

1- INTRODUÇÃO

1.1. Carboidrato

Carboidratos pertencem a classe de moléculas biológicas mais abundantes na natureza. São quimicamente mais simples que os nucleotídeos e aminoácidos, formados apenas por átomos de hidrogênio, carbono e oxigênio, cuja fórmula geral é $(CH_2O)_n$ onde que $n \geq 3$. As unidades básicas de um carboidrato são denominadas de monossacarídeos. 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. Contendo um grupo aldeído, chama-se aldose; contendo um grupo cetônico, chama-se cetose. Em relação ao número de átomos de carbono que contém um monossacarídeo podemos chamá-los de: triose, tetrose, pentose, hexose, etc.

A maioria dos monossacarídeos existentes na natureza são pentoses ou hexoses. As hexoses mais importantes são: D-glicose, D-galactose, D-manose e D-frutose (Morrison, 1996).

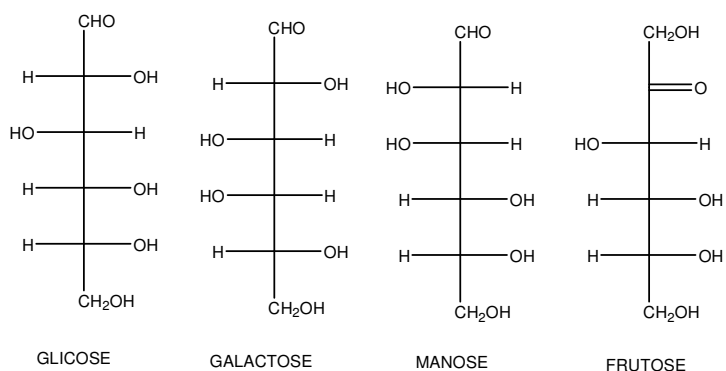


Figura 1- Estruturas acíclicas das Hexoses mais importante

Entre as pentoses as mais importantes são: D-ribose, D-arabinose e D-xilose.

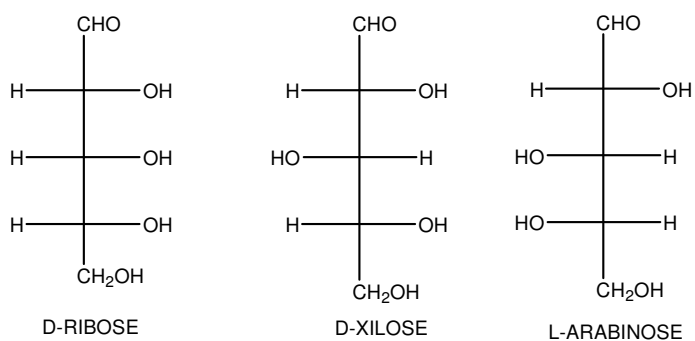


Figura 2- Estruturas acíclica das Pentoses mais importantes

Os Aldeídos e as Cetonas reagem com álcool formando hemiacetais. Como os carboidratos possuem uma função carbonílica e diversos grupos OH, essa reação ocorre naturalmente. Normalmente a estrutura cíclica formada apresenta anel de cinco ou seis membros.

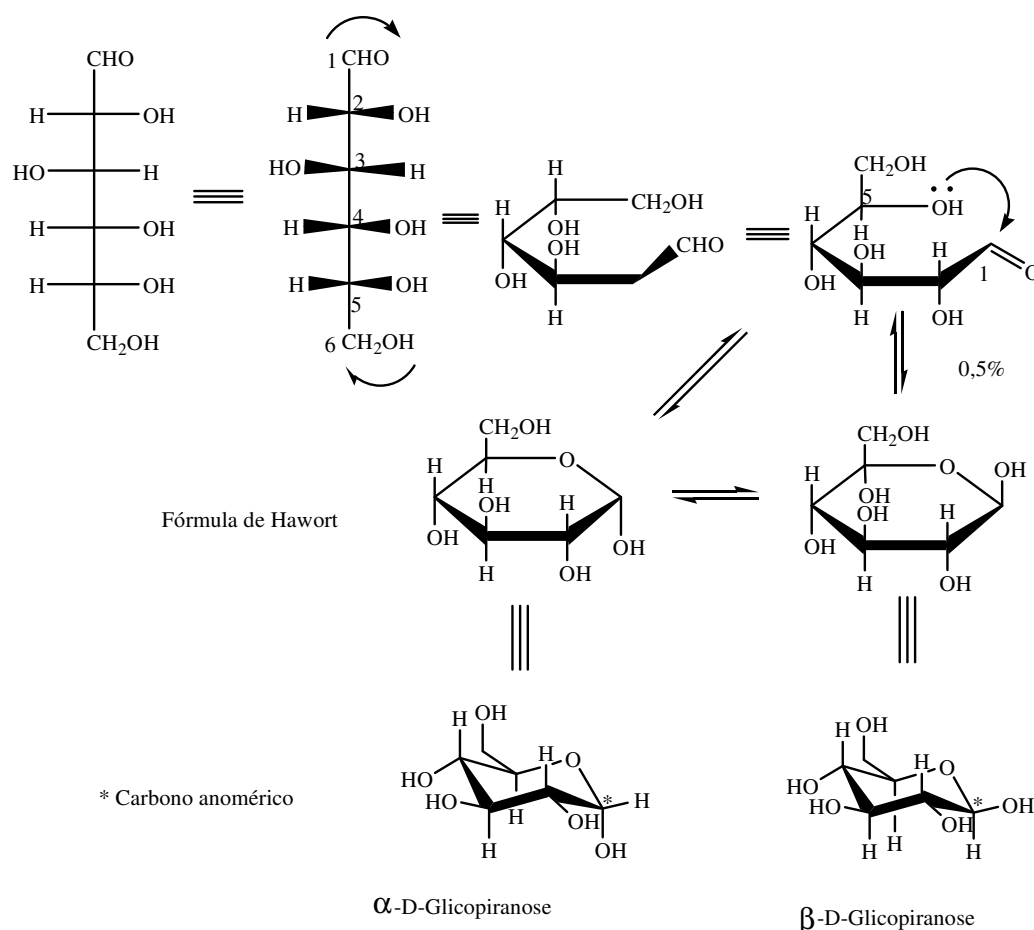


Figura 3- Formas cíclicas e acíclicas da Glicose

Observando a estrutura da glicose vemos que a hidroxila no carbono 5 (C-5) se liga à carbonila formando a estrutura com anel de seis membros, denominado piranose (Figura 3). 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. (Barbosa, 2004).

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 (Figura 4, p.3) (Barbosa, 2004).

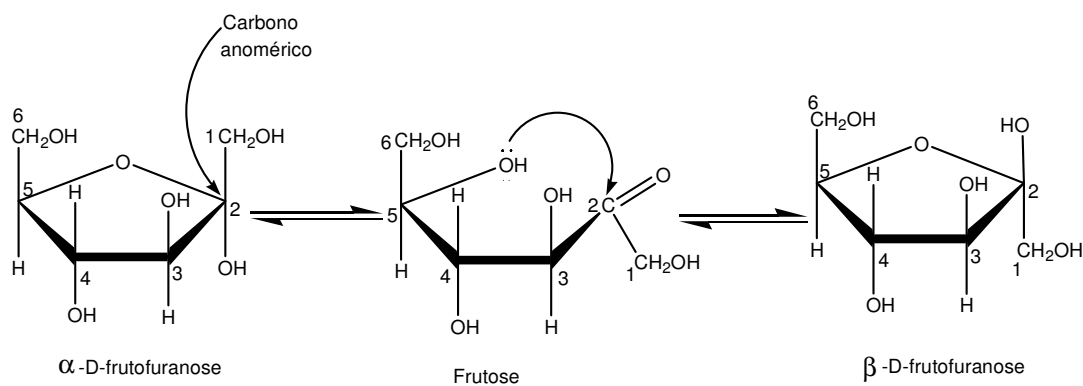


Figura 4 - Formas anoméricas da Frutose

A união de dois monossacarídeos dá 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, ocorrendo no processo eliminação de uma molécula de água e formação de um acetal (Figura 5). (Voet, 2002).

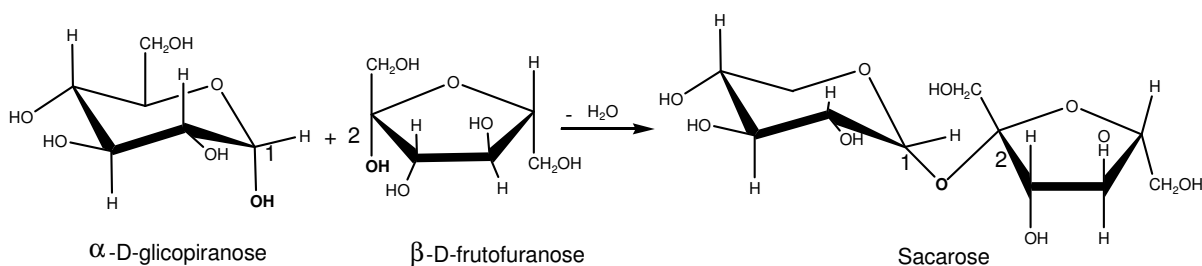


Figura 5- Formação da Sacarose

Outro dissacarídeo muito comum é a lactose, principal açúcar encontrado no leite de mamíferos. Também é formada por uma ligação da hidroxila do carbono 1 da β -D-galactopirranose com a hidroxila do carbono 4 da D-glicopirranose (Figura 6, p. 4) (Barbosa, 2004).

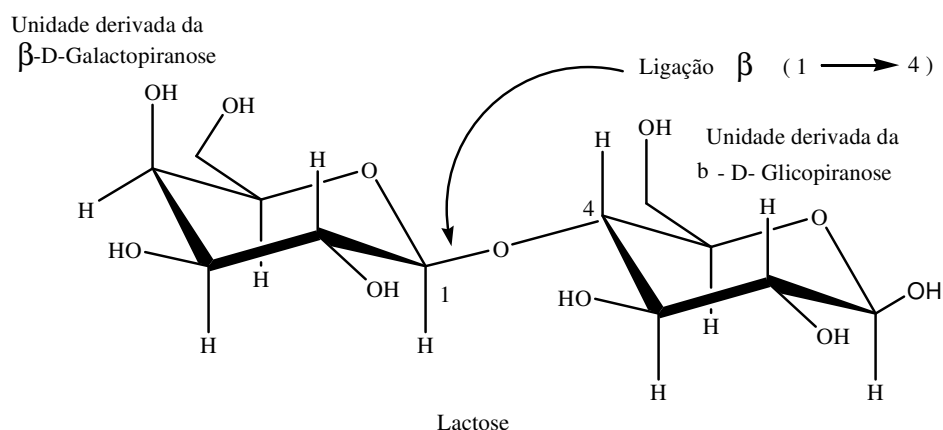


Figura 6- Estrutura da Lactose

Várias unidades de monossacarídeos dão origem aos 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. Os polissacarídeos amilose e celulose, são polímeros lineares da glicose, e sua diferença está na estereoquímica. (Barbosa, 2004).

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 7, p. 5) (Bruice, 2004).

As enzimas digestivas dos seres humanos não são capazes de hidrolisar as ligações β (1 \rightarrow 4) da celulose, por isso a celulose não serve de alimento, como o amido (Voet, 2002).

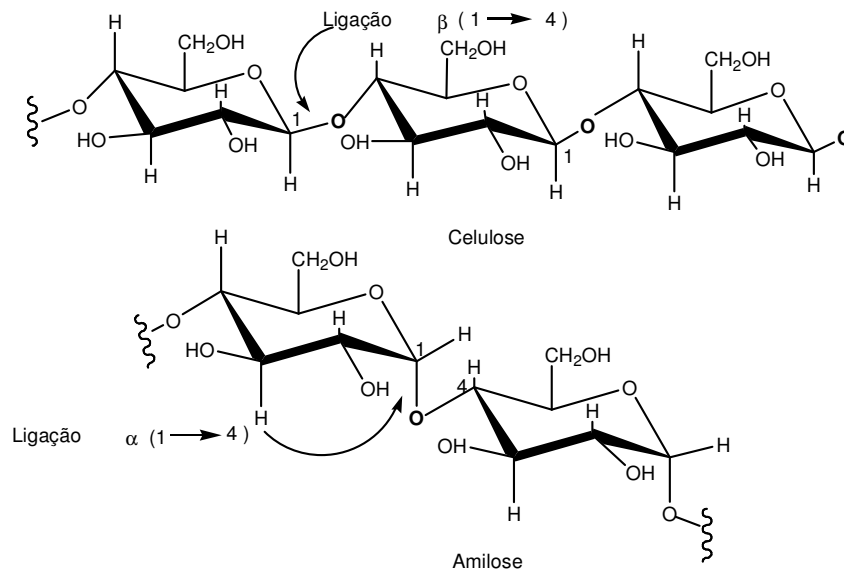


Figura 7- Estrutura da Amilose e Celulose

A amilopectina também é um polímero da α -D-glicose, sendo formada por ligações $\alpha(1 \rightarrow 4)$, sendo uma molécula ramifica na ligação $\alpha(1 \rightarrow 6)$ a cada 24 e 30 resíduos, como mostra a Figura 8. (Voet, 2002).

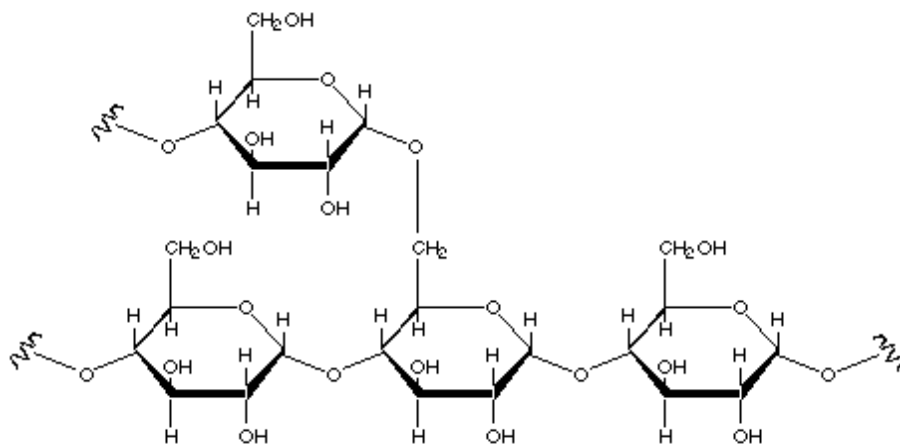


Figura 8- Estrutura da Amilopectina

O glicogênio é um polissacarídeo de reserva animal, está presente em todas as células, porém é mais abundante no fígado e no músculo esquelético. A estrutura primária do glicogênio é similar à amilopectina, sendo que o glicogênio

é mais ramificado, com pontos de ramificações a cada 8 e 12 resíduos de glicose. Na Figura 9 está representada a estrutura do glicogênio (Voet, 2002).

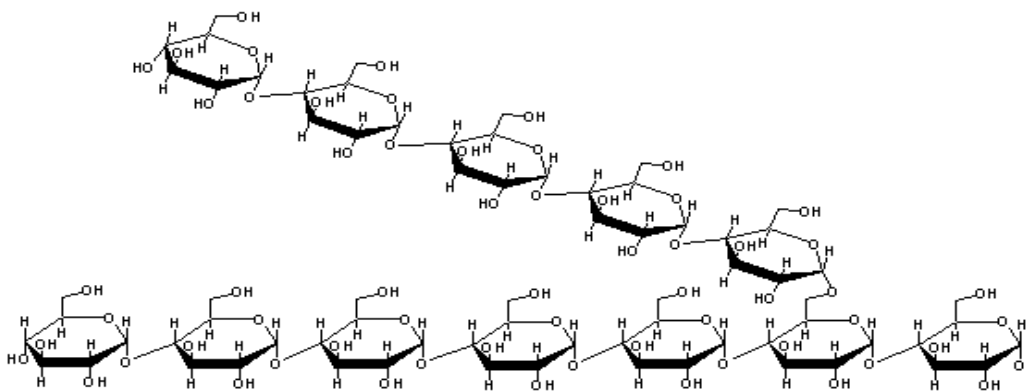


Figura 9- Estrutura do Glicogênio

1.2. Função Biológica dos Carboidratos

No início do século XX, quando pensava-se que os carboidratos tinham uma função simples no sistema biológico, como armazenamento de energia. Estudos avançados desses compostos permitiram descobrir outros eventos biológicos relacionados aos carboidratos como reconhecimento e sinalização celular, tornando possível entender os mecanismos moleculares envolvidos em algumas doenças causadas por deficiência ou ausência destas moléculas. Os carboidratos estão presentes nas superfícies externa das membranas celulares como glicoproteínas (quando ligados a proteína), glicolípido (quando ligados a lipídios) ou proteoglicanos (quando está na forma de glicosaminoglicanos um tipo de polissacarídeo unido a proteínas) (Lehninger, 1995).

Os carboidratos participam de outros eventos biológicos tais como: fertilização, respiração celular, crescimento e diferenciação celular (ex: durante a embriogênese) e respostas imunológicas, como também processos infecciosos prejudiciais como: inflamações, infecções virais e bacteriana, e câncer. (Lehninger, 1995).

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 glicolípídeos (Figura 10). (Osborn et al., 2003).

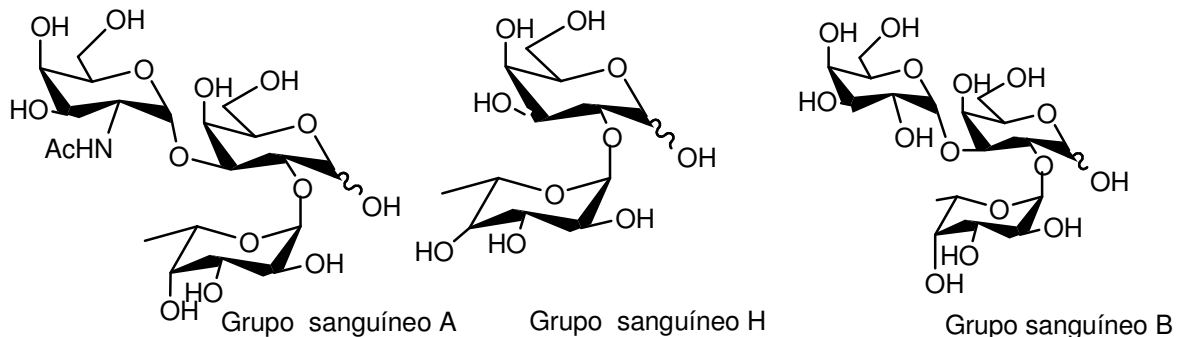


Figura 10- Oligossacarídeos presentes nos antígenos do sistema ABO dos grupos sanguíneos humanos

Algumas proteínas de superfície bacterianas demonstram interações específicas com carboidratos presentes nas membranas de células humanas, tais interações é uma parte essencial no mecanismo das infecções. Foi demonstrado que a administração de derivados de carboidratos sintéticos ou naturais pode interromper o processo 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 presentes em glicoproteínas que previne os recém-nascidos de desenvolver alguns processo infeccioso, (Figura 11) (Osborn et al., 2003).

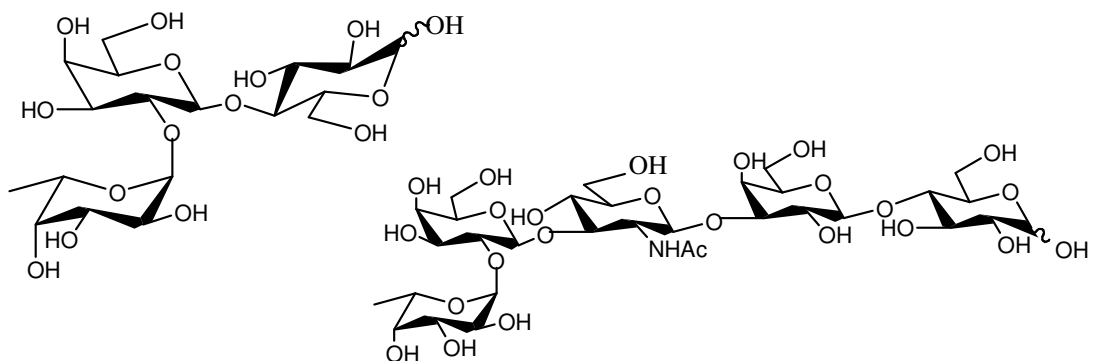


Figura 11 - Exemplos de Oligossacarídeos encontrados no leite materno

Alguns carboidratos atuam em enzimas chamadas glicosidase. Essas enzimas desempenham um papel importante no sistema biológico. Uma das classes de carboidrato que inibe as glicosidase são aza-açúcares, um análogo de monossacarídeos onde o oxigênio do anel é substituído pelo nitrogênio. Os inibidores aza-açúcar mais importantes são os alcalóide poliidoxilados derivados de piperidina, pirrolidina e indolizidinas, encontrados naturalmente em plantas ou microorganismos.

O primeiro aza-açúcar descrito foi a substância nojirimicina, isolada da filobactéria do gênero *Streptomyces*, em 1966. É uma piperidina poliidroxilada análoga à glicose, inibe competitivamente a α e β -glicosidase. Outro aza-açúcar de destaque é o 2,5-dideoxi-2,5-imino-D-manitol (DMDP) uma pirrolidina polihidroxilada, análogo natural da β -D-frutofuranose, isolado da raiz da planta *Derris elliptica* (*Fabaceae*) é um potente inibidor da enzima invertase. Outra classe de inibidor são indolizidinas, formadas pela fusão do anel pirrolidínico com o anel piperidínico, desta classe destaca-se o inibidor (-) swainsonina, isolada de plantas nativas da Austrália, da família da *Fabaceae* do gênero *Swainsona*. A *Swainsona* é uma forte inibidora das enzimas α -manosidase e α -glicosidase. As estruturas destes inibidores estão representadas na Figura 16. (Fleet, et. al. 1992)

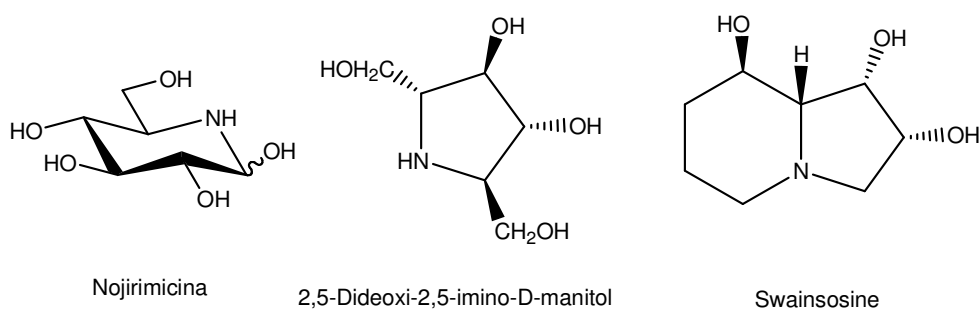
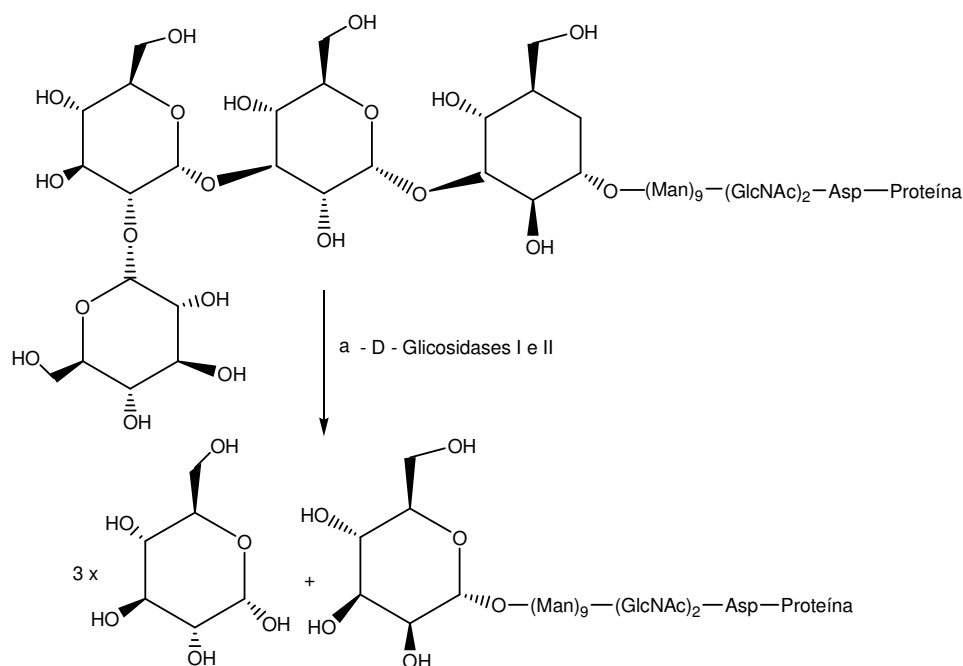


Figura 12- Estruturas do Inibidores de Glicosidase Aza-açúcares

Glicosidases são enzimas que catalizam a clivagem de ligações glicosídicas em oligossacarídeos ou glicoconjugados. Suas atividades são fundamentais em processos bioquímicos tais como: liberação de glicogênio e glicoproteínas celulares, biosíntese e modificação de glicoesfingolipídios e catabolismo de peptideoglicano. Um exemplo é o processo de geração de novas glicoproteínas que acontecem nas membranas do retículo endoplasmático e do

complexo de Golgi, onde as glicosidases atuam na etapa fundamental deste processo. As glicosidases I e II clivam as glicoses ligadas a glicoproteína $\text{GlcMan}_9\text{GlcNAc}_2$ liberando três resíduos de glicose e gerando resíduo terminal da glicoproteína $\text{GlcMan}_9\text{GlcNAc}_2$, esse resíduo posteriormente sofre ação concomitante das enzimas glicosidases e transferases, gerando glicoconjugados específicos que serão empregados em processo vitais no sistema biológico. No esquema 1 está descrito as atividades enzimáticas das glicosidases (Carvalho et. al. 2006)



Esquema 1- Atividade catalítica das Enzimas Glicosidases I e II

A descoberta do potencial terapêutico dos inibidores aza-açúcares derivados de pirrolidina e piperidina, foi importante para o desenvolvimento de pesquisas por novas drogas antivirais, anticancer, antimicrobial e agentes antiparasitais, como também a utilização dessas substâncias em tratamentos de doenças tais como: Diabetes, AIDS e tumor metastasis. (Verma. Et. al. 2004).

Alguns inibidores aza-açúcares já são empregados como medicamentos antidiabéticos. Esses inibidores são conhecidos como: acarbose, comercializada como Precose[®]; o miglitol, comercializado como Glyset[®]; e o N-butil-1-deoxinojirimicin, comercializado como Zavesca[®]. Acarbose e o miglitol são utilizados no tratamento de diabetes tipo II não dependente de insulina e o N-butil-1-deoxinojirimicin é empregado no controle da doença de Gaucher's

relacionada com distúrbios de armazenamento lisossomal. Na Figura 13 está descrito as estruturas desses inibidores aza-açúcares (Asano, N; 2003).

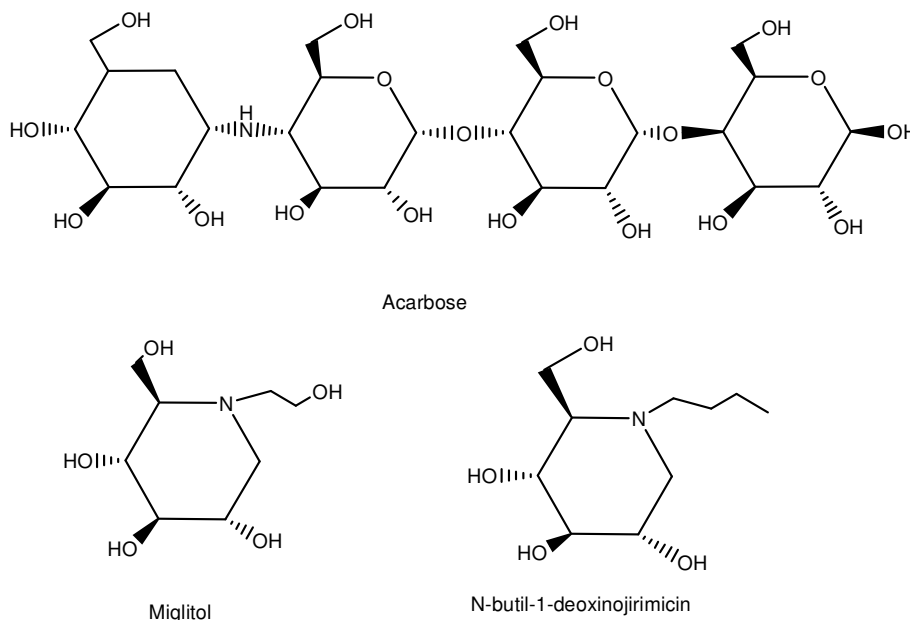


Figura 13- Estruturas dos Inibidores Aza-açúcares: Acarbose, Miglitol e N-butil-1-deoxinojirimicin

Devido às atividades terapêuticas dos inibidores de glicosidase, as pesquisas avançaram para descoberta de uma nova classe de substâncias com atividades inibitórias de glicosidase análogos da piperidina, denominados homoaza-açúcares. São alcalóides naturais encontrados em plantas e microorganismo. Os homoaza-açúcares são classificados em duas categorias à saber: O primeiro tipo possui um grupo hidroxil e uma cadeia polihidroxilada nas posições C-1 e C-5, próximos ao nitrogênio do anel, e é conhecido como aza-C-glicosídeo. O outro tipo possui uma cadeia polihidroxilada na posição C-6 da piperidina. Os homozaaçúcares são mais estáveis na degradação química e enzimática do que os aza-açúcares e contém uma atividade biológica mais poderosa do que as apresentadas pelos aza-açúcares. Possuem uma atividade inibitória maior do que os aza-açúcares. Os homoaza-açúcares foram sintetizados antes de ser isolados em 1988. Possuem atividades biológicas antivirais. Na Figura14 da página 11 estão descritas as estruturas do homo-aza-açúcares derivados naturais da piperidina. (Dhavale, et al, 2005)

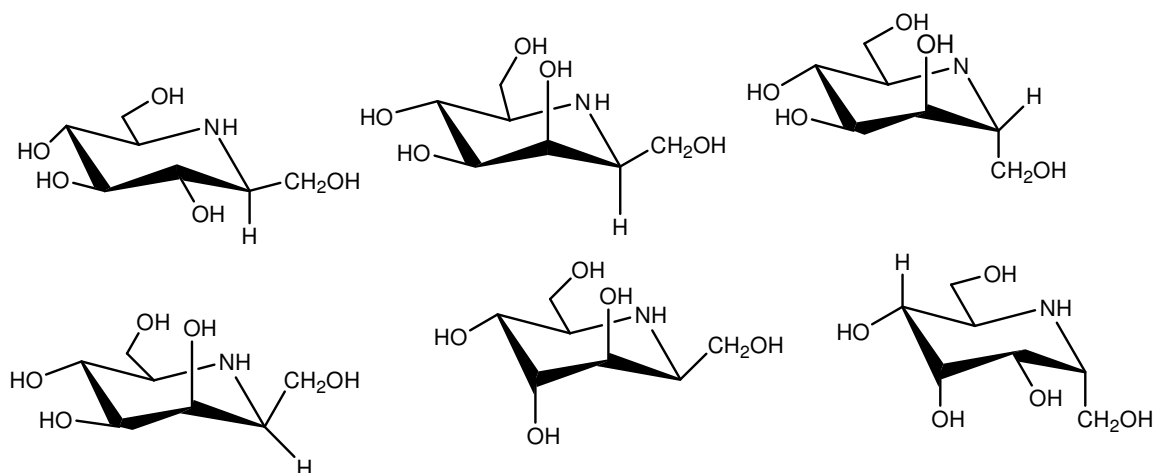


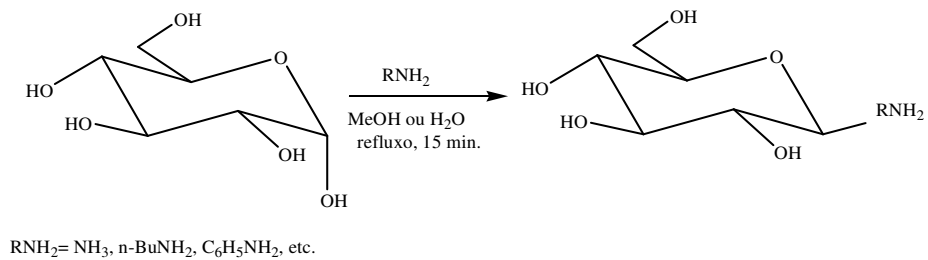
Figura 14- Estruturas de Homoaza-çúcares derivados naturais da Piperidina

1.3 Glicosilaminas

Há um grande interesse em síntese de glicosilaminas e em suas atividades biológicas, devido a sua importância nas ligações em glicoproteínas e glicolípídeos no sistema biológico. Glicosilaminas são compostos monossacarídeos, que possui um grupo amino substituindo a hidroxila no carbono anomérico. As glicosilaminas possuem facilidade em ligar-se a íons metálicos formando complexos, e desempenham importantes atividades biológicas como inibidores de glicosidase e agente antidiabéticos (Rao et al., 2001)

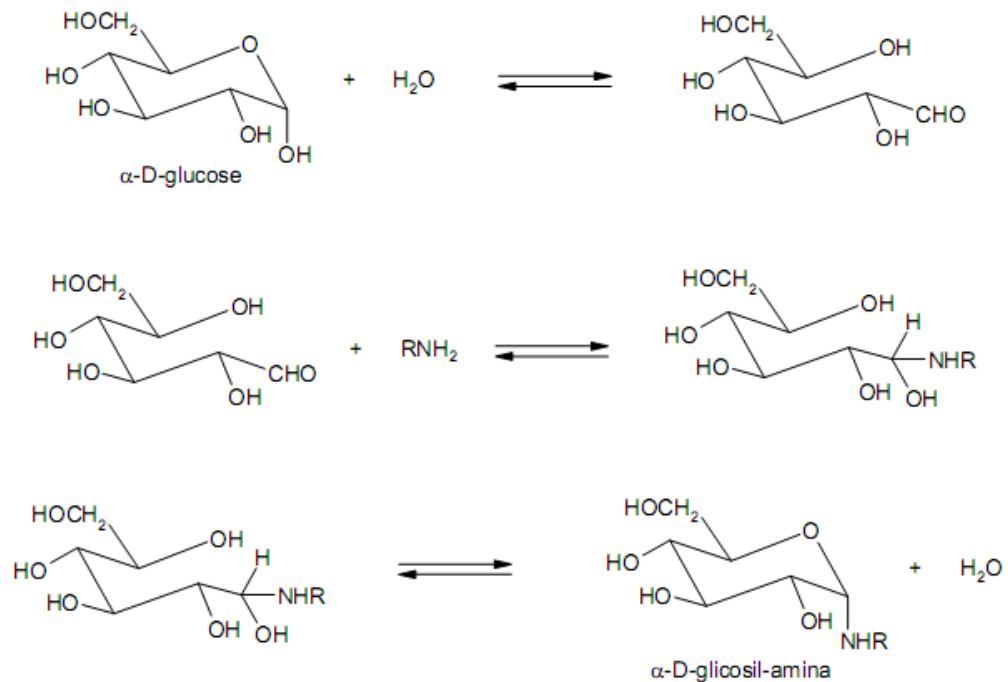
As glicosilaminas desempenham atividades biológicas tais como: anti-infecciosas, imunomodulatória, anticâncer, anti-inflamatória, antiviral e antifúngica. (Tripathi, et al., 2004).

As glicosilaminas podem ser sintetizadas utilizando uma mistura de isômeros α/β de monossacarídeos com várias aminas, em água ou metanol sob refluxo. No esquema 2 está representada a síntese da glicopiranosilamina. (Hanessian et.al, 2000)



Esquema 2- Síntese da Glicopiranosilamina

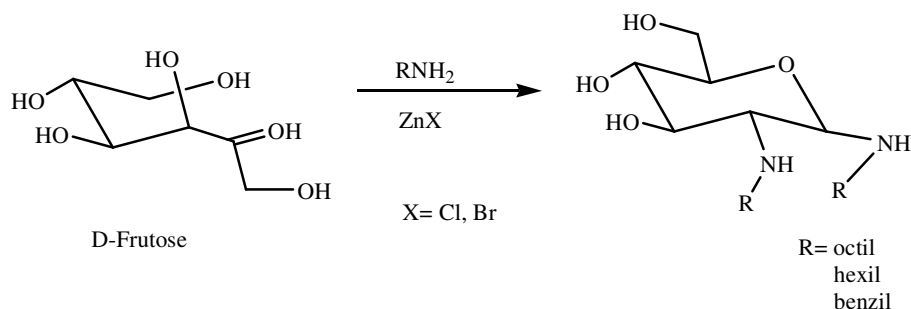
As glicosilaminas podem ser formadas pela reação não enzimática de açúcares redutores (grupo aldeídico ou cetônico da molécula de açúcar) com proteínas ou aminoácidos (grupo amino livre das moléculas de proteínas ou aminoácidos) em altas temperaturas, conhecida por reação de Maillard, responsáveis pela cor acastanhada nos alimentos. Essa cor acastanhada é devido a formação de uma substância intermediária complexa de alta massa molecular, conhecida por meloidinas. No esquema 3 está demonstrado os passos iniciais da reação entre açúcar e o grupo amino. (Baynes, et al.,1983).



Esquema 3- Mecanismo de reação entre Açúcar e o grupo Amino

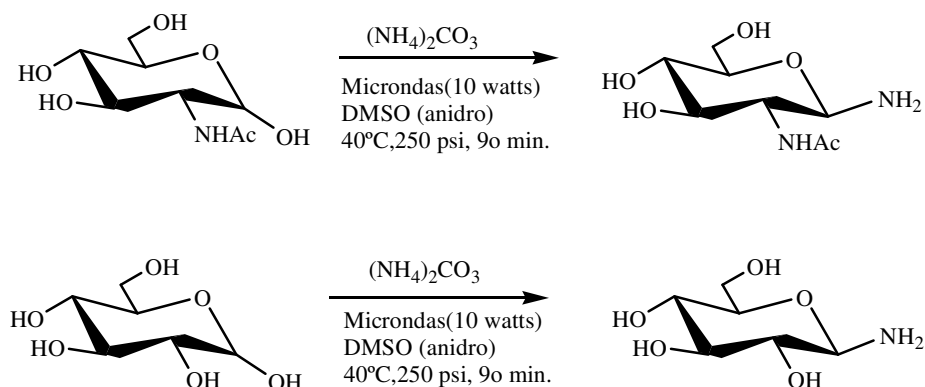
Norin e colaboradores em 2002 sintetizaram glicosilaminas, utilizando o monossacarídeo frutose, a glicosilamina sintetizada foi submetida a testes

biológicos apresentando propriedades surfactantes satisfatórias, sendo importante desenvolver métodos de produção dessas substâncias, que não causam impacto ao meio ambiente. No esquema 4 está representada a síntese da glicosilamina realizada por Norin e colaboradores.



Esquema 4- Síntese da Glicosilamina a partir do monossacarídeo Frutose

Flitsch e colaboradores em 2004 sintetizaram glicosilaminas com a finalidade de utilizá-las em síntese de glicopeptídeos. O material de partida foi acetiglicosamina e glicose com carbonato de amônio em DMSO (anidro), sob radiação de microondas. No esquema 5 está demonstrada a síntese da glicosilamina formadas por Flitsch e colaboradores.



Esquema 5- Síntese das Glicosilaminas formadas por Flitsch e colaboradores

Coma e colaboradores sintetizaram e caracterizaram em 2009 várias glicosilaminas (Figura 15, p. 14) como potenciais biocidas para combater agentes patogênicos, principalmente os microorganismos de alimentos. Nesta síntese eles

utilizaram D-glicose e dietilamina em metanol em refluxo por 24 horas. A espectroscopia de RMN de ^1H (Figura 16.), confirmou a síntese das glicosilaminas, mas também mostraram sinais de Glicose, indicando o processo de hidrólise sofrido pelas glicosilaminas. Coma e colaboradores também realizaram testes bioativos com as glicosilaminas sintetizadas. As glicosilaminas apresentaram bons resultados em atividades antifúngicas e antibacteriais.

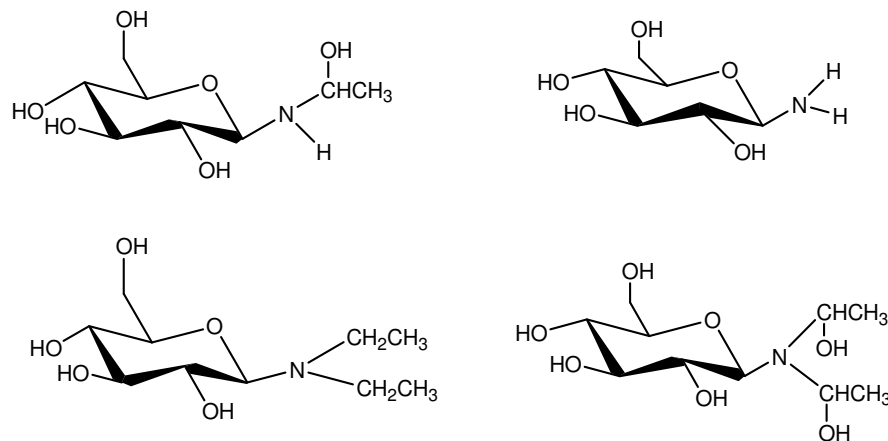


Figura 15- Estruturas de várias Glicosilaminas sintetizadas por Coma e colaboradores

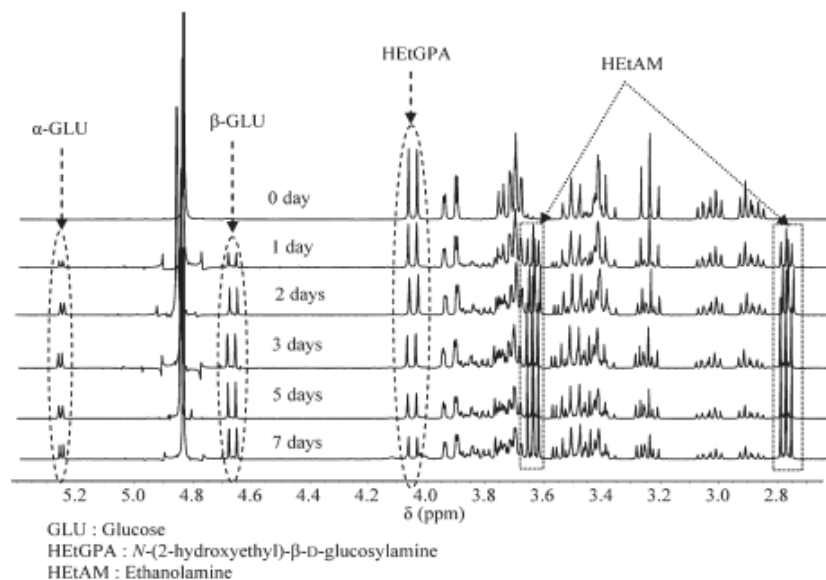


Figura 16- Espectro de RMN ^1H da Glicosilmaina sintetizada por COMA e colaboradores

1.4 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 17), conhecidos comercialmente como SOLGANAL e MYOCHRYSSINE, são utilizados no tratamento de Artrite Reumatóide (GOODMAN e GILMAN, 1987)

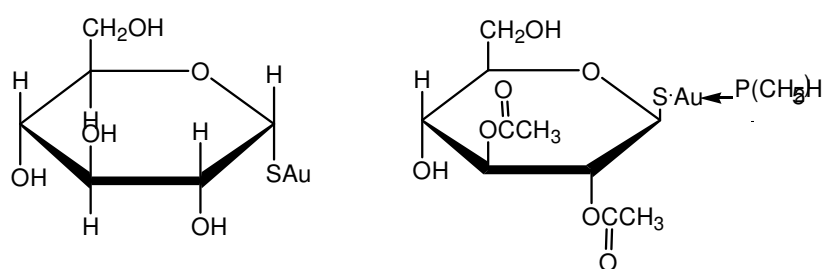


Figura 17- Estruturas da Aurotioglicose e Auronofina

Desde a descoberta da atividade antitumoral da cisplatina por Rosenberg, em 1960, a cisplatina vem sendo utilizada como a principal droga anticancer, principalmente contra tumores ovarianos, testiculares e cabeça-pescoço. Porém a eficácia da cisplatina é limitada devido a resistência ao tratamento prolongado e a sua alta toxicidade, devido a este fato há interesse em desenvolver complexos de platina utilizando compostos biologicamente importante como os carboidratos permindindo diminuir sua toxicidade e aumentar a solubilidade. (Lippard et. al 1987)

Tsubomura e colaboradores em 1990 sintetizaram e caracterizaram alguns complexos análogos de cisplatina utilizando como ligantes os diaminoaçúcares:

2,3-Diamino-2,3-dideoxi-D-glicose, dihidrocloridrato [(GlcNN).H₂O], Metil 2,3-dideoxi-β-D-glicopirranose dihidrocloridrato [(Me-GlcNN)] e Metil 2,3-Diamino-2,3-dideoxi-α-D-manopiranosídeo-dihidrocloridrato [(Me-ManNN).H₂O]. Os complexos sintetizados apresentaram alta atividade antitumoral contra células sarcoma 18. Na Figura 18 página 16 está representada a estrutura dos complexos de platina com os diaminoaçúcares.

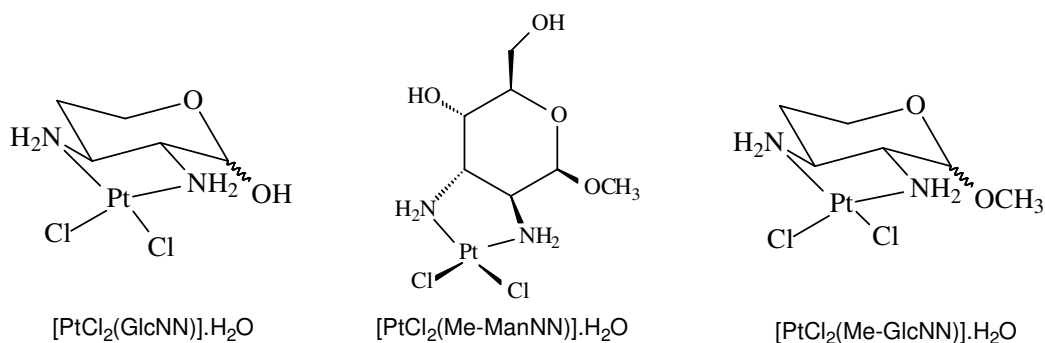


Figura 18 - Estruturas dos Complexos de Platina com Diaminoaçúcares

HANESSIAN e colaboradores em 1992 sintetizaram análogos do complexo 1,2-diamino-ciclohexano cisplatina (DACH), utilizando como material de partida a pentose L-arabinose. Os compostos sintetizados apresentaram uma maior solubilidade em água frente à solubilidade do DACH. Referente às atividades biológicas somente os compostos 2 e 4 demonstraram atividades antitumorais contra células leucêmicas P388 *in vivo*, comparados a atividades da cisplatina (Figura 19).

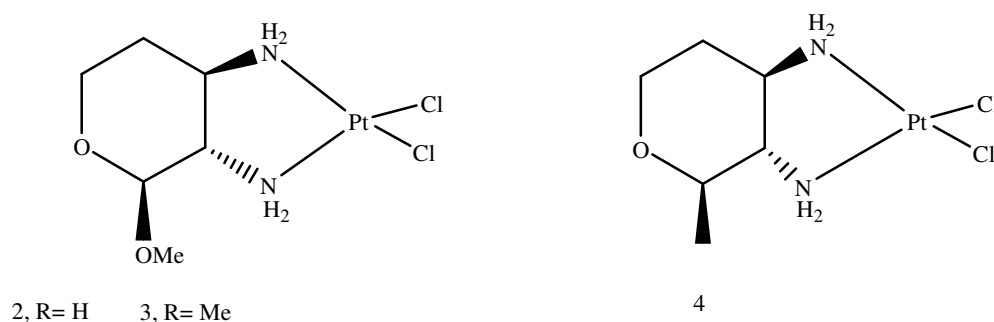


Figura 19- Estruturas dos Complexos de Platina análogos do DACH

Sachinvala et.al. em 1993 sintetizou complexos metálicos análogos de cisplatina, utilizando como ligante o dissacarídeo sacarose. Os complexos apresentaram atividades antitumorais contra carcinomas de pulmão e células leucêmicas da linhagem P388. As estruturas destes análogos da cisplatina estão representadas na Figura 20 na página 17.

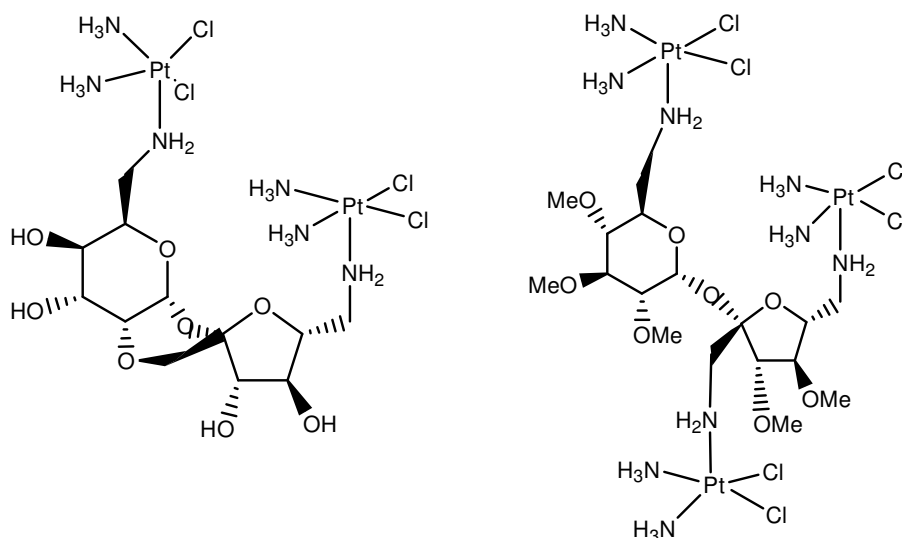


Figura 20- Estruturas dos Complexos: bis(platina) e tris (platina) com o dissacarídeo Sacarose

Wang e colaboradores (1999) sintetizaram um análogo da cisplatina (Figura 21) tendo como ligante carboidrato. O complexo sintetizado apresentou atividade antitumoral semelhante a cisplatina contra câncer ovariano em células A2780S e contra o câncer de melanoma humano..

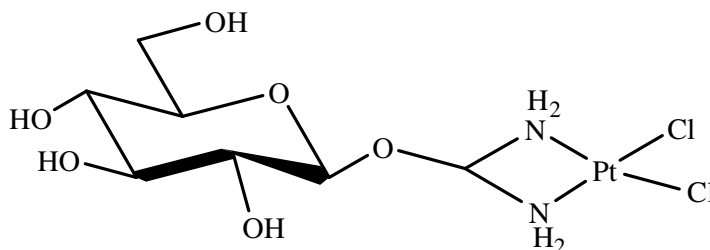


Figura 21- Estrutura do Complexo análogo de Cisplatina tendo como ligante o monossacarídeo Glicose

Chen e colaboradores em 2002 desenvolveram uma nova classe de análogos de cisplatina tendo carboidrato como substituintes. Na Figura 22 na página 18 está ilustrado um dos complexos descrito por estes autores que o denominaram de lacto-cisplatina.

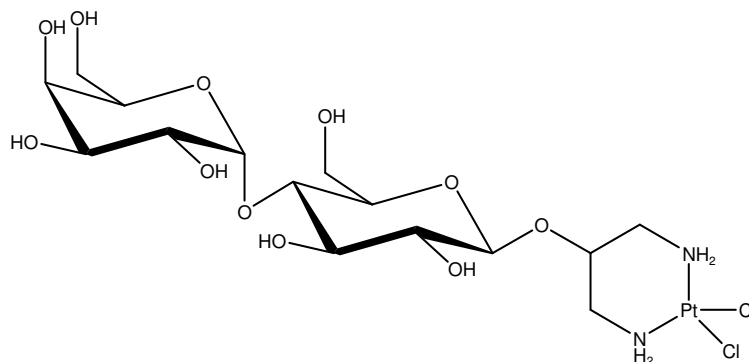


Figura 22- Estrutura da Lacto-cisplatina

Utilizando ligantes similares aos descritos acima foram desenvolvidos complexos metálicos utilizando paládio (II). Esses complexos foram submetidos a testes antitumorais *in vivo* contra células leucêmicas, implantadas em ratos. O derivado com maltose (Figura 23) obteve maior atividade antitumoral. (Budzińska et al., 2004).

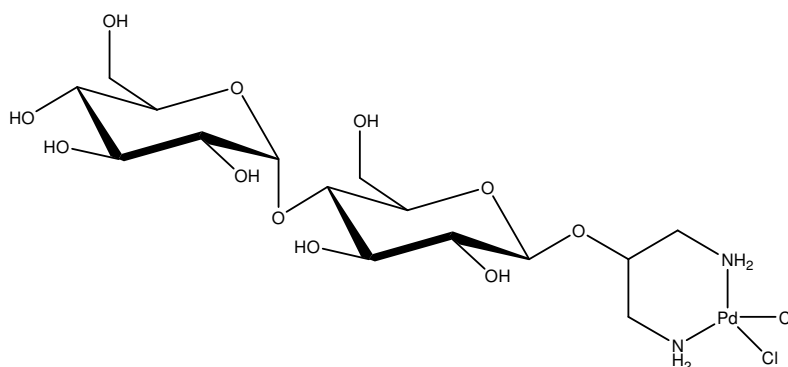


Figura 23- Estrutura do Complexo de Paládio com derivado de Maltose

Möker e colaboradores em 2009 sintetizaram complexos de platina utilizando como ligantes os monossacarídeos glicose e galactose. Os complexos formados foram submetidos à testes biológicos, no qual apenas o complexo de platina glico-funcionalizado obteve atividade antitumoral contra células HS26 (carcinoma de pequenas células de pulmão) e contra as células MCR5 (fribroplatos de pulmão) (Figura 24, p. 19)

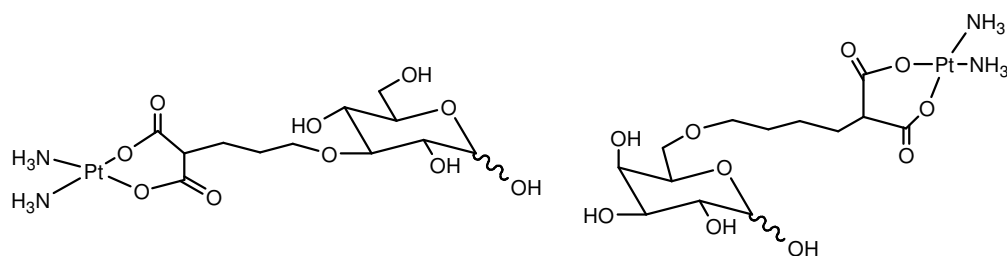


Figura 24- Estrutura dos Complexos de Platina com os monossacarídeos Glicose e Galactose

Shi e colaboradores sintetizaram uma série de complexos, utilizando ligantes de fosfina derivados de carboidratos, (Figura 25) Esses complexos mostraram inibição contra células leucêmicas P388 superior a 60% numa concentração de 10^{-7} molar.

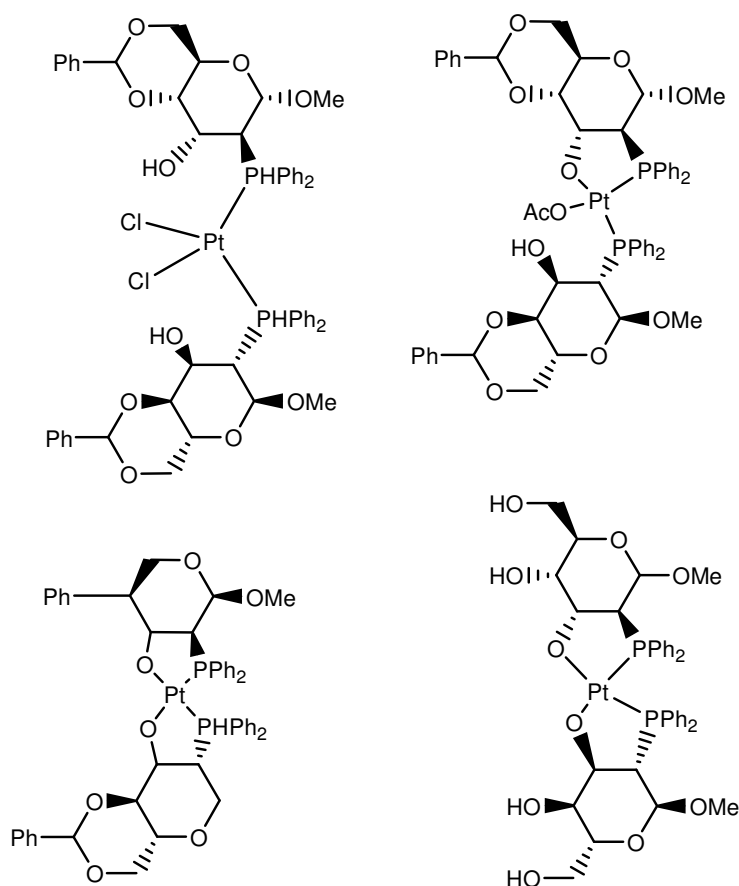


Figura 25- Estruturas de Complexos de Platina formados por Fosfinas derivadas de Carboidratos

2-OBJETIVO

1) Devido a disponibilidade dos carboidratos como matéria-prima abundante e de baixo custo, o objetivo do presente trabalho é sintetizar açúcares diaminaados utilizando como material de partida os monossacarídeos glicose, manose e galactose.

2) Sintetizar complexos metálicos utilizando como metal: platina, cobre e zinco, utilizando os açúcares diaminaados sintetizados

3) Obter o conhecimento de técnicas de síntese orgânicas e de técnicas de caracterização de substâncias orgânicas.

3- SEÇÃO EXPERIMENTAL

3.1 Procedimento Geral

Em todas as reações sensíveis a umidade, a vidraria foi previamente seca em estufa por pelos menos 2 horas a 130°C, protegida por septos e em seguida resfriada sob atmosfera de argônio.

A agitação do meio reacional foi efetuada através de barra magnética recoberta com teflon.

A remoção dos solventes foi realizada em rotor evaporador Fisatom, submetendo o material resultante a um sistema acoplado à bomba de alto vácuo para total remoção do solvente.

A maioria dos reagentes e solventes de grau p.a. foi utilizada sem prévia purificação.

O solvente utilizado para reação foi metanol previamente seco utilizando a destilação em aparelhagem própria, sob atmosfera de argônio na presença de fita de magnésio e iodo.

As análises de cromatografia em camada fina (CCF) foram efetuadas em cromatofolhas de alumínio sílica gel 60 F₂₅₄ (MERK), com espessura 0,2mm. As manchas foram visualizadas por tratamento de solução etanólica de ácido sulfúrico

40%, seguida de aquecimento de 150°C, ou pelo tratamento com solução etanólica de ninidrina 5%.

Dados Físicos

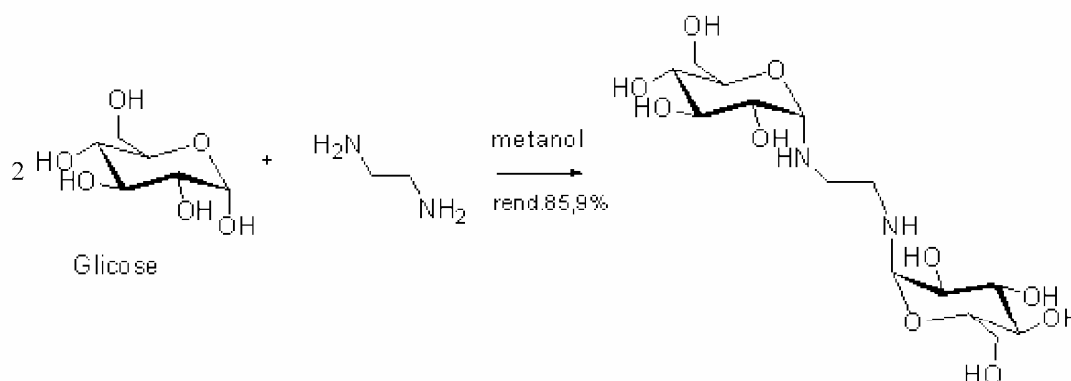
Os espectros de infravermelho (IV) foram obtidos em Espectômetro modelo SHIMADZU utilizando pastilha de KBr, os valores para as absorções foram referidos em número de onda, utilizando como unidade o centímetro recíproco (cm^{-1}).

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos em espectômetro modelo JEOL Eclipse+ de 9,4T e com radio frequência de 400 MHertz para o RMN de ^1H . e 100 MHertz para o RMN ^{13}C A amostra foi dissolvida em dimetilsufóxido deuterado ou em água deuterada.

Os resultados das Análise Elementares foram obtidas através de análise elementares de compostos orgânicos CHN, modelo FLASH 2000.

Os espectros de UV-visível foram obtidos em espectrofotômetro UV-1800, modelo SHIMADZU.

3.2 Síntese dos Açúcares Diaminados à partir dos monossacarídeos: Glicose, Manose e Galactose.



Esquema 6-Síntese do Açúcar Diaminado N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina

Em um balão de fundo redondo adaptado com condensador de refluxo e septo, foram adicionados 2,10g de D-glicose (11,66 mmol) e 7 ml de metanol anidro. A mistura foi aquecida à 50°C sob agitação magnética, após solubilização, foi adicionado etilenodiamina (0,4ml, 6,48 mmol), com o decorrer da reação, 1

hora depois foi evidenciado a precipitação de um sólido branco. A mistura reacional foi agitada por mais 3 horas a temperatura ambiente. Após esse tempo a mistura reacional foi mantida na geladeira (4°C) por 24 horas.

Em seguida filtrou-se a vácuo, lavou-se o produto com metanol gelado. O produto foi colocado em dessecador a temperatura ambiente, obtendo um sólido de cor branca (1,84g) com rendimento de 85,9%.

Dados Físicos da substância N,N'-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina

IV-(pastilha KBr (cm⁻¹). 1666, 2889, 2916, 3328, 3340

Álise elementar (CHN): C= 41,57% (43,7%), H= 7,82% (7,3%), N= 6,97% (7,3%)

Análise Plárimétrica $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$

RMN ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}, 25°C) δ(ppm) 3,66(1H,d j=9,4), 3,13(1H,d), 3,03(2H, s), 3,43(1H,s), 2,86(2H m,j=9,4), 2,63(1H,d,j=7,04).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}, 25°C) δ(ppm) 91,35 (CH); 78,13(2XCH), 74,04(2XCH); 71,38 (2XCH); 77,99 (2XCH); 61,97 (2XCH₂); 46,48(2x CH₂).

O mesmo procedimento foi utilizado para os carboidratos (+) D- Manose e para a D- Galactose.

Dados Físicos da substância N,N-α-di(manopiranosil)etano-1,2-diamina

IV-(pastilha KBr, cm⁻¹) 3288, 2945, 2927, 1637, 146

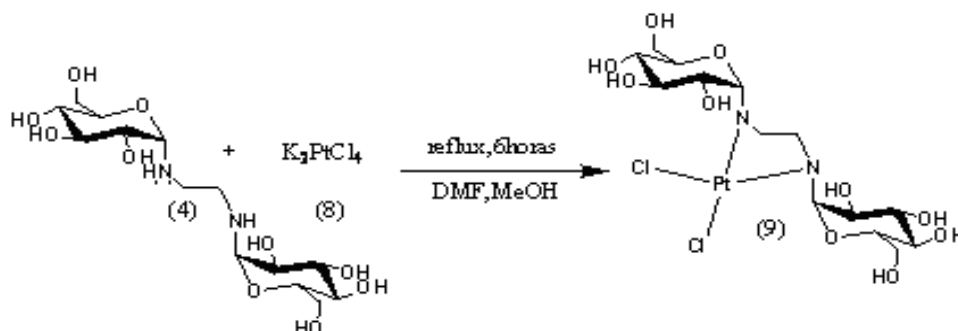
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO_{d6}, 25°C) δ(ppm) 88,4(2XCH), 78,4(2XCH), 75,3 (2XCH), 72,1 (2XCH), 68,4 (2XCH), 62,3 (2XCH₂), 48,8(2XCH₂).

Dados Físicos da substâncias N,N-α-di(galactopiranosil)etano-1,2-diamina :

IV-(pastilha KBr, cm⁻¹) 3481, 3373, 2908, 2887, 1647, 1465, 1400, 1288

RMN ¹³C (100 MHz, D₂O, 25°C) δ(ppm) 92,4 e 96,55(CH), 71,8 e 72,76 (CH), 70,55 e 73,54(CH), 70,39 e 71,85 (CH), 69,11 e 61,34 (CH), 63,61 e 61,34 (CH₂).

3.3- Síntese do Complexo de Platina com a Substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina.



Esquema 7-Síntese do Complexo de Platina utilizando como ligante o Açúcar Diaminado Glicose

Em um balão de fundo redondo acoplado com condensador de refluxo foram adicionados 100 mg (0,26 mmol) do açúcar diaminado de glicose dissolvido em DMF e 108 mg (0,26 mmol) tetracloretoplatinato de potássio dissolvido em metanol, a mistura reacional foi posta em refluxo por 6 horas. Posteriormente foi evaporado o excesso de solvente, e a solução foi mantida em geladeira (4°C) por 24 horas. Foi obtido um sólido (34 mg) de coloração amarelo esverdeado com rendimento de 22%.

Dados Físicos:

IV (pastilha KBr, cm⁻¹) 1030,1043, 1643,2987, 3337

RMN13C (100MHz, DMSOd₆, 25°C) δ(ppm) 97,44(2XCH), 77,30 (2XCH); 75,89,30 (2XCH); 73,77,28 (2XCH); 61,30 (2XCH); 70,83 (2XCH); 34,68 (CH₂N).

3.4- Síntese do Complexo de Zinco com a Substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina.

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 100 mg (0,26 mmol) do composto 4 em 10ml metanol, em seguida adicionado 35,5 mg (0,26 mmol), a reação é agitada por 30 minutos. A solução foi concentrada por

aproximadamente a metade do volume inicial, em seguida adicionou-se isopropanol obtendo um precipitado branco, (45 mg) com rendimento de 38%.

Dados Físicos:

IV (pastilha, cm^{-1}) 3295,2889,1658,1569,1076,1037

Análise elementar(CHN): C= 3019% (37,5%), H= 6,23% (5,8%), N=5,05% (4,8%)

RMN ^{13}C (100 MHz, D_2O , 25°C) : δ (ppm) 92,36(CH), 76,20(CH), 74,43(CH), 73,05(CH), 71,77(CH), 69,9(CH) 61,06 (CH_2), 24,02 (NCH_2)

3.5- Síntese do Complexo de Cobre (II) com a Substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina.

Para a formação do complexo de cobre foi utilizado o procedimento descrito acima , no qual 100 mg (0,26 mmol) do composto foi tratado com 10 ml metanol, seguido da adição de 45 mg (0,26 mmol) do cloreto de cobre (II) obtendo um sólido de coloração azul esverdeada de massa 60 mg com rendimento de 57% .

Dados Físicos

IV (pastilha, cm^{-1}) 3386, 1639, 1076

Espectroscopia de UV-visível (λ , nm) 700 ----790

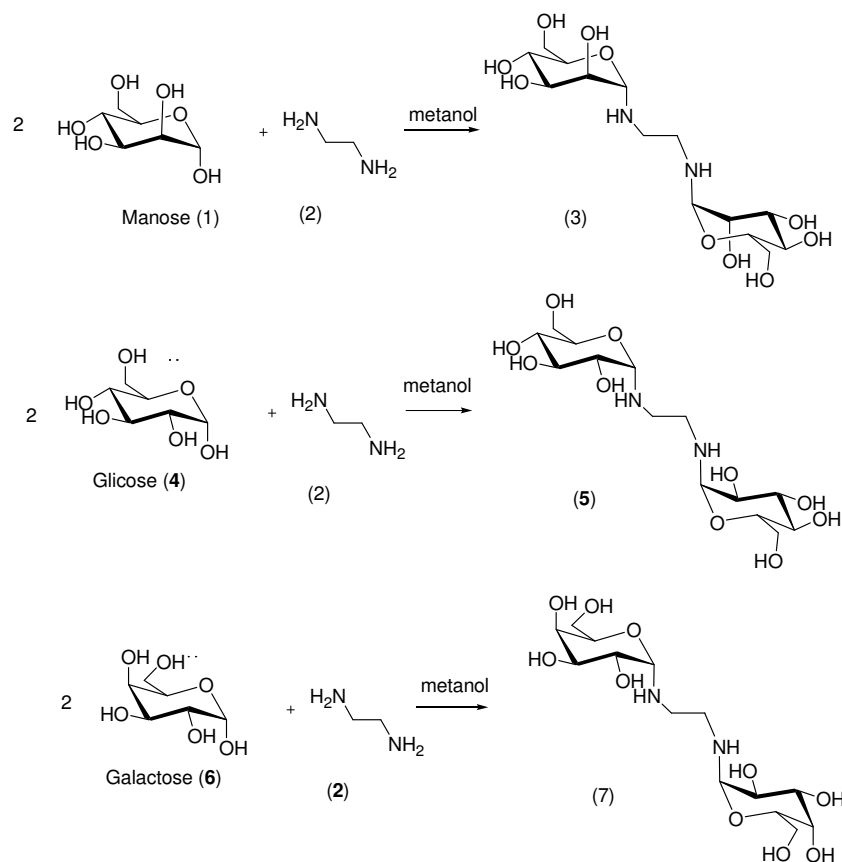
Análise elementar (CHN): C=29,11% (37,7%), H= 6,13% (5,8%), N= 6,3% (4,42%.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1- Formação dos Açúcares Diaminados.

Hayes e colaboradores em 2003 relataram a síntese do açúcar diaminado à partir da reação de condensação do monossacarídeo D-manose com etilenodiamina em metanol anidro a temperatura ambiente, a solução foi guardada em geladeira por 24 horas a 4°C, obtendo um sólido branco com rendimento de 77%. No presente trabalho este procedimento foi estendido aos

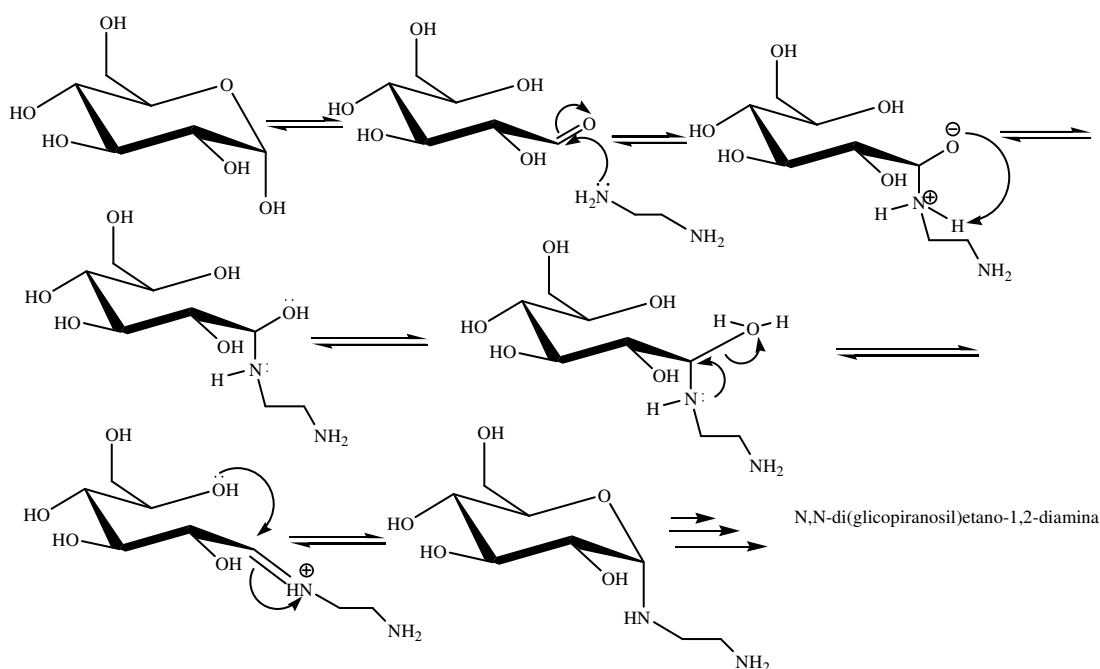
monossacarídeos glicose e galactose.. As reações dos monossacarídeos com etilenodiamina, estão demonstradas no esquema 8.



Esquema 8- Formação de Dissacarídeos Aminados

A reação tem como material de partida os monossacarídios: glicose, manose e galactose, que foram tratados com etilenodiamina em metanol anidro, obtendo um sólido branco com rendimento de 85,9%, 82,5% e 83,6% respectivamente.

A reação entre a diamina e o monossacarídeo glicose ocorre da seguinte forma: O anel piranosídeo entra em equilíbrio, formando uma carbonila, o par de elétrons do nitrogênio da amina faz um ataque nucleofílico a carbonila, com formação de um íon imínico como intermediário, que posteriormente sofre ataque do par de elétrons da hidroxila do anel, formando uma ligação intramolecular, ocorrendo o fechamento do anel. O mesmo acontece com a outra extremidade da amina em outro do anel piranosídeo, formando assim a substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina. No esquema 9 está representado o mecanismo de reação proposto para formação dos açúcares diaminaados.



Esquema 9- Mecanismo de reação proposto para formação dos Açúcares Diaminados

Foram realizados espectros RMN de ^1H e RMN de ^{13}C dos açúcares diaminados sintetizados, para efeito de comparação realizou-se os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C dos monossacarídeos glicose e manose utilizados como material de partida. Os espectros dos produtos sintetizados encontram-se nas Figura 26 e 27 da página 27, nas Figuras 30 e 31 da página 29 e nas Figuras 32 e 33 da página 30. Os espectros do monossacarídeo glicose encontram-se nas Figuras 28 e 29 da página 28. Os espectros do monossacarídeo manose encontram-se nas Figuras 34 e 35 da página 31.

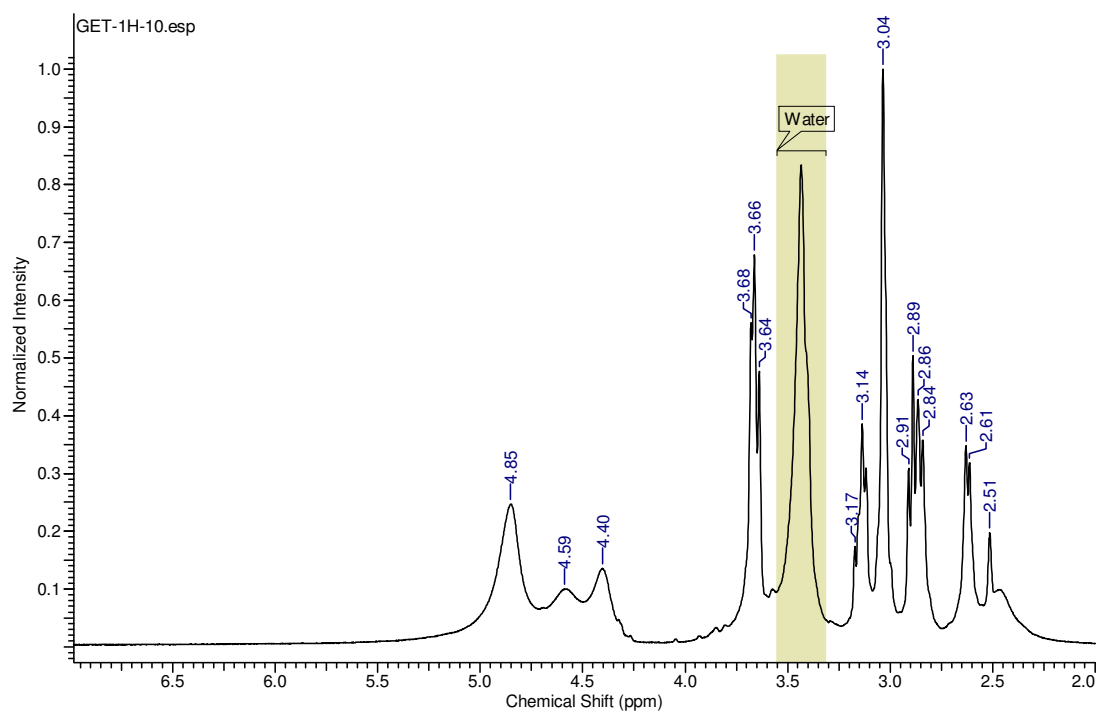


Figura 26- Espectro de RMN ^1H da Substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina (25 $^\circ$, DMSO $_d_6$)

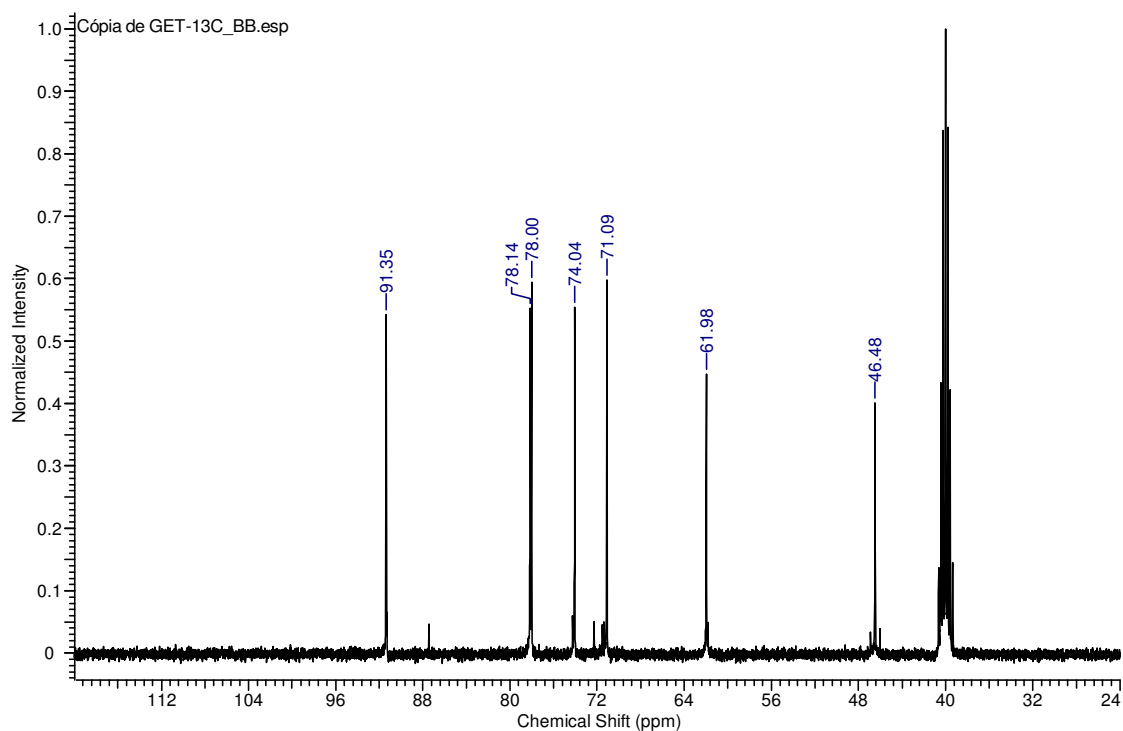


Figura 27- Espectro de RMN ^{13}C da Substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina(25 $^\circ$, DMSO $_d_6$)

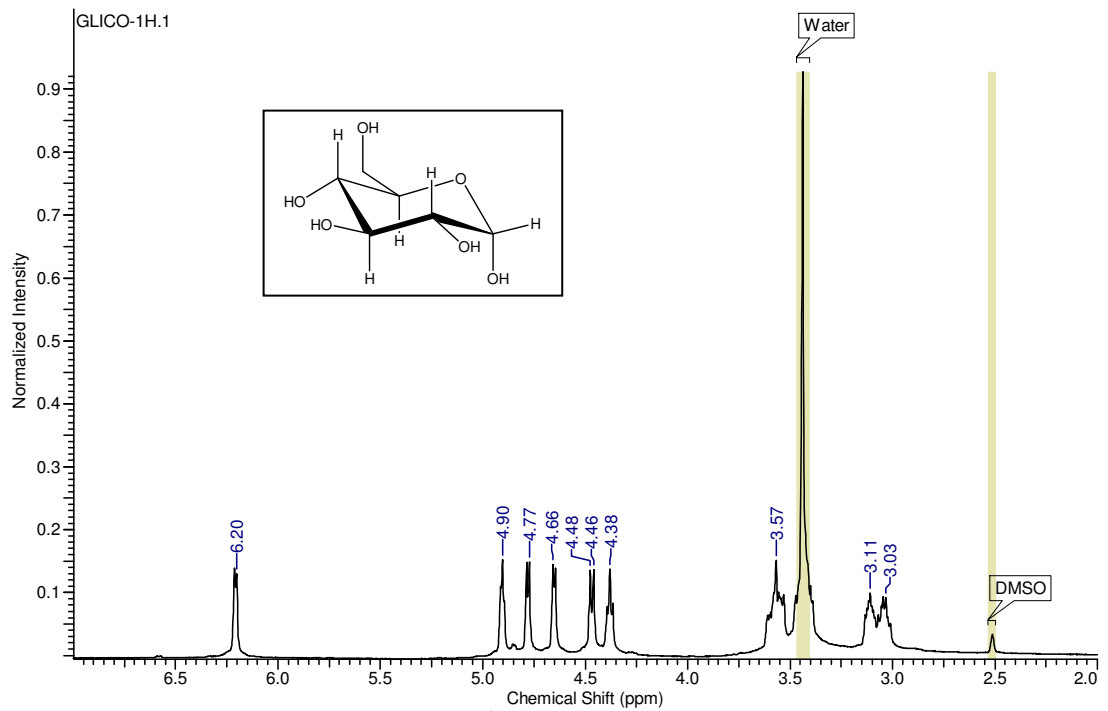


Figura 28- Espectro de RMN ^1H da Glicose (25° , DMSO_d_6)

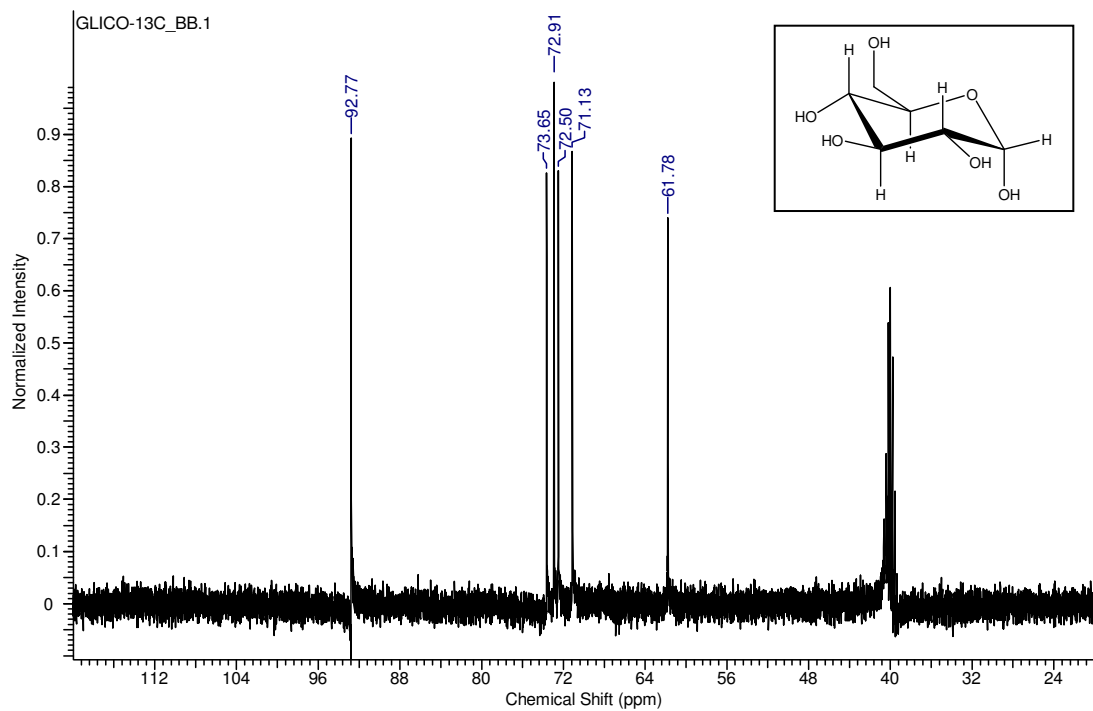


Figura 29- Espectro RMN ^{13}C da Glicose (25° , DMSO_d_6)

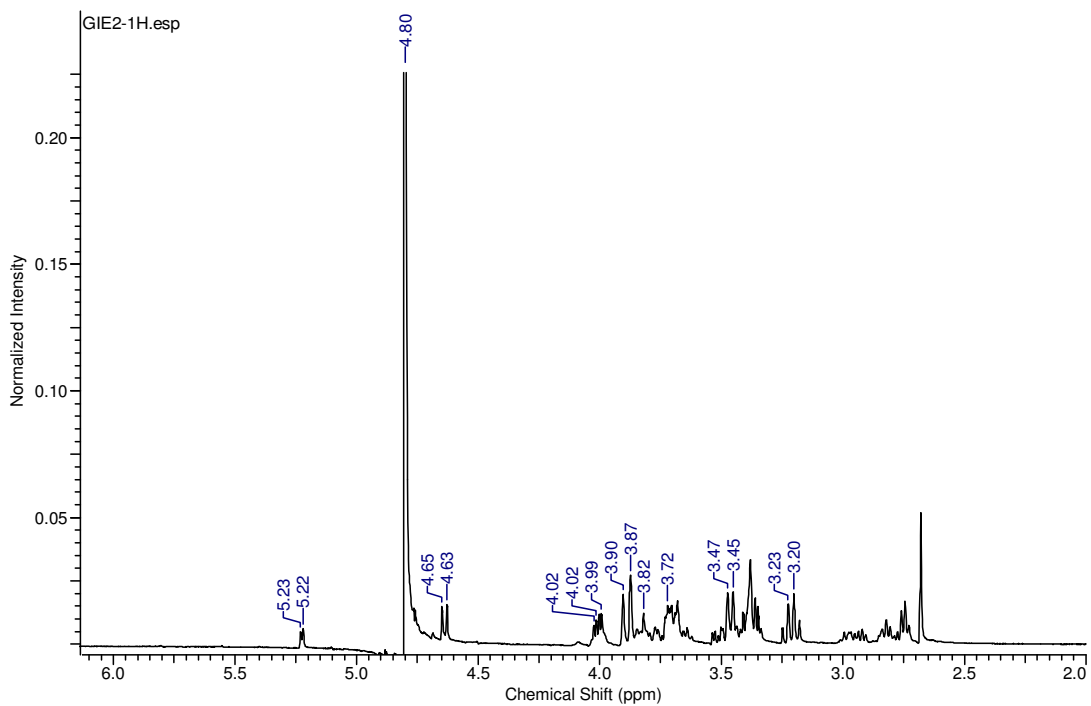


Figura 30-Espectro de RMN ^1H da Substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina (25 $^\circ$, D $_2$ O)

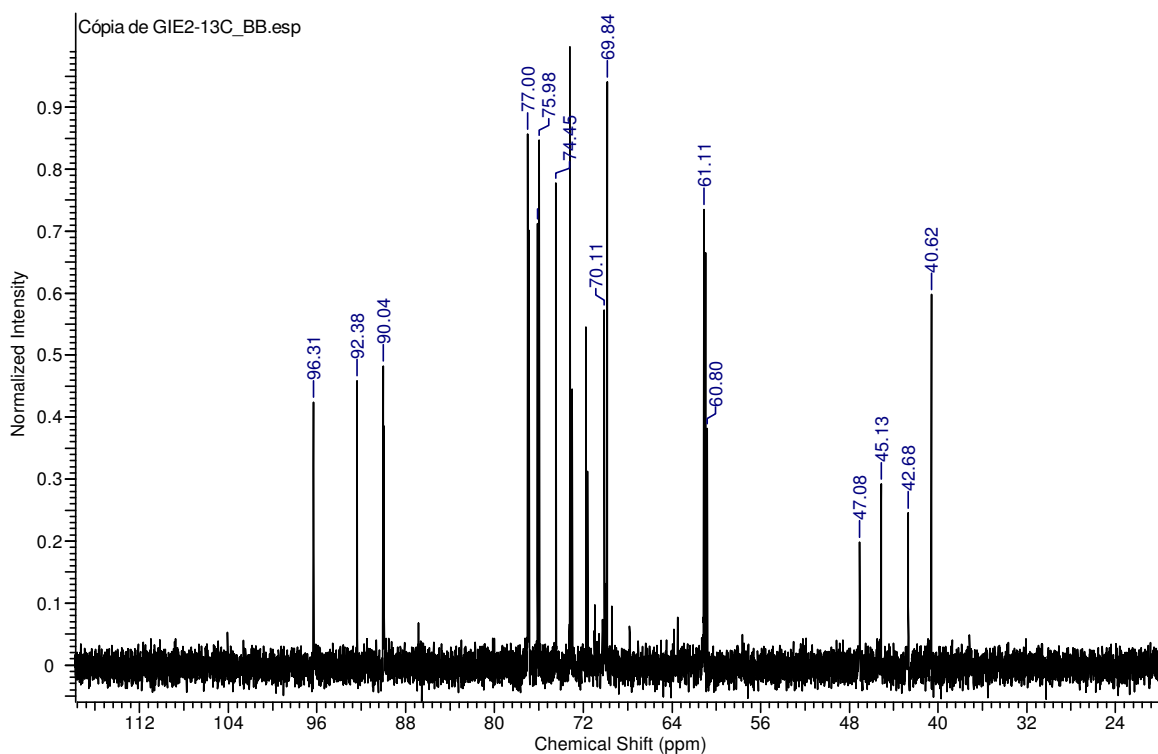


Figura 31- Espectro de RMN ^{13}C da Substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina (25 $^\circ$, D $_2$ O)

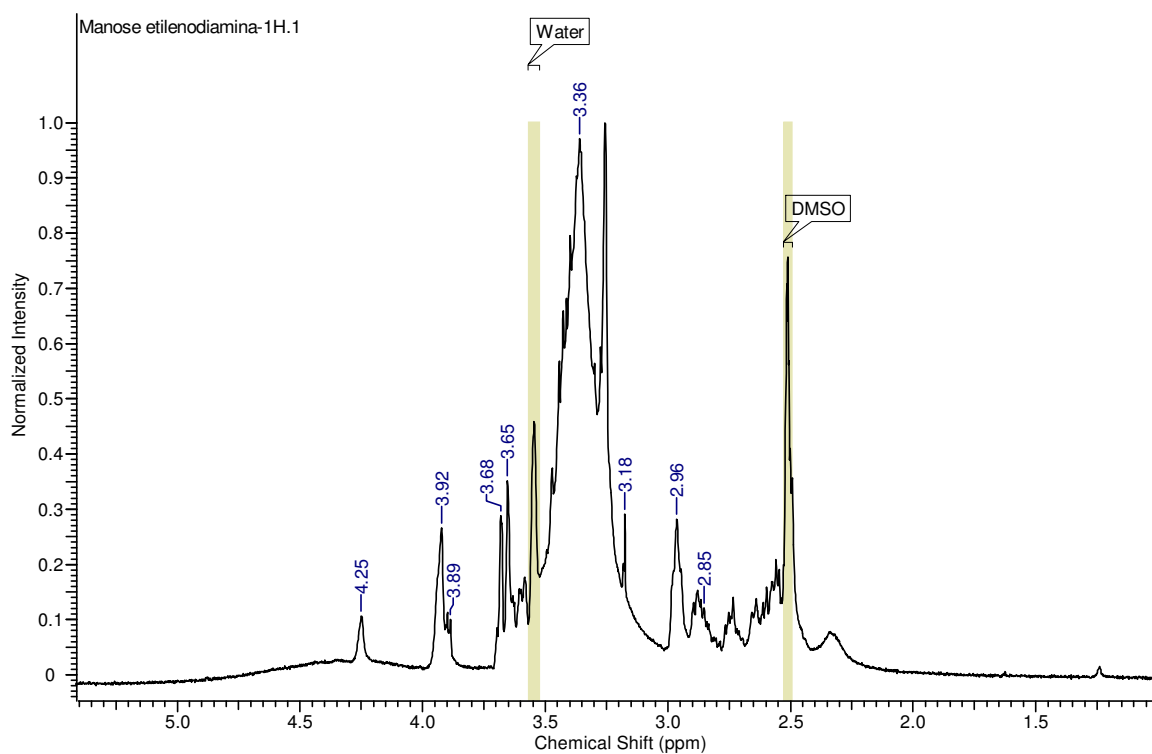


Figura 32- Espectro de RMN ^1H da Substância N,N-di(Manopiranosil)eatno-1,2-diamina (25 °C DMSO $^{\text{d6}}$)

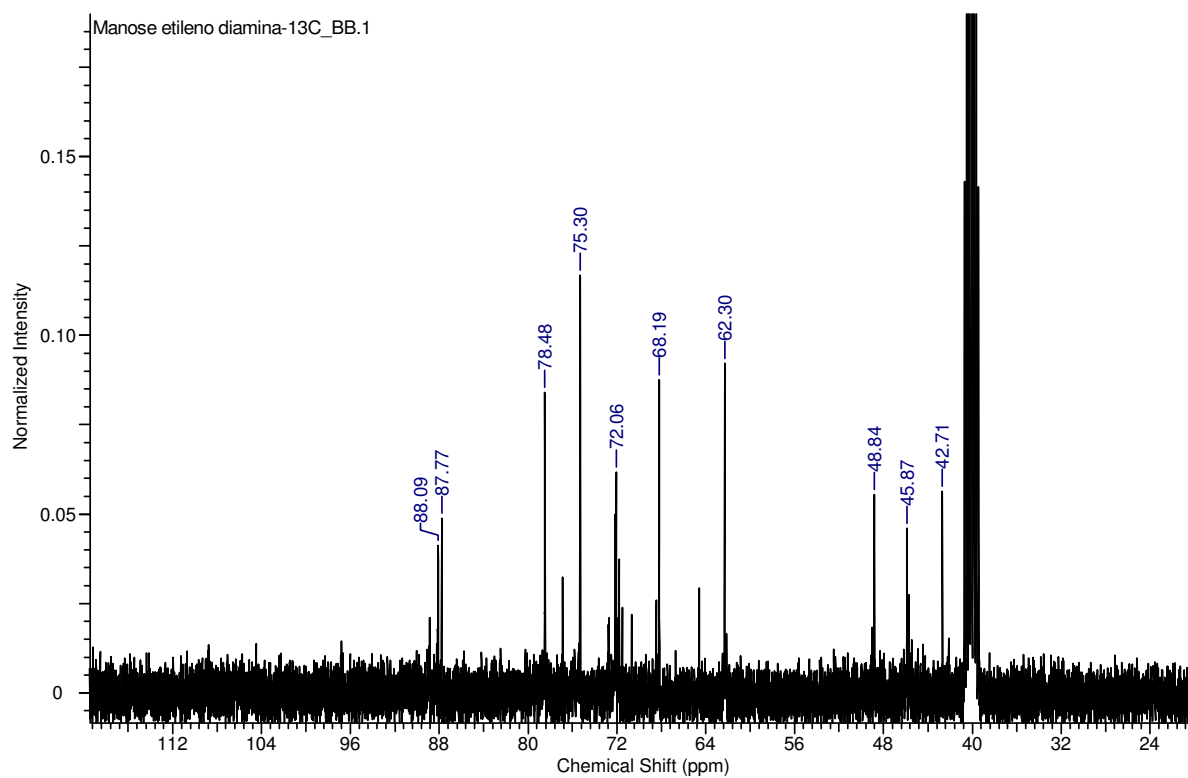


Figura 33- Espectro de RMN ^{13}C da Substância N,N-di(Manopiranosil)eatno-1,2-diamina (25 °C DMSO $^{\text{d6}}$)

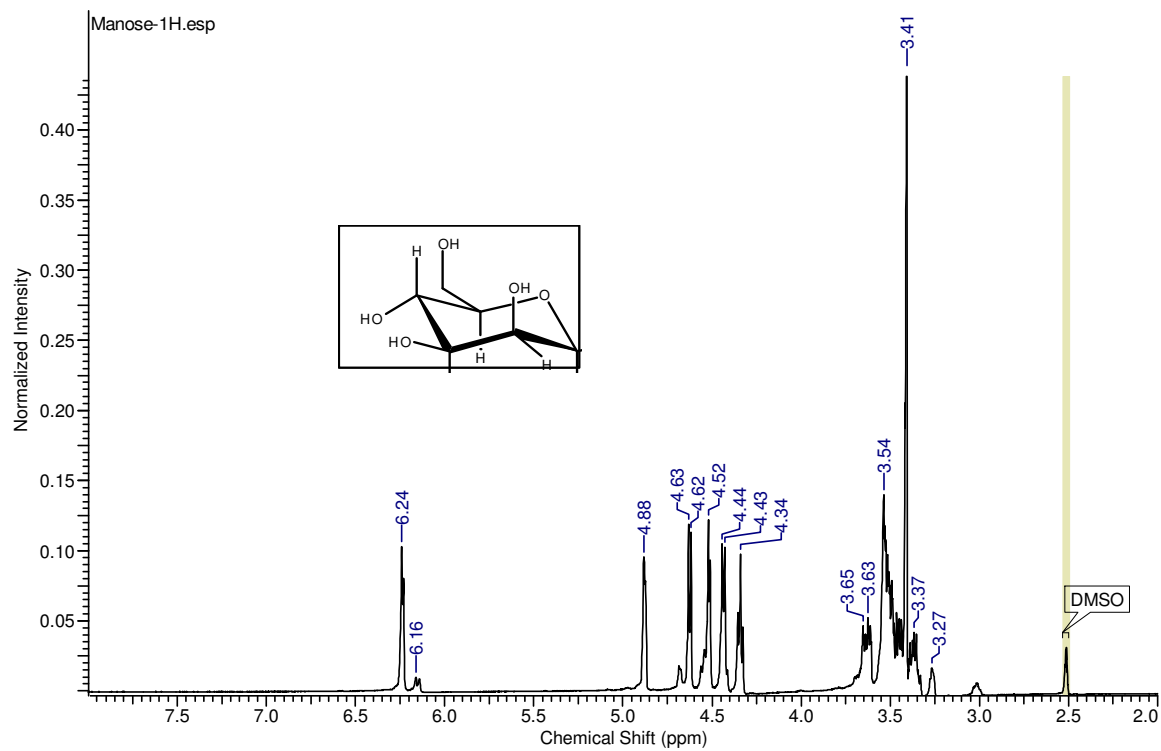


Figura 34- Espectro de RMN ^1H da Manose (25 $^\circ\text{C}$, $\text{DMSO}_{\text{d}6}$)

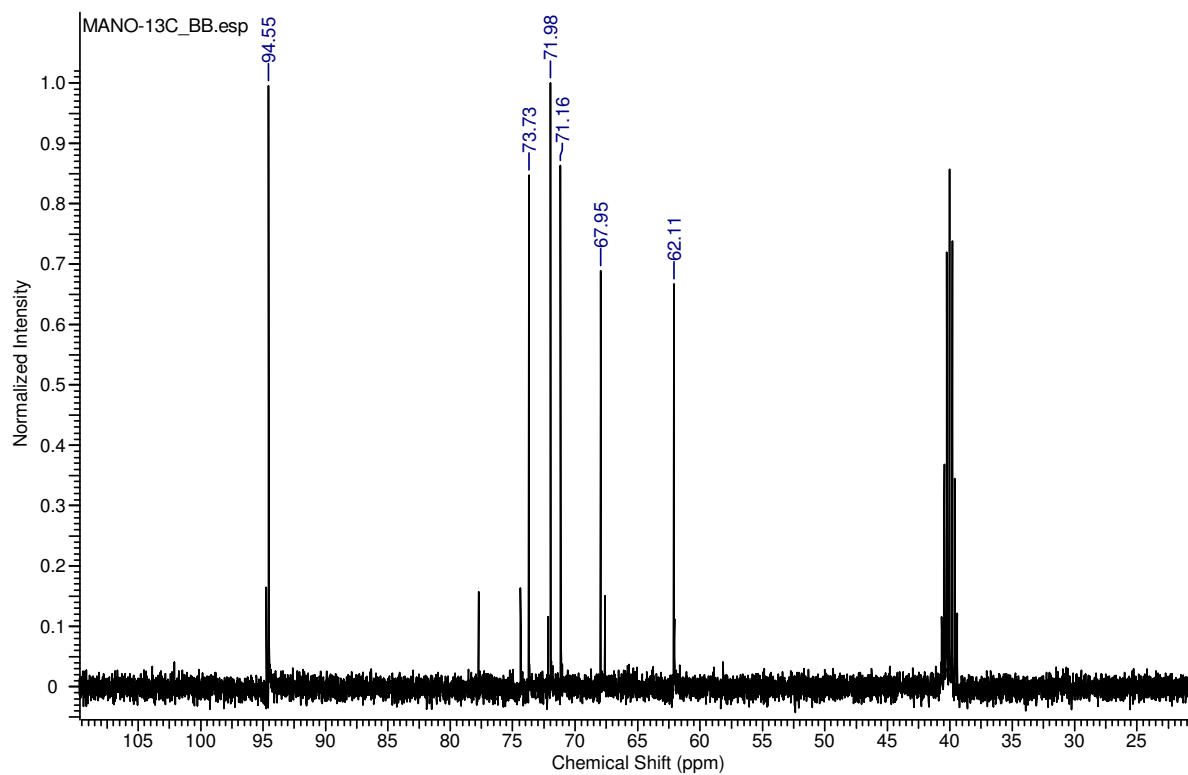


Figura 35- Espectro de RMN ^{13}C da Manose (25 $^\circ\text{C}$, $\text{DMSO}_{\text{d}6}$)

4.2- Caracterização do Açúcar Diaminado N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina.

O produto da reação da glicose com etilenodiamina foi caracterizado por polarimetria, análise elementar, IV, RMN ^1H e ^{13}C , HMQC e HMBC. Dados de análise polarimétrica da substância sintetizada realizado em água, mostrou um valor de $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12$, diferente do valor encontrado do monossacarídeo de partida glicose que obteve um valor $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +87$. A análise também foi feita utilizando DMSO, obtendo um valor de $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16$ para a substância em questão e um valor $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +88$ para a glicose, indicando deste modo a ausência do monossacarídeo de partida.

O valor da rotação polarimétrica encontrado na literatura para o anomômero α da glicose é de $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +102^\circ$ e do anomômero β é de $[\alpha]_{\text{D}}^{20} 18^\circ$, em solução aquosa esses anomômeros atingem um equilíbrio e adquire uma rotação específica de $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 52,7^\circ$. Os valores encontrados para a glicose na análise realizada foram diferentes aos descritos na literatura. Uma explicação para essa diferença nos resultados é que, no momento da análise os anomômeros não tenham atingido o equilíbrio, estando presente em maior quantidade na solução o anomômero α . (Palleros, 2000)

Foi realizada análise elementar da substância sintetizada. Os dados da análise elementar estão apresentados na tabela 1 e é compatível com a fórmula $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{10}\cdot\text{H}_2\text{O}$, sugerindo que o produto é obtido com uma molécula de água de hidratação.

Tabela 1: Dados obtidos da Análise Elementar (CHN)

Valores calculados	Valores experimentais
C=43,7%	C= 41,57%
H= 7,3%	H=7,82%
N= 7,3%	N= 6,97%

Analisando o espectro de IV da substância sintetizada observa-se uma banda na região de 1635 cm^{-1} característica da deformação angular simétrica da ligação N-H, e uma absorção na faixa de 1363 cm^{-1} - 1095 cm^{-1} característica da Ligação C-N, ausente no espectro de IV do material de partida. O espectro de IV do produto sintetizado encontra-se representado na Figura 36 e o espectro de IV do material de partida está apresentado na Figura 37 da página 34.

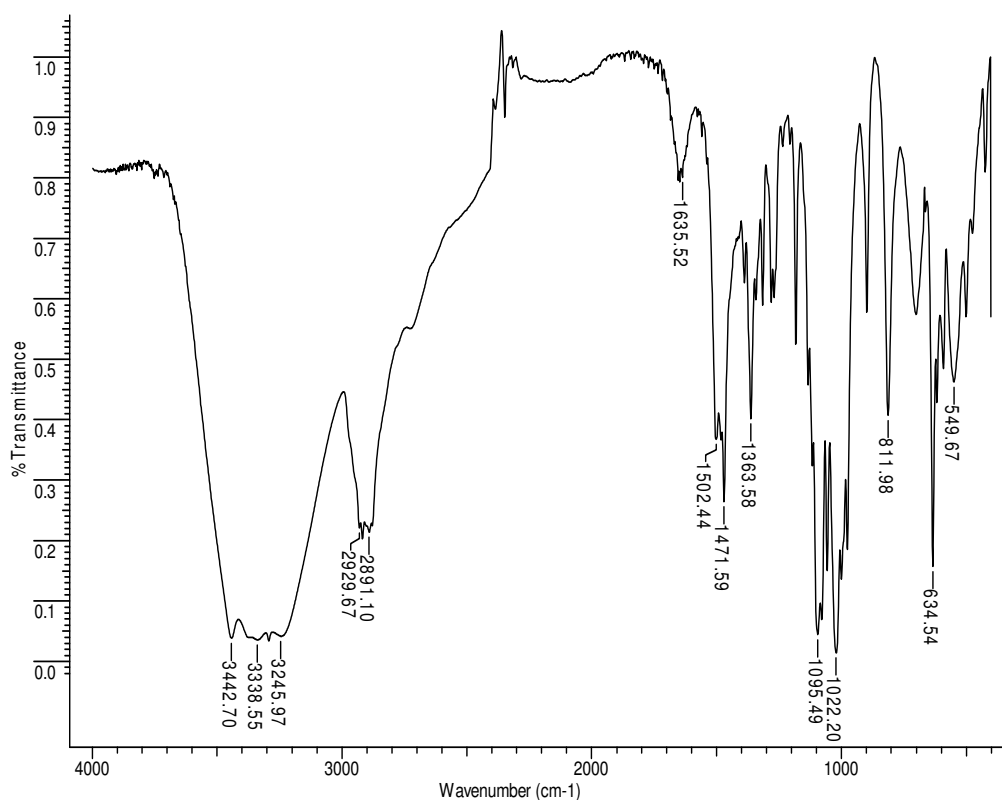


Figura 36 - Espectro de I.V. da Substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina

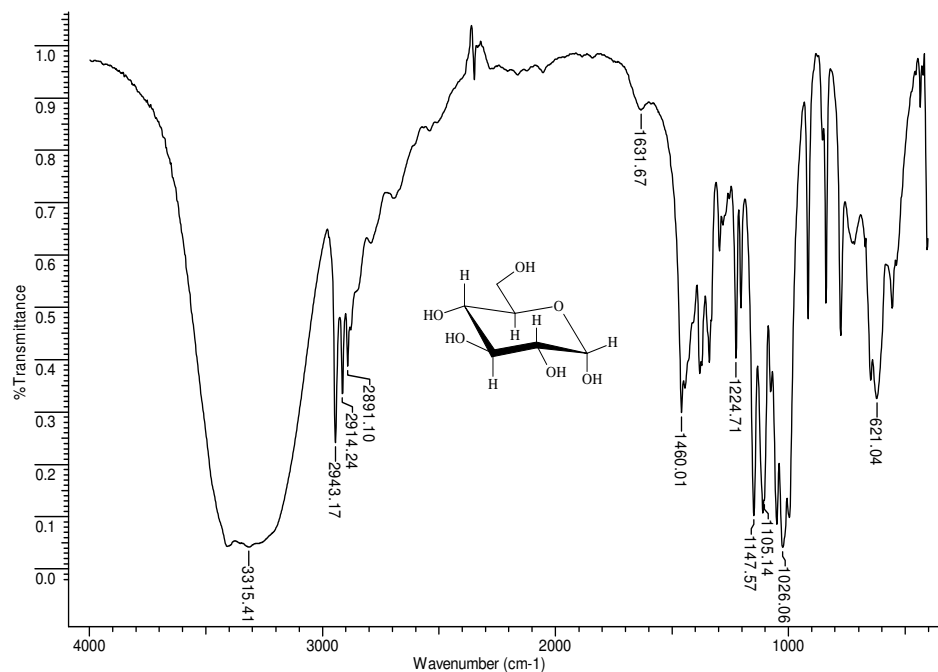


Figura 37- Espectro de I.V. da Glicose

Os espectros RMN ¹H e RMN ¹³C em D₂O do produto sintetizado apresentaram bastante complexos como podem ser observados na Figura 38 e na Figura 39 da página 35.

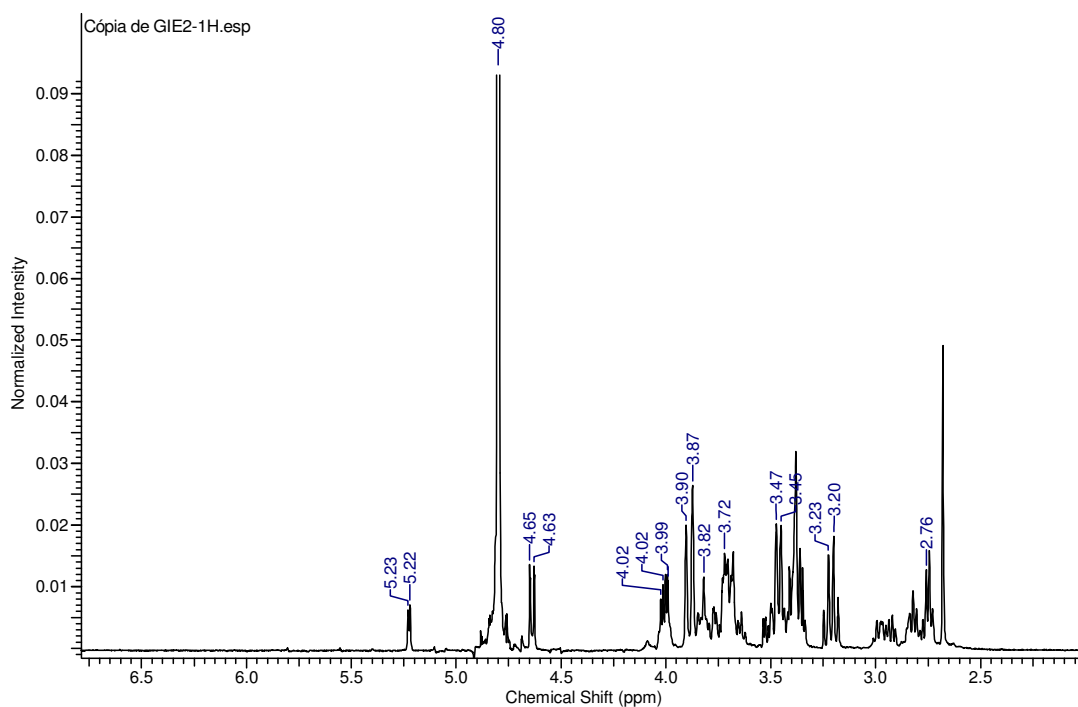


Figura 38- Espectro de RMN ¹H da Substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina (25^o, D₂O)

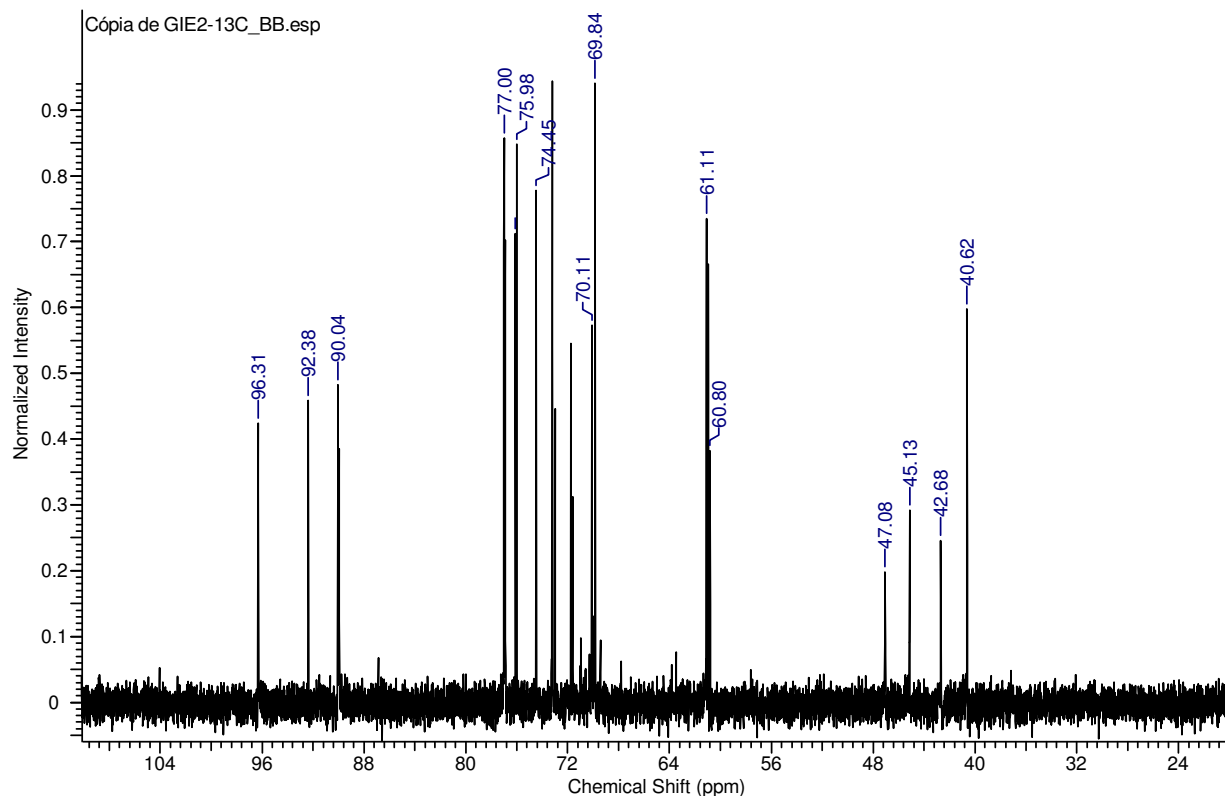


Figura 39- Espectro de RMN ^{13}C da Substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina (25 $^{\circ}$, D $_2$ O)

No espectro de RMN ^1H (Figura 38, p. 34) observa-se sinais em 3,99 ppm referente ao hidrogênio anomérico da glicosilamina, H1 e H1''e também os sinais em 2,76 ppm referente ao sinal do grupo CH $_2$ do produto sintetizado vizinho ao nitrogênio

Os sinais em 5,23 ppm e 4,65 ppm presentes no espectro de RMN ^1H (Figura 40, p. 36) são compatíveis com sinais de Hidrogênio de glicose livre, demonstrando assim que além do produto sintetizado há presença de glicose em solução de D $_2$ O.

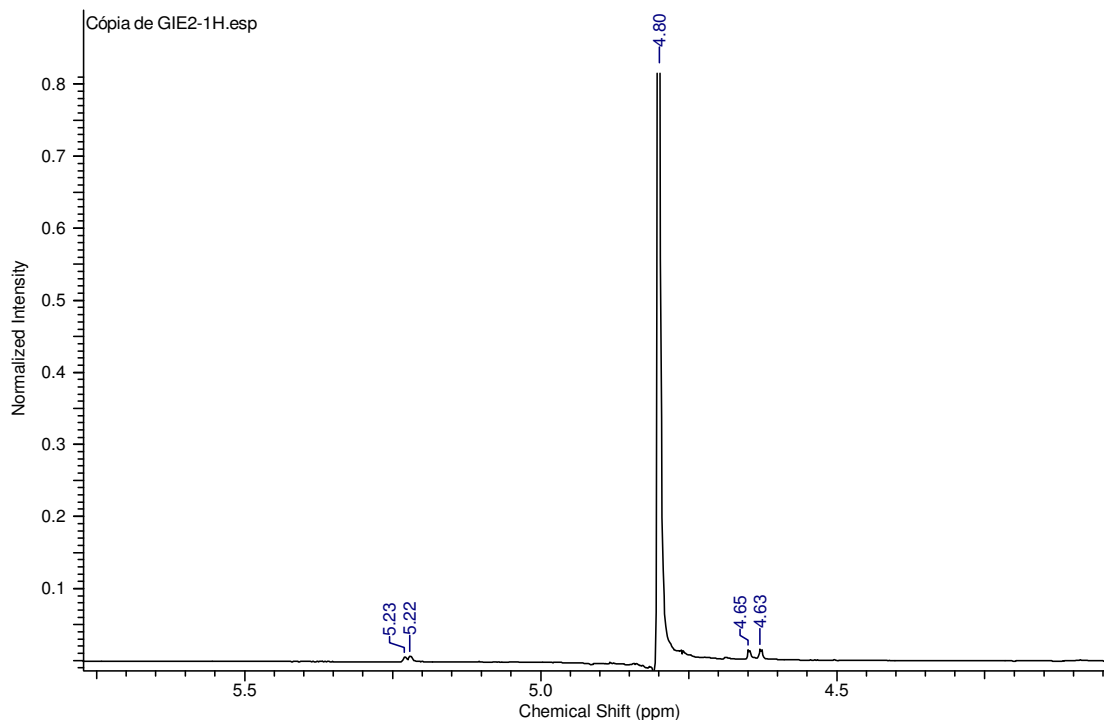


Figura 40 - Região ampliada do espectro de RMN ^1H da Substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina (25°C, D_2O)

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 39, p. 35) apresentam vários sinais dos quais merecem destaque os sinais em 90,03 referente ao carbono 1 da glicosilamina e o sinal em 47,08 ppm que pode ser atribuído ao metileno vizinho ao nitrogênio. Os sinais em 92,38 e 96,31 são compatíveis com os carbonos α e β da glicose respectivamente.

Utilizando o mapa de correlação heteronuclear HMQC foi possível observar as correlações do sinal do hidrogênio δ_{H} 5,23 ppm com o carbono em δ_{C} 92,38 ppm e do hidrogênio δ_{H} 4,65 ppm com o carbono em δ_{C} 96,31 ppm . Essas correlações são atribuídas aos hidrogênios e carbonos da glicose livre. A correlação de maior destaque é entre os sinais de hidrogênio em δ_{H} 3,99 ppm com o sinal em δ_{C} 90,04 ppm. Essa correlação é atribuída aos hidrogênios e carbonos anoméricos da glicosilamina produzida. O mapa de correlação HMQC encontra-se na Figura 41 da página 37.

No mapa de correlação heteronuclear HMBC destaca-se entre outras correlações, a correlação a 3 ligações entre o hidrogênio δ_{H} 2,76 ppm com o carbono anomérico da glicosilamina em δ_{C} 90,04 ppm. Essa correlação confirma a conectividade do metileno (CH_2) ao sistema piranosídico. Na Figura 42 está

representado o mapa de correlação HMBC e na Figura 43 a correlação a 2 e 3 ligações do C1" com o H1 do N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-dimaina.

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C de produto obtidos indicam que eles sofrem hidrólise em contato com D_2O . Resultado similar foram descritos por Coma e colaboradores em síntese de glicosilamiana (Figura 16, p. 14)

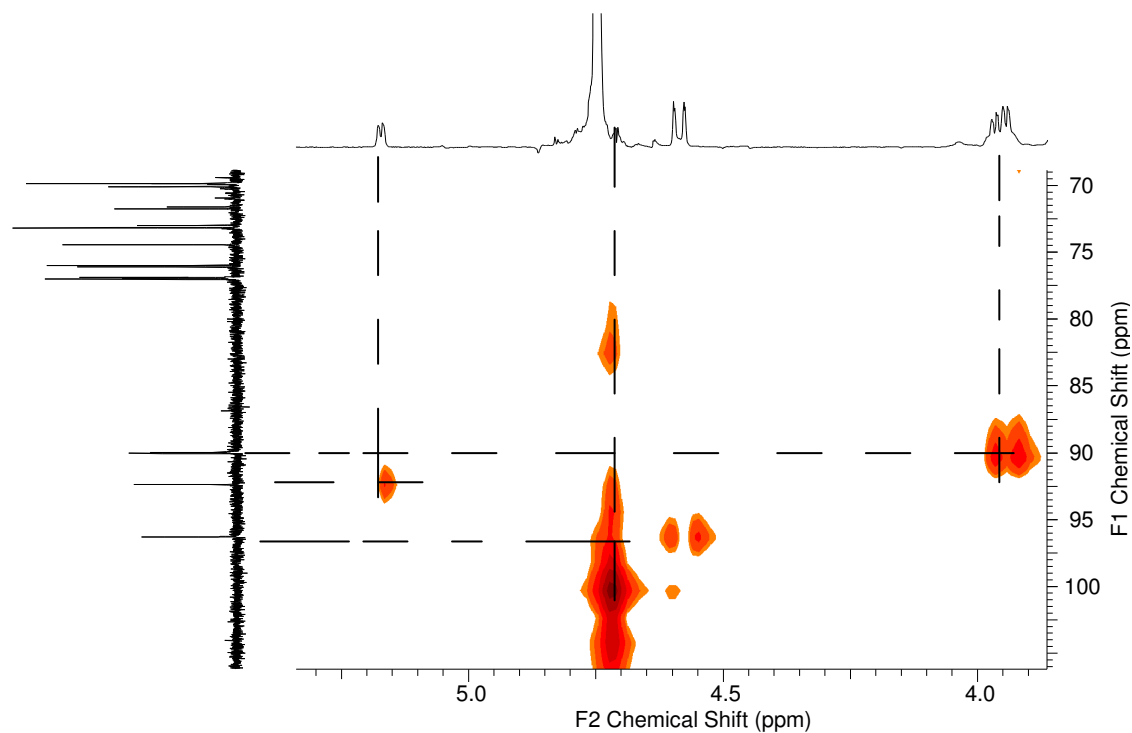


Figura 41- Mapa de correlação HMQC

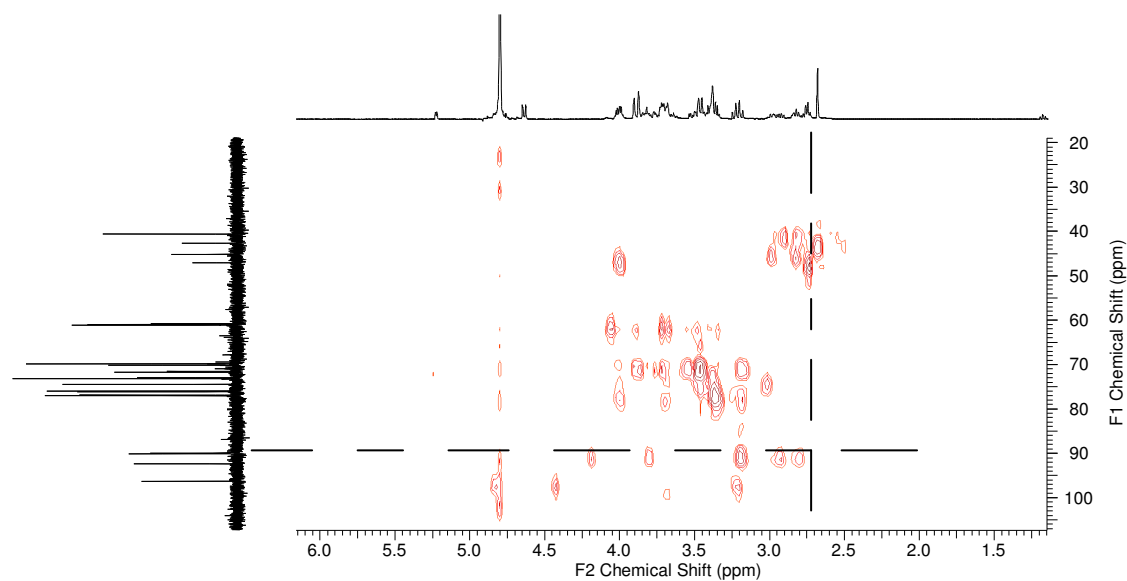


Figura 42- Mapa de correlação HMBC

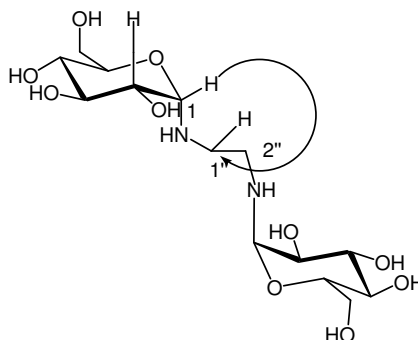


Figura 43- Correlação $^3J_{CH}$ em C1'' e H1 do N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina

Diante das observações citadas anteriormente foram realizados novos espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C utilizando o solvente DMSO_d6 , obtendo um espectro com sinais mais simples. Para o espectro de RMN de ^1H os principais sinais que caracterizam a presença do grupo CH_2 vizinho ao nitrogênio na estrutura são evidenciados em 2,63 ppm e 2,89 ppm ausentes no espectro do material de partida. Na Figura 44 está representado o espectro de RMN ^1H da N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2 diamina e para efeito de comparação foi obtido um espectro de glicose em DMSO_d6 (Figura 45, p. 39)

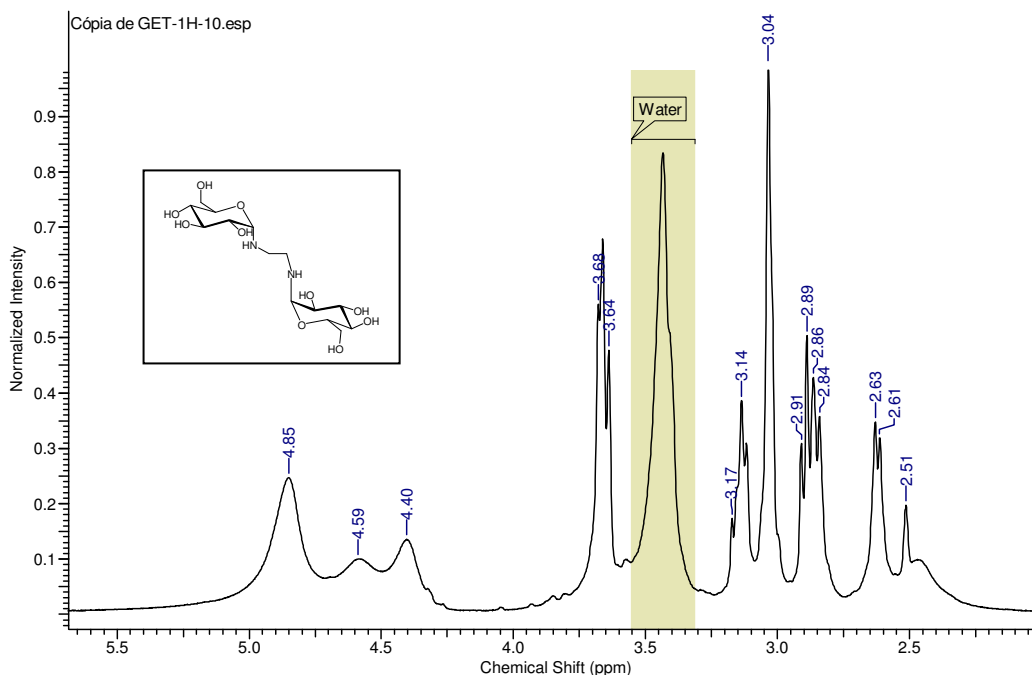


Figura 44- Espectro de RMN ^1H da Substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina (25°C, DMSO_d6)

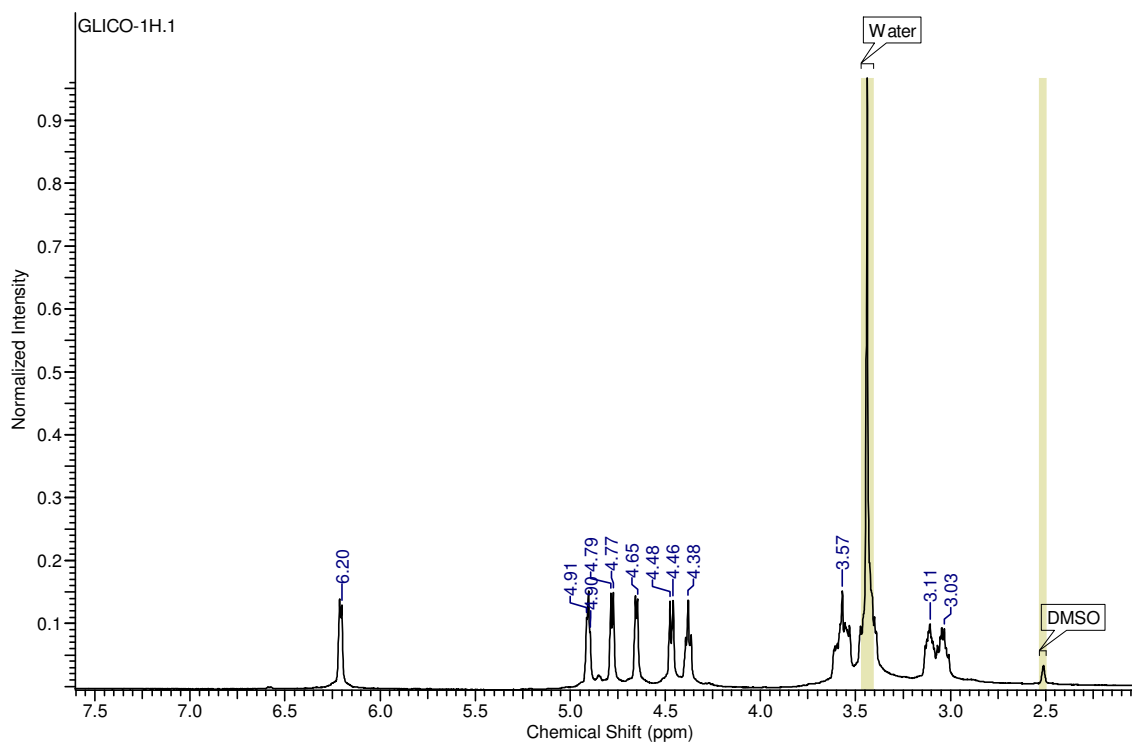


Figura 45- Espectro de RMN ^1H da Glicose (25°C, $\text{DMSO}_{\text{d}6}$)

O hidrogênio anomérico encontra-se na região de 3,68 ppm sobreposto aos outros sinais, devido ao efeito de blindagem do grupo amina (Figura 44, p. 38). No espectro de RMN ^{13}C observa-se vários sinais similares ao do monossacarídeo glicose, o que se destaca é o sinal em 46,48 ppm referente ao grupo metileno (CH_2) vizinho ao nitrogênio. O espectro de RMN ^{13}C da N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina sintetizada está na Figura 46 da página 40, para efeito de comparação na Figura 47 da página 40 encontra-se o espectro de RMN ^{13}C da glicose em $\text{DMSO}_{\text{d}6}$.

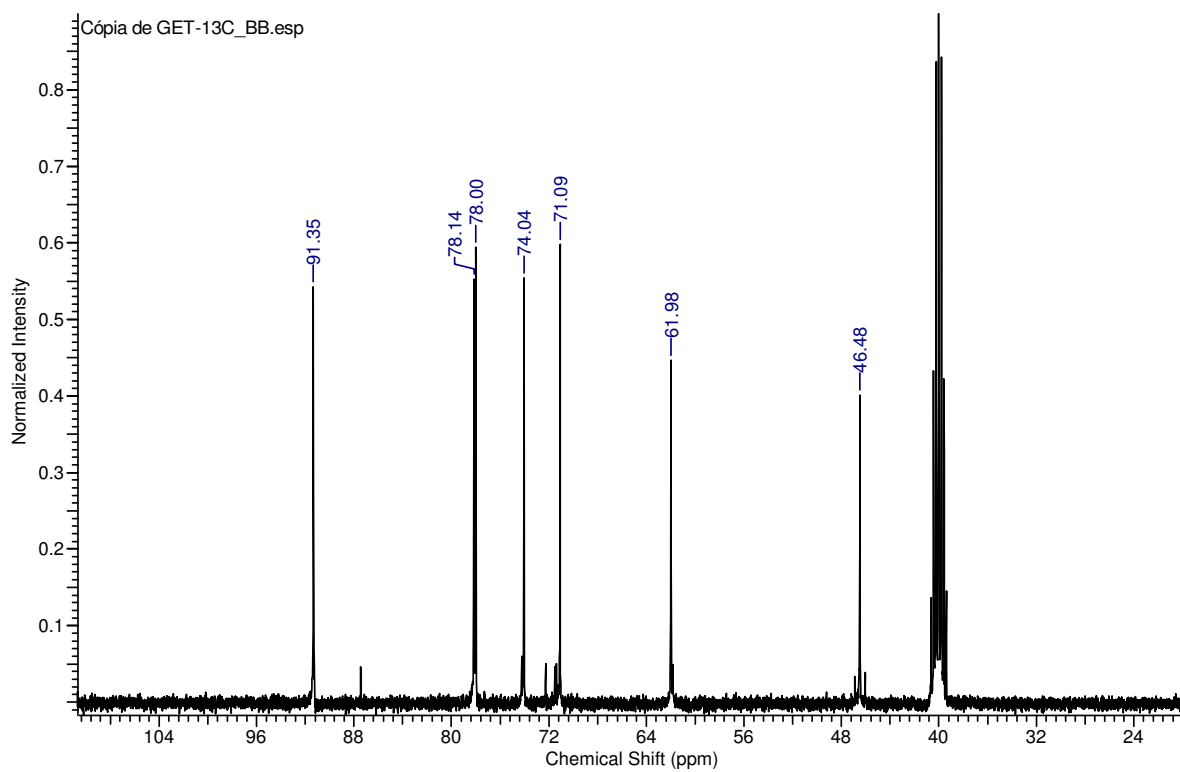


Figura 46- Espectro de RMN ^{13}C da Substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina (25°C, DMSO_{d6})

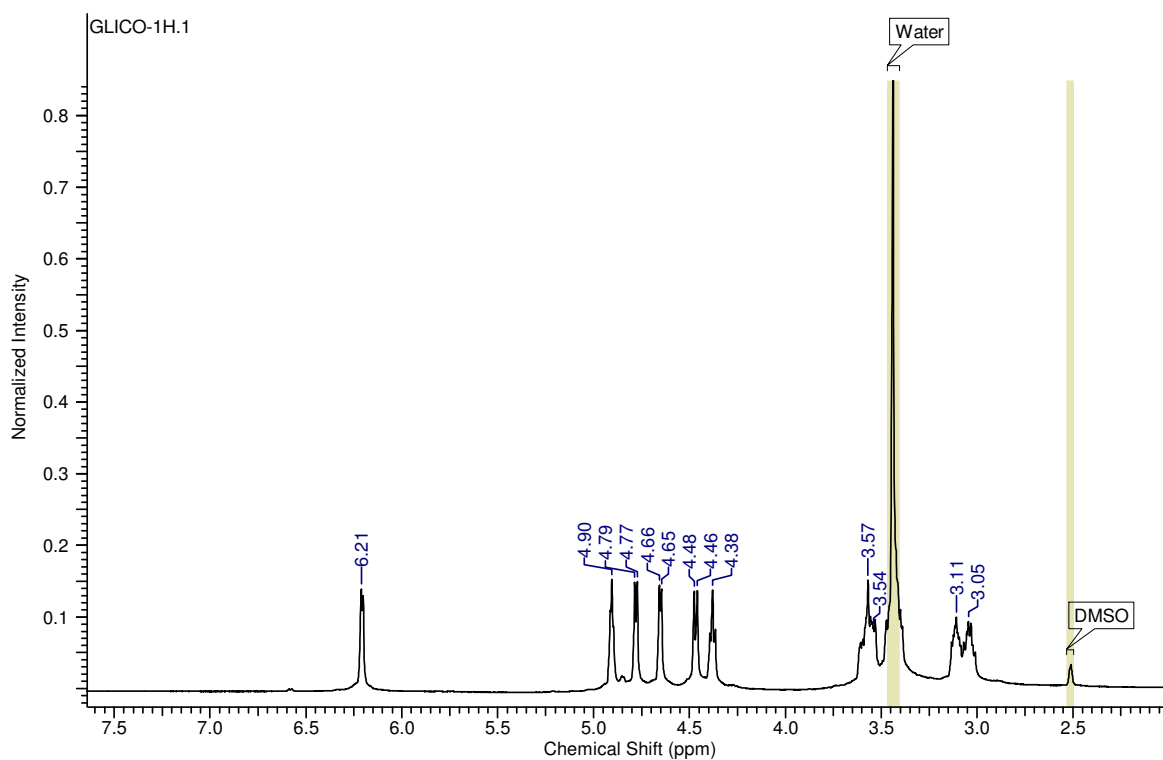


Figura 47- Espectro de RMN ^{13}C de Glicose (25°C, DMSO_{d6})

No mapa de correlações heteronuclear HMQC entre as várias correlações podemos observar a correlação do hidrogênio em δ_H 3,68 ppm com o carbono em δ_C 91,34 ppm. Essas correlações são atribuídas aos hidrogênio e carbonos anoméricos da N,N-di(glicopiranosil)etano -1,2-diamina, outra correlação importante que podemos destacar é a correlação entre o hidrogênio em δ_H 2,63 ppm e δ_H 2,89 ppm com o carbono em δ_C 46,48 ppm. Essa correlação é atribuída ao grupo CH_2 vizinho ao nitrogênio na estrutura do produto sintetizado. Na Figura 48 está representado o mapa de correlação HMQC.

No mapa de correlação heteronuclear HMBC a correlação de maior destaque é entre o sinal do hidrogênio em δ_H 3,68 ppm a 3 ligações do carbono 1'' e 2'' (C1'' e C2'') em δ_C 46,48 ppm. Essas correlações são atribuídas ao hidrogênio anomérico e o carbono do metileno (CH_2) vizinho ao nitrogênio da substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina. O mapa de correlação HMBC encontra-se na Figura 49 da página 42. Na Figura 50 está novamente representada a correlação $^3J_{CH}$ em C1'' e H1 da substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina.

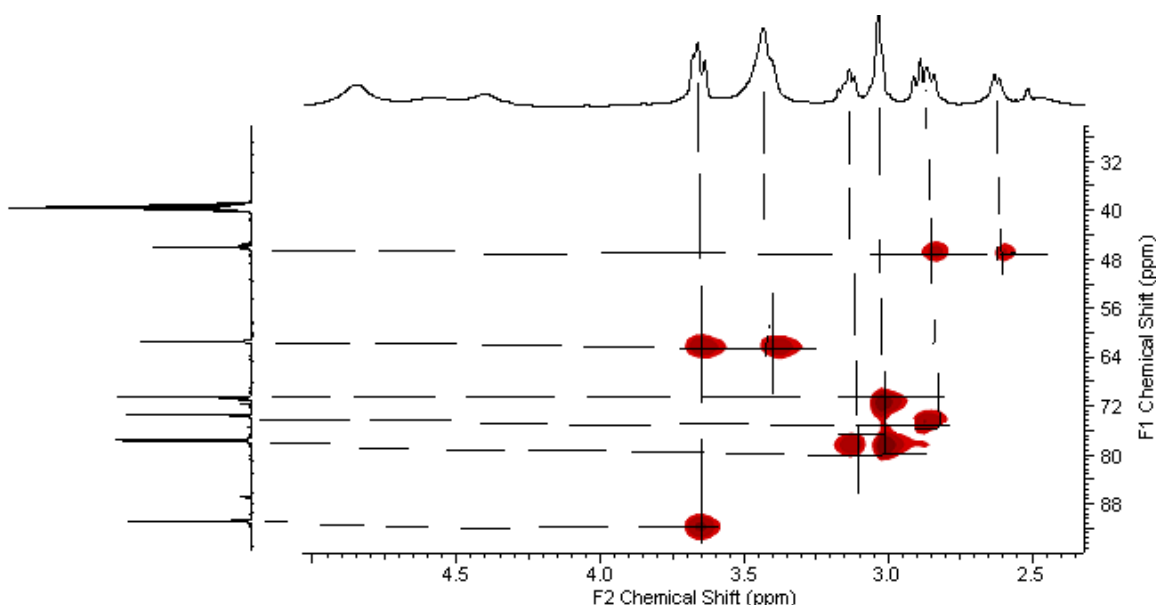


Figura 48- Mapa de correlação HMQC

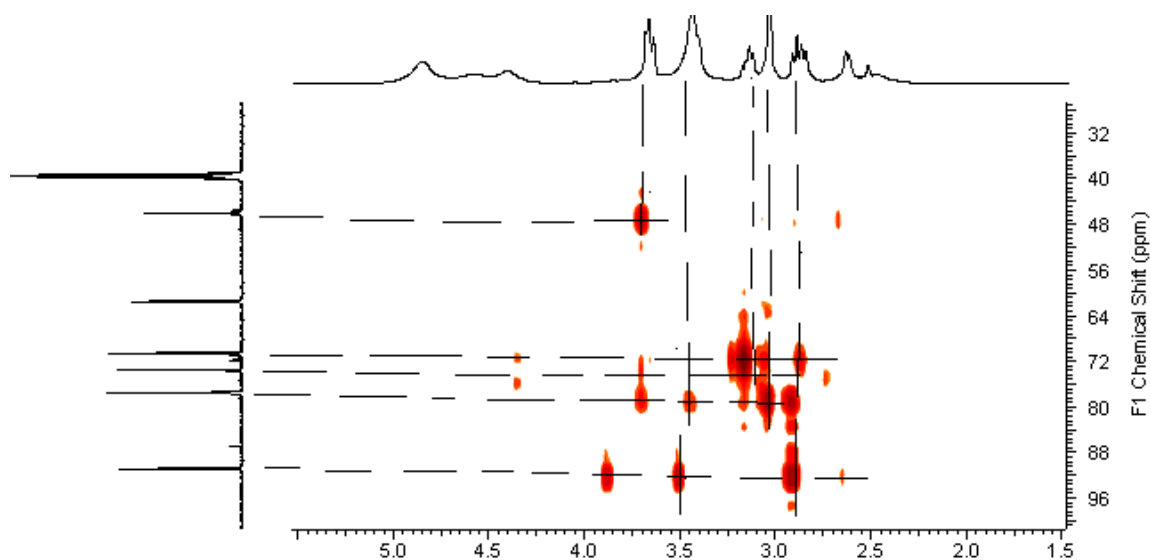


Figura 49- Mapa de correlação HMBC

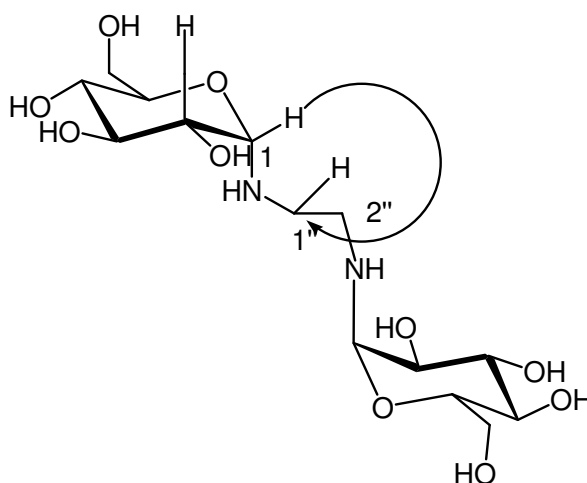


Figura 50- Correlação $^3J_{CH}$ em C1'' e H1 do N,N-di(glicopiranosil) etano-1,2-diamina

Os demais sinais dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{13}C (RMN ^1H e ^{13}C) para a molécula do N,N- α -di(glicopiranosil) etano-1,2-diamina e suas devidas correlações a uma, duas e três ligações ($^1J_{CH}$, $^2J_{CH}$ e $^3J_{CH}$) estão dispostos na Tabela 2, evidenciado definitivamente a formação da substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina.

Tabela 2 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C , em suas correlações a uma, duas e três ligações

	HMQC		HMBC	
	$\bar{\delta}_C$	$\bar{\delta}_H$	J_{CH}	J_{CH}
CH				
1 e 1'	91,35	3,66 (d, $J=6,4$)	H-1	
2 e 2'	78,13	3,13 (d, $J= 7,6$)	H-1 e H-3	H-4
3 e 3'	74,04	2,87 (m, $J= 9,4$)	H-2	
4 e 4'	71,38	3,04 (s)	H-4 e H-6	H-2
5 e 5'	77,99	3.04 (s)	H-4 e H-6	H-3
CH ₂				
6 e 6'	61,97	3,66 (d, $J= 9,4$)	3,43 (s)	H-5
1'' e 2''	46,48	2,89 (d, $J = 7,04$)	H -1	
		2,63 (d, $J = 9,4$)		

4.3- Caracterização do Açúcar Diaminado N,N-di(manopiranosil)etano-1,2-diamina

O açúcar aminado N,N-di(manopiranosil)etano-1,2-diamina foi caracterizado por espectro de IV, RMN ^1H e RMN ^{13}C . No espectro de IV da substância diaminado foi observado uma banda na região de 1647 cm^{-1} característica da deformação angular simétrica da ligação N--H, e uma absorção na faixa de 1297 cm^{-1} - 1029 cm^{-1} característica da Ligação C-N, não observada no espectro de IV do material de partida. Nas Figura 51 e 52 da página 44 encontram-se os espectros de IV da substância sintetizada e do monossacarídeo manose respectivamente.

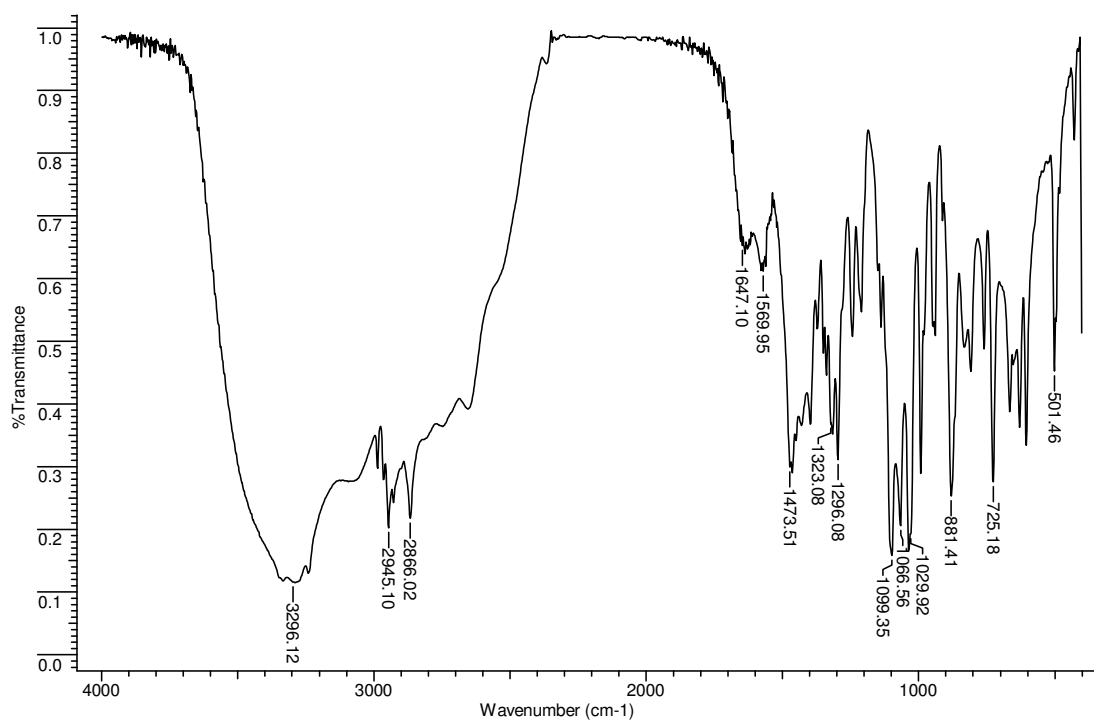


Figura 51- Espectro de I.V. da Substância N,N'di(manopiranosil)etano-1,2-diamina

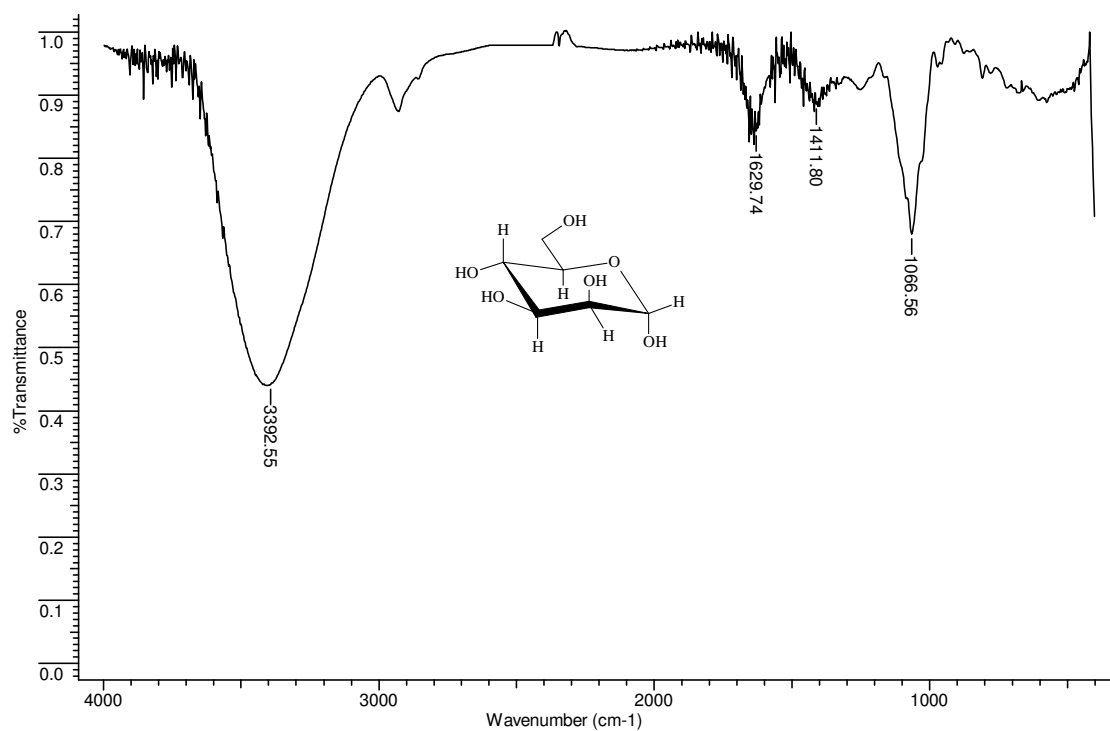


Figura 52- Espectro de I.V. da Manose

Os espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C da substância N,N'-di(manopiranosil)etano-1,2-diamina foram realizados em DMSO_{d6} . No espectro RMN ^1H os sinais que merecem importância encontram-se em 2,73 ppm e 3,92 ppm. O sinal em 2,73 ppm é atribuído hidrogênio do grupo CH_2 vizinho ao nitrogênio e o sinal em 3,92 ppm é atribuído ao carbono anomérico na estrutura do produto sintetizado. Estes sinais encontram-se ausente no espectro do material de partida. Na Figura 53 encontra-se apresentado o espectro de RMN ^1H da N,N'-di(manopiranosil)etano-1,2-diamina e para efeito de comparação o espectro do monossacarídeo de partida encontra-se na Figura 54 da página 46.

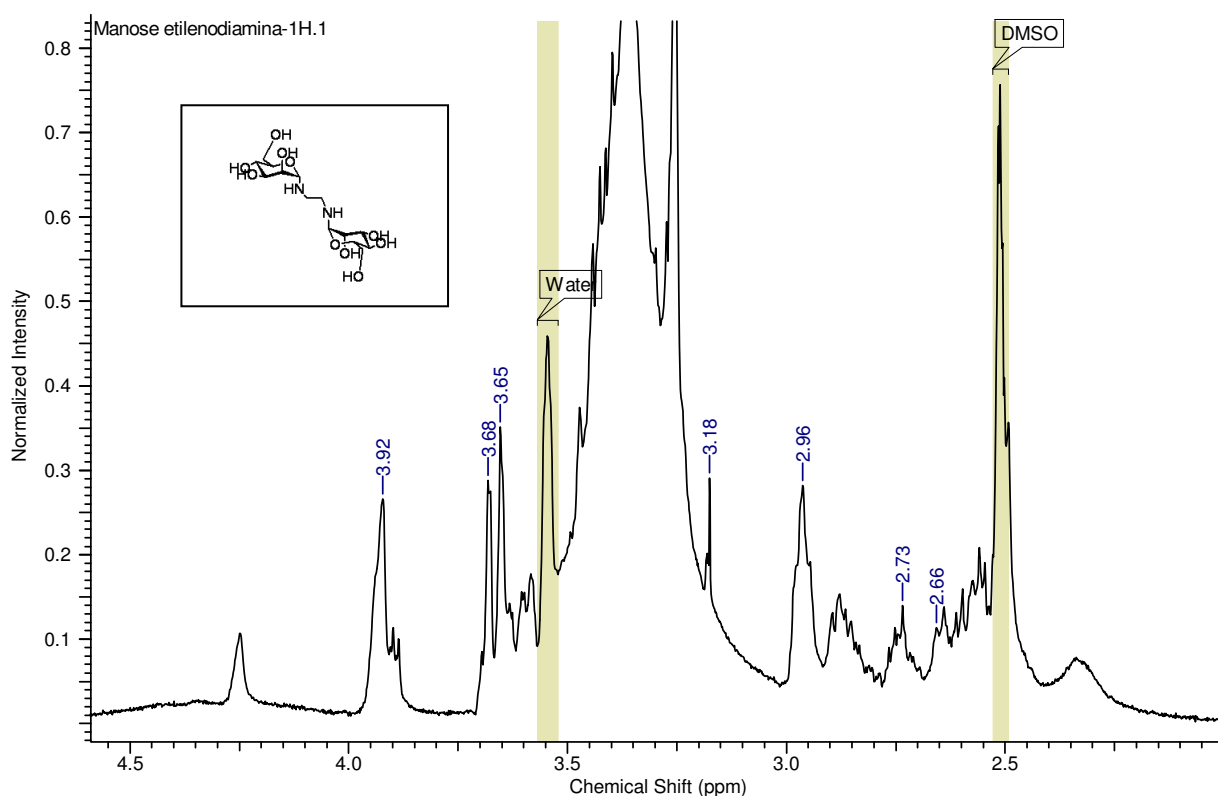


Figura 53- Espectro de RMN ^1H da Substância N,N'-di(manopiranosil)etano-1,2-diamina (25 °, DMSO_{d6})

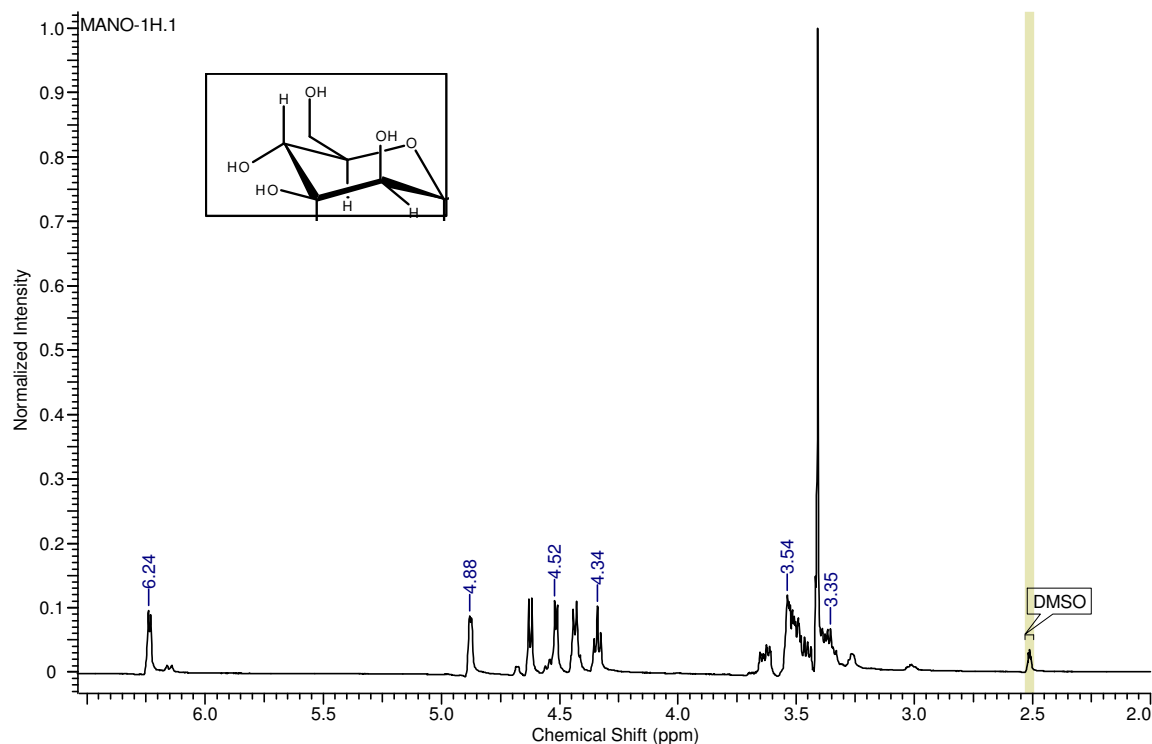


Figura 54- Espectro de RMN ^1H da Manose (25 °, DMSO-d_6)

No espectro de RMN ^{13}C entre outros sinais, o sinal mais significativo foi observado em 48,84 ppm, este sinal caracteriza a conectividade do grupo alquil (CH_2) vizinho ao nitrogênio na estrutura da substância N,N-di(manopiranosil)etano-1,2-diamina. No espectro do material de partida este sinal encontra-se ausente. Nas Figuras 55 e 56 da página 47 estão representados os espectros de RMN ^{13}C do produto sintetizado e do material de partida respectivamente.

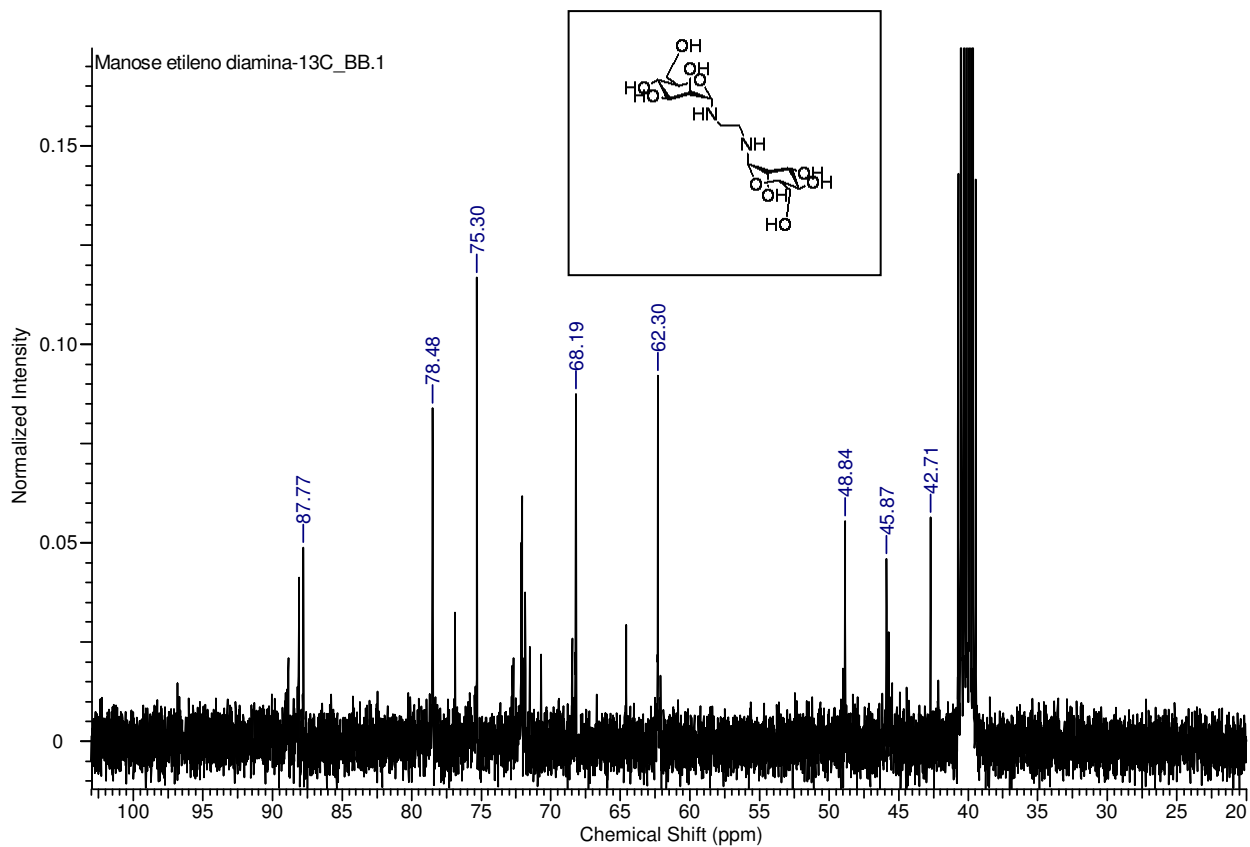


Figura 55- Espectro de RMN ^{13}C da Substância N,N-di(manopiranosil) etano-1,2-diamina(25°C, DMSO d_6)

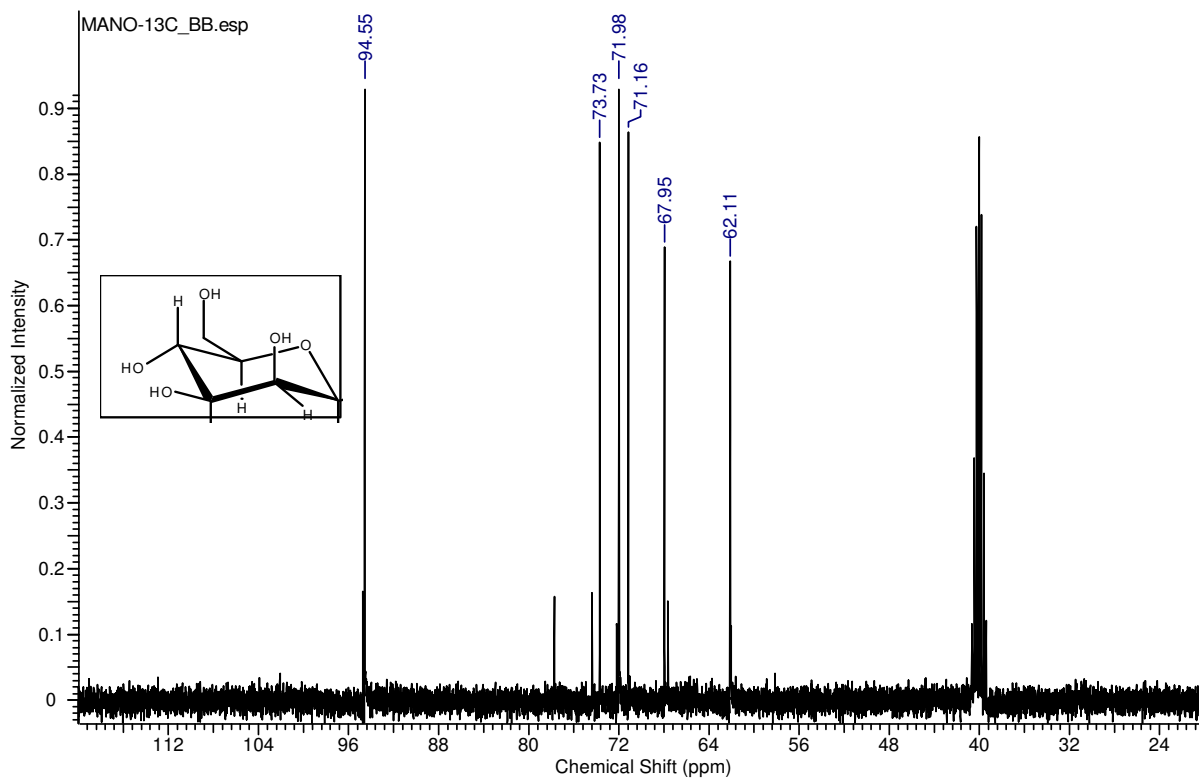


Figura 56- Espectro de RMN ^{13}C da Manose (25°C, DMSO d_6)

Os demais sinais do espectro de RMN ^{13}C da substância N,N-di(manopiranosil)etano-1,2-diamina encontram-se na tabela 3. Na mesma tabela encontram-se sinais de RMN ^{13}C pesquisados na literatura para uma possível comparação observando alguns sinais compatíveis.

Tabela 3-Dados de RMN ^{13}C da substância N,N-di(manopiranosil)etano 1,2-diamina, comparados com os dados da literatura (Hayes et al., 2003)

posição	δ_c (ppm)	δ_c (ppm) Lit.ref.
1	88,4	89,5
2	78,4	80,0
3	75,3	76,6
4	72,1	73,6
5	68,4	69,9
6	62,3	62,0

4.4- Caracterização do Açúcar Diaminado N,N-di(galactopiranosil)etano-1,2-diamina.

O açúcar diaminado formado á partir do monossacarídeo galactose foi caracterizado por espectro de IV espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C . No espectro de IV foi observado uma banda em banda na região de 1647 cm^{-1} característica da deformação angular simétrica da ligação N--H, e uma absorção na faixa de 1288 cm^{-1} - 1089 cm^{-1} característica da Ligação C-N comparados com o espectro de IV da galactose . Os espectros de IV do produto sintetizado e do material de partida encontram-se nas Figuras 57 e 58 da página 49 respectivamente

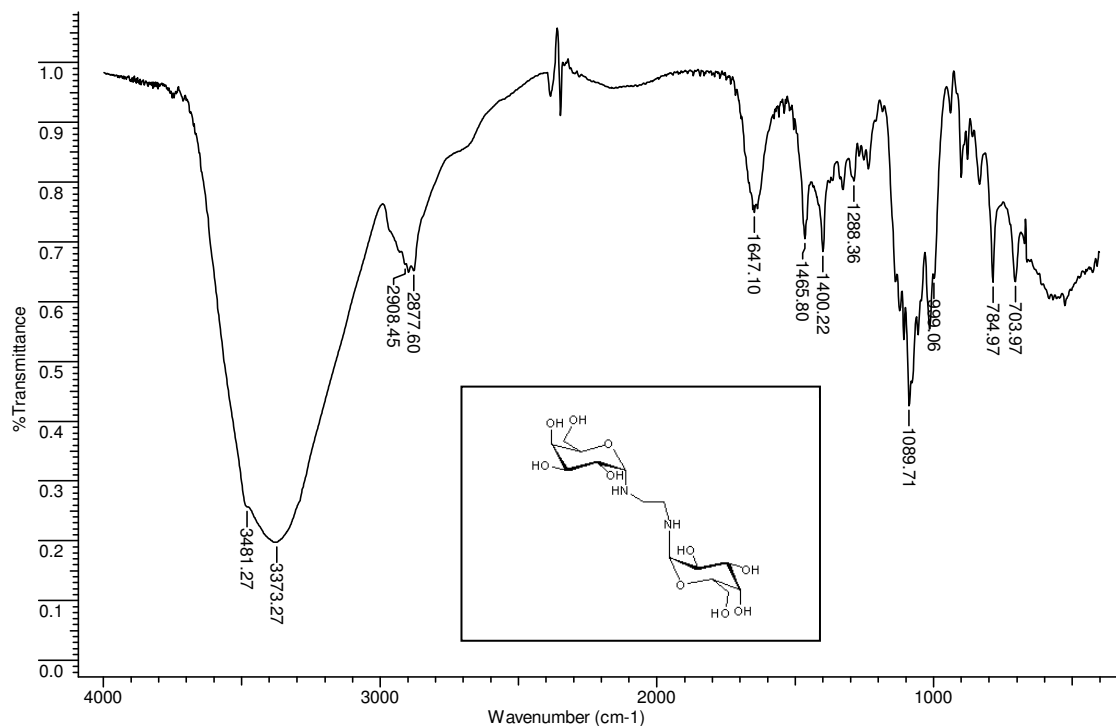


Figura 57- Espectro de I.V da Substância N,N',di(galactopiranosil)etano-1,2-diamina

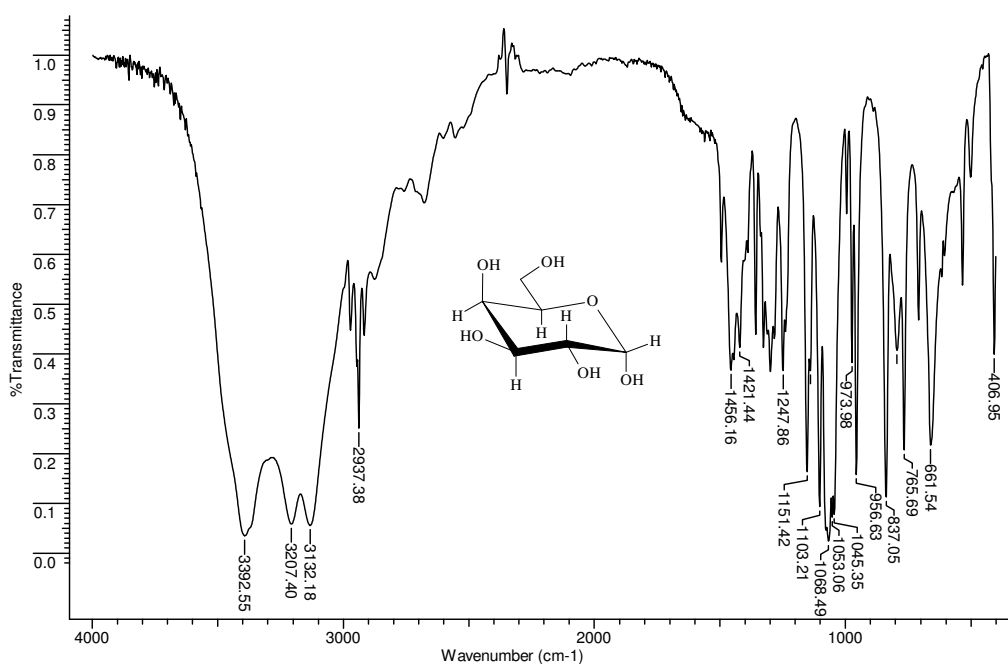


Figura 58- Espectro de I.V da Galactose

O espectro RMN ^{13}C , o sinal de maior destaque é o sinal em 45,18 ppm, que caracteriza a presença do grupo (CH_2) vizinho ao nitrogênio que encontra-se

ligado ao anel do monossacarídeo na estrutura do produto formado. O espectro está representado na Figura 59.

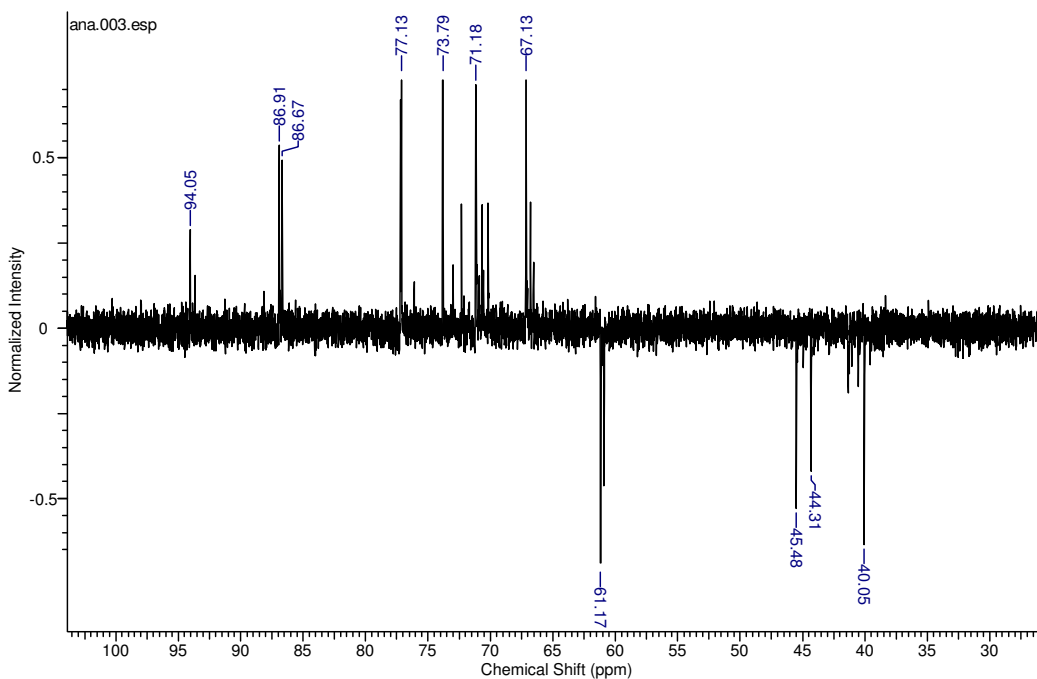


Figura 59- Estrutura da Substância N,N-di(galactopiranosil) etano-1,2-diamina a (25°C em D₂O)

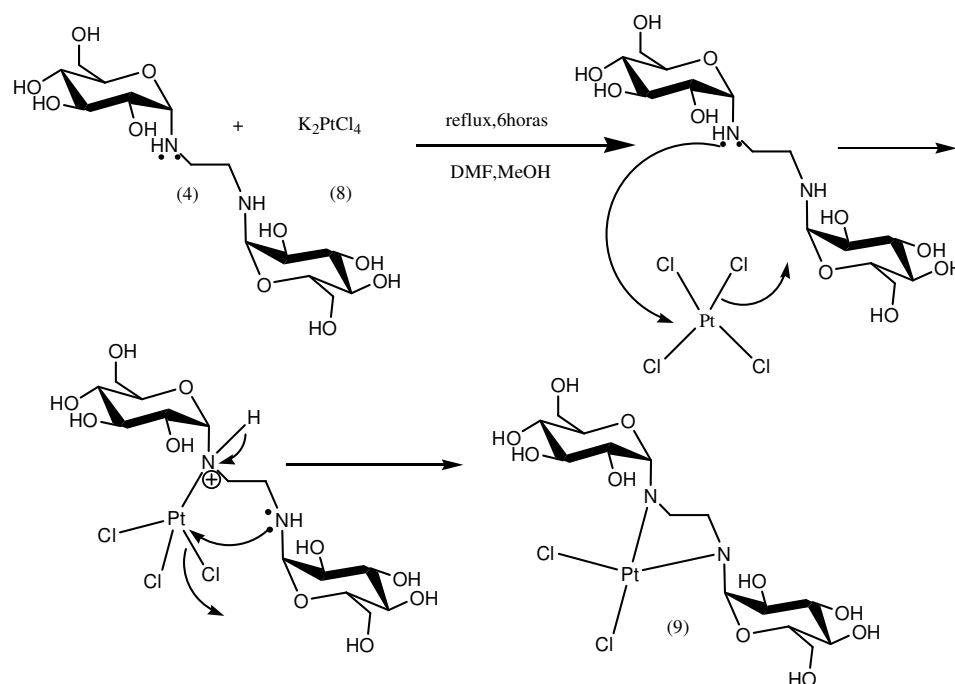
Os demais sinais do espectro de RMN ¹³C obtidos da substância N,N-di(galactopiranosil)etano-1,2-diamina estão mostrados na tabela 4.

P osição	δ c (ppm)
1	9 2,4
2	7 1,8
3	7 0,55

Tabela 4- Dados de N,N-di(galactopiranosil)	4	7	RMN de ¹³ C da substância etano-1,2-diamina em D ₂ O
	0,39	5	
6	6	3,61	

4.5-. Síntese do Complexo de Platina formado à partir da Substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina.

Para síntese do complexo de platina foi utilizado um protocolo desenvolvido por Siddiq et al. No presente trabalho o açúcar diaminado á partir de glicose foi dissolvido em DMF, a esta solução foi adicionada o sal de platina dissolvido em metanol. A reação ocorreu em refluxo por 6 horas, obtendo um sólido amarelo esverdeado com rendimento de 22% . No esquema 10 está demonstrado o mecanismo proposto para formação do complexo de platina com ligante N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina.



Esquema 10-Mecanismo proposto para formação do Complexo de Platina

O produto formado foi caracterizado por IV e RMN de ^{13}C . No espectro de IV foi observado uma banda na região banda em 1080 cm^{-1} e 1053 cm^{-1} caracterizando a formação do complexo 9, não observada no espectro do material de partida da substância. O espectro de IV do complexo sintetizado e do N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina encontram-se nas Figuras 60 e 61 da página 52 respectivamente.

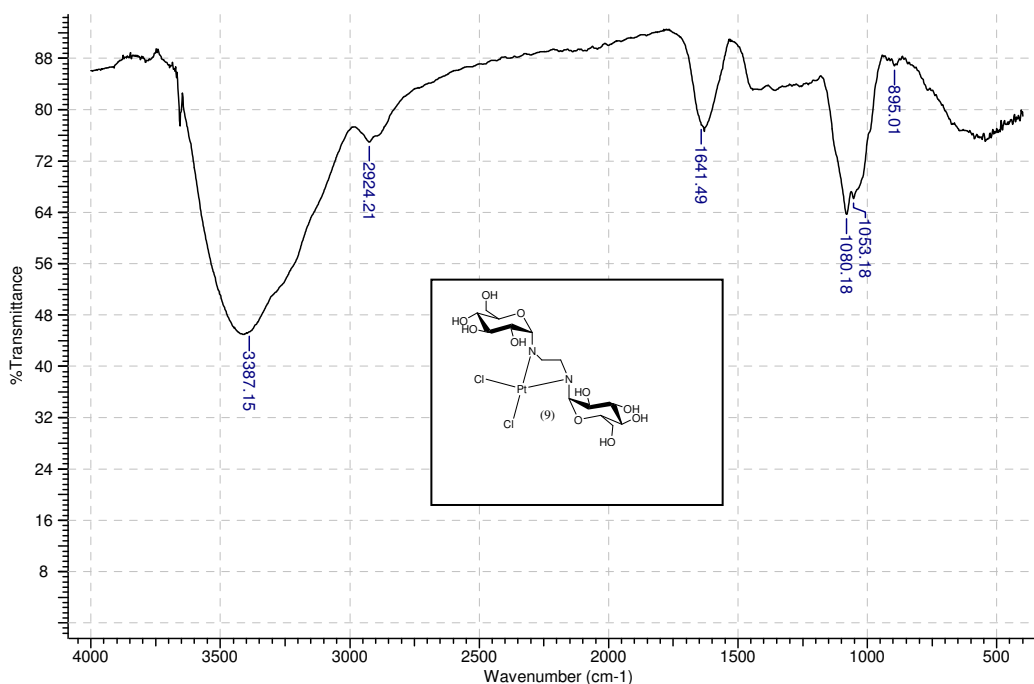


Figura 60- Espectro de IV do Complexo de Platina sintetizado

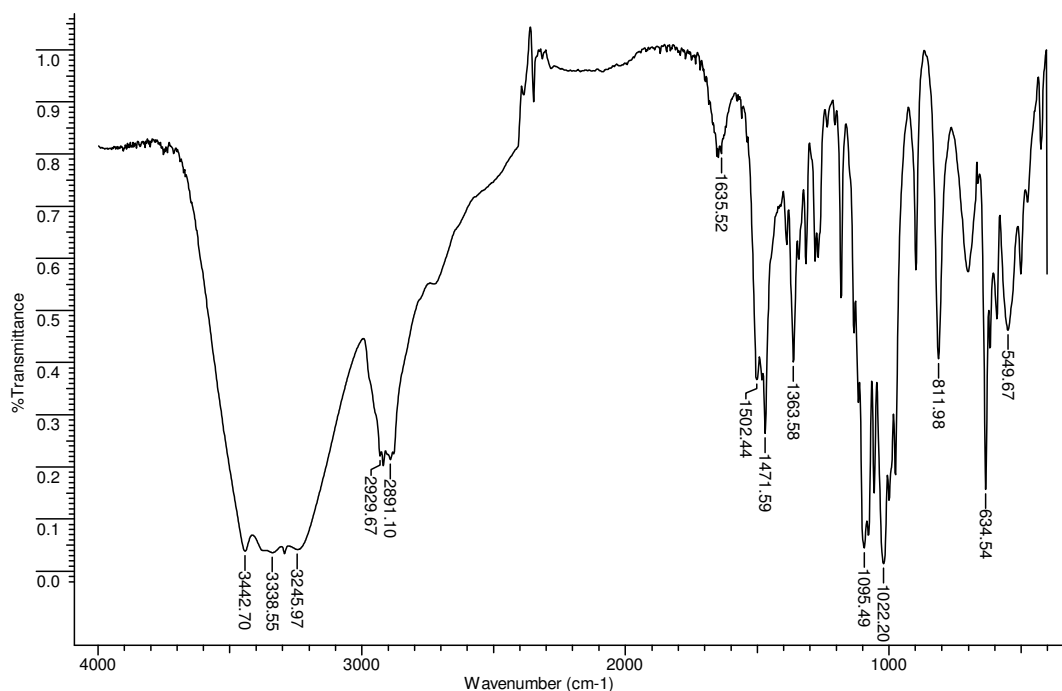


Figura 61- Espectro de IV da Substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina

O espectro RMN ¹H e RMN de ¹³C foram realizados em DMSO_{d6}. O espectro RMN ¹H (Figura 64, p. 55) mostrou-se muito confuso não permitindo atribuições aos sinais apresentados. O espectro de RMN de ¹³C no entanto, foi a principal caracterização desta substância. No espectro de RMN de ¹³C foi observado vários sinais similares ao anel de glicose, o sinal mais importante deste espectro é o sinal em 34,69 ppm , este sinal é atribuído ao metileno (CH₂) vizinho ao nitrogênio na estrutura do complexo sintetizado, confirmando a ligação entre o metal e a substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina. Foi observado que o referido sinal encontra-se deslocado de sua região de origem devido ao efeito de blindagem exercido pelo metal, visto que no espectro de RMN ¹³C do material de partida ele é observado na região de 46,48 ppm. Na Figura 62 encontra-se apresentado o espectro do complexo sintetizado, e para efeito de comparação na Figura 63 da página 54 encontra-se o espectro da substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina.

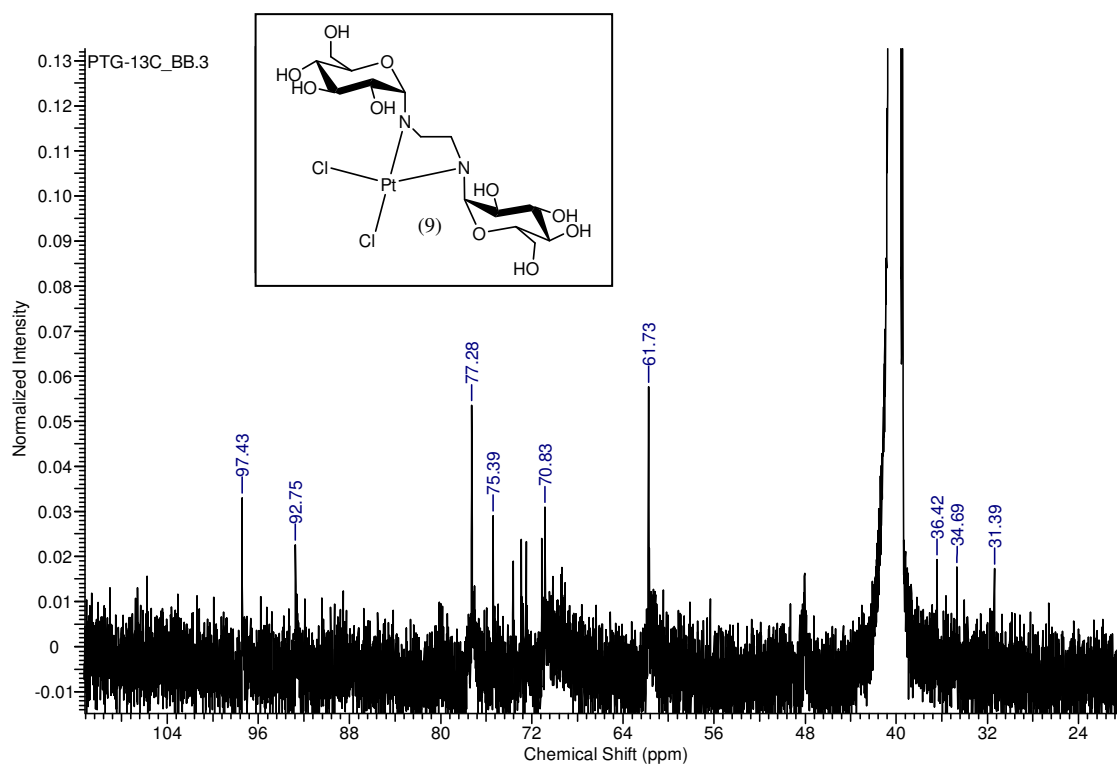


Figura 62- Espectro de RMN ^{13}C do Complexo de Platina (25°C, DMSO_{d6} -)

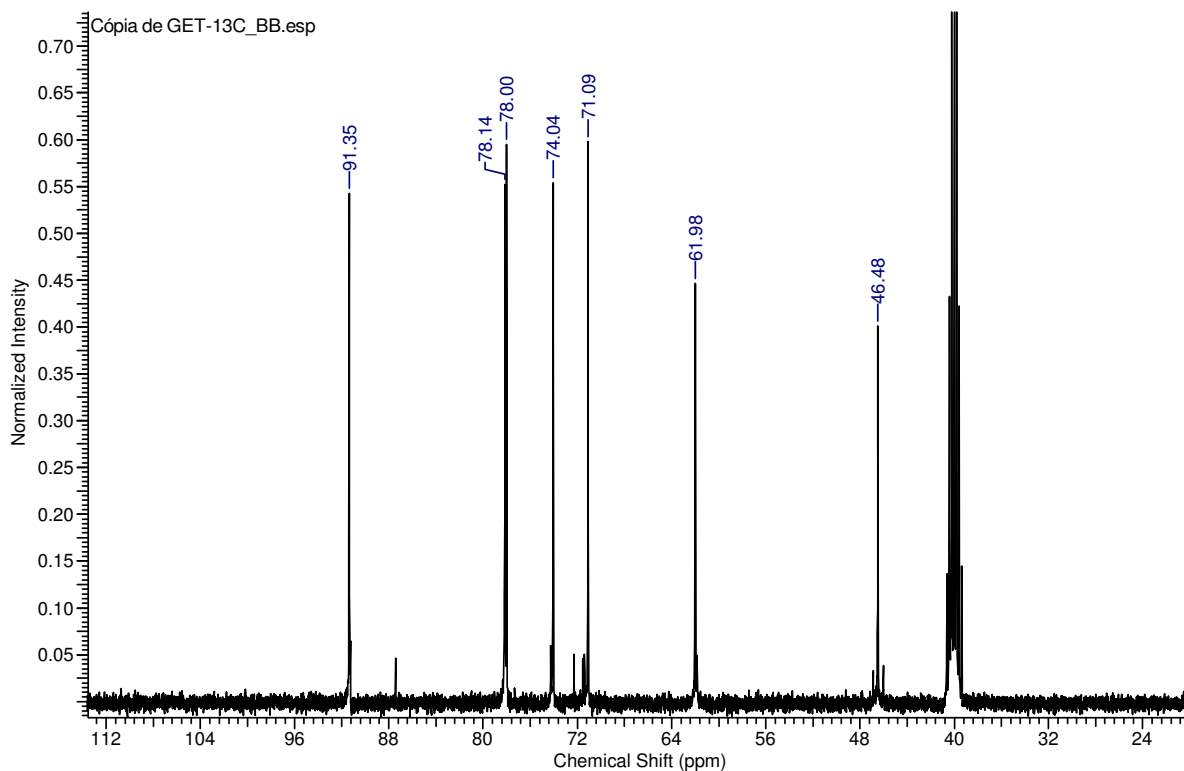


Figura 63- Espectro de RMN ^{13}C Substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina (25°C, DMSO_{d6})

São observados também no espectro de RMN ^{13}C (Figura 62, p. 53) sinais nas regiões nas regiões de 92,75 ppm e 97,43 ppm, estes sinais são característicos dos carbonos anoméricos α e β da glicose. Esses sinais observados podem ser provenientes da deformação dos anéis de glicose causada pelo metal, já que no espectro de RMN ^{13}C (Figura 63) do material de partida., é observado apenas um sinal de carbono anomérico em 91,34 ppm.

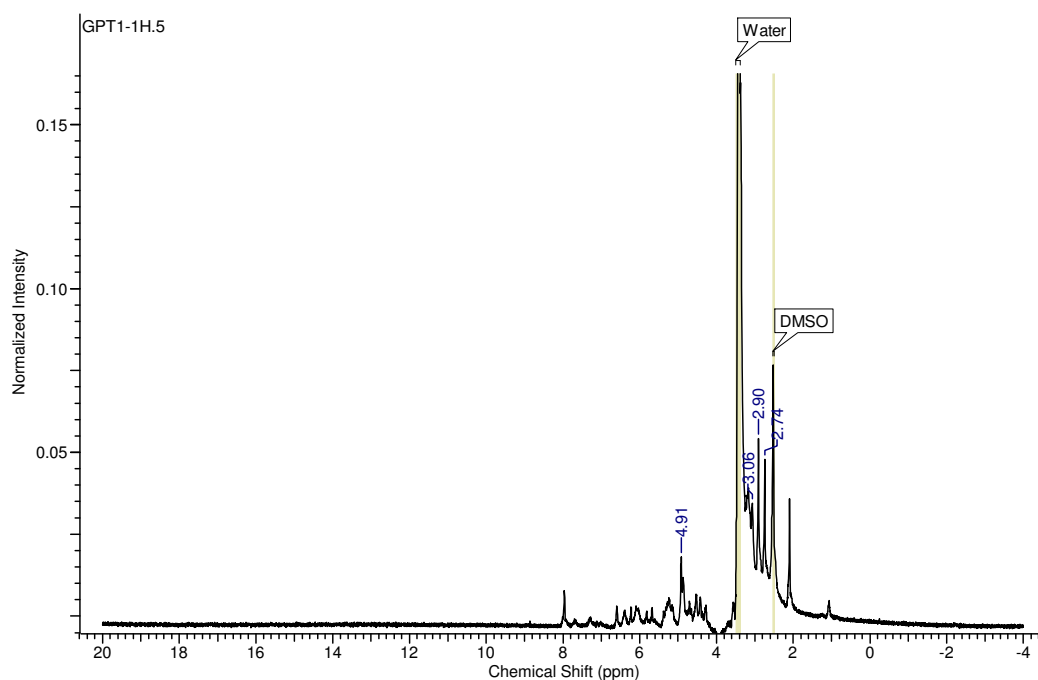
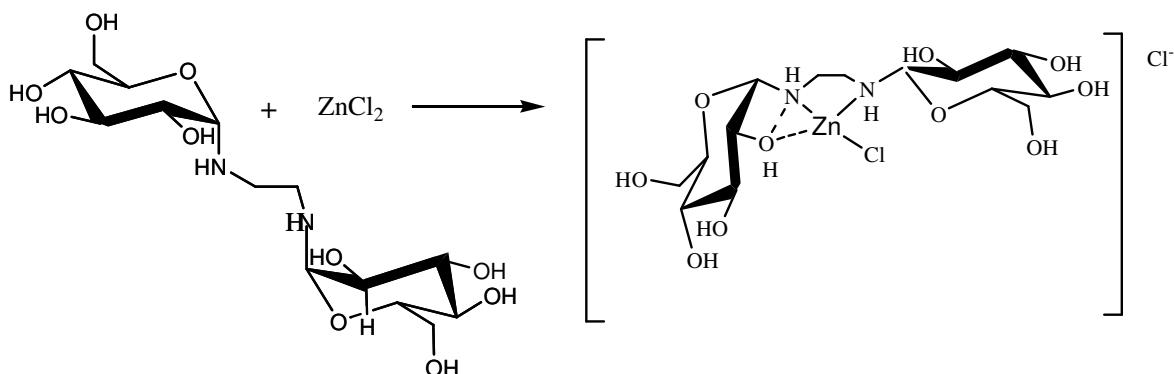


Figura 64- Espectro de RMN ^1H do Complexo de Platina (25°C, DMSO_{d6} .)

4.6- Síntese da formação do Complexo metálico da Substância N,N di(glicopiranosil) etano-1,2-diamina com o metal Zinco.

A síntese do complexo de zinco foi baseada no trabalho de Tanase e colaboradores., que em 1993 sintetizou complexos de cobre (II) com ligantes N-glicosídeos em uma única etapa. No presente trabalho a síntese do complexo foi dividido em duas etapas: Na primeira etapa foi realizada a síntese do composto N-glicosídeo descrito no item 4.1, p. 24, na segunda etapa foi realizada a síntese do complexo metálico de zinco, que está descrito abaixo:

Para síntese do complexo de zinco, o composto N,N-di(glicopiranosil) etano-1,2-diamina foi dissolvido em metanol, em seguida adiciona-se cloreto de zinco (II). A reação foi agitada por 30 minutos a temperatura ambiente, obtendo um sólido de cor azul esverdeado com rendimento 38%. No esquema 11 está descrito uma proposta de síntese sugerida por Tanase e colaboradores.



Esquema 11- Proposta de estratégia de síntese para o Complexo de Zinco formado

O produto é de difícil caracterização, devido sua propriedade altamente higroscópica, porém foi possível caracterizá-lo por IV, RMN de ^1H e ^{13}C e Análise elementar (CHN). Dados da análise elementar apresentados na tabela 5 na página 56, são compatíveis com a fórmula $\text{ZnC}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, indicando que o produto foi obtido com 3 moléculas de água de hidratação.

Tabela 5 - Dados da Análise Elementar

Valores calculados	Valores obtidos Experimentais
C = 37,5%	C = 30,19%
H = 5,8%	H = 6,23%
N = 4,8%	N = 5,05%

No espectro de IV do complexo é observado uma banda em 1035 cm^{-1} não observada no espectro de IV do material de partida, evidenciando uma mudança no espectro do ligante. Os espectros de IV do complexo formado e do material de partida encontram-se na Figuras 65 e 66 da página 57.

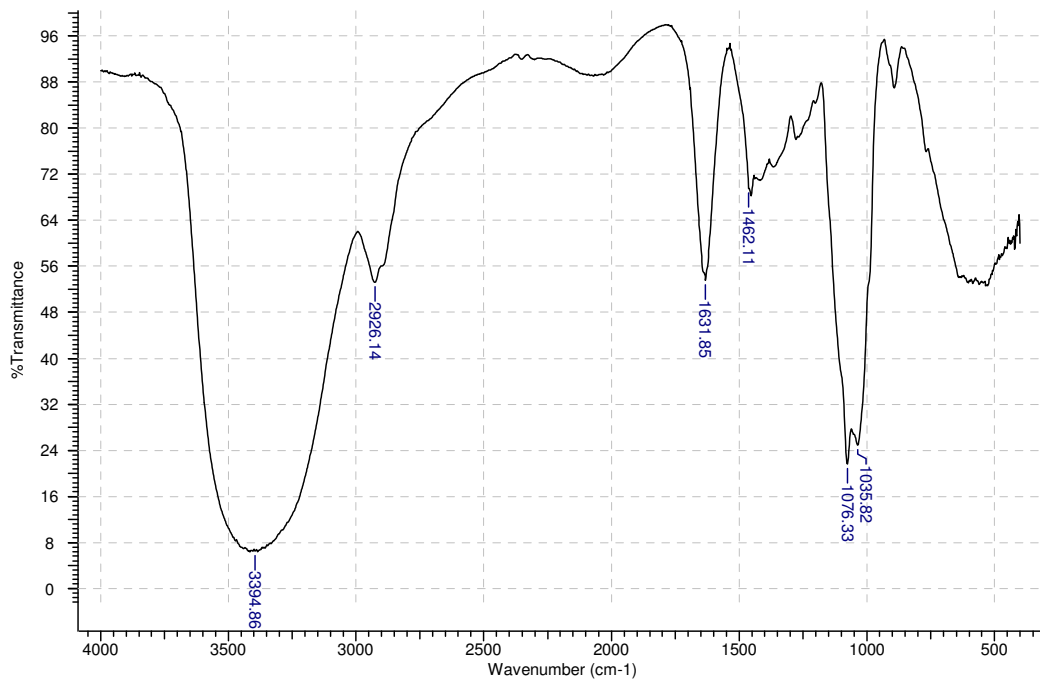


Figura 65- Espectro de I.V. do Complexo de Zinco sintetizado

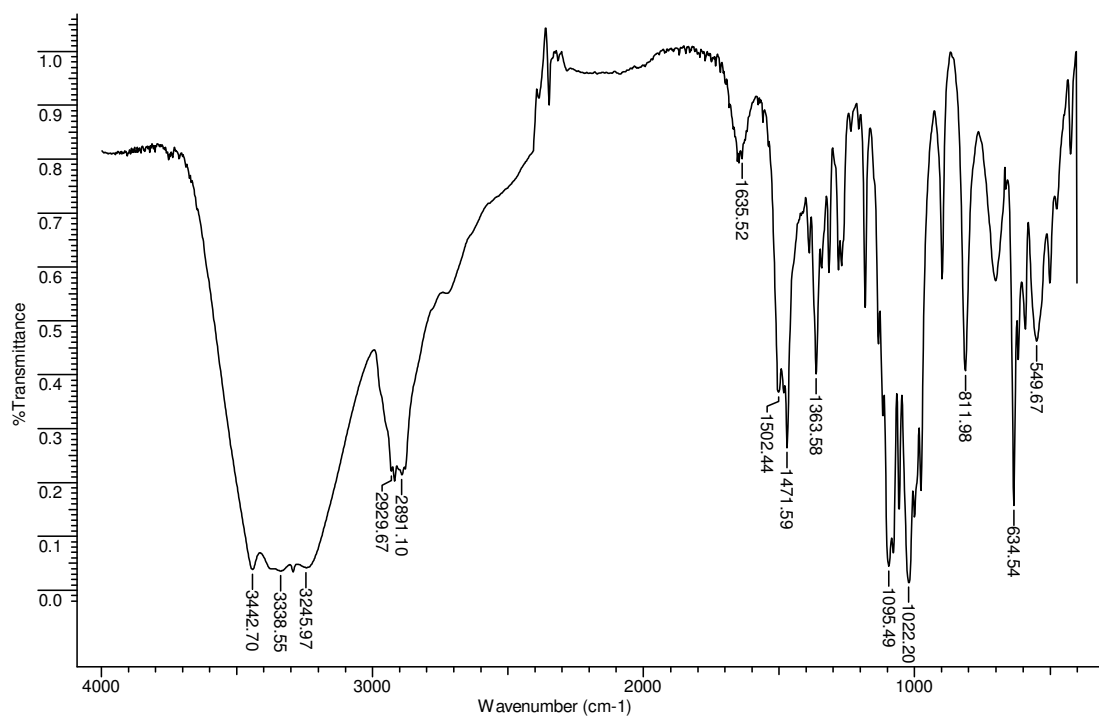


Figura 66- Espectro de I.V. da Substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina

O espectro de RMN ^1H do complexo formado com metal zinco foi realizado em D_2O , neste espectro foram observados sinais de hidrogênio similares aos de glicose, compatíveis com os sinais apresentados no espectro de RMN ^1H da substância N,N'-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina, indicando assim a formação do complexo. O espectro de RMN ^1H do complexo sintetizado encontra-se apresentado na Figura 67 e para efeito de comparação o espectro de RMN ^1H da substância N,N'-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina está na Figura 68 da página 59.

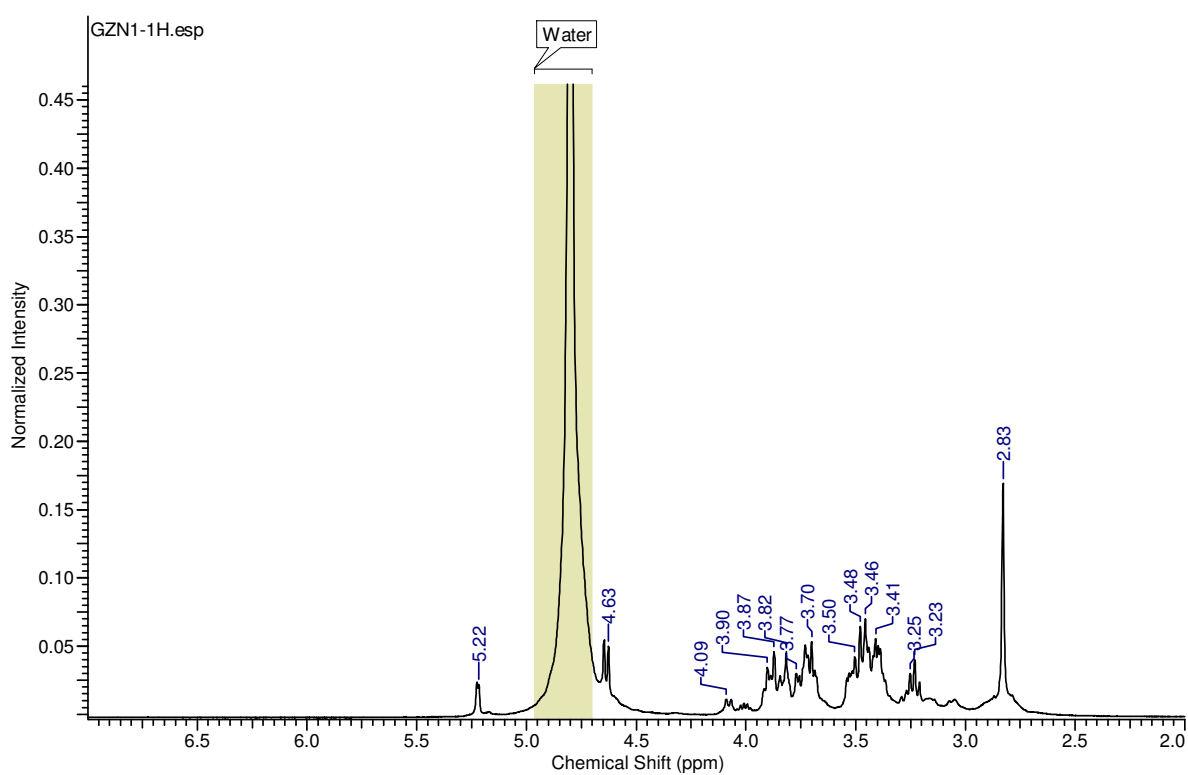


Figura 67- Espectro RMN ^1H do Complexo de Zinco (25°C, D_2O)

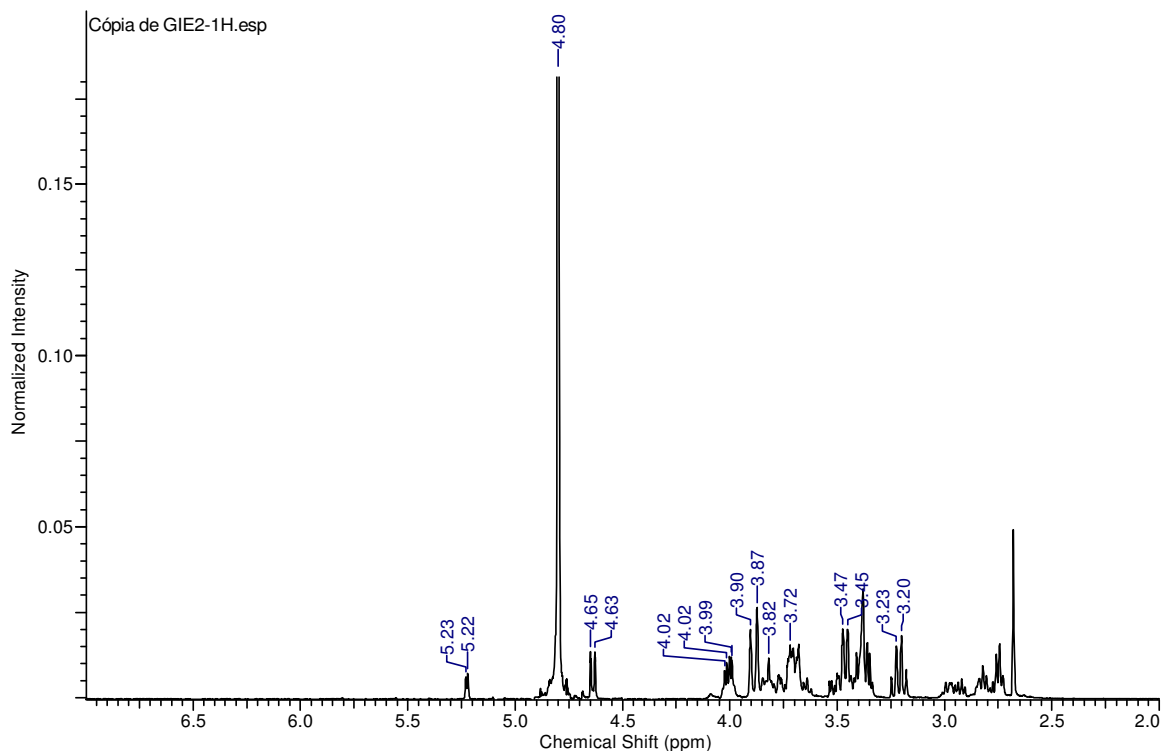


Figura 68- Espectro de RMN ^1H da Substância N,N'-di(glicopiranosil)eatno-1,2- diamina (25°C, D_2O)

O espectro, também apresenta sinais de hidrogênio em 5,23 ppm e 4,65 ppm, esses sinais são atribuídos ao sinais de hidrogênio α e β de glicose livre, indicando que o complexo sintetizado sofre hidrólise em D_2O . (Figura 69)

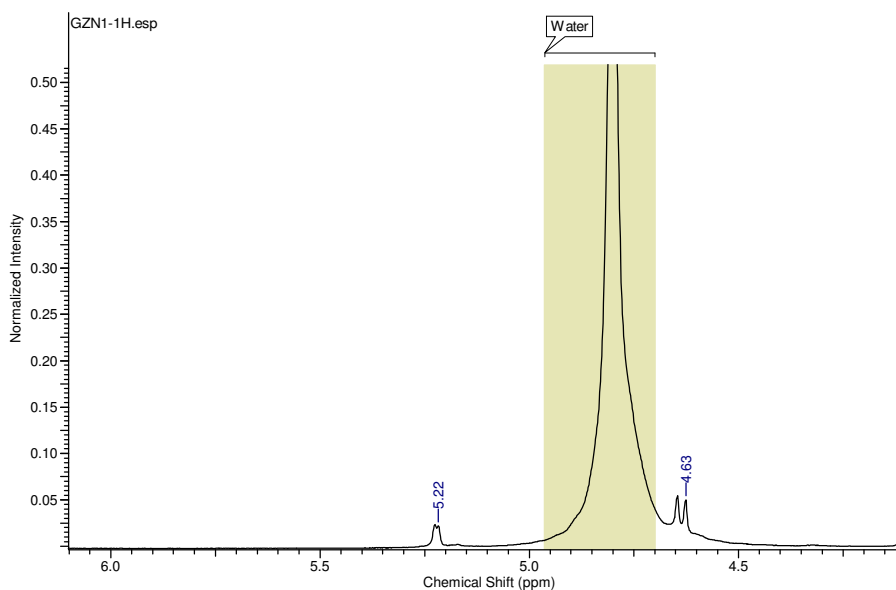


Figura 69- Ampliação do Espectro de RMN ^1H do Complexo de Zinco sintetizado

Devido as observações encontradas no espectro RMN ^1H em D_2O , foram realizados espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do complexo sintetizado em $\text{DMSO}_{\text{d}6}$. O espectro de RMN ^1H apresentou sinais largos não indicando ocorrência de hidrólise. O espectro de RMN ^1H encontra-se apresentado na Figura 70.

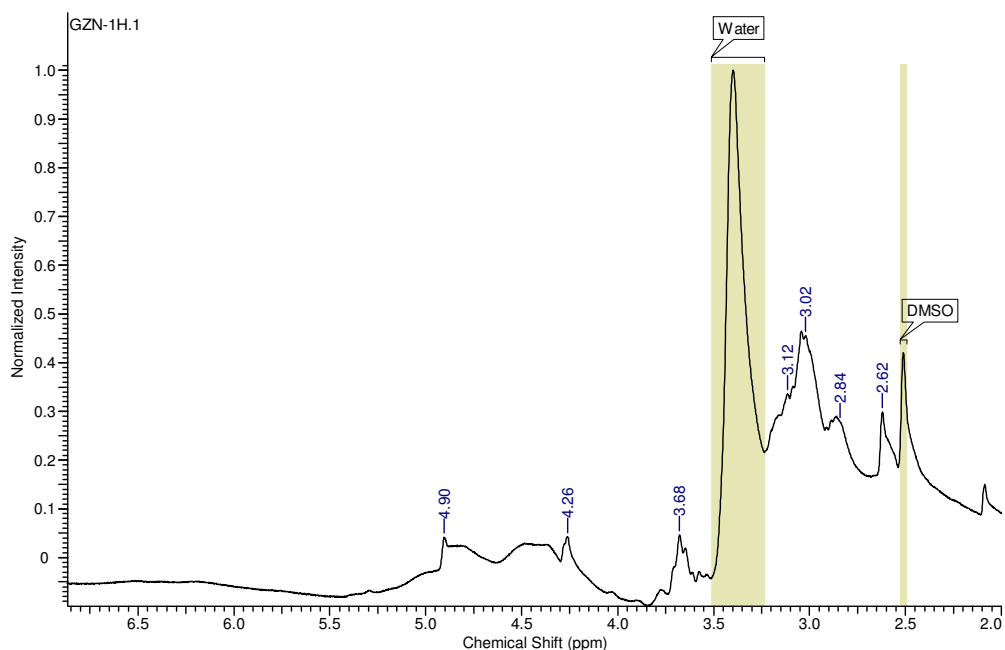


Figura 70- Espectro de RMN ^1H do Complexo de Zinco (25°C, $\text{DMSO}_{\text{d}6}$)

O espectro de RMN ^{13}C obtido apresentou sinais similares aos encontrados no espectro RMN ^{13}C do material de partida da substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina, indicando a presença dos anéis de glicose na estrutura do complexo. O sinal que se destaca é o sinal em 37,81 ppm, este sinal é atribuído ao grupo CH_2 vizinho ao nitrogênio próximo ao metal, observa-se que o sinal sofreu um deslocamento, devido ao possível efeito de blindagem exercido pelo metal, visto que, no espectro de RMN ^{13}C do material de partida o respectivo sinal é encontrado em 46,48 ppm.

O espectro também apresentou sinais em 92,79 ppm e 97,45 ppm, atribuídos aos sinais dos carbonos anoméricos α e β respectivamente de glicose. Esses sinais indicam uma distorção sofrida pelos anéis de glicose na ligação coordenada com o metal. Os espectros analisados confirmam a formação do complexo de zinco com a substância N,N di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina. O

espectro de RMN ^{13}C do complexo formado encontra-se na Figura 71 e para efeito de comparação o espectro de RMN ^{13}C da substância N,N-di-(glicopiranosil)etano-1,2-diamina encontra-se na Figura 72.

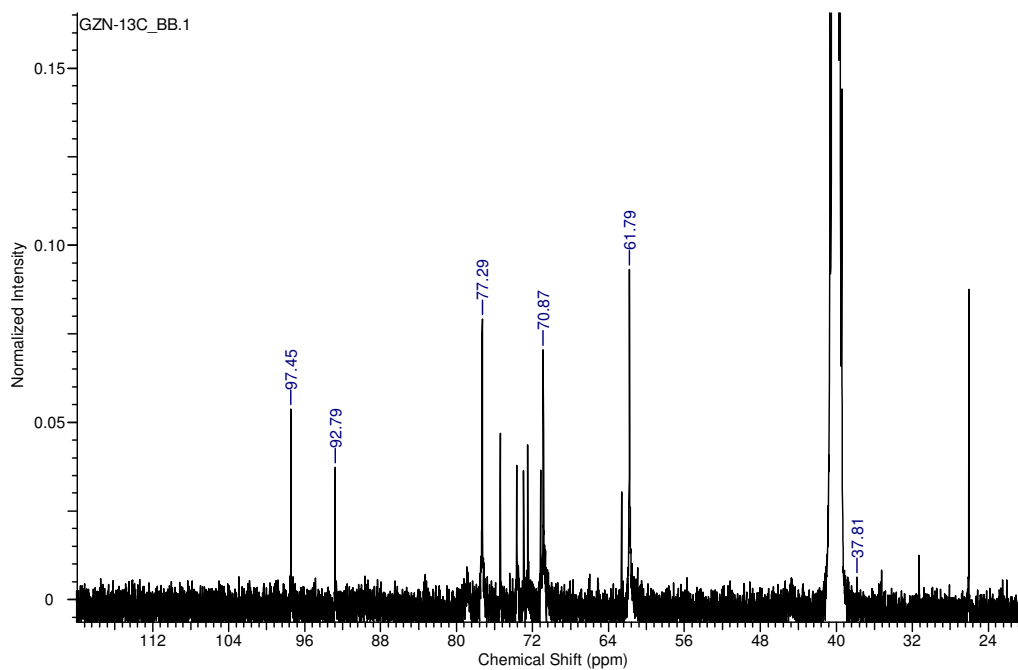


Figura 71- Espectro de RMN ^{13}C do Complexo de Zinco sintetizado (25°C, DMSO $_{\text{d}6}$)

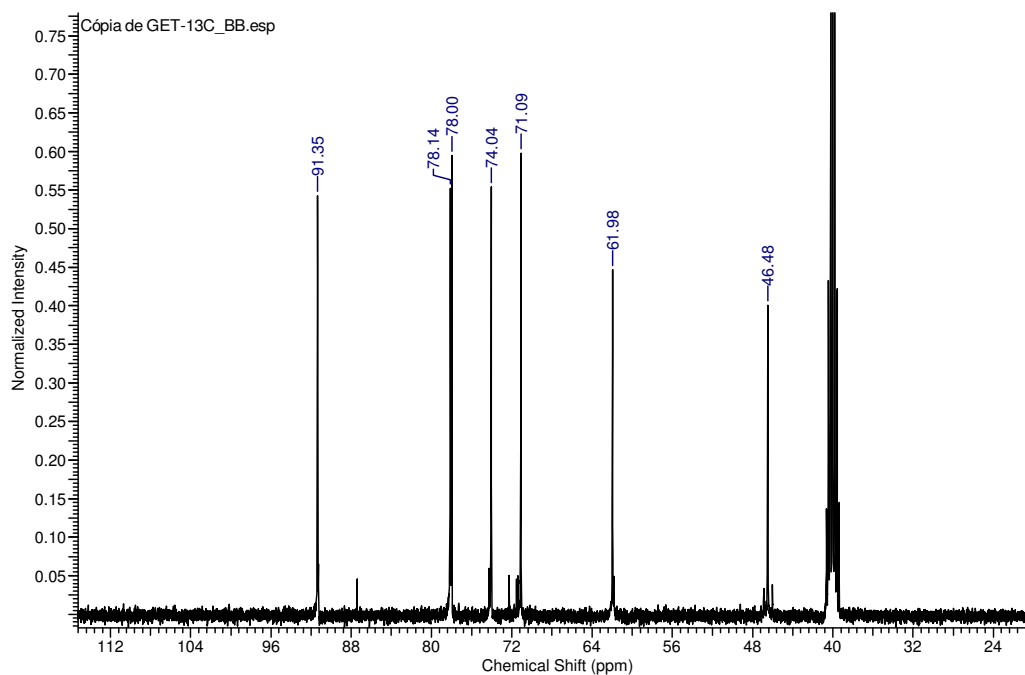
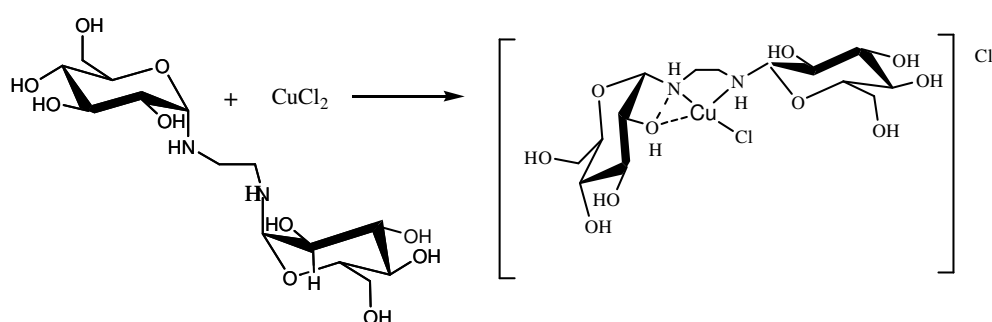


Figura 72- Espectro de RMN ^{13}C da Substância N,N-di(glicopiranosil) etano-1,2-diamina (25°C, DMSO $_{\text{d}6}$)

4.7- Síntese da formação do Complexo metálico da Substância N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina com o metal Cobre.

Para formação do complexo metálico foi utilizado o procedimento descrito acima no item 4.6, obtendo um produto sólido de cor azul esverdeado com rendimento 57%. No esquema 12 está proposto uma estratégia de síntese para o complexo de cobre baseado no trabalho de Tanase e colaboradores.



Esquema 12- Estratégia de síntese proposta para formação o Complexo de Cobre

O produto formado é bastante higroscópico dificultando sua caracterização, contudo foi possível caracteriza-lo por I.V., por UV e por Análise elementar. Dados de análise elementar apresentados na tabela 6 é compatível com a fórmula molecular $\text{CuC}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, sugerindo que o complexo é formado com quatro moléculas de água de hidratação.

Tabela 6: Dados obtidos da Análise elementar (CHN)

Valores calculados	Valores Experimentais
C= 37,7%	C= 29,11%
H= 5,8%	H= 6,13%
N= 6,3%	N= 4,42%

No espectro de I.V. observou-se uma banda média, em 1076 cm^{-1} , ausente no espectro do material de partida. Os espectros de IV do complexo

sintetizado e do material de partida encontram-se apresentados nas Figuras 73 e 74 respectivamente.

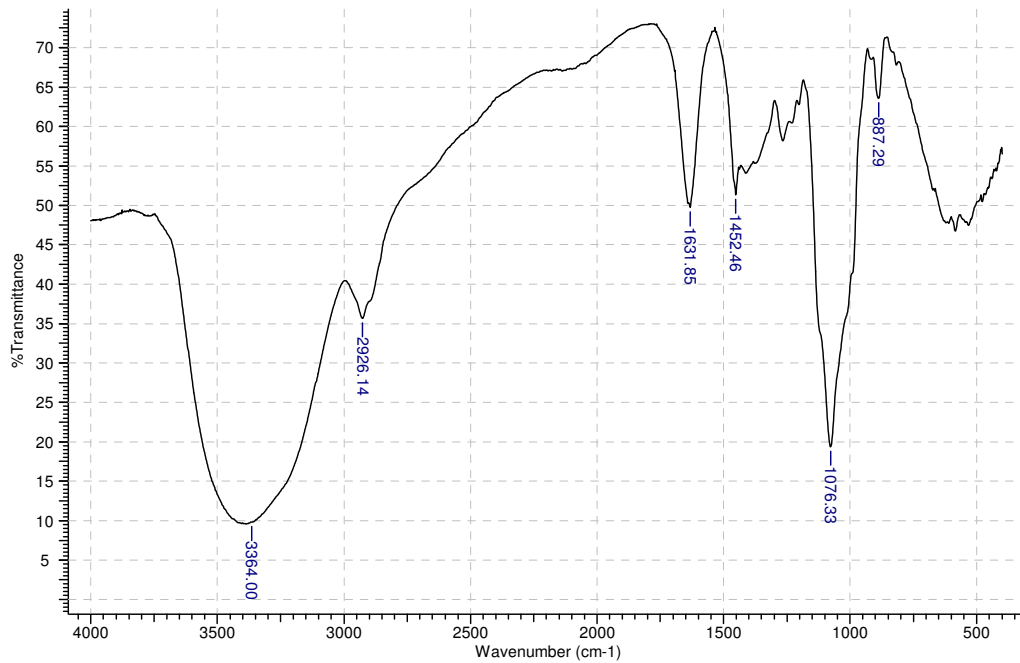


Figura 73- Espectro de I.V. do Complexo de Cobre sintetizado

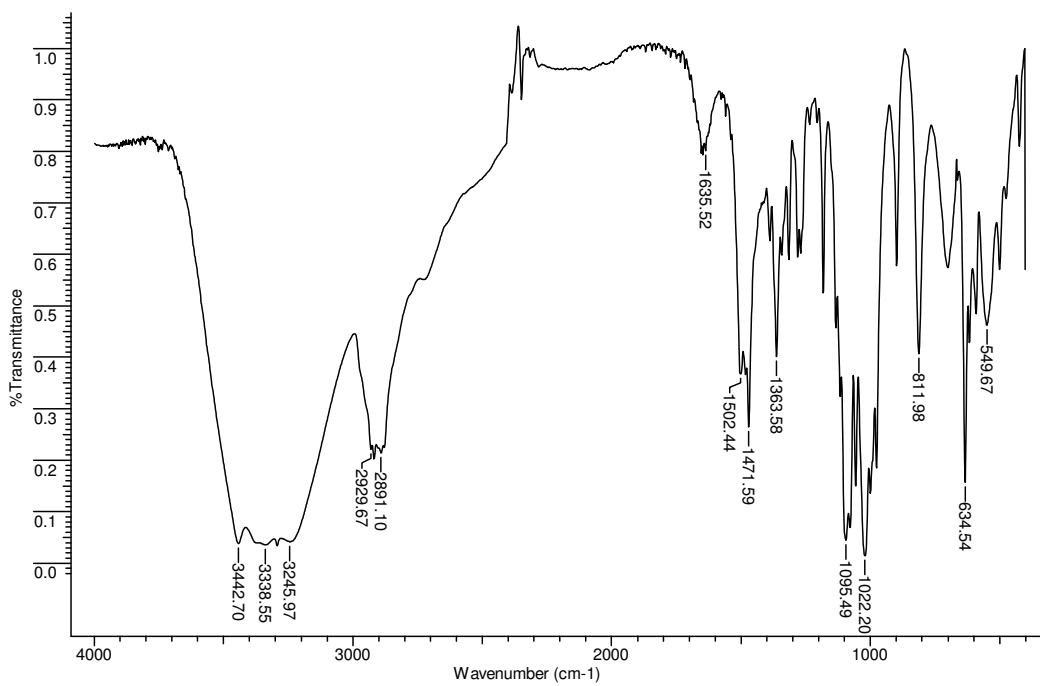


Figura 74- Espectro de IV da Substância N,N-di-(glicopiranosil) 1,2-etano diamina

O espectro de UV-visível apresentaram bandas na região 786,5 nm ($\epsilon = 44 \text{ dm}^{-3} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) na concentração de $1 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ e na região 737 nm ($\epsilon = 68 \text{ dm}^{-3} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) na concentração de $1 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, essas as transições podem ser consideradas d-d, devido aos valores baixo do ϵ encontrados em ambas absorções. Para efeito de comparação foram realizados o espectro de Uv –visível do CuCl_2 em metanol ($\sim 900 \text{ nm}$) da substância N,N-di(glicopiranosil) etano-1,2-diamina em metanol (331 nm e 203 nm). Segundo Tanase e colaboradores essas bandas apresentadas nestas regiões são características da geometria quadrado planar. Os espectros eletrônicos do complexo de cobre nas concentrações $1 \times 10^{-3} \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^{-3}$ e $1 \times 10^{-2} \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^{-3}$ encontram-se na Figura 75.

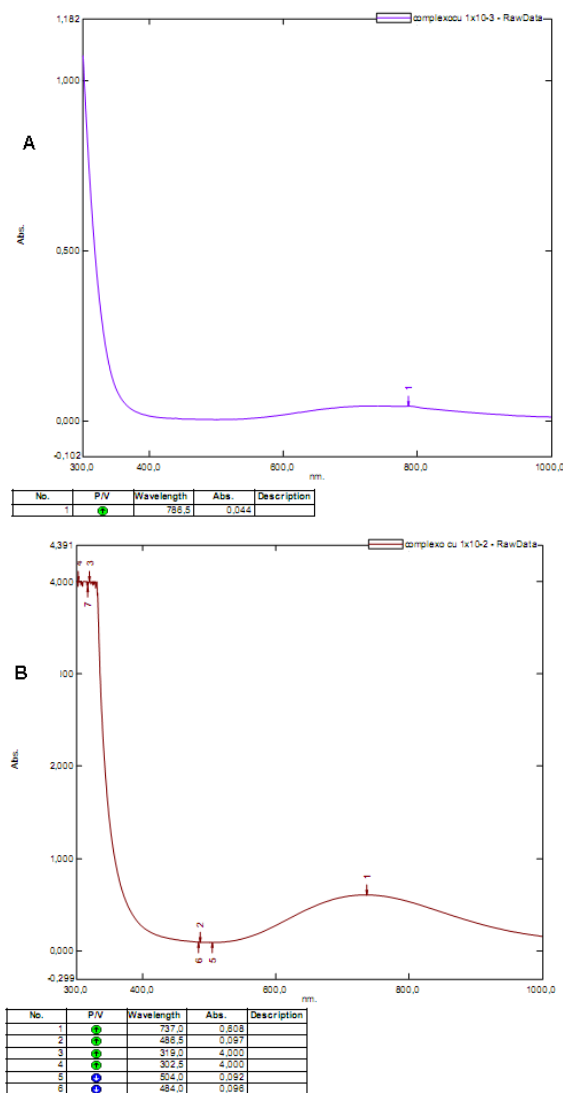


Figura 75- (A) Espectro Eletrônico do Complexo $\text{CuC}_{14}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{Cl}_2$ em metanol na concentração de $1 \times 10^{-3} \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^{-3}$ e (B) Espectro Eletrônico do Complexo $\text{CuC}_{14}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{Cl}_2$ em metanol na concentração $1 \times 10^{-2} \text{ mol} / \text{dm}^{-3}$

Para efeito de comparação foram realizados o espectro de Uv –visível do CuCl_2 em metanol ($\sim 900\text{nm}$) da substância N,N-di(glicopiranosil) etano-1,2-diamina em metanol (331nm e 203 nm) nas concentrações de $1 \times 10^{-3} \text{ mol. dm}^{-3}$ e $1 \times 10^{-2} \text{ mol. dm}^{-3}$, esses espectros encontram-se na Figuras 76 e na Figura 77 da página 66.

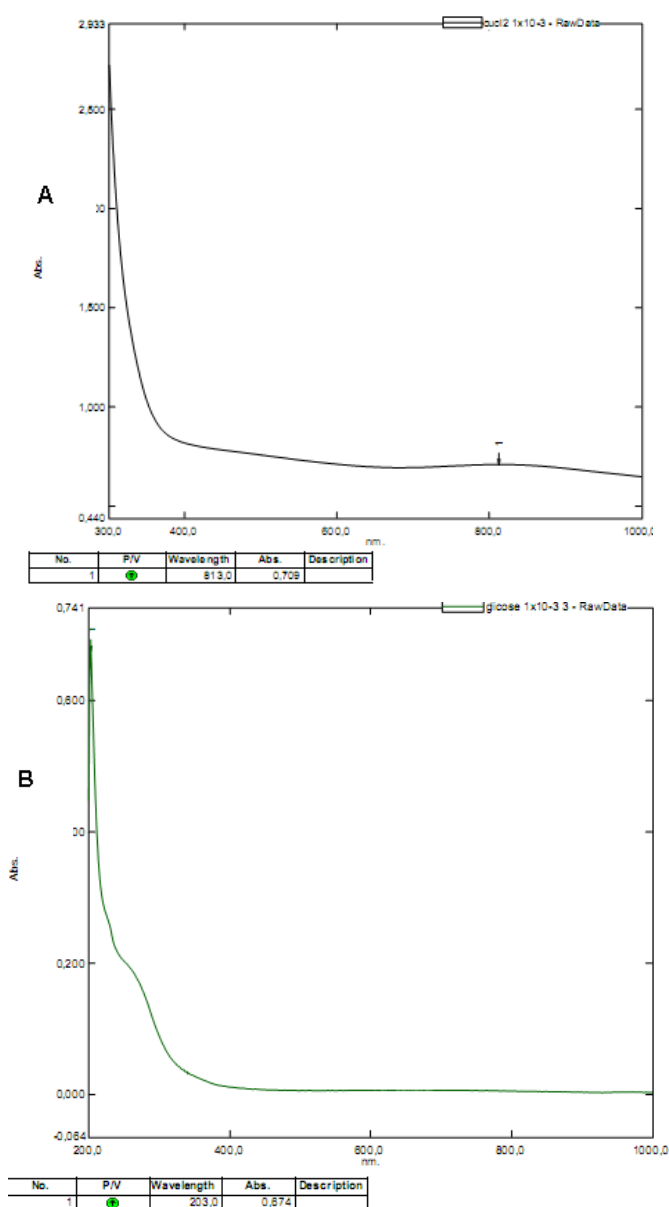


Figura 76- (A) Espectro Eletrônico do CuCl_2 em metanol na concentração $1 \times 10^{-3} \text{ mol/dm}^{-3}$ e (B) Espectro Eletrônico da Substância N,N-di(glicopiranosil) etano-1,2-diamina em metanol na concentração $1 \times 10^{-3} \text{ mol/dm}^{-3}$

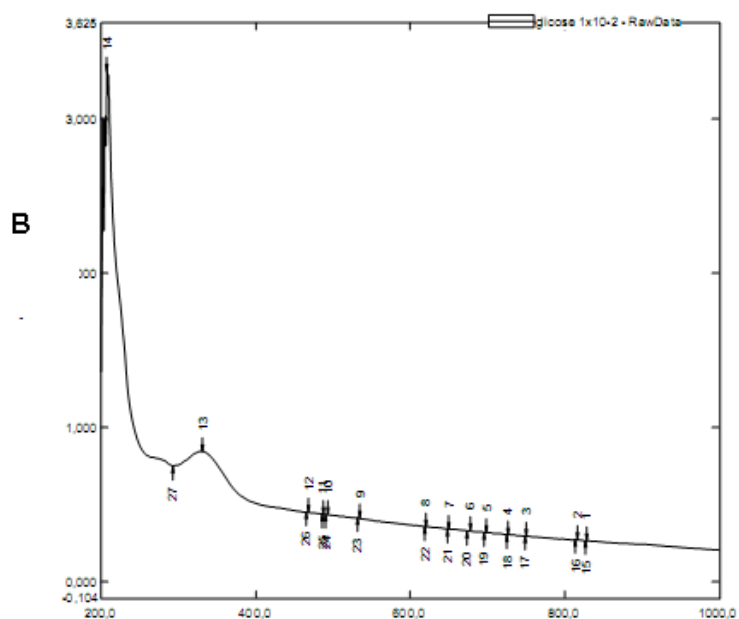
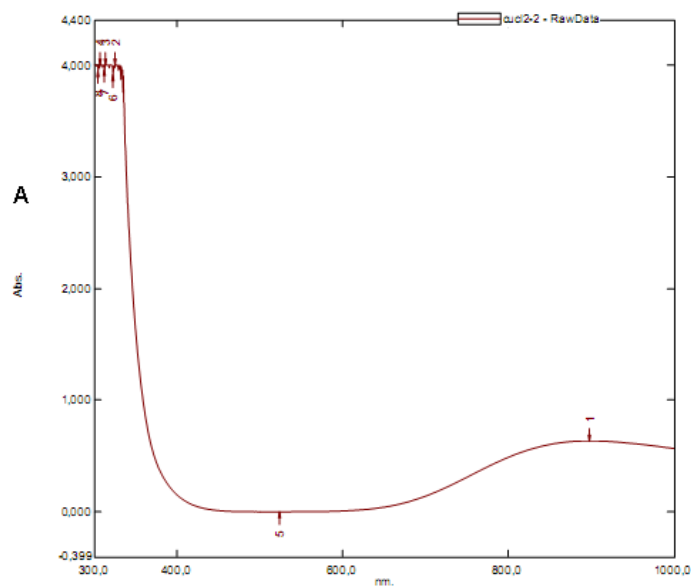


Figura 77-(A) Espectro Eletrônico do CuCl_2 em metanol na concentração $1 \times 10^{-2} \text{ mol/dm}^{-3}$ e (B) Espectro Eletrônico da Substância N,N-di(glicopiranosil) etano-1,2-diamina diamia em metanol na concentração $1 \times 10^{-2} \text{ mol/dm}^{-3}$

Os espectros eletrônicos de todas as substâncias citadas acima na concentrações $1 \times 10^{-2} \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^{-3}$ e $1 \times 10^{-3} \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^{-3}$ estão apresentados na Figura 78 e na Figura 79 respectivamente.

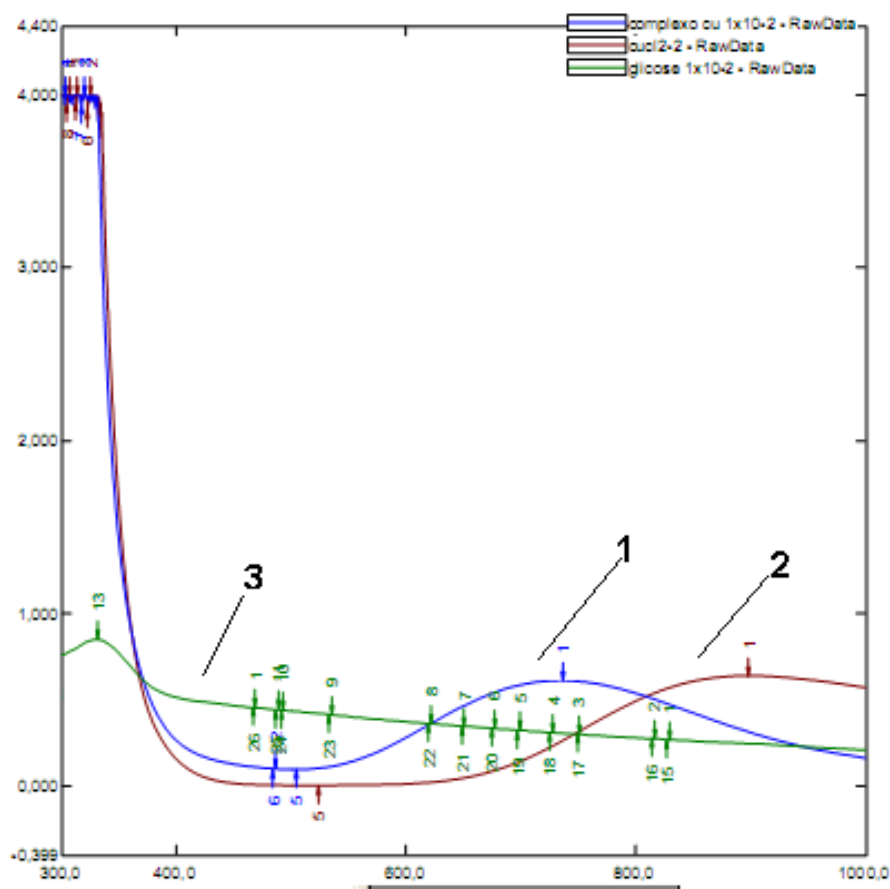


Figura 78- Espectros Eletrônicos em metanol na concentração de $1 \times 10^{-2} \text{ mol/dm}^{-3}$. Espectro 1: complexo, Espectro 2: CuCl_2 , Espectro 3: N,N-di(glicopiranosil) etano-1,2-diamina

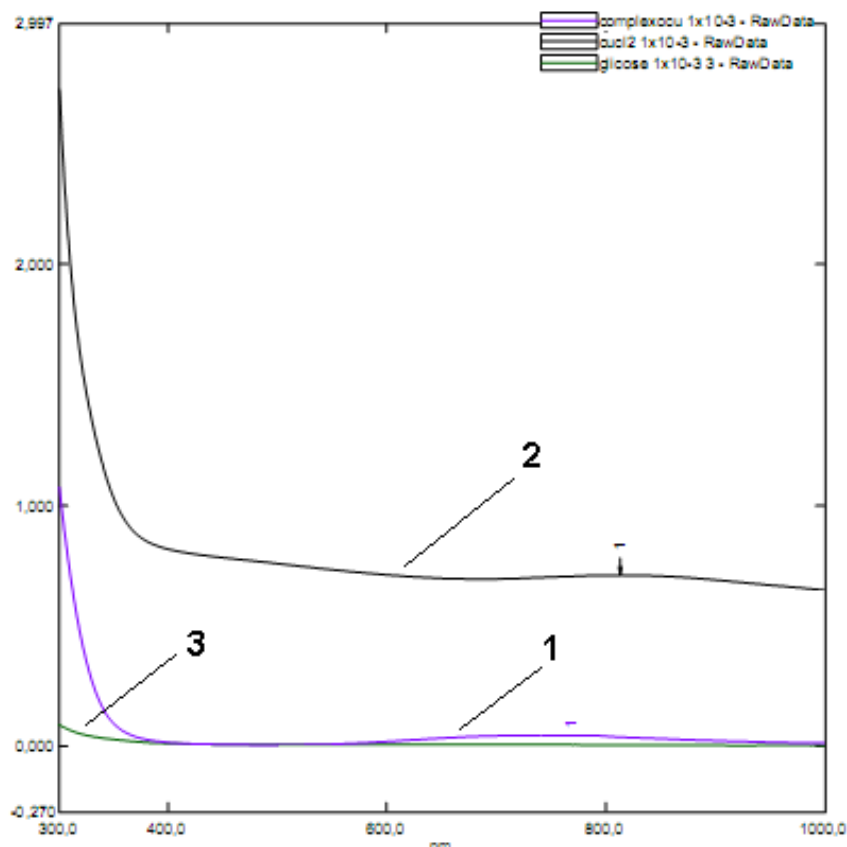


Figura 79- Espectros Eletrônicos em metanol na concentração de 1×10^{-3} mol/dm⁻³. Espectro 1: complexo, Espectro 2: CuCl₂, Espectro 3: N,N-di(glicopiranosil)etano-1,2-diamina

4.8-. Síntese da formação do complexo metálico da substância N,N-di(manopiranosil)etano-1,2-diamina com o metal Cobre.

Utilizando um procedimento similar ao citado anteriormente na formação dos complexos de cobre e zinco, foi obtido um complexo formado entre substância N,N'di(manopiranosil)etano-1,2-diamina e o metal cobre, o produto formado é um sólido de cor azul esverdeado com rendimento 51%. O produto apresentou as mesmas características higroscópicas dos complexos formados anteriormente. O complexo sintetizado foi caracterizado por IV. No espectro de IV (Figura 80, p. 69) observou-se uma banda na região de 1064 cm^{-1} que esta ausente no espectro de IV do material de partida (Figura 81, p.69) caracterizando a formação do complexo de cobre. A proposta de síntese descrita no esquema do complexo de cobre citado do item 4,7 p.62, que foi estendida a formação deste

complexo de cobre com a substância N,N-di(manopiranosil)etano-1,2-diamina. Devido a instabilidade deste produto, não foi possível realizar outras técnicas de caracterização que foram utilizadas nos complexos de platina e de zinco sintetizados, técnicas como Análise Elementar e UV-visível possibilitariam maiores informações sobre a estrutura do complexo

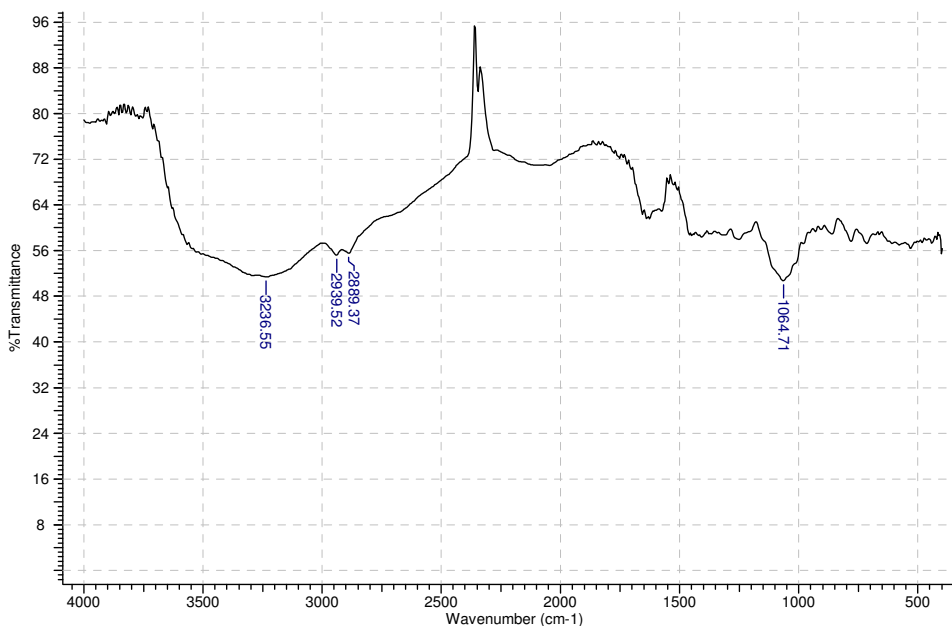


Figura 80- Espectro de I.V. do Complexo formado entre o metal Cobre e a Substância N,N-di(manoranosil)etano-1,2-diamina

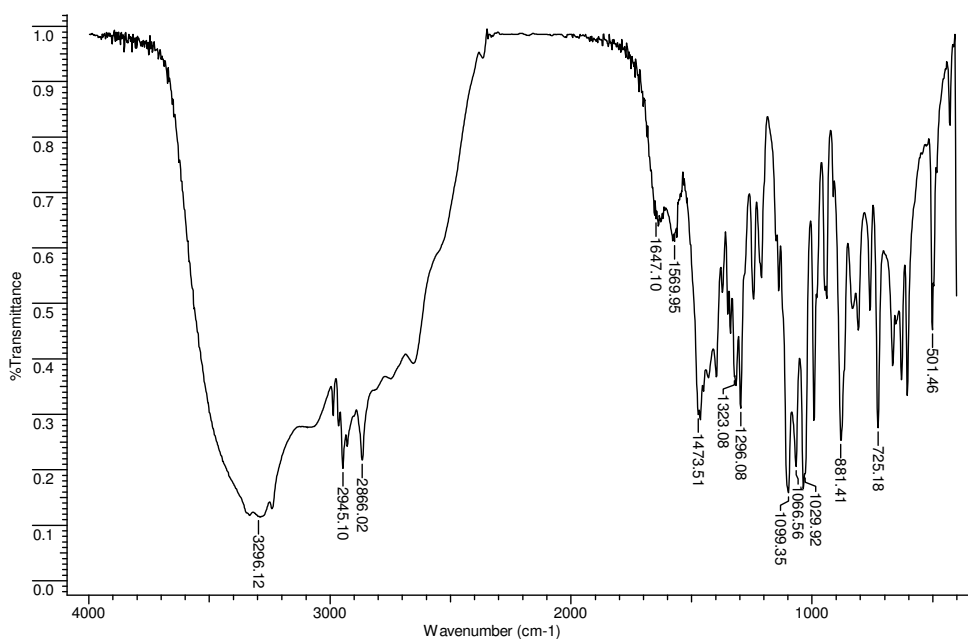


Figura 81- Espectro de I.V. da Substância N,N-di(manoranosil)etano-1,2-diamina

5-CONCLUSÃO

- Foi possível caracterizar os açúcares diaminaados através das técnicas RMN de ^1H e ^{13}C , confirmando as estruturas dos compostos. Através das análise espectroscópicas foi possível verificar que os açúcares diaminaados sintetizados são hidrolisados em meio aquoso e são estáveis em dimetilsulfóxido, Infelizmente devido a alta instabilidade das substâncias em meio aquoso testes biológicos com as mesmas são inviáveis. Os complexos metálicos, empregando os metais: platina, zinco e cobre, foram sintetizados à partir dos açúcares diaminaados potencializados. O mesmo comportamento foi verificado para o complexo em Zinco

- As técnicas utilizadas na caracterização dos açúcares diaminaados e alguns complexos foram eficientes, porém a técnica de difração de Raios X deve ser utilizada para verificar a coordenação do metal nas estruturas dos complexos formados.

6-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Asano, N. (2003) *Glycosidase inhibitors: update and perspectives on practical use*, *Glycobiology* vol.13 n] 10 p. 93R-104R

Barbosa, L.C. A. (2004), *Introdução á Química Orgânica*, Editora UFV– São Paulo- Pearson Prentice Hall

Baynes, W. J.; Thorpe, R. S., Ellis, D.P.; Garber, R.A.; Cohen, J.H.; Neglia, I.C.; ¹³C *Investigation of Nonenzymatic Glucosylation of Protein*, *The Journal OF Biological Chemistry*, vol 258, Nº 23 p. 14279-14283

Bruice, Y.A. (2004) *Química Orgânica*, 4ª edição, volume 2, Editora 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.

Carvalho, I.; Gomes, S. A.; Melo, B. E., (2006), *α - and β - Glucosidase inhibitors: chemical structure and biological activity*, *Tetrahedron* vo. 62 p. 10277-102302.

Chen, Y.; Janczuk, A.; Chen, X.; Wang, J.; Ksebati, M.; Wang, G. P (2002). *Expeditious syntheses of two carbohydrate-linked cisplatin analogs*. *Carbohydrate Research* vol. 337, p. 1043-1046.

COMA, V., Grelier, S.; Muhizi, T. (2009), *Synthesis of N-Alkyl- β -D-glucosylamines and Their Antimicrobial Activity against Fusarium Proliferatum, Salmonella typhimurium, and Listeria innocua* , *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 57 p. 11092-1199.

Dhavale, D. D.; Matim, M. M, (2005), *Piperidine homoazasugars: natural occurrence, synthetic aspects and biological ativity study* , *Arkivoc*, p. 110-132.

Fleet, J. W.; Winchester, B., (1992), *Amini-sugar inhibitors: versatile tools for glycobiochemists*, *Glycobiology* vol. 2 n° 3 p. 199-210

Flistsch, L.S.; Bejugam, M., (2004) *An Efficient Synthetic Route to Glycoamino Acid Building Blocks for Glycopeptide Synthesis*, *Organic Letters*, vol. 6 n° 22 p. 4001-4004.

Goodman, S.L.; Gilman, A. G.; (1987) *As Bases Farmacológicas da Terapêuticas*. Sétima Edição, p. 469, Editora Guanabara.

Hanessian, S; Wang, J.; (1993), *Synthesis and biological evaluation of novel chiral non-racemic diaminoplatinum analogs based on tetrahydropyran motif*, *Can. J. Chem.*, vol 71, p 886-895

Hanessian S., (2000), *Stereocontrolled Glycosyl Transfer Reactions with Unprotected Glycosyl Donors*, *Chem.Rev.* vol. 100 n° 10, p.4447.

Lehninger, A. L.; (1995) *Princípios da bioquímica*, 2ª edição, São Paulo p.242-251.

Mehta, G.; Mohal, N. (2000), *Norbornyl route to azasugars: stereoselective synthesis of isofagomine analogues*, *Tetrahedron Letters* vol. 40

Metlitskikh, S.Y.; Koroteev, M. A.; Koroteev, M.P.; Shashkov, S. A.; Korlyukov, A. A.; Antipin, Y. M.; Stash, I. A.; Nifantiev, E. E.; (2005), *Synthesis of bis(glycosylamino)alkanes and bis(glycosylamino)arene*, vol. 54, N° 12, p. 2890-2898.

Möker, J.; Thein, J.; (2009), *Synthesis of novel gluco and galacto functionalized Platinum Complexes*, *Eur. J. Org. Chem.*, p. 4842-4847

Morrison, R. T.; Boyd, R. N. (1996); *Química Orgânica*, 13ª edição- Fundação Calouste Gulbenkian- cap.34.

Norin, T; Piispanen, S.T., (2003), *Improved Method for synthesis of 2-Alkylamino-2-deoxy-D-glucopyranose and 1,2-Dialkylamino-1,2-dideoxy-D-(N)-β-Glycoside*, *JOC NOTE* vol. 68 N° 2 p.628-630

Osborn, H. M. I.; Hayes, W.; Osborne, D. S.; Rastall, A. R.; Romagnoli, B. (2003), *One-pot synthesis of multivalent mannose mono and disaccharides*. Tetrahedron-59 pág.7983--7996

Palleros, D. ; (2000), *Experimental Organic Chemistry*, Editora John Wiley & Sons, vol. 24.2, p. 540.

Rao, P. C.; Das, M. T.; Kolehmainen, Erkki; (2001), *Synthesis and characterization of N-glycosyl amines from the reaction between 4,6-O-benzylidene-D-glucopyranose and substituted aromatic amines and also between 2-(O-aminophenyl)benzimidazole and pentoses or hexoses*, Carbohydrate Research, vol. 76, p. 261-269

Schimid, R. D., Bryant D. J., (1998); D- @- *Gliceraldehyde 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.

Saddqi, A. Z.; Khalid, M.; Kumar, S.; (2007) *Spectral e electro-chemical characterization of transitionmetal complex of a modified [N₆] macrocycle. A mimic to cyclic hexapeptide.*, Transition Metal Chemistry, vol. 32, p. 913-921

Sachinvala, D. N.; Chen, H.; Niemczura, P. W.; Furusawa, E.; Cramer, E.R.; Rupp, J. J.; Ganjian, I.; (1993), *Synthesis, Characterization, and Anticancer Activities of the First Platinum Complexes from Sucrose*, J. Med. Chem., vol. 36, p-1791-1795.

Tanase, T.; Mano, K.; Yamamoto, Y.; (1993), *Synthesis and Characterization of Copper (II) Complexes Containing N-Glycoside Ligands and Their Use in the Catalytic Epoxidation of Olefins*, Inorg.Chem., vol.32, p.3995-4003

Tsubomura, T.; Ogawa, M.; Yano, S.; Kobayashi, K.; Sakuri, T.; Yoshikawa, S.; (1990), *Highly Active Antitumor Platinum(II) Complex of Amino Sugar*. Inorg.Chem. vol. 29, p. 2622-2626.

Verma, S. S.; Mishara, C. R.; Tamarakar, K. A.; Tripathi, K. B.; Srivastava, K. A.; Tripathi, P. R.; (2004), *Reductive Amination of Glycosyl Aldoses: Synthesis of N-Glycosylated β -Glycosyl Amino Alcohols and their Enzyme Inhibitory Effect*, vol.23 n^o 8-9 p.493-511

Voet, D.; Voet, J.G, Pratt, C. W.; (2002) *Fundamentos da bioquímica*, Porto Alegre, p.206-20

Wang G., P.; Xie, W.; Braunschweiger, G. P.; Heeg, J. M.; Chen, Y.; A., (1999), *Carbohydrate-Linked Cisplatin Analogue Having Antitumor Activity.*, Angew.Chem., vol.111, p. 1768-1769.