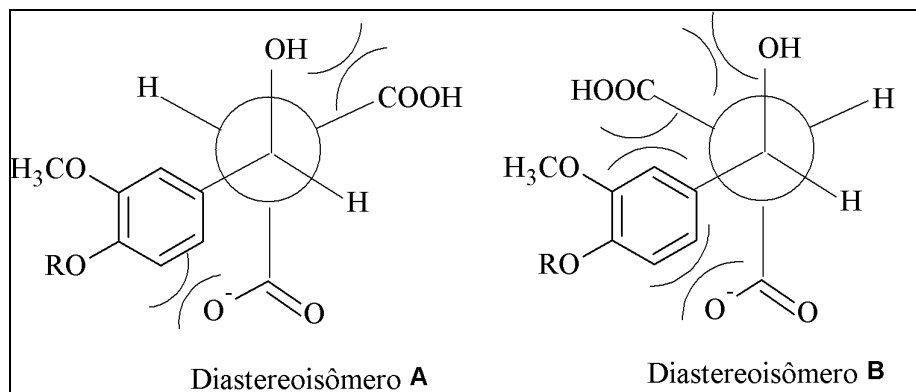


Uma proposta de mecanismo para a condensação de Doebner é mostrada a seguir (**Figura 4.3**).



**Figura 4.3 - Proposta de mecanismo para a reação de Doebner**

Na proposta apresentada, a formação do estereoisômero *trans* é determinada na etapa de descarboxilação do intermediário  $\beta$ -hidroxiácido. O  $\beta$ -hidroxiácido existiria como uma mistura dos diastereoisômeros **A** e **B** (e seus enantiômeros) que seriam rapidamente interconvertidos pelo equilíbrio ácido-base. A conformação antiperiplanar favorável para descarboxilação no diastereoisômero **A** seria mais estável que a de **B** devido ao menor número de interações *gauche*. Esta conformação de maior estabilidade poderia levar a um estado de transição de menor energia que resultaria no estereoisômero *trans* - **Figura 4.4** (p. 32).



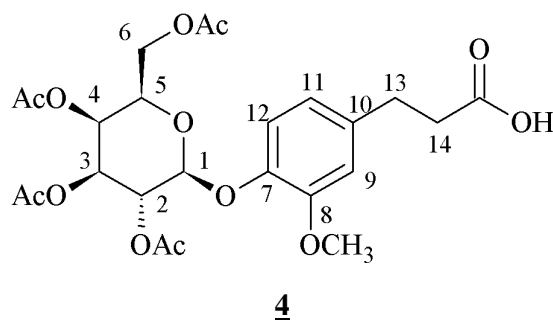
**Figura 4.4 - Conformações antiperiplanares para descarboxilação**

No espectro no infravermelho de **(3)** (**Figura A.3, p.81**) observam-se as bandas de deformação axial de O-H de ácido carboxílico ( $3681\text{-}2364\text{ cm}^{-1}$ , centrado em  $3000\text{ cm}^{-1}$ ), de deformação axial de C=O de ácido carboxílico ( $1686\text{ cm}^{-1}$ ) e de deformação axial de C=C de alqueno ( $1631\text{ cm}^{-1}$ ).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura C.4, p. 97**) observam-se, em relação ao espectro da substância **(2)**, o desaparecimento do sinal referente ao hidrogênio de aldeído e o aparecimento de dois dupletos em  $\delta$  7,71 e 6,35 (H-13 e H-14, respectivamente) apresentando constante de acoplamento característica de hidrogênios de alqueno *trans* no valor de 15,8 Hz.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura C.5, p. 98**) observam-se dois novos sinais em  $\delta$  146,39 e 116,73, na região de  $\delta$  150,81-111,66, em relação ao espectro da substância **2** atribuídos a C-13 e C-14, respectivamente.

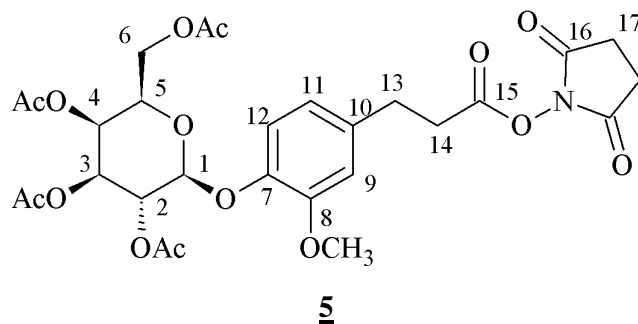
A hidrogenação da ligação dupla olefínica do glicosídeo **(3)** em THF anidro utilizando 20% p/p de catalisador (Pd/C) forneceu o glicosídeo **(4)** com 90% de rendimento.



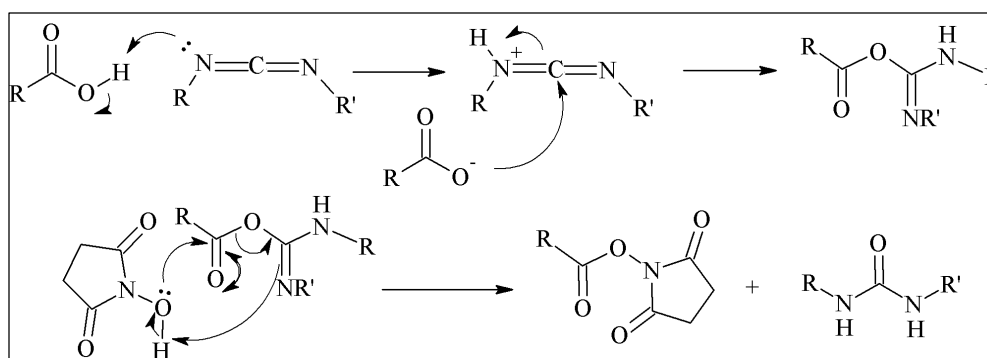


Não se observa no espectro no infravermelho de **(4)** (**Figura A.4, p. 81**) a banda de deformação axial de C=C olefínica presente em **(3)**. Além disso, a banda de deformação axial de C=O de ácido carboxílico está deslocada para a esquerda em comparação com o espectro da substância **(3)** devido à carbonila não ser mais conjugada. Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (**Figuras C.7 e C.8, p. 100 e 101**) não há sinais correspondentes aos hidrogênios e carbonos olefínicos e os sinais dos hidrogênios e carbonos metilênicos (13 e 14) são observados em  $\delta$  2,91 e 2,66; 35,48 e 30,22; respectivamente.

A ativação do ácido carboxílico de **(4)** para posterior acilação foi realizada por tratamento de **(4)** com EDC e NHS, a temperatura ambiente, em diclorometano. O derivado **(5)** foi obtido com rendimento quantitativo (WADA, 2009).



O mecanismo proposto para a ativação do ácido carboxílico é mostrado a seguir - **Figura 4.5**. (CLAYDEN, 2001).

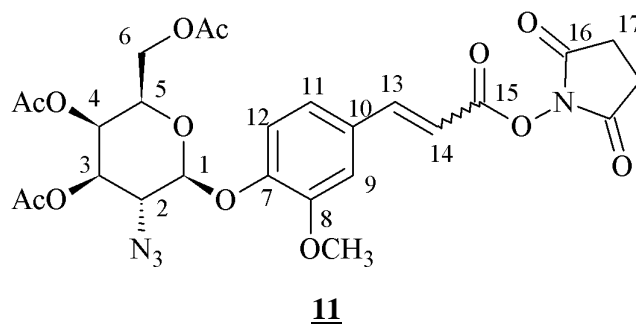


**Figura 4.5 - Proposta de mecanismo de ativação do ácido carboxílico**

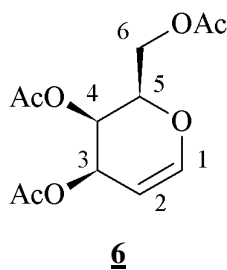
Não se observa no espectro no infravermelho de **(5)** - **Figura A.5, p. 82** - a banda de deformação axial de O-H de ácido carboxílico. Observa-se a banda relativa à deformação de C=O ( $1734\text{ cm}^{-1}$ ) característica desse tipo de éster. Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e DEPT 135

(Figura C.10 e C.11, p. 103 e 104) os sinais correspondentes a H-17 e a C-17 são observados em  $\delta$  2,84 e 25,45, respectivamente.

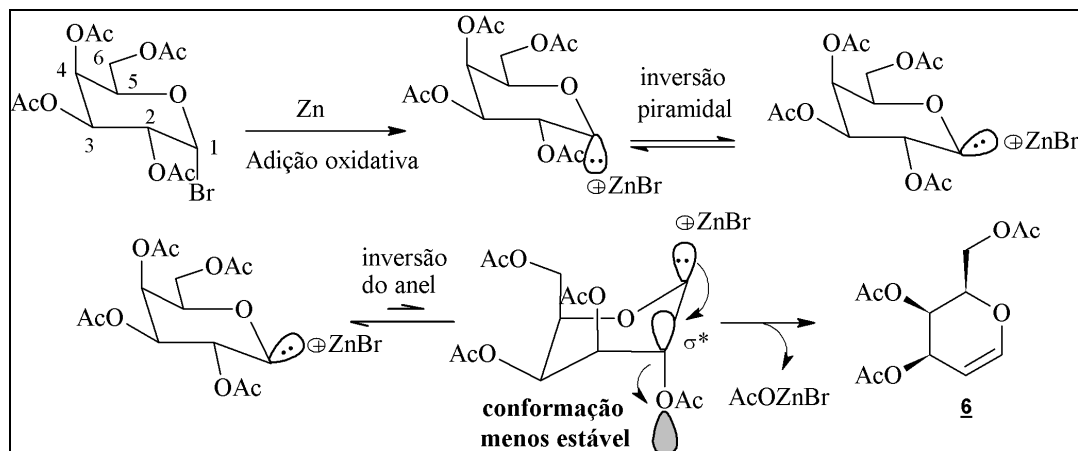
#### 4.2 Obtenção de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-azido-2-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-*E,Z*-[[[2-(succinimid-1-il)oxi]carbonil]etenil]-2-metoxifenila (**11**)



Inicialmente o tratamento do brometo de galactopiranosila (**1**) com zinco em pó em ácido acético glacial e água à temperatura entre -10 e -5°C forneceu o intermediário **6** (ZHAO, 2009). O produto bruto foi usado diretamente na próxima etapa.



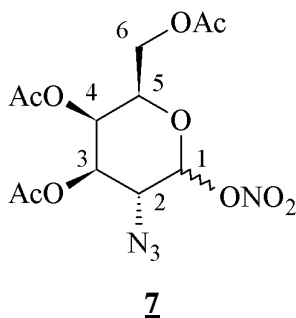
Uma proposta de mecanismo para a eliminação via organometálico de zinco é mostrada a seguir (Figura 4.6, p. 35).



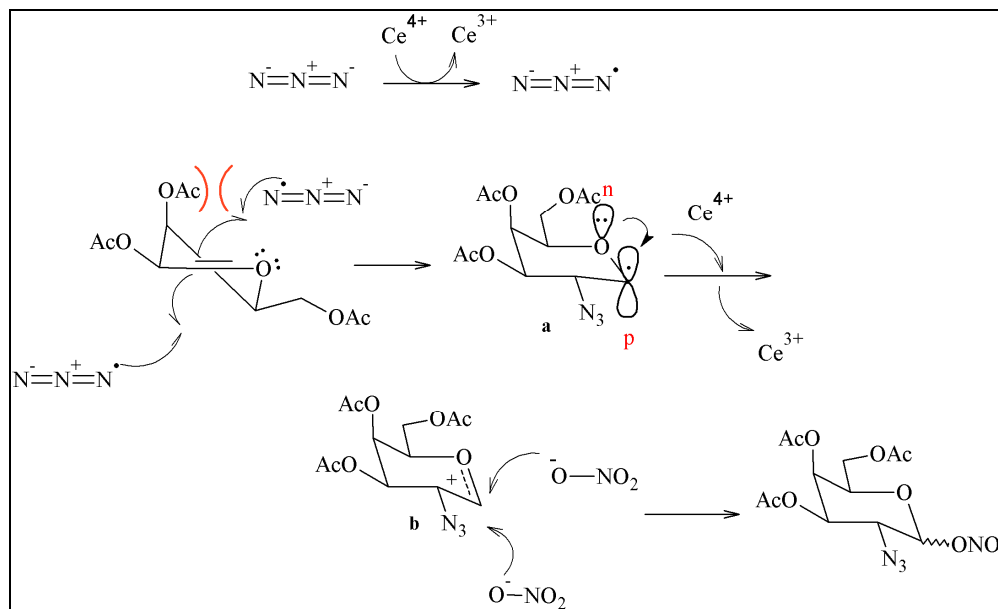
**Figura 4.6 - Mecanismo proposto para formação de (6)**

Na primeira etapa do mecanismo, o zinco metálico adiciona-se oxidativamente à ligação  $\sigma$  C-Br formando um organometálico de zinco. Os organometálicos de átomos eletropositivos como zinco apresentam um caráter iônico e logo o carbono da ligação C-Zn pode ser considerado um carbânion. Os carbânions, assim como as aminas, são capazes de sofrer inversão piramidal (SMITH, 2001) de modo que o par de elétrons não ligante do carbânion ocupe uma posição *anti* em relação ao grupamento acetiloxi ligado ao C-2. Na conformação menos estável do anel piranosídico, o orbital não ligante do carbânion encontra-se paralelo ao orbital  $\sigma^*$  da ligação C-O, com máxima superposição e conseqüente eliminação.

A etapa seguinte de síntese consistiu na azidonitração do intermediário (6). A reação de (6) com nitrato cérico amoniacal e azida de sódio em acetonitrila anidra forneceu o derivado azidonitrado (7) com 31% de rendimento a partir de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- $\alpha,\beta$ -galactopiranosose - 3 etapas (LEMIEUX, 1979).



O mecanismo proposto para a azidonitração é mostrado a seguir - **Figura 4.7, p. 36** (LEMIEUX, 1979).



**Figura 4.7 - Mecanismo proposto para a azidonitração**

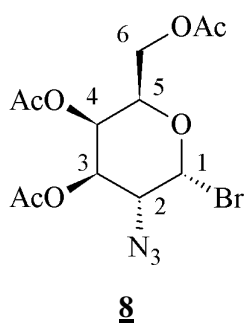
O radical azido é formado pela oxidação da azida por cério 4+. Esse radical ataca homoliticamente e regioseletivamente o C-2 da ligação dupla olefínica formando o glicosídeo radical (a) mais estável (estabilizado por efeito eletrônico  $n_{\text{O}} \rightarrow 2p_{\text{C}}$ ). A diastereosseletividade facial ocorre devido ao impedimento estérico proporcionado pelo grupo axial acetiloxi ligado ao C-4. Isso é confirmado pela falta de diastereosseletividade na azidonitração do análogo de (6) no qual o grupo acetiloxi de C-4 encontra-se em posição equatorial. O radical glicosídeo é oxidado pelo cério 4+ ao carbocátion (b). Novamente, devido ao efeito anomérico, o anômero  $\alpha$  é o produto majoritário.

No espectro no infravermelho de (7) - **Figura A.7, p. 83** - observam-se bandas referentes à deformação axial de  $\text{N}_3$  ( $2121 \text{ cm}^{-1}$ ), à deformação axial de C=O de éster ( $1742 \text{ cm}^{-1}$ ) e à deformação axial de nitrato ( $1660 \text{ cm}^{-1}$ ).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de (7) - **Figura C.12, p. 105** - são observados sinais referentes aos hidrogênios do anel galactopiranosídico ( $\delta$  6,35-4,09) e aos hidrogênios dos acetatos ( $\delta$  2,17-2,03). O espectro de  $^1\text{H}$  evidencia a estereoquímica do derivado azidonitrado (7). As constantes de acoplamento entre H-1/H-2 ( $J_{1,2} = 4,2 \text{ Hz}$ ); e H-2/H-3 ( $J_{2,3} = 11,3 \text{ Hz}$ ) apresentam valores característicos de acoplamento de hidrogênios axial-equatorial e axial-axial, respectivamente, indicando a formação do anômero  $\alpha$  de (7). Observa-se ainda pelo espectro de  $^1\text{H}$  traços do anômero  $\beta$  (**Figura C.13, p. 106**).

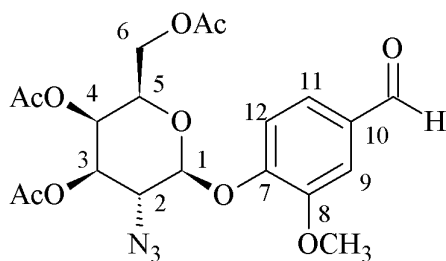
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **(7)** - **Figura C.14, p. 107** - observam-se os sinais referentes aos carbonos da carbonila dos acetatos ( $\delta$  170,18-169,68), aos carbonos do anel piranosídico ( $\delta$  96,82-55,85) e aos carbonos dos grupos metilas dos acetatos ( $\delta$  20,44). Os deslocamentos químicos de C-1 ( $\delta$  96,82) e de C-2 ( $\delta$  55,85) são típicos de carbono anomérico ligado ao grupo nitrato e C-2 ligado à azida, respectivamente.

Na etapa seguinte a reação do derivado azidonitrado **(7)** com brometo de lítio em acetonitrila à temperatura ambiente forneceu o brometo de azidogalactopiranosila **(8)** (LEMIEUX, 1979).



Como o fator de retenção de **(7)** e **(8)** foi o mesmo em várias misturas de eluentes, a evolução da reação foi controlada por tempo. É importante ressaltar que após 5 ou 24 horas decorridas de reação não há mudança significativa no rendimento o qual é avaliado na etapa seguinte já que o derivado **(8)** não é purificado nessa etapa de síntese. Novamente, devido ao efeito anomérico, o único anômero ao final da reação é o anômero  $\alpha$ . Conclui-se isso após ser isolado na reação de glicosilação somente o  $\beta$ -galactosídeo.

Similarmente à sequência anterior (seção **4.1, p. 28**), a vanilina foi glicosilada com o brometo de azidogalactopiranosila **(8)** em meio básico. O intermediário **(9)** foi obtido com 55% de rendimento a partir de **(7)** - 2 etapas.

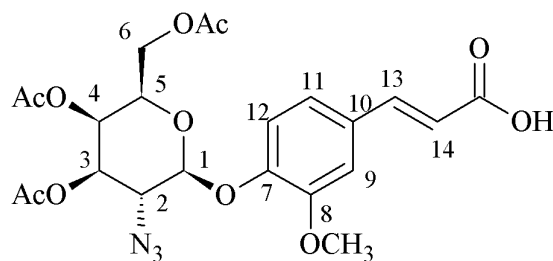
**9**

No espectro no infravermelho de **(9)** - **Figura A.9, p. 84** - observa-se a banda de deformação axial C=O de éster ( $1743\text{ cm}^{-1}$ ), de deformação axial de  $\text{N}_3$  ( $2115\text{ cm}^{-1}$ ), de deformação axial de C=O de aldeído aromático ( $1686\text{ cm}^{-1}$ ), de deformação axial de C=C de aromático ( $1592$  e  $1506\text{ cm}^{-1}$ ) e de deformação axial de C-O ( $1213$  e  $1031\text{ cm}^{-1}$ ).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **(9)** - **Figura C.16, p. 109** - observa-se o sinal referente ao hidrogênio do aldeído ( $\delta\ 9,84$ ), aos 3 hidrogênios aromáticos ( $\delta\ 7,40$ - $7,15$ ), aos hidrogênios da metoxila ( $\delta\ 3,88$ ) além dos sinais dos hidrogênios do anel galactopiranosídico e dos acetatos. A configuração  $\beta$  do glicosídeo foi atribuída com base na constante de acoplamento H-1/H-2 de  $7,9\text{ Hz}$ .

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **(9)** - **Figura C.17, p. 110** - observa-se o sinal referente ao carbono do aldeído ( $\delta\ 190,81$ ), aos 6 carbonos aromáticos ( $\delta\ 150,69$ - $110,39$ ), ao carbono da metoxila ( $\delta\ 55,90$ ) além dos sinais dos carbonos do anel galactopiranosídico e dos grupos metilas e carbonilas dos acetatos. Observa-se ainda que em relação ao análogo **(2)** da rota de síntese anterior (seção **4.1, p. 28**) o C-2 está mais blindado em **(9)** ( $\delta\ 60,51$ ) do que em **(2)** ( $\delta\ 68,30$ ). Isso é consequência da substituição do grupamento acetila por azido.

Novamente, analogamente a rota sintética anterior, reagiu-se o intermediário **(9)** com ácido malônico em piridina utilizando piperidina como catalisador a  $95^\circ\text{C}$ . O produto da condensação de Doebner **(10)** foi obtido com rendimento de  $97\%$ .

**10**

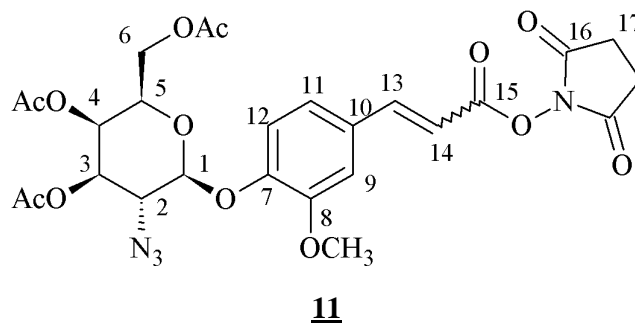
No espectro no infravermelho de **(10)** - **Figura A.10, p. 84** - observam-se as bandas de deformação axial de O-H de ácido carboxílico ( $3675\text{-}2360\text{ cm}^{-1}$ , centrado em  $3000\text{ cm}^{-1}$ ), de deformação axial de C=O de ácido carboxílico ( $1694\text{ cm}^{-1}$ ) e de deformação axial de C=C de alqueno ( $1630\text{ cm}^{-1}$ ).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura C.18, p. 111**), em relação ao espectro da substância **(9)**, não é observado o sinal referente ao hidrogênio de aldeído e são observados dois dupletos em  $\delta$  7,70 e 6,35 (H-13 e H-14) apresentando constante de acoplamento característica de hidrogênios de alqueno *trans* ( $J_{13,14} = 15,9\text{ Hz}$ ).

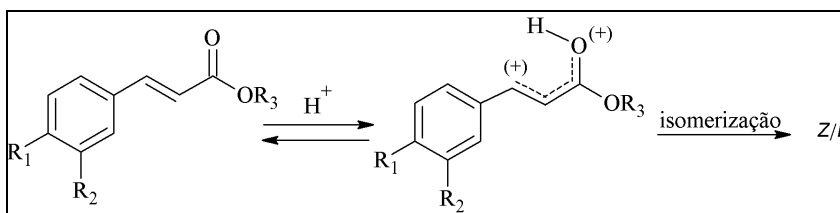
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura C.19, p. 112**), em relação ao espectro da substância **(9)**, observam-se dois novos sinais em  $\delta$  146,20 e 116,45 atribuídos a C-13 e C-14, respectivamente.

Diferentemente da rota de síntese anterior, o intermediário **(10)** não foi hidrogenado, pois foi melhor preservar o grupo azido para a redução a grupo amino somente na última etapa de síntese da série de glicodendrimeros derivados de D-galactosamina. Isso previne a necessidade da proteção e desproteção do grupo amino tornando a síntese mais objetiva.

A reação do intermediário **(10)** com NHS e EDC em diclorometano forneceu o derivado **(11)** que foi imediatamente utilizado na síntese dos glicodendrimeros e do monômero derivados de D-galactosamina. É interessante salientar que durante essa etapa de síntese ocorre isomerização da ligação dupla e o intermediário **(11)** é obtido como mistura dos isômeros *E* e *Z*.



A isomerização ocorre provavelmente devido à protonação da carbonila por traços de ácido presente no solvente diminuindo a barreira rotacional para isomerização da dupla olefínica por enfraquecimento da ligação  $\pi$  proporcionada pela estabilização por ressonância (**Figura 4.8**).



**Figura 4.8 - Proposta de mecanismo para a isomerização**

#### 4.3 Obtenção dos glicodendrimeros (**1a-1e**) e do monômero (**12**) derivados de D-galactose

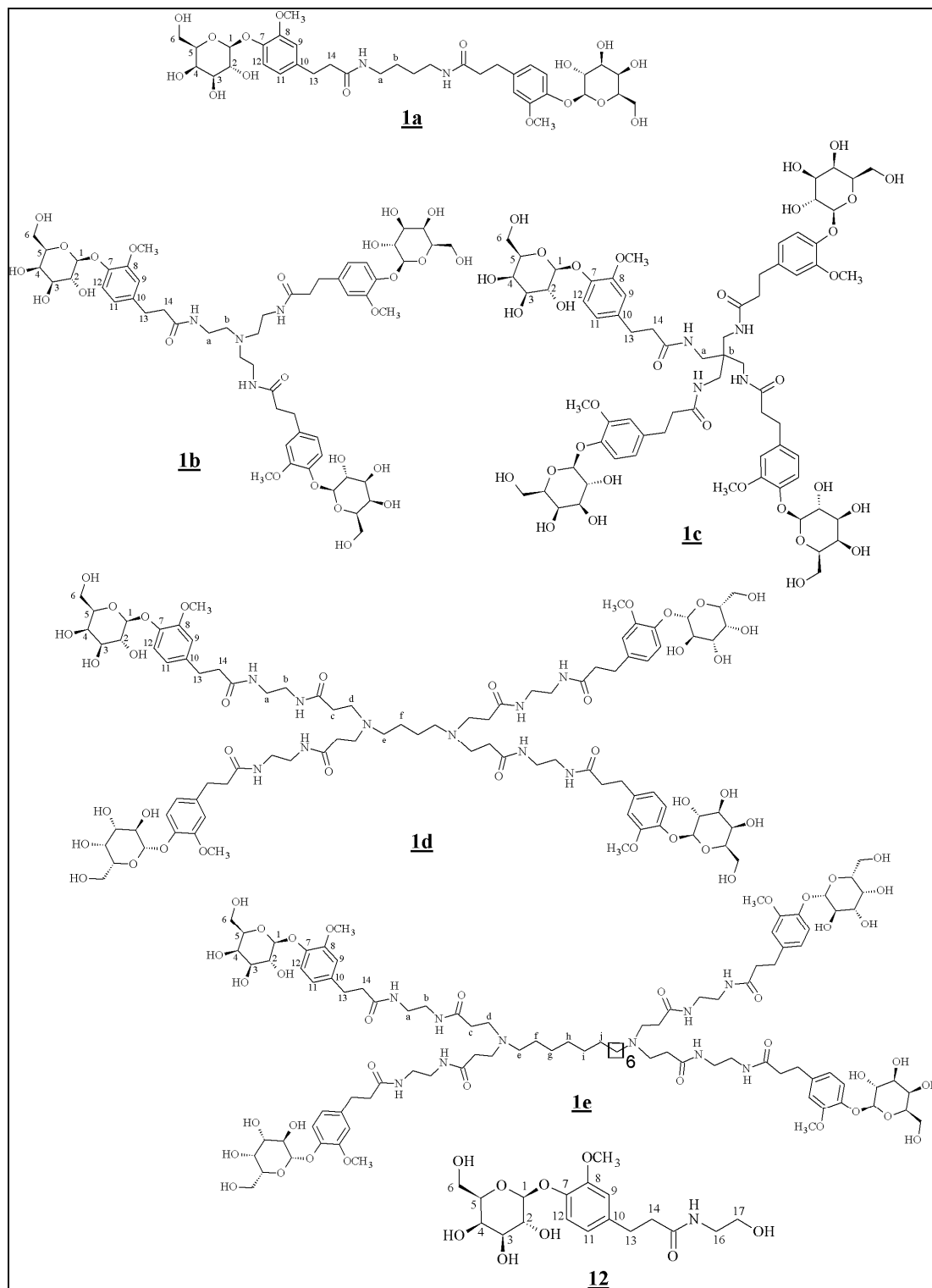
A síntese de cada membro dessa série foi realizada em um único frasco em duas etapas: etapa de acoplamento do éster ativado (**5**) com o núcleo adequado (**Figura 3.2, p. 26**) ou com a etanolamina seguida da metanólise dos grupos protetores (ASHTON, 1997).

Primeiramente, a reação de acoplamento do glicosídeo (**5**) com o núcleo ou etanolamina em um solvente capaz de formar uma mistura homogênea com os reagentes à temperatura ambiente forneceu os glicodendrimeros ou o monômero protegidos derivados de D-galactose.

Em seguida, o solvente foi evaporado, e no mesmo frasco o produto bruto da etapa de acoplamento foi tratado com metóxido de sódio em metanol a 0°C para remoção dos grupos acetilas protetores. Os glicodendrimeros (**1a**, **1b**, **1c**, **1d** e **1e**) foram obtidos com rendimento



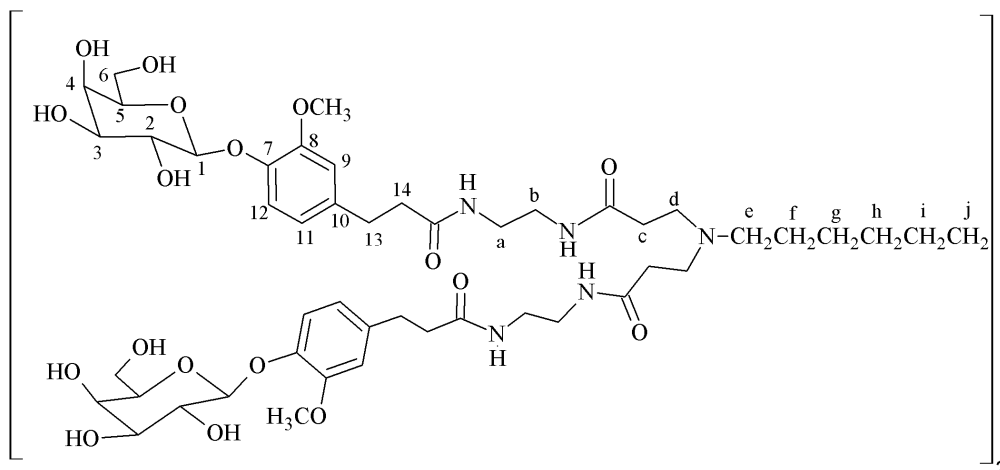
de 94, 75, 78, 80 e 90% respectivamente e o monômero (**12**) foi obtido com 85% de rendimento a partir de (**5**) - 2 etapas - **Figura 4.9**.



**Figura 4.9** - Glicodendrimeros (**1a-1e**) e monômero (**12**)

#### 4.4 Elucidação estrutural dos glicodendrimeros (**1a-e**) e do monômero (**12**) derivados de D-galactose

Para a elucidação estrutural dessa série, o glicodendrímtero (**1e**) será utilizado como base racional já que é o derivado de maior complexidade. Na **Figura 4.10** é mostrada uma estrutura simplificada do glicodendrímtero (**1e**) com as atribuições pertinentes dos sinais de hidrogênios e carbonos dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  (a omissão dos demais é devido à natureza simétrica e dendrímica da substância). As atribuições designadas por números são comuns a todos os dendrimeros dessa série já que originam do intermediário (**5**), o precursor glicosídico dos glicodendrimeros (as atribuições por números serão discutidas somente para o glicodendrímtero (**1e**) já que são repetição para os demais glicodendrimeros da série). As atribuições designadas por letras são originadas do núcleo e são diferentes para cada dendrímtero e por isso serão discutidas para cada membro da série.

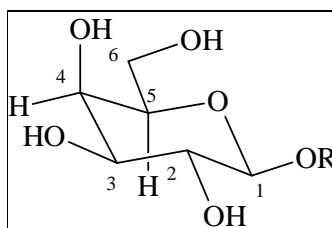


**Figura 4.10** - Estrutura química simplificada do glicodendrímtero **1e**

No espectro no infravermelho do glicodendrímtero (**1e**) - **Figura A.16, p. 87** - observam-se bandas de deformação axial de O-H e N-H ( $3686\text{-}3002\text{ cm}^{-1}$ ), de deformação axial de C=O de amida ( $1636\text{ cm}^{-1}$ ), de deformação axial C-N e de deformação axial C-O ( $1071\text{ cm}^{-1}$ ). Esse padrão de espectro de infravermelho é comum a todos os glicodendrimeros e não será mais abordado.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do glicodendrímtero (**1e**) - **Figuras C.31 e C.32, p. 124 e 125** - os sinais dos hidrogênios H-1, H-3 e H-4 do anel galactopiranosídico foram atribuídos com base

nos deslocamentos químicos, na multiplicidade e constantes de acoplamento. Observa-se um duplete ( $\delta$  4,78;  $J_{1,2}$  7,8 Hz; valor típico para acoplamento axial-axial de hidrogênios) correspondente a H-1 e esse é o mais desblindado entre os hidrogênios do anel galactopiranosídico pois é acetálico. O sinal correspondente a H-4 é um duplete ( $\delta$  3,69;  $J_{3,4}$  3,0 Hz valor típico para acoplamento equatorial-axial). H-4 é o segundo hidrogênio mais desblindado entre os hidrogênios do anel galactopiranosídico, pois ocupa posição equatorial e, portanto, situa-se no cone de desblindagem do anel. É importante salientar que o acoplamento entre H-4 e H-5 não é detectado. Um grupo substituinte retirador de elétrons diminui a constante de acoplamento entre hidrogênios vicinais. Aparentemente a redução é mais efetivamente transmitida quando o grupo se situa antiperiplanar a um dos hidrogênios (H-4 e H-5 estão antiperiplanares ao oxigênio do anel piranosídico e a OH-4, respectivamente) - **Figura 4.11** (ATTA-UR-RAHMAN, 1986).



**Figura 4.11 - Anel galactopiranosídico**

Observa-se um duplete duplo ( $\delta$  3,38;  $J_{2,3}$  9,6 Hz;  $J_{3,4}$  3,0 Hz; valores típicos para acoplamento axial-axial e axial-equatorial) referente ao H-3. Ainda no espectro de  $^1\text{H}$  atribui-se Ha, Hb, Hf e Hg-j,  $\text{NHC=O}$  e  $\text{OCH}_3$  pelos deslocamentos químicos e integrais dos seus sinais. Observa-se um duplete ( $\delta$  6,81;  $J_{9,11}$  1,6 Hz valor típico de acoplamento meta) na região de aromáticos referente ao H-9.

No mapa de contornos COSY (**Figura C.36, p. 129**) se observa as correlações entre H-1/H-2 e entre He/Hf. Utilizando essas correlações, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , o multiplete em  $\delta$  3,58-3,54 e o multiplete em  $\delta$  2,36-2,32 foram atribuídos aos hidrogênios H-2 e He respectivamente. A integral do sinal correspondente ao He sinaliza a presença de 12 hidrogênios dos quais somente quatro hidrogênios são atribuídos a He. Os oito hidrogênios restantes são atribuídos posteriormente.

No mapa de contornos HSQC (**Figura C.37, p. 130**) utilizando as correlações dos hidrogênios já atribuídos foi possível a atribuição de todos os carbonos ligados a estes hidrogênios que são C-1, C-2, C-3, C-4, C-9, Ca, Cb, Ce, Cf, Cg-Cj e  $\text{OCH}_3$ .

H-6 e H-6' são hidrogênios diastereotópicos, próximos aos centros quirais do anel galactopiranosídico, e no HSQC são observados ligados a um só carbono (C-6). Além disso, é possível observar o sinal correspondente a C-6 com fase inversa no espectro de DEPT 135 (**Figura C.35, p. 128**). Os sinais correspondentes a H-5 e C-5 foram atribuídos por exclusão.

No mapa de contornos HMBC (**Figura C.38 e C.39, p. 131 e 132**) foi possível a atribuição dos carbonos não hidrogenados aromáticos e de H-11, H-13 e H-14. Observam-se correlações  $^3\text{J}$  entre H-1/C-7,  $\text{OCH}_3$ /C-8 e H-14/C-10. A correlação H-13/C-9 mostra que o sinal correspondente a H-13 está junto ao sinal correspondente a He no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

Os sinal correspondente ao Hd ( $\delta$  2,60) foi atribuído pela correlação  $^3\text{J}$  entre Hd/Ce no mapa de contornos HMBC. No mapa de contornos COSY observa-se ainda a correlação entre Hc/Hd o que confirma a atribuição desse sinal e possibilita a atribuição de Hc

No espectro de massas do glicodendrímico (**1e**) - **Figura B.5, p. 92** - é observado o pico base em  $m/z$  1010,4 ( $\text{M}+2\text{H}^+$ ).

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do glicodendrímico (**1d**) - **Figura C.28 e C.29, p. 121 e 122** - são idênticos aos do glicodendrímico (**1e**) exceto pela ausência dos sinais referentes aos Hg-Hj e Cg-Cj.

No espectro de massas do glicodendrímico (**1d**) - **Figura B.4, p. 91** - é encontrado um pico em  $m/z$  976,2 ( $\text{M}+2\text{Na}^+$ ).

Os dados espectrométricos para as demais substâncias dessa série são mostrados nas **Tabelas 1, 2 e 3, p. 45**.

**Tabela 1 - Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de  $^1\text{H}$  em DMSO dos glicodendrimeros (**1a**, **1b** e **1c**) e do monômero (**12**)**

Substância	$\delta/\text{ppm}$				Figura/ página
	H <sub>a</sub>	H <sub>b</sub>	H-16	H-17	
Glicodendrímtero <b>1a</b>	3,01	1,33	-	-	C.21/114
Glicodendrímtero <b>1b</b>	3,10	2,48	-	-	C.23/116
Glicodendrímtero <b>1c</b>	2,72-2,66	-	-	-	C.25/118
<b>12</b>	-	-	3,09	3,63-3,41	C.40/133

**Tabela 2 - Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de  $^{13}\text{C}$  em DMSO dos glicodendrimeros (**1a**, **1b** e **1c**) e do monômero (**12**)**

Substância	$\delta/\text{ppm}$				Figura/ Página
	Ca	Cb	C-16	C-17	
Glicodendrímtero <b>1a</b>	38,12	26,58	-	-	C.22/115
Glicodendrímtero <b>1b</b>	36,94	53,49	-	-	C.24/117
Glicodendrímtero <b>1c</b>	39,04	-	-	-	C.27/120
<b>12</b>	-	-	41,47	59,89	C.41/134

**Tabela 3 - Picos encontrados no espectro de massas dos glicodendrimeros (**1a**, **1b** e **1c**) e do monômero (**12**)**

Substância	E.M. (m/z)	Figura/página
Glicodendrímtero <b>1a</b>	792,0 (M + Na <sup>+</sup> )	B.1/90
Glicodendrímtero <b>1b</b>	1167,3 (M + H <sup>+</sup> )	B.2/90
Glicodendrímtero <b>1c</b>	769,7 (M + 2Na <sup>+</sup> )	B.3/91
<b>12</b>	424,2 (M + H <sup>+</sup> )	B.6/92

#### 4.5 Obtenção dos glicodendrimeros (**2a** e **2b**) e do monômero (**13**) derivados de D-galactosamina

A síntese de cada membro dessa série foi realizada em um único frasco em três etapas: etapa de acoplamento do éster ativado (**11**) com o núcleo adequado (**Figura 3.2, p. 26**) ou com a etanolamina seguida da metanólise dos grupos protetores e hidrogenação catalítica.

Primeiramente, a reação de acoplamento do glicosídeo (**11**) com o núcleo ou etanolamina em um solvente capaz de formar uma mistura homogênea com os reagentes à temperatura ambiente forneceu os glicodendrimeros ou o monômero protegidos derivados de 2-azido-2-desoxi-D-galactose.

Em seguida, o solvente foi evaporado, e no mesmo frasco o produto bruto da etapa de acoplamento foi tratado com metóxido de sódio em metanol a 0°C para metanólise dos grupos acetatos protetores. O solvente foi novamente removido e finalmente foi realizada a hidrogenação catalítica utilizando Pd/C como catalisador para redução simultânea das ligações duplas olefínicas e conversão dos grupamentos azida em aminas fornecendo os glicodendrîmeros derivados de D-galactosamina.

Os glicodendrîmeros **2a** e **2b** (Figura 4.12) foram obtidos com rendimento de 62 e 63% respectivamente, e o monômero **13** foi obtido com 72% de rendimento a partir de **11** - 3 etapas.

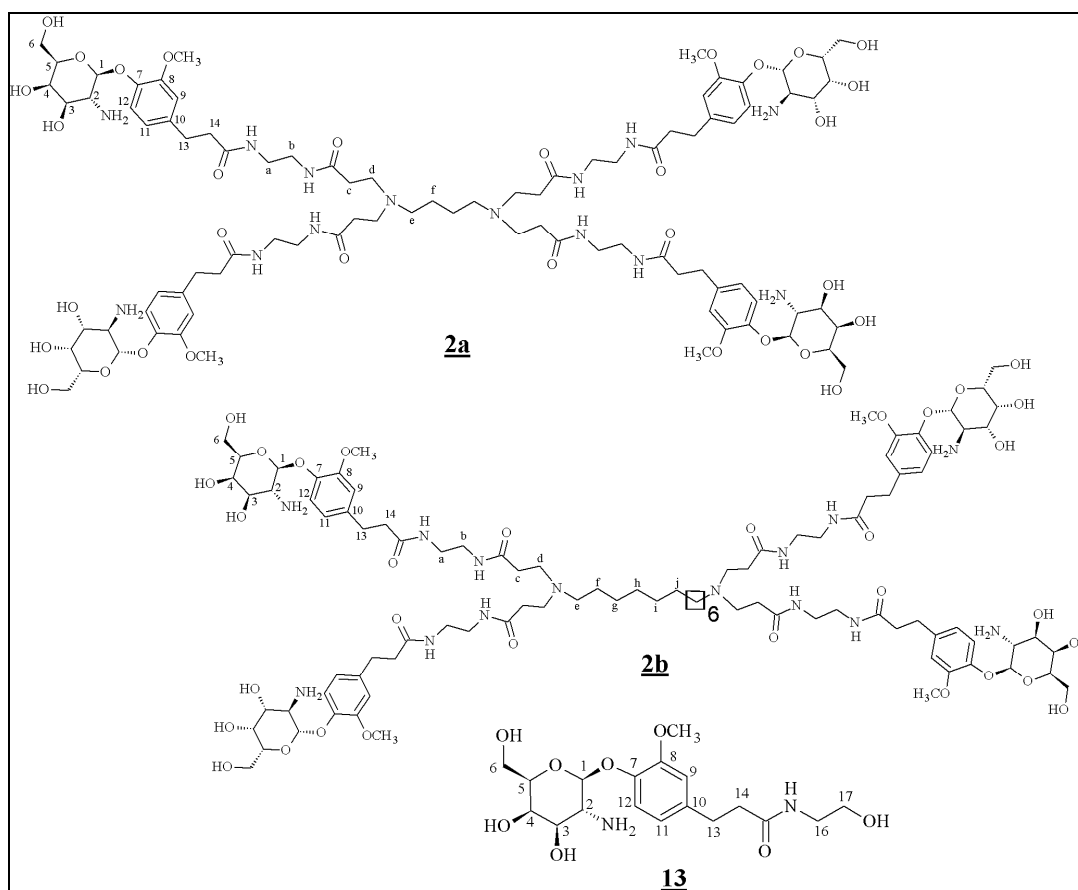


Figura 4.12 - Glicodendrîmeros (**2a** e **2b**) e monômero (**13**)

#### 4.6 Elucidação estrutural dos glicodendrímeros (**2a** e **2b**) e do monômero (**13**) derivados de D-galactosamina

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  dos glicodendrímeros **2a** e **2b** e do monômero (**13**) são idênticos aos espectros dos análogos da série D-galactose exceto pelo deslocamento químico dos sinais correspondentes ao H-2 e ao C-2 e esses sinais apresentam deslocamentos típicos para um grupo amino como substituinte.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do glicodendrímero **2a** (Figura C.44, p. 137) observa-se o sinal correspondente ao H-2 em  $\delta$  2,99. Já o sinal correspondente a C-2 foi observado em  $\delta$  53,20.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do glicodendrímero **2b** (Figura C.47, p. 140) observa-se o sinal correspondente ao H-2 em  $\delta$  2,98. Já o sinal correspondente ao C-2 foi observado em  $\delta$  53,23 no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura C.48, p. 141).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **13** (Figura C.50, p. 143) observa-se o sinal correspondente ao H-2 em  $\delta$  3,00. Já o sinal correspondente ao C-2 foi observado em  $\delta$  53,19 no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura C.51, p. 144).

No espectro de massas de **13** (Figura B.7, p. 93) é encontrado um pico em  $m/z$  401,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Não foi possível obter espectros de massas de qualidade para os glicodendrímeros **2a** e **2b**, possivelmente pela geração de moléculas multi protonadas e/ou cationizadas. Isso pode ser atribuído a presença de seis grupos aminos básicos nesses glicodendrímeros (CROTTI, 2006).

## 5 PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 Material e métodos gerais

As temperaturas e faixas de fusão foram determinadas em aparelho Microquímica MQAPF 301 (Laboratório de Química Farmacêutica, FaFar, UFMG) e não foram corrigidas. Os glicodendrímeros decompõem-se antes do ponto de fusão.

Os valores de poder rotatório específico foram medidos em polarímetro ADP220 Bellinghan + Stanley Ltd. (Laboratório de Química Farmacêutica, FaFar, UFMG).

Os espectros no infravermelho foram obtidos em aparelho Spectrum One, Perkin-Elmer com sistema ATR (Laboratório de Química Farmacêutica, FaFar, UFMG). Todas as deformações apresentadas na descrição dos espectros no infravermelho correspondem a deformações axiais salvo quando especificadas.

Os espectros de massas foram obtidos em aparelho Waters Quattro LC Triple Quadrupolar Mass Spectrometer (Centro de Estudos e Desenvolvimento Analítico Farmacêutico - CEDAFAR, FaFar, UFMG).

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , assim como os demais experimentos de RMN, foram registrados em espectrômetros Bruker Avance DPX-200 ou DRX-400 (Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear de Alta Resolução - LAREMAR, Departamento de Química ICEX, UFMG). Como referência interna foi utilizado o tetrametilsilano (TMS). O programa da Bruker TOPSPIN 1.3 foi utilizado para processar os espectros. A numeração utilizada para a atribuição dos átomos de hidrogênio e carbono de todas as estruturas químicas presentes neste trabalho são para facilitar a identificação dos sinais nos espectros de RMN; não há nenhuma correlação com a nomenclatura IUPAC.

A evolução das reações foi acompanhada por cromatografia em camada delgada de sílica (CCD) com 0,25 mm de espessura de sílica (sílica gel 60G Merck) utilizando-se como revelador solução de ácido sulfúrico 15% (v/v) em etanol.



As purificações por cromatografia em coluna de sílica (CCS) foram realizadas com sílica gel 60 (0,063-0,200 mm/70-230 mesh Merck).

As purificações por *size exclusion chromatography* (SEC) foram realizadas com Sephadex LH-20 (25-100  $\mu$ ).

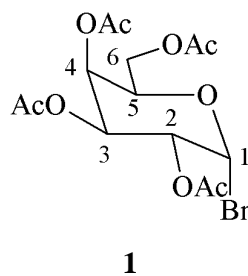
O tetraidrofurano anidro foi obtido pelo tratamento com finas lascas de sódio metálico e benzofenona, como indicador, sob refluxo até que a solução adquirisse coloração azul. O solvente foi destilado e utilizado imediatamente.

O metanol anidro foi obtido pelo tratamento com magnésio metálico e iodo sob refluxo durante 30 minutos seguido de destilação.

A solução de metóxido de sódio em metanol foi preparada pela solubilização de dois cubos de sódio metálico de aproximadamente 1 mm<sup>3</sup> em 3 mL de metanol anidro.

## 5.2 Síntese dos glicosídeos (5) e (11)

### 5.2.1 Obtenção de brometo de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosila (1)



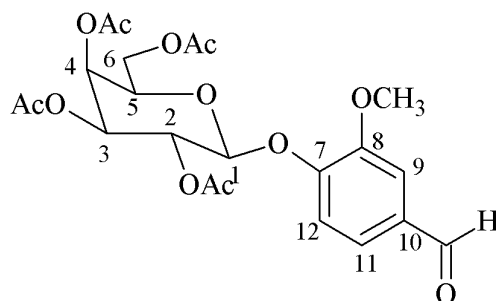
A um balão de fundo redondo de 250 mL contendo 100 mL (1,06 mol) de anidrido acético foram adicionados, gota-a-gota, lentamente, 24,7 mL (0,218 mol) de HBr 48% (p/p) sob agitação magnética a 0°C. A solução formada foi transferida para um funil de adição e, em seguida, adicionada a um balão de fundo redondo de 500 mL contendo uma solução de 10 g (25,6 mmol) de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- $\alpha,\beta$ -galactopiranosose e 75 mL de diclorometano anidro sob agitação magnética a 0°C. A temperatura foi elevada, gradualmente, até a ambiente. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente diclorometano/acetato de etila 9:1). Após o término da reação (duas horas) a mistura foi vertida em um erlenmeyer com gelo pilado e submetida à extração com diclorometano (3 x 50 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio até pH 9 e posteriormente com água destilada até à neutralidade. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório. Foram obtidos 10,61 g de um óleo transparente o qual foi utilizado nas etapas seguintes sem purificação.

F.M.: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>9</sub>

M.M.: 411 g/mol

IV ( $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 1740 (C=O); 1208 (C-C(=O)-O); 1043 (O-C-C).

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

**2**

A um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados 12,16 g (80 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído, 3,06 g (73 mmol) de hidróxido de lítio monoidratado e 23 mL de água destilada. A suspensão formada foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente. Após 10 minutos, adicionou-se uma solução de 10,52 g do brometo de galactopiranosila (**1**) em 30 mL de acetona. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente diclorometano/acetato de etila 9:1). Após o término da reação (duas horas), a mistura foi vertida em uma cápsula de porcelana, a acetona foi evaporada e adicionaram-se 50 mL de água. A fase aquosa resultante foi submetida à extração com diclorometano (2 x 50 mL). As fases orgânicas reunidas foram submetidas à extração com solução de hidróxido de sódio 1,0 mol/L (3 x 100 mL) e lavadas com água destilada até pH 7. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente em evaporador rotatório. Ao sólido resultante adicionou-se acetona até solubilização (~ 5,0 mL) e precipitou-se com 200 mL de água destilada. Obtiveram-se 8,52 g de um sólido branco (68% de rendimento; a partir de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- $\alpha,\beta$ -galactopiranosose - 2 etapas).

F.M.: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>12</sub>

M.M.: 482 g/mol

Faixa de fusão: 123,0-123,8 °C lit: 124-125°C (MOHRI, 2003)

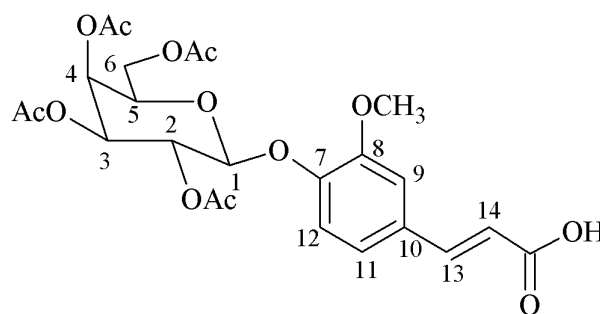
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> -24,0 (c 1,0, MeOH) lit: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> -3,5 (c 1,0, MeOH) (OLSUFYEVA, 2003)

**IV** ( $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2867 (C-H de aldeído); 1752 e 1740 (C=O de éster); 1693 (C=O de aldeído); 1588, 1515 e 1454 (C=C); 1224 (C-C(=O)-O); 1040 (O-C-C).

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\delta/\text{ppm}$ ;  $J/\text{Hz}$ ;  $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz): 9,89 (s; 1H;  $\text{CHO}$ ); 7,44-7,41 (m; 2H; H-9 e H-11); 7,24 (d; 1H; H-12;  $J_{11,12} = 8,4$ ); 5,56 (dd; 1H; H-2;  $J_{1,2} = 8,0$ ;  $J_{2,3} = 10,2$ ); 5,47 (d; 1H; H-4;  $J_{3,4} = 3,2$ ); 5,13 (dd; 1H; H-3;  $J_{2,3} = 10,2$ ;  $J_{3,4} = 3,2$ ); 5,07 (d; 1H; H-1;  $J_{1,2} = 8,0$ ); 4,30-4,05 (m; 3H; H-5, H-6 e H-6'); 3,90 (s; 3H;  $\text{OCH}_3$ ); 2,18; 2,08; 2,06; 2,02 (s; 12H;  $\text{COCH}_3$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\delta/\text{ppm}$ ;  $\text{CDCl}_3$ ; 50 MHz): 190,83 ( $\text{CHO}$ ); 170,22; 170,09; 169,25 ( $\text{COCH}_3$ ); 151,15; 150,77 (C-7 e C-8); 132,57 (C-10); 125,28 (C-11); 117,72 (C-9); 110,56 (C-12); 100,15 (C-1); 71,12 (C-3); 70,43 (C-5); 68,30 (C-2); 66,69 (C-4); 61,21 (C-6); 55,98 ( $\text{OCH}_3$ ); 20,53 ( $\text{COCH}_3$ ).

### 5.2.3 Obtenção de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-*E*-[(2-carboxi)etenil]-2-metoxifenila (**3**)



**3**

A um balão de 50 mL adicionaram-se 2,0 g (4,15 mmol) de (**2**), 2,6 g (25 mmol) de ácido malônico, 6,5 mL de piridina anidra e 0,5 mL de piperidina. O balão foi acoplado a um condensador de refluxo o qual foi cerrado com um tubo de cloreto de cálcio. A mistura foi mantida a 95°C sob agitação magnética. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente acetato de etila/hexano 1:1). Após o término da reação (aproximadamente 3 horas), adicionou-se gelo pilado e acidificou-se com solução de ácido clorídrico 6,0 mol/L até pH 1.

A suspensão formada foi submetida à extração com diclorometano (2 x 50 mL), e as fases orgânicas reunidas lavadas com água destilada até pH 7. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado em evaporador rotatório. Foram obtidos 2,17 g de um sólido branco (96% de rendimento).

F.M.:  $C_{24}H_{28}O_{13}$

M.M.: 524 g/mol

Faixa de fusão: 77-80 °C

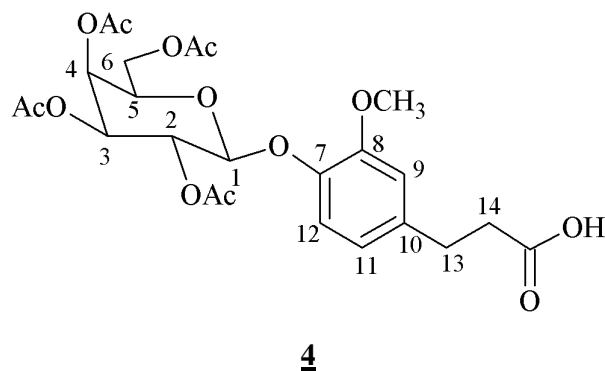
$[\alpha]_D^{21}$  -10 (c 1,0,  $CHCl_3$ )

**IV** ( $\bar{\nu}/cm^{-1}$ ): 3681-2364 (O-H; centrado em 3000); 1744 (C=O de éster); 1686 (C=O de ácido carboxílico); 1631 (C=C de alqueno); 1598 e 1509 (C=C de aromático); 1212 (C-O); 1032 (C-O-C).

**RMN de  $^1H$**  ( $\delta/ppm$ ; J/Hz;  $CDCl_3$ ; 200 MHz): 7,71 (d; 1H; H-13;  $J_{13,14} = 15,8$ ); 7,12-7,09 (m; 3H; H-9, H-11 e H-12); 6,35 (d; 1H; H-14;  $J_{13,14} = 15,8$ ); 5,53 (dd; 1H; H-2;  $J_{1,2} = 8,0$ ;  $J_{2,3} = 10,4$ ); 5,45 (d; 1H; H-4;  $J_{3,4} = 3,1$ ); 5,12 (dd; 1H; H-3;  $J_{2,3} = 10,4$ ;  $J_{3,4} = 3,1$ ); 4,98 (d; 1H; H-1;  $J_{1,2} = 8,0$ ); 4,35-4,00 (m; 3H; H-5, H-6 e H-6'); 3,86 (s; 3H;  $OCH_3$ ); 2,18; 2,09; 2,05; 2,02 (s; 12H;  $COCH_3$ ).

**RMN de  $^{13}C$**  ( $\delta/ppm$ ;  $CDCl_3$ ; 50 MHz): 171,90; 170,61; 170,48; 169,68 ( $\underline{C}OCH_3$  e  $\underline{C}OOH$ ); 150,81 (C-8); 148,48 (C-7); 146,39 (C-13); 130,55 (C-10); 122,25 (C-12); 119,23 (C-11); 116,73 (C-14); 111,66 (C-9); 100,89 (C-1); 71,23; 70,81 (C-3 e C-5); 68,71 (C-2); 67,02 (C-4); 61,47 (C-6); 56,24 ( $\underline{O}CH_3$ ); 20,80 ( $\underline{C}OCH_3$ ).

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



A um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 0,5 g (0,95 mmol) de (**3**), 5,0 mL de THF anidro e 20 % (p/p) de catalisador (Pd/C). O balão foi selado com septo de borracha. Substituiu-se o ar atmosférico do balão por nitrogênio e, em seguida, por hidrogênio. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 24 horas. Após esse período, o catalisador foi removido por filtração e o solvente evaporado em evaporador rotatório. Foi obtido 0,450 g de um sólido branco (90% de rendimento).

F.M.: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>13</sub>

M.M.: 526 g/mol

Faixa de fusão: 77-78 °C

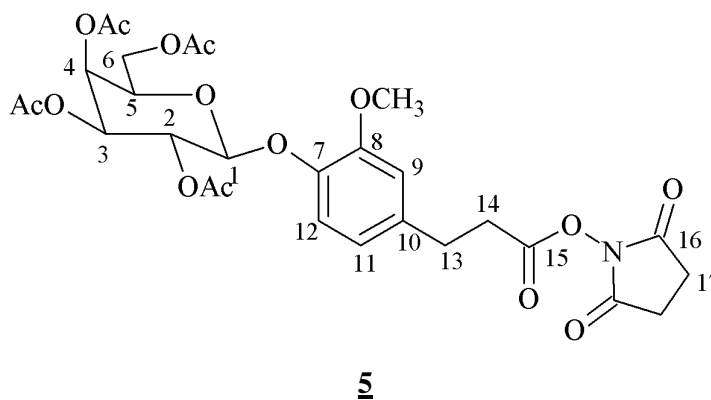
$[\alpha]_D^{21}$  -8 (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>)

**IV** ( $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3675-2410 (O-H; centrado em 3000); 1743 (C=O); 1593 e 1512 (C=C); 1212 (C-C(=O)-O); 1035 (O-C-C).

**RMN de <sup>1</sup>H** ( $\delta/\text{ppm}$ ; J/Hz; CDCl<sub>3</sub>; 200 MHz): 7,05 (d; 1H; H-12; J<sub>11,12</sub> = 8,1); 6,76 (s; 1H; H-9); 6,72 (d; 1H; H-11; J<sub>11,12</sub> = 8,1); 5,49 (dd; 1H; H-2; J<sub>1,2</sub> = 7,9; J<sub>2,3</sub> = 10,5); 5,44 (d; 1H; H-4; J<sub>3,4</sub> = 3,4); 5,1 (dd; 1H; H-3; J<sub>2,3</sub> = 10,5; J<sub>3,4</sub> = 3,4); 4,88 (d; 1H; H-1; J<sub>1,2</sub> = 7,9); 4,29-4,1 (m; 2H; H-6 e H-6'); 3,97 (t; 1H; H-5; J<sub>5,6</sub> = 6,6); 3,81 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 2,91 (t; 2H; H-13; J<sub>13,14</sub> = 7,4); 2,66 (t; 2H; H-14; J<sub>13,14</sub> = 7,4); 2,18; 2,09; 2,04; 2,01 (s; 12H; COCH<sub>3</sub>).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\delta/\text{ppm}$ ;  $\text{CDCl}_3$ ; 50 MHz): 178,00 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 170,38; 170,30; 170,18; 169,52 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 150,39 (C-8); 144,63 (C-7); 136,77 (C-10); 120,18; 120,02 (C-11 e C-12); 112,80 (C-9); 101,34 (C-1); 70,67 (C-3 e C-5); 68,65 (C-2); 66,85 (C-4); 61,18 (C-6); 55,91 ( $\text{OCH}_3$ ); 35,48 (C-14); 30,22 (C-13); 20,54 ( $\text{COCH}_3$ ).

### 5.2.5 Obtenção de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-[[[2-(succinimid-1-il)oxi]carbonil]etil]-2-metoxifenila (**5**)



A um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados 1,0 g (1,90 mmol) de (**4**), 0,600 g (3,04 mmol) de EDC, 0,350 g (3,04 mmol) de NHS e 20 mL de diclorometano anidro. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente e o balão fechado com tubo de cloreto de cálcio. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente acetato de etila/hexano 7:3). Após o término da reação (3 horas), adicionaram-se 30 mL de diclorometano ao balão e a solução foi vertida em um funil de separação. A fase orgânica foi submetida à extração com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 50 mL), secada com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório. Obteve-se 1,17 g de um sólido branco (rendimento quantitativo).

F.M.:  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_{15}$

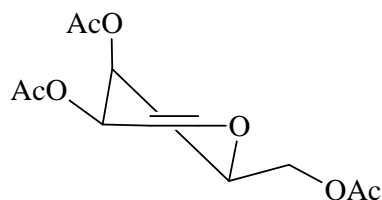
M.M.: 624 g/mol

**IV** ( $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 1734 (C=O); 1594 e 1513 (C=C); 1210 (C-C(=O)-O); 1035 (O-C-C).

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\delta/\text{ppm}$ ;  $J/\text{Hz}$ ;  $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz): 7,07 (d; 1H; H-12;  $J_{11,12} = 8,1$ ); 6,77 (s; 1H; H-9); 6,73 (d; 1H; H-11;  $J_{11,12} = 8,1$ ); 5,49 (dd; 1H; H-2;  $J_{1,2} = 8,0$ ;  $J_{2,3} = 10,6$ ); 5,43 (d; 1H; H-4;  $J_{3,4} = 3,5$ ); 5,09 (dd; 1H; H-3;  $J_{2,3} = 10,6$ ;  $J_{3,4} = 3,5$ ); 4,88 (d; 1H; H-1;  $J_{1,2} = 8,0$ ); 4,28-4,10 (m; 2H; H-6 e H-6'); 3,97 (t; 1H; H-5;  $J_{5,6} = 6,5$ ); 3,82 (s; 3H;  $\text{OCH}_3$ ); 2,98 (t; 2H; H-13;  $J_{13,14} = 6,2$ ); 2,91 (t; 2H; H-14;  $J_{13,14} = 6,2$ ); 2,84 (s; 4H; H-17); 2,18; 2,09; 2,04, 2,01 (s; 12H;  $\text{COCH}_3$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  de DEPT 135** ( $\delta/\text{ppm}$ ;  $\text{CDCl}_3$ ; 50 MHz): 120,18; 120,07 (C-11 e C-12); 112,66 (C-9); 101,33 (C-1); 70,74; 70,63 (C-3 e C-5); 68,57 (C-2); 66,80 (C-4); 61,15 (C-6); 55,89 ( $\text{OCH}_3$ ); 32,63 (C-14); 30,05 (C-13); 25,45 (C-17); 20,53 ( $\text{COCH}_3$ ).

### 5.2.6 Obtenção de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal (**6**)



**6**

A um balão de fundo redondo de 250 mL foram adicionados 17,17 g (0,26 mol) de zinco em pó, 18 mL de água destilada e 55 mL de ácido acético glacial. A suspensão formada foi mantida entre -5 e -10°C sob agitação magnética. O balão foi acoplado a um funil de adição e uma solução de 10,24 g do brometo de galactopiranosila (**1**) em 55 mL de ácido acético glacial foi adicionada gota-a-gota. Após a adição, a temperatura foi mantida a 0°C. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente diclorometano/acetato de etila 9:1). Após o término da reação (aproximadamente 2 horas), a suspensão foi filtrada a vácuo e o filtrado foi submetido à extração com diclorometano (3 x 50 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio até pH 9 e posteriormente com água destilada até pH 7. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente



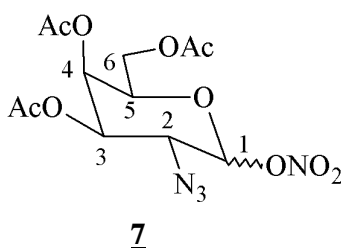
foi evaporado em evaporador rotatório. Foram obtidos 6,05 g de um óleo levemente amarelo o qual foi utilizado na próxima etapa sem purificação.

F.M.:  $C_{12}H_{16}O_7$

M.M.: 272 g/mol

IV ( $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 1737 (C=O); 1651 (C=C de alqueno cis); 1212 (C-C(=O)-O); 1030 (O-C-C).

### 5.2.7 Obtenção de nitrato de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-azido-2-desoxi- $\alpha,\beta$ -D-galactopiranosila (7)



A um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados 12,65 g (23,1 mmol) de nitrato cérico amoniacal e 0,75 g (11,5 mmol) de azida de sódio. Os reagentes foram misturados mecanicamente com o auxílio de um bastão de vidro. O balão foi acoplado a um funil de adição e uma solução de 2,11 g de galactal (**6**) em 42 mL de acetonitrila anidra foi adicionada, gota-a-gota, sob banho de gelo, à mistura sólida. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente hexano/acetato de etila 6:4). Após o término da reação (aproximadamente 5 horas), a mistura foi vertida em um funil de adição ao qual se adicionaram 50 mL de éter etílico gelado e 50 mL de água destilada gelada. O funil foi agitado vigorosamente, separou-se a fase orgânica e lavou-se com água gelada (3 x 50 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado em evaporador rotatório. Purificou-se o óleo amarelo obtido por CCS (eluente hexano/EtOAc 8:2). Foi obtido 1,0 g de um semi-sólido (31% de rendimento; a partir de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- $\alpha,\beta$ -galactopiranosose - 3 etapas).

F.M.:  $C_{12}H_{16}N_4O_{10}$

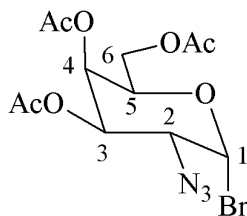
M.M.: 376 g/mol

IV ( $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2121 ( $\text{N}_3$ ); 1742 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1660 ( $\text{O}-\text{NO}_2$ ); 1208 ( $\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}$ ); 1047 ( $\text{O}-\text{C}-\text{C}$ ).

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\delta/\text{ppm}$ ; J/Hz;  $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz): 6,35 (d; 1H; H-1;  $J_{1,2} = 4,2$ ); 5,50 (d; 1H; H-4;  $J_{3,4} = 2,7$  Hz); 5,25 (dd; 1H; H-3;  $J_{2,3} = 11,3$ ;  $J_{3,4} = 2,7$  Hz); 4,37 (t; 1H; H-5;  $J_{5,6} = 6,9$ ); 4,17-4,09 (m; 3H; H-2, H-6 e H-6'); 2,17; 2,07; 2,03 (s; 9H;  $\text{COCH}_3$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\delta/\text{ppm}$ ;  $\text{CDCl}_3$ ; 50 MHz): 170,18; 169,68; 169,39 ( $\text{COCH}_3$ ); 96,82 (C-1); 69,41; 68,49 (C-3 e C-5); 66,54 (C-4); 60,83 (C-6); 55,85 (C-2); 20,44 ( $\text{COCH}_3$ ).

### 5.2.8 Obtenção de brometo de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-azido-2-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranosila (8)



**8**

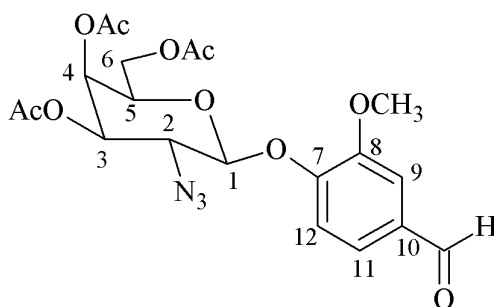
A um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados 2,5 g (6,7 mmol) de (7), 2,91 g (33,5 mmol) de brometo de lítio e 25 mL de acetonitrila anidra. A mistura foi mantida a temperatura ambiente, sob agitação magnética e o balão fechado com tubo de cloreto de cálcio. Após 5 horas, verteu-se a mistura em um funil de separação e adicionaram-se 60 mL de diclorometano. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 50 mL), secada com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente em evaporador rotatório. Foram obtidos 2,18 g de um óleo amarelado que foi utilizado na próxima etapa sem purificação.

F.M.:  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_7$

M.M.: 394 g/mol

IV ( $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2113 ( $\text{N}_3$ ); 1743 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1208 ( $\text{C}-(\text{C}=\text{O})-\text{O}$ ); 1086 ( $\text{O}-\text{C}-\text{C}$ ).

### 5.2.9 Obtenção de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-azido-2-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (**9**)



**9**

A um balão de fundo redondo de 25 mL foi adicionado 1,51 g (9,95 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído, 0,38 g (9 mmol) de hidróxido de lítio monoidratado e 3,0 mL de água destilada. A suspensão formada foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente. Após 10 minutos, adicionou-se uma solução de 1,26 g de (**8**) em 4,5 mL de acetona à suspensão. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente hexano/acetato de etila 8:2). Após o término da reação (2 horas), a mistura foi vertida em cápsula de porcelana, a acetona foi evaporada e adicionaram-se 45 mL de diclorometano. A fase orgânica resultante foi submetida à extração com solução de hidróxido de sódio 1,0 mol/L (2 x 15 mL). A fase orgânica foi lavada com água destilada até pH 7, secada com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado em evaporador rotatório. Obteve-se um óleo amarelo o qual se submeteu à purificação por CCS com gradiente (eluentes hexano/acetato de etila 8:2 e 7:3). Foi obtido 0,97 g de um sólido branco (55% de rendimento; a partir de **7** - 2 etapas).

F.M.:  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_{10}$

M.M.: 465 g/mol

Faixa de fusão: 50-52 °C

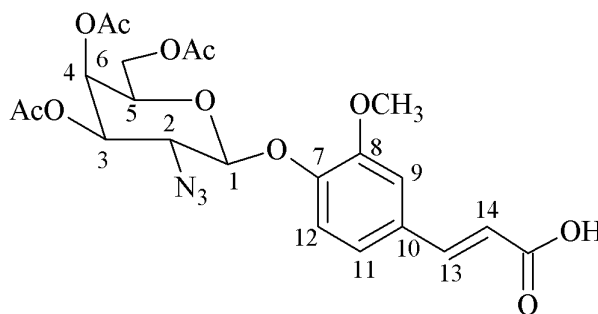
$[\alpha]_D^{21}$  -20 (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>)

**IV** ( $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2115 (N<sub>3</sub>); 1743 (C=O de éster); 1686 (C=O de aldeído); 1592 e 1506 (C=C); 1213 (C-C(=O)-O); 1031 (O-C-C).

**RMN de <sup>1</sup>H** (δ/ppm; J/Hz; CDCl<sub>3</sub>; 200 MHz): 9,84 (s; 1H; CHO); 7,40-7,36 (m; 2H; H-9 e H-11); 7,15 (d; 1H; H-12; J<sub>11,12</sub> = 7,8); 5,35 (sl; 1H; H-4); 4,98 (d; 1H; H-1; J<sub>1,2</sub> = 7,9); 4,86 (dl; 1H; H-3; J<sub>2,3</sub> = 8,8); 4,16-3,97 (m; 4H; H-2, H-5, H-6 e H-6'); 3,88 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 2,12; 2,03; 2,00 (s, 9H, COCH<sub>3</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C** (δ/ppm; CDCl<sub>3</sub>; 50 MHz): 190,81 (CHO); 170,17; 169,91; 169,68 (COCH<sub>3</sub>); 150,69; 150,45 (C-7 e C-8); 132,40 (C-10); 125,16 (C-11); 116,45 (C-9); 110,39 (C-12); 100,29 (C-1); 71,06; 70,72 (C-3 e C-5); 66,01 (C-4); 61,17 (C-6); 60,51 (C-2); 55,90 (OCH<sub>3</sub>); 20,48 (COCH<sub>3</sub>).

#### 5.2.10 Obtenção de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-azido-2-desoxi-β-D-galactopiranosídeo de 4-*E*-[(2-carboxi)etenil]-2-metoxifenila (**10**)



**10**

A um balão de 25 mL adicionou-se 0,8 g (1,72 mmol) de (**9**), 0,72 g (6,92 mmol) de ácido malônico, 3,5 mL de piridina anidra e 0,25 mL de piperidina. O balão foi acoplado a um condensador de refluxo o qual foi fechado com um tubo de cloreto de cálcio. A mistura foi

mantida a 95°C sob agitação magnética. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente acetato de etila/hexano 1:1). Após o término da reação (aproximadamente 3 horas), adicionou-se gelo pilado à mistura e acidificou-se com solução de ácido clorídrico 6,0 mol/L até pH 1. A suspensão formada foi submetida à extração com diclorometano (2 x 30 mL) e as fases orgânicas reunidas lavadas com água destilada até pH 7. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado em evaporador rotatório. Obteve-se 0,85 g de um sólido levemente amarelo (97% de rendimento).

F.M.: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>

M.M.: 507 g/mol

Faixa de fusão: 174-177 °C

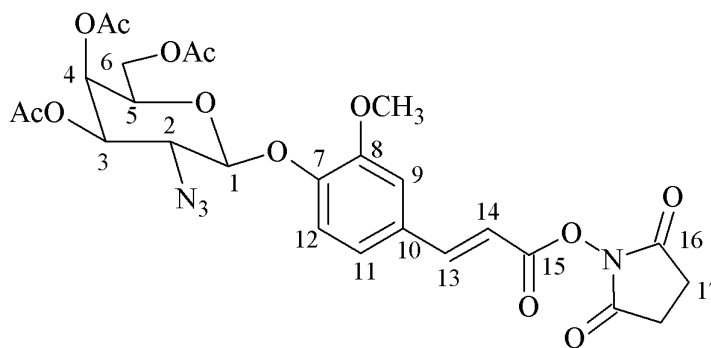
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> +12 (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>)

**IV** ( $\bar{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3675-2360 (O-H; centrado em 3000); 2113 (N<sub>3</sub>); 1743 (C=O de éster); 1694 (C=O de aldeído); 1630 (C=C de alqueno); 1599 e 1509 (C=C de aromático); 1220 (C-C(=O)-O); 1034 (O-C-C).

**RMN de <sup>1</sup>H** ( $\delta$ /ppm; J/Hz; CDCl<sub>3</sub>; 200 MHz): 7,70 (d; 1H; H-13; J<sub>13,14</sub> = 15,9); 7,09 (sl; 3H; H-9, H-11 e H-12); 6,35 (d; 1H; H-14; J<sub>13,14</sub> = 15,9); 5,37 (d; 1H; H-4; J<sub>3,4</sub> = 2,8); 4,93-4,83 (m; 2H; H-1 e H-3; J<sub>1,2</sub> = 8,0; J<sub>3,4</sub> = 2,8 ); 4,24-3,96 (m; 4H; H-2, H-5, H-6 e H-6'); 3,89 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 2,16; 2,07; 2,02 (s; 9H; COCH<sub>3</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C** ( $\delta$ /ppm; CDCl<sub>3</sub>; 50 MHz): 171,81; 170,34; 170,07; 169,82 (COCH<sub>3</sub> e COOH); 150,33 (C-8); 147,77 (C-7); 146,20 (C-13); 130,19 (C-10); 121,88 (C-12); 117,82 (C-11); 116,45 (C-14); 111,11 (C-9); 100,87 (C-1); 70,84 (C-3 e C-5); 66,11 (C-4); 61,20 (C-6); 60,61 (C-2); 55,87 (OCH<sub>3</sub>); 20,53 (COCH<sub>3</sub>).

**5.2.11 Obtenção de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-azido-2-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-*E/Z*-[[[2-(succinimid-1-il)oxi]carbonil]etenil]-2-metoxifenila (**11**)**



**11**

A um balão de fundo redondo de 50 mL foi adicionado 0,200 g (0,394 mmol) de (**10**), 0,120 g (0,63 mmol) de EDC, 0,072 g (0,63 mmol) de NHS e 10 mL de diclorometano anidro. A mistura foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente e o balão fechado com tubo de cloreto de cálcio. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente acetato de etila/hexano 7:3). Após o término da reação (3 horas), adicionaram-se 20 mL de diclorometano ao balão e a solução foi vertida em um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 30 mL), secada com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório. Foi obtido 0,230 g de um sólido branco (97% de rendimento).

F.M.: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>13</sub>

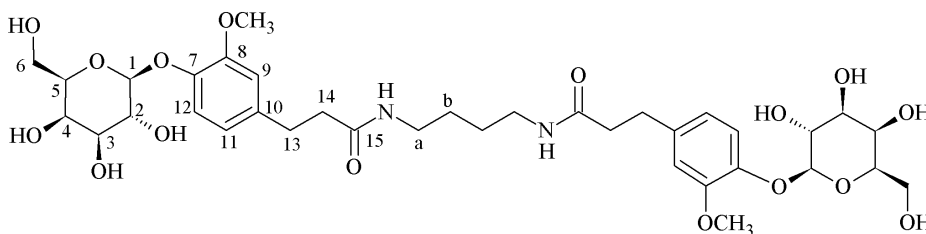
M.M.: 605 g/mol

**IV** ( $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2115 (N<sub>3</sub>); 1732 (C=O); 1629 (C=C de alqueno); 1597 e 1509 (C=C de aromático); 1205 (C-C(=O)-O); 1066 (O-C-C)

### 5.3 Procedimento Geral 1 – Síntese dos glicodendrimeros e do monômero derivados de D-galactose

A um balão de fundo redondo de 25 mL foi adicionado o núcleo ou a solução do núcleo (neste caso, o solvente foi co-destilado com diclorometano - 3 x 5 mL - até a secura, em evaporador rotatório). Ao balão foram adicionados 5 mL de diclorometano anidro e 100 mg (0,16 mmol; 1,2 equivalente molar por grupo amino terminal do núcleo) de **(5)**. O balão foi fechado com tubo de cloreto de cálcio e a mistura mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente. Após 1 hora, nas reações nas quais se observou a formação de uma suspensão, adicionou-se metanol anidro, gota-a-gota, até a formação de uma mistura homogênea. Após 3 horas, o solvente foi evaporado em evaporador rotatório e o resíduo foi solubilizado em 3 mL de metanol anidro. Adicionou-se, gota-a-gota, sob banho de gelo e agitação magnética, uma solução de metóxido de sódio em 3 mL de metanol. O balão foi fechado com tubo de cloreto de cálcio e, após 1 hora, a mistura foi neutralizada com uma solução de ácido clorídrico 1 mol/L. O solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto foi purificado por SEC (eluente metanol/água 1:1).

#### 5.3.1 Obtenção do glicodendrímtero **1a**



**Glicodendrímtero 1a**

O **glicodendrímtero 1a** foi obtido de acordo com procedimento geral 1. Foram utilizados 5,8 mg (0,067 mmol) de butanodiamina. Foram obtidos 48 mg de um semi-sólido (94% de rendimento).

F.M.: C<sub>36</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>16</sub>

M.M.: 768,8 g/mol

**IV** ( $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3675-2992 (N-H e O-H); 1637 (C=O); 1512 (C=C); 1554 (C-N-H); 1070 (C-C-O).

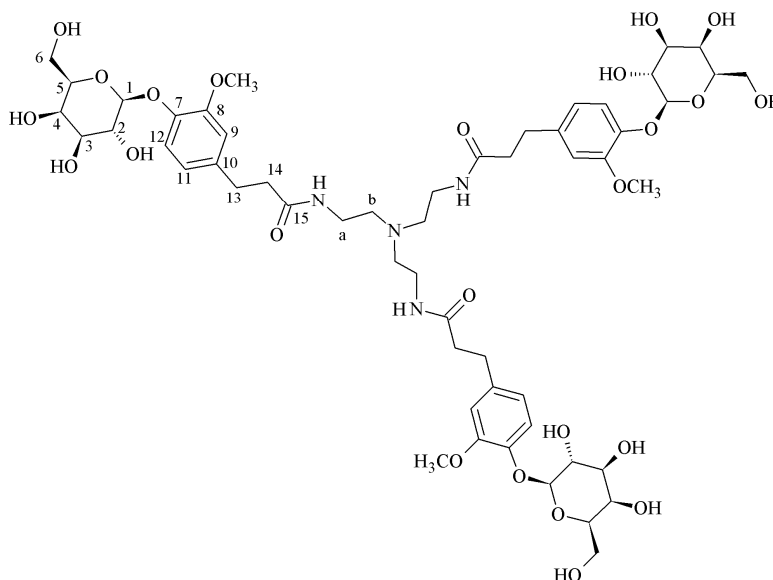
**E.M.** ( $m/z$ ; ESI): calculado 768,8; encontrado 792,0 (M + Na<sup>+</sup>)

**RMN de <sup>1</sup>H** ( $\delta/\text{ppm}$ ; J/Hz; DMSO-*d*<sub>6</sub>; 400 MHz): 7,76 (t; 2H; NH's; J<sub>a,NH</sub> = 5,4); 6,96 (d; 2H; H-12; J<sub>11,12</sub> = 8,5); 6,81 (d; 2H; H-9; J<sub>9,11</sub> = 1,6); 6,67 (dd; 2H; H-11; J<sub>9,11</sub> = 1,6; J<sub>11,12</sub> = 8,5); 5,01 (sl; 2H; OH-2); 4,84 (sl; 2H; OH-6); 4,79 (d; 2H; H-1; J<sub>1,2</sub> = 8,0); 4,61 (sl; 2H; OH-3); 4,50 (sl; 2H; OH-4); 3,73 (s; 6H; OCH<sub>3</sub>); 3,69 (sl; 2H; H-4); 3,53 (m; 2H; H-2); 3,50-3,44 (m; 6H; H-5, H-6 e H-6'); 3,38 (dd; 2H; H-3; J<sub>2,3</sub> = 9,6; J<sub>3,4</sub> = 2,8); 3,01 (ql; 4H; Ha; J<sub>a,NH</sub> = J<sub>a,b</sub> = 5,4); 2,74 (t; 4H; H-13; J<sub>13,14</sub> = 7,8); 2,33 (t; 4H; H-14; J<sub>13,14</sub> = 7,8); 1,33 (sl; 4H; H-b).

**RMN de <sup>13</sup>C** ( $\delta/\text{ppm}$ ; DMSO-*d*<sub>6</sub>; 100 MHz): 171,20 (NHC=O); 148,80 (C-8); 144,81 (C-7); 135,05 (C-10); 119,96 (C-11); 115,46 (C-12); 112,76 (C-9); 100,86 (C-1); 75,36 (C-5); 73,50 (C-3); 70,27 (C-2); 68,05 (C-4); 60,27 (C-6); 55,59 (OCH<sub>3</sub>); 38,12 (Ca); 37,27 (C-14); 30,77 (C-13); 26,58 (Cb).



### 5.3.2 Obtenção do glicodendrímero **1b**



**Glicodendrímero 1b**

O **glicodendrímero 1b** foi obtido de acordo com procedimento geral 1. Foram utilizados 6,5 mg (0,044 mmol) de tris(2-aminoetil)amina. Foram obtidos 39 mg de um sólido branco (75% de rendimento).

F.M.: C<sub>54</sub>H<sub>78</sub>N<sub>4</sub>O<sub>24</sub>

M.M.: 1166,2 g/mol

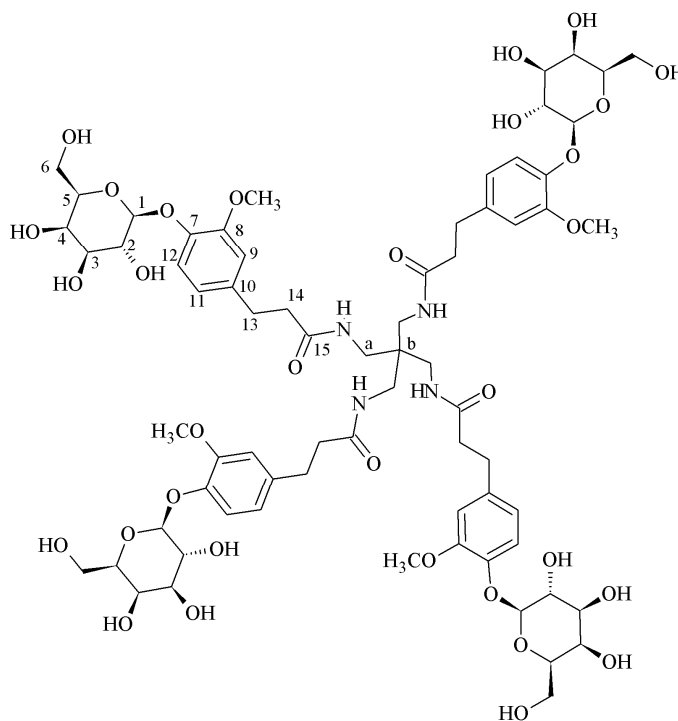
**IV** ( $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3675-3002 (N-H e O-H); 1636 (C=O); 1510 (C=C); 1558 (C-N-H); 1065 (C-C-O).

**E.M.** ( $m/z$ ; ESI): calculado 1166,2; encontrado 1167,3 (M+H<sup>+</sup>)

**RMN de <sup>1</sup>H** ( $\delta/\text{ppm}$ ; J/Hz; DMSO-*d*<sub>6</sub>; 400 MHz): 7,76 (t; 3H; NH's; J<sub>a,NH</sub> = 5,7); 6,98 (d; 3H; H-12; J<sub>11,12</sub> = 8,4); 6,83 (d; 3H; H-9; J<sub>9,11</sub> = 1,6); 6,69 (dd; 3H; H-11; J<sub>9,11</sub> = 1,6; J<sub>11,12</sub> = 8,4); 5,2-4,3 (m; OH's); 4,81 (d; 3H; H-1; J<sub>1,2</sub> = 7,6); 3,74 (s; 9H; OCH<sub>3</sub>); 3,72 (d; 3H; H-4; J<sub>3,4</sub> = 3,0); 3,59 (m; 3H; H-2); 3,55-3,45 (m; 9H; H-5, H-6 e H-6'); 3,41 (dd; 3H; H-3; J<sub>2,3</sub> = 9,2; J<sub>3,4</sub> = 3,0); 3,10 (ql; 6H; Ha; J<sub>a,NH</sub> = J<sub>a,b</sub> = 5,7); 2,77 (t; 6H; H-13; J<sub>13,14</sub> = 7,9); 2,48 (t; 6H; Hb; J<sub>a,b</sub> = 5,7); 2,39 (t; 6H; H-14; J<sub>13,14</sub> = 7,9).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\delta/\text{ppm}$ ;  $\text{DMSO-}d_6$ ; 100 MHz): 171,43 ( $\text{NHC=O}$ ); 148,79 (C-8); 144,80 (C-7); 135,00 (C-10); 119,93 (C-11); 115,42 (C-12); 112,76 (C-9); 100,84 (C-1); 75,31 (C-5); 73,47 (C-3); 70,25 (C-2); 68,03 (C-4); 60,25 (C-6); 55,57 ( $\text{OCH}_3$ ); 53,49 (Cb); 37,21 (C-14); 36,94 (Ca); 30,70 (C-13).

### 5.3.3 Obtenção do glicodendrímero **1c**



**Glicodendrímero 1c**

O **glicodendrímero 1c** foi obtido de acordo com procedimento geral 1. No entanto, na etapa de acoplamento, foram adicionados 29 mg (0,29 mmol) de bicarbonato de potássio e o solvente foi substituído por 5 mL de acetona e quantidade suficiente de água para solubilização. Foram utilizados 9,2 mg (0,033 mmol) de tetracloridrato de pentaeritrila. Obtiveram-se 38 mg de um sólido branco (78% de rendimento).

F.M.:  $\text{C}_{69}\text{H}_{96}\text{N}_4\text{O}_{32}$

M.M.: 1493,5 g/mol

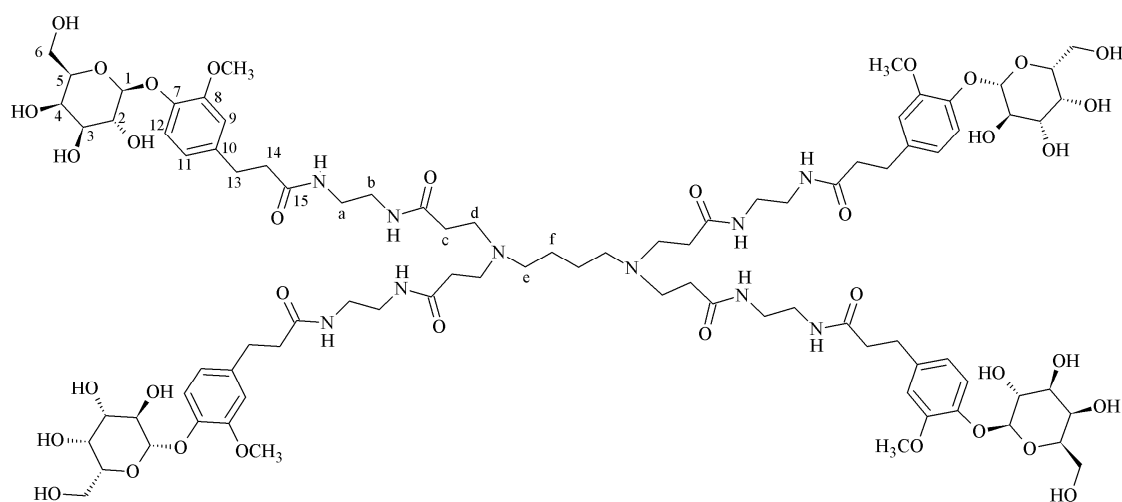
IV ( $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3691-3022 (N-H e O-H); 1631 (C=O); 1511 (C=C); 1541 (C-N-H); 1068 (C-C-O).

E.M. ( $m/z$ ; ESI): calculado 1493,5; encontrado 769,7 ( $M + 2\text{Na}^+$ )

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\delta/\text{ppm}$ ; J/Hz; DMSO- $d_6$ ; 400 MHz): 7,68-7,59 (m; 4H; NH's); 6,97 (d; 4H; H-12;  $J_{11,12} = 8,4$ ); 6,85 (s; 4H; H-9); 6,70 (d; 4H; H-11;  $J_{11,12} = 8,4$ ); 4,98 (d; 4H; OH-2;  $J_{\text{OH-2,2}} = 4,8$ ); 4,80-4,78 (m; 8H; OH-6 e H-1;  $J_{1,2} = 7,6$ ); 4,59 (sl; 4H; OH-3); 4,45 (d; 4H; OH-4;  $J_{\text{OH-4,4}} = 4,0$ ); 3,73 (s; 12H; OCH<sub>3</sub>); 3,67 (sl; 4H; H-4); 3,59-3,39 (m; 20H; H-2, H-3, H-5, H-6 e H-6'); 2,80 (t; 8H; H-13;  $J_{13,14} = 7,4$ ); 2,72-2,66 (m; 8H; Ha); 2,46 (t; 8H; H-14;  $J_{13,14} = 7,4$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\delta/\text{ppm}$ ; DMSO- $d_6$ ; 100 MHz): 172,57 (NHC=O); 148,89 (C-8); 144,88 (C-7); 134,57 (C-10); 119,98 (C-11); 115,49 (C-12); 112,76 (C-9); 100,87 (C-1); 75,32 (C-5); 73,50 (C-3); 70,27 (C-2); 68,05 (C-4); 60,27 (C-6); 55,56 (OCH<sub>3</sub>); 39,04 (Ca); 37,45 (C-14); 30,59 (C-13).

### 5.3.4 Obtenção do glicodendrímtero **1d**



**Glicodendrímtero 1d**

O **glicodendrímero 1d** foi obtido de acordo com procedimento geral 1. Foram utilizados 90 mg (0,033 mmol) da solução 20% (p/p) de PAMAM 1,4-butanodiamina geração 0 em metanol. Foram obtidos 50 mg de um sólido cristalino (80% de rendimento).

F.M.:  $C_{88}H_{132}N_{10}O_{36}$

M.M.: 1906,0 g/mol

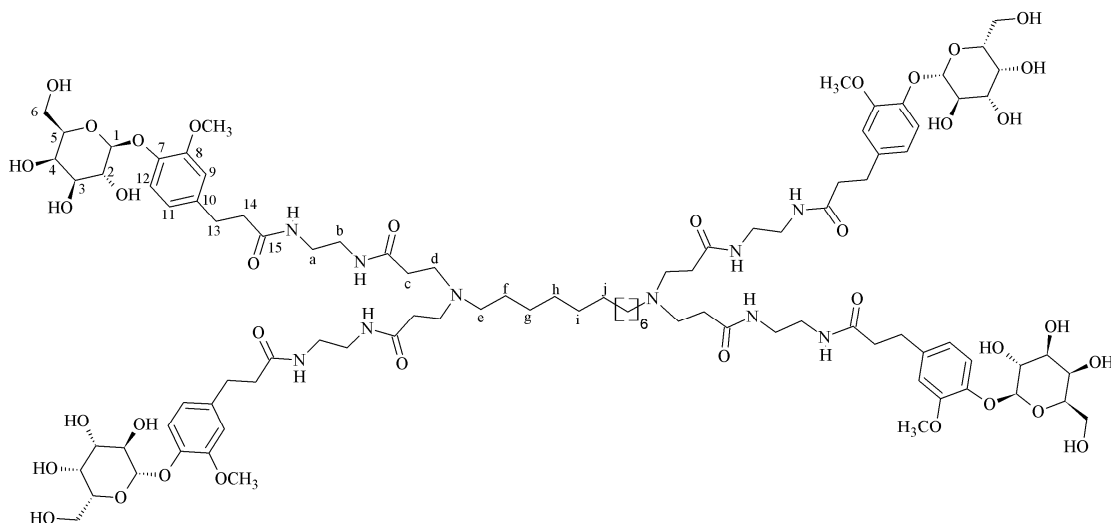
**IV** ( $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3691-2997 (N-H e O-H); 1635 (C=O); 1512 (C=C); 1550 (C-N-H); 1068 (C-C-O).

**E.M.** ( $m/z$ ; ESI): calculado 1906,0 ; encontrado 976,2 (M + 2Na<sup>+</sup>)

**RMN de <sup>1</sup>H** ( $\delta/\text{ppm}$ ; J/Hz; DMSO- $d_6$ ; 400 MHz): 7,97-7,92 (m; NH's); 6,98 (d; 4H; H-12;  $J_{11,12} = 8,4$ ); 6,83 (d; 4H; H-9;  $J_{9,11} = 1,6$ ); 6,69 (dd; 4H; H-11;  $J_{9,11} = 1,6$ ;  $J_{11,12} = 8,4$ ); 5,10-4,45 (m; OH's); 4,81 (d; 4H; H-1;  $J_{1,2} = 8,0$ ); 3,75 (s; 12H; OCH<sub>3</sub>); 3,71 (d; 4H; H-4;  $J_{3,4} = 3,2$ ); 3,57 (m; 4H; H-2); 3,54-3,44 (m; 12H; H-5, H-6 e H-6'); 3,41 (dd; 4H; H-3;  $J_{2,3} = 9,6$ ;  $J_{3,4} = 3,2$ ); 3,09 (sl; 16H; Ha e Hb); 2,76 (t; 8H; H-13;  $J_{13,14} = 7,8$  Hz); 2,63 (t; 8H; Hd;  $J_{c,d} = 6,8$ ); 2,38-2,34 (m; 12H; He e H-14); 2,20 (t; 8H; Hc;  $J_{c,d} = 6,8$ ); 1,34 (sl; 4H; Hf).

**RMN de <sup>13</sup>C** ( $\delta/\text{ppm}$ ; DMSO- $d_6$ ; 100 MHz): 171,58 (NHC=O's); 148,82 (C-8); 144,82 (C-7); 135,00 (C-10); 119,95 (C-11); 115,44 (C-12); 112,75 (C-9); 100,86 (C-1); 75,34 (C-5); 73,46 (C-3); 70,25 (C-2); 68,02 (C-4); 60,27 (C-6); 55,59 (OCH<sub>3</sub>); 52,65 (Ce); 49,32 (Cd); 38,29 (Ca e Cb); 37,30 (C-14); 33,16 (Cc); 30,68 (C-13); 24,34 (Cf).

### 5.3.5 Obtenção do glicodendrímero **1e**



**Glicodendrímero **1e****

O **glicodendrímero **1e**** foi obtido de acordo com procedimento geral 1. Foram utilizados 108 mg (0,033 mmol) da solução 20% (p/p) de PAMAM 1,12-dodecanodiamina geração 0 em metanol. Foram obtidos 60 mg de um sólido cristalino (90% de rendimento).

F.M.: C<sub>96</sub>H<sub>148</sub>N<sub>10</sub>O<sub>36</sub>

M.M.: 2018,3 g/mol

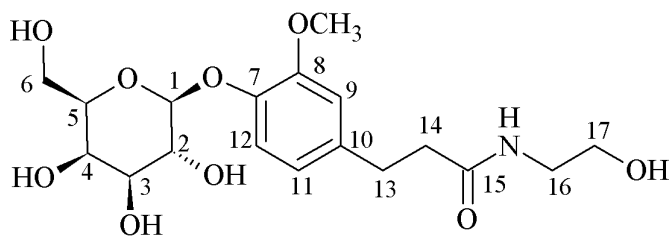
**IV** ( $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3686-3002 (N-H e OH); 1636 (C=O); 1513 (C=C); 1549 (C-N-H); 1071 (C-C-O).

**E.M.** ( $m/z$ ; ESI): calculado 2018,3; encontrado 1010,4 (M + 2H<sup>+</sup>)

**RMN de <sup>1</sup>H** ( $\delta/\text{ppm}$ ; J/Hz; DMSO-*d*<sub>6</sub>; 400 MHz): 7,92-7,86 (m; NH's); 6,96 (d; 4H; H-12; J<sub>11,12</sub> = 8,2); 6,81 (d; 4H; H-9; J<sub>9,11</sub> = 1,6); 6,66 (dd; 4H; H-11; J<sub>9,11</sub> = 1,6; J<sub>11,12</sub> = 8,2); 5,10-4,40 (m; OH's); 4,78 (d; 4H; H-1; J<sub>1,2</sub> = 7,6); 3,73 (s; 12H; OCH<sub>3</sub>); 3,69 (d; 4H; H-4; J<sub>3,4</sub> = 3,0); 3,56 (m; 4H; H-2); 3,52-3,42 (m; 12H; H-5, H-6 e H-6'); 3,38 (dd; 4H; H-3; J<sub>2,3</sub> = 9,6; J<sub>3,4</sub> = 3,0); 3,07 (sl; 16H; Ha e Hb); 2,74 (t; 8H; H-13; J<sub>13,14</sub> = 7,8); 2,60 (t; 8H; Hd; J<sub>c,d</sub> = 7,0); 2,36-2,32 (m; 12H; He e H-14); 2,17 (t; 8H; Hc; J<sub>c,d</sub> = 7,0); 1,33 (sl; 4H; Hf); 1,22 (sl; 16H; Hg, Hh, Hi e Hj).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\delta$ /ppm;  $\text{DMSO-}d_6$ ; 100 MHz): 171,53 ( $\text{NHC=O}$ 's); 148,83 (C-8); 144,84 (C-7); 135,01 (C-10); 119,94 (C-11); 115,48 (C-12); 112,78 (C-9); 100,9 (C-1); 75,34 (C-5); 73,46 (C-3); 70,25 (C-2); 68,00 (C-4); 60,24 (C-6); 55,61 ( $\text{OCH}_3$ ); 52,75 (Ce); 49,35 (Cd); 38,27 (Ca e Cb); 37,28 (C-14); 33,16 (Cc); 30,66 (C-13); 29,06 ; 26,98 (Cg, Ch, Ci e Cj); 26,55 (Cf).

### 5.3.6 Obtenção de $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-[[[2-(hidroxi)etil]amino]carbonil]etil]-2-metoxifenila (**12**)



**(12)**

O monômero (**12**) foi obtido de acordo com procedimento geral 1. No entanto, a etapa de acoplamento foi modificada. A um balão de 25 mL foram adicionados 100 mg (0,16 mmol) de (**5**), 39 mg (0,64 mmol) de etanolamina e 5 mL de acetona. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente acetato de etila/hexano 7:3). Após 4 horas, evidenciou-se o consumo de todo o material de partida. Foram obtidos 55 mg de um sólido branco (85% de rendimento).

F.M.:  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_9$

M.M.: 401,4 g/mol

Faixa de fusão: 188-189 °C

**IV** ( $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3665-2997 (N-H e O-H); 1640 (C=O); 1594 e 1515 (C=C); 1551 (C-N-H); 1082 (C-C-O).

**E.M.** ( $m/z$ ; ESI): calculado 401,4; encontrado 424,2 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ )

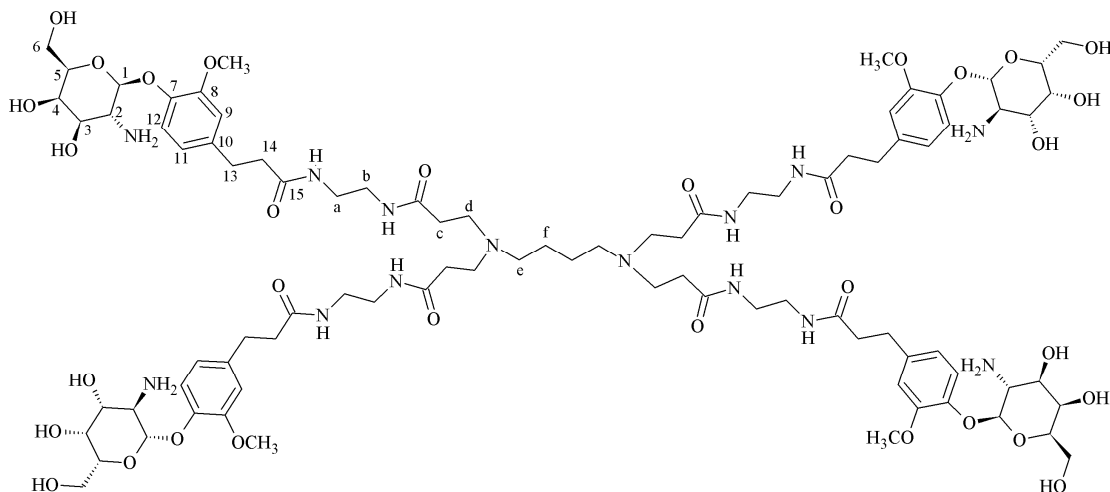
**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\delta$ /ppm; J/Hz; DMSO- $d_6$ ; 400 MHz): 7,91 (t; 1H; NH;  $J_{\text{NH},16} = 6,0$ ); 6,95 (d; 1H; H-12;  $J_{11,12} = 8,4$ ); 6,82 (d; 1H; H-9;  $J_{9,11} = 2,0$ ); 6,67 (dd; 1H; H-11;  $J_{9,11} = 2,0$ ;  $J_{11,12} = 8,4$ ); 4,99 (d; 1H; OH-2;  $J_{\text{OH},2,2} = 5,2$ ); 4,84 (d; 1H; OH-6;  $J_{\text{OH},6,6} = 5,6$ ); 4,78 (d; 1H; H-1;  $J_{1,2} = 7,6$ ); 4,72-4,65 (m; 2H; OH-3 e OH-17); 4,53 (d; 1H; OH-4;  $J_{\text{OH},4,4} = 3,8$ ); 3,73 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 3,70 (tl; 1H; H-4;  $J_{\text{OH},4,4} = J_{3,4} = 3,8$ ); 3,63-3,41 (m; 7H; H-2, H-3, H-5, H-6, H-6' e H-17); 3,09 (q; 2H; H-16;  $J_{\text{NH},16} = J_{16,17} \sim 6,0$ ); 2,73 (t; 2H; H-13;  $J_{13,14} = 7,6$ ); 2,35 (t; 2H; H-14;  $J_{13,14} = 7,6$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\delta$ /ppm; DMSO- $d_6$ ; 100 MHz): 171,66 (NHC=O); 148,83 (C-8); 144,82 (C-7); 135,11 (C-10); 119,99 (C-11); 115,43 (C-12); 112,80 (C-9); 100,86 (C-1); 75,33 (C-5); 73,55 (C-3); 70,34 (C-2); 67,94 (C-4); 60,17 (C-6); 59,89 (C-17); 55,61 (OCH<sub>3</sub>); 41,47 (C-16); 37,22 (C-14); 30,73 (C-13).

#### 5.4 Procedimento Geral 2 – Síntese dos glicodendrômeros e do monômero derivados de D-galactosamina

A um balão de fundo redondo de 25 mL foi adicionado o núcleo ou a solução do núcleo (neste caso, o solvente foi co-destilado com diclorometano - 3 x 5 mL - até a secura, em evaporador rotatório). Ao balão foram adicionados 5 mL de diclorometano anidro e 100 mg (0,165 mmol; 1,2 equivalente molar por grupo amino terminal do núcleo) de (**11**). O balão foi fechado com tubo de cloreto de cálcio e a mistura mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente. Após 1 hora, nas reações nas quais se observou a formação de uma suspensão, adicionou-se metanol anidro, gota-a-gota, até a formação de uma mistura homogênea. Após 3 horas, o solvente foi evaporado em evaporador rotatório e o resíduo foi solubilizado em 3 mL de metanol anidro. Adicionou-se, gota-a-gota, sob banho de gelo e agitação magnética, uma solução de metóxido de sódio em 3 mL de metanol. O balão foi fechado com tubo de cloreto de cálcio e, após 1 hora, adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de ácido clorídrico 1,0 mol/L até pH 10. À solução foram adicionados 50 mg de Pd/C e selou-se o balão com septo de borracha. Substituiu-se o ar atmosférico do balão por nitrogênio e, em seguida, por hidrogênio. A reação foi mantida sob agitação magnética por 48 horas. Após esse período, o catalisador foi removido por filtração, o solvente evaporado em evaporador rotatório e o produto purificado por SEC (eluente metanol/água 1:1).

### 5.4.1 Obtenção do glicodendrímico **2a**



**Glicodendrímico 2a**

O **glicodendrímico 2a** foi obtido de acordo com procedimento geral 2. Foram utilizados 93 mg (0,034 mmol) da solução 20% (p/p) de PAMAM 1,4-butanodiamina geração 0 em metanol. Foram obtidos 40 mg de um sólido cristalino (62% de rendimento).

F.M.: C<sub>88</sub>H<sub>136</sub>N<sub>14</sub>O<sub>32</sub>

M.M.: 1902,1 g/mol

**IV** ( $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3660-3002 (N-H e O-H); 1634 (C=O); 1511 (C=C de aromático); 1549 (C-N-H); 1067 (C-C-O).

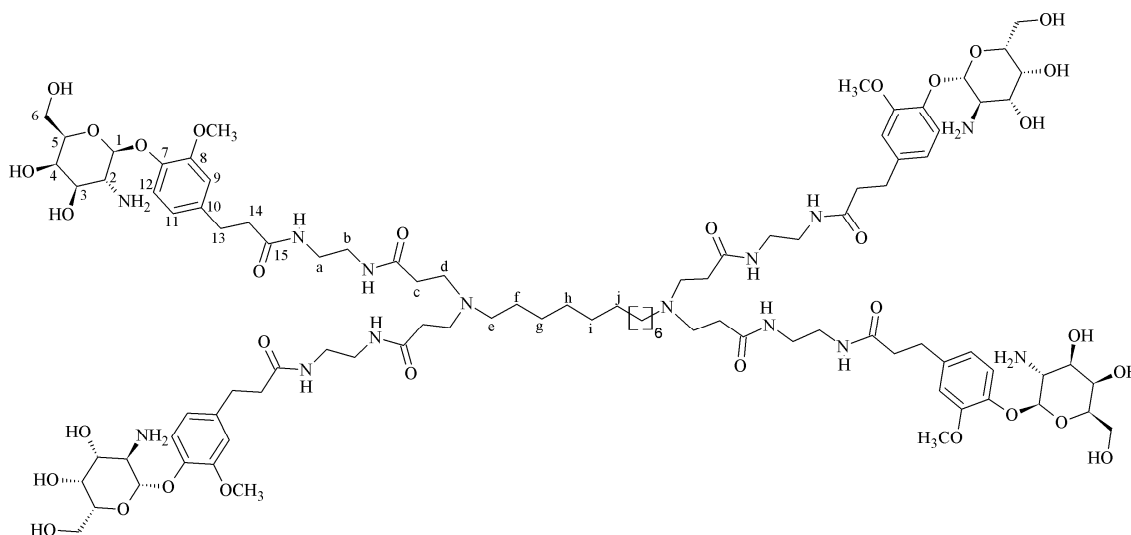
**RMN de <sup>1</sup>H** ( $\delta/\text{ppm}$ ; J/Hz; DMSO-*d*<sub>6</sub>; 400 MHz): 7,92-7,87 (m; NHC=O); 7,02 (d; 4H; H-12; J<sub>11,12</sub> = 8,0); 6,82 (s; 4H; H-9); 6,67 (d; 4H; H-11; J<sub>11,12</sub> = 8,0); 4,56 (d; 4H; H-1; J<sub>1,2</sub> = 8,0); 3,74 (s; 12H; OCH<sub>3</sub>); 3,63 (sl; 4H; H-4); 3,59-3,43 (m; 16H; H-3, H-5, H-6 e H-6'); 3,07 (sl; 16H; Ha e Hb); 2,99 (m; 4H; H-2); 2,74 (t; 8H; H-13; J<sub>13,14</sub> = 7,8); 2,60 (t; 8H; Hd; J<sub>c,d</sub> = 6,0); 2,36-2,32 (m; 12H; He e H-14); 2,19 (t; 8H; Hc; J<sub>c,d</sub> = 6,0); 1,31 (sl; 4H; Hf).

**RMN de <sup>13</sup>C** ( $\delta/\text{ppm}$ ; DMSO-*d*<sub>6</sub>; 100 MHz): 171,59 (NHC=O's); 149,19 (C-8); 144,90 (C-7); 135,60 (C-10); 119,93 (C-11); 112,50 (C-9); 103,38 (C-1); 75,69 (C-5); 73,34 (C-3); 67,23



(C-4); 60,47 (C-6); 55,21 (OCH<sub>3</sub>); 53,20 (C-2); 49,32 (Cd); 38,15 (Ca e Cb); 37,27 (C-14); 33,53 (Cc); 30,92 (C-13); 24,45 (Cf).

#### 5.4.2 Obtenção do glicodendrímico **2b**



**Glicodendrímico 2b**

O **glicodendrímico 2b** foi obtido de acordo com procedimento geral 2. Foram utilizados 112 mg (0,034 mmol) da solução 20% (p/p) de PAMAM 1,12-dodecanodiamina geração 0 em metanol. Foram obtidos 43 mg de um sólido cristalino (63% de rendimento).

F.M.: C<sub>96</sub>H<sub>152</sub>N<sub>14</sub>O<sub>32</sub>

M.M.: 2014,3 g/mol

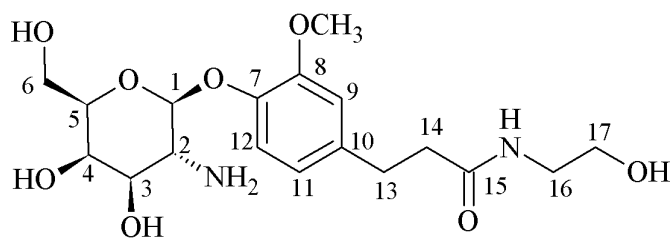
**IV** ( $\bar{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3691-2997 (N-H e O-H); 1645 (C=O); 1511 (C=C de aromático); 1554 (C-N); 1070 (C-C-O).

**RMN de <sup>1</sup>H** (δ/ppm; J/Hz; DMSO-*d*<sub>6</sub>; 400 MHz): 8,00-7,94 (m; NH<sub>2</sub>C=O); 7,01 (d; 4H; H-12; J<sub>11,12</sub> = 8,0); 6,82 (s; 4H; H-9); 6,66 (d; 4H; H-11; J<sub>11,12</sub> = 8,0); 4,54 (d; 4H; H-1; J<sub>1,2</sub> = 8,0); 3,74 (s; 12H; OCH<sub>3</sub>); 3,63-3,16 (m; 20H; H-3, H-4, H-5, H-6 e H-6'); 3,07 (sl; 16H; Ha

e Hb); 2,98 (m; 4H; H-2); 2,74 (t; 8H; H-13;  $J_{13,14} = 7,6$ ); 2,60 (t; 8H; Hd;  $J_{c,d} = 6,6$ ); 2,36-2,32 (m; 12H; He e H-14); 2,18 (t; 8H; Hc;  $J_{c,d} = 6,6$ ); 1,33 (sl; 4H; Hf); 1,21 (sl; 16H; Hg, Hh, Hi e Hj).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\delta/\text{ppm}$ ;  $\text{DMSO-}d_6$ ; 100 MHz): 173,69; 171,57 (NHC=O's); 149,16 (C-8); 144,99 (C-7); 135,69 (C-10); 119,95 (C-11); 116,68 (C-12); 112,50 (C-9); 103,59 (C-1); 75,71 (C-5); 73,45 (C-3); 67,15 (C-4); 60,44 (C-6); 55,60 ( $\text{OCH}_3$ ); 53,23 (C-2); 52,75 (Ce); 49,38 (Cd); 38,33 (Ca e Cb); 37,28 (C-14); 33,16 (Cc); 30,76 (C-13); 29,06; 26,95; 25,08 (Cg, Ch, Ci e Cj); 26,57 (Cf).

#### 5.4.3 Obtenção de 2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-[[[2-(hidroxietil)amino]carbonil]etil]-2-metoxifenila (**13**)



**(13)**

O monômero (**13**) foi obtido de acordo com procedimento geral 2. No entanto, a etapa de acoplamento foi modificada. A um balão de 25 mL foram adicionados 100 mg (0,165 mmol) de (**11**), 40 mg (0,66 mmol) de etanolamina e 5 mL de acetona. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente acetato de etila/hexano 7:3). Após 4 horas, evidenciou-se o consumo de todo o material de partida. Foram obtidos 48 mg de um sólido branco (72% de rendimento).

F.M.:  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8$

M.M.: 400,4 g/mol

Faixa de fusão: 163-165 °C

**IV** ( $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3605-3037 (N-H e O-H); 1639 (C=O); 1595 e 1514 (C=C de aromático); 1553 (C-N); 1220 (C-O); 1083 (C-C-O).

**E.M.** ( $m/z$ ; ESI): calculado 400,4; encontrado 401,3 ( $M + H^+$ )

**RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\delta/\text{ppm}$ ; J/Hz; DMSO- $d_6$ ; 400 MHz): 7,86 (t; 1H;  $\text{NHC=O}$ ;  $J_{\text{NH},16} = 5,9$ ); 7,02 (d; 1H; H-12;  $J_{11,12} = 8,3$ ); 6,83 (d; 1H; H-9;  $J_{9,11} = 1,9$ ); 6,67 (dd; 1H; H-11;  $J_{9,11} = 1,9$ ;  $J_{11,12} = 8,3$ ); 4,87 (sl; 1H;  $\text{OH-6}$ ); 4,65 (sl; 2H;  $\text{OH-3}$  e  $\text{OH-17}$ ); 4,60 (d; 1H; H-1;  $J_{1,2} = 8,0$ ); 4,54 (d; 1H;  $\text{OH-4}$ ;  $J_{\text{OH-4,4}} = 4,0$ ); 3,75 (s; 3H;  $\text{OCH}_3$ ); 3,64 (sl; 1H; H-4); 3,56-3,35 (m; 6H; H-3, H-5, H-6, H-6' e H-17); 3,10 (q; 2H; H-16;  $J_{\text{NH},16} = J_{16,17} = 5,9$ ); 3,00 (dd; 1H; H-2;  $J_{1,2} = 8,0$ ;  $J_{2,3} = 10,0$ ); 2,74 (t; 2H; H-13;  $J_{13,14} = 7,8$ ); 2,35 (t; 2H; H-14;  $J_{13,14} = 7,8$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\delta/\text{ppm}$ ; DMSO- $d_6$ ; 100 MHz): 171,46 ( $\text{NHC=O}$ ); 149,18 (C-8); 144,75 (C-7); 135,94 (C-10); 119,95 (C-11); 116,84 (C-12); 112,55 (C-9); 103,11 (C-1); 75,67 (C-5); 73,07 (C-3); 67,11 (C-4); 60,36 (C-6); 59,87 (C-17); 55,59 ( $\text{OCH}_3$ ); 53,19 (C-2); 41,41 (C-16); 37,15 (C-14); 30,75 (C-13).

## 6 CONCLUSÃO E PERSPECTIVA

Neste trabalho foi descrita a síntese de cinco dendrímeros derivados de D-galactose e dois derivados de D-galactosamina dos quais cinco são inéditos (glicodendrímeros **1b**, **1d**, **1e**, **2a**, **2b**). Os glicodendrímeros **1a** e **1c** foram relatados anteriormente no nosso grupo (FIGUEIREDO, 2009). Os glicodendrímeros foram obtidos por acilação de glicosídeos protegidos com núcleos comercialmente disponíveis; seguida da metanólise dos grupos protetores. Os rendimentos globais foram de moderados a bons.

Testes biológicos serão realizados para avaliação do potencial anti-adesina das substâncias sintetizadas neste trabalho.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ASHTON, P. R. et. al. Synthesis of glycodendrimers by modification of poly(propylene imine) dendrimers. **Chem. Eur. J.** 3, 974-983, 1997.

ATTA-UR-RAHMAN. **Nuclear Magnetic Resonance**. 1<sup>a</sup> ed. Heidelberg: Springer-Verlag, 73-74, 1986.

BEZOUSKA K. et. al. Design, functional evaluation and biomedical applications of carbohydrate dendrimers. **J. Biotechnol.** 90, 3, 269-290, 2002.

BOAS, U. et. al. Dendrimers in drug research, **Chem. Soc. Rev.** 33, 1, 43-63, 2004.

BONAY, P. et. al. Binding specificity of mannose-specific carbohydrate-binding protein from the cell surface of *Trypanosoma cruzi*. **Glycobiology**, 11, 719-729, 2001.

CLAYDEN J. et. al. **Organic chemistry**. 1<sup>a</sup> ed. Oxford: Oxford university press, 2001.

CHU C. et. al. Synthesis of poly(amidoamine) dendrimer with redox-active spacers. **Macromolecules** 42, 2295-2299, 2009.

CROTTI A. E. M. Espectrometria de massas com ionização por “electrospray”: processos químicos envolvidos na formação de íons de substâncias orgânicas de baixo peso molecular. **Quím. Nova** 29, 2, 287-292, 2006.

DEVARAKONDA B. et. al. The effect of PAMAM dendrimer generation size and surface functional group on the aqueous solubility of nifedipine. **Int. J. Pharm.** 284, 1, 133-140, 2004.

FIGUEIREDO R. Síntese de glicodendrímeros e avaliação de sua interação com lectinas. Belo Horizonte: Faculdade de Farmácia da UFMG, 2009 (tese - doutorado em Ciências Farmacêuticas).

FULTON D. et. al. An efficient synthesis of cyclodextrin-based carbohydrate cluster compounds. **Org. Lett.** 2, 1113-1116, 2000.

KITOV P. et. al. Shiga-like toxins are neutralized by tailored multivalent carbohydrate ligands. **Nature**, 403, 669-672, 2000.

KOO, J. et. al. 2,3-Dimethoxycinnamic acid (cinnamic acid, 2,3-dimethoxy-) **Org. Synth. Col.**, 4, 327, 1963.

LEMIEUX, R. et. al. The azidonitration of tri-*O*-acetyl-D-galactal. **Can. J. Chem.** 57, 1244-1251, 1979

LIS H. et. al. Lectins: carbohydrate-specific proteins that mediate cellular recognition. **Chem. Rev.** 98, 637-674, 1998.

MAGALHÃES, R., Síntese de 6-azido-6-desoxi- $\beta$ -D-glicopiranosídeos de arila e investigação de sua atividade inibitória de  $\beta$ -glicosidases. Belo Horizonte: Faculdade de Farmácia da UFMG, 2002 (dissertação - mestrado em Ciências Farmacêuticas).

MOHRI, K. et al. Synthesis of glycosylcurcuminoids. **Chem. Pharm. Bull.** 51, 11, 1268-1272, 2003.

OLSUFYEVA, E. N. et al. Synthesis and antitumor activity of new D-galactose-containing derivatives of doxorubicin. **Carbohyd. Res.** 338, 13, 1359-1367, 2003.

ROY R. et. al. Glycodendrimers: novel glycotope isosters unmasking sugar coding. Case study with T-antigen markers from breast cancer MUC1 glycoprotein. **Rev. Mol. Biotech.** 90, 3, 2002, 291-309.

RUTTENS B. et. al. Carbohydrate-based macrolides prepared via convergent ring closing methathesis approach: in search for novel antibiotics. **J. Org. Chem.** 72, 15, 5514-5522, 2007.

SAKAMOTO J. et. al. Sugars within a hydrophobic scaffold: glycodendrimers from polyphenylenes. **Org. Lett.** 6, 23, 4277-4280.

SMITH M. B. et. al. **March's advanced organic chemistry.** 5<sup>a</sup> ed. Weinheim: Wiley Interscience, 2001.

SRINIVAS O. et. al. Photoswitchable multivalent sugar ligands: synthesis, isomerization and lectin binding studies of azobenzene-glycopyranoside derivatives. **J. Am. Chem. Soc.** 124, 10, 2124-2125, 2002.

SVOBODOVÁ, M. et al. Detection of lectin activity in *Leishmania* promastigotes and amastigotes. **Acta Trop.** 68, 23-35, 1997.

TURNBULL W. B. et. al. Design and synthesis of glycodendrimers. **Rev. Mol. Biotech.** *90*, 3, 231-255, 2002.

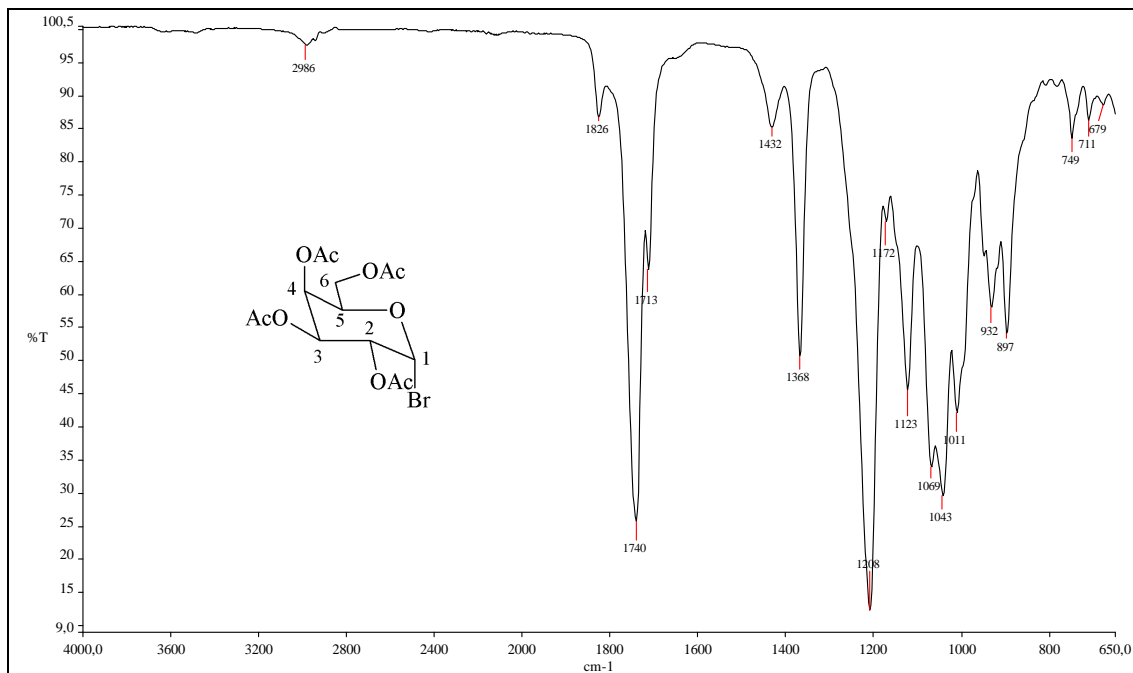
VOGTLE F. et. al. "Cascade" - and "non-skid-chain"syntheses of molecular cavity topologies. **Synthesis** *55*, 155-158, 1978.

WADA A. et. al. MCM-Enzyme-Supramolecular hydrogel hybrid as a fluorescence sensing material for polyanions of biological significance. **J. Am. Chem. Soc.** *131*, 14, 5321-5330, 2009.

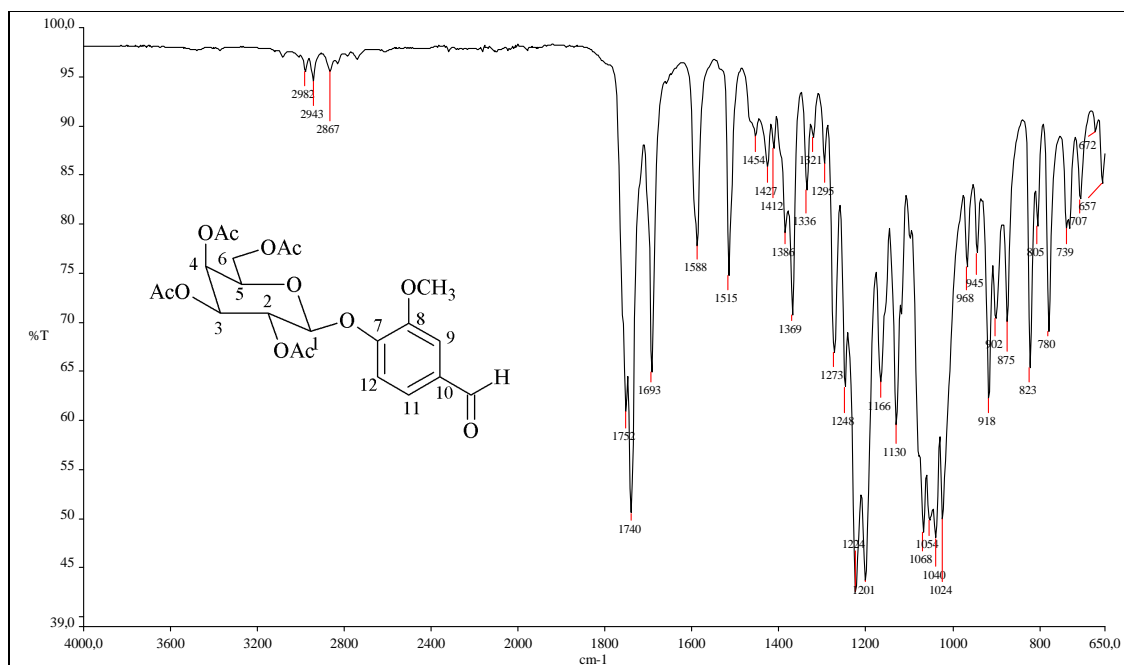
WEILAND M. E. L. et al. Characterization of alpha-1-giardin: an immunodominant *Giardia lamblia* annexin with glycosaminoglycan-binding activity. **Int. J. Parasitol.** *33*, 12, 1341-1351, 2003.

ZHAO J. et. al. A mild and environmentally benign method for the synthesis of glycols in PEG-600/H<sub>2</sub>O. **Green Chem.** *11*, 8, 1124-1127, 2009.

### APÊNDICE A - Espectros na região do infravermelho

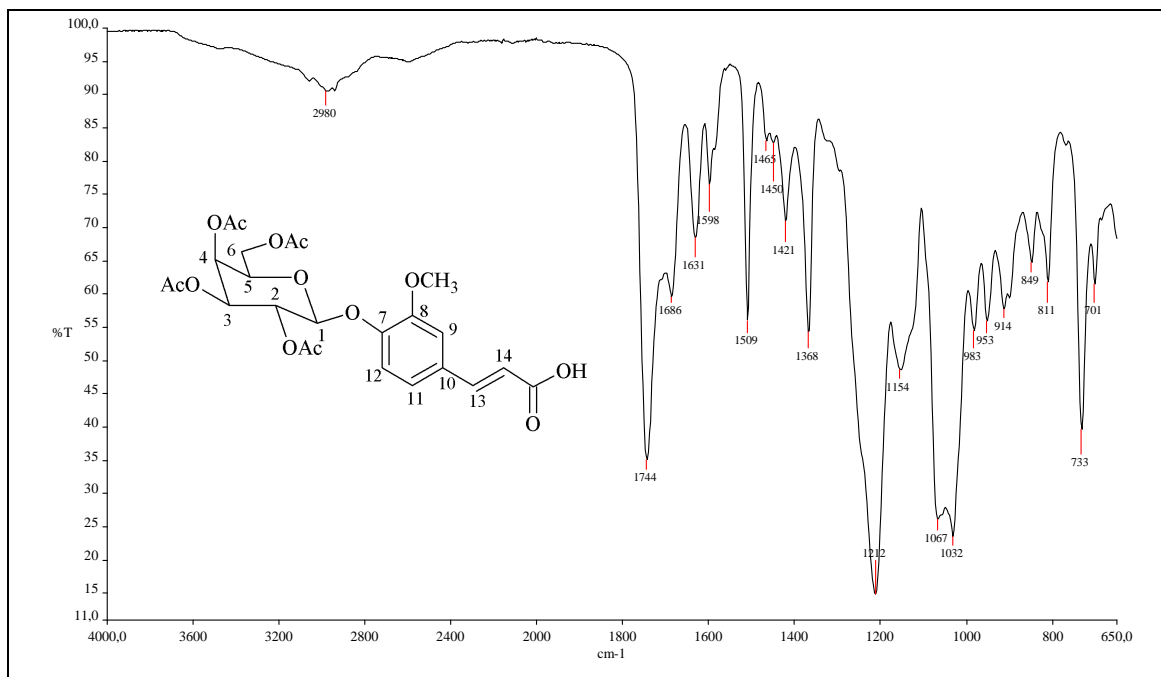


**Figura A.1 - Espectro no infravermelho de **1****

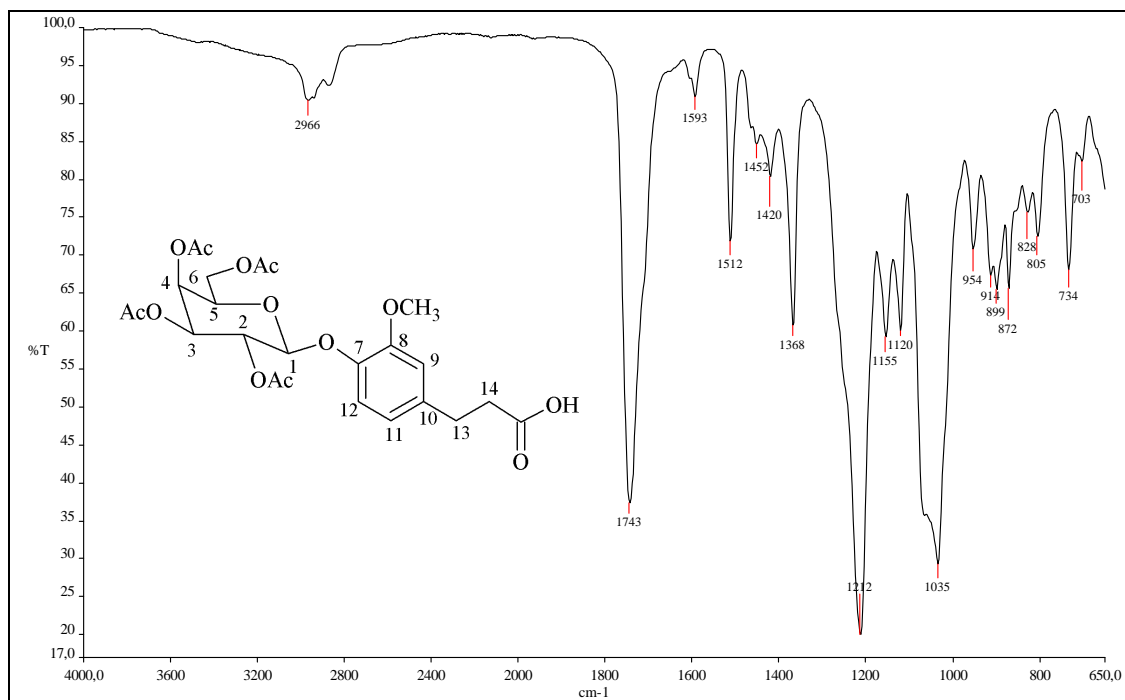


**Figura A.2 - Espectro no infravermelho de **2****

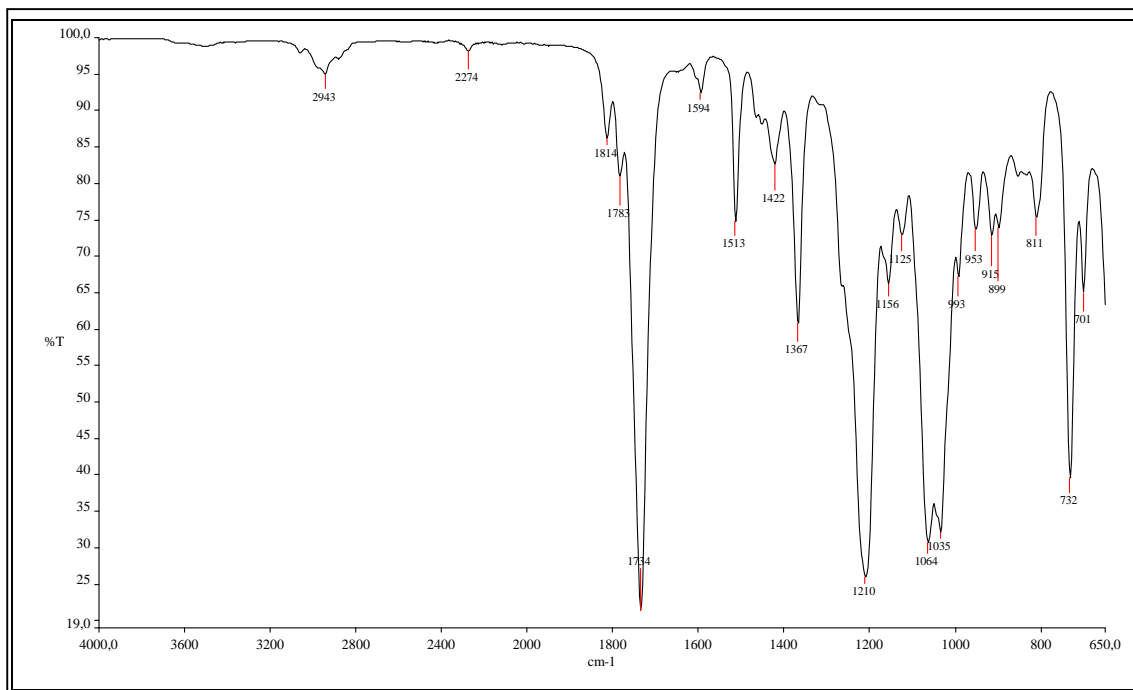




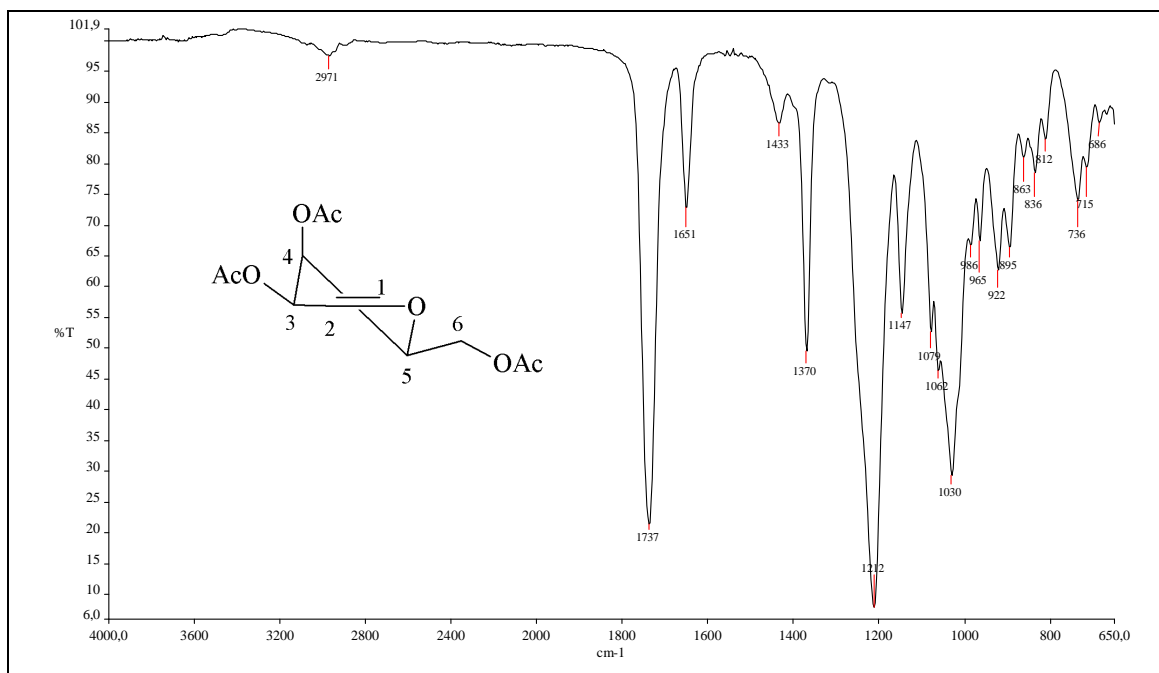
**Figura A.3 - Espectro no infravermelho de 3**



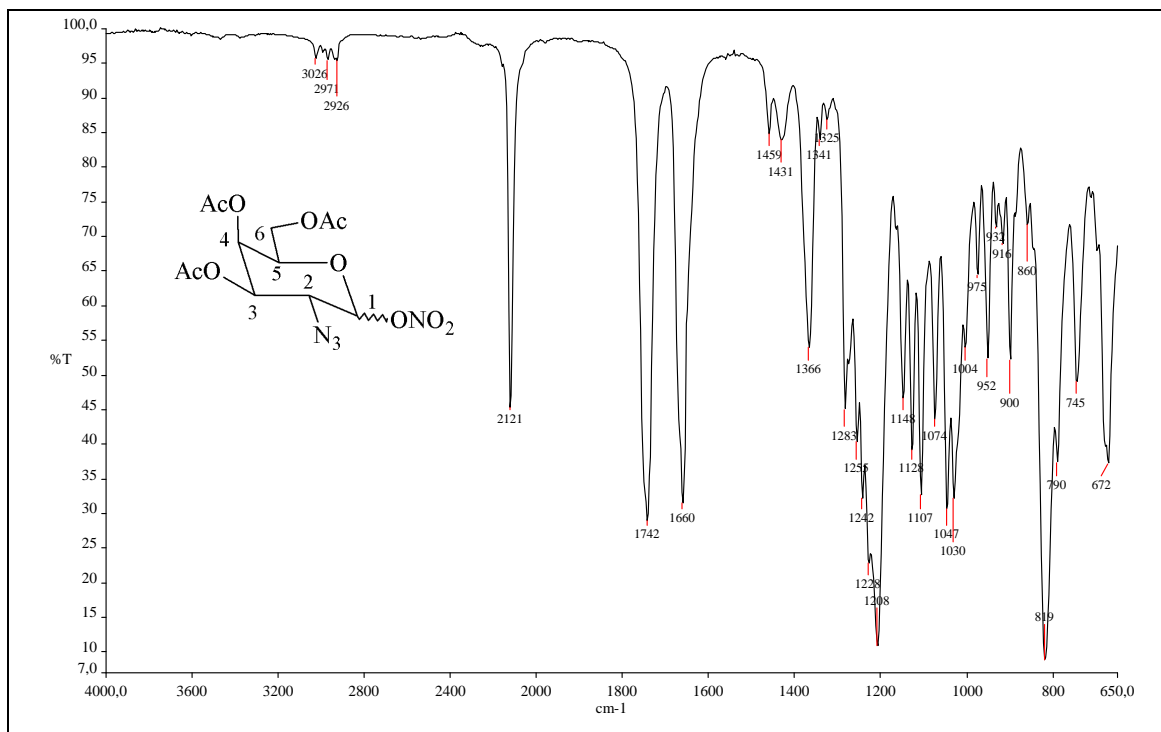
**Figura A.4 - Espectro no infravermelho de 4**



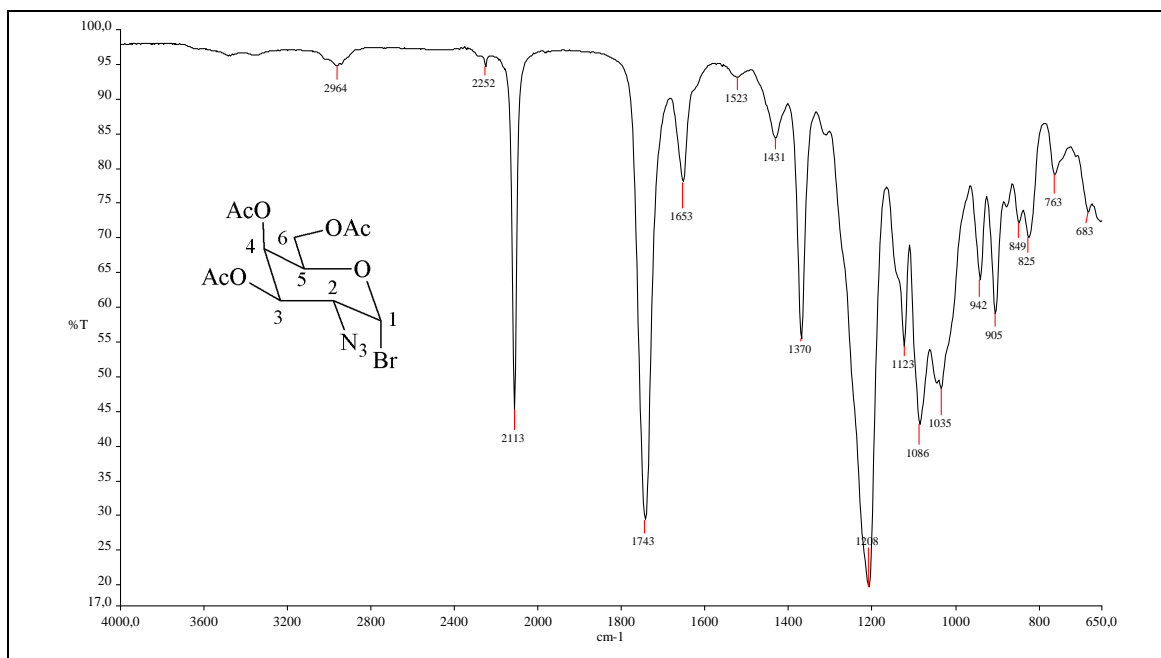
**Figura A.5 - Espectro no infravermelho de 5**



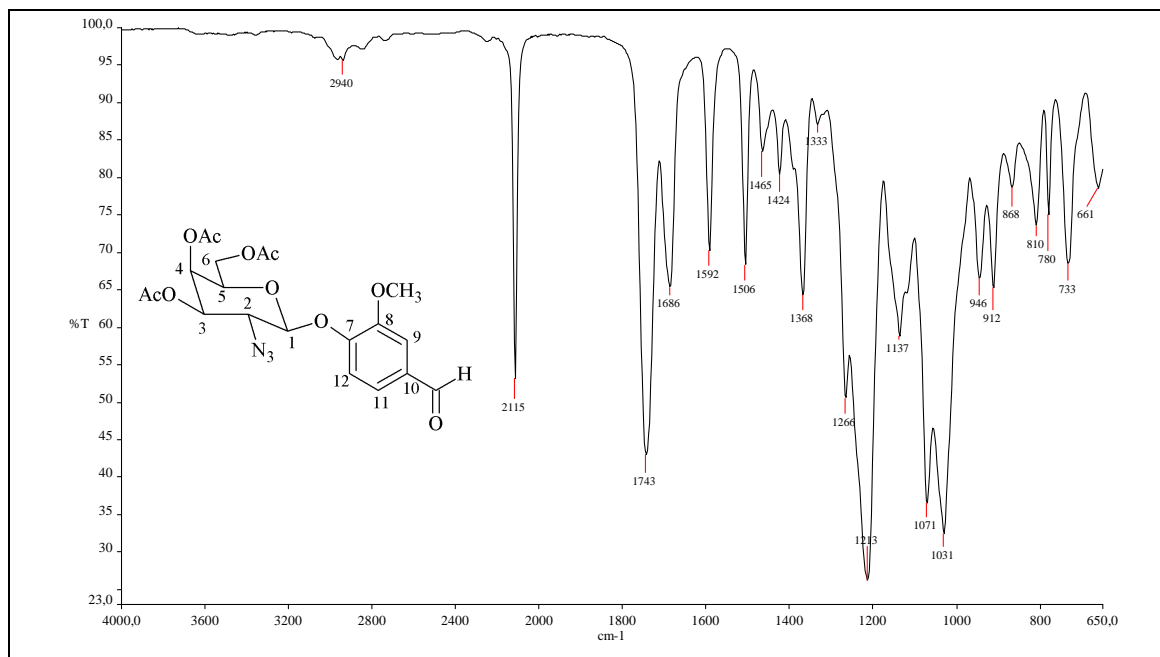
**Figura A.6 - Espectro no infravermelho de 6**



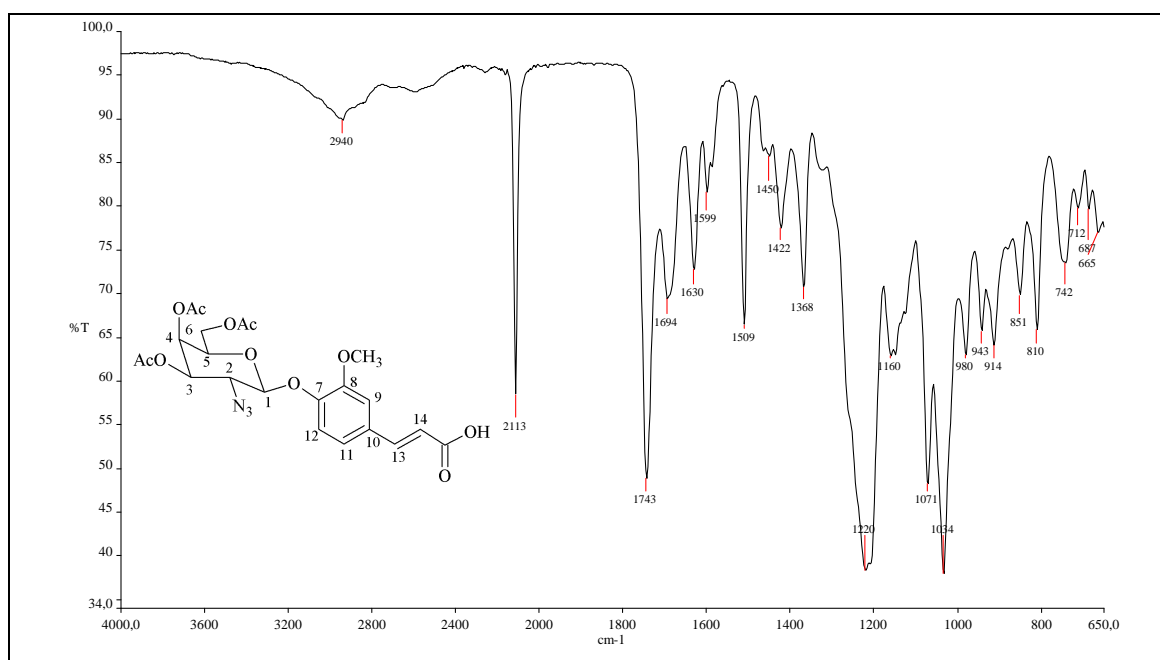
**Figura A.7 - Espectro no infravermelho de 7**



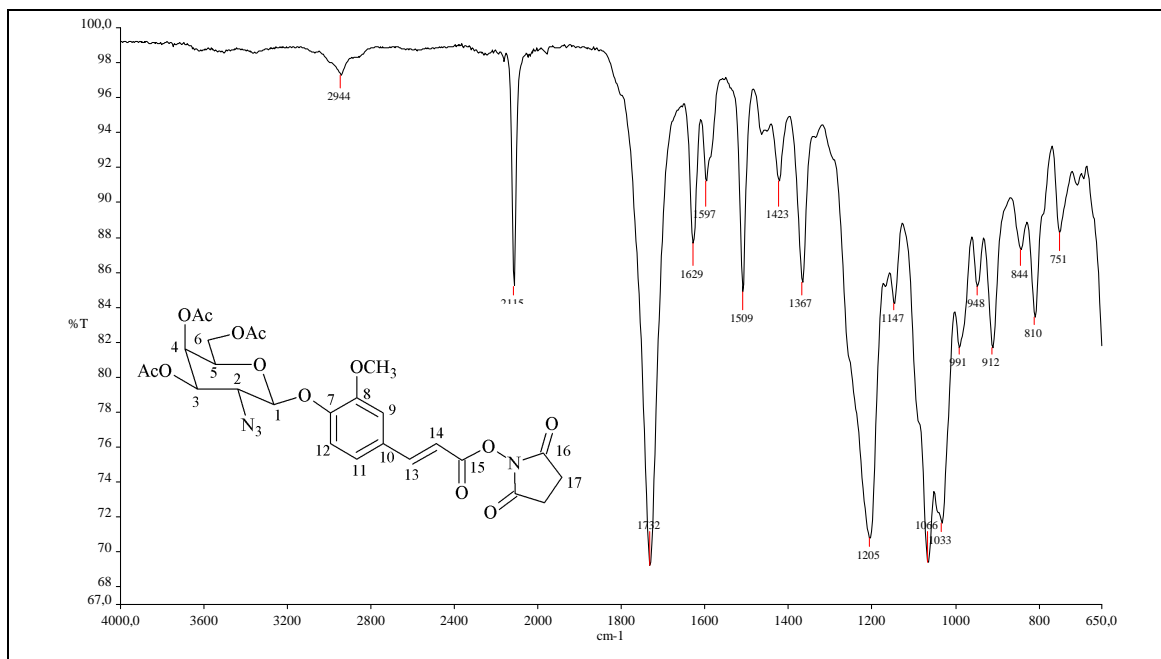
**Figura A.8 - Espectro no infravermelho de 8**



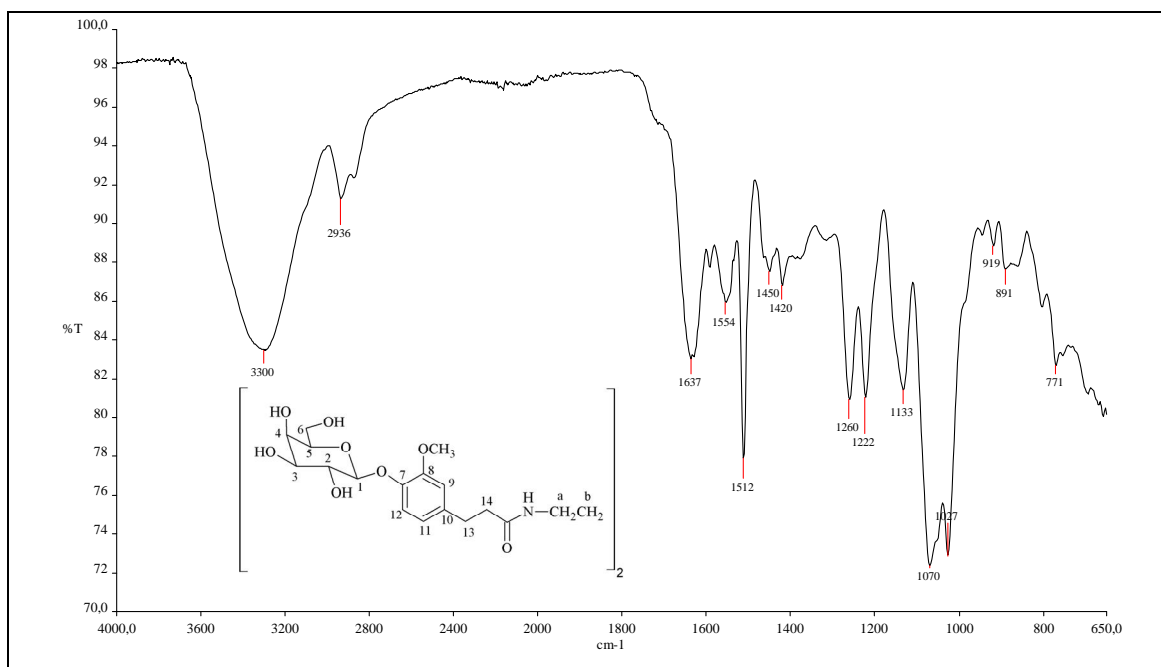
**Figura A.9 - Espectro no infravermelho de 9**



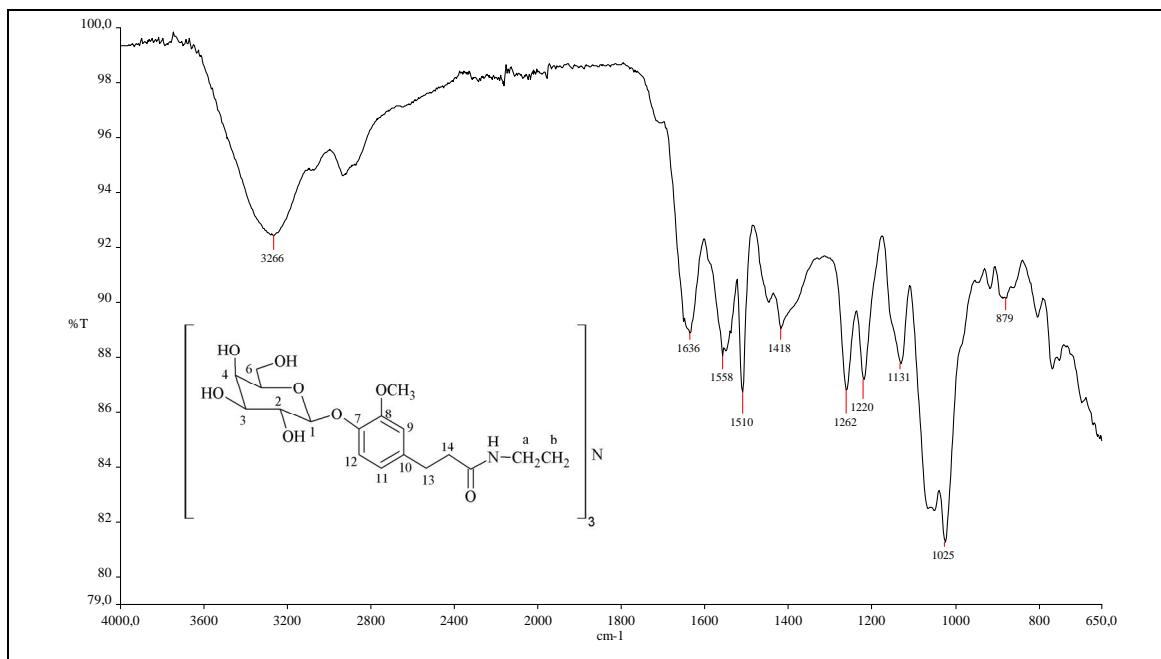
**Figura A.10 - Espectro no infravermelho de 10**



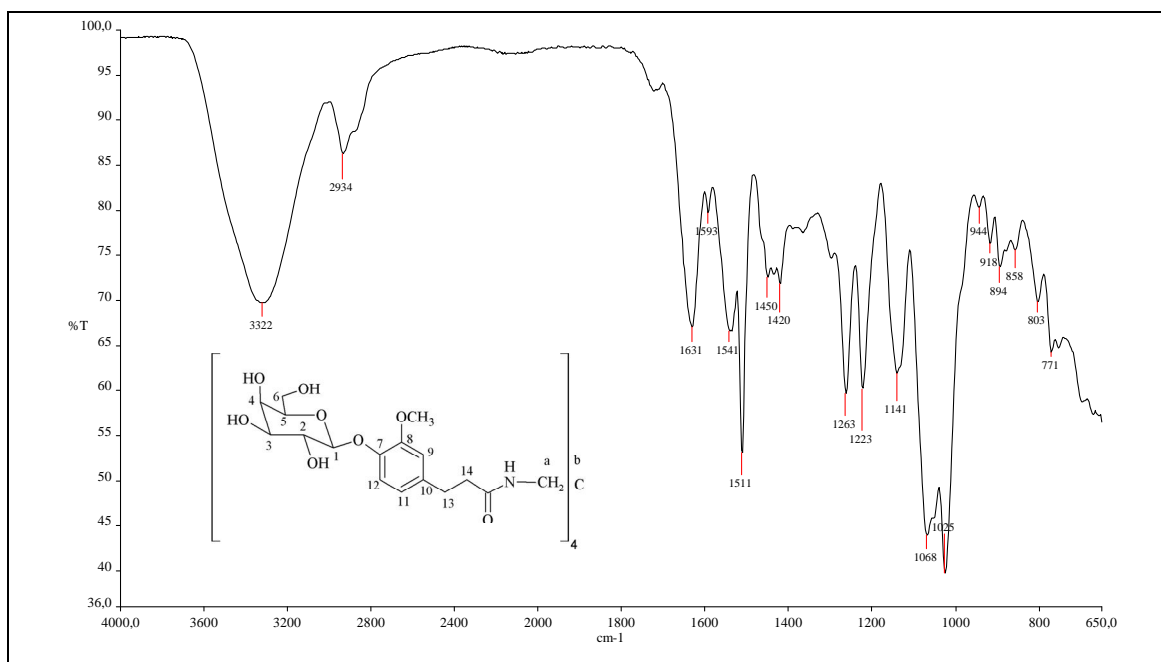
**Figura A.11 - Espectro no infravermelho de 11**



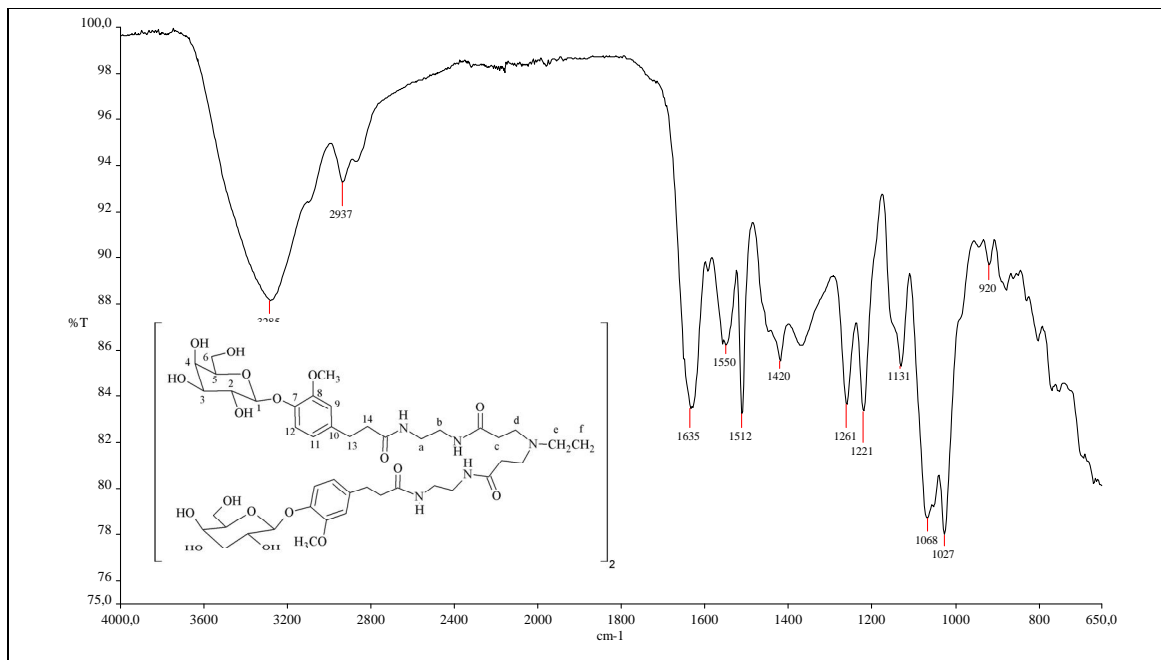
**Figura A.12 - Espectro no infravermelho do glicodendrímico 1a**



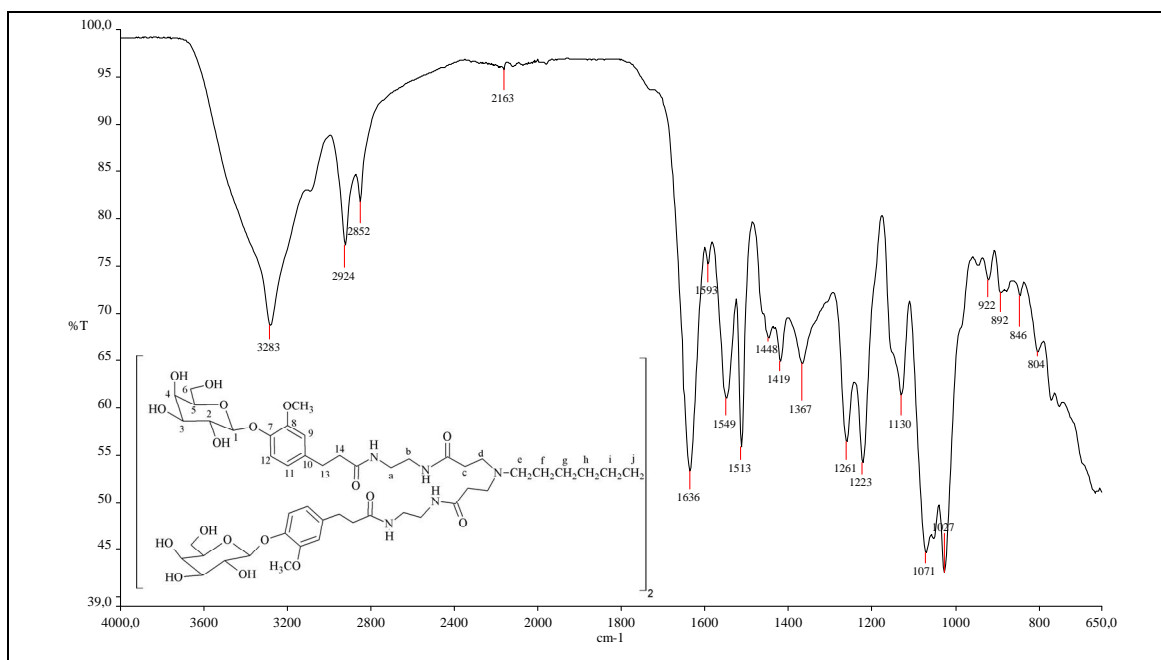
**Figura A.13 - Espectro no infravermelho do glicodendrímtero 1b**



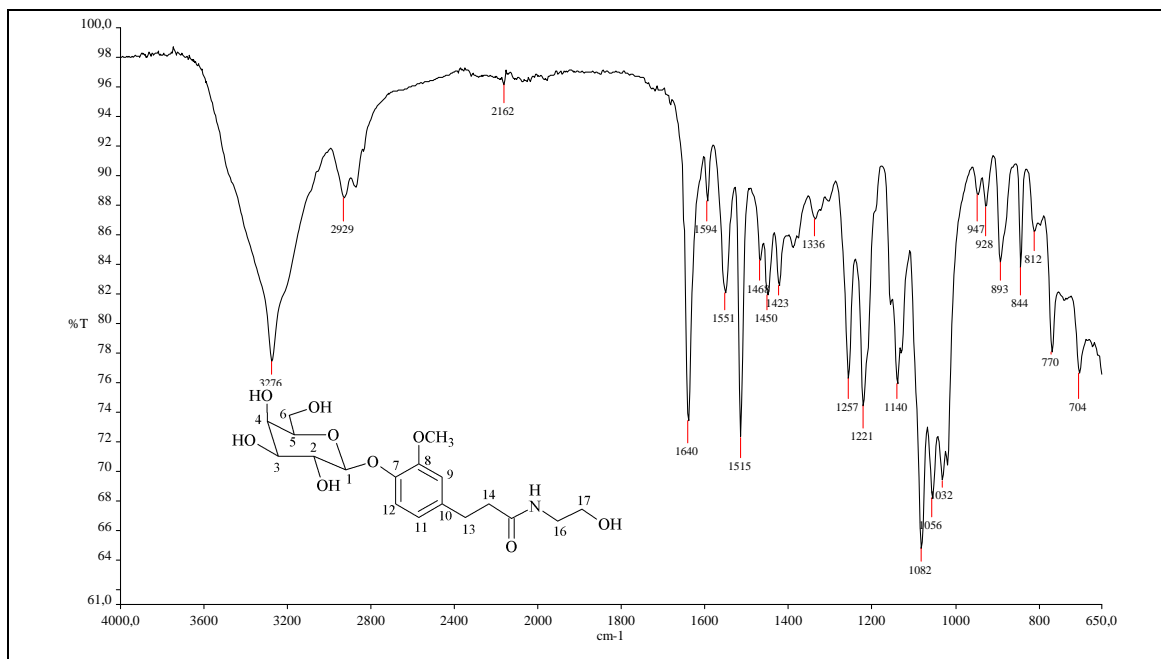
**Figura A.14 - Espectro no infravermelho do glicodendrímtero 1c**



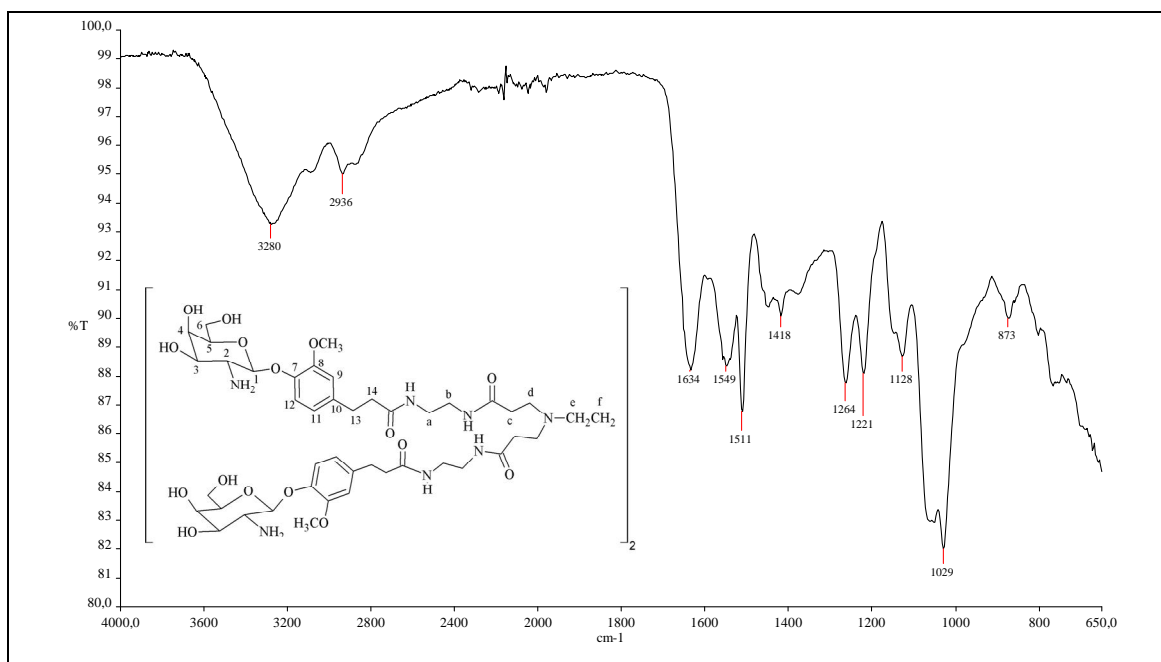
**Figura A.15 - Espectro no infravermelho do glicodendrímtero 1d**



**Figura A.16 - Espectro no infravermelho do glicodendrímtero 1e**

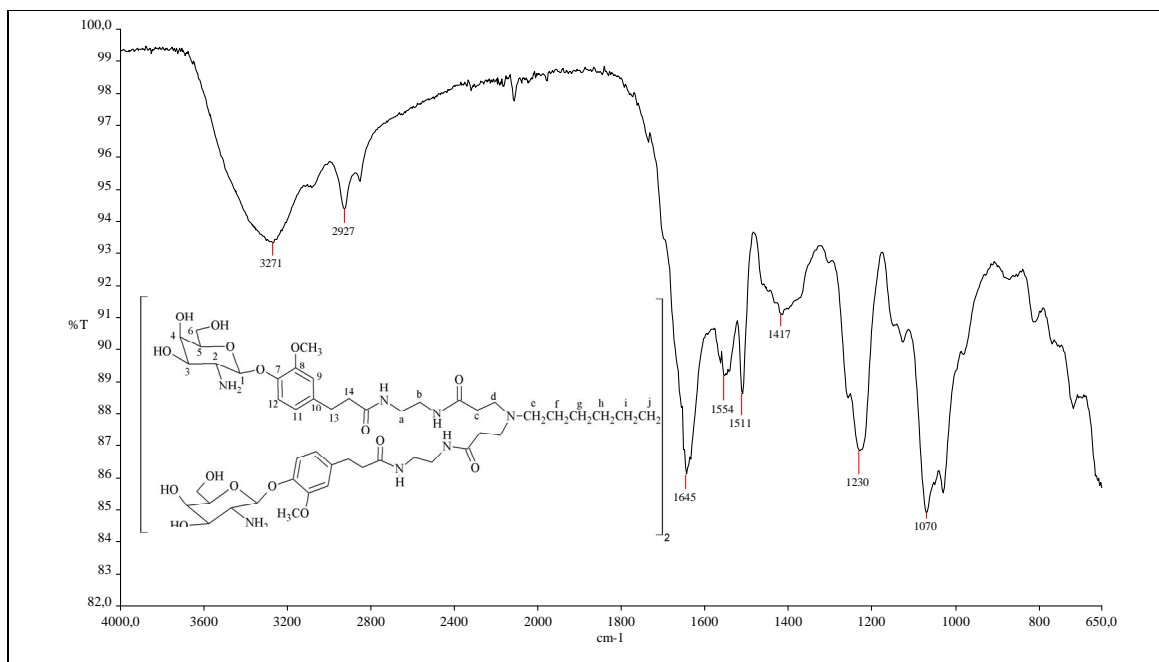


**Figura A.17 - Espectro no infravermelho de 12**

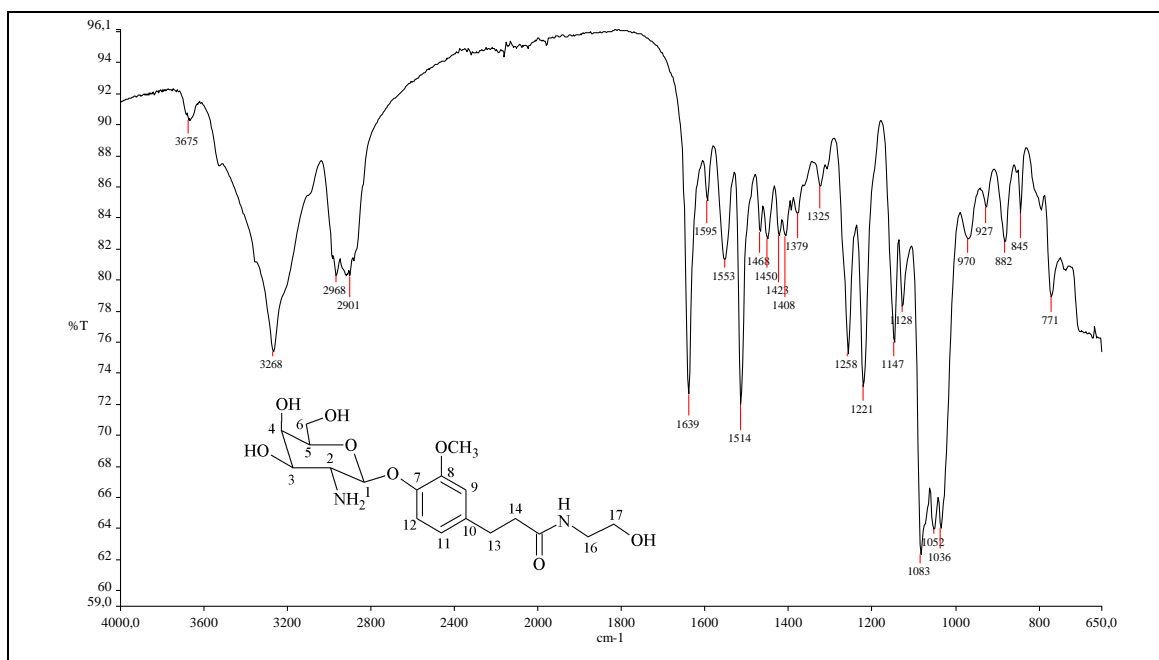


**Figura A.18 - Espectro no infravermelho do glicodendrímtero 2a**



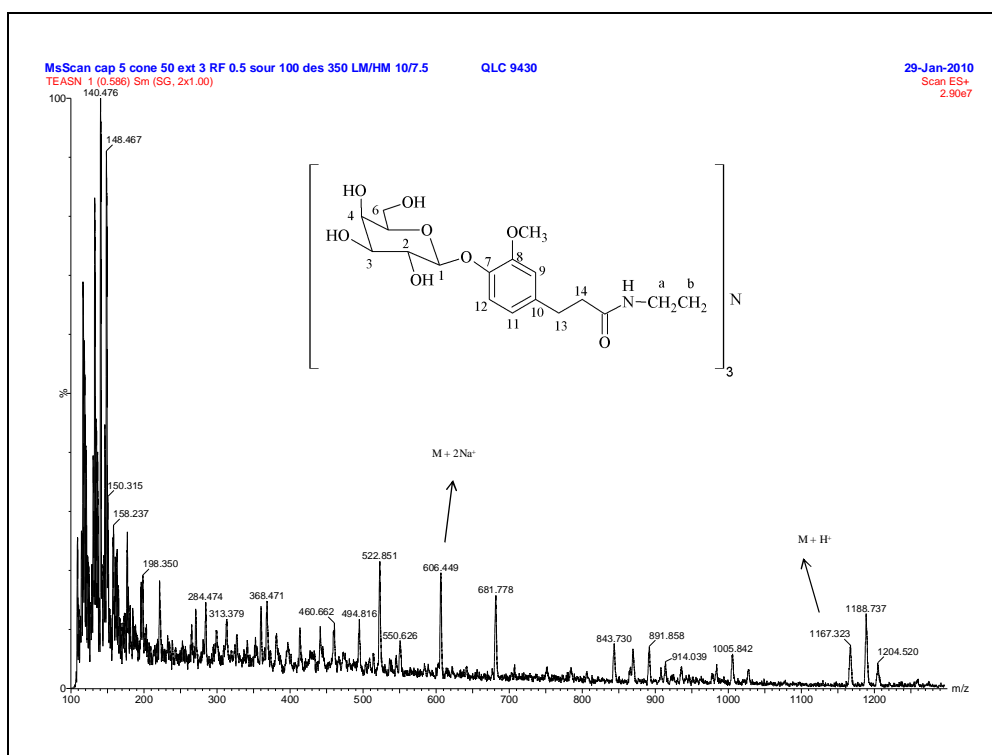
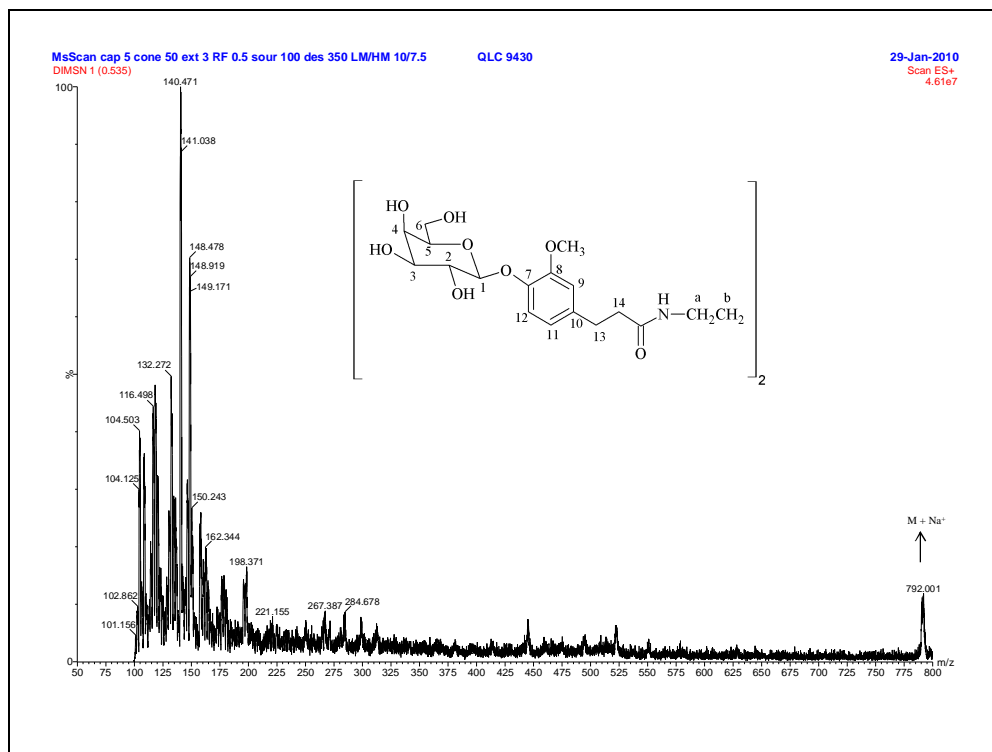


**Figura A.19 - Espectro no infravermelho do glicodendrímtero 2b**



**Figura A.20 - Espectro no infravermelho de 13**

## APÊNDICE B - Espectros de Massas



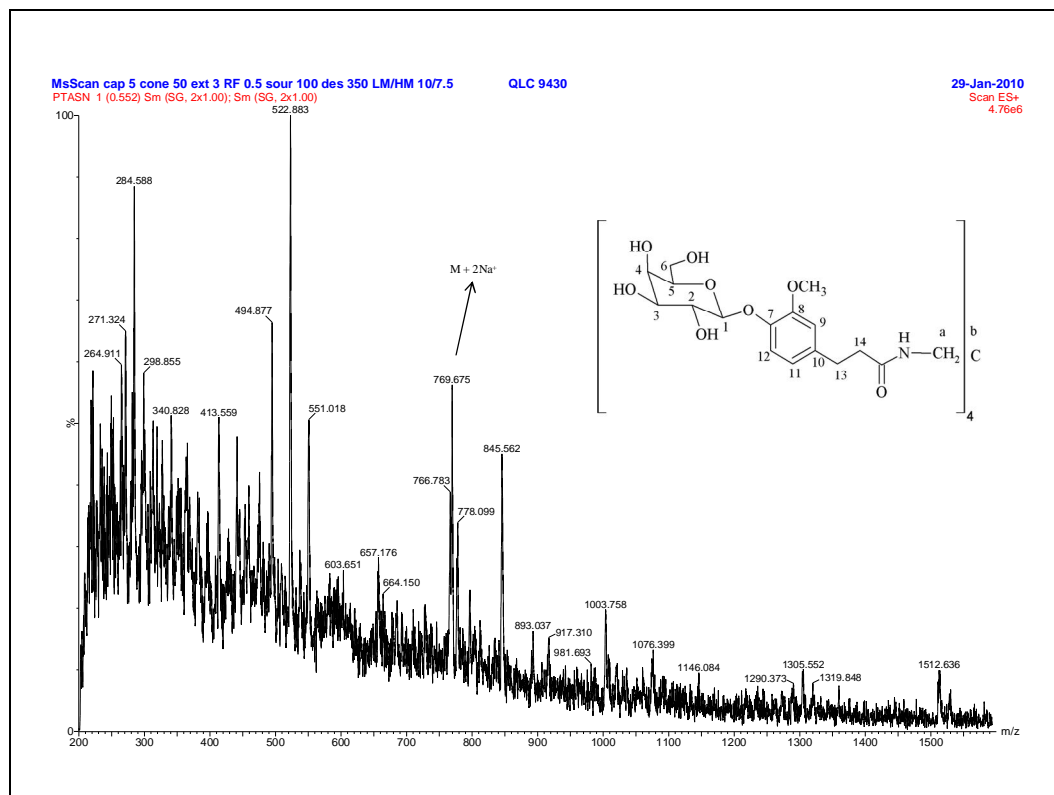


Figura B.3 - Espectro de Massas do glicodendrímoro **1c**

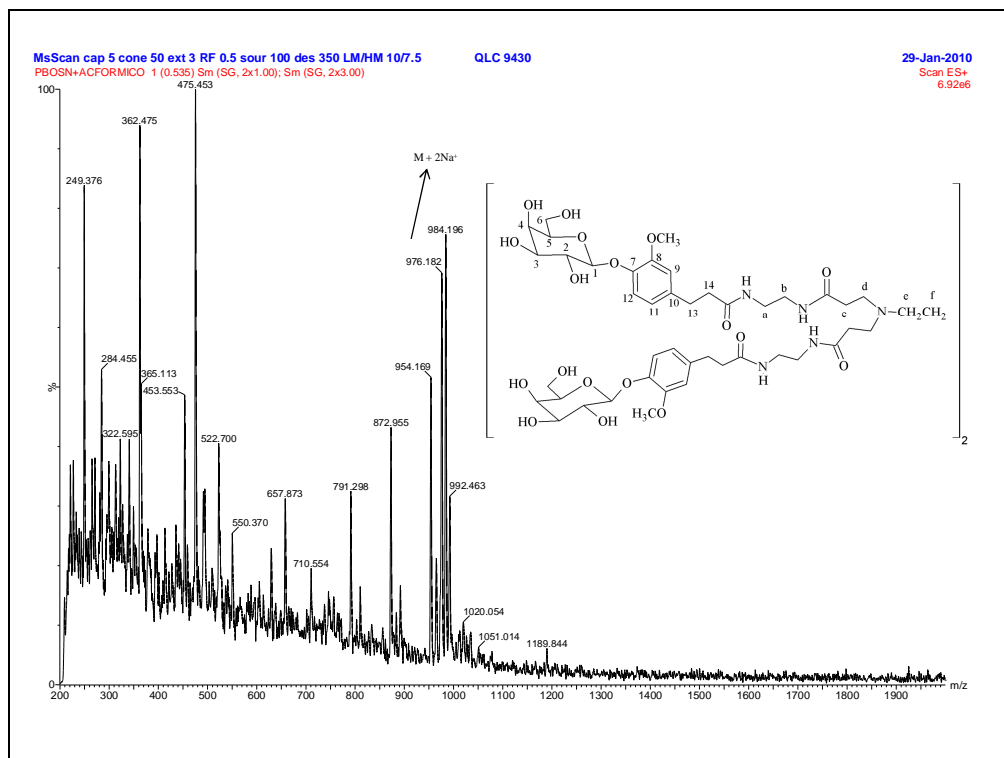


Figura B.4 - Espectro de Massas do glicodendrímoro **1d**

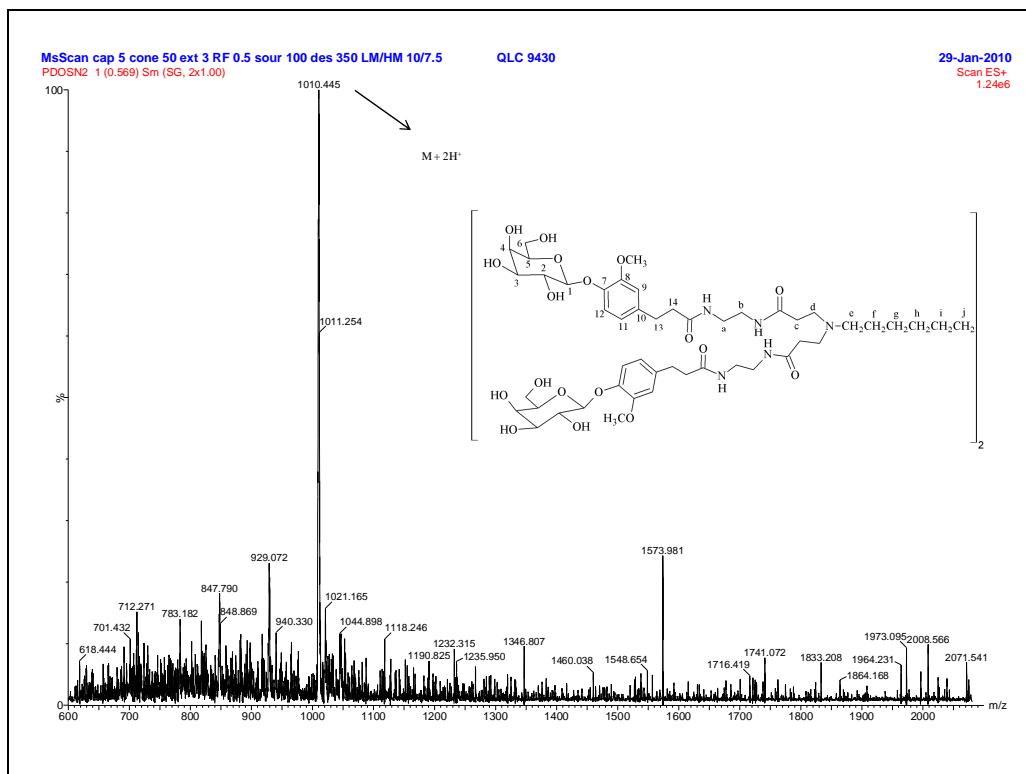


Figura B.5 - Espectro de Massas do glicodendrímtero 1e

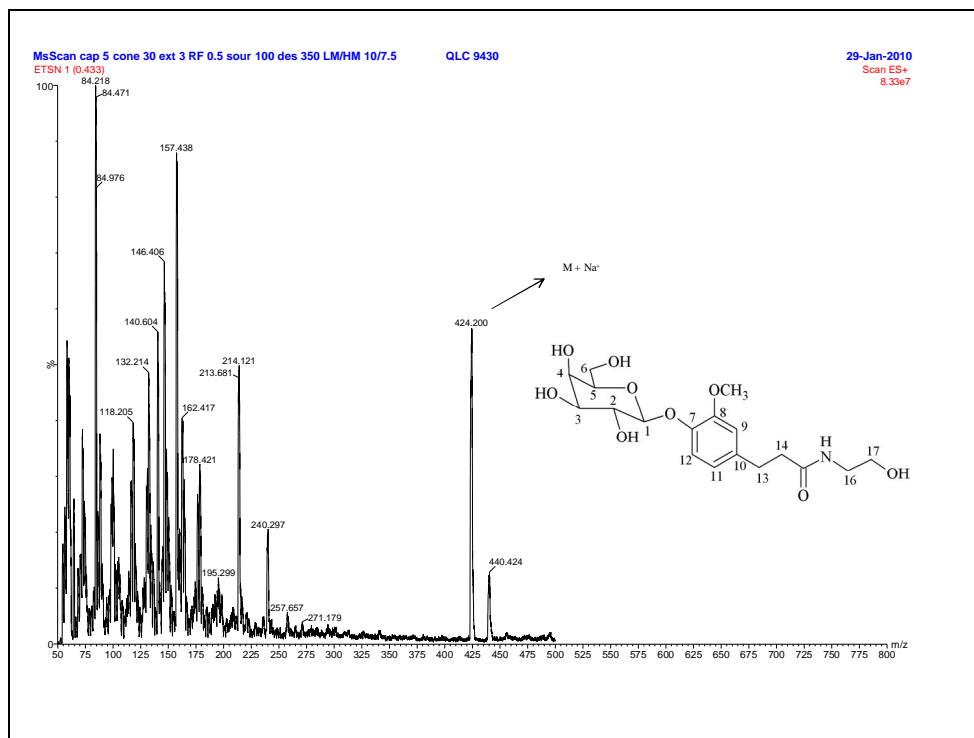


Figura B.6 - Espectro de Massas de 12

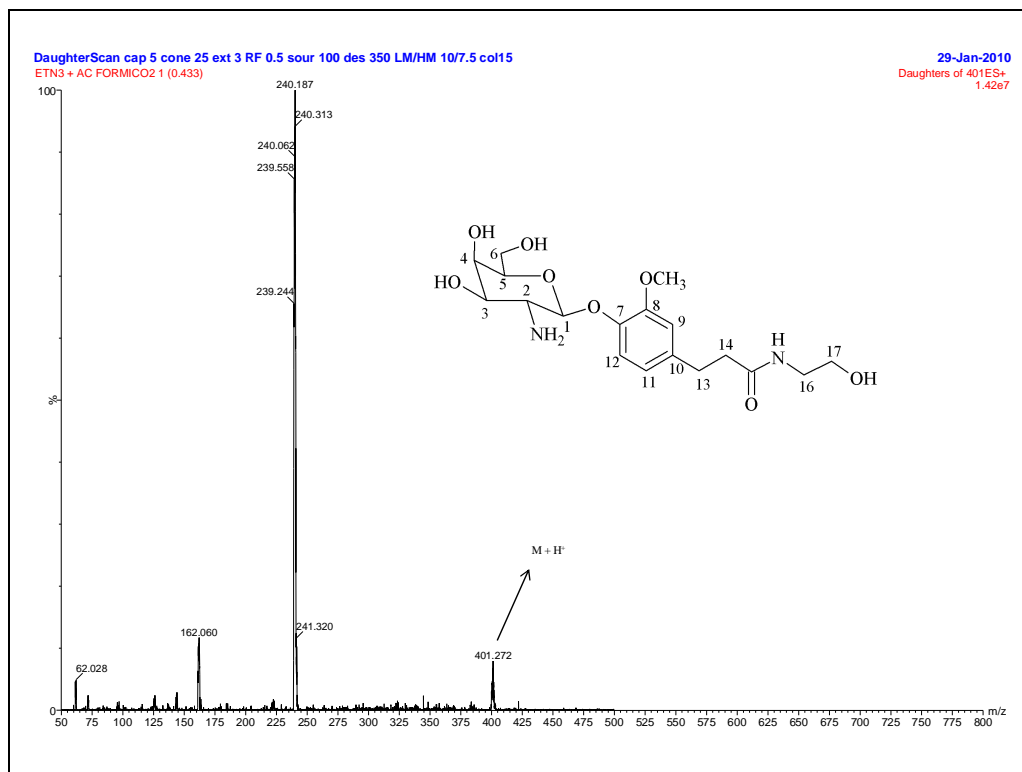


Figura B.7 - Espectro de Massas de 13

APÊNDICE C - Espectros de Ressonância Magnética Nuclear

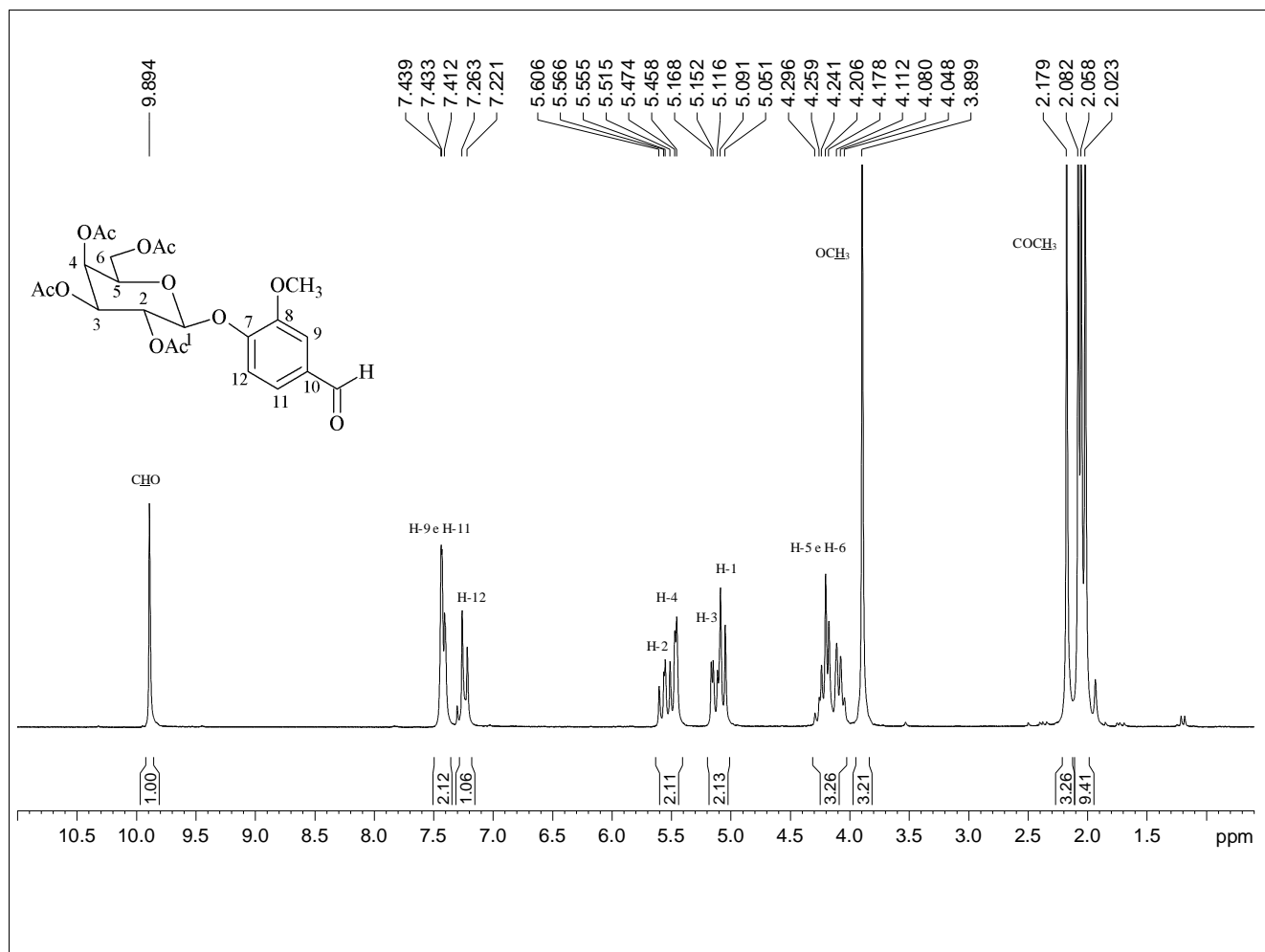


Figura C.1 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **2** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

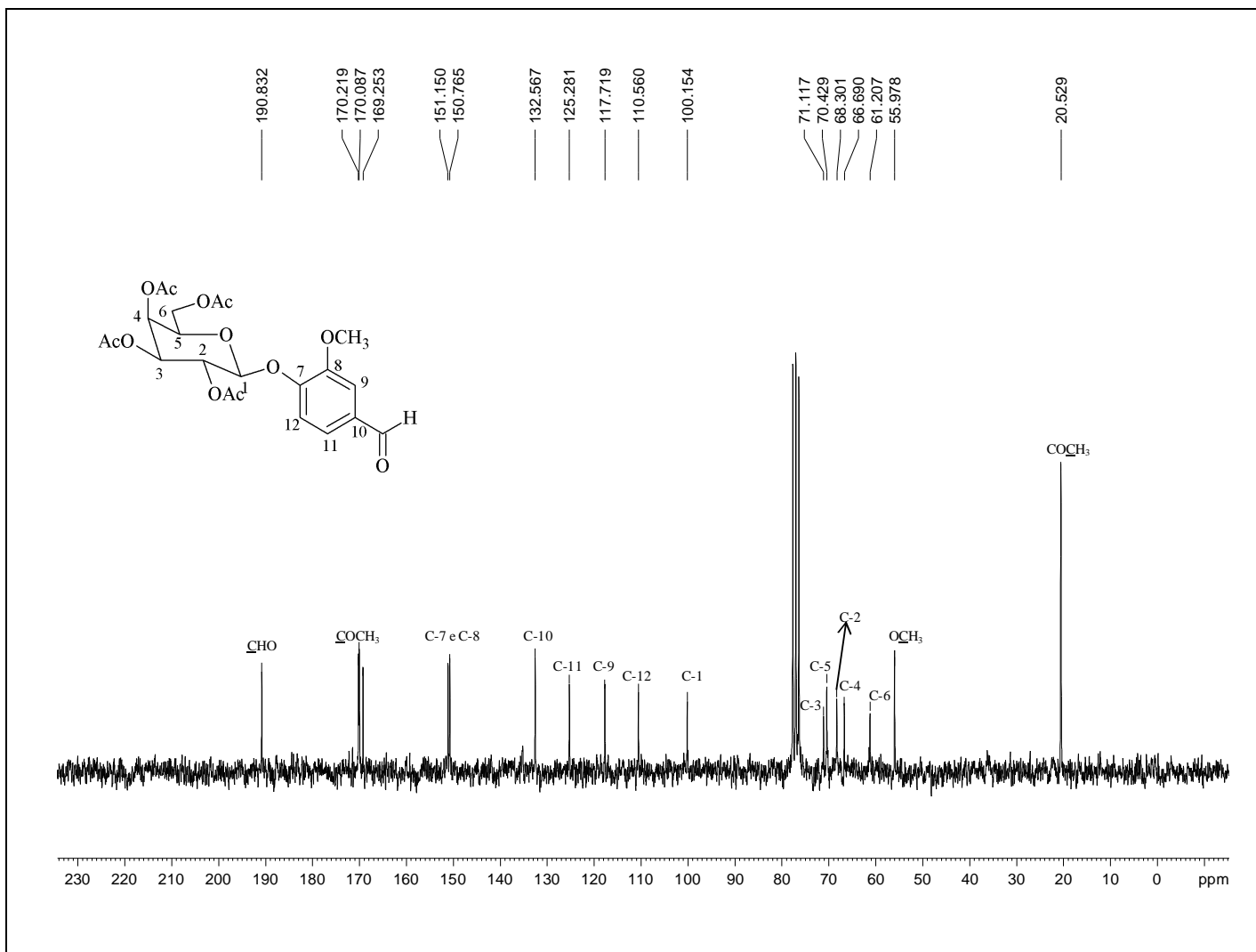
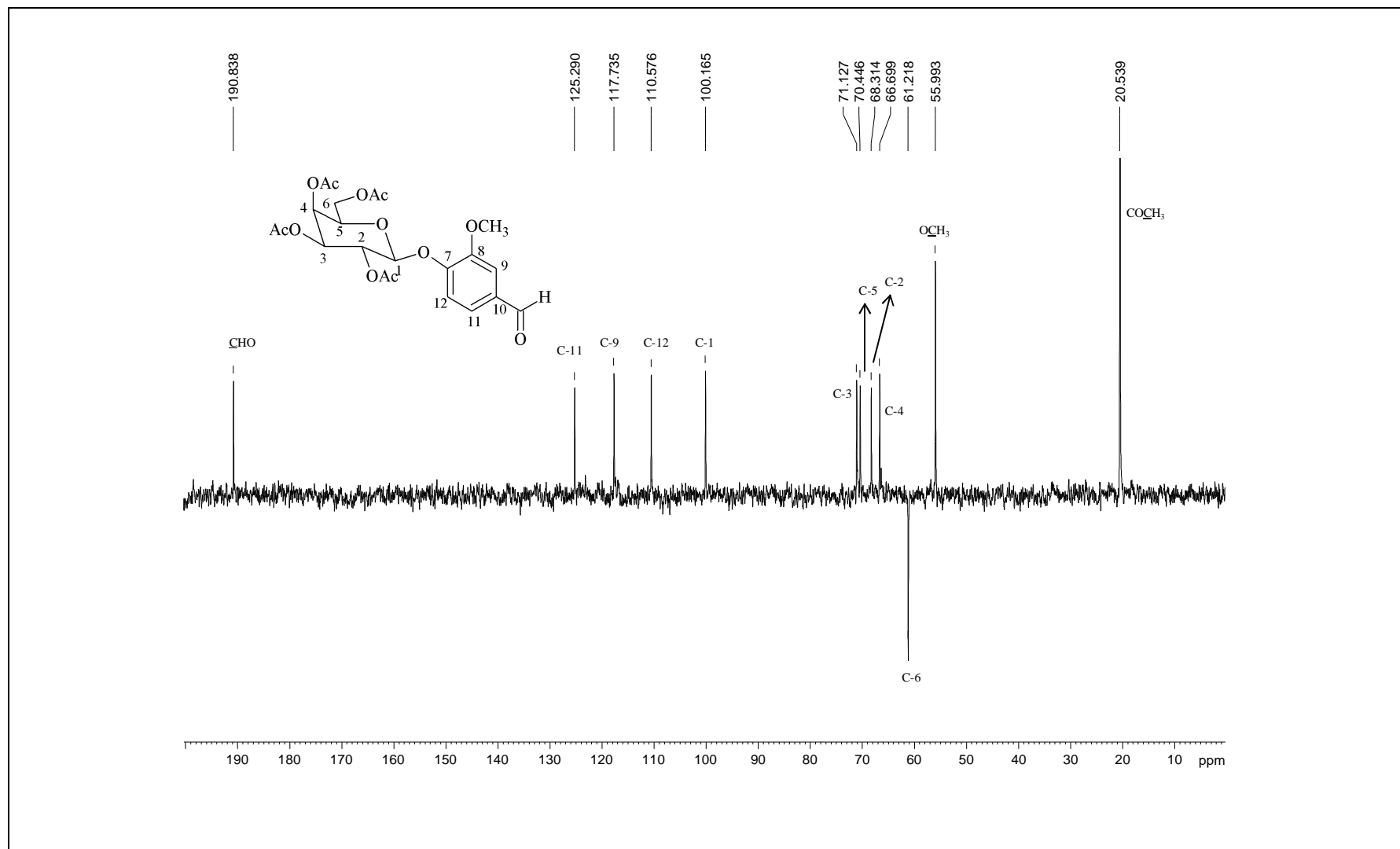


Figura C.2 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **2** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )





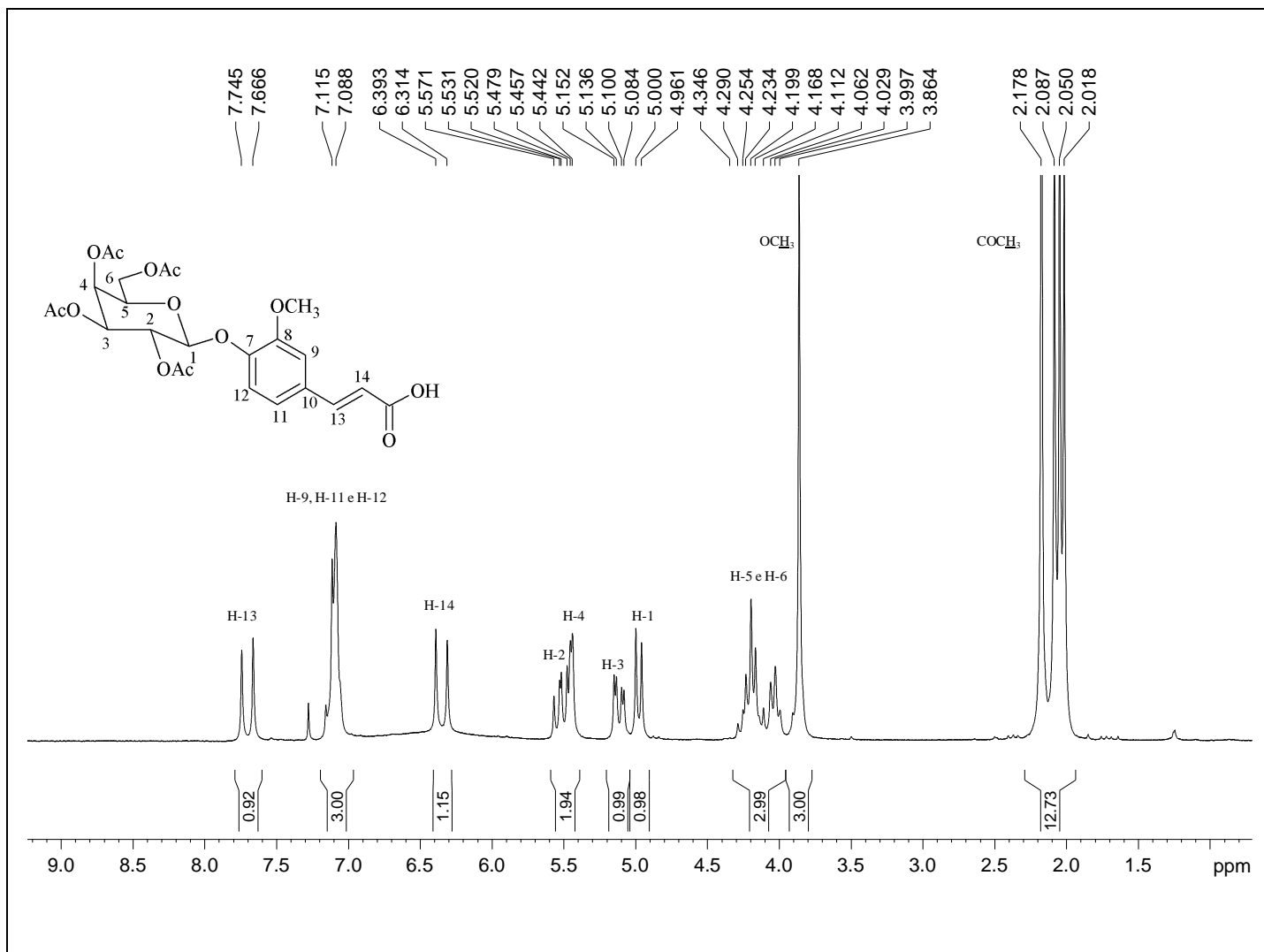


Figura C.4 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **3** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

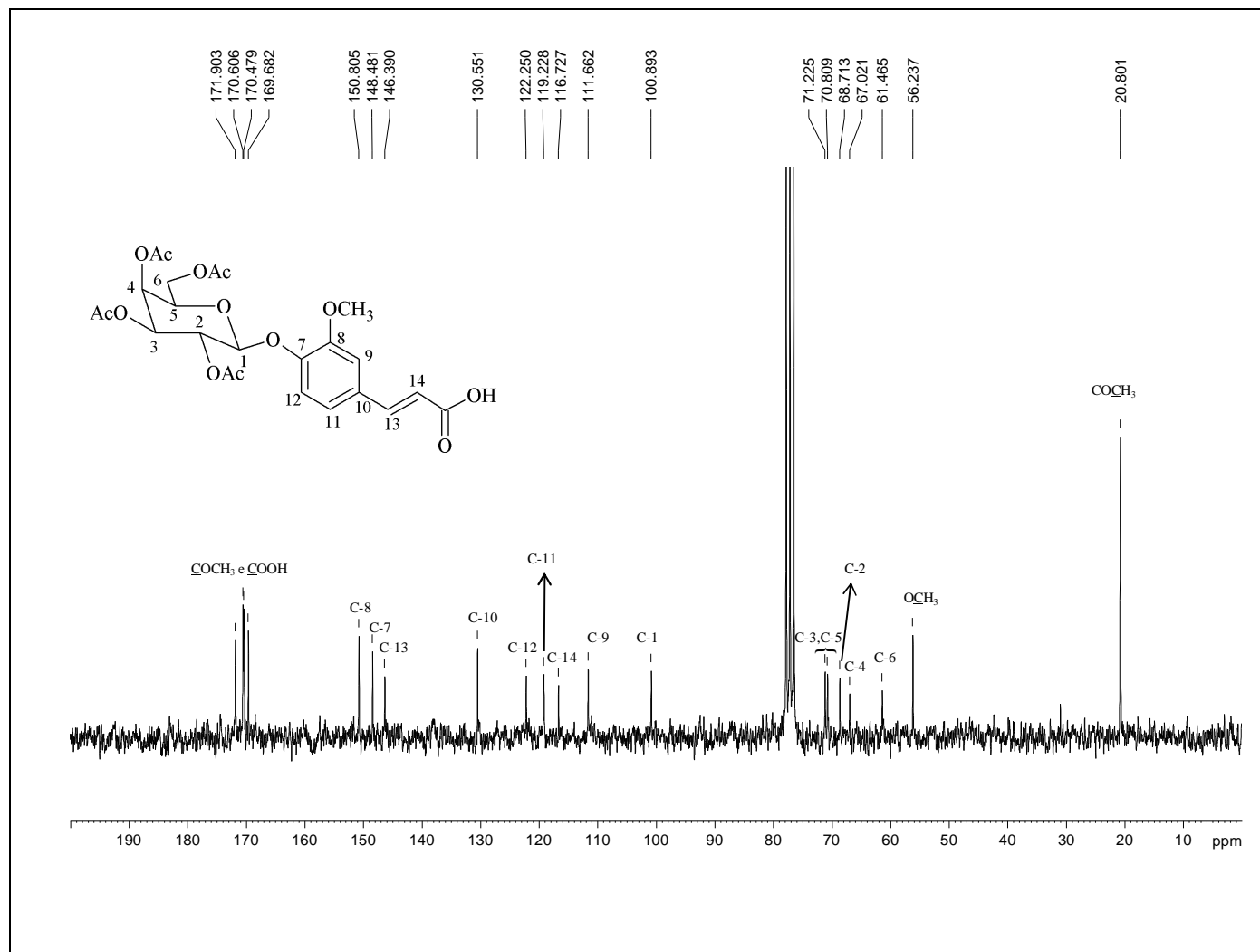


Figura C.5 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **3** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

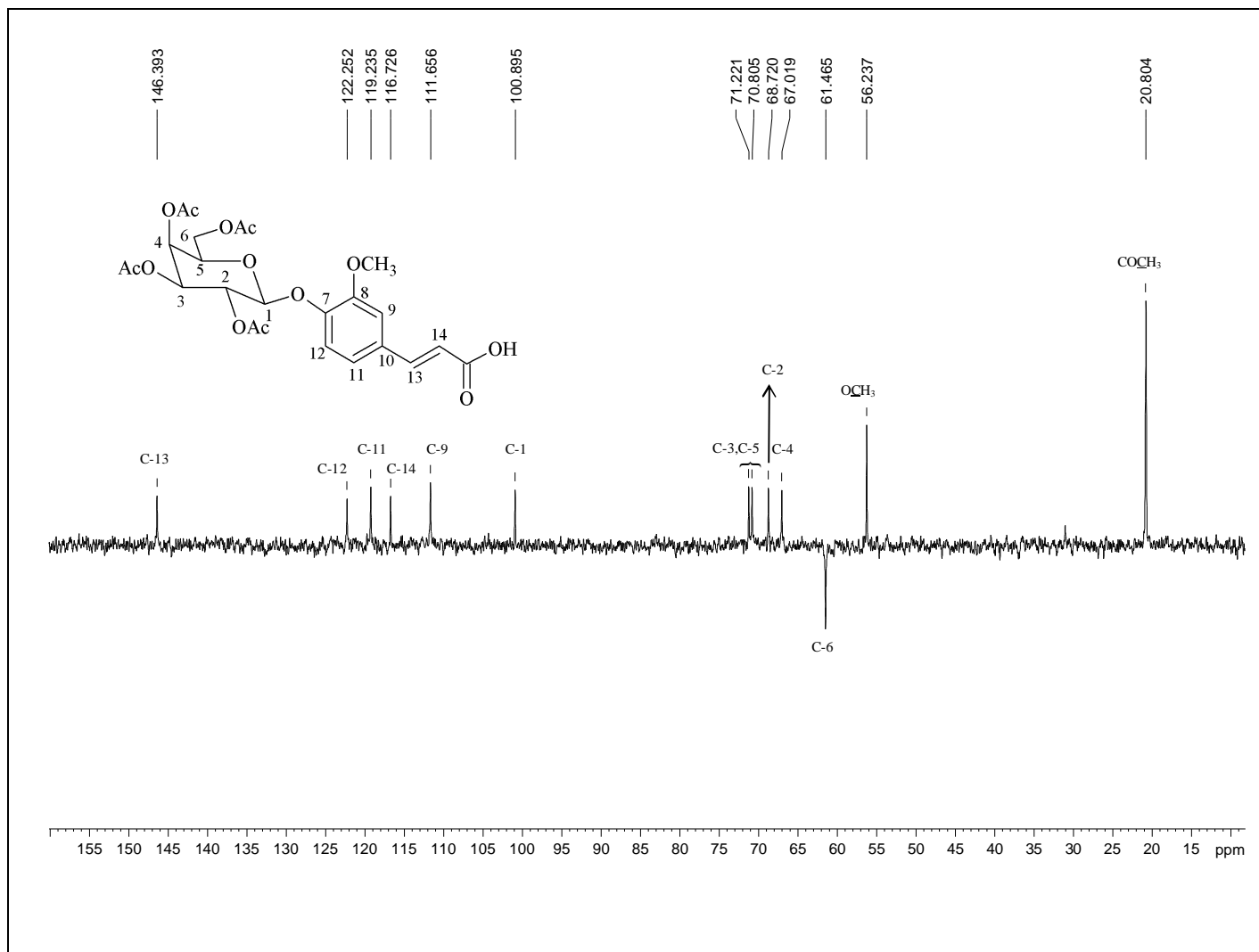


Figura C.6 - Subespectro de DEPT 135 de **3** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

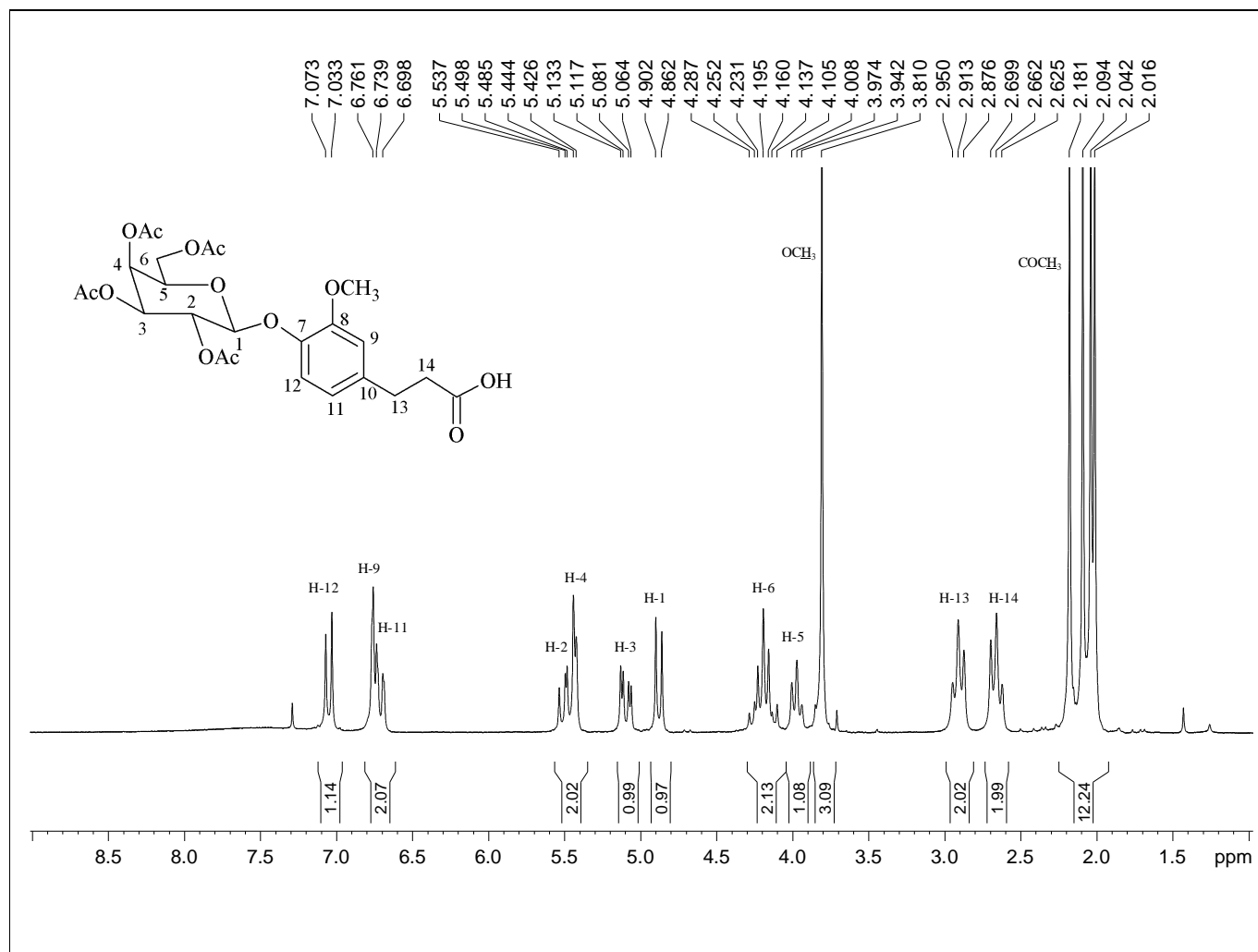


Figura C.7 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **4** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

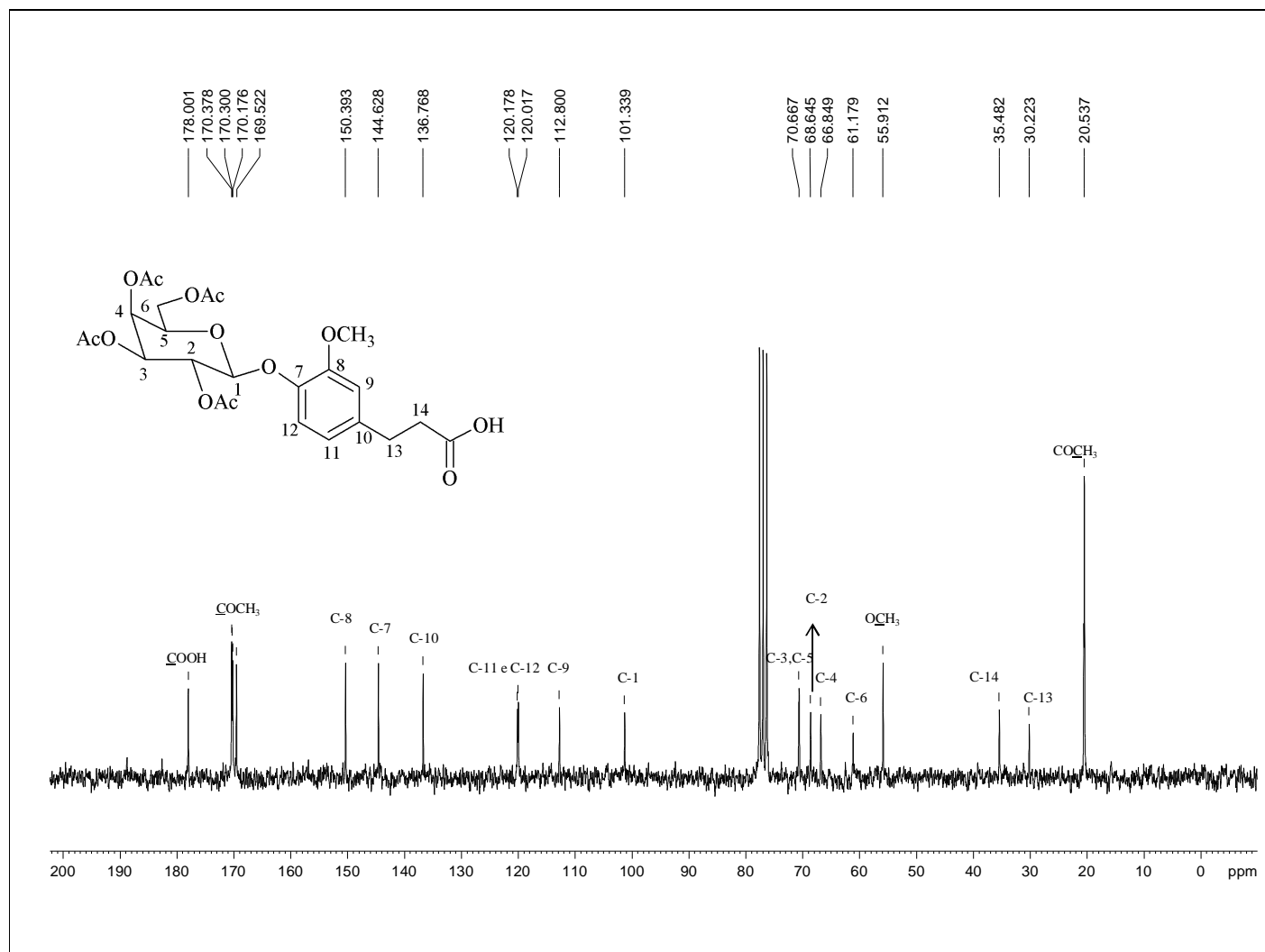


Figura C.8 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **4** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

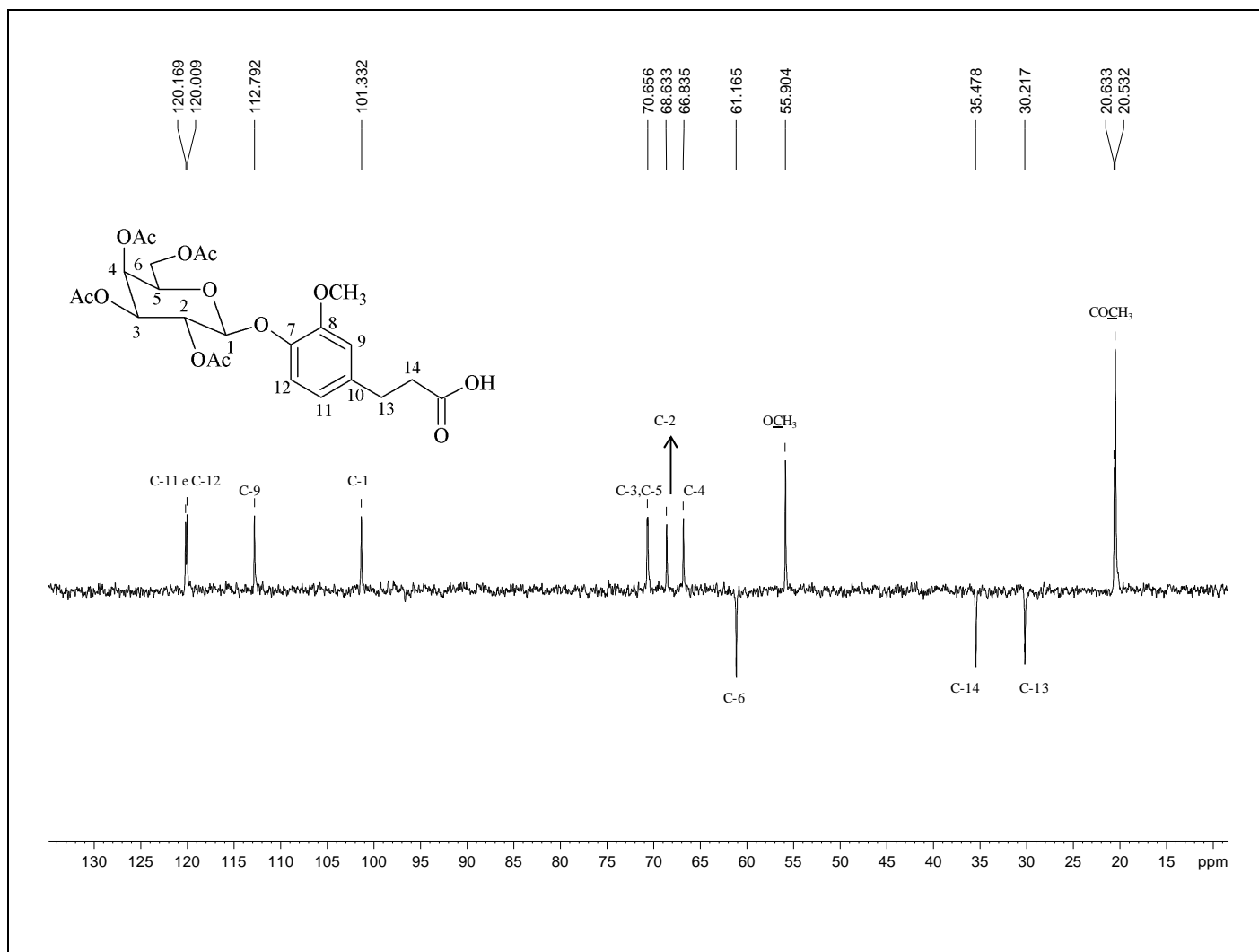


Figura C.9 - Subespectro de DEPT 135 de **4** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

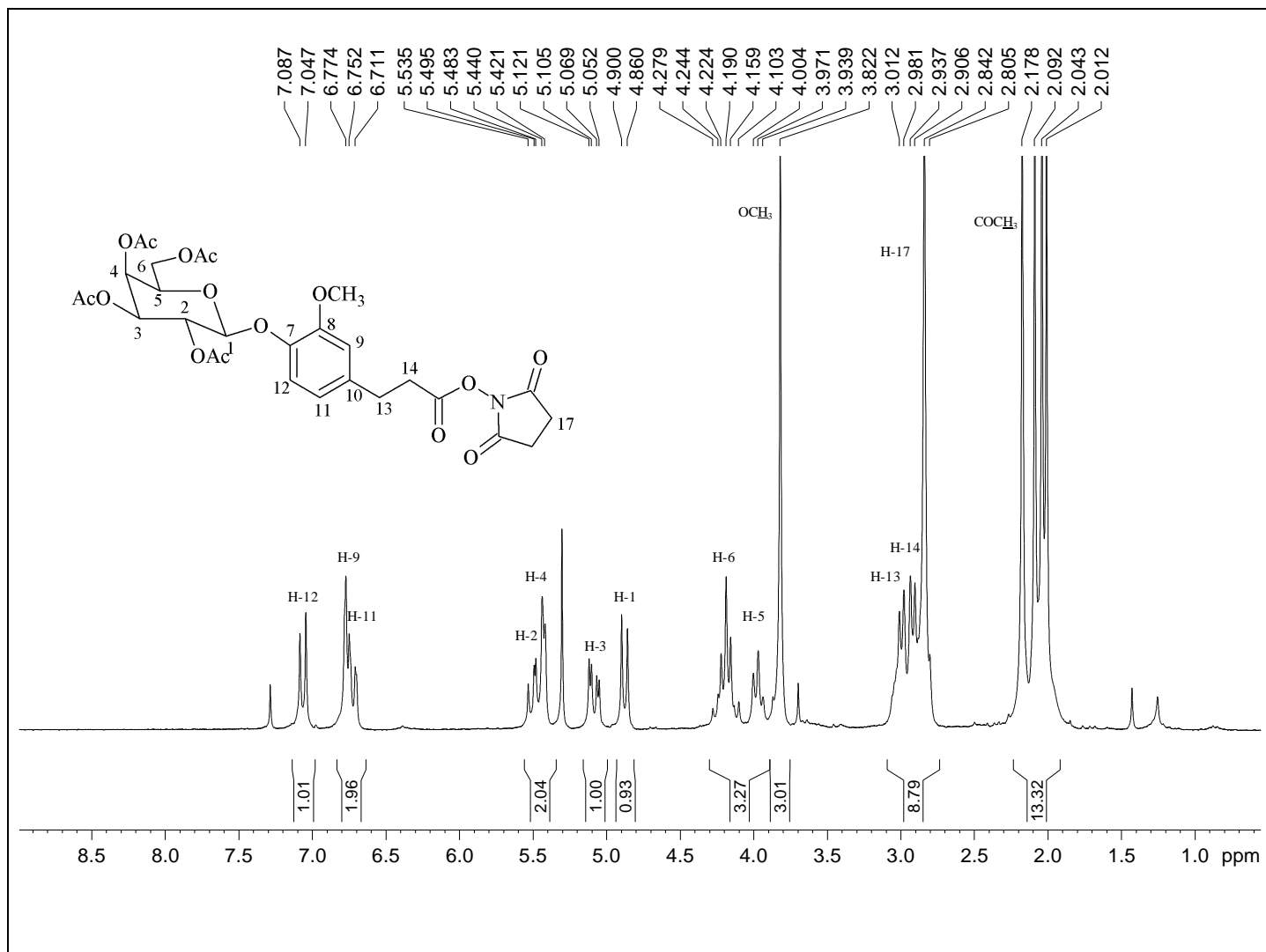
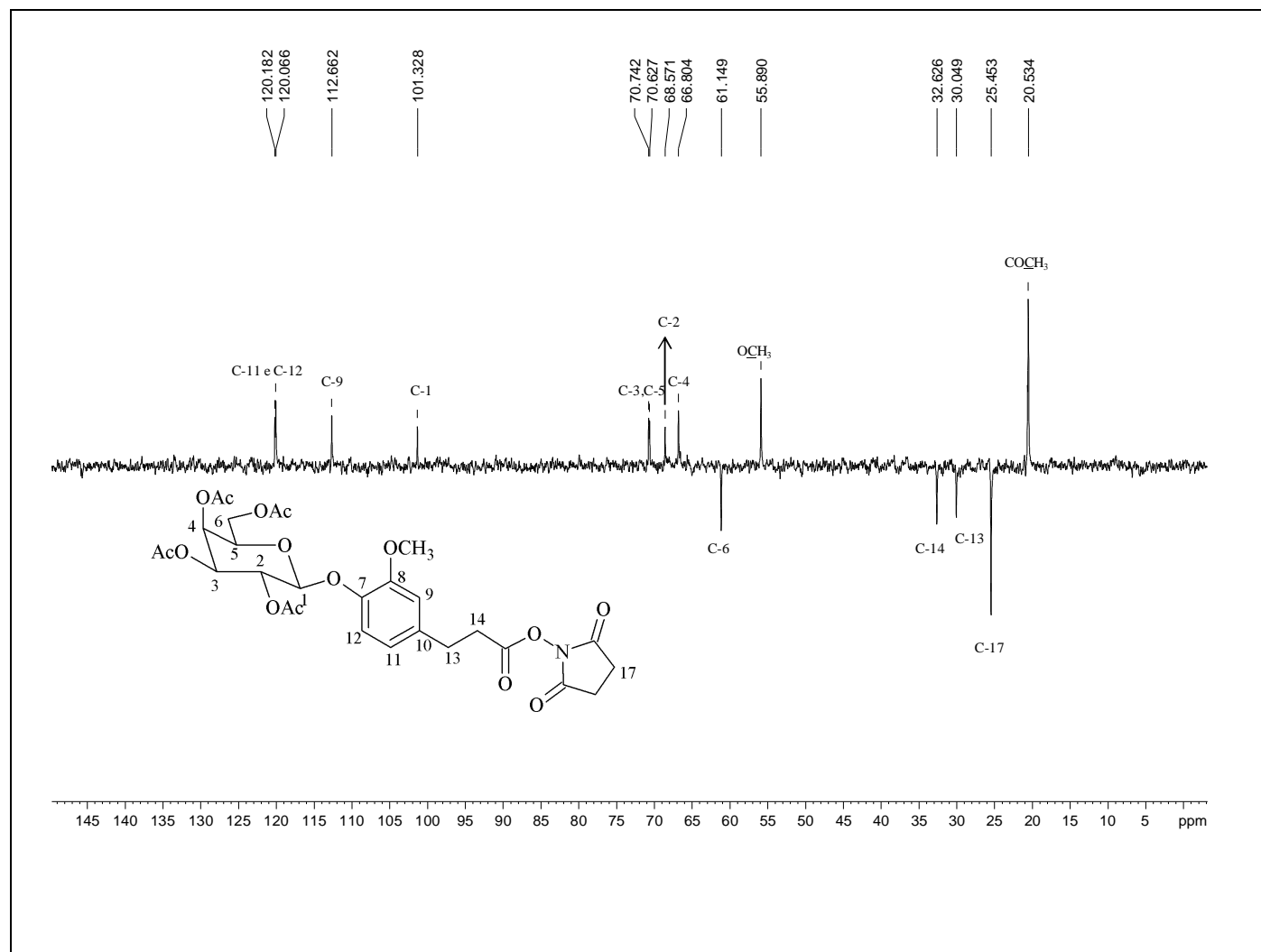


Figura C.10 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **5** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )





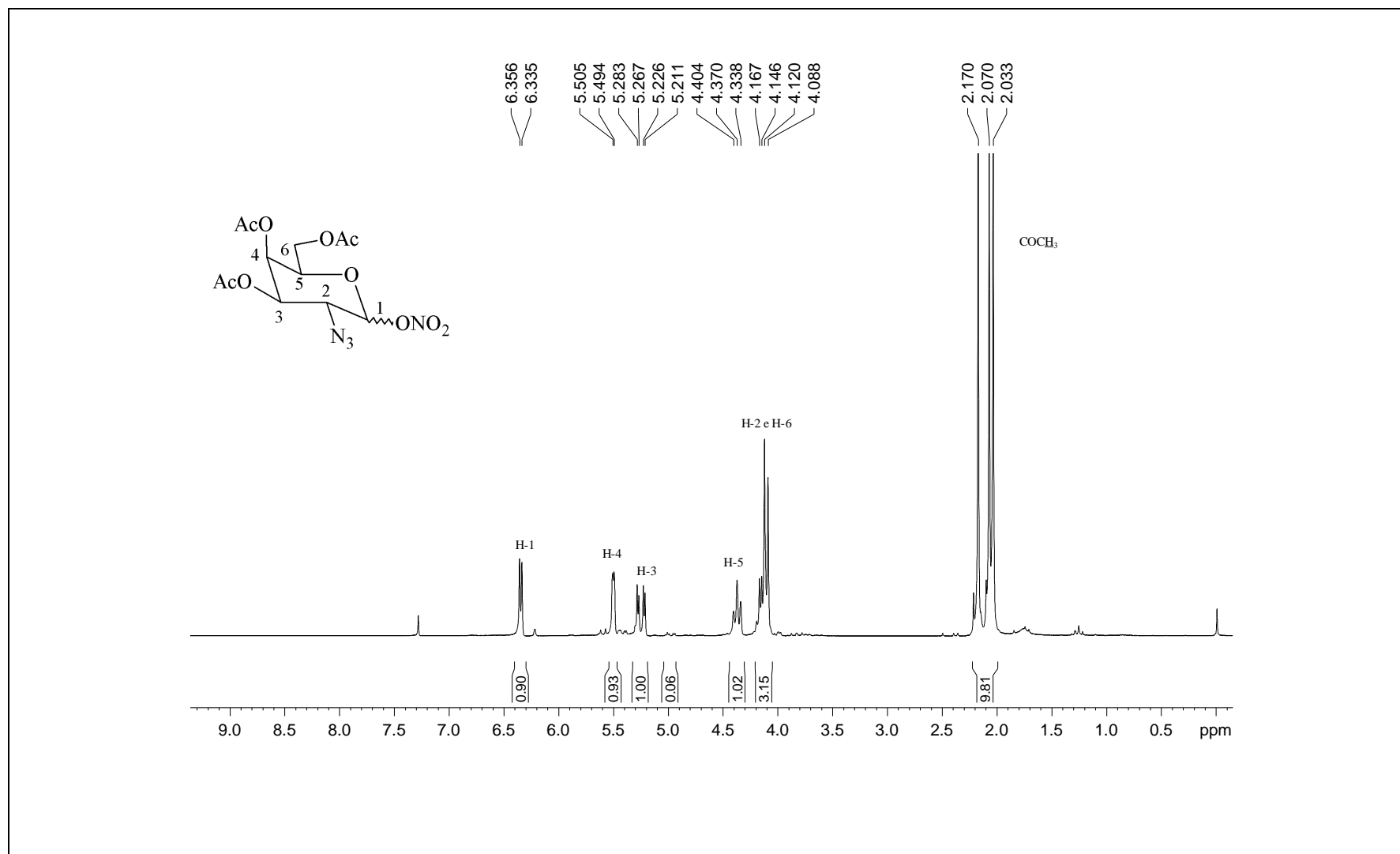


Figura C.12 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **7** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

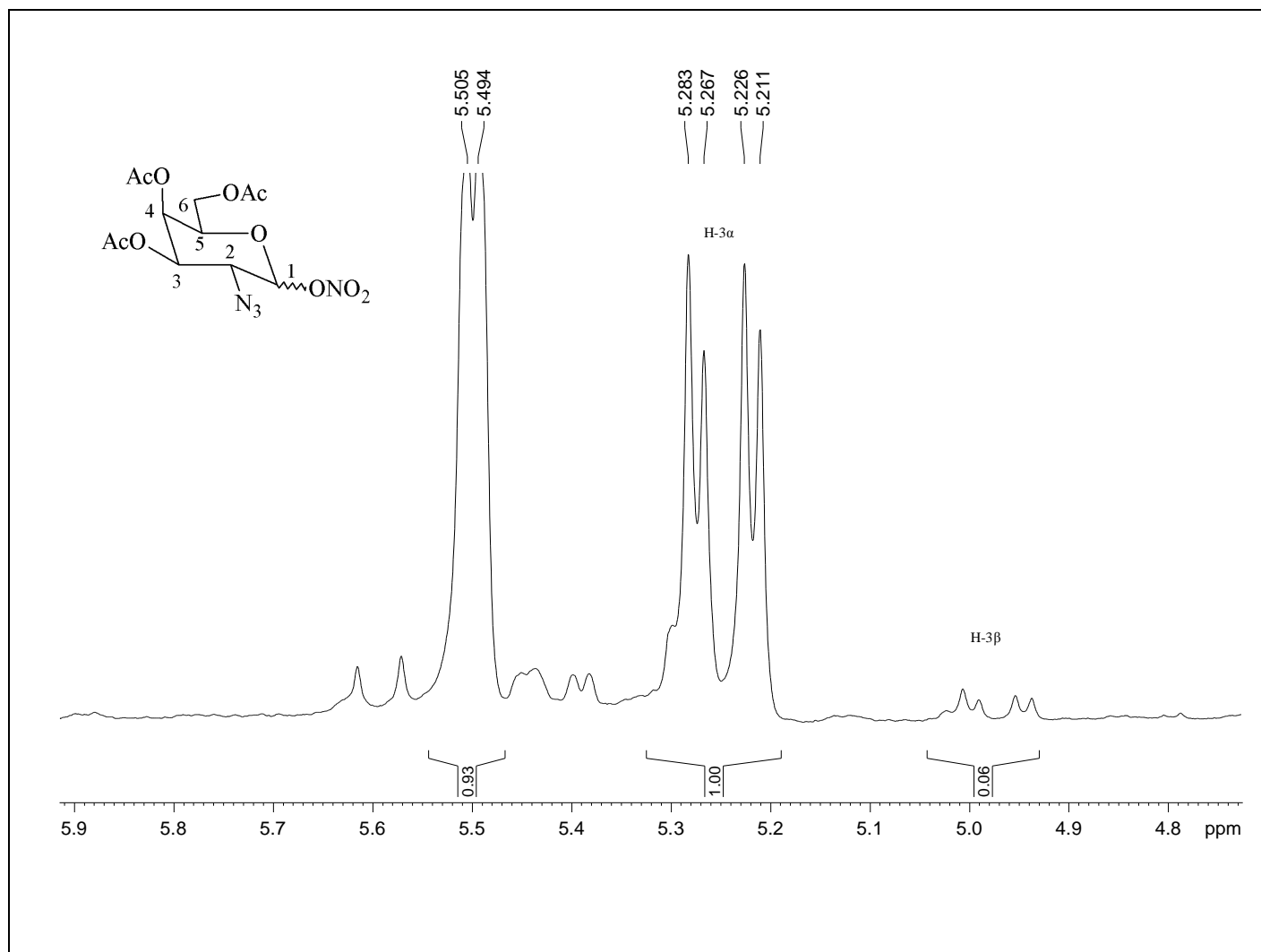


Figura C.13 - Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **7** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

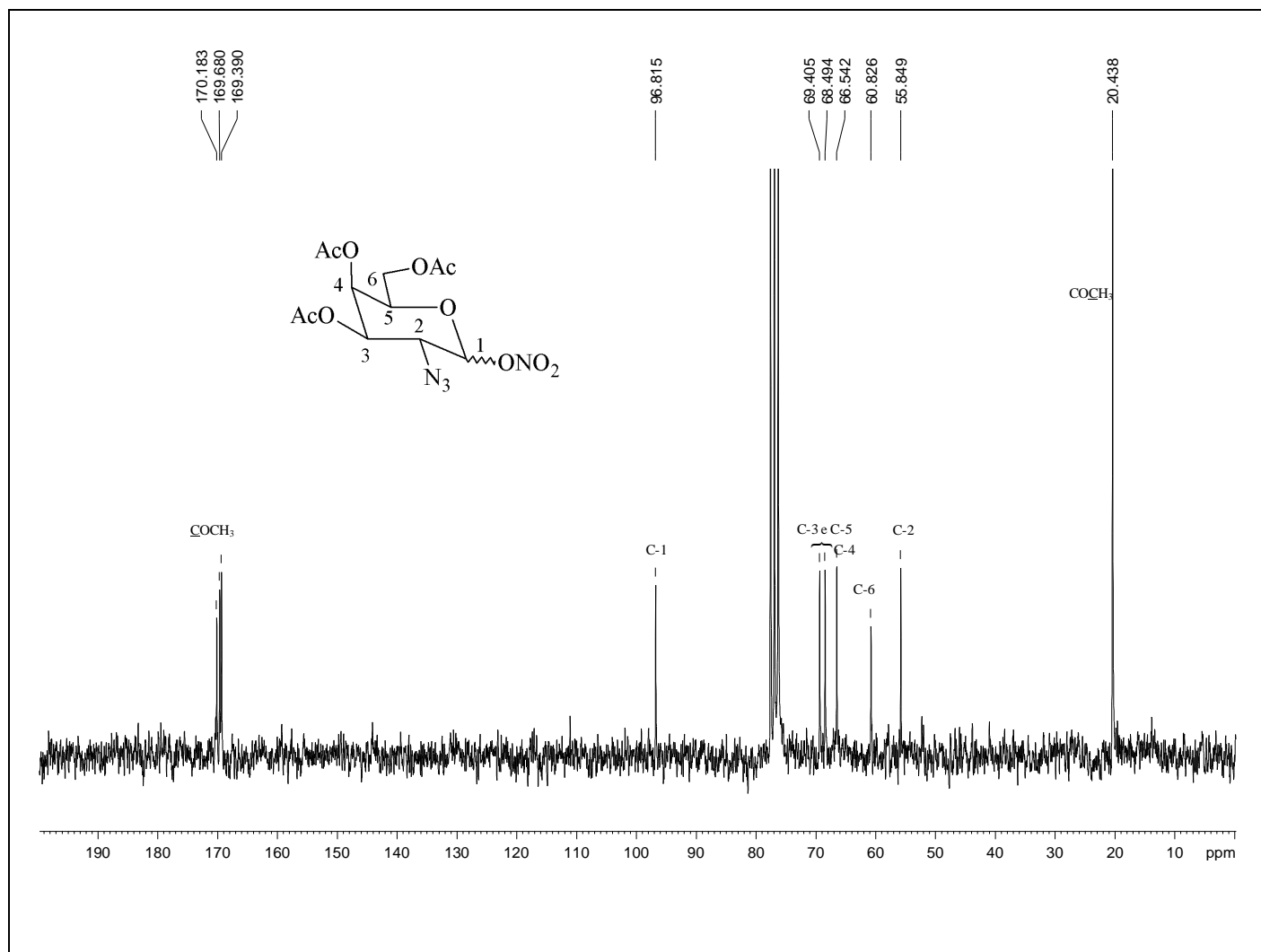


Figura C.14 - Espectro de RMN de  $^{13}C$  de **7** (50 MHz,  $CDCl_3$ )

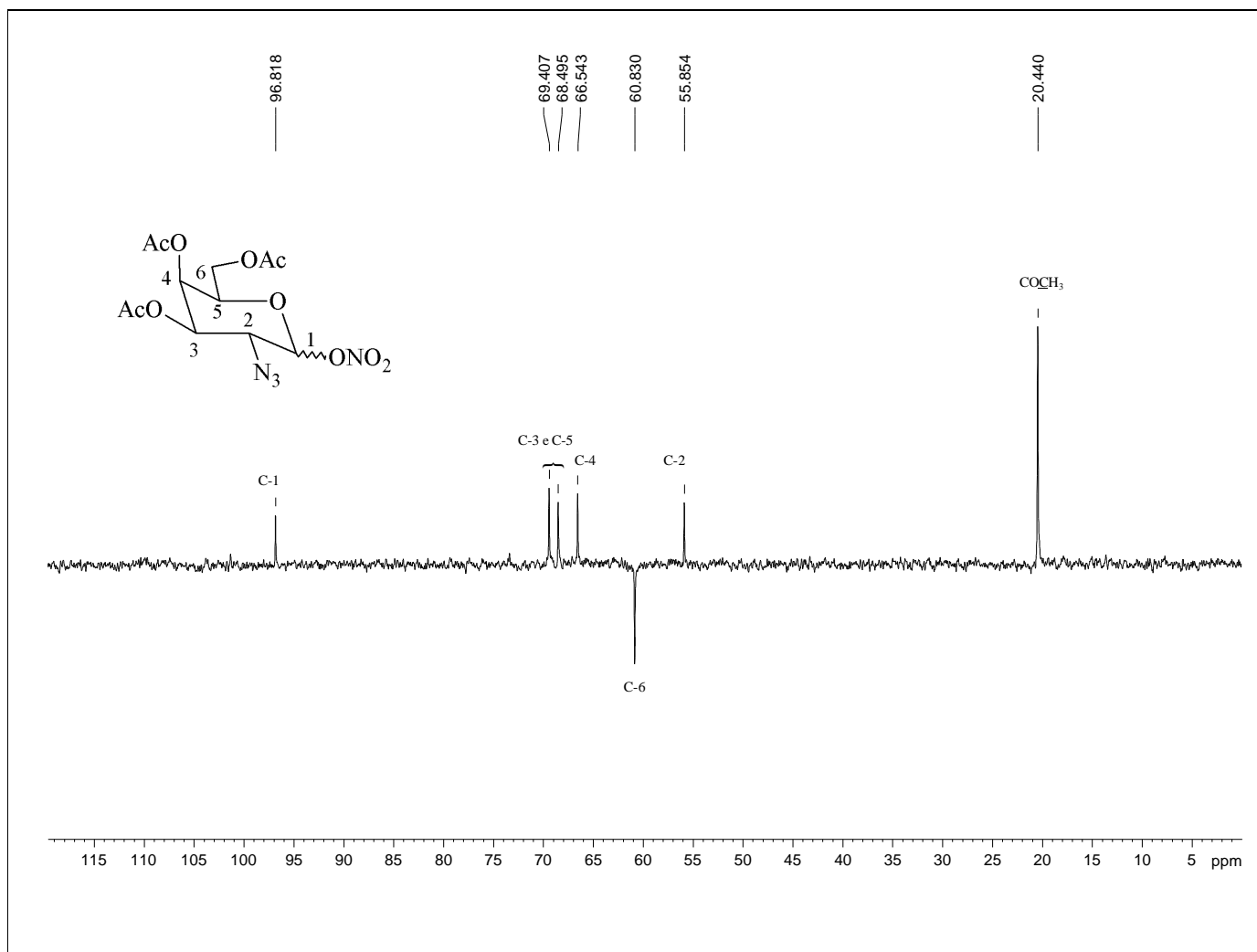


Figura C.15 - Subespectro de DEPT 135 de 7 (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

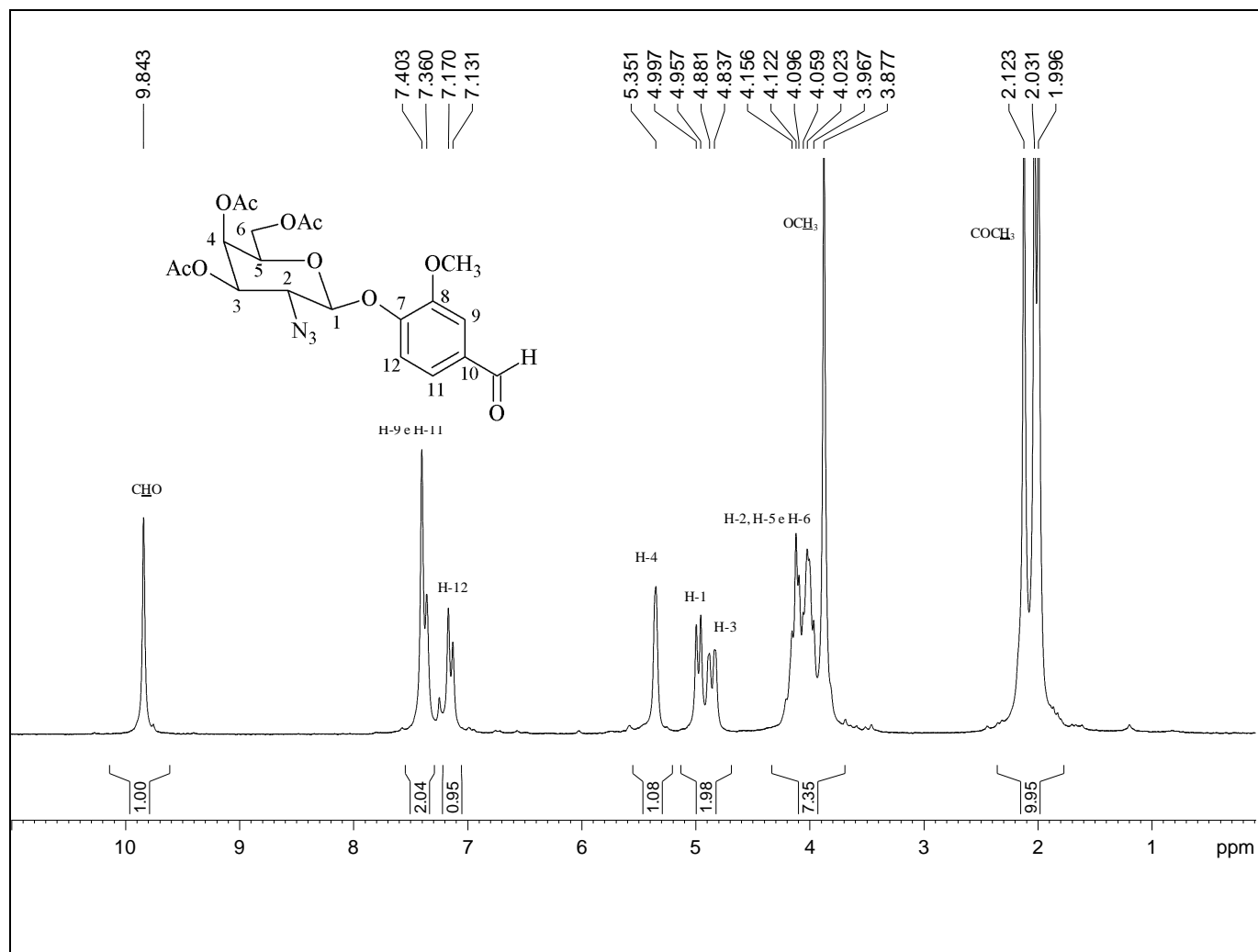


Figura C.16 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de 9 (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

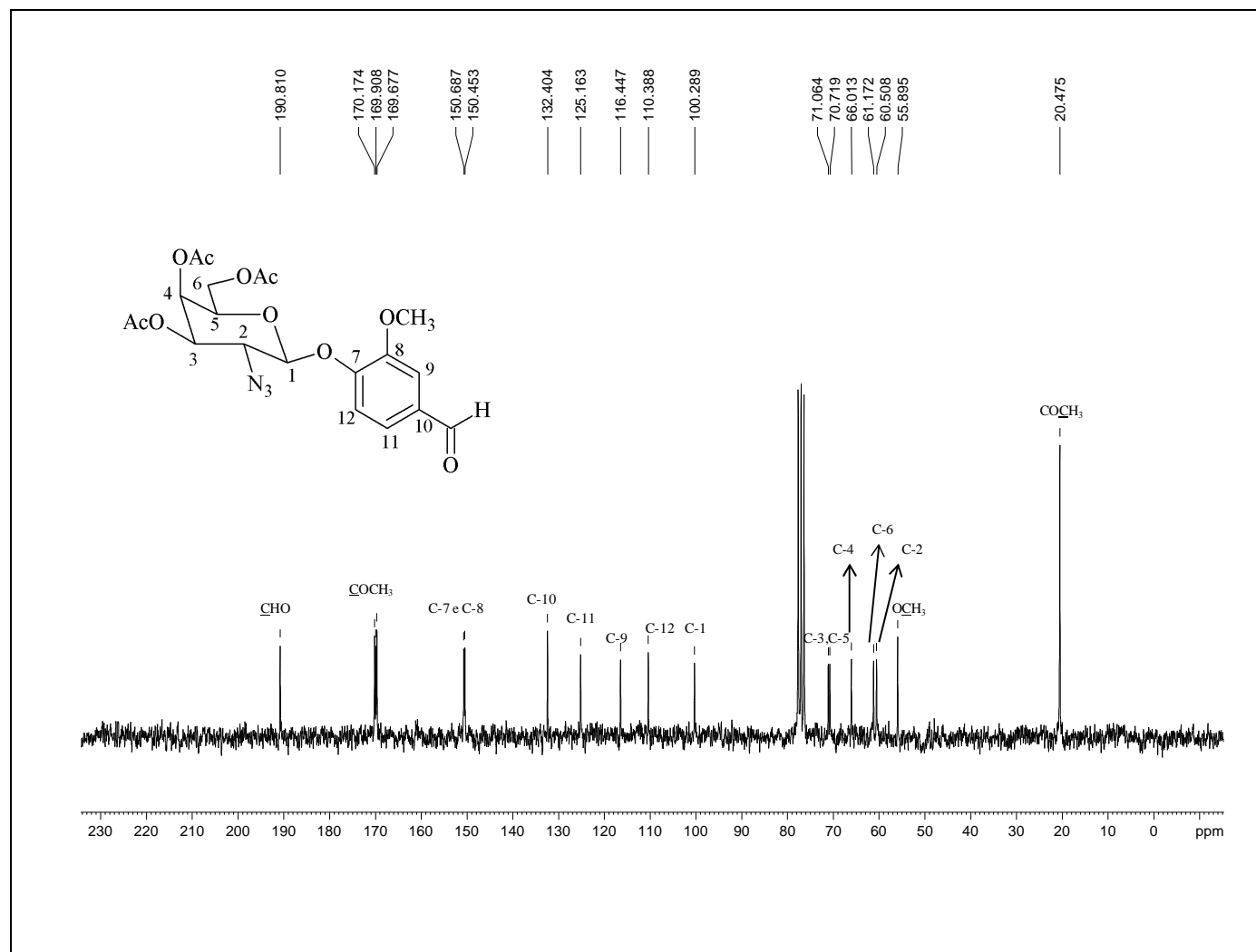


Figura C.17 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **2** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

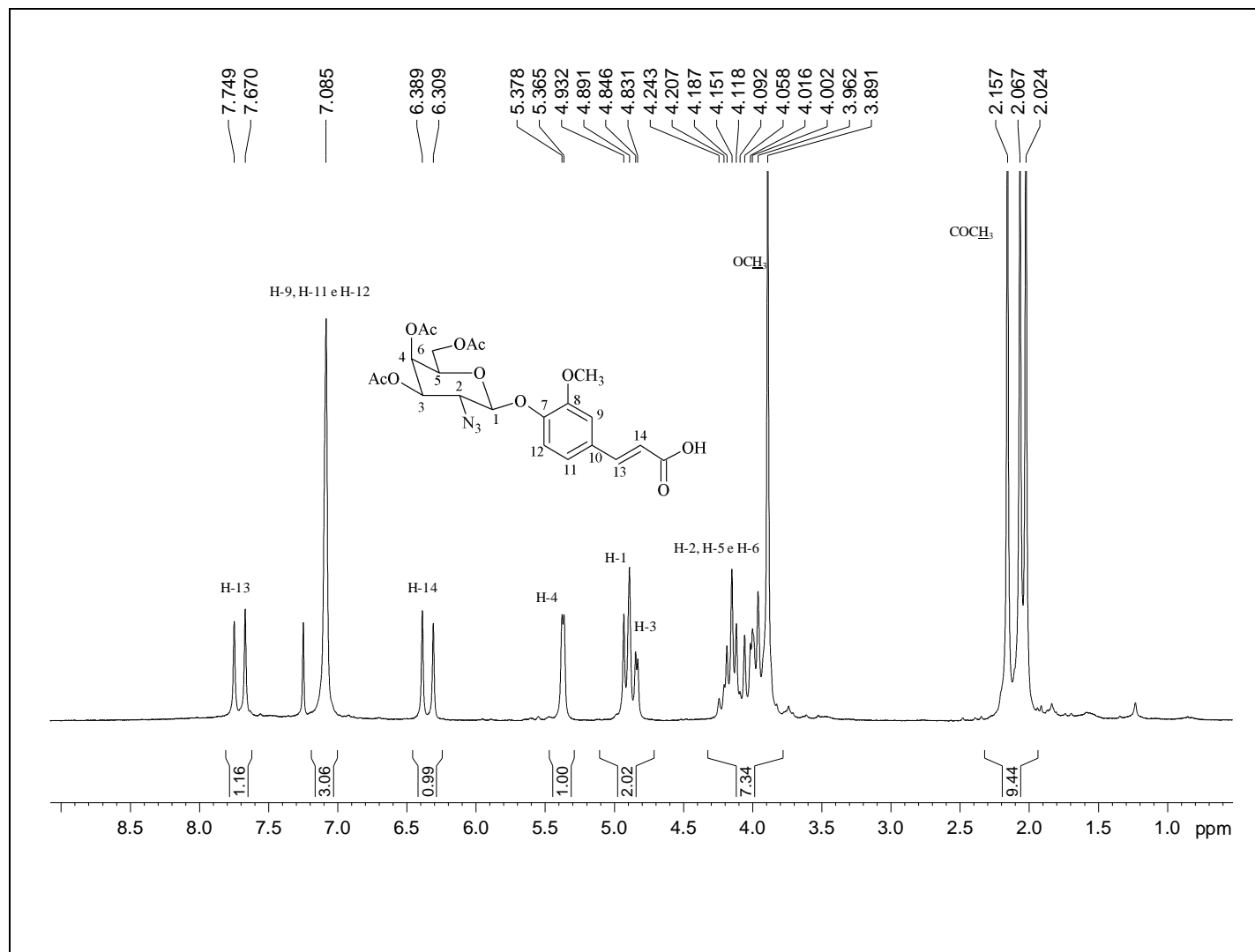


Figura C.18 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **10** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

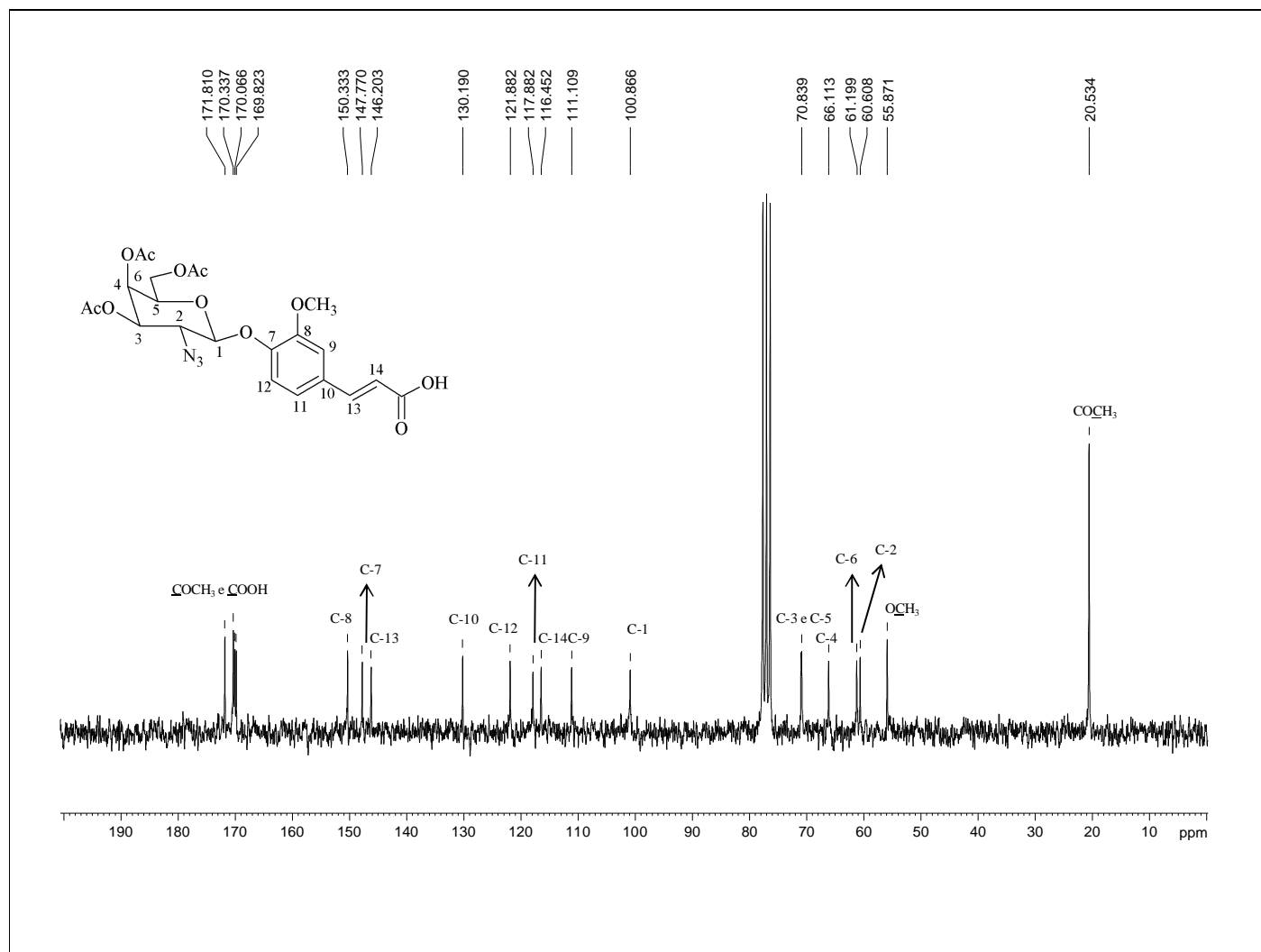


Figura C.19 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **10** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



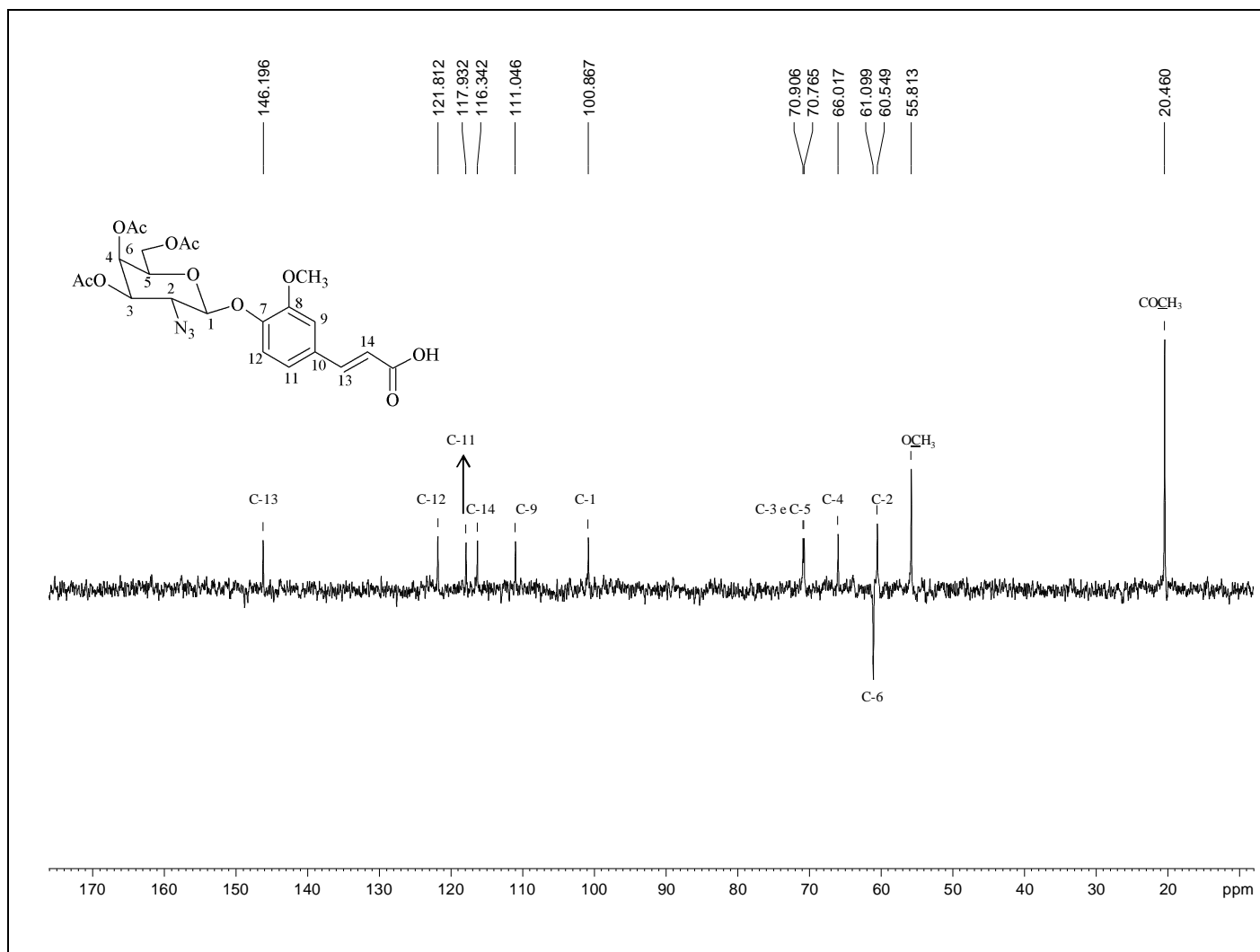


Figura C.20 - Subespectro de DEPT 135 de **10** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

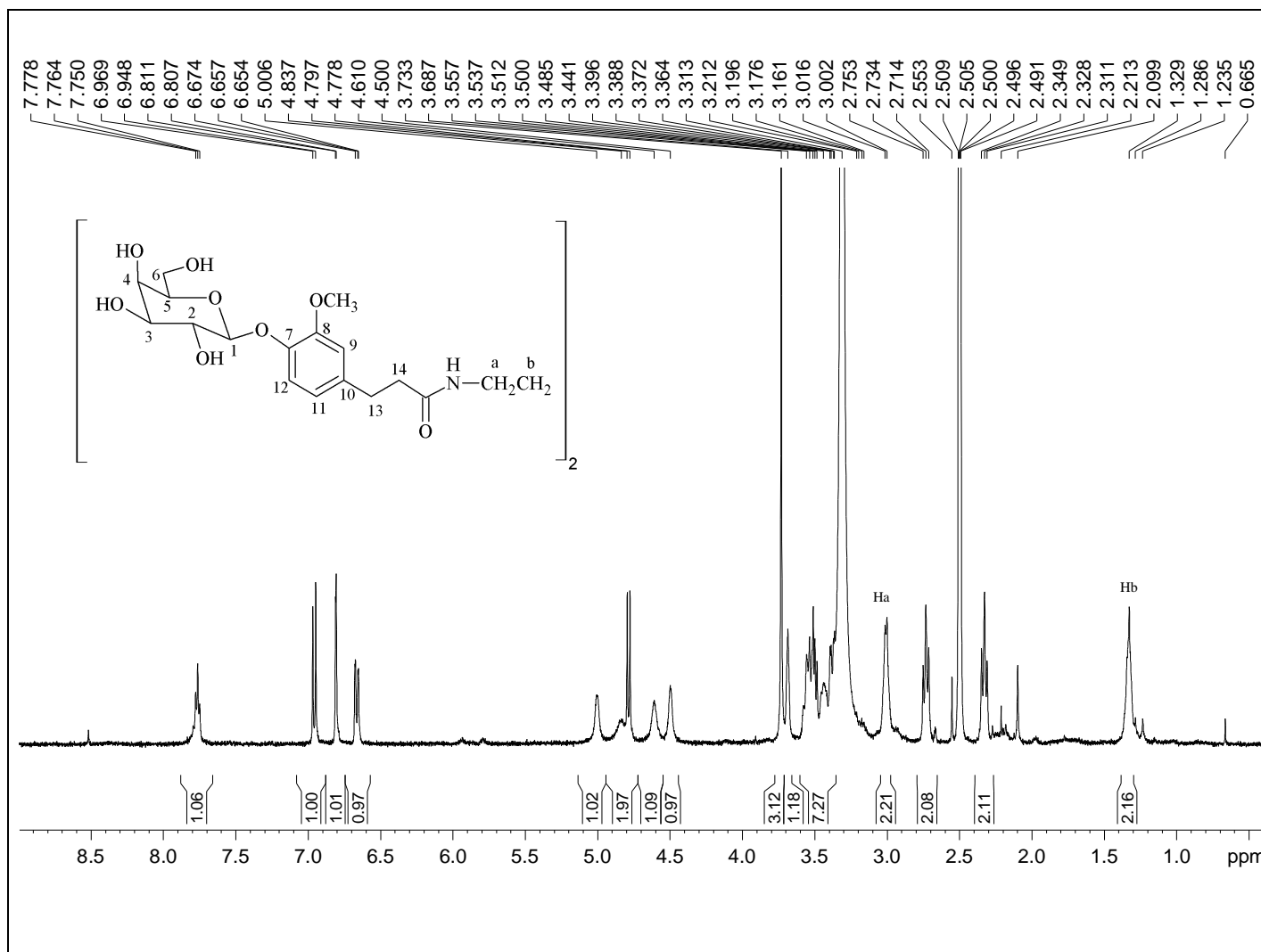


Figura C.21 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do glicodendrmero **1a** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

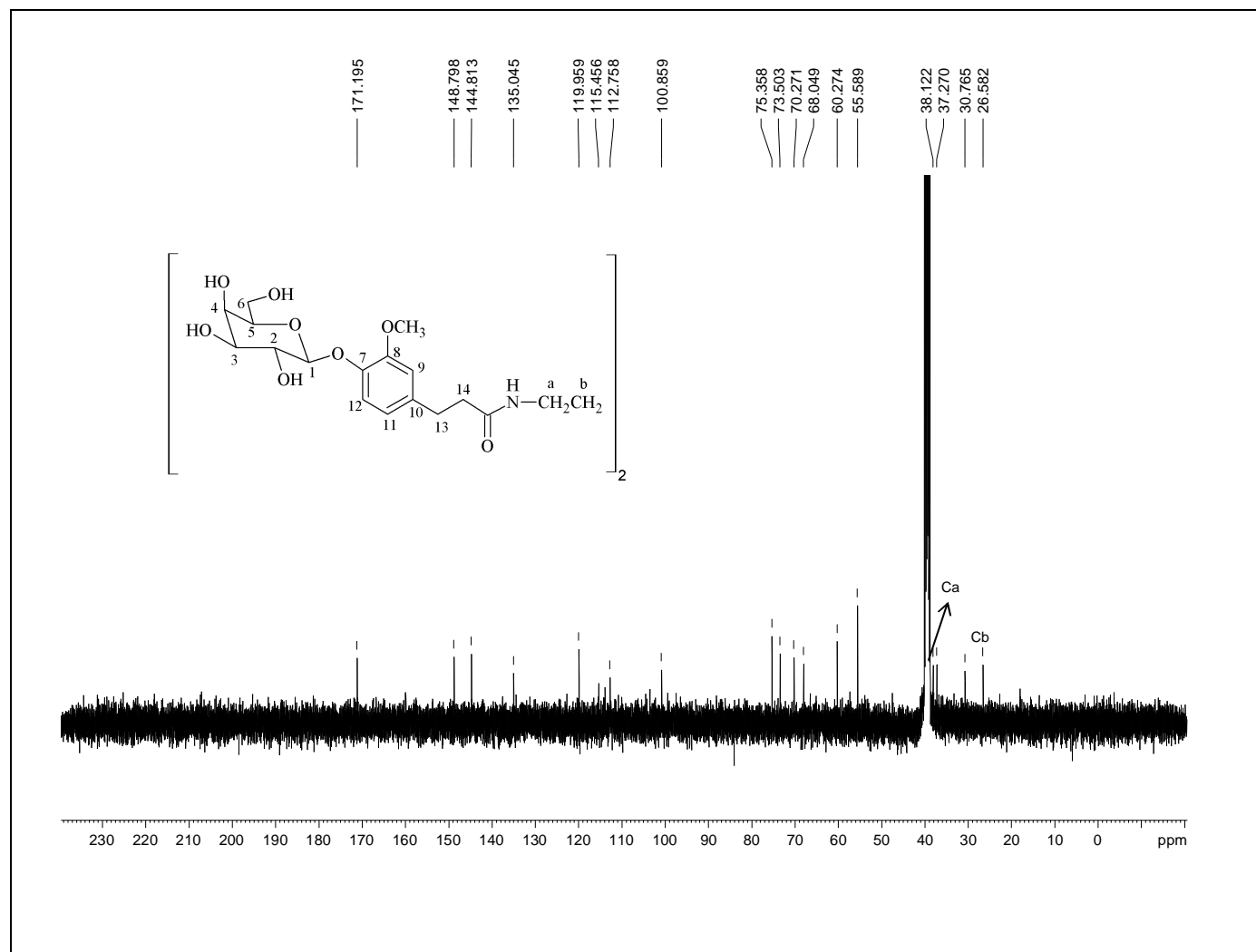


Figura C.22 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do glicodendrímtero **1a** (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

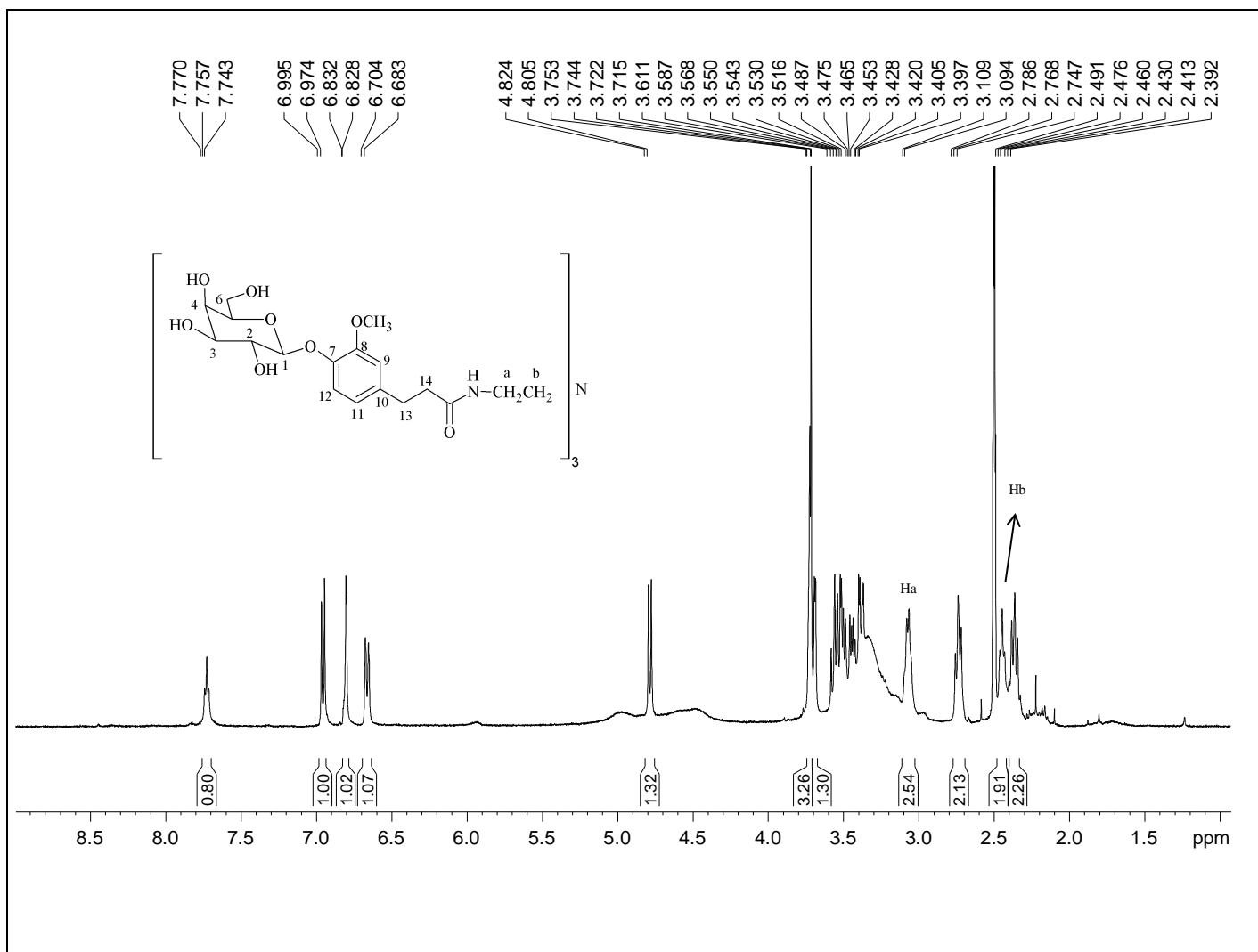


Figura C.23 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do glicodendrímico **1b** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

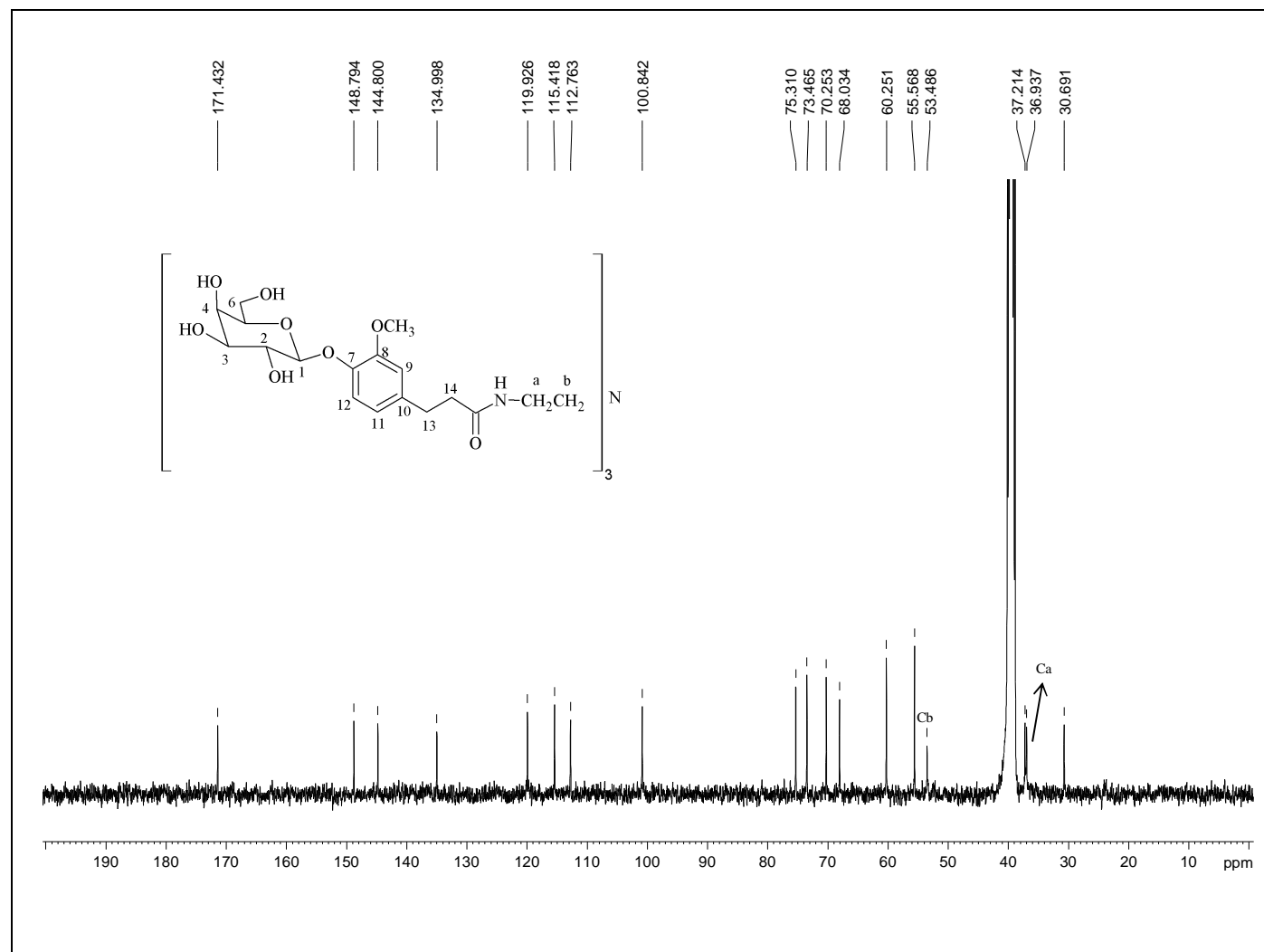


Figura C.24 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do glicodendrímtero **1b** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

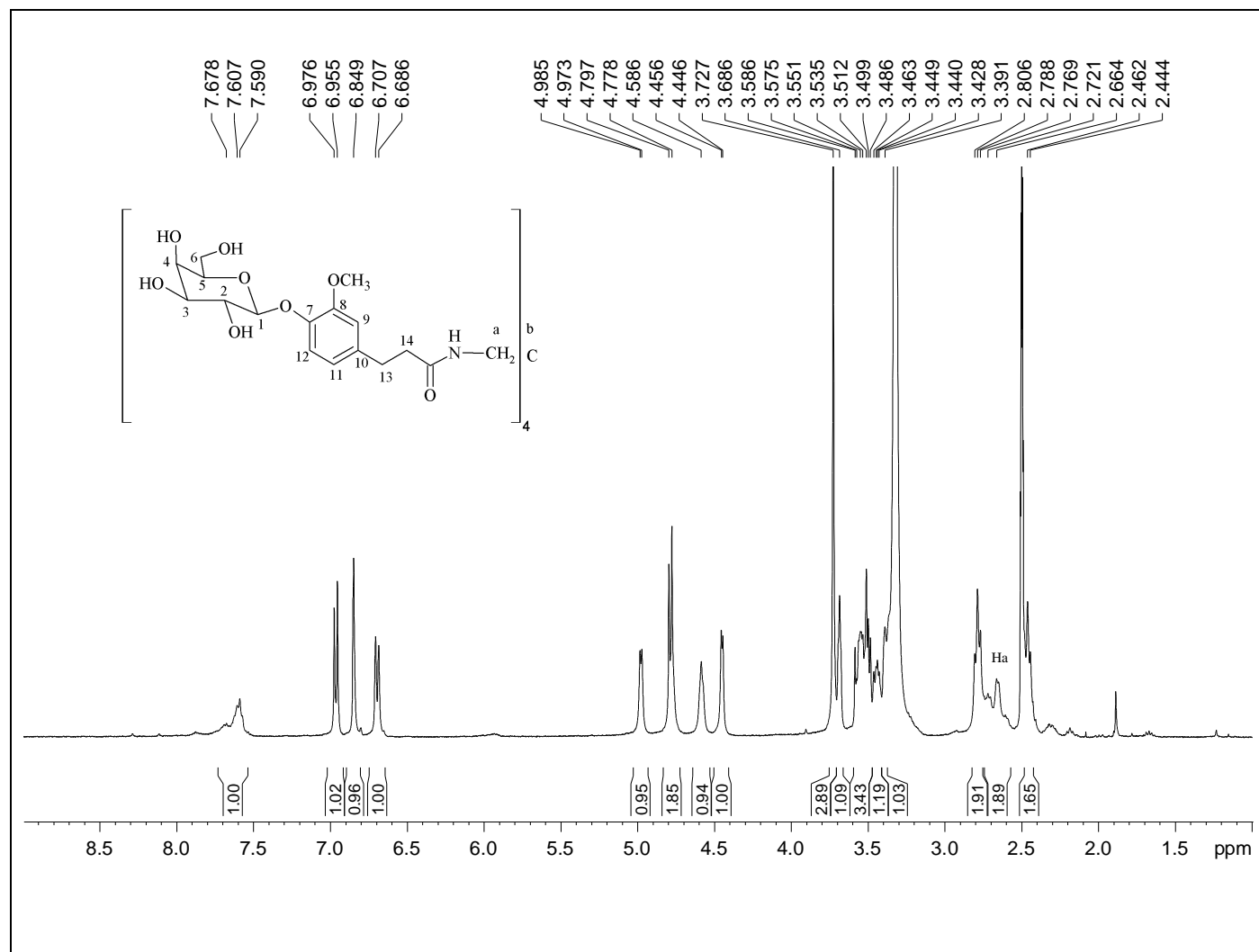


Figura C.25 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do glicodendrímtero **1c** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

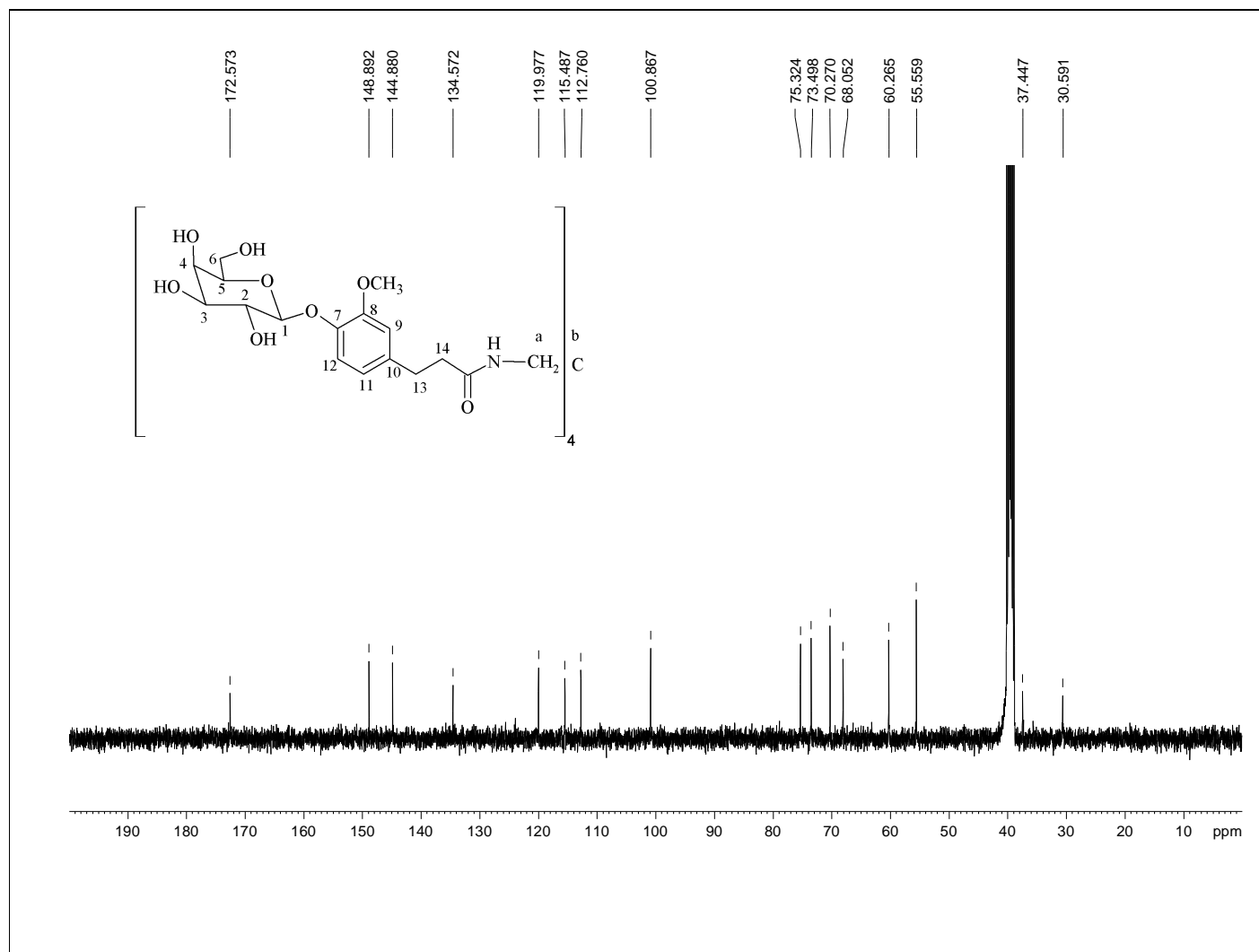


Figura C.26 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do glicodendrímtero **1c** (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

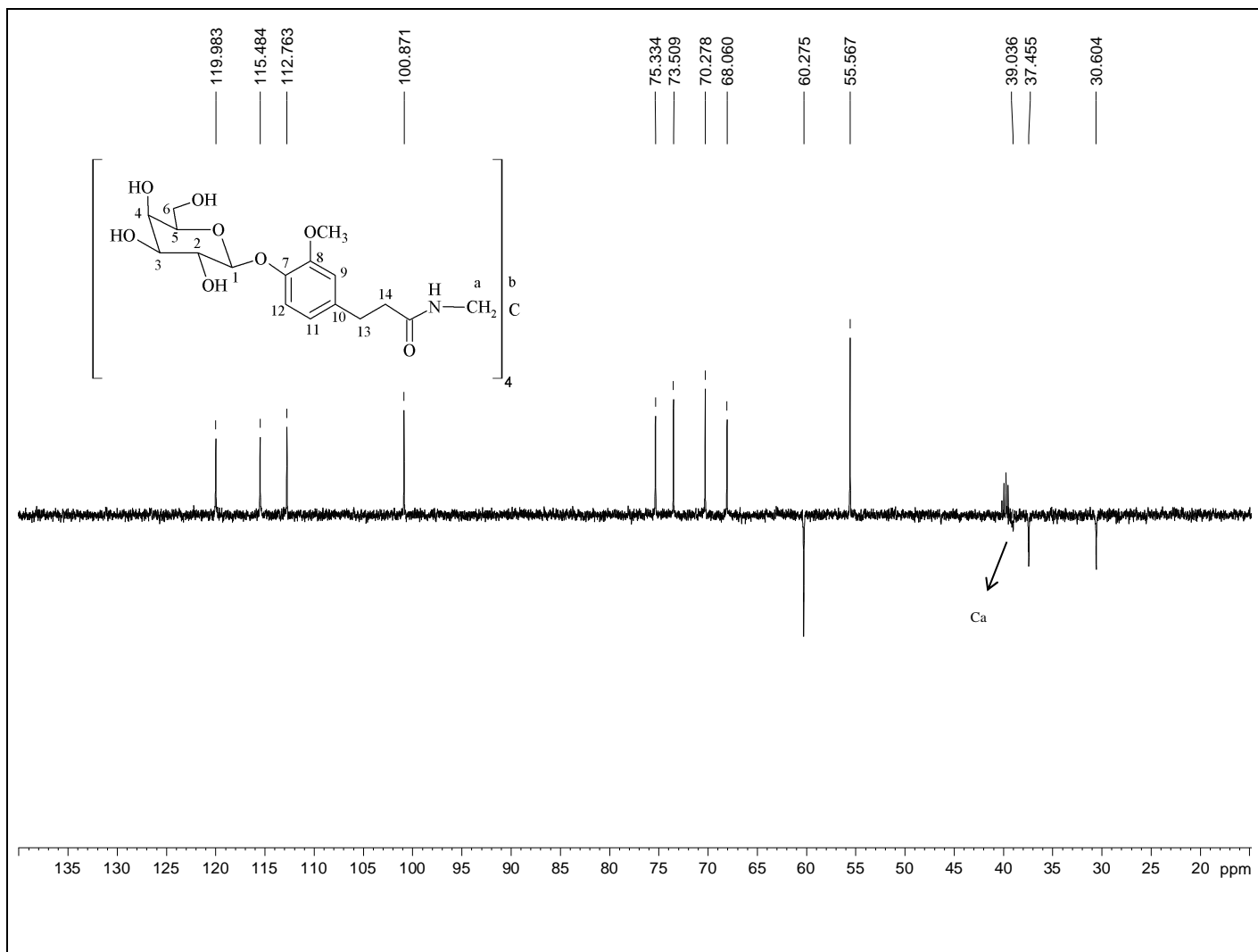


Figura C.27 - Subespectro de DEPT 135 do glicodendrímero **1c** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)



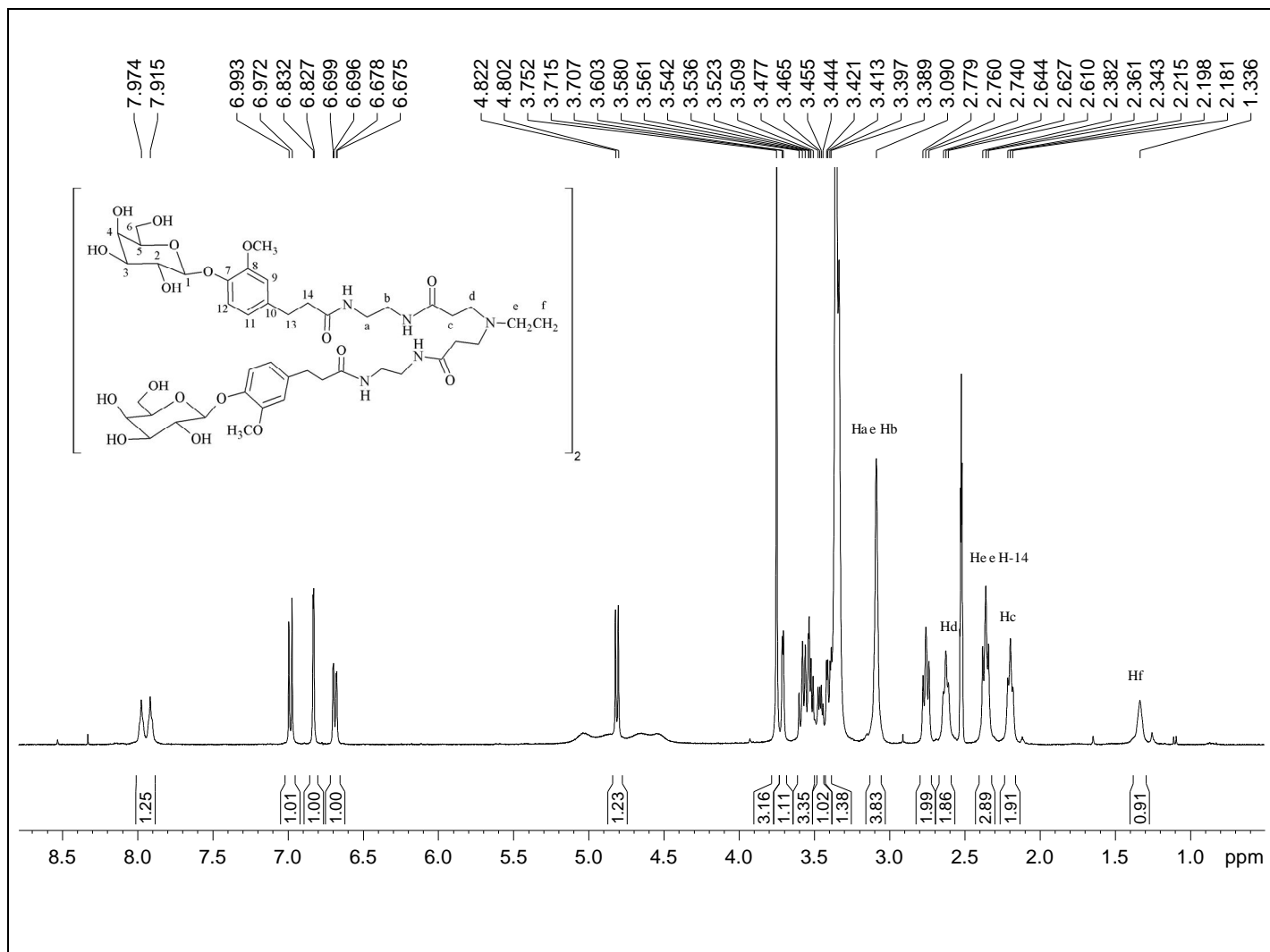


Figura C.28 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do glicodendrímico **1d** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

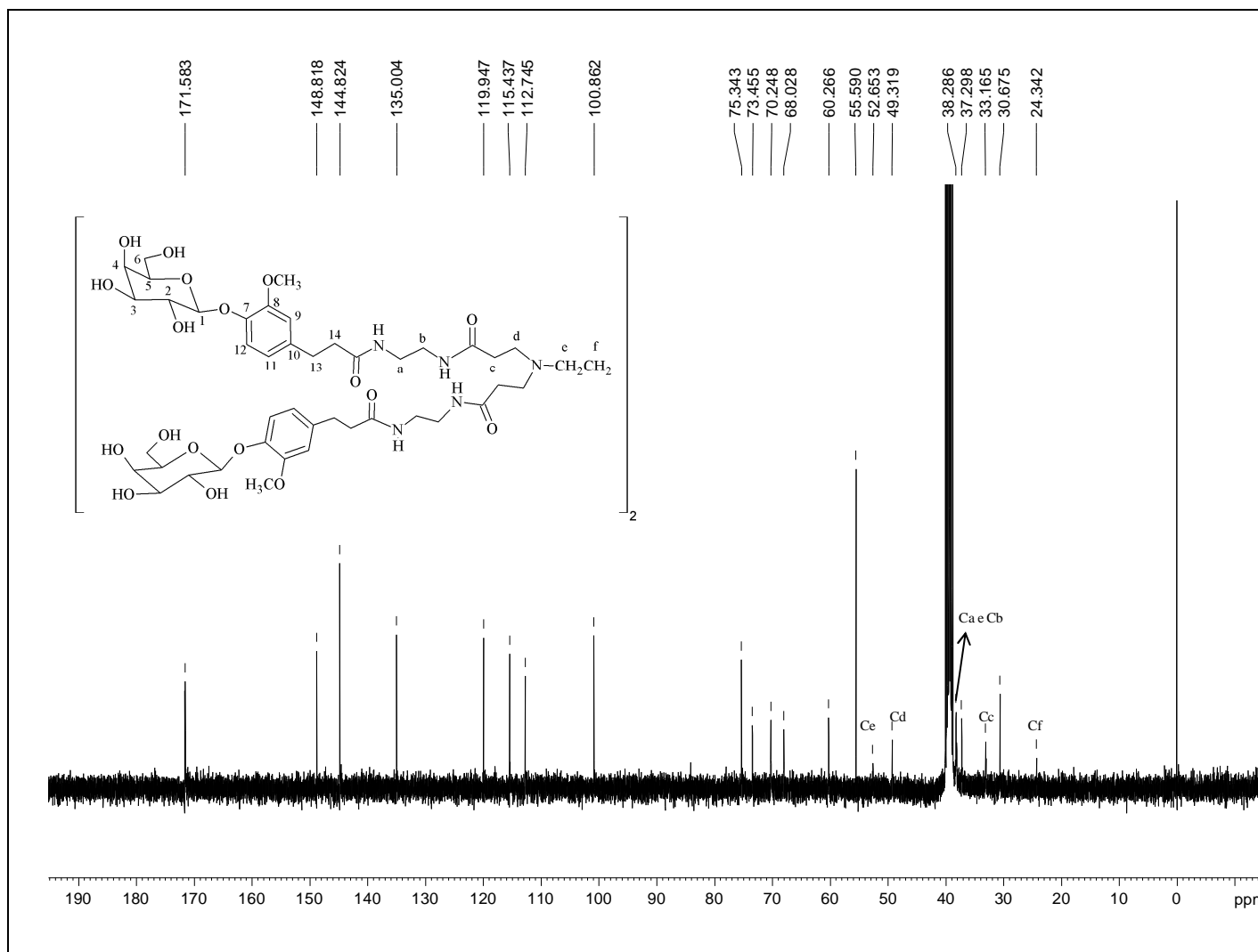


Figura C.29 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do glicodendrímtero **1d** (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

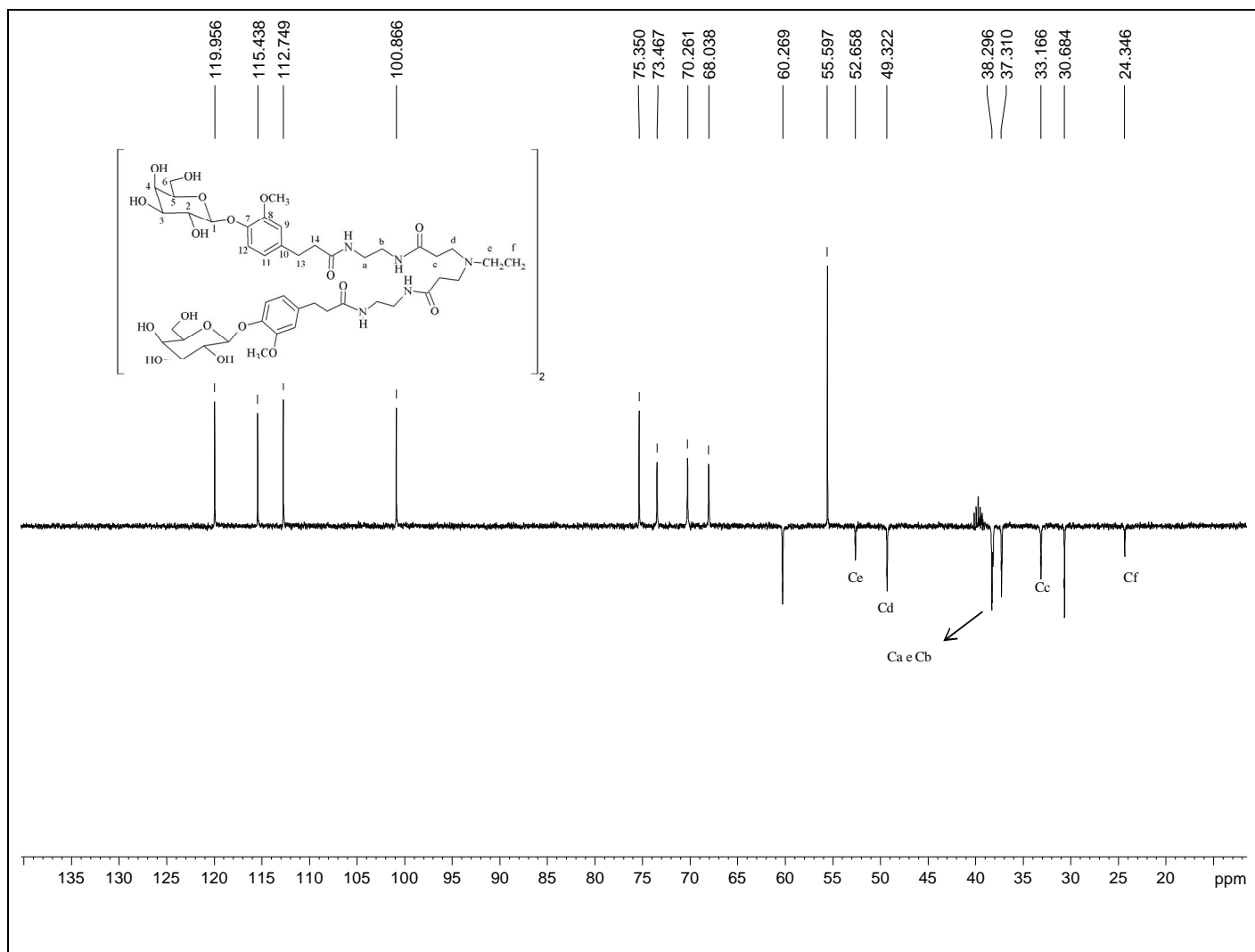


Figura C.30 - Subespectro de DEPT 135 do glicodendrímtero **1d** (100 MHz, DMSO- $d_6$ )

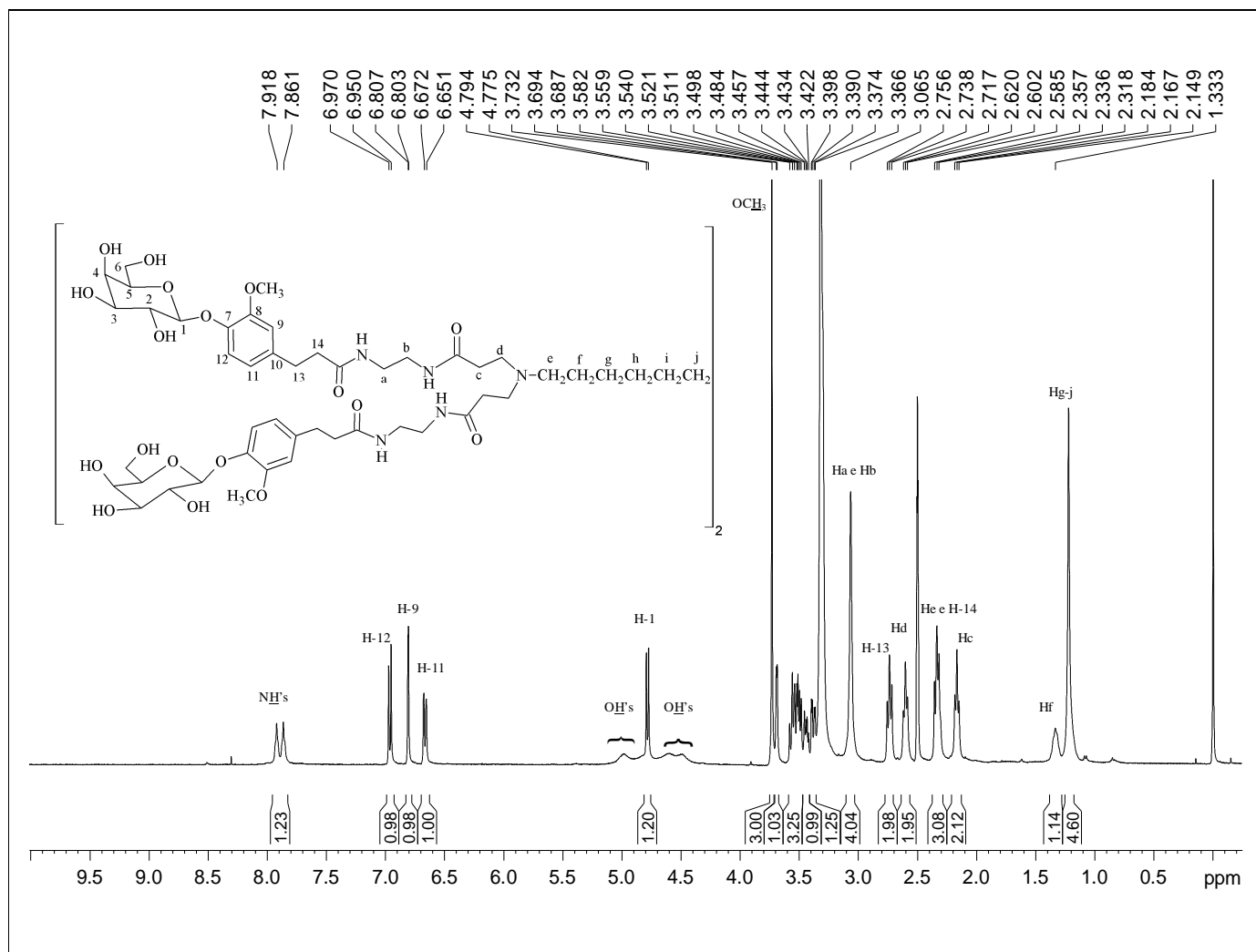


Figura C.31 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do glicodendrímtero **1e** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

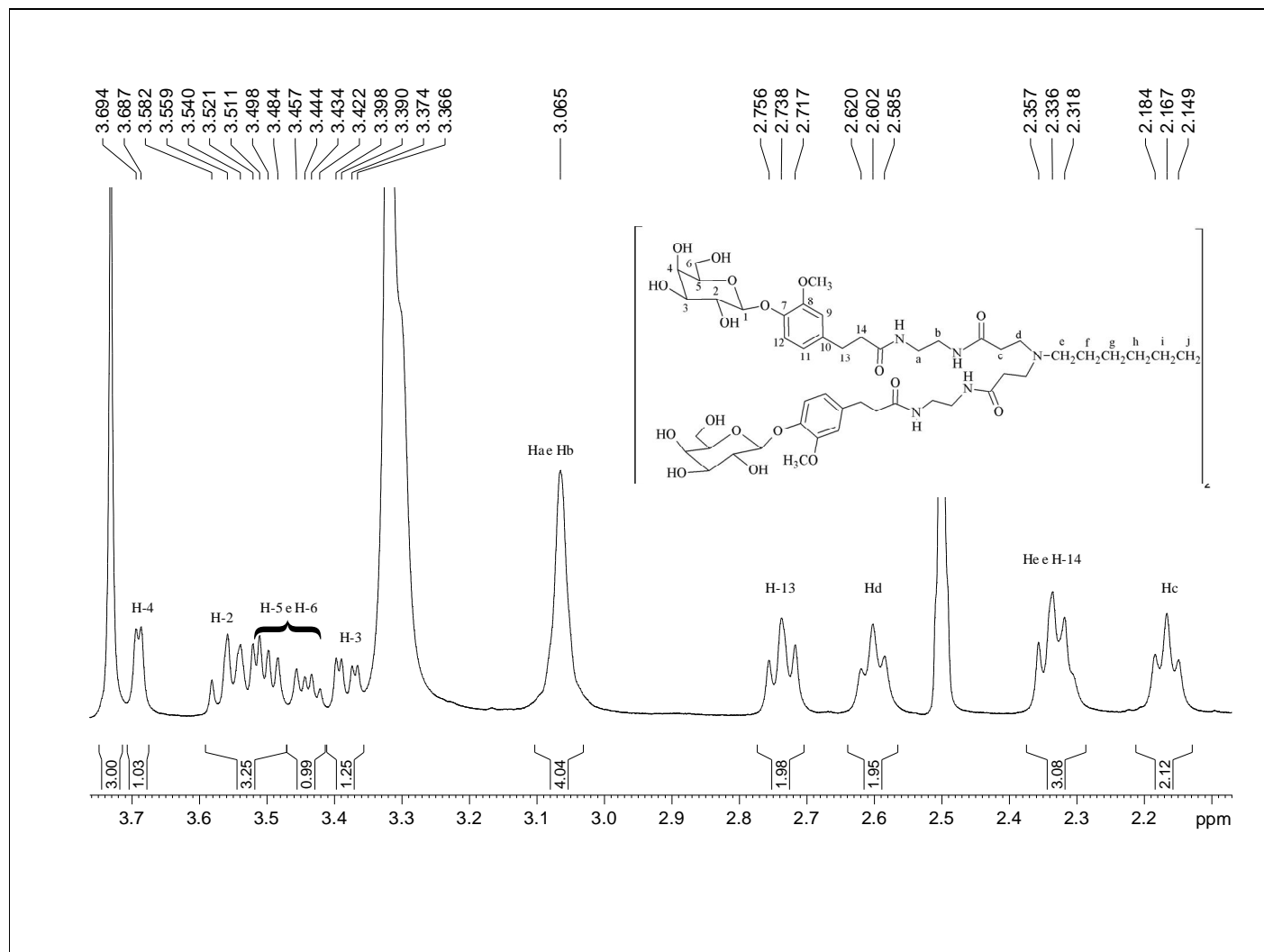


Figura C.32 - Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do glicodendrímico **1e** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

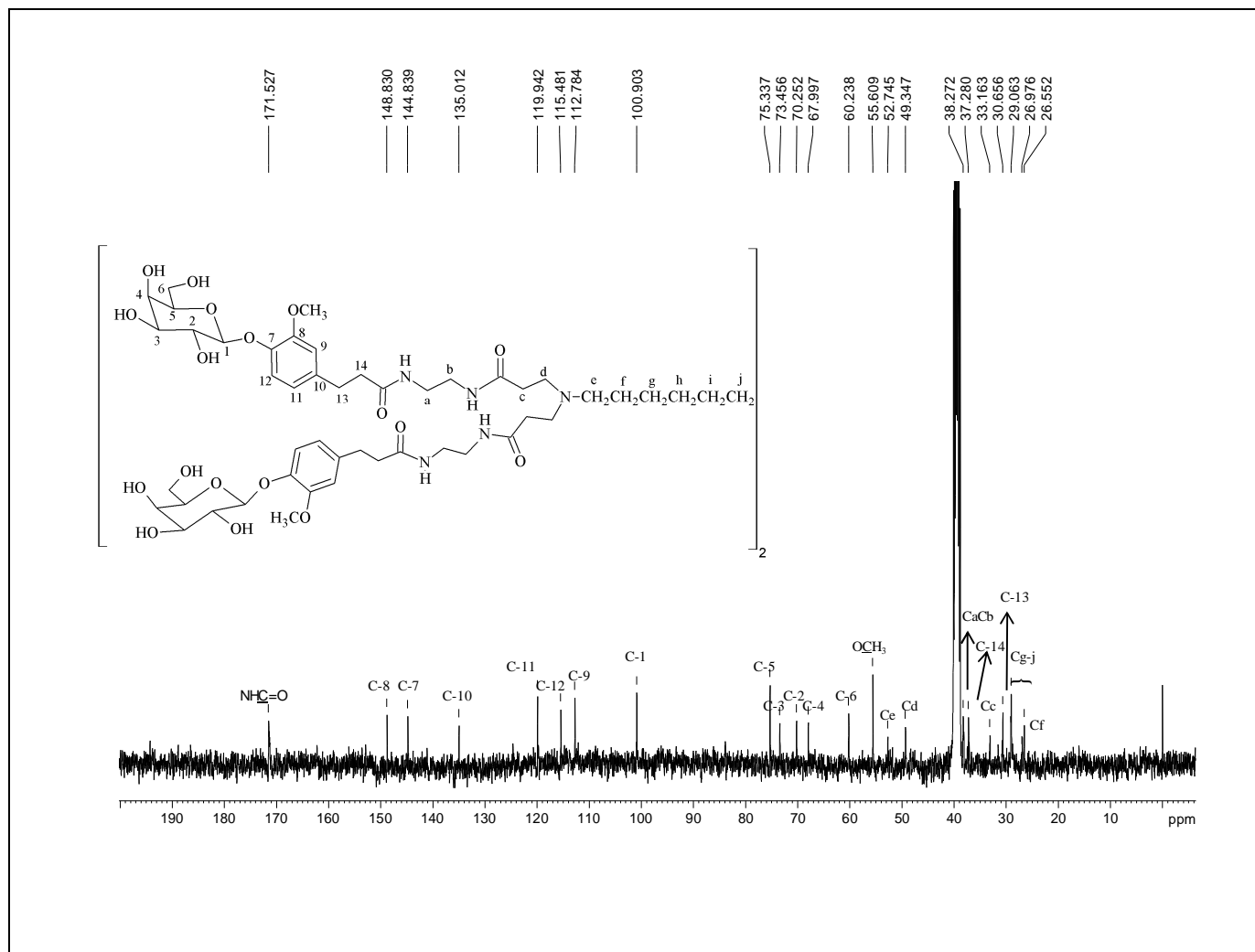


Figura C.33 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do glicodendrímtero 1e (100 MHz, DMSO- $d_6$ )

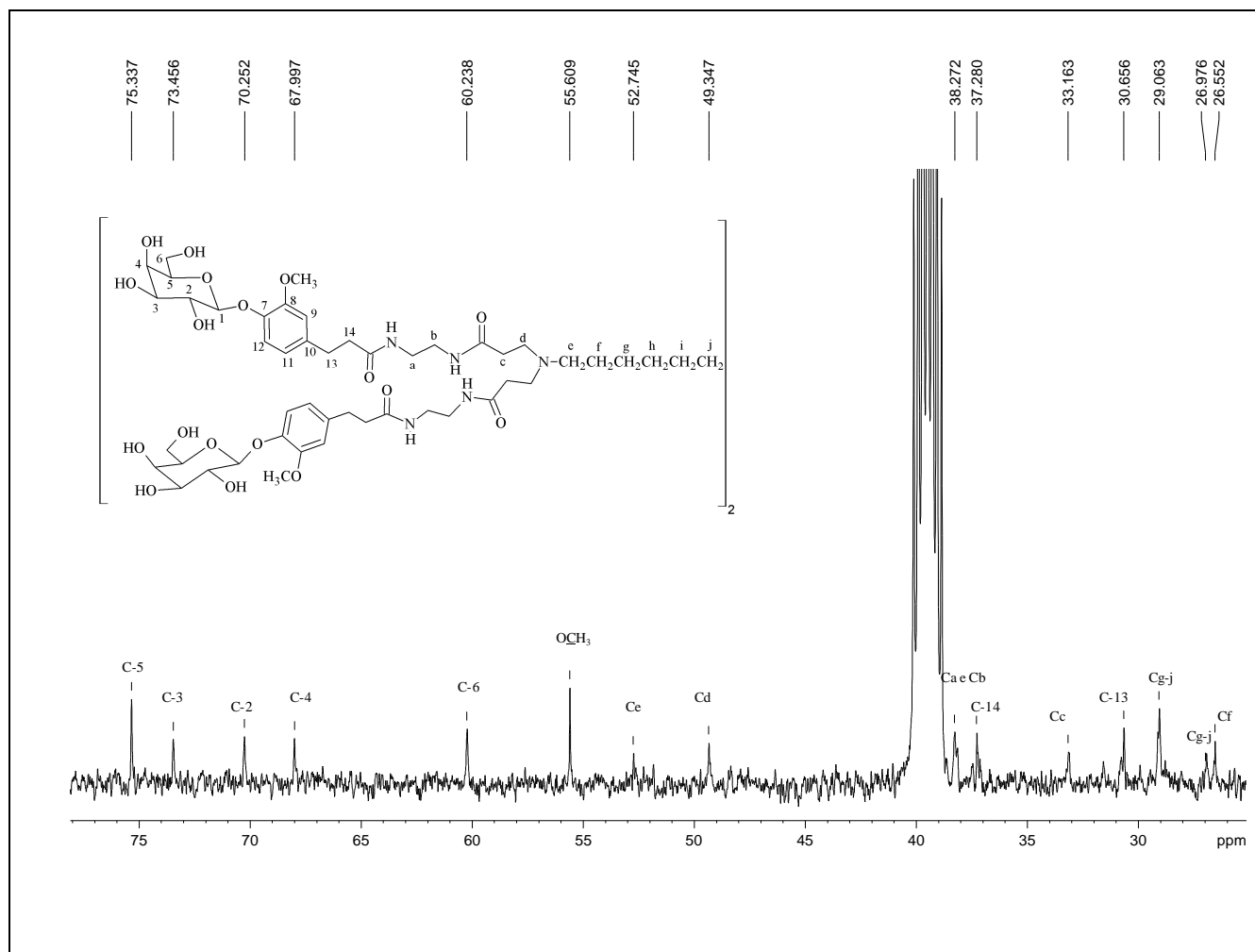


Figura C.34 - Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do glicodendrímtero 1e (100 MHz, DMSO- $d_6$ )

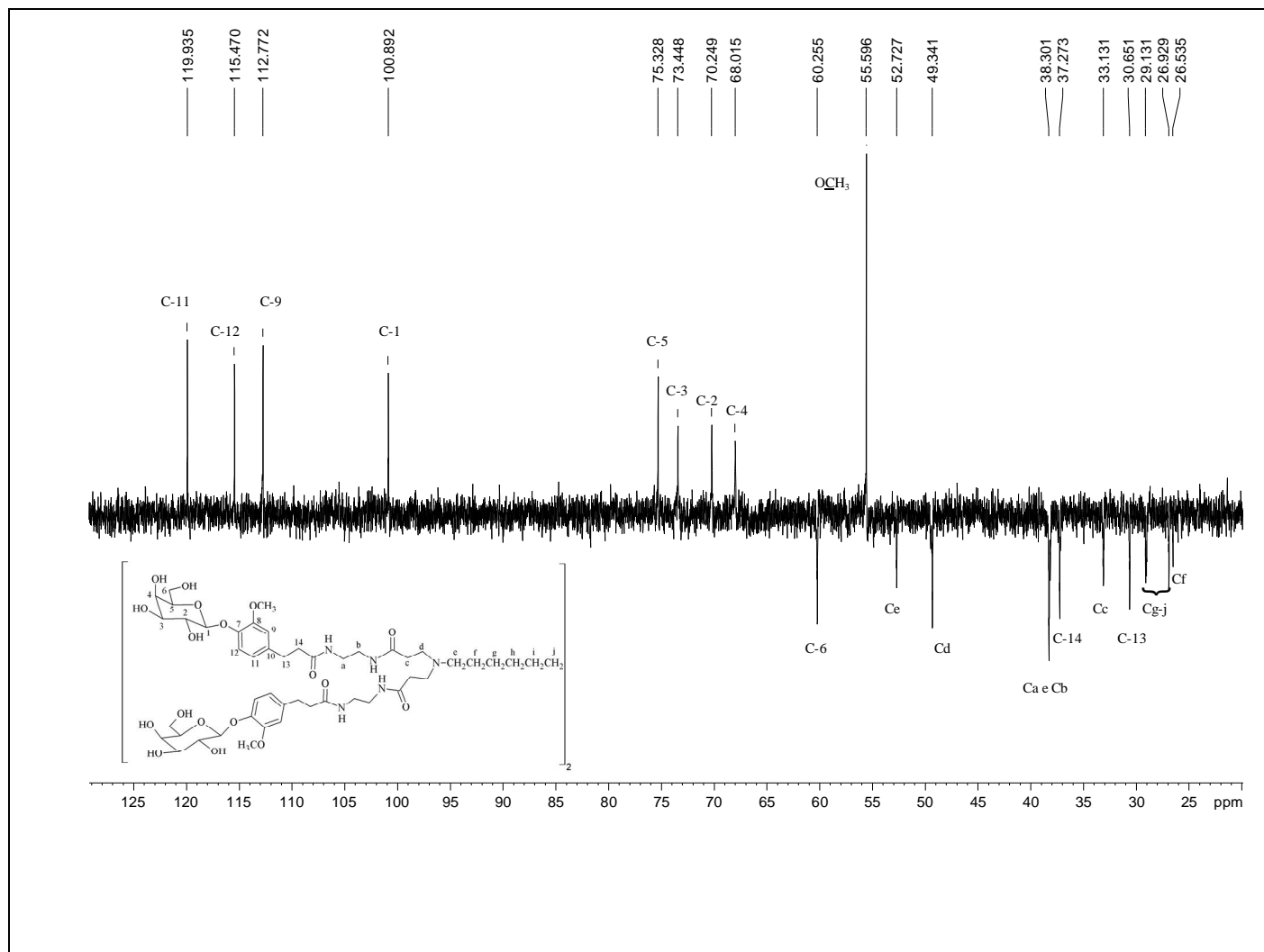
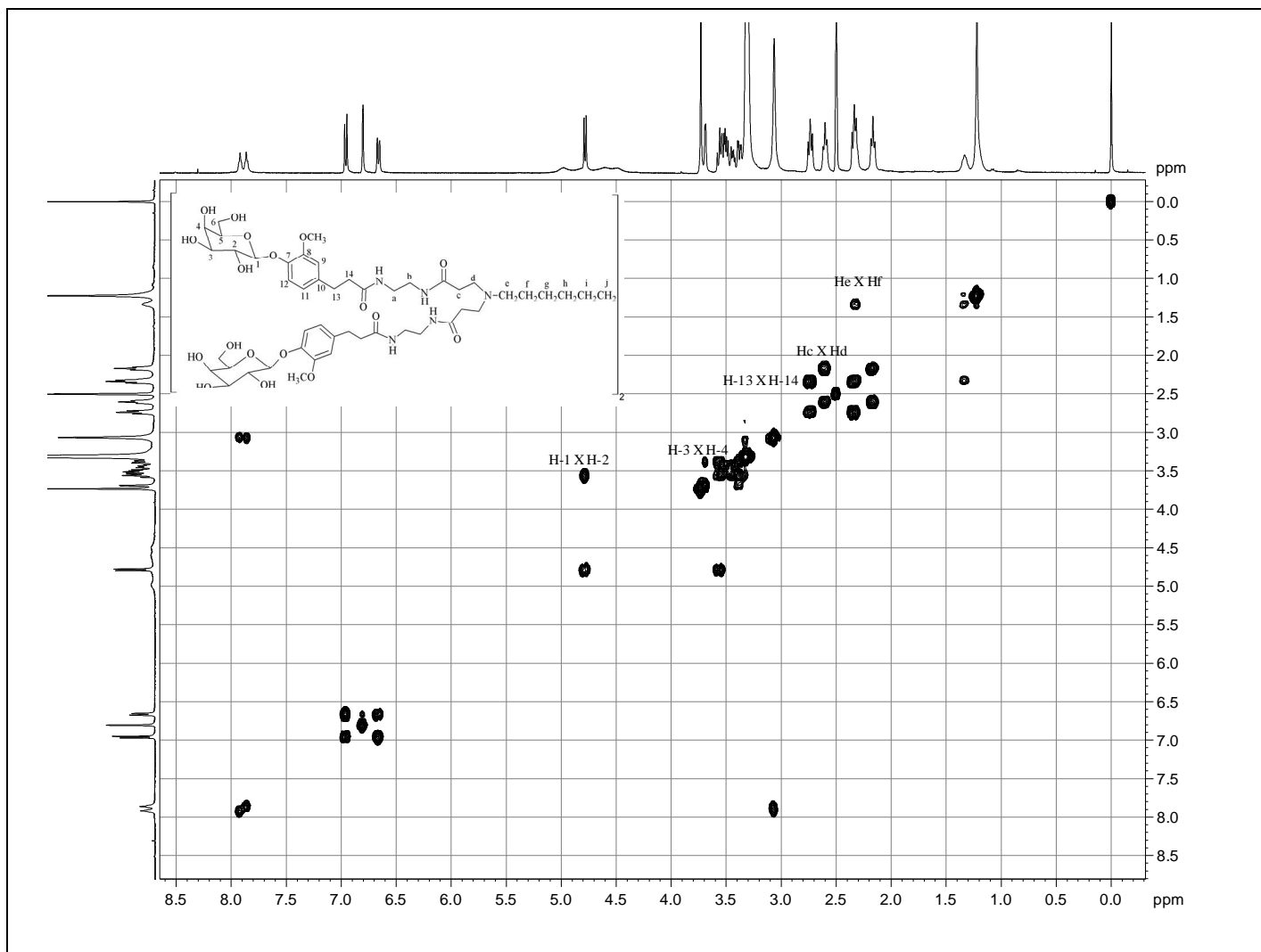


Figura C.35 - Subespectro de DEPT 135 do glicodendrmero **1e** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)





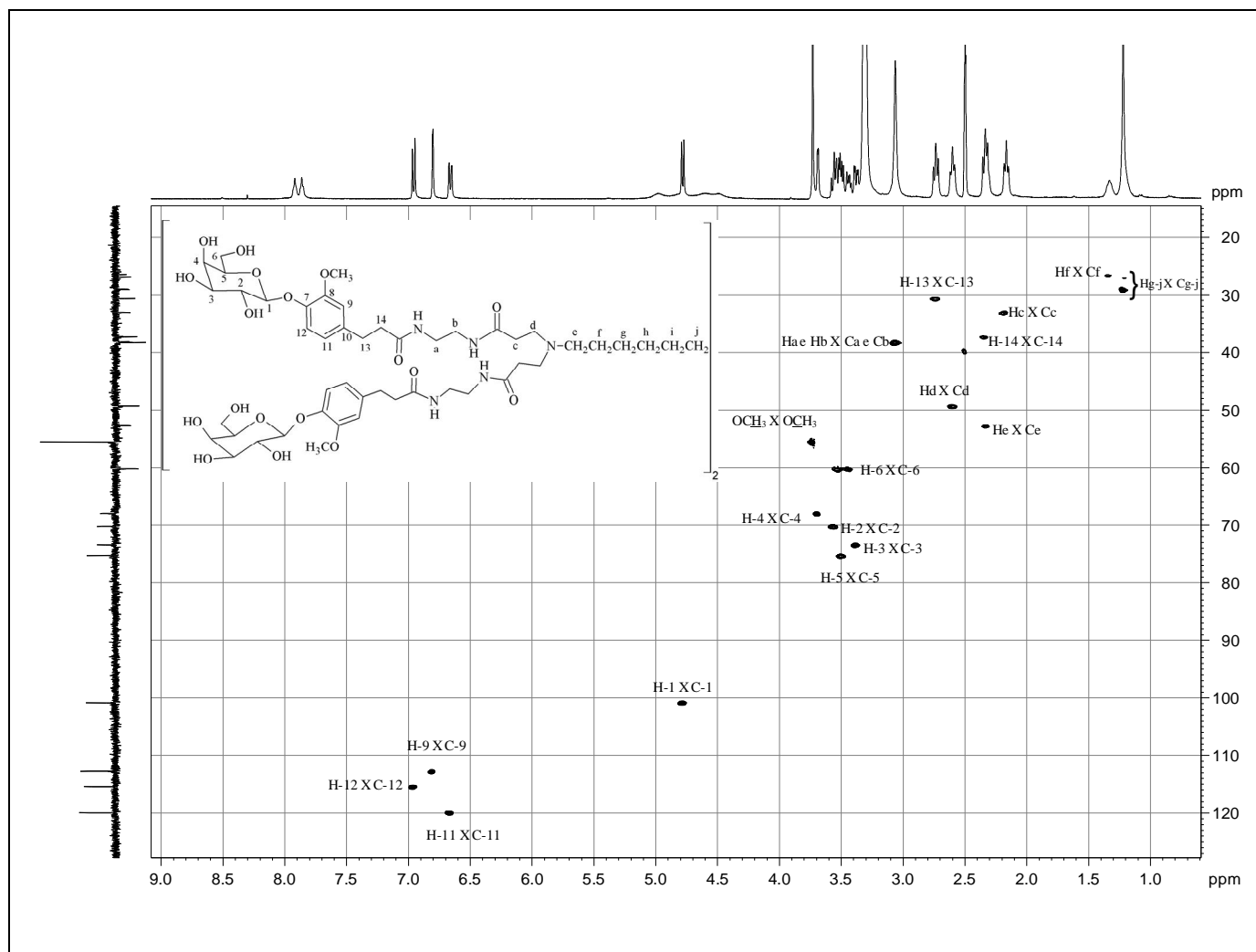


Figura C.37 - Mapa de contornos HSQC do glicodendrímoro **1e** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

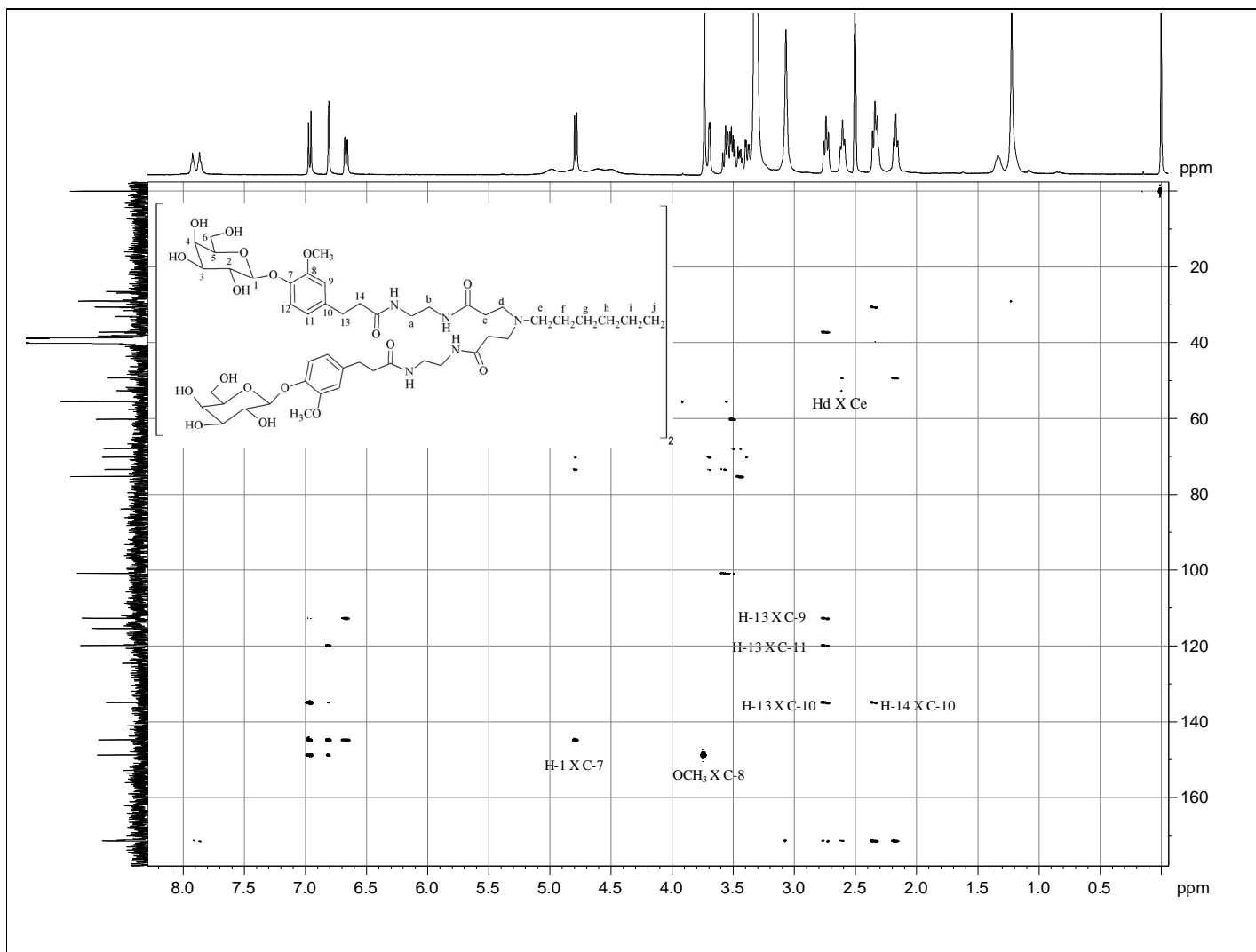


Figura C.38 - Mapa de contornos HMBC do glicodendrímtero **1e** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

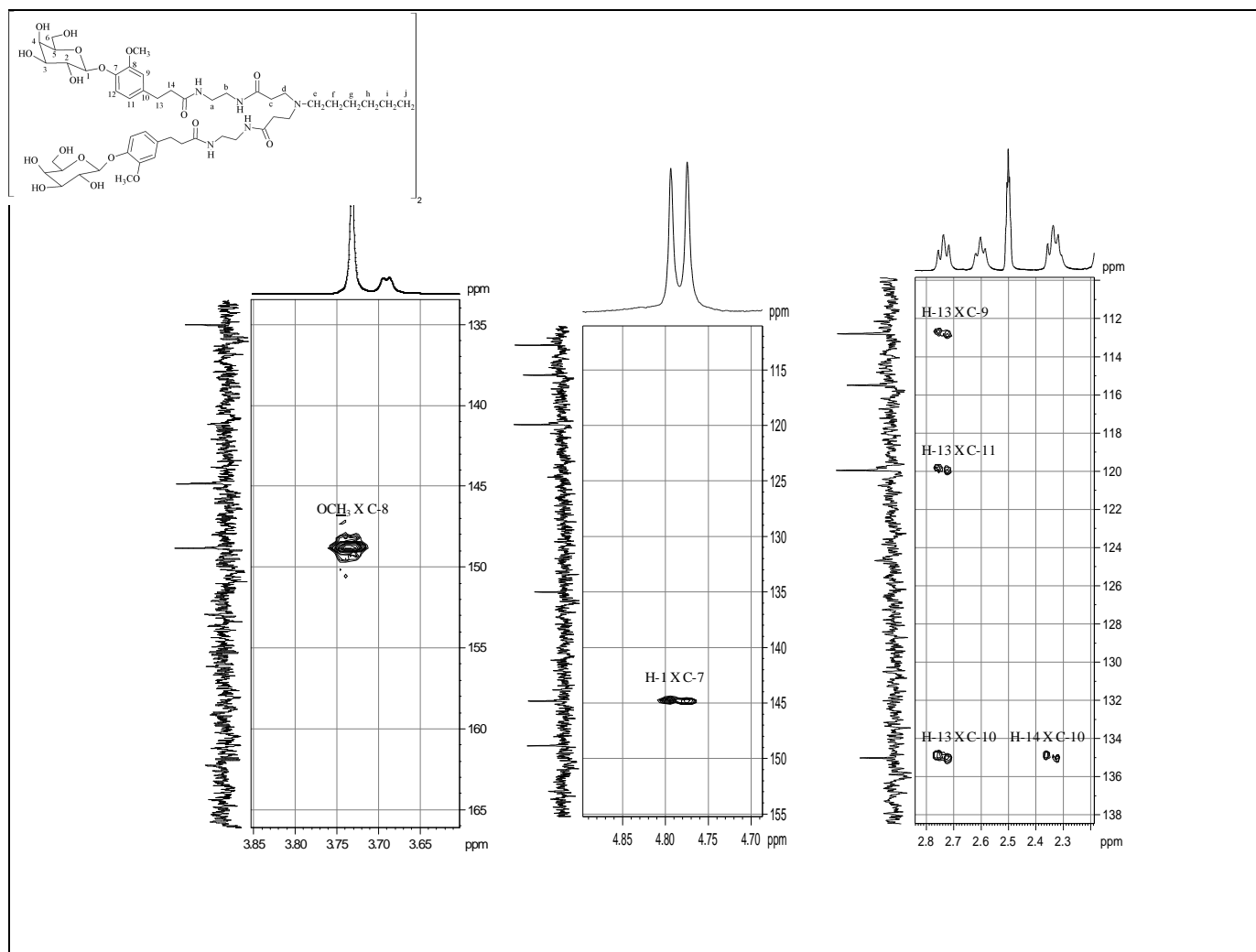


Figura C.39 - Expansões do mapa de contorno HMBC do glicodendrímtero **1e** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

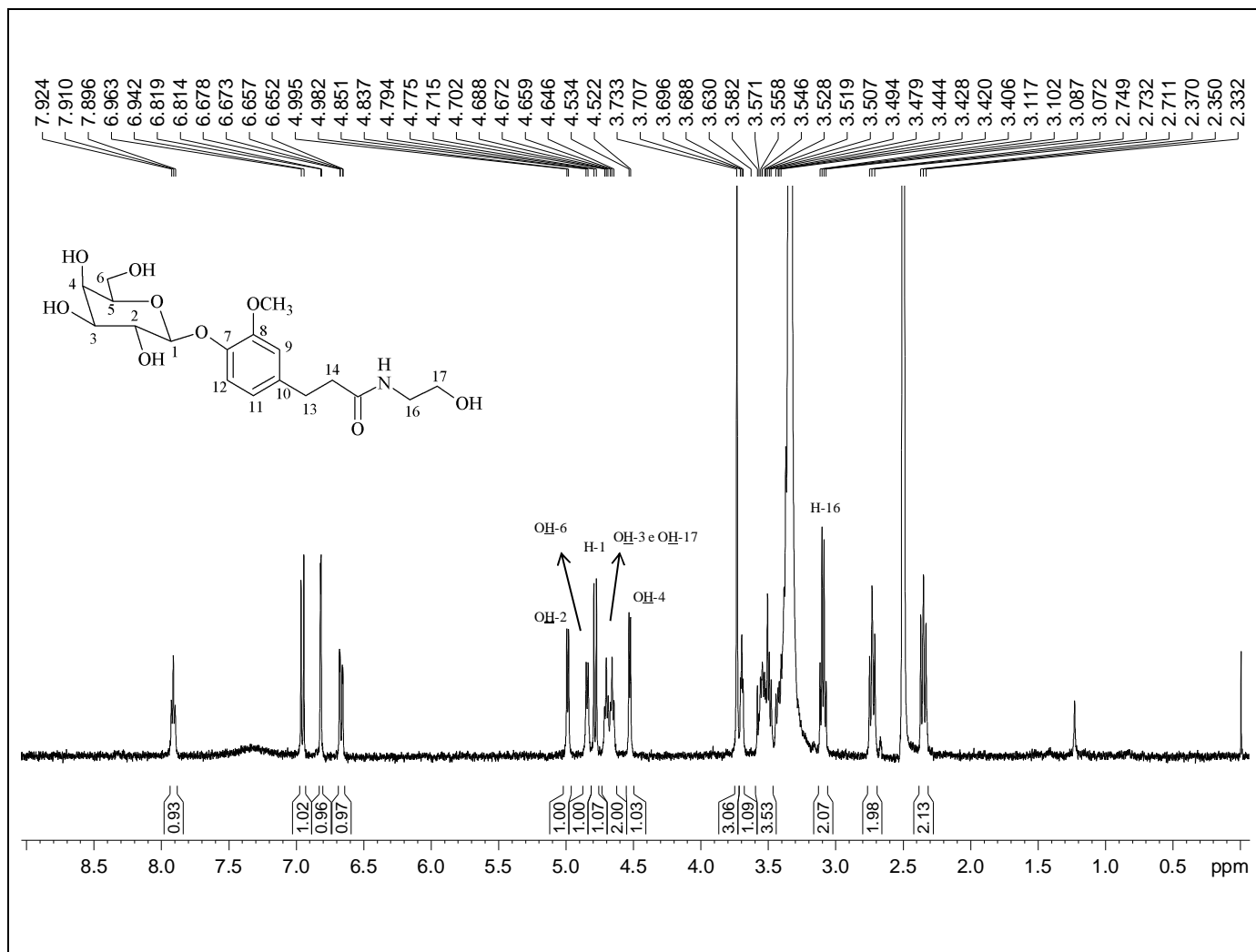


Figura C.40 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **12** (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

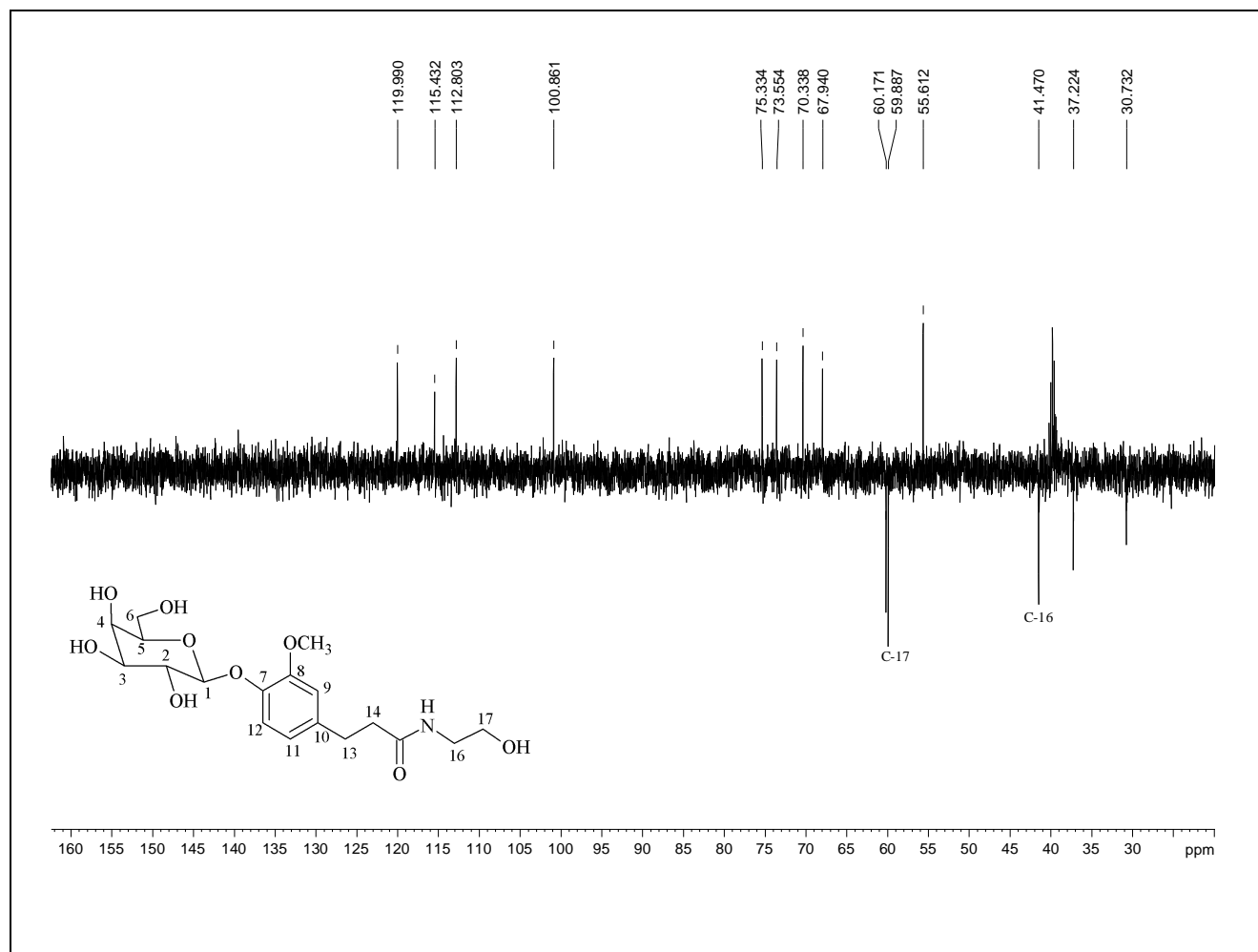


Figura C.41 - Subespectro de DEPT 135 de **12** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

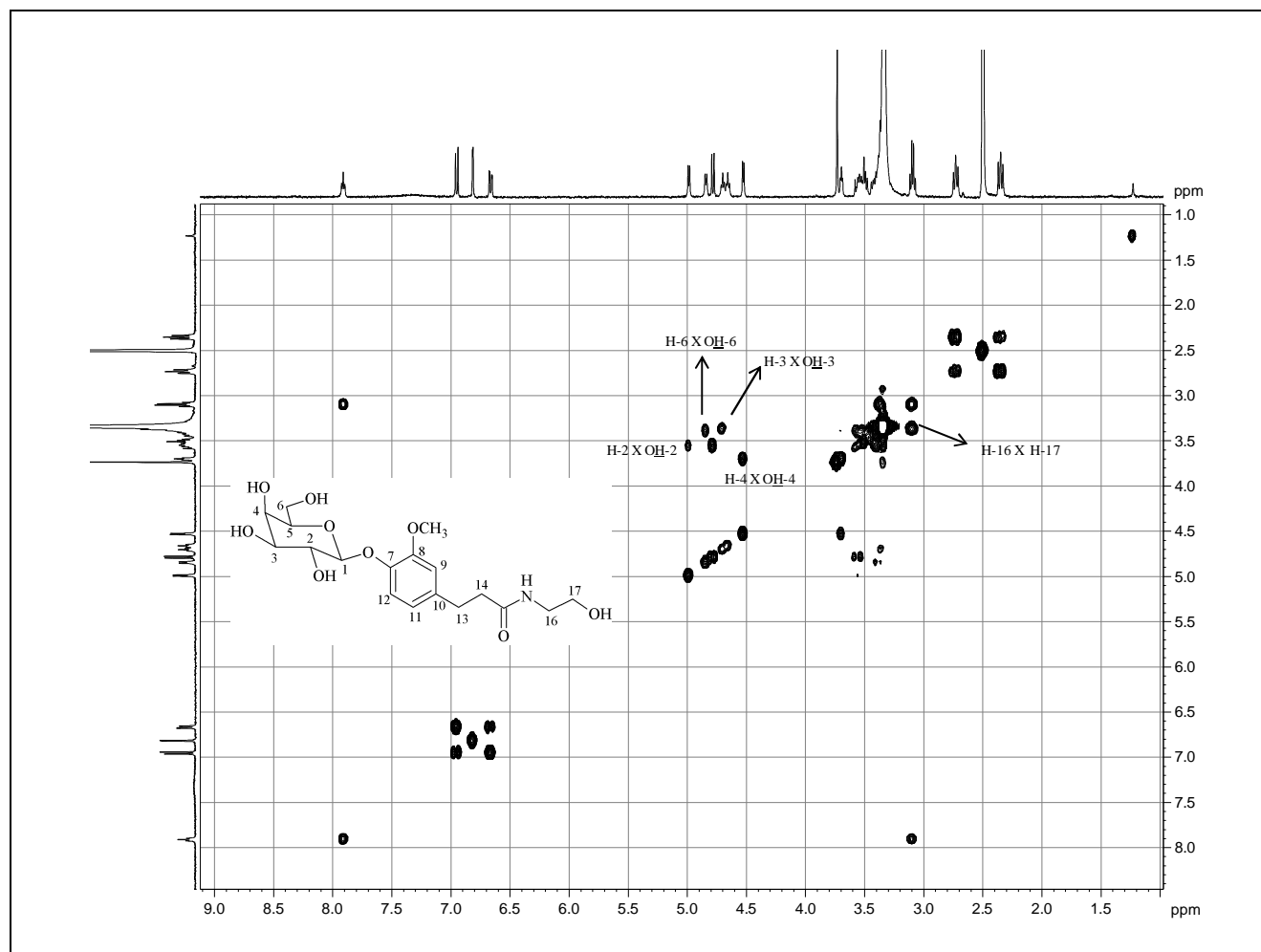


Figura C.42 - Mapa de contornos COSY de **12** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

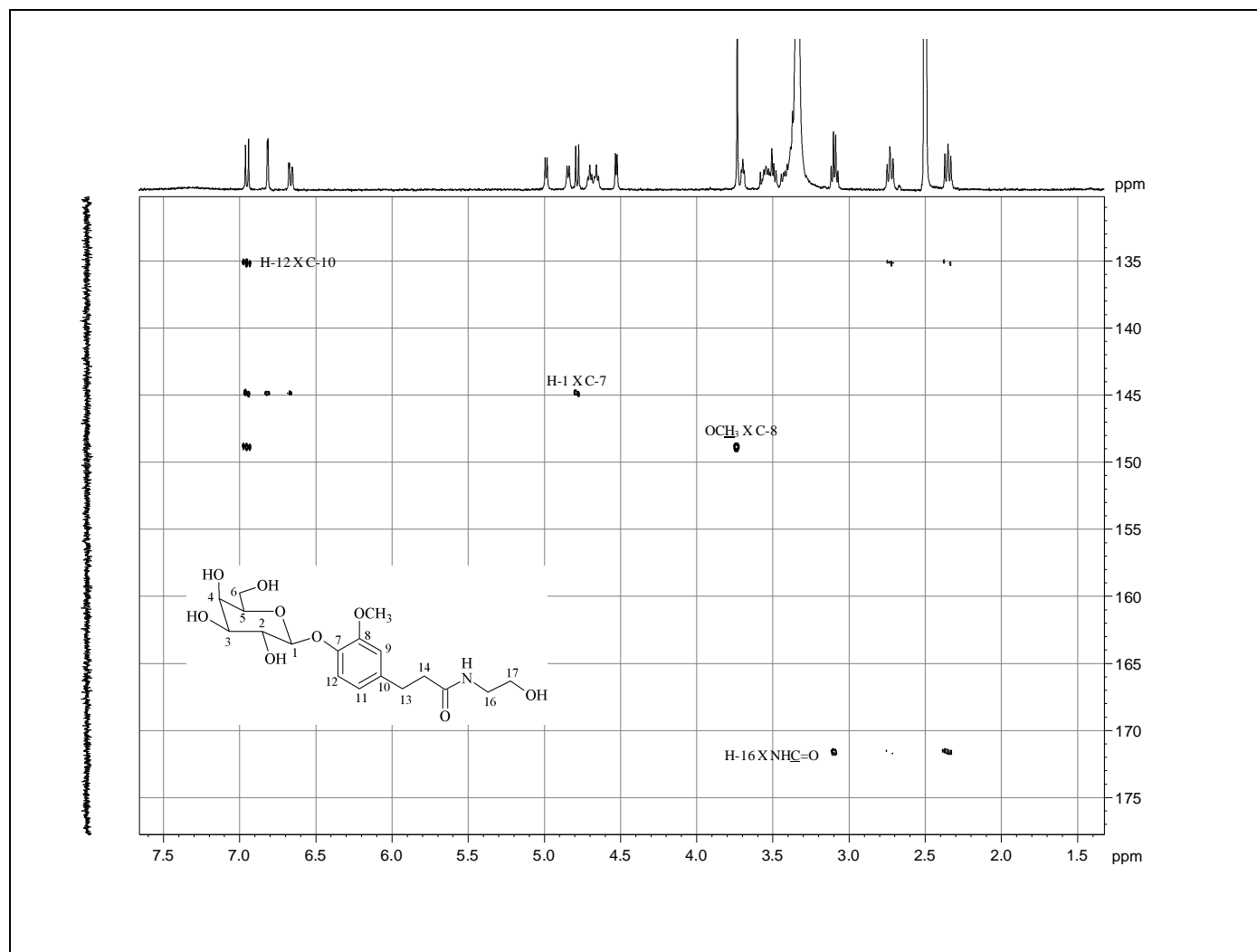


Figura C.43 - Mapa de contornos HMBC de **12** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )



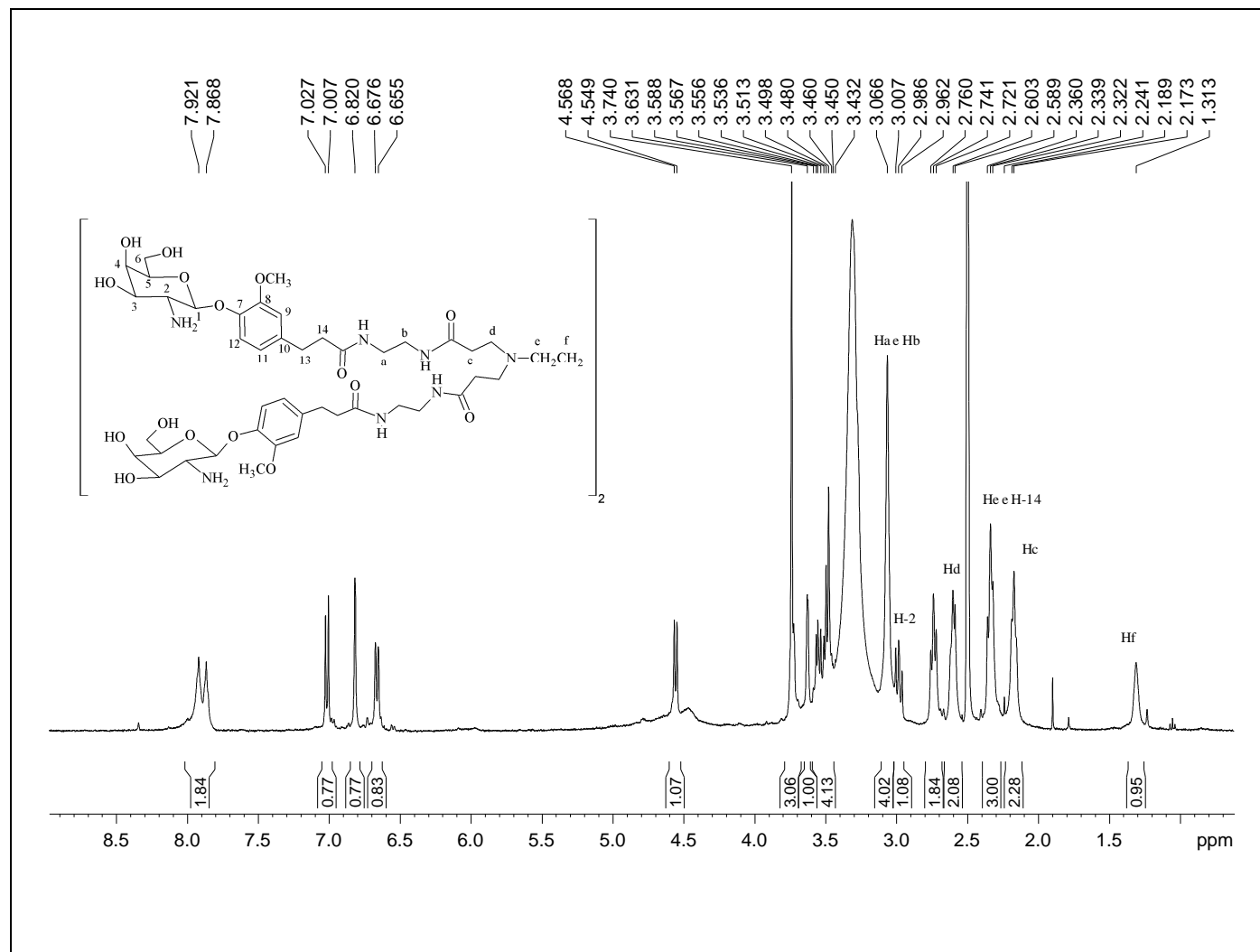


Figura C.44 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do glicodendrímtero **2a** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

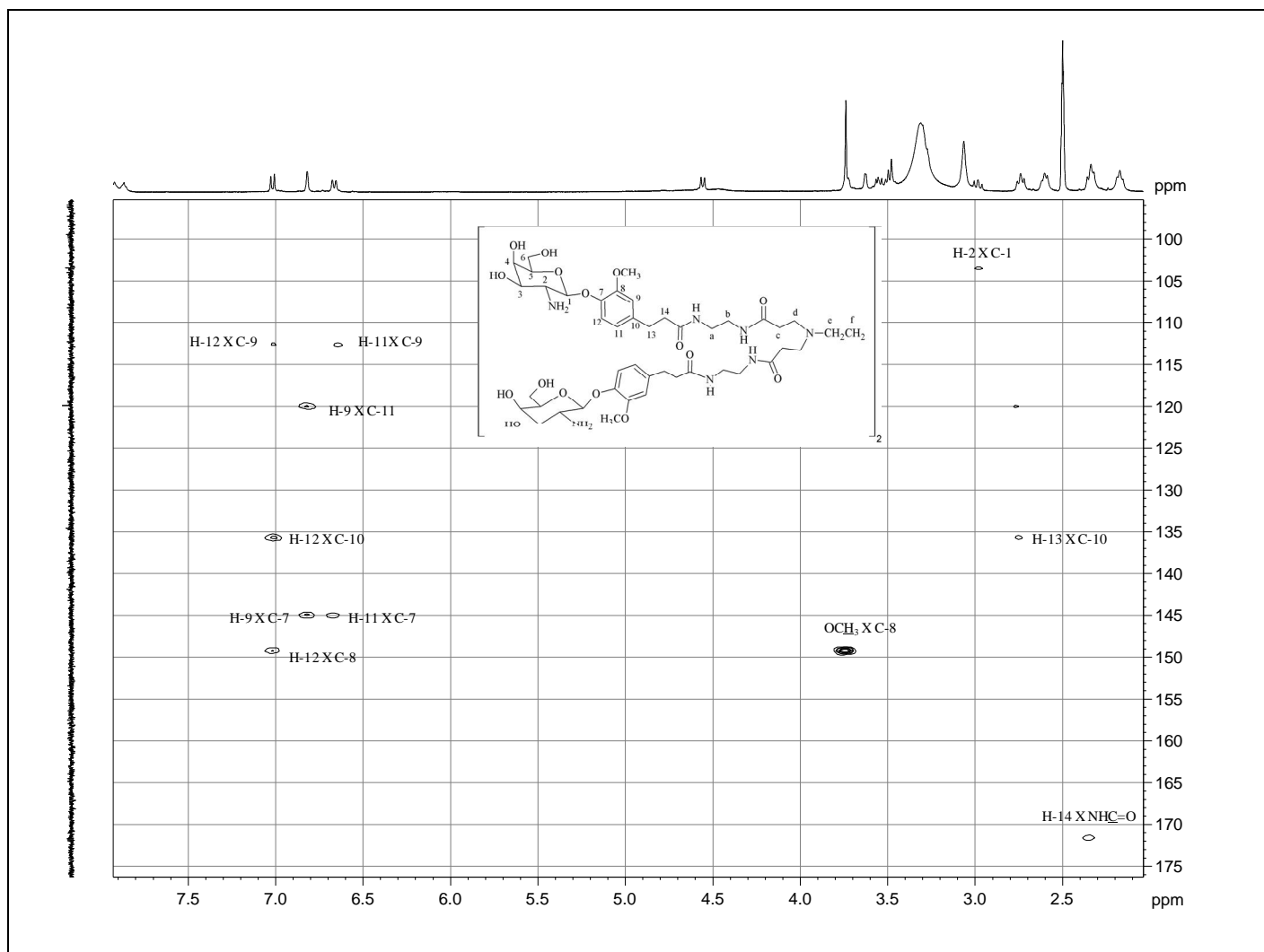


Figura C.45 - Mapa de contornos HMBC do glicodendrímtero **2a** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

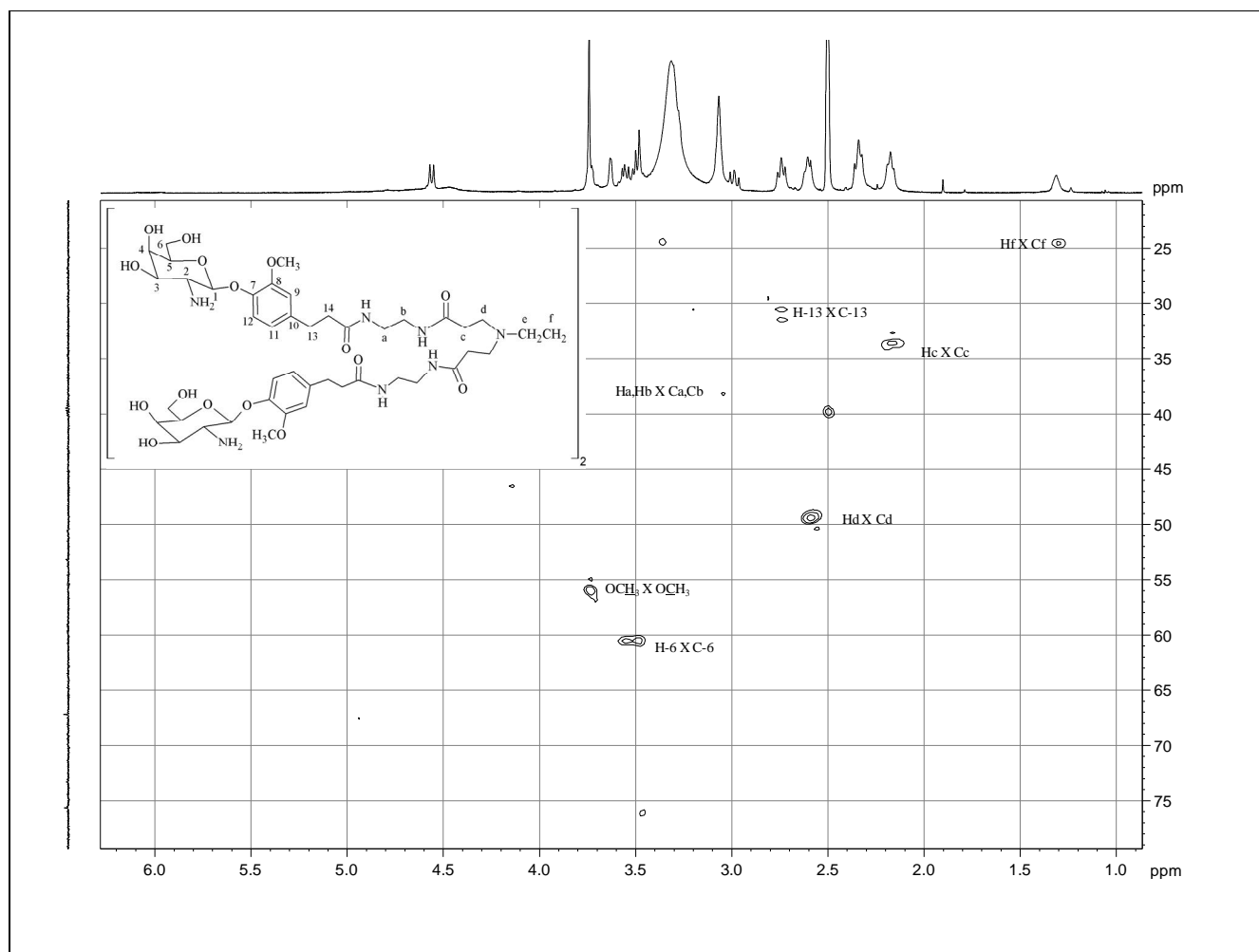


Figura C.46 - Mapa de contornos HSQC do glicodendrmero **2a** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

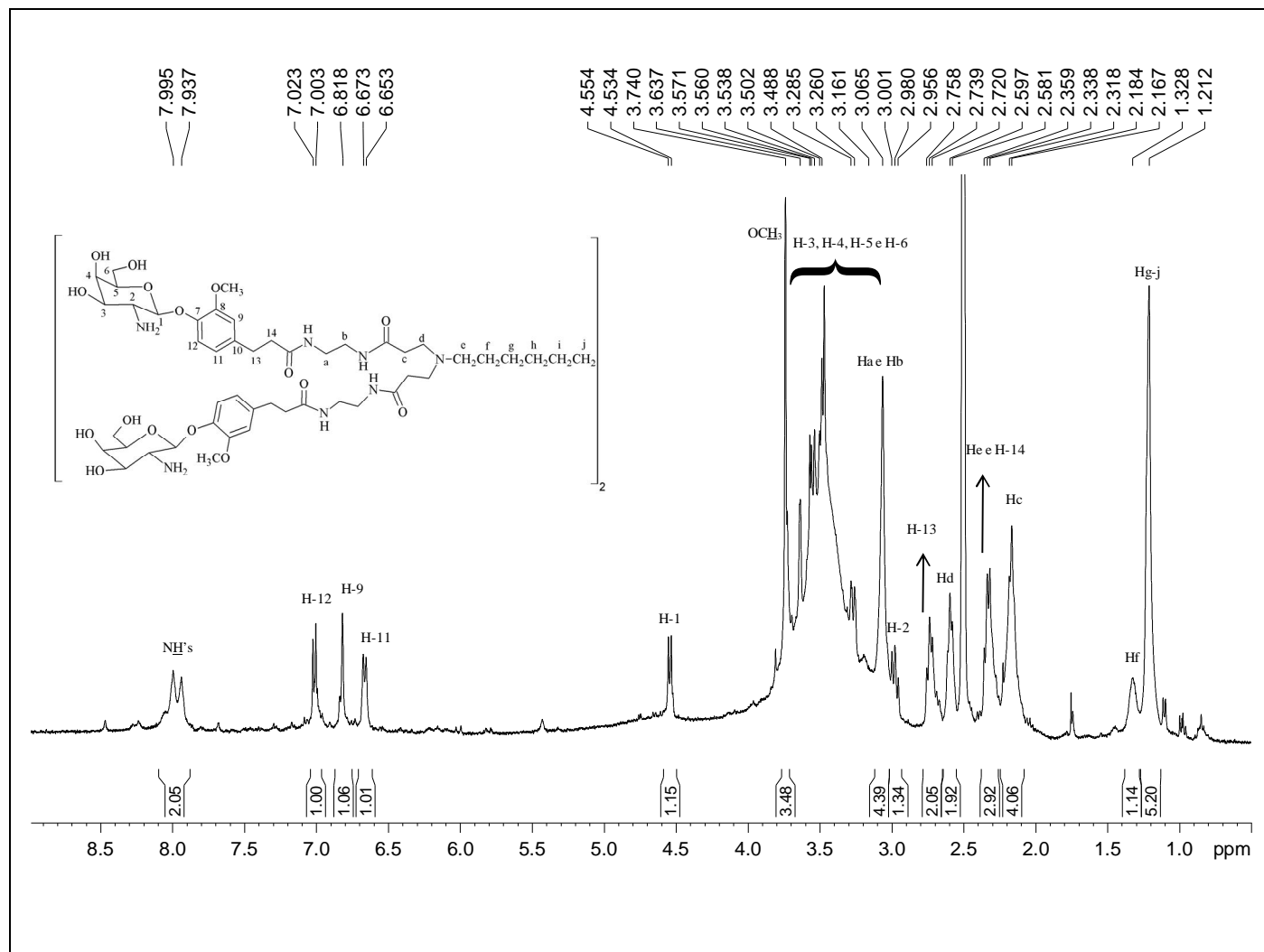


Figura C.47 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do glicodendrímtero **2b** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

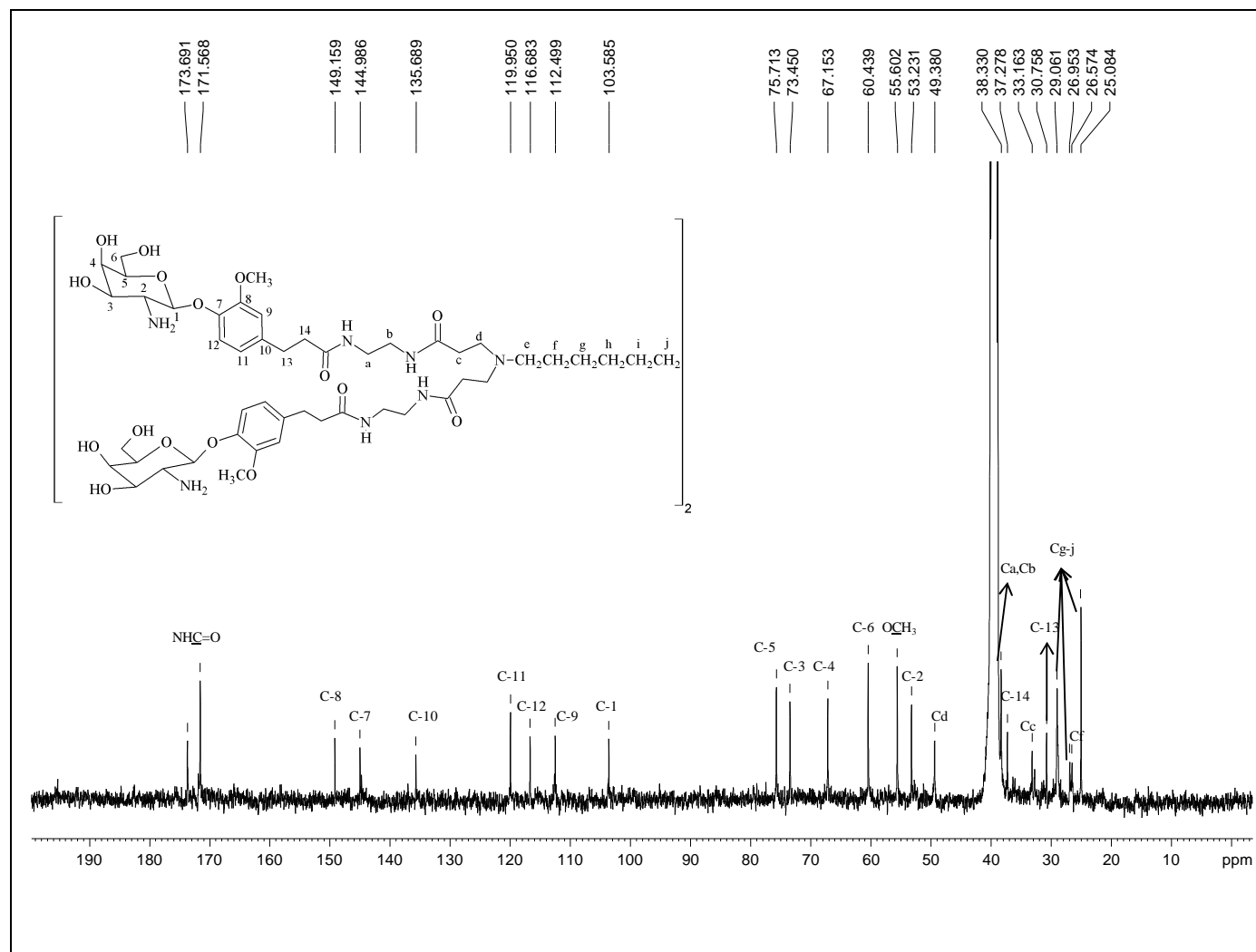


Figura C.48 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do glicodendrímoro **2b** (100 MHz, DMSO- $d_6$ )

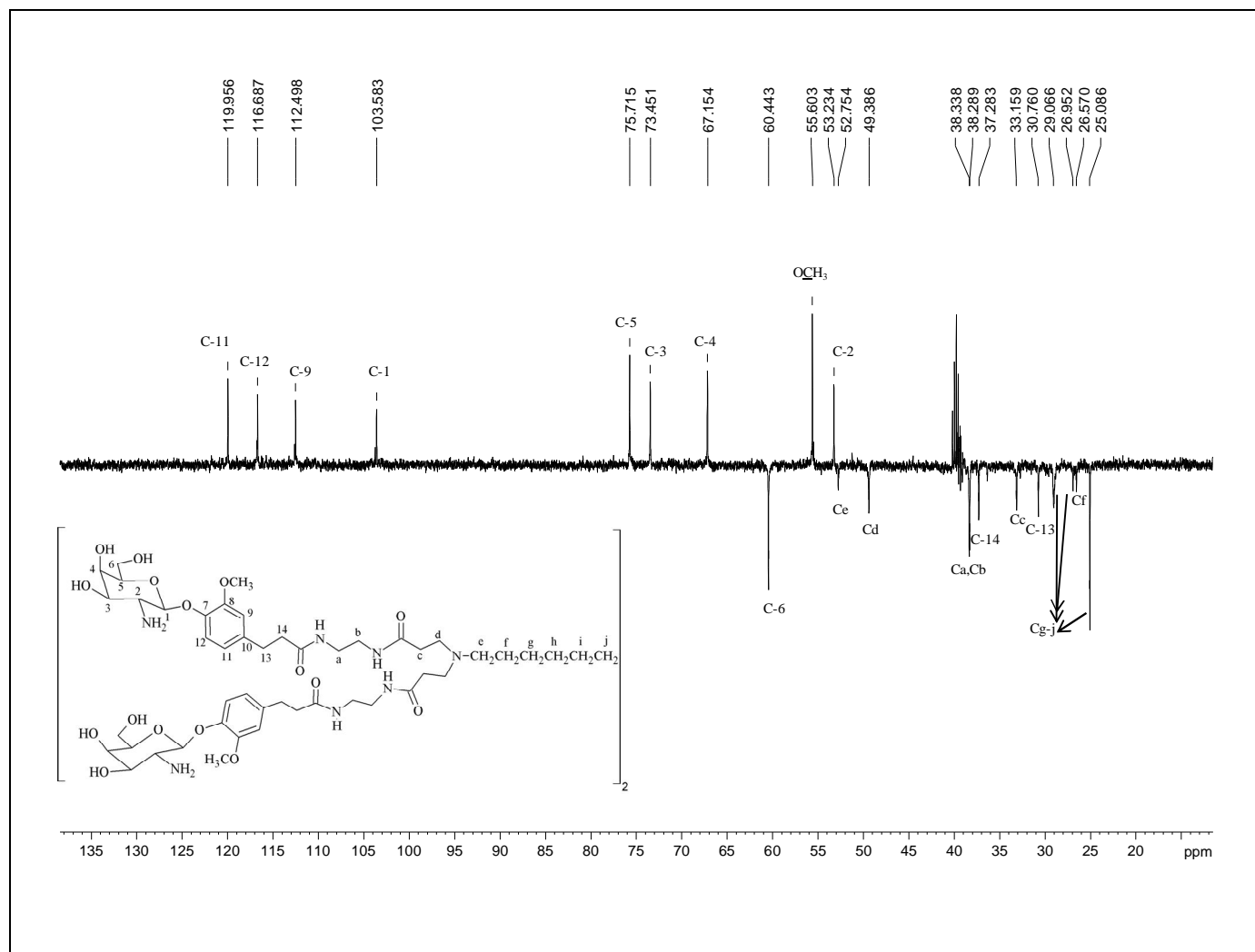


Figura C.49 - Subespectro de DEPT 135 do glicodendrímoro **2b** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

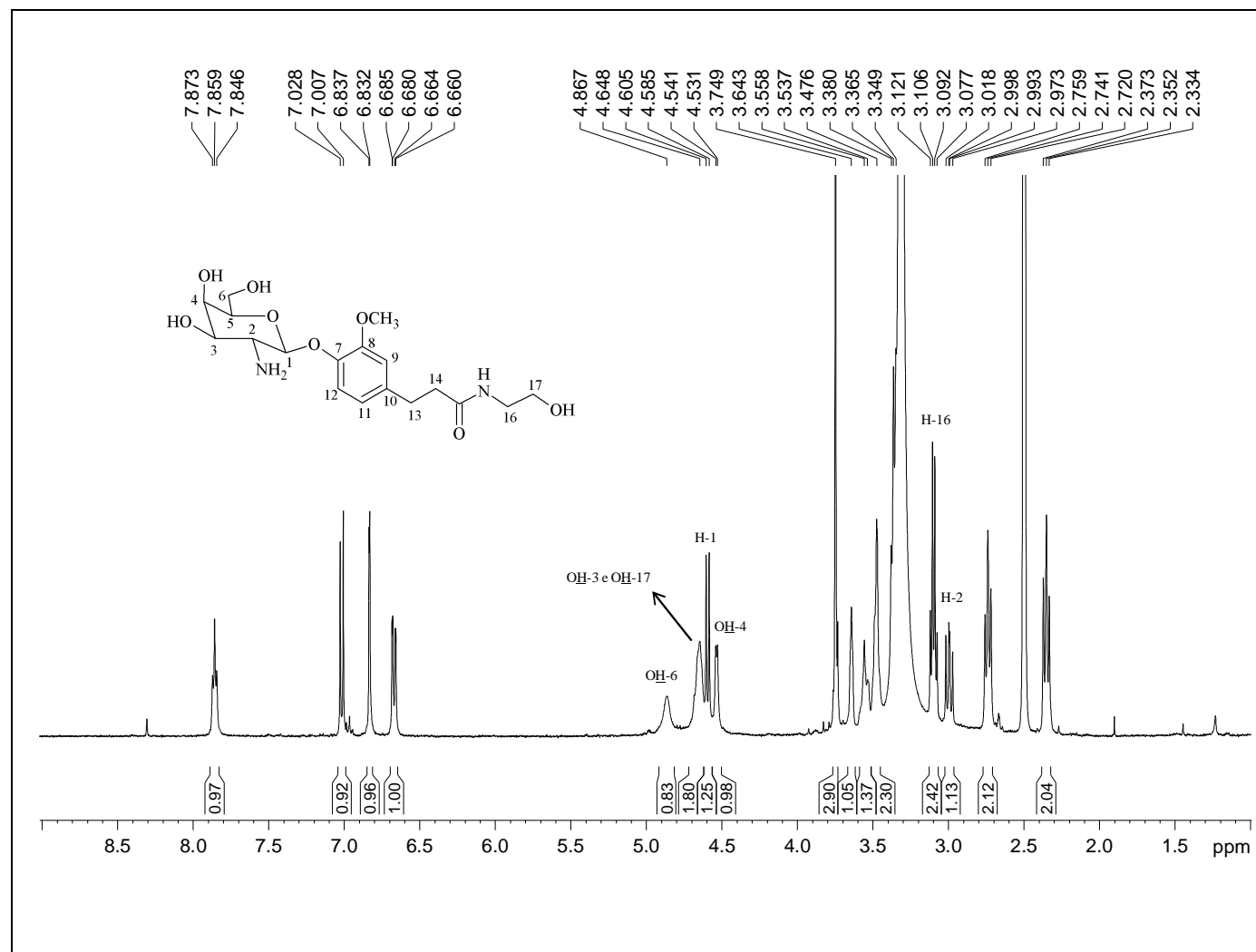


Figura C.50 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **13** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

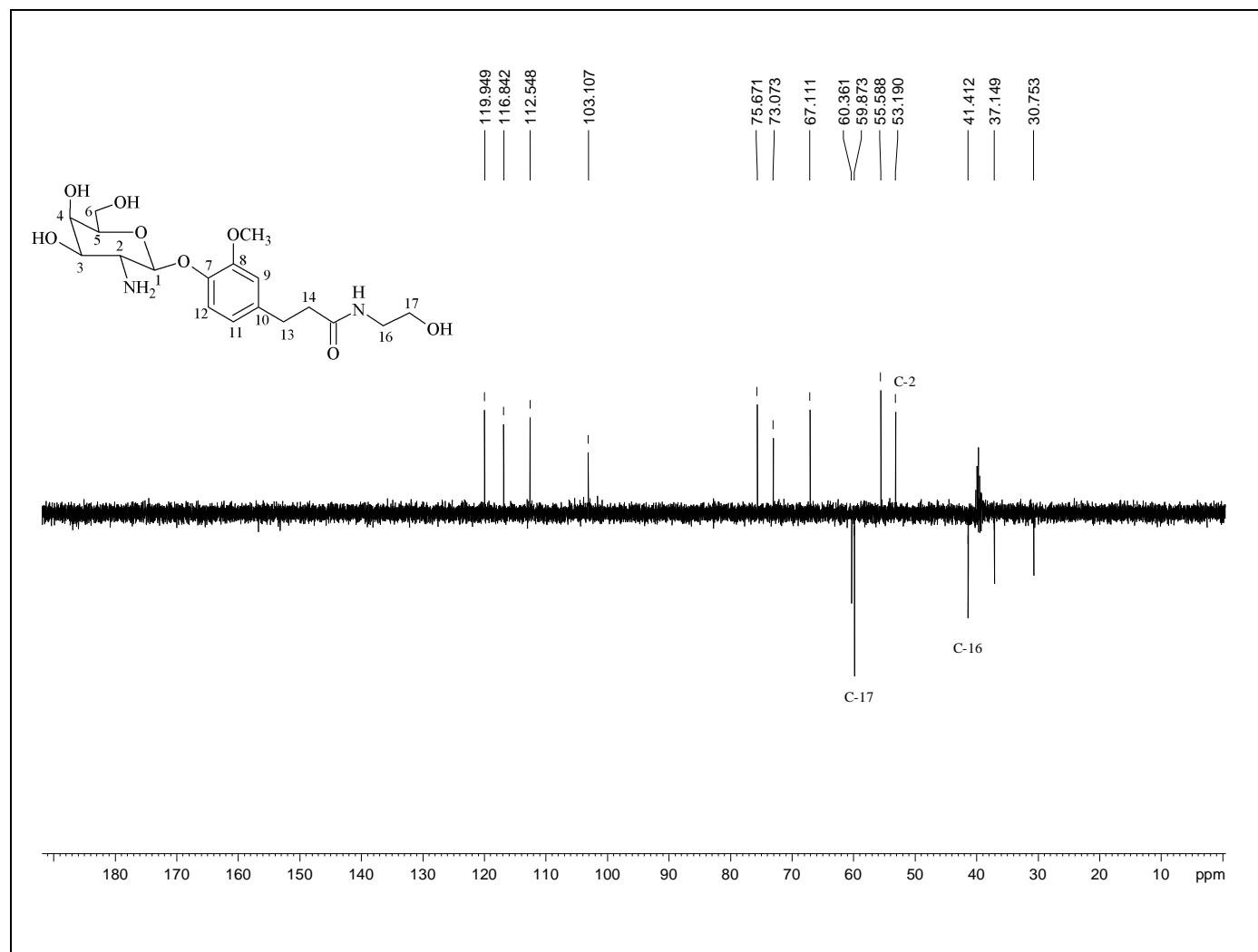


Figura C.51 - Subespectro de DEPT 135 de **13** (100 MHz, DMSO- $d_6$ )



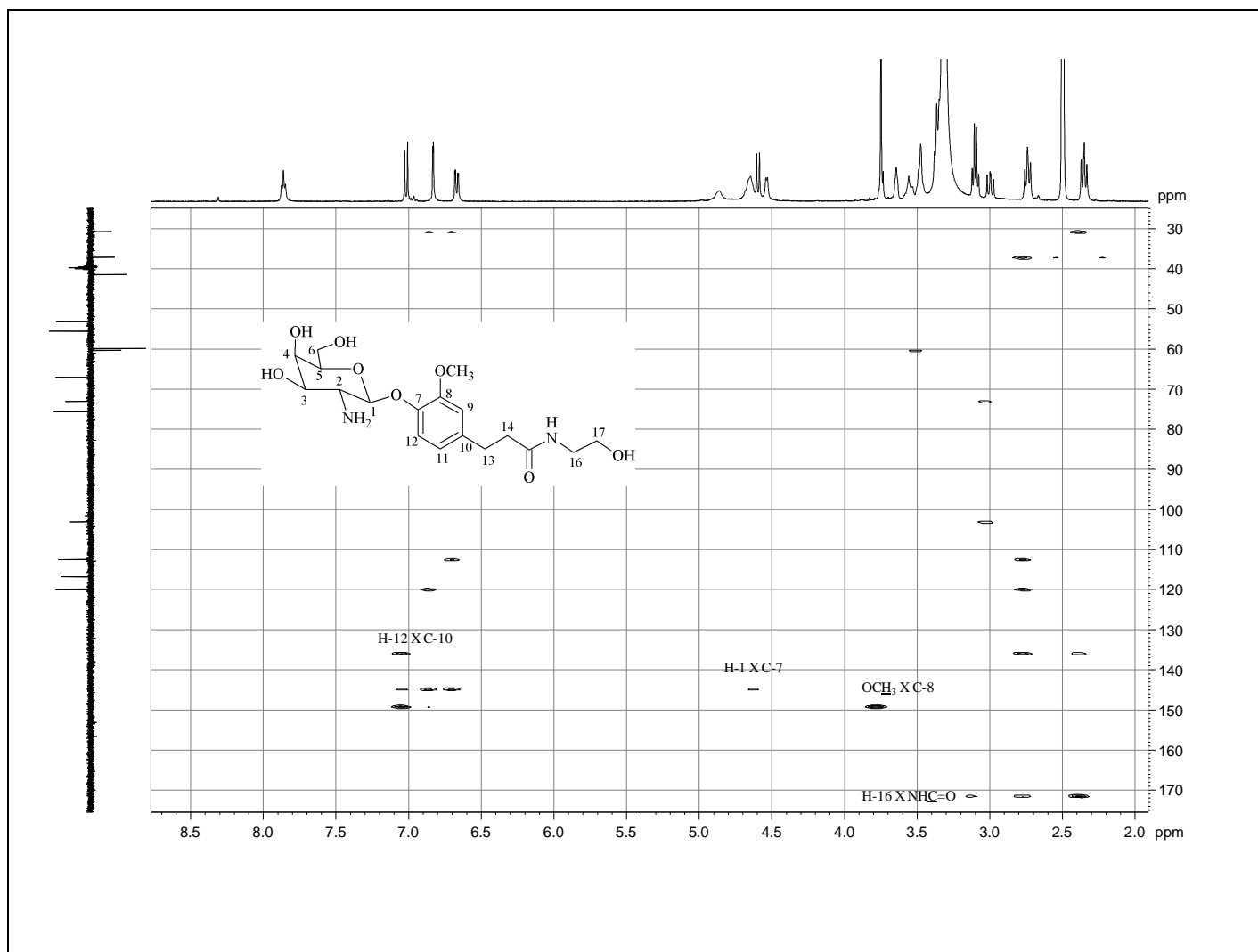


Figura C.52 -Mapa de contornos HMBC de **13** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)