

SÍNTESE DE β -D-GALACTOPIRANOSÍDEOS DE ARILA DIMÉRICOS PARA AVALIAÇÃO DE SUA INTERAÇÃO COM A LECTINA DE *Erythrina cristagalli***Rute Cunha Figueiredo, Nádia Burkowski Meyer, Maria Auxiliadora Fontes Prado e Ricardo José Alves***

Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antônio Carlos, 6627, 31270-901 Belo Horizonte – MG, Brasil

Javier Rojo

Grupo de Carbohidratos, Instituto de Investigaciones Químicas, CSIC, Américo Vespucio 49, E-41092 Sevilla, Espanha

Recebido em 31/12/08; aceito em 13/4/09; publicado na web em 22/9/09

SYNTHESIS OF DIMERIC ARYL β -D-GALACTOPYRANOSIDES FOR THE EVALUATION OF THEIR INTERACTION WITH THE *Erythrina cristagalli* LECTIN. The synthesis of two new D-galactose-based dimers having a 1,4-butanediamine spacer is reported aiming at the evaluation of their interaction with the *Erythrina cristagalli* lectin. The title compounds were prepared in four and five steps from 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranoside bromide, in 20 % and 15 % overall yield, respectively, using the Doebner modification of the Koenig reaction as the key step. The lectin-carbohydrate interaction could be evaluated for only one dimer, due to solubility problems. A twofold enhancement of affinity was observed, compared to the corresponding monovalent ligand.

Keywords: D-galactopyranose; glycodendrimers; *Erythrina cristagalli*.**INTRODUÇÃO**

Os glicoconjugados como as glicoproteínas e os glicolípídios possuem um papel importante em vários processos biológicos relacionados com reconhecimento e adesão celular, como inflamação, infecção e metástase.^{1,2} As forças que regem esses processos de reconhecimento e adesão são interações complexas entre as porções carboidrato de um glicoconjugado e as lectinas, proteínas que reconhecem especificamente carboidratos.

Usualmente, a afinidade das lectinas por monossacarídeos é fraca. Entretanto, na natureza, essas interações são multivalentes. A multivalência está associada ao reconhecimento de múltiplas cópias de carboidrato apresentadas a múltiplas cópias de lectinas presentes na superfície celular.³ A multivalência aumenta a força e a seletividade das interações carboidrato-lectinas.⁴

Substâncias multivalentes sintéticas derivadas de carboidratos, denominadas genericamente glicodendrimeros,⁴ mimetizam a interação dos glicoconjugados com lectinas no sistema biológico. Há, portanto, grande interesse na obtenção dessas substâncias, para avaliação de suas interações com lectinas.^{1,4-8} Tem-se demonstrado que a eficiência das interações entre glicodendrimeros e lectinas depende de vários fatores, como o número de unidades de carboidratos presentes na molécula (multivalência), a distância entre essas unidades e a flexibilidade do dendrímero.⁹⁻¹¹ De modo geral, aumentando-se a multivalência aumenta-se a eficiência da interação carboidrato-lectina.¹²⁻¹⁴ Entretanto, isso nem sempre é o caso. Há diversos relatos em que dímeros, trímeros e tetrâmeros apresentam afinidade superior, quando comparados a análogos de maior valência.¹⁵⁻¹⁸ Esse fato, aliado à simplicidade estrutural e baixo peso molecular dos dímeros, tem despertado o interesse em sua síntese.¹⁸⁻²²

Recentemente relatamos a síntese de uma série de ligantes monoméricos derivados de D-galactose e lactose (4-*O*-(β -D-galactopiranosil)-D-glicose) e a interação desses com a lectina de *Erythrina cristagalli* (LEC).²³ No presente trabalho é descrita a síntese de dois dímeros derivados de D-galactose, com o mesmo objetivo. Esses dímeros (estruturas **6** e **7**, Figura 2) diferem entre si

apenas pela presença de uma ligação dupla na cadeia lateral situada na posição quatro da aglicona aromática, resultando em restrição conformacional cuja influência se objetivava avaliar. No planejamento de **6** e **7** levou-se em consideração que a LEC tem maior afinidade por galactosídeos aromáticos de configuração beta.²⁴ A cadeia lateral com três átomos de carbono, introduzida utilizando-se a modificação de Doebner da reação de Knoevenagel,²⁵ além de servir como espaçador, permite a variação estrutural pela redução da ligação dupla, gerando derivados com tendências conformacionais diferentes. Ademais, o produto obtido na reação de Doebner apresenta um grupo carboxila terminal, que pode ser convertido em outros grupos funcionais de interesse.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, a reação do brometo de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-galactopiranosila (**1**)²⁶ com o 4-hidroxibenzaldeído, produto comercial de baixo custo, forneceu o galactosídeo **2** com rendimento de 60%, em escala multigramas. Em seguida, reação de **2** com ácido malônico em presença de piridina²⁵ forneceu o derivado cinâmico **3** com 75% de rendimento. A reação de hidrogenação catalítica de **3** levou ao derivado hidrogenado **4** com 95% de rendimento (Figura 1).

Em seguida, a condensação de **3** com 1,4-butanodiamina em presença de dicloexilcarbodi-imida (DCC) e 1-hidroxibenzotriazol (HOBt)²⁷ forneceu o dímero peracetilado **5** com 45% de rendimento. A reação de transesterificação de Zemplén (MeONa/MeOH)²⁸ de **5** forneceu o dímero desprotegido **6** com 99% de rendimento. A redução catalítica de **6** (H_2 , Pd-C) forneceu o dímero **7** com 76% de rendimento (Figura 2). Alternativamente, o dímero **7** foi obtido pela condensação de **4** com a 1,4-butanodiamina, fornecendo o dímero peracetilado correspondente **8** com 48% de rendimento, seguida da desproteção das hidroxilas (88% de rendimento), utilizando-se os mesmos métodos descritos acima para a obtenção de **6**.

AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO COM A LEC

O método utilizado para a avaliação dos dímeros **6** e **7** com a LEC foi o ensaio de inibição da hemaglutinação mediada pela

*e-mail: ricardodylan@farmacia.ufmg.br

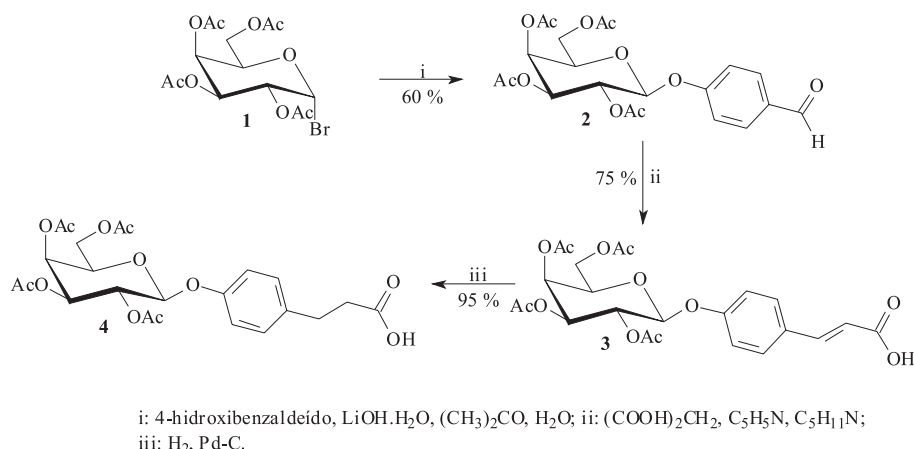


Figura 1. Rota de síntese para obtenção dos galactopiranosídeos intermediários 3 e 4

referida lectina.²⁹ Contrariamente ao esperado, o dímero **6** não foi solúvel no meio, impossibilitando sua avaliação e comparação com **7**, que apesar de também não ser muito solúvel, foi o suficiente para a avaliação. A potência inibitória de **7** no ensaio foi comparada à da lactose (4-O-(β -D-galactopiranosil)-D-glicose, dissacarídeo contendo um resíduo de D-galactose de configuração definida (configuração β), cuja potência foi considerada unitária e ao galactosídeo monomérico **9**, preparado a partir de **4** por remoção dos grupos protetores seguida do acoplamento com etanolamina, utilizando-se *N,N'*-di-isopropilcarbodiimida (DIC) e HOBT como reagentes de acoplamento (Figura 2). Dessa forma, a influência da aglicona pode ser avaliada. Os resultados do ensaio estão apresentados a seguir (Tabela 1).

Tabela 1. Potência relativa de inibição da hemaglutinação mediada por lectina de *Erythrina cristagalli* pelo dímero **7** e o monômero **9**, tendo a lactose como referência

Substância	Potência relativa
Lactose	1,0
7	2,7
9	1,0

Como pode ser observado, o galactosídeo monomérico **9** apresentou potência relativa equivalente à do dissacarídeo lactose, o que é explicado pelo efeito hidrofóbico da aglicona, devido à interação com um sítio hidrofóbico na lectina.^{24,30} A atividade cerca de duas vezes maior do dímero **7** em relação ao ligante monomérico **9** deve-se ao efeito estatístico (maior concentração local de ligantes).³¹ Pelo fato de a LEC ser uma lectina que apresenta dois sítios de ligação de carboidrato esse resultado era esperado, considerando, é claro, que a natureza e a tendência conformacional do grupo espaçador não causasse perturbação na interação do ligante ao sítio ativo,³² o que parece ter sido o caso.

CONCLUSÃO

Os dímeros **6** e **7** foram sintetizados em quatro e cinco etapas a partir de 4-hidroxibenzaldeído e acetobromogalactose (**1**), com rendimento global de 20 e 15%, respectivamente. Em ensaio de inibição da hemaglutinação mediada pela lectina de *Erythrina cristagalli*, o dímero **7** foi 2,7 vezes mais potente do que o ligante monomérico **9** e do que o dissacarídeo lactose, utilizado como composto de referência (potência 1).

PARTE EXPERIMENTAL

Procedimentos gerais

As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho Microquímica MQAs 301 e não foram corrigidas. Os valores de poder rotatório específico, $[\alpha]_D$, foram medidos em polarímetros ADP220 Bellingham + Stanley Ltd. ou Perkin Elmer 341, a 20 °C. Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C foram registrados em espectrômetros Bruker Avance DPX-200 ou DRX-400. Como referência interna foi utilizado tetrametilsilano. CDCl₃, DMSO-d₆, D₂O ou CD₃OD foram utilizados como solventes (15-30 mg de amostra por 0,5 mL de solvente). Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram obtidos em condições padrão. Os espectros bidimensionais de correlação heteronuclear (HSQC) foram obtidos utilizando sonda de detecção inversa de 5 mm equipada com gradiente de campo. Os espectros de correlação heteronuclear a longa distância (HMBC) foram obtidos utilizando-se sequência de pulso padrão. Os dados obtidos foram processados em estação de trabalho com programa XWIN-NMR versão 3.1 para Windows Xp.

Os espectros no infravermelho foram registrados em aparelho Spectrum One, Perkin-Elmer. A evolução das reações foi acompanhada por cromatografia em camada delgada de sílica, utilizando-se como revelador solução de ácido sulfúrico 15% v/v em etanol e aquecimento da placa em estufa. As purificações por cromatografia em coluna de sílica foram realizadas com sílica gel 60, 70-230 mesh (Merck).

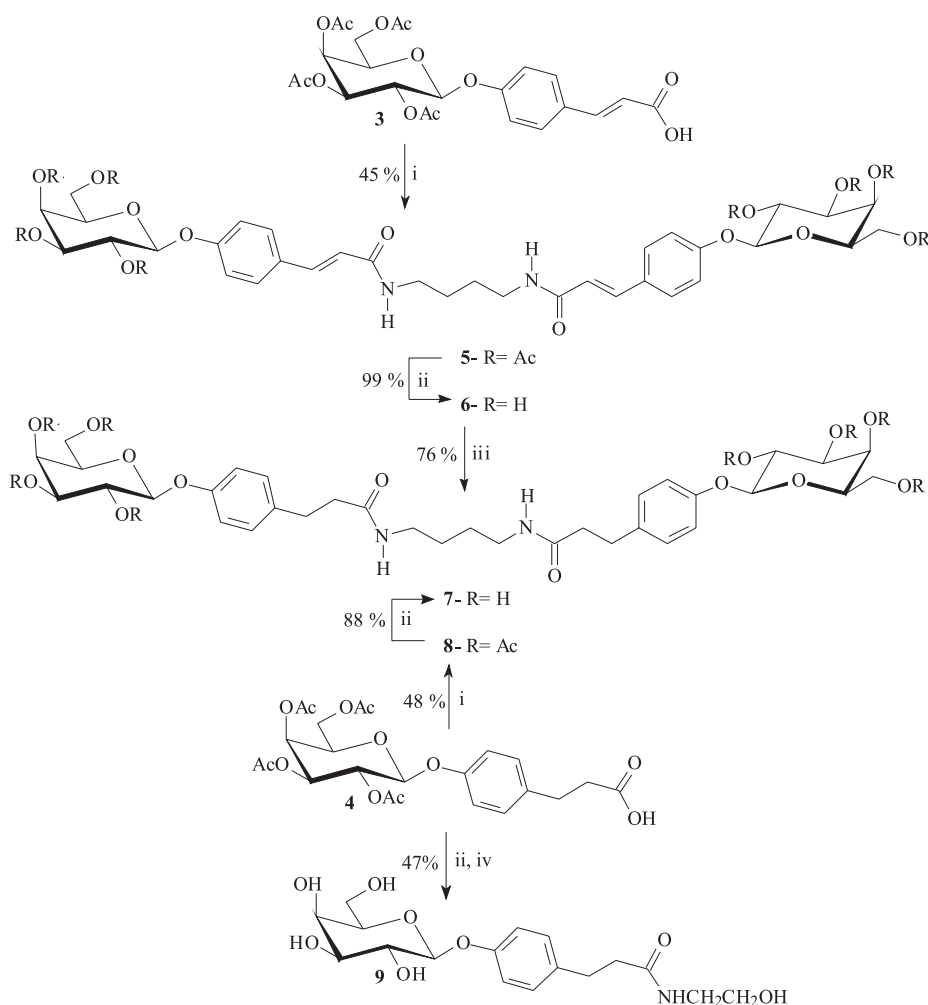
Síntese

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

Dissolveu-se 4-hidroxibenzaldeído (8,11 g, 66 mmol) em 19 mL de solução aquosa de hidróxido de lítio monoidratado (3,02 g, 72 mmol). Após 10 min, foram adicionados 28 mL de solução de brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-galactopiranosila (**12**) (8,85 g, 21 mmol) em acetona. A mistura foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 1 h. Após a remoção do solvente, a mistura obtida foi dissolvida em uma mistura de diclorometano e água e transferida para funil de separação. As duas fases foram separadas e a fase orgânica foi extraída com solução de hidróxido de sódio 0,5 mol.L⁻¹ (4 X 50 mL) e, em seguida, com água destilada até pH 7. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório.

O galactosídeo **2** (5,82 g, 12,9 mmol) foi isolado com 60% de rendimento.

Sólido branco. F. F. 111- 115 °C (literatura 121-122 °C).³³ $[\alpha]_D$ -5,3 (c 2, CHCl₃) (literatura $[\alpha]_D$ -1,1 (c 1, CH₃OH).²⁹ IR $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹):



i: DCC, HOBT, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, DMF, CH_2Cl_2 ; ii: MeONa/MeOH ; iii: H_2 , Pd-C; iv: DIC, HOBT, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, DMF.

Figura 2. Rota de síntese para obtenção dos dímeros **6** e **7** e do monômero **9**

1736, 1699, 1602, 1579, 1376, 1220, 1044, 824. RMN de ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz): 9,93 (s; 1H; CHO); 7,86 (d; $J = 8,44$, 2H; arom.); 7,12 (d; $J = 8,44$, 2H; arom.); 5,58-5,48 (m; 2H; H-1 e H-4); 5,20-5,11 (m; 2H; H-2 e H-3); 4,24-4,09 (m; 3H; H-5, H-6 e H-6'); 2,19-2,03 (s; 12H; COCH_3). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): 190,72 (CHO); 170,34-169,32 (COCH_3); 161,29 (C_{ipso}); 131,83 ($2\text{C}_{\text{arom.}}$ e C_{ipso}); 116,76 ($2\text{C}_{\text{arom.}}$); 98,61 (C-1); 71,35 (C-3 ou C-5); 70,68 (C-5 ou C-3); 68,40 (C-2); 66,76 (C-4); 61,37 (C-6); 20,71-20,57 (COCH_3).

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

O galactosídeo **2** (1,0 g, 2,21 mmol) e ácido malônico (1,3 g, 12,5 mmol) foram adicionados a uma solução constituída de 3,3 mL de piridina anidra e 0,25 mL de piperidina. A mistura reagente foi mantida sob agitação, a 50 °C por 1 h e, em seguida, a 110 °C por 2 h. Em seguida, a mistura de reação foi vertida em gelo pilado e ácido clorídrico concentrado foi acrescentado, gota a gota, até pH 1. O derivado cinâmico **3** foi obtido após filtração (0,9 g, 1,82 mmol) com 75% de rendimento.

Sólido branco. F. F. 76,8-77,2 °C. $[\alpha]_{\text{D}} -6,3$ (c 1, CHCl_3). IR $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 1743, 1686, 1632, 1603, 1509, 1427, 1211, 1041. RMN de ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz): 7,74 (d; $J = 15,92$, 1H); 7,51 (d; $J = 8,70$, 2H; arom.); 7,02 (d; $J = 8,70$, 2H; arom.); 6,36 (d; $J = 15,92$, 1H); 5,51 (dd; $J = 10,55$, 7,82; 1H; H-2); 5,47 (d; $J = 3,55$; 1H; H-4); 5,13 (dd; $J =$

10,55; 3,40; 1H; H-3); 5,11 (d; $J = 7,91$; 1H; H-1); 2,22-2,02 (s; 12H; COCH_3). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): 171,80 (COOH); 170,40-169,40 (COCH_3); 158,61 (C_{ipso}); 146,02 ($\text{HC}=\text{CH}-\text{COOH}$); 129,96 ($2\text{C}_{\text{arom.}}$); 129,21 (C_{ipso}); 117,07 ($2\text{C}_{\text{arom.}}$); 116,12 ($\text{HC}=\text{CH}-\text{COOH}$); 99,02 (C-1); 71,18 (C-3 ou C-5); 70,75 (C-5 ou C-3); 68,51 (C-2); 66,81 (C-4); 61,36 (C-6); 20,73-20,58 (COCH_3).

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

O galactosídeo **3** (200 mg, 0,40 mmol) foi dissolvido em 10 mL de metanol. À solução, foram adicionados 150 mg de Pd/C e a mistura reagente foi mantida sob agitação em hidrogenador Parr a 25 psi de gás hidrogênio até consumo do material de partida, observado por CCD. O catalisador foi removido por filtração e o solvente removido em evaporador rotatório, fornecendo **4** (191 mg, 0,39 mmol) com 95% de rendimento.

Sólido branco. F. F. 189-192 °C. $[\alpha]_{\text{D}} +2,4$ (c 0,8, CHCl_3). IR $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 2937, 1742, 1212, 1042, 914. RMN de ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz): 7,14 (d; $J = 8,53$; 2H; arom.); 6,93 (d; $J = 8,53$; 2H; arom.); 5,52-5,43 (m; 2H; H-2 e H-4); 5,11 (dd; $J = 10,49$; 3,33; 1H; H-3); 5,02 (d; $J = 7,92$; 1H; H-1); 2,92 (t; $J = 7,47$; 2H; PhCH_2CH_2); 2,65 (t; $J = 7,47$; 2H; PhCH_2CH_2); 2,19-1,86 (s; 12H; COCH_3). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): 178,16 (COOH); 170,64-169,65 (COCH_3); 155,64 (C_{ipso});

135,35 (C_{ipso}); 129,53 ($2C_{\text{arom}}$); 117,24 ($2C_{\text{arom}}$); 99,92 (C-1); 71,10 (C-5 ou C-3); 71,02 (C-3 ou C-5); 68,85 (C-2); 67,08 (C-4); 61,54 (C-6); 35,77 (PhCH_2CH_2); 29,95 (PhCH_2CH_2); 20,89-20,75 (COCH_3).

N,N-bis-[4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galactopiranosiloxi)-(E)-benzenopropenoil]-1,4-butanodiamina (**5**)

A 5 mL de uma mistura 2:1 de diclorometano:*N,N*-dimetilformamida foram adicionados 600 mg (1,21 mmol) de **3**, 250 mg (1,21 mmol) de dicicloexilcarbodi-imida (DCC) e 163 mg (1,21 mmol) de 1-hidrobenzotriazol (HOBT). A mistura reagente foi mantida sob agitação a 0 °C, sob atmosfera de nitrogênio. Após 10 min, uma solução de 1,4-butanodiamina (40 mg, 0,45 mmol), dissolvida em 2 mL de diclorometano, foi adicionada. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 14 h. A dicicloexilureia formada foi removida por filtração e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O resíduo obtido (623 mg) foi submetido à cromatografia em coluna de sílica. O dímero **5** foi obtido das frações eluídas com acetato de etila:metanol 1:1 com 45% de rendimento (210 mg, 0,20 mmol).

Sólido branco, F.F. 189-192 °C. $[\alpha]_D^{25} +11,5$ (c 0,2, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$); IR $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 1742, 1655, 1605, 1509, 1367, 1215, 1043, 828. RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): 7,58 (d; 1H; $J = 15,40$; $\text{PhCH}=\text{CH}$); 7,48-7,44 (m; 2H; arom.); 6,99-6,95 (m; 2H; arom.); 6,39-6,35 (m; 1H; $\text{PhCH}=\text{CH}$); 5,51-5,46 (m; 2H; H-2 e H-4); 5,15-5,08 (m; 2H; H-1 e H-3); 4,23-4,09 (m; 3H; H-5, H-6 e H-6'); 3,34 (s; NHCH_2CH_2); 1,62 (s; NHCH_2CH_2); 2,18-1,97 (s; 12H; COCH_3). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): 172,18-171,46 (COCH_3); 168,96 (CONH); 159,57 (C_{ipso}); 140,99 ($\text{HC}=\text{CH}-\text{CONH}$); 131,43 (C_{ipso}); 130,48 ($2C_{\text{arom}}$); 120,90 ($\text{HC}=\text{CH}-\text{CONH}$); 118,16 (C_{arom}); 99,91 (C-1); 73,69 (C-3 ou C-5); 72,41 (C-5 ou C-3); 70,33 (C-2); 68,89 (C-4); 62,75 (C-6); 40,36 (HNCH_2CH_2); 28,08 (HNCH_2CH_2); 20,75-20,63 (COCH_3).

N,N'-bis-[4-(β -D-galactopiranosiloxi)-(E)-benzenopropenoil]-1,4-butanodiamina (**6**)

Uma solução de metóxido de sódio foi preparada pela dissolução de 0,8 g de sódio em 10 mL de metanol anidro. A solução foi resfriada a -5 °C e, então, 600 mg (0,58 mmol) do dímero **5** foram adicionados. A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética até consumo total do material de partida, observado por CCD. Foi acrescentado metanol suficiente para dissolver o produto gelatinoso formado e foi acrescentada quantidade suficiente de resina Amberlite IRA 120 para neutralização. Após filtração e evaporação do solvente, o dímero **6** foi obtido (402 mg, 0,57 mmol) com 99% de rendimento.

Sólido branco, F.F. 151-153 °C. $[\alpha]_D^{25} +5,3$ (c 0,4, DMSO); IR $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3322, 1655, 1601, 1508, 1226, 1043, 831. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$; 200 MHz): 7,49 (d; $J = 8,74$, 2H; arom.); 7,36 (d; 1H; $J = 15,70$; $\text{PhCH}=\text{CH}$); 7,04 (d; $J = 8,74$, 2H; arom.); 6,48 (d; 1H; $J = 15,70$; $\text{PhCH}=\text{CH}$); 5,21-4,52 (m; 5H; H-2, H-3, H-5, H-6 e H-6'); 4,86 (d; $J = 7,50$; 1H; H-1); 3,34 (d; $J = 4,12$; NHCH_2CH_2); 1,47 (s; NHCH_2CH_2); RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$; 50 MHz): 165,21 (CONH); 158,45 (C_{ipso}); 138,13 ($\text{HC}=\text{CH}-\text{CONH}$); 128,93 (C_{ipso}); 128,60 ($2C_{\text{arom}}$); 120,34 ($\text{HC}=\text{CH}-\text{CONH}$); 116,58 ($2C_{\text{arom}}$); 100,74 (C-1); 75,59 (C-3 ou C-5); 73,30 (C-5 ou C-3); 70,28 (C-2); 68,18 (C-4); 60,42 (C-6); 38,47 (HNCH_2CH_2); 26,85 (HNCH_2CH_2).

N,N'-bis-[4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galactopiranosiloxi)benzenopropenoil]-1,4-butanodiamina (**8**)

O dímero protegido **8** foi preparado com 48% de rendimento a partir de **4** (900 mg, 1,81 mmol), DCC (560 mg, 2,72 mmol), HOBT (367 mg, 2,72 mmol) e 1,4-butanodiamina (34 mg, 0,39 mmol), por caminho sintético essencialmente semelhante ao descrito para preparação de **5**. Ao final da reação, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o resíduo (1,15 g) foi submetido à cromatografia em coluna

de sílica, fornecendo **8** com 48% de rendimento (359 mg, 0,34 mmol) após eluição com acetato de etila:metanol.

Sólido branco. F.F. 155-156 °C. $[\alpha]_D^{25} -9,4$ (c 0,6, CHCl_3); IR $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 1739, 1643, 1534, 1214, 1042, 828. RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): 7,21 (d; $J = 8,32$; 2H; arom.); 6,91 (d; $J = 8,32$; 2H; arom.); 5,99 (s; 1H; NH); 5,48-5,45 (m; 2H; H-2 e H-4); 5,12 (dd; $J = 10,48$; 1H; H-3); 5,02 (d; $J = 7,96$; 1H; H-1); 4,21 (dd; $J = 11,18$; 6,60; 1H; H-6); 4,15 (dd; $J = 11,18$; 6,60; 1H; H-6'); 4,06 (t; $J = 6,60$; 1H; H-5); 3,15 (m; NHCH_2CH_2); 2,93 (t; $J = 7,34$; 1H; PhCH_2CH_2); 2,48 (t; $J = 7,34$; 1H; PhCH_2CH_2); 1,32 (m; NHCH_2CH_2); 2,16-2,01 (s; 12H; COCH_3). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): 172,26 (CONH); 170,31-169,36 (COCH_3); 155,40 (C_{ipso}); 135,86 (C_{ipso}); 129,52 ($2C_{\text{arom}}$); 117,03 (C_{arom}); 99,91 (C-1); 70,99 (C-5 ou C-3); 70,76 (C-3 ou C-5); 68,69 (C-2); 66,88 (C-4); 61,26 (C-6); 39,01 (NHCH_2CH_2); 38,40 (PhCH_2CH_2); 30,92 (PhCH_2CH_2); 26,61 (NHCH_2CH_2); 20,69-20,53 (COCH_3).

N,N'-bis-[4-(β -D-galactopiranosiloxi)benzenopropenoil]-1,4-butanodiamina (**7**)

A partir de **6**

O dímero **7** foi obtido com 76% de rendimento (76 mg, 0,11 mmol) a partir de **6** (100 mg, 0,14 mmol) e 60 mg de Pd/C, nas condições descritas para a preparação de **4**.

A partir de **8**

O dímero **7** foi obtido com 88% de rendimento (350 mg, 0,57 mmol), pela reação de **8** (590 mg, 0,56 mmol) com metóxido de sódio/metano, como descrito para **6**.

Sólido branco. F.F. 110-111 °C. $[\alpha]_D^{25} -3,16$ (c 0,6, DMSO); IR $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3300, 2946, 1613, 1557, 1239, 1074, 831. RMN de ^1H (CD_3OD ; 400 MHz): 7,12 (d; $J = 8,56$, 2H; arom.); 7,01 (d; $J = 8,56$, 2H; arom.); 4,89-4,80 (m; 2H; H-1 e H-3); 3,90 (d; $J = 3,30$; 1H; H-4); 3,82-3,72 (m; 3H; H-2, H-6 e H-6') 3,57 (dd; $J = 9,72$; 3,30, 1H; H-3); 3,66 (t; $J = 6,07$; 1H; H-5); 3,06 (m; NHCH_2CH_2); 2,85 (t; $J = 7,43$; 2H; PhCH_2CH_2); 2,43 (t; $J = 7,43$; 2H; PhCH_2CH_2); 1,28 (s; NHCH_2CH_2); RMN de ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz): 175,34 (CONH); 157,84 (C_{ipso}); 136,12 (C_{ipso}); 130,52 ($2C_{\text{arom}}$); 117,98 ($2C_{\text{arom}}$); 103,27 (C-1); 77,06 (C-3 ou C-5); 75,03 (C-5 ou C-3); 72,48 (C-2); 70,35 (C-4); 62,56 (C-6); 40,10 (NHCH_2CH_2); 39,27 (PhCH_2CH_2); 32,27 (PhCH_2CH_2); 27,71 (NHCH_2CH_2).

N-(2-hidroxietil)-4-(β -D-galactopiranosiloxi)benzenopropenamida (**9**)

Inicialmente, o galactosídeo **4** (611 mg, 1,23 mmol) foi submetido à metanólise, conforme descrito para **6**, fornecendo o derivado desprotegido correspondente (384 mg, 1,17 mmol) com 95% de rendimento. Este foi transferido para balão de 10 mL, utilizando-se 5 mL de *N,N*-dimetilformamida anidra. Em seguida, foram acrescentados 301 mg de 1-hidroxibenzotriazol (2,23 mmol), 350 μL de diisopropilcarbodi-imida (2,23 mmol) e, então, 81 μL de 2-aminoetanol (1,34 mmol). A mistura reagente foi mantida sob agitação a 60 °C. Após o término da reação, verificado por CCD (aproximadamente 12 h), o solvente foi removido em evaporador rotatório e a mistura obtida foi tratada com acetona e metanol. Foram obtidos 206 mg (0,16 mmol) da amida **9**, com 47% de rendimento.

Sólido branco. F.F. 178-180 °C. $[\alpha]_D^{25} -3,1$ (c 0,8, DMSO). RMN de ^1H (D_2O ; 300 MHz): 7,13 (d, $J_{9,8}$ 7,7 Hz, H-9 e H-9'), 6,99 (d, $J_{8,9}$ 7,7 Hz, H-8 e H-8'), 4,93 (d, $J_{1,2}$ 6,6 Hz, H-1), 3,91-3,68 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 e H-6'), 3,42 (t, $J_{15,14}$ 4,8 Hz, H-15), 3,12 (t, $J_{14,15}$ 4,8 Hz, H-14), 2,80 (t, $J_{11,12}$ 6,7 Hz, H-12), 2,44 (t, $J_{12,11}$ 6,7 Hz, H-11). RMN de ^{13}C (D_2O ; 75 MHz): 172,3 (CONH); 156,2 (C-7); 135,0 (C-10); 129,5 (C-9); 116,6 (C-8); 100,9 (C-1); 75,3 (C-5 ou C-3); 72,5 (C-3 ou C-5); 70,5 (C-2); 68,4 (C-4); 60,7 (C-6); 59,8 (C-15); 41,1 (C-14); 37,6 (C-12); 30,6 (C-11).

MATERIAL SUPLEMENTAR

No Material Suplementar, disponível em <http://quimicanova.sbq.org.br>, na forma de arquivo PDF, com acesso livre, estão incluídos os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C das substâncias **2-8**, os mapas de contornos HMQC de **3** e **8**, o mapa de contornos COSY e expansão da região de $\delta 2$ a $\delta 6$ ppm de **8**.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq, CAPES e FAPEMIG a concessão de auxílio financeiro, bolsa de doutorado (R. C. Figueiredo) e bolsa de produtividade (M. A. F. Prado e R. J. Alves)

REFERÊNCIAS

1. Imberty, A.; Varrob, A.; *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2008**, *18*, 567.
2. Dwek, R. A.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683.
3. Cloninger, M. J.; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 2.
4. Bezouska, K.; *Rev. Mol. Biotechnol.* **2002**, *90*, 269.
5. Kim, Y.; Zimmerman, S. C.; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 733.
6. Bosman, A. W.; Janssen, H. M.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1665.
7. Toone, E. J.; *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1994**, *4*, 719.
8. Kiessling, L. L.; Pohl, N. L.; *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 71.
9. Lieth, C.; Grank, M.; Lindhorst, T.; *Rev. Mol. Biotechnol.* **2002**, *90*, 311.
10. Roy, R.; Kim, J. M.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3881.
11. Han, S.; Baigude, H.; Hattori, K.; Yoshida, T.; Uryu, T.; *Carbohydr. Polym.* **2007**, *68*, 26.
12. Roy, R.; *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **2003**, *15*, 291.
13. Lee, Y. C.; Lee, R. T.; *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 321.
14. Lundquist, J. J.; Toone, E. J.; *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 555.
15. Krist, P.; Vannuci, L.; Kuzma, M.; Man, P.; Sadalapure, K.; Patel, A.; Bezouska, K.; Pospisil, M.; Petrus, L.; Lindhorst, T. K.; Krem, V.; *ChemBioChem.* **2004**, *5*, 445.
16. Baek, M. G.; Roy, R.; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 11.
17. Lee, R. T.; Lee, Y. C.; *Glyconjugate* **2000**, *17*, 543.
18. Maierhofer, C.; Rohmer, K.; Wittmann, V.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *15*, 7661.
19. Roy, R.; Das, S. K.; Dominique, R.; Trono, M. C.; Hernández-Mateo, F.; Santoyo-González, F.; *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 565.
20. Roy, R.; Das, S. K.; Hernández-Mateo, F.; Santoyo-González, F.; Gan, Z.; *Synthesis* **2001**, 1049.
21. Hayes, W.; Osborn, H. M. I.; Osborne, S. D.; Rastall, R. A.; Romagnoli, B.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7983.
22. Ahmad, N.; Gabius, H.-J.; Sabesan, S.; Oscarson, S.; Brewer, C. F.; *Glycobiology* **2004**, *14*, 817.
23. Butera, A. P.; Souza Filho, J. D.; Carvalho, D. T.; Figueiredo, R. C.; Faria, L. C. A.; Nunes, M. A.; Prado, M. A. F.; Alves, R. J.; Andrade, M. H. G.; Silva, K. T. S.; *Quim. Nova* **2007**, *30*, 1267.
24. Liener, I. V.; Sharon, N.; Goldstein, I. J.; *The Lectins. Properties, Functions and Applications in Biology and Medicine*, Academic Press: Orlando, 1986.
25. Percec, V.; Peterca, M.; Sienkowska, M. J.; Ilies, M. A.; Aqad, E.; Smidrkal, J.; Heiney, P. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3324.
26. Kozikowski, A. P.; Lee, J.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 863.
27. Ashton, P. R.; Boyd, S. E.; Brown, C. L.; Jayaraman, N.; Nepogodiev, N.; Stoddart, J. F.; *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1115.
28. Misra, A. K.; Tiwari, P.; Madhusudan, S. K.; *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 325.
29. Knozy, E. H.; Bernardes, E. S.; Rosa, C.; Faça, V.; Greene, L. J.; Ward, R. J.; *Arch. Biochem. Biophys.* **2003**, *410*, 222.
30. Davis, B. G.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3215.
31. Gestwicki, J. E.; Cairo, C. W.; Strong, L. E.; Oetjen, K. A.; Kiessling, L. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14922.
32. André, S.; Frisch, B.; Kaltner, H.; Desouza, D. L.; Schubert, F.; Gabius, H.-J.; *Pharm. Res.* **2000**, *17*, 985.
33. Olsufyeva, E. N.; Tevyashova, A. N.; Trestchalin, I. D.; Preobrazhenskaya, M. N.; Platt, D.; Klyosov, A.; *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 1359.