

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

TESE DE DOUTORADO

**Desenvolvimento de Metodologias Sintéticas para  
Glicoconjugação Envolvendo Selênio**

Ricardo Ferreira Affeldt

Porto Alegre, outubro de 2015.

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

**Desenvolvimento de Metodologias Sintéticas para  
Glicoconjugação Envolvendo Selênio**

Ricardo Ferreira Affeldt

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

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtkke

Orientador


Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

Co-orientador

Porto Alegre, outubro de 2015.

A presente tese foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre novembro de 2011 e outubro de 2015, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Diogo Seibert Lüdtkke e co-orientação do Professor Doutor Paulo Henrique Schneider. A tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

**Comissão Examinadora:**



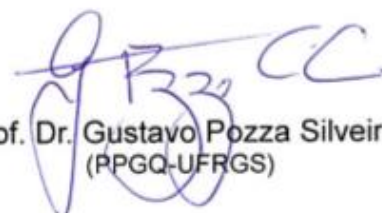
Prof. Dr. Antônio Luiz Braga  
(UFSC)



Prof. Dr. Cláudio da Cruz Silveira  
(UFSM)



Prof. Dr. Francisco Paulo dos Santos  
(IQ-UFRGS)



Prof. Dr. Gustavo Pozza Silveira  
(PPGQ-UFRGS)



Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtkke  
(Orientador)



Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider  
(Co-orientador)

## Agradecimentos

Aos colegas e professores do laboratório LAMOCA 302 (antigos K204 e K202), onde desenvolvi este trabalho. Especialmente ao meu orientador Diogo S. Lüdtke, pela amizade, paciência e por ter me proporcionado as oportunidades e condições necessárias para este trabalho. Nada disso poderia ter sido feito sem o seu estímulo e compreensão.

Ao prof. Paulo H. Schneider pela amizade e co-orientação.

Ao prof. Ludger A. Wessjohann pela oportunidade de desenvolver o doutorado sanduíche na Alemanha, na cidade de *Halle an der Saale*, que foi uma experiência maravilhosa em todos os sentidos. Aos colegas e amigos dos *Haus C und R: Vielen Dank!*

Uma agradecimento mais do que especial à minha esposa Helena, por ter me dado apoio, carinho e por sua dedicação a me acompanhar neste processo sempre ao meu lado mesmo nas horas mais difíceis. Dois oito anos que estamos juntos, quatro foram divididos em laboratório. A sua companhia é a força motriz para que eu busque o equilíbrio e me torne cada vez melhor não só como profissional mas também como pessoa. Te amo. Serei sempre grato e espero poder te retribuir.

À minha família.

Aos professores Oscar E. D. Rodrigues, Francisco P. dos Santos, Gustavo P. Silveira e Marco A. Ceschi pelas contribuições referentes a esta tese no exame de qualificação, além dos demais professores convidados pela disposição.

Ao Régis, e a todos os técnicos e funcionários do IQ/DQO e IPB/NWC pelo auxílio!

Aos amigos dos laboratórios E208, K202, K204 e K210 e R104 e R203 pela companhia durante estes quatro anos.

## Lista de trabalhos

### Artigos Relacionados à Tese de Doutorado Publicados em Periódicos

1. **Affeldt, Ricardo F.** ; Braga, Hugo C. ; Baldassari, Lucas L. ; Lüdtke, Diogo S. **Synthesis of selenium-linked neoglycoconjugates and pseudodisaccharides.** *Tetrahedron* **2012**, 68, 10470
2. Wollenhaupt, Suzi G. N.; Soares, Ana T.; Salgueiro, Willian G.; NoreMBERG, Simone; Reis, Gabriel; Viana, Carine; Gubert, Priscila, Soares, Félix A.; **Affeldt, Ricardo F.**; Lüdtke, Diogo S.; Santos, Francielli W.; Denardin, Cristiane C.; Aschner, Michael; Ávila, Daiana S. **Seleno- and Telluro-xylofuranosides attenuate Mn-induced toxicity in C. elegans via the DAF-16/FOXO pathway.** *Food and Chemical Toxicology* **2014**, 64, 192.
3. Spiazzi, Cristiano C.; Soares, Melina, B.; Izaguirry, Aryele P.; Vargas, Laura, M.; Zanchi, Mariane M. Pavin, Natasha F.;; **Affeldt, Ricardo F.**; Lüdtke, Diogo S.; Prigol, Mariana.; Santos, Francielli W. **Selenofuranoside Ameliorates Memory Loss in Alzheimer-Like Sporadic Dementia: AChE Activity, Oxidative Stress, and Inflammation Involvement.** *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2015**, 2015, 1.

### Artigos publicados durante o período do doutorado

1. **Affeldt, Ricardo F.** ; Benvenuti, Edilson V.; Russowsky, Dennis. **A new In-SiO<sub>2</sub> composite catalyst in the solvent-free multicomponent synthesis of Ca<sup>2+</sup> channel blockers nifedipine and nemadipine B.** *New Journal of Chemistry* **2012**, 36, 1502.
2. **Affeldt, Ricardo F.**; Iglesias, Rodrigo S.; Rodembusch, Fabiano S.; Russowsky, Dennis. **Photophysical properties of a series of 4-aryl substituted 1,4-dihydropyridines.** *Journal of Physical Organic Chemistry* **2012**, 25, 769.
3. **Affeldt, Ricardo F.**; Borges, Antônio C. A.; Russowsky, Dennis; Rodembusch, Fabiano S. **Synthesis and fluorescence properties of benzoxazole-1,4-dihydropyridine dyads achieved by a multicomponent reaction.** *New Journal of Chemistry* **2014**, 38, 4607.
4. Santos, Fabiano S.; Medeiros, Natália G.; **Affeldt, Ricardo F.**; Duarte, Rodrigo C.; Moura, Sidnei; Rodembusch, Fabiano S. **Small heterocycles as highly luminescent building blocks in the solid state for organic synthesis.** *New Journal of Chemistry* **2015** (Submetido)

## Trabalhos apresentados em congressos

1. Affeldt, Ricardo. F.; Lüdtkke, Diogo. S. Wessjohann, Ludger. A. **Stereoselective Se-glycoconjugation of Phytosteroids**. 16th BMOS - Brazilian Meeting on Organic Synthesis. **2015**.
2. Affeldt, Ricardo. F.; Santos, Francisco. P.; Lüdtkke, Diogo. S. **Novel 3- $\alpha$ -Cholesterol Se-glycoconjugates: Synthesis and NMR Studies**. 16th BMOS - Brazilian Meeting on Organic Synthesis. **2015**.
3. Luana, Silva.; Affeldt, Ricardo. F.; Lüdtkke, Diogo. S. **Glycoconjugation via amide bond formation: Selenocarboxylates as traceless reagents** 16th BMOS - Brazilian Meeting on Organic Synthesis. **2015**.
4. **Affeldt, Ricardo F.**; Soares, Letiére C.; Rodrigues, Oscar E. D.; Lüdtkke, Diogo S. **Synthesis of Selenium Linked Steroidal Glycoconjugates**. 15th BMOS - Brazilian Meeting on Organic Synthesis. 2013 (**Apresentação em forma de palestra**)
5. **Affeldt, Ricardo F.**; Baldassari, Lucas L.; Lüdtkke, Diogo, S. **Síntese de Seleno-Pseudodissacarídeos e Neoglicoconjugados**. IV Encontro sobre Selênio e Telúrio. **2012**.
6. Medeiros, Natália G.; Affeldt, Ricardo F.; Santos, Fabiano S.; Rodembusch, Fabiano S. **Estudo Fotofísico de Derivados Benzazólicos Fotoativos Formilados**. XX Encontro de Química da Região Sul (SBQul), **2013**.
7. Silva, Luana.; Affeldt, R. F.; Lüdtkke, Diogo, S. **Reações de amidação via selenocarboxilato para a obtenção de glicoconjugados**. XX Encontro de Química da Região Sul (SBQSul), **2013**.
8. **Affeldt, Ricardo F.**; Santos, Fabiano, S.; Medeiros, Natália G.; Rodembusch, Fabiano S. **New ESIPT fluorescent aldehydes as building blocks for organic photoactive compounds**. 15th BMOS - Brazilian Meeting on Organic Synthesis, **2013**.

## Resumos publicados em congressos

1. Santos, Fabiano S.; **Affeldt, Ricardo F.**; Medeiros, Natália G.; Rodembusch, Fabiano, S. **Photophysical investigation of 2-(2'-hydroxy-3'-methylphenyl)benzazoles, fluorescent by excited state intramolecular proton transfer mechanism**. 12th Latin American Conference on Physical Organic Chemistry, **2013**.
2. **Affeldt, Ricardo F.**; Russowsky, Dennis.; Rodembusch, Fabiano S. **Photophysical Characterization of New ESIPT 1,4-Dihydropyridines (DHP) Derivatives Achieved by Multicomponent Synthesis**. 23rd Winter I-APS Conference, Inter-American Photochemical Society, Florida **2014**.

## Sumário

1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1. Compostos Organosselênio e suas funções biológicas.....	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	8
2.1. Selenocarbohidratos .....	8
2.1.1. Selenetos em posição anomérica.....	8
2.1.2. Selenetos endocíclicos .....	25
2.1.3. Selenetos em posições diversas.....	32
2.2. Esteroides glicoconjugados.....	44
2.2.1. Selenoesteroides .....	48
3. OBJETIVOS .....	51
3.1. Objetivos Gerais .....	51
3.2. Objetivos Específicos .....	51
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	52
4.1.1. Selenocarbohidratos via Reação de Substituição Nucleofílica em Tosilatos.....	56
4.1.2. Atividade Biológica dos Calcogenocarbohidratos.....	60
4.1.3. Caracterização Espectroscópica dos Calcogeno glicoconjugados.....	62
4.1.4. Síntese de Disselenetos Derivados de Carbohidratos.....	66
4.2. Neoglicoconjugados e Pseudodissacarídeos .....	70
4.3. Selenoesteroides Glicoconjugados.....	76
4.3.1. Síntese de Epóxidos Esteroidais .....	78
4.3.2. Síntese de outros eletrófilos esteroidais .....	81
4.3.3. Síntese de 6-selenoglicoconjugados Esteroidais via Abertura de Epóxido .....	83
4.3.4. Síntese de 3-selenoglicoconjugados Esteroidais.....	90
4.3.5. Caracterização Espectroscópica dos Selenoesteroides Glicoconjugados .....	92
5. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	112
6. EXPERIMENTAL.....	115
5.1. Procedimentos Gerais .....	115
5.2. Preparação dos materiais de partida derivados de carboidratos .....	116
5.3. Procedimento geral para a glicoconjugação com tosilato derivado de carboidrato .....	122
5.3. Procedimento geral para a desproteção de aril-selenocarbohidratos.....	125
5.4. Procedimento geral para síntese de disselenetos derivados de carboidratos. ....	125
5.5. Procedimento geral para glicoconjugação com disseleneto derivado de carboidrato (neoglicoconjugados e pseudodissacarídeos).....	127
5.6. Preparação dos materiais de partida derivados de esteroides.....	131
5.7. Procedimento geral para a obtenção de glicoconjugados esteroidais via abertura de epóxido.....	135
5.8. Procedimento geral para a síntese de glicoconjugados esteroidais via substituição nucleofílica de mesilato .....	142
5.9. Procedimento geral para a desproteção de glicoconjugados esteroidais .....	144
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	145

## **Lista de Esquemas**

Esquema 1. Mecanismo de glicosilação para a obtenção de dissacarídeos. ....	9
Esquema 2. Reações de glicosilação envolvendo tiocarboidratos para a obtenção de dissacarídeos. ....	10
Esquema 3. Rearranjo radicalar envolvendo selenoglicosídeo. ....	11
Esquema 4. Glicosilação envolvendo selenocarboidratos para a obtenção de oligossacarídeos. ....	11
Esquema 5. Glicosilação envolvendo tio e selenocarboidratos. ....	12
Esquema 6. Glicosilação radicalar envolvendo calcogenoglicosídeos. ....	13
Esquema 7. Obtenção de glicosilaminoácidos envolvendo azido selenoglicosídeos. ....	13
Esquema 8. Reações de glicosilação iterativa e síntese do heptassacarídeo elicitor ativo através de $\alpha$ -selenoglicosídeos. ....	14
Esquema 9. Obtenção de selenofuranosídeos <i>via</i> estratégias nucleofílica e eletrofílica e posterior eliminação de selenóxido. ....	15
Esquema 10. Obtenção de $\alpha$ -selenoglicosídeos <i>via</i> intermediário oxazolidina e sua posterior aplicação em glicosilação radicalar com olefinas. ....	16
Esquema 11. Síntese de selenoésteres glicosídicos e posterior reação com eletrófilos. ....	18
Esquema 12. Mecanismo proposto para a obtenção de glicais e disselenetos glicosídicos a partir de selenolato. ....	18
Esquema 13. Síntese de brometos a partir de selenetos glicosídicos protegidos e acompanhamento por RMN. ....	19
Esquema 14. Obtenção selenetos glicosídicos $\alpha$ e $\beta$ envolvendo espécies de zinco e índio. ....	20
Esquema 15. Comparação entre os protocolos de Danishefsky e Gin na obtenção de selenocarboidratos. ....	21
Esquema 16. Reação de glicosilação fotoquímica de selenoglicosídeos. ....	22
Esquema 17. Aplicação de intermediários isoselenurônio na síntese de selenoglicosídeos. ....	22
Esquema 18. Caminho biossintético celular de espécies de selênio para a obtenção de metabólitos do tipo selenoglicosídeos. ....	24
Esquema 19. Síntese de precursores metabólicos de selenoglicosídeos. ....	24
Esquema 20. Incorporação de selenoglicosídeos em sítios específicos de proteínas. ....	24
Esquema 21. Obtenção de isopropilideno xilofuranosídeos contendo selênio. ....	25
Esquema 22. Diferentes metodologias para a obtenção de carboidratos contendo calcogênio endocíclico. ....	26
Esquema 23. Síntese de análogos do zwitteríon Salacitol contendo selênio. ....	27
Esquema 24. Síntese de análogos da deoxinojirimicina do 1,5-dideoxi-1,5-iminoxilitol. ....	28
Esquema 25. Obtenção de análogos da D-manose contendo calcogênio endocíclico. ....	29
Esquema 26. Análogos da L-arabinose contendo selênio endocíclico com diferentes estados de oxidação. ....	30
Esquema 27. Mecanismo de ação antioxidante mimética da GPx apresentada pelo análogo da L-arabinose. ....	31
Esquema 28. Síntese de isoselenocianatos glicosídicos. ....	33
Esquema 29. Síntese de selenetos e sulfetos vinílicos derivados de carboidratos e posterior ciclização com selênio eletrofílico para aplicação em reações de glicosilação. ....	34
Esquema 30. Emprego do reagente de Woolins na síntese de selenocarboidratos e posterior aplicação do ácido selenínico na obtenção de glicoconjugados. ....	36
Esquema 31. Síntese de selenouréias derivadas de carboidratos e modificações posteriores para a obtenção de heterociclos. ....	37



Esquema 32. Síntese de <i>S</i> -pseudodissacarídeos e posterior oxidação para o estudo detalhado de estrutura. ....	38
Esquema 33. Síntese de seleno-pseudodissacarídeos envolvendo disselenetos derivados de carboidratos proposta por Cumpstey. ....	40
Esquema 34. Síntese de 5-selenoglicoconjugados derivados da D-xilose (167). ....	42
Esquema 35. Síntese de 6-selenoglicoconjugados derivados da D-galactose. ....	43
Esquema 36. Diferentes estratégias de construção de moléculas inéditas contendo porções carboidrato e esteroide baseadas em cicloadições ou reações multicomponente. ....	48
Esquema 37. Obtenção de tosilatos derivados da D-galactose e D-xilose. ....	53
Esquema 38. Rearranjo estrutural para a formação da xilofuranose ....	54
Esquema 39. Obtenção de tosilato derivado da D-ribose. ....	54
Esquema 40. Obtenção de cloreto derivado da D-mannose. ....	55
Esquema 41. Obtenção de tosilato derivado da D-mannose ....	55
Esquema 42. Obtenção de $\beta$ -hidroxi tosilato derivado da D-mannose. ....	56
Esquema 43. Síntese de selenogalactopiranosídeos desprotegidos. ....	57
Esquema 44. Obtenção de selenoxilofuranosídeos. ....	58
Esquema 45. Síntese de calcogenoglicoconjugados. ....	58
Esquema 46. Síntese preliminar de selenoglicoconjugados em microondas. ....	60
Esquema 47. Síntese do disseleneto derivado da D-manose. ....	68
Esquema 48. Desproteção do disseleneto derivado da D-galactose. ....	69
Esquema 49. Síntese de glicoconjugados através de selenolato derivado de carboidrato. ....	70
Esquema 50. Síntese de selenoglicoconjugado com derivado de fenilalanina via duas rotas distintas. ....	71
Esquema 51. Rota sintética para a obtenção de <i>N</i> -Bocaziridinas a partir de L-aminoácidos. ....	71
Esquema 52. Síntese de neoglicoconjugados. ....	72
Esquema 53. Síntese de selenopseudodissacarídeo derivado da D-glicose realizada por Cumpstey e colaboradores. ....	73
Esquema 54. Síntese de selenopseudodissacarídeos. ....	74
Esquema 55. Ataque nucleofílico sobre o tosilato derivado da D-galactose: impedimento estérico axial. ....	75
Esquema 56. Representação do <i>bis</i> -acetônio da D-galactose na forma barco torcido e na projeção de Mills. ....	75
Esquema 57. Estratégia de selenoglicoconjugação via abertura de epóxido de derivados esteroídais. ....	77
Esquema 58. Síntese estereosseletiva de selenoesteroides, atribuição da estereoquímica e atividade biológica. ....	78
Esquema 59. Epoxidação seletiva do colesterol. ....	79
Esquema 60. Obtenção do $\alpha$ -epóxido da pregnenolona. ....	80
Esquema 61. Obtenção dos $\alpha$ -epóxidos de fitoesteróides. ....	80
Esquema 62. Epoxidação diastereosseletiva com <i>m</i> CPBA à face $\alpha$ de esteroide. ....	81
Esquema 63. Obtenção do 3-mesilato do colesterol. ....	81
Esquema 64. Obtenção do 3-tosilato do estigmasterol. ....	82
Esquema 65. Obtenção do 21-mesilato da prednisolona. ....	82
Esquema 66. Síntese de selenoglicoconjugados esteroídais. ....	85
Esquema 67. Mecanismo de abertura diastereosseletiva de epóxido derivado do colesterol por selenolato glicosídico. ....	86
Esquema 68. Desproteção ácida do acetônio em selenoglicoconjugado esteroídais. ....	87
Esquema 69. Tentativa de selenoglicoconjugação via abertura de epóxidos derivados do colesterol. ....	87
Esquema 70. Produtos obtidos via abertura de epóxidos derivados da prednisolona e da	

pregnenolona.....	88
Esquema 71. Produtos obtidos via abertura de epóxidos derivados de fitoesteroides e disselenetos derivados de carboidratos.....	90
Esquema 72. Substituição nucleofílica em 3-mesilato derivado do colesterol. ....	91
Esquema 73. Produtos obtidos via substituição do mesilato do colesterol com diferentes disselenetos derivados de carboidratos.....	91
Esquema 74. Tentativa de obtenção de esteróides selenoglicoconjugados. ....	92
Esquema 75. Formação de carbocátion não-clássico alílico em derivados de esteróides.....	99

## Lista de Figuras

Figura 1. L-Calcogenoaminoácidos naturais.....	2
Figura 2. Espécies organosselênio e seus diferentes estados de oxidação.....	3
Figura 3. Mecanismo de oxirredução da GPx (esquerda) e do Ebselen (direita).....	4
Figura 4. Estrutura química de compostos organosselênio bioativos.....	5
Figura 5. Mecanismo de incorporação de selênio e excreção de selenocarbohidratos pelo organismo.....	5
Figura 6. Síntese de glicoconjugados a partir de carboidratos funcionalizados.....	6
Figura 7. Estruturas químicas de fármacos contendo grupos carboidrato.....	7
Figura 8. Efeito anomérico: Interação estabilizante entre orbitais moleculares $n$ e $\sigma^*$ antiperiplanares.....	9
Figura 9. Metodologias de glicosilação de proteínas contendo resíduos de cisteína e envolvendo a ligação S–Se.....	17
Figura 10. Deslocamentos químicos referentes às frequências de ressonância de carbono 13 e hidrogênio nos análogos da L-arabinose.....	31
Figura 11. Selenonucleosídeos púricos e pirimidínicos de terceira geração.....	32
Figura 12. Série de compostos (SG 1–10) do tipo selenocarbohidratos com diferentes estruturas testados frente à despigmentação da melanina.....	35
Figura 13. Estrutura de pseudodissacarídeos.....	37
Figura 14. Selenocarbohidratos $n$ Octil-substituídos com atividade antioxidante.....	43
Figura 15. Estrutura genérica de um esteroide glicosídico e derivados biologicamente ativos (glicosídeos cardíacos).....	45
Figura 16. Esteroides insaturados.....	47
Figura 17. Compostos esteroidais sintéticos bioativos contendo enxofre.....	49
Figura 18. Selenoésteres e disselenetos derivados do colesterol com características mesogênicas e micrografias indicando texturas líquido-cristalinas.....	50
Figura 19. Estratégia de introdução de selênio por deslocamento de grupo tosil em derivados de carboidratos modificados.....	52
Figura 20. Estrutura dos calcogenoxilofuranosídeos testados.....	60
Figura 21. Estrutura genérica dos calcogenoglicoconjugados 208e-g evidenciando os átomos de hidrogênio.....	62
Figura 22. Sobreposição dos espectros de RMN $^1\text{H}$ dos compostos 208e-g.....	63
Figura 23. Estrutura tridimensional do composto 208e no programa Jannochio.....	64
Figura 24. Projeção de Newman com a ligação C1–C2 oculta para o composto 208e e as respectivas constantes de acoplamento.....	65
Figura 25. Efeitos estereoeletrônicos do átomo de calcogênio na estrutura e nos deslocamentos químicos de $^1\text{H}$ RMN.....	66
Figura 26. Espectros de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz) sobrepostos do disseleneto derivado da D-galactose protegido ( $\text{CDCl}_3$ , acima) e deprotegido ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , abaixo).....	69
Figura 27. Estrutura tridimensional do composto 238a com energia minimizada.....	86
Figura 28. Estruturas dos selenoglicoconjugados esteroidais discutidas.....	94
Figura 29. Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , acima) e RMN $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , abaixo) do composto 249d.....	95
Figura 30. Sobreposição dos espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto glicoconjugado 249d e materiais de partida.....	96
Figura 31. Mapa de contorno do espectro de COSY 1H–1H do composto 249d evidenciando hidrogênios do anel piranosídico (vermelho) e da porção esteróide (azul).....	98
Figura 32. Estrutura química do composto 249d com átomos numerados (esquerda) e expansão do mapa de contorno do espectro de COSY (direita).....	98
Figura 33. Mapa de contorno do espectro de NOESY do composto 249d.....	101
Figura 34. Expansão do mapa de contorno do espectro de NOESY do composto 249d.....	

.....	101
Figura 35. Expansões do mapa de contorno do espectro de COSY do composto 249d em duas regiões distintas. ....	102
Figura 36. Mapa de contorno do espectro de HSQC $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ do composto 249d. ....	103
Figura 37. Estrutura e resumo dos deslocamentos químicos de $^1\text{H}$ do composto 249d e interações COSY e NOE. ....	104
Figura 38. Espectros de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , acima) e RMN $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ abaixo) do composto 237a. ....	105
Figura 39. Sobreposição da expansão (2,7-6,5 ppm) dos espectros de RMN $^1\text{H}$ do produto glicoconjugado e disseleneto de partida. ....	106
Figura 40. Estrutura química do composto 237a com átomos numerados. ....	106
Figura 41. Mapa de contorno do espectro de COSY $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ do composto 237a evidenciando sinais pertencentes à região furanosídica (vermelho) e esteroidal (azul). ....	107
Figura 42. Expansão do mapa de contorno do espectro de HSQC $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ evidenciando sinais de $\text{CH}_2$ da porção esteróide. ....	108
Figura 43. Expansão do mapa de contorno do espectro de COSY do composto 237a. .	109
Figura 44. Expansão do mapa de contorno do espectro de COSY do composto 237a. .	109
Figura 45. Estrutura e deslocamentos químicos de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ do composto 237a e interações COSY. ....	110
Figura 46. Estrutura e deslocamentos químicos de $^1\text{H}$ do composto 237a e interações NOE. ....	110

## ***Lista de Tabelas***

Tabela 1. Deslocamentos químicos no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	63
Tabela 2. Comparação entre ângulos diedro e constante de acoplamento teóricos e experimentais. ....	64
Tabela 3. Variação do agente redutor na síntese de disselenetos. ....	67
Tabela 4. Condições empregadas na epoxidação da prednisolona.....	79
Tabela 5. Síntese de selenoglicoconjugadosesteroidais. ....	84
Tabela 6. Condições reacionais para a obtenção do produto selenoglicoconjugado.....	89
Tabela 7. Técnicas de ressonância magnética nuclear bidimensionais. ....	93
Tabela 8. Deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN $^1\text{H}$ do produto glicoconjugado e materiais de partida.....	96

## Abreviaturas

ABTS	2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiazol-6-ácido sulfônico)
DMF	dimetilformamida
HL-60	<i>Human promyelocytic leukemia cells</i>
IC <sub>50</sub>	<i>half maximal inhibitory concentration</i>
[BMIM].BF <sub>4</sub>	butilmetilimidazólio tetrafluoroborato
AIBN	azobisisobutironitrila
AIDS	<i>Acquired Immuno Deficiency Syndrome</i>
ATP	adenosina trifosfato
ATPase	adenosinatrifosfatase
ax	axial
AZT	azidotimidina
BAHA	tris(4-bromofenil)amínio hexacloroantimoniato
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
CSA	ácido canforsulfônico
Cys	cisteína
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DMAP	dimetilaminopiridina
DMDO	dimetildioxirano
DMSe	dimetilseleneto
DMSTF	dimetil(metiltio)sulfônio tetrafluoroborato
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazil
eq	equatorial
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
ESI-MS	<i>Electron-Spray Ionisation Mass Spectrometry</i>
ESI-MS-MS	<i>Electron-Spray Ionisation Tandem Mass Spectrometry</i>
FRAP	<i>Ferric Reducing Antioxidant Power</i>
GalNAc	N-acetilgalactosamina
GF	Grupo funcional
GlcNAc	N-acetilglicosamina
GP	grupo protetor
GPx	glutaciona peroxidase
GS	grupo de saída
GSH	glutaciona
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple-Bond Correlation</i>
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple-Quantum Coherence</i>
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single-Quantum Coherence</i>
J	constante de acoplamento escalar em Hertz
L-DOPA	levodopa
LPPG	oligossacarídeo lipopeptidofosfoglicano
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
ManNAc	N-acetilmanosamina
MCF-7	<i>human breast adenocarcinoma cell line</i>

mCPBA	ácido metacloroperbenzóico
MGA	Maltase Glucoamilase Humana
MM2	<i>Molecular Mechanics</i>
mRNA	ácido ribonucleico mensageiro
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida
NOE	<i>Nuclear Overhauser effect</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
<i>N</i> -PSP	<i>N</i> -fenilselenoftalimida
NSCLC	<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>
Ox	oxidação
P.A.	para análise
PTSA	ácido para toluenossulfônico
Py	piridina
QSAR	<i>Quantitative Structure-Activity Relationship</i>
Red	redução
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
ROESY	<i>Rotating-Frame Overhauser Effect Spectroscopy</i>
RP-HPLC	<i>Reverse-Phase High-Performance Liquid Chromatography</i>
Sec	selenocisteína
SeMet	selenometionina
SePP	selenoproteína P
<i>SET</i>	<i>Single Electron Transfer</i>
TBS	ter-butil dimetilsilila
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetraidrofurano
TMS	tetrametilsilano
TMSe	trimetilselenônio
TMU	tetrametiluréia
TOCSY	<i>Total Correlation Spectroscopy</i>
TOF-ES-MS	<i>Time of Flight-Electron Spray Mass Spectrometry</i>
TRx	tioredoxina redutase
TTBP	2,4,6-tri-ter-butilpirimidina

## Resumo

O presente trabalho descreve o desenvolvimento e aplicação de metodologias para glicoconjugação utilizando o átomo de selênio como conexão entre uma porção derivada de carboidrato e uma biomolécula quiral. Para tal foram realizadas modificações em D-carboidratos disponíveis comercialmente (D-galactose, D-xilose, D-ribose e D-manose) para a reação com dicalcogenetos de organoíla levando à obtenção de produtos arilcalcogenocarboidratos não glicosídicos, moléculas que apresentaram atividade biológica promissora. No âmbito da obtenção de produtos de maior complexidade estrutural, foram sintetizados disselenetos derivados de carboidratos e sua posterior aplicação como espécies para a glicoconjugação. Foi possível realizar a substituição nucleofílica em carboidratos ou ainda em aziridinas preparadas a partir de L-aminoácidos, levando à obtenção de pseudodissacarídeos e neoglicoconjugados. Foi desenvolvida uma estratégia de introdução do selenocarboidrato em esteroides em diferentes posições a partir da abertura nucleofílica de 5,6- $\alpha$ -epóxidos e ainda por substituição na posição 3, levando à estruturas análogas à de produtos naturais glicoconjugados. A caracterização espectroscópica das novas moléculas foi realizada através de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono, as quais foram úteis para a observação de efeitos estereoeletrônicos no caso dos arilcalcogenocarboidratos. Para os derivados esteroidais, técnicas bidimensionais foram aplicadas para a comprovação da estereosseletividade das reações de abertura de epóxido e substituição nucleofílica, que corroboram com o mecanismo proposto para a obtenção dos derivados 6 $\beta$ - e 3 $\alpha$ -selenoesteroides glicoconjugados.



## Abstract

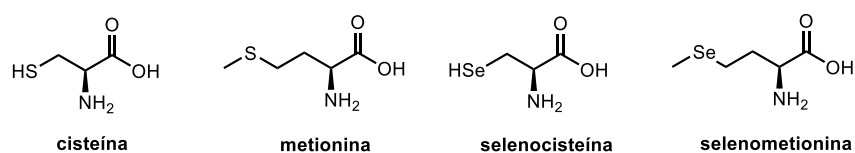
The present work describes the development and application of methodologies for glycoconjugation by using selenium atom as a linker between a carbohydrate moiety and a chiral biomolecule. Thus it was performed modifications on commercially available D-carbohydrates (D-galactose, D-xylose, D-ribose and D-mannose) by reaction with organoyl dichalcogenides leading to non-glycosidic arylchalcogenocarbohydrates, molecules that have shown promising biological activity. In the context of achievement of products with higher structural complexity, carbohydrate-derived diselenides were synthesized and its prior application as glycoconjugation species. It was possible to perform nucleophilic substitution on carbohydrates or even in aziridines prepared from L-aminoacids, leading to pseudodisaccharides and neoglycoconjugates. A strategy of introducing selenocarbohydrates into different position of steroids was developed from nucleophilic 5,6- $\alpha$ -epoxides opening and also from substitution at position 3, affording structures analogous to glycoconjugated natural products. Spectroscopic characterization of the novel molecules was made by nuclear magnetic resonance of hydrogen and carbon, which were useful for observing stereoelectronic effects in the case of arylchalcogenocarbohydrates. For steroid derivatives, bidimensional techniques were employed to prove the stereoselectivity of epoxide opening and nucleophilic substitution reactions, which supports the proposed mechanism of obtention of glycoconjugated 6 $\beta$ - and 3 $\alpha$ -selenosteroids.

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Compostos Organosselênio e suas funções biológicas

O átomo de selênio foi descoberto em 1817 pelo químico Suéco Jöns Jakob Berzelius em sua forma elementar, um precipitado vermelho-amarronzado obtido durante a preparação de ácido sulfúrico a partir de rochas sulfurosas. Mais especificamente, o primeiro composto orgânico sintético contendo selênio foi obtido 20 anos mais tarde e caracterizado como o disseleneto de etila.<sup>1</sup> O telúrio, por sua vez, foi descoberto em certos minerais por von Reichenstein em 1782, e os primeiros composto organotelúrio em 1840. Os nomes selênio e telúrio foram inspirados no grego *selene* (lua) e do latim *tellus* (terra).<sup>2</sup> O mau odor apresentado por derivados orgânicos contendo selênio (semelhante ao alho), além da difícil manipulação devido à alta instabilidade contribuiu para que a pesquisa sobre este tipo de composto se desenvolvesse lentamente e permanecesse no ostracismo por quase um século. A observação da toxicidade em animais que se alimentavam de plantas que cresciam em solos alcalinos ricos em selênio, como, por exemplo na China, nos Estados Unidos e na Irlanda, contribuiu para que se desenvolvesse uma má reputação ao elemento e a seus derivados, principalmente ao selênio inorgânico (a primeira observação dos efeitos tóxicos creditada ao selênio foi descrita por Marco Polo no século 13, embora o autor não tivesse conhecimento do elemento em si).<sup>3</sup> A toxicidade de selênio inorgânico (na forma de óxido e estado de oxidação +4) foi relacionada à oxidação de tióis de funções biológicas importantes presentes no organismo.<sup>4</sup> Foi somente em 1973 que a relevância bioquímica do selênio emergiu com o descobrimento da presença de selênio em duas enzimas bacterianas (*E. Coli*), a formato desidrogenase e a glicina redutase e, principalmente, na descoberta do átomo no sítio ativo da glutathione peroxidase (GPx), poderosa antioxidante.<sup>5</sup> Diversas selenoproteínas foram devidamente identificadas e caracterizadas, dentre elas a selenocisteína (Sec), análoga à cisteína contendo selênio ao invés de enxofre (Figura 1). A selenocisteína é considerada o 21º aminoácido proteínogênico

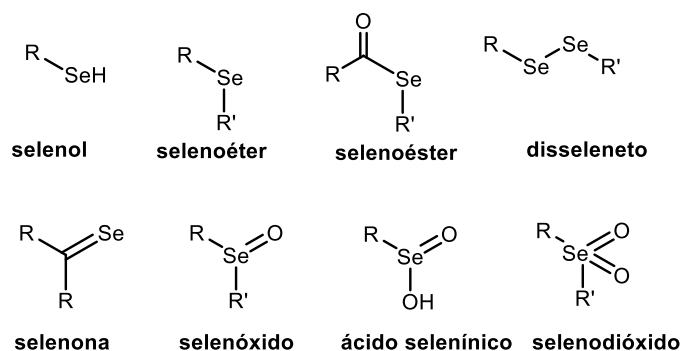
essencial e está envolvida também no sequenciamento do mRNA. Outras selenoenzimas são de fato conhecidas, tais como a tioredoxina redutase (TRx) e a selenoproteína P (SePP), que possuem papel fundamental na bioquímica dos seres eucariontes, sendo que em muitas delas a função enzimática do selênio é ainda desconhecida.<sup>6</sup> A comparação com o átomo de enxofre presente em estruturas biológicas é não somente inevitável, como fundamental para o entendimento de sua participação em processos que envolvam reações redox.<sup>7</sup> Desta comparação emergem características interessantes como maior polarizabilidade e nucleofilicidade do selênio, além da formação de ligações mais fracas com o mesmo elemento, com carbono e com hidrogênio, conferindo também maior acidez.<sup>8</sup> Além disso, a facilidade da formação de ligações Se-S também possui um papel fundamental na bioquímica do calcogênio.



**Figura 1. L-Calcogenoaminoácidos naturais.**

Desde a descoberta do selênio como essencial ao ser humano, sua categorização como micronutriente aos mamíferos promoveu a popularização dos compostos orgânicos de selênio e sua presença em diversos alimentos de origem animal e vegetal, dentre eles, a castanha do Pará ou castanha do Brasil como uma rica fonte. No sangue, o selênio está presente em quantidades bastante pequenas se comparadas à outros minerais, em torno de 100ng/ml, variando em relação ao sexo, idade e fatores ambientais. Diversos efeitos são atualmente conhecidos em relação à deficiência de selênio na dieta alimentar, cuja ingestão recomendada é de aproximadamente 30 µg/dia, bem como ao excesso, conhecido como selenose crônica. Foi também comprovada a participação de metabólitos de selênio em diversas doenças hepáticas, cardiovasculares e relacionadas ao câncer.<sup>9</sup> A ingestão de selênio proveniente de alimentos, passou a ser assim considerada como essencial para a bioincorporação, sendo a selenometionina absorvida principalmente no duodeno e no cólon.<sup>10</sup>

O selênio, pertencente ao grupo 16 da Tabela periódica, é encontrado em três formas alotrópicas distintas: selênio cinza, vermelho e preto, e possui a propriedade de alcançar quatro estados de oxidação: seleneto ( $\text{Se}^{-2}$ ), selênio elementar ( $\text{Se}^0$ ), selenito ( $\text{Se}^{+4}$ ) e selenato ( $\text{Se}^{+6}$ ). O selênio elementar é considerado um semicondutor e sensível à luz. Sua distribuição isotópica ( $^{74}\text{Se}$ ,  $^{76}\text{Se}$ ,  $^{77}\text{Se}$ ,  $^{78}\text{Se}$ ,  $^{80}\text{Se}$  e  $^{82}\text{Se}$ ) é de extrema importância em técnicas de análise como a espectrometria de massas, onde o isótopo  $^{80}\text{Se}$  possui maior abundância relativa (49,6%) e o isótopo  $^{77}\text{Se}$  possui spin nuclear adequado para a sua observação em ressonância magnética nuclear. O selenato é considerada a forma mais tóxica de selênio, devido à sua alta solubilidade em água. Estes diferentes estados de oxidação do selênio permite a existência de diversos compostos do tipo organosselênio, dentre eles os selenóis, selenetos ou selenoéteres e os disselenetos (Figura 2).

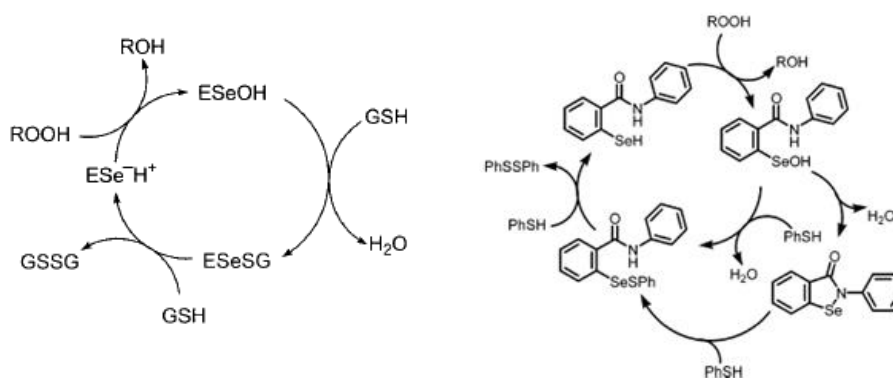


**Figura 2. Espécies organosselênio e seus diferentes estados de oxidação.**

As espécies reativas de oxigênio (EROs), são moléculas radicalares que apresentam diversos efeitos nocivos ao ser humano, levando ao envelhecimento celular precoce e ao câncer. Os compostos de selênio presentes no organismo atuam como potentes agentes redutores, capazes de neutralizar o efeito destas espécies reativas de oxigênio, e por isso derivados sintéticos vem sendo constantemente associados com o tratamento de cânceres.<sup>11</sup> A glutathiona peroxidase (GPx) atua justamente na remoção destes peróxidos em excesso nocivos formados durante o metabolismo. Nas células de mamíferos as defesas de detoxificação de radicais envolvem etapas chave como a redução de  $\text{H}_2\text{O}_2$  à  $\text{H}_2\text{O}$  pela glutathiona (GSH), protegendo vários organismos do estresse oxidativo. O estresse oxidativo, por definição, trata-se

de um desequilíbrio entre a produção e a eliminação destas espécies reativas de oxigênio à nível celular e mitocondrial, um processo redox necessário para o funcionamento celular adequado. Este desequilíbrio leva ao aumento da concentração destas espécies radiculares e está relacionado à diversas doenças multifatoriais, como arterosclerose, mal de Parkinson e doença de Alzheimer.<sup>12</sup>

Em 1984 foi descoberto que um composto sintético do tipo organoselênio heterocíclico era capaz de mimetizar o mecanismo de ação da GPx. Este composto ficou conhecido como Ebselen, e seu mecanismo de ação, embora ainda controverso pode ser explicado através da sua reação com dois equivalente de glutathiona, gerando um selenil-sulfeto seguido de um selenol, espécie que possui potencial de redução adequado para a transformação de peróxidos em água ou álcool, desativando-os (Figura 3).<sup>13</sup>



**Figura 3. Mecanismo de oxirredução da GPx (esquerda) e do Ebselen (direita).**

Muita pesquisa na obtenção de derivados contendo selênio, sejam eles derivados do Ebselen ou ainda estruturas completamente inéditas, vem sendo desenvolvida e estes compostos usualmente apresentam propriedades antioxidantes e diversas atividades biológicas.<sup>14</sup> O disseleneto de difenila (Figura 4), um dos derivados sintéticos mais simples ainda é extensivamente estudado e seus efeitos no organismo desvendados.<sup>15</sup> Um único derivado de aminoácido contendo selênio (Figura 4) obtido pelo grupo de Schneider e colaboradores, foi testado pelo grupo de Savegnago e apresentou atividade biológica diversa, como antinociceptiva e anti-hiperalgesia, por exemplo.<sup>16</sup>

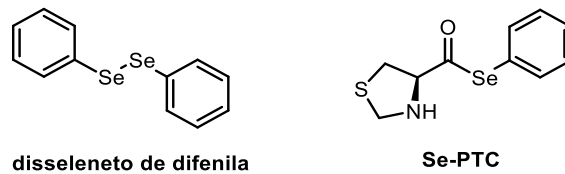


Figura 4. Estrutura química de compostos organosselênio bioativos.

A observação de metabólitos de selênio excretados na urina também impulsiona a pesquisa na direção de unir grupos relacionados às áreas médicas, farmacêuticas e química. O íon trimetilselênio, por exemplo é um conhecido metabólito encontrado na urina de alguns indivíduos após a ingestão de selênio e está relacionado à uma variação genética. A presença ou ausência deste composto na urina pode se tornar um importante parâmetro para a avaliação de efeitos da ingestão de selênio na dieta. Um outro metabólito comum encontrado na urina dos humanos testados foi um derivado do carboidrato D-galactose, o metil-2-acetamido-2-deoxi-1-selênio-β-D-galactopiranosídeo. Os mecanismos que envolvem o metabolismo do selênio e a excreção através da urina estão representados na Figura 5 a seguir.<sup>17</sup>

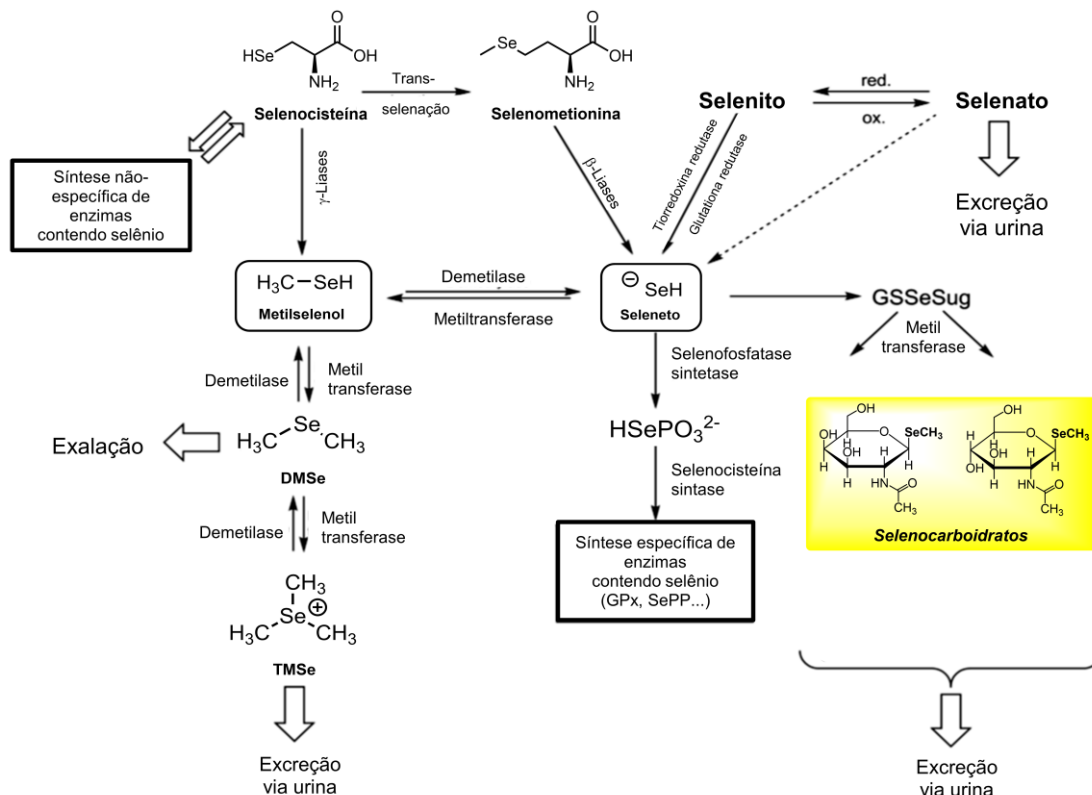


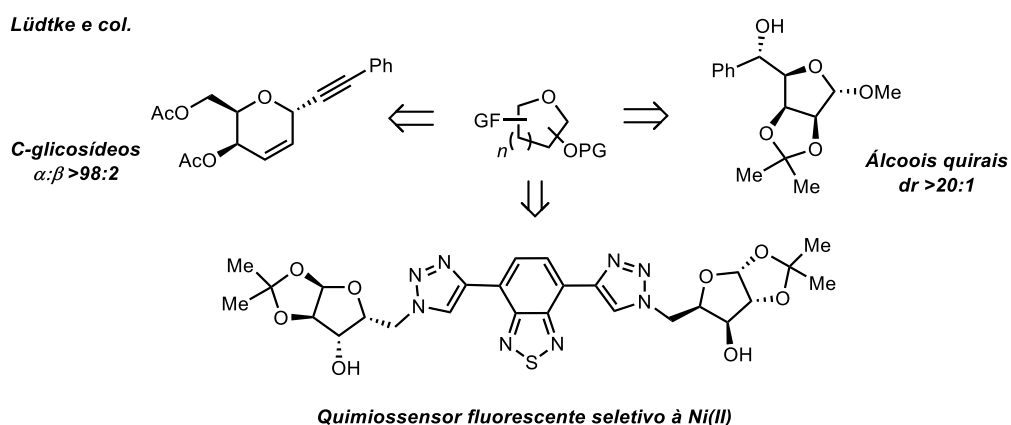
Figura 5. Mecanismo de incorporação de selênio e excreção de selenocarbohidratos pelo organismo.

## 1.2. Selenocarboidratos e aplicações em síntese orgânica

Do ponto de vista sintético, compostos organosselênio são de grande interesse uma vez que podem atuar como reagentes nucleofílicos ou eletrofílicos e esta característica vêm sendo explorada em diversos tipos de reações dentre as quais podemos destacar as estereosseletivas.<sup>18</sup> Outra propriedade importante é que o átomo de calcogênio presente em compostos orgânicos é capaz de estabilizar tanto grupamentos vizinhos positivos ou negativos, tornando o carbono adjacente suscetível a ataques nucleofílicos ou eletrofílicos.<sup>19</sup>

Os carboidratos, assim como os aminoácidos, constituem uma classe de insumos ricos em centros assimétricos e altamente funcionalizáveis importantes em síntese orgânica, relacionados à sua ampla disponibilidade na forma enantiomericamente pura e seu baixo custo relativo.<sup>20</sup> Os carboidratos despertam também grande interesse na indústria farmacêutica, devido à sua alta afinidade pelo organismo e alta solubilidade em meio biológico.

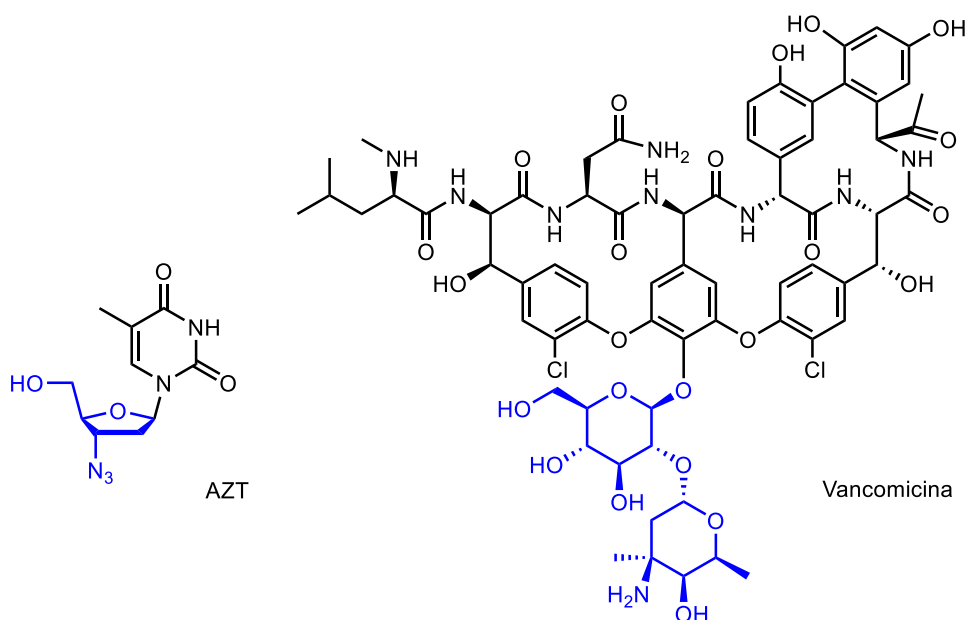
O grupo de pesquisa de Lüdtko e colaboradores vêm explorando a aplicabilidade sintética destes carboidratos furanosídicos e piranosídicos e seus derivados modificados em diversos tipos de reações, como substratos ou catalisadores quirais em arilações e alilações diastereosseletivas envolvendo a troca boro-zinco com altos rendimentos e excessos enantioméricos<sup>21</sup>, síntese de C-glicosídeos<sup>22</sup>, e ainda síntese de compostos heterocíclicos fluorescentes glicoconjugados<sup>i</sup> aplicáveis como quimiossensores seletivos (Figura 6).<sup>23</sup>



**Figura 6. Síntese de glicoconjugados a partir de carboidratos funcionalizados.**

<sup>i</sup> O termo "glicoconjugado" empregado nesta tese se refere genericamente à substâncias que apresentam uma unidade derivada de carboidrato covalentemente ligada à outra estrutura derivada de biomolécula.

Vastos são os exemplos de compostos comercializados como medicamentos que contêm grupos carboidratos em sua estrutura e que são de grande importância no tratamento de doenças. Como por exemplo o antiretroviral AZT (Figura 7), primeira droga utilizada no tratamento da AIDS, de estrutura simples contendo um derivado furanosídico glicoconjugado à uma base nitrogenada, cujos novos derivados vem apresentado atividade ainda mais promissora.<sup>24</sup> Outro exemplo é a complexa estrutura da Vancomicina, antibiótico glicopeptídico de largo espectro utilizado em infecções inibindo a biossíntese das paredes celulares de bactérias gram-positivas (Figura 7).<sup>25</sup> A busca por antibióticos glicopeptídicos de nova geração é imprescindível no combate à bactérias resistentes à vancomicina.<sup>26</sup>



**Figura 7. Estruturas químicas de fármacos contendo grupos carboidrato.**



## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Embora limitadas funções biológicas sejam conferidas aos carboidratos contendo selênio, é na síntese orgânica que estes compostos se apresentam com grande utilidade não apenas como intermediários sintéticos avançados como também na forma de funcionalidade de interesse e usualmente sua química é comparada ao enxofre (tiocarbohidratos). Muitas destas reações possuem um ponto em comum: a exploração da formação de nucleófilos de selênio *in situ* a partir da clivagem redutiva da ligação Se-Se de disselenetos orgânicos, característica primordial deste tipo de composto e que os diferencia dos compostos de enxofre estáveis, como os tióis.

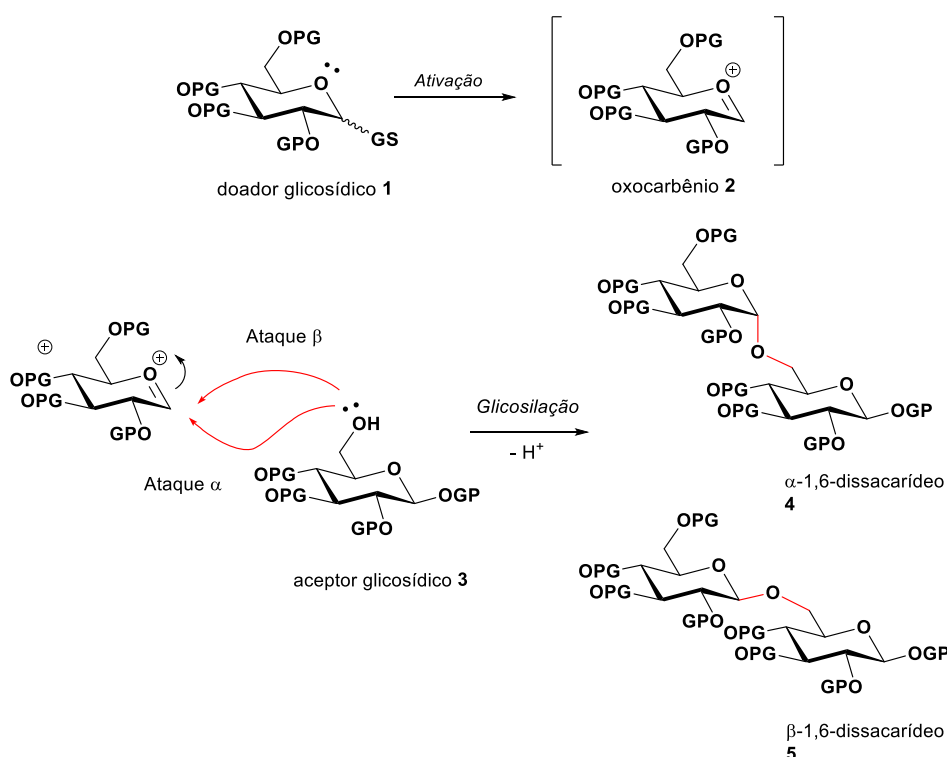
A seguir serão descritas obtenção e aplicações de derivados de selenocarbohidratos em reações de glicosilação envolvendo o selênio em posição anomérica, bem como reações para a obtenção seletiva de derivados contendo selênio endocíclico, análogos de nucleosídeos e ainda a exploração da funcionalidade dos carboidratos, ricos em centros assimétricos para a obtenção de derivados contendo selênio em posições consideradas não naturais pouco usuais. Compostos derivados de carboidratos contendo selênio são, muitas vezes encarados como compostos “marcados” e esta marcação é muito menos explorada com o átomo de telúrio, uma vez que as fracas ligações formadas entre o calcogênio e o carbono tornam estes compostos muito menos estáveis.<sup>27</sup>

### 2.1. Selenocarbohidratos

#### 2.1.1. Selenetos em posição anomérica

Reações de glicosilação são aquelas nas quais um doador glicosídico **1**, usualmente um carboidrato contendo um grupo de saída em posição anomérica, é ativado formando um oxocarbeno eletrofílico **2** o qual reage com um acceptor glicosídico **3**, contendo uma hidroxila desprotegida (Esquema 1). Ocorre então a formação de uma ligação glicosídica, que pode ser  $\alpha$  (axial) ou  $\beta$  (equatorial). Ainda que o produto  $\alpha$ -glicosilado **4** seja preferível

termodinamicamente pelo efeito anomérico (Figura 8), o sucesso da reação, bem como da estereosseletividade da formação de produtos depende de diversos fatores, dentre eles a natureza do grupo de saída, dos grupos vizinhos e grupos protetores, solvente e ainda o método de ativação.<sup>28</sup> Neste contexto são amplamente utilizados compostos do tipo tioglicosídeos, sintetizados pela primeira vez por Fischer em 1909, dada sua grande reatividade.<sup>29</sup> A condição mais comumente empregada consiste na reação em presença de *N*-iodosuccinimida e triflato de prata<sup>30</sup>, uma variação da clássica glicosilação de Koenigs-Knorr para a obtenção de *O*-glicosídeos.<sup>31</sup>



Esquema 1. Mecanismo de glicosilação para a obtenção de dissacarídeos.

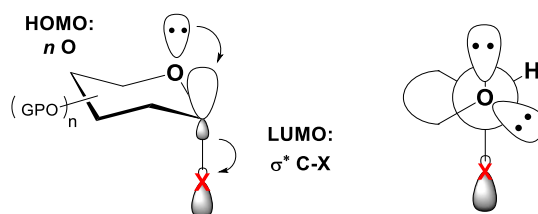
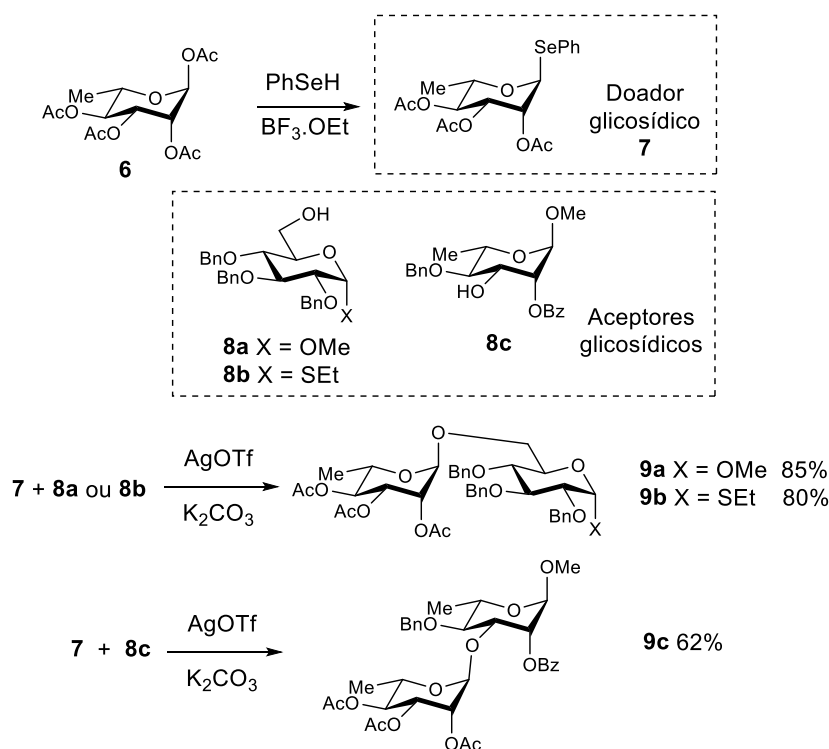


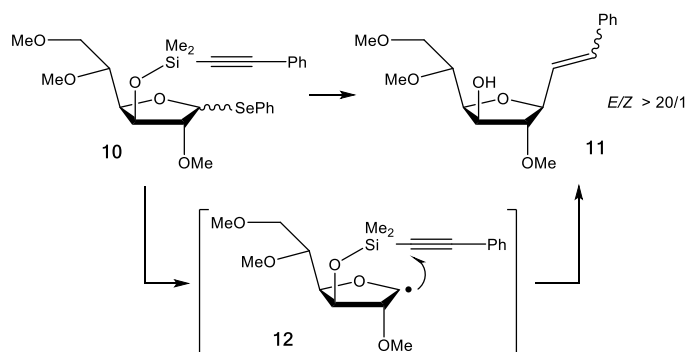
Figura 8. Efeito anomérico: Interação estabilizante entre orbitais moleculares  $n$  e  $\sigma^*$  antiperiplanares.

A utilização de fenilselenoglicosídeos, ou seja, compostos derivados de açúcares nos quais o grupo organosselênio se encontra diretamente ligado à posição anomérica foram introduzidos pela primeira vez como doadores glicosídicos em 1991 por Pinto.<sup>32</sup> Estes compostos foram sintetizados a partir da reação do fenilselenol, obtido por redução do disseleneto de difenila, com derivados da ramnose peracetilada **6** em presença do ácido de Lewis trifluoreto de boro-eterato (Esquema 2). Estes compostos ditos doadores glicosídicos **7** participam de reações de glicosilação, reagindo com um acceptor glicosídico **8** para a formação de um produto de acoplamento dissacarídeo **9**. A metodologia desenvolvida foi bastante simples, onde o doador fenilselenoglicosídeo é ativado por triflato de prata em presença de carbonato de potássio, reagindo com derivados de carboidratos com hidroxila livre. A ativação é seletiva para doadores selenoglicosídicos, sendo que tioglicosídeos contendo uma hidroxila livre podem ser empregados como aceptores, levando à produtos O-dissacarídeos funcionalizados com rendimentos entre 62 a 86%.



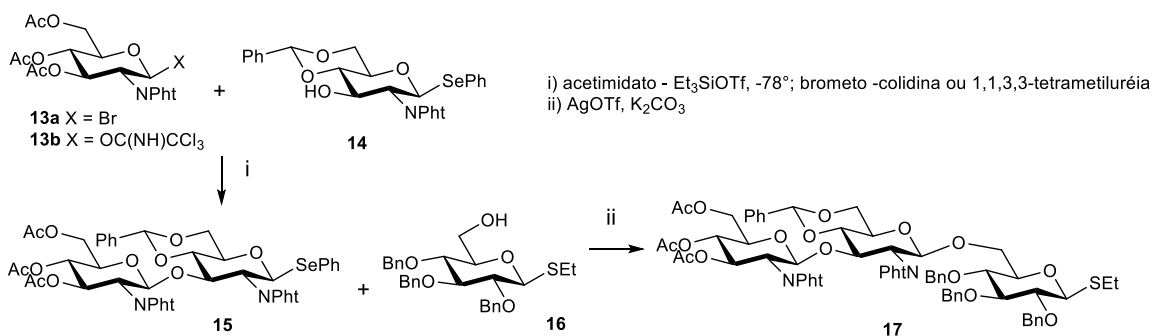
**Esquema 2. Reações de glicosilação envolvendo tiocarboidratos para a obtenção de dissacarídeos.**

Em 1991, Stork e colaboradores mostraram que selenoglicosídeos derivados da glicose e da manose contendo um grupo O-sililacetileno **10** em posições específicas podem sofrer rearranjo radicalar levando à formação de C-glicosídeos contendo o grupo estiril em posição anomérica **11**, preferencialmente para o isômero *E*, resultante da cilização (Esquema 3).<sup>33</sup>



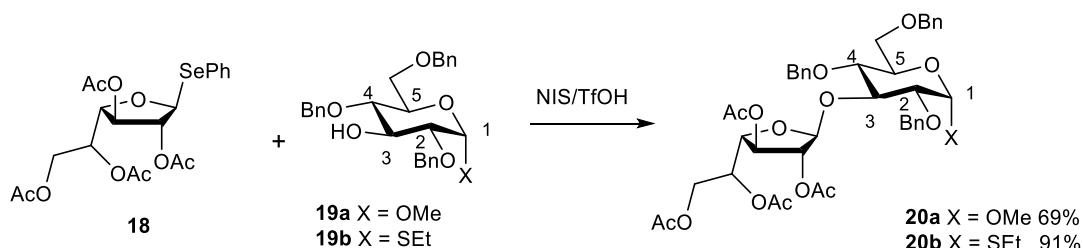
**Esquema 3. Rearranjo radicalar envolvendo selenoglicosídeo.**

Em 1993, Pinto e colaboradores utilizaram a mesma estratégia para expandir o escopo na síntese de oligossacarídeos, utilizando selenoglicosídeos tanto como doadores quanto como aceptores glicosídicos levando à produtos em excelentes rendimentos.<sup>34</sup> O conceito de doadores glicosídicos “armados e desarmados” (*armed/disarmed*) conhecidos para os tioglicosídeos (no qual tioglicosídeos benzilados reagem como doadores frente à tioglicosídeos benzilados) também foi aplicada aos selenoglicosídeos. Os selenoglicosídeos desarmados **15** são ativados preferencialmente frente à tioglicosídeos armados **16**. Com esta estratégia, os autores demonstraram ainda a síntese de um trissacarídeo **17**, demonstrando a versatilidade sintética do método (Esquema 4).



**Esquema 4. Glicosilação envolvendo selenocarboidratos para a obtenção de oligossacarídeos.**

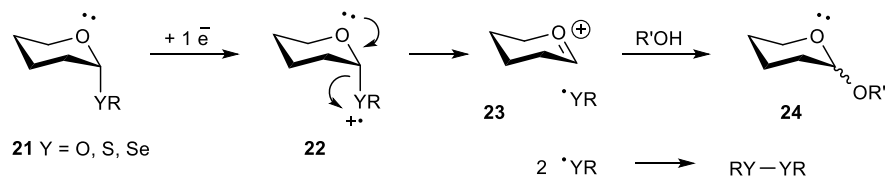
Inspirados por uma publicação demonstrando o uso de 1-fenilseleno ribofuranosídeos como doadores furanosídicos<sup>35</sup>, Pinto e colaboradores reportaram a utilização de derivados selenogalactopiranosídeo **18** como doador na glicosilação da hidroxila em posição 3 de manopiranosídeos **19** (Esquema 5).<sup>36</sup> A condição desenvolvida anteriormente falhou na obtenção do produto para este caso, indicando que o método não é apropriado para a obtenção de produtos sensíveis ao meio fortemente ácido. A condição utilizada para a obtenção do dissacarídeo **20** foi a desenvolvida por Zuurmond (NIS/TfOH).<sup>37</sup> Cabe salientar que nesta publicação os autores realizaram uma caracterização detalhada dos materiais de partida e produtos através de técnicas de RMN bidimensionais (COSY e NOESY). O centro anomérico  $\beta$ , por exemplo, foi comprovado através da observação das interações NOE entre H-1/H-3 e H-1/H-5. O sinal de H-1 no RMN de  $^1\text{H}$  é um multiplete devido aos acoplamentos de spin à longa distância com H-3 e H-4 e à curta distância H-2, conforme observado no COSY. A estrutura do produto final consiste em um análogo protegido do oligossacarídeo lipopeptidofosfoglicano (*LPPG*) do *Trypanossoma cruzi*, protozoário responsável pela doença de chagas.



**Esquema 5. Glicosilação envolvendo tio e selenocarboidratos.**

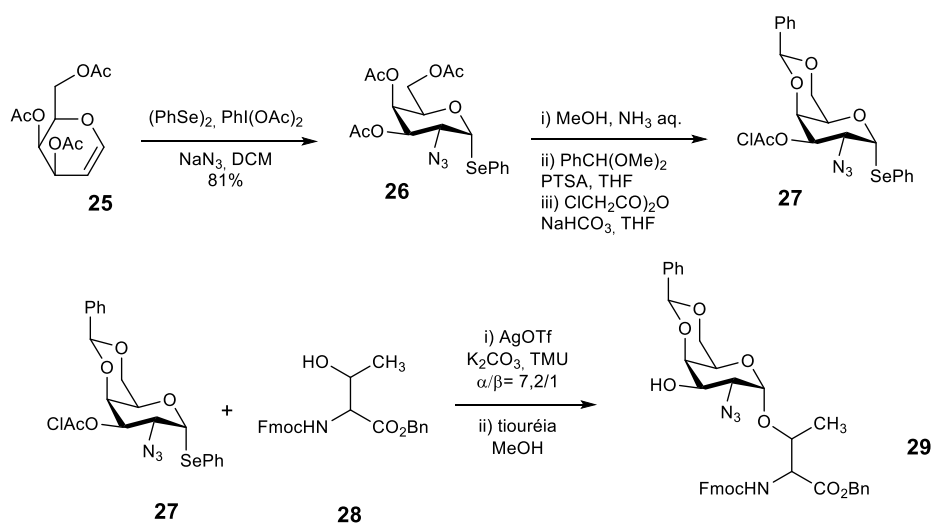
No mesmo ano, os autores determinaram o potencial de oxidação de vários selenoglicosídeos utilizando a técnica de voltametria cíclica.<sup>38</sup> O valor encontrado foi da faixa de  $1,35 \pm 1,5$  eV, inferiores aos de S-glicosídeos e O-glicosídeos. Os autores propuseram um mecanismo de glicosilação do tipo transferência única de elétron (*SET* ou *single electron transfer*) na qual a formação do oxocarbênio **23** se dá através de um cátion radical localizado sobre o átomo de calcogênio **22** (Esquema 6). Entretanto, a utilização de tris(4-bromofenil)amínio hexafluoroantimoniato (*BAHA*) cujo potencial de oxidação é inferior ao dos selenoglicosídeos, indica que deve ocorrer uma complexação

entre os dois compostos levando a um produto de diferente potencial de oxidação capaz de promover a transferência de um elétron. Uma série de experimentos com a presença ou não de um supressor (*quencher*) radicalar foi realizada, indicando controle termodinâmico da reação, não podendo ser descartada também a ativação eletrofílica como mecanismo.



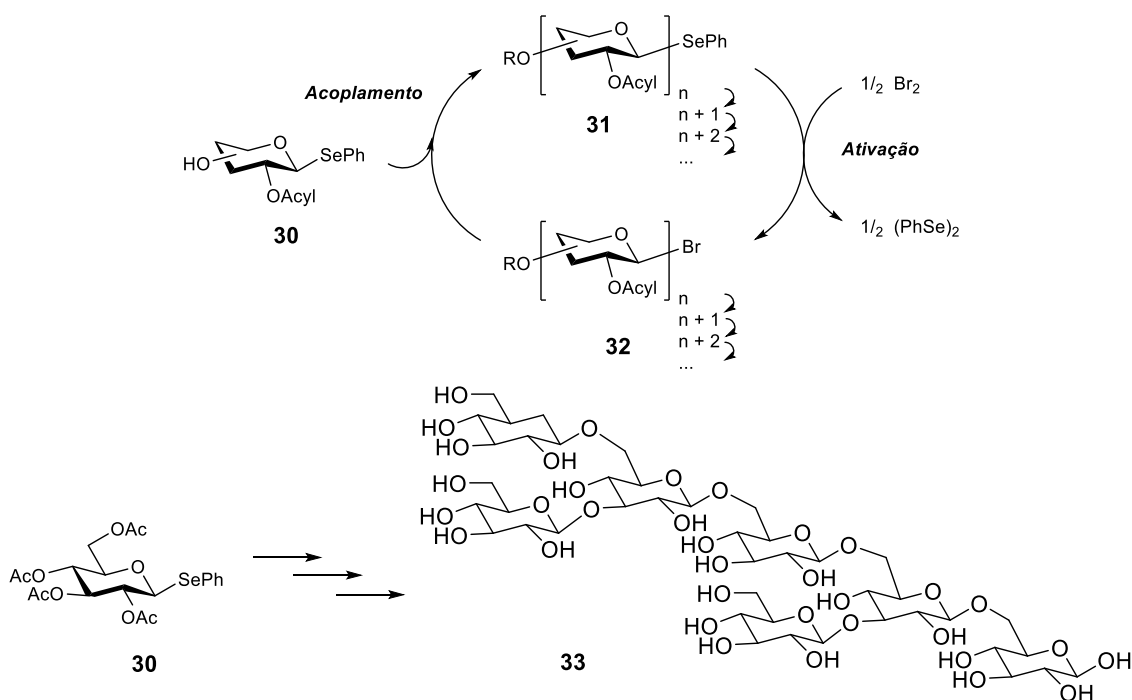
**Esquema 6. Glicosilação radicalar envolvendo calcogenoglicosídeos.**

Nos anos 2000, motivados pela investigação de glicopeptídeos O-glicosilados como vacinas e potenciais imunoterápicos, Chen e colaboradores utilizaram fenilselenoglicosídeos na síntese de aminoácidos glicosilados (Esquema 7).<sup>39</sup> O novo acceptor glicosídico foi sintetizado a partir do triacetil glucal **25** com disseleneto de difenila,  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  e azida de sódio em bom rendimento, seguido da proteção. Neste caso o selenoglicosídeo **27** não funcionou como acceptor na reação com glicosil acetimididas, invertendo a reatividade dos componentes e contrariando o que havia sido estabelecido por Pinto. A reação destes azido selenoglicosídeos protegidos **27** com aminoácidos *N*-Fmoc protegidos **28** levou aos produtos **29**  $\alpha$  de forma estereosseletiva, por efeito anomérico reverso.



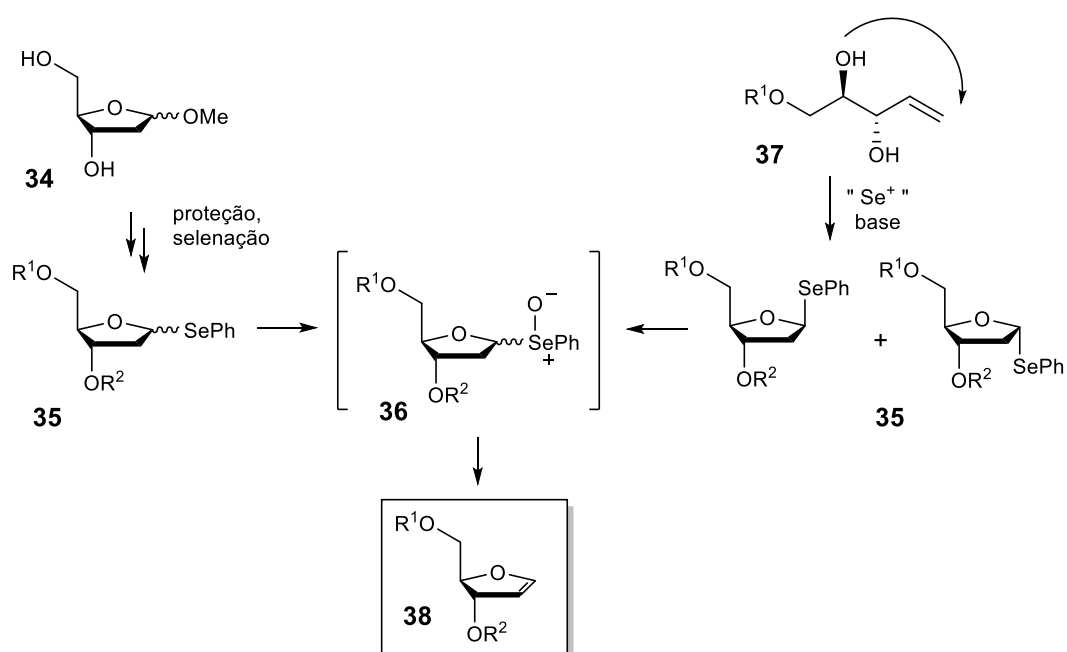
**Esquema 7. Obtenção de glicosilaminoácidos envolvendo azido selenoglicosídeos.**

Yamago e colaboradores descreveram um método inovador para a síntese *high throughput* de oligossacarídeos de forma rápida e eficiente.<sup>40</sup> Trata-se de uma estratégia iterativa, na qual sucessivas glicosilações são realizadas levando à produtos do tipo polissacarídeos (Esquema 8). Neste contexto,  $\beta$ -bromoglicosídeos **32** reagem de forma branda com vários aceptores glicosídicos, inclusive com grupo selênio em posição anomérica **30**. Os autores provaram por experimentos de RMN de hidrogênio e <sup>77</sup>Se que  $\beta$ -bromoglicosídeos e disseleneto de difenila são formados quantitativamente a partir de arilselenoglicosídeos em presença de bromo molecular em apenas 30 minutos, à baixas temperaturas. Este por sua vez pode reagir com aceptores sem necessidade de um reagente de ativação, o que levaria à destruição do centro anomérico. Glicosídeos protegidos em C2 com grupos alquila são mais reativos que protegidos com acila, este sempre atua comoceptor em estratégias de glicosilação armada e desarmada. No artigo em questão é possível a inversão da reatividade do par doador-aceptor glicosídico e os autores demonstraram a versatilidade do método na obtenção de um heptassacarídeo ramificado elicitor ativo **33** (moléculas produzidas por plantas com a finalidade de resposta de defesa)<sup>41</sup> em apenas 5 etapas.



**Esquema 8. Reações de glicosilação iterativa e síntese do heptassacarídeo elicitor ativo através de  $\alpha$ -selenoglicosídeos.**

Castillón e colaboradores sintetizaram *eritro* e *treo* furanoglicais protegidos com éster **38** através da eliminação de selenóxido **36**, obtido via oxidação de 1-fenilselenoglicosídeos **35** sob condições brandas (*t*BuOOH, Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>*i*PrN).<sup>42</sup> Os 2-deoxi-2-fenilselenenil-1,4-anidrociclitois foram também obtidos por ciclização 5-*endo* induzida por Se eletrofílico de 4-penteno-1,2,3-trióis derivados da D-manose **37**, estratégia desenvolvida pelos autores em outra publicação, na qual o reagente de selênio eletrofílico (PhSeOTf ou *N*-PSP) governa a ciclização, sendo a estereoquímica do produto formado dependente do substrato.<sup>43</sup>

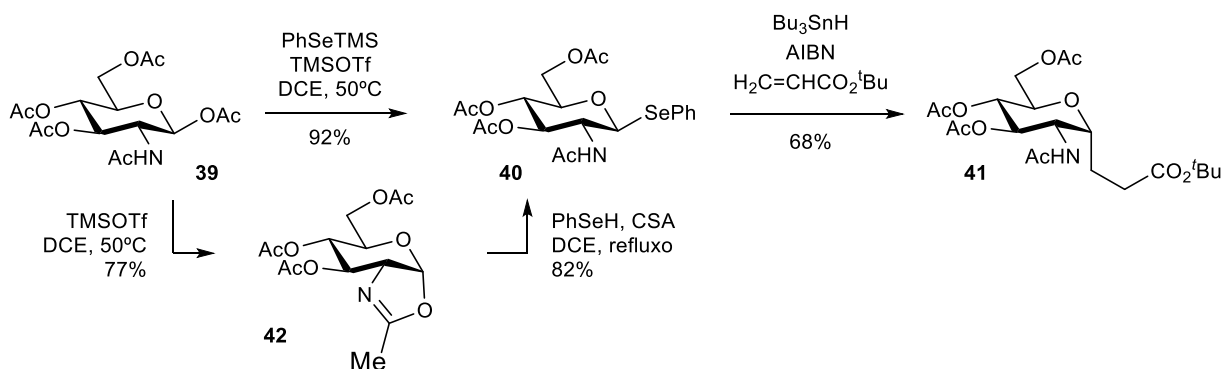


**Esquema 9. Obtenção de selenofuranosídeos via estratégias nucleofílica e eletrofílica e posterior eliminação de selenóxido.**

Em 2002, Gallagher e colaboradores destacaram o uso da azidoselenação para a obtenção de  $\alpha$ -selenoglicosídeos como metodologia restrita apenas para derivados do D-galactal via glicosilação radicalar.<sup>44</sup> Os autores propõem a utilização de GalNAc, GlcNAc e ManNAc para a obtenção de anômeros selenofenil em posições  $\beta$ , nos casos de glicose e galactose, e  $\alpha$ , no caso da manose, seletivamente, cuja estereoquímica é inversa a dos produtos obtidos por azidoselenação. A explicação para esta inversão do centro anomérico se dá através de um intermediário do tipo oxazolina **42** (Esquema 10). Estes compostos são eficientemente trapeados com alcenos substituídos



quando submetidos à homólise radicalar da ligação C-Se com  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$  e AIBN, levando à  $\alpha$ -C-glicosídeos **41** derivados de sacarídeos e também de dissacarídeos. Em 2010, Gallagher aplica a metodologia previamente descrita com trapeamento por alcenos para  $\alpha$ -glicosais protegidos obtidos por olefinação de Petasis, levando à interessantes intermediários C-glicosídeos 1,1-dissubstituídos.<sup>45</sup>

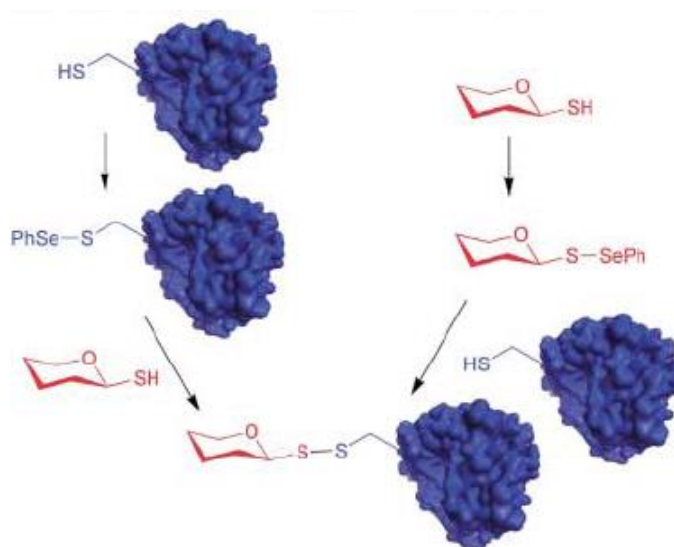


**Esquema 10. Obtenção de  $\alpha$ -selenoglicosídeos via intermediário oxazolidina e sua posterior aplicação em glicosilação radicalar com olefinas.**

A reação de glicosilação seletiva para a formação de  $\beta$ -glicosídeos foi realizada de forma eletroquímica, através da medida do potencial de oxidação por voltametria cíclica de diferentes doadores e aceptores glicosídicos de oxigênio, enxofre e selênio **43** (Figura 9).<sup>46</sup> A reatividade destes compostos decresce no sentido do calcogênio mais eletronegativo, conforme esperado e, no caso dos selenoglicosídeos, há pouca dependência do potencial de oxidação do substituinte anomérico com o padrão de substituição dos grupos protetores. O uso de O-glicosídeos como aceptores frente à reação com Se-glicosídeos levou aos produtos  $\beta$ -dissacarídeos com altos rendimentos. No caso da utilização de S-glicosídeos como aceptores, os rendimentos observados foram mais baixos, provavelmente devido à reações competitivas dada a formação *in situ* de disseleneto de difenila. Neste artigo é também descrita pela primeira vez a obtenção eletroquímica de um trissacarídeo.

A glicosilação de proteínas é um fator chave no enovelamento de proteínas e estabilidade, além de possuir papel essencial em processos biológicos como sinalização, regulação, desenvolvimento e imunidade.<sup>47</sup> As glicoproteínas são encontradas como misturas (glicofomas) que possuem a

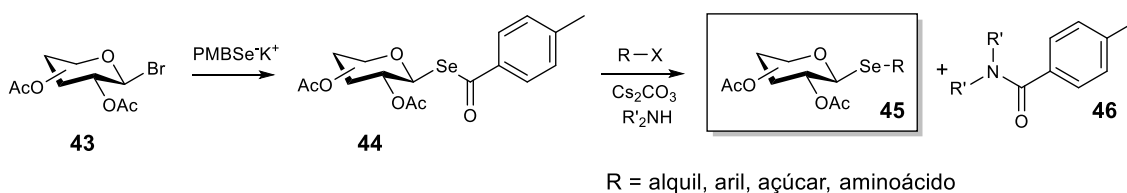
mesma cadeia peptídica mas diferem na natureza e na posição da glicosilação.<sup>48</sup> Inspirados na ocorrência de proteínas contendo o grupo selenilsulfeto na natureza, Davis e colaboradores reportaram em 2004 a glicoconjugação de proteínas mediada por selenilsulfeto de mono e oligossacarídeos em diferentes sítios, utilizando duas estratégias paralelas (eletrofílica e nucleofílica) (Figura 9).<sup>49</sup> O modelo de glicoconjugação em sítio único escolhido foi explorado com uma proteína contendo cisteína (*Bacillus lentus mutant* S156C) e foi possível a glicoconjugação com um tri e um heptassacarídeo. A compatibilidade deste procedimento com tiocarboidratos desprotegidos faz com que não sejam necessárias desproteções posteriores. Dentre diversos outros experimentos, foi também construído um mutante contendo dois resíduos de cisteína (*Archeon Sulfolobus solfataricus*) para demonstrar a glicoconjugação em sítios múltiplos. Em suma, o método desenvolvido, combinado com mutagênese, permite a glicoconjugação Se-S rápida e seletiva de diferentes proteínas com carboidratos desprotegidos.



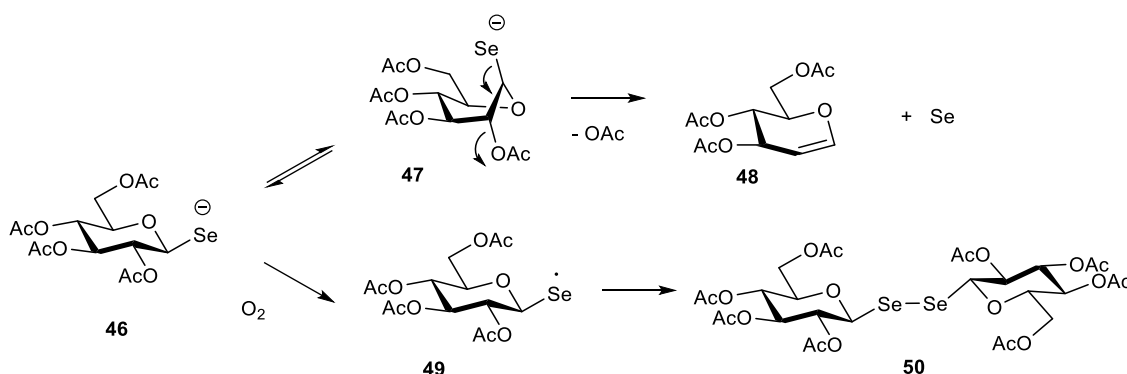
**Figura 9. Metodologias de glicoconjugação de proteínas contendo resíduos de cisteína envolvendo a ligação S-Se.**

Ishihara, entretanto, utiliza uma metodologia diferenciada para a síntese de  $\beta$ -selenoglicosídeos, utilizando um derivado *p*-metilbenzoi selenoglicosídeo **44** (Esquema 11).<sup>50</sup> Este composto é obtido por reação do  $\beta$ -brometo glicosídico **43** e *p*-metilselenobenzoato de potássio. Este por sua vez é ativado em presença de amina secundária e carbonato de cézio, levando ao  $\beta$ -

selenolato anomérico, capaz de reagir *in situ* com diversas espécies eletrofílicas levando à produtos do tipo selenoglicosídeos **45** retendo a configuração do grupo anomérico. Desta forma, são obtidos compostos do tipo selenoéter glicosídicos com grupamentos alquila, arila, aminoácidos e também dissacarídeos. O autor também propõe um mecanismo (Esquema 12) para reações laterais baseadas na eliminação de acetato em posição *anti* ao átomo de selênio, levando ao derivado glucal **48** ou ainda a um disseleneto glicosídico não simétrico **50**. Mais tarde, o mesmo autor expandiu o escopo do método para a síntese de diversos  $\alpha$ -selenoglicosídeos utilizando a produção *in situ* de  $\alpha$ -selenolato **46** além de revisitar o mecanismo da degradação do mesmo.<sup>51</sup>



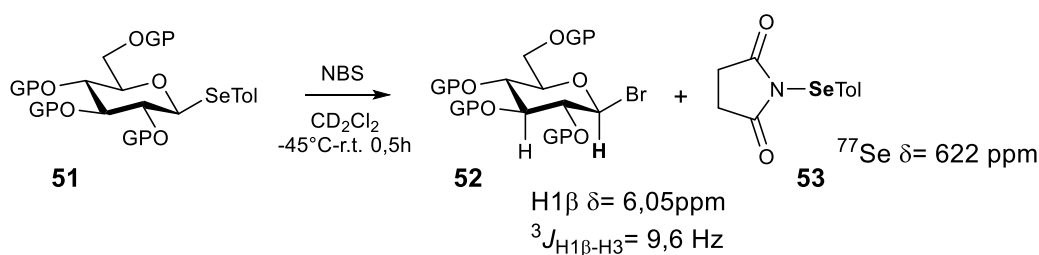
**Esquema 11. Síntese de selenoésteres glicosídicos e posterior reação com eletrófilos.**



**Esquema 12. Mecanismo proposto para a obtenção de glicais e disselenetos glicosídicos a partir de selenolato.**

Uma nova estratégia iterativa para a síntese de bibliotecas de oligossacarídeos através de  $\beta$ -bromoglicosídeos **52** gerados a partir de  $\beta$ -Se-tolilglicosídeos **51** utilizando NBS ou Br<sub>2</sub> como ativadores, com tempos reacionais muito curtos foi proposta por Yamago (Esquema 13).<sup>52</sup> Foi comprovada a formação de tolilselenilsuccinimida **53** através de RMN de Se<sup>77</sup> ( $\delta = 622$  ppm) e a estereoquímica do brometo formado caracterizada pelo acoplamento  $\beta$  no sinal do hidrogênio anomérico ( $\delta = 6,05$  ppm,  $^3J = 9,6$  Hz) no

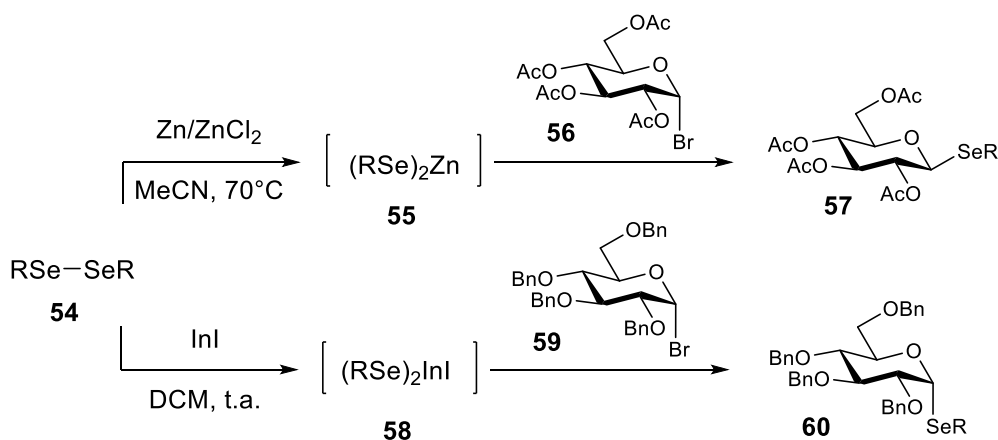
RMN <sup>1</sup>H e seu respectivo sinal no RMN <sup>13</sup>C ( $\delta = 79,7$  ppm). Além de rendimentos quase quantitativos, experimentos em CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mostraram uma seletividade muito alta (95-98%), sendo a isomerização ao anômero  $\alpha$  muito lenta, inferior a 10% mesmo após 24h à temperatura ambiente. Altos rendimentos e seletividades para o brometo  $\beta$  foram obtidos, da ordem de 95%. O efeito dos grupos protetores em C2 mostrou seletividade  $\beta$  para acetil e  $\alpha$  para benzil. Um derivado  $\beta$ -teluroglicosídeo também forneceu o produto de forma seletiva, embora estes compostos sejam sensíveis à oxigênio. Desta forma, foram realizadas diferentes reações de glicosilação de selenoglicosídeos como aceptores visando uma estratégia combinatória para a obtenção de bibliotecas de compostos oligossacarídeos possuindo de 2 a 7 unidades. Além disso, o heptassacarídeo elicitador-ativo **33** foi também preparado pela metodologia.



**Esquema 13. Síntese de brometos a partir de selenetos glicosídicos protegidos e acompanhamento por RMN.**

Em 2006, Misra explorou a formação de espécies do tipo Zn(RSe)<sub>2</sub> **55** e InI(RSe)<sub>2</sub> **58** geradas *in situ* pela clivagem redutiva de disselenetos **54** em presença de sais de Zn ou In, sob condições brandas e sem odor (Esquema 14).<sup>53</sup> A adição de  $\alpha$ -brometos glicosídicos **56** levou à formação dos respectivos  $\alpha$ -selenoglicosídeos **57** com rendimentos altos em tempos reacionais muito curtos. Mais tarde, em 2011 o autor explorou a utilização de líquido iônico [BMIM].BF<sub>4</sub> para a glicosilação *one-pot* partindo da penta-O-acetil- $\beta$ -D-glicopiranosose, disseleneto ou dissulfeto de fenila em presença de Et<sub>3</sub>SiH e BF<sub>3</sub>OEt à temperatura ambiente.<sup>54</sup> Cabe salientar que a clivagem redutiva do dicalcogeneto é realizada de forma *one-pot* e sem odor desagradável à temperatura ambiente com Et<sub>3</sub>SiH em líquido iônico butilmetilimidazólio tetrafluoroborato, seguida da reação direta com glicosídeos completamente

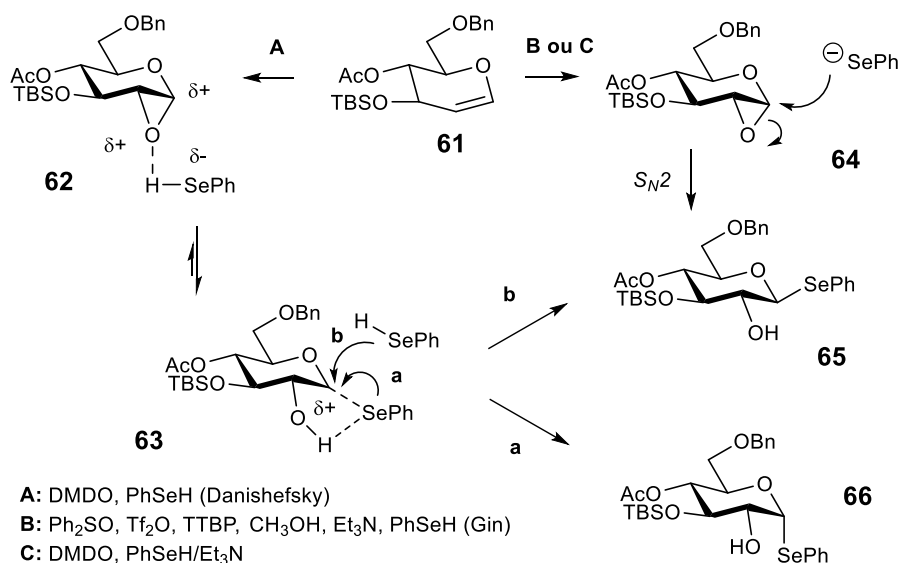
protegidos por grupos acetato, levando aos  $\beta$ -tio e selenoglicosídeos em excelentes rendimentos e tempos reacionais em torno de 1h.



**Esquema 14. Obtenção selenetos glicosídicos  $\alpha$  e  $\beta$  envolvendo espécies de zinco e índio.**

Danishefsky reportou a obtenção de  $\alpha$ -fenilselenoglicosídeos a partir do 3,4,6-tris-O-benzil-D-glucal (**61**) via intermediário do tipo epóxido **62** (Esquema 15).<sup>55</sup> Uma única exceção relatada até então utilizando esse método foi publicada por Shuto, levando ao produto  $\beta$ , porém restrita à conformação impedida do substrato.<sup>56</sup> Estes resultados, porém não foram racionalizados pelos autores. Di Bussolo e colaboradores realizaram a síntese e extensiva racionalização dos resultados na obtenção de  $\beta$ -fenilselenoglicosídeos de forma estereosseletiva por glicosilação oxidativa direta de benzoselenolato com glicais.<sup>57</sup> A utilização do glucal (**61**) levou à obtenção estereosseletiva do produto  $\alpha$ -selenofenil **66**, resultante da funcionalização 1,2-*cis* do sistema  $\pi$  do material de partida utilizando as condições de Danishefsky (oxone, acetona,  $NaHCO_3$ ,  $DCM$ ). O produto 1,2 *trans* **65**, entretanto pode ser obtido ao ser utilizada a glicosilação oxidativa direta de  $Gin$  ( $Ph_2SO$ ,  $Tf_2O$ ,  $TTBP$ ,  $MeOH$ ,  $Et_3N$ ).<sup>58</sup> Os autores identificaram e propuseram um mecanismo baseado na glicosilação oxidativa direta de  $Gin$  do galactal que leva à formação de um subproduto acíclico do tipo formato. A fim de estabelecer uma comparação entre os dois mecanismos de estereosseletividade  $\alpha$  e  $\beta$ , os autores postularam que: (i) em ambos os mecanismos, o doador glicosídico é um epóxido e o acceptor glicosídico é o fenilselenol, (ii) O meio reacional quando o epóxido é

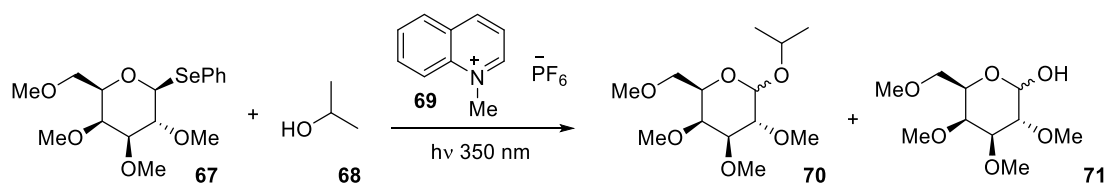
gerado a partir de DMDO é neutro e alcalino no procedimento de Gin devido à presença de excesso de trietilamina e (iii) quando o selenol é misturado à trietilamina ocorre a formação um sal do tipo trietilamônio selenolato através de uma transferência protônica em equilíbrio. Esta mudança da natureza da espécie nucleofílica permitiu aos autores a racionalização do mecanismo para ambas as reações. No caso do selenol completamente dissociado (Danishefsky), a espécie é suficientemente ácida para protonar o oxirano e favorecer a abertura através de um mecanismo envolvendo par íon-dipolo. O ataque nucleofílico em C1, desta forma, ocorre pelo nucleófilo interno coordenado com completa retenção da configuração (anômero  $\alpha$ ). Por outro lado, o selenolato formado na condição de Gin é um nucleófilo forte, que promove a abertura do anel por reação tipo  $S_N2$  com completa inversão do centro levando ao produto  $\beta$  exclusivamente. A utilização de  $ZnCl_2$  leva à mistura de produtos  $\alpha$  e  $\beta$  devido à competição entre os dois mecanismos.



**Esquema 15. Comparação entre os protocolos de Danishefsky e Gin na obtenção de selenocarboidratos.**

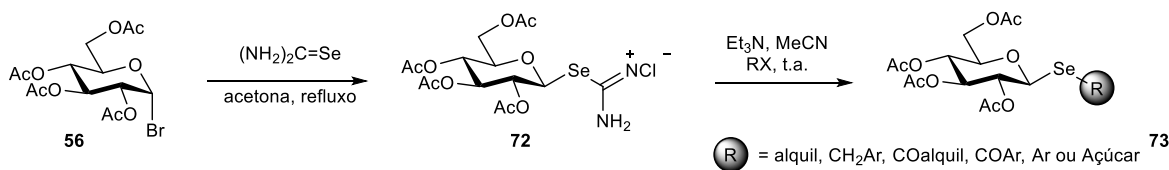
Em 2011, Cumpstey e Crich utilizam a técnica de oxidação de um elétron em solução promovida por luz como uma alternativa mais simples e eficiente frente à glicosilação eletroquímica.<sup>59</sup> Apenas 3 publicações até então haviam explorado este tipo de reação utilizando irradiação proveniente de lâmpadas de mercúrio pressurizadas e a presença de fotossensibilizadores,

entretanto glicosídeos protegidos por benzil éter ou acetato eram incompatíveis com a metodologia empregada.<sup>60</sup> Os autores neste artigo foram capazes de utilizar fenilselenoglicosídeos protegidos com éter benzil ou metil **67** como doadores em glicosilação fotoquímica de álcoois aceptores **68** com a utilização de quantidades catalíticas de um fotosensitizer do tipo *N*-metilquinolínio hexafluorofosfato **69** sob irradiação de luz ultravioleta de 350 nm em presença de oxigênio (Esquema 16). Hemiacetais são obtidos como subprodutos nestas reações.



**Esquema 16. Reação de glicosilação fotoquímica de selenoglicosídeos.**

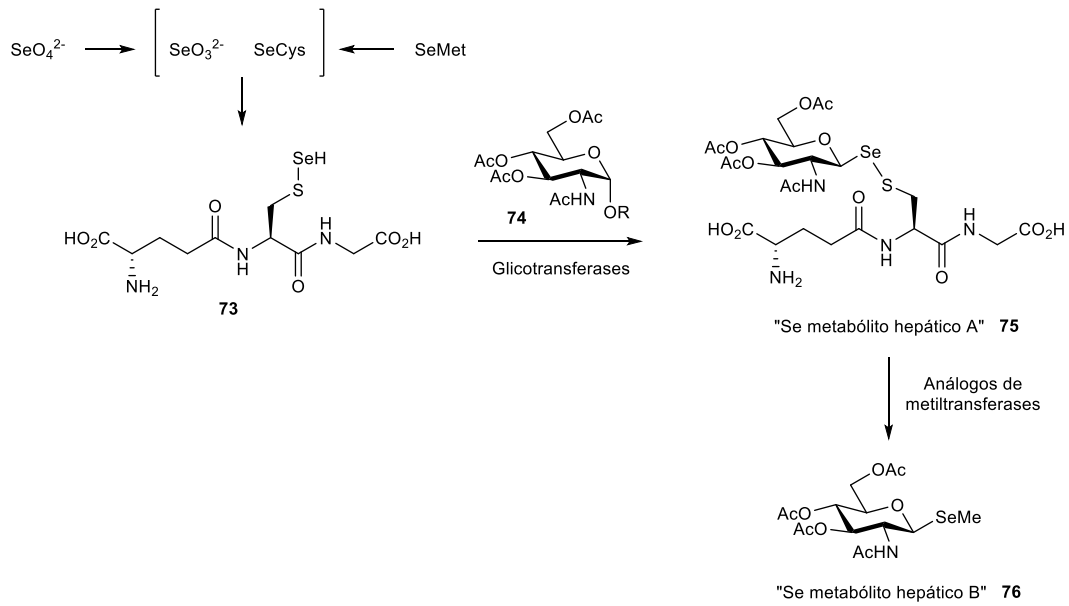
Mais recentemente, foi reportada a utilização de sais de  $\beta$ -isoselenurônio derivados de glicosídeos **72**, facilmente preparados a partir de  $\alpha$ -brometos ou cloretos glicosídicos protegidos (Esquema 17).<sup>61</sup> Os autores justificam a sua utilização uma vez que as condições clássicas de Koenigs-Knorr não são compatíveis com certos grupos protetores. Reações dos selenoglicosídeos derivados de isoselenourônio **72** com haletos de alquila procederam sob condições brandas e tempos curtos na obtenção de selenoglicosídeos **73** em altos rendimentos. No caso de haletos de arila, rendimentos consideráveis foram apenas obtidos com a presença de grupos nitro desativadores do anel aromático. Cloreto de benzoila e anidrido acético forneceram selenoésteres anoméricos que foram utilizados como alternativa na síntese de selenoglicosídeos. Foi possível também a síntese de dois seleno-dissacarídeos.



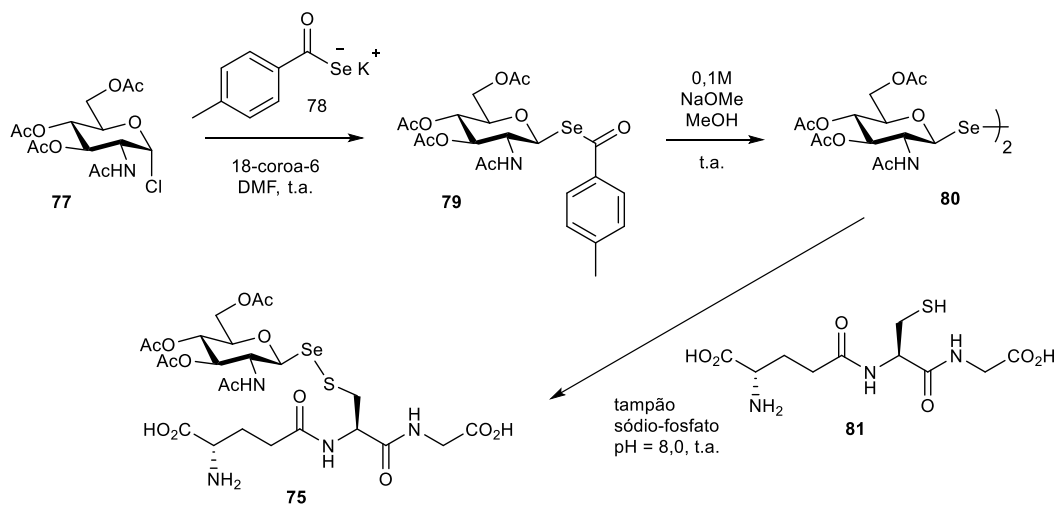
**Esquema 17. Aplicação de intermediários isoselenurônio na síntese de selenoglicosídeos.**

Selenoglicosídeos derivados de **76** são conhecidos metabólitos excretados pela urina em humanos. Através de estudos de fragmentação por espectrometria de massas, é proposto que a sua biossíntese, embora não completamente comprovada, passa pelo metabólito hepático A **75**, que não foi completamente caracterizado ou isolado (Esquema 18).<sup>62</sup> Davis e colaboradores estudaram a síntese deste metabólito hepático explorando a reatividade de disselenetos glicosídicos na troca tiol-disseleneto para a formação do composto contendo o grupo selenilsulfeto S-Se **75** (Esquema 19).<sup>63</sup> Primeiramente, foi sintetizado o  $\alpha$ -cloreto glicosídico **77**, seguido da reação com *p*-metilbenzoil selenolato de potássio **78**, levando ao  $\beta$ -selenoéster glicosídico **79**. A reação com metóxido de sódio em metanol à temperatura ambiente forneceu o disseleneto glicosídico **80**. O disseleneto reagiu com o grupo tiol do derivado da cisteína de **81** em solução tampão de fosfato com pH 8, biologicamente compatível, à temperatura ambiente levando ao metabólito **75** em questão com completa conversão, que foi devidamente caracterizado. Foram testadas condições para a reação dos disselenetos com a L-glutationa (GSH), utilizando diversas técnicas analíticas para o monitoramento da reação, tais como TOF-ES-MS, RP-HPLC, COSY, HSQC e ESI-MS-MS e os resultados devidamente detalhados. Além disso, os autores avaliaram que a ligação S-Se nestes compostos é muito estável em meio biológico, mesmo quando submetidas à altas temperaturas. Foi ainda expandido o escopo para a síntese de diversas selenosulfonil glicoproteínas utilizando diferentes proteínas mutantes e diferentes disselenetos (Esquema 20), incluindo carboidratos contendo flúor na estrutura, com potencial aplicação em detecção por tomografia de emissão de pósitron. Cabe ainda salientar a importância do método para a obtenção de glicoproteínas contendo selênio, que pode ser utilizado como sonda na identificação de estruturas e mecanismos biológicos por RMN de <sup>77</sup>Se e espectroscopia de raios X. Em suma, este artigo consiste na primeira incorporação sítio-específica de selenoglicosídeos à proteínas, permitindo a avaliação dos caminhos metabólicos de selenocarboidratos .

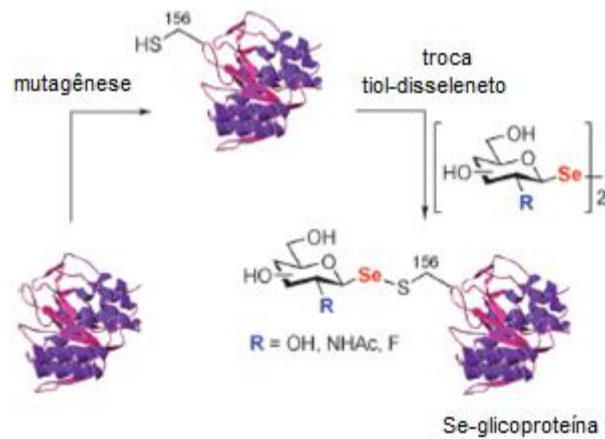




**Esquema 18. Caminho biosintético celular de espécies de selênio para a obtenção de metabólitos do tipo selenoglicosídeos.**



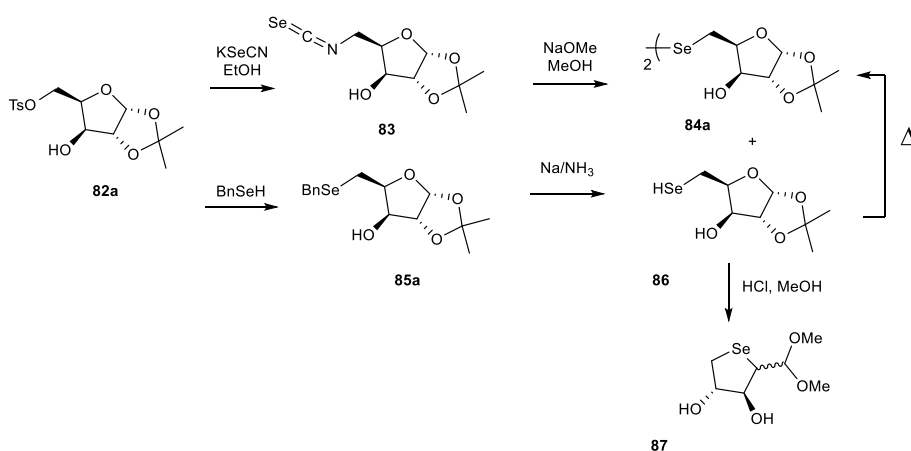
**Esquema 19. Síntese de precursores metabólicos de selenoglicosídeos.**



**Esquema 20. Incorporação de selenoglicosídeos em sítios específicos de proteínas.**

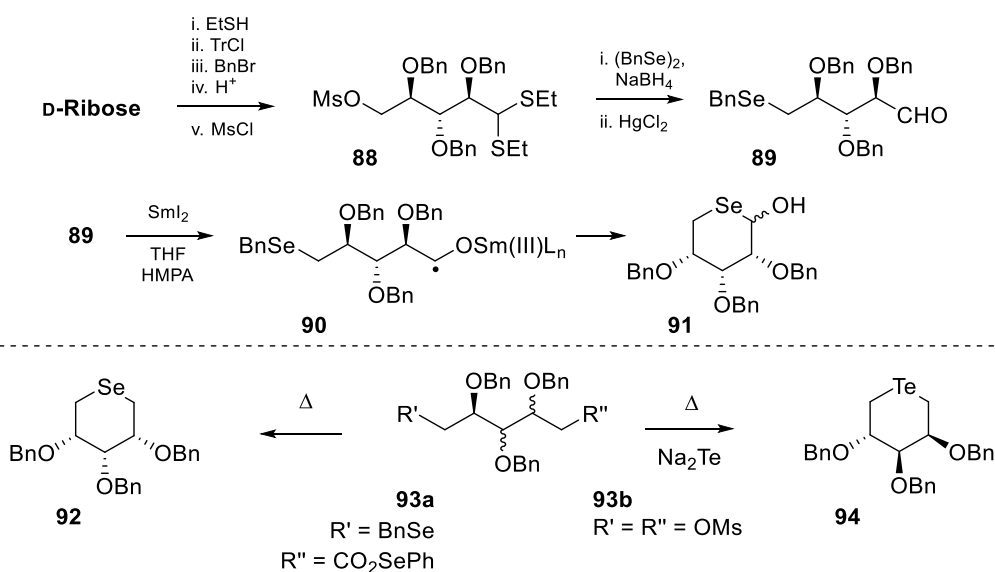
### 2.1.2. Selenetos endocíclicos

A primeira síntese de um derivado de açúcar contendo o átomo de selênio endocíclico, mais precisamente o composto 5-deoxi-5-seleno-D-xilose (**87**), foi realizada por van Es e Whistler em 1967 (Esquema 21).<sup>64</sup> A 1,2-isopropilideno-5-O-paratoluenosulfonil- $\alpha$ -D-xilofuranose (**82**) previamente sintetizada foi tratada com selenocianato de potássio em meio alcólico levando ao correspondente isocianato **83** em baixo rendimento. Após, este reagiu com metóxido de sódio em metanol levando ao selenol **86** e ao correspondente disseleneto **84a**, resultante da recombinação do selenol não isolado. Foi também possível a obtenção do selenol **86** desejado de forma mais eficiente através do tratamento do tosilato **82a** com selenolato de benzila seguido da redução do 5-deoxi-1,2-O-isopropilideno-5-selenobenzil- $\alpha$ -D-xilofiranose (**85**) com sódio em solução amoniacal (a presença do selenol foi verificada através de testes em via úmida). Na evaporação da amônia, entretanto, o selenol era reoxidado à disseleneto, mesmo em atmosfera inerte. Em uma tentativa de isolar apenas o selenol **86** sem a presença do disseleneto **84a**, após a redução o bruto foi tratado com metanol acidificado. Um dos produtos obtidos neste caso foi caracterizado através de análise elementar, espectrometria de massas, espectroscopia na região do infravermelho e ressonância magnética de hidrogênio e carbono, permitindo aos autores concluir que se tratava de uma mistura anomérica de um dimetilacetal derivado da xilose com selênio em posição endocíclica **87**.



Esquema 21. Obtenção de isopropilideno xilofuranosídeos contendo selênio.

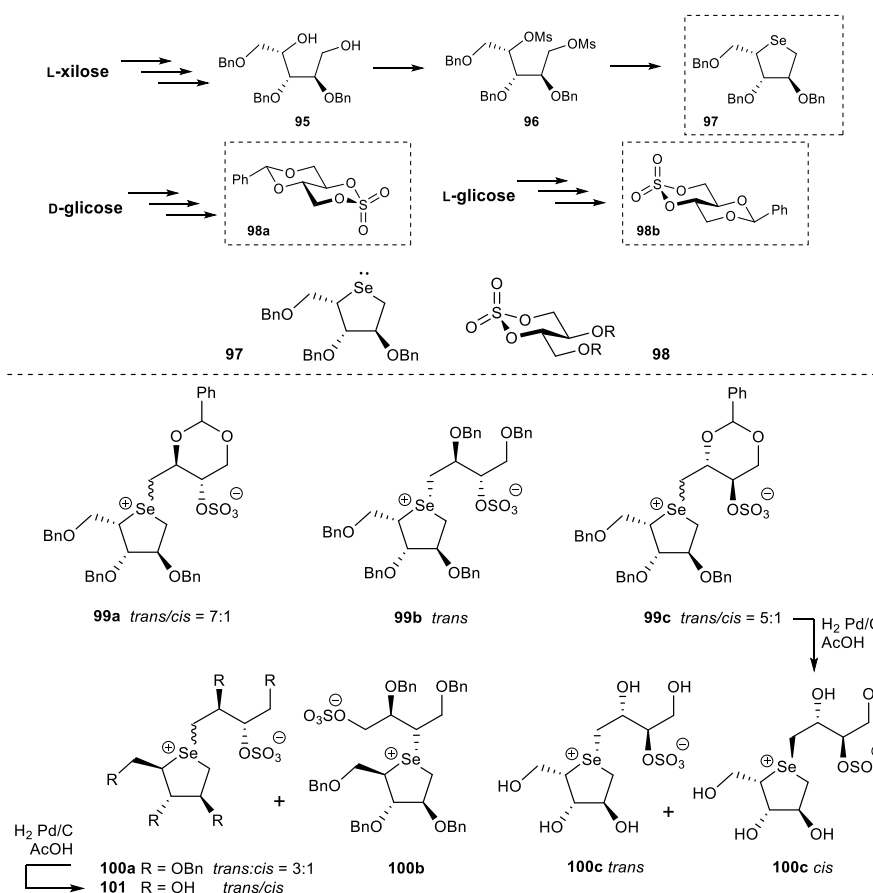
No final da década de 90, Schiesser estendeu a metodologia que vinha utilizando para a obtenção de heterociclos contendo selênio para derivados de carboidratos via substituição radical homolítica intramolecular (Esquema 22).<sup>65</sup> 5-Selenopentopiranoses **91** derivados da D-ribose, D-xilose e D-arabinose foram obtidas com a promoção de iodeto de samário, moléculas inéditas até então. A metodologia de incorporação de selênio na estrutura antes da ciclização se baseou na substituição nucleofílica de grupo mesilato de **88** por disseleneto de dibenzila. Um ano mais tarde, o grupo de pesquisas publicou uma nova abordagem para a ciclização térmica envolvendo o ataque intramolecular de selênio em grupos de saída também contendo calcogênio, do tipo fenilcalcogenoformatos **93a** sintetizado a partir do intermediário **89**, um método complementar ao utilizando iodeto de samário.<sup>66</sup> Em 2012, uma estratégia ainda mais simples foi utilizada para a síntese de derivados da D e L-arabinose contendo o átomo de telúrio endocíclico a partir da ciclização nucleofílica de bis-mesilatos **93b**.<sup>67</sup>



**Esquema 22. Diferentes metodologias para a obtenção de carboidratos contendo calcogênio endocíclico.**

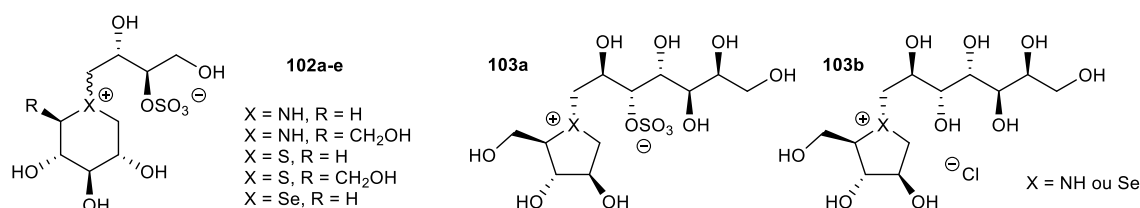
Em 2001, Pinto e colaboradores<sup>68</sup> iniciaram suas pesquisas na síntese de análogos do Salacinol, um produto natural zwitteriônico extraído da *Salacia reticulata*, uma planta tradicionalmente utilizada na Índia e no Sri Lanka no tratamento da diabetes.<sup>69</sup> A estratégia consiste na formação da ligação selênio

carbono entre o 2,3,5-tri-*O*-benzil-1,4-anidro-4-seleno-D-arabinitol (**97**) e sulfato cíclico derivado do D ou L-eritrotol protegido (**98**) (Esquema 23).<sup>70</sup> Os dois fragmentos foram sintetizados separadamente, onde o derivado contendo selênio **97** foi obtido a partir da mesilação de duas hidroxilas em posições 1 e 4 da L-xylose protegida **95**, seguida de reação com Na<sub>2</sub>Se para a ciclização levando ao seleno-arabinitol **97**. Derivados do segundo fragmento, sulfatos cíclicos **98**, foram construídos a partir da L e D-glicose através de diferentes metodologias. Para a formação do sal de selenônio, foi realizada a alquilação do seleno-arabinitol com o sulfato cíclico em presença de base, levando ao produto zwitterionico **99**. Os solventes mais adequados para esta transformação foram o 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol, utilizado em reações de abertura de epóxido, e acetona. No primeiro caso, embora a reação tenha ocorrido de forma muito mais rápida, dois diastereoisômeros *cis* e *trans* **99** foram obtidos. A etapa de desproteção dos compostos foi problemática, levando a uma mistura diastereoisomérica **100** com baixo rendimento.



Esquema 23. Síntese de análogos do zwitteríon Salacitol contendo selênio.

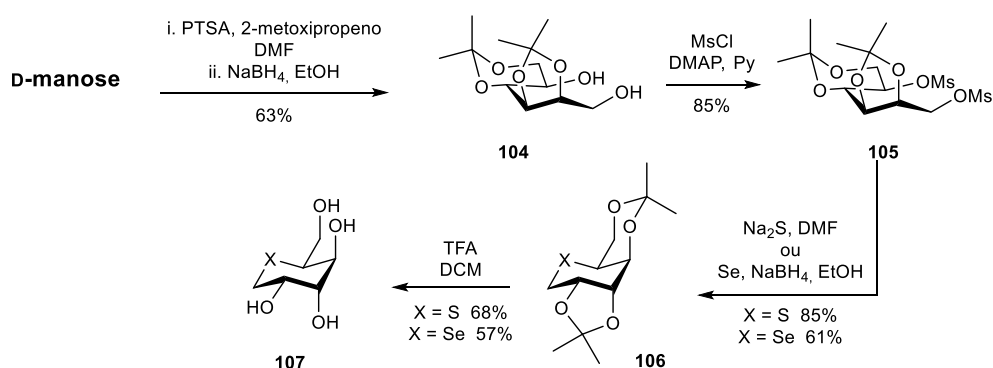
Dois dos produtos desprotegidos foram testados como inibidores enzimáticos da glucoamilase, onde o composto **101** apresentou melhor resultado em concentração de 0,72mM. O análogo de selênio do Salacinol em questão foi batizado de "blintol". Já em 2004 os autores realizaram a síntese de compostos semelhantes, derivados da deoxinojirimicina **102** e do 1,5-dideoxi-1,5-iminoxilitol **103** (Esquema 24).<sup>71</sup> Novamente o agente alquilante foi um sulfato cíclico que sofreu um ataque nucleofílico no carbono primário menos impedido dos respectivos heterociclos de 6 membros contendo nitrogênio, enxofre ou selênio, levando ao produto sal de amônio, sulfônio ou selenônio, respectivamente. Os compostos obtidos, entretanto, não se mostraram ativos na inibição da glucoamilase. Em 2005, a síntese do blintol foi melhorada, com a utilização de grupos protetores do tipo *p*-metoxibenzil éteres no intermediário chave arabinitol e, com a síntese do outro intermediário chave, o sulfato cíclico, partindo da D-glicose ao invés da L-glicose.<sup>72</sup> A desproteção foi realizada eficientemente com ácido trifluoroacético, levando à mistura de estereoisômeros enriquecida no composto de interesse. Em 2007, novas modificações sintéticas para a obtenção dos heteroanálogos do salacinol foram realizadas a fim de serem testadas na inibição da maltase glucoamilase humana (MGA).<sup>73</sup> Cabe salientar que os derivados de selênio se mostraram os compostos mais ativos frente aos de enxofre e de nitrogênio. Em 2010, os autores realizam a síntese e estudos de atividade enzimático-inibitória de análogos de outro derivado de extratos da mesma planta, o kotalanol.<sup>74</sup>



**Esquema 24. Síntese de análogos da deoxinojirimicina do 1,5-dideoxi-1,5-iminoxilitol.**

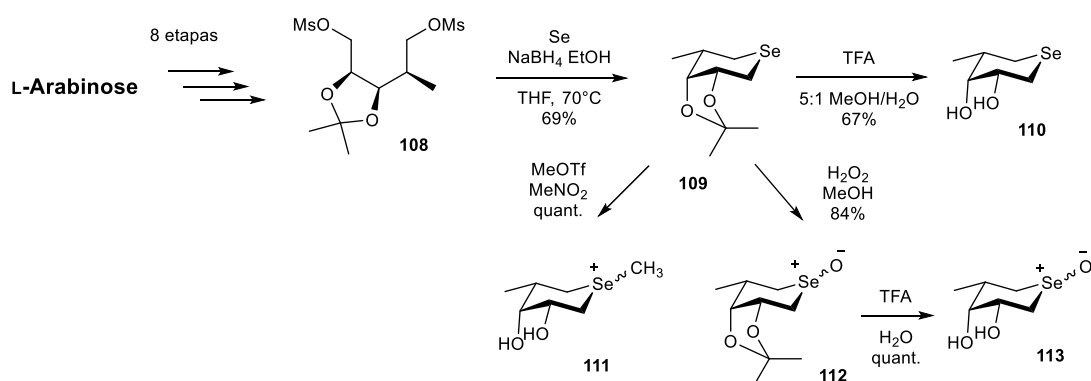
A síntese de carboidratos contendo selênio derivados da deoxinojirimicina foi também explorada por Schiesser e Davies.<sup>75</sup> O autor escolheu utilizar grupos isopropilideno como protetores das hidroxilas do carboidrato, que pode ser facilmente removido com ácido trifluoroacético. A

estratégia utilizada com a D-manose levou à obtenção de produtos contendo selênio e enxofre (Esquema 25). Inicialmente, o isopropilideno reagiu com boroidreto de sódio para a abertura reductiva do anel levando ao diol **104**. Este diol foi *bis*-mesilado diretamente para posterior reação com Na<sub>2</sub>S e Na<sub>2</sub>Se. Paralelamente, uma das hidroxilas do diol foi protegida com TBS e a outra oxidada à aldeído por reação de Swern. A redução da mesma hidroxila foi otimizada com boroidreto de sódio em presença de cloreto de cério e metanol a -78°C levando à epimerização de C-5 como produto exclusivo em alto rendimento. Após a desproteção do grupo silil éter foi obtido um novo diol, que foi *bis*-mesilado e finalmente ciclizado com Na<sub>2</sub>S e Na<sub>2</sub>Se seguido de desproteção do isopropilideno. Os produtos obtidos foram testados como protetores da oxidação do plasma humano mediada por HOCl, oxidante gerado em processos inflamatórios cuja formação em excesso está relacionada à diversas patologias.<sup>76</sup> Para tal, é quantificada a relação de resíduos de metionina das proteínas do plasma oxidados através de HPLC. Todos os compostos testados se mostraram protetores, entretanto os derivados de selênio apresentaram resultados significativamente superiores aos derivados de enxofre. No ano seguinte, derivados da D-manose e D-glicose foram descritos e testados como protetores contra HOCl, HOBr e HOSCN.<sup>77</sup> Dados cinéticos indicaram que as reações dos selenocarboidratos com HOCl e HOBr são extremamente rápidas, enquanto que com HOSCN, o oxidante é seletivo à tióis mas a reação é muito lenta. Os autores salientam que a atividade biológica dos selenocarboidratos, neste caso, independe de sua estereoquímica.

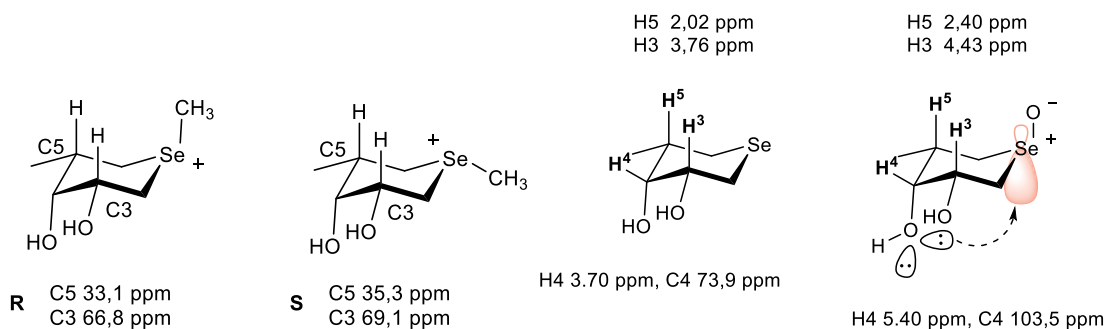


**Esquema 25. Obtenção de análogos da D-manose contendo calcogênio endocíclico.**

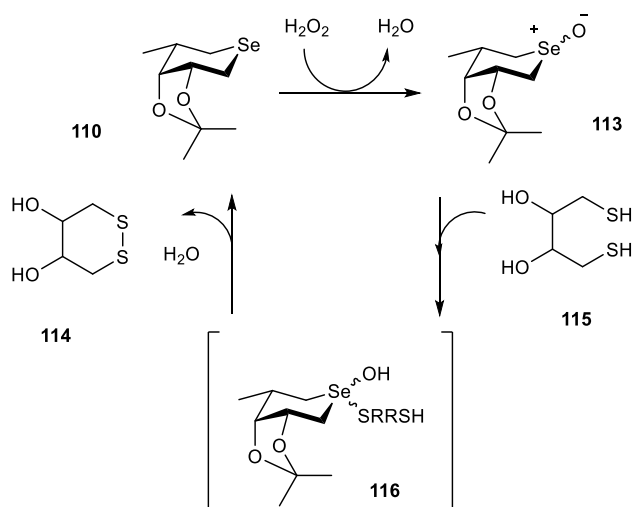
Bolaños sintetizou selênio derivados da L-arabinose, isômeros da isofucofagomina, utilizando a mesma estratégia de síntese do *bis*-mesilato **108** e reação com Na<sub>2</sub>Se (Esquema 26).<sup>78</sup> Posterior metilação do selênio de **109** ou oxidação propiciaram a obtenção de dois diferentes produtos, selenônio **111** e selenóxido **112**, respectivamente. Através de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, o autor descreveu os efeitos das diferentes espécies de selênio na estrutura (Figura 10) a estereoquímica do selenônio baseada em efeitos de desblindagem dos núcleos de carbono em posição gama com a metila em posição equatorial (isômero *S*) e interações orbitales que ocorrem no selenóxido desprotegido favorecendo a formação de um único isômero (*R*), observado pelo desblindamento dos núcleos de hidrogênios H3 e H5. Os produtos com diferentes estados de oxidação obtidos apresentaram uma elevada estabilidade e foram testados como protetores contra espécies reativas de oxigênio e como inibidores de glicosidases (Esquema 27). Os autores relatam a atividade dupla do composto neutro de selênio: o selenano se comporta como agente antioxidante, mimético da glutatona peroxidase protegendo da ação de peróxidos e sua atividade catalítica foi explorada por RMN de hidrogênio. No caso da inibição enzimática, o composto metilselenônio apresentou atividade moderada para  $\alpha$ -glicosidase e  $\alpha$ -D-fucosidase, embora muito superior ao do composto selenano. Já o selenóxido, apresentou ótimos resultados na inibição da  $\alpha$ -L-fucosidase, quando comparados à análogos de enxofre.



**Esquema 26. Análogos da L-arabinose contendo selênio endocíclico com diferentes estados de oxidação.**



**Figura 10. Deslocamentos químicos referentes às frequências de ressonância de carbono 13 e hidrogênio nos análogos da L-arabinose.**



**Esquema 27. Mecanismo de ação antioxidante mimética da GPx apresentada pelo análogo da L-arabinose.**

Por fim, mas não menos importante, outra classe de compostos derivados de carboidratos contendo selênio endocíclico são os selenonucleosídeos, nos quais o carboidrato apresenta-se ligado a um heterocíclico púrico ou pirimidínico (Figura 11). Assim como os tionucleosídeos são considerados nucleosídeos de segunda geração, os selenonucleosídeos são considerados a terceira geração. Estas simples modificações, entretanto resultam em estruturas de diferentes conformações e, portanto, diferentes alvos terapêuticos. A primeira síntese deste tipo de composto se deu em 2008 e a metodologia sintética para a introdução do selênio dentro do anel furanosídico é semelhante as já descritas nesta seção.<sup>79</sup>



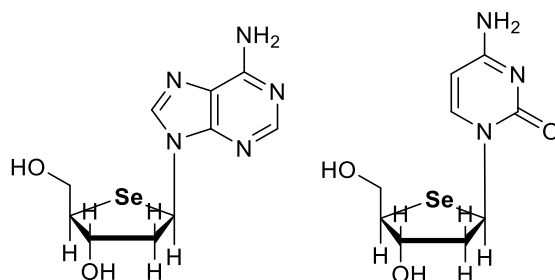
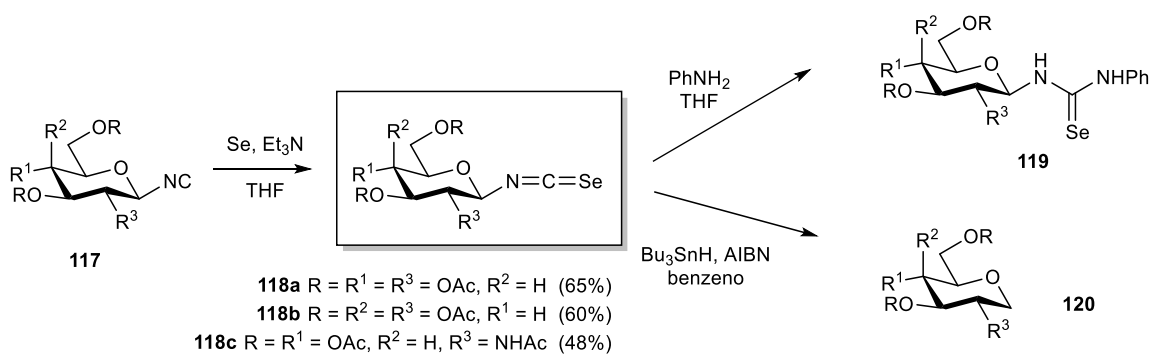


Figura 11. Selenonucleosídeos púricos e pirimidínicos de terceira geração.

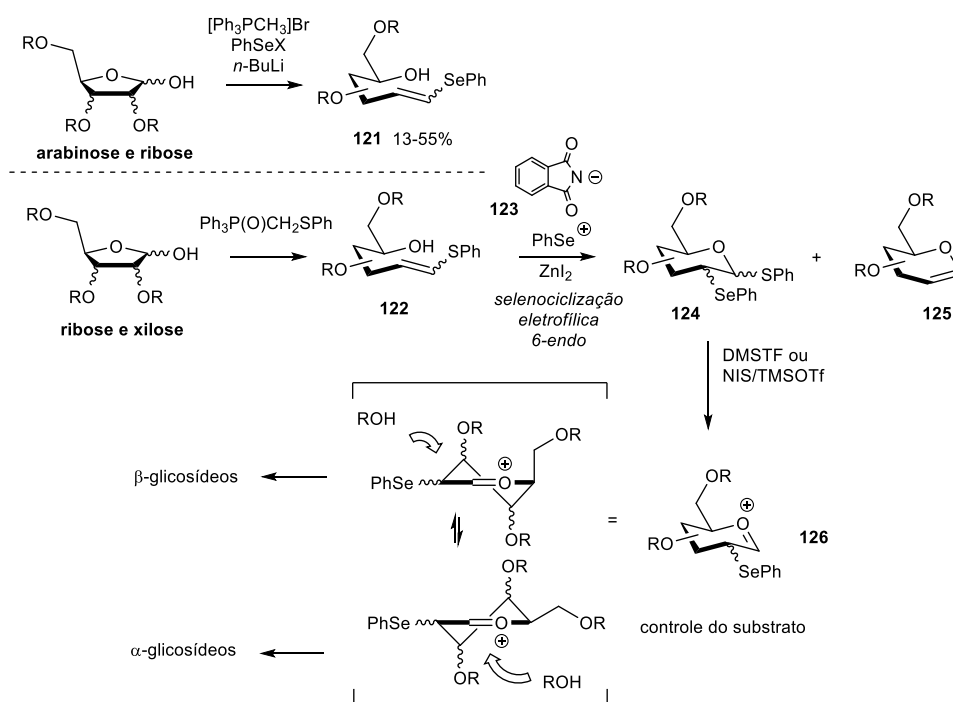
### 2.1.3. Selenetos em posições diversas

Conforme visto na seção anterior, a preparação de compostos do tipo selenoglicosídeos onde o átomo de selênio encontra-se ligado diretamente ao carbono anomérico é muito bem estabelecida na literatura e estes compostos apresentam inúmeras aplicações biológicas. Sua incorporação à carboidratos em posições diferentes, entretanto, é muito mais restrita. Witczak publicou em 1984 o que chamou de uma abordagem à uma nova classe de selenoaçúcares utilizando o ânion selenocianato (Esquema 28).<sup>80</sup> Partindo de isocianetos anoméricos de derivados da glicose e galactose **117**, o autor sintetizou 3 isoselenocianatos **118a-c** pela reação com selênio elementar com tempos reacionais muito mais curtos e rendimentos superiores quando utilizado THF ao invés de clorofórmio como solvente. O autor ainda mostrou que era possível a reação destes compostos com anilina levando a um composto glicoconjugado **119** ou ainda a remoção radicalar do grupo isoselenocianato. Os produtos foram caracterizados por RMN de hidrogênio, carbono 13 e espectroscopia na região do infravermelho.



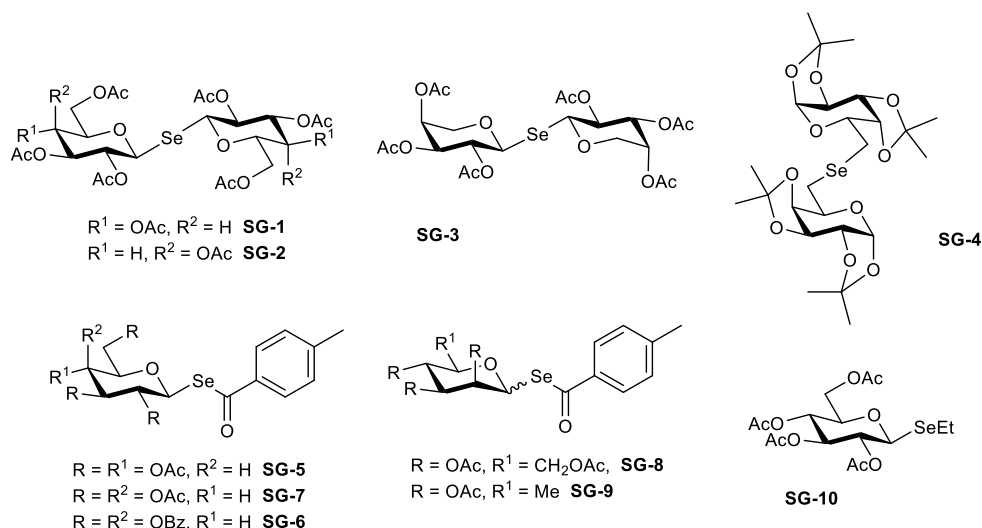
**Esquema 28. Síntese de isoselenocianatos glicosídicos.**

Ainda na década de 80, um primeiro trabalho descreveu a utilização de *N*-fenilselenoftalimida (*N*-PSP) em presença de tributilfosfina para converter um álcool primário de um carboidrato em seleneto, cuja oxidação seguida de eliminação levou à formação de produtos contendo uma ligação dupla exocíclica.<sup>81</sup> Mais recentemente, Castellón e colaboradores exploraram a síntese de selenetos vinílicos derivados de carboidratos<sup>82</sup>, uma vez que estes produtos são promissores candidatos à síntese de enediinos 1,6 e 1,3 e 1,2-dióis enantioméricamente puros, encontrados em estruturas de produtos naturais. As diferentes metodologias empregadas pelo autor através de variações da reação de Wittig, entretanto, levou aos selenetos vinílicos **121** com rendimentos modestos, muito inferiores aos sulfetos (Esquema 29).<sup>83</sup> O sulfetos **122** todavia resultam em produtos de ciclização eletrofílica 6-*endo* regioseletiva com *N*-PSP (**123**).<sup>84</sup> Neste artigo foi desenvolvida uma série de produtos de glicosilação com diferentes relações  $\alpha$  e  $\beta$  utilizando como doadores glicosídicos 2-deoxi-2-fenilselenil-1-tioglicosídeos **124**, que geram intermediários do tipo oxocarbenio **126**, em presença de DMSTF ou NIS/TMSOTf. Estes intermediários controlam de forma seletiva a formação de produtos de glicosilação  $\alpha$  ou  $\beta$ , altamente dependente da natureza da estrutura e de efeitos estereoelétrônicos presentes nos mesmos.



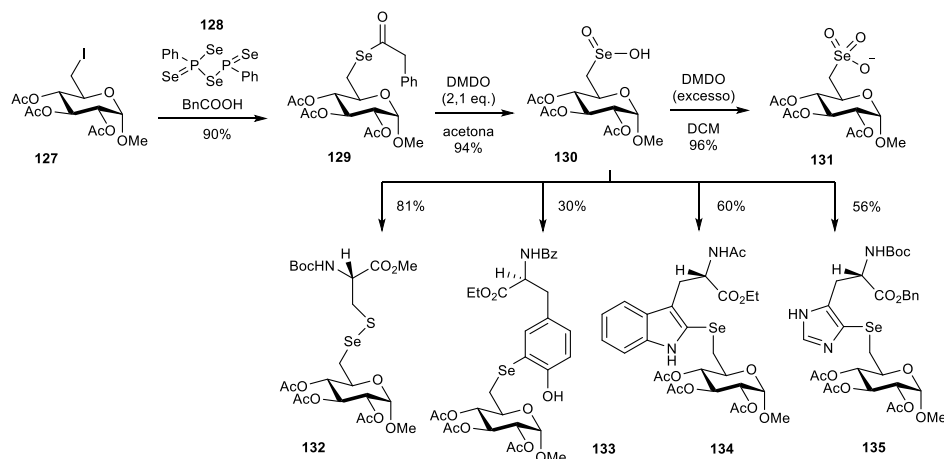
**Esquema 29. Síntese de selenetos e sulfetos vinílicos derivados de carboidratos e posterior ciclização com selênio eletrofílico para aplicação em reações de glicosilação.**

Apenas na década de 2000 a síntese de derivados contendo selênio em posições diferentes da anomérica ganhou força. Um estudo detalhado explorou diferentes selenocarboidratos na despigmentação da melanina.<sup>85</sup> As moléculas testadas continham diferentes espécies de selênio, como selenoéteres, selenoésteres e disselenetos em posições anoméricas ( $\beta$ ) ou no lugar de hidroxila primária fora no anel piranosídico, derivados da glicose, galactose, manose, arabinose e ramnose (Figura 12). A tirosinase é uma enzima chave, cuja inibição pode regular a biossíntese da melanina (melanogênese). Compostos antioxidantes como a L-DOPA, por sua vez são oxidados pela tirosinase<sup>86</sup> e nesse âmbito a presença de compostos do tipo organosselênio pode diminuir esta oxidação. Os cosméticos e fármacos desenvolvidos e aplicados como despigmentantes da pele e de alimentos apresentam efeitos colaterais severos, mesmo carcinogênico, além de serem substâncias muito instáveis, como é o caso da hidroquinona.<sup>87</sup> Dentre os compostos testados, destaca-se o disseleneto derivado da arabinose acetilada SG3 que apresentou regulação satisfatória da melanina não apresentando citotoxicidade.



**Figura 12. Série de compostos (SG 1-10) do tipo selenocarboidratos com diferentes estruturas testados frente à despigmentação da melanina.**

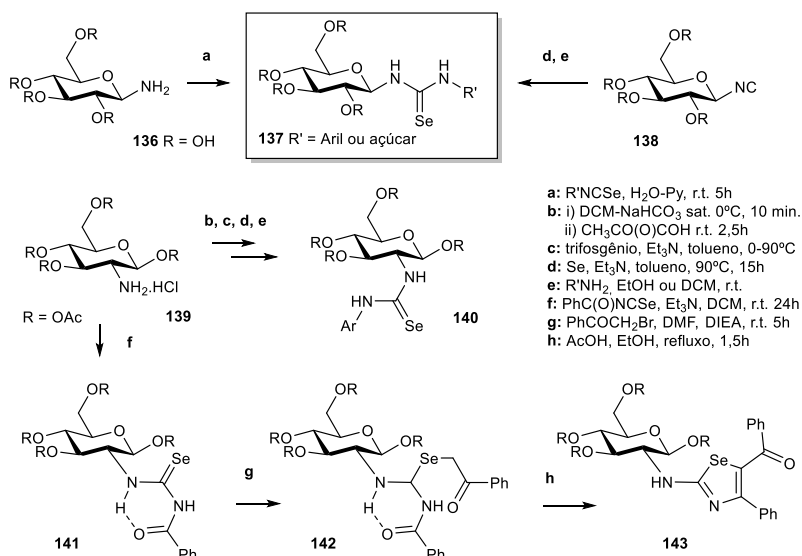
Knapp e Abdo reportaram a síntese de compostos derivados da D-glicose substituídos no carbono primário C-6 com selênio com altos estados de oxidação (Esquema 30).<sup>88</sup> Inicialmente selenoésteres derivados da glicopiranosose **129** foram sintetizados a partir da substituição de correspondente iodeto primário **127** com ânion selenocarboxilato gerado *in situ* através de ácido carboxílico e o reagente de Woolins **128**. O selenoéster **129** foi oxidado de forma limpa à ácido selenínico **130** em presença de quantidades estequiométricas de DMDO e o novo produto foi também passível de oxidação com DMDO em excesso levando ao seleninato trietilamônio **131**. Estes compostos foram caracterizados por espectrometria de massas, RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{77}\text{Se}$  bem como cristalografia de raios-X. Os autores justificam a síntese destes compostos como espécies isostéricas de O-fosfatos, O-sulfatos, e carboxilatos, grupos resistentes à ação da maioria das enzimas envolvidas em processos de biossíntese.<sup>89</sup> Além de derivados selenoésteres glico e manopiranosídicos e seus correspondentes análogos oxidados, foram também avaliadas sua estabilidade e reatividade frente à outros tipos de reação, inclusive à substituições nucleofílicas, levando a uma ampla gama de produtos contendo o átomo de selênio, como derivados de aminoácidos e uridina.



**Esquema 30. Emprego do reagente de Woolins na síntese de selenocarboidratos e posterior aplicação do ácido selenínico na obtenção de glicoconjugados.**

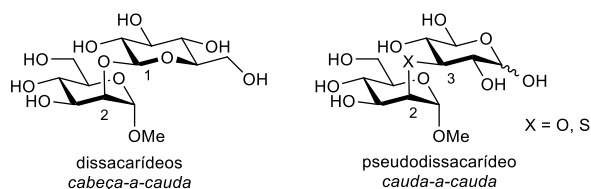
Bolanões e colaboradores publicaram um estudo bastante completo explorando a química de isoselenocianatos derivados de carboidratos para o acoplamento com diversos nucleófilos (Esquema 31).<sup>90</sup> Isoselenocianatos aromáticos são obtidos a partir da reação de formamidas previamente preparadas, de forma *one-pot*, primeiramente com a formação de isocianatos em presença de trifosgênio e trietilamina seguido de refluxo com selênio em pó. As  $\beta$ -gluco e a manopiranosilamina desprotegidas reagiram com  $\text{CSeCl}_2$  e anilina para a formação de tiouréias ou com fenilisoselenocianato para a formação de selenouréias **137**. Estes compostos, por sua vez, se mostraram eficientes precursores de heterociclos fundidos. Após, a metodologia foi estendida para a obtenção de isoselenocianatos derivados de açúcares e sua posterior conversão à selenouréias, tendo como material de partida as correspondentes formamidas. As selenouréias, por sua vez, foram reagidas com uma série de aminas aromáticas bem como aminas derivadas de carboidratos, levando à formação de interessantes produtos glicoconjugados **140** e dissacarídeos. Foi realizada pelos autores a caracterização dos novos produtos por RMN de forma detalhada, permitindo inferir sobre a conformação dos compostos ( $^4\text{C}_1$ ) resultante das fortes ligações de hidrogênio do grupo selenouréia. Um derivado 1,3-selenazol glicoconjugado **143** foi também sintetizado tendo como intermediário chave o *N*-benzoyl isoselenocianato **141**, sendo este acoplado à um aminocarboidrato (cloridrato) **139**. A substituição nucleofílica pelo átomo de selênio da selenouréia formada, sobre brometo de

benzoíla, levou ao selenoéter **142** que, sob condições ácidas, foi intramolecularmente ciclizado. Este produto heterocíclico **143** possui potencial aplicação como antitumoral ou antiviral. O autor salienta a necessidade das reações serem conduzidas no escuro, uma vez que os compostos são fotossensíveis.



**Esquema 31. Síntese de selenouréias derivadas de carboidratos e modificações posteriores para a obtenção de heterociclos.**

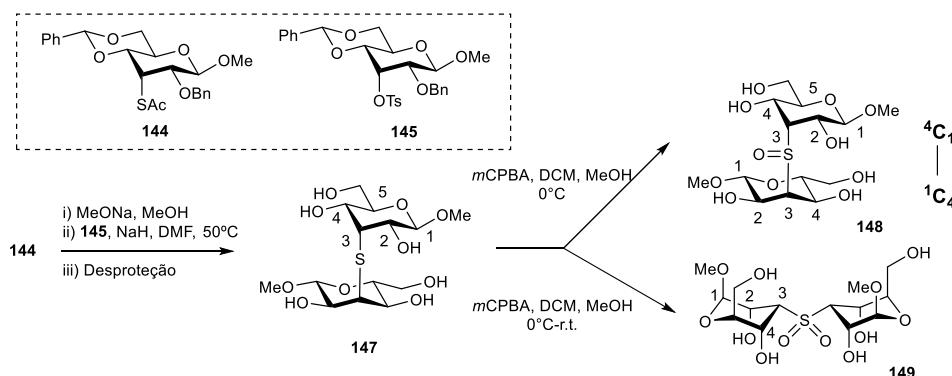
Em 2010, Cumpstey publicou a síntese do que chamou pseudodissacarídeos.<sup>91</sup> Consistem em unidades monossacarídicas nas quais a ligação entre eles se dá de forma cauda-a-cauda, ou seja, não envolvem o centro anomérico de nenhuma das unidades (Figura 13). Estes compostos podem agir como miméticos de dissacarídeos e a interação dos mesmos com proteínas não foi investigada. Uma substância mimética deve se ligar à lectinas, proteínas que reconhecem e ligam-se a carboidratos, com maior afinidade e especificidade do que um monossacarídeo.<sup>92</sup>



**Figura 13. Estrutura de pseudodissacarídeos.**

Foram sintetizados pseudodissacarídeos do tipo tioéster através de substituição nucleofílica bimolecular de sulfonatos derivados de carboidratos

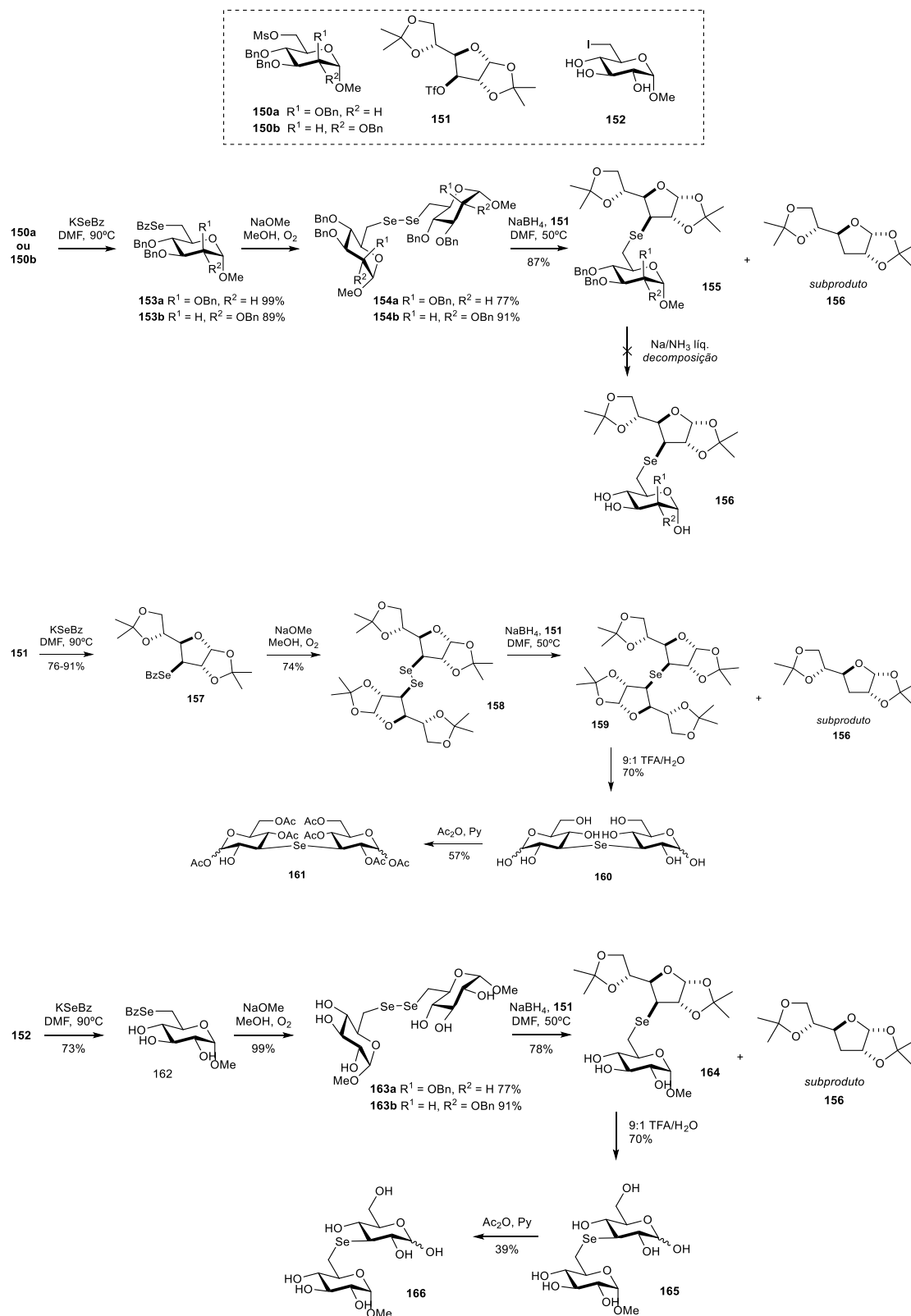
**145** por tiois também derivados de carboidratos **144** (Esquema 32). Foram utilizados os açúcares glicose, manose, allose e galactose protegidos por grupos benzil e acetil, sendo que os triflatos derivados da galactose levaram aos menores rendimentos. Oxidação do enxofre induziu à mudanças drásticas na conformação da allopíranose, distanciando-se da conformação cadeira  ${}^4C_1$ , conforme análise das constantes de acoplamento  $J_{1,2}$  que diminui na série tioéter-sulfóxido-sulfona (8,1 Hz para **147**, 4,9 Hz e 5,6 Hz para **148** e 2,7 Hz para **149**). Observa-se o aparecimento de um acoplamento  ${}^4J_{2,4}$  de 1,4 Hz apenas na sulfona **149**. Ao todo, foram sintetizadas dezenas de compostos e testados em lectina de banana e Concanavalina A. Foi comprovada atividade mimética de dissacarídeos, entretanto os resultados foram, de forma geral, similares ou inferiores aos monossacarídeos. Neste artigo, foi também testado um pseudodissacarídeo com ligação de selênio, porém a síntese deste tipo de composto foi somente revelada em uma segunda publicação.<sup>93</sup> A motivação da síntese desta nova classe de compostos baseia-se nos diferentes comprimentos de ligação e ângulos em selenoéteres, o que pode acarretar em mudanças drásticas na orientação espacial entre as duas unidades de monossacarídeos em relação aos tioéters e éteres, além de diferentes habilidades de constituírem ligações de hidrogênio. Estas diferenças nas estruturas podem fornecer valiosas vantagens no estudo de interações carboidrato-proteína, além do fato de que átomos mais pesados podem favorecer estudos de cristalografia de raios X. De fato as distâncias de ligação C-Y e o ângulo C-Y-C variam para o dimetil calcogenoéter, por exemplo (1,42Å/112° para Y = O, 1,83Å/114° para Y = S e 1,94Å/96° para Y = Se).



**Esquema 32. Síntese de S-pseudodissacarídeos e posterior oxidação para o estudo detalhado de estrutura.**

Visando estas perspectivas, na nova publicação os autores partiram do selenobenzoato de potássio e realizando a substituição nucleofílica de um grupo abandonador em posição 6 ou 3 de um carboidrato protegido (Esquema 33). Os 6-O-mesil derivados **150a** e **150b** levaram à boas conversões aos selenobenzoatos **153** correspondentes, sendo que o grupo benzoil foi desprotegido por metóxido de sódio em metanol resultando no respectivo disseleneto **154** por oxidação aeróbica do selenol. A reação de ambos os disselenetos com um triflato secundário furanosídico protegido por isopropilideno **151** em presença de boroidreto de sódio em DMF levou ao pseudodissacarídeo **155** com rendimento de 87%. O produto, entretanto sofreu rápida decomposição ao ser submetido à desproteção por sódio em amônia líquida. O triflato secundário **151** também levou ao respectivo disseleneto **158** sob as mesmas condições, sendo que a sua reação com boroidreto de sódio, em presença de outro equivalente do mesmo triflato, levou ao seleneto simétrico **159**. Este, por sua vez, foi desprotegido com sucesso em TFA levando ao seleneto piranosídico **160** e posteriormente peracetilado. Além do deslocamento de mesilatos e triflatos, também foi possível a utilização de um iodeto derivado da glicose desprotegida **152** para a reação com benzosselenolato de potássio. As reações que envolveram o triflato **151** e boroidreto de sódio levaram ao composto 3-deoxi **156** como subproduto. Desta forma foram sintetizados 4 pseudodissacarídeos unidos por selênio em posições alternativas explorando acoplamentos de carboidratos do tipo primário-primário, secundário-secundário e primário-secundário. Em 2011, o autor reforçou a utilização dos prefixos pseudo e neodissacarídeos em compostos que não envolvem reação de glicosilação no centro anomérico.<sup>94</sup> Alguns exemplos deste tipo de estrutura são encontradas em produtos naturais contendo porções neodissacarídeo. É abordada uma revisão de síntese e atividade biológica de éteres, tioéteres e selenoéteres.



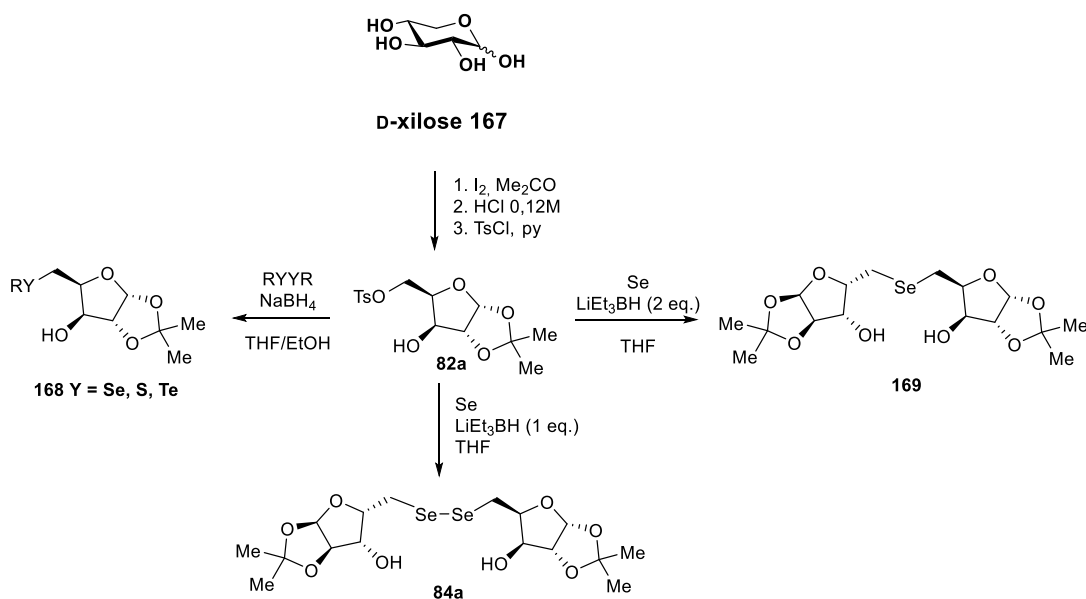


**Esquema 33. Síntese de seleno-pseudodissacarídeos envolvendo disselenetos derivados de carboidratos proposta por Cumpstey.**

Paralelamente aos trabalhos de Cumpstey, Lüdtke e colaboradores realizaram a síntese de derivados 5-selenofuranosídicos e 6-selenogalactopiranosídicos, partindo dos respectivos tosilatos de carboidratos isopropilideno protegidos.<sup>95</sup>

No caso da xilose, a proteção de todas as hidroxilas ocorreu totalmente com acetona e iodo molecular em quantidade catalítica, ocorrendo a contração do anel. Foi necessária uma segunda etapa de desproteção seletiva com solução de HCl 0,12 M para posterior tosilação (Esquema 34). Após a obtenção do tosilato **82**, foram utilizados diferentes disselenetos de diarila e dialquila como espécie nucleofílica, a partir de sua clivagem redutiva, com boroidreto de sódio em THF/Etanol após refluxo de 24h, com rendimentos da ordem de 80%. Derivados contendo enxofre e telúrio também foram obtidos com rendimentos inferiores.

A desproteção dos isopropilidenos com TFA seguido de reação com metanol sob catálise ácida levou à mistura de anômeros  $\alpha$  em  $\beta$  em proporções de 1,7:1 em 95% de rendimento. O disseleneto derivado da xilose **84a** foi obtido com 89% de rendimento em única etapa através da reação do tosilato **82a** com selênio elementar e trietilboroidreto de lítio, procedimento mais eficiente se comparado ao desenvolvido por van Es.<sup>64</sup> O aumento da proporção do agente redutor para 2 equivalentes proporcionou a obtenção do seleneto simétrico **169**. A clivagem redutiva deste disseleneto e o trapeamento do selenolato com diferentes espécies eletrofílicas levou à obtenção de diferentes produtos que podem servir como intermediários sintéticos interessantes, como o selenoéster, e os produtos alil e propargil alquilados. Uma aziridina derivada de um aminoácido foi também empregada como espécie eletrofílica.

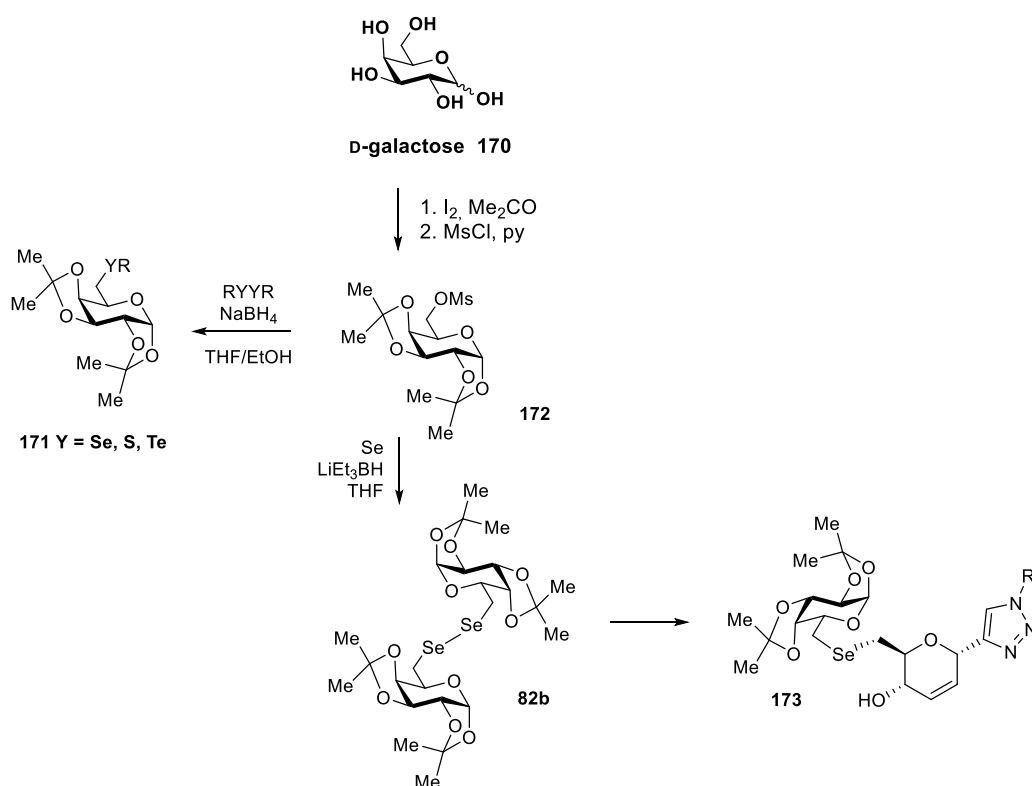


Esquema 34. Síntese de 5-selenoglicoconjugados derivados da D-xilose (167).

Algumas das moléculas obtidas foram testadas frente à atividade da  $\delta$ -aminolevulinato desidratase, uma enzima que contém o grupo sulfidril e participa nas etapas iniciais da biosíntese do grupo heme. Esta enzima é um importante indicador de toxicidade, uma vez que sua inibição resulta no acúmulo de aminolevulinato, que possui atividade pró-oxidante. O disseleneto derivado da xilose **84a** inibiu a atividade da enzima em fígado de ratos *in vitro* em 90%. Em seguida foi descrita a atividade protetora do derivado fenilselenoxilofuranosídico **168** restaurando a atividade desta enzima inibida por cádmio em ovários de camundongos *in vitro* e *ex vivo*.<sup>96</sup>

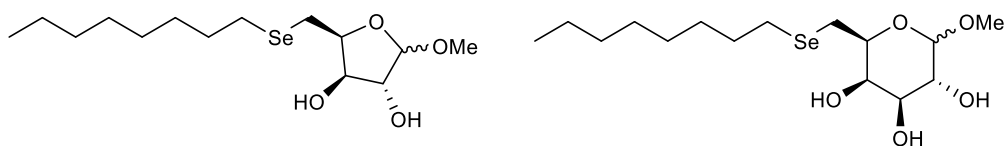
O tosilato derivado da D-galactose protegida mostrou-se muito mais resistente à substituição nucleofílica, e, portanto foi utilizado um mesilato **172** para a reação com disselenetos (Esquema 35). Ainda assim, a sucessiva adição de excesso de boridreto de sódio foi necessária para evitar a reoxidação do nucleófilo de selênio. Uma vez otimizadas as condições da reação, derivados aril e alquilselenetos **171** foram obtidos com rendimentos da ordem de 95%. O disseleneto **82b** foi sintetizado em 87% utilizando a mesma metodologia empregada para a D-xilose e também rendeu produtos de alquilação em bons rendimentos. Mais tarde, estes disselenetos foram utilizados para a obtenção de glicoconjugados com o mesilato de um derivado 2-triazolilglucal **173**, potenciais análogos resistentes à processos metabólicos

de carboidratos.<sup>97</sup> Importante ressaltar ainda que o grupo também se envolveu na síntese de nucleosídeos derivados da uridina contendo selênio e telúrio na mesma década.<sup>98</sup>



**Esquema 35. Síntese de 6-selenoglicoconjugados derivados da D-galactose.**

Em 2015, foi utilizada a mesma estratégia de reação de tosilatos derivados da D-galactose, D-xilose e D-ribose com disselenetos alquílicos de cadeias de 8 e 10 carbonos, levando aos produtos com rendimentos da ordem de 60%.<sup>99</sup> Foi testada pelo grupo de Savegnago e colaboradores a atividade antioxidante *in vitro* destes compostos em ensaios DPPH, ABTS e FRAP. A presença de cadeias alquílicas de 8 carbonos indicaram importante influência na eliminação de radicais livres (Figura 14).



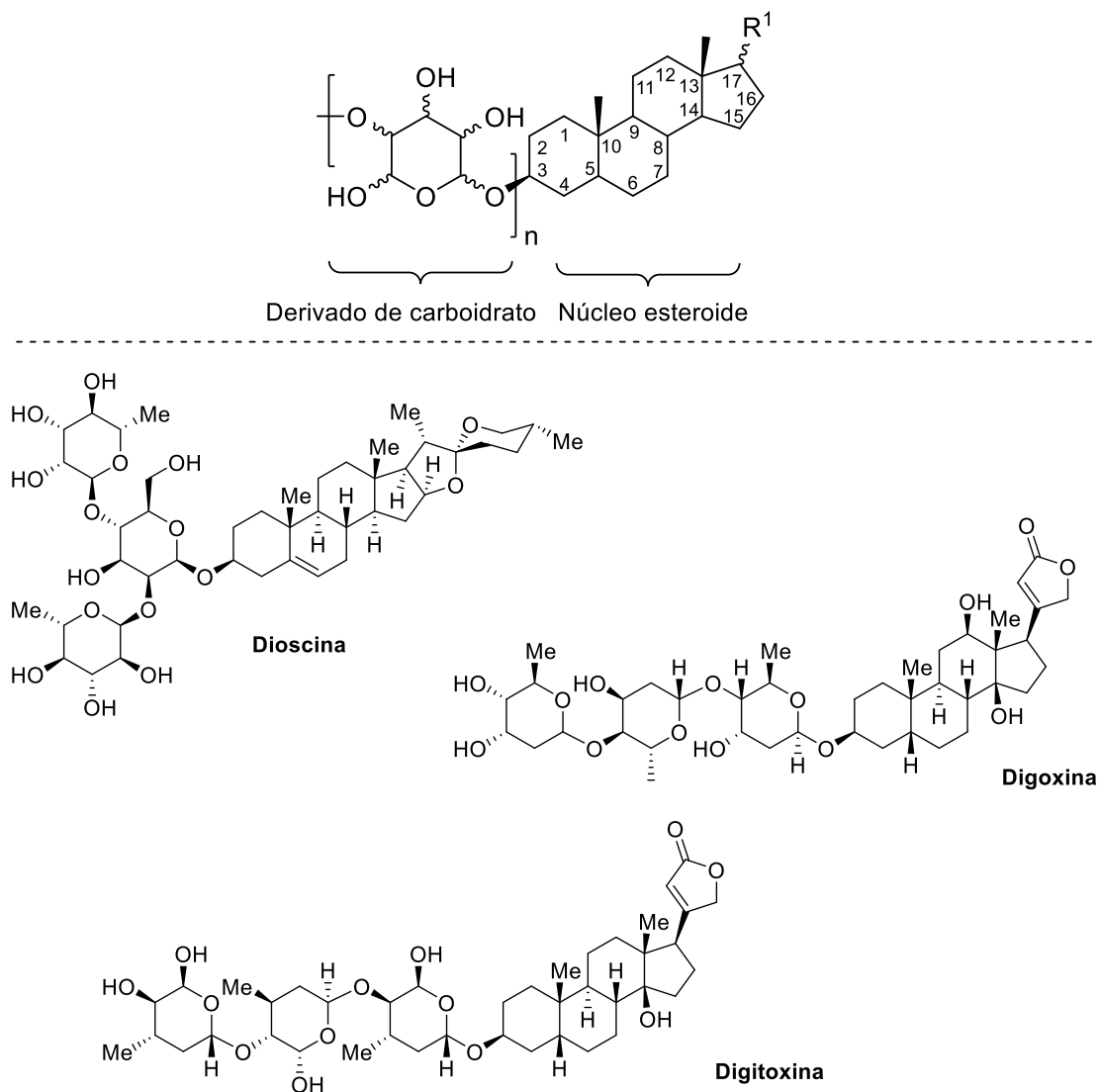
**Figura 14. Selenocarboidratos *n*Octil-substituídos com atividade antioxidante.**

## 2.2. Esteroides glicoconjugados

O colesterol foi o primeiro esteroide isolado de fontes naturais em 1815 e devido à alta complexidade molecular, sua estrutura química foi completamente elucidada apenas duas décadas depois.<sup>100</sup> Estratégias de síntese e semi-síntese foram impulsionadas pela indústria farmacêutica e a necessidade de comercialização. A cortisona, por exemplo, teve sua primeira semi-síntese desenvolvida pela Merck na década de 40, sendo obtida após 36 etapas a partir de ácidos biliares, sendo estas metodologias de semi-síntese empregadas até a atualidade para a maioria dos medicamentos esteroidais.<sup>101</sup>

O sucesso da atividade de antibióticos baseados em estruturas de esteroides está na sua característica anfifilicidade facial, morfologia que é capaz de promover a destruição de paredes celulares em baixas concentrações de forma seletiva de bactérias gram-positivas e gram-negativas.<sup>102</sup> Este tipo de estrutura que mimetiza lipídeos naturais é também amplamente aplicado como alternativa a detergentes na purificação e estabilização de proteínas integrais de membrana, que atuam no transporte e reconhecimento celular, por exemplo, sendo o conhecimento de sua estrutura essencial no desenvolvimento de novas drogas alvo.<sup>103</sup>

No âmbito de moléculas glicoconjugadas de interesse sintético e farmacológico, se encontram os esteroides glicosídicos (Figura 15). No caso dos glicosídeos esteroidais, grande parte destes compostos são obtidos de fontes naturais como plantas do gênero *Digitallis purpurea* cujos extratos apresentam potente atividade cardiotônica. A sua aplicação no tratamento da falência cardíaca está baseada na inibição da Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> ATPase, uma enzima que utiliza a energia liberada da hidrólise da ATP para a regulação do transporte dos íons sódio e potássio na membrana celular. Estas moléculas são devidamente comercializadas na forma de fármacos como a dioscina, a digoxina e a digitoxina, apresentando também atividade antitumoral.<sup>104</sup>



**Figura 15. Estrutura genérica de um esteroide glicosídico e derivados biologicamente ativos (glicosídeos cardíacos).**

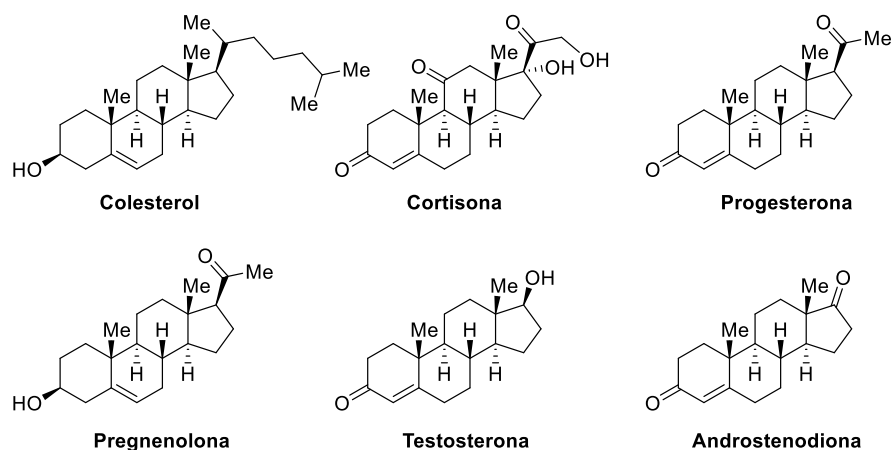
Extratos de rizomas de plantas asiáticas do gênero *Tacca*, por exemplo, são amplamente difundidas na medicina tradicional chinesa para o tratamento de patologias diversas, como ulceração gástrica, enterite e hepatites. Dos diversos componentes identificados nos extratos estão os glicosídeos esteroidais. Para a identificação destes compostos, são necessárias extrações de quilogramas de material bruto seco com litros de solventes polares além de diversas cromatografias em coluna com diferentes gradientes de solventes para render algumas miligramas dos glicosídeos esteroidais com grau de pureza aceitável.<sup>105</sup> Além disso, a caracterização e a identificação correta dos sinais destes compostos por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e

carbono-13 necessita de técnicas mais avançadas de correlação bidimensionais (COSY, TOCSY, HMQC, HSQC, HMBC, NOESY)<sup>106</sup> e suas combinações, devido a elevada complexidade molecular dos glicosídeos esteroidais, rica em centros estereogênicos e acoplamentos de núcleos em ambientes químicos espaciais não triviais.

Em recentes estratégias de semi-síntese, é utilizada a digitoxina como material de partida. Uma vez hidrolisada a ligação glicosídica, podem ser realizadas diversas modificações estruturais, como a troca do grupo glicosídico, resultando em significantes atividade antineoplásica e anticancerígena em diversas linhagens celulares, como câncer de pulmão (NSCLC), por exemplo.<sup>107</sup>

Estes exemplos ilustram a importância da obtenção de derivados sintéticos inspirados em estruturas de moléculas encontradas *in natura*, além da fundamentação da pesquisa de base em metodologias sintéticas de maior reprodutibilidade e menor impacto ambiental e custo. Além disso, para o desenvolvimento de um produto de interesse farmacêutico em potencial, é necessária a caracterização inequívoca da sua estrutura através de técnicas analíticas bem como a elaboração de bibliotecas moleculares capaz de relacionar a influência de diferentes modificações estruturais laterais com a atividade biológica almejada.

Diversos derivados de esteroides comercialmente disponíveis apresentam pelo menos uma insaturação dentro da estrutura principal, como por exemplo o colesterol, cortisona, pregnenolona, progesterona, testosterona e androstenodiona (Figura 16). Uma vez que é conhecida a atividade biológica antitumoral e anti-HIV, entre outros, de esteróis e oxisteróis poliidroxilados naturais, com baixos valores de IC<sub>50</sub>.<sup>108</sup> Métodos de epoxidação estereosseletiva foram amplamente desenvolvidos para derivados sintéticos insaturados destes compostos.<sup>109</sup> Normalmente, estas reações utilizam reagentes comercialmente disponíveis e de baixo custo, como H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e *m*-CPBA.<sup>110</sup> Este tipo de transformação envolvendo esteroides insaturados também é há muito conhecida por ser realizada por micro-organismos.<sup>111</sup>

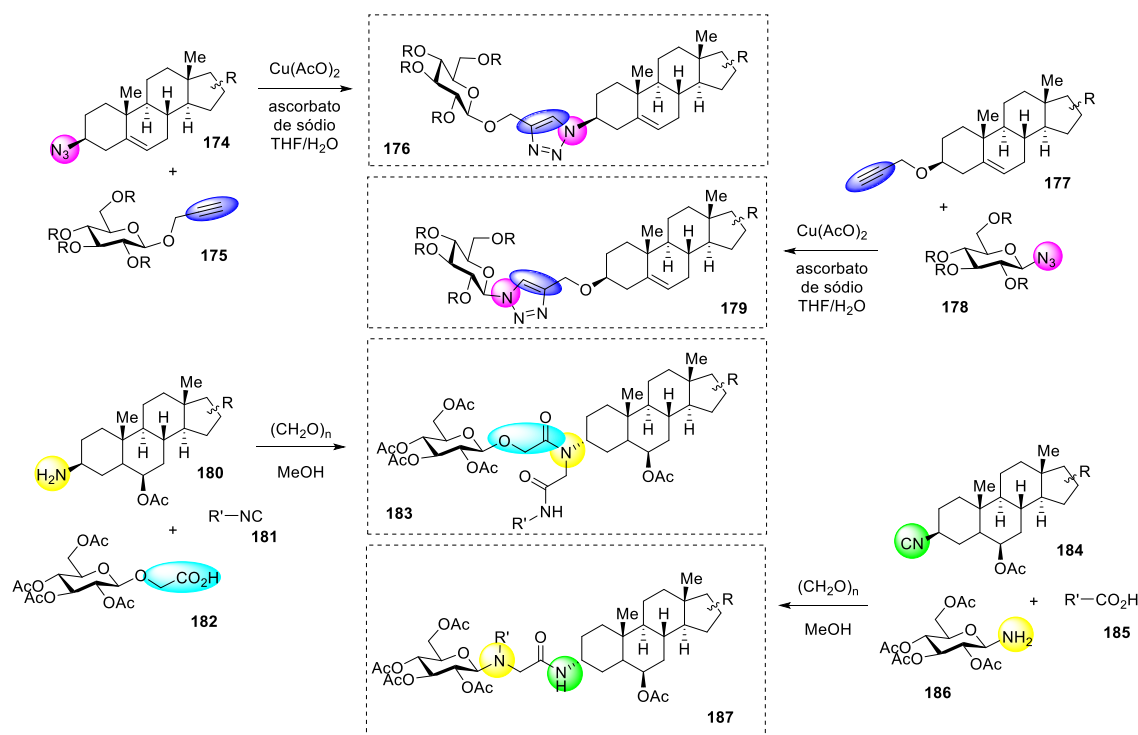


**Figura 16. Esteroides insaturados.**

Na obtenção de derivados sintéticos mais complexos, utilizando insumos comercialmente disponíveis, como o colesterol e outros derivados contendo hidroxila em posição 3, estão envolvidos os grupos de pesquisa de Wessjohann e de Rivera, onde os trabalhos mais recentes versam sobre modificações na porção carboidrato e em diferentes estratégias de síntese para a glicos conjugação com diferentes *linkers* (conectores) além de avaliação biológica e estudos envolvendo conformação e relações estrutura-atividade (QSAR).<sup>112</sup> As modificações estruturais na porção carboidrato modificam a labilidade da ligação glicosil-oxigênio, inferindo no metabolismo, toxicidade, solubilidade e atividade biológica. Glicosídeos esteroidais triterpênicos (*spirostan saponins*) apresentaram potente citotoxicidade em linhagens celulares leucêmicas de humanos (HL-60), além de atividades antifúngica, antiinflamatória e antiviral. Além disso, estes derivados também apresentaram atividade hemolítica dependente da porção glicosídeo e não correlacionada à citotoxicidade. Para a produção de outros derivados, exemplos interessantes a serem destacados (Esquema 36) envolvem a glicos conjugação através de reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre (CuAAC) entre funcionalidades azida e alquinil tanto na estrutura do carboidrato como na estrutura do esteroide.<sup>113</sup> Os produtos triazólicos **176** e **179**, entretanto, não mantiveram o mesmo perfil citotóxico das moléculas parentes. A cicloadição foi também explorada por outros autores com a utilização de óxidos de nitrila derivada de carboidratos e alquinil-esteroides e sua estrutura caracterizada por



difração de raios-X.<sup>114</sup> Além disso, reação multicomponente de Ugi foi utilizada para a construção de ligação pseudo-peptídica entre unidades de açúcar e spirostano contendo funcionalidades amina, isonitrila e ácido carboxílico.<sup>115</sup> Esta estratégia permitiu a obtenção de bibliotecas de compostos glicoconjugados **183** e **187** com arquiteturas inéditas e amplo escopo de substrato.



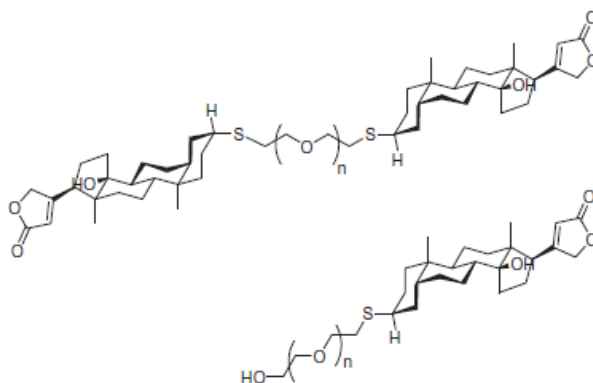
**Esquema 36.** Diferentes estratégias de construção de moléculas inéditas contendo porções carboidrato e esteroide baseadas em cicloadições ou reações multicomponente.

### 2.2.1. Selenoesteroides

A incorporação de átomo de selênio em compostos esteroidais foi explorada na década de 70, com principal aplicação na área radioterapêutica, sendo algumas patentes registradas neste período. A implementação de selênio-75 radioativo nestes compostos permitiu a obtenção de derivados com vantagens frente aos já utilizados contendo Iodo-131 para a obtenção de imagens adrenais em tecidos animais, com maiores tempo de meia vida e

estabilidade e menor dose necessária.<sup>116</sup> As principais funcionalizações com selênio na molécula do esteroide, entretanto estavam restritas à cadeias laterais ou a posições específicas do núcleo esteroidal.<sup>117</sup> A maior parte de protocolos sintéticos envolvendo esteróides e o átomo do selênio consiste em reações de oxidação ou dehidrogenação com dióxido de selênio para a obtenção de esteróides poliiodilados.<sup>118</sup>

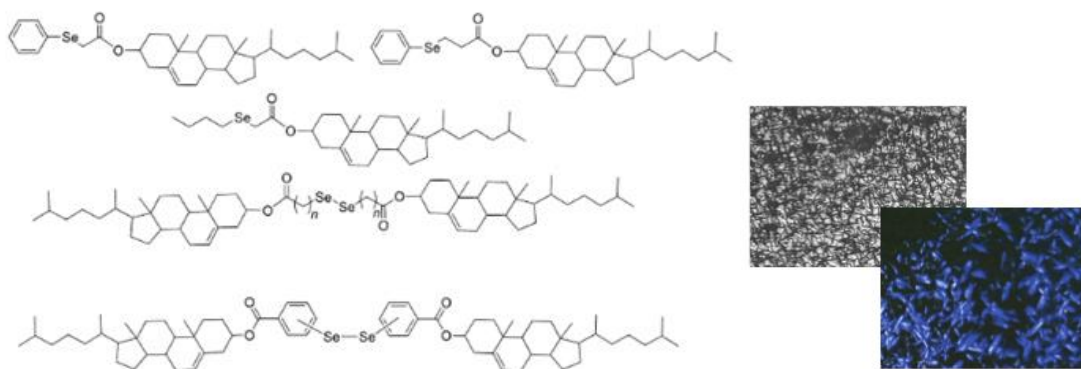
Compostos sintéticos contendo o átomo de enxofre em posição 3 apresentaram-se como mímicos dos já conhecidos glicosídeos cardíacos, além de atividade citotóxica em linhagens de células cancerosas do tipo MCF-7 (câncer de mama), com valores de IC<sub>50</sub> comparáveis.<sup>119</sup> Além disso, a substituição do trissacarídeo por cadeias etileno glicol (Figura 17), além de tornarem os compostos mais estáveis, preservaram a capacidade de inibição de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase.



**Figura 17. Compostos esteroidais sintéticos bioativos contendo enxofre.**

O comportamento auto-organizável de derivados do colesterol, como acetato ou benzoato de colesterila, faz com que estas moléculas demonstrem fases líquido-cristalinas termotrópicas e esta propriedade é há muito conhecida e extensivamente estudada (por este motivo, mesofases quirais são também chamadas colestéricas).<sup>120</sup> Uma interessante aplicação deste tipo de composto foi descrita por Braga e colaboradores em 2015.<sup>121</sup> Derivados do colesterol na forma de selenetos e disselenetos mostraram comportamento líquido-cristalino (Figura 18). As novas moléculas mostram mesomorfismo relacionado à conformação, tipicamente fases esmétricas resultantes de interações não ligantes entre oxigênio e selênio suportadas também por análises de

difratometria de raios-X. Além disso, estes compostos demonstraram atividade análoga à glutathiona peroxidase na redução catalítica do peróxido de hidrogênio, comparáveis ao Ebselen. Este tipo de estudo reforça ainda mais a necessidade do conhecimento aprofundado sobre a estrutura destas substâncias.



**Figura 18. Selenoésteres e disselenetos derivados do colesterol com características mesogênicas e micrografias indicando texturas líquido-cristalinas.**

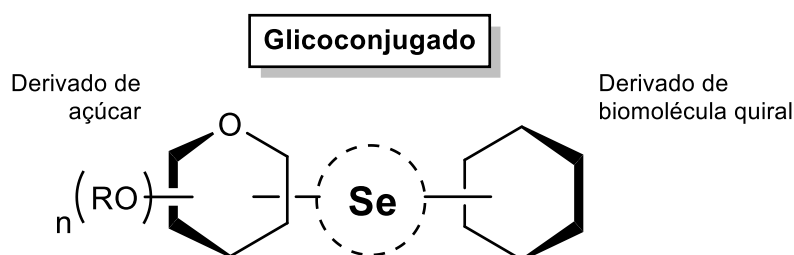
### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivos Gerais

- Desenvolver metodologias de glicoconjugação nucleofílica envolvendo o átomo de selênio em posição não-anomérica para a síntese de novas moléculas a partir de carboidratos comercialmente disponíveis.

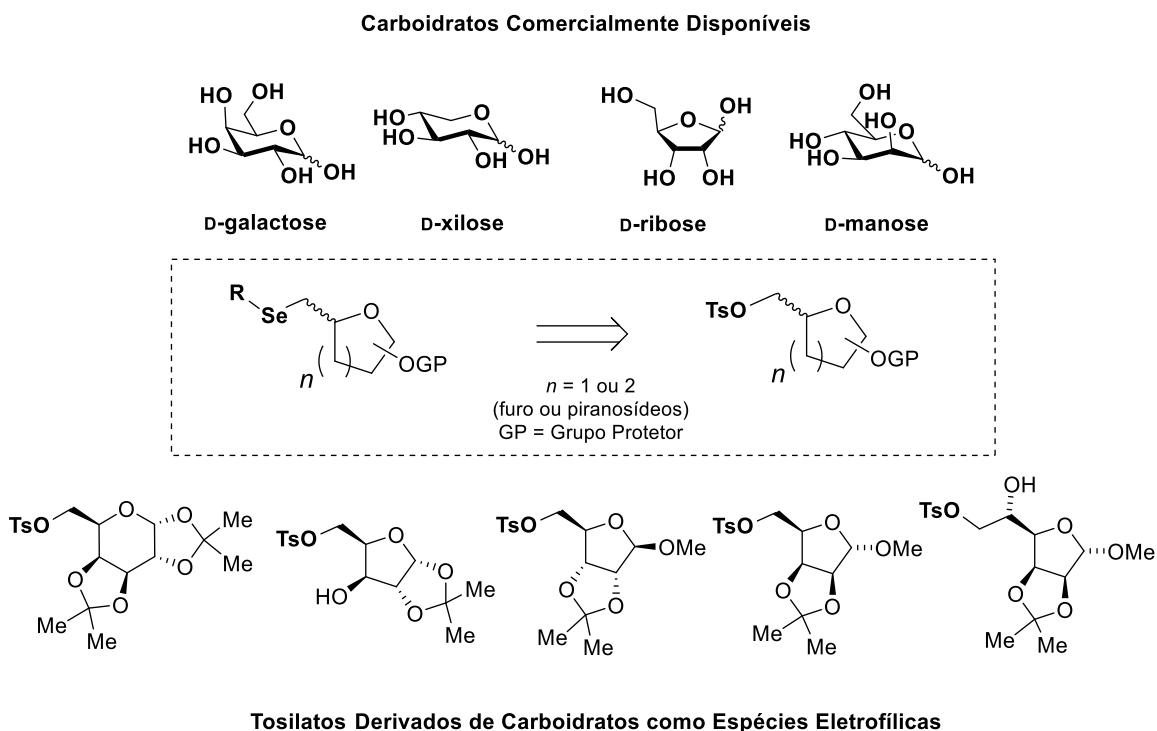
#### 3.2. Objetivos Específicos

- Síntese de tosilatos derivados de carboidratos comercialmente disponíveis, D-galactose, D-xilose, D-ribose e D-manose e sua aplicação como espécies eletrofílicas na reação com disselenetos via reação de substituição nucleofílica;
- Avaliar a introdução de outros átomos de calcogênio (enxofre e telúrio) como espécies nucleofílicas na substituição em derivados de carboidratos modificados
- Síntese de disselenetos derivados de carboidratos modificados e sua utilização como espécies nucleofílicas em reações de substituição e abertura de aziridinas e epóxidos derivados de biomoléculas quirais, visando à obtenção de moléculas inéditas;
- Exploração de diferentes padrões de substituição do grupo selenocarboidrato em diferentes posições de derivados esteroidais;
- Caracterização espectroscópica dos produtos finais por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 com a finalidade de avaliar a estereoquímica dos novos centros estereogênicos formados nos derivados esteroidais.



## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a obtenção dos derivados de selenocarboidratos desejados foi necessário inicialmente traçar uma estratégia para a síntese de espécies eletrofílicas funcionalizadas passíveis de serem substituídas por grupos organoselênio. Partiu-se de insumos comercialmente disponíveis, no caso os açúcares D-galactose, D-ribose, D-xilose e D-manose (Figura 19). Uma vez que modificações estruturais nestes carboidratos fornecem uma única hidroxila desprotegida que pode ser funcionalizada por um grupo tosila, este se torna um importante centro reativo comum à todas as estruturas derivadas de carboidratos. Na Figura 19 abaixo estão também representadas as estruturas dos tosilatos derivados de carboidratos que foram utilizados como blocos de construção para moléculas selenoglicoconjugadas mais complexas, que serão abordadas nos próximos capítulos.

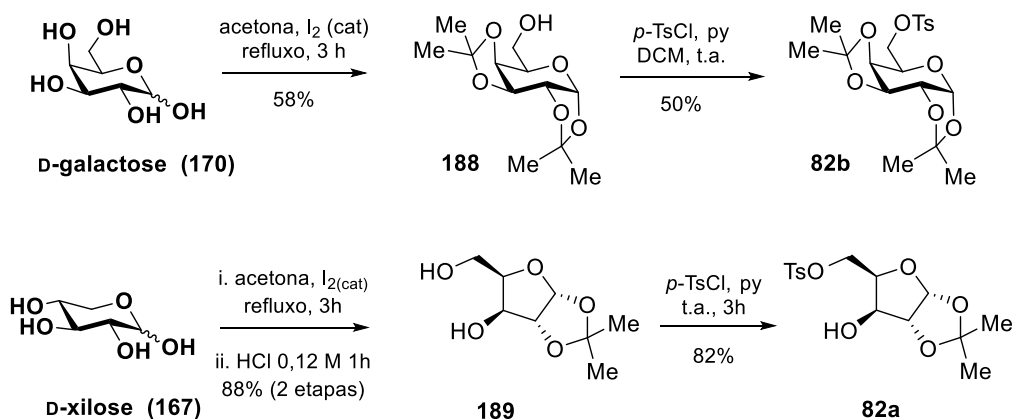


**Figura 19. Estratégia de introdução de selênio por deslocamento de grupo tosila em derivados de carboidratos modificados.**

#### 4.1. Síntese de Tosilatos, Selenetos e Disselenetos Derivados de Carboidratos

Para a obtenção de selenoglicoconjugados, a porção proveniente do açúcar deve conter uma funcionalidade que permita posteriores modificações e ainda seja tolerante a um meio redutor. Dentro desse contexto, se fez necessária a proteção seletiva das hidroxilas do açúcar, deixando apenas uma hidroxila livre como ponto chave de funcionalização (Esquema 38). Partindo-se dos açúcares comerciais, D-galactose (**170**) e D-xilose (**167**), foram efetuadas etapas sintéticas de proteção seletiva e transformações de grupos funcionais.

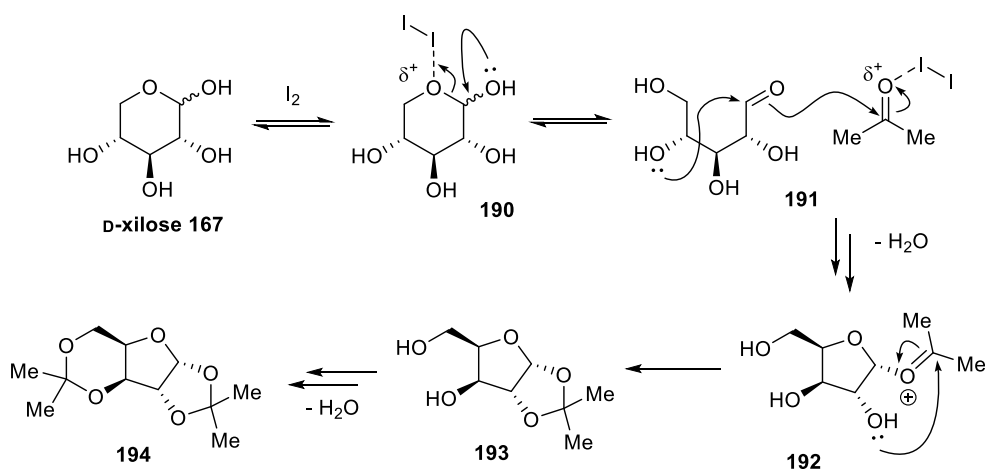
Para a D-galactose (**170**), foram protegidas todas as hidroxilas secundárias na forma de acetonídeos através da reação com acetona, catalisada por iodo molecular.<sup>122</sup> Posteriormente, a hidroxila primária remanescente do *bis*-acetonídeo **188** reagiu com cloreto de tosila em meio básico levando ao produto **82b** (Esquema 37).<sup>123</sup> Para a D-xilose **167** foi necessária, após a proteção das quatro hidroxilas com contração do anel, a desproteção seletiva na porção contendo uma hidroxila primária para a obtenção do diol monoacetonídeo **189** e posterior reação com cloreto de tosila.



Esquema 37. Obtenção de tosilatos derivados da D-galactose e D-xilose.

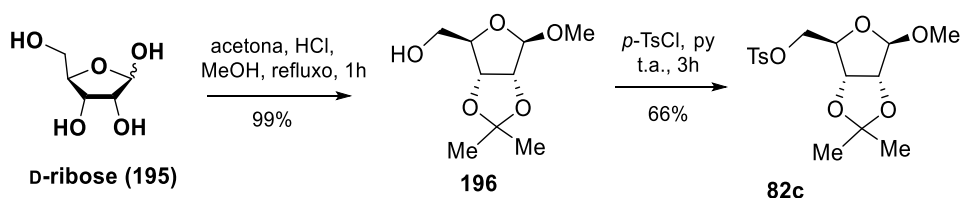
No caso da D-xilose, a reorganização estrutural para a formação do furanosídeo mais estável termodinamicamente ocorre em equilíbrio, sob catálise de iodo molecular. O mecanismo proposto para a formação do *bis*-acetonídeo **194** está representado no Esquema 38 abaixo, onde a primeira

ciclização se dá com o ataque intramolecular da hidroxila em posição 4 no aldeído ativado **191** em posição 1, seguido da reação com acetona.<sup>124</sup>



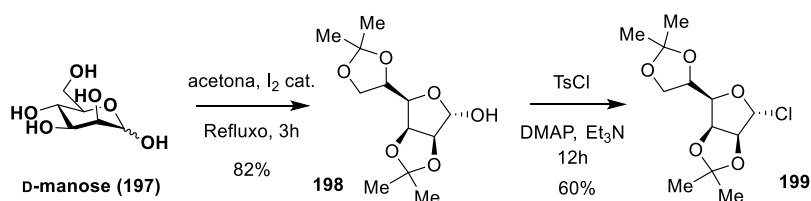
**Esquema 38. Rearranjo estrutural para a formação da xilofuranose**

Para o derivado da D-ribose (**195**), foi efetuada a proteção das hidroxilas *cis* com acetona ao mesmo tempo que a proteção da posição anomérica por metanol em apenas 1 hora com excelente rendimento (Esquema 39). Após, a hidroxila remanescente foi reagida com cloreto de tosila, levando ao produto **82c** desejado em 66% em apenas 3 horas.



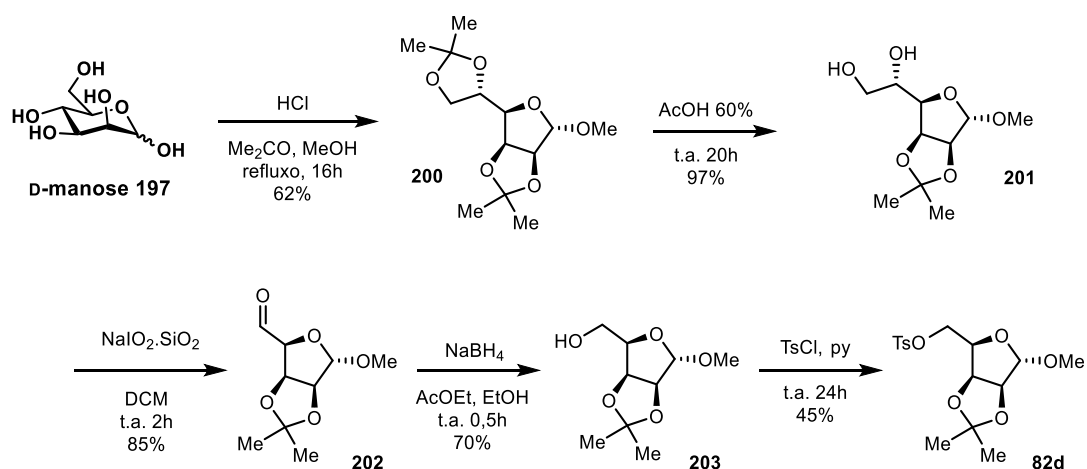
**Esquema 39. Obtenção de tosilato derivado da D-ribose.**

Para a D-manose (**197**), inicialmente foi realizada a proteção com acetona e quantidades catalíticas de iodo molecular, levando ao produto protegido **198** em 82% (Esquema 40).<sup>125</sup> O álcool **198** foi reagido com cloreto de tosila, em diferentes condições, porém o produto obtido foi o cloreto anomérico **199**, conforme reportado na literatura.<sup>126</sup> Este derivado eletrofílico, entretanto, mostrou-se muito menos estável que os tosilatos obtidos para outros carboidratos.



**Esquema 40. Obtenção de cloreto derivado da D-mannose**

Para a obtenção do tosilato derivado da D-mannose foi necessária uma rota sintética de 5 etapas (Esquema 41). Inicialmente o *bis*-acetonídeo **200** foi obtido após proteção com acetona e metanol com rendimento de 62%. O acetonídeo exocíclico foi desprotegido seletivamente com alta conversão em ácido acético 60%. A partir do diol **201** obtido foi realizada a clivagem oxidativa. Após diversas condições serem testadas, foi encontrado que a reação ocorre de forma eficiente apenas com a utilização de periodato de sódio disperso em sílica gel, previamente preparado (2g do material/mmol de diol).<sup>127</sup> O aldeído **202** formado foi reduzido ao álcool **203** por boroidreto de sódio e então reagido com cloreto de tosilato para a formação do tosilato **82d** (Rendimento global = 16%).



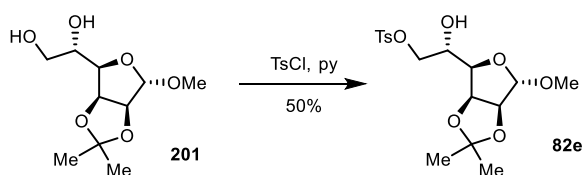
**Esquema 41. Obtenção de tosilato derivado da D-mannose**

Uma alternativa visando a obtenção mais eficiente deste composto foi a utilização de uma estratégia de clivagem oxidativa seguida de redução *one-pot*, o que resultou essencialmente nos mesmos rendimentos, além da vantagem de economia de solventes, uma vez que não foi necessária a purificação do aldeído. O procedimento mostrou-se robusto mesmo para escalas de reação



partindo de 30 mmols.

Foi possível a obtenção de um segundo tosilato derivado da D-manose **82e** através de uma rota sintética mais curta de apenas 3 etapas e, ainda mais eficiente e com aproveitamento de todos os átomos de carbono presentes na estrutura original (Esquema 42). Primeiramente foi realizada a proteção de dois pares de hidroxilas vicinais com acetona e da posição anomérica com metanol em presença de quantidades catalíticas de ácido clorídrico, rendendo o produto **200** em 70% após neutralização com piridina sem necessidade de purificação. O acetonideo não fundido foi então desprotegido eficientemente em ácido acético 60% à temperatura ambiente. Por fim, o diol **201** foi diretamente reagido com cloreto de tosilato onde a hidroxila primária foi passível de tosilatação seletiva<sup>128</sup> (Rendimento global = 30%).



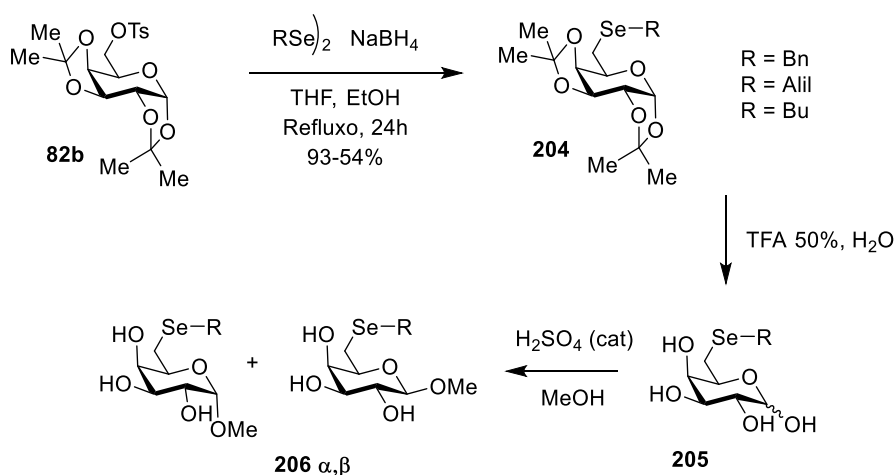
**Esquema 42. Obtenção de β-hidroxi tosilato derivado da D-mannose.**

#### **4.1.1. Selenocarboidratos via Reação de Substituição Nucleofílica em Tosilatos**

Uma vez obtidos os tosilatos provenientes de açúcares protegidos, estes se comportam como eletrófilos frente a um selenol ou selenolato. Estas espécies nucleofílicas de selênio são instáveis e podem ser obtidas *in situ* através da reação de disselenetos com um agente redutor e solvente apropriados. Os disselenetos foram obtidos através de metodologias tradicionais da literatura, envolvendo a reação entre um brometo de aril magnésio (reagente de Grignard) com selênio elementar<sup>129</sup> ou um brometo de alquil com selênio elementar e agente redutor,<sup>130</sup> seguido de oxidação aeróbica.

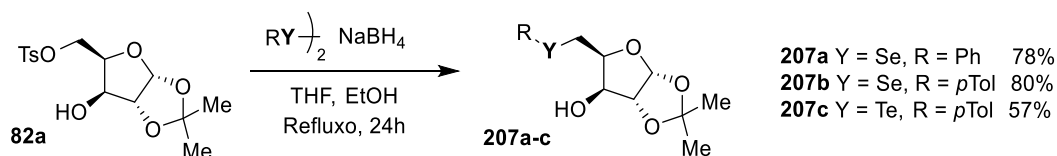
Inicialmente foi realizada a clivagem redutiva da ligação Se-Se do disseleneto através de reação com NaBH<sub>4</sub> em THF/EtOH, durante

aproximadamente 30 minutos, onde observa-se borbulhamento de hidrogênio gasoso e formação de uma solução incolor, correspondente ao complexo nucleofílico de Sharpless  $[RSeB(OEt)_3]^-Na^{+}$ .<sup>131</sup> Então foi adicionado o tosilato **82b** derivado do carboidrato e a reação de substituição nucleofílica se processou sob atmosfera inerte por 24h. Foram obtidos 3 produtos selenoglicoconjugados derivados da D-galactose **204** em altos rendimentos (Esquema 43). Cabe salientar que estes derivados protegidos foram passíveis de modificações estruturais posteriores, uma vez que pôde ser efetuada a desproteção das hidroxilas com ácido trifluoroacético, gerando uma mistura anomérica **205** com alta conversão à produtos de alta polaridade. A posição anomérica pode ainda ser protegida com adição de metanol levando à uma mistura de anômeros metoxilados  $\alpha$  e  $\beta$  **206**, cuja proporção foi determinada por ressonância magnética de hidrogênio pela razão da integração dos sinais dos hidrogênios anoméricos na mistura ( $\alpha:\beta = 2,5:1,0$ ).



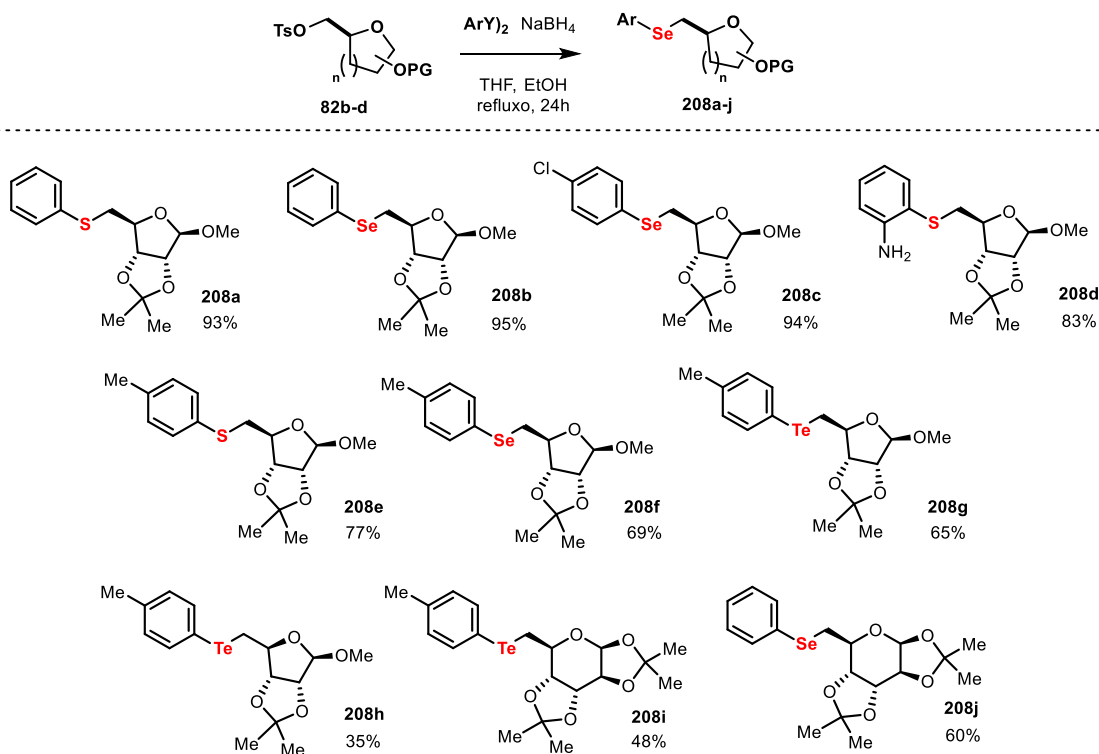
**Esquema 43.** Síntese de selenogalactopiranosídeos desprotegidos.

Para as reações com o tosilato derivado da D-xilose protegida **82a**, foram escolhidos o disseleneto de *bis*-(*p*-toluúla) e ainda um ditelureto de *bis*-(*p*-toluúla), sintetizado de maneira similar, via reação do brometo com telúrio elementar em meio redutivo (Esquema 44).



**Esquema 44. Obtenção de selenoxilofuranosídeos.**

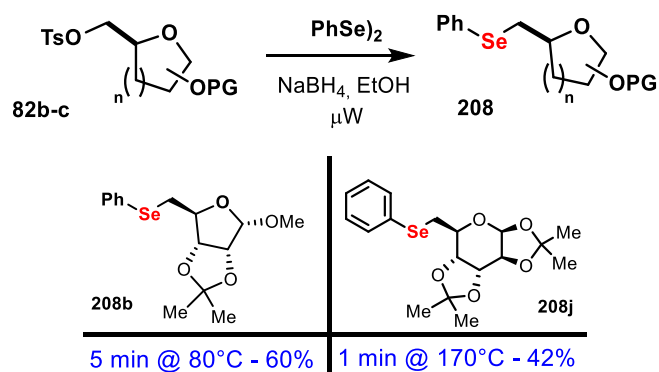
Dadas as importantes atividades biológicas apresentadas pelos compostos **207** e a deficiência deste tipo de derivados de açúcares contendo calcogênio na literatura, foi então sintetizada uma pequena biblioteca de compostos **208a-j**, variando o carboidrato e também o átomo de calcogênio (S, Se e Te). Os dicalcogenetos foram reduzidos *in situ* com boridreto de sódio em THF/EtOH seguido da adição do respectivo tosionato derivado do açúcar protegido **82b-d**. Os resultados estão sumarizados no Esquema 45 abaixo.



**Esquema 45. Síntese de calcogenoglicoconjugados**

Foi dada ênfase na obtenção de compostos furanosídicos inéditos derivados da D-ribose e os rendimentos mais altos foram obtidos para estes

compostos (**208a-g**). Derivados de telúrio, de forma geral apresentaram os menores rendimentos, provavelmente devido a menor estabilidade destes produtos (**208g**, **2081h** e **208i**). Em ambos os casos, os materiais de partida foram recuperados, sem a formação de subprodutos. Todos os produtos foram purificados por cromatografia em coluna e caracterizados por ressonância magnética de hidrogênio e carbono 13 e espectrometria de massas de alta resolução. Cabe salientar que esta classe de compostos derivados de açúcares podem ser posteriormente funcionalizados com a desproteção das hidroxilas ou através de reações em grupos funcionais, como no caso do derivado **208d**, levando à diferentes propriedades físicas e químicas. O composto **208b** por exemplo foi descrito na literatura em 1982 como um intermediário sintético para a obtenção de ribofuranosídeos com dupla ligação exocíclica, após etapas de oxidação do selênio com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e eliminação com diazabicyclo[4.3.0]noneno-5.<sup>132</sup> Considerando a síntese destes compostos, testes preliminares indicaram que o reator de microondas pode ser uma ferramenta poderosa na obtenção dos mesmos produtos de forma rápida e limpa (Esquema 46). A título de exemplo, estão ilustradas no Esquema abaixo a reação entre disseleneto de fenila e os tosilatos **82c** e **82b** em curtos tempos reacionais (entre 1 a 5 minutos). Esta diminuição drástica no tempo reacional se dá por efeito da melhor homogeneidade da irradiação de energia bem como efeito da pressão, uma vez que as reações foram feitas em frasco selado.<sup>133</sup> Conforme esperado, a reação com o tosilato derivado da D-galactose demandou maior energia para ser completada. Todos os testes foram realizados com potência variável e temperatura fixa. Embora os rendimentos tenham sido inferiores aos obtidos por aquecimento convencional, também não houve a formação de subprodutos, cabendo neste caso uma investigação mais detalhada para a otimização das condições das reações em microondas. Em ambos os casos, os reagentes foram todos adicionados em etanol absoluto e o frasco foi selado e previamente homogeneizado.



Esquema 46. Síntese preliminar de selenoglicoconjugados em microondas.

#### 4.1.2. Atividade Biológica dos Calcogenocarboidratos

Ambos os produtos (**207b** e **207c**, Figura 20) foram submetidos à avaliação biológica e mostraram um eficiente efeito atenuador da toxicidade induzida por manganês em *C. elegans*, mais especificamente, atuando em um fator de transcrição DAF-16/FOXO, que regula funções como a resposta ao estresse, o envelhecimento e o metabolismo. Estes resultados foram desenvolvidos em colaboração por laboratórios competentes da Universidade Federal do Pampa e foram publicados no periódico *Food and Chemical Toxicology* em 2014.<sup>134</sup> Cabe ainda salientar que, no ano anterior, o derivado da xilose fenilselenoxilofuranosídeo **207a** sintetizado pelo grupo de pesquisa já havia mostrado atividade protetora contra a inibição da enzima  $\delta$ -aminolevulinatodeidratase ovariana induzida por exposição ao cádmio *in vivo* e *ex vivo*, reforçando a importância desta classe de compostos.<sup>95</sup>

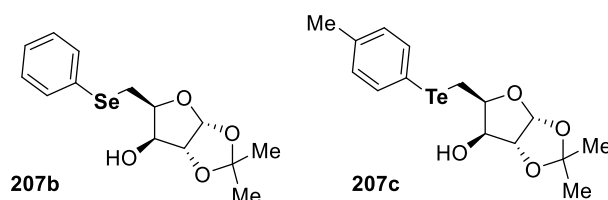


Figura 20. Estrutura dos calcogenoxilofuranosídeos testados.

Mais recentemente, foi avaliada a atividade anti-Alzheimer do composto **207a** pelo grupo da Profa. Francielli W. Santos. A doença de Alzheimer vem sendo associada a processos neuroinflamatórios que são acompanhados por

um aumento significativo de espécies reativas de oxigênio (EROS) e do estresse oxidativo. Isso justifica o emprego de moléculas que possuem potencial antioxidante neste tipo de doença. Alguns compostos organosselênio demonstraram habilidade na restauração da perda de memória induzida por agregação do peptídeo amilóide  $\beta$  ( $A\beta$ ), característica da doença de Alzheimer, quando administrados via injeção intracerebroventricular. Para o xilofuranosídeo **207a** em questão, os testes foram realizados em camundongos suíços albinos, nos quais inicialmente foram injetados o peptídeo  $A\beta$  e divididos em 4 grupos: controle (I),  $A\beta$  (II), **207a** (III)  $A\beta$  + **207a** (IV). Aos grupos III e IV foram administrados 5mg/kg/dia do composto **207a** oralmente e aos grupos I e II foram administrados óleo de canola (veículo) durante os oito dias de testes comportamentais. Os resultados dos grupos III e I nos testes comportamentais (labirinto de água, plataforma de choque elétrico e campo aberto) mostraram-se praticamente indiferentes, conforme esperado. Além dos testes comportamentais, foram também efetuados testes bioquímicos envolvendo estresse oxidativo e inibição da acetilcolinesterase, nos quais o composto **207a** mostrou-se eficiente. Foi proposto que o seleneto **207a** pode formar uma espécie do tipo selenolato ( $RSe^{-1}$ ) em ambiente rico em tióis da mesma forma que ocorre com disseleneto de difenila e com o Ebselen. Este selenolato por sua vez reage com  $H_2O_2$  formando ácido selenico, o qual reage com tióis (RSH) formando selenil sulfetos (R-Se-S-R), posteriormente regenerando o seleneto. Estes resultados foram recentemente publicados no periódico *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.<sup>135</sup>

Em relação aos novos calcogenocarboidratos derivados da D-ribose protegida indicados no Esquema 45, a atividade citotóxica destes compostos contra linhagens de células cancerosas está sob investigação pelo grupo de pesquisas do Dr. Goran N. Kaluderovic no Institute für Pflanzenbiochemie (Halle, Alemanha). Cabe ainda salientar que estes compostos apresentaram valores teóricos de coeficiente de partição  $clogP$  entre 1,6 e 3,7.<sup>136</sup> Estes valores encontram-se dentro da faixa ótima correlacionada à atividade biológica segundo o modelo parabólico bilinear, indicando uma excelente lipofilicidade que é capaz de expressar requisitos farmacocinéticos relacionados à biodisponibilidade oral.<sup>137</sup>

### 4.1.3. Caracterização Espectroscópica dos Calcogeno glicoconjugados

Para que fossem obtidas informações em relação à estrutura que comprovam a síntese dos novos calcogenocarbohidratos, foram realizadas análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono 13 e espectrometria de massas de alta resolução. Durante a caracterização espectroscópica por ressonância magnética nuclear, foram observadas tendências nos valores de deslocamentos químicos e constantes de acoplamento dos hidrogênios situados na porção ribofuranosídica (Figura 21) relacionados às diferentes substituições com grupos organocalcogênio.

Na Figura 22 abaixo está representada a expansão dos espectros sobrepostos de RMN  $^1\text{H}$  dos derivados da ribose **208e**, **208f** e **208g** entre 3,0 e 7,8 ppm. O efeito do átomo de calcogênio é mais pronunciado nos deslocamentos químicos dos hidrogênios do anel aromático (*orto* e *meta*) e no hidrogênio H4 do anel furanosídico que encontra-se em posição  $\beta$  ao calcogênio. Em ambos os casos ocorre um efeito de desproteção do núcleo, observado com o aumento do deslocamento químico diretamente proporcional para o átomo de calcogênio maior. O efeito inverso, entretanto, ocorre com o sinal do hidrogênio H3, que se encontra em posição  $\gamma$  em relação ao calcogênio. Os valores de deslocamento químico e a multiplicidade dos sinais do anel dos hidrogênios furanosídicos estão sumarizados na Tabela 1. A explicação para estes resultados experimentais será proposta a seguir.

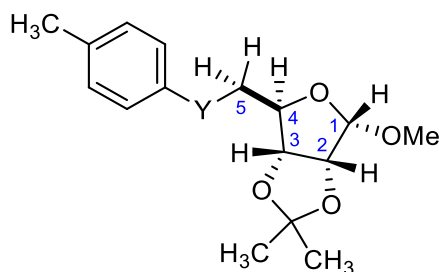


Figura 21. Estrutura genérica dos calcogenoglicoconjugados 208e-g evidenciando os átomos de hidrogênio.

Tabela 1. Deslocamentos químicos no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

	208e, Y = S (ppm)		208f, Y = Se (ppm)		208g, Y = Te (ppm)	
	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$
<b>CH<sup>1</sup></b>	4,96 (s)	109,6	4,97 (s)	109,6	4,98 (s)	109,8
<b>CH<sup>2</sup></b>	4,60 (d)	85,2	4,59 (d)	83,6	4,60 (d)	84,2
<b>CH<sup>3</sup> (<math>\gamma</math>)</b>	4,72 (d)	85,3	4,70 (d)	85,4	4,65 (d)	85,7
<b>CH<sup>4</sup> (<math>\beta</math>)</b>	4,21 (dd)	83,3	4,28 (dd)	86,2	4,42 (dd)	88,0
<b>CH<sup>5</sup> (<math>\alpha</math>)</b>	3,12 (dd)	54,9	3,10 (dd)	55,0	3,19 (dd)	55,2
	2,89 (dd)		2,86 (dd)		2,85 (dd)	

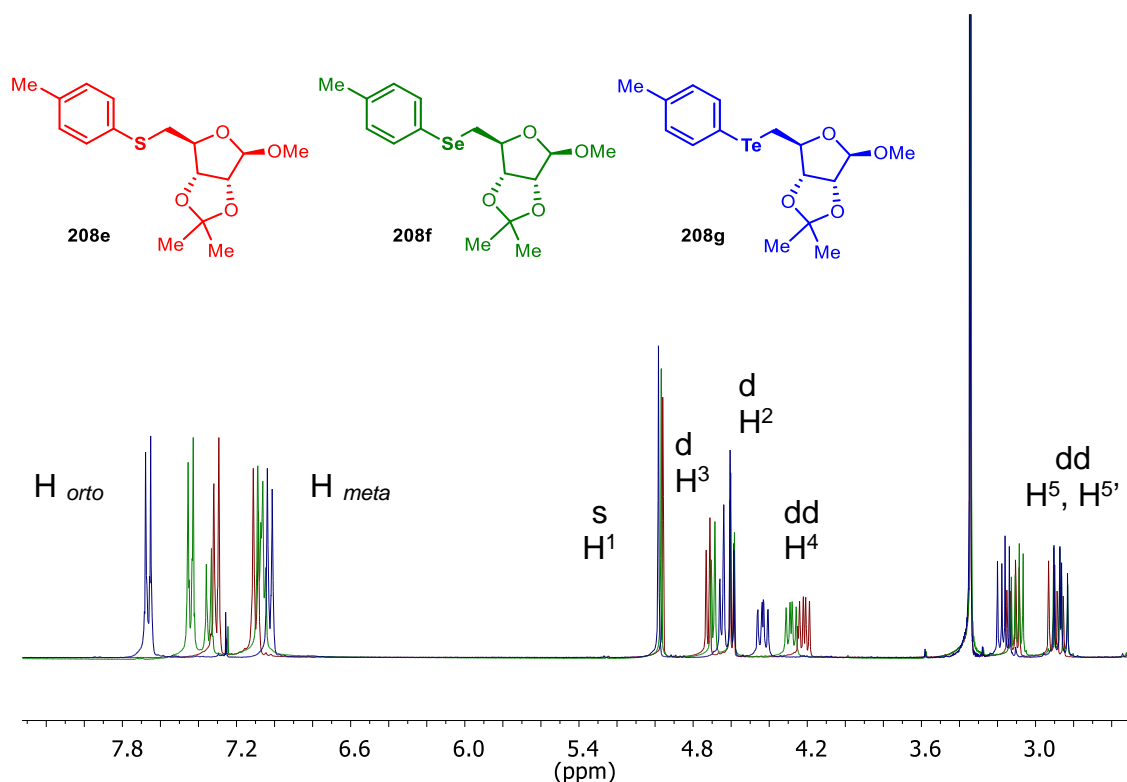


Figura 22. Sobreposição dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos compostos 208e-g.

Em um primeiro momento, foi calculada a estrutura de menor energia para o composto **208e** em nível MM2, representada na Figura 23 abaixo.<sup>138</sup> Com o auxílio do software *Jannochio*<sup>139</sup>, foram calculadas as constantes de acoplamento escalar ( $J$ ) considerando a relação de Karplus<sup>140</sup>, e estes resultados foram comparados com os dados experimentais. Conforme observado na Tabela 2, os valores das constantes de acoplamento  $^3J$



experimentais são diferentes dos valores calculados entre os hidrogênios H3, H4 e H5, implicando em uma estrutura real diferente da obtida através do cálculo teórico de energia minimizada. O anel furanosídico fundido ao acetonídeo força a conformação de tal forma que o hidrogênio H1 em posição anomérica, mais desblindado, fique a 90° do hidrogênio H2, e, portanto não ocorre acoplamento spin-spin à 3 ligações ( $^3J = 0$ ). Os hidrogênios *cis* H2 e H3 acoplam entre si com constante de acoplamento escalar ( $^3J$ ) de 5,6 Hertz, desdobrando seus sinais em dubletos. A estrutura tridimensional e as relações de acoplamento ficam melhor representadas na projeção de Newman, indicada na Figura 24.

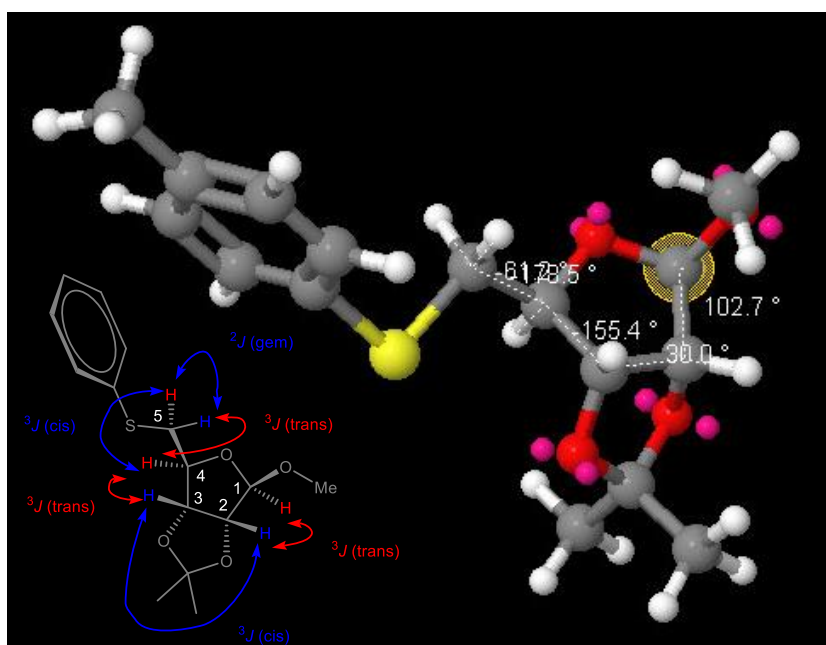
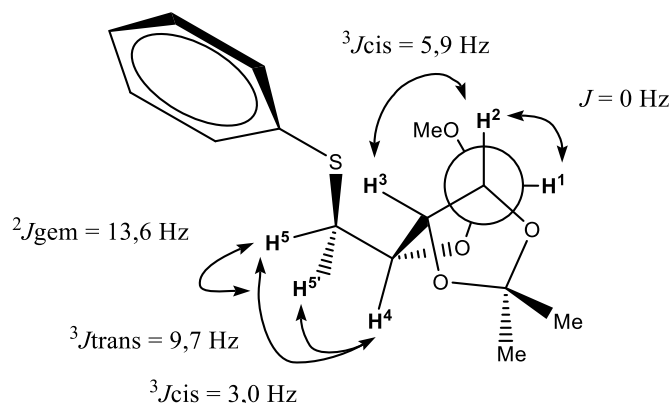


Figura 23. Estrutura tridimensional do composto 208e no programa Jannochio.

Tabela 2. Comparação entre ângulos diedro e constante de acoplamento teóricos e experimentais.

Átomos de Hidrogênio	Ângulo Teórico	Tipo de acoplamento	$J$ calculado (Hz)	$J$ experimental (Hz)
H1, H2	102,7	-	1,3	0
H2, H3	30,0	$^3J$ cis	5,2	5,9
H3, H4	-155,4	$^3J$ trans	7,3	9,6
H4, H5	-61,2	$^3J$ cis	3,9	6,0
H4, H5'	-178,5	$^3J$ trans	11,5	9,7



**Figura 24. Projeção de Newman com a ligação C1-C2 oculta para o composto 208e e as respectivas constantes de acoplamento.**

Conforme observado na expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  entre 4,1 e 4,8 ppm (Figura 25), ocorre a desblindagem do núcleo de hidrogênio H3 e blindagem do hidrogênio H4 que encontram-se em posições  $\beta$  e  $\alpha$  relativas ao átomo de calcogênio, diretamente proporcional ao tamanho do átomo de calcogênio. Uma explicação plausível para o efeito observado se dá com a rotação na ligação  $\sigma$  C4-C5, conforme a Figura abaixo. Nesta posição as ligações C-Y e Y-H4 encontram-se em *trans*, onde a interação entre o orbital  $\sigma$  ligante da ligação C-H4 pode doar densidade eletrônica para o orbital  $\sigma$  antiligante de C-Y, tornando o hidrogênio H4 mais desblindado. O efeito do átomo do calcogênio se dá uma vez que o átomo mais eletronegativo torna o orbital antiligante melhor acceptor de elétrons sendo, portanto, H4 do composto de telúrio **208f** mais desblindado que o do composto de enxofre **208e** e, conseqüentemente a frequência de ressonância do núcleo mais deslocada para maiores frequências ( $\Delta\delta_{\text{Te/S}} = 0,22$  ppm). O mesmo efeito de desblindagem é observado no espectro de RMN de carbono 13 ( $\Delta\delta_{\text{Te/S}} = 2,75$  ppm). O H3 que por sua vez é *trans* em relação ao H4 e pode sofrer compressão estérica pelos pares de elétrons não ligantes do calcogênio, blindando o núcleo de H3 em posição  $\gamma$ . Neste caso, o telúrio cujos elétrons não ligantes encontram-se em níveis energéticos mais externos blindam mais eficientemente H3, deslocando a frequência de ressonância do hidrogênio para região de menores frequências ( $\Delta\delta_{\text{Te/S}} = -0,07$  ppm). Cabe ressaltar que este efeito só é observado no espectro de RMN de hidrogênio.

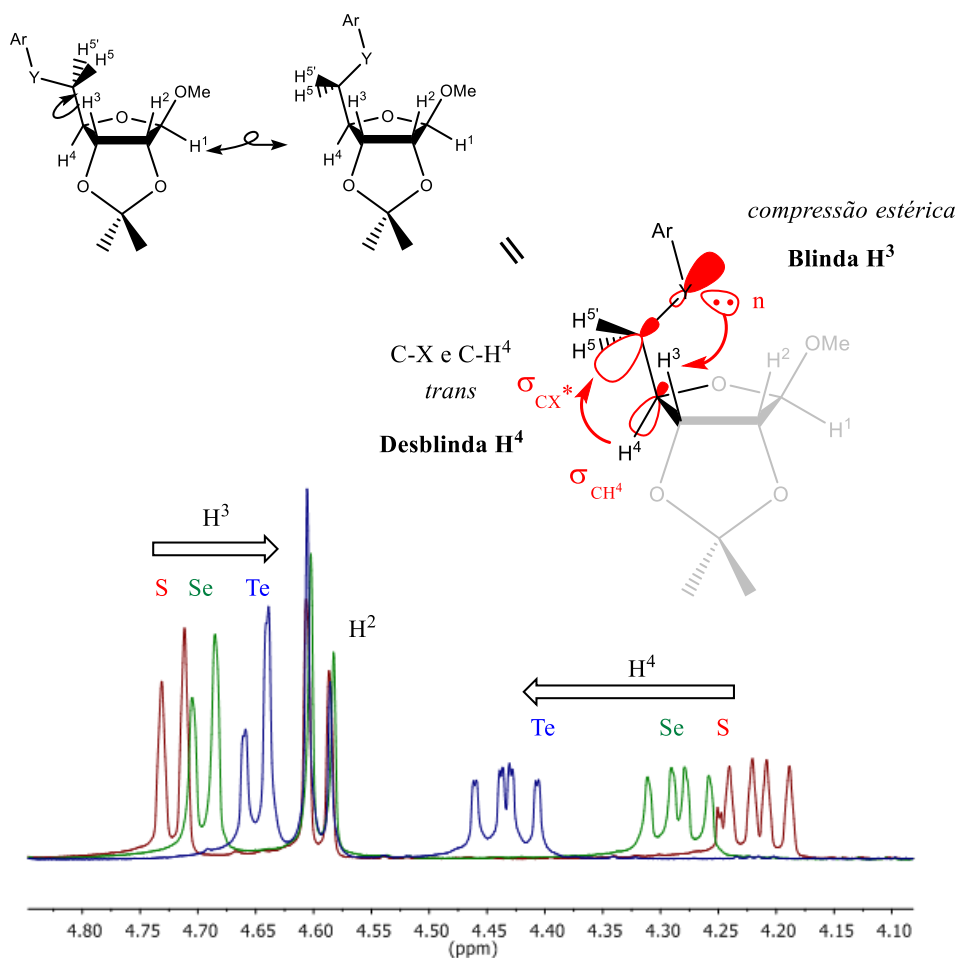


Figura 25. Efeitos estereoeletrônicos do átomo de calcogênio na estrutura e nos deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$  RMN.

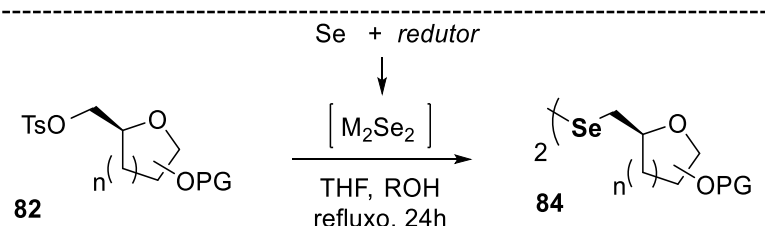
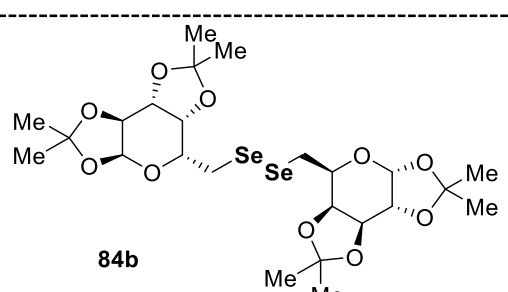
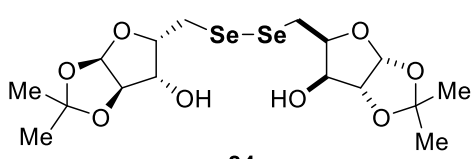
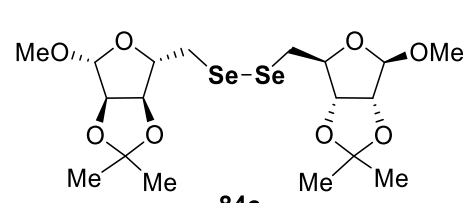
#### 4.1.4. Síntese de Disselenetos Derivados de Carboidratos

Desta forma, foram sintetizados disselenetos de carboidratos através da reação de disseleneto de dilítio gerado *in situ* a partir de uma solução de trietilboroidreto de lítio e selênio elementar (1:1) em THF e *t*BuOH, com tosilatos derivados da D-galactose **82b**, D-xilose **82a** e D-ribose **82c** protegidos (método A).

Para fins comparativos, foi utilizado boroidreto de sódio em etanol absoluto formando a espécie disseleneto de disódio, ao invés de disseleneto de dilítio em THF e posterior adição do tosilato derivado do açúcar em THF (método B). A proporção em equivalentes utilizada de eletrófilo: $\text{NaBH}_4$ :Se é de

1,0:1,0:1,5.<sup>141</sup> Rendimentos equivalentes ou levemente inferiores foram obtidos, conforme observados na Tabela 3 abaixo, porém além de ser um agente redutor mais brando e de menor custo, torna o processo mais viável, sem a necessidade de solventes secos e facilita a purificação (frequentemente reações envolvendo trietilboroidreto de lítio levam à formação de disseleneto de dietila, subproduto volátil e de odor desagradável), além de ser possível o *scale-up*. Salieta-se um efeito negativo da diminuição da temperatura ou do aumento do tempo reacional para o derivado da D-galactose.

**Tabela 3. Variação do agente redutor na síntese de disselenetos.**

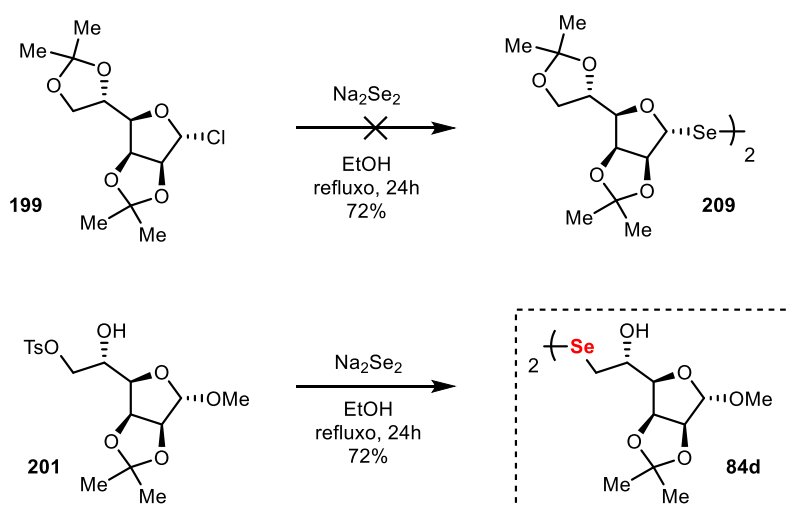
			
Disseleneto	Rendimento método A (Li <sub>2</sub> Se <sub>2</sub> ) <sup>a</sup>	Rendimento método B (Na <sub>2</sub> Se <sub>2</sub> ) <sup>b</sup>	
 <p><b>84b</b></p>	87%	85% <sup>c</sup> 41% <sup>d</sup> 45% <sup>e</sup>	
 <p><b>84a</b></p>	89%	60%	
 <p><b>84c</b></p>	82%	80%	

<sup>a</sup> Gerado a partir da reação de LiEt<sub>3</sub>BH e selênio elementar; refluxo em THF/tBuOH.

<sup>b</sup> gerado a partir da reação de NaBH<sub>4</sub> e selênio elementar em EtOH.

<sup>c</sup> refluxo em THF/EtOH, 24h. <sup>d</sup> refluxo, 48h. <sup>e</sup> temperatura ambiente, 48h.

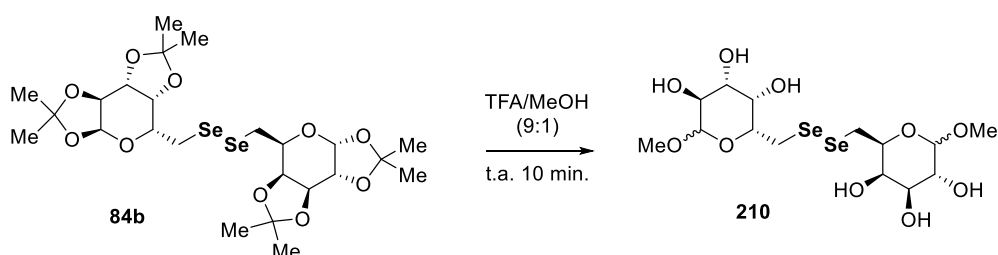
O disseleneto da D-manose **209** a partir da reação do cloreto **199** sob as mesmas condições não levou ao produto almejado, e sim à decomposição do material de partida. O novo disseleneto derivado da D-manose **84d** foi sintetizado a partir do tosilato **201** obtido pela rota sintética mais eficiente do que a desenvolvida anteriormente (Esquema 48). O tosilato **201** em questão foi submetido à reação com Na<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> e o β-hidroxidisseleneto **84d** foi obtido com 72% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna. O disseleneto inédito foi caracterizado por RMN de hidrogênio e carbono-13, além de espectrometria de massas de ionização por electrospray (ESI-MS) e de alta resolução (HRMS).



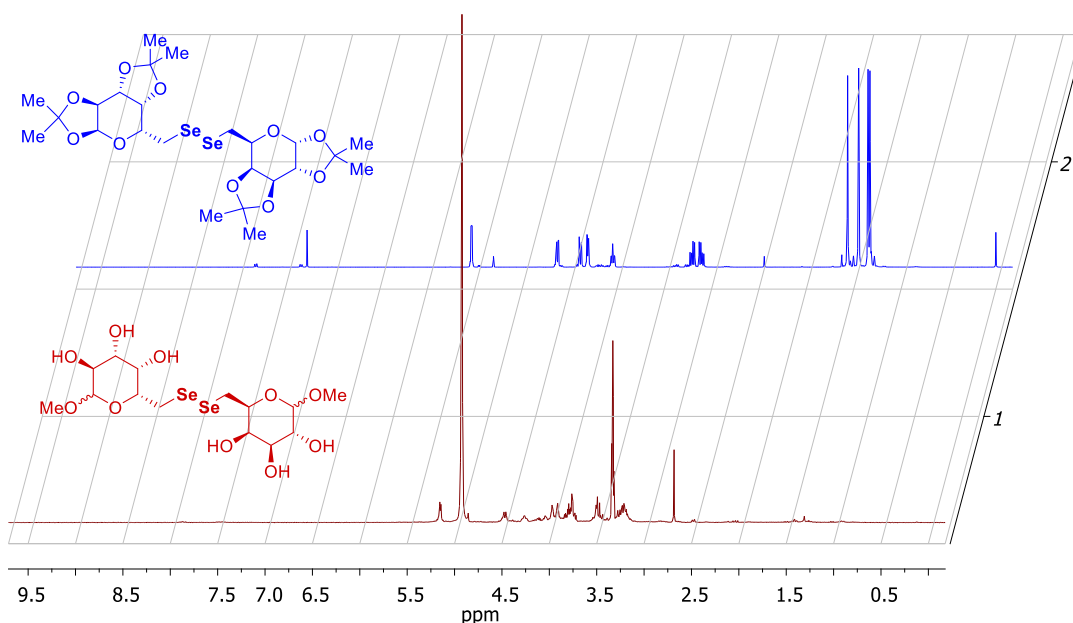
Esquema 47. Síntese do disseleneto derivado da D-manose.

Optou-se por testar um método de desproteção para os disselenetos glicosídicos que não envolvesse a presença de água para facilitar o isolamento e a purificação. O disseleneto derivado da D-galactose protegida **84b** reagiu com uma mistura de ácido trifluoroacético e metanol (9:1) por apenas 10 minutos, sem necessidade de atmosfera inerte (Esquema 48). O tratamento foi feito apenas pela evaporação do ácido e do solvente em evaporador rotatório e secagem em bomba de alto vácuo. O produto desprotegido **210** foi obtido na forma de um sólido alaranjado estável com excelente rendimento e caracterizado pelo desaparecimento dos sinais das quatro metilas do acetonídeo no RMN de hidrogênio entre 1,3 e 1,6 ppm (Figura 26). Este

disseleneto derivado de açúcar desprotegido **210** por se tratar de um produto altamente polar, solúvel em água e parcialmente em metanol, abre a possibilidade de serem realizadas reações em meio aquoso e sem a necessidade da desproteção como última etapa no produto final. A literatura relata apenas um exemplo de um disseleneto derivado de carboidrato desprotegido, semelhante ao apresentado, reagindo com um triflato de outro carboidrato levando à formação de um análogo dissacarídeo com bom rendimento em DMF e boroidreto de sódio.<sup>94</sup>



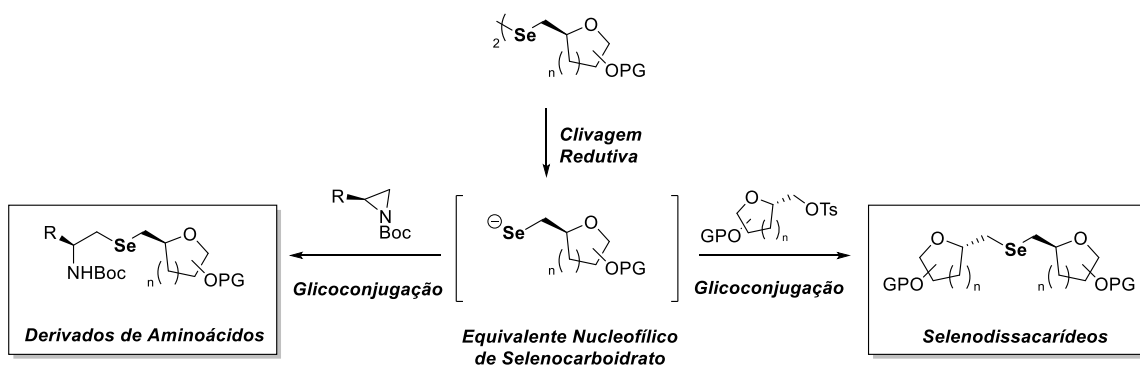
**Esquema 48. Desproteção do disseleneto derivado da D-galactose.**



**Figura 26. Espectros de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) sobrepostos do disseleneto derivado da D-galactose protegido (CDCl<sub>3</sub>, acima) e desprotegido (CD<sub>3</sub>OD, abaixo).**

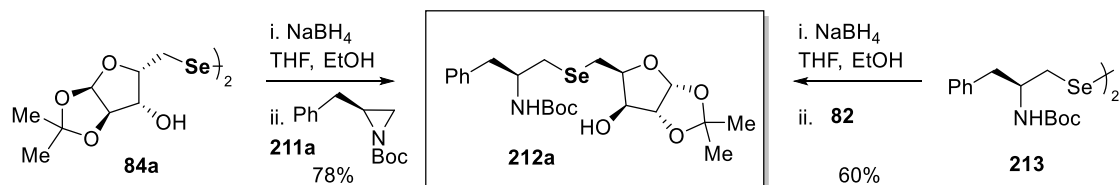
## 4.2. Neoglicoconjugados e Pseudodissacarídeos

Baseado no sucesso da obtenção de selenocarboidratos através da incorporação de reagentes organosselênio nucleofílicos em carboidratos eletrofílicos pelo grupo de pesquisa e na restrita incorporação do calcogênio em posições não glicosídicas reportadas na literatura, buscou-se desenvolver reações de glicoconjugação partindo dos disselenetos derivados de carboidratos previamente sintetizados à substratos derivados de moléculas mais complexas. Para este propósito, foram exploradas reações de substituição nucleofílica à tosilatos ou abertura de aziridinas provenientes de aminoácidos (Esquema 49). Derivados de aminoácidos e peptídeos contendo selênio e enxofre do tipo não-naturais foram amplamente explorados pelo grupo de pesquisa como catalisadores assimétricos e ligantes quirais.<sup>142</sup>



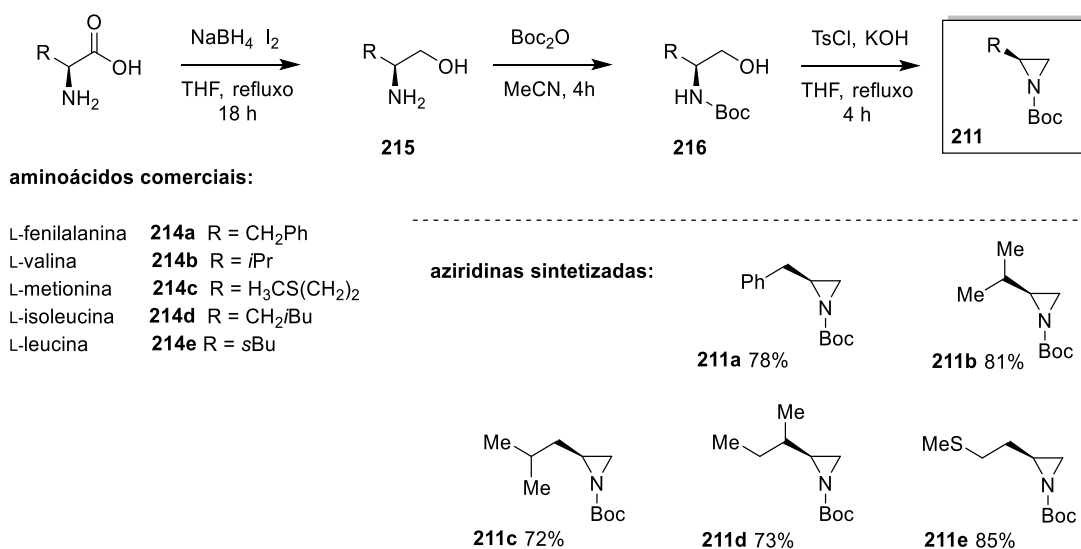
**Esquema 49. Síntese de glicoconjugados através de selenolato derivado de carboidrato.**

Estudos prévios na tentativa de serem obtidos produtos glicoconjugados com derivados de aminoácidos mostraram que a estratégia da reação entre disselenetos de aminoácidos **213** com tosilatos de açúcares **82** levaram ao produto derivado da fenilalanina e da xilose **212a** com rendimentos modestos. A exploração da inversão da reatividade entre os componentes envolvidos na reação de substituição nucleofílica promoveu um aumento significativo no rendimento de obtenção do produto **212a** (Esquema 50).<sup>143</sup>



**Esquema 50. Síntese de selenoglicoconjugado com derivado de fenilalanina via duas rotas distintas.**

Uma vez estabelecida a síntese dos disselenetos de carboidratos, foram realizadas transformações sintéticas em aminoácidos como materiais de partida para a obtenção de espécies eletrofílicas. Para tal, foram obtidas *N*-Boc-aziridinas **211a-e** através da manipulação do L-aminoácido comercial **214a-e** após redução do ácido carboxílico a álcool por  $\text{BH}_3$ , proteção do nitrogênio com  $\text{Boc}_2\text{O}$ , e reação com cloreto de tosilato em meio básico para a ciclização.<sup>144</sup> Este protocolo foi realizado com L-fenilalanina, L-valina, L-leucina, L-isoleucina e L-metionina (Esquema 51).

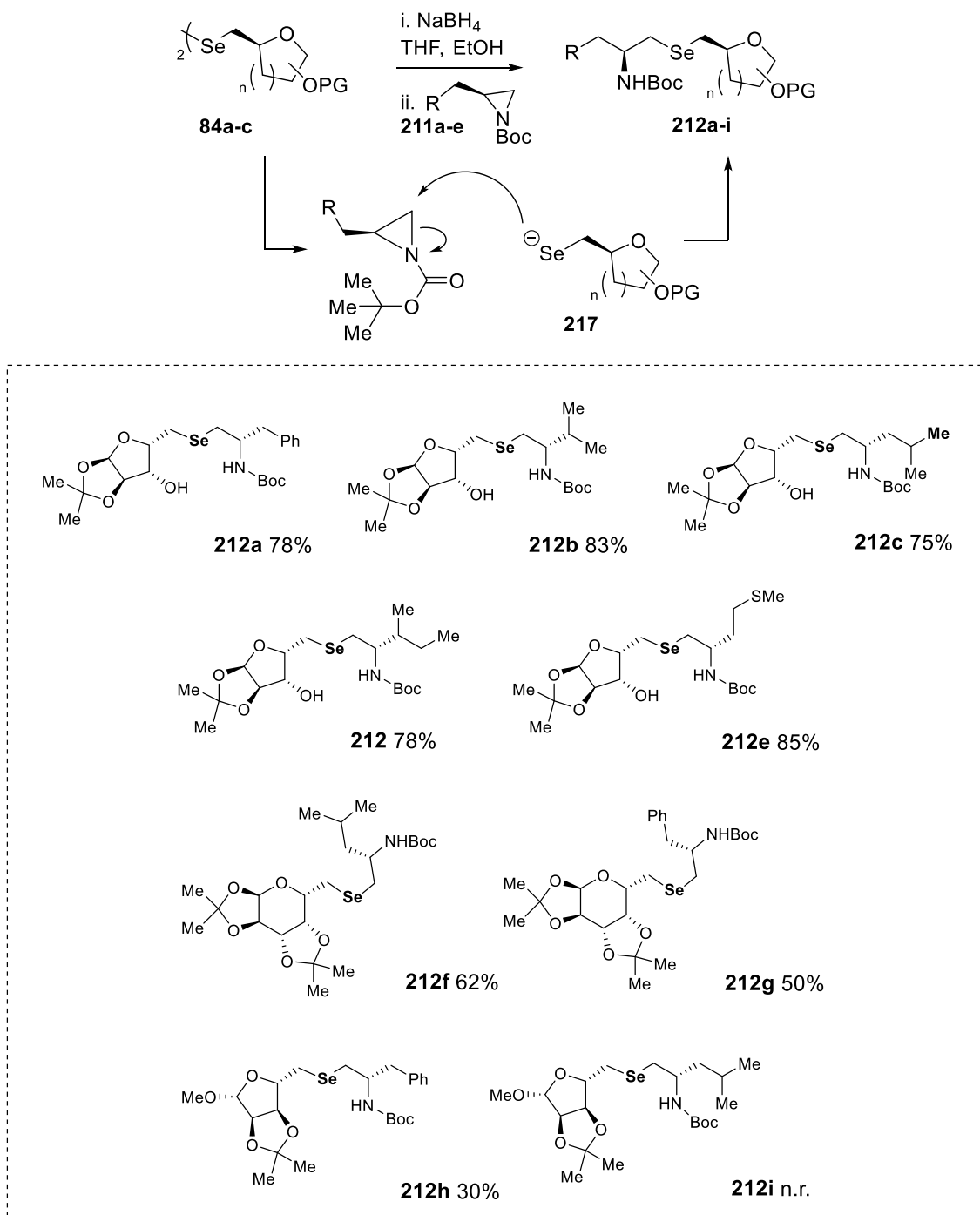


**Esquema 51. Rota sintética para a obtenção de *N*-Bocaziridinas a partir de L-aminoácidos.**

A etapa chave de glicoconjugação foi efetuada através da clivagem redutiva do disseleneto diglicosídico **84a-c** com  $\text{NaBH}_4$  em THF/EtOH seguido da adição da aziridina **211a-e**. A reação de abertura das *N*-Boc aziridinas ocorreu de forma totalmente regiosseletiva, com ataque nucleofílico do

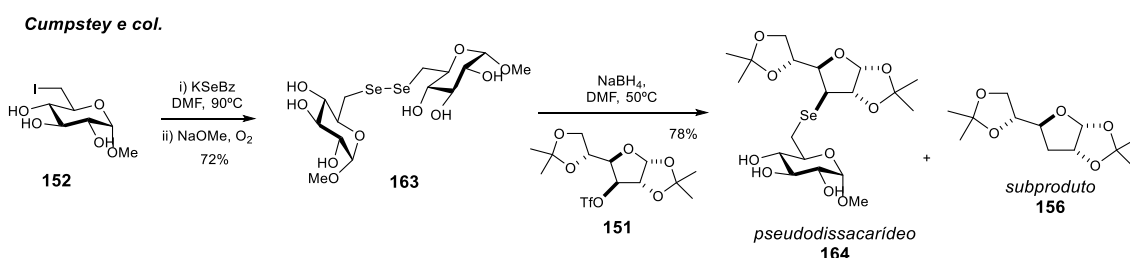


selenolato **217** no carbono menos substituído do anel (Esquema 52). Cabe salientar que rendimentos inferiores foram obtidos com a utilização do disseleneto derivado da ribose protegida, não sendo possível obter o produto **212i**.



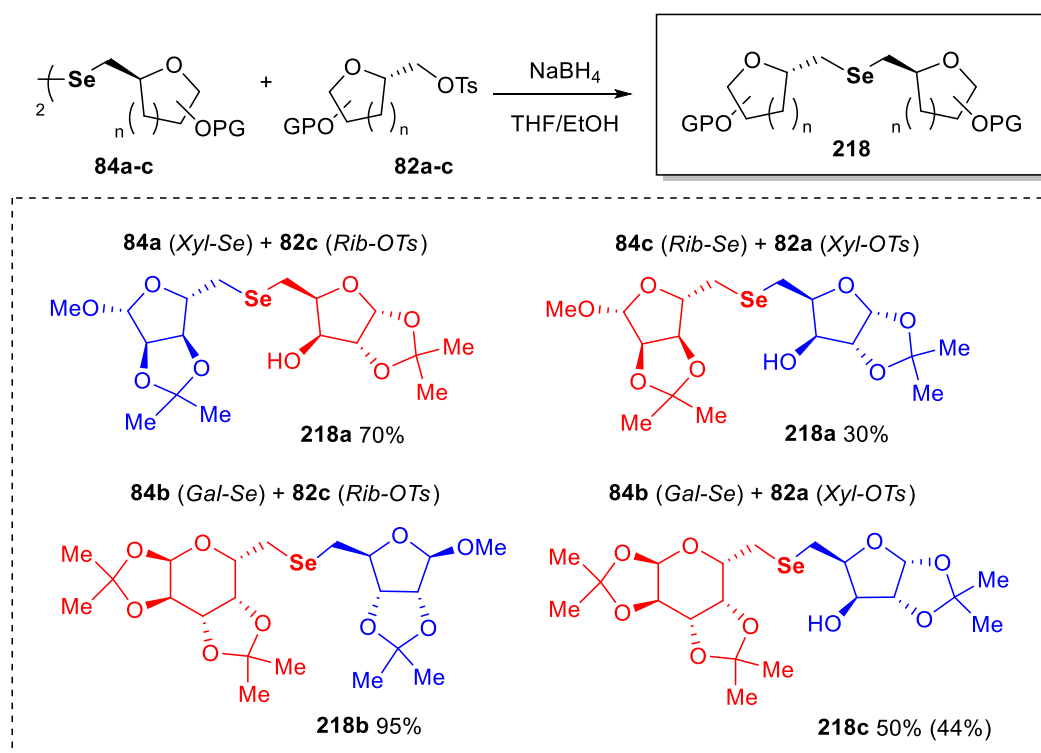
Esquema 52. Síntese de neoglicoconjugados.

Uma vez que tínhamos em mãos tanto derivados nucleofílicos como eletrofílicos de carboidratos, resolveu-se explorar a reação de disselenetos e tosيلات derivados de carboidratos para a obtenção de pseudodissacarídeos protegidos, a partir da mesma metodologia empregada para os neoglicoconjugados. Considerando a síntese de dissacarídeos contendo selênio em posição não-glicosídica, apenas um grupo de pesquisa publicou trabalhos na última década. Cumpstey e colaboradores utilizaram uma estratégia empregando a reação entre açúcares protegidos com selenobenzoato de potássio, seguido de reação com metóxido de sódio para a formação do disseleneto e finalmente clivagem com boridreto de sódio e substituição em outra unidade de açúcar (Esquema 53). O autor explorou diferentes grupos de proteção e grupos de saída. O método de síntese, entretanto, se demonstrou sensível aos diferentes carboidratos empregados, levando muitas vezes à formação de subprodutos.

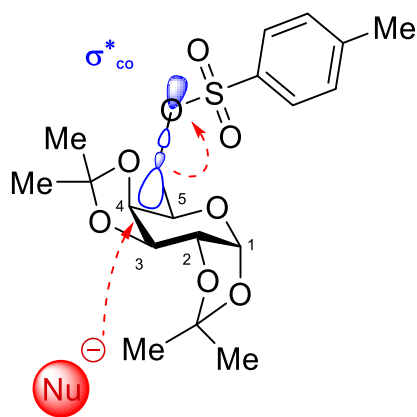


**Esquema 53. Síntese de selenopseudodissacarídeo derivado da D-glicose realizada por Cumpstey e colaboradores.**

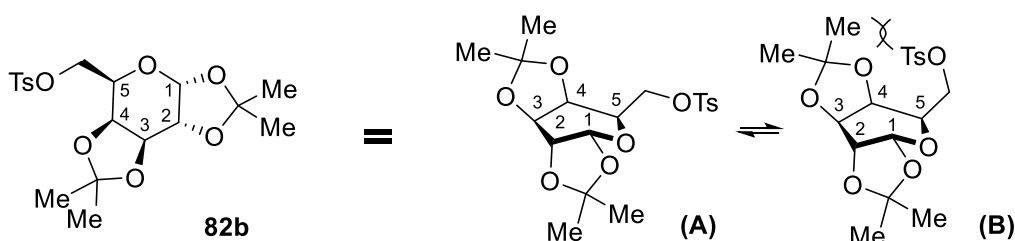
Utilizando o disseleneto derivado da xilose **84a** com o tosيلات da ribose **82c**, o produto Se-pseudodissacarídeo **218a** foi obtido em 70%. A utilização da metodologia inversa, trocando o par nucleófilo-eletrófilo, levou ao mesmo produto, porém com rendimento de apenas 30%. A utilização do disseleneto derivado da galactose **84b** com os tosيلات derivados de ribose e xilose (**82c** e **82a**) levaram à formação dos produtos correspondentes em 95 e 50%. Na tentativa de melhorar o rendimento de obtenção de **218c** a reação foi levada em DMF e aquecida à 80°C por 24h e o produto isolado em 44%.



A reação entre disseleneto da xilose **84a** e tosilato da galactose **82b** não levou à formação do produto desejado. Esta observação está de acordo com resultados anteriores que indicam que a substituição do grupo tosilato em derivados da galactose é mais difícil devido a maior restrição estérica causada pelo grupo axial em C-4 (Esquema 55). O substituinte eletronegativo axial em C-4 dificulta a formação do estado de transição pentacoordenado da reação de substituição nucleofílica bimolecular devido à repulsão dipolar dos grupos parcialmente ligados com o dipolo permanente sobre a ligação C(4)-O. Este fator, aliado à significativa repulsão de van der Waals 1,3 diaxial do tipo *syn*-pentano neste tipo de estrutura não impossibilita a substituição, mas contribui para um grande aumento nos tempos reacionais.<sup>145</sup> Embora a representação da estrutura na forma cadeira possa não ser considerada inteiramente correta por alguns autores, ela é capaz de representar o impedimento estérico diaxial. A presença dos grupos acetonídeo, no entanto, força a estrutura cíclica à uma conformação do tipo barco torcido (Esquema 56), porém por conveniência o diacetonídeo derivado da galactose será representada pela forma cadeira ou ainda pela projeção de Mills.



Esquema 55. Ataque nucleofílico sobre o tosilato derivado da D-galactose: impedimento estéreo axial.



Esquema 56. Representação do *bis*-acetônio da D-galactose na forma barco torcido e na projeção de Mills.

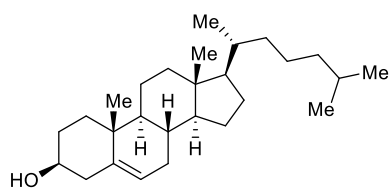
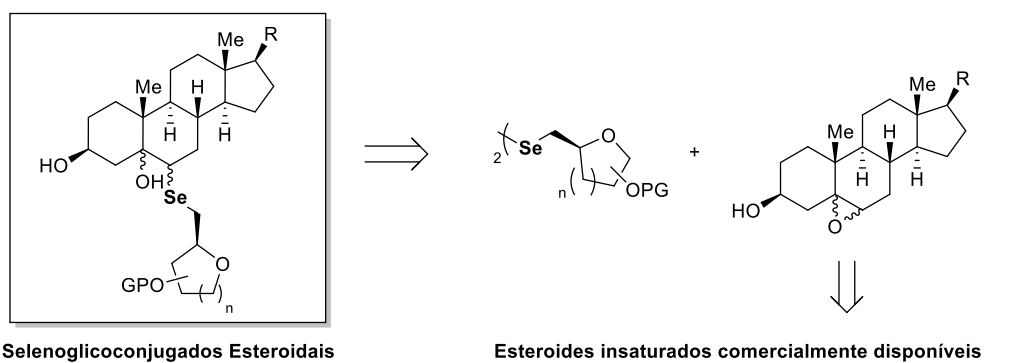
A utilização de disseleneto derivado da ribose **84c**, tanto para a síntese de neoglicoconjugados quanto de pseudodissacarídeos levou aos respectivos produtos com rendimentos inferiores aos observados com os derivados xilo e galactopiranosídeos, o que indica uma menor reatividade deste nucleófilo. O composto que apresentou-se como melhor espécie eletrofílica, entretanto, na síntese dos dissacarídeos foi o derivado da ribose protegida **82c**.

O trabalho completo sobre a síntese dos glicoconjugados e dissacarídeos foram apresentados no Encontro sobre Selênio e Telúrio em 2013. O trabalho também rendeu no mesmo ano a publicação na revista *Tetrahedron*, sendo o artigo intitulado *Synthesis of Selenium-linked neoglycoconjugates and pseudodisaccharides*.<sup>146</sup>

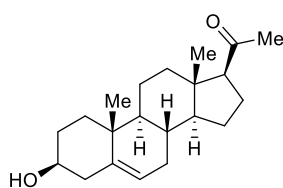
### 4.3. Selenoesteroides Glicoconjugados

A abertura seletiva de epóxidos por disselenetos, analogamente a abertura de aziridina, é uma estratégia bem estabelecida através de distintas metodologias visando maior regioseletividade.<sup>147</sup> Uma vez que a reação de abertura de aziridinas pelos nucleófilos de selênio derivados de carboidratos se demonstrou eficiente e estereosseletiva, decidiu-se empregar uma estratégia semelhante para a reação de abertura de epóxidos derivados de esteroides, visando produtos glicoconjugados com maior complexidade estrutural, além da substituição com selênio em posições do esteroide pouco explorada na literatura.

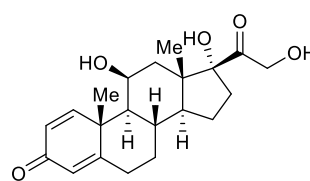
Para a obtenção de substratos derivados de esteroides passíveis de substituição nucleofílica, buscou-se inicialmente compostos comercialmente disponíveis que possuíssem uma ligação dupla para a epoxidação, como por exemplo o colesterol (**219**) (Esquema 57). As estruturas dos esteroides utilizados contendo insaturações estão representados no Esquema abaixo. Além do colesterol, principal composto pertencente à classe dos esteroides naturais, outros derivados foram também utilizados. A pregnenolona (**220**) é o primeiro e principal metabólito do colesterol e precursora de hormônios sexuais e outros mineralocorticoesteroides na esteróidogênese. Pertence ao grupo dos neuroesteróides, encontrada em grandes concentrações no cérebro e possui, entre outras, ação neuroprotetora.<sup>148</sup> A prednisolona (**221**), por sua vez, é um composto sintético e amplamente empregado como antiinflamatório. Os esteróides naturais encontrados em extratos de plantas pertencem à uma classe conhecida como fitoesteroides. Dentre eles se encontram o estigmasterol (**222**) e o sitosterol (**223**), análogos do colesterol que diferem estruturalmente na cadeia lateral. Derivados naturais são encontrados em abundância na forma de éster e de glicosídeo, e possuem uma variedade de benefícios ao ser humano como no tratamento de disfunções imunes e alguns tipos de câncer.<sup>149</sup>



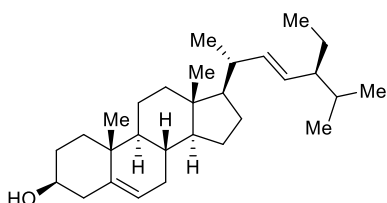
**Colesterol - 219**



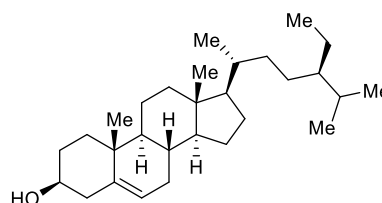
**Pregnenolona - 220**



**Prednisolona - 221**



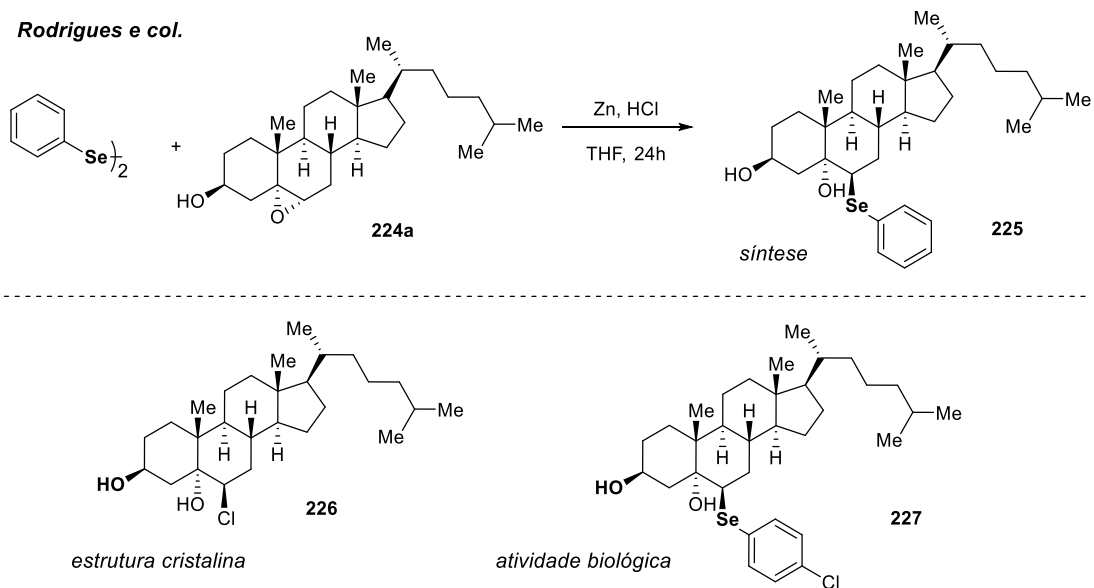
**Estigmasterol - 222**



**Sitosterol - 223**

**Esquema 57. Estratégia de selenoglicoconjugação via abertura de epóxido de derivados esteroidais.**

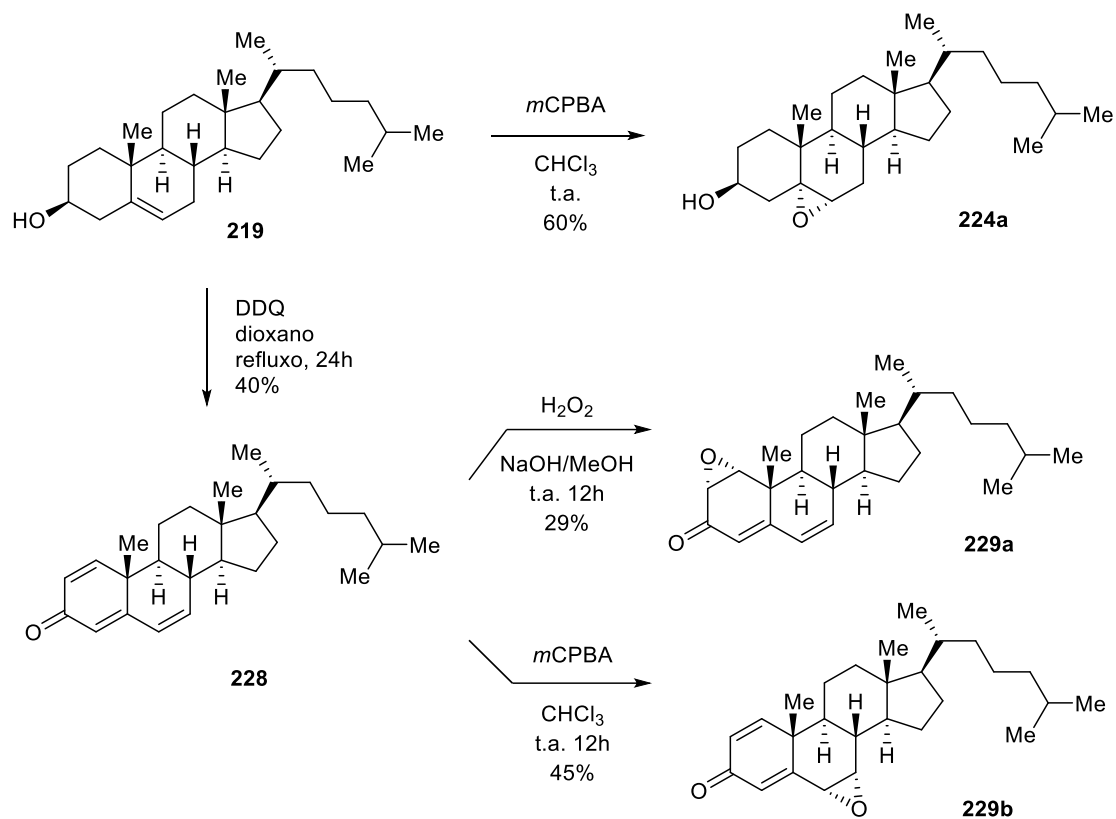
Recentemente, o grupo de pesquisa de Rodrigues realizou a epoxidação diastereosseletiva da ligação dupla entre os carbonos 5 e 6 do colesterol e o ataque de disseleneto de difenila sobre este epóxido **224a** com a utilização de zinco e ácido clorídrico em meio aquoso levando a um único produto com alto rendimento (Esquema 58).<sup>150</sup> Embora não tenham sido obtidos monocristais passíveis de caracterização por difração de raios X, um derivado substituído com cloro foi sintetizado e a cristalografia indicou a obtenção do produto 5-hidróxi-6-cloro **226**, sugerindo a regioseletividade do método. Além disso, um derivado *p*-clorofenilseleneto **227** destes compostos apresentou interessante atividade antinociceptiva.<sup>151</sup>



**Esquema 58. Síntese estereosseletiva de selenoesteroides, atribuição da estereoquímica e atividade biológica.**

#### 4.3.1. Síntese de Epóxidos Esteroidais

Além da epoxidação usual da dupla ligação 5,6 do colesterol **219** por *m*CPBA, foram também realizadas modificações estruturais de forma a obter epóxidos do colesterol em diferentes posições. O colesterol foi reagido com excesso de 6,7 equivalentes de DDQ em dioxano sob refluxo de 24 horas (Esquema 59). A trienona derivada do colesterol **228** foi obtida em 40% após recristalização. Apesar do rendimento inferior, os dados espectrais estão de acordo com a literatura.<sup>152</sup> A epoxidação regioseletiva foi possível com a utilização de diferentes epoxidantes, sendo obtidos os epóxidos 1,2 com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em presença de NaOH e epóxido 6,7 com *m*CPBA em clorofórmio.



**Esquema 59. Epoxidação seletiva do colesterol.**

A prednisolona **221** foi também submetida à epoxidação da ligação dupla 1,2. Foram testadas diferentes condições (Tabela 4), entretanto em todos os casos rendimentos inferiores a 37% foram obtidos. A alta solubilidade em água dificulta os processos de extração e purificação do epóxido desejado.

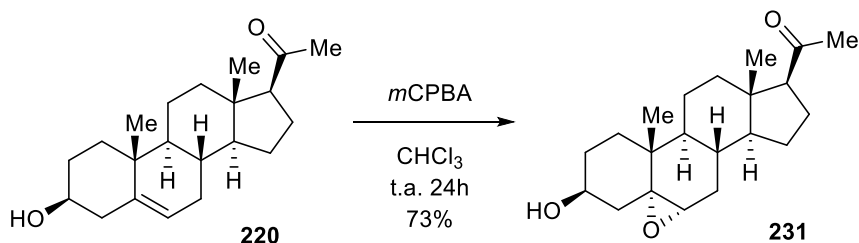
**Tabela 4. Condições empregadas na epoxidação da prednisolona.**

CC12CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]1CC[C@@H]2C(=O)O)O[C@H]3C (221)
   
 $\xrightarrow{\text{Condições}}$ 
CC12CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]1CC[C@@H]2C(=O)O)O[C@H]3C (230)

Entrada	Condições	Rendimento
1	<i>m</i> CPBA, 0°, 1h	21%
2	<i>m</i> CPBA, DCM, t.a., 24h	37%
3	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , NaOH, MeOH, 24h	28%

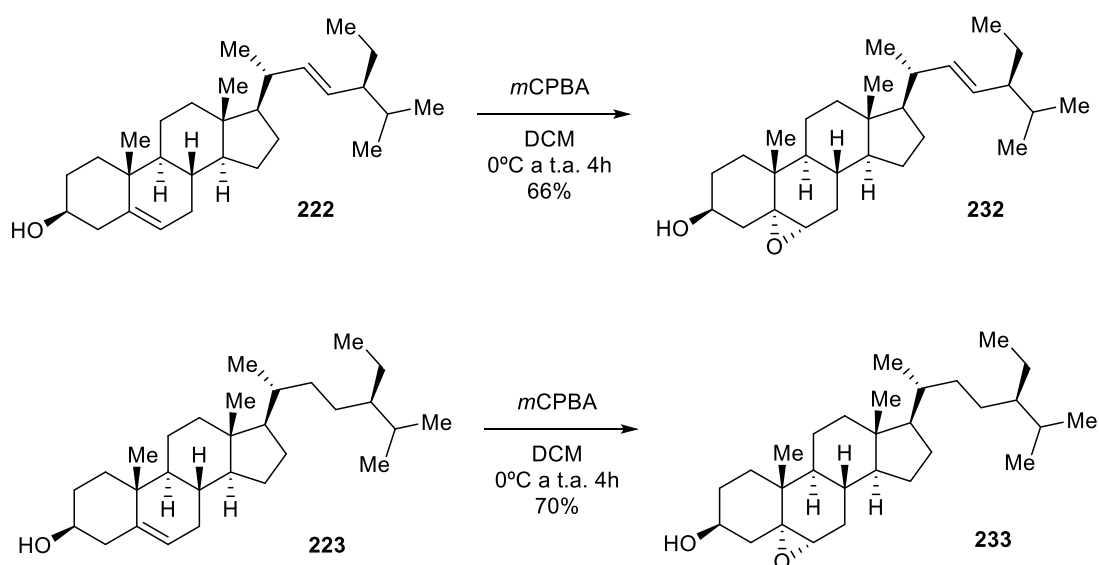


Tratando-se de um esteroide comercialmente disponível, a pregnenolona **220** também foi testada frente à epoxidação com *m*CPBA, resultando no produto de epoxidação seletiva **231** em 73% de rendimento.<sup>153</sup>



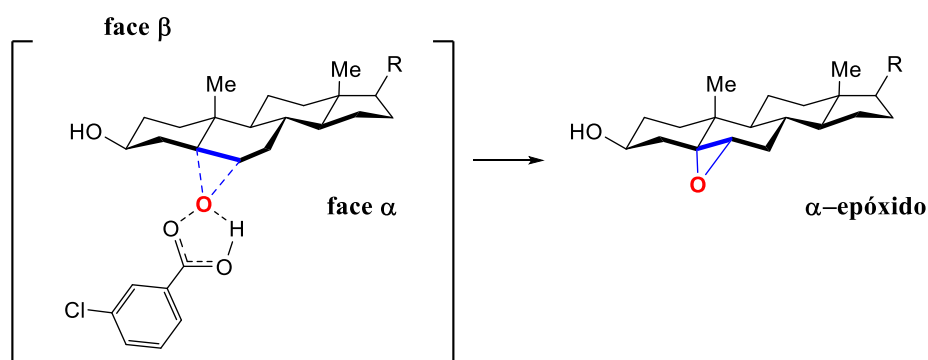
Esquema 60. Obtenção do  $\alpha$ -epóxido da pregnenolona.

Ambos os fitoesteroides estigmasterol **222** e sitosterol **223** foram submetidos à epoxidação com *m*CPBA (Esquema 61) levando a rendimentos superiores aos obtidos com o colesterol, além de facilitados processos de extração e purificação, uma vez que os materiais de partida são insolúveis em água.<sup>154</sup> Cabe salientar que apenas traços de produto de dupla epoxidação do estigmasterol (epoxidação concomitante na cadeia lateral) foi observado por espectrometria de massas.



Esquema 61. Obtenção dos  $\alpha$ -epóxidos de fitoesteróides.

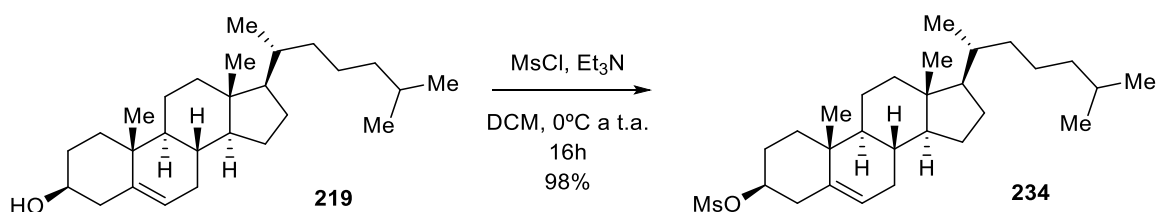
Em todos os casos, a reação de epoxidação dos esteroides demonstrou seletividade facial, embora em alguns casos são descritos a formação de mistura de isômeros. A face  $\alpha$ , mais disponível para a aproximação do perácido dirigiu a diastereosseletividade para a obtenção do  $\alpha$ -epóxido, conforme visualizado no Esquema 62 a seguir.



Esquema 62. Epoxidação diastereosseletiva com *m*CPBA à face  $\alpha$  de esteroide.

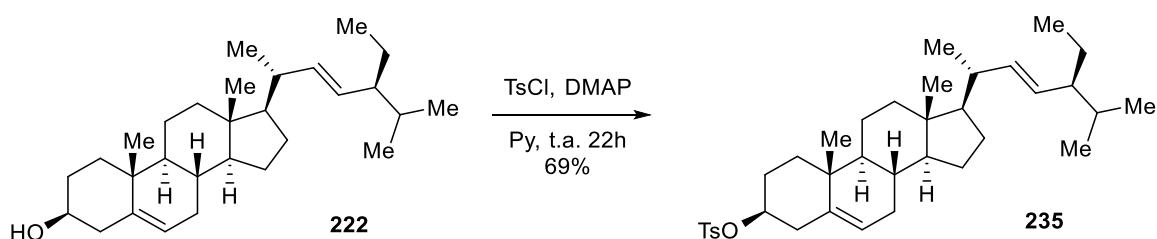
#### 4.3.2. Síntese de outros eletrófilos esteroidais

Visando ampliar o escopo da obtenção de glicoconjugados funcionalizados com selênio em diferentes posições de esteroides, foram realizadas sínteses de compostos eletrofilicos tomando como referência a transformação de uma hidroxila pré-existente no esteróide em um bom grupo de saída. No caso do colesterol, a hidroxila em posição 3 foi convertida em grupo mesilato pela reação do colesterol comercialmente disponível **219** com cloreto de mesila em presença de trietilamina por 16 horas (de 0°C à temperatura ambiente, Esquema 10). O produto **234** foi obtido após recristalização em 98% de rendimento, conforme descrito na literatura.<sup>155</sup>



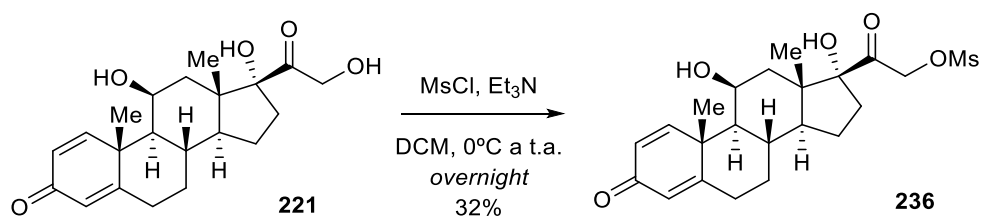
Esquema 63. Obtenção do 3-mesilato do colesterol.

Para o estigmasterol **222**, foi obtido de forma similar ao colesterol um derivado 3-tosil **235** em 69% de rendimento após sucessivas recristalizações (Esquema 64). Este composto, porém, demonstrou menor estabilidade, devendo ser estocado em baixas temperaturas.



Esquema 64. Obtenção do 3-tosilato do estigmasterol.

No caso da prednisolona **221**, um procedimento análogo foi empregado e o composto **236** isolado após cromatografia em coluna consiste no produto de mesilação na posição 21 (cadeia lateral) em 32% apenas (Esquema 65).<sup>156</sup> Um composto *bis*-mesilado foi também identificado por espectrometria de massas como subproduto.



Esquema 65. Obtenção do 21-mesilato da prednisolona.

### 4.3.3. Síntese de 6-selenoglicoconjugados Esteroidais via Abertura de Epóxido

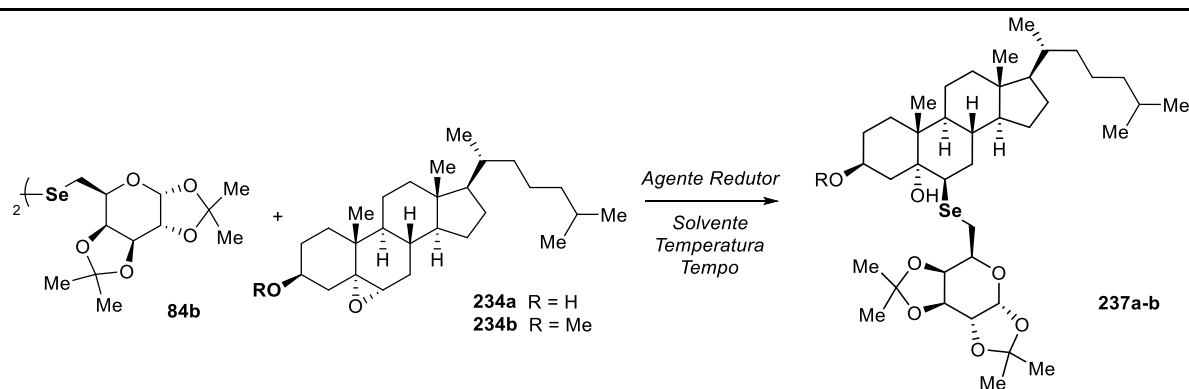
Os disselenetos diglicosídicos **84** reagiram com o epóxido do colesterol levando aos glicoconjugados **237a-b** (Tabela 5). A espécie nucleofílica de selênio foi gerada *in situ* a partir da clivagem redutiva do disseleneto derivado da D-galactose. A metodologia previamente descrita na literatura utiliza o sistema Zn/HCl para a clivagem de disselenetos de arila e posterior substituição no epóxido do colesterol. Nesta etapa foram testados agentes redutores convencionais para clivagem redutiva dos disselenetos derivados de carboidratos, devido à incompatibilidade dos acetonídeos ao meio ácido. Além disso, foram variados parâmetros como agente redutor, solvente, temperatura, tempo de reação, bem como a estequiometria dos reagentes (Tabela 5).

De forma geral, o uso de excesso de NaBH<sub>4</sub> como agente redutor levou ao produto com melhores rendimentos, exceto quando utilizado temperatura ambiente. O uso de redutores mais fortes em THF levou à apenas traços do produto no caso de LiAlH<sub>4</sub> e 50% de rendimento no caso de LiEt<sub>3</sub>BH. As melhores condições foram encontradas com 1,8:1 de epóxido/disseleneto em NaBH<sub>4</sub>, THF seco e EtOH ou com quantidade estequiométrica dos reagentes em NaBH<sub>4</sub> (excesso) e DMF seco como único solvente em 48h de reação e temperaturas de refluxo (entradas 3 e 10).

O aumento tanto do tempo quanto da temperatura promove a formação de produtos colaterais e decréscimo no rendimento (entrada 10). O uso de ZnCl<sub>2</sub> como catalisador ácido de Lewis também não forneceu o produto desejado com rendimento apreciável, provavelmente devido a estabilização do selenolato formado (entrada 9).

Os testes foram também efetuados para um derivado contendo a hidroxila em posição 3 do esteroide protegida pela reação de alquilação com brometo de metila, que forneceu produtos de glicoconjugação com rendimentos inferiores (entradas 13-18).

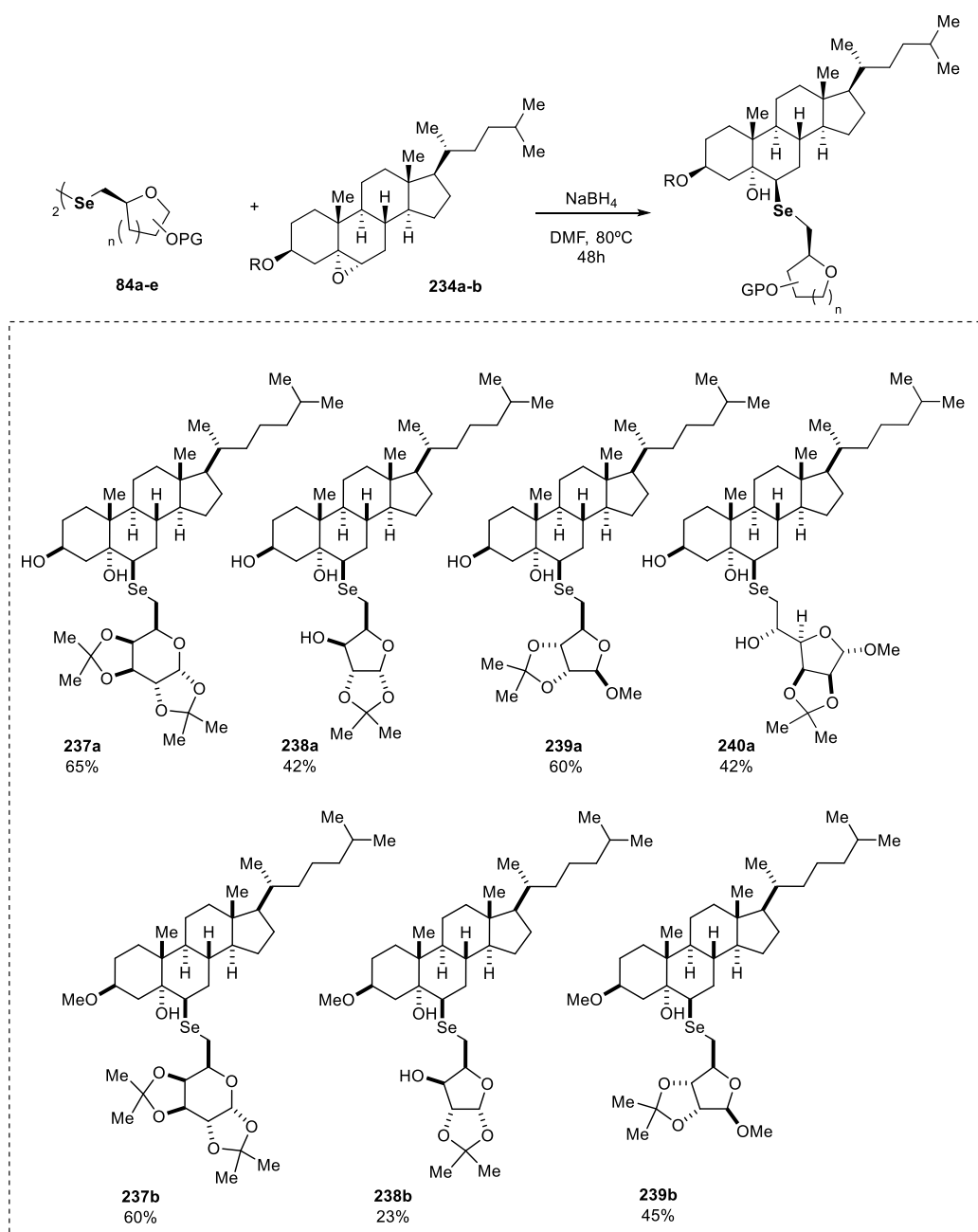
Tabela 5. Síntese de selenoglicoconjugados esteroidais.



#	Epóxido (equiv)	Agente redutor (equiv x adições)	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)
1	234a (1.8)	NaBH <sub>4</sub> (4.0 x 1)	THF/EtOH	66	48	<5
2	234a (1.8)	NaBH <sub>4</sub> (2.5 x 3)	THF/EtOH	66	24	37
3	234a (1.8)	NaBH <sub>4</sub> (2.5 x 3)	THF/EtOH	66	48	65
4	234a (1.8)	NaBH <sub>4</sub> (2.5 x 3)	EtOH	76	48	50
5	234a (1.8)	NaBH <sub>4</sub> (4.0 x 1)	DMF/EtOH	25	24	<5
6 <sup>a</sup>	234a (1.8)	NaBH <sub>4</sub> (4.0 x 1)	DMF	80	48	16
7	234a (1.8)	NaBH <sub>4</sub> (4.0 x 1)	DMF	80	48	60
8	234a (1.8)	NaBH <sub>4</sub> (4.0 x 3)	DMF	120	48	53
9 <sup>b</sup>	234a (1.8)	NaBH <sub>4</sub> (4.0 x 3)	DMF	80	48	<5
10	234a (1.0)	NaBH <sub>4</sub> (4.0 x 1)	DMF	80	48	60
11	234a (1.8)	LiEt <sub>3</sub> BH (2.0)	THF	66	48	50
12	234a (1.8)	LiAlH <sub>4</sub> (2.0)	THF	66	48	<5
13	234b (1.0)	NaBH <sub>4</sub> (2.5 x 3)	THF/EtOH	66	48	46
14	234b (1.0)	NaBH <sub>4</sub> (4.0 x 1)	DMF	80	48	32
15	234b (1.0)	NaBH <sub>4</sub> (4.0 x 1)	DMF	120	48	43
16 <sup>b</sup>	234b (1.0)	NaBH <sub>4</sub> (4.0 x 1)	DMF	80	48	<5
17	234b (1.0)	NaBH <sub>4</sub> (4.0 x 1)	THF/EtOH	66	48	n.r.
18	234b (1.0)	NaBH <sub>4</sub> (4.0 x 1)	DMF	80	48	40

Condições de reação: Para 0,1 mmol (1 equivalente) de disseleneto, quantidades de epóxido (0,18 ou 0,10 mmols) e agente redutor em excesso (necessário sucessivas adições em alguns casos) indicadas na Tabela. <sup>a</sup>Solvente P.A. (sem secagem); <sup>b</sup>Adição de ZnCl<sub>2</sub> (1.0 equiv).

O escopo da reação foi explorado com dois derivados do colesterol **234a-b**, onde a presença da hidroxila livre não afetou significativamente os rendimentos das reações. No caso dos disselenetos, foi possível verificar a mesma tendência de reatividade dos nucleófilos conforme observado na síntese dos neoglicoconjugados e pseudodissacarídeos, onde os maiores rendimentos foram registrados com a utilização do disseleneto derivado da galactose protegida **84b**. Os produtos **237-240** estão representados no Esquema 66 e foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .



Esquema 66. Síntese de selenoglicoconjugados esteroidais.

Em relação à estrutura dos selenoglicoconjugados esteroidais, o ataque do selenolato derivado de carboidrato pela face  $\beta$  do epóxido derivado do esteroide propiciou a abertura *anti* do  $\alpha$ -epóxido levando ao produto *trans*-diaxial de forma seletiva conforme o mecanismo representado no Esquema 67 abaixo, onde o grupo contendo selênio orienta-se em posição axial na face  $\beta$  enquanto que a hidroxila orienta-se em posição axial na face  $\alpha$ . A estrutura tridimensional com energia minimizada (nível MM2) para o derivado selenoxilofuranosil **238a** está representada na Figura 27.

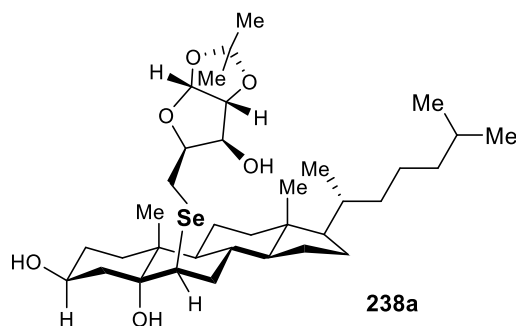
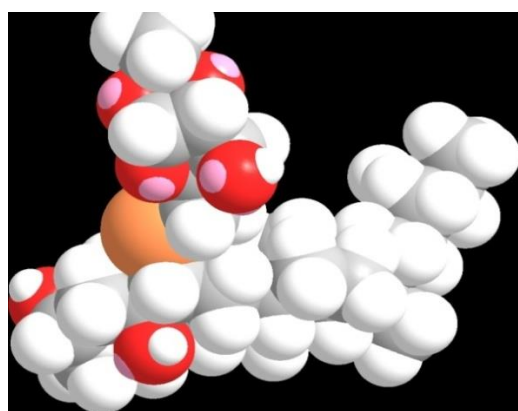
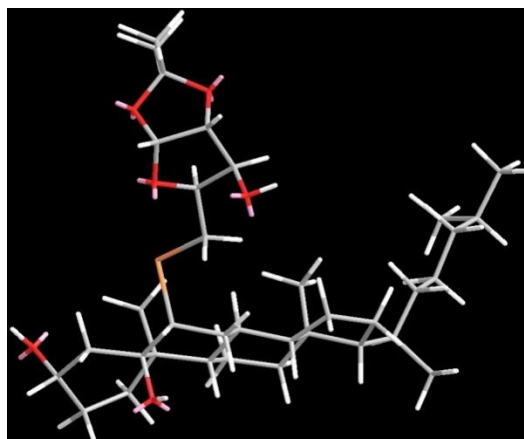
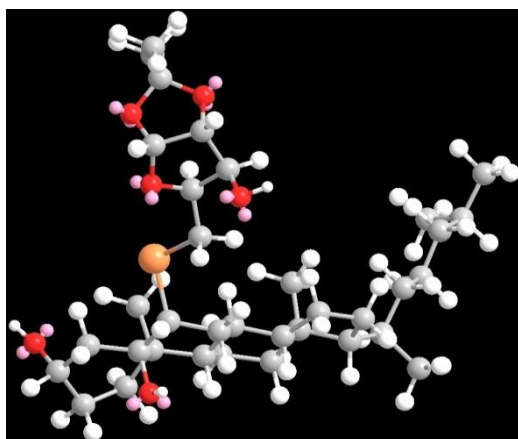
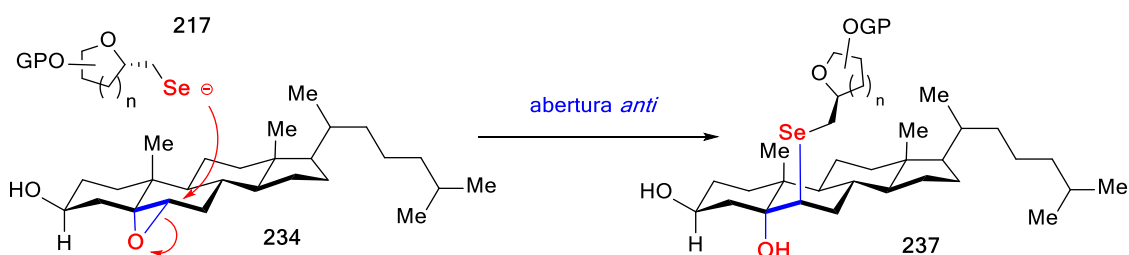
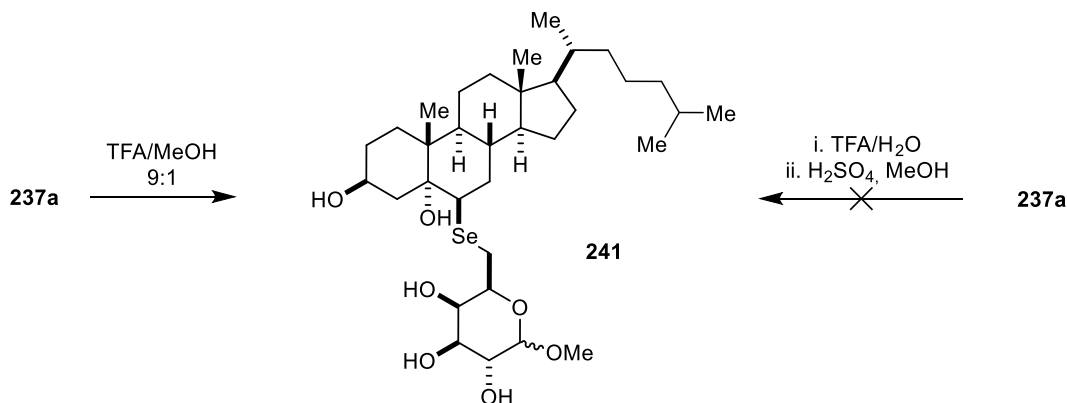


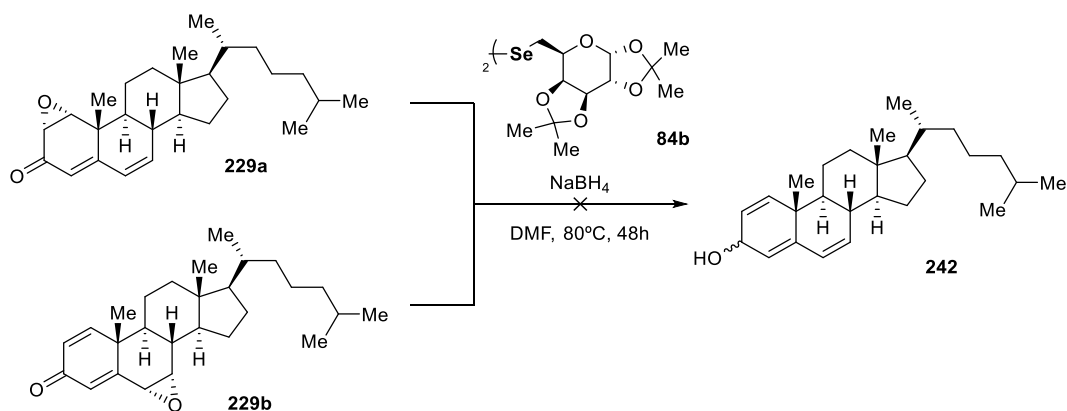
Figura 27. Estrutura tridimensional do composto **238a** com energia minimizada.

Foi efetuada a desproteção do produto **237a** com mistura de ácido trifluoroacético e metanol, levando ao produto polihidroxilado **241** com alto rendimento em apenas 10 minutos. Novamente a desproteção foi verificada pelo desaparecimento dos sinais correspondentes às metilas dos grupos acetônio do material de partida no RMN de hidrogênio. A desproteção em duas etapas, com ácido trifluoroacético e água, seguido de ácido sulfúrico e metanol levou à degradação da molécula.



**Esquema 68. Desproteção ácida do acetônio em selenoglicoconjugado esteroidal.**

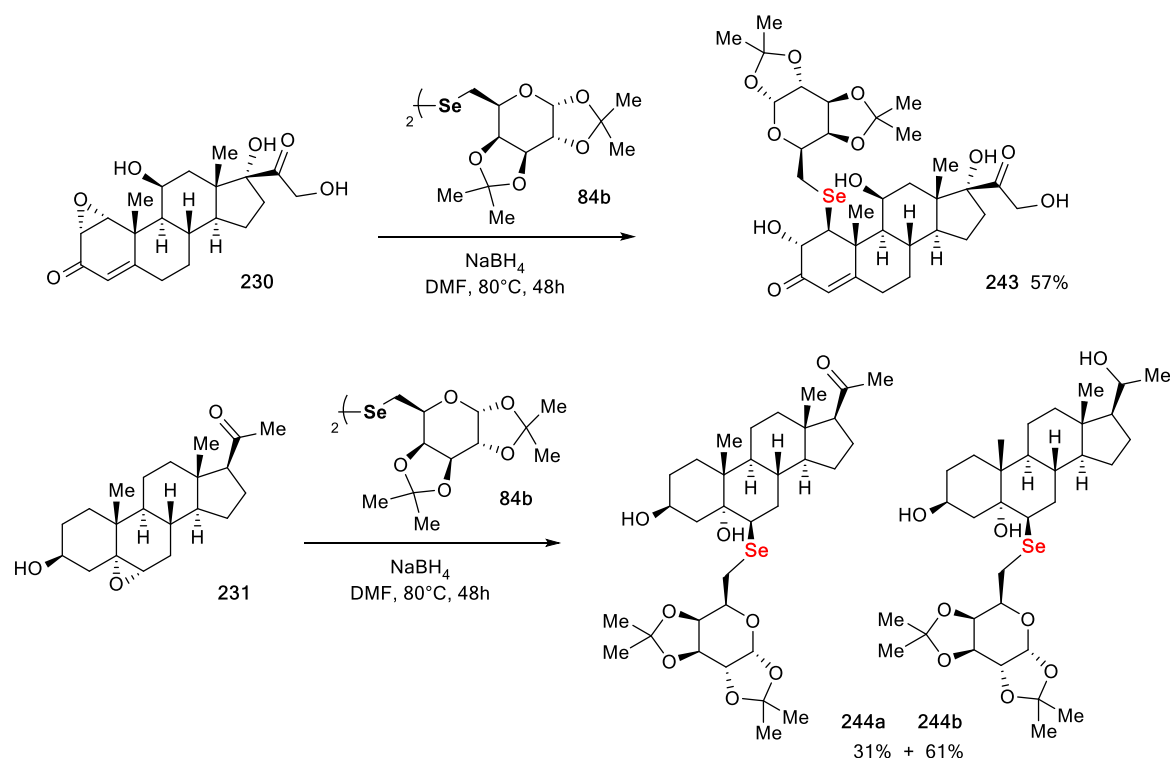
Uma vez encontrada a condição ótima de reação com os 5,6-epóxidos do colesterol **237a-b**, esta foi empregada para os epóxidos 1,2 e 6,7 **229a-b**, porém após várias tentativas não foram obtidos os correspondentes produtos, uma vez que a rápida redução do grupo carbonila e hidrogenação do epóxido ocorreu em ambos os casos (Esquema 69).



**Esquema 69. Tentativa de selenoglicoconjugação via abertura de epóxidos derivados do colesterol.**



O mesmo protocolo reacional foi empregado para a substituição em epóxidos derivados da prednisolona **230** e pregnenolona **231** utilizando o disseleneto **84b**. Para a prednisolona, o produto esperado foi obtido em 57% de rendimento e, no caso da pregnenolona, dois produtos glicoconjugados foram obtidos, uma vez que o excesso de boroidreto de sódio promoveu também a redução do grupo carbonílico da cadeia lateral do esteroide (Esquema 17).

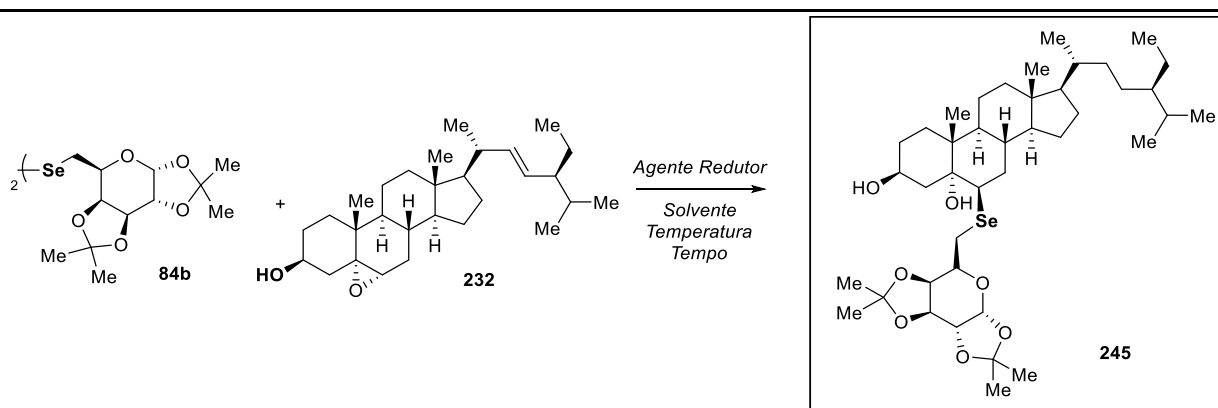


**Esquema 70. Produtos obtidos via abertura de epóxidos derivados da prednisolona e da pregnenolona**

Motivado pelos resultados obtidos para a pregnenolona, optou-se por novamente buscar condições reacionais envolvendo uma condição de clivagem redutiva alternativa ao boroidreto de sódio e para tal foi escolhido o epóxido derivado do estigmasterol **232** e o disseleneto **84b**. As condições reacionais exploradas estão sumarizadas na Tabela 6 abaixo. Reduções utilizando zinco metálico não levaram à nenhum produto, mesmo em presença de ácido de Bronsted ou de Lewis sob diferentes formas de energia aplicada (aquecimento convencional ou microondas).<sup>157</sup> Nestes casos os materiais de partida foram

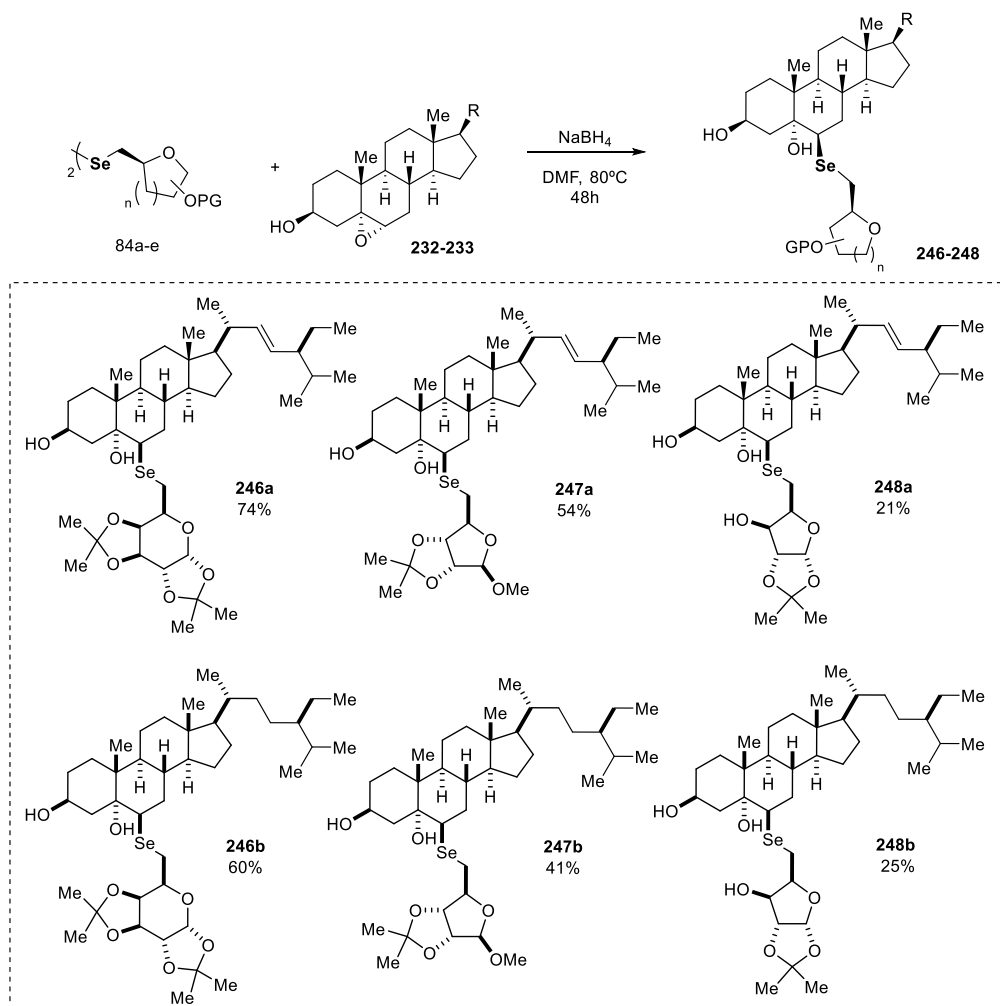
recuperados e o mesmo ocorreu com a utilização de tributílfosfina.<sup>158</sup> A utilização de ácido hipofosforoso propiciou a hidrogenação do epóxido e degradação do disseleneto.<sup>159</sup> Estes resultados indicam que nenhuma destas espécies foi capaz de clivar a ligação selênio-selênio e então resolveu-se utilizar novamente boroidreto de sódio. A condição previamente otimizada para o colesterol permitiu a obtenção do novo selenoglicoconjugado em 74% de rendimento. Utilização de irradiação de microondas levou à degradação dos materiais de partida a 180°C e a 33% de rendimento quando a 100°C em apenas meia hora. Cabe salientar que o protocolo desenvolvido em microondas é muito mais rápido e simples, onde todos os reagentes são misturados em um tubo selado e submetidos ao aquecimento com potência variável e pressão máxima de 21 bar.

**Tabela 6. Condições reacionais para a obtenção do produto selenoglicoconjugado.**



Entrada	Redutor	Solvente	Temperatura	Tempo	Rendimento
1	Zn, HCl	Et <sub>2</sub> O	t.a.	48h	n.r.
2	Zn	EtOH	100°C (mW, 100 e 300W)	0,5h	n.r.
3	Zn, InCl <sub>3</sub>	MeCN/EtOH	refluxo	24h	n.d.
4	H <sub>3</sub> PO <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O/THF	t.a.	24h	0%
5	PBu <sub>3</sub>	THF	refluxo	24h	n.r.
6	NaBH <sub>4</sub>	DMF	80°C	48h	74%
7	NaBH <sub>4</sub>	DMF	180°C (mW)	1h	n.d.
8	NaBH <sub>4</sub>	DMF	100 °C (mW)	0,5h	33%

Desta forma, optou-se por variar o escopo da reação para o estigmasterol e o sitosterol utilizando os disselenetos derivados da D-galactose, D-ribose e D-xilose com boroidreto de sódio, DMF e aquecimento a 80°C por 48 horas. Os produtos foram obtidos com rendimentos comparáveis aos previamente sintetizados com o epóxido derivado do colesterol (Esquema 71). Os produtos foram devidamente caracterizados por RMN de hidrogênio e carbono-13, além de espectrometria de massas (ESI e HRMS).

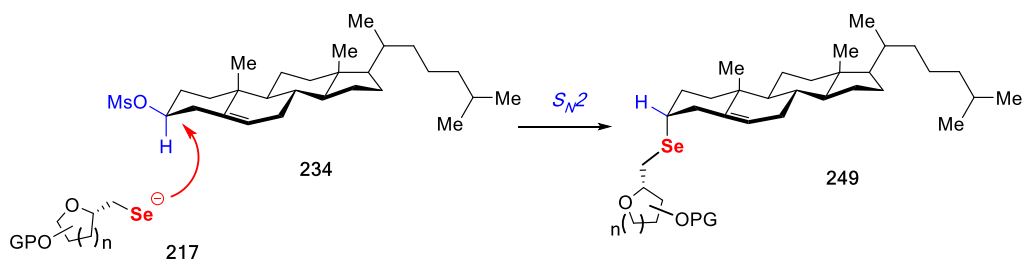


**Esquema 71. Produtos obtidos via abertura de epóxidos derivados de fitoesteroides e disselenetos derivados de carboidratos.**

#### **4.3.4. Síntese de 3-selenoglicoconjugados Esteroidais**

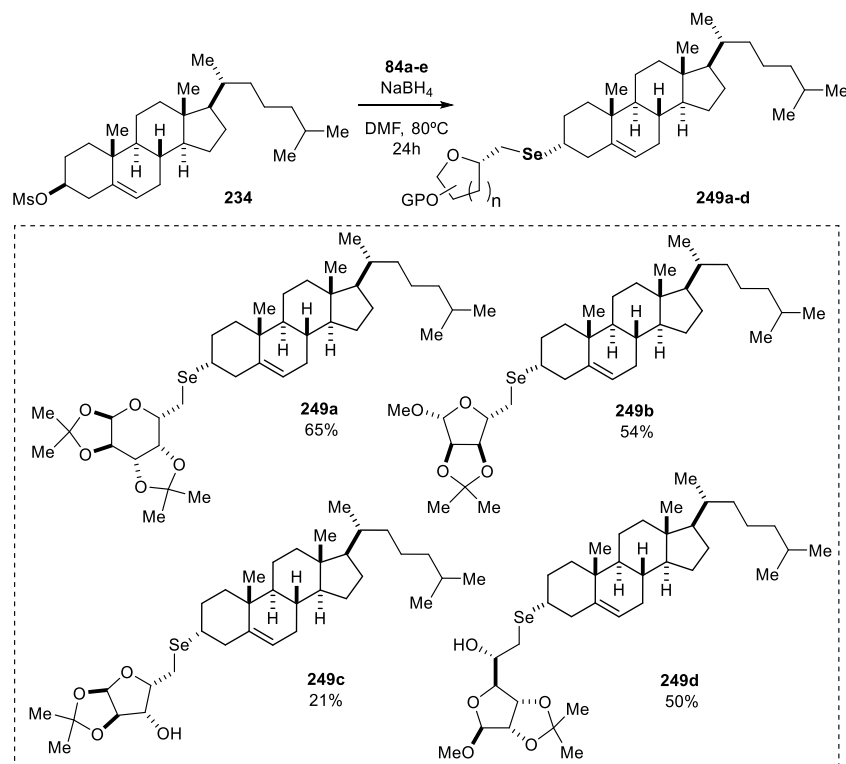
Com o intuito de ampliar o escopo das reações com o colesterol, buscou-se realizar a substituição nucleofílica de disselenetos derivados de

carboidratos no 3-mesilato do colesterol (Esquema 72). Em princípio, espera-se que a reação ocorra com inversão da configuração do carbono 3.



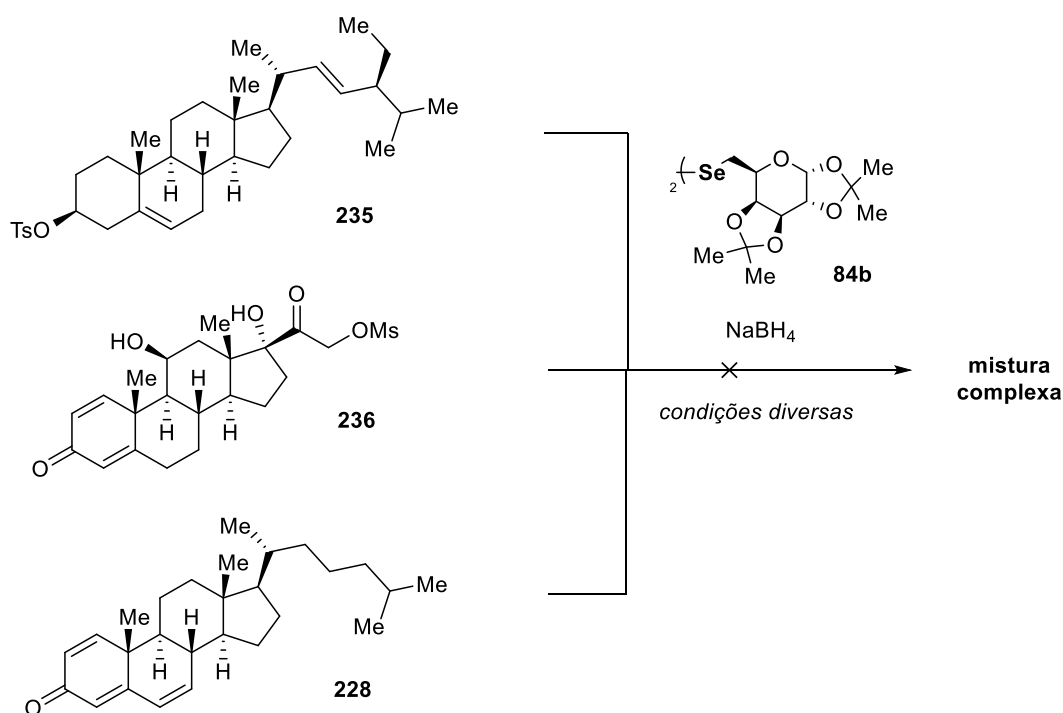
**Esquema 72. Substituição nucleofílica em 3-mesilato derivado do colesterol.**

Foram obtidos desta forma 4 novos glicoconjugados, onde o menor rendimento foi obtido para o derivado da D-xilose (Esquema 73). Os novos produtos foram caracterizados por RMN de hidrogênio e carbono-13 e espectrometria de massas (ESI e HRMS). No caso do composto, foram realizadas técnicas de RMN bidimensionais tais como COSY, HSQC, HMBC e NOESY, auxiliando na elucidação estrutural. Os respectivos espectros de RMN são discutidos no próximo capítulo



**Esquema 73. Produtos obtidos via substituição do mesilato do colesterol com diferentes disselenetos derivados de carboidratos.**

No caso da reação do disseleneto **84b** com o tosilato do estigmasterol **235**, uma mistura complexa de produtos foi obtida e não foi possível o isolamento do produto esperado. O mesmo ocorreu no caso do 21-mesilato da prednisolona **236**, onde o produto majoritário isolado não foi compatível com o produto almejado. Diversas tentativas foram também realizadas para promover a reação entre um disseleneto e a trienona do colesterol **228**, intermediário obtido na síntese dos epóxidos 1,2 e 5,6 via adição conjugada, mas em todos os casos houve a geração de uma mistura de difícil separação e redução da trienona (Esquema 74).



Esquema 74. Tentativa de obtenção de esteróides selenoglicoconjugados.

#### 4.3.5. Caracterização Espectroscópica dos Selenoesteroides Glicoconjugados

Em relação aos produtos finais glicoconjugados derivados dos esteroides obtidos, todos eles foram, após purificados por cromatografia em coluna, caracterizados por espectrometria de massas por elétron-spray (ESI-MS), e espectrometria de massas de alta resolução (HRMS), onde foi possível identificar o pico do íon molecular, normalmente associado à um átomo de sódio, além do pico referente ao dobro da massa molar. Poucos fragmentos estáveis foram identificados, tanto no modo de detecção positivo quanto no

modo negativo. A caracterização por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 foi realizada para todos os compostos, tipicamente utilizando clorofórmio deuterado como solvente, salvo em casos específicos.

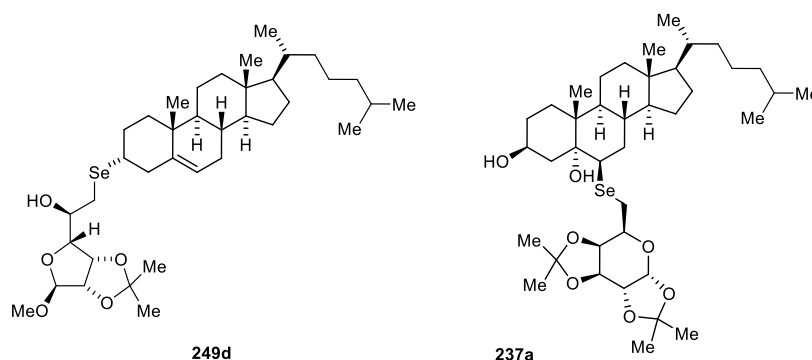
A caracterização espectroscópica por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono no caso de moléculas complexas pode não ser suficiente para a comprovação da regioseletividade com a qual a reação se processa, principalmente quando temos a presença de ambientes químicos muito semelhantes próximo ao centro reativo do substrato.<sup>160</sup> Nesse contexto torna-se necessária a utilização de técnicas de correlação em duas dimensões. No caso de produtos glicoconjugados de tamanha complexidade estrutural, recentes publicações em periódicos especializados na área de ressonância magnética nuclear evidenciam que estas técnicas são amplamente empregadas para a elucidação estrutural e atribuição completa dos sinais obtidos a partir dos espectros de compostos puros isolados de extratos de plantas, por exemplo.<sup>161</sup>

A Tabela 7 abaixo apresenta um resumo sobre as técnicas de ressonância magnética nuclear em duas dimensões que foram utilizadas neste trabalho:<sup>162</sup>

**Tabela 7. Técnicas de ressonância magnética nuclear bidimensionais.**

<b>Técnica</b>	<b>Núcleos Envolvidos</b>	<b>Características</b>
<b>COSY</b>	<sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H	Acoplamento escalar ( <i>J</i> ) entre hidrogênios separados por duas e três ligações.
<b>HSQC</b>	<sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C	Acoplamento heteronuclear através de spin separados por uma ligação ( <i>J</i> = 120-215 Hz). Utiliza transferência de magnetização do núcleo de H ao núcleo de C.
<b>HMBC</b>	<sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C	Acoplamento heteronuclear entre múltiplas ligações, tipicamente duas, três e até quatro. Permite a detecção de faixas específicas de constantes de acoplamento ( <i>J</i> = 2-15 Hz).
<b>NOESY</b>	<sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H	Correlações homonucleares através do espaço por efeito nuclear Overhauser, aplicável a moléculas “pequenas”. Utiliza relaxação cruzada entre os núcleos.
<b>ROESY</b>	<sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H	Correlações homonucleares através do espaço por efeito nuclear Overhauser, aplicável à moléculas de tamanho “médio” (1-2kDa).

Uma vez que não foram obtidas estruturas cristalinas para o análise por difratometria de raios-X, para a atribuição inequívoca dos centros estereogênicos formados nas reações dos disselenetos derivados de carboidratos com os derivados eletrofílicos de esteróides, foram realizados experimentos de RMN bidimensionais homonucleares (COSY, NOESY e ROESY) e heteronucleares (HSQC e HMQC) no aparelho Bruker 400MHz, sendo o tratamento dos dados realizados no software Bruker Top-Spin. Além disso, foi almejada a atribuição completa dos hidrogênios e carbonos destas moléculas complexas. Serão discutidos os espectros de duas diferentes moléculas: **249d**, produto de substituição nucleofílica de mesilato, e **237a**, produto de abertura de epóxido, cujas estruturas (Figura 28) foram propostas com base no mecanismo das reações.



**Figura 28. Estruturas dos selenoglicoconjugados esteroidais discutidas.**

Abaixo, estão representados os espectro de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **249d**, com as integrações correspondentes aos 62 hidrogênios e os 37 sinais dos carbonos (Figura 29). Alguns sinais são facilmente atribuídos pela comparação com os espectros de RMN dos materiais de partida (Figura 30), como é o caso do dubleto do CH da ligação dupla proveniente do esteroide em 5,4 ppm ( $J = 4,6$  Hz) e dos hidrogênios do carboidrato, no caso a metoxila em 3,5 ppm, o hidrogênio anomérico H1 em 4,9 ppm que não acopla com nenhum outro núcleo e as metilas do acetonídeo em 1,5 e 1,3 ppm na região onde concentram-se a maior parte dos sinais de  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$  da porção esteroide. A região que compreende 2,5 e 5 ppm merece maior atenção pois encontram-se os sinais derivados da porção carboidrato e o hidrogênio H3 do esteroide, que apresentam-se com diferentes deslocamentos químicos e multiplicidade em relação aos materiais de partida, conforme indicado na Tabela 8.

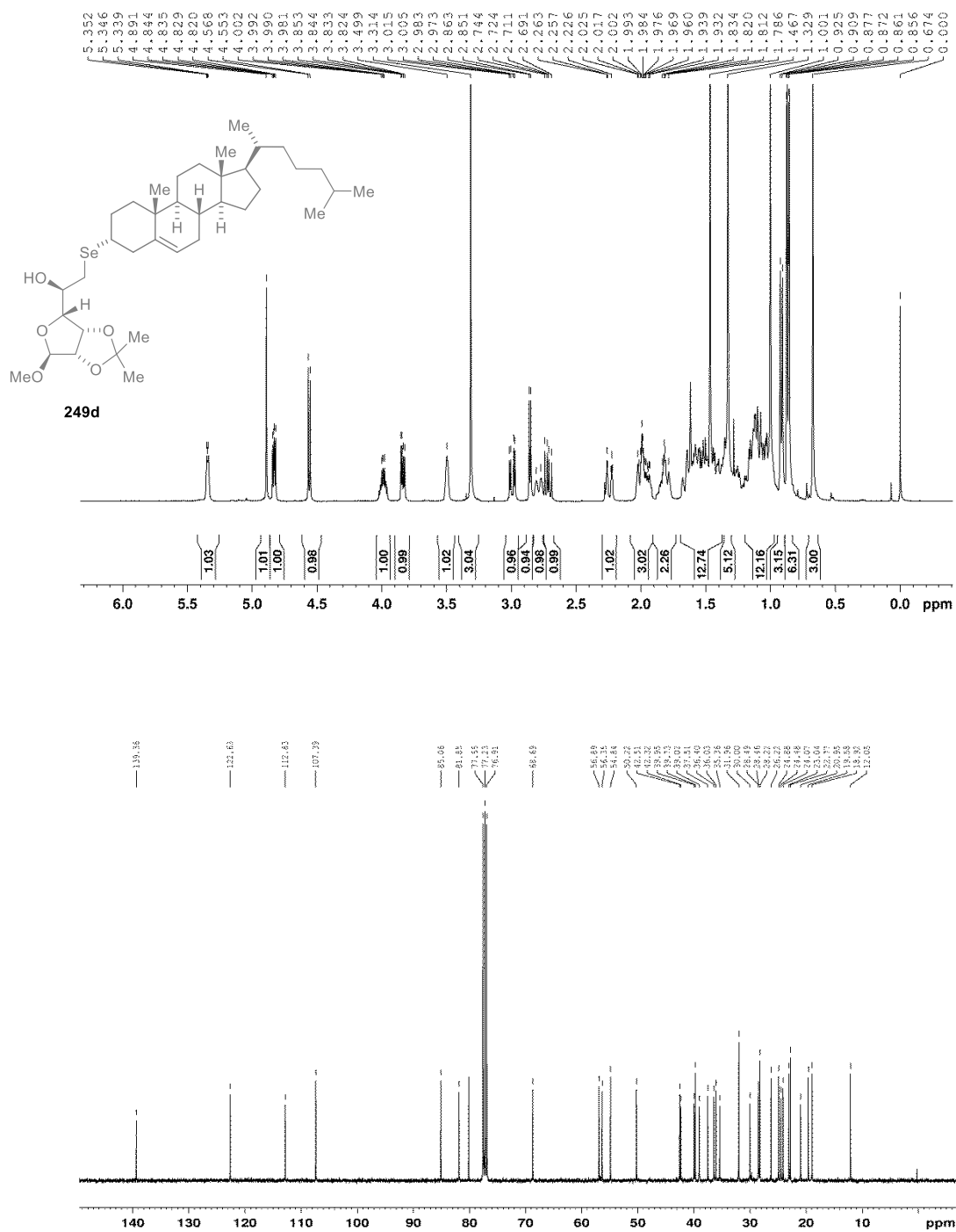


Figura 29. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, acima) e RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, abaixo) do composto 249d.



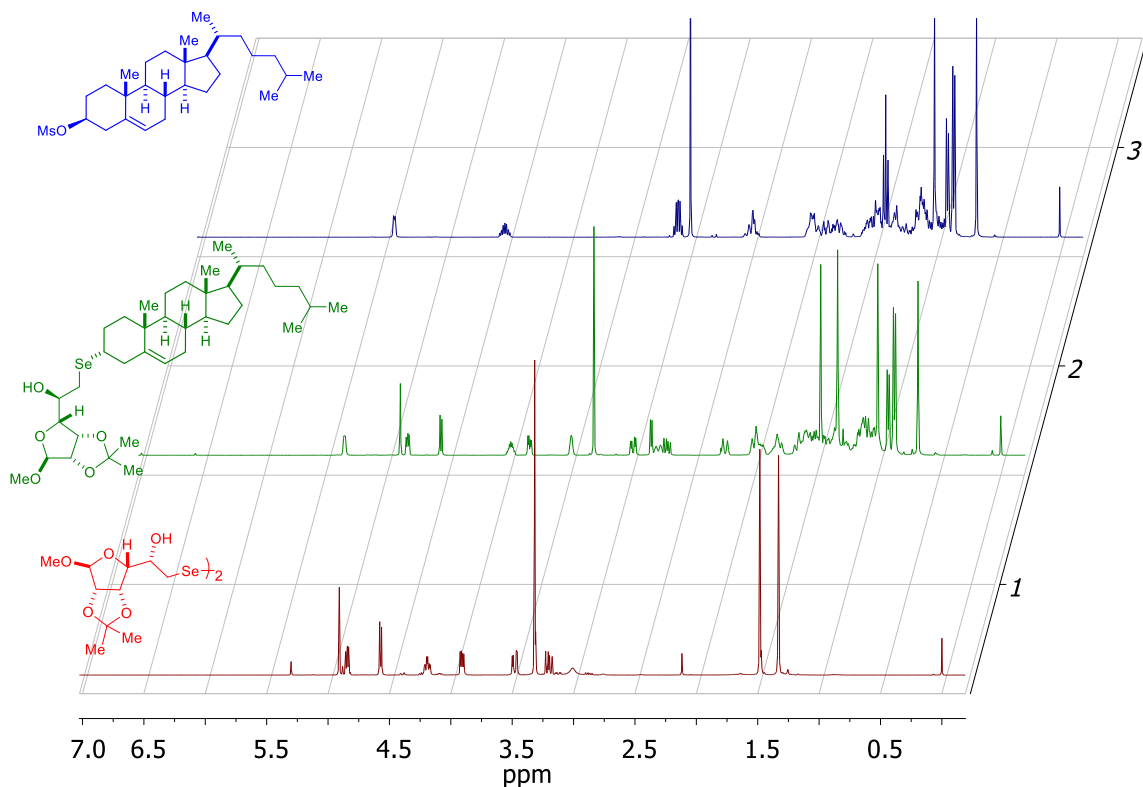


Figura 30. Sobreposição dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto glicoconjugado 249d e materiais de partida.

Tabela 8. Deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  do produto glicoconjugado e materiais de partida.

H	Mesilato 234	Disseleneto 84d	Produto 249d
<b>H6<sub>col</sub></b>	5,42 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H)		5,35 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H)
<b>H1<sub>man</sub></b>		4,91 (s, 1H)	4,89 (s, 3H)
<b>H3<sub>man</sub></b>		4,84 (dd, $J = 5,8; 3,8$ Hz, 1H)	4,83 (dd, $J = 5,8; 3,8$ Hz, 1H)
<b>H2<sub>man</sub></b>		4,57 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H)	4,56 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H)
<b>H5<sub>man</sub></b>		4,19 (td, $J = 8,2; 3,1$ Hz, 1H)	3,99 (qd, $J = 8,1; 4,4$ Hz, 1H)
<b>H4<sub>man</sub></b>		3,91 (dd, $J = 8,1; 3,7$ Hz, 1H)	3,84 (dd, $J = 8,1; 3,7$ Hz, 1H)
<b>H6<sub>col</sub></b>	4,52 (ddd, $J = 16,3; 10,9;$ 5,3 Hz, 1H)		3,50 (sl, 1H)
<b>OCH<sub>3man</sub></b>		3,32 (s, 3H)	3,31 (s, 1H)
<b>H6<sub>man</sub></b>		3,48 (dd, $J = 12,9; 3,2$ Hz, 1H)	2,99 (dd, $J = 12,9; 3,8$ Hz, 1H)
<b>OH<sub>man</sub></b>		3,01 (sl, 1H)	2,85 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H)
			2,79 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H)
<b>H6'<sub>man</sub></b>		3,20 (dd, $J = 12,9; 8,3$ Hz, 1H)	2,72 (dd, $J = 12,9; 8,0$ Hz, 1H)

Através do experimento de correlação bidimensional homonuclear de H-H (COSY) é possível separar os sinais correspondentes à porção do carboidrato. Por conveniência os sinais correspondentes à porção carboidrato foram destacados nos espectros em vermelho, enquanto que os sinais correspondentes à porção esteroide foram destacados em azul (Figuras 31 e 32).

O hidrogênio H1 anomérico não possui acoplamento spin-spin com nenhum outro núcleo, visto que o hidrogênio H2 encontra-se a um ângulo diedro relativo de  $90^\circ$  com H1, assim como observado para os derivados da ribose e, portanto, apresenta-se como um singleto em 4,9 ppm. O sinal do hidrogênio H3, entretanto, desdobra-se em um duplo dubleto, referente ao acoplamento *cis* de 5,9 Hz com H2 e acoplamento de 3,8 Hz com H4, de menor intensidade devido à distorção do ângulo. Os duplos dubletos em 2,7 e 2,9 referem-se aos hidrogênios diastereotópicos H6 e H6', que possuem acoplamento geminal entre si de 13 Hz, enquanto que ambos acoplam com H5 com constante de acoplamento 8,0 e 3,8 Hz, respectivamente (*cis* e *trans*). Na expansão do COSY (Figura 32) para o hidrogênio olefínico são visualizadas correlações fracas com outros CH<sub>2</sub> presentes na vizinhança como H7 e H4 em posições axial e equatorial.

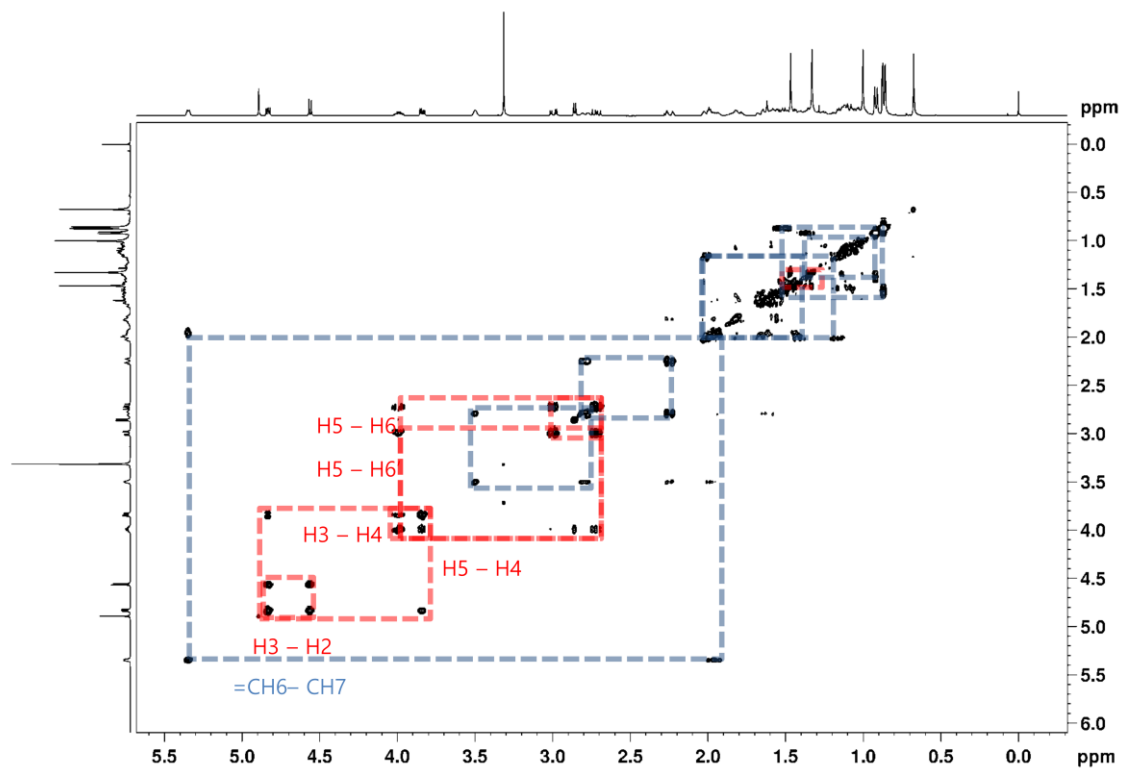


Figura 31. Mapa de contorno do espectro de COSY 1H-1H do composto 249d evidenciando hidrogênios do anel piranosídico (vermelho) e da porção esteróide (azul).

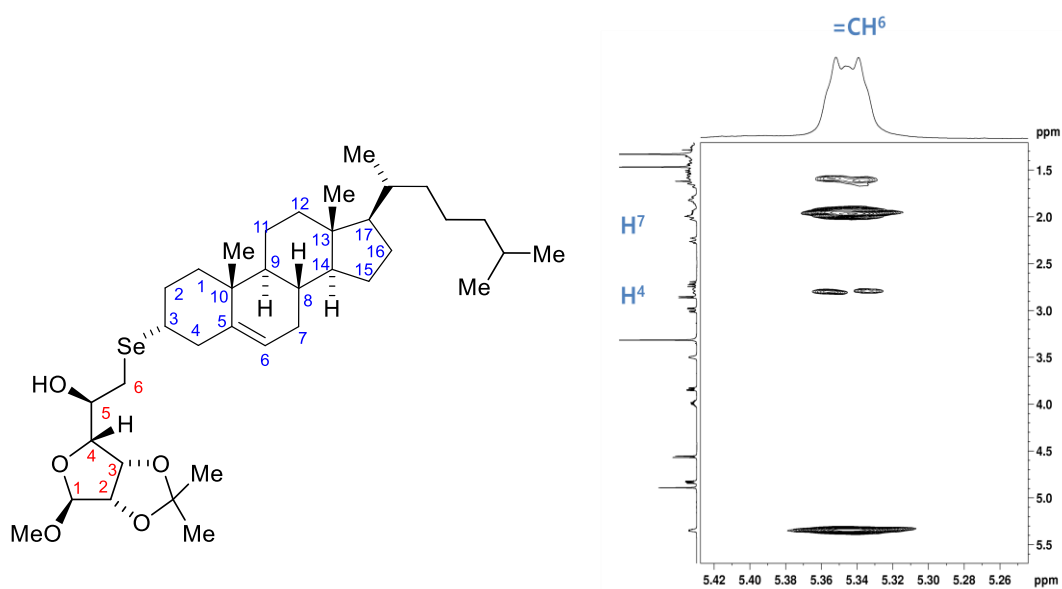
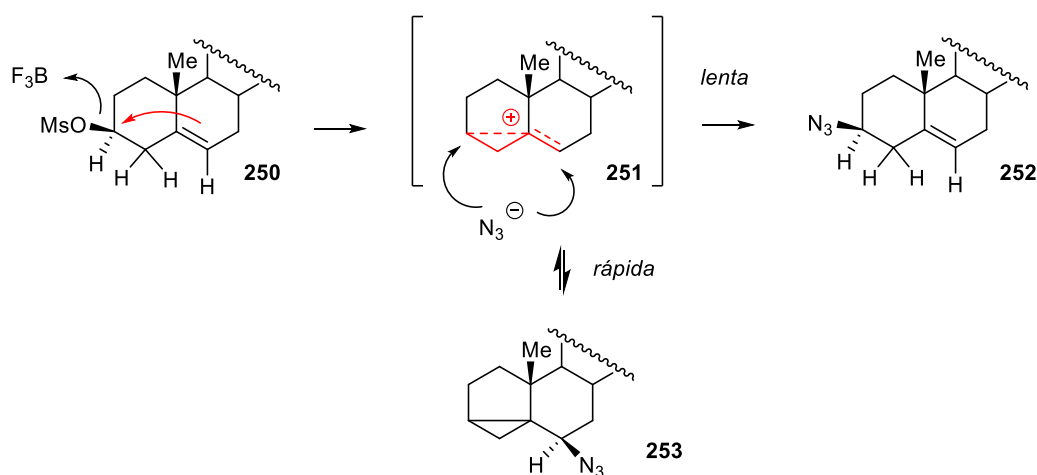


Figura 32. Estrutura química do composto 249d com átomos numerados (esquerda) e expansão do mapa de contorno do espectro de COSY (direita).

O multiplete em 3,99 ppm pode ser facilmente confundido com o sinal de H3 da porção esteroidal, dadas a multiplicidade e o deslocamento químico dos sinais. Isso levaria à uma atribuição equivocada de um centro estereogênico no qual este hidrogênio encontra-se em posição axial relativa ao grupo mais volumoso. O produto obtido neste caso então seria um produto de retenção da configuração do mesilato de partida, seguindo um mecanismo tipo substituição nucleofílica unimolecular, através da formação de um carbocátion não clássico entre os carbonos 3, 4 e 5, estabilizado pela dupla ligação entre C5 e C6 em posição alílica (Esquema 75).<sup>163</sup> Este tipo de produto, entretanto, é descrito com a utilização de meios reacionais contendo ácidos de Lewis ou bases fortes, além da possibilidade de obtenção do produto 6 substituído por rearranjo sigmatrópico, conforme ilustrado no Esquema abaixo.



**Esquema 75. Formação de carbocátion não-clássico alílico em derivados de esteróides.**

Com a inversão do centro estereoquímico espera-se que o multiplete do hidrogênio H3 axial no material de partida seja deslocado para menor frequência e com redução da multiplicidade uma vez que as constantes de acoplamento seriam muito inferiores quando em posição equatorial. Este sinal é descrito na literatura como um singlete alargado e pode ser observado no RMN de hidrogênio de todos os produtos obtidos para esta série de moléculas em torno de 3,5 ppm.

Buscou-se ainda assim a inequívoca atribuição do centro estereoquímico comprovando a presença do grupamento selenocarboidrato na face  $\beta$  do esteroide ao serem atribuídas interações pelo espaço via efeito Overhauser ao utilizar a técnica de NOESY (O espectro de ROESY foi também adquirido, mas este passa a ser uma ferramenta mais relevante para a caracterização de moléculas com massa molar mais elevada do que as aqui apresentadas). Uma importante observação pode ser retirada do espectro bidimensional (Figura 33). Como este experimento é sensível à fase, os sinais que estão fora da diagonal representam interações NOE pelo espaço e possuem a mesma cor (vermelha). Um sinal de hidrogênio apresenta-se em fase invertida (preto) na forma de um duplete, com deslocamento químico próximo ao sinal alargado da hidroxila proveniente do carboidrato. Este sinal acopla fracamente com H5 (COSY).

Conclui-se que, após a formação do produto glicoconjugado, a troca protônica com o solvente (água do clorofórmio, 1,6 ppm) é inibida e mais lenta, provavelmente devido à interações estéricas resultantes da conformação restrita da molécula. Outras interações pelo espaço entre esta hidroxila da porção carboidrato e o CH5 adjacente além de interações entre hidrogênios da porção esteroide estão também destacadas (Figura 34).

A constante de acoplamento referente ao dublete em questão é de 5,0 Hz e está de acordo com o surgimento de um sinal de maior multiplicidade referente ao H5 do carboidrato quando comparado ao disseleneto de partida, erroneamente confundido com o sinal de H3 do esteroide em posição axial. Além disso o multiplete de H5 possui correlação com os hidrogênios H6, H6' e H4, conforme visto na expansão do COSY, sendo relacionado à porção carboidrato de forma inequívoca (Figura 35).

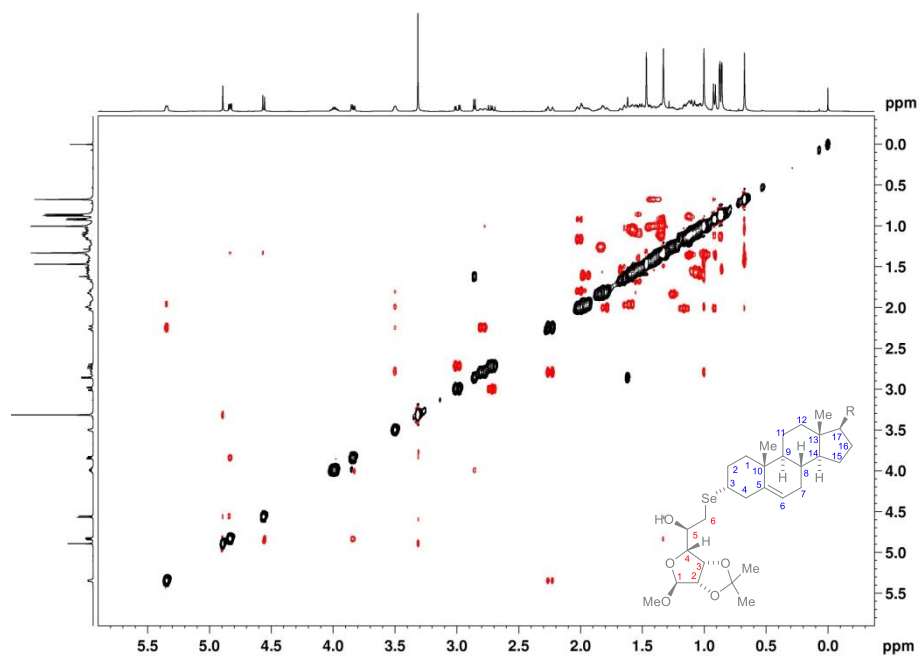


Figura 33. Mapa de contorno do espectro de NOESY do composto 249d.

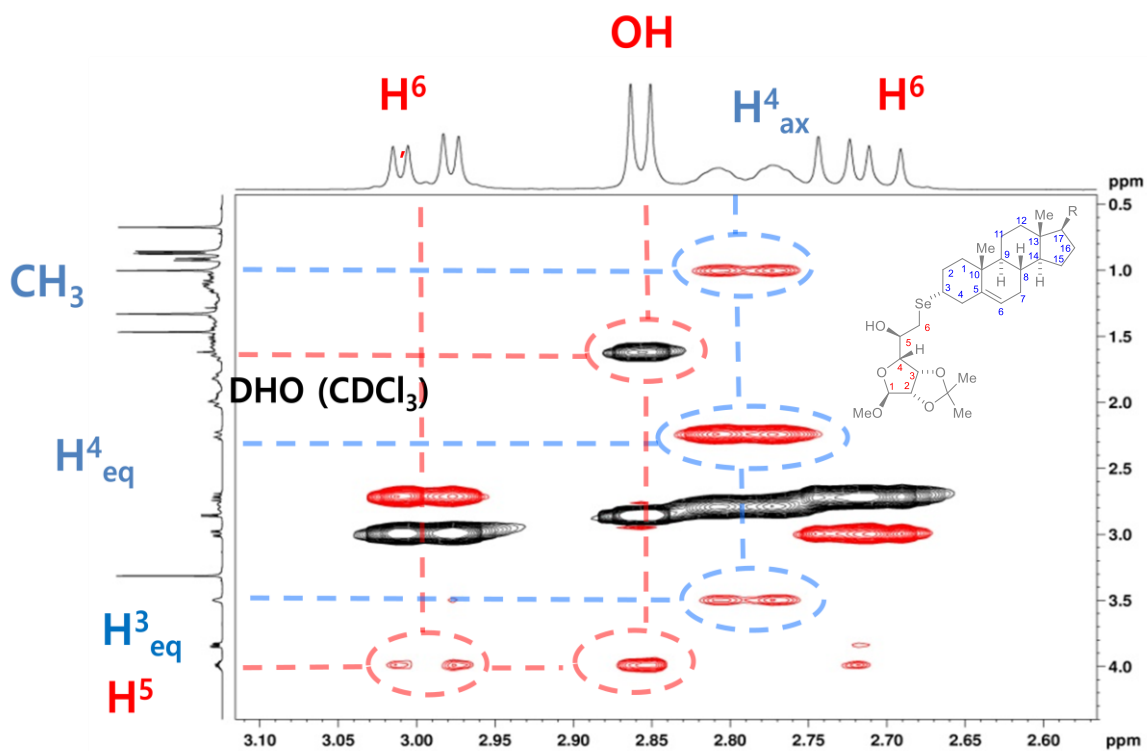
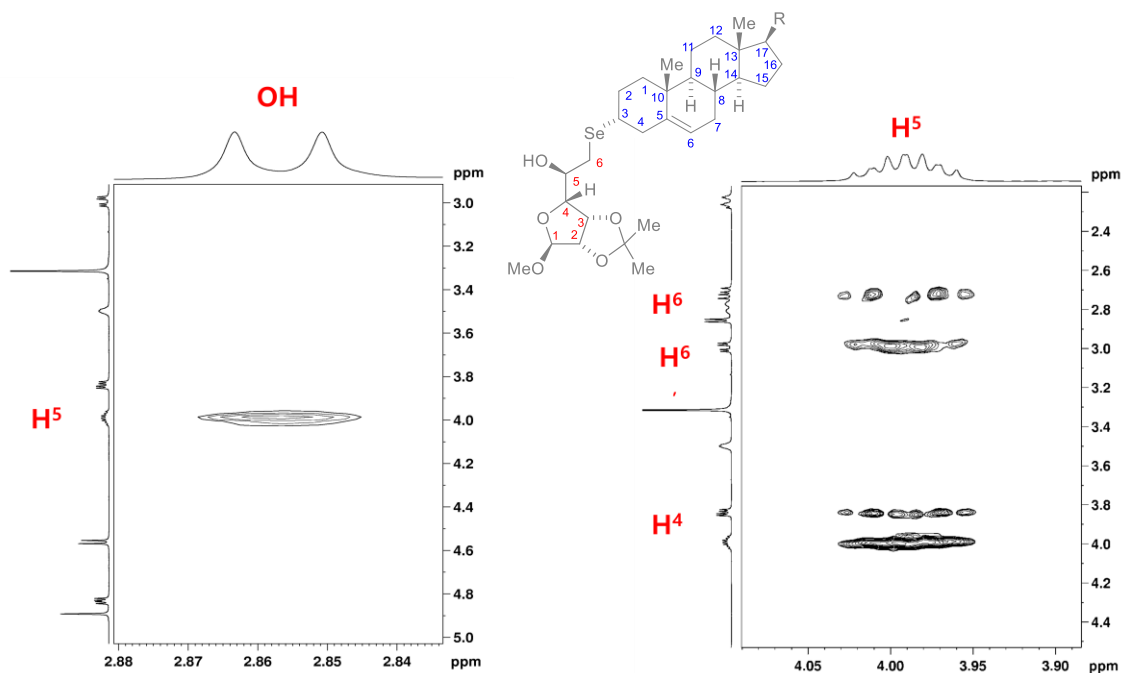


Figura 34. Expansão do mapa de contorno do espectro de NOESY do composto 249d.



**Figura 35. Expansões do mapa de contorno do espectro de COSY do composto 249d em duas regiões distintas.**

A correlação entre núcleos de carbono e hidrogênio foi realizada com a técnica de HSQC (heteronuclear single-quantum coherence), que possui muitas vantagens frente à técnica de correlação heteronuclear (HETCOR). A sensibilidade inerente à primeira técnica é muito superior, necessitando de apenas alguns miligramas de amostra para a aquisição rápida de um espectro. Desta forma foi possível verificar a correlação bidimensional heteronuclear entre spins de H e C ligados diretamente (HSQC). A Figura 36 abaixo mostra o espectro de correlação HSQC total, sendo destacados sinais referentes à CH<sub>2</sub> com distinção entre a posição relativa destes hidrogênios no espaço. Tipicamente, sinais de dois hidrogênios correlacionados a um único carbono e com diferenças em deslocamento químico, nestes sistemas cíclicos, é forte evidência de hidrogênios em posição equatorial (mais desblindados) e axial (mais blindados). No caso dos hidrogênios em posição alílica do esteroide, ocorre grande diferença de deslocamento químico entre as posições axial e equatorial (2,8 ppm e 2,2 ppm respectivamente), se apresentando cada um como um duplete alargado com constante de acoplamento geminal  $^2J = 14$  Hz e ligados ao carbono C4 cujo sinal correspondente encontra-se em 39 ppm.

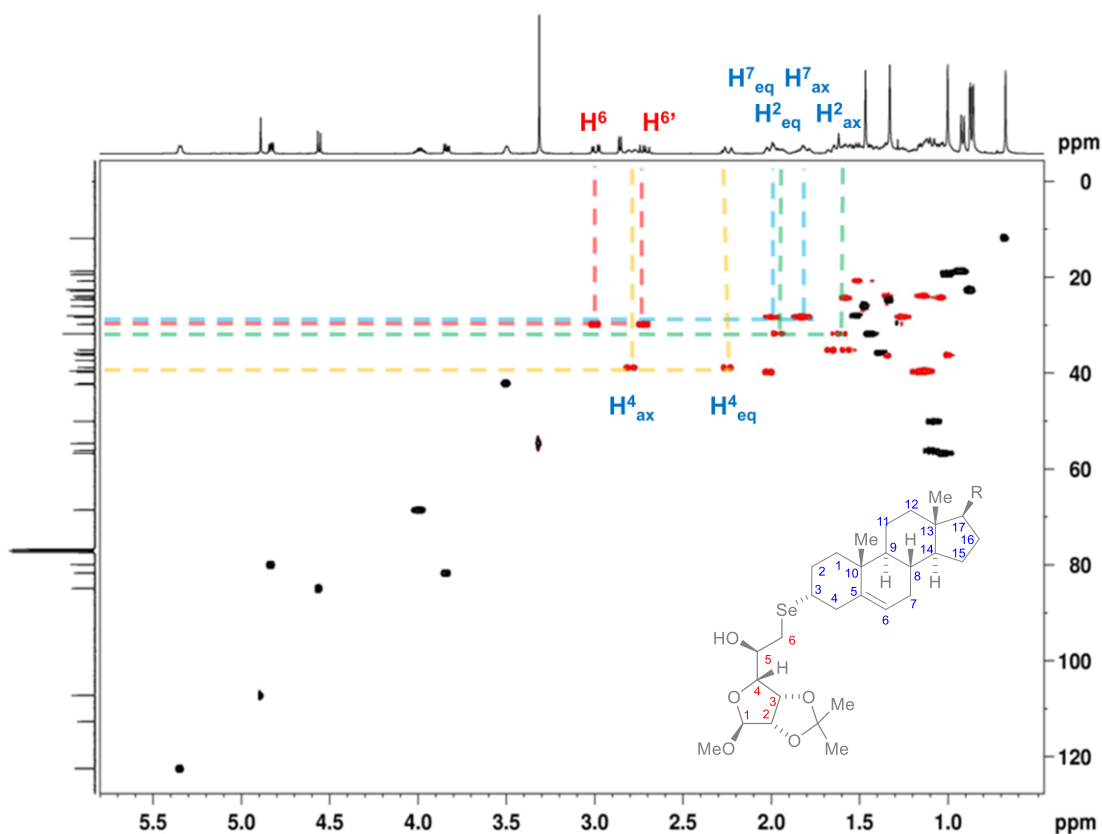
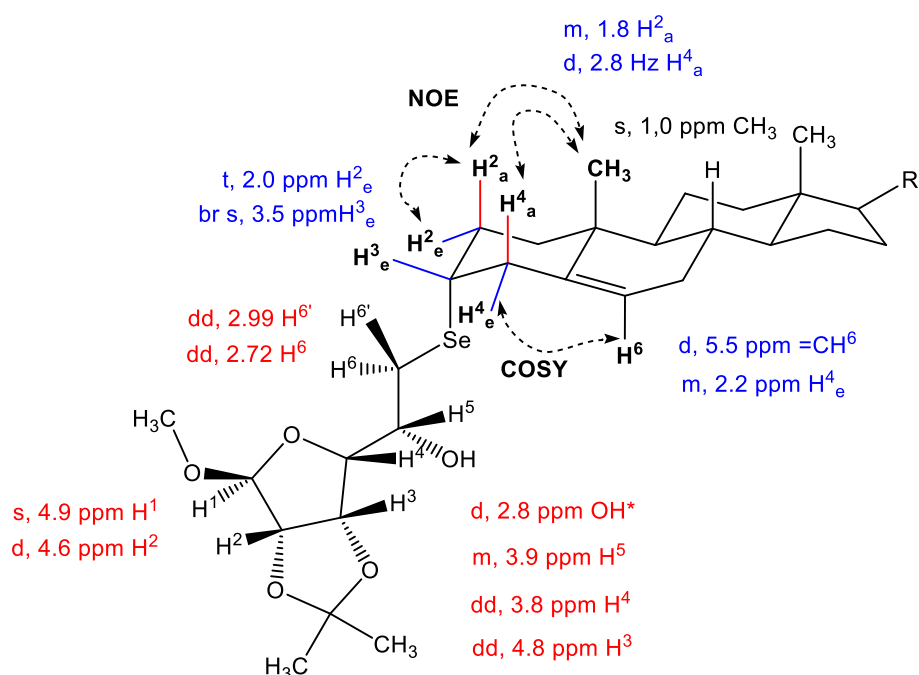


Figura 36. Mapa de contorno do espectro de HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto 249d.

Na Figura 37 abaixo estão resumidas as interações mais relevantes entre hidrogênios que foram obtidas diretamente através das análises de COSY e NOESY e indiretamente através do HSQC. Estes resultados corroboram com a posição do grupamento derivado do carboidrato na face  $\alpha$  do esteroide através de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular, invertendo a estereoquímica do carbono 3 que continha o grupo de saída mesilato, descartando completamente a possibilidade de retenção de configuração ou envolvimento de carbocátion não clássico.





**Figura 37. Estrutura e resumo dos deslocamentos químicos de  $^1H$  do composto 249d e interações COSY e NOE.**

No caso da molécula **237a** obtida a partir do disseleneto **84b** e do epóxido do colesterol, a atribuição dos hidrogênios e carbonos se mostrou mais intrincada. Na Figura 38 abaixo estão expostos os RMNs de  $^1H$  e  $^{13}C$ , indicando o número esperado de hidrogênios, através das integrais, e o número de sinais relativos aos carbonos.

Os hidrogênios referentes ao ciclo da D-galactose no produto glicoconjugado são facilmente identificáveis no espectro de hidrogênio, por comparação com o espectro do disseleneto de partida (Figura 39). Os sinais dos hidrogênios diastereotópicos do disseleneto, que antes se apresentavam como um par de duplos dubletes separados (3,1 ppm), coalesceram após a substituição nucleofílica, apresentando-se no produto como um dubleto de integração relativa à dois hidrogênios em 2,7 ppm, ( $\Delta\delta = -0,45$  ppm). O hidrogênio H5 também apresenta-se mais blindado no produto glicoconjugado que no disseleneto de partida ( $\Delta\delta = -0,11$  ppm). Já o hidrogênio H3 do esteroide se mostra como um multipletto entre 3,9 e 4,0 ppm, que está de acordo com o sinal de hidrogênio em posição axial idêntico ao material de partida.

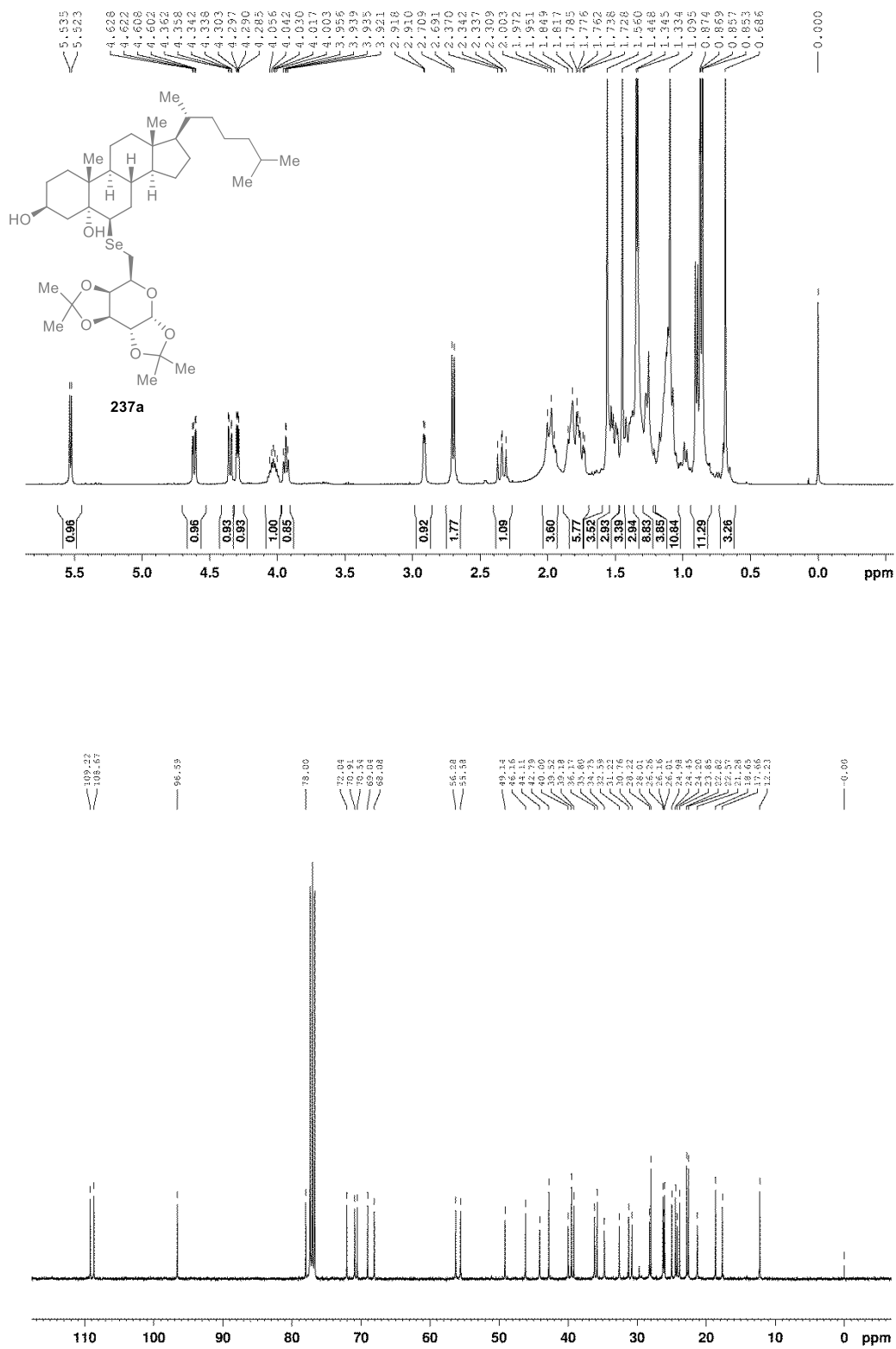


Figura 38. Espectros de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, acima) e RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, abaixo) do composto 237a.

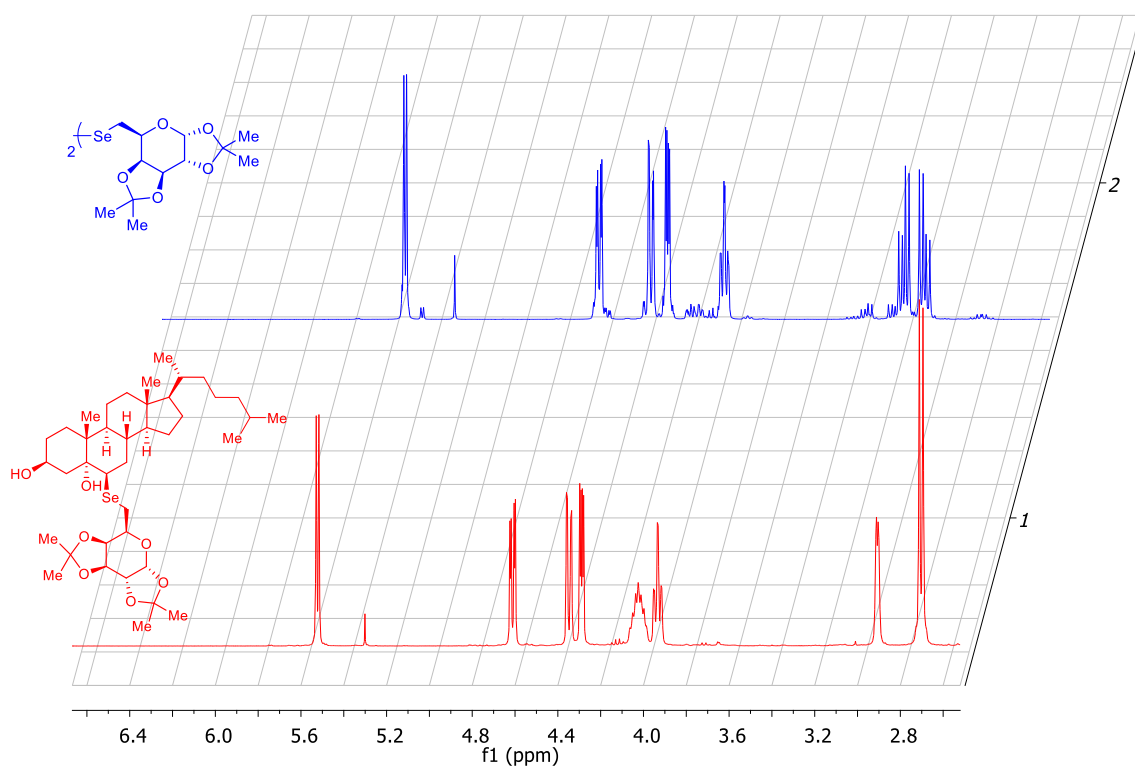


Figura 39. Sobreposição da expansão (2,7-6,5 ppm) dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  do produto glicoconjugado e disseleneto de partida.

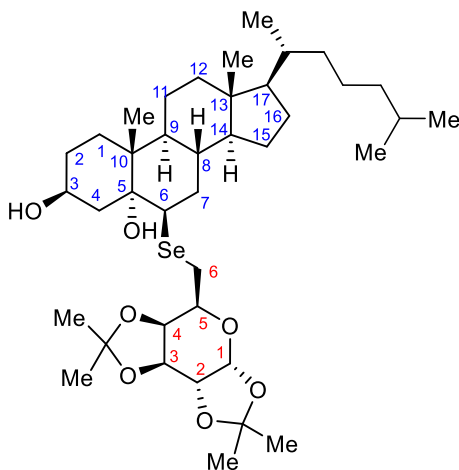
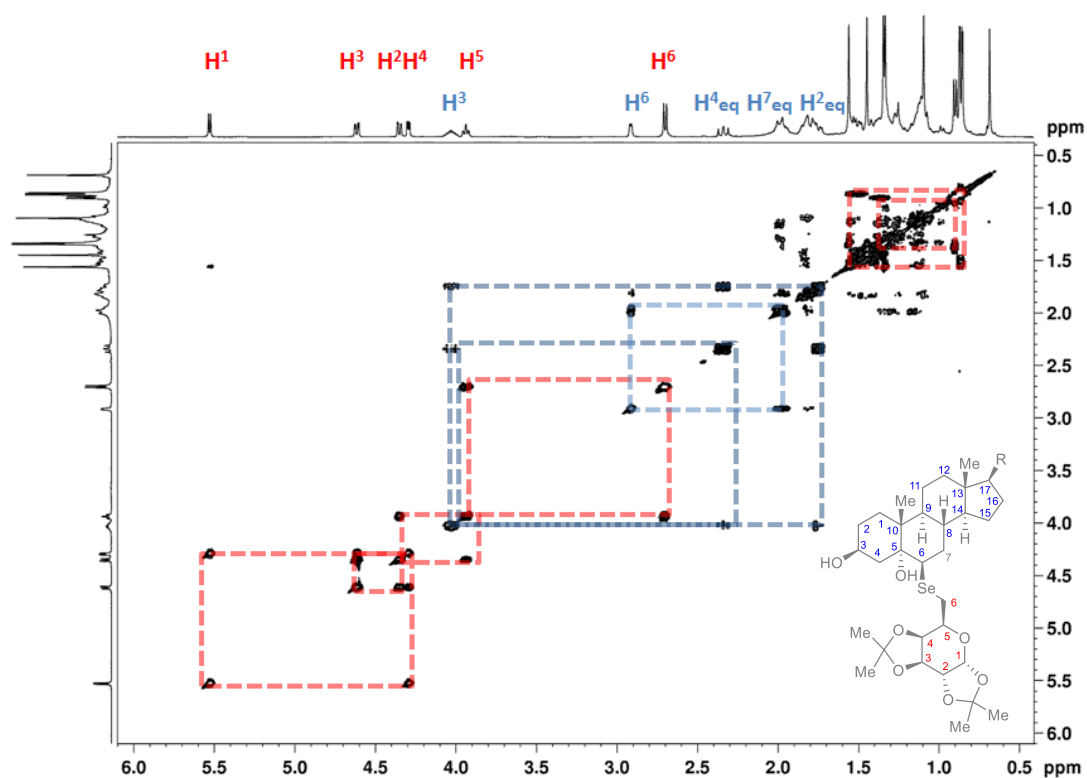


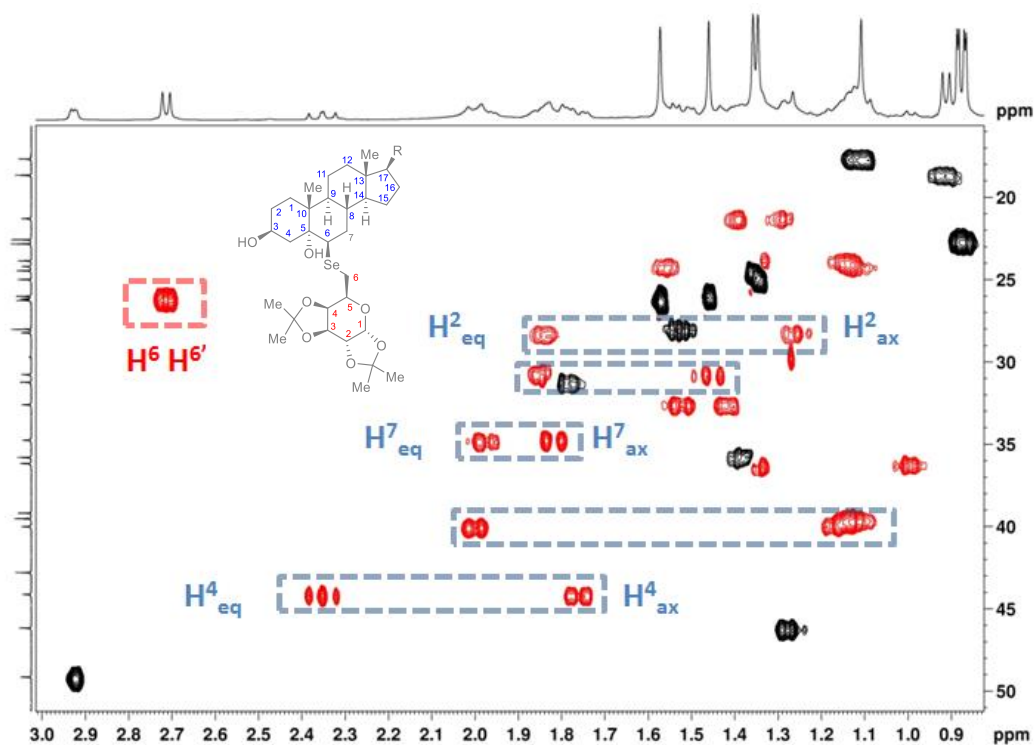
Figura 40. Estrutura química do composto 237a com átomos numerados.

As correlações entre hidrogênios através de ligações (acoplamento escalar) da parte esteroidal referente ao sistema de anéis fundidos A e B foram

resolvidas pelo espectro de COSY (hidrogênios H2, H3, H4, H6 e H7, Figura 41). O H3 do esteroide, neste caso se apresenta como um multipletto em 4,0 ppm, semelhante ao mesilato de partida, conforme esperado. Este por sua vez apresenta acoplamentos com H2 e H4 em posições equatoriais. A região entre 1,6 e 2,1 ppm apresenta-se como sinais de multiplicidade de difícil identificação, uma vez que sobrepõe até 9 diferentes hidrogênios. Entretanto, através do espectro de HSQC (Figura 42) foi possível distinguir entre CH<sub>2</sub> e CH pela sensibilidade à fase inerente à técnica, e assim diferenciar quais hidrogênios de diferentes deslocamentos químicos (axial e equatorial) estão ligados a um mesmo carbono. Ambas as hidroxilas do produto final apresentam a característica de troca com átomo de deutério, não sendo observados sinais no espectro de RMN <sup>1</sup>H e nenhum sinal com inversão da fase no espectro de HSQC, diferentemente do observado para o composto glicoconjugado **249d** derivado da D-manose, discutido anteriormente.



**Figura 41. Mapa de contorno do espectro de COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H do composto 237a evidenciando sinais pertencentes à região furanosídica (vermelho) e esteroidal (azul).**



**Figura 42. Expansão do mapa de contorno do espectro de HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  evidenciando sinais de  $\text{CH}_2$  da porção esteróide.**

Interações através do espaço por efeito nuclear Overhauser relevantes entre os dois sistemas carboidrato e esteroide de fraca intensidade são visualizadas no espectro de NOESY (Figuras 43 e 44). A destacar, são observadas interações entre o hidrogênio  $\alpha$ -selênio do esteroide H6, que se apresenta no RMN de H como um sinal alargado de multiplicidade indefinida (2,9 ppm), com o H1 anomérico (d, 5,5 ppm), H5 (td, 3,9 ppm, mais blindado que no disseleneto de partida) e os hidrogênios H6 e H6' (d, 2,7 ppm) da porção derivada do carboidrato. Estas interações corroboram, com a regioseletividade da formação do produto pela abertura do epóxido no carbono 6, menos impedido estéricamente, pela face  $\alpha$  do esteroide. Nas Figuras 46 e 47 abaixo podem ser vistas as interações entre H's do tipo COSY para a porção esteroide e NOESY entre as porções esteroide e carboidrato.

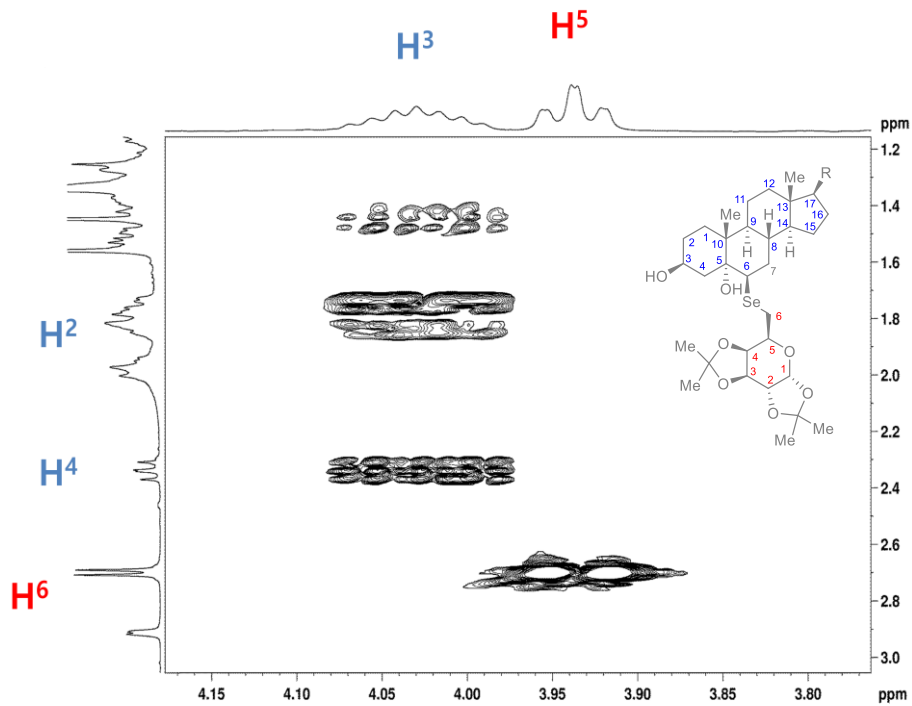


Figura 43. Expansão do mapa de contorno do espectro de COSY do composto 237a.

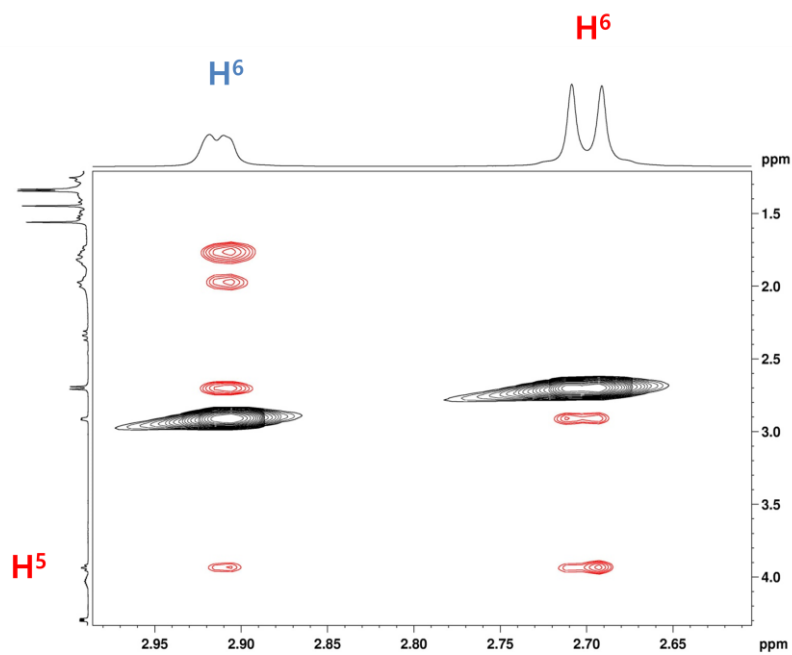
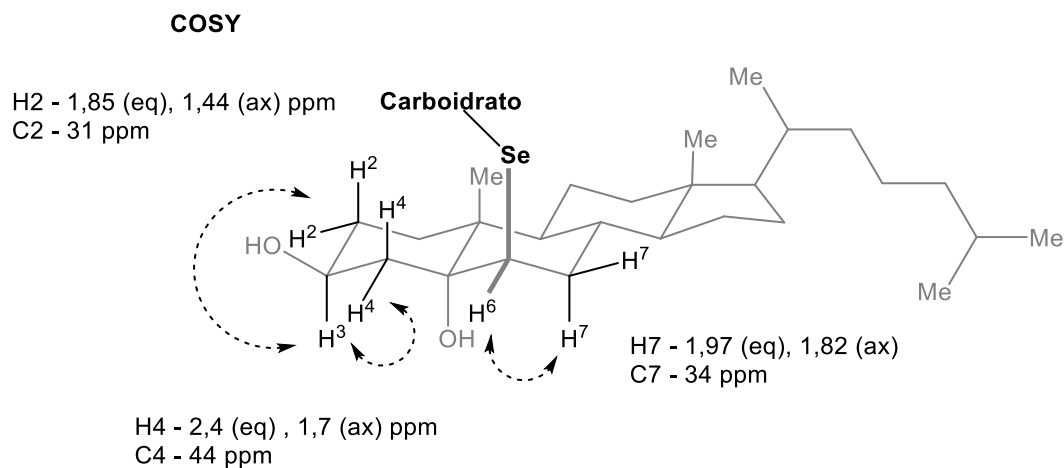
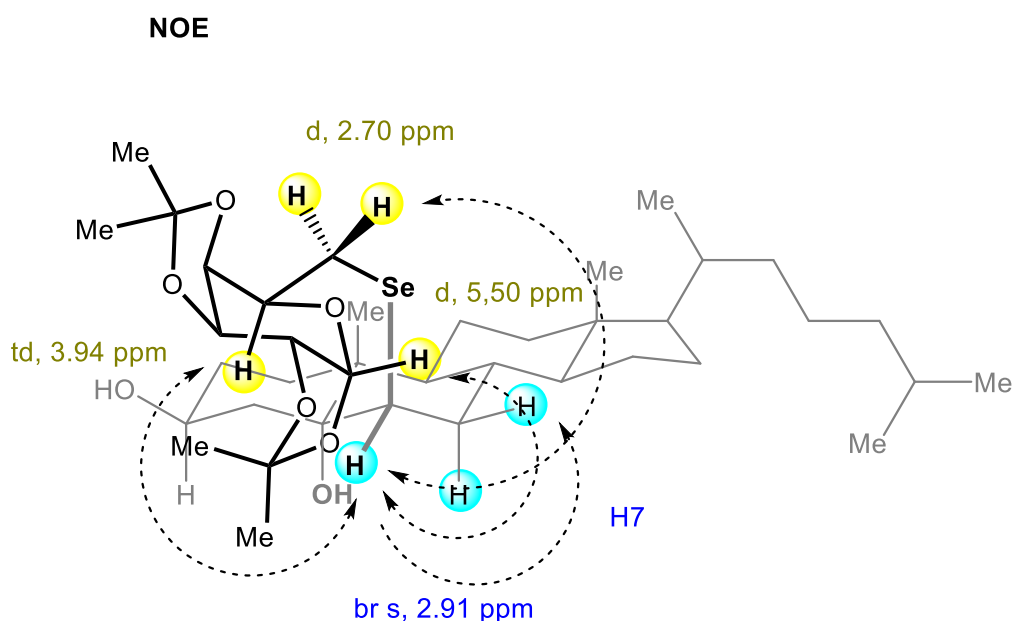


Figura 44. Expansão do mapa de contorno do espectro de COSY do composto 237a.

Nos Esquemas 45 e 46 abaixo estão representadas as estruturas tridimensionais para a molécula, destacando as interações entre hidrogênios observadas nos espectros de COSY e NOESY.



**Figura 45. Estrutura e deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 237a e interações COSY.**



**Figura 46. Estrutura e deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$  do composto 237a e interações NOE.**

Esta mesma coleção de espectros bidimensionais foi obtida para o composto contendo a hidroxila da posição 3 do colesterol protegida na forma de éter metílico, onde a única diferença consiste no singlete referente à este grupo em 3,3 ppm no espectro de RMN  $^1\text{H}$ . Espectros de HMBC (heteronuclear

multiple-bond correlation spectroscopy) com diferentes modulações de excitação foram também adquiridos para a visualização de interações à distâncias maiores e comparação com o espectro de HSQC, permitindo a identificação de acoplamentos pequenos entre hidrogênios e núcleos de carbono quaternários<sup>164</sup>, mas para este caso as informações obtidas não foram relevantes para a atribuição dos núcleos.

Considerando a síntese dos derivados do colesterol via reação de abertura de epóxidos, os resultados foram expostos na forma de apresentação oral do 15º *Brazilian Meeting on Organic Synthesis* (BMOS). A obtenção dos derivados fitoesteroidais, desenvolvidos durante a etapa de doutoramento sanduíche no exterior no Institute für Pflanzenbiochemie (Halle an der Saale, Alemanha), será apresentado no 16º BMOS, assim como a caracterização espectroscópica por RMN bidimensional dos derivados selenoglicoconjugados nas faces  $\alpha$  e  $\beta$  do esteroide. O trabalho completo envolvendo síntese e caracterização espectroscópica de todos os esteroides selenoglicoconjugados está em fase final de redação e será submetido para publicação.



## 5. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os objetivos propostos para o desenvolvimento desta tese de doutorado, com o foco primordial na obtenção de compostos selenoglicoconjugados, as seguintes considerações podem ser feitas:

Foi possível a obtenção de selenocarbohidratos através da utilização de tosيلات derivados dos carbohidratos comerciais D-galactose, D-xilose, D-ribose e D-manose. Atuando como espécies eletrofílicas, estes se mostraram eficientes na reação com disselenetos e também disulfetos e diteluretos de arila, o que levou à obtenção de uma série de compostos calcogenocarbohidratos. Foi possível avaliar efeitos estereoelétrônicos causados pela presença dos diferentes átomos de calcogênio no anel ribofuranosídico através da técnica de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13. Alguns destes derivados apresentaram atividade biológica diferenciada como atenuadores de toxicidade induzida por manganês e atividade anti-Alzheimer, reforçando neste contexto a importância dos selenocarbohidratos.

O aumento da complexidade molecular de estruturas contendo carbohidratos e o selênio como grupo conector se deu com a utilização de nucleófilos de selênio provenientes da transformação dos tosيلات em disselenetos derivados de carbohidratos. Nesta etapa, foram utilizados trietilboroidreto de lítio e também boroidreto de sódio como um agente redutor mais brando, permitindo a obtenção eficiente destes disselenetos em diferentes escalas reacionais.

Disselenetos derivados de carbohidratos protegidos uma vez reduzidos novamente com boroidreto de sódio realizaram o ataque nucleofílico sobre tosيلات derivados de carbohidratos levando à obtenção de pseudodissacarídeos, nos quais a união dos carbohidratos pelo selênio se dá em posição não glicosídica. Com estas reações foi possível avaliar a reatividade do par nucleófilo-eletrófilo dependente da conformação restrita da porção carbohidrato. Para a glicoconjugação com derivados de aminoácidos, aziridinas foram sintetizadas a partir de moléculas comerciais (L-fenilalanina, L-valina, L-metionina, L-leucina e L-iso-leucina) e a etapa chave se deu com a

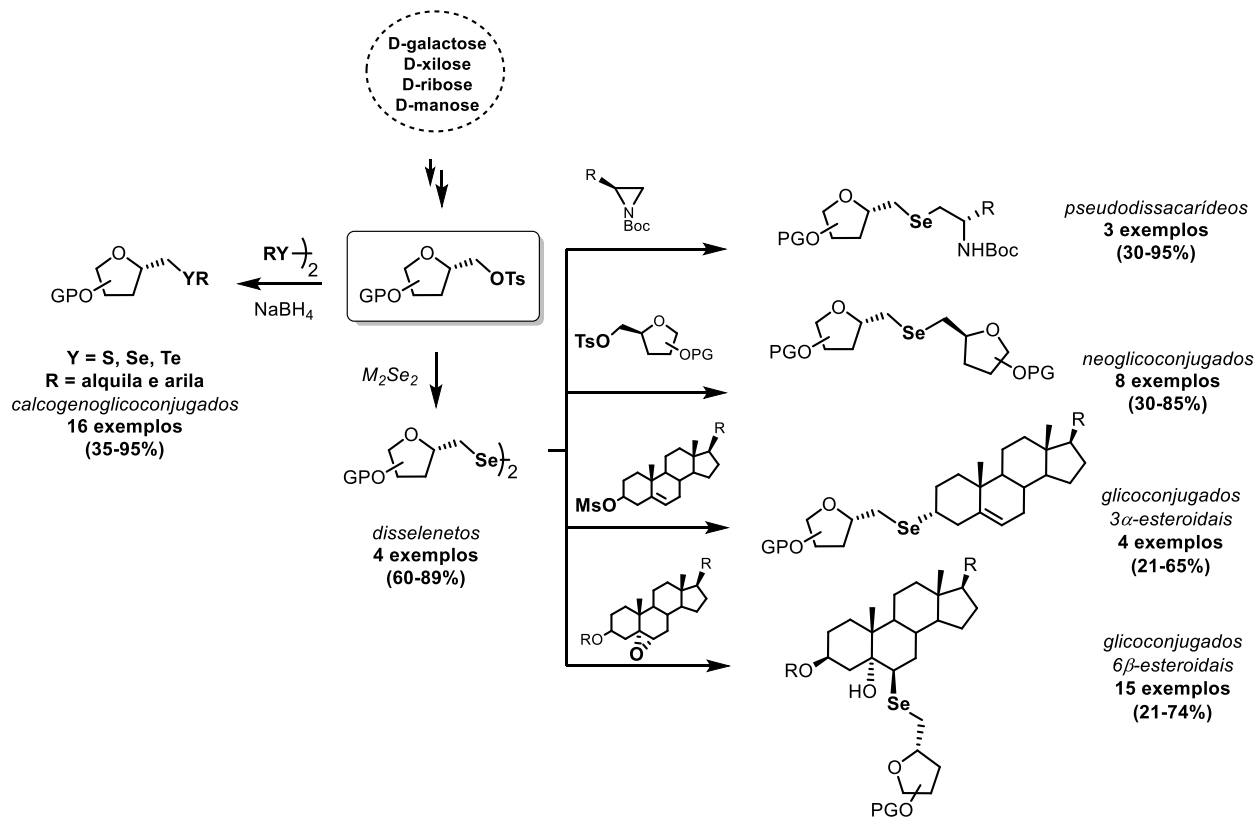
abertura seletiva do anel pela reação com os disselenetos resultando em uma nova série de compostos com importância sintética.

Com o intuito de ampliar ainda mais a complexidade molecular dos produtos obtidos pela reação de selenoglicoconjugação, foram sintetizados  $\alpha$ -epóxidos derivados de esteroides comercialmente disponíveis (colesterol, pregnenolona, sitosterol e estigmasterol) na insaturação entre C5-C6 comum a todas as estruturas. Além disso, no caso do colesterol, foi obtido um derivado eletrofílico por mesilação direta da hidroxila em C3.

A glicoconjugação através da abertura de epóxido dos derivados do colesterol foi conduzida com a investigação das melhores condições reacionais, variando parâmetros como agente redutor, solvente, tempo e temperatura, onde o protocolo otimizado foi estabelecido com o uso do sistema borodreto de sódio e dimetilformamida. A abertura do epóxido ocorreu de forma trans-diaxial estereosseletiva e apresentam um padrão de substituição pouco usual frente aos encontrados na literatura. Uma vez otimizado, o método foi estendido para diversos esteroides, fornecendo uma nova série de glicoconjugados esteroidais contendo selênio.

Visando estruturas moleculares mais semelhantes à conhecidos produtos naturais empregados como fármacos para o tratamento de doenças cardíacas, antibióticos e antitumorais, empregou-se a reação dos disselenetos derivados de carboidratos com o mesilato do colesterol, o que levou ao produto de substituição nucleofílica bimolecular na posição 3 do colesterol.

A estereoquímica correta dos selenoglicoconjugados esteroidais foi corretamente atribuída e relacionada ao mecanismo de substituição através de análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 em duas dimensões homo e heterocucleares (COSY, NOSEY, HSQC), o que permitiu a elucidação da estrutura com os grupos selenocarboidrato em posição  $3\alpha$  ou  $6\beta$  para a reação com o mesilato ou epóxido esteroidal, respectivamente.



## 6. EXPERIMENTAL

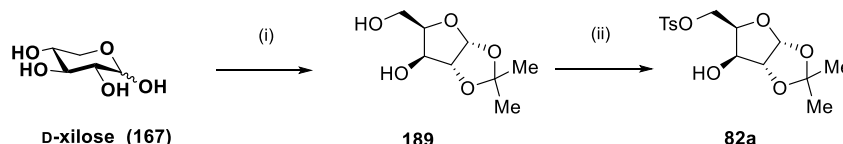
### 5.1. Procedimentos Gerais

Os reagentes utilizados para a execução deste trabalho foram obtidos através de fontes comerciais e foram utilizados sem prévia purificação, salvo quando indicado. Tetraidrofurano (THF) foi destilado de Na<sup>0</sup>/benzofenona sob argônio. Diclorometano, clorofórmio, acetonitrila e dimetilformamida foram destilados sob pentóxido de fósforo ou hidreto de cálcio e armazenados sob peneira molecular. A piridina (py) foi destilada de KOH sob argônio. A atmosfera inerte para as reações foi feita através purgas com alto vácuo e argônio ou nitrogênio gasoso. Todas as soluções em solvente orgânico foram degaseificadas com borbulhamento de argônio sob ultrassom. As reações foram acompanhadas através de cromatografia em camada delgada utilizando-se cromatofolhas de alumínio recobertas com sílica-gel, com revelação em vanilina ou ácido fosfomolibdico ou vapor de iodo. Os produtos foram purificados *via* cromatografia em coluna flash com sílica 60 (230-400 mesh) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados segundo o método de Still.<sup>165</sup> As análises de <sup>1</sup>H-RMN e <sup>13</sup>C-RMN foram obtidas através de aparelhos Varian VNMRS ou Bruker, operando a frequências de 300 MHz e 75 MHz ou 400 MHz e 100 MHz respectivamente. Os espectros referentes aos mesmos para diferentes produtos isolados encontram-se em anexo. Os deslocamentos químicos apresentados neste trabalho foram expressos em parte por milhão (ppm), tendo como padrão interno tetrametilsilano (TMS) como referência para o <sup>1</sup>H RMN ( $\delta = 0,00$  ppm) ou clorofórmio deuterado ( $\delta = 7,27$  ppm) e o sinal central do tripleto do clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) para o <sup>13</sup>C RMN ( $\delta = 77,00$  ppm). As constantes de acoplamento (*J*) foram medidas em Hertz (Hz) e as multiplicidades expressas abreviadamente (singleto, s; dubleto, d; duplo dubleto, dd; tripleto, t. multipletto, m; sinal largo, sl). Os pontos de fusão das moléculas foram obtidos utilizando um microscópio ótico Olympus BX41 acoplado a um forno Mettler Toledo FP-90 F 982 T com temperatura controlada. As medidas de rotações óptica foram efetuadas em solução em um polarímetro Perkin Elmer 341, com lâmpada de sódio com precisão de 0,05 graus, em cubeta de 50mm de comprimento. Análises de espectrometria de massas de

alta resolução foram feitas em espectrômetro Bruker Daltonics Micro-TOF ou Bruker BioApex 70eV no modo ESI.

## 5.2. Preparação dos materiais de partida derivados de carboidratos

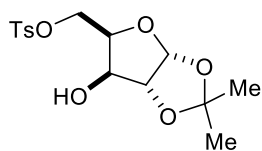
### Síntese do tosilato derivado da D-Xilose protegida (82a)



i) Dissolveu-se iodo (3,54 mmol, 900 mg,) em acetona (150 mL) e em seguida, a D-xilose (20,0 mmol, 3,0 g). A solução ficou em refluxo durante 3 horas ou até que não se observasse mais carboidrato depositado no fundo do recipiente. Assim, adicionou-se solução aquosa de tiosulfato de sódio o que resultou em uma solução incolor, que foi extraída com  $\text{CHCl}_3$  e água. O produto bruto foi utilizado diretamente nas etapas subseqüentes, sem purificação.

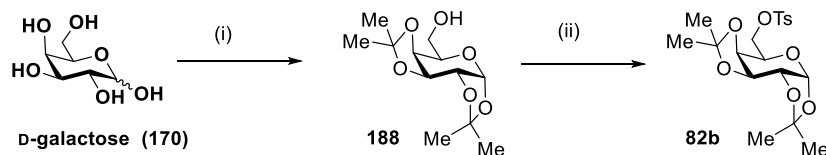
ii) Para hidrólise do bis-acetonídeo, foi adicionado 25 mL de solução HCl 0,12M e agitou-se a temperatura ambiente por uma hora e assim, com  $\text{NaHCO}_3$  sólido neutralizou-se a reação até pH 6-7. Depois de evaporar a água, o bruto foi extraído com  $\text{CHCl}_3$  e água. A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e o produto concentrado à vácuo. Mais uma vez, produto bruto foi utilizado diretamente na etapa subseqüente, sem purificação com rendimento global de 69%.

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



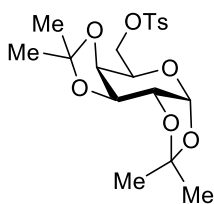
Sólido branco.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$  = 7,80 (d,  $J$  = 8,2, 2H); 7,35 (d,  $J$  = 8,0, 2H); 5,87 (d,  $J$  = 3,51, 1H); 4,50 (d,  $J$  = 3,51, 1H); 4,37-4,26 (m, 3H); 4,20-4,10 (m, 1H); 2,44 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,29 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 145,3; 132,3; 130,0; 128,0; 112,1; 105,0; 85,1; 66,6; 28,2; 26,8; 21,7.

### Síntese do tosilato derivado da D-Galactose protegida (82b)



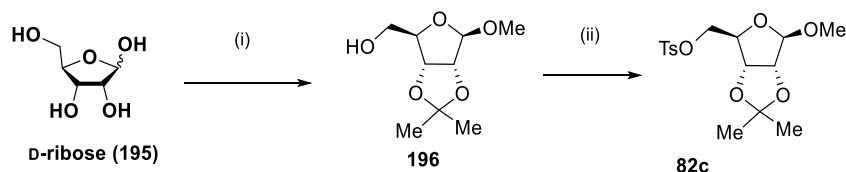
i) Em um balão de uma boca, sob sistema aberto, foram adicionados a D-galactose (7,94 mmol, 1,4 g), acetona (100 mL) e iodo (600mg), e deixado sob agitação por 24 horas. Foi adicionado tiosulfato de sódio (solução saturada) até o surgimento de uma solução incolor e extraiu-se o produto com clorofórmio e água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e os solventes foram evaporados à vácuo. O produto bruto foi utilizado diretamente nas etapas subsequentes, sem purificação. Rendimento de 93%.

ii) Em um balão de duas bocas sob atmosfera inerte, foi adicionada piridina (2,86 mmol, 0,229 mL) em uma mistura do bis-acetonídeo (2,6 mmol, 0,68 g) em diclorometano (8mL) à 0°C e deixou a solução sob agitação por 5 minutos. Adicionou-se o cloreto de tosilato de uma só vez e após 10 minutos retirou-se o banho de gelo e deixou a reação sob agitação por 24 horas. Extraiu-se a reação com cloreto de amônio e diclorometano, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e os solventes foram evaporados à vácuo, o produto bruto foi purificado por cromatografia flash usando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20).



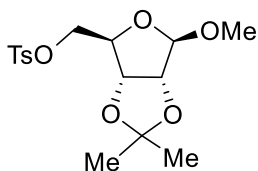
Sólido branco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,80 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 2H); 7,33 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H); 5,45 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H); 4,59 (dd,  $J$  = 7,9 Hz, 2,5 Hz, 1H); 4,29 (dd,  $J$  = 5,0 Hz, 2,5 Hz, 1H); 4,29–4,14 (m, 2H); 4,12–4,04 (m, 2H); 2,44 (s, 3H); 1,50 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,31 (s, 3H); 1,28 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 144,8; 132,9; 129,8; 128,2; 109,6; 109,0; 96,2; 70,6; 70,5; 70,4; 68,2; 65,9; 26,0; 25,9; 25,0; 24,4; 21,7.

### Síntese do tosilato derivado da D-Ribose protegida (82c)



i) Ácido clorídrico concentrado (0,35 mL) foi adicionado a uma suspensão de D-ribose (20 mmols, 3,0g) em acetona (10 mL) e metanol (10 mL). A solução foi refluxada por 1 hora e após esse período, foi neutralizada com piridina (pH = 5-6). A piridina foi co-evaporada com tolueno e a solução extraída com acetato de etila e água. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o produto concentrado à vácuo, levando ao acetonídeo como um óleo amarelado. Rendimento 83%.

ii) Cloreto de tosila (1,1 equiv) foi adicionado a 0 °C a uma solução do diol em piridina. Agitou-se a temperatura ambiente por 3 horas e na sequência, foi adicionada água para remover a piridina sob vácuo, co-evaporando com tolueno duas vezes em rotaevaporador. Solubilizou-se o bruto em acetato de etila e com água e solução saturada de NaCl extraiu-se a solução. Rendimento de 58%.

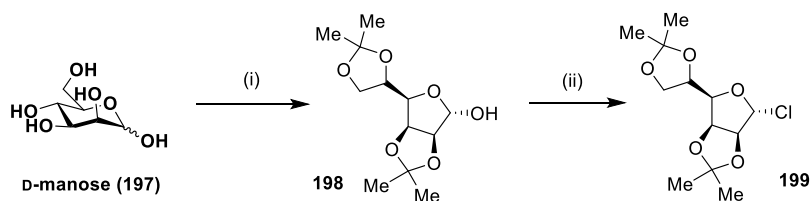


Sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 4,93 (s, 1H); 4,60 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H); 4,53 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H); 4,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H); 4,01 (dd, *J* = 7,2 Hz, 1,6 Hz, 2H); 3,23 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 1,44 (s, 3H); 1,28 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 145,1; 132,7; 129,9; 127,9; 112,6; 109,4; 84,8; 83,5; 81,3; 69,2; 54,9; 26,2; 24,8; 21,6.

### Preparação de NaIO<sub>4</sub>.SiO<sub>2</sub> por impregnação.

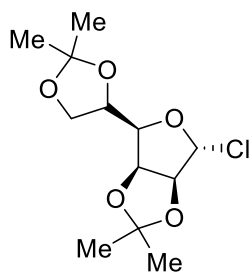
Foram dissolvidos 2,57 g de NaIO<sub>4</sub> em 5 mL de água destilada à quente (70°C) em um balão de 25 mL. À solução ainda quente, foram adicionados 10 g de sílica 230-400 mesh com agitação vigorosa e aquecimento até a obtenção de um pó fino e seco.

### Síntese do cloreto anomérico derivado da D-Manose protegida (199)



i) Dissolve iodine (3,54 mmol, 900 mg) in acetone (150 mL) and then, D-manose (20,0 mmol, 3,6 g). The solution was refluxed for 3 hours. After, an aqueous solution of sodium tiosulfate was added, resulting in a colorless solution, which was extracted with  $\text{CHCl}_3$  and water. The organic phase was dried with  $\text{MgSO}_4$ , filtered, concentrated in a rotary evaporator and the crude product was used directly in the subsequent steps, without purification.

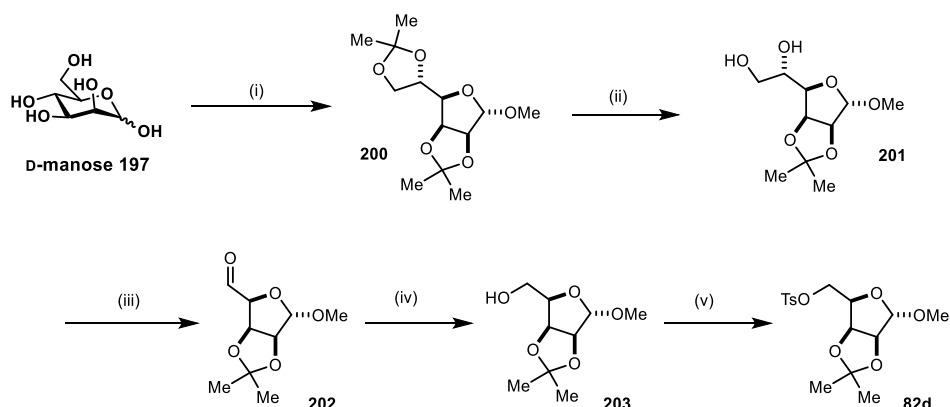
ii) To a solution of D-manose (1,2 mmol, 0,22 g) in dry dichloromethane (5 mL) were added 4-DMAP (0,68 mmol, 0,08 g), tosyl chloride (1,4 mmol, 0,27 g) and triethylamine (1,2 mmol, 0,17 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. After, the mixture was diluted with diethyl ether and extracted with an aqueous solution of 10%  $\text{CuSO}_4$ , followed by saturated  $\text{NaHCO}_3$  and saturated  $\text{NaCl}$ . The organic phase was dried with  $\text{MgSO}_4$  and evaporated. The crude product was purified by column chromatography using dichloromethane as eluent. Yield of 66%.



Óleo amarelado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6,04 (s, 1H); 4,93 (d,  $J$  = 5,8 Hz, 1H); 4,85 (dd,  $J$  = 5,8 Hz, 3,6 Hz, 1H); 4,43-4,37 (m, 1H); 4,18 (dd,  $J$  = 7,8 Hz, 3,6 Hz, 1H); 4,07 (dd,  $J$  = 8,8 Hz, 6,2 Hz, 1H); 3,98 (dd,  $J$  = 8,8 Hz, 4,5 Hz, 1H), 1,43 (s, 6H); 1,35 (s, 3H); 1,30 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 113,2; 109,4; 97,6; 89,1; 82,3; 78,5; 72,2; 66,6; 26,8; 25,7; 251; 24,6.



### Síntese do tosilato derivado da D-Manose protegida (82d)



i) À uma solução de D-manose (20 mmol, 3,6 g) em acetona (20 mL) e metanol (15 mL) foram adicionadas quantidades catalíticas de ácido clorídrico concentrado (0,34 mL). A solução foi agitada sob refluxo por 16 horas. Após o resfriamento da solução, a mistura foi neutralizada com piridina e particionada entre acetato de etila e solução saturada de sulfato de cobre, rendendo o bis acetonídeo (óleo amarelo) em completa conversão que foi utilizado na próxima etapa sem purificação.

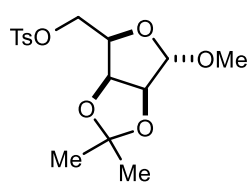
ii) Uma solução do bis acetonídeo (10 mmol, 2,7 g) obtido na etapa anterior em ácido acético 60% (50 mL) foi agitada por 16 horas à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado com o auxílio de água e tolueno e o produto bruto foi obtido como um óleo transparente.

iii) À uma suspensão de  $\text{NaIO}_4 \cdot \text{SiO}_2$  (16 g) em 30 mL de diclorometano vigorosamente agitada foi adicionada uma solução do diol vicinal (8 mmol, 1,9 g) em 30 mL de diclorometano. A mistura foi vigorosamente agitada por 2h à temperatura ambiente e então filtrada à vácuo em funil de Büchner e lavada com diclorometano. A seguir a solução foi lavada com solução saturada de tiosulfato de sódio e a fase orgânica seca com sulfato de magnésio e evaporada levando ao aldeído esperado.

iv) A uma solução do aldeído (5,6 mmol, 1,1 g) em acetato de etila (50 mL), foi adicionado etanol (15 mL) seguida da adição em porções de  $\text{NaBH}_4$  (11,2 mmol, 0,42 g) a  $0^\circ\text{C}$  e a mistura agitada por 30 min. Após, foram adicionadas acetona (10 mL) e a solução agitada por mais 30 min. A mistura foi isolada em  $\text{NH}_4\text{Cl}$

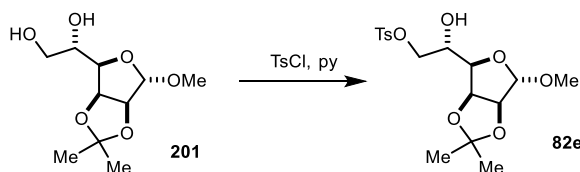
saturada, extraída com diclorometano e seca com sulfato de magnésio.

v) Cloreto de tosila (4,0 mmol, 0,76 g) foi adicionado a 0 °C a uma solução do álcool (3,6 mmol, 0,73 g) em piridina (4 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas e na sequência, foi adicionada água para remover a piridina sob vácuo, co-evaporando com tolueno duas vezes em rotaevaporador. Solubilizou-se o bruto em acetato de etila e com água e com solução saturada de NaCl extraiu-se a solução e as fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO<sub>4</sub> e evaporada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando acetato de etila e hexano (30:70). Rendimento de 45%.

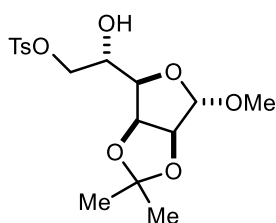


<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 4,85 (s, 1H); 4,67 (dd, *J* = 5,9 Hz, 3,6 Hz, 1H); 4,52 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H); 4,36–4,05 (m, 2H); 3,28 (s, 3H); 2,44 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,24 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 144,9; 132,91; 129,8; 128,1; 112,9; 107,3; 84,8; 79,4; 68,0; 54,7; 25,9; 24,7; 21,7.

### **Síntese do tosilato derivado da D-Manose protegida (82e)**



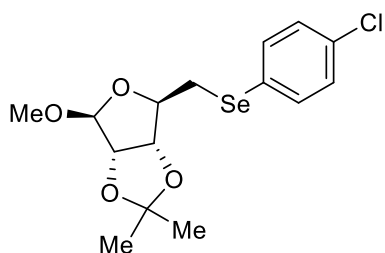
Em um Schlenk sob atmosfera inerte a 0°C foram adicionados o diol derivado da D-manose (3 mmol, 0,7 g) em diclorometano seco (12 mL), piridina (3,3 mmol) e cloreto de tosila (3,3 mmol, 0,63 g) e a solução foi agitada a 0°C por 18h. Após este tempo, a reação foi extraída com solução saturada de cloreto de amônio e diclorometano, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e os solventes foram evaporados à vácuo, o produto bruto foi purificado por cromatografia flash usando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (50:50). Rendimento de 50%.



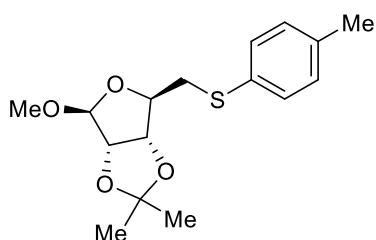
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,80 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 2H); 7,33 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H); 4,84 (s, 1H); 4,77 (dd,  $J$  = 5,9 Hz, 3,8 Hz, 1H); 4,52 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 1H); 4,32–4,25 (m, 1H); 4,21–4,06 (m, 2H); 3,87 (dd,  $J$  = 7,8 Hz, 3,7 Hz, 1H); 3,24 (s, 3H); 2,42 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,28 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 144,9; 132,7; 129,8; 127,9; 112,7; 107,0; 84,6; 79,6; 78,1; 71,7; 68,0; 54,6; 25,9; 24,5; 21,6.

### 5.3. Procedimento geral para a glicoconjugação com tosilato derivado de carboidrato (208a-i)

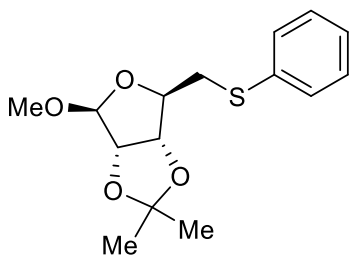
Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio, boroidreto de sódio foi adicionado a uma solução de diorganoil disseleneto (0,60 mmol) em THF (4 mL). Etanol (2 mL) foi então adicionado gota-a-gota e a solução incolor formada foi agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Após esse tempo a solução do tosilato (1 mmol em 1 mL de THF) foi adicionada vagorosamente. Depois de 24 horas agitando sob refluxo, a reação foi isolada com solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila.



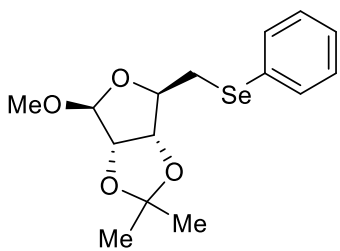
**Composto 208c:**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,47 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 2H); 7,24 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H); 4,98 (d,  $J$  = 0,8 Hz, 1H); 4,65 (dd,  $J$  = 23,5, 5,9 Hz, 1H); 4,27 (dd,  $J$  = 9,5, 6,4 Hz, 1H); 3,13 (ddd,  $J$  = 12,4, 6,4, 1,2 Hz, 1H); 2,90 (ddd,  $J$  = 12,5, 9,5, 1,1 Hz, 1H); 1,46 (s, 3H); 1,31 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 134,6; 133,6; 129,4; 127,1; 112,4; 109,7; 86,0; 85,4; 83,5; 55,0; 31,7; 26,4; 24,9. HRMS-ESI: m/z calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{SeNa}^+$ : 401,0029; encontrado: 401,0027.



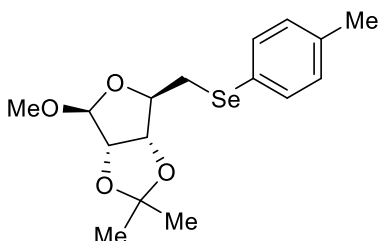
**Composto 208e:**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,31 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H); 7,10 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H); 4,96 (s, 1H); 4,72 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 1H); 4,60 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 1H); 4,21 (dd,  $J$  = 9,6, 5,9 Hz, 1H); 3,34 (s, 3H); 3,12 (dd,  $J$  = 13,6, 6,0 Hz, 1H); 2,89 (dd,  $J$  = 13,5, 9,7 Hz, 1H); 2,31 (s, 3H); 1,44 (s, 3H); 1,30 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 136,8; 130,9; 129,9; 112,3; 109,6; 85,3; 85,2; 83,3; 54,9; 38,2; 26,4; 24,9; 21,0. HRMS-ESI:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{SNa}^+$ : 333,1136; encontrado: 333,1131.



**Composto 208a:**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,44 – 7,16 (m, 5H); 4,97 (s, 1H); 4,73 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 1H); 4,61 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 1H); 4,24 (dd,  $J$  = 9,6, 5,9 Hz, 1H); 3,36 (s, 3H); 3,18 (dd,  $J$  = 13,6, 6,0 Hz, 1H); 2,94 (dd,  $J$  = 13,6, 9,6 Hz, 1H); 1,45 (s, 3H); 1,30 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 135,0; 130,0; 129,1; 126,6; 112,4; 109,7; 85,3; 85,2; 83,3; 55,0; 37,5; 26,4; 24,9. HRMS-ESI:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{SNa}^+$ : 319,0980; encontrado: 319,0972.

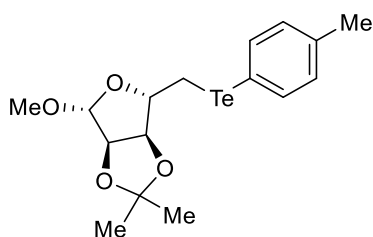


**Composto 208b:**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,63 – 7,47 (m, 2H); 7,43 – 7,21 (m, 3H); 4,98 (s, 1H); 4,70 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 1H); 4,60 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 1H); 4,30 (dd,  $J$  = 9,7, 6,3 Hz, 1H); 3,35 (s, 3H); 3,15 (dd,  $J$  = 12,5, 6,3 Hz, 1H); 2,92 (dd,  $J$  = 12,5, 9,7 Hz, 1H); 1,45 (s, 3H); 1,30 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 133,1; 129,2; 127,3; 112,4; 109,7; 86,2; 85,4; 83,6; 31,4; 26,4; 24,9. HRMS-ESI:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{SeNa}^+$ : 367,0425; encontrado: 360,0422.



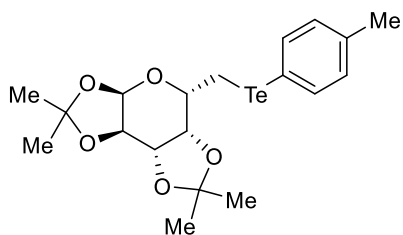
**Composto 208f:**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,44 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H); 7,07 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 2H); 4,97 (s, 1H); 4,70 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 1H); 4,59 (d,  $J$  =

5,9 Hz, 1H); 4,28 (dd,  $J = 9,6, 6,3$  Hz, 1H); 3,34 (s, 3H); 3,10 (dd,  $J = 12,5, 6,2$  Hz, 1H); 2,87 (dd,  $J = 12,5, 9,7$  Hz, 1H); 2,31 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,30 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 137,4; 133,7; 133,0; 130,1; 130,0; 125,1; 112,3; 109,6; 86,2; 85,4; 83,6; 55,0; 31,7; 26,4; 25,0; 21,1$ . HRMS-ESI:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{SeNa}^+$ : 381,0580; encontrado: 381,0580.



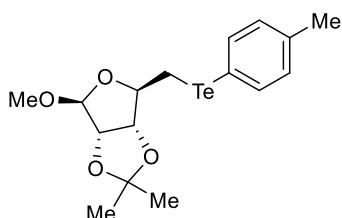
**Composto 208g:**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,67$  (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 7,03 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 4,87 (d,  $J = 14,8$  Hz, 1H); 4,72 (dd,  $J = 5,9, 3,6$  Hz, 1H); 4,54 (d,  $J = 5,9$  Hz, 1H); 4,37 – 4,16 (m, 1H); 3,30 (s, 3H); 3,10 (ddd,  $J = 19,8, 11,6, 7,5$  Hz, 2H);

2,34 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,29 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 138,8; 137,8; 130,1; 112,5; 107,8; 107,1; 85,3; 80,8; 80,3; 54,6; 26,1; 24,9; 21,2; 5,5$ . HRMS-ESI:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{TeNa}^+$ : 431,0748; encontrado: 431,0472.



**Composto 208i:**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,64$  (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,00 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H); 5,52 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H); 4,58 (dd,  $J = 7,9, 2,4$  Hz, 1H); 4,42 (dd,  $J = 7,9, 1,8$  Hz, 1H); 4,26 (dd,  $J = 5,0, 2,4$  Hz, 1H); 3,91 (td,  $J = 7,2, 1,6$  Hz, 1H);

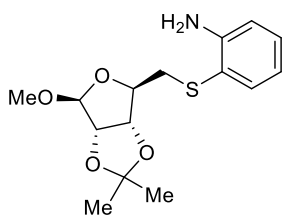
3,21 (dd,  $J = 11,9, 6,9$  Hz, 1H); 2,93 (dd,  $J = 11,9, 7,8$  Hz, 1H); 2,31 (s, 3H); 1,45 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 138,8; 130,1; 109,2; 108,5; 96,7; 72,3; 71,2; 70,5; 68,4; 26,0; 25,7; 24,9; 24,4; 21,2; 8,1$ . HRMS-ESI:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{TeNa}^+$ : 487,0740; encontrado 487,0740.



**Composto 208h:**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,66$  (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,03 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 4,98 (s, 1H); 4,62 (dd,  $J = 16,3, 6,2$  Hz, 2H); 4,43 (ddd,  $J = 9,3, 6,8, 0,7$  Hz, 1H); 3,35 (s, 3H); 3,17 (dd,  $J = 12,0, 6,8$  Hz, 1H); 2,87 (dd,  $J = 12,0, 9,4$  Hz, 1H); 2,33 (s,

3H); 1,46 (s, 3H); 1,29 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 139,3; 138,1; 130,3; 112,3; 109,8; 106,7; 88,0; 85,7; 84,2; 55,2; 26,5; 25,00; 21,2; 13,4$ .

HRMS-ESI: m/z calculado para  $C_{16}H_{22}O_4TeNa^+$ : 431,0478; encontrado: 431,0478.



**Composto 208d:**  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7,42 (dd,  $J$  = 7,7, 1,6 Hz, 1H); 7,20 – 7,05 (m, 1H); 6,79 – 6,50 (m, 3H); 4,95 (s, 1H); 4,64 (dd,  $J$  = 28,6, 6,0 Hz, 1H); 4,40 (sl, 2H); 4,17 (dd,  $J$  = 8,3, 7,1 Hz, 1H); 3,34 (s, 3H); 2,94 (dd,  $J$  = 13,4, 6,8 Hz, 1H); 2,76 (dd,  $J$  = 13,4, 8,9 Hz, 1H); 1,46 (s, 3H); 1,31 (s, 3H).  $^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 148,7; 136,6; 131,6; 130,2; 118,6; 115,0; 112,3; 109,5; 85,3; 83,3; 55,0; 38,6; 26,4; 24,9. HRMS-ESI: m/z calculado para  $C_{15}H_{21}O_4NSNa^+$ : 334,1089; encontrado: 334,1085.

### 5.3. Procedimento geral para a desproteção de aril-selenocarboidratos

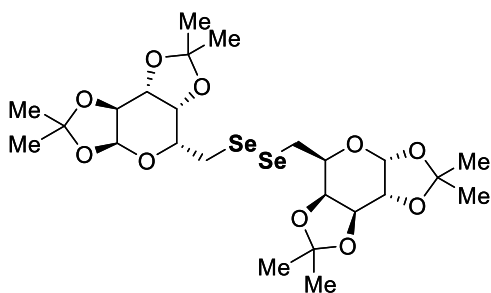
Em um balão de uma boca, o selenocarboidrato (0,5 mmol) foi agitado em solução aquosa de ácido trifluoroacético (50 %) por uma hora a temperatura ambiente. Depois desse tempo, a mistura reacional foi concentrada em vácuo, co-evaporada com tolueno (3 x 15 mL) e o resíduo foi dissolvido em metanol (10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

### 5.4. Procedimento geral para síntese de disselenetos derivados de carboidratos (84a-d).

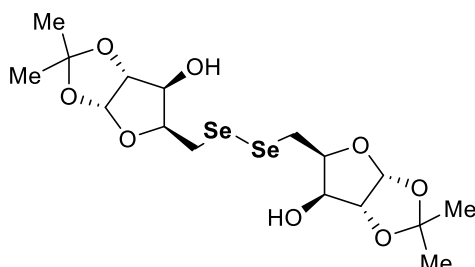
*Método A:* Em um balão de duas bocas, sob atmosfera argônio, disseleneto de dilítio foi gerado *in situ* pela reação de selênio elementar (1,2 mmol, 95 mg) com trietilboroidreto de lítio (1,2 mmol, 1,2 mL). A suspensão foi agitada por menos de 20 min, e *t*-BuOH (0,2 mL) e THF (4 mL) foram adicionados, seguida pela adição gota-a-gota do tosilato (172 mg, 0,5 mmol) em THF (1 mL). A solução resultante foi agitada sob refluxo por 24 horas. A mistura foi isolada com solução saturada de  $NH_4Cl$  (20 mL), extraída com  $CH_2Cl_2$  (3x20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com  $MgSO_4$ , filtrada e o solvente foi

removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila para obter o disseleneto.

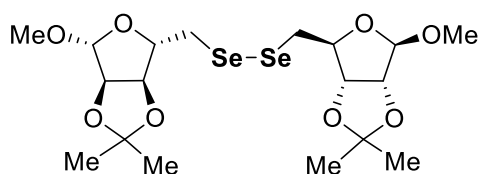
**Método B:** Em um tubo de Schlenk sob atmosfera inerte foram adicionados selênio elementar (3 mmol, 0,23 g) e etanol absoluto (6 ml). À suspensão foram adicionados 2 mmol de NaBH<sub>4</sub> (76 mg) e a solução refluxada por uma hora para a geração *in situ* de disseleneto de sódio. Após este tempo, o tosionato derivado de carboidrato (2 mmol) foi adicionado em uma porção e a solução foi agitada sob refluxo por 24 horas. A mistura foi isolada com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL), extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila para obter o disseleneto.



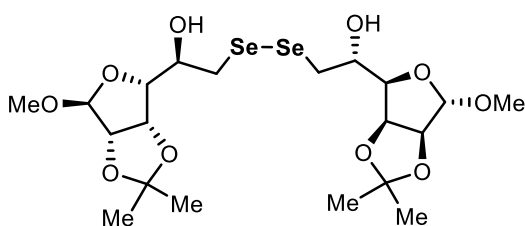
**Composto 84b:** Sólido laranja.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -62,1$  ( $c=1$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 5,52$  (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H); 4,63 (dd,  $J = 7,8$  Hz, 2,3 Hz, 2H); 4,37 (dd,  $J = 7,9$  Hz, 1,7 Hz, 2H); 4,31 (dd,  $J = 5,0$  Hz, 2,3 Hz, 2H); 4,04 (td,  $J = 6,8$  Hz, 1,6 Hz, 2H); 3,21-3,09 (m, 4H); 1,56 (s, 6H); 1,44 (s, 6H); 1,34 (s, 6H); 1,32 (s, 6H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 109,2; 108,7; 96,6; 71,7; 71,0; 70,5; 68,1; 29,6; 29,1; 26,0; 24,9; 24,4.



**Composto 84a:** Sólido Amarelo.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8,1$  ( $c=1,0$ , CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 5,93$  (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H); 4,55 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H); 4,41 (td,  $J = 7,0$  Hz, 2,5 Hz, 1H); 4,30-4,29 (m, 1H); 3,30-3,27 (m, 2H); 2,38-2,36 (m, 1H); 1,51 (s, 3H); 1,31 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 111,8$ ; 104,5; 85,2; 80,9; 74,8; 26,7; 26,5; 26,2.



**Composto 84c:** Óleo amarelo.  $[\alpha]_D^{20}$  -122 (c 1.2, AcOEt);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4,99 (s, 1H, H-1); 4,74 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 1H, H-2); 4,61 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 1H, H-4); 4,47-4,42 (m, 1H, H-3); 3,35 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,22-3,16 (m, 1H, H-5); 3,04-3,00 (m, 1H, H-5); 1,49 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 112,4 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ ); 109,6 (C-1); 86,8 (C-3); 85,4 (C-4); 83,3 (C-2); 55,0 ( $\text{OCH}_3$ ); 32,9 (C-5); 26,4 ( $\text{CH}_3$ ); 25,0 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS-ESI:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{Se}_2 + \text{Na}$ : 557.0163; encontrado: 557.0164.

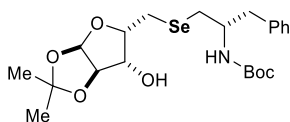


**Composto 84d:**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4,91 (s, 1H); 4,84 (dd,  $J$  = 5,8, 3,8 Hz, 1H); 4,57 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 1H); 4,19 (td,  $J$  = 8,2, 3,1 Hz, 1H); 3,91 (dd,  $J$  = 8,1, 3,7 Hz, 1H); 3,48 (dd,  $J$  = 12,9, 3,2 Hz, 1H); 3,32 (s, 3H); 3,20 (dd,  $J$  = 12,9, 8,3 Hz, 1H); 3,01 (s, 1H); 1,48 (s, 2H); 1,33 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 112,7; 107,1; 84,8; 81,3; 79,9; 77,3; 77,0; 76,7; 69,8; 54,6; 35,6; 26,0; 24,7. HRMS-ESI:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{Se}_2 + \text{Na}$ : 557.0163; encontrado: 557.0164.

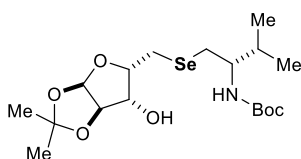
### 5.5. Procedimento geral para glicoconjugação com disseleneto derivado de carboidrato (neoglicoconjugados e pseudodissacarídeos) (212a-i e 218a-c)

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio, boridreto de sódio (0,75 mmol) foi adicionado a uma solução do disseleneto de carboidrato (0,30 mmol) em THF (3 mL). Etanol (2 mL) foi então adicionado gota-a-gota e a solução incolor formada foi agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Após esse tempo a solução contendo a espécie eletrofílica (*N*-Boc aziridina ou tosilato, 0,5 mmol em 2 mL de THF) foi adicionada vagarosamente. Depois de 24 horas agitando sob refluxo, a reação foi isolada com solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila.

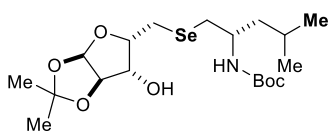




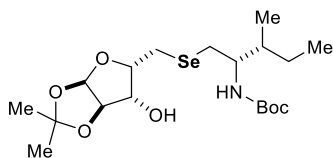
**Composto 212a:** Óleo amarelo; rendimento 78%;  $[\alpha]_D^{20}$  -31 (c 1,0; AcOEt); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,33-7,19 (m, 5H, Ar); 5,95 (d,  $J$  = 3,6 Hz, 1H, H-1); 4,86 (sl, 1H, NH); 4,56 (d,  $J$  = 3,7 Hz, 1H, H-2); 4,39-4,29 (m, 2H, H-3, H-4); 4,06-3,97 (m, 1H, NCH); 3,34 (sl, 1H, OH); 2,98-2,80 (m, 6H, 3 x  $\text{CH}_2$ ); 1,53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,42 (s, 9H, 3 x  $\text{CH}_3$ ); 1,33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 155,6; 137,3; 129,4; 128,6; 126,6; 111,6; 104,8; 85,5; 81,2; 79,9; 74,8; 52,3; 39,9; 30,1; 28,3; 26,8; 26,2; 22,0. HRMS-ESI: m/z calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{SeNa}^+$ : 510;1365; encontrado: 510;1365.



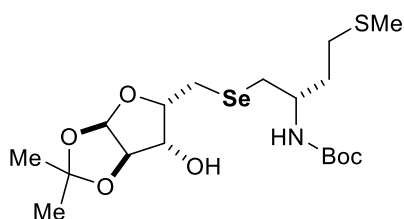
**Composto 212b:** Óleo amarelo; rendimento: 83%;  $[\alpha]_D^{20}$  -13 (c 1,1;  $\text{CHCl}_3$ ), RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5,94 (d,  $J$  = 3,6 Hz, 1H, H-1); 4,71 (s, 1H, NH); 4,56 (d,  $J$  = 3,7 Hz, 1H, H-2); 4,39-4,30 (m, 2H, H-3, H-4); 3,66-3,53 (m, 1H, NCH); 3,28 (sl, 1H, OH); 3,00-2,75 (m, 4H, 2x  $\text{CH}_2$ ); 1,97-1,84 (m, 1H, CH); 1,52 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,45 (s, 9H, 3x  $\text{CH}_3$ ); 1,32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 0,95 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 0,88 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 156,1; 111,6; 104,8; 85,4; 81,1; 79,7; 74,7; 56,3; 29,0; 28,4; 26,8; 26,2; 21,7; 19,8; 17,0. HRMS-ESI: m/z calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{SeNa}^+$ : 462,1371; encontrado: 462,1368.



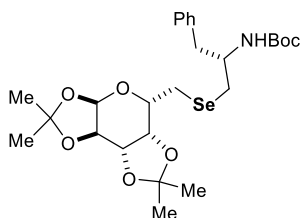
**Composto 212c:** Óleo incolor; rendimento: 75%;  $[\alpha]_D^{20}$  -40 (c 1,2; AcOEt); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5,94 (d,  $J$  = 3,6 Hz, 1H, H-1); 4,70 (sl, 1H, NH); 4,63 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 1H, H-2); 4,36-4,32 (m, 2H, H-3; H-4); 3,61-3,57 (m, 1H, NCH); 3,44 (sl, 1H, OH); 2,97-2,75 (m, 4H, 2x  $\text{CH}_2$ ); 1,93-1,87 (m, 1H, CH); 1,51 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,44 (s, 9H, 3x  $\text{CH}_3$ ); 1,31-1,24 (m, 5H,  $\text{CH}_2$ ;  $\text{CH}_3$ ); 0,94 (d,  $J$  = 6,5 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 0,87 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 155,8; 111,6; 104,9; 85,5; 81,5; 80,0; 74,4; 50,1; 43,4; 32,2; 28,3; 26,8; 26,2; 25,0; 23,3; 22,2; 21,8. HRMS-ESI: m/z calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{SeNa}^+$ : 476,1522; encontrado: 476,1519.



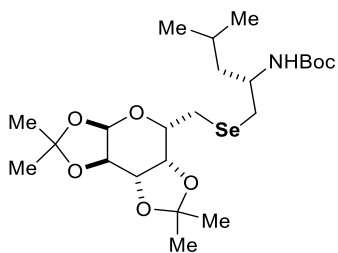
**Composto 212d:** Óleo incolor; rendimento: 78%;  $[\alpha]_{D}^{20}$  -30 (c 1,0; AcOEt); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5,93 (d,  $J$ = 3,6 Hz, 1H, H-1); 4,72 (sl, 1H, NH); 4,55 (d,  $J$ = 3,6 Hz, 1H, H-2); 4,36-4,31 (m, 2H, H-3; H-4); 3,66-3,62 (m, 1H, NCH); 3,15 (sl, 1H, OH); 2,97-2,74 (m, 4H, 2x  $\text{CH}_2$ ); 1,68-0,88 (m, 21H, 7x  $\text{CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 155,2; 111,6; 104,8; 85,3; 81,5; 79,8; 74,6; 51,6; 43,4; 32,1; 28,4; 26,6; 26,2; 25,0; 21,8; 17,6; 13,3. HRMS-ESI: m/z calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{SeNa}^+$ : 476,1522; encontrado: 476,1519.



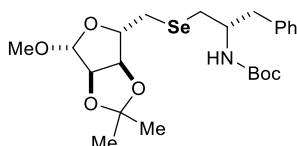
**Composto 212e:** Óleo incolor; rendimento: 85%;  $[\alpha]_{D}^{20}$  -45 (c 1,0; AcOEt); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5,94 (d,  $J$ = 3,6 Hz, 1H, H-1); 4,70 (sl, 1H, NH); 4,63 (d,  $J$ = 3,5 Hz, 1H, H-2); 4,36-4,32 (m, 2H, H-3; H-4); 3,61-3,57 (m, 1H, NCH); 3,44 (sl, 1H, OH); 2,98-2,52 (m, 6H, 3x  $\text{CH}_2$ ); 2,11 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 1,96-1,92 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,53-1,33 (m, 18H, 6x  $\text{CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 155,8; 111,6; 104,8; 85,4; 81,1; 78,8; 74,8; 54,5; 35,5; 30,7; 30,1; 28,5; 26,8; 26,2; 22,0; 15,8. HRMS-ESI: m/z calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{SeNa}^+$ : 494,1091; encontrado: 494,1090.



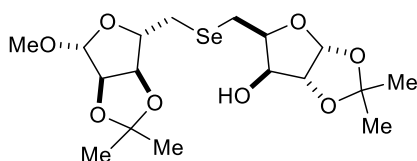
**Composto 212g:** Óleo incolor; rendimento: 62%;  $[\alpha]_{D}^{20}$  -37 (c 0,9; AcOEt); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,31-7,18 (m, 5H, Ar); 5,53 (d,  $J$ = 4,8 Hz, 1H, H-1); 4,99 (sl, 1H, NH); 4,65-4,60 (m, 1H, H-3); 4,38 (dd,  $J$ = 7,8 Hz, 1,8 Hz, 1H, H-4); 4,33-4,29 (m, 1H, H-2); 4,00 (dt,  $J$ = 7,2 Hz, 1,8 Hz, 1H, H-5); 3,91-3,86 (m, 1H, NCH); 2,93-2,70 (m, 6H, 3x  $\text{CH}_2$ ); 1,55 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,43 (s, 9H, 3x  $\text{CH}_3$ ); 1,35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 155,1; 137,7; 129,4; 128,4; 126,4; 109,2; 108,6; 96,5; 79,2; 72,0; 71,9; 70,9; 70,4; 68,5; 67,7; 51,6; 40,5; 29,8; 28,3; 26,0; 25,9; 25,0; 24,8; 24,6; 24,4; 15,2. HRMS-ESI: m/z calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_7\text{SeNa}^+$ : 580,1784; encontrado: 580,1788.



**Composto 212f:** Óleo amarelo; rendimento: 50%;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -31 (c 1,3; AcOEt); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5,53 (d,  $J$  = 5,1 Hz, 1H, H-1); 4,73 (sl, 1H, NH); 4,61 (dd,  $J$  = 7,8 Hz, 2,4 Hz, 1H, H-3); 4,33-4,29 (m, 3H, H-4; H-2; NCH); 3,90 (dt,  $J$  = 7,2 Hz, 1,8 Hz, 1H, H-5); 2,88-2,70 (m, 6H, 3x  $\text{CH}_2$ ); 1,68 e 1,61 (m, 1H, CH); 1,54 (s, 6H, 2x  $\text{CH}_3$ ); 1,44 (s, 9H, 3x  $\text{CH}_3$ ); 1,34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 0,91 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 0,90 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 155,3; 109,2; 108,5; 96,6; 79,0; 71,9; 70,9; 70,4; 68,4; 48,4; 43,9; 31,7; 28,3; 26,0; 25,9; 24,8; 24,4; 22,9; 22,3. HRMS-ESI:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{NO}_7\text{SeNa}^+$ : 546,1940; encontrado: 546,1940.

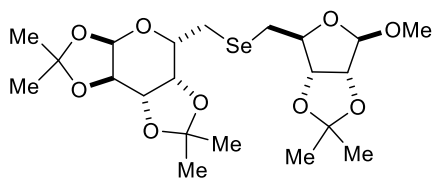


**Composto 212h:** Sólido branco; rendimento: 30%; p,f, 64°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -45 (c 1,0; AcOEt); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,32e7,18 (m, 5H, Ar); 4,98 (d,  $J$  = 4,2 Hz, 1H, H-1); 4,74 (d,  $J$  = 5,1 Hz, 1H, H-2); 4,67-4,59 (m, 2H, H-4; H-3); 3,35 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,22-3,16 (m, 1H, H-5); 3,04-2,97 (m, 1H, H-5); 2,89-2,80 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,74-2,55 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,41 (s, 9H, 3x  $\text{CH}_3$ ); 1,32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 155,1; 137,5; 129,4; 128,5; 126,6; 112,4; 109,6; 86,9; 86,7; 85,5; 85,4; 83,7; 83,3; 55,0; 33,0; 29,7; 29,3; 28,3; 26,5; 26,4; 25,0. HRMS-ESI:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{SeNa}^+$ : 524,1527; encontrado: 524,1515.

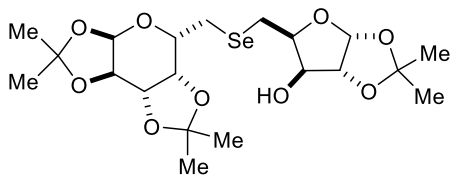


**Composto 218a:** Sólido branco; rendimento: 70%; p,f, 122°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -64 (c 1,0; AcOEt); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5,92 (d,  $J$  = 3,7 Hz, 1H, H-1xyl); 4,99 (s, 1H, H-1Rib); 4,72 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 1H, H-2Rib); 4,61 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 1H, H-4Rib); 4,53 (d,  $J$  = 3,7 Hz, 1H, H-2xyl); 4,38-4,28 (m, 3H, H-3Rib; H-3xyl, H-4xyl); 3,35 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,02-2,92 (m, 2H, H-5Rib); 2,84-2,76 (m, 1H, H-5xyl); 2,68-2,60 (m, 1H, H-5xyl); 1,50 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 129,8; 112,6; 111,7; 109,5; 104,9; 86,6; 85,3; 83,3; 80,4; 74,9; 55,1;

27,9; 26,8; 26,5; 26,2; 25,0; 19,9. HRMS-ESI: m/z calculado para C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>SeNa<sup>+</sup>: 463,0842; encontrado: 463,0849.



**Composto 218b:** Óleo amarelo, rendimento: 95%; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -71 (c 1,0, AcOEt); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5,53 (d, J= 5,1 Hz, 1H, H-1 Gal); 4,97 (s, 1H, H-1 Rib); 4,72 (d, J= 6,0 Hz, 1H, H-2 Rib); 4,61 (dd, J= 10,2 Hz, 2,4 Hz, 1H, H-3 Gal); 4,61 (s, 1H, H-4 Rib); 4,36 (dd, J= 7,8 Hz, 1,5 Hz, 1H, H-4 Gal); 4,31-4,29 (m, 1H, H-2 Gal); 3,91 (dt, J= 6,9 Hz, 1,5 Hz, 1H, H-5 Gal); 3,34 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,94-2,66 (m, 5H, CH<sub>2</sub> Gal, CH<sub>2</sub> Rib); 1,54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 112,2; 109,5; 109,1; 108,5; 96,6; 86,5; 85,3; 83,5; 71,6; 70,9, 70,4; 68,5; 54,8; 29,6; 28,0; 26,4; 26,0; 25,9; 24,9; 24,3; 23,2. HRMS-ESI: m/z calculado para C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>9</sub>SeNa<sup>+</sup>: 533.1260, encontrado: 533.1260.



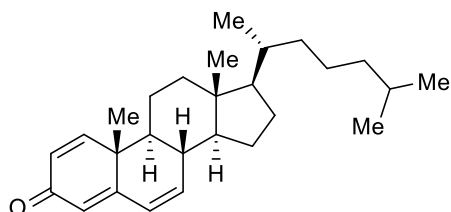
**Composto 218c:** Óleo incolor; rendimento: 50%; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -87 (c 1,0; AcOEt); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5,92 (d, J= 3,6 Hz, 1H, H-1 xyl); 5,53 (d, J= 4,8 Hz, 1H, H-1 gal); 4,62 (dd, J= 7,8 Hz, 2,4 Hz, 1H, H-3 gal); 4,56 (d, J= 3,6 Hz, 1H, H-2 xyl); 4,35-4,26 (m, 4H, H-3 xyl, H-4 xyl, H-2 gal, H-4 gal); 3,98-3,93 (m, 1H, H-5 gal); 3,07 (dd, J= 11,9 Hz, 4,5 Hz, 1H); 2,97-2,79 (m, 4H, CH<sub>2</sub> gal, CH<sub>2</sub> xyl); 1,55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,34 (s, 6H, 2x CH<sub>3</sub>); 1,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 111,5; 109,4; 108,9; 104,8; 96,4; 85,0; 80,5; 74,6; 72,3; 70,9; 70,5; 69,7; 26,7; 26,1; 26,0; 25,9; 24,9; 24,4; 24,0; 21,2. HRMS-ESI: m/z calculado para C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>9</sub>SeNa<sup>+</sup>: 519,1104; encontrado: 519,1109.

## 5.6. Preparação dos materiais de partida derivados de esteroides

### Síntese da trienona derivada do colesterol

Uma solução de colesterol (12,9 mmol, 5,0 g) e 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-

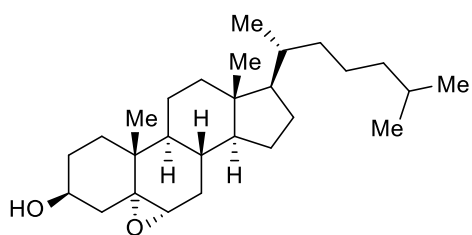
benzoquinona (DDQ, 88 mmol, 20 g) em 125 mL de dioxano foi refluxada por 24h sob atmosfera inerte. A mistura foi resfriada e o precipitado filtrado e lavado com diclorometano. O solvente foi evaporado e o resíduo marrom purificado por cromatografia em coluna (acetato de etila/hexano, 1:7), levando ao produto em 38% de rendimento.



**Composto 228:** Cristais incolores.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,06 (d,  $J$  = 10,1 Hz, 1H); 6,23 (td,  $J$  = 10,0, 2,3 Hz, 1H); 6,04 (dd,  $J$  = 9,9, 1,6 Hz, 1H); 5,99 (s, 1H); 2,24 (dd,  $J$  = 23,7, 13,5 Hz, 1H); 2,15 – 2,01 (m, 1H); 1,99 – 1,83 (m, 1H); 1,84 – 0,95 (m, 21H); 0,92 (d,  $J$  = 6,5 Hz, 3H); 0,87 (dd,  $J$  = 6,6, 1,7 Hz, 6H); 0,77 (d,  $J$  = 11,2 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 186,3; 162,7; 153,0; 138,7; 128,0; 127,4; 123,6; 55,9; 53,5; 48,3; 42,9; 41,2; 39,4; 38,1; 36,0; 35,7; 28,1; 27,9; 23,8; 23,6; 22,8; 22,5; 21,8; 20,7; 18,6; 11,9.

### ***Epoxidação do colesterol***

À uma solução de colesterol (3,5 mmol, 1,3 g) em clorofórmio (7 mL) à 0°C foram adicionadas porções de mCPBA (5,5 mmol, 0,96 g). A mistura foi agitada à 0°C por 1 hora e filtrada. O filtrado foi lavado com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (4 mL), água (4 mL) e solução saturada de  $\text{NaCl}$  (4 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e o solvente evaporado. O sólido branco obtido foi purificado por cromatografia em coluna, levando ao epóxido como um sólido branco em 60% de rendimento.

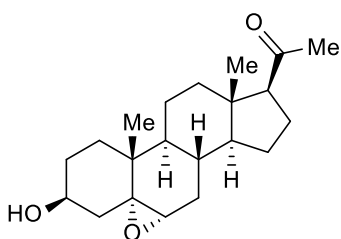


**Composto 224a:**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3,91 (ddd,  $J$  = 15,5, 10,7, 4,4 Hz, 1H); 2,92 (d,  $J$  = 4,3 Hz, 1H); 2,15 – 2,06 (m, 1H); 2,00 – 1,06 (m, 24H); 1,05 (s, 3H); 1,02 – 0,81 (m, 12H); 0,60 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101

MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 68,5; 66,1; 59,4; 56,7; 55,7; 42,4; 42,2; 39,4; 39,4; 39,3; 36,0; 35,6; 34,7; 32,3; 30,6; 29,7; 28,6; 27,9; 27,8; 23,9; 23,7; 22,7; 22,4; 20,5; 18,5; 15,7; 11,7.

### Epoxidação da pregnenolona

À uma solução de pregnenolona (3,2 mmol, 1,0 g) em clorofórmio (75 mL) sob atmosfera inerte, foi adicionado 9,5 mmol de mCPBA (1,6 g) e a solução agitada à temperatura ambiente por 24 horas. Após, a mistura foi lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x4 mL), água (3x4 mL) e solução saturada de NaCl (4 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO<sub>4</sub>, filtradas e o solvente evaporado. O sólido branco obtido foi purificado por cromatografia em coluna, levando ao epóxido como um sólido branco em 73% de rendimento.

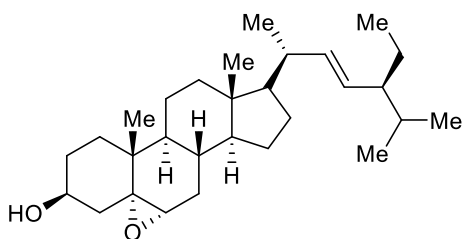


**Composto 231:** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 3,95 – 3,82 (m, 1H); 2,92 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H); 2,78 (sl, 1H); 2,50 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H); 2,10 (s, 3H); 2,08 – 1,81 (m, 4H); 1,78 – 1,11 (m, 15H); 1,06 (s, 3H); 0,56 (m, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 209,5; 68,4; 65,7; 63,3; 59,0; 56,9; 43,8; 42,4; 39,6; 38,4; 34,8; 32,3; 31,4; 30,9; 29,7; 28,5; 24,1; 22,6; 20,6; 15,8; 13,1.

### Epoxidação do estigmasterol

Uma solução de estigmasterol (3,6 mmol, 1,5 g) em diclorometano (90 mL) sob atmosfera inerte foi resfriada a 0°C. Foi adicionada uma solução de 3,1 mmol de mCPBA (0,54 g) em diclorometano (30 mL) gota-à-gota e a mistura agitada por 4h até a temperatura ambiente. Após, a mistura foi lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x50 mL), água (2x50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO<sub>4</sub>, filtradas e o solvente evaporado. O sólido branco obtido foi purificado por cromatografia em coluna, levando ao epóxido como um sólido branco em 66% de rendimento.

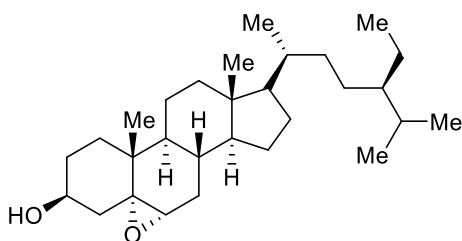


**Composto 232:** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5,14 (dd, *J* = 15,2, 8,6 Hz, 1H); 5,00 (dd, *J* = 15,2, 8,6 Hz, 1H); 3,90 (ddd, *J* = 15,8, 10,8, 4,6 Hz, 1H); 2,90 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H);

2,15 – 1,81 (m, 6H); 1,75 – 1,10 (m, 19H); 1,06 (s, 3H); 0,99 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H); 0,89 – 0,73 (m, 9H); 0,63 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 138,2; 129,3; 68,6; 65,7; 59,3; 56,9; 55,6; 51,2; 42,6; 42,2; 40,4; 39,8; 39,3; 34,8; 32,4; 31,8; 31,0; 29,9; 28,8; 28,7; 25,3; 24,1; 21,1; 21,0; 20,6; 18,9; 15,9; 12,2; 12,0$ .

### **Epoxidação do sitosterol**

Uma solução de sitosterol (1,8 mmol, 0,75 g) em diclorometano (45 mL) sob atmosfera inerte foi resfriada a 0°C. Foi adicionada uma solução de 1,5 mmol de mCPBA (0,27 g) em diclorometano (15 mL) gota-à-gota e a mistura agitada por 4h até a temperatura ambiente. Após, a mistura foi lavada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3x50 mL), água (2x50 mL) e solução saturada de  $\text{NaCl}$  (50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e o solvente evaporado. O sólido branco obtido foi caracterizado como o epóxido puro em 52%.



**Composto 233:**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta = 3,90$  (ddd,  $J = 15,9, 11,0, 4,7$  Hz, 1H);

$2,90$  (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H);  $2,13 - 2,02$  (m, 2H);

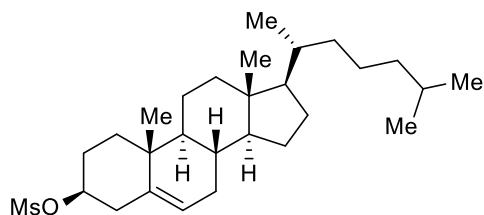
$2,01 - 1,07$  (m, 25H);  $1,06$  (s, 3H);  $1,03 -$

$0,69$  (m, 15H);  $0,61$  (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101

MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 68,7; 65,6; 59,3; 56,8; 55,8; 45,8; 42,6; 42,3; 39,9; 39,4; 36,1; 34,8; 33,9; 32,4; 31,1; 29,9; 29,1; 28,8; 28,1$  ;  $26,1; 24,0; 23,0; 20,6; 19,8; 19,0; 18,7; 15,9; 12,0; 11,8$ .

### **Mesilação do colesterol**

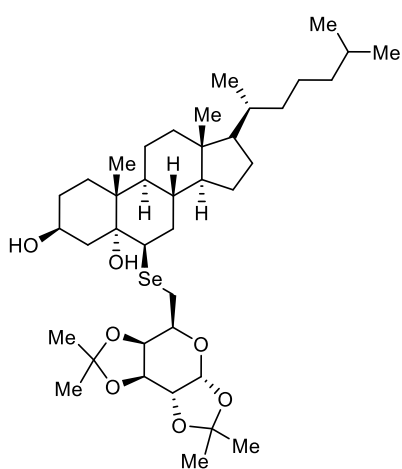
À uma solução de colesterol (2,5 mmol, 0,97 g) em diclorometano seco em um banho de gelo foi adicionado 3,9 mmol de trietilamina destilada (0,54 mL) seguido da adição gota-à-gota de solução de 2,7 mmol de cloreto de mesila (0,21 mL) em diclorometano. A reação foi agitada sob baixa temperatura por 30 minutos e 16 horas à temperatura ambiente. Após total consumo do colesterol, conforme verificado por CCD, a reação foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi redissolvido na menor quantidade possível de diclorometano e recristalizado em metanol. O produto puro foi obtido após filtração à vácuo em funil de Büchner.



**Composto 234:** p.F. = 118°C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5,42 (d  $J$  = 5,2 Hz, 1H); 4,52 (ddd,  $J$  = 16,3, 10,9, 5,3 Hz, 1H); 3,00 (s, 3H); 2,56-2,45 (m, 2H); 2,04-0,85 (m, 29H); 0,91 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 3H); 0,86 (dd,  $J$  = 6,6, 1,7 Hz, 6H); 0,68 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 138,6; 123,7; 81,9; 56,5; 56,0; 49,9; 42,2; 39,6; 39,4; 39,1; 38,7; 36,8; 36,3; 36,1; 35,7; 31,8; 31,7; 28,9; 28,1; 27,9; 24,2; 23,8; 22,8; 22,5; 20,9; 19,1; 18,6; 11,8.

### 5.7. Procedimento geral para a obtenção de glicoconjugados esteroidais via abertura de epóxido (237a-239b e 244a-248b)

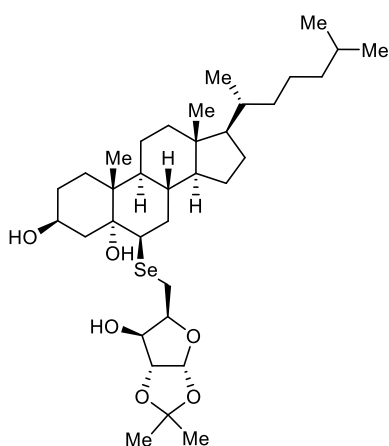
Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio boroidreto de sódio (0,5 mmol) foi adicionada à uma solução do disseleneto de carboidrato (0,1 mmol) em DMF seco (2 ml). Após aquecer a mistura por 1 hora a 80°C, é adicionada uma solução do epóxido derivado do esteróide (0,1 mmol em 2 ml de DMF) e agitada a 80°C por 48 horas. Após esse período, a reação foi isolada com solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila ou clorofórmio/metanol.



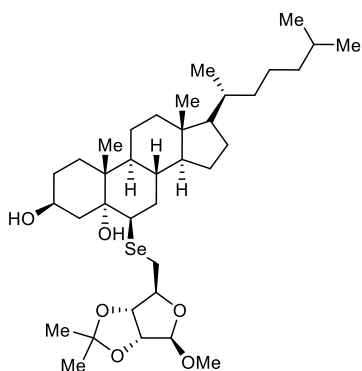
**Composto 237a:** Sólido branco; p.f: 86°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  - 79 (c 0,5;  $\text{CHCl}_3$ ), RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5,52 (d,  $J$  = 4,99 Hz, 1H); 4,61 (dd,  $J$  = 7,91 Hz,  $J$  = 2,39 Hz, 1H) 4,34 (dd,  $J$  = 1,80 Hz,  $J$  = 7,93; 1H); 4,29 (dd,  $J$  = 2,39 Hz,  $J$  = 4,99 Hz, 1H); 4,08-3,98 (m, 1H); 3,93 (dt,  $J$  = 1,60 Hz  $J$  = 6,90 Hz, 1H); 2,91 (d,  $J$  = 3,19 Hz, 1H); 2,70 (d,  $J$  = 6,97; 2H); 2,38-2,98 (m, 2H); 2,07-1,96 (m, 3H); 1,85-1,70 (m, 7H); 1,55 (s, 6H); 1,44 (s, 6H); 1,34 (s, 6H); 1,33 (s, 6H); 1,13-1,17 (m, 10H); 0,91-0,85 (m, 20H); 0,68 (s, 3H), RMN



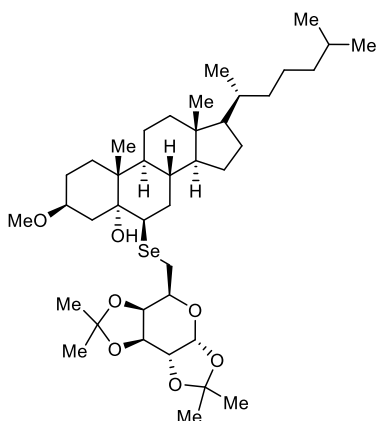
$^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 109,2; 108,6; 98,5; 77,9; 72,0; 70,8; 70,4; 69,0; 68,0; 56,2; 55,5; 49,1; 46,1; 44,0; 42,7; 39,9; 39,5; 39,1; 36,1; 35,8; 34,7; 32,5; 31,2; 30,7; 28,2; 27,9; 26,2; 26,1; 25,9; 24,9; 24,4; 24,1; 23,8; 22,8; 22,6; 21,2; 18,6; 17,6; 12,2. HRMS-ESI:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{39}\text{H}_{66}\text{O}_7\text{SeNa}^+$ : 749,3871, encontrado: 749,3877.



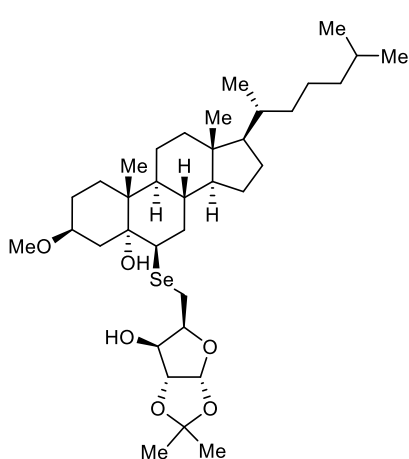
**Composto 238a:** Sólido branco; p.f: 113°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -61 ( $c$  0,5;  $\text{CHCl}_3$ ), RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5,93 (d,  $J$  = 3,51 Hz, 1H); 4,54 (d,  $J$  = 3,54 Hz, 1H); 4,37-4,26 (m, 2H); 4,08-3,96 (m, 2H); 3,02-2,80 (m, 4H); 2,42-2,24 (m, 5H); 2,02-1,73 (m, 5H); 1,51-0,70 (m, 40H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 111,8; 104,6; 85,1; 81,3; 78,1; 74,9; 68,1; 56,4; 55,4; 51,7; 46,1; 44,0; 42,7; 39,9; 39,4; 39,0; 36,1; 35,8; 35,0; 32,4; 31,4; 30,8; 28,2; 28,2; 28,0; 26,7; 26,2; 24,3; 23,9; 22,8; 22,5; 21,0; 18,6; 17,4; 12,3. HRMS-ESI:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{35}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{SeNa}^+$ : 679,3453, encontrado: 679,2447.



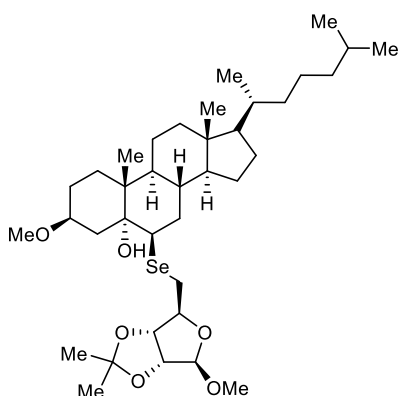
**Composto 239a:** Sólido amarelo; p.f: 60°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -62 ( $c$  0,5;  $\text{CHCl}_3$ ), RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5,02-4,97 (m, 1H); 4,75-4,59 (m, 2H); 4,32-4,27 (m, 1H); 4,10-4,02 (m, 1H); 3,40 (s, 1H); 3,35 (s, 2H); 2,96 (s, 1H); 2,89 (s, 2,87; 1H); 2,80-2,71 (m, 1H); 2,59-2,45 (m, 1H); 2,37-2,11 (s, 1H); 2,04-1,97 (m, 1H); 1,83-1,58 (m, 4H); 1,48 (s, 3H) 1,32-1,24 (m, 5H); 1,15-1,00 (m, 15H); 0,91-0,85 (m, 20H); 0,69 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 133,1; 112,3; 109,6; 86,7; 85,3; 83,7; 77,8; 73,9; 67,9; 56,2; 55,4; 55,0; 53,8; 48,6; 46,0; 44,1; 42,7; 39,9; 39,5; 39,4; 39,2; 36,1; 35,8; 34,7; 32,5; 31,2; 27,9; 26,4; 24,9; 23,8; 22,8; 22,5; 21,2; 18,6; 17,6; 14,6; 12,2. HRMS-ESI:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{62}\text{O}_6\text{SeNa}^+$ : 693,3609, encontrado: 693,3603.



**Composto 237b:** Sólido branco; p.f: 53°C,  $[\alpha]_D^{20}$  -75 (c 0,5; CHCl<sub>3</sub>), RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5,52 (d,  $J$  = 4,94 Hz, 1H); 5,30 (s, 1H); 4,61 (dd,  $J$  = 7,90 Hz,  $J$  = 2,12 Hz, 1H); 4,38 (dd,  $J$  = 7,89 Hz,  $J$  = 1,25 Hz, 1H); 4,29 (dd,  $J$  = 4,94 Hz,  $J$  = 2,24 Hz, 1H); 4,20-4,06 (m, 1H); 3,93 (t,  $J$  = 6,92 Hz, 1H); 3,60-3,50 (m, 1H); 3,35 (s, 3H); 2,91 (d,  $J$  = 2,21 Hz, 1H); 2,69 (dd,  $J$  = 6,95 Hz,  $J$  = 2,09 Hz, 2H); 2,30-2,22 (m, 1H); 2,04-1,78 (m, 8H); 1,55 (s, 6H); 1,44 (s, 6H); 1,35-1,24 (m, 10H); 1,17-1,18 (m, 10H); 0,91-0,85 (m, 10H); 0,69 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 109,1; 108,5; 96,6; 77,8; 71,8; 70,9; 70,5; 68,8; 56,3; 55,7; 55,6; 49,1; 46,3; 42,8; 40,5; 39,9; 39,4; 39,4; 36,1; 35,8; 34,7; 32,4; 31,1; 28,2; 28,0; 27,1; 26,2; 26,0; 25,9; 24,4; 24,1; 23,8; 22,8; 22,5; 21,2; 21,2; 18,6; 17,5; 12,2. HRMS-ESI: m/z calculado para C<sub>40</sub>H<sub>66</sub>O<sub>7</sub>SeNa<sup>+</sup>: 763,4028, encontrado: 763,4022.

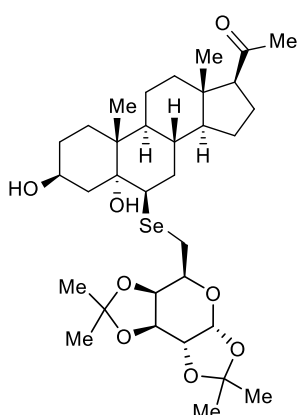


**Composto 238b:** Óleo amarelado,  $[\alpha]_D^{20}$  -81 (c 1,0; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5,93 (d,  $J$  = 3,75 Hz, 1H); 4,64-4,27; (m, 1H); 4,36-4,17 (m, 2H); 3,70-3,48 (m, 1H); 3,35 (s, 3H); 3,05-2,64 (m, 4H); 2,29-2,20 (m, 1H); 2,05-1,73 (m, 4H) 1,51-1,44 (m, 4H) 1,33-1,25 (m, 20H); 1,13-1,06 (m, 8H); 0,91-0,85 (m, 10H); 0,69-0,68 (m, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 112,3; 105,5; 85,8; 80,7; 78,4; 76,0; 56,9; 56,5; 56,1; 50,0; 46,9; 43,4; 41,2; 40,6; 40,2; 40,1; 36,8; 36,5; 35,3; 33,0; 32,6; 31,9; 30,4; 28,7; 27,4; 26,8; 24,9; 24,5; 23,8; 23,5; 23,2; 21,9; 19,3; 18,3; 14,8; 12,9. HRMS-ESI: m/z calculado para C<sub>36</sub>H<sub>62</sub>O<sub>6</sub>SeNa<sup>+</sup>: 693,3609, encontrado: 693,3614.



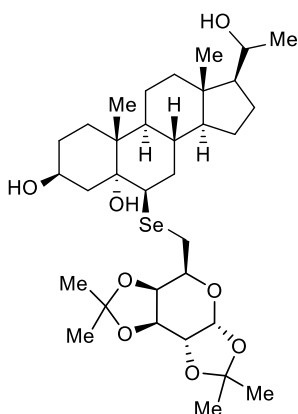
**Composto 239b:** Semisólido,  $[\alpha]_D^{20}$  -49 (c 0,5; C HCl<sub>3</sub>), RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5,59-5,56 (m, 1H); 5,43-5,27 (m, 2H); 4,97 (s, 3H); 4,71-4,58 (m, 1H); 4,32-4,27 (m, 1H); 4,17-4,11 (m, 1H); 3,60-3,58 (m, 1H); 3,35 (s, 2H); 2,80-2,74 (m, 1H); 2,57-2,53 (m, 1H); 2,31-2,23 (m, 1H); 2,04-1,74 (m, 4H); 1,51-1,25 (m, 7H); 1,11-1,07 (m, 15H); 0,91-0,84 (m, 20H); 0,69 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 133,1; 112,2; 109,6; 86,7;

85,3; 83,7; 77,8; 62,0; 56,2; 55,6; 55,5; 54,9; 48,5; 46,2; 42,8; 40,4; 39,9; 39,4; 36,1; 35,8; 34,8; 32,3; 31,2; 30,2; 28,2; 28,0; 27,0; 26,4; 24,9; 24,2; 23,8; 22,8; 22,5; 21,2; 18,6; 17,5; 12,2. HRMS-ESI: m/z calculado para C<sub>37</sub>H<sub>64</sub>O<sub>6</sub>SeNa<sup>+</sup>: 707,3766, encontrado: 707,3764.



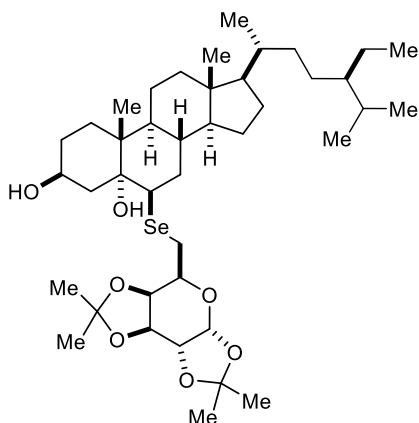
**Composto 244a:** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5,52 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H); 4,63-4,57 (m, 2H); 4,33 (dd,  $J$  = 7,9, 1,7 Hz, 1H); 4,29 (dd,  $J$  = 5,0, 2,4 Hz, 1H); 4,02 (ddd,  $J$  = 15, 6, 10,5, 5,1 Hz, 1H); 3,94 (td,  $J$  = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 3,75-3,62 (m, 1H); 2,96-2,86 (m, 2H); 2,70 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 2H), 2,39-2,33 (m, 1H); 2,21-2,07 (m, 2H); 2,04 (s, 3H); 2,00-1,73 (m, 3H); 1,67-0,87 (m, 28H); 0,82 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 171,2; 109,2; 108,6; 96,6; 82,7; 77

,9; 72,1; 70,9; 70,5; 69,1; 68,0; 49,9; 48,9; 46,0; 44,2; 42,8; 39,3; 36,9; 34,3; 32,6; 31,1; 30,7; 27,5; 26,2; 26,2; 26,0; 25,0; 24,4; 23,5; 21,2; 20,7; 17,6; 12,3. HRMS-ESI: m/z calculado para C<sub>33</sub>H<sub>52</sub>O<sub>8</sub>SeNa<sup>+</sup>: 679,2725, encontrado: 679,2687.



**Composto 244b:** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5,52 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H); 4,61 (dd,  $J$  = 7,9, 2,3 Hz, 1H); 4,34 (dd,  $J$  = 7,9, 1,8 Hz, 1H); 4,29 (dd,  $J$  = 5,0, 2,4 Hz, 1H); 4,02 (ddd,  $J$  = 15,5, 10,4; 5,0 Hz, 1H); 3,96-3,92 (m, 1H); 3,77-3,62 (m, 1H); 2,96-2,88 (m, 2H); 2,70 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 2H); 2,37-2,31 (m, 1H); 2,07-1,96 (m, 2H);

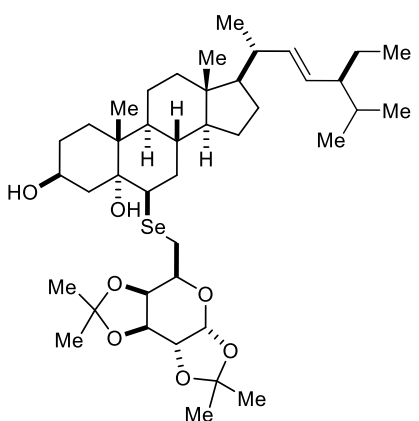
1,88-1,10 (m, 36H); 0,78 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 109,2; 108,6; 96,5; 77,9; 72,0; 70,9; 70,5; 70,4; 69,0; 68,0; 58,5; 55,0; 49,0; 46,1; 44,1; 42,7; 40,0; 39,2; 34,7; 32,6; 31,1; 30,7; 26,2; 26,1; 26,0; 25,6; 24,9; 24,4; 23,6; 21,1; 17,6; 12,7. HRMS-ESI: m/z calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{O}_8\text{SeNa}^+$ : 681,2882, encontrado: 681,2883.



**Composto 246b:**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  = 5,52 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H); 4,61 (dd,  $J$  = 7,9, 2,3 Hz, 1H); 4,35 (dd,  $J$  = 7,9, 1,7 Hz, 1H); 4,29 (dd,  $J$  = 5,0, 2,4 Hz, 1H); 4,07-3,99 (m, 1H); 3,93 (td,  $J$  = 6,9, 1,3 Hz, 1H); 2,96 (s, 3H); 2,91 (d,  $J$  = 3,2 Hz, 1H); 2,88 (s, 3H); 2,71 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 2,40 – 2,27 (m, 1H); 2,06-1,93 (m, 3H); 1,88-1,60 (m, 7H); 1,60 (s, 3H); 1,55 (s, 3H); 1,44 (s, 3H); 1,34 (s, 3H);

1,33 (s, 3H); 1,29-0,98 (m, 14H); 0,92-0,76 (m, 11H); 0,69 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 109,2; 108,6; 96,6; 78,0; 72,0; 70,9; 70,5; 68,9; 68,0; 56,2; 55,6; 49,1; 46,2; 45,8; 44,1; 42,8; 40,0; 39,2; 36,1; 34,7; 33,9; 32,6; 31,2; 30,8; 29,1; 28,2; 26,2; 26,0; 25,0; 24,4; 24,2; 23,0; 21,3; 19,8; 19,0; 18,7; 17,6; 15,4; 12,2; 12,0. HRMS-ESI: m/z calculado para  $\text{C}_{41}\text{H}_{70}\text{O}_7\text{SeNa}^+$ : 777,4184, encontrado: 777,4182.

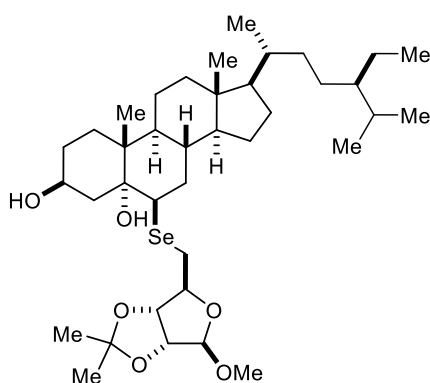


**Composto 246a:**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  = 5,52 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H); 5,15 (dd,  $J$  = 15,1, 8,5 Hz, 1H); 5,02 (dd,  $J$  = 15,1, 8,6 Hz, 1H); 4,61 (dd,  $J$  = 7,9, 2,2 Hz, 1H); 4,35 (dd,  $J$  = 7,9, 1,5 Hz, 1H); 4,29 (dd,  $J$  = 4,9, 2,3 Hz, 1H); 4,07-3,99 (m, 1H); 3,93 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 1H); 2,90 (d,  $J$  = 3,1 Hz, 1H); 2,70 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 2,39 – 2,28 (m, 1H); 2,07-1,93 (m,

4H); 1,85-1,61 (m, 19H); 1,55 (s, 3H); 1,44 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,54-1,06 (m, 10H); 1,02-1,00 (m, 3H); 0,86-0,79 (m, 9H); 0,71 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 138,2; 129,3; 109,3; 108,6; 96,6; 78,0; 72,0; 70,9; 70,5; 69,0; 68,1; 56,0; 55,7; 51,2; 49,1; 46,2; 44,1; 42,7; 40,4; 39,9;

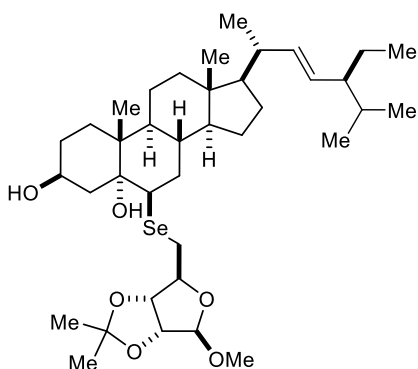
39,2; 34,7; 32,6; 31,8; 31,2; 30,8; 28,8; 26,2; 26,2, 26,0; 25,3; 25,0; 24,4; 24,2; 21,2; 21,2; 21,0; 19,0; 17,7; 12,4; 12,2. HRMS-ESI: m/z calculado para  $C_{41}H_{68}O_7SeNa^+$ : 775,4028, encontrado: 775,4012.



**Composto 247b:**  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$  = 4,69 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 1H); 4,60 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 1H); 4,29 (dd,  $J$  = 9,9, 6,0 Hz, 1H); 4,03 (ddd,  $J$  = 15,1, 10,3, 4,7 Hz, 1H); 3,35 (s, 3H); 2,80-2,74 (m, 2H); 2,59-2,53 (m, 1H); 2,37-2,31 (m, 1H); 1,85-1,52 (m, 12H); 1,48 (s, 3H); 1,45-1,34 (m, 5H); 1,32 (s, 3H); 1,28-1,15 (m, 11H); 1,11 (s, 3H); 0,99-0,77 (m, 14H); 0,70

(s, 3H).  $^{13}C$  RMN (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 112,4; 109,6; 86,7; 85,3; 83,7; 77,9; 68,0; 56,2; 55,5; 55,0; 48,6; 46,2; 45,8; 44,2; 42,8; 39,9; 39,2; 36,2; 34,7; 32,6; 31,3; 30,8; 30,4; 29,1; 28,2; 26,5; 26,1; 25,0; 24,2; 23,0; 21,3; 19,8; 19,0; 18,7; 17,6; 15,4; 12,2; 12,0. HRMS-ESI: m/z calculado para  $C_{38}H_{66}O_6Se^+$ : 698,4025, encontrado: 700,4238.

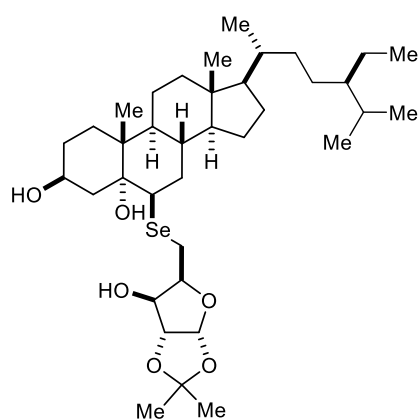


**Composto 247a:**  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )

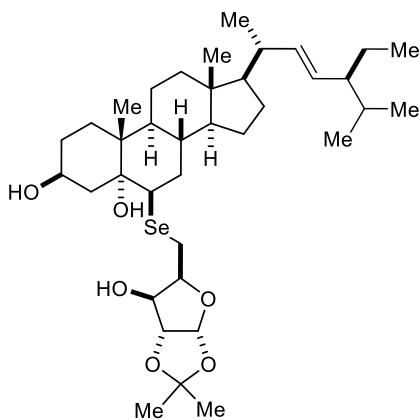
$\delta$  = 5,15 (dd,  $J$  = 15,2, 8,5 Hz, 1H); 5,02 (dd,  $J$  = 15,2, 8,6 Hz, 1H); 4,97 (s, 1H); 4,68 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 1H); 4,60 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 1H); 4,29 (dd,  $J$  = 9,9, 6,0 Hz, 1H); 4,03 (ddd,  $J$  = 15,5, 10,4, 4,9 Hz, 1H); 3,35 (s, 3H); 2,80 (d,  $J$  = 3,4 Hz, 1H); 2,76 (dd,  $J$  = 12,4, 6,0 Hz, 1H); 2,56 (dd,  $J$  = 12,3, 10,1 Hz, 1H); 2,34 (dd,  $J$  =

13,3, 11,2 Hz, 2H); 2,10 – 1,50 (m, 11H); 1,48 (s, 3H); 1,46 – 1,34 (m, 4H); 1,32 (s, 3H); 1,31 – 1,11 (m, 10H); 1,11 (s, 3H); 1,01 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 3H); 0,87 – 0,76 (m, 9H); 0,71 (s, 3H).  $^{13}C$  RMN (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 138,2; 129,3; 112,4; 109,6; 86,7; 85,3; 83,7; 77,9; 68,0; 56,0; 55,6; 55,0; 51,2; 48,6; 46,2; 44,2; 42,7; 40,4; 39,8; 39,2; 34,7; 32,6; 31,8; 31,3; 30,8; 30,4; 28,8; 26,5;

25,4; 25,0; 24,2; 21,2; 21,2; 21,1; 19,0; 17,7; 12,4; 12,2. HRMS-ESI: m/z calculado para C<sub>38</sub>H<sub>64</sub>O<sub>6</sub>SeNa<sup>+</sup>: 719,3766, encontrado: 719,3767.



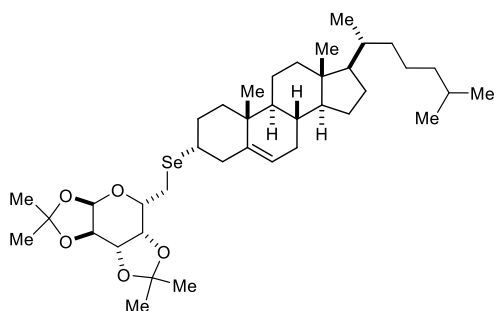
**Composto 248b:** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5,93 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H); 4,53 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H); 4,37-4,27 (m, 2H); 4,03 (ddd, *J* = 15,6, 10,4, 5,0 Hz, 1H); 2,91 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H); 2,81-2,74 (m, 2H); 2,60 (sl, 1H); 2,35-2,29 (m, 1H); 2,06-1,56 (m, 12H); 1,51 (s, 3H); 1,49-1,33 (m, 6H); 1,32 (s, 3H); 1,30-1,12 (m, 10H); 1,10 (s, 3H); 1,03-0,76 (m, 14H); 0,69 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 111,7; 104,8; 85,1; 80,2; 77,9; 75,3; 68,0; 56,2; 55,5; 49,0; 46,0; 45,8; 44,0; 42,8; 39,9; 39,2; 36,1; 34,6; 33,9; 32,5; 31,3; 30,7; 29,1; 28,2; 26,8; 26,2; 26,1; 24,2; 23,1; 23,0; 21,2; 19,8; 19,0; 18,7; 17,7; 15,4; 12,2; 12,0. HRMS-ESI: m/z calculado para C<sub>37</sub>H<sub>64</sub>O<sub>6</sub>SeNa<sup>+</sup> 707,3766, encontrado: 707,3785.



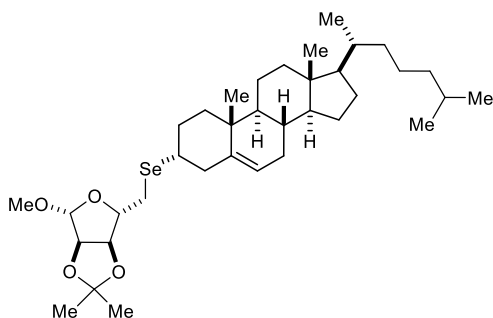
**Composto 248a:** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5,93 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H); 5,15 (dd, *J* = 15,1, 8,5 Hz, 1H); 5,02 (dd, *J* = 15,1, 8,6 Hz, 1H); 4,53 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H); 4,35 (ddd, *J* = 8,4, 5,8, 2,5 Hz, 1H); 4,27 (s, 1H); 4,03 (ddd, *J* = 15,6, 10,4, 5,1 Hz, 1H); 3,77 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H); 2,95 – 2,89 (m, 1H); 2,87 – 2,69 (m, 2H); 2,32 (dd, *J* = 13,1, 11,3 Hz, 1H); 2,12 – 1,58 (m, 14H); 1,51 (s, 3H); 1,49 – 1,33 (m, 6H); 1,31 (s, 3H); 1,28 – 1,03 (m, 10H); 1,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 0,87 – 0,77 (m, 9H); 0,72 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 138,2; 129,3; 111,7; 104,8; 85,1; 80,1; 77,9; 75,4; 68,0; 56,0; 55,6; 51,2; 49,1; 46,1; 44,0; 42,7; 40,4; 39,8; 39,2; 34,6; 32,6; 31,9; 31,3; 30,7; 29,7; 28,8; 26,8; 26,2; 25,4; 24,3; 23,2; 21,2; 21,2; 21,1; 19,0; 17,7; 12,4; 12,2. HRMS-ESI: m/z calculado para C<sub>37</sub>H<sub>62</sub>O<sub>6</sub>SeNa<sup>+</sup>: 705,3609, encontrado: 705,3624.

## 5.8. Procedimento geral para a síntese de glicoconjugados esteroidais *via* substituição nucleofílica de mesilato (249a-d)

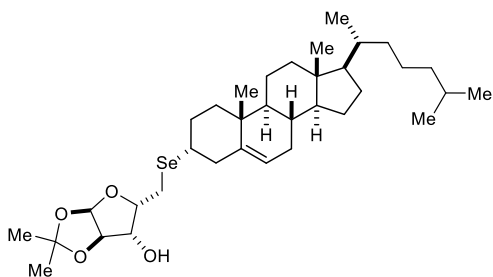
Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio boroidreto de sódio (0,5 mmol) foi adicionada à uma solução do disseleneto de carboidrato (0,1 mmol) em DMF seco (2 ml). Após aquecer a mistura por 1 hora a 80°C, é adicionada uma solução do 3-mesilato derivado do colesterol (0,1 mmol em 2 ml de DMF) e agitada a 80°C por 24 horas. Após esse período, a reação foi isolada com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO<sub>4</sub>, filtradas e solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila.



**Composto 249a:** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H); 5,32 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,60 (dd, *J* = 7,9, 2,3 Hz, 1H); 4,39 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H); 4,28 (dd, *J* = 5,0, 2,3 Hz, 1H); 3,88 (td, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 1H); 3,49 (s, 1H); 2,79 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 2,71 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,22 (d, *J* = 14,7 Hz, 2H); 2,02-1,73 (m, 6H); 1,68-1,55 (m, 6H); 1,53 (s, 3H); 1,44 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,26-1,02 (m, 11H); 1,00 (s, 3H); 0,95 (s, 1H); 0,94-0,89 (m, 4H); 0,87 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H); 0,86 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H); 0,67 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139,3; 122,2; 109,1; 108,4; 96,7; 71,7; 71,1; 70,6; 68,3; 56,7; 56,1; 49,9; 42,3; 41,6; 39,7; 39,5; 39,0; 37,3; 36,2; 35,8; 35,8; 35,0; 31,8; 28,2; 28,0; 27,7; 26,1; 26,0; 24,9; 24,4; 24,3; 23,8; 22,8; 22,6; 22,5; 20,7; 19,3; 18,7; 11,8. HRMS-ESI: *m/z* calculado para C<sub>39</sub>H<sub>64</sub>O<sub>5</sub>SeNa<sup>+</sup>: 715,3817, encontrado: 715,3795.

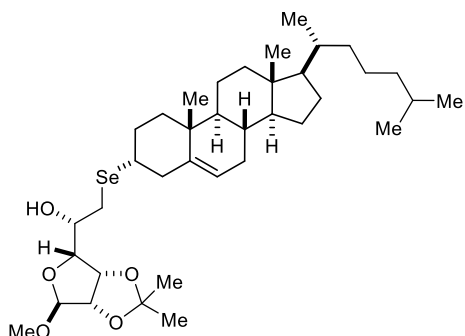


**Composto 249b:**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5,32 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H); 4,97 (s, 1H); 4,70 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 1H); 4,60 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 1H); 4,30 (dd,  $J$  = 10,1, 6,0 Hz, 1H); 3,48 (s, 1H); 3,34 (s, 3H); 2,79 (d,  $J$  = 14,3 Hz, 1H); 2,73 (dd,  $J$  = 12,4, 6,0 Hz, 1H); 2,53 (dd,  $J$  = 12,4, 10,2 Hz, 1H); 2,20 (d,  $J$  = 14,7 Hz, 1H); 2,02-1,49 (m, 10H); 1,48 (s, 3H); 1,44-1,32 (m, 6H); 1,32 (s, 3H); 1,25-1,04 (m, 10H); 1,00 (s, 3H); 0,91 (d,  $J$  = 6,5 Hz, 3H); 0,87 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 3H); 0,86 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 3H); 0,67 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 139,1; 122,3; 112,2; 109,6; 86,9; 85,4; 83,7; 56,7; 56,1; 54,9; 50,0; 42,3; 40,8; 39,7; 39,5; 38,8; 37,3; 36,2; 35,8; 34,9; 31,7; 31,7; 28,2; 28,0; 27,6; 26,7; 26,4; 24,9; 24,3; 23,8; 22,8; 22,5; 20,7; 19,3; 18,7; 11,8.



**Composto 249c:**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5,93 (d,  $J$  = 3,7 Hz, 1H); 5,32 (d,  $J$  = 5,1 Hz, 1H); 4,53 (d,  $J$  = 3,8 Hz, 1H); 4,37 (ddd,  $J$  = 9,6, 5,2, 2,6 Hz, 1H); 4,28 (dd,  $J$  = 5,3, 2,6 Hz, 1H); 3,55 (s, 1H); 2,83 (dd,  $J$  = 11,9, 5,3 Hz, 1H); 2,73 (dd,  $J$  = 11,9, 9,7 Hz, 1H); 2,21 (d,  $J$  = 14,8 Hz, 1H); 2,07 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 1H); 2,02-1,77 (m, 6H); 1,68-1,52 (m, 6H); 1,50 (s, 3H); 1,46-1,32 (m, 5H); 1,31 (s, 3H); 1,26-1,03 (m, 10H); 1,00 (s, 3H); 0,91 (d,  $J$  = 6,5 Hz, 3H); 0,87 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 3H); 0,86 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 3H); 0,67 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 139,0; 122,4; 111,6; 104,9; 85,1; 79,9; 75,5; 56,7; 56,1; 50,0; 42,3; 42,0; 39,7; 39,5; 38,8; 37,3; 36,2; 35,8; 35,0; 31,7; 31,7; 28,2; 28,0; 27,7; 26,7; 26,2; 24,3; 23,9; 22,8; 22,5; 20,7; 19,6; 19,3; 18,7; 11,8.





**Composto 249d:** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta = 5,35$  (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H);  $4,89$  (s, 1H);  $4,83$  (dd,  $J = 5,8, 3,8$  Hz, 1H);  $4,56$  (d,  $J = 5,9$  Hz, 1H);  $3,99$  (qd,  $J = 8,1, 4,4$  Hz, 1H);  $3,84$  (d,  $J = 8,1, 3,7$  Hz, 1H);  $3,50$  (sl, 1H);  $3,31$  (s, 3H);  $2,99$  (dd,  $J = 12,9, 3,8$  Hz, 1H);  $2,85$  (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H);  $2,79$  (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H);  $2,72$  (dd,  $J = 12,9, 8,0$  Hz, 1H);  $2,25$  (d,  $J = 14,7$  Hz, 1H);  $2,08 - 1,48$  (m, 13H);  $1,47$  (s, 3H);  $1,46 - 1,35$  (m, 3H);  $1,33$  (s, 3H);  $1,30 - 1,03$  (m, 10H);  $1,00$  (s, 3H);  $0,92$  (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H);  $0,87$  (d,  $J = 6,5$  Hz, 6H);  $0,67$  (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 139,1; 122,4; 112,6; 107,2; 84,8; 81,6; 79,9; 68,5; 56,7; 56,1; 54,6; 50,0; 42,3; 42,1; 39,7; 39,5; 38,8; 37,3; 36,2; 35,8; 35,1; 31,7; 31,7; 29,8; 28,3; 28,2; 28,0; 26,0; 24,6; 24,3; 23,8; 22,8; 22,5; 20,7; 19,3; 18,7; 11,8$ . HRMS-ESI:  $m/z$  calculado para C<sub>37</sub>H<sub>62</sub>O<sub>5</sub>SeNa<sup>+</sup>: 689,3660, encontrado: 689,3664.

### 5.9. Procedimento geral para a desproteção de glicoconjugados esteroidais

Uma solução 9:1 de ácido trifluoroacético em metanol (3 mL) foi adicionada sobre 0,1 mmol do glicoconjugado esteroidal protegido. Após agitação por 10 minutos em atmosfera aberta, os solventes foram evaporados com o auxílio de clorofórmio e o bruto seco em bomba de alto-vácuo, levando ao produto em rendimento quantitativo.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> (a) Back, T. G. *Organoselenium Chemistry: A Practical Approach*, Oxford Press: New York, **1999**. (b) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry* Wiley-VCH, **2012**.
- <sup>2</sup> (a) Freudendahl, D.M.; Santoro, S.; Shahzad, S.A.; Santi, C.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8409. (b) Alberto E.E.; Braga, A. L. *Selenium and Tellurium Chemistry: From Small Molecules to Biomolecules and Materials*, Woolins, J.D.; Laitinen, R.S. Eds., Springer-Verlag: Berlin, **2011**.
- <sup>3</sup> Reilley, C. *Selenium in Food and Health*, Springer Science+Business Media New York, **1996**.
- <sup>4</sup> Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
- <sup>5</sup> Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125.
- <sup>6</sup> Stadman, T. C. *Annu. Rev. Biochemistry*, **1996**, *65*, 83.
- <sup>7</sup> Jacob, C.; Giles, G. I.; Giles, N. M.; Sies, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4742.
- <sup>8</sup> Wessjohann, L. A.; Schneider, A.; Abbas, M.; Brandt, W. *Biol. Chem.* **2007**, 388, 997.
- <sup>9</sup> Navarro-Alarcon, M.; Cabrera-Vique, C. *Sci Total Environ*, **2008**, *400*, 115.
- <sup>10</sup> Cominetti, C.; Bortoli, M. C.; Abdalla, D. S. P.; Cozzolino, S. M. F. *J. Brazilian Soc. Food Nutr.* **2011**, *36*, 131.
- <sup>11</sup> (a) Martins, L. I.; Miranda, J. P.; Oliveira, N. G.; Fernandes A. S.; Gonçalves, S.; Antunes, A. M. M. *Molecules* **2013**, *18*, 5251. (b) Wang, L.; Yang, Z.; Fu, J.; Yin, H.; Xiong, K.; Tan, Q.; Jin, H.; Li, J.; Wang, T.; Tang, W.; Yin, J.; Cai, G.; Liu, M.; Kehr, S.; Becker, K.; Zen, H. *Free Rad. Bio. Med.* **2012**, *52*, 898. (c) Guo, P.; Zhao, P.; Liu, J.; Ma, H.; Bai, J.; Cao, Y.; Liu, Y.; He, H.; Qi, C. *Biol. Trace. Elem. Res.* **2013**, *151*, 301. (d) Doering, M.; Ba, L. A.; Lilienthal, N.; Nicco, C.; Scherer, C.; Abbas, M.; Zada, A. L. P.; Coriat, R.; Burkholz, T.; Wessjohann, L.; Diederich, M.; Batteux, F.; Herling, M.; Jacob, C. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6954.
- <sup>12</sup> Barbosa, K. B. F.; Costa, N. M. B.; Alfenas, R. C. G.; De Paula, S. O.; Minim, V. P. R.; Bressan, J. *Rev. Nutr.* **2010**, *23*, 629 (b) Pimentel C.; Batista-Nascimento, L.; Rodrigues-Pousada, C.; Menezes, R. A. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2012**, *2012*, 132146. (c) Madeo, J.; Elsayad, C. *J. Alzheimers Dis. Parkinsonism* **2013**, *3*, 2. (d) Henchcliffe, C.; Beal, M. F. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* **2008**, *4*, 600.
- <sup>13</sup> (a) Müller, A.; Cadenas, E.; Graf, P.; Sies, H. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3235. (b) Wendel, A.; Fausel, M.; Safayhi, H.; Tiegs, G.; Otter, R. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3241. (c) Sies, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 1058. (d) Sies, H. *Free Rad. Biol. Med.* **1993**, *14*, 313. (e) Sies, H.; Masumoto, H. *Adv. Pharmacol.* **1997**, *38*, 22229. (c) Sarma, B. K.; Mugesh, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11477.

- 
- <sup>14</sup> (a) Chang, T. -C.; Huang, M. -L.; Hsu, W. -L.; Hwang, J. -M.; Hsu, L. -H. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *12*, 1413. (b) Zade, S. S.; Panda, S.; Tripathi, S. K.; Singh, H. B.; Wolmershäuser, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3857 (c) Luo, Z.; Liang, L.; Sheng, J.; Pang, Y.; Li, J.; Huang, L.; Li, X. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1355.
- <sup>15</sup> (a) Rosa, R. M.; Roesler, R.; Braga, A. L.; Saffi, J.; Henriques, J. A.; *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2007**, *10*, 1287. (b) de Freitas, A. S.; Funck, V. R.; Rotta, M. D. S.; Bohrer, D.; Mörschbacher, V.; Puntel, R. L.; Nogueira, C. W.; Farina, M.; Aschner, M.; Rocha, J. B. *Brain Res. Bull.* **2009**, *79*, 77. (c) Prigol, M.; Schumacher, R. F.; Nogueira, C. W.; Zeni, Z. *Toxicol. Lett.* **2009**, *189*, 35. (d) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2055. (e) Glaser, V.; Moritz, B.; Schmitz, A.; Dafré, A. L.; Nazari, E. M.; Müller, Y. M. R.; Feksa, L.; Straliootta, M. R.; de Bem, A. F.; Farina, M.; da Rocha, J. B. T.; Latini, A. *ChemBio. Interact.* **2013**, *206*, 18. (f) Corte, C. L. D.; Wagner, C.; Sudati, J. H.; Comparsi, B.; Leite, G. O.; Busanello, A.; Soares, F. A. A.; Aschner, M.; da Rocha, J. B. T. *Biomed. Res. Int.* **2013**, 2013, 983821. (g) Ibrahim, M.; Mussulini, B. H. M.; Moro, L.; Rosemberg, D. B.; Oliveira, D. L.; Rocha, J.; Schwab, R. S.; Assis, A. M.; Souza, D.; Rico, E. P.; Schneider, P. H. *Prog. Neuro Psych. Pharm. Bio. Psych.* **2014**, *54*, 187.
- <sup>16</sup> (a) Novack, V. F.; Martinez, D. M.; Castro, M.; Casaril, A. M.; Alves, D.; Lenardão, E, J.; de Salles, H. D.; Schneider, P. H.; Savegnago, L. *ChemBio. Int.* **2013**, *205*, 100. (b) Jesse, C. R.; Del Fabro, L.; Filho, C.; Souza, L.; Savegnago, L.; Alves, D.; Schneider, P. H.; de Salles, H. D. *Brain Res.* **2012**, *1475*, 31. (c) Pavin, N. F.; Donato, F.; Cibin, F. W.; Jesse, C. R.; Schneider, P. H.; de Salles, H. D.; Soares, L. A.; Alves, D.; Savegnago, L. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *668*, 169.
- <sup>17</sup> Jäger, T.; Drexler, H.; Göen, T. *Arch Toxicol*, **2015** (DOI 10.1007/s00204-015-1548-z e DOI 2014 DOI 10.1007/s00204-014-1380-x, Springer Online)
- <sup>18</sup> (a) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Braga, R. C. *Synlett* **2006**, 1453. (b) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1921. (c) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3740.
- <sup>19</sup> Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649.
- <sup>20</sup> (a) Levi, D. E.; Fugedi, P. *The Organic Chemistry of Sugars*, Taylor and Francis Ed. **2006**. (b) Hanessian, S. *Preparative Carbohydrate Chemistry*, New York, Marcel Drekker, Inc, **1997**.
- <sup>21</sup> (a) Appelt, H. R.; Limberger, J. B. ; Weber, M.; Rodrigues, O. E. D.; Oliveira, J. S.; Lüdtke, D. S.; Braga, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4956. (b) Wouters, A. D.; Trossini, G. H. G.; Stefani, H. A.; Lüdtke, D. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2351. (c)

- 
- Wouters, A. D.; Lüdtke, D. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3962. (d) Wouters, A. D.; Bessa, A. B.; Sachini, M.; Wessjohann, L. A.; Lüdtke, D. S. *Synthesis* **2013**, *45*, 2222.
- <sup>22</sup> Vieira, A. S.; Fiorante, P. F.; Hough, T. L. S.; Ferreira, F. P.; Lüdtke, D. S.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5215.
- <sup>23</sup> Moro, A. V.; Ferreira, P. C.; Migowski, P.; Rodembusch, F. S.; Dupont, J.; Lüdtke, D. S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 201.
- <sup>24</sup> (a) Mitsuya, H.; Weihold, K. J.; Furman, P. A.; Clain, M. H.; Nusinoff-Lehrman, S.; Gallo, R. C.; Bolognesi, D. P.; Barry, D. W.; Broder, S.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1985**, *82*, 7096. (b) Raviolo, M. A.; Trincherro-Hernandez, J. S.; Turk, G.; Brinon, M. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 1870. (c) Turk, G.; Moroni, G.; Pampuro, S.; Briñón, M. C.; Salomón, H. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **2002**, *4*, 282. (d) Liotard, J. –F.; Mehiri, M.; Di Giorgio, A.; Boggetto, N.; RebouD-Ravaux, M.; Aubertin, A. –M.; Condom, R.; Patino, N. *Antivir. Chem. Chemother.* **2006**, *17*, 193.
- <sup>25</sup> Smith, T. L.; Pearson, M. L.; Wilcox, K. R.; Cruz, C.; Lancaster, M. V.; Robinson-Dunn, B.; Tenover, F. C.; Zervos, M. J.; Band, J. D.; White, E.; Jarvis, W. R. *N. Engl. J. Med.* **1999**, *341*, 207.
- <sup>26</sup> Yarlagadda, V.; Konai, M. M.; Manjunath, G. B.; Ghosh, C.; Haldar, J. *The J. Antibiotics* **2015**, *68*, 302.
- <sup>27</sup> Masciazek, A.; Tomaszewska, A.; Guga, P. *Selenium and Tellurium Derivatives of Carbohydrates and Nucleotides*. Patai's Chemistry of Functional Groups. **2014**.
- <sup>28</sup> (a) Crich, D. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *8*, 1144 (b) Demchenko, A. V. *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance* Wiley-VCH, **2008**.
- <sup>29</sup> Fischer, E.; Delbrück, K.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 1476.
- <sup>30</sup> Veeneman, G. H.; van Leeuwen, S. H.; van Boom, J. H.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331.
- <sup>31</sup> Koenigs, W.; Knorr, E. *Berichte* **1901**, *1*, 957.
- <sup>32</sup> Pinto, M.; Mehta, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4435
- <sup>33</sup> Stork, G.; Suh, H. S.; Kim, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7054
- <sup>34</sup> Pinto, M.; Mehta, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3269
- <sup>35</sup> Sliedregt, L. A. J. M.; Broxterman, H. J. G.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Carbohydr. Lett.* **1996**, *1*, 61.
- <sup>36</sup> Pinto, M.; Johnston, B. D. *Carbohydr. Res.* **1998**, *305*, 289.
- <sup>37</sup> Zuurmond, H. M.; van der Meer, P.H.; van der Klein, P. A. M.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *12*, 1091.

- 
- <sup>38</sup> Pinto, M. Mehta, S. *Carbohydr. Res.* **1998**, 310, 43.
- <sup>39</sup> Jiaang, W. -T.; Chang, M. -Y.; Tseng, P. -H.; Chen, S. -T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3127.
- <sup>40</sup> Yamago, S.; Yamada, T.; Hara, O.; Ito, H.; Mino, Y.; Yoshida, J. -I. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3867.
- <sup>41</sup> Nicolaou, K. C.; Winssinger, N.; Pastor, J.; DeRoose, F; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 449 (E referências citadas)
- <sup>42</sup> Bravo, F.; Kassou, M.; Diaz, Y.; Castellón, S. *Carbohydr. Res.* **2001**, 336, 83.
- <sup>43</sup> Bravo, F.; Castellón, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 507.
- <sup>44</sup> Grant, L.; Liu, Y.; Walsh, K. E.; Walter, D. S.; Gallagher. T. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4623.
- <sup>45</sup> Woodward, H.; Smith, N.; Gallagher. *Synlett* **2010**, 869.
- <sup>46</sup> France, R. R.; Comptom, R. G.; Davis, B. G.; Fairbanks, A. J. Rees, N. V.; Wadhawan, J. D. *Org. Biol. Chem.* **2004**, 2, 2195.
- <sup>47</sup> (a) Parodi, A. J. *Annu. Rev. Biochem.* **2000**, 69, 69 (b) Helenius, A.; Aebi, M. *Science* **2001**, 291, 2364. (c) Kannagi, R. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2002**, 12, 599. (d) Haltiwanger, R. S. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2002**, 12, 593 (e) Lowe, J. B. *Cell* **2001**, 104, 809.
- <sup>48</sup> Rademacher, T. W.; Parekh, R. B.; Dwek, R. A. *Annu. Rev. Biochem.* **1988**, 57, 785.
- <sup>49</sup> Gamblin, D. P.; Garnier, P.; van Kaesteren, S.; Oldham, N. J.; Fairbanks, A. J.; Davis, B. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 828.
- <sup>50</sup> Kawai, Y.; Ando, H.; Ozeki, H.; Koketsu, M.; Ishihara, H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4653.
- <sup>51</sup> Nanami, M.; Ando, H.; Kawai, Y.; Koketsu, M.; Ishihara, H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1113.
- <sup>52</sup> Yamago, S.; Yamada, T.; Ito, H.; Hara, O.; Mino, Y.; Yoshida, J. -I. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 6159.
- <sup>53</sup> (a) Mukherjee, C.; Tiwari, P.; Misra, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 441. (b) Tiwari, P.; Misra, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2345.
- <sup>54</sup> Sau, A.; Misra, A. K. *Synlett* **2011**, 1905.
- <sup>55</sup> (a) Gordon, D. M.; Danishefsky, S. J. *Carbohydr. Res.* **1990**, 206, 361. (b) Danishefsky, S. J.; Bilodeau, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1380.
- <sup>56</sup> (a) Shuto, S.; Terauchi, M.; Yahiro, Y.; Abe, H.; Ichikawa, S.; Matsuda, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4151. (b) Terauchi, M.; Yahiro, Y.; Abe, H.; Ichikawa, S.; Tovey, S. C.; Dedos, S. G.; Taylor, C. W.; Potter, B. V. L.; Matsuda, A.; Shuto, S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 3697

- 
- <sup>57</sup> Di Bussolo, V.; Fiasella, A.; Balzano, F.; Barretta, G. U.; Crotti, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4284.
- <sup>58</sup> (a) Di Bussolo, V.; Kim, Y.-J.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13515. (b) Honda, E.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7343.
- <sup>59</sup> Cumpstey, I.; Crich, D. *J. Carbohydr. Chem.* **2011**, *30*, 469.
- <sup>60</sup> (a) Hashimoto, S.; Kurimoto, I.; Fujii, Y.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1427 (b) Furuta, T.; Takeuchi, K.; Iwamura, M. *Chem. Commun.* **1996**, 157 (c) Griffin, G.W.; Bandara, N.C.; Clarke, M.A.; Tsang, W.-S.; Garegg, P.J.; Oscarson, S.; Silwanis, B.A. *Heterocycles* **1990**, *30*, 939.
- <sup>61</sup> Kumar, A. A.; Illyés, T. Z.; Köver, K. E.; Szilágyi, L. *Carbohydr. Res.* **2012**, *360*, 8.
- <sup>62</sup> (a) Kobayashi, Y.; Ogra, Y.; Ishiwata, K.; Takayama, H.; Aimi, N.; Suzuki, K. T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 15932. (b) Ogra, Y.; Anan, Y. *J. Anal. At. Spectrom.* **2009**, *24*, 1477. (c) Tsuji, Y.; Suzuki, N.; Suzuki, K. T.; Ogra, Y. *J. Toxicol. Sci.* **2009**, *34*, 191.
- <sup>63</sup> Boutureira, O.; Bernardes, G. J. L.; Fernández-González, M.; Anthony, D. C.; Davis, B. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1432.
- <sup>64</sup> Van Es, T.; Whistler, R. L. *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 2853.
- <sup>65</sup> Schiesser, C. H.; Zheng, S. –L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5095.
- <sup>66</sup> Lucas, M. A.; Nguyen, O. T. K.; Schiesser, C. H.; Zheng, S. –L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3995.
- <sup>67</sup> Nguyen, O. T. K.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3779
- <sup>68</sup> Ghavami, A.; Johnston, B. D.; Pinto, B. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2312.
- <sup>69</sup> (a) Yoshikawa, M.; Murakami, T.; Shimada, H.; Matsuda, H.; Yamahara, J. Tanabe, G.; Muraoka, O. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8367. (b) Yoshikawa, M.; Murakami, T.; Yashiro, K.; Matsuda, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1339. (c) Yuasa, H.; Takada, J.; Hashimoto, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6615.
- <sup>70</sup> Johnston, B. D.; Ghavami, A.; Jensen, M. T.; Svensson, B.; Pinto, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8245.
- <sup>71</sup> Szczepina, M. G.; Johnston, B. D.; Yuan, Y.; Svensson, B.; Pionto, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12458.
- <sup>72</sup> Liu, H.; Pinto, B. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 753.
- <sup>73</sup> Nasi, R.; Sim, L.; Rose, D. R.; Pinto, B. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 180.
- <sup>74</sup> Mohan, S.; Jayakanthan, K.; Nasi, R.; Kuntz, D. A.; Rose, D. R.; Pinto, B. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1088.

- 
- <sup>75</sup> Storkey, C.; Davies, M. J.; White, J. M.; Schiesser, C. H. *Chem. Commun*, **2011**, 47, 9693.
- <sup>76</sup> (a) Hoy, A.; Leininger-Muller, B.; Kutter, D.; Siest G.; Visvikis, S. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2002**, 1, 2. (b) Van der Vliet, A.; Nguyen, M. N.; Shigenaga, M. K.; Eiserich, J. P.; Marelich, G. P.; Cross, C. E. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* **2000**, 3, 537. (c) Davies, J. M. S.; Horwitz, D. A.; Davies, K. J. A. *Free Radical Biol. Med.* **1993**, 6, 637. (d) Kelly, F. J.; Mudway, I. S. *Amino Acids* **2003**, 25, 375. (e) Malle, E.; Buch, T.; Grone, H.-J. *Kidney Int.* **2003**, 6, 1956. (f) Ohshima, H.; Tatemichi, M.; Sawa, T. *Arch. Biochem. Biophys.* **2003**, 1, 3.
- <sup>77</sup> Storkey, C.; Pattinson, D. I.; White, J. M.; Schiesser, C. H.; Davies, M. *J. Chem. Res. Toxicol.* **2012**, 25, 2589.
- <sup>78</sup> Merino-Montiel, P.; López, Ó.; Fernández-Bolaños, J. G. *Tetrahedron* **2012**, 68, 3591.
- <sup>79</sup> (a) Jeong, L. S.; Tosh, D. K.; Kim, H. O.; Wang, T.; Hou, X.; Yun, H. S.; Kwon, Y.; Lee, S. K.; Choi, J.; Zhao, L. X. *Org. Lett.* **2008**, 10, 209. (b) Yu, J.; Kim, J. -H.; Lee, H. W.; Alexander, V.; Ahn, H. -C.; Choi, W. J.; Jeong, L. S. *Chem. Eur. J.* **2013**, 18, 5528.
- <sup>80</sup> (a) Witczak, Z. J. *Tetrahedron* **1985**, 41, 4781 (b) Witczak, Z. J.; Whistler, R. L. *Heterocycles* **1982**, 19, 1719.
- <sup>81</sup> Lancelin, J. -M.; Pougny, J. -R.; Sinay, P. *Carbohydr. Res.* **1985**, 136, 369.
- <sup>82</sup> Boutureira, O.; Matheu, M. I.; Díaz, Y.; Castellón, S. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 736.
- <sup>83</sup> (a) Kövér, A.; Matheu, M. I.; Díaz, Y.; Castellón, S. *ARKIVOC* **2007**, 364. (b) Boutureira, O.; Rodríguez, M. A.; Matheu, M. I.; Díaz, Y.; Castellón, S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 673. (c) Rodríguez, M. A.; Boutureira, O.; Arnés, X.; Díaz, Y.; Matheu, M. I.; Castellón, S. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10297. (d) Arnés, X.; Díaz, Y.; Castellón, S. *Synlett* **2003**, 2143.
- <sup>84</sup> Boutureira, O.; Rodríguez, M. A.; Benito, D.; Matheu, M. I.; Díaz, Y.; Castellón, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3564.
- <sup>85</sup> Ahn, S. J.; Koketsu, M.; Ishihara, H.; Lee, S. M.; Ha, S. K.; Lee, K. H.; Kang, T. H.; Kim, S. Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, 3, 281.
- <sup>86</sup> Rodriguez-Lopez, J. N.; Tudela, J.; Varon, R.; Garcia-Carmona, F.; Garcia-Canovas, F. *J. Biol. Chem.* **1992**, 267, 3801.
- <sup>87</sup> Curto, E. V.; Kwong, C.; Hermersdorfer, H.; Glatt, H.; Santis, C.; Virador, V.; Hearing, V. J.; Dooley, T. P. *Biochem. Pharmacol.* **1999**, 57, 663.
- <sup>88</sup> Abdo, M.; Knapp, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9234.

- 
- <sup>89</sup> Patani, G. A.; LaVoie, E. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147. (b) Rye, C. S.; Baello, J. B. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 3127.
- (c) Ahmed, V.; Liu, Y.; Silvestro, C.; Taylor, S. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8564.
- (d) Yuan, H.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1331.
- (e) Krehan, D.; Frolund, B.; Krogsgaard-Larsen, P.; Kehler, J.; Johnson, G. A. R.; Chebib, M. *Neurochem. Int.* **2003**, *42*, 561.
- <sup>90</sup> López, Ó.; Maza, S.; Ulgar, V.; Maya, I.; Fernández-Bolaños, J. g. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2556.
- <sup>91</sup> Cumpstey, I.; Ramstadius, S.; Akhtar, T.; Goldstein, I. J.; Winter, H. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1951.
- <sup>92</sup> Davis, B. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1999**, *1*, 3215.
- <sup>93</sup> Fournière, V.; Cumpstey, I. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2127.
- <sup>94</sup> Cumpstey, I. *C. R. Chimie.* **2011**, *14*, 274.
- <sup>95</sup> (a) Braga, H. C.; Stefani, H. A.; Paixão, M. W.; Santos, F. W.; Lüdtke, D. S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3441. (b) Braga, H. C.; Wouters, A. D.; Zerillo, F. B.; Lüdtke, D. S. *Carbohydrate Res.* **2010**, *345*, 2328.
- <sup>96</sup> Vargas, L. M.; Soares, M. B.; Izaguirry, A. P.; Lüdtke, D. S.; Braga, H. C.; Savegnago, L.; Wollenhaupt, S.; Brum, D. S.; Leivas, F. G.; Santos, F. W. *J. Appl. Toxicol.* **2013**, *33*, 679.
- <sup>97</sup> Stefani, H. A.; Silva, N. C. S.; Manarin, F. G.; Lüdtke, D. S.; Zukerman-Schpector, J.; Madureira, L. S.; Tiekink, E. R. T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1742.
- <sup>98</sup> Braga, A. L.; Severo Filho, W. A.; Schwab, R. S.; Rodrigues, O. E. D.; Dornelles, L.; Braga, H. C.; Lüdtke, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3005.
- <sup>99</sup> Vargas, J. P.; Pinto, L. M.; Savegnago, L.; Lüdtke, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, *26*, 810.
- <sup>100</sup> (a) Chevreul, M. E. *Ann. Chim.* **1815**, *95*, 5 (b) Windaus, A. Z. *Physiol. Chem.* **1932**, *213*, 147.
- <sup>101</sup> (a) Hirschmann, R. *Steroids* **1992**, *12*, 579. (b) Shi, J.; Manolikakes, G.; Yeh, C. -H.; Guerrero, C. A.; Shenvi, R. A.; Shigehisa, H.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *133*, 8014. (c) Yus, M.; Soler, T.; Foubelo, F. *Tetrahedron: Assym.* **2001**, *12*, 801. (d) Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 887.
- <sup>102</sup> (a) Ding, B.; Taotofa, U.; Orsak, T.; Chadwell, M.; Savage, P. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3433. (b) Ding, B.; Yin, N.; Liu, Y.; Cardenas-Garcia, J.; Evanson, R.; Orsak, T.; Fan, M.; Turin, G.; Savage, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13642. (c) Li, C.; Peters, A. S.; Meredith, E. L.; Allman, G. W.; Savage, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2961.



- 
- <sup>103</sup> (a) Chae, P. S.; Gotfryd, K.; Pacyna, J.; Miercke, L. J. W.; Rasmussen, S. G. F.; Robbins, R. A.; Rana, R. R.; Loland, C. J.; Kobilka, B.; Stroud, R.; Byrne, B.; Gether, U.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16750. (b) Zhang, Q.; Ma, X.; Ward, A.; Hong, W. -X.; Jaakola, V. -P.; Stevens, R. C.; Finn, M. G.; Chang, G. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7153. (c) Chae, P. S.; Laible, P. D.; Gellman, S. H. *Mol. BioSyst.* **2010**, *6*, 89.
- <sup>104</sup> (a) Jensen, M.; Schmidt, S.; Fedosova, N. U.; Mollenhauer, J.; Jensen, H. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2407. (b) Lopez-Lazaro, M.; Pastor, N.; Azrak, S. S.; Ayuso, M. J.; Austin, C. A.; Cortes, F. J. *Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1642. (c) Namchuk, M. N.; McCarter, J. D.; Becalski, A.; Andrews, T.; Withers, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1270. (d) Bols, M.; Liang, X.; Jensen, H. H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8970. (e) Jensen, H. H.; Lyngbye, L.; Bols, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3447. (f) Heasley, B. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3092. (g) Prassas, I.; Diamandis, E. P. *Nature Rev. Drug. Discovery.* **2008**, *7*, 926. (h) Calderón-Montaño, J. M.; Burgos-Morón, E.; Orta, M. L.; Maldonado-Navas, D.; García-Dominguez, I.; López-Lázaro, M. *BioMed Res. Int.* **2014**, *2014*, Article ID 794930.
- <sup>105</sup> Yokosuka, A.; Mimaki, Y.; Sakuma, C.; Sashida, Y. *Steroids* **2005**, *70*, 257.
- <sup>106</sup> Giacomelli, S. R.; Maldaner, G.; Stücker, C.; Marasciulo, C.; Schmidt, J.; Wessjohann, L. A.; Dalcol, I. I.; Morel, A. F. *Planta Med.* **2007**, *73*, 499.
- <sup>107</sup> Iyer, A. K. V.; Zhou, M.; Azad, N.; Elbaz, H.; Wang, L.; Rogalsky, D. K.; Rojanasakul, Y.; O'Doherty, G. A.; Langenhan, J. M. *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 326. (b) Wang, H.-Y. L.; Xin, W.; Zhou, M.; Stueckle, T. A.; Rojanasakul, Y.; O'Doherty, G. A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 73. (c) Elbaz, H. A.; Stueckle, T. A.; Wang, H.-Y. L.; O'Doherty, G. A.; Lowry, D. T.; Sargent, L. M.; Wang, L.; Dinu, C. Z.; Rojanasakul. *Toxicol, App. Pharmacol.* **2012**, *258*, 51.
- <sup>108</sup> (a) Moog, C.; Aubertin, A. M.; Kirn, A.; Luu, B. *Antivir. Chem. Chemother.* **1998**, *9*, 491. (b) Salvador, J. A. R.; Carvalho, J. F. S.; Neves, M. A. C.; Silverstre, S. M.; Leitão, A. J.; Silva, M. M. C.; Sá e Melo, M. L. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 324.
- <sup>109</sup> (a) Cui, J. G.; Zeng, L. M.; Su, J. Y.; Lu, W. G. *Steroids* **2001**, *66*, 33. (b) Imai, H.; Werthessen, N. T.; Subramanyam, V.; Le Quesne, P. W.; Soloway, A. H.; Kanisawa, M. *Science*, **1980**, *207*, 651. (a) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2697. (b) Movassagh, B.; Shamsipoor, M. *Synlett* **2005**, *8*, 1316. (c) Zhang, W.-X.; Ye, K.; Ruan, S.; Chen, Z.-X.; Xia, Q.-H. *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 1758. (d) Rego Barros, O. S.; Carvalho, A. B.; Lang, E. S.; Peppe, C. *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 43.
- <sup>110</sup> Ma, E.; Kim, H.; Kim, E. *Steroids* **2005**, *70*, 245.

- 
- <sup>111</sup> Kadis, B. *J. Steroid Biochem.* **1978**, *9*, 75.
- <sup>112</sup> (a) Pérez-Labrada, K.; Brouard, I.; Estévez, S.; Marrero, M. T.; Estévez, F.; Rivera, D. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 4522. (b) Pérez-Labrada, K.; Brouard, I.; Estévez, S.; Marrero, M. T.; Estévez, F.; Bermejo, J.; Rivera, D. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2690.
- <sup>113</sup> (a) Pérez-Labrada, K.; Brouard, I.; Morera, C.; Estévez, F.; Bermejo, J.; Rivera, D. G. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 7713. (b) Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Alves, D.; Zukerman-Schpector, J.; Corrêa, A. G.; Paixão, M. W. *Synthesis*, **2011**, 4003.
- <sup>114</sup> Wankhede, K. S.; Vaidya, V. V.; Sarang, P. S.; Salunkhe, M. M.; Trivedi, G. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2069.
- <sup>115</sup> Rivera, D. G.; Pérez-Labrada, K.; Lambert, L.; Dorner, S.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A. *Carbohydr. Res.* **2012**, *359*, 102.
- <sup>116</sup> Sarkar, S. D.; Ice, R. D.; Beierwaltes, W. H.; Gill, S. P.; Balachandran, S.; Basmadjian, G. P. *J. Nuc. Med.* **1976**, *17*, 212.
- <sup>117</sup> Sadek, S. A.; Shaw, S. M.; Kessler, W. V.; Wolf, G. C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3259
- <sup>118</sup> (a) Ghosh, P.; Das, J.; Sarkar, A.; Ng, S. W.; Tiekink, E. R. T. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 6485. (b) Ma, E.; Choi, T. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 245. (c) Strommer, R.; Ho, C.; Strauss, W.; Sailer, R.; Haslinger, E.; Schramm, H. W.; Seger, C. *Monatsh. für Chem.* **2004**, *135*, 1137. (d) Kim, H. -S.; Kang, J. -H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2001**, *22*, 1390. (e) Harwig, C. W.; Py, S.; Fallis, A. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7902. (f) Joyce, M. J.; Hiremath, S. V.; Mattammal, M. B.; Elliot, W. H. *Steroids* **1984**, *1*, 95. (g) Oliveto, E. P.; Gerold, C.; Hershberg, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *23*, 6113.
- <sup>119</sup> Jensen, M.; Schmidt, S.; Fedosova, N. U.; Mollenhauer, J.; Jensen, H. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2407
- <sup>120</sup> (a) Lehmann, O. *Z. Phys. Chem.* **1889**, *4*, 462. (b) Dierking, I. *Symmetry* **2014**, *6*, 444. (c) Yelamaggad, C. V.; Shanker, G.; Hiremath, U. S.; Prasad, S. K. *J. Mat. Chem.* **2008**, *18*, 2927.
- <sup>121</sup> Frizon, T. E.; Rafique, J.; Saba, S.; Bechtold, I. H.; Gallardo, H.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3470.
- <sup>122</sup> Kartha, K. P. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3415-3416.
- <sup>123</sup> Lu, Y.; Just, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1677.
- <sup>124</sup> (a) Ramana, C. V.; Narute, S. B.; Gonnade, R. G. *Synthesis* **2008**, 1783. (b) Ginisty, M.; Gravier-Pelletier, C.; Merrer Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 142.
- <sup>125</sup> (a) Gautam, D.; Naveen Kumar, D.; Venkateswara Rao, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 819. (b) Evans, M. E.; Parrish, F. W. *Carbohydr. Res.* **1973**, *28*, 359.

- 
- <sup>126</sup> Hwang, C. K.; Nicolaou, K. C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2295.
- <sup>127</sup> Zhong, Y-L.; Shing, T. K. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622.
- <sup>128</sup> O'Donnell, C. J.; Burke, S. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *23*, 8614.
- <sup>129</sup> Liotta, D. A. *Chem. Res.* **1984**, *17*, 28.
- <sup>130</sup> Klayman, D. L.; Griffin, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *85*, 97.
- <sup>131</sup> Sharpless, K.B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2697. (b) Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron Lett* **1988**, *29*, 347. (c) Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12469.
- <sup>132</sup> Boullais, C.; Zylber, N.; Zylber, J.; Guilhem, J.; Gaudemer, A. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 759.
- <sup>133</sup> (a) Kappe, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250. (b) Lidström, P.; Tireney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9225.
- <sup>134</sup> Wollenhaupt, S.; Soares, A. T.; Salgueiro, W. G.; NoreMBERG, S.; Bohrer, D.; Gubert, P.; Soares, F.A.; Affeldt, R. F.; Lüdtkke, D. S.; Santos, F. W.; Denardin, C. C.; Aschner, M.; Avila, D. S. *J. Food. Chem. Toxicol.* **2014**, *64*, 192.
- <sup>135</sup> Spiazzi, C. C.; Soares, M. B.; Izaguirry, A. P.; Vargas, L. M.; Zanchi, M.; Pavin, N. F.; Affeldt, R. F.; Lüdtkke, D. S.; Prigol, M.; Santos, F. W. *Oxid. Med. Cell. Longevity* **2015**, Article ID 976908.
- <sup>136</sup> Cálculo realizado com o software ChemBioDraw Ultra 12.0.
- <sup>137</sup> Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos*. 3ª Ed. Porto Alegre: Artmed, **2015**.
- <sup>138</sup> Cálculo realizado com o software ChemBio 3D Ultra 12.0.
- <sup>139</sup> Evans, D. A.; Bodkin, M. J.; Baker, S. R.; Sharman, G. J. *Magn. Reson. Chem.* **2007**, *45*, 595.
- <sup>140</sup> (a) Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11. (b) Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870. (c) Haasnoot, C. A. G.; De Leeuw, F. A. A. M.; Altona, C. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783.
- <sup>141</sup> Clayman, D. L.; Griffin, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 197.
- <sup>142</sup> (a) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdtkke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635. (b) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W.; Schneider, P. H. *J. Mol. Cat. A-Chem.* **2005**, *229*, 47. (c) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Paixão, M. W.; Alberto, E. E.; Stefani, H. A.; Juliano, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4260. (d) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Sehnem, J. A.; Alberto, E. E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11664. (e) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Alberto, E. E. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*,

- 
11. (f) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Vargas, F. *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 1921. (g) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Vargas, F., Braga, R. C. *Synlett* **2006**, 1453.
- <sup>143</sup> Braga, H. C. *Seleno-carboidratos: síntese e avaliação preliminar da atividade biológica*. Dissertação de Mestrado, **2011**, Universidade de São Paulo.
- <sup>144</sup> Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdtkke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2635.
- <sup>145</sup> Hale, K. J.; Hough, L.; Manaviazar, S.; Calabrese, A. *Org. Lett.* **2014**, 18, 4838.
- <sup>146</sup> Affeldt, R. F.; Braga, H. C.; Baldassari, L. L.; Lüdtkke, D. S. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10470.
- <sup>147</sup>(a) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2697. (b) Movassagh, B.; Shamsipoor, M. *Synlett* **2005**, 8, 1316. (c) Zhang, W.-X.; Ye, K.; Ruan, S.; Chen, Z.-X.; Xia, Q.-H. *Chin. J. Chem.* **2007**, 25, 1758. (d) Rego Barros, O. S.; Carvalho, A. B.; Lang, E. S.; Peppe, C. *Lett. Org. Chem.* **2004**, 1, 3.
- <sup>148</sup> Reddy, D. S. *Prog. Brain. Res.* **2010**; 186, 113
- <sup>149</sup> (a) Grattan Jr, B. J. *Nutrients*, **2013**, 5, 359. (b) Woyengo, T. A.; Ramprasath, V. R.; Jones, P. J. H. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2009**, 63, 813. (c) Bradford, P. G.; Awad, A. B. *Mol. Nutr. Food. Res.* **2007**, 51, 161.
- <sup>150</sup> Rodrigues, O. E. D.; Souza, D. A.; Soares, L. C.; Dornelles, L.; Burrow, R. A.; Appelt, H. R.; Alves, C. F.; Alves, D.; Braga, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2237.
- <sup>151</sup> Sari, M. H. M.; Souza, A. C. G.; Rosa, S. G.; Souza, D.; Rodrigues, O. E. D.; Nogueira, C. W. *Eur. J. Pharmacol.* **2014**, 725, 79.
- <sup>152</sup> Ma, E.; Kim, H.; Kim, E. *Steroids* **2005**, 70, 245.
- <sup>153</sup> Ma, E.; Kim, S. *Molecules*, **2009**, 14, 4655.
- <sup>154</sup> Foley, D. A.; O'Callaghan, Y.; O'Brien, N. M.; McCarthy, F. O.; Maguirre, A. R. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, 58, 1165.
- <sup>155</sup> Sun, Q.; Cai, S.; Peterson, B. R. *Org. Lett.* **2009**, 11, 567.
- <sup>156</sup> Feliu, A. L.; Rottenberg, D. A. *J. Nuc. Med. Chem.* **1987**, 28, 998.
- <sup>157</sup> (a) Godoi, M.; Ricardo, E. W.; Bottleselle, G. V.; Galetto, F. Z.; Azeredo, J. B.; Braga, A. L. *Green Chem.* **2012**, 14, 456. (b) Braga, A. L.; Schwab, R. S.; Alberto, E. E.; Salman, S. M.; Vargas, J.; Azeredo, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2309. (c) Santi, C.; Santoro, S.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Synlett* **2008**, 10, 1471. (d) Nazari, M.; Movassagh, B. *Synlett* **2009**, 11, 1803. (e) Movassagh, B.; Shamsipoor, M. *Synlett* **2005**, 8, 1316.
- <sup>158</sup> (a) Radatz, C. S.; Rampom, D. S.; Balaguez, R. A.; Alves, D.; Schneider, P. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6945. (b) Zhang, W. -X.; Ye, K.; Ruan, S.; Chen, Z. -X.; Xia, Q. -H.

---

*Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 1758. (c) Sakakibara, M.; Katsumata, K.; Watanabe, Y.; Toru, T.; Ueno, Y. *Synthesis*, **1992**, 377.

<sup>159</sup> (a) Mesquita, K. D.; Waskow, B.; Schummacher, R. F.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Alves, D. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 1261. (b) Balaguez, R. A.; Ricordi, V. G.; Greitas, C. S.; Perin, G.; Schumacher, R. F.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1057.

<sup>160</sup> Jadeja, Y.; Kapadiya, K.; Shah, A.; Khunt, R. *Magn. Reson. Chem.* **2015**. DOI 10.1002/mrc.4315

<sup>161</sup> (a) Kang, L. -P.; Wang, Y.; Feng, B.; Huang, H. -Z.; Zhou, W. -B.; Zhao, Y.; Xiong, C. -Q.; Tan, D. -W.; Song, X. -B.; Ma, B. -P. *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, 79 (b) Mabou, F. D.; Tebou, P. L. F.; Ngnokam, D.; Harakat, D.; Voutquenne-Nazabadioko, L. *Magn. Reson. Chem.* **2014**, *52*, 32 (c) Wang, Q.; Bao, B.; Chen, Y. *Magn. Reson. Chem.* **2014**, *52*, 37.

<sup>162</sup> (a) Claridge, T. D. W. *High-resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, Second Ed. Elsevier Ltd. **2009**. (b) Malcolm H. Levitt, *Spin Dynamics: Basics of Nuclear Magnetic Resonance*. Second Ed. Wiley. **2008**.

<sup>163</sup> (a) Kosower, E. M.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4347. (b) Winstein, S.; Kosower, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *81*, 4399. (c) Schoppee, C. W.; Summers, G. H. R. *J. Chem. Soc.* **1952**, 3361.

<sup>164</sup> Willker, W.; Leibfritz, D. *Magn. Reson. Chem.* **1995**, *33*, 632.

<sup>165</sup> Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

## **ANEXOS**

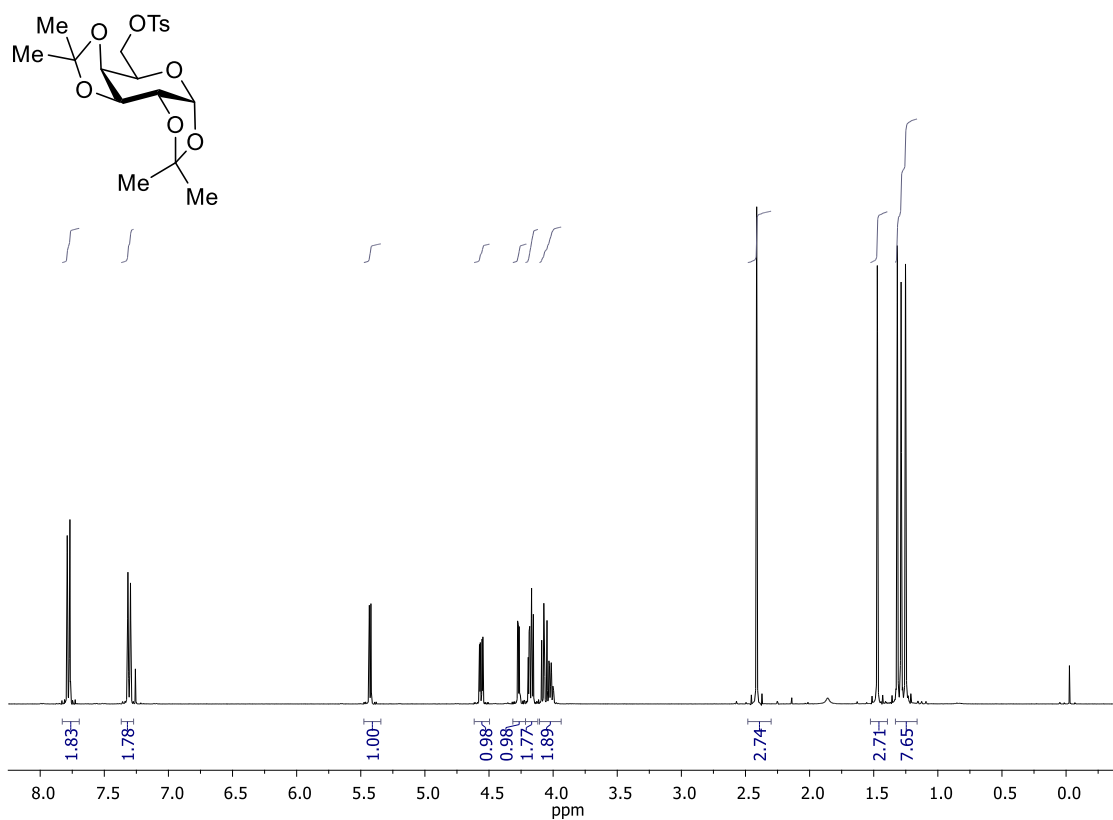


Figura A1. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 82b

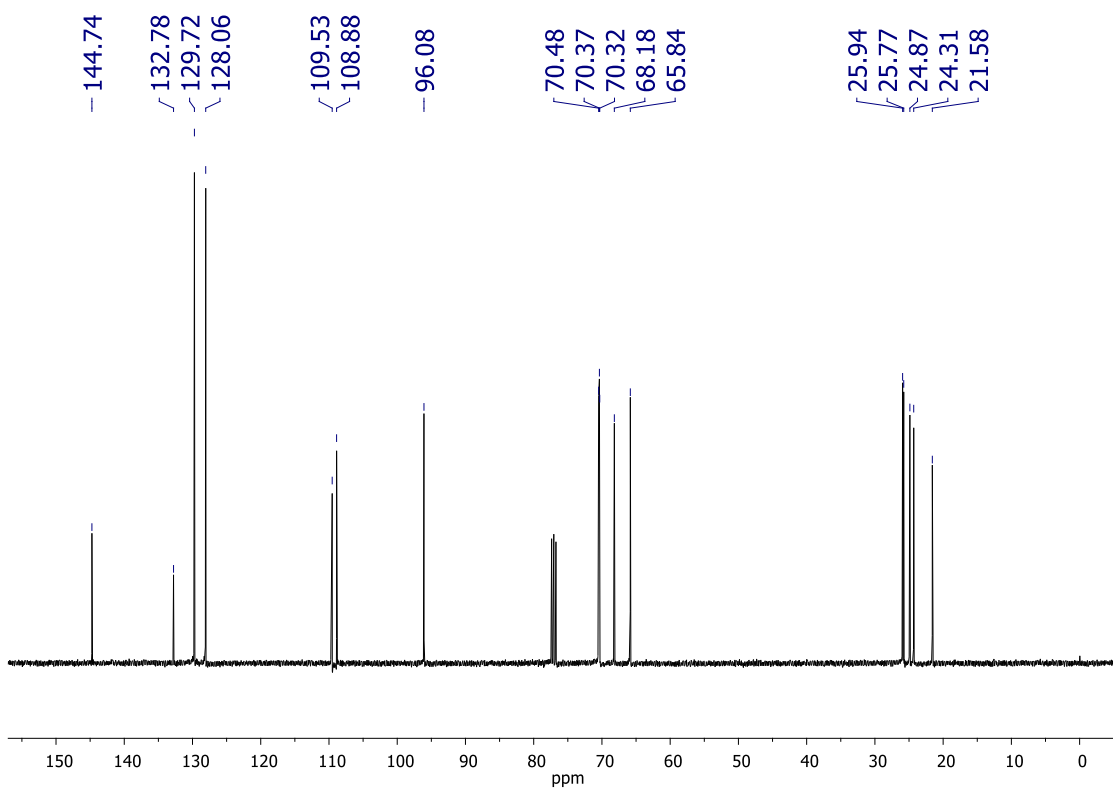


Figura A2. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 82b

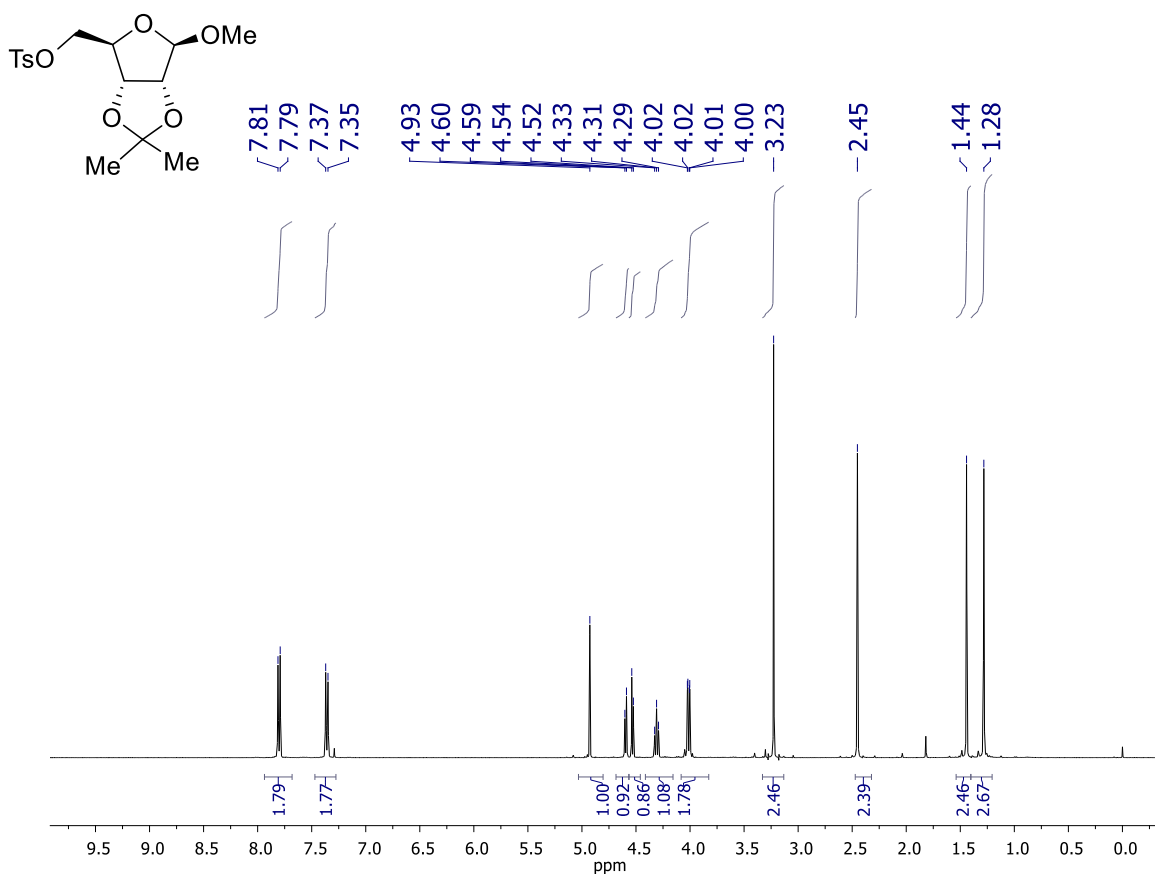


Figura A3. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 82c

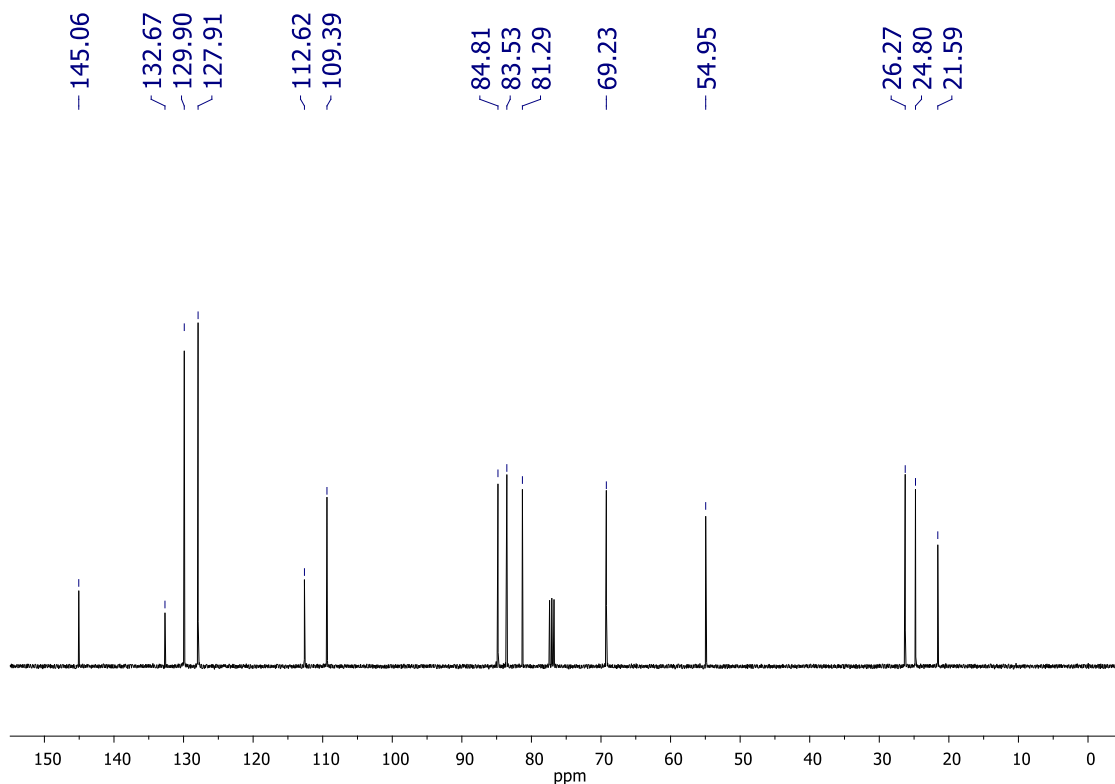


Figura A4. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 82c



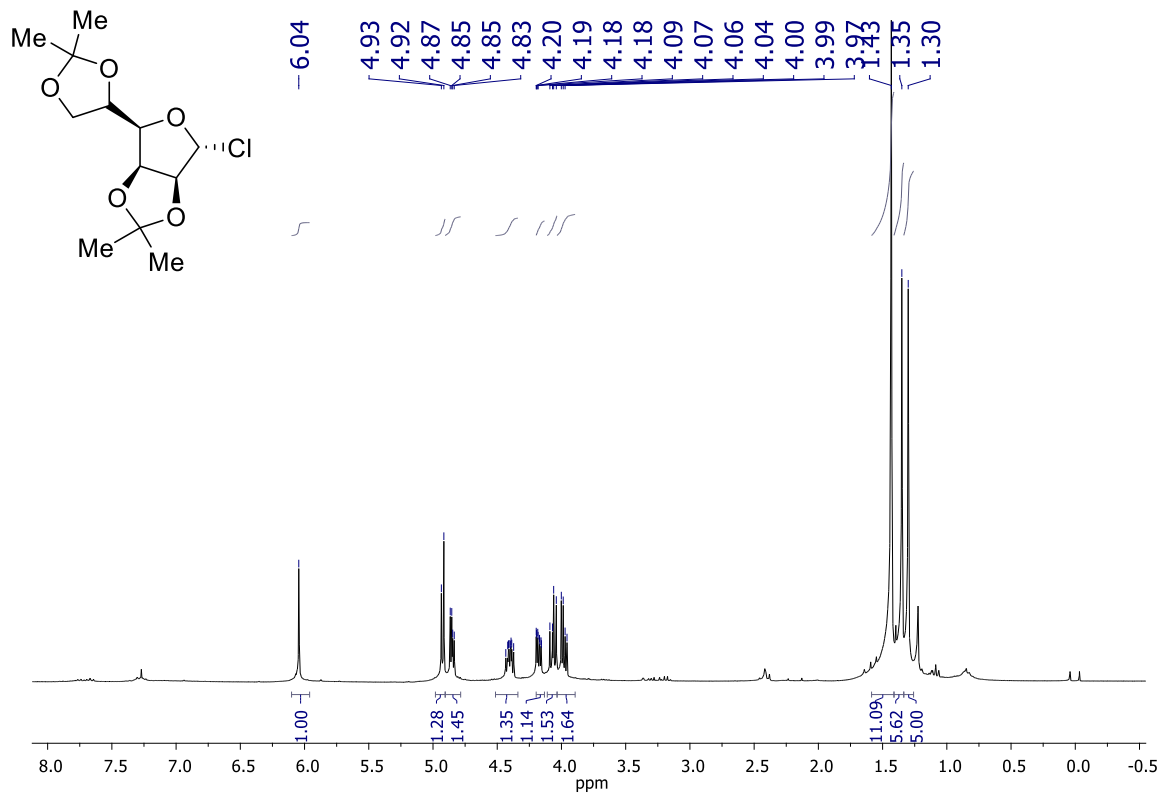


Figura A5. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 199

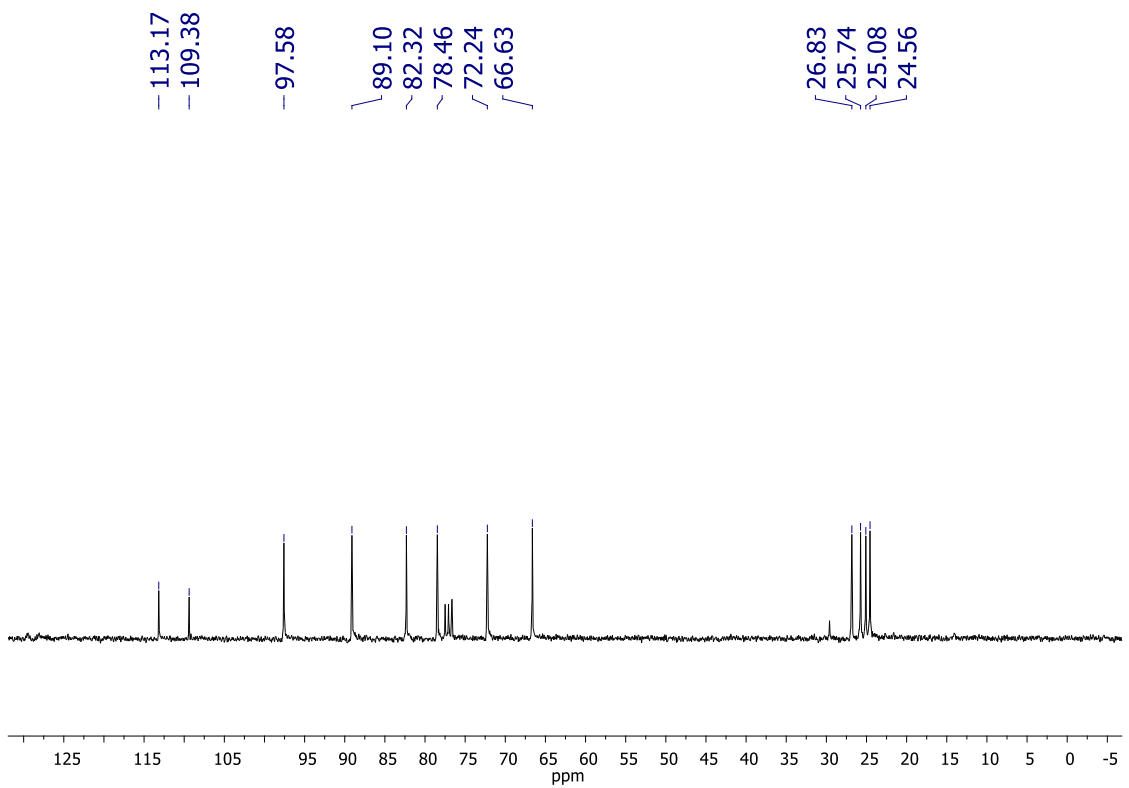


Figura A6. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 199

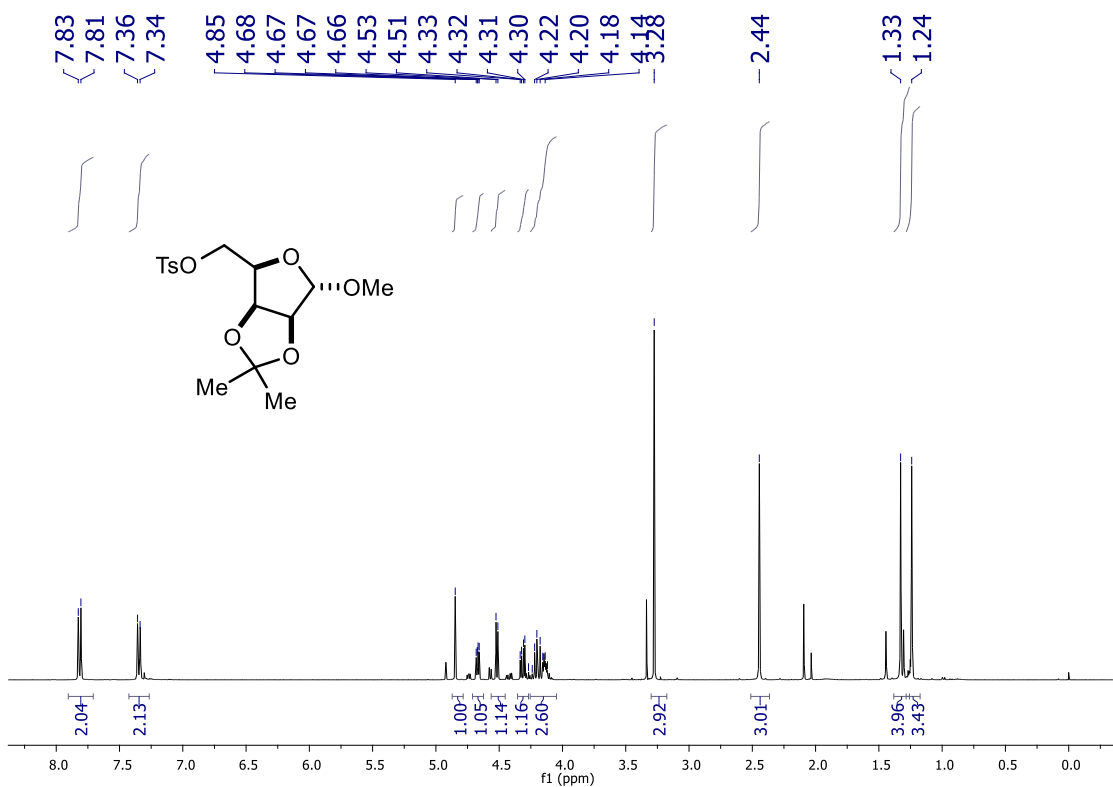


Figura A7. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 82d

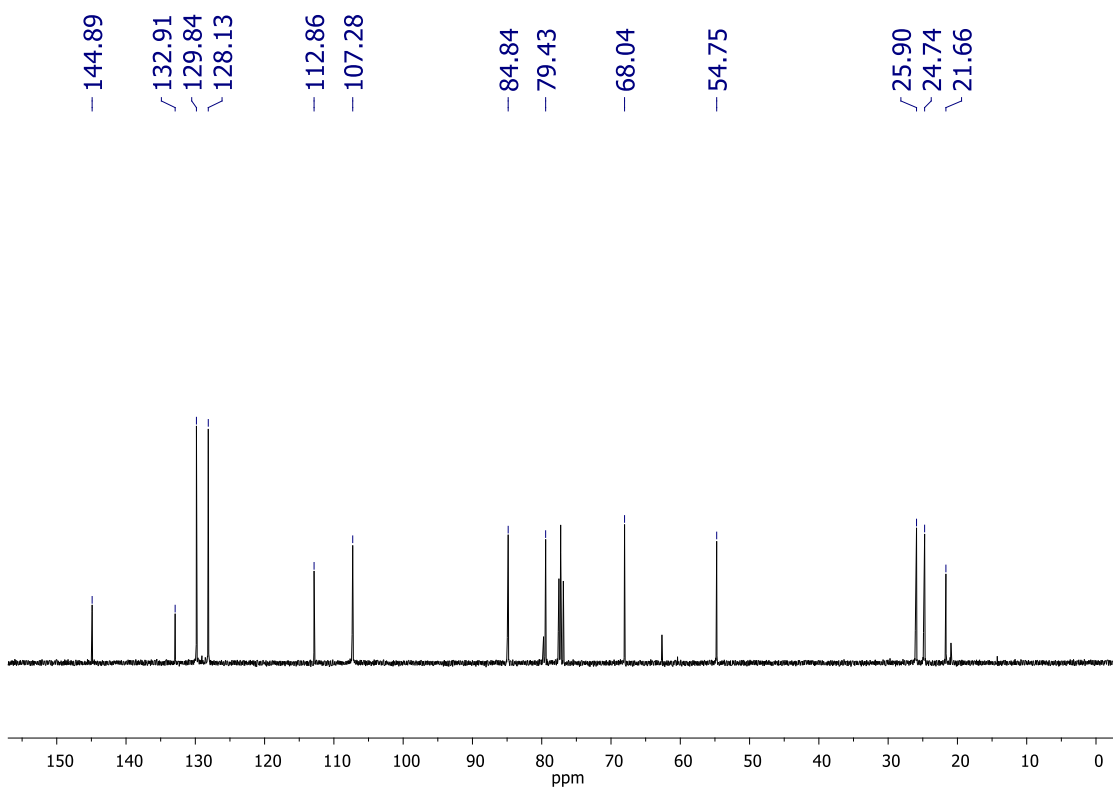


Figura A8. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 82d

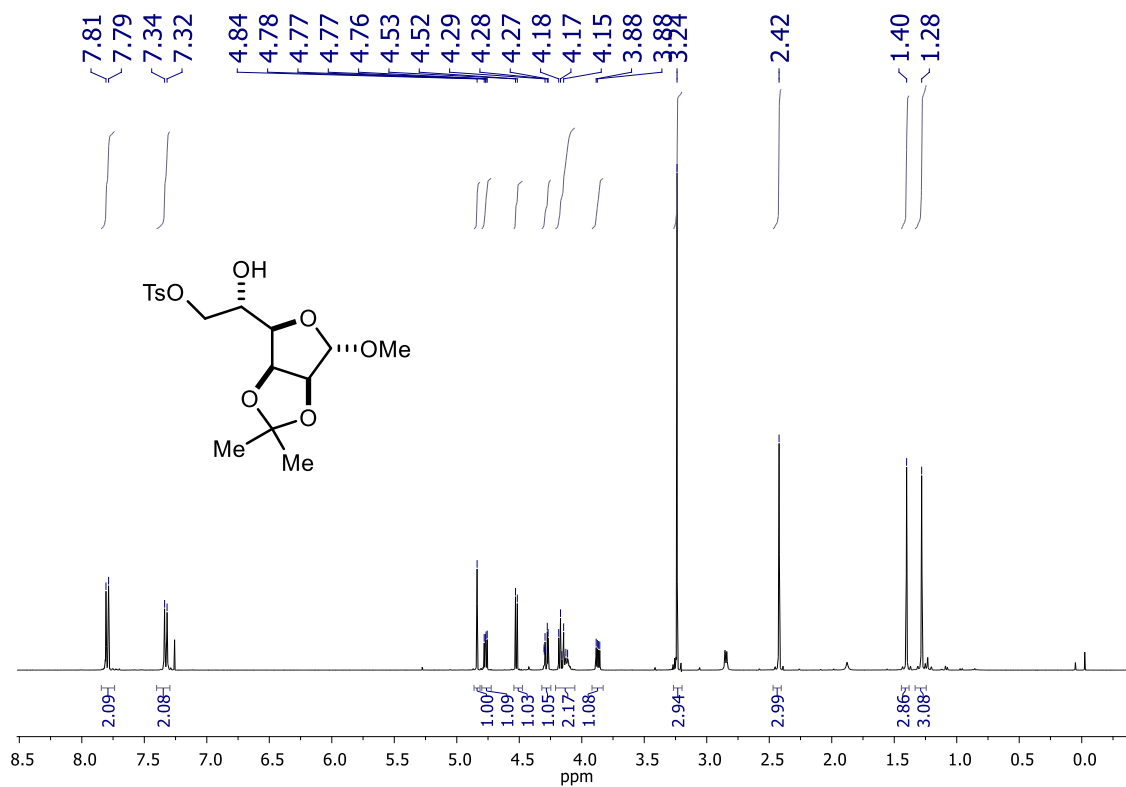


Figura A9. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 82e

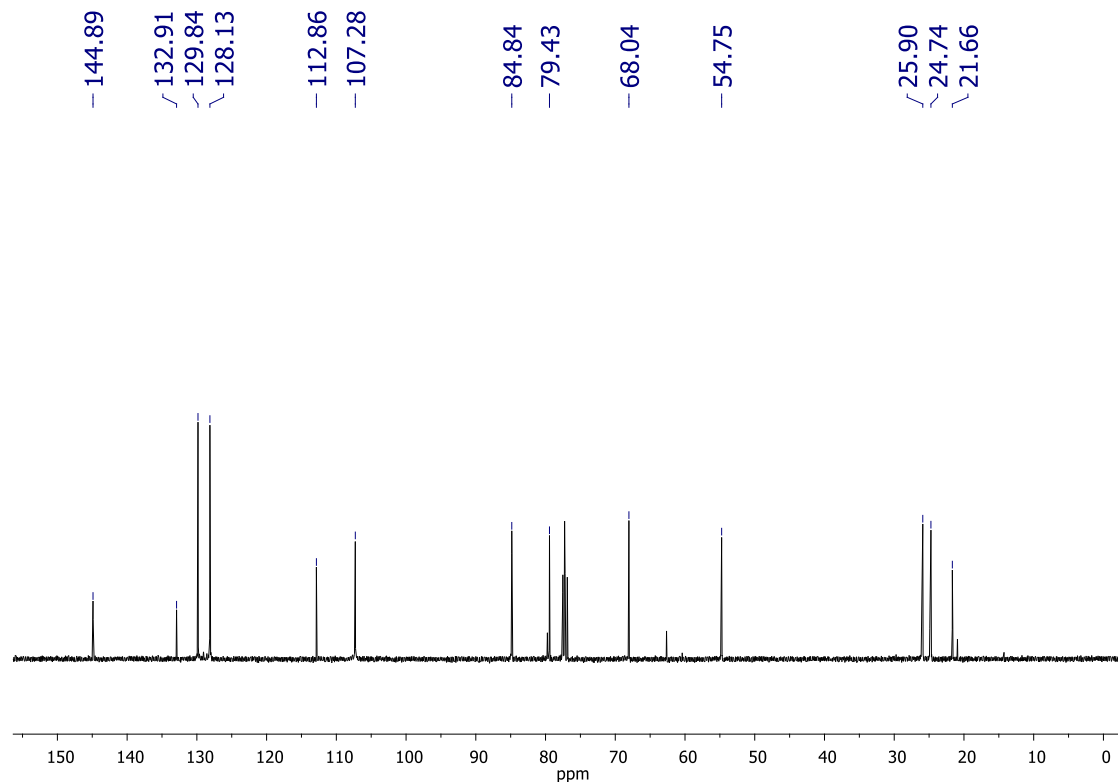


Figura A10. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 82e

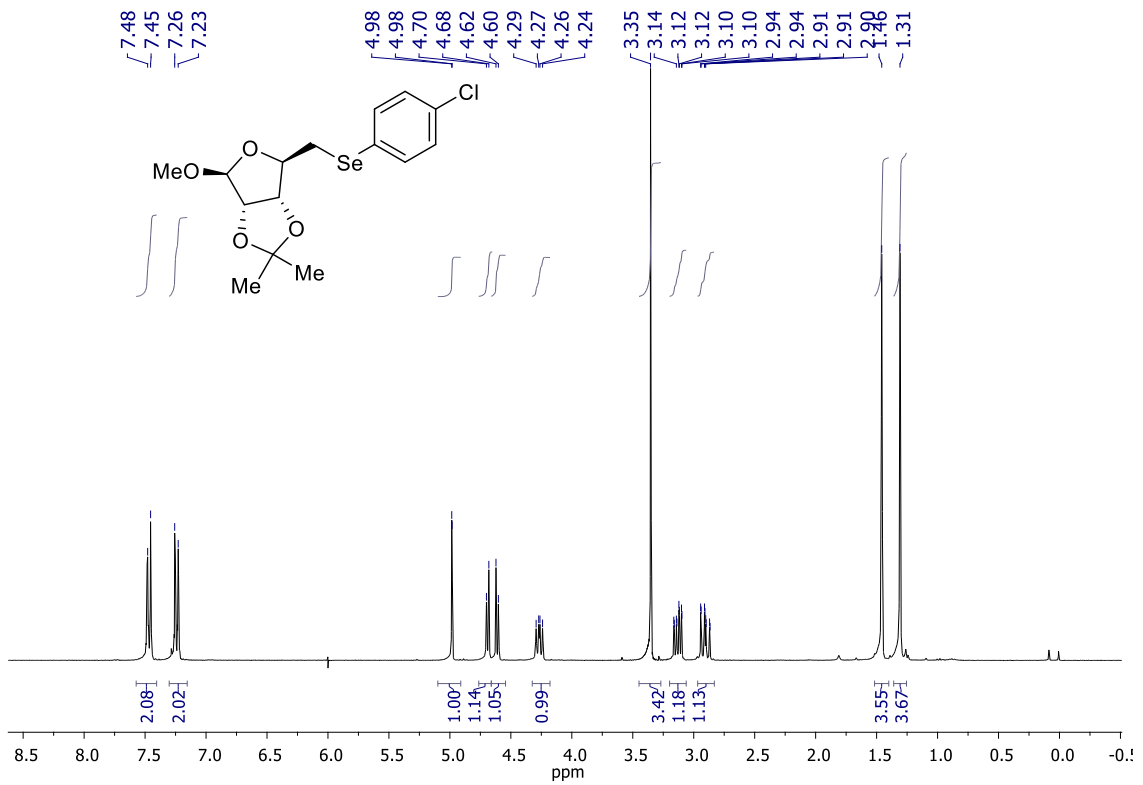


Figura A11. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 208c

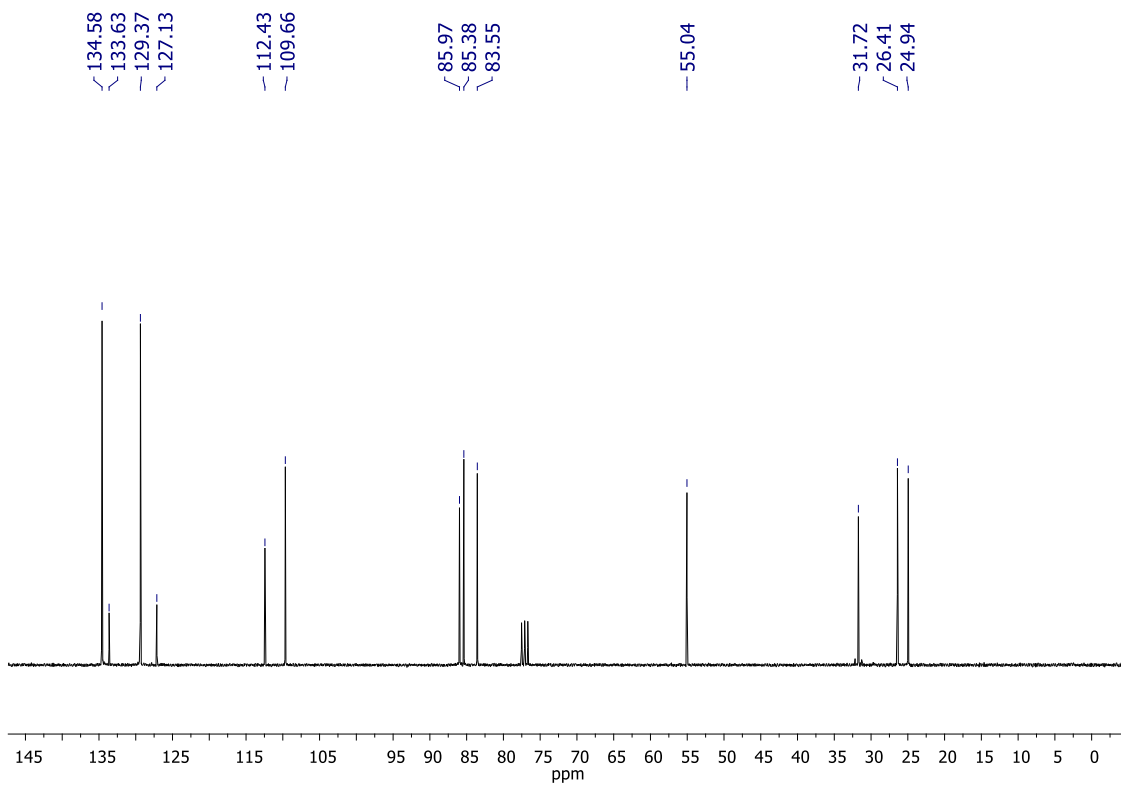


Figura A12. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 208c

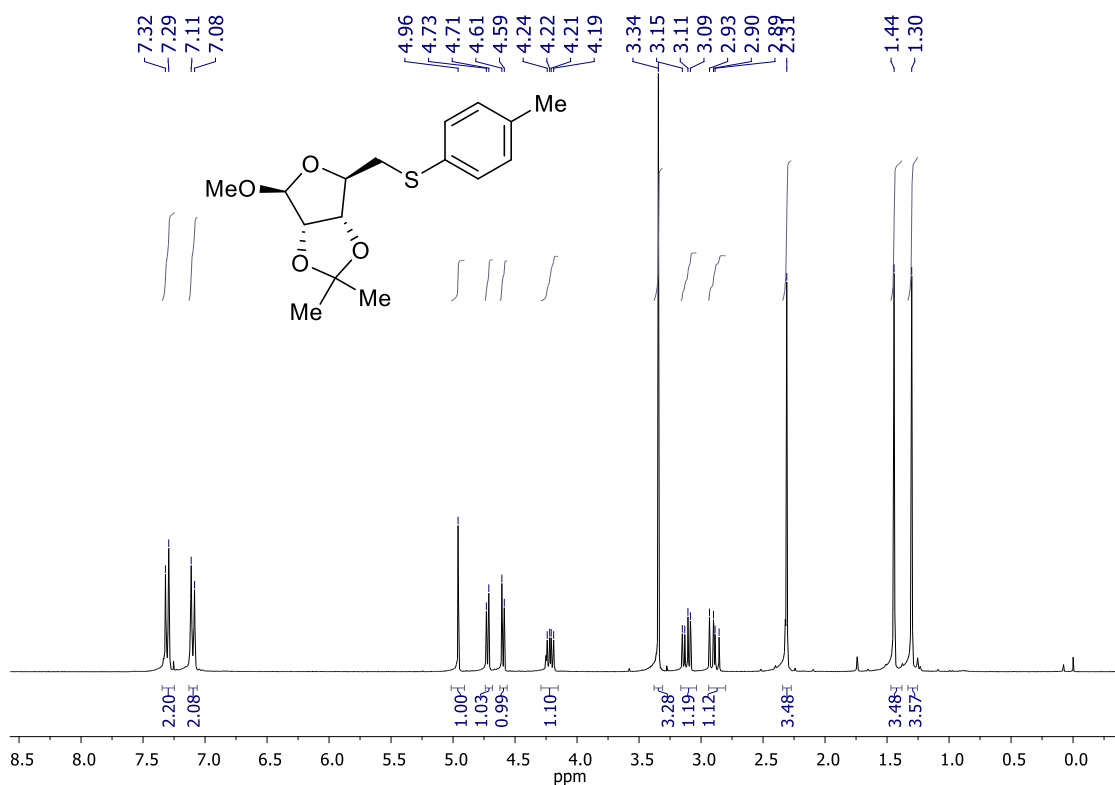


Figura A13. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 208e

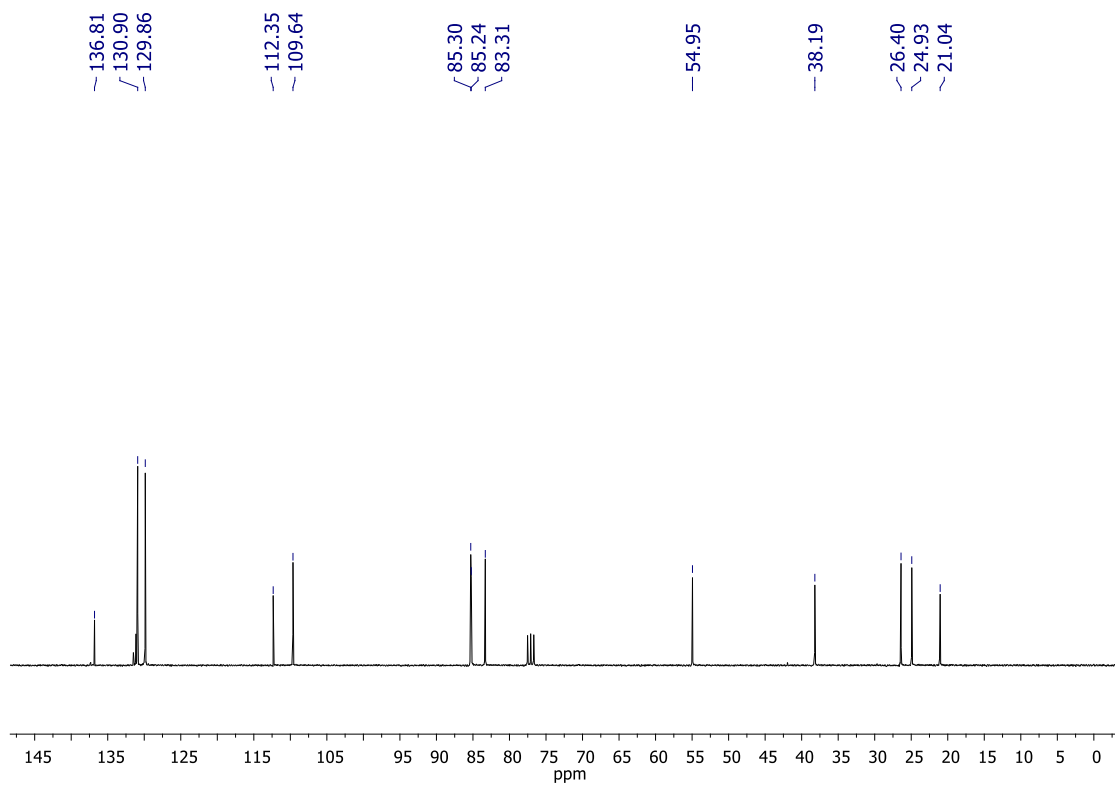


Figura A14. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 208e

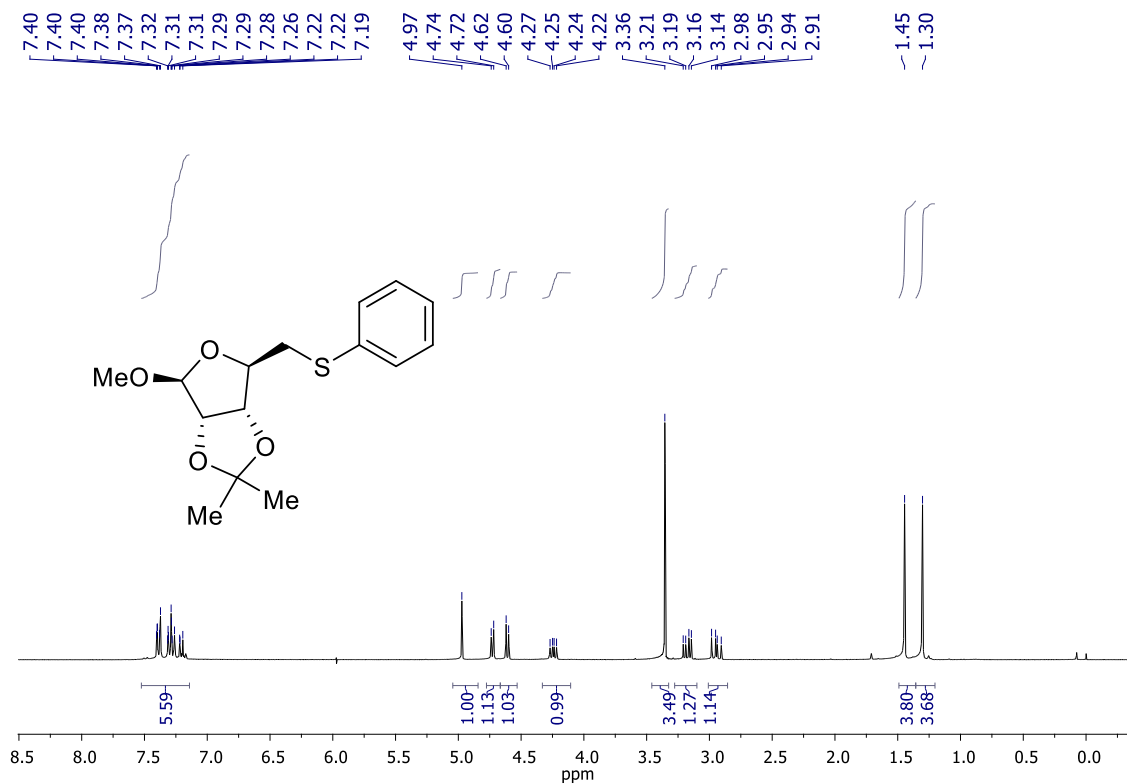


Figura A15. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 208a

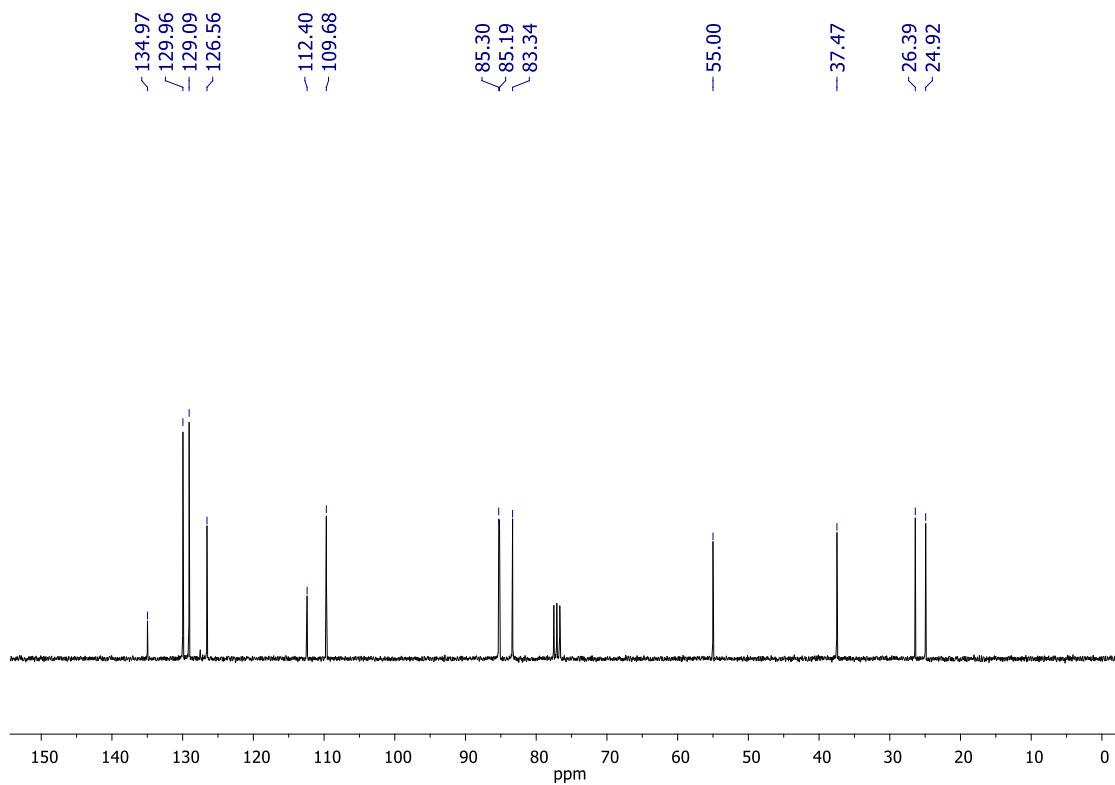


Figura A16. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 208a

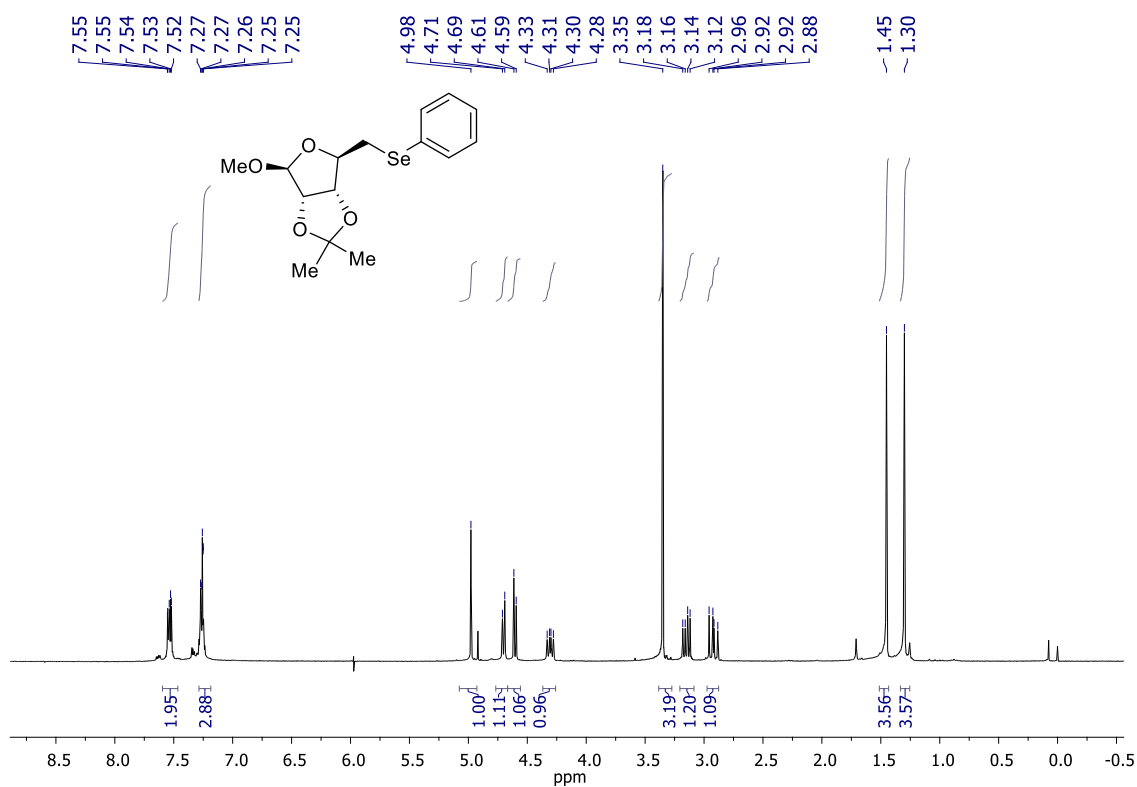


Figura A17. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 208b

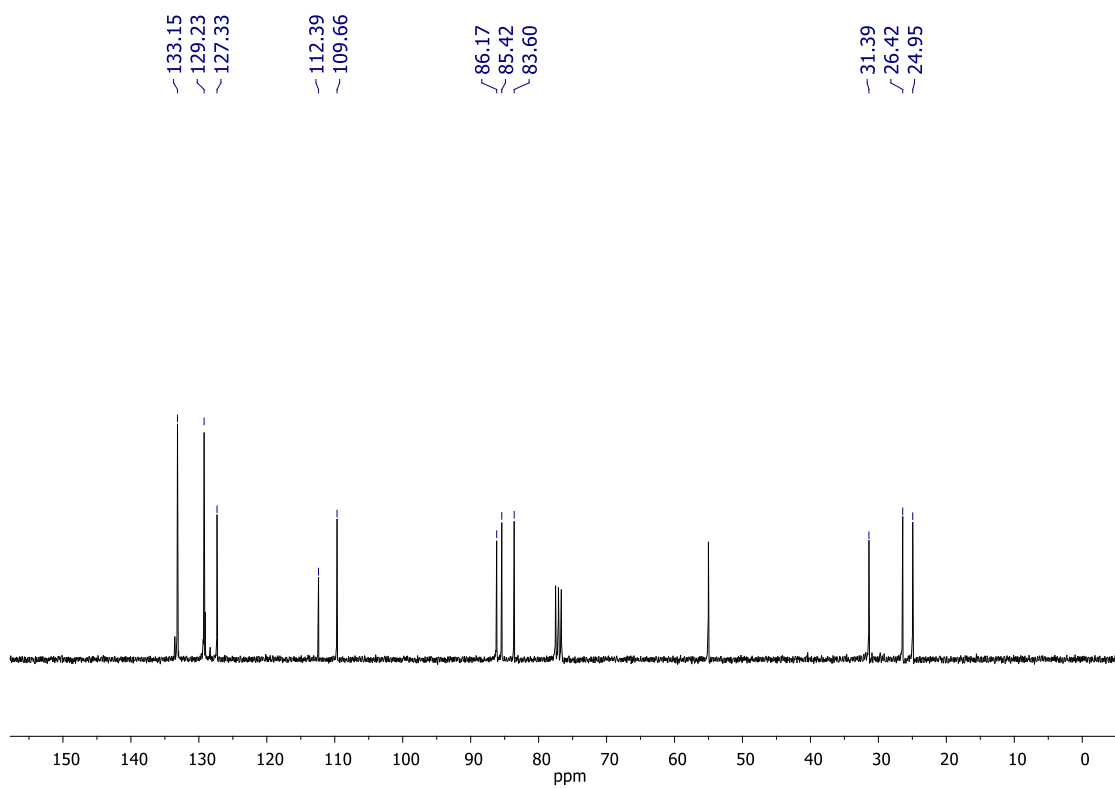


Figura A18. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 208b

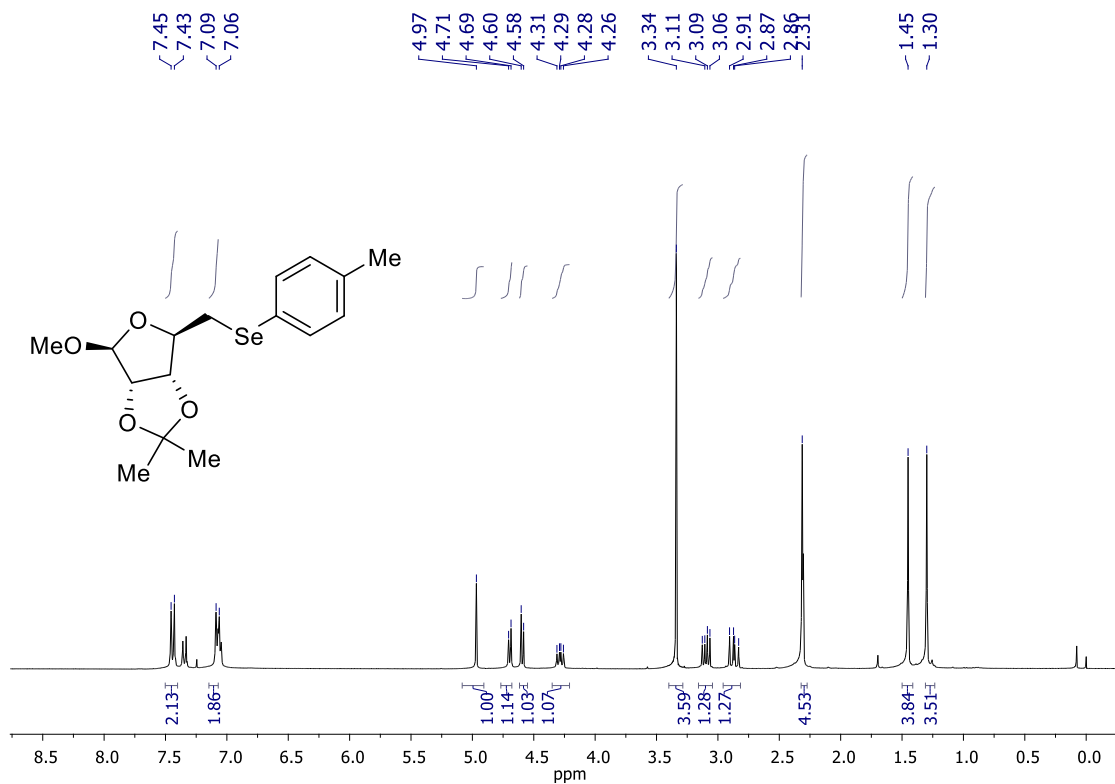


Figura A19. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 208f

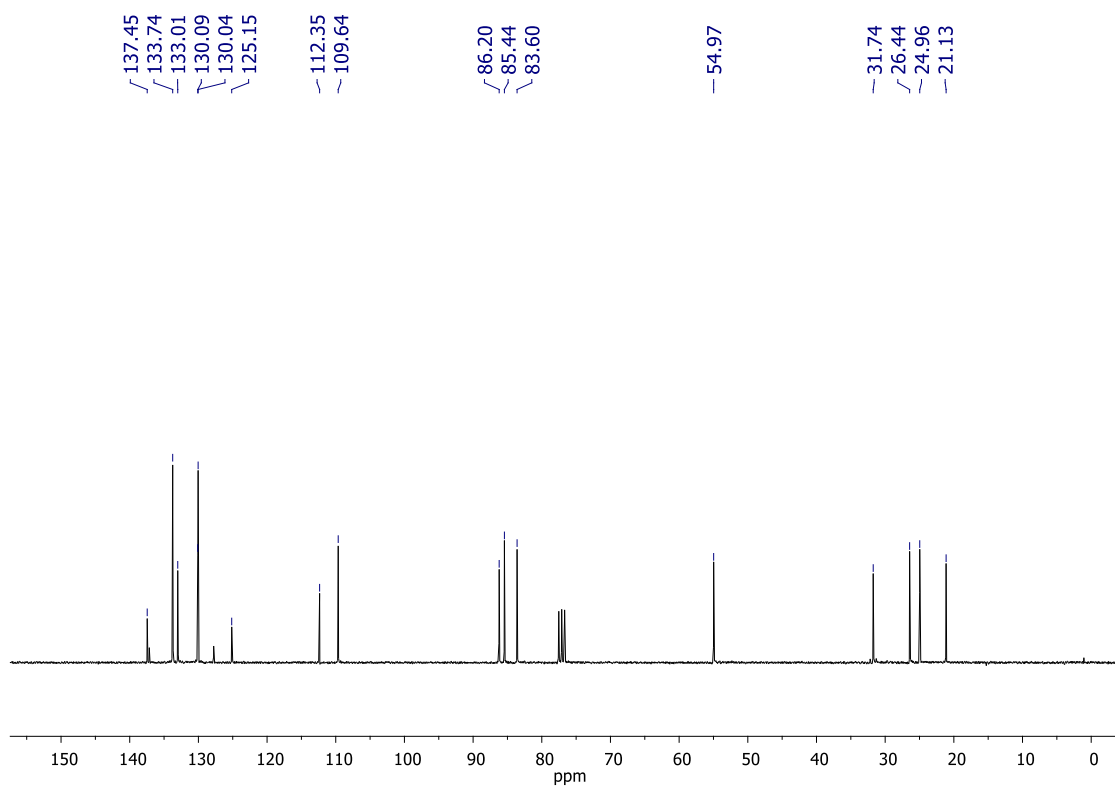


Figura A20. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 208f



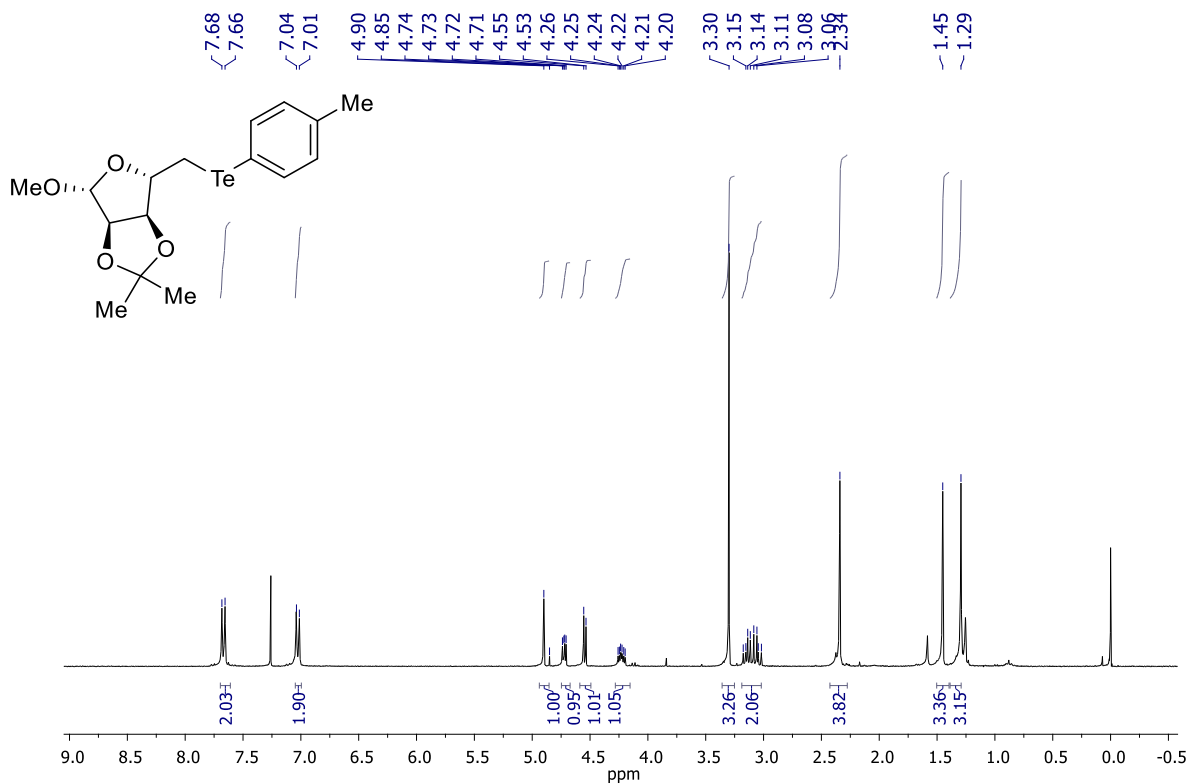


Figura A21. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 208g

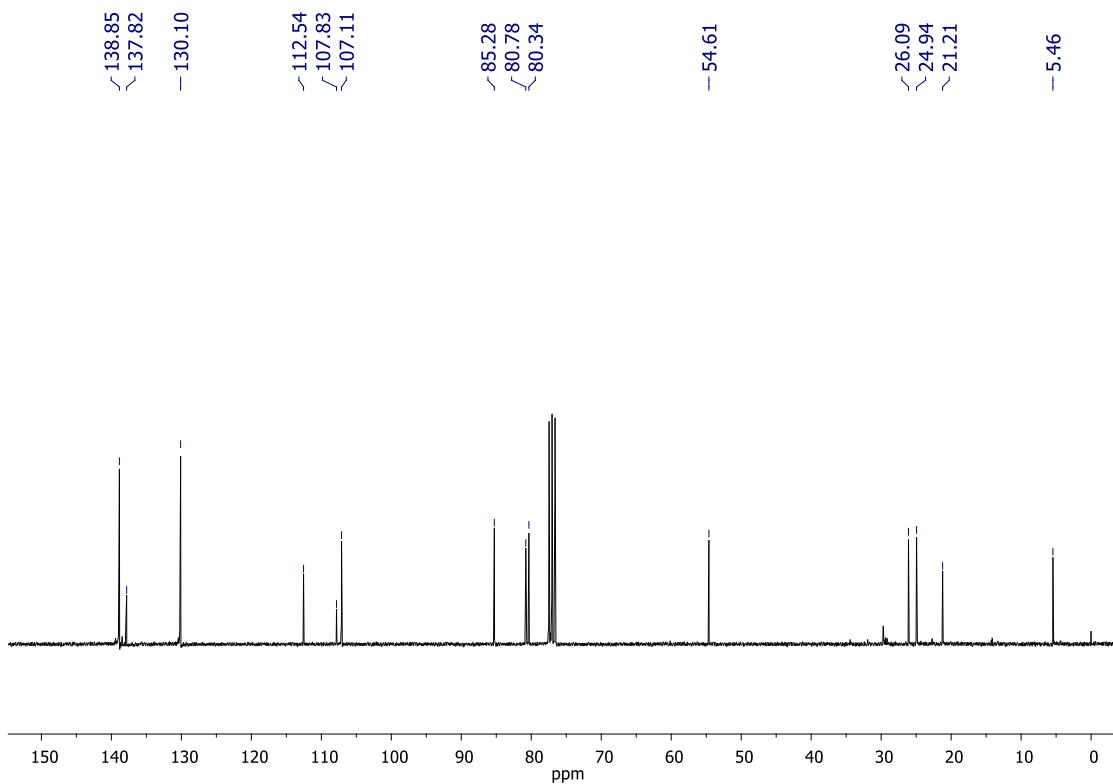


Figura A22. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 208g

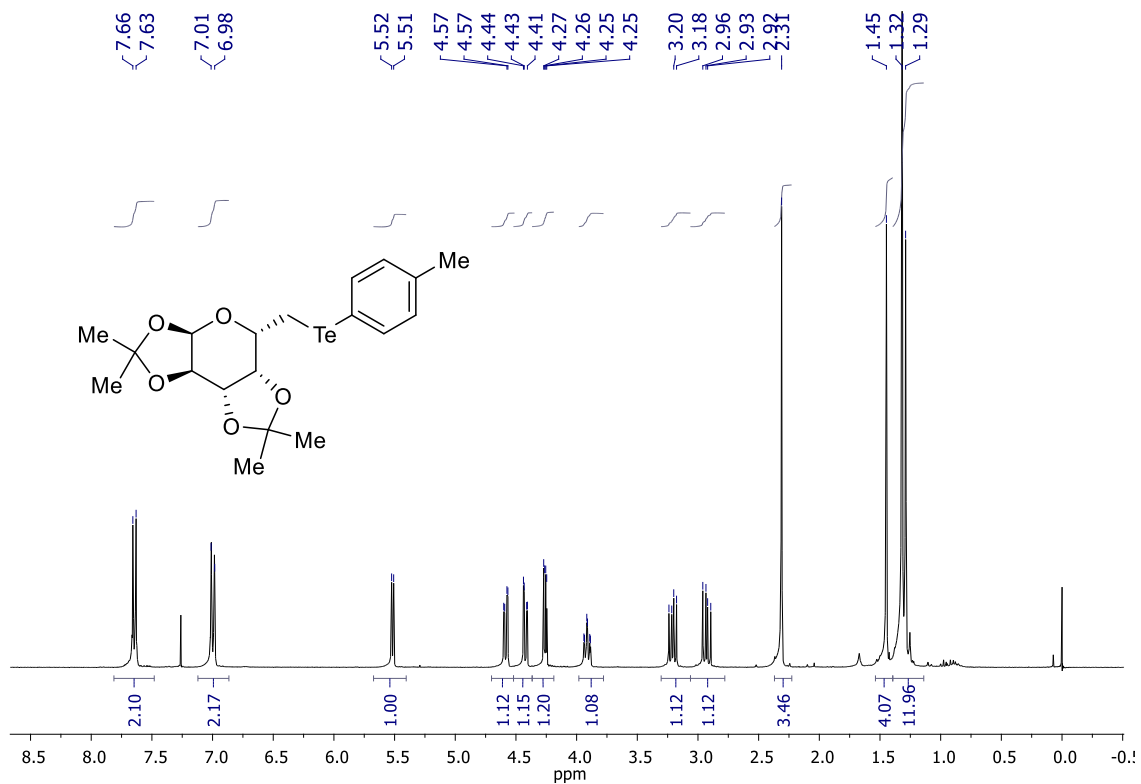


Figura A23. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 208i

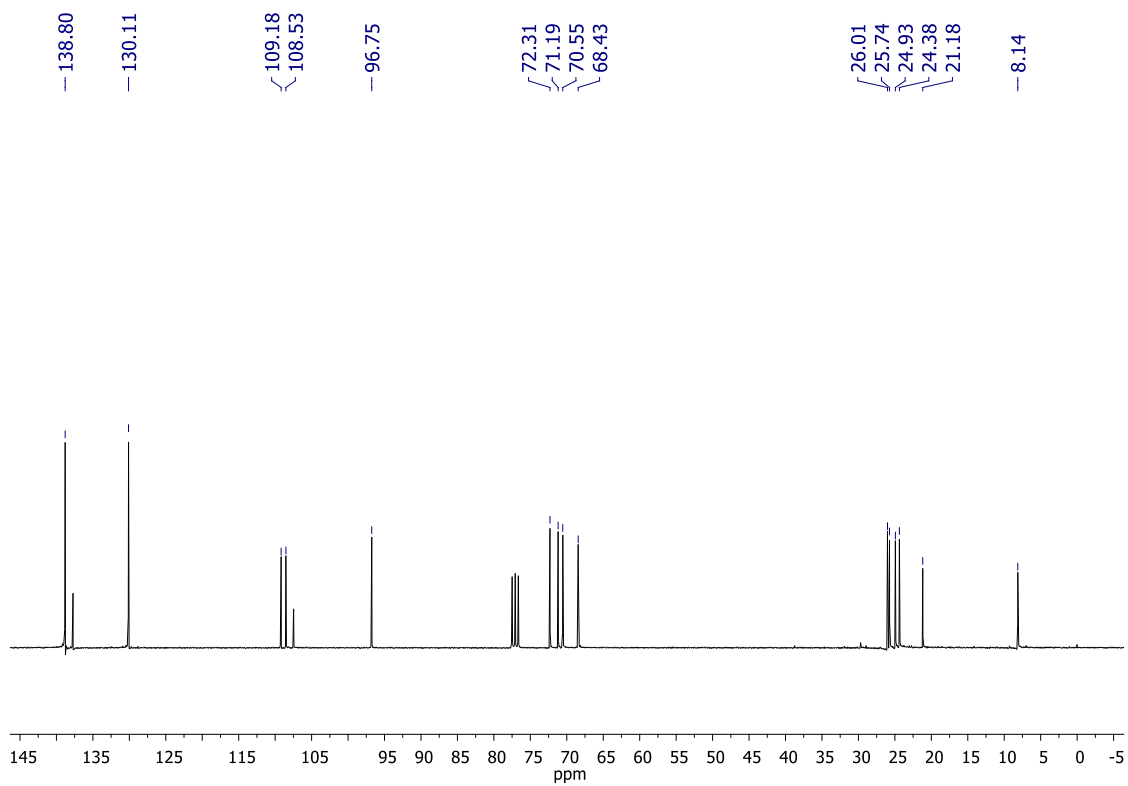


Figura A24. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 208i

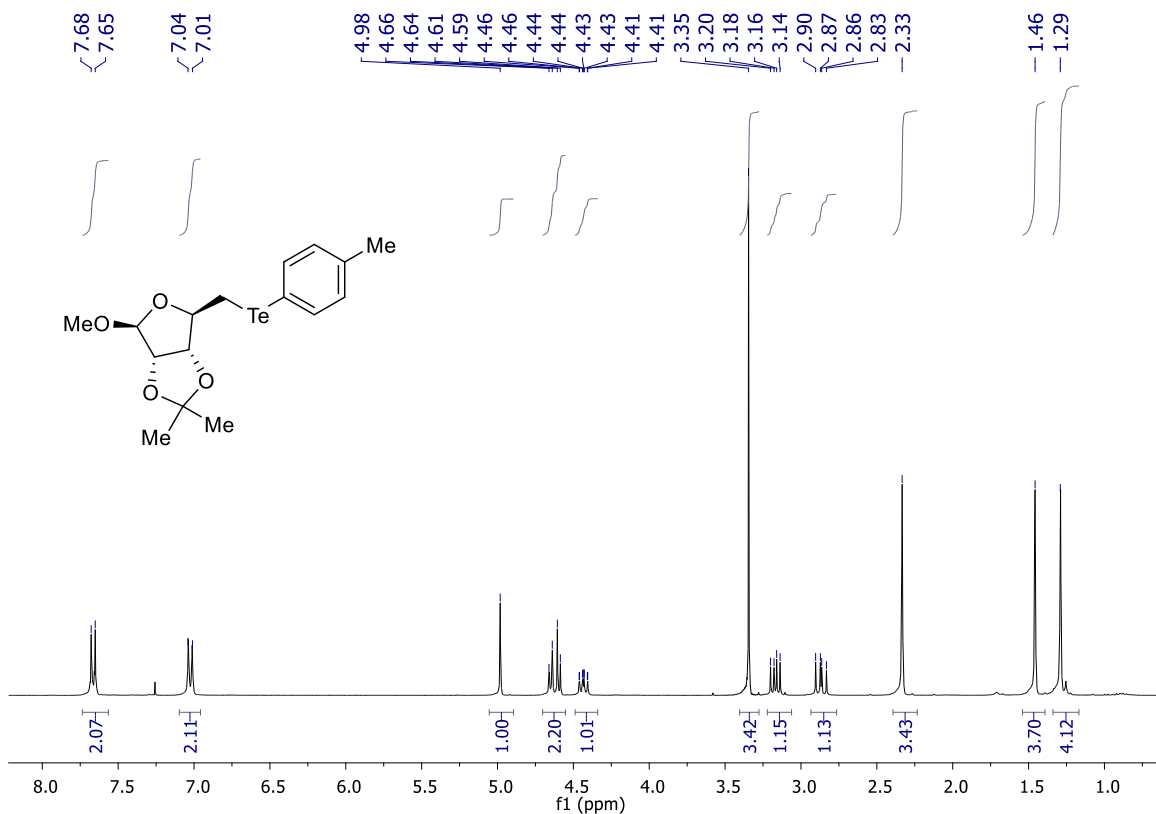


Figura A25. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 208h

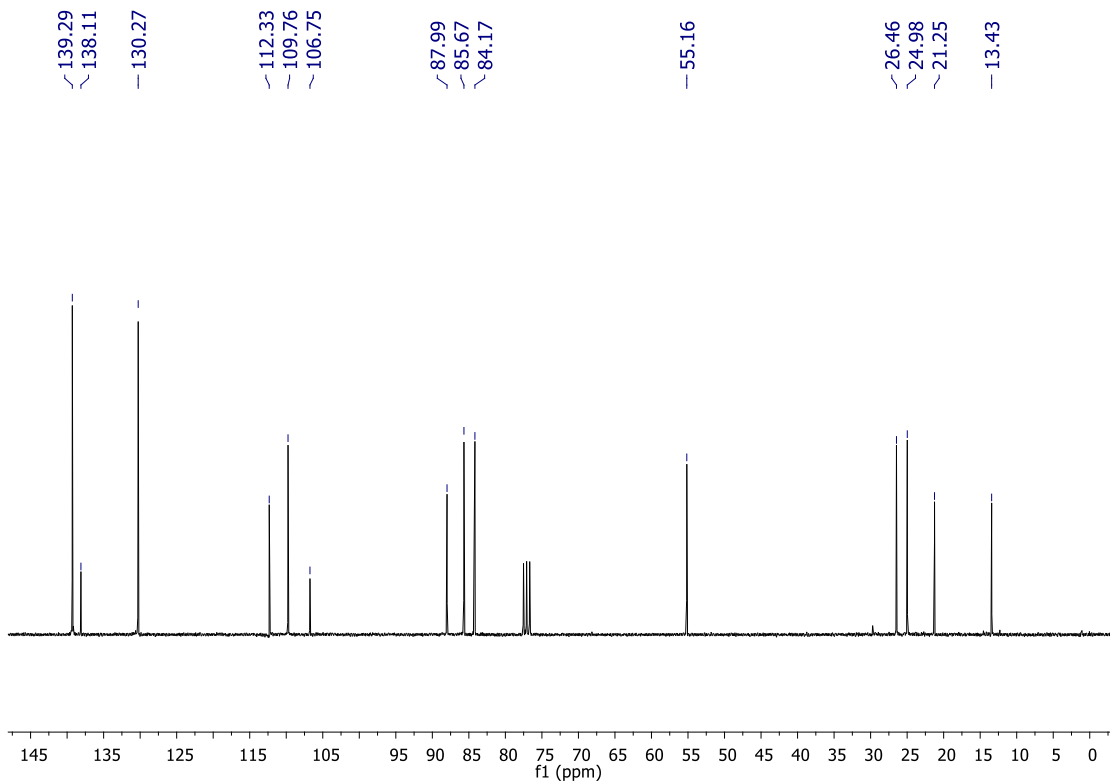


Figura A26. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 208h

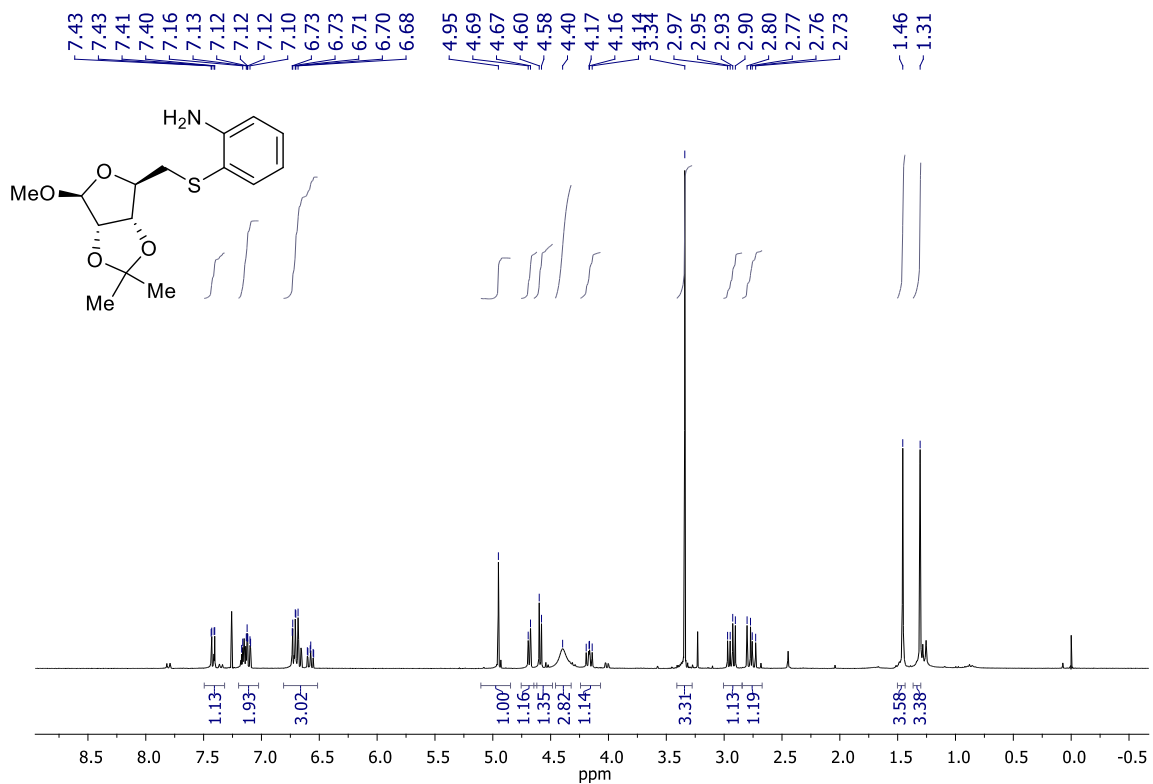


Figura A27. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 208d

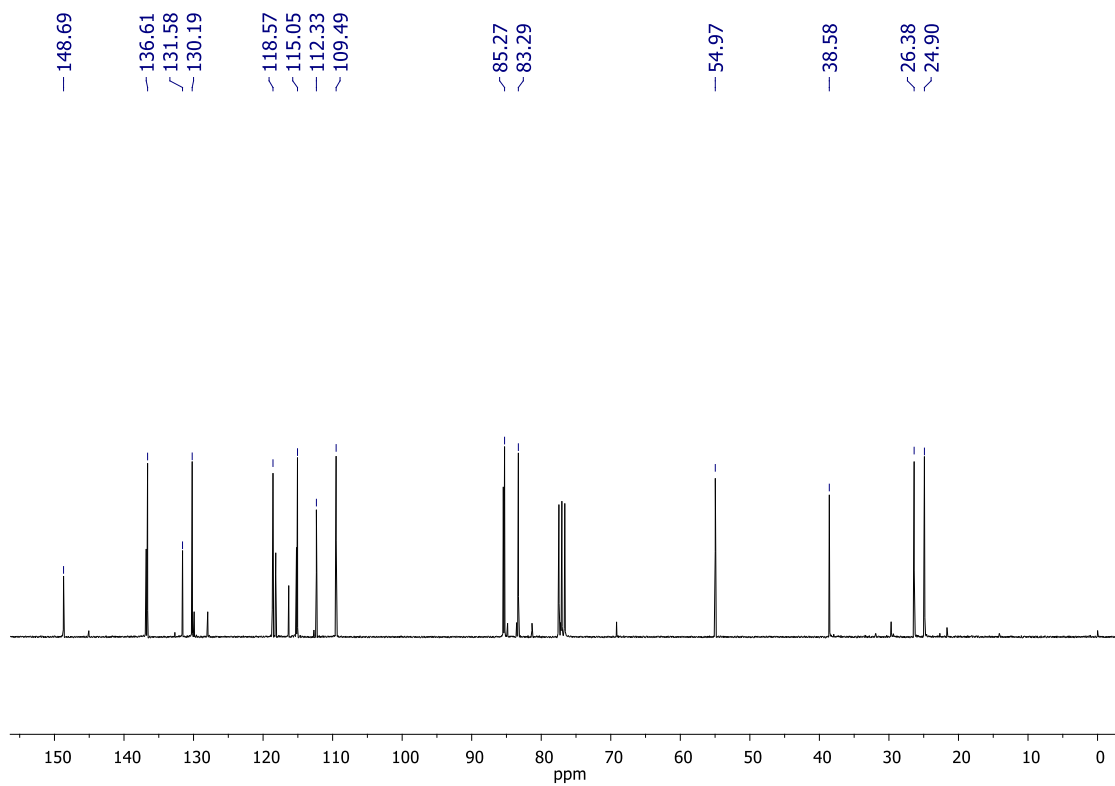


Figura A28. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 208d

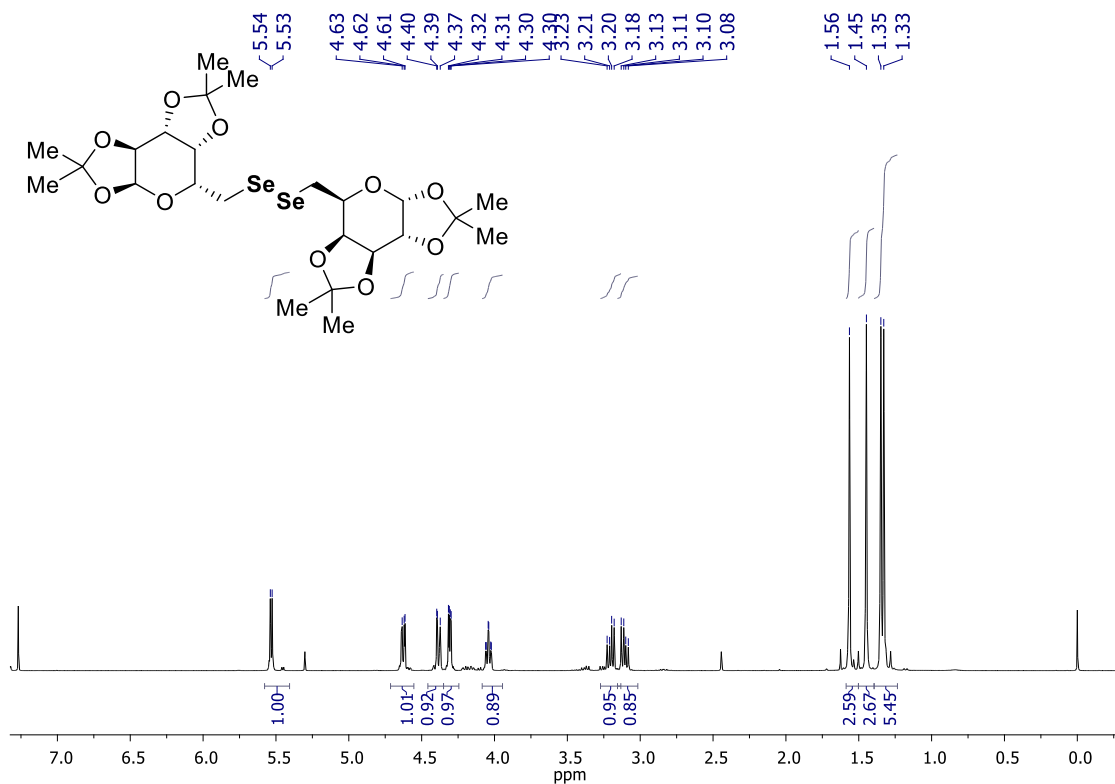


Figura A29. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 84b

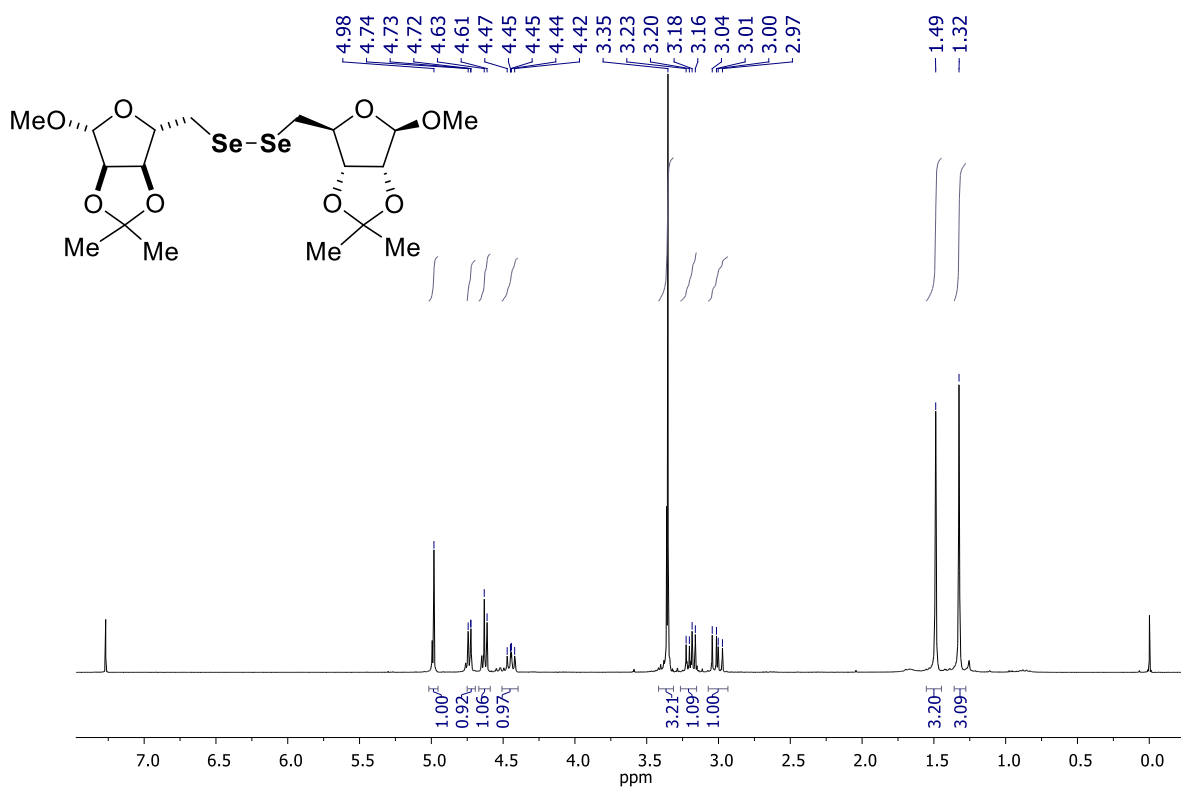


Figura A30. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 84c

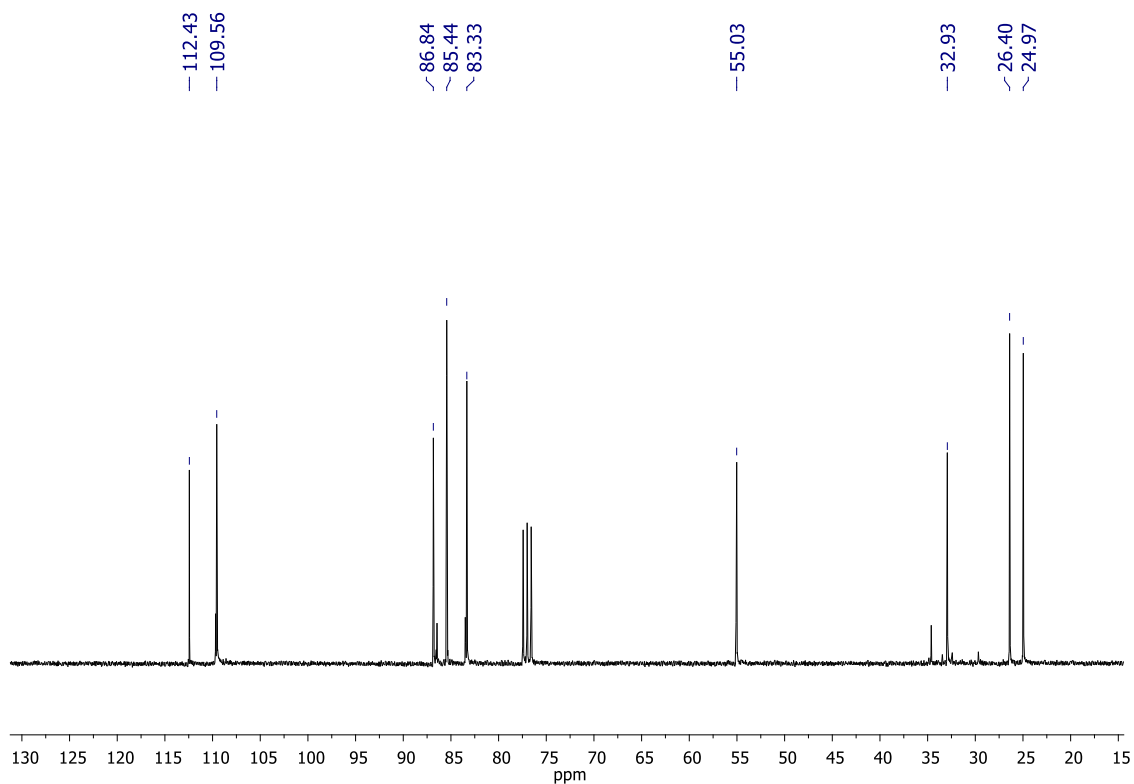


Figura A31. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 84c

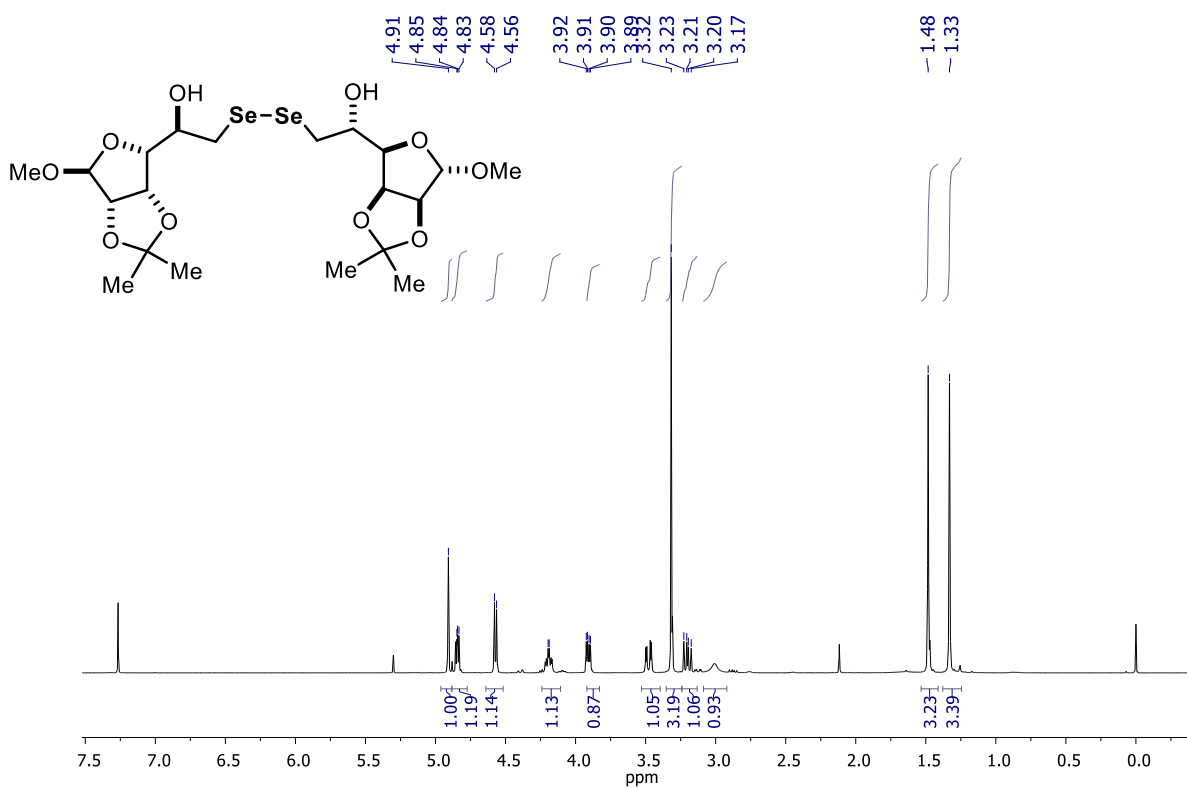


Figura A32. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 84d

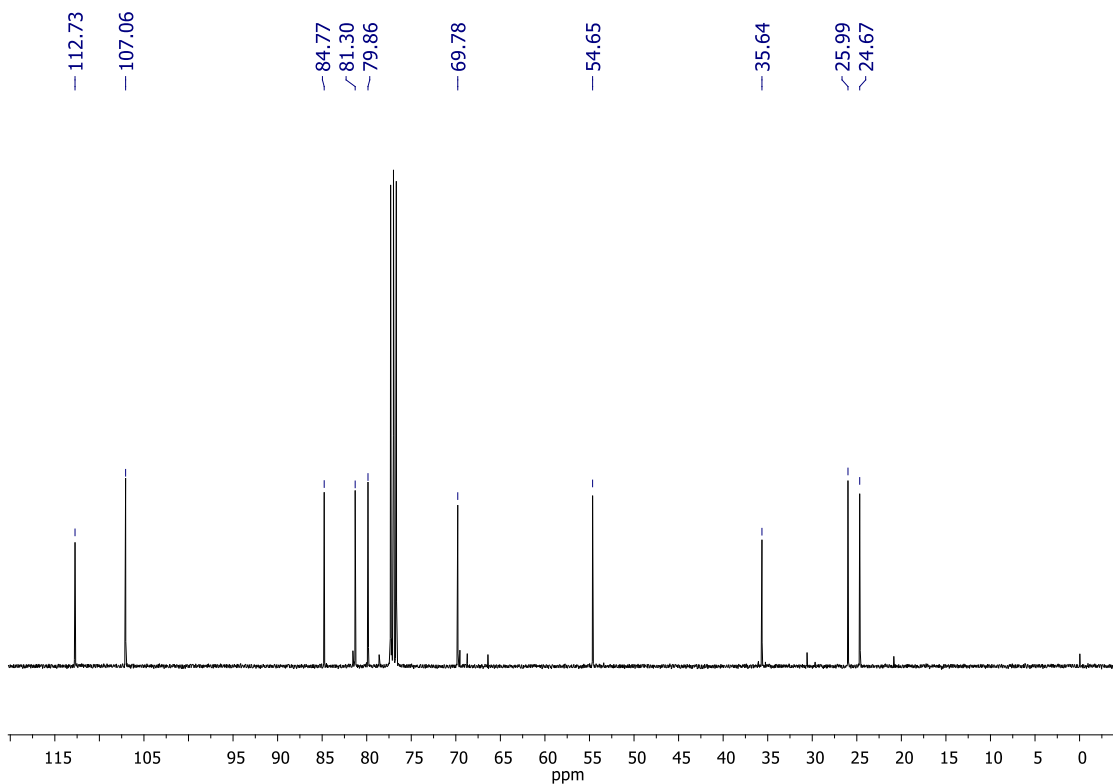


Figura A33. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 84d

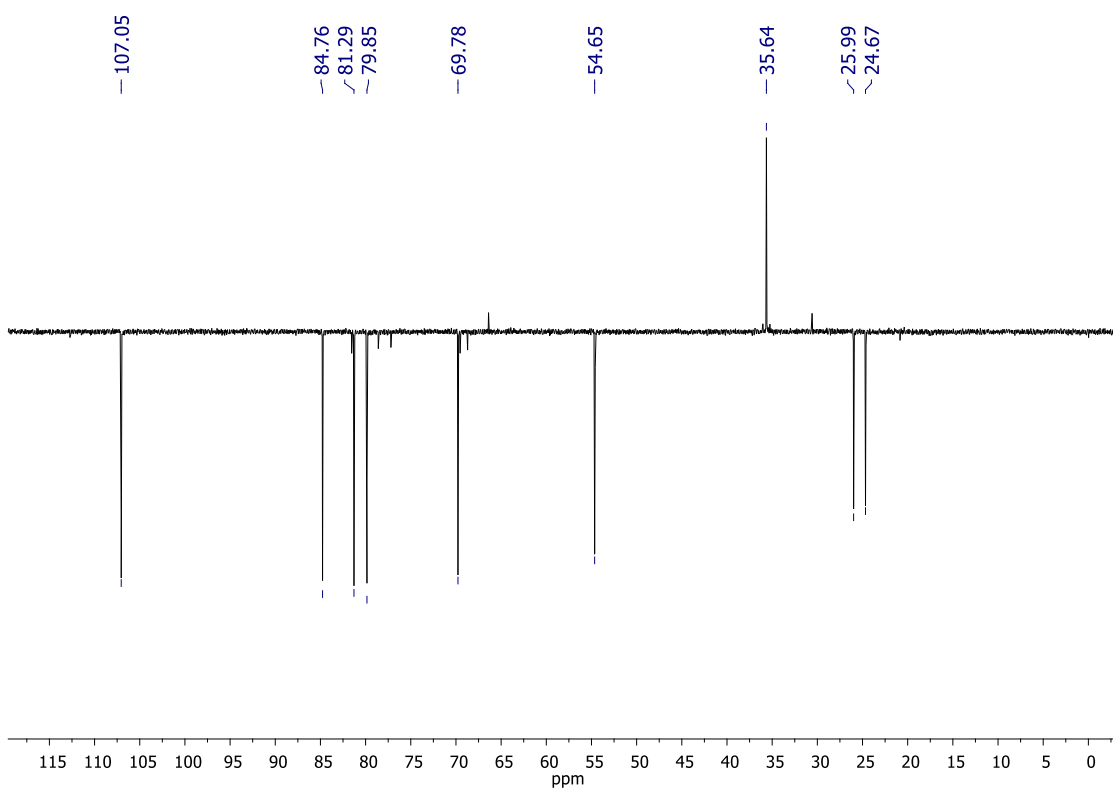


Figura A34. Espectro de  $^{13}\text{C}$  DEPT-135 RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 84d

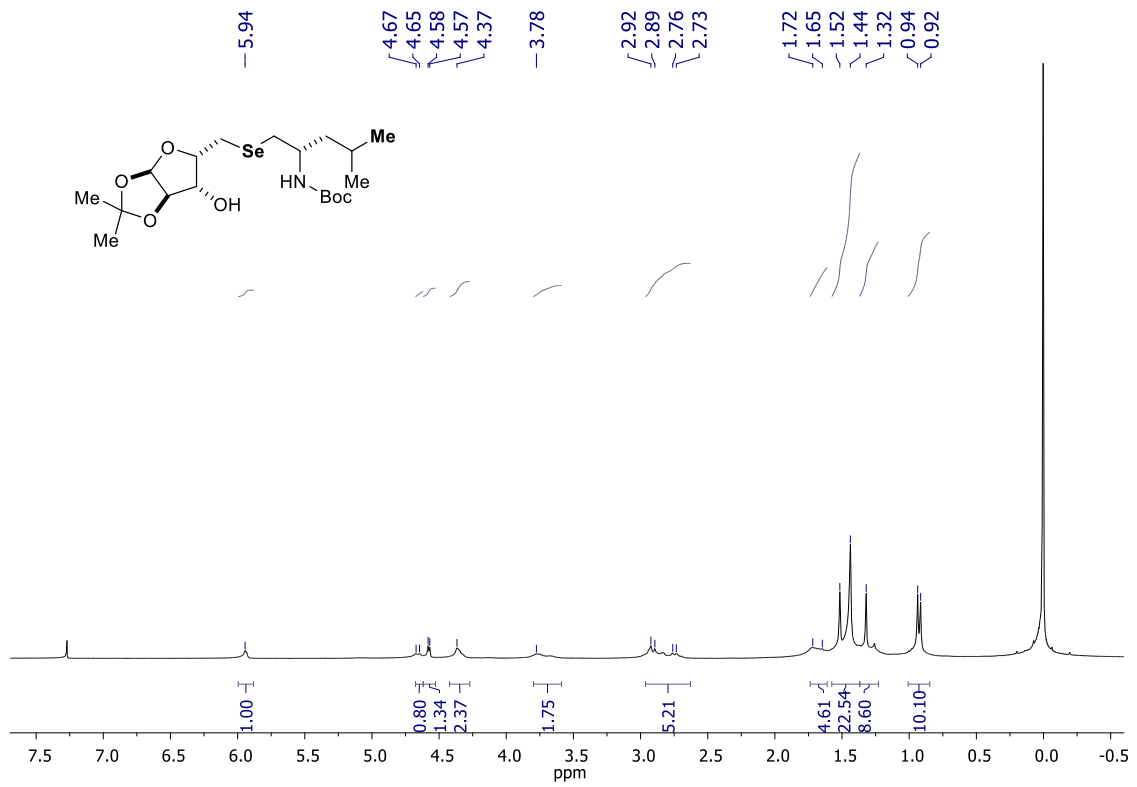


Figura A35. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 212b

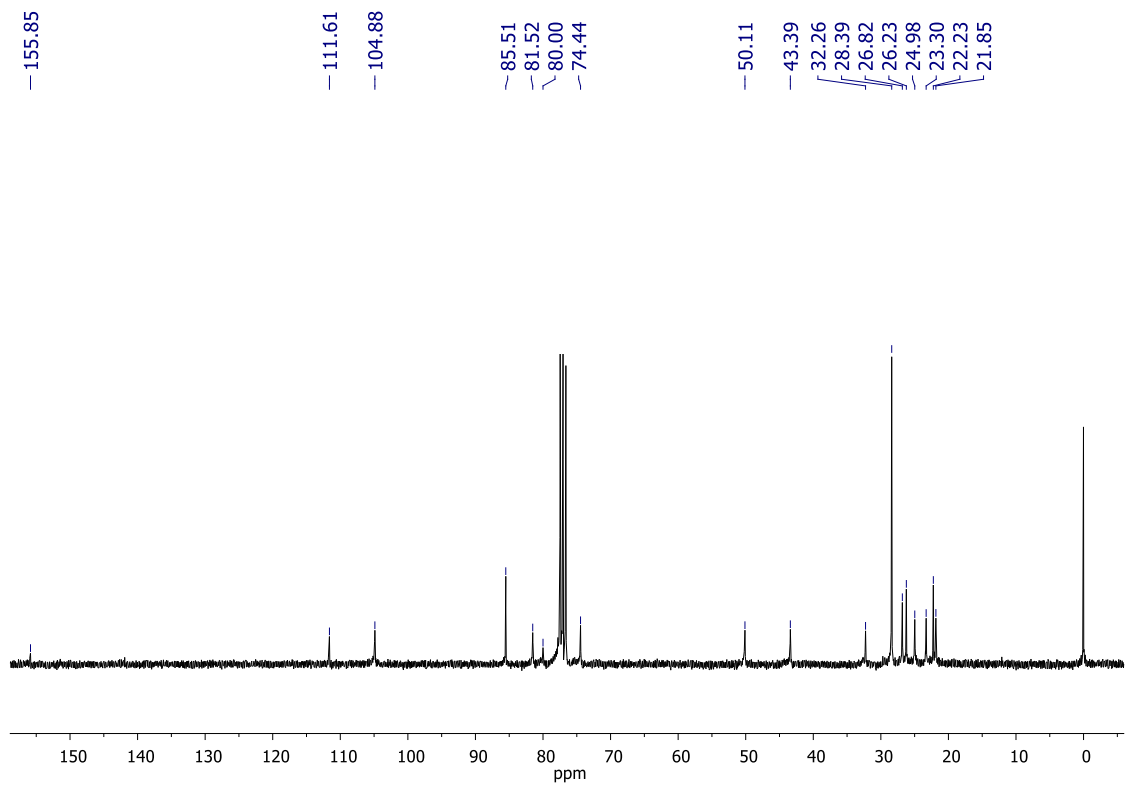


Figura A36. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 212b



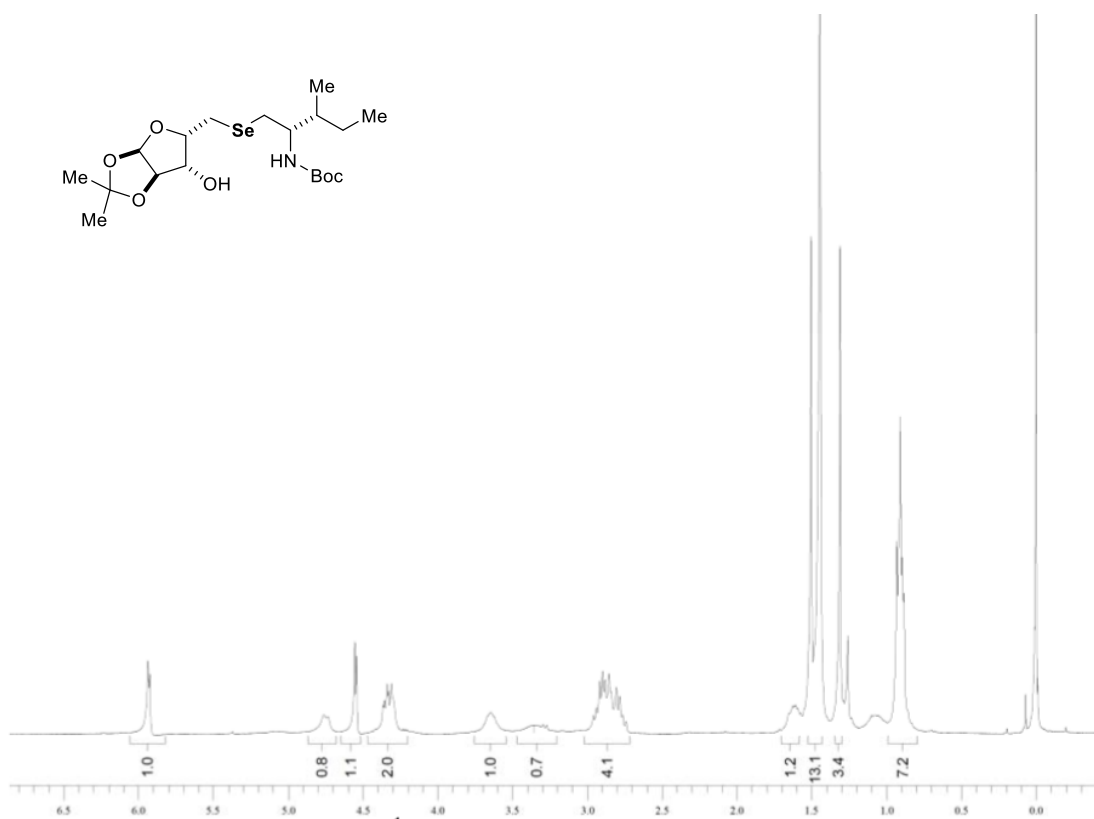


Figura A37. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 212d

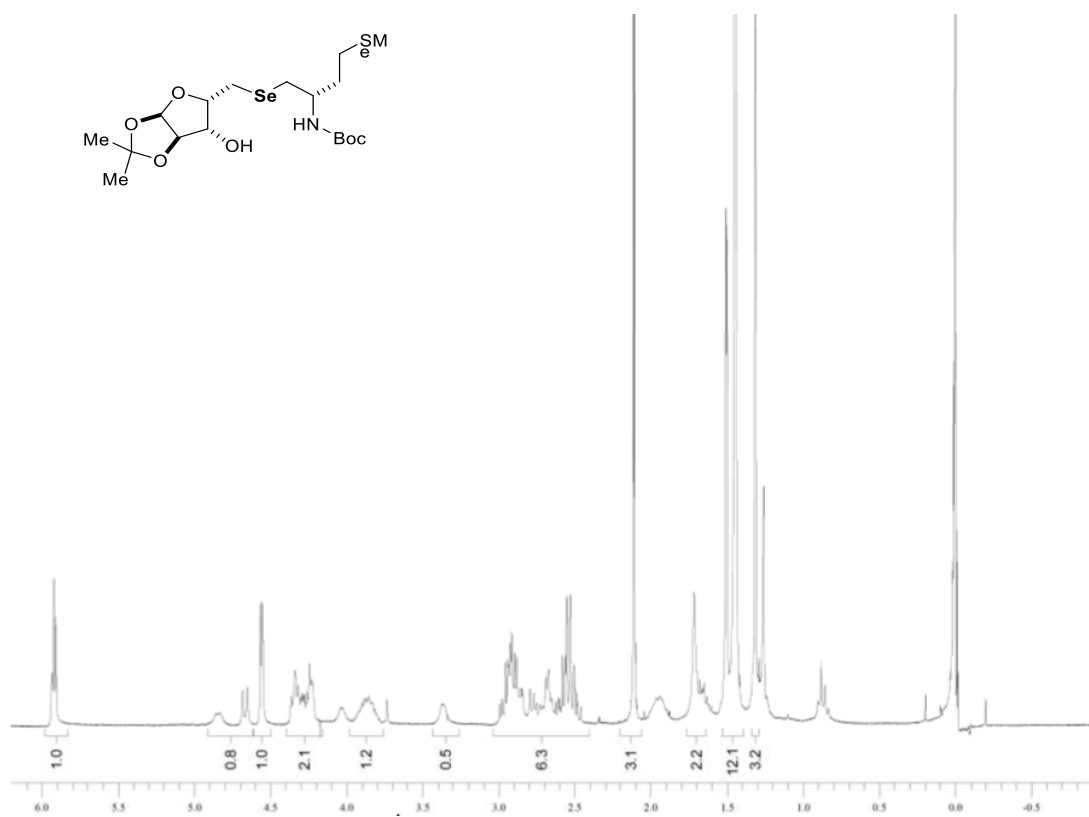


Figura A38. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 212e

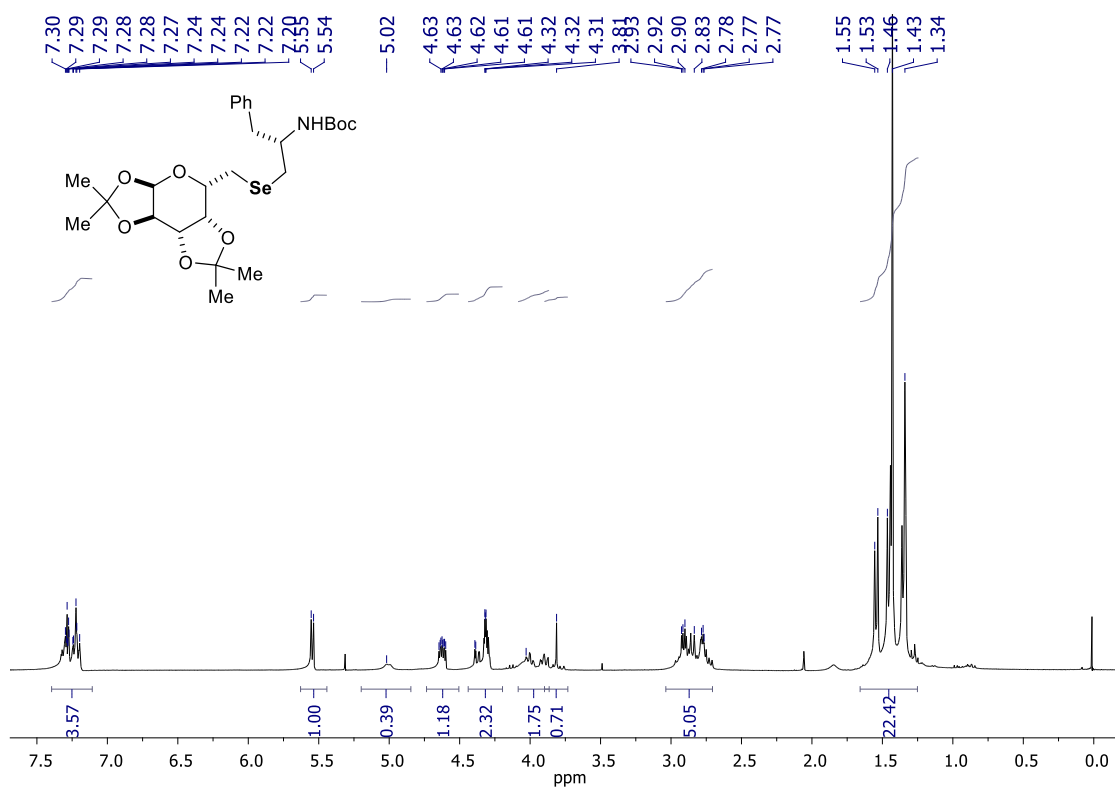


Figura A39. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 212g

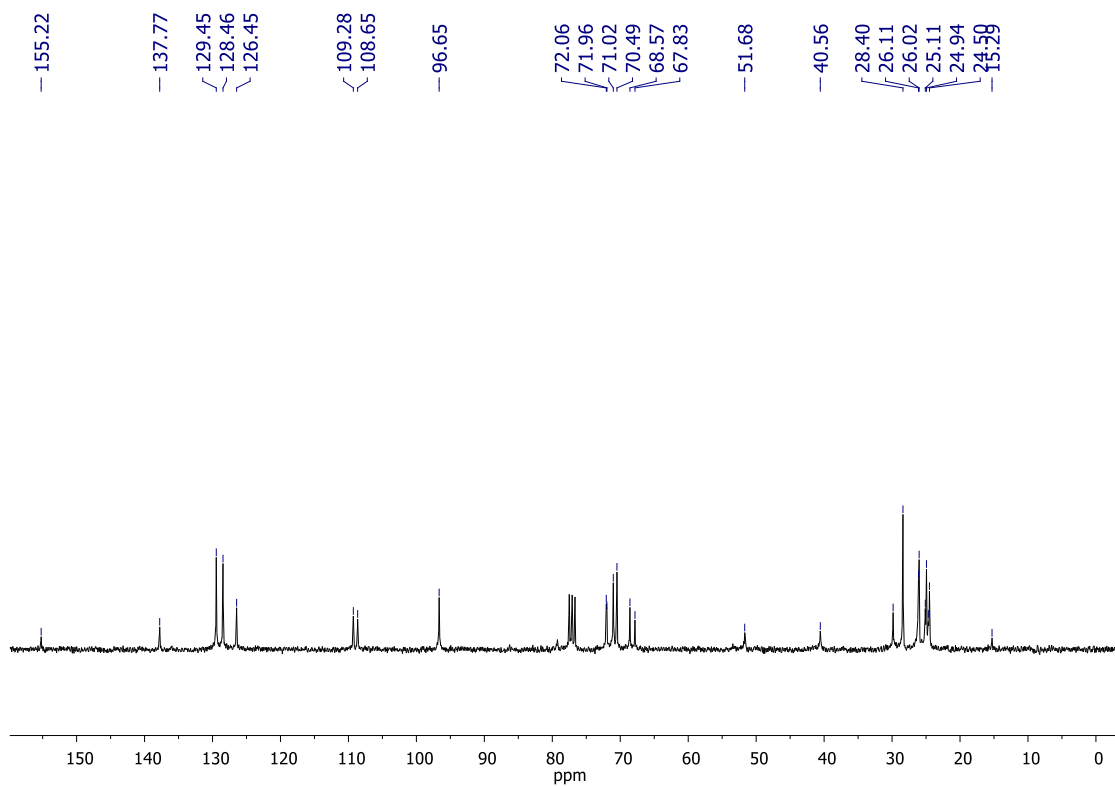


Figura A40. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 212g

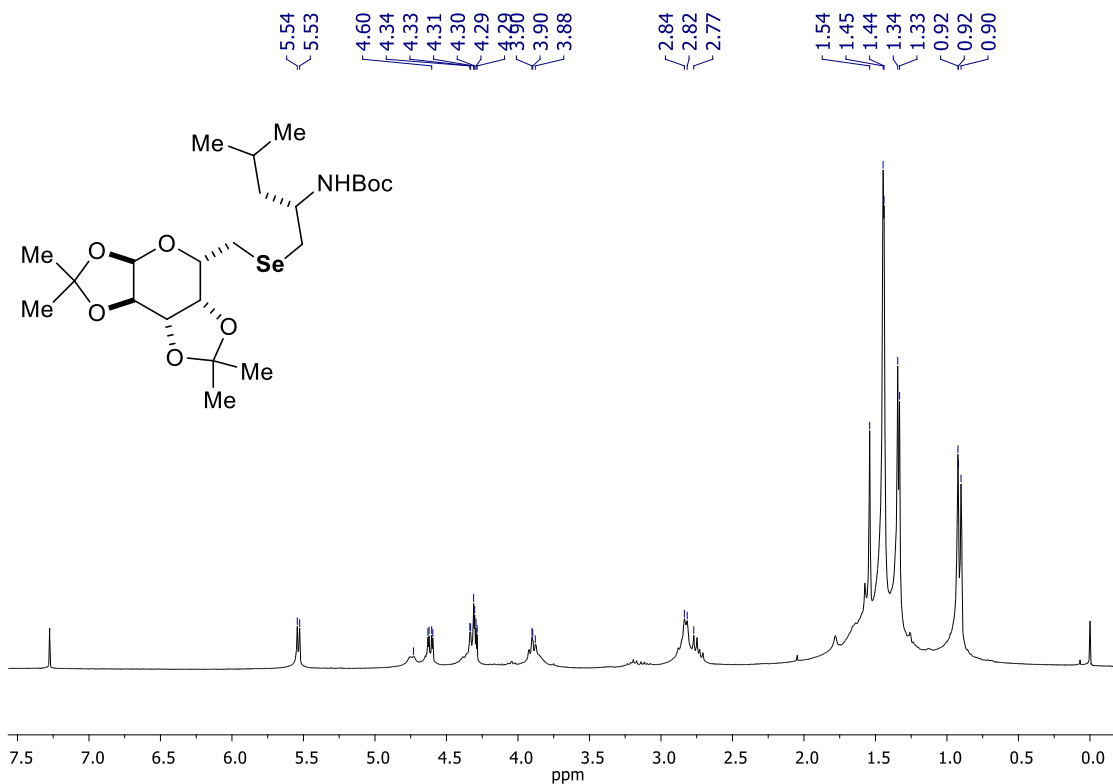


Figura A41. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 212f

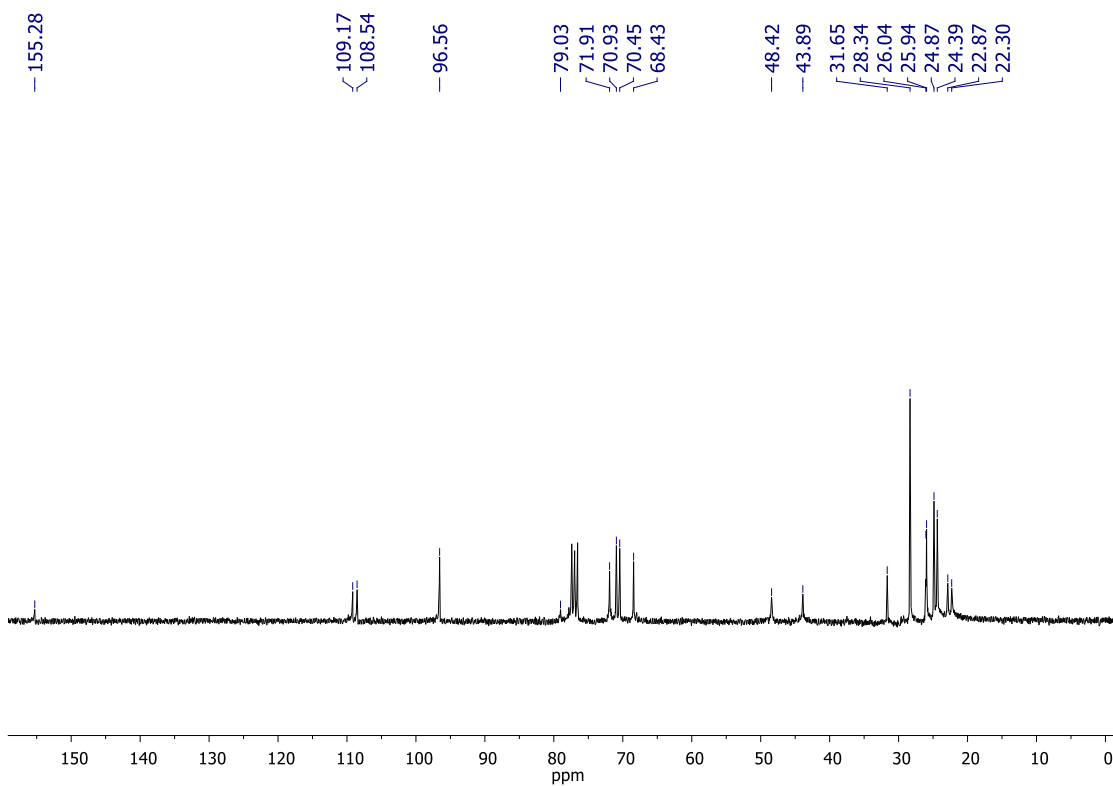


Figura A42. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 212f

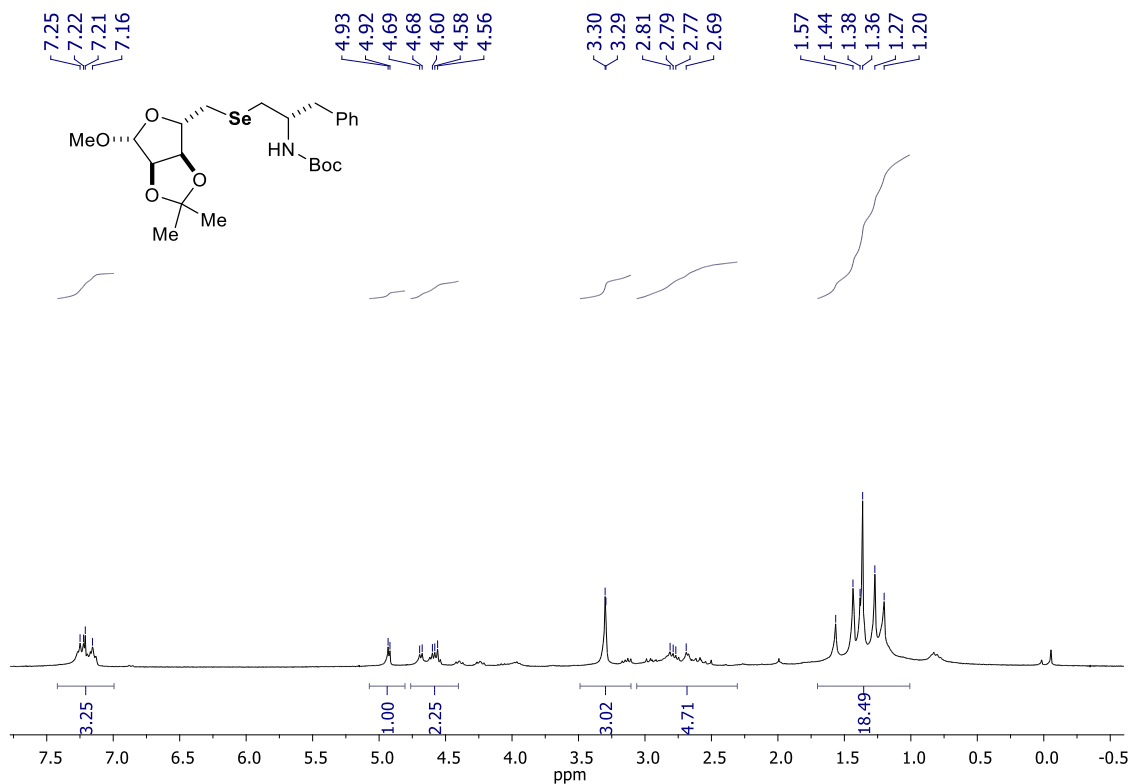


Figura A43. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 212h

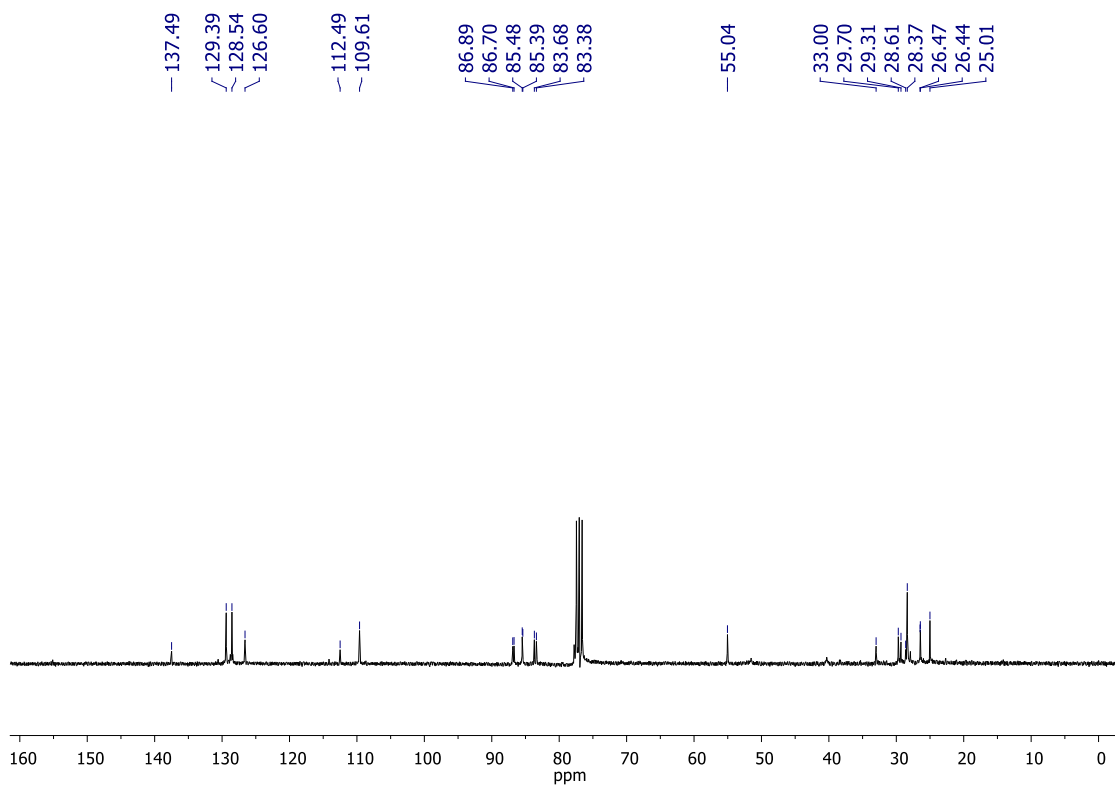


Figura A44. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 212h

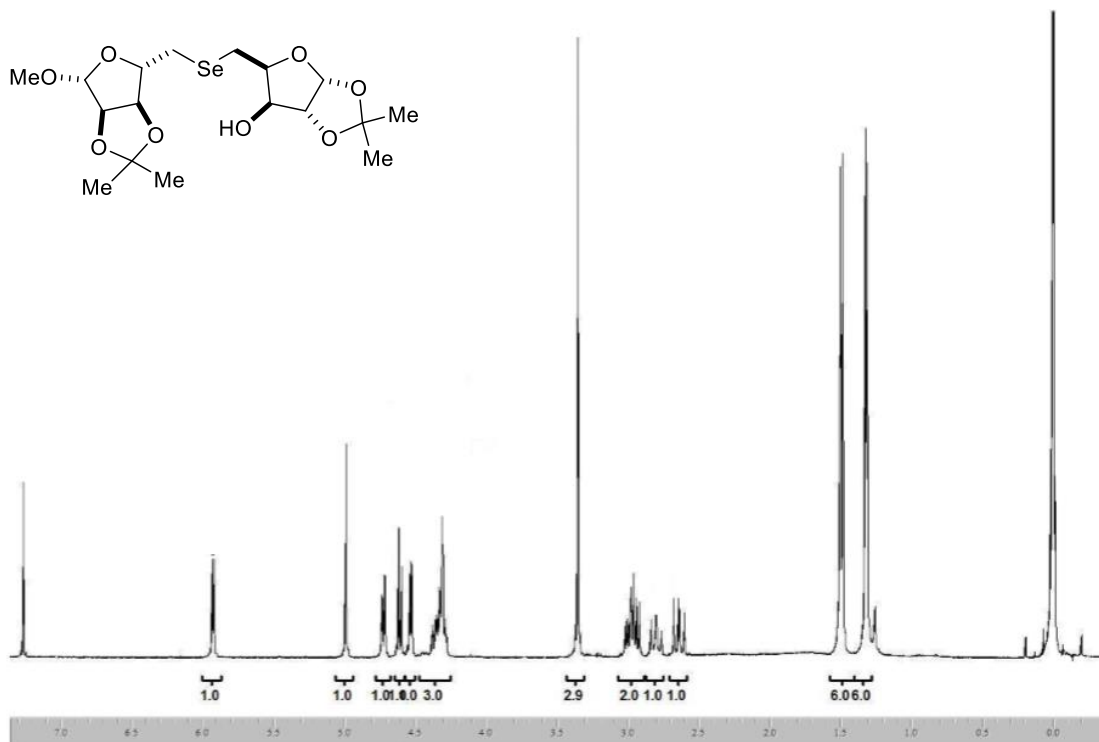


Figura A45. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 218a

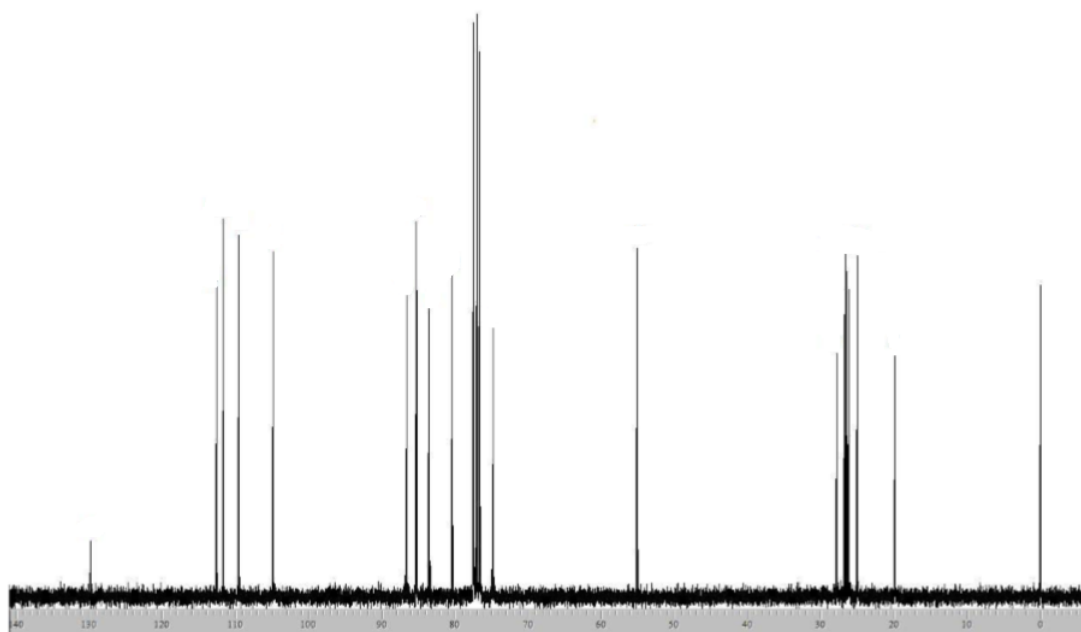


Figura A46. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 218a

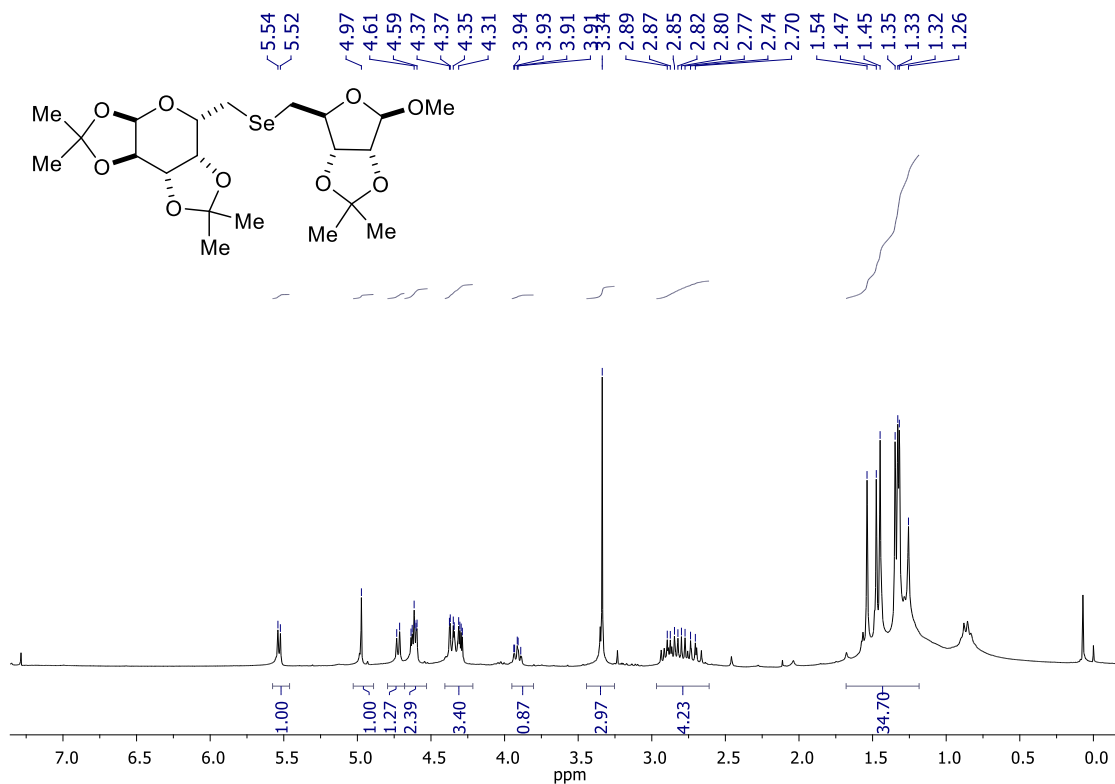


Figura A47. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 218b

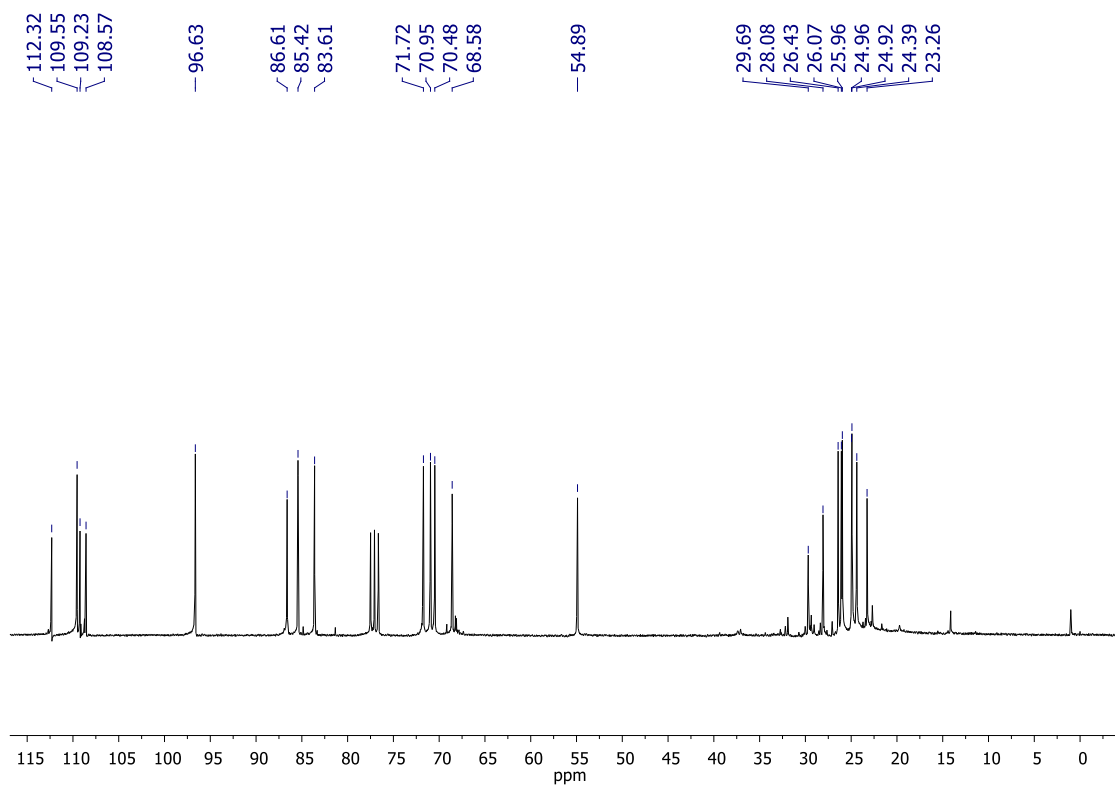


Figura A48. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 218b

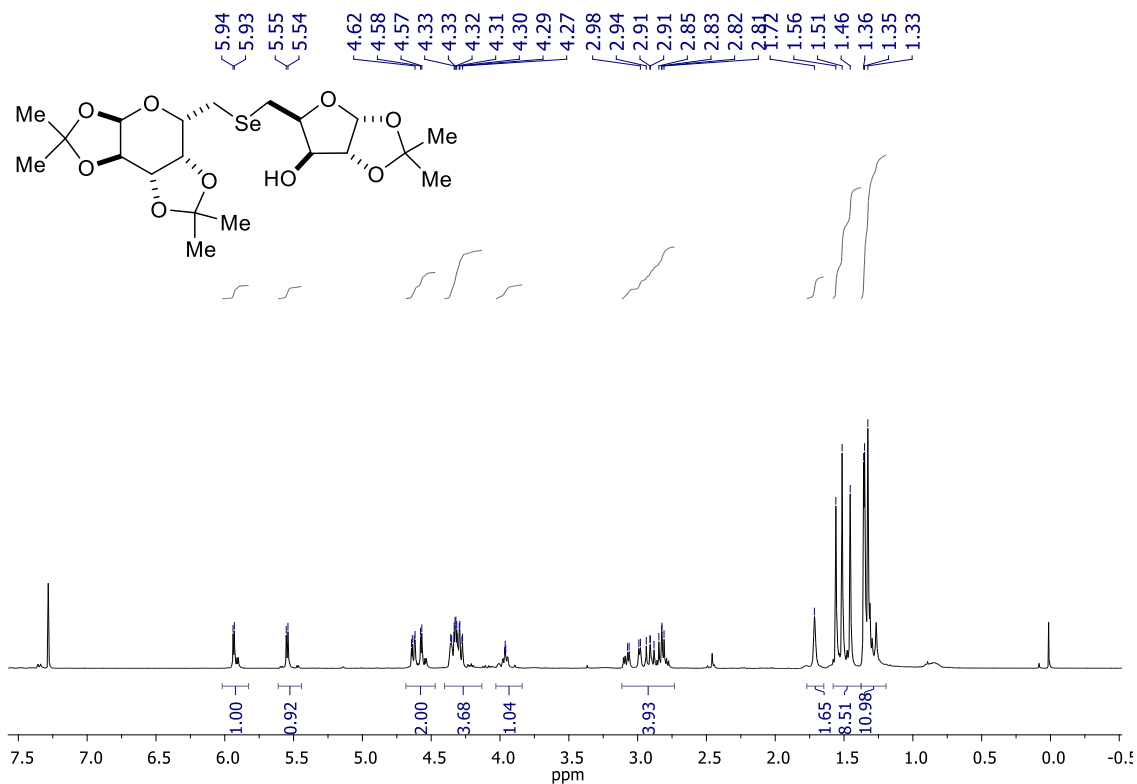


Figura A49. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 218c

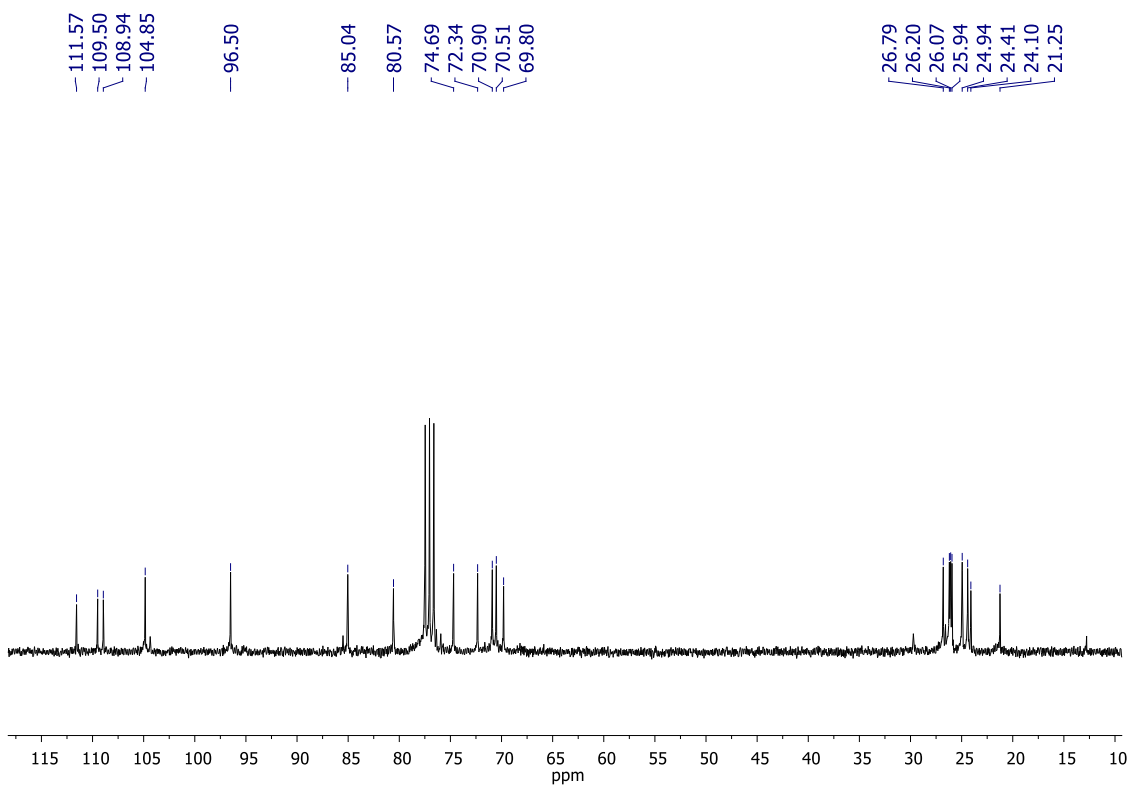


Figura A50. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 218c

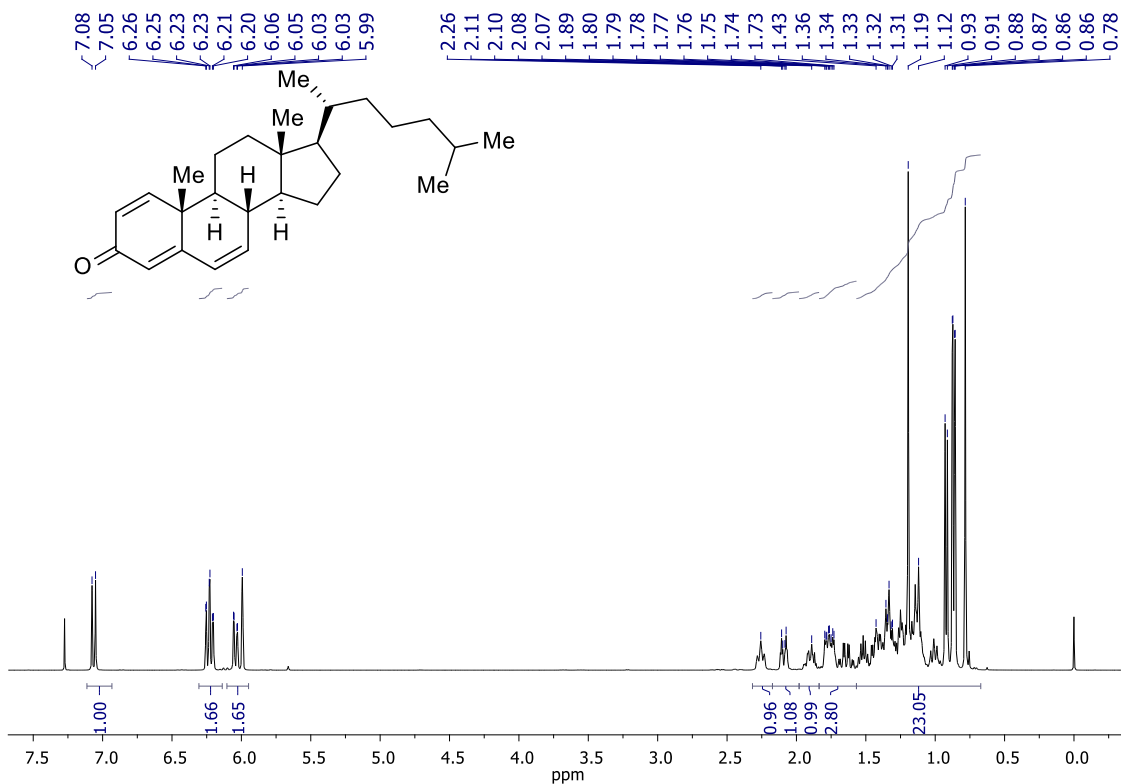


Figura A51. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 228

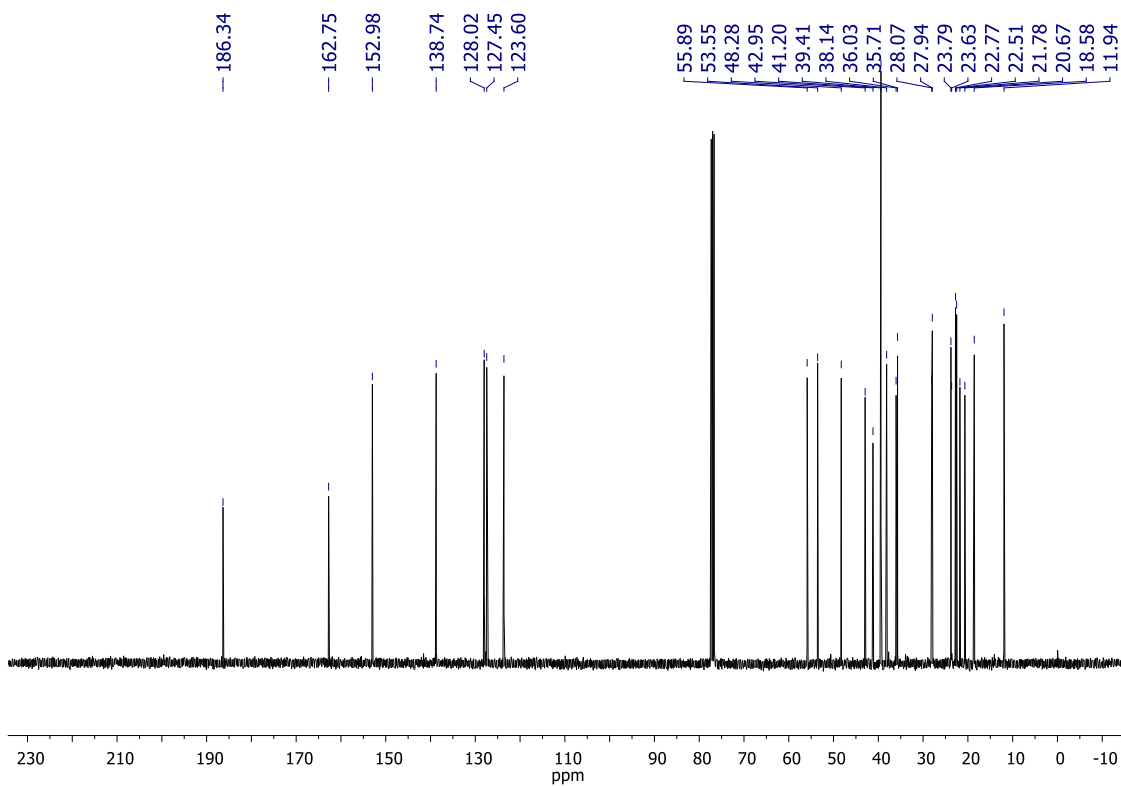


Figura A52. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 228



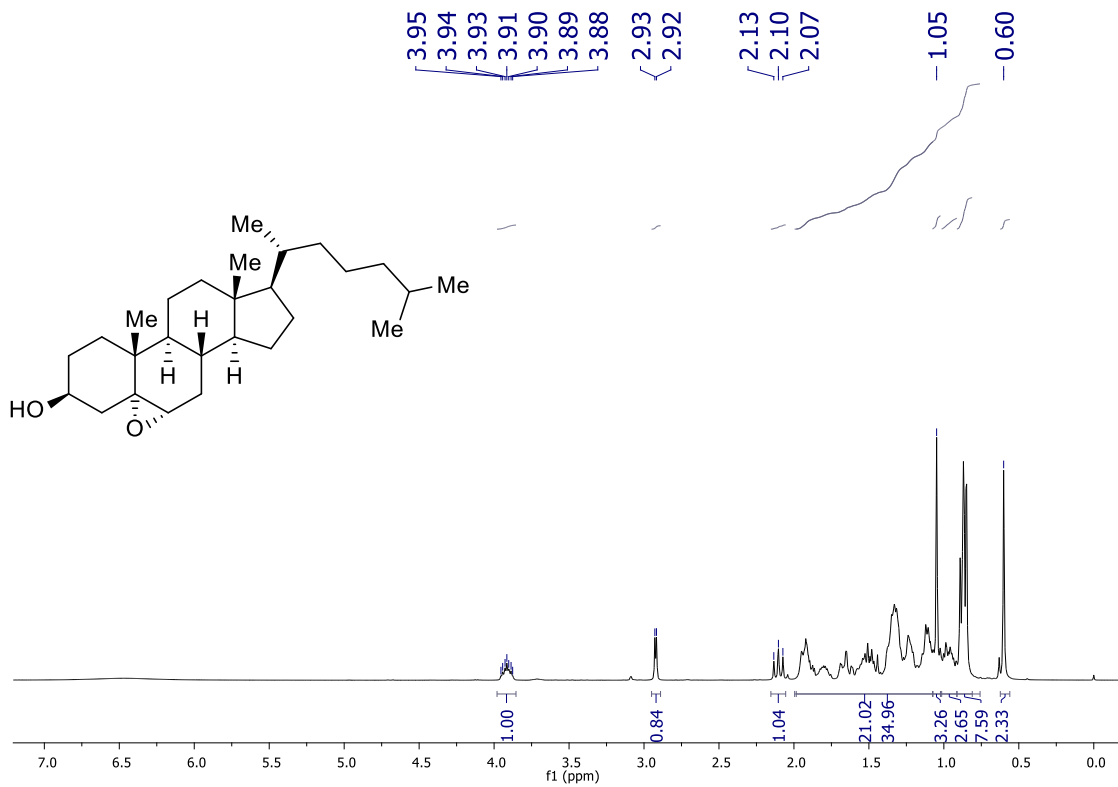


Figura A53. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 224a

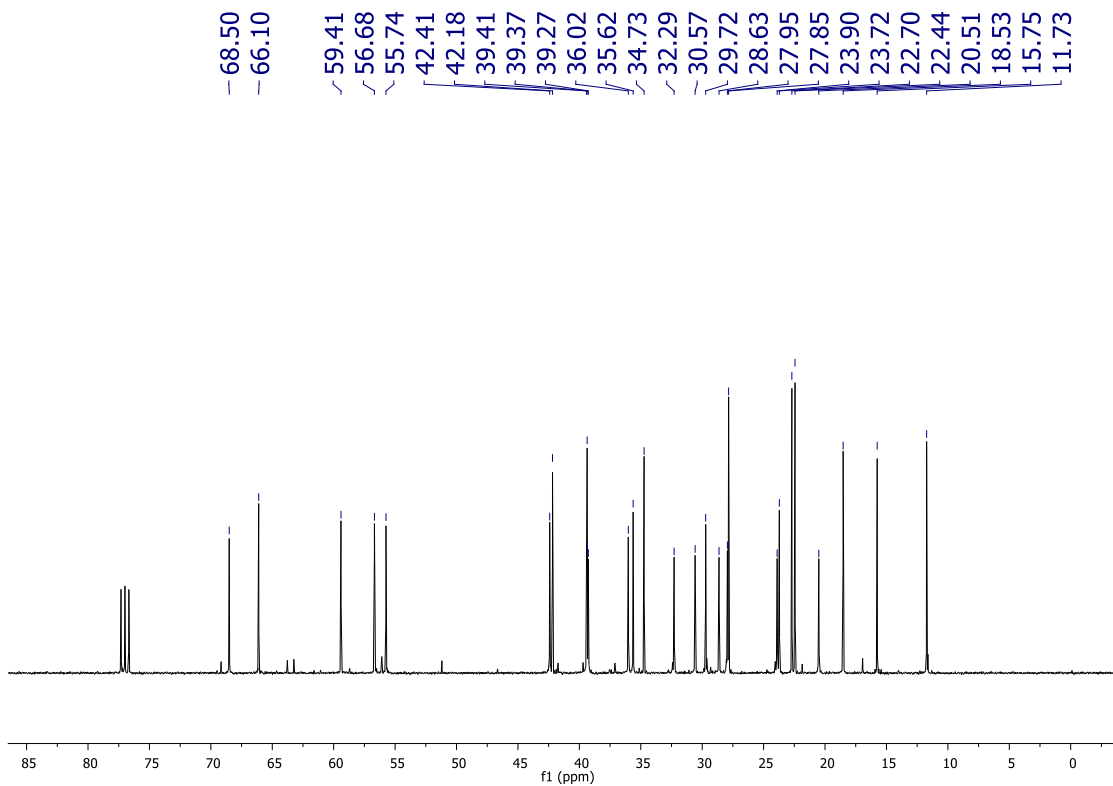


Figura A54. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 224a

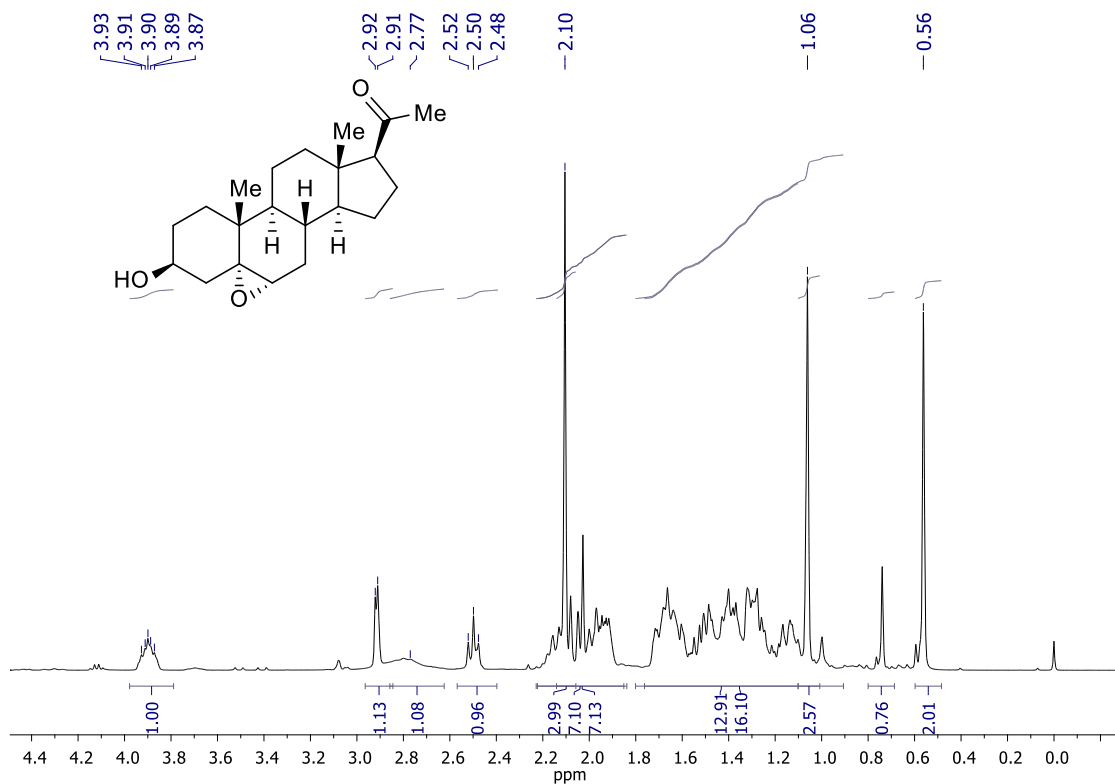


Figura A55. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 231

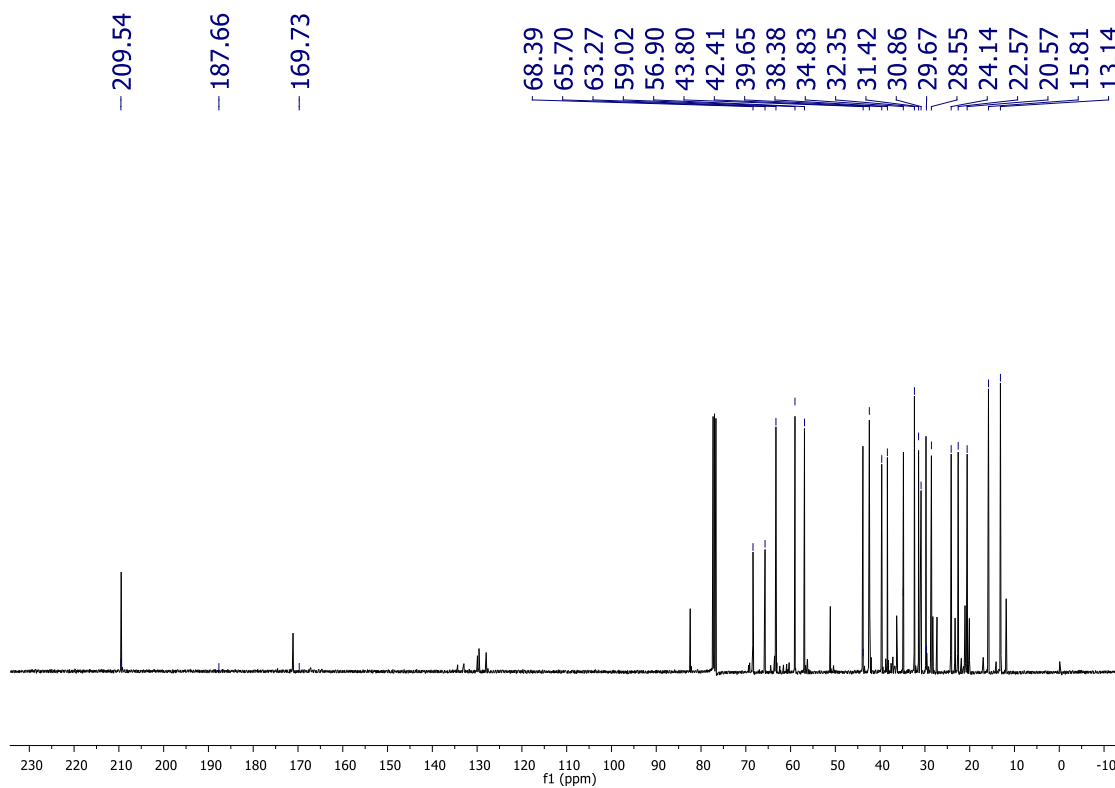


Figura A56. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 231

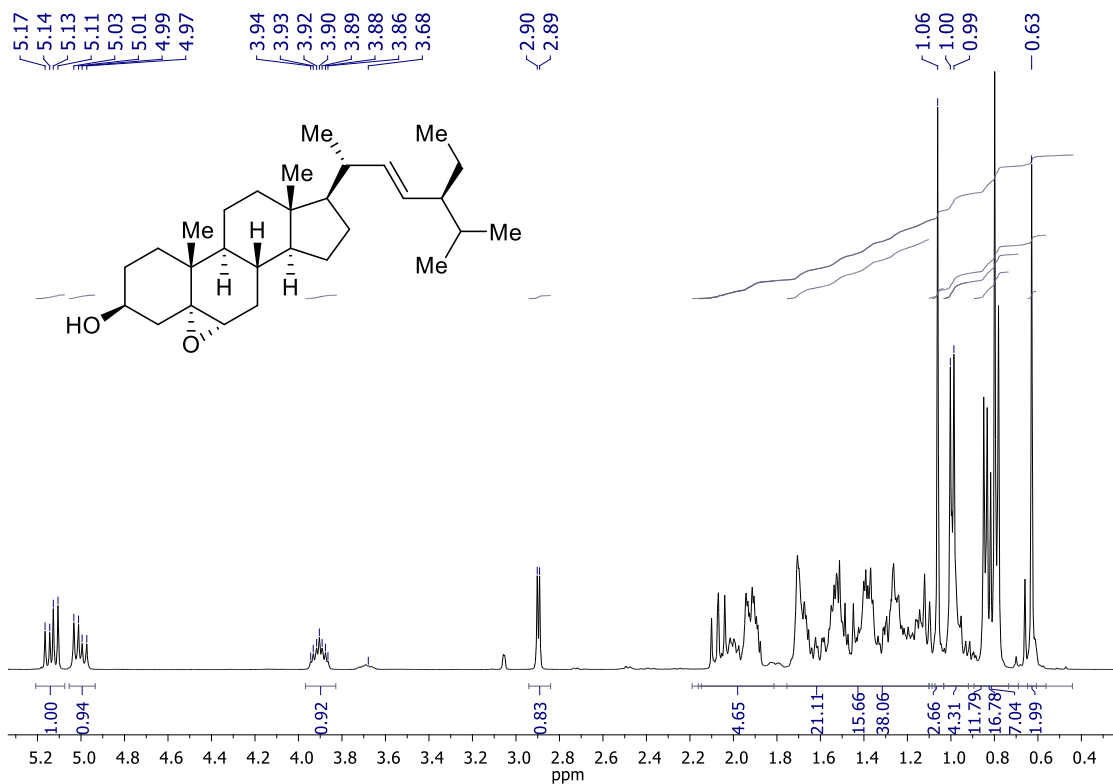


Figura A57. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 232

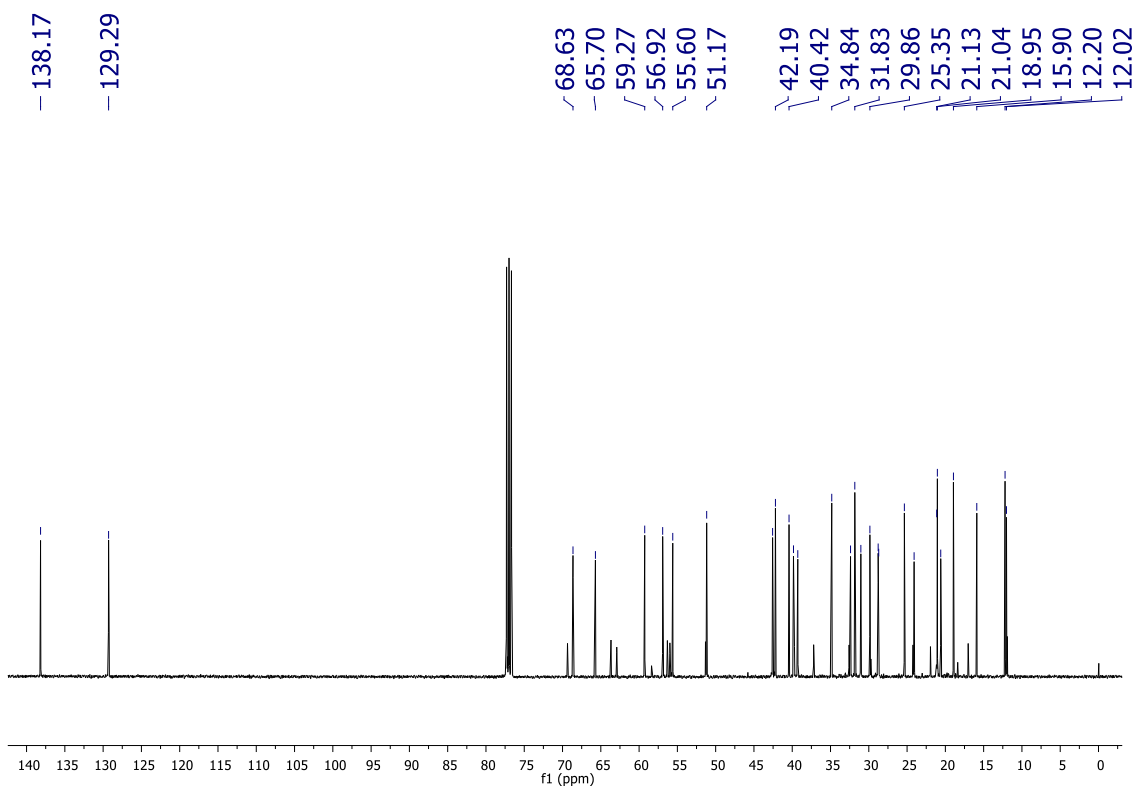


Figura A58. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 232

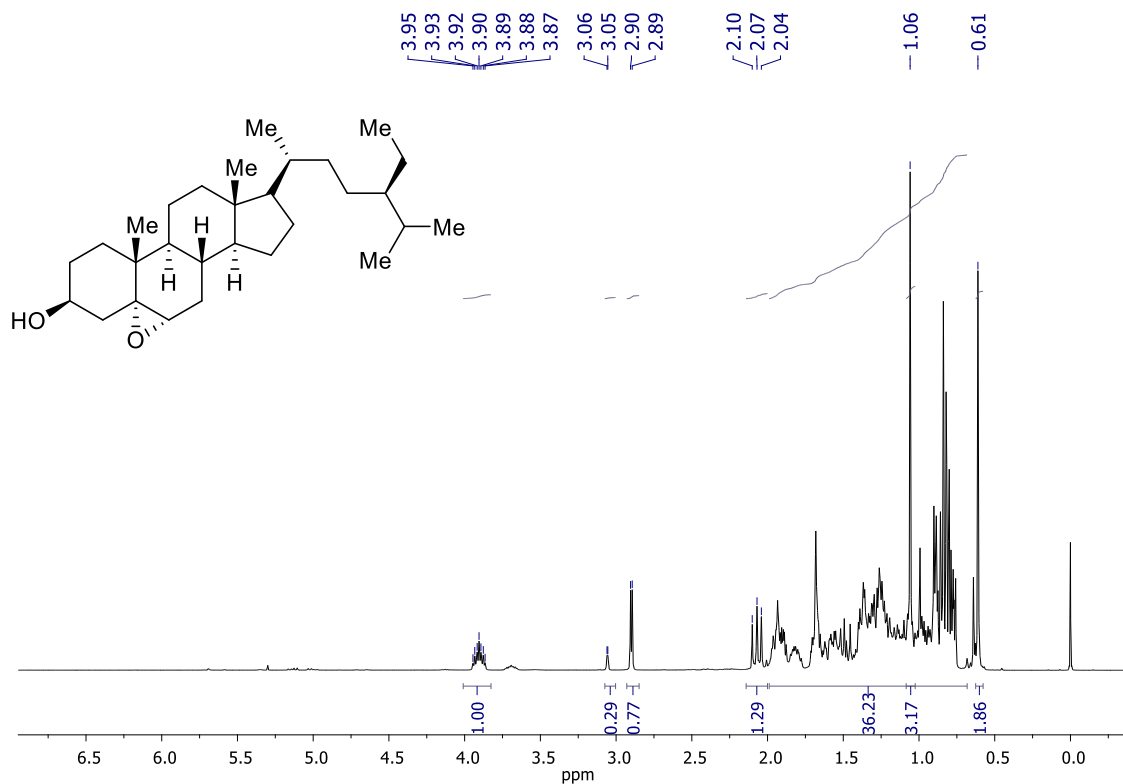


Figura A59. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 233

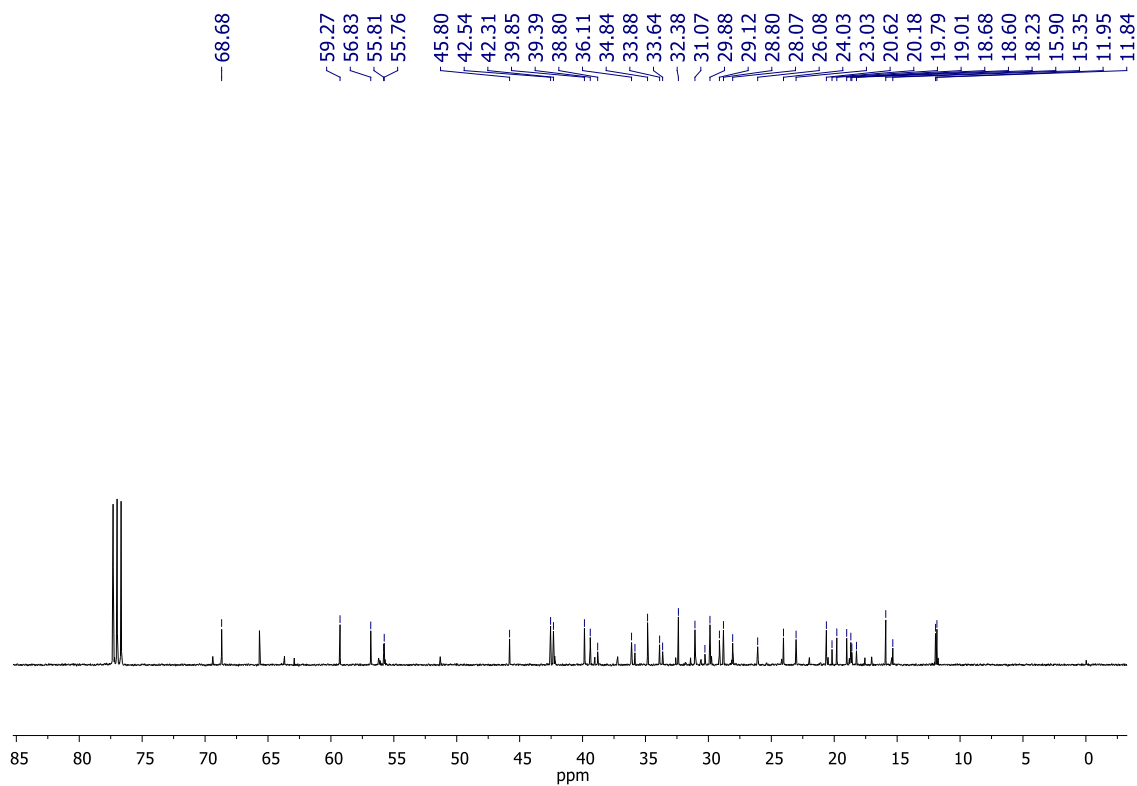


Figura A60. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 233

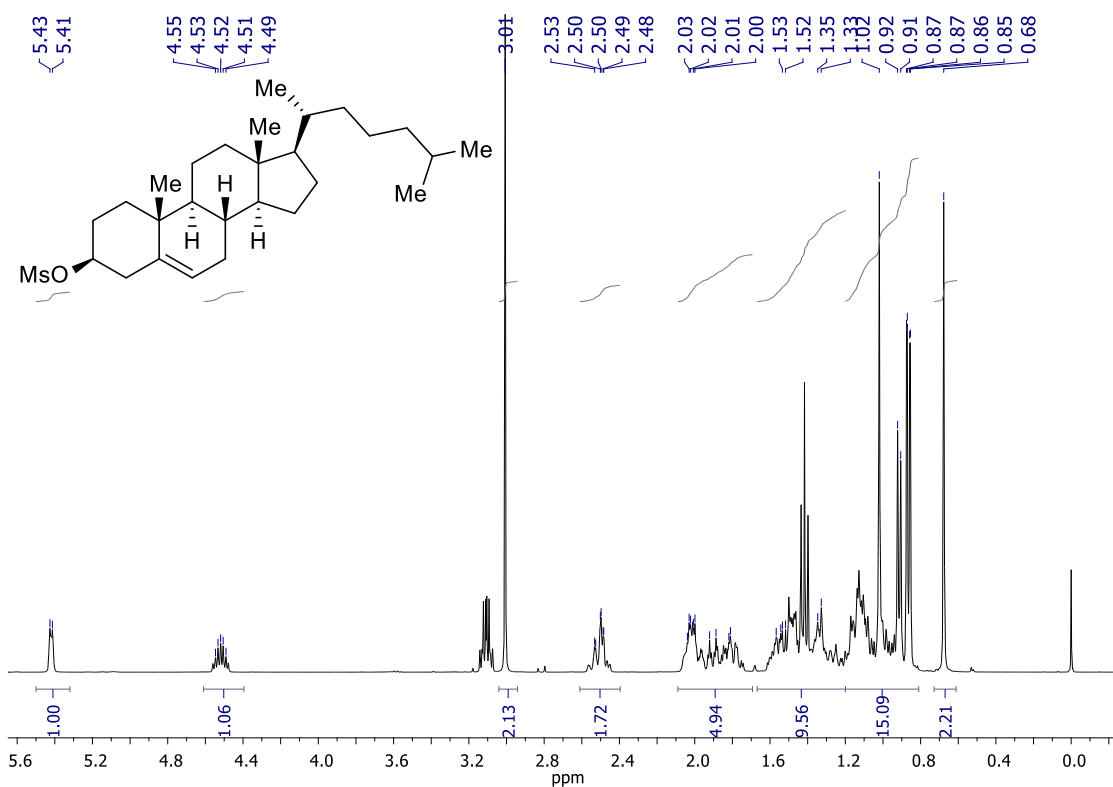


Figura A61. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 234

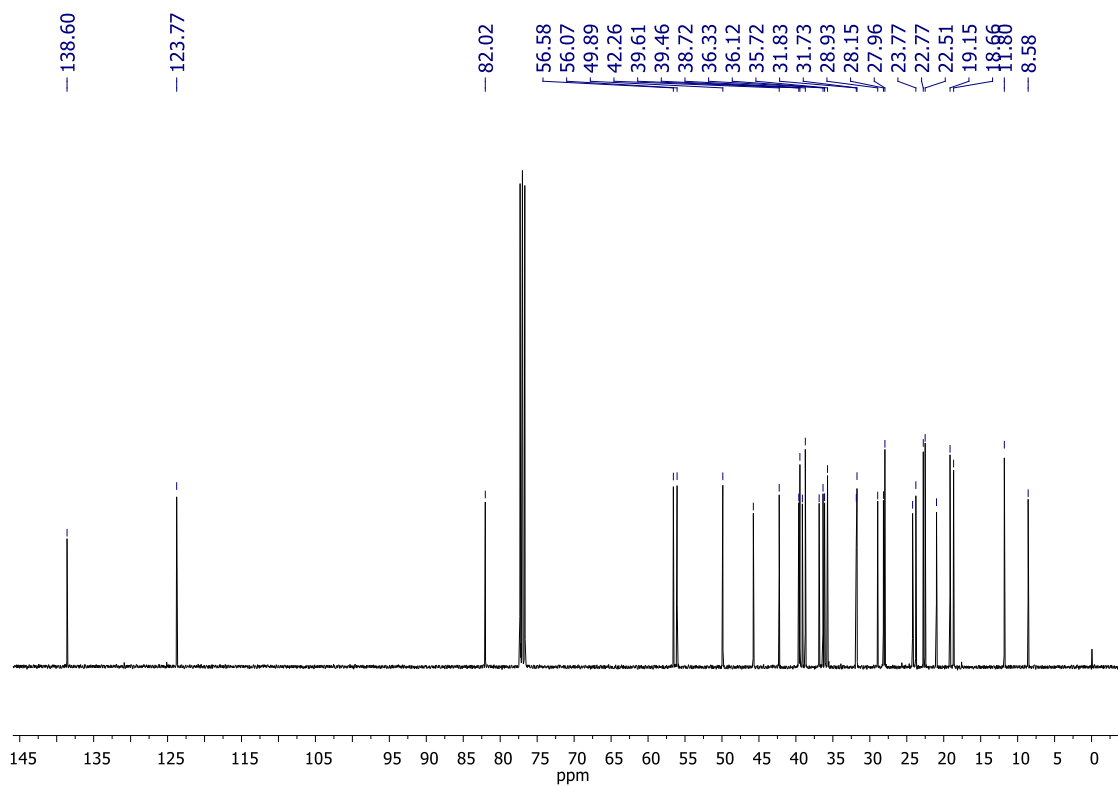


Figura A62. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 234

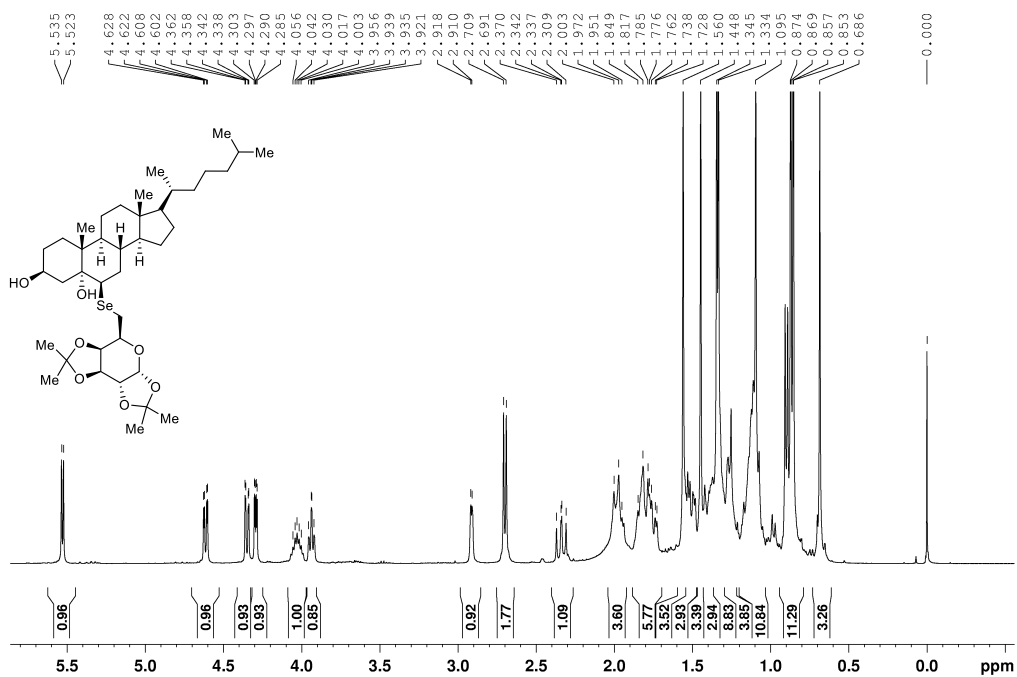


Figura A63. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 237a

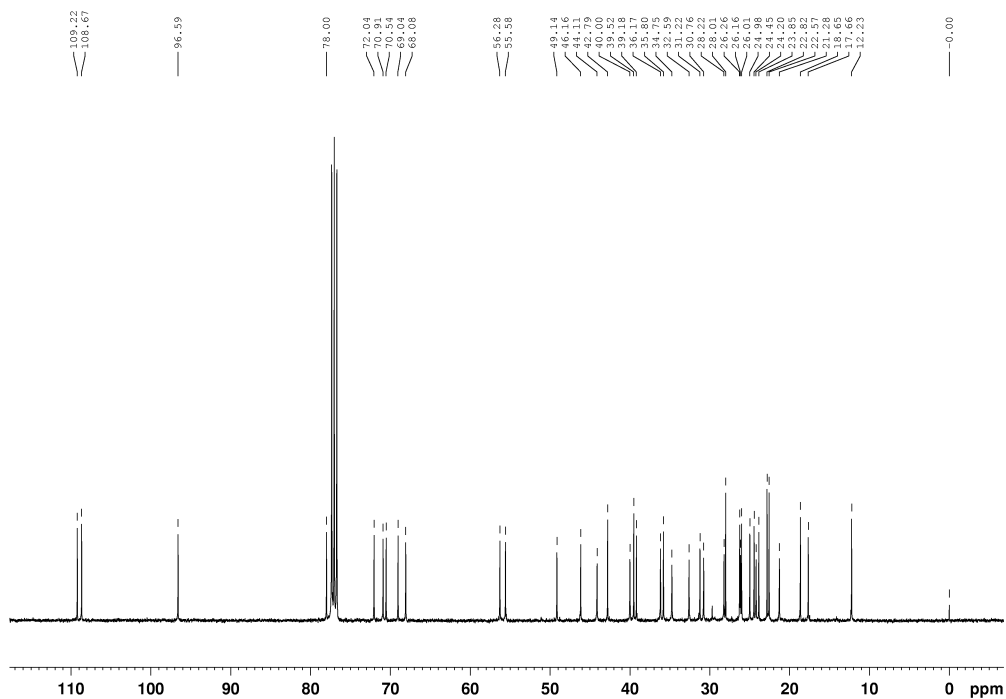
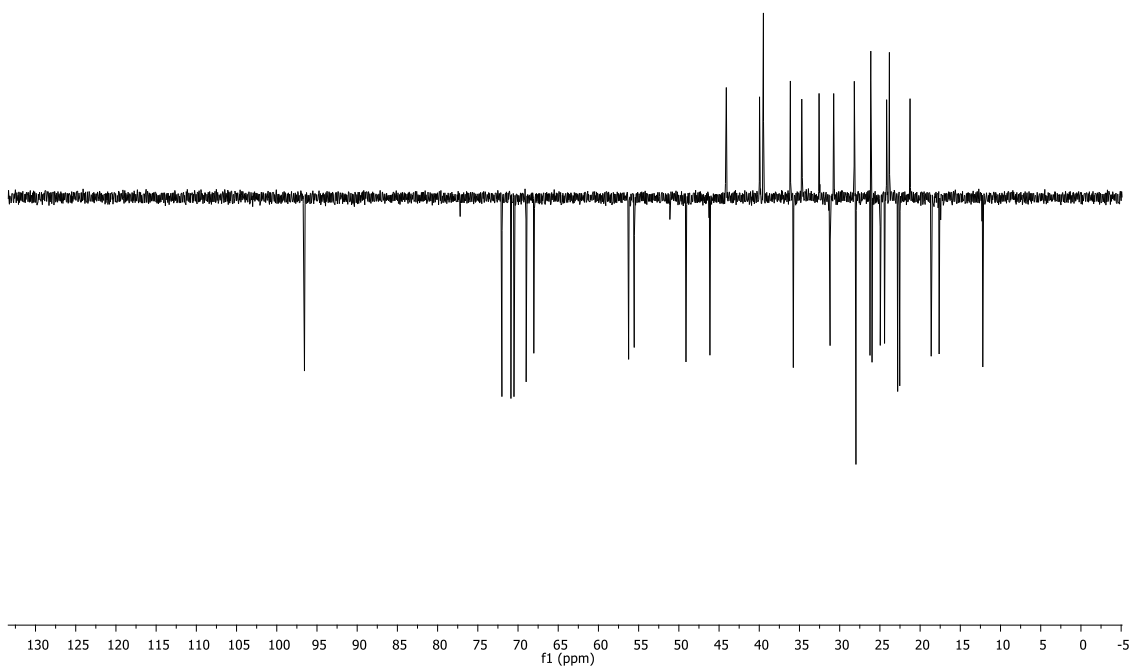
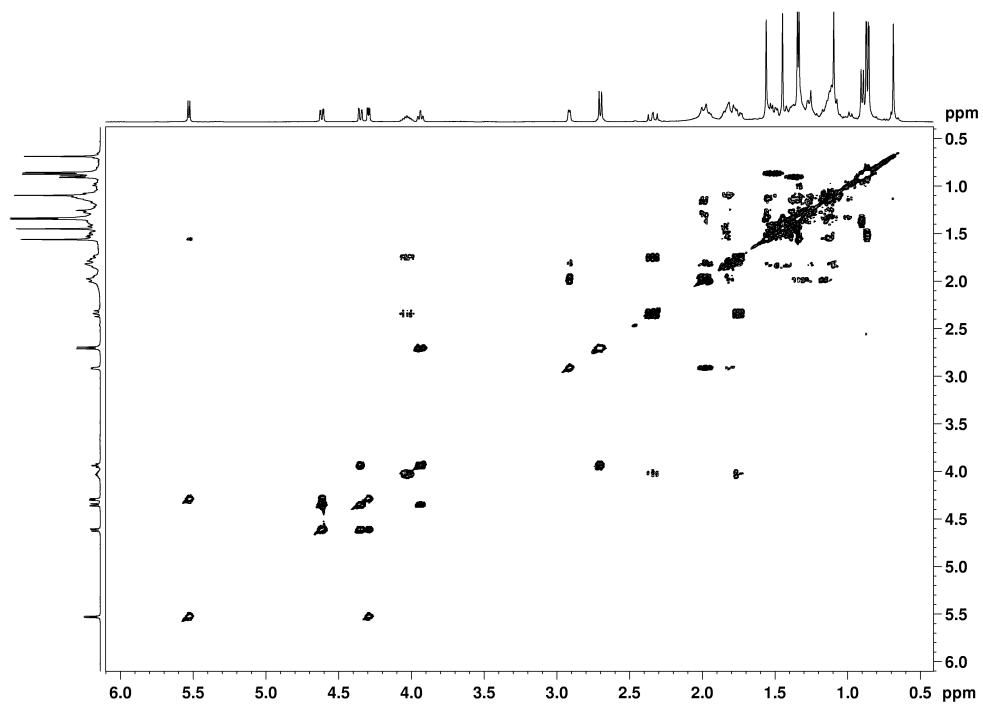


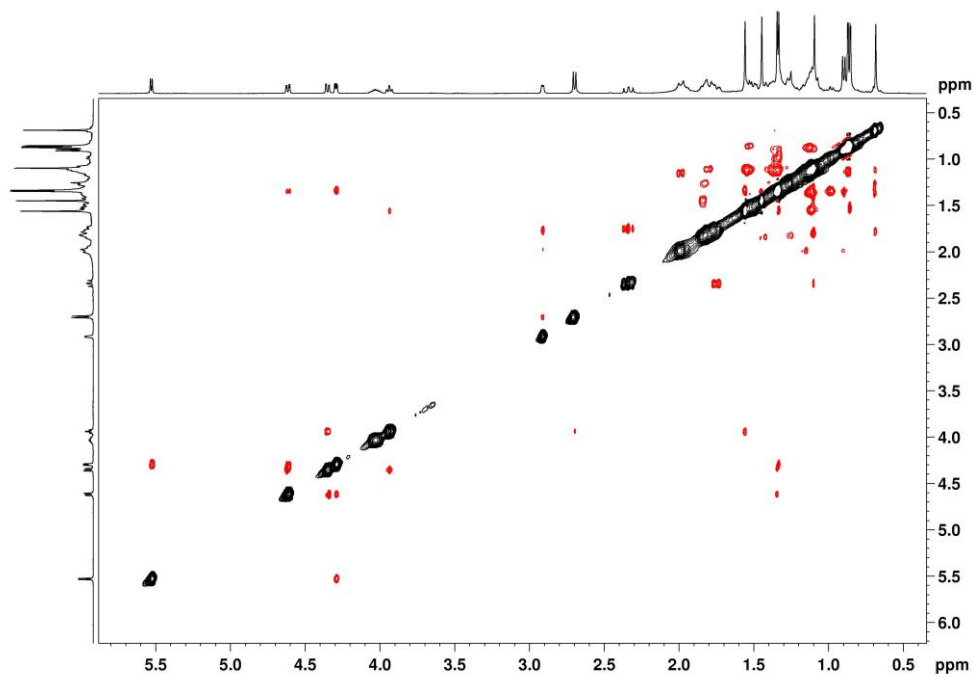
Figura A64. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 237a



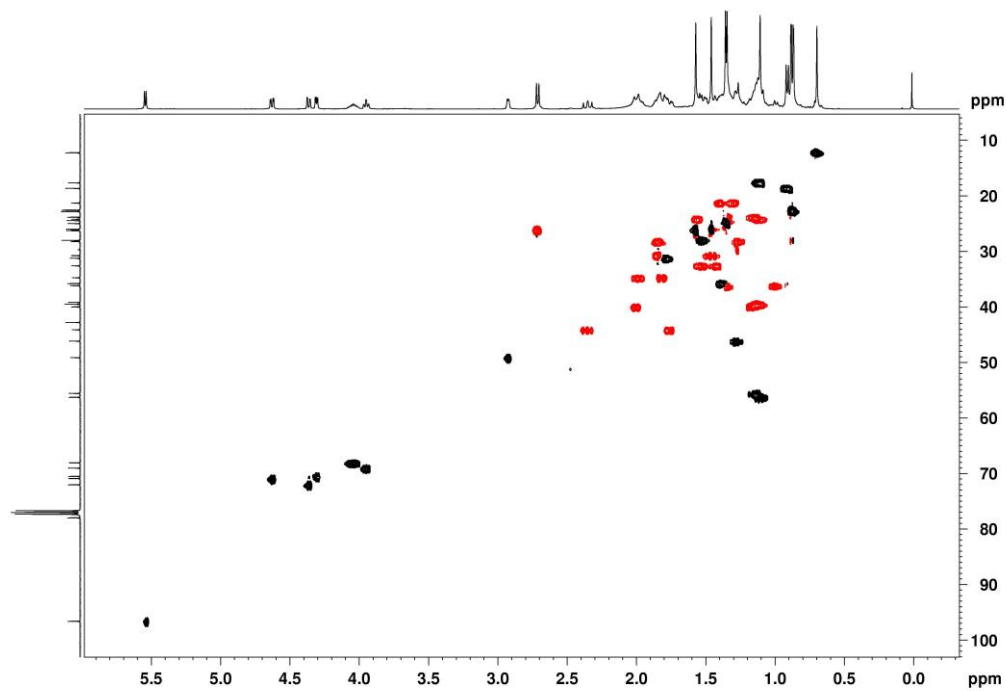
**Figura A65. Espectro de  $^{13}\text{C}$  DEPT-135 RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 237a**



**Figura A66. Mapa de contorno do espectro de RMN  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY do composto 237a**



**Figura A67. Mapa de contorno do espectro de RMN  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY do composto 237a**



**Figura A68. Mapa de contorno do espectro de RMN  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC do composto 237a**



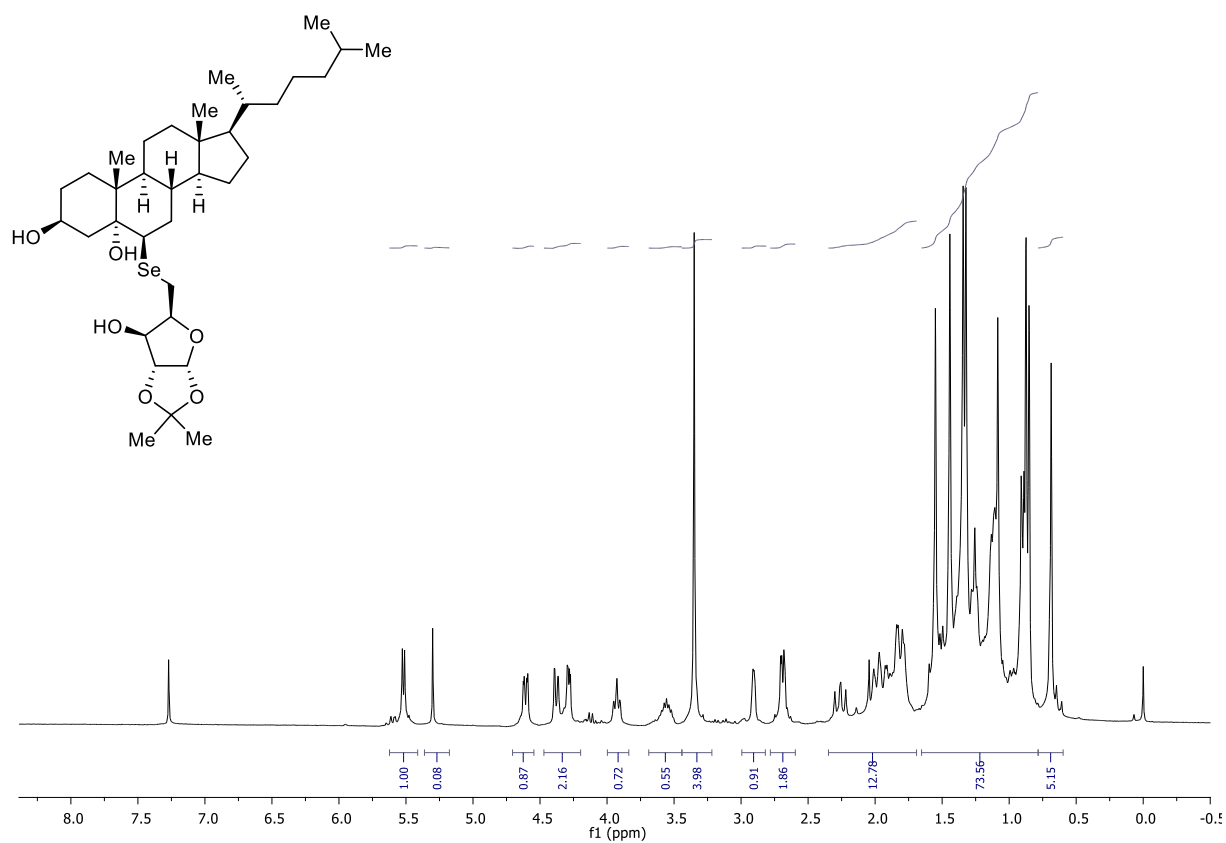


Figura A69. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 238a

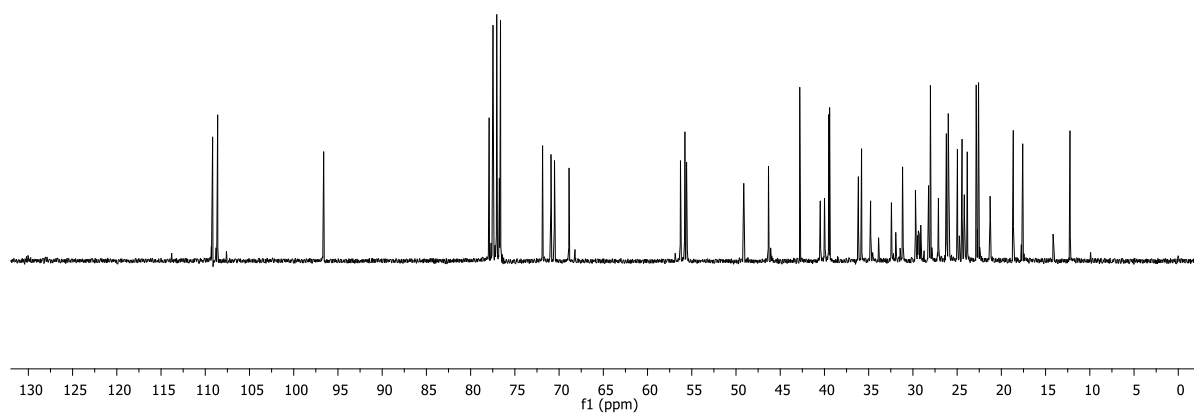


Figura A70. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 238a

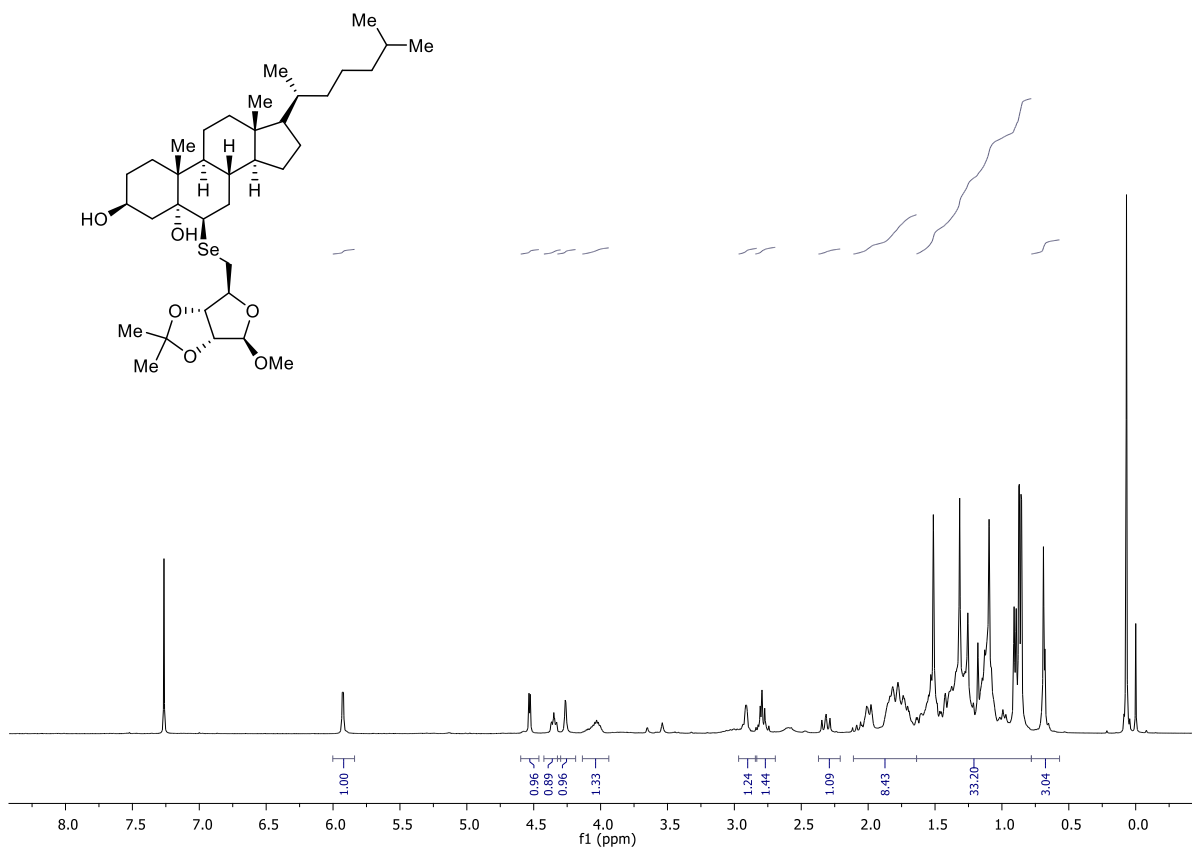


Figura A71. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 239a

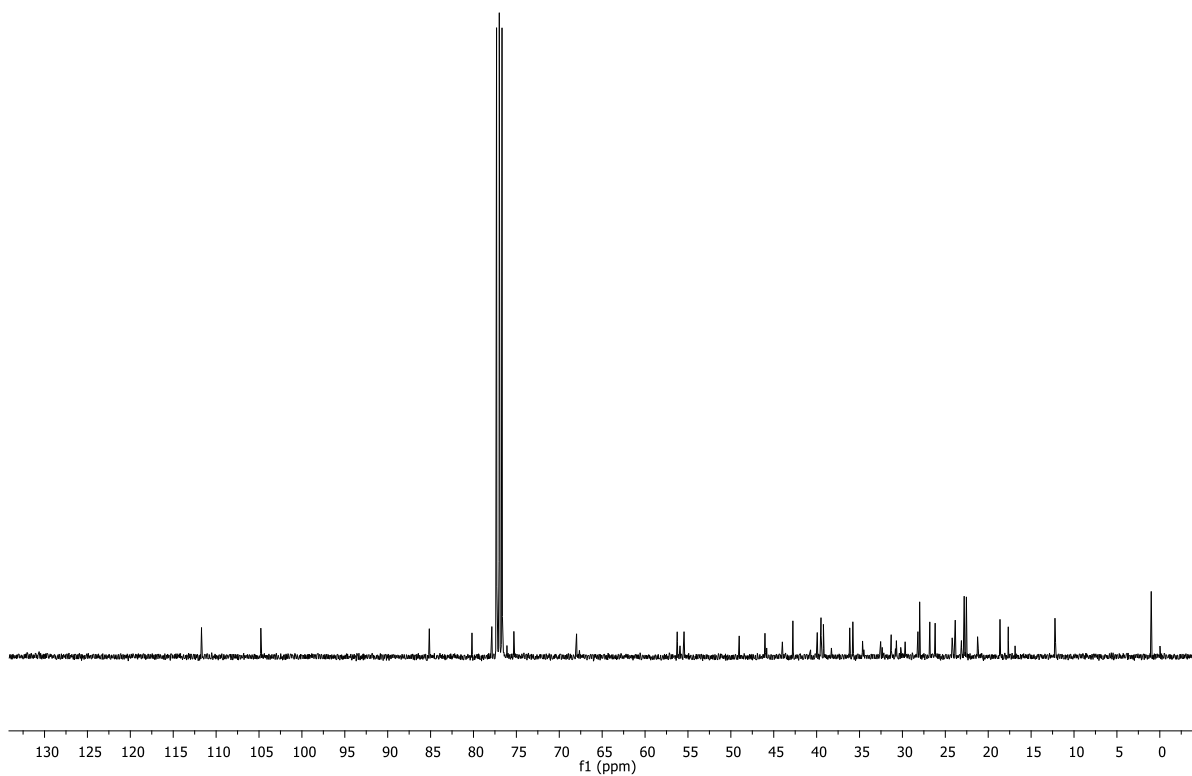
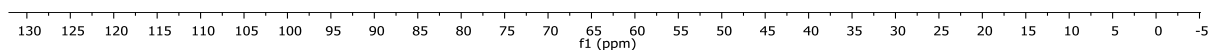
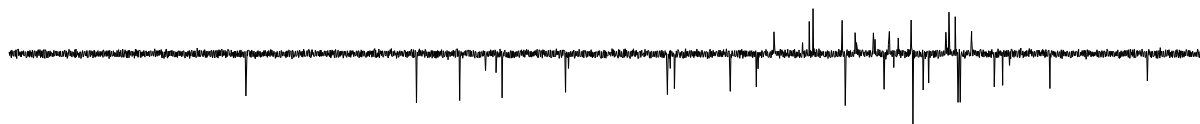
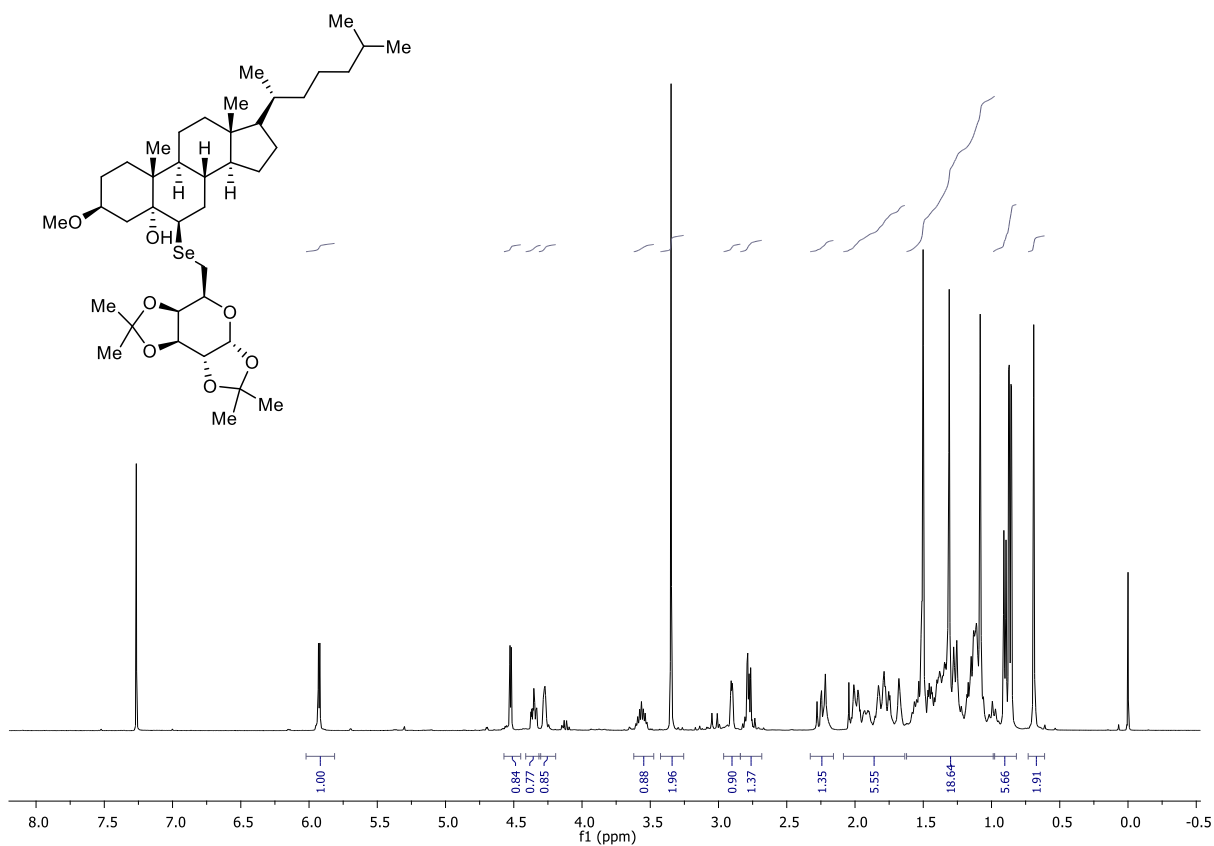


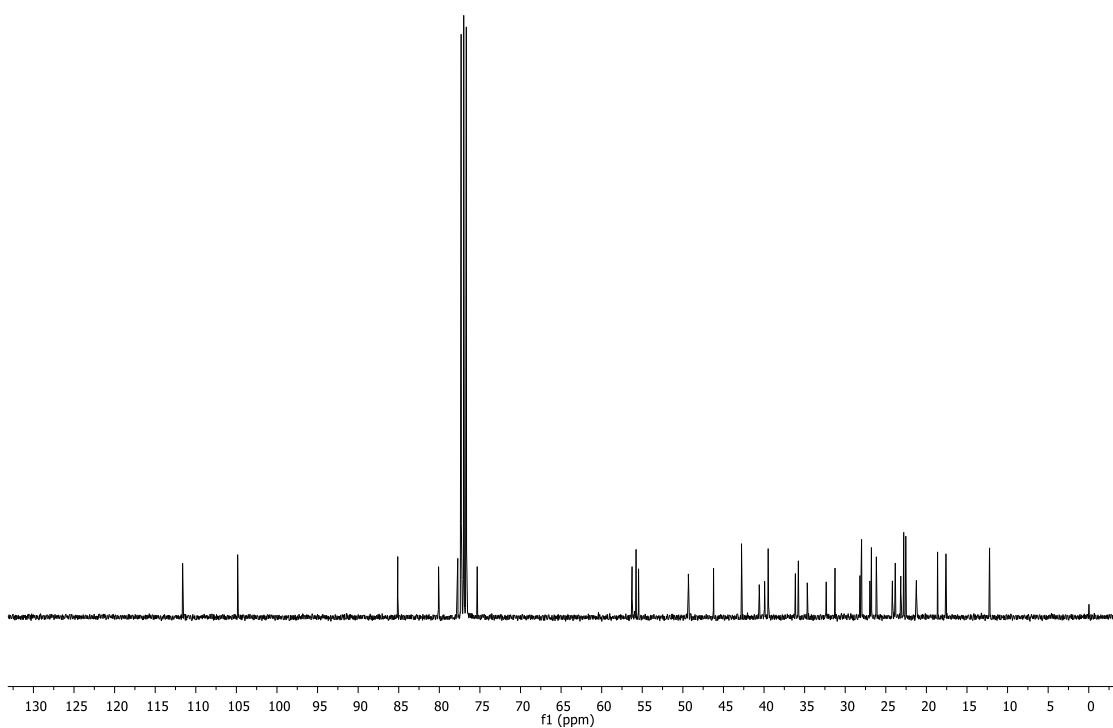
Figura A72. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 239a



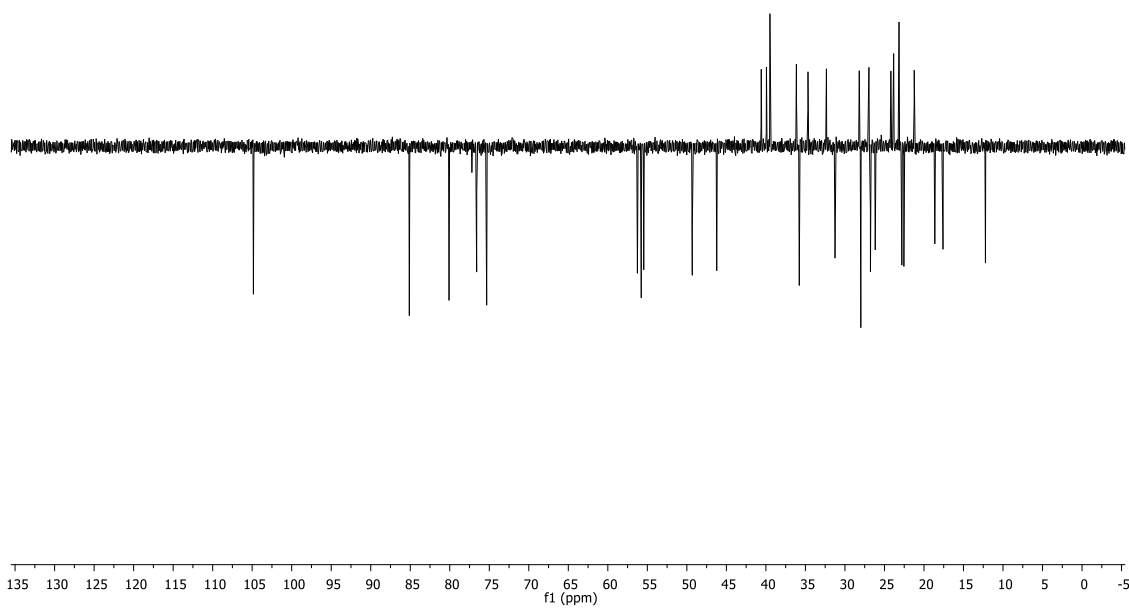
**Figura A73. Espectro de  $^{13}\text{C}$  DEPT-135 RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 239a**



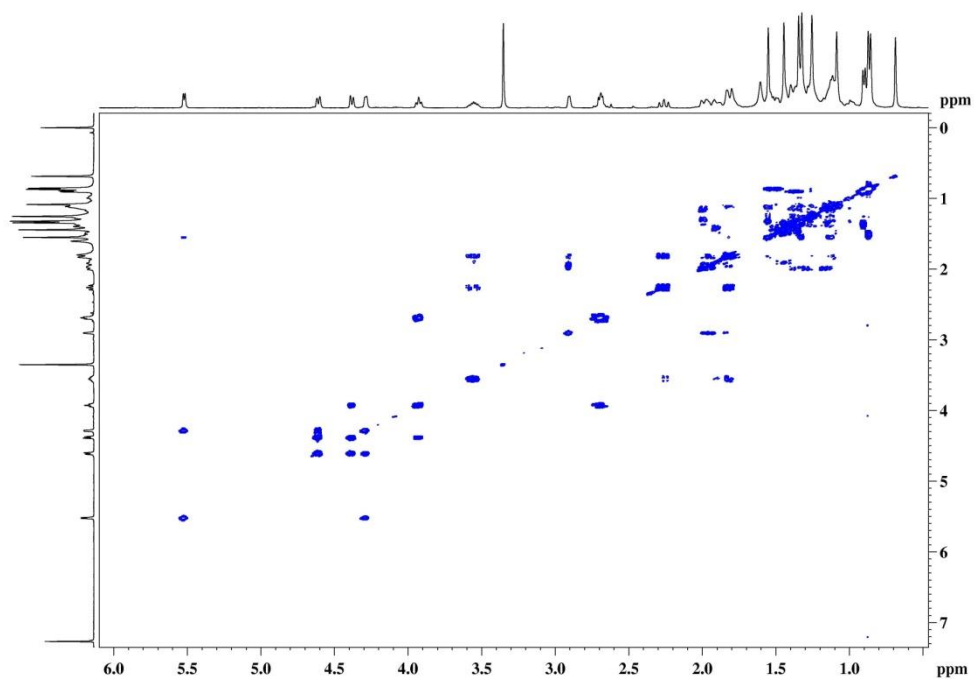
**Figura A74. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 237b**



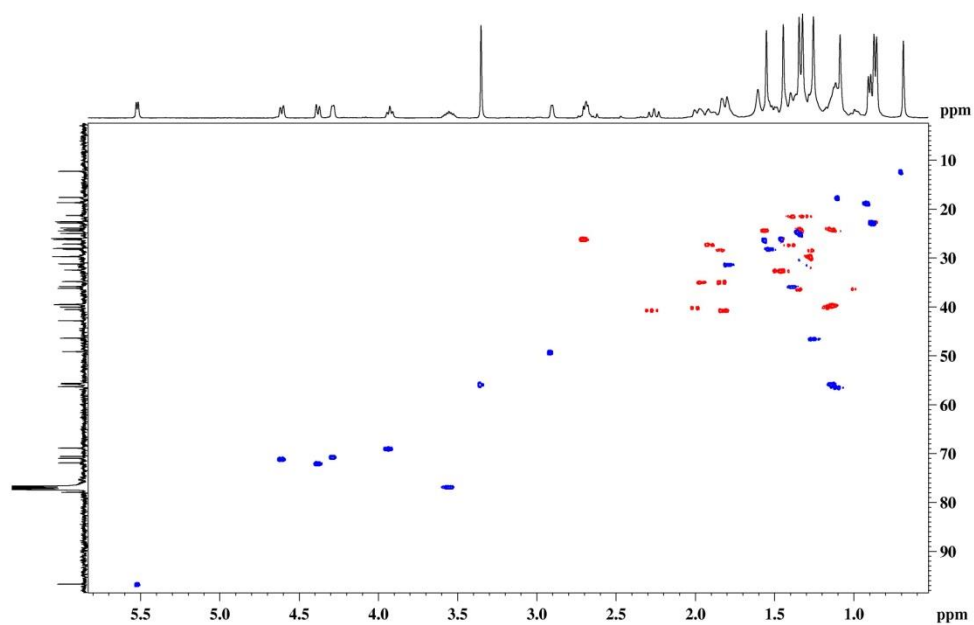
**Figura A75. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 237b**



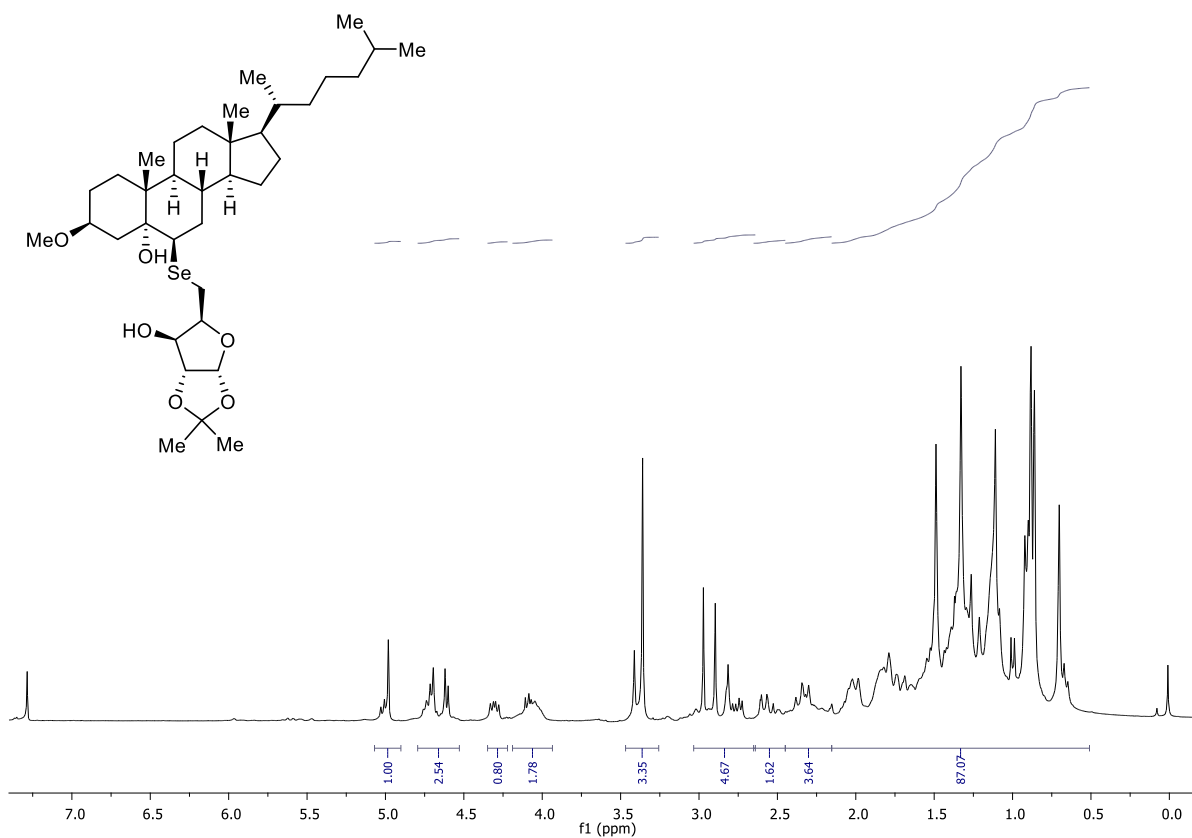
**Figura A76. Espectro de <sup>13</sup>C APT RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 237b**



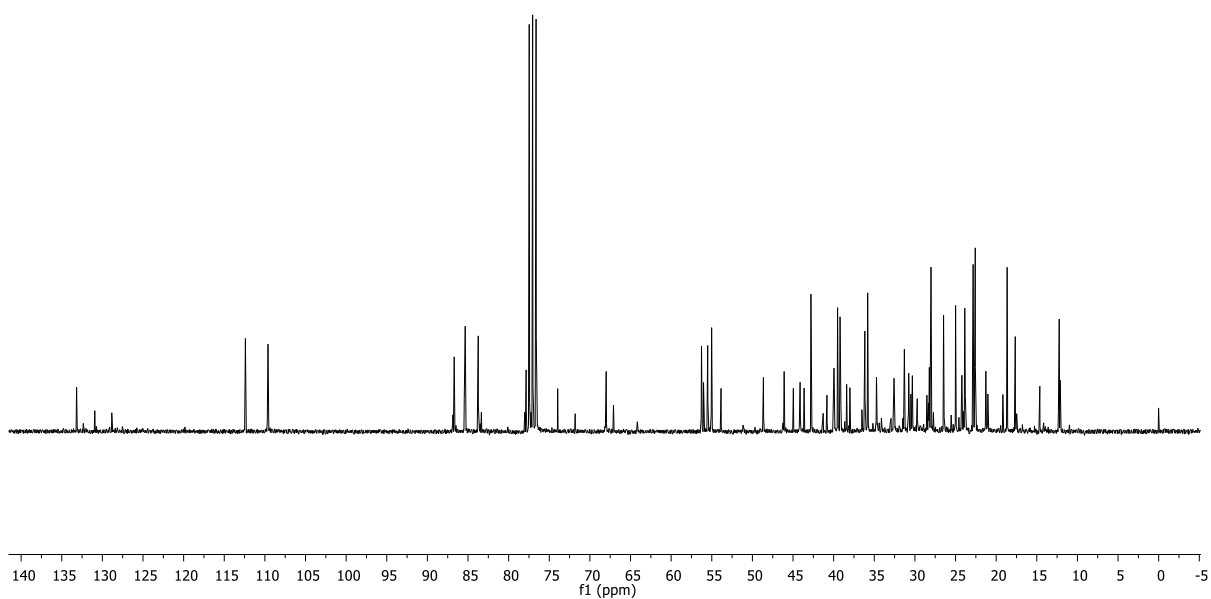
**Figura A77. Mapa de contorno do espectro de RMN  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY do composto 237b**



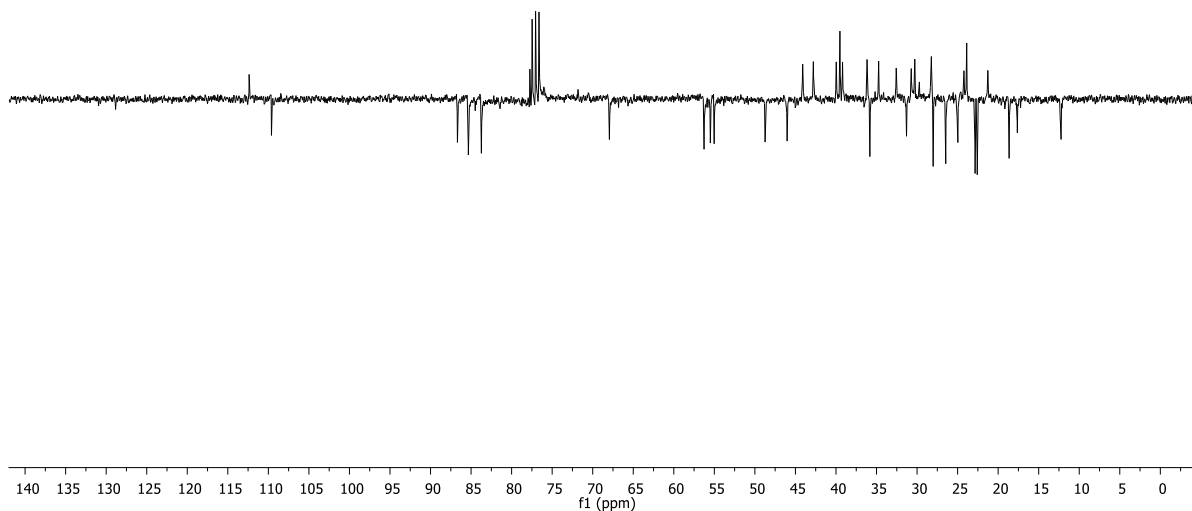
**Figura A78. Mapa de contorno do espectro de RMN  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC do composto 237b**



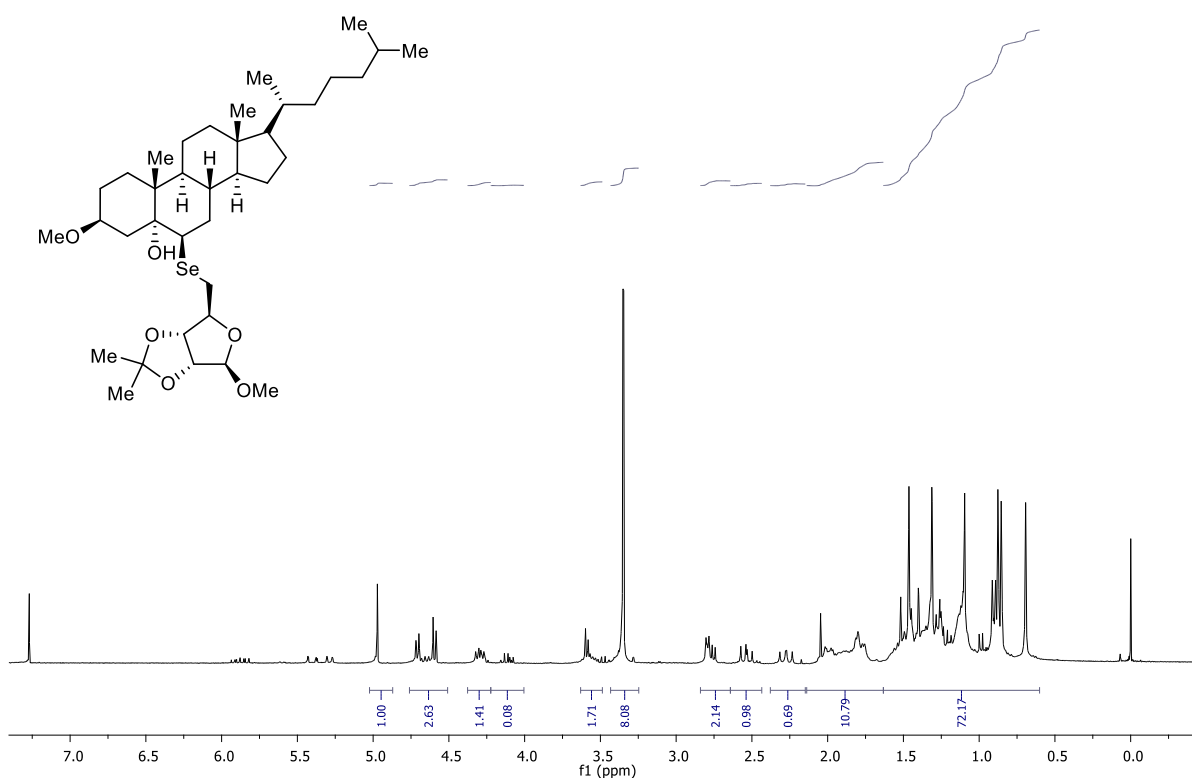
**Figura A79. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 238b**



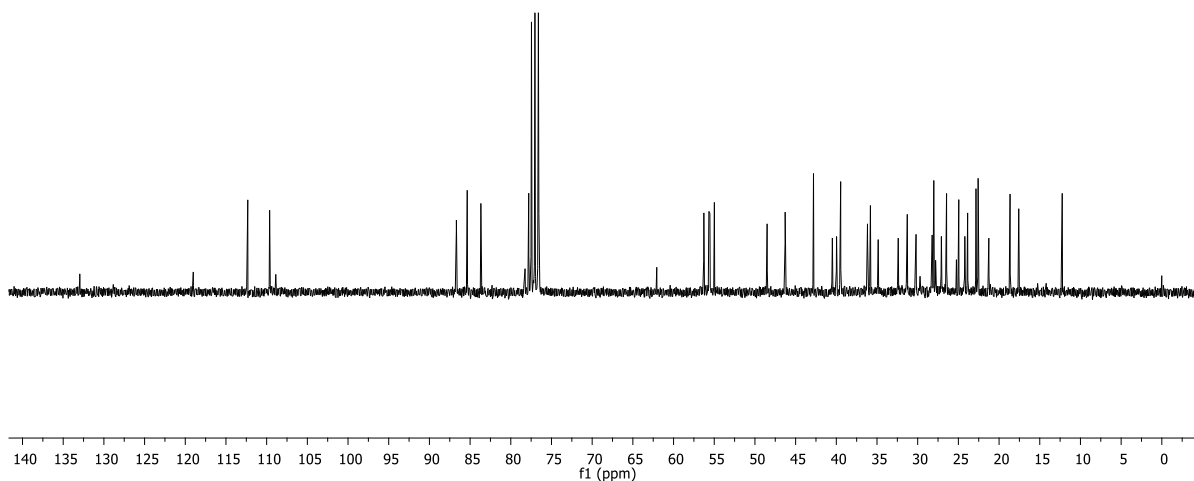
**Figura A80. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 238b**



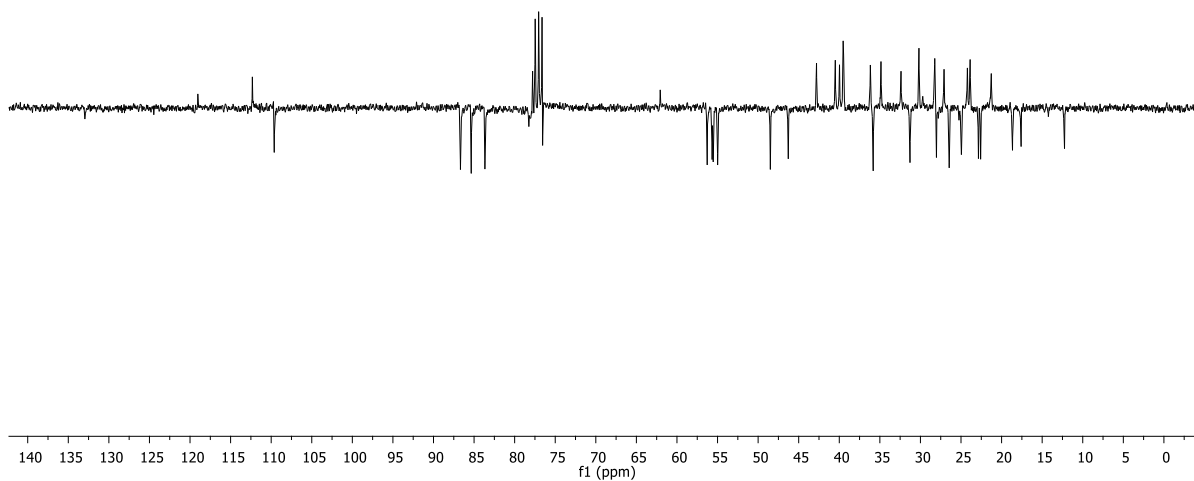
**Figura A81. Espectro de  $^{13}\text{C}$  APT RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 238b**



**Figura A82. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 239b**



**Figura A83. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 239b**



**Figura A84. Espectro de <sup>13</sup>C APT RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 239b**



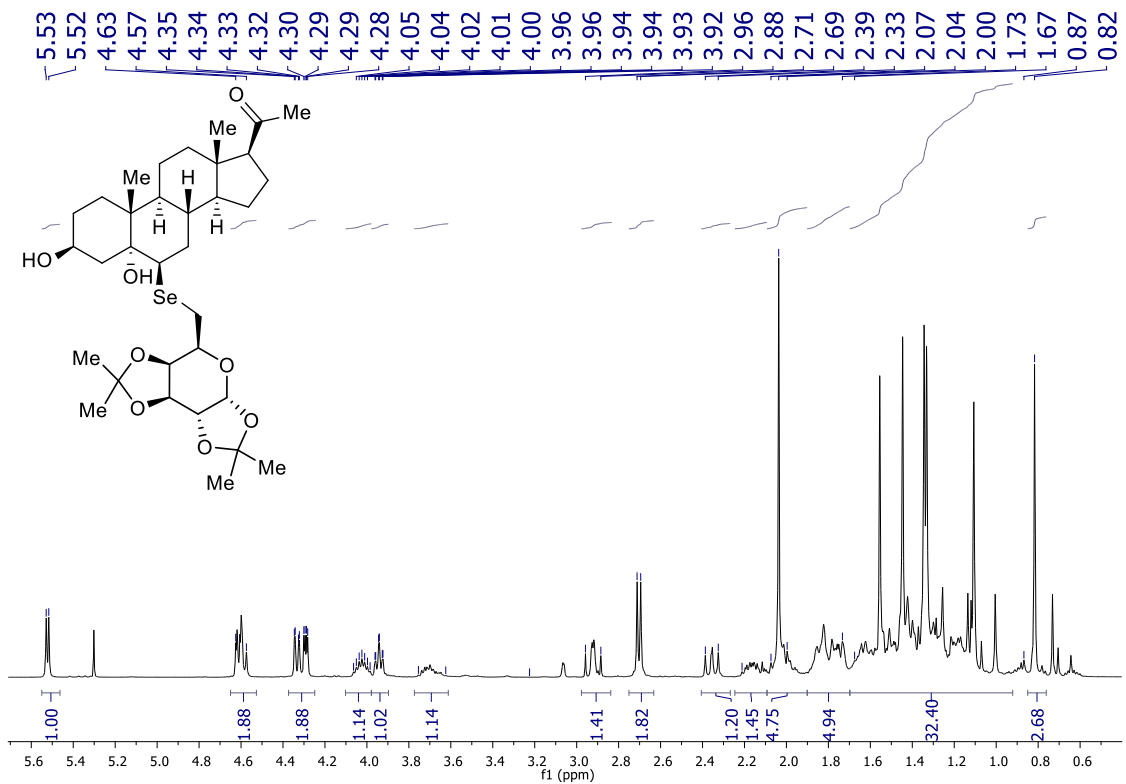


Figura A85. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 244a

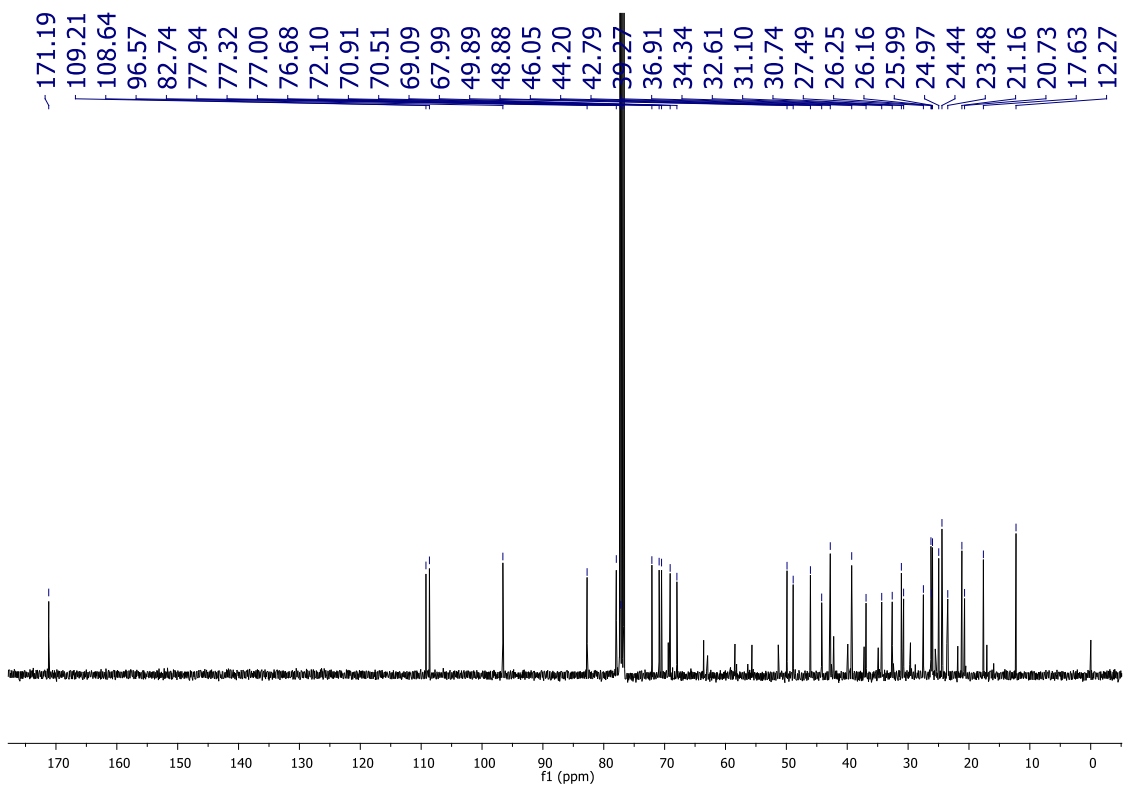


Figura A86. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 244a

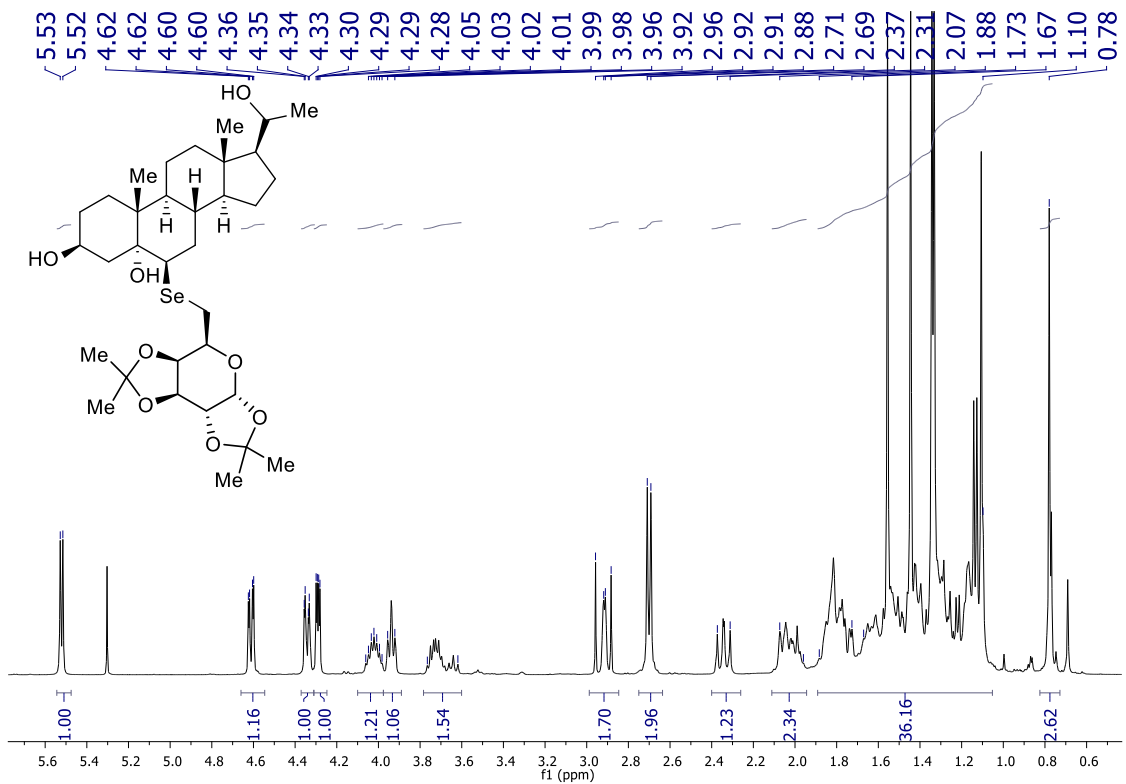


Figura A87. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 244b

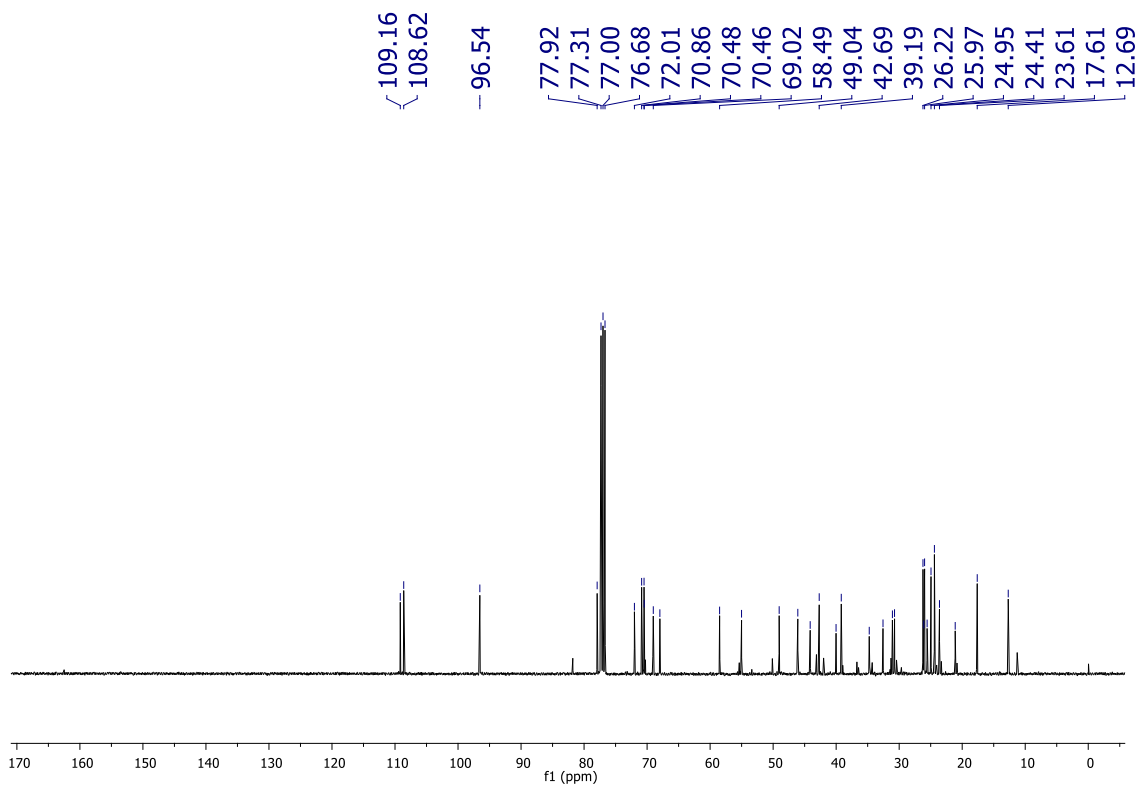


Figura A88. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 244b

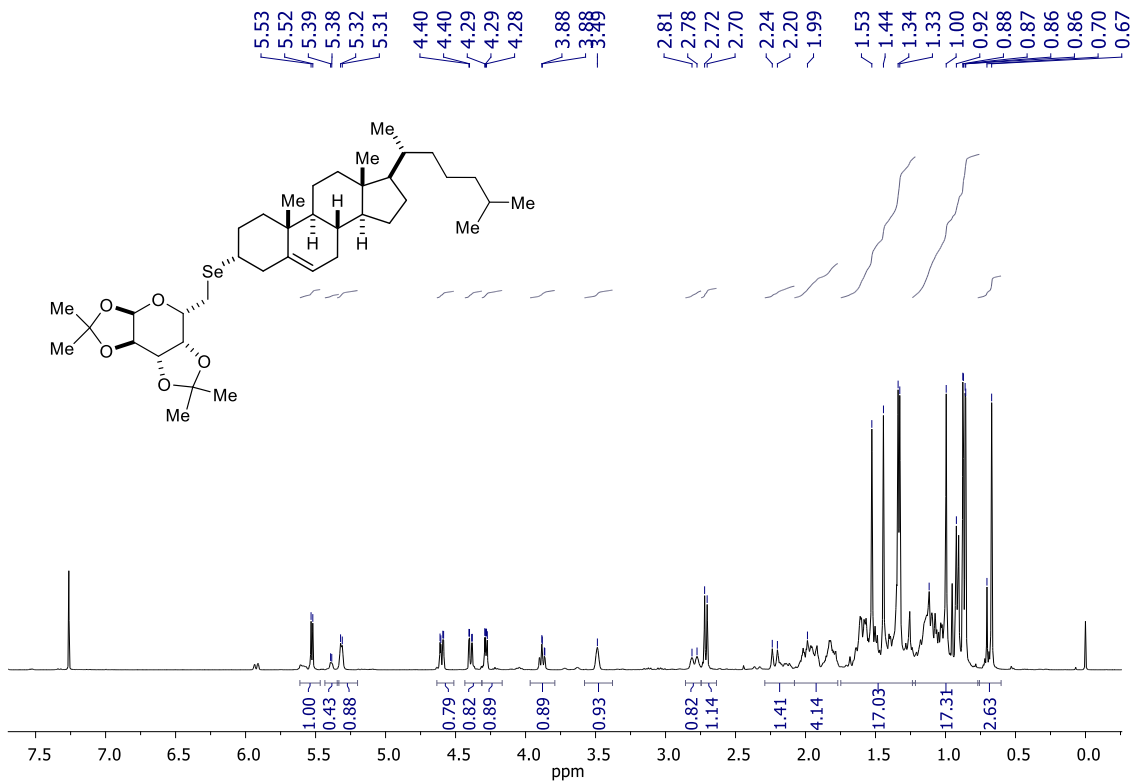


Figura 89. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 249a

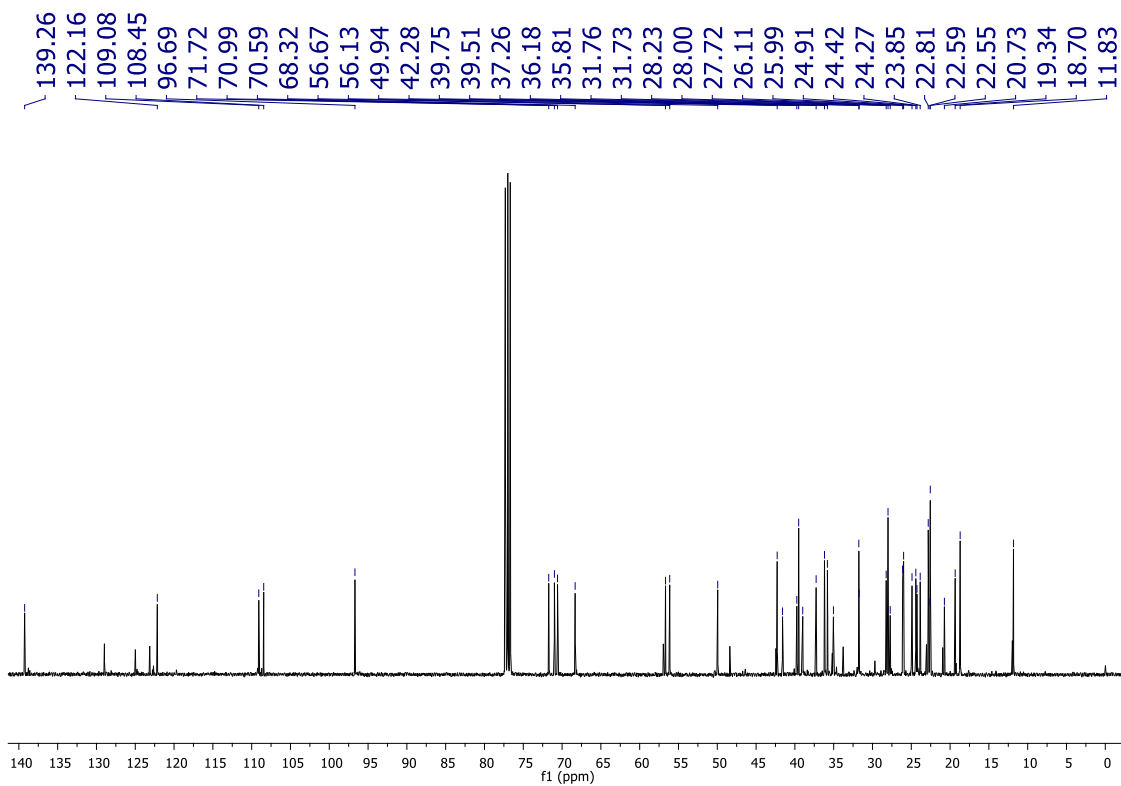


Figura A90. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 249a

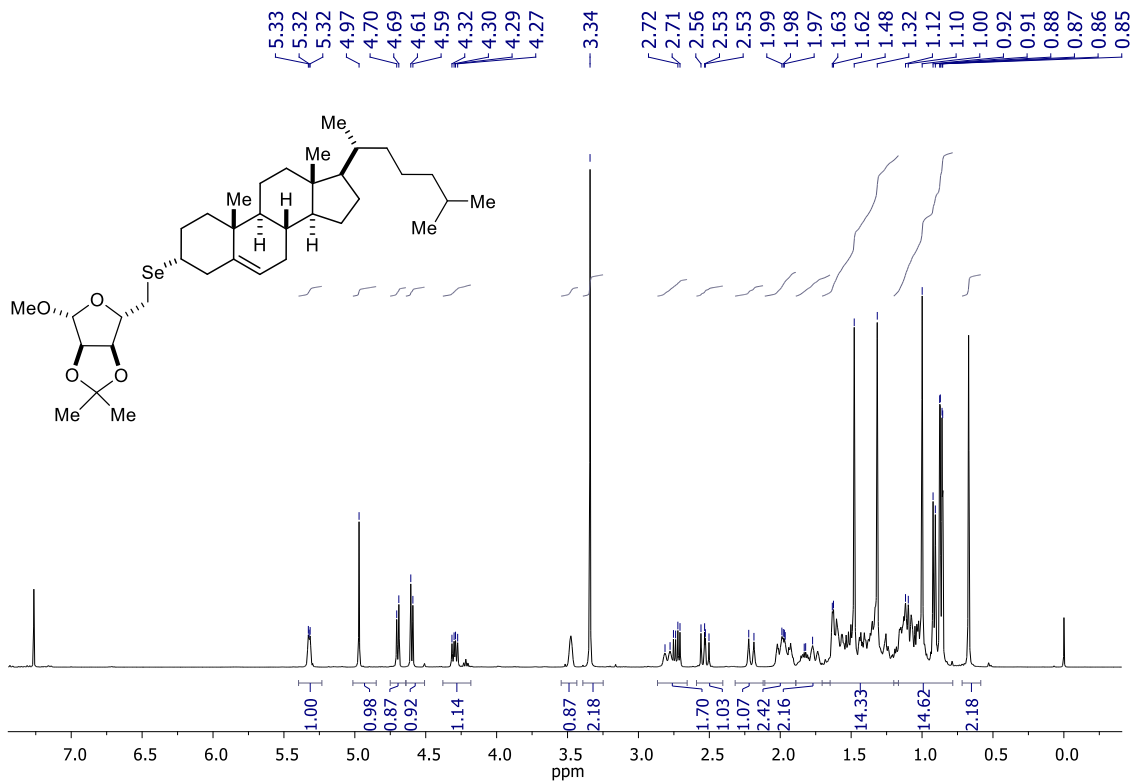


Figura A91. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 249b

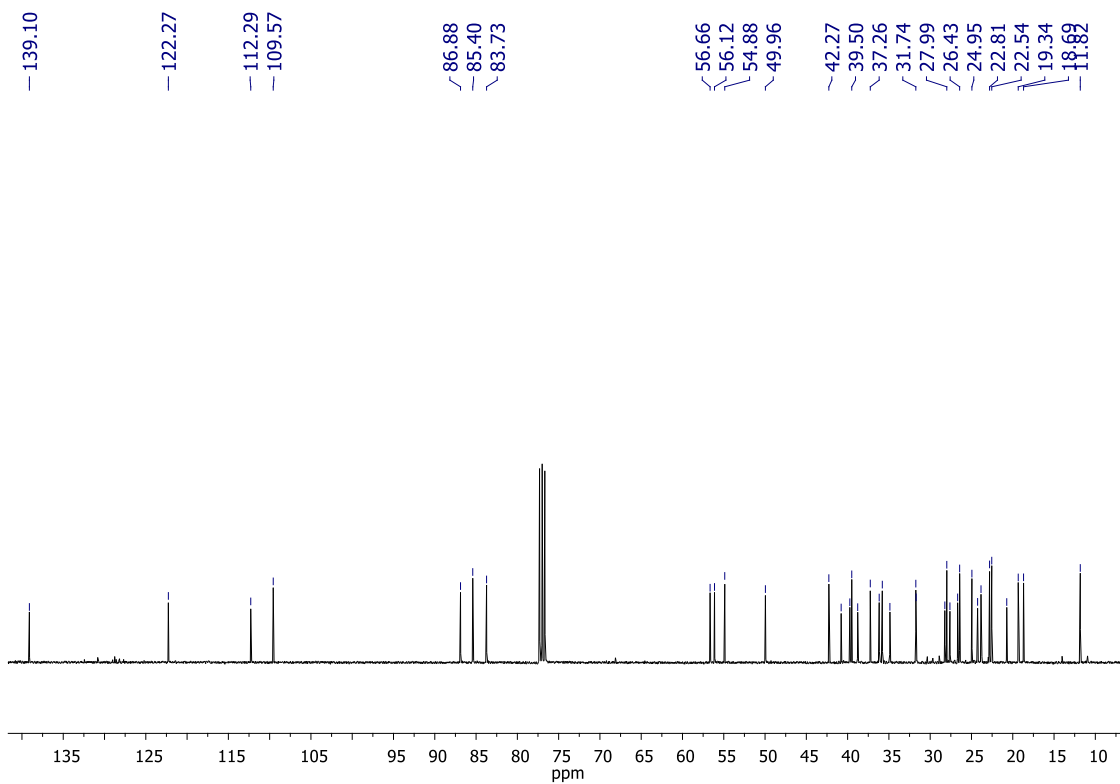


Figura A92. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 249b

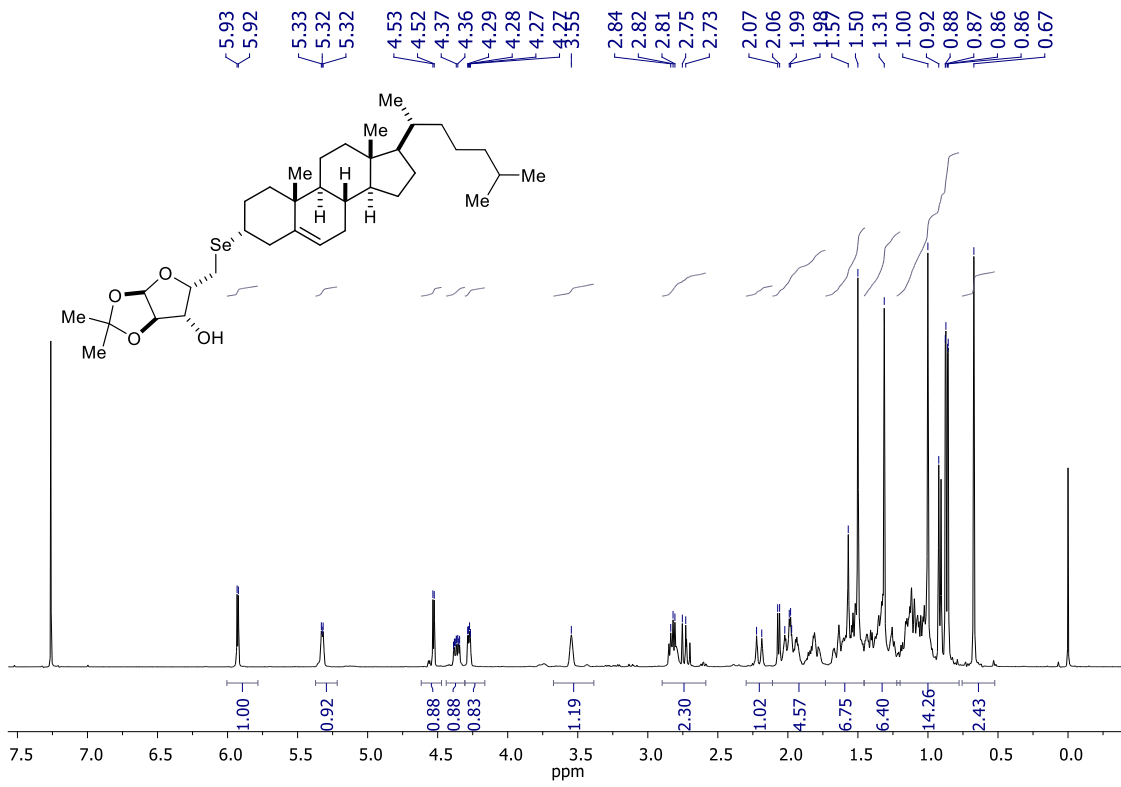


Figura A93. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 249c

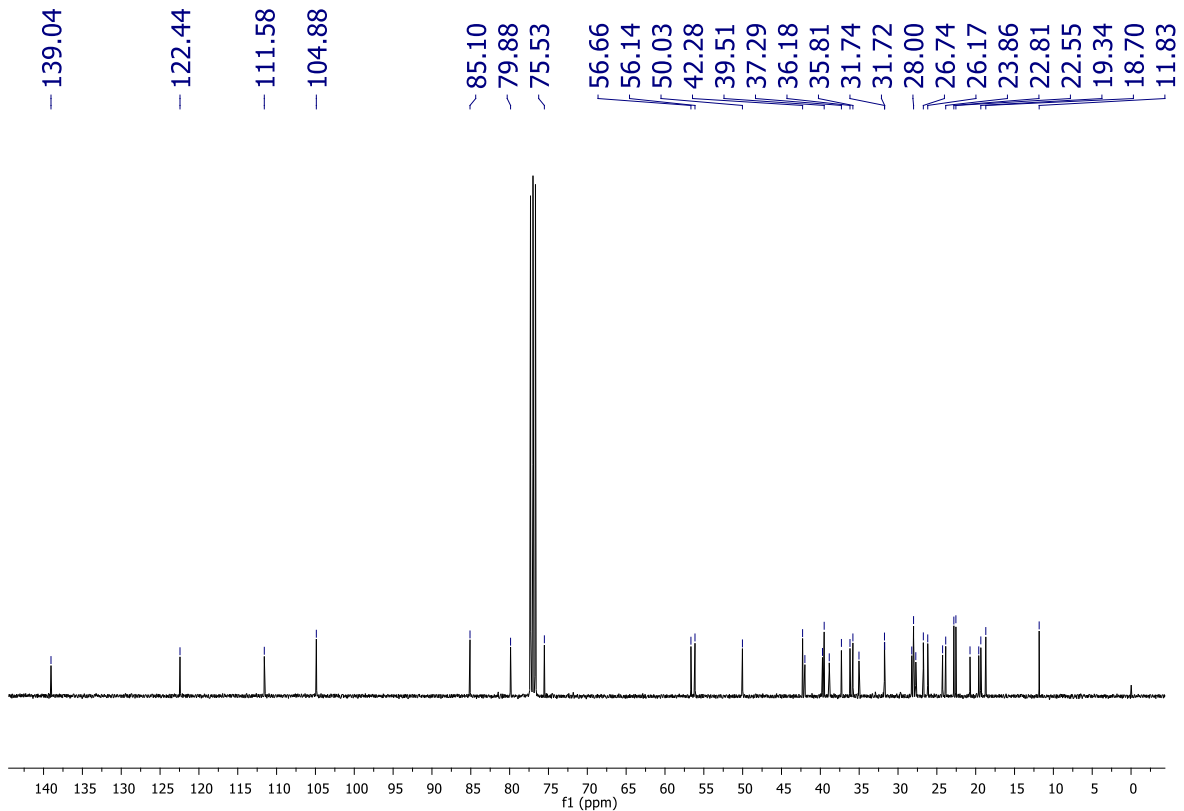


Figura A94. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 249c

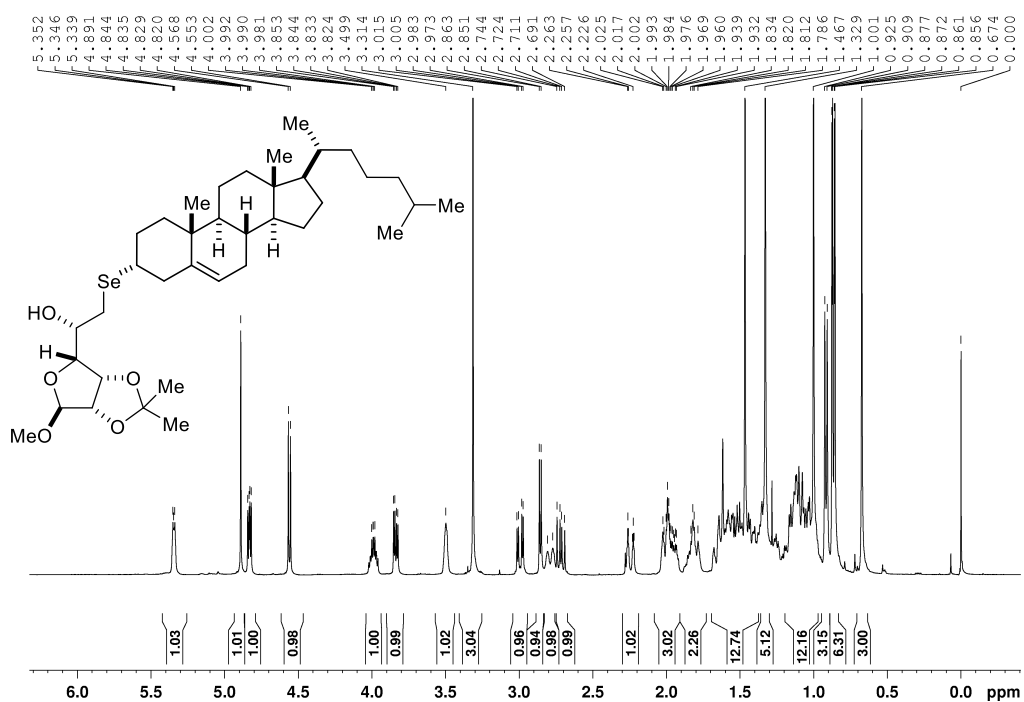


Figura A95. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 249d

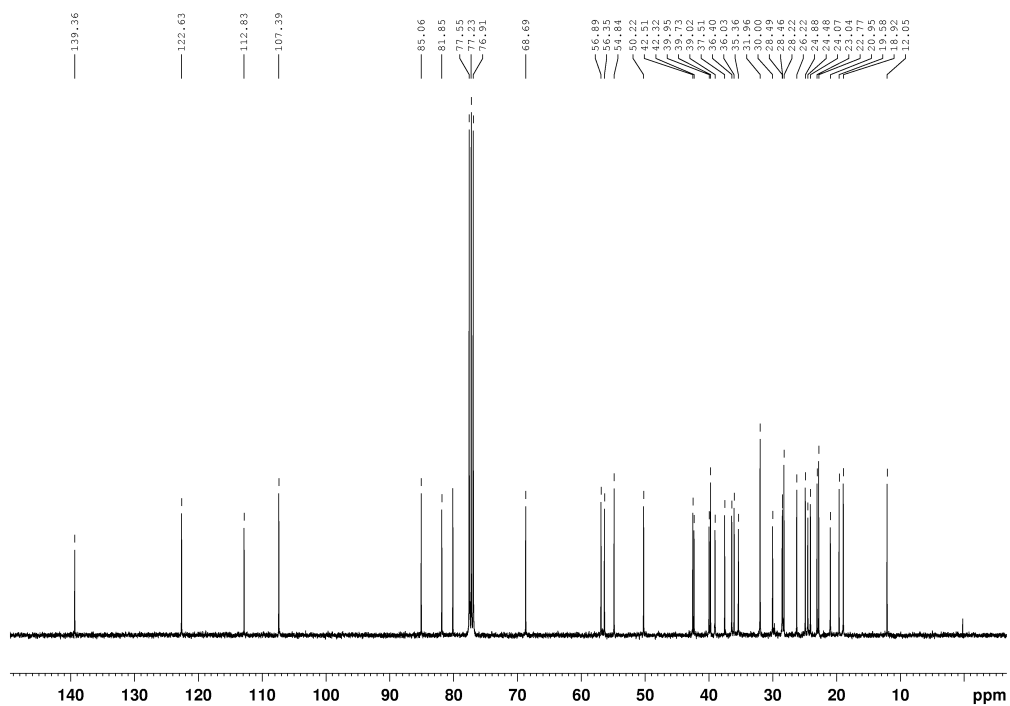
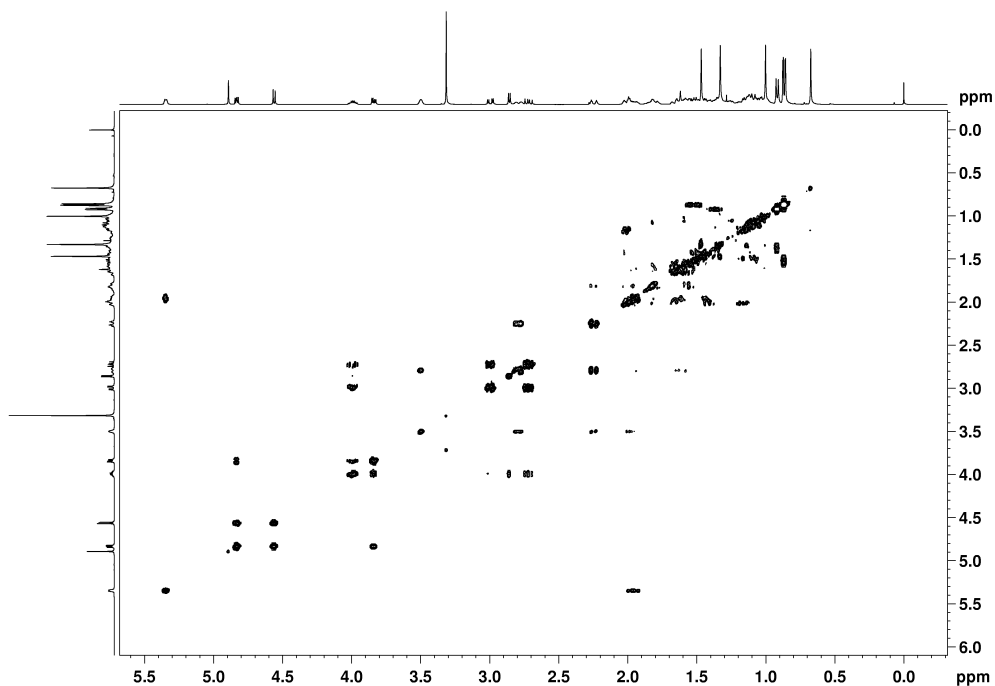
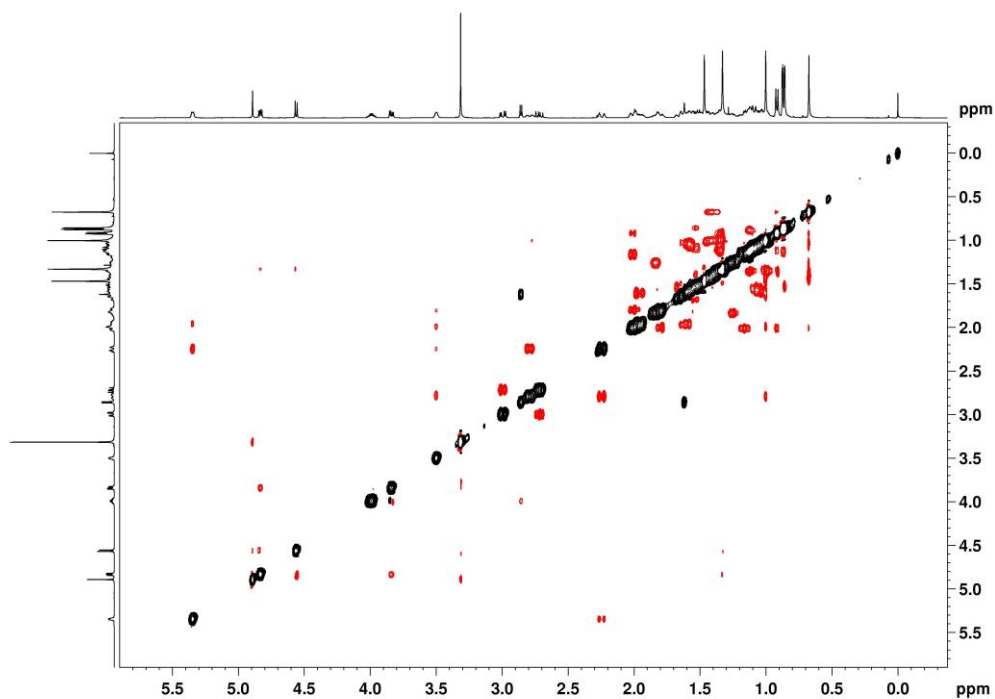


Figura A96. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 249d



**Figura A97. Mapa de contorno do espectro de RMN  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY do composto 259d**



**Figura A98. Mapa de contorno do espectro de RMN  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY do composto 249d**

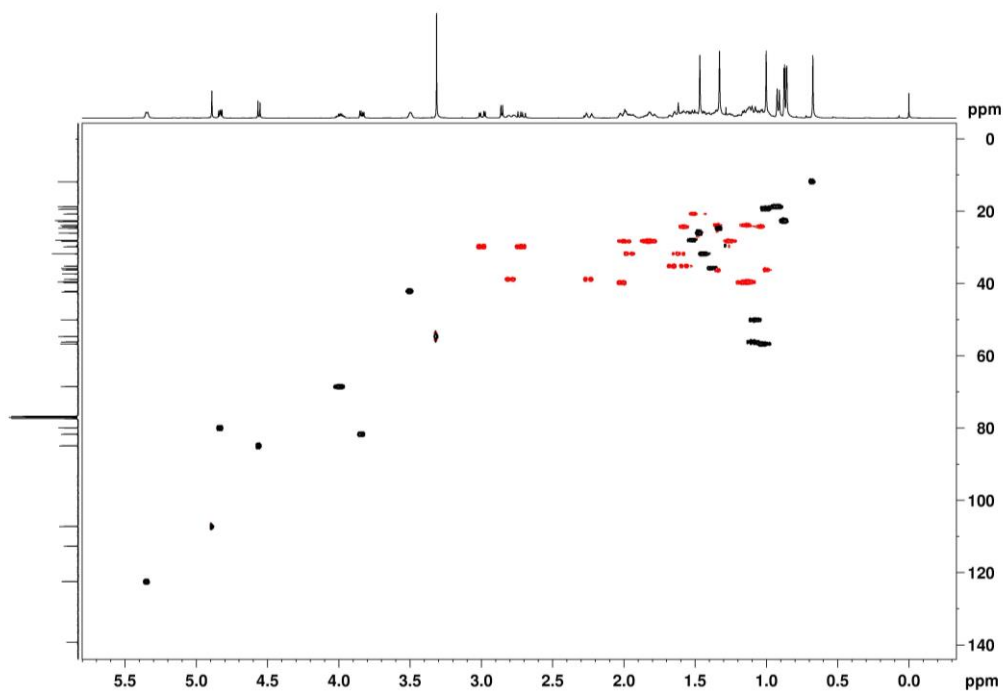


Figura A99. Mapa de contorno do espectro de RMN  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC do composto 249d

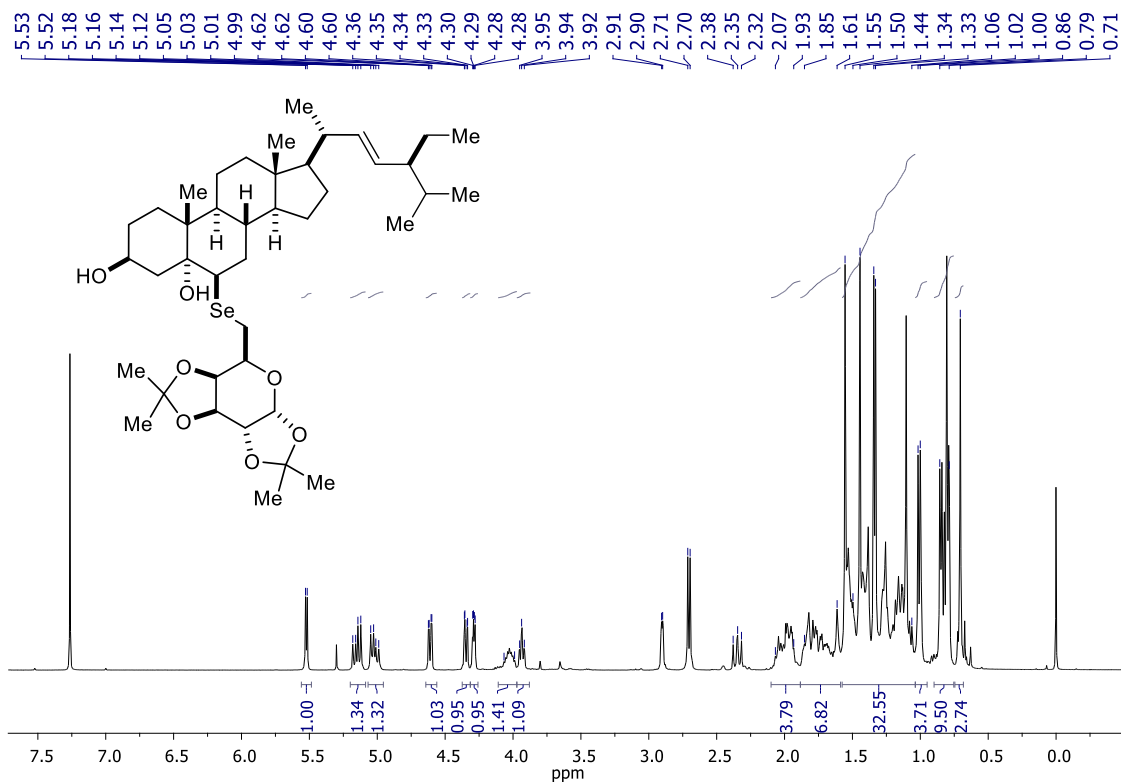
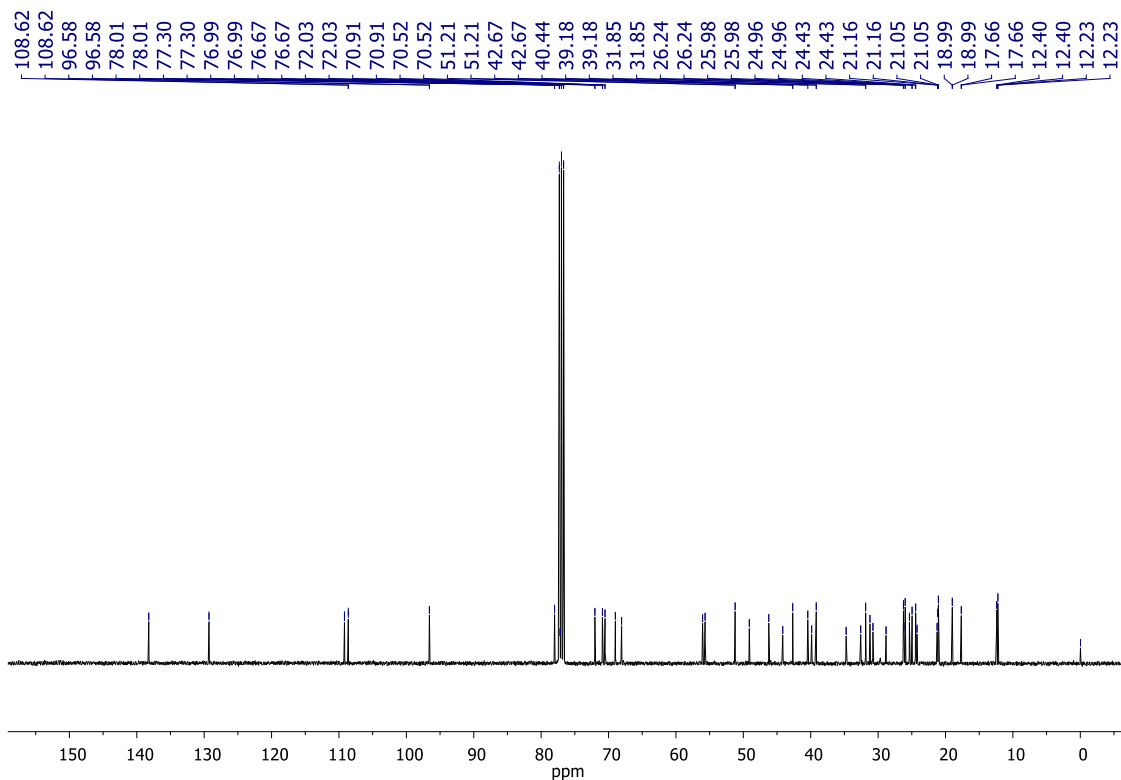
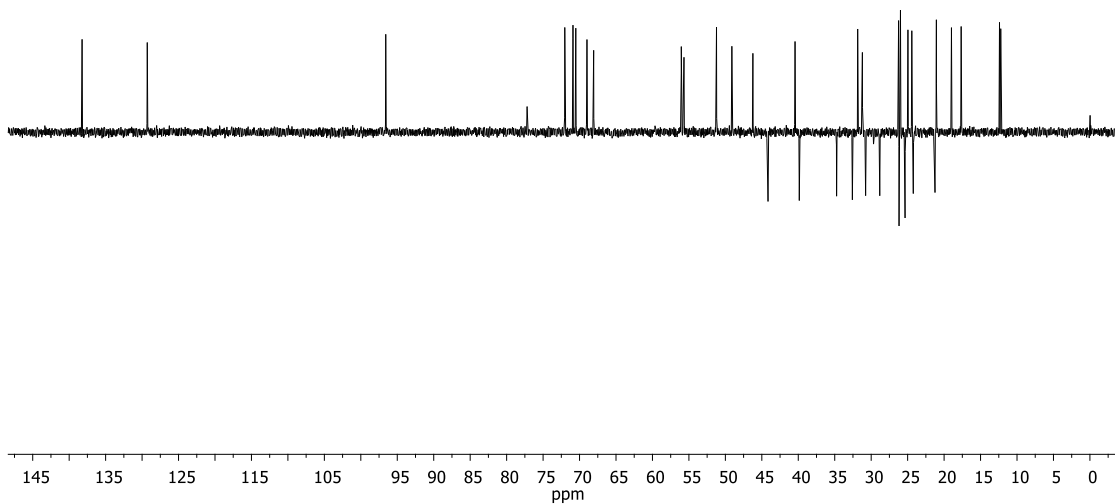


Figura A100. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 246a

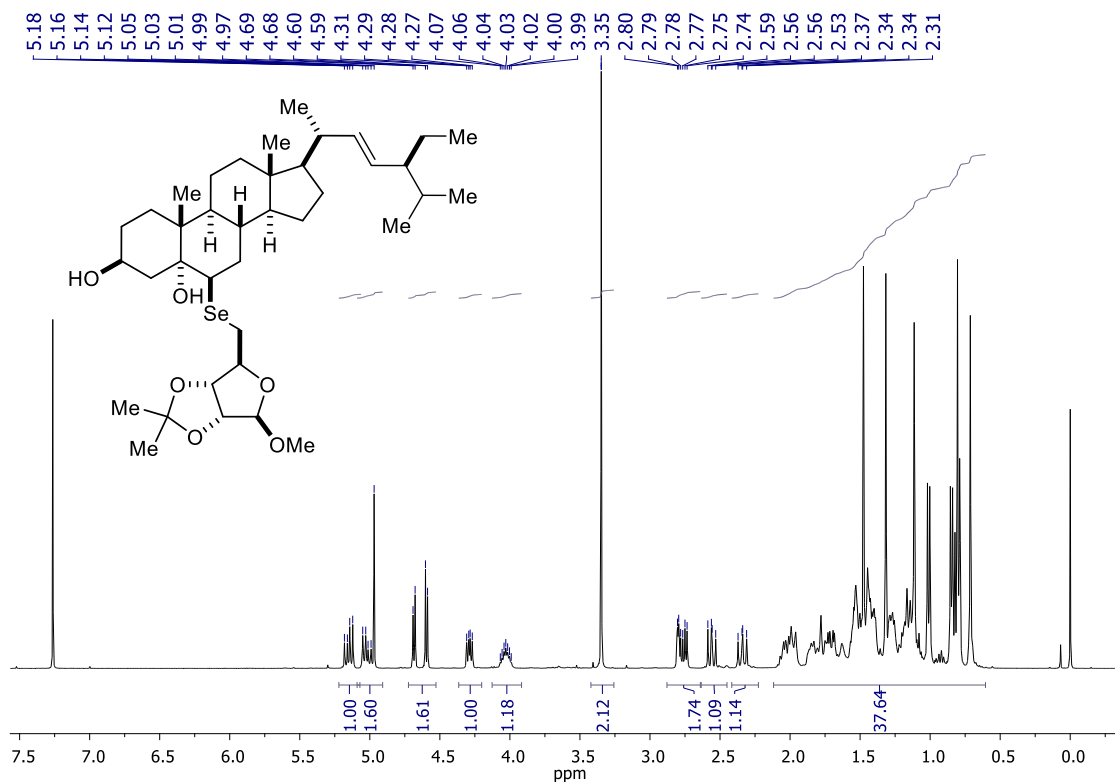




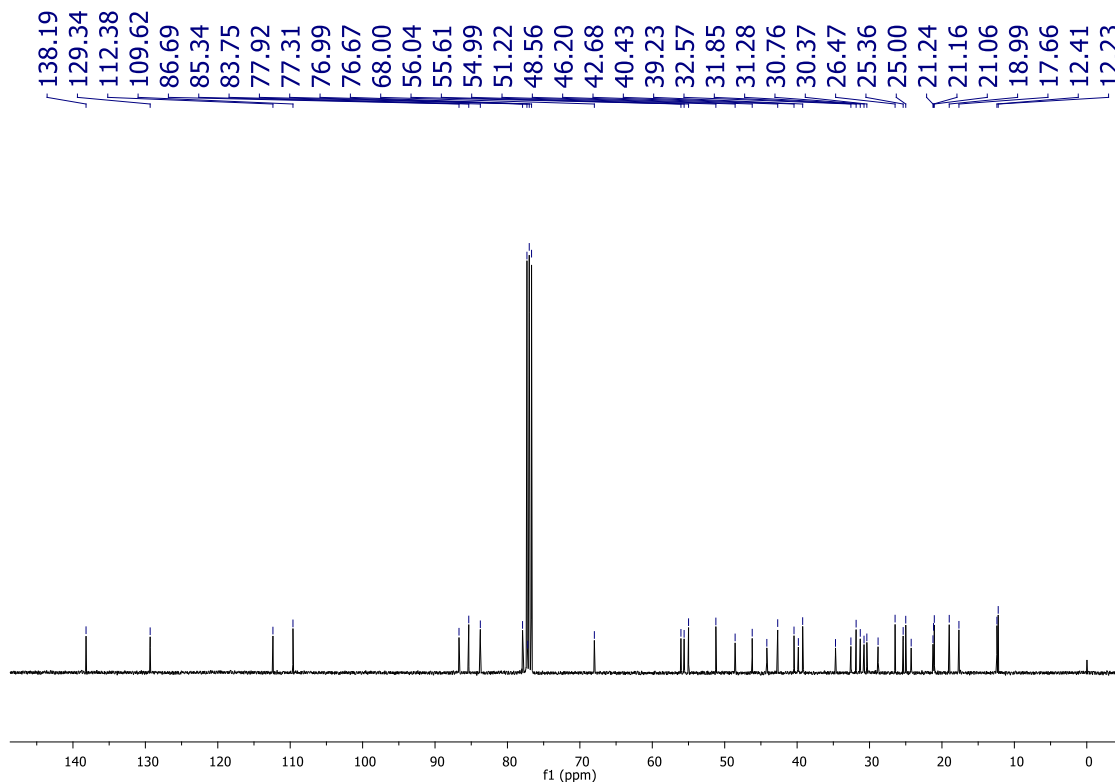
**Figura A101. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 246a**



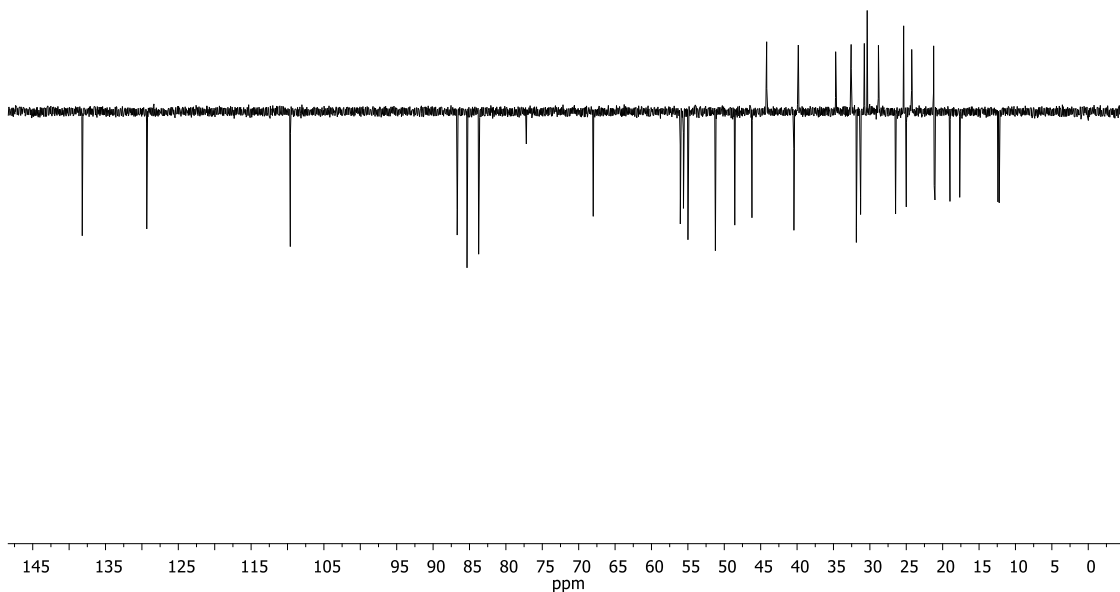
**Figura A102. Espectro de  $^{13}\text{C}$  DEPT-135 RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 246a**



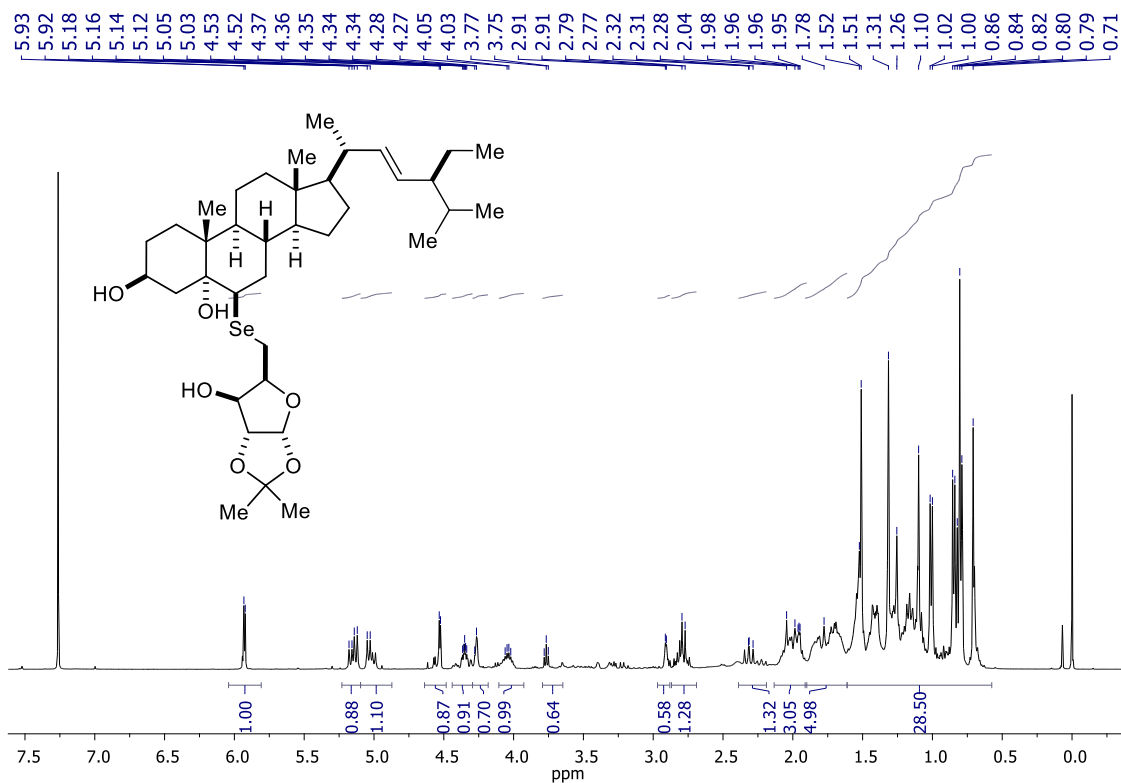
**Figura A103. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 247a**



**Figura A104. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 247a**



**Figura A105. Espectro de  $^{13}\text{C}$  DEPT-135 RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 247a**



**Figura A106. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 248a**

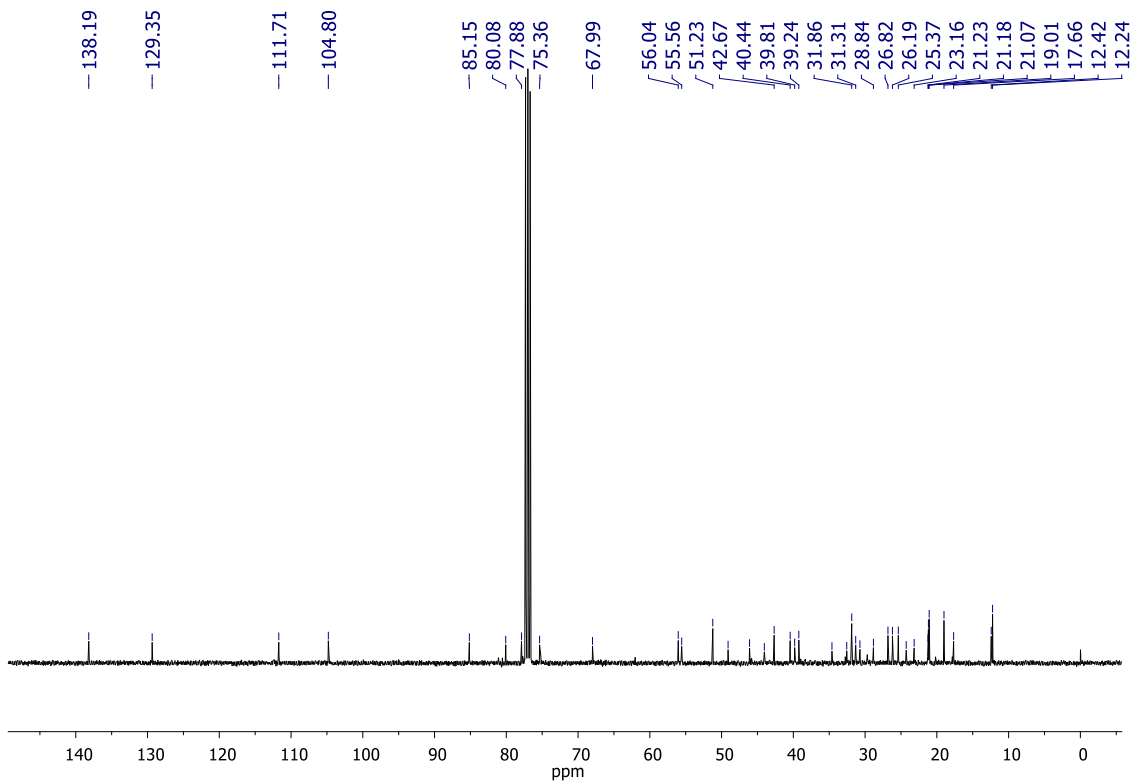


Figura A107. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 248a

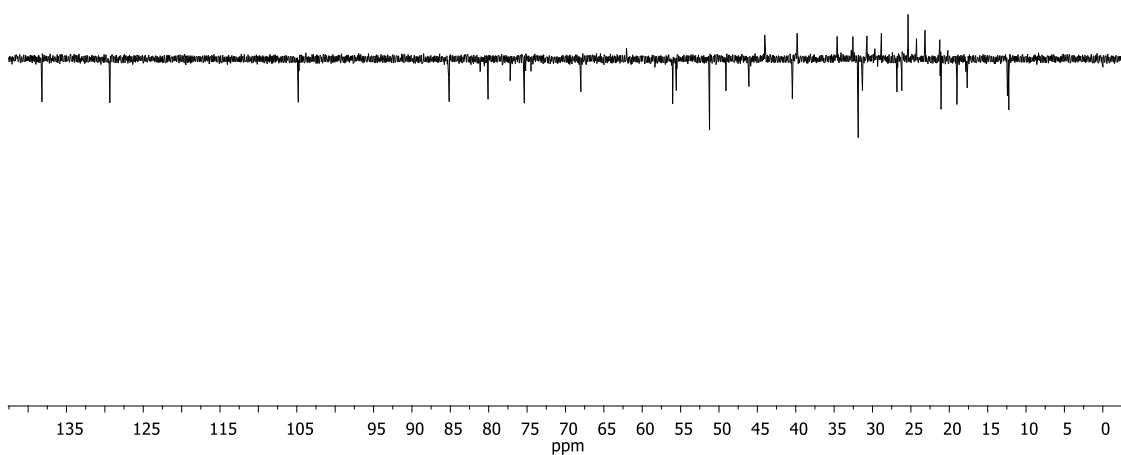


Figura A108. Espectro de  $^{13}\text{C}$  DEPT-135 RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 248a

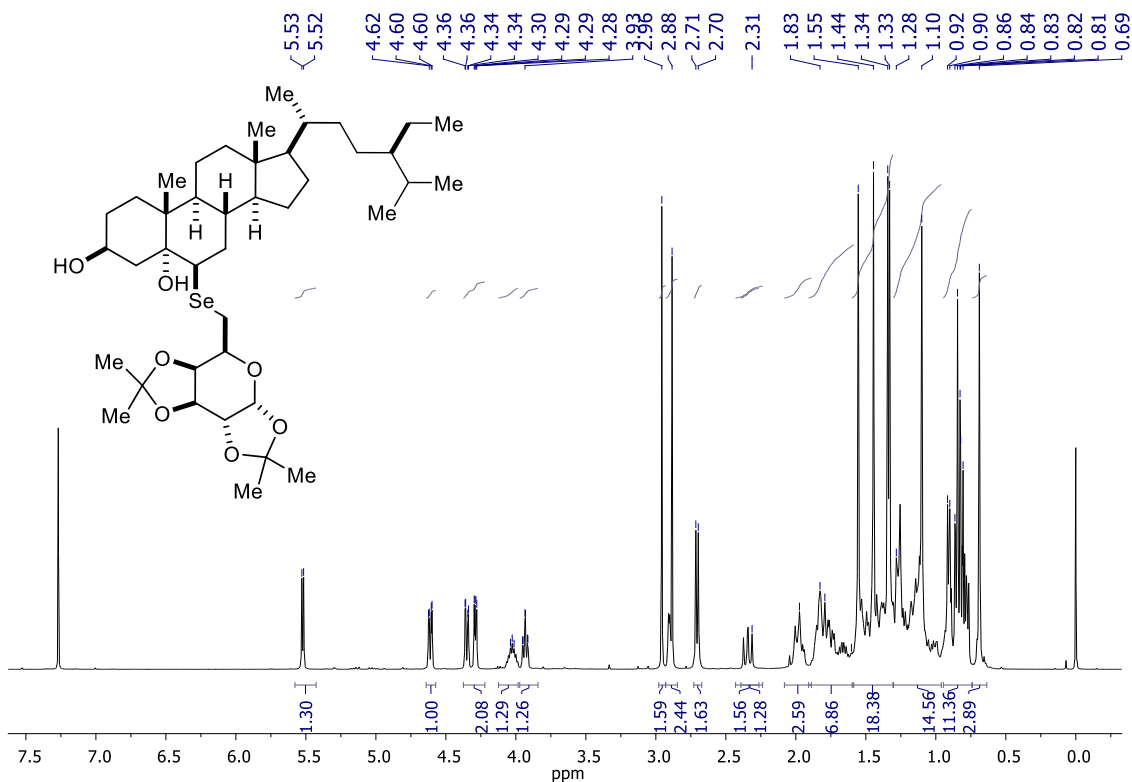


Figura A109. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 246b

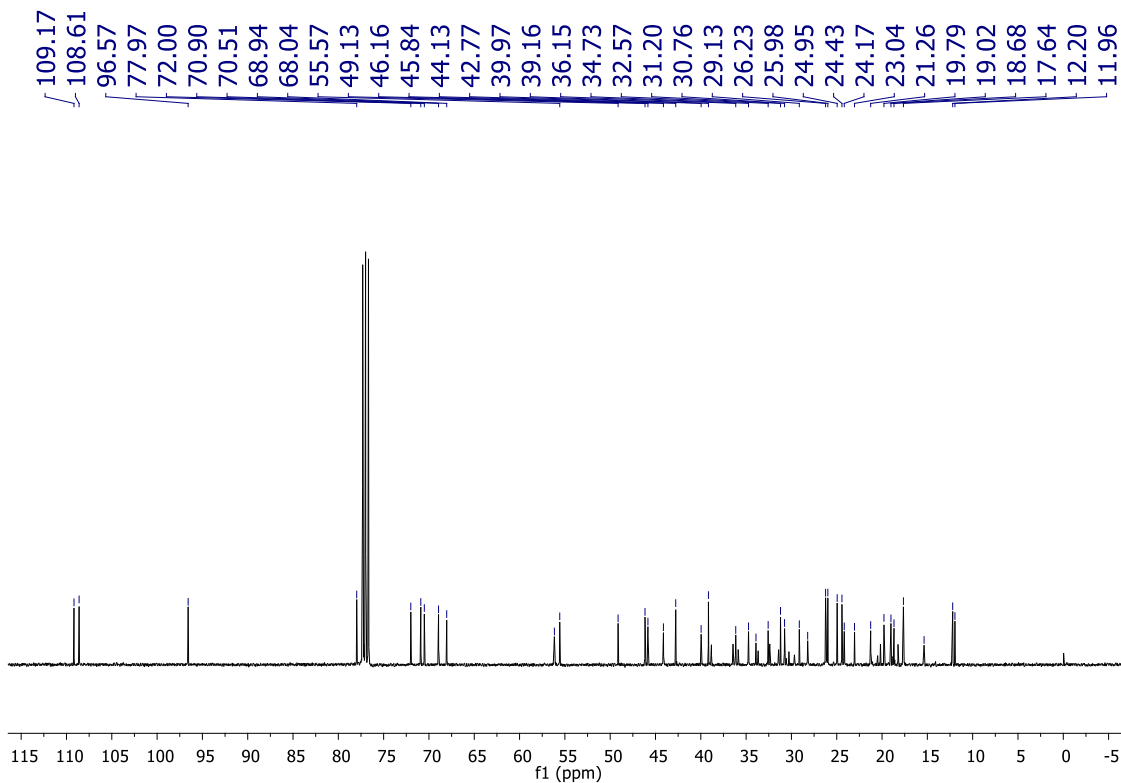


Figura A110. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 246b

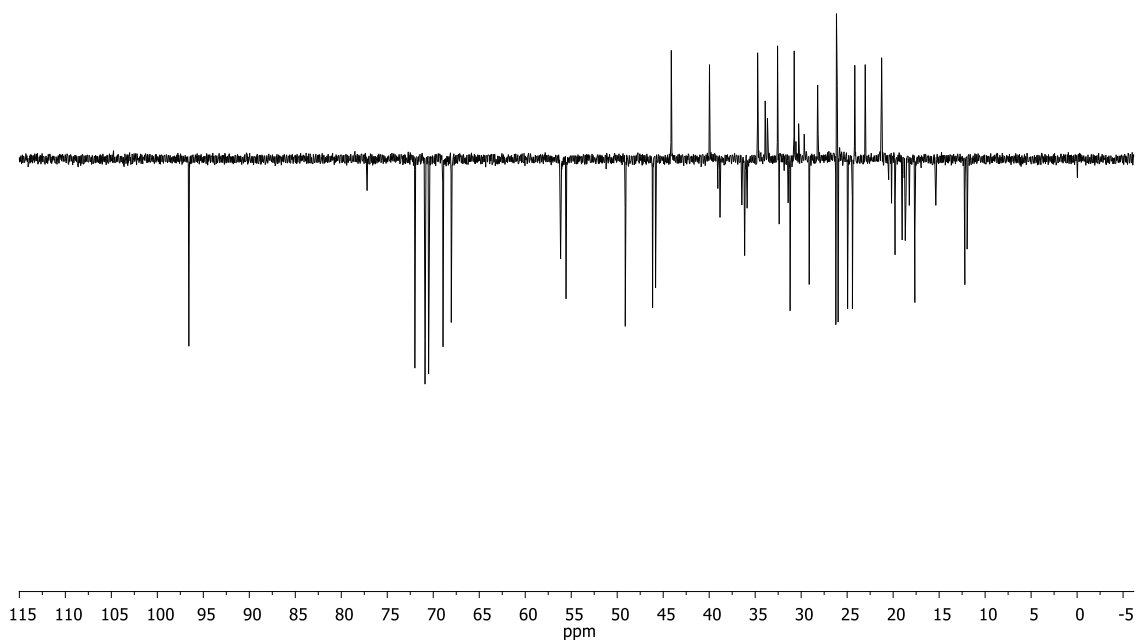


Figura A111. Espectro de  $^{13}\text{C}$  DEPT-135 RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 246b

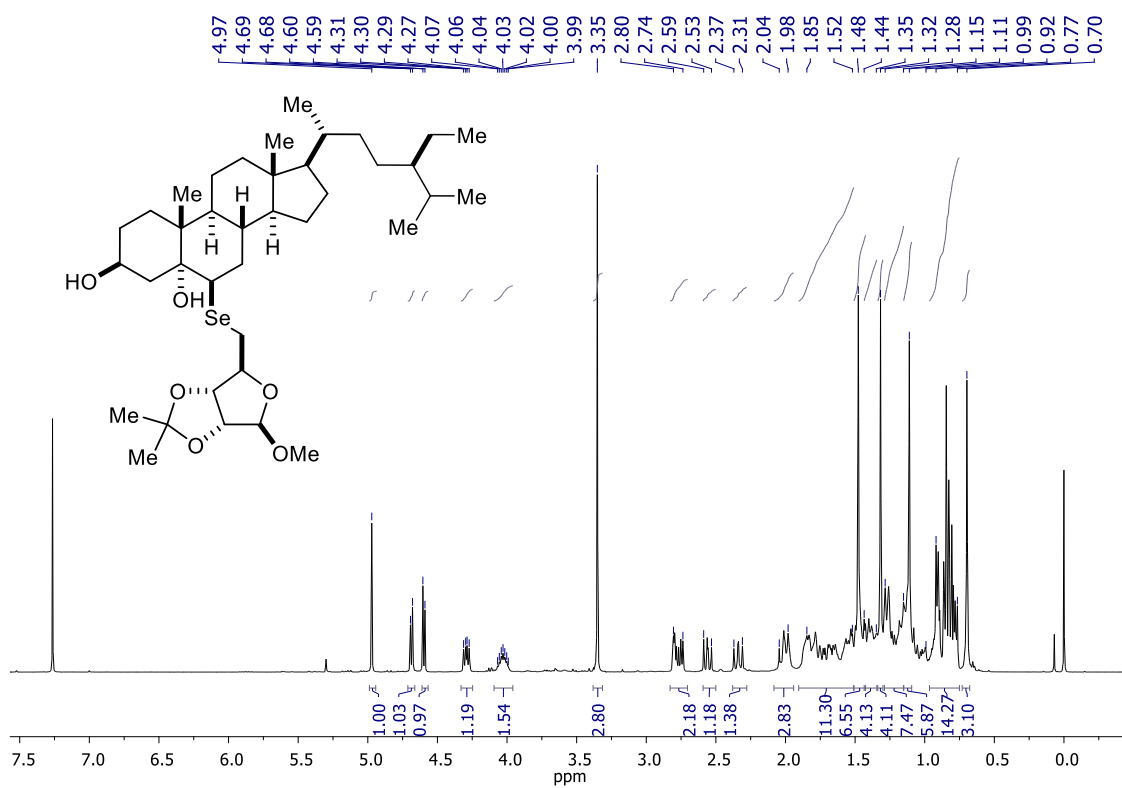
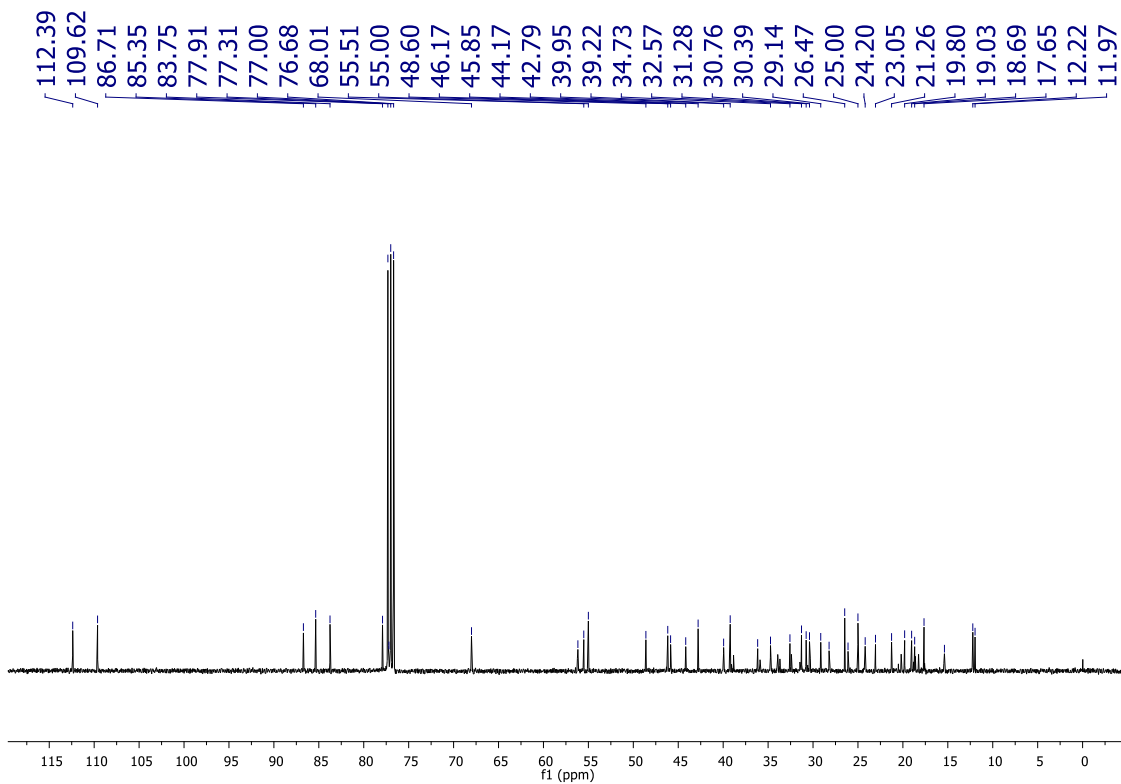
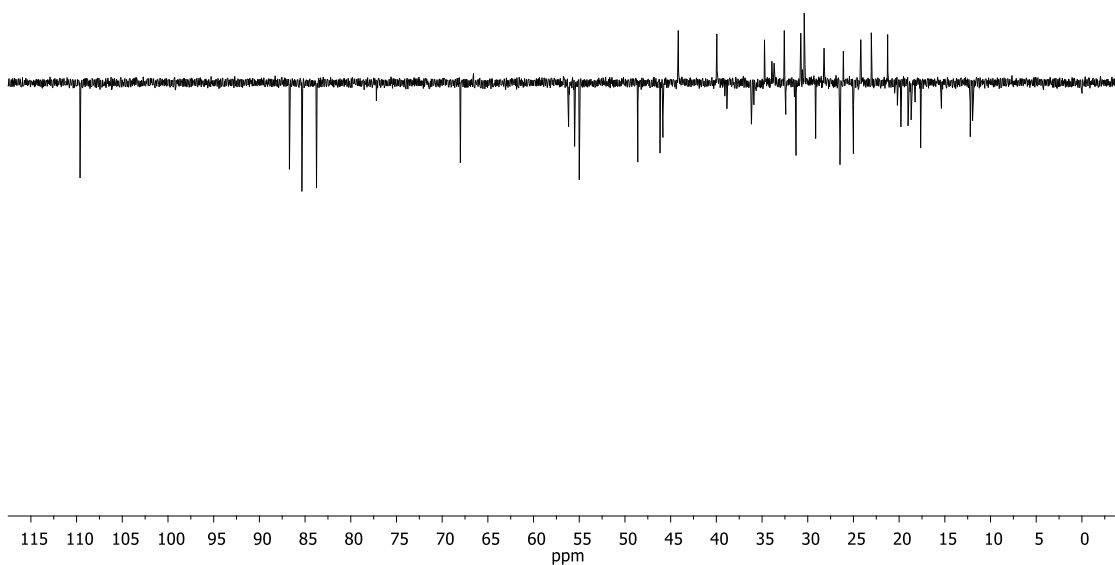


Figura A112. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 247b



**Figura A113. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 247b**



**Figura A114. Espectro de  $^{13}\text{C}$  DEPT-135 RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 247b**

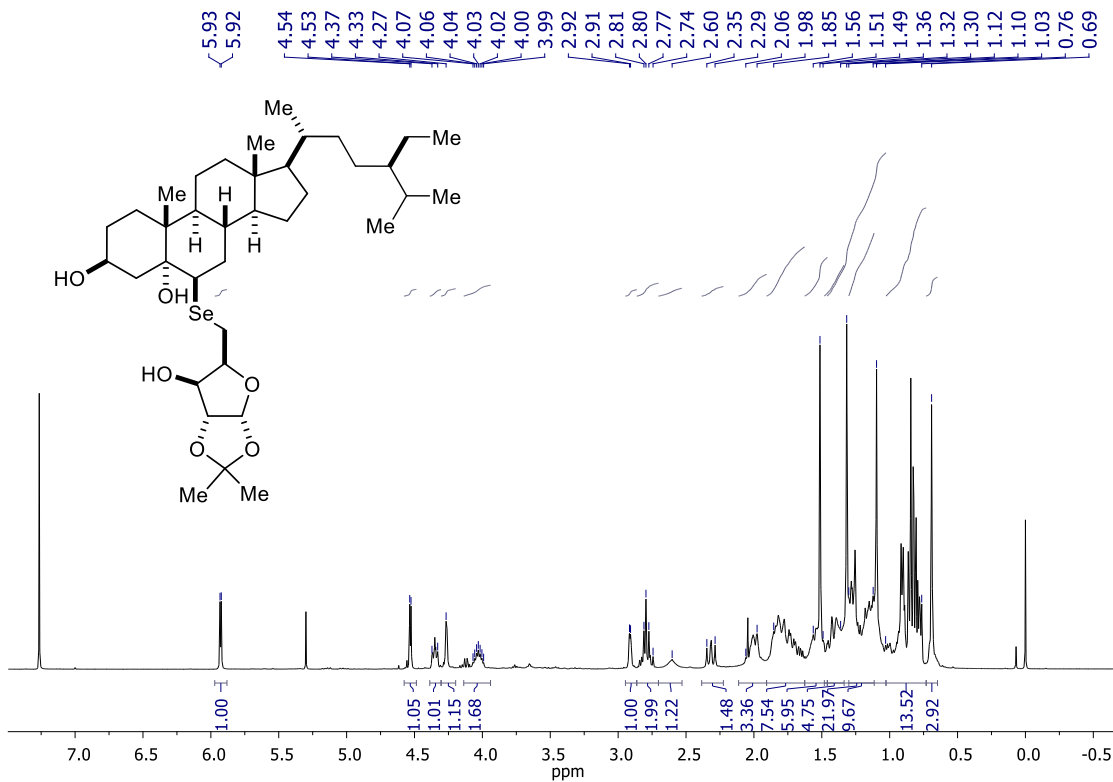


Figura A115. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 248b

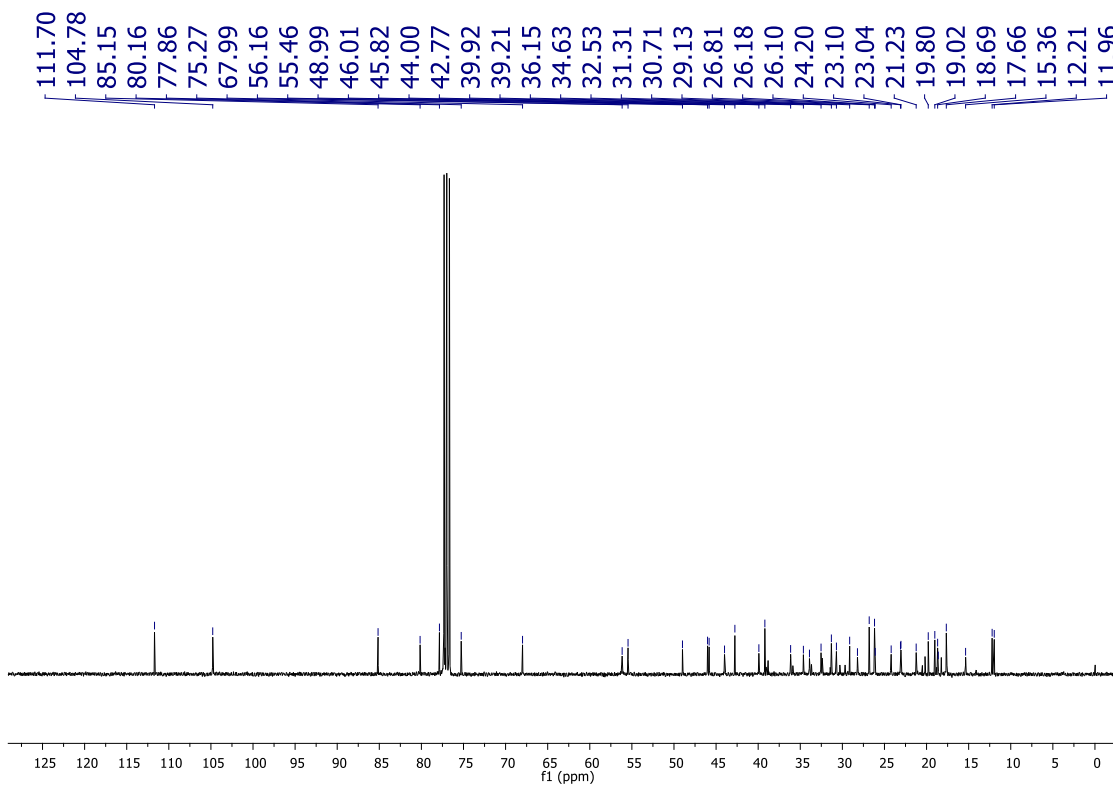
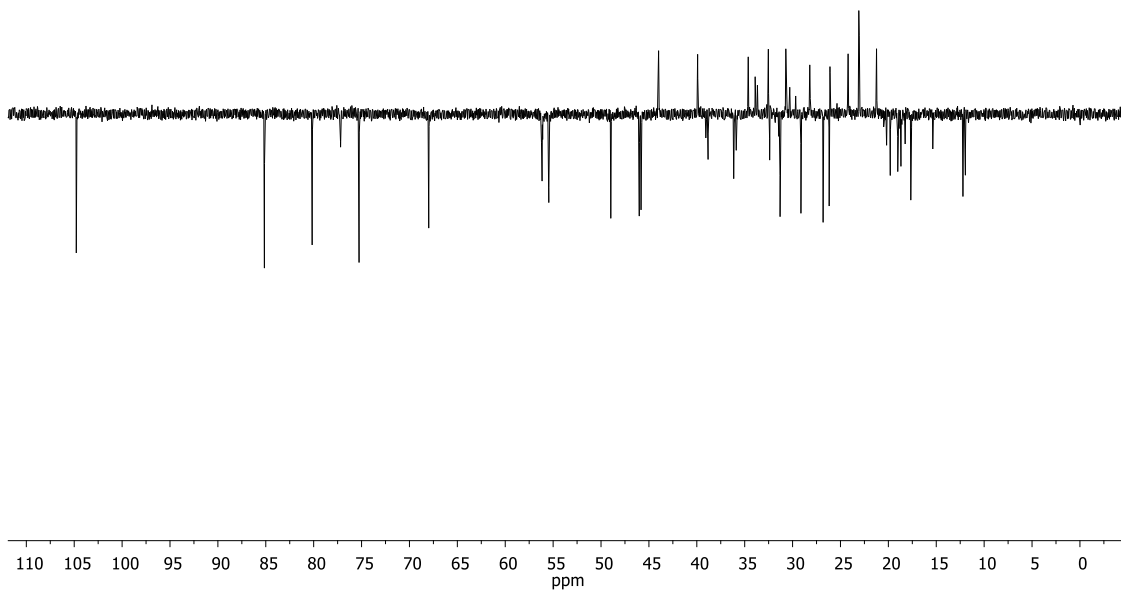


Figura A116. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 248b





**Figura A117. Espectro de  $^{13}\text{C}$  DEPT-135 RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 248b**