UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Insumos Farmacêuticos

**Seleno-carboidratos: síntese e avaliação preliminar da
atividade biológica**

HUGO DE CAMPOS BRAGA

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke

São Paulo
2011

Hugo de Campos Braga

Seleno-carboidratos: síntese e avaliação preliminar da
atividade biológica

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke
orientador/presidente

1º. examinador

2º. examinador

São Paulo, _____ de _____.

Aos meus pais **Antonio Luiz e Tânia**, por ter conduzido com sabedoria a educação exemplar, a auto-estima, primando pela cultura da valorização da ética, do amor e do respeito, meu profundo reconhecimento e
minha eterna gratidão.

À **Simone**, o meu eterno agradecimento. Não são laços de sangue que nos unem, mas sim de amor, respeito, carinho e amizade. Você tem um papel fundamental em minha vida, muito obrigado por sempre estar ao meu lado.

Ao meu **avô e avós**, por toda a vida estarem presentes na minha formação como pessoa e ter sempre incentivado intensamente os estudos.

A vocês é dedicado este trabalho.

À **Bárbara**, minha namorada,
amiga, companheira... Melhor, você, que eu amo. Pelo apoio incondicional em todos
os momentos, palavras não são o suficiente para expressar a minha gratidão por
todo o amor, carinho, incentivo, paciência e compreensão.
Esta conquista, sem dúvida, também é sua.

*Ao **Prof. Diogo**, pela oportunidade dessa experiência e a orientação concedida, expresso meus sinceros agradecimentos. Fica aqui minha gratidão pela liberdade para executar esse trabalho, pelo conhecimento transmitido e além de tudo, a nossa amizade que se fortalecera ao logo desse período.*

AGRADECIMENTOS

À FAPESP pela bolsa concedida.

Em especial a Ana Dionéia, pessoa iluminada, amiga exemplar. Obrigado por toda paciência e disponibilidade no transmitir o conhecimento, por toda amizade, parceria, apoio, dedicação sempre demonstrada ao longo no desenvolvimento deste trabalho. Desejo-te muito sucesso tanto na sua vida pessoal quanto profissional.

Aos colegas de trabalho que passaram pelo laboratório durante esse tempo: Charles, Lucas, Felipe (Pão), Renato (Japa), Adrieli, Camila, Marcela, Ellen, Evelyn, Livia, Letícia. Colegas e amigos do Laboratório que por dois anos foram convivência diária, o meu muito obrigado pela amizade, parceria, conversa e apoio em todos os momentos desse período. É chegada a hora da despedida, mas certamente fica a saudade da convivência e as boas lembranças.

Ao Prof. Hélio, pelas conversas durante esse período e aos amigos do laboratório. Aos antigos: Jesus, Gian, Karina, Mônica, Fernando, Diego, Flávio, Pedro, Thomas, Kemila, Victória, Ana (Ioka), Minéia e também aos novos, Hugo, Nathalia pela amizade e companheirismo. Em especial ao Adriano (Biro), pelos conhecimentos concedidos e todo apoio, dentro e fora do laboratório e a Daiana, pela parceria concedida na hora de descontração e incentivo nos momentos difíceis.

Aos amigos do Laboratório da Prof^a. Beth: Hamilton (Bigatão), Ricardo (Leitão), Jeanine e Vanessa. Em especial ao Gustavo (Batavo), pelos churrascos no CRUSP, frequentador dos cafés matutinos do nosso grupo... certamente esses momentos de descontração e muita bobagem farão falta...

Aos colegas e amigos do laboratório do professor João V. Comasseto e do professor Leandro H. Andrade, em especial o Rogério (Tico) e ao Joel.

Aos funcionários da secretaria de pós-graduação e do departamento de farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. A Inês, em especial, pelas análises de RMN e paciência nas minhas inúmeras amostras.

Aos que moraram comigo e me ajudaram de alguma forma, em especial o Flávio e o Sérgio.

À Patricia (Japa), desde o início da graduação, fiel amiga, companheira, parceira, irmã. Sempre quando precisei esteve ao meu lado, tanto profissionalmente e pessoalmente. Essa conquista certamente teve grande participação sua.

Aos meus irmãos, Rodolpho e Luiza, pelo carinho e por acreditarem e torcerem por mim.

Ao meu tio Beto e minha tia Angela, que sempre me incentivaram e apoiaram. Obrigado pelos churrascos e acolhimento em seu lar.

A todos da minha família que não foram citados, mas que sempre me incentivaram e me deram força para continuar estudando.

A todos os amigos que ficaram fora desta lista, mas que de alguma forma contribuíram com este trabalho.

À Deus, por iluminar o meu caminho. “Ainda que eu atravessasse o vale escuro, nada temerei, pois estais comigo.”

*“A vida é uma peça de teatro que não permite ensaios.
Por isso, cante, chore, dance, ria e viva intensamente, antes
que a cortina se feche e a peça termine sem aplausos.”*

Charles Chaplin

RESUMO

Braga, H.C **Seleno-Carboidratos: Síntese e Avaliação Preliminar da Atividade Biológica** 2011. 170 p. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos, Área de Insumos Farmacêuticos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo.

No presente trabalho foram desenvolvidas duas rotas sintéticas: uma para a preparação de uma série de seleno-carboidratos quirais, derivados da *D*-xilose e *D*-galactose, e outra aplicada à obtenção de glicoconjugados e dissacarídeos, onde as duas unidades básicas encontram-se ligadas por um átomo de selênio. Através de estratégias sintéticas simples e eficientes, obteve-se uma série de compostos heterocíclicos com elevado potencial para aplicação biológica.

Para a síntese dos derivados *xilofuranosídeos*, a *D*-xilose **1** foi inicialmente convertida no diol **3**, passando por um intermediário bis-acetonídeo **2**. Tosilação seletiva da hidroxila primária, seguida da reação com nucleófilos de selênio resultou na síntese dos seleno-carboidratos **5a-j**. Adicionalmente, o composto **5a** foi convertido no derivado metilglicosilado **6**, mediante desproteção do acetonídeo e reação com metanol em meio ácido.

A reação do tosilato **4** com Li_2Se_2 e Li_2Se resultou na formação do disseleneto **7** e do seleneto **8**. Posteriormente, uma série de seleno-carboidratos funcionalizados foi preparada pela clivagem redutiva de **7** e reação do selenolato formado com eletrófilos selecionados.

A expansão do escopo do trabalho para síntese de derivados *galacto*-piranosídeos contendo selênio seguiu estratégia à anterior. Assim, a *D*-galactose **12** foi convertida ao bis-acetonídeo e em seguida, a hidroxila primária foi convertida no correspondente tosilato **13** e mesilato **14**. Foi utilizado o mesilato **14** para fornecer os seleno-carboidratos **15a-e** e **16**. Ainda, o disseleneto **17** foi preparado a partir do tosilato **13**, e quando clivado com NaBH_4 , o selenolato gerado reagiu com eletrófilos selecionados, levando a seleno-piranosídeos funcionalizados.

Na segunda parte do trabalho, a reatividade dos seleno-carboidratos foi explorada na síntese de glicoconjugados **22** a partir da abertura regioseletiva de *N*-Boc aziridinas quirais **23** (**A**). Numa segunda estratégia utilizou-se β-amino-disselenetos **24** como fonte de selenolato que reagiu com o tosilato **4** com menor eficiência (**B**).

OU

NaBH_4 , THF/EtOH (3:1)

OU

R = Grupo Protetor
X = Grupo de Saída

ix

ABSTRACT

Braga, H.C **Synthesis of Seleno-Carbohydrates and Preliminary Evaluation of Biological Activity** 2011. 170 p. Dissertation – Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos, Área de Insumos Farmacêuticos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo.

In the present work two different synthetic routes for the synthesis of seleno-carbohydrates were developed starting from the readily available carbohydrates *D*-xylose and *D*-galactose. Furthermore, we developed a strategy for the synthesis of glycoconjugates and disaccharides, with the two basic units linked by a selenium atom. Through simple and efficient synthetic strategies, we obtained a series of heterocyclic compounds with high potential for biological application.

For the synthesis of *xilofuranosides* derivatives, *D*-xylose **1** was initially converted into diol **3**, through an intermediate *bis*-acetonide **2**. Selective tosylation of the primary hydroxyl, followed by reaction with selenium nucleophiles resulted in the synthesis of seleno-carbohydrate **5a-j**. Additionally, the compound **5a** was converted into methylglycosyl derivatived **6** by deprotection of the acetonide and reaction with methanol in acidic medium.

The reaction of tosylate **4** with Li_2Se_2 and Li_2Se resulted in the formation of the diselenide and selenide **7** and **8**. Subsequently, a series of functionalized seleno-carbohydrates were prepared by reductive cleavage of **7** and reaction of the resulting selenide anion with selected electrophiles.

In order to expand the scope of the work, the synthesis of *galacto*-pyranosides containing selenium was pursued, according to the previous strategy. Thus, *D*-galactose **12** was converted to *bis*-acetonide and then the primary hydroxyl was converted into the corresponding tosylate and mesylate **13** and **14**. Mesylate **14** was used to provide the seleno-carbohydrate **15a-e** and **16**. Moreover, the diselenide **17** was prepared from tosylate **13**, and when cleaved with NaBH_4 , the resulting selenide anion was trapped with selected electrophiles, leading to functionalized seleno-pyranosides.

Among the compounds prepared, the diselenide **7** significantly reduced the *in vitro* activity of the enzyme δ -aminolevulinate dehydratase, while the phenylselenide **5a** increased enzyme activity, which points to a promising antioxidant activity.

In the second part of the work, the reactivity of seleno-carbohydrates has been exploited in the synthesis of glycoconjugates **22** from the regioselective opening of chiral *N*-Boc aziridines **23** (A). In a second strategy β -amino-diselenides **24** were used as a source of the selenium nucleophile, reacting with tosylate **4** with lower efficiency (B).

Additionally, we developed a strategy for the synthesis of disaccharides linked by a selenium atom by a reaction glycosylselenolate with another functionalized glycosyl unit.

Keywords: Selenium. Seleno-Carbohydrates. Carbohydrates. Glycoconjugateds. Antioxidants Compounds.

ÍNDICE

Agradecimentos	vi
Resumo.....	vii
Abstract.....	x
Lista de Figuras	xviii
Lista de Tabelas.....	xix
Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos.....	xx

Capítulo 1- Introdução e Objetivos

1.1. Introdução.....	1
1.2. Química dos Carboidratos.....	4
1.2.1. Tiocarboidratos	7
1.2.2. Tionucleosídeos.....	8
1.3.Compostos Organosselênio Biologicamente Importantes	9
1.3.1. Selenoaminoácidos	9
1.3.2. Selenocarboidratos.....	10
1.3.3. Selenonucleosídeos	12
1.4. Objetivos.....	13

Capítulo 2 - Parte Experimental

2.1. Materiais e Métodos	17
2.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	17
2.1.2. Espectrometria de Massas.	17
2.1.3. Espectrometria de Massas de Alta Resolução.	17
2.1.4. Rota-evaporador.....	17
2.1.5. Destilador Horizontal	18
2.1.6. Polarímetro	18
2.1.7. Solventes e Reagentes	18
2.2. Procedimentos Experimentais	19

((3a <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-6-idroxi-2,2-dimetiltetraidrofuro[2,3- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-il)metil metilbenzenosulfonato (4).....	4- 20
2.1.2. Procedimento geral para o preparo dos selenocarboidratos (5a-j).....	20
(3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-2,2-dimetil-5-(fenilselanilmetil)tetraidrofuro[2,3- <i>d</i>][1,3]dioxol-6-ol (5a).....	21
(3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-5-((4-clorofenilselanil)metil)-2,2-dimetiltetraidrofuro[2,3- <i>d</i>][1,3]dioxol- 6-ol (5b).	21
(3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-2,2-dimetil-5-((4-(trifluorometil)fenilselanil)metil)tetraidrofuro[2,3- <i>d</i>][1,3]dioxol-6-ol (5c).	21
(3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-5-((4-metoxifenilselanil)metil)-2,2-dimetiltetraidrofuro[2,3- <i>d</i>][1,3]dioxol-6-ol (5d).	22
(3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-2,2-dimetil-5-(<i>p</i> -toluilselanil-metil)tetraidrofuro[2,3- <i>d</i>][1,3]dioxol-6-ol (5e).....	22
(3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-5-(benzilselanilmetil)-2,2-dimetil-tetraidrofuro[2,3- <i>d</i>][1,3]dioxol-6-ol (5f).	22
(3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-2,2-dimetil-5-((tiofen-2-il)selanil)metil)tetraidrofuro[2,3- <i>d</i>][1,3]dioxol- 6-ol (5g).	23
(3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-5-(butilselanilmetil)-2,2-dimetil-tetraidrofuro[2,3- <i>d</i>][1,3]dioxol-6-ol (5h).	23
(3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-2,2-dimetil-5-(feniltiometil)tetra-idrofuro[2,3- <i>d</i>][1,3]dioxol-6-ol (5i)..	24
(3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-2,2-dimetil-5-((<i>p</i> -tolil)teluril-selanil)metil)tetraidrofuro[2,3- <i>d</i>][1,3]dioxol-6-ol (5j).	24
2.2.3. Procedimento para o preparo do (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-metoxi-5- (fenilselanilmetil)tetraidrofuran-3,4-diol (6).....	24
2.2.4. Procedimento para a síntese do disseleneto derivado da <i>D</i> -xilose (7).....	25
2.2.5. Procedimento geral para síntese dos selenofuranosídeos funcionalizados (9- 11).	26
(3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-2,2-dimetil-5-((prop-2-argilselanil)-metil)tetraidrofuro[2,3- <i>d</i>][1,3]dioxol-6-ol (9).	27
(3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-5-(alilselanilmetil)-2,2-dimetil-tetraidrofuro[2,3- <i>d</i>][1,3]dioxol-6-ol (10).	27
Se-((3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-6-hidroxi-2,2-dimetil-tetraidro-furo[2,3- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-il)metil benzoselenoato (11).	28

2.2.6. Procedimento geral para a síntese do tosilato 13 e mesilato 14	28
2.2.7. Procedimento geral para o preparo dos selenocarboidratos (15a-e 16).	30
(3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,5a <i>R</i> ,8a <i>S</i> ,8b <i>R</i>)-2,2,7,7-tetrametil-5-(fenilselanilmetil)tetraidro-3aH- bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'-d]pirano (15a).	30
3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,5a <i>R</i> ,8a <i>S</i> ,8b <i>R</i>)-5-((4-clorofenilselanil)metil)-2,2,7,7-tetrametiltetraidro-3aH- bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'-d]pirano (15b).	31
(3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,5a <i>R</i> ,8a <i>S</i> ,8b <i>R</i>)-5-((4-metoxifenilselanil)metil)-2,2,7,7-tetrametiltetraidro-3aH- bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'-d]pirano (15c).	31
(3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,5a <i>R</i> ,8a <i>S</i> ,8b <i>R</i>)-2,2,7,7-tetrametil-5-((tiofen-2-ilselanil)metil)tetraidro-3aH- bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'-d]pirano (15d).	32
(3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,5a <i>R</i> ,8a <i>S</i> ,8b <i>R</i>)-5-(benzilselanilmetil)-2,2,7,7-tetrametiltetraidro-3aH- bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'-d]pirano (15e).	32
(3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,5a <i>R</i> ,8a <i>S</i> ,8b <i>R</i>)-2,2,7,7-tetrametil-5-(feniltiometil)tetraidro-3aH- bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'-d]pirano (16).	32
2.2.7 Procedimento para a síntese do disseleneto derivado da <i>D</i> -galactose (17)...	33
2.2.6. Procedimento geral para síntese dos selenopiranosídeos funcionalizados (18-21).	34
(3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,5a <i>R</i> ,8a <i>S</i> ,8b <i>R</i>)-2,2,7,7-tetrametil-5-((prop-2-inilselanil)metil)tetraidro-3aH- bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'-d]pirano (18).	34
3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,5a <i>R</i> ,8a <i>S</i> ,8b <i>R</i>)-5-(allilselanilmetil)-2,2,7,7-tetrametiltetraidro-3aH- bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'-d]pirano (19).	35
Se-((3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,5a <i>R</i> ,8a <i>S</i> ,8b <i>R</i>)-2,2,7,7-tetrametiltetraidro-3aH-bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'- d]pirano-5-il)metil benzoselenoato (20).	35
3-(((3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,5a <i>R</i> ,8a <i>S</i> ,8b <i>R</i>)-2,2,7,7-tetrametiltetraidro-3aH-bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'- d]piran-5-il)metilselanil)propan-1-ol (21).	36
2.2.7. Procedimento geral para o preparo dos glicoconjugados.....	36
<i>tert</i> -butil(2 <i>S</i>)-1-(((3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetraidrofuro[2,3- <i>d</i>][1,3]dioxol-5- i)metilselanil)-3-fenilpropan-2-ilcarbamato (22a):	37
<i>tert</i> -butil(2 <i>S</i>)-1-(((3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-6-idroxi-2,2-di-metiltetraidrofuro[2,3- <i>d</i>][1,3]dioxol-5- il)metil-selanil)-3-metilbutan-2-ilcarbamato (22b).	37
<i>tert</i> -butil(2 <i>S</i>)-1-(((3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-6-idroxi-2,2-dimetiltetraidrofuro[2,3- <i>d</i>][1,3]dioxol-5- il)metilselanil)-4-metilpentan-2-ilcarbamato (22c).	38

<i>tert</i> -butil (2 <i>S</i>)-1-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-6-idroxi-2,2-dimetiltetraidrofur[2,3- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-il)metilselanil)-3-metilpentan-2-ilcarbamato (22d).	38
<i>tert</i> -butil (S)-1-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-6-idroxi-2,2-dimetiltetraidrofur[2,3- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-il)metilselanil)-4-(metiltio)butan-2-ilcarbamato (22e).	38
<i>tert</i> -butil(2 <i>S</i>)-1-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetraidrofur[2,3- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-i)metilselanil)-3-fenilpropan-2-ilcarbamato (22a):	39
<i>tert</i> -butil(2 <i>S</i>)-1-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-6-idroxi-2,2-di-metiltetraidrofur[2,3- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-il)metil-selanil)-3-metilbutan-2-ilcarbamato (22b).	39
<i>tert</i> -butil(2 <i>S</i>)-1-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-6-idroxi-2,2-dimetiltetraidrofur[2,3- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-il)metilselanil)-4-metilpentan-2-ilcarbamato (22c).	40
2.2.8. Procedimento geral para síntese dos selenodissacarídeos derivados da <i>D</i> -ribose (25a-b).	40
(3 <i>aR</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-5-(((3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-6-metoxi-2,2-dimetiltetraidrofur[3,4- <i>d</i>][1,3]dioxol-4-il)metilselanil)metil)-2,2-dimetiltetraidrofur[2,3- <i>d</i>][1,3]dioxol-6-ol (25a).	41
(3 <i>aR</i> ,5 <i>S</i> ,5 <i>aR</i> ,8 <i>aS</i> ,8 <i>bR</i>)-5-(((4 <i>S</i> ,6 <i>aR</i>)-6-metóxi-2,2-dimetiltetraidrofur[3,4- <i>d</i>][1,3]dioxol-4-il)metilselanil)metil)-2,2,7,7-tetrametiltetraidro-3aH-bis[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i> :4',5'- <i>d</i>]pirano (25b).	41
2.2.9. Atividade biológica:.....	42

Capítulo 3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

3.1. Preparação dos Selenocarboidratos.....	44
3.1.1. Seleno- <i>xil</i> ofuranosídeos	44
3.1.2. Seleno- <i>galactopiranosídeos</i>	60
3.2. Perfil Toxicológico de Alguns Compostos Seleccionados	70
3.3. Síntese dos Glicoconjugados e Dissacarídeos Contendo Selênio	72
3.3.1. Preparação dos Glicoconjugados Contendo Sêlenio	73
3.3.2. Preparação dos Dissacarídeos Contendo Sêlenio	80
4. Considerações Finais e Conclusões.....	86
5. Referências Bibliográficas	90

6. Espectros Seleccionados.....	100
7. Anexos	129

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura do AZT	3
Figura 2. Heterocíclicos farmacologicamente ativos	3
Figura 3. Estrutura da Vancomicina 33	6
Figura 4. Estrutura geral dos dissacarídeos e glicoconjugados contendo selênio	15
Figura 5. Estrutura geral dos dissacarídeos e glicoconjugados contendo selênio	44
Figura 6. Espectro de RMN ^1H do seleno-carboidrato 5a em CDCl_3 a 300 MHz.....	54
Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C do seleno-carboidrato 5a em CDCl_3 a 75 MHz	55
Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135 do seleno-carboidrato 5a em CDCl_3 a 75 MHz.....	56
Figura 9. Espectro de RMN-2D HSQC do seleno-carboidrato 5a em CDCl_3 a 300 MHz	57
Figura 10. Espectro de RMN-2D COSY ^1H - ^1H do seleno-carboidrato 5a em CDCl_3 a 300 MHz.....	59
Figura 11. Espectro de RMN ^1H do seleno-carboidrato 15a em CDCl_3 a 300 MHz	67
Figura 12. Espectro de RMN ^{13}C do seleno-carboidrato 15a em CDCl_3 a 75 MHz.....	68
Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135 do seleno-carboidrato 15a em CDCl_3 a 75 MHz.....	69
Figura 14. Efeito dos 5'-seleno-xilofuranosídeos (5a, 5b, 5g e 7) na atividade da δ -ALA-D hepática de ratos in vitro. * Indica $p < 0,05$ quando comparado ao grupo controle (ANOVA/Duncan)	71
Figura 15. Estrutura dos glicoconjugados 22 e dissacarídeos contendo selênio 25	72
Figura 16. Espectro de RMN ^1H do glicoconjugado 22a em CDCl_3 a 300 MHz	78
Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C do glicoconjugado 22a em CDCl_3 a 75 MHz.....	79
Figura 18. Espectro de RMN ^1H do dissacarídeo 25a em CDCl_3 a 300 MHz.....	83
Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C do dissacarídeo 25a em CDCl_3 a 75 MHz	84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Alguns açúcares e seus respectivos valores comerciais	5
Tabela 2. Otimização das condições reacionais.....	47
Tabela 3. Dados de rendimentos dos compostos 5a-j.....	48
Tabela 4. Otimização das condições reacionais para a síntese do seleno-carboidrato 15a	62
Tabela 5. Síntese de seleno-galactopiranosídeos 15a-e e tio-galactopiranosídeo 16...	63
Tabela 6. Dados dos rendimentos dos glicoconjugados 22a-e	75

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AIDS		Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
APTS		Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
AZT		3'-azido-3'-deoxitimidina
Boc		<i>tert</i> -Butoxicarbonila
COSY		Espectroscopia de Correlação
d		Dubleto
dd		Duplo Dupleto
DEPT		Aperfeiçoamento sem Distorção por Transferência de Polarização
DMAP		4-dimetilaminopiridina
DMF		Dimetilformamida
DNA		Ácido desoxirribonucléico
EMAR		Espectroscopia de Massa de Alta Resolução
ESI		Ionização por Elétron Spray
HIV		Vírus da Imunodeficiência Humana
HMPA		Hexametilfosforamida
<i>J</i>		Constante de Acoplamento
m		Múltiplo
<i>n</i> -Bu		<i>n</i> -Butila
ppm		Partes por Milhão

Py	Piridina
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	Singleto
sl	Singleto Largo
$\text{S}_{\text{N}}1$	Substituição Nucleofílica Unimolecular
$\text{S}_{\text{N}}2$	Substituição Nucleofílica Bimolecular
t	Tripleto
t.a.	Temperatura Ambiente
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -Butila
TFA	Ácido Trifluoracético
THF	Tetraidrofurano
δ	Deslocamento Químico
δ -ALA-D	delta-aminolevulinato desidratase

Capítulo 1

Introdução e Objetivos

1.1. INTRODUÇÃO

Muitos processos que sustentam a vida no planeta possuem a participação indispensável de compostos heterocíclicos que estão distribuídos em grande número na natureza. Estes compostos dominam a química orgânica moderna com pelo menos 55% das publicações e dos mais de 40 milhões de compostos químicos registrados recentemente, cerca da metade possuem um sistema heterocíclico em sua estrutura. Eles não são importantes apenas por sua abundância na natureza, mas sobre tudo pela significância química, farmacêutica e biológica (JOULE et al., 2000).

Muitos produtos naturais essenciais para a vida apresentam um núcleo heterocíclico em sua estrutura, tais como vitaminas, hormônios, antibióticos e alcalóides, bem como inúmeros produtos farmacêuticos de elevado grau de importância e aplicabilidade (EICHER & HAUPTMANN, 2003). Um dado interessante é que 85% dos fármacos disponíveis na medicina moderna são de origem sintética. Destes, 62% são heterocíclicos sendo que 91% contêm nitrogênio, 24% enxofre e 16,5% oxigênio no seu núcleo base (BARREIRO & FRAGA, 2001).

Entretanto, a dificuldade de isolar a maioria destes compostos da natureza e em alta escala, faz da química sintética, um dos melhores caminhos para obtê-los e derivatizá-los, tornando possível a síntese de milhares de intermediários e produtos de interesse farmacêutico, químico e biológico (EICHER & HAUPTMANN, 2003; JOULE et al., 2000).

Um fato que vem reforçar a crescente importância dos heterociclos é a notoriedade da aplicação de alguns representantes desta categoria no combate à doenças que invariavelmente levam a morte de milhares de pessoas.

O AZT, 3'-azido-3'-deoxitimidina **27** (Figura 1) é, sem dúvida, um dos compostos mais conhecidos que inibe o vírus da imunodeficiência humana (HIV) causador da AIDS (Herdewijn et al., 1987, 1988, 1989, 1990).

Figura 1. Estrutura do AZT

Vários compostos heterocíclicos (Figura 2) são fármacos mundialmente consumidos que apresentam atividades farmacológicas diversificadas, tais como atividade antiviral (ribavirina **28**); antitumoral (carbamato de fluoracila **29**); antifúngica (fluconazol **30**); antiinflamatória e analgésica (dipirona sódica **31**), antiprotozoária (metronidazol **32**) (BARREIRO & FRAGA, 2001; KRYUKOV et al., 2003; CLARK et al., 1996).

Figura 2. Heterocíclicos farmacologicamente ativos

Heterocíclicos contendo um núcleo de açúcar em suas estruturas, como o caso de alguns nucleosídeos citados acima (**27** e **28**), glicopeptídeos e

glicoproteínas (TAYLOR, 1998), têm despertado grande interesse no estudo de suas propriedades bioquímicas e farmacológicas.

Dentre a grande variedade de heterocíclicos, os derivados de carboidratos despontam como classe de compostos com grande potencial de estudos, face a sua semelhança química com moléculas de ocorrência natural.

1.2. QUÍMICA DOS CARBOIDRATOS

Carboidratos estão presentes em inúmeras substâncias de origem natural e a presença desses núcleos tem um efeito dramático nas propriedades físicas, químicas e biológicas dessas substâncias.

Há uma grande variedade de carboidratos enantiomericamente puros disponíveis na natureza, os quais possuem uma interessante diversidade estereoquímica e têm servido como fonte de quiralidade para o preparo de auxiliares quirais, ligantes e catalisadores (M. DIÉGUEZ et al., 2004, 2006, 2007; Boysen, 2007). Recentemente, mostrou-se uma importante aplicação de aminoálcoois derivados da *D*-xilose e *D*-glucosamina como ligantes quirais para arilação assimétrica de aldeídos (WOUTERS et al., 2010).

Adicionalmente, outra vantagem de utilizar núcleos de açúcares é que os mesmos podem ser comercialmente adquiridos em suas formas enantiomericamente puras em preços bastante acessíveis (WOODWARD et al., 2010), conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Alguns açúcares e seus respectivos valores comerciais

Entrada	Nome	Estrutura	Preço (€/kg)
1	<i>D</i> -xilose		33
2	<i>D</i> -glicose		9,5
3	<i>D</i> -frutose		27
4	<i>D</i> -glucosamina		177
5	<i>D</i> -galactose		150

Os glicopeptídeos pertencem a uma família crescente de moléculas que contêm um domínio de carboidratos e um de peptídeo. As glicoproteínas são variantes maiores, que contêm cerca de mais de 50 aminoácidos por peptídeo (ou proteína). O carboidrato pode ser um monossacarídeo ou um complexo, possivelmente ramificado, oligossacarídeo contendo até cerca de 20 unidades de monossacarídeos (TAYLOR, 1998).

Além disso, as funções biológicas de glicopeptídeos são muitas e variadas, como marcadores em comunicações celulares que determinam fatores como virulência microbial (SHARON & LIS, 1995), inflamação (LASKY, 1995; WEIS & DRICKAMER, 1996) e respostas imunológicas (VARKI, 1993; DWEK, 1996; RUUD, 2001). Adicionalmente, carboidratos expostos na superfície de uma proteína podem servir como ponto de ligação para muitos patógenos, como por exemplo, bactérias.

A Vancomicina **33** (Figura 3) é um antibiótico glicopeptídeo usado no tratamento das infecções causadas por bactérias Gram-positivas. Não apresenta atuação sobre as bactérias Gram-negativas, microbactérias e fungos. O composto

age inibindo a síntese da parede celular bacteriana. Com a parede celular deficiente as bactérias não resistem às pressões osmóticas e morrem (SMITH et al., 1999).

Figura 3. Estrutura da Vancomicina 33

Estudos do comportamento de glicopeptídeos em sistemas biológicos são de suma importância, entretanto a quantidade desses compostos obtidos de fontes naturais, em sua forma homogênea, é bastante limitada. Dessa forma, o desenvolvimento de métodos sintéticos torna-se fundamental para o avanço nesses estudos e muitos dos compostos preparados sinteticamente, não apresentam contrapartida na natureza. Esses compostos são chamados de *glicopeptidomiméticos* e são potencialmente muito úteis porque imitam a estrutura dos compostos naturais, porém possuem uma maior estabilidade em meio biológico, podendo assim apresentar uma atividade mais pronunciada.

1.2.1. TIOCARBOIDRATOS

Uma das estratégias empregadas para aumentar a seletividade na incorporação de grupos glicosídicos em peptídeos e proteínas, aumentando a estabilidade dos mesmos em meio biológico e diminuindo sua susceptibilidade a hidrólise ácido/base ou enzimática, é a substituição da hidroxila anomérica por um grupo sulfidríla, resultando na formação de tioglicopeptídeos (PACHAMUTHU & SCHMIDT, 2006). Essa substituição do oxigênio anomérico por enxofre tira vantagem da maior nucleofilicidade desse átomo, permitindo uma glicosilação quimiosseletiva de uma posição adequadamente funcionalizada em um polipeptídeo de acordo com o Esquema 1.

Esquema 1. Síntese de tioglicosídeos

Diferentemente da formação da ligação O-glicosídeo, a formação da ligação tioglicosídeo pode ser baseada no deslocamento de halogenetos por S_N2 devido a alta nucleofilicidade do grupo tiolato. Esta reação é particularmente conveniente para formação da ligação tioglicosídica equatorial porque o átomo de halogênio geralmente adota a posição axial em halogenetos. No entanto, o que resta a saber é se a introdução de um grupo mercapto ao receptor glicosídeo antes de reagir com o halogeneto (Esquema 1, "S-glicosilação promovida por base") é superior ao procedimento mais comumente aplicado, que consiste primeiramente em transformar um grupo halogeneto num grupo tiol, que é geralmente de configuração mais estável, seguido por "S-alquilação do grupo tiol" com um O-glicosídeo ativado ou algum outro agente alquilante. Como o acesso pronto para tioglicosídeos também é

necessário, alternativamente, a formação da ligação tioglicosídica com típicos glicodoadores, tal como tricloroacetimidato de O-glicosila, tem tido sucesso “S-glicosilação catalisada por ácido” seguida de curso de reação do tipo S_N1).

Sendo o nucleosídeo formado por uma pentose, *D*-ribose (DNA) ou Desoxirribose, e uma base pirimidínica, sofrem tioglicosilação análoga ao exemplo acima.

1.2.2. TIONUCLEOSÍDEOS

Segue abaixo (Esquema 2), a primeira rota geral de síntese de análogos 5 tionucleosídeos modelada pelo procedimento desenvolvido por Baddiley e Jamieson (1954, 1955).

Esquema 2. Síntese de tionucleosídeos

A rota envolve a proteção das hidroxilas da posição 2', 3' da adenosina usando o grupo isopropilideno para gerar **34**. A ativação da posição 5' é obtida com cloreto de tosila em piridina, gerando **35**, que após substituição com tiolato de sódio, forma o 5' tioéter **36**; este sofre desproteção do grupo isopropilideno através de hidrólise ácida, gerando tionucleosídeos **37**.

Embora já exista um número considerável de estudos para a formação de tioglicopeptídeos, a preparação de análogos de selênio ainda não encontra estudos descritos na literatura (KAWAI, 2005).

1.3. COMPOSTOS ORGANOSSELÊNIO BIOLOGICAMENTE IMPORTANTES

O elemento selênio foi descoberto pelo químico sueco J. J. Berzelius (1818). Esse elemento foi durante muito tempo considerado unicamente como tóxico, até a descoberta de que o mesmo atuava como micronutriente para bactérias, mamíferos e pássaros (SCHWARTZ & FOLTZ, 1957). Após cerca de quinze anos de estudos empíricos em síndromes de deficiência de selênio em cobaias, a bioquímica do selênio emergiu em 1973 quando se descobriu que duas enzimas bacterianas, formato desidrogenase (ANDRESEN & LJUNGDAHL, 1973) e glicina redutase (TURNER & STADTMAN, 1973) continham selênio em suas estruturas. Concomitantemente, o papel bioquímico do selênio em mamíferos foi claramente estabelecido pelo descobrimento de que ele faz parte do sítio ativo da enzima antioxidante glutatona peroxidase (FLOHÉ et al., 1973; ROTRUCK, et al., 1973).

Adicionalmente, compostos orgânicos de selênio têm atraído considerável atenção devido ao seu papel central na síntese de um grande número de compostos biologicamente ativos, tais como selenocarboidratos, selenoaminoácidos e selenopeptídeos. Selênio como integrante da dieta é um elemento essencial na nutrição humana, desempenhando funções importantes na prevenção do câncer, imunologia, envelhecimento, reprodução humana bem como em outros processos fisiológicos. (KRYUKOV et al., 2003; CLARK et al., 1996). Esses compostos também têm surgido como importantes agentes terapêuticos, que variam de agentes antivirais e anti-câncer a suplementos alimentares naturais (NICOLAOU & PETASIS, 1984; KRIEF & DEROCK, 2002; KLAYMAN & GÜNTER, 1973; SHAMBERGER, 1983; MAY & POLLOCK, 1998; MUGESH et al., 2001; NOGUEIRA et al., 2004; WESSJOHANN et al., 2007; SARMA & MUGESH, 2008).

1.3.1. SELENOAMINOÁCIDOS

O papel biológico de aminoácidos contendo selênio vem sendo intensivamente estudado e a síntese de derivados da selenocisteína vem ganhando um incrível interesse, devido ao grande número de proteínas já descobertas contendo este aminoácido (STADTMAN, 1996; MORODER, 2005). De fato, a

selenocisteína é reconhecida como o 21º aminoácido natural e é encontrada na cadeia peptídica de várias enzimas, entre elas, a glutathione peroxidase, a selenoproteína P, a glicina redutase, e a tioredoxina redutase (KOLANO et al., 2005).

Adicionalmente, derivados da selenocisteína podem servir como precursores na síntese de deidroamino ácidos (Hashimoto et. al., 1996), que são úteis estruturas eletrofílicas para a preparação quimiosseletiva de peptídeos conjugados (ZHU & VAN DER DONK, 2001).

Neste contexto, o desenvolvimento de novos métodos para a introdução de grupos que contenham selênio em moléculas orgânicas, particularmente através da síntese de compostos com estereo-controle, ainda apresenta-se como um significativo desafio.

Ainda, aziridinas funcionalizadas quirais representam um sistema contendo um anel de três membros muito valioso na química orgânica moderna, devido a sua reconhecida versatilidade como construtor sintético de compostos orgânicos quirais e na síntese de vários compostos biologicamente ativos (Katrizsky et al., 1984; TROST & FLEMING, 1991).

1.3.2. SELENOCARBOIDRATOS

Os selenocarboidratos, em especial, têm sido alvo de estudos importantes, voltados para a sua aplicação como agentes glicosilantes, bem como para avaliar suas atividades biológicas (KOBAYASHI, 2002; TRAAR, 2004). Em particular, um estudo recente mostra que selenocarboidratos podem ter um papel regulador importante na síntese de melanina, sendo que diversos selenocarboidratos derivados da *D*-glucose e *D*-galactose apresentaram efeitos inibitórios sobre a tirosinase, uma enzima que participa da síntese da melanina (AHN et al., 2006). Além disso, os selenocarboidratos também vêm sendo utilizados na química de carboidratos para a preparação de oligossacarídeos (YAMAGO, 2001; MEHTA & PINTO, 1993).

Um dos métodos gerais para a síntese dessa classe de compostos envolve a reação entre disselenetos orgânicos e brometos glicosídicos **38** (Esquema 3),

mediada por zinco metálico e quantidades catalíticas de ZnCl_2 , fornecendo o selenoglicosídeo preferencialmente com estereoquímica β **39** (MUKHERJEE et al., 2006). Quando reação semelhante é mediada por iodeto de índio (I), o produto da retenção da configuração do centro anomérico **40**, estereoquímica α , é obtido majoritariamente (TIWARI & MISRA, 2006).

Esquema 3. Alguns métodos de síntese de selenocarboidratos

Além disso, outro método para a síntese de derivados glicosídicos contendo selênio envolve a reação entre o cloreto glicosídico **41** e um selenocarboxilato de potássio **42**, como agente selenenilante (Esquema 4). A reação ocorre por um mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$, com inversão da estereoquímica do centro anomérico, resultando no selenol éster **43** (NANAMI et al., 2007).

Esquema 4. Método de síntese de selenol ésteres

1.3.3. SELENONUCLEOSÍDEOS

Recentemente nosso grupo desenvolveu através de um método simples e eficiente a síntese de derivados da uridina contendo selênio e outros calcogênios em sua estrutura. (BRAGA et al., 2009).

A uridina **44** foi protegida nas posições 2',3' com ortoformiato de trimetila na presença de ácido p-toluenossulfônico e piridina (APTS/Py) em THF, gerando a uridina protegida **45** seguido de tosilção na hidroxila da posição 5', com cloreto de tosila (TsCl), DMAP, em diclorometano, levando ao nucleosídeo tosilado **46**. Posteriormente, o respectivo tosilato fora submetido a reações de substituição nucleofílica, utilizando nucleófilos gerados, sobretudo, a partir de disselenetos (dissulfetos e diteluretos também foram utilizados) a partir da reação com NaBH₄ em EtOH/THF, resultando nos selenonucleosídeos **47a-i**, em bons rendimentos (Esquema 5).

Esquema 5. Síntese de selenonucleosídeos

1.4. OBJETIVOS

Partindo-se da idéia geral do preparo de compostos orgânicos contendo selênio a partir de matérias primas de baixo custo e fácil obtenção, dada a importância que esses compostos possuem analisando-se o ponto de vista biológico e seu potencial como blocos sintéticos para a síntese de uma série de compostos, o desenvolvimento de rotas sintéticas curtas e eficientes para a inserção de grupos organosselênio na estrutura básica de açúcares é altamente desejável. Nesse contexto, o presente trabalho visou contribuir nesse particular, com o objetivo de desenvolver uma rota sintética curta e versátil para a preparação de seleno-carboidratos.

Dois carboidratos foram escolhidos como materiais de partida, devido à possibilidade de formação de seleno-carboidratos com características estruturais e estereoquímicas diferentes.

Na primeira parte do trabalho foi planejada a síntese de seleno-furanosídeos, utilizando-se a *D*-Xilose como material de partida. Esses seleno-carboidratos seriam preparados a partir da substituição de um grupo abandonador X, que seria preparado a partir da contração do anel da *D*-xilose (Esquema 6).

Esquema 6. Esquema retrosintético para seleno-furanosídeos

Os produtos obtidos seriam empregados como precursores para a preparação de intermediários sintéticos importantes, como seleno-carboidratos contendo o grupo alílico, propargílico, assim como o preparo de selenol ésteres (Esquema 7).

Esquema 7. Esquema retrossintético para seleno-furanosídeos funcionalizados

Em um segundo momento, a estratégia pode ser estendida para a síntese de seleno-piranosídeos, partindo-se da *D*-galactose como carboidrato de partida.

Por fim, uma expansão da estratégia sintética voltada para a síntese de carboidratos funcionalizados contendo selênio foi desenvolvida.

Nessa linha, planejou-se desenvolver uma estratégia sintética voltada para a preparação de dissacarídeos, onde um átomo de selênio uniria duas unidades glicosídicas diferentes (Figura 4). Além disso, também é de interesse a síntese de glicoconjugados, compostos por uma unidade furanosídica e outra unidade derivada de aminoácidos. Novamente, a conexão entre os dois fragmentos será feita por um átomo de selênio.

Figura 4. Estrutura geral dos dissacarídeos e glicoconjugados contendo selênio

Por fim, cabe salientar que exemplos selecionados dentre os selenocarbohidratos preparados teriam seu perfil toxicológico e farmacológico, avaliado através de estudos *in vitro* e *in vivo*. Os estudos de avaliação biológica seriam voltados inicialmente para a avaliação da atividade antioxidante, analgésica e anti-inflamatória. Nesse particular foi estabelecida a colaboração com o grupo de bioquímica toxicológica e farmacologia, coordenado pela Prof. Dra. Francielli W. Santos (Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pampa, RS), que realizaria esses estudos.

2.1. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram obtidos a 300,1 MHz e 75,4 MHz, respectivamente, em espectrômetros de RMN Bruker DPX 300, (Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H , CDCl_3 (para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, m = multiplete, sl = singlete largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

2.1.2. Espectrometria de Massas.

Os espectros de massas obtidos em um cromatógrafo gasoso acoplado a um espectrômetro de massa Shimadzu CG/MS-QP5050A (70eV), utilizando uma coluna capilar DB-5 e hélio como gás de arraste;

2.1.3. Espectrometria de Massas de Alta Resolução.

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho Bruker Daltonics Micro - TOF operando em modo ESI (Ion Electron Spray Ionization) no Instituto de Química (USP – São Paulo, SP).

2.1.4. Rota-evaporador

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota-evaporador - Büchi R-215;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand modelo RD 4, 4,3 m³/ h.

2.1.5. Destilador Horizontal

O aparelho de destilação horizontal (Kugelrohrfen) Büchi B-585 foi empregado para purificação de alguns materiais de partida.

2.1.6. Polarímetro

As análises de rotação óptica para os compostos quirais foram realizadas em polarímetro Perkin Elmer 341, com lâmpada de sódio com precisão de 0,05 graus, em cubeta de 10 dm de comprimento. Os experimentos foram realizados no Instituto de Química da USP.

2.1.7. Solventes e Reagentes

Os reagentes utilizados foram obtidos de fornecedores especializados, sendo utilizados sem purificação prévia, salvo menção em contrário. O tetraidrofurano (THF) foi destilado de Na⁰/benzofenona sob argônio. Diclorometano, clorofórmio e acetonitrila foram destilados sob pentóxido de fósforo e armazenados sob peneira molecular. A piridina (py) foi destilada de KOH sob argônio. O etanol, metanol e *tert*-butanol foram destilados de (EtO)₂Mg sob argônio. As reações foram acompanhadas através de cromatografia em camada delgada utilizando-se cromatofolhas de alumínio recobertas com sílica-gel HG254 da Merck, com revelação na vanilina e iodo seguida de carbonização.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados (STILL et al., 1978).

Foram preparados de acordo com os procedimentos da literatura: os tosilato **4**, **13**, **51** e o mesilato **14** (KARTHA, 1986; LU & JUST, 2001); N-Boc Aziridinas **23** e o β-amino-disselenetos **24** (MCKENNON et al., 1993; BRAGA et al., 2003).

Os rendimentos referem-se a materiais homogêneos cromatograficamente e espectroscopicamente de pureza superior a 95%, conforme avaliação de ¹H RMN.

2.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

2.1.1. Procedimento para o preparo do tosilato da *D*-xilose (4).

Dissolveu-se iodo (900 mg, 3,54 mmol) em acetona (150 mL) e em seguida, a *D*-xilose (3g, 20,0 mmol). A solução ficou em refluxo durante 3 horas ou até que não se observasse mais carboidrato depositado no fundo do recipiente. Assim, adicionou-se solução aquosa de tiosulfato de sódio o que resultou em uma solução incolor, que foi extraída com $CHCl_3$ e água. O produto bruto foi utilizado diretamente nas etapas subsequentes, sem purificação.

Para hidrólise do bis-acetonídeo, foi adicionado 25 mL de solução HCl 0,12M e agitou-se a t.a por uma hora e assim, com $NaHCO_3$ sólido neutralizou-se a reação até pH 6-7. Depois de evaporar a água, o bruto foi extraído com $CHCl_3$ e água. A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ e o produto concentrado em vácuo. Mais uma vez, produto bruto foi utilizado diretamente na etapa subsequente, sem purificação com rendimento global de 69%.

Por fim, cloreto de tosila (1,1 equiv) foi adicionado a 0 °C a uma solução do diol em piridina. Agitou-se a temperatura ambiente por 3 horas e na sequência, foi adicionada água para remover a piridina sob vácuo, co-evaporando com tolueno duas vezes. Solubilizou-se o bruto em acetato de etila e com água e com solução de NaCl extraiu-se a solução. Rendimento de 81%.

((3a*R*,5*R*,6*S*,6a*R*)-6-idroxi-2,2-dimetiltetraidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metil 4-metilbenzenosulfonato (4).

Sólido branco. Rendimento: 81%; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ = 7,80 (d, J = 8,2, 2H); 7,35 (d, J = 8,0, 2H); 5,87 (d, J = 3,51, 1H); 4,50 (d, J = 3,51, 1H); 4,37-4,26 (m, 3H); 4,20-4,10 (m, 1H); 2,44 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,29 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 145,3; 132,3; 130,0; 128,0; 112,1; 105,0; 85,1; 66,6; 28,2; 26,8; 21,7.

2.1.2. Procedimento geral para o preparo dos selenocarboidratos (5a-j).

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio, boroidreto de sódio foi adicionado a uma solução de diorganoildisseleneto (0,60 mmol) em THF (4 mL). Etanol (2 mL) foi então adicionado gota-a-gota e a solução incolor formada foi agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Após esse tempo a solução do tosilato **4** (1 mmol em 1 mL de THF) foi adicionada vagarosamente. Depois de 24 horas agitando sob refluxo, a reação foi isolada com solução saturada de NH_4Cl (10 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30).

(3aR,5S,6R,6aR)-2,2-dimetil-5-(fenilselanilmetil)tetraidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ol (5a).

Sólido branco. Rendimento: 83%; $[\alpha]_D^{20} = -45,4$ ($c=1,3$, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 7,59\text{--}7,56$ (m, 2H); 7,28–7,26 (m, 3H); 5,91 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 4,50 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 4,35–4,29 (m, 1H); 4,24 (s, 1H); 3,23–3,10 (m, 2H); 1,42 (s, 3H); 1,29 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 133,3$; 129,3; 128,0; 127,6; 111,7; 104,7; 85,1; 80,0; 74,8; 26,6; 26,2; 24,3. EMAR-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Se} + \text{Na}^+$: 353,0263; encontrado: 353,0269.

(3aR,5S,6R,6aR)-5-((4-clorofenilselanil)metil)-2,2-dimetiltetraidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ol (5b).

Sólido branco. Rendimento: 84%; $[\alpha]_D^{20} = -52,2$ ($c=1,0$, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 7,48$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 5,91 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 4,50 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 4,31–4,22 (m, 2H); 3,20–3,08 (m, 2H); 1,42 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 134,6$; 133,8; 129,4; 127,4; 111,8; 104,8; 85,2; 79,7; 74,9; 26,7; 26,2; 24,7; EMAR-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClO}_4\text{Se} + \text{Na}^+$: 386,9879; encontrado: 386,9870.

(3aR,5S,6R,6aR)-2,2-dimetil-5-((4-(trifluorometil)fenilselanil)metil)tetraidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ol (5c).

Óleo amarelo. Rendimento: 79%; $[\alpha]_D^{20} = -48,0$ ($c=1,0$, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 7,54$ (dd, $J = 8,5$ Hz, 5,5 Hz, 2H); 6,96 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H); 5,90 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 4,50 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 4,27–4,22 (m, 2H); 3,14–3,0 (m, 2H); 1,40 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 164,3$; 161,0; 136,0; 135,9; 123,5; 116,6; 116,3; 111,7; 104,7; 85,2; 79,8; 74,9; 26,6; 26,2; 24,7; EMAR-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_4\text{Se} + \text{Na}^+$: 421,0132; encontrado: 421,0139.

(3a*R*,5*S*,6*R*,6a*R*)-5-((4-metoxifenilselanil)metil)-2,2-dimetiltetraidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ol (5d).

Sólido branco. Rendimento: 84%; $[\alpha]_D^{20} = -56,4$ ($c=1,0$, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 7,53$ (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 6,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 5,88 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 4,47 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 4,30-4,20 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,11-2,95 (m, 2H); 1,42 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 159,3$; 135,8; 118,1; 114,6; 111,7; 104,2; 84,6; 79,8; 74,8; 54,9; 26,2; 25,8; 24,8; EMAR-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Se} + \text{Na}^+$: 383,0374; encontrado: 383,0373.

(3a*R*,5*S*,6*R*,6a*R*)-2,2-dimetil-5-(*p*-toluilselanil-metil)tetraidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ol (5e).

Sólido branco. Rendimento: 83%; $[\alpha]_D^{20} = -30,0$ ($c=1,0$, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 7,54$ (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,15 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 5,96 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); 4,55 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); 4,40-4,34 (m, 1H); 4,28 (s, 1H); 3,24-3,11 (m, 2H); 2,38 (s, 3H); 1,49 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 137,9$; 133,8; 130,1; 125,1; 111,6; 104,7; 85,1; 80,2; 74,9; 26,6; 26,2; 24,7; 21,1; EMAR-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Se} + \text{Na}^+$: 367,0425; encontrado: 367,0421.

(3a*R*,5*S*,6*R*,6a*R*)-5-(benzilselanilmetil)-2,2-dimetil-tetraidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ol (5f).

Sólido branco. Rendimento: 72%; $[\alpha]_D^{20} = -55,8$ ($c=1,0$, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 7,38$ -7,23 (m, 5H); 5,90 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 4,51 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 4,33-4,22 (m, 2H); 3,80 (s, 2H); 2,85 (dd, $J = 12,0$ Hz, 5,3 Hz, 1H); 2,70 (dd, $J =$

12,0 Hz, 9,5 Hz, 1H); 2,0 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H); 1,47 (s, 3H); 1,30 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 139,1$; 128,9; 128,7; 127,0; 111,7; 104,8; 85,1; 80,1; 75,2; 28,4; 26,8; 26,2; 20,3; EMAR-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Se} + \text{Na}^+$: 367,0425; encontrado: 367,0424.

(3aR,5S,6R,6aR)-2,2-dimetil-5-((tiofen-2-ilselanil)metil)tetraidrofur[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol (5g).

Sólido branco. Rendimento: 81%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31,6$ ($c=1,1$, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 7,42$ (d, $J = 5,3$ Hz, 1H); 7,28 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 7,01 (dd, $J = 5,3$ Hz, 3,7 Hz, 1H); 5,92 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 4,52 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 4,35-4,32 (m, 2H); 3,13-2,97 (m, 2H); 1,47 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 136,4$; 131,5; 130,7; 128,2; 111,7; 104,6; 85,1; 79,9; 74,9; 27,5; 26,6; 26,2; EMAR-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{SSe} + \text{Na}^+$: 358,9833; encontrado: 358,9840.

(3aR,5S,6R,6aR)-5-(butilselanilmetil)-2,2-dimetil-tetraidrofur[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol (5h).

Sólido Amarelo. Rendimento: 88%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -48,3$ ($c=1,0$, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 5,99$ (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 4,60 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 4,40-4,34 (m, 2H); 2,97-2,80 (m, 2H); 2,09 (m, 1H); 1,77-1,72 (m, 2H); 1,56 (s, 3H); 1,47 (qui, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,37 (s, 3H); 0,97 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 111,6$; 104,8; 85,2; 80,2; 75,3; 32,6; 26,7; 26,2; 24,7; 22,9; 20,1; 13,5; EMAR-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Se} + \text{Na}^+$: 333,0581; encontrado: 333,0575.

(3a*R*,5*S*,6*R*,6a*R*)-2,2-dimetil-5-(feniltiometil)tetra-idrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ol (5i).

Sólido branco. Rendimento: 64%; $[\alpha]_D^{20} = -44,7$ ($c=1,0$, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 7,51\text{--}7,48$ (m, 2H); 7,22–7,20 (m, 3H); 5,90 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 4,48 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 4,30–4,27 (m, 1H); 4,23 (s, 1H); 3,19–3,11 (m, 2H); 1,40 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 135,2$; 130,1; 129,8; 129,1; 126,8; 111,8; 104,7; 85,1; 79,3; 74,6; 31,4; 26,7; 26,2; EMAR-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S} + \text{Na}^+$: 305,0824; encontrado: 305,0825.

(3a*R*,5*S*,6*R*,6a*R*)-2,2-dimetil-5-((*p*-tolilteluril-selanil)metil)tetraidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ol (5j).

Óleo Laranja. Rendimento: 54%; $[\alpha]_D^{20} = -40,0$ ($c=1,1$, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 7,67$ (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,0 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 5,87 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 4,42 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 4,38–4,35 (m, 1H); 4,21–4,19 (m, 1H); 3,07 (dd, $J = 11,9$ Hz, 5,1 Hz, 1H); 2,95 (dd, $J = 11,9$ Hz, 10,2 Hz, 1H); 2,29 (s, 3H); 1,51 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 139,4$; 138,5; 130,4; 111,6; 106,7; 104,9; 85,3; 81,8; 75,5; 26,7; 26,3; 21,2; 4,6; EMAR-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Te} + \text{Na}^+$: 417,0322; encontrado: 417,0309.

2.2.3. Procedimento para o preparo do (3*R*,4*R*,5*S*)-2-metoxi-5-(fenilselanilmetil)tetraidrofuran-3,4-diol (6).

Em um balão de uma boca, o selenocarboidrato **5a** (165 mg, 0,5 mmol) foi agitado em solução aquosa de ácido trifluoroacético (50 %) por uma hora a temperatura ambiente. Depois desse tempo, a mistura reacional foi concentrada em vácuo, co-evaporada com tolueno (3 x 15 mL) e o resíduo foi dissolvido em metanol (10 mL), em presença de quantidades catalíticas de ácido sulfúrico, e agitada por 24 horas, a temperatura ambiente. Em seguida, a mistura foi neutralizada pela adição de bicarbonato de sódio. A solução foi filtrada e o solvente evaporado, resultando no produto **6** com uma mistura de 1,7:1 de anômeros.

Óleo Amarelo. Rendimento: 95%; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ = 7,57-7,50 (m, 2H); 7,29-7,20 (m, 3H); 4,96 (d, J = 4,3 Hz; 0,37H); 4,82 (s, 0,63H); 4,52 (td, J = 7,3 Hz, 4,0 Hz, 0,63H); 4,35 (td, J = 7,0 Hz, 5,0 Hz, 0,37H); 4,24-4,17 (m, 1H); 4,14-4,04 (m, 1H); 3,44 (s, 1,1H); 3,34 (s, 1,9H); 3,20-3,00 (m, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 132,8; 132,6; 130,0; 129,7; 129,1; 129,0; 127,2; 127,0; 108,5; 101,6; 86,5; 79,6; 78,4; 78,1; 76,8; 76,2; 55,8; 55,1; 27,1; 26,5; EMAR-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Se} + \text{Na}^+$: 327,0112; encontrado: 327,0110.

2.2.4. Procedimento para a síntese do disseleneto derivado da *D*-xilose (**7**).

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera argônio, disseleneto de lítio foi gerado pela reação de selênio elementar (95 mg, 1,2 mmol) com trietilboroidreto de lítio (1,2 mL, 1,2 mmol). A suspensão foi agitada por menos de 20 min, e *t*-BuOH (0,2 mL) e THF (4 mL) foram adicionados, seguida pela adição gota-a-gota do tosilato **4** (172 mg, 0,5 mmol) em THF (1 mL). A solução resultante foi agitada sob refluxo por 24 horas. A mistura foi isolada com solução saturada de NH_4Cl (20 mL),

extraída com CH₂Cl₂ e as fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ e filtrada, o solvente foi removido sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (50:50) para obter o disseleneto **7**.

Sólido Amarelo. Rendimento: 89%; $[\alpha]_D^{20} = +8,1$ ($c=1,0$, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) $\delta = 5,93$ (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 4,55 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 4,41 (td, $J = 7,0$ Hz, 2,5 Hz, 1H); 4,30-4,29 (m, 1H); 3,30-3,27 (m, 2H); 2,38-2,36 (m, 1H); 1,51 (s, 3H); 1,31 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 111,8$; 104,5; 85,2; 80,9; 74,8; 26,7; 26,5; 26,2; EMAR-ESI: m/z calcd para C₁₆H₂₆O₈Se₂ + Na⁺: 528,9856; encontrado: 528,9860.

2.2.5. Procedimento geral para síntese dos selenofuranosídeos funcionalizados (9-11).

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio, boroidreto de sódio foi adicionado a uma solução do disseleneto **7** (0,03 mmol, 15 mg) em THF (1 mL). Etanol (0,3 mL) foi adicionado gota-a-gota e a solução incolor formada foi agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Em seguida, uma solução do eletrófilo em questão (0,12 mmol em 0,3 mL de THF) foi adicionada lentamente. Depois de 24 horas agitando sob refluxo, a mistura reacional foi isolada com solução saturada de

NH₄Cl (5 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30).

(3aR,5S,6R,6aR)-2,2-dimetil-5-((prop-2-argilselanil)-metil)tetraidrofur[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol (9).

Sólido branco. Rendimento: 92%; $[\alpha]_D^{20} = -36,4$ ($c=1,1$, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) $\delta = 5,88$ (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 4,47 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 4,41-4,32 (m, 1H); 4,24 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,23-3,20 (m, 2H); 3,07 (dd, $J = 12,5$ Hz, 5,7 Hz, 1H); 2,89 (dd, $J = 12,5$ Hz, 9,3 Hz, 1H); 2,23 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H); 1,44 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 111,5$; 104,6; 85,0; 80,7; 79,8; 75,2; 71,4; 29,4; 26,5; 26,0; 20,9; EMAR-SI: m/z calcd para C₁₁H₁₆O₄Se + Na⁺: 315,0112; encontrado: 315,0108.

(3aR,5S,6R,6aR)-5-(alilselanilmetil)-2,2-dimetil-tetraidrofur[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol (10).

Sólido branco. Rendimento: 94%; $[\alpha]_D^{20} = -41,4$ ($c=1,1$, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) $\delta = 5,92$ -5,74 (m, 2H); 5,01 (dd, $J = 16,8$ Hz, 1,3 Hz, 1H); 4,97 (dd, $J = 9,8$ Hz, 0,8 Hz, 1H); 4,46 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); 4,27 (ddd, $J = 9,3$ Hz, 5,5 Hz, 2,8 Hz, 1H); 4,23-4,17 (m, 1H); 3,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 2,79 (dd, $J = 12,0$ Hz, 5,3 Hz, 1H); 2,65 (dd, $J = 12,0$ Hz, 9,3 Hz, 1H); 1,92 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H); 1,43 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 134,5$; 116,7; 111,5; 104,6; 84,9; 79,7; 75,1; 29,5; 26,6; 26,0; 19,4; EMAR-ESI: m/z calcd para C₁₁H₁₈O₄Se + Na⁺: 317,0268; encontrado: 317,0260.

Se-((3a*R*,5*S*,6*R*,6a*R*)-6-hidroxi-2,2-dimetil-tetraidro-furo[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metil benzoselenoato (11).

Sólido branco. Rendimento: 95%; $[\alpha]_D^{20} = -40,1$ ($c=1,0$, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) $\delta = 7,92$ (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,64 (tt, $J = 7,3$ Hz, 1,3 Hz, 1H); 7,52-7,43 (m, 2H); 5,97 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); 4,59 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); 4,33 (ddd; $J = 10,3$ Hz, 4,5 Hz, 2,3 Hz, 1H); 4,14 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 3,59 (sl, 1H); 3,44 (dd, $J = 13,0$ Hz, 10,3 Hz, 1H); 3,25 (dd, $J = 13,0$ Hz, 4,5 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 197,2$; 138,3; 134,4; 129,0; 127,4; 111,7; 105,0; 84,8; 81,4; 74,2; 26,7; 26,1; 21,1; EMAR: m/z calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Se} + \text{Na}^+$: 381,0217; encontrado: 381,0218.

2.2.6. Procedimento geral para a síntese do tosilato 13 e mesilato 14.

Em um balão de uma boca, sob sistema aberto, adicionou-se a *D*-galactose (7,94 mmol, 2 g), acetona (100 mL) e iodo (600mg), e deixou sob agitação por 24 horas. Foi adicionado tiosulfato de sódio (solução saturada) até o surgimento de uma solução incolor e extraiu-se o produto com clorofórmio e água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e os solventes foram evaporados à vácuo. O produto bruto foi utilizado diretamente nas etapas subseqüentes, sem purificação. Rendimento de 93%.

Obtenção do tosilato 13:

Em um balão de duas bocas sob atmosfera inerte, adicionou-se a piridina (0,229 mL, 2,86 mmol) em uma mistura do bis-acetonídeo (0.65g, 2,6mmol) em

diclorometano (8mL), à 0°C e deixou a solução sob agitação por 5 minutos. Adicionou-se o cloreto de tosilato de uma só vez e após 10 minutos retirou-se o banho de gelo e deixou a reação sob agitação por 24 horas. Extraíu-se a reação com cloreto de amônio e diclorometano, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e os solventes foram evaporados à vácuo, o produto bruto foi purificado por cromatografia flash usando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20).

Sólido branco. Rendimento: 70%; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,81 (d, $J=8,2$ Hz, 2H); 7,33 (d, $J=8,2$ Hz, 2H); 5,45 (d, $J=4,95$ Hz, 1H); 4,58 (dd, $J=7,9$ Hz, 2,4 Hz, 1H); 4,29 (dd, $J=4,9$ Hz, 2,4 Hz, 1H); 4,22-4,20 (m, 2H); 4,18-4,02 (m, 2H); 2,44 (s, 3H); 1,50 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,31 (s, 3H); 1,28 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 144,7; 132,7; 129,7; 128,1; 109,6; 108,9; 96,1; 70,5; 70,4; 70,3; 68,1; 65,8; 25,9; 25,8; 24,9; 24,3; 21,6.

Obtenção do mesilato 14:

Em um balão de duas bocas sob atmosfera inerte adicionou-se a trietilamina (0,48mL, 3,45mmol) a uma solução do álcool (0,91g, 2,3mmol) diluído em diclorometano (8mL) à 0°C. Em seguida adicionou-se o cloreto de mesilato (0,26mL, 3,45mmol) gota a gota e deixou a solução sob agitação por 10 minutos. Após esse período, retirou-se o banho de gelo e deixou a reação sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Extraíu-se a reação com cloreto de amônio e diclorometano. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e os solventes foram evaporados à vácuo.

Sólido branco. Rendimento: 79%; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5,52 (d, $J=4,95$ Hz, 1H); 4,38-4,32 (m, 3H); 4,23 (dd, $J=7,8$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 4,12-4,10 (m, 1H); 3,0 (s, 3H); 1,55 (s, 3H); 1,53 (s, 3H); 1,44 (s, 3H); 1,32 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 109,8; 109,0; 96,1; 70,62; 70,62; 70,2; 69,1; 66,3; 37,8; 25,94; 25,90; 24,8; 24,36.

2.2.7. Procedimento geral para o preparo dos selenocarboidratos (15a-e 16).

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio, boroidreto de sódio foi adicionado a uma solução de diorganoildisseleneto (0,18 mmol) em THF (1 mL). Metanol (1 mL) foi então adicionado gota-a-gota e a solução incolor formada foi agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Após esse tempo a solução do mesilato **6** (0,3 mmol em 2 mL de THF) foi adicionada vagarosamente. Depois de 12 horas agitando sob refluxo, foi adicionado NaBH₄ (1 equiv) e a reação foi agitada sob refluxo por 6 horas. Após esse tempo, uma segunda porção de NaBH₄ (1 equiv) fora adicionada e a reação foi agitada por duas horas e assim, a mistura reacional foi isolada com solução saturada de NH₄Cl (10 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

(3a*R*,5*S*,5a*R*,8a*S*,8b*R*)-2,2,7,7-tetrametil-5-(fenilselanilmetil)tetraidro-3aH-bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'-d]pirano (15a).

Sólido amarelo. Rendimento: 96%, $[\alpha]_D^{20} = -73,5$ ($c = 1,0$, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7,56-7,50 (m, 2H); 7,26-7,20 (m, 3H); 5,52 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,59 (dd, $J = 7,8$ Hz, 2,3 Hz, 1H); 4,42 (dd, $J = 7,9$ Hz, 1,7 Hz, 1H); 4,22 (dd, $J = 5,0$ Hz, 2,4 Hz, 1H); 3,86 (td, $J = 7,3$ Hz, 1,7 Hz, 1H); 3,13-3,10 (m, 2H); 1,45 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 132,4; 129,4; 128,8; 126,6; 108,8; 108,2; 96,4; 71,2; 70,7; 70,2; 66,7; 26,5; 25,7; 25,4; 24,6; 24,1; CG-MS (70 eV) m/z (%): 43 (100); 59 (44); 71 (40); 85 (41); 100 (50); 113 (32); 127 (15); 400 (32). EMAR-ESI: m/z calcd para C₁₈H₂₄O₅Se + Na⁺: 423,0681; encontrado: 423,0680.

3aR,5S,5aR,8aS,8bR)-5-((4-clorofenilselanil)metil)-2,2,7,7-tetrametiltetraidro-3aH-bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'-d]pirano (15b).

Óleo amarelo. Rendimento: 93%, $[\alpha]_D^{20} = -68,4$ ($c=1$, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,47-7,44 (m, 2H); 7,23-7,20 (m, 2H); 5,52 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,59 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1,7 Hz, 1H); 4,37 (dd, $J = 7,8$ Hz, 0,8 Hz, 1H); 4,27-4,24 (m, 1H); 3,81 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H); 3,14-4,11 (m, 2H); 1,45 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,28 (s, 6H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 134,1; 133,2; 129,1; 128,0; 109,3; 108,5; 96,7; 71,6; 71,0; 70,5; 67,1; 27,3; 25,9; 25,6; 24,8; 24,4; CG-MS (70 eV) m/z (%): 43 (100); 59 (42); 71 (34); 85 (37); 100 (47); 113 (30); 127 (15); 434 (13). EMAR-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClO}_5\text{Se} + \text{Na}^+$: 457,0291; encontrado: 457,0294.

(3aR,5S,5aR,8aS,8bR)-5-((4-metoxifenilselanil)metil)-2,2,7,7-tetrametiltetraidro-3aH-bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'-d]pirano (15c).

Óleo amarelo. Rendimento: 91%, $[\alpha]_D^{20} = -55,3$ ($c=1$, CHCl_3). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,23 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 6,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 5,53 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,61 (dd, $J = 7,8$ Hz, 2,3 Hz, 1H); 4,36-4,33 (m, 2H); 3,90 (td, $J = 7,3$ Hz, 1,3 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H), 2,72-2,69 (m, 2H); 1,54 (s, 3H); 1,52 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 158,4; 131,3; 129,9; 113,9; 109,1; 108,5; 96,6; 71,9; 71,0; 70,5; 68,4; 55,2; 27,1; 26,1; 26,0; 24,8; 24,4; CG-MS (70 eV) m/z (%): 43 (20); 59 (5); 77 (3); 91 (2); 121 (100). EMAR-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Se} + \text{Na}^+$: 453,0787; encontrado: 453,0791.

(3aR,5S,5aR,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametil-5-((tiofen-2-ilselanil)metil)tetraidro-3aH-bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'-d]pirano (15d).

Óleo amarelo. Rendimento: 93%, $[\alpha]_D^{20} = -55,6$ ($c=1$, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,33 (dd, $J = 5,2$ Hz, 1,1 Hz, 1H); 7,26 (dd, $J = 3,5$ Hz, 1,1 Hz, 1H); 6,90 (dd, $J = 5,3$ Hz, 3,5 Hz, 1H); 5,51 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,61 (dd, $J = 7,8$ Hz, 2,4 Hz, 1H); 4,42 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1,8 Hz, 1H); 4,28 (dd, $J = 5,0$ Hz, 2,4 Hz, 1H); 3,87 (td, $J = 7,1$ Hz, 1,8 Hz, 1H); 3,06-2,92 (m, 2H); 1,44 (s, 3H); 1,35 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,29 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 135,8; 130,7; 127,9; 123,3; 109,2; 108,5; 96,6; 71,5; 71,0; 70,5; 66,9; 30,6; 25,9; 25,7; 24,9; 24,4; CG-MS (70 eV) m/z (%): 43 (100); 59 (45); 71 (34); 85 (64); 100 (24); 113 (21); 127 (24); 406 (17). EMAR-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{SSe} + \text{Na}^+$: 429,0245; encontrado: 429,0254.

(3aR,5S,5aR,8aS,8bR)-5-(benzilselanilmetil)-2,2,7,7-tetrametiltetraidro-3aH-bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'-d]pirano (15e).

Sólido amarelo. Rendimento: 98%, $[\alpha]_D^{20} = -67,1$ ($c=1$, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,29-7,25 (m, 5H); 5,53 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,62-4,59 (m, 1H); 4,32-4,29 (m, 2H); 3,90-3,85 (m, 3H); 2,78-2,67 (m, 2H); 1,52 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 139,3; 128,8; 128,4; 126,6; 109,2; 108,5; 96,6; 71,9; 71,0; 70,5; 68,4; 27,6; 26,1; 25,9; 24,8; 24,4; 23,0. CG-MS (70 eV) m/z (%): 43 (63); 59 (29); 71 (19); 91 (100); 100 (15); 113 (15). EMAR-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Se} + \text{Na}^+$: 437,0838; encontrado: 437,0850.

(3aR,5S,5aR,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametil-5-(feniltiometil)tetraidro-3aH-bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'-d]pirano (16).

Óleo amarelo. Rendimento: 95%, $[\alpha]_D^{20} = -97,8$ ($c=1$, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,40-7,37 (m, 2H); 7,28-7,23 (m, 2H); 7,18-7,13 (m, 1H); 5,51 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,59 (dd, $J = 7,9$

Hz, 2,4 Hz, 1H); 4,37 (dd, $J = 7,9$ Hz, 1,8 Hz, 1H); 4,28 (dd, $J = 5,0$ Hz, 2,4 Hz, 1H); 3,84 (td, $J = 6,9$ Hz, 1,7 Hz, 1H); 3,17-3,15 (m, 2H); 1,45 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 1,23 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 135,7; 129,4; 128,9; 126,1; 109,3; 108,5; 96,6; 71,2; 70,8; 70,5; 66,1; 33,2; 25,9; 25,6; 24,8; 24,4. CG-MS (70 eV) m/z (%): 43 (83); 59 (46); 71 (100); 85 (22); 100 (21); 109 (12); 123 (44); 352 (21). EMAR-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S} + \text{Na}^+$: 375,1237; encontrado: 375,1241.

2.2.7 Procedimento para a síntese do disseleneto derivado da *D*-galactose (17).

Preparado segundo o procedimento do item 2.2.4.

Sólido laranja. Rendimento: 87%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -62,1$ ($c=1$, CHCl_3). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5,52 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H); 4,63 (dd, $J = 7,8$ Hz, 2,3 Hz, 2H); 4,37 (dd, $J = 7,9$ Hz, 1,7 Hz, 2H); 4,31 (dd, $J = 5,0$ Hz, 2,3 Hz, 2H); 4,04 (td, $J = 6,8$ Hz, 1,6 Hz, 2H); 3,21-3,09 (m, 4H); 1,56 (s, 6H); 1,44 (s, 6H); 1,34 (s, 6H); 1,32 (s, 6H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 109,2; 108,7; 96,6; 71,7; 71,0; 70,5; 68,1; 29,6; 29,1; 26,0; 24,9; 24,4; CG-MS (70 eV) m/z (%): 43 (100); 59 (38); 71 (4); 85 (44); 100 (5); 113 (5); 127 (26); 185 (4). EMAR-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_{10}\text{Se}_2 + \text{Na}^+$: 669,0688; encontrado: 669,0676.

2.2.6. Procedimento geral para síntese dos selenopiranosídeos funcionalizados (18-21).

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio, boroidreto de sódio foi adicionado a uma solução do disseleneto **17** (0,1 mmol) em THF (3 mL). Metanol (1 mL) foi adicionado gota-a-gota e a solução incolor formada foi agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Em seguida, uma solução do eletrófilo apropriado (2 equivalentes) foi adicionada lentamente. Depois de 24 horas agitando a temperatura ambiente, a mistura reacional foi isolada com solução saturada de NH₄Cl (5 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10) e (60:40) no caso de **21**.

(3a*R*,5*S*,5a*R*,8a*S*,8b*R*)-2,2,7,7-tetrametil-5-((prop-2-inilselanil)metil)tetraidro-3aH-bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'-d]pirano (**18**).

Óleo amarelo. Rendimento: 75%. $[\alpha]_D^{20} = -59,8$ ($c=1$, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 5,54 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,62 (dd, $J = 7,9$ Hz, 2,4 Hz, 1H); 4,36 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1,8 Hz, 1H); 4,31 (dd, $J = 5,0$ Hz, 2,4 Hz, 1H); 3,97 (td, $J = 7,1$ Hz, 1,7 Hz, 1H); 3,27-3,24 (m, 2H);

3,03-2,91 (m, 2H); 2,25-2,23 (m, 1H); 1,54 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,35 (s, 3H); 1,33 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 109,2; 108,5; 96,6; 80,9; 72,0; 71,2; 71,0; 70,4; 67,7; 26,0; 25,9; 24,8; 24,4; 23,9; 7,4. CG-MS (70 eV) m/z (%): 43 (100); 59 (43); 71 (25); 85 (24); 100 (19); 113 (20); 127 (7); 362 (4). EMAR-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Se} + \text{Na}^+$: 385,0525; encontrado: 385,0533.

3aR,5S,5aR,8aS,8bR)-5-(allilselanilmetil)-2,2,7,7-tetrametiltetraidro-3aH-bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'-d]pirano (19).

Óleo amarelo. Rendimento: 76%. $[\alpha]_D^{20} = -62,4$ ($c=1$, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5,93-5,84 (m, 1H); 5,53 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 5,08-4,98 (m, 2H); 4,61 (dd, $J = 7,8$ Hz, 2,3 Hz, 1H); 4,35 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1,8 Hz, 1H); 4,29 (dd, $J = 5,0$ Hz, 2,4 Hz, 1H); 3,90-3,85 (m, 1H); 3,24-3,21 (m, 2H); 2,72 (dd, $J = 7,2$ Hz, 1,2 Hz, 2H); 1,54 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,35 (s, 3H); 1,33 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 134,7; 116,2; 109,0; 108,3; 96,6; 71,7; 70,8; 70,3; 66,0; 26,3; 25,9; 25,8; 24,7; 24,3; 22,2; CG-MS (70 eV) m/z (%): 41 (47); 43 (100); 59 (54); 71 (30); 85 (27); 100 (24); 113 (21); 364 (17). HRMS-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Se} + \text{Na}^+$: 387,0681; encontrado: 387,0676.

Se-((3aR,5S,5aR,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetraidro-3aH-bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'-d]pirano-5-il)metil benzoselenoato (20).

Óleo amarelo. Rendimento: 86%. $[\alpha]_D^{20} = -23,0$ ($c=1$, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,91-7,88 (m, 2H); 7,60-7,54 (m, 1H); 7,46-7,41 (m, 2H); 5,53 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H); 4,63 (dd, $J = 7,8$ Hz, 2,4 Hz, 1H); 4,35 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1,7 Hz, 1H); 4,29 (dd, $J = 5,0$ Hz, 2,4 Hz, 1H); 4,01-3,96 (m, 1H); 3,32-3,25 (m, 2H); 1,48 (s, 3H); 1,44 (s, 3H); 1,37 (s, 3H); 1,3 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 194,3; 138,7; 133,4; 128,5; 126,9; 109,2; 108,5; 96,4; 72,4; 70,9; 70,4; 67,4; 25,8; 25,7; 25,3; 24,8; 24,2; CG-MS

(70 eV) m/z (%): 43 (17); 59 (5); 77 (13); 85 (2); 105 (100); 113 (2). EMAR-ESI: m/z calcd para $C_{19}H_{24}O_6Se + Na^+$: 451,0630; encontrado: 451,0629.

3-(((3a*R*,5*S*,5a*R*,8a*S*,8b*R*)-2,2,7,7-tetrametiltetraidro-3aH-bis[1,3]dioxolo[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metilselanil)propan-1-ol (21).

Óleo amarelo. Rendimento: 83%. $[\alpha]_D^{20} = -58,0$ ($c=1$, $CHCl_3$); RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 5,53 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 4,61 (dd, $J = 7,9$ Hz, 2,7 Hz, 1H); 4,35 (dd, $J = 7,9$ Hz, 1,8 Hz, 1H); 4,29 (dd, $J = 5,0$ Hz, 2,3 Hz, 1H); 3,93 (td, $J = 6,9$ Hz, 1,8 Hz, 1H); 3,74 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); 2,79-2,73 (m, 4H); 1,95 (qui, $J = 6,6$ Hz, 2H); 1,53 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,33 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 109,2; 108,5; 96,6; 71,9; 70,9; 70,4; 68,6; 62,0; 32,0; 26,0; 25,9; 24,8; 24,4; 23,0; 20,8; CG-MS (70 eV) m/z (%): 43 (100); 59 (43); 71 (33); 85 (20); 100 (34); 113 (23); 127 (12); 382 (8). HRMS-ESI: m/z calcd para $C_{15}H_{26}O_6Se + Na^+$: 405,0787; encontrado: 405,0792.

2.2.7. Procedimento geral para o preparo dos glicoconjugados.

2.2.7.1. Via abertura de *N*-Boc aziridinas.

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio, boroidreto de sódio foi adicionado a uma solução do disseleneto **7** (0,30 mmol) em THF (6 mL). Etanol (3 mL) foi então adicionado gota-a-gota e a solução incolor formada foi agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Após esse tempo a solução da *N*-Boc aziridina **23** (0,50 mmol em 3 mL de THF) apropriada foi adicionada vagarosamente. Depois de 24 horas agitando sob refluxo, a reação foi isolada com solução saturada de NH_4Cl (10 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). As fases orgânicas

combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30).

***tert*-butil(2*S*)-1-(((3*aR*,5*S*,6*R*,6*aR*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetraidrofur[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-*i*)metilselanil)-3-fenilpropan-2-ilcarbamato (22a):**

Sólido amarelo. Rendimento: 76%; RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, ppm) δ = 7,33-7,19 (m, 5H); 5,95 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 4,86 (sl, 1H); 4,56 (d, J = 3,7 Hz, 1H); 4,39-4,29 (m, 2H); 4,06-3,97 (m, 1H); 3,34 (sl, 1H); 2,98-2,80 (m, 6H); 1,53 (s, 3H); 1,42 (s, 9H); 1,33 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 155,6; 137,3; 129,4; 128,6; 126,6; 111,6; 104,8; 85,5; 81,2; 79,9; 74,8; 52,3; 39,9; 30,1; 28,3; 26,8; 26,2; 22,0.

***tert*-butil(2*S*)-1-(((3*aR*,5*S*,6*R*,6*aR*)-6-idroxi-2,2-di-metiltetraidrofur[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-*il*)metil-selanil)-3-metilbutan-2-ilcarbamato (22b).**

Sólido amarelo. Rendimento: 83%; $[\alpha]_D^{20}$ -12,7 (c 1,1, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ = 5,94 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 4,71 (sl, 1H); 4,56 (d, J = 3,7 Hz, 1H); 4,39-4,30 (m, 2H); 3,66-3,53 (m, 1H); 3,28 (sl, 1H); 3,00-2,75 (m, 4H); 1,97-1,84 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,45 (s, 9H); 1,32 (s, 3H); 0,95 (d, J = 6,6, 3H); 0,88 (d, J = 6,7, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 156,1; 111,6; 104,8; 85,4; 81,1; 79,7; 74,7; 56,3; 29,0; 28,4; 26,8; 26,2; 21,7; 19,8; 17,0; HRMS-ESI: m/z calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{Se} + \text{Na}^+$: 462,1371; encontrado: 462,1368.

***tert*-butil(2*S*)-1-(((3*aR*,5*S*,6*R*,6*aR*)-6-idroxi-2,2-dimetiltetraidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metilselanil)-4-metilpentan-2-ilcarbamato (22c).**

Sólido branco. Rendimento: 75%; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ = 5,94 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 4,70 (sl, 1H); 4,63 (d, J = 3,5 Hz, 1H); 4,36-4,32 (m, 2H); 3,61-3,57 (m, 1H); 3,44 (sl, 1H); 2,97-2,75 (m, 4H); 1,93-1,87 (m, 1H); 1,51 (s, 3H); 1,44 (s, 9H); 1,31-1,24 (m, 5H); 0,94 (d, J = 6,5 Hz, 3H); 0,87 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

***tert*-butil (2*S*)-1-(((3*aR*,5*S*,6*R*,6*aR*)-6-idroxi-2,2-dimetiltetraidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metilselanil)-3-metilpentan-2-ilcarbamato (22d).**

Sólido branco. Rendimento: 78%; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ = 5,93 (d, J = 3,54, 1H); 4,72 (sl, 1H); 4,55 (d, J = 3,69); 4,36-4,31 (m, 2H); 3,62-3,66 (m, 1H); 3,15 (sl, 1H); 2,97-2,74 (m, 4H); 1,68-0,88 (m, 18H).

***tert*-butil (S)-1-(((3*aR*,5*S*,6*R*,6*aR*)-6-idroxi-2,2-dimetiltetraidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metilselanil)-4-(metiltio)butan-2-ilcarbamato (22e).**

Sólido amarelo. Rendimento: 85%; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ = 5,94 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 4,70 (sl, 1H); 4,63 (d, J = 3,5 Hz, 1H); 4,36-4,32 (m, 2H); 3,61-3,57 (m, 1H); 3,44 (sl, 1H); 2,98-2,52 (m, 6H); 2,11 (s, 3H); 1,92-1,96 (m, 1); 1,53-1,33 (m, 16H)

2.2.7.2. Procedimento geral para o preparo dos glicoconjugados (22a-c) via β -amino-disseleneto.

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio, boroidreto de sódio foi adicionado a uma solução do apropriado β -amino-disseleneto **24** (0,3 mmol) em THF (6 mL). Etanol (3 mL) foi adicionado gota-a-gota e a solução incolor formada foi agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Em seguida, uma solução do tosilato **4** (0,5 mmol em 4 mL de THF) foi adicionada lentamente. Depois de 24 horas agitando sob refluxo, a mistura reacional foi isolada com solução saturada de NH_4Cl (10 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30).

tert-butil(2*S*)-1-(((3*aR*,5*S*,6*R*,6*aR*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetraidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-*i*)metilselanil)-3-fenilpropan-2-ilcarbamato (22a):

Rendimento: 60%.

tert-butil(2*S*)-1-(((3*aR*,5*S*,6*R*,6*aR*)-6-idroxi-2,2-di-metiltetraidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metil-selanil)-3-metilbutan-2-ilcarbamato (22b).

Rendimento: 64%.

***tert*-butil(2*S*)-1-(((3*aR*,5*S*,6*R*,6*aR*)-6-idroxi-2,2-dimetiltetraidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)metilselanil)-4-metilpentan-2-ilcarbamato (22c).**

2.2.8. Procedimento geral para síntese dos selenodissacarídeos derivados da *D*-ribose (25a-b).

OU

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio, boroidreto de sódio foi adicionado a uma solução do respectivo disseleneto (0,3 mmol) em THF (6 mL). Etanol (3 mL) foi adicionado gota-a-gota e a solução incolor formada foi agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Em seguida, uma solução do *ribosilato* (0,5 mmol em 3 mL de THF) foi adicionada lentamente. Depois de 24 horas agitando sob refluxo (com adições subseqüentes de NaBH₄ para reação com **17**), a mistura reacional foi isolada com solução saturada de NH₄Cl (10 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e

solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30).

(3aR,5S,6R,6aR)-5-((((3aS,4S,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetraidrofuró[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilselanil)metil)-2,2-dimetiltetraidrofuró[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol (25a).

Sólido branco. Rendimento: 69%; ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ = 5,92 (d, J = 3,7 Hz, 1H); 4,99 (s, 1H); 4,72 (d, J = 5,9 Hz, 1H); 4,61 (d, J = 5,9 Hz, 1H); 4,53 (d, J = 3,7 Hz, 1H); 4,38-4,28 (m, 3H); 3,35 (s, 3H); 3,02-2,92 (m, 2H); 2,84-2,76 (m, 1H); 2,68-2,60 (m, 1H); 1,50 (s, 3H); 1,48 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,31 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 129,8; 112,6; 111,7; 109,5; 104,9; 86,6 85,3; 83,3; 80,4; 74,9; 55,1; 27,9; 26,8; 26,5; 26,2; 25,0; 19,9.

(3aR,5S,5aR,8aS,8bR)-5-((((4S,6aR)-6-metóxi-2,2-dimetiltetraidrofuró[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilselanil)metil)-2,2,7,7-tetrametiltetraidro-3aH-bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'-d]pirano (25b).

Óleo amarelo. Rendimento: 95%; ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ = 5,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 4,97 (s, 1H); 4,72 (d, J = 5,9 Hz, 1H); 4,61 (dd, J = 7,8 Hz, 2,38 Hz, 1H); 4,60 (d, J = 5,9 Hz, 1H); 4,37 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 4,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 4,29 (dd, J = 7,7 Hz, 2,7 Hz, 1H); 3,91 (td, J = 7,1 Hz, 1,7 Hz, 1H); 3,34 (s, 3H); 2,94-2,67 (m, 4H); 1,54 (s, 3H); 1,47 (s, 3H); 1,45(s, 3H); 1,35-1,32 (m, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 112,3; 109,6; 109,2; 108,5; 96,6; 86,6; 85,5; 83,7; 71,8; 71,0; 70,5; 68,7; 54,8; 28,1; 26,5; 26,1; 26,0; 25,0; 24,9; 24,4; 23,3.

2.2.9. Atividade biológica:

- Animais: ratos machos albinos Wistar (150-200 g) da colônia de procriação. Os animais foram mantidos em salas, em um ciclo de 12 h claro/escuro, a temperatura ambiente de 22 °C, e com acesso livre de comida e água. Os animais foram usados de acordo com o Comitê de Proteção e Uso de Recurso Experimental de Animais, Escola de Medicina, Veterinária, e Ciência Animal da Universidade de São Paulo, Brasil.
- Método enzimático: atividade da δ -ALA-D foi medida de acordo com o método de SASSA (1982) pela medida da taxa de formação do produto. Uma alíquota de 200 μ L de amostra homogenizada na reação contendo diferentes concentrações de compostos de selênio (10, 50, 100, 200, 400 and 1000 μ M). Depois de 10 min o substrato (ALA) foi adicionado e incubado por uma hora a 37 °C. A atividade da δ -ALA-D é representada como % do valor do controle (100%). Dados estão mostrados como média $\pm$ SD, n = 3-5.
- Análise estatística: significância estatística foi medida pela análise da variância (Anova) seguido do teste Duncan quando apropriado. O valor de $p < 0,05$ foi considerado como sendo significativo.

Capítulo 3

Apresentação e Discussão dos Resultados

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente será discutida a síntese dos selenocarboidratos e de alguns intermediários funcionalizados, em seguida, discutir-se-á alguns resultados preliminares do perfil toxicológico de moléculas selecionadas. Em um segundo momento, a síntese dos glicoconjugados e dissacarídeos contendo selênio será apresentada e discutida.

3.1. PREPARAÇÃO DOS SELENOCARBOIDRATOS

3.1.1. Seleno-xilofuranosídeos

De acordo com nosso interesse no desenvolvimento de novos açúcares contendo o grupamento organosselênio em sua estrutura e em concordância com os objetivos traçados, propôs-se inicialmente a preparação de seleno-carboidratos furanosídicos com a estrutura geral mostrada na Figura 5.

Figura 5. Estrutura geral dos dissacarídeos e glicoconjugados contendo selênio

A principal característica que a estrutura mostrada na figura 5 apresenta é uma grande flexibilidade na introdução e modificação da natureza dos substituintes na posição R^1 do sistema furanosídico derivado da *D*-xilose. Outra peculiaridade desse sistema está no fato do carbono ao qual o átomo de selênio está ligado tem hibridização sp^3 , o que confere ao sistema a possibilidade de introdução de uma gama bastante variada de substituintes no fragmento R^1 , oriundo dos organoildisselenetos correspondentes.

O planejamento sintético para o preparo dos seleno-carboidratos **5** está centrado na substituição nucleofílica de um tosilato por um nucleófilo de selênio,

gerado “*in situ*”, conforme mostrado na análise retrossintética. O tosionato **4**, por sua vez, será obtido através de uma tosilação seletiva do diol **3**, obtido a partir da *D*-xilose **1** (Esquema 8).

Esquema 8. Análise Retrossintética

Inicialmente os esforços foram concentrados na preparação de derivados contendo as hidroxilas secundárias protegidas de forma adequada, permitindo assim a funcionalização seletiva da hidroxila primária. Esta reação ocorreu através do tratamento da *D*-xilose **1** com acetona, na presença de quantidades catalíticas de iodo, levando ao *bis*-acetal furanosídico **2** (KARTHA, 1986), que foi hidrolisado seletivamente com HCl 0,12M, fornecendo o diol **3** em 69% de rendimento. Cabe salientar que as condições de hidrólise devem ser controladas, uma vez que o emprego de soluções mais diluídas de HCl não são eficientes para promover a reação, enquanto que soluções mais concentradas levam ao produto de hidrólise completa. Através da reação da hidroxila primária com cloreto de *p*-toluenossulfonila em piridina (LU & JUST, 2001), obteve-se o tosionato desejado **4** em 81% de rendimento (Esquema 9).

Esquema 9. Síntese do tosilato 4

A primeira etapa sintética, onde ocorre a reorganização estrutural e formação do sistema furanosídeo, com concomitante *bis*-acetalização, é catalisada por iodo. Inicialmente, ocorre a abertura do anel tetraidropirano do açúcar enantiomericamente puro, *D*-xilose 1, resultando em um carboidrato de cadeia aberta. Uma nova reação de ciclização ocorre desta vez levando ao anel de cinco membros, em conjunto com a formação do acetonídeo, pela reação das hidroxilas com a acetona. A proteção das hidroxilas secundária acontece quando as mesmas reagem com outra molécula de acetona, resultando na formação do *bis*-acetonídeo 2 (Esquema 10)

Esquema 10. Proposta mecanística para a formação do bis-acetonídeo 2

Com o tosilato **4** em mãos, partiu-se para a etapa de inserção do grupo organosselênio na estrutura do esqueleto furanosídeo via substituição do grupo de saída OTs por espécies nucleofílicas de selênio, como apresentado no Esquema 11.

Esquema 11. Síntese dos seleno-carboidratos **5a-j**

Inicialmente, o disseleneto de difenila foi reduzido com $NaBH_4$, em etanol como solvente. O tosilato foi adicionado e o produto **5a** foi obtido em apenas 21% de rendimento (entrada 1, Tabela 2). Alterando-se o solvente para uma mistura de THF/EtOH, observou-se uma melhora no rendimento, agora com 55% à temperatura ambiente (entrada 2, Tabela 2). Por fim, aumentando-se a temperatura da reação para 70°C (refluxo), o produto **5a** foi isolado em 83% de rendimento (entrada 3, Tabela 2).

Tabela 2. Otimização das condições reacionais

Entrada	R^1	Solvente	Temp. (°C)	Rend. (%)
1	Ph	EtOH	25	21
2	Ph	THF/EtOH	25	55
3	Ph	THF/EtOH	70	83

Este método provou ser altamente eficiente, uma vez que o seleno-carboidrato **5a** foi obtido em 83% de rendimento, sob condições brandas de reação.

Por essa abordagem, uma série de compostos com diferentes características estruturais foi obtida, variando-se a natureza do grupo R^1 ligado ao átomo de selênio. Essa pequena série de seleno-carboidratos foi possível, especialmente pela facilidade de introdução do fragmento organosselênio, via redução dos

organoildisselenetos, o que permitiu uma ampla diversificação do padrão de substituição no anel aromático ou até mesmo a introdução de grupos alquílicos (Tabela 3). Com isso, foi preparada uma série de seleno-*xilofuranosídeos*, com diferentes propriedades eletrônicas e estéricas na posição R¹ como, por exemplo, disselenetos aromáticos contendo grupos retiradores de elétrons, tais como 4-ClPh (entrada 2, 84% de rendimento), 4-CF₃Ph (entrada 3, 79% de rendimento) e doadores de elétrons, 4-MeOPh (entrada 4, 84% rendimento) e 4-MePh (entrada 5, 83% rendimento). Além disso, a introdução de um derivado heterocíclico (tiofeno), 2-Th (entrada 7, 81% de rendimento) e grupos alifáticos, tal como, benzila (Bn, entrada 6, 72% rendimento) e *n*-butila (*n*-Bu, entrada 8, 88% rendimento) que foram obtidos em ótimos rendimentos.

É importante salientar que todos os compostos foram obtidos em altos rendimentos, e as reações transcorreram de forma bastante limpa e seletiva, com pouca formação de subprodutos. Os resultados estão apresentados a seguir na Tabela 3:

Tabela 3. Dados de rendimentos dos compostos **5a-j**

Entrada	R ¹ YYR ¹	R ¹ Y	Rendimento (%) ^a
1	(PhSe) ₂		83
2	(4-ClPhSe) ₂		84
3	(4-CF ₃ PhSe) ₂		79

4	(4-OMePhSe) ₂	5d	84
5	(4-MePhSe) ₂	5e	83
6	(BnSe) ₂	5f	72
7	(2-ThSe) ₂	5g	81
8	(n-BuSe) ₂	5h	88
9	(PhS) ₂	5i	64
10	(4-MePhTe) ₂	5j	54

^aRendimentos Isolados

Os disselenetos utilizados foram preparados a partir da reação dos organometálicos obtidos a partir dos haletos apropriados ($R = \text{Ph}$, 4-ClPh, 4-CF₃Ph, 4-MeOPh, etc.) (Esquema 12). O tratamento do reagente de Grignard ou do reagente organolítio ($R = 2\text{-Th}$, Bn), com selênio elementar, seguida de oxidação do intermediário selenol, levou aos disselenetos desejados. A preparação do disseleneto de *n*-dibutila ($R = n\text{-Bu}$) foi realizada por reação direta entre o reagente organolítio comercial com selênio elementar, com posterior oxidação.

Esquema 12. Preparo dos disselenetos de organoíla

Após o sucesso obtido com o preparo dos seleno-carboidratos, estendeu-se o estudo para análogos de enxofre e telúrio, a fim de preparar diferentes calcogenetos derivados deste carboidrato. Assim, reduziu-se o dissulfeto de difenila ou *p*-toluilditelureto com NaBH₄, sob as mesmas condições citadas acima, e reagiu os respectivos ânions com o tosilato **4**, resultando no tio-carboidrato **5i** e teluro-carboidrato **5j**, em moderados rendimentos (Tabela 3, entradas 9 e 10).

Adicionalmente, o composto **5a**, o qual apresenta o grupo protetor acetal, foi convertido no derivado metilado numa maneira fácil e eficiente (Esquema 13). Primeiro, tratou-se o açúcar com solução aquosa de ácido trifluoroacético levando a desproteção do *cis* diol, e o produto bruto foi imediatamente convertido no correspondente metilglicosídeo pela reação com MeOH, na presença de quantidades catalíticas de ácido sulfúrico. O designado produto **6** foi obtido em 95% de rendimento (duas etapas), como uma mistura de 1:1,7 ($\alpha:\beta$) de anômeros, determinada por análise de RMN ¹H.

Esquema 13. Síntese do metil seleno-furanosídeo **6**

O mecanismo reacional envolve inicialmente a hidrólise ácida do acetal formando assim o diol correspondente. Em seguida, ocorre protonação da hidroxila do carbono anomérico. O grupo hidrônio abandona a molécula na forma de água, gerando assim o cátion oxônio. Por fim, este sofre ataque nucleofílico de uma molécula de metanol, resultando na formação do metil seleno-furanosídeo **6** (Esquema 14).

Esquema 14. Proposta mecanística para a formação do metil seleno-furanosídeo **6**

Além disso, foi testada a reação do tosilato **4** com disseleneto de lítio, preparado pela reação de selênio elementar com LiEt_3BH (BRAGA et. al., 2003) em THF/*t*-BuOH o que resultou no disseleneto *xilo*-furanosídico **7** em 89% de rendimento.

Vale a pena mencionar que o composto **7** já foi produzido alguns anos atrás por Van Es e colaboradores durante uma rota para a síntese do 5-deoxi-5-seleno-*D*-xilose (VAN ES & WHISTLER, 1967; BLUMBERG & VAN ES, 1977). Nessa síntese, os autores empregaram num processo de 2 etapas, começando com o tosilato **4**, com um rendimento total de 42%. Pelo nosso protocolo, o disseleneto **7** foi diretamente obtido com um rendimento superior, através de uma única etapa. Além

disso, mudando a estequiometria entre selênio elementar e LiEt_3BH (GLADYSZ et. al, 1978; SCHNEIDER et. al., 2006), seleneto de lítio foi gerado e a reação com o tosilato **4** forneceu o seleneto **8** em 73% de rendimento (Esquema 15).

Esquema 15. Síntese do disseleneto **7** e seleneto **8**

A fim de destacar a utilidade sintética do disseleneto **7**, transformações selecionadas para produzir seleno-furanosídeos funcionalizados foram realizadas e estão descrita no Esquema 16. Por exemplo, clivando-se a ligação Se-Se do composto **7** com boroidreto de sódio gera-se o ânion selenolato, que pode reagir com alguns eletrófilos selecionados, resultando em derivados interessantes de selênio contendo o núcleo seleno-furanosídeo. Desta maneira, o selenolato foi alquilado com brometo de propargila e alila, e os correspondentes produtos **9** e **10** foram isolados em 92 e 94% de rendimento, respectivamente. Quando o eletrófilo utilizado foi o cloreto de benzoíla, o correspondente selenol éster **11** pode ser preparado em 95% de rendimento. Selenol ésteres são importantes intermediários em síntese orgânica e também na investigação de novos materiais moleculares, em particular, cristais líquidos (ABDO & KNAPP, 2008; MARIN et al., 2009).

Esquema 16. Síntese de seleno-furanosídeos funcionalizados

Para uma atribuição inequívoca da estrutura dos compostos obtidos, os mesmos foram completamente caracterizados.

A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear para o composto **5a**. Experimentos de RMN ¹H, RMN ¹³C, RMN ¹³C DEPT-135, RMN HSQC foram realizados.

No espectro de RMN ¹H (Figura 6), nas regiões compreendidas entre 7,59 e 7,56 ppm e 7,28 e 7,26 ppm encontram-se os sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático da molécula. As integrais relativas somadas para esses dois sinais correspondem a 5 hidrogênios. Adicionalmente, observa-se em 5,91 ppm um dubleto com constante de acoplamento de $J = 3,7$ Hz, referente ao hidrogênio ligado ao carbono C-8 do anel furanosídeo com integral relativa a 1 hidrogênio. O hidrogênio ligado a C-9, que acopla em *cis* com o anterior, localizado em 4,50 ppm na forma de um dupleto; com mesma constante de acoplamento, $J = 3,7$ Hz e integral relativa a 1 hidrogênio. Ainda referindo-se aos hidrogênios do esqueleto *xilofuranosídeo*, entre 4,35 e 4,29 ppm um multipletto e em 4,24 ppm um singletto, de integrais relativa a um hidrogênio, coerente aos hidrogênios do carbono C-6 e C-7, respectivamente. Os outros hidrogênios ligados a C-5, vizinhos ao átomo de selênio, encontram-se desdobrados na forma de um multipletto em um deslocamento químico de 3,23-3,10 ppm, com integral relativa de 2H. Esse desdobramento dos sinais se deve ao fato da vizinhança com o centro quiral, C-6, do anel *xilofuranosídeo*, o que confere aos mesmos a característica de serem diastereotópicos, portanto, magneticamente não equivalentes. Finalmente, em 1,42 ppm e 1,29 ppm observa-se dois singletos, de

integral relativa a 3 hidrogênios cada, referindo-se aos hidrogênio do grupo protetor acetal, C-11 e C-11'.

Figura 6. Espectro de RMN ^1H do seleno-carboidrato **5a** em CDCl_3 a 300 MHz

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 7), por sua vez, observa-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula, totalizando 12 sinais, conforme o esperado.

Na região compreendida entre 133,3-127,6 ppm encontram-se os sinais referentes aos carbonos do anel aromático, C-2, C-3, C-1 e C-4, respectivamente. O carbono quartenário do acetal, C-10, por sua vez, encontra-se em um deslocamento de 111,7 ppm. Os carbonos referente ao anel *xilofuranosídeo* estão localizados na região espectral abrangida entre 104,7-74,8 ppm, que corresponde a C-8, C-9, C-6, C-7, nesta ordem .

Os dois grupos metilas, C-11 e C-11', ligadas ao carbono quaternário do acetal, também são diastereotópicos e situam-se em 26,6 e 26,2 ppm. Por fim, o carbono secundário ligado ao átomo de selênio, C-5, posiciona-se em 24,3 ppm.

Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C do seleno-carboidrato **5a** em CDCl_3 a 75 MHz

A fim de auxiliar nas atribuições dos sinais de RMN ^{13}C , realizou-se um experimento de RMN ^{13}C DEPT-135 (Figura 8). A partir desse experimento, comprovou-se que o sinal em 128,0 ppm era referente ao carbono quaternário, C-1, do anel aromático, uma vez que nesse experimento os carbonos quaternários são suprimidos. Assim, também se comprovou que o sinal em 111,7 ppm era referente ao carbono C-10 do acetal, quaternário.

Outro dado importante decorrente desse experimento foi a confirmação de que o sinal em 24,3 ppm era referente ao carbono C-5, uma vez que o mesmo apresenta-se com a fase invertida, o que nesse tipo de experimento é característico para metilenos (CH_2).

Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135 do seleno-carboidrato **5a** em CDCl_3 a 75 MHz

Adicionalmente, foram realizados experimentos de RMN em duas dimensões, a fim de confirmar as atribuições efetuadas a partir dos espectros de hidrogênio e carbono-13. Portanto, experimentos de RMN-2D HMQC e COSY homonuclear ^1H - ^1H foram efetuados.

No espectro de RMN-2D HMQC, um experimento heteronuclear, são observados acoplamentos carbono-hidrogênio, à distância de uma ligação. Portanto, pode-se evidenciar através da análise do espectro da Figura 9, os sinais que caracterizam a estereodiferenciação entre os hidrogênios diastereotópicos da molécula. Observa-se que os sinais apresentados no espectro de RMN ^1H com deslocamentos químicos de 7,59-7,56 e 7,28-7,26 ppm apresentam correlação ortogonal com os carbonos C-2, C-3 e C-4, respectivamente. Da mesma forma, é interessante observar-se os desdobramentos dos sinais referentes a C-9 e C-8. O duplete observado em 5,91 ppm, atribuído ao hidrogênio ligado a C-9 que acopla em *cis* com o hidrogênio ligado a C-8, em 4,50 ppm, também na forma de um duplete. Essa correlação corrobora a atribuição realizada anteriormente, com base nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C . Adicionalmente, observa-se a correlação do sinal do

carbono C-6 com o multipeto em 4,35-4,29 ppm e do C-7 ao singeto em 4,24 ppm, confirmando a atribuição anterior.

Por fim, o carbono secundário, C-5, vizinho ao carbono quiral, atribui-se ao multipeto localizado entre 3,23-3,10 ppm e os dois singletos entre 1,42-1,29 ppm correlacionados as metilas do acetal.

Figura 9. Espectro de RMN-2D HSQC do seleno-carboidrato **5a** em CDCl₃ a 300 MHz

No experimento de RMN-2D COSY homonuclear ^1H - ^1H , por sua vez, são observadas as correlações entre os hidrogênios ligados a carbonos vizinhos. No espectro resultante, observa-se a formação de uma diagonal, que representa o

espectro em uma dimensão e sinais fora da diagonal, sob a forma de pares simétricos, que representam os sistemas de acoplamentos dos hidrogênios.

Através da análise do espectro de RMN COSY ^1H - ^1H (Figura 10) podem ser observadas, dentre outras, correlações entre os hidrogênios com deslocamentos químicos em 7,59-7,56 e 7,28-7,26 ppm referentes ao anel aromático. A correlação do sinal em 5,91 ppm com 4,50 ppm comprovam os acoplamentos em *cis* dos hidrogênios de C-9 e C-8, respectivamente; um relação semelhante pode ser observado em menor intensidade entre 4,35-4,29 ppm e 4,24 ppm do anel furanosídeo (C-7 e C-6, nesta ordem). Ainda neste núcleo, uma relação pouca intensa também pode ser notada entre os hidrogênio do carbono 9 e 7 (adjacentes).

Outra correlação importante observada no espectro é aquela entre os hidrogênios ligados a C-5 (3,23-3,10 ppm) e C-6 (4,35-4,29 ppm), reforçando a observação da diastereotopocidade dos hidrogênios em C-5.

Figura 10. Espectro de RMN-2D COSY ^1H - ^1H do seleno-carboidrato **5a** em CDCl_3 a 300 MHz

Todos os demais compostos preparados tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, carbono-13 e espectrometria de massas de alta resolução. Dados de rotação óptica também foram obtidos.

Todos os seleno-carboidratos obtidos são compostos estáveis e podem ser manuseados com facilidade e armazenados por longos períodos, sob refrigeração.

3.1.2. Seleno-*galactopiranosídeos*

Coerente com o nosso objetivo, expandiu-se o escopo do trabalho descrito acima para a síntese de derivados *galacto*-piranosídeos contendo selênio em sua estrutura. Tendo em mente a importância da síntese de pequenas bibliotecas de compostos com estruturas diferentes para posteriores testes biológicos, o trabalho aqui descrito tem uma extensão útil da nossa metodologia para substratos com esqueleto piranosídico (Ferreira, et al., 2009).

Analizando-se o esquema abaixo, o planejamento sintético para o preparo de *galacto*-piranosídeos contendo selênio **15** está centrada na substituição nucleofílica de um bom grupo abandonador por um nucleófilo de selênio, gerado “*in situ*”, conforme mostrado na análise retrossintética. O tosilato **13** ou mesilato **14**, por sua vez, seriam obtidos através de uma reação de tosilacção/mesilacção seletiva do álcool primário com as hidroxilas secundárias devidamente protegidas, que poderia ser obtido do açúcar enantiomericamente puro, *D*-galactose **12** (Esquema 17).

Esquema 17. Esquema retrossintético

Inicialmente, a síntese de um precursor adequado para a introdução do átomo de selênio foi necessária. Esta foi convenientemente alcançada em uma pequena sequência sintética envolvendo a proteção de *D*-galactose **12** como um *bis*-acetonídeo por tratamento com acetona, na presença de quantidades catalíticas de iodo (KARTHA, 1986). O grupo hidroxila primário foi convertido para o correspondente tosilato **13** e no mesilato **14** em bons rendimentos, pela reação com o cloreto de sulfonila correspondente na presença de piridina como base (Esquema 18).

Esquema 18. Preparo do tosilato e mesilado da *D*-galactose

O tosilato **13** foi então submetido à reação com o nucleófilo fenilseleneto, a fim de introduzir o átomo de selênio na estrutura do carboidrato (Tabela 4). As condições inicialmente estudadas foram aquelas aplicadas com sucesso na síntese dos *xilofuranosídeos* (BRAGA, et al., 2010). Assim, o nucleófilo de selênio foi gerado *in situ* a partir do correspondente disseleneto de difenila, por redução com NaBH₄, em uma mistura 3:1 de THF e metanol, e que a substituição foi realizada sob refluxo. Surpreendentemente, nestas condições padrão, o seleno-carboidrato desejado **15a** foi formado em apenas 25% de rendimento (Tabela 4, entrada 1), e a maioria do material de partida foi recuperado inalterado. Experimentos realizados com somente etanol, não resultou em nenhuma formação do produto desejado (Tabela 4, entrada 2). Em seguida, tentamos conduzir a reação de substituição nucleofílica em condições mais drásticas, aumentando a quantidade do nucleófilo de selênio na mistura reacional. A utilização de 0,8 equivalentes de disseleneto de difenila (1,6 equiv de PhSe⁻) resultou em um aumento no rendimento para 56% (Tabela 4, entrada 3). Alterar o co-solvente do etanol para *t*-butanol ou metanol não resultou em melhorias no rendimento do produto (Tabela 4, entradas 4 e 5). A utilização selenolato de sódio, gerado a partir da reação de (PhSe)₂ com sódio metálico em THF / HMPA, resultou em uma baixa conversão (LIOTTA, 1977). Em todas as reações, após aquecimento prolongado, uma cor amarela foi observada na solução indicando a re-oxidação do ânion selenolato para o disseleneto de difenila. Assim, usando as condições padrões seguido pela adição de um excesso de NaBH₄ após 12 h, forneceu os melhores resultados usando o tosilato **13** como grupo de saída, e o seleno-carboidrato **15a** foi obtido em um rendimento moderado 68% (Tabela 4, entrada 7). A resistência do grupo abandonador tosilato de sofrer substituição nucleofílica nos levou a investigar o comportamento do mesilato análogo **14** como precursor para a síntese do desejado seleno-*galactopiranosídeo*. Gratificamente,

quando o mesilato **14** foi tratado com o nucleófilo fenilselenolato, a substituição ocorreu limpa e o produto desejado foi isolado em excelente rendimento (Tabela 4, entrada 8). Novamente, a introdução de um excesso de NaBH₄ após 12 h e 18 h, foi necessária para atingir uma conversão total e de alto rendimento do produto.

Tabela 4. Otimização das condições reacionais para a síntese do seleno-carboidrato **15a**

Entrada	Substrato	Variação das condições padrões	Rendimento (%) ^a
1	13	Nenhuma	25
2	13	Somente etanol como solvente	N.R.
3	13	0,8 equiv. (PhSe) ₂	56
4	13	0,8 equiv (PhSe) ₂ , <i>t</i> -BuOH ao invés de EtOH	46
5	13	0,8 equiv (PhSe) ₂ , MeOH ao invés de EtOH	25
6	13	(PhSe) ₂ /Na, THF/HMPA	20
7	13	Adição 1 equiv de NaBH ₄ depois 12 h e 18 h	68
8	14	Adição de 1 equiv de NaBH ₄ depois 12 h e 18 h	96

^a Rendimentos isolados

Com esta condição ideal em mãos, nós estendemos o protocolo de nucleófilos de selênio adicionais e altos rendimentos dos produtos desejados foram alcançados (Tabela 5, entradas 1-5). O protocolo desenvolvido permitiu a síntese de arilseleno-carboidratos com cloro (**15b**) e metóxi (**15c**) como substituintes, bem como com o grupo heteroarila, 2-tienil (**15d**) e com um benzílico (**15e**). A reação

também é eficaz com um nucleófilo de enxofre (BRAGA, 2006), que resultou no tio-*galactopiranosídeo* **16** com rendimento muito elevado (Tabela 5, entrada 6).

Tabela 5. Síntese de seleno-*galactopiranosídeos* **15a-e** e tio-*galactopiranosídeo* **16**

Entrada	R^1SeSeR^1	R^1Se	Rendimento (%) ^a
1	$(PhSe)_2$		96
2	$(4-ClPhSe)_2$		93
3	$(4-OMePhSe)_2$		91
4	$(2-ThSe)_2$		93

5	(BnSe) ₂	<p>15e</p>	98
6 ^b	(PhS) ₂	<p>16</p>	95

^a Rendimentos Isolados. ^b Reação realizada com (PhS)₂ ao invés de (PhSe)₂.

Considerando-se os resultados obtidos e as características dos grupos de saídas utilizados, podemos sugerir que o mesilato, por ser um grupo menos volumoso, possui uma maior liberdade rotacional e consegue se aproximar do grupo acetônídeo, mesmo sob influência de repulsões eletrônicas e efeitos estéricos. Dessa forma, a trajetória de aproximação do nucleófilo de selênio *anti* ao grupo abandonador seria menos impedida, facilitando a substituição do mesilato em relação ao tosilato (Esquema 19).

Esquema 19. Esquema de S_N2 no substrato *galactopiranosídeo*

A reação do tosilato **13** com disseleneto de lítio (BRAGA, 2003; Gladysz, 1978) também foi realizada. Neste caso, o tosilato comportou-se como um bom grupo de saída e a reação procedeu-se de forma eficiente produzindo o disseleneto *galacto*-piranosídeo **17** com rendimento de 87% (Esquema 20). O alto rendimento

obtido para esta reação contrasta com os baixos rendimentos observados para a reação do respectivo tosilato com o nucleófilo fenilselenolato (tabela 4). A facilidade da reação com Li_2Se_2 pode ser atribuída ao menor tamanho do nucleófilo quando comparado com o PhSe^- , minimizando assim as interações estéricas durante o ataque nucleofílico.

Esquema 20. Síntese do disseleneto **17**

A fim de ampliar o escopo de seleno-carboidratos preparados, o disseleneto de **17** foi tratado com boroidreto de sódio, e o ânion seleneto resultante foi trapeado com alguns eletrófilos selecionados levando a seleno-piranosídeos funcionalizados (Esquema 21). A reação com o brometo de propargila e alila ocorreu eficientemente e os produtos correspondentes **18** e **19**, foram isolados em 75% e 76% de rendimento, respectivamente. Quando o eletrófilo utilizado foi o cloreto de benzoíla, o selenol éster correspondente **20** foi obtido em 86% de rendimento isolado.

Finalmente, a adição conjugada do nucleófilo mole seleneto ao acrilato de metila foi realizada (KEPPLER et. al., 2009; ZINN et. al., 2002). Inesperadamente, o produto isolado dessa reação foi o álcool primário, em vez do aduto de Michael. Presumivelmente, a adição conjugada de seleneto ocorreu e o produto resultante foi reduzido pelo excesso de boroidreto de sódio (BRAGA, 2005). Assim, o seleno-carboidrato **21** contendo um álcool primário livre foi isolado com rendimento de 83%. Vale a pena mencionar que os seleno-carboidratos **18-21** podem ser usados como intermediários sintéticos para lidar com transformações posteriores, através, por exemplo, de reações catalisadas por metais, como acoplamentos de Sonogashira

(CHINCHILLA & NAJERA, 2007) e Heck (OESTREICH, 2009) ou cicloadição dipolar com azidas orgânicas (click chemistry) (KOLB et. al., 2001).

Esquema 21. Síntese de seleno-galactopiranosídeos funcionalizados **18-21**

A título de exemplificação, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear para o composto **15a**. Experimentos de RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN ^{13}C DEPT-135 foram realizados.

No espectro de RMN ^1H (Figura 11) observa-se, respectivamente, em 7,56-7,50 e 7,26-7,20 ppm multipletos referentes aos hidrogênios aromáticos da molécula. As integrais relativas somadas para esses sinais correspondem a 5 hidrogênios. Com deslocamentos químicos de 5,52 ppm, um dubleto com constante de acoplamento de $J = 5,0$ Hz, referente ao hidrogênio ligado ao carbono anomérico, C-1, com integral relativa a 1 hidrogênio. O hidrogênio ligado a C-3, que acopla em *cis* com o anterior e em *trans* com o hidrogênio ligado a C-4, localizado em 4,59 ppm na forma de um duplo dubleto, com constantes de acoplamento de $J = 2,3$ Hz e 7,8 Hz (respectivamente) e integral relativa a 1 hidrogênio.

Ainda referindo-se aos hidrogênios do esqueleto *galactopiranosídeo*, dois duplo dubletos, um localizado em 4,42 ppm ($J = 7,9$ Hz 1,7 Hz) e o outro em 4,22 ppm ($J = 5,0$ Hz e 2,4 Hz), de cada integral relativa a 1 hidrogênio. Por fim, o

hidrogênio referente ao carbono C-5, em 3,86 ppm, um tripleto de dubletos, de constante de acoplamento de $J = 7,3$ Hz e 1,7 Hz, de integral relativa a 1 hidrogênio.

Os outros hidrogênios ligados a C-6, vizinhos ao átomo de selênio, encontram-se desdobrados na forma de um multipeto em um deslocamento químico de 3,13-3,10 ppm, com integral relativa de 2H. Esse desdobramento dos sinais se deve ao fato da vizinhança com o centro quiral, C-5, do anel *galactopiranosídeo*, o que confere aos mesmos a característica de serem diastereotópicos, portanto, magneticamente não equivalentes. Finalmente, 4 singletos, localizados em 1,45 ppm, 1,33 ppm, 1,27 ppm e 1,24 ppm, cada qual com integral relativa a 3 hidrogênios, referentes aos hidrogênios do grupo protetor, que não são magneticamente equivalentes.

Figura 11. Espectro de RMN ^1H do seleno-carboidrato **15a** em CDCl_3 a 300 MHz

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 12), por sua vez, observa-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula, totalizando 16 sinais, conforme o esperado.

Na região compreendida entre 132,4-126,6 ppm encontram-se os sinais referentes aos carbonos do anel aromático. Os carbonos quaternários dos acetais, C-7 e C-8, por sua vez, encontra-se em um deslocamento de 108,8 ppm e 108,2 ppm. Os carbonos referente ao anel *galactopiranosídeo* estão localizados na região espectral abrangida entre 96,4-66,7 ppm, que corresponde a C-1, C-4, C-3, C-2 e C-5, nesta ordem. O carbono secundário ligado ao átomo de selênio, C-6, apresenta ressonância em 26,5 ppm.

Por fim, na região compreendida entre 25,7-24,1 ppm, encontra-se as metilas ligadas aos grupos protetores.

Figura 12. Espectro de RMN ^{13}C do seleno-carboidrato **15a** em CDCl_3 a 75 MHz

A fim de auxiliar nas atribuições dos sinais de RMN ^{13}C , realizou-se um experimento de RMN ^{13}C DEPT-135 (Figura 13). A partir desse experimento, comprovou-se que o sinal em 129,4 ppm era referente ao carbono quaternário do anel aromático, uma vez que nesse experimento os carbonos quaternários são suprimidos. Assim, também se comprovou que os sinais em 108,8 ppm e 108,2 eram referentes aos carbonos quaternários C-7 e C-8 dos acetais.

Outro dado importante decorrente desse experimento foi a confirmação de que o sinal em 26,5 ppm era referente ao carbono C-6, uma vez que o mesmo

apresenta-se com a fase invertida, o que nesse tipo de experimento é característico para metilenos (CH_2) .

Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135 do seleno-carboidrato **15a** em CDCl_3 a 75 MHz

Todos os demais compostos preparados tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, carbono-13, espectrometria de massas e espectrometria de massas de alta resolução. Dados de rotação óptica também foram obtidos.

Todos os seleno-carboidratos obtidos são compostos estáveis e podem ser manuseados com facilidade e armazenados por longos períodos, sob refrigeração.

3.2. PERFIL TOXICOLÓGICO DE ALGUNS COMPOSTOS SELECIONADOS

Embora os compostos de selênio geralmente estejam comprometidos como compostos antioxidantes poderosos, geralmente, são venenosos aos mamíferos (NOGUEIRA, et. al, 2003). Alguns pesquisadores acreditam que os compostos de selênio exercem seus efeitos tóxicos através da interferência de certos sistemas enzimáticos nos organismos vivos, particularmente através da ligação com importantes enzimas sulfidrílicas de suma importância fisiológica em sistemas biológicos (MUGESH et al., 2001). Deste modo, foi selecionado seleno-furanosídeos (**5a**, **5b**, **5g**) e o disseleneto derivado do carboidrato (**7**) para avaliação de seus efeitos na atividade da enzima delta-aminolevulinato desidratase (δ -ALA-D) de ratos *in vitro*.

δ -ALA-D catalisa a condensação assimétrica de duas moléculas de ácido δ -aminolevulínico a porfobilinogênio nas etapas iniciais da biossíntese do Heme (GIBSON et al., 1955). δ -ALA-D é uma enzima sulfidrílica e compostos que oxidem esses grupos modificam sua atividade (EMANUELLI et al., 1996; FLORA et. al., 2002). Com importância particular, compostos organosselênio como o ebselen e disseleneto de difenila demonstraram um efeito inibitório nas atividades dessa enzima *in vitro* (GIBSON et al., 1955; BARBOSA et al., 1998). Mesmo assim, disseleneto de difenila demonstrou muitas propriedades farmacológicas (Wessjohann et al., 2007), em particular, esse composto foi capaz de restaurar os parâmetros oxidativos alterados depois da exposição ao cádmio (SANTOS et al., 2004, 2005).

Assim, foi verificado que o composto **7** (disseleneto derivado da *D*-xilose) inibiu significativamente a atividade da δ -ALA-D do fígado do rato em todas as concentrações testadas. Na verdade, 50 μ M desse composto reduziu cerca 50 % de toda atividade enzimática. O potencial inibitório do composto **5g** (derivado do tiofeno) foi menor do que o composto **7** porque 50 μ M reduziu a atividade enzimática em apenas 16 %. Similarmente, o composto **5b** demonstrou uma significativa inibição somente na maior concentração, 400 μ M, indicando um avanço a respeito de possíveis propriedades toxicológicas desses compostos. Por meio disso, a inibição causada por esse compostos seguem a ordem de **7** > **5g** > **5b**. O composto **7**, um disseleneto derivado do carboidrato, demonstrou o potente potencial inibitório da

atividade da δ -ALA-D (Figura 14). Essa enzima é um importante indicador de toxicidade desde que a inibição da enzima possa prejudicar a biossíntese do heme, o que pode resultar no acúmulo de substrato ALA, o qual tem algumas propriedades pro-oxidantes (BECHARA et. al., 2003). De outra forma, o composto **5a** (selenofuranosídeo) não reduziu a atividade da δ -ALA-D e aumentou a atividade enzimática na concentração de 400 μ M (Figura 14). Considerando que a δ -ALA-D é extremamente sensível a presença de elementos pro-oxidantes, os quais podem oxidar seus grupos –SH durante o estresse oxidativo, desta forma, podemos sugerir que o composto **5a** apresenta uma baixa toxicidade.

Figura 14. Efeito dos 5'-seleno-xilofuranosídeos (**5a**, **5b**, **5g** e **7**) na atividade da δ -ALA-D hepática de ratos in vitro. * Indica $p < 0,05$ quando comparado ao grupo controle (ANOVA/Duncan)

Na segunda parte do trabalho serão apresentados os resultados já obtidos na síntese de glicoconjugados e dissacarídeos contendo selênio. Os resultados mostrados são preliminares e o processo encontra-se em andamento.

3.3. SÍNTESE DOS GLICOCONJUGADOS E DISSACARÍDEOS CONTENDO SELÊNIO

Recentemente o interesse pela selenocisteína e seus derivados tem aumentando por serem blocos construtores para a síntese de selenoproteínas e devido à seu potencial atividade biológica. Compostos organosselênio acarretam propriedades biológicas e medicinais antioxidante, antitumor, antimicrobial, e antiviral (MUGESH et al., 2001; NOGUEIRA et al., 2004; WESSJOHANN et al., 2007; SARMA & MUGESH, 2008).

Estudos do comportamento de glicopeptídeos em sistemas biológicos são de suma importância, entretanto a quantidade desses compostos obtidos de fontes naturais, em sua forma homogênea, é bastante limitada. Dessa forma, o desenvolvimento de métodos de síntese torna-se fundamental para o avanço nesses estudos e muitos dos compostos preparados sinteticamente, não apresentam contrapartida na natureza. Esses compostos são chamados de glicopeptidomiméticos e são potencialmente muito úteis porque imitam a estrutura dos compostos naturais, porém possuem uma maior estabilidade em meio biológico, podendo assim apresentar uma atividade mais pronunciada (PACHAMUTHU & SCHMIDT, 2006).

Então, dentro da idéia da preparação de novos compostos quirais a partir da *D*-xilose contendo o átomo de selênio em suas estruturas, e em concordância com os objetivos traçados, propôs-se a síntese de derivados de aminoácidos contendo o núcleo do açúcar, *D*-xilose, com estrutura geral mostrada na Figura 15.

Figura 15. Estrutura dos glicoconjugados **22** e dissacarídeos contendo selênio **25**

Uma das principais características na estrutura geral apresentada na Figura 15 é a possibilidade de uma grande diversidade estrutural, uma vez que ambos os

grupamentos R e R¹ podem ser variados, o que vai ao encontro da importância da preparação de pequenas bibliotecas de compostos com variações programadas de substituintes, que facilitam a avaliação biológica visando a identificação de uma molécula com desempenho superior.

3.3.1. PREPARAÇÃO DOS GLICOCONJUGADOS CONTENDO SÉLENIO

Dessa forma, através de uma análise retrossintética do glicoconjugado **22** (Esquema 22), propôs-se fazer uso da abertura nucleofílica regioseletiva de *N*-Boc aziridinas quirais **23** com disseleneto do *D*-xilose **7**. As *N*-Boc aziridinas **23** seriam obtidas mediante ciclização de *N*-Boc amino álcoois quirais **48**, provenientes da redução dos *L*-aminoácidos correspondentes, que são facilmente encontrados comercialmente na sua forma enantiomericamente pura.

Esquema 22. Análise retrossintética via abertura de *N*-Boc aziridina

As *N*-Boc aziridinas **23** de partida foram então preparadas através de uma seqüência reacional que envolve primeiramente, a proteção dos amino álcoois **49** (McKennon et. al., 1993; BRAGA et. al., 2003) correspondentes com Boc₂O em acetonitrila. Os *N*-Boc amino álcoois **48** foram então tratados com cloreto de tosilato em THF, na presença de hidróxido de potássio, levando aos produtos de ciclização **23** (BRAGA et. al., 2003), em bons rendimentos (Esquema 23).

Esquema 23. Síntese das N-Boc Aziridinas

De posse das aziridinas **23**, partiu-se então para a abertura das mesmas utilizando-se o nucleófilo de selênio (Esquema 24). O ânion selenolato derivado do açúcar foi preparado mediante redução do disseleneto **7** com boroidreto de sódio. A reação de abertura ocorreu com alta regioseletividade, sendo que o produto de ataque no carbono menos substituído do anel é altamente favorecido, o que forneceu de forma simples e eficiente, os glicoconjugados **22a-e**, em bons rendimentos, como mostra o esquema abaixo:

Esquema 24. Síntese dos Glicoconjugados via abertura de N-Boc Aziridinas

Os rendimentos dos glicoconjugados **22a-e** obtidos estão expressos na Tabela 6.

Tabela 6. Dados dos rendimentos dos glicoconjugados **22a-e**

Entrada	Composto	Rendimento (%)
1	22a	76
2	22b	83
3	22c	75
4	22d	78
5	22e	85

Paralelamente, uma estratégia diferente para obtenção dos selenoglicoconjugados **22** foi testada, segundo o esquema retrosintético abaixo (Esquema 25), onde os papéis de nucleófilo e eletrófilo foram invertidos, quando comparados com os apresentados no Esquema 22. Nesse caso, o nucleófilo de selênio seria gerado por redução do β -aminodisseleneto **24** e reagiria com o tosilato **4**, resultando no glicoconjugado **22**.

Esquema 25. Análise retrossintética via tosilato **4**

O ânion selenoato poderia ser gerado facilmente a partir da redução de β -amino-disselenetos **24**, e estes, por sua vez, seriam preparados via abertura nucleofílica regioseletiva de *N*-Boc aziridinas quirais **23** com disseleneto de lítio (Esquema 26).

Esquema 26. Síntese dos β -amino-disselenetos **24**

De posse dos β -amino-disselenetos **24**, o selenonucleófilo foi gerado *in situ* mediante redução com boroidreto de sódio, em uma mistura de THF/EtOH (3:1) como descrito anteriormente. Em fim, a reação de substituição do grupo tosilado ocorreu como esperado, levando assim, aos produtos, glicoconjugados **22a-c**, como segue o Esquema 27 abaixo:

Esquema 27. Síntese dos glicoconjugados **22a-c** via β -aminodisselenetos **24**

O rendimento dos produtos **22a-c** via reação de substituição do grupo tosilato do xilofuranosídeo **4** pelo nucleófilo gerado a partir do β -aminodisseleneto **24** foi inferior quando comparados ao mesmos produtos via abertura de *N*-Boc aziridinas pelo nucleófilo gerado a partir do disseleneto **7**.

A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear para o composto **22a**. Experimentos de RMN ^1H , RMN ^{13}C , foram realizados.

No espectro de RMN ^1H (Figura 16), observa-se em 7,33-7,19 ppm um multipeto referente aos hidrogênios aromáticos da molécula. As integrais relativas somadas para esses sinais correspondem a 5 hidrogênios. Adicionalmente, observa-se em 5,95 ppm um dubleto com constante de acoplamento de $J = 3,6$ Hz, referente ao hidrogênio ligado ao carbono C-10 do anel furanosídeo com integral relativa a 1 hidrogênio. Com deslocamento químico de 4,86 ppm, encontra-se um sinal na forma de singleto largo que é atribuído ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio. O hidrogênio ligado a C-9, que acopla em *cis* com o C-10, localizado em 4,56 ppm na forma de um dubleto; com mesma constante de acoplamento, $J = 3,6$ Hz e integral relativa a 1 hidrogênio. Entre 4,39 e 4,29 ppm um multipeto, de integral relativa a quatro hidrogênios, coerente aos hidrogênios do carbono C-8 e C-7. Na região compreendida entre 4,06-3,97 ppm observa-se um multipeto com integral relativa a 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio ligado ao carbono C-4, centro quiral proveniente do resíduo de *L*-fenilalanina. Com deslocamento químico de 3,34 ppm, encontra-se um sinal na forma de singleto largo que é atribuído ao hidrogênio ligado ao átomo de oxigênio.

Na faixa compreendida entre 2,98-2,80 ppm, pode-se observar um multipeto de integração relativa a 6 hidrogênios, que correspondem aos hidrogênios ligados aos carbonos vizinhos ao átomo de selênio, C-5 e C-6, somado aos hidrogênios do carbono secundário vizinho ao anel aromático, C-13.

Com um deslocamento químico de 1,42 ppm (entre os singletos do acetônídeo), um singlete de integração relativa a 9 hidrogênios, que corresponde aos hidrogênios da *t*-butila do grupo protetor Boc. Finalmente, em 1,53 e 1,33 ppm observa-se dois singletos, de integral relativa a 3 hidrogênios cada, referindo-se aos hidrogênio do grupo protetor acetal, C-12 e C12'.

Figura 16. Espectro de RMN ^1H do glicoconjugado **22a** em CDCl_3 a 300 MHz

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 17), por sua vez, observa-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula, totalizando 18 sinais, conforme o esperado.

Em um deslocamento químico de 155,6 ppm encontra-se o carbono C-1 correspondente ao carbono do carbamato do grupo Boc. Na região compreendida entre 137,3 e 126,6 ppm encontram-se os sinais referentes aos carbonos do anel aromático da molécula. O carbono quartenário do acetal, C-10, por sua vez, encontra-se em um deslocamento de 111,6 ppm. Os carbonos C-10 e C-9 referente ao anel *xilofuranosídeo* encontram-se em 104,8 e 85,5 ppm, respectivamente. O

carbono C-2, por sua vez, encontra-se em um deslocamento de 81,2 ppm, em campo baixo, condizente com sua proximidade ao átomo de oxigênio. Os outros dois carbonos do açúcar, C-8 e C-7, estão localizados em 79,9 e 74,8 ppm, nessa ordem.

Em um deslocamento químico de 52,3 ppm está situado o carbono quiral, C-4, do resíduo de aminoácido; vizinho a este, em 39,9 ppm, encontra-se o carbono secundário, C-13.

Os sinais referentes aos carbonos C-5, vizinho ao átomo de selênio, e C-3, das três metilas do grupo Boc, apresentam um deslocamento químico de 30,1 e 28,3 ppm, respectivamente.

Por fim, o espectro ainda apresenta dois sinais referentes às metilas (C-11 e C11'; 26,8 e 26,2 ppm) do grupo acetal e um sinal referente ao carbono C-6, vizinho ao átomo de selênio e do anel furanosídeo, em 22,0 ppm.

Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C do glicoconjugado **22a** em CDCl_3 a 75 MHz

Todos os demais compostos preparados tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13.

3.3.2. PREPARAÇÃO DOS DISSACARÍDEOS CONTENDO SÉLENIO

Com a finalidade de desenvolver uma estratégia sintética voltada para a preparação de dissacarídeos, onde um átomo de selênio uniria duas unidades glicosídicas, sendo uma delas furanosídea, derivado da *D*-xilose e outra piranosídea/furanosídea. Visto a importância desse tipo de compostos em sistemas biológicos, tal como, a característica de imitar a estrutura dos compostos naturais, além de possuírem uma maior estabilidade neste meio, desde modo, apresentar uma atividade biológica mais pronunciada.

Dessa forma, tendo como alvo preparar uma pequena coleção desses compostos propôs-se por meio de uma análise retrossintética do dissacarídeo **25** (Esquema 28) a utilização novamente do selenolato derivado da *D*-xilose como nucleófilo para substituir um bom grupo de saída, como OTs/OMs, em uma estrutura piro- e/ou furanosídea devidamente protegida.

Esquema 28. Análise retrossintética do dissacarídeo **25**

Inicialmente, como ponto de partida para a preparação dos dissacarídeos, foi necessário desenvolver uma metodologia eficiente para a preparação dos carboidratos devidamente protegidos e contendo um bom grupo abandonador. Essa rota sintética deveria ser curta e que fornecesse os produtos desejados em bons rendimentos. Decidiu-se então estender a metodologia anterior de preparo do tosilato **4**, fazendo uso de pequenas modificações quando necessárias, devido a

grande variedade estrutural dos açúcares disponíveis comercialmente. Novamente, o ânion *xiloselenolato*, seria convenientemente gerado pela redução do disseleneto **7** com boroidreto de sódio em uma mistura de THF e etanol como solventes.

O tosionato da *D*-ribose **50** foi preparado em uma sequência reacional envolve primeiramente, a metilação da hidroxila do carbono anomérico, a fim de evitar mutarotação das configurações alfa-beta, e proteção das demais hidroxilas secundárias na forma de acetal (GHOSH & LIU, 1996) em uma só etapa **51**. Posteriormente, o derivado da *D*-ribose foi tratado com cloreto de tosilato em piridina, em condições similares a que utilizamos para *D*-xilose, levando ao produto **50**, em bom rendimento (Esquema 29).

Esquema 29. Preparo do tosionato da *D*-ribose, **50**

De posse do tosionato, o nucleófilo de selênio derivado do disseleneto **7** foi gerado *in situ* mediante redução da ligação Se-Se com boroidreto de sódio. Por fim, reação de substituição no carbono primário do açúcar **50** ocorreu como esperado, levando assim, ao produto dissacarídeo **25a** em 69% de rendimento, como segue o esquema abaixo (Esquema 30):

Esquema 30. Síntese do dissacarídeo **25a**

Posteriormente reagimos o nucleófilo de selênio derivado da *D*-galactose com o *ribotosilato*. Assim, a ligação Se-Se do disseleneto **17** foi clivada com boroidreto de

sódio e o selenolato formado reagiu com composto **50** levando ao produto **25b** em 95% de rendimento, como segue abaixo (Esquema 31):

Esquema 31. Síntese do dissacarídeo **25b**

A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio e carbono-13 para o composto **25a**.

No espectro de RMN ¹H (Figura 18), observa-se um dubleto em 5,92 ppm, $J = 3,7$ Hz, referente ao hidrogênio do carbono C-1 de integral relativa a 1 hidrogênio. Adicionalmente, observa-se em 4,99 ppm, um singlete de integração relativa a 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio ligado ao carbono C-10 do anel furanosídeo da *D*-ribose. Vizinho a este carbono, com deslocamento químico de 4,72 ppm, encontra-se um sinal na forma de dubleto, $J = 5,9$ Hz, que corresponde ao hidrogênio do carbono C-9, de integral relativa a 1 hidrogênio. Nesta vizinhança, o hidrogênio ligado a C-8, que acopla em *cis* com o C-9, localizado em 4,61 ppm na forma de um dubleto; com mesma constante de acoplamento, $J = 5,9$ Hz e integral relativa a 1 hidrogênio. Em 4,53 ppm localiza-se o hidrogênio do carbono C-2, acoplado com o hidrogênio do carbono C-1 em uma constante $J = 3,7$ Hz, com integral relativa a 1 hidrogênio. Um multiplete de 4,38-4,28 ppm relativos aos hidrogênios do carbono C-7, C-3 e C,4, de integral relativa a 3 hidrogênios. Já em 3,35 ppm um singlete correspondendo a metila do carbono C-11 e integral relativa a 3H.

Na região compreendida entre 3,02-2,92 ppm, de integral relativa a dois hidrogênios, coerente aos hidrogênios do carbono C-5 vizinhos ao átomo de selênio, parte do *xilocarboidrato*. Logo depois, em 2,84-2,76 ppm e 2,68-2,60 ppm dois

multipletos, de integral relativa a um cada, referindo-se aos hidrogênios do carbono C-6 vizinho ao átomo de selênio, parte do *ribocarboidrato*.

Por fim, um conjunto de 4 singletos situados em: 1,50, 148, 1,32 e 1,31 ppm, de integrais relativas a três hidrogênio cada, correspondendo as metilas de ambos grupos protetores acetonídeos.

Figura 18. Espectro de RMN ^1H do dissacarídeo **25a** em CDCl_3 a 300 MHz

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 19), por sua vez, observa-se os sinais referentes a todos carbonos da molécula, totalizando 17 sinais, conforme o esperado.

Em um deslocamento químico de 129,8 ppm encontra-se o carbono C-15 correspondente ao carbono quaternário acetonídeo da ribose. Já em 112,6 ppm localiza-se o carbono mais desblindado do sistema *ribo-furanosídeo*, C-10. O carbono quaternário do grupo acetal do *xilocarboidrato*, C-14, encontra-se em 111,7 ppm, seguido do carbono C-9, 109,5 ppm. Os outros carbonos do anel furanosídeo de ambos os carboidratos encontram-se na região compreendida entre 104,9 a 74,9 ppm, seguido da metila C-11, em 55,1 ppm.

Na região espectral de campo alto, em 27,9 ppm, está localizado o carbono C-6 vizinho ao selênio. Entre 26,8 e 25,0 ppm estão localizados os carbonos metílicos dos grupos acetonídeos. Por fim, em 19,9 ppm encontra-se o outro carbono secundário, C-5, vizinho ao selênio.

Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C do dissacarídeo **25a** em CDCl_3 a 75 MHz

Considerações Finais e Conclusões

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas generalizações frente às reações estudadas.

O projeto de pesquisa esteve centrado no desenvolvimento de uma nova classe de compostos quirais de selênio a partir da estrutura dos açúcares *D*-xilose e *D*-galactose. Dessa forma, foi sintetizada uma série de seleno-carboidratos em uma estratégia sintética simples e eficiente, permitindo a fácil modificação da estrutura do composto na posição 5' do seleno-*xilofuranosídeo*, o que confere um caráter altamente modular. Cabe salientar que essa flexibilidade na introdução e modificação de substituintes visando a preparação de pequenas bibliotecas de compostos é de fundamental importância para um posterior estudo toxicológico e farmacológico.

Análogos de enxofre e telúrio também foram preparados, com rendimentos ligeiramente inferiores, ampliando o leque de opções para avaliações biológicas comparativas.

Dado o sucesso obtido com os seleno-*xilofuranosídeo*, ampliamos o escopo do trabalho, baseado nessa metodologia, para um açúcar que contivesse um esqueleto mais complexo, assim decidimos utilizar a *D*-galactose. Gratificante, perante pequenas modificações da metodologia, obtivemos mais um conjunto de novos compostos de selênio contendo o núcleo *galactopiranosídeo*.

Outra linha de atuação esteve focada na preparação de novos glicoconjugados contendo selênio. Assim, foram preparados, em uma rota sintética simples e eficiente, através da reação de abertura regioseletiva de *N*-Boc aziridinas com um nucleófilo de selênio contendo o derivado da *D*-xilose. Essa permitiu a preparação de uma pequena série de compostos, com variações programadas de substituintes, o que é de alto interesse na área biológica, uma vez que permite uma maior rapidez e eficiência na identificação de uma molécula com desempenho superior.

Adicionalmente, uma rota sintética foi desenvolvida, que emprega a substituição do grupo abandonador do açúcar, OTs, através nucleófilo de selênio gerado a partir de β -aminodisselenetos, resultando também nos seleno-

glicoconjugados. Todavia, a metodologia mostrou-se pouca eficiente, resultando em rendimentos inferiores quando comparada a metodologia anterior.

Numa outra linha, planejou-se obter dissacarídeos contendo núcleos furo- e piranosídicos unidos por um átomo de selênio, em uma estratégia semelhante a dos glicoconjugados. Até o momento obteve-se dois derivados contendo o *ribocarboidrato* ligado ao derivado da *D*-ribose e *D*-galactose em bons rendimentos. Ainda, resultados preliminares do perfil toxicológico de alguns compostos selecionados já apontam para um candidato com grandes perspectivas farmacológicas.

Analisando-se os resultados obtidos, é importante notar a fácil adaptação da mesma estratégia sintética para uma ampla gama de substratos, com diferentes características estruturais e estereoquímicas, o que torna essa metodologia robusta e bastante atrativa para a incorporação de grupos organosselênio em diferentes carboidratos e estruturas relacionadas. Essa característica permite que uma variedade de seleno-carboidatos, com sutis diferenças estruturais sejam preparados, o que é desejável para estudos biológicos envolvendo relação estrutura-atividade.

Por fim, convém destacar que além de avaliação de seu potencial em sistemas biológicos, essa classe de compostos apresenta uma estrutura bastante interessante, podendo servir como plataforma quiral para o desenvolvimento de novos ligantes e catalisadores em reações enantiosseletivas.

Como última colocação, cabe ressaltar que o trabalho apresentado nesta dissertação resultou na produção de 2 publicações em periódicos internacionais:

- H.C. Braga, H.A. Stefani, M.W. Paixão, F.W. Santos and D.S. Lüdtkke, Synthesis of 5'-seleno-xylofuranosides *Tetrahedron* **66** (2010), pp. 3441–3446.
- Hugo C. Braga, Ana D. Wouters, Felipe B. Zerillo and Diogo S. Lüdtkke, Synthesis of seleno-carbohydrates derived from D-galactose *Carbohydrate Research* **345** (2010), PP. 2328-2333.

Finalmente, com os últimos resultados de glicoconjugados e dissacarídeos será possível a redação do último artigo de síntese, o que satisfaz todos os objetivos traçados anteriormente. O primeiro artigo com os resultados biológicos preliminares já foi submetido a uma revista de impacto internacional e um segundo está em fase

de elaboração pelo grupo da professora Prof. Dra. Francielli W. Santos (Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pampa, RS).

Referências Bibliográficas

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDO, M.; KNAPP, S. **J. Am. Chem. Soc.**, 130, 9234-9235, 2008.

AHN, S. J.; KOKETSU, M.; ISHIHARA, H.; LEE, S. M.; HA, S. K.; LEE, K. H.; KANG, T. H.; KIM, S. Y. **Chem. Pharm. Bull.**, 54, 281-286, 2006.

ANDREESSEN, J. R.; LJUNGDAHL, L. **J. Bacteriol**, 116, 867-873, 1973.

BADDILEY, J.; JAMIESON, G. A. **J. Chem. Soc.**, 4280-4284, 1954.

BADDILEY, J.; JAMIESON, G. A. **J. Chem. Soc.**, 1085-1089, 1955.

BARBOSA, N. B. V.; ROCHA, J. B. T.; ZENI, G.; EMANUELLI, T.; BEQUE, M. C.;

BARREIRO, E. J. ; FRAGA, C. A. F. **Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos**, Artemed Editora, Porto Alegre, RS, 53-81, 2001.

BARTON, D. H. R.; BRITEN-KELLY, M. R.; FERREIRA, D. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1**, 1682, 1978.

BECHARA, E. J. H.; MEDEIROS, M. H. G.; MONTEIRO, H. P.; HERMES-LIMA, M.; PEREIRA, B.; DEMASI, M.; COSTA, C. A.; ADBALLA, D. S. P.; ONUKI, J.; WENDEL, C. M. A.; MASCI, P. D. **Química Nova**, 16, 385–392, 1993.

BERZELIUS, J. J. **Afhandl. Fys. Kemi Mineralogi**, 6, 42, 1818.

BLUMBERG, K.; FUCCELLO, A.; VAN ES, T. **Carbohydr. Res.**, 59, 351-362, 1977.

BOYSEN, M. K. K. **Chem. Eur. J.**, 13, 8648–8659, 2007.

BRAGA, A. L. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, 149, 243-253, 1998.

BRAGA, A. L.; PAIXÃO, M. W.; LÜDTKE, D. S.; SILVEIRA, C. C.; RODRIGUES, O. E. D. **Org. Lett.**, 5, 2635-2638, 2003.

BRAGA, A. L.; LÜDTKE, D. S.; SEHNEM, J. A.; ALBERTO, E. E. **Tetrahedron**, 61, 11664-11671, 2005.

BRAGA, A. L.; PAIXÃO, M. W.; MARIN, G. **Synlett**, 1675, 2005.

BRAGA, A. L.; LÜDTKE, D. S.; ALBERTO, E. E. **J. Braz. Chem. Soc.**, 17, 11-15, 2006.

BRAGA, A. L.; SEVERO FILHO, W. A.; SCHWAB, R. S.; RODRIGUES, O. E. D.; DORNELLES, L.; BRAGA, H. C.; LÜDTKE, D. S. **Tetrahedron Lett.**, v. 50, p. 3005-3007, 2009.

BRAGA, H. C.; STEFANI, H. A.; PAIXÃO, M. W.; SANTOS, F. W.; LÜDTKE, D. S. **Tetrahedron**, 66, 3441-3446, 2010.

CHINCHILLA, R.; NAJERA, C. **Chem. Rev.**, 107, 874-922, 2007.

CLARK, L. C.; COMBS, G. F.; TURNBULL, B. W.; SLATE, E. H.; CHALKER, D. K.; CHOW, J.; DAVIS, L. S.; GLOVER, R. A.; GRAHAM, G. F.; GROSS, E. G.; KRONGRAD, A.; LESHER, J. L.; PARK, H. K.; SANDERS, B. B.; SMITH, C. L.; TAYLOR, J. R. **J. Am. Med. Assoc.**, 276, 1957-1996, 1996.

DAUBAN, P.; DODD, R. H. **Tetrahedron Lett.**, 39, 5739, 1998.

DAVIS, B. G. **Chem. Rev.**, 102, 579-601, 2002.

DIEGUEZ, M.; PAMIES, O.; CLAVER, C. **Chem. Rev.**, 104, 3189-3215, 2004.

DIEGUEZ, M.; PAMIES, O.; RUIZ, A.; DIAZ, Y.; CASTILLON, S.; CLAVER, C. **Coord. Chem. Rev.**, 248, 2165–2192, 2004.

DIEGUEZ, M.; CLAVER, C.; PAMIES, O. **Eur. J. Org. Chem.**, 4621–4634, 2007.

DWEK, R. A. **Chem. Rev.**, 96, 683-720, 1996.

EICHER, T.; HAUPTMANN, S. **The Chemistry of Heterocycles: Struture, Reactions, Synthesis and Applications**, 2° ed., Wiley-VCH, 2003.

EMANUELLI, T.; ROCHA, J. B. T.; PEREIRA, M. E.; PORCIÚNCULA, L. O.; MORSCH, V. M.; MARTINS, A. F.; SOUZA, D. O. G. **Pharmacol. Toxicol.**, 79, 136-143, 1976.

FERREIRA, V. F.; ROCHA, D. R.; SILVA, F. D. **Quim. Nova**, 32, 623-638, 2009.

FLOHÉ, L.; GÜNZLER, E. A.; SCHOCK, H. H. **FEBS Lett.**, 32, 132-134, 1973.

FLORA, S. J. S.; DUBEY, R.; KANNAN, G. M.; CHAUHAN, R. S.; PANT, B. P.; JAISWAL, D. K. **Toxicol. Lett.**, 132, 9-17, 2002.

GHORAI, M. K.; DAS, K.; KAMUR, A.; GHOSH, K. **Tetrahedron Lett.**, 46, 4103, 2005.

GHOSH, A. K.; LIU, W. **J. Org. Chem.**, 61, 6175-6182, 1996.

GIBSON, K. D.; NEUREBERGER, A.; SCOTT, J. J. **Biochemistry Journal**, 61, 618-629, 1955.

GLADYSZ, J. A.; HORNBY, J. L.; GARBE, J. E. **J. Org. Chem.**, 43, 1204-1208, 1978.

HASHIMOTO, K.; SAKAI, M.; OKUNO, T. SHIRAHAMA, H. **Chem. Commun.**, 1139, 1996.

HERDEWIJN, P.; BALZARINI, J.; DE CLERQ, E; PAUWELS, R.; BABA, M.; BRODER, S.; VANDERHAEGHE, H. **J. Med. Chem.**, 30, 1270-1278, 1987.

HERDEWIJN, P.; BALZARINI, J.; BABA, M.; PAUWELS, R.; VAN AERSCHOT, A.; JANSSEN, G.; DE CLERQ, E. **J. Med. Chem.**, 31, 2040-2048, 1988.

HERDEWIJN, P.; VAN AERSCHOT, A.; KERRREMANS, L. **Nucleosides Nucleotides**, 8, 65-96, 1989.

HERDEWIJN, P.; DE CLERQ, E. **Dideoxynucleoside Analogues as Inhibitors of Replication. In Design of Anti-AIDS Drugs.** Ed. Elsevier: Amsterdam, 1990; pp. 141-174.

HU, X. E. **Tetrahedron**, 60, 2701, 2004.

JOULE, J. A.; MILLES, K.; SMITH, G. F. **Heterocyclic Chemistry.** 4^o ed., Blackwell Publishing, 2000.

KARTHA, K. P. R. **Tetrahedron Lett.**, 27, 3415-3416, 1986.

KATRITZKY, A. R.; RESS, C. W., Eds. **In Comprehensive Heterocyclic Chemistry.** Pergamon: Oxford, Vol. 7, p 47, 1984.

KAWAI, Y.; ANDO, H.; OZEKI, H.; KOKETSU, M.; ISHIHARA, H. **Org. Lett.** 7, 4653-4656, 2005.

KEPPLER, A. F.; GARIANI, R. A.; LOPES, D. G.; COMASSETO, J. V. **Tetrahedron Lett.**, 50, 2181-2184, 2009.

KLAYMAN, D. L.; GÜNTER, W. H. H. **In Organoselenium Compounds: Their Chemistry and Biology**, Wiley-Interscience: New York, 1973.

KOBAYASHI, Y.; OGRA, Y.; ISHIWATA, K.; TAKAYAMA, H.; AIMI, N.; SUZUKI, K. T. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 99, 15932-15936, 2002.

KOLANO, C.; BUCHER, G.; SCHADE, O.; GROTE, D.; SANDER, W. **J. Org. Chem.**, 70, 6609, 2005.

KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. **Angew. Chem. Int. Ed.**, 40, 2004-2021, 2001.

KRIEF, A.; DEROCK, M. **Tetrahedron Lett.**, 43, 3083, 2002.

KRYUKOV, G. V.; CASTELLO, S.; NOVOSELOV, S. V.; LOBANOV, A. V.; ZEHTAB, O.; GUIGÓ, R.; GLADYSHEV, V. N. **Science**, 300, 1439-1443, 2003.

KUMP, J. E. G.; TROST, B. M., FLEMING, I., Eds.; **In Comprehensive Organic Synthesis**. Pergamon: Oxford, 7, p 469, 1991.

LASKY, L. A. **Ann. Rev. Biochem.**, 64, 113-139, 1995.

LIOTTA, D.; MARKIEWICKZ, W.; SANTIESTEBAN, H. **Tetrahedron Lett.**, 16, 4365-4368, 1977.

LU, Y.; JUST, G. **Tetrahedron**, 57, 1677-1687, 2001.

MA, L. G.; XU, J. X. **Progr. Chem.**, 16, 220, 2004.

MARIN, G.; BRAGA, A. L.; ROSA, A. S.; GALETTO, F. Z.; BURROW, R. A.; GALLARDO, H.; PAIXÃO, M. W. **Tetrahedron**, 65, 4614-4618, 2009.

MAY, S. W.; POLLOCK, S. H. **Drugs**, 56, 959-964, 1998.

MC.COULL, W.; DAVIS, F. A. **Synthesis**, 1347, 2000.

- MCKENNON, M. J.; MEYERS, A. I.; DRAUZ. K.; SCHWARM, M. **J. Org. Chem.**, 58, 3568-3571, 1993.
- MEHTA, S.; PINTO, B. M. **J. Org. Chem.**, 58, 3269-3276, 1993.
- MORODER, R. **J. Peptide Sci.**, 11, 187, 2005.
- MUGESH, G.; DU MONT, W. -W; SIES, H. **Chem. Rev.**, 101, 2125-2179, 2001.
- MUKHERJEE, C.; TIWARI, P.; MISRA, A. K. **Tetrahedron Lett.**, 47, 441-445, 2006.
- NANAMI, M.; ANDO, H.; KAWAI, Y.; KOKETSU, M.; ISHIHARA, H. **Tetrahedron Lett.**, 48, 1113-1116, 2007.
- NICOLAOU, K. C.; PETASIS, N. A. **In Selenium in Natural Products Synthesis**, CIS, Inc.: Pennsylvania 1984.
- NOGUEIRA, C. W.; BORGES, V. C.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. **Toxicology**, 191, 169-178, 2003.
- NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. **Chem. Rev.**, 104, 6255-6286, 2004.
- OESTREICH, M. **The Mizoroki-Heck Reaction**, Ed., John Wiley & Sons, Chichester-UK, 2009.
- OSBORN, H. M. I.; SWEENEY, J. **Tetrahedron: Asymmetry**, 8, 1693, 1997.
- PACHAMUTHU, K.; SCHMIDT, R. R. **Chem. Rev.**, 106, 160-187, 2006.
- PAMIES O.; DIEGUEZ, M. **Chem. Eur. J.**, 14, 944-960, 2008.

RAMPON, D. S.; RODEMBUSCH, F. S.; SCHNEIDER, J. M. F. M.; BECHTOLD, I. H.; GONCALVES, P. F. B.; MERLO, A. A.; SCHNEIDER, P. H. **J. Mater. Chem.**, 20, 715-722, 2010.

ROTRUCK, J. T.; POPE, A. L.; GANTHER, H. E.; SWANSON, A. B.; HAFEMAN, D. G.; HOEKSTRA, W. G. **Science**, 179, 588-590, 1973.

RUUD, P. M.; ELLIOT, T.; CRESSWELL, P.; WILSON, I. A.; DWEK, R. A. **Science**, 291, 2370-2376, 2001.

SANTOS, F. W.; T. ORO; ZENI, G.; DO NASCIMENTO, P. C.; NOGUEIRA, C. W. **Toxicol. Lett.**, 152, 255-263, 2004.

SANTOS, F. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T.; WEIS, N. S.; FACHINETTO, J. M.; FAVERO, A. M.; NOGUEIRA, W. C. **Chem. Biol. Interact.**, 151, 159-165, 2005.

SARMA, B. K.; MUGESH, G. **Org. Biomol. Chem.**, 6, 965-974, 2008.

SASSA, S. **Enzyme**, 28, 133-143, 1982.

SCHNEIDER, A.; RODRIGUES, O. E. D.; PAIXÃO, M. W.; H. R. APPELT, A. L. BRAGA, L. A. WESSJOHANN, **Tetrahedron Lett.**, 47, 1019-1021, 2006.

SCHWARTZ, K.; FOLTZ, C. M. **J. Am. Chem. Soc.**, 79, 3292-3293, 1957.

SHAMBERGER, R. J. **Biochemistry of Selenium**, Plenum Press: New York, 1983.

SHARON, N.; LIS, H. **Essays Biochem.** 30, 59-75, 1995.

SMITH, T. L.; PEARSON, M. L.; WILCOX, K. R.; CRUZ, C.; LANCASTER, M. V.; ROBINSON-DUNN, B.; TENOVER, F. C.; ZERVOS, M. J.; BAND, J. D.; WHITE, E.; JARVIS, W. R. **N. Engl. J. Med.**, 341, 207-208, 1999.

STADMAN, T. C. **Ann. Rev. Biochem.**, 65, 83, 1996.

- STILL, W. C.; KAHN, M.; MITRA, A. **J. Org. Chem.**, 43, 2923-2925, 1978.
- TANNER, D. **Pure & Appl. Chem.**, 65, 1319, 1993.
- TANNER, D. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, 33, 599, 1994.
- TAYLOR, C. M. **Tetrahedron**, 54, 11317-11362, 1998.
- TIWARI, P.; MISRA, A. K. **Tetrahedron Lett.**, 47, 2345-2348, 2006.
- TRAAR, P.; BELAJ, F.; FRANCESCONI, K. A. **Aust. J. Chem.**, 57, 1051-1053, 2004.
- TURNER, D. C.; STADTMAN, T. C. **Arch. Biochem. Biophys.**, 154, 366-381, 1973.
- VAN ES, T.; WHISTLER, R. L. **Tetrahedron**, 23, 2849-2853, 1967.
- VARKI, A. **Glycobiology**, 3, 97-130, 1993.
- WEIS, W. I.; DRICKAMER, K. **Annu. Rev. Biochem.** 65, 441-473, 1996.
- WESSJOHANN, L. A.; SCHNEIDER, A.; ABBAS, M.; BRADT, W. **Biol. Chem.**, 388, 997-1006, 2007.
- WOOD, W.; DIÈGUEZ, M.; PÀMIES, O.; **Coordination Chemistry Reviews**, 254, 2007–2030, 2010.
- WOUTERS, A. D.; TROSSINI, G. H. G.; STEFANI, H. A.; LÜDTKE, D. S. **Eur. J. Org. Chem.**, v. 2010, p. 2351-2356, 2010.
- YAMAGO, S.; YAMADA, T.; HARA, O.; ITO, H.; MINO, Y.; YOSHIDA, J.-I. **Org. Lett.**, 3, 3867-2870, 2001.

ZHU, Y.; VAN DER DONK, W. A. **Org. Lett.**, 3, 1189, 2001.

ZINN, F. K.; RIGHI, V. E.; LUQUE S. C.; FORMIGA, H. B.; COMASSETO, J. V.
Tetrahedron Lett., 43, 1625-1628, 2002.

Espectros Seleccionados

6. ESPECTROS SELECCIONADOS

Espectro de RMN ^1H do composto **5i** em CDCl_3 a 300 MHz Espectro de RMN ^{13}C do composto **5i** em CDCl_3 a 75 MHz

Espectro de RMN ^1H do composto **5j** em CDCl_3 a 300 MHz Espectro de RMN ^{13}C do composto **5j** em CDCl_3 a 75 MHz

Espectro de RMN ^1H do composto **7** em CDCl_3 a 300 MHz Espectro de RMN ^{13}C do composto **7** em CDCl_3 a 75 MHz

Espectro de RMN ^1H do composto **11** em CDCl_3 a 300 MHz

Espectro de RMN ^{13}C do composto **11** em CDCl_3 a 75 MHz

Espectro de RMN ^1H do composto **15b** em CDCl_3 a 300 MHz

Espectro de RMN ^{13}C do composto **15b** em CDCl_3 a 75 MHz

Espectro de RMN ^1H do composto **15c** em CDCl_3 a 300 MHz

Espectro de RMN ^{13}C do composto **15c** em CDCl_3 a 75 MHz

Espectro de RMN ^1H do composto **15d** em CDCl_3 a 300 MHz

Espectro de RMN ^{13}C do composto **15d** em CDCl_3 a 75 MHz

Espectro de RMN ^1H do composto **15e** em CDCl_3 a 300 MHz Espectro de RMN ^{13}C do composto **15e** em CDCl_3 a 75 MHz

Espectro de RMN ^1H do composto **16** em CDCl_3 a 300 MHz Espectro de RMN ^{13}C do composto **16** em CDCl_3 a 75 MHz

Espectro de RMN ^1H do composto **17** em CDCl_3 a 300 MHz

Espectro de RMN ^{13}C do composto **17** em CDCl_3 a 75 MHz

Espectro de RMN ^1H do composto **18** em CDCl_3 a 300 MHz

Espectro de RMN ^{13}C do composto **18** em CDCl_3 a 75 MHz

Espectro de RMN ^1H do composto **19** em CDCl_3 a 300 MHz Espectro de RMN ^{13}C do composto **19** em CDCl_3 a 75 MHz

Espectro de RMN ^1H do composto **20** em CDCl_3 a 300 MHz

Espectro de RMN ^{13}C do composto **20** em CDCl_3 a 75 MHz

Espectro de RMN ^1H do composto **21** em CDCl_3 a 300 MHz

Espectro de RMN ^{13}C do composto **21** em CDCl_3 a 75 MHz

Espectro de RMN ^1H do composto **22b** em CDCl_3 a 300 MHz Espectro de RMN ^{13}C do composto **22b** em CDCl_3 a 75 MHz

7. ANEXOS

- Ficha do aluno emitida pelo Sistema FênixWeb da USP.
- Currículo Lattes