

UTILIZAÇÃO DE CARBOIDRATOS EM SÍNTESE DE COMPLEXOS
METÁLICOS

ANA CRISTINA FRANCISCO SILVA

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE
DARCY RIBEIRO - UENF
CAMPOS DOS GOYTACAZES / RJ
JULHO - 2006

UTILIZAÇÃO DE CARBOIDRATOS EM SÍNTESE DE COMPLEXOS
METÁLICOS



01619110009922
Utilização de carboidratos em
541.39 S586u MON

ANA CRISTINA FRANCISCO SILVA

Monografia apresentada ao Centro de Ciências
Tecnologia da Universidade Estadual do Norte
Fluminense, como exigência para obtenção do
Grau de Licenciado em Química



541.39
S586u
MON

Orientador: Prof. Carlos Roberto Ribeiro Matos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE- UENF

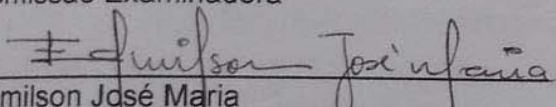
CAMPOS DOS GOYTACAZES-RJ
JULHO-2006

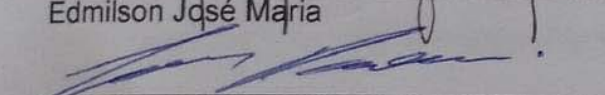
UTILIZAÇÃO DE CARBOIDRATOS EM SÍNTESE DE COMPLEXOS METÁLICOS

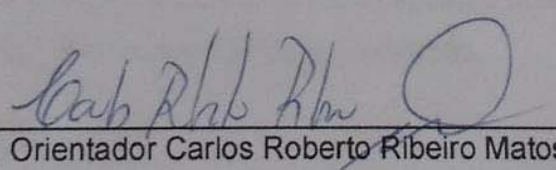
ANA CRISTINA FRANCISCO SILVA

Monografia apresentada ao Centro de Ciências
Tecnologia da Universidade Estadual do Norte
Fluminense, como exigência para obtenção do
Grau de Licenciado em Química

Comissão Examinadora


Edmilson José Maria


Luís Passoni


Prof. Orientador Carlos Roberto Ribeiro Matos

CAMPOS DOS GOYTACAZES-RJ

AGRADECIMENTOS

À DEUS por ter me alimentado de fé e esperança, na minha caminhada durante esta graduação.

Ao professor Carlos Matos pelo seu carinho e paciência, sempre com otimismo nas horas mais difíceis.

Aos professores Luís Passoni e Edimilson, pela disponibilidade de resolver os inúmeros problemas que apareceram ao longo da minha caminhada.

Aos colegas Amaruza, Angélica, Thiago, Giselle, Luís Maurício, Josane, Gabrieli, Letícia, Érica, Rodrigo, Luciana, Luciana Moreno, Telma, Sílvio, Alexandra e Vinícius, pelo companheirismo e compreensão e força nos momentos difíceis

À técnica Maristela pela ajuda e disponibilidade na confecção dos espectros.

À minha família, principalmente meu esposo e minha filha que souberam entender a importância desta graduação.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	v
LISTA DE FIGURAS	vi
LISTA DE ESQUESMAS	vii
RESUMO	viii
1- INTRODUÇÃO	1
1.1- Carboidratos	1
1.2- Papéis biológicos do Carboidrato	5
1.3- Complexos Metálicos com Carboidratos biologicamente ativos	7
2- OBJETIVOS	12
3- ESTRATÉGIA DE SÍNTESE	13
4- RESULTADOS E DISCUSSÕES	14
4.1- Síntese do ligante 6 a partir do manitol	14
4.2- Formação de Dissacarídeo Aminado	18
5-SEÇÃO EXPERIMENTAL	21
5.1-Materiaia e métodos	22
5.2- Síntese do diacetonídeo do manitol ³	22
5.3-Reação de oxidação do diacetonídeo pelo periodato de sódio	23
5.4- Reação de aminação redutiva	24
5.5- Reação do dissacaídeo aminado	24
6- CONCLUSÃO	25
7- ANEXO	26
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Ar	Aromático
CCD	Cromatografia em camada delgada
DMF	Dimetil Formamida
DMP	Dimetoxi Propano
IV	Infra Vermelho
J	Constante de Acoplamento
NEt_3	Trietil Amina
m	Metal
Me	Metil
MeO	Metoxila
MHZ	Megahertz
ml	mililitro
m/z	Relação massa/carga
MeOH	Metanol
ppm	parte por milhão
RMN ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
TsOH	Ácido- Tolueno Sulfônico

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1- Estruturas acíclicas dos monossacarídeos	1
Figura 2- Formas cíclicas e acíclicas da glicose	2
Figura 3- Formas anoméricas da Frutose	3
Figura 4- Formação da Sacarose	3
Figura 5- Estrutura da Lactose	4
Figura 6- Estrutura da Sacarose e Celulose	5
Figura 7- Estrutura dos grupos sanguíneo Humanos	6
Figura 8- Oligossacarídeos encontrados no leite materno	7
Figura 9- Estruturas da Aurotioglicose e Auronofina	8
Figura 10- Estrutura da Lacto-cisplatina	9
Figura 11- Estrutura doComplexo metálico de paládio(II) com maltose	9
Figura 12- Complexo de platina trimetiltri(acetona)	10
Figura 13- Complexos de fosina derivados de carboidratos	11
Figura 14- Complexos diamino Cisplatina	12
Figura 15- Várias espécies de complexos de metal com açúcares	12

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1- Rota de síntese do ligante a partir do manitol	13
Esquema 2- Formação de Dissacarídeo Aminado	14
Esquema 3- Mecanismo proposto de Reação do Ligante 6	14
Esquema 4- Rotação no eixo de simetria C_2	16
Esquema 5- Mecanismo proposto de Reação para obtenção do Aldeído	16
Esquema 6- Mecanismo proposto de Aminoação Redutiva	17
Esquema 7- Proposta de fragmentação para o Composto 6	18
Esquema 8- Formação de Dissacarídeos Aminados	19
Esquema 9- Mecanismo proposto de formação dos Dissacarídeos Aminados	20

RESUMO

Neste trabalho foi realizada uma breve pesquisa na literatura sobre os carboidratos, suas funções biológicas e suas aplicações em complexos metálicos biologicamente ativos. Foi proposto a síntese de duas espécies de ligantes: um utilizando como material de partida o manitol, o outro utilizando como material de partida os açúcares glicose, manose e galactose.

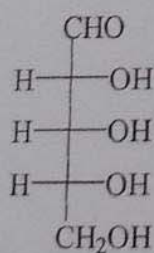
O ligante a partir do manitol foi obtido por uma clivagem oxidativa utilizando como reagente periodato de sódio, e posteriormente uma aminação redutiva utilizando como agente redutor cianoboroidreto de sódio. O ligante a partir dos açúcares manose, glicose e galactose foi obtido através da reação com etileno diamina em metanol anidro.

1-INTRODUÇÃO:

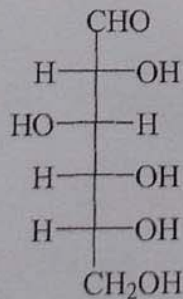
1.1. Carboidrato

Os carboidratos são as moléculas biológicas mais abundantes da natureza.

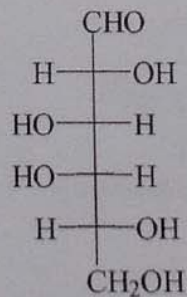
São quimicamente mais simples que os nucleotídeos e aminoácidos, formados apenas por átomos de hidrogênio, carbono e oxigênio, cuja fórmula geral é $(\text{CH}_2\text{O})_n$ em que $n \geq 3$. As unidades básicas de um carboidrato são denominadas de monossacarídeo. Os monossacarídeos podem subdividir-se em diferentes tipos de acordo com o nº de átomos de carbono e a organização dos átomos de hidrogênio e oxigênio ligados a esses carbonos. Se contém um grupo aldeído chama-se aldose; se contém grupo cetônico, chama-se cetose. Em relação ao número de átomos de carbono que contém o monossacarídeo podemos chamá-los de: triose, tetrose, pentose, hexose, etc. A maioria dos monossacarídeos existentes na natureza são pentoses ou hexoses. Os monossacarídeos mais comuns são a D-Glicose, D-Ribose e a D-Galactose (figura 1) (Morrison, 1996).



Ribose



Glicose



Galactose

Figura 1-

Estruturas acíclica dos monossacarídeos mais abundantes

Os Aldeídos e as Cetonas reagem com álcool formando hemiacetais, como os carboidratos possui uma função carbonílica e diversos grupos OH, essa reação ocorre naturalmente. Normalmente a estrutura cíclica formada apresenta anel de cinco ou seis membros, observando a estrutura da glicose, vemos que a hidroxila do carbono 5 se liga à carbonila formando a estrutura com anel de seis membros, denominado piranose (Barbosa, 2004). As formas cíclicas da glicose possuem um carbono que torna-se um centro quiral com duas configurações possíveis α e β . O C-1 é chamado de carbono anomérico. A projeção por Haworth, tem sido bastante utilizada (figura 2). (Barbosa 2004).

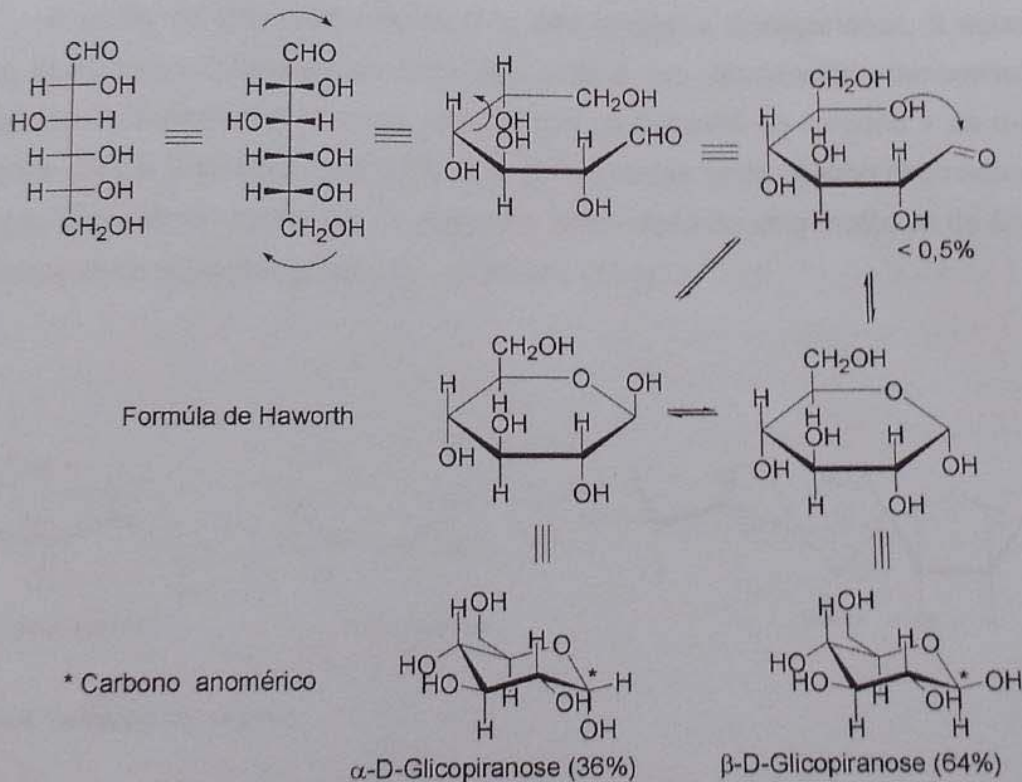


Figura 2- Formas cíclicas e acíclicas da glicose

Um outro açúcar muito comum é a frutose, uma cetose, que encontra-se na forma cíclica predominando o anel de cinco membros, de modo que essa forma

cíclica denomina-se furanose, relacionada com a estrutura do furano (figura3). (Barbosa2004)

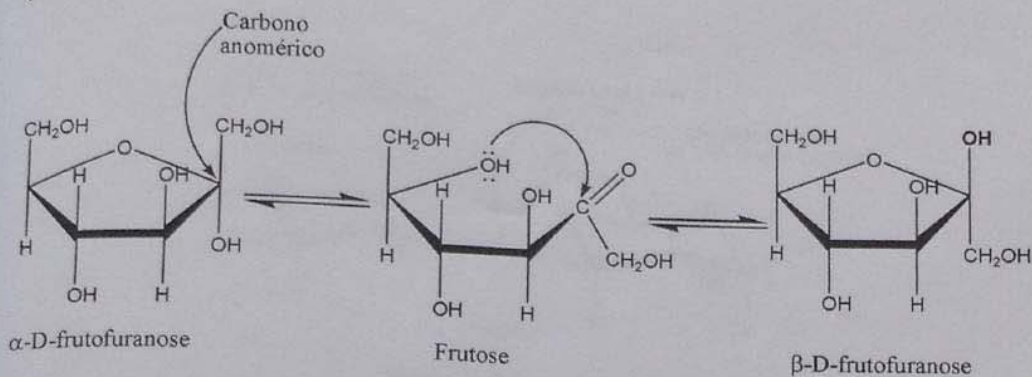


Figura 3 - formas anoméricas da frutose

A união de dois monossacarídeos dão origem a dissacarídeos, o açúcar mais comum que utilizamos em nosso dia-a-dia é um dissacarídeo denominado sacarose. A sacarose é formada pela ligação da hidroxila do carbono 1 da α -D-Glicose com a hidroxila do carbono 2 da β -D- Frutose (esta ligação chamada de ligação glicosídica), ocorrendo no processo eliminação de uma molécula de água e formação de um acetal (figura 4), (Barbosa 2004).

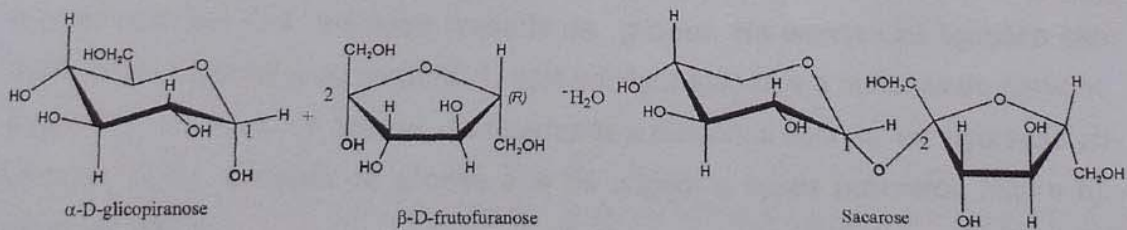


Figura 4- Formação da sacarose

Outro dissacarídeo muito comum é a lactose, é o principal açúcar encontrado no leite de mamíferos. Também é formada por uma ligação da hidroxila do carbono 1 da β -D- galactopiranoose com a hidroxila do carbono 4 da

D-glicopirranose, geralmente uma mistura de isômeros α e β , (figura 5). (Barbosa 2004)

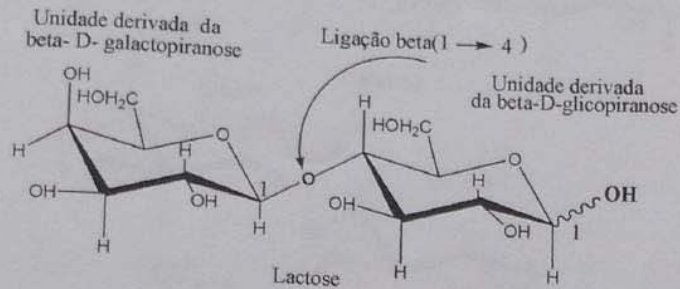


Figura 5- Estrutura da lactose

Várias unidades de monossacarídeos dão origem à polissacarídeos, os mais comuns são o amido e a celulose. O amido é encontrado em sementes e tubérculos, como: batata, milho, trigo, etc., tem a função de reserva, ou seja, é utilizado como fonte de energia. O amido é constituído de duas porções principais a amilose (10 a 20%) e a amilopectina (80 a 90%). A celulose tem função estrutural é o principal constituinte da madeira. Estes dois polissacarídeos são polímeros lineares da glicose e sua diferença está na estereoquímica. A celulose possui ligações glicosídicas entre a hidroxila do carbono 1, com configuração β , e a hidroxila em C-4 de outra unidade da glicose. Na amilose as ligações são feitas entre a hidroxila do carbono 1, com configuração α , e a hidroxila do carbono 4 de outra molécula de glicose, basicamente a diferença está na configuração do carbono 1 da unidade de glicose que dá origem a esses polímeros (figura 6). (Barbosa 2004)

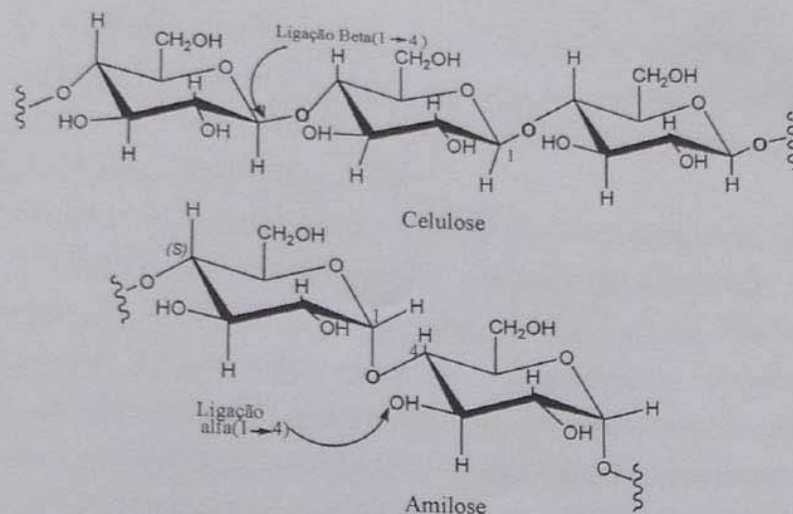


Figura 6 Estrutura da Sacarose e Celulose

A amilopectina também é um polímero da α -D- glicose, sendo formada por ligações $\alpha(1\rightarrow4)$, e aproximadamente cada 25 unidades de glicose ocorre uma ramificação na hidroxila do carbono 6 (Barbosa 2004).

As enzimas digestivas dos seres humanos não são capazes de hidrolizar as ligações $\beta(1\rightarrow4)$ da celulose, por isso a celulose não serve de alimento, como o amido (Barbosa 2004).

1.2. FUNÇÃO BIOLÓGICA DOS CARBOIDRATOS

Antes pensava-se que os carboidratos tinham uma função simples no sistema biológico, como armazenamento de energia. Porém esta visão simples foi mudada quando em 1963 foi isolada uma proteína da *Canavalia ensiformes* (Leguminosa) que possui habilidade para ligar-se a carboidrato em eritrócitos. Em 1982 foi isolada a primeira proteína de fonte animal ligada à carboidrato, e estas descobertas aumentaram o interesse nos carboidratos e nos carboidratos ligados à proteínas em sistemas biológicos. A proteína que interage com carboidrato são chamadas de lectinas, e são encontradas em densidades variadas nas superfícies das células das membranas. Elas interagem especificamente com oligossacarídeos e glicoconjugados (como glicolípídeos e glicoproteínas) por

ligações de hidrogênio, coordenação de metal, forças de Van der Waals e interações hidrofóbicas. As interações são favorecidas e ocorrem entre os grupos hidroxila dos carboidratos e as funções amino-ácidos das proteínas, e auxiliam processos de reconhecimento molecular.

Os estudos de carboidratos dentro dos sistemas biológicos, ilustram que eles são envolvidos em várias funções biológicas fundamentais, tais como: reconhecimento de célula-célula e interações de agentes de células externas; estas interações podem iniciar eventos biologicamente benéficos, como: fertilização, respiração celular, crescimento e diferenciação celular (ex: durante a embriogênese) e respostas imunológicas, como também processos infecciosos prejudiciais como: inflamações, infecções viral e bacterial, e câncer. Carboidratos, com par de seqüências curtas são usados para levar informações biológicas, por exemplo: Os grupos sanguíneos humanos são diferenciados através de mudanças relativamente simples na estruturas de oligossacarídeo dos glicolipídeos (figura 7) (Osborn et al, 2003).

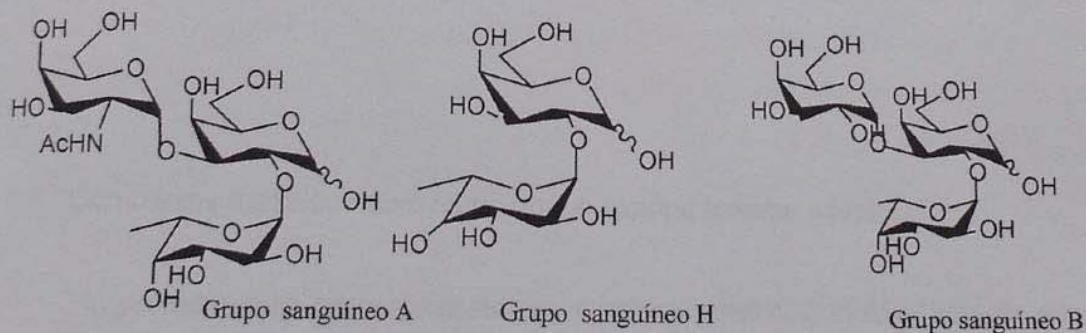


Figura 7

Algumas proteínas de superfície bacterianas demonstram interações específicas para carboidratos expressos em células humanas, e tais interações são uma parte essencial do caminho das infecções. Foi demonstrado que a administração de derivados de carboidratos sintéticos ou naturais podem romper este caminho infeccioso. Em tais casos, bactérias não são mais capazes de

interagir com as células dos hospedeiros. Um número de agentes anti-infecciosos ocorrem naturalmente, por exemplo: leite materno contém vários oligossacarídeos solúveis de glicoproteínas que permitem aos recém-nascidos desenvolver um mecanismo para interromper o processo infeccioso, (figura 8) (Osborn et al., 2003).

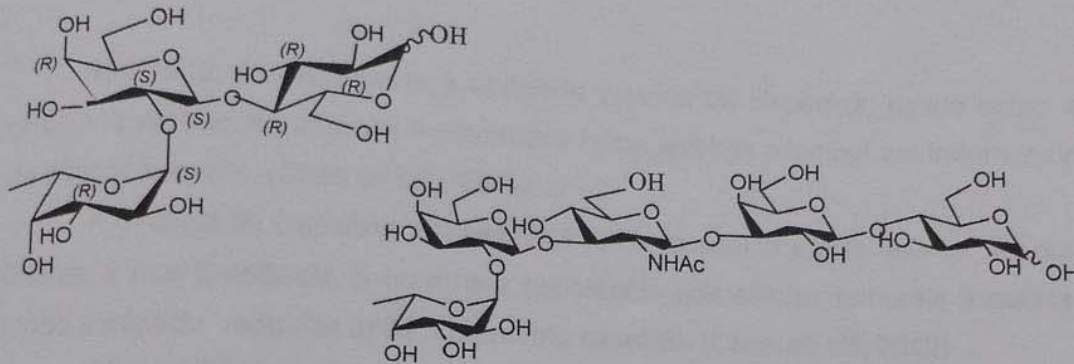


Figura 8 Exemplos de oligossacarídeos encontrados no leite materno

1.3. Complexos metálicos com carboidratos biologicamente ativos

O primeiro caso de carboidrato em complexo metálico biologicamente ativo foi descrito utilizando como metal o ouro. Os medicamentos auronofina e aurotioglicose (figura 9), conhecidos comercialmente como SOLGANAL e MYOCHRYSSINE, são utilizados no tratamento de Artrite Reumatóide. (GOODMAN e GILMAN, 1987).

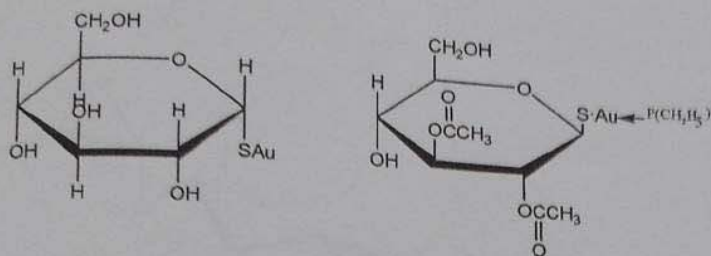


Figura 9 Estruturas da Aurotioglicose e Auronofina

Em 1960, foi descoberta a atividade tumoral da cisplatina, desde então a cisplatina vem sendo utilizada amplamente como a droga principal em tratamentos de câncer humano. (Chen et al, 2002)

A eficácia da cisplatina em terapia é limitada devido a dois fatores: um dos fatores é sua toxicidade, o outro é a resistência das células tumorais à platina, tendo a eficácia reduzida após tratamento repetido. (Chen et al, 2002)

Há um interesse particular em desenvolver complexos de platina com ligantes biologicamente importantes como carboidratos, por causa de sua reduzida toxicidade. O uso de carboidrato em complexo de platina no tratamento de quimioterapia de câncer tem sido pouco explorado, e uns poucos exemplos de complexos de platina de diamino dideoxi carboidrato (coordenação direta com grupos amino) tem sido descritos na literatura. (Chen et al, 2002)

Chen e colaboradores desenvolveram uma nova classe de análogos de cisplatina tendo carboidrato como substituintes. Na figura 10 é ilustrado um dos complexos descrito por estes autores que o denominaram de lacto-cisplatina. (figura 10)

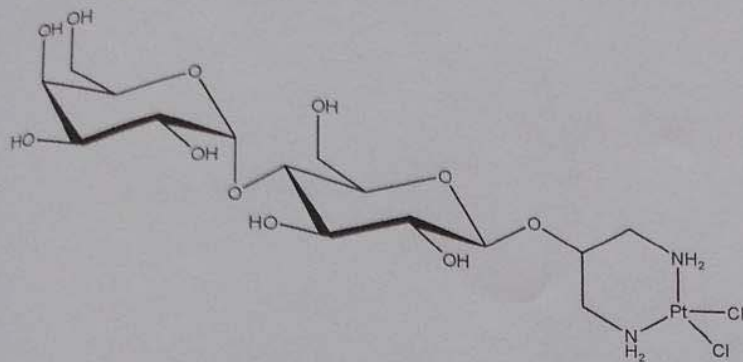


Figura 10. Estrutura da lacto-cisplatina

Utilizando ligantes similares aos descritos acima foram desenvolvidos complexos metálicos utilizando paládio (II). Esses complexos foram submetidos a testes antitumoral *in vivo* contra células leucêmicas, implantadas em ratos. O derivado com maltose (figura 11) obteve maior atividade antitumoral. (Budzińska et al, 2004)

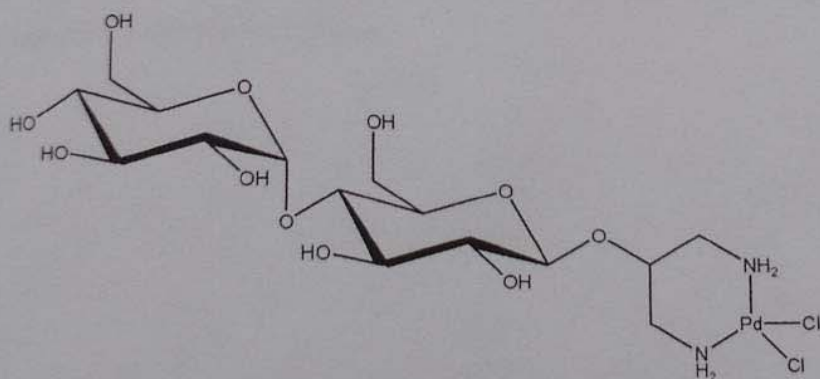


Figura 11

Junicke e colaboradores sintetizaram (2000) e caracterizaram o primeiro complexo de carboidrato neutro com platina (IV), utilizando o complexo de platina trimetritri (acetona) (figura 12).

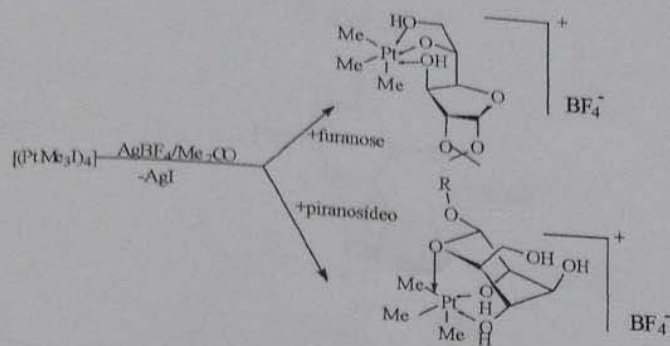
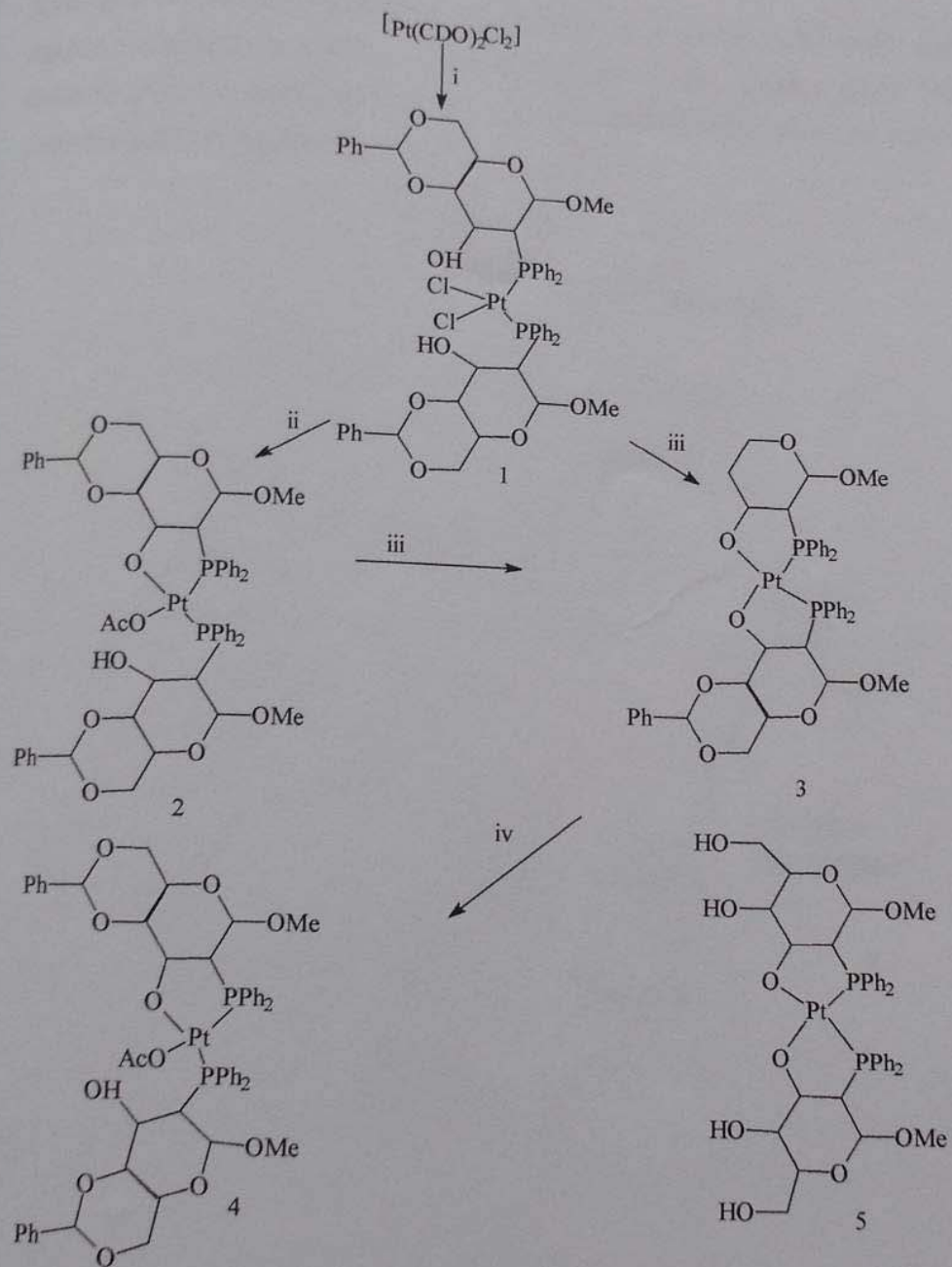


Figura 12

Shi e colaboradores sintetizaram uma série de complexos, utilizando ligantes de fosfina derivados de carboidratos, (figura 13). Esses complexos mostraram inibição contra células leucêmicas P388 superior a 60% numa concentração de 10^{-7} molar.



(ii) 2 equivalentes de H-mbpa em diclorometano; (ii) excesso de NEt_3 em dicloro metano;
 (iii) excesso de NaOMe em metanol; (iv) excesso de ácido acético em clorofórmio
 (v) 5% de solução aquosa de HClO_4

Figura 13

Junque e colaboradores (2000) sintetizaram complexos cisplatínicos a partir da reação 2,3-diaminoaldoses com o $K_2[PtCl_4]$ em solução aquosa (figura 14). Esses mesmos autores produziram complexos tipo dissacarídeo utilizando como metais platina e paládio (figura 15).

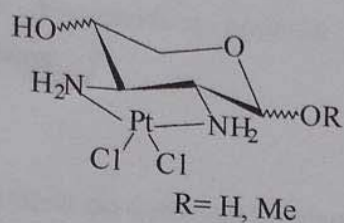


Figura 14

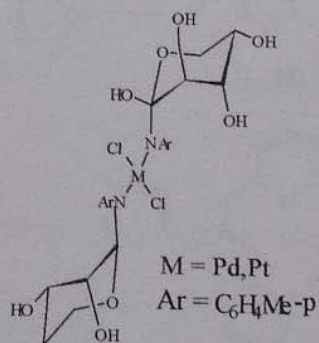


Figura 15

2- Objetivos

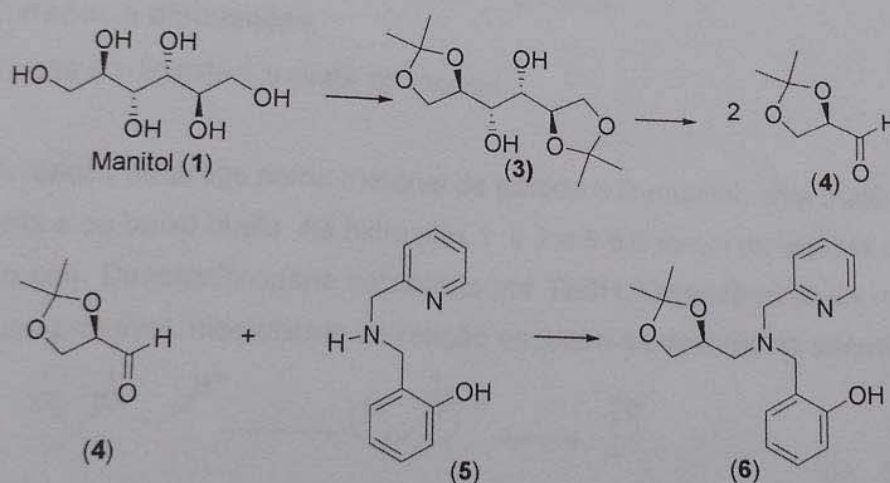
- 1) Fazer um breve levantamento bibliográfico sobre carboidratos, suas propriedades biológicas e sua presença em complexos metálicos.

2) Realizar a síntese de um potencial ligante utilizando como material de partida o D-Manitol.

3) Sintetizar dissacarídeos cujas unidades monossacarídeas são unidas mediante diaminas. Estes dissacarídeos poderão ser empregados na síntese de complexo metálicos

3. Estratégia de síntese

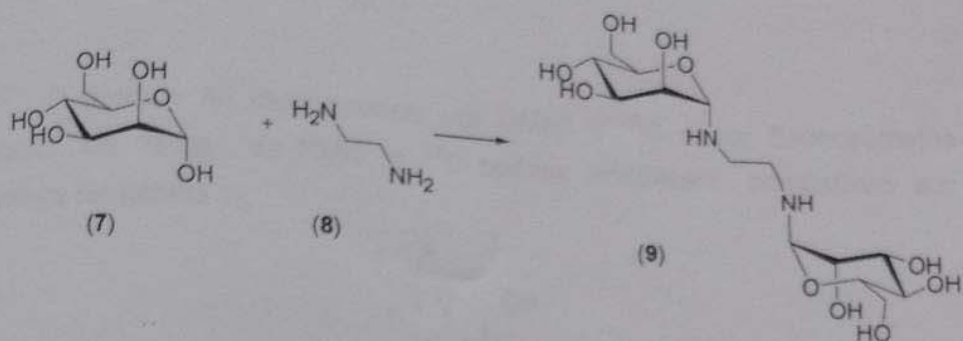
Para a síntese do ligante a partir do d-manitol foi planejado a seguinte rota de síntese.



Esquema 1 - Rota de síntese do ligante a partir do manitol

Para a síntese dos ligantes dissacarídicos foi utilizado um protocolo desenvolvido por Hayes e colaboradores que sintetizaram o dissacarídeo 9.

No presente trabalho esta metodologia de síntese foi estendido para os substratos: glicose e galactose.

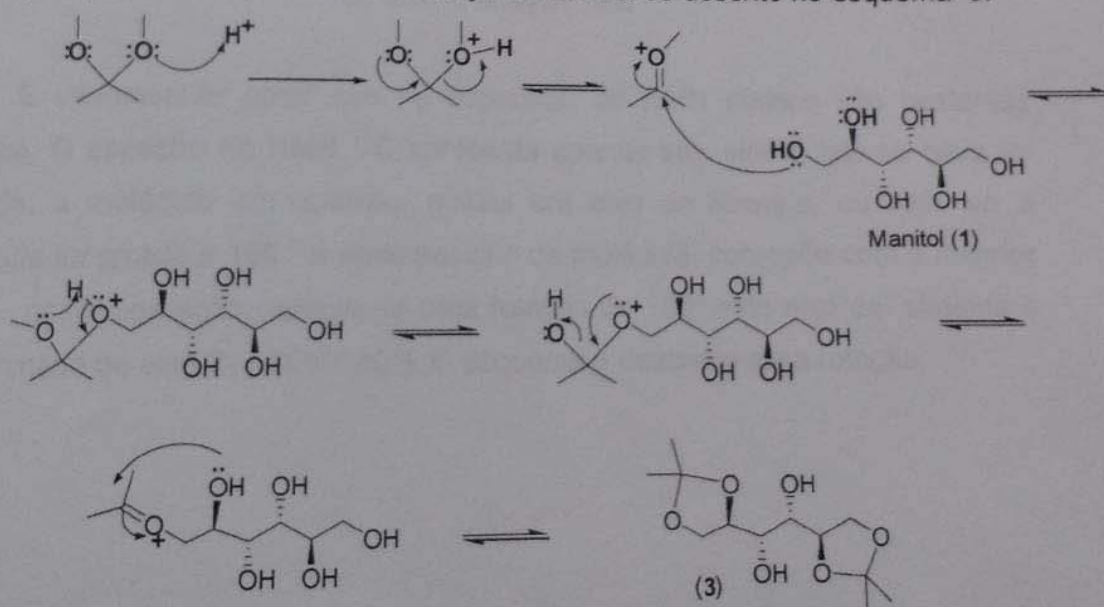


Esquema 2. Formação de dissacarídeo aminado

4- Resultados e discussões

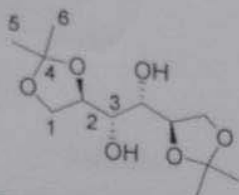
4.1. Síntese do ligante 6 a partir do manitol

A reação emprega como material de partida o D-manitol, uma matéria-prima abundante e de baixo custo. As hidroxilas 1 e 2 e 5 e 6 foram protegidas mediante a reação com Dimetoxipropano catalisada por TsOH. O rendimento da reação foi 38,3%, um provável mecanismo de reação encontra-se descrito no esquema 3.



Esquema 3

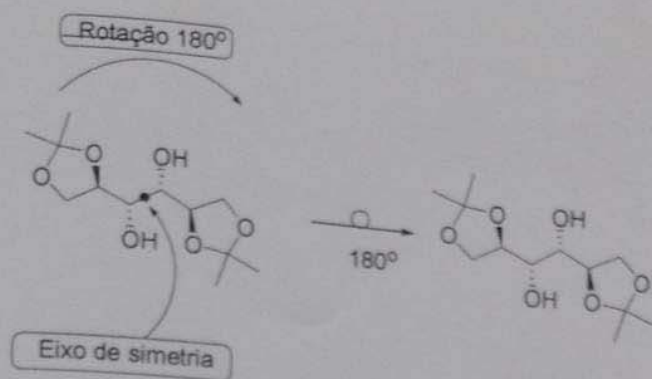
O produto foi caracterizado por RMN¹ e ¹³C e por Espectrometria de massas. Os dados de RMN¹ e ¹³C obtidos mostraram compatíveis aos da literatura ref (tabela 1).



posição	δ_c (ppm)	δ_c (ppm) Lit ref.
1	66,7	66,7
2	71,2	71,2
3	76,2	76,2
4	109,3	109,4
5	25,2	25,2
6	26,7	26,7

ref. Schmid & Bryant.1995

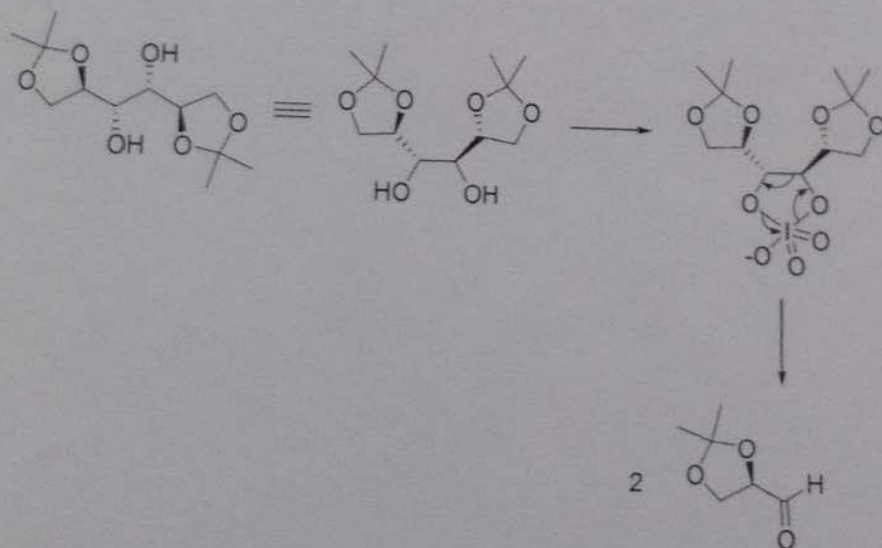
É interessante notar que os espectros de RMN obtidos são bastantes simples. O espectro de RMN ¹³C apresenta apenas seis sinais, isto se deve ao fato de, a molécula em questão, possui um eixo de simetria, ou seja, se a molécula for girada a 180° a nova posição da molécula sobrepõe com a anterior. Como nesta operação realizou-se uma rotação de 180° este eixo de simetria é denominado de eixo C₂ (360°/180°). O esquema 4 descreve essa rotação.



Esquema 4

De posse do acetonídeo foi realizada uma clivagem oxidativa utilizando como reagente o periodato de sódio obtendo o aldeído 4. O produto foi destilado a pressão reduzida obtendo um óleo incolor.

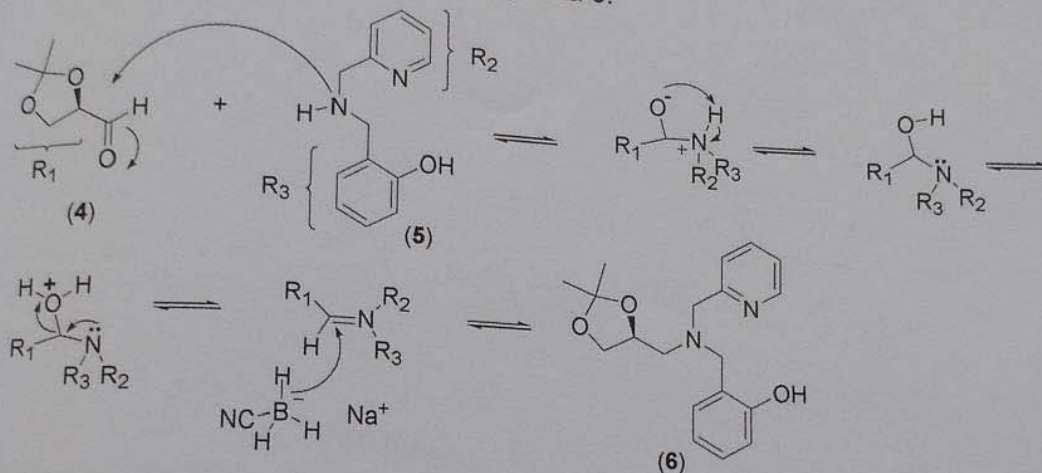
O espectro de RMN¹H do produto obtido apresenta entre outros sinais um singleto em 9,7 ppm, indicando a presença de aldeído. Outros sinais no espectro indicam a polimerização da substância devido a instabilidade do aldeído à temperatura ambiente. Um provável mecanismo encontra-se no esquema 5.



Esquema 5

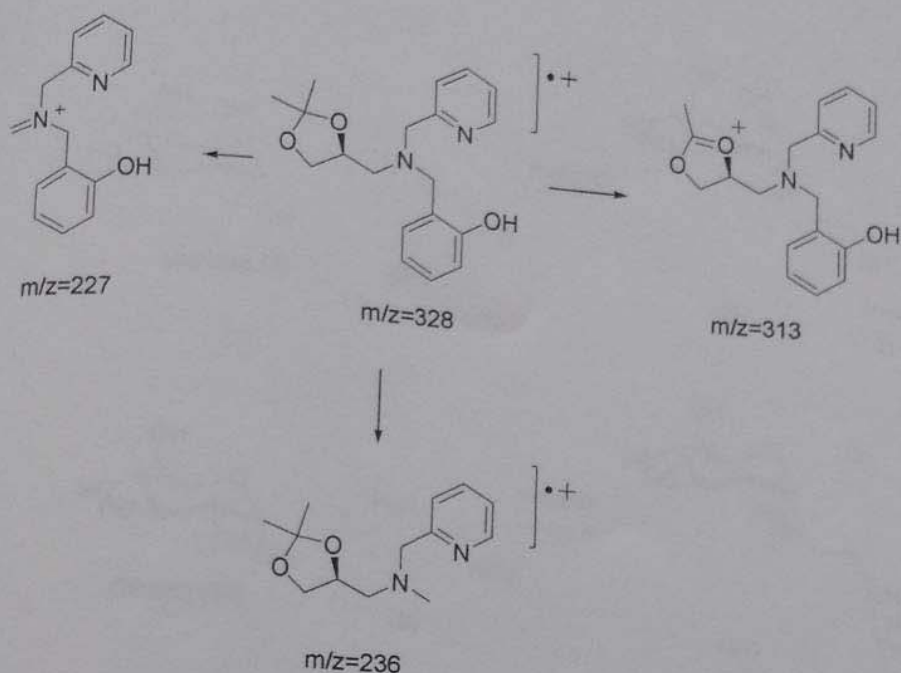
Finalizando a síntese do ligante 6, foi realizada uma reação de aminação redutiva utilizando como reagente a amina 5 e como agente redutor o cianoboridreto de sódio. Assim o tratamento do aldeído 4 pela amina 5, após 30

minutos de reação foi adicionado o cianoboroidreto de sódio, agitando à temperatura de 35°C observando-se a formação do ligante 6, que nestas condições experimentais o rendimento obtido foi baixo. O provável mecanismo de aminação reductiva está descrito no esquema 6.



Esquema 6

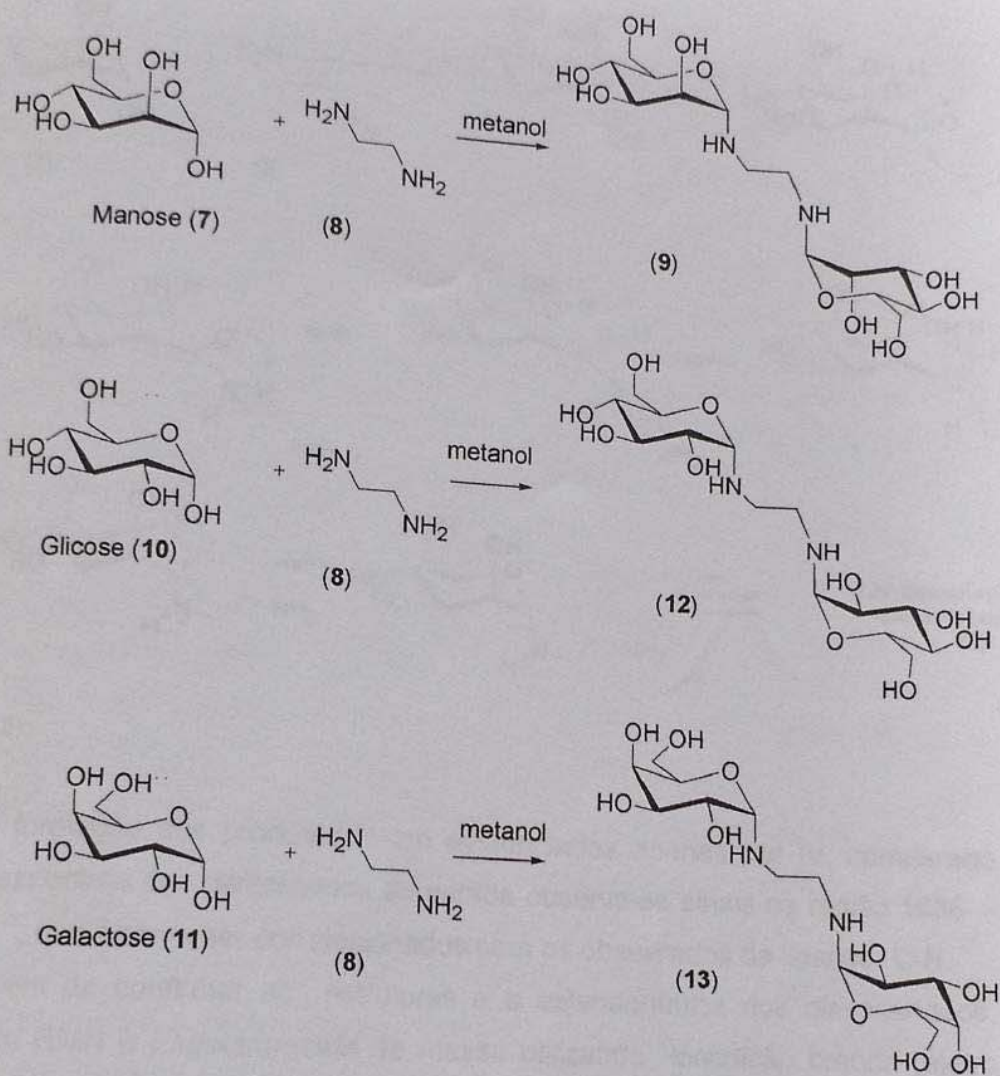
O ligante 6 foi caracterizado por espectrometria de massas. No espectro de massas não foi observado o íon molecular, $m/z=328$ (M^+ .) entretanto observa-se sinal relativo a perda de metila $m/z= 313$ ($M-15$). Outros sinais confirmam a estrutura do composto. No esquema 7 é descrito uma proposta de fragmentação .



Esquema 7. Proposta de fragmentação para o composto 6

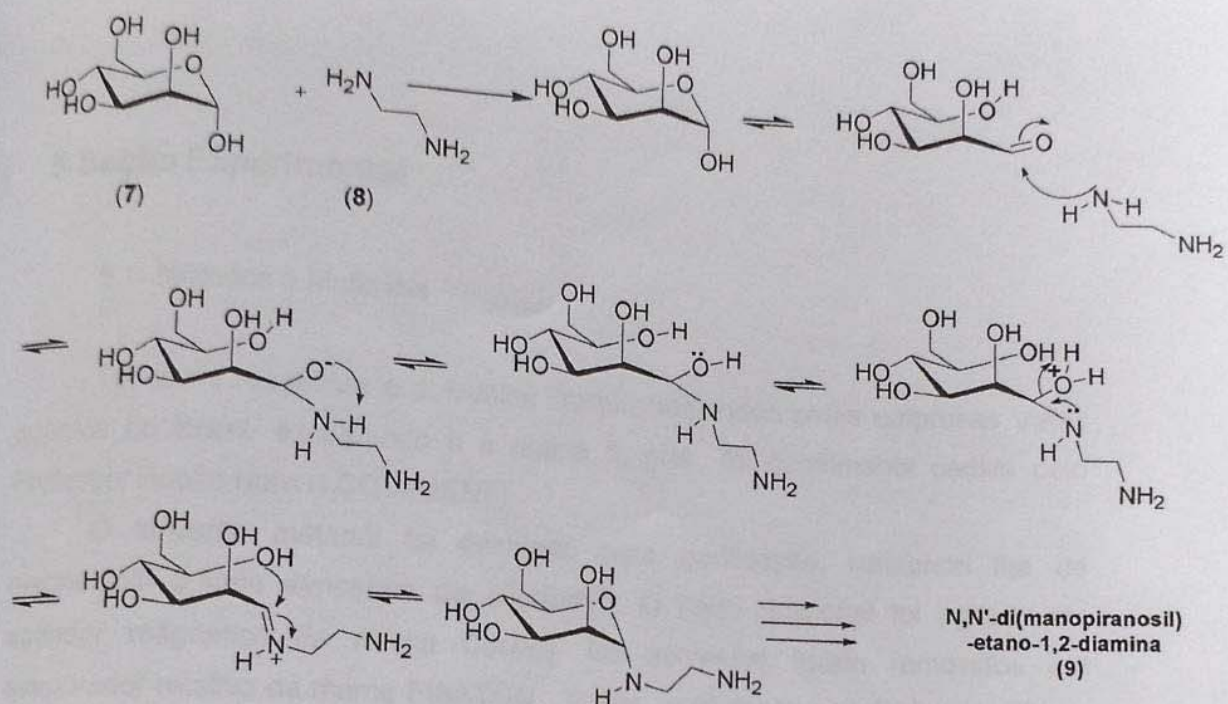
4.2- Formação de Dissacarídeo Aminado

Como descrito no esquema 8 os substratos manose, glicose e galactose foram tratados com etileno diamina em metanol anidro, obtendo produtos sólidos de cor branca que na presença de sulfato de cobre desenvolveu uma coloração azul indicando a presença de amina. Os rendimentos das reações com manose, glicose e galactose foram 82,5%, 85,9%, 83,6% respectivamente.



Esquema 8 formação de disacarídeos aminados

Um provável mecanismo está descrito no esquema 9.



Esquema 9

A formação dos produtos foram evidenciados apenas por IV, comparado com os espectros dos carboidratos de partida observa-se sinais na região $1636-1656\text{ cm}^{-1}$, que podem ser correlacionados com os observados da ligação C-N.

A fim de confirmar as estruturas e a estereoquímica dos dissacarídeos, técnica de RMN e Espectrometria de massa utilizando ionização branda (eletro spray e ionização química) serão necessárias.

5-Seção Experimental

5.1- Métodos e Materiais

Todos os reagentes e solventes foram adquiridos pelas empresas Vetec química do Brasil, excetuando o a amina 5, que foi gentilmente cedida pelo Professor Adolfo Horn (LCQUI/UENF)

O solvente metanol foi destilado para purificação, utilizando fita de magnésio/ I_2 e uma atmosfera de nitrogênio. O meio reacional foi agitado via agitador magnético da marca Corninj. Os solventes foram removidos em evaporador rotativo da marca FISATON. Todas as sínteses sensíveis a umidade, os materiais foram completamente isentos de umidade, sendo secos em estufa por 6 horas à 130°C para não comprometer a reação de síntese.

Utilizou-se como eluente para as cromatografias CCD e coluna o hexano, hexano acetato à 20% e clorofórmio em metanol em várias proporções.

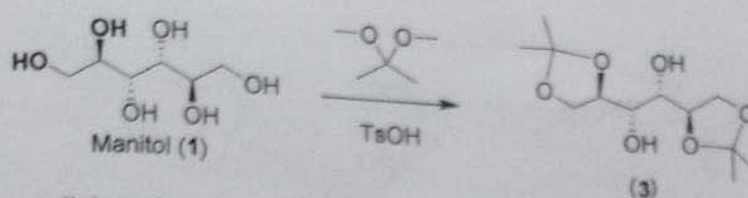
As reações e purificação foram acompanhadas por CCD utilizando cromatofolhas de alumínio com gel de sílica 60 GF₂₅₄ como fase estacionária. Foram reveladas em solução alcoólica de H_2SO_4 40% com posterior aquecimento.

A purificação do ligante 6 foi feita com cromatografia em coluna utilizando sílica gel MERCK 60 (0,063- 200mm)

A análise de espectrometria de massa foi realizada em cromatógrafo à Gás acoplado com espectrômetro de massas (CG-EM) da marca SHIMADZU modelo QP5050A (LCQUI-UENF), empregando a técnica de impacto de elétrons.

Os espectros de ^1H e ^{13}C do composto 6 foi obtido em espectrômetro JEOL (LCQUI-UENF) com frequência de 400 MHz para o ^1H e 100 MHz para o ^{13}C .

5.2- Síntese do dicetonídeo do manitol 3



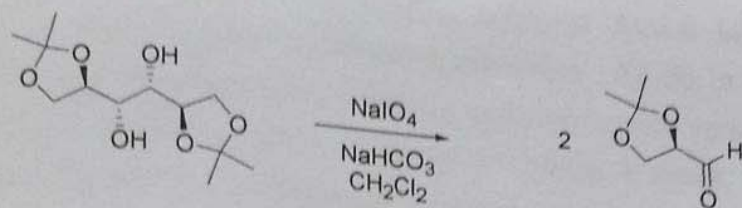
Foram adicionados 20g de manitol, 50ml de DMF, 40ml de DMP, 0,1g de Ácido-4-Toluenosulfônico, a reação foi aquecida a temperatura de refluxo, sob atmosfera de nitrogênio e agitada por 24 horas. Após temperatura foi adicionado 1ml de trimetilamina e 200ml de acetato de etila. A solução resultante foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (3x volume de 30ml). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrado em rotoevaporador. O produto sólido obtido foi seco em temperatura ambiente. Recristalizou-se com 300ml de hexano aquecido (até temperatura de ebulição), observando a formação dos cristais. Filtrou-se à vácuo, lavando com hexano gelado. Secou-se em temperatura ambiente obtendo um sólido de cor branca de peso 11,0312g (0,06 mol), perfazendo um rendimento de 55,15%. O ponto de fusão à temperatura de 132 °C degrada o produto.

Dados espectrais

RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃, 25 °C), δ (ppm): 1,36 (s, 6H); 1,42 (s, 6H); 2,75 (d, 2H); 3,98(dd, 2H, J=6,2 J=8,4); 3,75 (t, 2H); 4,12 (dd, 2H, J =5,1, J=8,4); 4,18 (m, 2H)

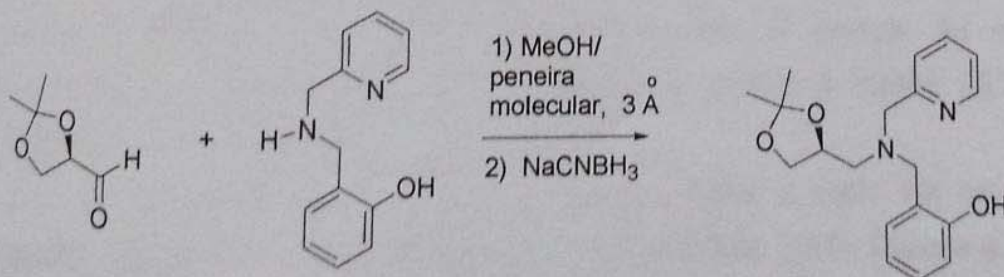
RMN ¹³C 400MHz (CDCl₃, 25°C), δ (ppm): 25,16 (CH₃), 26,68 (CH₃), 71,16(CH), 76,19 (CH), 76,67 (CH), 76,99 (CH), 77,3 (CH), 109,3 (C)

5.3- Reação de oxidação do diacetoneídeo pelo periodato de sódio



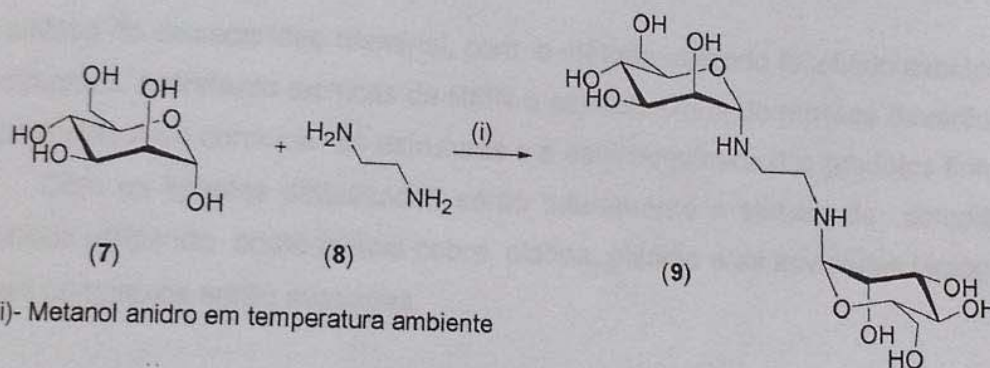
Foram adicionados 18,0111g periodato de sódio (0,084mols), 110ml diclorometano, 4,4124ml solução saturada de bicarbonato de sódio. A mistura reacional foi aquecida à temperatura de 35°C e agitada por 2 horas. Após adicionou-se 5,52g de sulfato de magnésio anidro, 11,0312g do diacetoneídeo e agitou-se a reação mistura por mais 20 minutos, a reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD) utilizando cromatofolha de alumínio em sílica gel. Realizou-se uma destilação do produto utilizando como solvente metanol anidro, no qual o produto foi destilado à pressão de 30 mmHg com uma temperatura entre $67-73^\circ\text{C}$. Sendo recolhido em banho de gelo. Foi obtido um óleo incolor de massa 8,6825g com rendimento de 43,41%.

5.4- Reação de aminação reductiva



Foram adicionados 6,1968g peneira molecular 3A-4-8 MESH, 500mg (0,079mmol) do aldeído, 150mg (0,079mmol) da amina, 0,02g (0,079mmol) de NaBH_3CN , 10ml de Metanol anidro, a mistura permaneceu sob agitação por 24h. A reação foi monitorada por CCD. Filtrou-se o produto à vácuo, lavando com metanol gelado. Concentrou-se em rotoevaporador, obtendo um óleo de coloração marrom, cuja a massa 7,6509g com rendimento de 38,25%. O produto foi armazenado em geladeira.

5.5-Reação do dissacarídeo aminado



Foram adicionados etilenodiamina (0,4ml, 6,48 mmol; dissolvidos em 14 ml de metanol anidro, sendo agitada por cinco minutos em temperatura ambiente), 2,20g de D-manose (12,06 mmol), a mistura permaneceu sob agitação por 24 horas à temperatura ambiente. A reação foi monitorada por CCD. Filtrou-se à vácuo, lavando o produto com metanol gelado. O produto foi secado à temperatura ambiente, obtendo um sólido de cor branca de massa 1,8155g com rendimento de 82,52%.

O produto foi armazenado em frasco escuro e posto em geladeira. O mesmo procedimento foi utilizado para os carboidratos (+) D- Glicose e para a D-Galactose.

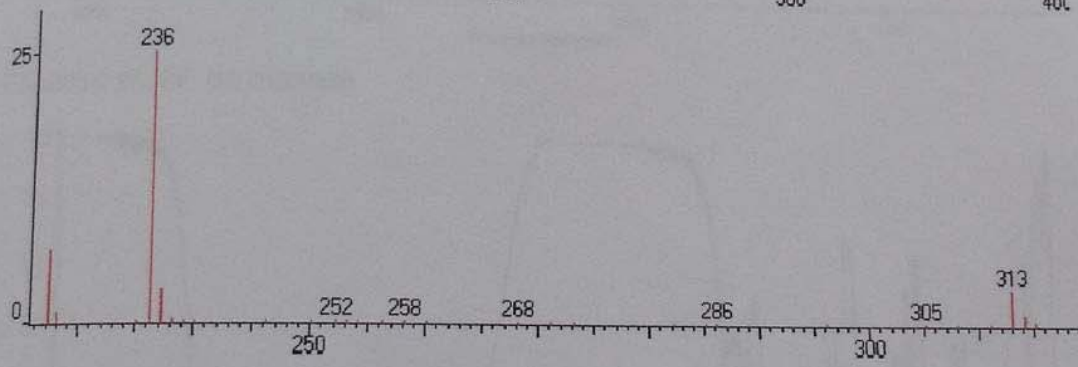
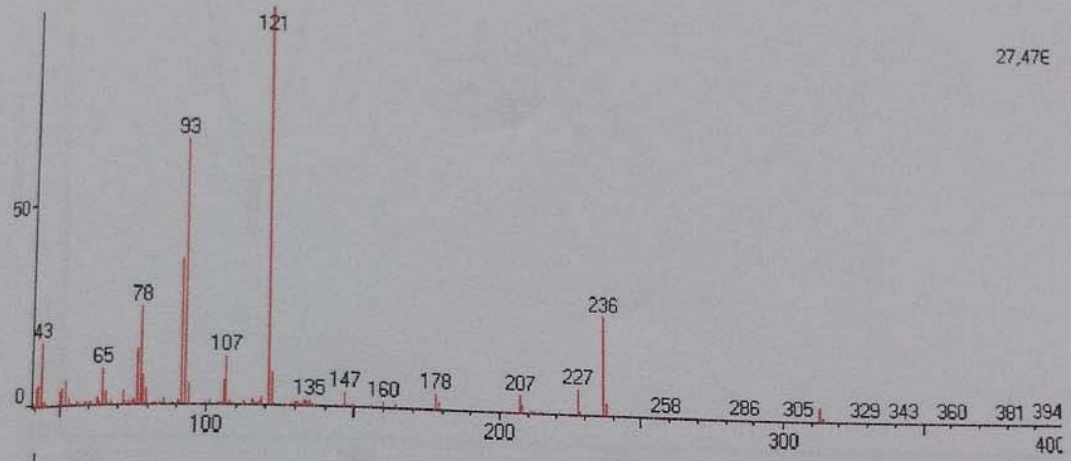
6-Conclusão

Foi constatado através das técnicas de caracterização (RMN, Espectrometria de massas) que foi possível obter o produto desejado a partir do manitol, porém o sistema de obtenção do produto deve ser aprimorado para que obtenha um melhor rendimento.

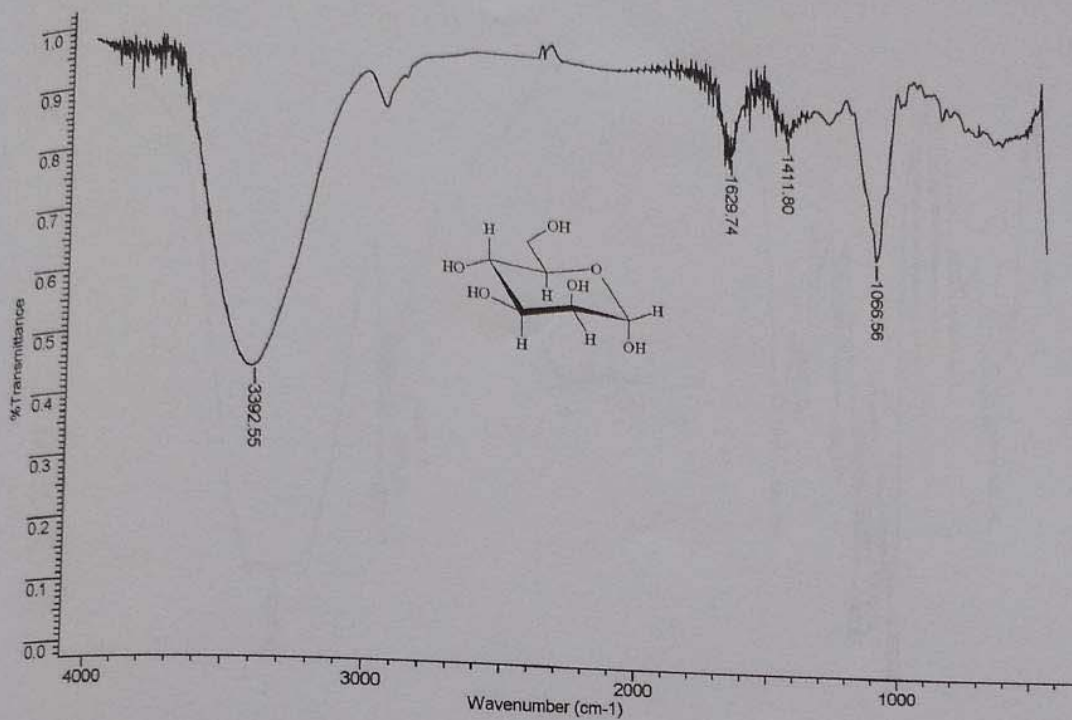
Na síntese do dissacarídeo diaminal, com o método utilizado foi obtido excelentes rendimentos, entretanto técnicas de RMN e espectrometria de massas deverão ser empregadas para confirmar as estruturas e a estereoquímica dos produtos finais.

Com os ligantes sintetizados serão futuramente a síntese de complexos metálicos utilizando como metais cobre, platina, paládio e as atividades biológicas destes complexos serão avaliadas.

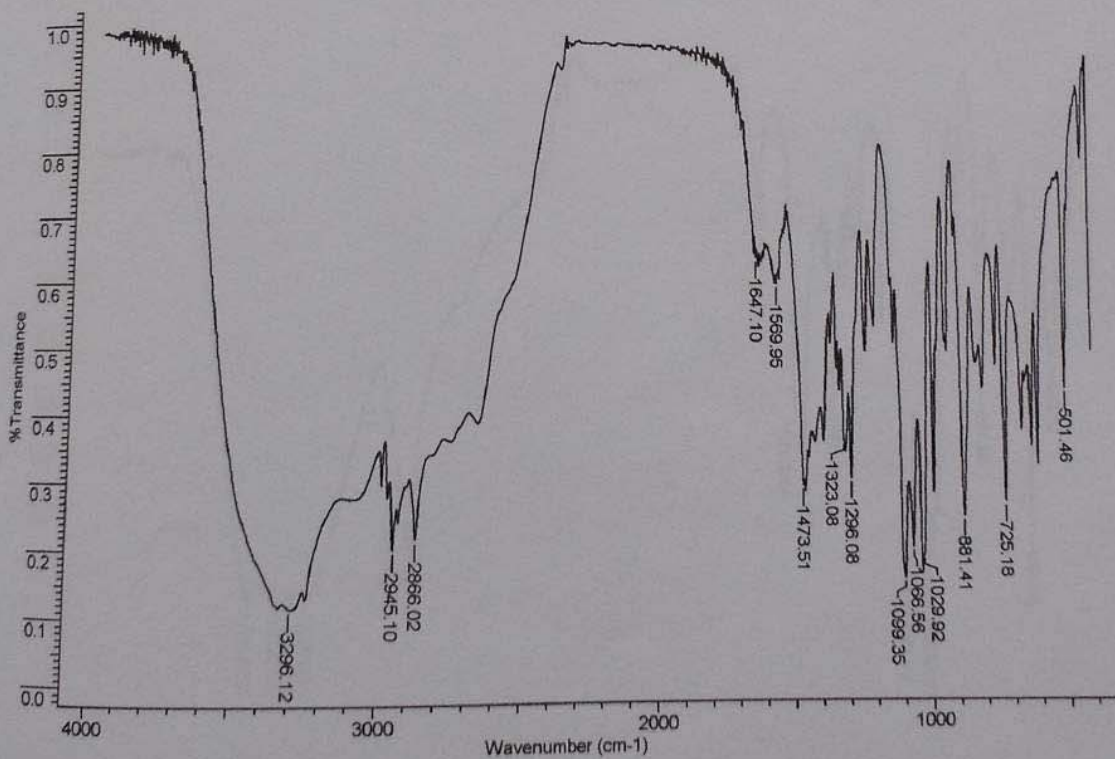
7-Anexo



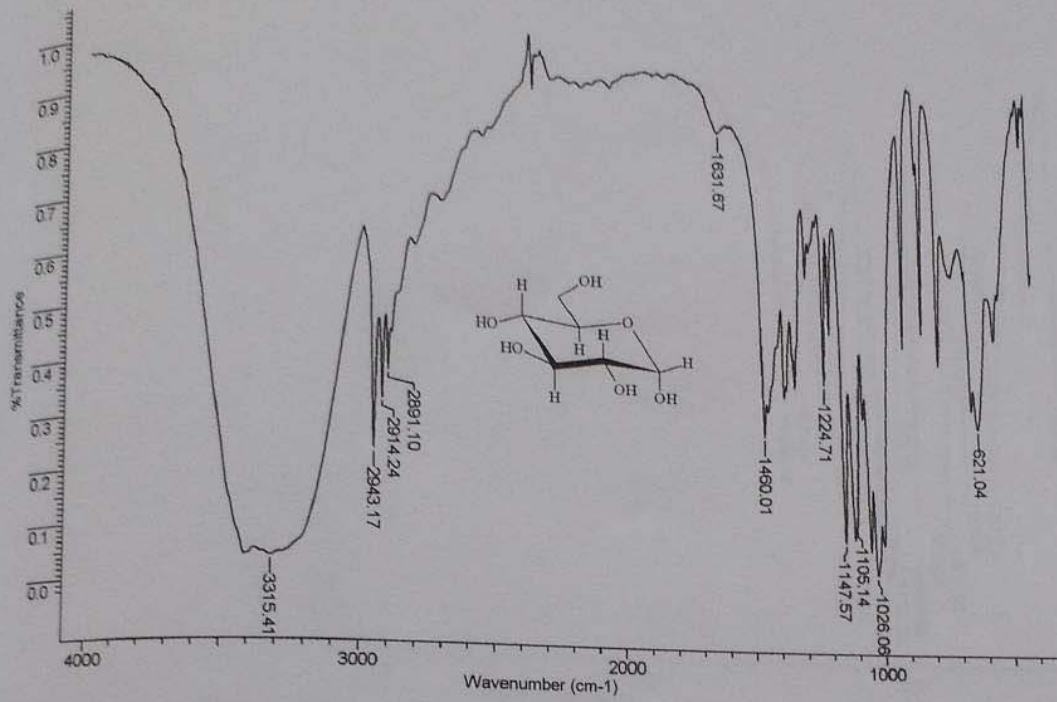
Espectro de massas do ligante 6



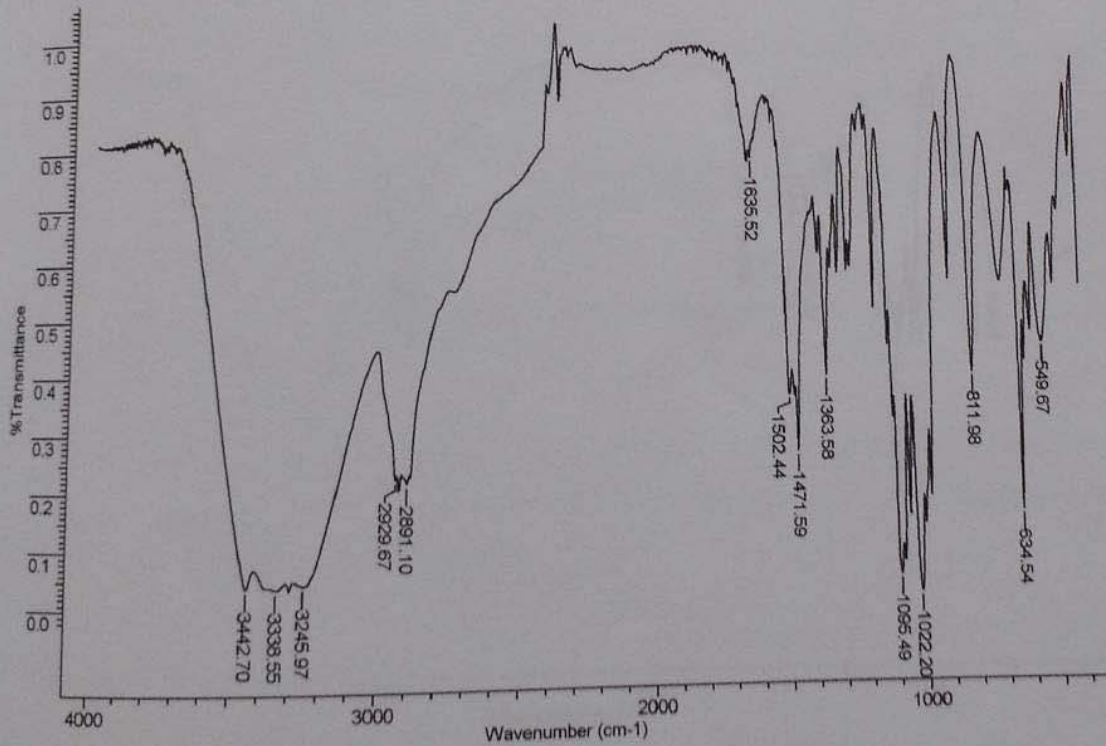
Espectro de IV da manose



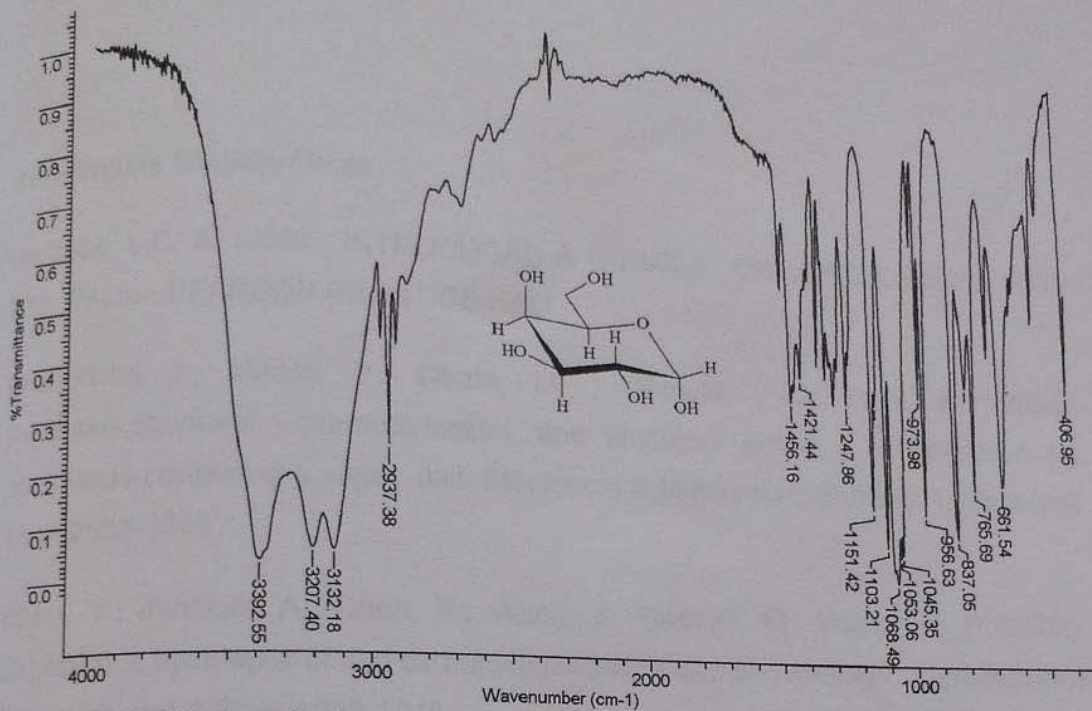
Espectro de IV de N,N'-di(D-manopiranosil)-etano-1,2-diamina



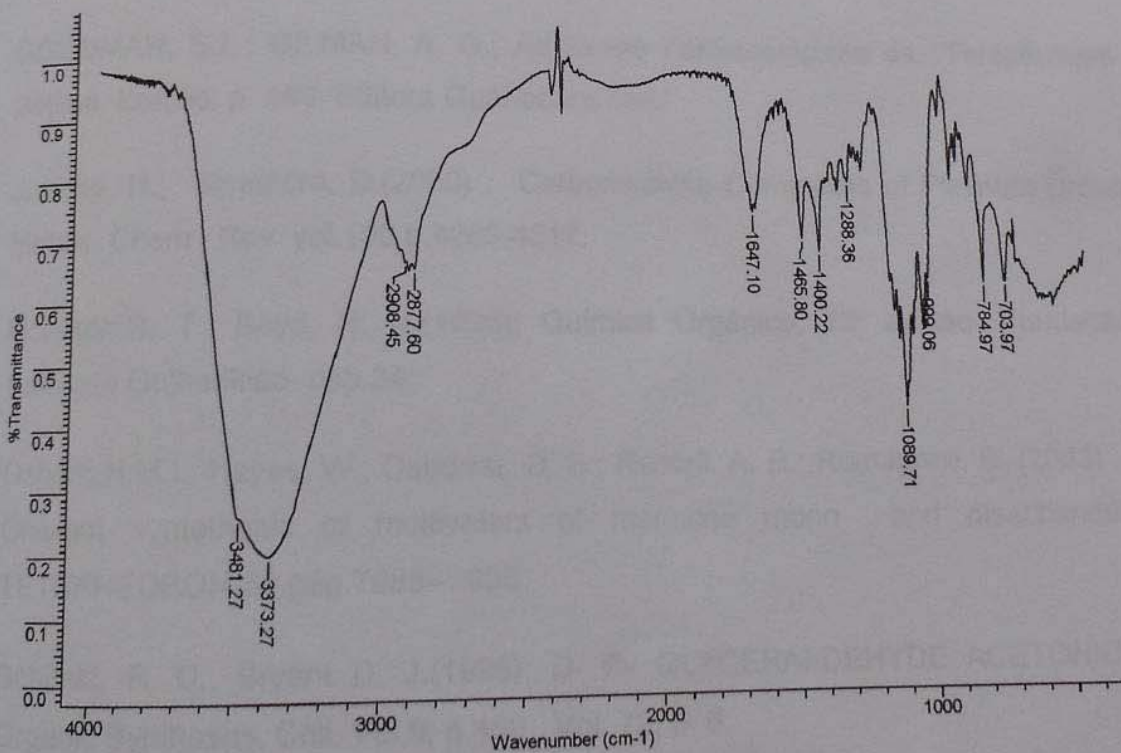
Espectro de IV da glicose



Espectro de IV de N,N'-di(D-glicopiranosil)-etano-1,2-diamina



Espectro de IV da galactose



Espectro de IV de N,N'-di(D-galactopiranosil)-etano-1,2-diamina

Referências Bibliográficas

- Barbosa, L.C. A. (2004), INTRODUÇÃO À QUÍMICA ORGÂNICA, Editora UFV- São Paulo- PEARSON PRENTICE HALL
- Brudzińska, I.; Mikata, Y.; Obata, M. ; Ohtsuki, C.; Yano, S. (2004); Synthesis, structural characterization, and antitumor activity of palladium (II) complexes containing a sugar unit. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* vol. 14 p. 2533-2536.
- Chen, Y.; Janczuk, A.; Chen, X.; Wang, J.; Ksebati, M.; Wang, G. P (2002). Expedient syntheses of two carbohydrate-linked cisplatin analogs. *Carbohydrate Research* vol. 337, p. 1043-1046.
- GOODMAN, S.L.; GILMAN, A. G.; *As Bases Farmacológicas da Terapêuticas*. Sétima Edição. p. 469. Editora Guanabara 1987
- Junicke, H.; Steinborn, D.(2000) . Carbohydrate Complexes of Platinum-Group Metals. *Chem .Rev* vol.100 p.4283-4317.
- Morrison, R. T.; Boyd, R. N.(1996); *Química Orgânica*, 13º edição- Fundação Calouste Gulbenkian- cap.34;
- Osborn, H.M.I.; Hayes, W.; Osborne, D. S.; Rastall, A. R.; Romagnoli, B. (2003) . . One-pot synthesis of multivalent of mannose mono and disaccharides. *TETRAHEDRON*-59 pág.7983--7996
- Schimid, R. D., Bryant D. J.(1998); D- @- GLYCERALDEHYDE ACETONIDE, *Organic Syntheses, Coll. Vol.9*, p.450 , *Vol. 72*, p. 6.

Shi, J. C.; Yeng, C. H.; Wu, D. X.; Liu, Q. T.; Kang, B.S. (1999). Chiral Phosphine Ligands Derived from Sugars. 16. Design and Synthesis of Platinum Anticancer Compounds with Carbohydrate Ligand Organometallics , vol. 18 p.3796-3801