

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Síntese de Novos Compostos Seleno-Carboidratos e de
Novos Métodos de Síntese de Selenoésteres sob
Condições Ambientalmente Sustentáveis

Jaqueline Pinto Vargas

Tese de Doutorado

Porto Alegre, Setembro de 2015.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Síntese de Novos Compostos Seleno-Carboidratos e de
Novos Métodos de Síntese de Selenoésteres sob
Condições Ambientalmente Sustentáveis

Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Doutor em Química.

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke
Orientador

Prof. Dr. Claudio Santi
Co-orientador (Università degli Studi di Perugia)

Porto Alegre, Setembro de 2015.

A presente tese foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre Fevereiro de 2012 a Julho de 2015, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Diogo Seibert Lüdtke e na Università Degli Studi di Perugia sob supervisão do Professor Doutor Claudio Santi. A presente tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Cristiano Raminelli – UNIFESP

Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues – UFSM

Prof. Dr. Aloir Antônio Merlo – PPGQ – UFRGS

Pror. Dr. Gustavo Pozza Silveira – PPGQ – UFRGS

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke
Orientador – PPGQ – UFRGS

*'Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive.'*

Fernando Pessoa

Agradecimentos

Ao Prof. Diogo Seibert Lüdtke pelos ensinamentos e orientação, pela oportunidade em trabalhar em seu grupo de pesquisa, pela grande paciência e compreensão nos momentos difíceis.

Ao Prof. Claudio Santi por me aceitar em seu grupo de pesquisa para o período de doutorado sanduíche e gentilmente permitir que eu utilizasse parte dos resultados obtidos para esta tese.

À Prof. Lucielli Savegnago e à Lucimar M. Pinto, pelos ensaios toxicológicos realizados e pela contribuição dos resultados.

Ao Prof. Éder Lenardão pelos conselhos e pela valorosa contribuição ao trabalho de selenoésteres.

Aos meus pais, Celso e Elaine, que nunca mediram esforços para que eu tivesse uma educação de qualidade.

Aos grandes amigos e colegas, Maraisa (Isa), Luana (Lulu), Ricardo (Ricardinho), Helena e Maria Eduarda (Duda), por toda ajuda recebida dentro e fora do laboratório.

Às grandes amigas de ontem, de hoje e de sempre: Vanessa, Nicole, Josiele e Catherine, pelo apoio incondicional.

Aos colegas de laboratório em Porto Alegre, Andressa, Bruna, Lucas e Natali.

Aos colegas de laboratório em Perugia, em especial ao Luca e à Marialaura, com quem trabalhei e que tanto me ajudaram para a finalização desta tese e também pela amizade sincera.

Aos funcionários do Instituto de Química, pelos serviços prestados, em especial ao Edson Schwartz de Melo e à Joyce Cristina Espindola, pela ajuda e pelos treinamentos recebidos.

À UFRGS e ao Instituto de Química pela estrutura e pelo ensino de excelência.

Ao Programa da Pós-Graduação em Química (conceito CAPES 7).

Às entidades financiadoras CAPES, CNPq e FAPERGS pelo apoio financeiro.

Ao Programa Ciências sem Fronteiras, Processo 99999.001342/2014-02, pelo apoio financeiro pelo período de Junho de 2014 a Fevereiro de 2015, para o Doutorado Sanduíche realizado na Università Degli Studi di Perugia, sob co-orientação do Prof. Dr. Claudio Santi.

PRODUÇÃO CIENTÍFICA NO PERÍODO DE DOUTORADO

Artigos relacionados com a tese publicados em periódicos:

1. Vargas, Jaqueline P.; Pinto, Lucimar M.; Savegnago, Lucielli; Ludtke, Diogo S. Synthesis of alkylseleno-carbohydrates and evaluation of their antioxidant properties. *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, 26, 810-815.

Resumos publicados em anais de eventos:

1. Vargas, J. P.; Lüdtke, D. S. Synthesis of Simple Alkyl-Seleno-Carbohydrates. Em: 15th Brazilian Meeting in Organic Synthesis (15th BMOS), 2013, Campos do Jordão, Brasil, Book of Abstracts.

2. Pimentel, D. M.; Vargas, J. P.; Lüdtke, D. S.; Rodembusch, F. S. Synthesis and Photophysical Properties of a Tröger's Base-Triazole-Linked Glycoconjugate. Em: 15th Brazilian Meeting in Organic Synthesis (15th BMOS), 2013, Campos do Jordão, Brasil, Book of Abstracts.

3. Vargas, J. P.; Lüdtke, D. S. Synthesis of Alkyl-Seleno-Neoglycoconjugates. Em: 26th International Symposium on Organic Chemistry of Sulfur (26th ISOCS), 2014, Istambul, Turquia, Book of Abstracts.

4. Vargas, J. P.; Mariotti, A.; Sancineto, L.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Tidei, C.; Santi, C. Hydrochalcogenation Using a Biphasic Systems. Em: 26th International Symposium on Organic Chemistry of Sulfur (26th ISOCS), 2014, Istambul, Turquia, Book of Abstracts.

Sumário

Lista de Figuras.....	10
Lista de Tabelas.....	12
Lista de Esquemas.....	13
Lista de Abreviaturas.....	17
Resumo.....	18
Abstract.....	19
1. Introdução.....	20
2. Objetivos Gerais.....	24
2.1. Objetivos específicos:.....	24
Parte I: Selênio e Carboidratos.....	26
3. Revisão da Literatura da Parte I (a).....	27
3.1. Selênio e os Seres vivos.....	27
3.2. Selênio e Carboidratos.....	28
3.3. Carboidratos e Cadeias Alquílicas.....	36
4. Discussão dos Resultados: Alquil-selênio-carboidratos.....	39
4.1. Objetivos Específicos.....	39
4.2. Discussão dos Resultados.....	39
5. Revisão da Literatura da Parte I (b).....	52
5.1. Sacarose em Síntese Orgânica.....	52
6. Discussão dos Resultados: Fenil-selênio-sacarose.....	58
6.1. Objetivos Específicos.....	58
6.2. Discussão dos Resultados.....	58
7. Revisão da Literatura da Parte I (c).....	67
7.1. Carboidratos 2,3-Insaturados.....	67
8. Discussão dos Resultados: Derivados de D-Glucal.....	73
8.1. Objetivos Específicos.....	73
8.2. Discussão dos Resultados.....	73
8.3. Conclusão Parcial da Parte I.....	87
Parte II: Selênio e Química Verde.....	89
9. Revisão da Literatura da Parte II.....	90
9.1. Química Verde.....	90

9.2. Selenoésteres	91
10. Discussão dos Resultados: Selenoésteres	99
10.1 Objetivos Específicos.....	99
10.2. Discussão dos Resultados.....	99
10.3. Conclusão Parcial da Parte II.....	114
11. Conclusão Geral.....	115
12. Parte Experimental.....	116
12.1. Síntese de Alquil-seleno-carboidratos.....	116
12.1.1. Procedimento para o preparo do tosilato da D-xilose	117
12.1.2. Procedimento para o preparo do tosilato da D-ribose	118
12.1.3. Procedimento para o preparo do tosilato da D-galactose.....	119
12.1.4. Procedimento para o preparo de disselenetos de dialquila.....	120
12.1.5. Procedimento para o preparo de alquil-seleno-carboidratos (20-25)	121
12.1.6. Procedimento para a desproteção dos alquil-seleno-carboidratos (26, 27, 30 e 31).....	124
12.1.7. Procedimento para a desproteção dos alquil-seleno-carboidratos (28 e 29).....	126
12.2. Síntese de Fenil-seleno-sacarose.....	127
12.2.1. Procedimento para a proteção da posição 6' da sacarose (34)	128
12.2.2. Procedimento para a benzoilação de sacarose-TBDPS (35).....	128
12.2.3. Procedimento para a desproteção seletiva da posição 6' (36).....	129
12.2.4. Procedimento para a mesilação da posição 6' (37)	130
12.2.5. Procedimento para a síntese de fenil-seleno-sacarose (38)	131
12.3. Síntese de Selenoésteres	131
12.3.1. Procedimento para a síntese do complexo difenildisseleneto de zinco (70).....	132
12.3.2. Procedimento para a síntese dos selenoésteres (62-69).....	132
13. Referências	137
14. Espectros	146

Lista de Figuras

Figura 1. Exemplos de carboidratos.....	21
Figura 2. Exemplos de antibióticos naturais derivados de δ -gliconolactona.....	22
Figura 3. Estrutura dos alquil-seleno-carboidratos investigados (20-31).....	24
Figura 4. Estrutura do fenil-seleno-sacarose investigado (38).	25
Figura 5. Estrutura do fenil-selenoglicosídeo 2,3-insaturado investigado (54). 25	
Figura 6. Estrutura geral dos selenoésteres investigados (62-69).	25
Figura 7. Estrutura molecular de "Metabólito hepático A".	27
Figura 8. Estrutura molecular do seleneto de (S)-4-hidróxi- α -metil-fenil-2-aminoetil.....	28
Figura 9. Estrutura molecular de <i>n</i> -decil- β -glicopiranosídeo.	37
Figura 10. Exemplos de alquil-glicosídeos pesquisados por Ferguson-Miller. .	38
Figura 11. Posições estratégicas para inserção de Grupos Protetores (GP) nos monossacarídeos em estudo.	40
Figura 12. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) para 20	45
Figura 13. Espectro COSY ^1H - ^1H (300 MHz, CDCl_3) para 20	46
Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para 20	47
Figura 15. Exemplos de compostos organo-seleno-carboidratos testados para a medição dos seus efeitos sobre a atividade enzimática do ácido δ -aminolevulínico desidratase (δ -ALA-D).	48
Figura 16. Compostos alquil-seleno-carboidratos testados em ensaios antioxidantes <i>in vitro</i>	51
Figura 17. Ilustração esquemática do Ciclo de Calvin.....	53
Figura 18. Estrutura molecular da sacarose.....	53
Figura 19. Estruturas moleculares de 6'-deoxi-6'-fluorosacarose (33) e 1'-deoxi-1'-fluorosacarose (39).....	55
Figura 20. Estrutura molecular de 2-deoxi-2-fluoroglicose.	55
Figura 21. Estrutura tridimensional de 38	61
Figura 22. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) para 38	63
Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para 38	64
Figura 24. Esquema do mecanismo de reação de Ferrier Tipo I.....	67
Figura 25. Espectro de RMN ^{77}Se (76,3 MHz, THF/capilar de DMSO-d_6) para o complexo $(\text{PhSe})_2\text{Zn}$ (70).	101
Figura 26. Espectro de RMN ^{19}F (376,5 MHz, THF/capilar de DMSO-d_6) para o complexo $(\text{PhSe})_2\text{Zn}$ (70).	102
Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C (100,6 MHz, THF/capilar de DMSO-d_6) para o complexo $(\text{PhSe})_2\text{Zn}$ (70).	102
Figura 28. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, THF/capilar de DMSO-d_6) para o complexo $(\text{PhSe})_2\text{Zn}$ (70).	103
Figura 29. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) para 62b	107
Figura 30. Espectro DEPTQ-135 (50 MHz, CDCl_3) para 62b	107

Figura 31. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) para Se-fenilbenzoselenolato (62).	110
Figura 32. Espectro DEPTQ-135 (50 MHz, CDCl_3) para Se-fenilbenzoselenolato (62).	111
Figura 33. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) Se-fenil-3,5-dinitrobenzoselenolato (65).	112
Figura 34. Espectro DEPTQ-135 (50 MHz, CDCl_3) para Se-fenil-3,5-dinitrobenzoselenolato (65).	113

Lista de Tabelas

Tabela 1. Rendimentos para a síntese dos alquil-seleno-carboidratos (20-25).	43
Tabela 2. Valores de log P para os compostos 20-31	49
Tabela 3. Resumo das tentativas de reação nucleofílica entre D-glucal e os nucleófilos testados.....	78
Tabela 4. Resumo das tentativas para obtenção de disseleneto de glicosídeo.	85
Tabela 5. Condições testadas para a síntese de (PhSe) ₂ Zn (70).	99
Tabela 6. Condições testadas para a síntese de Se-fenilbenzoselenolato (62).	104
Tabela 7. Substituintes testados para a síntese de selenoésteres em suspensão aquosa e na ausência de solvente.....	109
Tabela 8. Detalhes experimentais para obtenção dos alquil-seleno-carboidratos (20-25).....	122
Tabela 9. Quantidades estequiométricas dos cloretos de acila utilizados nos procedimentos A e B e suas respectivas proporções de eluentes.	133

Lista de Esquemas

Esquema 1. Síntese de vinil-seleno-carboidrato por meio de reação de olefinação do tipo Wittig.	28
Esquema 2. Síntese de compostos espiro imidazólicos derivados de selenoglicosídeos do tipo 2-seleno-1,3- <i>N</i> -heterocíclicos.	29
Esquema 3. Síntese de composto derivado de 5-selenopiranosídeo.....	30
Esquema 4. Síntese de seleno-pseudo-dissacarídeo glicose(C3-Se-C3)glicose.	31
Esquema 5. Síntese para obtenção de compostos 5-seleno-xilofuranosídeos (5a-g).	31
Esquema 6. Síntese para obtenção de disseleneto de dixilofuranosídeo (6) e de seleneto de xilofuranosídeo (7).	32
Esquema 7. Síntese para obtenção de selenofuranosídeos a partir de brometo de alila (8), brometo de propargila (9) e cloreto de benzoíla (10).....	33
Esquema 8. Síntese para obtenção de compostos 6-selenogalactopiranosídeos (11a-d).	34
Esquema 9. Síntese para obtenção de disseleneto de digalactopiranosídeo (12).....	34
Esquema 10. Síntese para obtenção de selenopiranosídeos a partir de brometo de propargila (14), brometo de alila (13) e cloreto de benzoíla (15).....	35
Esquema 11. Síntese de ((<i>S</i>)-2- <i>N</i> -(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-3-fenilpropil)-5-deoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilideno-5-seleno- α -xilofuranosídeo (17), a partir do disseleneto de dixilofuranosídeo (6).....	35
Esquema 12. Método proposto para obtenção de pseudodissacarídeo.....	36
Esquema 13. Retrossíntese para obtenção de alquil-seleno-carboidratos.	39
Esquema 14. Síntese dos disselenetos (18 e 19) por reação de Grignard.	39
Esquema 15. Reações de inserção de grupos protetores acetal nos monossacarídeos em estudo.	40
Esquema 16. Reação de tosilação a partir de D-xilose protegida.	41
Esquema 17. Síntese de <i>n</i> -octil-seleno-xilofuranosídeo (20).	42
Esquema 18. Mecanismo proposto para a formação de alquil-seleno-glicocarboidrato.	42
Esquema 19. Reações de hidrólise dos alquil-seleno-carboidratos (26-31).....	50
Esquema 20. Síntese de conjugados medicamento-sacarídeos: clorfenesina-dissacarídeos (32a-c).....	54
Esquema 21. Síntese total para 6'-deoxi-6'-fluorosacarose (33).....	56
Esquema 22. Síntese total para 1'-deoxi-1'-fluorosacarose (39).....	57
Esquema 23. Retrossíntese para fenil-seleno-sacarose.	58
Esquema 24. Proteção seletiva da posição 6' do derivado da sacarose 34.....	59
Esquema 25. Proteção das hidroxilas restantes de 34 com cloreto de benzoíla (35).....	59

Esquema 26. Desproteção seletiva de 35 com Br ₂ em solução de metanol (36).	60
Esquema 27. Esquema para inserção de um Grupo Abandonador (GA) na posição 6'.	60
Esquema 28. Reação de mesilação de 36 com cloreto de metanossulfonila (37).	60
Esquema 29. Obtenção da fenil-seleno-sacarose (38).	61
Esquema 30. Reação entre 37 e PhSeZnCl em DMF.	65
Esquema 31. Reação entre 37 e fenilselenolato gerado por meio de H ₃ PO ₂ . ..	65
Esquema 32. Reação entre 37 e (PhSe) ₂ Zn.	66
Esquema 33. Reação de obtenção de tioglicosídeos 2,3-insaturados peracetilados (40a-g e 41a-g) utilizando catalisador de zircônio obtido <i>in situ</i> por célula eletrolítica.	68
Esquema 34. Reação de obtenção de tioglicosídeos 2,3-insaturados peracetilados (42a-f) catalisada por RuCl ₃	69
Esquema 35. Reação de obtenção de tioglicosídeos 2,3-insaturados (43a-b) peracetilados catalisada por Zn(OTf) ₂	69
Esquema 36. Reação de obtenção de tioglicosídeos 2,3-insaturados peracetilados (44a-d) catalisada por ácido 3,5-dinitrobenzóico.	70
Esquema 37. Reação de obtenção de tioglicosídeos 2,3-insaturados peracetilados (45a-b) catalisada por FeCl ₃ ·6H ₂ O/C.	70
Esquema 38. Reação de obtenção de 2-deoxi-1-tioglicosídeos (46) e de tioglicosídeos 2,3-insaturados (47) catalisados por CAN.	71
Esquema 39. Síntese de 1,2-anidropiranosídeos (49) a partir de 3,4,5-tri-O- acetil-D-glucal, tiofenol e BF ₃ ·OEt ₂ como catalisador.	71
Esquema 40. Síntese de compostos C-glicosídeos (50) em reação do tipo Ferrier.	72
Esquema 41. Esquema para a reação inicial proposta entre D-glucal e nucleófilo de organosseleno.	73
Esquema 42. Proposta para a síntese de novos selenoésteres derivado de D- glucal.	74
Esquema 43. Síntese de selenoéster (54) proposta por C-glicosidação.	74
Esquema 44. Mecanismo sugerido para obtenção de selenoéster (54) por ligação C-glicosídica.	74
Esquema 45. Síntese de selenolatos PhSeZnX, 51 e 52	75
Esquema 46. Reação de abertura do anel epóxido com PhSeZnCl para obtenção de 53	75
Esquema 47. Síntese de selenoéster 62 a partir de cloreto de benzoíla.	76
Esquema 48. Proposta de reação de epoxidação do selenoéster 54	76
Esquema 49. Proposta de reação de abertura do anel epóxido por adição nucleofílica.	77
Esquema 50. Reação para obtenção de 54 utilizando PhSeZnCl, na ausência de ácido de Lewis.	79

Esquema 51. Reação para obtenção de 54 utilizando PhSeZnCl e ácido de Lewis CAN.....	80
Esquema 52. Reação para obtenção de 54 utilizando PhSeZnCl e ácido de Lewis BF ₃ ·OEt ₂	81
Esquema 53. Reação para obtenção de 54 utilizando (PhSe) ₂ , BF ₃ ·OEt ₂ , em sistema bifásico.....	81
Esquema 54. Reação para obtenção de 54 utilizando (PhSe) ₂ , BF ₃ ·OEt ₂ em solventes orgânicos.....	82
Esquema 55. Reações para obtenção de disseleneto de D-glucal 55	84
Esquema 56. Síntese de selenoéster (56a-h) por meio de aroilselenolato de sódio.....	91
Esquema 57. Síntese de selenoéster (62 , 63b-c e 64b-c) por meio de oxidação de aldeídos.....	92
Esquema 58. Síntese de selenoéster (62 , 63c , 64b-c , 65b , 67 e 67b) a partir de anidridos e disseleneto de difenila.	92
Esquema 59. Síntese de selenoésteres (62 , 63b-d e 64b) por meio de nanopartículas de CuO (a) e por meio de In metálico (b).....	93
Esquema 60. Síntese de selenoésteres (62 , 63b , 63d , 64b , 65b e 66) por meio de zinco metálico.....	94
Esquema 61. Síntese de PhSeZnX, 51 e 52	94
Esquema 62. Síntese de selenoésteres (62-66) a partir de PhSeZnX e cloreto de acila.....	95
Esquema 63. Síntese do complexo (PhSe) ₂ Zn (70) por meio de células eletroquímicas.	96
Esquema 64. Síntese do complexo (PhSe) ₂ Zn (70) por meio de selenol e dietilzinco.....	96
Esquema 65. Síntese de selenetos orgânicos assimétricos 71a-e através da reação do complexo (PhSe) ₂ Zn (70) com haletos orgânicos.	97
Esquema 66. Síntese de éster acrílico de β-organocalcogeno 72 a partir da reação entre (PhSe) ₂ Zn (70) e éster propiólico.	97
Esquema 67. Síntese de selenoéster 62 a partir de (PhSe) ₂ , Zn e cloreto de benzoíla em meio bifásico de HCl 10% e éter etílico.	98
Esquema 68. Mecanismo sugerido para a formação de selenol <i>in situ</i> em sistema bifásico de HCl 10% e éter etílico.	98
Esquema 69. Síntese de selenoésteres 62-69 a partir de (PhSe) ₂ Zn (70) e cloreto de acila em condições verdes de reação.....	99
Esquema 70. Formação de Se-fenilbenzoselenolato (62) e dos subprodutos 62b e 62c quando a reação é realizada sob THF.	104
Esquema 71. Mecanismo proposto para a formação de 62	105
Esquema 72. Mecanismos propostos para as formações de 62b e 62c	106
Esquema 73. Síntese do tosilato da D-xilose a partir do monossacarídeo.	117
Esquema 74. Síntese do tosilato da D-ribose a partir do monossacarídeo. ...	118
Esquema 75. Síntese do tosilato da D-galactose a partir do monossacarídeo.	119

Esquema 76. Síntese de disselenetos de dialquila (18-19).....	120
Esquema 77. Síntese de alquil-seleno-carboidratos (20-25).....	121
Esquema 78. Reação de desproteção dos alquil-seleno-carboidratos (26, 27, 30 e 31).....	124
Esquema 79. Reação de desproteção dos alquil-seleno-carboidratos (28 e 29).	126
Esquema 80. Síntese para obtenção de 34	128
Esquema 81. Síntese para obtenção de 35	128
Esquema 82. Síntese para obtenção de 36	129
Esquema 83. Síntese para obtenção de 37	130
Esquema 84. Síntese para obtenção de 38	131
Esquema 85. Síntese do complexo zinco difenildisseleneto (70).....	132
Esquema 86. Síntese de selenoésteres (62-69) pelos Procedimentos A ou B.	132

Lista de Abreviaturas

ABTS – 2,2'-Azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico)

Ac – Acetila

CCD – Cromatografia em camada delgada

DCE – Dicloroetano

DCM – Diclorometano

DMAP – 4-(Dimetilamino)-piridina

DMF - *N,N*-dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

DPPH – Difenil-2,4,6-trinitro-fenil-hidrazila

FRAP – *Ferric Reducting Antioxidant Power* – Poder Antioxidante Redutor
Férrico

GP – Grupo Protetor

Ph – Fenila

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

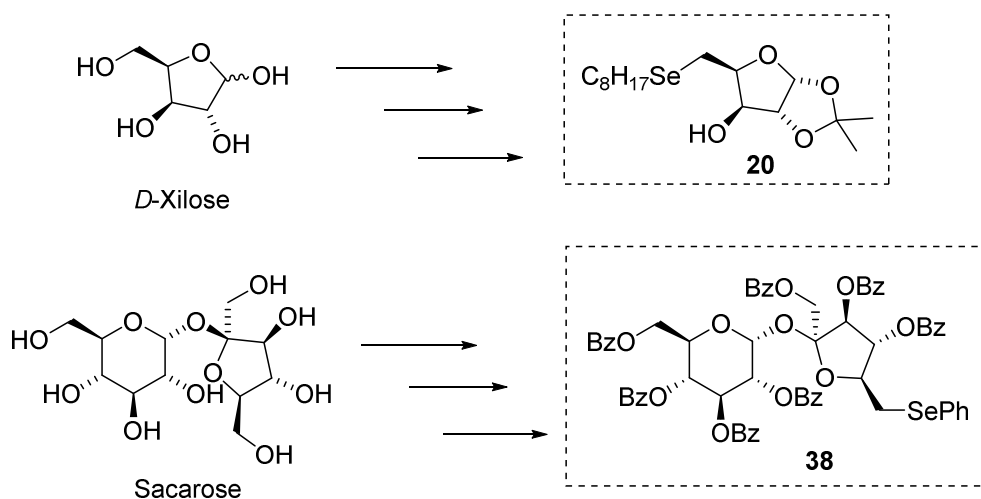
TFA – Ácido Trifluoroacético

THF – Tetraidrofurano

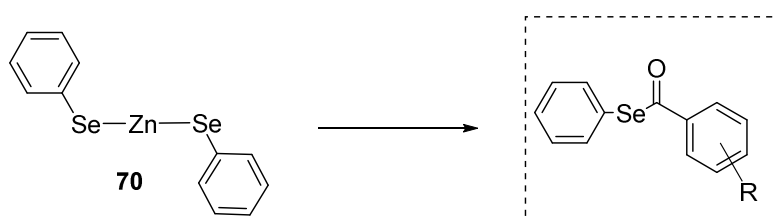
Resumo

Os compostos seleno-carboidratos são intermediários úteis para a síntese de produtos naturais e também para estudos das rotas metabólicas nos seres vivos. Além disso, o átomo de selênio é um elemento traço e está presente nos aminoácidos selenocisteína e selenometionina.

Serão apresentados os resultados obtidos para a síntese de 8 novos compostos do tipo seleno-carboidratos, partindo-se de diferentes monossacarídeos (D-xilose, D-ribose e D-galactose) ou do dissacarídeo sacarose e de disselenetos de dialquila e de difenila para a obtenção dos produtos.



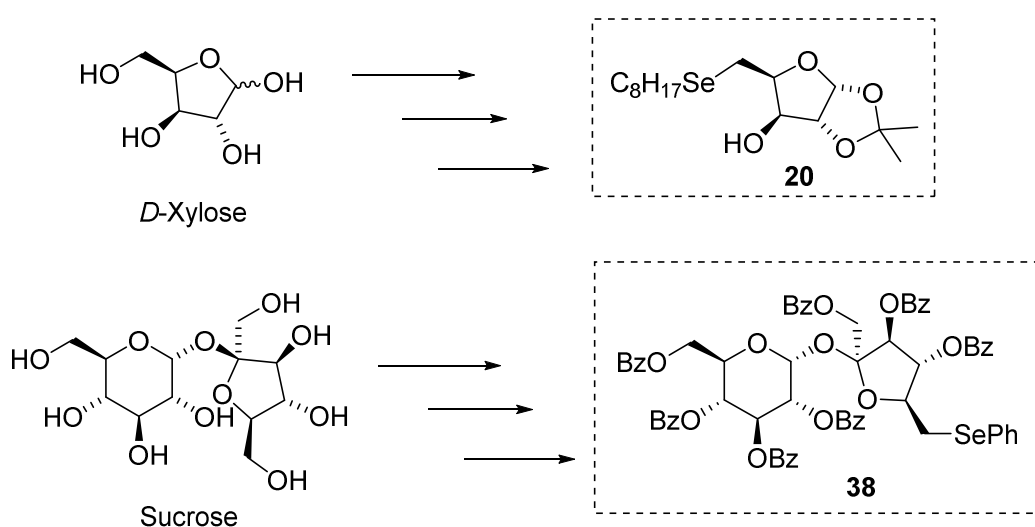
E ainda, serão apresentados os resultados obtidos durante o período de doutorado sanduíche. Nesse período, trabalhou-se na forma de tornar a síntese de compostos organosselênio menos agressiva ambientalmente. Assim, serão apresentados novos métodos para a síntese do complexo difenildisseleneto de zinco e de 8 exemplos de selenoésteres. As sínteses foram realizadas sob condições aquosas ou na ausência de solventes, de forma atômica economicamente, de baixo custo energético e com tempos curtos de reação.



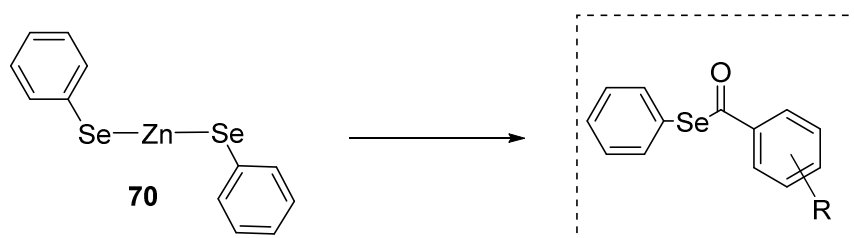
Abstract

The seleno-carbohydrates compounds are useful intermediates for natural products synthesis and for metabolic studies. Furthermore, the selenium atom is a trace element and it is present in the selenocysteine and selenomethionine aminoacids.

This work will present the results for the 8 new selenium-carbohydrates compounds synthesis. The reagents used were the monosaccharides (D-xilose, D-ribose e D-galactose), sucrose, dialkyl diselenides and the diphenyl diselenide.



In addition, this work will present the results obtained during the PhD sandwich period. In this period, the work's objective was to turn the organoseleno compounds synthesis an environmental ecofriendly pathway. Then, it will present the new methods to synthetize the diphenyldiselenide zinc complex and 8 examples of selenoesters. The reactions were realized under water or neat conditions, by atom efficiency, low energy costs and shorter times.



1. Introdução

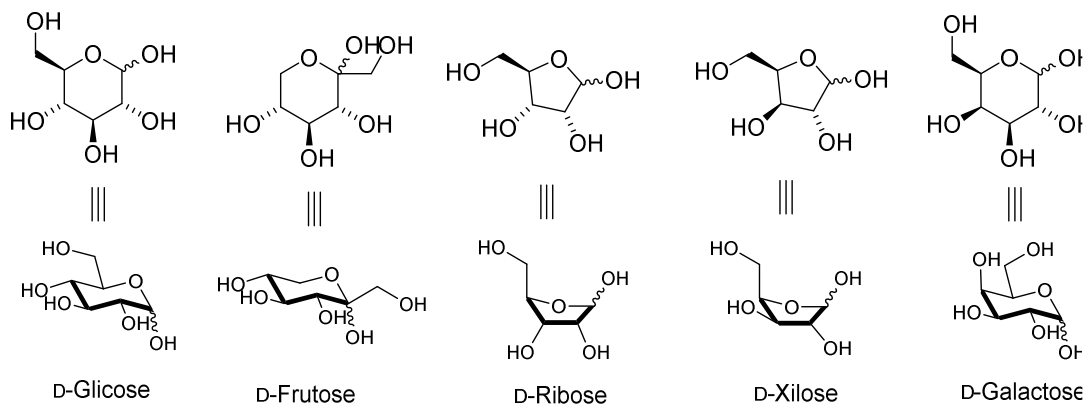
Os carboidratos são uma classe de moléculas encontradas em abundância na biomassa, que por sua vez, é uma fonte renovável de matéria-prima, obtida a partir das plantas e das algas. Os carboidratos são definidos como uma classe de biomoléculas que contém um grupamento aldeído ou cetona em uma cadeia poli-hidroxilada. O estudo dos carboidratos compreende principalmente as áreas de química orgânica, química medicinal, bioquímica e biologia (1).

Essa classe de moléculas é essencial para a vida de todo ecossistema. Os carboidratos mais conhecidos são a glicose, sacarose e a celulose, os quais são classificados como monossacarídeo, dissacarídeo e polissacarídeo, respectivamente. Além desses exemplos citados, temos frutose, ribose, galactose, xilose, lactose, maltose, amido, os quais possuem apenas carbono, oxigênio e hidrogênio em sua estrutura (Figura 1). Há também os derivados naturais de carboidratos que são encontrados nas membranas celulares, nas proteínas e no DNA, por exemplo. Esses derivados possuem outros elementos em sua estrutura, como nitrogênio, fósforo, enxofre. Além disso, os carboidratos podem estar ligados covalentemente a outras moléculas naturais como lipídios (glicolipídios) ou proteínas (glicoproteínas) (1).

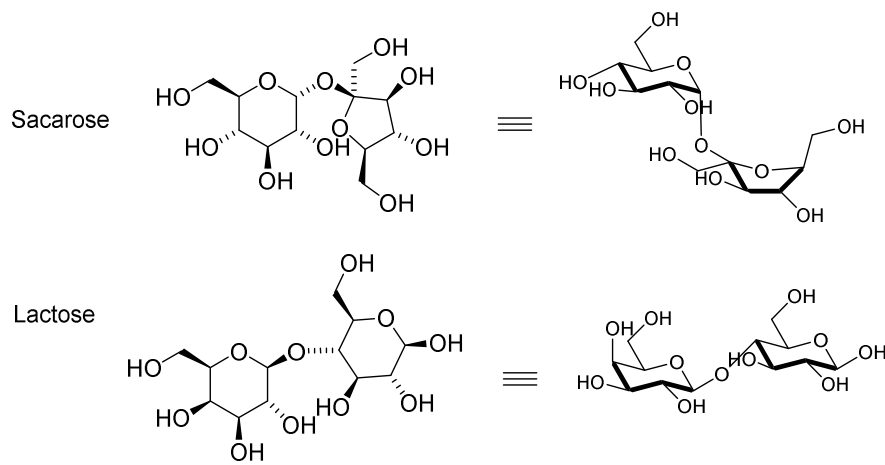
Muitos derivados de carboidratos possuem atividade antibiótica como milbemectina, nogalamina e avermectina, essas moléculas são obtidas por síntese orgânica utilizando a δ -gliconolactona (DGL) como material de partida (Figura 2) (2).

Do ponto de vista farmacológico, podem-se citar outras moléculas, como, por exemplo, aquelas que contêm o elemento químico selênio em sua estrutura. A partir de 1998, apurou-se que os compostos inorgânicos e orgânicos de selênio possuem notável potencial farmacológico, principalmente o composto Ebselen, pois exibiu propriedades neuroprotetoras em estudos sobre a esquizofrenia cerebral (3). Além disso, atualmente, já se sabe que alguns compostos de organoselênio participam de rotas metabólicas em animais e em vegetais, o que possibilita, assim, uma maior compreensão e outros meios de investigação sobre o funcionamento dos organismos vivos (3).

Monossacarídeos



Dissacarídeos



Polissacarídeos

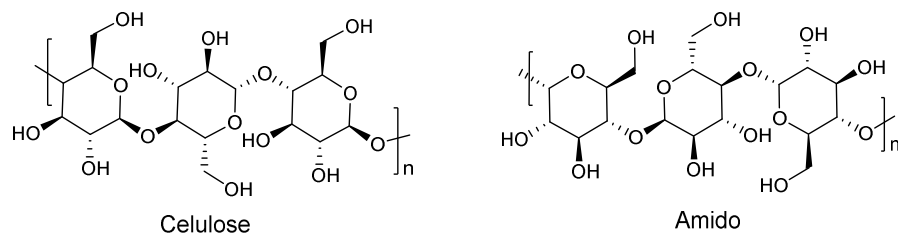


Figura 1. Exemplos de carboidratos.

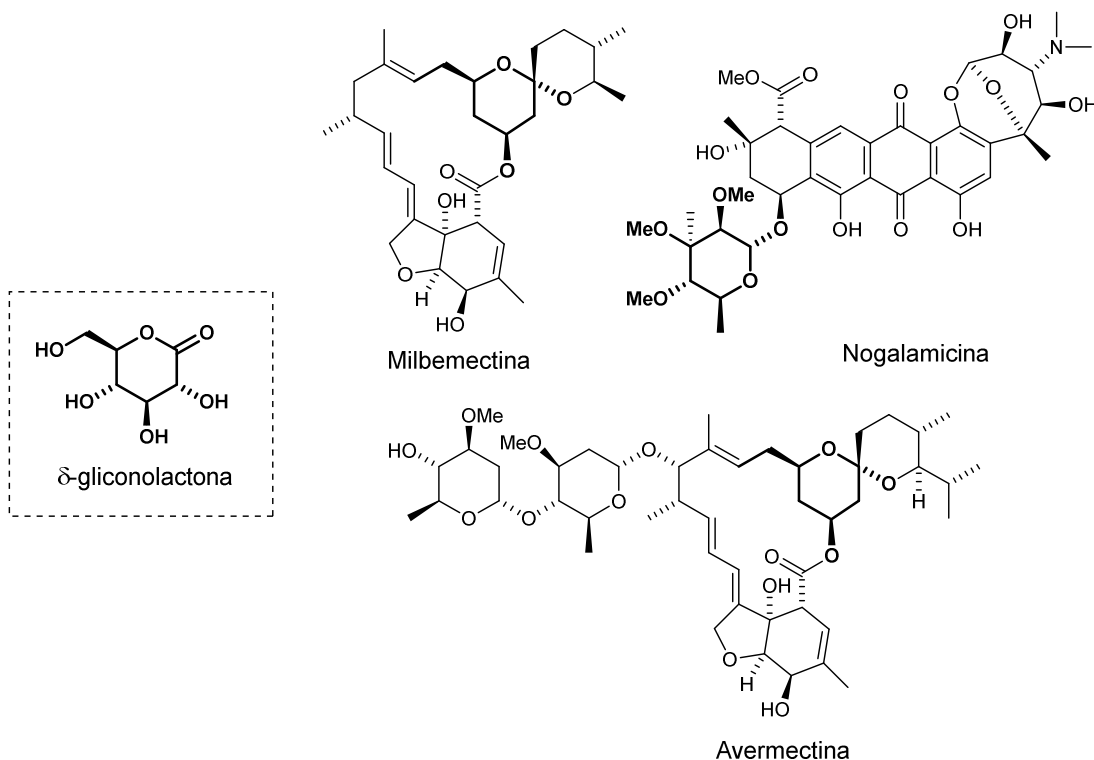


Figura 2. Exemplos de antibióticos naturais derivados de δ -gliconolactona.

No ano de 1972, aconteceu a Conferência de Estocolmo e nesse encontro, as autoridades mundiais discutiram sobre os malefícios e a deteriorização do ecossistema. A partir desse primeiro encontro mundial, o direito ambiental passou a ser reconhecido como um direito constitucional (4).

Vinte anos depois, novamente as autoridades se reuniram em um outro encontro, a ECO-92, na cidade do Rio de Janeiro. Nessa reunião, elaborou-se um documento chamado *Agenda 21*, em que os países se comprometiam a desenvolver métodos sustentáveis para as atividades de exploração de recursos naturais, visando melhorar a qualidade de vida dos seus cidadãos mantendo um meio ambiente seguro (4). Desde a *Agenda 21*, muitas iniciativas foram propostas para que a sociedade buscasse melhorar suas práticas, principalmente nas áreas tecnológicas. A área de Química é uma área que contribui consideravelmente com a produção de poluição, pois muitas substâncias utilizadas são tóxicas ou inflamáveis, além da produção de muitos resíduos (4).

Assim, para minimizar os danos ambientais na prática da química, um novo conceito foi desenvolvido, chamado de Química Verde. Esse conceito

consiste em organizar estratégias que visam desenvolver metodologias ou processos que usem ou gerem uma menor quantidade de materiais tóxicos/inflamáveis. Em consequência, os riscos para prática química seriam minimizados e também tornariam os gastos com tratamento de resíduos menores (5).

Desta forma, a química de carboidratos pode ser considerada como ambientalmente sustentável, pois a grande fonte de matéria-prima é renovável. Além disso, essas moléculas são muito úteis para a síntese orgânica, tornando essa área atrativa para o desenvolvimento de novos fármacos ou de novas ferramentas para estudos biológicos, por exemplo (6).

Devido ao crescente interesse em estudos bioquímicos, a síntese de novos compostos de organosselênio tem-se tornado atrativa, pois se comparada à química dos tiocompostos, ainda há muitos tópicos a serem explorados. Além do mais, atualmente, os compostos de organosselênio já são utilizados em diversos métodos sintéticos ambientalmente favoráveis (7).

2. Objetivos Gerais

Esta pesquisa propõe os seguintes objetivos gerais:

Desenvolver novas metodologias de síntese para obtenção dos novos compostos orgânicos contendo o átomo de selênio do tipo: alquil-seleno-carboidratos, fenil-seleno-sacarose, fenil-selenoglicosídeo 2,3-insaturado e selenoésteres.

2.1. Objetivos específicos:

Os objetivos específicos estão divididos em duas grandes seções: Parte I e Parte II. A Parte I está subdividida em três subseções: Parte I (a), Parte I (b) e Parte I (c). Já a Parte II não contém subdivisões.

2.1.1. Parte I (a): Síntese e caracterização de compostos alquil-seleno-carboidratos (**20-31**):

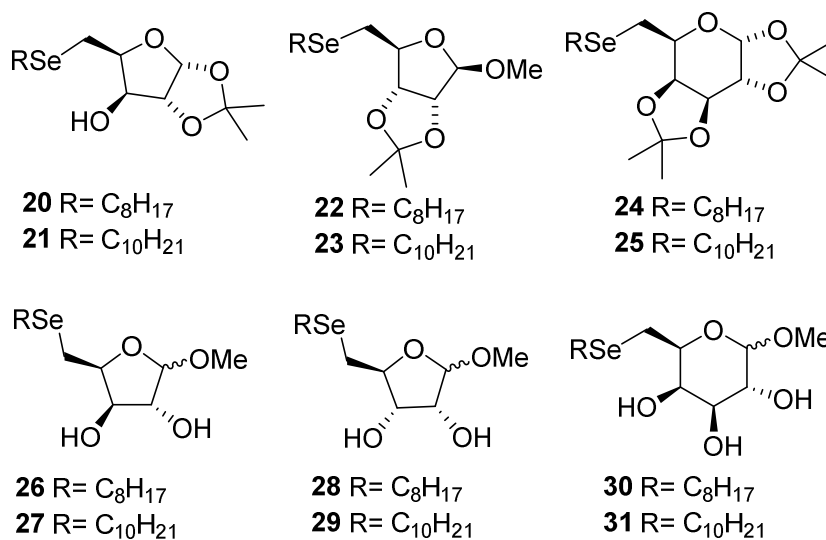


Figura 3. Estrutura dos alquil-seleno-carboidratos investigados (**20-31**).

2.1.2. Parte I (b): Síntese e caracterização do composto fenil-seleno-sacarose (38):

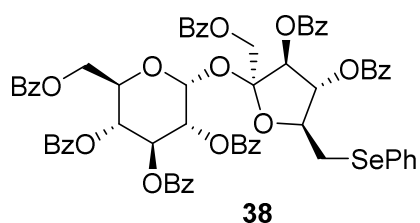


Figura 4. Estrutura do fenil-seleno-sacarose investigado (38).

2.1.3. Parte I (c): Síntese e caracterização do composto fenil-selenoglicosídeo 2,3-insaturado (54):

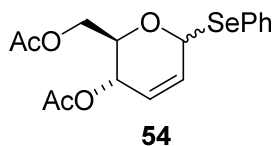
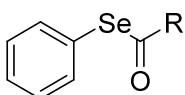


Figura 5. Estrutura do fenil-selenoglicosídeo 2,3-insaturado investigado (54).

2.1.4. Parte II: Síntese e caracterização de compostos selenoésteres (62-69):



R = Ph, *o*-Br-C₆H₅, 3,5-NO₂-C₆H₃, *p*-ⁿBu-C₆H₅,
Bz, tiofenil, CH=CH-C₆H₅, *n*-undecil.

Figura 6. Estrutura geral dos selenoésteres investigados (62-69).

Parte I: Selênio e Carboidratos

3. Revisão da Literatura da Parte I (a)

3.1. Selênio e os Seres vivos

Nos mamíferos, o selênio é um elemento traço e é encontrado em proteínas que contêm os aminoácidos selenocisteína ou selenometionina. Além disso, os mecanismos bioquímicos das rotas metabólicas em que o selênio está inserido ainda não estão bem esclarecidos. Para compreender melhor esses processos, Davis e colaboradores investigaram a síntese do “metabólito de Se hepático A” (*Hepatic Se Metabolite A*) (Figura 7) e a incorporação de selenoglicosídeos em proteínas (8).

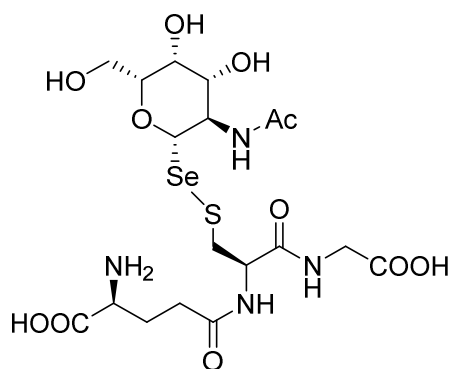


Figura 7. Estrutura molecular de "Metabólito hepático A".

Existem muitos trabalhos na literatura que investigam as propriedades dos compostos orgânicos de selênio que reduzem os danos oxidativos nos tecidos. Graças a esses trabalhos, sabe-se que os compostos organosselênio possuem propriedades anti-hipertensiva, antivirais, antimicrobianas e imunossupressoras (9). Um exemplo de composto com propriedade anti-hipertensiva é o seleneto de (S)-4-hidróxi- α -metil-fenil-2-aminoetil, o qual foi o primeiro composto relatado com essa propriedade (10; 11) (Figura 8). Logo, o entendimento dos processos bioquímicos envolvendo compostos orgânicos de selênio tende a crescer mais, devido ao grande potencial terapêutico que esses compostos podem proporcionar.

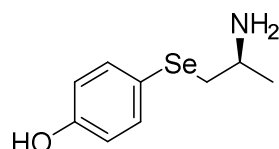
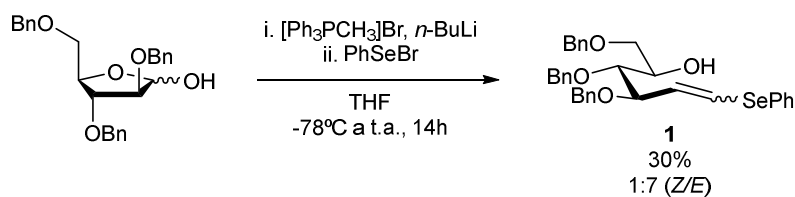


Figura 8. Estrutura molecular do seleneto de (S)-4-hidróxi- α -metil-fenil-2-aminoetil.

3.2. Selênio e Carboidratos

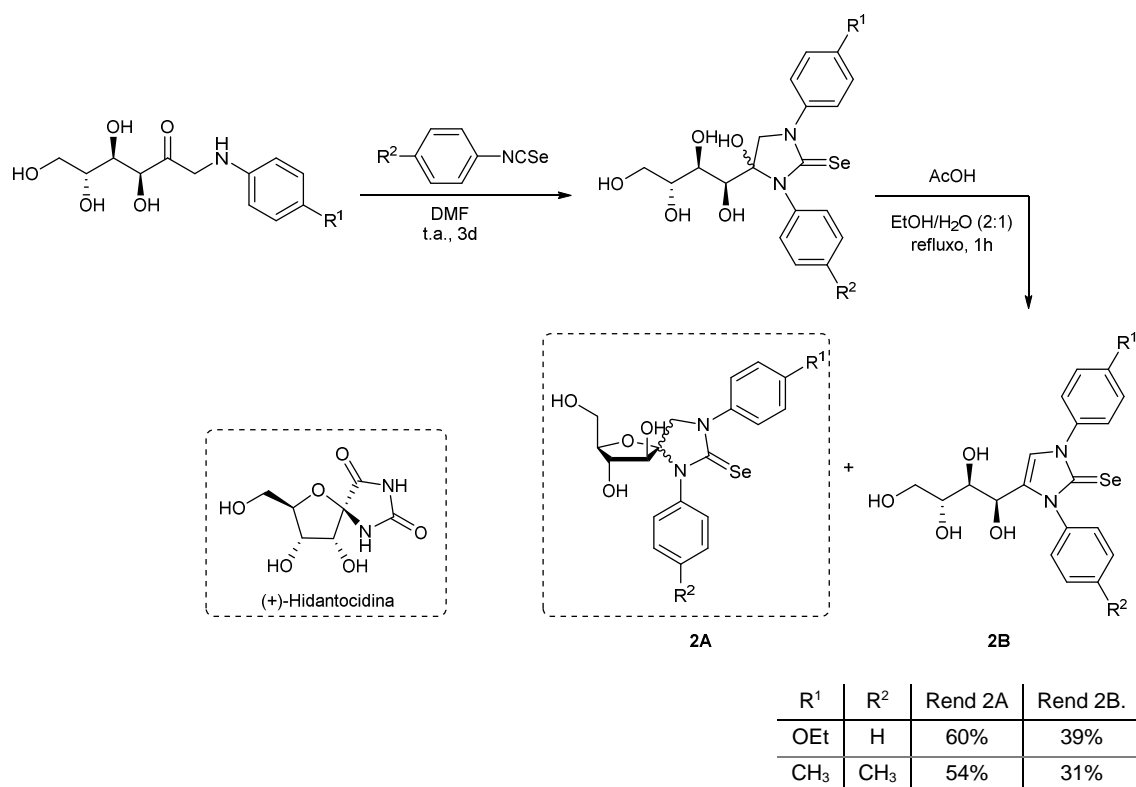
O primeiro artigo que relatou a inserção de um átomo de selênio em um derivado de açúcar foi publicado em 1945 (12) e desde então, muitas linhas de pesquisa que envolvem derivados de seleno-carboidratos foram desenvolvidas. Esses derivados são muito úteis para a síntese de produtos naturais, como alcalóides, antibióticos e esteróides, por exemplo (12). Além disso, são úteis para o entendimento de rotas metabólicas, pois muitos desses derivados são miméticos de enzimas do tipo glicosidase (13).

Castillón e colaboradores (14) relataram a síntese de vinil selenetos derivados dos carboidratos arabinose, ribose e 2-deoxi-ribose, por meio de reações de olefinação do tipo Wittig (Esquema 1). Esses compostos vinílicos foram testados frente a reações de ciclização eletrofílicas. Todavia, as reações de ciclização não obtiveram êxito, pois nenhum produto de ciclização foi obtido.



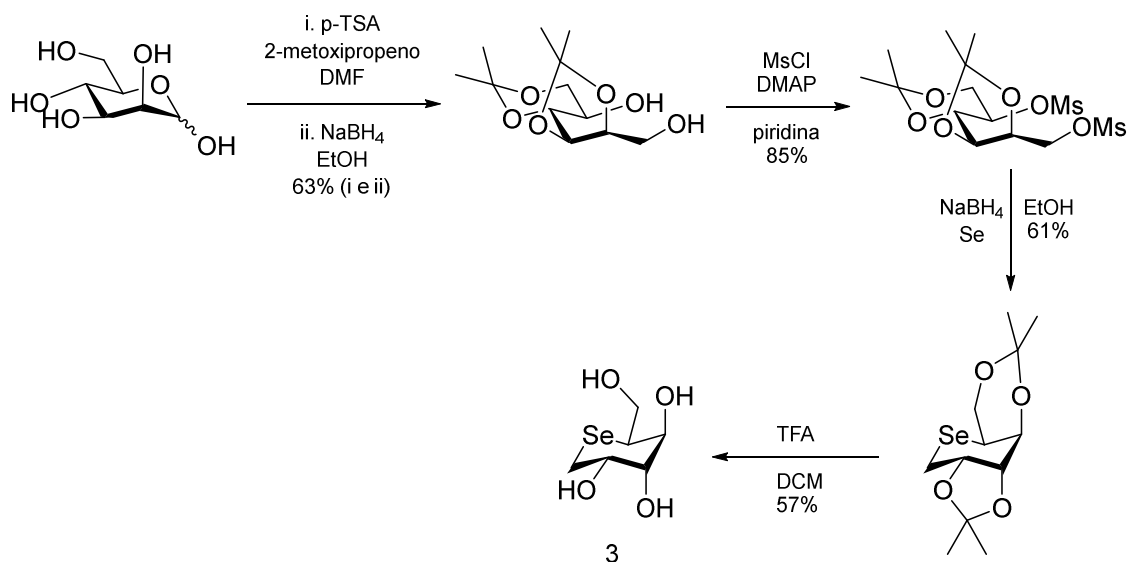
Esquema 1. Síntese de vinil-seleno-carboidrato por meio de reação de olefinação do tipo Wittig.

Fernández-Bolaños e colaboradores (15) propuseram a síntese de compostos espiro imidazólicos derivados de selenoglicosídeos do tipo 2-seleno-1,3-*N*-heterocíclicos (Esquema 2). Esses derivados representam interesse pois a sua estrutura é semelhante à estrutura do produto natural (+)-hidantocidina, a qual atua como regulador do crescimento para plantas e também como um potente herbicida.



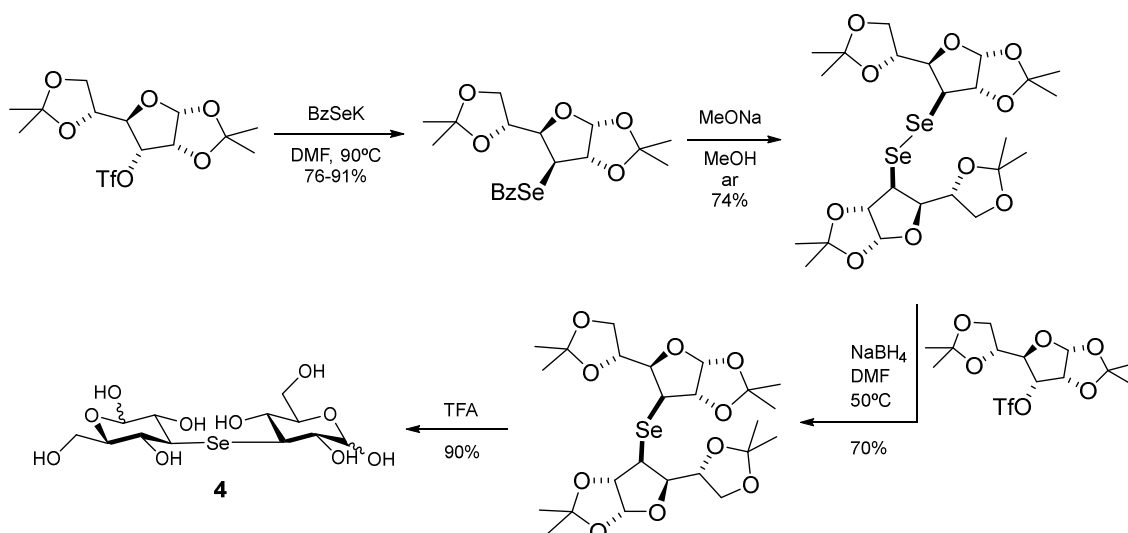
Esquema 2. Síntese de compostos espiro imidazólicos derivados de selenoglicosídeos do tipo 2-seleno-1,3-*N*-heterocíclicos.

Schiesser e colaboradores (13) descreveram um método para a epimerização do grupo hidroxila ligada ao carbono C-5 por meio de uma oxidação seguida de uma redução estereosseletiva para obtenção de selenoderivados de açúcares (Esquema 3). Os compostos obtidos foram testados e obtiveram bons resultados como antioxidante. Os selenoaçúcares evitaram a oxidação dos resíduos metionina das proteínas presentes no plasma humano quando essas foram induzidas a um processo inflamatório provocado por ácido hipoclorídico.



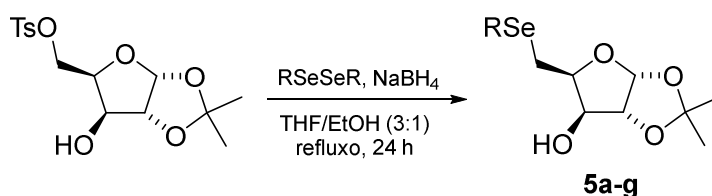
Esquema 3. Síntese de composto derivado de 5-selenopiranosídeo.

Cumpstey e Fournière (16) pesquisaram a síntese de pseudo-dissacarídeos ligados por um átomo de selênio por uma ligação não-glicosídica. Foram obtidos três exemplos de pseudo-dissacarídeos protegidos: glicose(C3-Se-C3)glicose, glicose(C-3-Se-C-6)glicose e glicose(C-3-Se-C-6)manose. Esses selenoéteres foram obtidos por meio de uma redução de disselenetos de carboidratos para selenolatos seguida de uma substituição *in situ* pelo açúcar sulfonato por meio de uma reação S_N2 (Esquema 4). Esse tipo de dissacarídeo é uma ferramenta muito útil para investigação das ligações proteínas-carboidratos, pois, segundo o autor, a presença de um átomo de selênio na estrutura proporciona melhores estudos cristalográficos por difração de raios X.



Esquema 4. Síntese de seleno-pseudo-dissacarídeo glicose(C3-Se-C3)glicose.

Uma metodologia para a síntese de novos compostos seleno-carboidratos foi desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa, sendo utilizada desde 2010. Essa metodologia envolve a reação de um tosionato derivado do monossacarídeo D-xilose com disselenetos orgânicos (17). Um dos focos desse trabalho consiste no estudo da redução da ligação Se-Se de disseleneto orgânico, promovida por boroidreto de sódio, seguida pela adição do tosionato do açúcar para a obtenção de compostos 5-seleno-xilofuranosídeos (**5a-g**) (Esquema 5).



#	R	Rend.
5a	Ph	83%
5b	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	84%
5c	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄	79%
5d	<i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄	84%
5e	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	83%
5f	Bn	72%
5g	<i>n</i> -Bu	88%

Esquema 5. Síntese para obtenção de compostos 5-seleno-xilofuranosídeos (**5a-g**).

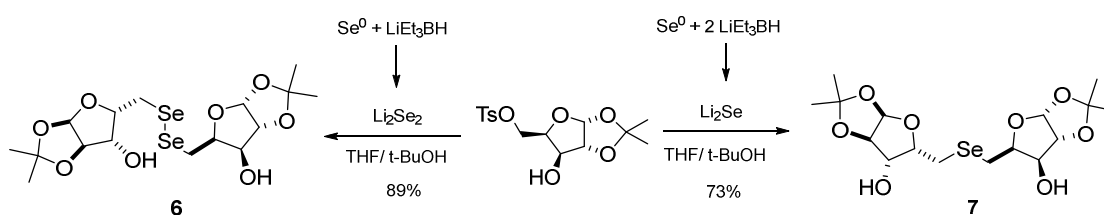
Nesse trabalho (17), incluiu-se a investigação da atividade enzimática do ácido δ -aminolevulínico desidratase (δ -ALA-D) dos produtos alcançados. Os

produtos contendo grupos fenila (**5a**), *p*-clorofenila (**5b**), benzila (**5f**) (Esquema 5) e o disseleneto de glicosídeo (**6**) (Esquema 6) foram testados.

A enzima citoplasmática δ -aminolevulínico desidratase (δ -ALA-D) é uma metaloproteína que catalisa a formação do composto monopirrólico, porfobilinogênio. A reação catalisada pela δ -ALA-D faz parte da rota biossintética dos compostos tetrapirrólicos (corrinas, bilinas, clorofilas e hemes). Para apresentar atividade catalítica máxima, a enzima requer a presença de agentes redutores. A inibição da enzima por compostos de selênio ocorre pela oxidação dos seus grupamentos tiólicos (18).

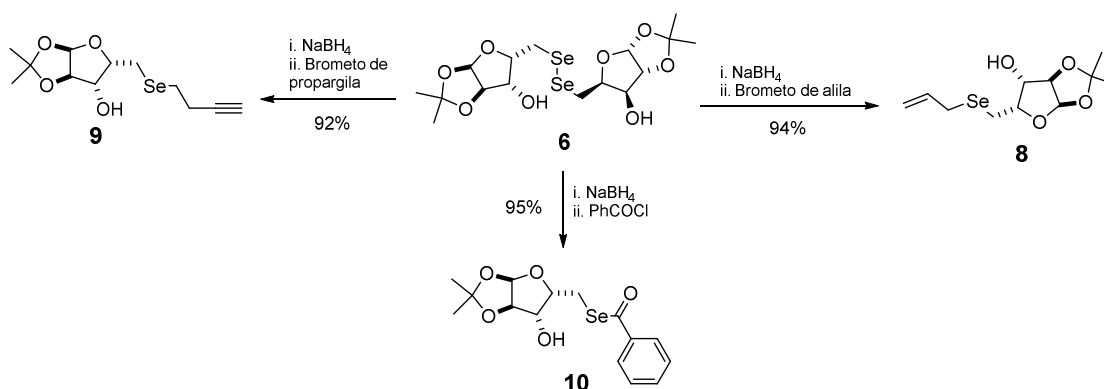
Os testes mostraram que o disseleneto (**6**) reduziu significativamente a atividade enzimática enquanto que o fenil-seleno-*xilofuranosídeo* (**5a**) mostrou o efeito contrário, pois aumentou a atividade de δ -ALA-D. Devido a esse resultado, concluiu-se que fenil-seleno-*xilofuranosídeo* (**5a**) é um agente antioxidante em potencial o que acarreta em novos estudos toxicológicos.

Ao explorar a reação envolvendo disseleneto de dilítio (Li_2Se_2) e seleneto de lítio (Li_2Se) com o mesmo tosionato, dois produtos foram obtidos, o disseleneto (**6**) e o seleneto *xilofuranosídeo* (**7**). Vale ressaltar que esses reagentes de lítio foram preparados a partir de reações com estequiometrias diferentes entre Se e LiEt_3BH (Esquema 6) (17).



Esquema 6. Síntese para obtenção de disseleneto de dixilofuranosídeo (**6**) e de seleneto de xilofuranosídeo (**7**).

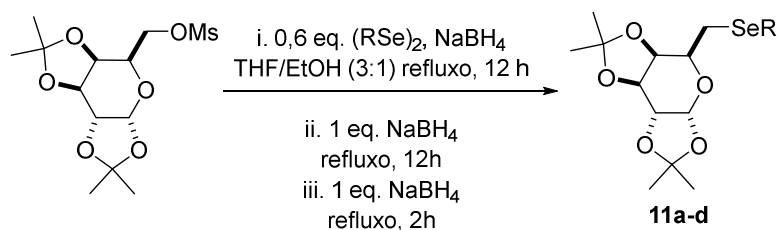
Destaca-se igualmente a ótima utilidade do disseleneto de *xilofuranosídeo* (**6**) para a obtenção de novos selenofuranosídeos funcionalizados. Obtiveram-se ótimos rendimentos ao reagí-lo com brometos de alila (**8**) e de propargila (**9**) e também com cloreto de benzoíla (**10**) (Esquema 7) (17).



Esquema 7. Síntese para obtenção de selenofuranosídeos a partir de brometo de alila (**8**), brometo de propargila (**9**) e cloreto de benzoíla (**10**).

Assim, esse trabalho mostrou-se muito interessante, pois a metodologia alcançou resultados promissores, estendendo-se para outros monossacarídeos. Além disso, há poucos trabalhos na literatura voltados para a inserção do átomo de selênio em uma posição não-glicosídica (19) (20) (21).

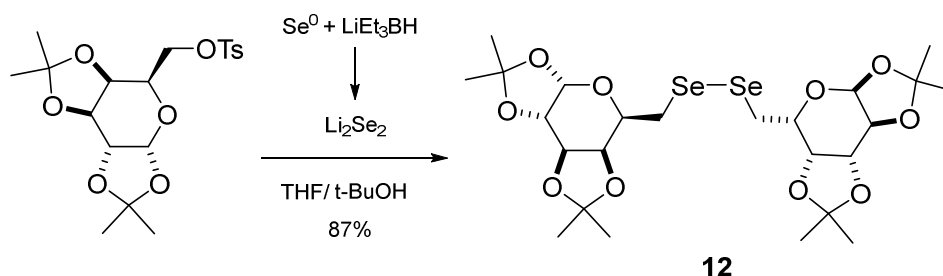
O trabalho seguinte do grupo, focou-se nas reações envolvendo o monossacarídeo, D-galactose (22). Aqui, empregou-se a redução da ligação Se-Se de disselenetos orgânicos com posterior adição do mesilato do açúcar de estudo. Assim, os produtos 6-seleno-*galactopiranosídeos* (**11a-d**) foram sintetizados (Esquema 8). Embora as condições de reação já haviam sido otimizadas para a síntese de 5-seleno-*xilofuranosídeos* (**5a-g**), os rendimentos alcançados para 6-seleno-*galactopiranosídeos* eram inferiores. Após várias tentativas de otimização, concluiu-se que bastava adicionar excessos de boroidreto de sódio a cada 12 horas de reação.



#	R	Rend.
11a	Ph	96%
11b	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	93%
11c	<i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄	91%
11d	Bn	98%

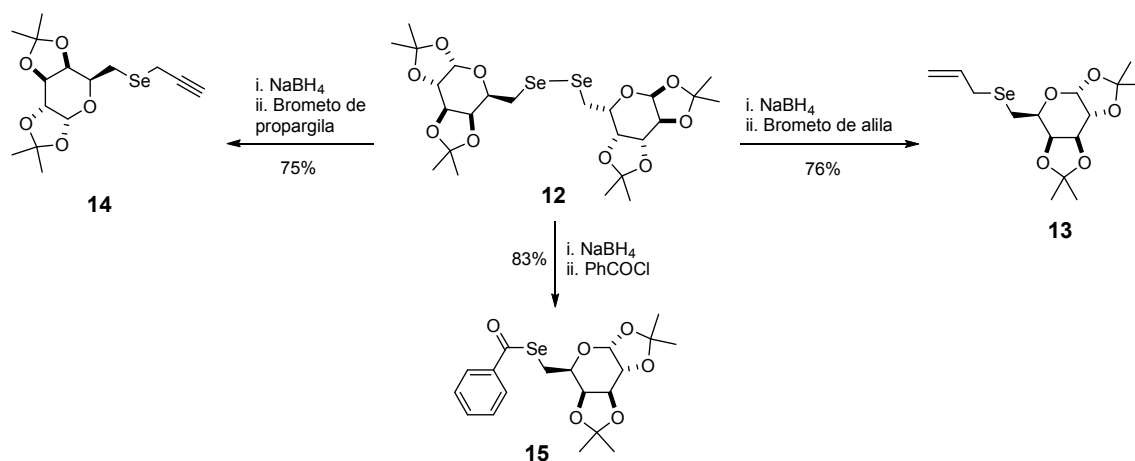
Esquema 8. Síntese para obtenção de compostos 6-selenogalactopiranosídeos (**11a-d**).

O disseleneto de *digalactopiranosídeo* (**12**) foi obtido pela mesma estratégia utilizada para produzir o disseleneto de *dixilofuranosídeo* (**6**). Reagiu-se o tosilato da D-galactose com o disseleneto de dilítio por um período de 24 horas com rendimento de 87% (Esquema 9) (22).



Esquema 9. Síntese para obtenção de disseleneto de *digalactopiranosídeo* (**12**).

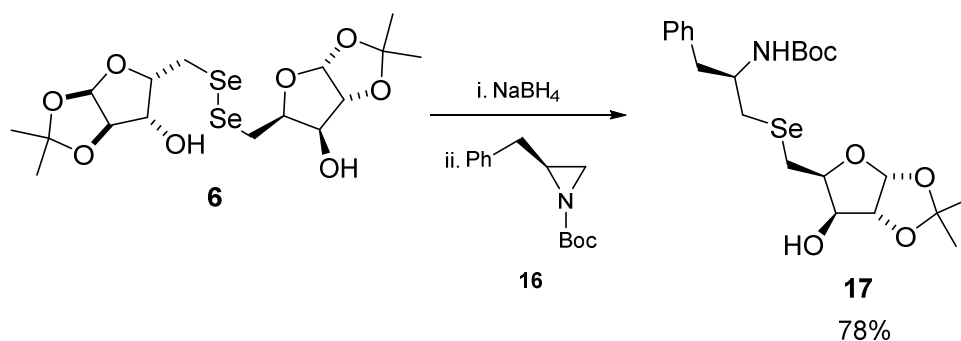
A síntese de novos compostos selenopiranosídeos foi proposta baseando-se em resultados alcançados anteriormente. Então, testou-se a reatividade do disseleneto de *digalactopiranosídeo* (**12**) frente aos brometos de alila (**13**) e de propargila (**14**) (Esquema 10). No entanto, os rendimentos de reação não foram tão significativos quanto aos alcançados com o disseleneto de *dixilofuranosídeo* (**6**) (Esquema 2) (22). Já na reação com cloreto de benzoíla (**15**), o rendimento mostrou-se superior comparado com as reações para os produtos alílicos (**8**) e propargílicos de seleno-*galactopiranosídico* (**9**).



Esquema 10. Síntese para obtenção de selenopiranosídeos a partir de brometo de propargila (**14**), brometo de alila (**13**) e cloreto de benzoíla (**15**).

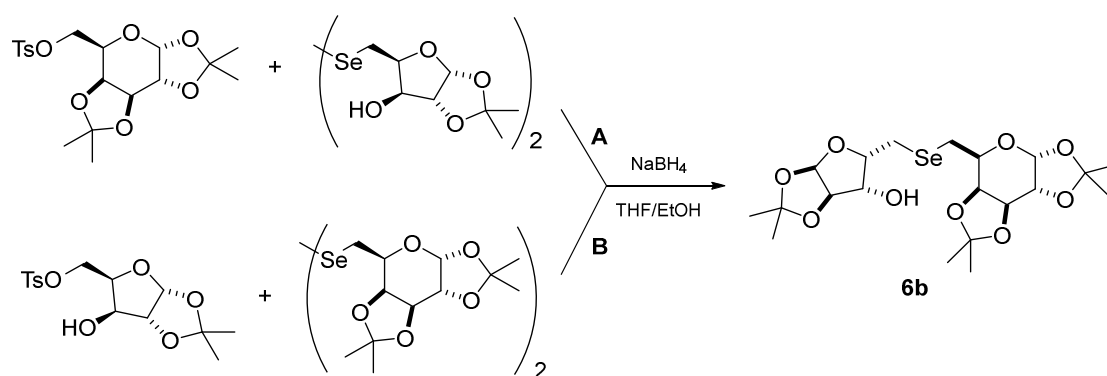
Portanto, ainda há muitas possibilidades para a ampliação dessa metodologia. Pode-se estender para a aplicação para outros monossacarídeos, ou disselenetos orgânicos, a fim de sintetizar novos exemplos de compostos glicoconjugados (23).

Em vista disso, aplicou-se a metodologia para a síntese de novos glicoconjugados, partindo-se de disselenetos de derivados de açúcares e aziridinas oriundas de aminoácidos comerciais para a produção de novos seleno-glicoconjugados (**17**). A reação utilizando o disseleneto do açúcar (**6**) como nucleófilo e a aziridina como eletrófilo (**16**), mostrou-se promissora (Esquema 11) (23). O ataque do nucleófilo ocorre no carbono menos impedido do anel aziridínico por um mecanismo S_N2 .



Esquema 11. Síntese de ((*S*)-2-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-fenilpropil)-5-deoxi-1,2-*O*-isopropilideno-5-seleno- α -xilofuranosídeo (**17**), a partir do disseleneto de dixilofuranosídeo (**6**).

Outro ponto positivo do trabalho (23) foi a exploração da metodologia para produzir pseudodissacarídeos ligados por um átomo de selênio. Utilizou-se disselenetos de monossacarídeos, cujas ligações Se-Se foram reduzidas para que reagissem com os tosilatos também derivados de monossacarídeos. Neste caso, o pseudodissacarídeo em questão foi planejado para que fossem obtidos disselenetos não simétricos. Ou seja, as reações foram projetadas para que houvesse a permuta entre os derivados de açúcar do disseleneto e do tosilato (Esquema 12 – Caminho A ou B) (23).



Esquema 12. Método proposto para obtenção de pseudodissacarídeo.

Essa metodologia versátil possibilitou a síntese de um conjunto de selenoglicoconjugados e de pseudodissacarídeos ligados por um átomo de selênio. Desta forma, muitas outras possibilidades podem ser exploradas visando moléculas com potencial atividade biológica.

3.3. Carboidratos e Cadeias Alquílicas

Compostos do tipo alquil-glicosídeos costumam ser classificados como surfactantes não-iônicos, pois possuem uma cabeça hidrofílica e uma cauda hidrofóbica (24) (Figura 9).

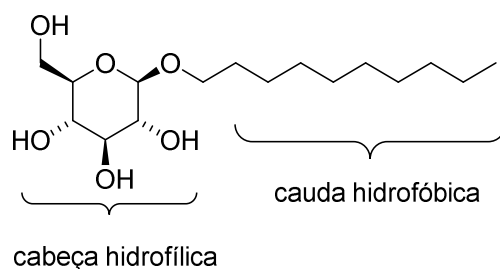


Figura 9. Estrutura molecular de *n*-decil- β -glicopiranosídeo.

Surfactantes, sejam de quaisquer estruturas químicas, são utilizados para o estudo de proteínas, pois solubilizam a membrana lipoproteica devido a interações entre a longa cadeia alifática e as estruturas lipossômicas. Com o aumento da concentração do surfactante, formam-se micelas, as quais são necessárias para englobar as proteínas presentes na solução, formando assim, o complexo proteína-detergente (CPD). Essas micelas não devem interagir quimicamente com as proteínas para que não ocorra a sua desnaturação. Para isso, muitos parâmetros físico-químicos dos surfactantes são estudados, como, por exemplo, a concentração crítica de solubilização (CCS) e a concentração micelar crítica (CMC). Essa estratégia de formar o CPD permitiu a elucidação das estruturas químicas de proteínas através de análises de espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) e por cristalografia de raios X do complexo formado (25) (26).

O trabalho iniciado nos anos 70 por Baron e Thompson (27) mostrou que o surfactante *n*-octil- β -D-glicopiranosídeo (Figura 10) possui satisfatória capacidade de dissolver proteínas presentes na membrana externa da bactéria *Streptococcus faecalis*. Esse surfactante resultou em bons resultados para a extração das enzimas ATPase e NADH deidrogenase sem provocar a desnaturação das mesmas.

O trabalho de Ferguson-Miller (28) investigou o uso de outros detergentes do tipo alquil-glicosídeo para estudar os efeitos cinéticos e físicos da enzima citocromo *c* oxidase. Os surfactantes testados no estudo para a solubilização da enzima foram *n*-octil- β -D-glicopiranosídeo, *n*-octil- β -D-lactopiranosídeo, *n*-dodecil- β -D-lactopiranosídeo, *n*-dodecil- β -D-cellobiopiranosídeo e *n*-dodecil- α -D-maltopiranosídeo (Figura 4).

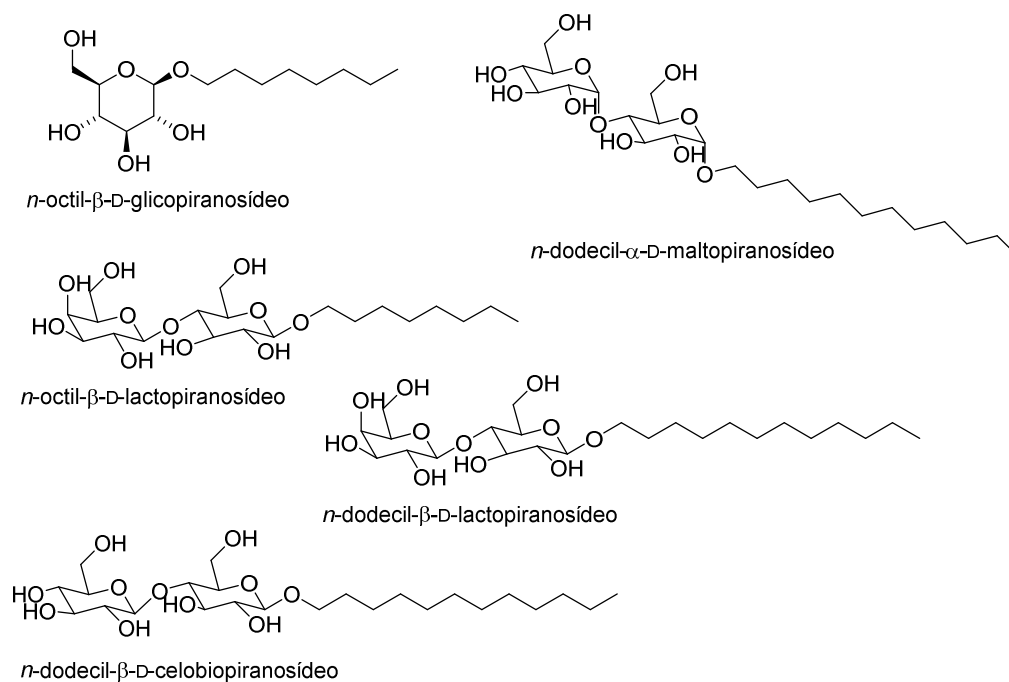


Figura 10. Exemplos de alquil-glicosídeos pesquisados por Ferguson-Miller.

Os melhores resultados foram obtidos quando os surfactantes *n*-octil-β-D-*glicopiranosídeo* e *n*-dodecil-α-D-*maltopiranosídeo* foram utilizados. Dentre esses dois citados, o último possibilitou um estudo mais aproximado da enzima no seu estado fisiológico. A conclusão obtida por Ferguson-Miller ainda é válida atualmente. Embora *n*-octil-β-D-*glicopiranosídeo* seja levemente agressivo para as proteínas, esse detergente possui ótimos desempenhos para a cristalização das mesmas. Além disso, está comprovado que *n*-dodecil-α-D-*maltopiranosídeo* é um ótimo surfactante, pois mantém a funcionalidade da proteína em solução (26).

Esses trabalhos pioneiros influenciaram o desenvolvimento de novas linhas de pesquisa, devido às amplas propriedades surfactantes dos alquil-glicosídeos. Associado à formação de micelas, muitos trabalhos exploram essa característica para o desenvolvimento de carreadores de fármacos (29) (30) (31). Devido às interações intermoleculares existentes entre proteínas e detergentes, outras pesquisas baseiam-se nesse conceito para estudar o reconhecimento molecular de carboidratos em sistemas biológicos (32) (33) (34). E por solubilizar membranas lipoproteicas, outras pesquisas exploram os alquil-glicosídeos para estudar suas atividades antimicrobianas (35) (36).

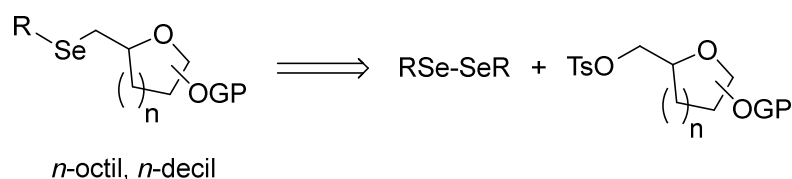
4. Discussão dos Resultados: Alquil-seleno-carboidratos

4.1. Objetivos Específicos

Objetiva-se utilizar os métodos já desenvolvidos pelo grupo e por outros pesquisadores, para a síntese de novos compostos organosselênio do tipo alquil-seleno-carboidratos. Pretende-se utilizar tosilatos de monossacarídeos e dialquildisselenetos como nucleófilos em reações de substituição nucleofílica.

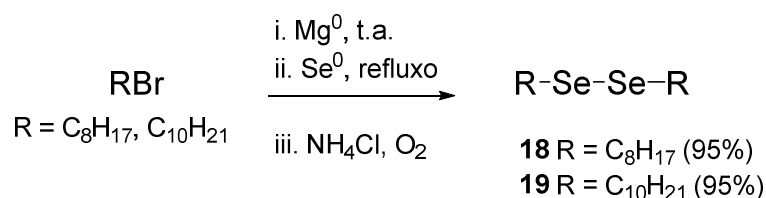
4.2. Discussão dos Resultados

A preparação dos alquil-seleno-carboidratos iniciou-se com duas frentes de trabalho: a obtenção dos disselenetos de dialquila e dos monossarídeos protegidos contendo um grupo de saída em posição específica baseado na metodologia já estabelecida pelo nosso grupo de pesquisa (Esquema 13).



Esquema 13. Retrossíntese para obtenção de alquil-seleno-carboidratos.

Os disselenetos de dialquila foram obtidos pela reação de Grignard. Partiu-se de 1-bromo-octano para obtenção de disseleneto de dioctila (**18**) e 1-bromo-decano para disseleneto de didecila (**19**) (Esquema 14). Os rendimentos de reação superaram os 95% para ambos os produtos.



Esquema 14. Síntese dos disselenetos (**18** e **19**) por reação de Grignard.

Os açúcares, D-xilose, D-galactose e D-ribose foram previamente protegidos de modo a que a síntese almejada ocorresse em uma posição específica. Assim, as proteções foram conduzidas para que o grupo hidroxila (OH) da posição 5, ou 6 para D-galactose, permanecesse livre para as reações seguintes (Figura 11).

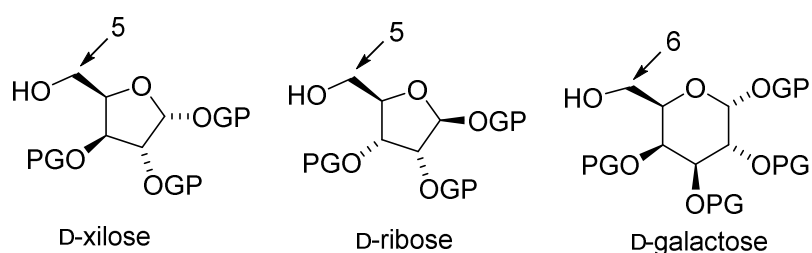
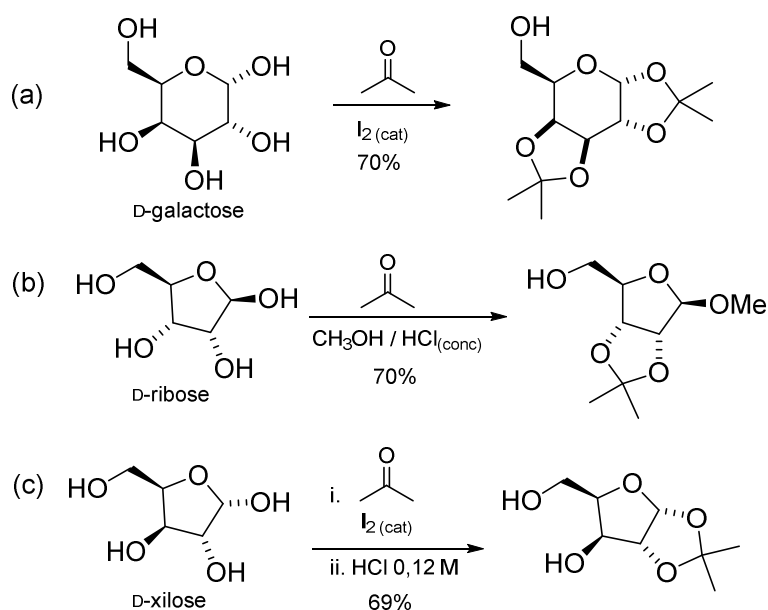


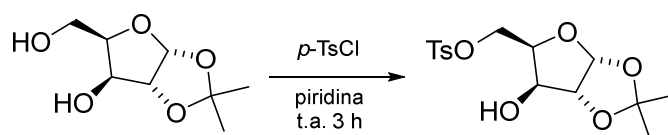
Figura 11. Posições estratégicas para inserção de Grupos Protetores (GP) nos monossacarídeos em estudo.

Uma única reação é necessária para proteger as hidroxilas indesejadas dos açúcares D-galactose e D-ribose com grupos protetores acetal e metóxi com rendimento de 70% (23) (Esquema 15 (a, b)). Como para D-xilose, a reação não é seletiva e todas as hidroxilas são protegidas com acetais. Logo, além da reação de proteção, é preciso uma reação de hidrólise seletiva e o rendimento global, das duas etapas, é de 69% (17) (Esquema 15 (c)).



Esquema 15. Reações de inserção de grupos protetores acetal nos monossacarídeos em estudo.

Com a proteção dos glicosídeos concluída, a próxima etapa foi adicionar à posição 5, ou 6, um bom grupo abandonador. Desta forma, optou-se pelo grupo abandonador *p*-toluenossulfonila, por ser mais estável que metanossulfonila, e também pela sua fácil manipulação, pois é um sólido. A reação deve ser conduzida sob condições anidras e temperatura ambiente, contendo uma solução do glicosídeo em piridina com posterior adição de cloreto de *p*-toluenossulfonila a 0 °C (Esquema 16). A reação se completa em um período curto, de 3 horas para *xilo* e *ribopiranosídeo*, e 24 horas para *galactofuranosídeo*, conforme acompanhamento da reação por CCD. Esse comportamento é esperado, uma vez que a hidroxila na posição 6 no *galactofuranosídeo* é estericamente mais impedida devido a seus grupos protetores, cujo fato não é observado na hidroxila da posição 5 do *xilo* e do *ribopiranosídeo*.

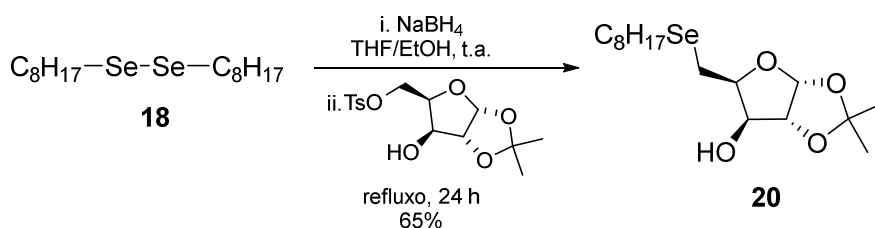


Esquema 16. Reação de tosilção a partir de D-xilose protegida.

Em seguida, partiu-se para a reação-chave desse trabalho. Esta se baseia na quebra redutiva da ligação Se-Se dos dialquildisselenetos para que haja a formação do nucleófilo alquilselenol *in situ* seguida de adição aos tosilatos dos açúcares. Somente quando há formação de alquilselenolato podemos afirmar que a reação desejada ocorra para obtenção dos produtos requeridos. Do contrário, nenhuma reação é observada se adicionarmos o tosilato a uma solução contendo apenas dialquildisseleneto. Desta forma, deve-se seguir a reação sob um sistema fortemente isolado de atmosfera inerte, perecendo de constante observação, pois o selenolato é facilmente oxidado a disseleneto.

A formação do selenolato é promovida pela adição de boroidreto de sódio a uma solução de THF/etanol (3:1) contendo o dialquildisseleneto a temperatura ambiente. Essa reação é facilmente acompanhada pela mudança de cor da solução, que passa de amarelo (cor do disseleneto) para incolor, e também pela evolução de gás hidrogênio. Quando a solução torna-se incolor, aguarda-se 10 minutos para que haja total conversão de selenolato. Após esses minutos transcorridos, adiciona-se o tosilato do açúcar à solução e a temperatura do

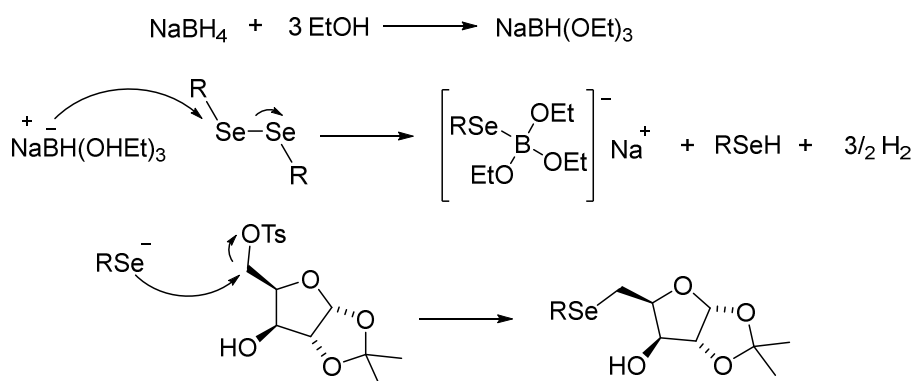
sistema é elevada a temperatura de refluxo por um período de 24 horas (Esquema 17).



Esquema 17. Síntese de *n*-octil-seleno-xilofuranosídeo (**20**).

Os produtos propostos do tipo alquil-seleno-carboidratos foram alcançados com sucesso embora com rendimentos modestos, de 66 a 50% (Tabela 1). Quando as sínteses envolvem *galactofuranosídeo*, o impedimento estérico de seus grupos protetores dificulta a reação. Portanto, necessita-se de um período mais longo de reação, de 72 horas. Além disso, são necessárias adições extras de agente redutor durante esse período da mesma forma que é descrito para a síntese dos compostos 6-seleno-*galactopiranosídeos* (**22**).

O mecanismo para a formação dos alquil-seleno-carboidratos é proposto no Esquema 18. Primeiramente, há a reação entre o NaBH₄ e o etanol para a formação *in situ* do composto NaBH(OEt)₃. Em seguida, esse intermediário ataca o disseleneto de dialquila reduzindo a ligação Se-Se assim, formando o intermediário Na[B(OEt)₃Rse], RSeH e hidrogênio gasoso. Por fim, há o ataque nucleofílico por S_N2 do selenolato ao carbono (C-5) do tosilato do açúcar, para a formação dos produtos alquil-seleno-carboidratos.



Esquema 18. Mecanismo proposto para a formação de alquil-seleno-glicocarboidrato.

Tabela 1. Rendimentos para a síntese dos alquil-selênio-carboidratos (**20-25**).

Tosilato	n	Produto	#	Tempo	Rendimento
	1		20	24 h	65 %
	1		21	24 h	53 %
	1		22	24 h	66 %
	1		23	24 h	60 %
	2		24	72 h	51 %
	2		25	72 h	50 %

Para a caracterização das estruturas das moléculas alcançadas, realizaram-se análises de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e de Carbono-13 (RMN ^{13}C). Nesta seção, serão apresentados os espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto *n*-octil-seleno-xilofuranosídeo (**20**) e a atribuição dos sinais obtidos nesses espectros serão discutidos para a confirmação da estrutura da molécula **20**. Todas as análises de RMN dos compostos sintetizados encontram-se na seção “*Espectros*” desta Tese.

No espectro de RMN ^1H (Figura 12), observa-se em 5,93 ppm um sinal de dupletto, com J de 3,7 Hz, é referente ao hidrogênio ligado ao carbono C-13. Na curta região compreendida entre 4,58 e 4,22 ppm, há três sinais distintos e cada um deles possui integral relativa de 1 hidrogênio com. Em 4,53 ppm, um sinal de dupletto, com J de 3,7 Hz, referente ao hidrogênio ligado ao carbono C-12. Em 4,34 há um dupletto de dupletto de dupletto com J^1 de 9,0 Hz, J^2 de 5,3 Hz e J^3 de 2,5 Hz e corresponde ao hidrogênio de C-10. Em 4,28 ppm, há um dupletto de dupletto com J^1 de 5,3 Hz e J^2 de 2,5 Hz, referentes ao hidrogênio de C-11.

O sinal em 2,82 ppm é um dupletto de quarteto com J^1 de 12,0 Hz e J^2 de 7,3 Hz correspondendo aos dois hidrogênios ligados ao C-9. Essa divergência em as constantes de acoplamento (J) ocorre porque a vizinhança é um centro quiral, C-10, do anel xilofuranosídeo, o que confere aos mesmos a característica de serem diastereotópicos, portanto, magneticamente não equivalentes. Na região entre 2,69 – 2,60 ppm há o sinal de multipletto, que se refere aos dois hidrogênios ligados a C-8.

Na região entre 1,72 a 1,62 ppm, há um sinal de multipletto referente aos dois hidrogênios de C-7. Os próximos sinais, em 1,50, 1,30, 1,26 e 0,87 ppm, são correspondentes aos hidrogênios dos grupos protetores acetais e aos hidrogênios restantes da cadeia alquílica. Em 1,50 ppm, há um singletto com integral relativa de 3 hidrogênios, cujo sinal é atribuído aos hidrogênios do protetor acetal, C-15 (ou C-16, pois com essa análise bidimensional não é possível distinguir os sinais das metilas do acetal). Os sinais na região de 1,43 a 1,27 ppm estão sobrepostos, porém, pode-se atribuí-los com facilidade. O singletto em 1,30 corresponde aos 3 hidrogênios do grupo acetal C-16 (ou C-15) e o outro sinal, mais alargado, correspondente aos 12 hidrogênios ligados aos carbonos C-2 a C-6, por isso, a integral relativa possui um valor relativo de 10 H. O último sinal, um tripletto em 0,87 ppm, é atribuído aos hidrogênios ligados ao carbono C-1, o mais externo da cadeia alquílica, com integral relativa de 3 H.

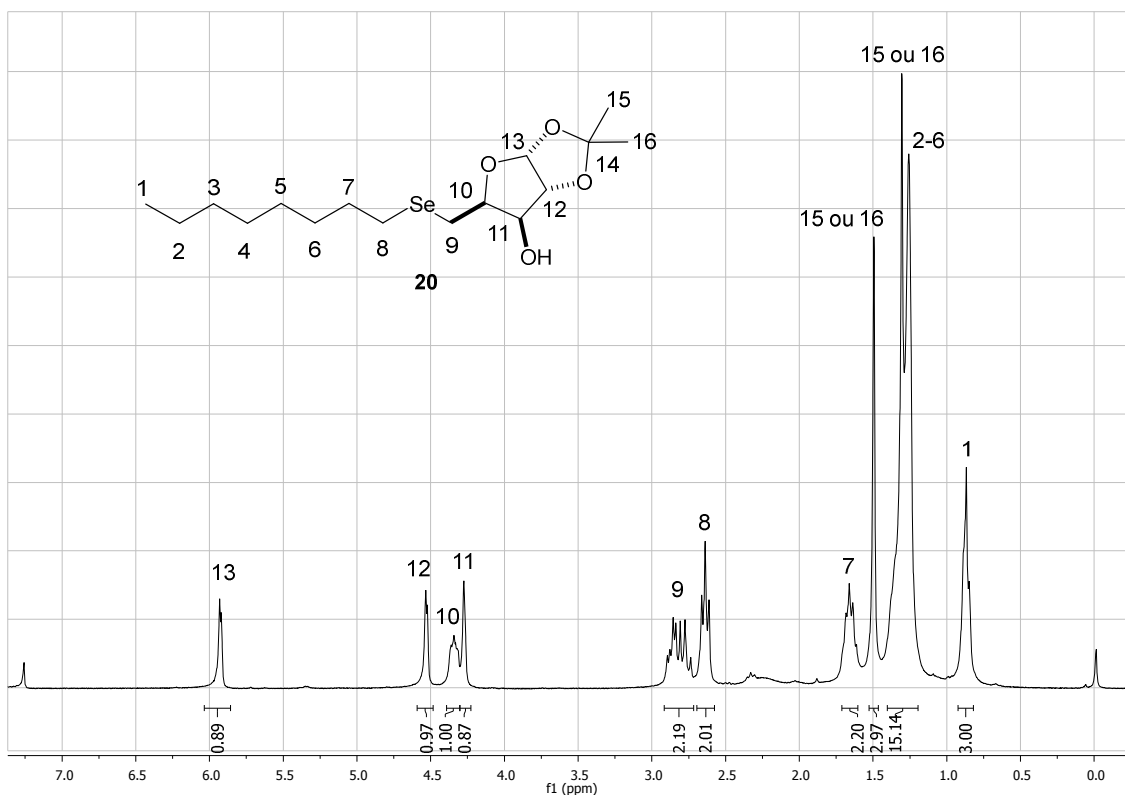


Figura 12. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) para **20**.

A correta atribuição dos sinais correspondentes aos hidrogênios de C-11, C-10, C-9, C-8 e C-7 pode ser feita pela análise do espectro COSY ¹H-¹H para o composto **20** (Figura 13). Pode-se averiguar os sinais relativos aos acoplamentos existentes entre os átomos de hidrogênios da molécula. O sinal para os hidrogênios em C-10 (4,34 ppm) possui acoplamento com o sinal correspondente aos hidrogênios de C-9 (2,82 ppm). Pode-se também, averiguar o acoplamento existente entre os hidrogênios em C-8 (2,69 – 2,60 ppm) com os hidrogênios em C-7 (1,72 – 1,62 ppm).

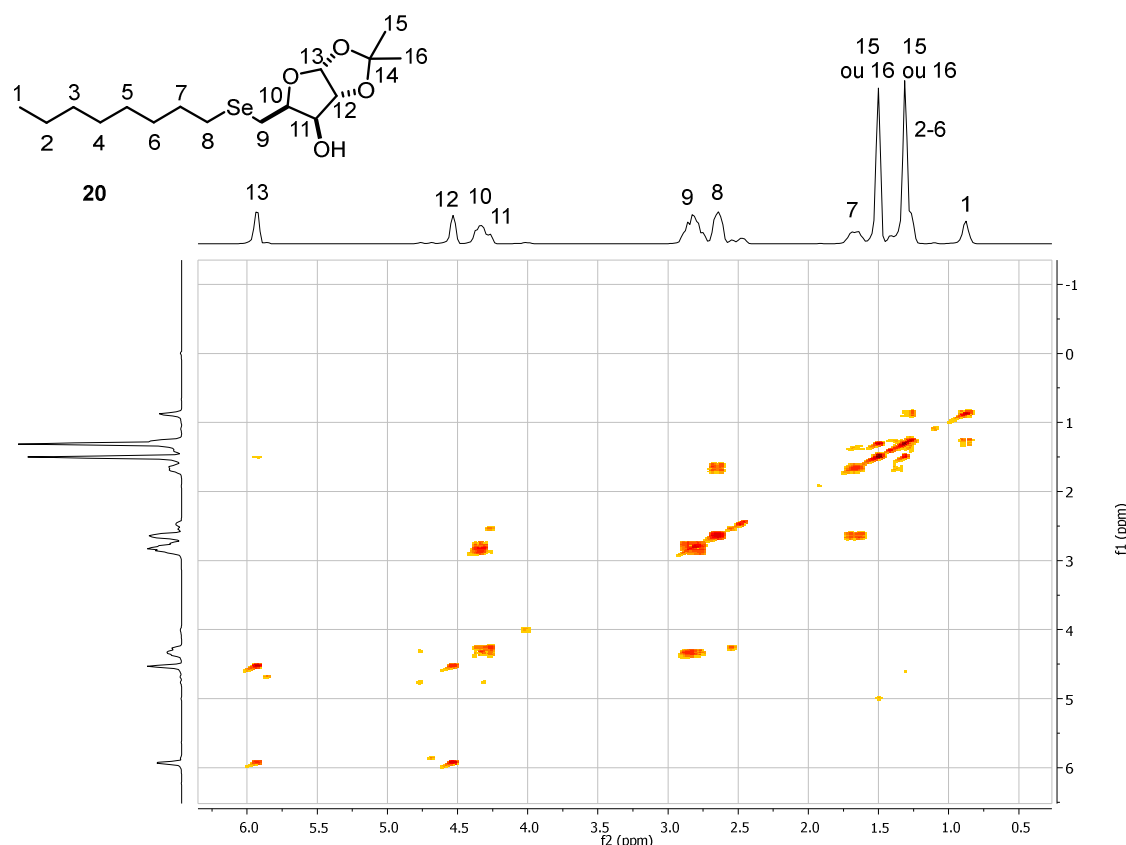


Figura 13. Espectro COSY ^1H - ^1H (300 MHz, CDCl_3) para **20**.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 14), por sua vez, observa-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula, totalizando 16 sinais, conforme o esperado.

O carbono quartenário do acetal, C-14 encontra-se em um deslocamento de 111,6 ppm. Os carbonos referente ao anel *xilofuranosídeo* estão localizados na região espectral abrangida entre 104,8-75,1 ppm, que corresponde a C-13, C-12, C-10, C-11, nesta ordem. Na região entre 31,8 até 14,0, estão os sinais referentes aos carbonos da cadeia alquílica e das metilas ligadas ao carbono quaternário do acetal. No intervalo de 31,8-29,0 ppm, os sinais correspondem aos carbonos C-3, C-7, C-6, C-4, C-5, respectivamente. Os sinais para C-4 e C-5 estão muito próximos, em 29,1 e 29,0 ppm. Os carbonos dos grupos metila são quimicamente não equivalentes, por isso os sinais estão em 26,7 e 26,1 ppm. Em 25,0 ppm está o carbono metileno C-9, ligado ao átomo de selênio e o glicosídeo já em 20,0 ppm, o metileno vizinho ao selênio pertencente à cadeia alquílica (C-8), isso pode ser determinado pela evidência de picos satélites na linha de base do espectro. Esses picos satélites ocorrem porque há o

acoplamento spin-spin entre ^{13}C com ^{77}Se , quando estão diretamente ligados um ao outro (37). Por fim, em 22,6 e em 14,0 ppm são os sinais referentes aos carbonos C-2 e C-1, respectivamente.

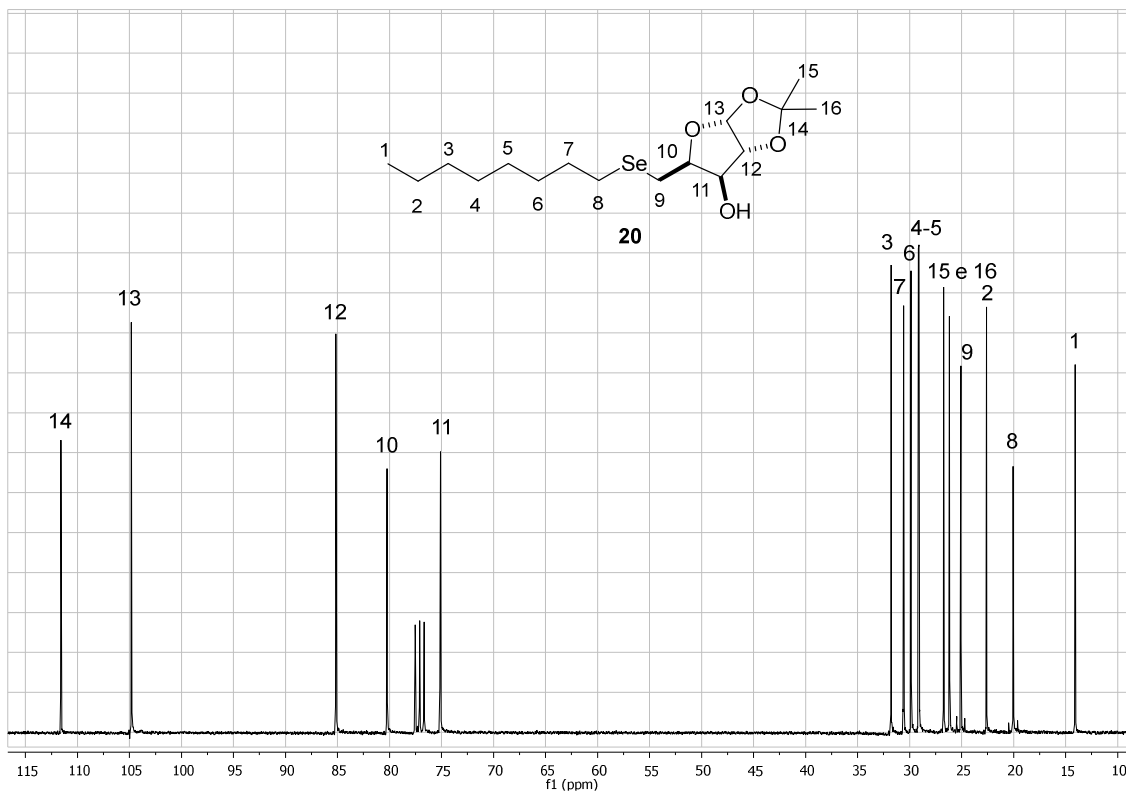


Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para **20**.

Em um trabalho anterior (17), as moléculas com grupos fenila (**5a**), *p*-clorofenila (**5b**) e benzila (**5f**) ligados a *xilofuranosídeos* (Figura 15) foram testadas para a medição dos seus efeitos sobre a atividade enzimática do ácido δ -aminolevulínico desidratase (δ -ALA-D). O composto fenil-seleno-*xilofuranosídeo* (**5a**) mostrou-se um antioxidante em potencial para novos estudos toxicológicos, pois aumentou a atividade de δ -ALA-D. Devido a esse promissor resultado e também a outros dados literários (38) (39) (40), decidiu-se testar a atividade biológica dos compostos alquil-seleno-carboidratos sintetizados, pois os trabalhos anteriores, relataram que existe uma relação entre a atividade biológica dos compostos de selênio e a estrutura molecular dos mesmos.

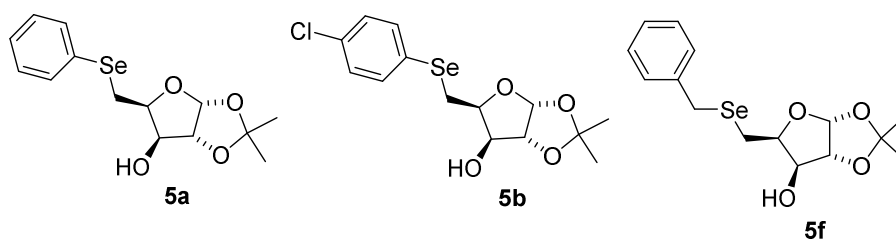
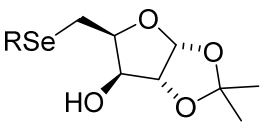
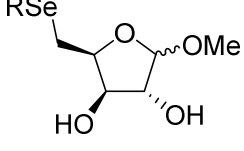
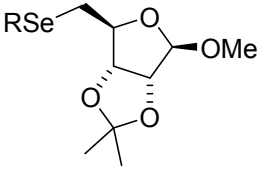
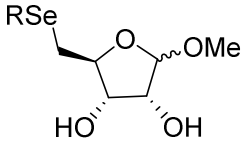
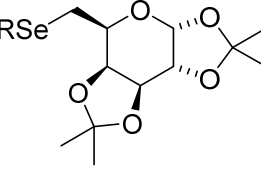
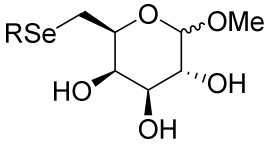


Figura 15. Exemplos de compostos organo-selênio-carboidratos testados para a medição dos seus efeitos sobre a atividade enzimática do ácido δ -aminolevulínico desidratase (δ -ALA-D).

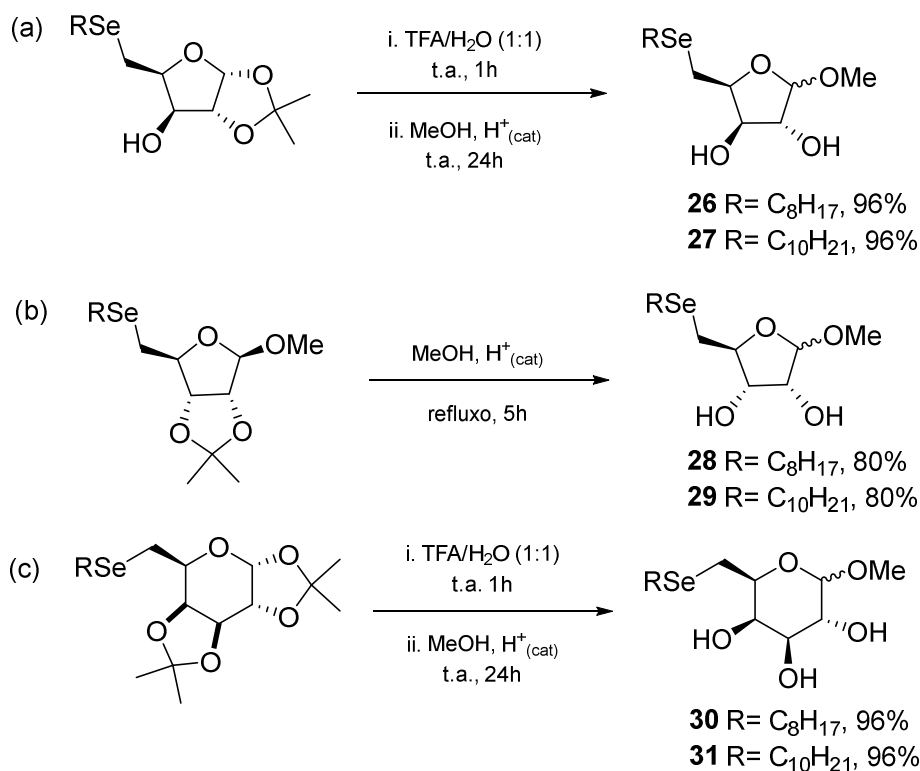
Para realizar novos testes antioxidantes, os grupos protetores acetal, presentes nos alquil-selênio-carboidratos (**20-25**), devem ser hidrolisados (Esquema 19). A remoção dos grupos protetores aumentam o caráter hidrofílico das moléculas, pois diminui o valor de log P em comparação às moléculas protegidas (Tabela 2). O log P é uma forma de mensurar a relação entre a lipossolubilidade e a hidrossolubilidade de um fármaco através da partição octanol/água (P). Quanto maior o valor de log P, mais hidrofóbico e lipossolúvel será o composto. O valor ideal de log P, para fármacos, varia de 2 a 5 pois, valores de log P abaixo desse limite indicam que a sua hidrossolubilidade é alta, enquanto que valores acima de 5, indicam que o fármaco possui alto grau de lipossolubilidade (41).

Primeiramente, o grupo protetor sofre hidrólise total por meio de uma reação com solução de 1:1 de ácido trifluoroacético (TFA) em água, durante 1 hora e temperatura ambiente. Para que ocorra a proteção da hidroxila do carbono anomérico, mantendo o anel glicosídeo fechado, utiliza-se uma solução de metanol junto de quantidades catalíticas de ácido sulfúrico e o bruto da reação de desproteção precedente, por um período de 24 horas e temperatura ambiente. Esse procedimento descrito é realizado quando são utilizados os alquil-selênio-carboidratos derivados dos açúcares D-xilose e D-galactose com rendimentos superiores a 96%, para ambos os casos (Esquema 19 (a,c)). Quando são derivados da D-ribose, a hidrólise é realizada em solução catalítica de ácido clorídrico em metanol, por um período de 5 horas e temperatura de refluxo, cujo rendimento é de aproximadamente 80% (Esquema 19 (b)). Para todos os casos, o produto é composto por uma mistura de anômeros, determinada a partir da análise de RMN ¹H.

Tabela 2. Valores de log P para os compostos **20-31**.

Produto	#	log P*	Produto	#	log P*
	20	3,47		26	2,37
20 (R= C ₈ H ₁₇)	21	4,26	26 (R= C ₈ H ₁₇)	27	3,16
21 (R= C ₁₀ H ₂₁)			27 (R= C ₁₀ H ₂₁)		
	22	3,75		28	2,37
22 (R= C ₈ H ₁₇)	23	4,54	28 (R= C ₈ H ₁₇)	29	3,16
23 (R= C ₁₀ H ₂₁)			29 (R= C ₁₀ H ₂₁)		
	24	4,48		30	1,99
24 (R= C ₈ H ₁₇)	25	5,27	30 (R= C ₈ H ₁₇)	31	2,79
25 (R= C ₁₀ H ₂₁)			31 (R= C ₁₀ H ₂₁)		

* Valores de log P calculados pelo software PerkinElmer ChemBioDraw versão 14.0.0.117.



Esquema 19. Reações de hidrólise dos alquil-seleno-carboidratos (**26-31**).

Desta forma, para avaliar o efeito antioxidante dos compostos alquil-seleno-carboidratos realizaram-se três ensaios *in vitro* (Figura 16). Dois destes ensaios foram realizados entre os compostos alquil-seleno-carboidratos junto a di(fenil)-(2,4,6-trinitro-fenil)hidrazila (DPPH) e 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico) (ABTS) (42) (43) (44), esses ensaios avaliam a atividade neutralizadora desses radicais por colorimetria. O método DPPH avalia a capacidade antioxidante via atividade sequestradora do radical livre di(fenil)-(2,4,6-trinitro-fenil)hidrazila (DPPH), o qual possui coloração púrpura absorvendo a um comprimento de onda máximo de 516 nm. Pela ação de um antioxidante, ocorre o decréscimo da absorbância, podendo assim, determinar a porcentagem da atividade antioxidante do composto testado (45). O método ABTS mede a atividade antioxidante através da captura do radical 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico) (ABTS), que pode ser gerado na presença de H₂O₂. O radical possui máximos de absorção em 417, 645, 734 e 815 nm, na presença de antioxidantes doadores de hidrogênio, pode-se medir a diminuição da formação desse radical por espectrofotometria (46).

O outro teste antioxidante realizado foi o ensaio FRAP, o qual testa o caráter antioxidante da molécula de interesse pelo poder de redução do íon ferro (III) a ferro (II) para ferroso na presença de tripiridiltriazina (TPTZ). O complexo TPTZ-Ferro (II) possui uma absorção máxima a 593 nm. O aumento na absorbância é proporcional ao conteúdo antioxidante, provocando uma mudança na coloração de verde para azul escuro (47).

Esses ensaios antioxidantes foram realizados em colaboração com o grupo de bioquímica toxicológica, coordenado pela Prof^a. Dr^a Lucielli Savegnago, da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), RS (48).

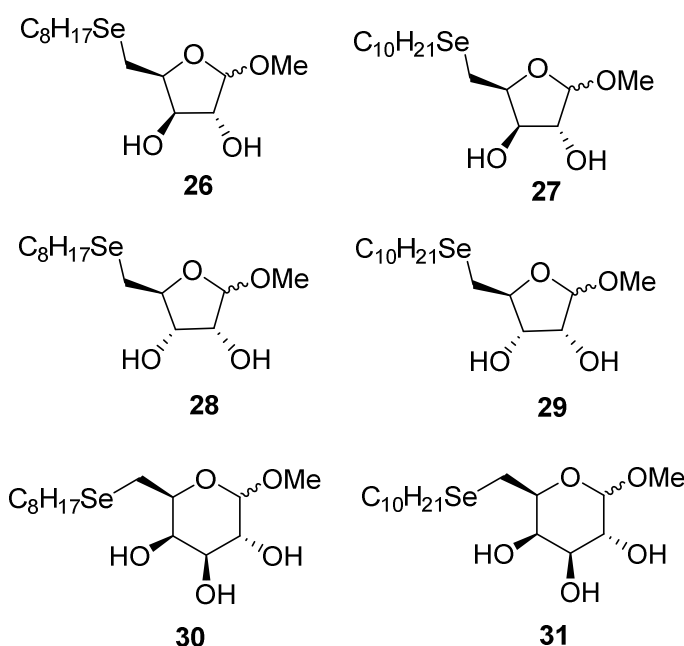


Figura 16. Compostos alquil-seleno-carboidratos testados em ensaios antioxidantes *in vitro*.

Os resultados foram positivos para a atividade antioxidante dos compostos **26-31**, sendo que **26** resultou em uma maior atividade dentre todos (48). Além disso, todos os selenoglicosídeos com a cadeia de 8 carbonos mostraram melhores resultados comparados com seus análogos com cadeias de 10 carbonos. Isso revelou que a cadeia de 8 carbonos influencia o caráter antioxidante dos selenoglicosídeos apresentados. Devido à esse potencial, pode-se concluir que os mesmos poderão ser úteis para prevenção de danos proteicos e lipídicos das células (48).

Portanto, os compostos alquil-selênio-carboidratos apresentaram atividade antioxidante significativa, principalmente o composto **26**. Sendo assim, os próximos estudos poderão progredir para a análise de suas atividades *in vivo*.

5. Revisão da Literatura da Parte I (b)

5.1. Sacarose em Síntese Orgânica

A sacarose é um dos produtos da fase escura da fotossíntese, obtida por meio de um ciclo metabólico realizado dentro dos estromas dos cloroplastos presentes nas folhas de vegetais. Esse ciclo é conhecido como Ciclo de Calvin, em homenagem ao Prof. Melvin Calvin, que, em 1950, através do cultivo de algas verdes unicelulares do gênero *Chlorella*, estudou a incorporação do carbono proveniente do CO₂ em moléculas vegetais (1).

O Ciclo de Calvin engloba em termos gerais, 3 etapas: Carboxilação ou Fixação de carbono; Redução e Regeneração (Figura 17). A produção de sacarose se dá a partir do gliceraldeído-3-fosfato que se forma ao final da etapa de Redução. A Regeneração é a etapa em que se regenera a ribulose-1,5-bisfosfato (RuBP), molécula que é essencial para o início do ciclo. Assim, o ciclo inicia-se com a incorporação de um CO₂ à RuBP pela ação da enzima *RuBisCo* (ribulose-1,5-bisfosfato carboxilase/oxigenase). Dessa união, forma-se um composto instável de 6 carbonos, que logo se quebra em duas moléculas de 3 carbonos, ou seja, duas moléculas 3-fosfoglicerato. Na etapa seguinte, ocorre a reação entre 3-fosfoglicerato e 1,3-bisfosfoglicerato seguida de redução a gliceraldeído-3-fosfato pela oxidação de NADPH. Para que ocorra a regeneração de RuBP, metade do gliceraldeído-3-fosfato gerado continua no ciclo, e a outra metade, é direcionada para a síntese de sacarose (açúcar de transporte) ou amido (carboidrato de reserva). Para a produção de sacarose, o gliceraldeído-3-fosfato é transportado para o citoplasma sendo rapidamente convertido em glicose-1-fosfato e frutose-6-fosfato. A glicose-1-fosfato é então convertida a uridina-difosfato-glicose (UDP-glicose), que se liga à frutose-6-fosfato para formar a sacarose 6-fosfato, precursor imediato da sacarose. Por fim, ocorre a hidrólise para a remoção do fosfato gerando assim a molécula de sacarose (1).

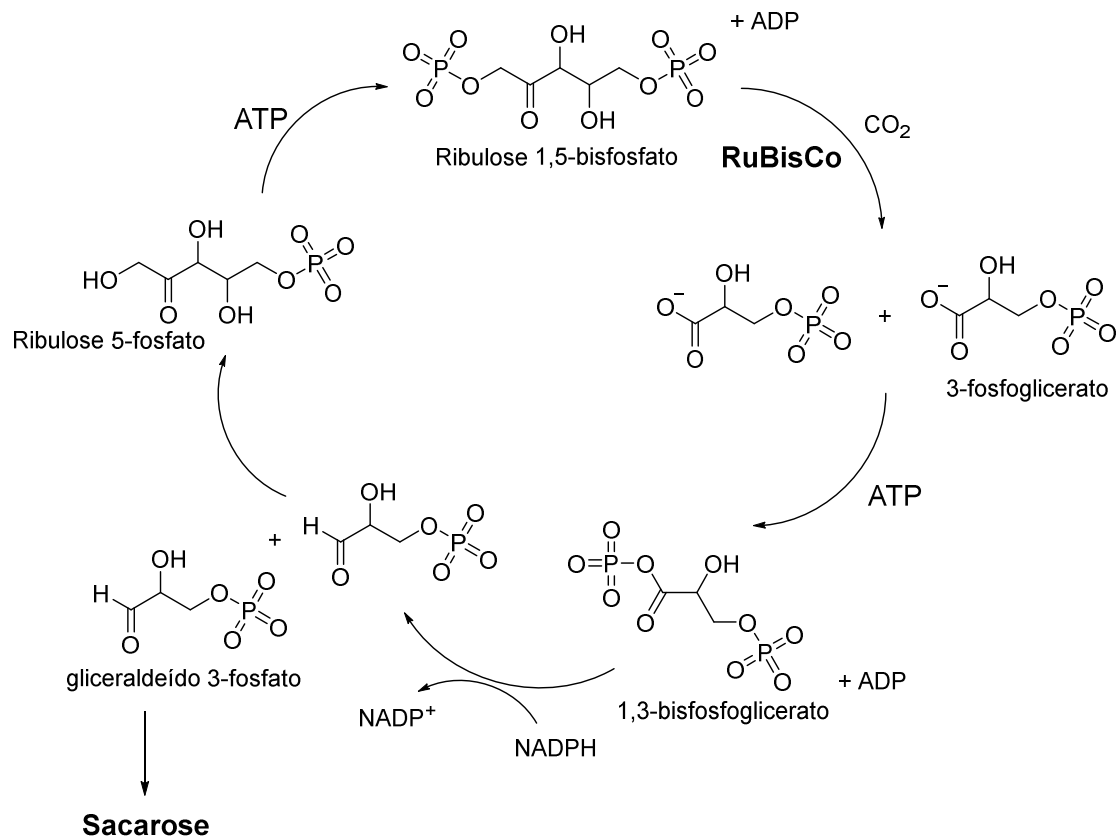


Figura 17. Ilustração esquemática do Ciclo de Calvin.

Em termos estruturais, a sacarose é um dissacarídeo formado pela união de dois monossacarídeos, glicose e frutose, por uma ligação glicosídica. Essa ligação une o oxigênio ligado ao carbono 1, da glicose (C-1), ao carbono 2 da frutose (C-2) na forma do isômero α (Figura 18).

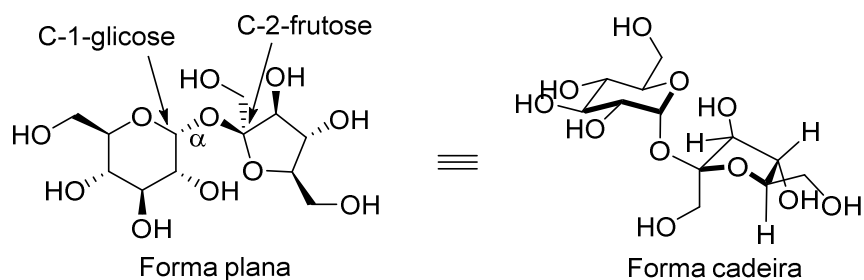
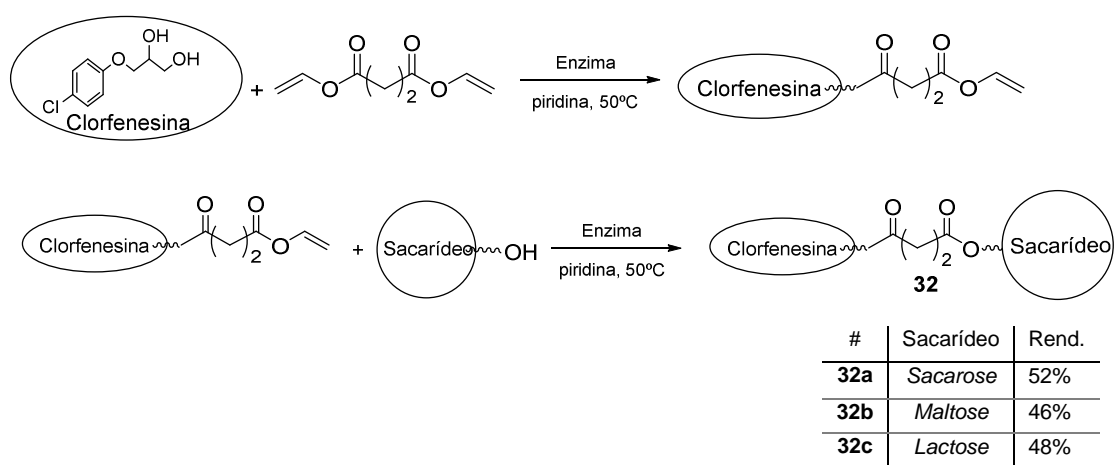


Figura 18. Estrutura molecular da sacarose.

A sacarose é um exemplo de carboidrato bem conhecido, desde 200 a. C., exatamente pela sua presença na nossa alimentação. Esse açúcar é extraído da cana-de-açúcar (*Sacharum officinarum*) ou da beterraba (*Beta vulgaris*) em 103 países. O Brasil é um dos maiores produtores de cana-de-açúcar o que torna

o custo da sacarose muito baixo. Além do uso doméstico, a sacarose também pode ser utilizada para a produção de insumos para a indústria química ou de compostos com maior valor agregado (49). Assim, por ser facilmente metabolizada pelos organismos, produzida em larga escala e por ser uma molécula suscetível a transformações, a sacarose é muito conveniente para a síntese orgânica voltada aos estudos em biorgânica.

Dentre os trabalhos desenvolvidos em biorgânica, destaca-se o trabalho desenvolvido por Lin e colaboradores (50), no qual foi avaliado o aumento da solubilidade em água dos medicamentos lipofílicos conjugados a sacarídeos. Ao diminuir a lipofilicidade de um medicamento, aumenta-se sua solubilidade em água, o que acarreta no aumento da sua biodisponibilidade. Dessa forma, quanto maior biodisponibilidade de um medicamento, maior é a possibilidade de aplicação de métodos que contribuem para a compreensão dos benefícios dos fármacos e de seus derivados. No trabalho de Lin, foram desenvolvidos 12 medicamentos conjugados a sacarídeos, os quais foram sintetizados por meio de síntese enzimática (Esquema 20). Foram avaliados cinco medicamentos lipofílicos: clorfenesina (antifúngico e relaxante muscular), mefenesina (sedativo e relaxante muscular), guaifenesina (expectorante), propranolol (anti-hipertensivo) e clorprenalina (estimulante). Os resultados obtidos foram positivos e todos os medicamentos conjugados a sacarídeos avaliados tiveram aumento de solubilidade em diferentes níveis, pois o grau de solubilidade foi associado às estruturas dos sacarídeos e dos medicamentos.



Esquema 20. Síntese de conjugados medicamento-sacarídeos: clorfenesina-dissacarídeos (**32a-c**).

Em trabalhos mais recentes, Harmata e colaboradores (51) (52), descreveram em 2013, estudos muito interessantes do ponto de vista sintético, pois utilizam a sacarose como material de partida para alcançar os produtos 6'-deoxi-6'-fluorosacarose (**33**) (51) e 1'-deoxi-1'-fluorosacarose (**39**) (52) (Figura 19).

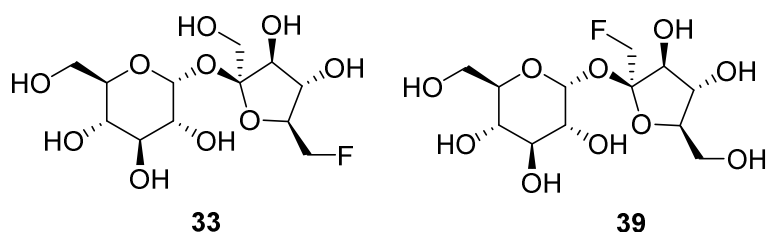


Figura 19. Estruturas moleculares de 6'-deoxi-6'-fluorosacarose (**33**) e 1'-deoxi-1'-fluorosacarose (**39**).

Segundo o autor, essas moléculas podem auxiliar o estudo do metabolismo dos carboidratos em plantas e animais. Por exemplo, se houver a adição do isótopo do átomo de flúor, ^{18}F , elas podem ser utilizadas em exames de tomografia por emissão de pósitrons (PET). Essa tomografia é um exame imagiológico da medicina nuclear que utiliza radionuclídeos que emitem um *pósitron* no momento da sua desintegração, o qual é detectado para formar as imagens do exame. Um computador produz uma imagem tridimensional da área, revelando o quão ativamente as diferentes regiões que estão utilizando o nutriente marcado (53). Esses exames são comuns em medicina nuclear para detecção de excesso de metabolismo de glicose no cérebro, causado muitas vezes por tumores ou por intensa atividade cerebral. Atualmente, usa-se a molécula ^{18}F -2-deoxi-2-fluoroglicose para esse tipo de exame, a qual possui meia-vida de 2 horas (Figura 20).

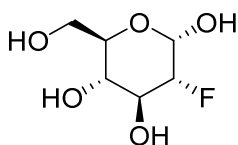
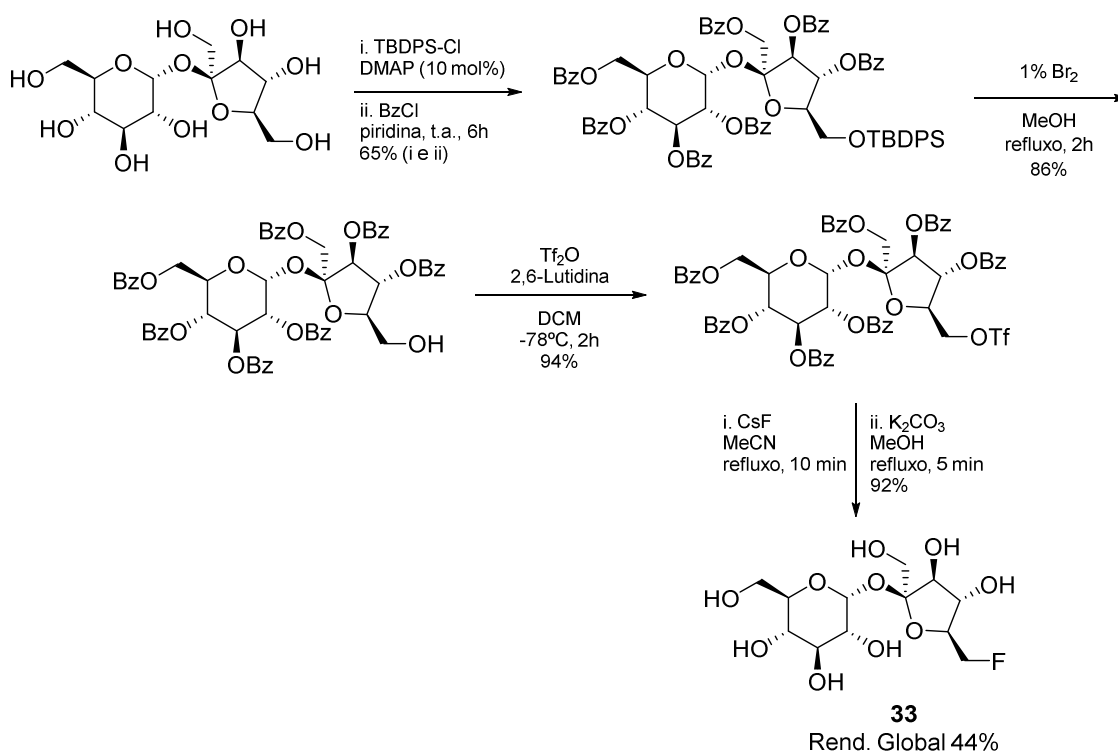


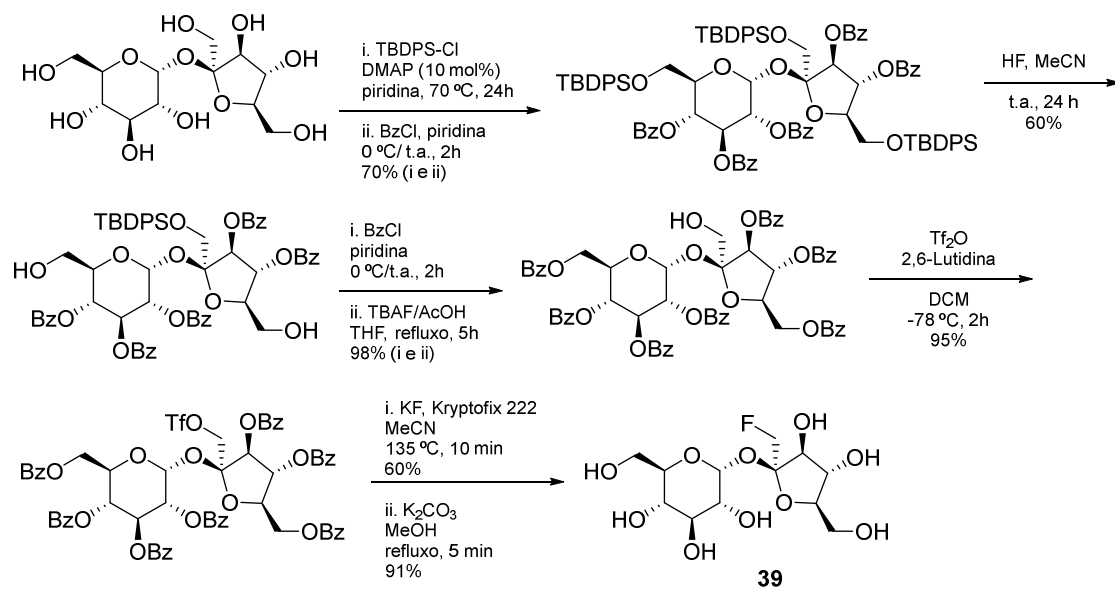
Figura 20. Estrutura molecular de 2-deoxi-2-fluoroglicose.

A molécula 6'-deoxi-6'-fluorosacarose (**33**) já havia sido descrita anteriormente ao trabalho de Harmata porém, a sua síntese envolvia métodos quimioenzimáticos (54). Desta forma, o autor propôs um método sintético para produzi-la a partir da sacarose, envolvendo seis passos, com rendimento global de 44% (51) (Esquema 21).



Esquema 21. Síntese total para 6'-deoxi-6'-fluorosacarose (**33**).

Posteriormente, os mesmos autores descreveram a síntese de 1'-deoxi-1'-fluorosacarose (**39**), de forma que essa molécula seja mais resistente à ação da enzima invertase, que a molécula 6'-deoxi-6'-fluorosacarose (**33**) (52). Esse composto, assim como **33**, também já havia sido descrito anteriormente, obtido a partir de síntese enzimática. No entanto, a síntese total de **39**, segundo Harmata, mostrou-se muito mais e laboriosa que para **33** (52) (Esquema 22).



Esquema 22. Síntese total para 1'-deoxi-1'-fluorosacarose (**39**).

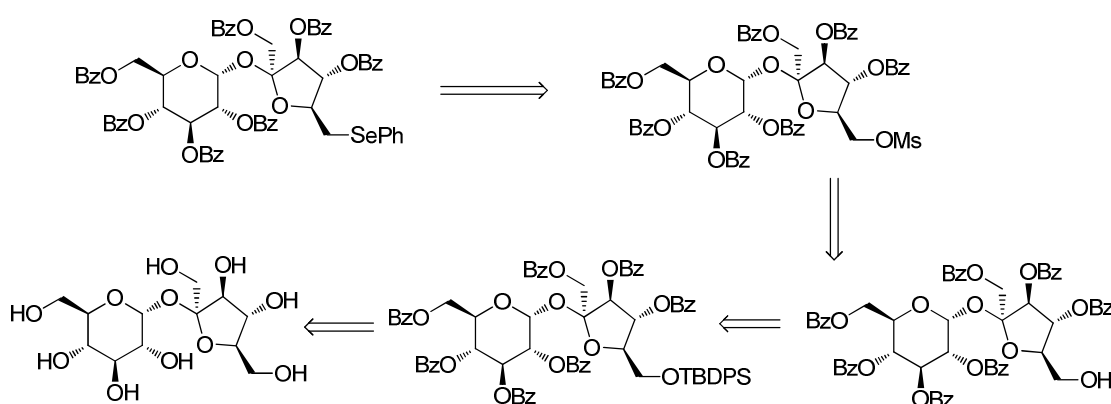
6. Discussão dos Resultados: Fenil-seleno-sacarose

6.1. Objetivos Específicos

Objetiva-se utilizar os métodos desenvolvidos por Harmata (51) e também pelo grupo para a síntese de novos compostos organosselênio do tipo fenil-seleno-sacarose. Pretende-se utilizar a molécula de sacarose contendo um bom grupo abandonador na posição 6' e difenildisseleneto, como nucleófilo, em uma reação de substituição nucleofílica.

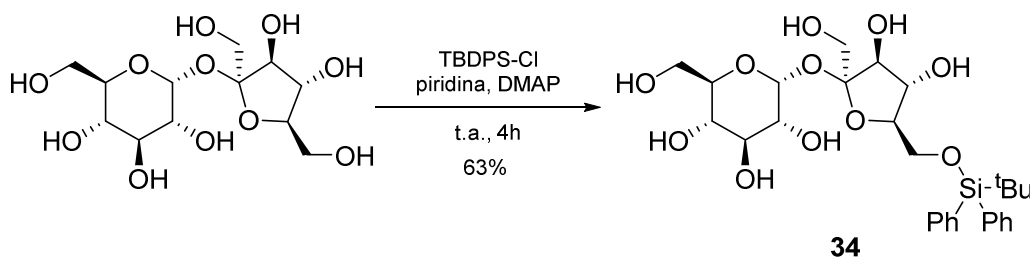
6.2. Discussão dos Resultados

Com o intuito de expandir a metodologia para a síntese de novos compostos seleno-carboidratos, decidiu-se explorar a síntese de 6'-deoxi-6'-fenilselenosacarose, utilizando os métodos semelhantes empregados por Harmata para obtenção de **29** (51) (Esquema 23).



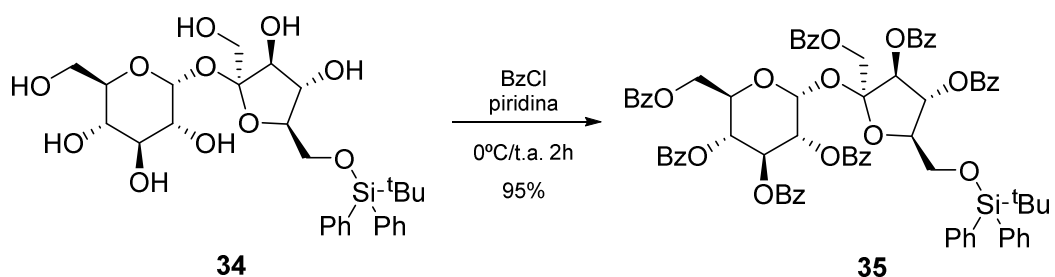
Esquema 23. Retrossíntese para fenil-seleno-sacarose.

A primeira reação iniciou-se pela proteção seletiva da hidroxila, na posição 6' da sacarose (**34**), pois é a hidroxila menos impedida, utilizando um grupo protetor volumoso como o cloreto de *tert*-butil-difenil-silila (TBDPS-Cl) em piridina anidra por 4 horas (Esquema 24).



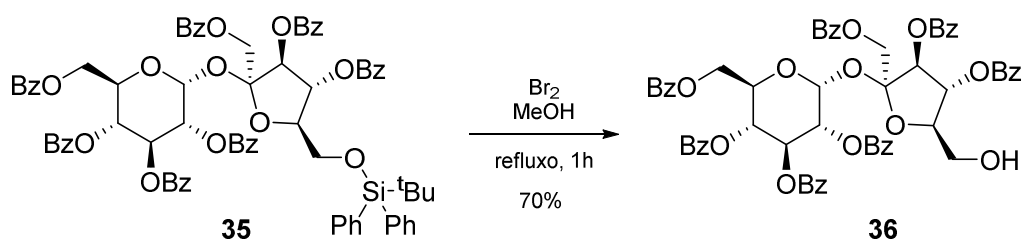
Esquema 24. Proteção seletiva da posição 6' do derivado da sacarose **34**.

Em seguida, os grupos hidroxila restantes são protegidos por benzoilação (**35**). Utilizou-se cloreto de benzoíla, em uma solução de piridina contendo o produto da reação anterior por 2 horas à temperatura ambiente (Esquema 25).



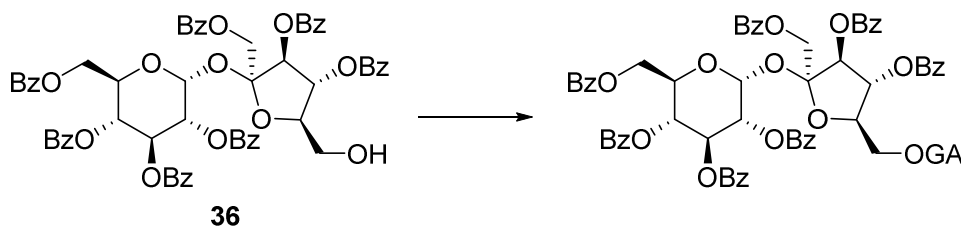
Esquema 25. Proteção das hidroxilas restantes de **34** com cloreto de benzoíla (**35**).

O próximo passo foi a remoção do grupo protetor *tert*-butil-difenil-silila da posição 6', hidrolizando-o para que somente esta hidroxila esteja livre (**32**) (Esquema 26). A reação ocorre por adição de Br₂ a uma solução de metanol contendo o produto benzoilado, por 1 hora à temperatura de refluxo. Para a desproteção seletiva, acredita-se que o mecanismo envolva espécies de ácidos de Lewis, além de traços de HBr, que polarizam o oxigênio ligado ao grupamento silil facilitando a sua saída (55) (56) (57) (58). Além do mais, esse método é brando de modo que os outros grupos protetores não sofrem oxidação.



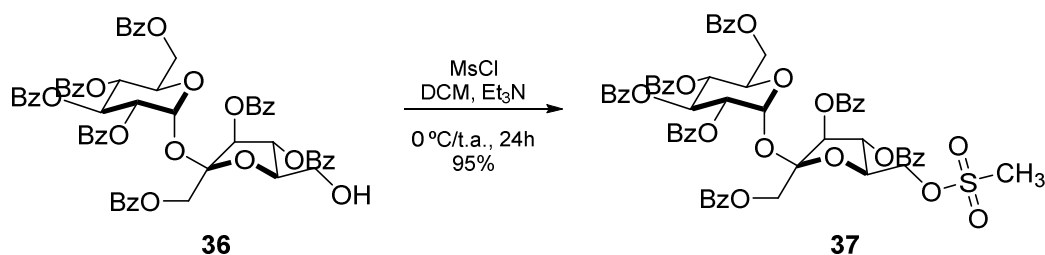
Esquema 26. Desproteção seletiva de **35** com Br₂ em solução de metanol (**36**).

De posse do composto **36**, foram realizados estudos visando a transformação da hidroxila livre em um bom grupo de saída na posição 6'. (Esquema 27).



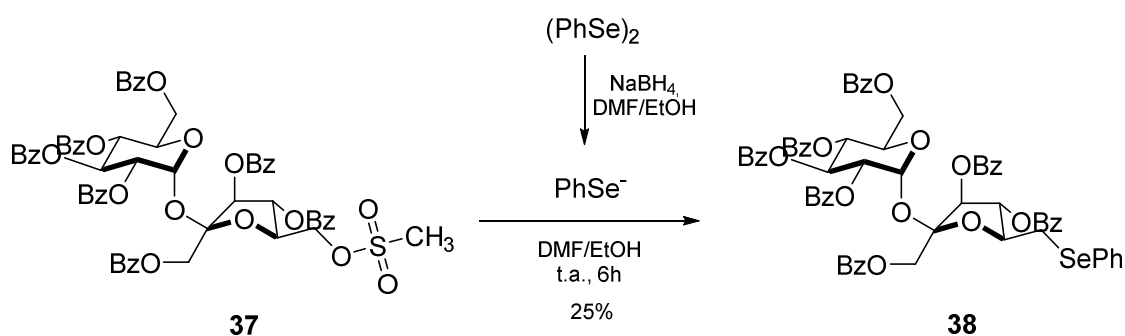
Esquema 27. Esquema para inserção de um Grupo Abandonador (GA) na posição 6'.

Então, testou-se a adição do grupo *p*-toluenossulfonila e metanossulfonila. Os testes foram realizados utilizando os mesmos métodos de síntese para a obtenção do tosilato e do mesilato da galactose. Dentre os dois métodos, escolheu-se a reação com cloreto de metanossulfonila (**37**), pois atingiu-se um rendimento superior a 95% (Esquema 28). A reação ocorre com a adição de cloreto de metanossulfonila à uma solução contendo o álcool (**36**) e trietilamina dissolvidos em DCM à temperatura de 0 °C. Ao término da adição, a reação é conduzida à temperatura ambiente por 24 horas (22).



Esquema 28. Reação de mesilação de **36** com cloreto de metanossulfonila (**37**).

A partir da obtenção do mesilato da sacarose benzoilada (**37**), realizou-se a reação de inserção do organosselênio, utilizando a metodologia da redução da ligação Se-Se. O uso da mistura de solventes THF e etanol, juntamente com boridreto de sódio, culminaram a desproteção total do derivado de sacarose (**36**) e o reagente organosselênio foi recuperado integralmente. Então, uma nova estratégia de reação precisou ser planejada. Dessa forma, trocou-se o solvente THF por dimetilformamida (DMF), igualmente anidra, e a reação ocorreu como esperado (**38**), porém com rendimento de apenas 25% (Esquema 29).



Esquema 29. Obtenção da fenil-selênio-sacarose (**38**).

Devido à característica vítrea do sólido e também pela análise da estrutura tridimensional de **38** (Figura 21), pode-se compreender melhor as dificuldades experimentais para a obtenção de um material com alto grau de pureza. Por conta disso, o rendimento relatado de 25% para **38**, pode ser menor devido à presença de impurezas, como acetato de etila e hidrocarbonetos.

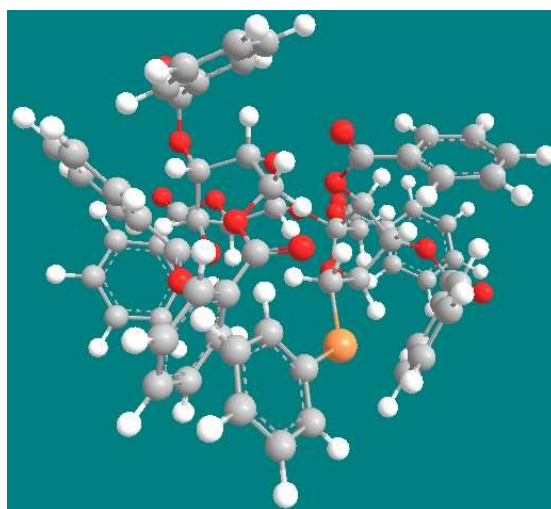


Figura 21. Estrutura tridimensional de **38**.

Para a caracterização da estrutura da molécula alcançada, realizou-se análise de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e de Carbono-13 (RMN ^{13}C) para o composto **38** (Figuras 22 e 23).

Apesar da qualidade do espectro de RMN ^1H (Figura 22) estar abaixo do esperado, devido a uma grande dificuldade da remoção do solvente retido entre as moléculas de **38**, pode-se atribuir corretamente os sinais do espectro aos hidrogênios correspondentes à molécula **38**.

Na região compreendida entre 8,17 e 7,10 ppm, há muitos sinais, os quais correspondem aos 40 hidrogênios pertencentes aos 8 anéis aromáticos da molécula. Em 6,21 ppm, há um tripleto com integral relativa de 1 H, que corresponde ao hidrogênio ligado carbono C-1 do anel piranosídeo. De 5,97 a 5,73 ppm, há multipletos com integral relativa de 4 H, sendo esses hidrogênios ligados aos carbonos C-3 e C-4 do anel piranosídeo e C-3' e C-4', do anel furanosídeo. A seguir, um dubleto de dubleto em 5,43 ppm, com integral relativa de 1 H referindo-se ao hidrogênio ligado ao carbono C-2. Na região de 4,82-4,42 ppm, há uma grande quantidade de sinais sobrepostos, com integral relativa de 6 H que podem ser atribuídos aos hidrogênios ligados aos carbonos C-5, C-6, C-5' e C-1'. Finalmente, os sinais de multipletos de 3,52 a 3,28 ppm referem-se aos hidrogênios ligados ao carbono C-6', pois a integral relativa é de 2 H e a disposição dos sinais evidencia o caráter diastereotópico desses hidrogênios.

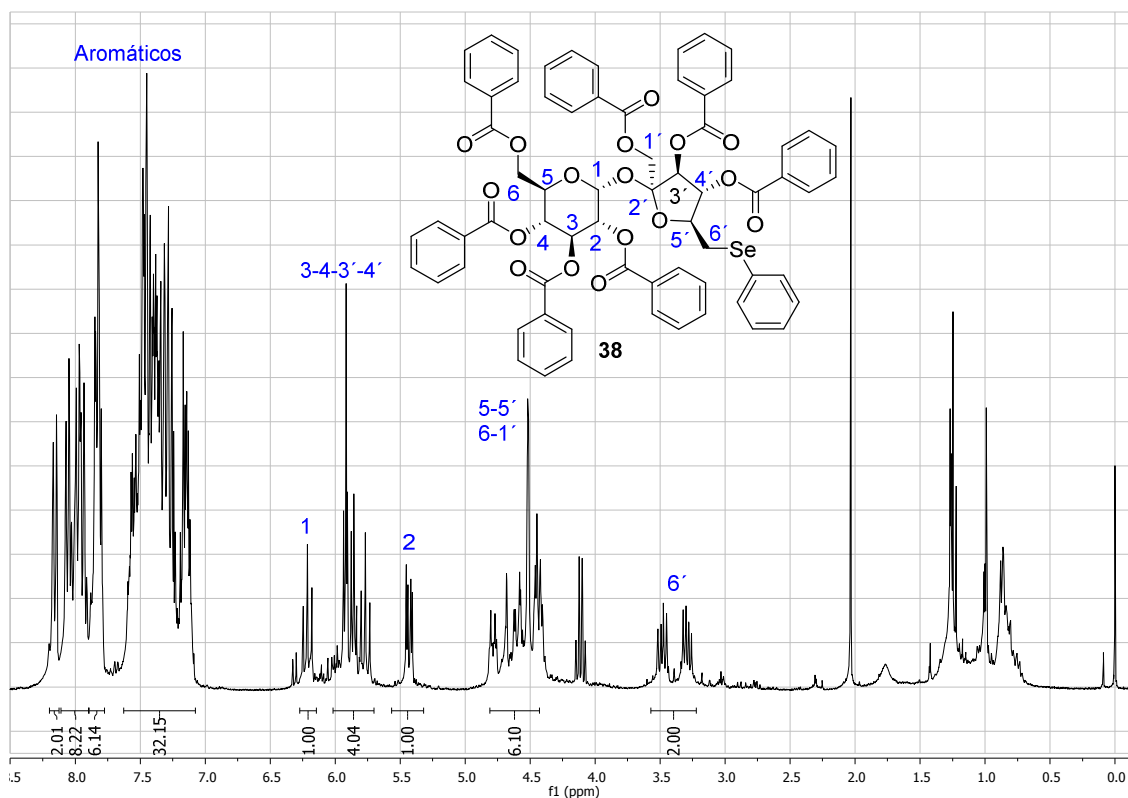


Figura 22. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) para **38**.

No espectro de RMN ^{13}C para o composto **38** (Figura 23), observam-se os sinais referentes aos carbonos dos anéis glicosídeos, dos metilenos e das carbonilas. Já os sinais correspondentes aos carbonos dos anéis fenílicos estão agrupados em uma pequena região do espectro entre 135,0 e 125,0 ppm.

Os sinais dos carbonos carbonílicos encontram-se na região compreendida entre 165 a 166,5 ppm. Nesta região, é possível identificar 7 sinais distintos, sendo que cada um refere-se a um carbono carbonílico além do sinal elétrico do aparelho de ressonância magnética em 165 ppm. Os 48 sinais referentes aos 48 carbonos fenílicos estão na região compreendida entre 135,0 e 125,0 ppm, devido ao grande número de sinais distribuídos em uma pequena região, não é possível identificá-los separadamente. Em 104,5 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono C-2', o carbono anomérico do anel furano da frutose. Em 90,5 ppm, o sinal refere-se ao carbono anomérico C-1 do anel pirano da glicose. Os sinais em 81,0 e 78,0 ppm referem-se aos carbonos C-4' e C-3' do anel furano, respectivamente. Os sinais em 71,0, 70,0 e 69,0 ppm referem-se, respectivamente, aos carbonos C-2, C-3 e C-4 do anel pirano. Em 65,5 e 65,0 ppm há dois sinais muito próximos, os quais referem-se aos carbonos metilenos

C-6 e C-1'. Em 62,5 ppm está o sinal associado ao carbono C-5' do anel furano. Já o sinal em 30,0 ppm, refere-se ao carbono metileno C-6' ligado ao anel furano e ao átomo de selênio.

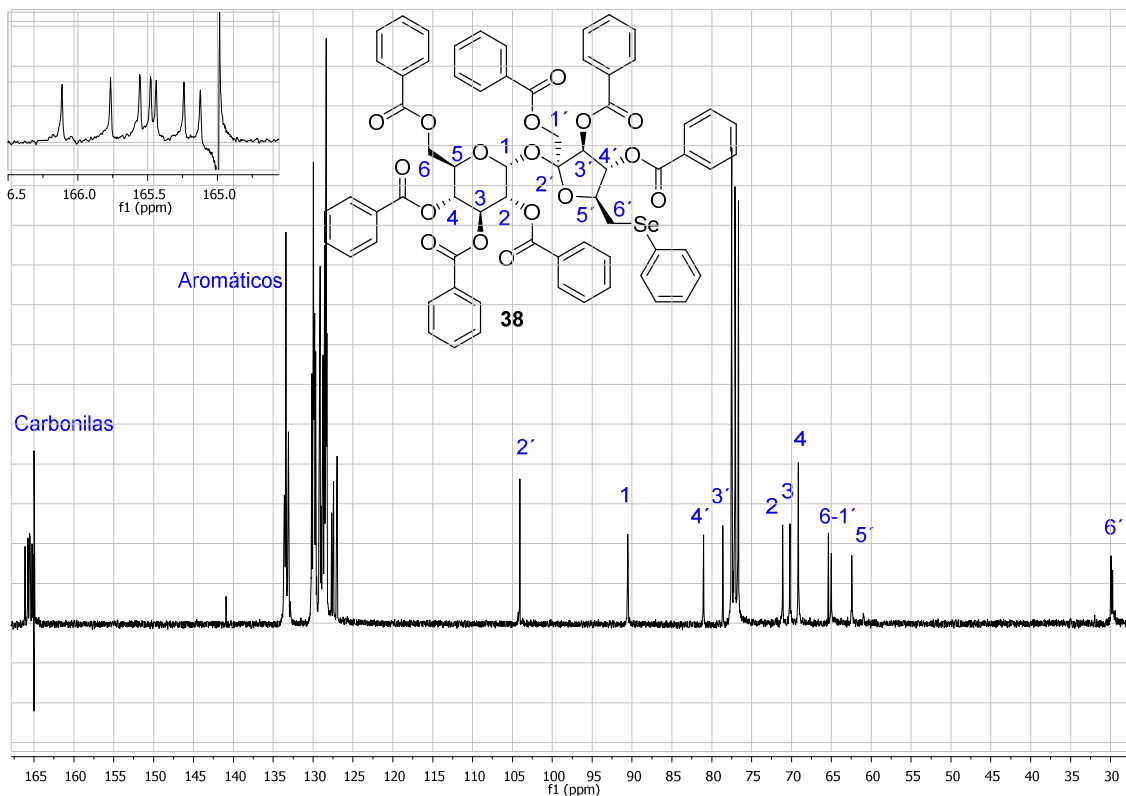
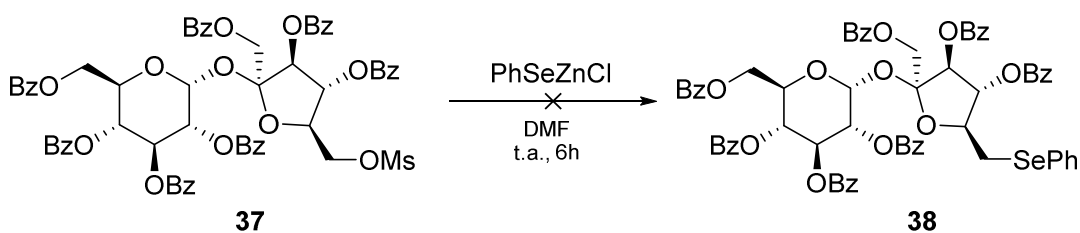


Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para **38**.

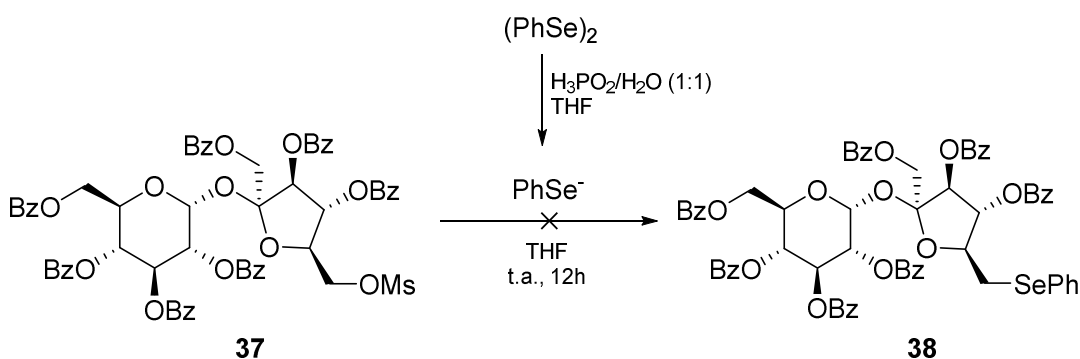
Embora outros testes tivessem sido realizados para o aumento do rendimento de **38**, nenhuma reação testada mostrou-se promissora. Foram investigadas outras três metodologias para a obtenção do mesmo nucleófilo de selênio em diferentes condições de reação. Foram investigados o emprego de nucleófilos de selênio obtidos de PhSeZnCl , $(\text{PhSe})_2$ e $(\text{PhSe})_2\text{Zn}$. Cabe ressaltar que o emprego do complexo $(\text{PhSe})_2\text{Zn}$, como nucleófilo, será discutido detalhadamente na seção dedicada a síntese de *Selenoésteres*. Nessa seção, será apenas discutida a reação na qual esse complexo foi utilizado.

A reação entre **37** e PhSeZnCl ocorreu por meio de adição direta dos dois reagentes em solução de DMF e temperatura ambiente por 6 horas (Esquema 30). Apesar do acompanhamento da reação ter sido realizado por CCD durante todo o período, não houve nenhum indício claro para a formação de **38**.



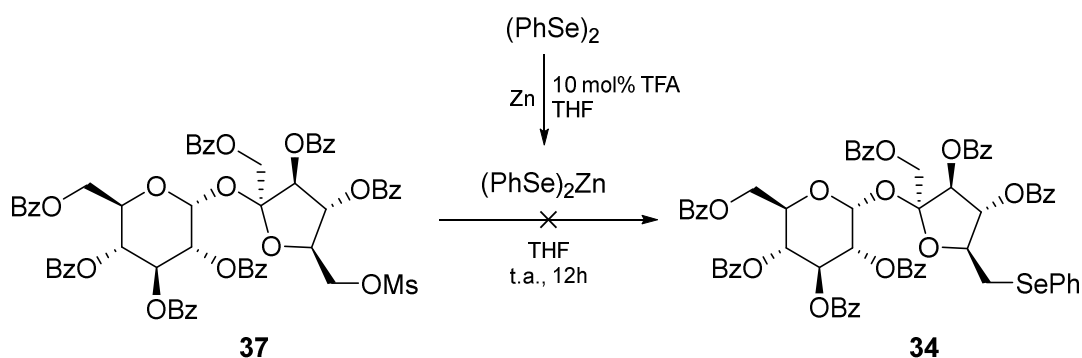
Esquema 30. Reação entre **37** e PhSeZnCl em DMF.

O método descrito por Alves e Perin (59) (60) utiliza uma solução ácida de H_3PO_2 para a obtenção do selenolato de fenila de maneira branda em meio aquoso. A condição ideal para a adição nucleofílica, descrita pelos autores, é feita primeiramente com a adição de $(\text{PhSe})_2$ e o ácido em uma solução de glicerol à temperatura ambiente. Em seguida, assim que todo o disseleneto é reduzido a selenolato, adiciona-se o eletrófilo ao meio reacional. Devida a dificuldade de remoção dos solventes de **38**, como citado anteriormente, e também por sua instabilidade térmica, o solvente glicerol não foi testado. Assim, empregou-se o método de Alves (59) para a obtenção de **38** em uma solução de THF (Esquema 31). A reação permaneceu sob agitação e temperatura ambiente por 12 horas. Durante esse tempo, a reação foi monitorada por CCD e não houve nenhuma evidência para a formação do produto **38**.



Esquema 31. Reação entre **37** e fenilselenolato gerado por meio de H_3PO_2 .

Por fim, testou-se o complexo $(\text{PhSe})_2\text{Zn}$ como fonte de nucleófilo fenilsselenolato em uma solução de THF e temperatura ambiente (Esquema 32). No entanto, a reação não foi bem sucedida pois, assim como nas anteriores, não houve indícios para a formação de **38** por análise de CCD durante o tempo de reação.



Esquema 32. Reação entre **37** e $(\text{PhSe})_2\text{Zn}$.

Logo, acredita-se que devido ao grande impedimento estérico dos grupos protetores benzoíla em **37**, como pode ser observado na Figura 21, a reação de adição nucleófila de fenilselenolato ao produto **38** seja, até então, de baixo rendimento. Além disso, o aumento da temperatura da reação não é favorável pois quebraria a ligação glicosídica α entre o anel hexose e o anel pentose da sacarose, diminuindo as possibilidades para a variação das condições reacionais.

7. Revisão da Literatura da Parte I (c)

7.1. Carboidratos 2,3-Insaturados

Glicosídeos são encontrados em subunidades de produtos naturais. Tais moléculas possuem potencial atividade inibidora em enzimas metabolizadoras de carboidratos e são análogos estáveis de glicanos, responsáveis por importantes processos intra e intercelulares. Além disso, os carboidratos 2,3-insaturados são moléculas muito úteis para a química orgânica na forma de blocos de montagens quirais através de ligações C-glicosídicas (61), pois podem participar em reações de hidroxilação, hidrogenação, epoxidação, aminohidroxilação, ozonólise entre outras. Esses compostos 2,3 insaturados são obtidos através de uma reação entre glicais, ácidos de Lewis e nucleófilos, cuja reação é conhecida como Reação de Ferrier Tipo I ou Rearranjo de Ferrier (62).

A reação de Ferrier ocorre primeiramente pela remoção do grupo acetila pela aproximação do ácido de Lewis com o C-3 do anel glicídico e consequente formação de um rearranjo alílico com a participação do par de elétrons do oxigênio endocíclico, formando assim um cátion estável. Após o rearranjo por ressonância do ligação alílica, ocorre o ataque nucleofílico em C-1, podendo ocorrer pela face α ou pela face β . (Figura 24) (63).

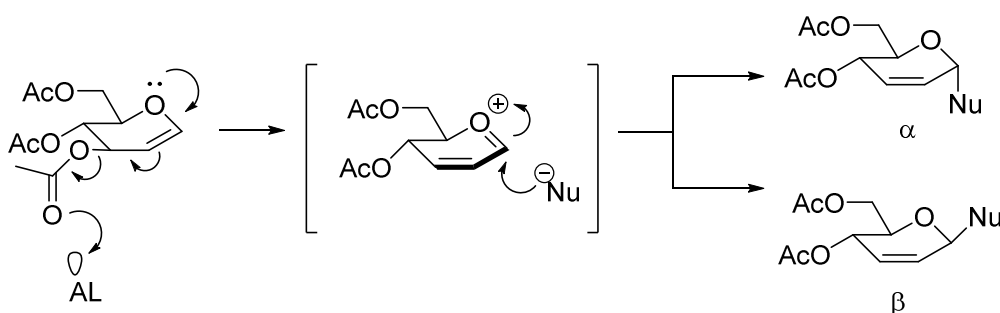
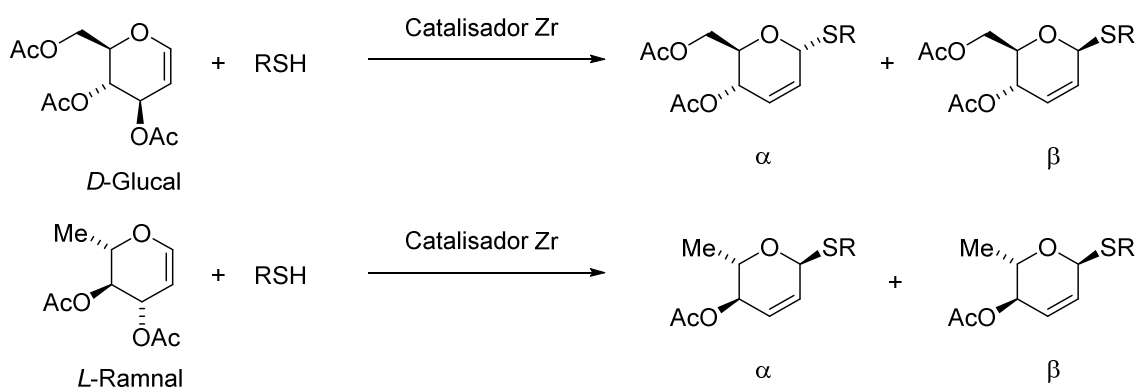


Figura 24. Esquema do mecanismo de reação de Ferrier Tipo I.

Na literatura, não há registros para compostos selenoglicosídeos 2,3-insaturados, há apenas exemplos de compostos tioglicosídeos 2,3-insaturados peracetilados, utilizando tióis ou tiofenóis como nucleófilos. Entre os casos que serão revisados, há apenas mudanças nos ácidos de Lewis de interesse e nas

condições reacionais. Em todos os exemplos, observou-se que os produtos foram alcançados por meio de mecanismo de reação de Ferrier.

Recentemente, Vukićević e colaboradores (62) relataram a formação *in situ* de um catalisador de zircônio aplicável à reação de rearranjo de Ferrier entre 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-glucal e 3,4-di-*O*-acetil-*L*-ramnal com tióis e fenóis como nucleófilos. O catalisador de zircônio foi obtido por meio de eletrólise de um ânodo de sacrifício de mesmo metal sob uma solução 0,1 M de perclorato de lítio em acetonitrila, junto a um cátodo de platina. Os compostos tioglicosídeos 2,3-insaturados foram obtidos com excelentes rendimentos, com uma razão média de anômeros α/β 4,13 (para *D*-glucal) e 8,74 (para *L*-ramnal) (Esquema 33).

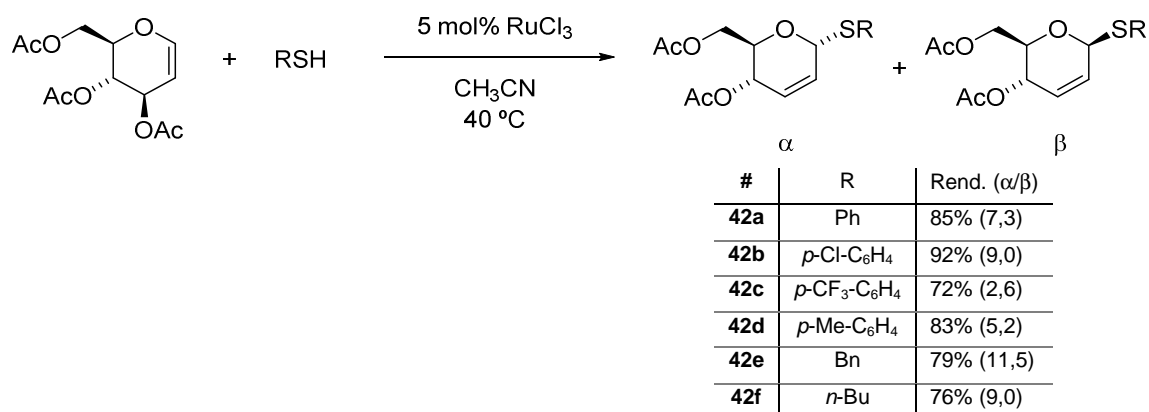


R	#	<i>D</i> -Glucal Rend. (α/β)	#	<i>L</i> -Ramnal Rend. (α/β)
Ph	40a	89% (3,7)	41a	78% (11,5)
<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	40b	80% (4,5)	41b	95% (6,7)
<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	40c	72% (3,5)	41c	96% (5,6)
<i>p</i> -(CH ₃) ₃ -C ₆ H ₄	40d	73% (3,1)	41d	79% (11,5)
<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	40e	70% (4,5)	41e	91% (6,7)
CH ₃ CO ₂ CH ₂	40f	85% (3,0)	41f	88% (6,7)
<i>n</i> -Bu	40g	70% (4,0)	41g	77% (6,7)

Esquema 33. Reação de obtenção de tioglicosídeos 2,3-insaturados peracetilados (**40a-g** e **41a-g**) utilizando catalisador de zircônio obtido *in situ* por célula eletrolítica.

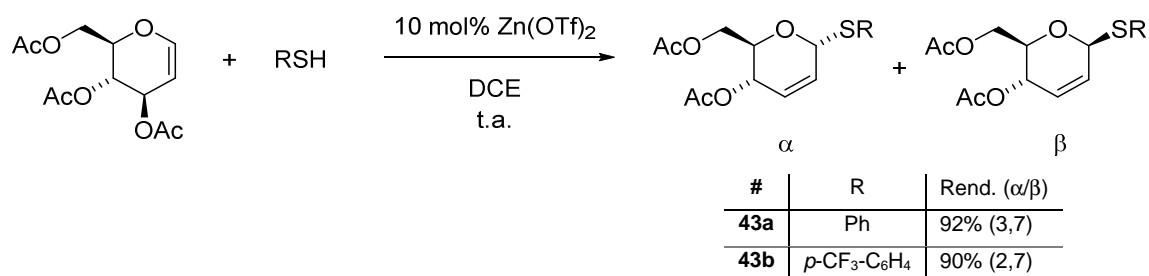
Kashyap e colaboradores (64), também relataram recentemente, seus resultados para a reação de rearranjo de Ferrier quando 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-glucal, 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-galactal e 3,4-di-*O*-acetil-*L*-ramnal reagiram com tióis e tiofenóis utilizando RuCl₃ como catalisador. As reações foram realizadas em uma solução contendo glicol, o nucleófilo e 5 mol% do catalisador RuCl₃ sob

condições anidras e temperatura de 40 °C. O tempo de reação varia de 30 minutos a 8 horas, dependendo do grau de impedimento estérico dos materiais de partida (Esquema 34).



Esquema 34. Reação de obtenção de tioglicosídeos 2,3-insaturados peracetilados (**42a-f**) catalisada por RuCl₃.

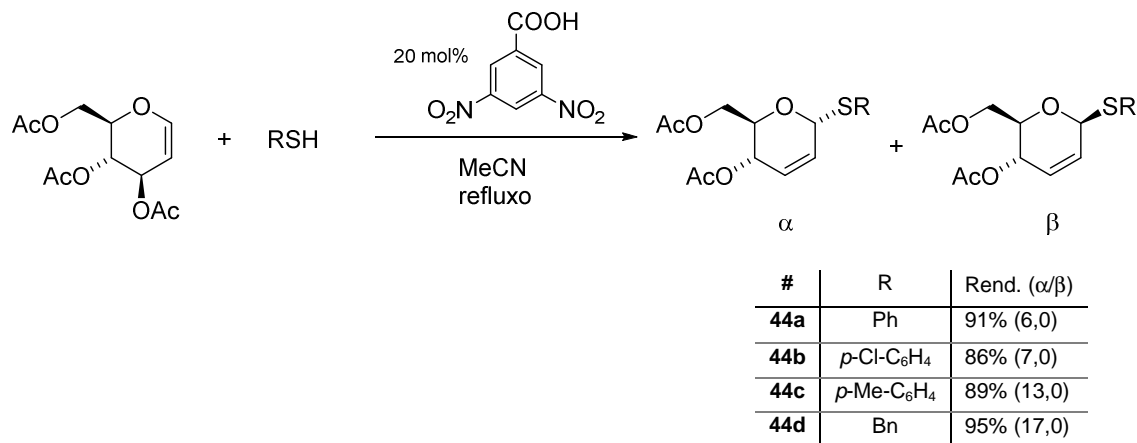
Outro estudo realizado por Kashyap e seus colaboradores (65), envolveu a mesma reação, utilizando triflato de zinco como catalisador. As reações foram realizadas com 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal, alcoóis, fenóis, tiofenóis na presença de 10 mol% de Zn(OTf)₂ em uma solução de DCE à temperatura ambiente. Os produtos foram obtidos com rendimentos superiores a 70% com tempos de reação variando de 10 minutos a 16 horas, dependendo do nucleófilo (Esquema 35).



Esquema 35. Reação de obtenção de tioglicosídeos 2,3-insaturados (**43a-b**) peracetilados catalisada por Zn(OTf)₂.

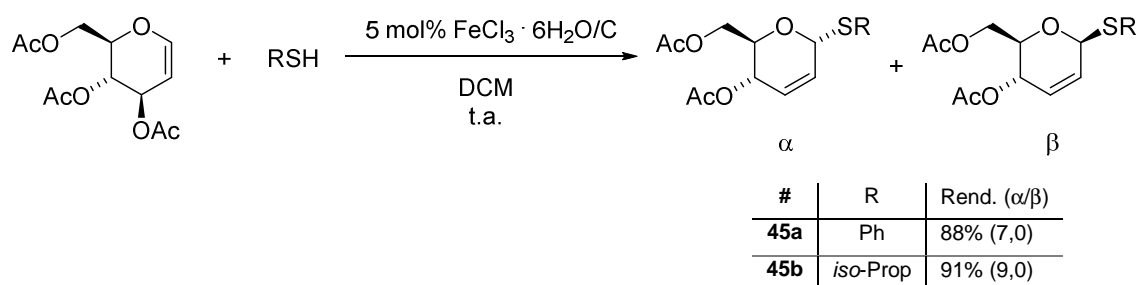
Peddinti e colaboradores (66) relataram a síntese de glicosídeos 2,3-insaturados peracetilados utilizando 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal e 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal com alcoóis, fenóis, tiofenóis e 20 mol% do catalisador ácido

3,5-dinitrobenzóico. As reações foram conduzidas sob temperatura de 80 °C, em acetonitrila, ocorrendo em, no máximo, 2 horas e 30 minutos e atingindo rendimentos superiores a 80% (Esquema 36).



Esquema 36. Reação de obtenção de tioglicosídeos 2,3-insaturados peracetilados (**44a-d**) catalisada por ácido 3,5-dinitrobenzóico.

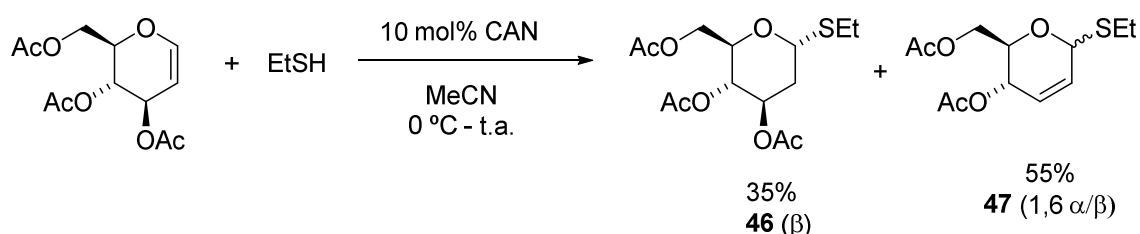
Outro método simples para a obtenção de glicosídeos 2,3-insaturados foi relatado por Zhang e colaboradores (67), utilizando cloreto de ferro (III) hexaidratado imobilizado em carbono ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{C}$). As reações foram realizadas com 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal, 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal, alcoóis, fenóis, tióis e tiofenóis na presença de 5 mol% de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{C}$ para D-glucal (ou 50 mol% para D-galactal) em DCM e temperatura ambiente. Os rendimentos obtidos para os produtos variaram de 56 a 91%, e os tempos de reação, de 10 minutos a 5 horas (Esquema 37).



Esquema 37. Reação de obtenção de tioglicosídeos 2,3-insaturados peracetilados (**45a-b**) catalisada por $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{C}$.

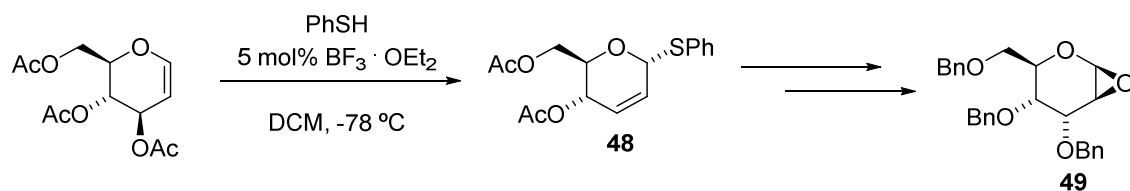
Jayaraman e colaboradores (68) descreveram a reação entre 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal junto a etanotiol (EtSH), na presença de 10 mol% de CAN

$(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_2)_6$ em acetonitrila por 15 horas à temperatura ambiente. O rendimento para o tioglicosídeo 2,3-insaturado foi de 55%, com valor de 1,6 para a razão entre os isômeros $\alpha:\beta$. Os autores relataram que surpreendentemente obtiveram o produto de Ferrier como subproduto, pois esperavam apenas a formação de 2-deoxi-1-tioglicosídeos (Esquema 38).



Esquema 38. Reação de obtenção de 2-deoxi-1-tioglicosídeos (**46**) e de tioglicosídeos 2,3-insaturados (**47**) catalisados por CAN.

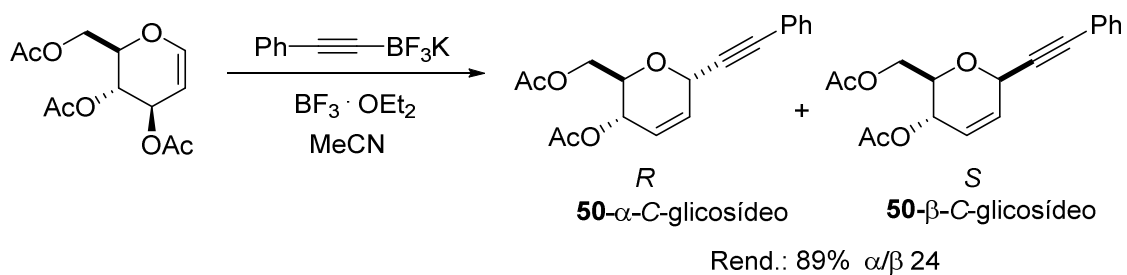
O extenso trabalho relatado por Wei e colaboradores (69) para a epoxidação de glicais para a formação de 1,2-anidropiranosídeos (**49**) é devido ao interesse desse composto para a síntese de produtos naturais. Esses epóxidos são utilizados como precursores para a síntese de O- e C-glicosídeos e glicoconjugados (63). Desta forma, para que esses epóxidos sejam produzidos, a primeira reação deve ser realizada com 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal ou 3,4,6-tri-O-acetil-D-galactal, tiofenol e 5 mol% de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ sob DCM em temperaturas negativas (-78 °C para D-glucal e -10 °C para D-galactal) por 2 horas. Os rendimentos para os tioglicosídeos 2,3 insaturados são de 69% e de 98%, respectivamente para D-glucal e D-galactal (Esquema 39).



Esquema 39. Síntese de 1,2-anidropiranosídeos (**49**) a partir de 3,4,5-tri-O-acetil-D-glucal, tiofenol e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalisador.

Dentre tantos outros exemplos de glicais utilizados em reações de alquilização clássicas de Ferrier, vale destacar o trabalho de Lüdtkke e

colaboradores (61), que relataram a reação entre 3,4,6,-tri-*O*-acetil-D-glucal com uma série de derivados de alquíniltrifluoroboratos de potássio, na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ em acetonitrila a temperaturas baixas de -45 a 0 °C. Obtiveram-se produtos com ótimos rendimentos e elevadas diastereosseletividades, com o anômero *R*-*C*-glicosídeo α (**50**) como produto predominante (Esquema 40).



Esquema 40. Síntese de compostos *C*-glicosídeos (**50**) em reação do tipo Ferrier.

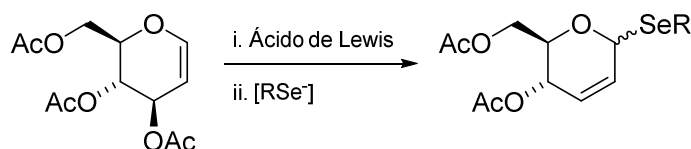
8. Discussão dos Resultados: Derivados de D-Glucal

8.1. Objetivos Específicos

Pretende-se utilizar os métodos já desenvolvidos na literatura para a síntese de derivados do tipo 2,3-insaturados de D-glucal, utilizando compostos organosselênio, como nucleófilo, na presença de ácidos de Lewis.

8.2. Discussão dos Resultados

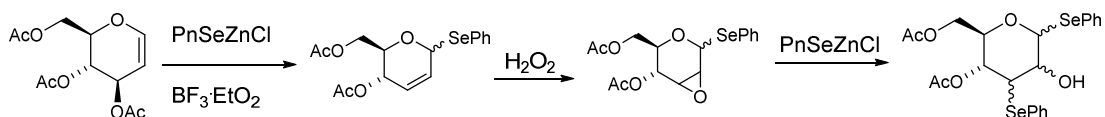
Visando expandir a variedade estrutural de selenocarbohidratos, planejou-se a obtenção dessas moléculas partindo-se de D-glucal como matéria-prima (Esquema 41).



Esquema 41. Esquema para a reação inicial proposta entre D-glucal e nucleófilo de organosselênio.

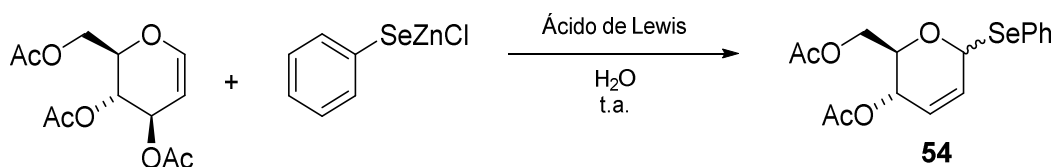
Para a execução desse projeto, foi estabelecida uma colaboração com o grupo de pesquisa do Prof. Claudio Santi (Università degli Studi di Perugia) para contribuição do desenvolvimento de novos compostos organosselênio. Objetivava-se a síntese de glicosídeos 2,3-insaturados a partir de 3,4,6-tri-O-acetil-D-Glucal com nucleófilos de selênio, como o selenolato PhSeZnCl (70). A reação deveria ocorrer na presença de ácidos de Lewis por meio de uma reação de rearranjo de Ferrier.

Em sequência, seriam realizadas reações de epoxidação nos produtos selenoglicosídeos alcançados. Por fim, pretendia-se realizar reações de abertura do anel epóxido, utilizando outro equivalente de PhSeZnCl, a partir da metodologia empregada pelo grupo de pesquisa do Prof. Santi. (Esquema 42).



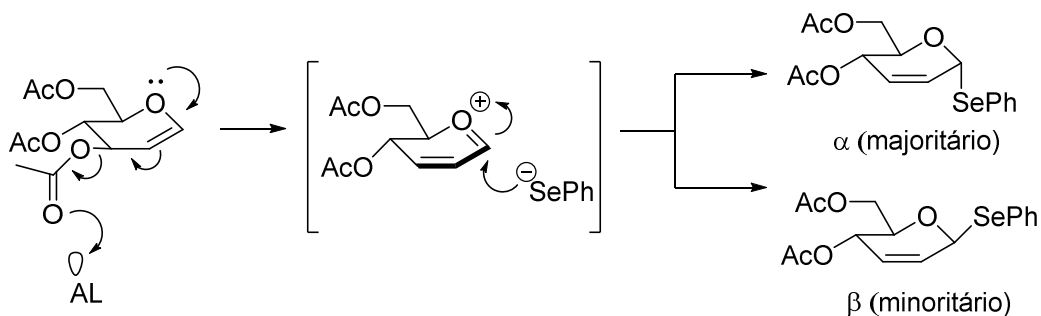
Esquema 42. Proposta para a síntese de novos selenoésteres derivado de D-glucal.

A investigação para a reação de C-glicosidação entre 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal e o selenolato PhSeZnCl partiu da união das metodologias propostas por Lüttke e por Santi (Esquema 43).



Esquema 43. Síntese de selenoéster (**54**) proposta por C-glicosidação.

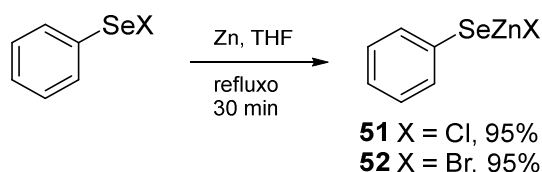
O mecanismo de reação para a formação de **51** deveria iniciar-se com a formação do intermediário oxônio devido a interação do ácido de Lewis com o substrato glicídico (61) (Esquema 44). Portanto, esperava-se o ataque nucleofílico do selenolato ocorresse preferencialmente pela face menos impedida do íon oxônio. Porém, havia a possibilidade do ataque pela face mais impedida. Por isso, era prevista a obtenção dos produtos na forma de mistura de diastereoisômeros, com predominância do isômero α .



Esquema 44. Mecanismo sugerido para obtenção de selenoéster (**54**) por ligação C-glicosídica.

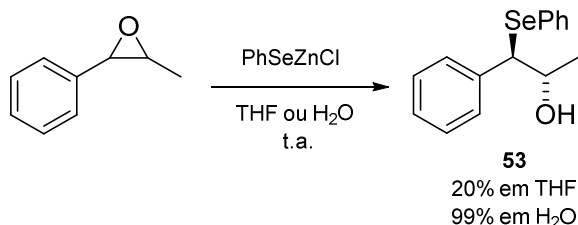
O grupo de pesquisa do Professor Claudio Santi, em 2008, desenvolveu um tipo de selenolato que possui variabilidade química como reagente e

resistência a condições aquosas (70). Produziu-se o selenolato PhSeZnX, a partir da reação entre PhSeX (X = Cl, Br) e zinco em pó sob refluxo de THF por 30 minutos (Esquema 45). Os selenolatos são obtidos com rendimentos quantitativos como um sólido amorfo branco e muito estável ao ar.



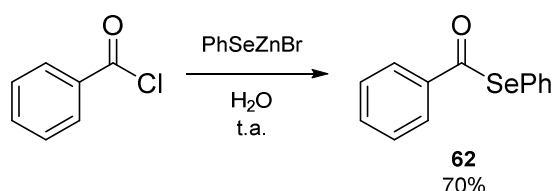
Esquema 45. Síntese de selenolatos PhSeZnX, **51** e **52**.

Investigaram-se as propriedades nucleofílicas desse selenolato através da reação de abertura do anel epóxido (Esquema 46) (70). O átomo de selênio ataca de forma regiosseletiva o carbono benzílico de acordo com os fatores eletrônicos e estéricos dos reagentes epóxido. A reação foi testada em THF e em água, sendo que em água a reação foi mais eficiente, em apenas 2 horas o produto (**49**) foi obtido com rendimento quantitativo.



Esquema 46. Reação de abertura do anel epóxido com PhSeZnCl para obtenção de **53**.

Outro exemplo utilizando o selenolato PhSeZnBr em água para a obtenção de selenoésteres foi explorado. Os produtos foram obtidos a partir de cloretos de ácidos com bons rendimentos, como por exemplo o selenoéster **62** (Esquema 47) (71). Esse exemplo sucedeu-se bem em água, pois a reação entre o selenolato e os cloretos de acila ocorre mais rapidamente do que a reação de hidrólise. Assim, sugere-se um mecanismo concertado envolvendo uma interação “mole-mole” entre o ácido de Lewis e o nucleófilo, neste caso, o grupo carbonila e o átomo de selênio, respectivamente (71).

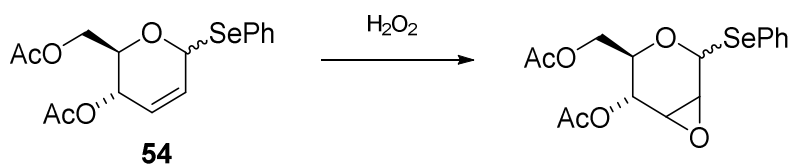


Esquema 47. Síntese de selenoéster **62** a partir de cloreto de benzoíla.

Planejou-se reações de otimização, nos quais seriam analisados fatores como solvente, ácido de Lewis, tempo de reação e temperatura. Os ácidos de Lewis seriam escolhidos conforme estudos prévios em reações de rearranjo de Ferrier, como: $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ e ZnCl_2 . Já os solventes seriam escolhidos preferencialmente aqueles que são menos agressivos para o meio ambiente, como: THF, água ou etanol. Em último caso, seria utilizado DCM, somente devido à ampla faixa de solubilização de compostos orgânicos. As reações seriam realizadas sob temperaturas ambientes, seguidas de temperaturas mais baixas que a ambiente e por fim, sob aquecimento. Os tempos de reação seriam determinados a partir do acompanhamento do consumo dos materiais de partida por cromatografia em camada delgada (CCD).

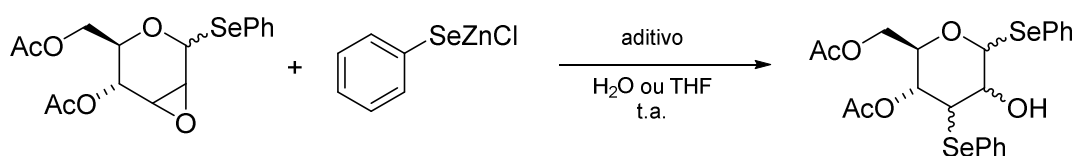
Esperavam-se bons rendimentos e o controle da diastereosseletividade da reação, pois a obtenção de produtos em grande quantidade e boa seletividade, nessa primeira etapa, seria de suma importância para o sucesso da rota sintética e também para a análise estereoquímica da reação. Assim, esperar-se-ia determinar em qual face do íon oxônio menos impedida ocorreria o ataque nucleofílico do fragmento selenolato.

O próximo passo da rota sintética, após a adição nucleofílica de **54**, seria a oxidação branda, com peróxido de hidrogênio do mesmo (Esquema 48) (72). Escolheu-se esse oxidante, pois em condições oxidantes mais severas, haveria a tendência de ocorrer a oxidação do átomo de selênio já presente na molécula, simultaneamente com a epoxidação.



Esquema 48. Proposta de reação de epoxidação do selenoéster **54**.

Para a reação de abertura do anel epóxido, pretendia-se realizar a segunda reação de adição nucleofílica de PhSeZnCl (Esquema 49). Para essa reação, seria empregado um método mais ecológico, que possibilita o uso de água como solvente (71). Esse tipo de reação em meio aquoso, já é bem estabelecido pelo grupo de pesquisa do Prof. Claudio Santi.



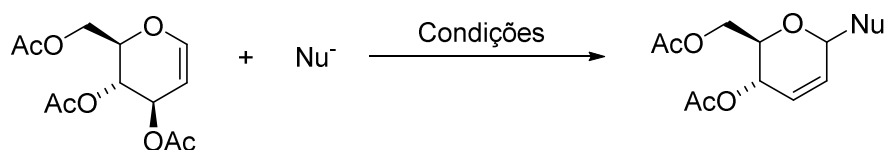
Esquema 49. Proposta de reação de abertura do anel epóxido por adição nucleofílica.

Desta forma, o projeto iniciou-se por métodos *verdes*^{*}, que incluem água como solvente (ou sua ausência), economia de átomos e temperatura ambiente para a reação. Veremos que a presença do ácido de Lewis se faz necessária, uma vez que, o nucleófilo não favorece outro caminho de reação diferente de um rearranjo de Ferrier. Além disso, fez-se necessário testes com outros métodos de síntese, além de outros ácidos de Lewis, como ZnCl₂, CAN e BF₃·OEt₂, diferentes solventes, como H₂O, THF e DCM, e temperaturas de reação, que variaram entre temperaturas negativas e de refluxo.

Na Tabela 3, serão apresentadas, de forma resumida, todas as tentativas realizadas para a obtenção fenil-selenoglicosídeo 2,3-insaturado (**54**). Em seguida, as reações serão descritas e discutidas separadamente.

^{*} Uma pequena introdução sobre Química Verde pode-se ser encontrada na Parte II desta Tese.

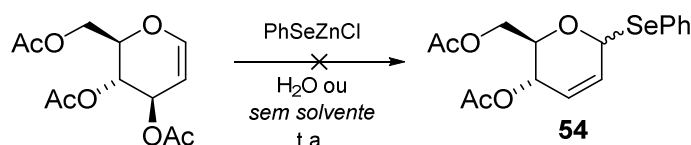
Tabela 3. Resumo das tentativas de reação nucleofílica entre D-glucal e os nucleófilos testados.



Entrada	Nu ⁻	Condições	Resultados	Ordem de adição
1	PhSeZnCl	H ₂ O / t.a.	Não houve reação	Adicionados juntos
2	PhSeZnCl	<i>Sem solvente</i> / t.a.	Não houve reação	Adicionados juntos
3	PhSeZnCl	CAN 2 mol% THF / t.a.	Não houve reação	Adicionados juntos
4	PhSeZnCl	i. CAN 10 mol% THF / refluxo / 15 min ii. Nu ⁻ THF / refluxo → t.a.	Não houve reação	PhSeZnCl sobre Glucal
5	PhSeZnCl	i. CAN 10 mol% THF / refluxo / 1 h ii. Nu ⁻ THF / refluxo → t.a.	Não houve reação	PhSeZnCl sobre Glucal
6	PhSeZnCl	BF ₃ ·OEt ₂ THF / t.a.	Mistura complexa Não há produto	Adicionados juntos
7	PhSeZnCl	i. Glucal / BF ₃ ·OEt ₂ DCM / -15°C ii. Nu ⁻ / THF / -15°C a t.a.	Não houve reação	PhSeZnCl sobre Glucal
8	PhSe ⁻ <i>in situ</i>	Sistema bifásico (PhSe) ₂ + Zn ⁰ Et ₂ O / 10% HCl / t.a.	Mistura complexa Não há produto	Glucal sobre PhSe ⁻
9	PhSe ⁻ <i>in situ</i>	i. Sistema bifásico (PhSe) ₂ / Zn ⁰ / Et ₂ O / HCl ii. Nu ⁻ / BF ₃ ·OEt ₂ THF / t.a.	Mistura complexa Não há produto	PhSe ⁻ sobre Glucal
10	PhSeH	i. Sistema bifásico (PhSe) ₂ / Zn ⁰ / Et ₂ O / HCl ii. Nu ⁻ / BF ₃ ·OEt ₂ DCM / -15°C a t.a.	Traços de produto	PhSeH sobre Glucal
11	PhSeH	i. Sistema bifásico (PhSe) ₂ / Zn ⁰ / Et ₂ O / HCl ii. Nu ⁻ / BF ₃ ·OEt ₂ DCM / -15°C a t.a.	Mistura complexa Não há produto	PhSeH sobre Glucal

12	PhSe ⁻ <i>in situ</i>	(PhSe) ₂ / NaBH ₄ / BF ₃ ·OEt ₂ THF:EtOH (3:1) / t.a.	Não houve reação	Glucal sobre PhSe ⁻
13	PhSe ⁻ <i>in situ</i>	(PhSe) ₂ / NaBH ₄ / BF ₃ ·OEt ₂ DCM:EtOH (3:1) / t.a.	Não houve reação	Glucal sobre PhSe ⁻
14	PhSe ⁻ <i>in situ</i>	(PhSe) ₂ / H ₃ PO ₂ / BF ₃ ·OEt ₂ THF / t.a.	Não houve reação	Glucal sobre PhSe ⁻
15	PhSe ⁻ <i>in situ</i>	(PhSe) ₂ + Zn ⁰ THF / refluxo → t.a. HBF ₄ ·OEt ₂	Mistura complexa Não há produto	PhSe ⁻ sobre Glucal
16	PhSe ⁻ <i>in situ</i>	(PhSe) ₂ / BF ₃ ·OEt ₂ THF / t.a.	Mistura complexa Não há produto	Adicionados juntos

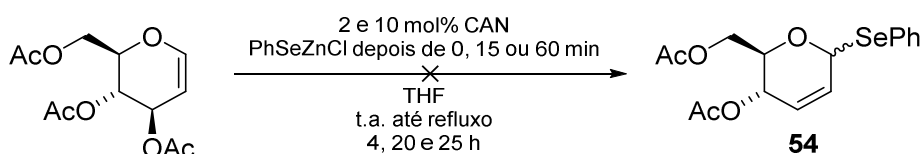
A primeira tentativa de reação do projeto iniciou-se com a reação de adição nucleofílica de PhSeZnCl à molécula de 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal em dois sistemas: o primeiro, em uma suspensão em água e temperatura ambiente por 24 horas e o segundo, com a ausência de solvente por 20 minutos (Esquema 50). Por acompanhamento por CCD, não houve reação em nenhuma das condições. Foram recuperados, D-glucal e (PhSe)₂ após extração do bruto com acetato de etila seguidas de análise do espectro de RMN ¹H. Portanto, o nucleófilo selenolato não favorece outro caminho de reação sem que haja a presença de um ácido de Lewis para que a reação ocorra por rearranjo de Ferrier.



Esquema 50. Reação para obtenção de **54** utilizando PhSeZnCl, na ausência de ácido de Lewis.

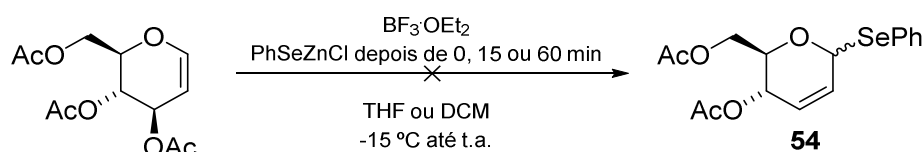
Nas próximas três tentativas, foram investigados o ácido de Lewis CAN (Nitrato de amônio cérico ou (NH₄)₂[Ce(NO₃)₆]) em proporções de 2 mol% e 10 mol% junto a 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal em THF (Esquema 51). A adição do nucleófilo PhSeZnCl ocorreu junto aos reagentes de partida após 15 minutos e

1 hora. A temperatura de reação também foi investigada, variando-se da temperatura ambiente ao refluxo. Novamente, não foi observada reação por CCD após 4 horas (2 mol%), 20 e 25 horas (10 mol%) de reação. Após extração do bruto de reação com acetato de etila, foram recuperados D-glucal e $(\text{PhSe})_2$, os quais foram observados por análise do espectro de RMN ^1H .



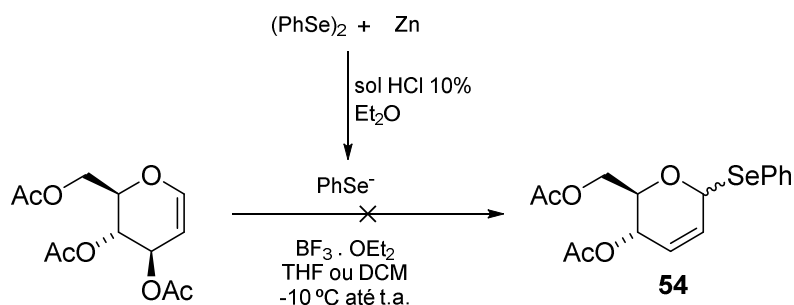
Esquema 51. Reação para obtenção de **54**, utilizando PhSeZnCl e ácido de Lewis CAN.

Nas reações seguintes foram investigadas a adição do ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, em quantidades que variaram de 2 equivalentes a 2 mol%. Adicionou-se o ácido de Lewis junto a 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal em THF ou em DCM (Esquema 52). A adição do nucleófilo PhSeZnCl ocorreu junto aos reagentes de partida e também depois de um período, de 15 minutos e de 1 hora. A temperatura de reação foi investigada, variando da temperatura ambiente a -15 $^\circ\text{C}$. A tentativa envolvendo D-glucal, PhSeZnCl , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2 eq.), em THF, temperatura ambiente e 27 horas, foi acompanhada por CCD. Assim, verificou-se que houve consumo do glicosídeo com o passar do tempo. Após extração, observou-se um bruto de cor escura com pouca solubilidade em CHCl_3 . Além disso, pela análise do espectro de RMN ^1H , não foi observada a possibilidade da formação do produto desejado. Já as tentativas em DCM, não resultaram em reação, pois o D-glucal foi recuperado após extração do bruto, o qual foi analisado por espectroscopia de RMN ^1H . Essas reações foram preparadas em dois sistemas isolados a -15 $^\circ\text{C}$, seguido da união dos mesmos com posterior elevação da temperatura à ambiente. No primeiro sistema, adicionou-se D-glucal e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2 mol%) dissolvidos em DCM a -15 $^\circ\text{C}$. No segundo sistema, adicionou-se PhSeZnCl parcialmente dissolvido em THF a -15 $^\circ\text{C}$. Em seguida, os dois sistemas foram unidos pela transferência da solução de THF à solução de DCM. A reação foi mantida sob agitação por 6 horas, sob acompanhamento por CCD. O bruto foi extraído com acetato de etila e não foi detectada reação após análise do espectro de RMN ^1H do bruto.



Esquema 52. Reação para obtenção de **54** utilizando PhSeZnCl e ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Para as próximas tentativas, o nucleófilo PhSeZnCl foi substituído por $(\text{PhSe})_2$ e o selenolato foi obtido *in situ*. As reações para a formação do nucleófilo foram conduzidas em um sistema bifásico composto por éter etílico e solução aquosa de HCl 10% (Esquema 53).



Esquema 53. Reação para obtenção de **54**, utilizando $(\text{PhSe})_2$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, em sistema bifásico.

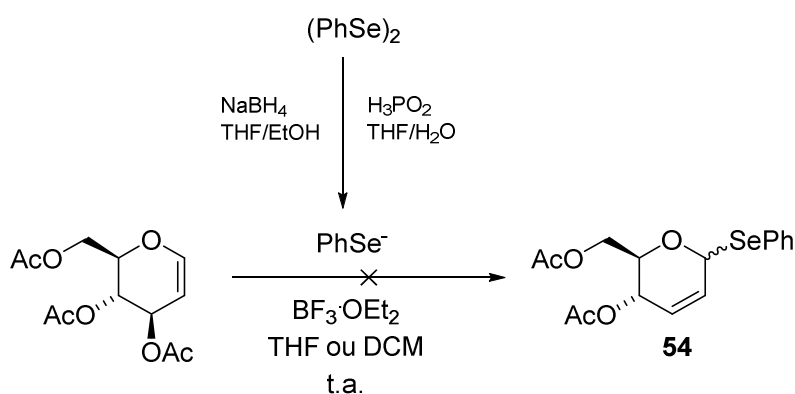
Primeiramente, ao sistema bifásico, adicionou-se apenas o D-glucal (sem adição do ácido de Lewis) e a reação foi monitorada por 10 horas a temperatura ambiente. Após acompanhamento por CDD ao longo desse tempo, a reação foi extraída com acetato de etila e o bruto foi analisado por espectroscopia de RMN ^1H . Pela análise do espectro de RMN do bruto, conclui-se que havia uma complexa mistura de compostos, porém sem que houvesse evidência de formação do produto desejado.

A próxima reação foi preparada em dois sistemas sendo que, no primeiro, preparou-se o selenolato *in situ*, pelo sistema bifásico. No segundo, adicionou-se D-glucal e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 eq.) dissolvidos em THF, ambos a temperatura ambiente. Transferiu-se a fase orgânica do sistema bifásico para o sistema contendo o glicosídeo. Após essa transferência, a reação foi mantida sob agitação e temperatura ambiente por 2 horas, sob acompanhamento por CCD. A análise do espectro do produto bruto por RMN ^1H mostrou-se interessante,

pois os sinais poderiam ser atribuídos aos sinais relativos ao produto **54**. No entanto, após purificação do bruto, nenhuma das frações isoladas apresentaram sinais no espectro de RMN ^1H compatíveis aos sinais do produto. Essa reação foi repetida, porém esse resultado não foi reprodutível.

Devida à possibilidade de sucesso na obtenção do produto desejado pelo sistema bifásico, uma nova reação foi realizada. O método para a formação de selenolato não foi alterada, porém alterou-se o solvente, para DCM, e a temperatura, $-10\text{ }^\circ\text{C}$, na reação entre D-glucal e $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (2 mol%). Transferiu-se a fase orgânica do sistema bifásico para o sistema contendo o glicosídeo. Após essa transferência, a reação foi mantida sob agitação e temperatura $-10\text{ }^\circ\text{C}$, por 2 horas, sob acompanhamento por CCD. A análise do espectro do produto bruto por RMN ^1H mostrou-se promissora, pois os sinais poderiam ser possivelmente relativos ao produto de interesse. Após purificação do bruto, a fração do produto **54** foi isolada e determinada por RMN ^1H , porém, a quantidade de massa de produto isolada foi muito pequena, considerada apenas como traços de reação e o rendimento da reação foi menor que 1%. Esse procedimento foi repetido por outras três vezes, no entanto, o produto **54** não foi detectado em nenhuma das tentativas posteriores.

As próximas tentativas foram realizadas por meio da obtenção do nucleófilo selenolato por redução da ligação Se-Se do $(\text{PhSe})_2$, utilizando $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$ ou H_3PO_2 (Esquema 54).



Esquema 54. Reação para obtenção de **54** utilizando $(\text{PhSe})_2$, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ em solventes orgânicos.

A reação iniciou-se com a formação do selenolato, PhSe^- , pela reação entre $(\text{PhSe})_2$ e NaBH_4 em uma solução de THF e EtOH (3:1). Após o consumo de $(\text{PhSe})_2$, adicionou-se D-glucal e a reação foi mantida sob agitação, temperatura ambiente e monitoramento por CCD por 20 horas. O bruto foi extraído com acetato de etila e analisado por RMN ^1H . Não houve evidência de reação pela análise do espectro de RMN.

Uma segunda tentativa foi realizada, porém, o THF foi substituído por DCM e o D-glucal junto ao $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 eq.) foram dissolvidos em DCM em um outro sistema e posteriormente transferidos para o sistema que continha o nucleófilo. Após essa transferência, a reação foi mantida sob agitação, temperatura ambiente e monitoramento por CCD por 2 horas. O bruto foi extraído com acetato de etila e analisado por espectroscopia de RMN ^1H . Da mesma forma como ocorrido na reação anterior, não houve evidência de reação pela análise do espectro de RMN.

Utilizou-se outro agente redutor, H_3PO_2 (solução aquosa com 50% em massa), para a obtenção do selenolato *in situ* a partir de $(\text{PhSe})_2$ em uma solução de THF. Após consumo de disseleneto, adicionou-se D-glucal dissolvidos em uma solução de THF, seguida da adição de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 eq.). A reação foi mantida sob agitação, temperatura ambiente e monitoramento por CCD por 2 horas. O bruto foi extraído com acetato de etila e posteriormente analisado por espectroscopia de RMN ^1H , no entanto, não houve evidência de reação.

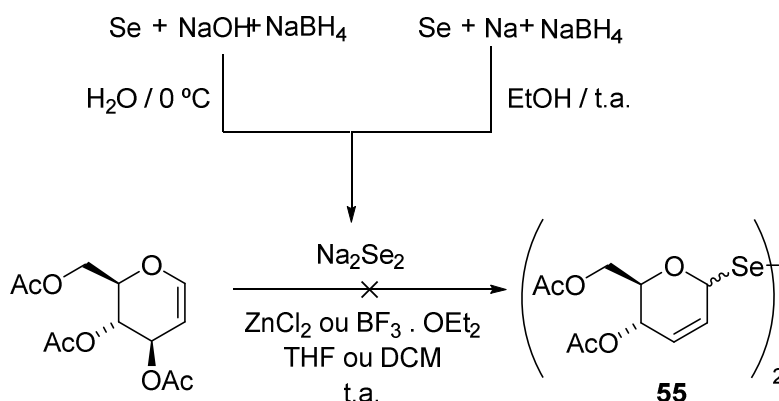
Realizou-se um outro método para a formação de selenolato, pela reação entre $(\text{PhSe})_2$ e zinco metálico sob refluxo de THF. Após consumo de disseleneto, adicionou-se D-Glucal e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,5 eq.). A reação foi mantida sob agitação, temperatura ambiente e monitoramento por CCD por 6 horas. Em seguida, o bruto foi extraído com acetato de etila e analisado por espectroscopia de RMN ^1H . Verificou-se que no bruto havia uma mistura complexa de compostos. Após purificação, as frações isoladas foram analisadas novamente por espectroscopia de RMN ^1H , porém os sinais observados não corresponderam aos sinais relativos ao produto **54**.

Em um último teste realizado, reuniu-se $(\text{PhSe})_2$, D-glucal e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 eq.) dissolvidos em THF. A reação foi mantida sob agitação, temperatura ambiente e monitoramento por CCD por 24 horas. Após esse tempo, o bruto foi extraído com acetato de etila e analisado por RMN ^1H . O perfil dos sinais do

espectro de RMN desse bruto, foi semelhante ao perfil da 3ª fração da reação realizada com sistema bifásico. A partir da análise do espectro de RMN ^{13}C , determinou-se que não se tratava do produto **54**, pois não apresentava os sinais relativos às carbonilas ($\text{C}=\text{O}$) dos grupos acetila.

Disselenetos de D-glucal

Devido à falta de resultados positivos para a reação de adição nucleófila ao D-glucal, decidiu-se, então, modificar o projeto para que disselenetos de D-glucal (**55**) fossem obtidos. Optou-se pela geração de Na_2Se_2 pela redução de Se^0 com NaBH_4 em água (Esquema 55 e Tabela 4).



Esquema 55. Reações para obtenção de disseleneto de D-glucal **55**.

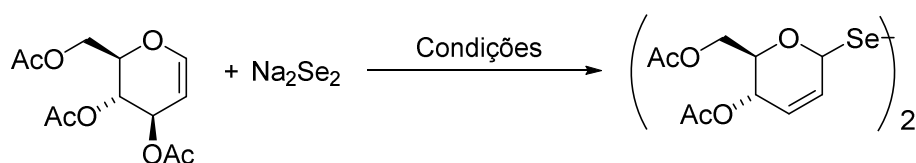
A reação iniciou-se pela adição de selênio em pó, NaOH e NaBH_4 em H_2O a $0\text{ }^\circ\text{C}$. O consumo de selênio é evidenciado pela formação de um produto de cor vermelha escura. Então ao atingir essa coloração, a solução foi transferida a um sistema contendo D-glucal e ZnCl_2 (1 eq.) em H_2O . A reação ficou sob agitação e temperatura ambiente por 1 hora e como não houve consumo de D-glucal (acompanhado por CCD), a temperatura foi elevada a $80\text{ }^\circ\text{C}$ e seguiu-se o monitoramento por mais 1 hora. O bruto foi extraído com acetato de etila e analisado por espectroscopia de RMN ^1H . Pela análise do espectro, não houve evidência de consumo de D-glucal.

Outra maneira para obter Na_2Se_2 foi testada, a qual inicia-se com sódio metálico, selênio em pó, NaBH_4 em EtOH , à temperatura ambiente. Após a

formação do disseleneto, a solução a qual estava contido foi transferida para a solução que havia D-glucal e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 eq.) dissolvidos em EtOH. A reação foi mantida sob agitação, temperatura ambiente e monitoramento por CCD por 12 horas. O bruto foi extraído com acetato de etila e analisado por espectroscopia de RMN ^1H . Pela análise, constatou-se que houve consumo dos reagentes, porém não foram detectados os sinais referentes ao disseleneto desejado. Esse procedimento foi repetido, porém os sinais observados no espectro de RMN ^1H da reação anterior não foram observados neste, pois havia um outro perfil de sinais. Nesse espectro, observou-se os sinais relativos ao D-glucal, sugerindo que a reação não tenha sido completa. Outra tentativa foi realizada, com a diferença entre a ordem de adição, neste caso, a solução de D-glucal e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, que foi transferida para a solução de Na_2Se_2 . No entanto, não houve mudança no perfil do espectro de RMN ^1H do extrato bruto com relação à primeira. Não houve detecção dos sinais D-glucal remanescente, nem a evidência de sinais de RMN ^1H do disseleneto **55**.

Na Tabela 4 a seguir, todas as tentativas realizadas serão apresentadas resumidamente.

Tabela 4. Resumo das tentativas para obtenção de disseleneto de glicosídeo.



Entrada	Condições	Resultados
1	Se + NaOH + NaBH_4 / H_2O 0 °C Glucal + ZnCl_2 / t.a. ao refluxo	Não houve reação (D-glucal remanescente)
2	Na + Se + NaBH_4 / EtOH / t.a. Glucal + $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ / DCM / t.a.	Não houve reação (Decomposição)
3	Na + Se + NaBH_4 / EtOH / t.a. Glucal + $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ / EtOH / t.a.	Não houve reação (D-glucal remanescente)
4	Na + Se + NaBH_4 / EtOH / t.a. Glucal + $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ / EtOH / t.a.	Não houve reação (Decomposição)

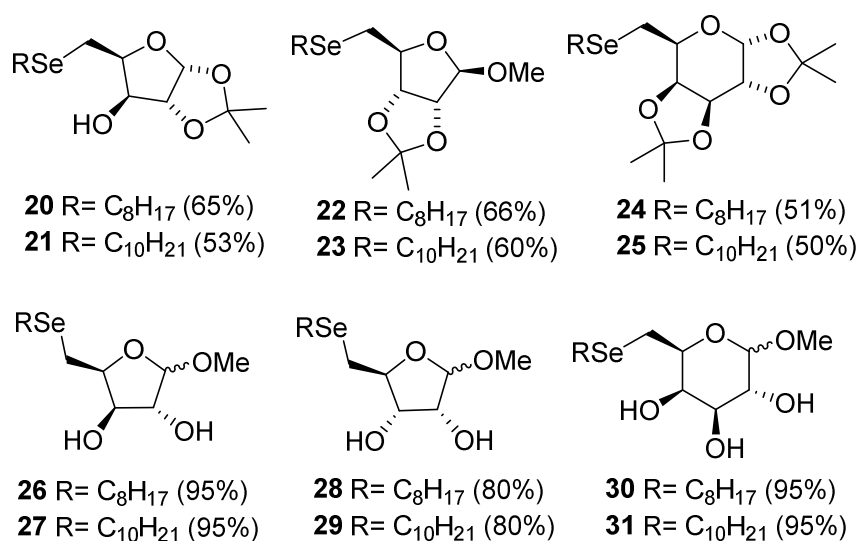
Por fim, com os resultados infrutíferos para obtenção de novos compostos selenoglicosídeos **54** ou **55**, esse projeto foi suspenso. Portanto, um novo projeto

de pesquisa envolvendo novos compostos de selênio em síntese *verde* se fez necessário.

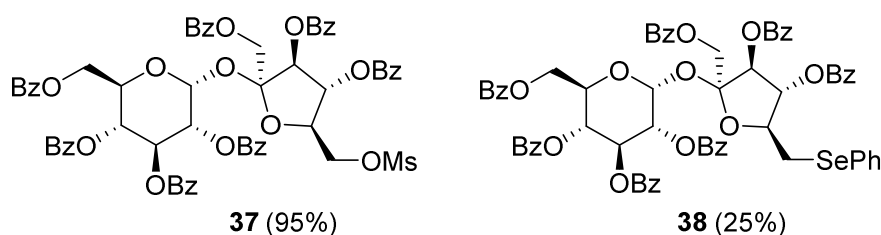
Portanto, o orientador estrangeiro, Prof. Claudio Santi, junto ao orientador Prof. Diogo Lüdtke propuseram um novo projeto, o qual se propôs a exploração de selenoésteres a partir de $(\text{PhSe})_2$ e cloretos de acila sob condições ambientalmente sustentáveis de reação.

8.3. Conclusão Parcial da Parte I

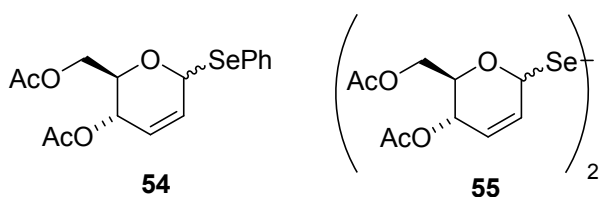
- ✓ Parte I (a): Síntese de alquil-selênio-carboidratos: Pode-se concluir que a proposta foi realizada com êxito, pois foram obtidos 12 novos compostos do tipo alquil-selênio-carboidratos (**20-31**) com bons rendimentos a partir de uma metodologia prática e reprodutível. Além disso, os compostos mostraram atividade antioxidante por meio de estudos junto às moléculas DPPH e ABTS e de ensaio FRAP, sendo que o produto **26** apresentou grande atividade antioxidante.



- ✓ Parte I (b): Síntese de fenil-selênio-sacarose: Pode-se concluir que a proposta foi realizada com êxito, pois obteve-se o composto (**38**) com 25% de rendimento. Apesar de muitos esforços, o rendimento para **38** não pôde ser otimizado devido ao impedimento estérico da molécula **37** e também pela baixa estabilidade térmica da ligação glicosídica α , ligação fundamental para a união das unidades glicose e frutose presentes na molécula.



- ✓ Parte I (c): Síntese de fenil-seleno-glicosídeo 2,3-insaturado: Pode-se concluir que apesar de inúmeras tentativas de síntese, não foi obtido sucesso para a obtenção da molécula fenil-seleno-glicosídeo 2,3-insaturada (**54**). O projeto inicial foi reformulado para a formação de um disseleneto de glicosídeo 2,3-insaturado (**55**), porém após muitos esforços, os resultados foram infrutíferos para o objetivo. Por outro lado, todos os testes realizados conduziram a uma intensa pesquisa sobre condições reacionais de síntese orgânica envolvendo compostos de organosselênio.



Parte II: Selênio e Química Verde

9. Revisão da Literatura da Parte II

9.1. Química Verde

Nos início dos anos 90, fez-se necessária a busca de novas ideias que tornassem a área da Química menos agressiva para o meio ambiente. Uma vez que, vários métodos tradicionais utilizados até então, geravam um grande volume de resíduos nocivos, perigosos ou de difícil decomposição, por exemplo (73). Assim, para que a prática química se tornasse ambientalmente favorável, definiu-se o conceito de *Química Verde*.

A química verde é compreendida pela prática de métodos para o desenvolvimento de tecnologias que visam o menor uso dos recursos naturais. Portanto, foram compiladas 12 regras que definem o conceito de química verde (73) (74) (75):

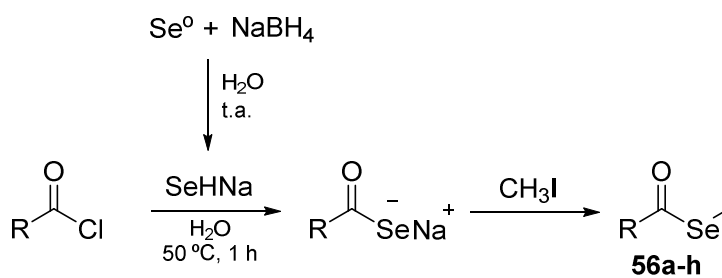
1. Diminuição da geração de resíduos químicos;
2. Economia de átomos;
3. Síntese de produtos menos perigosos;
4. Reagentes e produtos seguros;
5. Solventes e condições seguras;
6. Aumento da eficiência energética;
7. Uso de fontes renováveis de energia;
8. Evitar o uso de grupos protetores;
9. Catálise;
10. Produtos de fácil decomposição;
11. Métodos analíticos mais práticos e precisos;
12. Prevenção de acidentes.

Na área de pesquisa dos compostos organosselênio, há um crescente número de trabalhos que relacionam-se com alguns dos 12 conceitos de química verde. O desenvolvimento de métodos verdes para os compostos de organosselênio está distribuído em três grandes áreas (7): uso de solventes ou meios de reação menos agressivos (como água (70) (76) (77), glicerol (78), líquidos iônicos (79), ou ausência de solvente (80)); uso de fontes de energia

alternativas (como ultrassom (81), micro-ondas (82)) e o uso de derivados de organosselênio como catalisadores (83).

9.2. Selenoésteres

Palop e colaboradores (84), recentemente publicaram o trabalho de uma série de 31 novos selenoésteres sintetizados e suas atividades citotoxicológicas antiproliferativas para o câncer de próstata foram investigadas. Treze exemplos do total mostraram atividades antiproliferativas superiores que as drogas de referência, como a etoposida e a cisplatina, dentre os exemplos testados, os compostos **56f**, **56g** e **56h** mostraram surpreendentes atividades. Esses selenoésteres foram obtidos pela reação entre aroilselenolato de sódio junto a iodeto de metila. Os selenolatos são obtidos através de uma reação entre cloreto de acila e SeHNa, que é anteriormente gerado pela reação entre selênio elementar e NaBH₄ em água destilada (Esquema 56).

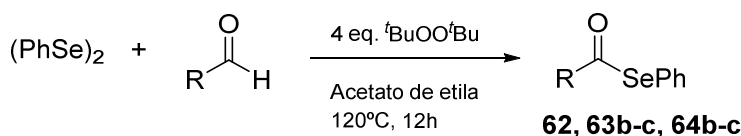


#	R	Rend.
56a	Ph	52%
56b	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	79%
56c	<i>p</i> -CN-C ₆ H ₄	71%
56d	3,5-MeO-C ₆ H ₄	72%
56e	<i>p</i> -MeSeC(=O)-C ₆ H ₄	75%
56f	<i>m</i> -MeSeC(=O)-C ₆ H ₄	84%
56g	2-MeSeC(=O)-C ₅ H ₃ N	44%
56h	5-MeSeC(=O)-C ₄ H ₂ S	69%

Esquema 56. Síntese de selenoéster (**56a-h**) por meio de aroilselenolato de sódio.

No mesmo ano, Sun e colaboradores (85) realizaram a síntese direta de selenoésteres livre de metais. A reação ocorre pela oxidação de aldeídos com peróxido de *tert*-butila na presença de disseleneto de difenila em acetato de etila

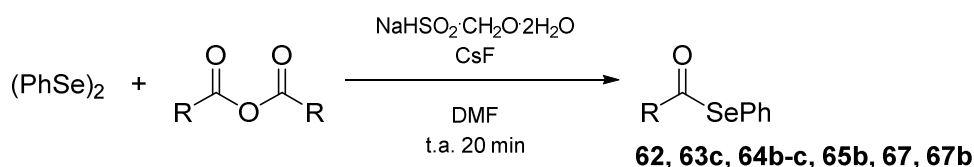
anidro a 120 °C por 12 horas (Esquema 57). Foram obtidos selenoésteres em bons rendimentos, os quais variaram de 88% a 68%.



#	R	Rend.
62	Ph	88%
63b	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	79%
63c	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	77%
64b	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	71%
64c	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	68%

Esquema 57. Síntese de selenoéster (**62, 63b-c** e **64b-c**) por meio de oxidação de aldeídos.

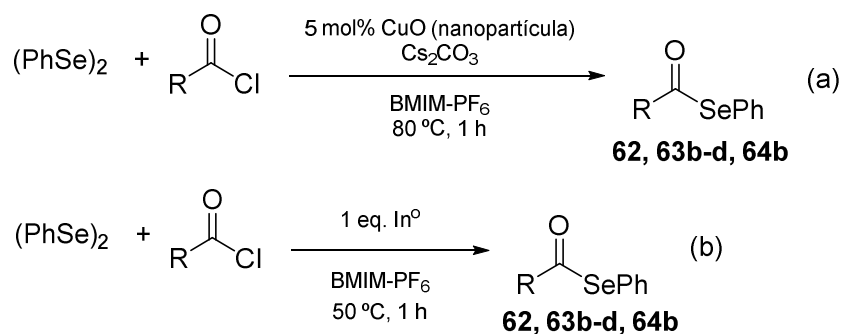
Huayue e colaboradores (86) realizaram a síntese de selenoésteres pelo auxílio de Rongalite[®] (NaHSO₂·CH₂O·2H₂O). A reação foi realizada com anidridos, disseleneto de difenila, 3,0 equivalentes de Rongalite[®] e 0,75 equivalentes de CsF em DMF por 20 minutos a temperatura ambiente (Esquema 58). Foram obtidos ótimos rendimentos para os selenoésteres sintetizados (**55a-h**), os quais foram superiores a 80%.



#	R	Rend.
62	Ph	93%
63c	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	91%
64b	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	96%
64c	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	94%
65b	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	81%
67	2-tionil	97%
67b	2-furanil	95%

Esquema 58. Síntese de selenoéster (**62, 63c, 64b-c, 65b, 67** e **67b**) a partir de anidridos e disseleneto de difenila.

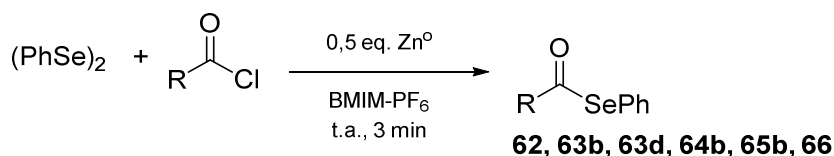
Braga e colaboradores, tem se dedicado à síntese de selenoésteres por meios mais limpos de reação utilizando líquidos iônicos. Foram desenvolvidos métodos utilizando nanopartículas de CuO (87) (Esquema 59 (a)) e índio metálico (88) (89) (Esquema 59 (b)). Embora ambas as condições exijam atmosfera inerte de argônio, os dois métodos apresentaram reações curtas, de 1 hora, e altos rendimentos para os selenoésteres, variando de 76 a 98%.



#	R	Rend. (a)	Rend. (b)
62	Ph	98%	91%
63b	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	-	84%
63c	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	97%	-
63d	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	84%	83%
64b	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	76%	90%

Esquema 59. Síntese de selenoésteres (**62**, **63b-d** e **64b**) por meio de nanopartículas de CuO (a) e por meio de In metálico (b).

Outro trabalho de destaque (90) é a síntese de selenoésteres a partir de cloretos de acila e disseleneto de difenila mediada por zinco metálico em líquido iônico (Esquema 60). As reações são extremamente rápidas, apenas 3 minutos, e a temperatura reacional é a ambiente. Embora ainda seja necessário atmosfera inerte de argônio, os rendimentos para os selenoésteres obtidos são muito bons, pois superam os 72%.

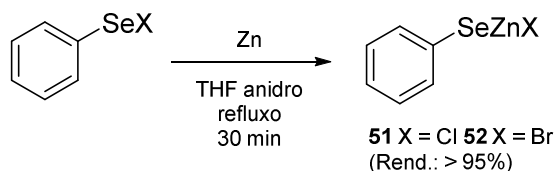


#	R	Rend.
62	Ph	95%
63b	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	82%
63d	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	94%
64b	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	89%
65b	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	72%
66	Bn	81%

Esquema 60. Síntese de selenoésteres (**62**, **63b**, **63d**, **64b**, **65b** e **66**) por meio de zinco metálico.

Atualmente, um dos desafios na síntese de compostos orgânicos de selênio é a necessidade do desenvolvimento de métodos simples e ecologicamente amigáveis ou *verdes*. Dentro desses princípios, a adequação das rotas sintéticas tradicionais, para metodologias menos nocivas ambientalmente tem sido destaque desde os anos 2000. Portanto, nesta seção, serão apresentados os resultados obtidos para a síntese de selenoésteres sob condições ecologicamente favoráveis.

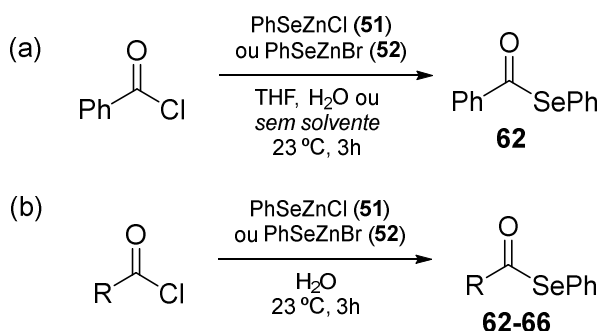
A química de organosselênio teve significativo avanço em síntese verde, quando Santi e colaboradores apresentaram um tipo de selenolato que possui variabilidade química como reagente e resistência a condições aquosas de reação (**70**). Apresentou-se, então, o selenolato PhSeZnX (**51** ou **52**), obtido a partir da reação entre PhSeX (X = Cl ou Br) e zinco em pó sob refluxo de THF (Esquema 61). Os selenolatos são obtidos com excelentes rendimentos como um sólido muito estável ao ar.



Esquema 61. Síntese de PhSeZnX, **51** e **52**.

Santi e colaboradores utilizaram os haletos de fenilselêniozinco, PhSeZnX (**51** ou **52**) e cloretos de acila para a obtenção de selenoésteres sob

condições brandas de reação. O selenolato mostrou-se estável e reativo em H₂O e também na ausência de solvente (Esquema 62).

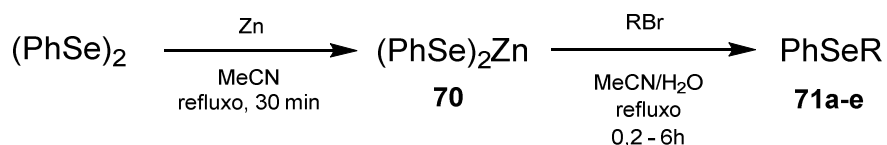


(a) #	PhSeZnX	Solvente	Rend.	(b) #	R	Rend. com 51	Rend. com 52
62	Cl (51)	H ₂ O	60%	62	Ph	60%	70%
62	Br (52)	H ₂ O	70%	63	<i>o</i> -Br-C ₆ H ₄	43%	70%
62	Cl (51)	<i>sem solvente</i>	40%	63b	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	60%	80%
62	Br (52)	<i>sem solvente</i>	50%	64	<i>p</i> -Bu-C ₆ H ₄	60%	60%
62	Cl (51)	THF	25%	65	3,5-NO ₂ -C ₆ H ₄	65%	85%
62	Br (52)	THF	30%	66	Bn	47%	71%

Esquema 62. Síntese de selenoésteres (62-66) a partir de PhSeZnX e cloreto de acila.

Apesar de ser uma reação interessante do ponto de vista sintético e ambiental, o uso dos haletos de fenilseleniozinco possui alguns pontos desfavoráveis. Um desses pontos é a sua obtenção, pois deve-se utilizar como reagente de partida PhSeCl (ou PhSeBr) e também THF anidro (Esquema 61). Além disso, há a perda de um átomo de halogênio que não é incorporado ao produto final. Para que a síntese se torne mais econômica no ponto de vista financeiro, já que PhSeX é relativamente mais caro que (PhSe)₂, e atômico, já que o halogênio não é incorporado no produto final, sugeriu-se o uso do complexo (PhSe)₂Zn, em troca do PhSeZnX, para a síntese de selenoésteres em condições semelhantes de reação.

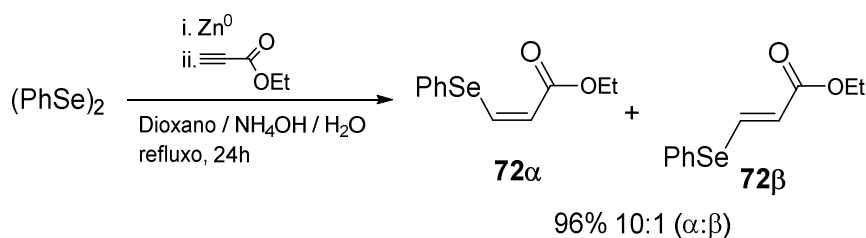
Os primeiros registros do complexo (PhSe)₂Zn são do final dos anos 80, quando foi descrito separadamente por Tuck (91) e por Steigerwald (92). Tuck investigou a obtenção desse complexo, entre outros envolvendo (PhSe)₂ e metais, como Cd, Cu, Ag, Tl e Sn. A obtenção do complexo foi realizada por meio de células eletroquímicas de Pt(-)/CH₃CN/tolueno + (PhSe)₂/M(+) sob condições



#	R	Rend.
71a	Bn	98%
71b	CH ₂ COOEt	89%
71c	CH ₂ CN	82%
71d	CH(CH ₃)COOCH ₃	77%
71e	CH ₂ COOH	73%

Esquema 65. Síntese de selenetos orgânicos assimétricos **71a-e** através da reação do complexo $(\text{PhSe})_2\text{Zn}$ (**70**) com haletos orgânicos.

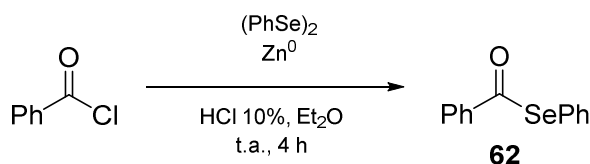
Barros e colaboradores (94) relataram o uso de **70**, gerado *in situ*, em reações de adição de Michael utilizando os mesmos reagentes de partida, do Esquema 64, porém em uma mistura de dioxano, NH₄OH, H₂O e os eletrófilos de interesse (ácidos e ésteres propiólicos) a temperatura de refluxo por 24 horas. Os compostos foram obtidos com bons rendimentos (Esquema 66).



Esquema 66. Síntese de éster acrílico de β-organocalcogeno **72** a partir da reação entre $(\text{PhSe})_2\text{Zn}$ (**70**) e éster propiólico.

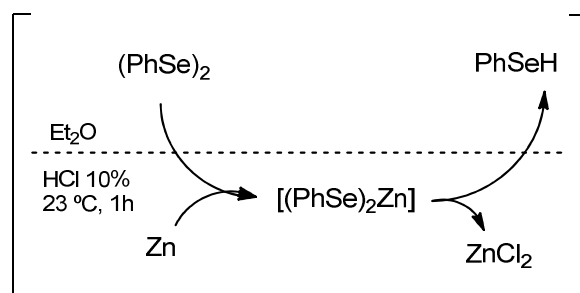
No grupo do Prof. Santi sugeriu-se que o complexo $(\text{PhSe})_2\text{Zn}$ (**70**) pode ser obtido a partir de $(\text{PhSe})_2$ e zinco em um sistema bifásico de éter etílico e solução aquosa 10% de HCl à temperatura ambiente em 1 hora de reação, pois observa-se a descoloração da fase orgânica (**77**). Em seguida, adiciona-se o cloreto de acila ao sistema e a reação ocorre em 3 horas adicionais (Esquema 67). O complexo formado *in situ* foi testado em reações com cloretos de acila para a obtenção de diferentes selenoésteres. Infelizmente, com esse método, os rendimentos foram insatisfatórios, pois há a formação do produto de hidrólise do cloreto de acila. Assim, os baixos rendimentos obtidos para selenoésteres são devido a uma competição entre a reação nucleofílica e a reação de hidrólise. O

ponto positivo desse método, deve-se à estabilidade e à reatividade do complexo mesmo sob condições ácidas.



Esquema 67. Síntese de selenoéster **62** a partir de $(\text{PhSe})_2$, Zn e cloreto de benzoíla em meio bifásico de HCl 10% e éter etílico.

Na reação em sistema bifásico, sugere-se que o fenilselenol seja o nucleófilo principal, o qual deve se formar a partir do complexo intermediário $(\text{PhSe})_2\text{Zn}$ (**70**) em meio aquoso (Esquema 68). A formação de H_2 gasoso é evidente e esse fluxo de gás evita trocas gasosas com o ar atmosférico, uma vez que, a reação é apenas mantida em frasco fechado e não sob atmosfera inerte. O autor menciona que odor característico de selenol é sentido quando o sistema é aberto. Portanto, ao abrir o sistema, perde-se a atmosfera de H_2 , havendo entrada de ar atmosférico, e a fase orgânica torna-se levemente amarela, devido à oxidação do selenol a $(\text{PhSe})_2$ pelo oxigênio presente no ar.



Esquema 68. Mecanismo sugerido para a formação de selenol *in situ* em sistema bifásico de HCl 10% e éter etílico.

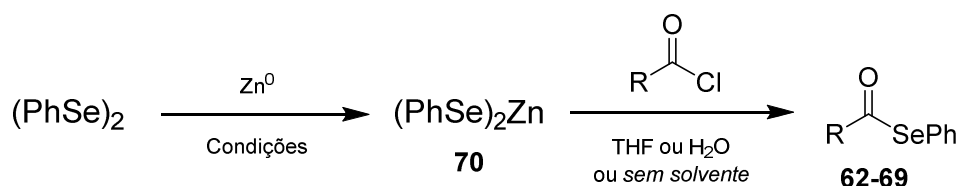
10. Discussão dos Resultados: Selenoésteres

10.1 Objetivos Específicos

Pretende-se utilizar novos métodos para a síntese de selenoésteres utilizando $(\text{PhSe})_2\text{Zn}$ (**70**), como nucleófilo, e cloretos de acila em condições verdes de reação.

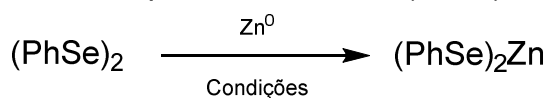
10.2. Discussão dos Resultados

Primeiramente, foi necessário encontrar as condições ótimas de reação para a formação do complexo $(\text{PhSe})_2\text{Zn}$ (**70**) e conseqüentemente, para a síntese de selenoésteres (Esquema 69). Assim, inicialmente investigou-se a formação do complexo sob suspensão aquosa e solvente orgânico e sob diferentes temperaturas (Tabela 5).



Esquema 69. Síntese de selenoésteres **62-69** a partir de $(\text{PhSe})_2\text{Zn}$ (**70**) e cloreto de acila em condições verdes de reação.

Tabela 5. Condições testadas para a síntese de $(\text{PhSe})_2\text{Zn}$ (**70**).



Entrada	Solvente	Tempo	Aditivo	Temperatura	Observações
1	H ₂ O	4h	-	25 °C	sem consumo de $(\text{PhSe})_2$
2	H ₂ O	2h	-	70 °C	sem consumo de $(\text{PhSe})_2$
3	H ₂ O	1h	TFA	70 °C	sem consumo de $(\text{PhSe})_2$
4	H ₂ O	20 min	TFA/THF	70 °C	consumo de $(\text{PhSe})_2$
5	THF	2h	-	80 °C	sem consumo de $(\text{PhSe})_2$
6	THF	20 min	TFA	80 °C	consumo de $(\text{PhSe})_2$

A primeira tentativa para a obtenção do complexo $(\text{PhSe})_2\text{Zn}$ (**70**) a partir da reação entre $(\text{PhSe})_2$ e zinco metálico foi em água. No entanto, não houve consumo de $(\text{PhSe})_2$ e de zinco depois de 4 horas de reação à temperatura ambiente e nem mesmo após aquecimento a 70 °C por 2 horas adicionais. No próximo passo, avaliou-se a adição de ácido trifluoroacético ao sistema e mesmo assim, não houve nenhuma evidência significativa após 1 hora da adição. Então, acrescentou-se o mesmo volume de THF, em relação à água, e a reação foi mantida sob aquecimento. Em aproximadamente 20 minutos depois da adição do THF, já havia indício de reação, pois a solução tornou-se incolor (Tabela 5, entrada 4). Em seguida, adicionou-se o cloreto de benzoíla ao sistema e a reação permaneceu sob agitação e temperatura ambiente por mais 12 horas e o produto desejado **62** foi obtido com 38% de rendimento.

Dessa forma, a próxima tentativa para a síntese do complexo **70** foi utilizando apenas $(\text{PhSe})_2$, zinco em pó em THF, sob temperatura refluxo, pois segundo Movassagh a reação é conduzida sob aquecimento e sem adição de ácidos. Novamente, após 2 horas, não havia evidência de reação. Somente após a adição de TFA ao sistema, houve a nítida evidência de reação em poucos minutos. Assim, com a adição do ácido à reação, houve a ativação do zinco e conseqüentemente, o aumento da sua reatividade. Escolheu-se o TFA, pois é um ácido orgânico forte com pK_a de 0,23, enquanto o ácido acético possui pK_a de 4,76, por exemplo.

Após total descoloração da solução, adicionou-se cloreto de benzoíla e a reação foi resfriada a temperatura ambiente e monitorada por cromatografia em camada delgada. Após 1 hora após a adição do cloreto, obteve-se o rendimento de 40% para o fenilselenoéster **62**.

Para comprovar a formação do complexo de **70**, o mesmo foi gerado e após consumo de $(\text{PhSe})_2$, evaporou-se o THF. Obteve-se assim, um sólido amorfo branco em rendimento quantitativo.

Para a caracterização da estrutura do complexo **70**, realizaram-se análises por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Selênio-77 (RMN ^{77}Se), de Flúor-19 (RMN ^{19}F), de Carbono-13 (RMN ^{13}C) e de Hidrogênio (RMN ^1H). Devido à baixíssima solubilidade do complexo em CDCl_3 , optou-se por redissolvê-lo em THF combinado a um capilar de DMSO-d_6 , como padrão interno.

No espectro de RMN ^{77}Se para **70** (Figura 25), observa-se o sinal correspondente ao átomo de selênio no complexo, o sinal possui deslocamento químico (δ) de -41,23 ppm, o qual é semelhante ao verificado para PhSeZnCl de $\delta = -41,6$ ppm.

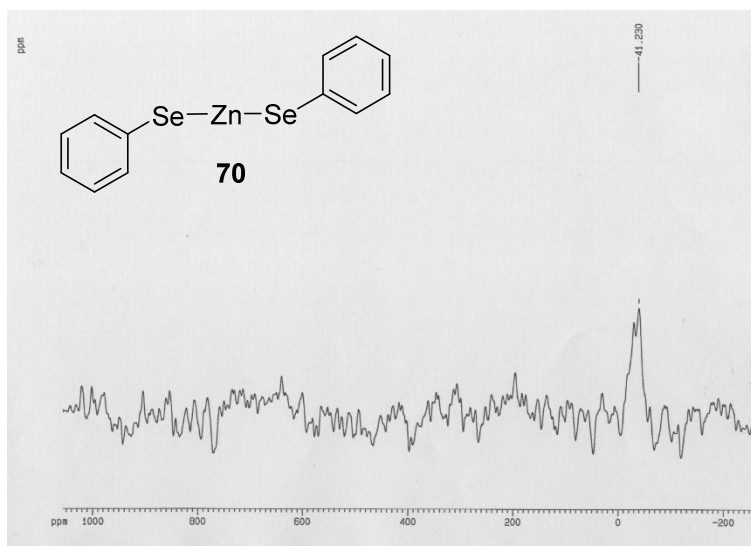


Figura 25. Espectro de RMN ^{77}Se (76,3 MHz, THF/capilar de DMSO-d_6) para o complexo $(\text{PhSe})_2\text{Zn}$ (**70**).

Para a remoção do catalisador TFA do sólido obtido, lavou-se o mesmo com acetato de etila e com éter etílico, respectivamente e sucessivas vezes. Realizou-se uma análise de RMN ^{19}F para averiguar a presença de TFA no sólido do complexo. Verificou-se o sinal para ^{19}F em $\delta = -76,55$ ppm (Figura 26). Pela análise do espectro, pode-se concluir apenas que o catalisador TFA não foi totalmente removido. No entanto, não há informações suficientes para confirmar se está presente na estrutura do complexo ou se as lavagens não foram suficientes para a remoção de todo TFA. Cabe salientar que o sinal de ^{19}F correspondente ao TFA puro, possui sinal com deslocamento químico (δ) de -76,55 ppm.

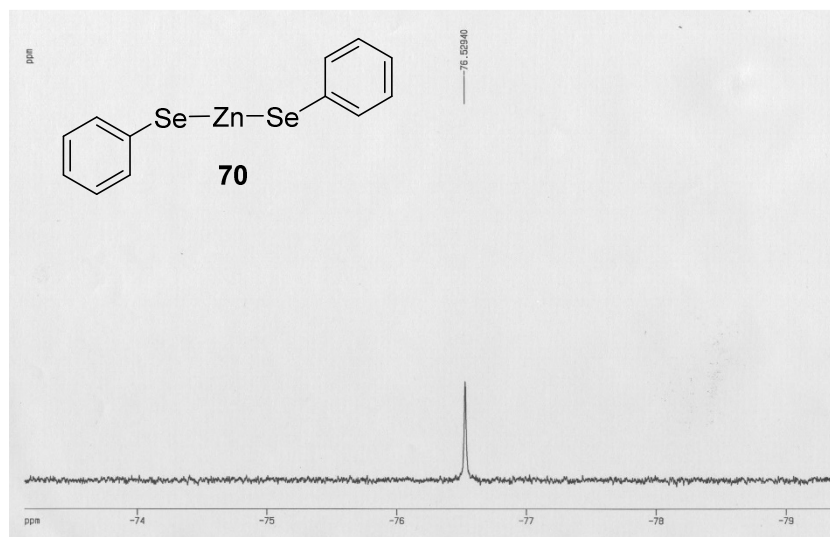


Figura 26. Espectro de RMN ^{19}F (376,5 MHz, THF/capilar de DMSO- d_6) para o complexo $(\text{PhSe})_2\text{Zn}$ (**70**).

O espectro de RMN ^{13}C para **70** apresentou dois sinais. Um dos sinais está na região de 134,9 ppm relativo aos 2 carbonos do anel aromático vizinhos ao átomo de selênio. O outro sinal é em 127,8 ppm, relativo aos 3 carbonos restantes do anel aromático (Figura 27).

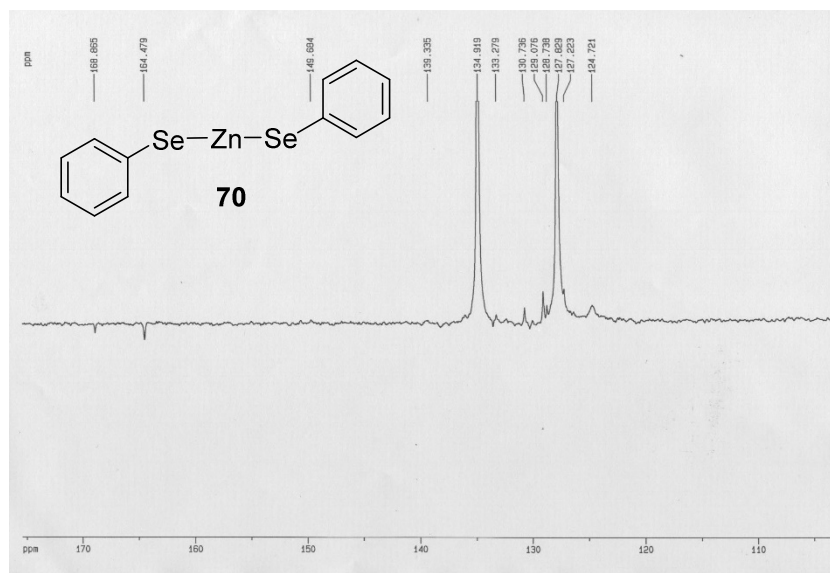


Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C (100,6 MHz, THF/capilar de DMSO- d_6) para o complexo $(\text{PhSe})_2\text{Zn}$ (**70**).

O espectro de RMN ^1H para **70** (Figura 28) possui os sinais relativos aos hidrogênios dos anéis aromáticos em 7,23, 6,71, e 6,59 ppm. Na região de 7,23

ppm, o sinal corresponde a 2 hidrogênios, os quais estão mais próximos ao átomo de selênio. Em 6,71 ppm, o sinal é relativo ao hidrogênio em posição *para* com o átomo de selênio. E por fim, em 6,59 ppm o sinal é correspondente aos outros 2 hidrogênios restantes do anel aromático. Uma informação importante é observada no espectro de RMN ^1H na região de 3,55 ppm e de 1,75 ppm, pois sugere que haja interação entre uma molécula de THF da solução com o complexo, por isso, pode-se sugerir que a formação do complexo ocorre sob THF e não em H_2O . Em contrapartida, devido à essa mesma interação, o complexo não possui boa estabilidade dissolvido em THF (Figura 26). Além disso, essa interação também pode ser responsável pela formação de subprodutos detectados quando a reação entre o complexo e o cloreto de benzoíla é conduzida sob THF. A formação desses subprodutos foi investigada e será discutida ao decorrer desta seção.

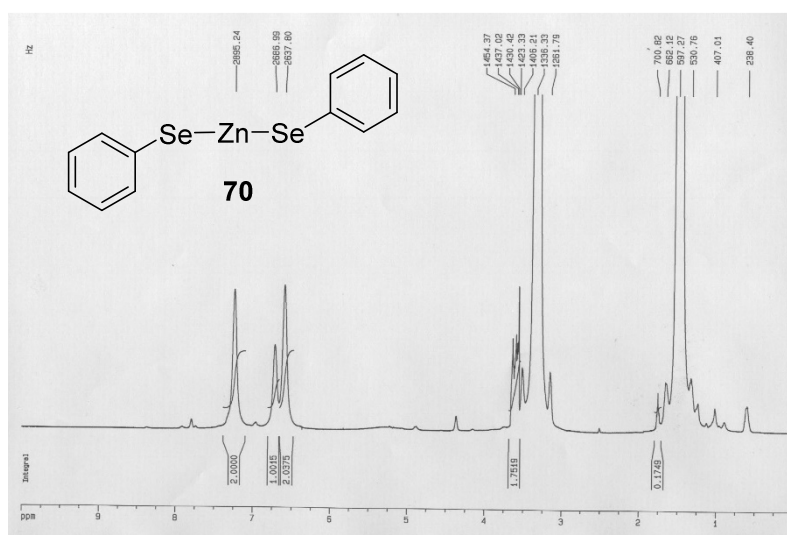
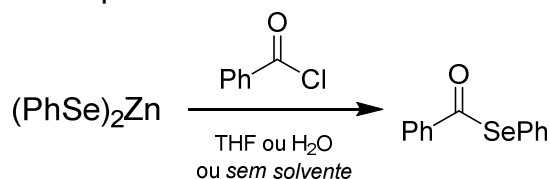


Figura 28. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, THF/capilar de DMSO-d_6) para o complexo $(\text{PhSe})_2\text{Zn}$ (**70**).

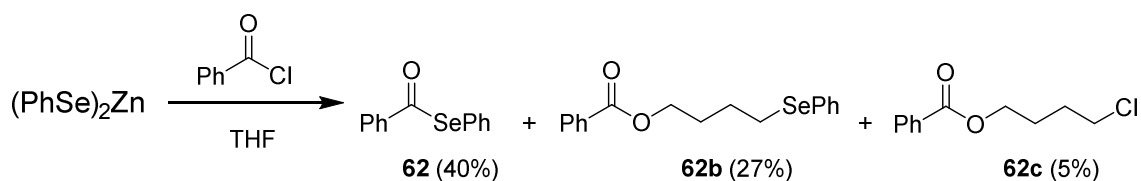
Como já comentado, primeiramente, almejava-se a síntese de selenoésteres em uma só etapa reacional, partindo-se do complexo **70** seguida da adição de cloreto de acila. A partir dos resultados preliminares, notou-se que os rendimentos para fenilselenoéster não superavam os 50% quando as reações eram conduzidas em THF (Tabela 6, entradas 1-5). Todavia, quando as reações eram conduzidas em água ou na ausência de solvente, o rendimento chegou a 73% (Tabela 6, entradas 6 e 7).

Tabela 6. Condições testadas para a síntese de Se-fenilbenzoselenolato (**62**).



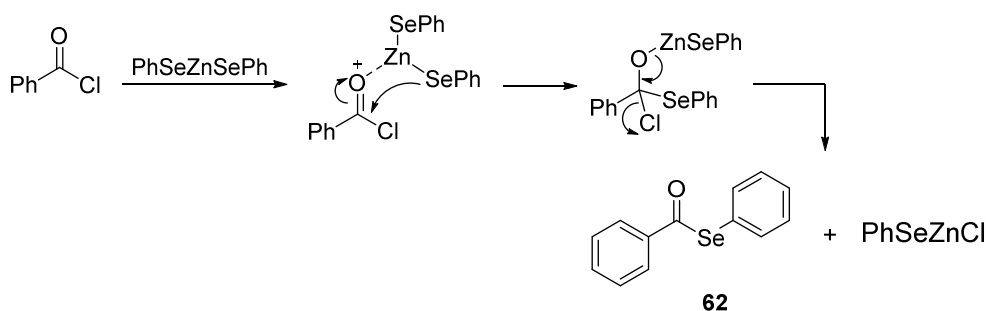
Entrada	Solvente	Tempo	Rendimento	Observações
1	THF	48 h	38%	62 e Subprodutos
2	THF	12 h	51%	62 e Subprodutos
3	THF	4 h 30 min	38%	62 e Subprodutos
4	THF	1 h	49%	62 e Subprodutos
5	THF	20 min	40%	62 e Subprodutos
6	H ₂ O	20 min	73%	62 apenas
7	Sem solvente	20 min	73%	62 apenas

Para compreender o baixo rendimento para as reações conduzidas em THF, investigou-se os subprodutos formados, pois havia a formação constante dos mesmos (Tabela 6, entradas 1-5). Após análises por espectroscopia de RMN ¹H e por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-MS), pode-se confirmar as suas estruturas. Concluiu-se que os subprodutos são formados pela a adição de uma molécula de THF. Por isso, essa reação não é favorecida em THF, pois há a uma competição entre duas reações nucleofílicas: a de formação de selenoésteres e a de subprodutos. Os subprodutos **62b** e **62c** foram obtidos com rendimentos de 27 e 5%, respectivamente (Esquema 70).



Esquema 70. Formação de Se-fenilbenzoselenolato (**62**) e dos subprodutos **62b** e **62c** quando a reação é realizada sob THF.

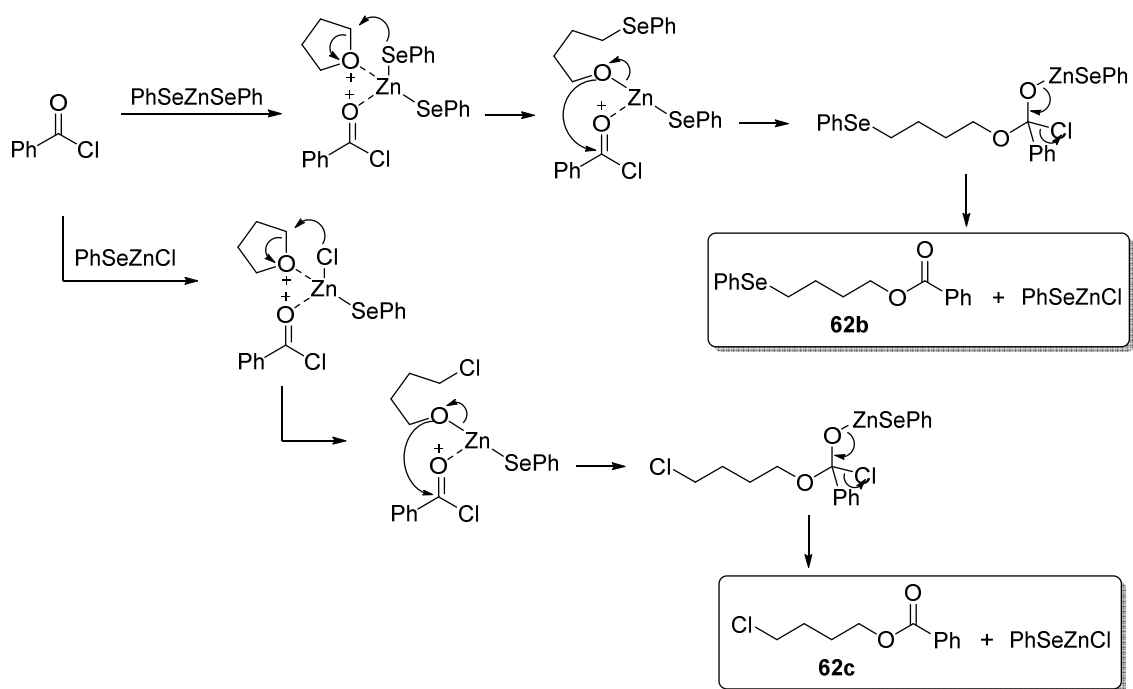
A formação de **62** ocorre por um mecanismo concertado entre uma molécula do complexo e uma molécula do cloreto de acila. Propõe-se que haja a complexação do oxigênio carbonílico, do cloreto de acila, ao átomo de zinco, facilitado o ataque nucleofílico do selenolato ao carbono carbonílico e a saída do cloreto. Esse cloreto liga-se ao complexo devido à saída do selenolato, estabilizando-o, formando assim, PhSeZnCl (Esquema 71).



Esquema 71. Mecanismo proposto para a formação de **62**.

Propõe-se que o mecanismo de formação dos subprodutos ocorra por meio de uma complexação simultânea entre o oxigênio carbonílico, do cloreto de acila, e uma molécula de THF ao átomo de zinco do complexo $(\text{PhSe})_2\text{Zn}$, pois observou-se por RMN ^1H sinais que podem ser atribuídos a uma molécula de THF coordenada ao $(\text{PhSe})_2\text{Zn}$ (Figura 28). Assim, para a formação do subproduto **62b**, a esse intermediário citado, deve ocorrer o ataque nucleofílico do selenolato ao carbono (C-1) da molécula de THF, provocando assim a abertura do anel furano. Em seguida, há um segundo ataque nucleofílico, do oxigênio do THF ao carbono carbonílico, formando um intermediário sp^3 , com quatro ligações. A ligação dupla é regenerada pelo rompimento da ligação entre o oxigênio e o átomo zinco e consequente saída de cloreto, formando as moléculas de **62b** e de PhSeZnCl (Esquema 72). Para a formação do subproduto **62c**, propõe-se um mecanismo concertado semelhante, porém, nesse caso, o subproduto deve ser formado pela coordenação simultânea de uma molécula de cloreto de acila e de THF ao PhSeZnCl. Nesse caso, há o ataque nucleofílico ao carbono (C-1) do anel de THF pelo cloreto do complexo, provocando a abertura do anel. Em seguida, deve ocorrer um segundo ataque nucleofílico, do oxigênio do THF à carbonila do cloreto de acila, formando um intermediário sp^3 . A ligação dupla é regenerada pelo rompimento da ligação entre o oxigênio e o átomo de

zinco e a consequente saída do cloreto, formando, assim, as moléculas de **62c** e de PhSeZnCl (Esquema 72).



Esquema 72. Mecanismos propostos para as formações de **62b** e **62c**.

A estrutura de **62b** pode ser confirmada por espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C (DEPTQ-135). No espectro de ^1H , os sinais na região de 7,99 a 7,18 ppm são referentes aos hidrogênios aromáticos, de 4,27 até 1,78 ppm, estão os sinais dos hidrogênios ligados aos metilenos. O multipeto na região de 7,99 – 7,94 ppm é relativo a 2 hidrogênios, de 7,48 – 7,35 ppm, o multipeto é relativo a 5H, e em 7,21 – 7,18 ppm, o multipeto refere-se a 3H. O triplete em 4,27 ppm, com J de 5,5 Hz, é relativo aos hidrogênios do CH_2 vizinho ao átomo de oxigênio do éster e o triplete a 2,92 ppm ($J = 6,3$ Hz) é relativo aos hidrogênios do CH_2 vizinho ao átomo de selênio. Já os sinais na região de 1,90 – 1,78 ppm, são relativos aos quatro hidrogênios pertencentes aos dois CH_2 do meio da cadeia (Figura 29).

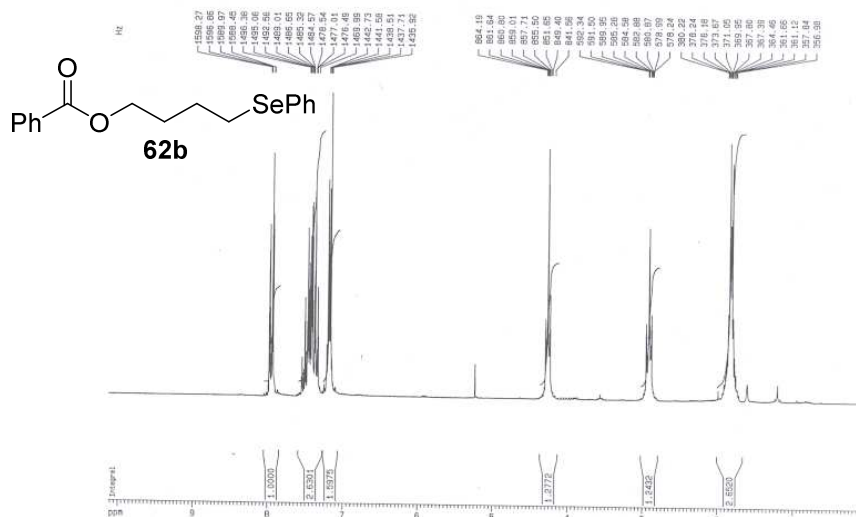


Figura 29. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) para **62b**.

No espectro DEPTQ-135, o sinal de 166,5 ppm refere-se ao carbono carbonílico e a região de 132,8 a 126,8 ppm contem os sinais referentes aos carbonos aromáticos, no total de 6 sinais. Em 64,2 ppm, há o sinal referente ao carbono metilênico ligado ao átomo de oxigênio. De 28,7 a 26,6 ppm, estão os sinais dos três carbonos metilênicos da molécula (Figura 30).

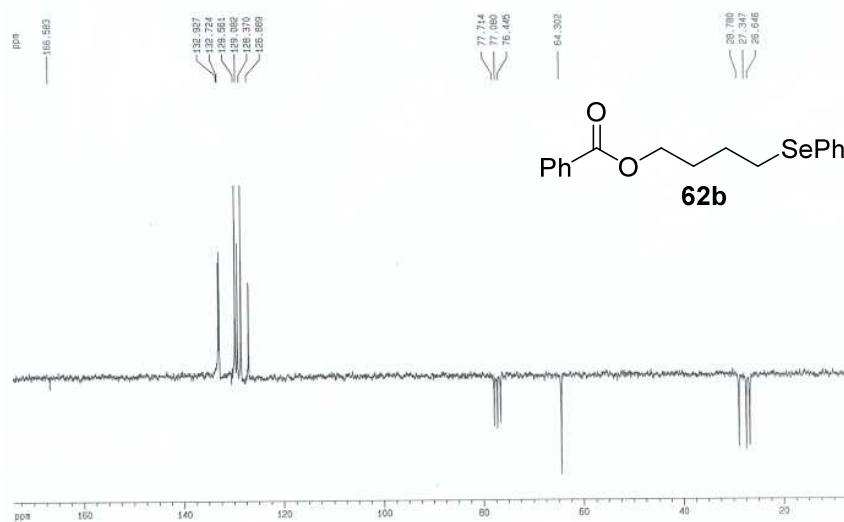


Figura 30. Espectro DEPTQ-135 (50 MHz, CDCl_3) para **62b**.

Por esses motivos apresentados, a reação de selenoésteres foi dividida em duas etapas: a primeira, entre $(\text{PhSe})_2$ e zinco metálico sob THF e refluxo

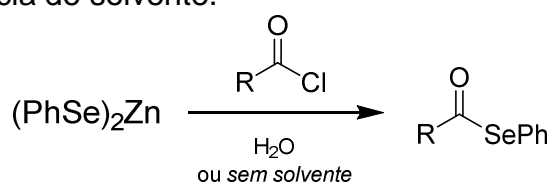
para a formação do complexo (PhSe)₂Zn (**70**), e a segunda, entre o complexo e o cloreto de acila em uma suspensão de H₂O ou na ausência de solvente para a obtenção dos selenoésteres.

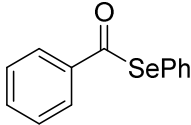
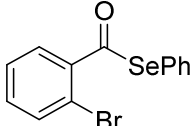
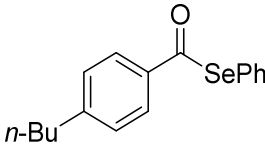
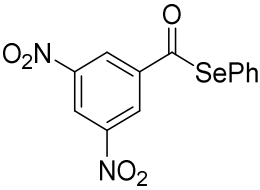
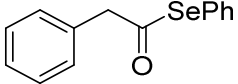
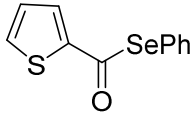
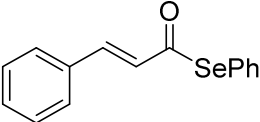
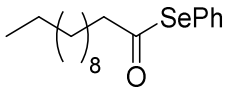
A reação em suspensão em água foi conduzida sob agitação rigorosa devido ao caráter hidrofóbico dos reagentes. A reação é finalizada em 20 minutos. Em seguida, o bruto é extraído do sistema reacional por adição de acetato de etila. Como a reação é realizada em água, basta que sejam acrescentados pequenos volumes de acetato de etila para que o bruto seja extraído. Para a purificação do produto, realizou-se uma separação por cromatografia em coluna.

A reação na ausência de solvente foi realizada em um gral de porcelana com ajuda de um pistilo. A reação foi atritada manualmente por 20 minutos, para homogeneização da mistura. Ao término desse período, o bruto é extraído por acetato de etila (3 x 10,0 mL), seguida de purificação por coluna cromatográfica.

Com as condições otimizadas, partiu-se para a síntese de outros exemplos de selenoésteres (Tabela 7). Avaliou-se os efeitos eletrônicos dos substratos, se os grupos doadores ou retiradores exerciam algum fator sobre os rendimentos obtidos. Como esperado, os melhores rendimentos foram obtidos com substratos contendo os grupos retiradores de elétrons ligados ao anel aromático (2-bromo (**63**), 3,5-dinitro (**65**)), pois favorecem o ataque nucleofílico à carbonila e os rendimentos variaram de 81 a 95%. Embora os grupos doadores de elétrons (*n*-butil (**64**)), diminuam o caráter eletrofílico da carbonila, o rendimento para o exemplo avaliado também foi bom, de 71%. Outros substituintes ligados à carbonila também foram avaliados, como por exemplo, cloreto de fenilacetila e cloreto de 2-tiofenocarbonila e os rendimentos para a formação dos seus respectivos selenoésteres (**66** e **67**) variaram de 83 a 80%. Já o cloreto de dodecanoíla e o cloreto de cinamoíla produziram rendimentos menos expressivos, de 66 e 30%, respectivamente para **69** e **68**. Os rendimentos baixos para **68** podem ser atribuídos à baixa reatividade do reagente pois, não há intensificação do caráter eletrofílico da carbonila.

Tabela 7. Substituintes testados para a síntese de selenoésteres em suspensão aquosa e na ausência de solvente.



Entrada	Produto	Rendimento Selenoéster	
		H ₂ O	Sem solvente
62		52% ^a 73% ^b	73% ^b
63		53% ^a 81% ^b	78% ^b
64		57% ^a 71% ^b	66% ^b
65		80% ^c 92% ^b	95% ^b
66		64% ^a 83% ^b	70% ^b
67		45% ^a 80% ^b	70% ^b
68		12% ^a 24% ^b	30% ^b
69		27% ^a 66% ^b	64% ^b

^a Rendimento isolado por purificação em coluna; ^b Rendimento estimado por análise de RMN ¹H do bruto; ^c Rendimento isolado por cristalização.

Assim, as condições de reação foram estabelecidas como a mistura do complexo e cloreto de acila em uma dispersão em água, ou na ausência de solvente, à temperatura ambiente por 20 minutos. Desta forma, foram obtidos oito selenoésteres por um método simples, rápido e econômico.

O selenoéster Se-fenilbenzoselenolato (**62**) foi obtido com 73% de rendimento em água (73% sem solvente) e confirmado por análise espectroscópica de RMN ^1H e ^{13}C (DEPTQ-135) e também por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-MS).

O espectro de RMN ^1H (Figura 31) possui sinais apenas na região de 7,98 – 7,88 ppm e entre 7,68 – 7,35 ppm. A primeira região possui os sinais desdobrados em dupletos de dupletos (*dd*), com constante de acoplamento J^1 de 8,2 Hz e J^2 de 1,49 Hz, relativos a 2 hidrogênios, o quais são ligados aos carbonos C-3 e C-7 e por causa da vizinhança à carbonila, os sinais para esses hidrogênios são mais desblindados. Na região de 7,68 – 7,35 ppm, os sinais são um multiplete e correspondem a 8 hidrogênios ligados aos carbonos C-4, C-5, C-6, C-9, C-10, C-11, C-12, C-13.

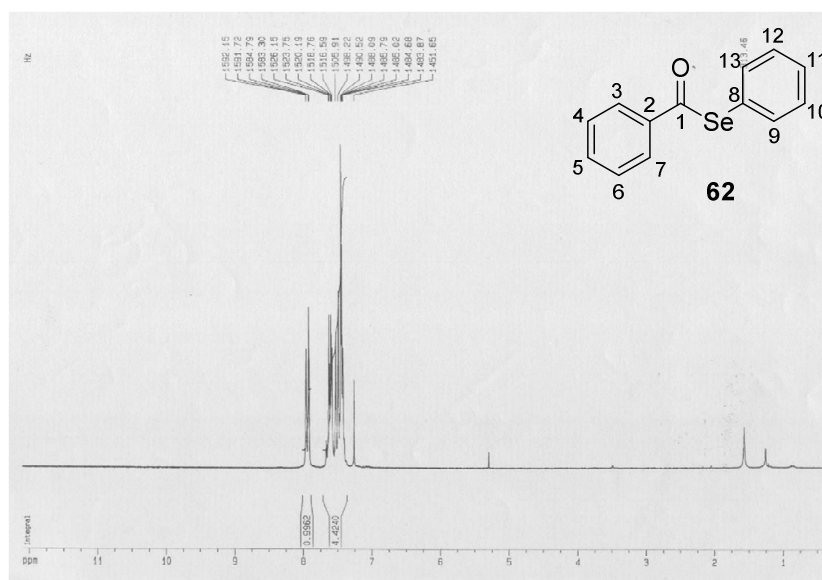


Figura 31. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) para Se-fenilbenzoselenolato (**62**).

O espectro DEPTQ-135 (Figura 32) possui 9 sinais, sendo que 4 desses são relativos a mais de um átomo de carbono, pois são equivalentes quimicamente, possuem deslocamentos químicos tão próximos que os sinais são fundidos. Em 193,4 ppm temos o sinal relativo ao carbono carbonílico do selenoéster (C-1). Os carbonos quaternários C-2 e C-8 tem sinais em 138,5 e 125,7 ppm respectivamente. O deslocamento químico (δ) para o carbono quaternário vizinho à carbonila (C-2) é maior, portanto, mais desblindado que o

deslocamento do carbono quaternário vizinho ao átomo de selênio (C-8). O sinal em 136,3 ppm corresponde aos carbonos C-9 e C-13. Em 133,9 ppm há o sinal correspondente ao carbono C-5. O sinal em 129,4 ppm corresponde aos carbonos C-10 e C-12, 129,1 ppm a C-11, 128,9 ppm a C-4 e C-6 e por fim o sinal em 127,3 ppm aos carbonos C-3 e C-7.

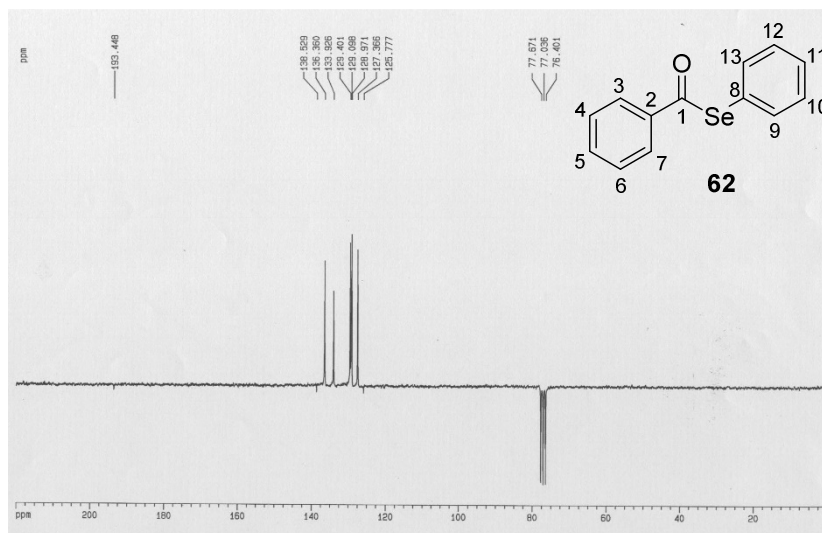


Figura 32. Espectro DEPTQ-135 (50 MHz, CDCl_3) para Se-fenilbenzoselenolato (**62**).

Por espectrometria de massas, obtêm-se informações que corroboram a atribuição da estrutura do Se-fenilbenzoselenolato (**62**). Realizou-se a análise por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas e os fragmentos do selenoéster são detectados, as massas e as intensidades relativas dos principais fragmentos são as seguintes: 262 (1.0) para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{OSe}^+$, 157 (1.0), 105 (100.0) e 77 (50.0).

O composto Se-fenil-3,5-dinitrobenzoselenolato (**65**) foi obtido com 92% de rendimento em água (95% sem solvente) e confirmado por análise espectroscópica de RMN ^1H e ^{13}C (DEPTQ-135) e também por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-MS).

O espectro de RMN ^1H (Figura 33) possui sinais apenas na região de 9,2 ppm, em 8,98 ppm e entre 7,7 – 7,4 ppm. A primeira região, possui o sinal de um tripleto (*t*) com constante de acoplamento *J* de 2,05 Hz relativo a 1 hidrogênio. O sinal em 8,98 ppm é dubleto (*d*) com constante de acoplamento *J* de 2,06 Hz relativo a 2 hidrogênios. Esses hidrogênios estão ligados aos carbonos C-5, C-3

e C-7, respectivamente e acoplam entre si em uma frequência de 2,05 Hz. Na região entre 7,7 – 7,4 ppm há os sinais de um multipeto que correspondem a 5 hidrogênios ligados aos carbonos C-9, C-10, C-11, C-12 e C-13.

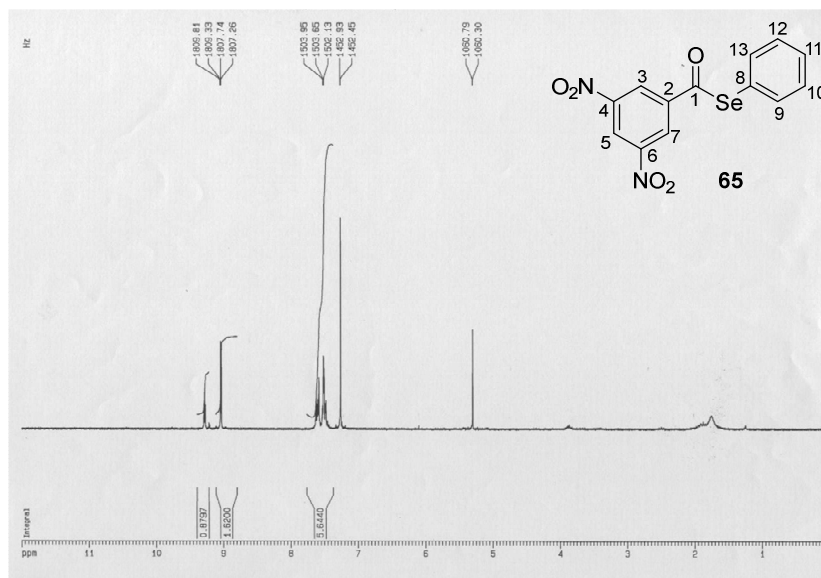


Figura 33. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) Se-fenil-3,5-dinitroselenolato (**65**).

O espectro DEPTQ-135 (Figura 34) possui 9 sinais, sendo que 4 desses são relativos a mais de um átomo de carbono, pois são equivalentes quimicamente, possuem descolcamentos químicos tão próximos que os sinais são fundidos. Em 190,4 ppm temos o sinal relativo ao carbono carbonílico do selenoéster (C-1). Os carbonos quaternários C-2, C-4, C-6 e C-8, apresentam sinais em 141,4, 148,9 (C-4 e C-6) e 124,0 ppm respectivamente. Nesse caso, os carbonos ligados ao grupo nitro são ainda mais desblindados que o carbono quaternário ligado à carbonila. O sinal em 136,0 ppm corresponde aos carbonos C-9 e C-13. O sinal em 130,0 ppm corresponde aos carbonos C-10 e C-12 e em 129,9 ppm, está o sinal correspondente ao carbono C-11. O sinal em 126,7 ppm corresponde aos carbonos C-3 e C-7, e em 122,6 ppm a C-5.

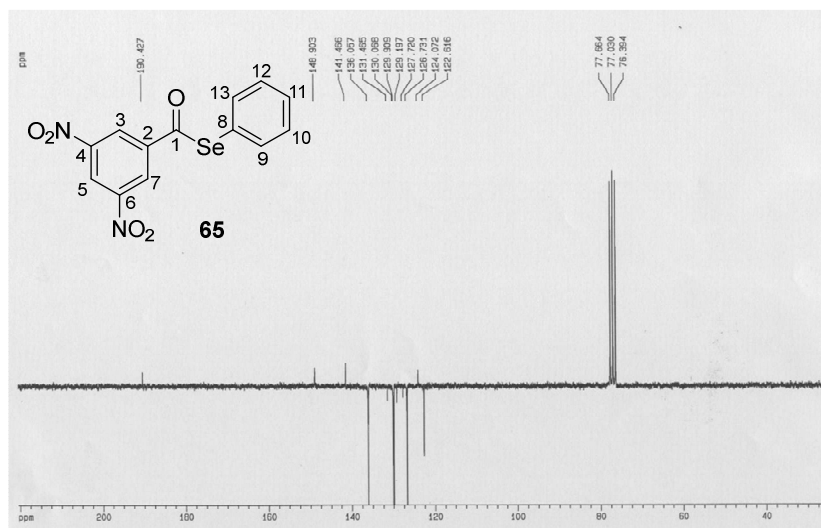
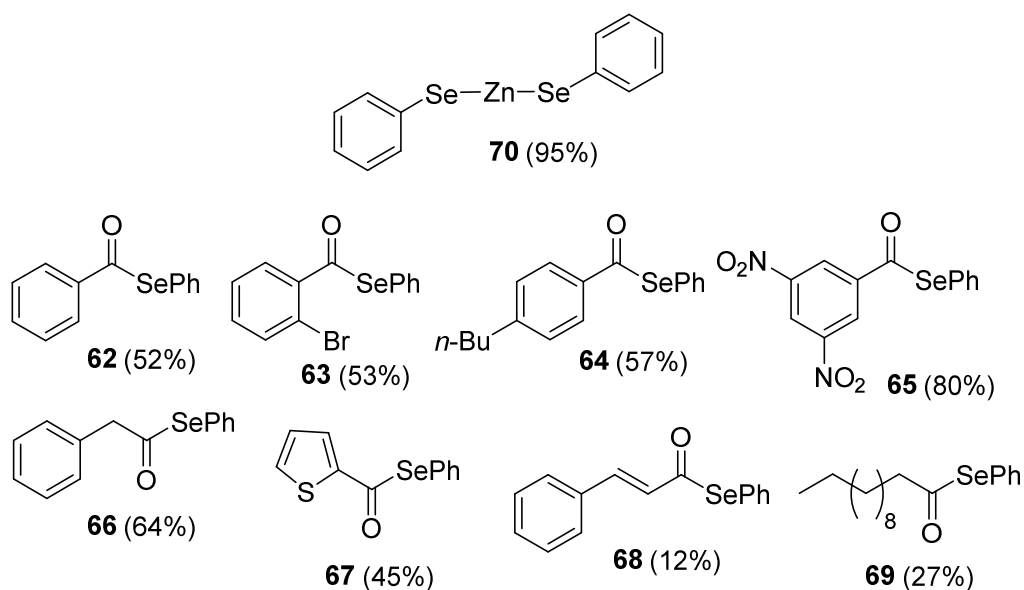


Figura 34. Espectro DEPTQ-135 (50 MHz, CDCl_3) para Se-fenil-3,5-dinitrobenzoselenolato (**65**).

Por espectrometria de massas, obtêm-se informações que corroboram a atribuição da estrutura do Se-fenil-3,5-dinitrobenzoselenolato (**65**). Realizou-se a análise por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas e fragmentos do selenoéster são detectados, as massas e as intensidades relativas dos principais fragmentos são as seguintes: 352 $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5\text{Se}^+$, 195 (100.0), 149 (33) e 75 (25).

10.3. Conclusão Parcial da Parte II

- ✓ Síntese de Selenoésteres: Pode-se concluir que a proposta foi realizada com êxito, pois foram obtidos 8 selenoésteres (**62-69**) sob condições ambientalmente favoráveis, utilizando H₂O como solvente e também na sua ausência, com bons rendimentos. Além disso, foi obtido o complexo difenildisseleneto de zinco (**70**), o qual foi caracterizado por espectroscopia de RMN ¹H, ¹³C (DEPTQ-135), ⁷⁷Se e ¹⁹F com ótimo rendimento.



11. Conclusão Geral

Neste trabalho foram sintetizados 12 novos compostos do tipo alquil-seleno-carboidratos (**20-31**), 2 novos compostos derivados da sacarose: o mesilato da sacarose (**37**) e o fenil-seleno-sacarose (**38**) e também pelos dois novos métodos sintéticos para a obtenção do complexo difenildisseleneto de zinco (**70**), 8 exemplos de selenoésteres (**62-69**).

Por meio dos inúmeros esforços para a obtenção do composto fenil-seleno-glicosídeo 2,3-insaturado (**54**) ou do disseleneto de glicosídeo 2,3-insaturado (**55**), muito se compreendeu sobre a química dos glicosídeos insaturados e sobre novos métodos para a obtenção de nucleófilos de organosselênio.

Esse trabalho proporcionou a publicação de um artigo em periódico em colaboração com a Prof^a Dr^a Lucielli Savegnago, intitulado *Synthesis of alkylseleno-carbohydrates and evaluation of their antioxidant properties* em Journal of the Brazilian Chemical Society, deste mesmo ano, 2015, volume 26, páginas 810 a 815. Além disso, outros dois estão em fase de conclusão. Um novo artigo apresentará os estudos realizados *in vivo* para a compreensão da atividade biológica do composto **26**, outra colaboração com o grupo de pesquisa da Prof^a Dr^a Lucielli Savegnago. O outro artigo apresentará o trabalho realizado para a síntese do complexo difenildisseleneto de zinco (**70**) e dos selenoésteres (**62-69**), trabalho que foi realizado em conjunto com o grupo de pesquisa do Prof. Dr. Claudio Santi.

Além disso, esse trabalho proporcionou a publicação em dois anais de congressos internacionais: no 15th Brazilian Meeting in Organic Synthesis (15th BMOS) e no 26th International Symposium on Organic Chemistry of Sulfur (26th ISOCS), sob o título: *Synthesis of Alkyl-Seleno-Carbohydrates*. Além de outros dois trabalhos de colaboração: *Synthesis and Photophysical Properties of a Tröger's Base-Triazole-Linked Glycoconjugate*, colaboração junto ao Prof. Dr. Fabiano Rodembush (15th BMOS) e *Hydrochalcogenation Using a Biphasic Systems*, colaboração junto ao Prof. Dr. Claudio Santi (26th ISOCS).

12. Parte Experimental

As sínteses foram realizadas utilizando reagentes e solventes obtidos de fornecedores especializados, os quais foram utilizados sem purificação prévia, salvas algumas exceções, que serão descritas a seguir.

O tetraidrofurano (THF) foi destilado a partir de uma mistura de Na⁰/benzofenona sob atmosfera de argônio. Diclorometano (DCM), destilado de pentóxido de fósforo, piridina (py), destilada de KOH e dimetilformamida (DMF), destilada de CaH₂ e após a destilação, esses solventes foram armazenados com peneiras moleculares e atmosfera de argônio.

As reações foram acompanhadas através de cromatografia em camada delgada utilizando-se cromatofolhas de alumínio recobertas com sílica gel 60 F₂₅₄ da Merck, com revelação em vanilina seguida de carbonização.

Os produtos foram purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados (95).

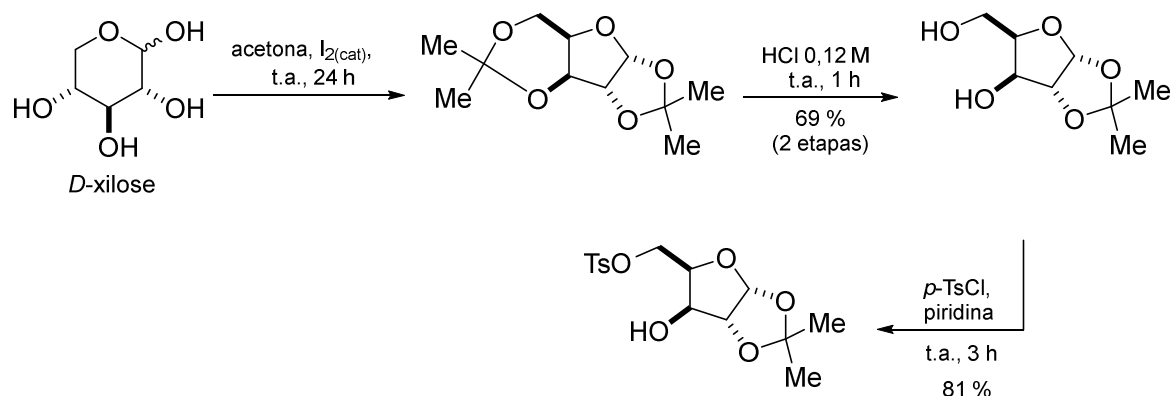
A proteção dos monossacarídeos D-xilose, D-galactose e D-ribose com grupos isopropilideno, e a posterior tosilação desses açúcares protegidos foram realizadas de acordo com os procedimentos da literatura (96) (97) (98).

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

12.1. Síntese de Alquil-seleno-carboidratos

Para a síntese dos compostos alquil-seleno-carboidratos, faz-se necessário a síntese dos materiais de partida: os tosilatos dos açúcares protegidos D-xilose, D-ribose e D-galactose e os disselenetos de dioctila e de didecila. Esses procedimentos serão descritos separadamente e na seguinte ordem: reação de tosilação dos açúcares, síntese de disselenetos e síntese de alquil-seleno-carboidratos (**20-25**).

12.1.1. Procedimento para o preparo do tosilato da D-xilose

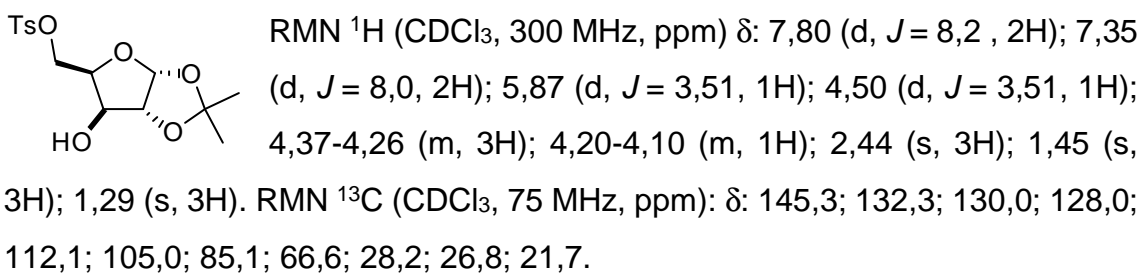


Esquema 73. Síntese do tosilato da D-xilose a partir do monossacarídeo.

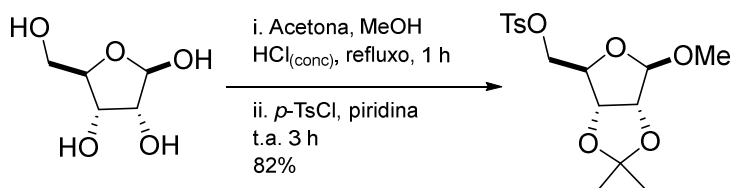
Dissolveu-se iodo (0,9 g, 3,54 mmol) em acetona (150 mL) e em seguida, a D-xilose (3,0 g, 20,0 mmol). A reação permaneceu sob agitação e temperatura ambiente durante 24 horas. Ao final do período, 2/3 do volume total é rotaevaporado, com seguinte adição de solução aquosa de $Na_2S_2O_3$, tornando a solução incolor, que logo foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ e o solvente foi evaporado à pressão reduzida. O produto bruto foi utilizado diretamente na etapa subsequente, sem purificação.

Para hidrólise do bis-acetonídeo, adicionou-se 25 mL de solução de HCl 0,12 M e agitou-se a temperatura ambiente por uma hora e assim, com $NaHCO_3$ sólido neutralizou-se a reação. Depois de evaporar a água, o bruto foi extraído com acetato de etila (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ e o produto concentrado à pressão reduzida. Mais uma vez, produto bruto foi utilizado diretamente na etapa subsequente, sem purificação com rendimento global de 69%, ou seja, 13,8 mmol.

Por fim, cloreto de tosilato (1,1 equiv) foi adicionado a 0 °C a uma solução de 13,8 mmol do diol em 13,8 mL de piridina anidra. Agitou-se a temperatura ambiente por 3 horas. A solução reacional é removida à pressão reduzida com adição de água para remover a piridina, e em seguida, co-evaporando com tolueno duas vezes. Solubilizou-se o bruto em acetato de etila e lavou-se com solução de NaCl. Rendimento de 92%.



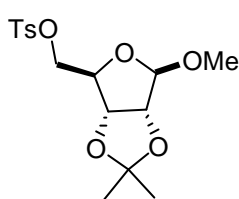
12.1.2. Procedimento para o preparo do tosilato da D-ribose



Esquema 74. Síntese do tosilato da D-ribose a partir do monossacarídeo.

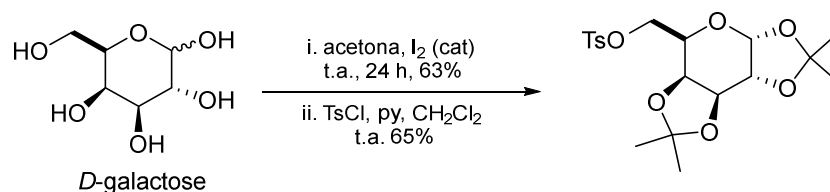
Dissolveu-se D-ribose (3,5 g, 23,33 mmol) em uma solução 1:1 de acetona e metanol (20 mL), adicionou-se na solução, 0,35 mL de HCl concentrado. A reação permaneceu sob agitação e temperatura de refluxo (60 °C) durante 1 hora. Ao final do período, adiciona-se NaHCO₃ sólido neutralizando a reação, seguida de rotaevaporação de 2/3 do volume total. A extração do produto bruto é feita com acetato de etila (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi evaporado à pressão reduzida. Obtêm-se um óleo amarelo com rendimento de 79%, ou seja, 18,5 mmol, o qual utilizou-se na etapa subsequente, sem purificação.

Para a próxima etapa, cloreto de tosila (1,1 equiv) foi adicionado a 0 °C a uma solução de 18,5 mmol do acetonídeo em 18,5 mL de piridina anidra. Agitou-se a temperatura ambiente por 3 horas. A solução reacional é removida à pressão reduzida com adição de água para remover a piridina, e em seguida, co-evaporando com tolueno duas vezes. Solubilizou-se o bruto em acetato de etila e lavou-se com solução de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi evaporado à pressão reduzida. Rendimento de 82%.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ : 7,80 (d, $J = 8,3$, 2H); 7,36 (d, $J = 8,0$, 2H); 4,93 (s, 1H); 4,60 (d, $J = 5,9\text{Hz}$, 1H); 4,53 (d, $J = 5,9\text{ Hz}$, 1H); 4,31 (t, $J = 7,5\text{ Hz}$, 1H); 4,01 (dd, $J = 7,2, 1,5\text{ Hz}$, 2H); 3,23 (s, 3H); 2,45 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,28 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm): δ : 145,1; 132,7; 129,9; 128,0; 112,7; 109,4; 84,8; 83,5; 81,3; 69,1; 55,0; 26,3; 24,8; 21,6.

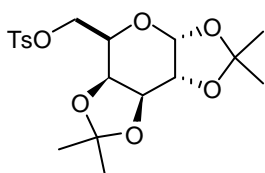
12.1.3. Procedimento para o preparo do tosilato da D-galactose



Esquema 75. Síntese do tosilato da D-galactose a partir do monossacarídeo.

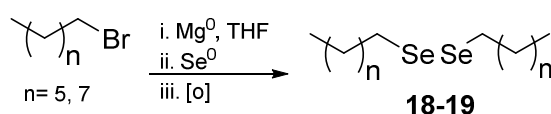
Dissolveu-se iodo (0,9 g, 3,54 mmol) em acetona (150 mL) e em seguida, a D-galactose (3,0 g, 16,6 mmol). A reação permaneceu sob agitação e temperatura ambiente durante 24 horas. Ao final do período, 2/3 do volume total é rotaevaporado, com seguinte adição de solução aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, tornando a solução incolor, que logo foi extraída com CHCl_3 (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e os solventes foram evaporados à pressão reduzida. O produto bruto foi utilizado diretamente na etapa subsequente, sem purificação. Rendimento de 93%, ou seja, 15,3 mmol.

Para a tosilação, cloreto de tosila (1,1 equiv) foi adicionado a 0 °C a uma solução de 15,3 mmol do bis-acetonídeo em 47 mL de CH_2Cl_2 anidro contendo 1,35 mL de piridina anidra. Agitou-se a temperatura ambiente por 24 horas. Extraiu-se a reação com CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) e lavou-se com solução de NH_4Cl . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e os solventes foram evaporados à pressão reduzida, o produto bruto foi purificado por cromatografia flash usando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20). Rendimento de 70%.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) 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, ppm) 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.

12.1.4. Procedimento para o preparo de disselenetos de dialquila

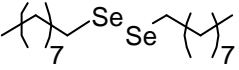


Esquema 76. Síntese de disselenetos de dialquila (**18-19**).

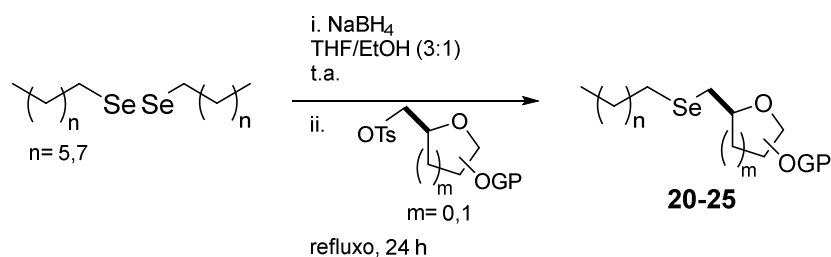
Em 20 mL de THF anidro, contendo Mg^0 (0,48 g, 20,0 mmol) adicionou-se gota-a-gota 1-bromo-alcano (20,0 mmol)*, a reação é acompanhada pelo consumo de Mg^0 à temperatura ambiente. Ao término dessa etapa, adicionou-se Se^0 (1,58 g, 20,0 mmol) em pequenas porções e, em seguida, a temperatura da reação foi elevada à temperatura de refluxo (70 °C), permanecendo por 1 hora. Depois, adicionou-se solução de NH_4Cl para neutralizar a solução, que permaneceu aberta e sob agitação *overnight* para obter total oxidação. Extraiu-se a reação com acetato de etila (3 x 25 mL) e lavou-se com solução de NH_4Cl e a fase orgânica foi seca com MgSO_4 e os solventes foram evaporados à vácuo. Obteve-se um óleo laranja com 95% de rendimento

*Para a obtenção do disseleneto de dioctila, utiliza-se 3,50 mL de 1-bromo-octano, e para disseleneto de didecila, 4,15 mL de 1-bromo-decano.

18 Óleo laranja. Rend.: 95%. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ : 2,57-2,52 (m, 4H, 2x CH_2); 1,86-1,60 (m, 4H, 2x CH_2); 1,40-1,26 (m, 20H, 10x CH_2); 0,88 (t, $J = 6,7$ Hz, 6H, 2x CH_3). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ : 31,8; 30,7; 30,0; 29,2; 29,1; 24,0; 22,6; 14,1.


19 Óleo laranja. Rend.: 95%. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) δ: 2,57-2,52 (m, 4H, 2xCH₂); 1,86-1,60 (m, 4H, 2xCH₂); 1,40-1,26 (m, 28H, 14xCH₂); 0,88 (t, *J* = 6,7 Hz, 6H, 2xCH₃). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) δ: 31,9; 30,7; 30,0; 29,6; 29,5; 29,3; 29,1; 23,9; 22,7; 14,1.

12.1.5. Procedimento para o preparo de alquil-seleno-carboidratos (20-25)



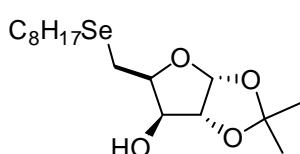
Esquema 77. Síntese de alquil-seleno-carboidratos (20-25).

Dissolveu-se o disseleneto de dialquila (1,0 mmol)* em 7,5 mL de THF anidro seguida de adição de NaBH₄ (0,0945 g, 2,5 mmol) e 2,5 mL de EtOH absoluto gota-a-gota. Após o consumo do disseleneto, a solução torna-se incolor, adiciona-se o tosilato do monossacarídeo protegido (1,5 mmol)*. A temperatura da reação foi elevada à temperatura de refluxo (70 °C), permanecendo assim por 24 horas*. Extraiu-se a reação com CH₂Cl₂ (3 x 25 mL) e lavou-se com solução de NH₄Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e os solventes foram evaporados à pressão reduzida. Realiza-se a purificação do produto por cromatografia flash usando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila*.

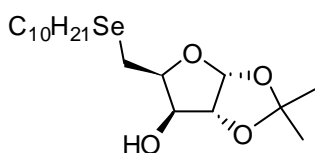
*Para a obtenção dos alquil-seleno-carboidratos, os detalhes experimentais serão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Detalhes experimentais para obtenção dos alquil-seleno-carboidratos (20-25).

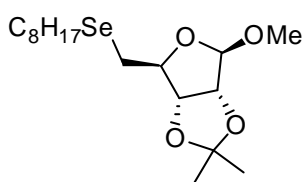
Produto	Disseleneto	Tosilato	Tempo	Rend.	Eluente
20	Diocila	Xilose	24 h	65%	80:20
21	Didecila	Xilose	24 h	53%	80:20
22	Diocila	Ribose	24 h	66%	97,5:2,5
23	Didecila	Ribose	24 h	60%	95:5
24	Diocila	Galactose	72 h	51%	95:5
25	Didecila	Galactose	72 h	50%	95:5



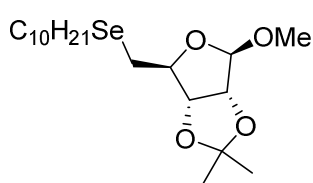
20 Sólido branco. Rend.: 65%; Eluição (80:20); $[\alpha]^{20}_D$ -54 (c 1,0, AcOEt); p.f.: 62,3 °C; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ : 5,93 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H, CH); 4,53 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H, CH); 4,34 (ddd, $J^1 = 9,0$ Hz, $J^2 = 5,3$ Hz, $J^3 = 2,5$ Hz, 1H, CH); 4,27 (dd, $J^1 = 5,3$ Hz, $J^2 = 2,5$ Hz, 1H, CH); 2,82 (dq, $J^1 = 12,0$, $J^2 = 7,3$ Hz, 2H, CH_2); 2,69-2,60 (m, 2H, CH_2); 1,72-1,62 (m, 2H, CH_2); 1,50 (s, 3H, CH_3); 1,43-1,27 (m, 10H, $5 \times \text{CH}_2$); 1,31 (s, 3H, CH_3); 0,88 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ : 111,5; 104,7; 85,0; 80,1; 75,0; 31,7; 30,5; 29,7; 29,0; 28,9; 26,6; 26,0; 24,9; 22,5; 19,9; 13,9. IV (filme, cm^{-1}): 3398, 2922, 1372, 1217, 1089, 1014, 817.



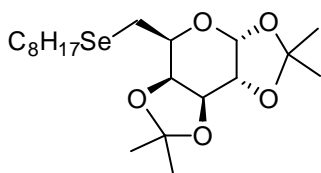
21 Sólido branco. Rend.: 53%; Eluição (80:20); $[\alpha]^{20}_D$ -42 (c 1,0, AcOEt); p.f.: 65,6 °C; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ : 5,93 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H, CH); 4,53 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H, CH); 4,35 (ddd, $J^1 = 9,2$ Hz, $J^2 = 5,6$ Hz, $J^3 = 2,6$ Hz, 1H, CH); 4,27 (dd, $J^1 = 5,6$ Hz, $J^2 = 2,6$ Hz, 1H, CH); 2,82 (dq, $J^1 = 12,1$ Hz, $J^2 = 7,4$ Hz, 2H, CH_2); 2,67-2,62 (m, 2H, CH_2); 1,71-1,58 (m, 2H, CH_2); 1,50 (s, 3H, CH_3); 1,39-1,26 (m, 14H, $7 \times \text{CH}_2$); 0,88 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ : 111,6; 104,8; 85,1; 80,0; 75,3; 31,8; 30,5; 29,8; 29,5; 29,4; 29,3; 29,1; 26,7; 26,1; 25,1; 22,6; 20,0; 14,1. IV (filme, cm^{-1}): 3398, 2922, 1376, 1225, 1089, 1014, 817.



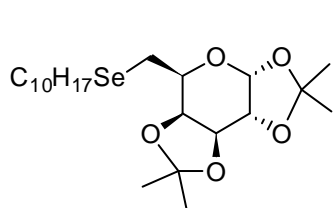
22 Óleo amarelo pálido. Rend.: 66%; Elution (97,5:2,5); $[\alpha]^{20}_D$ -76 (c 1,0, AcOEt); RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) δ : 4,98 (s, 1H, CH); 4,71 (d, J = 5,9 Hz, 1H, CH); 4,61 (d, J = 5,9 Hz, 1H, CH); 4,29 (dd, J^1 = 10,1 Hz, J^2 = 6,0 Hz, 1H, CH); 3,35 (s, 3H, CH₃); 2,79 (dd, J^1 = 12,5 Hz, J^2 = 6,0 Hz, 1H, CH_a); 2,63-2,55 (m, 3H, CH₂, CH_b); 1,71-1,60 (m, 2H, CH₂); 1,48 (s, 3H, CH₃); 1,41-1,27 (m, 10H, 5xCH₂); 1,32 (s, 3H, CH₃); 0,88 (t, J = 6,7 Hz). RMN ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) δ : 112,2; 109,4; 86,7; 85,3; 83,5; 54,8; 31,7; 30,4; 29,8; 29,1; 29,0; 27,1; 26,3; 24,8; 24,2; 22,5; 14,0. IV (filme, cm⁻¹): 2930, 1376, 1210, 1111, 878.



23 Óleo amarelo pálido. Rend.: 60%; Eluição (95:5); $[\alpha]^{20}_D$ -72 (c 1,0, AcOEt); RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) δ : 4,98 (s, 1H, CH); 4,71 (d, J = 5,93 Hz, 1H, CH); 4,61 (d, J = 5,93 Hz, 1H, CH); 4,29 (dd, J^1 = 10,1 Hz, J^2 = 6,0 Hz, 1H, CH); 3,35 (s, 3H, CH₃); 2,80 (dd, J^1 = 12,5 Hz, J^2 = 6,0 Hz, 1H, CH_a); 2,59 (m, 3H, CH₂, CH_b); 1,66 (m, 2H, CH); 1,48 (s, 3H, CH₃); 1,42-1,26 (m, 14H, 7xCH₂); 1,32 (s, 3H, CH₃); 0,88 (t, J = 6,7 Hz, 3H, CH₃). RMN ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) δ : 112,2; 109,4; 86,7; 85,3; 83,5; 54,8; 31,8; 30,4; 29,8; 29,47; 29,44; 29,2; 29,0; 27,1; 26,3; 24,8; 24,2; 22,6; 14,0. IV (filme, cm⁻¹): 2933, 1368, 1208, 1096, 872.



24 Óleo laranja. Rend.: 51%; Eluição (95:5); $[\alpha]^{20}_D$ -66 (c 1,0, AcOEt); RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) δ : 5,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H, CH); 4,61 (dd, J^1 = 7,9 Hz, J^2 = 2,4 Hz, 1H, CH); 4,39 (dd, J^1 = 7,9 Hz, J^2 = 1,8 Hz, 1H, CH); 4,30 (dd, J^1 = 5,0 Hz, J^2 = 2,4 Hz, 1H, CH); 3,89 (td, J^1 = 7,3 Hz, J^2 = 1,7 Hz, 1H, CH); 2,77-2,74 (m, 2H, CH₂); 2,63-2,58 (m, 2H, CH₂); 1,71-1,61 (m, 2H, CH₂); 1,53 (s, 3H, CH₃); 1,45 (s, 3H, CH₃); 1,38-1,26 (m, 14H, 7xCH₂); 1,35 (s, 3H, CH₃); 1,33 (s, 3H, CH₃); 0,88 (t, J = 6,7 Hz, 3H, CH₃). RMN ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) δ : 108,9; 108,3; 96,5; 71,5; 70,8; 70,4; 68,0; 31,6; 30,5; 29,8; 29,0; 28,9; 25,9; 25,8; 24,7; 24,5; 24,3; 22,6; 22,5; 13,9. IV (filme, cm⁻¹): 2922, 1383, 1210, 1066, 999.

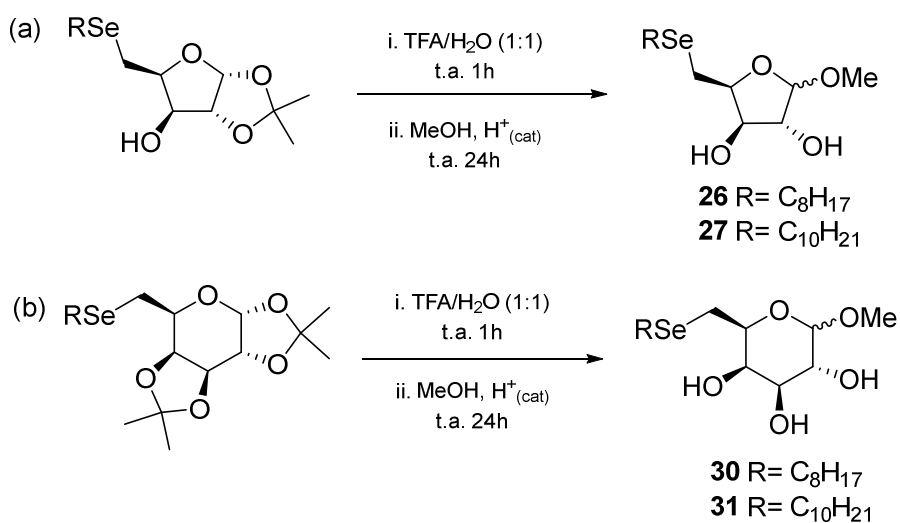


25 Óleo amarelo. Rend.: 50%; Eluição (95:5); $[\alpha]^{20}_D$ -62

(c 1,0, AcOEt); RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) δ : 5,53 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H, CH); 4,62 (dd, $J^1 = 7,9$ Hz, $J^2 = 2,4$ Hz, 1H, CH); 4,39 (dd, $J^1 = 7,9$ Hz, $J^2 = 1,8$ Hz, 1H, CH);

4,30 (dd, $J^1 = 5,0$ Hz, $J^2 = 2,4$ Hz, 1H, CH); 3,89 (td, $J^1 = 7,25$ Hz, $J^2 = 1,7$ Hz, 1H, CH); 2,78-2,75 (m, 2H, CH_2); 2,64-2,59 (m, 2H, CH_2); 1,71-1,61 (m, 2H, CH_2); 1,53 (s, 3H, CH_3); 1,45 (s, 3H, CH_3); 1,38-1,26 (m, 10H, $5 \times CH_2$); 1,35 (s, 3H, CH_3); 1,33 (s, 3H, CH_3); 0,88 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H, CH_3). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm) δ : 109,0; 108,4; 96,6; 71,6; 70,9; 70,4; 68,1; 31,8; 30,6; 29,9; 29,49; 29,46; 29,2; 29,0; 26,0; 25,9; 24,8; 24,7; 24,3; 22,8; 22,6; 14,0. IV (filme, cm^{-1}): 2925, 1384, 1208, 1064, 992.

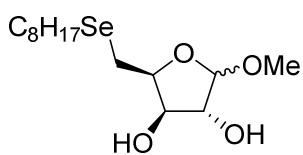
12.1.6. Procedimento para a desproteção dos alquil-seleno-carboidratos (26, 27, 30 e 31)



Esquema 78. Reação de desproteção dos alquil-seleno-carboidratos (**26,27, 30 e 31**).

Adicionou-se alquil-seleno-carboidrato (0,5 mmol), a uma solução aquosa de TFA (50%, V_T 10,0 mL) sob agitação e temperatura ambiente por 1 hora. Em seguida, a mistura é concentrada sob pressão reduzida e redissolvida em MeOH (10,0 mL) com a adição de uma quantidade catalítica de H_2SO_4 . Então, a mistura é mantida sob agitação e temperatura ambiente por 24 horas. Após esse tempo, a solução é neutralizada com a adição de $NaHCO_3$. A mistura é filtrada e os

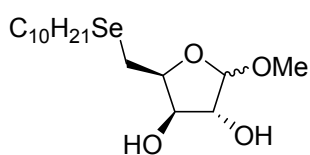
solventes evaporados à pressão reduzida, obtendo assim, uma mistura de anômeros.



26 Óleo amarelo ocre. 1,0:0,66 mistura de anômeros.

Rend.: 95%; $[\alpha]^{20}_D$ -14 (c 1,0, AcOEt); RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) δ : 4,99 (d, $J = 4,5$ Hz, 0,46H, CH_β); 4,85

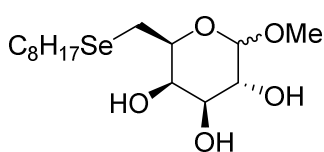
(s, 0,7H, CH_α); 4,51 (ddd, $J^1 = 7,9$ Hz, $J^2 = 6,9$ Hz, $J^3 = 4,1$ Hz, 0,7H, CH); 4,36 (ddd, $J^1 = 7,4$ Hz, $J^2 = 6,5$ Hz, $J^3 = 5,1$ Hz, 0,46H, CH); 4,24 (dd, $J^1 = 4,5$ Hz, $J^2 = 3,7$ Hz, 0,7H, CH); 4,20 (s, 0,7H, CH); 4,13 (dd, $J^1 = 4,1$ Hz, $J^2 = 3,5$ Hz, 0,46H, CH); 4,07 (d, $J^1 = 4,6$ Hz, 0,46H, CH); 3,49 (s, 1,38H, $CH_{3\alpha}$); 3,38 (s, 2,1H, $CH_{3\beta}$); 2,82 (m, 4H, 2x CH_2); 2,64 (m, 4H, 2x CH_2); 1,67 (m, 4H, 2x CH_2); 1,30 (m, 20H, 2x5x CH_2); 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H, 2x CH_3). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm) δ : 108,5; 101,7; 83,5; 79,6; 78,6; 78,5; 77,0; 76,2; 55,8; 55,1; 31,7; 30,6; 30,5; 29,87; 29,82; 29,12; 29,10; 29,06; 29,03; 24,91; 24,87; 22,65; 22,56; 21,9; 14,0. IV (filme, cm^{-1}): 3421, 2925, 1456, 1208, 1112, 1024.



27 Óleo amarelo ocre. 1,0:0,63 mistura de anômeros.

Rend.: 95%; $[\alpha]^{20}_D$ -16 (c 1,0, AcOEt); RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) δ : 4,99 (d, $J = 4,6$ Hz, 0,5H, CH_β); 4,85

(s, 0,8H, CH_α); 4,51 (ddd, $J^1 = 8,1$ Hz, $J^2 = 6,8$ Hz, $J^3 = 4,1$ Hz, 0,8H, CH); 4,36 (ddd, $J^1 = 7,4$ Hz, $J^2 = 6,5$ Hz, $J^3 = 4,9$ Hz, 0,5H, CH); 4,24 (dd, $J^1 = 4,5$ Hz, $J^2 = 3,7$ Hz, 0,8H, CH); 4,21 (s, 0,8H, CH); 4,13 (dd, $J^1 = 4,1$ Hz, $J^2 = 3,5$ Hz, 0,5H, CH); 4,07 (d, $J^1 = 4,6$ Hz, 0,5H, CH); 3,49 (s, 1,5H, $CH_{3\alpha}$); 3,38 (s, 2,4H, $CH_{3\beta}$); 2,82 (m, 4H, 2x CH_2); 2,64 (m, 4H, 2x CH_2); 1,67 (m, 4H, 2x CH_2); 1,32 (m, 28H, 2x7x CH_2); 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H, 2x CH_3). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm) δ : 108,5; 101,7; 83,6; 79,6; 78,6; 78,5; 77,1; 76,2; 55,8; 55,1; 31,8; 30,6; 30,5; 29,90; 29,85; 29,51; 29,49; 29,47; 29,25; 29,13; 29,10; 24,94; 24,90; 22,66; 22,62; 21,9; 14,0. IV (filme, cm^{-1}): 3421, 2926, 1463, 1192, 1120, 1016.

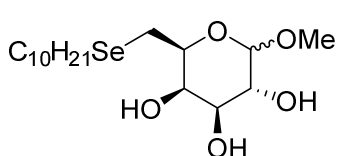


30 Óleo amarelo ocre. 1,0:0,55 mistura de anômeros.

Rend.: 95%; $[\alpha]^{20}_D$ -16 (c 1,0, AcOEt); RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) δ : 4,86 (s, 1,30H, CH_α); 4,77 (d, $J = 4,6$

Hz, 0,7H, CH_β); 4,17 (dd, $J^1 = 7,6$ Hz, $J^2 = 6,8$ Hz, 0,7H, CH); 4,11 (dd, $J^1 = 3,1$

Hz, $J^2 = 1,4$ Hz, 2x0,7H, CH); 4,05 (d, $J = 4,7$ Hz, 0,7H, CH); 4,04 (d, $J = 5,5$ Hz, 1,3H, CH); 3,99 (s, 1,3H); 3,91 (dd, $J^1 = 7,2$ Hz, $J^2 = 3,4$ Hz, 1,3H, CH); 3,87 (ddd, $J^1 = 7,6$ Hz, $J^2 = 6,8$, $J^3 = 1,1$ Hz, 1,3H, CH); 3,45 (s, 3x0,7H, CH₃α); 3,36 (s, 3x1,3H, CH₃β); 2,79 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H, 2xCH); 2,71 (m, 2H, 2xCH); 2,57 (dt, $J^1 = 7,4$ Hz, $J^2 = 1,6$ Hz, 4H, 2xCH₂); 1,63 (m, 4H, 2xCH₂); 1,30 (m, 20H, 2x5xCH₂); 0,85 (t, $J = 6,7$ Hz, 6H, 2xCH₃). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) δ: 109,0; 102,1; 86,7; 83,0; 79,5; 78,4; 77,8; 75,1; 70,3; 69,6; 56,0; 54,9; 31,74; 31,72; 30,5; 29,85; 29,84; 29,12; 29,11; 29,06; 29,04; 27,95; 27,45; 24,94; 24,63; 22,5; 14,0. IV (filme, cm⁻¹): 3381, 2917, 1472, 1104, 1032.

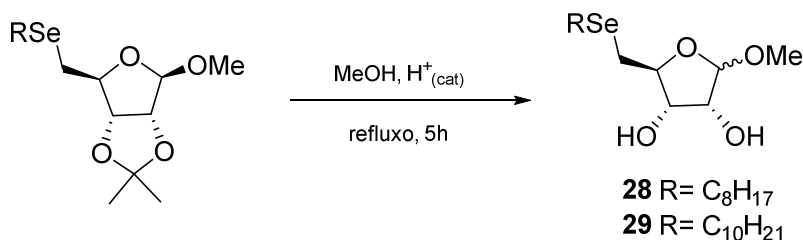


31 Óleo amarelo ocre. 1,0:0,43 mistura de anômeros.

Rend.: 95%; $[\alpha]^{20}_D -18$ (c 1,0, AcOEt); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) δ: 4,89 (s, 1,0H, CHα); 4,81 (d, $J = 4,7$

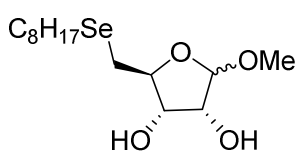
Hz, 0,7H, CHβ); 4,18 (dd, $J^1 = 7,6$ Hz, $J^2 = 7,0$ Hz, 0,7H, CH); 4,12 (dd, $J^1 = 2,1$ Hz, $J^2 = 1,6$ Hz, 2x0,7H, CH); 4,07 (m, 1,0H + 0,7H, CH); 3,99 (s, 1,0H, CH); 3,94 (dd, $J^1 = 6,8$ Hz, $J^2 = 3,5$ Hz, 1,0H, CH); 3,88 (ddd, $J^1 = 7,7$ Hz, $J^2 = 6,1$, $J^3 = 1,3$ Hz, 1,0H, CH); 3,48 (s, 3x0,7H, CH₃α); 3,38 (s, 3x1,0H, CH₃β); 2,82 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H, 2xCH); 2,73 (m, 2H, 2xCH); 2,58 (m, 4H, 2xCH₂); 1,65 (m, 4H, 2xCH₂); 1,29 (m, 28H, 2x7xCH₂); 0,87 (t, $J = 6,7$ Hz, 6H, 2xCH₃). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) δ: 109,3; 102,2; 87,7; 83,2; 78,9; 78,7; 78,0; 75,7; 70,5; 69,3; 56,1; 54,9; 31,8; 30,52; 30,50; 29,89; 29,86; 29,54; 29,52; 29,49; 29,28; 29,14; 29,11; 28,4; 27,5; 24,97; 24,49; 22,6; 14,1. IV (filme, cm⁻¹): 3377, 2925, 1463, 1104, 1016.

12.1.7. Procedimento para a desproteção dos alquil-seleno-carboidratos (28 e 29)

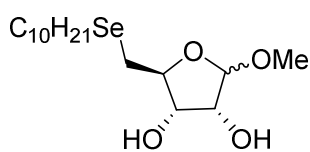


Esquema 79. Reação de desproteção dos alquil-seleno-carboidratos (**28** e **29**).

Adicionou-se o alquil-seleno-carboidrato (0,5 mmol) a uma solução de MeOH (10,0 mL) com HCl concentrado (1,0 mL), sob agitação e temperatura de refluxo por 5 horas. Após esse tempo, a solução é neutralizada com a adição de NaHCO₃. A mistura é filtrada e os solventes evaporados à pressão reduzida, obtendo assim, uma mistura de anômeros.



28 Óleo laranja. 1,0:0,32 mistura de anômeros. Rend.: 80%; $[\alpha]^{20}_D$ -14 (c 1,0, AcOEt); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) δ : 4,92 (d, J = 4,7 Hz, 0,33H, CH _{β}); 4,82 (s, 1,05H, CH α); 4,16 (m, 2x0,33 + 1,05H, CH); 4,07 (m, 2x1,05 + 0,33H, CH); 3,47 (s, 0,99H, CH_{3 α}); 3,36 (s, 3,15H, CH_{3 β}); 2,79 (m, 4H, 2xCH₂); 2,65 (m, 4H, 2xCH₂); 1,66 (m, 4H, 2xCH₂); 1,32 (m, 20H, 2x5xCH₂); 0,88 (t, J = 6,7 Hz, 6H, 2xCH₃). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) δ : 108,0; 102,6; 83,9; 82,6; 75,5; 75,3; 73,2; 71,4; 55,3; 55,0; 31,7; 30,42; 30,41; 29,80; 29,74; 29,06; 29,05; 28,99; 28,97; 27,5; 26,2; 25,1; 24,6; 22,5; 13,9. IV (filme, cm⁻¹): 3392, 2922, 1467, 1116, 1021.



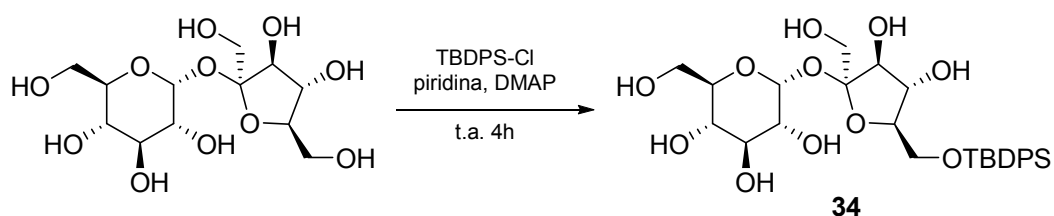
29 Óleo laranja. 1,0:0,38 mistura de anômeros. Rend.: 80%; $[\alpha]^{20}_D$ -16 (c 1,0, AcOEt); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, ppm) δ : 4,94 (d, J = 4,5 Hz, 0,36H, CH _{β}); 4,82 (s, 0,94H, CH α); 4,16 (m, 2x0,36 + 0,94H, CH); 4,08 (m, 2x0,94 + 0,36H, CH); 3,48 (s, 1,08H, CH_{3 α}); 3,37 (s, 2,82H, CH_{3 β}); 2,82 (m, 4H, 2xCH₂); 2,64 (m, 4H, 2xCH₂); 1,66 (m, 4H, 2xCH₂); 1,30 (m, 20H, 2x5xCH₂); 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 6H, 2xCH₃). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, ppm) δ : 108,0; 102,6; 83,9; 82,3; 75,8; 75,6; 73,5; 71,3; 55,5; 55,1; 31,8; 30,5; 29,86; 29,84; 29,66; 29,51; 29,48; 29,46; 29,26; 29,10; 29,06; 27,6; 26,2; 25,2; 24,7; 22,6; 14,1. IV (filme, cm⁻¹): 3405, 2925, 1463, 1128, 1032.

12.2. Síntese de Fenil-seleno-sacarose

Para a síntese do composto fenil-seleno-sacarose, faz-se necessário a síntese do material de partida, o mesilato da sacarose protegida (**37**). Para a obtenção de **37** são necessárias 4 etapas de reações, as quais serão descritas separadamente, desde a primeira etapa, na seguinte ordem: reação de proteção

da posição 6' da sacarose (57) (**30**), reação de benzoilação (57) (**35**), reação de desproteção seletiva da posição 6' (56) (**36**) e síntese do mesilato da sacarose (**33**). Por fim, será descrita a síntese de fenil-seleno-sacarose.

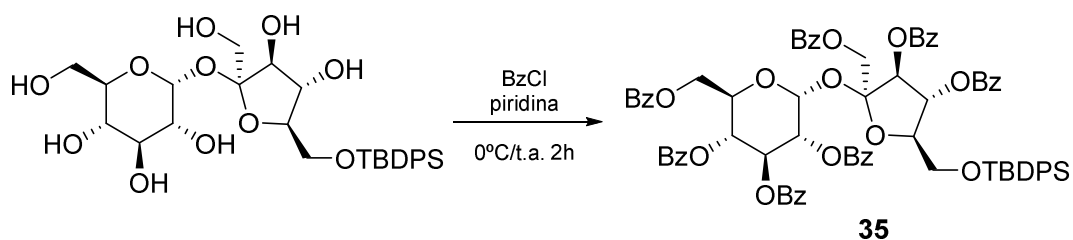
12.2.1. Procedimento para a proteção da posição 6' da sacarose (**34**)



Esquema 80. Síntese para obtenção de **34**.

Dissolveu-se sacarose (1,4 g, 4,09 mmol), 4-dimetil-aminopiridina (0,05 g, 10 mol%) e cloreto de *tert*-butil-difenilsilil (1,1 mL, 4,23 mmol) em 30 mL de piridina anidra. A reação permaneceu sob agitação e temperatura ambiente por 4 horas. Ao final do período, a piridina é rotaevaporada, e o bruto obtido é lavado com 50 mL de uma solução 10% acetato de etila em hexano. Obtém-se um precipitado branco que foi utilizado diretamente na etapa subsequente, sem purificação. Rendimento de 63% (2,56 mmol) para **34**.

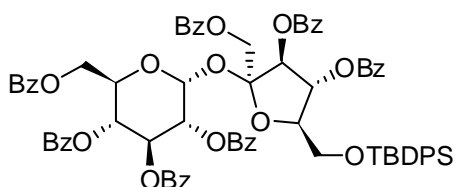
12.2.2. Procedimento para a benzoilação de sacarose-TBDPS (**35**)



Esquema 81. Síntese para obtenção de **35**.

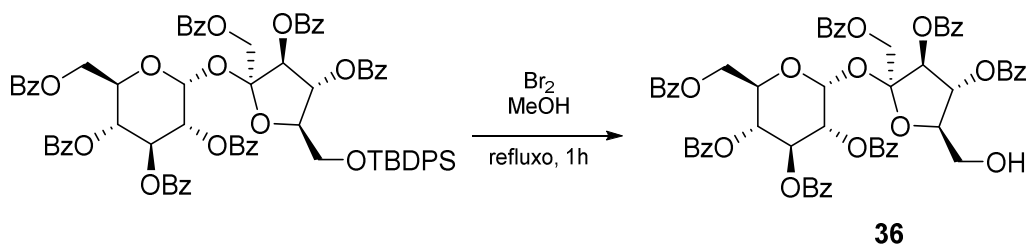
Dissolveu-se **34** (1,5 g 2,56 mmol) em 13 mL de piridina anidra. O sistema foi resfriado a 0 °C para a adição de cloreto de benzoíla (4,16 mL, 35,8 mmol) e essa temperatura foi mantida por 15 minutos. Em seguida a temperatura foi elevada à ambiente por mais 1 hora e 45 minutos. Ao final do período, a reação foi extraída com acetato de etila (3 x 25 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄

e os solventes foram evaporados à pressão reduzida. Realiza-se a purificação do produto por cromatografia flash usando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20). Rendimento 95%.



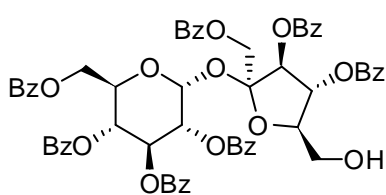
35 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ : 8,01-7,27 (m, 45 H); 6,17 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H); 6,06 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H); 6,02 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 5,93 (t, 1H); 5,72 (t, $J = 10,0$ Hz 1H); 5,41 (dd, $J = 10,4, 3,6$ Hz, 1H); 4,65 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H); 4,59 (m, 1H); 4,54 (d, 1H); 4,33 (m, 2H); 4,21 (dd, $J = 12,5, 3,1$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 1,00 (s, 9H).
 RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ : 166,0; 165,7; 165,6; 165,6, 165,6, 165,3, 165,1, 135,6-125,3, 103,9, 90,1, 81,1, 76,7, 75,3, 71,0, 70,2, 68,9, 65,3, 63,7, 62,1, 26,6, 26,5, 21,2, 18,9

12.2.3. Procedimento para a desproteção seletiva da posição 6' (36)



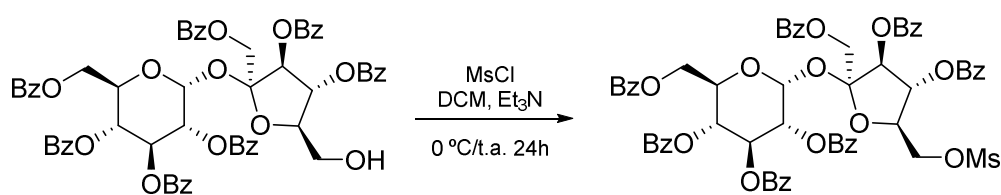
Esquema 82. Síntese para obtenção de 36.

Adicionou-se **35** (1,3 g, 1,0 mmol) a um volume de 6,5 mL de uma solução 1% de Br_2 em metanol. A reação permaneceu sob agitação e temperatura de refluxo (60 °C) por 1 hora. Ao término desse período, adicionou-se solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ tornando a solução incolor, que logo foi extraída com CHCl_3 (3 x 25 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e os solventes foram evaporados à pressão reduzida. Realizou-se a purificação do produto por cromatografia flash usando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30). Rendimento 70%.



36 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ : 8,05-7,16 (m, 35H); 6,22 (m, 2H); 6,03 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H); 5,97 (t, 1H); 5,78 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H); 5,34 (dd, $J = 10,4, 3,5$ Hz 1H); 4,72 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H); 4,61 (m, 1H); 4,56 (d, 1H); 4,22 (m, 3H); 3,81 (m, 2H); 3,19 (sl, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ : 167,0, 166,1, 165,7, 165,6, 165,6, 165,1, 133,7-128,3, 104,4, 90,8, 81,5, 78,0, 74,9, 71,9, 69,8, 69,2, 68,6, 65,5, 61,7, 60,8.

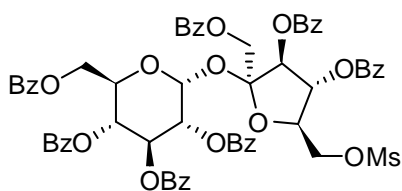
12.2.4. Procedimento para a mesilação da posição 6' (**37**)



37

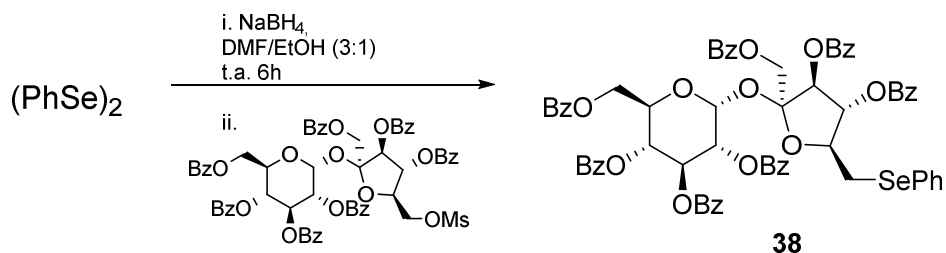
Esquema 83. Síntese para obtenção de **37**.

Dissolveu-se **36** (1,07 g, 1 mmol) em 4,0 mL de CH_2Cl_2 anidro, seguida da adição de 0,6 mL de Et_3N anidro. Em seguida, o sistema foi resfriado a $0\text{ }^\circ\text{C}$ para a adição de cloreto de mesila (0,242 mL, 3 mmol). Logo após, a temperatura do sistema foi elevada à ambiente permanecendo por 24 horas. Ao término do período, a reação foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 25 mL) e lavou-se com solução saturada de NH_4Cl . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e os solventes foram evaporados à pressão reduzida. Rendimento superior a 95%.



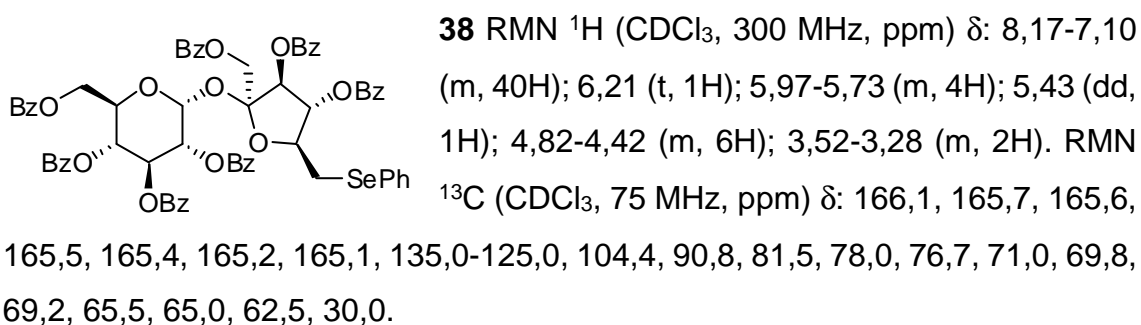
37 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ : 8,19-7,13 (m, 35H); 6,21 (t, 1H); 6,10 (d, 1H); 6,02 (d, 1H); 5,85-5,74 (m, 2H); 4,75-4,34 (m, 8H); 3,12 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ : 167,0, 166,1, 165,7, 165,6, 165,6, 165,1, 133,7-128,3, 104,4, 90,8, 81,5, 78,0, 76,7, 71,9, 69,8, 69,2, 68,6, 65,5, 61,7, 60,8, 37,9.

12.2.5. Procedimento para a síntese de fenil-seleno-sacarose (38)



Esquema 84. Síntese para obtenção de **38**.

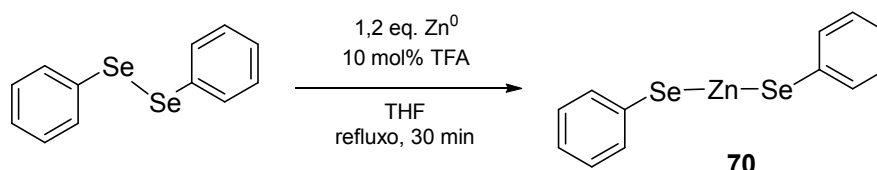
Dissolveu-se disseleneto de difenila (0,094 g, 0,3 mmol) em 3,5 mL de DMF anidro seguida de adição de NaBH_4 (0,028 g, 0,75 mmol) e 2,0 mL de EtOH absoluto gota-a-gota. Após o consumo do disseleneto, a solução tornou-se incolor, adicionou-se o mesilato do dissacarídeo protegido (**37**) (0,574 g, 0,5 mmol) dissolvido em 2,5 mL de DMF anidro. A reação permaneceu sob agitação e temperatura ambiente por 6 horas. Extraiu-se a reação com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) e lavou-se com solução de NH_4Cl . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e os solventes foram evaporados à pressão reduzida. Realizou-se a purificação do produto por cromatografia flash usando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30). Rendimento 25%.



12.3. Síntese de Selenoésteres

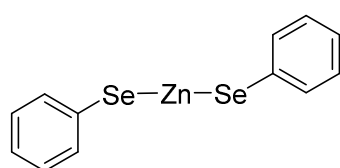
Para a síntese dos selenoésteres, primeiro se faz necessário que seja sintetizado o complexo difenildisseleneto de zinco, o qual será utilizado como nucleófilo junto aos cloretos de acila para a síntese de selenoésteres **62-69**.

12.3.1. Procedimento para a síntese do complexo difenildisseleneto de zinco (70)



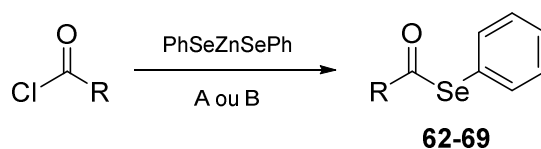
Esquema 85. Síntese do complexo zinco difenildisseleneto (70).

Adicionou-se zinco em pó (237 mg; 3,62 mmol) a uma solução de difenildisseleneto (936 mg; 3,0 mmol) e catalisador TFA (23 μL ; 0,30 mmol) dissolvidos em 18,0 mL de THF. A temperatura da reação foi elevada à temperatura de refluxo por 30 minutos. O acompanhamento da reação se deu pelo consumo do zinco e o aparecimento de um sólido branco. Em seguida, o solvente foi removido à pressão reduzida obtendo-se, assim, um sólido branco puro.



70 Sólido branco. Rend. > 95%. p.f.: > 300 °C. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, ppm) δ : 7,23 (s, 4H); 6,71 (s, 2H); 6,59 (s, 4H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100,61 MHz, ppm) δ : 134,9 (2C); 127,8 (3C). RMN ^{77}Se (DMSO- d_6 , 76,31 MHz, ppm) δ : - 41,23. RMN ^9F (DMSO- d_6 , 376,49 MHz, ppm) δ : -76,55.

12.3.2. Procedimento para a síntese dos selenoésteres (62-69)



Esquema 86. Síntese de selenoésteres (62-69) pelos Procedimentos A ou B.

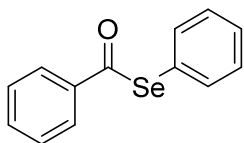
Procedimento A: Em uma suspensão contendo água e o complexo zinco difenildisseleneto (**70**) (189 mg; 0,50 mmol) adicionou-se cloreto de acila (1,0 mmol, Tabela 9) à temperatura ambiente e agitação magnética vigorosa. Ao final

de 20 minutos de reação, acrescentou-se acetato de etila ao sistema para a extração do produto (3 x 20 mL). A fase orgânica é separada, evaporada e seca sob pressão reduzida. Obtem-se o produto com uma pequena fração de impureza de disseleneto de difenila, acompanhada por análise de CCD por uma proporção específica de eluentes (Tabela 9). A purificação foi realizada por cromatografia flash.

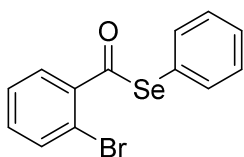
Procedimento B: Em um gral de porcelana, adicionou-se o complexo zinco difenildisseleleneto (**70**) (189 mg; 0,50 mmol) e cloreto de acila (1,0 mmol, Tabela 9), a reação se procedeu à temperatura ambiente misturando-se os reagentes manualmente com auxílio de um pistilo de porcelana. Ao final de 20 minutos de reação, adicionou-se acetato de etila para a extração do produto (3 x 20 mL). A fase orgânica é separada, evaporada e seca sob pressão reduzida. Obtem-se o produto com uma pequena fração de impureza de disseleneto de difenila, acompanhada por análise de CCD por uma proporção específica de eluentes (Tabela 9).

Tabela 9. Quantidades estequiométricas dos cloretos de acila utilizados nos procedimentos A e B e suas respectivas proporções de eluentes.

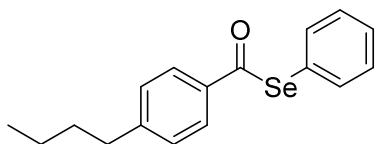
Cloreto de acila	1,0 mol	Proporção de eluentes
Cloreto de benzoíla	116 µL	1:4 DCM/éter de petróleo
cloreto de 2-bromobenzoíla	132 µL	1:19 acetato de etila/éter de petróleo
cloreto de 4-butilbenzoíla	182 µL	1:4 DCM/éter de petróleo
cloreto de 3,5-dinitrobenzoíla	230 mg	2:3 DCM/éter de petróleo
cloreto de fenilacetila	132 µL	1:4 DCM/éter de petróleo
cloreto de 2-tiofenocarboníla	105 µL	1:9 acetato de etila/éter de petróleo
cloreto de cinamoíla	166 mg	1:19 acetato de etila/éter de petróleo
cloreto de dodecanoíla	231 µL	1:4 DCM/éter de petróleo



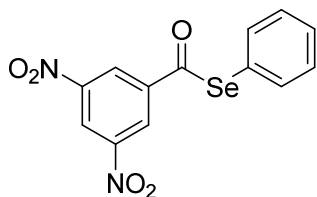
62 Sólido amarelo. Rend.: Procedimento A: 52% (após coluna), 73% (RMN ^1H do bruto). Procedimento B: 73% (RMN ^1H do bruto). p.f.: 39 – 40 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) δ : 7,98 – 7,88 (dd, $J^1 = 8,2$ Hz, $J^2 = 1,49$ Hz, 2H); 7,68 – 7,35 (m, 8H). DEPTQ-135 (CDCl_3 , 50 MHz, ppm) δ : 193,4; 138,5; 136,3 (2C); 133,9; 129,4 (2C); 129,1; 128,9 (2C); 127,3 (2C); 125,7. CG-MS m/z (intensidade relativa): 262 (1,0); 157 (1,0); 105 (100,0); 77 (50,0), 51 (14,0). m/z: 262,00.



63 Óleo amarelo. Rend.: Procedimento A: 53% (após coluna), 81% (RMN ^1H do bruto). Procedimento B: 78% (RMN ^1H do bruto). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) δ : 7,75 – 7,54 (m, 4H); 7,50 – 7,28 (m, 5H). DEPTQ-135 (CDCl_3 , 50 MHz, ppm) δ : 194,3; 140,5; 135,8 (2C); 134,2; 132,5; 129,5 (2C); 129,2; 128,8; 127,3; 126,6; 117,9. CG-MS m/z (intensidade relativa): 342 (1,0); 340 (1,0); 232 (3,0); 230 (2,0); 183 (100,0); 185 (97,0); 157 (54,0); 155 (45,0); 117 (4,0); 115 (2,0); 77 (14,0); 76 (16,0); 75 (15,0); 50 (9,0); 51 (6,0). m/z 339,90; 341,90.

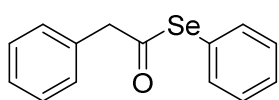


64 Óleo amarelo. Rend.: Procedimento A: 57% (após coluna), 71% (RMN ^1H do bruto). Procedimento B: 66% (RMN ^1H do bruto). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) δ : 7,90 – 7,75 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,61 – 7,51 (m, 2H); 7,5 – 7,35 (m, 3H); 7,35 – 7,20 (m, 2H); 2,67 (t, $J = 7,6$, 2H); 1,75 – 1,5 (m, 2H); 1,5 – 1,25 (m, 2H); 0,85 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). DEPTQ-135 (CDCl_3 , 50 MHz, ppm) δ : 192,7; 149,8; 136,3 (2C); 136,1; 129,3 (2C); 128,9 (3C); 127,4 (2C); 125,9; 35,7; 33,1; 22,2; 13,8. CG-MS m/z (intensidade relativa): 161 (100,0); 162 (24,0); 118 (6,0); 105 (4,0); 103 (4,0); 91 (30,0); 90 (10,0); 78 (3,0); 77 (8,0). m/z 318,00.

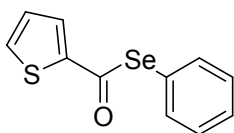


65 Sólido amarelo. Rend.: Procedimento A: 80% (após cristalização), 92% (RMN ^1H do bruto). Procedimento B: 95% (RMN ^1H do bruto). p.f.: 148 – 150 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) δ : 9,2 (t, $J = 2,05$ Hz, 1H); 8,98 (d, $J = 2,06$ Hz, 2H); 7,7 – 7,4 (m, 5H). DEPTQ-135 (CDCl_3 , 50 MHz, ppm) δ : 190,4; 148,9 (2C); 141,4; 136,0 (2C); 130,0 (2C); 129,9; 126,7 (2C); 124,0; 122,6.

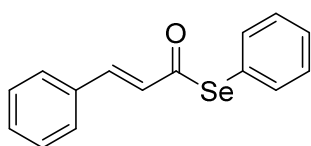
CG-MS m/z (intensidade relativa): 352; 195 (100,0); 149 (33); 75 (25). m/z 352,00.



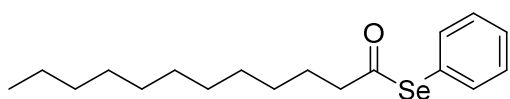
66 Óleo amarelo. Rend.: Procedimento A: 64% (após coluna), 83% (RMN ^1H do bruto). Procedimento B: 70% (RMN ^1H do bruto). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) δ : 7,46 – 7,35 (m, 2H); 7,35 – 7,21 (m, 8H); 3,81 (s, 2H). DEPTQ-135 (CDCl_3 , 50 MHz, ppm) δ : 198,8; 135,7 (2C); 132,5; 130,0 (2C); 129,3 (2C); 128,9; 128,7 (2C); 127,8; 126,7; 53,6. CG-MS m/z (intensidade relativa): 276 (10,0); 157 (22,0); 155 (12,0); 119 (46,0); 118 (22,0); 92 (20,0); 91 (100,0); 65 (26,0). m/z 276,00.



67 Óleo amarelo. Rend.: Procedimento A: 45% (após coluna), 80% (RMN ^1H do bruto). Procedimento B: 70% (RMN ^1H do bruto). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) δ : 7,91 – 7,83 (dd, $J^1 = 3,89$ Hz, $J^2 = 1,18$ Hz, 1H); 7,75 – 7,62 (dd, $J^1 = 4,96$ Hz, $J^2 = 1,18$ Hz, 1H); 7,62 – 7,53 (m, 2H); 7,48 – 7,34 (m, 3H); 7,21 – 7,13 (dd, $J^1 = 4,98$ Hz, $J^2 = 4,96$ Hz, 1H). DEPTQ-135 (CDCl_3 , 50 MHz, ppm) δ : 183,5; 143,1; 136,2 (2C); 133,6; 132,0; 129,4 (2 C); 129,2; 128,0; 125,5. CG-MS m/z (intensidade relativa): 268 (6,0); 266 (3,0); 157 (16,0); 155 (8,0); 112 (17,0); 111 (100,0); 83 (20,0); 82 (4,0). m/z 268,00.



68 Óleo amarelo. Rend.: Procedimento A: 12% (após coluna), 24% (RMN ^1H do bruto). Procedimento B: 30% (RMN ^1H do bruto). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, ppm) δ : 7,61 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,61 – 7,48 (m, 4H); 7,48 – 7,3 (m, 6H); 6,76 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H). DEPTQ-135 (CDCl_3 , 50 MHz, ppm) δ : 190,8; 141,1; 135,9 (2C); 133,9; 130,9; 129,4 (2C); 129,7 (2C); 129,01; 128,6 (2C); 126,2. CG-MS m/z (intensidade relativa): 157 (14,0); 132 (20,0); 131 (100,0); 103 (55,0); 102 (12,0); 77 (36,0); 51 (10,0). m/z 288,00.



69 Óleo amarelo. Rend.: Procedimento A: 27% (após coluna), 66% (RMN ^1H do bruto), Procedimento B: 64% (RMN ^1H do bruto). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz,

ppm) δ : 7,55 – 7,53 (m, 2H); 7,42 – 7,39 (m, 3H); 2,73 (t, $J = 7,42$ Hz, 2H); 1,73 (qt, $J = 7,38$ Hz, 2H); 1,43 – 1,23 (m, 16H); 0,93 (t, $J = 6,80$ Hz, 3H). DEPTQ-135 (CDCl₃, 50 MHz, ppm) δ : 200,0; 135,7 (2C); 129,2 (2C); 128,7; 126,5; 47,5; 31,8; 29,5 (2C); 29,3; 29,2; 29,1; 28,7; 25,3; 22,6; 14,0. CG-MS m/z (intensidade relativa): 340 (2,0); 184 (22,0); 183 (100,0); 158 (14,0); 157 (34,0); 155 (18,0); 123 (7,0); 109 (20,0); 95 (24,0); 85 (27,0); 83 (14,0); 81 (10,0); 77 (12,0); 71 (30,0); 69 (10,0); 57 (43,0); 55 (22,0). m/z 340,05.

13. Referências

1. **Nelson, D. L. e Cox, M. M.** *Lehninger - Princípios de Bioquímica*. 3ª Ed. São Paulo : Sarvier, 2002.
2. **Reis, M. I. P., et al.** δ-Gliconolactona em Síntese Orgânica. *Revista Virtual de Química*. 2011, Vol. 3, 247-274.
3. **Nogueira, Cristina W. e Rocha, Joao B. T.** Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. *Archives of Toxicology*. 2011, Vol. 85, 1313-1359.
4. **Martins da Silva, Flavia, Bergo de Lacerda, Paulo Sergio e Jones Junior, Joel.** Sustainable development and green chemistry. *Química Nova*. 2005, Vol. 28, 103-110.
5. **Sheldon, Roger A.** Green solvents for sustainable organic synthesis: state of the art. *Green Chemistry*. 2005, Vol. 7, 267-278.
6. **Lichtenthaler, Frieder W.** Sugar-derived building blocks for the synthesis of non-carbohydrate natural products. *ACS Symposium Series*. 2003, Vol. 841, 47-83.
7. **Santoro, Stefano, et al.** The green side of the moon: ecofriendly aspects of organoselenium chemistry". *RSC Advances*. 2014, Vol. 4, 31521-31535.
8. **Boutureira, Omar, et al.** Selenenylsulfide-linked Homogeneous Glycopeptides and Glycoproteins: Synthesis of Human "Hepatic Se Metabolite A". *Angewandte Chemie International Edition*. 2012, Vol. 51, 1432-1436.
9. **May, Sheldon W.** Selenium-based pharmacological agents: an update. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2002, Vol. 11, 1261-1269.
10. **May, Sheldon W. e Pollock, Stanley H.** Selenium-based antihypertensives; rationale and potential. *Drugs*. 1998, Vol. 56, 959-964.
11. **May, Sheldon W., et al.** An orally active selenium-based antihypertensive agent with restricted CNS permeability. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1997, Vol. 283, 470-477.
12. **Witczak, Zbigniew J. e Czernecki, Stanislas.** Synthetic applications of selenium-containing sugars. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*. 1998, Vol. 53, 143-199.
13. **Storkey, Corin, et al.** Synthesis and antioxidant capacity of 5-selenopyranose derivatives. *Chemical Communications*. 2011, Vol. 47, 9693-9695.

14. **Boutureira, Omar, et al.** Synthesis of carbohydrate-based vinyl selenides via Wittig-type reactions. *Carbohydrate Research*. 2007, Vol. 342, 736-743.
15. **Maza, Susana, et al.** Synthesis of the First Selenium-Containing Acyclic Nucleosides and Anomeric Spironucleosides from Carbohydrate Precursors. *European Journal of Organic Chemistry*. 2009, Vol. 30, 5239-5246.
16. **Fourniere, Viviane e Cumpstey, Ian.** Synthesis of non-glycosidically linked selenoether pseudodisaccharides. *Tetrahedron Letters*. 2010, Vol. 51, 2127-2129.
17. **Braga, Hugo C., et al.** Synthesis of 5'-seleno-xylofuranosides. *Tetrahedron*. 2010, Vol. 66, 3441-3446.
18. **Oliveira, Carolina Quatrin.** *Efeitos do Disseleneto de Difenila na Atividade da Enzima Delta-Aminolevulinato Desidratase e em Parâmetros Bioquímicos de Ratos com Diabetes Mellitus Tipo 1*. Santa Maria : s.n., 2004.
19. **Belostotskii, Anatoly M., Lexner, Jael e Hassner, Alfred.** Synthetic methods. 49. New nucleoside heteroanalogs: desoxynucleoside selenocyanates. *Tetrahedron Letters*. 1999, Vol. 40, 1181-1184.
20. **Fourniere, Viviane e Cumpstey, Ian.** Synthesis of non-glycosidically linked selenoether pseudodisaccharides. *Tetrahedron Letters*. 2010, Vol. 51, 2127-2129.
21. **Cumpstey, Ian, et al.** Non-Glycosidically Linked Pseudodisaccharides: Thioethers, Sulfoxides, Sulfones, Ethers, Selenoethers, and Their Binding to Lectins. *European Journal of Organic Chemistry*. 2010, Vol. 10, 1951-1970.
22. **Braga, Hugo C., et al.** Synthesis of seleno-carbohydrates derived from D-galactose. *Carbohydrate Research*. 2010, Vol. 16, 2328-2333.
23. **Affeldt, Ricardo F., et al.** Synthesis of selenium-linked neoglycoconjugates and pseudodisaccharides. *Tetrahedron*. 2012, Vol. 68, 10470-10475.
24. **von Minden, H. M., et al.** Thermotropic and lyotropic properties of long chain alkyl glycopyranosides. Part II. Disaccharide headgroups. *Chemistry and Physics of Lipids*. 2000, Vol. 106, 157-179.
25. **Garavito, R. Michael e Ferguson-Miller, Shelagh.** Detergents as tools in membrane biochemistry. *Journal of Biological Chemistry*. 2001, Vol. 276, 32403-32406.
26. **Prive, Gilbert G.** Detergents for the stabilization and crystallization of membrane proteins. *Methods* . 2007, Vol. 41, 388-397.

27. **Baron, Carl e Thompson, T. E.** Solubilization of bacterial membrane proteins using alkyl glucosides and dioctanoyl phosphatidylcholine. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1975, Vol. 382, 276-285.
28. **Rosevear, Paul, et al.** Alkyl glycoside detergents: a simpler synthesis and their effects on kinetic and physical properties of cytochrome c oxidase. *Biochemistry*. 1980, Vol. 19, 4108-4115.
29. **Schwendener, R. A., Asanger, M. e Weder, H. G.** n-Alkylglucosides as detergents for the preparation of highly homogeneous bilayer liposomes of variable sizes (60-240 nm diam.) applying defined rates of detergent removal by dialysis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1981, Vol. 100, 1055-1062.
30. **Kiwada, Hiroshi, et al.** Application of synthetic alkyl glycoside vesicles as drug carriers. I. Preparation and physical properties. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 1985, Vol. 33, 753-759.
31. **Kiwada, Hiroshi, et al.** Application of synthetic alkyl glycoside vesicles as drug carriers. III. Plasma components affecting stability of the vesicles. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 1988, Vol. 36, 1841-1846.
32. **Das, Goutam e Hamilton, Andrew D.** Molecular Recognition of Carbohydrates: Strong Binding of Alkyl Glycosides by Phosphonate Derivatives. *Journal of the American Chemical Society*. 1994, Vol. 116, 11139-11140.
33. **Davis, Anthony P. e Wareham, Richard S.** Carbohydrate recognition through noncovalent interactions: a challenge for biomimetic and supramolecular chemistry. *Angewandte Chemie International Edition*. 1999, Vol. 38, 2979-2996.
34. **Barnett, J. E. G., Holman, G. D. e Munday, K. A.** Structural requirements for binding to the sugar-transport system of the human erythrocyte. *Biochemical Journal*. 1973, Vol. 131, 211-221.
35. **Matsumura, Shuichi, et al.** Surface activities, biodegradability and antimicrobial properties of n-alkyl glucosides, mannosides and galactosides. *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 1990, Vol. 67, 996-1001.
36. **Audic, Jean-Luc, et al.** Characterization of biodegradable poly(butylene adipate-co-terephthalate)/sodium caseinate films loaded with an alkyl furanoside as antimicrobial agent. *Journal of Materials Science*. 2012, Vol. 47, 5806-5814.
37. **Kiemle, David J., Silverstein, Robert M. e Webster, Francis X.** *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 7th Edition. São Paulo : Wiley, 2002.

38. **Prigol, Marina, et al.** Protective effect of unsymmetrical dichalcogenide, a novel antioxidant agent, in vitro and an in vivo model of brain oxidative damage. *Chemico-Biological Interactions*. 2008, Vol. 176, 129-136.
39. **Sabir, S. M., Salman, Syed M. e Rocha, J. B. T.** Antioxidant properties of β -seleno amines against lipid peroxidation in rat brain and liver. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2012, Vol. 34, 446-453.
40. **Acker, Carmine I., et al.** Antidepressant-like effect of diphenyl diselenide on rats exposed to malathion: Involvement of Na⁺/K⁺ ATPase activity. *Neuroscience Letters*. 2009, Vol. 455, 168-172.
41. **Do Amaral, A.T., et al.** Physicochemical parameters involved in the lethal toxicity of N,N-[(dimethylamino)ethyl]-4-substituted benzoate hydrochlorides: a QSAR study. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 1997, Vol. 32, 433-443.
42. **Jung, Hee Jin, et al.** In vitro free radical and ONOO⁻ scavengers from *Sophora flavescens*. *Archives of Pharmacal Research*. 2005, Vol. 28, 534-540.
43. **Re, Roberta, et al.** Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology & Medicine*. 1999, Vol. 26, 1231-1237.
44. **Pulido, Raquel, Bravo, Laura e Saura-Calixto, Fulgencio.** Antioxidant Activity of Dietary Polyphenols As Determined by a Modified Ferric Reducing /Antioxidant Power Assay. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2000, Vol. 48, 3396-3402.
45. **Chandrasekar, D., et al.** Determination of DPPH free radical scavenging activity by reversed-phase HPLC: A sensitive screening method for polyherbal formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2006, Vol. 40, 460-464.
46. **Silva, Francisco A. M., Borges, M. Fernanda M. e Ferreira, Margarida A.** Methods for the evaluation of lipid oxidation and antioxidant capacity. *Química Nova*. 1999, Vol. 22, 94-103.
47. **Stratil, Pavel, Klejdus, Borivoj e Kuban, Vlastimil.** Determination of Total Content of Phenolic Compounds and Their Antioxidant Activity in Vegetables- Evaluation of Spectrophotometric Methods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2006, Vol. 54, 607-616.
48. **Vargas, Jaqueline P., et al.** Synthesis of alkylseleno-carbohydrates and evaluation of their antioxidant properties. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2015, Vol. 26, 810-815.

49. **Ferreira, Vitor Francisco, Rodrigues da Rocha, David e de Carvalho da Silva, Fernando.** Potentiality and opportunity in the chemistry of sucrose and other sugars. *Química Nova*. 2009, Vol. 32, 623-638.
50. **Quan, Jing, et al.** Synthesis and characterization of drug-saccharide conjugates by enzymatic strategy in organic media. *Enzyme and Microbial Technology*. 2007, Vol. 41, 756-763.
51. **Gaddam, Vikram e Harmata, Michael.** Synthesis of 6'-deoxy-6'-fluorosucrose. *Carbohydrate Research*. 2013, Vol. 369, 38-41.
52. **Ying, Weijiang, Gaddam, Vikram e Harmata, Michael.** Chemical Synthesis of 1'-Deoxy-1'-fluorosucrose. *Organic Letters*. 2013, Vol. 15, 2723-2725.
53. **Mettler, F.A., Guiberteau, M.J.** *Essentials of Nuclear Medicine Imaging*. 5th Edition. Philadelphia-Pennsylvania : Saunders Elsevier, 2006.
54. **Card, Peter J., Hitz, William D. e Ripp, Kevin G.** Chemoenzymic syntheses of fructose-modified sucroses via multienzyme systems. Some topographical aspects of the binding of sucrose to a sucrose carrier protein. *Journal of the American Chemical Society*. 1986, Vol. 108, 158-161.
55. **Vaino, Andrew R. e Szarek, Walter A.** A mild and efficient method for the deprotection of tert-butyldimethylsilyl ethers using iodine in methanol. *Chemical Communications*. 1996, Vol. 20, 2351-2352.
56. **Barros, M. T., et al.** Fast Galloylation of a Sugar Moiety: Preparation of Three Monogalloylsucroses as References for Antioxidant Activity. A Method for the Selective Deprotection of tert-Butyldiphenylsilyl Ethers. *Tetrahedron*. 2000, Vol. 56, 6511-6516.
57. **Karl, Horst, Lee, Cheang Kuan e Khan, Riaz.** Sucrochemistry. Part XXXI. Synthesis and reactions of tert-butyldiphenylsilyl ethers of sucrose. *Carbohydrate Research*. 1982, Vol. 101, 31-38.
58. **Barros, M. Teresa, Maycock, Christopher D. e Thomassigny, Christine.** Bromine in methanol: an efficient reagent for the deprotection of a tert-butyldiphenylsilyl group. *Synlett*. 2001, Vol. 7, 1146-1148.
59. **Thurrow, Samuel, et al.** Glycerol/hypophosphorous acid: an efficient system solvent-reducing agent for the synthesis of 2-organylselanyl pyridines. *Tetrahedron Letters*. 2013, Vol. 54, 3215-3218.
60. **Gunther, Wolfgang H. H.** Hypophosphorous acid, a novel reagent for the reduction of diselenides and the selenol-catalyzed reduction of disulfides. *Journal of Organic Chemistry*. 1966, Vol. 31, 1202-1205.

61. **Vieira, Adriano S., et al.** Nucleophilic Addition of Potassium Alkynyltrifluoroborates to D-Glucal Mediated by BF₃-OEt₂: Highly Stereoselective Synthesis of α-C-glycosides. *Organic Letters*. 2008, Vol. 10, 5215-5218.
62. **Stevanovic, Dragana, et al.** Ferrier rearrangement promoted by an electrochemically generated zirconium catalyst. *Carbohydrate Research*. 2015, Vol. 407, 111-121.
63. **Ferrier, Robert J. e Zubkov, Oleg A.** Transformation of glycols into 2,3-unsaturated glycosyl derivatives. *Organic Reactions* . 2003, Vol. 62.
64. **Battina, Suresh KumarReddy, Thurpu Raghavender, Radha Krishna, Palakodety e Kashyap, Sudhir.** Ruthenium-catalyzed thioglycosylation: synthesis of 2,3-unsaturated-S-glycosides. *Tetrahedron Letters*. 2015, Vol. 56, 1798-1800.
65. **Narasimha, Gundeboina, et al.** Zn(OTf)₂-catalyzed glycosylation of glycols: synthesis of 2,3-unsaturated glycosides via a Ferrier reaction. *Synlett*. 2014, Vol. 25, 523-526.
66. **Bodipati, Naganjaneyulu, et al.** 3,5-Dinitrobenzoic acid catalyzed synthesis of 2,3-unsaturated O- and S-glycosides and tetrahydropyranylation of alcohols and phenols. *Tetrahedron Letters*. 2014, Vol. 55, 6878-6881.
67. **Zhou, Jiafen, et al.** FeCl₃·6H₂O/C: An Efficient and Recyclable Catalyst for the Synthesis of 2,3-Unsaturated O- and S-Glycosides. *Journal of Carbohydrate Chemistry*. 2014, Vol. 33, 313-325.
68. **Paul, Somak e Jayaraman, Narayanaswamy.** Catalytic ceric ammonium nitrate mediated synthesis of 2-deoxy-1-thioglycosides. *Carbohydrate Research*. 2004, Vol. 339, 2197-2204.
69. **Alberch, Laura, et al.** Stereoelectronic Factors in the Stereoselective Epoxidation of Glycols and 4-Deoxypentenoses. *Journal of Organic Chemistry*. 2011, Vol. 76, 2532-2547.
70. **Santi, Claudio, et al.** Preparation of the first bench-stable phenyl selenolate: an interesting "on water" nucleophilic reagent. *European Journal of Organic Chemistry*. 2008, Vol. 32, 5387-5390.
71. **Santi, Claudio, et al.** On water preparation of phenylselenoesters. *Green Chemistry*. 2012, Vol. 14, 1277-1280.
72. **Liberek, B. e Smiatacz, Z.** Methyl esters of N-protected-O- or -S-(4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-L-serine, -L-threonine and -L-cysteine: synthesis and some transformations. *Polish Journal of Chemistry*. 2000, Vol. 74, 989-996.

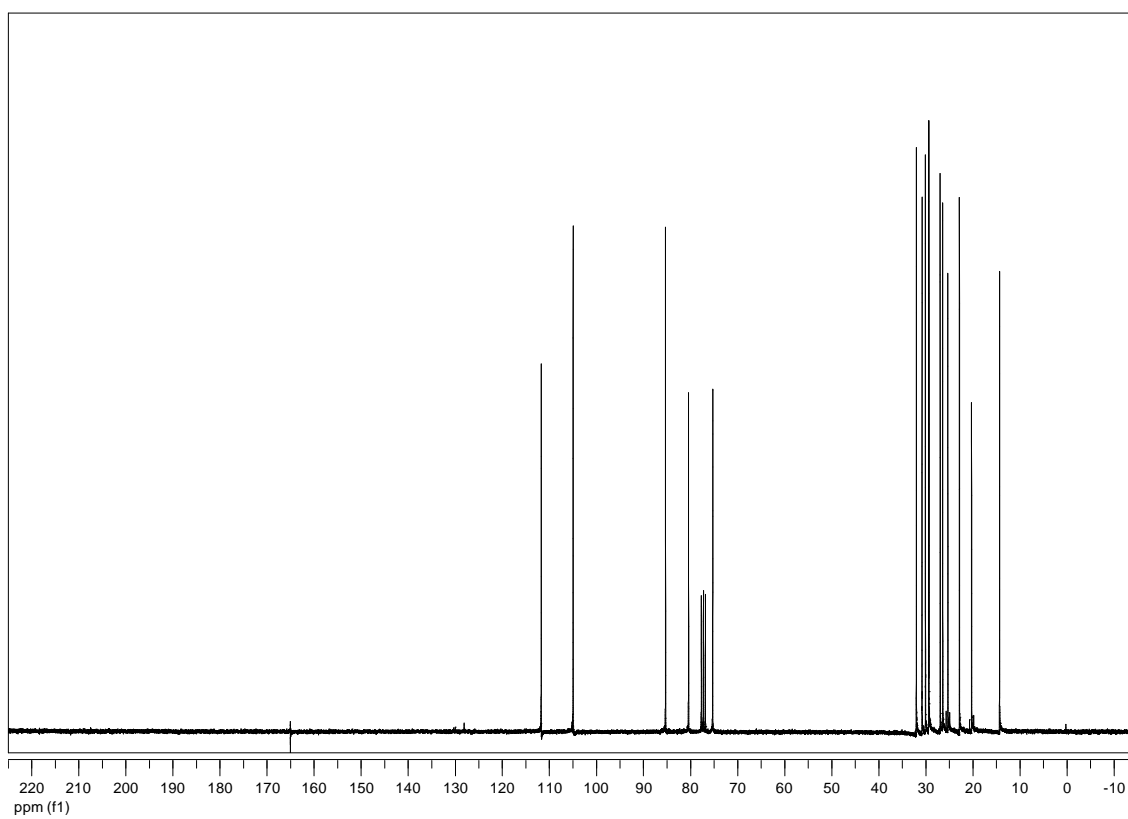
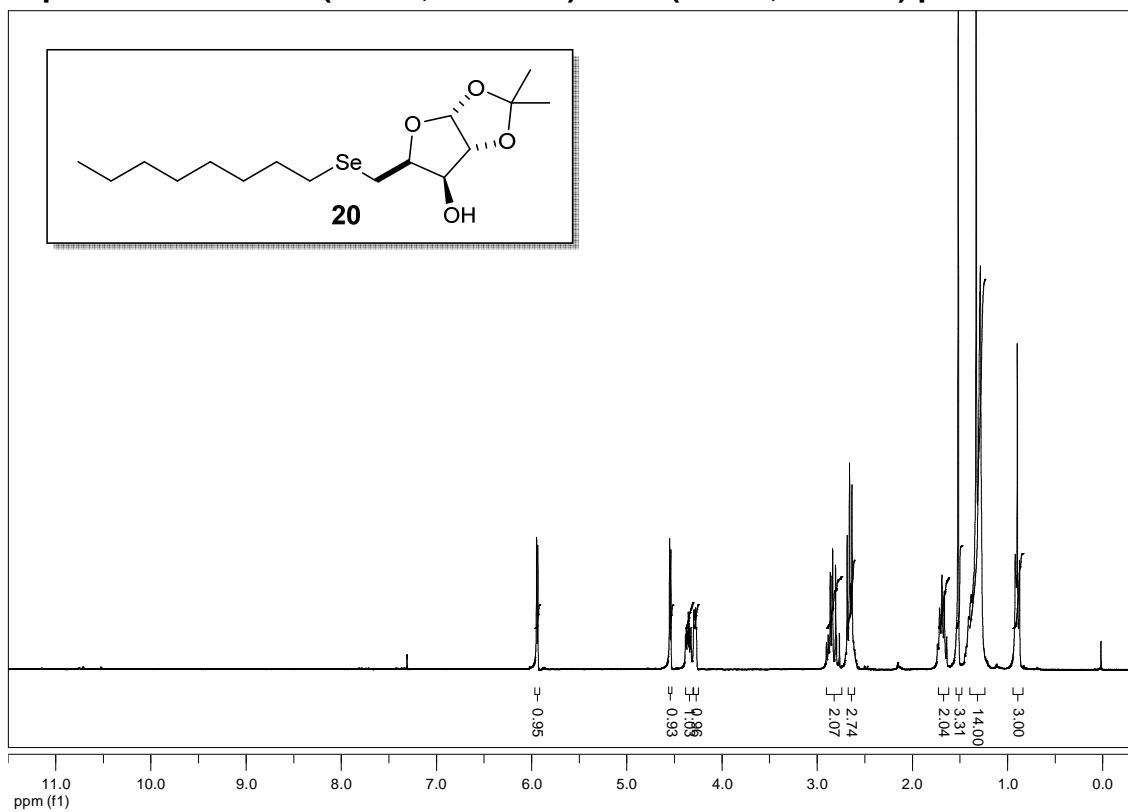
73. **Lenardao, Eder Joao, et al.** Green chemistry-the 12 principles of green chemistry and its insertion into teaching and research activities. *Química Nova*. 2003, Vol. 26, 123-129.
74. **Anastas, Paul e Eghbali, Nicolas.** Green Chemistry: Principles and Practice. *Chemical Society Reviews*. 2010, Vol. 39, 301-312.
75. **Sanderson, Katharine.** Chemistry: It's not easy being green. *Nature*. 2011, Vol. 469, 18-20.
76. **Kumar, A. Vijay, et al.** Potassium selenocyanate as an efficient selenium source in C-Se cross-coupling catalyzed by copper iodide in water. *Tetrahedron Letters*. 2011, Vol. 52, 3978-3981.
77. **Tidei, Caterina, et al.** A Recyclable Biphasic System for Stereoselective and Easily Handled Hydrochalcogenations. *European Journal of Organic Chemistry*. 2014, Vol. 2014, 5968-5975.
78. **Goncalves, Loren C., et al.** Glycerol as a promoting medium for cross-coupling reactions of diaryl diselenides with vinyl bromides. *Tetrahedron Letters*. 2010, Vol. 51, 6772-6775.
79. **Freitas, Camilo S., et al.** Synthesis of diaryl selenides using electrophilic selenium species and nucleophilic boron reagents in ionic liquids. *Green Chemistry*. 2011, Vol. 13, 2931-2938.
80. **Ananikov, Valentine P. e Beletskaya, Irina P.** Palladium-catalyzed addition of disulfides and diselenides to alkynes under solvent free conditions. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2004, Vol. 2, 284-287.
81. **Cheng, Tianxing, Zheng, Xiangyong e Ke, Qiang.** Ultrasound-assisted ring-opening reaction of epoxides with 1,2-diphenyldiselenide. *Journal of Chemical Research*. 2011, Vol. 35, 522-524.
82. **Perin, Gelson, et al.** Addition of chalcogenolate anions to terminal alkynes using microwave and solvent-free conditions: easy access to bis-organochalcogen alkenes. *Tetrahedron Letters*. 2006, Vol. 47, 935-938.
83. **Freudendahl, Diana M., et al.** Green chemistry with selenium reagents: development of efficient catalytic reactions. *Angewandte Chemie International Edition*. 2009, Vol. 48, 8409-8411.
84. **Dominguez-Alvarez, Enrique, et al.** Synthesis and antiproliferative activity of novel selenoester derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014, Vol. 73, 153-166.
85. **He, Chunhuan, Qian, Xuwei e Sun, Peipei.** Syntheses of thiol and selenol esters by oxidative coupling reaction of aldehydes with RYYR (Y = S,

- Se) under metal-free conditions. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2014, Vol. 12, 6072-6075.
86. **Dan, Weixing, et al.** A new odorless one-pot synthesis of thioesters and selenoesters promoted by Rongalite. *Tetrahedron*. 2010, Vol. 66, 7384-7388.
87. **Singh, Devender, et al.** Efficient synthesis of seleno esters from acyl chlorides mediated by CuO nanopowder in ionic liquid. *Green Chemistry*. 2010, Vol. 12, 957-960.
88. **Tabarelli, Greice, et al.** Ionic liquid: an efficient and reusable media for seleno- and thioester synthesis promoted by indium. *Tetrahedron Letters*. 2010, Vol. 51, 5728-5731.
89. **Marin, Graciane, et al.** Efficient synthesis of selenol esters from acid chlorides mediated by indium meta. *Tetrahedron*. 2009, Vol. 65, 4614-4618.
90. **Narayanaperumal, Senthil, et al.** Zn in ionic liquid: an efficient reaction media for the synthesis of diorganyl chalcogenides and chalcogenoesters. *Tetrahedron*. 2011, Vol. 67, 4723-4730.
91. **Kumar, Rajesh e Tuck, Dennis G.** The direct electrochemical synthesis of phenylselenolato complexes of some main group and late transition elements. *Canadian Journal of Chemistry*. 1989, Vol. 67, 127-129.
92. **Brennan, J. G., et al.** Bulk and nanostructure Group II-VI compounds from molecular organometallic precursors. *Chemistry of Materials*. 1990, Vol. 2, 403-409.
93. **Movassagh, Barahman e Shamsipoor, Mojgan.** Zinc-mediated cleavage of diselenides: a novel synthesis of unsymmetrical diorganyl selenides in aqueous media. *Synlett*. 2005, Vol. 1, 121-122.
94. **Loren Nunes, Vanessa, de Oliveira, Ingrid Cristina e Barros, Olga Soares do Rego.** Organylzinc Chalcogenolate Promoted Michael-Type Addition of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds. *European Journal of Organic Chemistry*. 2014, Vol. 2014, 1525-1530.
95. **Still, W. Clark, Kahn, Michael e Mitra, Abhijit.** Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. *Journal of Organic Chemistry*. 1975, Vol. 43, 2923-2925.
96. **Kartha, K. P. R.** Iodine, a novel catalyst in carbohydrate reactions. I. O-Isopropylideneation of carbohydrates. *Tetrahedron Letters*. 1986, Vol. 27, 3415-3416.

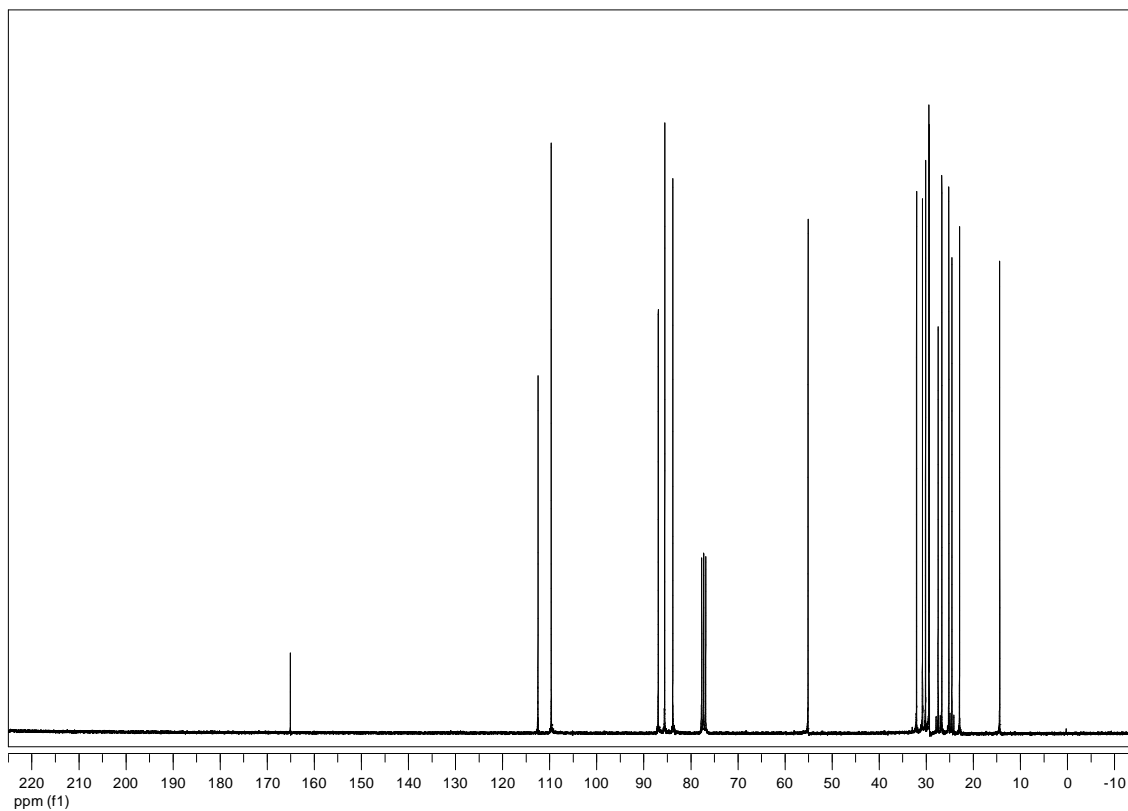
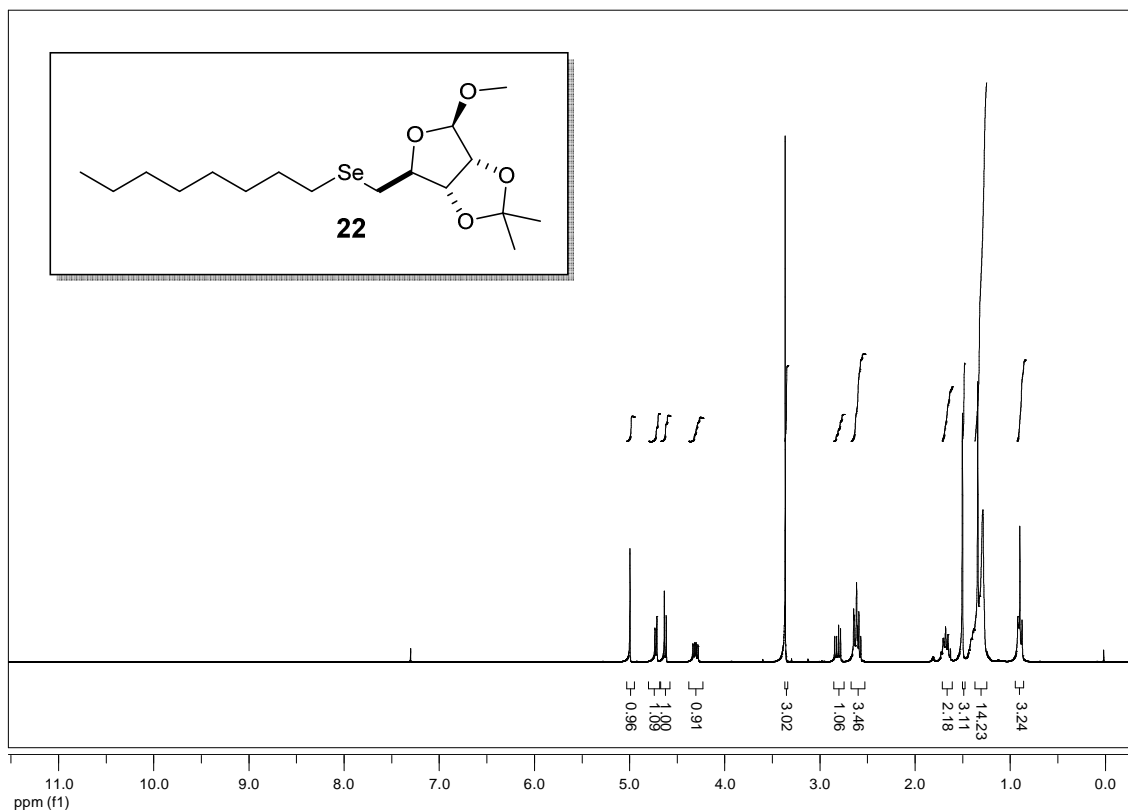
97. **Lu, Y. e Just, G.** Stereoselective synthesis of dithymidine phosphorothioates using D-xylose derived chiral auxiliaries. *Tetrahedron*. 2001, Vol. 57, 1677-1687.
98. **Baird, Lynton J., et al.** Total Synthesis of Aigialomycin D Using a Ramberg-Backlund/RCM Strategy. *Journal of Organic Chemistry*. 2009, Vol. 74, 2271-2277.

14. Espectros

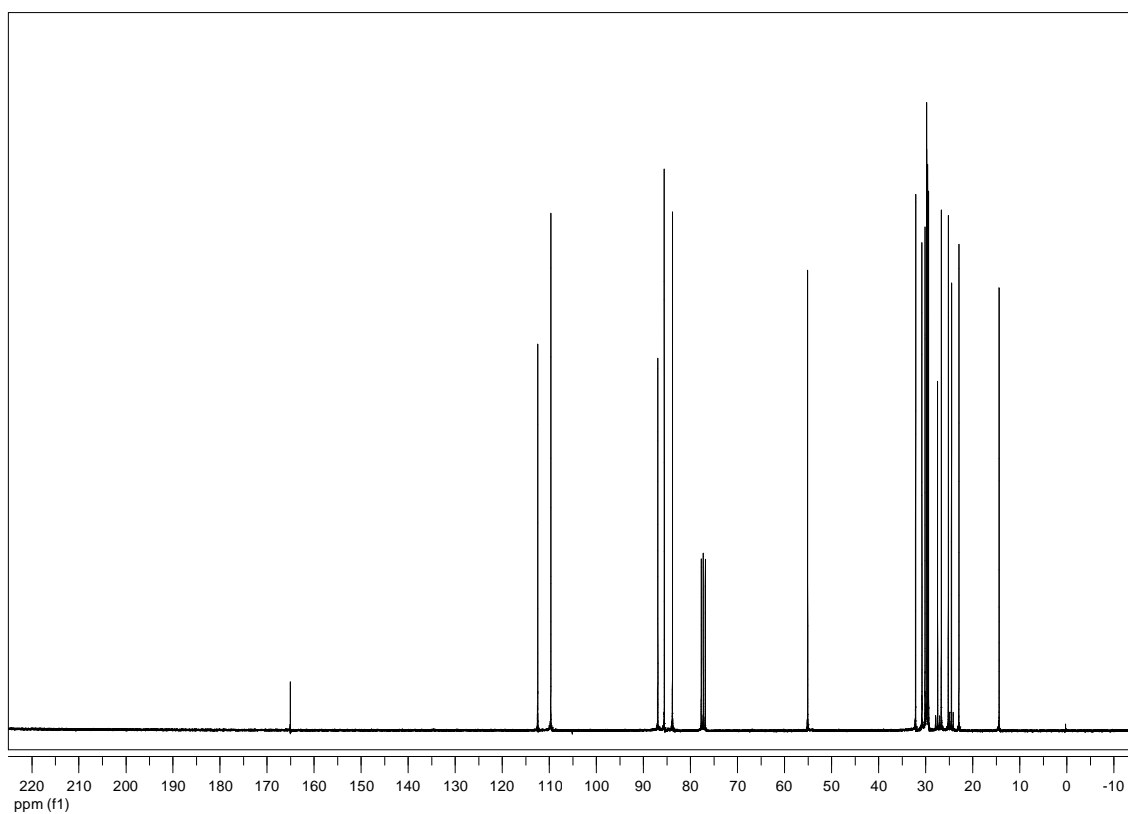
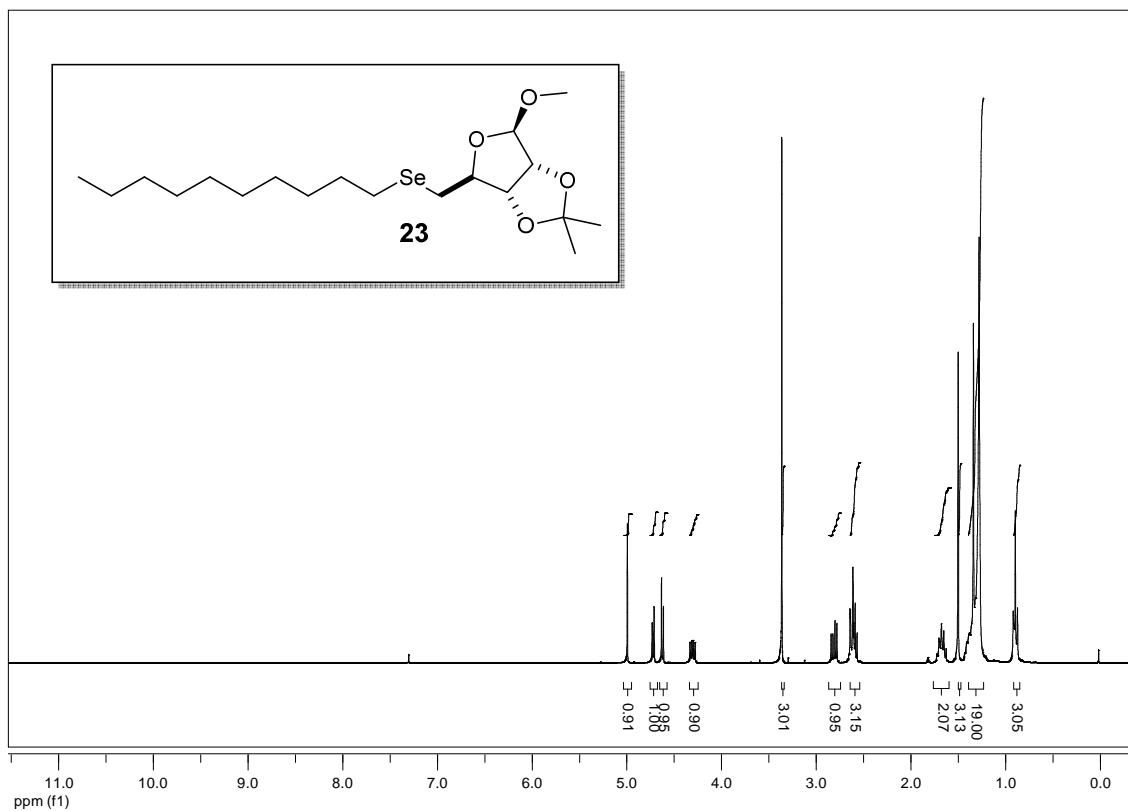
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) e ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) para 20



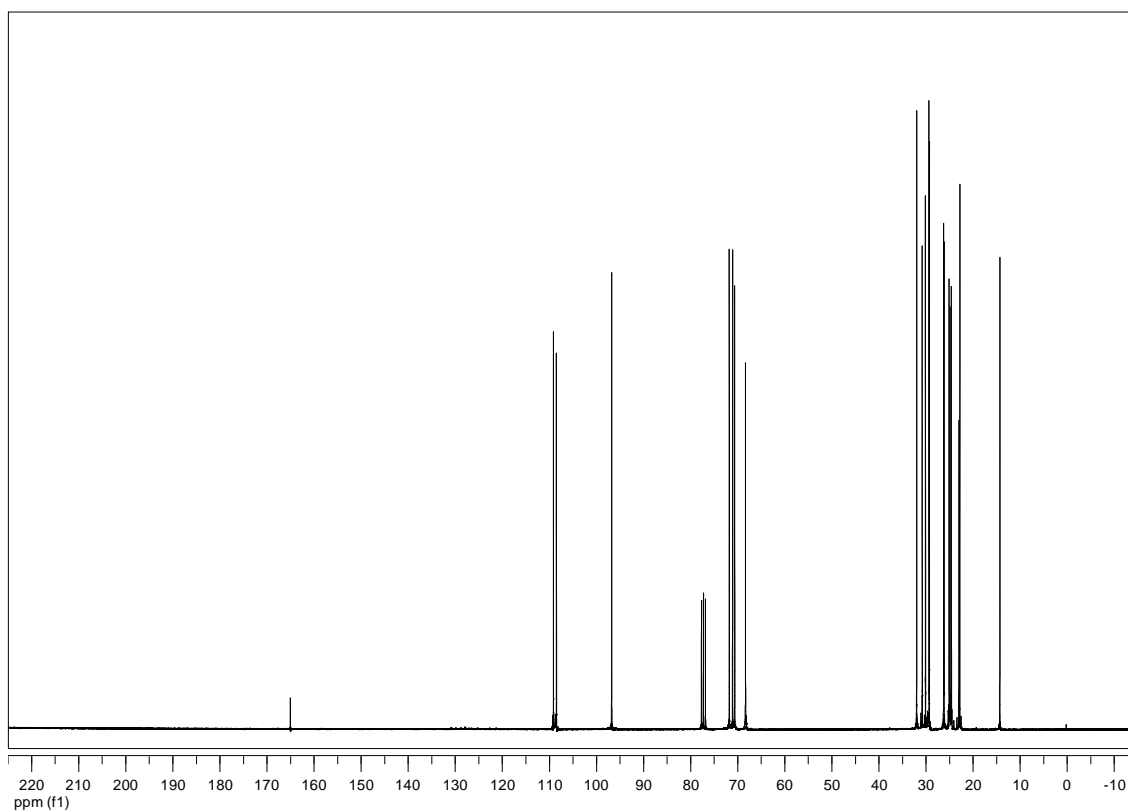
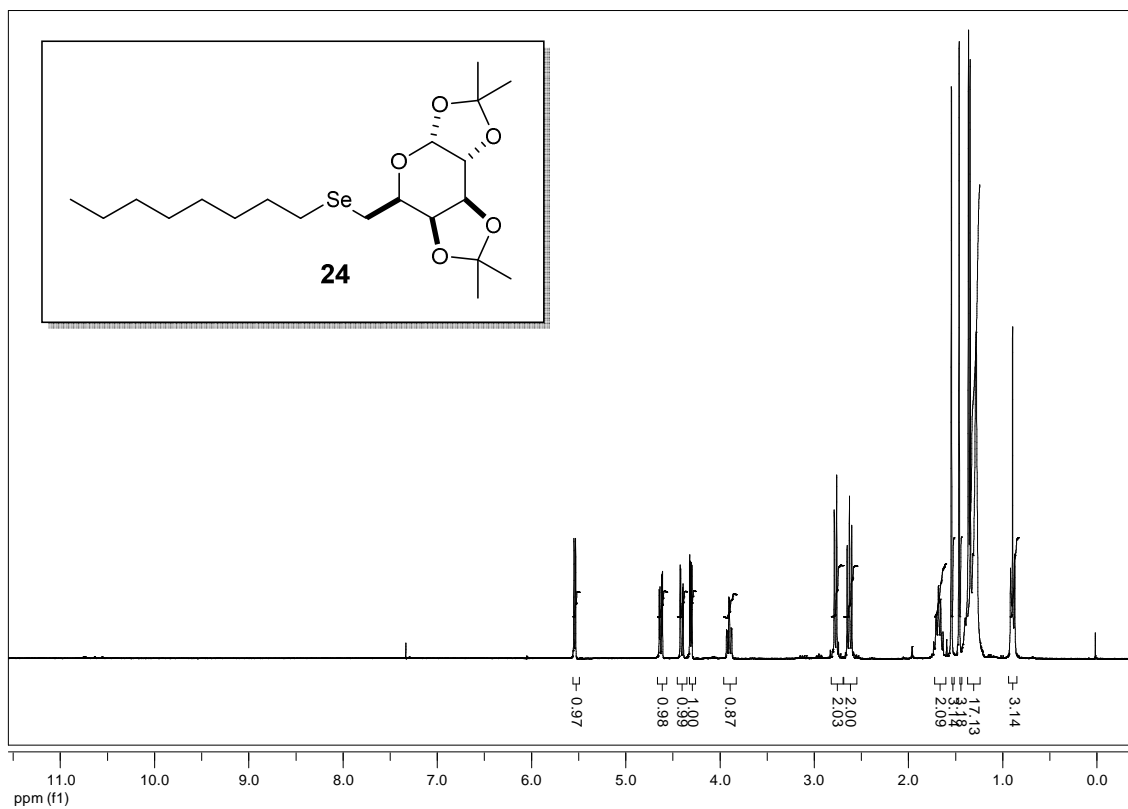
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) e ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) para 22



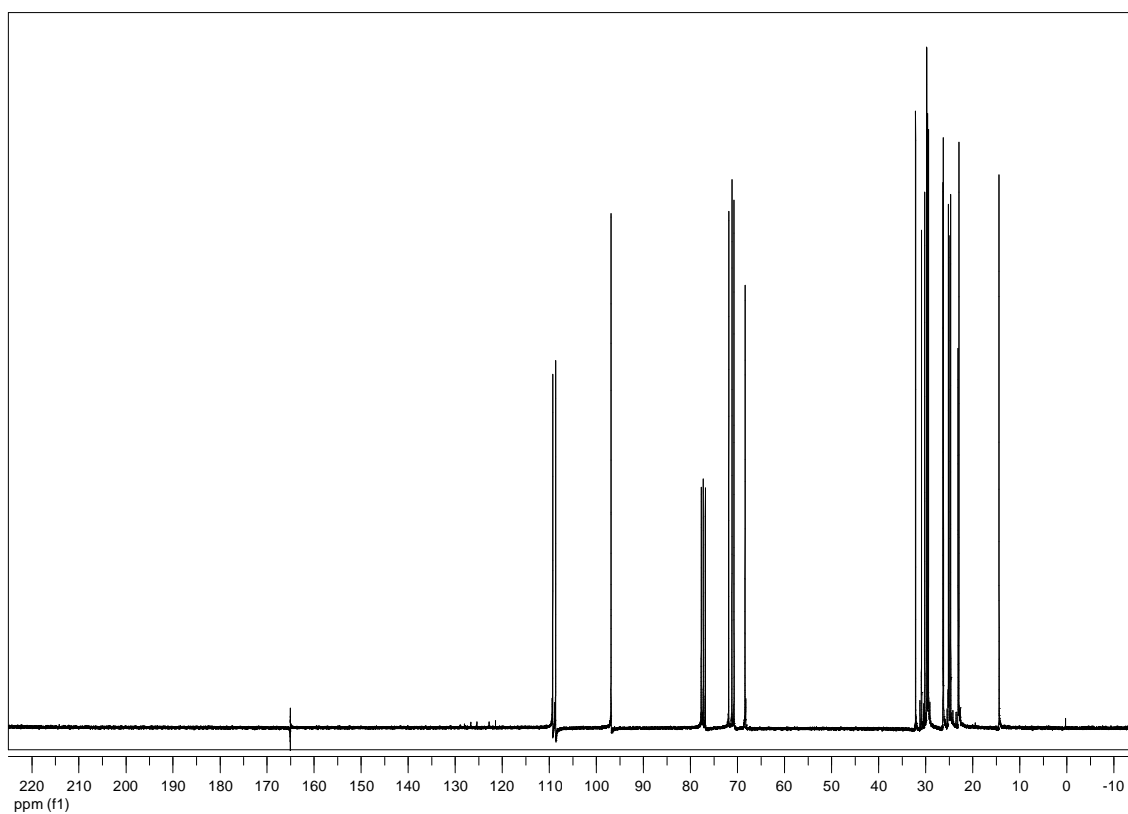
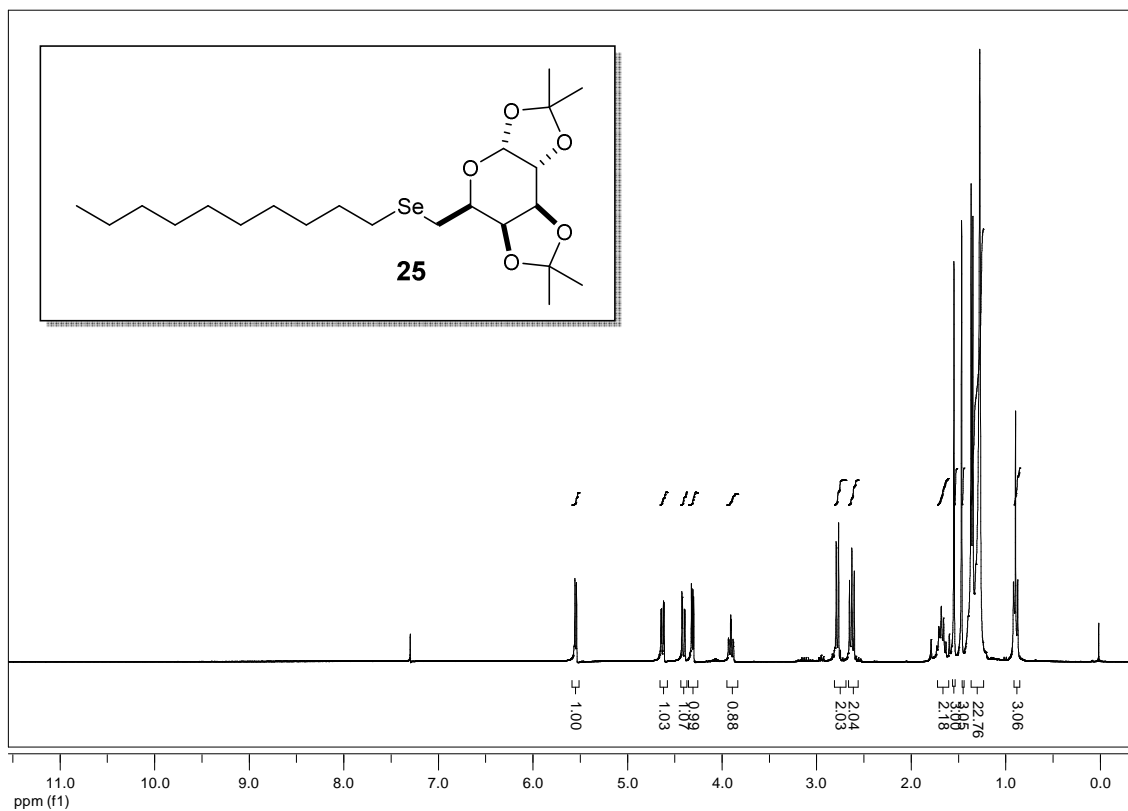
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) e ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) para 23



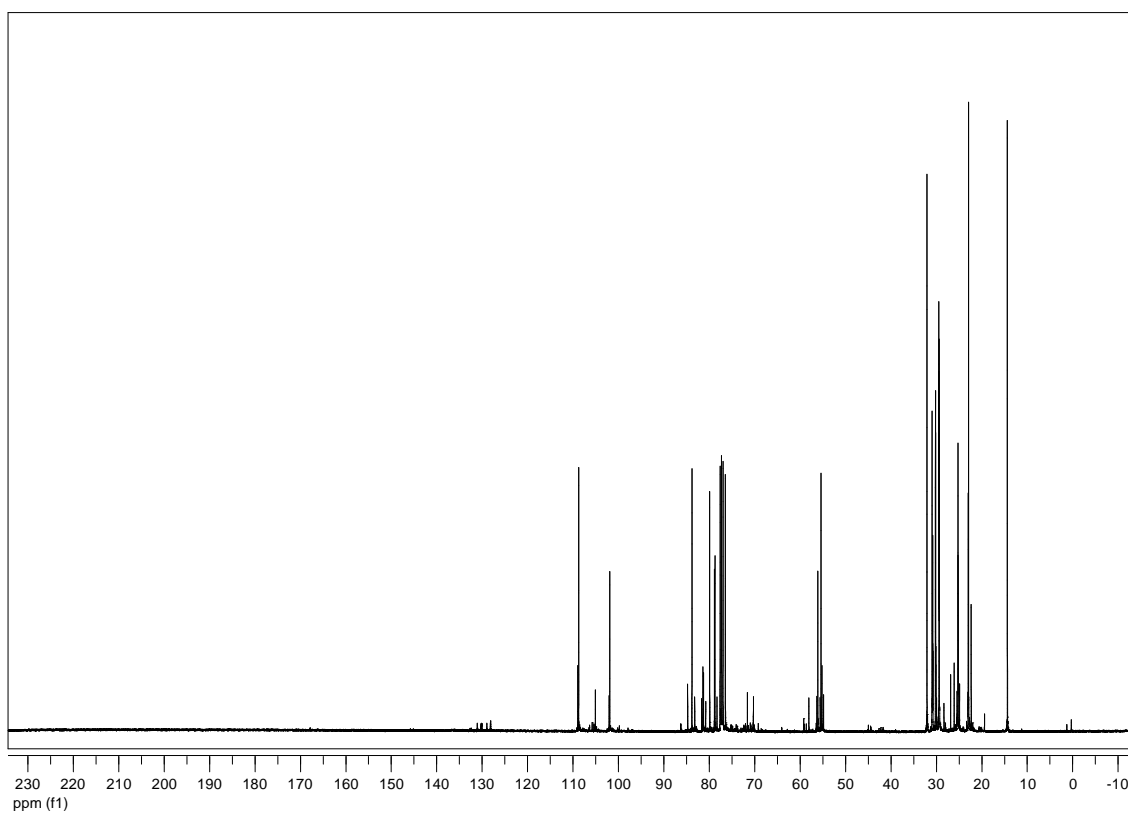
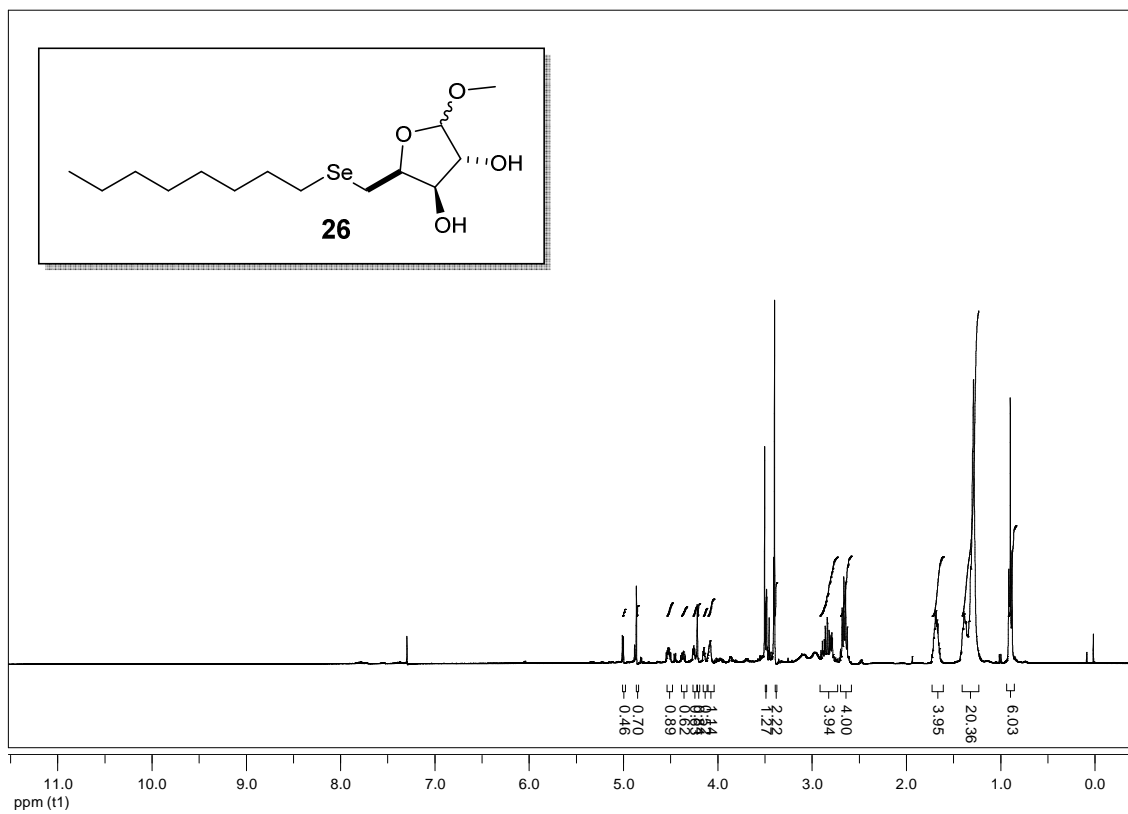
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) e ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) para 24



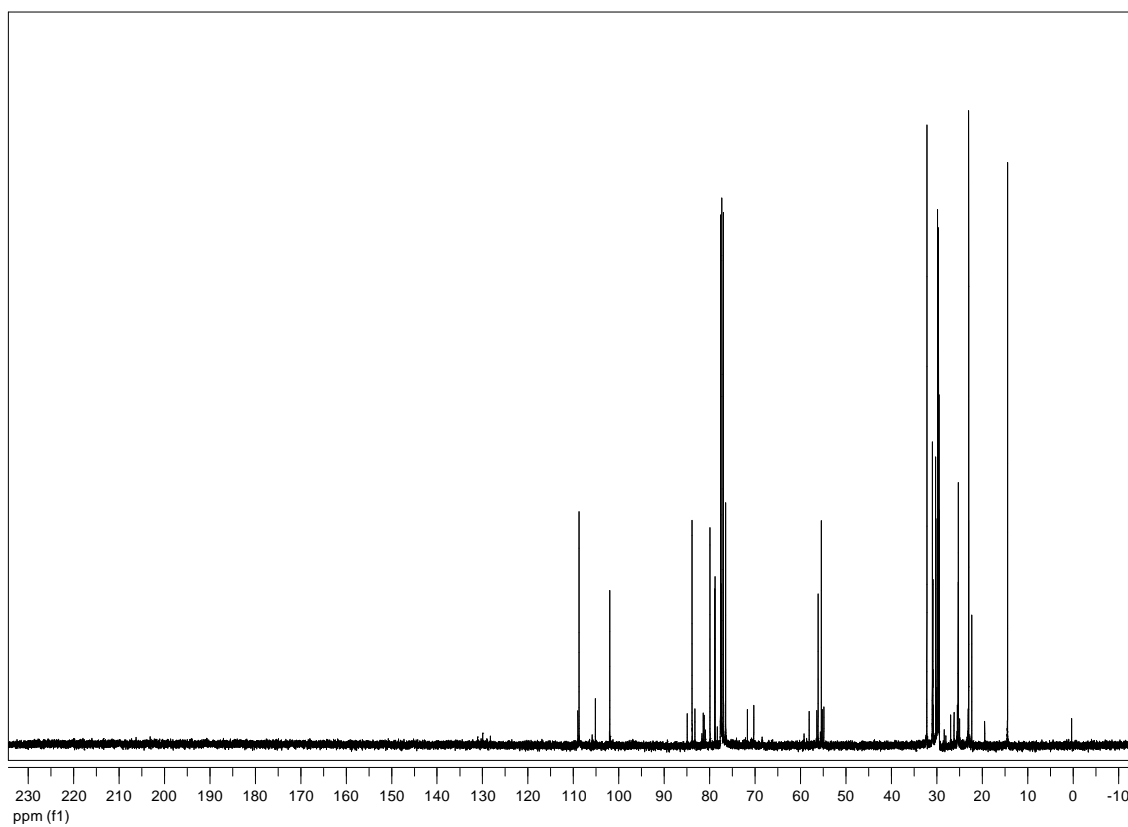
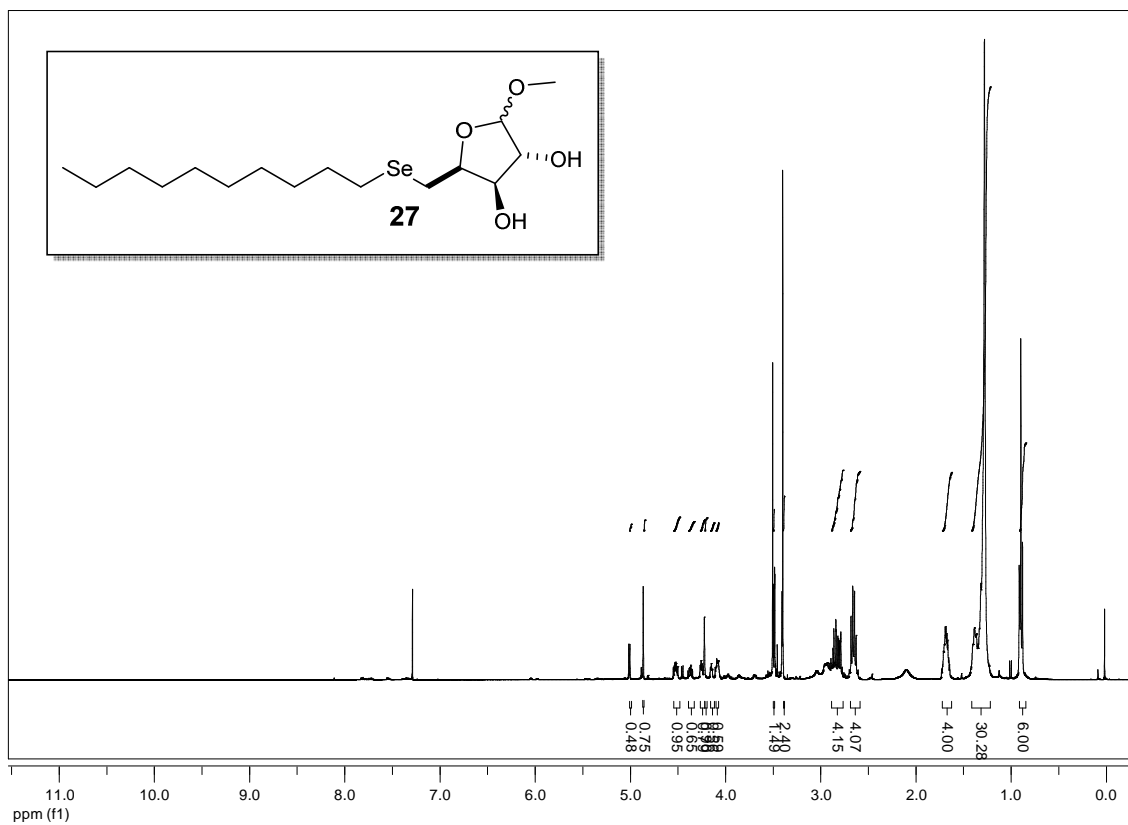
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) e ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) para 25



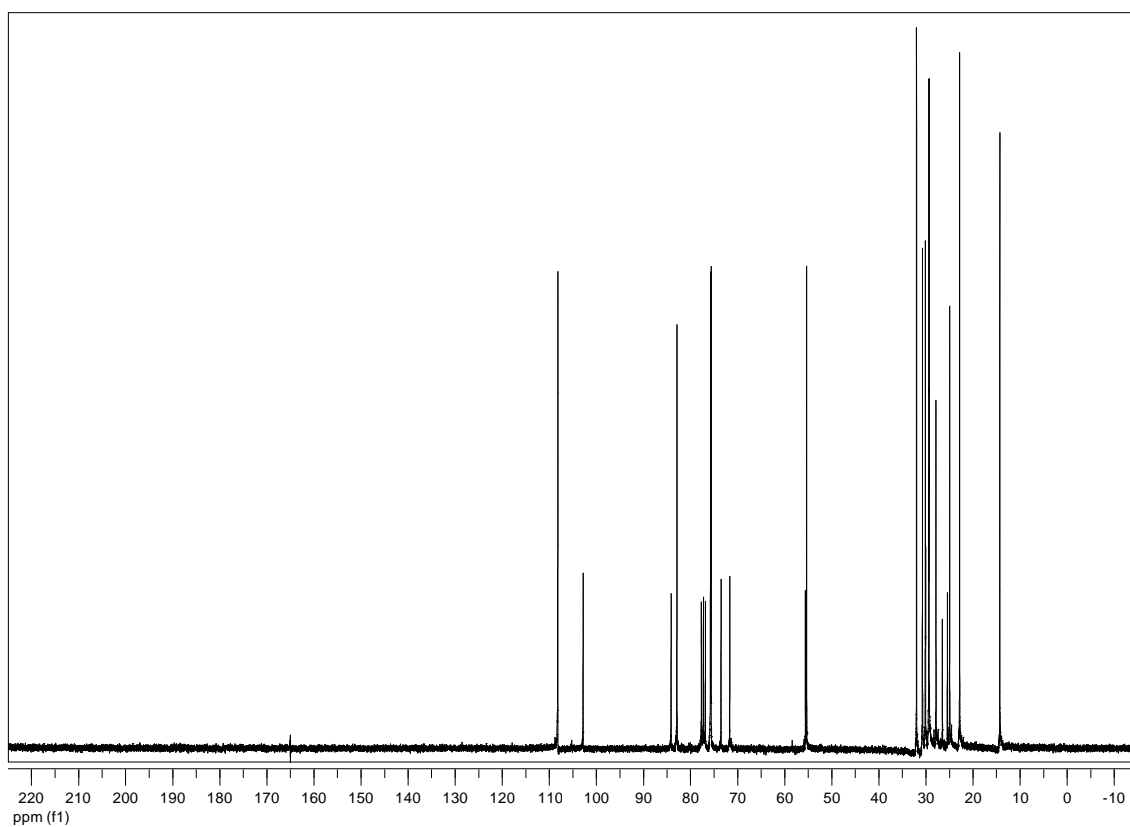
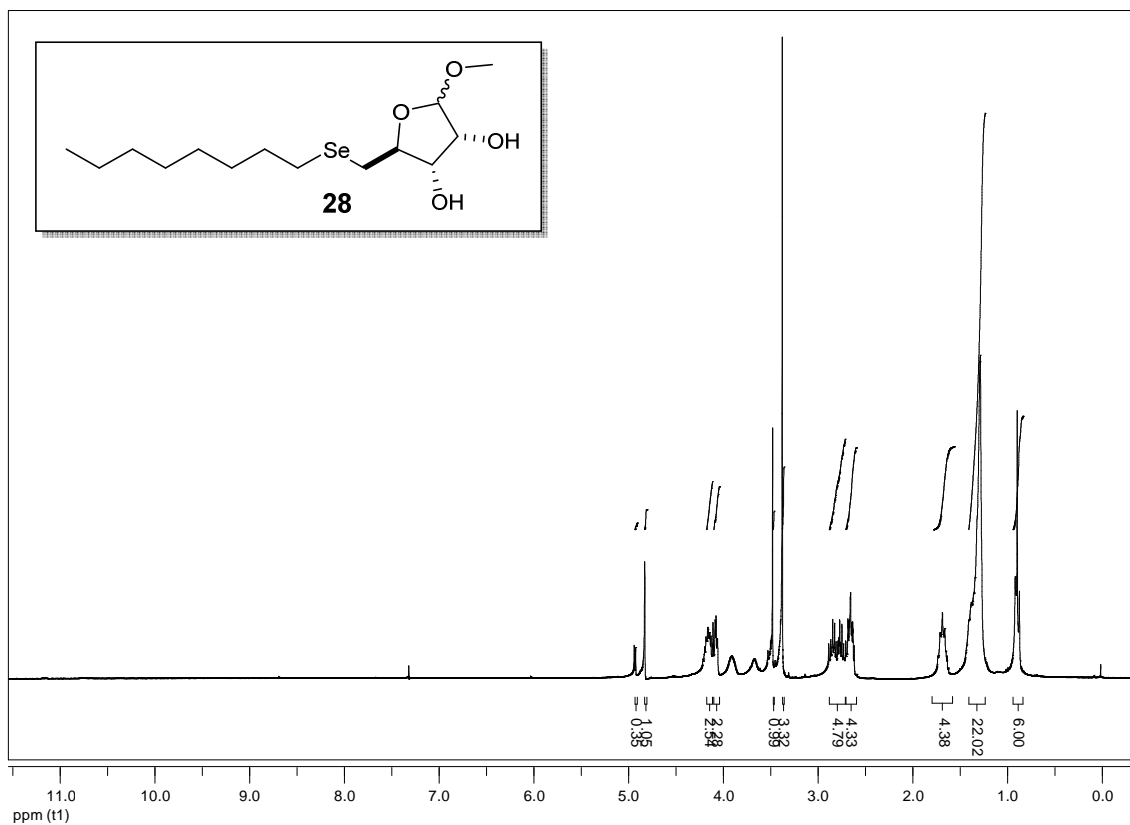
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) e ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) para 26



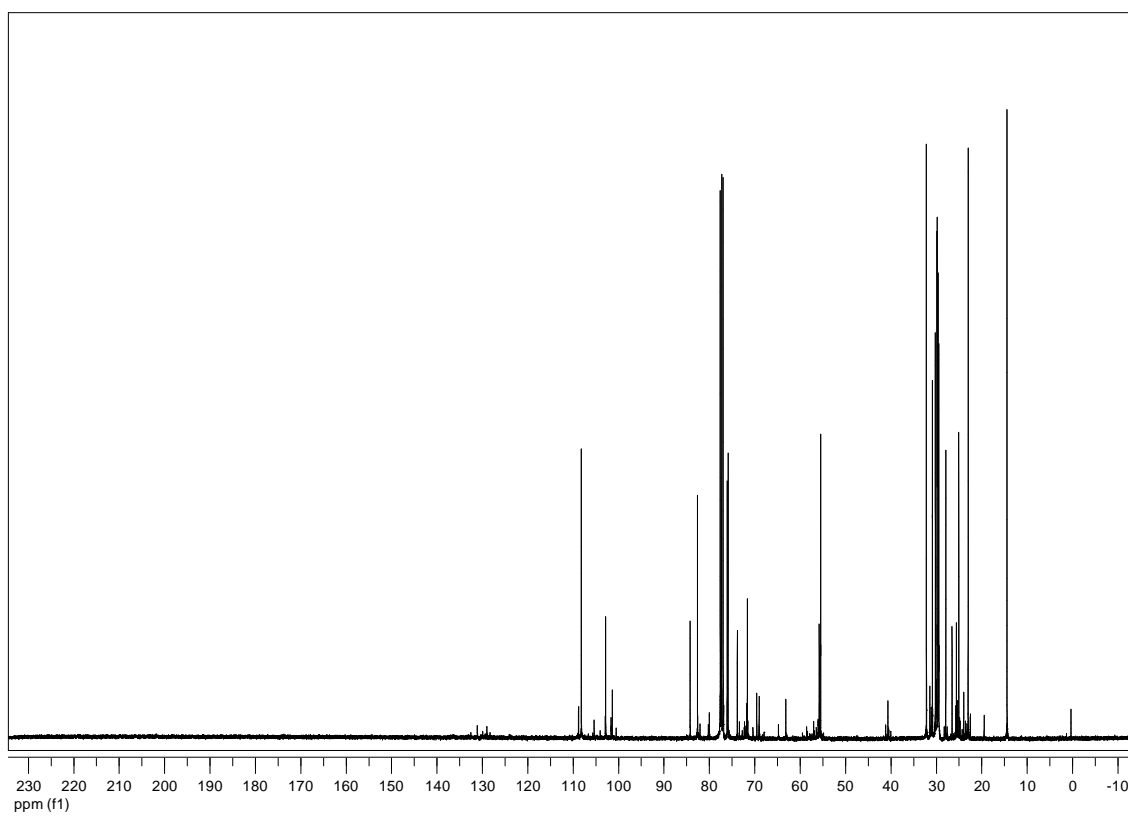
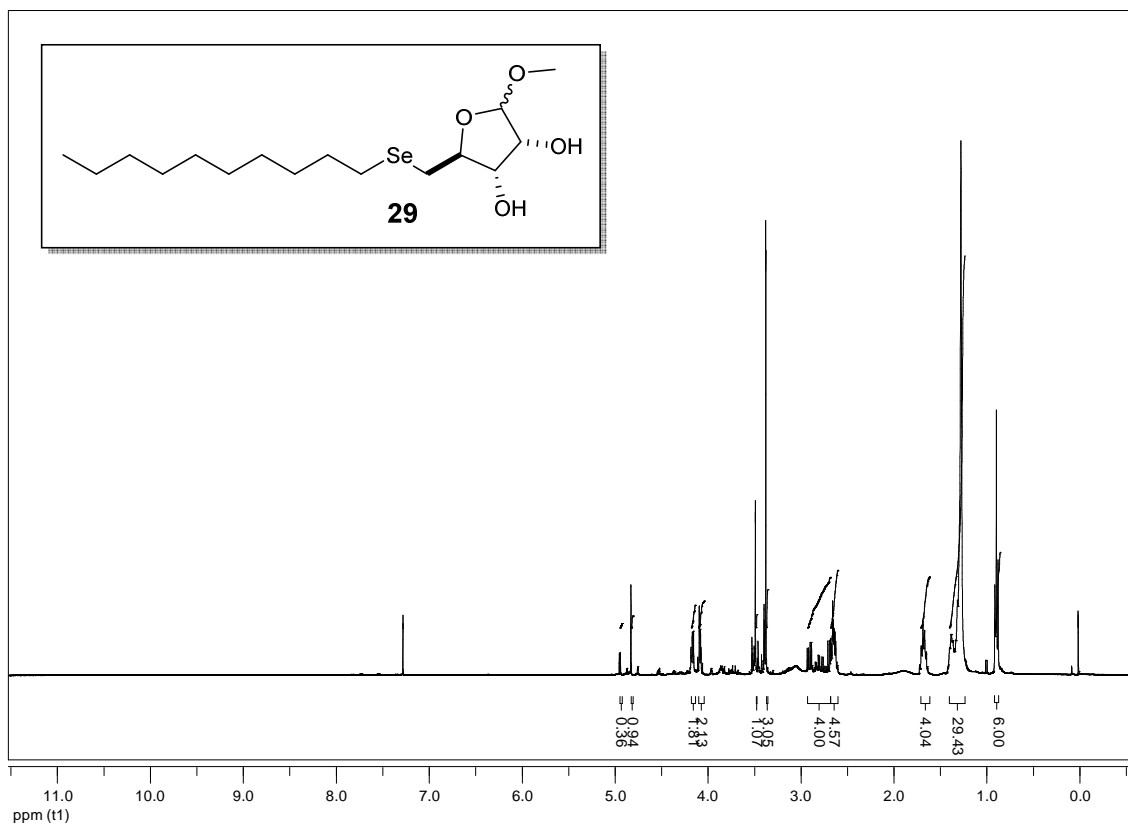
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) e ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) para 27



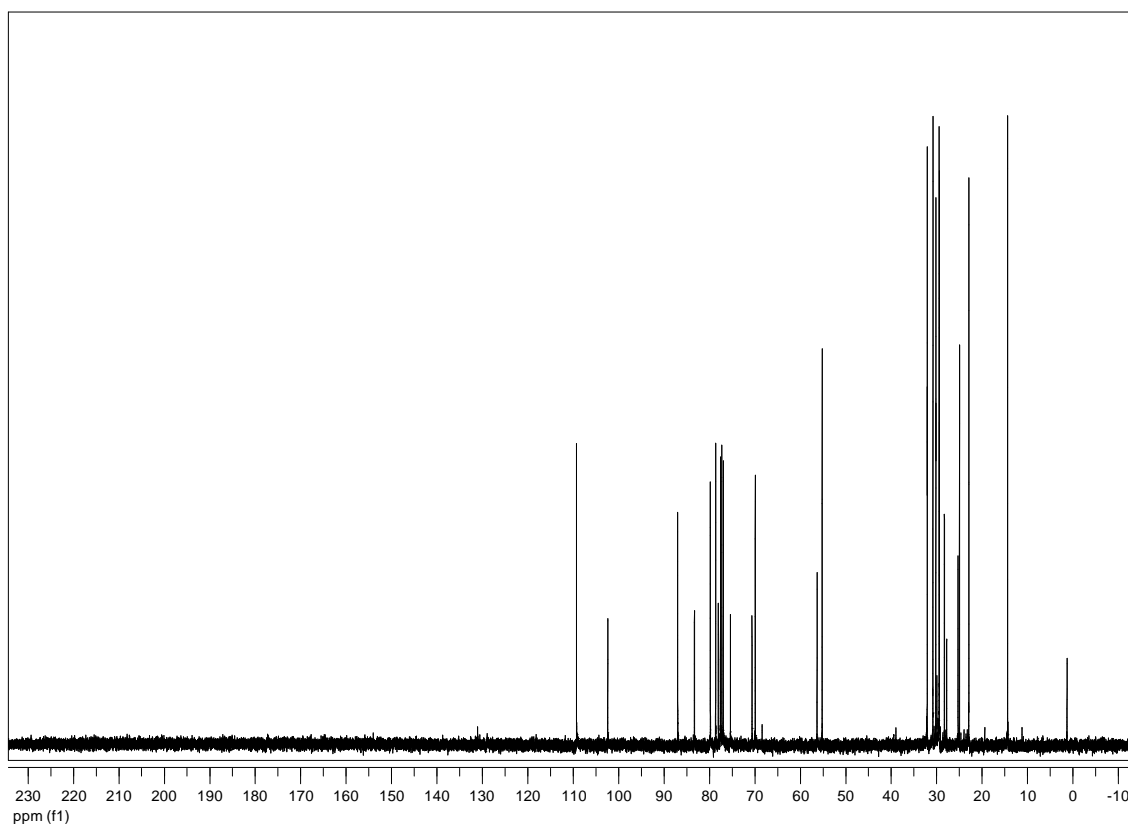
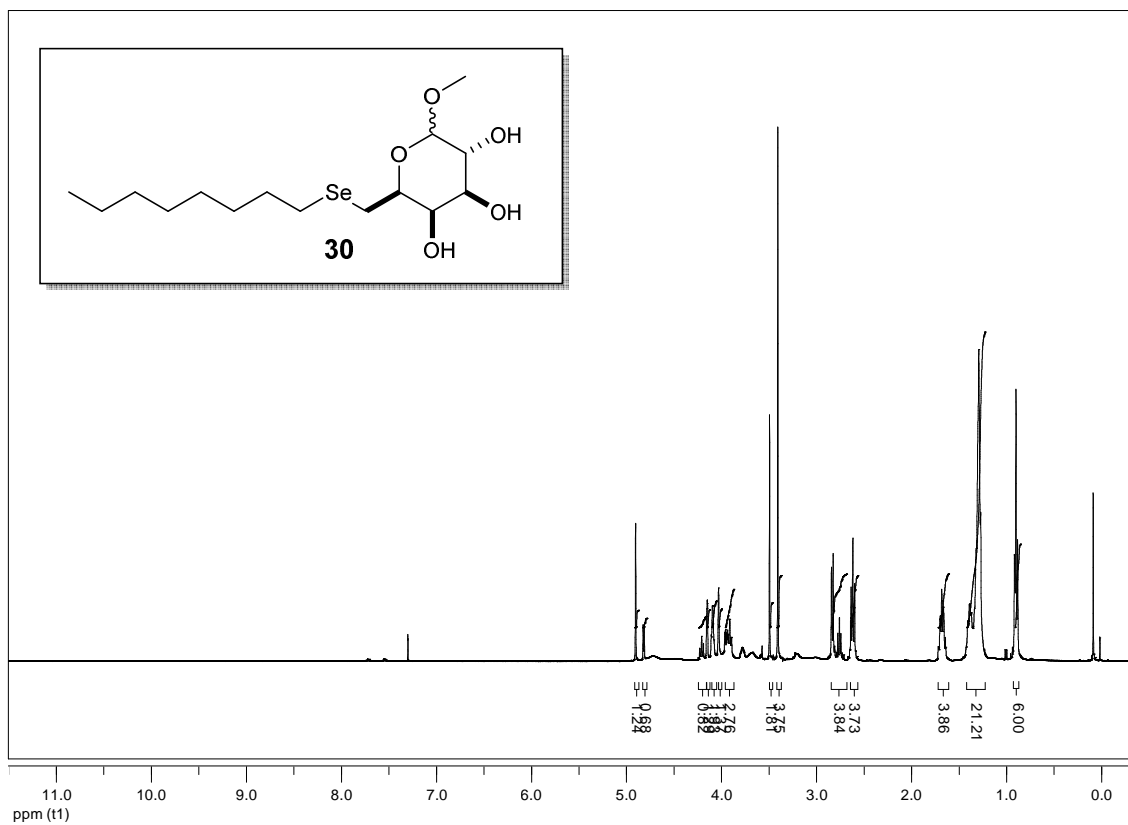
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) e ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) para 28



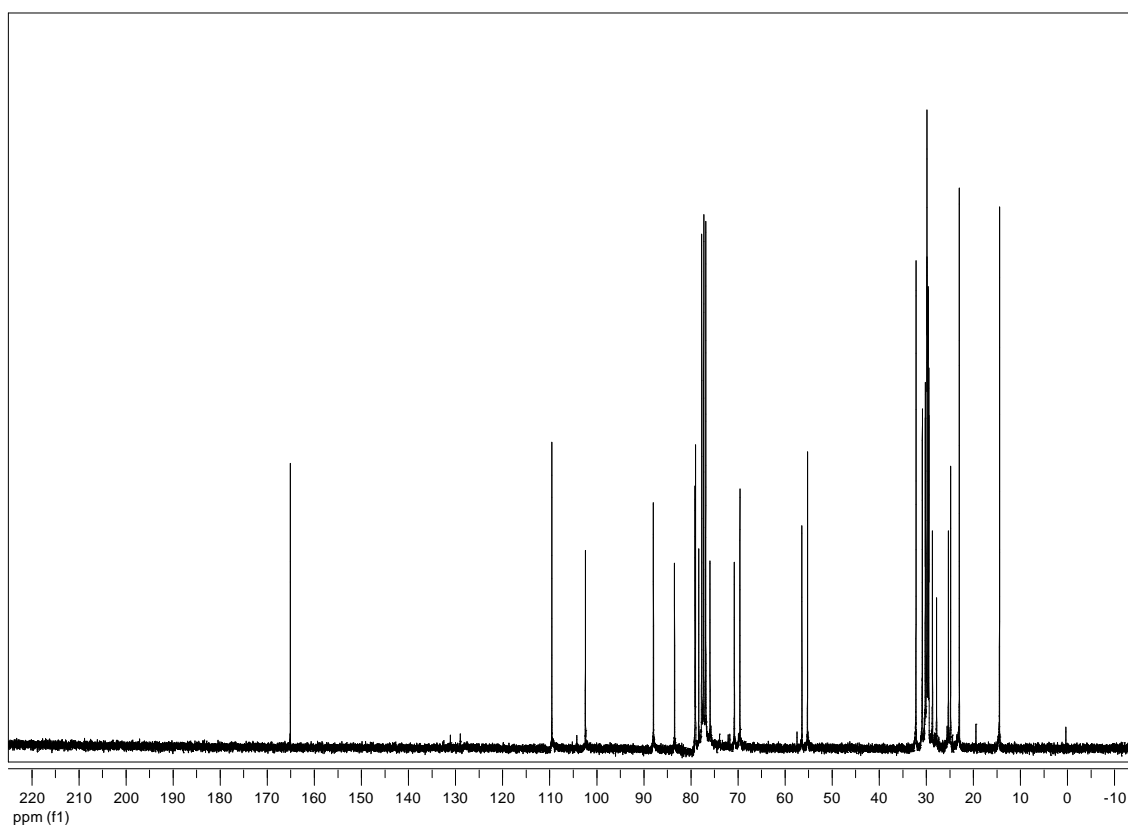
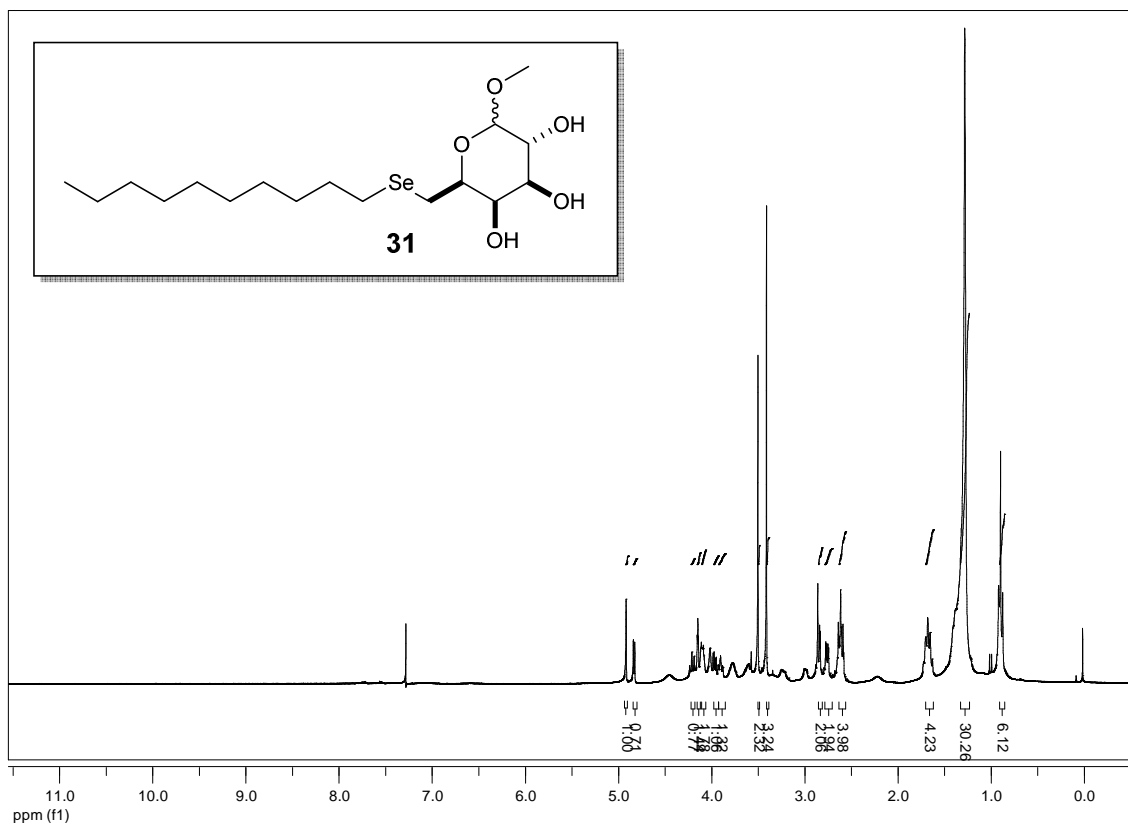
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) e ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) para 29



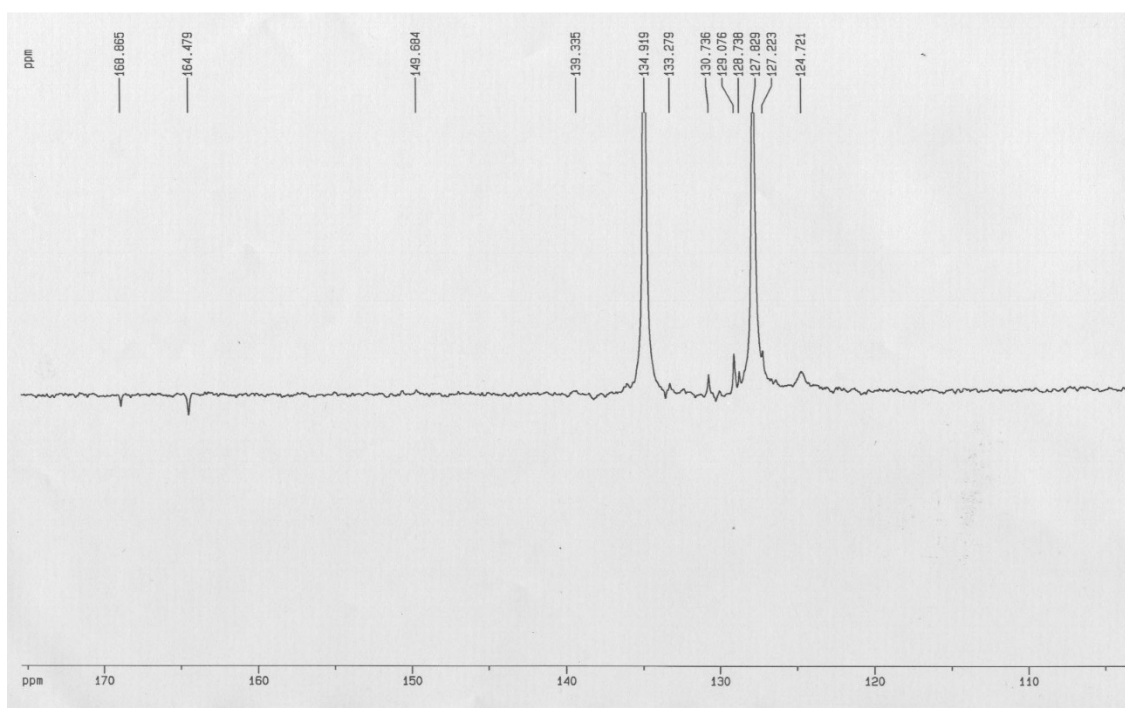
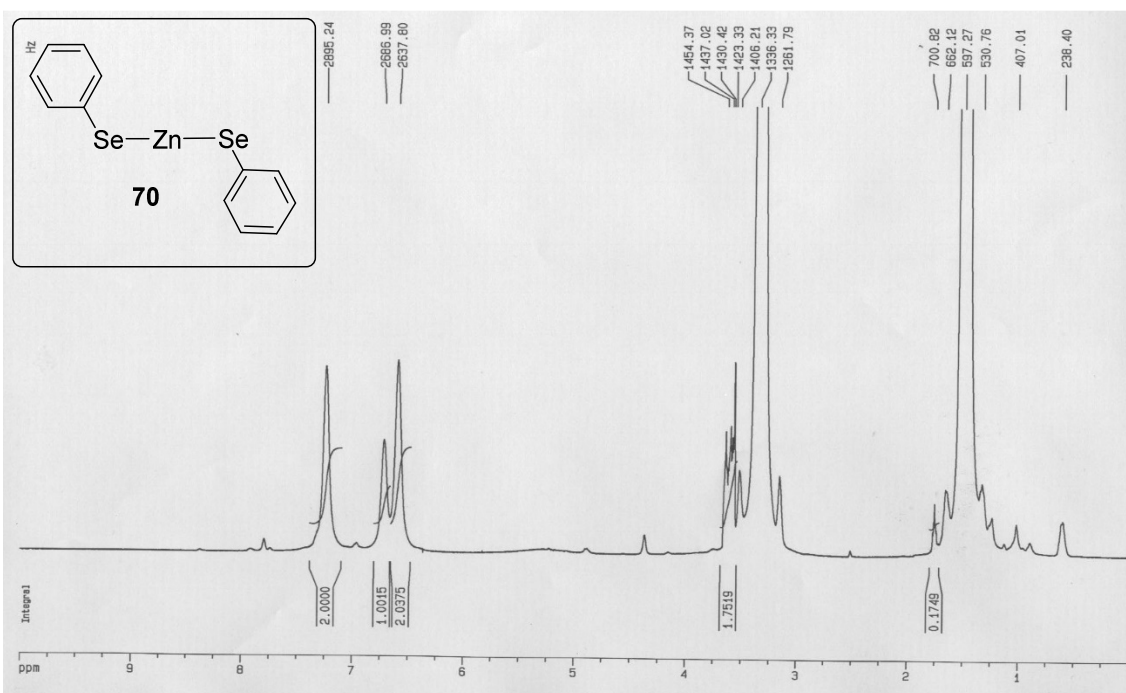
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) e ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) para 30



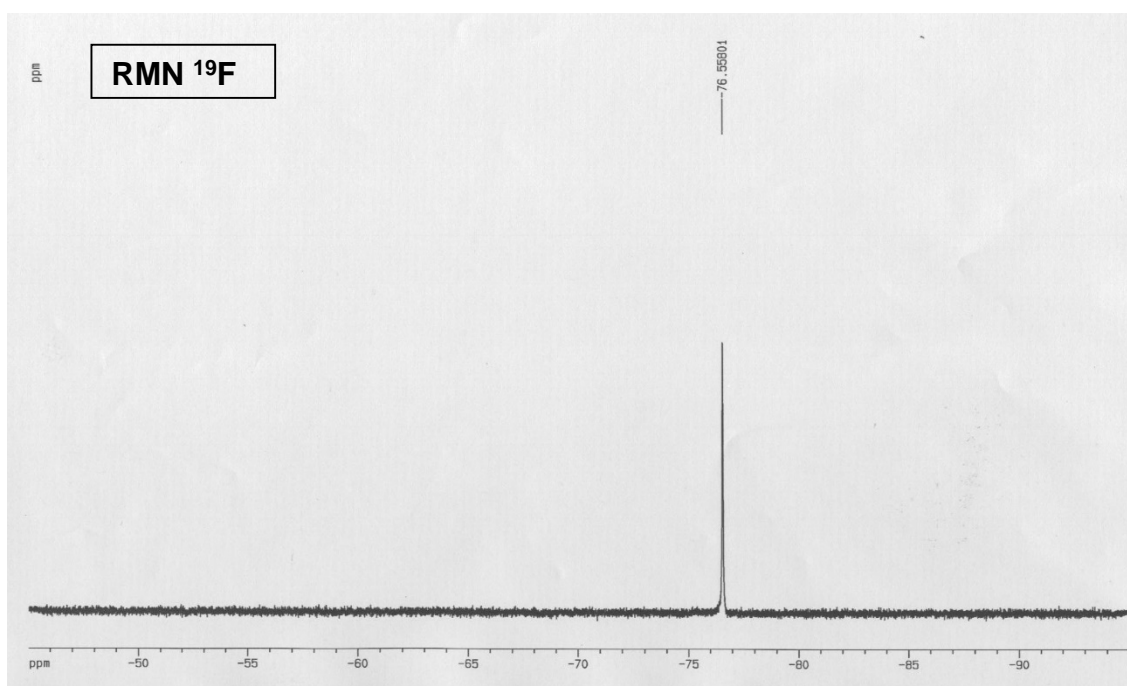
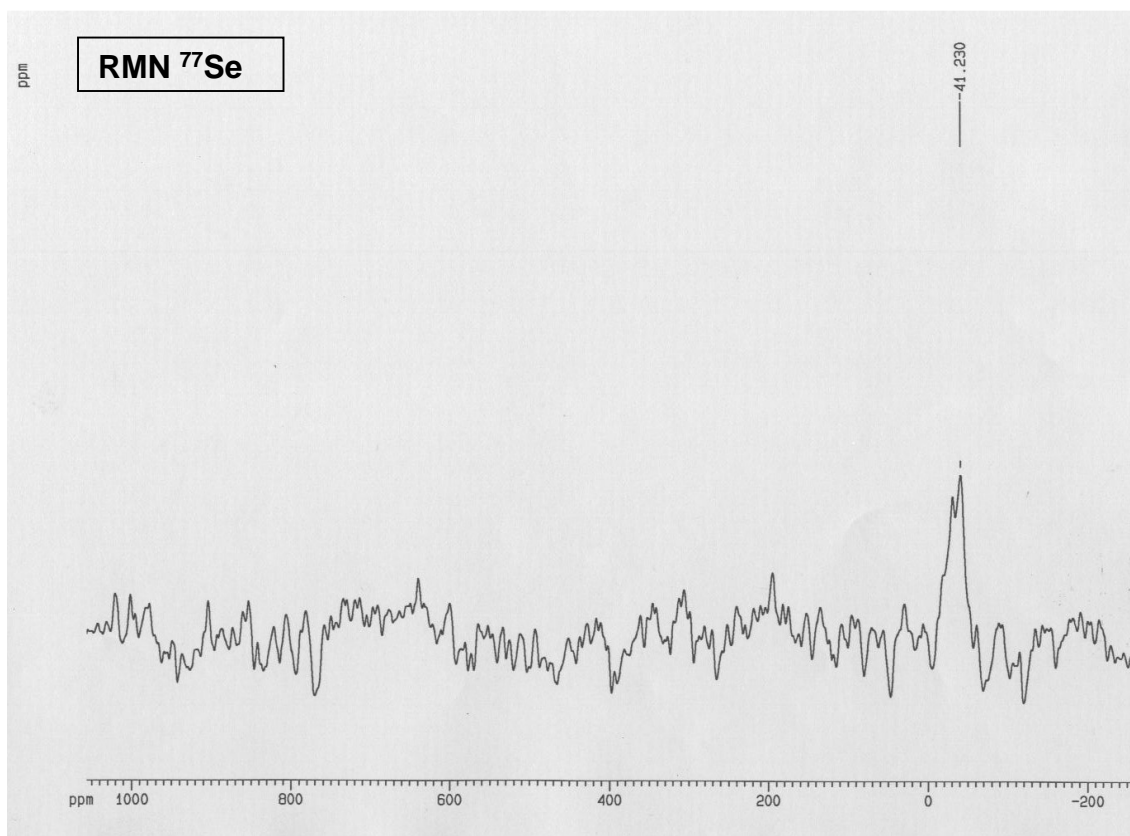
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) e ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) para 31



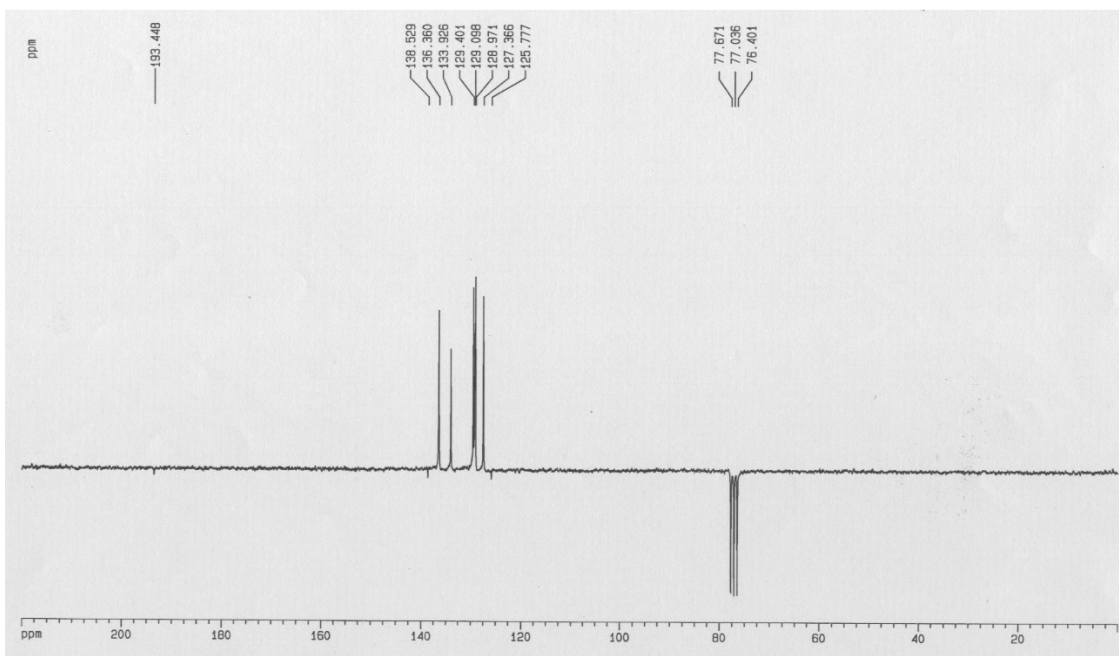
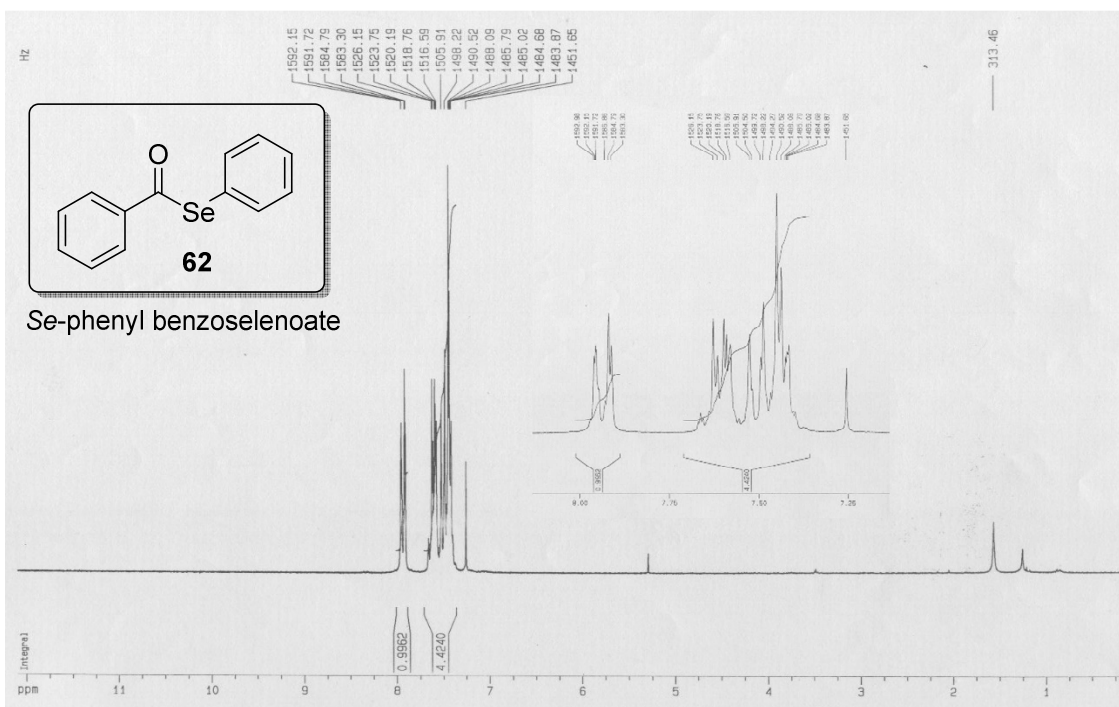
Espectro de RMN ^1H (THF/capilar DMSO- d_6 , 400 MHz) e ^{13}C (THF/capilar DMSO- d_6 , 100 MHz) para 70



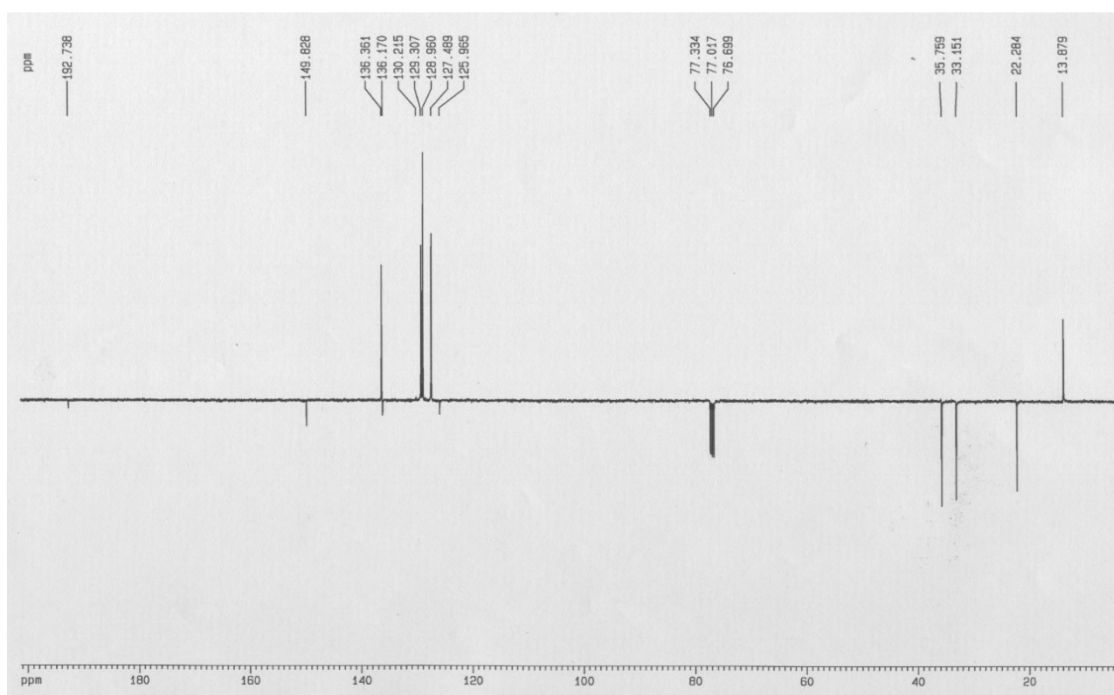
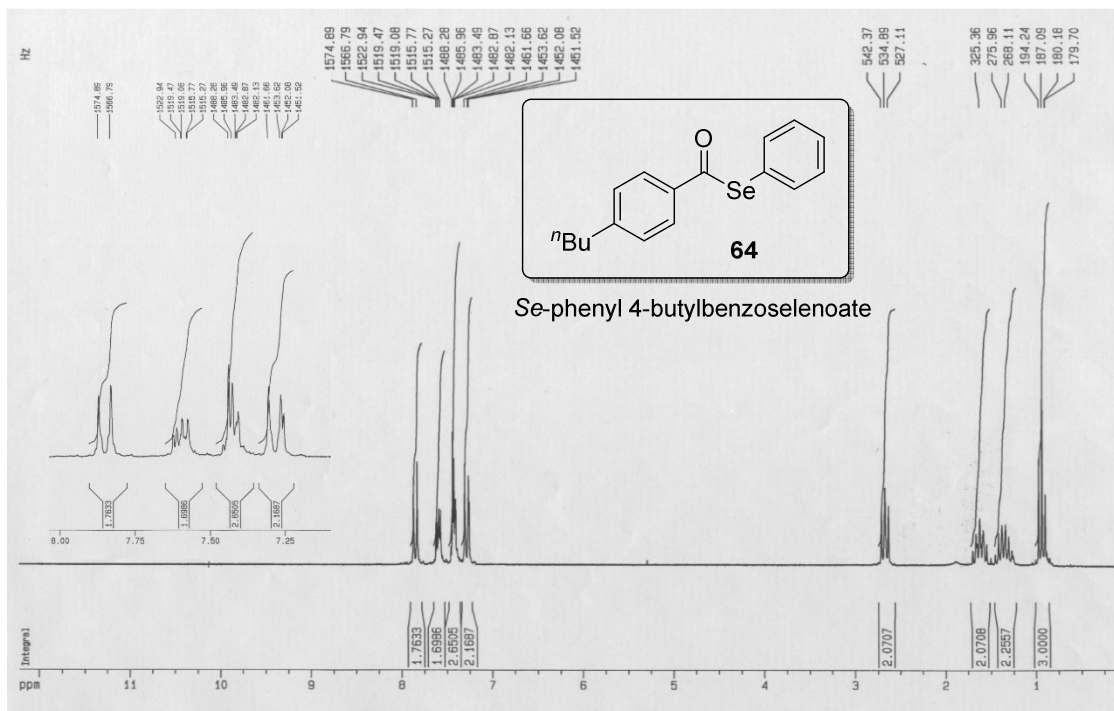
Espectro de RMN ^{77}Se (THF/capilar DMSO-d₆, 76 MHz) e ^{19}F (THF/capilar DMSO-d₆, 376 MHz) para 70



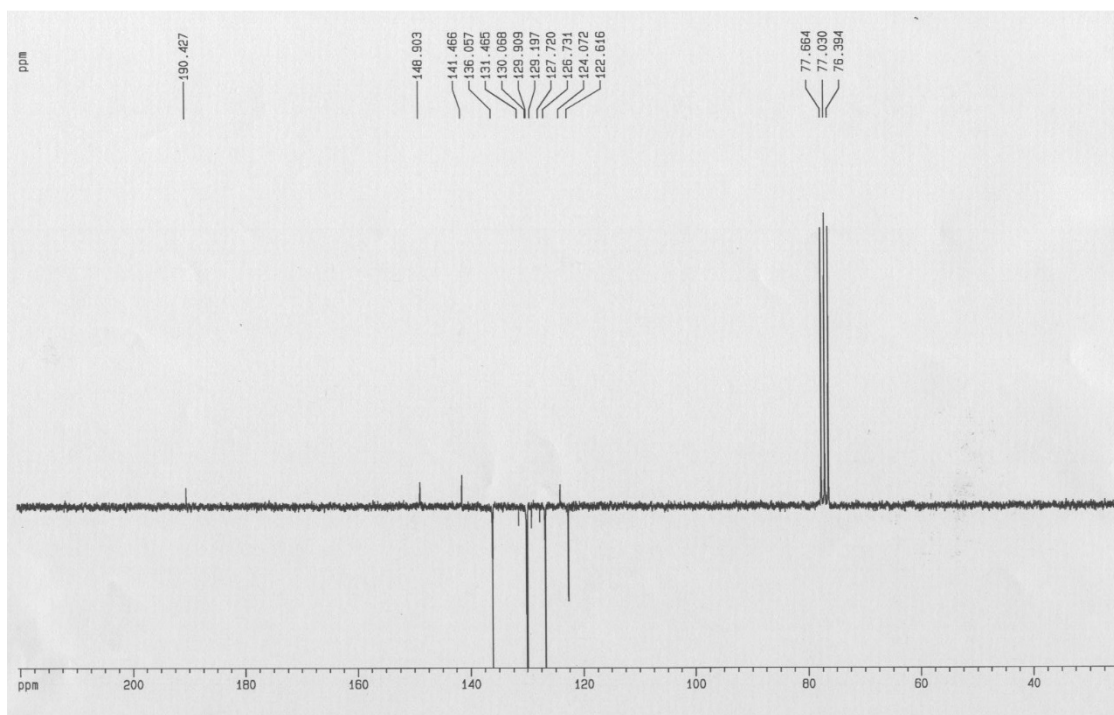
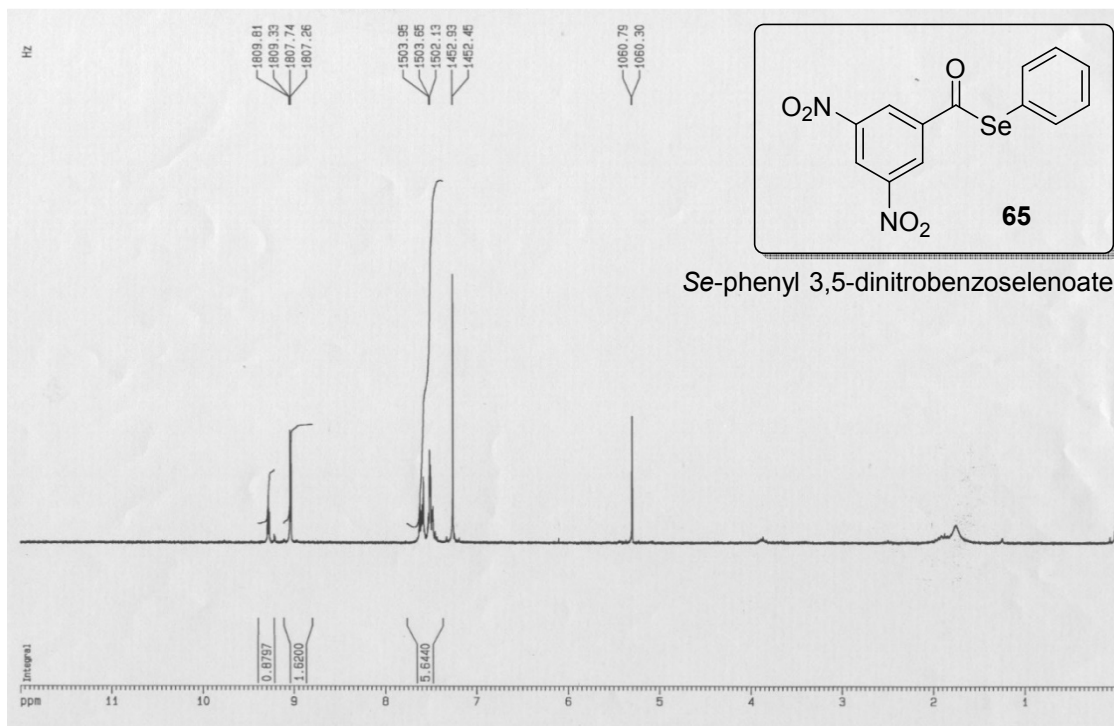
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) e DEPTQ-135 (CDCl₃, 50 MHz) para 62



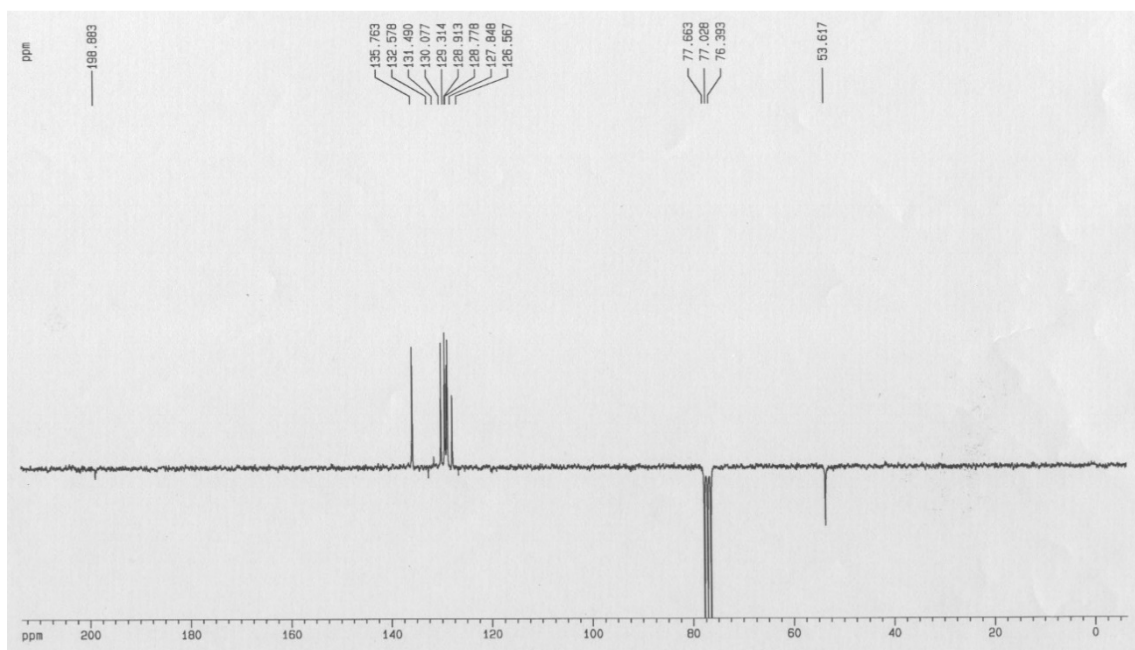
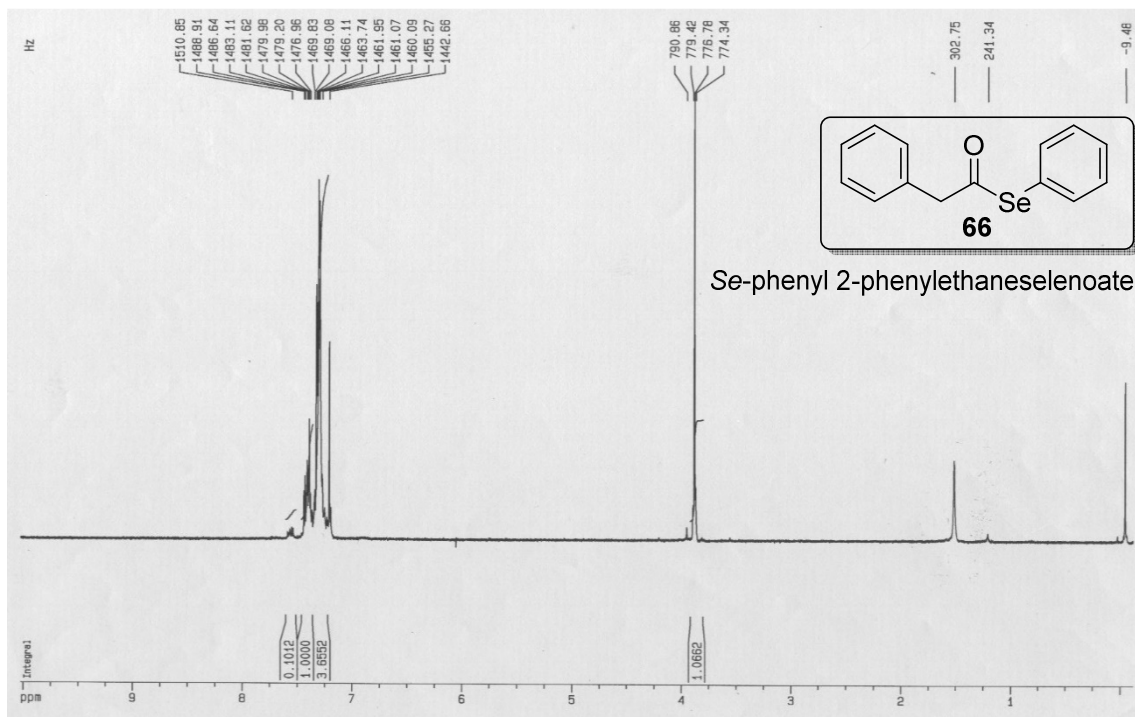
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) e DEPTQ-135 (CDCl_3 , 50 MHz) para 64



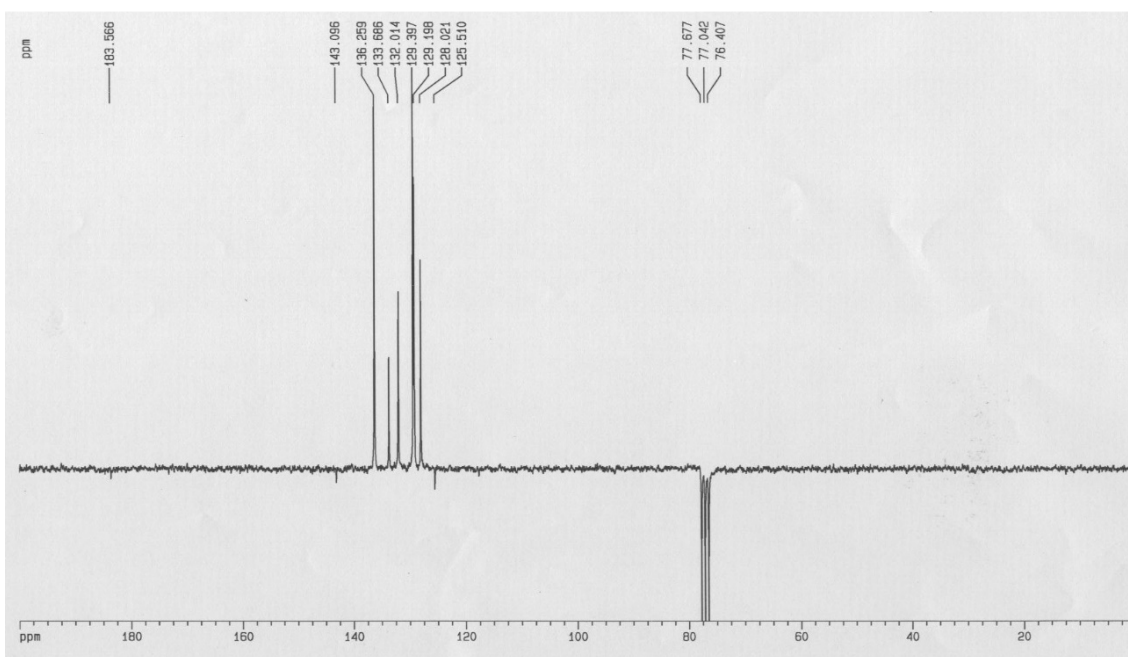
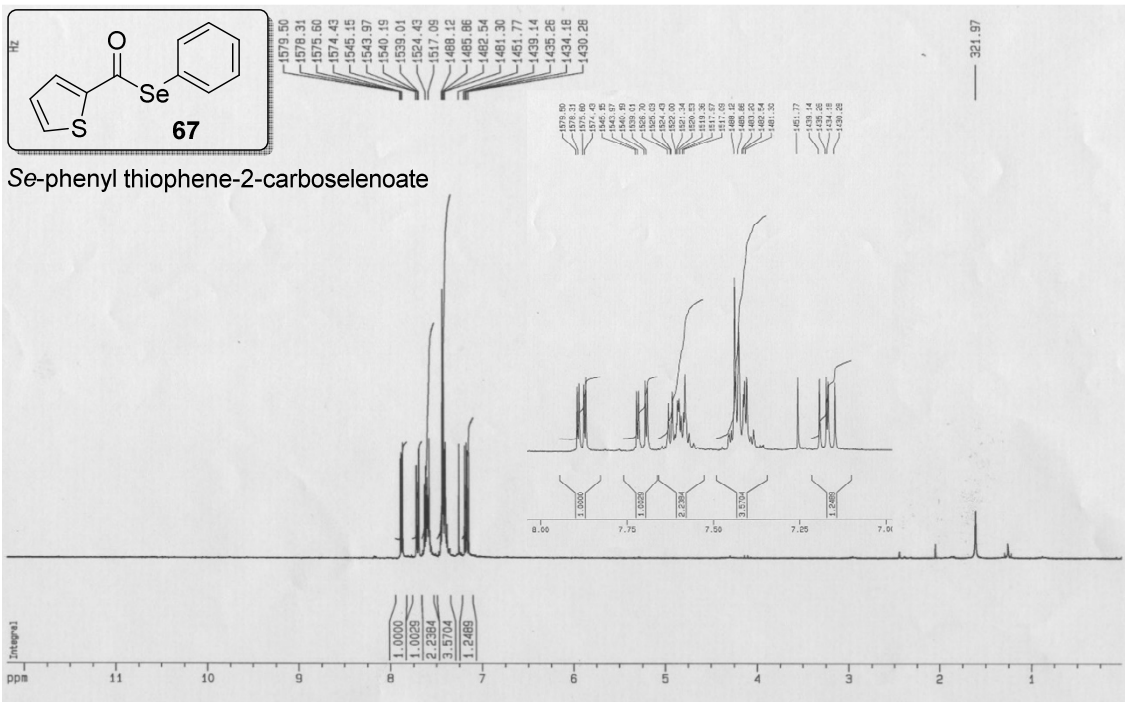
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) e DEPTQ-135 (CDCl_3 , 50 MHz) para 65



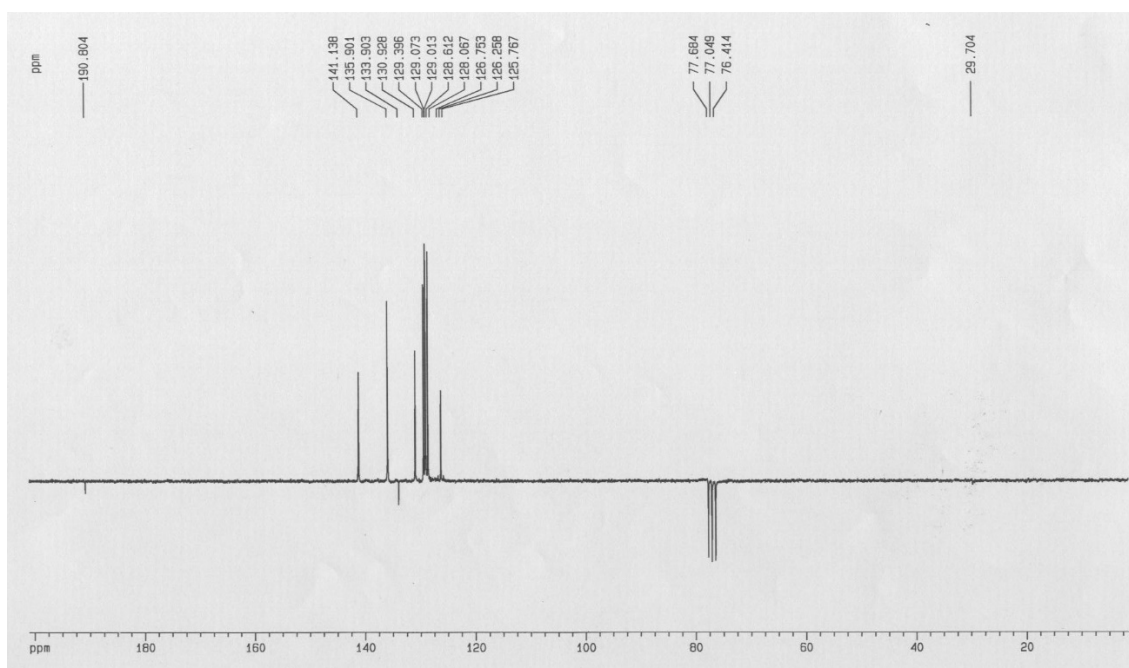
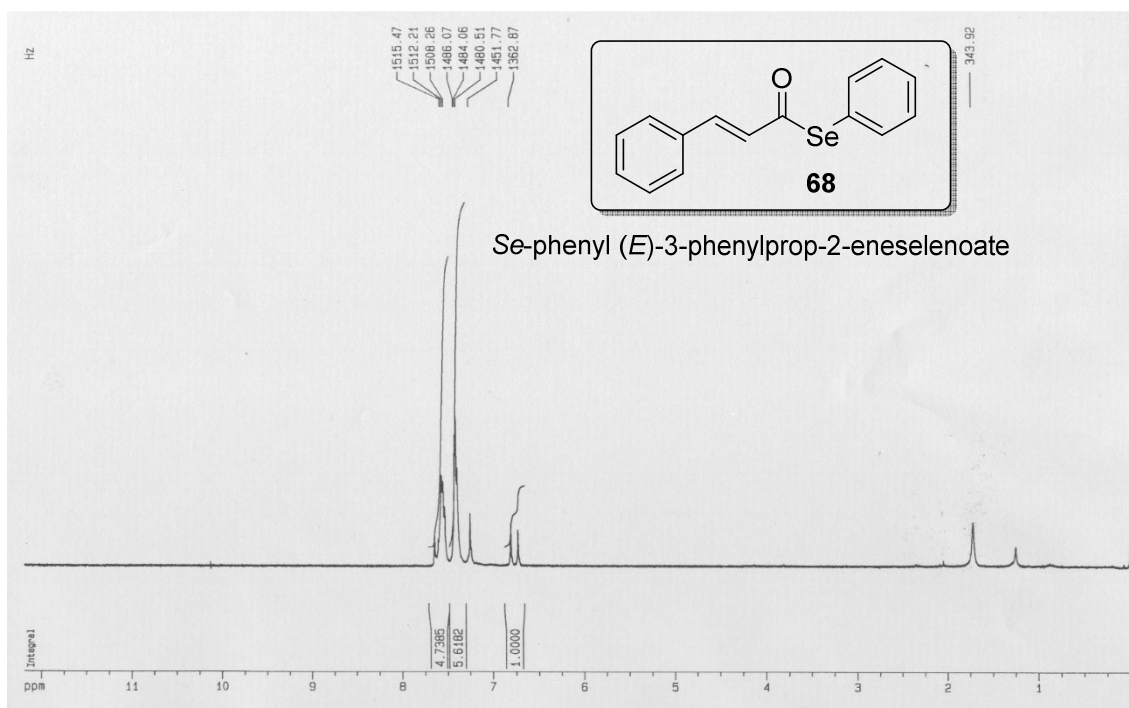
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) e DEPTQ-135 (CDCl_3 , 50 MHz) para 66



Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) e DEPTQ-135 (CDCl₃, 50 MHz) para 67



Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) e DEPTQ-135 (CDCl_3 , 50 MHz) para 68



Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) e DEPTQ-135 (CDCl₃, 50 MHz) para 69

