

Larissa Fantinati Guimarães

**SÍNTESE DE  $\beta$ -CALCOGENAMIDAS QUIRAIS VIA REAÇÕES DE  
ABERTURA REGIOSSELETIVA DE 2-OXAZOLINAS  
PROMOVIDAS POR CALCOGENOLATOS DE ÍNDIO SOB  
IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS**

Dissertação submetida ao Programa de  
Pós-Graduação em Química da  
Universidade Federal de Santa Catarina  
para a obtenção do Grau de Mestre em  
Química

Orientador: Prof. Dr. Fábio Zazyki Galetto

Florianópolis  
2017

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Guimarães , Larissa Fantinati

Síntese de Beta-calcogenamidas quirais via reações de abertura regioselectiva de 2-oxazolininas promovidas por calcogenolatos de índio sob irradiação de micro-ondas / Larissa Fantinati Guimarães ; orientador, Fábio Zazyki Galetto, 2017.  
204 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2017.

Inclui referências.

1. Química. 2. calcogenamidas. 3. selênio. 4. índio. 5. 2-oxazolininas. I. Galetto, Fábio Zazyki . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

Larissa Fantinati Guimarães

**SÍNTESE DE  $\beta$ -CALCOGENAMIDAS QUIRAIS VIA REAÇÕES DE  
ABERTURA REGIOSSELETIVA DE 2-OXAZOLINAS  
PROMOVIDAS POR CALCOGENOLATOS DE ÍNDIO SOB  
IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de “Mestre em Química”, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Química.

Florianópolis, 11 de agosto de 2017.

---

Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado  
Coordenador do Curso

**Banca Examinadora:**

---

Prof. Dr. Fábio Zazyki Galetto  
Orientador (DQ-UFSC)

---

Prof. Dr. Giancarlo di Vaccari  
Botteselle  
(UNIOESTE-PR)

---

Profª. Drª. Maria da Graça  
Nascimento  
(DQ-UFSC)

---

Dr. Jamal Rafique  
(DQ-UFSC)



## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Cleusa e Alcides (*in memoriam*), por todo o carinho e confiança que depositaram em mim. Pela dedicação, ensinamentos, incentivos, apoio e amor. Por tudo o que fizeram e pelo que minha mãe ainda faz por mim. Vocês são minha base e eu amo vocês.

À minha irmã Leticia, por toda força, companheirismo e cumplicidade em todas as horas e em especial pelo incentivo durante este trabalho.

Ao meu noivo Auzemar, por sempre estar ao meu lado, por toda paciência, compreensão, incentivo e apoio constante durante todos os momentos.

Ao professor Fábio Galetto, pela oportunidade de fazer parte de seu grupo de pesquisa, pela orientação, ensinamentos, disposição, apoio, incentivo e paciência durante esse período de mestrado.

Aos colegas e amigos do LaCBio Roberth, Cleiton, Sara, Tabata, Suelen, Dagoberto, Marcelo, Eloah, Dagwin, Marco e Thalia pela convivência diária, em especial a Carla, a Drielly e a Thata pelo companheirismo, ajuda, conversas, risadas, lanchinhos da tarde, apoio e amizade durante esses dois anos.

Aos colegas do LabSelen e do MESOLab pela simpatia, companheirismo, disponibilidade de equipamentos, reagentes e por todo apoio a ajuda durante este período.

À minha família de Florianópolis, Andressa, Carla e Ana, pela convivência diária, apoio e amizade.

Aos professores, aos funcionários da Central de Análise do Departamento de Química da UFSC, ao CEBIME (Laboratório Central de Biologia Molecular) e a todos os demais funcionários da Universidade por todos os serviços prestados.

À Universidade Federal de Santa Catarina e ao Curso de Pós-Graduação em Química pela estrutura concedida. À CAPES e ao CNPq pelo auxílio financeiro.



## RESUMO

Neste trabalho, desenvolveu-se uma metodologia sintética simples e eficiente para a preparação de  $\beta$ -calcogenamidas quirais através da reação de abertura regioselectiva de anéis 2-oxazolininas com diferentes espécies de calcogenolatos de índio(III) sob irradiação de micro-ondas.

As 2-oxazolininas foram preparadas a partir de *L*-aminoácidos, uma matéria-prima facilmente acessível, de custo relativamente baixo e com elevada pureza óptica. Inicialmente, os aminoácidos naturais *L*-valina, *L*-fenilalanina, *L*-leucina e *L*-fenilglicina foram reduzidos por borano aos seus respectivos aminoálcoois (rendimentos 88-96%) que, na etapa seguinte foram submetidos à condensação com diferentes compostos carbonílicos para fornecer as 2-oxazolininas em bons rendimentos (55-85%).

Uma vez obtidas, as 2-oxazolininas foram submetidas à reação de abertura por organocalcogenolatos de índio(III), sendo estes últimos gerados *in situ* pelo tratamento de diferentes dicalcogenetos com índio metálico (1,0 eq.) e iodo molecular (0,5 eq.). As reações de abertura foram conduzidas sob irradiação de micro-ondas, sendo as melhores condições reacionais encontradas quando se empregou etilenoglicol como solvente, temperatura de 150 °C, potência de 50 W em um tempo reacional que variou entre 20-45 minutos de acordo com o dicalcogeneto empregado.

Nessas condições foi possível preparar uma série de  $\beta$ -calcogenamidas quirais (26 exemplos, destes 10 inéditos), com interessante variedade estrutural haja vista que, a estratégia sintética adotada permite modificar facilmente diversas regiões da classe de moléculas-alvo (síntese modular). De maneira geral, os derivados de selênio ( $\beta$ -selenamidas) foram obtidos em maiores rendimentos e em menores tempos reacionais que os derivados de enxofre e de telúrio ( $\beta$ -tiamidas e  $\beta$ -teluramidas, respectivamente). Uma das  $\beta$ -selenamidas preparadas foi selecionada para testar a viabilidade de se empregar essa classe de compostos como estabilizantes quirais de nanopartículas metálicas. Embora as nanopartículas de paládio tenham se formado muito rapidamente, observou-se a aglomeração das mesmas após um curto período, o que indica que serão necessárias algumas modificações na estrutura das  $\beta$ -selenamidas quirais para sua utilização nessa finalidade.

**Palavras-chave:** Selênio; calcogênios; calcogenamidas; 2-oxazolininas; índio.



## ABSTRACT

In this work, a simple and efficient synthetic methodology was developed for the preparation of chiral  $\beta$ -chalcogenamides through the regioselective opening reaction of 2-oxazoline rings with different indium (III) chalcogenolate species under microwave irradiations.

The 2-oxazolines were prepared from *L*-amino acids, an easily accessible material, relatively low costing and with high optical purity. Initially, the natural amino acids *L*-valine, *L*-phenylalanine, *L*-leucine and *L*-phenylglycine were reduced by borane to their respective aminoalcohols (88-96% yields) which, in the next step, were subjected to condensation with different carbonyl compounds to provide the 2-oxazolines in good yields (55-85%).

Once obtained, the 2-oxazolines were subjected to the ring opening reaction by indium (III) organochalcogenolates, with the latter being generated *in situ* by the treatment of different dichalcogenides with metallic indium (1.0 eq.) and molecular iodine (0.5 eq.). Reactions were conducted under microwave irradiation, and the best conditions were found to be ethylene glycol as solvent, temperature of 150°C, power of 50W and a reaction time between 20-45 minutes according to the dichalcogenide employed.

Under optimized conditions a series of  $\beta$ -chalcogenamides (26 examples, 10 of these novel), was prepared with interesting structural variety, since the synthetic strategy adopted allows to easily modify several regions of the target molecule class (modular synthesis). In general, selenium ( $\beta$ -selenamides) derivatives were obtained in higher yields and in smaller reaction times than the sulfur and tellurium derivatives ( $\beta$ -thiamides and  $\beta$ -teluramides, respectively). One of the prepared  $\beta$ -selenamides was tested as a chiral metal nanoparticle stabilizer. Although the palladium nanoparticles were formed very quickly, agglomeration of the nanoparticles was observed after a short period, indicating that some modifications in the structure of the chiral  $\beta$ -selenamides would be required for their use in that purpose.

**Keywords:** Selenium; chalcogenium; chalcogenamides; 2-oxazolines; indium.



## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Reação de $\beta$ -eliminação de selenóxidos.....	22
<b>Esquema 2.</b> Síntese dos compostos 2-oxazolininas.....	25
<b>Esquema 3.</b> Síntese dos compostos $\beta$ -calcogenamidas quirais.....	26
<b>Esquema 4.</b> Atuação antioxidante da GPx no mecanismo enzimático. ....	27
<b>Esquema 5.</b> Ciclo catalítico da enzima glutathione peroxidase.....	28
<b>Esquema 6.</b> Preparação de selenóis e selenolatos.....	30
<b>Esquema 7.</b> Preparação de selenolatos a partir de compostos organometálicos.....	30
<b>Esquema 8.</b> Preparação de ânions seleneto e disseleneto de sódio.....	31
<b>Esquema 9.</b> Preparação de selenetos e disselenetos alquílicos simétricos.	31
<b>Esquema 10.</b> Compostos de selênio obtidos a partir de hidreto de alumínio e lítio.....	32
<b>Esquema 11.</b> Preparação de disselenetos de diarila e sua halogenação.....	32
<b>Esquema 12.</b> Preparação de compostos seleneto, disseleneto e telureto. ..	34
<b>Esquema 13.</b> Preparação de 2-oxazolininas a partir de iminoéster e fenil-2-amino-1,3-propanodiol. ....	36
<b>Esquema 14.</b> Preparação dos compostos 2-cianoetil-2-oxazolininas a partir de iminoéster.....	36
<b>Esquema 15.</b> Abertura de anéis 2-oxazolininas frente a nucleófilo.....	40
<b>Esquema 16.</b> Reação de abertura do anel de 2-oxazolininas. ....	40
<b>Esquema 17.</b> Abertura do anel 2-oxazolinina na presença de espécies nucleofílicas de selênio.....	41

<b>Esquema 18.</b> Reação de alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio utilizando $\beta$ -selenamidas como ligantes quirais. ....	41
<b>Esquema 19.</b> Preparação de $\beta$ -tio e $\beta$ -teluramidas via reação abertura de 2-oxazolininas. ....	42
<b>Esquema 20.</b> Reação de alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio com ligantes quirais organo enxofre e organotelúrio. ....	42
<b>Esquema 21.</b> Reação de inserção oxidativa em ligações calcogênio-calcogênio. ....	43
<b>Esquema 22.</b> Síntese de selenetos a partir de calcogenolatos de índio(III). ....	44
<b>Esquema 23.</b> Síntese de $\beta$ -calcogenamidas a partir de iodeto de índio. ....	45
<b>Esquema 24.</b> Síntese de $\beta$ -calcogenamidas a partir da abertura do anel de 2-fenil-oxazolina-4-carboxilato. ....	46
<b>Esquema 25.</b> Síntese de $\beta$ -calcogenamidas a partir de índio metálico. ....	46
<b>Esquema 26.</b> Reação de abertura de 2-oxazolina a partir de índio metálico. ....	47
<b>Esquema 27.</b> Análise retrossintética dos compostos $\beta$ -calcogenamidas. ....	51
<b>Esquema 28.</b> Preparação dos compostos $\beta$ -calcogenamidas. ....	52
<b>Esquema 29.</b> Preparação dos compostos 2-oxazolininas <b>3f</b> e <b>3g</b> a partir dos respectivos aldeídos. <sup>a</sup> ....	57
<b>Esquema 30.</b> Proposta mecanística para a reação de abertura do anel 2-oxazolinacom espécies calcogenolato de índio(III). ....	67
<b>Esquema 31.</b> Reação de abertura de anel com disseleneto de fenila e TEMPO. <sup>a</sup> ....	72
<b>Esquema 32.</b> Síntese de Pd-NPs estabilizada pelo composto <b>4a</b> . ....	78
<b>Esquema 33.</b> Resumo das reações realizadas no presente trabalho. ....	84

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Representação do sítio ativo da GPx (adaptado de Epp, O. et al., Eur. J. Bioc., p. 51-69, 1983).....	21
<b>Figura 2.</b> Composto orgânico de selênio com atividade mimética da GPx. ....	22
<b>Figura 3.</b> Síntese de compostos $\beta$ -selenamidas por meio de irradiação de micro-ondas. ....	23
<b>Figura 4.</b> Estrutura modular das $\beta$ -calcogenamidas quirais. ....	25
<b>Figura 5.</b> Propriedades biológicas dos organocalcogênios. ....	29
<b>Figura 6.</b> Estrutura de sistemas oxazolínicos. ....	35
<b>Figura 7.</b> Intermediário da formação de $XIn(YR)_2$ .....	44
<b>Figura 8.</b> Intermediário proposto para a reação de abertura do anel 2-oxazolina com espécies calcogenolato de índio(III). ....	45
<b>Figura 9.</b> Diferença entre uma reação sob aquecimento de micro-ondas e aquecimento convencional. Kappe, C. O. Angew. Chem. Int. Ed. p. 6250-84 2004. ....	49
<b>Figura 10.</b> Espectro de RMN de $^1H$ (200 MHz) em $CDCl_3$ do composto <b>3a</b> . ....	55
<b>Figura 11.</b> Espectro de RMN de $^{13}C$ (100 MHz) em $CDCl_3$ do composto <b>3a</b> . ....	56
<b>Figura 12.</b> Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz) em $CDCl_3$ do composto <b>3a</b> . ....	56
<b>Figura 13.</b> Cromatograma de CG-MS da reação de abertura da 2-oxazolina <b>3a</b> . ....	62
<b>Figura 14.</b> Espectro de RMN de $^1H$ (200 MHz) em $CDCl_3$ do composto <b>4a</b> . ....	63

<b>Figura 15.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz) em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>4a</b> .....	64
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz) em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>4a</b> .....	65
<b>Figura 17.</b> Espectro de massas de alta resolução do composto <b>4a</b> utilizando fonte de ionização APPI.....	66
<b>Figura 18.</b> Cromatograma de CG-MS da reação de abertura da 2-oxazolina <b>3a</b> com TEMPO. ....	72
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz) em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>5a</b> . .....	75
<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz) em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>5a</b> . .....	76
<b>Figura 21.</b> Espectro de massas de alta resolução do composto <b>5a</b> utilizando fonte de ionização APPI.....	76
<b>Figura 22.</b> Teste do composto <b>4a</b> como estabilizante de Pd-NP.....	79
<b>Figura 23.</b> Micrografia (a) e histograma (b) da Pd-NP estabilizada por <b>4a</b> . .....	80
<b>Figura 24.</b> Acompanhamento da Pd-NP por estabilidade. ....	80

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Preparação de selenetos simétricos a partir de nanopartícula de CuO.....	33
<b>Tabela 2.</b> Preparação de 2-oxazolininas a partir de aldeídos. ....	37
<b>Tabela 3.</b> Preparação de 2-oxazolininas a partir de ácidos carboxílicos.....	38
<b>Tabela 4.</b> Preparação de 2-oxazolininas a partir de 2-cianopiridina. ....	39
<b>Tabela 5.</b> Preparação dos aminoálcoois <b>2a-d</b> . <sup>a</sup> .....	53
<b>Tabela 6.</b> Preparação das 2-oxazolininas <b>3a-e</b> . <sup>a</sup> .....	54
<b>Tabela 7.</b> Estudos visando o estabelecimento das condições reacionais ideais para a reação de abertura das 2-oxazolininas por calcogenolatos de índio(III) sob irradiação de micro-ondas. Variáveis estudadas: solvente, temperatura e tempo. <sup>a</sup> .....	60
<b>Tabela 8.</b> Estudos visando o estabelecimento das condições reacionais ideais para a reação de abertura das 2-oxazolininas por calcogenolatos de índio(III) sob irradiação de micro-ondas. Variáveis estudadas: quantidades de disseleneto de difenila, índio metálico e iodo. <sup>a</sup> .....	61
<b>Tabela 9.</b> Preparação dos compostos $\beta$ -selenamidas <b>4a-g</b> a partir do disseleneto de difenila. <sup>a</sup> .....	68
<b>Tabela 10.</b> Preparação dos compostos $\beta$ -selenamidas <b>5a-e</b> a partir da variação dos disselenetos.....	70
<b>Tabela 11.</b> Preparação dos compostos $\beta$ -tioamidas <b>6a-h</b> e a $\beta$ -teluramida <b>7a</b> a partir dos respectivos dicalcogenetos de difenila. <sup>a</sup> .....	73
<b>Tabela 12.</b> Preparação dos compostos $\beta$ -tioamidas <b>8a-c</b> a partir da variação dos dissulfetos. <sup>a</sup> .....	77



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- [ $\delta$ ] – Deslocamento químico
- AAs – Aminoácidos
- AcOEt – Acetato de etila
- BMI.BF<sub>4</sub> – tetrafluoroborato de 1-*n*-butil-3-metilimidazólio
- Bn – Benzil
- BMIN BF<sub>4</sub> – Tetrafluoroborato de 1-butyl-3-metilimidazolio
- Bu – Butil
- CCD – Cromatografia em camada delgada
- d – Duplete
- DCE – Dicloroetano
- DCM – Diclorometano
- dd – Duplo duplete
- dt – Duplo tripleto
- DMF – *N,N*-dimetilformamida
- DMSO – Dimetilsulfóxido
- ee – Excesso enantiomérico
- Eq. – Numero de equivalentes
- EROs – Espécies reativas de oxigênio
- Et – Etil
- GPx – Glutathione peroxidase (enzima)
- GSH – Glutathione thiol (ou reduzida)
- GS<sub>2</sub> – Glutathione disulfeto (ou oxidada)
- Hex – Hexano
- HRMS – Espectrometria de massas de alta resolução
- Hz – Hertz
- i*-Bu – Isobutil

*i*-Pr – Isopropil

*J* – Constante de acoplamento

*m* – Multipleteo

Me – Metil

min. – Minutos

M-NP<sub>s</sub> – Nanopartículas metálicas

MO – Micro-ondas

NBS – N-Bromosuccinimida

Nu – Nucleófilo

Pd-NP – Nanopartícula de paládio

PEG-400 – Polietileno glicol, peso molecular médio = 400

P.F. – Ponto de fusão

Ph – Fenil

P.M. – Peneira Molecular

Rend. – Rendimento

RMN <sup>13</sup>C – Ressonância magnética nuclear de carbono

RMN <sup>1</sup>H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

*s* – Singleto

Sec – Selenocisteína

*t* – Tripleto

t.a. – Temperatura ambiente

TEM – Microscopia eletrônica de transmissão

Temp. – Temperatura

TEMPO – (2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-il) oxilo

THF – Tetrahidrofurano

TNCSi – Clorotrimetilsilano

Y – Átomo de calcogênio: S, Se ou Te

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVAS .....</b>	<b>21</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>25</b>
2.1. <i>Objetivo Geral</i> .....	25
2.2. <i>Objetivos Específicos</i> .....	25
<b>3. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>27</b>
3.1. <i>Compostos organocalcogênio</i> .....	27
3.1.1. Métodos de preparação de compostos organosselênio.....	29
3.2. <i>Anéis oxazolínicos</i> .....	34
3.2.1. Métodos de preparação de 2-oxazolininas .....	35
3.2.2. Reações de abertura do anel 2-oxazolinas .....	39
3.3. <i>Compostos Organoíndio</i> .....	42
3.4. <i>Reações em Micro-ondas</i> .....	47
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>51</b>
4.1. <i>Preparação dos materiais de partida</i> .....	51
4.1.1. Preparação dos (S)-aminoálcoois a partir da redução dos respectivos L-aminoácidos .....	52
4.1.2. Síntese dos compostos 2-oxazolininas a partir de clorobenzimidato de etila .....	53
4.1.3. Síntese dos compostos 2-oxazolininas a partir de aldeídos.....	57
4.2. <i>Preparação das <math>\beta</math>-calcogenamidas quirais via reação de abertura regioseletiva das 2-oxazolininas</i> .....	58
4.2.1. Estudo visando determinar condições reacionais ideais para a reação de abertura dos compostos 2-oxazolinas .....	58
4.2.2. Síntese dos compostos $\beta$ -selenamidas a partir da variação do material de partida 2-oxazolininas.....	67
4.2.3. Síntese dos compostos $\beta$ -selenamidas a partir da variação do material de partida disseleneto .....	69
4.2.4. Síntese dos compostos $\beta$ -tioamidas e do composto $\beta$ -teluramida a partir da variação do material de partida 2-oxazolinas....	73
4.2.5. Síntese dos compostos $\beta$ -tioamidas a partir da variação do material de partida dissulfetos .....	77

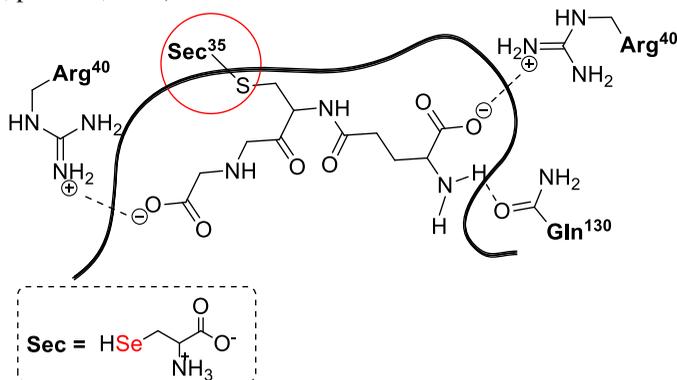
4.3. Aplicação da $\beta$ -calcogenamida 4a como estabilizante quiral de Pd-NPs .....	78
<b>5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS .....</b>	<b>83</b>
<b>6. SEÇÃO EXPERIMENTAL .....</b>	<b>85</b>
6.1. MATERIAIS E MÉTODOS .....	85
6.1.1. Solventes e Reagentes .....	85
6.1.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear .....	85
6.1.3. Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS) .....	86
6.1.4. Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas .....	86
6.1.5. Micro-ondas .....	86
6.1.6. Ponto de fusão .....	86
6.1.7. Rotaevaporadores .....	86
6.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS .....	87
6.2.1. Procedimento geral para a síntese de aminoálcoois .....	87
6.2.2. Procedimento geral para a síntese do clorobenzimidato de etila .....	88
6.2.3. Procedimento geral para a síntese de 2-oxazolininas (a) .....	89
6.2.4. Procedimento geral para a síntese de 2-oxazolininas (b) .....	91
6.2.5. Procedimento geral para a síntese de $\beta$ -calcogeno amidas .....	92
6.2.6. Procedimento experimental para a síntese do BMI.BF <sub>4</sub> .....	104
6.2.7. Procedimento para a síntese da Pd-NP .....	106
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>107</b>
<b>APÊNDICE – ESPECTROS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS</b>	<b>115</b>

## 1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVAS

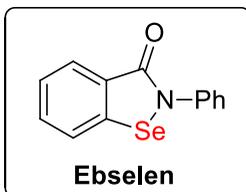
Ao longo dos anos a descobertas de novos compostos com propriedades de interesse científico e tecnológico tem contribuído significativamente para os avanços da síntese orgânica. Dentre eles, compostos orgânicos contendo selênio surgiram como uma importante classe estrutural, apresentando papel fundamental em processos biológicos e sintéticos.

Compostos organoselênio são conhecidos por apresentarem diferentes propriedades biológicas, farmacológicas e principalmente por mimetizar a enzima glutationa peroxidase (GPx). A GPx é uma das enzimas responsáveis pelo mecanismo enzimático no sistema de defesa dos mamíferos. Sua ação está associada a um resíduo do aminoácido selenocisteína (Sec), que desempenha um papel fundamental em sua atividade antioxidante (Figura 1).<sup>1</sup>

**Figura 1.** Representação do sítio ativo da GPx (adaptado de Epp, O. et al., Eur. J. Bioc., p. 51-69, 1983).



A atuação de compostos de selênio como antioxidantes em sistemas biológicos, impulsionaram os estudos dessa classe de compostos, devido à ação protetora desses miméticos frente ao estresse oxidativo, condicionado pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) no meio intracelular e a capacidade do nosso organismo de eliminá-las. Esse desequilíbrio está associado a doenças neurodegenerativas como, por exemplo, o mal de Parkinson e o Alzheimer.<sup>2</sup> O Ebselen (Figura 2) é o exemplo clássico de um composto organoselênio que é comercializado para fins terapêuticos (atividade mimética da GPx).

**Figura 2.** Composto orgânico de selênio com atividade mimética da GPx.

Do ponto de vista sintético, os compostos organosselênio inicialmente se destacaram a partir da década de 1970 com a obtenção de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados por meio da reação de  $\beta$ -eliminação de selenóxidos (Esquema 1).<sup>3</sup>

**Esquema 1.** Reação de  $\beta$ -eliminação de selenóxidos.

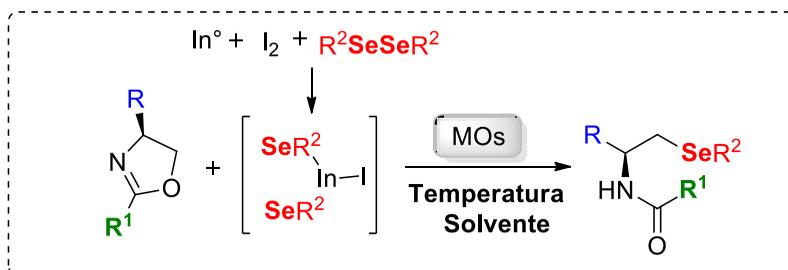
Um segundo aspecto atraente da química dos compostos organosselênio é sua aplicabilidade em síntese assimétrica. Entre as diferentes classes de ligantes quirais desenvolvidos nos últimos anos, compostos contendo átomos de selênio e enxofre destacam-se para o uso em transformações estereosseletivas.<sup>4</sup> Estes compostos, quando inseridos em uma plataforma quiral, possuem capacidade de complexação com diferentes metais, possibilitando catalisar reações de maneira enantiosseletiva.

Deste modo, baseado na importância dos compostos orgânicos contendo selênio, tanto em processos biológicos como sintéticos, a busca pela preparação dos mesmos, partindo do desenvolvimento de novas metodologias sintéticas que possibilitem condições reacionais mais rápidas, simples e eficientes ainda são de grande interesse. Nesse contexto, o uso de micro-ondas como forma de aquecimento é uma ferramenta importante, que se destaca e contribui com as condições citadas anteriormente.

Dessa forma, no presente trabalho foi planejado o desenvolvimento de uma nova metodologia sintética para a preparação de compostos organosselênio quirais, através da reação de abertura regioseletiva de anéis 2-oxazolininas com diferentes espécies nucleofílica

de selênio sob irradiação de micro-ondas (Figura 3). A estratégia adotada faz uso de diferentes disselenetos na presença de índio metálico e iodo molecular para formação *in situ* das espécies organocalcogenolatos de índio(III), responsáveis pela abertura do heterocíclico e formação dos compostos  $\beta$ -selenamidas.

**Figura 3.** Síntese de compostos  $\beta$ -selenamidas por meio de irradiação de micro-ondas.



Paralelamente à síntese dos compostos  $\beta$ -selenamidas, planejou-se a preparação de análogos de enxofre e telúrio para obtenção de suas respectivas  $\beta$ -calcogenamidas, a fim de testar a viabilidade da metodologia desenvolvida para outros átomos de calcogênio. Os compostos sintetizados contêm um átomo calcogênio e uma função amida em sua estrutura, tornando-os ligantes bidentados que podem ser usados, por exemplo, para estabilizar nanopartículas metálicas (M-NPs).

Com intuito de situar o leitor, o presente trabalho foi elaborado da seguinte forma: no capítulo 2 serão especificados os objetivos do trabalho; no capítulo 3 será realizada uma revisão da literatura, abordando as principais aplicações e métodos de preparo dos compostos organocalcogênio na literatura, em seguida no capítulo 4 serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização deste trabalho, no capítulo 5 serão apresentadas as conclusões, bem como perspectivas futuras. Os procedimentos experimentais empregados na síntese dos produtos estarão no capítulo 6 e, por fim, na seção de anexos estão reunidos os espectros selecionados.



## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo Geral

O presente trabalho tem como objetivo o aprimoramento de uma metodologia sintética para a obtenção de  $\beta$ -calcogenamidas quirais (Figura 4) através da reação de abertura regioseletiva de anéis 2-oxazolínicos com ânions calcogenolato. Objetiva-se o desenvolvimento de uma metodologia: **(i)** mais simples do ponto de vista operacional; **(ii)** mais econômica, tanto no que diz respeito ao custo dos reagentes empregados quanto em termos energéticos, e; **(iii)** mais alinhada com os princípios da química verde.

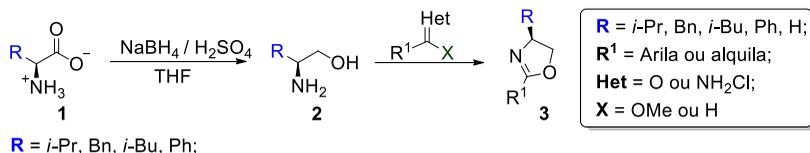
**Figura 4.** Estrutura modular das  $\beta$ -calcogenamidas quirais.



### 2.2. Objetivos Específicos

- Preparar os aminoálcoois **2** através da redução de *L*-aminoácidos **1** comercialmente disponíveis (Esquema 2);
- Preparar os anéis 2-oxazolínicos **3** através da estratégia condensação-ciclização dos aminoálcoois **2** com diferentes compostos carbonílicos (Esquema 2);

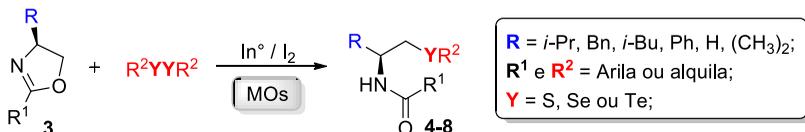
**Esquema 2.** Síntese dos compostos 2-oxazolinás.



- Estudar/otimizar as condições reacionais para a etapa de abertura regioseletiva das 2-oxazolinás **3** com calcogenolatos de índio

sob irradiação de micro-ondas, visando a obtenção das  $\beta$ -calcogenamidas quirais **4**; (Esquema 3)

**Esquema 3.** Síntese dos compostos  $\beta$ -calcogenamidas quirais.



- Caracterizar todos os compostos sintetizados por técnicas analíticas espectroscópicas e espectrométricas, como ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de <sup>1</sup>H), ressonância magnética nuclear de carbono (RMN de <sup>13</sup>C), espectrometria de massas de alta resolução (HRMS), dentre outras;

- Testar a viabilidade de se empregar as  $\beta$ -calcogenamidas quirais preparadas como estabilizantes quirais de nanopartículas metálicas objetivando, futuramente, a realização de reações de catálise assimétrica na superfície destas nanopartículas;

- Disponibilizar as  $\beta$ -calcogenamidas preparadas para a realização de ensaios químicos e de testes biológicos por grupos de pesquisa colaboradores.

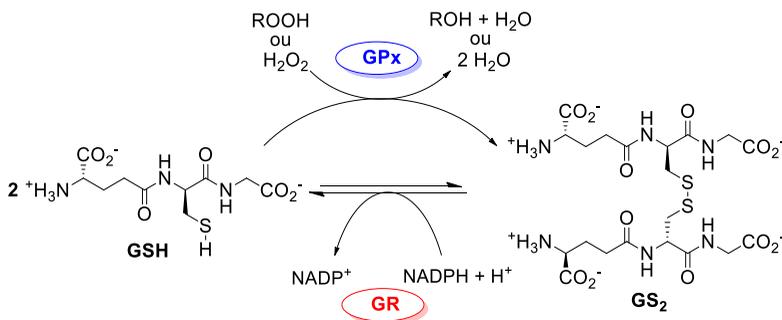
### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1. Compostos organocalcogênio

Durante muito tempo, o selênio foi visto pela comunidade científica como um elemento tóxico, até a descoberta de sua atuação como um micronutriente fundamental para bactérias, mamíferos e pássaros. Embora o primeiro composto organosselênio sintético tenha sido preparado já em 1836, foi somente durante a década de 1970 que as pesquisas envolvendo a química dos compostos organosselênio se intensificaram.<sup>5</sup> O papel bioquímico do selênio em mamíferos foi claramente estabelecido após a descoberta de que esse elemento atua como parte integrante no sítio ativo das enzimas glutatona peroxidase (GPx).<sup>6</sup> Desde então, o uso e o desenvolvimento de novas substâncias contendo selênio ganharam uma nova proporção na química orgânica.

As GPx são uma classe de selenoenzimas com atividade antioxidante que auxiliam na proteção celular dos organismos aeróbicos contra a ação das EROs, catalisando a redução do peróxido de hidrogênio e de hidroperóxidos orgânicos através do consumo do grupamento tiol presente na estrutura da glutatona (GSH, Esquema 4).

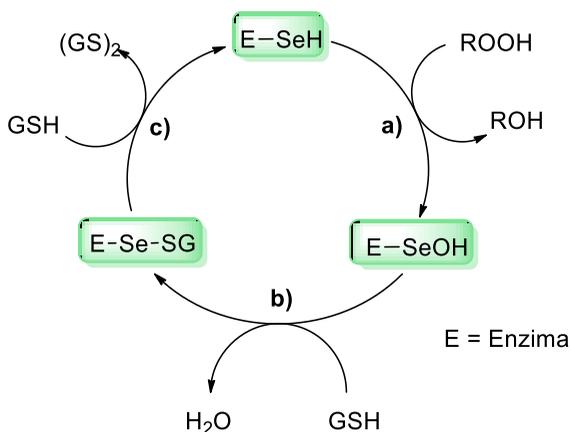
**Esquema 4.** Atuação antioxidante da GPx no mecanismo enzimático.



O sítio ativo dessas enzimas (GPx) contém um resíduo do aminoácido selenocisteína,<sup>7</sup> componente crucial para a ação redox, cujo ciclo catalítico envolve a participação de três etapas principais (Esquema 5). O átomo de selênio da enzima GPx está presente na forma de um grupamento selenol, reagindo com um equivalente de peróxido e reduzindo-o a água ou álcool para a formação do ácido selênico (Etapa a). Este último, por sua vez, reage com um equivalente de GSH para

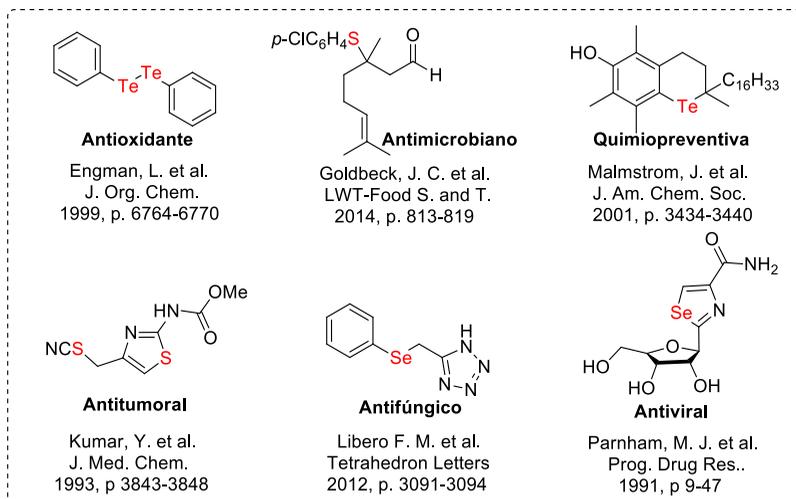
formar um selenossulfeto, liberando água (Etapa b). Posteriormente, um segundo equivalente de GSH ataca o selenossulfeto formando a glutatona oxidada ( $(GS)_2$ ), regenerando a enzima na sua forma ativa para o ciclo catalítico (Etapa c). No processo global, dois equivalentes de glutatona são oxidados a dissulfeto e água, enquanto o hidróperóxido é convertido ao álcool correspondente ou água.<sup>1</sup>

**Esquema 5.** Ciclo catalítico da enzima glutatona peroxidase.



Essa descoberta intensificou a busca por novos compostos organocalcogenetos sintéticos de baixo peso molecular que pudessem mimetizar a ação das enzimas GPx.<sup>8</sup> Durante essas pesquisas, além da atividade antioxidante<sup>9</sup>, uma série de outras propriedades biológicas e/ou farmacológicas foram descritas para os compostos organocalcogênio. Dentre elas destacam-se as atividades antimicrobianas,<sup>10</sup> antivirais<sup>11</sup> e antifúngicas.<sup>12</sup> Além disso, esses compostos ainda desempenham um papel importante na prevenção e no tratamento do câncer<sup>13, 14</sup> (Figura 5).

**Figura 5.** Propriedades biológicas dos organocalcogênios.



Os compostos organosselênio possuem algumas características semelhantes a dos seus análogos de enxofre. Por exemplo, o selênio e o enxofre apresentam valores próximos de raio atômico e de eletronegatividade. No entanto, algumas propriedades são distintas, como comprimento de ligação e energia de ligação, levando a comportamentos diferentes de reatividade.

### 3.1.1. Métodos de preparação de compostos organosselênio

A introdução de átomos de calcogênio em moléculas orgânicas tem sido alvo de grande interesse na pesquisa ao longo dos últimos anos, especialmente por conta da aplicabilidade que os compostos organocalcogênio encontram nas mais diversas áreas do conhecimento. Exemplos dessa versatilidade podem ser evidenciados na síntese orgânica,<sup>8</sup> na área de bioquímica,<sup>15</sup> no desenvolvimento de novos materiais semicondutores<sup>16</sup> ou com propriedades líquido-cristalinas<sup>17</sup> e na utilização desses compostos como ligantes quirais em reações de catálise assimétrica.<sup>18</sup>

Os átomos de selênio, enxofre ou telúrio podem ser incorporados em uma grande variedade de substratos orgânicos, tanto através de mecanismos polares - onde diversas espécies nucleofílicas e eletrofílicas

de calcogênio já são conhecidas - quanto através de mecanismos radicalares.

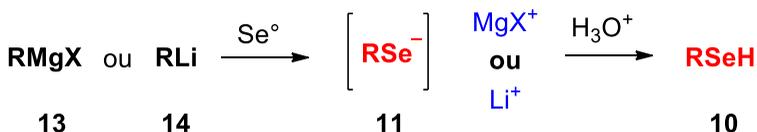
Mais especificamente para o caso do Se, os selenóis **10** e os ânions selenolato **11** (suas respectivas bases conjugadas) são espécies nucleofílicas que podem ser preparadas a partir de uma reação de clivagem reductiva dos seus respectivos disselenetos **9**. Esse método fornece uma alternativa bastante útil para a inserção de um átomo de selênio já contendo um grupamento orgânico em um substrato eletrofílico **12** (Esquema 6).

**Esquema 6.** Preparação de selenóis e selenolatos.



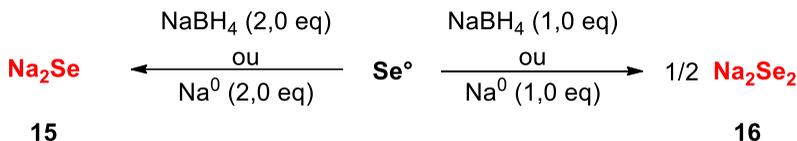
Alternativamente, os ânions selenolato podem ser preparados através da reação entre um reagente organometálico e selênio elementar, sendo os reagentes de Grignard **13** e os reagentes organolítio **14** os mais utilizados. Se após a geração do ânion selenolato o meio reacional for acidificado, os respectivos selenóis são formados (Esquema 7).

**Esquema 7.** Preparação de selenolatos a partir de compostos organometálicos.



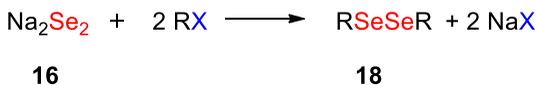
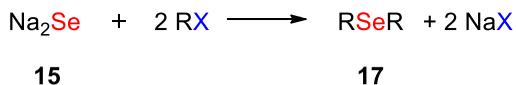
Outra classe de nucleófilos muito empregada em síntese orgânica é a dos ânions divalentes seleneto ( $\text{Se}^{2-}$ , **14**) e disseleneto ( $\text{Se-Se}^{-}$ , **16**), sendo os reagentes  $\text{Na}_2\text{Se}$  e  $\text{Na}_2\text{Se}_2$  os principais representantes. Essas espécies são normalmente preparadas *in situ* pela reação entre selênio elementar e quantidades estequiométricas apropriadas de  $\text{NaBH}_4$  ou de sódio metálico, conforme ilustrado no Esquema 8.

**Esquema 8.** Preparação de ânions seleneto e disseleneto de sódio.



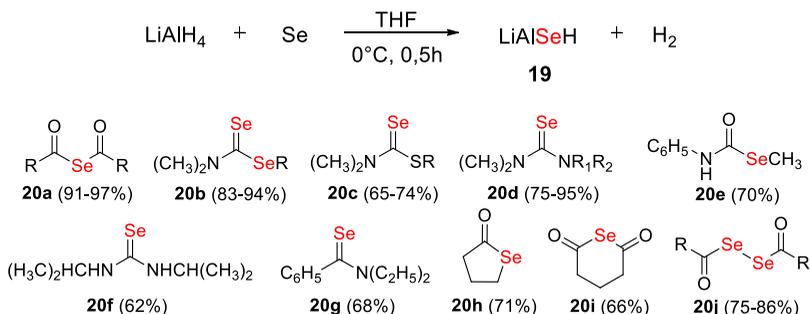
Diferente dos selenóis e dos ânions selenolato, os ânions seleneto e disseleneto não carregam um fragmento orgânico em sua estrutura e, por serem espécies divalentes, podem reagir com 2,0 equivalentes de eletrófilo. Por exemplo, selenetos alquílicos simétricos **17** podem ser preparados por meio da reação entre o seleneto de sódio **15** com haletos de alquila. De maneira análoga, um disseleneto alquílico simétrico **18** pode ser preparado pela reação entre o disseleneto de sódio **16** com um haleto de alquila ou composto de reatividade análoga. O Esquema 9 mostra essas transformações.

**Esquema 9.** Preparação de selenetos e disselenetos alquílicos simétricos.



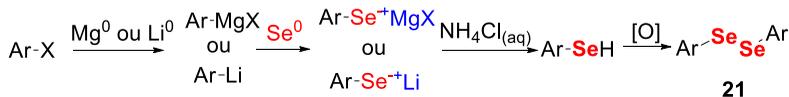
Além dos ânions de sódio, várias outras espécies nucleofílicas de selênio podem ser preparadas de maneira similar, isso é, pela reação do selênio elementar com agente redutor apropriado como Li, LiAlH<sub>4</sub>, LiBEt<sub>3</sub>H, NaBEt<sub>3</sub>H, i-Bu<sub>2</sub>AlH, dentre outros.<sup>19</sup> Um exemplo bem representativo é o artigo publicado em 2001 por Ishihara e colaboradores.<sup>20</sup> Neste trabalho, os autores descrevem a preparação da espécie LiAlSeH<sub>2</sub> **19** a partir de selênio elementar e hidreto de alumínio e lítio e sua aplicação frente a uma vasta gama de eletrófilos. Essa metodologia resultou na obtenção de diversas classes de selenetos e de disselenetos orgânicos, além de selenoureias, selenol ésteres, selenocarbonatos, dentre outros **20a-j** (Esquema 10).

**Esquema 10.** Compostos de selênio obtidos a partir de hidreto de alumínio e lítio.



Os disselenetos de diarila **21** são reagentes centrais na química de compostos organosselênio. A metodologia clássica para a preparação desses compostos é a reação entre um reagente organometálico arílico e selênio elementar. Conforme mencionado anteriormente, essa reação leva à geração de um selenolato metálico que, após a acidificação do meio reacional produzirá o respectivo selenol que é então oxidado ao disseleneto desejado (Esquema 11).

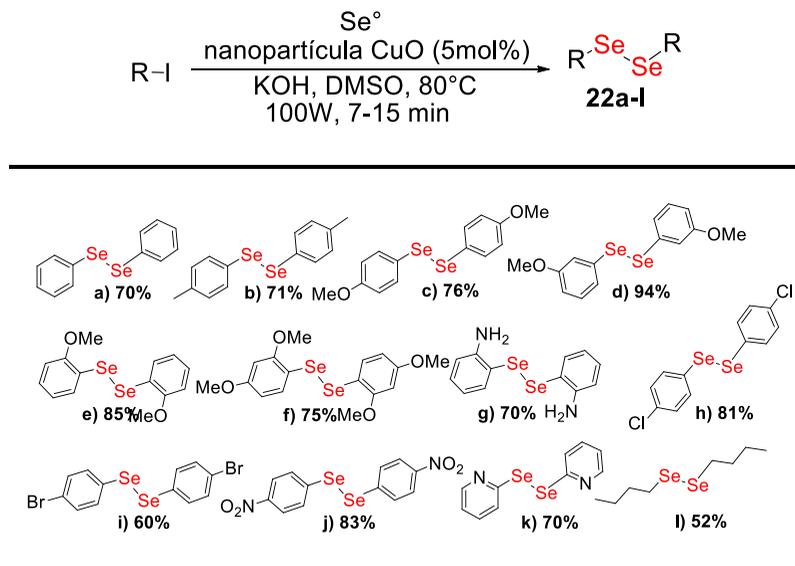
**Esquema 11.** Preparação de disselenetos de diarila e sua halogenação.



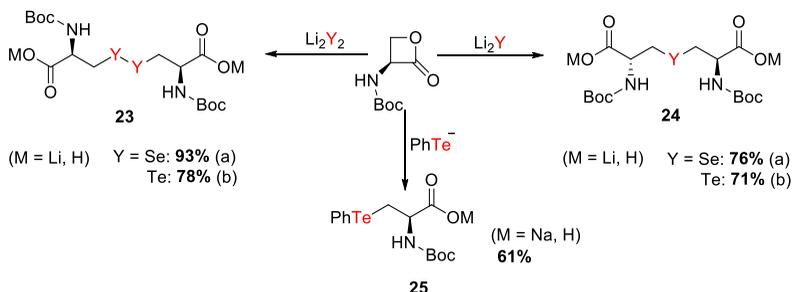
Uma das principais limitações desse método está relacionada ao uso dos reagentes de Grignard e de organolítio como intermediários. Por serem bases e nucleófilos muito fortes, uma série de grupamentos funcionais não poderão estar presentes na estrutura do haleto de arila para a formação destes reagentes, o que acaba por restringir significativamente a diversidade estrutural dos disselenetos que podem ser preparados através dessa estratégia. Uma alternativa interessante para a síntese de disselenetos arílicos funcionalizados é a reação de acoplamento  $\text{Csp}^2\text{-Se}$  que, por ser realizada sob condições mais brandas, permite a utilização de uma variedade maior de substratos arílicos como materiais de partida. Um exemplo ilustrativo é o trabalho de Botteselle e colaboradores.<sup>21</sup> Os autores descreveram um procedimento para a preparação de uma variedade de disselenetos simétricos **22** empregando

nanopartículas de CuO e iodetos arílicos e alquílicos na presença de KOH e DMSO como solvente. As reações foram realizadas em micro-ondas, com tempos reacionais curtos (7-15 min.), obtendo rendimentos que variam entre 52 a 94% (Tabela 1). A metodologia também foi empregada para a síntese de dissulfetos e de diteluretos orgânicos.

**Tabela 1.** Preparação de selenetos simétricos a partir de nanopartícula de CuO.



Espécies nucleofílicas de selênio também podem ser aplicadas em reações de abertura regioselectivas de compostos heterocíclicos, o que leva à produção de classes de compostos interessantes. Nesse sentido, Schneider e colaboradores descreveram a reação de abertura de  $\beta$ -lactonas derivadas da *L*-serina com diferentes ânions de selênio e telúrio, visando a obtenção de uma série de derivados da selenocisteína e da telurocisteína, respectivamente (Esquema 12).<sup>22</sup> Por exemplo, ao se empregar dicalcogenetos de lítio ( $\text{Li}_2\text{Se}_2$  e  $\text{Li}_2\text{Te}_2$ ) como nucleófilos, foram obtidos os derivados de selenocisteína **23a** e telurocisteína **23b** em bons rendimentos. Ao serem empregados os calcogenetos de dilítio ( $\text{Li}_2\text{Se}$  e  $\text{Li}_2\text{Te}$ ), obtiveram-se os derivados de selenolantínina **24a** e de telurolantínina **24b** correspondentes. Por último, quando se empregou o ânion telureto de fenila como nucleófilo, foi obtido o derivado de telurocisteína **25**.

**Esquema 12.** Preparação de compostos seleneto, disseleneto e telureto.

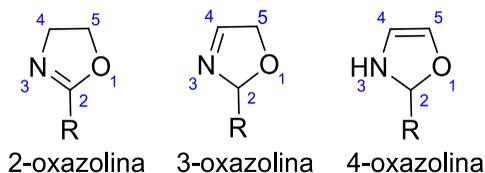
Outros trabalhos descrevem a utilização de uma variedade de espécies nucleofílicas de calcogênio (Se, S e Te) para a realização de aberturas regioseletivas de 2-oxazolidinonas<sup>23</sup> e de aziridinas,<sup>24</sup> fornecendo organocalcogenetos com interessantes funcionalidades. A reação de abertura de anéis 2-oxazolínicos por ânions calcogenolato para produzir  $\beta$ -calcogenoamidas quirais também já foi descrita. A obtenção de  $\beta$ -calcogenoamidas opticamente ativas é de grande interesse, uma vez que essas substâncias constituem uma classe importante de ligante quirais que já foi aplicada com sucesso, por exemplo, em reações de alquilação alílica assimétrica catalisadas por paládio.<sup>4, 25</sup> Antes de tratar mais a fundo sobre esse tema, será feita uma breve revisão sobre a química de oxazolininas.

**3.2. Anéis oxazolínicos**

As oxazolininas são conhecidas desde o início do século XIX e, já em 1884, foi realizada a primeira tentativa de preparação desses heterociclos. Contudo, foi somente no ano de 1889 que a primeira síntese bem sucedida foi relatada (GABRIEL, S. 1889).

Os compostos oxazolínicos são heterociclos de cinco membros que possuem um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio e uma ligação dupla, sendo que esta última pode estar localizada em três posições distintas, originando três isômeros estruturais conforme mostra a Figura 6. Dentre eles, o anel 2-oxazolina é o mais comum e amplamente estudado.

**Figura 6.** Estrutura de sistemas oxazolínicos.



A busca por novos métodos para a obtenção desses compostos ganhou força após a identificação do núcleo 2-oxazolina em moléculas bioativas de organismos marinhos.<sup>26</sup> A estrutura encontra-se inserida numa variedade de produtos naturais, com aplicações na síntese de diferentes compostos terapêuticos e biologicamente ativos.<sup>27</sup>

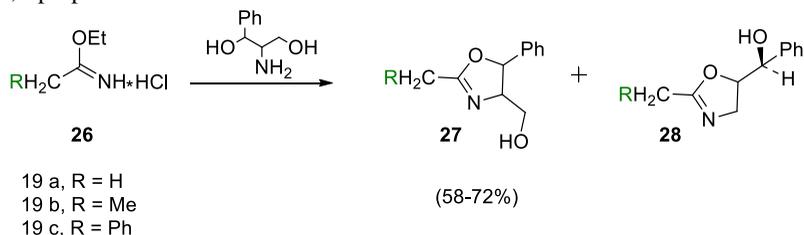
Os sistemas 2-oxazolínicos são pouco reativos frente a alguns compostos, como reagentes de Grignard, hidreto de alumínio e lítio, meio básico e levemente ácido. Dessa forma, uma de suas primeiras aplicações foi como grupo protetor para ácidos carboxílicos.<sup>28</sup> Além disso, este heterocíclico encontra aplicabilidade como estabilizante para hidrocarbonetos clorados, inibidor de corrosão, agente farmacêutico entre outros.<sup>28</sup>

### 3.2.1. Métodos de preparação de 2-oxazolininas

Os compostos oxazolínicos podem ser preparados por diferentes rotas sintéticas e a partir de uma grande variedade de grupamentos funcionais, como ácidos carboxílicos,<sup>29</sup> ésteres carboxílicos,<sup>30</sup> nitrilas,<sup>31</sup> aldeídos,<sup>32</sup> olefinas<sup>33</sup> e hidroxiamidas.<sup>34</sup>

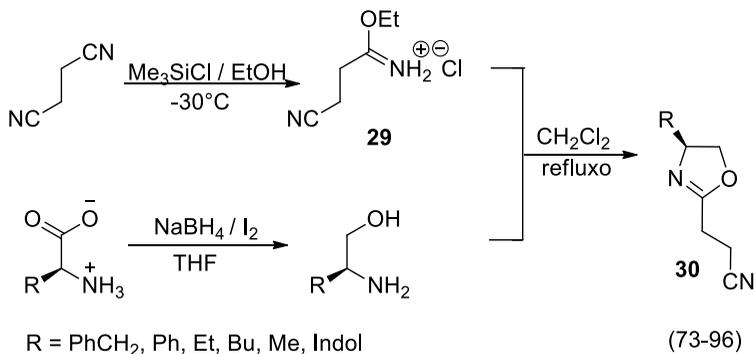
Um método tradicional empregado para a obtenção desses compostos envolve a reação de condensação-ciclização entre cloridratos de iminoésteres e aminoálcoois. Um exemplo dessa preparação pode ser visto no trabalho de Meyers e colaboradores, onde diferentes cloroalquimidatos de etila **26** reagiram com o fenil-2-amino-1,3-propanodiol. Embora dois isômeros de 2-oxazolina pudessem ser produzidos, a reação se mostrou regioselectiva, com formação do isômero 4,5-dissubstituído **27** como produto majoritário (Esquema 13).<sup>35</sup>

**Esquema 13.** Preparação de 2-oxazolinas a partir de iminoéster e fenil-2-amino-1,3-propanodiol.



Em uma aplicação recente dessa estratégia, Hassani<sup>36</sup> e colaboradores realizaram a síntese de compostos 2-cianoetil-2-oxazolinas **30** com uma variedade de substituintes na posição 4 do anel, sendo esses substituintes provenientes dos aminoálcoois empregados. O iminoéster **29** utilizado nesse trabalho foi preparado através do procedimento descrito por Bem Ammar e colaboradores (Esquema 14).<sup>37</sup>

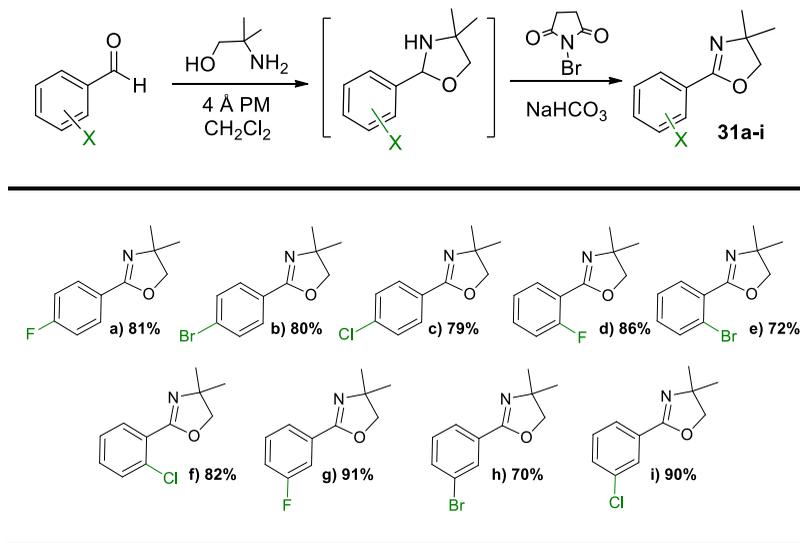
**Esquema 14.** Preparação dos compostos 2-cianoetil-2-oxazolinas a partir de iminoéster.



Como alternativa para a síntese de 2-oxazolinas funcionalizadas, Batista e colaboradores realizaram a preparação de halofenil-2-oxazolinas **31** a partir da reação entre o 2-amino-2-metil-1-propanol e uma série de aldeídos. Essa reação leva à formação de um intermediário oxazolidina que é então oxidado por *N*-bromosuccinimida (NBS) fornecendo as 2-oxazolinas desejadas (Tabela 2).<sup>38</sup> Além de propiciar uma fácil variação estrutural na posição 2 dos anéis 2-oxazolínicos, esta

metodologia se destaca devido à simplicidade operacional, condições reacionais suaves e ótimos rendimentos reacionais.

**Tabela 2.** Preparação de 2-oxazolininas a partir de aldeídos.

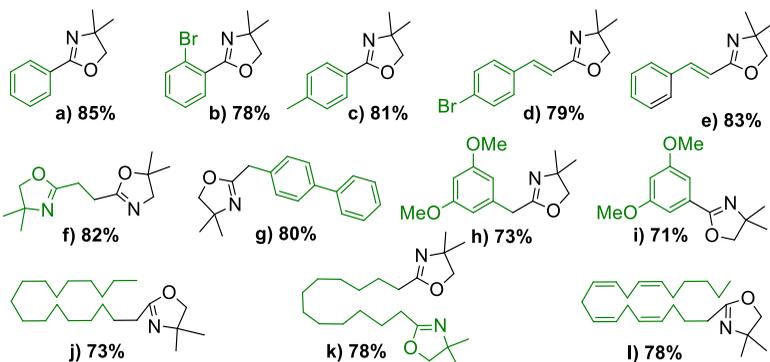
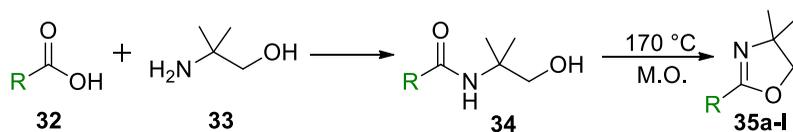


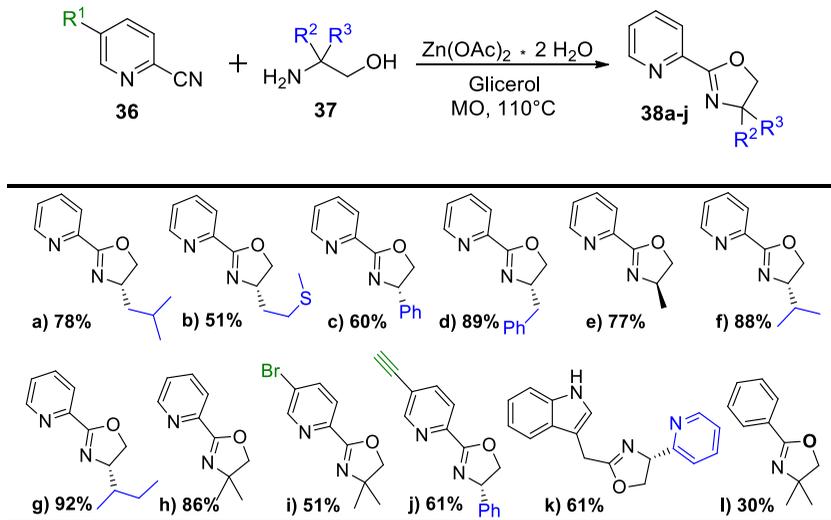
Em 2009, Sharma, R. e colaboradores<sup>39</sup> realizaram um estudo para a preparação de 2-oxazolininas utilizando condições de aquecimento por micro-ondas. Nesse trabalho, foram empregados diversos ácidos carboxílicos **32** e o aminoálcool 2-amino-2-metil-1-propanol **33** como materiais de partida, para a formação dos produtos mostrados na Tabela 3. Quando o aquecimento em micro-ondas foi realizado em recipiente fechado, o produto 2-oxazolinina desejado não foi obtido, ou seja, não houve a ciclização e sim a formação do intermediário amida **34**. Entretanto, quando a reação foi realizada em recipiente aberto, a desidratação do intermediário amida foi favorecida, e os produtos **35** (a-j) foram obtidos em bons rendimentos. As condições reacionais utilizadas foram temperatura de 170°C durante 15 minutos, exceto para os compostos **35** (f, j, k e l) onde o tempo reacional necessário foi maior.

Em 2013, Carmona e colaboradores descreveram a síntese de uma série de compostos 2-piridil-oxazolininas **38** (a-j) através de uma reação utilizando glicerol e acetato de zinco(II) sob irradiação de micro-ondas (Tabela 4).<sup>40</sup> Para a preparação destes compostos, foram utilizados

como materiais de partida uma série de 2-cianopiridina **36** com diferentes aminoálcoois **37**. As reações foram realizadas a uma temperatura de 110°C por um período de tempo de 17 minutos. Além dos compostos piridínicos, os autores também realizaram a síntese partindo do indol-3-acetonitrila e da benzonitrila, gerando os respectivos produtos **38k** (61%) e **38l** (30%). O trabalho ainda apresentou uma proposta de reutilização do sistema catalítico glicerol-zinco(II) utilizado, para novas reações.

**Tabela 3.** Preparação de 2-oxazolininas a partir de ácidos carboxílicos.



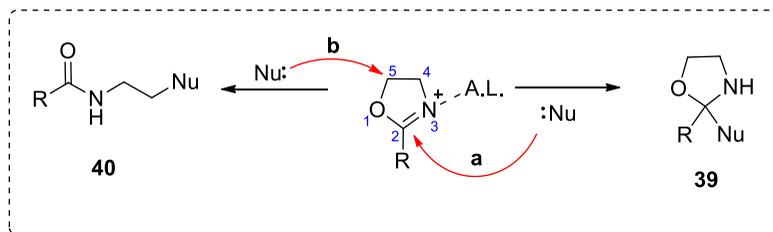
**Tabela 4.** Preparação de 2-oxazolininas a partir de 2-cianopiridina.

### 3.2.2. Reações de abertura do anel 2-oxazolina

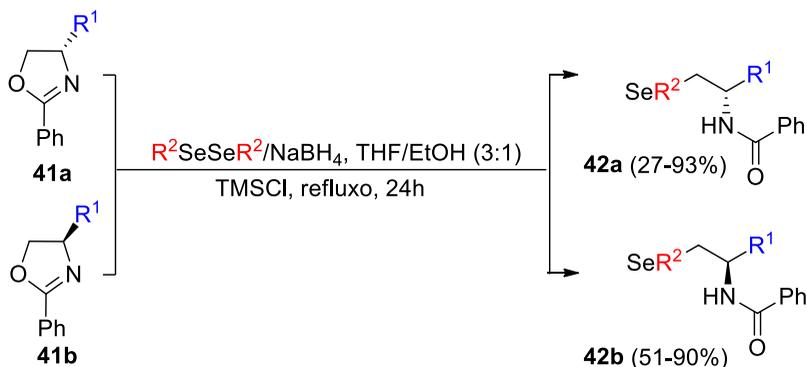
Em 1950 Fry<sup>41</sup> descreveu a primeira reação de abertura do anel 2-oxazolinico por nucleófilos que, subsequentemente, foi relatada por diversos outros autores.<sup>42, 43</sup>

Os anéis 2-oxazolinicos possuem dois sítios potencialmente eletrofílicos: o carbono (2) e o carbono (5). Isso significa que o ataque nucleofílico pode ocorrer via caminho (a) ou (b) (ver

Esquema 15). Quando o ataque da espécie nucleofílica ocorre no C(2), o caminho reacional segue pela rota mostrada em (a) e o produto formado é uma oxazolidina 39. Quando o ataque do nucleófilo acontece no C(5) do anel 2-oxazolinico, isso leva à ruptura da ligação C(5)-O(1) fornecendo compostos etilcarboxamidas  $\beta$ -substituídas 40, conforme mostra o caminho (b).<sup>44</sup>

**Esquema 15.** Abertura de anéis 2-oxazolinas frente a nucleófilo.

Quando anéis 2-oxazolinicos reagem com ânions calcogenolato como espécies nucleofílicas, o caminho regioquímico observado para a reação é quase sempre o mostrado pelo caminho **(b)**. Em 2005, Vargas e colaboradores<sup>25</sup> descreveram a síntese das  $\beta$ -selenamidas quirais **42a-b** a partir da reação de abertura dos anéis 2-oxazolinicos **41a-b** por diferentes ânions organosselenolato. Inicialmente foi realizado um estudo sobre a influência do contra íon e do ácido de Lewis, estabelecendo como melhor condição o uso de  $\text{NaBH}_4$  e  $\text{TMSCl}$  (Esquema 16).

**Esquema 16.** Reação de abertura do anel de 2-oxazolininas.

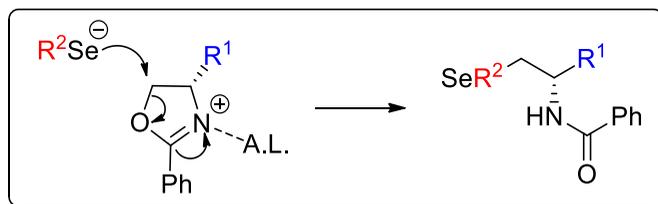
$\text{R}^1 = i\text{-Pr}, i\text{-Bu}, \text{Bn}, (\text{CH}_2)_2\text{SMe}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{OBn}, \text{CH}_2\text{OEt}, \text{CO}_2\text{Me}$

$\text{R}^2 = \text{Ph}, \text{Bu}, \text{Bn}, 2,4,6\text{-Me}_3\text{Ph}, p\text{-ClPh}, p\text{-MeOPh}$

O ácido de Lewis (AL) atua na formação de um complexo com a 2-oxazolinina amplificando o caráter eletrofílico sobre o átomo de

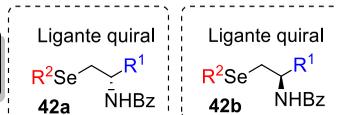
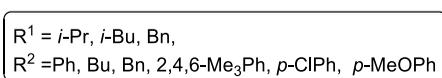
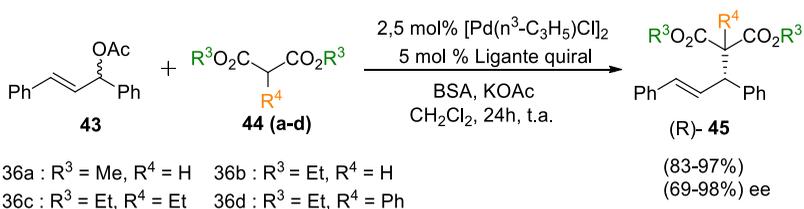
carbono (5) do heterociclo, facilitando o ataque do nucleófilo (Esquema 17).

**Esquema 17.** Abertura do anel 2-oxazolina na presença de espécies nucleofílicas de selênio.



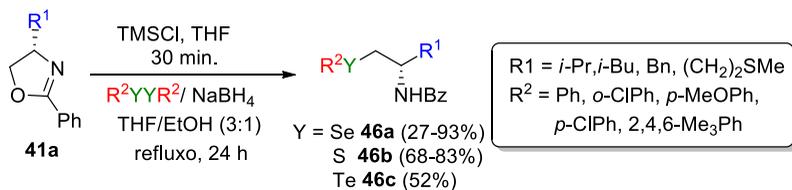
As  $\beta$ -selenamidas quirais obtidas foram empregadas como ligantes quirais em reações de alquilação alílica assimétrica catalisadas por paládio, utilizando acetato de 1,3-difenil-2-propenil **43** e uma variedade de malonatos **44**, na presença de 2,5 mol% de  $[\text{Pd}(n^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  e *N,O*-bis(trimetilsililacetamida) como base (Esquema 18).

**Esquema 18.** Reação de alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio utilizando  $\beta$ -selenamidas como ligantes quirais.



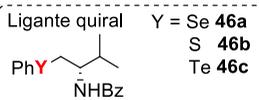
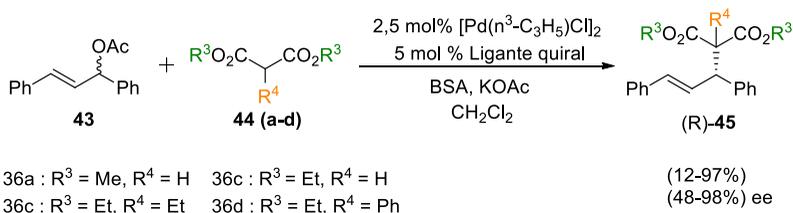
Em uma extensão deste trabalho, Vargas e colaboradores<sup>4</sup> ampliaram esses estudos através da preparação de duas novas séries de  $\beta$ -calcogenamidas. Conforme mostra o Esquema 19,  $\beta$ -selenamidas **46a**  $\beta$ -tiamidas **46b** e  $\beta$ -teluramidas **46c** foram preparadas via reação de abertura de anéis 2-oxazolínicos **41a** com ânions tiolato e teluroolato, respectivamente.

**Esquema 19.** Preparação de  $\beta$ -tio e  $\beta$ -teluramidas via reação abertura de 2-oxazolinás.



Após sua obtenção, estes compostos foram empregados como ligantes quirais em reações de alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio e os resultados foram comparados com os obtidos para as  $\beta$ -selenamidas anteriormente preparadas (Esquema 20). De maneira geral, os ligantes contendo o átomo de selênio exibiram melhor atividade catalítica, levando à obtenção dos malonatos alquilados em melhores rendimentos e maiores excessos enantioméricos.

**Esquema 20.** Reação de alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio com ligantes quirais organo enxofre e organotelúrio.



### 3.3. Compostos Organoíndio

Durante muitos anos, reagentes organometálicos derivados de lítio, magnésio e zinco contribuíram para os avanços da química orgânica sintética. No entanto, a preparação e manipulação destes reagentes é dificultada devido à sensibilidade dos mesmos ao ar e à umidade. Além disso, por serem nucleófilos duros, estes reagentes organometálicos tendem a reagir com grupamentos funcionais como carboxilas e hidroxilas, limitando sua utilização. Dessa forma, na

tentativa de sanar as dificuldades apresentadas, reagentes organoíndio moles surgem como uma interessante alternativa em química orgânica.

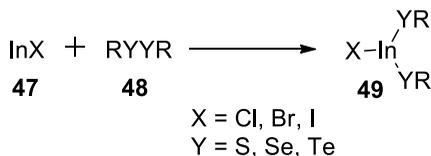
O índio é um metal que possui características interessantes e algumas distintas. O índio metálico não é sensível ao ar ou oxigênio à temperatura ambiente, tem boa resistência em condições alcalinas e, geralmente, não é afetado pela água. O elemento não é tóxico e pode ser encontrado em três estados de oxidação: I, II e III.

A utilização de compostos organometálicos a partir do elemento índio se difundiu muito rapidamente, com aplicações em diferentes reações e o uso de haletos de índio(III) como ácido de Lewis ganhou destaque em reações como Friedel-Crafts e Diels-Alder, diversas reações aldólicas e em abertura e rearranjos de epóxidos.<sup>45</sup>

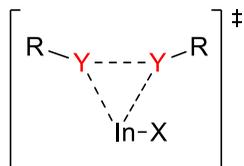
Entre os diferentes haletos de índio, o iodeto de índio(I) vem sendo bastante utilizado em reações com compostos organocalcogênicos. As propriedades químicas dos compostos de índio(I) estão relacionadas diretamente a sua estrutura de Lewis. Sua estrutura (In-X) possui pares de elétrons livres no orbital  $sp^2$  do metal, sugerindo que o mesmo pode atuar como uma base de Lewis. O par de elétrons disponível em haletos de índio(I) possibilita a estes compostos a participação em reações de inserção oxidativa, sendo esta uma de suas reações mais característica.

Dessa forma, espécies reativas de índio(III) são formadas, *in situ*, a partir de haletos de índio(I). O intermediário reativo de índio(III) **49** pode ser obtido através da reação de inserção oxidativa do haleto de índio(I) **47** em uma ligação química apropriada, como exemplo a ligação calcogênio-calcogênio de dicalcogenetos orgânicos **48**, ilustrada no Esquema 21.<sup>46</sup>

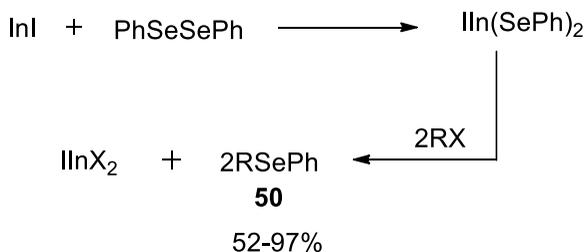
**Esquema 21.** Reação de inserção oxidativa em ligações calcogênio-calcogênio.



O mecanismo de formação do complexo de índio(III) **49** foi proposto por Peppe e Tuck,<sup>47</sup> envolvendo propriedades eletrônicas das espécies de índio(I), tanto como aceptor quanto como doador de par de elétrons. Dessa maneira, a formação do intermediário pode ocorrer por meio de ambas as propriedades, eletrofílicas ou nucleofílicas do InX (Figura 7).

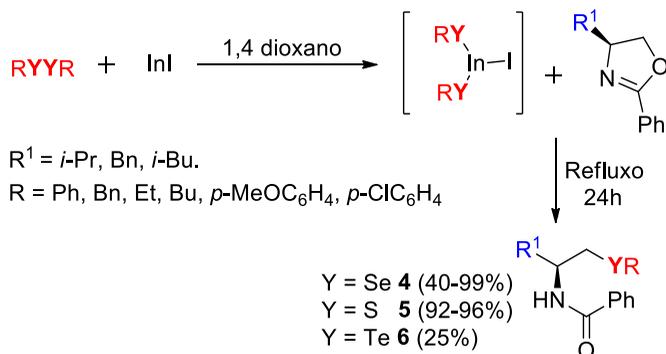
**Figura 7.** Intermediário da formação de  $XIn(YR)_2$ 

Em 2003 Ranu e colaboradores<sup>48</sup> descreveram a síntese de compostos selenetos utilizando como materiais de partida iodeto de índio e disseleneto de difenila. De acordo com o autor, a clivagem do composto dicalcogênio forma rapidamente o intermediário bis-(fenilseleno)-iodo-índio(III) que, em seguida, reage com uma grande variedade de haletos alquílicos resultando nos respectivos selenetos **50** com rendimentos entre 52-97% (Esquema 22).

**Esquema 22.** Síntese de selenetos a partir de calcogenolatos de índio(III).

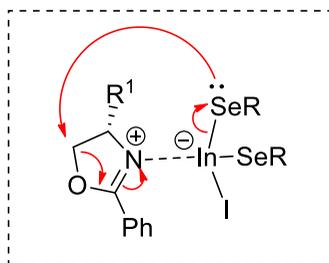
Em 2007, Braga e colaboradores<sup>49</sup> utilizaram calcogenolatos de índio (III) em reações de abertura de 2-oxazolininas para a síntese de  $\beta$ -calcogenamidas **4-6** em condições suaves e neutras. Os compostos organoíndio foram obtidos a partir de iodeto de índio e dicalcogenetos de Se, S e Te na ausência de um ácido de Lewis. Os produtos foram obtidos com rendimentos que variam entre 25-99% conforme ilustrado no Esquema 23.

**Esquema 23.** Síntese de  $\beta$ -calcogenamidas a partir de iodeto de índio.



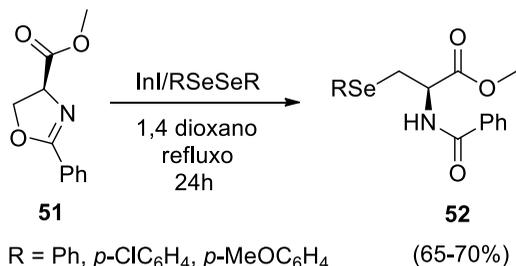
Nesse estudo, foi proposto que o complexo de índio(III) coordena-se com o átomo de nitrogênio do composto 2-oxazolina, atuando como ácido de Lewis. A obtenção dos produtos prossegue através do ataque nucleofílico régio- e quimiosseletivo do ânion seleneto ao carbono da posição 5 do anel, levando a clivagem da ligação C5-O1, fornecendo assim os respectivos produtos  $\beta$ -calcogenamidas. (Figura 8)

**Figura 8.** Intermediário proposto para a reação de abertura do anel 2-oxazolina com espécies calcogenolato de índio(III).



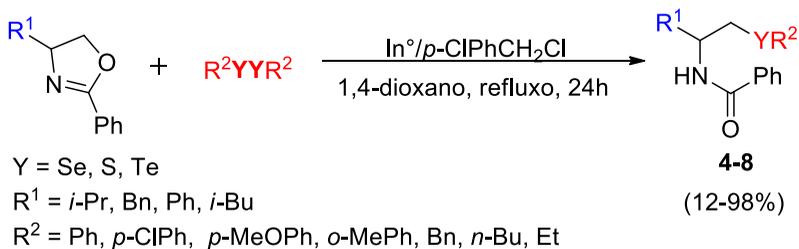
Os autores ainda utilizaram esta metodologia para a síntese de derivados de selenocisteína **52** a partir de 2-fenil-oxazolina-4-carboxilato **51**, obtendo variação destes produtos com bons rendimentos. (Esquema 24)

**Esquema 24.** Síntese de  $\beta$ -calcogenamidas a partir da abertura do anel de 2-fenil-oxazolina-4-carboxilato.



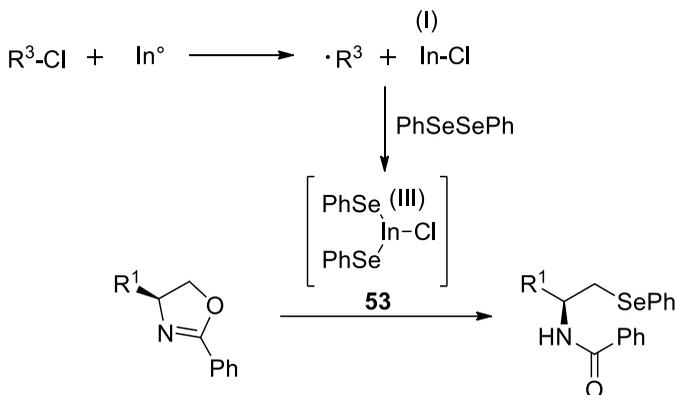
Em 2008, dando continuidade aos trabalhos anteriores, Braga e colaboradores<sup>50</sup> descreveram um procedimento experimental utilizando índio metálico para promover abertura de compostos oxazolínicos. Os autores buscaram a melhor condição reacional para realização da reação, estabelecendo como solvente 1,4-dioxano e cloreto de *p*-clorobenzila. Os produtos  $\beta$ -calcogenamidas **4-8** foram obtidos a partir de variações de oxazolininas e compostos dicalcogênios (Se, S e Te), com rendimentos que variam de 12-98% (Esquema 25).

**Esquema 25.** Síntese de  $\beta$ -calcogenamidas a partir de índio metálico.



Os autores propõem que a reação ocorre através da formação do complexo bis(organo-selênio)-cloro-índio **53** responsável pela etapa de transferência do selênio nucleofílico. O complexo de índio(III) seria formado a partir de uma inserção oxidativa do sal de índio no composto disseleneto. O sal de índio por sua vez, seria obtido a partir da transferência de um elétron do índio para o haleto de alquila, gerando um radical alquila e o cloreto de índio (Esquema 26).

**Esquema 26.** Reação de abertura de 2-oxazolina a partir de índio metálico.



As rotas sintéticas apresentadas até o momento contribuíram para a síntese de compostos  $\beta$ -calcogenamidas de interesse através de condições suaves e neutras, cujas metodologias utilizadas apresentam longos tempos reacionais sob condições de refluxo. Portanto, uma metodologia sintética que envolvesse menores tempos reacionais para obtenção desses produtos envolvendo uma forma ambientalmente amigável seria muito interessante.

### 3.4. Reações em Micro-ondas

A radiação de micro-ondas (MO) começou a ser empregada como fonte alternativa de energia térmica a partir do final dos anos 1970, onde a grande maioria dos experimentos eram realizados em fornos de MO domésticos, ou modificados. Em 1986, Gedye<sup>51</sup> e colaboradores realizaram os primeiros relatos utilizando um reator de micro-ondas para síntese orgânica, observando a aceleração das reações quando comparadas aos métodos clássicos. O primeiro MO comercial projetado explicitamente para conduzir reações químicas foi introduzido em 1990, fornecendo mais segurança em comparação aos MOs domésticos, facilitando o controle em relação a temperatura, pressão, potência e aumentando a reprodutibilidade da reação através de uma distribuição mais uniforme em toda a cavidade de aquecimento.<sup>52</sup>

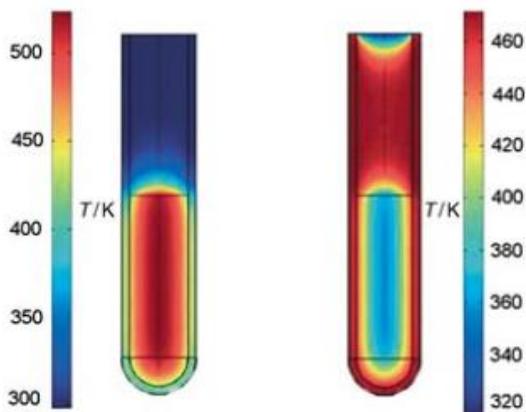
Atualmente, os reatores de micro-ondas emitem uma irradiação eletromagnética que se encontra na faixa de 0,3 a 300 GHz de frequência, operando geralmente a uma frequência de 2,45 GHz. Esta energia consiste em um campo elétrico e magnético, através do qual apenas o campo elétrico transfere energia para aquecer o sistema

reacional.<sup>53</sup> Seu mecanismo depende da capacidade de um material (solvente ou reagente) em absorver energia e convertê-la em calor a uma determinada temperatura e frequência. Amostras contendo espécies dipolares ou iônicas tornam o aquecimento do micro-ondas mais eficaz, uma vez que a irradiação da mesma resulta em dipolos ou íons alinhados ao campo elétrico alternado. Esta ação aumenta o atrito molecular, que por sua vez, dissipa energia sob forma de calor.<sup>54</sup>

O fator de perda  $\tan\delta$  determina a capacidade de um material para converter energia eletromagnética em energia térmica a certa frequência. Este fator é expresso pela equação  $\tan\delta = \epsilon'' / \epsilon'$ , onde  $\epsilon''$  representa a perda dielétrica e  $\epsilon'$  a constante dielétrica. Sendo assim, para uma absorção eficiente e um rápido aquecimento necessita-se de um fator de perda alto. Solventes como, por exemplo, etileno glicol, etanol, DMSO e metanol possuem valores elevados de  $\tan\delta$  e são rapidamente aquecidos quando submetidos à irradiação com micro-ondas. Isso não impede o uso de solventes com valores baixos de  $\tan\delta$ , pois outros componentes da reação podem ser susceptíveis à polarização e até mesmo aditivos, como líquidos iônicos, podem ser empregados para o aumento do nível de absorção do meio.<sup>54</sup>

Tradicionalmente, as reações de síntese orgânica são realizadas por meio de aquecimento convencional. Em 2004, Kappe<sup>54</sup> relatou as diferenças entre o aquecimento convencional e o de micro-ondas (Figura 9). Na ilustração, o tubo à esquerda representa uma reação submetida a um aquecimento por micro-ondas, enquanto o tubo à direita, o aquecimento convencionalmente. A coloração vermelha e azul indicam as regiões aquecidas e não aquecidas respectivamente. Observa-se que a irradiação por micro-ondas aumenta simultaneamente a temperatura de todo o recipiente, enquanto que no aquecimento tradicional, primeiro há um aquecimento externo do meio, para que depois os reagentes entrem em equilíbrio térmico.

**Figura 9.** Diferença entre uma reação sob aquecimento de micro-ondas e aquecimento convencional. Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* p. 6250-84 2004.



Dessa forma, a utilização da irradiação por micro-ondas tem a capacidade de fornecer energia mais direcionada para um material, proporcionando reações mais rápidas com redução na formação de subprodutos e maiores rendimentos.



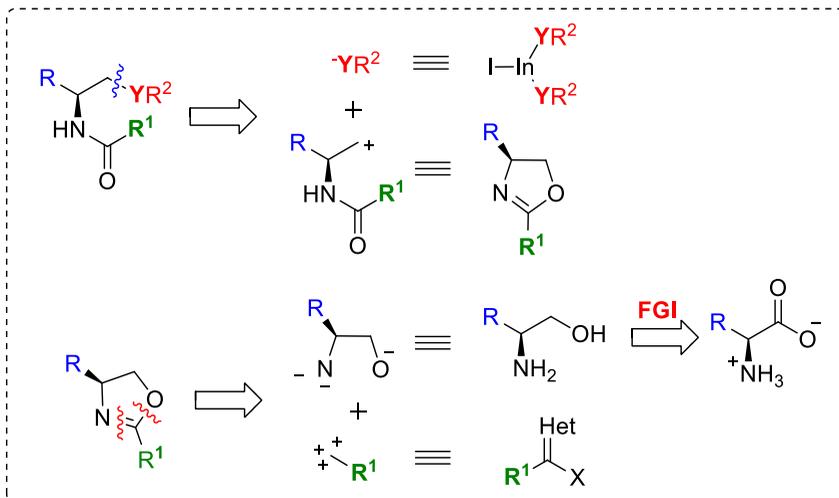
## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização deste trabalho. Inicialmente será discutida a síntese dos materiais e partida aminoálcoois e 2-oxazolininas. Em seguida, a síntese das  $\beta$ -calcogenamidas de interesse.

### 4.1. Preparação dos materiais de partida

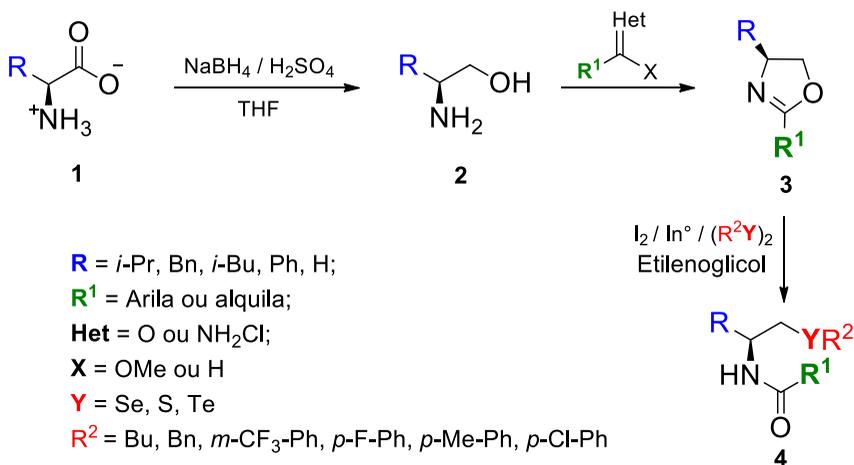
Neste trabalho buscou-se a obtenção de amidas quirais  $\beta$ -funcionalizadas contendo um átomo de calcogênio em sua estrutura. Através de uma análise retrossintética do composto desejado, representada pelo Esquema 27, observa-se que o átomo calcogênio (Y) poderia ser introduzido por meio da reação de clivagem nucleofílica de compostos 2-oxazolininas. O sistema oxazolínico, por sua vez, poderia ser obtido a partir de uma reação de condensação/ciclização entre um aminoálcool quiral e um composto carbonílico apropriado. Já os aminoálcoois poderiam ser obtidos através da redução dos seus respectivos *L*-aminoácidos, que são substâncias comercialmente disponíveis.

**Esquema 27.** Análise retrossintética dos compostos  $\beta$ -calcogenamidas.



Baseado nesta análise retrossintética, planejou-se a obtenção de calcogenetos quirais por meio de uma rota sintética envolvendo 3 etapas, utilizando como materiais de partida os aminoácidos naturais *L*-valina, *L*-fenilalanina, *L*-leucina e *L*-fenilglicina. O Esquema 28 mostra a rota sintética planejada para a obtenção das  $\beta$ -calcogenamidas.

**Esquema 28.** Preparação dos compostos  $\beta$ -calcogenamidas.

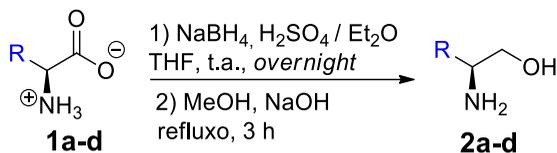


#### 4.1.1. Preparação dos (S)-aminoálcoois a partir da redução dos respectivos *L*-aminoácidos

Conforme o planejamento anterior, inicialmente foi realizada a preparação dos aminoálcoois quirais **2** a partir da reação de redução dos respectivos *L*-aminoácidos **1**. Essa reação foi realizada de acordo com o procedimento descrito por Abiko e Masamune<sup>55</sup>, utilizando borana ( $\text{BH}_3$ ) como agente redutor sendo essa gerada *in situ* através da mistura de  $\text{NaBH}_4$  e  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Os aminoálcoois obtidos foram caracterizados através dos seus respectivos pontos de fusão (P.F.) e, com o auxílio das técnicas de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  (dados disponíveis na seção experimental e nos anexos). Como os espectros obtidos para os produtos brutos mostrou um elevado grau de pureza, optou-se por utilizá-los na etapa posterior sem purificação. Os rendimentos obtidos para os aminoálcoois são apresentados na Tabela 5.

Após a obtenção dos aminoálcoois **2a-d**, foi realizada a preparação das 2-oxazolininas **3**. Para tal, utilizaram-se duas metodologias distintas, descritas a seguir.

**Tabela 5.** Preparação dos aminoálcoois **2a-d**.<sup>a</sup>

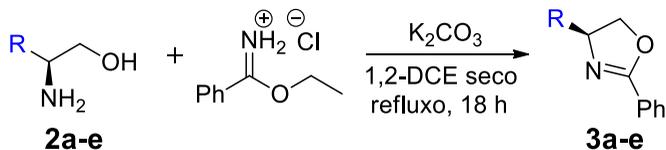


#	R	Aminoácido	Aminoálcool	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	<i>i</i> -Pr	<b>1a</b>	(S)-Valinol <b>2a</b>	96
2	Bn	<b>1b</b>	(S)-Fenilalaninol <b>2b</b>	95
3	<i>i</i> -Bu	<b>1c</b>	(S)-Leucinol <b>2c</b>	93
4	Ph	<b>1d</b>	(S)-Fenilglicinol <b>2d</b>	88

<sup>a</sup> As reações foram conduzidas na seguinte escala: aminoácido **1** (250 mmol), NaBH<sub>4</sub> (600 mmol), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (18 mL), Et<sub>2</sub>O (50 mL), THF (250 mL).

#### 4.1.2. Síntese dos compostos 2-oxazolininas a partir de clorobenzimidato de etila

As 2-oxazolininas contendo o grupo fenila na posição 2 do heterociclo foram preparadas de acordo com o procedimento descrito por Hassani e colaboradores.<sup>36</sup> Uma adaptação a essa metodologia foi realizada, reagindo o iminoéster clorobenzimidato de etila, obtido conforme o procedimento descrito na literatura, com os aminoálcoois **2a-d**. Neste caso, empregou-se carbonato de potássio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) como base e 1,2-dicloroetano seco como solvente. A reação permaneceu em agitação durante 18 h à temperatura de refluxo. Além dos aminoálcoois previamente preparados, também foi utilizado o aminoálcool etanolamina **2e**, obtido através de fonte comercial, para a preparação de sua respectiva 2-oxazolinina **3e**. Os compostos 2-oxazolininas **3a-e** foram obtidos em bons rendimentos, conforme mostra a Tabela 6.

**Tabela 6.** Preparação das 2-oxazolinas **3a-e**.<sup>a</sup>

#	R	Aminoálcool	2-oxazolina	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	<i>i</i> -Pr	<b>2a</b>	<b>3a</b>	85
2	Bn	<b>2b</b>	<b>3b</b>	74
3	<i>i</i> -Bu	<b>2c</b>	<b>3c</b>	75
4	Ph	<b>2d</b>	<b>3d</b>	55
5	H	<b>2e</b>	<b>3e</b>	78

<sup>a</sup> As reações foram conduzidas na seguinte escala: **2a-e** (10 mmol), clorobenzimidato de etila (10 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12 mmol) e 1,2-DCE (30 mL).

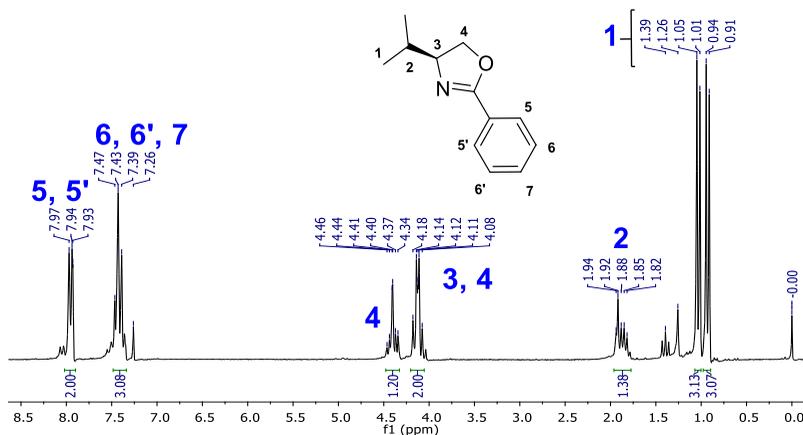
<sup>b</sup> Rendimento após purificação por coluna cromatográfica.

As estruturas dos compostos **3a-e** foram confirmadas por técnicas de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C e DEPT-135. Como representante desta classe, selecionou-se o composto **3a**, cujas atribuições dos sinais serão apresentadas e discutidas a seguir.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 10), observa-se um multipeto na região entre 8,02-7,90 ppm e um tripleto em 7,43 ppm (*J* = 7,5 Hz) com integrais relativas a 2H e 3H, respectivamente, referentes aos 5 hidrogênios aromáticos do grupamento fenila (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Entre 4,48-4,33 ppm pode ser observado um multipeto com integral relativa de 1H, referente a um dos hidrogênios (CH<sub>2</sub>) do carbono 4. Entre 4,20-4,05 ppm observa-se um multipeto com integral relativa para 2H, um dos hidrogênios corresponde ao segundo hidrogênios diastereotópicos CH<sub>2</sub> do sistema oxazolínicos e o outro, corresponde ao hidrogênio CH do centro estereogênico. Entre 1,96-1,77 ppm, pode-se observar um

multipeto com integral relativa para 1H referente ao CH vizinho aos dois grupos metila, além de dois dupletos em 1,03 ( $J = 6,8$  Hz) e 0,93 ( $J = 6,8$  Hz) ambos com integrais relativas para 3H correspondentes aos hidrogênios da metilas (CH<sub>3</sub>) do grupo *iso*-propil.

**Figura 10.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **3a**.

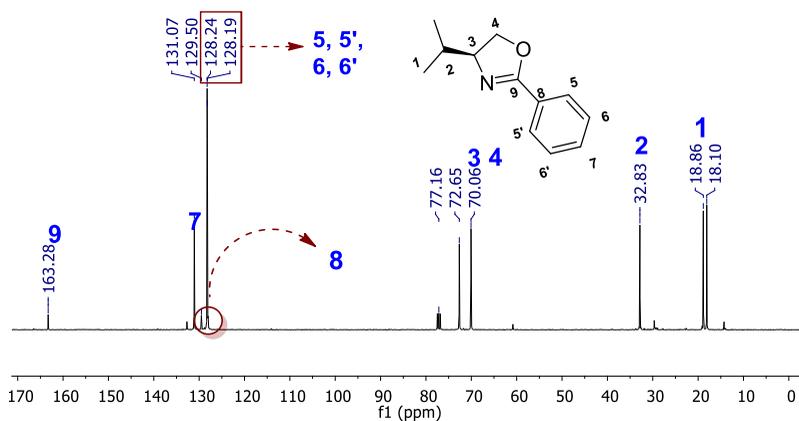


A Figura 11 apresenta o espectro de RMN de <sup>13</sup>C obtido para o composto **3a**. Observa-se um sinal em 163,28 ppm, referente ao carbono quaternário do sistema oxazolinico, ligado aos heteroátomos N e O. Os sinais observados em 131,07, 128,24 e 128,19 ppm são referentes aos carbonos CH do sistema aromático e, em 129,50 ppm, aparece o carbono quaternário desse mesmo anel. Em 72,65 ppm, observa-se o sinal referente ao carbono do centro estereogênico. Em 70,06 ppm pode ser visualizado o sinal referente ao carbono CH<sub>2</sub>, ligado ao átomo de oxigênio no sistema oxazolinicos. Em 32,83 ppm, aparece o sinal referente ao carbono do grupo CH *iso*-propílico e, por fim, os sinais em 18,86 e 18,10 ppm são referentes aos carbonos dos dois grupos metila, provenientes do AA *L*-valina.

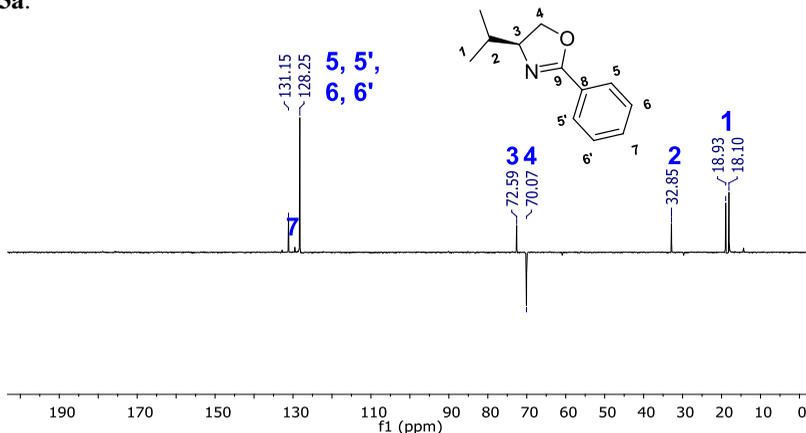
Com o intuito de confirmar as atribuições realizadas no RMN <sup>13</sup>C, realizou-se um experimento DEPT-135 (Figura 12). A partir do experimento, pode-se confirmar a ausência dos sinais em 163,28 e 129,50 ppm referentes aos carbonos quaternários 9 e 8 respectivamente, uma vez que neste experimento tais carbonos são suprimidos. Os sinais observados em 131,15 e 128,25 ppm referentes aos carbonos CH do sistema aromático, foram confirmados com fase normal juntamente com o sinal pertencentes ao carbono 4 do centro estereogênico e, aos

carbono do grupo *iso*-propílico 2 e 1. E por fim, o deslocamento químico observado em 70,07 ppm pode ser confirmado, pertencendo ao carbono 3 devido a inversão de fase característica para carbonos metilênicos.

**Figura 11.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **3a**.



**Figura 12.** Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **3a**.

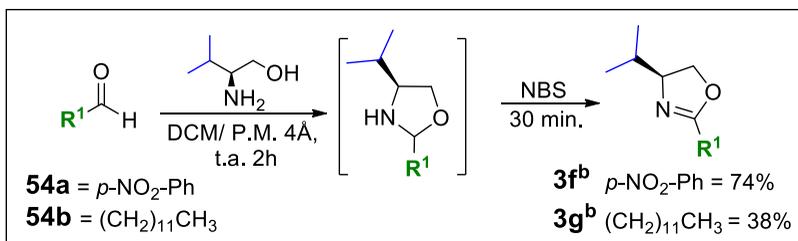


Por fim, convém destacar que os espectros obtidos para o composto **3a** foram comparados e estão de acordo com os dados disponíveis na literatura.<sup>56</sup> Os dados espectrais para os demais compostos **3b-e** estão disponíveis na seção experimental e nos anexos.

### 4.1.3. Síntese dos compostos 2-oxazolininas a partir de aldeídos

Na preparação das 2-oxazolininas contendo um grupo diferente de fenil na posição 2 do anel, empregou-se uma metodologia alternativa (mencionada na seção 3.2.1), envolvendo a utilização de aldeídos ao invés de iminoésteres na etapa de condensação/ciclização. A reação entre o aminoálcool e o aldeído produz um intermediário 2-oxazolidina que, posteriormente, é oxidada através da reação com *N*-bromossuccinimida (NBS) para produzir a 2-oxazolinina desejada.<sup>38</sup> Optou-se pela utilização desta metodologia, principalmente, pelo fato dos aldeídos serem materiais de partida mais facilmente acessíveis que os iminoésteres, o que propiciaria maior facilidade para a variação do grupo na posição 2 do anel heterocíclico bem como uma vasta gama de opções para a natureza desse grupo R<sup>1</sup> (Esquema 29). Dessa forma, os compostos oxazolínicos **3f** e **3g** foram preparados a partir dos respectivos aldeídos *p*-nitrobenzaldeído **54a** e do dodecanal **54b**. Como material de partida nessas reações foi utilizado o aminoálcool *L*-valinol **2a**, DCM como solvente e peneira molecular 4 Å, para auxiliar no deslocamento do equilíbrio químico no sentido da desidratação. A reação permaneceu durante 2 h sob agitação à temperatura ambiente e, então, adicionou-se a NBS de uma só vez, mantendo-se a agitação por mais 30 minutos.

**Esquema 29.** Preparação dos compostos 2-oxazolininas **3f** e **3g** a partir dos respectivos aldeídos.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> As reações foram conduzidas na seguinte escala: **53a-b** (10 mmol), **2a** (10 mmol), NBS (10 mmol), DCM (60 mL) e peneira molecular 4 Å (5g). <sup>b</sup> Rendimento após purificação por coluna cromatográfica.

As estruturas das 2-oxazolininas **3f-g** foram confirmadas com auxílio de técnicas de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C e as análises e os dados obtidos estão disponíveis na seção experimental e nos anexos.

## 4.2. Preparação das $\beta$ -calcogenamidas quirais via reação de abertura regioselectiva das 2-oxazolinias

### 4.2.1. Estudo visando determinar condições reacionais ideais para a reação de abertura dos compostos 2-oxazolinina

A última etapa para a síntese dos compostos de interesse consiste na abertura regioselectiva dos anéis 2-oxazolinias por ânions calcogenolato. Visando tornar a síntese dos compostos  $\beta$ -selenamidas **4** mais rápida e em condições experimentais mais simples, optou-se por realizar a preparação destes compostos sob irradiação de micro-ondas. Foram realizados diversos testes visando estabelecer as melhores condições reacionais para a reação de abertura das 2-oxazolinias na presença de ânions calcogenolato. Para esses experimentos, a 2-oxazolinina **3a** e o disseleneto de difenila **22a** foram escolhidos como substratos padrão. Também foram fixadas as quantidades relativas do disseleneto de difenila (1,1 eq.), do índio metálico (1,1 eq.) e do iodo (0,55 eq.) em relação ao composto **3a**, sendo esse último o reagente limitante. Os estudos de otimização foram acompanhados por CCD até o consumo total do material de partida e por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-MS).

A primeira variável que teve sua influência investigada foi o solvente. Visando o desenvolvimento de uma metodologia mais adequada do ponto de vista econômico e ambiental, testou-se a possibilidade de se conduzir a reação em meio livre de solvente (Tabela 7, Entrada 1). Entretanto, o cromatograma obtido para essa reação mostrou a formação do produto **4a** em meio a uma série de outros compostos, além de uma quantidade significativa da 2-oxazolinina **3a** que não reagiu. Diante desse resultado, passou-se a avaliar diferentes tipos de solvente para conduzir a reação. O 1,4-dioxano foi o primeiro solvente testado, tendo em vista que o mesmo já havia sido empregado em metodologias anteriores,<sup>50</sup> fornecendo o produto desejado em 60% de conversão (Tabela 7, Entrada 2). Posteriormente, testou-se o líquido iônico BMI.BF<sub>4</sub>, obtendo-se o produto desejado em 85% de conversão (Tabela 7, Entrada 3). Contudo, a alta constante dielétrica desse solvente ocasionou o superaquecimento do sistema reacional, sendo necessário o resfriamento constante durante toda a reação visando manter a temperatura programada.

Os solventes polares apróticos, dimetilformamida (DMF) e dimetilsulfóxido (DMSO) também foram testados. Esses dois solventes apresentam propriedades físicas semelhantes, tais como ponto de

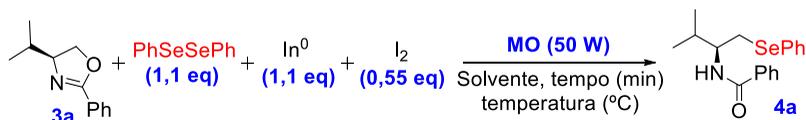
ebulição elevado, solubilidade em água e constantes dielétricas próximas. Porém ao se empregar DMSO como solvente, obteve-se somente 6% de conversão ao produto **4a** (Tabela 7, Entrada 4), muito diferente de quando se empregou DMF, onde a conversão ao produto **4a** foi de 96% (Tabela 7, Entrada 5). Esse resultado pode ser justificado devido ao DMSO poder atuar como agente oxidante,<sup>57</sup> especialmente quando empregado na presença de I<sub>2</sub>.<sup>58</sup> Dessa forma, o que possivelmente ocorre quando o DMSO é usado como solvente é que o calcogenolato de índio(III) formado *in situ* é rapidamente oxidado a disseleneto de difenila, impedindo a obtenção do produto desejado.

Os testes também foram realizados com os solventes polares próticos etilenoglicol, glicerol e PEG 400 que, nas condições testadas, levaram à formação de **4a** em excelente conversão (Tabela 7, Entradas 6, 7 e 8). Como esses três solventes são classificados como “verdes” ou “alternativos”, para decidir qual deles seria o mais adequado para conduzir a reação elegeu-se como critério o maior rendimento isolado, onde o etilenoglicol exibiu o melhor resultado (Tabela 7, Entrada 6).

Seguindo com os testes de otimização, a segunda variável investigada foi a influência da temperatura da reação. Além da temperatura reacional realizada até o momento (150 °C), duas temperaturas foram testadas frente à condição reacional pré-estabelecida. Quando a reação foi realizada em uma temperatura de 130°C, o produto foi obtido em 95% de conversão (Tabela 7, Entrada 9). Ao aumentar a temperatura para 170°C, houve uma diminuição na porcentagem de conversão, resultando em 92% de produto formado (Tabela 7, Entrada 10). Em ambas as temperaturas testadas observou-se conversão inferior à condição realizada na temperatura de 150°C, optou-se pela continuidade dos estudos com a condição descrita na Tabela 7, Entrada 6.

Posteriormente, passou-se variar o tempo reacional (Tabela 7, Entradas de 11 a 17). Quando a reação foi conduzida em tempos variando entre 20 a 40 minutos, não houve alteração na porcentagem de conversão ao produto **4a** (Tabela 7, Entradas de 11 a 15). Porém, em tempos reacionais inferiores a 20 minutos, observou-se uma diminuição significativa na conversão (Tabela 7, Entradas 16 e 17).

**Tabela 7.** Estudos visando o estabelecimento das condições reacionais ideais para a reação de abertura das 2-oxazolininas por calcogenolatos de índio(III) sob irradiação de micro-ondas. Variáveis estudadas: solvente, temperatura e tempo.<sup>a</sup>



#	Solvente	Temperat. (°C)	Tempo (min)	Conversão 3a:4a <sup>b</sup>	Rend. (%) <sup>c</sup>
1	-	150	45	-	nd
2	1,4-dioxano	150	45	40:60	nd
3	BMI.BF <sub>4</sub>	150 <sup>d</sup>	45	15:85	nd
4	DMSO	150	45	94:06	nd
5	DMF	150	45	04:96	65
6	Etilenoglicol	150	45	02:98	70
7	Glicerina	150	45	02:98	65
8	PEG 400	150	45	02:98	57
9	Etilenoglicol	130	45	05:95	nd
10	Etilenoglicol	170	45	08:92	nd
11	Etilenoglicol	150	40	02:98	nd
12	Etilenoglicol	150	35	03:97	nd
13	Etilenoglicol	150	30	02:98	71
14	Etilenoglicol	150	25	02:98	72
<b>15</b>	<b>Etilenoglicol</b>	<b>150</b>	<b>20</b>	<b>02:98</b>	<b>76</b>
16	Etilenoglicol	150	15	07:93	nd
17	Etilenoglicol	150	10	09:91	nd

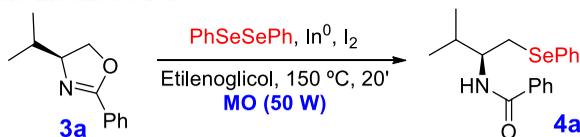
<sup>a</sup> As reações foram conduzidas na seguinte escala: **3a** (0,5 mmol), PhSeSePh (0,55 mmol), índio metálico (0,55 mmol), I<sub>2</sub> (0,28 mmol), solvente (0,5 mL). <sup>b</sup> Proporções calculadas por análise de CG-MS. <sup>c</sup> Rendimentos após purificação por coluna cromatográfica. <sup>d</sup> A temperatura do experimento não é precisa, devido ao superaquecimento do líquido iônico quando irradiado por micro-ondas.

Diante desses resultados, elegeu-se etilenoglicol (solvente), 150 °C de temperatura e 20 minutos sob irradiação de micro-ondas (50 W) como condição reacional mais adequada para a sequência dos estudos (Tabela 7, Entrada 15).

Posteriormente, passou-se a avaliar a influência dos seguintes parâmetros: quantidade de disseleneto de difenila, quantidade de índio metálico e quantidade de iodo. Os resultados referentes a esses estudos estão compilados na Tabela 8.

Quando a reação foi conduzida sem qualquer excesso desses três reagentes em relação à 2-oxazolina **3a**, observou-se uma diminuição na conversão ao produto desejado (Tabela 8, Entrada 2), ao passo que um aumento nas quantidades de disseleneto, índio e iodo não foi acompanhado por aumento na conversão (Tabela 8, Entrada 3). Tentou-se ainda diminuir a quantidade de disseleneto de difenila e aumentar a quantidade de iodo, a fim de gerar a espécie nucleofílica PhSeInI<sub>2</sub>. Porém, um grande decréscimo na conversão foi observado nesse caso (Tabela 8, Entrada 4). Assim, concluiu-se que a melhor condição para conduzir esta reação foi a descrita na Tabela 8, Entrada 1.

**Tabela 8.** Estudos visando o estabelecimento das condições reacionais ideais para a reação de abertura das 2-oxazolinias por calcogenolatos de índio(III) sob irradiação de micro-ondas. Variáveis estudadas: quantidades de disseleneto de difenila, índio metálico e iodo.<sup>a</sup>



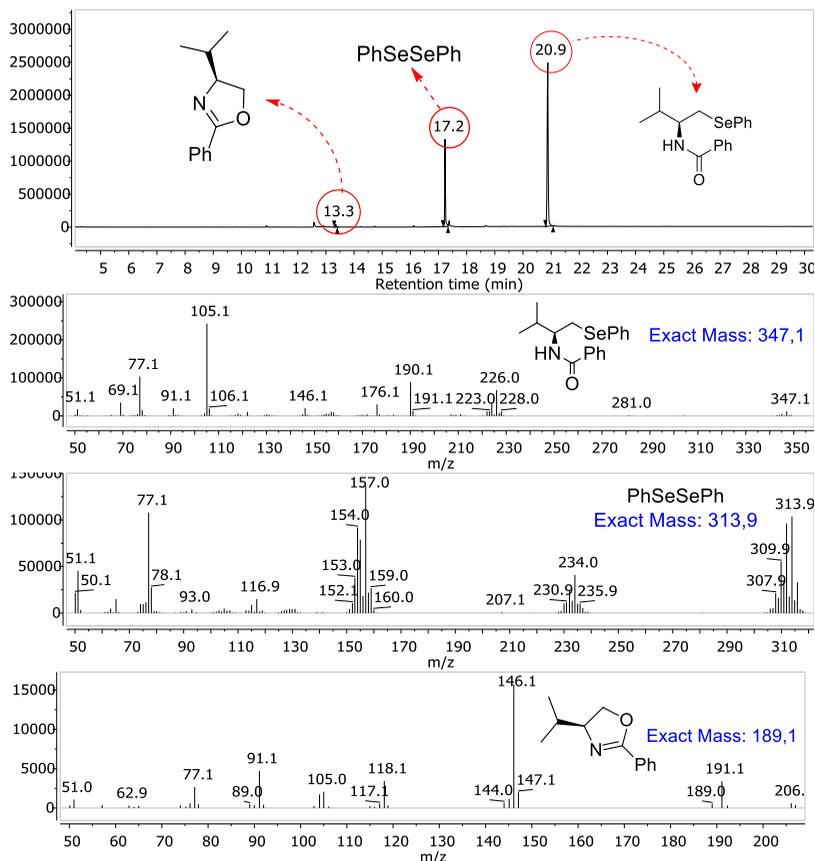
#	PhSeSePh (eq.)	In <sup>0</sup> (eq.)	I <sub>2</sub> (eq.)	Conversão 3a:4a <sup>b</sup>
1	1,1	1,1	0,55	02:98
2	1,0	1,0	0,5	04:96
3	1,2	1,2	0,6	03:97
4	0,55	1,1	1,1	25:75

<sup>a</sup> As reações foram conduzidas na seguinte escala: **3a** (0,5 mmol), solvente (0,5 mL). <sup>b</sup> Proporções calculadas por análise de CG-MS.

Para ilustrar como foram determinadas as conversões durante os testes de otimização das condições reacionais, serão apresentados a seguir o cromatograma e os respectivos espectros de massas obtidos para o experimento descrito na Tabela 8, Entrada 1. No cromatograma exibido na Figura 13, pode-se observar três sinais, sendo um deles referente à formação do composto **4a**, em um tempo de retenção de 20,9 minutos. O disseleneto de difenila que não reagiu (em excesso) é observado em 17,2 min. enquanto que a 2-oxazolina **3a** pode ser

observada no tempo de retenção de 13,3 minutos. Essas atribuições foram feitas de acordo com os espectros de massas obtidos para as substâncias correspondentes a cada um dos tempos de retenção, e também são mostrados na Figura 13. Os valores de conversão foram determinados pela integração dos sinais correspondentes ao produto **4a** e à 2-oxazolina **3a**.

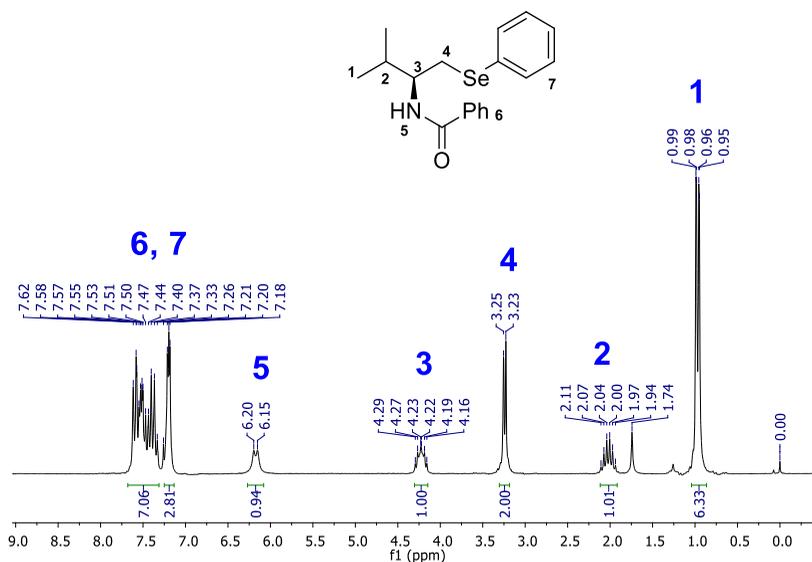
**Figura 13.** Cromatograma de CG-MS da reação de abertura da 2-oxazolina **3a**.



Além da análise de CG-MS, a estrutura do composto **4a** pôde ser confirmada por meio das técnicas de ponto de fusão, ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$  e DEPT-135 e espectrometria de massas de alta resolução.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 14), é possível observar entre 7,68-7,31 e 7,25-7,13 ppm dois multipletos, com integrais relativas a 7H e 3H, respectivamente, correspondentes aos hidrogênios aromáticos dos grupos fenila 6 e 7. Na faixa de 6,17 ppm observa-se um duplete com integral relativa para 1 hidrogênio e constante de acomplamento de  $J = 8,8$  Hz, referente ao próton ligado ao átomo de nitrogênio. Na região entre 4,29-4,16 ppm encontra-se novamente um multiplete com integral relativa para 1H, atribuído ao próton do centro de quiralidade da molécula. Em 3,24 ppm pode ser observado um duplete com  $J = 5,4$  Hz, cuja integral relativa a 2H referente aos hidrogênios ( $\text{CH}_2$ ) do carbono 4. Na faixa entre 2,11-1,74 ppm foi observado mais um multiplete com integral relativa de 1H, atribuído ao hidrogênio ( $\text{CH}$ ) do carbono 2. Em campo mais alto, observou-se um dois dupletos em 0,95 ( $J = 1,4$  Hz) e 0,98 ppm ( $J = 1,4$  Hz) ambos com integrais relativas para 3H atribuídos às metilas do grupo *iso*-propil.

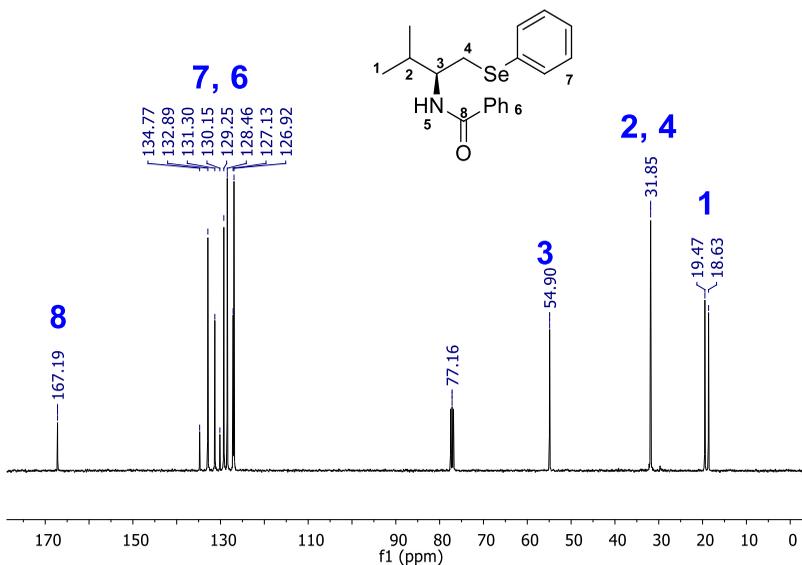
**Figura 14.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **4a**.



No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 15), pode ser observado o deslocamento químico do carbono carbonílico da ligação amida em 167,19. Na região compreendida entre 132,89 e 126,92 ppm, encontram-se 8 sinais referente aos 12 carbonos dos anéis aromáticos, sendo que os

sinais em 134,77 e 130,15 ppm pertencem aos carbonos quaternários. Em 54,90 ppm pode ser observado o carbono do centro de quiralidade. Na região de 31,85 ppm aparecem dois sinais sobrepostos referentes ao sinal do carbono vizinho aos grupos metila e ao carbono vizinho ao átomo de selênio. Estes sinais só puderam ser atribuídos com o auxílio do espectro DEPT-135 (Figura 16). Os sinais em 19,47 e 18,63 ppm são atribuídos aos grupos metilas presentes na estrutura.

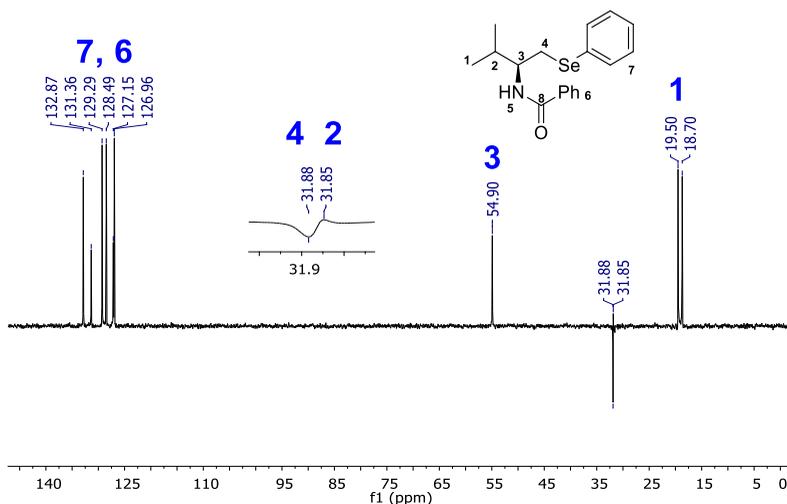
**Figura 15.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **4a**.



Com o intuito de confirmar as atribuições realizadas no RMN  $^{13}\text{C}$ , realizou-se uma análise de DEPT-135 (Figura 16). A partir do experimento, pode ser confirmado que o deslocamento químico de 167,19 ppm bem como 134,77 e 130,15 ppm pertencem aos carbonos quaternários da ligação amida e aromática respectivamente, uma vez que neste experimento tais carbonos são suprimidos. O sinal atribuído em 54,90 ppm referente ao carbono do centro de quiralidade foi confirmado com a fase normal característica de carbonos metínicos. Uma importante informação pode ser observada neste experimento, cuja atribuição praticamente sobreposta em 31,88 ppm impedia a visualização de um segundo sinal no RMN  $^{13}\text{C}$  e a respectiva caracterização. Foi observado a presença dos 2 sinais, um em 31,88 ppm e outro em 31,85 ppm, sendo

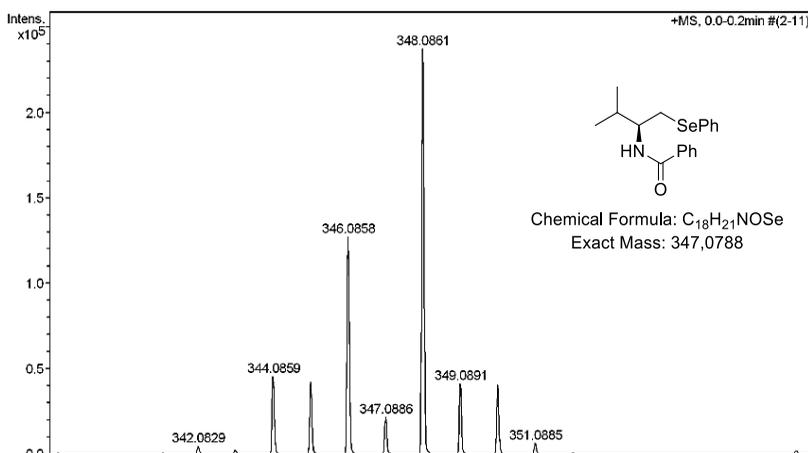
que o deslocamento químico em 31,88 ppm apresenta-se com fase invertida, característica para carbonos metilênicos, atribuindo-se ao carbono vizinho ao átomo de selênio. Consequentemente, o sinal apresentado em 31,85 ppm pertence ao carbono vizinho aos grupos metila, o qual apresenta-se com a fase normal. Pode-se verificar ainda, a presença de ambos os carbonos metilas com a fase normal em 19,50 e 18,70 ppm.

**Figura 16.** Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **4a**.



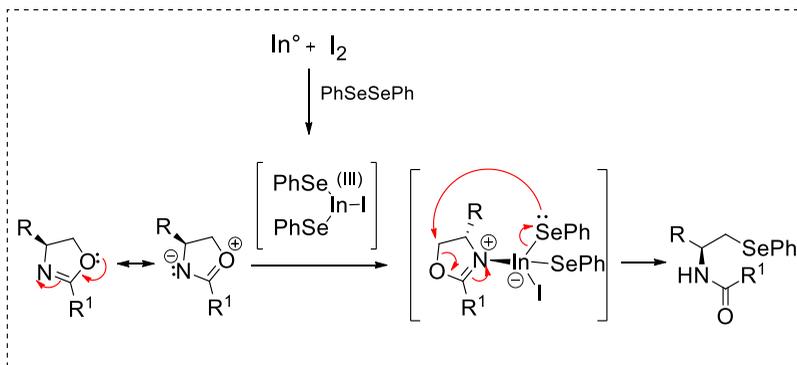
Por fim, o produto foi caracterizado por espectrometria de massas de alta resolução, onde foi utilizado uma fonte de ionização APPI positivo com  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NOSe}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  em 348,0862 que coincide com o  $m/z$  encontrado de 348,0859 confirmando a estrutura do composto **4a** (Figura 17).

**Figura 17.** Espectro de massas de alta resolução do composto **4a** utilizando fonte de ionização APPI.



Como proposta mecanística para essa reação, baseado em estudos da literatura,<sup>50; 59</sup> propõe-se que inicialmente ocorra a transferência de um elétron do índio para o iodo, gerando a espécie iodeto de índio(I) no meio que, posteriormente, reage com o dicalcogeneto através de uma inserção oxidativa na ligação Se-Se, formando a espécie selenolato de índio(III). A reação de abertura do anel prosseguiria via formação de um intermediário 2-oxazólínico ativado, por meio da ligação do complexo de índio(III) com o átomo de nitrogênio presente na estrutura da 2-oxazolina (Esquema 30). Portanto, o selenolato de índio(III) atuaria inicialmente como um ácido de Lewis, tendo um papel importante no aumento do caráter eletrofílico da 2-oxazolina. Posteriormente, o átomo de índio que ficaria com carga formal negativa após o ataque nucleofílico do N, transferiria um dos seus grupos na forma de um ânion selenolato visando reestabelecer a neutralidade. Esse ânion selenolato atacaria o carbono 5 da 2-oxazolina promovendo a reação de abertura do anel, o que levaria à clivagem da ligação C5-O e à formação da respectiva  $\beta$ -selenamida.

**Esquema 30.** Proposta mecanística para a reação de abertura do anel 2-oxazolinacom espécies calcogenolato de índio(III).

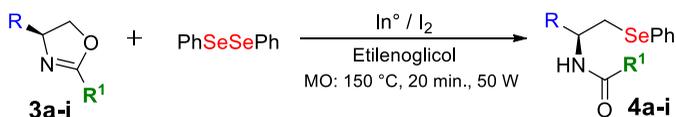


#### 4.2.2. Síntese dos compostos $\beta$ -selenamidas a partir da variação do material de partida 2-oxazolininas

Após serem estabelecidas as melhores condições reacionais para a abertura do anel heterocíclico **3a**, estendeu-se essa metodologia para a síntese de uma variedade de  $\beta$ -selenamidas **4b-g**, a partir de reações de abertura dos respectivos compostos 2-oxazolininas **3b-g**. Além dos heterocíclis previamente preparados, também foram utilizadas as 2-oxazolininas comercialmente disponíveis 2-etil-oxazolina e 4-dimetil-2-fenil-oxazolina para a obtenção dos respectivos produtos **4h** e **4i** (Tabela 9).

Como pode ser observado na Tabela 9, uma série de  $\beta$ -selenamidas foi obtida em rendimentos bastante satisfatórios. A influência dos substituintes nestas reações foi avaliada a partir da natureza da cadeia lateral (R e R<sup>1</sup>) dos compostos 2-oxazolininas.

**Tabela 9.** Preparação dos compostos  $\beta$ -selenamidas **4a-g** a partir do disseleneto de difenila.<sup>a</sup>



#	R	R <sup>1</sup>	Produto	Rend.(%) b
1	<i>i</i> -Pr <b>3a</b>	Ph	<b>4a</b>	75
2	Bn <b>3b</b>	Ph	<b>4b</b>	83
3	<i>i</i> -Bu <b>3c</b>	Ph	<b>4c</b>	62
4	Ph <b>3d</b>	Ph	<b>4d</b>	55
5	H <b>3e</b>	Ph	<b>4e</b>	45
6 <sup>c</sup>	<i>i</i> -Pr <b>3f</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	<b>4f</b>	16
7 <sup>c</sup>	<i>i</i> -Pr <b>3g</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	<b>4g</b>	80
8 <sup>d</sup>	H <b>3h</b>	Et	<b>4h</b>	41
9	(Me) <sub>2</sub> <b>3i</b>	Ph	<b>4i</b>	68

<sup>a</sup> As reações foram conduzidas na seguinte escala: **3a-i** (0,5 mmol), PhSeSePh (0,55 mmol), índio metálico (0,55 mmol), I<sub>2</sub> (0,28 mmol), etilenog. (0,5 mL). <sup>b</sup> Rendimento isolado. <sup>c</sup> Reação realizada em 45 min. <sup>d</sup> Reação realizada em 30 min.

Compostos 2-oxazolininas com  $R^1 = Ph$ , que apresentaram variações do grupo R em cadeias alquílicas e arílicas reagiram mais facilmente, obtendo produtos com rendimentos de 55 a 83% (Tabela 9, Entradas 1,2,3,4 e 9) comparados a oxazolinas cujo átomo de H foi usado como substituinte, obtida com apenas 45% de rendimento (Tabela 9, Entrada 5). Mesmo com variação do substituinte  $R^1$ , quando se utilizou 2-etil-oxazolina ( $R = H$  e  $R^1 = Et$ ), não houve mudança no rendimento reacional comparado à utilização da ramificação  $R^1 = Ph$  (Tabela 9, Entradas 5 e 8). Também pode ser notado que os substituintes R alquila e arila não apresentaram papel determinante na formação do produto desejado, uma vez que os respectivos produtos com os diferentes substituintes foram obtidos em bons rendimentos (Tabela 9, Entradas 1,2,3,4 e 9).

Os compostos  $\beta$ -selenamidas preparados a partir do aminoálcool valinol ( $R = i\text{-Pr}$ ), que empregaram os substituintes alquílico [ $R^1 = (CH_2)_{10}CH_3$ ] e arílico ( $R^1 = Ph$ ), foram obtidos em excelente rendimento 75% e 80% (Tabela 9, Entradas 1 e 7). Por outro lado, quando se utilizou o substituinte *p*-nitrofenil como grupo  $R^1$ , o produto desejado **4f** foi obtido em apenas 16% de rendimento (Tabela 9, Entrada 6). Esses dados sugerem que, possivelmente, a presença de um grupo retirador de elétrons nessa posição esteja dificultando a formação do produto desejado.

Diante dos resultados apresentados, a metodologia desenvolvida para a abertura de sistemas 2-oxazolínicos por nucleófilos de selênio resultou numa eficiente rota para a preparação destes compostos.

Todos os compostos obtidos foram purificados através de coluna cromatográfica (Hex/AcOEt 8:2) e as estruturas foram caracterizadas através de técnicas de ponto de fusão, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de  $^1H$ , de  $^{13}C$  utilizando  $CDCl_3$  como solvente e espectrometria de massas de alta resolução.

Através desta metodologia simples e rápida, pode-se preparar uma série de compostos  $\beta$ -selenamidas com diferentes características estruturais e funcionais por meio de variações na natureza dos substituintes oxazolínicos, com diferentes propriedades eletrônicas e estéricas.

#### **4.2.3. Síntese dos compostos $\beta$ -selenamidas a partir da variação do material de partida disseleneto**

Dando continuidade à estratégia anterior, passou-se a avaliar a influência dos substituintes da cadeia lateral dos disselenetos ( $R^2$ ). Para

tanto, reagiu-se uma variedade de disselenetos com o composto 2-oxazolina **3a** gerando os respectivos produtos **5a-h** com rendimentos entre 7 a 62% (Tabela 10). Vale salientar que os disselenetos utilizados neste trabalho foram fornecidos pelo Dr. Jamal Rafique, do Laboratório LabSelen.

**Tabela 10.** Preparação dos compostos  $\beta$ -selenamidas **5a-e** a partir da variação dos disselenetos.

CC(C)[C@H]1OC(=N1)C(=O)c2ccccc2 +  $R^2SeSeR^2$   $\xrightarrow[\text{Etilenoglicol, MO: 150 }^\circ\text{C, 20 min., 50 W}]{\text{In}^\circ / \text{I}_2}$  CC(C)[C@H](C(=O)N)C[SeR^2]

**3a**  **5a-e**

#	$R^2$	Produto	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	Ph	<b>5a</b>	75
2	Bu	<b>5b</b>	51
3	Bn	<b>5c</b>	7
4	<i>m</i> -CF <sub>3</sub> -Ph	<b>5d</b>	24
5	<i>p</i> -F-Ph	<b>5e</b>	38
6	<i>p</i> -Me-Ph	<b>5f</b>	62

<sup>a</sup> As reações foram conduzidas na seguinte escala: **3a-i** (0,5 mmol),  $R^2SeSeR^2$  (0,55 mmol), índio metálico (0,55 mmol),  $I_2$  (0,28 mmol), etilenoglicol (0,5 mL). <sup>b</sup> Rendimentos após purificação por coluna cromatográfica.

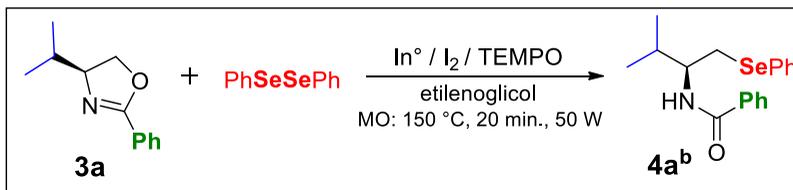
Ao avaliar a influência exercida por meio dos efeitos eletrônicos, observou-se que os disselenetos de diarila substituídos com grupos retiradores de elétrons (*m*-CF<sub>3</sub> e *p*-Flúor) resultaram em seus respectivos compostos **5d** e **5e** com rendimentos baixos (Tabela 10, Entradas 4 e 5). Por outro lado, quando se empregou o disseleneto de *p*-toluila, constituído por um substituinte doador de elétron, observou-se que não houve influência significativa, levando a formação do produto **5f** em 62% de rendimento (Tabela 10, Entrada 6). Esses dados sugerem que, possivelmente, o efeito eletrônico exercido pelos substituintes retiradores de elétrons esteja diminuindo a nucleofilicidade do selenolato formado, dificultando o ataque do nucleófilo ao substrato.

Ao avaliar os compostos  $\beta$ -selenamidas preparados a partir de substituintes alquílicos (R<sup>2</sup> = Bu e Bn), quando a reação foi conduzida com o disseleneto de dibutila, observou-se a formação do produto **5b** em 51% de rendimento (Tabela 10, Entrada 2). Por outro lado, ao ser empregado o substituinte benzila, o produto **5c** foi obtido com rendimento de apenas 7% (Tabela 10, Entrada 3).

Entre os resultados obtidos, pode-se destacar o baixo rendimento de 7%, quando empregue o disseleneto com substituinte R<sup>2</sup> = benzila (Tabela 10, Entrada 3). Devido a este resultado, suspeita-se que a reação poderia estar conduzindo a formação de uma estrutura radicalar. Supondo que ao invés de ocorrer a clivagem da ligação Se-Se por meio da reação de inserção oxidativa, a reação esteja conduzindo a clivagem da ligação C-Se formando a espécie radicalar (PhCH<sub>2</sub>·). A formação da espécie radicalar proposta seria possível visto que, foi utilizada uma condição reacional com elevada temperatura, possibilitando para este caso, a formação de um radical estabilizado por ressonância que justificaria o baixo rendimento obtido frente a este grupamento em reações de abertura do heterocíclico.

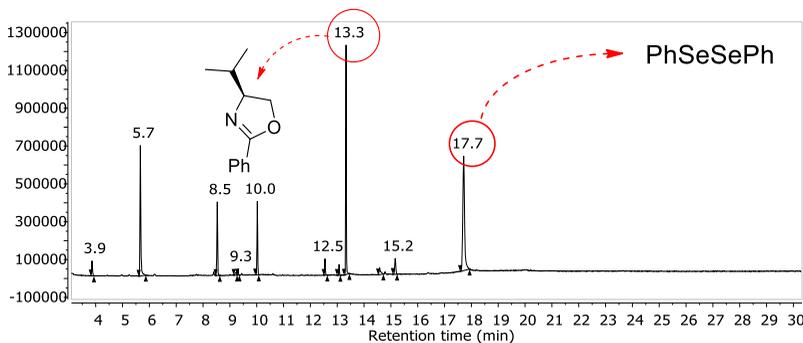
Pensando nisso, a fim de confirmar se o mecanismo reacional apresenta uma etapa radicalar, a reação padrão foi realizada na presença do inibidor radicalar (TEMPO). Para tal, foram utilizados 3,3 equivalentes do inibidor, juntamente com os demais reagentes (Esquema 31). A reação foi acompanhada por CG-MS e o respectivo cromatograma pode ser observado na Figura 18.

**Esquema 31.** Reação de abertura de anel com disseleneto de fenila e TEMPO.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Condições reacionais: **3a** (0,5 mmol),  $(\text{PhSe})_2$  (0,55 mmol),  $\text{In}^0$  (0,55 mmol),  $\text{I}_2$  (0,28 mmol, TEMPO (1,65 mmOL) e etilenoglicol (0,5 mL).<sup>b</sup> Reação acompanhada por CG-MS.

**Figura 18.** Cromatograma de CG-MS da reação de abertura da 2-oxazolina **3a** com TEMPO.

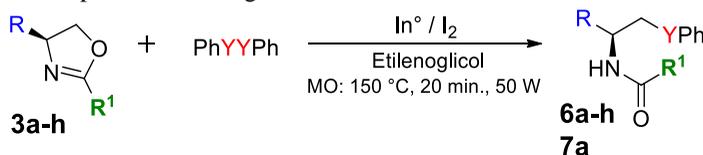


No cromatograma exibido na Figura 18, além dos respectivos materiais de partida 2-oxazolina **3a** e disseleneto de difenila (tempo de retenção de 13,3 e 17,7 min.) a reação foi acompanhada pela formação de uma série de outros compostos e o produto de interesse **4a<sup>b</sup>** cujo tempo de retenção seria de 20,9 min. (Figura 13), não pode ser observado. Esse resultado é um indicativo de que a reação pode ocorrer através de uma inserção do tipo radicalar. Dessa forma, na reação com o substituinte benzila (Tabela 10, Entrada 3) pode estar ocorrendo a formação majoritária do radical  $(\text{PhCH}_2^\bullet)$ , impedindo assim a formação da espécie nucleofílica de selênio e consequentemente a formação do produto desejado em rendimentos satisfatórios.

#### 4.2.4. Síntese dos compostos $\beta$ -tioamidas e do composto $\beta$ -teluramida a partir da variação do material de partida 2-oxazolina

Adicionalmente aos estudos realizados até o momento, pôde-se preparar uma série de compostos análogos contendo o átomo de enxofre em sua estrutura, a fim de realizar estudos comparativos entre as diferentes espécies nucleofílicas de calcogênio bem como obter uma ampla diversificação de produtos. Dessa forma, os compostos oxazolínicos previamente obtidos **3a-g** e o composto comercialmente disponível **3h** foram submetidos a reações de abertura de anel frente a espécies nucleofílicas de enxofre para obtenção dos respectivos compostos  $\beta$ -tioamidas **6a-h**. Também foi realizada a síntese de um análogo contendo o átomo de telúrio, submetendo a 2-oxazolina **3a** a reação de abertura na presença da espécie ditelureto de difenila (PhTe)<sub>2</sub>, fornecendo o produto  $\beta$ -teluramida quiral **7a** conforme ilustrado na Tabela 11. Cabe ressaltar que, para a reação com (PhTe)<sub>2</sub> foi necessária a utilização de um tempo reacional maior visto que, em 20 minutos não havia formação de produto por CCD.

**Tabela 11.** Preparação dos compostos  $\beta$ -tioamidas **6a-h** e a  $\beta$ -teluramida **7a** a partir dos respectivos dicalcogenetos de difenila.<sup>a</sup>



#	R	R <sup>1</sup>	Y	Produto	Rend.(%) <sup>b</sup>	
1	<i>i</i> -Pr	<b>3a</b>	Ph	S	<b>6a</b>	73
2	Bn	<b>3b</b>	Ph	S	<b>6b</b>	41
3	<i>i</i> -Bu	<b>3c</b>	Ph	S	<b>6c</b>	36
4	Ph	<b>3d</b>	Ph	S	<b>6d</b>	35
5	H	<b>3e</b>	Ph	S	<b>6e</b>	54
6 <sup>c</sup>	<i>i</i> -Pr	<b>3f</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	S	<b>6f</b>	13
7 <sup>c</sup>	<i>i</i> -Pr	<b>3g</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	S	<b>6g</b>	33
8 <sup>c</sup>	H	<b>3h</b>	Et	S	<b>6h</b>	28
9 <sup>c</sup>	<i>i</i> -Pr	<b>3a</b>	Ph	Te	<b>7a</b>	20

<sup>a</sup> As reações foram conduzidas na seguinte escala: **3a-h** (0,5 mmol), PhYYPh (0,55 mmol), índio metálico (0,55 mmol), I<sub>2</sub> (0,28 mmol), Etilenoglicol (0,5

mL). <sup>b</sup> Rend. após purificação por coluna cromatográfica. <sup>c</sup> Reação realizada em 40 minutos.

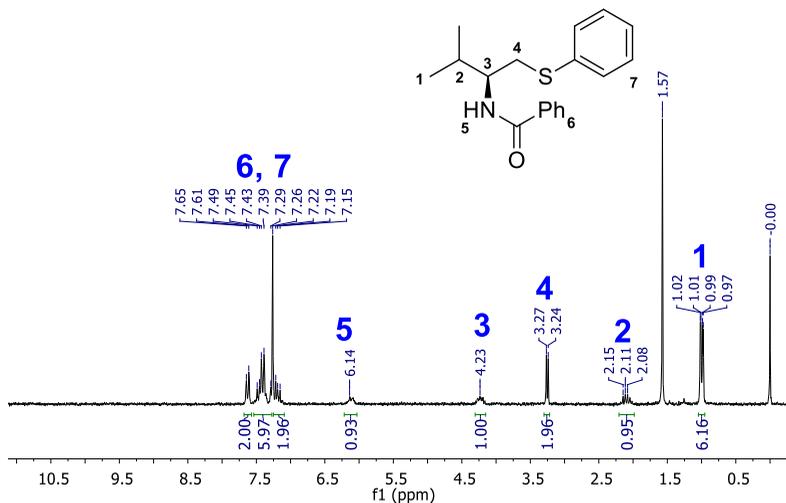
Conforme ilustrado na Tabela 11, os compostos  $\beta$ -tioamidas **6a-h** foram obtidos com rendimentos que variam de 13 a 73%. Em comparação com os respectivos análogos de selênio, pode-se observar que houve uma ligeira diminuição nos rendimentos obtidos. Um dos fatores que poderia estar influenciando esta diferença no rendimento seria a força da ligação calcogênio-calcogênio. Levando em consideração a ligação Se-Se ser mais fraca que a respectiva ligação S-S, e que o mesmo tempo reacional (20 minutos) foi utilizado para ambos os produtos  $\beta$ -selenamidas (**4a-h**) e  $\beta$ -tioamidas (**6a-h**), justifica-se os rendimentos ligeiramente inferiores obtidos para os produtos  $\beta$ -tioamidas. Um segundo fator importante a ser destacado que também poderia contribuir com a desconformidade observada, consiste na nucleoficidade dos ânions selenolatos ( $RSe^-$ ) e tiolatos ( $RS^-$ ). Devido a utilização de um solvente polar prótico no meio reacional, interações entre as espécies iônicas com o respectivo solvente etilenoglicol influenciam na nucleofilicidade e reatividade dos compostos formados. Espécies aniônicas de sulfetos possuem um raio iônico menor do que as espécies aniônicas de selenetos. Por se tratar de uma espécie iônica menor, o ânion feniltiolato tem uma maior interação com o solvente do que seu respectivo análogo fenilselenolato. Sendo assim, a solvatação poderia estar reduzindo a energia potencial do nucleófilo, tornando-o menos reativo.

Os produtos  $\beta$ -tioamidas **6a-h** e  $\beta$ -teluramida **7a** foram identificados por técnicas de ponto de fusão, RMN de  $^1H$  e de  $^{13}C$  e espectrometria de massas de alta resolução. Como representante destas classes, selecionou-se o composto **6a**, cujas atribuições e sinais serão discutidos a seguir.

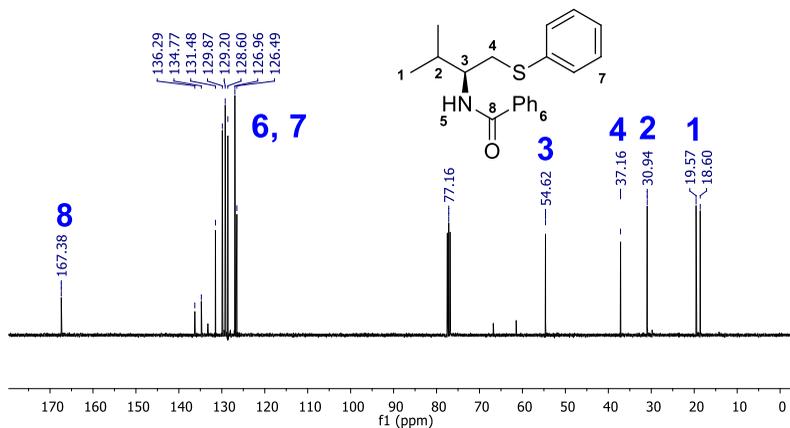
No espectro de RMN de  $^1H$  do composto **6a** (Figura 19) pode ser observado um duplete em 7,63 ppm, com constante de acoplamento de  $J = 7,0$  Hz e integral relativa de 2H, referente aos prótons aromáticos. Nas regiões compreendidas entre 7,54-7,27 e 7,25-7,09 ppm encontram-se dois multipletos com integrais relativas de 6 e 2H referentes correspondentes aos outros prótons aromáticos dos grupamentos fenila. Em 6,11 ppm observa-se um duplete  $J = 9,6$  Hz, integral relativa de 1 H referente ao próton ligado ao átomo de nitrogênio. Na região entre 4,16-430 ppm encontra-se um multiplete com integral relativa para 1H atribuído ao próton ligado do centro de quiralidade da molécula. Na faixa de 3,25 ppm apresenta um duplete com  $J = 5,4$  Hz e integral relativa para 2H referente aos hidrogênios do carbono 4. Na região entre

2,15-2,05 ppm obteve-se um multipeto com integral relativa para 1H atribuído ao hidrogênio (CH) do carbono 2.. Por fim, em 0,98 ppm ( $J = 2,1$  Hz) e 1,01 ppm ( $J = 2,1$  Hz) apresentam dois dupletos, ambos com integrais relativas para 3H referente aos grupamentos metila do grupo *iso*-propila.

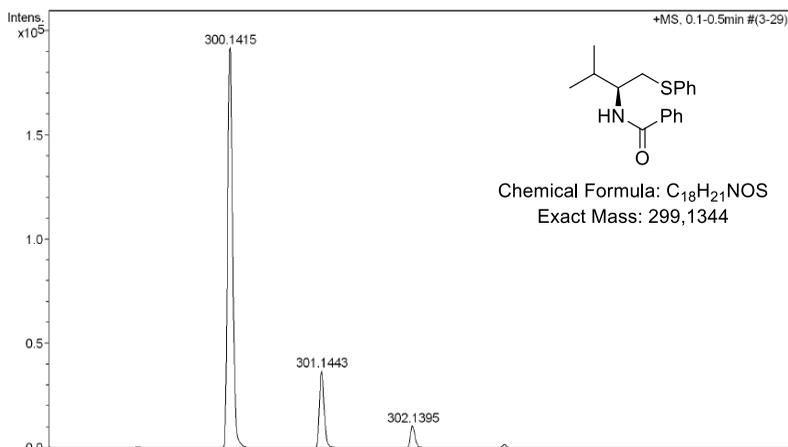
**Figura 19.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **5a**.



O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6a** apresenta um sinal em 167,38 ppm característico do deslocamento químico do carbono carbonílico da ligação amida (Figura 20). Na região entre 136,29 e 126,49 ppm pode ser observado a presença de 8 sinais referentes aos carbonos dos grupamentos fenila 6 e 7, sendo que os sinais em 136,29 e 134,77 ppm correspondem aos carbonos quaternários. Na região de 54,52 ppm foi observado o carbono 3. Em 37,16 ppm pode ser observado a aparecimento do sinal do carbono 4, vizinho ao átomo de selênio. Em 30,94 ppm foi atribuído ao carbono 2, vizinho aos grupos metila e em 19,57 e 18,60 ppm aos carbonos das metilas do grupo *iso*-propil.

**Figura 20.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **5a**.

O espectro de massas de alta resolução do composto **5a** também foi realizado, utilizando uma fonte de ionização APPI positivo com  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  em 300,1417 muito próximo ao  $m/z$  encontrado de 300,1415, evidenciando a formação do fenilsulfeto a partir do valinol (Figura 21).

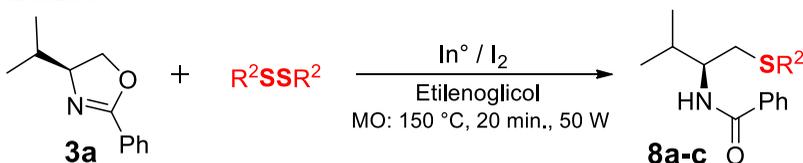
**Figura 21.** Espectro de massas de alta resolução do composto **5a** utilizando fonte de ionização APPI.

#### 4.2.5. Síntese dos compostos $\beta$ -tioamidas a partir da variação do material de partida dissulfetos

Além da realização de aberturas dos compostos 2-oxazolina utilizando dissulfeto de fenila, estudou-se também a influência de outros substituintes por meio da variação da cadeia lateral  $R^2$ .

Nestas reações, foram utilizados três diferentes dissulfetos, fornecidos pela estudante Mrs. Luana Bettanin, que reagiram com o composto 2-oxazolina **3a** gerando os respectivos produtos **8a-c** com rendimentos entre 15 a 40% (Tabela 12).

**Tabela 12.** Preparação dos compostos  $\beta$ -tioamidas **8a-c** a partir da variação dos dissulfetos.<sup>a</sup>



#	$R^2$	Produto	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	<i>p</i> -Cl-Ph	<b>8a</b>	15
2	<i>p</i> -Me-Ph	<b>8b</b>	40
3	Bn	<b>8c</b>	25

<sup>a</sup> As reações foram conduzidas na seguinte escala: **3a-i** (0,5 mmol),  $R^2\text{SSR}^2$  (0,55 mmol), índio metálico (0,55 mmol),  $\text{I}_2$  (0,28 mmol), Etilenoglicol (0,5 mL). <sup>b</sup> Rendimentos após purificação por coluna cromatográfica.

Ao avaliar a influência exercida por meio dos efeitos eletrônicos, observou-se uma diminuição do rendimento para ambos os substituintes, doador e retirador de elétrons (Tabela 12, Entradas 1 e 2). Quando o substituinte com grupamento retirador de elétrons *p*-Cl-Ph foi utilizado (Tabela 12, Entrada 1), o rendimento foi inferior ao emprego do

substituinte com grupamento doador *p*-toluila (Tabela 12, Entrada 2). A reação também foi conduzida na presença do substituinte alquila, cujo produto foi obtido com 25% de rendimento (Tabela 12, Entrada 3).

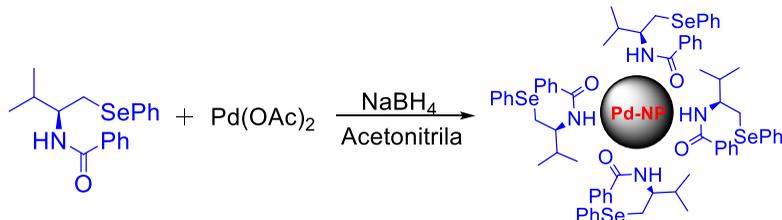
A confirmação das respectivas estruturas dos produtos **8a-c** pode ser realizadas através de técnicas de caracterização por ponto de fusão, RMN de  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$  e por espectrometria de massas de alta resolução. Os dados espectrais correspondentes as técnicas citadas acima podem ser encontrados nos procedimentos gerais da seção experimental e nos anexos.

### 4.3. Aplicação da $\beta$ -calcogenamida **4a** como estabilizante quiral de Pd-NPs

Sabe-se que (M-NPs) são compostos termodinamicamente instáveis em solução e que, para obtenção de um balanço ótimo entre estabilidade e reatividade, precisam ser estabilizadas por agentes que forneçam proteção eletrostática e/ou estérica que impedem a agregação das nanopartículas. Nesse sentido, o uso de ligantes tem sido bastante empregado para promover uma proteção extra a estes compostos e permitir o controle de suas propriedades catalíticas. Dessa forma, utilizou-se a  $\beta$ -selenamida **4a** em um teste preliminar frente a um sal de paládio, a fim de avaliar sua atuação como um possível estabilizante quiral.

A nanopartícula de paládio foi preparada através de um método químico, por meio da redução química, utilizando o sal de paládio  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  como precursor metálico (0,05 mmol), na presença de (0,25 mmol) composto **4a** em 4 mL acetonitrila e (0,05 mmol) de  $\text{NaBH}_4$  como agente redutor (Esquema 32).

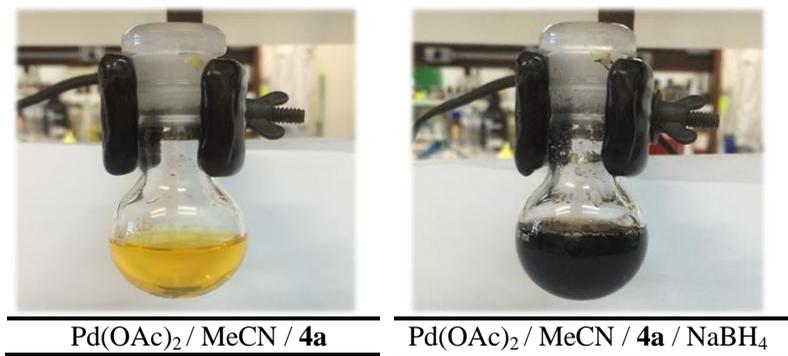
**Esquema 32.** Síntese de Pd-NPs estabilizada pelo composto **4a**.



O acompanhamento da formação de Pd-NP inicialmente foi avaliado de forma visual. O sal de paládio possui uma coloração

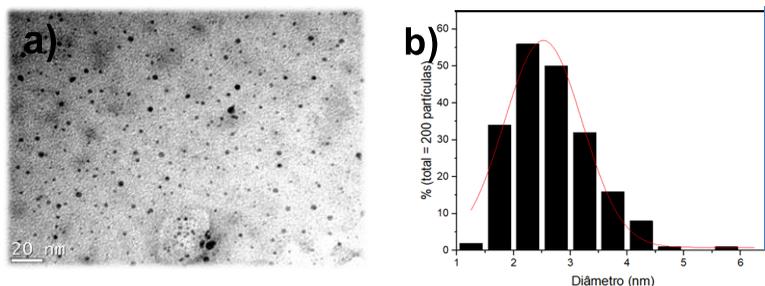
característica amarelada. Em sua forma reduzida, frequentemente apresenta-se com uma coloração escura. Dessa forma, o escurecimento da reação foi um dos indicativos de que o paládio foi reduzido no meio reacional (Figura 22).

**Figura 22.** Teste do composto **4a** como estabilizante de Pd-NP.



A fim de caracterizar a Pd-NP formada, foi realizado uma análise da solução obtida por microscopia eletrônica de transmissão (TEM). Vale ressaltar que o grid foi preparado com uma alíquota de amostra coletada logo após a adição do agente redutor. Dessa forma, com base na análise de TEM realizada pela doutoranda Eloah do Laboratório Lacbio, pode ser comprovada a formação de nanopartículas no meio (Figura 23a), determinar o diâmetro médio das Pd-NP formadas, bem como sua dispersidade em tamanho. Com auxílio do programa *Image J*, foram medidas duzentas partículas para o sistema. O diâmetro médio foi obtido por meio do ajuste gaussiano do histograma apresentado na Figura 23b.

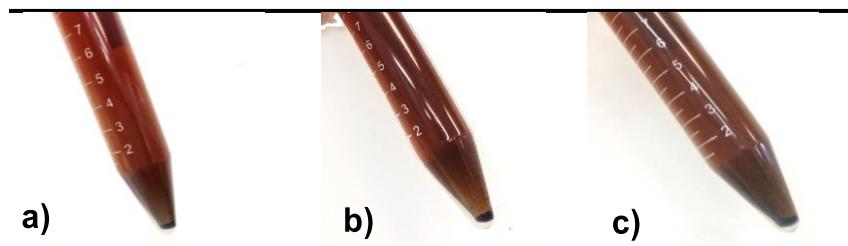
**Figura 23.** Micrografia (a) e histograma (b) da Pd-NP estabilizada por **4a**.



Pode-se observar no histograma da Figura 23 que em geral, as partículas tendem a geometria esférica e possuem boa dispersidade de tamanho, variando em uma faixa de 2,66 nm com um erro associado de 0,71 nm, caracterizando NPs pequenas. Devido ao estabilizante não possuir espécies iônicas, acredita-se que o ligante atue na Pd-NP por meio de uma estabilização estérica, envolvendo o centro metálico por uma camada através da interação dos pares de elétrons livres presentes no estabilizante (O e N) com a superfície da nanopartícula.

O acompanhamento da formação de Pd-NP também foi avaliado por meio de sua estabilidade. O teste consistiu na formação ou não de precipitado no meio reacional durante um período mínimo de cinco dias. Inicialmente, após um período de 20 min. pode ser observado uma quantidade muito pequena de precipitado formado. Após o primeiro dia (Figura 24a), pode-se observar uma pequena formação de precipitado no meio. No segundo dia (Figura 24b), notou-se um aumento da quantidade de precipitado formado e após cinco dias (Figura 24c), foi observado que não houve mudança.

**Figura 24.** Acompanhamento da Pd-NP por estabilidade.



Com estes testes preliminares, foi possível verificar que o composto **4a** pode vir a atuar como estabilizante na formação de Pd-NP. Contudo, apesar de serem formadas NP no meio reacional, observou-se pelo teste de estabilidade que as mesmas precipitam em períodos curtos, indicando que pode estar ocorrendo uma fraca interação entre o metal e o estabilizante. Além disso, o estabilizante escolhido para o teste possui pouco impedimento estérico, influenciando na compensação das forças de repulsão estérica exercida pelo estabilizando sob as forças atrativas de van der Waals exercidas pela nanopartícula. Dessa forma, estudos posteriores serão realizados visando tanto a utilização de estabilizante mais impedidos (estrutura **4g**, por exemplo), quanto na otimização das quantidades relativas de estabilizante/sal de paládio/agente redutor utilizados na reação.



## 5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e em vista dos resultados obtidos, algumas generalizações foram realizadas frente a nova metodologia desenvolvida.

Foi possível sintetizar e caracterizar uma série de aminoálcoois quirais **2a-d** com ótimos rendimentos 88-96%, obtidos através de materiais de partida de baixo custo e fácil acesso (Esquema 33).

Os materiais de partida 2-oxazolininas **3a-g** foram sintetizados por meio de duas metodologias. Inicialmente utilizando clorobenzimidato de etila para a síntese de oxazolininas **3a-e** com substituinte  $R^1 = Ph$  e posteriormente a partir da variação de aldeídos com NBS, obtendo a variação do substituinte  $R^1$  com maior facilidade, em condições mais simples e rápidas. Estes compostos apresentaram rendimentos que variam entre 38-85% e foram utilizadas como materiais de partida para a síntese de compostos  $\beta$ -calcogenamidas.

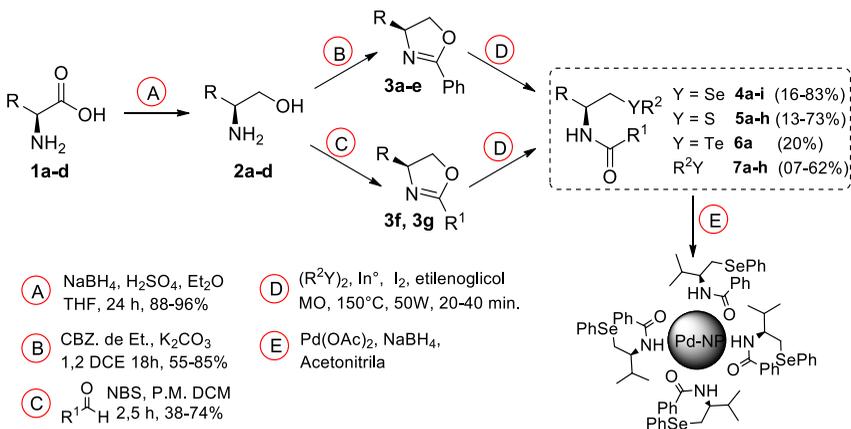
Na etapa **D**, diferentes condições reacionais foram testadas, a fim de buscar a melhor maneira de ser realizada esta metodologia. A utilização de irradiação de micro-ondas se mostrou muito eficiente possibilitando uma radiação direcionada, com menores tempos reacionais, bem como a redução de subprodutos indesejados. O uso do solvente mostrou-se necessário, no qual buscou ser priorizado um solvente menos tóxico. Dessa forma, a condição reacional que melhor se adequou foi quando foi usado etilenoglicol, obtendo com sucesso a  $\beta$ -selenamida **4a**. Posteriormente a metodologia foi estendida para outros derivados, na qual foram obtidas as  $\beta$ -selenamida **4a-i** e as  $\beta$ -selenamida **5a-e** a partir de variações estruturais do grupamento R das 2-oxazolininas e variações do substituinte  $R^2$  do disseleneto. A metodologia possibilitou a síntese desses compostos com rendimentos que variam de 7-83%.

Análogos de S e Te **6a-h** e **7a** também foram sintetizados à partir da expansão da metodologia desenvolvida, bem como a realização de variações estruturais dos dissulfetos **8a-c** possibilitaram a obtenção de uma grande variedade de compostos com rendimentos que variam entre 13-73%.

Em um teste preliminar para a aplicação dos compostos  $\beta$ -calcogenamida sintetizados, pode-se confirmar a formação de Pd-NP sendo este um indicativo de que o composto **4a** testado, poderia atuar do como estabilizante de nanopartículas de paládio. Estudos futuros de otimização e variação estrutural podem ser realizados para aprimorar a aplicação destes compostos. Pretende-se também disponibilizar as  $\beta$ -

calcogenamidas preparadas para a realização de ensaios químicos e de testes biológicos por grupos de pesquisa parceiros.

**Esquema 33.** Resumo das reações realizadas no presente trabalho.



## 6. SEÇÃO EXPERIMENTAL

### 6.1. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 6.1.1. Solventes e Reagentes

Os solventes utilizados para a realização deste trabalho foram obtidos de fontes comerciais procedentes das marcas Vetec, Quimidrol e Synth. Entre eles, o acetato de etila, diclorometano e hexano utilizados em extrações e purificações foram destilados antes do uso. Quando necessário, os solventes foram purificados utilizando métodos descritos na literatura. O diclorometano foi seco seguindo as recomendações descritas na literatura utilizando peneira molecular 4Å.<sup>60</sup> O THF foi refluxado sob sódio metálico e posteriormente, armazenado em frasco âmbar na presença de peneira molecular. Os dissulfetos, disselenetos e o ditelureto de difenila, empregados nas reações de abertura das 2-oxazolinas, foram gentilmente cedidos por integrantes do grupo LabSelen: a doutoranda Luana Betanin preparou os dissulfetos e o Dr. Jamal Rafique os disselenetos e o ditelureto.

Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna (CC) utilizando uma coluna de vidro, sílica gel 60 Å (70-230 mesh) como fase estacionária e hexano/acetato de etila em proporções adequadas como eluente. As frações purificadas foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada com folhas de gel de sílica da marca Macherey-Nagel G/UV<sub>254</sub> com 0,20 mm obtidas de fonte comercial. Como método de revelação, utilizou-se a cuba de iodo e luz ultravioleta.

Os aminoácidos utilizados foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem purificação prévia. O clorobenzimidato de etila foi preparado conforme o procedimento reacional descrito na literatura.<sup>61</sup>

#### 6.1.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C foram obtidos em espectrômetros das marcas Bruker Avance 200 ou Varian AS-400, operados em 200 e 400 MHz respectivamente, localizados na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC. As amostras analisadas foram preparadas por meio da dissolução dos respectivos compostos em clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão

(ppm) em relação ao TMS (0,00 ppm), padrão para RMN  $^1\text{H}$  ou ao  $\text{CDCl}_3$  (77,16 ppm) padrão para RMN de  $^{13}\text{C}$ .

### **6.1.3. Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS)**

Os espectros de massa de alta resolução (HRMS) foram obtidos a partir de um aparelho micrOTOF-Q II (Bruker Daltonics), do Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME). O espectrômetro de massas foi operado em modo de íon positivo, com fonte de ionização APPI e APCI, utilizando diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) como solvente. O aparelho encontrasse localizado no Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME).

### **6.1.4. Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas**

As análises espectrométricas foram realizadas através de um cromatógrafo a gás acoplado ao espectrômetro de massas de baixa resolução (CG-MS) marca Shimadzu modelo QP5050A operando com uma coluna DB-5MS, pertencente ao INCT-Catálise. Os dados são expressos na forma da relação  $m/z$  dos fragmentos e, entre parênteses, apresenta-se a intensidade relativa dos picos frente ao pico base (100%).

### **6.1.5. Micro-ondas**

As reações em micro-ondas foram realizadas em tubos selados de 10 mL específicos para micro-ondas, em um reator monomodo CEM Explore com medidor de pressão não-invasivo e monitoramento da temperatura por infravermelho.

### **6.1.6. Ponto de fusão**

Os valores de ponto de fusão (p.f.) foram determinados em um aparelho de fusão Microquímica modelo APF-301, não aferido.

### **6.1.7. Rotaevaporadores**

Para a remoção dos solventes foram utilizados evaporador rotativo da marca Büchi HB-140, modelo Vacuum Pump V-700 e uma linha de vácuo para a secagem final dos produtos, equipada com uma bomba de alto vácuo Edwards modelo RV3, código numero A652-01-906.

## 6.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

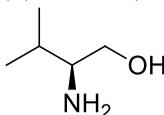
### 6.2.1. Procedimento geral para a síntese de aminoálcoois

Em um balão de 1 boca (1000 mL), munido de agitador magnético, foi adicionado o respectivo aminoácido (250 mmol), THF (250 mL) e  $\text{NaBH}_4$  em excesso (600 mmol). Após a adição, o sistema foi resfriado em banho de gelo.

Em um erlenmeyer foi preparada uma solução coletado  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (18 mL) e éter etílico (50 mL). Em seguida, adicionou-se gota a gota a solução preparada no balão reacional de modo a manter a temperatura reacional abaixo de  $20^\circ\text{C}$ . O tempo de adição foi de aproximadamente 3 horas e, posteriormente, removeu-se o banho de gelo e a reação permaneceu em agitação “overnight”.

O sistema foi novamente resfriado em banho de gelo e adicionou-se lentamente MeOH (25 mL) para consumir do excesso de  $\text{BH}_3$ . Após 1 h, a mistura reacional foi concentrada em aproximadamente 1/3 do volume inicial, utilizando um rotaevaporador. Posteriormente, sob agitação, foi adicionada uma solução NaOH 5 M (250 mL) à mistura reacional. Removeu-se o banho de gelo e o sistema foi aquecido com auxílio de um banho de silicone a  $70^\circ\text{C}$  para a remoção do solvente THF. Um condensador de refluxo foi acoplado ao balão e permaneceu a temperatura de refluxo por 3 horas. Após o refluxo, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente, filtrada com um funil de Buchner sob celite e lavada com água destilada. O filtrado e as lavagens foram combinados e diluídos até aproximadamente 200 mL. A extração foi realizada com diclorometano (4 x 100 mL) e, em seguida, as frações orgânicas foram combinadas e secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtradas por gravidade e o solvente foi removido sob vácuo.

(S)-valinol (**2a**):

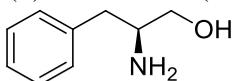


**Rendimento: 96%.** Óleo amarelo.

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0,92 (dd,  $J = 6,8$  e  $2,3$  Hz, 6H); 1,50-1,67 (m, 1H); 2,25 (s, 3H); 2,52-2,62 (m, 1H); 3,31 (dd,  $J = 10,6$  e  $8,7$  Hz, 1H); 3,64 (dd,  $J = 10,6$  e  $3,9$  Hz, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  18,31 ( $\text{CH}_3$ ); 19,27 ( $\text{CH}_3$ ); 31,03 (CH); 58,40 (CH- $\text{NH}_2$ ); 64,48 ( $\text{CH}_2$ ).

(S)-fenilalaninol (**2b**):

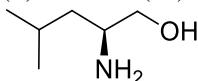


**Rendimento: 95%**. Sólido branco. P.F. = 86-91 °C (Lit.: 90-91 °C)<sup>55</sup>

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0,89 (s, 3H); 1,26 (dd, *J* = 13,4, 8,7 Hz, 1H); 1,54 (dd, *J* = 13,5, 5,2 Hz, 1H); 1,80-1,92 (m, 1H); 2,13 (dd, *J* = 10,7, 7,1 Hz, 1H); 2,38 (dd, *J* = 10,7, 3,9 Hz, 1H); 5,87-6,12 (m, 5H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 40,93 (CH<sub>2</sub>-Ph); 54,31 (CH); 66,34 (CH<sub>2</sub>); 126,49 (CH-Ar); 128,66 (2xCH); 129,30 (2xCH); 138, 83 (C).

(S)-leucinol (**2c**):

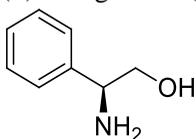


**Rendimento: 95%**. Óleo amarelo.

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0,88-0,94(m, 6H); 1,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 1,63-1,77 (m, 1H); 2,58 (s, 3H); 2,85-2,97 (m, 1H); 3,25 (dd, *J* = 10,6, 7,9 Hz, 1H); 3,56 (dd, *J* = 10,6, 3,7 Hz, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 21,88 (CH<sub>3</sub>); 23,00 (CH<sub>3</sub>); 24,34 (CH); 42,84 (CH<sub>2</sub>); 50,33 (CH-NH<sub>2</sub>); 66,31 (CH<sub>2</sub>-OH).

(S)-fenilglicinol (**2d**):



**Rendimento: 88%**. Sólido branco. P. F. = 70-74 °C (Lit.: 74-76 °C)<sup>55</sup>

**RMN DE <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 2,42 (s, 3H); 3,56 (dd, *J* = 10,8, 8,4 Hz, 1H); 3,74 (dd, *J* = 10,8, 4,3 Hz, 1H); 4,05 (dd, *J* = 8,3, 4,3 Hz, 1H); 7,30-7,35 (m, 5H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 57,52 (CH); 68,16 (CH<sub>2</sub>); 126,61 (2xCH-Ar); 127,62 (CH-Ar); 128,76 (2xCH-Ar); 142,89 (C).

## 6.2.2. Procedimento geral para a síntese do clorobenzimidato de etila

Em um balão de três bocas (1000 mL) foi adicionado cloreto de cálcio em excesso (2,39 mol) e em seguida, com auxílio de um funil de adição, foram adicionados gota a gota (200 mL) de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado.

O gás resultante (HCl) foi borbulhado em uma solução contendo benzonitrila (205 mmol), etanol (28 mL) e éter etílico (75 mL) através de um sistema fechado. A mistura reacional foi mantida sob agitação durante 4 horas. Após a reação, manteve-se o produto obtido em repouso, a temperaturas baixas (aproximadamente 10°C) durante 12 hrs. Os cristais resultantes foram lavados com etanol e recristalizados com éter etílico/etanol.



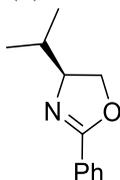
**Rendimento: 78%.** Sólido branco. P. F. = 127-129 °C (Lit.: 122-123°C)<sup>62</sup>

### 6.2.3. Procedimento geral para a síntese de 2-oxazolinas (a)

Em um balão de 2 bocas (100 mL), munido de condensador de refluxo sob atmosfera de nitrogênio e agitador magnético, foram adicionados K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12 mmol), cloro benzimidato de etila (10 mmol) e 1,2-dicloroetano (30 mL). Em seguida adicionou-se o respectivo aminoálcool (10 mmol) e o sistema foi aquecido em banho de óleo à temperatura de refluxo por 12 horas. Após o refluxo, o sistema foi resfriado a temperatura ambiente e posteriormente foi adicionada uma solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) e a mistura reacional foi extraída no funil de extração com (3 x 30 mL) de diclorometano. As frações orgânicas foram combinadas e secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e o solvente foi removido sob vácuo.

Os compostos foram purificados através de cromatografia em coluna, utilizando como eluentes uma mistura de hexano/acetato de etila. A remoção posterior do solvente foi feita sob vácuo, obtendo os produtos desejados.

(S)-2-oxazolina derivada do valinol (**3a**):



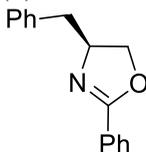
**Rendimento: 85%.** Óleo amarelado.

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0,93 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H); 1,03 ( $J = 6,8$  Hz, 3H); 1,82-1,94 (m, 1H); 4,08-4,18 (m, 2H); 4,34-4,46 (m, 1H); 7,39-7,47 (m, 3H); 7,93-7,97 (m, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  18,10 ( $\text{CH}_3$ ); 18,86 ( $\text{CH}_3$ ); 32,83 (CH); 70,06 ( $\text{CH}_2$ ); 72,65 (CH-N); 128,19 ( $\text{CH}_2$ -Ar); 128,24 ( $\text{CH}_2$ -Ar); 129,50 (C-Ar); 131,07 (CH-Ar); 163,28 (C).

**RMN de DEPT 135 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  18,10; 18,93; 32,85; 70,07( $\text{CH}_2$ ); 72,59; 128,25; 131,15.

(S)- 2-oxazolina derivada do fenilalaninol (**3b**):

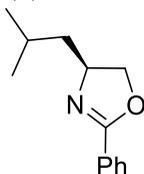


**Rendimento: 74%.** Óleo incolor.

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,73 (dd,  $J = 13,7, 8,8$  Hz, 1H); 3,25 (dd,  $J = 13,7, 5,1$  Hz, 1H); 4,14 (dd,  $J = 8,3, 7,4$  Hz, 1H); 4,35 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 4,51-4,62 (m, 1H); 7,22-7,52 (m, 8H); 7,92-7,97 (m, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  41,81 ( $\text{CH}_2$ -Ph); 67,85 (CH-N); 71,82 ( $\text{CH}_2$ ); 126,46 (CH-Ar); 127,85 (C-Ar); 128,26 (4xCH-Ar); 128,50 (2xCH-Ar); 129,23 (2xCH-Ar); 131,26 (CH-Ar); 138,00 (C-Ar); 163,89 (C). **RMN de DEPT 135 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  41,81; 67,84; 71,81( $\text{CH}_2$ ); 126,48; 128,25; 128,29; 128,52; 129,24; 131,30.

(S)- 2-oxazolina derivada do leucinol (**3c**):



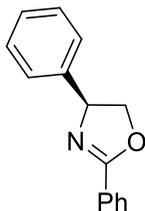
**Rendimento: 75%.** Óleo incolor

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0,98 (dd,  $J = 6,4, 2,9$  Hz, 6H); 1,33-1,40 (m, 1H); 1,68-1,86 (m, 1H); 3,97 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 4,32-4,35 (m, 1H); 4,48 (dd,  $J = 9,2, 7,7$  Hz, 1H); 7,38-7,45 (m, 3H); 7,94 (dd,  $J = 7,9, 1,7$  Hz, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  22,64 ( $\text{CH}_3$ ); 22,74 ( $\text{CH}_3$ ); 25,41 (CH); 45,54 ( $\text{CH}_2$ ); 65,10 (CH-N); 72,96 ( $\text{CH}_2$ ); 128,01 (C-Ar); 128,10 (2xCH-Ar); 128,12 (2xCH-Ar); 130,97 (CH-Ar); 163,05 (C).

**RMN de DEPT 135 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  22,66; 22,80; 25,41; 45,55 (CH<sub>2</sub>); 65,06; 72,97 (CH<sub>2</sub>); 128,15; 131,04.

(S)- 2-oxazolina derivada do fenilglicinol (**3d**):



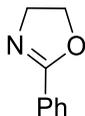
**Rendimento: 55%.** Óleo incolor.

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  4,28 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H); 4,80 (dd, *J* = 10,1, 8,4 Hz, 1H); 5,40 (dd, *J* = 10,0, 8,2 Hz, 1H); 7,26-7,52 (m, 8H); 8,05 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  70,15 (CH); 74,84 (CH<sub>2</sub>); 126,74 (2xCH-Ar); 127,59 (CH-Ar); 128,37 (2xCH-Ar); 128,50 (2xCH-Ar); 128,74 (2xCH-Ar); 129,53 (C-Ar); 131,50 (CH-Ar); 142,45 (C-Ar); 164,69 (C).

**RMN de DEPT 135 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  70,15; 74,89 (CH<sub>2</sub>); 126,80; 127,65; 128,43; 128, 52; 128, 79; 131,58.

2-oxazolina derivada da etanolamina (**3e**):



**Rendimento: 78%.** Óleo amarelado.

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  4,06 (t, *J* = 9,3 Hz, 2H); 4,43 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H); 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); 7,95 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  54,80 (CH<sub>2</sub>); 67,42 (CH<sub>2</sub>); 127,72 (C-Ar); 128,04 (2xCH-Ar); 128,17 (2xCH-Ar); 131,09 (CH); 164,44 (C).

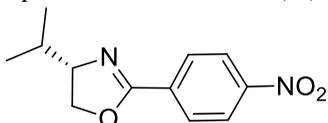
#### 6.2.4. Procedimento geral para a síntese de 2-oxazolininas (b)

Em um balão de 1 boca (100 mL), foi adicionado o respectivo aminoálcool (10 mmol) em diclorometano seco (60 mL), em seguida adicionou-se o respectivo aldeído (10 mmol). A mistura reacional foi agitada sob peneira molecular (4Å, 5g) durante 2 horas. Posteriormente, foi adicionado (10 mmol) de N-bromosucinimida (NBS) e a solução

permaneceu em agitação durante 30 minutos. A mistura foi filtrada e o filtrado foi lavado com NaHCO<sub>3</sub> (130 mL) e H<sub>2</sub>O (35 mL). A fração orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e o solvente foi removido.

Os compostos foram purificados através de cromatografia em coluna, utilizando como eluentes uma mistura de hexano/acetato de etila e a remoção posterior do solvente foi feita sob vácuo.

2-*p*-nitrofenil-oxazolina (**3f**):

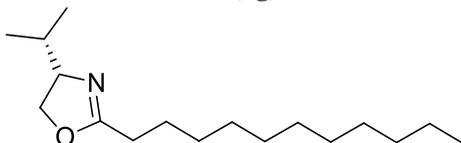


**Rendimento: 74%.** Óleo amarelo viscoso.

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0,95 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); 1,05 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); 1,83-2,05 (m, 1H); 4,13-4,25 (m, 2H); 4,42-4,55 (m, 1H); 7,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 8,30 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 8,77 (s, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 18,17 (CH<sub>3</sub>); 18,81 (CH<sub>3</sub>); 32,81 (CH); 70,76 (CH<sub>2</sub>); 72,85 (CH-N); 123,20 (CH-Ar); 125,63 (CH-Ar); 129,41 (CH-Ar); 129,70 (C-Ar); 129,72 (C-Ar); 133,98 (CH-Ar); 161,35 (C).

2-undecil-oxazolina (**3g**):



**Rendimento: 38%.** Óleo branco viscoso.

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0,89 (dd, *J* = 8,9, 7,2 Hz, 9H); 1,26 (s, 20H); 2,19-2,31 (m, 2H); 3,80-3,99 (m, 2H); 4,10-4,23 (m, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 14,14 (CH<sub>3</sub>); 17,98 (CH<sub>3</sub>); 18,75(CH<sub>3</sub>); 19,01 (CH<sub>2</sub>); 19,57 (CH<sub>2</sub>); 22,72 (CH<sub>2</sub>); 26,26 (CH<sub>2</sub>); 28,15 (CH<sub>2</sub>); 29,28 (CH<sub>2</sub>); 29,38 (CH<sub>2</sub>); 29,52 (CH<sub>2</sub>); 29,64 (CH<sub>2</sub>); 31,95 (CH<sub>2</sub>); 32,53 (CH); 69,73 (CH-N); 71,91 (CH<sub>2</sub>-O); 167,80 (C).

### 6.2.5. Procedimento geral para a síntese de β-calcogeno amidas

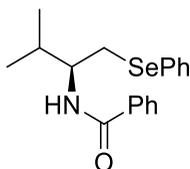
Em um tubo específico de micro-ondas, munido de uma barra de agitação magnética, adicionou-se índio powder (0,55 mmol), iodo (0,28 mmol), etilenoglicol (0,5 mL), 2-oxazolina apropriada (0,5 mmol) e por fim o dicalcoeneto desejado (0,55 mmol). O tubo foi selado, colocado

na cavidade do aparelho micro-ondas e irradiado com uma potência de 50W, a uma temperatura de 150°C entre 20 a 45 minutos. Para atingir a temperatura citada, programou-se no aparelho de micro-ondas uma rampa de aquecimento de 1 minuto.

Em seguida, o meio foi diluído em 3,0 mL de ácido clorídrico (HCl) 1M e extraído com diclorometano (3 x 10 mL). A fração orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada sob pressão reduzida.

Os compostos foram purificados através de cromatografia em coluna, utilizando como eluente, uma mistura de hexano/acetato de etila em proporções adequadas. A remoção posterior do solvente foi feita sob vácuo, obtendo os produtos desejados com elevado grau de pureza em bons rendimentos.

fenilseleneto derivado do valinol (**4a**):



**Rendimento: 75%**. Sólido branco. P.F. = 104-105 °C (Lit.: 101-103 °C)<sup>63</sup>

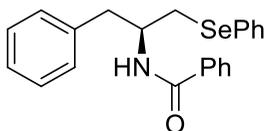
**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0,97 (dd, *J* = 6,7, 1,4 Hz, 6H); 1,94-2,11 (m, 1H); 3,24 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H); 4,16-4,29 (m, 1H); 6,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,21 (dd, *J* = 9,5, 5,9 Hz, 3H); 7,31-7,68 (m, 7H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 18,63 (CH<sub>3</sub>); 19,47 (CH<sub>3</sub>); 31,85 (CH); 31,88 (CH<sub>2</sub>) 54,90 (CH-NH); 126,92 (2xCH-Ar); 127,13 (CH-Ar); 128,46 (2xCH-Ar); 129,25 (2xCH-Ar); 130,15 (C-Ar); 131,30 (CH-Ar); 132,89 (2xCH-Ar); 134,77 (C-Ar); 167,19 (C).

**RMN de DEPT 135 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 18,70; 19,50; 31,85; 31,88 (CH<sub>2</sub>); 54,90; 126,96; 127,15; 128,49; 129,9; 131,36; 132,87.

**HRMS:** (APPI positivo) calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NOSe [M+H]<sup>+</sup> 348,0862; encontrado: 348,0859

fenilseleneto derivado do fenilalaninol (**4b**):

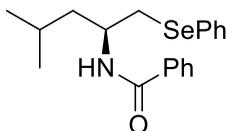


**Rendimento: 83%.** Sólido branco. P.F. = 142-143 °C (Lit.: 148-150 °C)<sup>59</sup>

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 2,94-3,10 (m, 2H); 3,14-3,28 (m, 2H); 4,61-4,64 (m, 1H), 6,21 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H); 7,18-7,40 (m, 10H); 7,49 (dd, *J* = 14,8, 6,6 Hz, 5H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 32,19 (CH<sub>2</sub>); 40,02 (CH<sub>2</sub>); 50,97 (CH); 126,84 (CH-Ar); 126,91 (2xCH-Ar); 127,32 (CH-Ar); 128,56 (2xCH-Ar); 128,75 (2xCH-Ar); 129,49 (2xCH-Ar); 129,52 (2xCH-Ar); 129,86 (C-Ar); 131,52 (CH-Ar); 132,83 (2xCH-Ar); 134,46 (C-Ar); 137,46 (C-Ar); 166,95 (C).

fenilseleneto derivado do leucinol (**4c**):



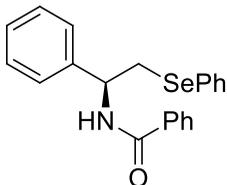
**Rendimento: 62%.** Sólido branco. P.F. = 97-99 °C (Lit.: 99-101 °C)<sup>49</sup>

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0,92 (dd, *J* = 7,6, 6,6 Hz, 6H); 1,47-1,63 (m, 3H); 3,19-3,31 (m, 2H); 4,48-4,56 (m, 1H); 6,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,18-7,23 (m, 3H); 7,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,46 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,52-7,58 (m, 4H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 22,44 (CH<sub>3</sub>); 22,94 (CH<sub>3</sub>); 25,17 (CH); 34,39 (CH<sub>2</sub>); 43,73 (CH); 47,74 (CH<sub>2</sub>); 126,92 (2xCH-Ar); 127,10 (CH-Ar); 128,49 (2xCH-Ar); 129,31 (2xCH-Ar); 130,21 (C-Ar); 131,40 (CH-Ar); 132,68 (2xCH-Ar); 134,58 (C-Ar); 166,93 (C).

**HRMS:** (APCI positivo) calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NOSe [M+H]<sup>+</sup> 362,1018; encontrado: 362,1019

fenilseleneto derivado do fenilglicinol (**4d**):



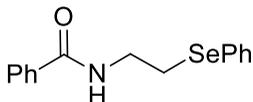
**Rendimento: 55%.** Sólido branco. P.F. = 109-110 °C (Lit.: n.d.)

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 3,38-3,57 (m, 2H); 5,46 (dd, *J* = 13,6, 6,5 Hz, 1H); 6,67 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H); 7,17-7,27 (m, 3H); 7,28-7,56 (m, 10H); 7,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  34,23 ( $\text{CH}_2$ ); 53,78 (CH); 126,55 (2xCH-Ar); 127,09 (2xCH-Ar); 127,39 (CH); 127,88 (CH); 128,59 (2xCH-Ar); 128,84 (2xCH-Ar); 129,42 (2xCH-Ar); 129,74; (C-Ar); 131,65 (CH); 133,03 (2xCH-Ar); 134,24 (C-Ar); 140,95 (C-Ar); 166,86 (C).

**HRMS:** (APCI positivo) calcd. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NOSe}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  382,0705; encontrado: 382,0706.

fenilseleneto derivado da etanolamina (**4e**):



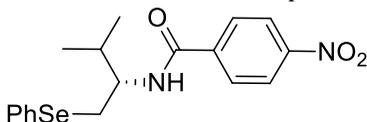
**Rendimento: 45%.** Sólido branco. P.F. = 70-72 °C

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,15 (t,  $J$  = 6,5 Hz, 2H); 3,74 (dd,  $J$  = 12,5, 6,2 Hz, 2H); 6,52 (s, 1H); 7,25-7,68 (m, 11H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  27,67 ( $\text{CH}_2$ ); 40,03 ( $\text{CH}_2$ ); 127,01 (2xCH-Ar); 127,48 (CH); 128,64 (2xCH-Ar); 129,47 (2xCH-Ar); 129,81 (C-Ar); 131,62 (CH); 133,09 (2xCH-Ar); 134,43 (C-Ar); 167,56 (C).

**HRMS:** (APCI positivo) calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NOSe}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  306,0392; encontrado: 306,0396.

fenilseleneto derivado do *p*-nitrobenzaldeído (**4f**):

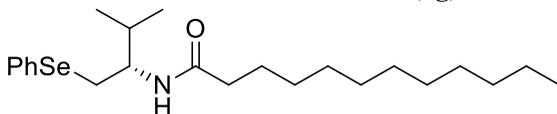


**Rendimento: 16%.** Sólido amarelado. P.F. = 129-131°C (Lit.: n.d.)

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0,99 (dd,  $J$  = 6,7, 3,5 Hz, 6H); 2,00-2,09 (m, 1H); 3,21-3,32 (m, 2H); 4,21-4,24 (m, 1H); 6,18 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H); 7,12-7,20 (m, 3H); 7,50-7,53 (m, 2H); 7,55-7,59 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 1H); 7,90-7,93 (m, 1H); 8,31-8,33 (m, 1H); 8,37 (t,  $J$  = 2,0 Hz, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  18,96 ( $\text{CH}_3$ ); 19,55 ( $\text{CH}_3$ ); 31,65 ( $\text{CH}_2$ ); 31,94 (CH); 55,73 (CH-N); 121,79 (CH-Ar); 126,07 (CH-Ar); 127,37 (CH-Ar); 129,47 (2xCH-Ar); 129,83 (CH-Ar); 129,93 (C-Ar); 132,96 (2xCH-Ar); 133,12 (CH-Ar); 136,24 (C-Ar); 148,27 (C-Ar); 164,77 (C).

fenilseleneto derivado do dodecanal (**4g**):



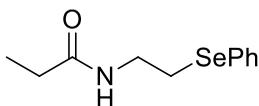
**Rendimento: 80%**. Sólido branco. P.F. = 38-40°C

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0,86-0,91 (m, 9H); 1,25 (m, 16H); 1,52-1,55 (m, 2H); 1,84-1,93 (m, 1H); 2,01-2,05 (m, 2H); 3,12 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H); 4,00-4,04 (m, 1H); 7,23-7,28 (m, 3H); 7,51-7,54 (m, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  14,26 ( $\text{CH}_3$ ); 18,58 ( $\text{CH}_3$ ); 19,58 ( $\text{CH}_3$ ); 22,83 ( $\text{CH}_2$ ); 25,88 ( $\text{CH}_2$ ); 29,45 ( $\text{CH}_2$ ); 29,48 ( $\text{CH}_2$ ); 29,64 ( $\text{CH}_2$ ); 29,75 ( $\text{CH}_2$ ); 31,59 ( $\text{CH}_2\text{-Se}$ ); 32,06 ( $\text{CH}_2$ ); 32,10 ( $\text{CH}_2$ ); 37,06 ( $\text{CH}_2$ ), 54,21 ( $\text{CH-N}$ ) 127,24 ( $\text{CH-Ar}$ ), 129,35 ( $\text{CH-Ar}$ ), 130,41 ( $\text{C-Ar}$ ), 132,91 ( $\text{CH-Ar}$ ), 172,87 (C).

**HRMS:** (APCI positivo) calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NOSe}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  426,2271; encontrado: 426,2269.

fenilseleneto derivado da 2-etil-oxazolina (**4h**):



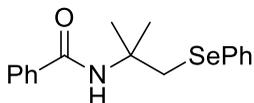
**Rendimento: 41%**. Sólido branco. P.F. = 50-53°C

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,10 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H); 2,13 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 3,03 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H); 3,53 (dd,  $J = 12,5, 6,3$  Hz, 2H); 5,80 (s, 1H); 7,25-7,31 (m, 3H); 7,50-7,53 (m, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  9,83 ( $\text{CH}_3$ ); 27,75 ( $\text{CH}_2$ ), 29,75 ( $\text{CH}_2$ ); 39,43 ( $\text{CH}_2$ ); 127,44 ( $\text{CH-Ar}$ ); 129,10 ( $\text{C-Ar}$ ); 129,42 (2x $\text{CH-Ar}$ ); 132,99 (2x $\text{CH-Ar}$ ); 173,84 (C).

**HRMS:** (APCI positivo) calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NOSe}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  258,0392; encontrado: 258,0394.

fenilseleneto derivado da 4-dimetil-2-fenil-oxazolina (**4i**):



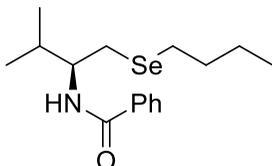
**Rendimento: 68%**. Sólido branco. P.F. = 57-59°C

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,57 (s, 6H); 3,51 (s, 2H); 6,13 (s, 3H); 7,20-7,26 (m, 9H); 7,36 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 7,44-7,46 (m, 1H), 7,52-7,56 (m, 4H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  27,39 ( $2\times\text{CH}_3$ ); 40,41 ( $\text{CH}_2$ ); 54,71 (C-N); 126,86 ( $2\times\text{CH-Ar}$ ); 127,14 ( $\text{CH-Ar}$ ); 128,54 ( $2\times\text{CH-Ar}$ ); 129,36 ( $2\times\text{CH-Ar}$ ); 130,48 (C-Ar); 131,31 ( $\text{CH-Ar}$ ); 132,93 ( $2\times\text{CH-Ar}$ ); 135,37 (C-Ar); 167,15 (C).

**HRMS:** (APCI positivo) calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NOSe}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  334,0705; encontrado: 334,0708.

butilseleneto derivado do valinol (**5a**):



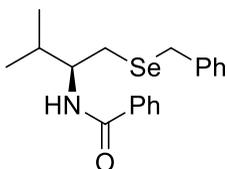
**Rendimento: 51%.** Sólido branco. P.F. = 48-50 °C (Lit.: n.d.)

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0,88 (d,  $J = 7,3$  Hz, 3H); 1,06-0,97 (m, 6H), 1,36 (dd,  $J = 14,9, 7,4$  Hz, 2H); 1,58-1,65 (m, 2H), 1,96 (dt,  $J = 13,6, 6,8$  Hz, 1H), 2,58 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 2,76-2,98 (m, 2H), 4,11-4,18 (m, 1H), 6,39 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,44 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 7,50 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H); 7,79-7,81 (m, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  13,63 ( $\text{CH}_3$ ); 18,68 ( $\text{CH}_3$ ); 19,69 ( $\text{CH}_3$ ); 23,03 (CH); 24,96 ( $\text{CH}_2$ ); 27,86 ( $\text{CH}_2$ ); 31,80 ( $\text{CH}_2$ ); 32,81 ( $\text{CH}_2$ ); 54,33 (CH-N); 126,99 ( $2\times\text{CH-Ar}$ ); 128,67 ( $2\times\text{CH-Ar}$ ); 131,50 (CH-Ar); 134,93 (C-Ar); 167,21 (C);

**HRMS:** (APCI positivo) calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NOSe}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  328,1175; encontrado: 328,1175.

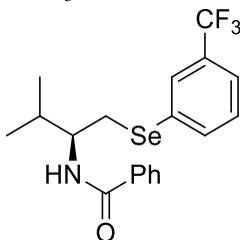
benzilseleneto derivado do valinol (**5b**):



**Rendimento: 7%.** Sólido branco. P.F. = 84-86 °C (Lit.: 108- 110 °C)<sup>59</sup>

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0,87 (dd,  $J = 6,8, 4,1$  Hz, 6H); 1,80-1,85 (m, 1H); 2,74-2,79 (m, 2H); 3,72 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 4,05-4,10 (m, 1H); 6,06 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 7,21-7,26 (m, 5H); 7,35-7,40 (m, 3H); 7,64-7,67 (m, 2H).

*m*-CF<sub>3</sub>-Ph-seleneto derivado do valinol (**5c**):



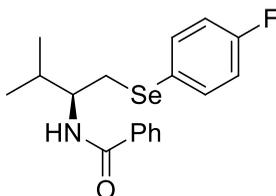
**Rendimento: 24%**. Sólido branco. P.F. = 107-109 °C

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0,99 (dd, *J* = 6,8, 1,8 Hz, 7H); 1,67-2,06 (m, 1H); 3,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H); 4,20-4,25 (m, 1H); 6,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,31 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,37-7,43 (m, 3H); 7,46-7,51 (m, 1H); 7,61-7,64 (m, 2H); 7,69 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,75 (s, 1H),

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 18,63 (CH<sub>3</sub>); 19,67 (CH<sub>3</sub>); 31,83 (CH); 32,16 (CH<sub>2</sub>); 54,82 (CH-N); 122,38 (C-Ar); 123,92 (CH-Ar); 123,95 (CH-Ar); 126,88 (CH-Ar); 128,69 (CH-Ar); 129,10 (CH-Ar); 129,13 (CH-Ar); 129,65 (CH-Ar); 131,44 (C-Ar); 131,65 (CH-Ar); 134,55 (C-Ar); 135,82 (CH-Ar); 167,27 (C).

**HRMS:** (APCI positivo) calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>1</sub>OSe [M+H]<sup>+</sup> 416,0736; encontrado: 436,0732.

*p*-F-Ph-seleneto derivado do valinol (**5d**):



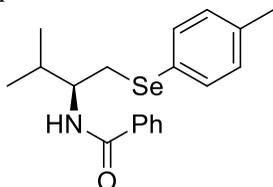
**Rendimento: 38%**. Sólido branco. P.F. = 104-107 °C

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0,96 (t, *J* = 6,3 Hz, 6H); 1,96-2,04 (m, 1H); 3,17 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H); 4,16-4,22 (m, 1H); 6,18 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 6,90 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,38-7,53 (m, 5H); 7,63-7,65 (m, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 18,60 (CH<sub>3</sub>); 19,56 (CH<sub>3</sub>); 31,82 (CH); 32,80 (CH<sub>2</sub>); 54,90 (CH-N); 116,39 (CH-Ar); 116,61 (CH-Ar); 126,91 (2xCH-Ar); 128,63 (2xCH-Ar); 131,56 (CH-Ar); 134,70 (C-Ar); 135,58 (CH-Ar); 135,66 (CH-Ar); 161,30 (C-Ar); 163,76 (C-Ar); 167,27 (C).

**HRMS:** (APCI positivo) calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FNOSe [M+H]<sup>+</sup> 366,0766; encontrado: 366,0767.

*p*-Me-Ph-seleneto derivado do valinol (**5e**):



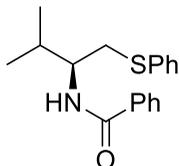
**Rendimento: 62%**. Sólido branco. P.F. = 86-88°C

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0,96 (dd,  $J = 6,6, 5,5$  Hz, 6H); 1,98-2,06 (m, 1H); 2,26 (s, 3H); 3,19 (d,  $J = 5,4$  Hz, 2H); 4,16-4,23 (m, 1H); 6,16 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H); 7,00 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H); 7,34-7,48 (m, 5H); 7,58 (dd,  $J = 8,0, 1,0$  Hz, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  18,78 ( $\text{CH}_3$ ); 19,53 ( $\text{CH}_3$ ); 21,17 ( $\text{CH}_3$ ); 31,84 (CH); 32,29 ( $\text{CH}_2$ ); 55,02 (CH-N); 126,18 (C-Ar); 126,94 (2xCH-Ar); 128,50 (2xCH-Ar); 130,18(2xCH-Ar); 131,39 (CH-Ar); 133,43 (2xCH-Ar); 134,75 (C-Ar); 137,38 (C-Ar); 167,14 (C).

**HRMS:** (APCI positivo) calcd. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NOSe}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  362,1018; encontrado: 362,1019.

fenilsulfeto derivado do valinol (**6a**):



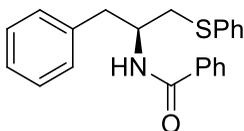
**Rendimento: 73%**. Sólido branco. P.F = 102-104°C (Lit.: 114-116°C)  
59

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,00 (dd,  $J = 6,7, 2,1$  Hz, 6H); 2,01-2,18 (m, 1H); 3,25 (d,  $J = 5,4$  Hz, 2H); 4,16-4,30 (m, 1H); 6,11 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H); 7,09-7,25 (m, 2H); 7,27-7,54 (m, 6H); 7,63 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  18,60 ( $\text{CH}_3$ ); 19,57 ( $\text{CH}_3$ ); 30,94 (CH); 37,16 ( $\text{CH}_2$ ); 54,62 (CH-N); 126,49 (CH-Ar); 126,96(2xCH-Ar); 128,60 (2xCH-Ar); 129,20 (2xCH-Ar); 129,87 (2xCH-Ar); 131,48 (CH-Ar); 134,77 (C-Ar); 136,29 (C-Ar) 167,38 (C).

**HRMS:** (APPI positivo) calcd. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  300,1417; encontrado: 300,1415.

fenilsulfeto derivado do fenilalaninol (**6b**):

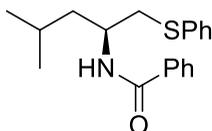


**Rendimento: 41%**. Sólido bege. P.F. = 148-150°C (Lit.: 151-153 °C)<sup>4</sup>

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,56 (s, 8H); 3,08 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H); 3,18 (d, *J* = 3,1 Hz, 2H); 4,57-4,65 (s, 1H); 6,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,17-7,23 (m, 3H); 7,28-7,47 (m, 10H); 7,54 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 37,23 (CH<sub>2</sub>); 39,06 (CH<sub>2</sub>); 50,73 (CH); 126,63 (CH-Ar); 126,94 (2xCH-Ar); 128,66 (2xCH-Ar); 128,83 (2xCH-Ar); 129,36 (2xCH-Ar); 129,60 (2xCH-Ar); 129,80 (CH-Ar); 129,84 (2xCH-Ar); 131,63 (CH-Ar); 134,52 (C-Ar); 135,90 (C-Ar); 137,39 (C-Ar); 167,31 (C).

fenilsulfeto derivado do leucinol (**6c**):



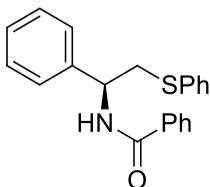
**Rendimento: 36%**. Sólido amarelado. P.F. = 94-97 °C (Lit.: 108-110 °C)<sup>4</sup>

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0,93 (dd, *J* = 6,0, 4,5 Hz, 6H); 1,54-1,66 (m, 3H); 3,24 (dd, *J* = 4,9, 2,4 Hz, 2H); 4,42-4,59 (m, 1H); 6,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,10-7,28 (m, 3H); 7,33-7,51 (m, 5H); 7,54-7,62 (m, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 22,41(CH<sub>3</sub>); 23,07 (CH<sub>3</sub>); 25,22 (CH); 39,42 (CH<sub>2</sub>); 42,91(CH<sub>2</sub>); 47,79 (CH-N); 126,42 (CH-Ar); 126,97 (2xCH-Ar); 128,60 (2xCH-Ar); 129,23 (2xCH-Ar); 129,69 (2xCH-Ar); 131,53 (CH-Ar); 134,65 (C-Ar); 136,41 (C-Ar); 167,08 (C).

**HRMS:** (APCI positivo) calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> 314,1573; encontrado: 314,1571.

fenilsulfeto derivado do fenilglicinol (**6d**):



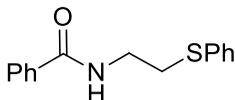
**Rendimento: 35%.** Sólido branco. P.F. = 78-80 °C (Lit.: n.d.)

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,40-3,53 (m, 2H); 5,37 (dd,  $J$  = 13,4, 7,0 Hz, 1H); 6,74 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 1H); 7,17-7,40 (m, 13H), 7,67-7,69 (m, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  40,14 ( $\text{CH}_2$ ); 53,55 (CH); 126,72 (2xCH-Ar); 126,78 (CH-Ar); 127,11 (2xCH-Ar); 128,01 (CH-Ar); 128,67 (2xCH-Ar); 128,93 (2xCH-Ar); 129,31 (2xCH-Ar); 130,14 (2xCH-Ar); 131,75 (CH-Ar); 134,27 (C-Ar); 135,50 (C-Ar); 140,50 (C-Ar); 167,01 (C).

**HRMS:** (APCI positivo) calcd. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  334,1260; encontrado: 334,1261.

fenilsulfeto derivado da etanolamina (**6e**):

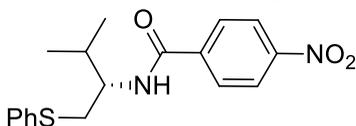


**Rendimento: 54%.** Sólido brando. P.F. = 89-91 °C (Lit.: 100,5 °C)<sup>64</sup>

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,17 (t,  $J$  = 6,4 Hz, 2H); 3,64-3,68 (m, 2H); 6,70 (s, 1H); 7,18-7,50 (m, 8H); 7,70 (dd,  $J$  = 8,0, 0,9 Hz, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  33,73 ( $\text{CH}_2$ ); 39,29 ( $\text{CH}_2$ ); 126,70 (CH-Ar); 127,00 (2xCH-Ar); 128,63 (2xCH-Ar); 129,28 (2xCH-Ar); 129,91 (2xCH-Ar); 131,63 (CH-Ar); 134,37 (C-Ar); 135,03 (C-Ar); 167,65 (C).

fenilsulfeto derivado do *p*-nitrobenzaldeído (**6f**):



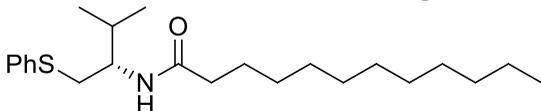
**Rendimento: 13%.** Sólido amarelado.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,01 (dd,  $J$  = 6,8, 4,3 Hz, 6H); 2,05-2,13 (m, 1H); 3,20-3,30 (m, 2H); 4,21-4,25 (m, 1H); 6,17 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1H); 7,14 (dd,  $J$  = 4,9, 3,7 Hz, 1H); 7,21-7,32 (m, 6H); 7,38-7,41 (m, 2H); 7,59 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 1H); 7,95-7,98 (m, 1H); 8,32-8,35 (m, 1H); 8,40 (t,  $J$  = 1,8 Hz, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  18,88 ( $\text{CH}_3$ ); 19,55 ( $\text{CH}_3$ ); 31,58 (CH); 32,08 ( $\text{CH}_2$ ); 55,50 (CH); 121,80 (CH-Ar); 126,12 (CH-Ar); 126,72 (CH-Ar); 129,22 (C-Ar); 129,34 (2xCH-Ar); 129,87 (CH-Ar); 130,04 (2xCH-Ar); 130,39 (C-Ar); 133,17 (CH-Ar); 148,28 (C-Ar); 164,91 (C).

**HRMS:** (APCI positivo) calcd. para  $C_{18}H_{20}N_2O_3S$   $[M+H]^+$  345,1267; encontrado: 345,1268.

fenilsulfeto derivado do dodecanal (**6g**):



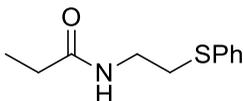
**Rendimento:** 33%. Sólido branco. P.F. = 34-36 °C

**RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  0,86-0,94 (m, 9H); 1,25 (s, 18H); 1,91-1,99 (m, 1H); 2,06-2,10 (m, 2H); 3,11-3,12 (m, 2H); 3,98-4,05 (m, 1H); 5,53 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H); 7,16-7,20 (m, 1H); 7,26-7,30 (m, 2H); 7,35-7,38 (m, 2H).

**RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  14,21 ( $CH_3$ ); 18,39 ( $CH_3$ ); 19,52 ( $CH_3$ ); 22,78 ( $CH_2$ ); 25,87 ( $CH_2$ ); 29,40 ( $CH_2$ ); 29,43 ( $CH_2$ ); 29,45 ( $CH_2$ ); 29,60 ( $CH_2$ ); 29,71 ( $CH_2$ ); 30,64 ( $CH_2$ ); 32,01 ( $CH_2$ ); 37,01 ( $CH_2$ ); 53,84 (CH-N); 126,36 (CH-Ar); 129,11 (2xCH-Ar); 129,66 (2xCH-Ar); 136,52 (C-Ar); 173,02 (C).

**HRMS:** (APCI positivo) calcd. para  $C_{23}H_{39}NOS$   $[M+H]^+$  378,2825; encontrado: 378,2828.

fenilsulfeto derivado da 2-etil-oxazolina (**6h**):

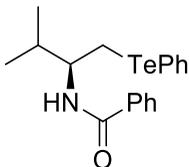


**Rendimento:** 28%. Sólido Branco. P.F. = 62-64 °C (Lit.: n.d.)

**RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  1,12 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H); 2,16 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 3,07 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H); 3,48 (dd,  $J = 12,5, 6,1$  Hz, 2H); 5,84 (s, 1H); 7,19-7,23 (m, 1H); 7,27-7,32 (m, 2H); 7,37-7,39 (m, 2H).

**RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  9,84 ( $CH_3$ ); 29,75 ( $CH_2$ ); 33,82 ( $CH_2$ ); 38,71 ( $CH_2$ ); 126,68 (CH-Ar); 129,27 (2xCH-Ar); 129,86 (2xCH-Ar); 135,16 (C-Ar); 173,95 (C).

feniltelureto derivado do valinol (**7a**):

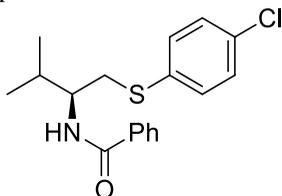


**Rendimento:** 20%. Sólido amarelado. P.F. = 65-67 °C (Lit.: 79-81 °C)<sup>4</sup>

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0,86 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H); 0,90 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H); 1,81-1,89 (m, 1H); 3,13-3,22 (m, 2H); 4,05 -4,09 (m, 1H); 6,08 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H); 7,03-7,66 (m, 10H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  18,72 ( $\text{CH}_3$ ); 19,58 ( $\text{CH}_3$ ); 29,83 (CH); 33,52 ( $\text{CH}_2$ ); 55,25 (CH-N); 111,30 (C-Ar); 126,96 (2xCH-Ar); 127,96 (CH-Ar); 128,61 (2xCH-Ar); 129,47 (2xCH-Ar); 131,47 (CH-Ar); 134,74 (C-Ar); 138,63 (2xCH-Ar); 167,13 (C).

*p*-Cl-Ph-sulfeto derivado do valinol (**8a**):

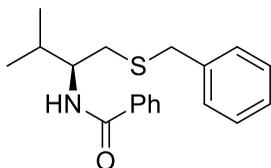


**Rendimento: 15%.** Sólido branco. P.F. = 104-106 °C (Lit.: n.d.)

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0,98 (dd,  $J = 6,7, 2,8$  Hz, 6H); 2,02-2,10 (m, 1H); 3,18-3,20 (m, 2H); 4,16-4,22 (m, 1H), 6,18 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,18-7,21 (m, 2H); 7,29-7,30 (m, 2H); 7,39 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H); 7,46-7,50 (m, 1H); 7,64 (dd,  $J = 5,1, 3,8$  Hz, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  18,45 ( $\text{CH}_3$ ); 19,60 ( $\text{CH}_3$ ); 30,88 (CH); 37,37 ( $\text{CH}_2$ ); 54,55 (CH-N); 126,90 (2xCH-Ar); 128,64 (2xCH-Ar); 129,28 (2xCH-Ar); 131,25 (2xCH-Ar); 131,59 (CH-Ar); 132,54 (C-Ar); 134,63 (C-Ar); 134,78 (C-Ar); 167,40 (C).

benzilsulfeto derivado do valinol (**8b**):

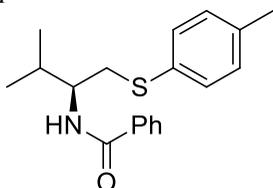


**Rendimento: 25%.** Sólido branco. P.F. = 73-65 (Lit.: n.d.)

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0,94 (t,  $J = 6,4$  Hz, 7H); 1,90-1,99 (m, 1H); 2,64-2,73 (m, 2H); 3,69-3,77 (m, 2H); 4,13-4,20 (m, 1H); 6,11 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H); 7,18 -7,32 (m, 5H); 7,42-7,53 (m, 3H); 7,73-7,76 (m, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  18,54 ( $\text{CH}_3$ ); 19,54 ( $\text{CH}_3$ ); 31,34 (CH); 34,30 ( $\text{CH}_2$ ); 36,73 ( $\text{CH}_2$ ); 53,55 (CH-N); 127,05 (2xCH-Ar); 127,22 (CH-Ar); 128,66 (2xCH-Ar); 128,72 (2xCH-Ar); 129,04 (2xCH-Ar); 131,54 (CH-Ar); 135,02 (C-Ar); 138,25 (C-Ar); 167,48 (C).

*p*-Me-Ph-sulfeto derivado do valinol (**8c**):



**Rendimento: 40%**. Sólido brando. P.F. = 84-86°C

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0,97 (dd,  $J = 6,8, 2,6$  Hz, 6H); 2,03-2,12 (m, 1H); 2,27 (s, 3H), 3,19 (dd,  $J = 5,4, 2,6$  Hz, 2H); 4,15-4,22 (m, 1H); 6,17 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H); 7,29-7,32 (m, 2H); 7,35-7,39 (m, 2H); 7,44-7,48 (m, 1H); 7,60 (dd,  $J = 5,2, 3,3$  Hz, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  18,65 ( $\text{CH}_3$ ); 19,52 ( $\text{CH}_3$ ); 21,09 ( $\text{CH}_3$ ); 30,92 (CH); 37,82 ( $\text{CH}_2$ ); 54,78 (CH-N); 126,95 (2xCH-Ar); 128,52 (2xCH-Ar); 130,00 (2xCH-Ar); 130,71 (2xCH-Ar); 131,41 (CH-Ar); 132,44 (C-Ar); 134,78 (C-Ar); 136,76 (C-Ar); 167,27 (C).

**HRMS:** (APCI positivo) calcd. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  314,1573; encontrado: 314,1574.

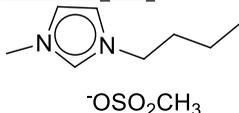
## 6.2.6. Procedimento experimental para a síntese do $\text{BML.BF}_4$

A síntese do líquido iônico  $\text{BML.BF}_4$  foi realizada conforme procedimento descrito na literatura<sup>65</sup> e envolve 3 etapas: (i) preparação do metanosulfonato de *n*-butila; (ii) preparação do líquido iônico metanosulfonato de 1-*n*-butil-3-metilimidazólio, e; (iii) a troca do ânion metanosulfonato ( $\text{OMs}^-$ ) pelo tetrafluoroborato ( $\text{BF}_4^-$ ).

Síntese do metanosulfonato de *n*-butila: em um balão de uma boca (2 L) adicionou-se o 1-butanol (1 mol, 74 g, 91,4 mL), a trietilamina (1 mol, 101 g, 139 mL) e o diclorometano (1 L). Em seguida a mistura foi colocada em banho de gelo e, sob agitação adicionou-se lentamente o cloreto de metanosulfonila (1 mol, 114,5 g, 77,4 mL). Após o término da adição, retirou-se o banho de gelo e, a reação ficou sob agitação por 3 horas à temperatura ambiente. Por fim a mistura reacional foi lavada com porções de água (3 x 100 mL), a fração orgânica foi coletada, tratada sulfato de sódio e, após filtração, o solvente orgânico foi evaporado. O produto bruto foi destilado sob vácuo resultando num líquido incolor.

Síntese do metanosulfonato de 1-butil-3-metilimidazólio (BMI.CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>): em um balão de uma boca (250 mL), adicionou-se o metanosulfonato de n-butila (0,9 mol, 136 g) e o 1-metilimidazol (0,9 mol, 74 g, 72 mL). O sistema permaneceu em repouso à temperatura ambiente por 72 horas e, após esse período, observou-se a formação de um sólido branco, que foi dissolvido e recristalizado em acetona (350 mL). Os cristais formados foram recolhidos por filtração e secos sob vácuo.

BMI.CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>

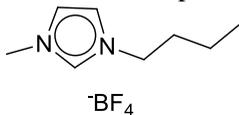


**Rendimento: 75%.** Sólido branco (altamente higroscópico).

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0,97 (t, J = 7,2, 3H); 1,38 (sex, J = 7,4, 2H); 1,88 (quint, J = 7,4, 2H); 2,80 (s, 3H); 4,06 (s, 3H); 4,28 (t, J = 7,3, 2H); 7,23 (s, 1H); 7,29 (s, 1H); 10,09 (s, 1H); Os dados obtidos são consistentes com a literatura.<sup>65</sup>

Síntese do tetrafluoroborato de 1-n-butil-3-metilimidazólio (BMI.BF<sub>4</sub>):

em um erlenmeyer de 500 mL uma solução de 21,25 g de tetrafluoroborato de sódio (NaBF<sub>4</sub>, 192,5 mmol) em 30 mL de água destilada foi adicionada a uma solução de 41 g de BMI.CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub> (175 mmol) em 7,5 mL de água destilada. A mistura reacional foi agitada por 30 minutos, observando-se a formação de uma mistura bifásica. Em seguida, o produto foi extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 100 mL). A fração orgânica foi coletada, tratada com carbonato de sódio, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.



**Rendimento: 80%.** Óleo incolor.

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0,93 (t, J = 7,4, 3H); 1,36 (sex, J = 7,2, 2H); 1,87 (quint, J = 7,2, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,21 (t, J = 7,3, 2H); 7,48 (s, 2H); 8,71 (s, 1H). Os dados obtidos são consistentes com a literatura.<sup>55</sup>

### 6.2.7. Procedimento para a síntese da Pd-NP

Em um balão de 10 mL, munido de agitação magnética a temperatura ambiente, foi adicionado (0,05 mmol) do sal de paládio  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  solubilizado em 1 mL de acetonitrila. Em seguida, (0,25 mmol) do estabilizante **4a** foi dissolvido em 4 mL de acetonitrila, no qual foi adicionado ao balão. Posteriormente, dissolveu-se do agente redutor (0,25 mmol) de  $\text{NaBH}_4$  em 1 mL de etanol, e adicionou-se a solução. O sistema permaneceu em repouso durante 40 minutos. Após a adição do agente redutor, foi coletada uma alíquota da reação para a preparação do grid.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 EPP, O; LADENSTEIN, R.; WENDEL, A. The Refined Structure Of The Selenoenzyme Glutathione Peroxidase at 0,2-nm Resolution. *Eur. J. Biochem.* v. 133, n. 1 p. 51-69, **1983**.
- 2 PARNHAM, M. J.; GRAF, E. Selenoorganic Compounds And The Therapy Of Hydroperoxide-Linked Pathological Conditions. *Biochemical Pharmacology*, v. 36, n. 19, p. 3095-3102, **1987**.
- 3 WALTER, R.; ROY, J. Selenomethionine, A Potential Catalytic Antioxidant In Biological Systems. *Journal Of Organic Chemistry*, v. 36, n. 17, p. 2561, **1971**.
- 4 VARGAS, F. et al. Modular Chiral B-Selenium-, Sulfur-, And Tellurium Amides: Synthesis And Application In The Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation. *Tetrahedron*, v. 64, p. 392-398, **2008**.
- 5 Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. Mild Procedure For Conversion Of poides To Allylic Alcohols- First Organo Selenium Reagent. *Journal Of The American Chemical Society*, v. 95, n. 8, p. 2697-2699, **1973**.
- 6 FLOHE, L.; GÜNZLER, W. A.; SCHOCK, H. H. Glutathione Peroxidase: A Selenoenzyme. *Febs Lett*, v. 32, n. 1, p. 132-134, **1973**.
- 7 FROSTOM, J. W.; ZAKOWSKI, J. J.; TAPPEL, A. L. Identification Of The Catalytic Site Of Rat Liver Glutathione Peroxidase As Selenocysteine. v.17, p. 2639, **1978**.
- 8 MUGESH, G.; DU MONT, W. W.; SIES, H. Chemistry Of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds. *Chem Rev*, v. 101, n. 7, p. 2125-2179, **2001**.

- 9        ENGMAN, L. et al. Toward Novel Antioxidants: Preparation Of Dihydropyridopyridines And Selenopyridines By Alkyltelluride-Mediated Tandem S(Rn)1/S(H)I Reactions. *Journal Of Organic Chemistry*, v. 64, n. 18, p. 6764-6770, **1999**.
- 10        GOLDBECK, J. C. et al. Bioactivity And Morphological Changes Of Bacterial Cells After Exposure To 3-(P-Chlorophenyl)Thio Citronellal Lwt - *Food Science And Technology*, v. 59, **2014**.
- 11        PARNHAM, M. J.; GRAF, E. Pharmacology Of Synthetic Organic Selenium Compounds. *Progress In Drug Research*. v.36, **1991**.
- 12        LIBERO, F. M. et al. Synthesis Of Novel Selenium And Tellurium-Containing Tetrazoles: A Class Of Chalcogen Compounds With Antifungal Activity. *Tetrahedron Letters*, v. 53, n. 24, p. 3091-3094, **2012**.
- 13        KUMAR, Y. et al. Synthesis Of 2,4-Disubstituted Thiazoles And Selenazoles As Potential Antitumor And Antifilarial Agents .1. Methyl 4-(Isothiocyanatomethyl)Thiazole-2-Carbamates, -Selenazole-2-Carbamates, And Related Derivatives. *Journal Of Medicinal Chemistry*, v. 36, n. 24, p. 3843-3848, **1993**.
- 14        MALMSTROM, J. et al. The Antioxidant Profile Of 2,3-Dihydrobenzo B Furan-5-Ol And Its 1-Thio, 1-Seleno, And 1-Telluro Analogues. *Journal Of The American Chemical Society*, v. 123, n. 15, p. 3434-3440, **2001**.
- 15        SCHIAVON, M.; PILON-SMITS, E. A. H. The Fascinating Facets Of Plant Selenium Accumulation - Biochemistry, Physiology, Evolution And Ecology. *New Phytologist*, v. 213, n. 4, p. 1582-1596, **2017**.
- 16        MEI, J. G. et al. Integrated Materials Design Of Organic Semiconductors For Field-Effect Transistors. *Journal Of The American Chemical Society*, v. 135, n. 18, p. 6724-6746, **2013**.

- 17 FRIZON, T. E. et al. Selenides And Diselenides Containing Oxadiazoles: A New Class Of Functionalised Materials. *Liquid Crystals*, v. 39, n. 6, p. 769-777, **2012**.
- 18 MELLAH, M.; VOITURIEZ, A.; SCHULZ, E. Chiral Sulfur Ligands For Asymmetric Catalysis. *Chem Rev*, v. 107, n. 11, p. 5133-209, **2007**.
- 19 INOUE, T. et al. Synthesis Of Thiol, Selenol, And Telluro Esteres From Aldehydes By The Reaction With (i)Bu(2)Alyr (Y=S, Se, Te). *Journal Of Organic Chemistry*, v. 59, n. 19, p. 5824-5827, **1994**.
- 20 ISHIHARA, H. et al. Reaction Of Lithium Aluminum Hydride With Elemental Selenium: Its Application As A Selenating Reagent Into Organic Molecules. *Journal Of The American Chemical Society*, v. 123, n. 34, p. 8408-8409, **2001**.
- 21 BOTTESELLE, G. V. et al. Microwave-Assisted One-Pot Synthesis Of Symmetrical Diselenides, Ditellurides And Disulfides From Organoyl Iodides And Elemental Chalcogen Catalyzed By CuO Nanoparticles. *Journal Of Molecular Catalysis A-Chemical*, v. 365, p. 186-193, **2012**.
- 22 SCHNEIDER, A. et al. Stereoselective Synthesis Of Boc-Protected L-Seleno- And Tellurolanthionine, L-Seleno- And Tellurocystine And Derivatives. *Tetrahedron Letters*, v. 47, n. 6, p. 1019-1021, **2006**.
- 23 SEHNEM, J. A. et al. Modular Synthesis Of Chiral N-Protected Beta-Seleno Amines And Amides Via Cleavage Of 2-Oxazolidinones And Application In Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation. *Synthesis-Stuttgart*, n. 8, p. 1262-1268, **2008**.
- 24 BRAGA, A. L. et al. Synthesis And Application Of Chiral B-Amino Disulfides As Ligands For The Enantioselective Addition Of Diethylzinc To Aldehydes. *Chirality*. v. 20 p. 839-845, **2008**.

- 25 BRAGA, A. L. et al. Efficient Synthesis Of Chiral Beta-Seleno Amides Via Ring-Opening Reaction Of 2-Oxazolines And Their Application In The Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation. *J Org Chem*, v. 70, n. 22, p. 9021-4, **2005**.
- 26 DEGNAN, B. M. et al. New Cyclic Peptides With Cytotoxic Activity From The Ascidian *Lissoclinum Patella*new Cyclic Peptides With Cytotoxic Activity From The Ascidian *Lissoclinum Patella*. *J. Med. Chem.* 32: 1449-1354 P. 1989.
- 27 YADAV, P. N. et al. Platinum-Oxazoline Complexes As Anti-Cancer Agents: Syntheses, Characterisation And Initial Biological Studies. *Med. Chem. Commun.* v. 2 p. 274-277, **2011**.
- 28 FRUMP, J. A. Oxazolines. Their Preparation, Reactions, And Applications. *Chemical Reviews.* v.71 **1971**.
- 29 CWIK, A. et al. A Simple Synthesis Of 2-Substituted Oxazolines And Oxazines. *Tetrahedron Letters*, v. 43, n. 22, p. 3985-3987, **2002**.
- 30 ZHOU, P. W. et al. The Direct Synthesis Of 2-Oxazolines From Carboxylic Esters Using Lanthanide Chloride As Catalyst. *Tetrahedron Letters*, v. 38, n. 40, p. 7019-7020, **1997**.
- 31 JNANESHWARA, G. K. et al. Natural Kaolinitic Clay Catalyzed Conversion Of Nitriles To 2-Oxazolines. *Tetrahedron Letters*, v. 39, n. 5-6, p. 459-462, **1998**.
- 32 KARADE, N. N.; TIWARI, G. B.; GAMPAWAR, S. V. Efficient Oxidative Conversion Of Aldehydes To 2-Substituted Oxazolines And Oxazines Using (Diacetoxyiodo)Benzene. *Synlett*, n. 12, p. 1921-1924, **2007**.
- 33 MINAKATA, S. et al. Direct Asymmetric Synthesis Of Oxazolines From Olefins Using A Chiral Nitridomanganese Complex: A Novel Three-Component Coupling Leading To Chiral Oxazolines. *Tetrahedron Letters*, v. 42, n. 51, p. 9019-9022, **2001**.

- 34 COREY, E. J.; ISHIHARA, K. Highly Enantioselective Catalytic Diels-Alder Addition Promoted By A Chiral Bis(Oxazoline)-Magnesium Complex. *Tetrahedron Letters*, v. 33, n. 45, p. 6807-6810, **1992**.
- 35 MEYERS, A. I. et al. Asymmetric Synthesis Of R And S Alpha-Alkylalkanoic Acids From Metalation And Alkylation Of Chiral 2-Oxazolines. *Journal Of The American Chemical Society*, v. 98, n. 2, p. 567-576, **1976**.
- 36 HASSANI, R. et al. New Chiral 4-Substituted 2-Cyanoethyl-Oxazolines: Synthesis And Assessment Of Some Biological Activities. *Chem Biol Interact*, v. 217, p. 41-8, **2014**.
- 37 AMMAR, H. B.; KADDACHI, M. T.; KAHN, P. H. Conversion Of Malononitrile Into Heterocyclic Compounds: 2-Cyanomethyles. *Phys. Chem. News*: p. 137-139 **2003**.
- 38 BATISTA, J. H. C. et al. Directed Functionalization Of Halophenyl-2-Oxazolines With Tmpmgcl Center Dot LiCl. *European Journal Of Organic Chemistry*, n. 5, p. 967-977, **2015**.
- 39 SHARMA, R. et al. Open Vessel Mode Microwave-Assisted Synthesis Of 2-Oxazolines From Carboxylic Acids. *Tetrahedron Letters*, v. 50, n. 42, p. 5780-5782, **2009**.
- 40 CARMONA, R. C. et al. Joint Use Of Microwave And Glycerol-Zinc (Ii) Acetate Catalytic System In The Synthesis Of 2-Pyridyl-2-Oxazolines. *Green Processing And Synthesis*, v. 2, n. 1, p. 35-42, **2013**.
- 41 FRY, E. M. Oxazoline Ring-Opening. *National Institute Of Health* **1950**.
- 42 LEE, S. H. et al. Efficient Syntheses And Ring-Opening Reactions Of Trans- And Cis-Oxazoline-5-Carboxylates. *Organic Letters*, v. 2, n. 9, p. 1243-1246, **2000**.
- 43 MEYER, F. et al. A Novel Phosphorus-Carbon Bond Formation By Ring Opening With Diethyl Phosphite Of

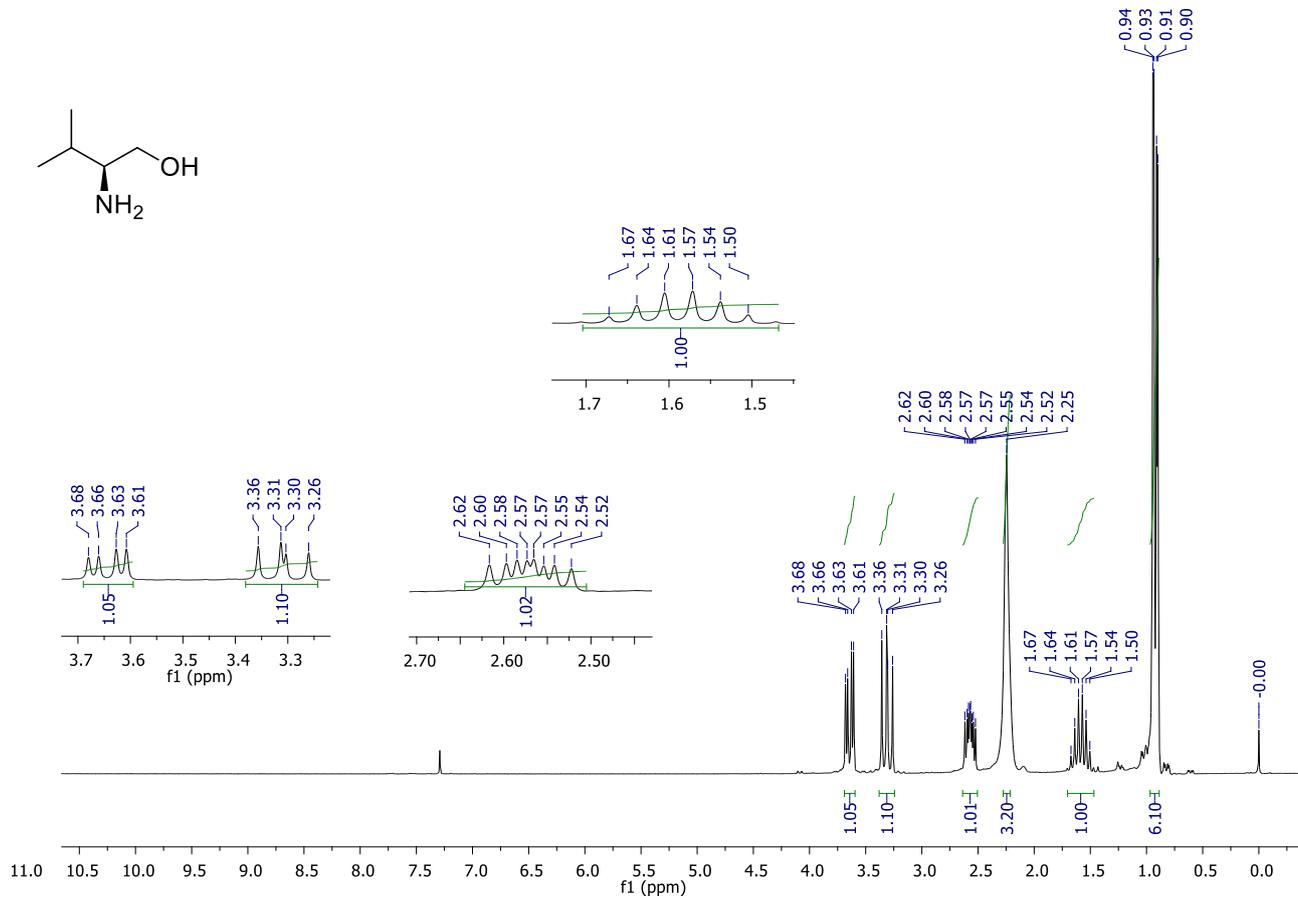
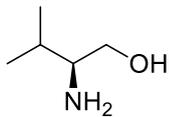
- Oxazolines Derived From Serine. *Tetrahedron*, v. 60, n. 16, p. 3593-3597, **2004**.
- 44 SAITO, S. et al. Efficient Synthesis Of Secondary Carboxamides With Omega-Substituted Ethyl And Propyl Groups On Nitrogen Atom By Nucleophilic Ring-Opening Of Cyclic Imidates. *Chemistry Letters*, n. 7, p. 1243-1246, **1984**.
- 45 DAS CHAGAS, R. P. Da Aplicação De Brometo De Índio(I) Em Reações Para A Formação De Ligações Carbono-Carbono. *Universidade Federal De Santa Maria: Brasil* **2011**.
- 46 PEPPE, C. Indium(I) Compounds In Organic Synthesis. *Current Organic Synthesis*, v. 1, n. 3, p. 227-231, **2004**.
- 47 PEPPE, C.; TUCK, D. G. Coordination-Compounds Of Indium .42. The Insertion Of Indium(I) Halides Into Homonuclear Bonds In Non-Aqueous Media. *Canadian Journal Of Chemistry-Revue Canadienne De Chimie*, v. 62, n. 12, p. 2798-2802, **1984**.
- 48 RANU, B. C.; MANDAL, T.; SAMANTA, S. Indium(I) Iodide-Mediated Cleavage Of Diphenyl Diselenide. An Efficient One-Pot Procedure For The Synthesis Of Unsymmetrical Diorganyl Selenides. *Organic Letters*, v. 5, n. 9, p. 1439-1441, **2003**.
- 49 BRAGA, A. L. et al. One-Pot Indium Iodide Mediated Synthesis Of Chiral B-Seleno Amides And Selenocysteine Derivatives By Ring-Opening Reaction Of 2-Oxazolines. *Eur. J. Org. Chem.* p. 5327-5331, **2007**.
- 50 BRAGA, A. L. et al. Mild And Efficient One-Pot Synthesis Of Chiral Beta-Chalcogen Amides Via 2-Oxazoline Ring-Opening Reaction Mediated By Indium Metal. *Journal Of Organometallic Chemistry*, v. 693, n. 24, p. 3563-3566, **2008**.
- 51 GEDYE, R. et al. The Use Of Microwave Ovens For Rapid Organic Synthesis. *Tetrahedron Letters*, v. 27, p. 279-282, **1986**.

- 52 MOLTENI, V.; ELLIS, D. A. Recent Advances In Microwave-Assisted Synthesis of Heterocyclic Compounds. *Current Organic Synthesis*. v. 2, p. 333-375, **2005**.
- 53 NEAS, E. D.; COLLINS, M. J. *American Chemical Society* p. 7-32, **1998**.
- 54 KAPPE, C. O. Controlled Microwave Heating In Modern Organic Synthesis. *Angew Chem Int Ed Engl*, v. 43, n. 46, p. 6250-84, **2004**.
- 55 ABIKO, A.; MASAMUNE, S. An Improved, Convenient Procedure For Reduction Of Amino-Acids To Aminoalcohols - Use Of  $\text{NaBH}_4\text{-H}_2\text{SO}_4$ . *Tetrahedron Letters*, v. 33, n. 38, p. 5517-5518, **1992**.
- 56 VARGAS, F. Síntese E Aplicação De B-Calcogeno Amidas Quirais Em Alquilações Alílicas Assimétricas PPGQ-UFSM: *Tese De Doutorado*, p. 222, **2007**.
- 67 YIANNIOS, C. N.; KARABINOS, J. V. Oxidation Of Thiols By Dimethyl Sulfoxide. *Journal Of Organic Chemistry*, v. 28, n. 11, p. 3246, **1963**.
- 58 AIDA, T. et al. Catalytic-Oxidation Of Mercaptans By Iodine Hydrogen Iodide System In Dimethyl-Sulfoxide. *Bulletin Of The Chemical Society Of Japan*, v. 49, n. 5, p. 1441-1442, **1976**.
- 59 BRAGA, A. L. et al. One-pot Indium Iodide Mediated Synthesis Of Chiral Beta-Selene Amides And Selenocysteine Derivatives By Ring-Opening Reaction of 2-Oxazolines. *European Journal of Organic Chemistry*, n. 32, p. 5327-5331, **2007**.
- 60 WILLIAMS, D. B.; LAWTON, M. Drying Of Organic Solvents: Quantitative Evaluation Of The Efficiency Of Several Desiccants. *J Org Chem*, v. 75, n. 24, p. 8351-4, **2010**.

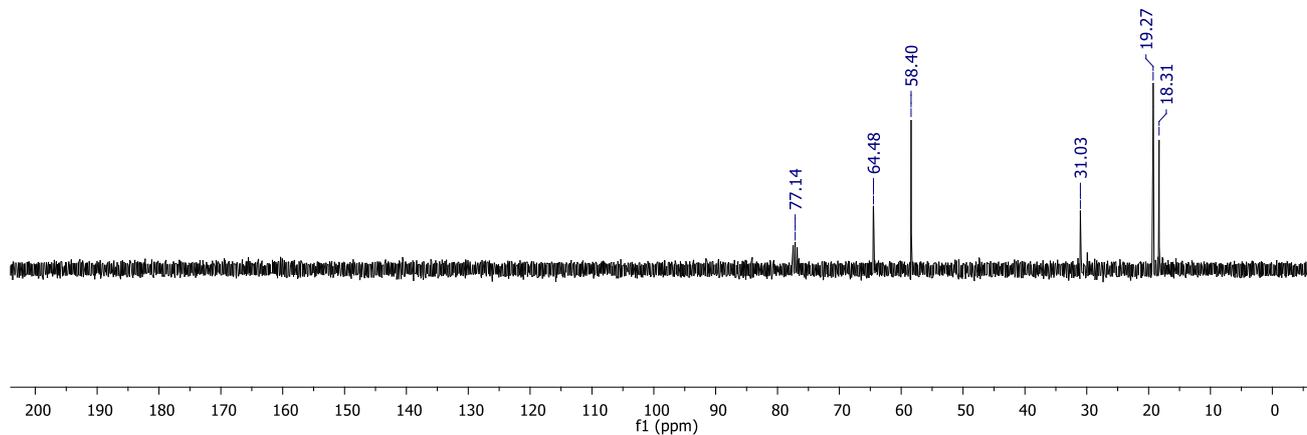
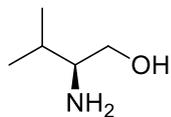
- 61 MACKENZIE, C. A.; SCHMIDT, G. A.; WEBB, L. R. Imidoester Hydrochlorides. *Journal Of The American Chemical Society*, v. 73, n. 10, p. 4990-4990, **1951**.
- 62 SHINE, H. J.; HOQUE, A. Formation Of 1,2,4-Triazoles By Cation Radical Induced Oxidative Addition Of Arylhydrazones Of Benzaldehyde And Butyraldehyde To Nitriles. *Journal Of Organic Chemistry*, v. 53, n. 18, p. 4349-4353, **1988**.
- 63 BRAGA, A. L. et al. Mild And Efficient One-Pot Synthesis Of Chiral Beta-Chalcogen Amides Via 2-Oxazoline Ring-Opening Reaction Mediated By Indium Metal. *Journal Of Organometallic Chemistry*, v. 693, n. 24, p. 3563-3566, **2008**.
- 64 MATSUO, J.; KOZAI, T.; ISHIBASHI, H. Mild Preparation Of Alkenes From Phenyl Sulfides: One-Pot Elimination Of Phenylthio Group Via Sulfilimine At Ambient Temperature. *Organic Letters*, v. 8, n. 26, p. 6095-6098, **2006**.
- 65 CASSOL, C. C. et al. A simple and practical method for the preparation and purity determination of halide-free imidazolium ionic liquids. *Advanced Synthesis & Catalysis*, v. 348, n. 1-2, p. 243-248, **2006**.

## **APÊNDICE – ESPECTROS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS**

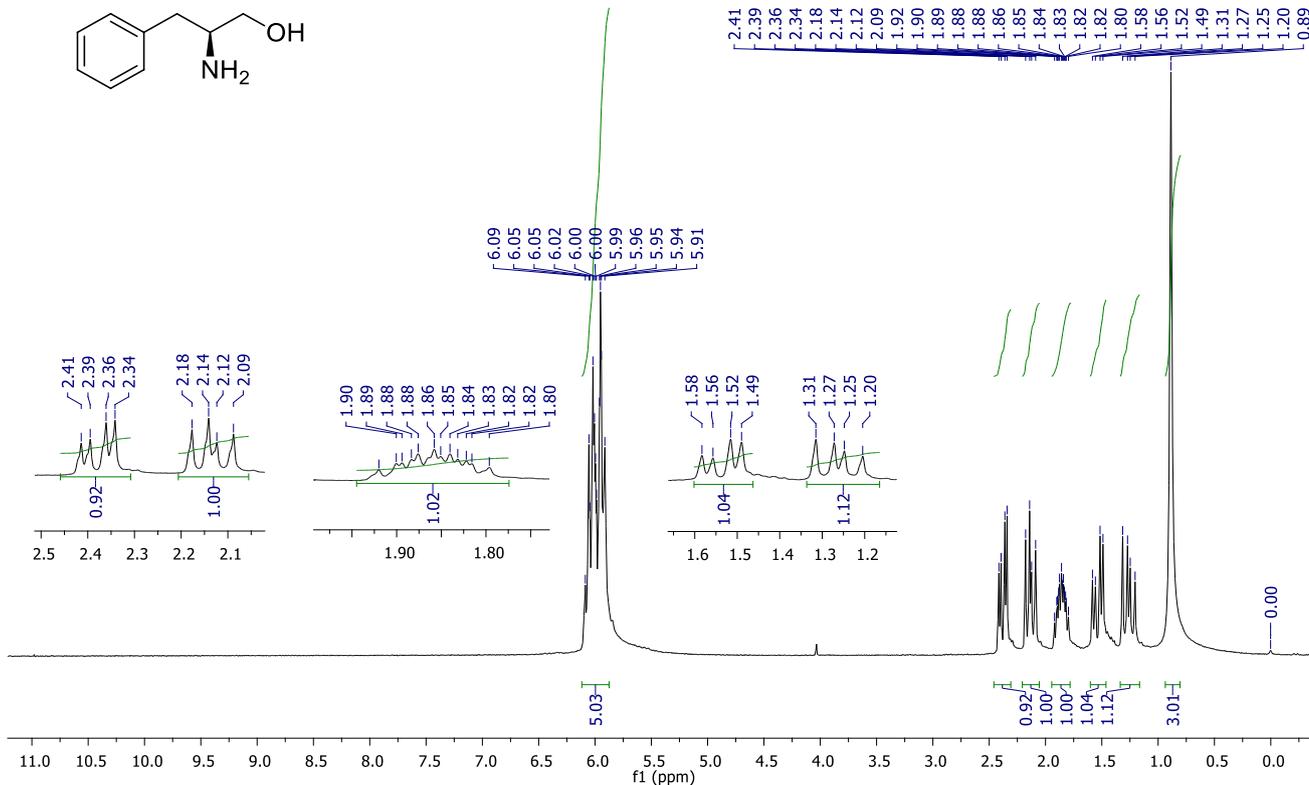
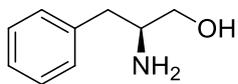




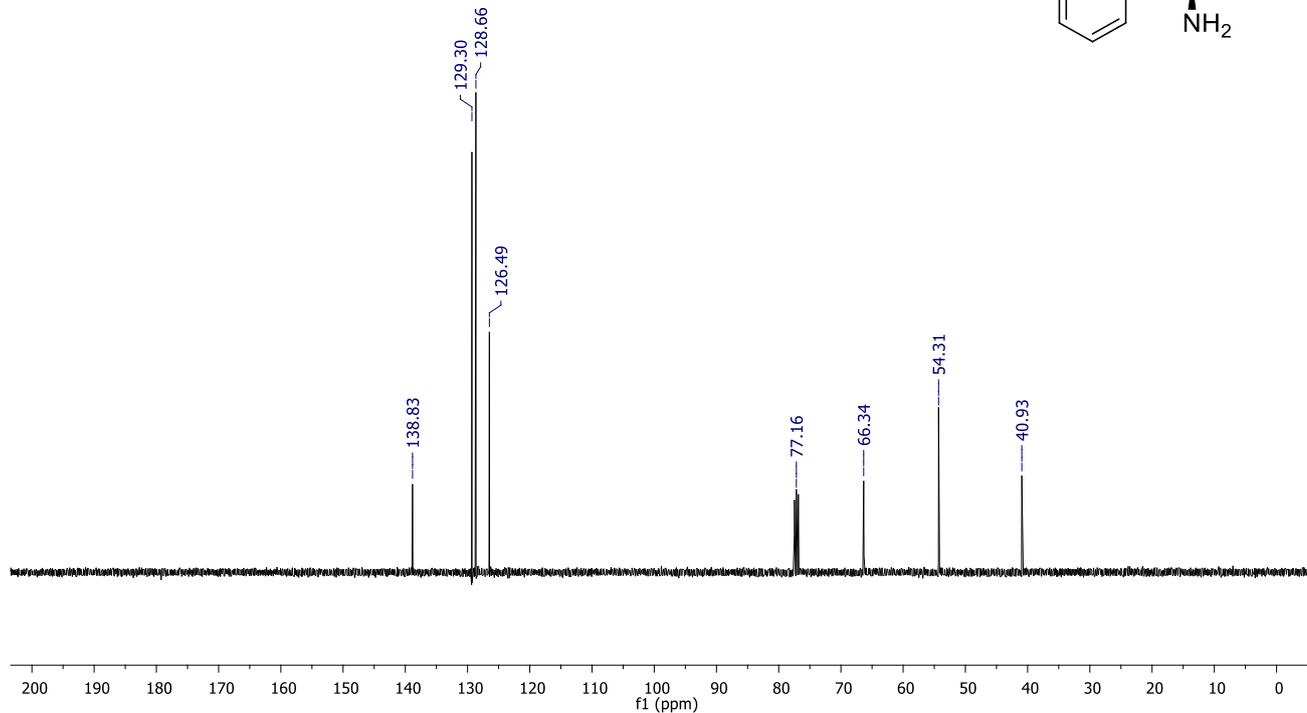
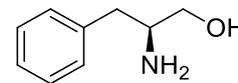
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto Valinol **2a**.



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto Valinol 2a.

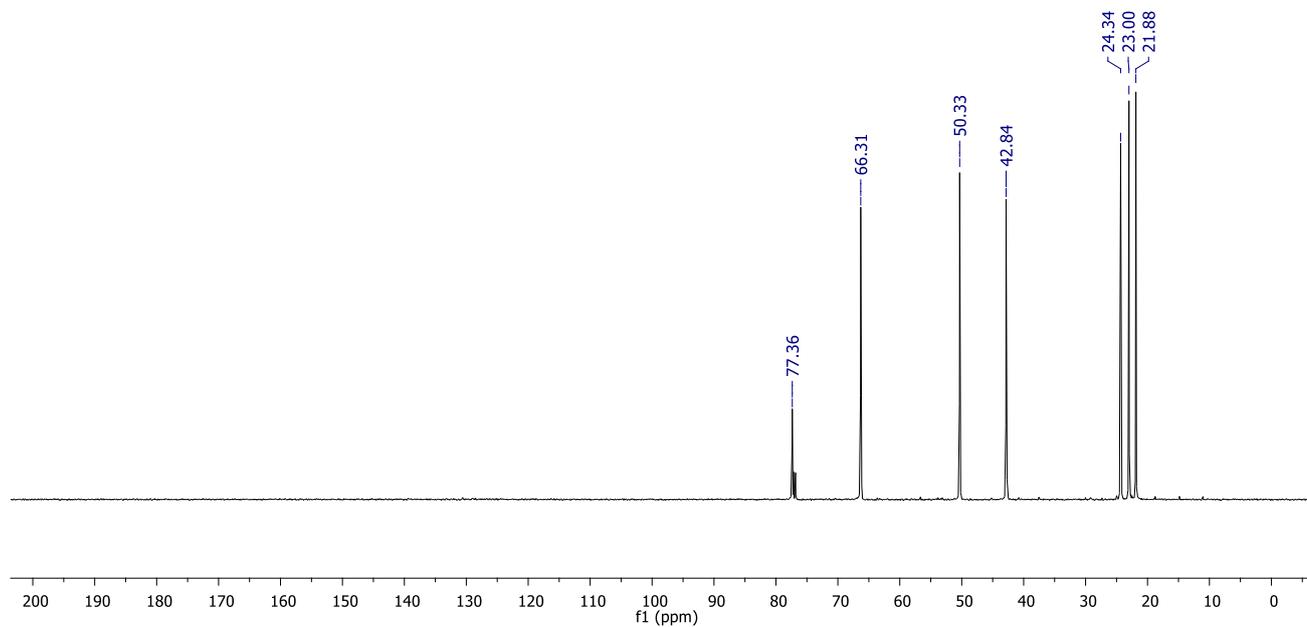
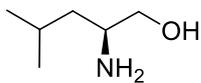


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto Fenilalaninol **2b**.

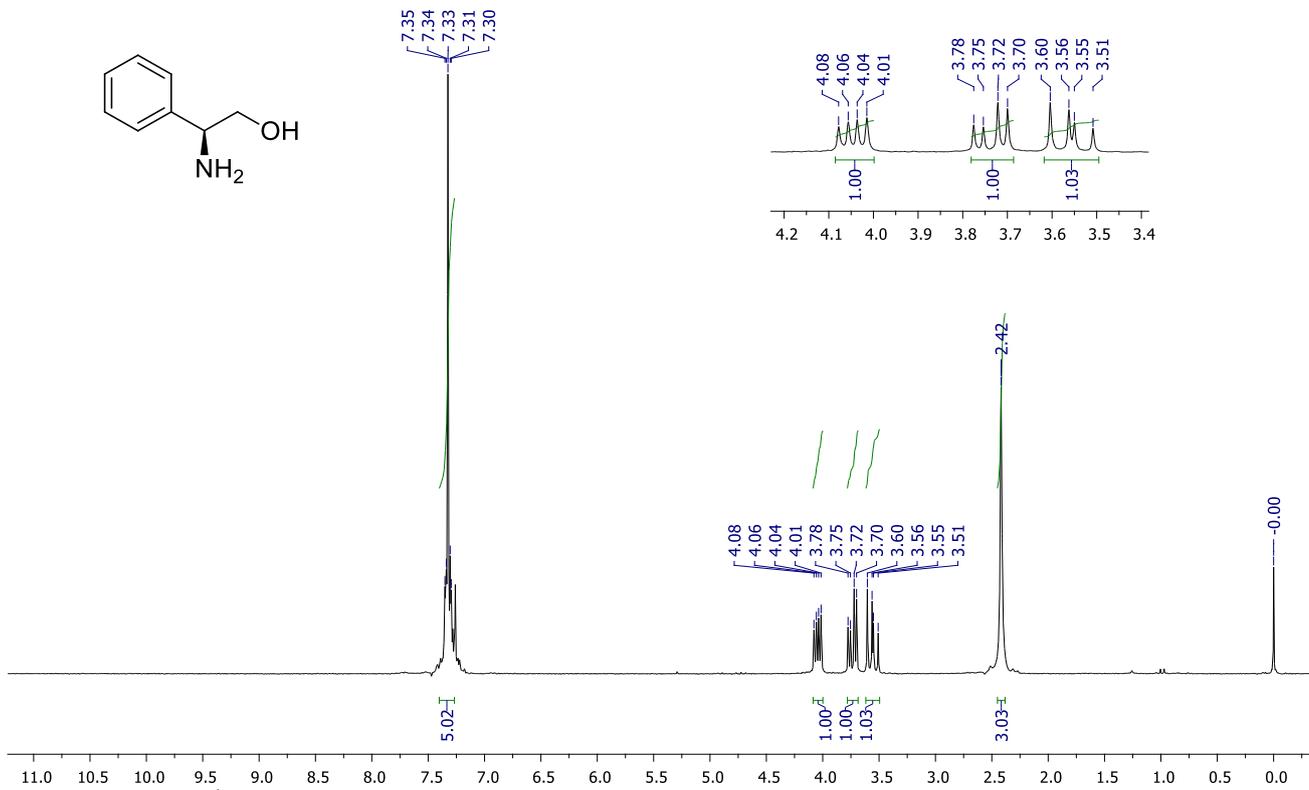
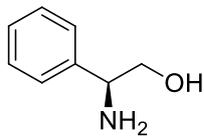


Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto Fenilalaninol **2b**.

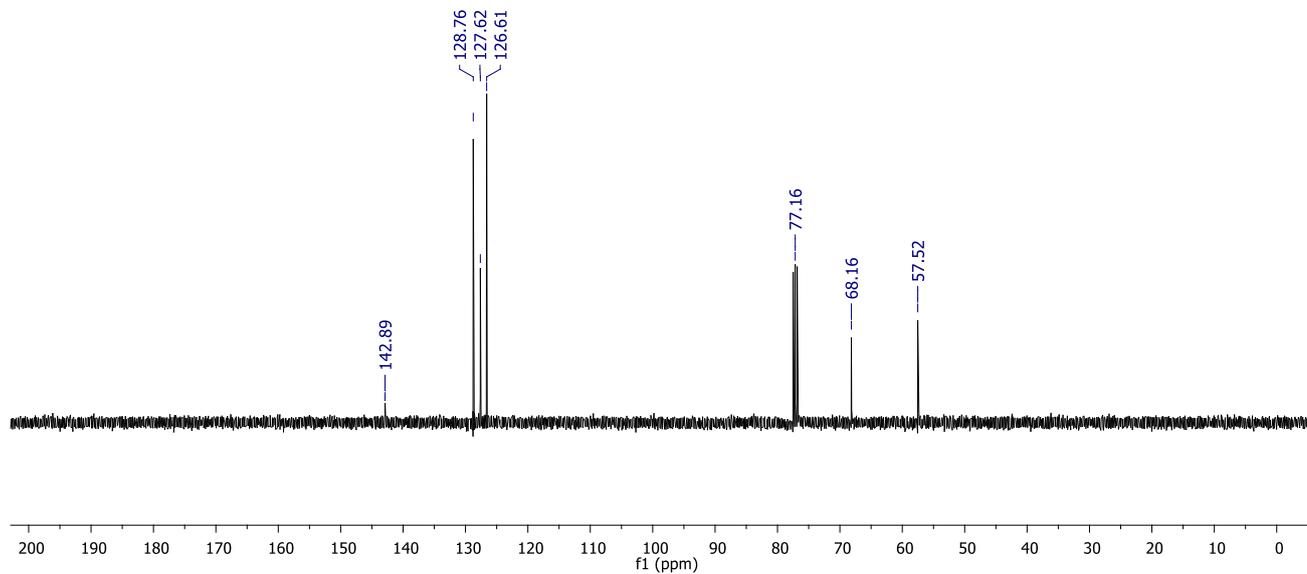
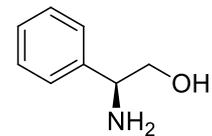




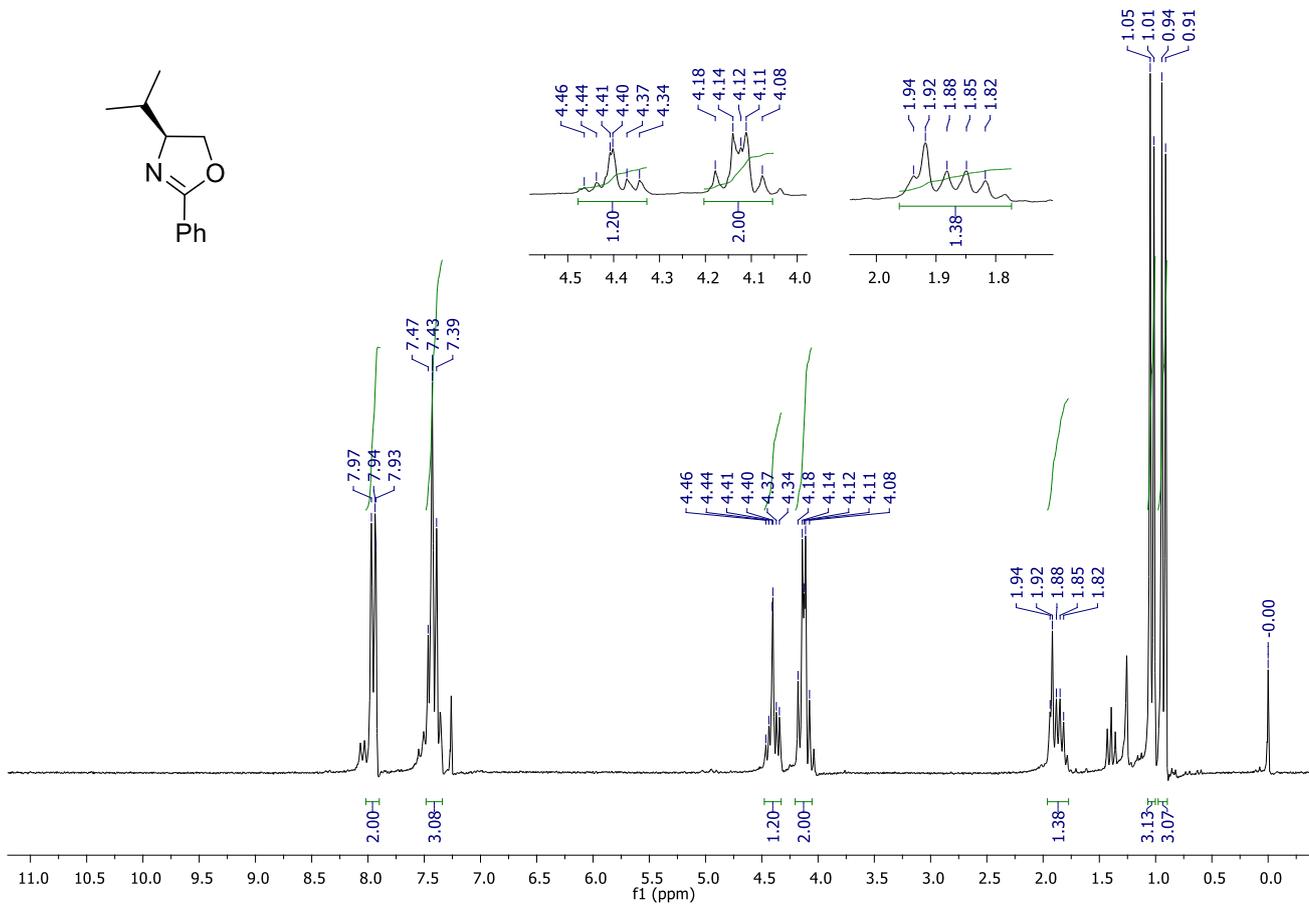
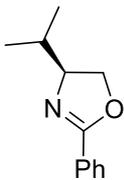
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto Leucinol **2c**.



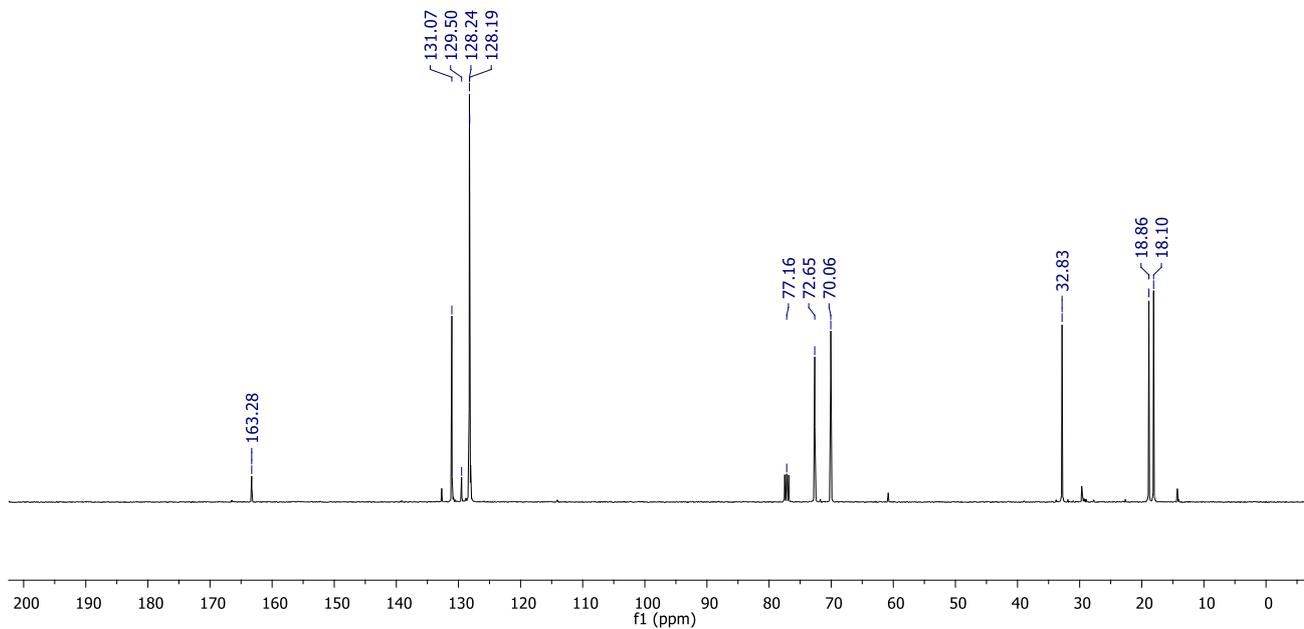
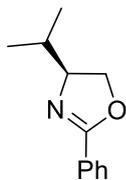
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto Fenilglicinol **2d**.



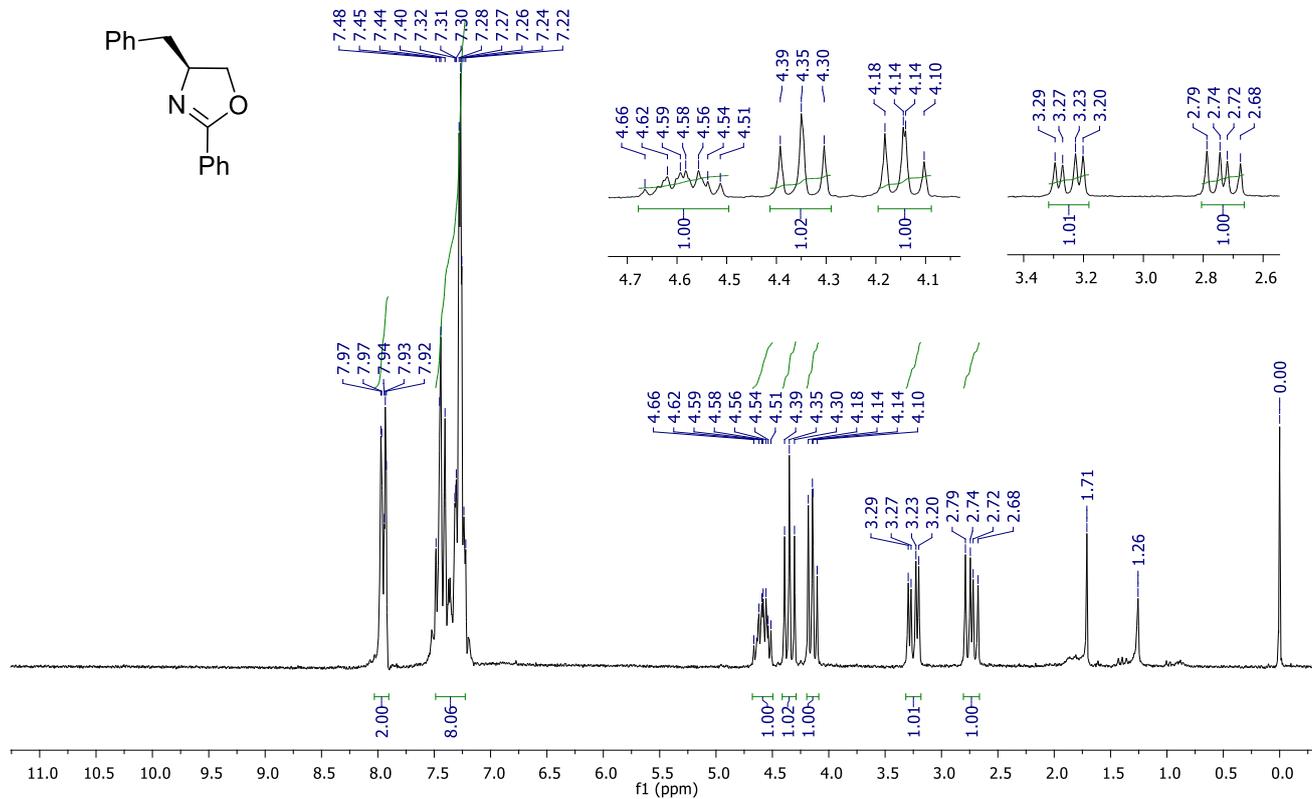
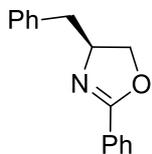
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto Fenilglicinol **2d**.



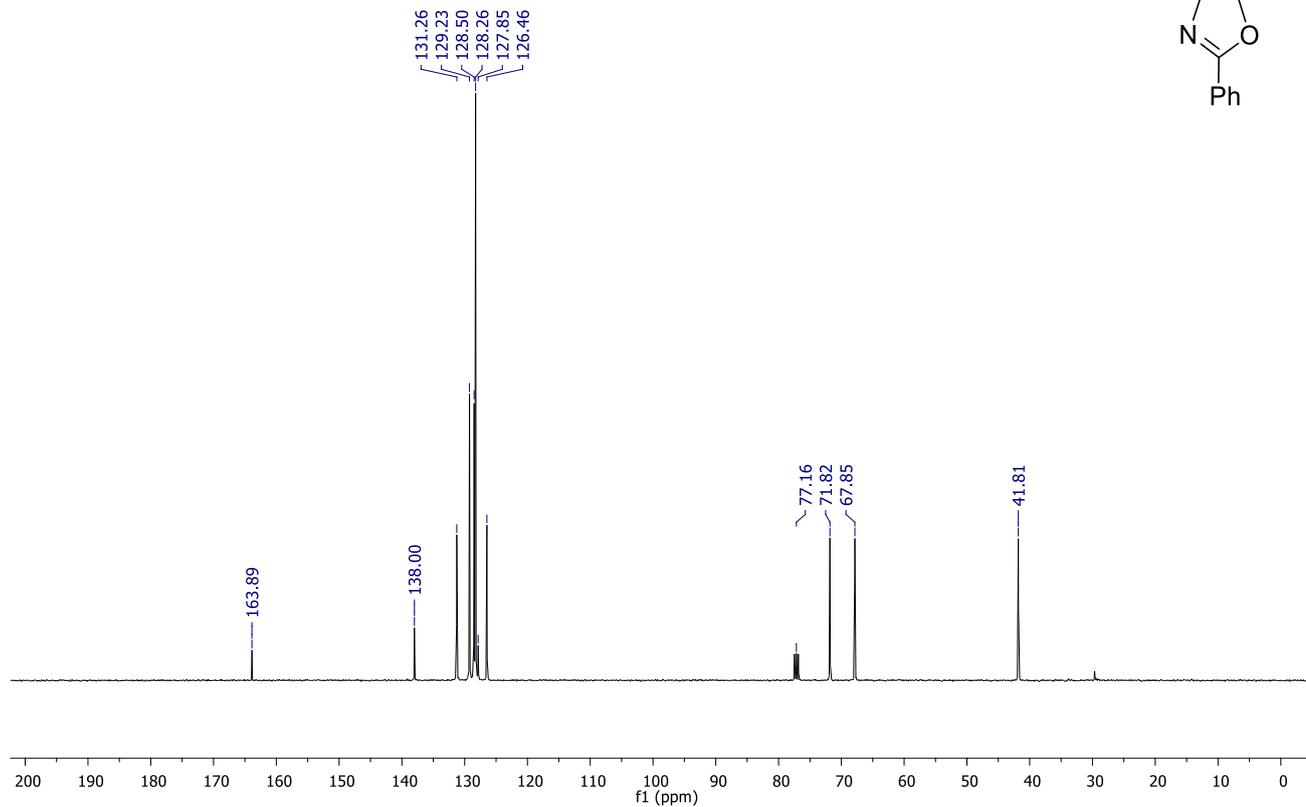
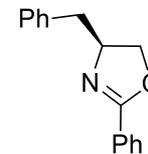
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3a**.



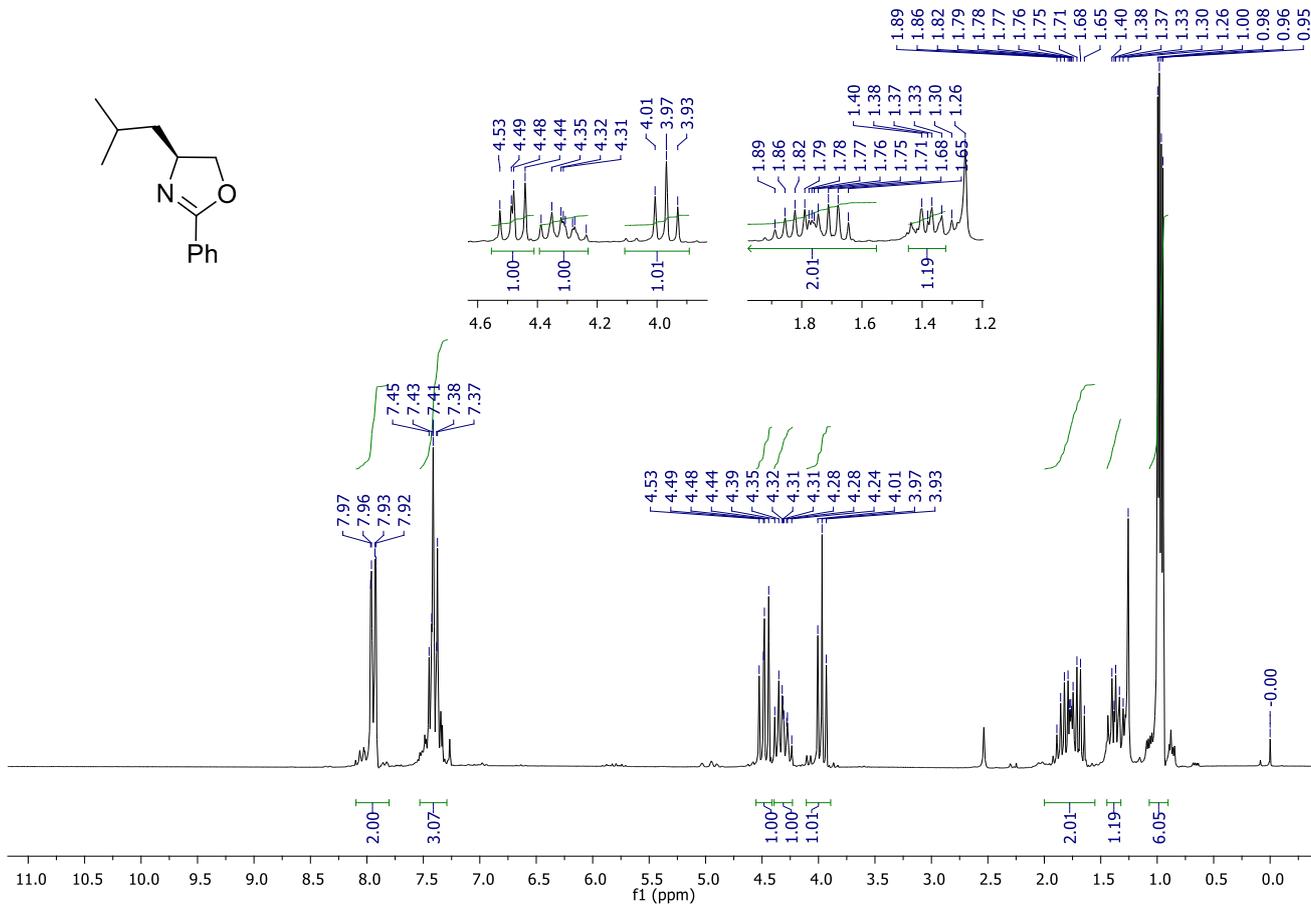
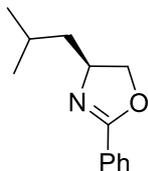
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3a**.



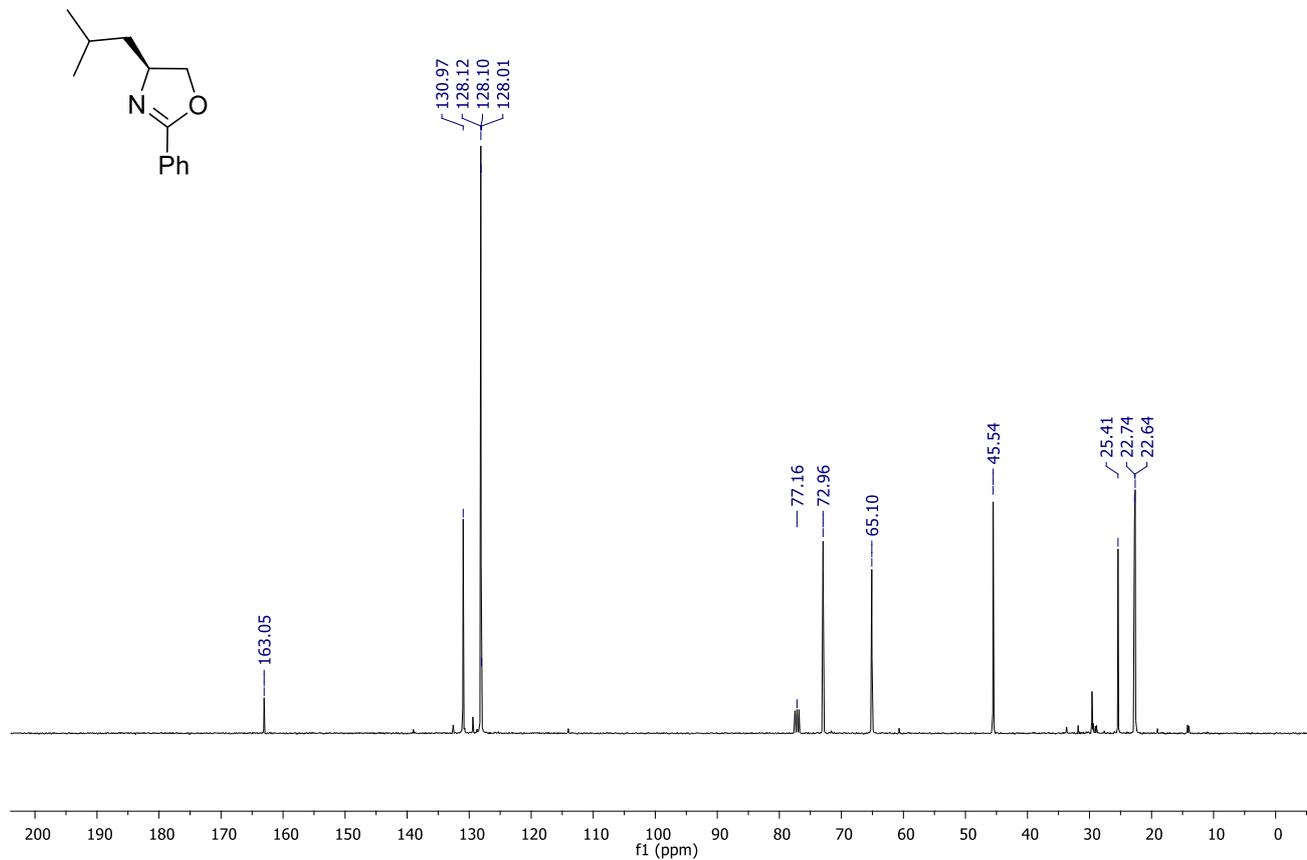
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3b**.



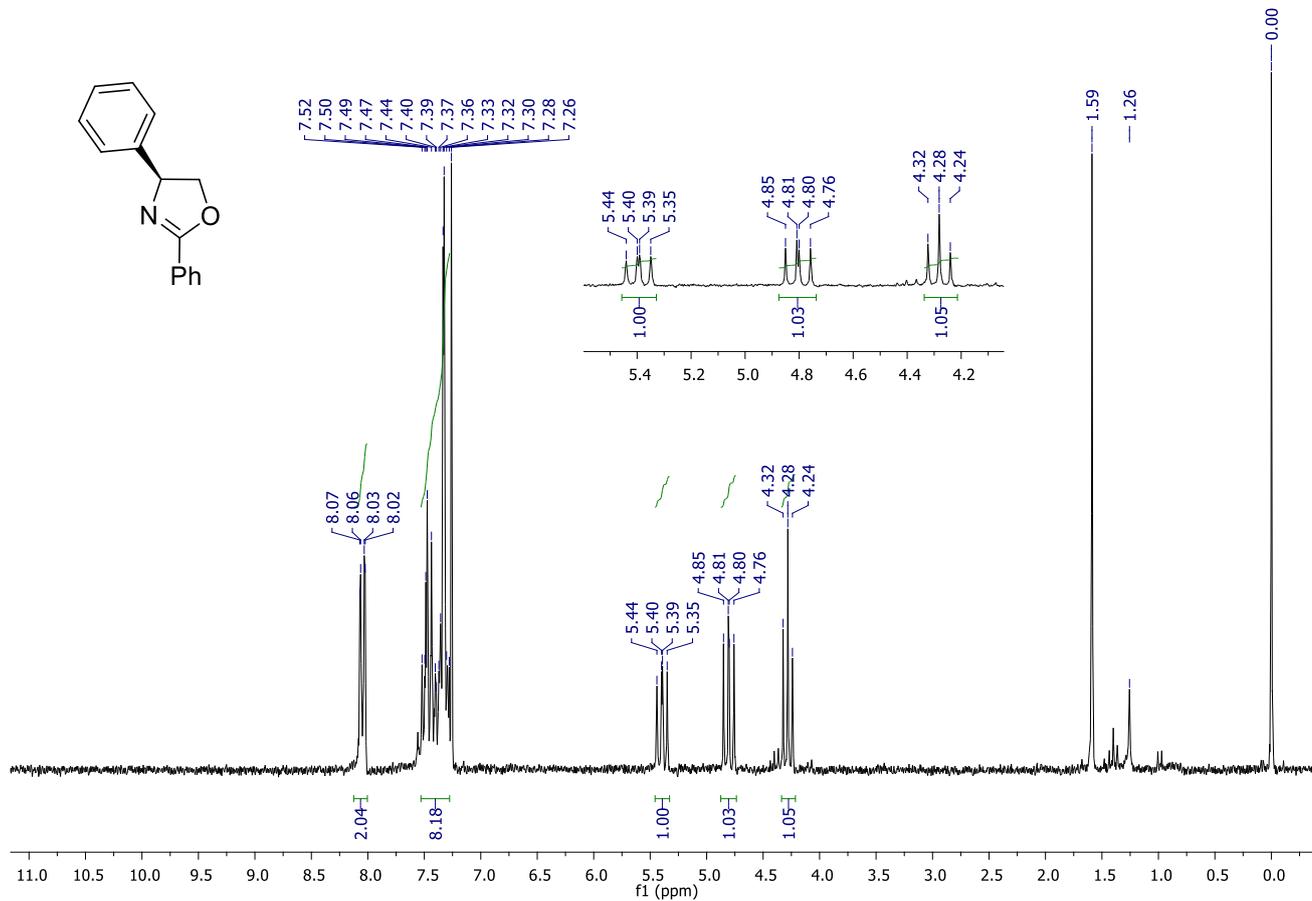
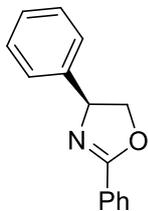
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3b**.



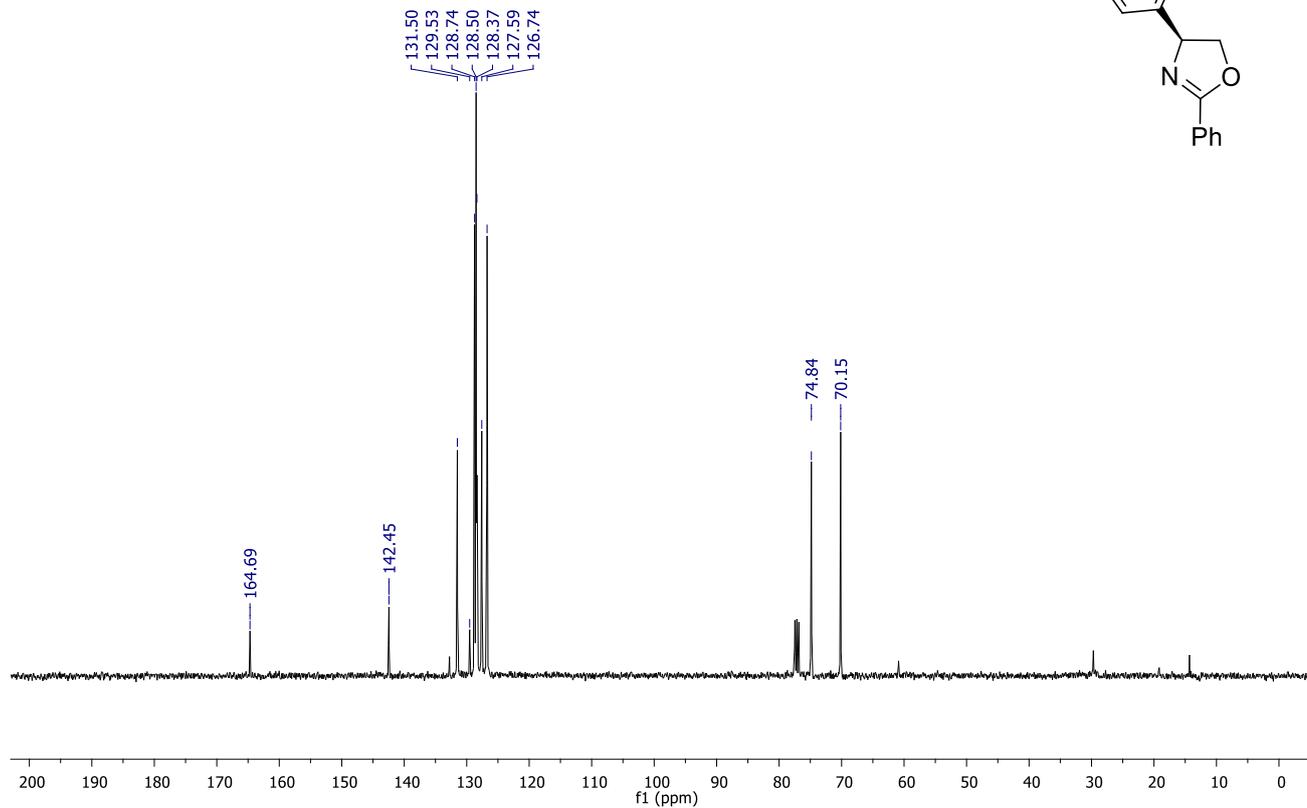
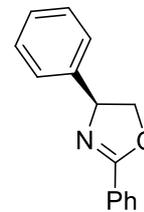
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3c**.



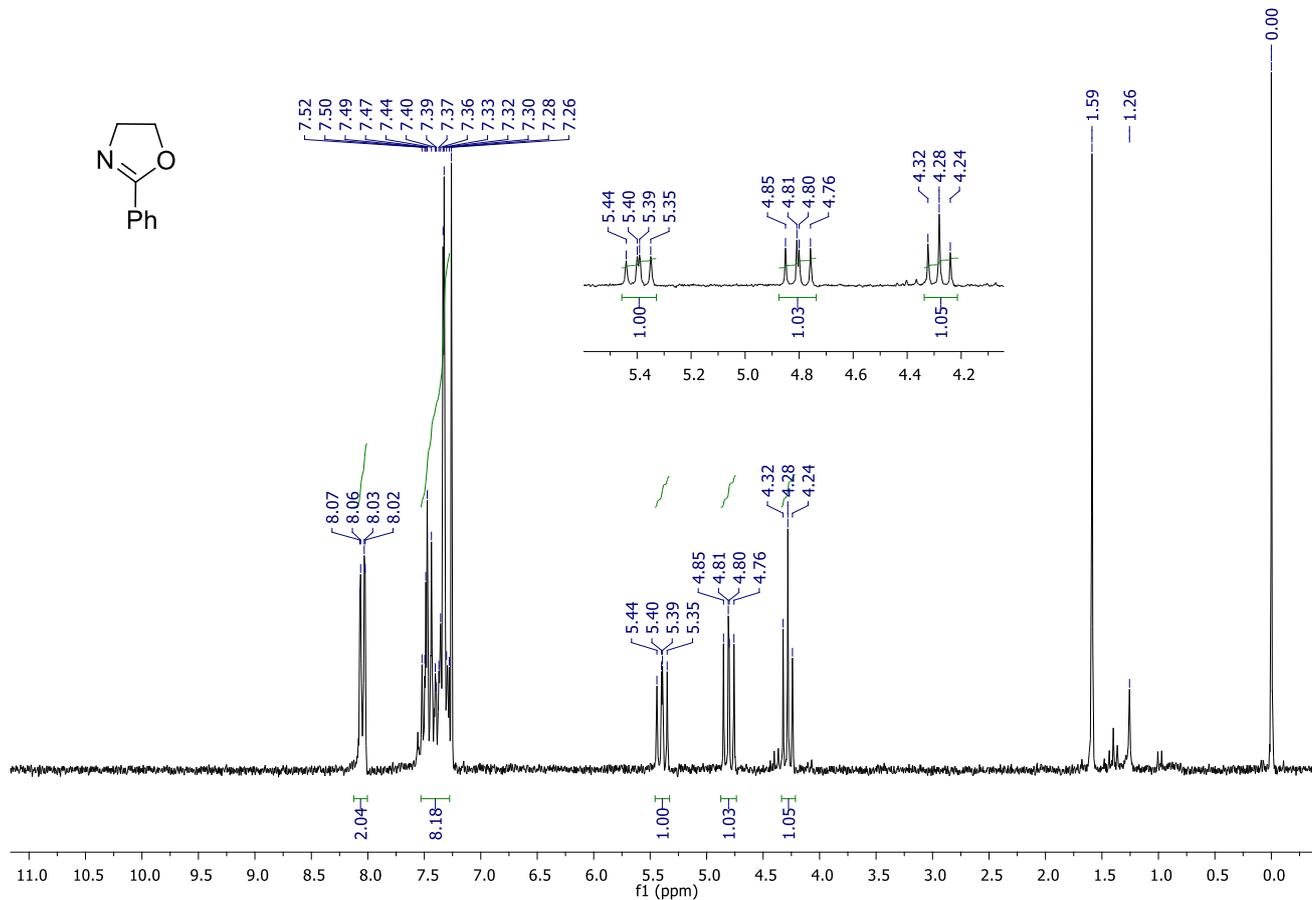
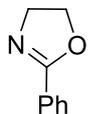
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3c**.



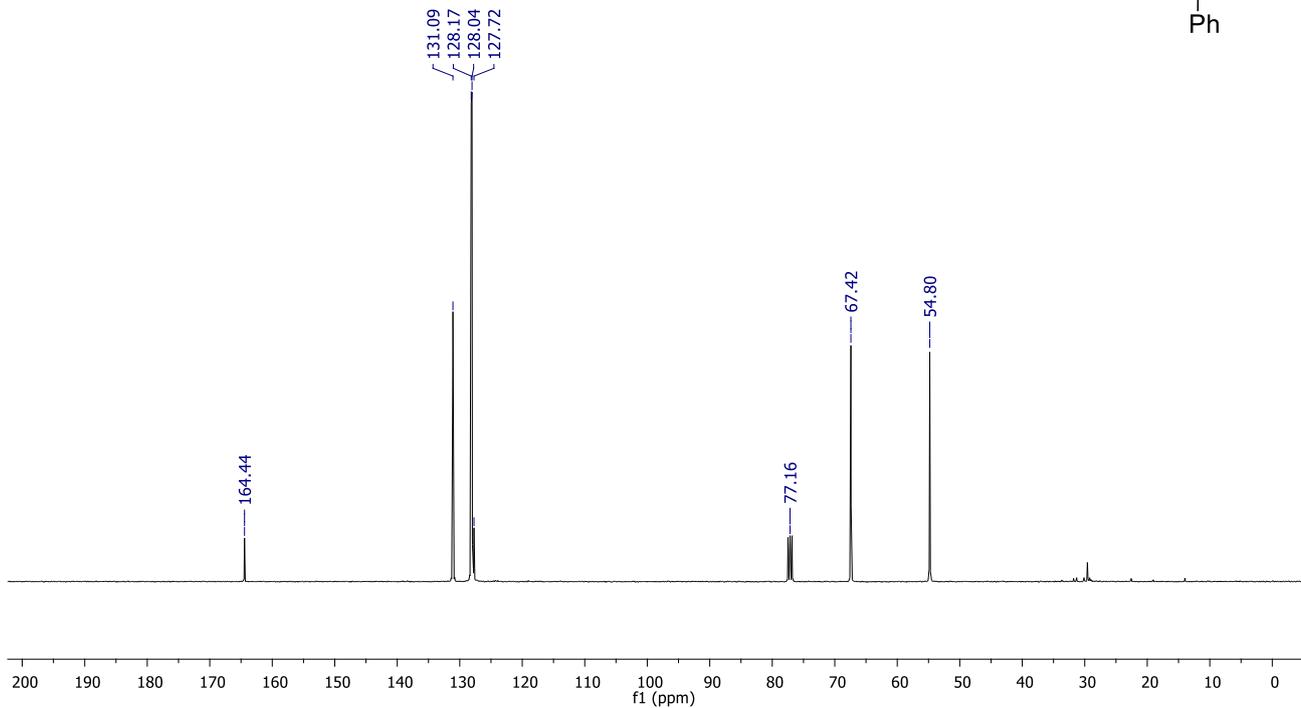
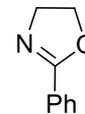
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3d.



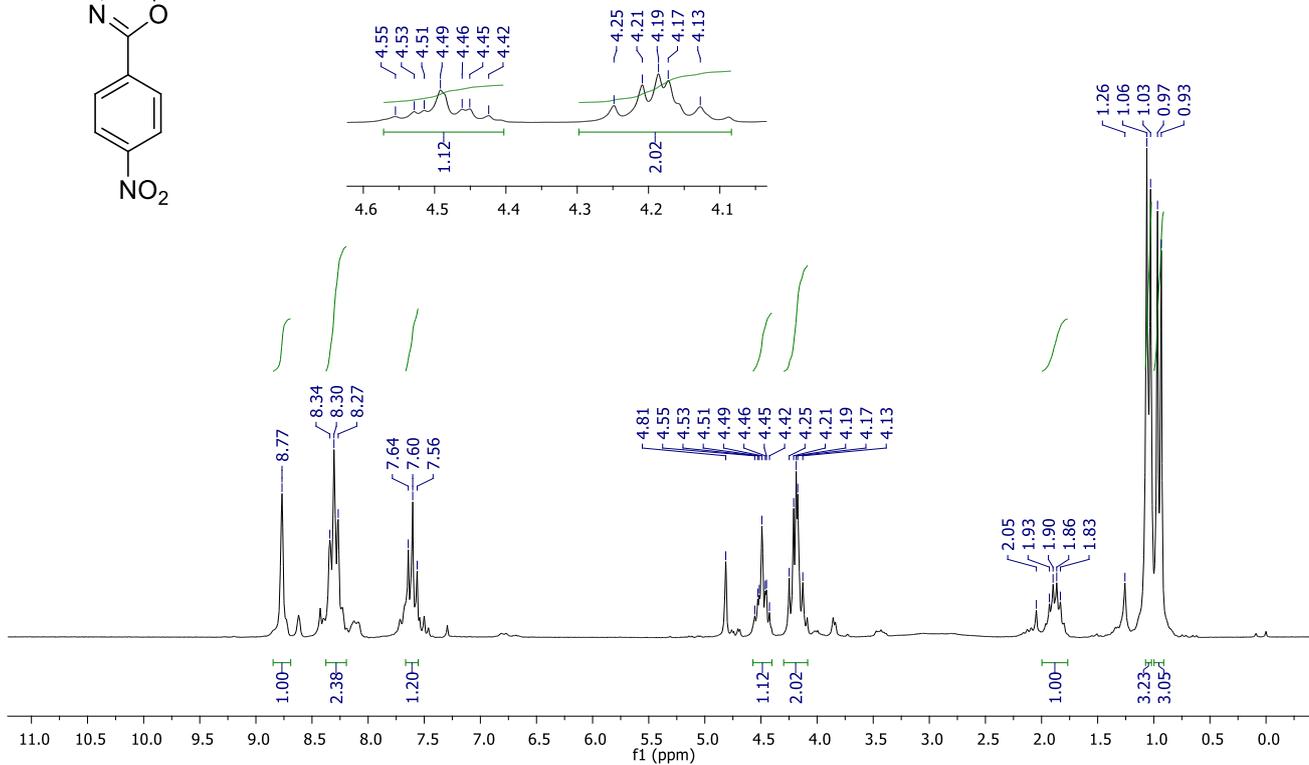
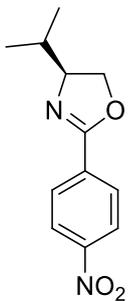
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3d**.



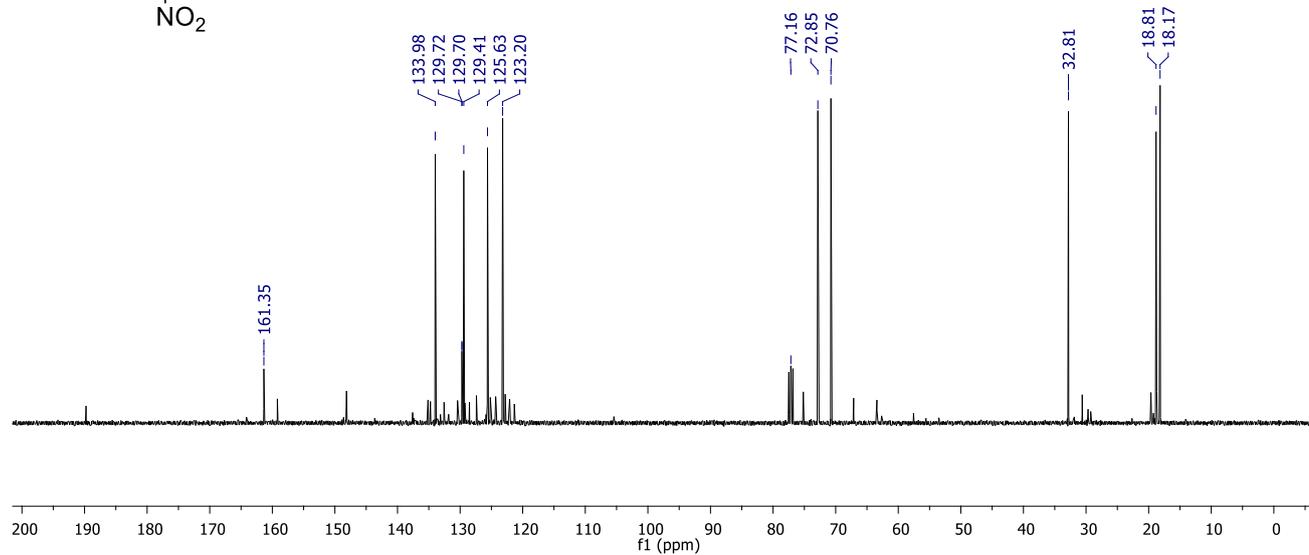
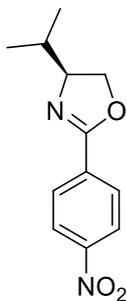
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3e**.



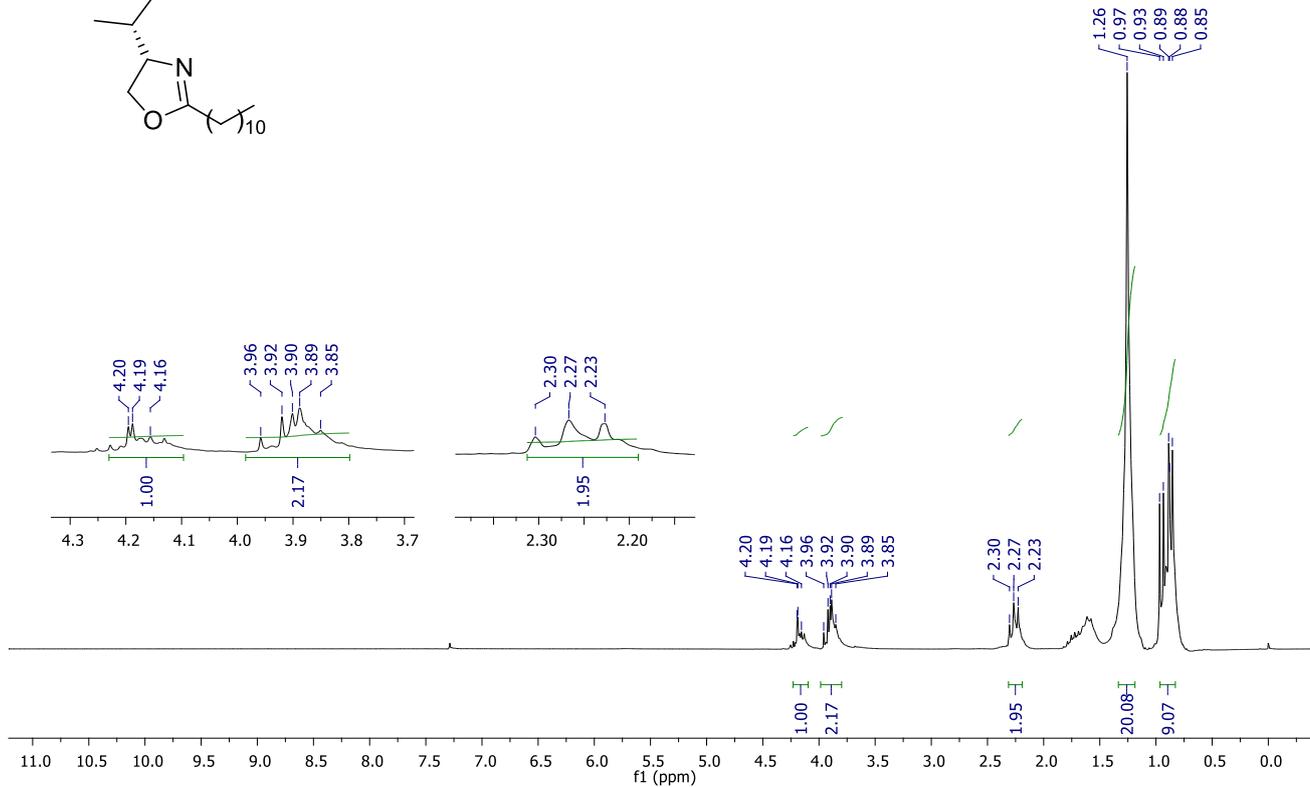
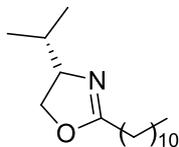
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3e**.



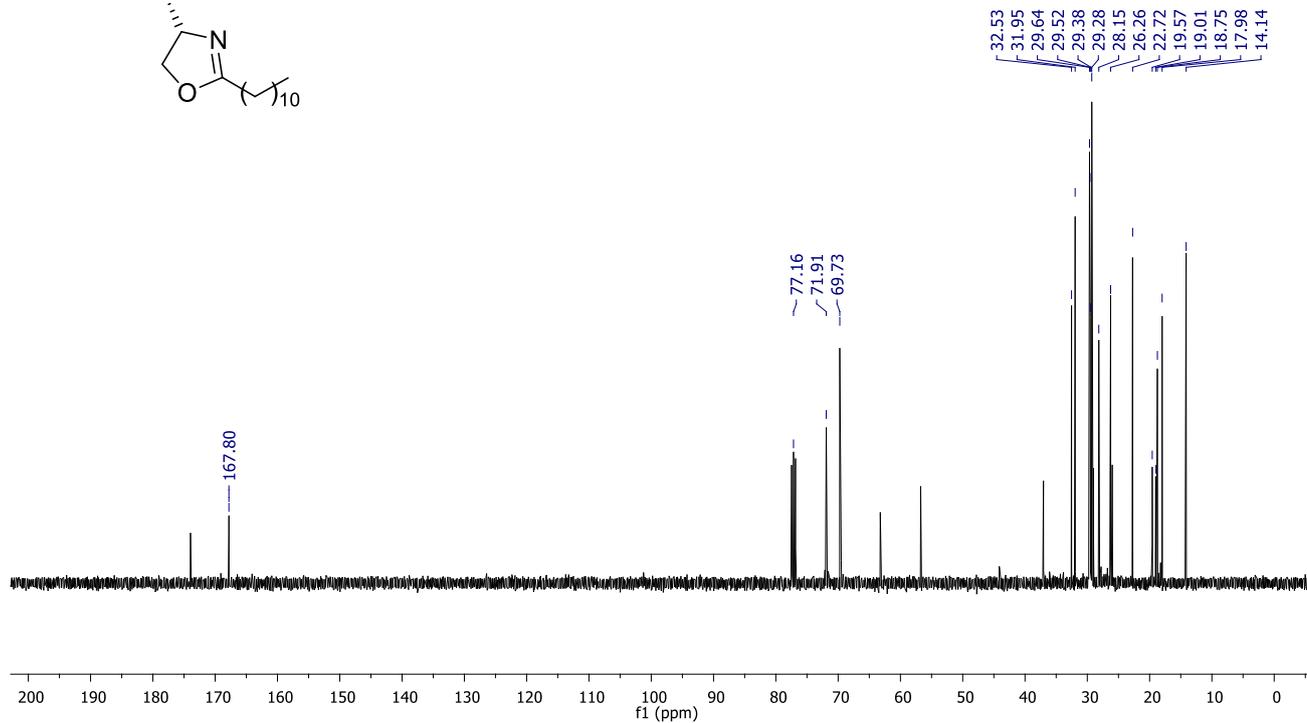
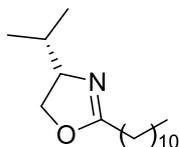
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3f**.



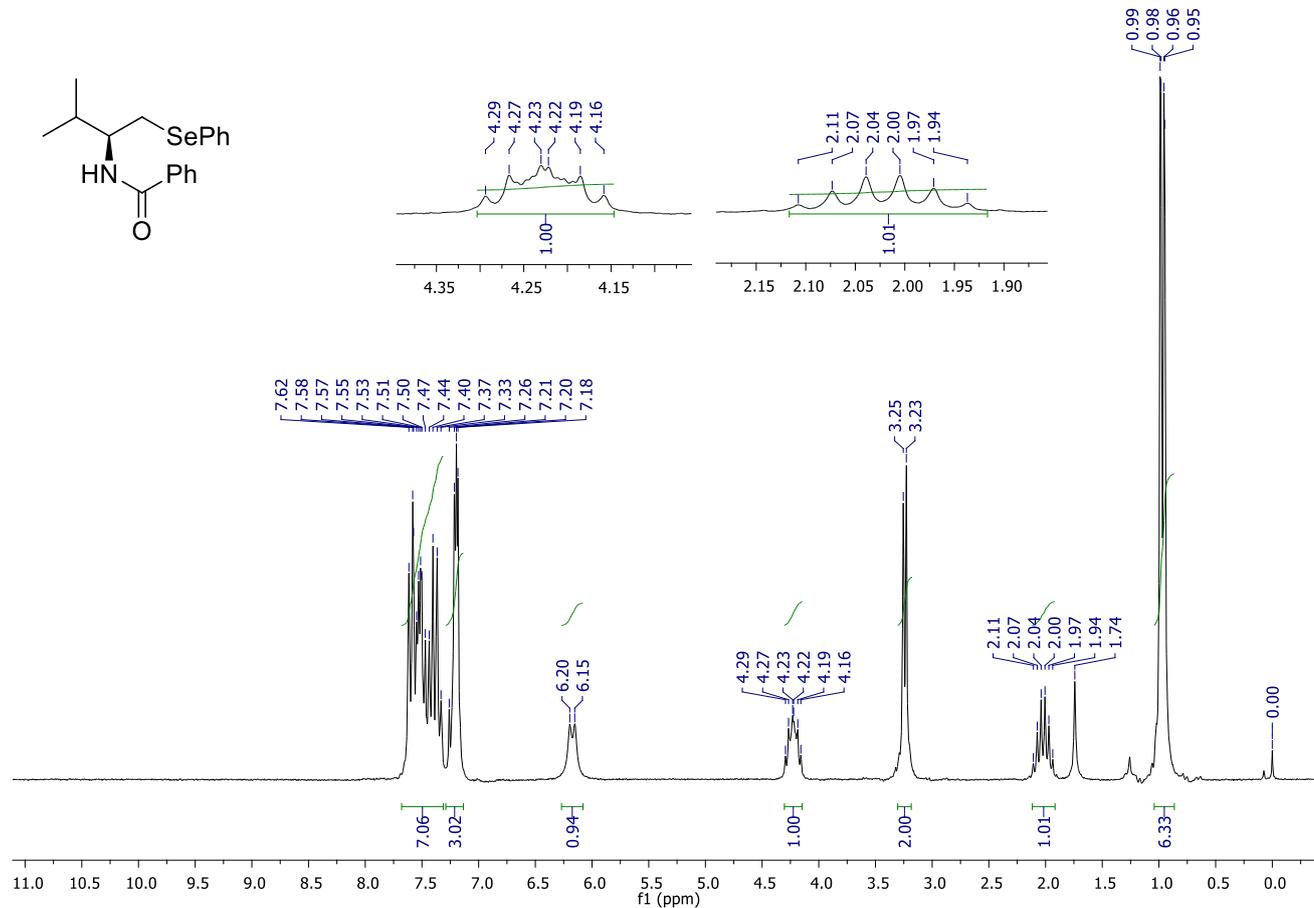
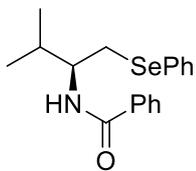
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3f**.



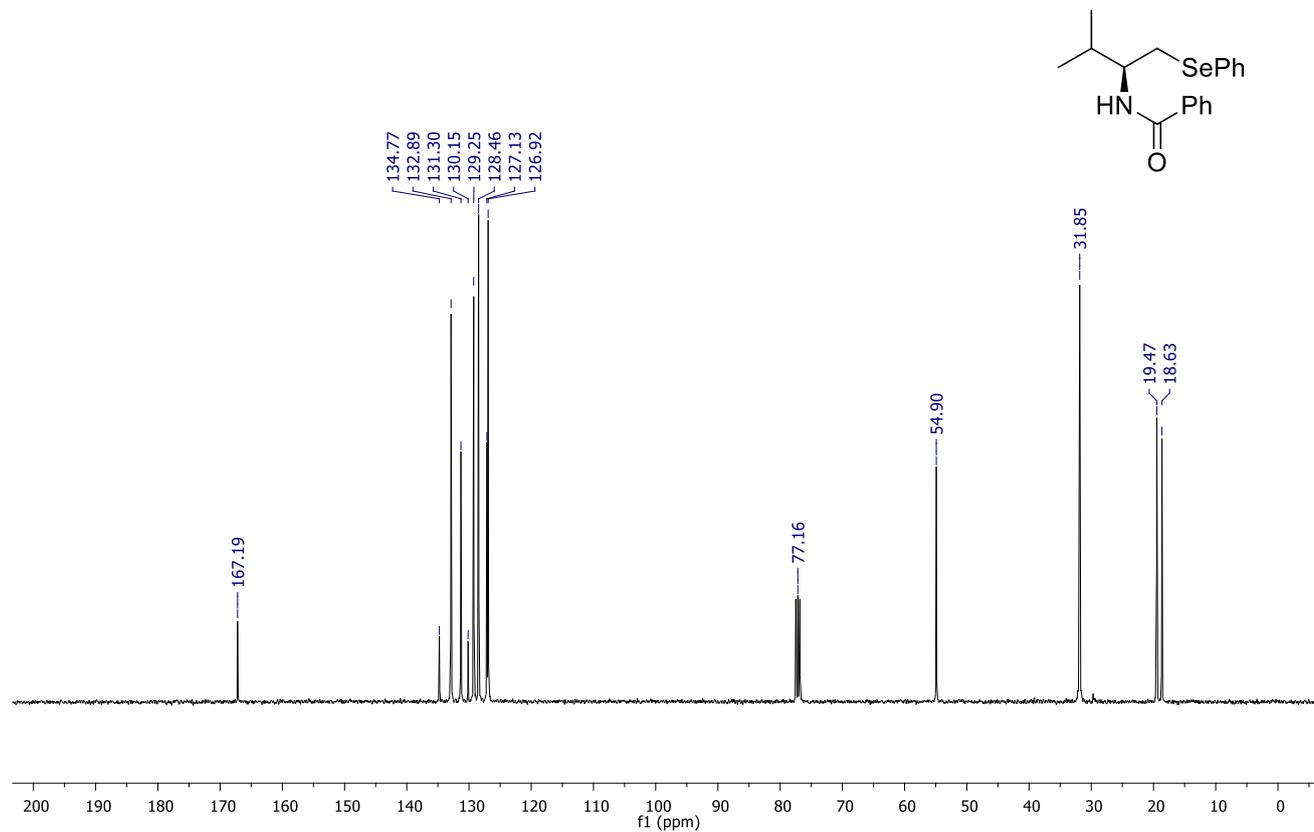
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3g**.



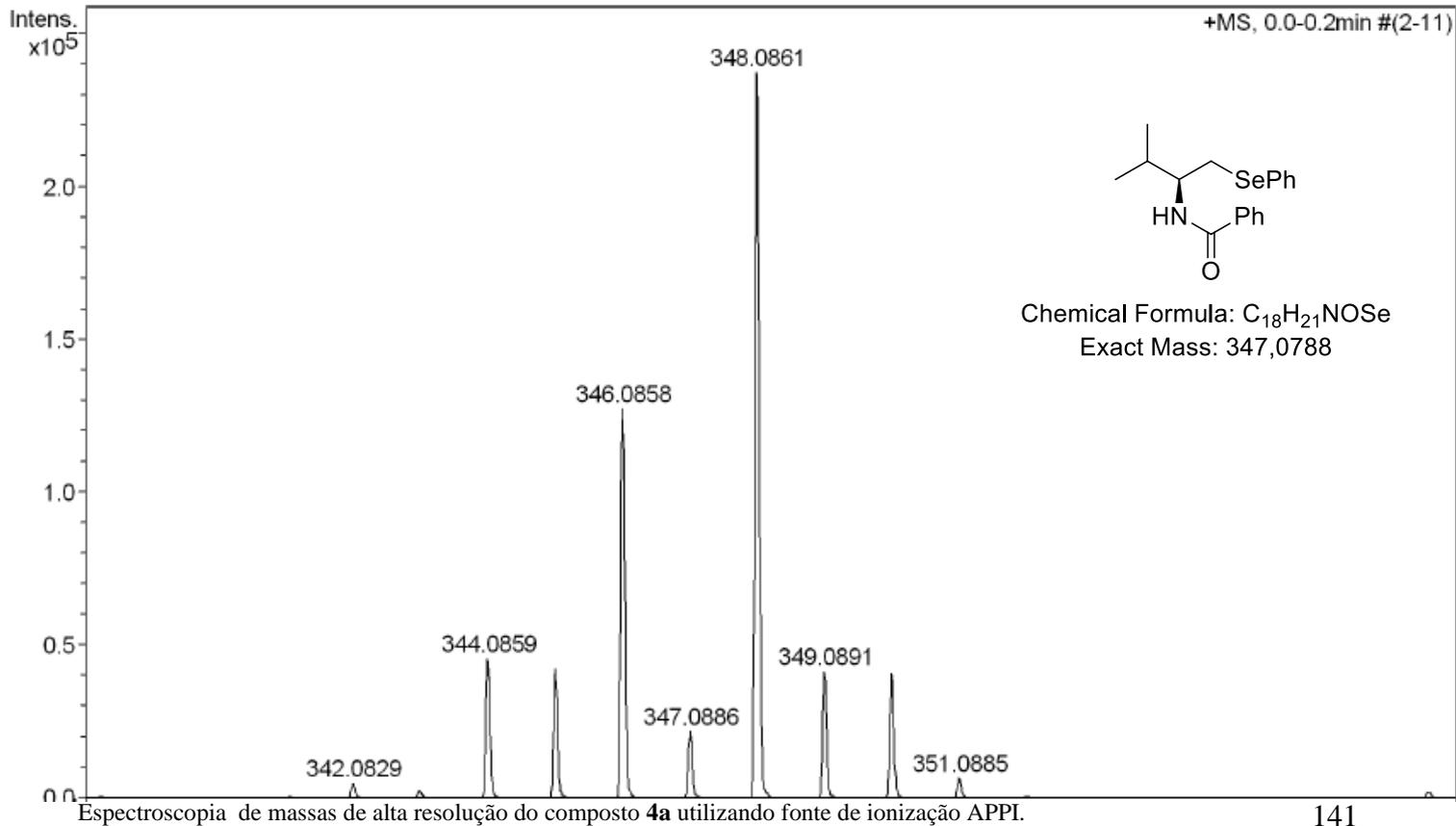
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3g**.

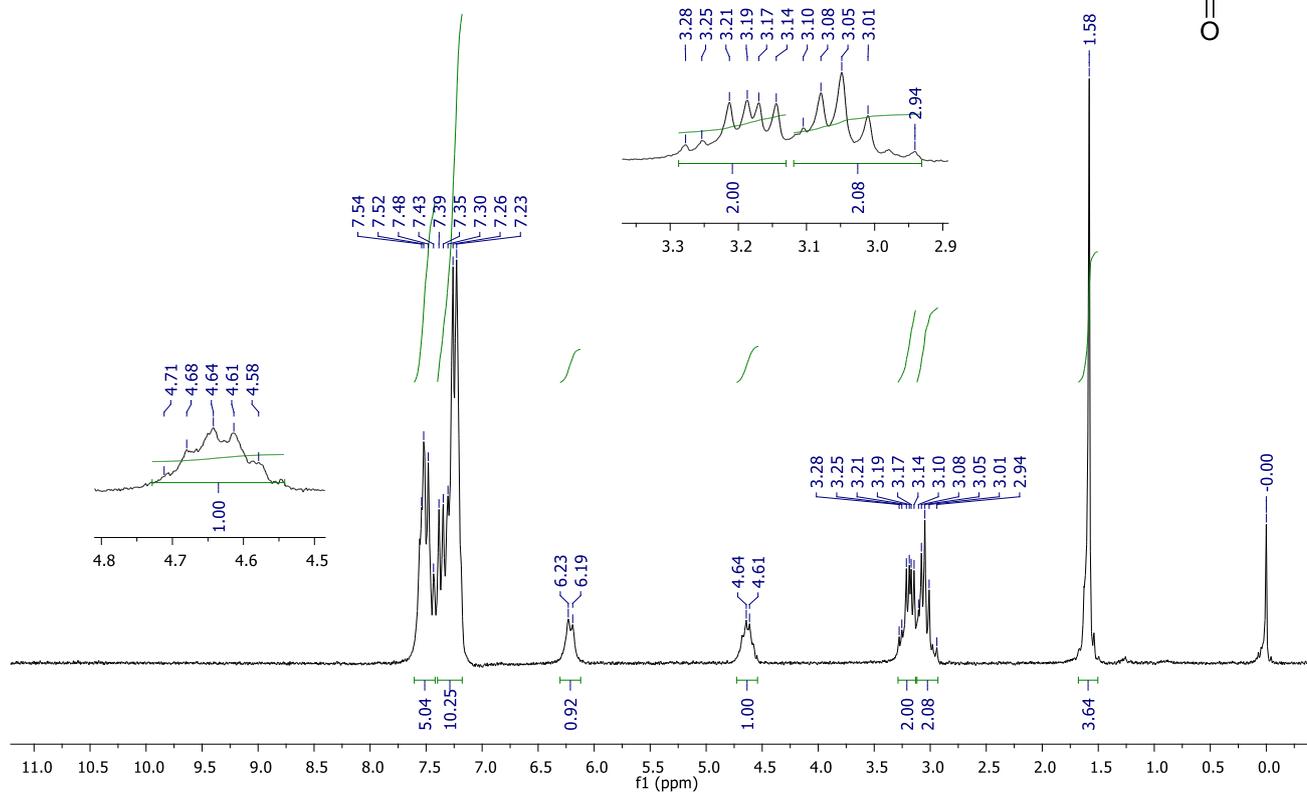
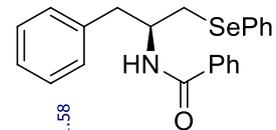


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4a**.

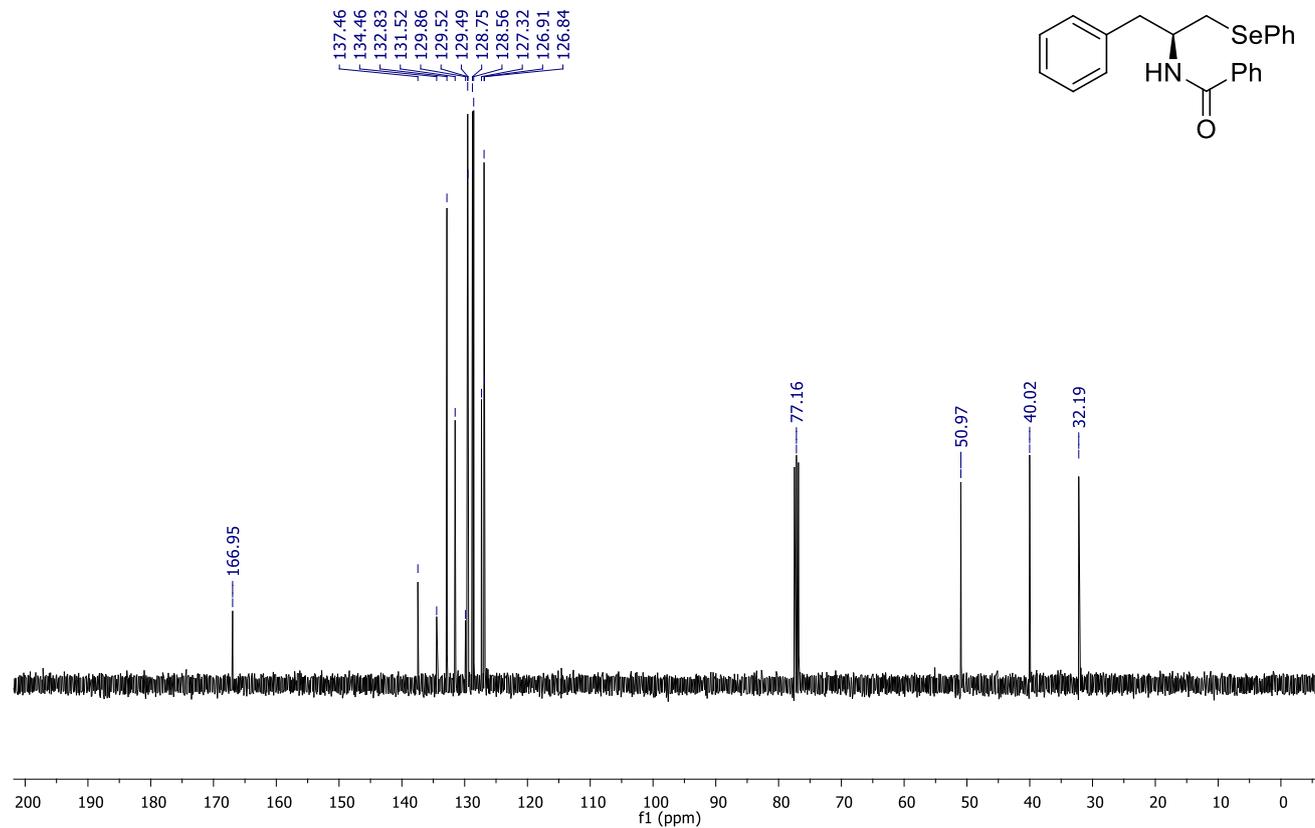


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4a**.

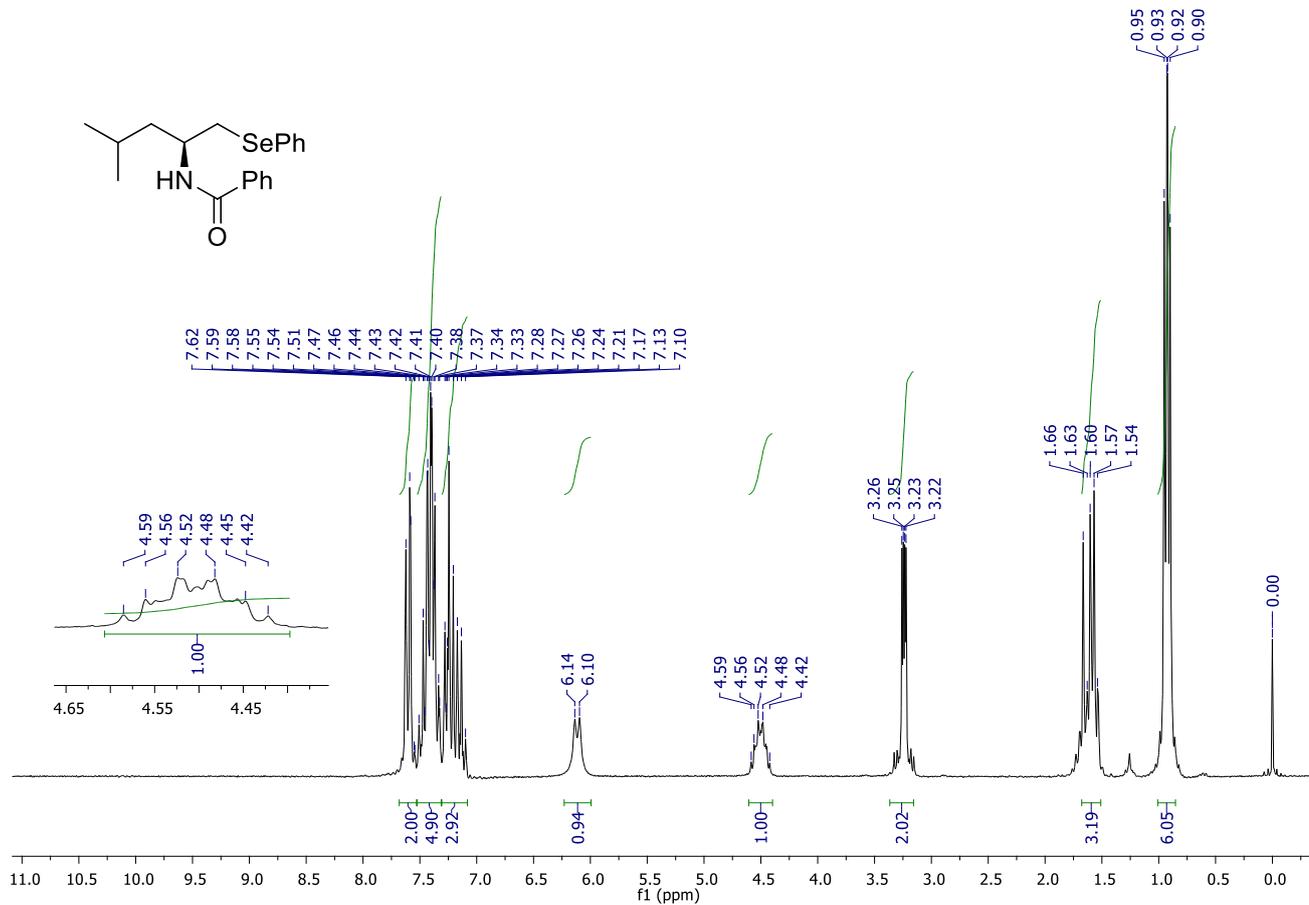




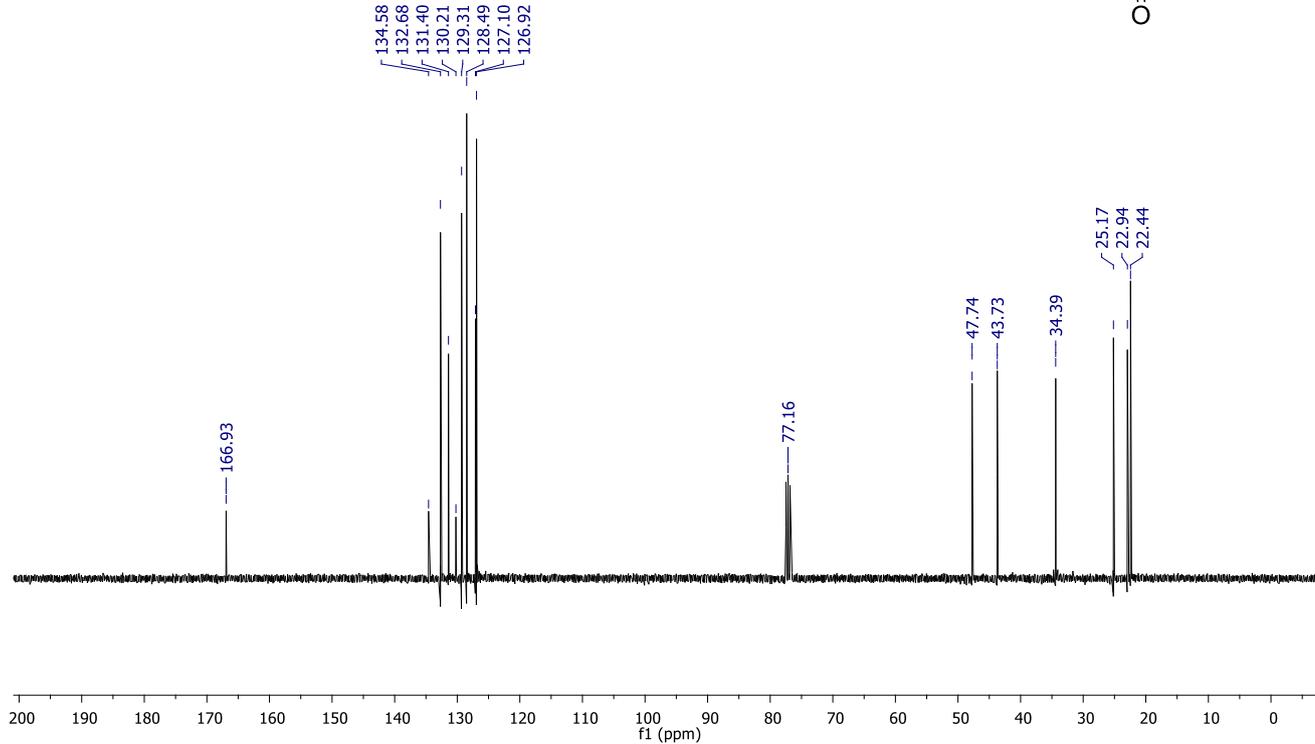
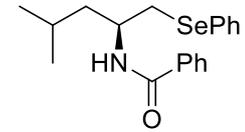
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4b**.



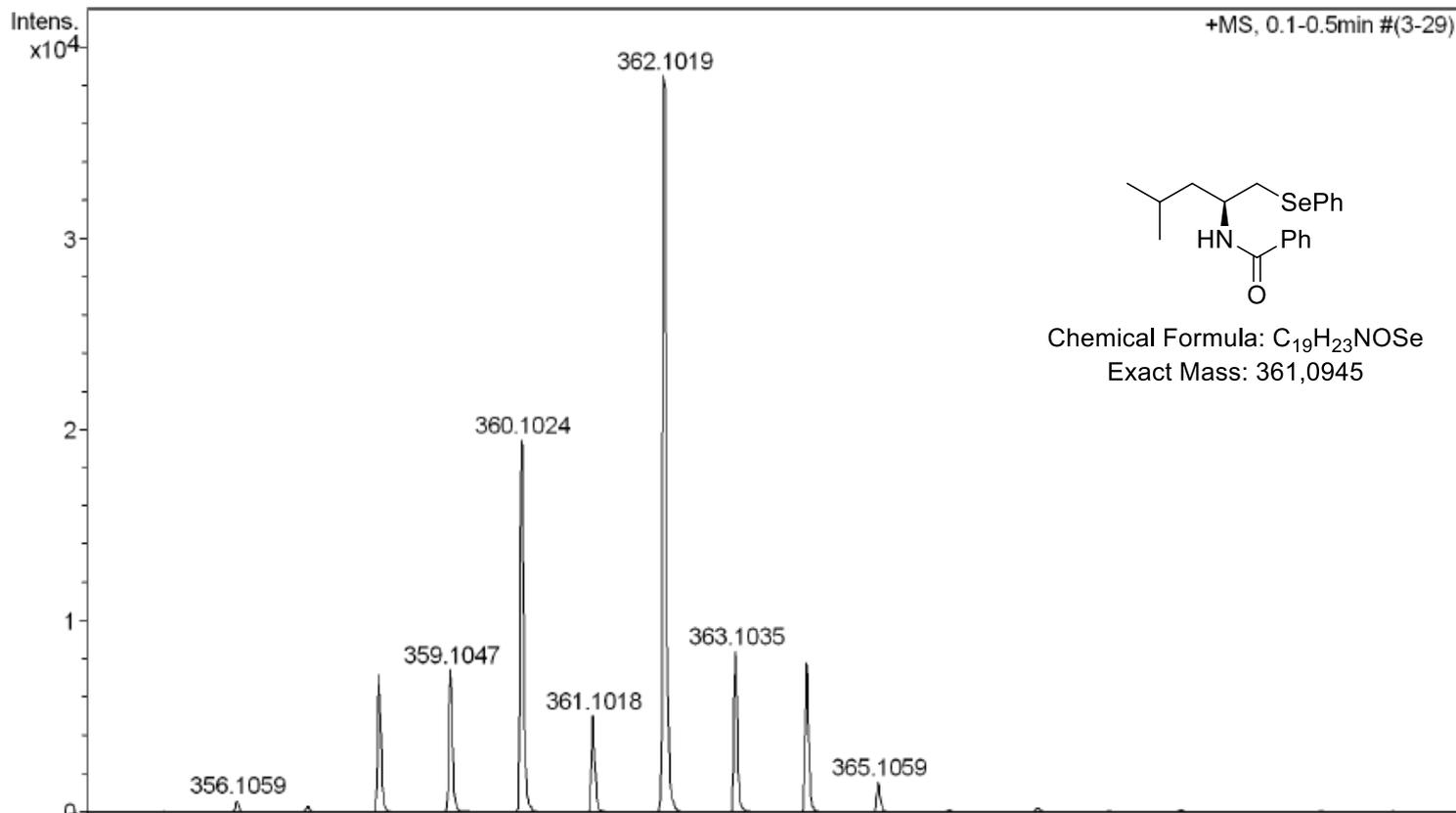
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4b**.



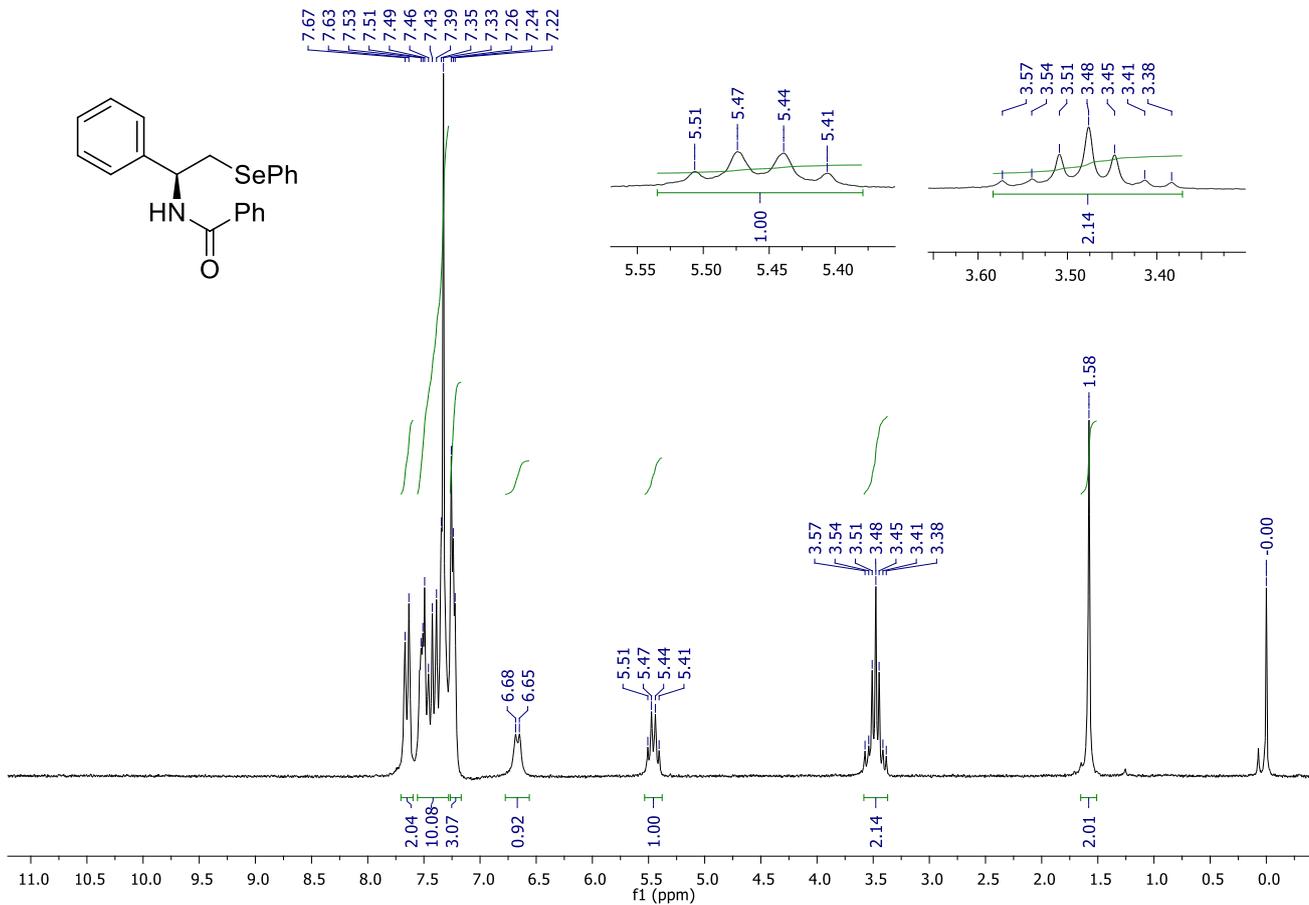
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4c**.



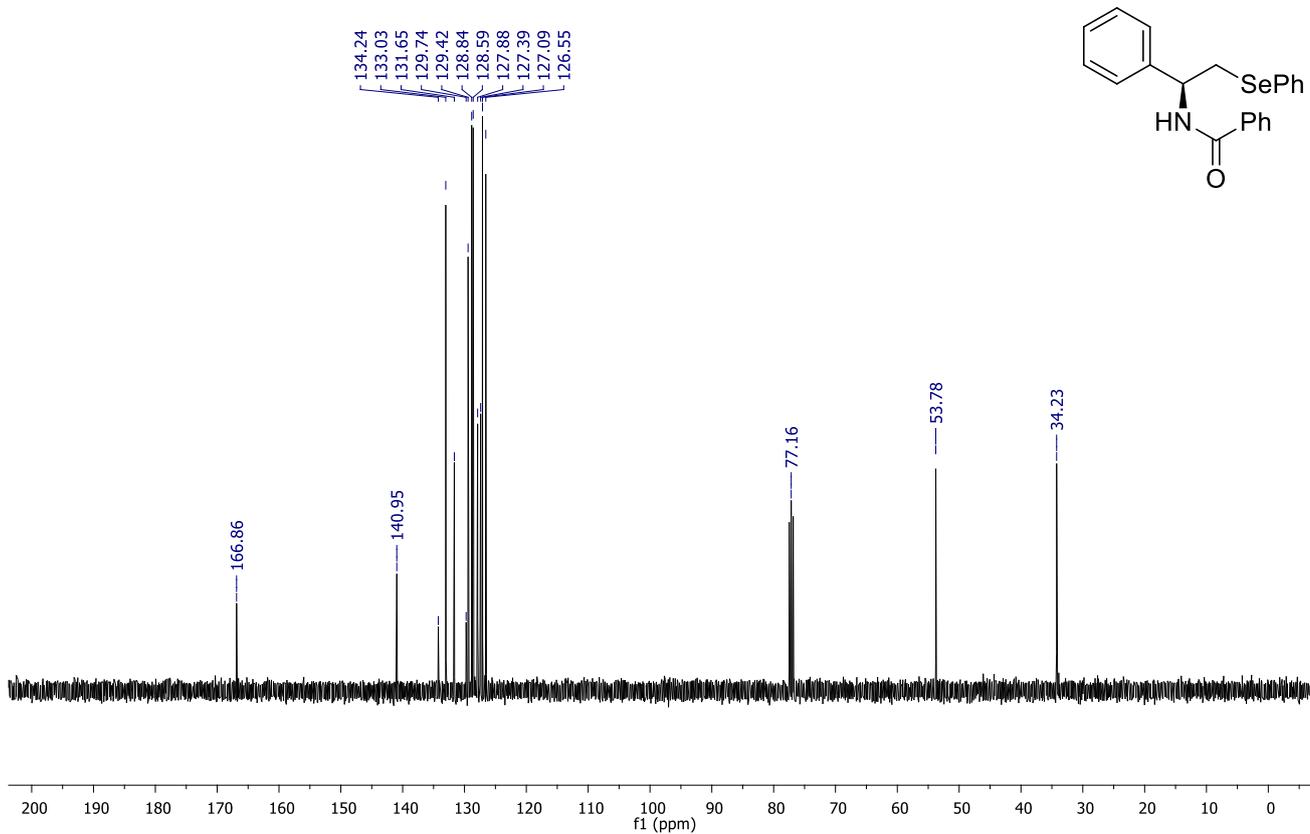
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4c**.



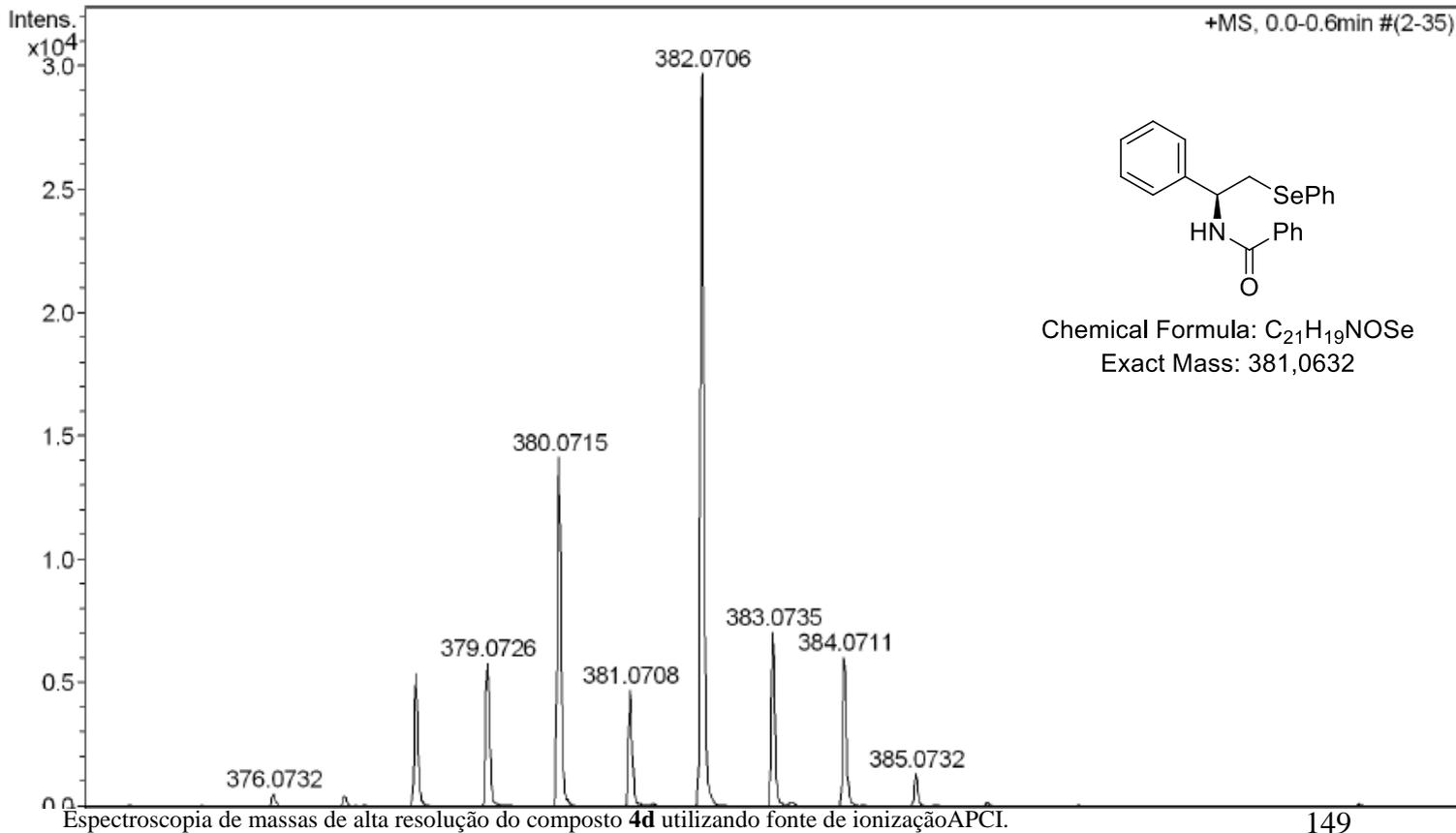
Espectroscopia de massas de alta resolução do composto **4c**, utilizando fonte de ionização APCI.

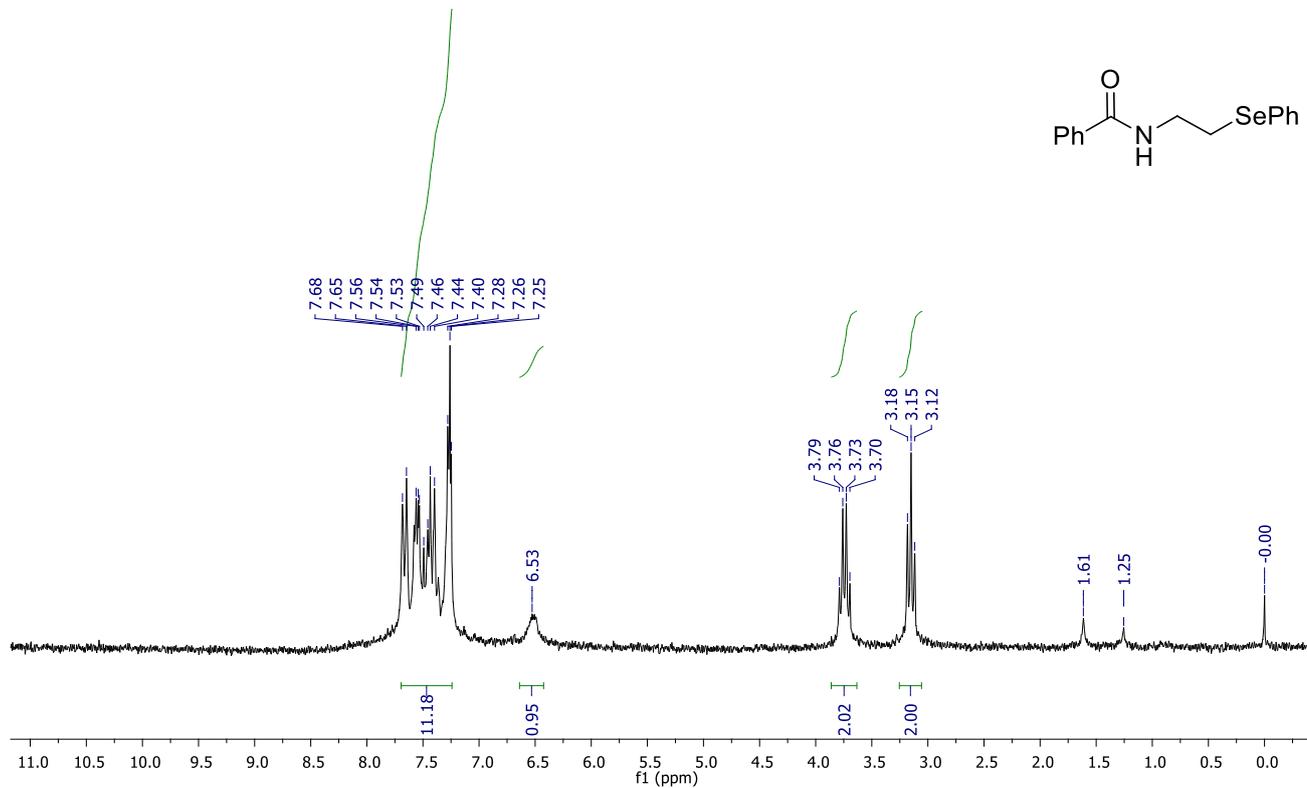
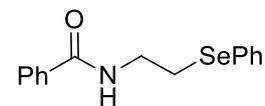


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4d**.

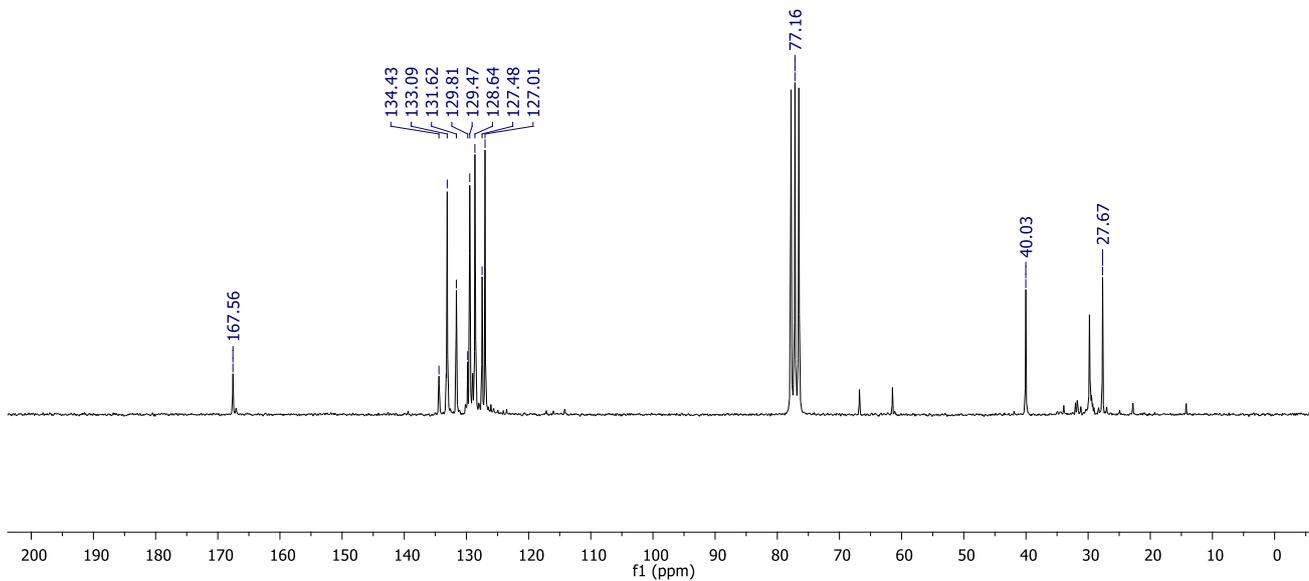
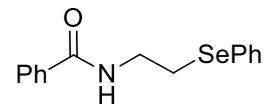


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4d**.

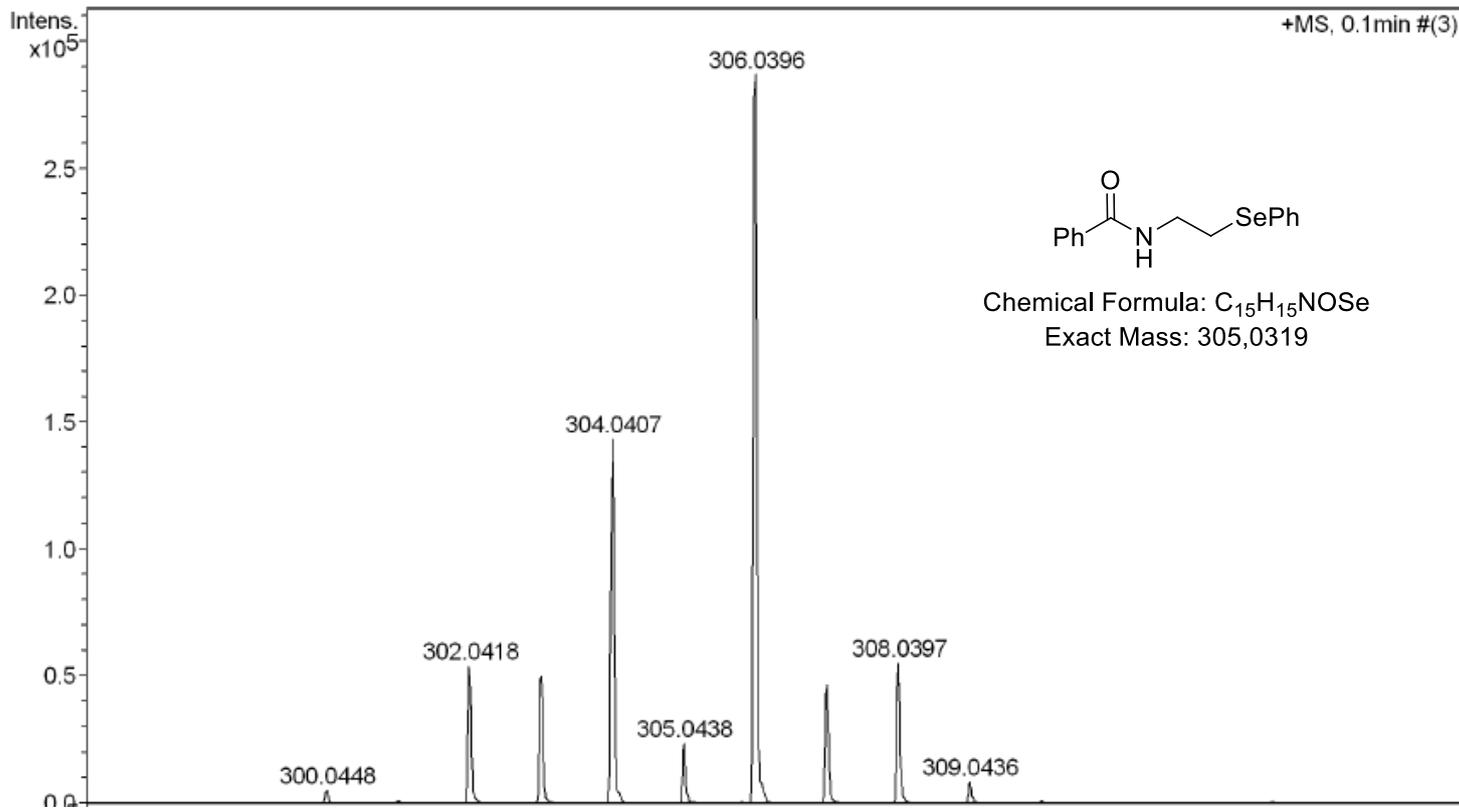




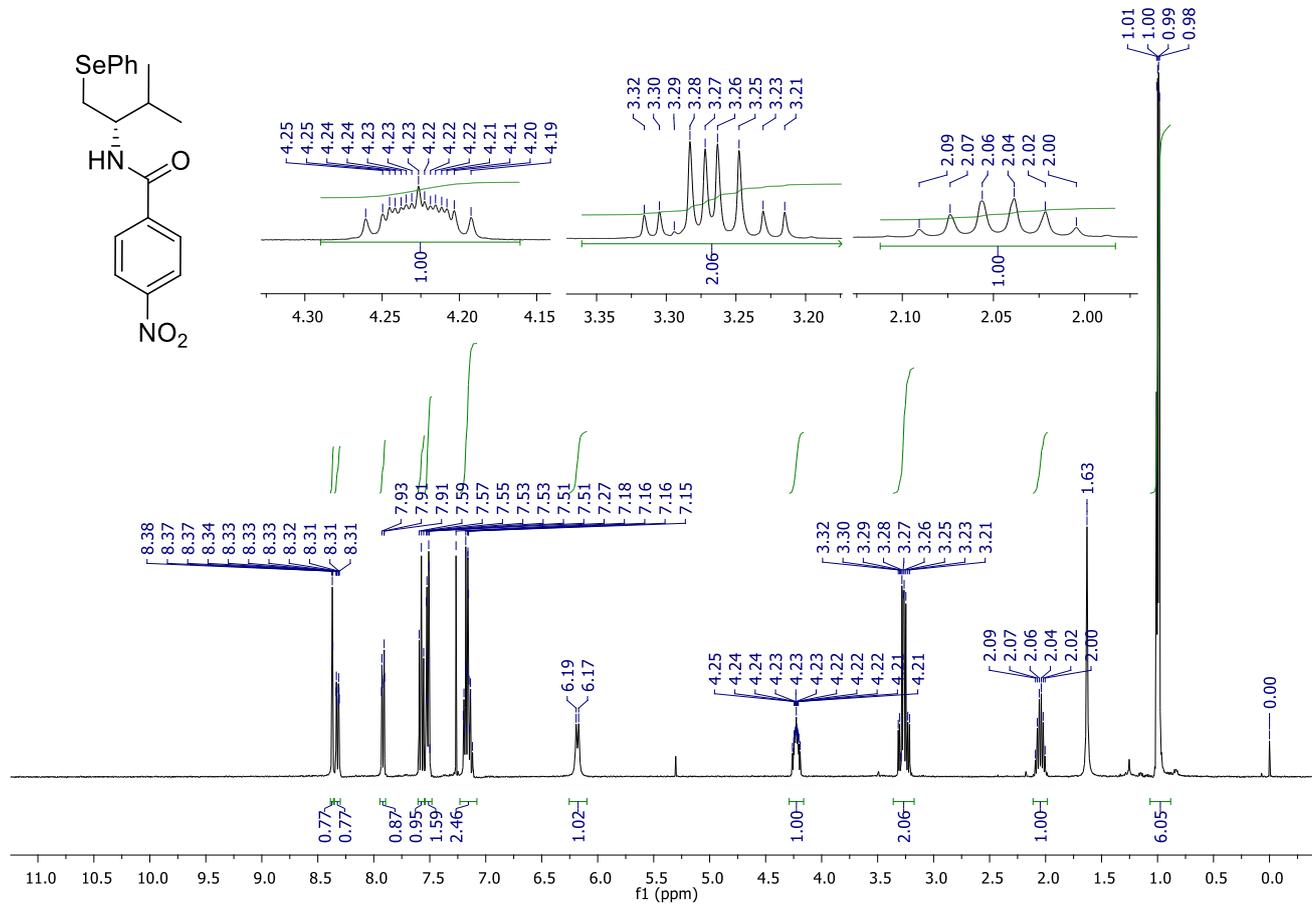
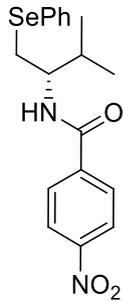
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4e**.



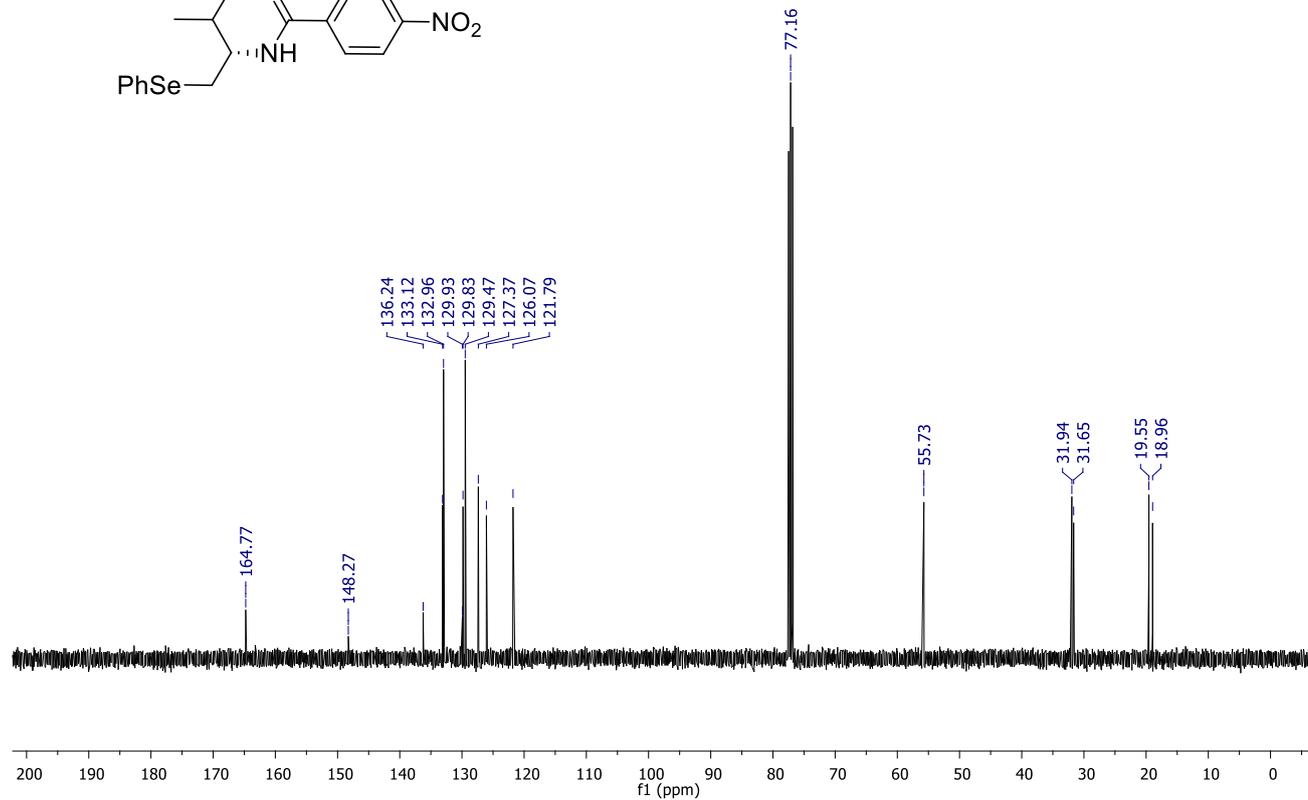
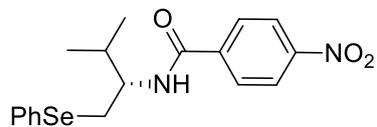
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4e**.



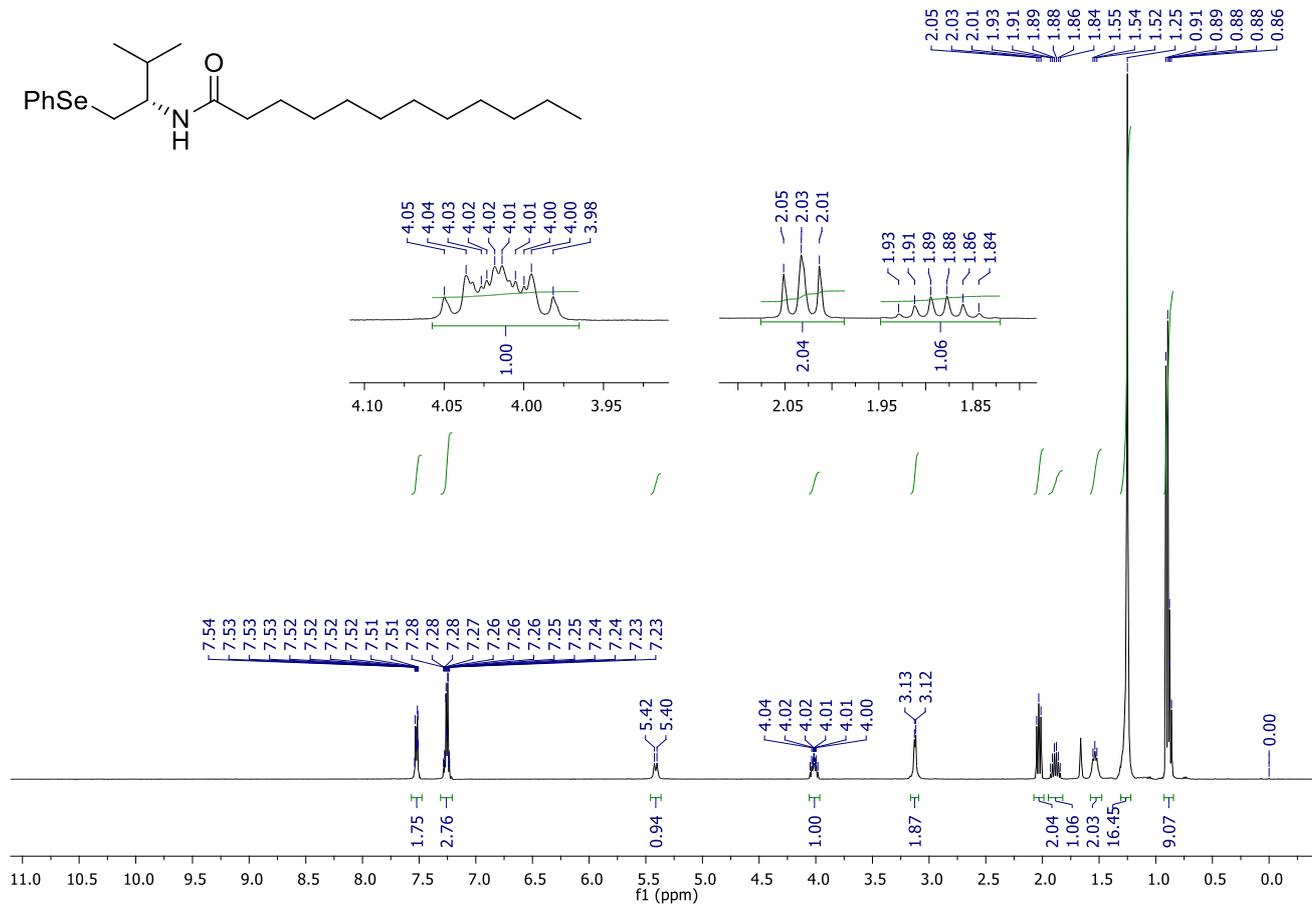
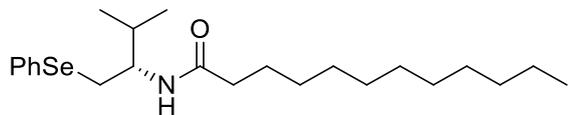
Espectroscopia de massas de alta resolução do composto **4e** utilizando fonte de ionização APCI.



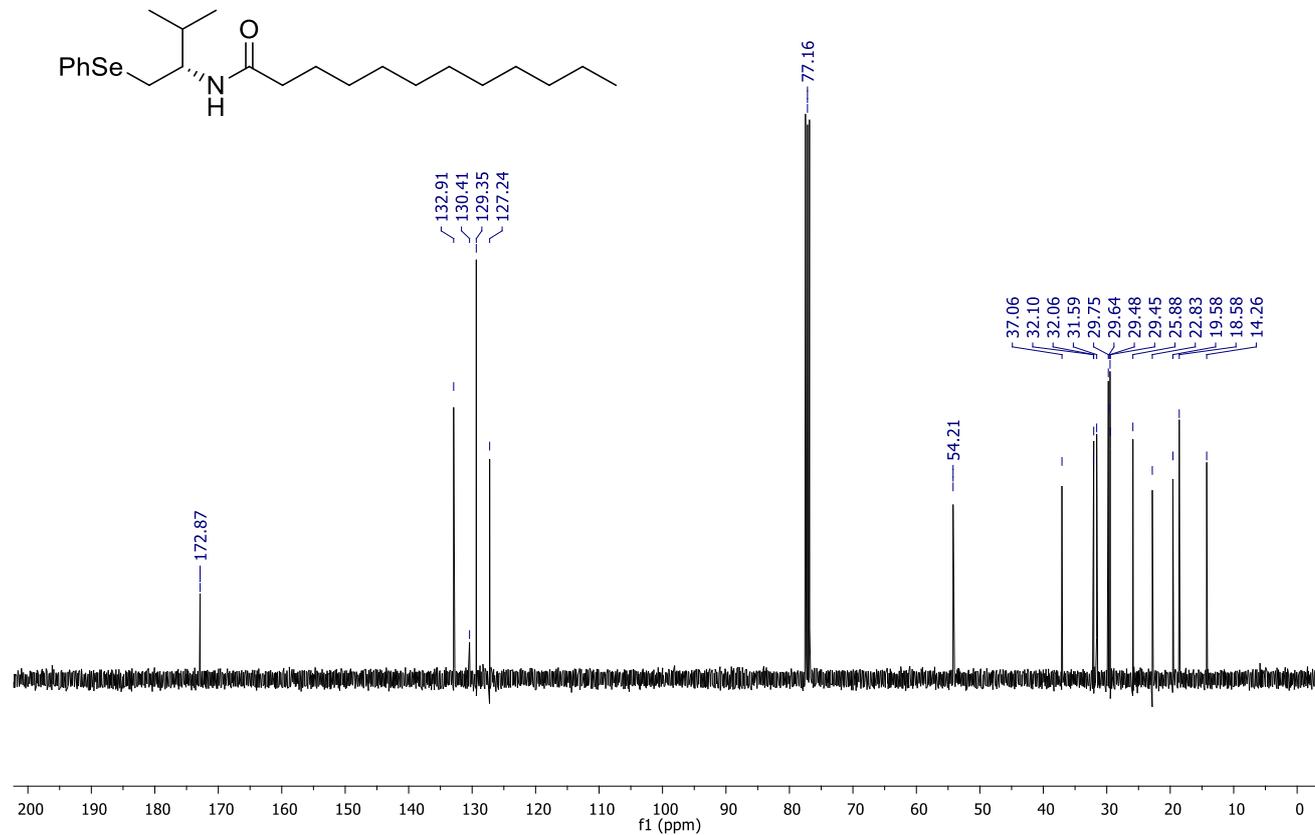
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4f**.



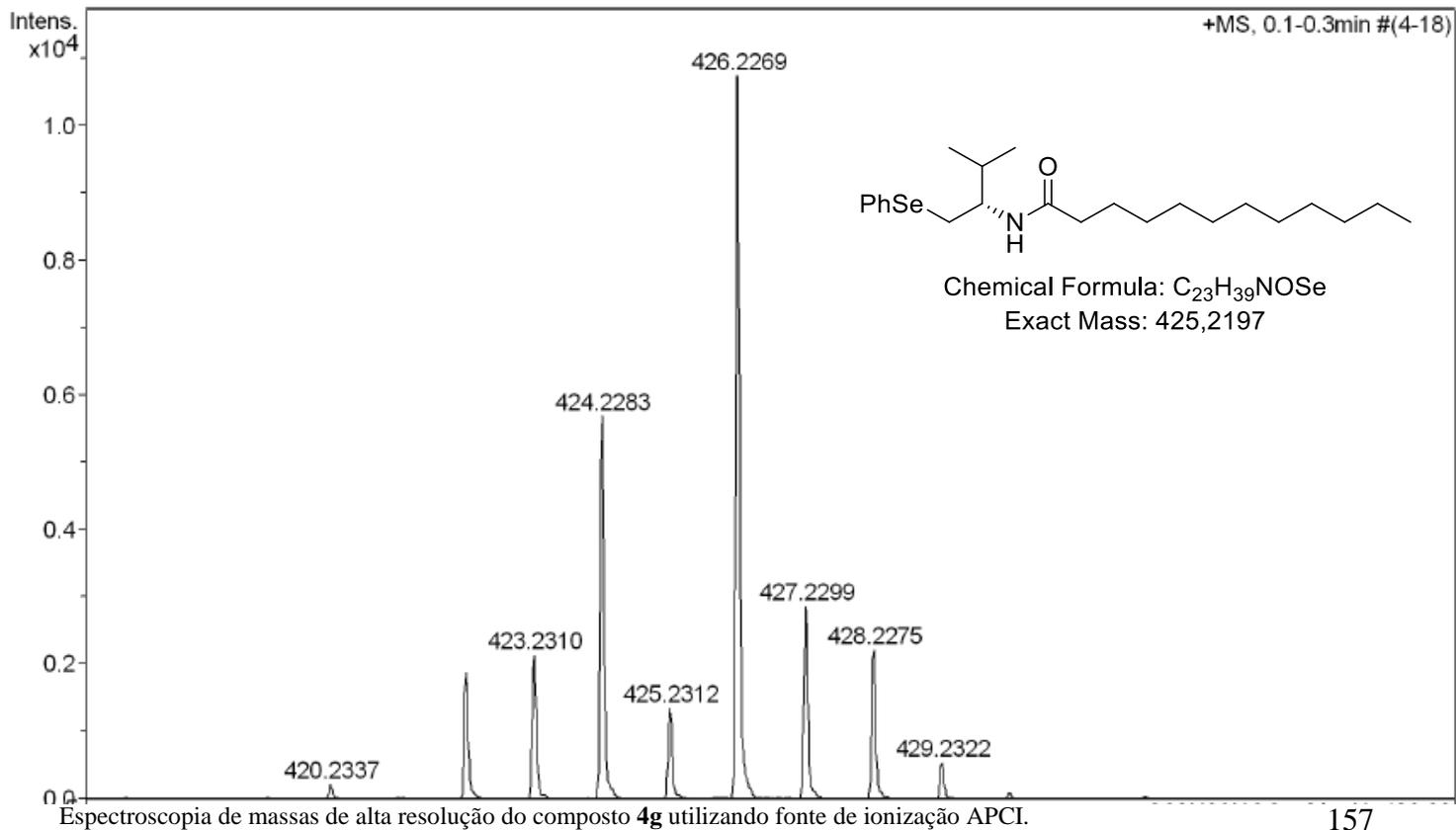
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4f**.

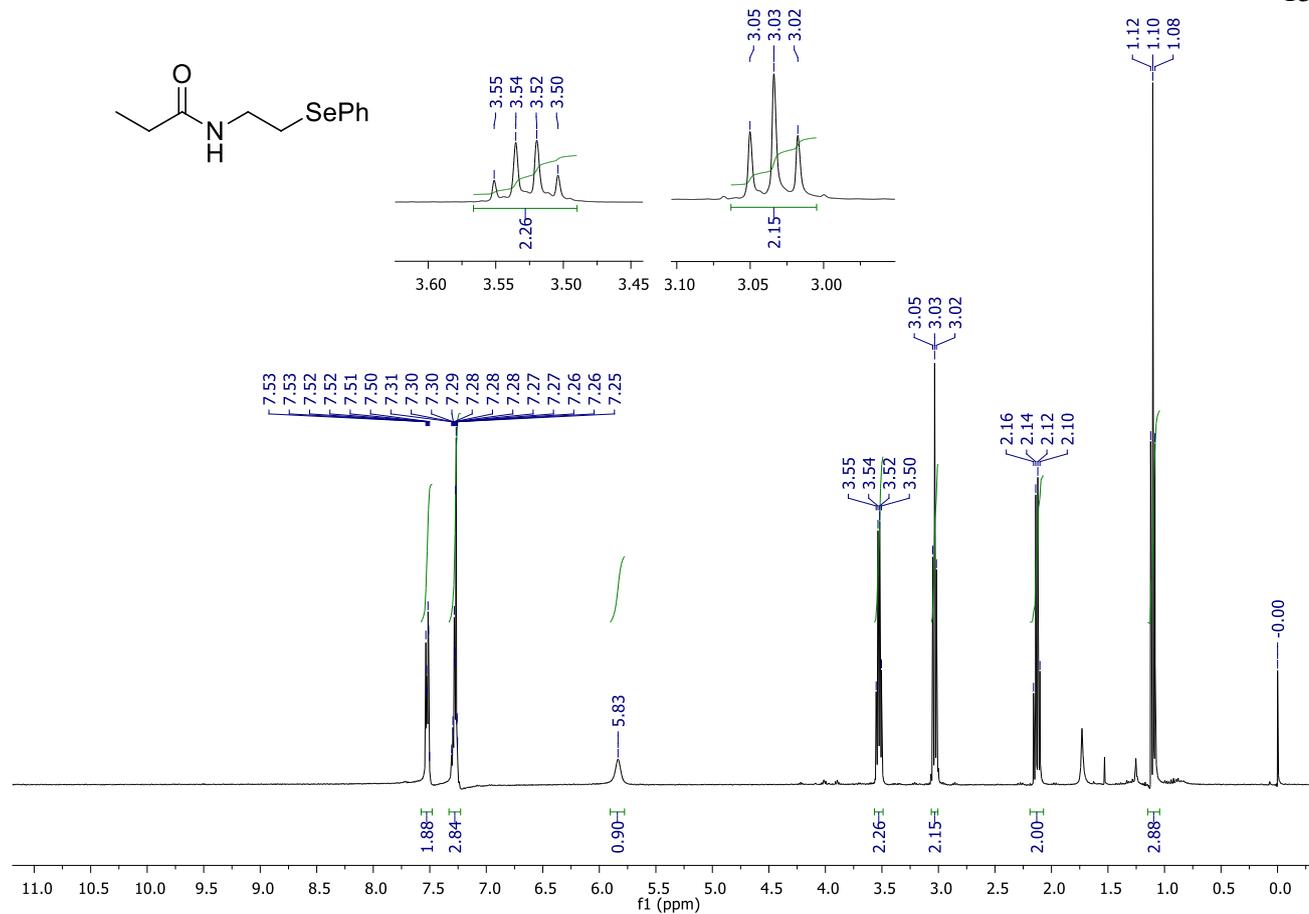


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4g**.

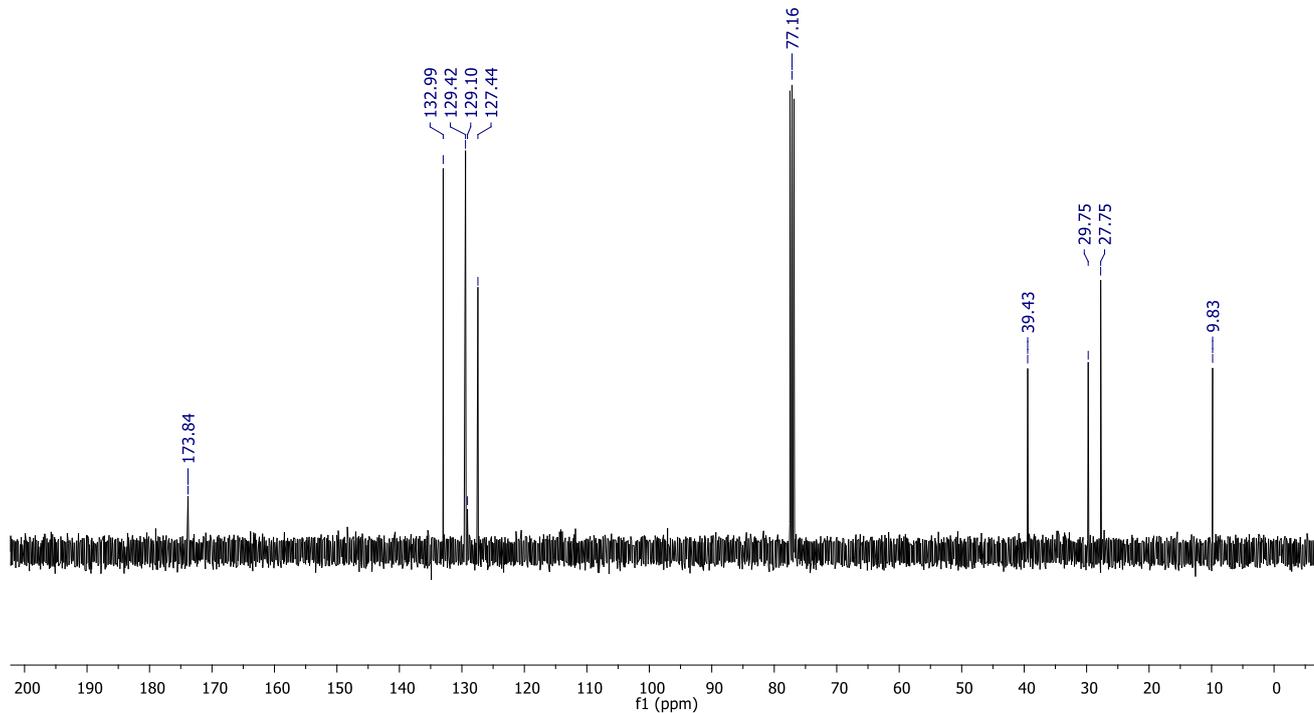
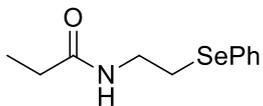


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4g**.

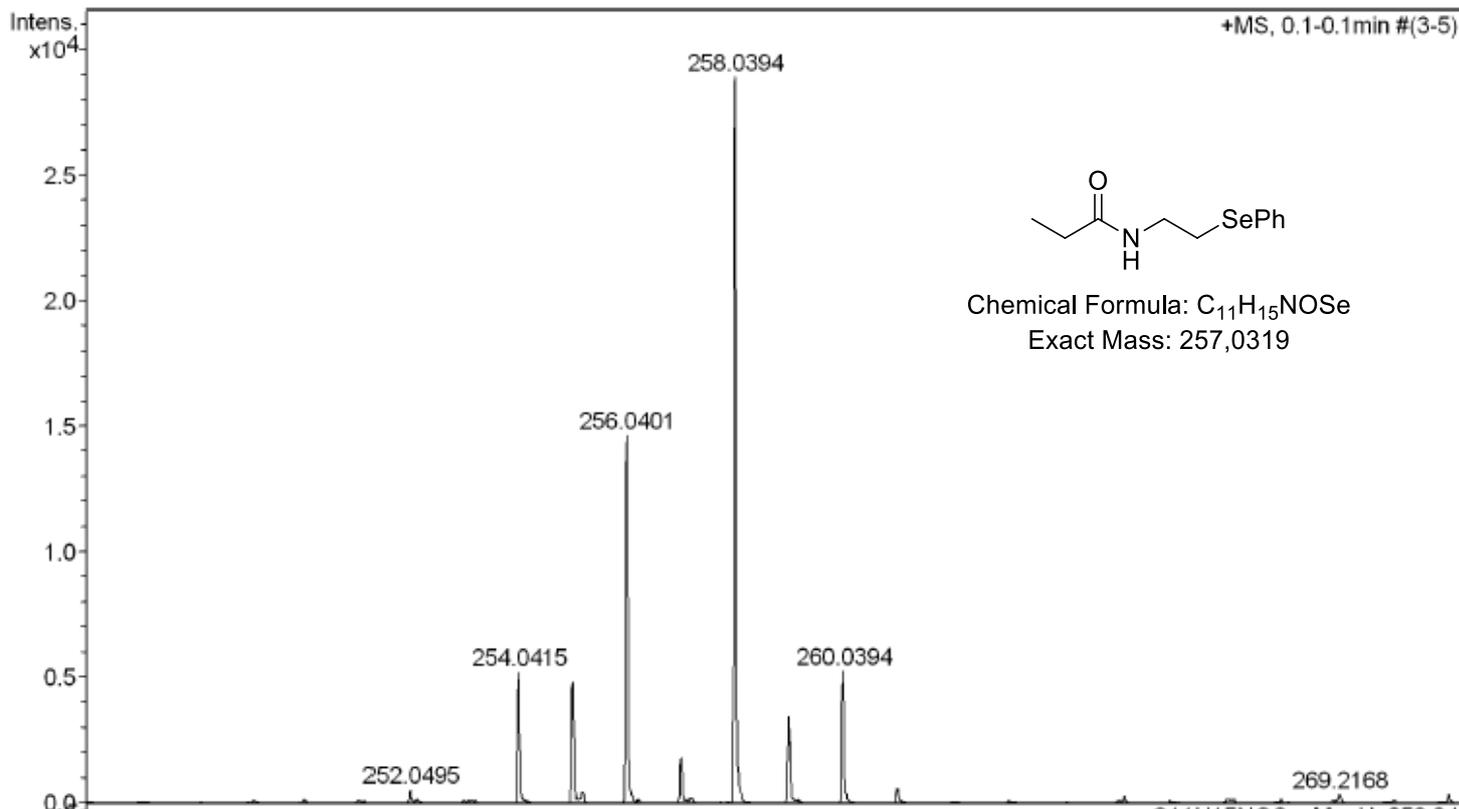




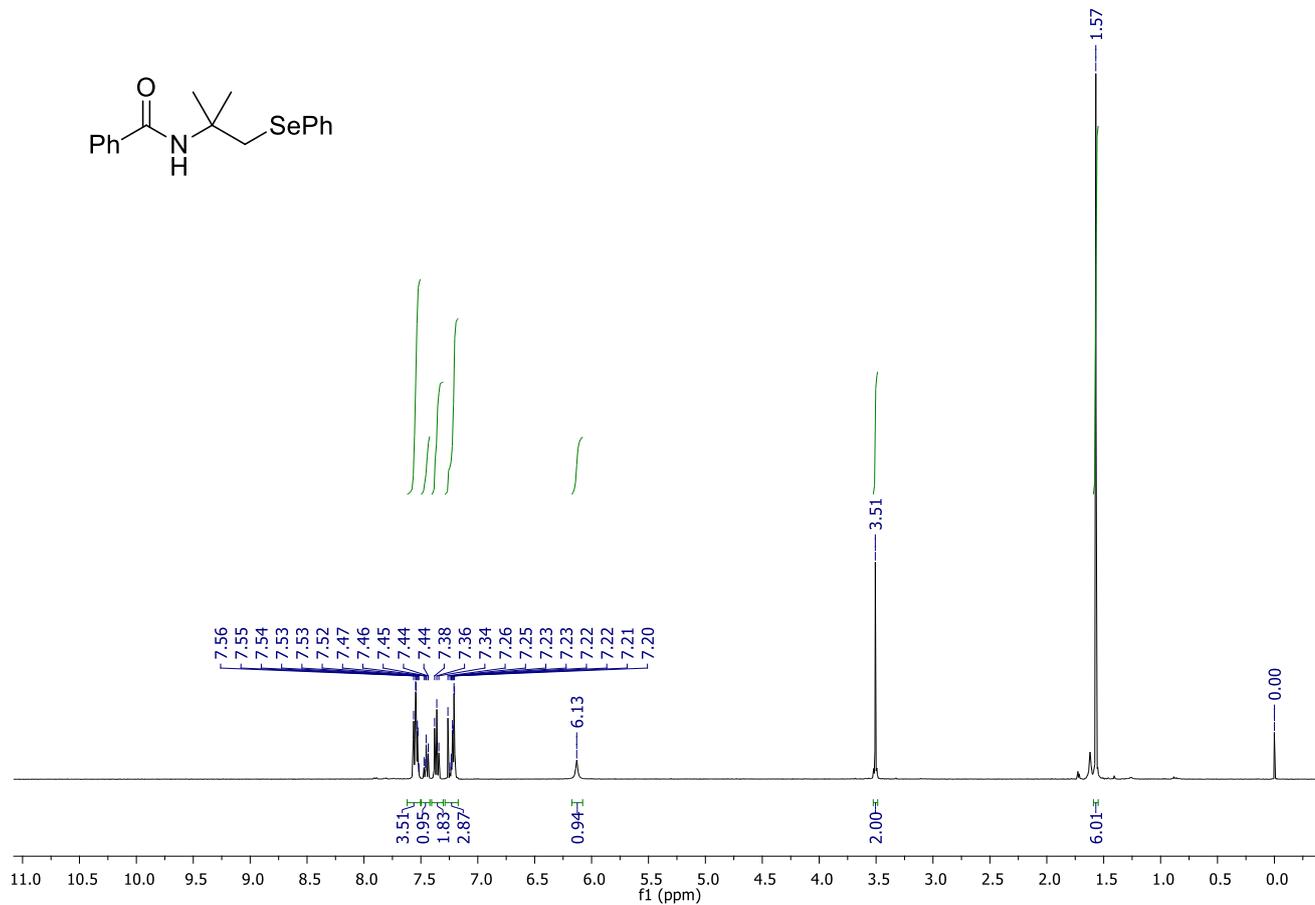
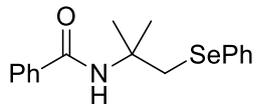
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4h**.



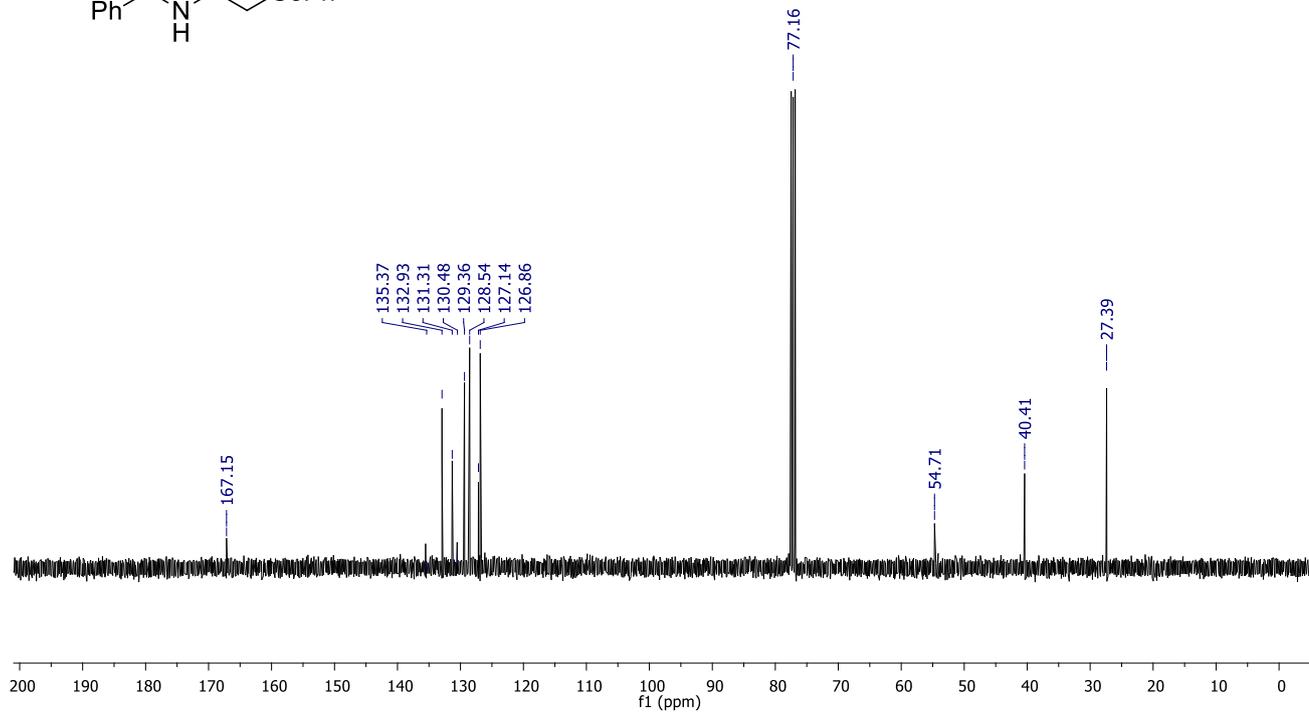
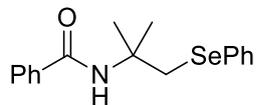
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4h**.



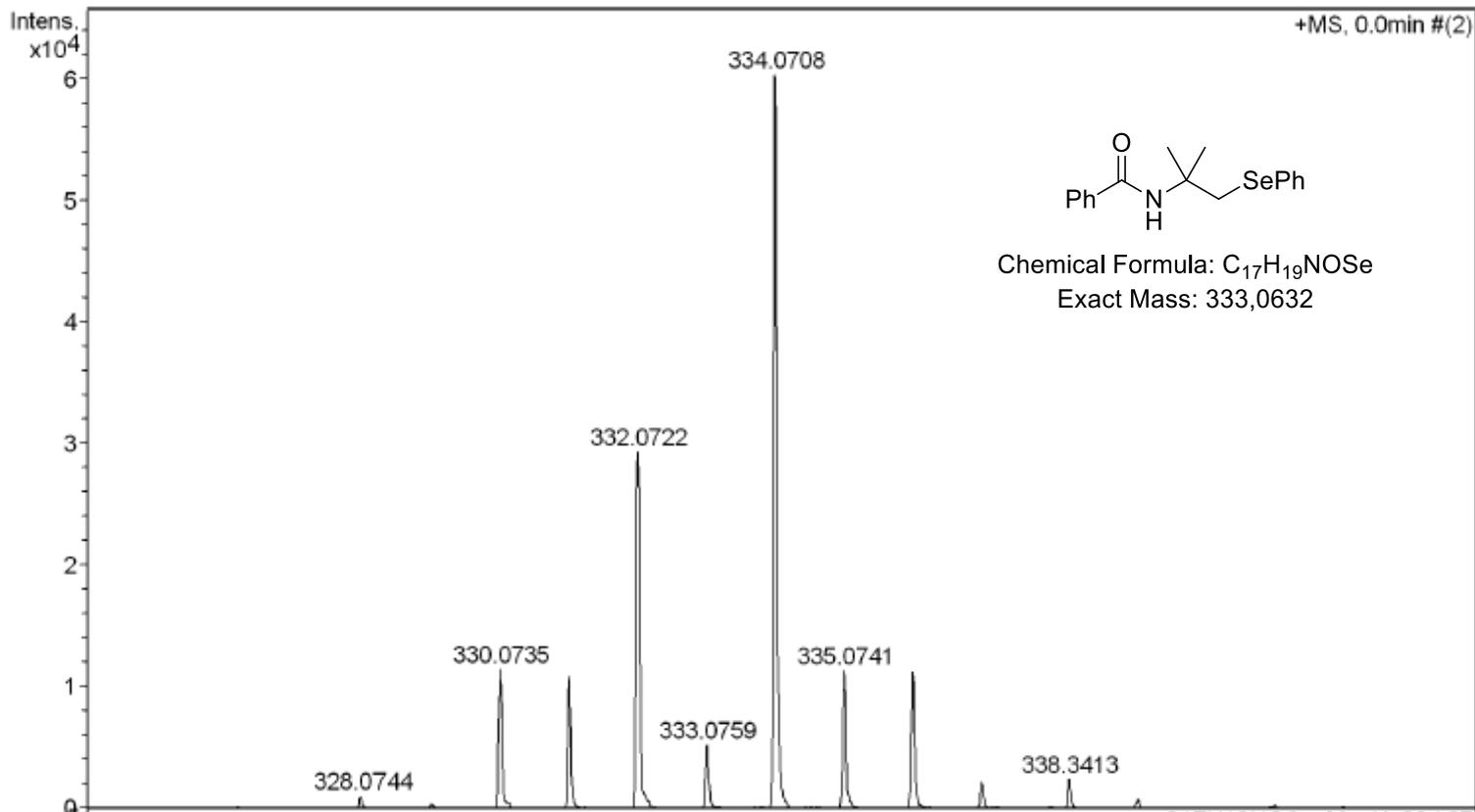
Espectroscopia de massas de alta resolução do composto **4h** utilizando fonte de ionização APCI.



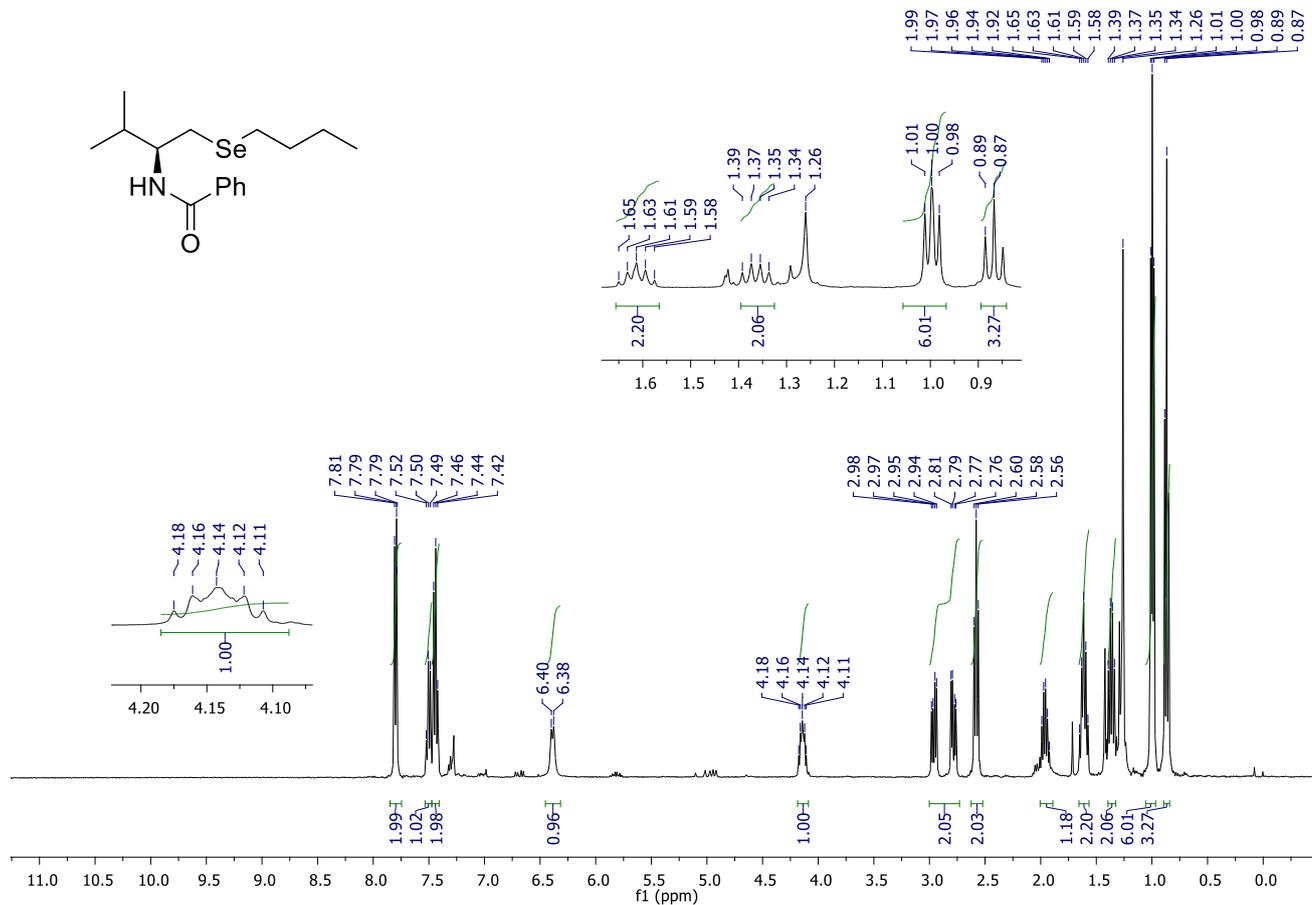
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4i**.



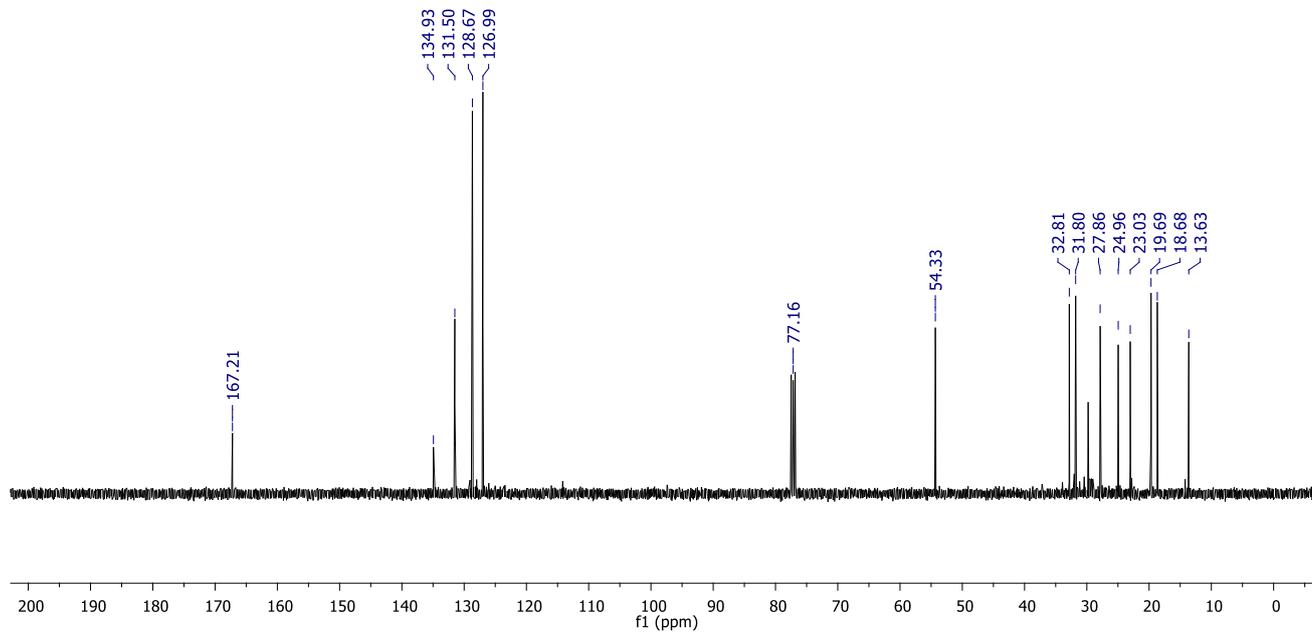
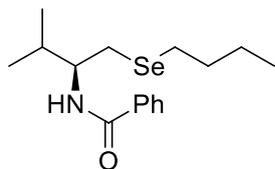
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4i**.



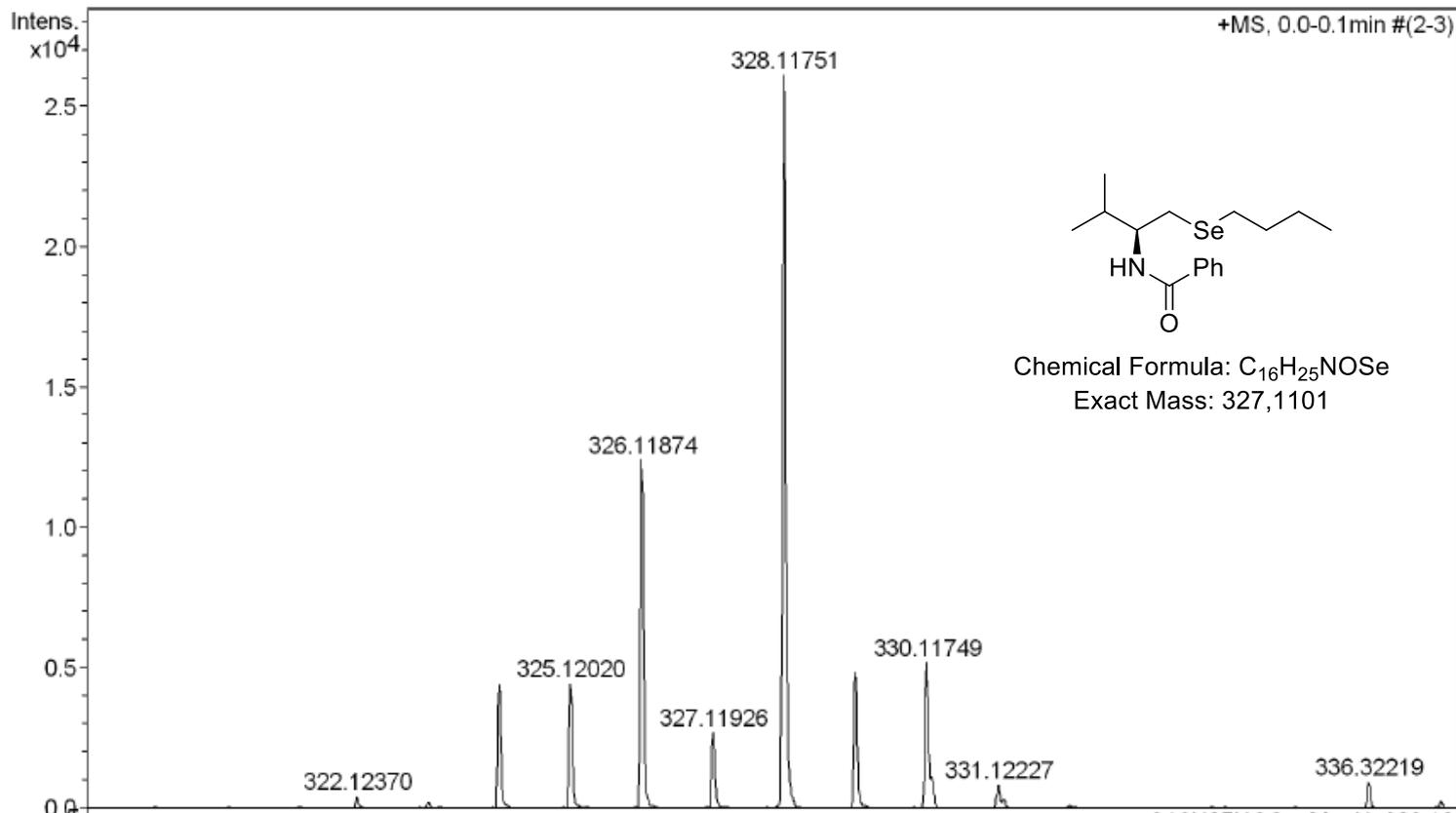
Espectroscopia de massas de alta resolução do composto **4i** utilizando fonte de ionização APCI.



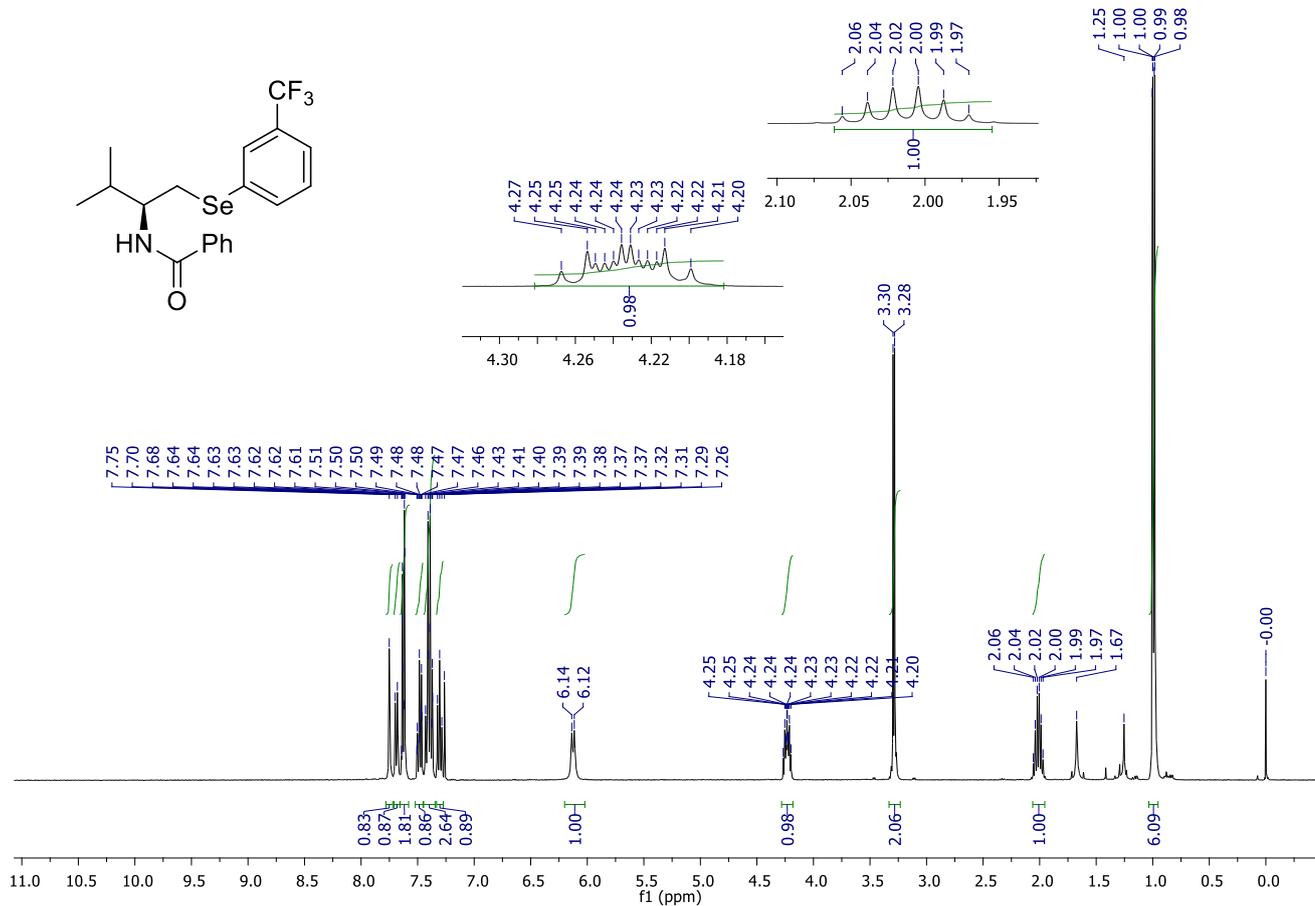
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5a**.



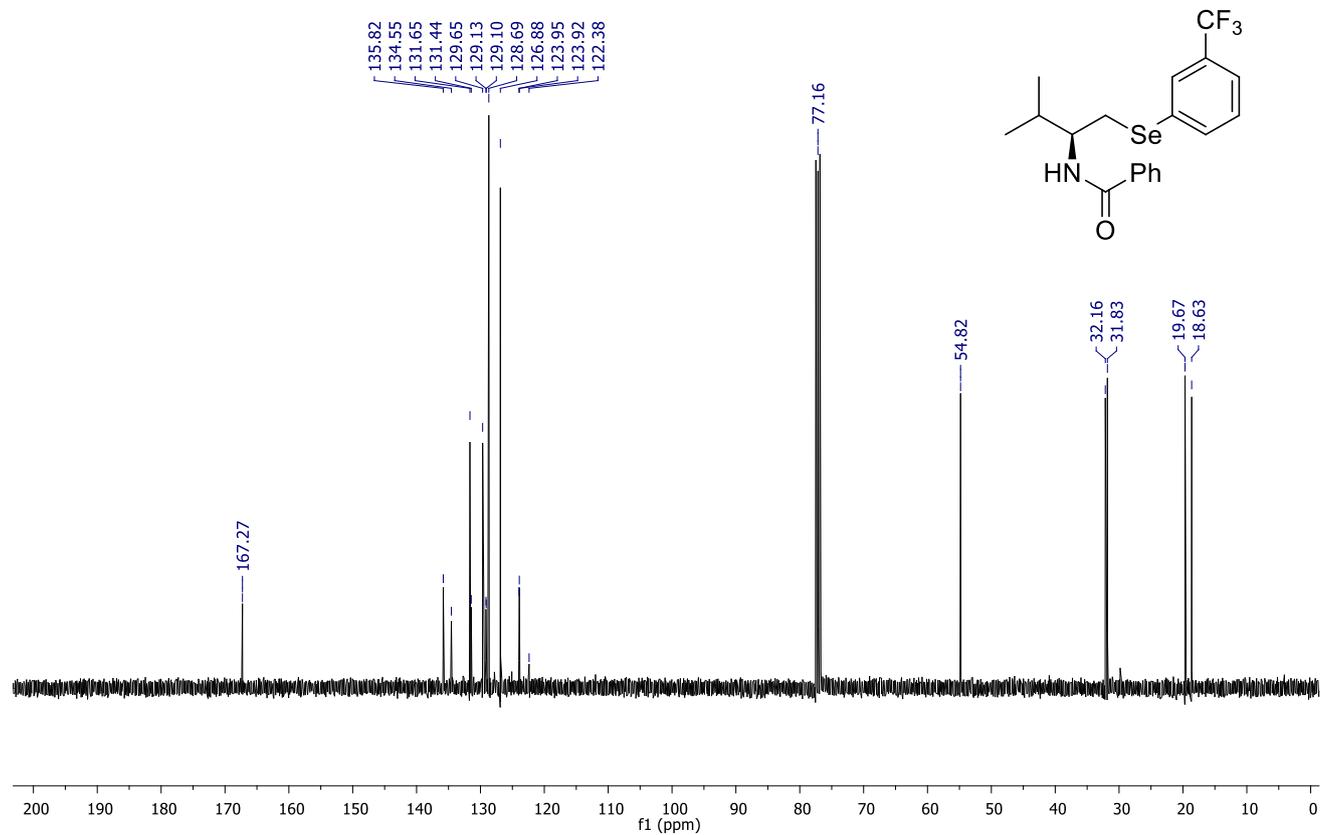
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5a**.



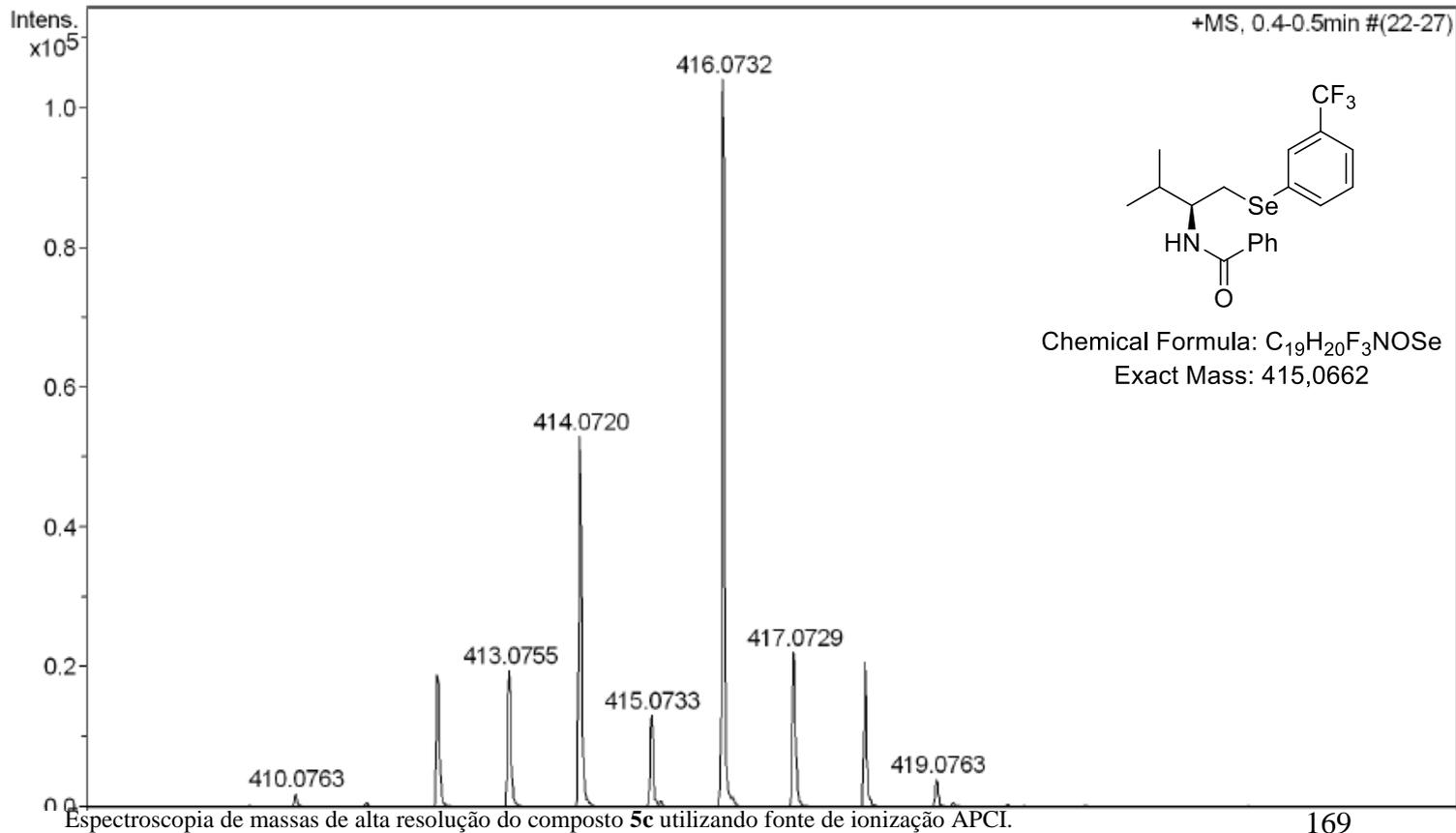
Espectroscopia de massas de alta resolução do composto **5a** utilizando fonte de ionização APCI.

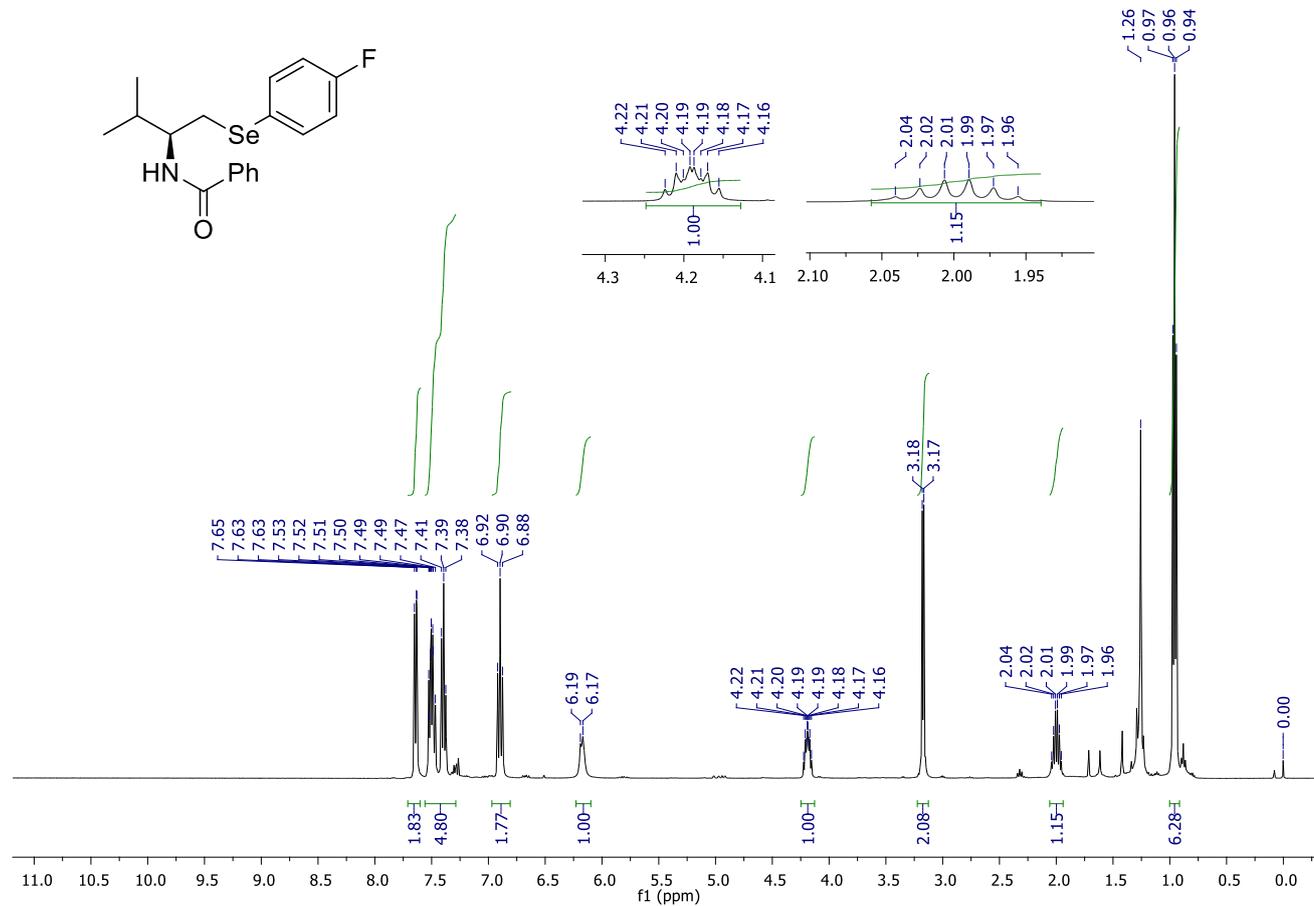


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5c**.

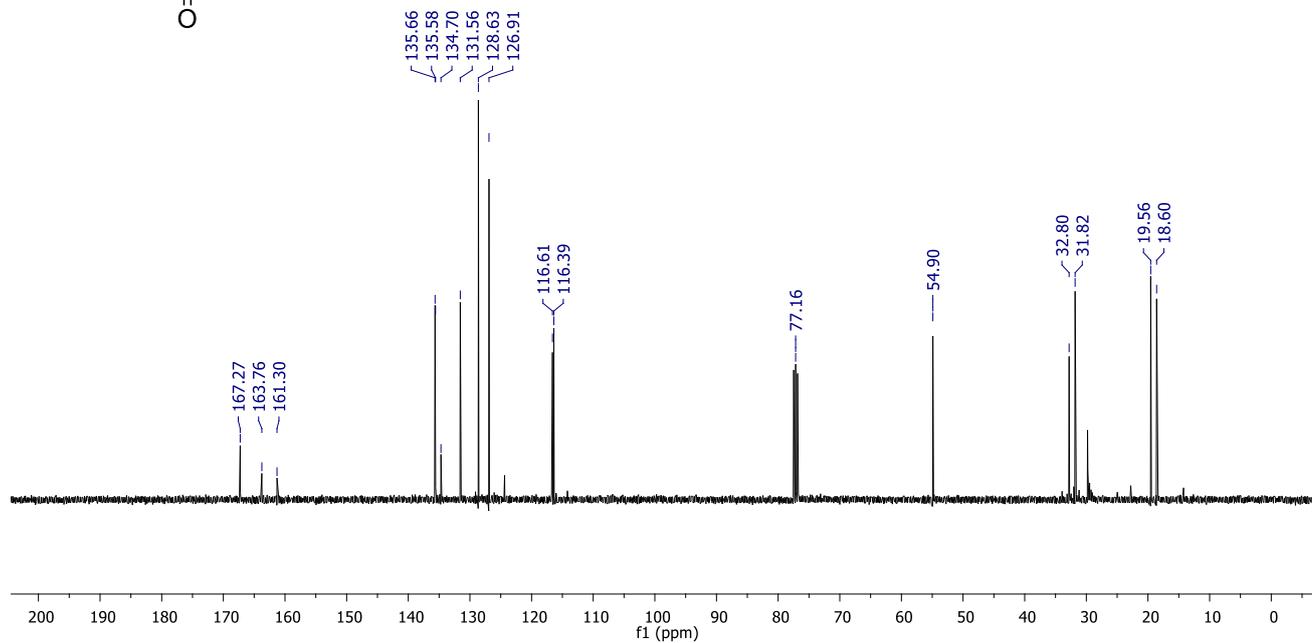
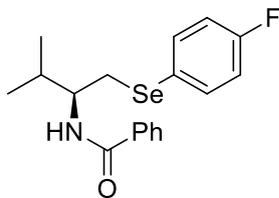


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5c**.

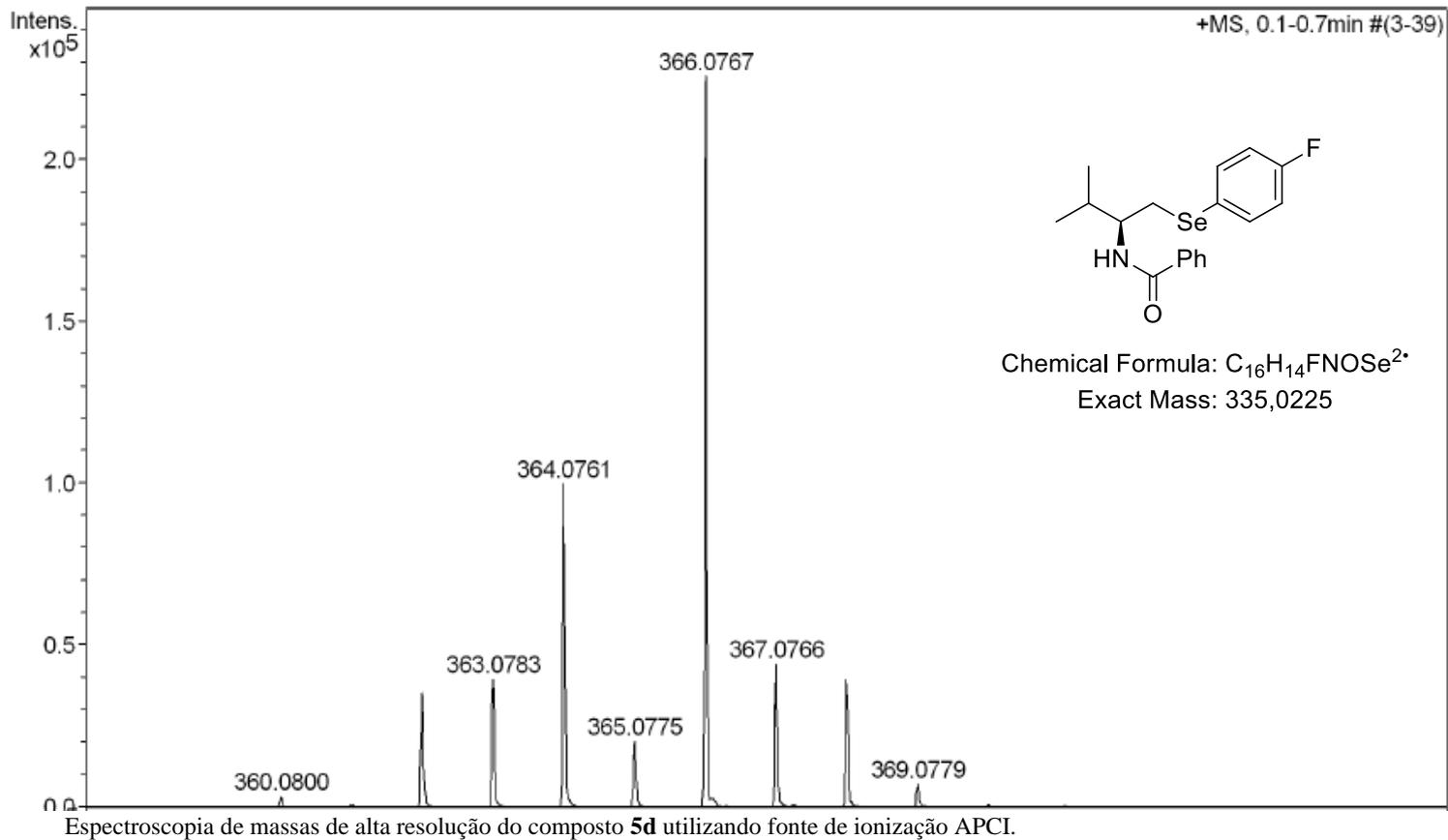


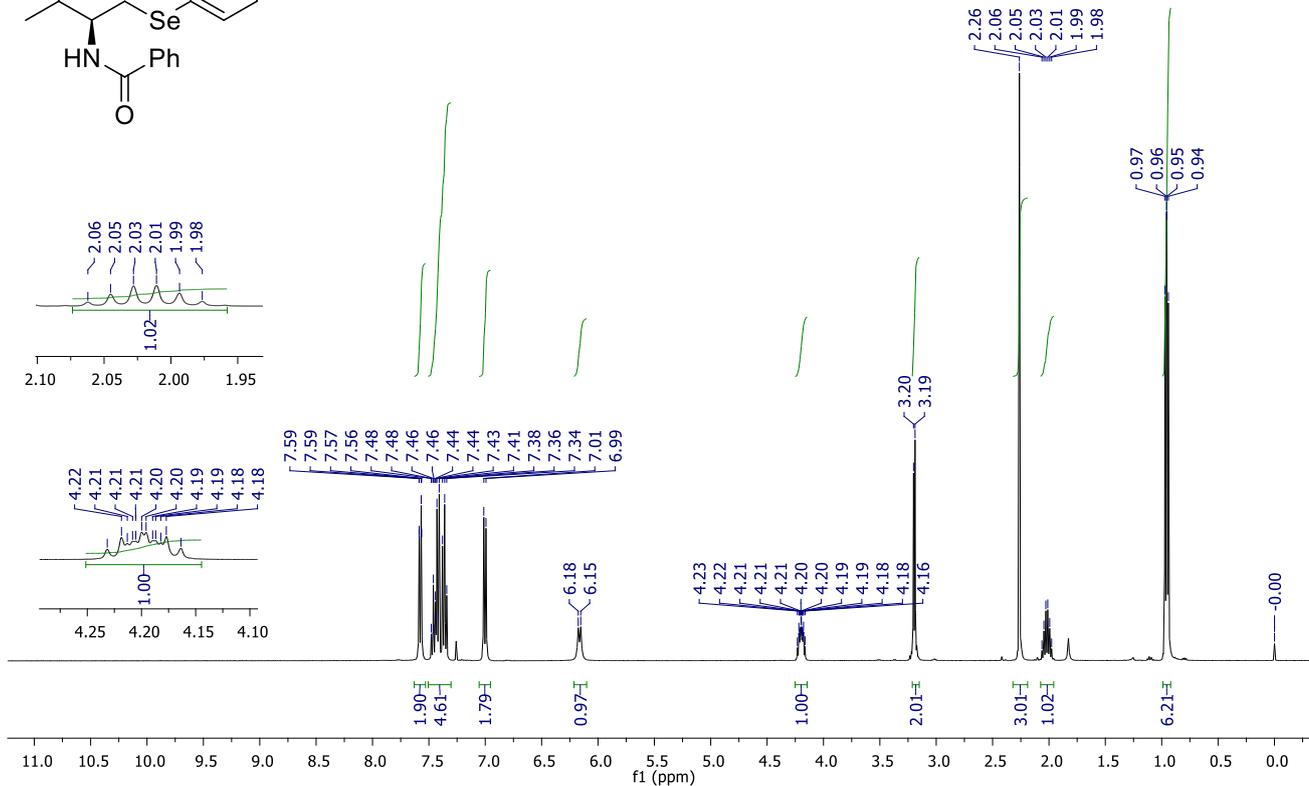
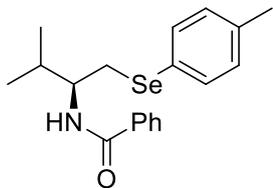


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5d**.

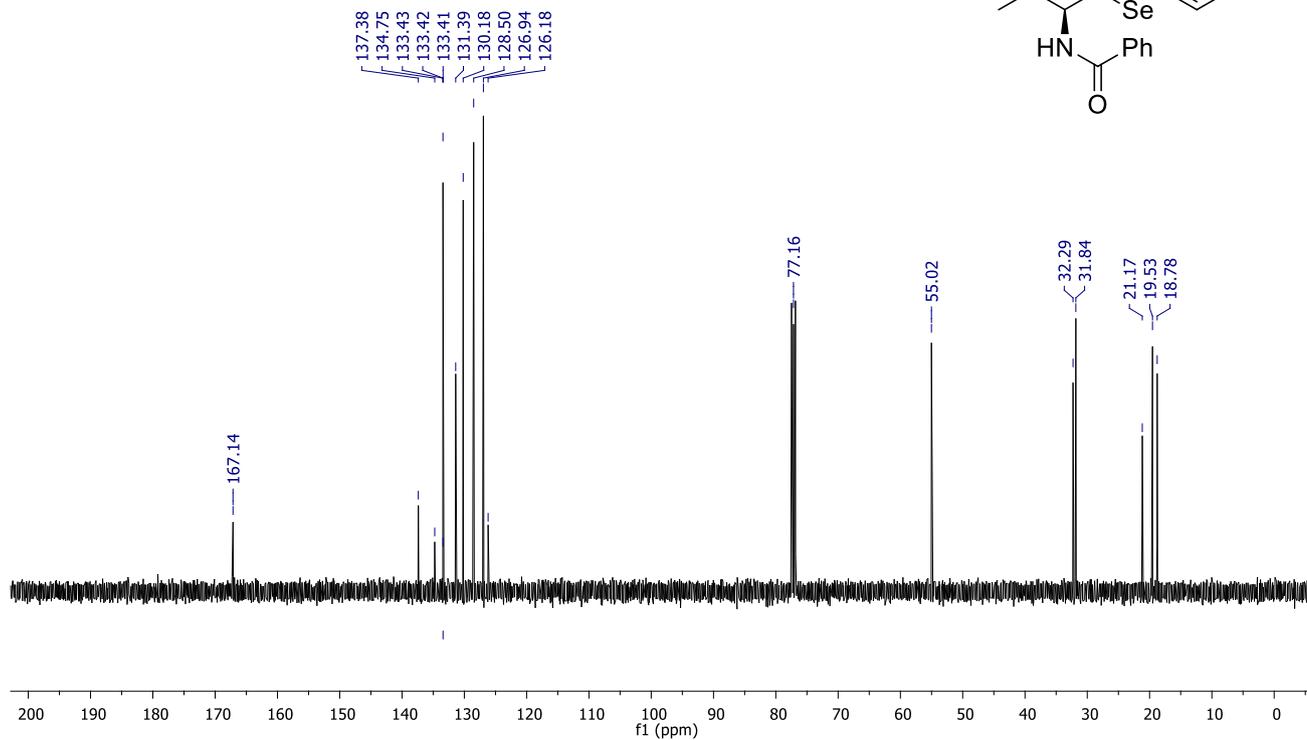
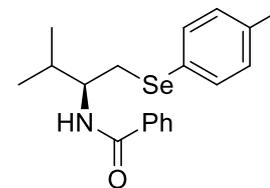


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5d**.

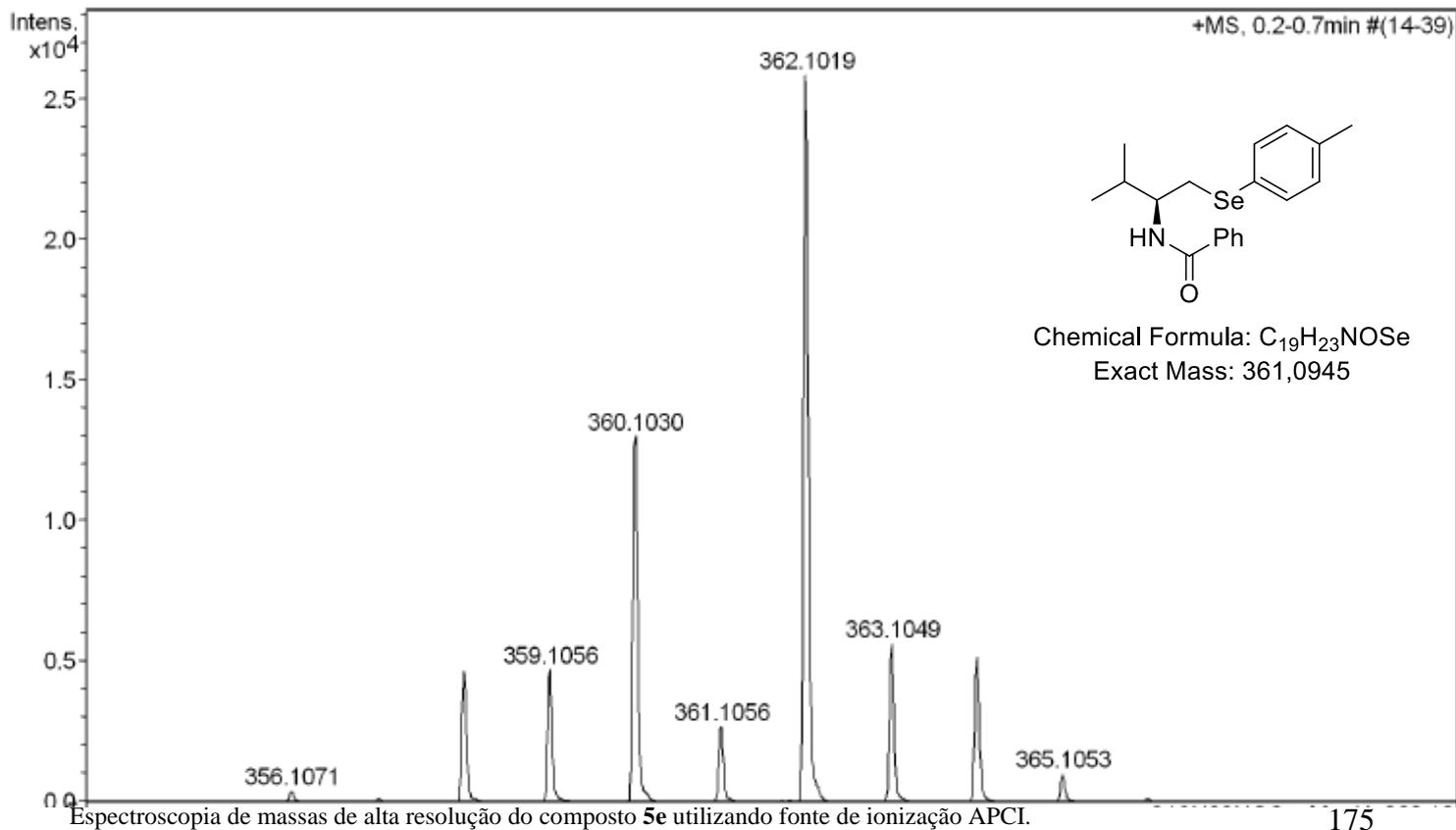


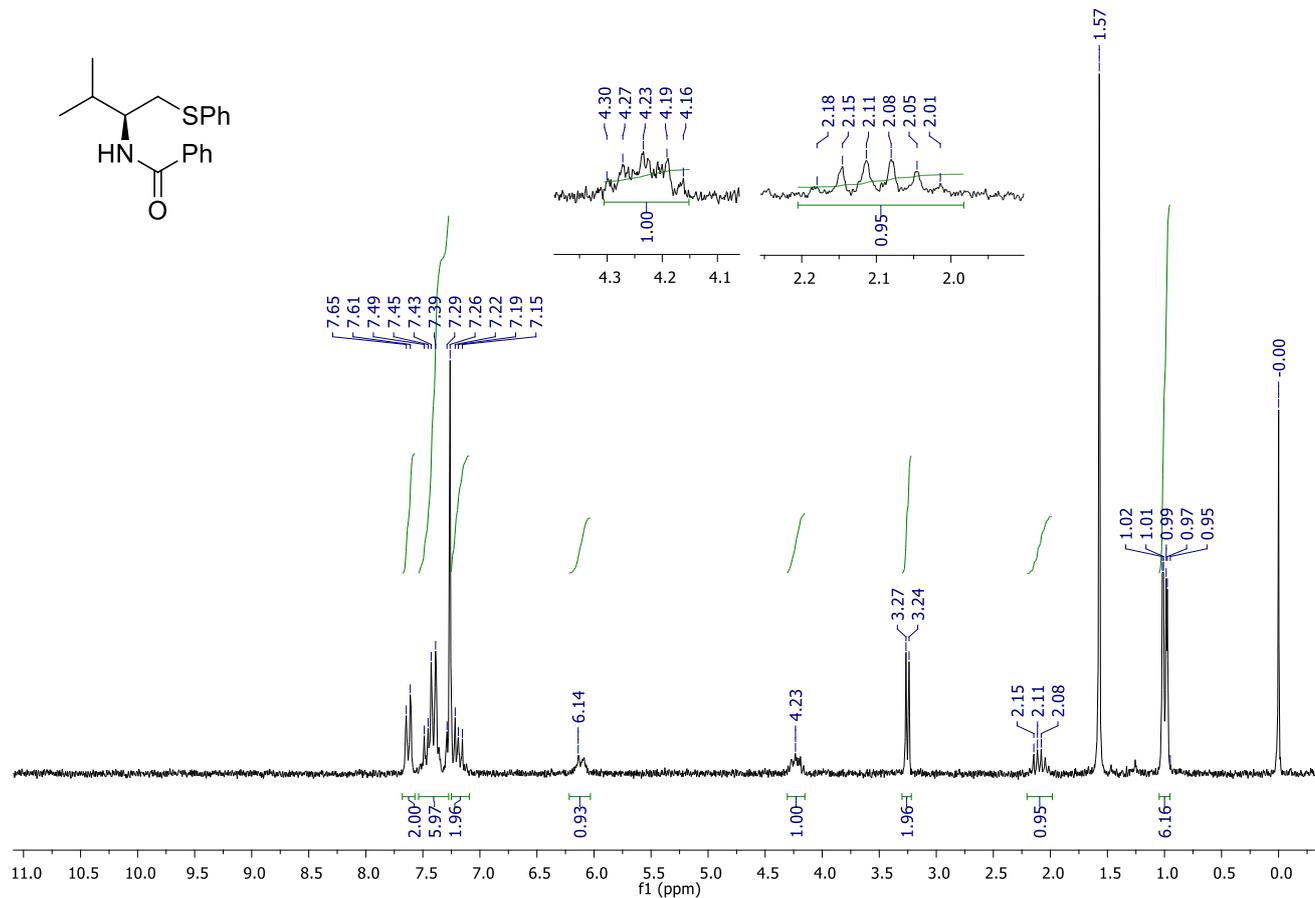


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5e**.

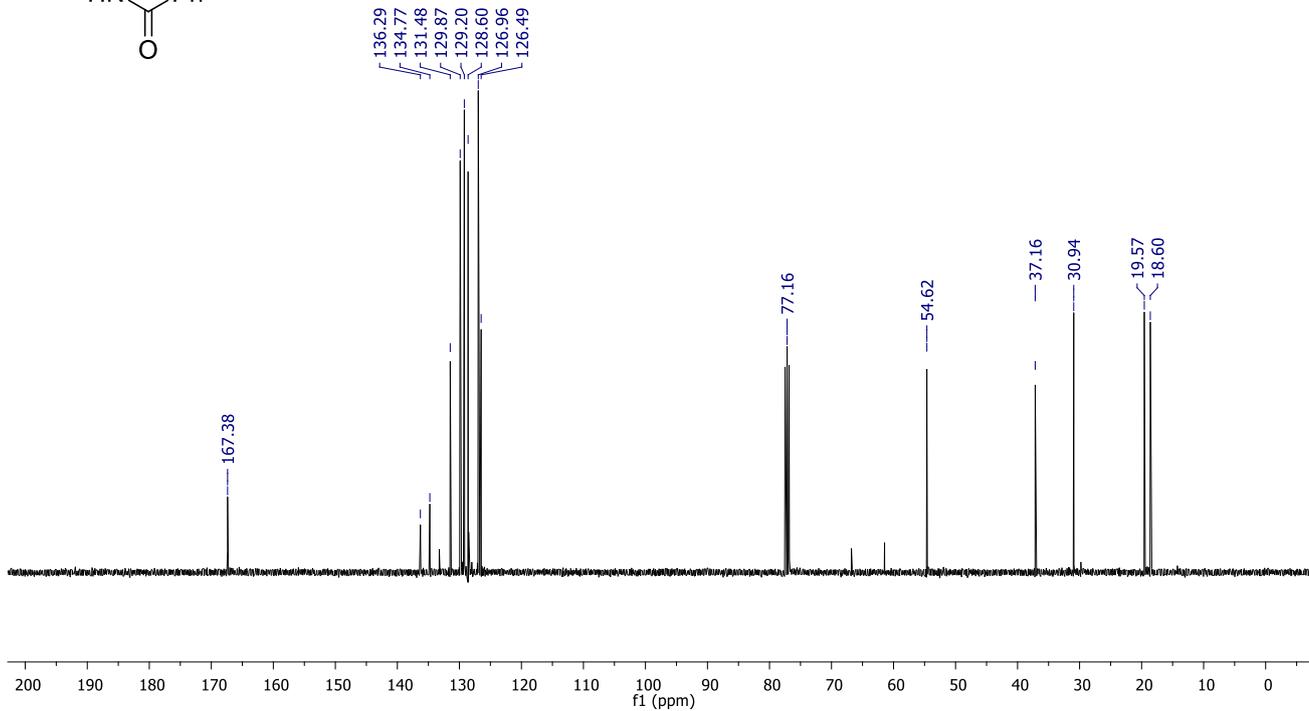
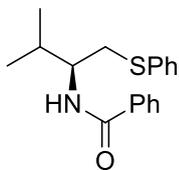


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5e**.

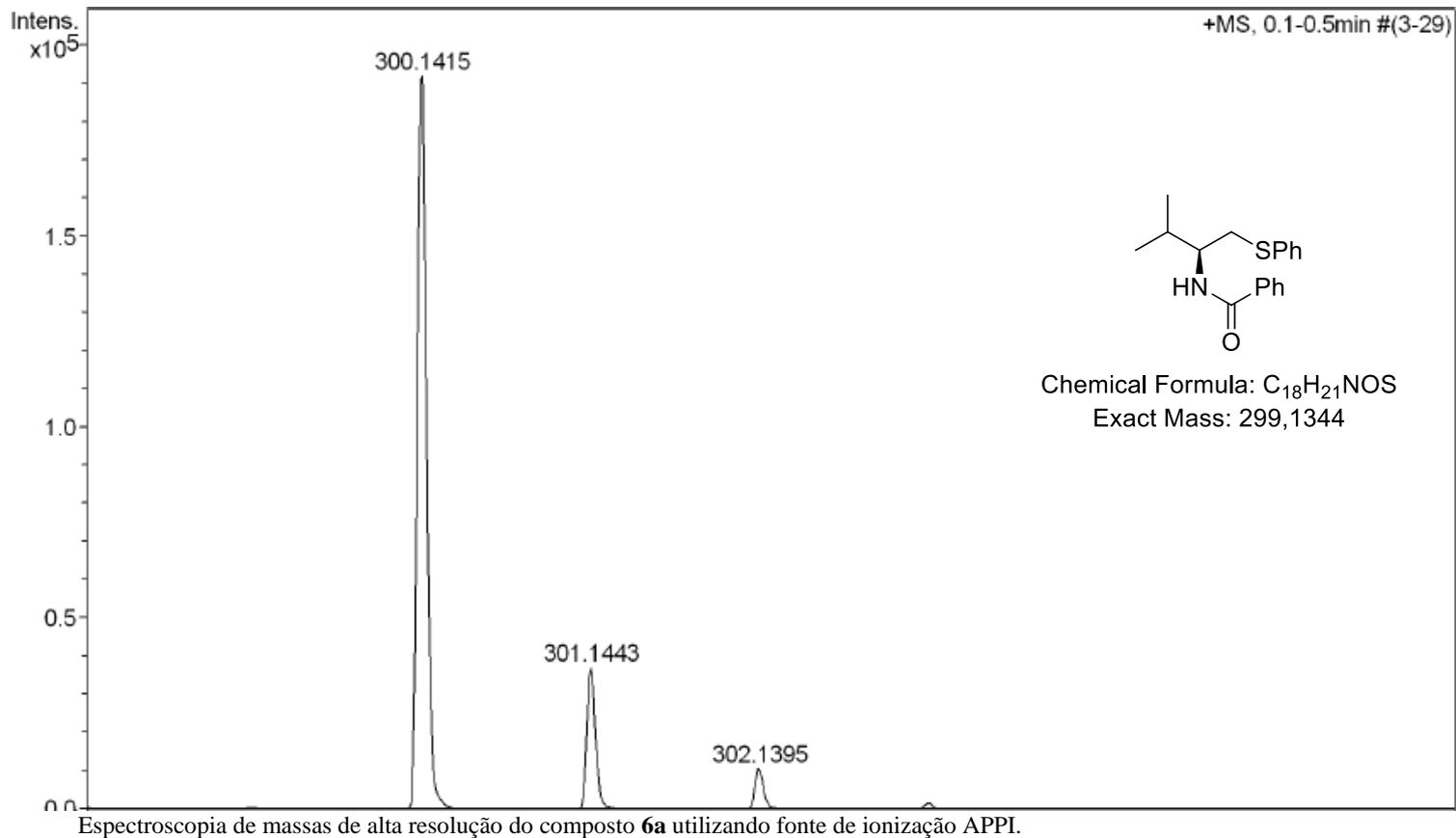


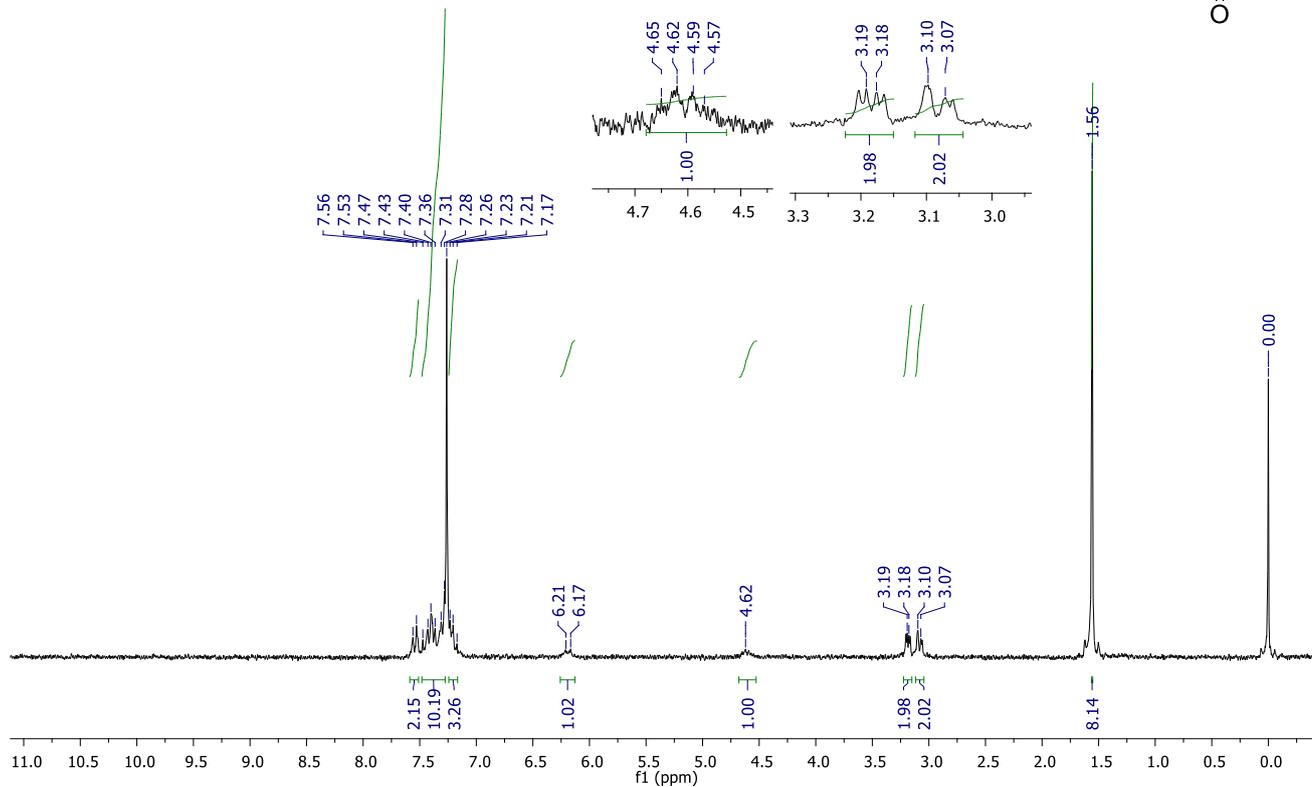
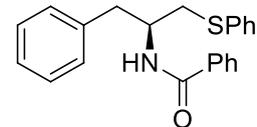


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **6a**.

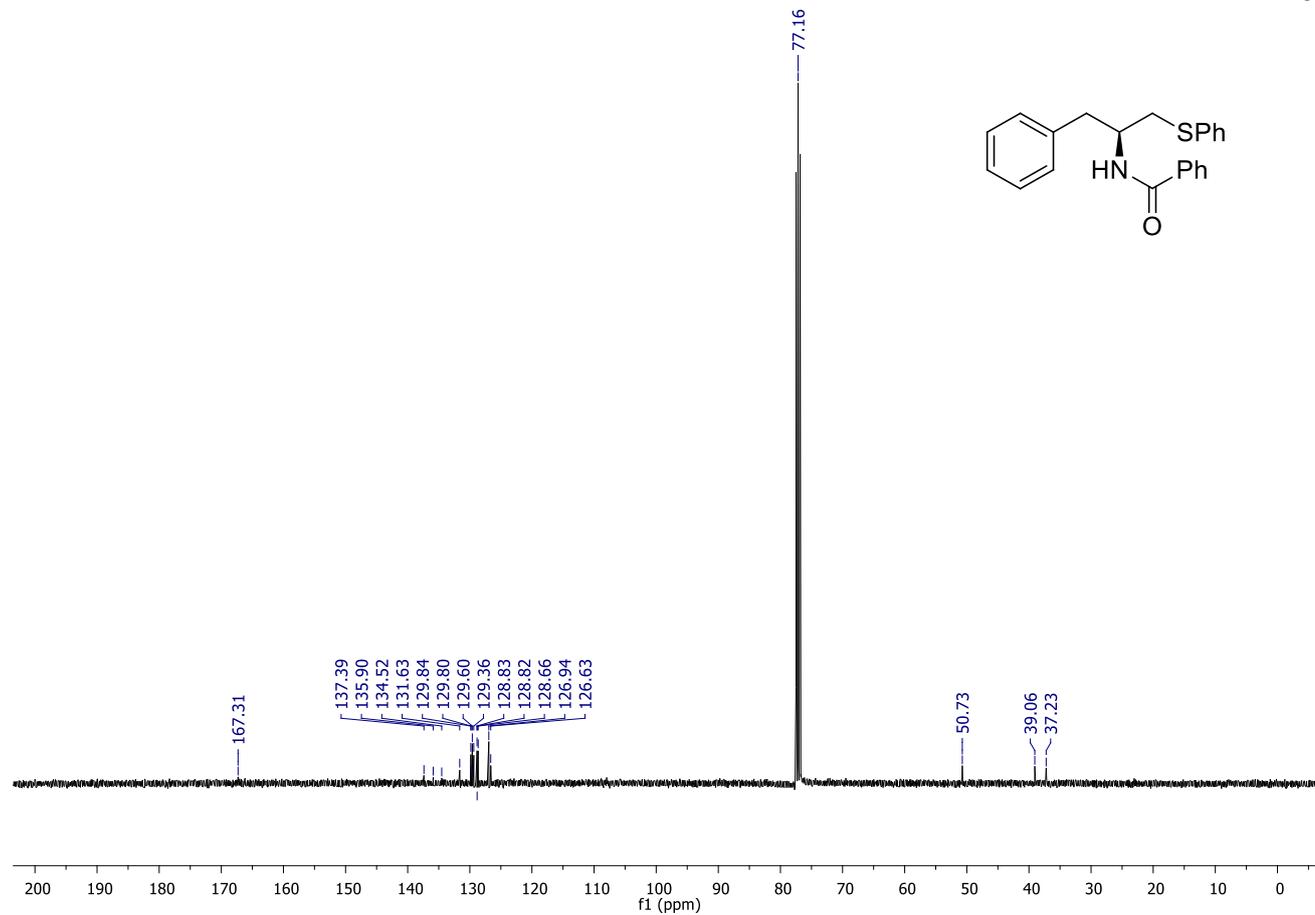


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6a**.

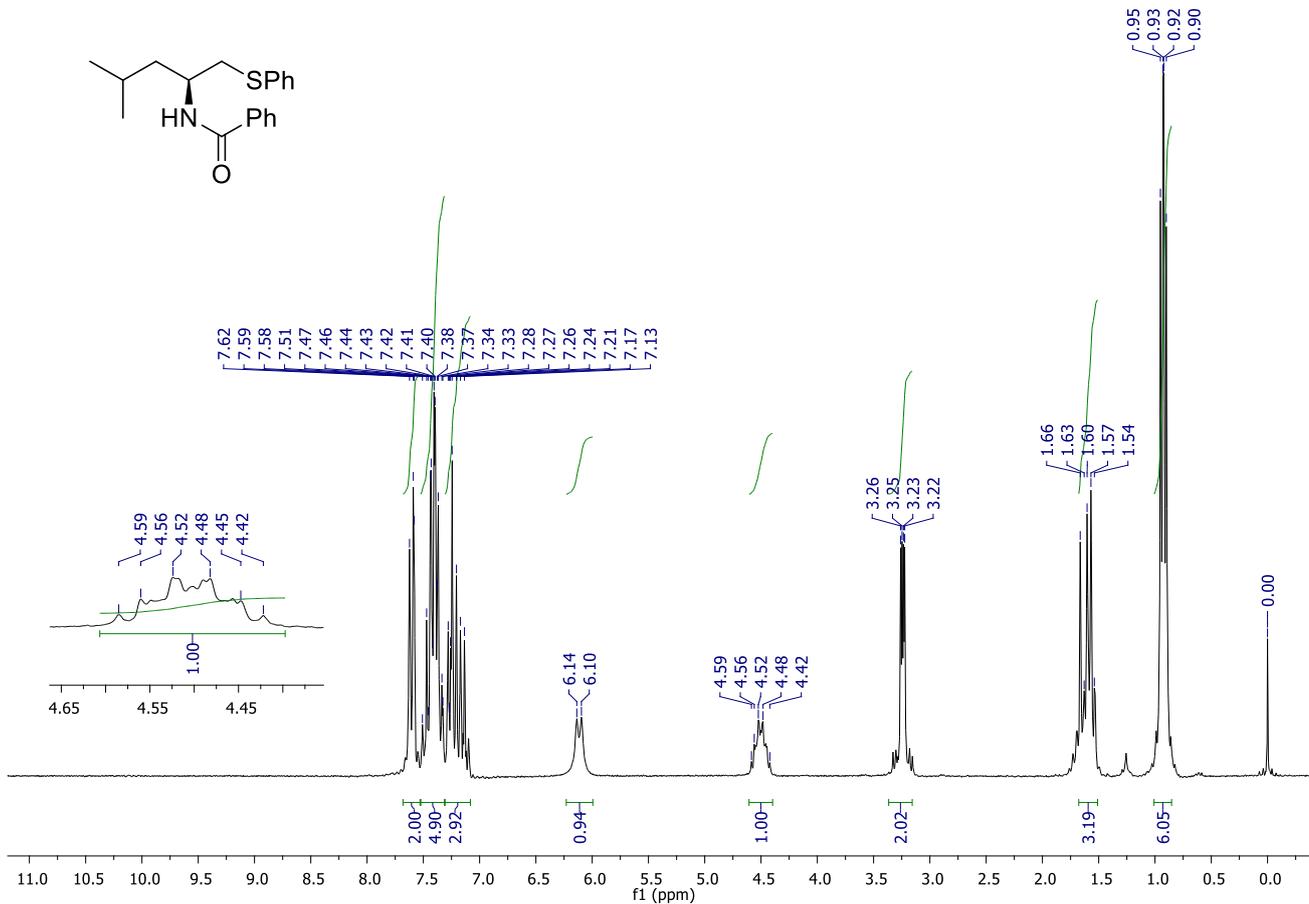
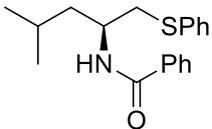




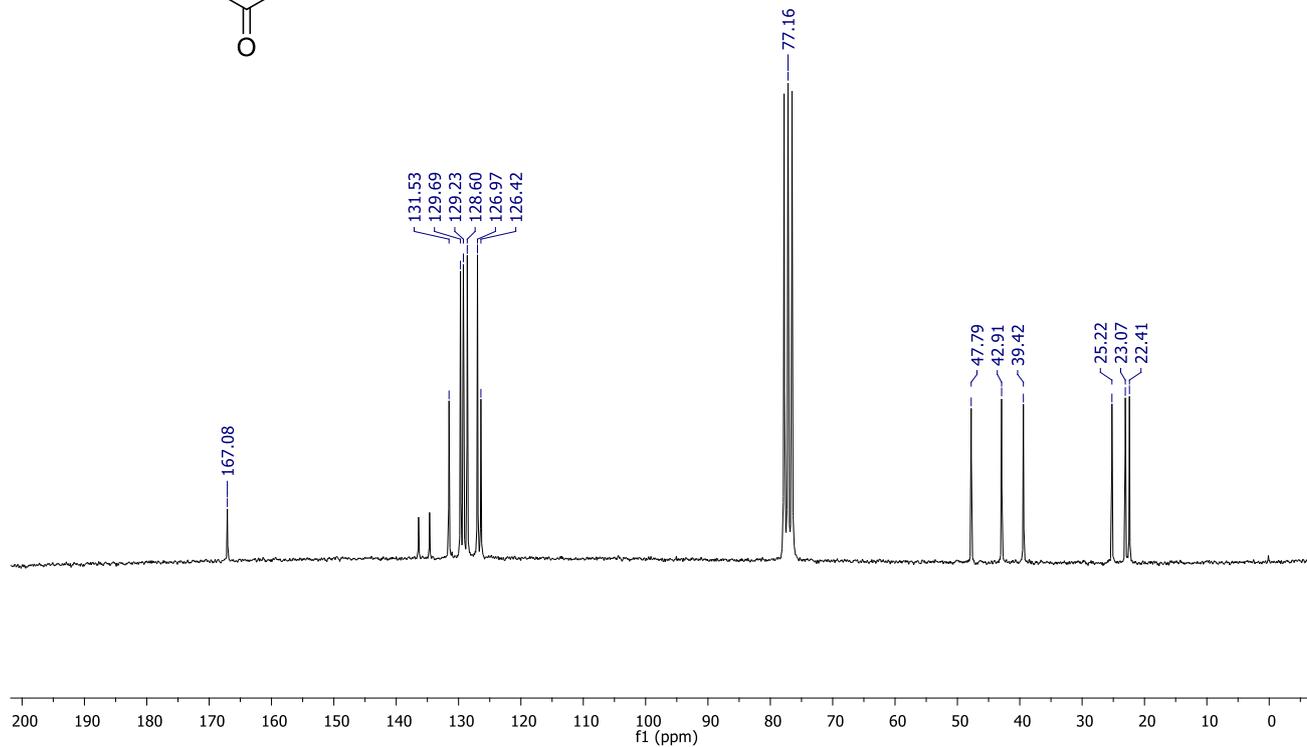
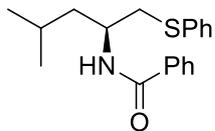
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6b**.



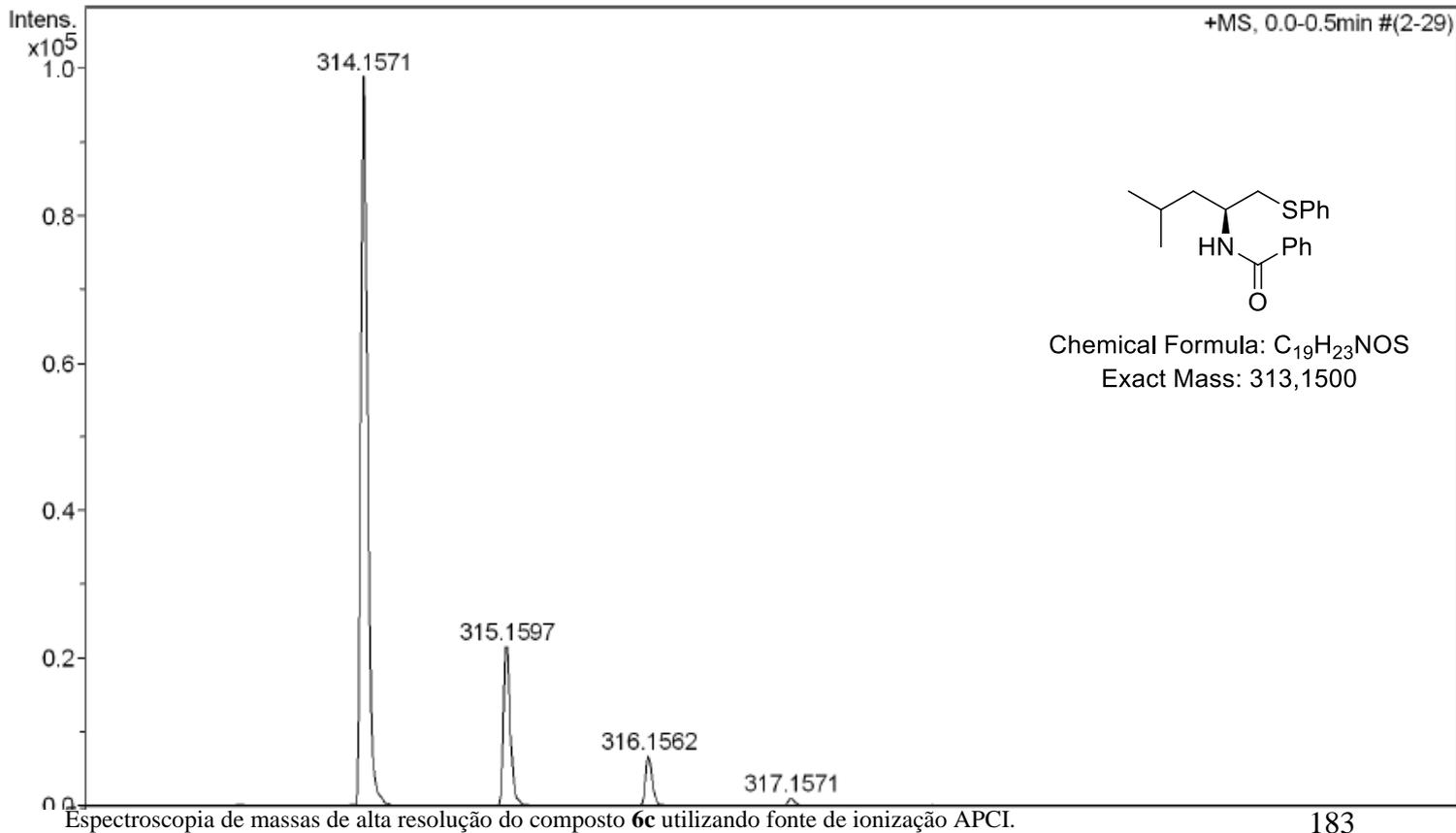
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6b**.

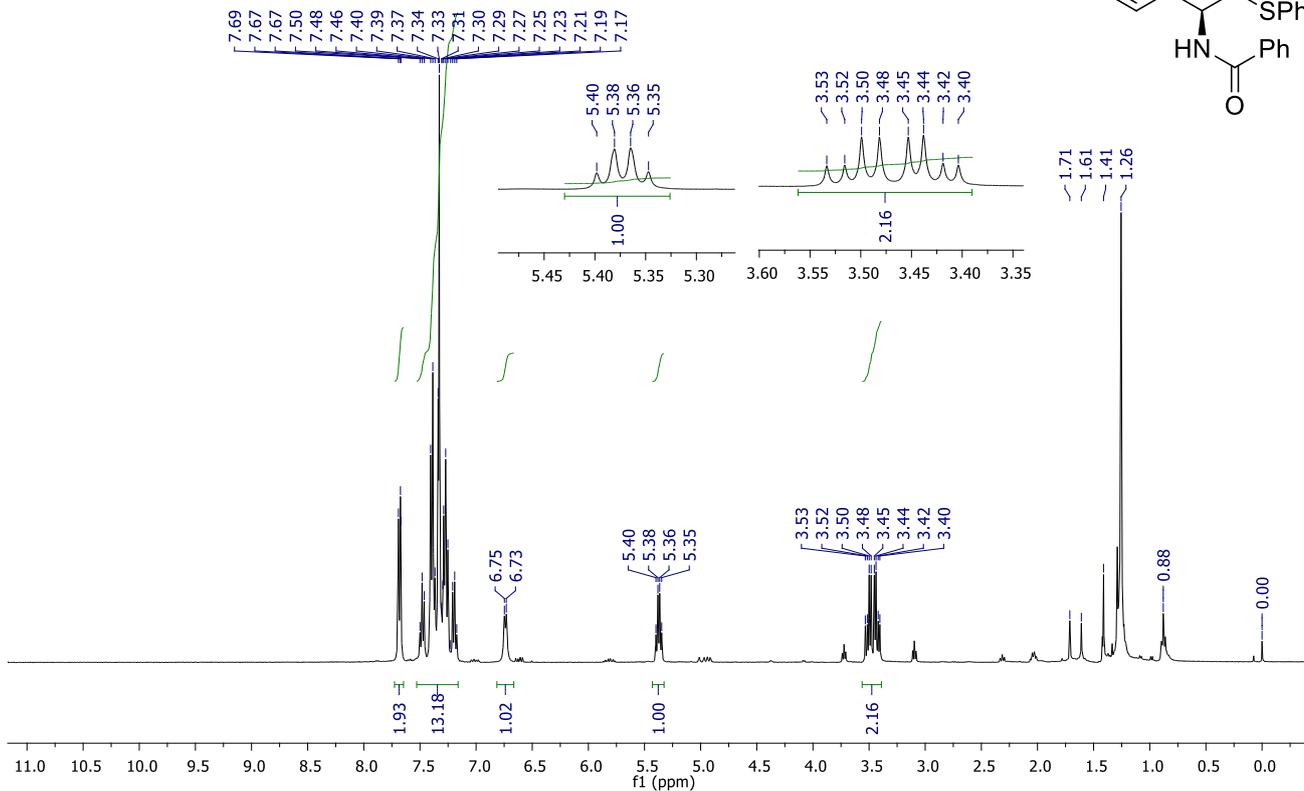
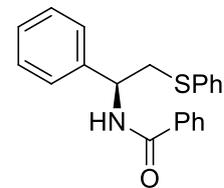


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6c**.

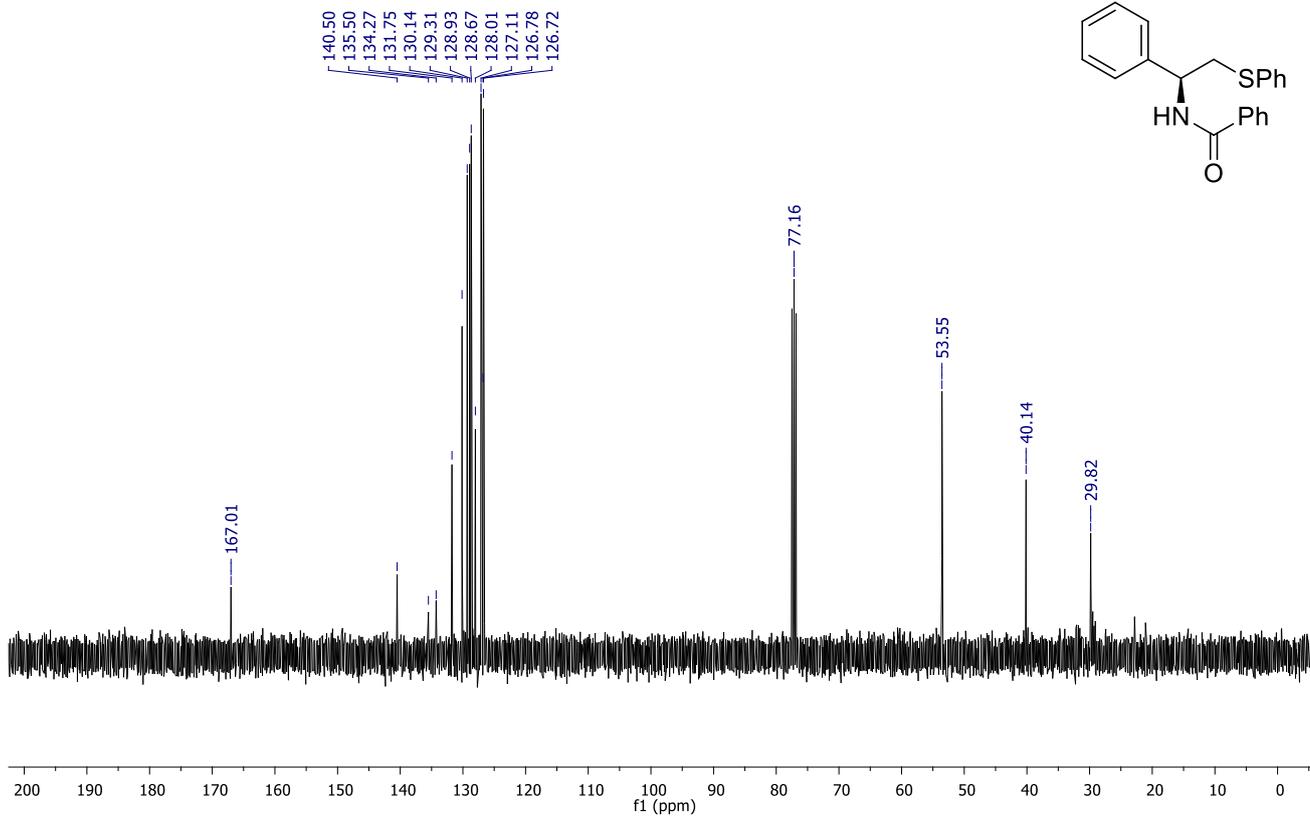


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6c**.

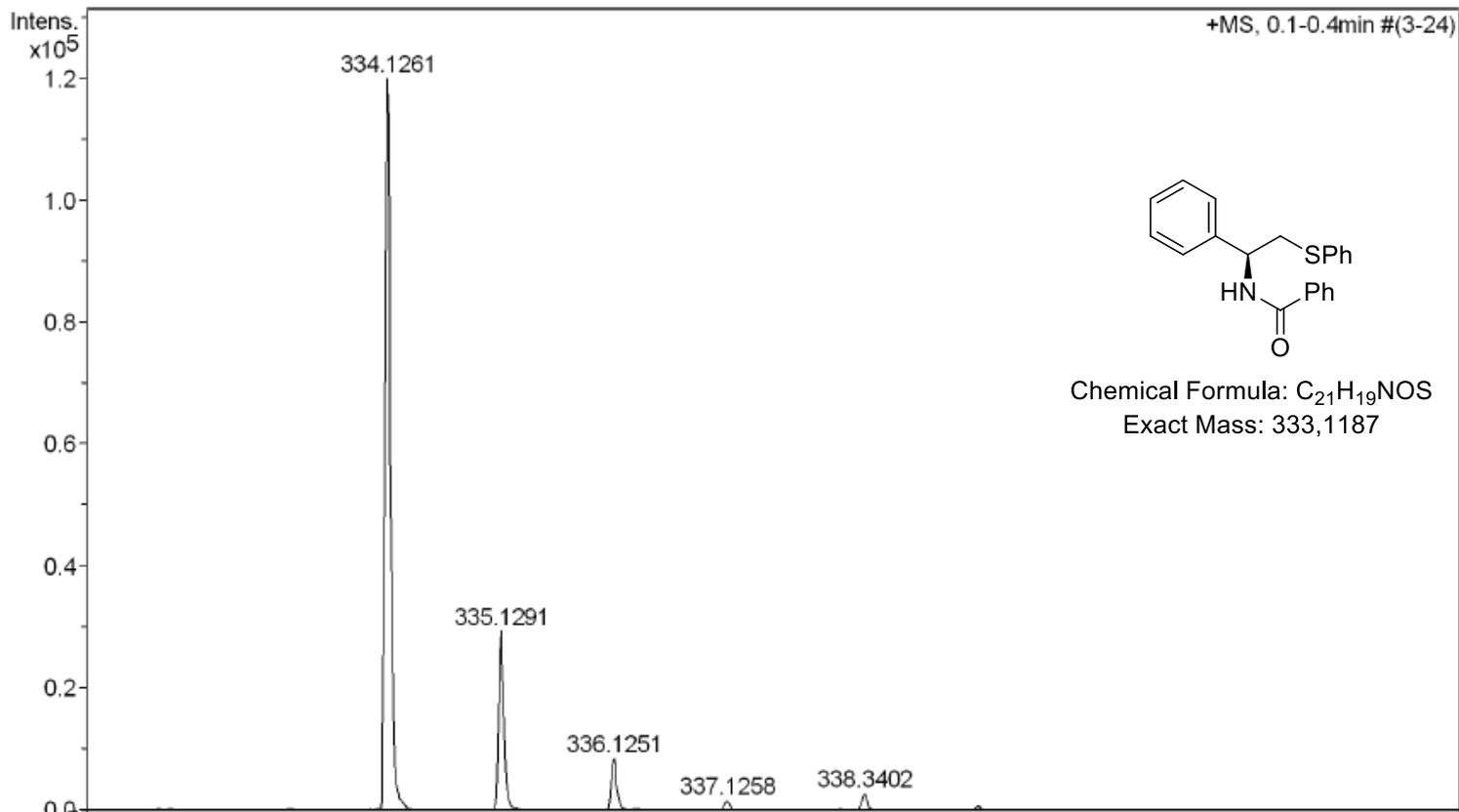




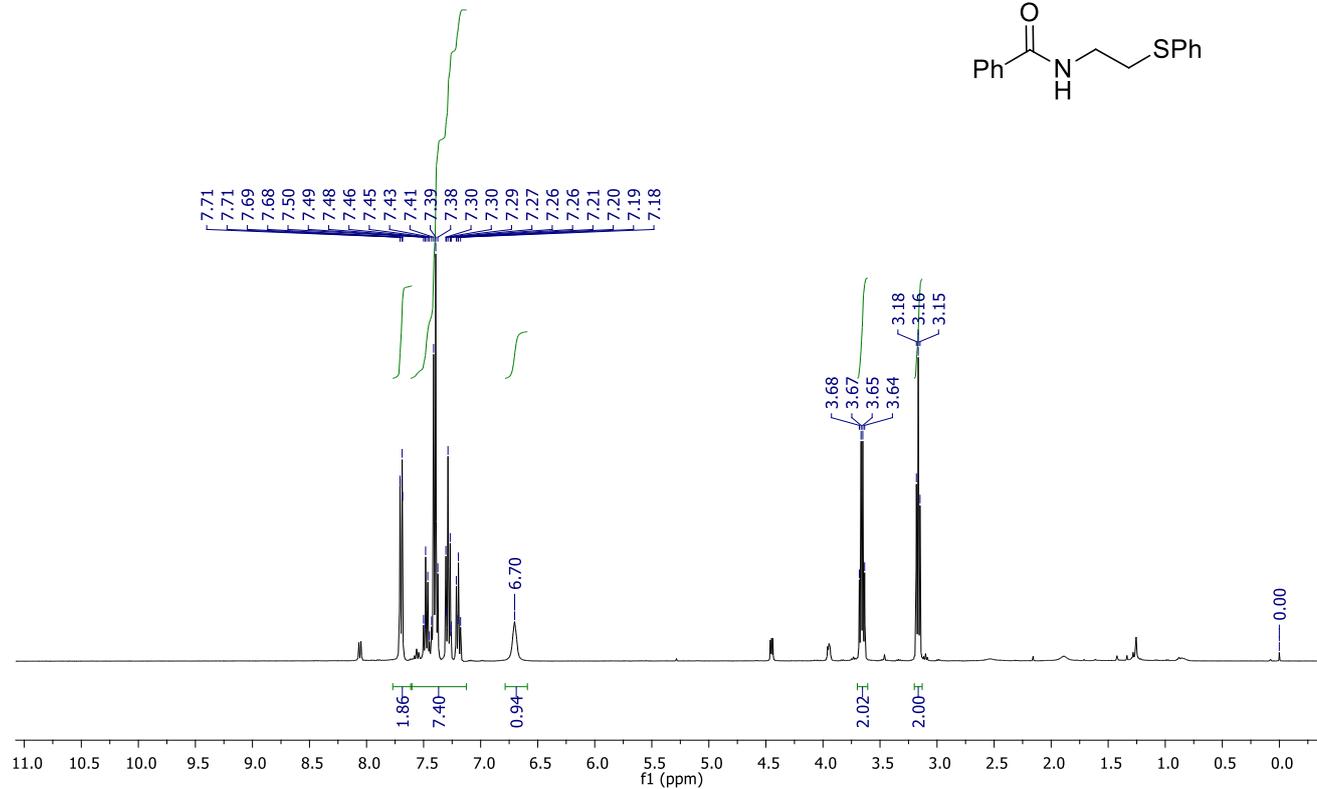
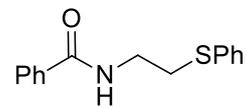
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6d**.



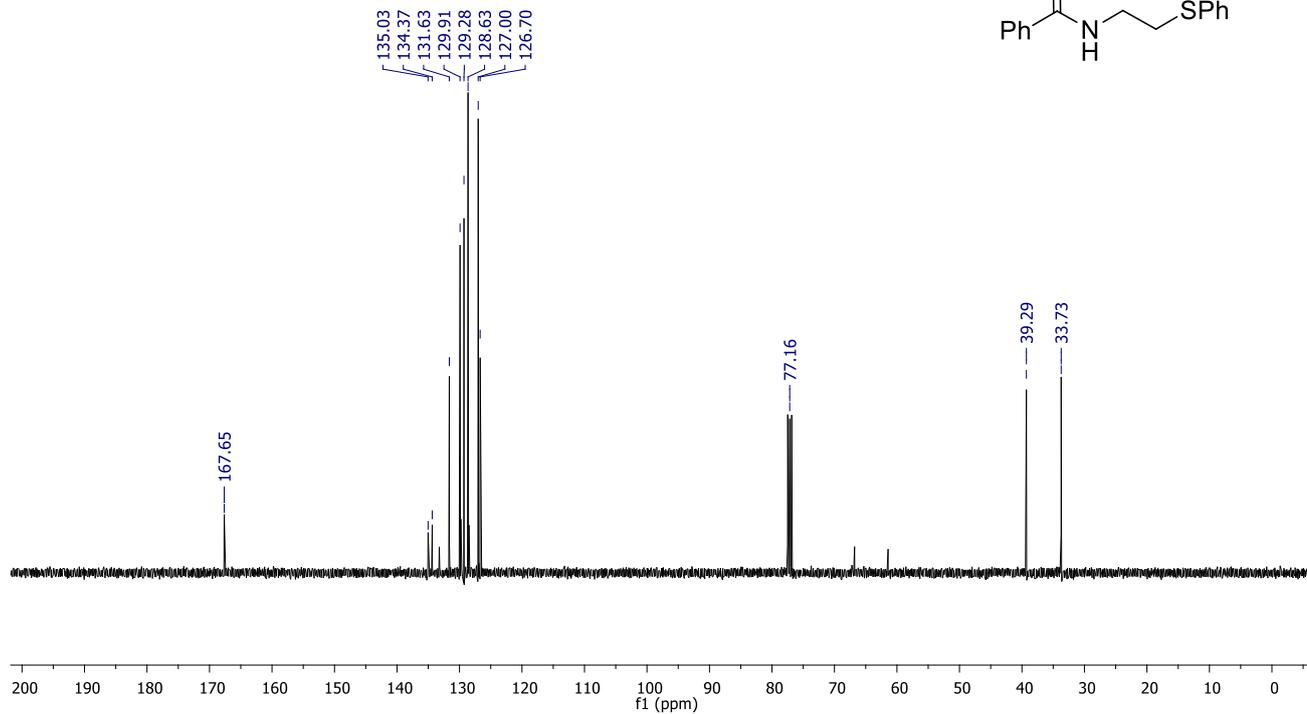
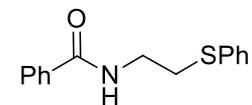
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6d**.



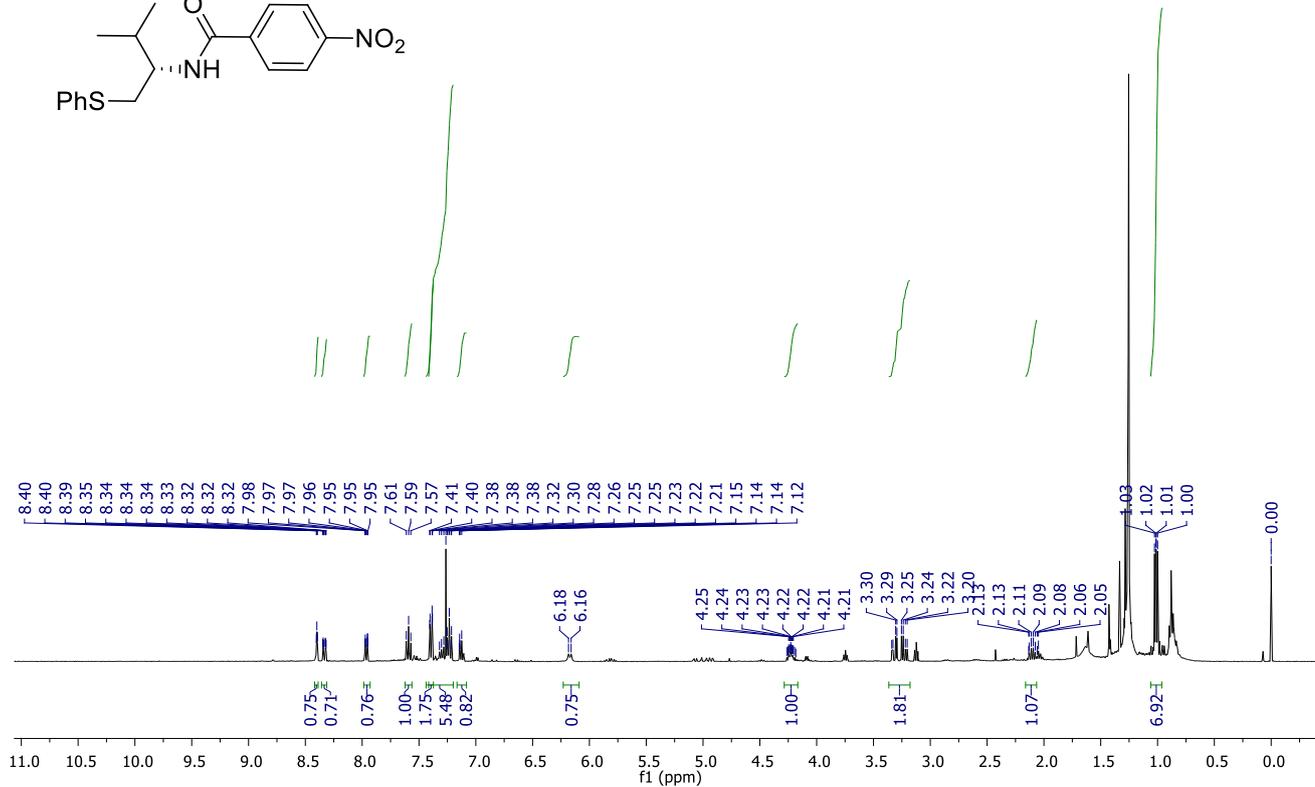
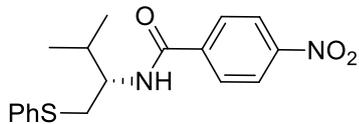
Espectroscopia de massas de alta resolução do composto **6d** utilizando fonte de ionização APCI.



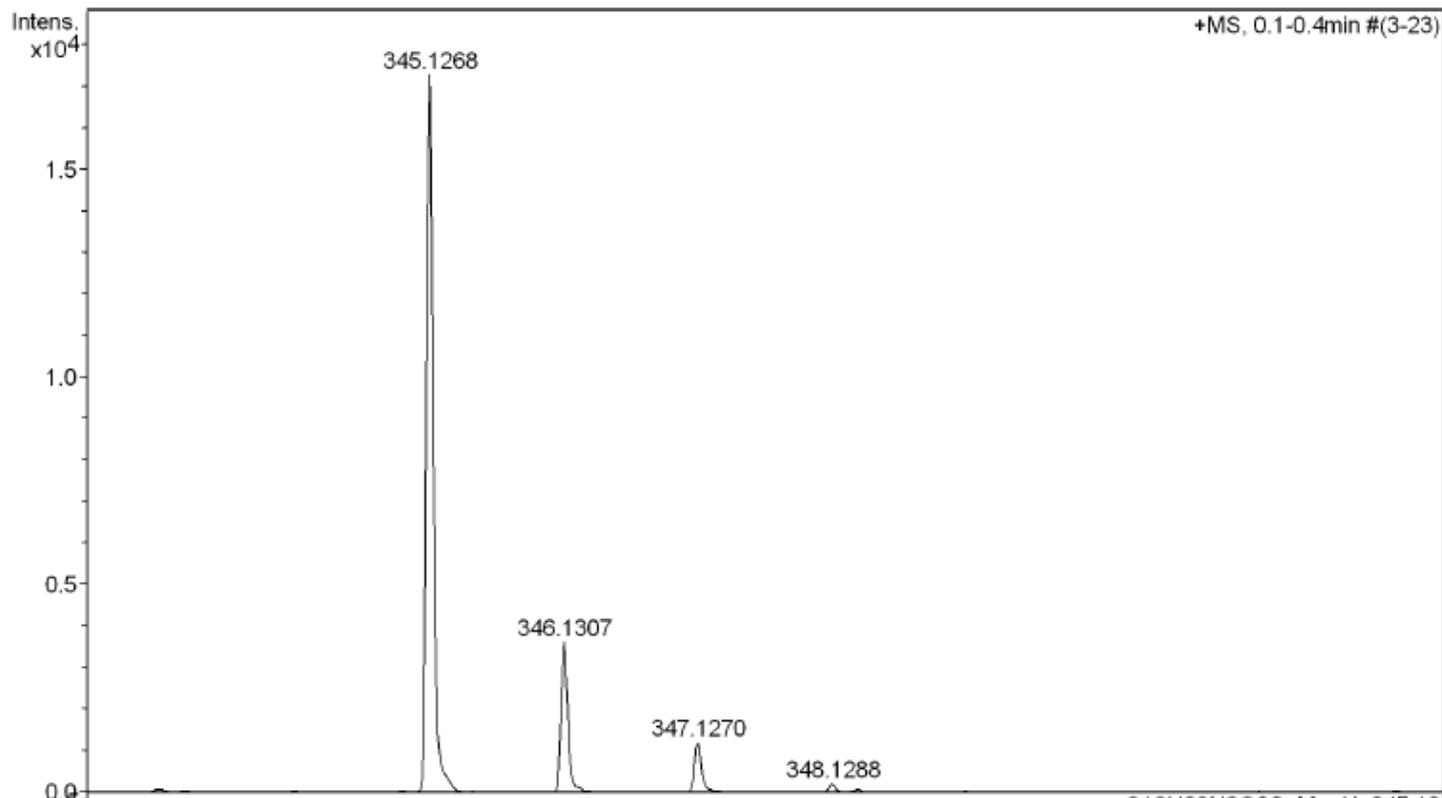
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6e**.



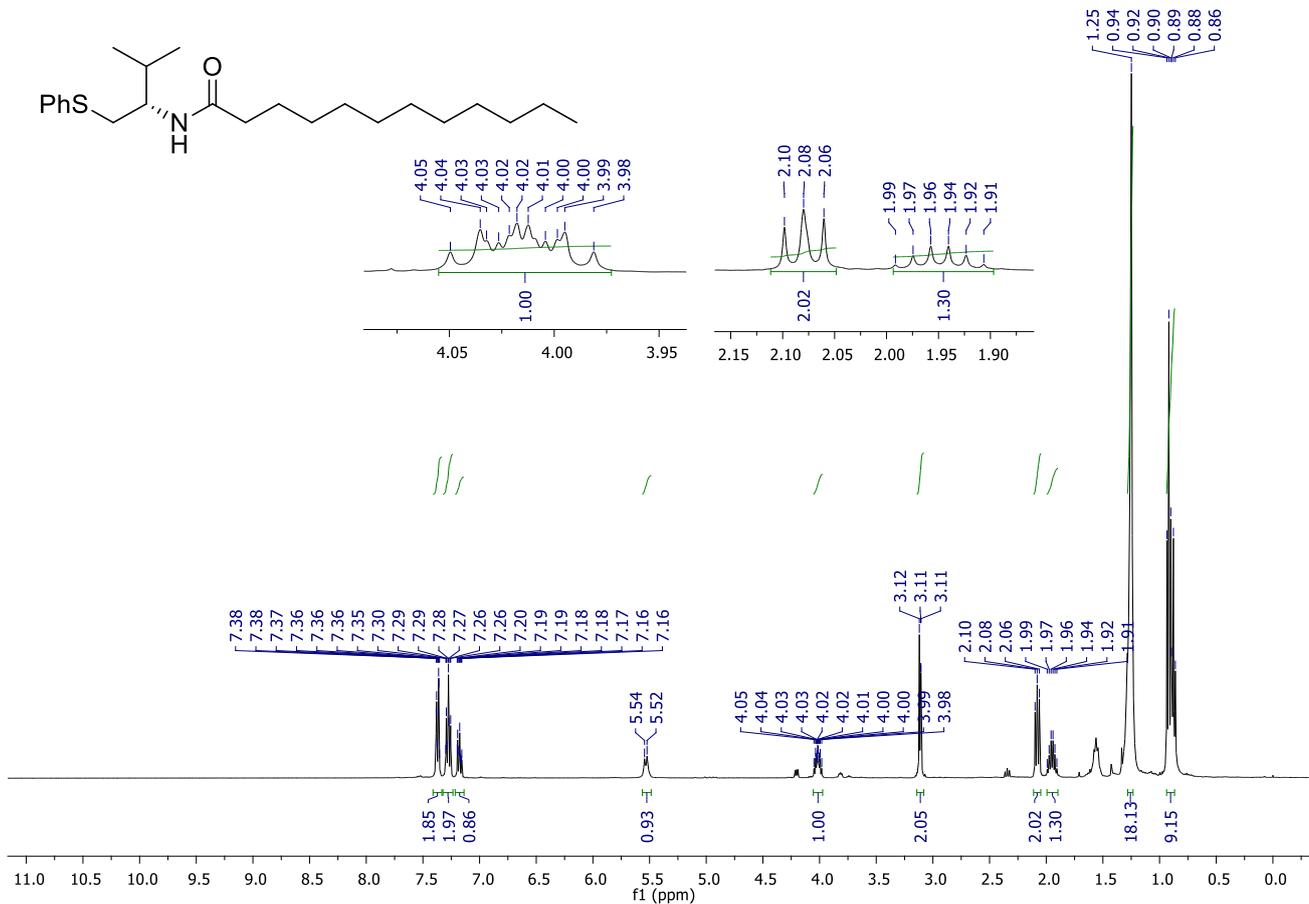
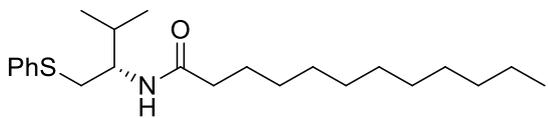
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6e**.



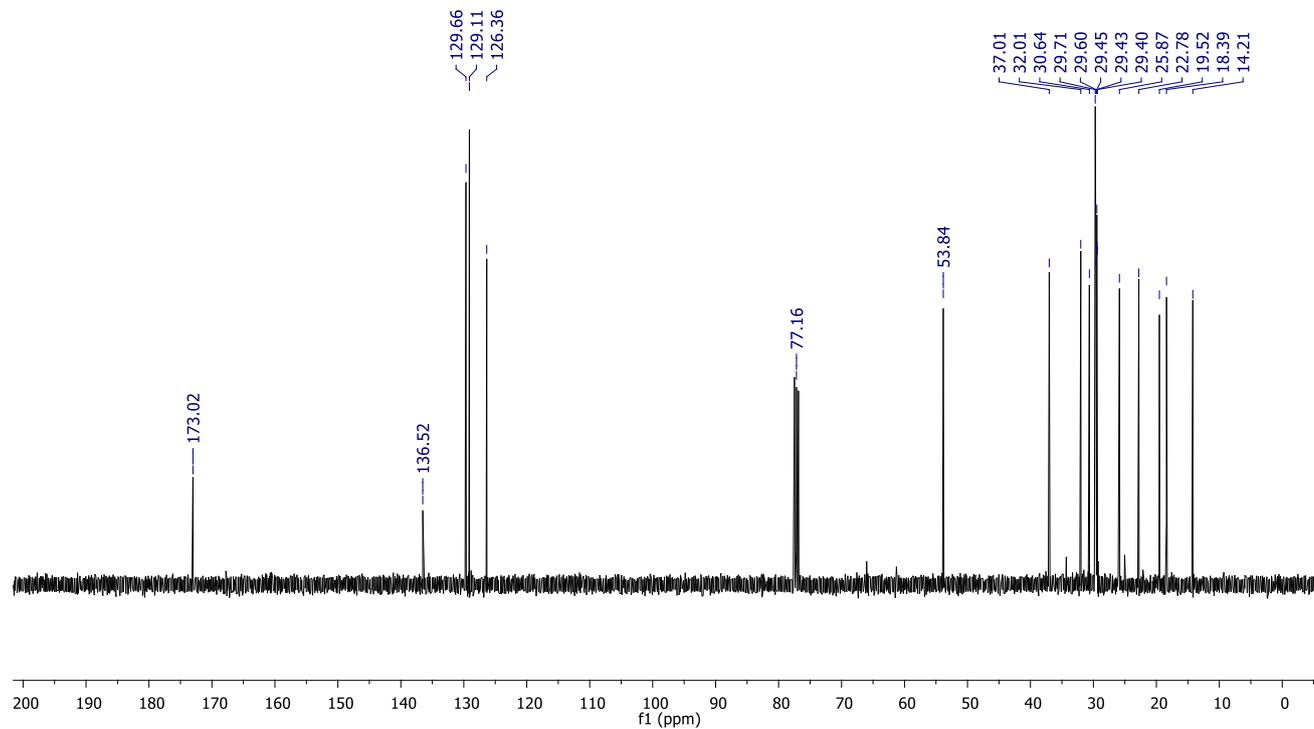
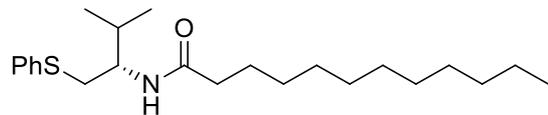
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6f**.



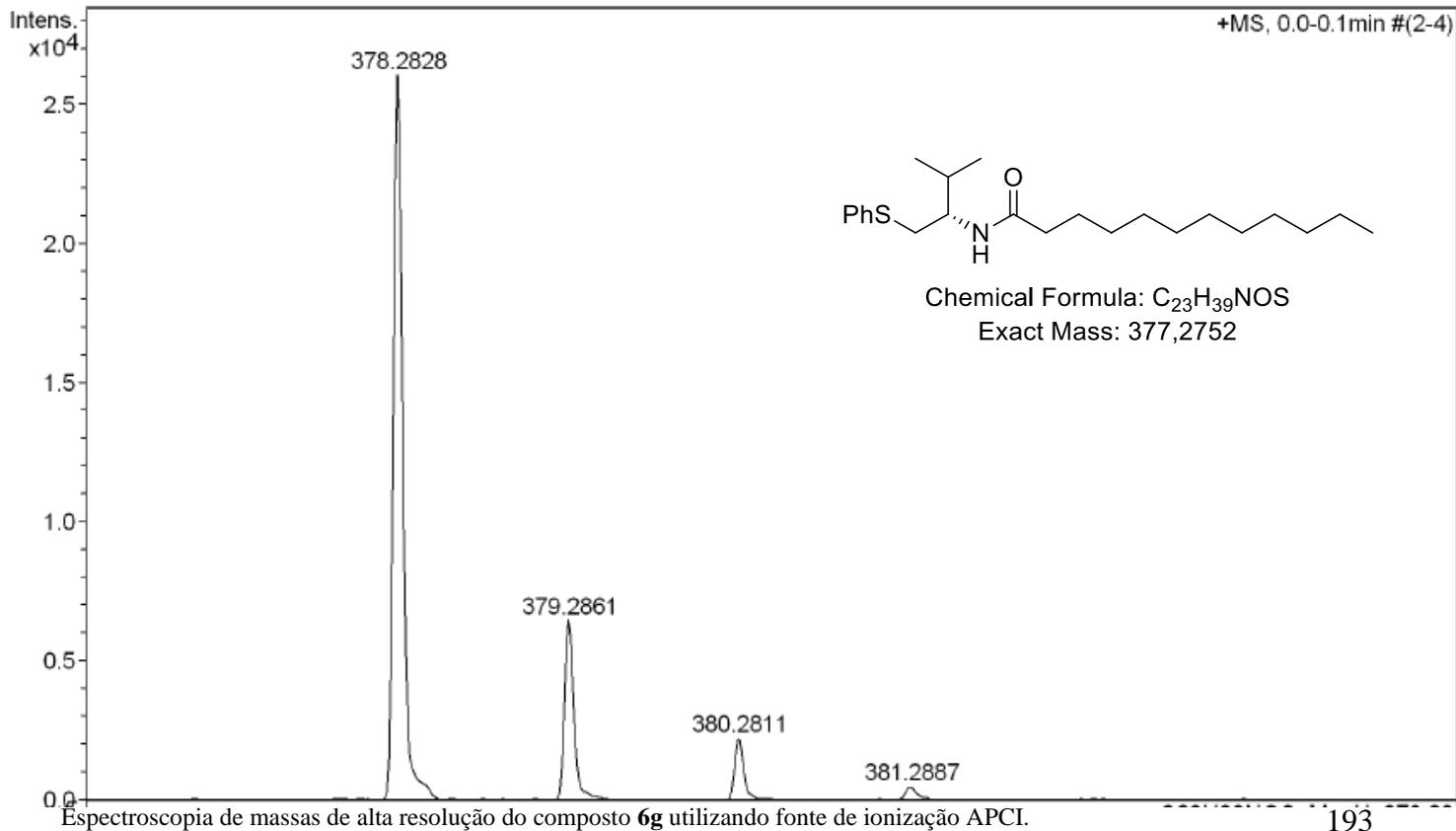
Spectroscopia de massas de alta resolução do composto **6f** utilizando com fonte de ionização APCI.

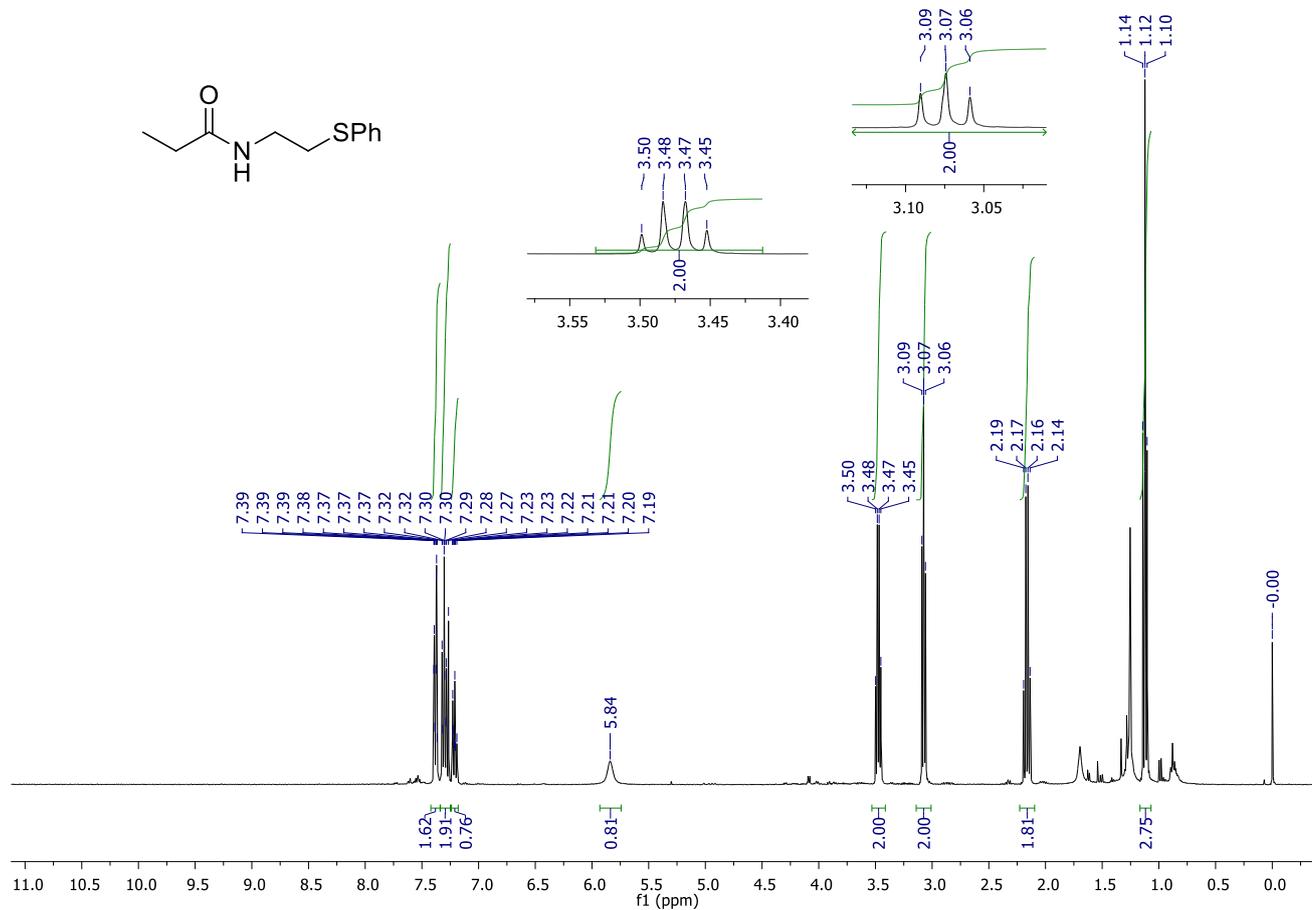


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6g**.

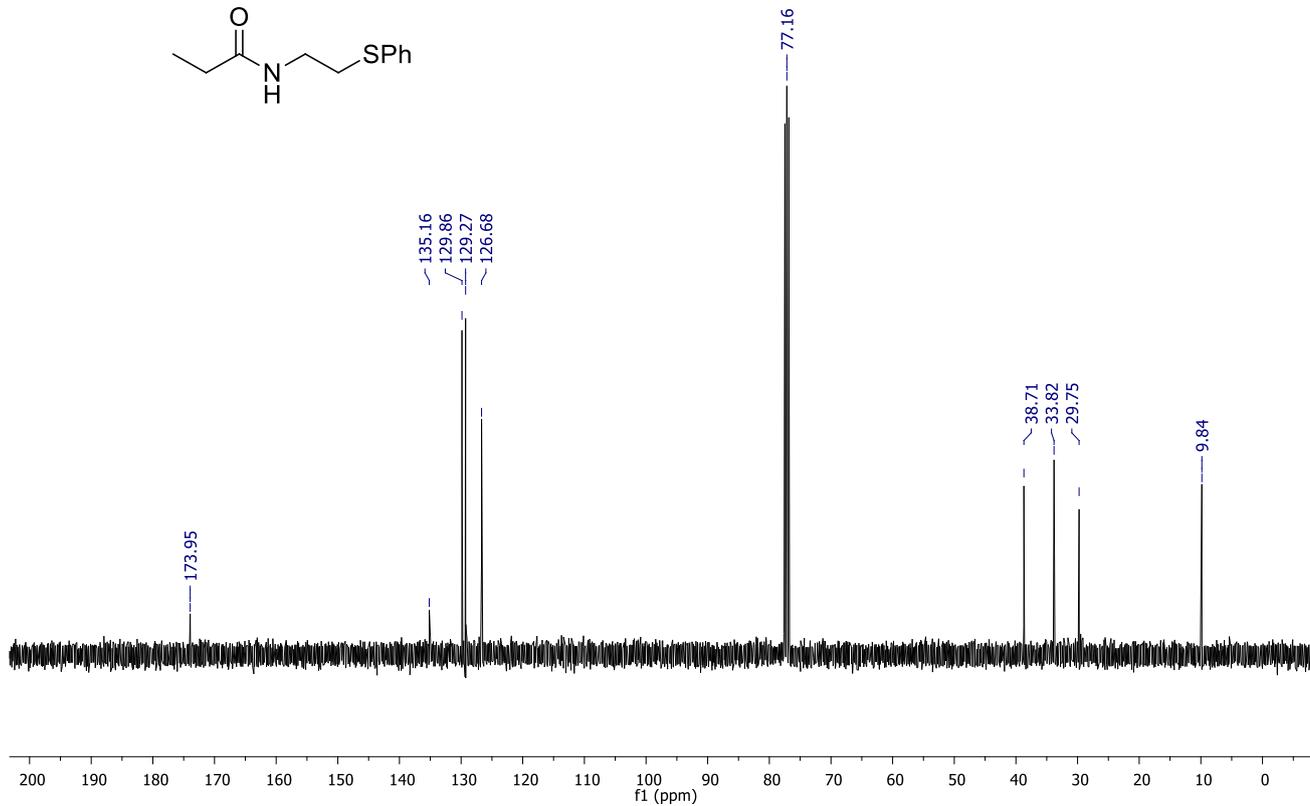
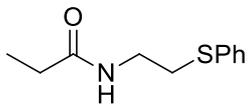


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6g**.

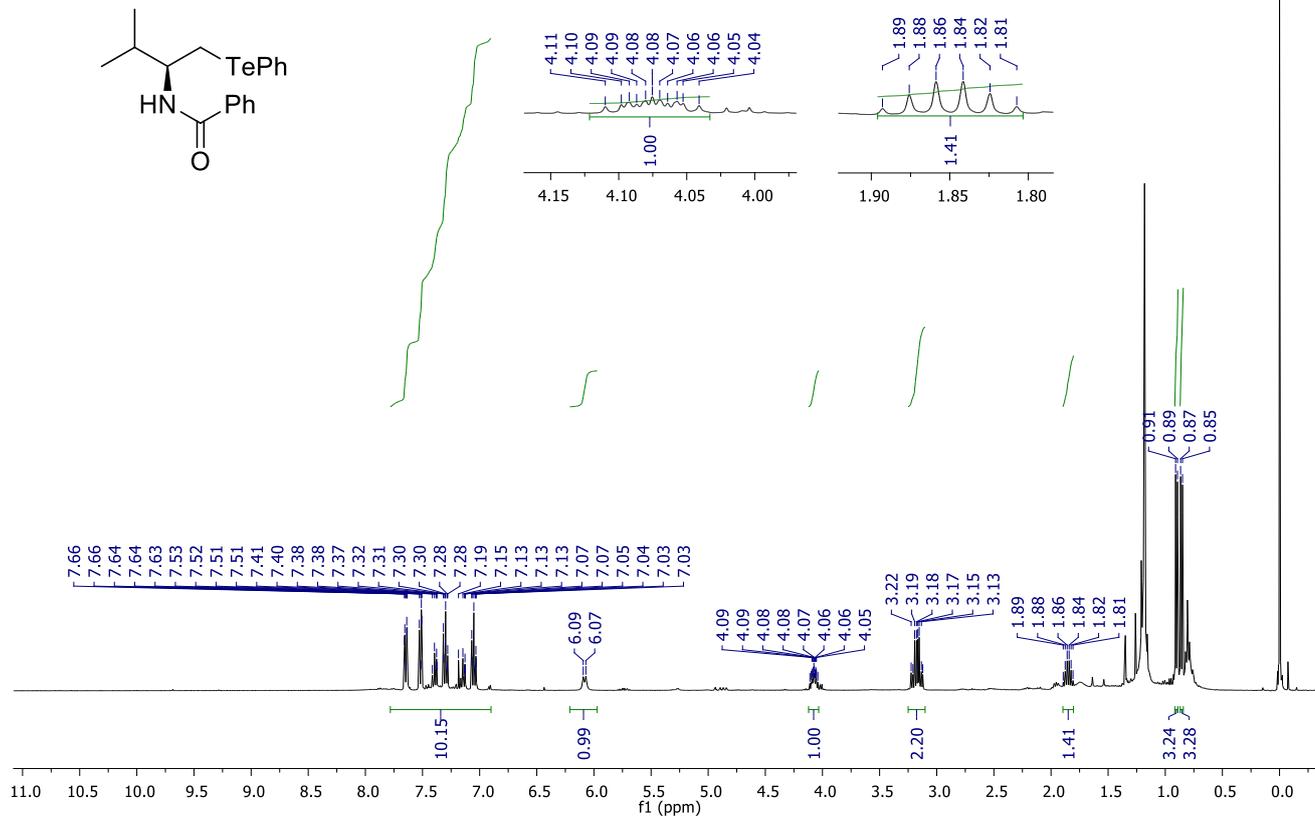




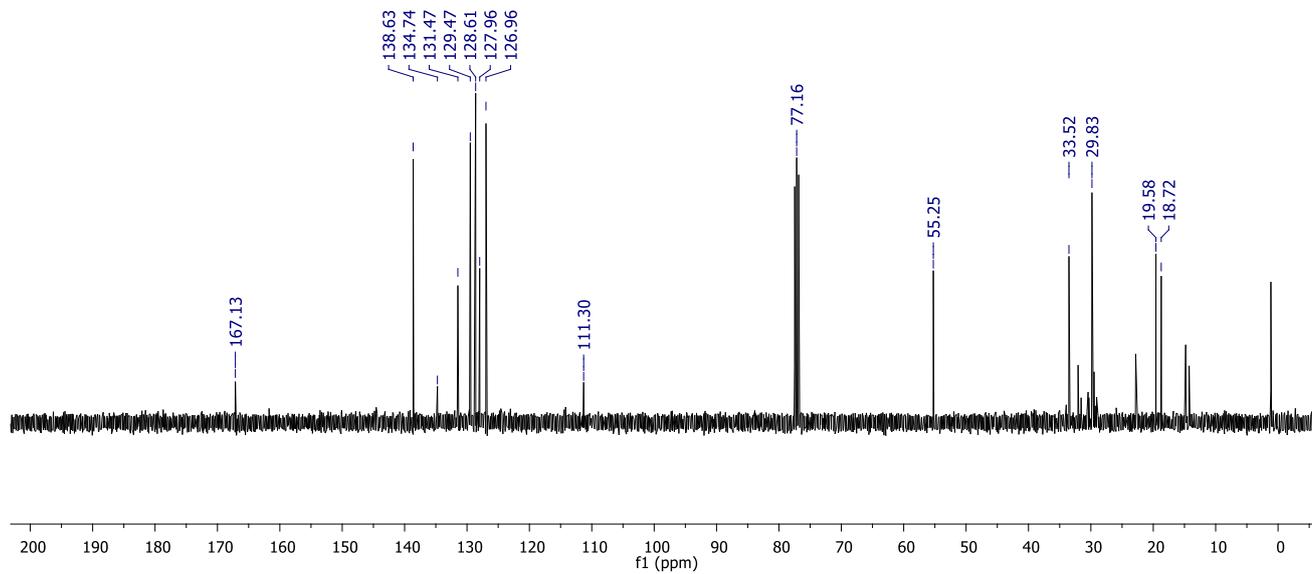
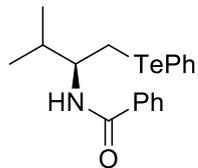
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6h**.



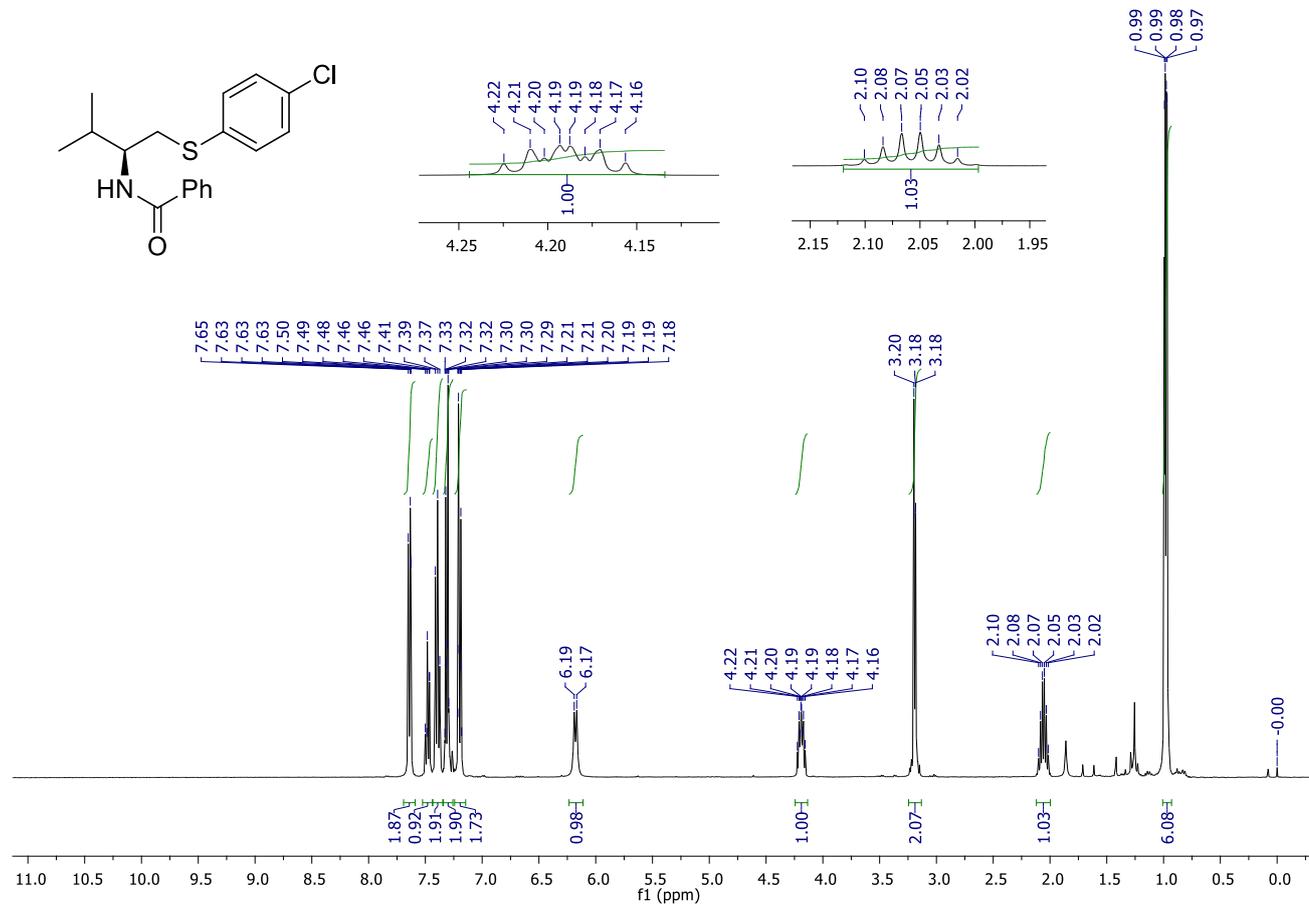
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6h**.



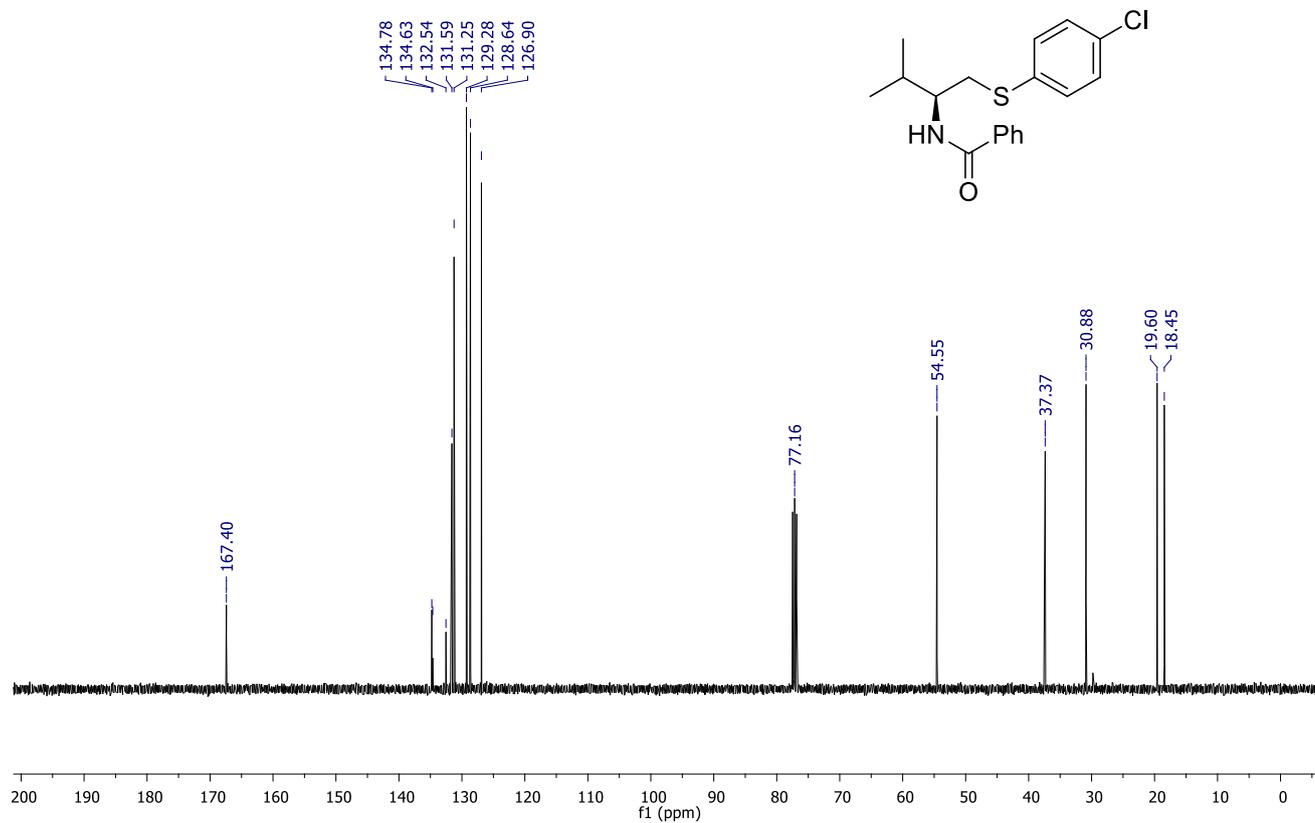
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **7a**.



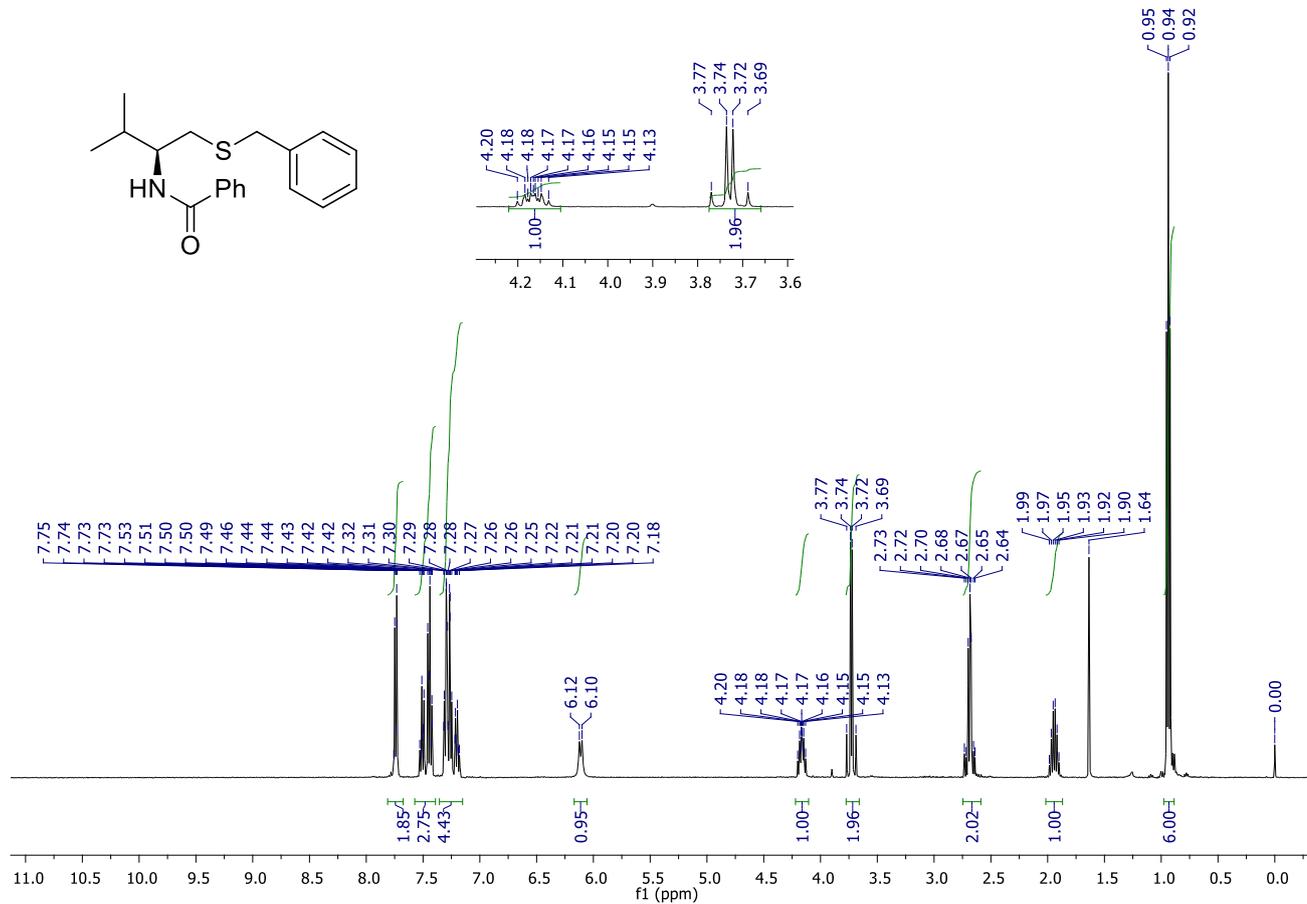
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7a**.



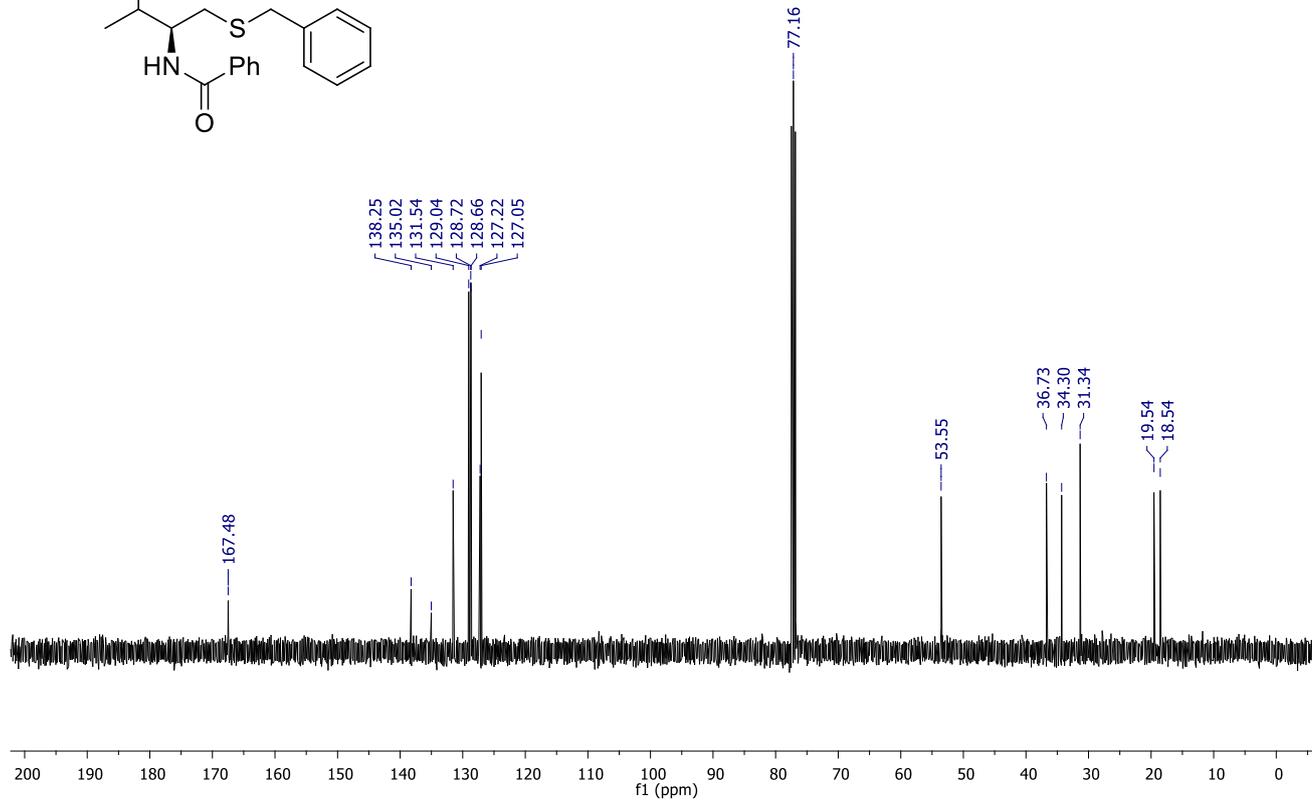
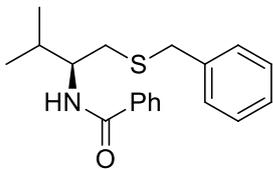
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **8a**.



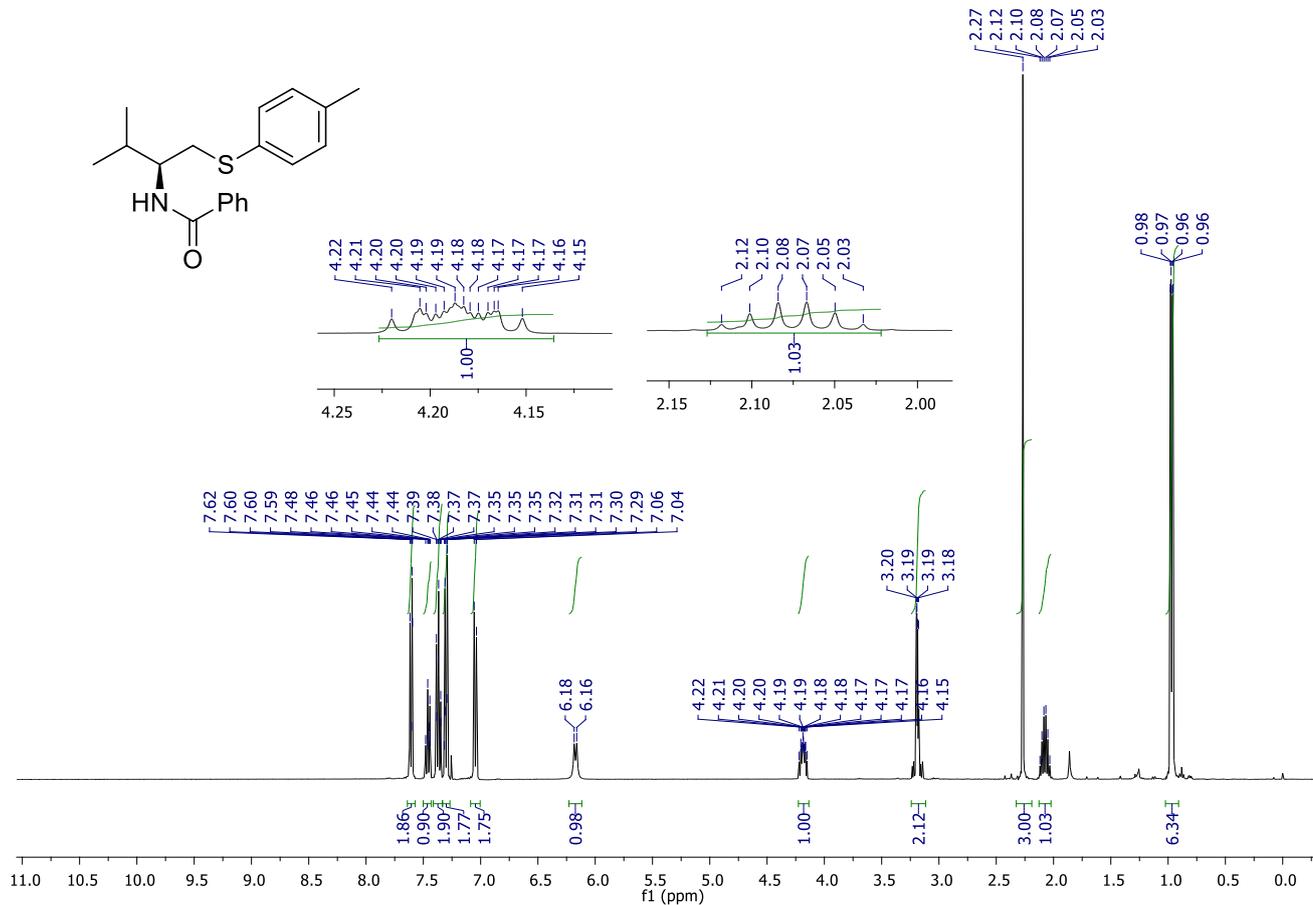
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8a**.



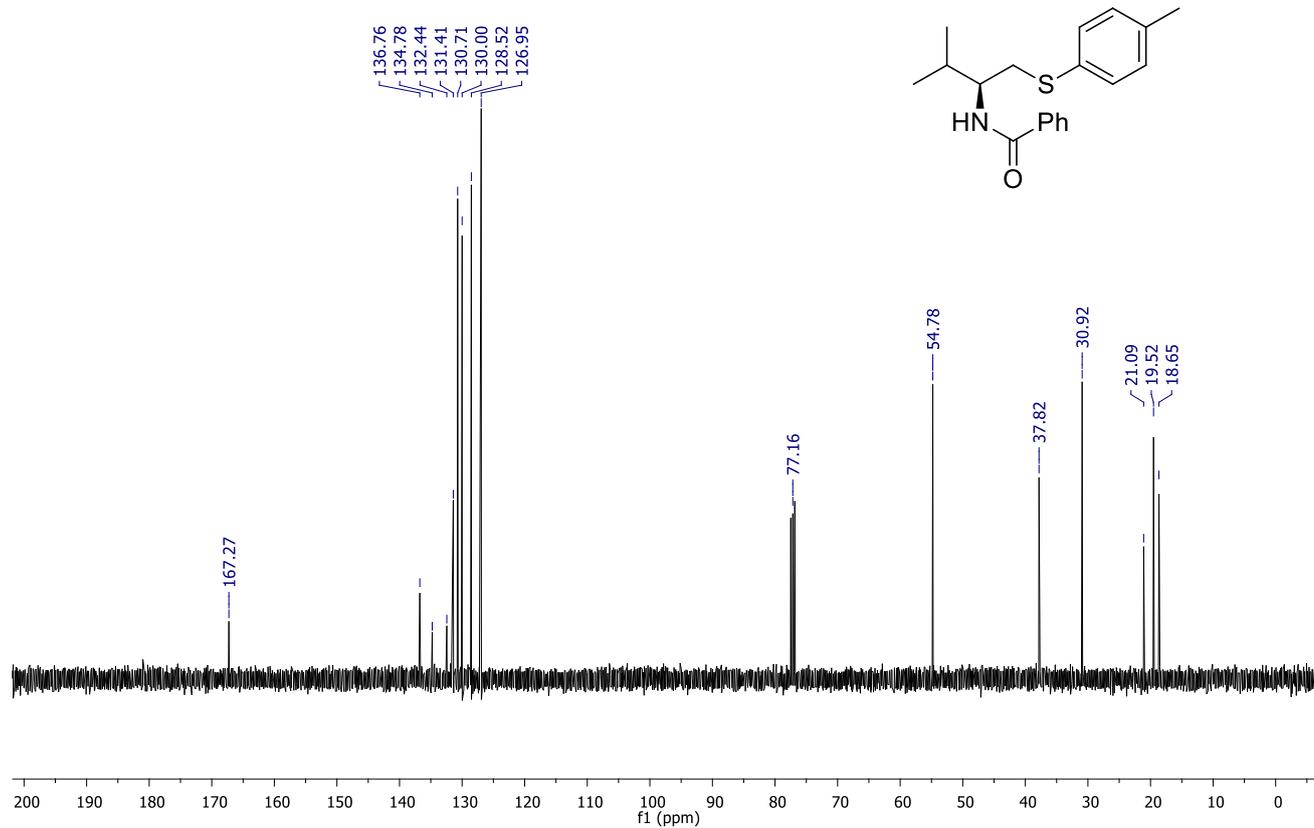
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **8b**.



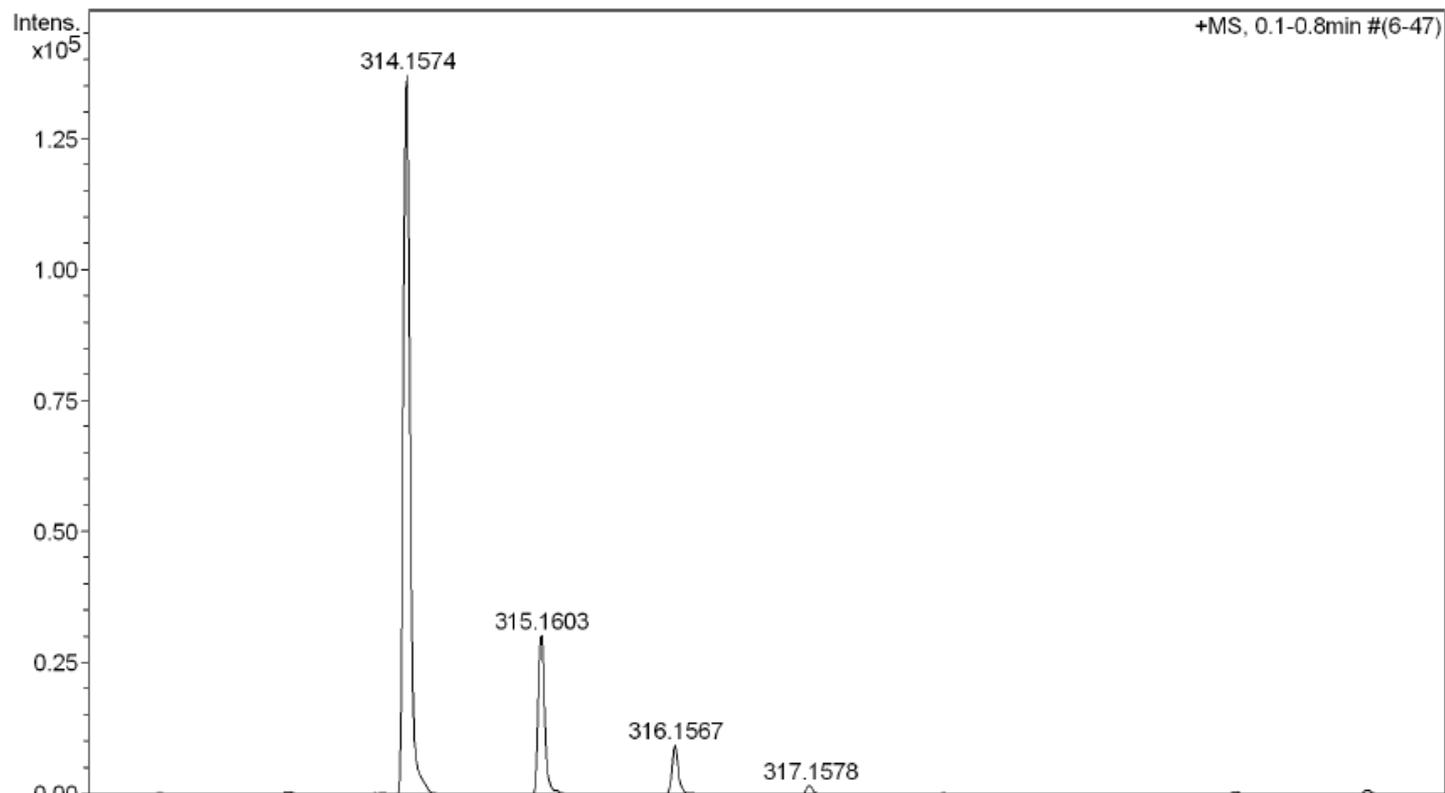
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8b**.



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8c**.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8c**.



Espectroscopia de massas de alta resolução do composto **8c** utilizando fonte de ionização APCI