

Carla Irene Zampieron

DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIAS SINTÉTICAS PARA A  
PREPARAÇÃO DE BLOCOS DISSELENAMINAS QUIRAIS

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

Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Z. Galetto

Florianópolis  
2017

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

Zampieron, Carla Irene

Desenvolvimento de Metodologias Sintéticas para  
a Preparação de Blocos Disselenaminas Quirais /  
Carla Irene Zampieron ; orientador, Fábio Zazyki  
Galetto, 2017.

178 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. selênio. 3. selenaminas. 4.  
aminoácidos. 5. heterociclos. I. Galetto, Fábio  
Zazyki. II. Universidade Federal de Santa Catarina.  
Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

Carla Irene Zampieron

DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIAS SINTÉTICAS PARA A  
PREPARAÇÃO DE BLOCOS DISSELENAMINAS QUIRAIS

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 da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 28 de julho de 2017.

---

Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado  
Coordenador do Programa

**Banca Examinadora:**

---

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

---

Prof. Dr. Marcelo de Godoi  
(EQA, FURG - Santo Antônio da  
Patrulha-RS)

---

Prof. Dr. Ricardo F. Affeldt  
(DQ, UFSC)

---

Dr. Misael Ferreira  
(DQ, UFSC)



## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por sempre acreditarem nos meus sonhos.

Ao meu noivo Rafael, pela paciência e apoio incondicional.

Aos amigos(as). Em especial a Larissa, a Drielly e a Tatá pela troca de conhecimento, pelas risadas, pelos momentos de descontração e entusiasmo.

Ao Professor Fábio Z. Galetto, pela oportunidade de fazer parte do seu grupo de pesquisa, pela orientação, e conhecimentos transmitidos ao longo do Mestrado.

Ao Professor Josiel B. Domingos, pela convivência e pelos ensinamentos.

Ao Team Synthesis - a Larissa que me fez gostar de sertanejo e pelas incontáveis horas de estudo, o Cleiton que roubou meu funil, digo pelo auxílio no laboratório, o Daniel pela dedicação e prestatividade e ao Roberth pela convivência e o carisma.

Aos colegas do laboratório LaCBio - Dagoberto, Marcelo V., Drielly, Eloah, Sara, Welman, Deonildo, Aline, Tábata, Suellen, Joseane, Thalia, Dagwin e Marco - pela troca de conhecimentos, os momentos divertidos, os churrascos, a amizade.

Aos colegas e amigos do laboratório do professor Antonio Luiz Braga, em especial a Luana e o Jamal, pela boa convivência, por todo o auxílio científico e os conhecimentos transmitidos.

Aos grandes mestres que tive durante a minha graduação e pós-graduação, pois todos eles contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos funcionários da Secretaria da Pós-Graduação em Química (UFSC), da Central de Análises do Departamento de Química da UFSC e ao CEBIME (Laboratório Central de Biologia Molecular Estrutural).

A CAPES pela concessão da bolsa de Mestrado, ao CNPq pelo auxílio financeiro e à UFSC pela infra-estrutura.

A todos aqueles que, de uma forma ou de outra, contribuíram para a realização deste trabalho.

A Deus por tudo.



"A maior realização em uma carreira é  
borrar a linha que existe entre o trabalho e a  
diversão" - **Arnold Toynbee**



"... Não é sobre chegar  
No topo do mundo e saber que  
venceu  
É sobre escalar  
E sentir que o caminho te  
fortaleceu ..."

**Trem Bala (Ana Vilela)**



## RESUMO

O presente trabalho relata o desenvolvimento de duas metodologias sintéticas para a preparação de disselenaminas quirais derivadas de aminoácidos naturais. O interesse na preparação destes compostos visa a sua futura aplicação como blocos construtores na preparação de moléculas com potencial atividade biológica e/ou farmacológica via reações multicomponentes.

A primeira estratégia avaliada foi a reação de abertura de anéis aziridínicos com ânions selenolatos gerados através da redução de selênio elementar por  $\text{LiAlH}_4$ , utilizando THF seco ou líquido iônico como solvente alternativo. Verificou-se que, embora as *N*-Boc aziridinas tenham proporcionado bons rendimentos na síntese dos disselenetos desejados (58-70 %), a sua utilização implica numa maior complexidade operacional, devido à necessidade de isolamento e purificação prévia das aziridinas e o uso de solventes tratados em diversas etapas. Buscou-se também a preparação das respectivas selenaminas quirais, porém sem sucesso.

A segunda estratégia utilizada para síntese desses blocos foi empregando aminoálcoois *N*-Boc-*O*-mesilados como intermediários sintéticos no lugar das aziridinas. A utilização desses intermediários resultou numa série de simplificações do ponto de vista operacional, tendo em vista que a sua preparação é muito mais simples que a das aziridinas e, os mesilatos puderam ser empregados sem a necessidade de purificação prévia. Além disso, a utilização dos aminoálcoois *N*-Boc-*O*-mesilados possibilitou a preparação dos disselenetos amínicos quirais: (i) em maiores escalas; (ii) em melhores rendimentos (53-83%) em comparação àqueles obtidos para as aziridinas; (iii) numa diversidade estrutural maior; (iv) com elevado grau de pureza após a extração líquido-líquido, e; (v) sem racemização.

Por fim, as *N*-Boc disselenaminas foram desprotegidas em solução de ácido trifluoracético em diclorometano, seguido por tratamento com carbonato de potássio fornecendo os blocos construtores desejados com o grupamento amina livre.

**Palavras-chave:** selênio; selenaminas; heterociclos; azidinas; aminoácidos;



## ABSTRACT

The present work reports the development of two synthetic methodologies for the preparation of chiral diselenamines derived from natural amino acids. The interest in the preparation of these compounds aims at their future application as building blocks in the preparation of molecules with potential biological and / or pharmacological activity through multicomponent reactions.

The first strategy evaluated was the ring opening reaction of aziridine rings with selenolate anions generated by the reduction of elemental selenium by  $\text{LiAlH}_4$ , using dry THF or ionic liquid as an alternative solvent. It was found that while the *N*-Boc aziridines have provided good yields in the synthesis of the desired diselenides (58-70%), their use involves a greater operational complexity, due to the need for prior isolation and purification of the aziridines and using treated solvents in several steps. The preparation of the respective chiral selenamines was also sought, but without success.

The second strategy used for the synthesis of these blocks was employing *N*-Boc-*O*-mesylated aminoalcohols as synthetic intermediates instead of aziridines. The use of these intermediates resulted in a number of simplifications from the operational point of view, since their preparation is much simpler than that of the aziridines and the mesylates could be employed without need for prior purification. In addition, the use of the *N*-Boc-*O*-mesylated amino alcohols made possible the preparation of the chiral amine diselenides: (i) on larger scales; (ii) in better yields (53-83%) compared to those obtained for aziridines; (iii) in greater structural diversity; (iv) having a high purity after liquid-liquid extraction, and; (v) without racemization. Finally, the *N*-Boc diselenamines were deprotected in trifluoroacetic acid solution in dichloromethane, followed by treatment with potassium carbonate providing the desired building blocks with the free amine group.

**Keywords:** selenium; selenamines; heterocycles; azidines; amino acids.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura do Ebselen.....	29
Figura 2: Esqueleto base das glutasselenonas preparadas por Tamura e colaboradores (1993). .....	30
Figura 3: Estrutura proposta para representar as interações no sítio ativo da GPx. (inspirado em EPP, O. <i>et. al.</i> , 1983). .....	33
Figura 4: Selenocompostos com atividade biológica.....	35
Figura 5: Compostos de selênio utilizados como ligantes quirais.....	39
Figura 6: Biblioteca de compostos preparados a partir de seleneto e disseleneto de lítio <b>18</b> e <b>19</b> , respectivamente.....	41
Figura 7: Demonstração das ligações que formam uma aziridina.....	44
Figura 8: Valor comercial da L-selenocistina e da L-cistina.....	50
Figura 9: RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>57a</b> . .....	63
Figura 10: RMN <sup>13</sup> C (100MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>57a</b> . .....	64
Figura 11: RMN DEPT 135 (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>57a</b> . .....	65
Figura 12: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>58b</b> . .....	67
Figura 13: Análise do composto <b>58b</b> por CG-EM. ....	68
Figura 14: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>58a</b> .....	70
Figura 15: Espectro de RMN <sup>13</sup> C (100MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>58a</b> . .....	71
Figura 16: Espectro DEPT 135 (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>58a</b> .....	72
Figura 17: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>60a</b> .....	79
Figura 18: Espectro de RMN <sup>13</sup> C (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>60a</b> . .....	80
Figura 19: Espectro de RMN <sup>77</sup> Se (38 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>60a</b> . .....	81
Figura 20: Espectro de HRMS do composto <b>60a</b> ampliado.....	81
Figura 21: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>62a</b> .....	83
Figura 22: Espectro de RMN <sup>13</sup> C (100MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>62a</b> . .....	83
Figura 23: Estrutura dos líquidos iônicos sintetizados.....	89



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estudo da influencia da estrutura do aldeído na reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos empregando o catalisador <b>15a</b> .....	37
Tabela 2: Síntese de selenetos <b>27</b> a partir da abertura de anéis aziridínicos <b>26</b> .....	47
Tabela 3: Síntese de derivados da Sec <b>29</b> .....	48
Tabela 4: Selenetos orgânicos preparados utilizando Zn e InBr <sub>3</sub> a partir de brometos <b>50</b> .....	54
Tabela 5: Preparação dos aminoálcoois <b>56</b> .....	61
Tabela 6: Preparação dos <i>N</i> -Boc aminoálcoois <b>57</b> .....	62
Tabela 7: Preparação das <i>N</i> -Boc aziridinas <b>58</b> .....	66
Tabela 8: Preparação dos disselenetos amínicos <b>60</b> via abertura de <i>N</i> -Boc aziridinas <b>58</b> .....	73
Tabela 9: Disselenetos amínicos <b>60</b> preparados a partir de aminoálcoois <b>55</b> .....	77
Tabela 10: Preparação dos compostos <b>62</b> .....	82



## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Redução do oxigênio molecular a água.....	27
Esquema 2: Ciclo redox dos mamíferos. ....	28
Esquema 3: Ciclo redox do <i>T. cruzi</i> . ....	28
Esquema 4: Análise retrossintética para uma classe de análogos da TS <sub>2</sub> . ....	31
Esquema 5: Análise retrossintética para uma classe de análogos peptóides da GS <sub>2</sub> . ....	32
Esquema 6: Ciclo catalítico simplificado para a enzima GPx.....	34
Esquema 7: Reação de β -eliminação syn de selenóxidos.....	36
Esquema 8: Variação da estrutura do catalisador na reação de adição enantiosseletiva de dietilzinc a aldeídos. ....	37
Esquema 9: Influência do grupo R na reação de arilação enantiosseletiva de aldeídos aromáticos com ácidos borônicos.....	38
Esquema 10: Compostos preparados utilizando o catalisador <b>20</b> . ....	38
Esquema 11: Estados de oxidação do selênio. ....	40
Esquema 12: Síntese das espécies reativas de selênio: a) <b>18</b> e b) <b>19</b> . ....	40
Esquema 13: Preparação do disseleneto de sódio <b>23</b> e síntese de <b>24</b> utilizando <b>23</b> . ....	41
Esquema 14: Preparação do LiAlHSeH <b>25</b> e sua aplicação na síntese de diversas classes de compostos organosselênio.....	42
Esquema 15: Abertura de aziridinas ativadas e não ativadas.....	43
Esquema 16: Regiosseletividade na abertura de anéis aziridínicos frente a nucleófilos. ....	44
Esquema 17: Influência dos substituintes na abertura nucleofílica do anel aziridínico em meio neutro ou básico. ....	45
Esquema 18: Formação de carbocátion na abertura de anéis aziridínicos. ....	45
Esquema 19: Abertura de anéis aziridínicos com quebração do agente nucleofílico. ....	46
Esquema 20: Síntese de disselenetos quirais <b>18</b> . ....	46
Esquema 21: Síntese e estrutura dos compostos <b>30 (a-i)</b> . ....	49
Esquema 22: Síntese e estrutura de <b>32 (a-c)</b> . ....	49
Esquema 23: Oxidação de <b>34</b> levando à formação de <b>35</b> .....	50
Esquema 24: Síntese da Selenocistina. ....	51
Esquema 25: Síntese de derivados da selenocisteína <b>41</b> em (a) e <b>42</b> em (b).....	52
Esquema 26: Síntese de calcogênios <b>44</b> e <b>45</b> a partir de <b>42</b> . ....	52
Esquema 27: Síntese de derivados da selenocisteína a partir de <b>46</b> . ....	53
Esquema 28: Síntese de disselenetos orgânicos, sulfetos, selênio e tioésteres utilizando zinco e líquido iônico. Alguns compostos preparados utilizando disselenetos orgânicos. ....	55
Esquema 29: Síntese dos materiais de partida <i>N</i> -Boc aminoálcoois. ....	57
Esquema 30: Síntese dos compostos disselenetos amínicos <b>60</b> . ....	58
Esquema 31: Análise retrossintética da TMs. ....	59
Esquema 32: Planejamento sintético para preparação do composto <b>60</b> . ....	60

Esquema 33: Mecanismo proposto para obtenção das aziridinas <b>58a,c e d</b> e da 2-oxazolidinona <b>58b</b> .....	69
Esquema 34: Regiosseletividade na abertura de aziridinas <b>58</b> .....	74
Esquema 35: Preparação do seleneto amínicos <b>61a</b> .....	74
Esquema 36: Preparação dos disselenetos amínicos <b>60</b> utilizando intermediários <i>N</i> -Boc- <i>O</i> -mesilados. ....	75
Esquema 37: Preparação do <i>N</i> -Boc éster metílico derivado da L-serina <b>57f</b> . ....	76
Esquema 38: Resumo das reações realizadas no presente trabalho. ....	86

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

$[\alpha]_D$  – Rotação específica

$\delta$  – Deslocamento químico

$\nu$  – Número de onda

AAs – Aminoácidos

ap-GS<sub>2</sub> – Análogos peptoides da GS<sub>2</sub>

ap-TS<sub>2</sub> – Análogos peptoides da TS<sub>2</sub>

aq. – Aquoso

BMI – Cátion 1-*n*-butil-3-metilimidazólio

BMI.CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub> – Metanosulfonato de 1-*n*-butil-3-metilimidazólio

BMI.BF<sub>4</sub> – Tetrafluoroborato de 1-*n*-butil-3-metilimidazólio

BMI.PF<sub>6</sub> – Hexafluorofosfato de 1-*n*-butil-3-metilimidazólio

Bn – Benzila

Boc – Carbamato de *terc*-butila

Boc<sub>2</sub>O – Dicarbonato de di-*terc*-butila

CCD – Cromatografia em camada delgada

CG-EM – cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas

Conc. – Concentração

DCM – Diclorometano

dm – Decímetro

DMF – *N,N*-dimetilformamida

*ee* – Excesso enantiomérico

eq. – equivalentes

EROs – Espécies reativas de oxigênio

GP – Grupo protetor

GPx – Glutathione peroxidase (enzima)

GR – Glutathione reductase (enzima)

GSH – Glutathione tiol (ou reduzida)

GS<sub>2</sub> – Glutathione dissulfeto (ou oxidada)

HRMS – Espectroscopia de massas de alta resolução  
Hz – Hertz  
*i*-Bu – Isobutil  
*i*-Pr – Isopropil  
IV – Espectroscopia no infravermelho  
*J* – Constante de acoplamento  
L.A. – Ácido de Lewis  
*m/z* – Razão massa carga  
n.d. – Não determinado  
n.r. – Não reagiu  
nm – nanômetro  
Nu – Nucleófilo  
P.A. – Padrão analítico  
P.F. – Ponto de fusão  
Ph – Fenil  
ppm – Parte por milhão  
Rend. – Rendimento  
R.F. – Fator de retenção  
RMC – Reações multicomponentes  
RMN <sup>13</sup>C – Ressonância magnética nuclear de carbono 13  
RMN <sup>1</sup>H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio  
RMN <sup>77</sup>Se – Ressonância magnética nuclear de selênio 77  
Sec – Selenocisteína  
SMs – Material de partida  
SOD – Superóxido dismutase (enzima)  
t.a. – Temperatura ambiente  
Temp. – Temperatura  
TFA – Ácido trifluoracético  
THF – Tetrahidrofurano  
TMs – Molécula alvo

TPx – Tripanotiona oxidase (enzima)

TR – Tripanotiona redutase (enzima)

T(SH)<sub>2</sub> – Tripanotiona ditiol (ou reduzida)

TS<sub>2</sub> – Tripanotiona dissulfeto (ou oxidada)

Y – Átomo de calcogênio: S, Se ou Te



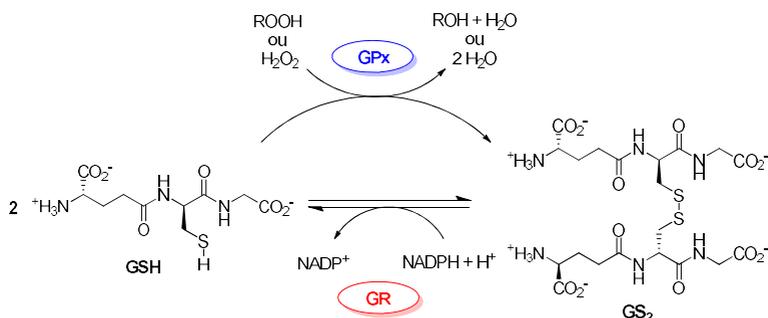
## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>27</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>33</b>
<b>2.1. ATIVIDADE BIOLÓGICA DOS COMPOSTOS ORGANOSSELÊNIO.....</b>	<b>33</b>
<b>2.2. APLICAÇÕES DE COMPOSTOS ORGANOSSELÊNIO EM SÍNTESE ORGÂNICA.....</b>	<b>35</b>
<b>2.3. Métodos DE preparação DE organosselenetos.....</b>	<b>39</b>
2.3.1. Desafios na inserção do átomo de selênio .....	39
2.3.2. Preparação de organosselenetos amínicos via reações de abertura regioselectivas de anéis aziridínicos.....	42
2.3.3. Preparação de organosselenetos através de reações de substituição nucleofílica em haletos de alquila, tosilatos e mesilatos. ....	50
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>57</b>
<b>3.1. OBJETIVO GERAL.....</b>	<b>57</b>
<b>3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>57</b>
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>59</b>
<b>4.1. Redução dos L-aminoácidos selecionados para a obtenção dos respectivos (S)-aminoálcoois.....</b>	<b>60</b>
<b>4.2. Proteção do grupamento amino dos (S)-aminoálcoois para a obtenção dos respectivos N-Boc aminoálcoois .....</b>	<b>61</b>
<b>4.3. Preparação das selenaminas quirais via reações de abertura regioselectivas de N-Boc aziridinas .....</b>	<b>65</b>
<b>4.4. Síntese dos disselenetos via abertura de aziridinas .....</b>	<b>72</b>
<b>4.5. Síntese das selenaminas quirais via reação de substituição nucleofílica em aminoálcoois N-Boc-O-mesilados .....</b>	<b>75</b>
<b>4.6. Desproteção dos disselenetos.....</b>	<b>81</b>
<b>5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....</b>	<b>85</b>
<b>6. METODOLOGIA.....</b>	<b>87</b>
<b>6.1. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>87</b>
6.1.1. Reagentes e Solventes .....	87

6.1.2. Rotaevaporadores.....	87
6.1.3. Ponto de Fusão .....	87
6.1.4. Infravermelho (IV) .....	88
6.1.5. Polarímetro .....	88
6.1.6. Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG-EM).....	88
6.1.7. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) .....	88
6.1.8. Espectrometria de Massas de Alta resolução (HRMS) .....	89
<b>6.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS .....</b>	<b>89</b>
6.2.1. Procedimento experimental para a síntese do BMI.BF <sub>4</sub> .....	89
6.2.2. Procedimento experimental para a redução dos L-aminoácidos. 91	
6.2.3. Procedimento geral para proteção dos (S)-aminoálcoois com Boc <sub>2</sub> O <sub>92</sub>	
6.2.4. Procedimento experimental para a esterificação da L-serina.....	94
6.2.5. Procedimento para proteção do cloridrato do éster metílico da L-serina com Boc <sub>2</sub> O .....	95
6.2.6. Procedimento geral para síntese das N-Boc aziridinas .....	96
6.2.7. Procedimento geral para síntese dos N-Boc-O-mesilatos .....	97
6.2.8. Procedimentos experimentais para a síntese das selenaminas quirais.....	97
<b>6.2.8.1. Preparação das selenaminas quirais via reações de abertura regioseletivas de N-Boc aziridinas: .....</b>	<b>98</b>
6.2.8.1.1. Utilizando líquido iônico - BMI.BF <sub>4</sub> .....	98
6.2.8.1.2. Utilizando THF seco .....	98
<b>6.2.8.2. Preparação das selenaminas quirais via reações de substituição nucleofílica de N-Boc-O-mesilatos com Na<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> .....</b>	<b>99</b>
6.2.9. Procedimento geral para desproteção das N-Boc selenaminas:..	101
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>103</b>
<b>APÊNDICE - ESPECTROS DOS COMPOSTOS SELECIONADOS .....</b>	<b>111</b>



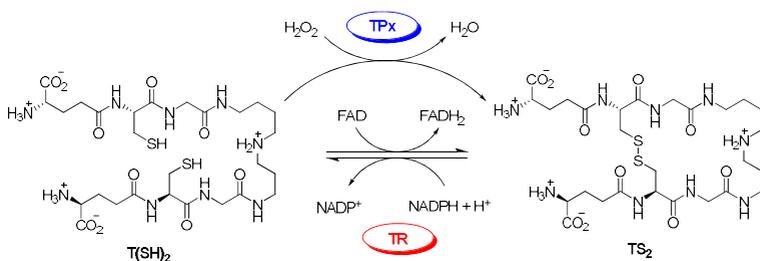
## Esquema 2: Ciclo redox dos mamíferos.



Processos redox semelhantes a este último são vitais para alguns protozoários como, por exemplo, o *tripanossoma cruzi* (*T. cruzi*), causador da doença de Chagas. Nestes parasitas, as enzimas tripanotona peroxidase (TPx) atuam visando diminuir a concentração das EROs no meio intracelular através de uma estratégia análoga à da GPx nos mamíferos.<sup>7</sup> A principal diferença está na estrutura do substrato utilizado: como pode ser visto no

Esquema 3, a TPx utiliza apenas uma molécula de T(SH)<sub>2</sub>, uma vez que sendo essa molécula um ditiol, é possível a formação da ligação dissulfeto de maneira intramolecular.<sup>8</sup>

## Esquema 3: Ciclo redox do *T. cruzi*.

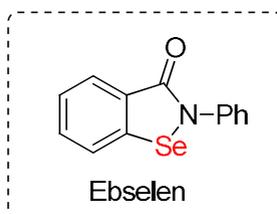


Diferente dos mamíferos, os parasitas não possuem mecanismos alternativos de defesa contra a ação das EROs. Além disso, estudos na área de biologia molecular revelaram que parasitas que possuem deficiência nas enzimas da via de síntese da TS<sub>2</sub> não se desenvolvem adequadamente em meio contendo espécies oxidantes.<sup>9</sup> Outro aspecto interessante é que tanto a GPx quanto a TPx são altamente específicas para os seus substratos. Ou seja, a TPx catalisa exclusivamente a

oxidação da  $T(SH)_2$  e a GPx catalisa somente a oxidação da GSH. Diante desse cenário, conclui-se que interferir na ação das enzimas TPx pode constituir uma estratégia interessante no planejamento de novos compostos com potencial atividade tripanocida que não interfiram no processo redox do hospedeiro.<sup>10; 11</sup>

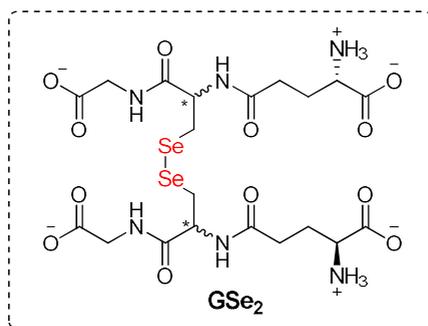
Por outro lado, são também conhecidos diversos compostos organocalcogênio que atuam como miméticos da enzima GPx, sendo o Ebselen (Figura 1) o mais famoso deles.<sup>12</sup> Mais a frente, na seção de revisão da literatura, serão abordados mais alguns aspectos e exemplos desses compostos.

**Figura 1: Estrutura do Ebselen.**



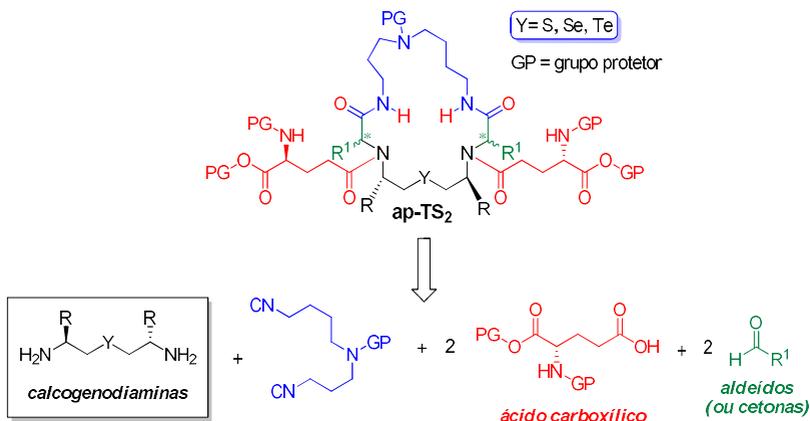
Quando o alvo de uma substância planejada para um fim terapêutico é uma enzima, a incorporação de aminoácidos não-naturais em peptídeos naturais é uma estratégia bastante explorada, tendo em vista que permite uma maior precisão na interação com os alvos. Peptídeos e enzimas sintéticas contendo selenocisteína, selenocistina ou selenometionina são particularmente importantes, tendo em vista que a incorporação do átomo de selênio fornece propriedades químicas e atividades biológicas importantes.<sup>13</sup> Por exemplo, o selenopeptídeo glutasselenona ( $GSe_2$ ), análogo de selênio da  $GS_2$ , foi preparado utilizando-se um método de síntese em fase líquida (Figura 2). Nesse estudo, os quatro estereoisômeros possíveis para a  $GSe_2$  foram preparados e todos exibiram significativa atividade mimética da GPx.<sup>14</sup>

**Figura 2: Esqueleto base das glutasselenonas preparadas por Tamura e colaboradores (1993).**



Embora a estratégia de substituição de aminoácidos sulfurados por seus análogos de selênio<sup>15</sup> tenha um propósito claro (maior probabilidade de encaixe no sítio ativo da enzima), do ponto de vista sintético, esse procedimento acaba limitando a variação estrutural para uma classe de compostos. Há, portanto, uma lacuna a ser explorada no que diz respeito ao desenvolvimento de uma síntese modular de derivados não-naturais de peptídeos contendo selênio e outros calcogênios. Nesse sentido, as reações multicomponentes (RMC), mais especificamente as reações de Ugi,<sup>16</sup> surgem como uma alternativa interessante para a preparação de análogos peptídeos da GSH, GS<sub>2</sub>, T(SH)<sub>2</sub> e TS<sub>2</sub>. O uso dessas estratégias, além de simplificar significativamente a síntese destes análogos (poderiam ser obtidos em apenas uma etapa), possibilitaria uma rápida variação estrutural para os compostos, o que é muito interessante para os testes de atividades biológicas e/ou farmacológicas. Tomando-se como exemplo uma classe de análogos peptídeos da TS<sub>2</sub> (**ap-TS<sub>2</sub>**), que seria a mais desafiadora do ponto de vista sintético por conta da necessidade de se produzir um macrociclo, observa-se que a mesma poderia ser preparada a partir de materiais de partida relativamente simples, conforme o Esquema 4.

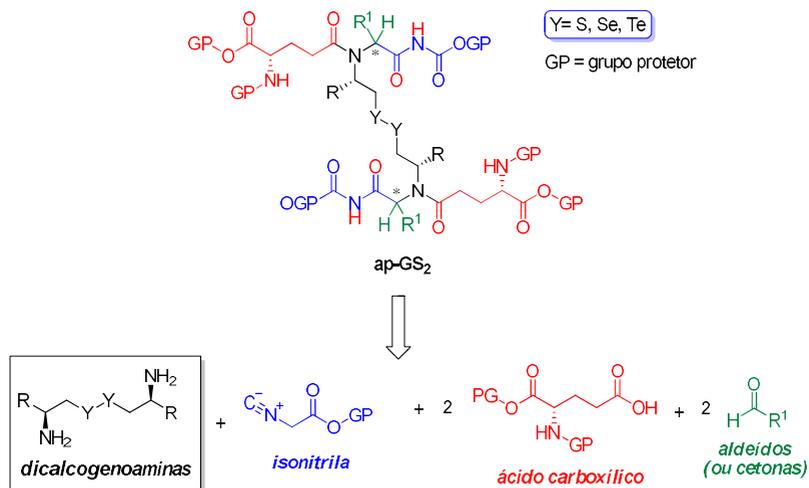
#### Esquema 4: Análise retrossintética para uma classe de análogos da TS<sub>2</sub>.



Essa análise retrossintética evidencia que o bloco contendo o elemento calcogênio, destacado no Esquema 4, representa um dos materiais de partida mais desafiadores para a realização das RMC. Para a classe de **ap-TS<sub>2</sub>**, mostrada no Esquema 4, a ponte dicalcogeneto foi substituída por uma função calcogeneto para que as moléculas não tenham um grupo passível de sofrer oxidação, objetivando justamente uma classe de compostos que possam inibir a atividades das enzimas TPx e/ou TR.

Contudo, na síntese das classes de análogos da GSH e da GS<sub>2</sub>, o objetivo é a preparação de moléculas com maior atividade antioxidante que o substrato enzimático natural. Nesse sentido, a presença da ponte dicalcogeneto, especialmente disseleneto, é uma característica estrutural desejável. O Esquema 5 ilustra uma classe de análogos da GS<sub>2</sub> (**ap-GS<sub>2</sub>**) que poderia vir a ser preparada a partir dos dicalcogenetos amínicos destacados no Esquema 5.

### Esquema 5: Análise retrossintética para uma classe de análogos peptídicos da GS<sub>2</sub>.



Diante do que acaba de ser exposto, planejou-se no presente trabalho o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas que propiciem uma síntese rápida, seletiva e em grandes quantidades dos materiais de partida contendo o átomo de calcogênio para futura aplicação nas RMC. Os métodos a serem desenvolvidos devem, idealmente: *(i)* empregar materiais de partida facilmente acessíveis e de baixo custo, e; *(ii)* serem facilmente adaptáveis para permitir a preparação tanto dos blocos calcogenteto quanto dos dicalcogeneto.

Com o intuito de situar o leitor, a presente dissertação foi elaborada da seguinte forma: no capítulo 2 será feita uma breve revisão da literatura, contemplando os principais artigos relacionados às propriedades, aplicações e métodos de preparação de organocalcogenetos. Logo em seguida, no capítulo 3 serão apresentados os objetivos. No capítulo 4, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização desse trabalho. No capítulo 5, serão apresentadas as conclusões e perspectivas e, no capítulo 6, serão descritos os procedimentos experimentais empregados na preparação dos organocalcogenetos. Por fim, serão apresentados alguns espectros selecionados.

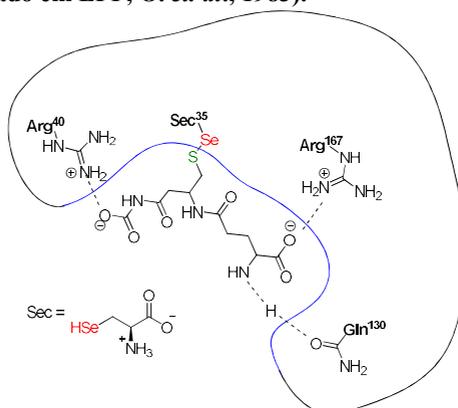
## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Nas subseções seguintes, será realizada uma breve revisão da literatura cobrindo os principais temas de pesquisa relacionados ao presente trabalho.

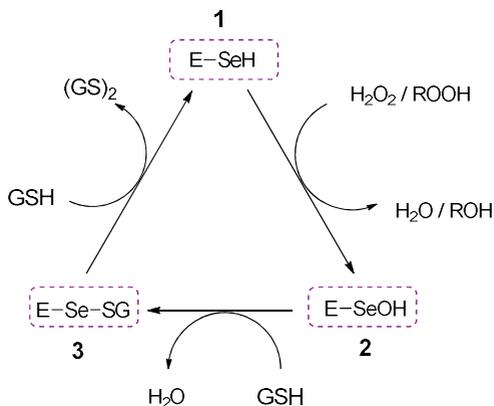
### 2.1. ATIVIDADE BIOLÓGICA DOS COMPOSTOS ORGANOSSELÊNIO

Os compostos organoselênio compõem uma importante classe de substâncias, tanto do ponto de vista químico quanto biológico. Contudo, foi somente a partir da década de 1970 que o interesse na preparação destes compostos tomou novas proporções, especialmente pela descoberta de que o sítio ativo das enzimas GPx<sup>17</sup> contém um resíduo do aminoácido (AA) natural selenocisteína (Sec, Figura 3),<sup>18</sup> sendo esse AA um dos principais responsáveis pela atividade antioxidante dessas enzimas.<sup>19; 20</sup> O ciclo catalítico proposto para esta transformação (Esquema 6) envolve a participação do átomo de selênio da enzima GPx na forma de selenol **1**, que reage com os hidroperóxidos reduzindo-os à água ou álcool e formando o ácido selenênico **2**. Este último reage com um equivalente de GSH para formar o selenossulfeto **3**, liberando água. Posteriormente, um segundo equivalente de GSH ataca o selenossulfeto formando a GS<sub>2</sub> e regenerando a enzima na sua forma ativa para o ciclo catalítico. No processo global, dois equivalentes de GSH são oxidados a dissulfeto e o hidroperóxido é reduzido à água ou álcool.<sup>21; 22</sup>

**Figura 3: Estrutura proposta para representar as interações no sítio ativo da GPx. (inspirado em EPP, O. *et. al.*, 1983).**

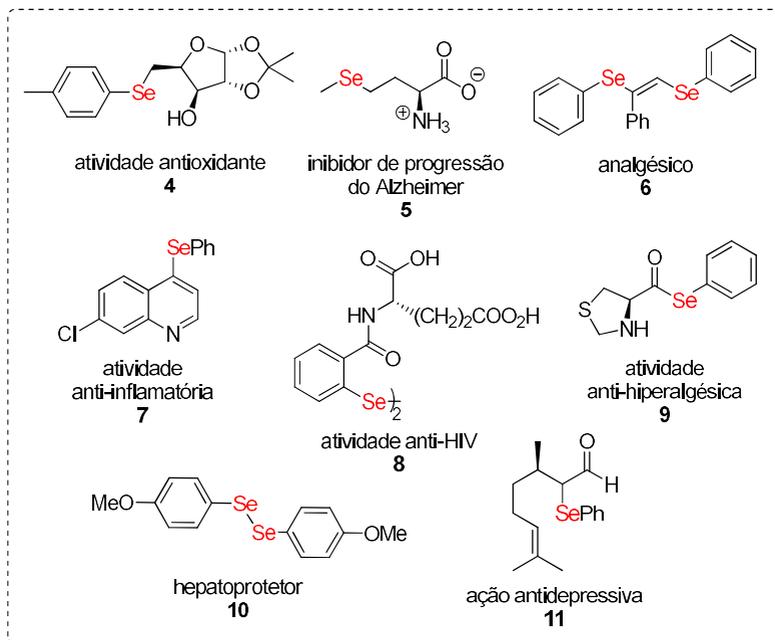


**Esquema 6: Ciclo catalítico simplificado para a enzima GPx.**



Essa descoberta impulsionou a busca por novos compostos organocalcogênio sintéticos de baixo peso molecular que pudessem mimetizar a ação da enzima GPx.<sup>21</sup> Desde então, diversos estudos na área de bioquímica apontam para uma série de atividades biológicas e/ou farmacológicas diretamente associadas à presença de átomos de calcogênio nas moléculas orgânicas.<sup>23</sup> Os compostos organosselênio, em especial, são bem conhecidos por suas atividades antioxidante **4**,<sup>24</sup> na doença de Alzheimer **5**,<sup>25</sup> analgésica **6**,<sup>26</sup> anti-inflamatória **7**,<sup>27</sup> anti-HIV **8**,<sup>28</sup> na hiperalgesia **9**,<sup>29</sup> efeito hepatoprotetor **10**,<sup>30</sup> atividade antidepressiva **11**,<sup>31</sup> dentre outras (Figura 4).

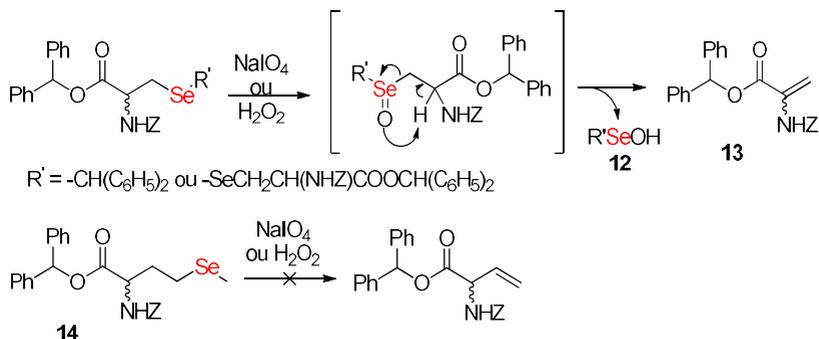
**Figura 4: Selenocompostos com atividade biológica.**



## 2.2. APLICAÇÕES DE COMPOSTOS ORGANOSSELÊNIO EM SÍNTESE ORGÂNICA.

Do ponto de vista sintético, os compostos organosselênio são especialmente interessantes na preparação de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, através da reação de  $\beta$ -eliminação de selenóxidos **12** descritas por Walter e Roy em 1971.<sup>19</sup> Ao investigar os processos de oxidação de derivados das espécies selenocisteína, selenocistina e selenometionina por metaperiodato de sódio ou peróxido de hidrogênio, obteve-se como produto derivados da deidroalanina **13** a partir de derivados da selenocisteína e da selenocistina, sendo que para o derivado da selenometionina **14** tal reação de eliminação não foi observada. Com isso, concluiu-se que a atração entre os elétrons da ligação selênio - oxigênio é tão forte que resulta em uma  $\beta$ -eliminação instantânea desde que o carbono ligado ao selênio esteja na posição  $\beta$  a carbonila do AA (Esquema 7).<sup>19</sup>

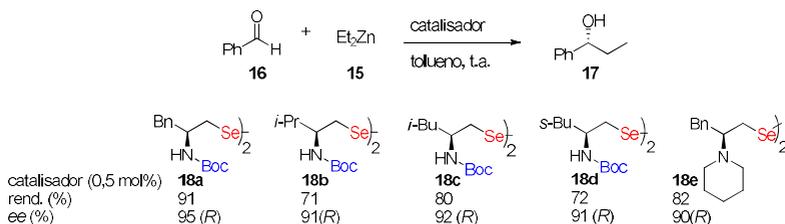
**Esquema 7: Reação de  $\beta$ -eliminação syn de selenóxidos.**



Outra aplicação notável dos compostos organoselênio quirais é a possibilidade de indução de quiralidade em reações assimétricas, seja na condição de ligantes quirais em catálise metálica ou como organocatalisadores.

A utilização de ligantes quirais é uma alternativa para a síntese de compostos enantiomericamente enriquecidos. Em 2003, Braga e colaboradores publicaram um estudo sobre a utilização de disselenetos amínicos como ligantes quirais na reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco **15** a aldeídos **16**, levando à formação dos álcoois secundários opticamente ativos **17**. Nesse estudo, cinco disselenetos amínicos quirais derivados de aminoácidos foram sintetizados e empregados como ligantes **18 (a-e)** (Esquema 8). A influência do grupo alquila sobre a estereosseletividade também foi estudada e, como resultado, foram obtidos excessos enantioméricos (*ee*) superiores a 99% utilizando-se apenas 0,5 mol % de catalisador (Tabela 1).<sup>32</sup>

**Esquema 8: Variação da estrutura do catalisador na reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos.**

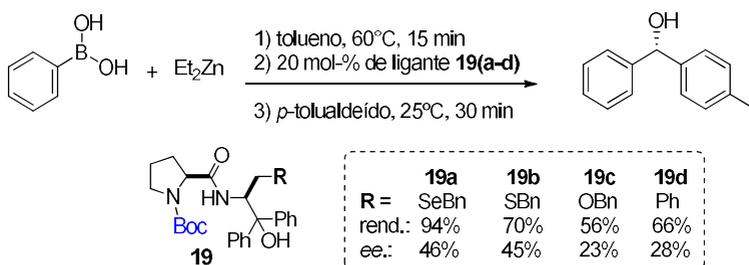


**Tabela 1: Estudo da influência da estrutura do aldeído na reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos empregando o catalisador 15a.**

Entrada	Estrutura do aldeído	Rend. (%)	ee (%)
1		93	95 (R)
2		93	>99 (R)
3		85	91 (R)
4		56	45 (R)
5		63	>99 (R)

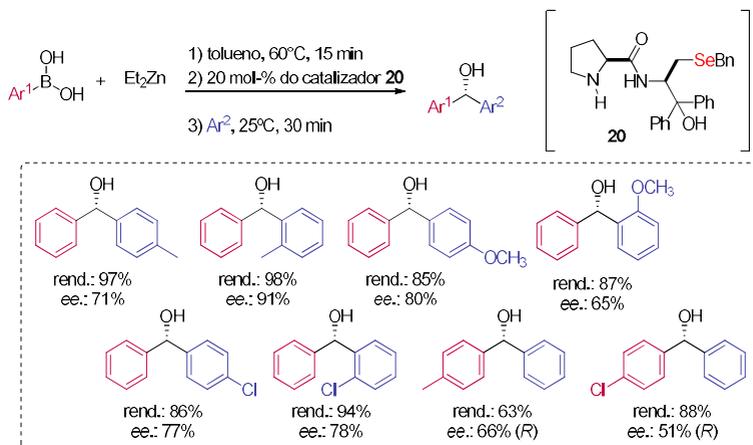
Em 2010, Schwab e colaboradores publicaram um estudo envolvendo o uso de calcogenopeptídeos **19(a-d)** como organocatalisadores em reações de arilação enantiosseletiva de aldeídos aromáticos com ácidos borônicos. Inicialmente a natureza do grupamento R (ver Esquema 9) ligado ao átomo de calcogênio foi investigada, e se observou que ao substituir o átomo de selênio por enxofre, oxigênio ou fenila ocorria um decréscimo no rendimento da reação bem como na pureza ótica do produto, mostrando que o selênio exerce um papel importante nessa reação (Esquema 9).

### Esquema 9: Influência do grupo R na reação de arilação enantiosseletiva de aldeídos aromáticos com ácidos borônicos.



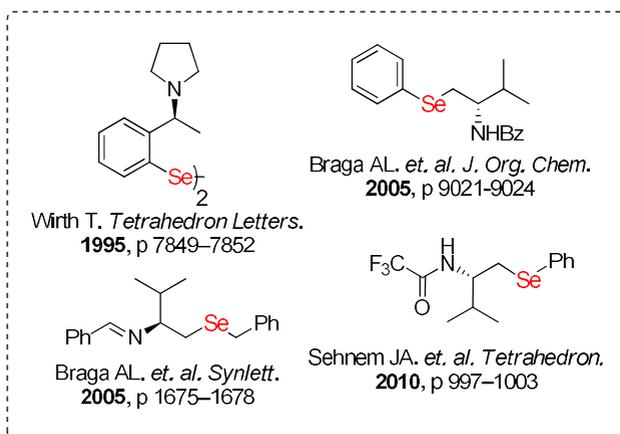
Por outro lado, a remoção do grupamento Boc ligado ao nitrogênio da amina no composto **19a** levou a um aumento significativo na enantiosseletividade da reação, uma vez que desprotegido o nitrogênio passa a ter um par de elétrons não ligante, livre para coordenar com o átomo de zinco de forma mais eficiente que com o grupo carbamato. Ao variar-se a natureza do ácido borônico, uma pequena coleção de carbinóis pôde ser preparada com rendimentos que variaram de 85 a 98%. Além disso, *ees* de 65 a 91% foram obtidos para o isômero (*S*) e 51 e 66% para o isômero (*R*).<sup>33</sup> O Esquema 10 mostra esses resultados.

### Esquema 10: Compostos preparados utilizando o catalisador **20**.



A Figura 5 reúne alguns exemplos de compostos organoselênio que foram aplicados como ligantes quirais ou organocatalisadores em diferentes reações de catálise assimétrica.<sup>34; 35; 36; 37</sup>

**Figura 5: Compostos de selênio utilizados como ligantes quirais.**



## 2.3. MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE ORGANOSSELENETOS

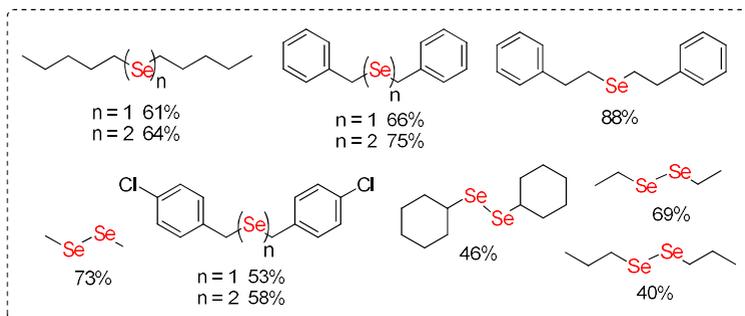
Durante qualquer planejamento sintético, problemas referentes à quimio- e regioseletividade são preocupações constantes para o químico orgânico e, no caso de moléculas quirais, o controle da configuração do(s) centro(s) de quiralidade representa um desafio extra. No caso específico de uma síntese empregando plataforma quiral (“*chiral pool*”), há de se observar se a configuração do centro de quiralidade na molécula do substrato não é invertida ou racemizada em nenhuma das etapas do processo. Além disso, a inserção de selênio ou telúrio numa molécula orgânica também é um fator que impõe uma série de desafios, como será discutido a seguir.

### 2.3.1. Desafios na inserção do átomo de selênio

O selênio é um elemento não metálico do grupo 16 da tabela periódica que pode ser encontrado em várias formas alotrópicas. Nas condições normais de temperatura e pressão, tal elemento se apresenta na forma de um sólido amorfo de cor negra sendo convencionalmente chamado selênio elementar. Dependendo das condições experimentais

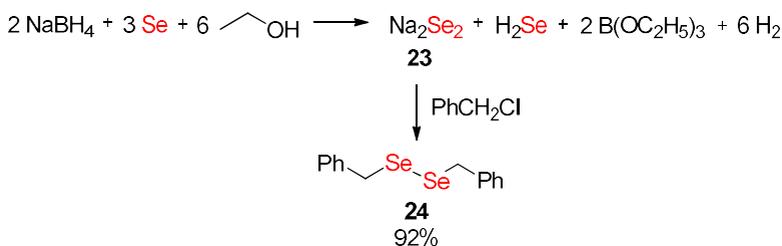


**Figura 6: Biblioteca de compostos preparados a partir de seleneto e disseleneto de lítio 18 e 19, respectivamente.**



Um método semelhante é empregado na preparação do disseleneto de sódio,  $\text{Na}_2\text{Se}_2$  **23**. O método consiste na formação *in situ* da espécie **23** através da mistura de  $\text{NaBH}_4$  e selênio elementar na presença de etanol absoluto, observando-se a razão de 2:3 de  $\text{NaBH}_4$  e selênio elementar. Após 1,5h de refluxo sob atmosfera de nitrogênio obteve-se uma solução vermelho acastanhada que ao ser aquecida com cloreto de benzila levou à formação do produto **24** com rendimento de 92% (Esquema 13).<sup>42</sup>

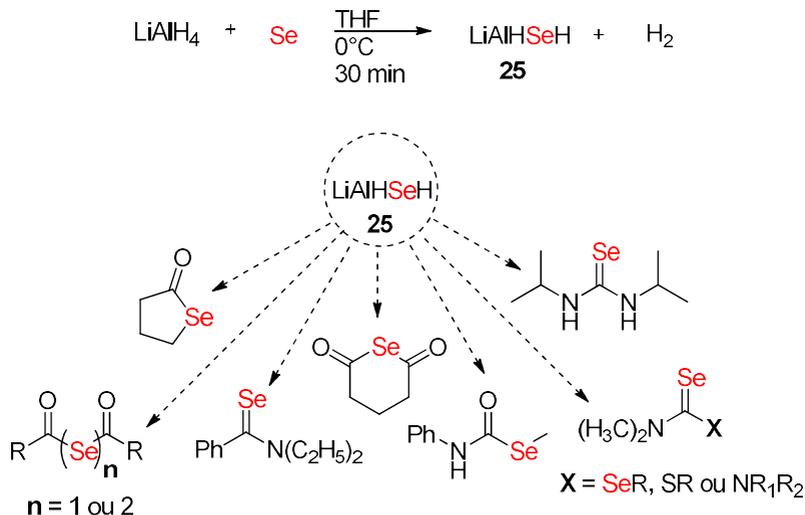
**Esquema 13: Preparação do disseleneto de sódio 23 e síntese de 24 utilizando 23.**



Em 2001, Ishihara e colaboradores descreveram a preparação da espécie  $\text{LiAlHSeH}$  **25** e a sua aplicação na síntese de diversos compostos organosselênio. A espécie nucleofílica empregada nesse trabalho foi gerada *in situ* pelo tratamento de selênio elementar com hidreto de alumínio e lítio ( $\text{LiAlH}_4$ ) em THF anidro sob condições de atmosfera inerte. Esse selenolato se mostrou reativo frente a uma série

de eletrófilos, possibilitando a preparação de uma série de selenetos e disselenetos com uma interessante variedade estrutural.<sup>43</sup> O Esquema 14 mostra a preparação da espécie **25** bem como a sua aplicação na síntese de diversas classes de compostos organosselênio

**Esquema 14: Preparação do LiAlHSeH **25** e sua aplicação na síntese de diversas classes de compostos organosselênio.**



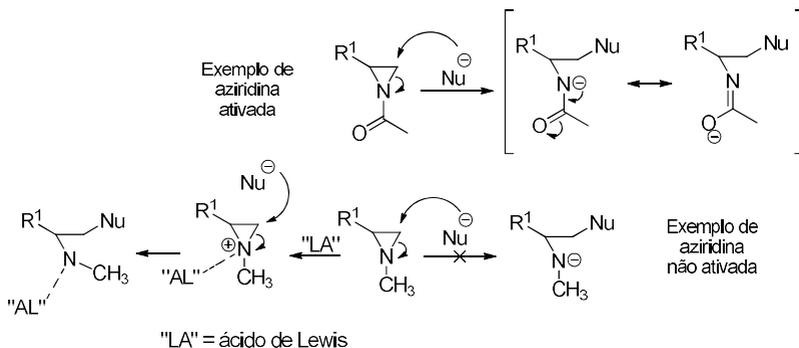
### 2.3.2. Preparação de organosselenetos amínicos via reações de abertura regioselectivas de anéis aziridínicos

Uma estratégia muito comum empregada na inserção do átomo de calcogênio em moléculas orgânicas é a abertura regioselectiva de anéis heterocíclicos com ânions calcogenolato. Diversas classes de organocalcogenetos já foram preparadas via reações de aberturas de epóxidos,<sup>39</sup> oxazolidinonas,<sup>44</sup> 2-oxazolinás,<sup>45</sup>  $\beta$ -lactonas,<sup>46</sup> dentre outros.<sup>39</sup>

Dentre os heterociclos empregados, os anéis aziridínicos ocupam uma posição de destaque, devido principalmente à sua alta tensão angular, o que lhe confere uma reatividade interessante e, por conter um átomo de nitrogênio, um elemento que pode ser encontrado em diversas substâncias biologicamente ativas. Essas duas características tornam as aziridinas intermediários bastante interessantes para utilização em síntese orgânica.<sup>47,48</sup>

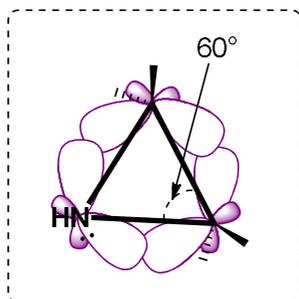
De maneira geral, as aziridinas podem ser divididas em dois grupos: ativadas e não ativadas. Aziridinas ativadas são aquelas que contêm ligado ao átomo de nitrogênio um grupo capaz de estabilizar a carga negativa em desenvolvimento durante a reação de abertura nucleofílica. As aziridinas desse grupo são geralmente mais reativas frente a nucleófilos. Já as aziridinas não ativadas são aquelas que não apresentam um grupo ligado ao nitrogênio que auxilie na estabilização da carga negativa em desenvolvimento. Como consequência, a abertura dessas aziridinas muitas vezes só ocorrerá com o uso de agentes ativantes (ácidos de Lewis), que se ligam ou complexam ao átomo de nitrogênio aumentando o caráter eletrofílico da aziridina.<sup>49</sup> O Esquema 15 exemplifica essas duas situações.

**Esquema 15: Abertura de aziridinas ativadas e não ativadas.**



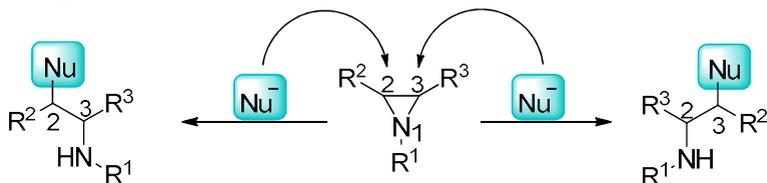
Outra característica estrutural que torna as aziridinas interessantes intermediários em síntese é o fato de que, embora os átomos que participam do ciclo tenham todos hibridização  $sp^3$ , eles ficam impossibilitados de formar suas ligações com um ângulo de  $109,5^\circ$  (tetraédrico ideal). A justificativa para balancear essa dificuldade estrutural das aziridinas está no aumento do caráter  $p$  das ligações do anel, reduzindo os ângulos para  $60^\circ$  e, por consequência, as ligações externas ao anel (carbono-hidrogênio e nitrogênio-hidrogênio) adquirem maior caráter  $s$ . Ainda, o aumento no caráter  $s$  do par de elétrons livres do átomo de nitrogênio justifica a menor basicidade das aziridinas quando comparadas a aminas alifáticas acíclicas (Figura 7).<sup>50</sup>

**Figura 7: Demonstração das ligações que formam uma aziridina.**



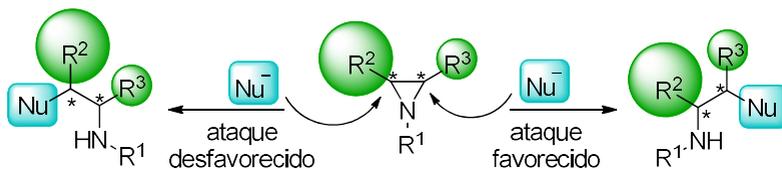
Com relação à regioselectividade, o ataque de um Nu ao anel aziridínico leva a uma reação de abertura do anel, fornecendo compostos que contêm uma função nitrogenada a dois átomos de carbono de distância do nucleófilo, sendo que este último pode ser inserido tanto no carbono 2 quanto no carbono 3. O Esquema 16 mostra os regioisômeros que poderiam ser formados pelo ataque do nucleófilo (Nu) aos diferentes sítios eletrofílicos do anel aziridínico.<sup>49</sup>

**Esquema 16: Regioselectividade na abertura de anéis aziridínicos frente a nucleófilos.**



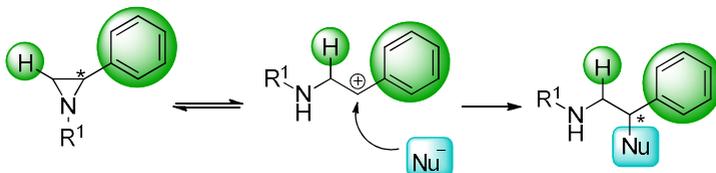
A regioselectividade dessa abertura depende de uma série de fatores como, por exemplo, a natureza dos grupamentos ligados aos átomos que fazem parte do anel e o meio em que a reação é conduzida. Em meio neutro ou básico, pode-se direcionar a entrada do Nu de acordo com o volume dos grupamentos ligados aos átomos de carbono do anel aziridínico, sendo que o ataque do Nu ocorrerá preferencialmente no carbono menos impedido (Esquema 17).

**Esquema 17: Influência dos substituintes na abertura nucleofílica do anel aziridínico em meio neutro ou básico.**



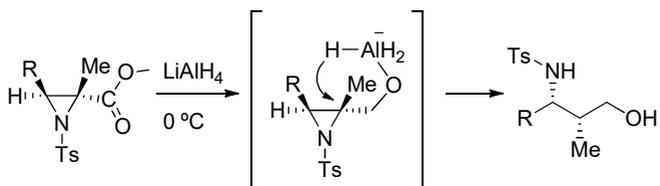
Contudo, em alguns casos especiais a entrada do Nu pode ocorrer no carbono mais impedido estericamente, como mostrado no Esquema 18. O ataque se dá nessa posição quando há um grupo fenil ligado ao carbono aziridínico, conduzindo a reação por uma substituição nucleofílica unimolecular ( $S_N1$ -like) através da formação de um carbocátion benzílico altamente estabilizado. Em seguida, ocorre o ataque do Nu a esse carbocátion resultando na inserção do Nu no carbono benzílico.<sup>51</sup>

**Esquema 18: Formação de carbocátion na abertura de anéis aziridínicos.**



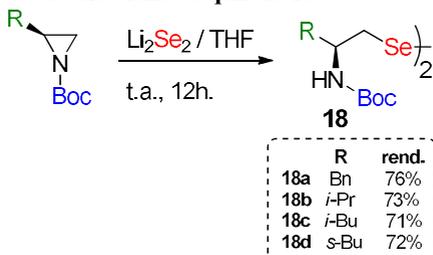
Uma segunda possibilidade para a abertura de anéis aziridínicos através da entrada do Nu no carbono mais impedido envolve a participação de um agente de quelação. A quelação do agente nucleofílico com o grupamento ligado a um dos carbonos aziridínicos direciona a entrada do Nu no mesmo átomo de carbono onde o grupo quelante está ligado (Esquema 19).<sup>52</sup>

**Esquema 19: Abertura de anéis aziridínicos com queação do agente nucleofílico.**



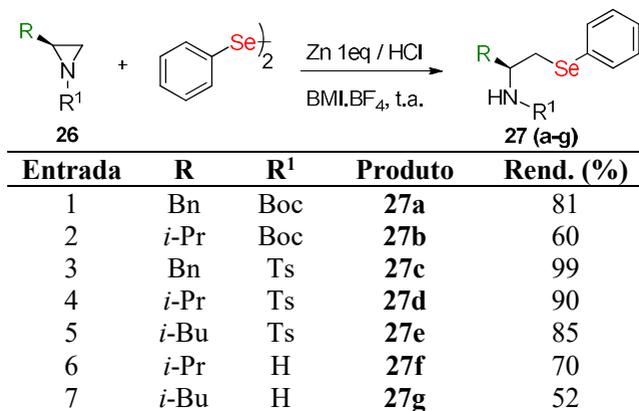
A reação de abertura de aziridinas com ânions selenolato é uma estratégia comum para a inserção de um átomo de selênio a dois carbonos de distância de um nitrogênio, sendo inclusive a escolhida na preparação dos disselenetos amínicos quirais **18** (a-e), mostrados anteriormente. O Esquema 20 mostra os compostos obtidos e seus respectivos rendimentos.<sup>32</sup>

**Esquema 20: Síntese de disselenetos quirais **18**.**



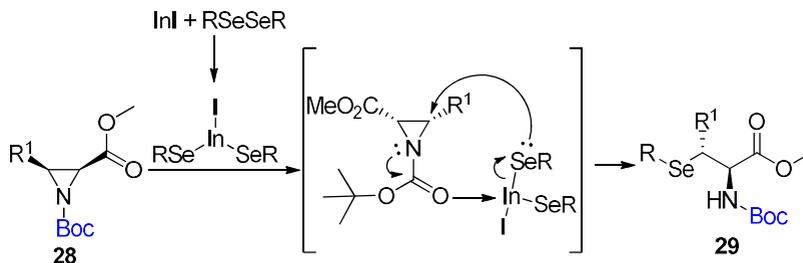
Outro estudo envolvendo a abertura de anéis aziridínicos **26** na preparação de compostos orgânicos com selênio é apresentado na Tabela 2. Nesse trabalho, Salman e colaboradores prepararam um conjunto de β-selenaminas **27** utilizando uma mistura de zinco em pó, HCl e disseleneto de difenila em líquido iônico. A Tabela 2 mostra os rendimentos obtidos para **27** (a-g) os quais variaram de 52 a 99%.<sup>53</sup>

**Tabela 2: Síntese de selenetos 27 a partir da abertura de anéis aziridínicos 26.**



A preparação de uma série de derivados da selenocisteína também foi realizada por Braga e colaboradores em 2006, através da reação de abertura de anéis aziridínicos contendo o grupamento CO<sub>2</sub>Me em um dos carbonos aziridínicos **28**. Calcogenolatos de índio (III) foram gerados *in situ* e empregados como nucleófilos nesse trabalho, fornecendo os derivados de Sec **29** em rendimentos na faixa de 64 a 96% (Tabela 3). De acordo com os autores a preparação destes derivados pelo uso de InI passaria pela formação de um intermediário onde o índio formaria um complexo com o oxigênio presente no grupo Boc do material de partida **28**. Uma observação que deu suporte a essa proposta foi que a substituição do grupo Boc do nitrogênio por tritil, fez com que a reação de abertura não ocorresse, sendo o material de partida completamente recuperado (Tabela 3, Entrada 7).<sup>54</sup>

Tabela 3: Síntese de derivados da Sec 29.

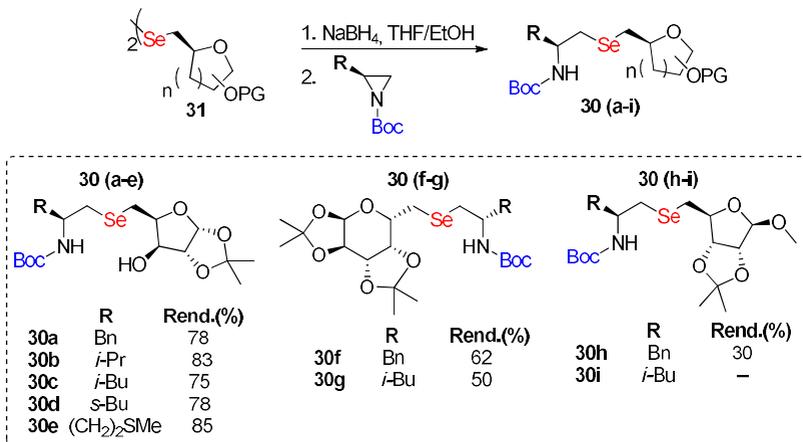


Entrada	R <sup>1</sup>	R	Produto	Tempo (h)	Rend. (%)
1	H	Ph	<b>29a</b>	6	85
2	H	<i>p</i> -ClPh	<b>29b</b>	12	98
3	H	<i>p</i> -MePh	<b>29c</b>	6	60
4	H	<i>p</i> -MeOBn	<b>29d</b>	24	64
5	Me	Ph	<b>29e</b>	28	80
6	Me	<i>p</i> -ClPh	<b>29f</b>	16	96
7 <sup>a</sup>	H	Ph	<b>29g</b>	24	--

a = tritil foi utilizado no lugar do grupo Boc

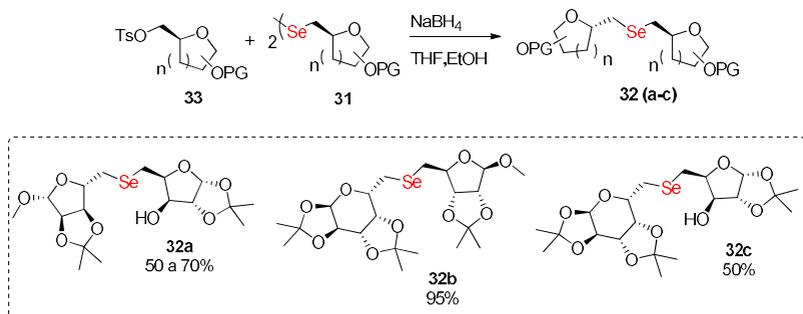
Ainda, com o objetivo de se preparar compostos organoselênio com potenciais atividade biológicas, Affeldt e colaboradores (2012) publicaram um trabalho onde o átomo de selênio foi incorporado na estrutura de nucleosídeos através dos açúcares presentes. Estes compostos, agora selenonucleosídeos podem ser aplicados na determinação da estrutura tridimensional de alta resolução do DNA e do RNA. Os selenoglicoconjugados **30 (a-i)** foram preparados através da abertura de um anel aziridínico na presença dos derivados disselenetos **31**, sendo o nucleófilo de selênio gerado *in situ* pela redução do respectivo disseleneto com  $\text{NaBH}_4$ . Nessa reação, a entrada do nucleófilo de selênio ocorreu exclusivamente no carbono menos impedido do anel aziridínico, fornecendo os composto de interesse em bons rendimentos. O Esquema 21 mostra os compostos preparados.<sup>55</sup>

**Esquema 21: Síntese e estrutura dos compostos 30 (a-i).**



A preparação dos pseudodissacarídeos **32 (a-c)** ocorre de forma similar, de modo que o nucleófilo de selênio é gerado na presença do disseleneto de interesse **31** através da clivagem reductiva da ligação selênio-selênio, seguida por um deslocamento nucleofílico do tosilato (grupo de saída) presente na segunda unidade de açúcar **33** (Esquema 22).<sup>55</sup>

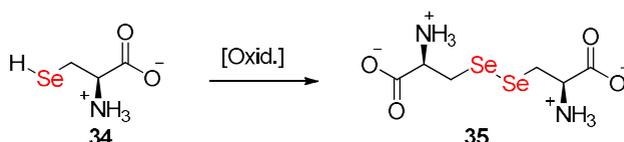
**Esquema 22: Síntese e estrutura de 32 (a-c).**



### 2.3.3. Preparação de organosselenetos através de reações de substituição nucleofílica em haletos de alquila, tosilatos e mesilatos.

Estudos objetivando a preparação da selenocisteína **34** vêm sendo desenvolvidos, porém a preparação desse composto não é simples, haja vista que o grupamento selenol pode oxidar rapidamente para formar o respectivo disseleneto, a selenocistina **35** (Esquema 23).

#### Esquema 23: Oxidação de **34** levando à formação de **35**.



Um aspecto que é interessante destacar é que, embora comercial, a selenocistina tem valor de mercado extremamente elevado, aproximadamente 1.900,00 reais/grama, quando comparado com o valor de mercado para o seu análogo de enxofre, a cistina, cujo valor é de 155 reais/25gramas de composto (Figura 8).<sup>56</sup>

#### Figura 8: Valor comercial da L-selenocistina e da L-cistina.

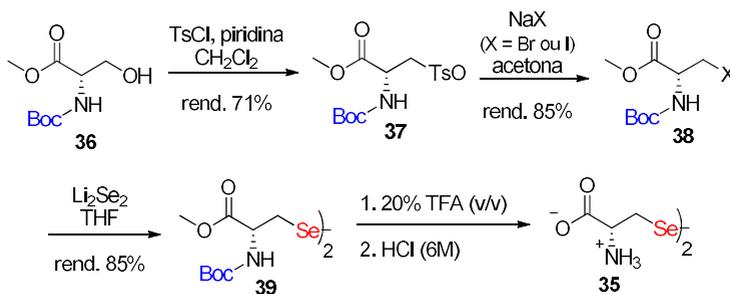
SKU - Tamanho da Embalagem	Disponibilidade	Preço (BRL)	Quantidade
545996-250MG	✓ Previsão de entrega em 27.12.17	1,106.00	0
545996-1G	✓ Previsão de entrega em 07.11.17	1,905.00	0

SKU - Tamanho da Embalagem	Disponibilidade	Preço (BRL)	Quantidade
30220-25G	✓ Existe apenas 3 em estoque (em breve haverá mais disponível) - DE	155.00	0
30220-100G	✓ Previsão de entrega em 20.10.17	541.00	0
30220-500G	✓ Previsão de entrega em 20.10.17	1,856.00	0

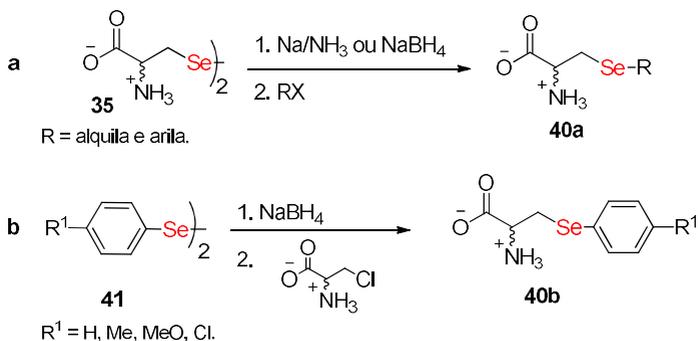
Em vista da grande importância biológica e do elevado custo para a aquisição deste composto, fica evidente que o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a preparação de selenocistina e de seus derivados é um tema de grande importância. Um método interessante para síntese da selenocistina utiliza como material de partida o *N*-Boc aminoéster derivado do AA comercial da *L*-serina **36**. O produto **35** é obtido após uma sequência de 4 etapas: (i) tosilização do oxigênio formando o intermediário **37**; (ii) substituição do tosilato por brometo ou iodeto, gerando **38**; (iii) inserção de selênio através da espécie  $\text{Li}_2\text{Se}_2$ , formando **39** e, finalmente; (iv) a desproteção tanto do grupo amino quanto do grupo éster, conduzindo ao produto **35**.<sup>57</sup> O Esquema 24 mostra as etapas envolvidas na preparação de **35** por Stocking e colaboradores (1997).

#### Esquema 24: Síntese da Selenocistina.



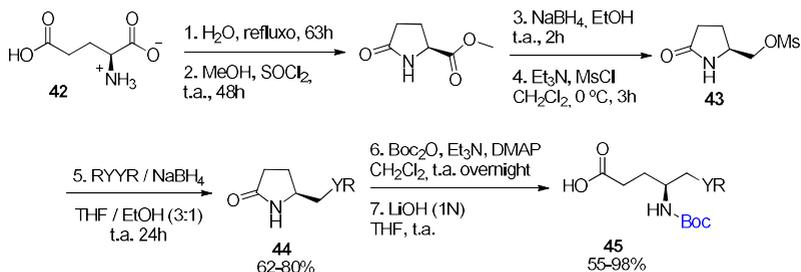
Andreadou e colaboradores (1996) prepararam alguns derivados da selenocisteína com uma vasta gama de substituintes ligados ao átomo de selênio, a fim de estudar seu efeito como pró-fármacos. Os autores utilizaram dois métodos de síntese: no primeiro é feita a redução da selenocistina **35** à selenocisteína a qual reage posteriormente com os haletos de alquila ou benzila apropriados para obter o produto selênio substituído **40a** (Esquema 25a). No segundo método, as selenocisteínas Se-fenil substituídas **40b** foram sintetizadas através da redução do disseleneto de difenila **41** apropriado para o correspondente selenol que em seguida reagiu com  $\beta$ -cloroalanina (Esquema 25b).<sup>58</sup>

**Esquema 25: Síntese de derivados da selenocisteína 41 em (a) e 42 em (b).**



Em 2013, Kawasoko e colaboradores publicaram um estudo sobre a síntese de calcogenetos orgânicos a partir de mesilatos preparados a partir do ácido L-glutâmico **42**. Após 4 etapas sintéticas, o mesilato de interesse **43** é obtido. Em seguida, o calcogênio de interesse é introduzido na molécula através de uma substituição nucleofílica do grupo OMs levando à formação da calcogeno- $\gamma$ -lactama **44** com rendimentos entre 62 e 80%. Numa segunda abordagem, os autores realizaram a abertura do anel da lactama **44** obtendo uma nova classe de compostos **45**, semelhantes à selenocisteína, com rendimentos entre 55 e 98%, mas principalmente com retenção da configuração do ácido L-glutâmico.<sup>59</sup> O Esquema 26 mostra as etapas sintéticas envolvidas na preparação de **45**.

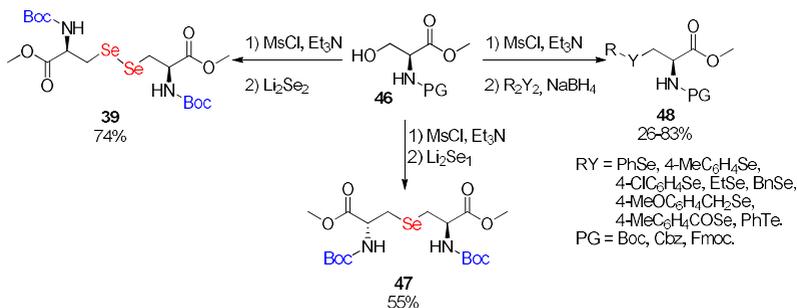
**Esquema 26: Síntese de calcogênios 44 e 45 a partir de 42.**



YR = PhSe, 4-MePhSe, 2-MePhSe, 4-ClPhSe, 2-ClPhSe, 2-MeOPhSe, EtSe, BnSe, PhTe, 4-ClPhTe, PhS, 4-MePhS, 4-ClPhS, 2-ClPhS, 4-MeOPhS.

Outro método usa mesilatos na preparação de derivados da selenocisteína. Nessa metodologia o mesilato é gerado *in situ* a partir do éster da L-serina *N*-protegido **46** que, em seguida, reage com o ânion selenolato apropriado formando os produtos de interesse, selenocistina **39**, selenolantionina **47** e selenocisteína **48** *N*-protegidos em rendimentos entre 26 a 83% como mostrado no Esquema 27.<sup>60</sup>

**Esquema 27: Síntese de derivados da selenocisteína a partir de 46.**



Selenetos orgânicos não simétricos **49** foram preparados em uma metodologia *one pot* utilizando InBr<sub>3</sub> na presença de zinco. Uma variedade de haletos, principalmente brometos, orgânicos **50** foi utilizada como material de partida os quais forneceram rendimentos que variaram de 57 a 96%. A Tabela 4 mostra alguns dos compostos obtidos através desta metodologia.<sup>61</sup>

**Tabela 4: Selenetos orgânicos preparados utilizando Zn e InBr<sub>3</sub> a partir de brometos 50.**

$$\text{R-Se)}_2 + \text{R}^1\text{-Br} \xrightarrow[\text{DMF, 100 }^\circ\text{C}]{\text{Zn (0,8 mmol) / InBr}_3} \text{R-Se-R}^1$$

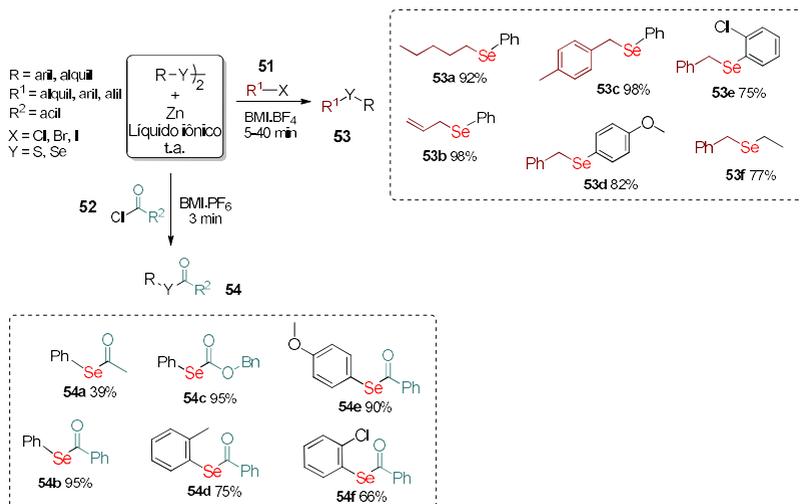
**50**  **49 (a-h)**

Entrada	Produto 49	Tempo (h)	Rend. (%)	
1 <sup>a</sup>		(a)	1	85
2 <sup>a</sup>		(b)	1	96
3 <sup>a</sup>		(c)	1	82
4 <sup>a</sup>		(d)	1	93
5 <sup>a</sup>		(e)	48	58
6 <sup>b</sup>		(f)	22	98
7 <sup>b</sup>		(g)	48	58
8 <sup>b</sup>		(h)	22	57

a) 2,5 mol % de InBr<sub>3</sub> b) 10 mol % de InBr<sub>3</sub>

Outro método, utiliza-se de zinco e líquido iônico para preparar uma diversidade de disselenetos orgânicos, sulfetos, selênio e tioésteres a partir de haletos **51** ou cloretos ácidos **52** como material de partida para a preparação de compostos de interesse **53** e **54**, respectivamente. Ambos os métodos foram muito eficientes conduzindo a elevados rendimentos em curtos tempos reacionais utilizando temperatura ambiente. O Esquema 28 traz alguns exemplos preparados por ambos os métodos.<sup>62</sup>

**Esquema 28: Síntese de disselenetos orgânicos, sulfetos, selênio e tioésteres utilizando zinco e líquido iônico. Alguns compostos preparados utilizando disselenetos orgânicos.**





### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVO GERAL

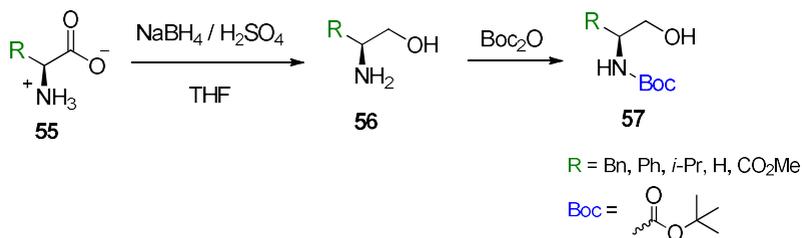
Em vista da grande importância e aplicabilidade dos compostos organosselenetos, este trabalho tem como objetivo principal a preparação de disselenaminas quirais derivadas de L-aminoácidos. Para isso duas rotas sintéticas foram estudadas ambas utilizando L-aminoácidos como material de partida.

#### 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

— Preparar os aminoálcoois **56** por meio de redução de L-aminoácidos **55** comercialmente disponíveis;

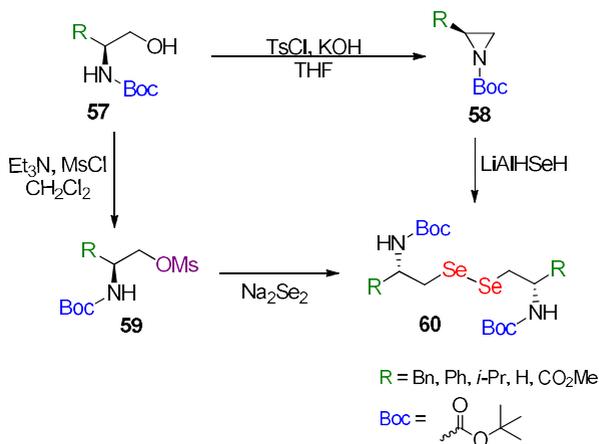
— Realizar a proteção do nitrogênio nos aminoálcoois **56** utilizando di-*tert*-butildicarbonato ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ), obtendo assim os respectivos *N*-Boc aminoálcoois protegidos **57** como mostrado no Esquema 29;

**Esquema 29: Síntese dos materiais de partida *N*-Boc aminoálcoois.**



- Preparar uma classe de organocalcogênios com dois átomos de selênio na sua estrutura, os disselenetos **60**, através de duas metodologias: (i) utilizando aziridinas como intermediários e (ii) utilizando *N*-Boc-*O*-mesilatos como intermediários ;
- Caracterizar os compostos obtidos através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e de Carbono (RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C, respectivamente), ponto de fusão, dentre outras;

**Esquema 30: Síntese dos compostos disselenetos amínicos 60.**

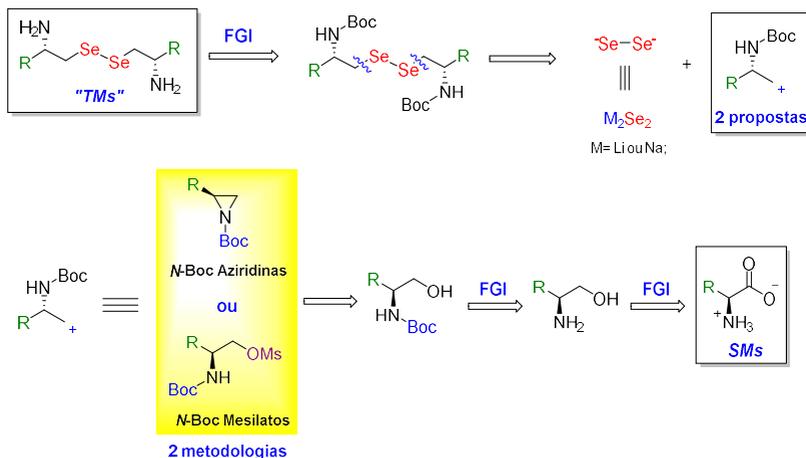


- Realizar a reação de desproteção dos organocalcogêneos afim de remover o grupo Boc dos compostos **60**;
- Disponibilizar os compostos de selênio preparados para a realização de ensaios químicos e de testes biológicos por grupos de pesquisa parceiros.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nas sessões seguintes, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização deste trabalho. Com o intuito de guiar o leitor, o Esquema 31 mostra uma breve análise retrossintética para a classe de selenaminas quirais definidas como moléculas-alvo nessa dissertação.

**Esquema 31: Análise retrossintética da TMs.**



A partir dessa análise, pode-se observar que os dois intermediários sintéticos chave para a obtenção das selenaminas quirais – as *N*-Boc aziridinas e os *N*-Boc-*O*-mesilatos – podem ser preparados a partir de aminoácidos naturais, uma matéria prima de baixo custo, fácil obtenção e de elevada pureza óptica. Para utilização neste trabalho, foram escolhidos os seguintes aminoácidos **55**: L-fenilalanina, L-fenilglicina, L-leucina e L-valina. Após a redução desses AAs, faz-se necessária a proteção dos grupamentos amino dos (*S*)-aminoálcoois **56**, uma vez que posteriormente será realizada a ativação do grupamento hidroxila através de sua reação com eletrófilos. A reação dos aminoálcoois **56** com di-*tert*-butildicarbonato (Boc<sub>2</sub>O) fornece os *N*-Boc aminoálcoois **57**, que são os materiais de partida tanto para a síntese das aziridinas quanto dos *N*-Boc-*O*-mesilatos. O Esquema 32 mostra essa sequência de transformações.

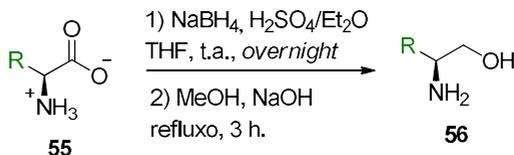
### Esquema 32: Planejamento sintético para preparação do composto 60.



Assim, na seção seguinte serão apresentados e discutidos os resultados obtidos nesses dois primeiros passos da rota sintética: a redução dos AAs e a proteção do grupamento amino dos respectivos aminoálcoois. Posteriormente, as metodologias envolvendo o uso de aziridinas e o uso de *N*-Boc-*O*-mesilados serão discutidas em seções separadas.

#### 4.1. Redução dos L-aminoácidos selecionados para a obtenção dos respectivos (*S*)-aminoálcoois

A primeira etapa deste trabalho envolveu a redução dos aminoácidos e, para tal, foi empregado um procedimento experimental descrito na literatura.<sup>63</sup> A redução dos aminoácidos foi realizada utilizando borohidreto de sódio (NaBH<sub>4</sub>) na presença de ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), como estratégia para gerar borano (BH<sub>3</sub>) como agente redutor no meio reacional. Através dessa metodologia, os aminoálcoois **56** desejados foram obtidos em excelentes rendimentos, variando na faixa de 88 a 96% (Tabela 5).

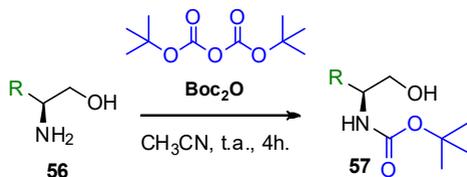
Tabela 5: Preparação dos aminoálcoois **56**.

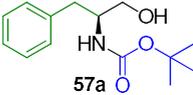
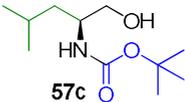
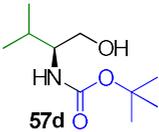
Exemplo	R	Aminoácido ( <b>55</b> )	Aminoálcool ( <b>56</b> )	Rend. (%)
1	Bn	L-Fenilalanina <b>55a</b>	( <i>S</i> )-Fenilalaninol <b>56a</b>	95
2	Ph	L-Fenilglicina <b>55b</b>	( <i>S</i> )-Fenilglicinol <b>56b</b>	88
3	<i>i</i> -Bu	L-Leucina <b>55c</b>	( <i>S</i> )-Leucinol <b>56c</b>	95
4	<i>i</i> -Pr	L-Valina <b>55d</b>	( <i>S</i> )-Valinol <b>56d</b>	96

Após o tratamento da reação, os aminoálcoois **56** foram obtidos em elevado grau de pureza sendo empregados na etapa seguinte sem a necessidade de purificação.

#### 4.2. Proteção do grupamento amino dos (*S*)-aminoálcoois para a obtenção dos respectivos *N*-Boc aminoálcoois

De posse dos aminoálcoois **56**, partiu-se para a proteção das funções amina através de sua conversão em grupamentos carbamato de *terc*-butila, utilizando Boc<sub>2</sub>O em acetonitrila à temperatura ambiente. Além dos quatro aminoálcoois preparados no primeiro passo, empregou-se nessa reação a etanolamina (**56e**), um aminoálcool aquiral adquirido de fonte comercial. Essa metodologia proporcionou a obtenção dos *N*-Boc aminoálcoois **57** em elevados rendimentos (88-94%) (Tabela 6).

Tabela 6: Preparação dos *N*-Boc aminoálcoois 57.

Exemplo	R	Aminoálcool (56)	<i>N</i> -Boc Aminoálcool (57)	Rend. (%)
1	Bn	56a		90
2	Ph	56b		94
3	<i>i</i> -Bu	56c		93
4	<i>i</i> -Pr	56d		88
5	H	56e		92

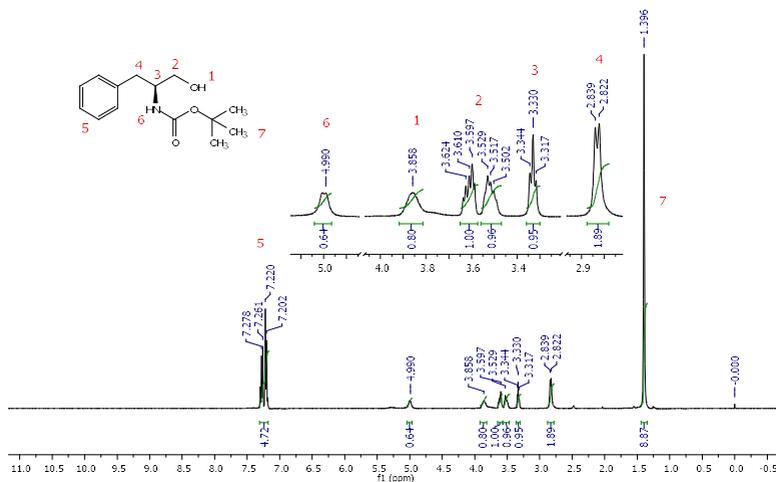
Essa proteção do grupamento amino é essencial, uma vez que para a etapa seguinte da síntese está prevista a ativação do grupo –OH do aminoálcool através de um ataque nucleofílico da hidroxila a diferentes cloretos de sulfonila (TsCl ou MsCl). Caso o nitrogênio do aminoálcool estivesse na forma de amina livre, seria ele quem atacaria

mais rapidamente um eletrófilo presente no meio reacional, isso por ser um nucleófilo melhor que o oxigênio do grupo álcool.

A título de exemplo, serão apresentados e discutidos os espectros de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 9), RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 10) e DEPT 135 (Figura 11) obtidos para o composto **57a**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 9), pode-se observar em 1,40 ppm um singleto com integral relativa correspondente a 9 hidrogênios, referente as três metilas do grupo Boc. Localizado em 2,83 ppm, é possível observar um dubleto ( $J = 6,8$  Hz) com integral relativa para 2 hidrogênios, referente ao  $\text{CH}_2$  benzílico. Na faixa de 3,30 até 3,40 ppm, encontra-se um multipletto com integral relativa de 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio ligado ao centro de quiralidade da molécula. Na região entre 3,45 e 3,64 ppm, observam-se dois multipletos (ver expansão no espectro) ambos com integração para 1 hidrogênio, referentes aos dois hidrogênios diastereotópicos do grupo  $\text{CH}_2\text{OH}$ . Em 3,86 ppm, podemos observar um singleto com integral relativa a 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio ligado ao oxigênio do grupo  $\text{OH}$ . Em 4,99 ppm, podemos observar um segundo singleto com integral relativa a 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio. Na região entre 7,15 e 7,34 ppm, observa-se um multipletto referente aos hidrogênios do anel aromático com integral relativa a 5 hidrogênio.

**Figura 9:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **57a**.



Pela análise dos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 10) e DEPT 135 (Figura 11), foi possível fazer a atribuição para os átomos de carbono da estrutura do composto **57a**. Em 28,43 ppm aparece o sinal referente aos carbonos das três metilas do grupo Boc. Na região entre 35 e 65 ppm, encontram-se os carbonos alquílicos do composto, sendo em 37,57 ppm o carbono benzílico que no espectro DEPT 135 se apresenta como um sinal negativo, em 53,77 ppm o carbono do centro de quiralidade e em 63,97 ppm o átomo de carbono ligado ao grupo hidroxila que no espectro DEPT 135, apresentou-se como um sinal negativo. Em 79,70 ppm aparece o sinal referente ao carbono quaternário do Boc ( $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), pois no espectro DEPT 135 o mesmo não foi observado. Entre 126 e 131 ppm estão os carbonos do anel aromático. Em 156,26 ppm está o carbono da carbonila do grupo Boc. Por fim, convém destacar que esses sinais discutidos para os espectros de RMN estão de acordo com os descritos para o composto **57a** na literatura.<sup>64</sup>

**Figura 10: RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 57a.**

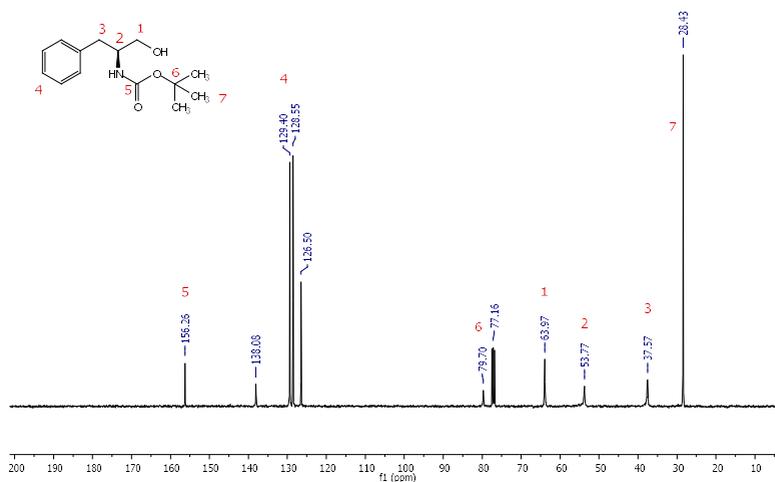
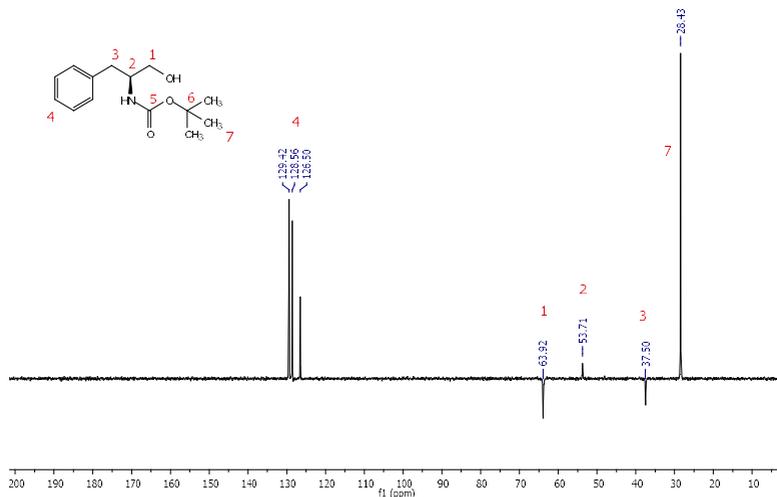


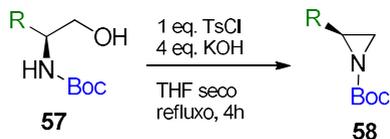
Figura 11: RMN DEPT 135 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 57a.



De posse dos *N*-Boc aminoálcoois **57**, partiu-se para a síntese das selenaminas quirais desejadas através da abertura regioseletiva de *N*-Boc aziridinas ou, via substituição nucleofílica em intermediários *N*-Boc-*O*-mesilados. Porém, primeiramente serão discutidos os resultados referentes à utilização das aziridinas.

### 4.3. Preparação das selenaminas quirais via reações de abertura regioseletivas de *N*-Boc aziridinas

A síntese das *N*-Boc aziridinas **58** foi realizada através da ciclização intramolecular dos *N*-Boc aminoálcoois **57**, envolvendo a utilização de cloreto de toсила em meio básico (KOH), sob refluxo em THF seco. Os resultados obtidos para essa etapa estão compilados na Tabela 7.

Tabela 7: Preparação das *N*-Boc aziridinas **58**.

Exemplo	R	<i>N</i> -Boc Aminoálcool (57)	<i>N</i> -Boc Aziridinas (58)	Rend. (%)
1	Bn	57a		55
2	Ph	57b		--
3	<i>i</i> -Bu	57c		66
4	<i>i</i> -Pr	57d		63
5	H	57e		--

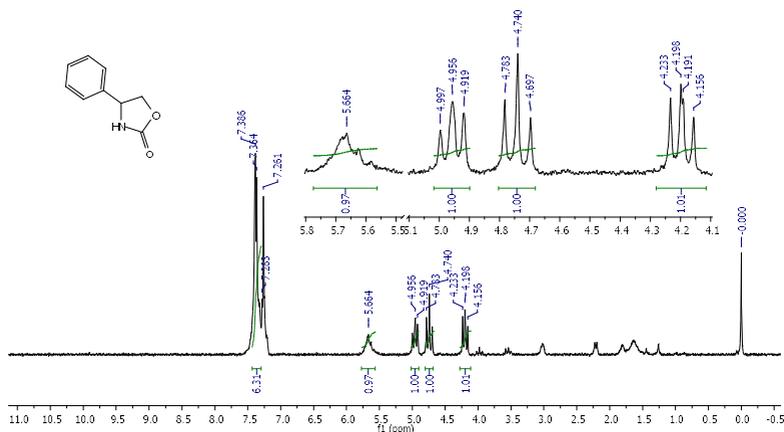
Para os derivados da L-fenilalanina, L-leucina e L-valina, as aziridinas desejadas foram obtidas em rendimentos satisfatórios, variando entre 55 e 66% (Tabela 7, Exemplos 1, 3 e 4). Contudo, quando se empregou a *N*-Boc etanolamina **57e** não foi possível isolar o produto de interesse, sendo observado por CCD a formação de uma mistura de complexa de produtos, o que tornou inviável a purificação do composto de interesse.

Na tentativa de sintetizar a aziridina derivada da *N*-Boc fenilglicina **58b**, algo interessante ocorreu: após o isolamento da reação

e a evaporação do solvente, observou-se a formação de um sólido branco. Como as aziridinas destes compostos geralmente se apresentam na forma de óleos à temperatura e pressão ambiente, logo se percebeu que a substância obtida não se tratava da aziridina desejada. Outra evidência foi que, quando aplicado em CCD, o sólido isolado apresentou um valor de RF bem menor do que as *N*-Boc aziridinas, indicando se tratar de uma substância mais polar. A fim de se determinar a estrutura desse composto, preparou-se uma amostra para análise via ressonância magnética nuclear.

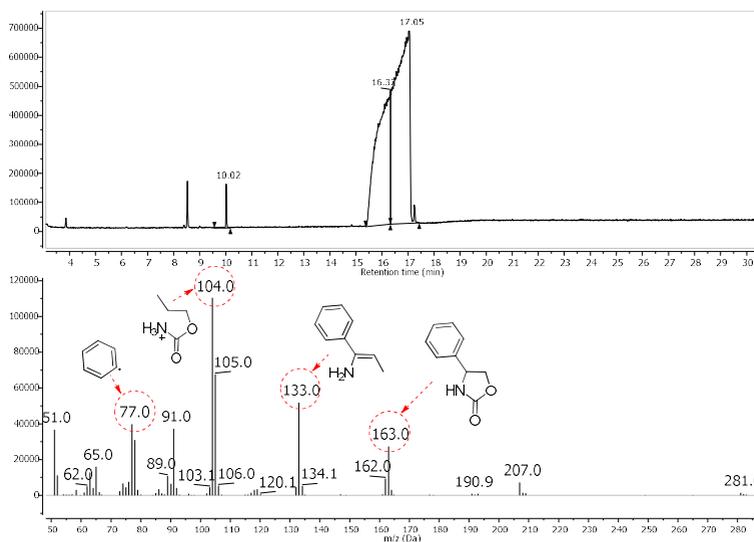
No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **58b** (Figura 12), o primeiro aspecto que chama a atenção é a ausência do grupo de proteção -Boc que, caso estivesse presente na molécula, deveria aparecer como um singlete por volta de 1,40 ppm. Em 4,20 ppm, observa-se um duplo dubleto ( $J = 7,0$  e  $8,4$  Hz) com integral relativa a 1 hidrogênio. Em 4,74 ppm, observa-se um tripleto ( $J = 8,6$  Hz) também com integral relativa a 1H. Entre 4,90 e 5,20 ppm, observa-se um multipeto de integral relativa a 1 hidrogênio. Em 5,66 ppm, observa-se um singlete largo, típico de um hidrogênio de troca lenta, também com integral relativa a 1H. Por fim, observa-se na faixa de 7,20 a 7,50 ppm um multipeto com integral relativa a 6 hidrogênios, sendo essa uma região típica de hidrogênios ligados a anéis aromáticos. Com base nesse espectro e nas características mencionadas anteriormente para o composto obtido, propôs-se que o mesmo se tratava de uma 2-oxazolidinona, uma classe de moléculas que também foi preparada em nosso grupo de pesquisa.

**Figura 12:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **58b**.



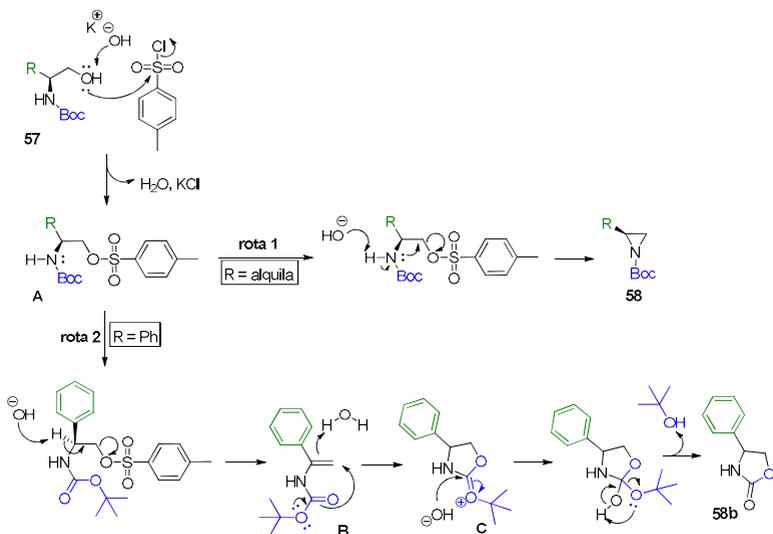
A partir dessa proposta, comparou-se o espectro da Figura 12 com aquele obtido para a 2-oxazolidinona derivada da L-fenilglicina, sendo ambos muito parecidos. Além disso, também foram comparados os valores de PF (125–128°C) e de RF (0,14, eluente solução 20% de acetato de etila/hexano) para as duas substâncias, o que corroborou para a proposta dessa estrutura. Por fim, também foi realizada uma análise em CG-EM, onde o tempo de retenção e o espectro de massas obtidos também foram idênticos, indicando assim a formação da 2-oxazolidinona derivada da fenilglicina (Figura 13).

**Figura 13: Análise do composto 58b por CG-EM.**



A fim de se entender o porquê da obtenção de diferentes heterociclos para os diferentes *N*-Boc aminoálcoois empregados, foram propostos dois mecanismos reacionais, um deles para explicar a formação das aziridinas (Esquema 33, rota 1) e, o outro, a formação da 2-oxazolidinona (Esquema 33, rota 2).

**Esquema 33: Mecanismo proposto para obtenção das aziridinas 58a,c e d e da 2-oxazolidinona 58b.**



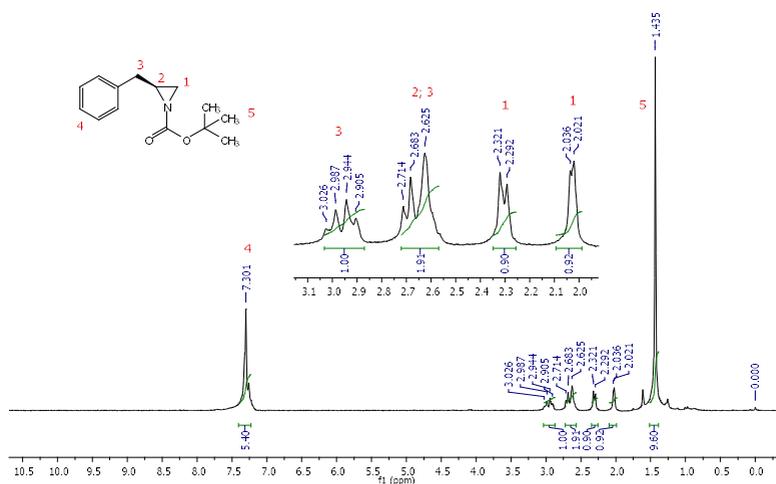
Observou-se que quando o *N*-Boc aminoálcool **57** de partida apresentava como grupo R um grupo alquílico (Tabela 7, Exemplos 1, 3 e 4), foi possível obter as aziridinas correspondentes. Uma proposta mecanística para a formação das aziridinas é mostrada no Esquema 33 através da rota 1. Inicialmente, o grupo hidroxila no *N*-Boc aminoálcool **57** ataca o cloreto de tosilato para a formação do intermediário **A**. Esse processo conta com o auxílio da base (OH<sup>-</sup>), que pode atuar: (i) desprotonando o grupo -OH do aminoálcool antes do ataque nucleofílico, gerando um alcóxido mais reativo (catálise básica específica), ou; (ii) ativando o grupo -OH sem a completa remoção do próton, o que irá ocorrer durante a formação do intermediária **A**. Posteriormente, o nitrogênio ataca o átomo de carbono ligado ao grupo *p*-toluenossulfonato, culminando na eliminação do tosilato e na ciclização do substrato **58**.

Por outro lado, quando um substituinte arila ocupou a mesma posição (Tabela 7, Exemplo 2), a aziridina desejada não foi obtida. Uma proposta mecanística para a formação da 2-oxazolidinona é mostrada no Esquema 33, rota 2. A primeira etapa do mecanismo ocorre da mesma forma que para a síntese das aziridinas. Contudo, leva à formação de um intermediário ainda mais interessante (**A**) do ponto de vista estrutural,

pois devido a proximidade do anel aromático ao centro de quiralidade essa posição benzílica acentua a acidez do hidrogênio ligado ao carbono do centro de quiralidade da molécula. Assim quando ocorre a remoção deste hidrogênio, forma-se um alceno conjugado ao anel aromático (estrutura **B**). Em seguida ocorre um ataque intramolecular da carbonila a esse alceno, levando à ciclização do substrato (estrutura **C**) que, após ataque nucleofílico do ânion hidroxila, produz a 2-oxazolidinona **58b** com eliminação de *t*-butanol.

Como exemplo da classe de aziridinas, serão apresentados e discutidos os espectros de RMN obtidos para o composto **58a**. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **58a** (Figura 14), aparece um singlete em 1,44 ppm referente aos hidrogênios das metilas do grupo Boc integrando para 9 hidrogênios. Em 2,03 e 2,31 ppm, encontram-se dois dubletos ( $J = 3,0$  Hz e  $J = 5,8$  Hz, respectivamente) com integral relativa a 1 hidrogênio cada, referentes aos hidrogênios ligados ao carbono dissustituído do anel aziridinico. Na região entre 2,56 e 2,74 ppm, observa-se um multipeto com integral relativa a 2 hidrogênios, relacionado ao hidrogênio ligado ao centro de quiralidade da molécula e a um dos hidrogênios benzílicos. Em 2,96 ppm, aparece um duplo-dublete ( $J = 16,4$  e  $7,8$  Hz) com integral relativa a 1 hidrogênio, referente a um dos hidrogênios benzílicos. Na região entre 7,20 e 7,44 ppm, aparece um multipeto relacionado aos hidrogênios do anel aromático com integral relativa a 5 hidrogênios.

Figura 14: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **58a**.



Pela análise dos espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 15) e DEPT 135 (Figura 16), foi possível fazer a atribuição para os átomos de carbono da estrutura do composto **58a**. Em 27,99 ppm aparece o sinal referente aos carbonos das três metilas do grupo Boc. Na região entre 30 e 45 ppm, encontram-se os carbonos alquílicos do composto, sendo em 31,46 ppm o carbono benzílico que no espectro DEPT 135 se apresenta como um sinal negativo, em 38,38 ppm o carbono do centro de quiralidade (ver ampliação na Figura 15) e em 38,51 ppm o carbono ( $\text{CH}_2$ ) ligado do anel azidínico que no espectro DEPT 135 aparece como um sinal negativo. Em 81,10 ppm aparece o sinal referente ao carbono quaternário do grupamento Boc ( $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), pois no espectro DEPT 135 o mesmo não aparece. Entre 120 e 145 ppm estão os sinais referentes aos carbonos do anel aromático. Por fim, em 162,45 ppm aparece o carbono da carbonila do grupo Boc.

**Figura 15:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **58a**.

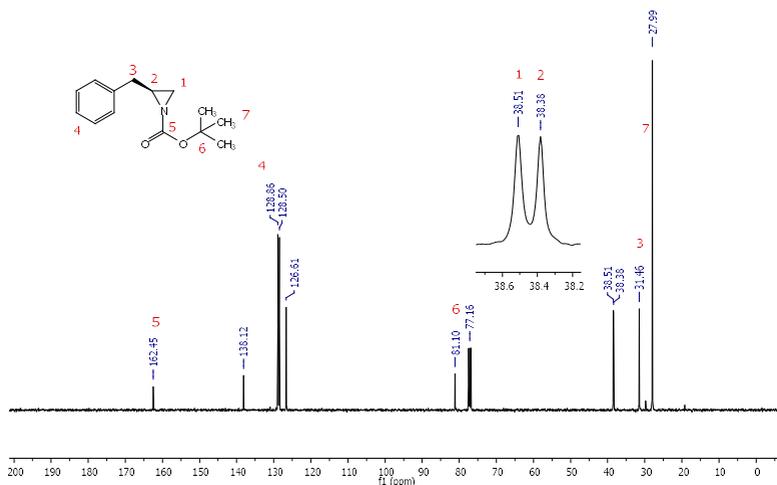
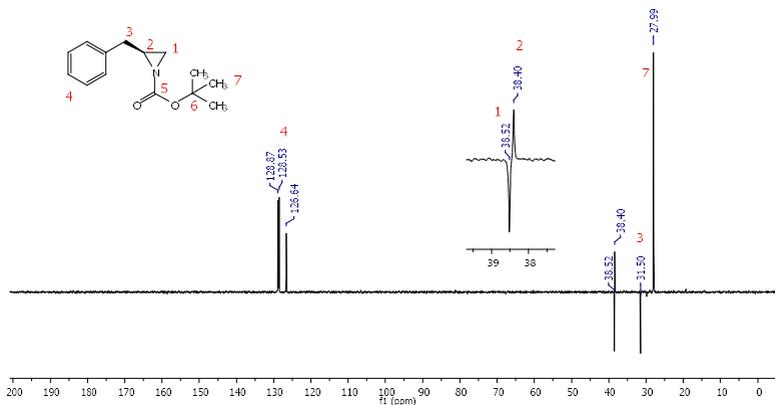


Figura 16: Espectro DEPT 135 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 58a.



#### 4.4. Síntese dos disselenetos via abertura de aziridinas

De posse das três *N*-Boc aziridinas, passou-se a investigar uma nova metodologia para a reação de abertura, utilizando LiAlHSeH como espécie nucleofílica de selênio sob atmosfera inerte (N<sub>2</sub>). Para alguns substratos utilizados neste trabalho estas reações de abertura levaram à formação dos respectivos disselenetos quirais **60** com rendimentos de 58 a 70% (Tabela 8).

Inicialmente testou-se a condição com solvente líquido iônico BMI.BF<sub>4</sub> a 90 °C por um período de 4 horas, utilizando o substrato aziridina **58a**, o produto foi obtido com 70% de rendimento isolado (Tabela 8, Exemplo 1). Essa mesma condição foi empregada para a abertura da aziridina **58c**, contudo o produto não foi obtido, apenas o material de partida recuperado (Tabela 8, Exemplo 2). Dessa forma, variações nas condições experimentais foram realizadas, sendo elas, utilização de THF como solvente, aumento da temperatura de reação (refluxo), aumento do tempo reacional e aumento da quantidade de espécies nucleofílica de selênio em relação a quantidade de aziridina, respectivamente nos Exemplos 3, 4 e 5 mostrados na Tabela 8, mas ainda assim não foi possível a obtenção do produto em questão, curiosamente em todas as reações o material de partida era recuperado em quase sua totalidade.

**Tabela 8: Preparação dos disselenetos amínicos 60 via abertura de *N*-Boc aziridinas 58.**

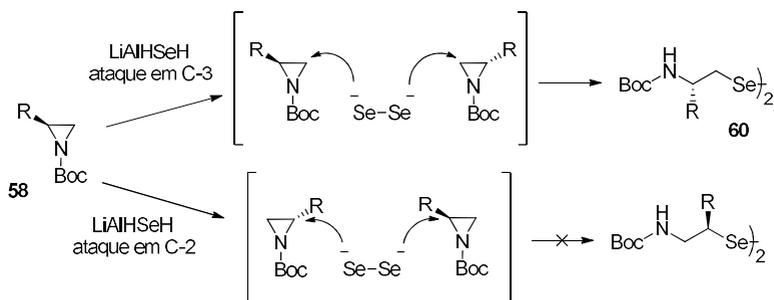
Exemplo	R ( <i>N</i> -Boc Aziridina)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)
1	Bn ( <b>58a</b> )	BMI.BF <sub>4</sub>	90	4	70
2	<i>i</i> -Bu ( <b>58c</b> )	BMI.BF <sub>4</sub>	90	4	n.r.
3	<i>i</i> -Bu ( <b>58c</b> )	THF	refluxo	4	n.r.
4	<i>i</i> -Bu ( <b>58c</b> )	THF	refluxo	14	n.r.
5 <sup>a</sup>	<i>i</i> -Bu ( <b>58c</b> )	THF	refluxo	14	n.r.
6	<i>i</i> -Pr ( <b>58d</b> )	BMI.BF <sub>4</sub>	90	6	n.r.
7	<i>i</i> -Pr ( <b>58d</b> )	THF	refluxo	14	58

a = relação 1:2 de aziridina para o nucleófilo; n.r. = não reagiu.

Em seguida, aplicou-se a condição do Exemplo 1 da Tabela 8 para o substrato **58d** com um aumento no tempo reacional de 4 para 6 horas, mas o produto não foi obtido, apenas o material de partida recuperado (Tabela 8, Exemplo 6). Testou-se a condição de THF sob refluxo por 14 horas e assim o produto foi obtido com 58% de rendimento isolado (Tabela 8, Exemplo 7).

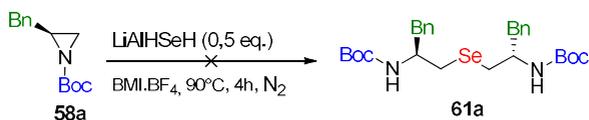
A alta regioselectividade observada dos compostos obtidos se deve principalmente a dois fatores: um deles é a presença do grupamento Boc que, por ser um grupo retirador de elétrons, auxilia na estabilização da carga negativa em desenvolvimento sobre o átomo de nitrogênio. O outro fator é a ausência de grupos volumosos ligados no carbono 3 (C-3) do anel aziridínico, o que acaba direcionando o ataque do nucleófilo por efeito estérico (Esquema 34).

**Esquema 34: Regiosseletividade na abertura de aziridinas **58**.**



Buscando inserir apenas um átomo de selênio na molécula, projetou-se tal inserção reduzindo a quantidade da espécie nucleofílica de selênio em relação a o material de partida, na proporção de 0,5:1 (Esquema 35).

**Esquema 35: Preparação do seleneto amínicos **61a**.**



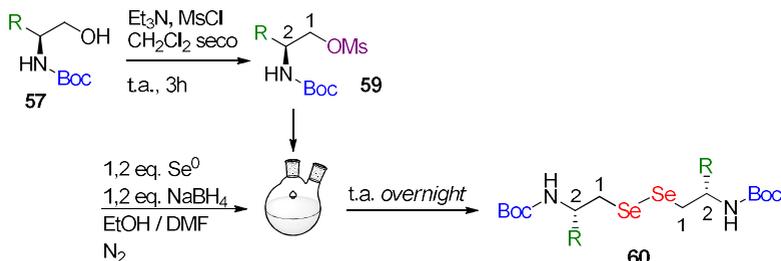
Após purificação foi obtido um sólido amarelo com mesmo RF do composto **60a**, para verificar se apenas um átomo de selênio teria sido inserido, fez-se análises de HRMS do composto. Como resultado uma razão  $m/z$  igual a 651,1080, sendo que a  $m/z$  calculada para o seu análogo com dois átomos de selênio é de 651,1217 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) dessa forma, sabe-se que há dois átomos de selênio na molécula.

A preparação de disselenetos amínicos via abertura de aziridinas é uma estratégia muito interessante do ponto de vista da regioquímica da reação de abertura que leva a produtos com alta regiosseletividade, contudo a complexidade operacional durante sua síntese e a pequena escala de produção dos compostos de interesse (**60**) tornam essa metodologia pouco interessante quando, busca-se a preparação em escala multigrama além de uma metodologia mais condizente e alinhada com os princípios de química verde.

#### 4.5. Síntese das selenaminas quirais via reação de substituição nucleofílica em aminoálcoois *N*-Boc-*O*-mesilados

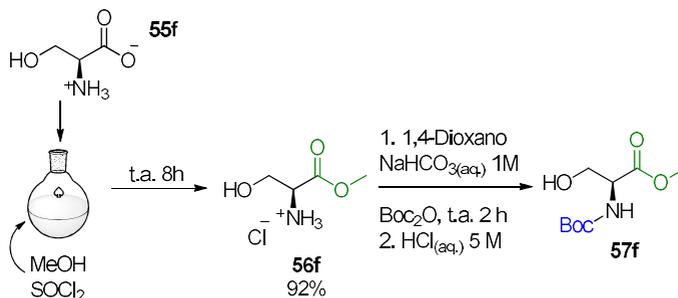
A síntese dos *N*-Boc-*O*-mesilados **59** é feita a partir dos *N*-Boc aminoálcoois, utilizando-se Et<sub>3</sub>N como base. Em seguida, adiciona-se MsCl, cujo objetivo é formar um bom grupo de saída, facilitando a entrada do Nu no carbono 1. Por se tratar de uma espécie de estabilidade relativamente baixa, os mesilatos não devem ser armazenados por longos períodos (dias). Para o presente trabalho, preparou-se os *N*-Boc-*O*-mesilados sempre que necessário, utilizando-os sem purificação prévia na síntese das disselenaminas quirais **60** (Esquema 36).

**Esquema 36: Preparação dos disselenetos amínicos **60** utilizando intermediários *N*-Boc-*O*-mesilados.**



Outro material de partida empregado nessa metodologia foi o aminoácido L-serina **55f**. Como mostrado no Esquema 37 inicialmente, fez-se a esterificação do aminoácido utilizando metanol e cloreto de tionila. Em seguida, a proteção do cloridrato do éster metílico da L-serina **56f** foi feita utilizando uma mistura de 1,4-dioxano e solução aquosa 1,0 M de NaHCO<sub>3</sub>, na qual foi adicionado Boc<sub>2</sub>O. Posteriormente, acidificou-se o meio com solução HCl<sub>(aq)</sub> 5,0 M, até a faixa de pH 3-4.

**Esquema 37: Preparação do *N*-Boc éster metílico derivado da L-serina 57f.**



Esta estratégia sintética, que utiliza os *N*-Boc-*O*-mesilados **59** como intermediários para a preparação dos disselentos amínicos de interesse **60**, levou à formação dos mesmos com uma maior variedade estrutural e, com rendimentos que variaram entre 53 e 83%, como pode ser visto na Tabela 9.

Primeiramente, empregou-se o substrato **56a** (fenilalaninol) para preparação do respectivo disseleneto **60a**. Na primeira etapa é feita a proteção com grupo Boc, em seguida é feita a mesilação para, por fim, ocorrer a inserção do selênio na estrutura da molécula. A espécie nucleofílica de selênio é gerada *in situ* utilizando como solvente uma mistura de etanol/DMF na proporção de 3:2 (v/v), em seguida adiciona-se o material de partida de interesse e essa mistura fica sob agitação a temperatura ambiente *overnight* sob atmosfera inerte. Ao final o produto foi obtido com 82% de rendimento isolado (Tabela 9, Exemplo 1).

Dessa forma a condição acima foi empregada para os substratos **56b**, **56d** e **56e**, Exemplos 3, 4 e 5 da Tabela 9, respectivamente. Sendo que para o substrato **56b** (Tabela 9, Exemplo 3) o produto obtido apresentou na CCD apenas uma fração, e quando realizada análise por RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ) o espectro bruto obtido apresentou-se limpo não necessitando purificação. Para os demais produtos **60d** e **60e** (Exemplos 4 e 5 da Tabela 9, respectivamente) foram feitas purificações por coluna cromatográfica.

Tabela 9: Disselenetos amínicos **60** preparados a partir de aminoálcoois **55**.

Exemplo	R (Aminoálcool)	Produto ( <b>60</b> )	Rend. (%)
1	Bn ( <b>56a</b> )		82
2 <sup>a</sup>	Bn ( <b>56a</b> )	<b>60a</b>	n.d.
3	Ph ( <b>56b</b> )		83
4	<i>i</i> -Pr ( <b>56d</b> )		53
5	H ( <b>56e</b> )		54
6	COOMe ( <b>56f</b> )		30
7 <sup>b</sup>	COOMe ( <b>56f</b> )	<b>60f</b>	60

n.d. = não determinado; a = reação sem DMF; b = reação na proporção etanol/DMF de 4:1 (v/v) e, selênio elementar com tamanho de partícula de 64  $\mu\text{m}$ .

Além destes, preparou-se também o derivado éster da selenocistina **60f** (Tabela 9, Exemplo 6), um esqueleto orgânico muito importante devido sua aplicação biológica. Contudo ao prepararmos o derivado da serina inicialmente encontramos grande dificuldade no que diz respeito a remoção do DMF da fase orgânica, que continha o produto de interesse, após exaustivas extrações foi possível a remoção de todo o DMF, contudo o rendimento obtido foi de 30%. Com o intuito de melhorar este resultado, preparou-se uma nova reação da mesma forma que a anterior alterando a quantidade de DMF, e a fonte

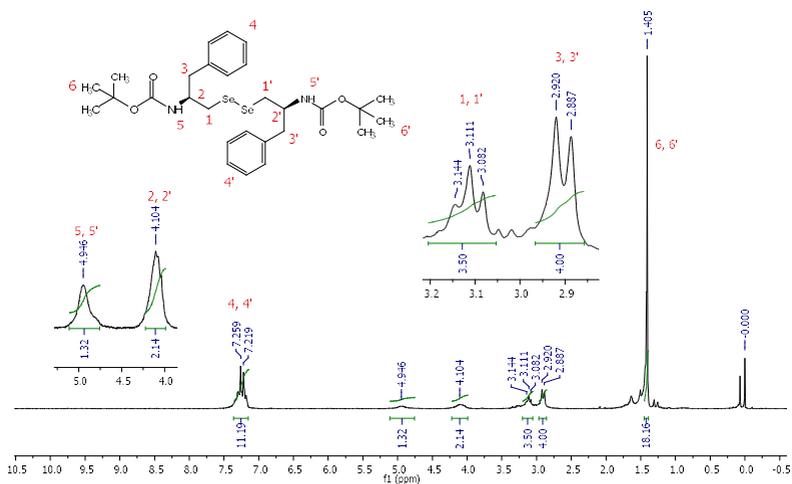
comercial de selênio, para uma com menor tamanho de partícula (Tabela 9, Exemplo 7). Nessa condição a remoção do DMF se deu por completo e sem dificuldade logo nas primeiras extrações sendo o produto obtido com 60% de rendimento bruto.

Tendo em vista a problemática envolvendo a remoção do DMF, investigou-se a possibilidade de retirar o mesmo da reação. Assim, realizou-se novas reações apenas em solvente EtOH (Tabela 9, Exemplo 2) e apesar dos rendimentos brutos obtidos serem bons a estabilidade dos compostos se apresentou muito baixa, isto porque após poucos dias de armazenamento surgiram manchas avermelhadas no produto. Removeu-se as mesmas através de lavagens com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , no entanto elas voltaram a aparecer, tais manchas poderiam ser sinais da degradação do produto pela precipitação de selênio coloidal, cuja coloração característica é vermelho.

Todos os disselenetos preparados foram caracterizados por técnicas de RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , IV, ponto de fusão e HRMS. A seguir discutiremos os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto **60a** como exemplo da classe de disselenetos preparados no presente trabalho.

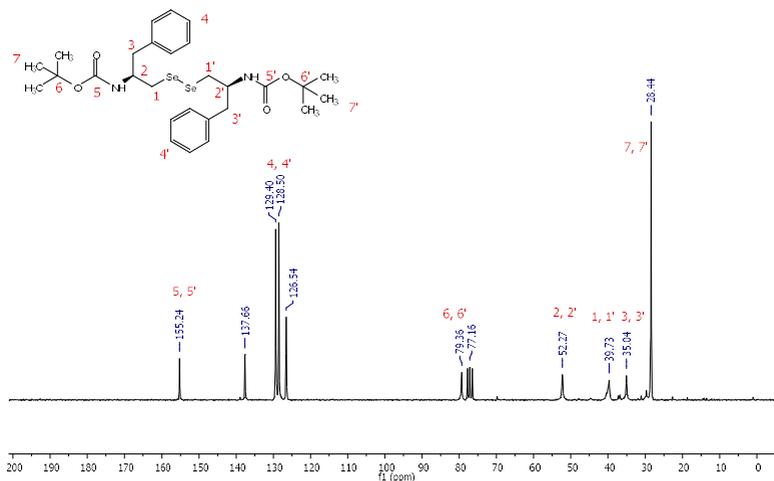
No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 17), pode-se observar em 1,41 ppm o sinal de um singleto com integral relativa a 18 hidrogênios, referente aos hidrogênios das três metilas do grupo Boc. Localizado em 2,90 ppm, é possível observar um dubleto ( $J = 6$  Hz) com integral relativa a 4 hidrogênios, referente aos  $\text{CH}_2$  benzílicos. Em 3,11 ppm aparece um tripleto ( $J = 6$  Hz) com integral relativa a 4 hidrogênios, referente aos  $\text{CH}_2$  ligados ao selênio. Na faixa de 4,23–3,98 ppm, encontra-se um multipletto com integral relativa de 2 hidrogênios, referente aos hidrogênios ligados aos centros de quiralidade da molécula. Em 4,95 ppm, aparece um singleto com integral relativa a 2 hidrogênios, referente aos hidrogênios ligados aos nitrogênios ( $\text{R}_2\text{-NH}$ ). Na região entre 7,14 e 7,36 ppm, observa-se um multipletto referente aos hidrogênios do anel aromático com integral relativa a 10 hidrogênios.

Figura 17: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 60a.



Pela análise do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 18), foi possível fazer a atribuição para os átomos de carbono da estrutura do composto **60a**. Em 28,44 ppm aparece o sinal referente aos carbonos das três metilas dos grupos Boc. Na região entre 32 e 57 ppm, encontram-se os carbonos alquílicos do composto, sendo em 35,05 ppm o sinal referente aos carbonos ( $\text{CH}_2$ ) benzílicos, em 39,73 ppm o sinal referente aos carbonos ( $\text{CH}_2$ ) ligados aos átomos de selênio e em 52,27 ppm o sinal dos carbonos dos centros de quiralidade. Em 79,36 ppm aparece o sinal referente aos carbonos quaternários dos grupos Boc ( $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ). Entre 125 e 140 ppm estão os sinais referentes aos carbonos dos anéis aromáticos. Por fim, em 155,24 ppm aparece o sinal relacionado aos carbonos da carbonila dos grupos Boc.

Figura 18: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **60a**.



Foi feito também RMN  $^{77}\text{Se}$  para o composto **60a** (Figura 19), para tal análise foi necessária a utilização de um padrão externo, disseleneto de difenila o qual tem deslocamento químico conhecido e localizado em 461,34 ppm. Apenas um sinal é observado no espectro em 281,40 ppm, pois a molécula em questão é simétrica. Fez-se ainda análise de HRMS (APPI positivo) com valor de  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4\text{Se}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 651,1217$  e, valor encontrado de 651,1212 (Figura 20), assim estando de acordando com a literatura.<sup>32</sup>

Figura 19: Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  (38 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **60a**.

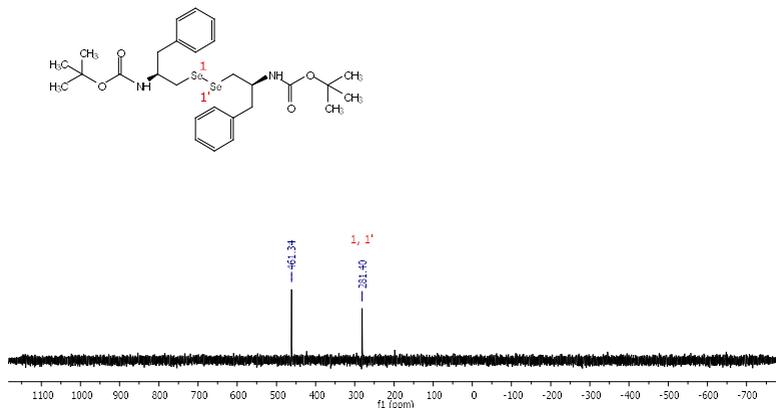
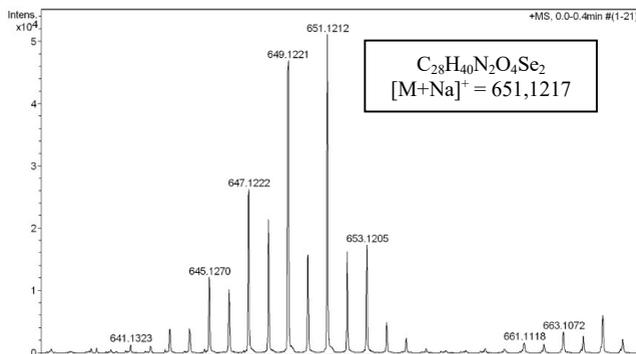


Figura 20: Espectro de HRMS do composto **60a** ampliado.



A título de exemplo, preparou-se uma solução a fim de se determinar a atividade óptica para o composto **60b** sendo o valor encontrado de + 26,2 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0,047 g/mL). Mostrando assim que não houve racemização do produto.

#### 4.6. Desproteção dos disselenetos

Como última etapa da síntese, realizou-se a desproteção dos disselenetos **60** através da remoção do grupo Boc com TFA em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Tal metodologia possibilitou a preparação dos respectivos disselenetos desprotegidos **62** com rendimentos brutos entre 28 e 86% (Tabela 10).

Tabela 10: Preparação dos compostos 62.

$$\text{Boc-NH-CH(R)-CH}_2\text{-Se-CH}_2\text{-NH}_2 \xrightarrow[2. \text{K}_2\text{CO}_3, \text{t.a.}, 4\text{h}]{1. \text{TFA:CH}_2\text{Cl}_2 (1:3 \text{ v/v}), \text{t.a.}, 4\text{h}} \text{H}_2\text{N-CH(R)-CH}_2\text{-Se-CH}_2\text{-NH}_2$$

Exemplo	R	Produto (62)	Rend. (%)
1	Bn	<p><b>62a</b></p>	83
2	Ph	<p><b>62b</b></p>	80
3	<i>i</i> -Pr	<p><b>62d</b></p>	86
4	H	<p><b>62e</b></p>	28
5	COOMe	<p><b>62f</b></p>	--

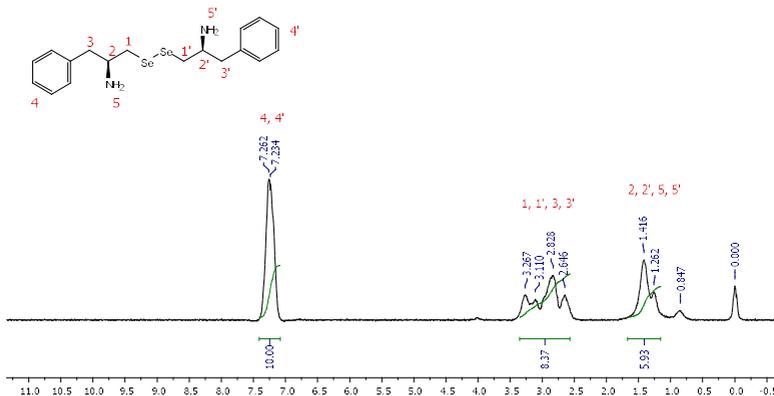
O baixo rendimento obtido para o derivado da etanolamina (Tabela 10, Exemplo 4), poderia ser consequência de alguns fatores: (i) cadeia lateral pequena; (ii) menor solubilidade em DCM que os outros compostos (**60a**, **60b** e **60d**); (iii) difícil recuperação; (iv) estrutura com caráter hidrofílico.

Já para o derivado da serina (Tabela 10, Exemplo 5) o mesmo não foi obtido e nenhum sinal característico do composto pode ser observado no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , indicando a provável degradação do composto visto a característica hidrofílica da cadeia lateral R.

A título de exemplo será discutido o RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **62a**. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 21), pode-se observar entre 1,15 e 1,66 ppm um multipletto com integral relativa a 6 hidrogênios, referente aos hidrogênios das aminas ( $\text{NH}_2$ ) e do centro de quiralidade. Localizado entre 2,56 e 3,35 ppm aparece um multipletto com integral relativa a 8 hidrogênios, referente aos  $\text{CH}_2$ . Entre 7,08 e 7,43 ppm,

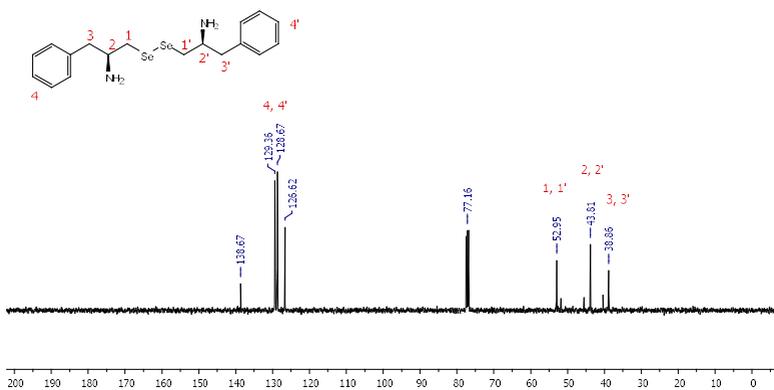
observa-se um multipeto com integral relativa a 10 hidrogênios, referente hidrogênios do anel aromático.

**Figura 21: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 62a.**



No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 22), pode-se observar em 38,67 ppm o sinal relativa aos carbonos benzílicos. Em 43,81 ppm aparece o sinal referente aos carbonos dos centro de quiralidade. Em 52,95 ppm, observa-se o sinal referente aos carbonos  $\text{CH}_2$  ligados aos átomos de selênio. Na região entre 125 e 140 ppm, aparecem os sinais referentes aos carbonos dos anéis aromáticos.

**Figura 22: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 62a.**



Diante dessas análises dos RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **62a** observamos tanto pela ausência de um singlete em 1,40 ppm (na Figura 21) como pelo não aparecimento de um sinal em 28 e 160 ppm (na Figura 22) a remoção do grupo Boc da molécula.

## 5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A partir dos resultados obtidos (Esquema 38) e dos objetivos propostos no presente trabalho algumas conclusões são alcançadas a respeito das metodologias empregadas.

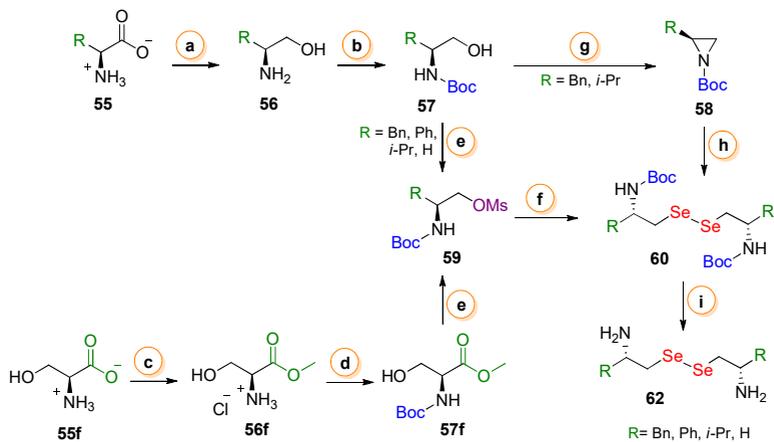
A estratégia sintética utilizando as aziridinas como intermediários na preparação dos disselenetos aminicos **60** não foi muito interessante, pois sua utilização implica algumas dificuldades: (i) o uso de solventes tratados em diversas etapas; (ii) a necessidade de isolamento e purificação prévia das aziridinas; (iii) a pequena escala de síntese; (iv) a obtenção de uma pequena variedade de grupos R ligados ao anel aziridínico, e; (v) rendimentos pouco satisfatórios entre 58 e 70%.

Por outro lado, a estratégia sintética utilizando os *N*-Boc-*O*-mesilatos como intermediários na preparação dos disselenetos aminicos **60**, mostrou-se muito interessante. A utilização desses intermediários resultou numa série de simplificações operacionais: (i) solvente tratado em apenas uma etapa reacional; (ii) sem necessidade de purificação prévia dos intermediários empregados na reação; (iii) os compostos de interesse **60** podem ser preparados em grande escala; (iv) foram obtidos rendimentos mais interessantes entre 53 e 83%, e; (v) uma maior variedade estrutural do composto **60** foi obtida.

Com o que acaba de ser exposto, pode-se concluir que a utilização de *N*-Boc-*O*-mesilatos **59** como intermediários na preparação dos disselenetos aminicos **60** foi uma estratégia sintética muito mais eficiente do que a utilização de aziridinas **58**.

Como perspectiva, pretende-se ampliar o escopo da reação, utilizando-se outros L-aminoácidos como material de partida. Pretende-se ainda continuar o estudo das reações de desproteção com o objetivo de melhorar o rendimento obtido para o composto **62e**, bem como investigar a obtenção do composto **62f**. Disponibilizar os compostos obtidos **60 (a-f)** para grupos de pesquisa parceiros a fim de realizar ensaios biológicos. Investigar rotas sintéticas para a preparação dos análogos de selênio da **GSSG**. E, organizar os resultados obtidos neste trabalho, redigindo-os na forma de um artigo para publicação.

**Esquema 38: Resumo das reações realizadas no presente trabalho.**



**a** NaBH<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, THF, *overnight*, 88-96%

**b** Boc<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN, 4h, 88-94%

**c** MeOH, SOCl<sub>2</sub>, 8h, 92%

**d** 1. NaHCO<sub>3</sub>(aq.) (1M), 1,4-Dioxano, Boc<sub>2</sub>O, 2h  
2. HCl(aq.) 5M

**e** Et<sub>3</sub>N, MsCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> *seco*, 3h

**f** Na<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>, EtOH, DMF, *overnight*, 53-83% (3 etapas)

**g** TsCl, KOH, THF *seco*, refluxo, 4h, 55-66%

**h** 1. LiAlHSeH, N<sub>2</sub> solv., temp. (°C), 4-14h  
2. I<sub>2</sub>, KI, 58-70%

**i** 1. TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:3 v/v), 4h  
2. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 4h, 28-86%

## 6. METODOLOGIA

### 6.1. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 6.1.1. Reagentes e Solventes

Os materiais de partida (aminoácidos) utilizados no presente trabalho foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem purificação prévia. O selênio elementar foi adquirido junto à Sigma-Aldrich (Vetec), com tamanho da partícula  $>150 \mu\text{m}$ . Os solventes e reagentes utilizados nas sínteses, purificações e caracterizações foram obtidos de fontes comerciais (Synth, Vetec, Quimidrol). Acetato de etila, diclorometano e hexano (mistura de isômeros) - usados nas extrações líquido-líquido e nas colunas cromatográficas - foram destilados antes do uso. O diclorometano usado em reações foi tratado utilizando peneira molecular 4 Å pré-tratada.<sup>65</sup> O THF foi refluxado sob sódio metálico e, posteriormente, armazenado em frasco âmbar na presença de peneira molecular.<sup>66</sup> Os líquidos iônicos utilizados foram sintetizados de acordo com o procedimento experimental descrito na literatura.<sup>67</sup>

As folhas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais: gel de sílica da marca Macherey-Nagel com 0,20 mm de espessura. Como método de revelação utilizou-se luz ultravioleta e cuba de iodo.

A purificação dos produtos foi feita através de cromatografia em coluna (CC) utilizando colunas de vidro, sílica gel de 60 Å (70-230 mesh) como fase estacionária e misturas de hexano/acetato de etila em proporções adequadas como fase móvel.

#### 6.1.2. Rotaevaporadores

Para a remoção dos solventes e secagem dos produtos foram utilizados rotaevaporadores Buchi, modelo Vacuum Pump V-700 e uma linha de alto vácuo equipada com uma bomba da marca Edwards, modelo RV3.

#### 6.1.3. Ponto de Fusão

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

#### 6.1.4. Infravermelho (IV)

Os espectros no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro IV FT Alpha-Bruker, localizado na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC. As frequências de absorção estão expressas em  $\text{cm}^{-1}$  (janela espectral de 4000 a  $600 \text{ cm}^{-1}$ ). As amostras foram realizadas em pastilhas de KBr.

#### 6.1.5. Polarímetro

A análise de rotação óptica para cálculo da rotação específica  $[\alpha]$  foi realizada em polarímetro Schmidt-Haensch modelo Polartronic E, com lâmpada de sódio de 589 nm, em cubeta de 1,07 dm.

#### 6.1.6. Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG-EM)

A análise de espectrometria foi realizada através de um cromatógrafo a gás acoplado a um espectrômetro de massas de baixa resolução utilizando Impacto de elétrons como fonte de ionização (CG-EM) marca Shimadzu modelo QP5050A. Os dados são expressos na forma da relação  $m/z$  dos fragmentos.

#### 6.1.7. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectro de ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{77}\text{Se}$  foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance 200 ou Varian AS-400, operando em 200 e 400 MHz respectivamente, localizados na Central de Análise do Departamento de Química da UFSC. As amostras foram preparadas dissolvendo-se a substância a ser analisada em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) ou água deuterada ( $\text{D}_2\text{O}$ ). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação a um padrão interno ou externo. Para as análises de RMN  $^1\text{H}$ , empregou-se o tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Para as análises de RMN  $^{13}\text{C}$ , empregou-se o clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como padrão interno. Para as análises de RMN  $^{77}\text{Se}$ , utilizou-se o disseleneto de difenila como padrão externo. Coloca-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, quart = quarteto, quint = quinteto, sex = sexteto, oct = octeto, m = multiplete, sl = singlete largo), a constante de

acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz), e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.

### 6.1.8. Espectrometria de Massas de Alta resolução (HRMS)

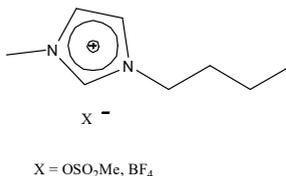
Os espectros de massa de alta resolução (HRMS) foram obtidos a partir de um aparelho Bruker modelo micrOTOF-Q II, com fonte de ionização APPI (fotoionização a pressão atmosférica) ou APCI (ionização química a pressão atmosférica), localizado no Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME).

## 6.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### 6.2.1. Procedimento experimental para a síntese do BMI.BF<sub>4</sub>

A síntese do líquido iônico BMI.BF<sub>4</sub> foi realizada conforme procedimento descrito na literatura<sup>67</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 (OMs<sup>-</sup>) pelo tetrafluoroborato (BF<sub>4</sub><sup>-</sup>).

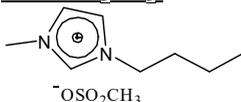
### Figura 23: Estrutura dos líquidos iônicos sintetizados



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>:

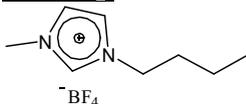


**Rendimento: 75%.** Sólido branco (altamente higroscópico).

**RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 10,09 (s, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,23 (s, 1H); 4,28 (t, *J* = 7,3, 2H); 4,06 (s, 3H); 2,80 (s, 3H); 1,88 (quint, *J* = 7,4, 2H); 1,38 (sex, *J* = 7,4, 2H); 0,97 (t, *J* = 7,2, 3H). Os dados obtidos são consistentes com a literatura.<sup>67</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.

BMI.BF<sub>4</sub>:



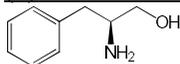
**Rendimento: 80%.** Óleo incolor. **RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 8,71 (s, 1H); 7,48 (s, 2H); 4,21 (t, *J* = 7,3, 2H); 3,95 (s, 3H); 1,87 (quint, *J* = 7,2, 2H); 1,36 (sex, *J* = 7,2, 2H); 0,93 (t, *J* = 7,4, 3H). Os dados obtidos são consistentes com a literatura.<sup>63</sup>

## 6.2.2. Procedimento experimental para a redução dos L-aminoácidos

Os (*S*)-aminoálcoois foram preparados segundo procedimento descrito na literatura.<sup>63</sup>

Em um balão de uma boca (1 L), preparou-se uma suspensão do aminoácido a ser reduzido (250 mmol) e NaBH<sub>4</sub> (650 mmol, 24,6 g) em THF (P.A, 280 mL). O sistema foi resfriado em banho de gelo e, então, uma solução de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> em éter dietílico (20 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado em 40 mL de éter) foi adicionada gota a gota, numa velocidade adequada de modo a manter a temperatura da reação abaixo de 20°C (tempo de adição de aproximadamente 3 horas). Em seguida, removeu-se o banho de gelo e a reação foi agitada à temperatura ambiente *overnight*. Posteriormente, o sistema foi resfriado em banho de gelo e MeOH (20 mL) foi adicionado lentamente para consumir o excesso de borana. Após 1 hora de agitação, o balão reacional foi levado ao rotaevaporador para remoção do solvente até que restasse aproximadamente 1/3 do volume inicial. Novamente em banho de gelo e sob agitação magnética, adicionou-se lentamente uma solução NaOH<sub>(aq)</sub> 5,0 M (250 mL) à mistura reacional. O banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi aquecida com auxílio de banho de silicone para a remoção do THF restante. Posteriormente, acoplou-se um condensador de refluxo ao balão reacional e o sistema foi agitado sob refluxo por 3 horas. Após esse período, deixou-se o sistema resfriar à temperatura ambiente e a mistura reacional foi filtrada em funil de Büchner preenchido com celite, lavando-se com água destilada. O filtrante foi então extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 x 150 mL), as fases orgânicas foram coletadas e tratadas com sulfato de sódio e, após filtração, o solvente foi removido em rotaevaporador e bomba de alto vácuo. Como os (*S*)-aminoálcoois foram obtidos em um grau de pureza elevado, os mesmos foram empregados diretamente nas etapas posteriores, sem a necessidade de purificação.

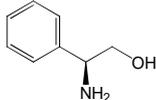
### (*S*)-Fenilalaninol (56a):



**Rendimento: 95%.** Sólido branco (placas). P.F.: 86-91 °C (Lit.<sup>63</sup>: 90-91 °C). **RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 6,10-5,85 (m, 5H); 2,38 (dd, *J* = 10,6 e 3,8, 1H); 2,13 (dd, *J* = 10,6 e 7,2, 1H); 1,92-1,78(m, 1H); 1,54 (dd, *J* = 13,5 e 5,1, 1H); 1,26 (dd, *J* = 13,4 e 8,6, 1H); 0,89 (s,

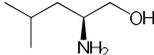
3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta = 138,83; 129,30; 128,66; 126,49; 66,34; 54,31; 40,93$ .

**(S)-Fenilglicinol (56b):**



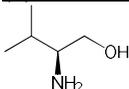
**Rendimento: 88%**. Sólido branco. P.F.: 70-74 °C (Lit.<sup>63</sup>: 74-76 °C). **RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta = 7,42-7,20$  (m, 5H); 4,10-4,00 (m, 1H); 3,74 (dd,  $J = 10,8, 4,3$ , 1H); 3,56 (dd,  $J = 10,8, 8,4$ , 1H); 2,42 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta = 142,52; 128,45; 127,32; 126,57; 67,71; 57,39$ .

**(S)-Leucinol (56c):**



**Rendimento: 95%**. Óleo amarelado. **RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta = 3,55$  (dd,  $J = 10,6$  e  $3,6$ , 1H); 3,22 (dd,  $J = 10,6$  e  $8,0$ , 1H); 3,00-2,80 (m, 1H); 2,58 (s, 3H); 1,80-1,60 (m, 1H); 1,19 (t,  $J = 7,0$ , 2H); 0,91 (t,  $J = 6,2$ , 6H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta = 66,31; 50,33; 42,84; 24,34; 23,00; 21,88$ .

**(S)-Valinol (56d):**



**Rendimento: 94%**. Óleo amarelado. **RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta = 3,64$  (dd,  $J = 10,6$  e  $3,8$ , 1H); 3,31 (dd,  $J = 10,6$ , e  $8,7$ , 1H); 2,65-2,50 (m, 1H); 2,25 (s, 3H); 1,58 (oct,  $J = 6,7$ , 1H); 0,92 (dd,  $J = 6,8$ , e  $2,2$ , 6H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta = 64,50; 58,42; 31,05; 19,28; 18,32$ .

### 6.2.3. Procedimento geral para proteção dos (S)-aminoálcoois com Boc<sub>2</sub>O

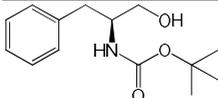
Em um balão de uma boca foram adicionados o aminoálcool apropriado (10 mmol) e acetonitrila (50 mL). Em seguida, o sistema foi resfriado a 0 °C e adicionado lentamente di-*terc*-butildicarbonato ( $\text{Boc}_2\text{O}$ , 10 mmol, 2,182 g) solubilizado em acetonitrila (10 mL). Após o término da adição, o banho de gelo foi removido e a mistura foi

agitada por 4 horas à temperatura ambiente. Em seguida, o solvente foi evaporado e o produto obtido foi:

\* purificado por coluna cromatográfica em gel de sílica, eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30) no caso da preparação das aziridinas.

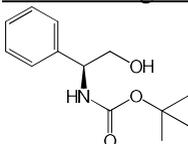
\* empregado diretamente sem a necessidade de purificação, no caso da preparação dos mesilatos.

*N*-Boc Fenilalaninol (57a):



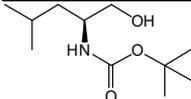
**Rendimento: 90%.** Sólido branco. P.F.: 94-97 °C (Lit.<sup>64</sup>: 90-92 °C). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 7,34-7,15 (m, 5H); 4,99 (sl, 1H); 3,86 (sl, 1H); 3,64-3,55 (m, 1H); 3,55-3,45 (m, 1H); 3,40-3,30 (m, 1H); 2,83 (d,  $J$  = 6,8, 2H); 1,40 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 156,26; 138,08; 129,40; 128,55; 126,50; 79,70; 63,97; 53,77; 37,57; 28,43. **RMN DEPT 135 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 129,36; 128,49; 126,44; 63,86 (CH<sub>2</sub>); 53,65; 37,43 (CH<sub>2</sub>) 28,37.

*N*-Boc Fenilglicinol (57b):



**Rendimento: 94%.** Sólido branco. P.F.: 135-139 °C. **RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 7,50-7,20 (m, 5H); 5,31 (sl, 1H); 4,78 (sl, 1H); 4,00-3,73 (m, 2H); 2,43 (sl, 1H); 1,43 (sl, 9H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 156,29; 139,84; 128,76; 127,69; 126,69; 80,04; 66,62; 57,01; 28,44. **RMN DEPT 135 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 128,77; 127,69; 126,67; 66,69 (CH<sub>2</sub>); 28,44.

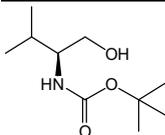
*N*-Boc Leucinol (57c):



**Rendimento: 93%.** Óleo amarelo claro. **RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 4,68 (d,  $J$  = 8,0, 1H); 3,82-3,55 (m, 2H); 3,55-3,42 (m, 1H); 2,84 (sl, 1H); 1,80-1,55 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,37-1,24 (m, 2H); 0,93 (d,  $J$  =

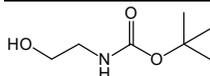
6,6, 6H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  = 156,47; 79,30; 65,73; 50,82; 40,65; 28,40; 24,79; 23,03; 22,22. **RMN DEPT 135 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  = 65,71 ( $\text{CH}_2$ ); 50,74; 40,57 ( $\text{CH}_2$ ); 28,39; 24,78; 23,06; 22,22.

**N-Boc Valinol (57d):**



**Rendimento: 88%**. Óleo amarelo claro. **RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  = 4,82 (d,  $J$  = 7,0, 1H); 3,80–3,56 (m, 2H); 3,43 (sl, 1H); 2,93 (sl, 1H); 1,97–1,74 (m, 1H); 1,45 (sl, 9H); 0,94 (dd,  $J$  = 6,6, 4,4, 6H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  = 156,84; 79,37; 63,60; 57,99; 29,30; 28,42; 19,54; 18,51. **RMN DEPT 135 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  = 63,47 ( $\text{CH}_2$ ); 57,84; 29,14; 28,33; 19,47; 18,43.

**N-Boc Etanolamina (57e):**

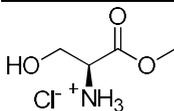


**Rendimento: 92%**. Óleo incolor. **RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  = 5,21 (sl, 1H); 3,66–3,54 (m, 2H); 3,47 (sl, 1H); 3,19 (quart,  $J$  = 10,2 e, 5,2, 2H); 1,37 (s, 9H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  = 156,77; 79,45; 61,78; 42,98; 28,34. **RMN DEPT 135 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  = 61,72 ( $\text{CH}_2$ ); 42,89 ( $\text{CH}_2$ ); 28,29.

#### **6.2.4. Procedimento experimental para a esterificação da L-serina**

Em um balão de uma boca (250 mL) munido de agitação magnética, adicionou-se metanol (150 mL) e, após resfriamento desse sistema em banho de gelo, adicionou-se  $\text{SOCl}_2$  (100 mmol, 11,90 g) gota a gota. Posteriormente, adicionou-se a L-serina (100 mmol, 10,50 g) e, após 10 minutos, removeu-se o banho de gelo e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente até a completa dissolução do aminoácido. Então, deixou-se a solução formada em repouso por 8 horas, evaporou-se o solvente e recristalizou-se o produto com uma mistura de MeOH/éter etílico, lavando-se os cristais obtidos com éter etílico.

Cloridrato do éster metílico da *L*-serina (**56f**):

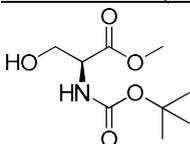


**Rendimento: 92%.** Sólido branco (cristalino). P.F.: não determinado (degradação do produto). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O)**  $\delta$  = 4,79 (s, 2H); 4,27 (t,  $J$  = 2, 1H); 4,09 (dd,  $J$  = 12,6, e 4,2, 1H); 3,98 (dd,  $J$  = 12,5, e 3,4, 1H); 3,84 (s, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, D<sub>2</sub>O)**  $\delta$  = 168,36; 58,68; 54,15; 53,16.

**6.2.5. Procedimento para proteção do cloridrato do éster metílico da *L*-serina com Boc<sub>2</sub>O**

Em um balão de uma boca (250 mL) munido de agitação magnética, o cloridrato do éster metílico da *L*-serina (40 mmol, 6,22 g) foi solubilizado numa mistura de 1,4-dioxano (80 mL) e solução aquosa 1,0 M de NaHCO<sub>3</sub> (40 mL). O sistema reacional foi resfriado a 0 °C e, então, adicionou-se lentamente o Boc<sub>2</sub>O (40 mmol, 9,34 mL). Após o término da adição, removeu-se o banho de gelo e a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 2 horas. Após esse período, o balão reacional foi levado ao rotaevaporador para a remoção do solvente. A pasta branca obtida foi diluída em acetato de etila (80 mL) e, então, acidificou-se o meio com solução HCl<sub>(aq)</sub> 5,0 M, até a faixa de pH 3-4. Após, extraiu-se a mistura com acetato de etila (3x 100 mL), as fase orgânicas foram coletadas e lavadas com água destilada (1x 80 mL). Por fim, a solução orgânica foi tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e, após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida resultando num óleo amarelado, que foi empregado sem necessidade de purificação nas etapas posteriores.

*N*-Boc Serina (**57f**):

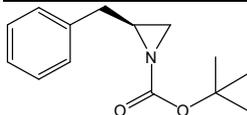


Óleo incolor. **RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 5,54 (sl, 1H); 4,40 (sl, 1H); 3,93 (dd,  $J$  = 5,7 e 3,8, 2H); 3,79 (s, 3H), 3,55 (sl, 1H), 1,46 (s, 9H).

### 6.2.6. Procedimento geral para síntese das *N*-Boc aziridinas

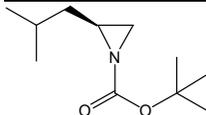
Em um balão de duas bocas munido de condensador de refluxo, previamente flambado sob atmosfera de  $N_2$ , foi adicionado o *N*-Boc aminoálcool apropriado (10 mmol), em THF seco (50 mL), seguido de adição de KOH em pó (40 mmol; 2,244 g) e cloreto de tosila (12 mmol; 2,288 g). Posteriormente, o sistema foi aquecido à temperatura de refluxo por 2 horas. Em seguida, o sistema foi resfriado à temperatura ambiente e adicionou-se uma segunda porção de KOH em pó (40 mmol; 2,244 g). Após a adição, o sistema foi aquecido à temperatura de refluxo por 2 horas adicionais e, então, o balão reacional foi resfriado à temperatura ambiente seguido de adição de solução saturada de NaCl (30 mL). A mistura reacional resultante foi extraída com  $CH_2Cl_2$  (3 x 20 mL), as fases orgânicas foram combinadas, a solução resultante foi tratada com  $Na_2SO_4$ , filtrada e o solvente foi evaporado. Purificou-se o óleo resultante por coluna cromatográfica em gel de sílica utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato (90:10).

#### Aziridina derivada do *N*-Boc Fenilalaninol (58a):



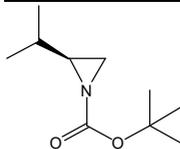
**Rendimento: 55%.** Óleo incolor. **RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  = 7,44–7,20 (m, 5H); 2,96 (dd,  $J$  = 16,4 e 7,8, 1H); 2,74–2,56 (m, 2H); 2,31 (d,  $J$  = 5,8, 1H); 2,03 (d,  $J$  = 3,0, 1H); 1,44 (s, 9H). **RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  = 162,45; 138,12; 128,86; 128,50; 126,61; 81,10; 38,51; 38,38; 31,46; 27,99. **RMN DEPT 135 (100 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  = 128,87; 128,53; 126,64; 38,52 ( $CH_2$ ); 38,40; 31,50 ( $CH_2$ ); 27,99.

#### Aziridina derivada do *N*-Boc Leucinol (58c):



**Rendimento: 66%.** Óleo incolor. **RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  = 2,35–2,28 (m, 1H); 2,18 (d,  $J$  = 6,0, 1H); 1,80 (d,  $J$  = 4,0, 1H); 1,38 (s, 9H); 1,34–1,26 (m, 1H); 1,23–1,15 (m, 2H); 0,92 (d,  $J$  = 2,8, 3H); 0,90 (d,  $J$  = 3,2, 3H). **RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  = 162,64; 80,66; 41,34; 36,78; 31,78; 27,88; 26,91; 22,72; 22,07. **RMN DEPT 135 (100 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  = 41,33 ( $CH_2$ ); 36,78; 31,80 ( $CH_2$ ); 7,87; 26,92; 22,74; 22,07.

Aziridina derivada do *N*-Boc Valinol (**58d**):



**Rendimento: 63%.** Óleo incolor. RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2,23 (d,  $J$  = 6,2, 1H); 2,18–2,08 (m, 1H); 1,94 (d,  $J$  = 3,6, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,40–1,29 (m, 1H); 1,06 (d,  $J$  = 6,6, 3H); 0,96 (d,  $J$  = 6,8, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 163,16; 80,95; 44,69; 31,23; 30,86; 28,24; 19,99; 19,42. RMN DEPT 135 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 44,66; 31,25; 30,89 ( $\text{CH}_2$ ); 28,20; 20,01; 19,42.

### 6.2.7. Procedimento geral para síntese dos *N*-Boc-*O*-mesilatos

Em um balão de uma boca, adicionou-se o *N*-Boc aminoálcool apropriado (10 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (20 mL) e trietilamina (10 mmol, 1,50 mL). Em seguida, o sistema foi resfriado a 0 °C e, sob agitação contínua, adicionou-se lentamente o MsCl (10 mmol, 0,80 mL) resultando na formação de uma emulsão de cor branca. Ao término da adição, o banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente. Após esse período, a mistura reacional foi lavada com água destilada (3x 10 mL), as frações orgânicas foram coletadas e a solução resultante foi tratada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e o solvente foi evaporado. O produto obtido foi seco em sistema de alto vácuo por 2 horas e empregado na etapa seguinte sem necessidade de purificação.

### 6.2.8. Procedimentos experimentais para a síntese das selenaminas quirais

Conforme mencionado anteriormente, nesse trabalho foram empregadas duas metodologias diferentes para a preparação das selenaminas quirais desejadas: uma delas via reação de abertura regioselectiva de anéis aziridínicos e, a outra, através da ativação do grupamento  $-\text{OH}$  dos *N*-Boc aminoálcoois com cloreto de metanossulfonila (MsCl). Os procedimentos experimentais empregados em ambas abordagens estão descritos a seguir.

### 6.2.8.1. Preparação das selenaminas quirais via reações de abertura regioseletivas de *N*-Boc aziridinas:

#### 6.2.8.1.1. Utilizando líquido iônico - *BMI.BF<sub>4</sub>*

Em um tubo de Schlenk munido de agitação magnética, previamente flambado sob atmosfera de  $N_2$ , foram adicionados o selênio elementar (1,2 mmol, 0,0947 g) e o *BMI.BF<sub>4</sub>* (1,0 mL). O sistema reacional foi resfriado a 0 °C e, então, adicionou-se o  $LiAlH_4$  (1,2 mmol, 0,0455g). Em seguida, o banho de gelo foi removido e o sistema foi agitado por 30 minutos à temperatura ambiente. Após esse período, adicionou-se a *N*-Boc aziridina apropriada (1,0 mmol) e, agitou-se por 4 horas a uma temperatura de 90 °C. Posteriormente, o composto de interesse foi extraído do líquido iônico com éter etílico (4 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução resultante foi tratada com  $Na_2SO_4$ , filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica em gel de sílica, utilizando-se como eluente mistura de hexano/acetato em proporções adequadas.

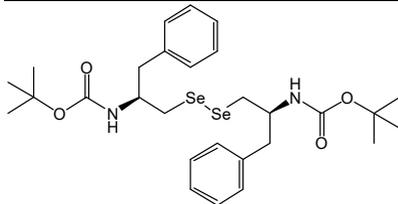
#### 6.2.8.1.2. Utilizando THF seco

Em um balão de duas bocas (25 mL) munido de agitação magnética e condensador previamente flambado sob atmosfera de  $N_2$ , foram adicionados o selênio elementar (2 mmol, 0,1579 g) e THF seco (10 mL) com o auxílio de uma seringa. O sistema reacional foi resfriado a 0 °C e, então, adicionou-se o  $LiAlH_4$  (1,9 mmol, 0,07210 g). Essa mistura ficou sob agitação em banho de gelo por 30 minutos. Após esse período, removeu-se o banho de gelo e, adicionou-se a *N*-Boc aziridina apropriada (1,0 mmol) solubilizada em THF (2 mL). A mistura reacional ficou sob refluxo *overnight*. Posteriormente, resfriou-se o sistema a temperatura ambiente e, adicionou-se  $I_2$  (2 mmol, 0,5076 g) e KI (0,40 mmol, 0,0654 g), essa mistura ficou sob agitação por 1,5 horas em sistema aberto. O composto de interesse foi extraído com  $CH_2Cl_2$  (4 x 30 mL) e lavado com uma solução 5% de  $NaHSO_3(aq)$  (30 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução resultante foi tratada com  $Na_2SO_4$ , filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica em gel de sílica, utilizando-se como eluente mistura de hexano/acetato em proporções adequadas.

### 6.2.8.2. Preparação das selenaminas quirais via reações de substituição nucleofílica de *N*-Boc-*O*-mesilatos com Na<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>

Em um balão de duas bocas (100 mL) munido de agitação magnética previamente flambado sob atmosfera de N<sub>2</sub>, foram adicionados o selênio elementar (6,0 mmol, 0,4738 g) e o EtOH P.A. (20 mL) com o auxílio de uma seringa. Sob agitação e a temperatura ambiente, adicionou-se o NaBH<sub>4</sub> (12 mmol, 0,4538 g) aos poucos, observando-se uma mudança de coloração de cinza para vermelho escuro. Em seguida adicionou-se DMF (20 mL) e mais EtOH P.A. (10 mL) com o auxílio de uma seringa. Em seguida, adicionou-se uma segunda porção de selênio elementar (6,0 mmol, 0,4738 g) e o *N*-Boc mesilato apropriado (10 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação a temperatura ambiente e atmosfera de N<sub>2</sub> overnight. Posteriormente, adicionou-se uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq)</sub> (20 mL) e, agitou-se por mais 30 minutos em sistema aberto. O composto de interesse foi extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 mL) e lavado com uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq)</sub> (80 mL). As fases orgânicas foram combinadas e filtradas sob cama de celite. Em seguida, removeu-se o excesso de solvente e, fez-se nova extração com acetato de etila (2x 100 mL), lavando-se com solução Brine (NaCl<sub>(aq)</sub> saturado, 3x 100 mL). A solução resultante foi tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica em gel de sílica, utilizando-se como eluente mistura de hexano/acetato em proporções adequadas.

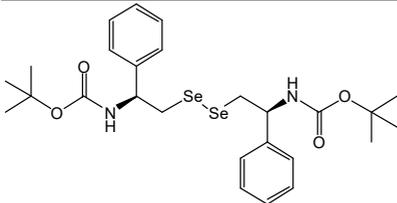
#### Disseleneto amínico derivado do *N*-Boc Fenilalaninol (**60a**):



**Rendimento: 70-82%.** Sólido amarelo. P.F.: 102–104 °C (Lit.<sup>32</sup>: 96–98 °C). **RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 7,36–7,14 (m, 10H); 4,95 (sl, 2H); 4,23–3,98 (m, 2H); 3,11 (t, *J* = 6, 4H); 2,90 (d, *J* = 6, 4H); 1,41 (s, 18H). **RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 155,24; 137,66; 129,40; 128,50; 126,54; 79,36; 52,27; 39,73; 35,04; 28,44. **RMN <sup>77</sup>Se (38 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 461,34 (padrão); 281,40. **IV** ν(cm)<sup>-1</sup> = 3376; 2976; 1690; 1518;

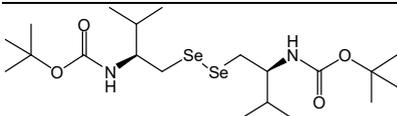
1168. **HRMS** (APPI positivo)  $m/z$  calculado para  $C_{28}H_{40}N_2O_4Se_2$   $[M+Na]^+$ : 651,1217; encontrado 651,1212.

Disseleneto amínico derivado do *N*-Boc Fenilglicinol (**60b**):



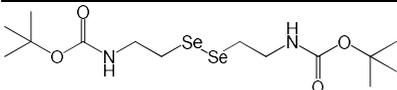
**Rendimento: 83%**. Sólido amarelo claro. P.F.: 181–184 °C.  $[\alpha]_D^{25} = +26,2$  ( $CH_2Cl_2$ , Conc. = 0,047 g/mL). **RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta = 7,38$ – $7,22$  (m, 10H); 5,24 (sl, 2H); 4,90 (sl, 2H); 3,34 (d,  $J = 5,8$ , 4H); 1,42 (s, 18H). **RMN  $^{13}C$  (50 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta = 155,25$ ; 141,34; 128,86; 127,81; 126,57; 79,97; 55,58; 37,40; 28,53. **IV**  $\nu(cm)^{-1} = 3383$ ; 2976; 1684; 1513; 1170. **HRMS** (APCI positivo)  $m/z$  calculado para  $C_{28}H_{40}N_2O_4Se_2$   $[M+H]^+$ : 601,1086; encontrado 601,1084.

Disseleneto amínico derivado do *N*-Boc Valinol (**60d**):



**Rendimento: 53–58%**. Sólido amarelo. P.F.: 110–114 °C (Lit.<sup>32</sup>: 117 °C). **RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta = 4,73$  (d,  $J = 8,6$ , 2H); 3,59 (sl, 2H); 3,09 (d,  $J = 5,0$ , 4H); 1,97–1,76 (m, 2H); 1,38 (s, 18H); 0,86 (t,  $J = 5,6$ , 12H). **RMN  $^{13}C$  (50 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta = 155,90$ ; 79,32; 56,56; 34,79; 31,39; 28,59; 19,66; 17,85. **IV**  $\nu(cm)^{-1} = 3357$ ; 2962; 1683; 1528; 1173. **HRMS** (APCI positivo)  $m/z$  calculado para  $C_{20}H_{40}N_2O_4Se_2$   $[M+Na]^+$ : 555,1217; encontrado 555,1215.

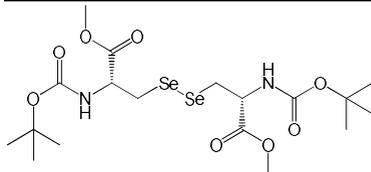
Disseleneto amínico derivado da *N*-Boc Etanolamina (**60e**):



**Rendimento: 54%**. Sólido amarelo. P.F.: 96–98 °C. **RMN  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta = 5,03$  (sl, 1H); 3,48 (dd,  $J = 12,2$  e 6,0, 4H); 3,01 (t,  $J = 6,6$ , 3H); 1,45 (s, 18H). **RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta = 155,82$ ; 79,37; 77,16; 41,01; 29,42; 28,42. **IV**  $\nu(cm)^{-1} = 3367$ ; 2968; 1683; 1515;

1174. **HRMS** (APPI positivo)  $m/z$  calculado para  $C_{14}H_{28}N_2O_4Se_2$   $[M+H]^+$ : 449,0460; encontrado 449,0458.

Disseleneto amínico derivado da *N*-Boc Serina (**60f**):

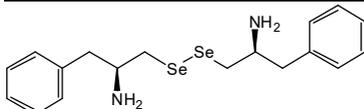


**Rendimento: 60%**. Sólido amarelo. P.F.: 39–43; (Lit.<sup>68</sup>: 36–38 °C). **RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 5,54–5,36 (m, 2H); 4,61 (sl, 2H); 3,86–3,70 (m, 8H); 3,44–3,32 (m, 2H); 1,45 (s, 18H). **RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 171,40; 155,15; 80,42; 53,83; 52,71; 32,46; 28,43. **IV**  $\nu(\text{cm})^{-1}$  = 3363; 2978; 1752; 1689; 1515; 1158

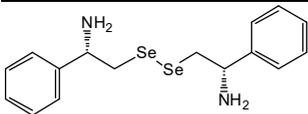
**6.2.9. Procedimento geral para desproteção das *N*-Boc selenaminas:**

Em um balão de uma boca (15 mL), adicionou-se o disseleneto amínico apropriado (1,0 mmol) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL). O sistema reacional foi resfriado a 0 °C e, então, gotejou-se TFA (2 mL). Após a adição do TFA, removeu-se o banho de gelo e, agitou-se a mistura reacional por 4 horas à temperatura ambiente. Posteriormente, evaporou-se o solvente, lavando-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4x 6 mL) afim de carrear todo o TFA que não reagiu. Em seguida, adicionou-se  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em pó (2,0 mmol, 0,2764 g), agitou-se o sistema por mais 4 horas à temperatura ambiente. Em seguida a solução foi filtrada, o solvente foi evaporado e o produto obtido foi seco em sistema de alto vácuo.

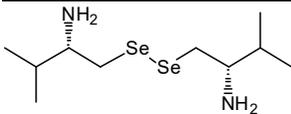
Disseleneto amínico derivado do Fenilalaninol (**62a**):



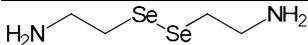
**Rendimento: 90%**. Óleo amarelo. **RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 7,43–7,08 (m, 10H); 3,35–2,56 (m, 8H); 1,66–1,15 (m, 6H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 138,67; 129,36; 128,67; 126,62; 52,95; 43,81; 38,86. **IV**  $\nu(\text{cm})^{-1}$  = 3355; 2922.

Disseleneto amínico derivado do Fenilglicinol (62b):

**Rendimento: 80%.** Óleo amarelo. **RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  = 7,60–7,17 (m, 10H); 4,44–4,15 (m, 2H); 3,00–3,38 (m, 4H); 2,15 (sl, 4H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  = 139,51; 129,39; 129,07; 126,20; 72,69; 56,51.

Disseleneto amínico derivado do Valinol (62d):

**Rendimento: 86%.** Óleo castanho. **RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  = 3,12 (m, 2H); 2,87 (m, 4H); 1,71 (sl, 6H); 0,96 (d,  $J$  = 4,4, 6H); 0,93 (d,  $J$  = 4,6, 6H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  = 56,68; 36,77; 29,45; 19,08; 17,56.

Disseleneto amínico derivado da Etanolamina (62e):

**Rendimento: 28%.** Óleo amarelo. **RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  = 3,75 (quart.,  $J$  = 6,5, 4H); 3,10 (t,  $J$  = 6,7, 4H); 1,49 (s, 4H).

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 YE, Z. W. et al. Oxidative stress, redox regulation and diseases of cellular differentiation. *Biochimica Et Biophysica Acta*, v. 1850, n. 8, p. 1607-1621, **2015**.
- 2 VALKO, M. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, v. 39, n. 1, p. 44-84, **2007**.
- 3 LUSHCHAK, V. I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-Biological Interactions*, v. 224, p. 164-175, **2014**.
- 4 SIES, H. Biochemistry of oxidative stress. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, v. 25, n. 12, p. 1058-1071, **1986**.
- 5 JENSEN, S. J. K. Oxidative stress and free radicals. *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, v. 666, p. 387-392, **2003**.
- 6 MCCORD, J. M.; FRIDOVIC, I. Superoxide dismutase - an enzymic function for erythrocyte superoxide dismutase (HEMOCUPREIN). *J. Biol. Chem.*, v. 244, n. 22, p. 6049-6055, **1969**.
- 7 MAYA, J. D. et al. Mode of action of natural and synthetic drugs against *Trypanosoma cruzi* and their interaction with the mammalian host. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part A*, v. 146, n. 4, p. 601-620, **2007**.
- 8 KRAUTH-SIEGEL, R. L.; COMINI, M. A. Redox control in trypanosomatids, parasitic protozoa with trypanothione-based thiol metabolism. *Biochimica Et Biophysica Acta*, v. 1780, n. 11, p. 1236-1248, **2008**.
- 9 FAIRLAMB, A. H.; CERAMI, A. Metabolism and functions of trypanothione in the kinetoplastida. *Annu. Rev. Microbiol.*, v. 46, p. 695-729, **1992**.
- 10 MAYA, J. D. et al. *Trypanosoma cruzi*: effect and mode of action of nitroimidazole and nitrofurantoin derivatives. *Biochemical Pharmacology*, v. 65, n. 6, p. 999-1006, **2003**.

- 11 DIAS, L. C. et al. Chemotherapy of chagas' disease: state of the art and perspectives for the development of new drugs. *Quimica Nova*, v. 32, n. 9, p. 2444-2457, **2009**.
- 12 WIRTH, T. Small Organoselenium Compounds: More than just Glutathione Peroxidase Mimics. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, v. 54, n. 35, p. 10074-10076, **2015**.
- 13 THEODOROPOULOS, D.; SCHWARTZ, I. L.; WALTER, R. Synthesis of selenium-containing peptides. *Biochemistry*, v. 6, n. 12, p. 3927-3932, **1967**.
- 14 TAMURA, T. et al. Synthesis and characterization of the selenium analog of glutathione disulfide. *Analytical Biochemistry*, v. 208, n. 1, p. 151-154, **1993**.
- 15 MORODER, L. Isosteric replacement of sulfur with other chalcogens in peptides and proteins. *J. Peptide Sci.*, v. 11, n. 4, p. 187-214, **2005**.
- 16 WESSJOHANN, L. A.; RIVERA, D. G.; VERCILLO, O. E. Multiple Multicomponent Macrocyclizations (MiBs): A Strategic Development Toward Macrocycle Diversity. *Chem. Rev.*, v. 109, n. 2, p. 796-814, **2009**.
- 17 FLOHE, L.; GÜNZLER, W. A.; SCHOCK, H. H. Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. *FEBS Lett*, v. 32, n. 1, p. 132-134, **1973**.
- 18 STADTMAN, T. C. Selenocysteine. *Annu. Rev. Biochem.*, v. 65, p. 83-100, **1996**.
- 19 WALTER, R.; ROY, J. Selenomethionine, a potential catalytic antioxidant in biological systems. *J. Org. Chem.*, v. 36, n. 17, p. 2561-2563, **1971**.
- 20 REICH, H. J.; HONDAL, R. J. Why Nature Chose Selenium. *ACS Chemical Biology*, v. 11, n. 4, p. 821-841, **2016**.

- 21 ORIAN, L.; TOPPO, S. Organochalcogen peroxidase mimetics as potential drugs: a long story of a promise still unfulfilled. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 66, p. 65-74, **2014**.
- 22 GANTHER, H. E.; KRAUS, R. J. Oxidation-states of glutathione-peroxidase. *Methods in Enzymology*, v. 107, p. 593-602, **1984**.
- 23 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**.
- 24 WOLLENHAUPT, S. G. N. et al. Seleno- and Telluroxylofuranosides attenuate Mn-induced toxicity in *C.elegans* via the DAF-16/FOXO pathway. *Food and Chemical Toxicology*, v. 64, p. 192-199, **2014**.
- 25 ZHANG, Z. H. et al. Selenomethionine reduces the deposition of beta-amyloid plaques by modulating  $\beta$ -secretase and enhancing selenoenzymatic activity in a mouse model of Alzheimer's disease. *Metallomics*, v. 8, n. 8, p. 782-789, **2016**.
- 26 SARTORI, G. et al. Bis-vinyl selenides obtained via iron(III) catalyzed addition of PhSeSePh to alkynes: synthesis and antinociceptive activity. *Org. Biomol. Chem.*, v. 11, n. 7, p. 1199-1208, **2013**.
- 27 PINZ, M. et al. 4-Phenylselenyl-7-chloroquinoline, a new quinoline derivative containing selenium, has potential antinociceptive and anti-inflammatory actions. *Eur. J. Pharmacology*, v. 780, p. 122-128, **2016**.
- 28 SANCINETO, L. et al. Design and Synthesis of DiselenoBisBenzamides (DISEBAs) as Nucleocapsid Protein 7 (NCp7) Inhibitors with anti-HIV Activity. *J. Med. Chem.*, v. 58, n. 24, p. 9601-9614, **2015**.
- 29 DEL FABBRO, L. et al. Effects of Se-phenyl thiazolidine-4-carboselenoate on mechanical and thermal hyperalgesia in brachial plexus avulsion in mice: Mediation by cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Brain Research*, v. 1475, p. 31-36, **2012**.

- 30 WILHELM, E. A.; JESSE, C. R.; NOGUEIRA, C. W. Protective effect of p-methoxyl-diphenyl diselenide in lethal acute liver failure induced by lipopolysaccharide and d-galactosamine in mice. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, v. 23, n. 6, p. 727-734, **2009**.
- 31 VICTORIA, F. N. et al. Antioxidant and antidepressant-like activities of semi-synthetic alpha-phenylseleno citronellal. *Eur. J. Pharmacology*, v. 742, p. 131-138, **2014**.
- 32 BRAGA, A. L. et al. Synthesis of new chiral aliphatic amino diselenides and their application as catalysts for the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes. *Org. Lett.*, v. 5, n. 15, p. 2635-2638, **2003**.
- 33 SCHWAB, R. S. et al. Chiral Chalcogen Peptides as Ligands for the Catalytic Enantioselective Aryl Transfer Reaction to Aldehydes. *Eur. J. Org. Chem.*, n. 19, p. 3574-3578, **2010**.
- 34 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. 9021-9024, **2005**.
- 35 BRAGA, A. L.; PAIXAO, M. W.; MARIN, G. Seleno-imine: A new class of versatile, modular N,Se ligands for asymmetric palladium-catalyzed allylic alkylation. *Synlett*, n. 11, p. 1675-1678, **2005**.
- 36 WIRTH, T. Enantioselective Alkylation of Aldehydes Catalyzed by New Chiral Diselenides. *Tetrahedron Letters*, 36, p. 7849-7852, **1995**.
- 37 SEHNEM, J. A. et al. Synthesis of new fluorinated modular chiral ligand derivatives from amino alcohols and application in enantioselective carbon-carbon bond-forming alkylation reactions. *Tetrahedron-Asymmetry*, v. 21, n. 8, p. 997-1003, **2010**.
- 38 CHASTEEN, T. G.; BENTLEY, R. Biomethylation of selenium and tellurium: microorganisms and plants. *Chem. Rev.*, v. 103, n. 1, p. 1-25, **2003**.

- 39 TANINI, D.; DEGL'INNOCENTI, A.; CAPPERUCCI, A. Bis(trimethylsilyl)selenide in the Selective Synthesis of  $\beta$ -Hydroxy,  $\beta$ -Mercapto, and  $\beta$ -Amino Diorganyl Diselenides and Selenides Through Ring Opening of Strained Heterocycles. *Eur. J. Org. Chem.*, p. 357–369, **2015**.
- 40 CHIN, J. et al. One-Pot Synthesis of Alkyl Aryl Selenides with Hydroxy-, Amino-, and Carboxy-Functionality from Aryl Halides. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, v. 30, n. 2, p. 496-498, **2009**.
- 41 GLADYSZ, J. A.; HORNBY, J. L.; GARBE, J. E. A Convenient One-Flask Synthesis of Dialkyl Selenides and Diselenides via Lithium Triethylborohydride Reduction of  $\text{Se}_x$ . *J. Org. Chem.*, 43, p. 1204-1208, **1978**.
- 42 KLAYMAN, D. L.; GRIFFIN, T. S. Reaction of selenium with sodium-borohydride in protic solvents - facile method for introduction into organic-molecules. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 95, n. 1, p. 197-200, **1973**.
- 43 ISHIHARA, H. et al. Reaction of lithium aluminum hydride with elemental selenium: its application as a selenating reagent into organic molecules. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 123, n. 34, p. 8408-8409, **2001**.
- 44 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**.
- 45 BRAGA, A. L. et al. One-pot indium iodide mediated synthesis of chiral beta-seleno amides and selenocysteine derivatives by ring-opening reaction of 2-oxazolines. *Eur. J. Org. Chem.*, n. 32, p. 5327-5331, **2007**.
- 46 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**.

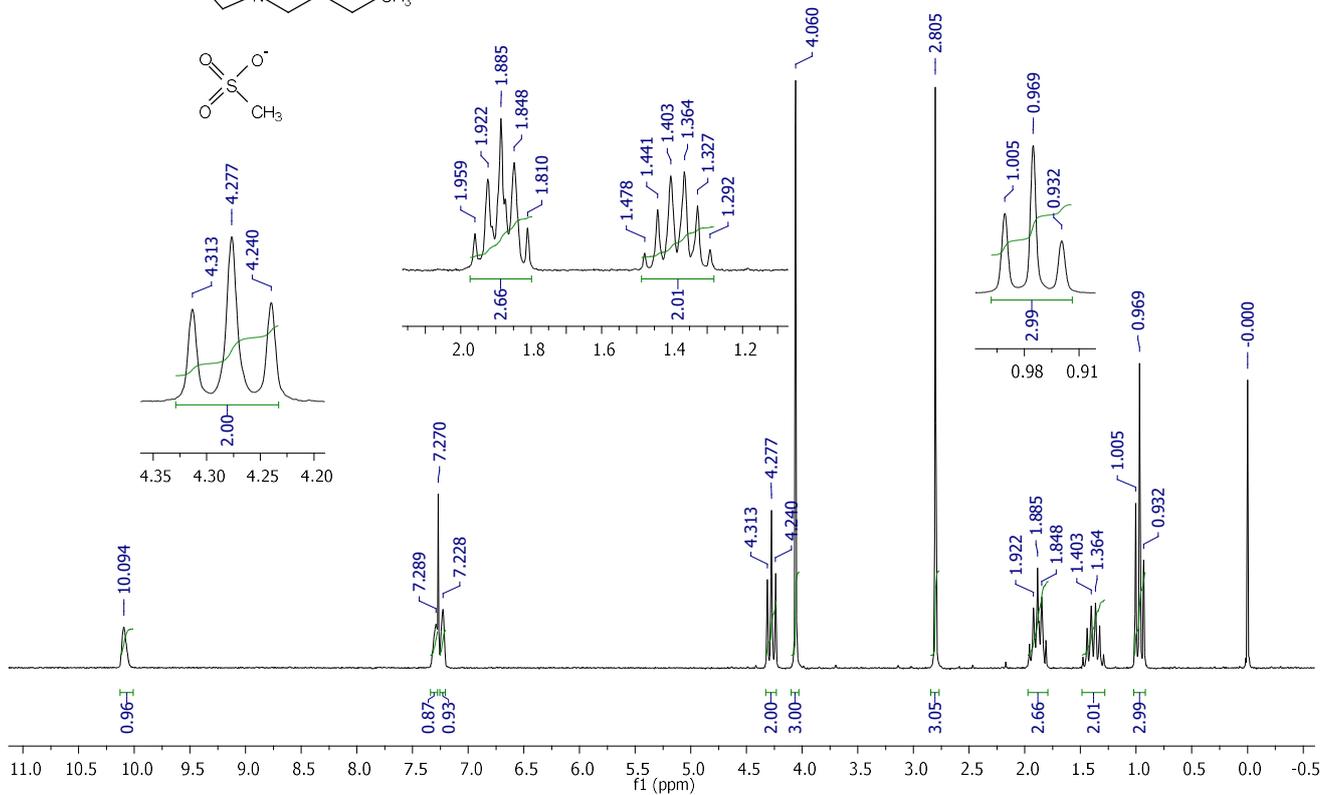
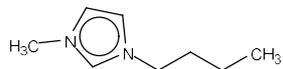
- 47 BISOL, T. B.; SÁ, M. M. Recentes avanços na preparação de aziridinas. Aplicações sintéticas e implicações mecanísticas. *Química Nova*, v. 30, p. 106-115, **2007**.
- 48 HU, X. E. Nucleophilic ring opening of aziridines. *Tetrahedron*, 60 p. 2701–2743, **2004**.
- 49 MCCOULL, W.; DAVIS, F. A. Recent synthetic applications of chiral aziridines. *Synthesis-Stuttgart*, n. 10, p. 1347-1365, **2000**.
- 50 PEARSON, W. H.; LIAN, B. W.; BERGMEIER, S. C. Aziridines and Azirines: Monocyclic. In: KATRITZKY, A. R.; REES, C. W., *et al* (Ed.). **Comprehensive Heterocyclic Chemistry II**: Pergamon: Oxford, v.1A, **1996**. cap. 1.01, p.1-60.
- 51 WADE, T. N. Preparation of fluoro amines by the reaction of aziridines with hydrogen-fluoride in pyridine solution. *J. Org. Chem.*, v. 45, n. 26, p. 5328-5333, **1980**.
- 52 DAVIS, F. A.; REDDY, G. V.; LIANG, C. H. Aziridine 2-carboxylate ester mediated asymmetric synthesis of alpha-alkyl beta-amino acids. *Tetrahedron Letters*, v. 38, n. 29, p. 5139-5142, **1997**.
- 53 SALMAN, S. M. et al. Efficient Ring Opening of Protected and Unprotected Aziridines Promoted by Stable Zinc Selenolate in Ionic Liquid. *Synlett*, p. 69-72, **2011**.
- 54 BRAGA, A. L. et al. Chiral seleno-amines from indium selenolates. A straightforward synthesis of selenocysteine derivatives. *J. Org. Chem.*, v. 71, n. 11, p. 4305-4307, **2006**.
- 55 AFFELDT, R. F. et al. Synthesis of selenium-linked neoglycoconjugates and pseudodisaccharides. *Tetrahedron*, 68, p. 10470-10475, **2012**.
- 56 SIGMA-ALDRICH. Disponível em: <  
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/545996?lang=pt&region=BR>>. Acesso em: 18 Set 2017.

- 57 STOCKING, E. M. et al. Synthesis of L-selenocystine, L- Se-77 selenocystine and L-tellurocystine. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, n. 16, p. 2443-2447, **1997**.
- 58 ANDREADOU, I. et al. Synthesis of novel Se-substituted selenocysteine derivatives as potential kidney selective prodrugs of biologically active selenol compounds: evaluation of kinetics of beta-elimination reactions in rat renal cytosol. *J. Med. Chem.*, v. 39, n. 10, p. 2040-2046, **1996**.
- 59 KAWASOKO, C. Y. et al. Straightforward synthesis of non-natural L-chalcogen and L-diselenide N-Boc-protected- $\gamma$ -amino acid derivatives. *Org. Biomol. Chem.*, v. 11, n. 31, p. 5173-5183, **2013**.
- 60 BRAGA, A. L. et al. Straightforward Method for the Synthesis of Selenocysteine and Selenocystine Derivatives from L-Serine Methyl Ester. *Synthesis*, p. 3131-3137, **2010**.
- 61 BRAGA, A. L. et al. Efficient synthesis of diorganyl selenides via cleavage of Se-Se bond of diselenides by indium(III) catalyst and zinc. *Tetrahedron Letters*, 47, p. 7195-7198, **2006**.
- 62 NARAYANAPERUMAL, S. et al. Zn in ionic liquid: an efficient reaction media for the synthesis of diorganyl chalcogenides and chalcogenoesters. *Tetrahedron*, 67, p. 4723-4730, **2011**.
- 63 ABIKO, A.; MASAMUNE, S. An Improved, Convenient Procedure for Reduction of Acids to Aminoalcohols: Use of NaBH<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. *Tetrahedron Letters*, 33, p. 5517-5518, **1992**.
- 64 NELISSEN, J. et al. Synthesis of the orthogonally protected amino alcohol Phaol and analogs. *J. Peptide Sci.*, v. 17, n. 7, p. 527-532, **2011**.
- 65 BRADLEY, D.; WILLIAMS, G.; LAWTON, M. Drying of Organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficiency of Several Desiccants. *J. Org. Chem.*, v. 75, n. 24, p. 8351-8354, **2010**.
- 66 SIMAS, A. B. C. et al. An expeditious and consistent procedure for tetrahydrofuran (THF) drying and deoxygenation by the still apparatus. *Quimica Nova*, v. 32, n. 9, p. 2473-2475, **2009**.

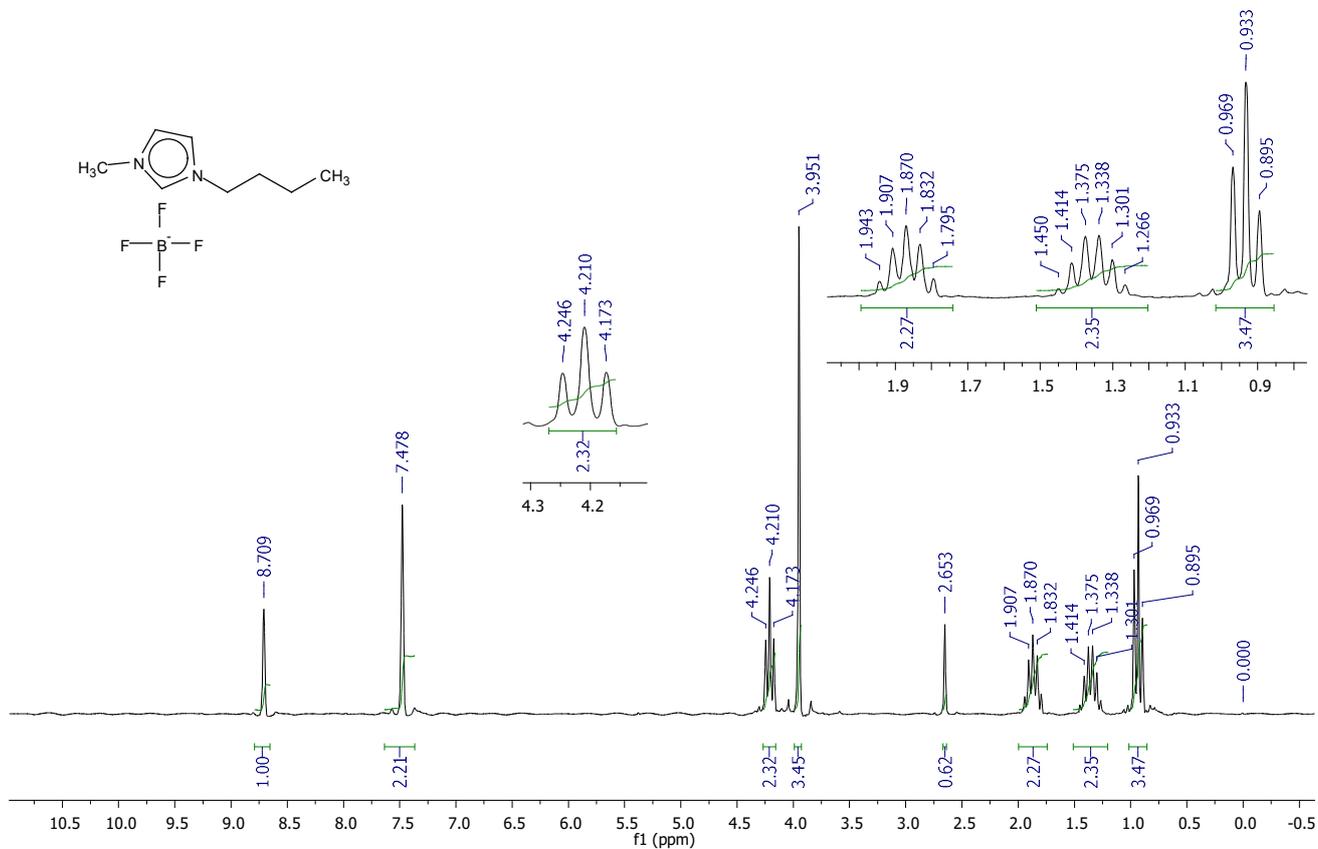
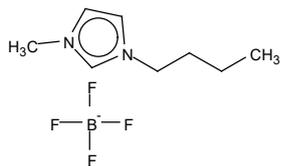
- 67 CASSOL, C. C. et al. A simple and practical method for the preparation and purity determination of halide-free imidazolium ionic liquids. *Advanced Synthesis & Catalysis*, v. 348, n. 1-2, p. 243-248, **2006**.
- 68 JUNIOR, P. S. T. Síntese "one pot" de selenocisteína e seus derivados via mesilato da L-serina protegida. **2009**. 124 (Mestre). Programa de pós-graduação em Química, UFSM

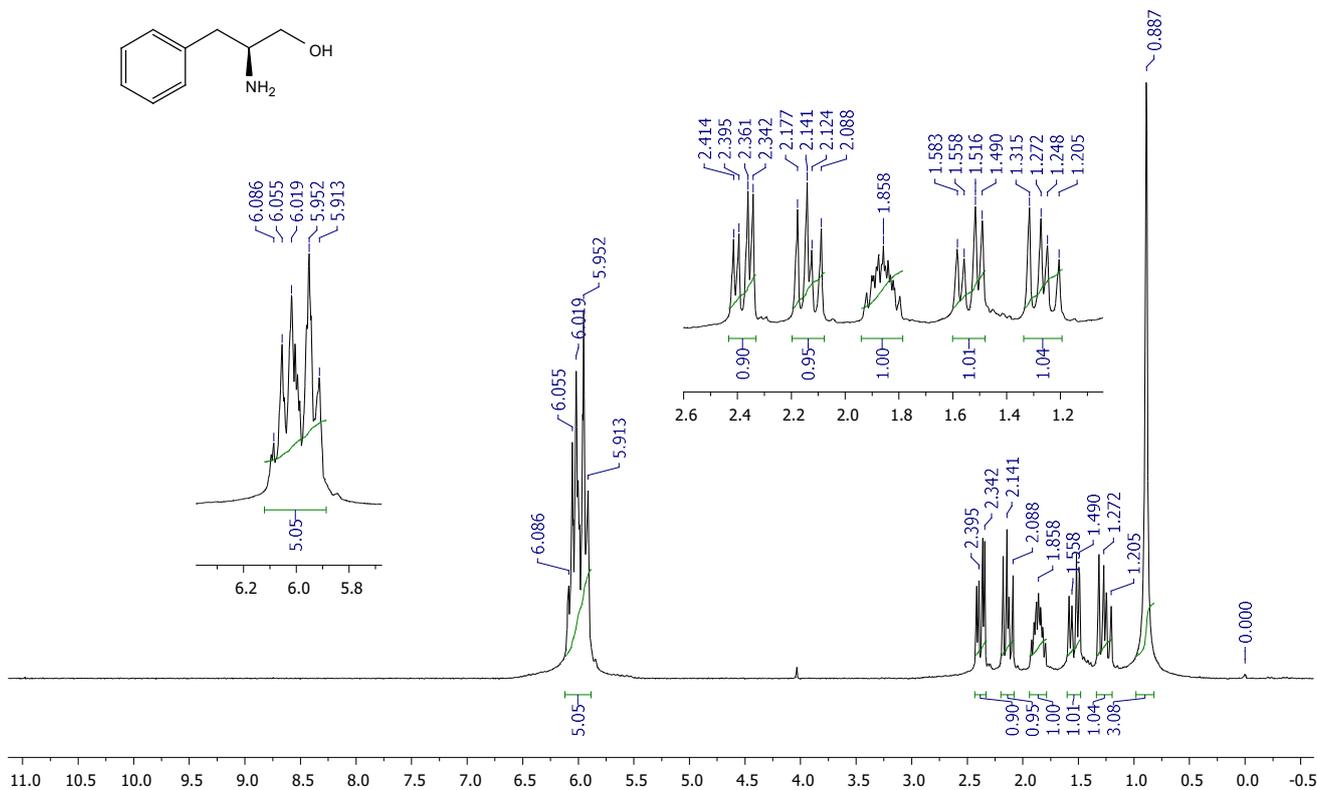
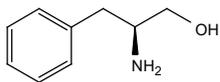
## **APÊNDICE - Espectros dos compostos selecionados**



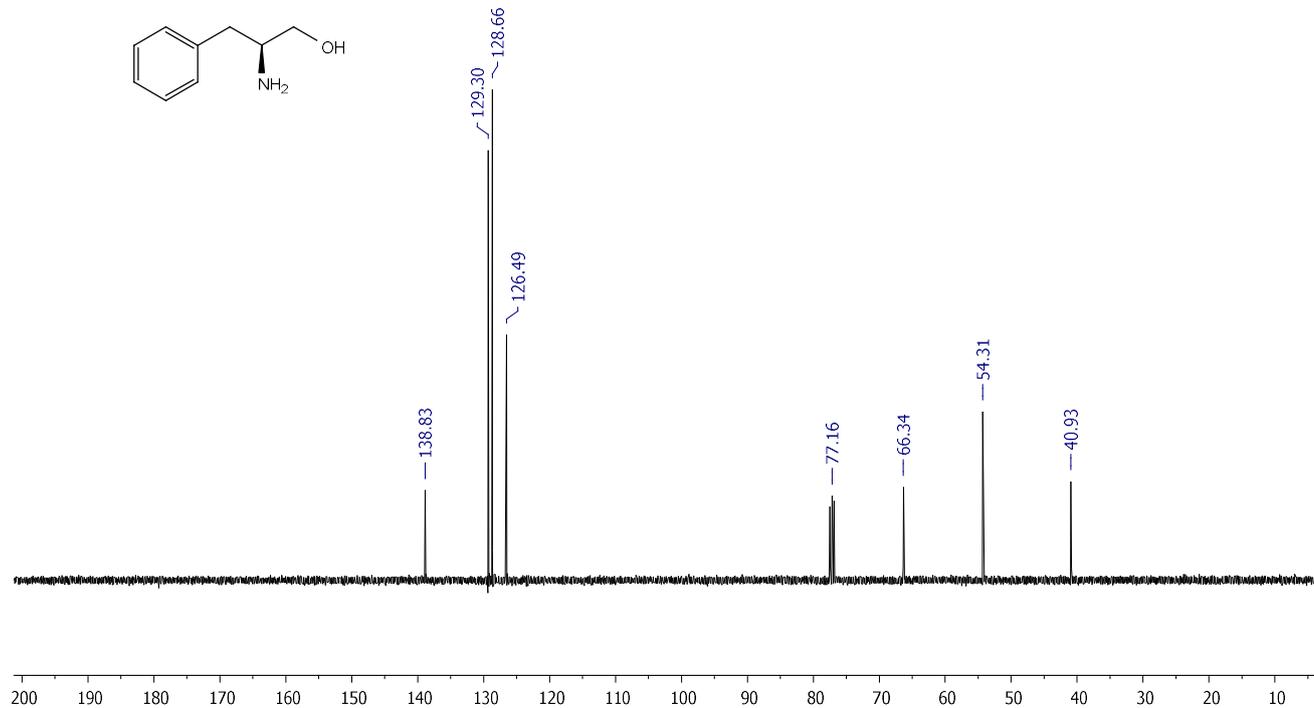
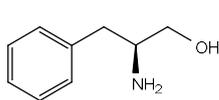


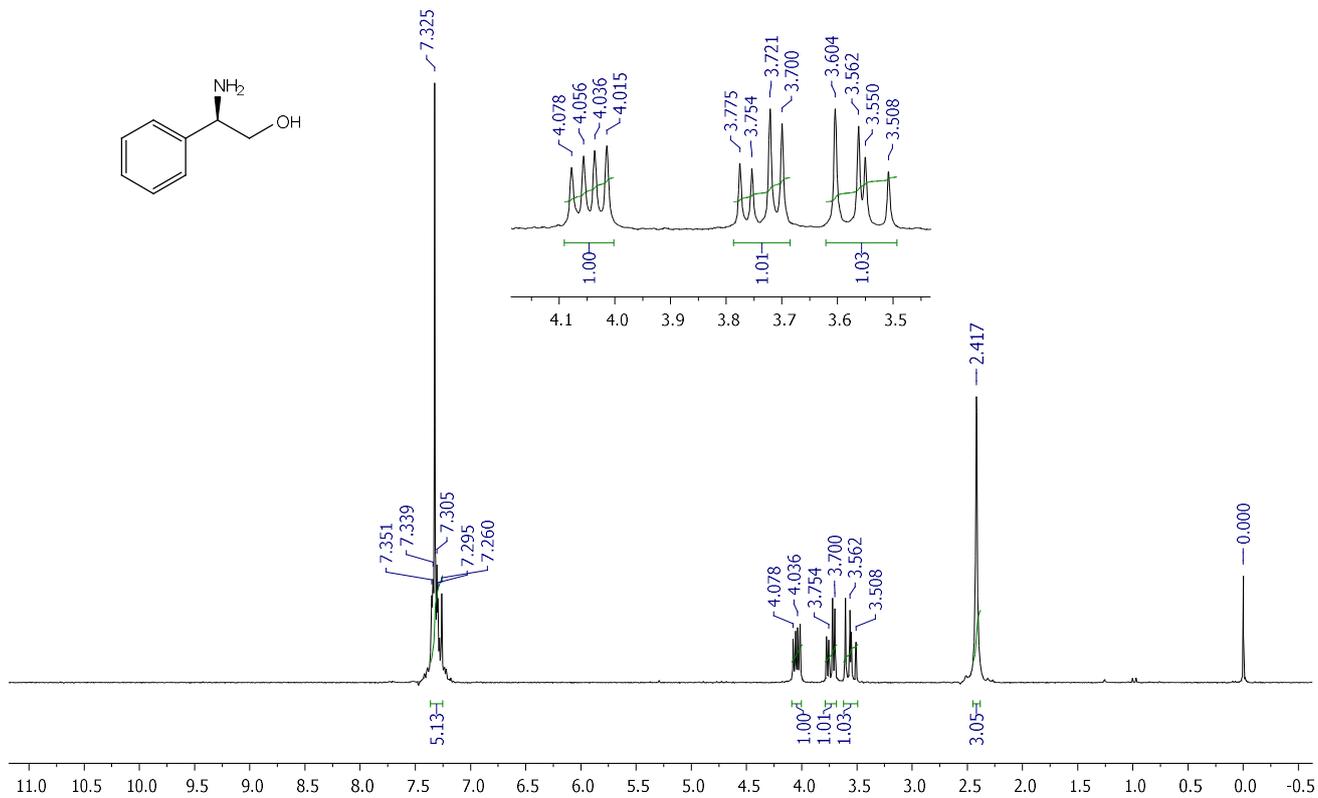
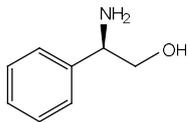
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto  $\text{BMI}\cdot\text{CH}_3\text{SO}_3$



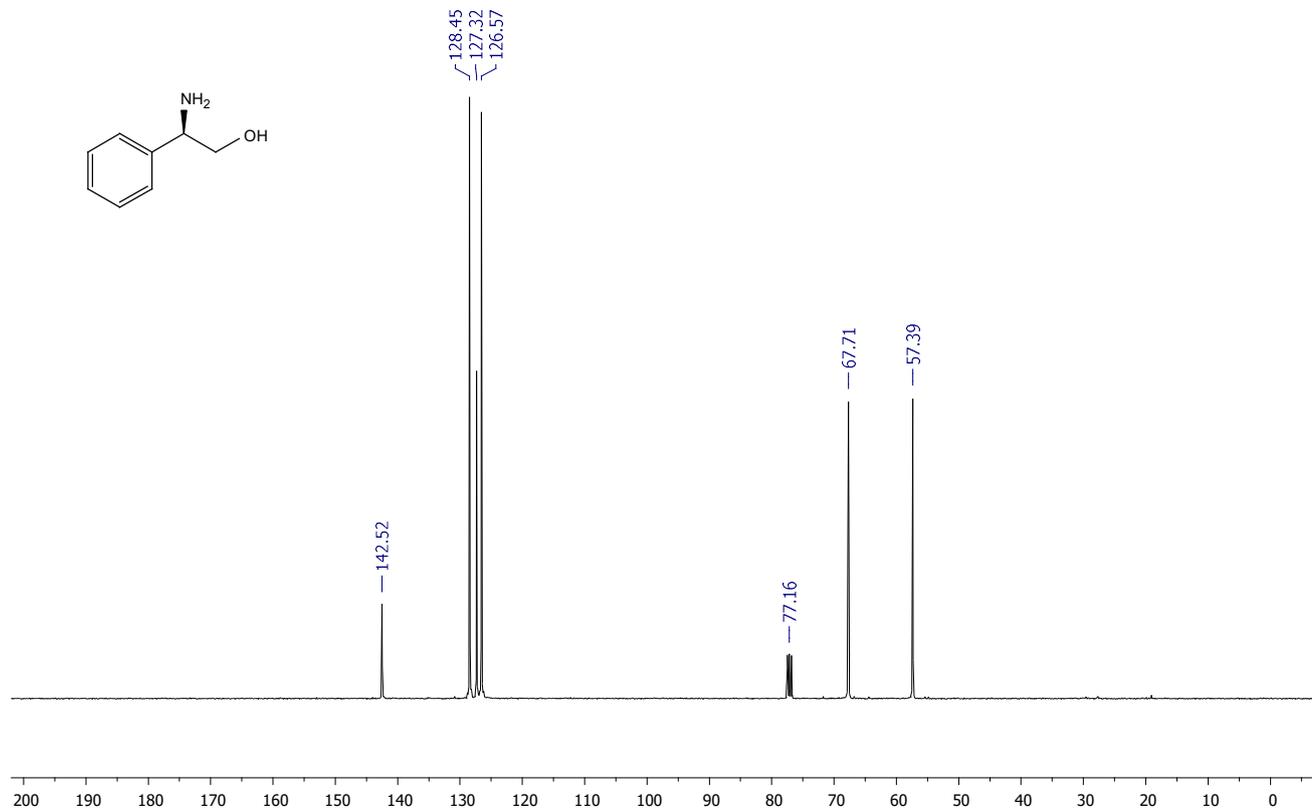
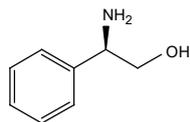


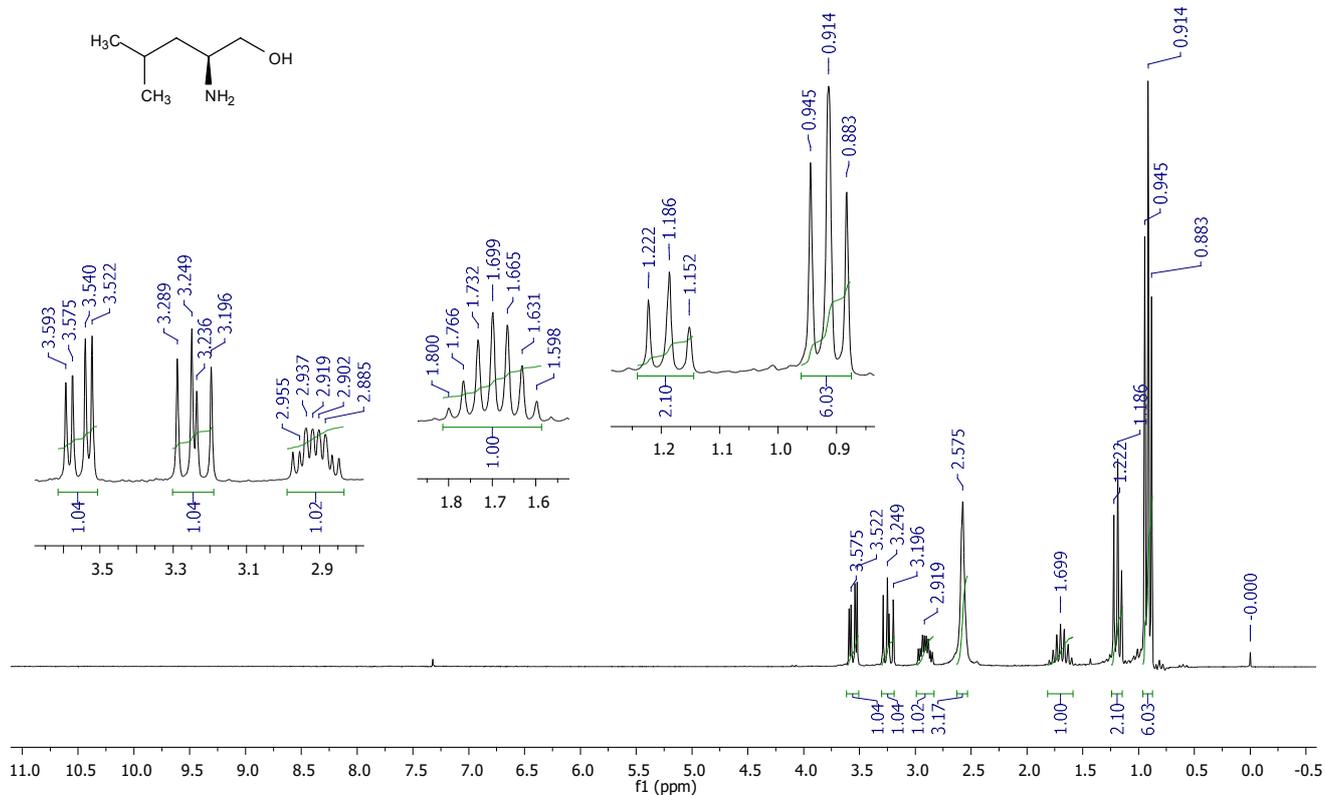
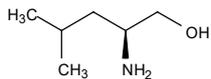
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **56a**



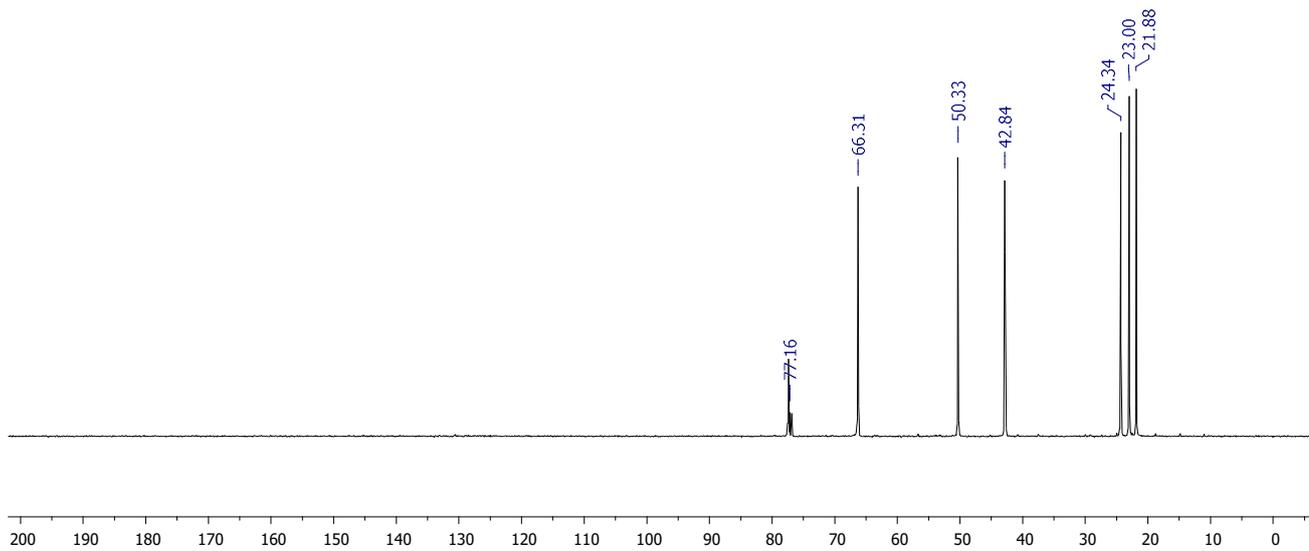
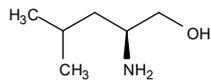


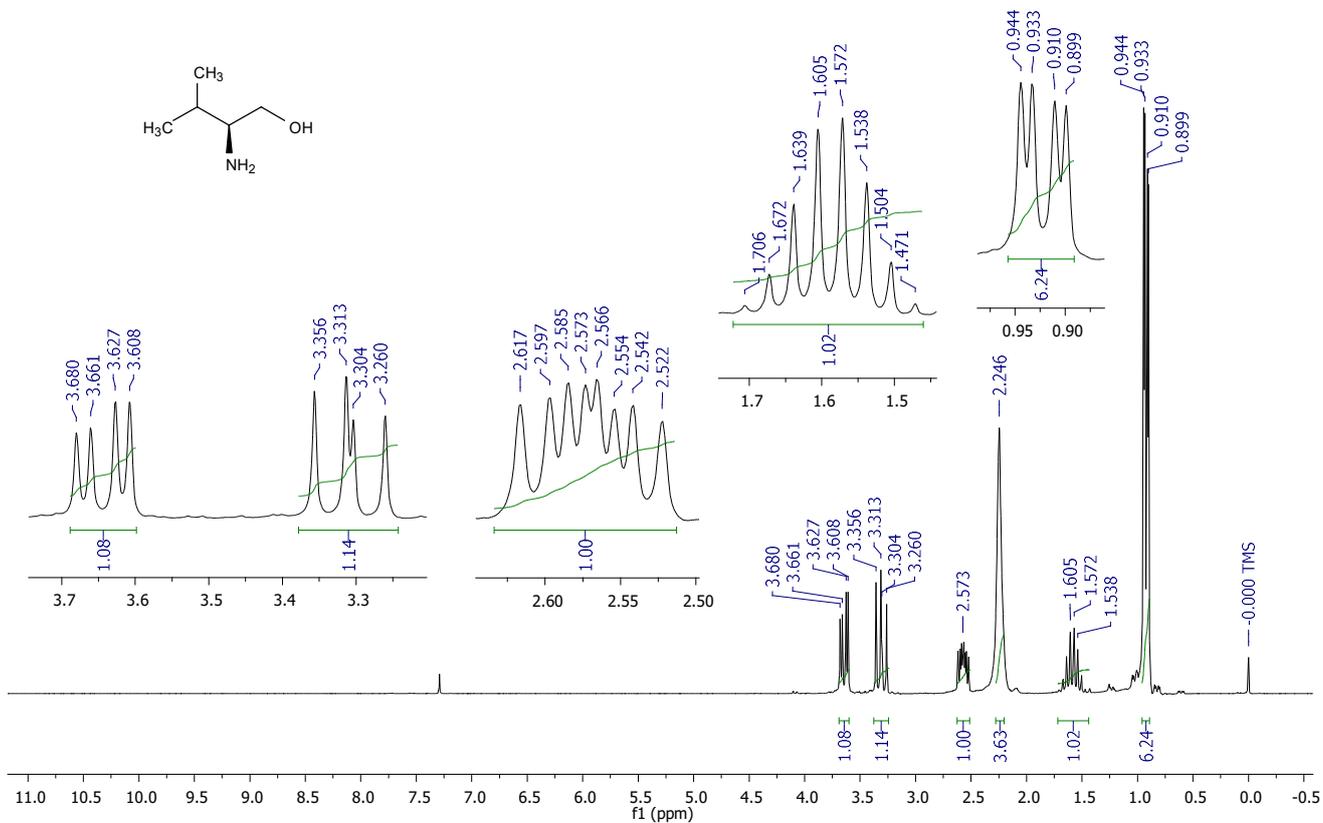
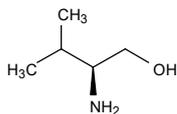
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **56b**



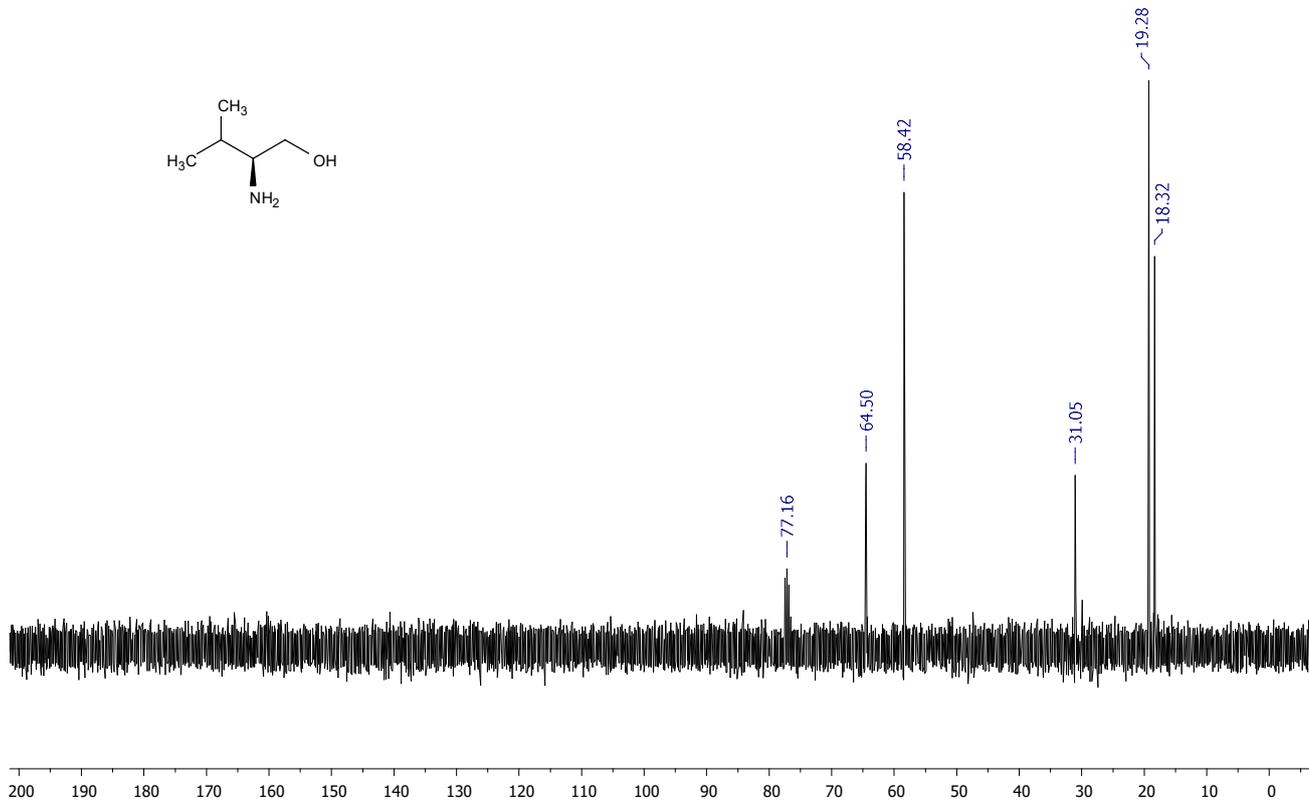
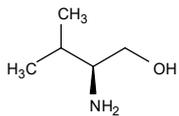


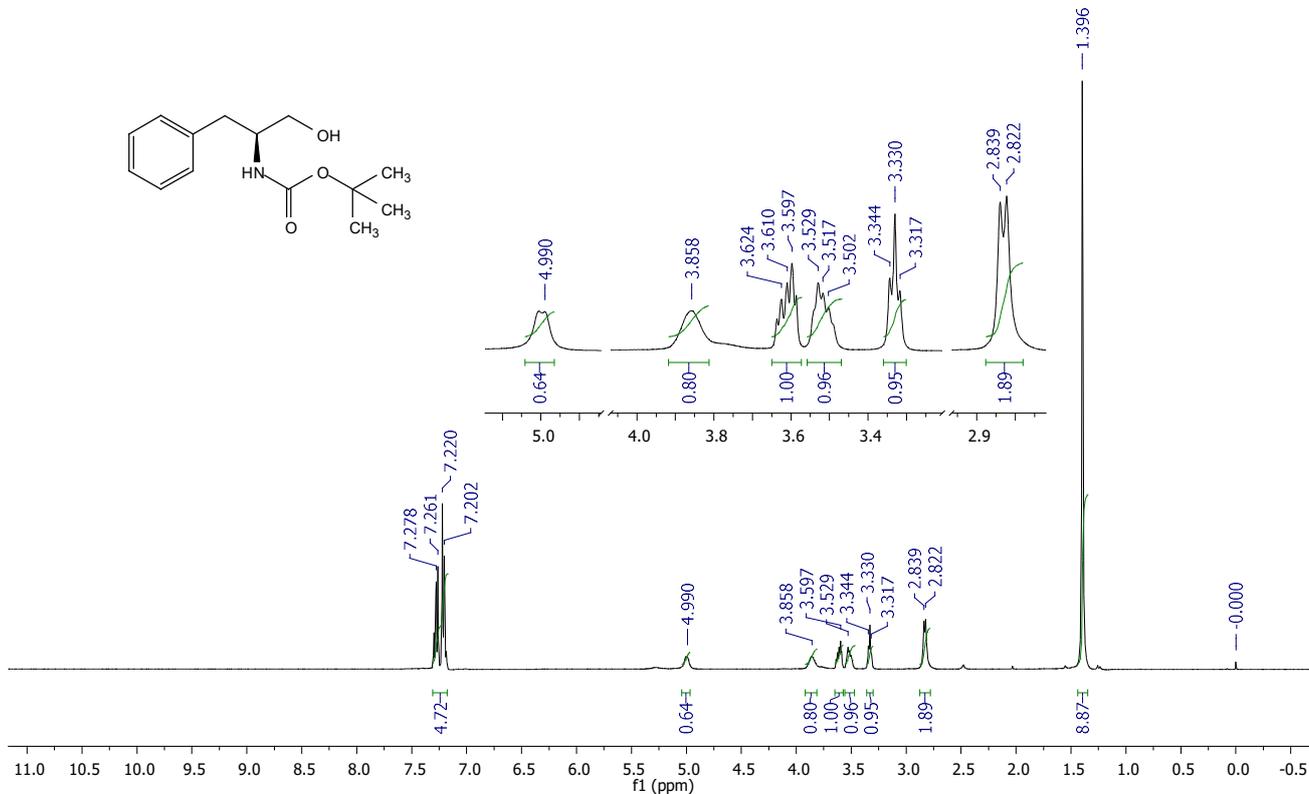
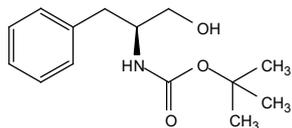
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 56c



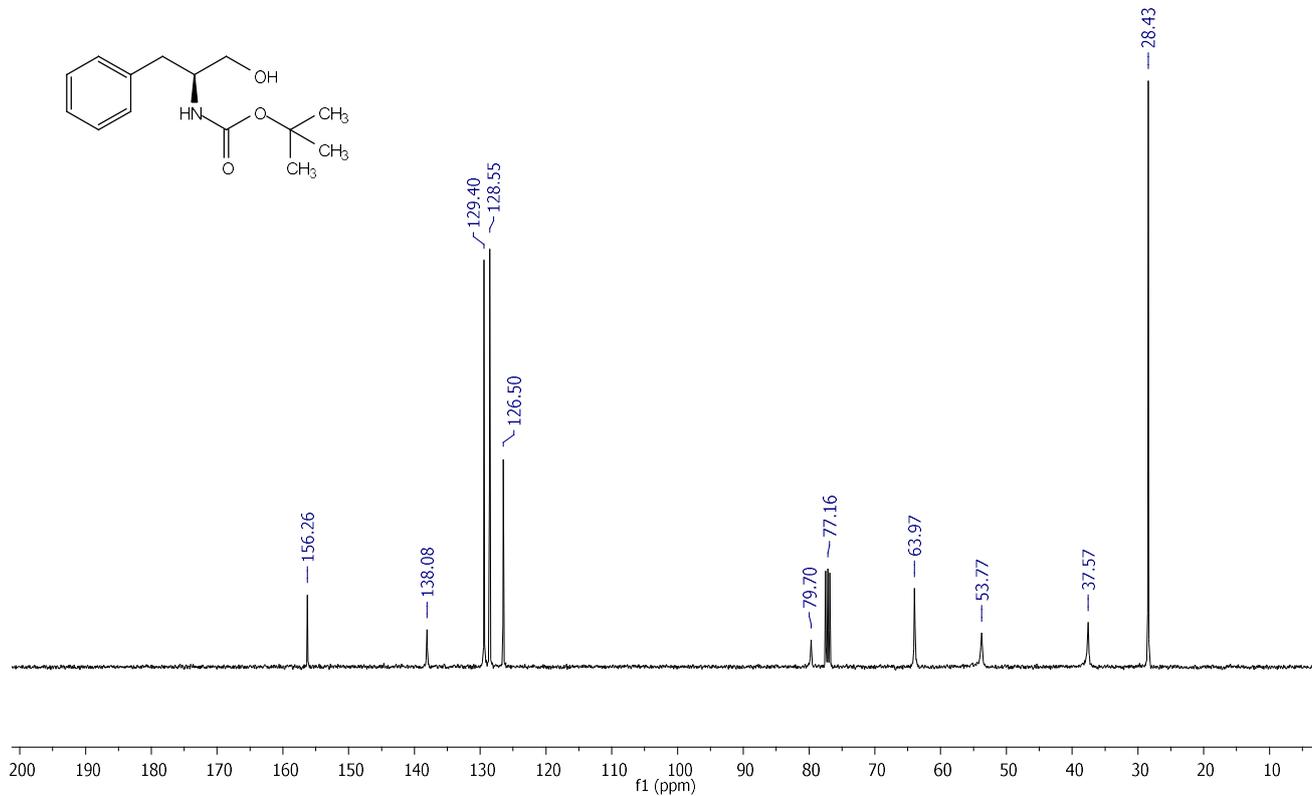
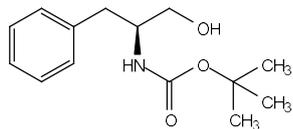


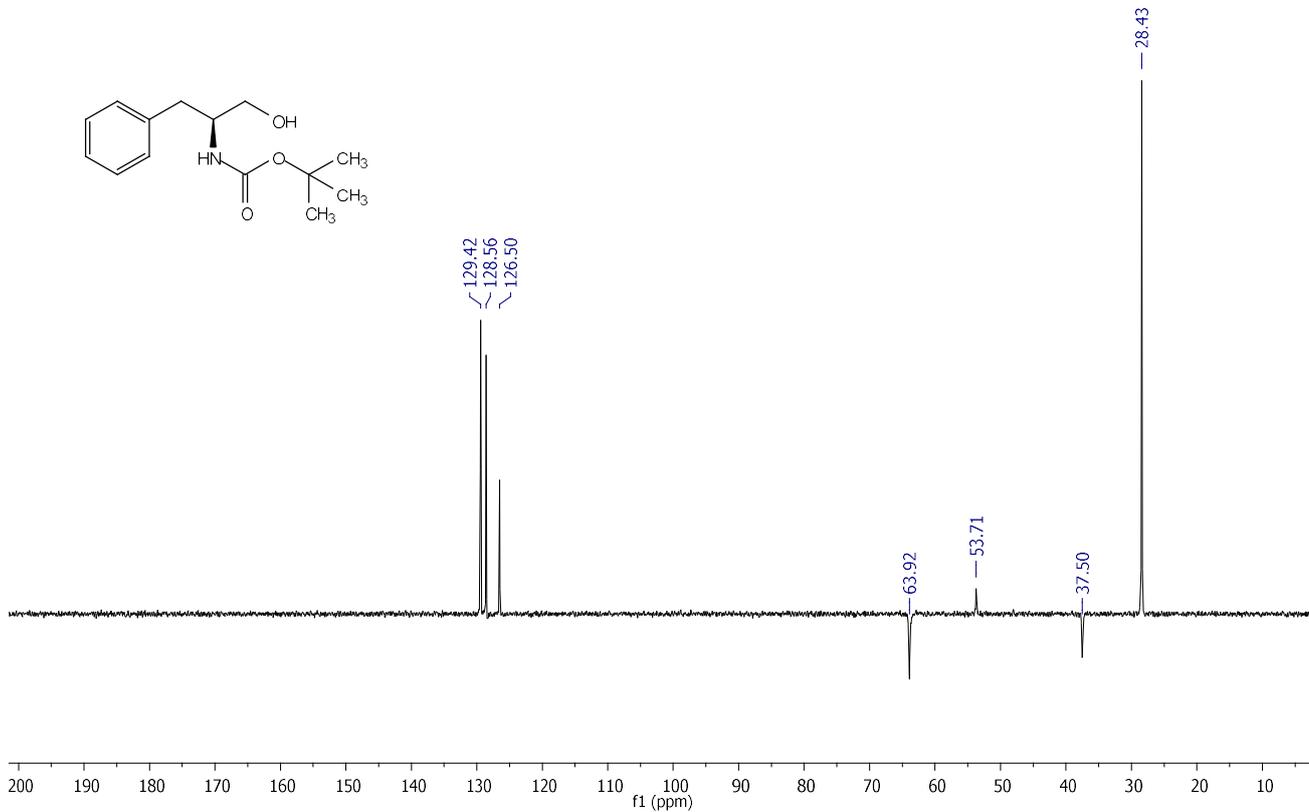
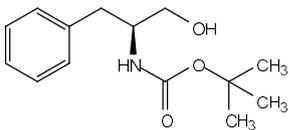
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **56d**



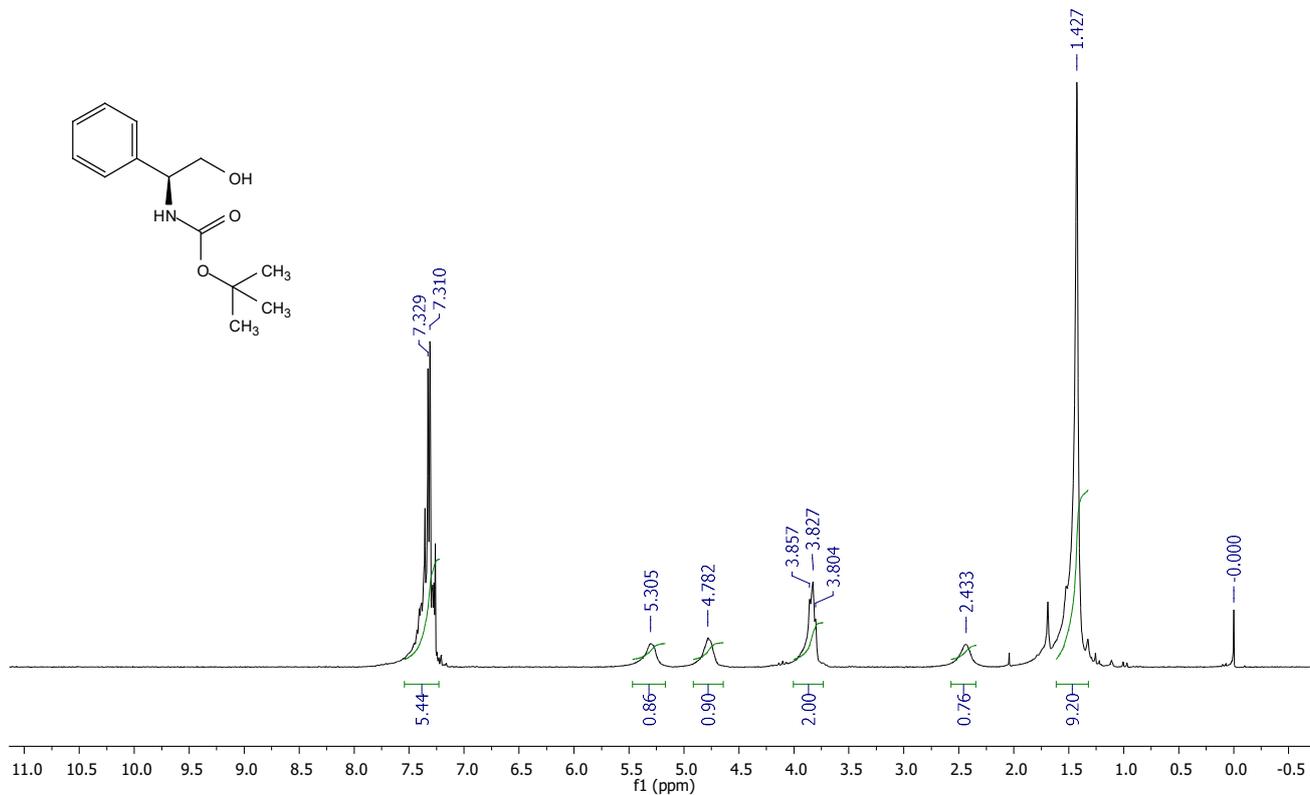
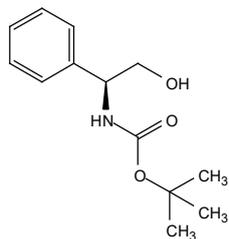


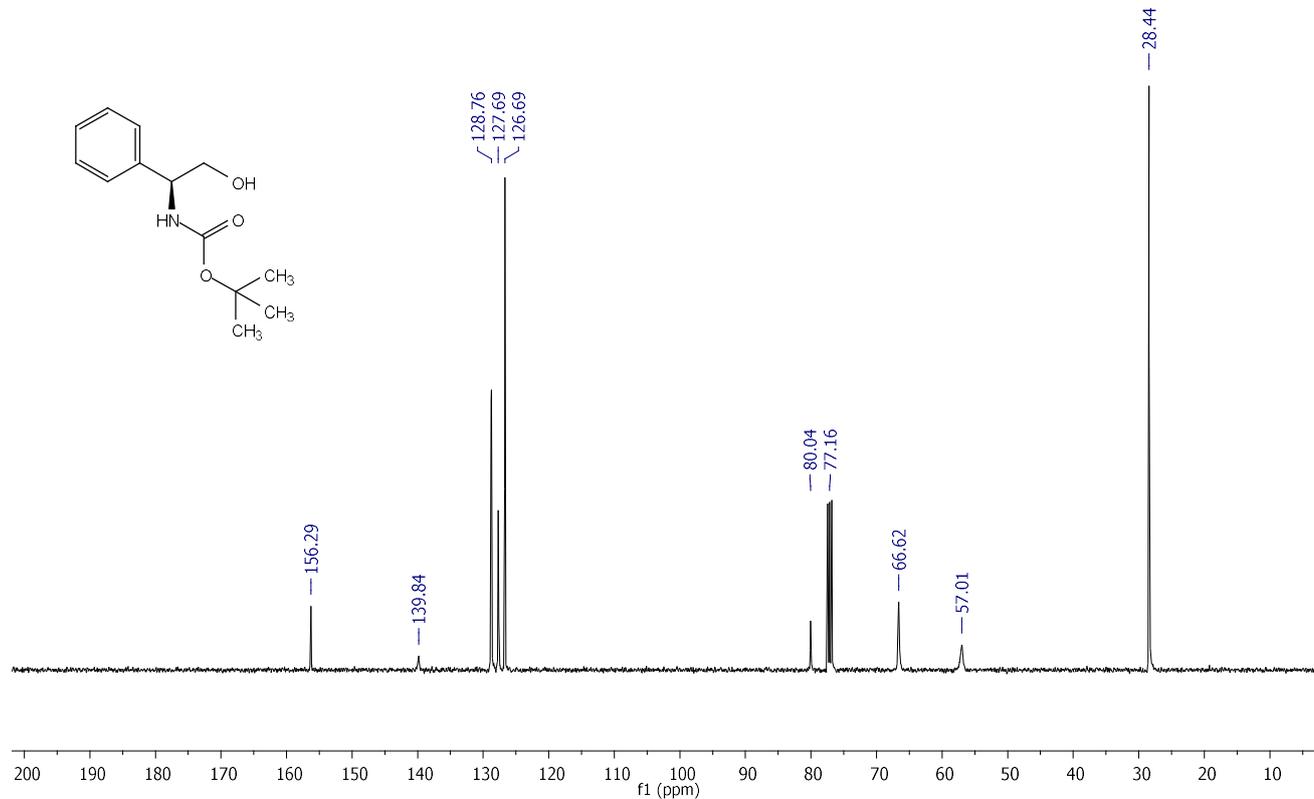
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **57a**



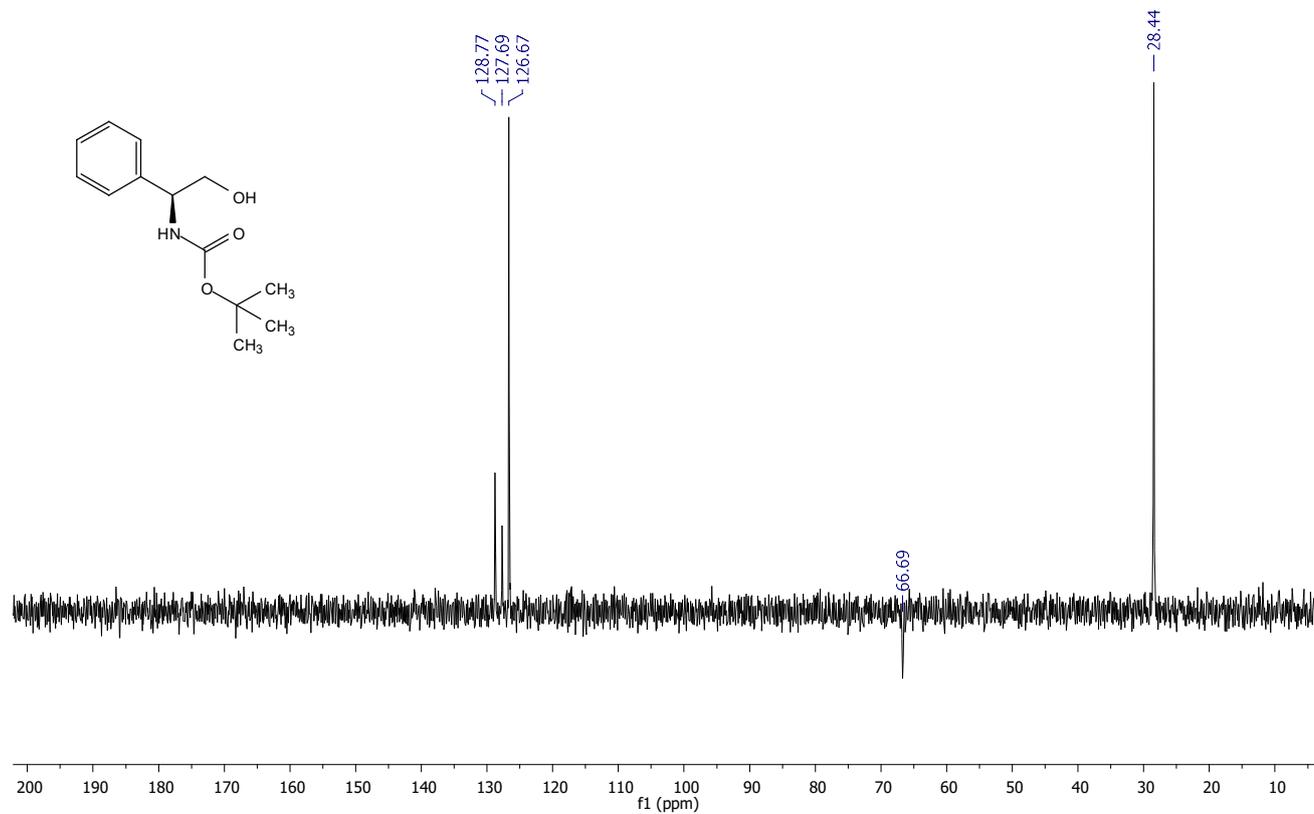


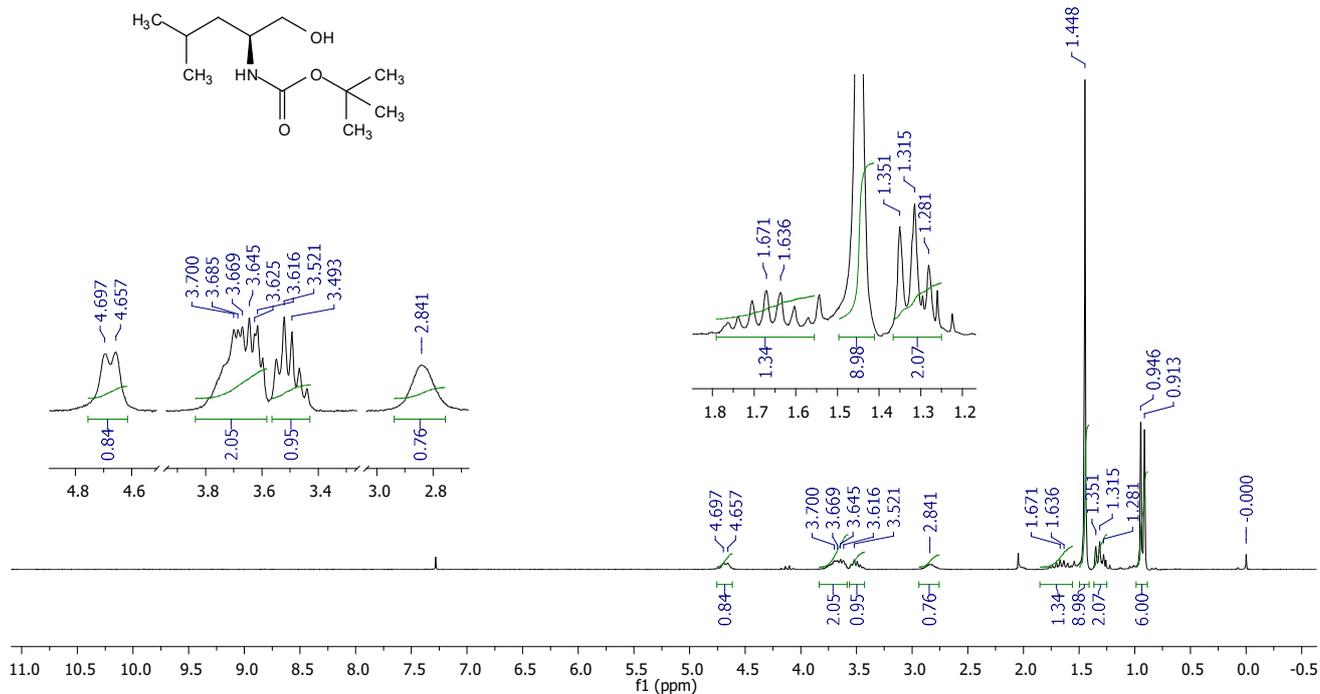
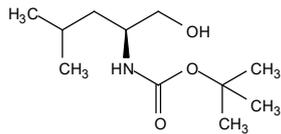
Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **57a**



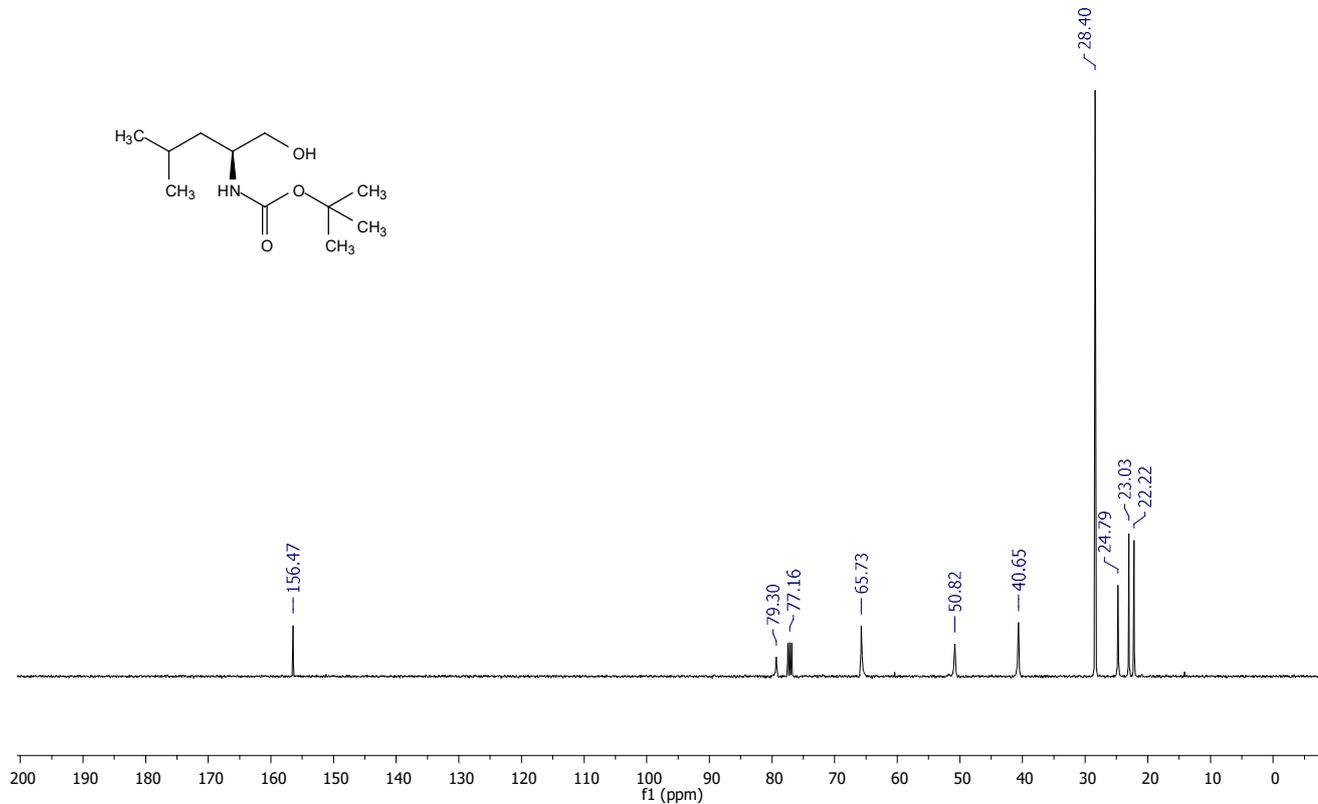
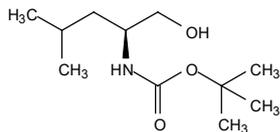


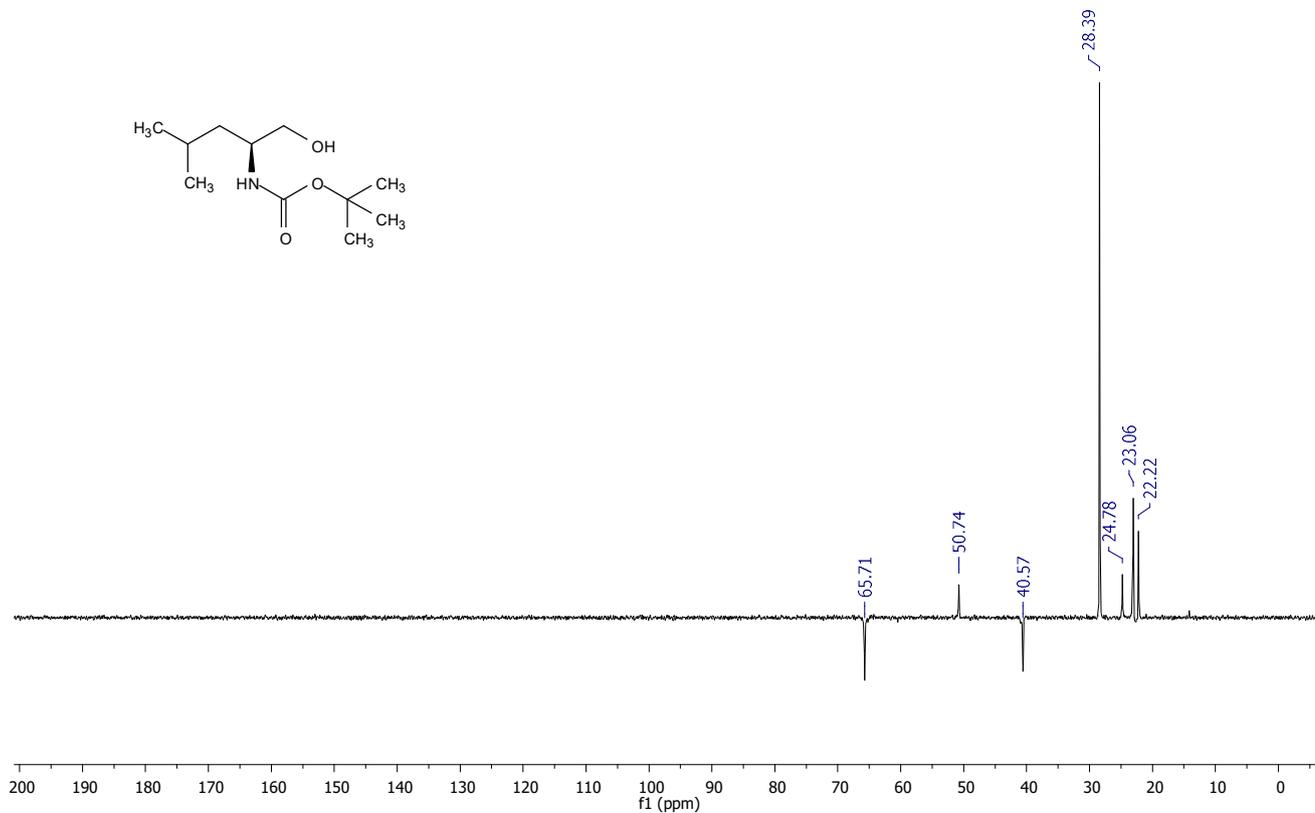
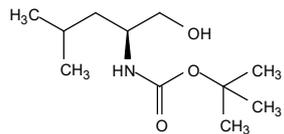
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **57b**



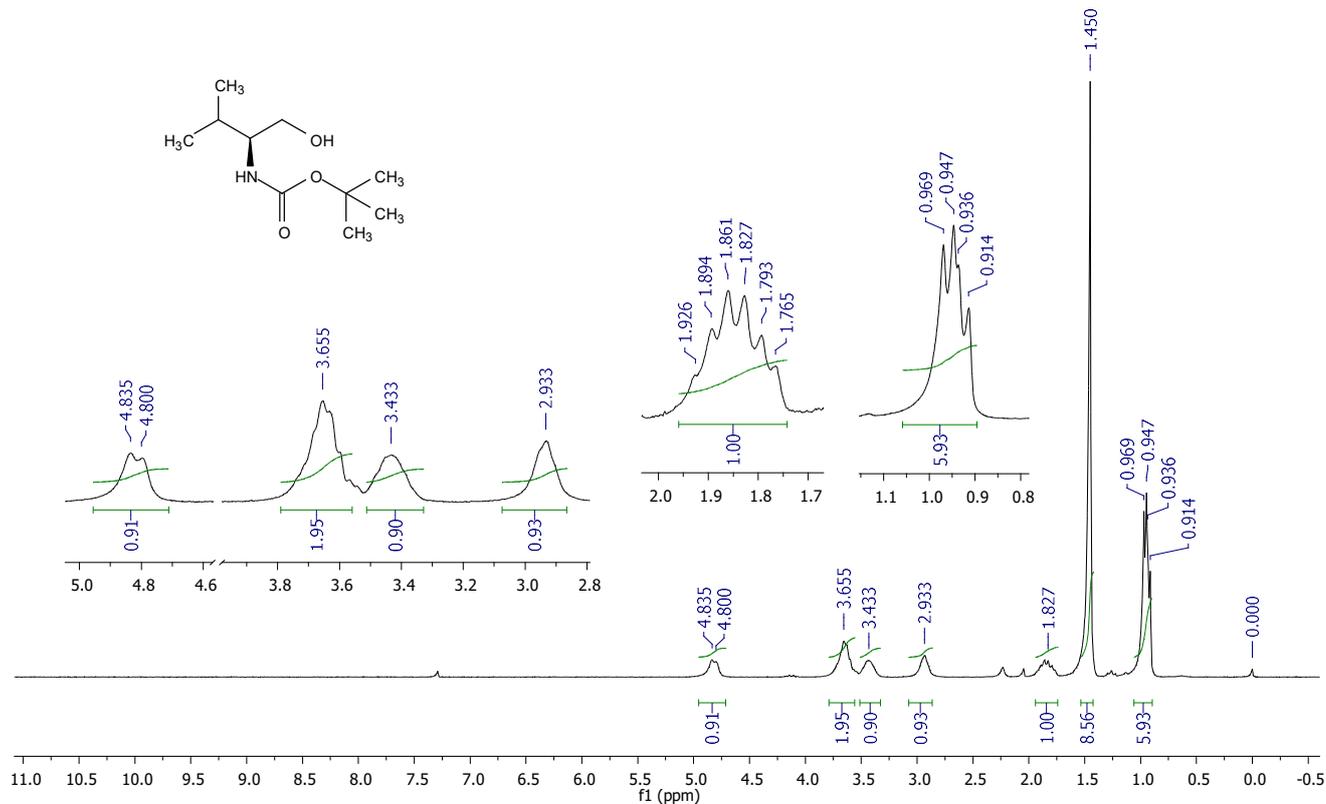


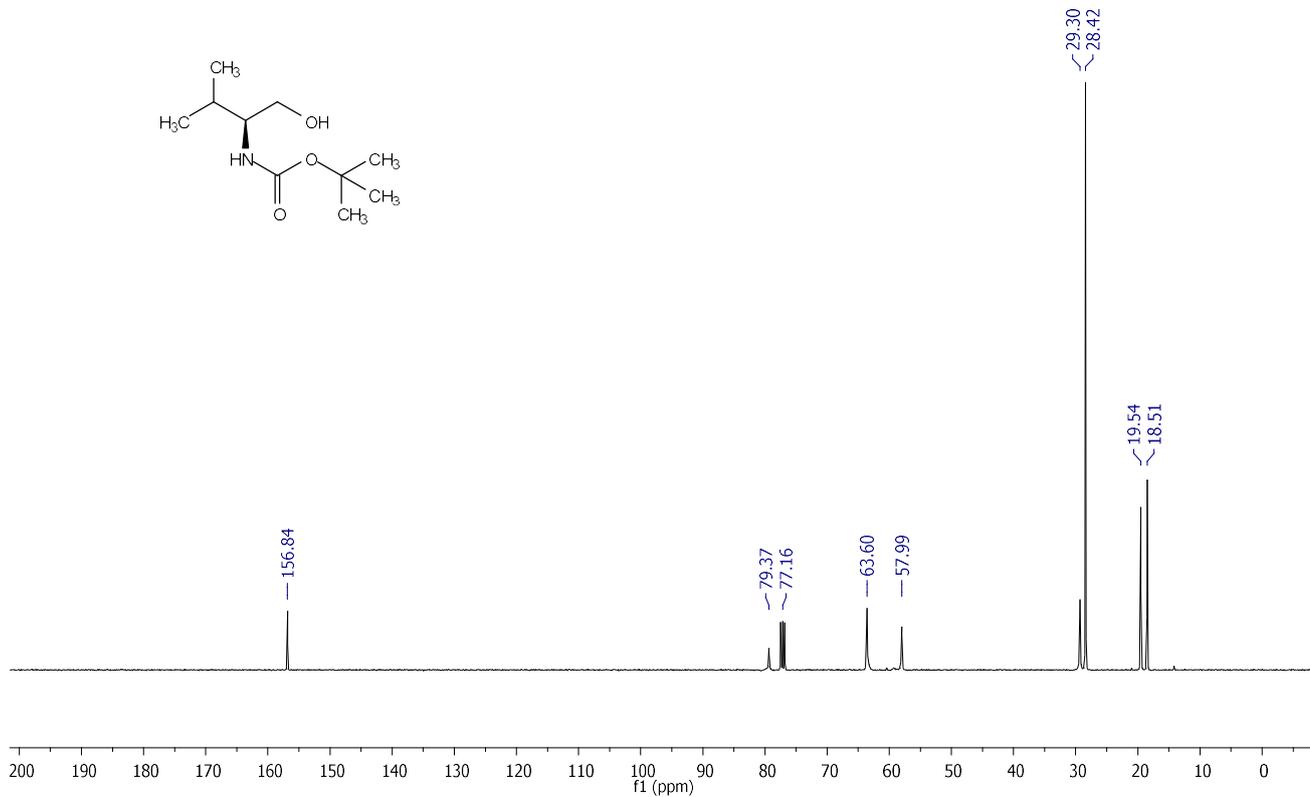
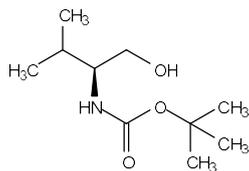
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 57c



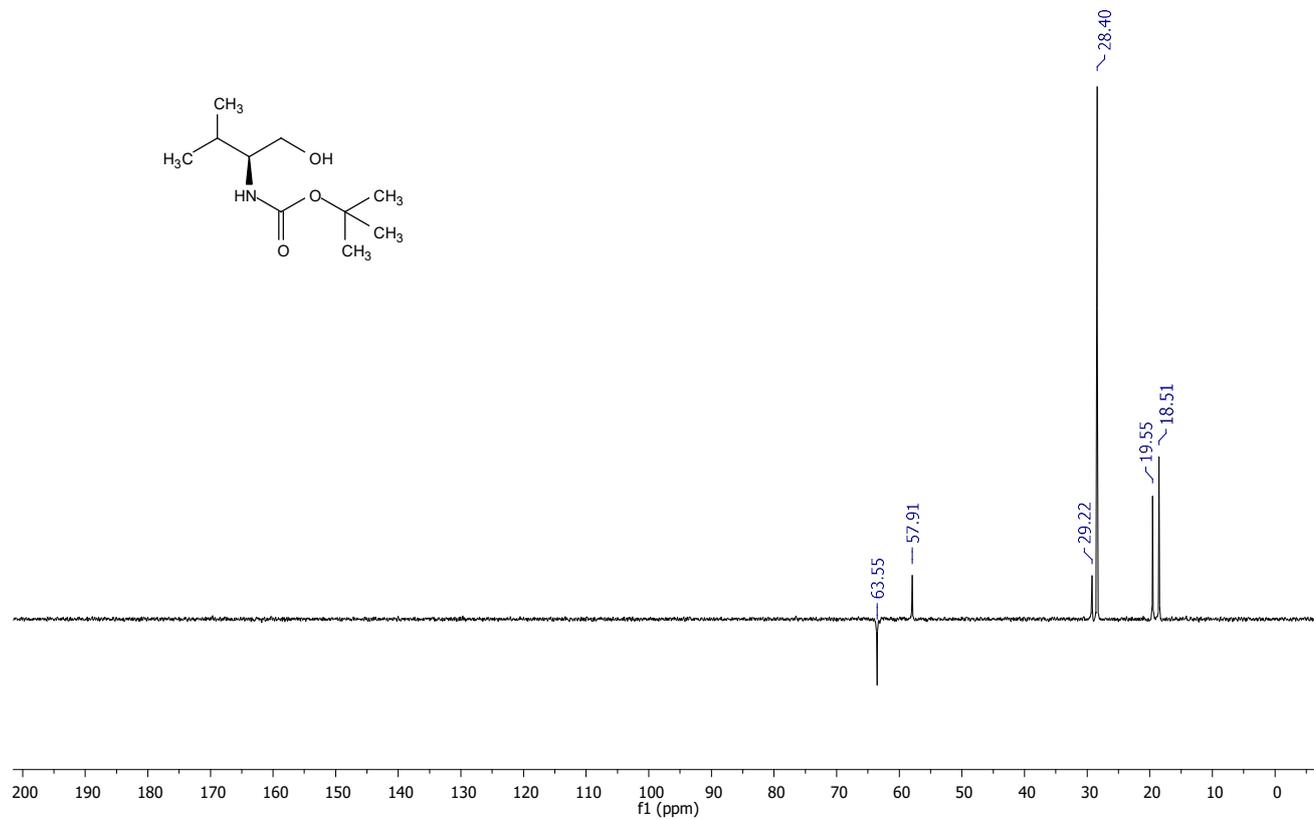
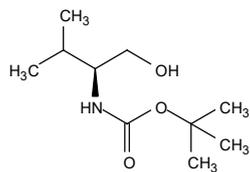


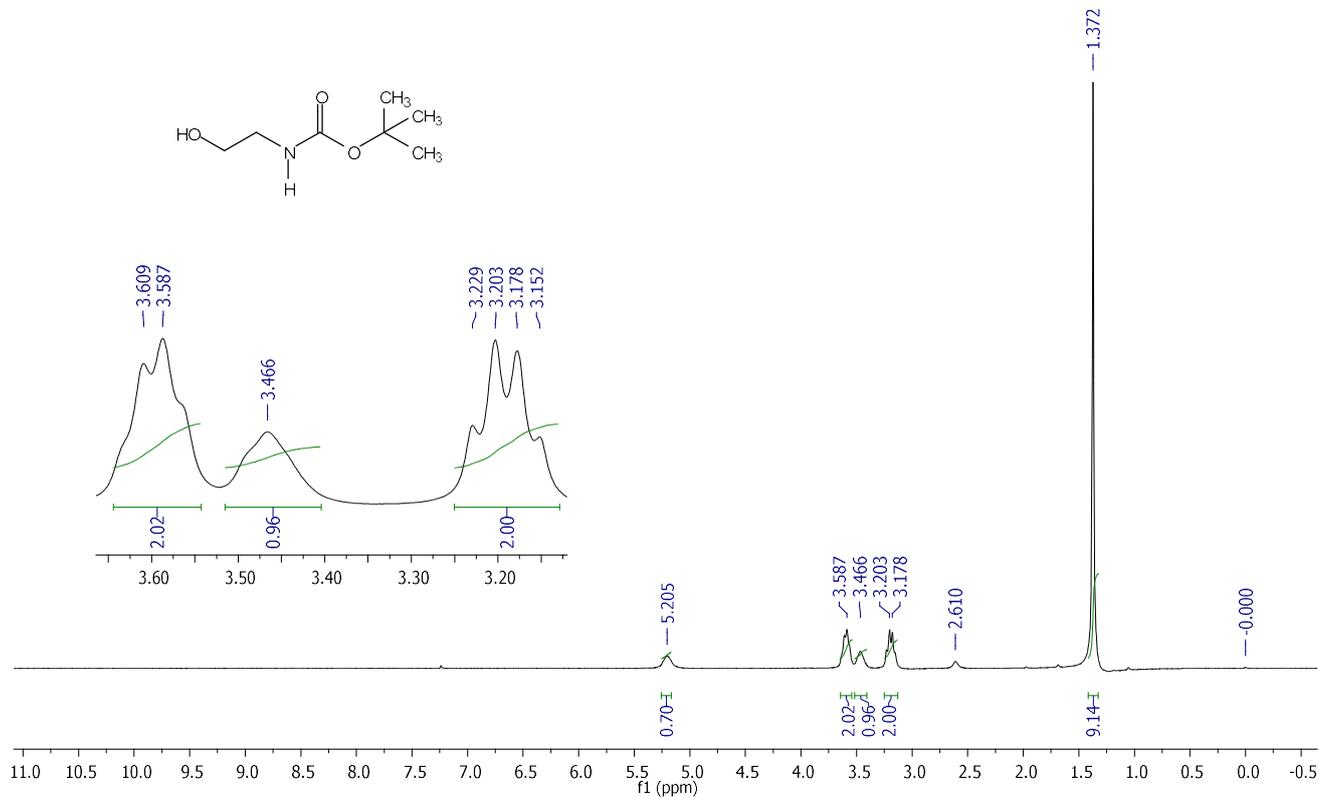
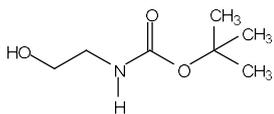
Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **57c**



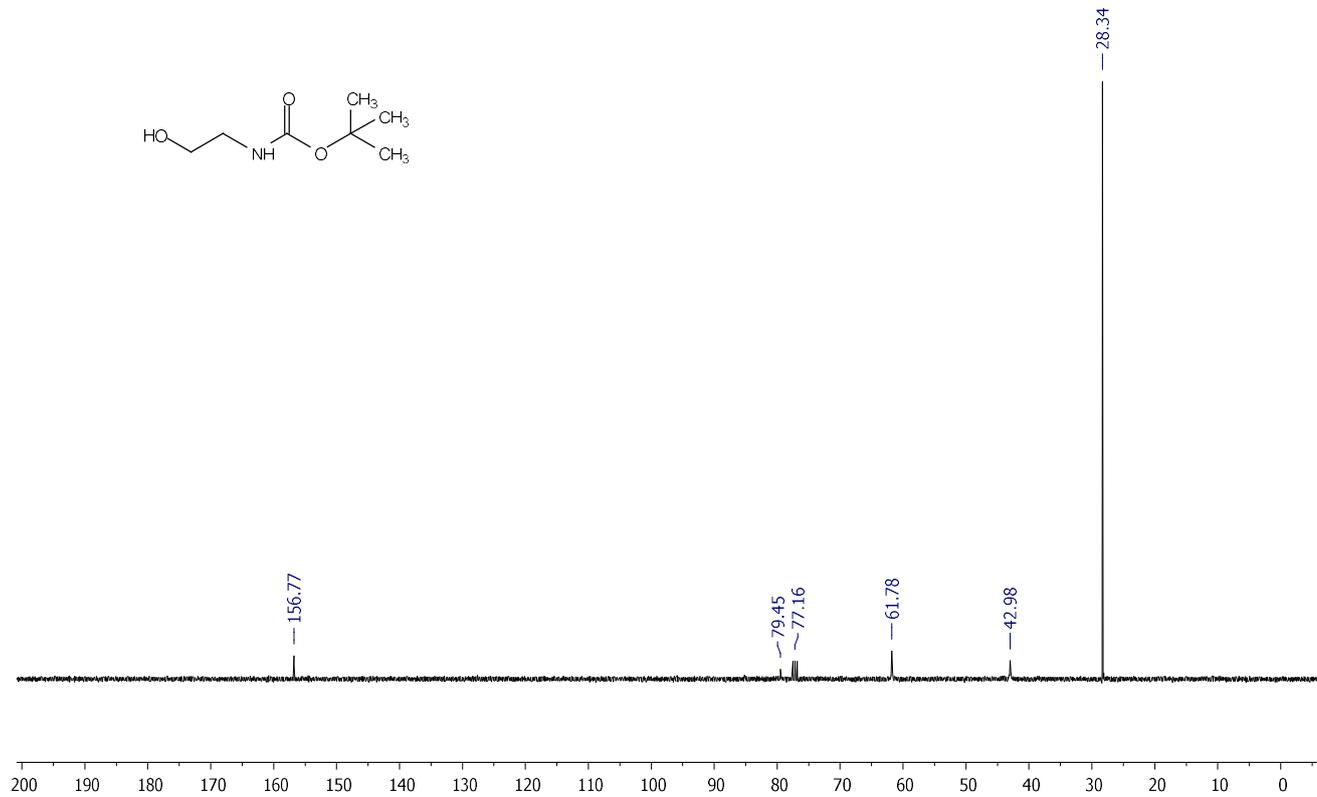
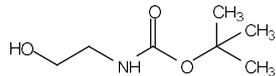


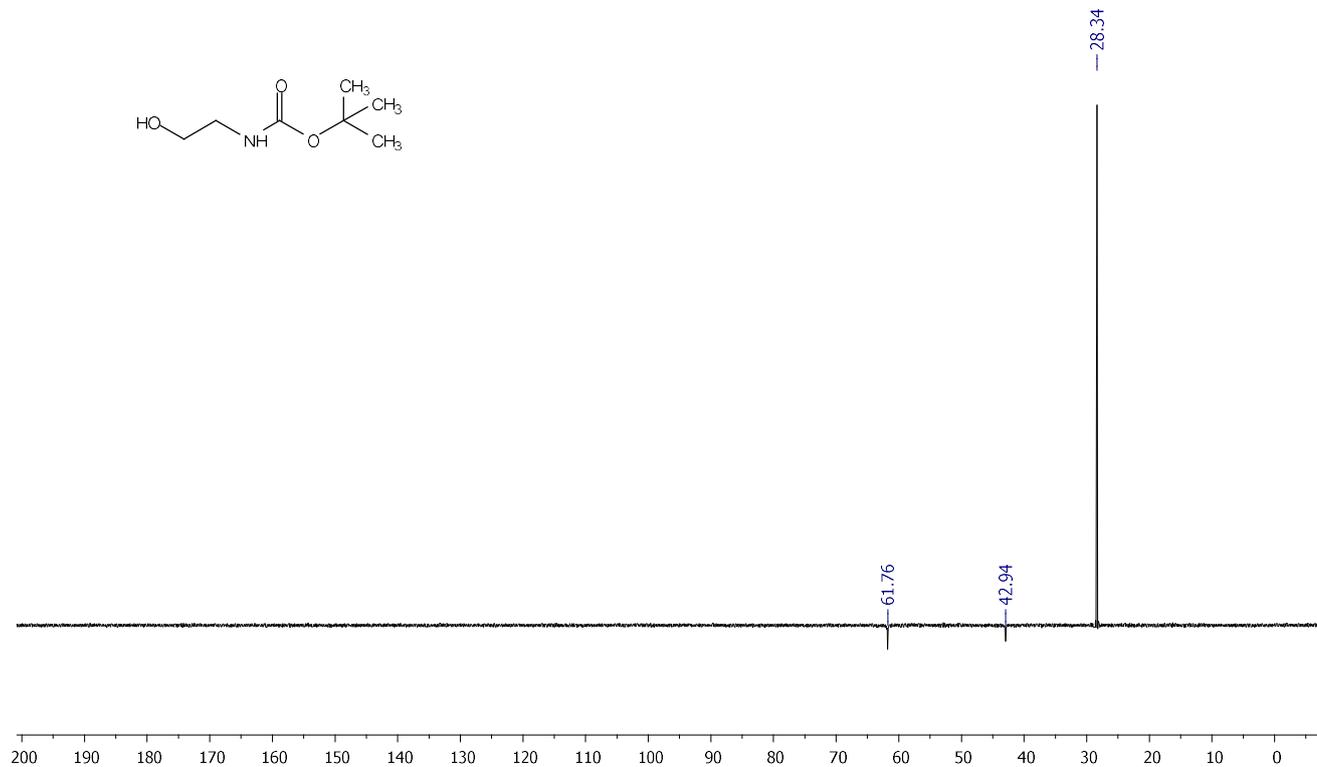
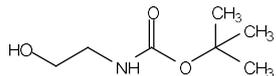
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **57d**



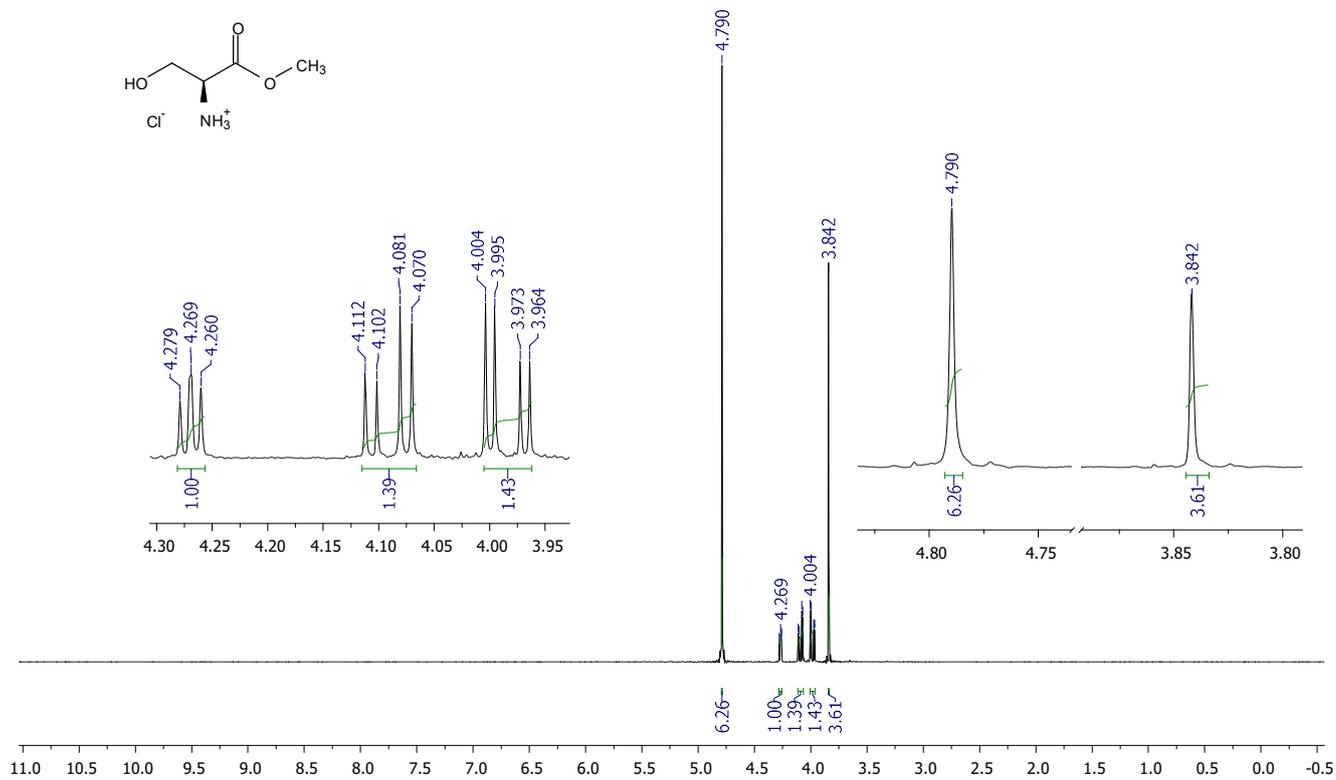
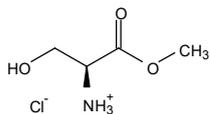


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **57e**



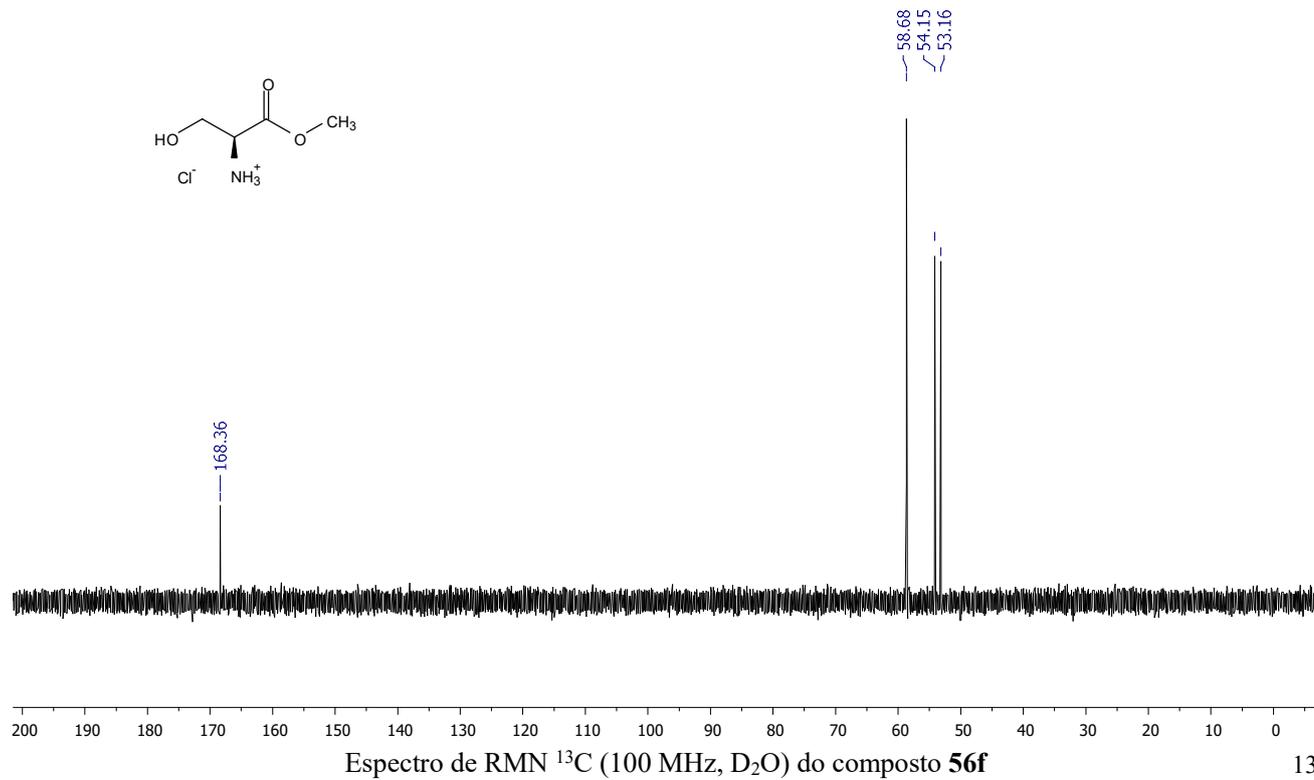
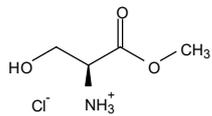


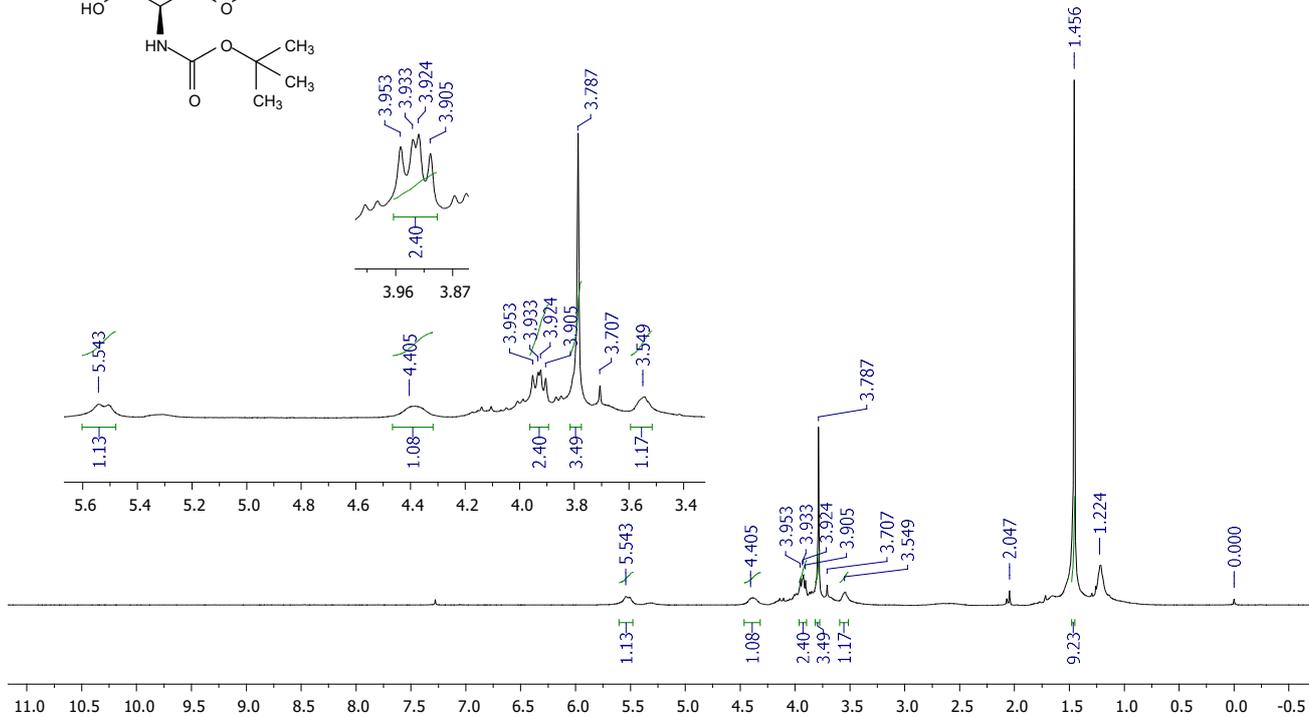
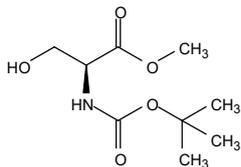
Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **57e**

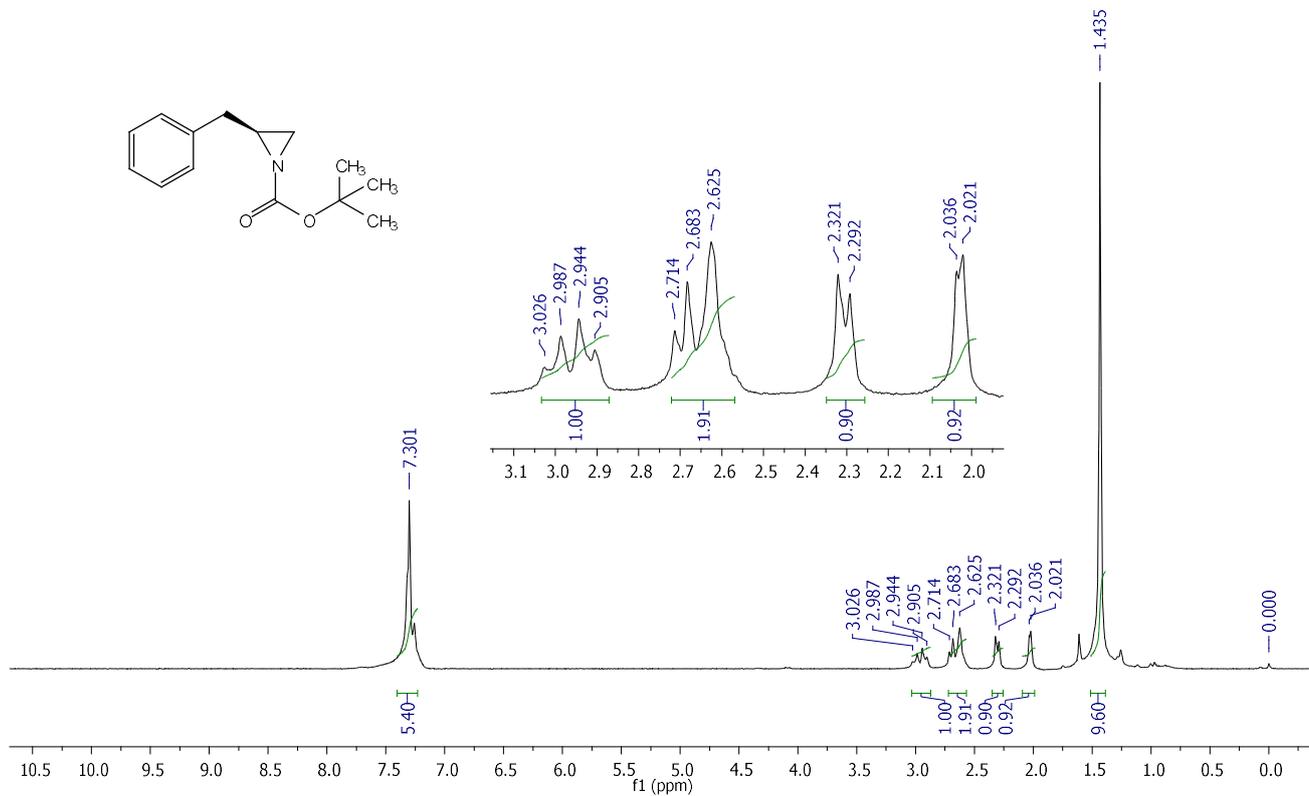
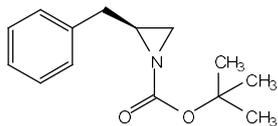


138

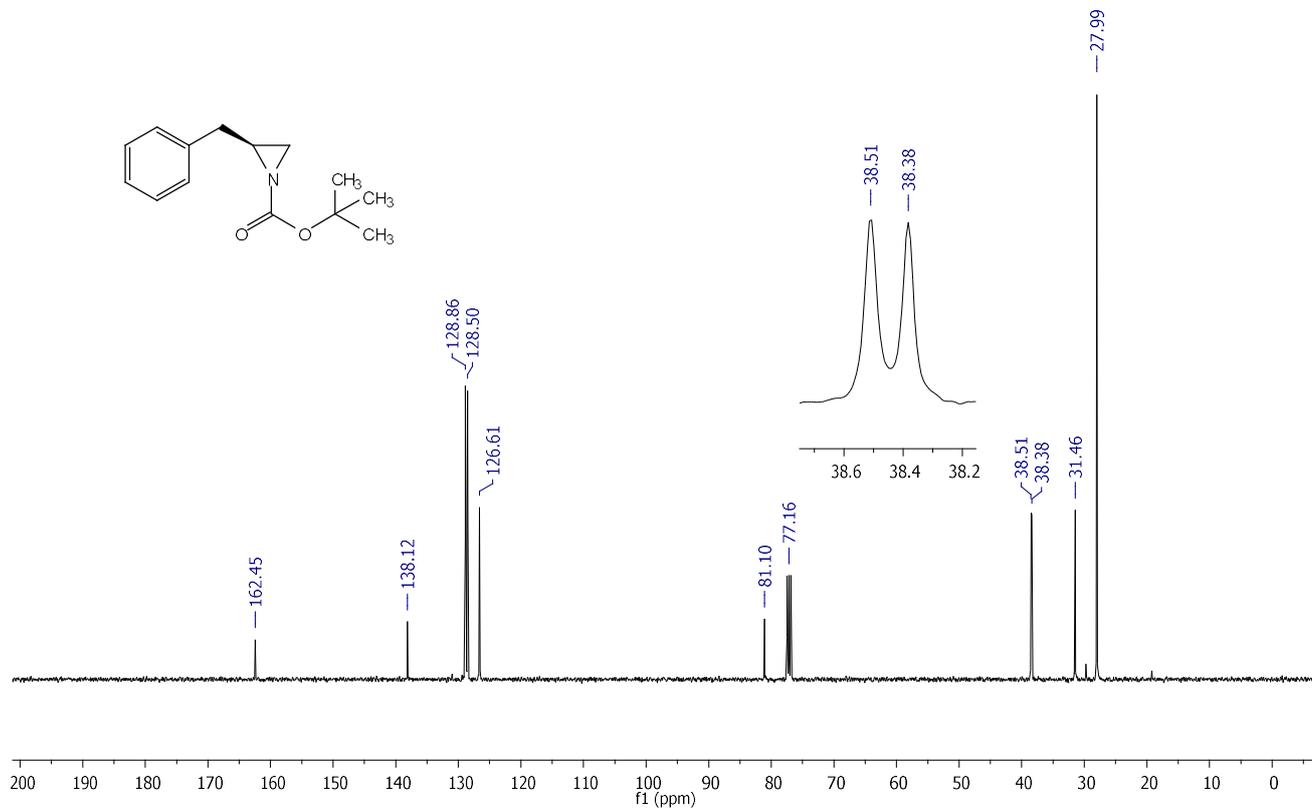
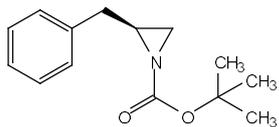
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O) do composto 56f

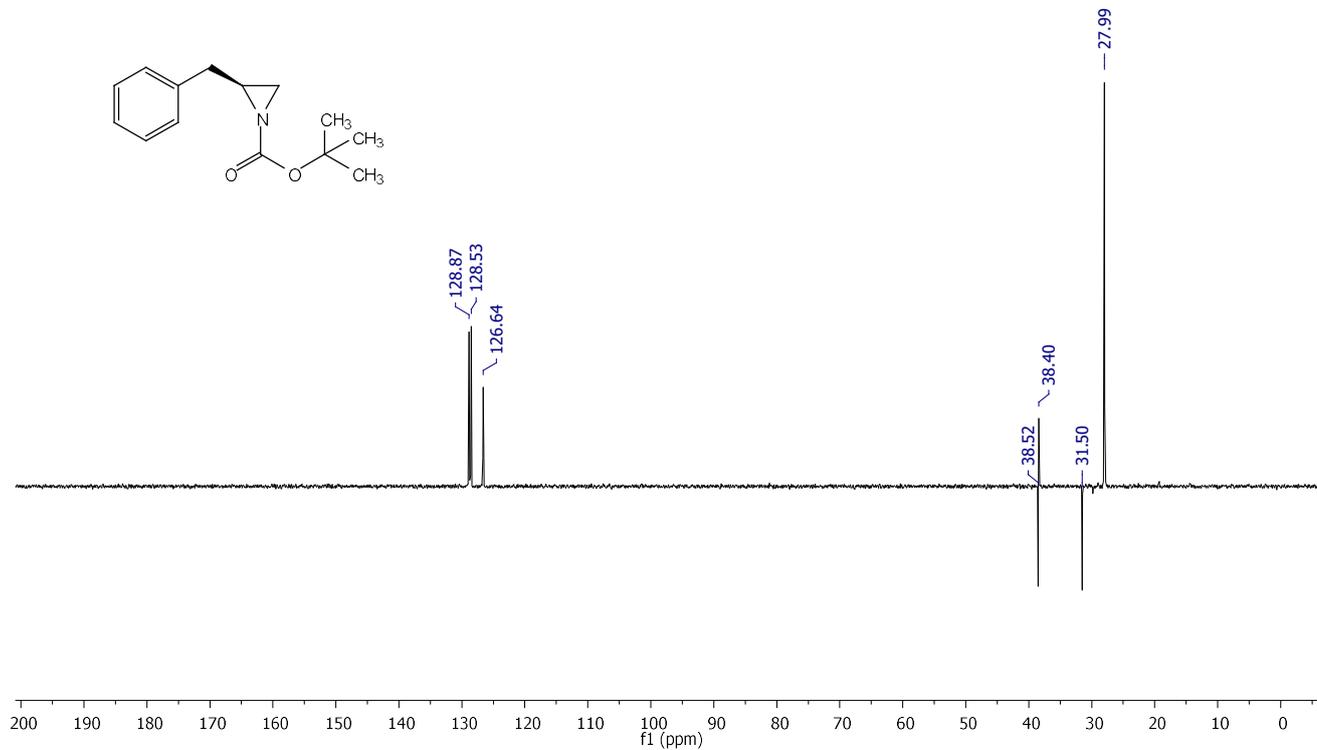
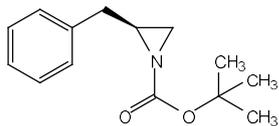




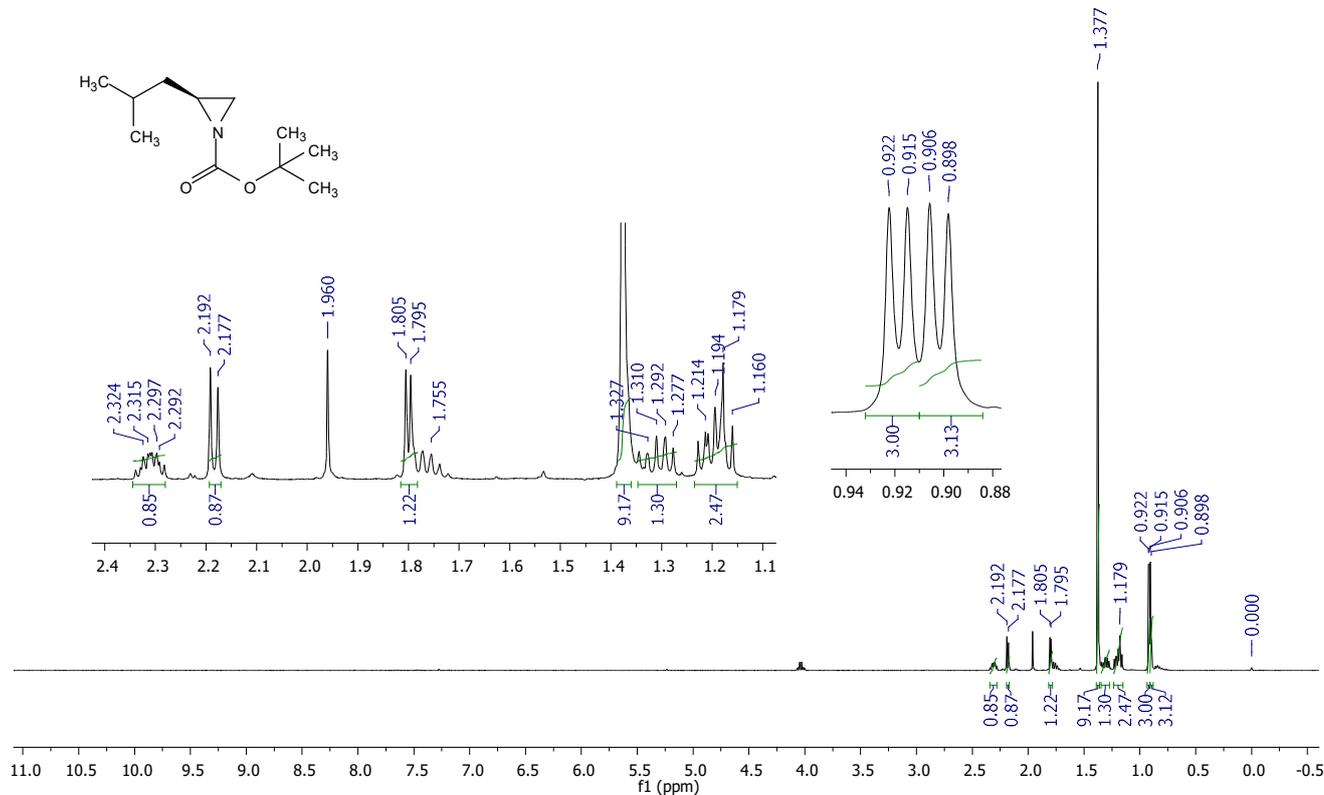
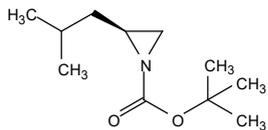


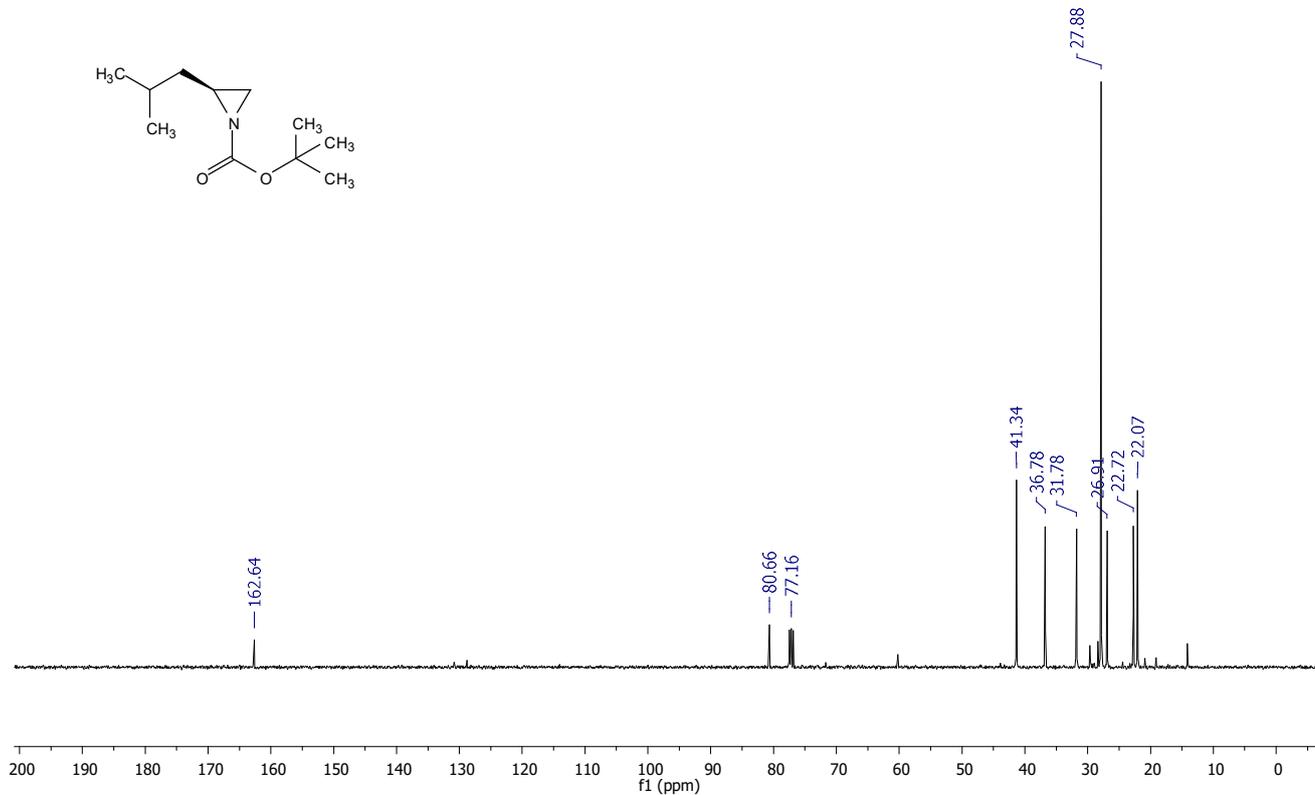
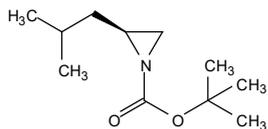
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **58a**



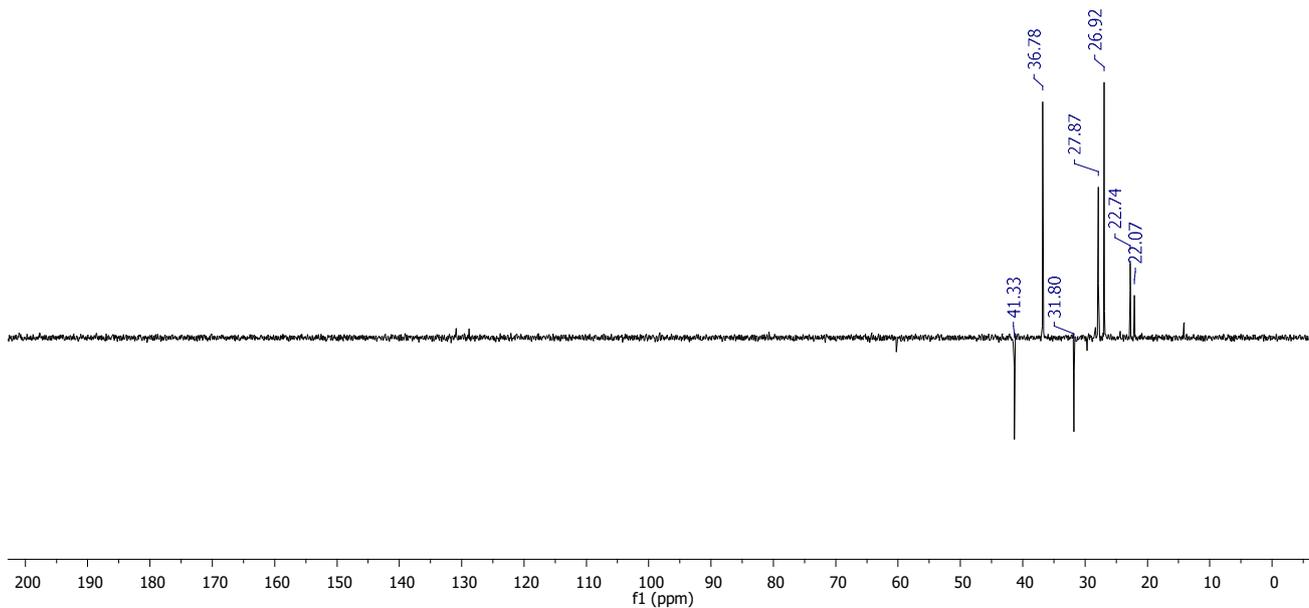
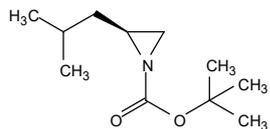


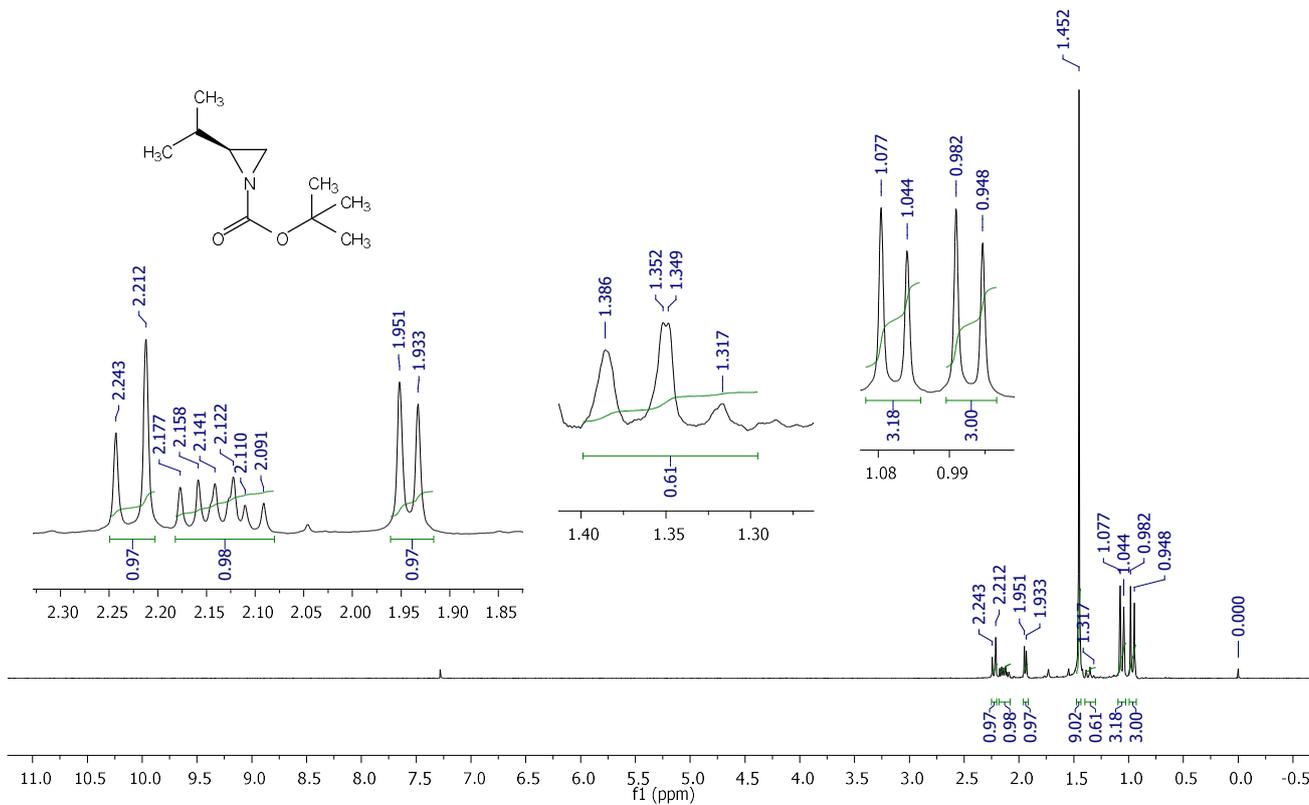
Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **58a**



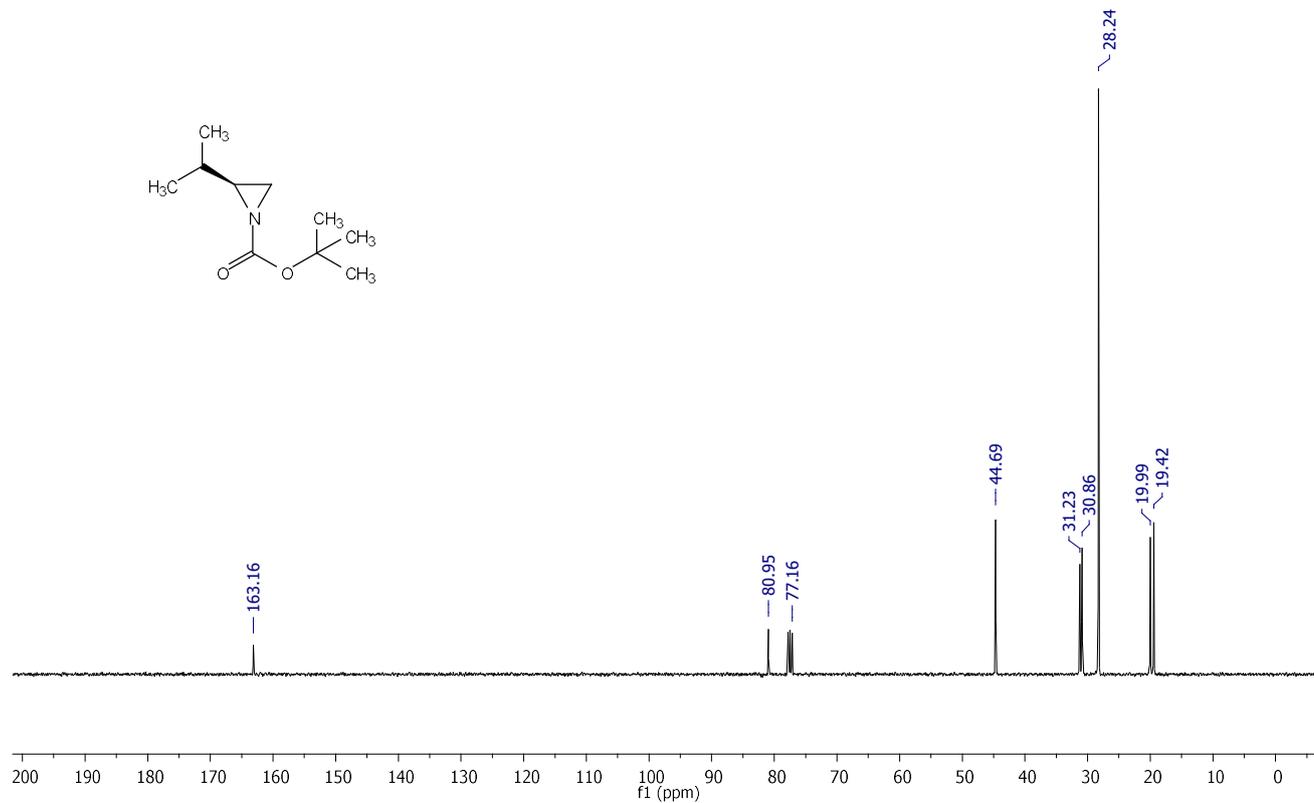
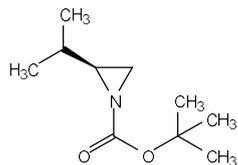


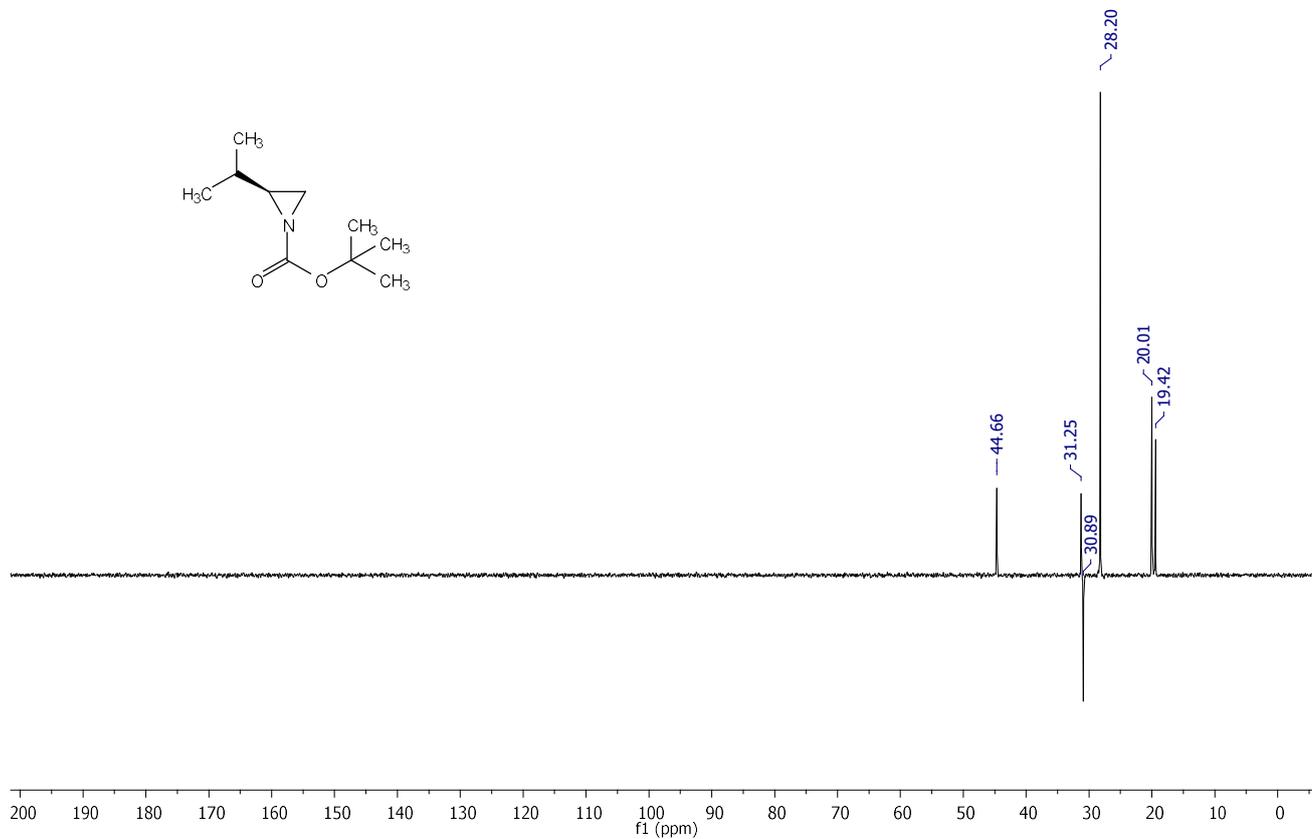
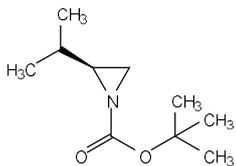
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **58c**



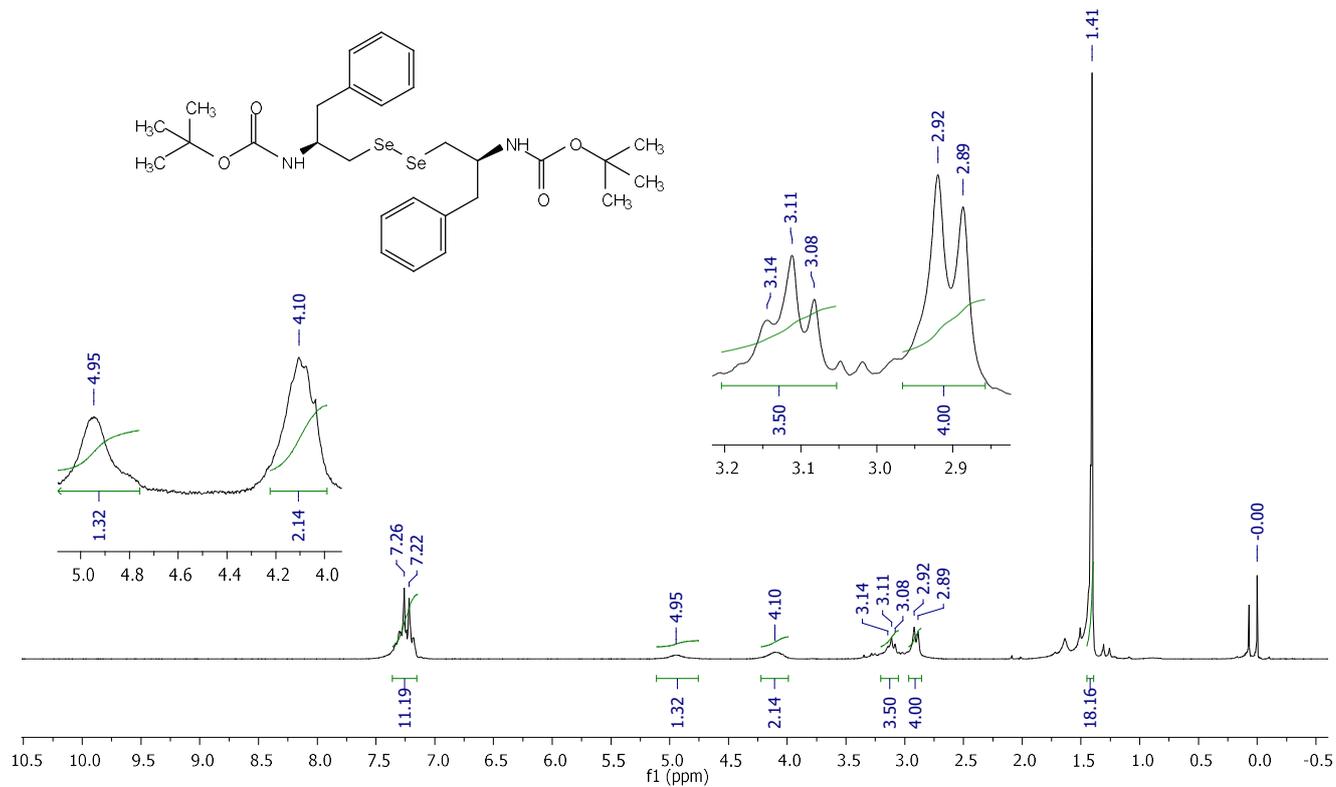


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **58d**

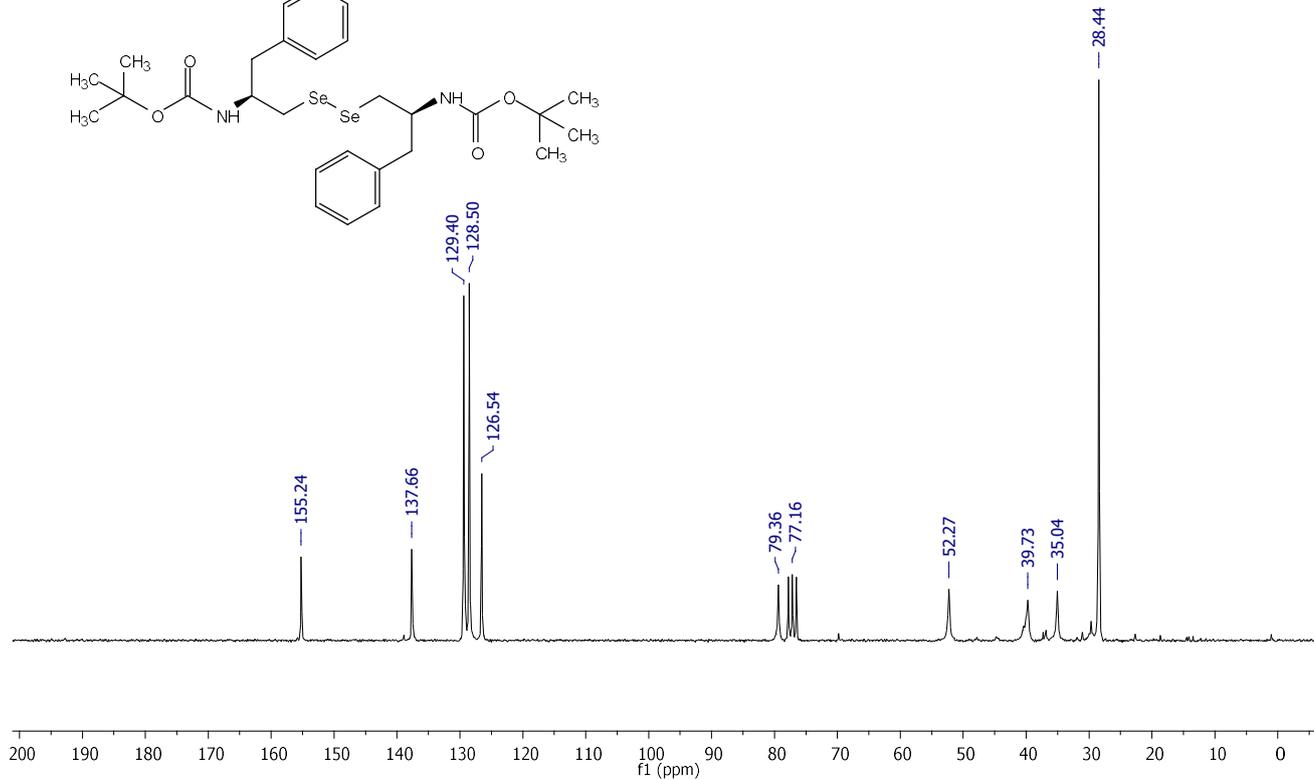
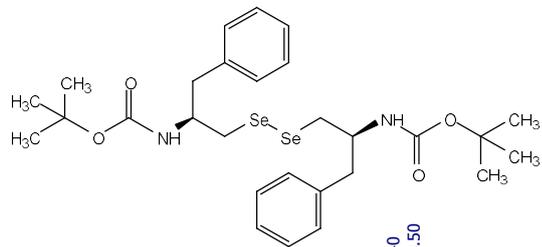




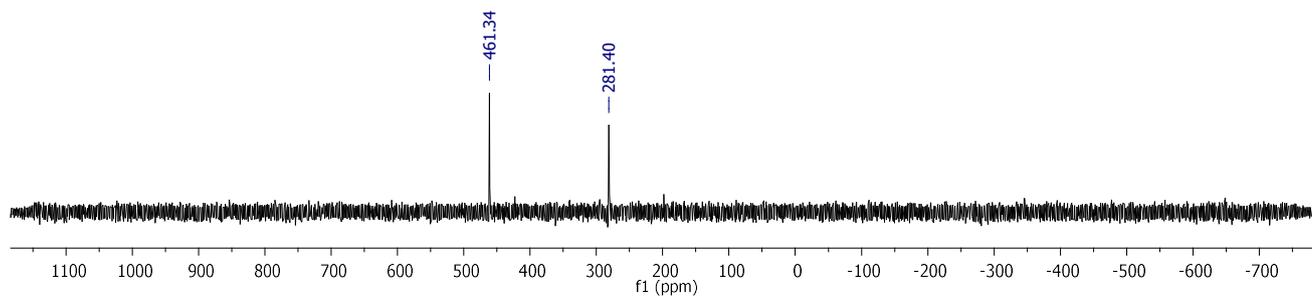
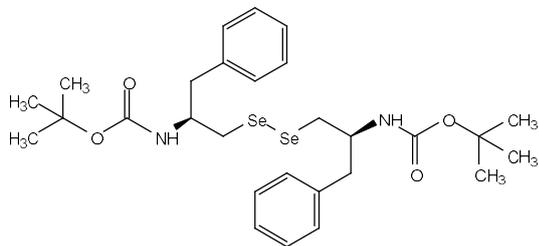
Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **58d**

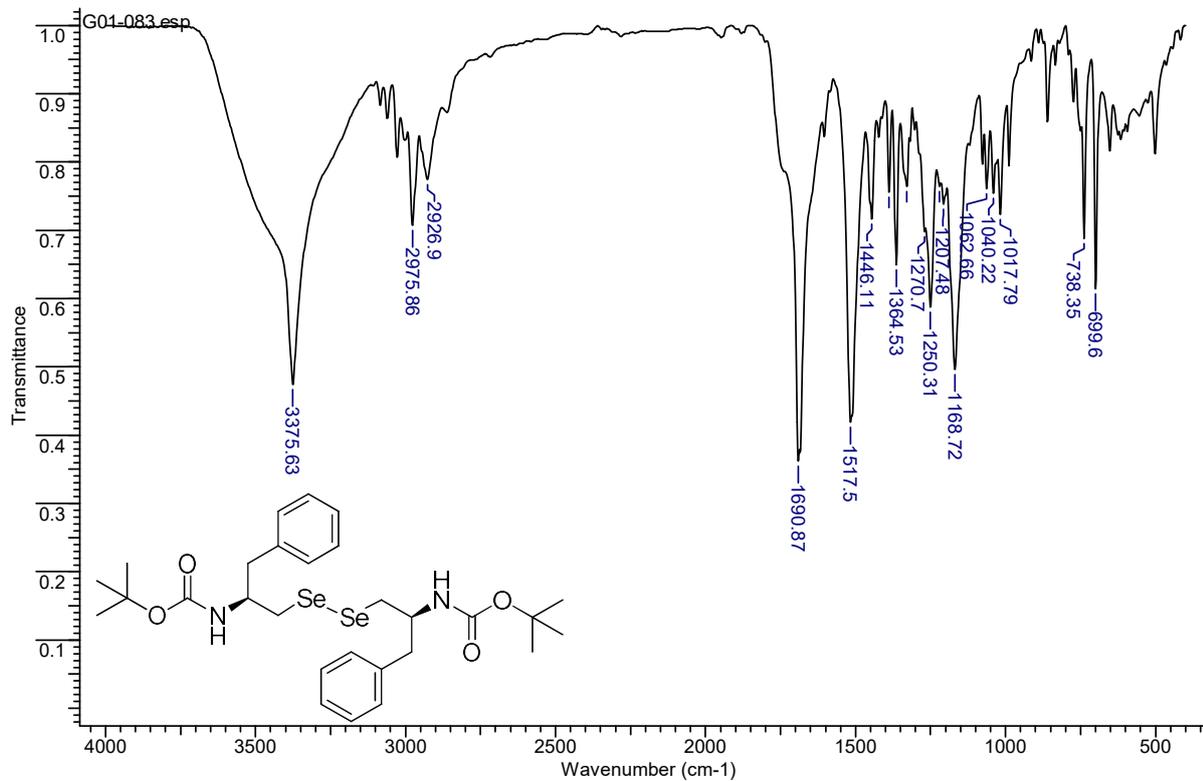


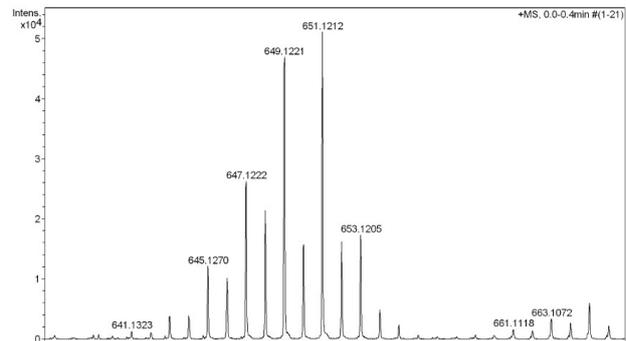
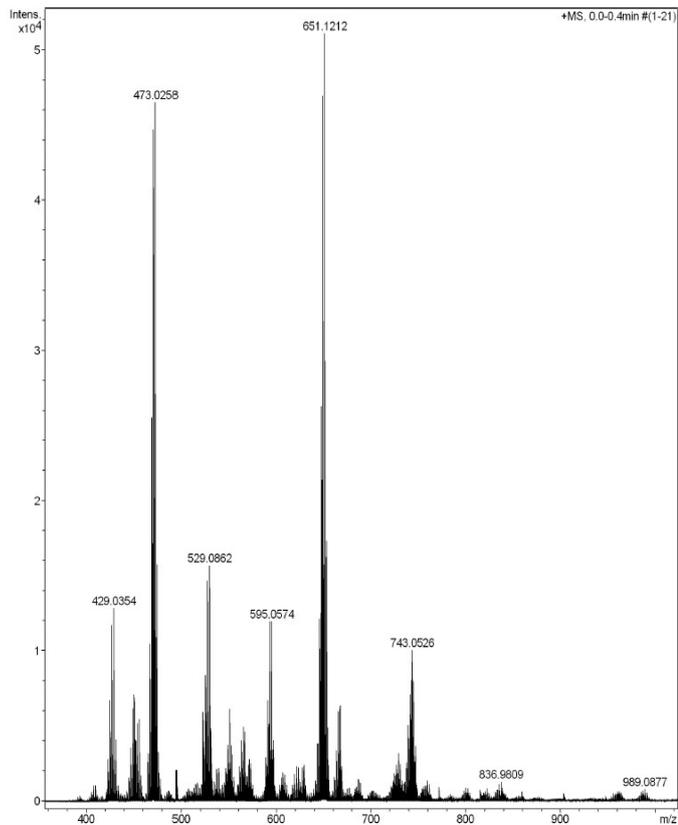
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **60a**



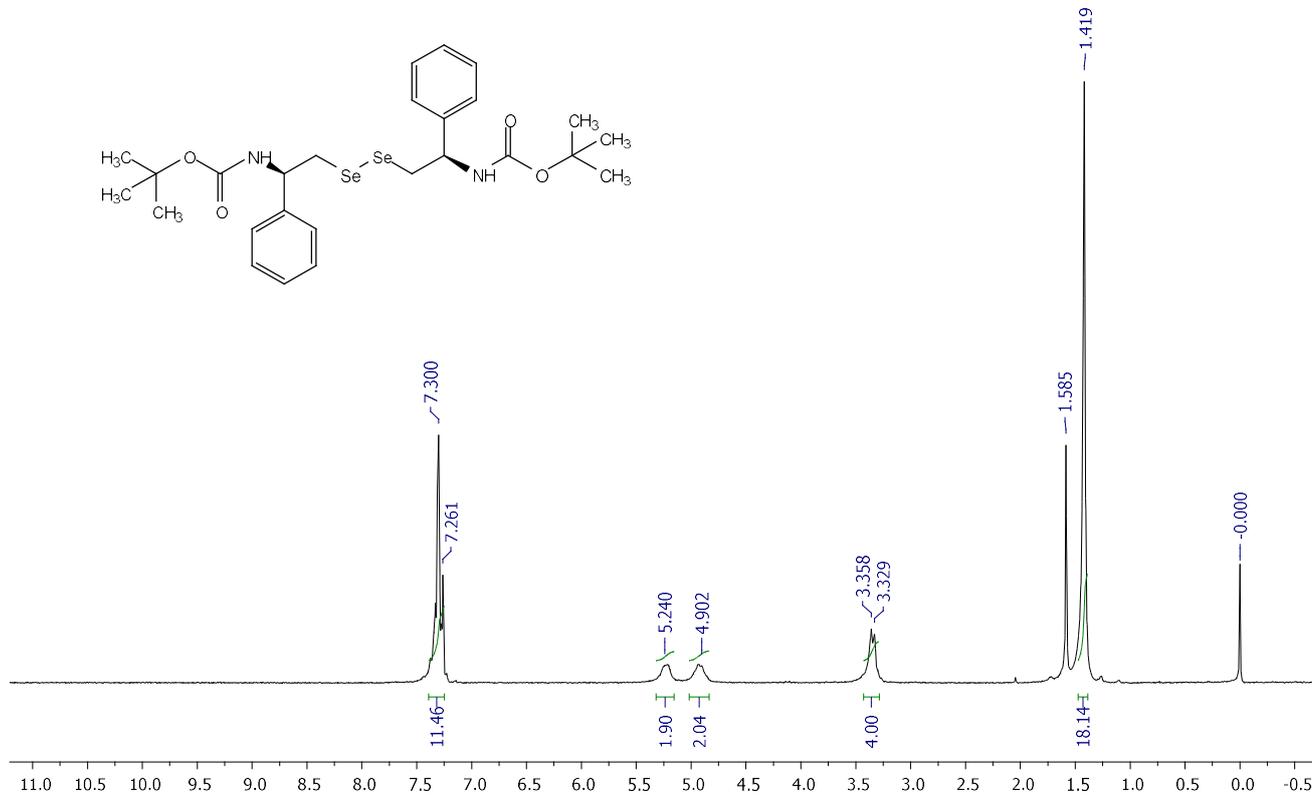
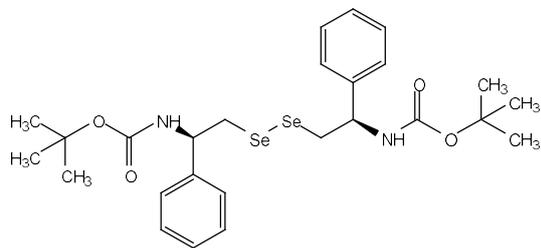
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 60a



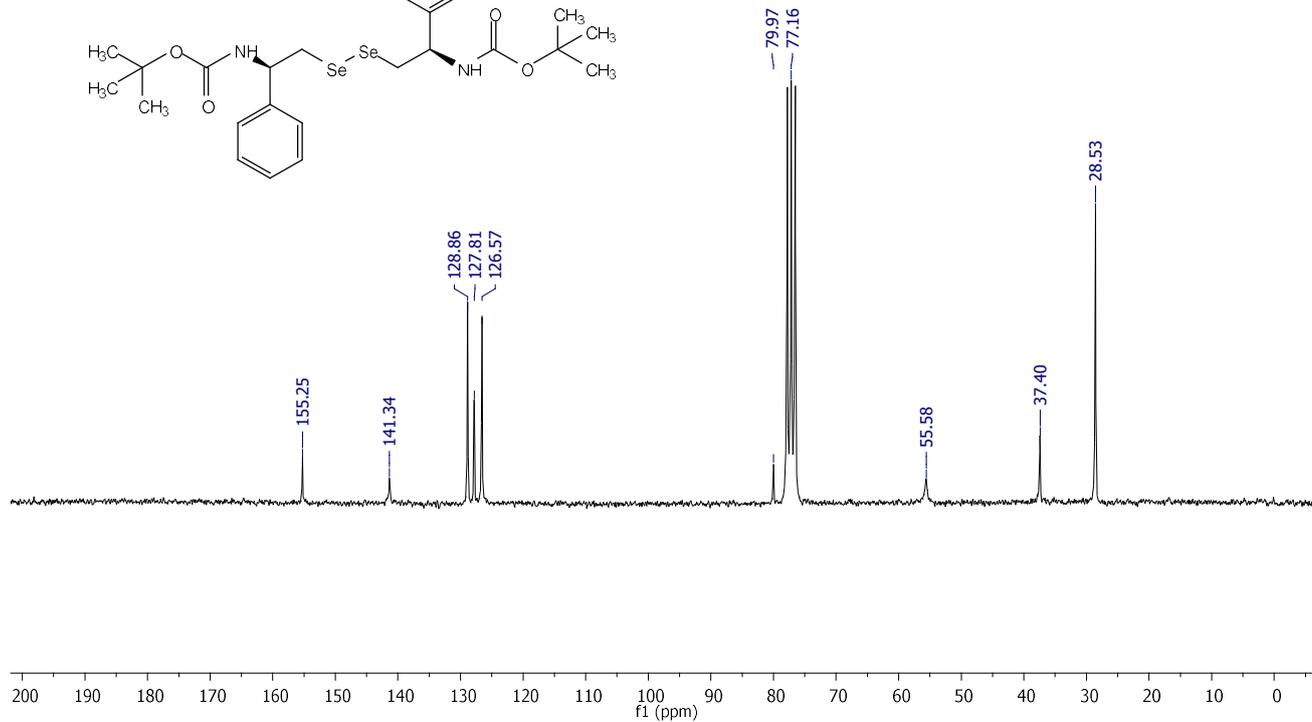
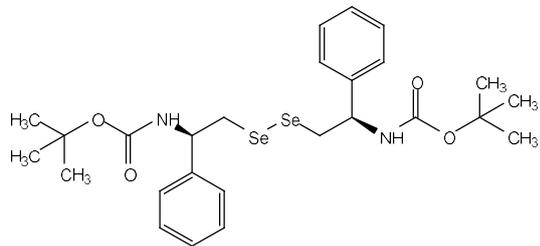


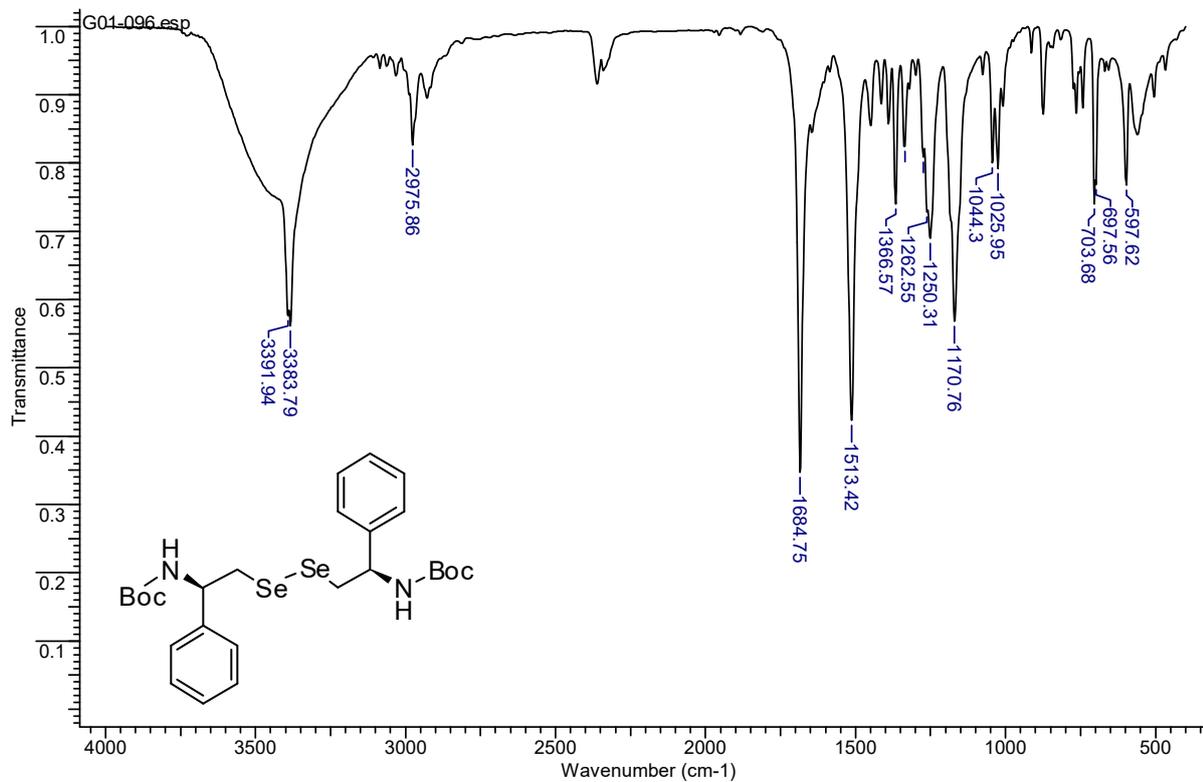


Espectro de HRMS do composto **60a** experimental geral e, ampliado.

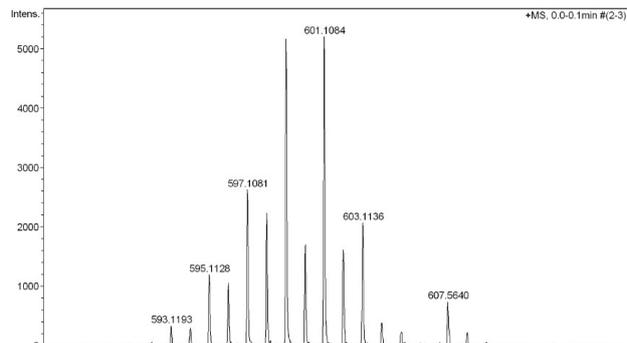
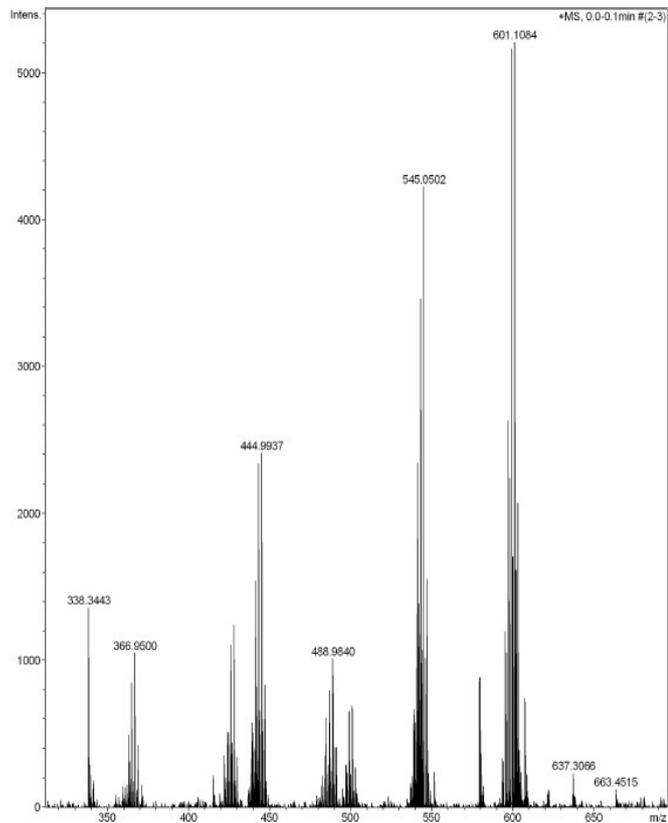


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **60b**

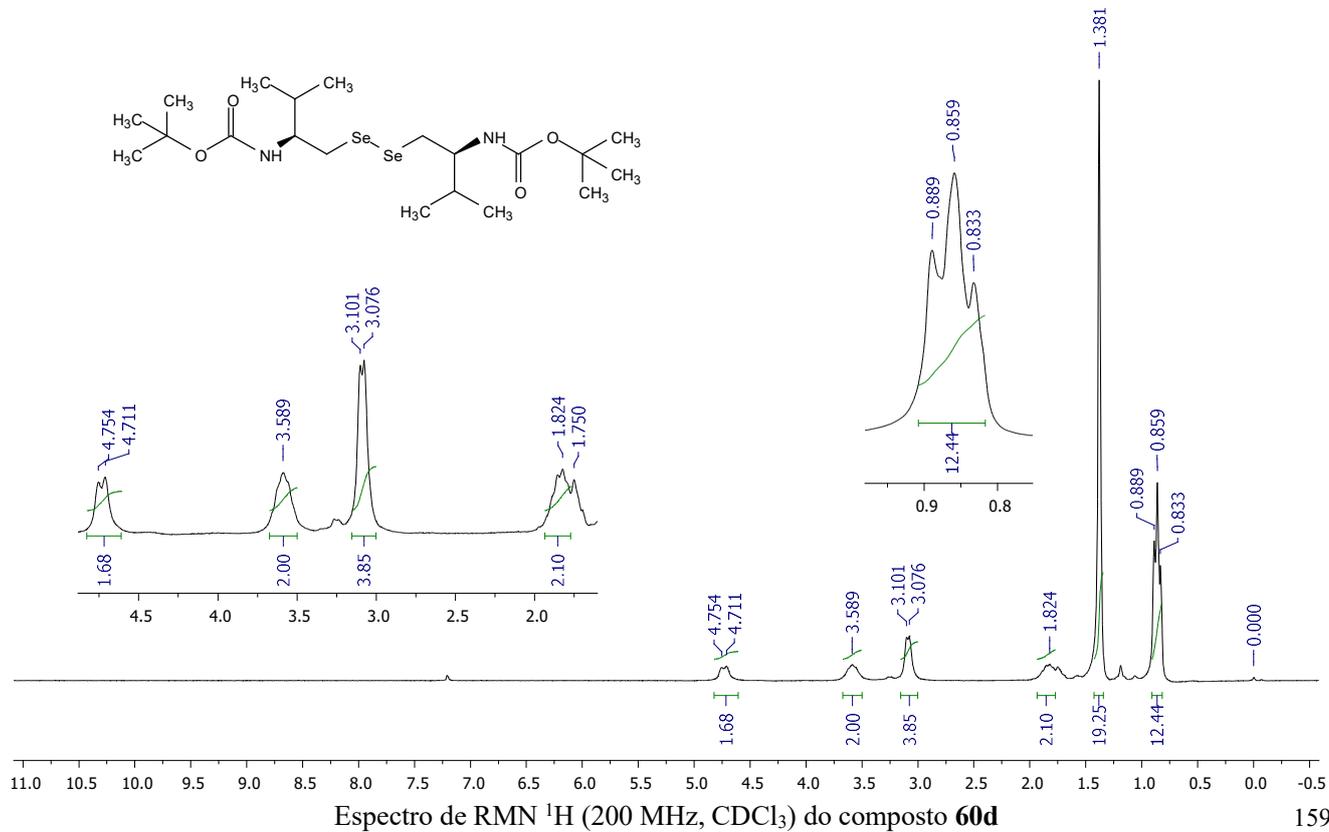
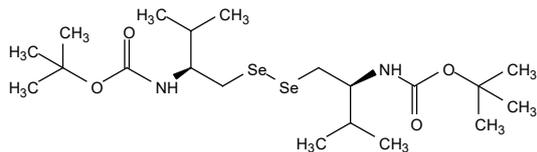


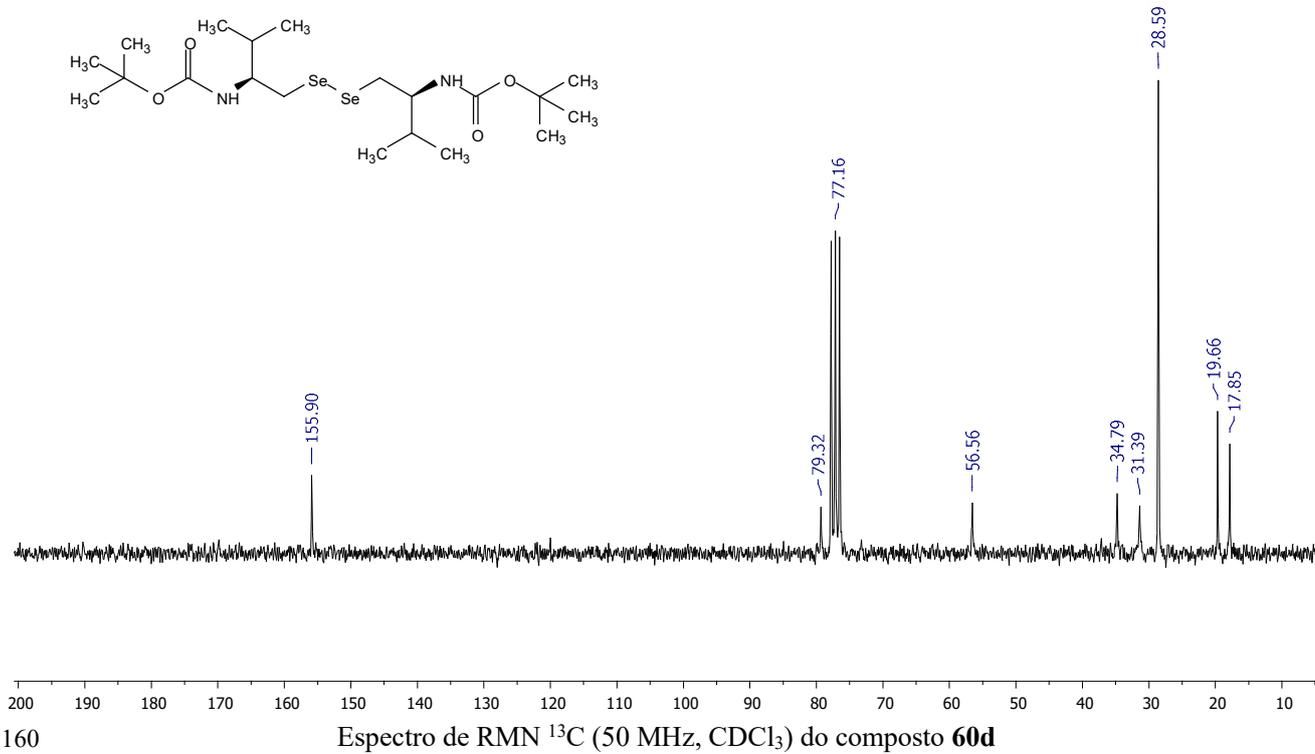
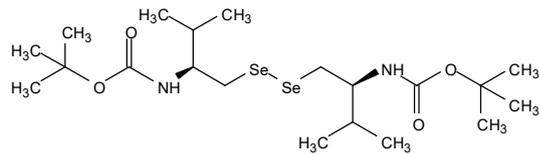


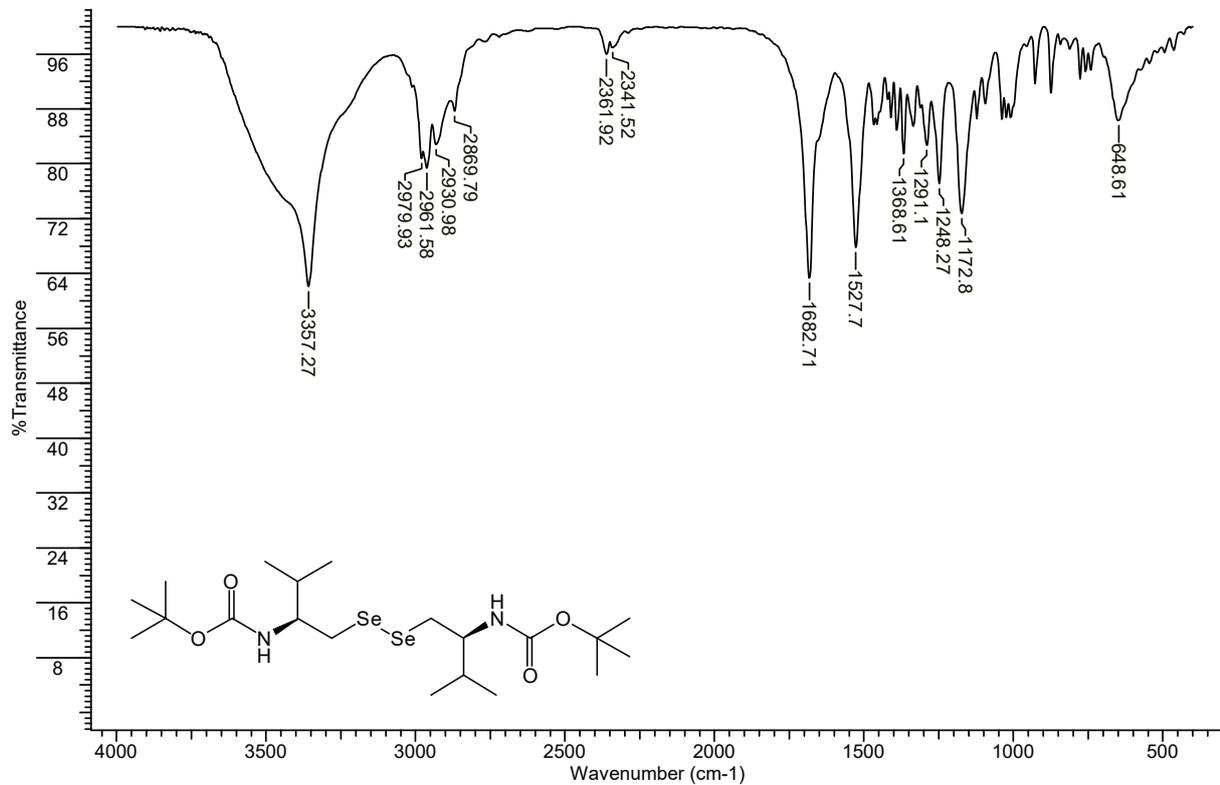
Espectro de IV do composto **60b**



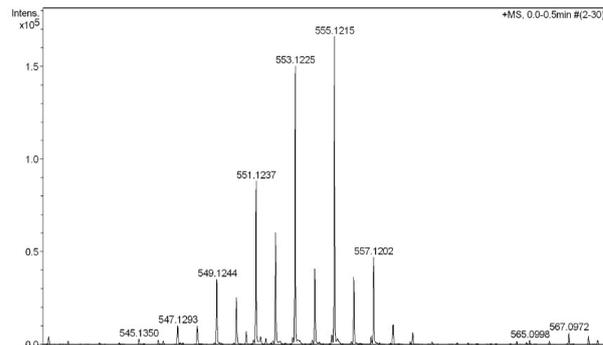
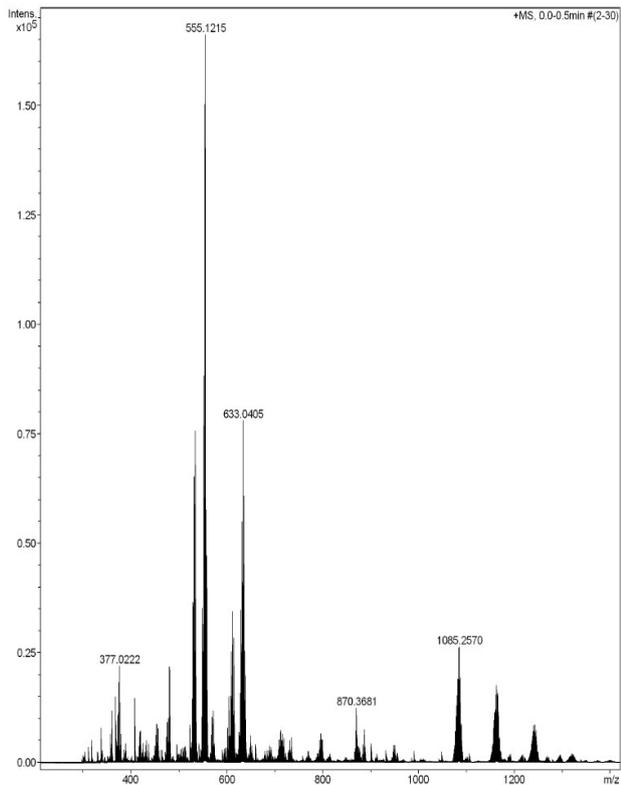
Espectro de HRMS do composto **60b** experimental geral e, ampliado.



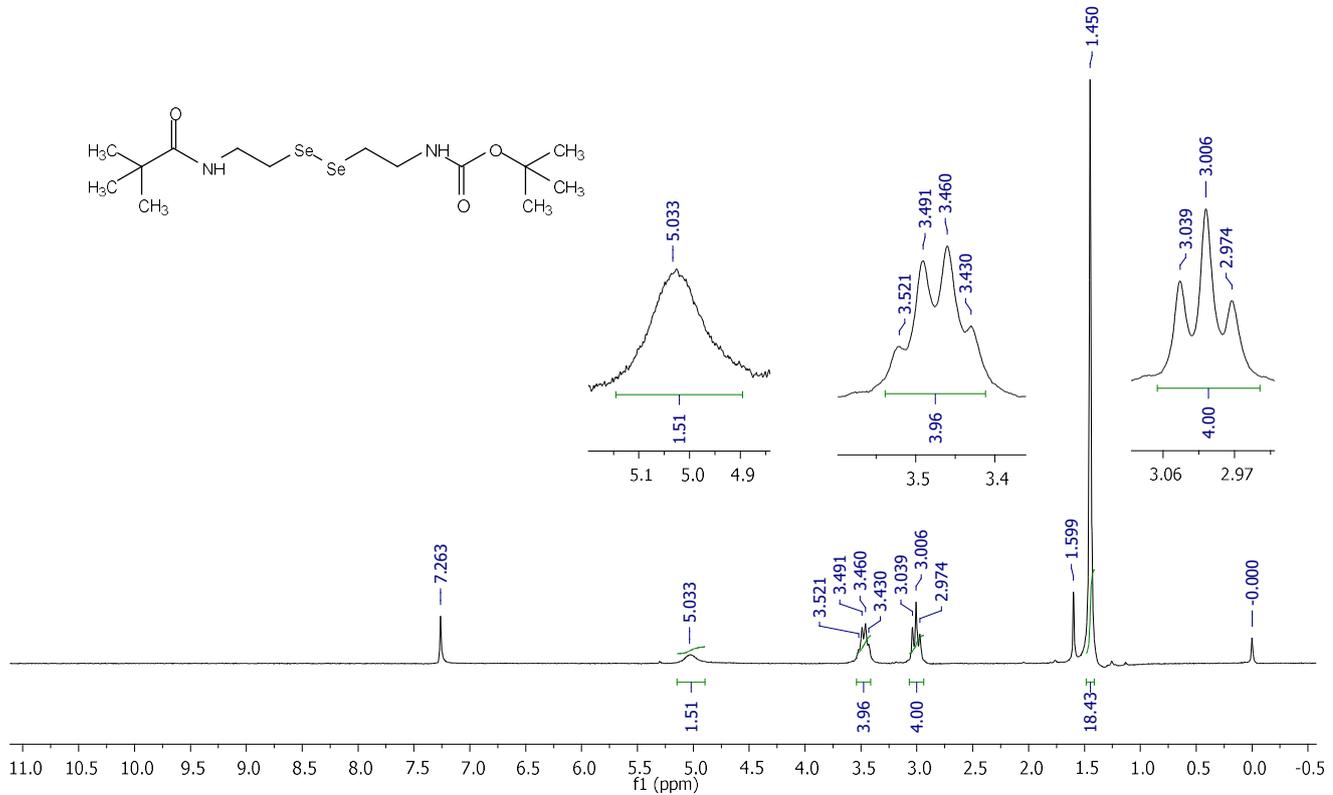
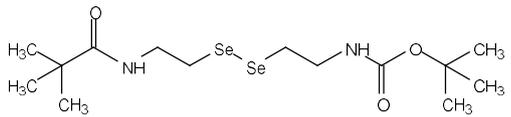




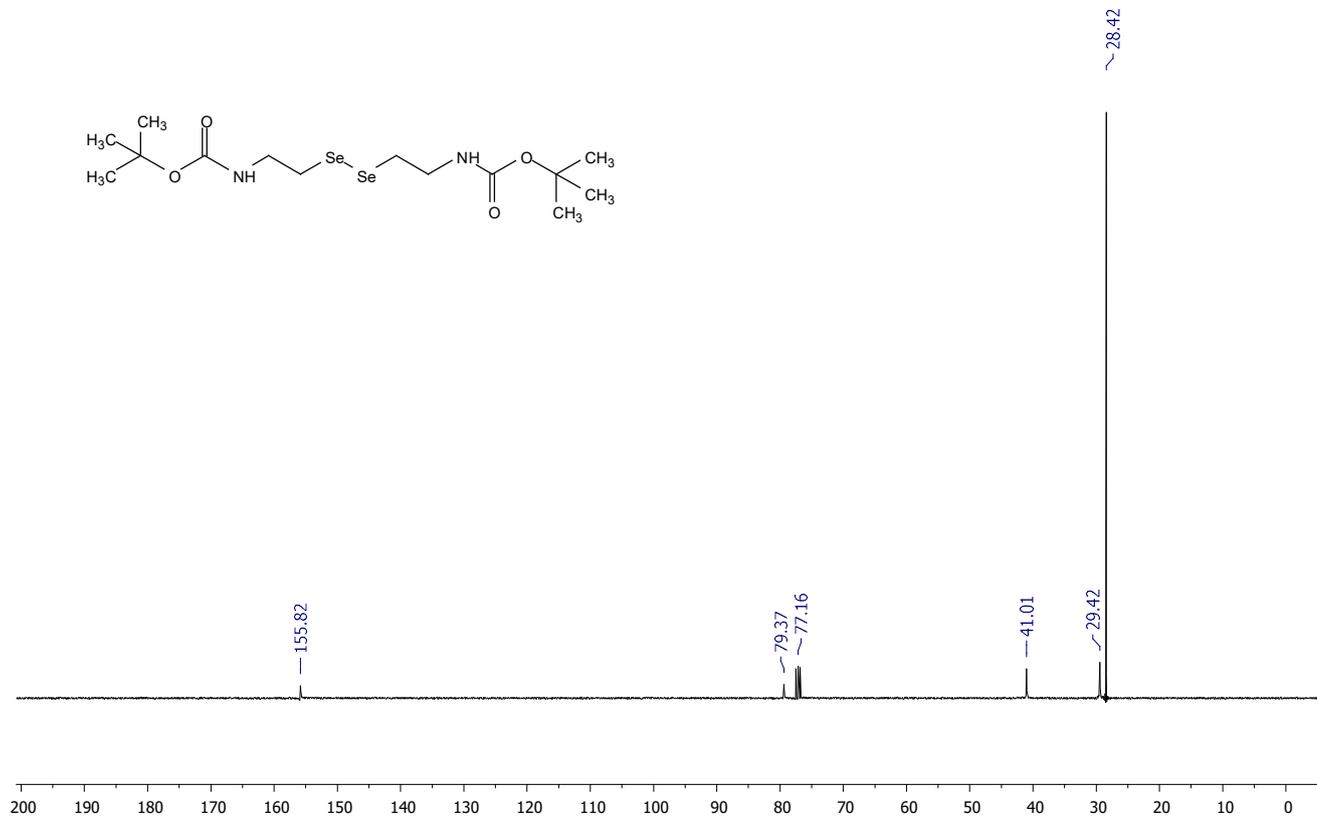
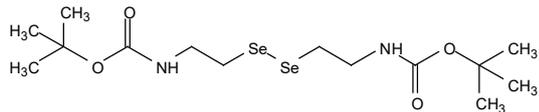
Espectro de IV do composto **60d**

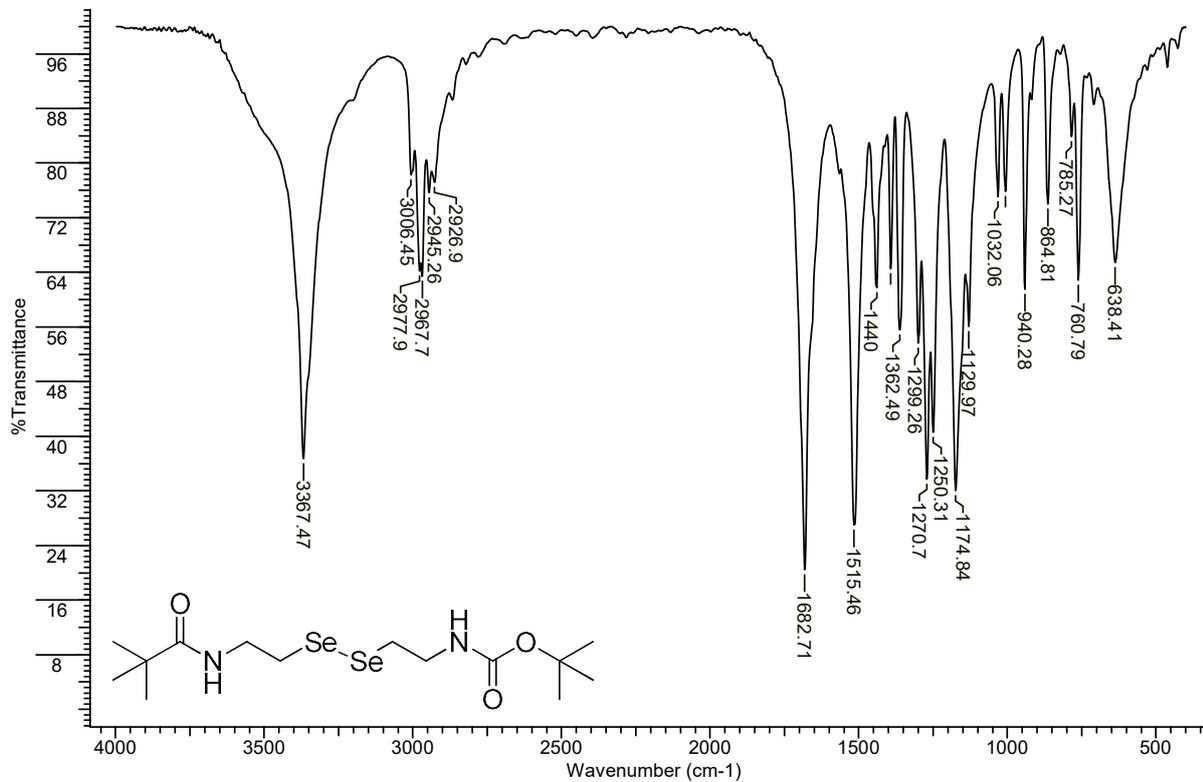


Espectro de HRMS do composto **60d** experimental geral e, ampliado

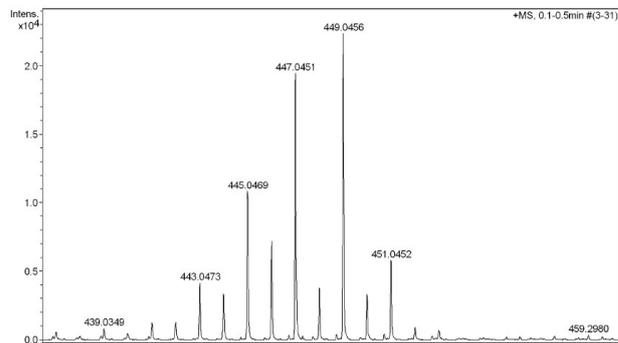
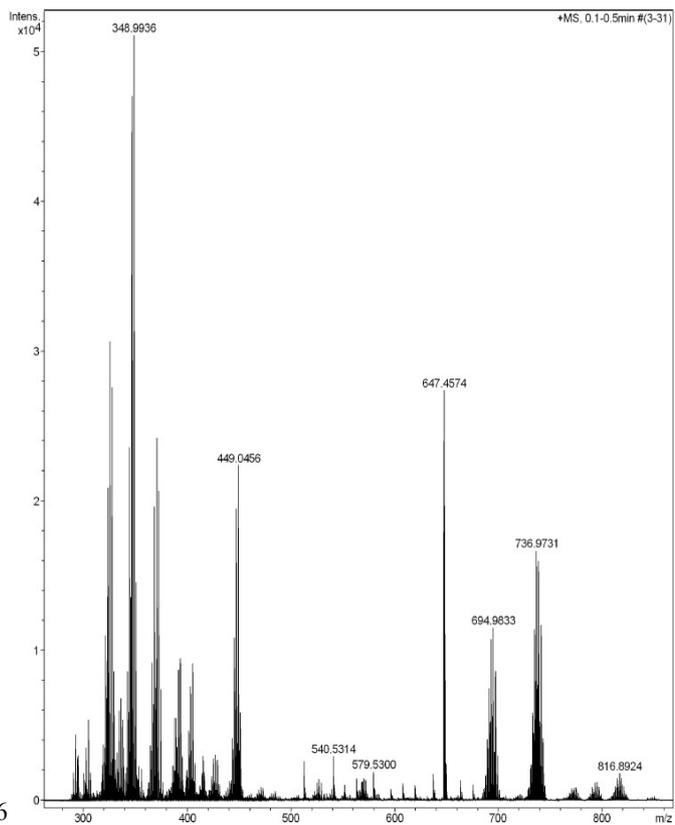


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **60e**

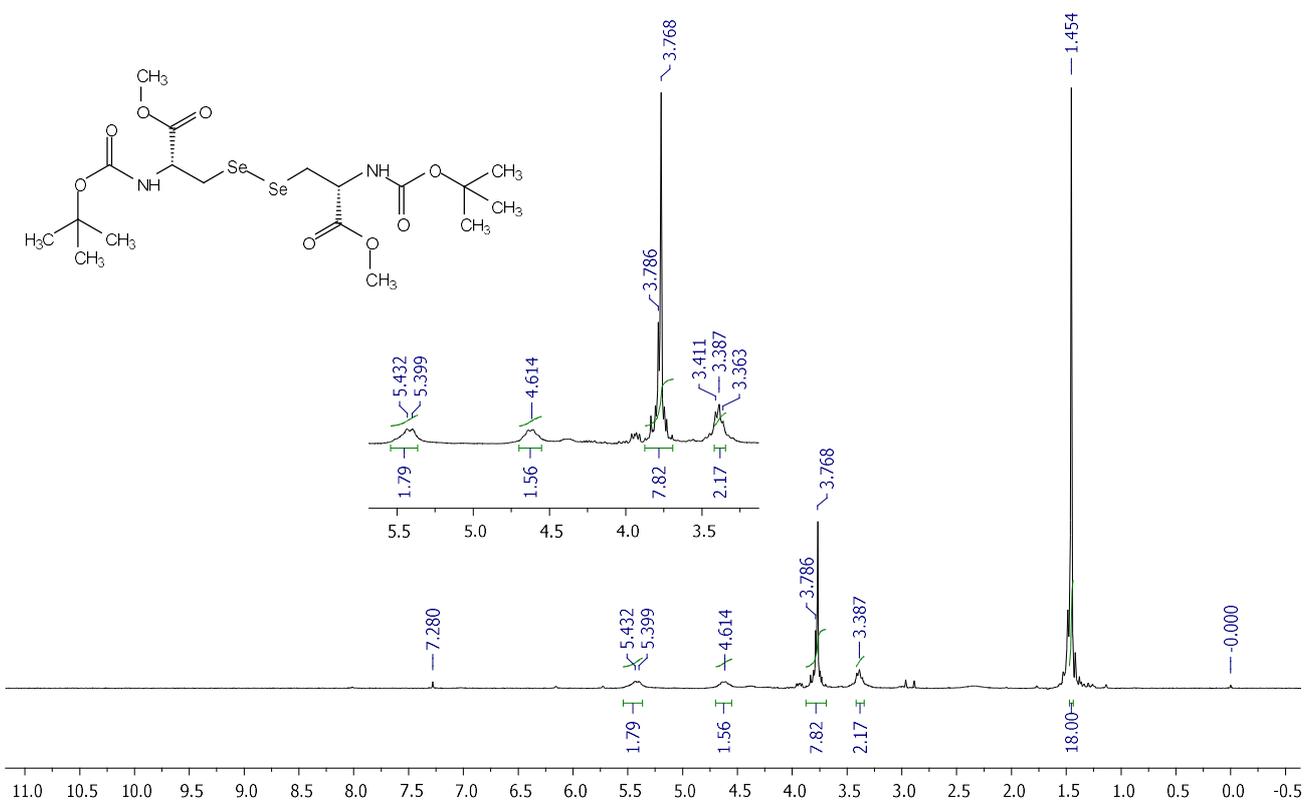




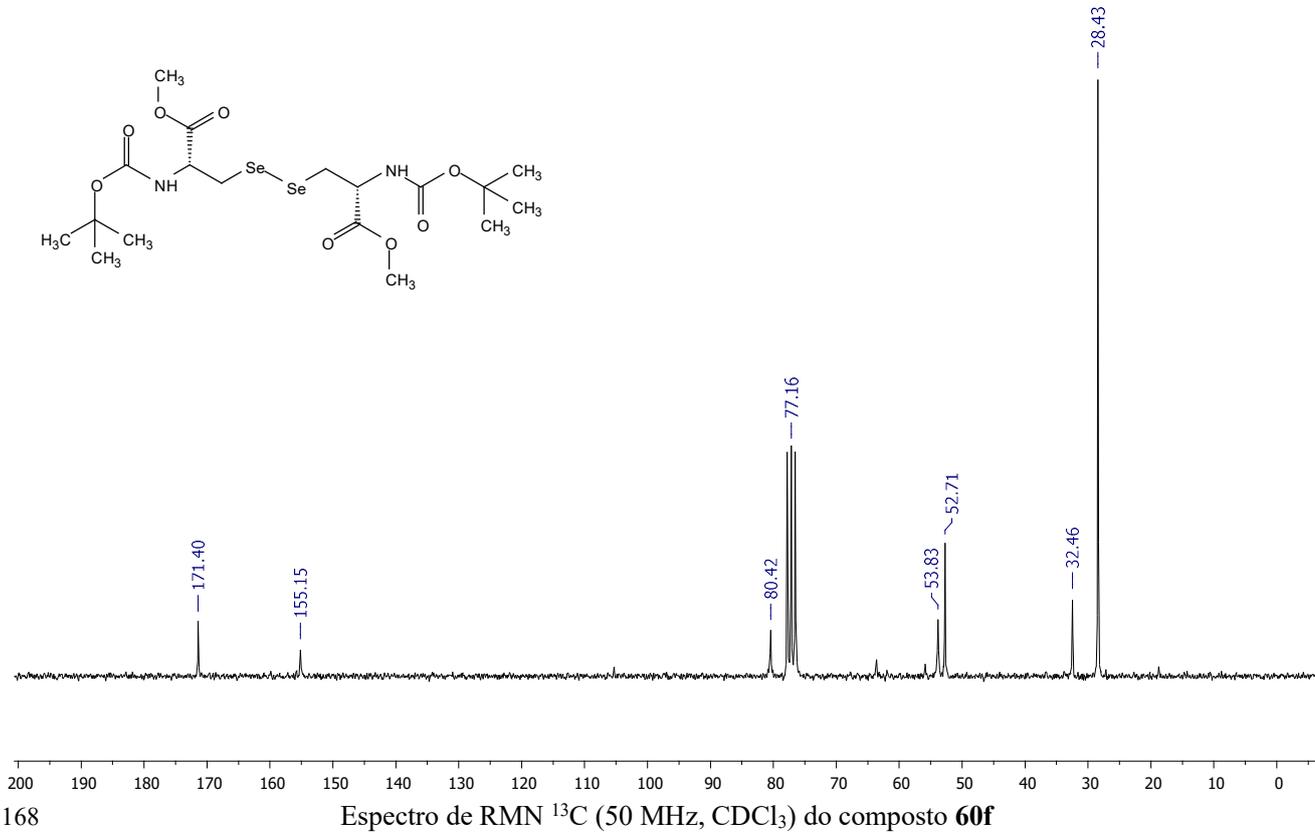
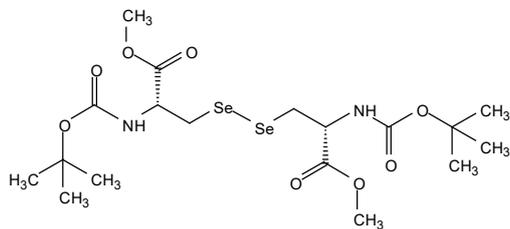
Espectro de IV do composto **60e**

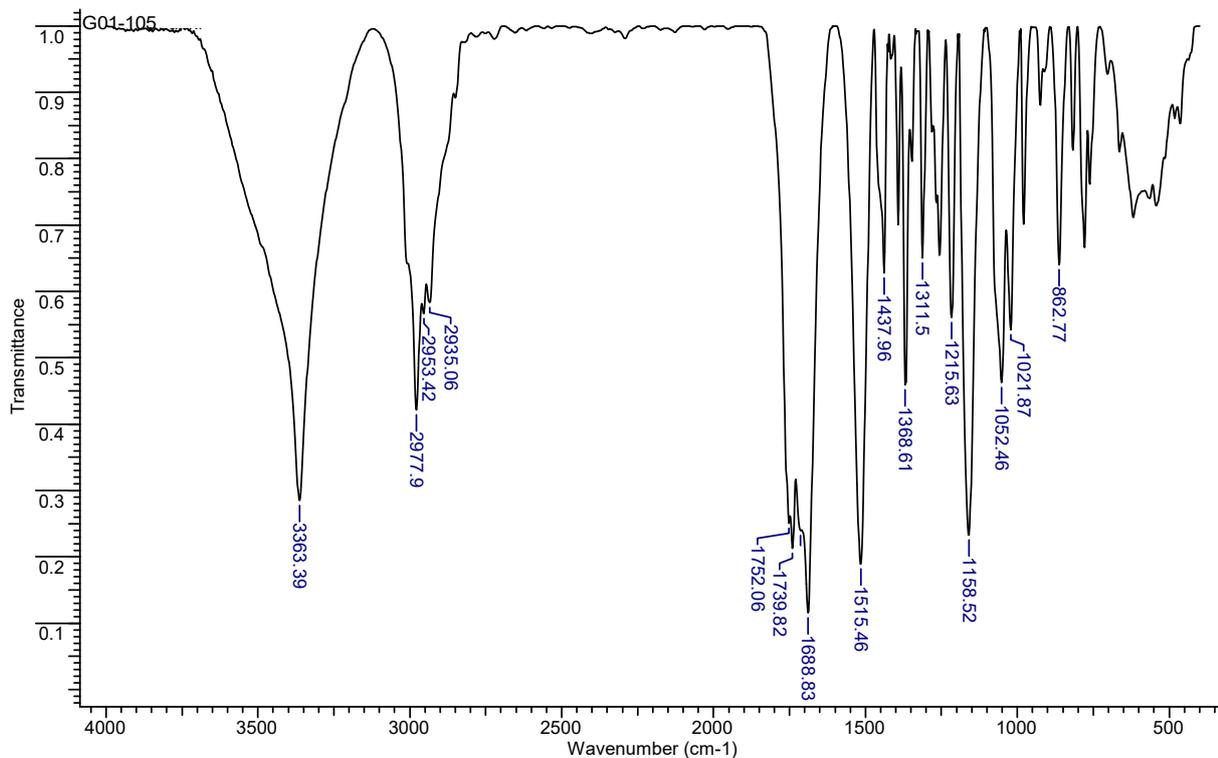


Espectro de HRMS do composto **60e** experimental geral e, ampliado.

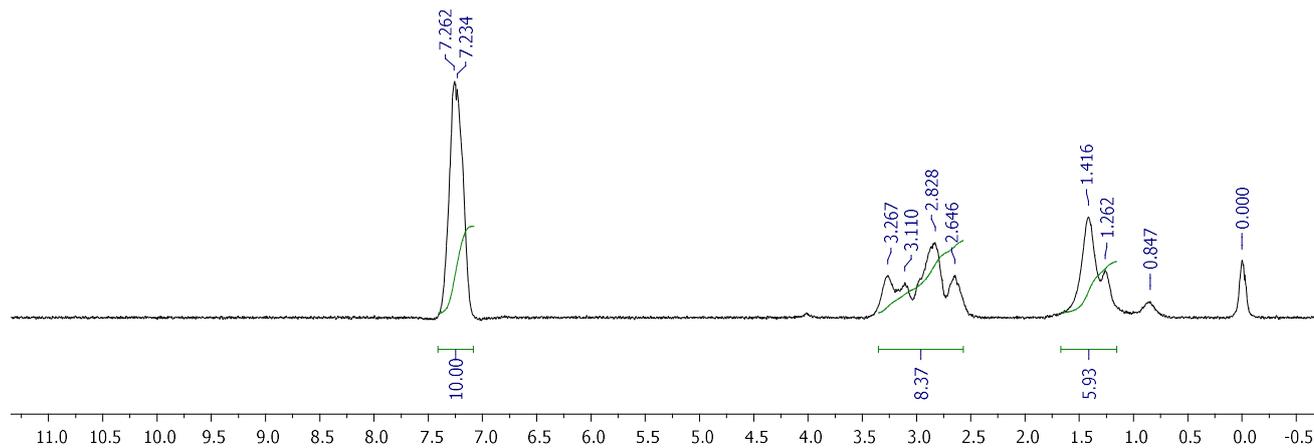
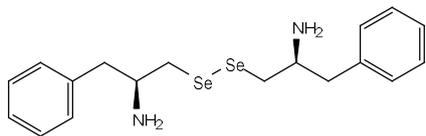


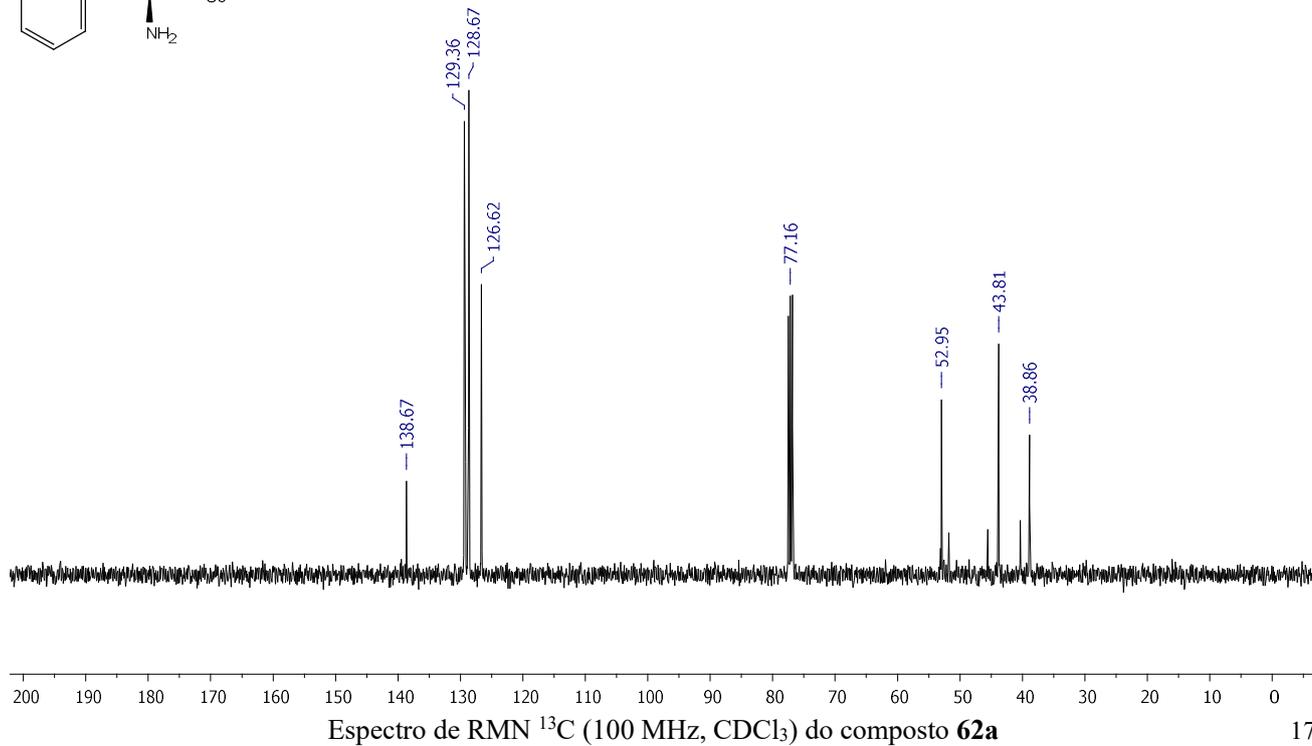
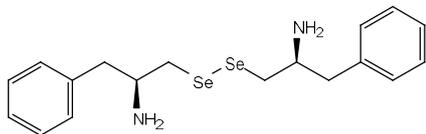
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **60f**

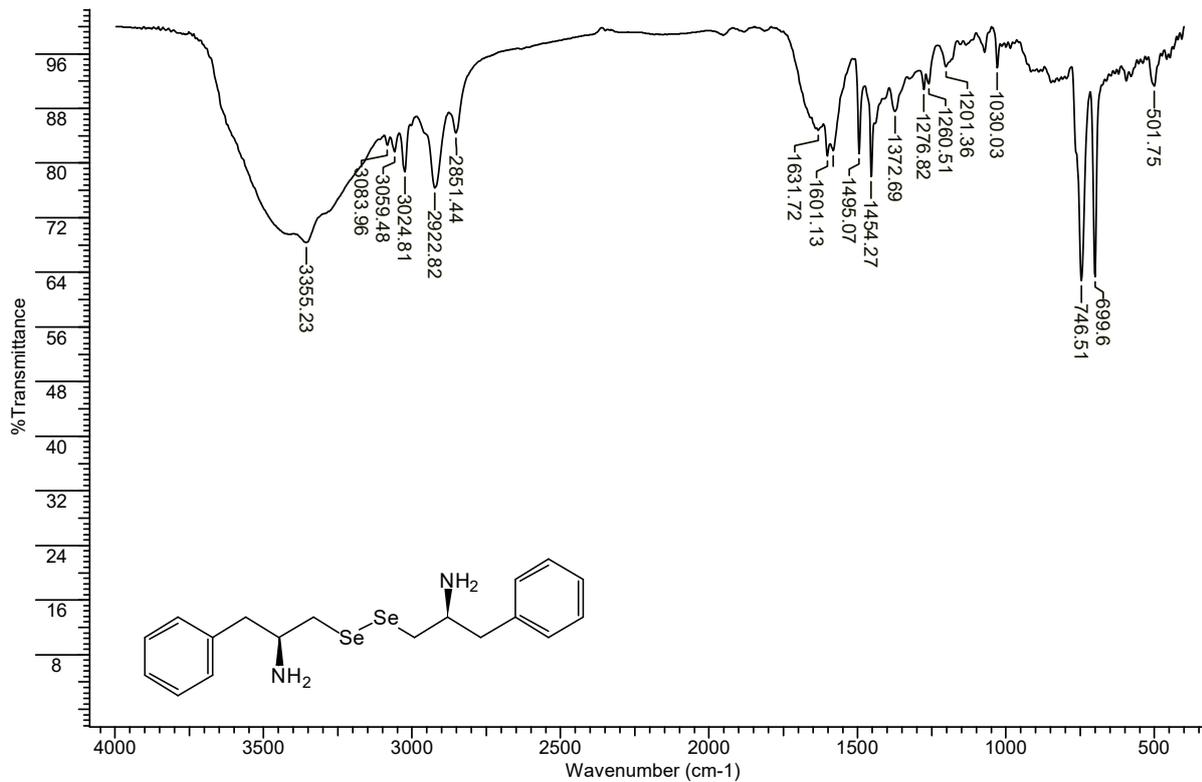




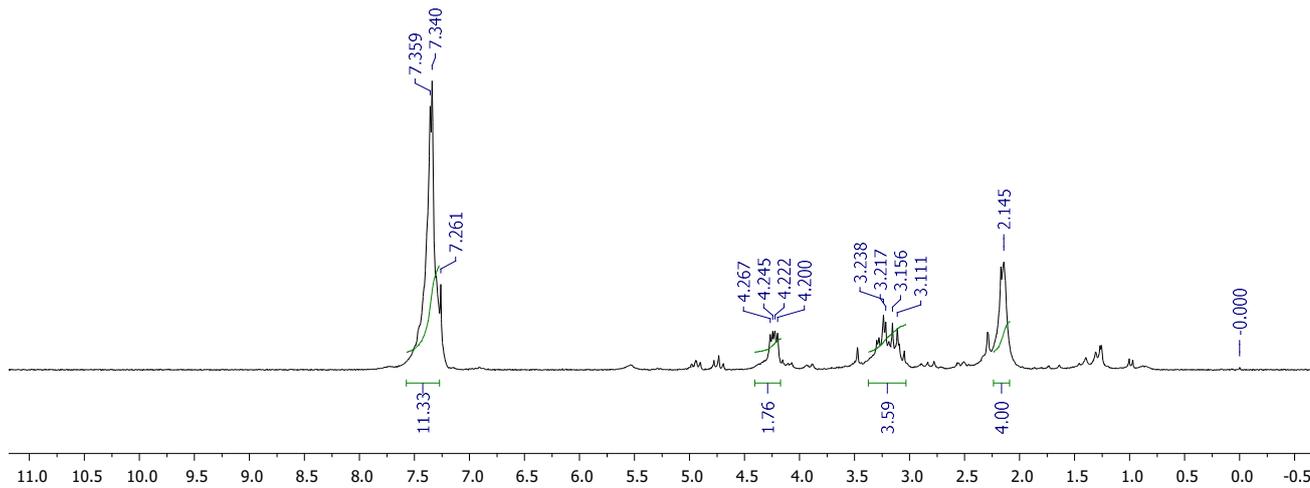
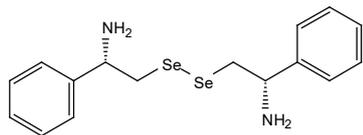
Espectro de IV do composto **60f**



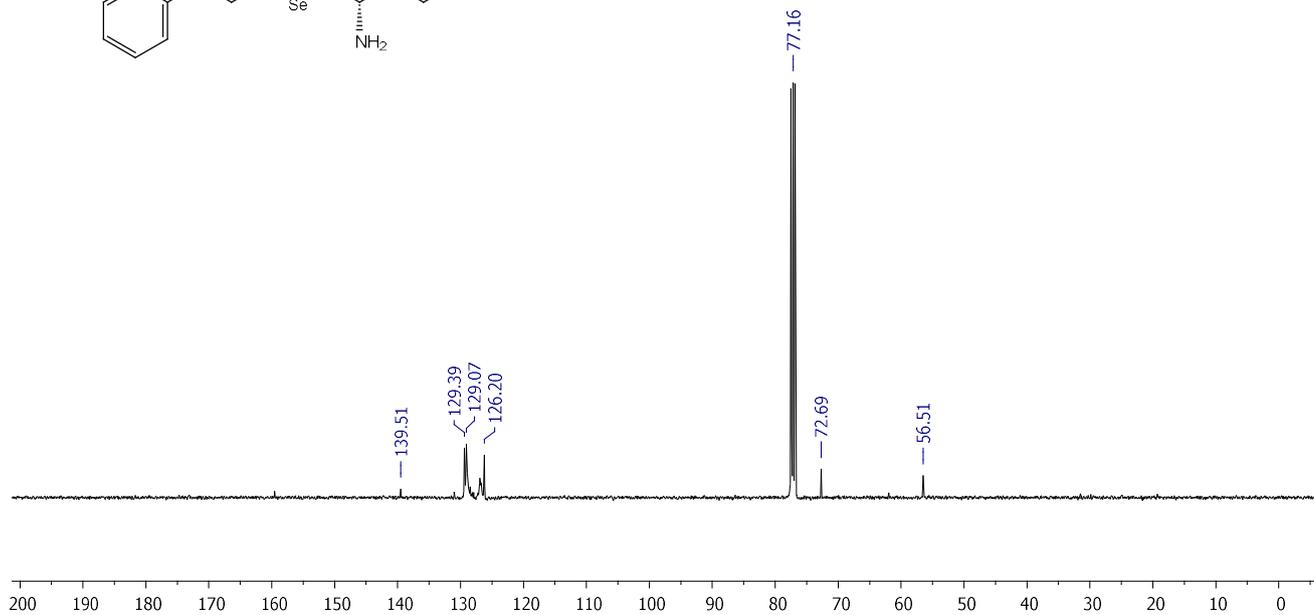
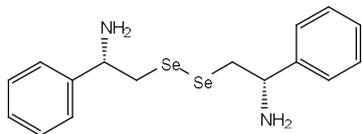


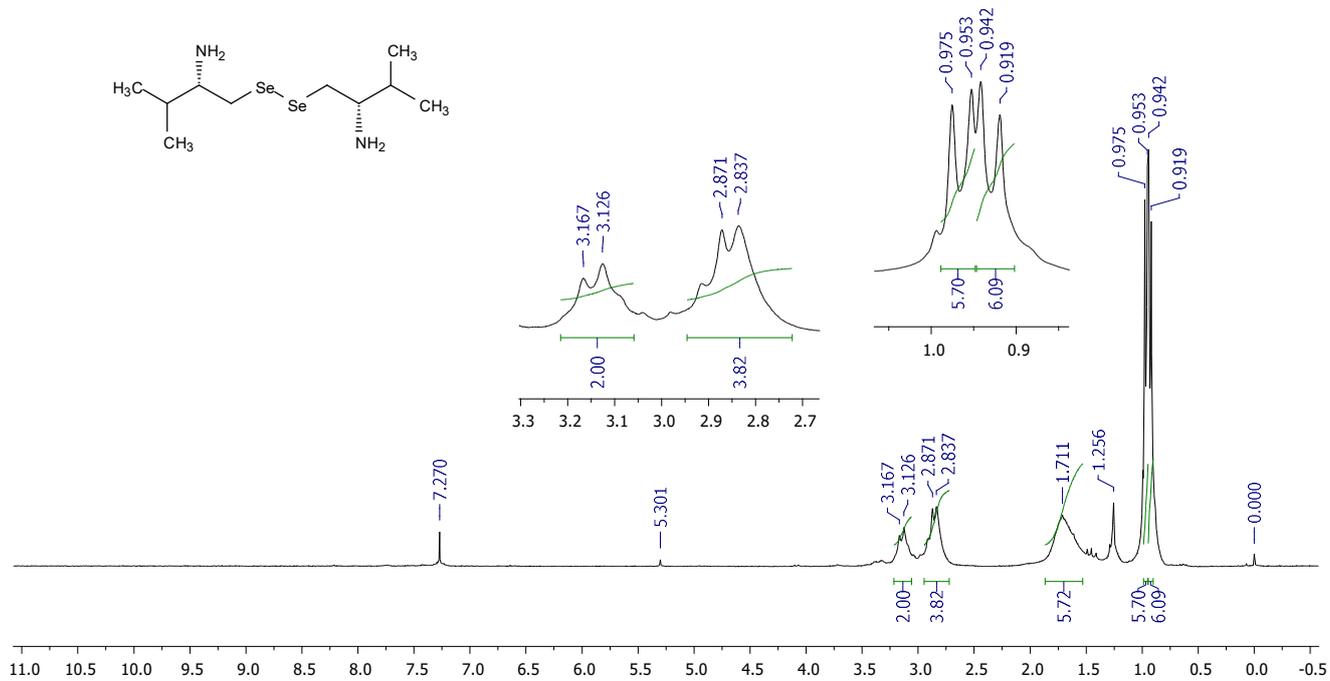
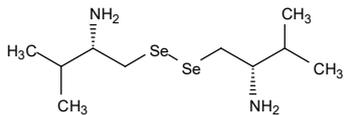


Espectro de IV do composto 62a

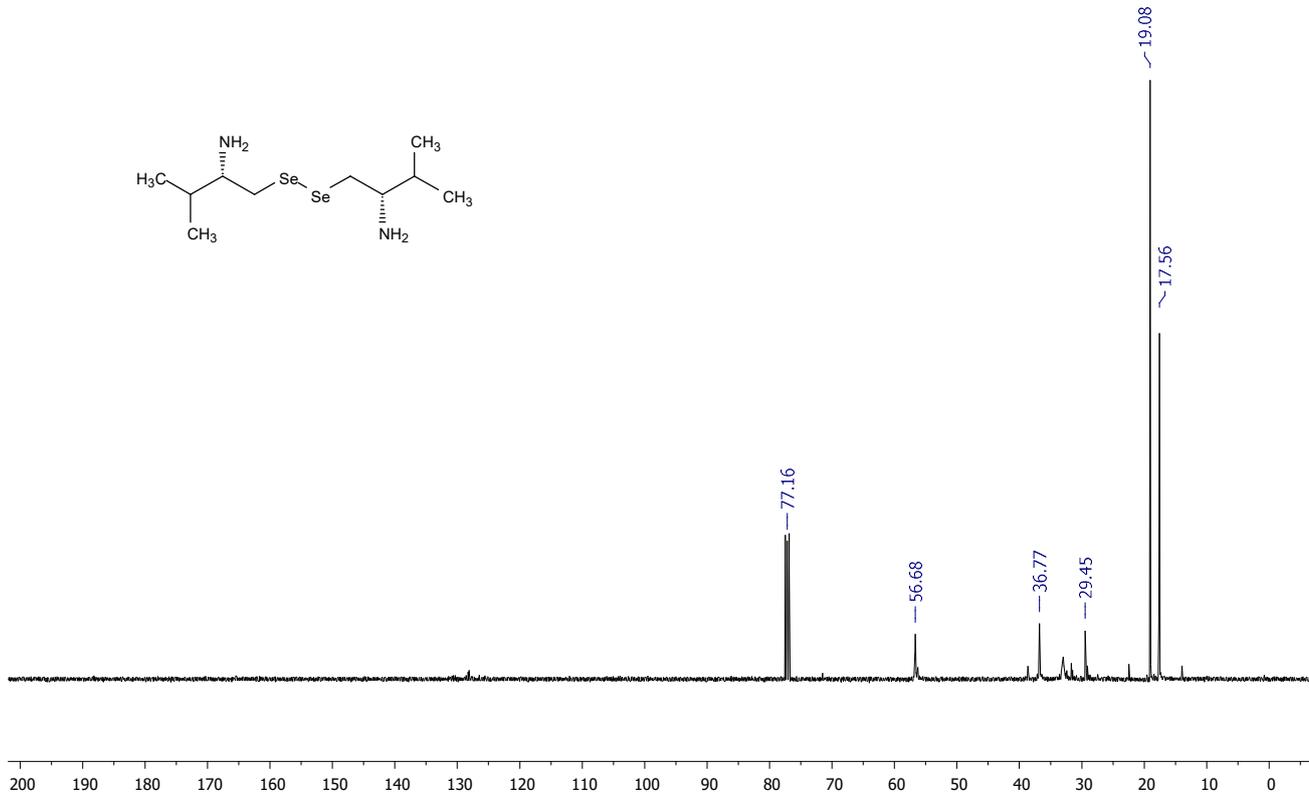
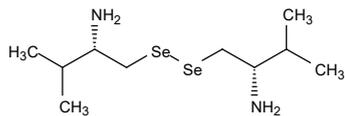


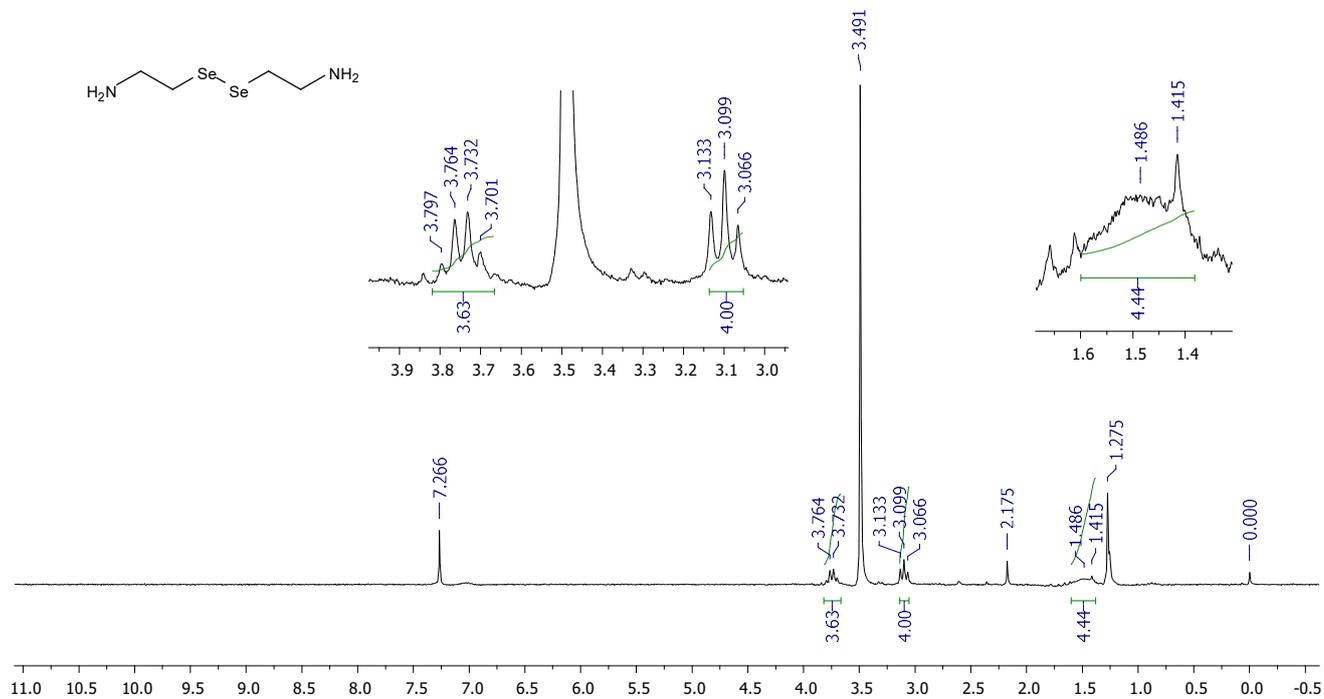
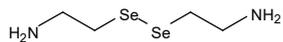
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **62b**





Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **62d**





Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **62e**

