



**CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**TESE DE DOUTORADO**

**SÍNTESE ESTEREOCONSERVATIVA DE  
CALCOGENO  $\gamma$ -AMINOÁCIDOS**

---

**CRISTIANE YURIKO KAWASOKO**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2012**

# **SÍNTESE ESTEREOCONSERVATIVA DE CALCOGENO $\gamma$ - AMINOÁCIDOS**

por

**CRISTIANE YURIKO KAWASOKO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Área de  
Concentração em Química Orgânica, na Universidade Federal de Santa  
Maria (UFSM), como requisito parcial para a obtenção do grau de  
**Doutor em Química.**

PPGQ

Santa Maria, RS

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

A COMISSÃO EXAMINADORA ABAIXO ASSINADA APROVA A TESE DE  
DOUTORADO

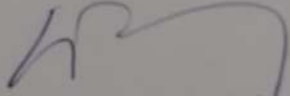
SÍNTESE ESTEREOCONSERVATIVA DE CALCOGENO  $\gamma$ -AMINOÁCIDOS

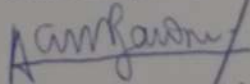
ELABORADA POR:

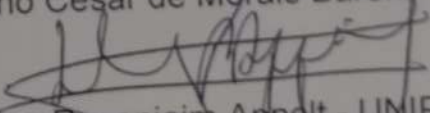
Cristiane Yuriko Kawasoko

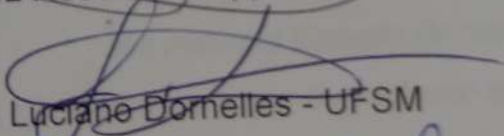
COMO REQUISITO PARCIAL PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE  
DOUTOR EM QUÍMICA

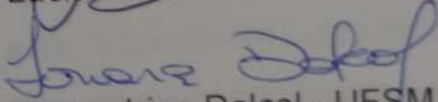
COMISSÃO EXAMINADORA:

  
Prof. Dr. Antonio Luiz Braga - Orientador - UFSM

  
Prof. Dr. Adriano Cesar de Moraes Baroni - UFMS

  
Prof. Dr. Helmoz Rosenjaim Appelt - UNIPAMPA

  
Prof. Dr. Luciane Dornelles - UFSM

  
Prof. Dr.ª Ionara Irion Dalcol - UFSM

Santa Maria, 24 de Fevereiro de 2012

*Ao meu pai Ernesto (in memorium), por todo o sacrifício e trabalho para que eu pudesse ter uma educação de qualidade. Por estar presente em todos os momentos da minha vida, dos mais simples aos mais importantes, sempre demonstrando seu apoio. Por sua ternura, carinho, compreensão, dedicação e amor incondicional.*

*À minha mãe Nena, que mesmo no momento mais difícil das nossas vidas, foi capaz de total desprendimento para que eu pudesse iniciar essa jornada. Com certeza, a conclusão deste trabalho não seria possível sem o seu incentivo, sua força, seu carinho e seu amor. Palavras nunca serão suficientes para expressar a minha gratidão e o meu amor por ti.*

*À Drika, minha irmã quase-gêmea e a primeira amiga da minha vida! A pessoa forte, decidida, independente e sincera que és me inspira todos os dias. Obrigada por todo carinho, apoio, dedicação, companheirismo e amor.*

*Ao Bruno, meu namorado, amigo,  
companheiro e conselheiro. Obrigada por compartilhar as minhas  
alegrias, dividir as minhas tristezas, acalmar as minhas angústias e  
preocupações. Por respeitar e apoiar as minhas decisões, mesmo que  
isso significasse milhares de quilômetros de distância entre nós e  
meses sem nos encontrar.  
“Mesmo na saudade, você não está ausente!”*

*Ao Prof. Braga, por ter me dado a oportunidade de realizar esse doutorado junto ao seu grupo. Obrigada pela confiança, compreensão e os ensinamentos durante esses anos de convívio.*



## AGRADECIMENTOS

*Ao Prof. Oscar por sua compreensão, sugestões, auxílios e pela “orientação imediata” quando se fez necessária.*

*Ao Prof. Luciano por suas sugestões e pela leitura minuciosa dessa tese.*

*Aos antigos colegas do LabSelen: Graci, Anna, Anderson (Roberval), Devender, Paulo (Xitara), Fabiano, Salman, Oliver, Dimitri (Dimi), Francieli, Fábio, Bruno, Marina e Augusto. Aos atuais: Josimar, Camila, Elisiane, Bruna, Lucas, André, Renata, Rafael, Carol, Mariane, Fernanda, Bruno, Otávio, Rafael, Willian, Raquel, Juliano, Natália e Vini. Em especial: ao Diego, pela amizade, pelos almoços, pelas risadas, por fazer os meus horários no RMN e o companheirismo que sempre demonstrou. Ao Letiére, pelos espectros de RMN <sup>77</sup>Se, mas principalmente, pela amizade que se iniciou em um dos “BMOS da vida” e antes mesmo da minha ida para Santa Maria. À Patrícia, minha “filha do coração”, pela amizade e pelo auxílio na execução dos trabalhos de laboratório com dedicação e paciência.*

*Aos colegas de Floripa: Galetto, Marcelo (Cabelo), Thiago Frizon, Jian e Daiane. Especialmente ao Juliano (Bolachinha) e a Vanessa pela amizade e pelo carinho que sempre demonstraram. À Greice, que me acolheu em sua casa de coração aberto durante a minha estadia em Floripa e pela amizade que se fortaleceu nesse último ano.*

*Ao Dr. Senthil Narayanaperumal e Dr. Kashif Gul, pela parceria nos trabalhos, nos almoços e pela alegria que sempre me proporcionaram.*

*Ao Dr. Ricardo Samuel Schwab, pela amizade e colaboração na realização deste trabalho. Com certeza, suas músicas de “bandinha” e indianas deixarão lembranças. E à sua namorada, Pâmela, parceria forte nas diversas idas à Bella Trento.*

*Ao Dr. Eduardo Eliezer Alberto, por todo auxílio no laboratório, pela amizade e principal incentivador para a realização do meu Doutorado Sandwich. Obrigada à ti e a Laura, que me acolheram de forma tão calorosa e sempre me ampararam durante a minha passagem em Buffalo.*

*Aos colegas do Laboratório do Prof. Cláudio, especialmente: Samuel, Fran Rinaldi, Margiani e Mari Bassaco, primeira pessoa de Santa Maria que conheci e que despertou a minha vontade de vir para à UFSM. Com certeza, tê-la conhecido fez toda a diferença!*

*Aos colegas do Laboratório do Prof. Gilson, em especial: Benhur, Adri, André, Ricardo Schumacher e Cirilo pelo “volezinho” nosso de toda santa semana.*

*À todos vocês, colegas e amigos de Laboratório, durante esses anos de Doutorado, foram a minha família em Santa Maria. Tê-los ao meu lado diminuiu um pouco as saudades e a tristeza. Levarei comigo o melhor de cada um de vocês e com certeza, ensinamentos não só no campo da química mas para a vida.*

*Ao Dr. Detty e seu grupo na The State University of New York at Buffalo, que me acolheram e me ajudaram em Buffalo durante o meu Doutorado Sandwich.*

*Aos meus amigos de Dourados, de Campo Grande e do “Penski”, que mesmo distantes, sempre apoiaram, torceram e vibraram com as minhas conquistas.*

*Ao meu cunhado Rodrigo, aos meus tios, tias e primos, que muitas vezes, mesmo sem compreender o que é um doutorado, sempre me incentivaram.*

*À família Shiguemoto, que me sempre me acolheu com muito carinho.*

*Ao Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider (UFRGS) pela realização das análises de rotação óptica.*

*Ao Prof. Dr. Márcio Paixão (UFSCar) pelas sugestões durante a qualificação.*

*Ao Prof. Dr. Adriano Baroni (UFMS) que me iniciou no caminho da química orgânica sintética e me apresentou os organocalcogênios.*

*Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFSM.*

*Aos funcionários, Ademir e Valéria pelo trabalho eficiente e por sempre me receberem muito bem na Coordenação do PPGQ.*

*À Maria Angélica, pela oportunidade de trabalhar no RMN e à sua equipe, pelos espectros de RMN.*

*Às agências financiadoras FAPERGS, CNPq e CAPES, pelas bolsas e auxílios concedidos.*

*À Deus, pelo dom da vida, por iluminar os meus passos e por todas as oportunidades que apareceram em meu caminho.*

*“A scientist in his laboratory is not a mere technician: he is also a child confronting natural phenomena that impress him as though they were fairy tales.”*

Marie Curie

## RESUMO

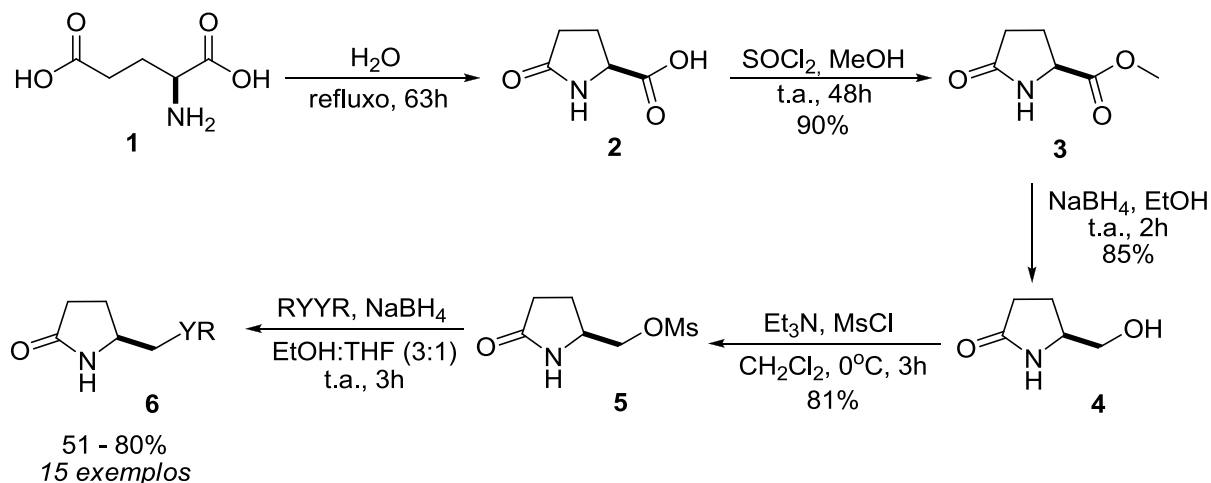
Título: **SÍNTESE ESTEREOCONSERVATIVA DE CALCÓGENO  $\gamma$ -AMINOÁCIDOS**

Autor: Cristiane Yuriko Kawasoko

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

No presente trabalho, desenvolveu-se uma rota sintética para a obtenção de calcógeno  $\gamma$ -lactamas (S, Se e Te) derivados do ácido *L*-glutâmico **1**. Uma biblioteca de compostos pode ser obtida devido a diversidade estrutural dos calcogenolatos utilizados.

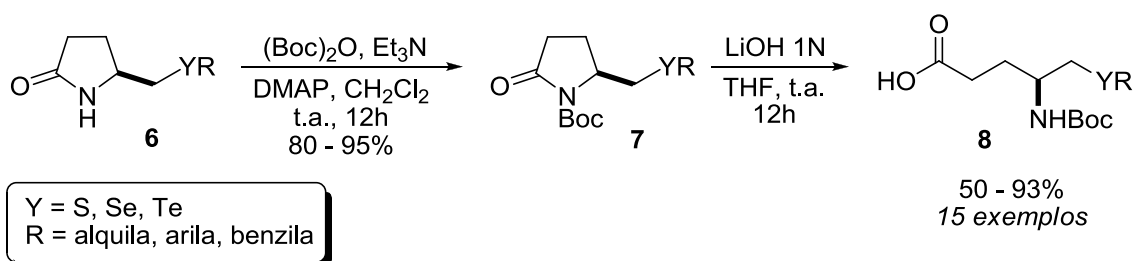
O material de partida empregado foi o ácido *L*-glutâmico **1** que, após sofrer uma reação de ciclização, resultou no ácido piroglutâmico **2**. Em seguida, realizou-se uma reação de esterificação, seguida de redução seletiva para a obtenção do respectivo aminoálcool **4**. O grupo hidroxila do aminoálcool foi convertido no metanossulfonato éster **5**, seguido de uma reação de substituição nucleofílica por um organocalcogenolato, fornecendo as calcogenolactamas **6** em bons à excelentes rendimentos.



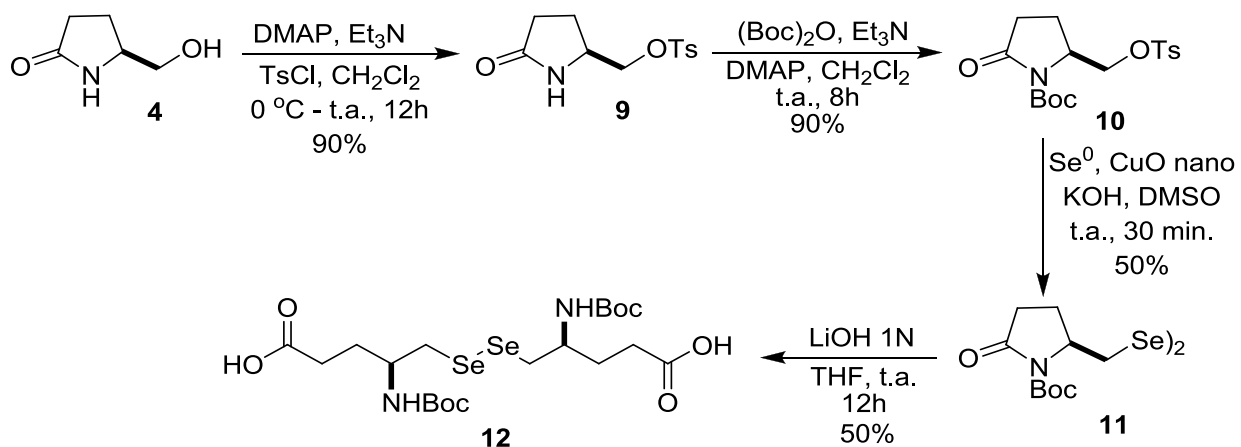
Y = S, Se, Te  
R = alquila, arila, benzila

Em seguida, as calcógeno  $\gamma$ -lactamas derivadas do ácido glutâmico foram empregadas como intermediários sintéticos para a preparação de uma nova classe de

compostos organocalcogênicos, os calcogeno  $\gamma$ -aminoácidos. Assim, as calcogeno  $\gamma$ -lactamas **6** foram submetidas à uma reação de proteção do grupo amina com dicarbonato de di-*tert*-butila ((Boc)<sub>2</sub>O). Efetivamente, os *N*-Boc calcogeno  $\gamma$ -aminoácidos **8** foram obtidos através de uma hidrólise básica dos *N*-Boc calcogeno  $\gamma$ -lactamas **7** empregando uma solução de LiOH 1N.



Utilizando uma abordagem sintética semelhante, também foi possível obter o derivado *N*-Boc disseleneto  $\gamma$ -aminoácido **12**. Neste caso, foi utilizado o toluenossulfonato éster **10**, que após proteção com Boc, reagiu-se com Se<sup>0</sup> e CuO nanoparticulado, levando a formação do disseleneto cíclico **11**. A hidrólise com LiOH 1N resultou na formação do derivado disseleneto **12**.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Tese de Doutorado

Santa Maria, 24 de fevereiro de 2012.

## ABSTRACT

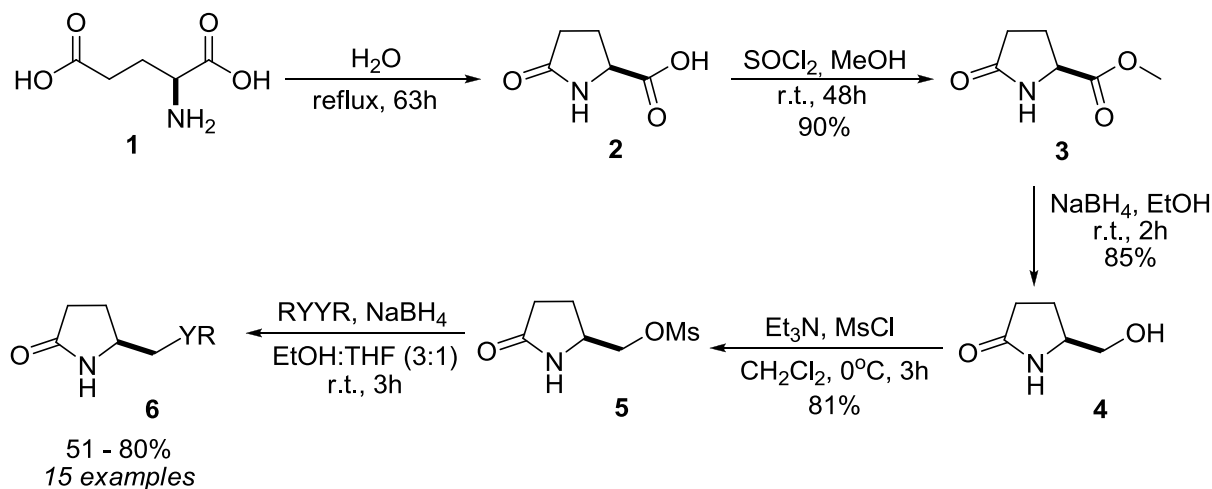
Title: **STEREOCONSERVATIVE SYNTHESIS OF CHALCOGEN  $\gamma$ -AMINO ACIDS**

Author: Cristiane Yuriko Kawasoko

Academic Advisor: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

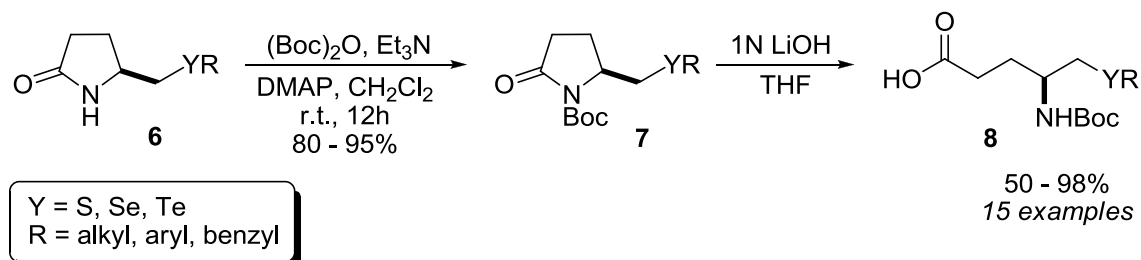
In the present work, we have developed a synthetic route for the preparation of chalcogen- $\gamma$ -lactam (S, Se and Te) derivatives from *L*-glutamic acid. A library of compounds was obtained due to the structural diversity of chalcogenolates used.

The *L*-glutamic acid **1** was used as a starting material that, followed by cyclization reaction, allowed the formation of pyroglutamic acid **2**. Then, esterification reaction was performed, followed by a selective reduction to the preparation of amino alcohol **4**. The hydroxyl group of amino alcohol was converted to the corresponding methanesulfonate ester **5**, followed by a nucleophilic substitution by an organochalcogenolate, leading to the formation of chalcogen- $\gamma$ -lactam derivatives **6** in good to excellent yields.

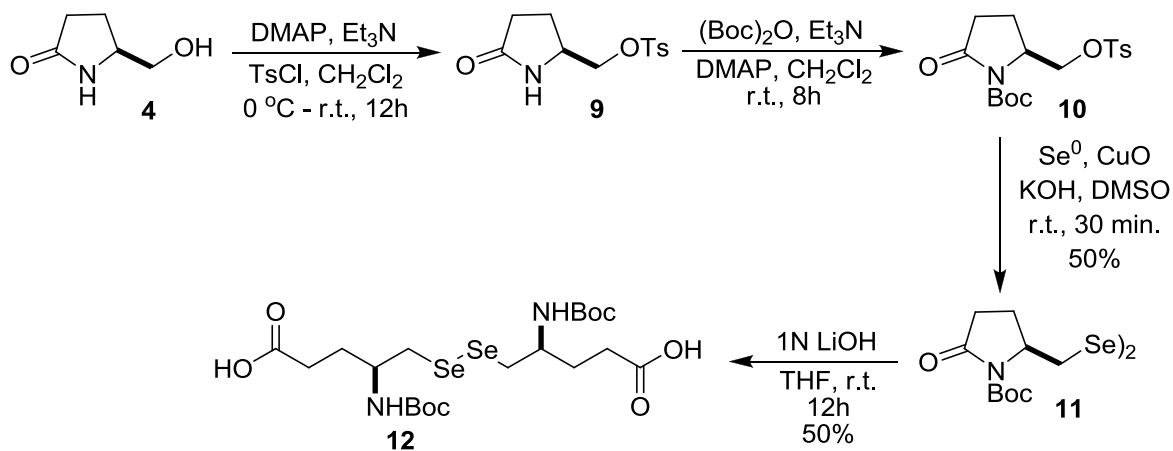


Chalcogen- $\gamma$ -lactam derivatives from pyroglutamic acid were utilized as synthetic intermediate to the preparation of a new class of organochalcogen compounds i.e., chalcogen  $\gamma$ -amino acids. For this purpose, the amino group of the chalcogen- $\gamma$ -lactams

**6** were protected with di-*tert*-butyl dicarbonate ((Boc)<sub>2</sub>O). Effectively, *N*-Boc chalcogen- $\gamma$ -amino acids **8** were obtained through a base hydrolysis of *N*-Boc chalcogen  $\gamma$ -lactams **7** using a solution of 1N LiOH.



Using a similar synthetic approach, *N*-Boc diselenide chalcogen- $\gamma$ -lactam **12** was obtained. In this case, toluenesulfonate ester **10** was used as starting material, after protection with Boc, it was reacted with elemental selenium, KOH and CuO nanoparticle furnishing the cyclic diselenide **11**. Base hydrolysis with solution of 1N LiOH leading the formation of diselenide derivative **12**.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

PhD. Thesis in Chemistry

Santa Maria, February 24<sup>th</sup> 2012.



# SUMÁRIO

<i>Agradecimentos</i> .....	viii
<i>Resumo</i> .....	xii
<i>Abstract</i> .....	xiv
<i>Lista de Figuras</i> .....	xxi
<i>Lista de Esquemas</i> .....	xxiii
<i>Lista de Tabelas</i> .....	xxvi
<i>Lista de Siglas, Abreviaturas, Símbolos e Estruturas</i> .....	xxvii
<i>Introdução e Objetivos</i> .....	1
<b>CAPÍTULO 1: REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	8
1.1. <i>Descoberta do GABA</i> .....	9
1.2. <i>Síntese estereosseletiva de <math>\gamma</math>-aminoácidos</i> .....	10
1.2.1. Dupla homologação de Arndt-Eistert .....	11
1.2.2. Reação de Wittig e Horner-Wadsworth-Emmons .....	13
1.2.3. Emprego do ácido glutâmico como material de partida .....	22
1.2.4. Emprego do ácido <i>L</i> -piroglutâmico como material de partida .....	26
1.3. <i>Compostos organoselênio</i> .....	28
1.3.1. Síntese estereosseletiva de selenoaminoácidos .....	29
<b>CAPÍTULO 2: APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	41
2.1. <i>Preparação das <math>\gamma</math>-lactamas derivadas do ácido <i>L</i>-glutâmico</i> .....	42
2.2. <i>Preparação dos calcogeno <math>\gamma</math>-aminoácidos</i> .....	60
2.3. <i>Preparação do derivado disseleneto <math>\gamma</math>-aminoácido</i> .....	84
2.4. <i>Avaliação da capacidade de enantioseleção dos compostos derivados do ácido <i>L</i>-glutâmico em catálise assimétrica</i> .....	88

<b>CONCLUSÕES, CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS .....</b>	<b>94</b>
<b>CAPÍTULO 3: PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>97</b>
<i>3.1. Materiais e métodos .....</i>	<i>98</i>
3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear .....	98
3.1.2. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência .....	98
3.1.3. Espectrometria de Massas de Alta Resolução .....	98
3.1.4. Polarímetro .....	99
3.1.5. Solventes e Reagentes .....	99
<i>3.2. Procedimentos experimentais .....</i>	<i>99</i>
3.2.1. Procedimento para a obtenção do (S)-metil 5-oxopirrolidina-2-carboxilato ( <b>3</b> ) .....	99
3.2.2. Procedimento para a obtenção do (S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona ( <b>4</b> ) .....	100
3.2.3. Procedimento para a obtenção do (S)-(5-oxopirrolidin-2-il)metil metanossulfonato ( <b>5</b> ) .....	100
3.2.4. Procedimento geral para a síntese das calcogeno $\gamma$ -lactamas ( <b>6</b> ) .	101
(S)-5-(fenilselanilmetil)pirrolidin-2-ona ( <b>6a</b> ) .....	101
(S)-5-[(4-metilfenilselanil)metil]pirrolidin-2-ona ( <b>6b</b> ).....	101
(S)-5-[(2-metilfenilselanil)metil]pirrolidin-2-ona ( <b>6c</b> ) .....	102
(S)-5-[(4-clorofenilselanil)metil]pirrolidin-2-ona ( <b>6d</b> ) .....	102
(S)-5-[(2-clorofenilselanil)metil]pirrolidin-2-ona ( <b>6e</b> ) .....	103
(S)-5-[(2-metoxifenilselanil)metil]pirrolidin-2-ona ( <b>6f</b> ) .....	103
(S)-5-(etilselanilmetil)pirrolidin-2-ona ( <b>6g</b> ) .....	103
(S)-5-(benzilselanilmetil)pirrolidin-2-ona ( <b>6h</b> ) .....	104
(S)-5-(feniltiometil)pirrolidin-2-ona ( <b>6i</b> ) .....	104
(S)-5-[(4-metilfeniltio)metil]pirrolidin-2-ona ( <b>6j</b> ) .....	104
(S)-5-[(4-clorofeniltio)metil]pirrolidin-2-ona ( <b>6l</b> ) .....	105
(S)-5-[(2-clorofeniltio)metil]pirrolidin-2-ona ( <b>6m</b> ) .....	105
(S)-5-[(4-metoxifeniltio)metil]pirrolidin-2-ona ( <b>6n</b> ) .....	106
(S)-5-(feniltelanilmetil)pirrolidin-2-ona ( <b>6o</b> ) .....	106

	(S)-5-[(4-clorofeniltelanil)metil]pirrolidin-2-ona ( <b>6p</b> ) .....	106
3.2.5.	Procedimento geral para a síntese das <i>N</i> -Boc calcogeno $\gamma$ - lactamas ( <b>7</b> ) .....	107
	(S)-2-(fenilselanilmetil)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de <i>terc</i> - butila ( <b>7a</b> ) .....	107
	(S)-2-[(4-metilfenilselanil)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>7b</b> ) .....	107
	(S)-2-[(2-metilfenilselanil)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>7c</b> ) .....	108
	(S)-2-[(4-clorofenilselanil)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>7d</b> ) .....	108
	(S)-2-[(2-clorofenilselanil)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>7e</b> ) .....	109
	(S)-2-[(2-metoxifenilselanil)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>7f</b> ) .....	109
	(S)-2-(etilselanilmetil)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>7g</b> ) .....	110
	(S)-2-(benzilselanilmetil)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de <i>terc</i> - butila ( <b>7h</b> ) .....	110
	(S)-2-(feniltiometil)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>7i</b> ) .....	110
	(S)-2-[(4-metilfeniltio)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de <i>terc</i> - butila ( <b>7j</b> ) .....	111
	(S)-2-[(4-clorofeniltio)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de <i>terc</i> - butila ( <b>7l</b> ) .....	111
	(S)-2-[(2-clorofeniltio)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de <i>terc</i> - butila ( <b>7m</b> ) .....	112
	(S)-2-[(4-metoxifeniltio)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>7n</b> ) .....	112
	(S)-2-(feniltelanilmetil)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>7o</b> ) .....	113

	(S)-2-[(4-clorofeniltelanil)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butila ( <b>7p</b> ) .....	113
3.2.6.	Procedimento para a síntese dos <i>N</i> -Boc calcogeno $\gamma$ -aminoácidos ( <b>8</b> ) .....	113
	ácido (S)-4-( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-5-(fenilselanil)pentanóico ( <b>8a</b> ) .....	114
	ácido (S)-4-( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-5-(4-metilfenilselanil)pentanóico ( <b>8b</b> ) .....	114
	ácido (S)-4-( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-5-(2-metilfenilselanil)pentanóico ( <b>8c</b> ) .....	115
	ácido (S)-4-( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-5-(4-clorofenilselanil)pentanóico ( <b>8d</b> ) .....	115
	ácido (S)-4-( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-5-(2-clorofenilselanil)pentanóico ( <b>8e</b> ) .....	115
	ácido (S)-4-( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-5-(2-metoxifenilselanil)pentanóico ( <b>8f</b> ) .....	116
	ácido (S)-4-( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-5-(etilselanil)pentanóico ( <b>8g</b> ) .....	116
	ácido (S)-5-(benzilselanil)-4-( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)pentanóico ( <b>8h</b> ) .....	117
	ácido (S)-4-( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-5-(feniltio)pentanóico ( <b>8i</b> ) ..	117
	ácido (S)-4-( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-5-(4-metilfeniltio)pentanóico ( <b>8j</b> ) .....	118
	ácido (S)-4-( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-5-(4-clorofeniltio)pentanóico ( <b>8l</b> ) .....	118
	ácido (S)-4-( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-5-(2-clorofeniltio)pentanóico ( <b>8m</b> ) .....	118
	ácido (S)-4-( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-5-(4-metoxifeniltio)pentanóico ( <b>8n</b> ) .....	119
	ácido (S)-4-( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-5-(feniltelanil)pentanóico ( <b>8o</b> ) .....	119

	ácido (S)-4-( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-5-(4-clorofeniltelanyl)pentanóico ( <b>8p</b> ) .....	120
3.2.7.	3.2.4. Procedimento para a obtenção do (S)-2-(tosiloximetil)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butila ( <b>10</b> ) .....	120
3.2.8.	Procedimento para a síntese do (5 <i>S</i> ,5' <i>S</i> )-5,5'-diselanodiilbis(metileno)bis(2-oxopirrolidina-1-carboxilato) de <i>tert</i> -butila ( <b>11</b> ) .....	121
3.2.9.	Preparação do derivado <i>N</i> -Boc disseleneto $\gamma$ -aminoácido ( <b>12</b> ) .....	121
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....		124
<b>CAPÍTULO 4: ESPECTROS SELECIONADOS</b> .....		133
<b>ANEXO</b> .....		184

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Estrutura do GABA .....	2
<b>Figura 2.</b>	Derivados do GABA com atividades terapêuticas e farmacológicas ....	3
<b>Figura 3.</b>	Compostos importantes que contém $\gamma$ -aminoácidos.....	4
<b>Figura 4.</b>	Aminoácidos proteínogênicos <i>L</i> -cisteína, <i>L</i> -cistina, <i>L</i> -metionina e <i>L</i> -selenocisteína .....	6
<b>Figura 5.</b>	Estrutura geral das calcogeno $\gamma$ -lactamas <b>6</b> e dos N-Boc calcogeno $\gamma$ -aminoácidos <b>8</b> .....	7
<b>Figura 6.</b>	Derivado disseleneto <b>12</b> sintetizado .....	7
<b>Figura 7.</b>	Estrutura da Pretubulisina .....	17
<b>Figura 8.</b>	Derivados da <i>L</i> -serina mais reativos para substituição nucleofílica por selenolatos .....	30
<b>Figura 9.</b>	Estrutura geral das calcogeno $\gamma$ -lactamas derivadas do ácido <i>L</i> -glutâmico .....	42
<b>Figura 10.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) do composto <b>6a</b> , em $\text{CDCl}_3$ a $50^\circ\text{C}$ ..	48
<b>Figura 11.</b>	Espectro de RMN 2D-COSY (400 MHz) do composto <b>6a</b> , em $\text{CDCl}_3$ a $50^\circ\text{C}$ .....	49
<b>Figura 12.</b>	Espectro de RMN 2D-COSY (400 MHz) (ampliação da região 4 ppm à 0 ppm) do composto <b>6a</b> , em $\text{CDCl}_3$ a $50^\circ\text{C}$ .....	50
<b>Figura 13.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>6a</b> , em $\text{CDCl}_3$ a $50^\circ\text{C}$ .	51
<b>Figura 14.</b>	Espectro de RMN-2D HETCOR (400 MHz) do composto <b>6a</b> , em $\text{CDCl}_3$ a $50^\circ\text{C}$ .....	52
<b>Figura 15.</b>	Estrutura geral do calcogeno $\gamma$ -aminoácido <b>8</b> .....	61
<b>Figura 16.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) do composto <b>8a</b> , em $\text{CDCl}_3$ a $50^\circ\text{C}$ ..	71
<b>Figura 17.</b>	Espectro de RMN 2D-COSY (400 MHz) do composto <b>8a</b> , em $\text{CDCl}_3$ a $50^\circ\text{C}$ .....	72

<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN 2D-COSY (400 MHz) ampliado do composto <b>8a</b> , em CDCl <sub>3</sub> à 50 °C .....	73
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (100 MHz) do composto <b>8a</b> , em CDCl <sub>3</sub> à 50 °C.	74
<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN-2D HETCOR (400 MHz) do composto <b>8a</b> , em CDCl <sub>3</sub> à 50°C .....	75
<b>Figura 21.</b> Espectro de RMN-2D HETCOR (400 MHz) ampliado do composto <b>8a</b> , em CDCl <sub>3</sub> à 50°C .....	76

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b>	Síntese do GABA no sistema nervoso central .....	10
<b>Esquema 2.</b>	Homologação de Arndt-Eistert para a síntese do $\gamma$ -aminoácido <b>18</b> .....	12
<b>Esquema 3.</b>	Síntese dos $\gamma$ -aminoácidos <i>N</i> -Boc protegidos <b>24</b> .....	13
<b>Esquema 4.</b>	Síntese dos $\gamma$ -aminoácidos <b>30</b> via reação de Wittig .....	14
<b>Esquema 5.</b>	Preparação dos derivados $\gamma$ -aminoácidos <b>37-39</b> .....	15
<b>Esquema 6.</b>	Síntese dos análogos da uréia insaturados <b>43</b> .....	16
<b>Esquema 7.</b>	Síntese dos $\gamma$ -aminoácidos <i>N</i> -Fmoc protegidos <b>48</b> .....	17
<b>Esquema 8.</b>	Síntese do $\gamma$ -aminoácido <b>50</b> e do $\gamma$ -aminoácido $\alpha,\gamma$ -dissubstituído <b>54</b> .....	18
<b>Esquema 9.</b>	Síntese dos <i>N</i> -Boc $\gamma$ -aminoácidos <b>58</b> .....	19
<b>Esquema 10.</b>	Síntese do $\gamma$ -aminoácido <b>61</b> através da reação de Horner-Wadsworth-Emmons .....	20
<b>Esquema 11.</b>	Síntese dos $\gamma$ -aminoácidos $\alpha,\beta$ -insaturado <b>63</b> .....	20
<b>Esquema 12.</b>	Síntese do $\gamma$ -aminoácido $\alpha,\beta$ -insaturado <b>65</b> através da olefinação de Still-Gennari .....	21
<b>Esquema 13.</b>	Síntese assimétrica do $\gamma$ -aminoácido $\alpha, \gamma$ -dissubstituído <b>72</b> .....	22
<b>Esquema 14.</b>	Síntese do ( <i>S</i> )-Vigabatrin <b>79</b> .....	23
<b>Esquema 15.</b>	Obtenção do <i>N</i> -Boc $\gamma$ -aminoácido <b>85</b> .....	24
<b>Esquema 16.</b>	Síntese dos $\gamma$ -aminoácidos <b>87</b> .....	25
<b>Esquema 17.</b>	Síntese dos $\gamma$ -aminoácidos <b>91</b> .....	25
<b>Esquema 18.</b>	Síntese do ácido ( <i>S</i> )-diaminovalérico <b>97</b> .....	26
<b>Esquema 19.</b>	Síntese do composto <b>100</b> .....	27
<b>Esquema 20.</b>	Síntese da ( <i>S</i> )-Vigabatrin <b>79</b> .....	27
<b>Esquema 21.</b>	Oxidação da <i>L</i> -selenocisteína à <i>L</i> -selenocistina .....	29



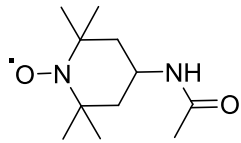
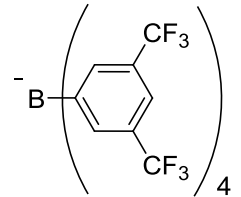
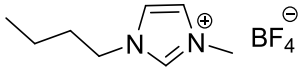
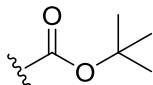
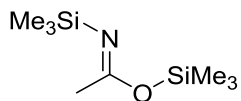
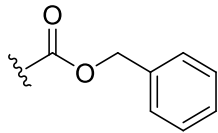
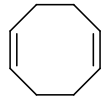
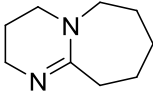
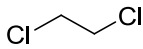
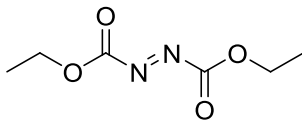
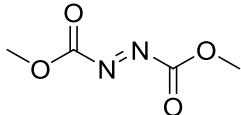
<b>Esquema 22.</b>	Síntese do derivado da selenocistina <b>111</b> .....	30
<b>Esquema 23.</b>	Obtenção do derivado da <i>L</i> -selenocisteína <b>115</b> .....	31
<b>Esquema 24.</b>	Síntese do derivado da selenocisteína <b>118</b> .....	32
<b>Esquema 25.</b>	Síntese de compostos organocalcogênios derivados da <i>L</i> -serina <b>120</b> .....	32
<b>Esquema 26.</b>	Preparo dos derivados da <i>L</i> -selenolantionina <b>121</b> e <i>L</i> - selenocistina <b>122</b> .....	33
<b>Esquema 27.</b>	Síntese do composto <b>123</b> utilizando líquido iônico BMIM-BF <sub>4</sub> como solvente .....	34
<b>Esquema 28.</b>	Síntese do derivado <b>123</b> em líquido iônico catalisada por ZnO nanoestruturado .....	34
<b>Esquema 29.</b>	Síntese do derivado da <i>L</i> -selenocisteína <i>N</i> -Fmoc protegida <b>115</b> ...	35
<b>Esquema 30.</b>	Obtenção de compostos organocalcogênios <b>127</b> , <b>128</b> e <b>129</b> através da abertura de uma β-lactona .....	36
<b>Esquema 31.</b>	Obtenção do composto <b>133</b> pela abertura do intermediário oxazolidínico <b>132</b> .....	36
<b>Esquema 32.</b>	Síntese do composto <b>123</b> pela abertura da aziridina <b>134</b> .....	37
<b>Esquema 33.</b>	Obtenção do derivado da selenocistina <b>140</b> .....	38
<b>Esquema 34.</b>	Obtenção dos derivados selenocistina <b>145</b> e <b>146</b> à partir da <i>L</i> - cistina <b>141</b> .....	39
<b>Esquema 35.</b>	Obtenção do composto <b>148</b> .....	39
<b>Esquema 36.</b>	Síntese de derivados de aminoácidos contendo selênio <b>151</b> e <b>152</b> .....	40
<b>Esquema 37.</b>	Análise retrossintética das calcogeno γ-lactamas derivadas do ácido <i>L</i> -glutâmico .....	43
<b>Esquema 38.</b>	Síntese do derivado mesilato <b>5</b> .....	44
<b>Esquema 39.</b>	Síntese do calcogeno γ-aminoácido <b>153</b> através da abertura do composto <b>6a</b> por hidrólise ácida .....	61

<b>Esquema 40.</b>	Estratégia sintética para a obtenção do <i>N</i> -Boc disseleneto $\gamma$ -aminoácido <b>12</b> derivado do ácido glutâmico .....	84
<b>Esquema 41.</b>	Reação para a obtenção do disseleneto <b>154</b> utilizando $\text{Li}_2\text{Se}_2$ como espécie nucleofílica .....	85
<b>Esquema 42.</b>	Segunda abordagem sintética empregada para a síntese do derivado disseleneto <b>11</b> .....	85
<b>Esquema 43.</b>	Síntese do disseleneto <b>154</b> utilizando CuO nanoparticulado .....	46
<b>Esquema 44.</b>	Rota sintética empregada para a síntese do disseleneto <b>12</b> derivado do ácido <i>L</i> -glutâmico.....	87

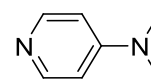
## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b>	Calcogeno $\gamma$ -lactamas <b>6</b> derivadas do ácido <i>L</i> -glutâmico obtidas .....	45
<b>Tabela 2.</b>	Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ das calcogeno $\gamma$ -lactamas do tipo <b>6</b> obtidas.	53
<b>Tabela 3.</b>	Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos <b>6</b> .....	58
<b>Tabela 4.</b>	Condições de hidrólise ácida testadas .....	62
<b>Tabela 5.</b>	Síntese de <i>N</i> -Boc calcogeno $\gamma$ -aminoácidos <b>8</b> através de hidrólise ácida .....	63
<b>Tabela 6.</b>	<i>N</i> -Boc calcogeno $\gamma$ -lactamas <b>7</b> obtidas .....	65
<b>Tabela 7.</b>	<i>N</i> -Boc calcogeno $\gamma$ -aminoácidos <b>8</b> obtidos .....	68
<b>Tabela 8.</b>	Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos <i>N</i> -Boc calcogeno $\gamma$ -aminoácidos <b>8</b> .....	77
<b>Tabela 9.</b>	Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos <b>8</b> .....	82
<b>Tabela 10.</b>	Dados de RMN $^1\text{H}$ e RMN $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>11</b> e <b>12</b> .....	87
<b>Tabela 11.</b>	Dados de rotação óptica e análise de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos <b>11</b> e <b>12</b> .....	88

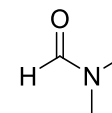
## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E ESTRUTURAS

AcNH-TEMPO	4-acetamido-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-iloxi	
BARF	{tetrakis (3,5-bis(trifluorometil)fenil) borato}	
BMIM-BF <sub>4</sub>	Tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazol	
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonila	
BSA	<i>N,O</i> -bis(trimetilsilil)acetamida	
Cbz	Benziloxicarbonila	
COD	Ciclo-octadieno	
DBU	1,8-Diazabicciclo[5.4.0]undec-7-ene	
DCE	Dicloroetano	
DEAD	Dietil azodicarboxilato	
DMAD	Dimetil azodicarboxilato	

DMAP 4-dimetilaminopiridina



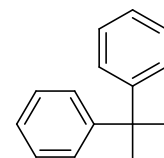
DMF *N,N*-dimetilformamida



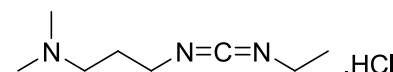
DMSO Dimetilsulfóxido



DPM Difenilmetila



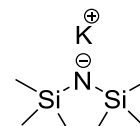
EDCI Hidrocloro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida



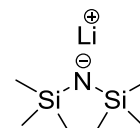
FGI\* Functional Group Interconversion

HETCOR Correlação heteronuclear

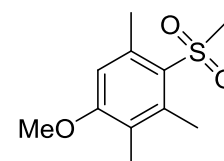
KHMDS *Bis*(trimetilsilil)amida de potássio



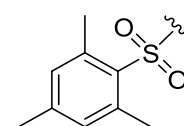
LiHMDS *Bis*(trimetilsilil)amida de lítio

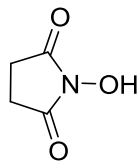
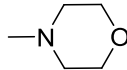
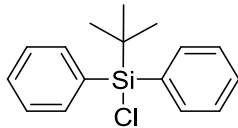
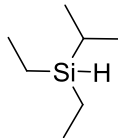
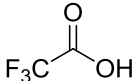





Mtr 4-metoxi-2,3,6-trimetilbenzenosulfonila



Mts 2,4,6-trimetilbenzenosulfonila



NHS	<i>N</i> -hidroxisuccinimida	
NMM	<i>N</i> -metil morfolina	
<i>rac</i>	Racêmico	
TBDPSCI	Cloreto de <i>t</i> -butildifenilsilano	
TES	Trietilsilano	
TFA	Ácido trifluoroacético	
TMS	Tetrametilsilano	
TMSI	Iodotrimetilsilano	
THF	Tetraidrofurano	
$\gamma$	Gama	
$\delta$	Deslocamento químico	

\*Sigla em inglês

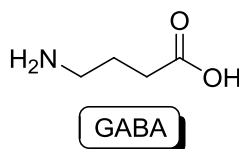
---

Introdução e Objetivos

---

## INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

$\gamma$ -aminoácidos são aminoácidos não proteínogênicos e têm desempenhado importantes funções em diversas áreas da química nos últimos anos. A importância desses compostos está principalmente relacionada ao seu potencial em mimetizar o ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) (**Figura 1**), considerado o maior neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central de mamíferos, estimando-se que esteja presente em 60-70% de todas as sinapses.<sup>1</sup>



**Figura 1.** Estrutura do GABA.

Um desequilíbrio na neurotransmissão de GABA parece estar associado na etiologia de algumas doenças como a doença de Huntington e Parkinson, epilepsia, ansiedade e dor.<sup>2</sup> No entanto, a administração do GABA como agente farmacoterápico não é eficiente devido à baixa lipofilicidade e dificuldade para atravessar a barreira hematoencefálica. Assim, diversos estudos e investigações têm se focado na síntese de derivados de  $\gamma$ -aminoácidos com potenciais atividades terapêuticas e farmacológicas agonistas, parcialmente agonistas ou antagonistas ao GABA, que sejam mais lipofílicos, apresentando melhor biodisponibilidade, particularmente pela maior facilidade para atravessar a barreira hemato-encefálica.<sup>3</sup>

Além disso, derivados quirais do GABA com cadeias laterais apropriadas podem interagir com as proteínas de superfície nos receptores do GABA e exercer atividades moduladoras apresentando interessantes propriedades. Por exemplo, o ácido 4-amino-5-hexenóico (Vigabatrin) é um análogo ao GABA e importante anticonvulsivante (**Figura 2**). É vendido em sua forma racêmica, mas sabe-se que somente o

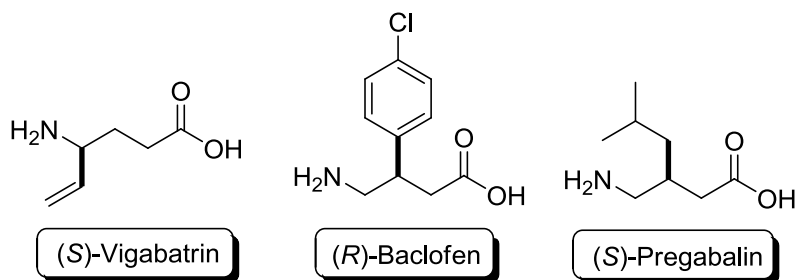
<sup>1</sup> Fahn, S. Em "GABA in Nervous System Function", Ed. Raven Press, New York, 1976.

<sup>2</sup> (a) Wall, G. M.; Baker, J. K. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1340 e referências citadas. (b) Krogsgaard-Larsen, P.; Scheel-Krueger, J.; Kofod, H. Em "GABA-Neurotransmitters. Pharmacological, Biochemical and Pharmacological Aspects", Munksgaard, Copenhagen, 1979.

<sup>3</sup> Shashoua, V. E.; Jacob, J. N.; Ridge, R.; Campbell, A.; Baldessarini, R. J. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 659.



enantiômero *S* é farmacologicamente ativo.<sup>4</sup> Um outro exemplo é o ácido 4-amino-3-(*p*-clofopenil) butírico (Baclofen), medicamento utilizado para o tratamento da dor.<sup>5</sup> Vendido também em sua forma racêmica, estudos sugerem que somente o enantiômero *R* seja o responsável pela atividade biológica.<sup>6</sup> Há ainda o Pregabalin ou o ácido (S)-3-aminometil-5-metil-hexanóico, um potente anticonvulsivante comercializado.<sup>7</sup>



**Figura 2.** Derivados do GABA com atividades terapêuticas e farmacológicas.

Adicionalmente,  $\gamma$ -aminoácidos têm sido considerados materiais de partida atrativos para a síntese de peptídeos híbridos com estruturas secundárias helicoidais.<sup>8</sup> Também tem sido descrito a utilização destes compostos em sua forma linear e cíclica para a síntese de nanotubos.<sup>9</sup> Cabe destacar também que  $\gamma$ -aminoácidos estão presentes na estrutura de diversos produtos naturais como Dolastatina<sup>10</sup> e

<sup>4</sup> Lippert, B.; Metcalf, B. W.; Jung, M. J.; Casara, P. *Eur. J. Biochem.* **1977**, *74*, 441.

<sup>6</sup> (a) Olpe, H.-R.; Demiéville, H.; Baltzer, V.; Bencze, W. L.; Koella, W. P.; Wolf, P.; Haas, H. L. *Eur. J. Pharmacol.* **1978**, *52*, 133. (b) Ong, J.; Kerr, D. I.; Doolette, D. J.; Duke, R. K.; Mewett, K. N.; Allen, R. D.; Johnston, G. A. R. *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, *233*, 169.

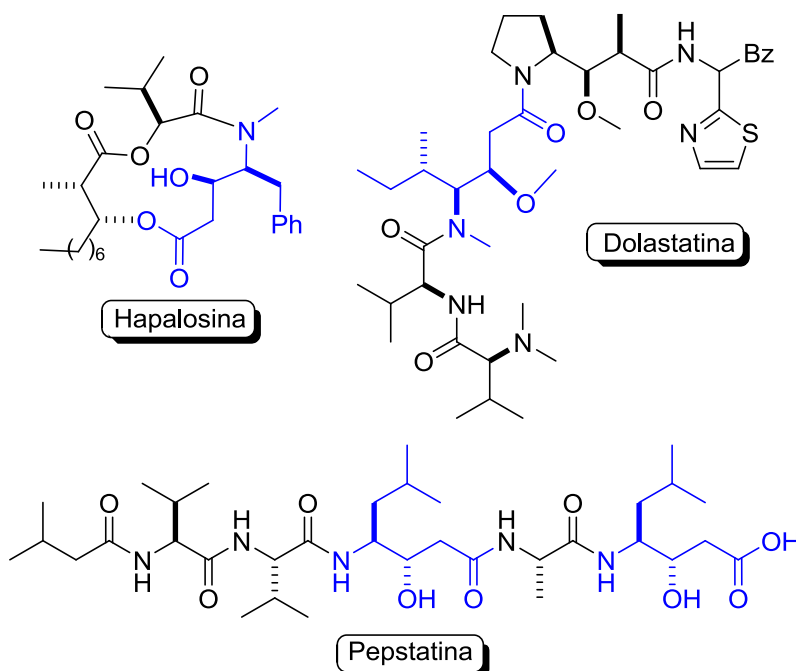
<sup>7</sup> (a) Taylor, C. P.; Vartanian, M. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 823. (b) Hoekstra, M. S.; Sobieray, D. M.; Schwindt, M. A.; Mulhern, T. A.; Grote, T. M.; Huckabee, B. K.; Hendrickson, V. S.; Franklin, L. C.; Granger, E. J.; Karrick, G. L. *Org. Proc. Res. Dev.* **1997**, *1*, 26.

<sup>8</sup> (a) Baldauf, C.; Günther, R.; Hofmann, H.-J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5351. (b) Vasudev, P. G.; Shamala, N.; Ananda, K.; Balaram, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4972. (c) Baldauf, C.; Günther, R.; Hofmann, H.-J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1200. (d) Guo, L.; Chi, Y.; Almeida, A. M.; Guzei, I. A.; Parker, B. K.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16018. (e) Guo, L.; Almeida, A. M.; Zhang, W.; Reidenbach, A. G.; Choi, S. H.; Guzei, I. A.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7868. (f) Vasudev, P. G.; Chatterjee, S.; Shamala, N.; Balaram, P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 657.

<sup>9</sup> (a) Brea, R. J.; Amorín, M.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5710. (b) Amorín, M.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6543. (c) Reiriz, C.; Brea, R. J.; Arranz, R.; Carrascosa, J. L.; Garibotti, A.; Manning, B.; Valpuesta, J. M.; Eritja, R.; Castedo, L.; Granja, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11335.

<sup>10</sup> (a) Sone, H.; Shibata, T.; Fujita, T.; Ojika, M.; Yamada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1874. (b) Constantino, G.; Macchiarulo, A.; Guadix, A. E.; Pellicciari, R. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1827. Mordant, C.;

Hapalosina<sup>11</sup> (**Figura 3**) que apresentam atividade antitumoral e Pepstatina,<sup>12</sup> um potente antibiótico, atuando como inibidor do ácido aspártico protease.



**Figura 3.** Compostos importantes que contém  $\gamma$ -aminoácidos.

Observa-se que a atividade biológica dos compostos derivados de  $\gamma$ -aminoácidos reside na configuração absoluta do átomo de carbono estereogênico. Conseqüentemente, abordagens sintéticas que possibilitem a obtenção de  $\gamma$ -aminoácidos de forma estereosseletiva são importantes para o desenvolvimento de fármacos e derivados de produtos naturais.

Por outro lado, compostos organocalcogênicos têm emergido como uma importante classe de compostos desde a descoberta que o selênio é um elemento

Reymond, S.; Tone, H.; Lavergne, D.; Touati, R.; Hassine, B. B.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.-P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6115. (c) Cragg, G. M.; Grothaus, P. G.; Newman, D. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3012. (d) Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 507.

<sup>11</sup> (a) Wagner, B.; Gonzalez, G. I.; Dau, M. E. T. H.; Zhu, J. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 737. (b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M.; González, A.; Pazos, R.; Odriozola, J. M.; Bañuelos, P.; Tello, M.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4126.

<sup>12</sup> (a) Kratzel, M.; Hiessböck, R.; Bernkop-Schnürch, A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2339. (b) Pesenti, C.; Arnone, A.; Bellosta, S.; Bravo, P.; Canavesi, M.; Corradi, E.; Frigerio, M.; Meille, S. V.; Monetti, M.; Panzeri, W.; Viani, F.; Venturini, R.; Zanda, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6511.

essencial na dieta humana.<sup>13</sup> Atividades biológicas e medicinais, tais como atividade antioxidante, antitumoral e antibiótica têm sido extensivamente estudada e relacionada à estes compostos.<sup>14</sup>

Em bioquímica, os aminoácidos proteínogênicos que contêm átomos de calcogênio como a *L*-cisteína, *L*-cistina, *L*-metionina e, mais recentemente, *L*-selenocisteína (considerado o 21º aminoácido proteínogênico<sup>15</sup>) (**Figura 4**) são importantes resíduos em proteínas e sítios ativos de enzimas, desempenhando funções em processos bioquímicos, principalmente aqueles sistemas relacionados ao processo redox.<sup>16</sup> Portanto, não é surpresa, que muitos compostos organocalcogênios contendo aminoácidos tenham sido sintetizados nos últimos anos,<sup>17</sup> visto a sua importância como *syntons* na construção de calcogenopeptídeos<sup>18</sup> e calcogenoproteínas e sua potencial aplicação biológica.

---

<sup>13</sup> (a) Schwarz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3292-3293. (b) Selenium in Biology and Human Health, Ed. R. F. Burk, Springer-Verlag, New York, 1994. (c) Selenium. Its Molecular Biology and Role in Human Health, Ed. D. L. Hatfield, Kluwer Academic Publishers, Boston, 2001.

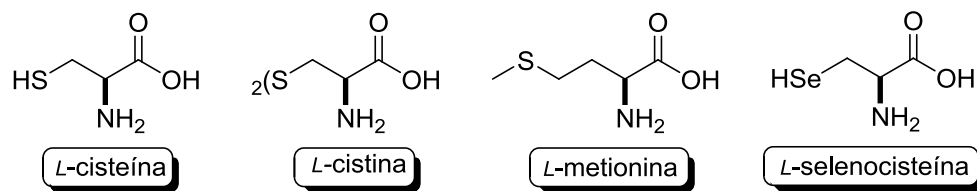
<sup>14</sup> (a) May, S. W.; Pollock, S. H. *Drugs* **1998**, *56*, 959. (b) Mugesh, G.; Singh, H. B. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 347. (c) Mugesh, G.; du Mont, W. -W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. (d) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B.T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (e) Brigelius-Flohé, R. *Chemistry & Biodiversity* **2008**, *5*, 389. (f) Sarma, B. K.; Mugesh, G. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 965.

<sup>15</sup> Böck, A.; Forchhammer, K.; Heider, J.; Leinfelder, W; Sawers, G.; Veprek, B.; Zinoni, F. *Mol. Microbiol.* **1991**, *5*, 515.

<sup>16</sup> (a) Gamble, S. C.; Wiseman, A.; Goldfarb, P. S. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1997**, *68*, 123. (b) Zhong, L.; Holmgren, A. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 18121. (c) Birringer, M.; Pilawa, S.; Flohé, L. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 693. (d) Jacob, C.; Giles, G. I.; Giles, N. M.; Sies, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4742. (e) Brandt, W.; Wessjohann, L. A. *ChemBioChem* **2005**, *6*, 386. (f) Yoshida, S.; Kumakura, F.; Komatsu, I.; Arai, K.; Onuma, Y.; Hojo, H.; Singh, B. G.; Priyadarsini, K. I.; Iwaoka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2125. (g) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2032.

<sup>17</sup> (a) Ganther, H. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1459. (b) Braga, A. L.; Schneider, P. H.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M.; Peppe, C.; Bottega, D. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4305. (c) Schneider, A.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Appelt, H. R.; Braga, A. L.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1019. (d) Braga, A. L.; Alberto, E. E.; Soares, L. C.; Rocha, J. B. T.; Sudati, J. H.; Roos, D. H. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 43. (e) Liu, H.; Dömling, A. *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *74*, 302. (f) Temperini, A.; Terlizzi, R.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7883.

<sup>18</sup> (a) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W.; Alberto, E. E.; Stefani, H. A.; Juliano, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4260. (b) Abbas, M.; Bethke, J.; Wessjohann, L. A. *Chem. Commun.* **2006**, 541. (c) Hemantha, H. P.; Sureshbabu, V. V. *J. Pept. Sci.* **2010**, *16*, 644. (d) Schwab, R. S.; Soares, L. C.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Godoi, M.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3574. (e) Satheeshkumar, K.; Mugesh, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4849.

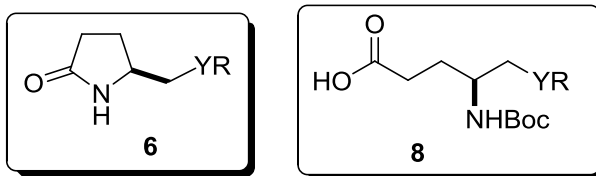


**Figura 4.** Aminoácidos proteinogênicos *L*-cisteína, *L*-cistina, *L*-metionina e *L*-selenocisteína.

Além disso, a presença de um centro assimétrico proveniente da molécula de aminoácido, o baixo custo para aquisição e o tamanho volumoso dos átomos de calcogênio capaz de atuar de forma estérica ou se complexar com metais são algumas das características que explicam o sucesso no emprego de compostos organocalcogênios derivados de aminoácidos em catálise assimétrica.<sup>19</sup>

Assim, baseados no grande interesse que os compostos organocalcogênios têm despertado, o objetivo desta tese foi o desenvolvimento de uma rota sintética para a preparação de uma nova classe de compostos funcionalizados com átomos de calcogênios, as calcogeno  $\gamma$ -lactamas **6** (**Figura 5**). Adicionalmente, sabendo-se que os procedimentos descritos na literatura se restringem principalmente à síntese de  $\alpha$ -calcogenoaminoácidos<sup>14e, 17</sup> e levando-se em consideração a necessidade do desenvolvimento de abordagens sintéticas eficientes para a funcionalização de  $\gamma$ -aminoácidos, planejou-se o emprego das calcogeno  $\gamma$ -lactamas **6** como intermediários sintéticos para a síntese dos *N*-Boc calcogeno  $\gamma$ -aminoácidos **8** (**Figura 5**).

<sup>19</sup> (a) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9021. (b) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Sehnem, J. A.; Alberto, E. E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11664. (c) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Braga, R. C. *Synlett* **2006**, *17*, 1453. (d) Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Galetto, F. Z.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 392. (e) Sehnem, J. A.; Milani, P.; Nascimento, V.; Andrade, L. H.; Dorneles, L.; Braga, A. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 997. (f) Godoi, M.; Paixão, M. W.; Braga, A. L. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 11347.

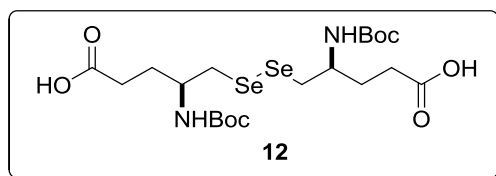


Y = S, Se, Te  
R = alquila, arila e benzila

**Figura 5.** Estrutura geral das calcogeno  $\gamma$ -lactamas **6** e dos *N*-Boc calcogeno  $\gamma$ -amino ácidos **8**.

A principal característica destas duas classes de compostos é a possibilidade de introdução de diferentes grupos organocalcogênicos na molécula. Quanto a abordagem sintética, baseada em procedimentos já descritos na literatura, deveria ser simples e, principalmente, estereocconservativa, já que as calcogeno  $\gamma$ -lactamas **6** seriam testadas como ligantes quirais em catálise assimétrica e os calcogeno  $\gamma$ -aminoácidos **8** avaliados quanto a sua atividade biológica.

Como extensão à síntese destas duas novas classes de compostos organocalcogênicos, também planejou-se a síntese do derivado contendo a função disseleneto **12** (**Figura 6**).



**Figura 6.** Derivado disseleneto **12** sintetizado.

---

***CAPÍTULO 1***

Revisão da Literatura

---

## REVISÃO DA LITERATURA

Nesta seção será apresentada uma revisão da literatura abordando os temas referentes ao desenvolvimento deste trabalho. Primeiramente, a revisão será focada nas metodologias existentes para a síntese de  $\gamma$ -aminoácidos  $\gamma$ -substituídos, principalmente àquelas que utilizam aminoácidos como materiais de partida. Em seguida, será apresentada as abordagens sintéticas descritas para a obtenção de calcogenoaminoácidos, principalmente os derivados da selenocisteína e selenocistina.

### 1.1. DESCOBERTA DO GABA

Em 1950, pesquisadores relataram de forma independente, o isolamento de uma substância proveniente de extratos de cérebro de ratos, coelhos, sapos, macacos e humanos.<sup>20</sup> Estudos de comparação através de cromatografia em papel da substância desconhecida com o GABA e, posteriormente o uso do método do isótopo derivativo<sup>21</sup> confirmaram que essa substância era realmente o GABA.

A presença do GABA tem sido descrito também no sangue e na urina, porém em pequenas quantidades.<sup>22</sup> Na natureza, o GABA pode ser encontrado como produto da ação de bactérias,<sup>23</sup> além da presença em plantas<sup>24</sup> e fungos.

No sistema nervoso central, o GABA é formado à partir do glutamato pela ação da enzima ácido glutâmico descarboxilase (GAD), uma enzima encontrada somente em neurônios (**Esquema 1**).<sup>25</sup> A sua destruição ocorre pela ação de outra enzima, a GABA-transaminase (GABA-T), que promove uma reação de transaminação, transferindo o grupo amino do GABA para o ácido  $\alpha$ -oxoglutárico, produzindo o

---

<sup>20</sup> (a) Roberts, E.; Frankel, S. *Federation Proceedings*, **1950**, 9, 219. (b) Awapara, J.; Landua, A. J.; Fuerst, R.; Seale, B. *J. Biol. Chem.* **1950**, 187, 35. (c) Roberts, E.; Frankel, S. *J. Biol. Chem.* **1950**, 187, 55.

<sup>21</sup> Udenfriend, S. *J. Biol. Chem.* **1950**, 187, 65.

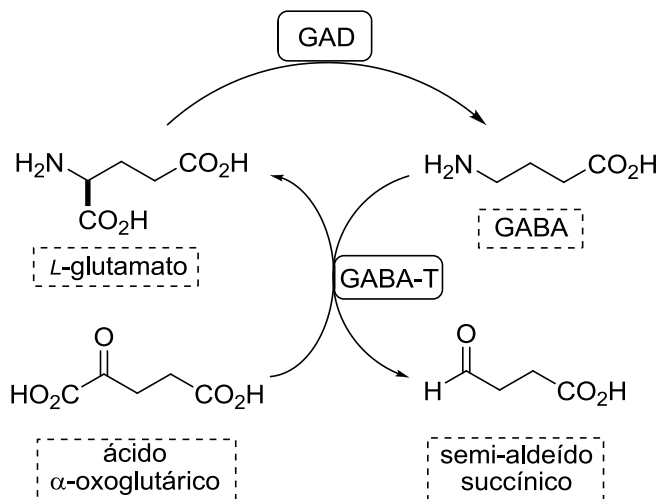
<sup>22</sup> Dent, C. E. *Biochem. J.* **1948**, 43, 169.

<sup>23</sup> (a) Ackermann, D.; Kutscher, F. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1910**, 69, 265. (b) Ackermann D. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1910**, 69, 273. (c) Dent, C. E.; Stepka, W.; Steward, F. C. *Nature*, **1947**, 160, 682.

<sup>24</sup> Steward, F. C.; Thompson, J. F.; Dent, C. E. *Science* **1949**, 110, 439.

<sup>25</sup> Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M. Em "Farmacologia" 4<sup>o</sup>Ed., Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2001.

glutamato. Ocorre também a produção de semi-aldeído succínico, que é transformado em outras substâncias que atuam no sistema nervoso central.



**Esquema 1.** Síntese do GABA no sistema nervoso central.

## 1.2. SÍNTESE ESTEREOSELETIVA DE γ-AMINOÁCIDOS

O GABA pode existir na forma de zwitterion ou neutra já que apresenta um grupo amino e um grupo ácido carboxílico em sua estrutura química. Sabe-se que somente em fase gasosa,<sup>26</sup> o GABA apresenta-se na sua forma neutra. Portanto, no organismo, ele é encontrado na forma de zwitterion adotando diversas conformações.<sup>27</sup> Essa flexibilidade é importante para a atividade biológica que exerce, já que o GABA é uma substância que se liga a diversos receptores.

Por outro lado, é interessante que compostos derivados do GABA apresentem substituições ao longo da cadeia carbônica, com o objetivo de aumentar a rigidez e possibilitar um controle maior nas interações com os sítios receptores. Conseqüentemente, essas substituições interferem nas propriedades químicas e farmacológicas, além de conferir outras características à molécula que possibilita sua aplicação em diversas áreas.

<sup>26</sup> Ramek, M.; Nagy, P. I. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 6844.

<sup>27</sup> (a) Steward, E. G.; Player, R.; Quilliam, J. P.; Brown, D. A.; Pringle, M. J. *Nature in new biology*, **1971**, 233, 87. (b) Lorenzini, M. L.; Bruno-Blanch, L.; Estiú, G. L. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1998**, *454*, 1. (c) Lorenzini, M. L.; Bruno-Blanch, L.; Estiú, G. L. *Int. J. Quantum Chem.* **1998**, *70*, 1195. (d) Crittenden, D. L.; Chebib, M.; Jordan, M. J. T. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 203.



Essas substituições podem ocorrer nas posições  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , produzindo compostos mono-, di- e trissubstituídos. Além disso, compostos homocíclicos (contendo anéis de três, quatro, cinco e seis membros, saturados ou insaturados) e heterociclos contendo nitrogênio também podem ser preparados.<sup>28</sup> Consequentemente, há um número significativo de metodologias disponíveis e o uso dos mais diversos materiais de partida para a síntese de  $\gamma$ -aminoácidos substituídos. Cabe ressaltar também, que na maioria das vezes, essas substituições podem produzir compostos com centro estereogênico, demandando o emprego de metodologias que sejam estereosseletivas.

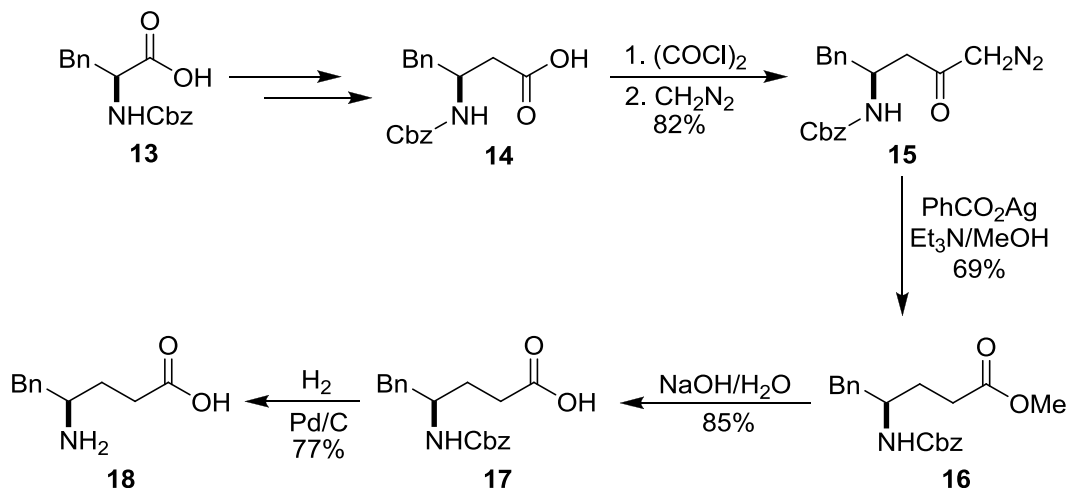
Dentre os materiais de partida empregados, destacam-se os aminoácidos. A fácil disponibilidade, o baixo custo e a alta pureza enantiomérica são algumas características que tornam esses compostos adequados para sua utilização na síntese de  $\gamma$ -aminoácidos.

### 1.2.1. Dupla homologação de Arndt-Eistert

A homologação de Arndt-Eistert é uma reação muito comum para a síntese de  $\beta$ -aminoácidos à partir de  $\alpha$ -aminoácidos, sendo utilizada também para a síntese de  $\gamma$ -aminoácidos, principalmente nas primeiras sínteses desses compostos à partir de aminoácidos. Por exemplo, o  $\alpha$ -aminoácido **13** foi transformado no  $\beta$ -aminoácido **14** através da homologação de Arndt-Eistert, que por sua vez, utilizando novamente as condições de homologação, reage com cloreto de oxalila seguido pelo tratamento com diazometano resultando na formação da  $\beta$ -diazocetona **15** correspondente. Em seguida, ocorre um rearranjo de Wolff utilizando benzoato de prata e  $\text{Et}_3\text{N}$  em metanol, resultando no derivado *N*-Cbz metiléster **16** correspondente. A hidrólise básica do grupo metiléster seguido de hidrogenação catalítica leva ao correspondente  $\gamma$ -aminoácido **18** (**Esquema 2**).<sup>29</sup>

<sup>28</sup> Ordóñez, M.; Cativiela, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 3.

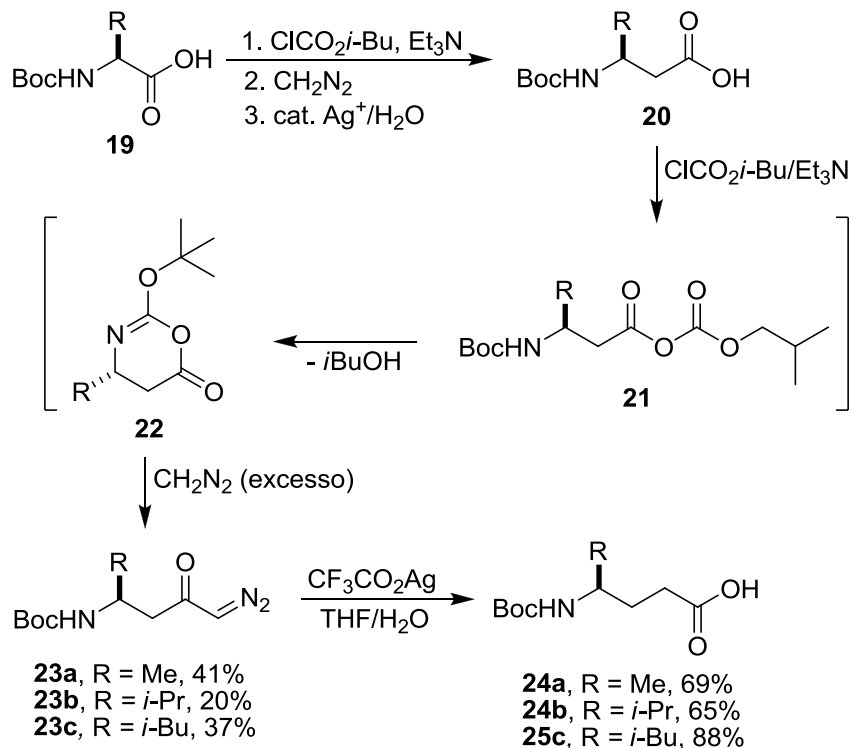
<sup>29</sup> Buchschacher, P.; Cassal, J.-M.; Fürst, A.; Meier, W. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2747.



**Esquema 2.** Homologação de Arndt-Eistert para a síntese do  $\gamma$ -aminoácido **18**.

Outro exemplo é o tratamento do  $\beta$ -aminoácido **20** obtido do  $\alpha$ -aminoácido **19** via homologação de Arndt-Eistert com cloroformiato de isobutila formando o anidrido **21** e subseqüentemente, o heterociclo **22**. O tratamento desse anidrido com excesso de diazometano resulta na formação da diazocetona **23** que após o rearranjo de Wolff utilizando trifluoroacetato de prata fornece o *N*-Boc  $\gamma$ -aminoácido **24** desejado (**Esquema 3**).<sup>30</sup>

<sup>30</sup> Hintermann, T.; Gademann, K.; Jaun, B.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 983.

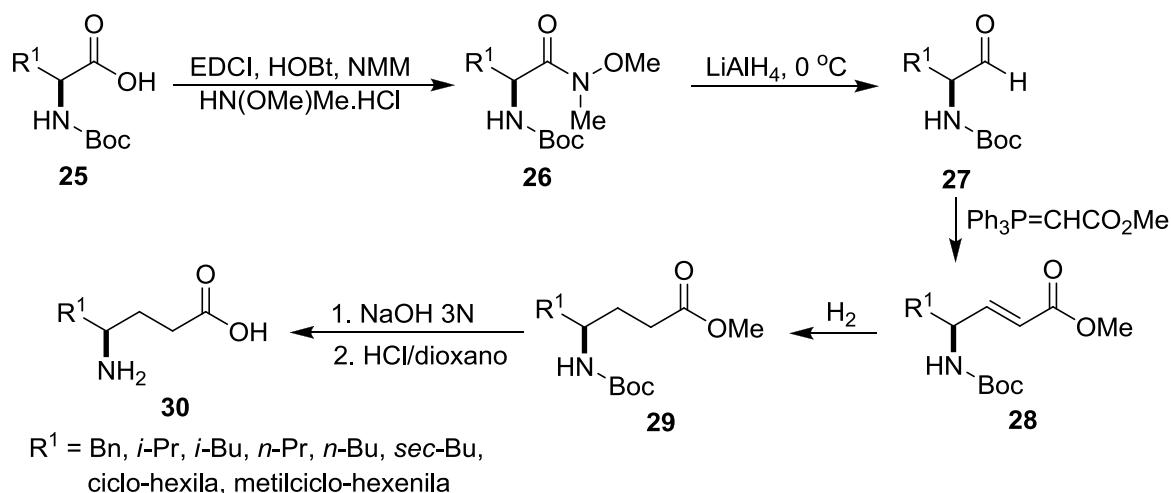


**Esquema 3.** Síntese dos  $\gamma$ -aminoácidos *N*-Boc protegidos **24**.

### 1.2.2. Reação de Wittig e Horner-Wadsworth-Emmons

O tratamento dos  $\alpha$ -aminoácidos *N*-Boc protegido **25** com EDCI, HOBt em NMM na presença de HN(OMe)Me fornece a amida de Weinreb **26**, que após redução com  $\text{LiAlH}_4$  leva à formação dos correspondentes aldeídos **27** (**Esquema 4**). Em seguida, ocorre a olefinação via reação de Wittig levando à obtenção do  $\gamma$ -aminoácido insaturado **28**. Os  $\gamma$ -aminoácidos **30** foram obtidos através da hidrogenação do composto **28**, seguido da hidrólise do grupo metil éster e remoção do grupo de proteção do composto **29**.<sup>31</sup>

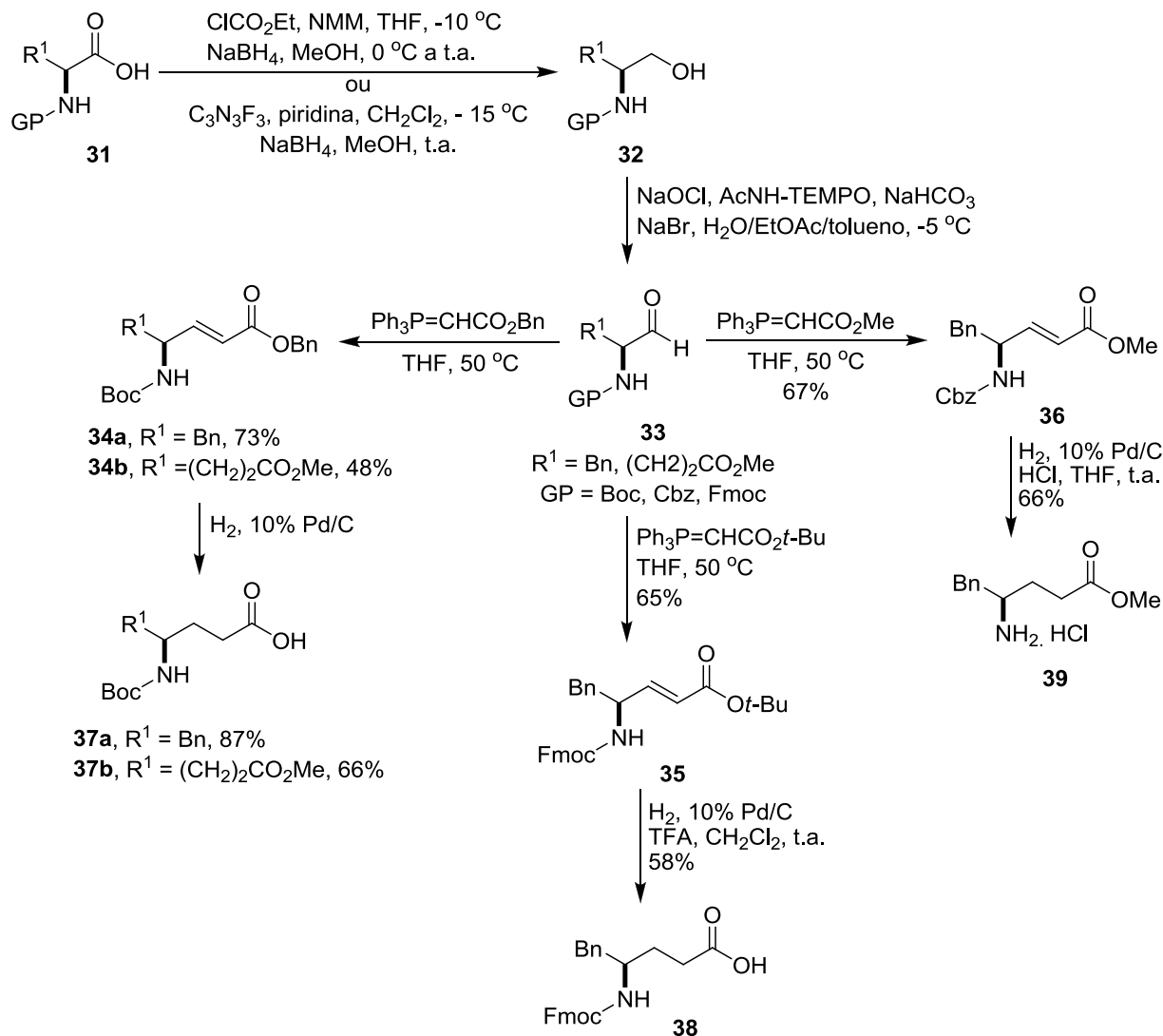
<sup>31</sup> Prasad, J. V. N. V.; Loo, J. A.; Boyer, F. E.; Stier, M. A.; Gogliotti, R. D.; Turner, W. J.; Harvey, P. J.; Kramer, M. R.; Mack, D. P.; Scholten, J. D.; Gracheck, S. J.; Domagala, J. M. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1707.



**Esquema 4.** Síntese dos  $\gamma$ -aminoácidos **30** via reação de Wittig.

Em 2003, Kokotos e colaboradores<sup>32</sup> utilizaram uma abordagem semelhante. No entanto, eles empregaram aminoálcoois como materiais de partida, que foram preparados através da redução com  $\text{NaBH}_4$  do anidrido ou fluoreto de acila derivados dos  $\alpha$ -aminoácidos *N*-protegidos **31** correspondentes (**Esquema 5**). Então, os aminoálcoois **32** foram oxidados aos aldeídos **33** correspondentes utilizando  $\text{NaOCl}$  na presença catalítica de  $\text{AcNH-TEMPO}$ , sendo a justificativa apresentada pelo autores, a superioridade dessa metodologia em termos de pureza enantiomérica. Em seguida, os aldeídos **33** foram submetidos diretamente à reação com o reagente de Wittig, resultando na obtenção dos ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados **34-36**. Hidrogenação catalítica dos compostos **34** levou à eliminação do grupo benzila e formação dos  $\gamma$ -aminoácidos *N*-protegidos **37**. Enquanto o  $\gamma$ -aminoácido *N*-Fmoc protegido **38** foi obtido pela hidrogenação catalítica de **35** seguido do tratamento com TFA. Já a hidrogenação do composto **36** levou a formação do composto  $\gamma$ -aminoácido metiléster **39**.

<sup>32</sup> Loukas, V.; Noula, C.; Kokotos, G. *J. Pept. Sci.* **2003**, 9, 312.

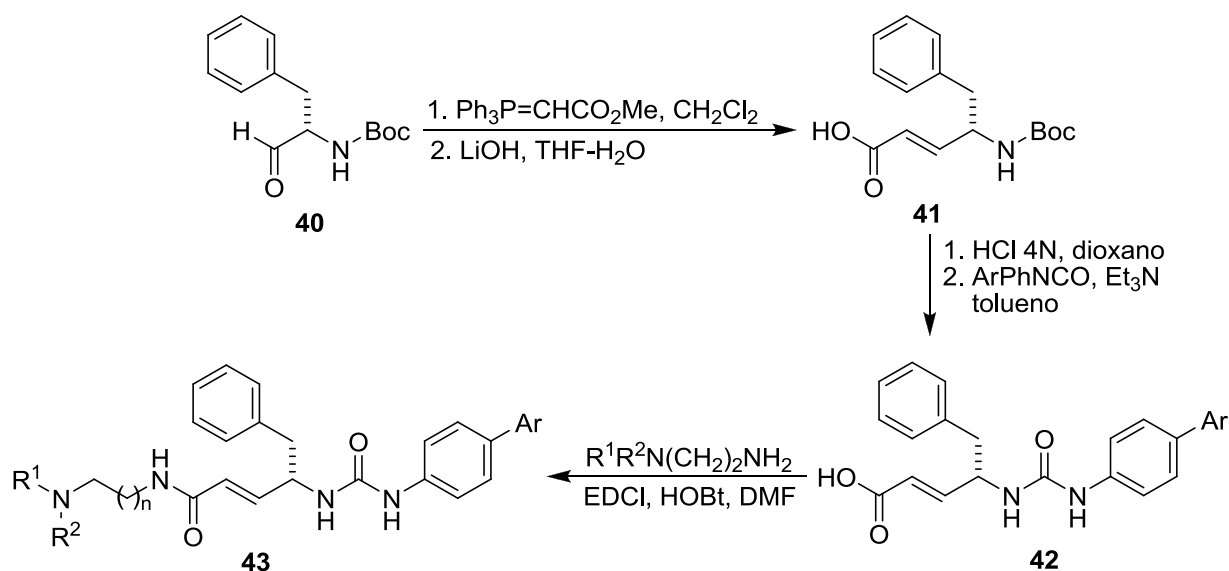


**Esquema 5.** Preparação dos derivados  $\gamma$ -aminoácidos **37-39**.

A obtenção de  $\gamma$ -aminoácidos  $\alpha,\beta$ -insaturados também é desejável já que a introdução de uma estrutura olefínica em um peptídeo é uma abordagem promissora para induzir mudanças conformacionais, conferindo ao peptídeo uma atividade biológica potente e específica.<sup>33</sup> A síntese do composto **43**, que apresentou atividade inibitória para os transportadores responsáveis pela recaptação de glicina no sistema

<sup>33</sup> Bang J. K.; Naka, H.; Teruya, K.; Aimoto, S.; Konno, H.; Nosaka, K.; Tatsumi, T.; Akaji, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10596.

nervoso central, está representada no **Esquema 6**.<sup>34</sup> O tratamento do aldeído **40** com o acetato de metil(trifenilfosforanilideno), seguido de reação de saponificação com LiOH levou à formação do  $\gamma$ -aminoácido  $\alpha,\beta$ -insaturado **41**. Remoção do grupo de proteção Boc fornece as amins desejadas que condensam com arilfenilisocianato para fornecer os correspondentes análogos da uréia **42**, que por sua vez, em uma reação de acoplamento com diversas amins mediada por EDCI, leva à formação dos  $\gamma$ -aminoácidos  $\alpha,\beta$ -insaturados **43**.



R<sup>1</sup> = H, Me, Et, Pent

R<sup>2</sup> = H, Me, Et

Ar = Ph, OPh

n = 1, 2

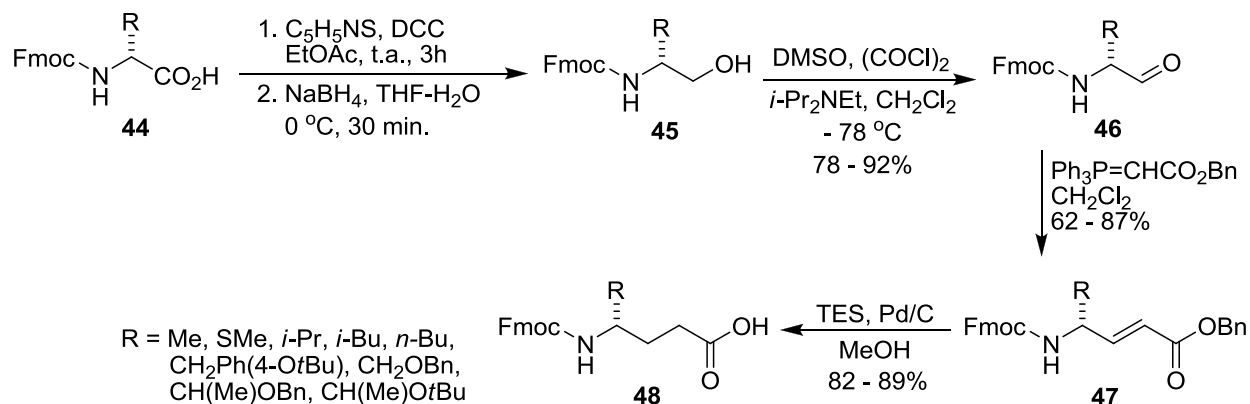
### Esquema 6. Síntese dos análogos da uréia insaturados **43**.

Recentemente, a reação de Wittig foi empregada para a síntese de derivados do ácido glutâmico *N*-Fmoc protegido **48** (**Esquema 7**).<sup>35</sup> Neste trabalho, o  $\alpha$ -aminoácido **44** foi convertido ao correspondente aminoálcool **45** via formação do 2-tiopiridiléster seguido pela redução com NaBH<sub>4</sub>. Então, o aminoálcool **45** foi oxidado à aldeído **46** via

<sup>34</sup> Wolin, R. L.; Santillán Jr., A.; Barclay, T.; Tang, L.; Venkatesan, H.; Wilson, S.; Lee, D. H.; Lovenberg, T. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4493.

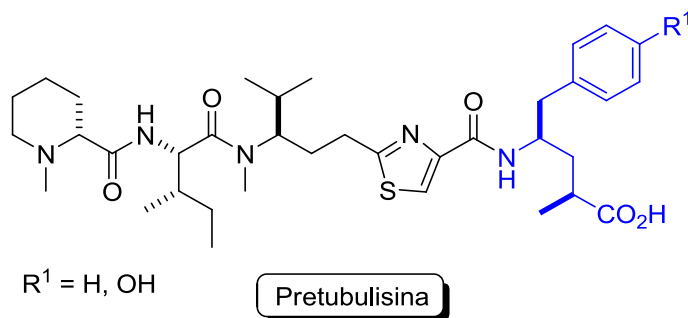
<sup>35</sup> Mandal, P. K.; Ren, Z.; Chen, X.; Xiong, C.; McMurray, J. S. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6126.

oxidação de Swern, seguido pelo alongamento da cadeia via reação de Wittig, levando a formação de **47**. Redução da dupla ligação e hidrogenólise com TES e Pd/C forneceu os  $\gamma$ -aminoácidos *N*-Fmoc protegidos **48** com rendimento de 82 à 89%.



**Esquema 7.** Síntese dos  $\gamma$ -aminoácidos *N*-Fmoc protegidos **48**.

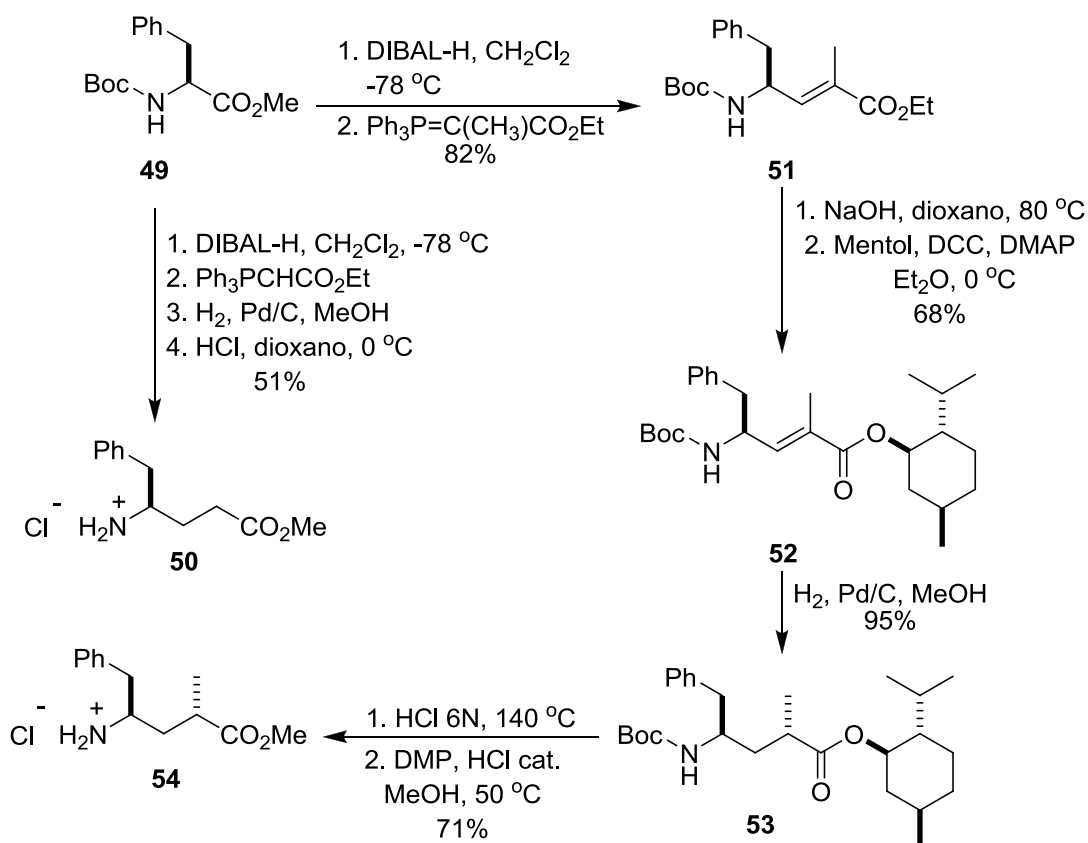
Kazmaier, Müller e colaboradores<sup>36</sup> desenvolveram uma rota sintética para a Pretubulisina (**Figura 7**), um precursor biossintético das tubulisinias, com o objetivo de confirmar a estrutura química, provar a hipótese biossintética levantada pelos autores e avaliar o potencial biológico desse composto.



**Figura 7.** Estrutura da Pretubulisina.

<sup>36</sup> Ullrich, A.; Chai, Y.; Pistorius, D.; Elnakady, Y. A.; Herrmann, J. E.; Weissman, K. J.; Kazmaier, U.; Müller, R. F. *Angew. Chemie. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4422.

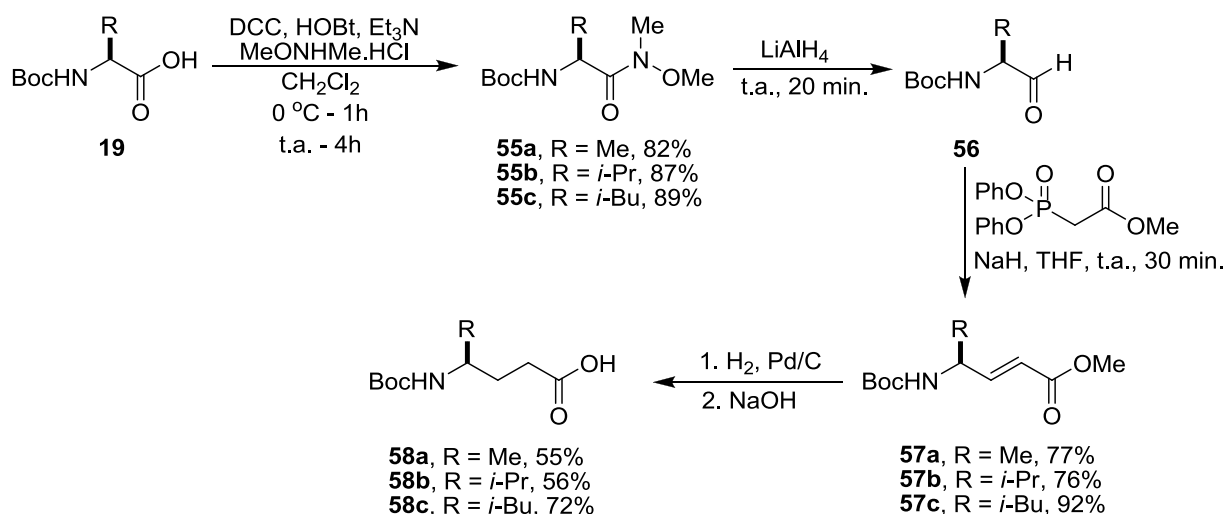
Uma das etapas para o preparo da pretubulisina consiste na síntese de um  $\gamma$ -aminoácido  $\gamma$ -substituído (**Esquema 8**). O éster  $\alpha,\beta$ -insaturado foi obtido pela redução da fenilalanina convenientemente protegida pelo DIBAL-H, seguido da olefinação com reagente de Wittig, em uma reação *one-pot*. Hidrogenação catalítica seguido da desproteção do grupo amino, forneceu o aminoácido **50** com 51% de rendimento. Os autores também sintetizaram o aminoéster **54** para avaliar se o grupo metila teria alguma influência na atividade biológica. Assim, como no exemplo anteriormente citado, a fenilalanina amino protegida **49** foi submetida à uma reação de redução, seguido de uma olefinação com reagente de Wittig para fornecer o aminoácido  $\alpha,\beta$ -insaturado **51**. A conversão de **51** ao mentiléster **52** correspondente e a posterior hidrogenação apresentou melhor seletividade no que diz respeito à obtenção do diastereoisômero desejado. Após reação de desproteção, o composto **54** foi obtido com 71% de rendimento e 96% de diastereosseleção.



**Esquema 8.** Síntese do  $\gamma$ -aminoácido **50** e do  $\gamma$ -aminoácido  $\alpha,\gamma$ -dissubstituído **54**.



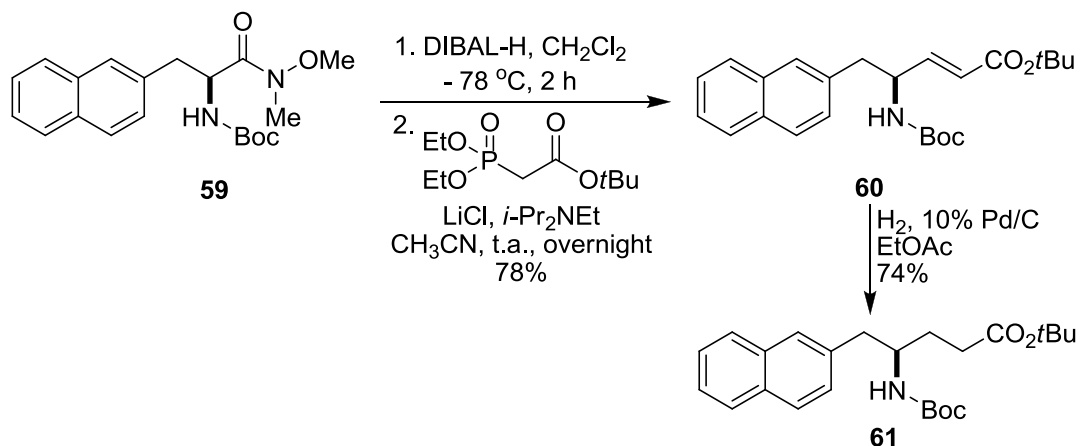
A reação de Horner-Wadsworth-Emmons, uma variante da reação de Wittig, é também descrita para a síntese de  $\gamma$ -aminoácidos à partir de  $\alpha$ -aminoácidos. No trabalho realizado por Seebach e colaboradores,<sup>30</sup> citado anteriormente, os autores empregaram esta reação visando melhorar os rendimentos anteriormente obtidos através da homologação de Arndt-Eistert. O *N*-Boc-aminoácido **19** foi transformado em uma amida de Weinreb **55**, o qual sofreu uma redução com  $\text{LiAlH}_4$  levando a formação do aldeído **56**. Em seguida, ocorreu a olefinação via Horner-Wadsworth-Emmons formando o aminoácido  $\alpha,\beta$ -insaturado **57** (uma mistura de *E/Z* 3:1 até 7:1). Hidrogenação catalítica seguida da hidrólise do grupo metil éster resultou na obtenção dos *N*-Boc  $\gamma$ -aminoácido **58** (Esquema 9).



**Esquema 9.** Síntese dos *N*-Boc  $\gamma$ -aminoácidos **58**.

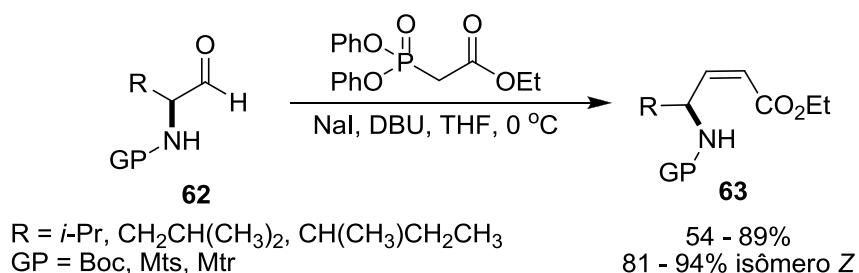
Utilizando uma abordagem semelhante, Tamamura e colaboradores<sup>37</sup> reduziram a amida de Weinreb **59** obtida do L- $\beta$ -(2-naftil)alanina com DIBAL-H. Em seguida, realizaram a reação de Horner-Wadsworth-Emmons obtendo o composto **60** (Esquema 10). Hidrogenação catalítica empregando Pd/C forneceu o  $\gamma$ -aminoácido **61**.

<sup>37</sup> Tamamura, H.; Araki, T.; Ueda, S.; Wang, Z.; Oishi, S.; Esaka, A.; Trent, J. O.; Nakashima, H.; Yamamoto, N.; Peiper, S. C.; Otaka, A.; Fujii, N. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3280.



**Esquema 10.** Síntese do  $\gamma$ -aminoácido **61** através da reação de Horner-Wadsworth-Emmons.

A reação de Horner-Wadsworth-Emmons também foi empregada por Ando para a síntese de  $\gamma$ -aminoácidos  $\alpha,\beta$ -insaturado.<sup>38</sup> Os aldeídos **62** preparados à partir dos correspondentes aminoálcoois através da oxidação de Swern foram reagidos com o reagente de Horner-Wadsworth-Emmons, obtido pela reação do fosfinóxido com NaI e DBU para fornecerem os compostos **63**, com rendimentos de 54-89% e 81-94% de seletividade para o isômero Z. (**Esquema 11**).

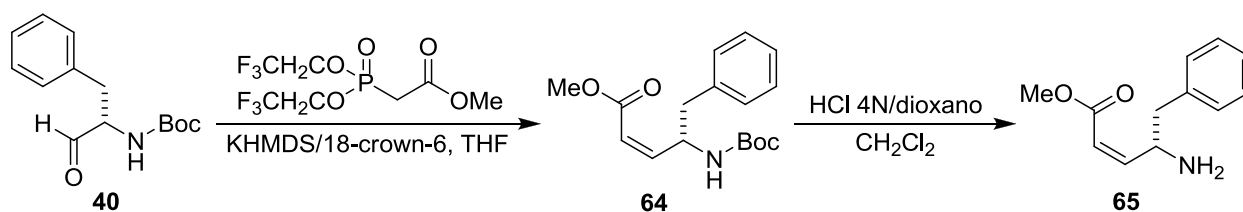


**Esquema 11.** Síntese dos  $\gamma$ -aminoácidos  $\alpha,\beta$ -insaturado **63**.

A olefinação de Still-Gennari é uma modificação da reação de Horner-Wadsworth-Emmons ao utilizar fosfonatos com grupos retiradores de elétrons em

<sup>38</sup> Ando, K.; Oishi, T.; Hiram, M.; Ohno, H.; Ibuka, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4745.

condições dissociativas extremamente fortes para produzir com excelente estereosseletividade olefinas de configuração *Z*.<sup>39</sup> Assim, o composto **40** ao reagir sob as condições da olefinação de Still-Gennari forneceu o  $\gamma$ -aminoácido  $\alpha,\beta$ -insaturado de configuração *Z* **64** (**Esquema 12**).<sup>34</sup> Em seguida, desproteção do grupo amino levou à formação do composto **65** que foi utilizado posteriormente para a síntese de análogos da uréia  $\alpha,\beta$ -insaturados.



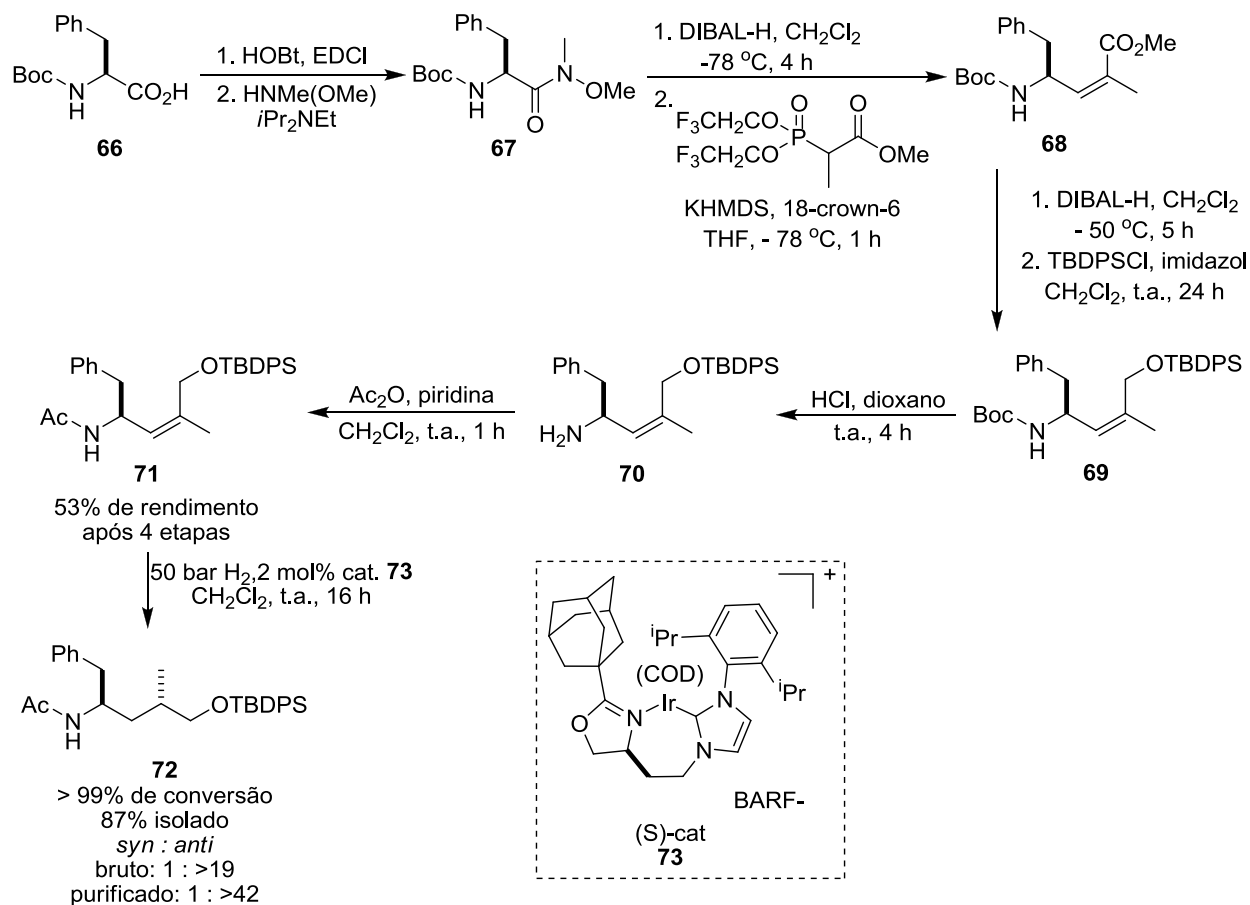
**Esquema 12.** Síntese do  $\gamma$ -aminoácido  $\alpha,\beta$ -insaturado **65** através da olefinação de Still-Gennari.

Recentemente, Burgess e colaboradores<sup>40</sup> reportaram como análogos quirais do catalisador de Crabtree<sup>41</sup> podem ser empregados para a síntese assimétrica de  $\gamma$ -aminoácidos  $\alpha, \gamma$ -disubstituídos (**Esquema 13**). Primeiramente, o composto **66** foi convertido à amida de Weinreb **67** e então reduzido à aldeído. Estes intermediários não foram isolados mas imediatamente convertidos ao composto **68**, via reação de Still-Gennari. Redução do grupo metiléster de **68** seguido do acoplamento com um grupo silil éter, forneceu o composto **69**, que após reação com HCl levou à formação do composto **70**. Então, **70** reagiu com anidrido acético para a formação do grupo acetamida em **71**. Através da hidrogenação assimétrica catalisada por **73**, obteve-se o  $\gamma$ -aminoácido  $\alpha,\gamma$ -disubstituído **72** com 87% de rendimento e alta estereosseletividade para o isômero *anti* com o uso de apenas 2% do catalisador.

<sup>39</sup> Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405.

<sup>40</sup> Zhu, Y.; Khumsubdee, S.; Schaefer, A.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7449.

<sup>41</sup> (a) Cui, X.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3272. (b) Roseblade, S. J.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1402.



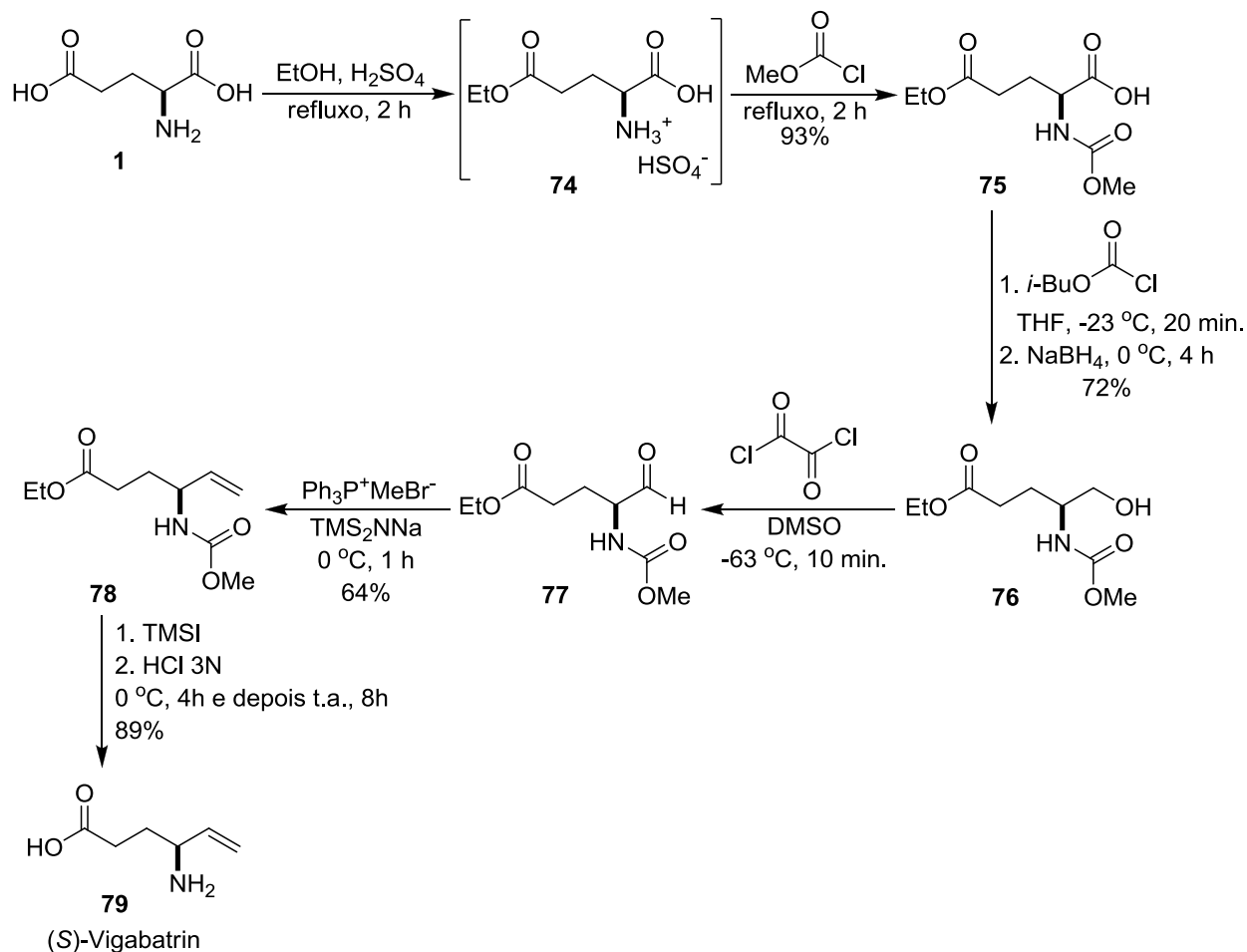
**Esquema 13.** Síntese assimétrica do  $\gamma$ -aminoácido  $\alpha$ ,  $\gamma$ -disubstituído **72**.

### 1.2.3. Emprego do ácido glutâmico como material de partida

Knaus e Wei<sup>42</sup> empregaram o ácido *L*-glutâmico como material de partida para a síntese da (*S*)-Vigabatrin. Inicialmente, o ácido *L*-glutâmico **1** foi seletivamente protegido utilizando ácido sulfúrico concentrado e etanol, produzindo o monoetiléster **74** (**Esquema 14**). A reação subsequente foi a proteção do grupo amina com cloroformiato de metila. Em seguida, a reação do composto **75** com cloroformiato de isobutila para formar o anidrido misto e redução com NaBH<sub>4</sub> foi usada para preparar o aminoálcool **76**. Este foi oxidado à aldeído **77** utilizando a oxidação de Swern com cloreto de oxalila e DMSO. A olefinação com Ph<sub>3</sub>PMeBr/TMS<sub>2</sub>NNa foi realizada imediatamente, resultando na obtenção do produto **78** com 64%. Remoção do grupo de proteção do

<sup>42</sup> Wei, Z.-Y.; Knaus, E. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1586.

grupo amino com TMSI e hidrólise do grupo etiléster com HCl 3N forneceu o (S)-Vigabatrin **79** enantiomericamente puro.

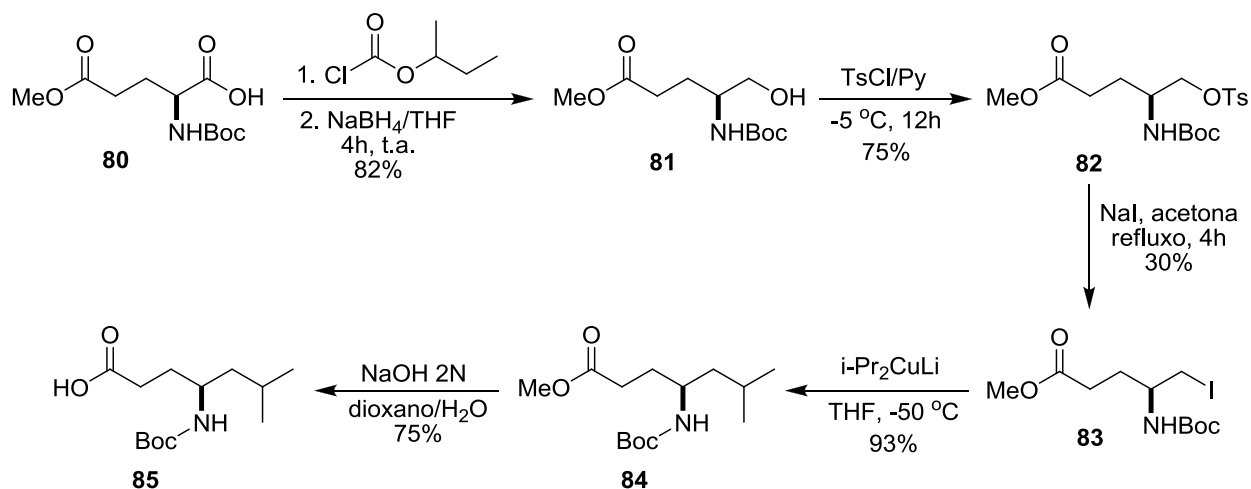


**Esquema 14.** Síntese do (S)-Vigabatrin **79**.

Um outro exemplo descrito é a reação do ácido *N*-Boc glutâmico monometiléster **80** com cloroformiato de *sec*-butila seguido da reação de redução com NaBH<sub>4</sub> para fornecer o aminoálcool **81** (**Esquema 15**).<sup>43</sup> A reação do aminoálcool com cloreto de toсила na presença de piridina leva à formação do composto **82** com 75% de rendimento. O tratamento do composto **82** com iodeto de sódio e acetona resulta na

<sup>43</sup> El Marini, A.; Roumestant, M. L.; Viallefont, Ph.; Razafindramboa, D.; Bonato, M.; Follet, M. *Synthesis* **1992**, 1104.

formação do composto halogenado **83**, que em seguida reage com diisopropilcuprato de lítio levando ao correspondente  $\gamma$ -aminoéster **84**. Por fim, hidrólise com NaOH 2N leva à obtenção do *N*-Boc  $\gamma$ -aminoácido **85** com 75% de rendimento.



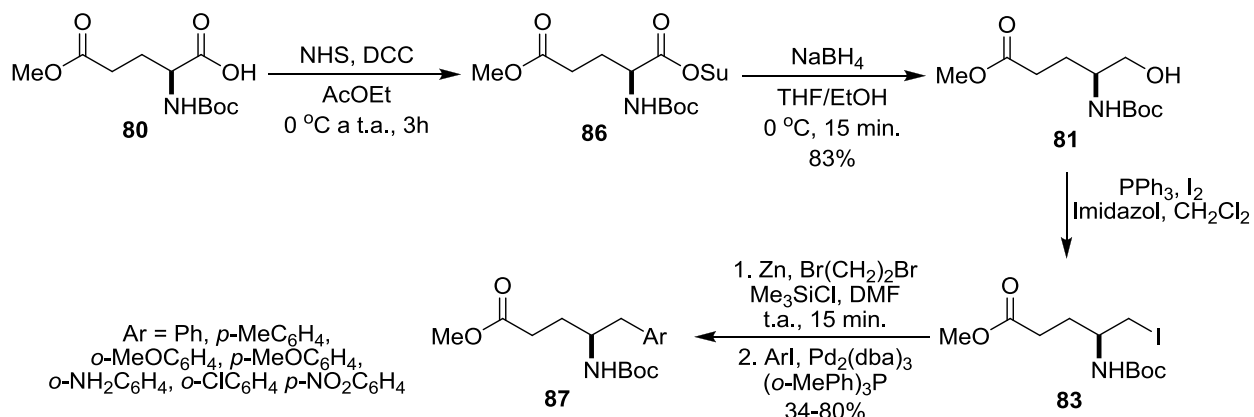
**Esquema 15.** Obtenção do *N*-Boc  $\gamma$ -aminoácido **85**.

Jackson e Dexter<sup>44</sup> utilizaram o mesmo  $\gamma$ -aminoácido halogenado **83** para a preparação dos  $\gamma$ -aminoácidos **87**. Contudo, primeiramente eles reagiram o composto **80** com NHS (*N*-hidroxisuccinimida) e DCC e obtiveram o derivado **86** (**Esquema 16**). Em seguida, **86** sofreu reação de redução com  $\text{NaBH}_4$ , THF e EtOH e o aminoálcool **81** obtido foi convertido no derivado halogenado **83** através da reação com  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{I}_2$ , imidazol em diclorometano.<sup>45</sup> A inserção do grupo arila ocorre após tratamento com Zn ativado pelo procedimento de Knochel<sup>46</sup> seguido de reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio com diversos iodetos de arila.

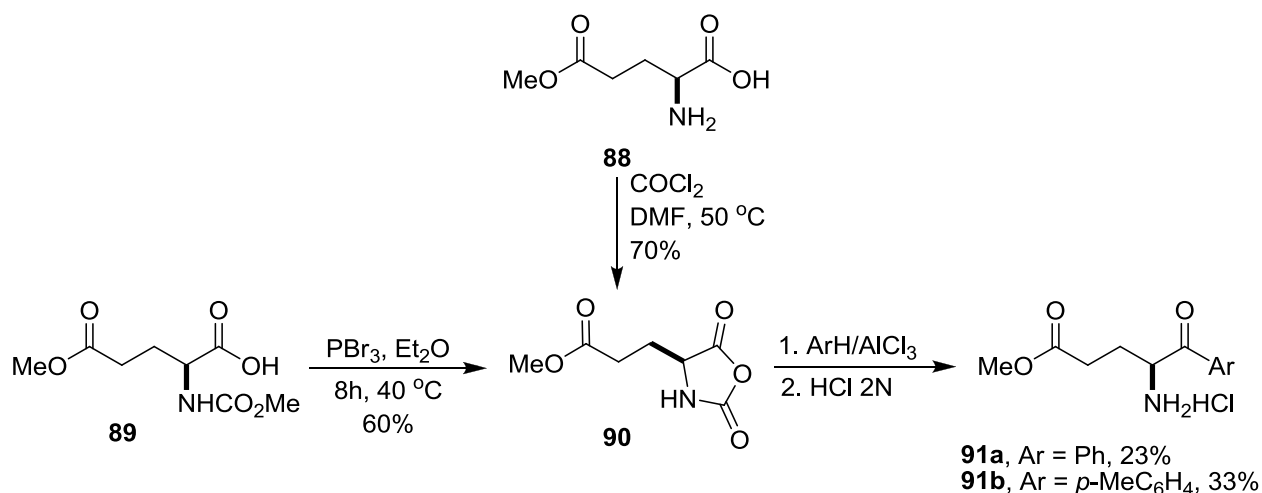
<sup>44</sup> Dexter, C. S.; Jackson, R. F. W. *Chem. Commun.* **1998**, 75.

<sup>45</sup> Lange, G.L.; Gottardo, C. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 1473.

<sup>46</sup> Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2117.


**Esquema 16.** Síntese dos  $\gamma$ -aminoácidos **87**.

O composto *N*-carboxi aminoácido anidrido **90** pode ser preparado por duas rotas diferentes.<sup>47</sup> Na primeira, foscênio reagiu com o ácido *L*-glutâmico monometiléster **88** em DMF, resultando na formação de 70% do composto **90**. A segunda metodologia, no qual utiliza PBr<sub>3</sub> em éter, forneceu o produto com 60% de rendimento. O composto **90** foi reagido com benzeno ou tolueno na presença de AlCl<sub>3</sub> seguido de uma hidrólise ácida formando os  $\gamma$ -aminoácidos **91** (**Esquema 17**).

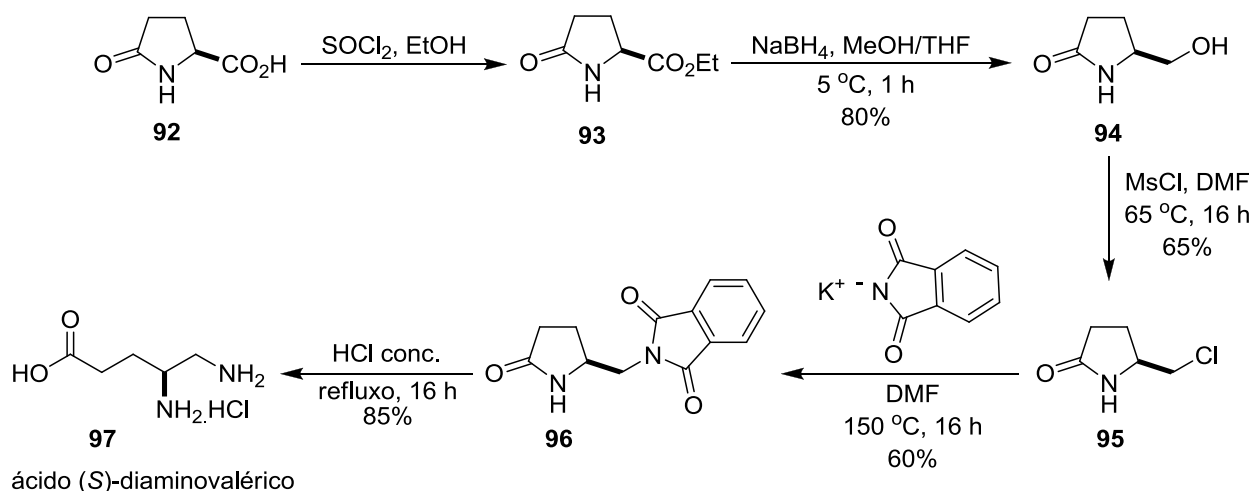

**Esquema 17.** Síntese dos  $\gamma$ -aminoácidos **91**.

<sup>47</sup> Itoh, O.; Amano, A. *Synthesis* **1999**, 423.

### 1.2.4. Emprego do ácido *L*-piroglutâmico como material de partida

O ácido piroglutâmico ou 5-oxoprolina tem emergido como um importante material de partida para a síntese assimétrica de moléculas biologicamente ativas, inclusive na síntese de  $\gamma$ -aminoácidos.<sup>48</sup>

O ácido piroglutâmico **92** foi convertido ao correspondente etiléster **93** com cloreto de tionila e EtOH (**Esquema 18**).<sup>49</sup> A redução com NaBH<sub>4</sub> forneceu o aminoálcool **94** com 65% de rendimento. Em seguida, a reação com cloreto de mesila em DMF levou à formação do derivado clorado **95**. O composto **96** foi obtido pela reação de **95** com ftalimida de potássio. Hidrólise com ácido clorídrico concentrado fornece o ácido (*S*)-diaminovalérico **97** com 85% de rendimento e com total retenção de configuração.



**Esquema 18.** Síntese do ácido (*S*)-diaminovalérico **97**.

Langlois<sup>50</sup> descreveu a síntese altamente diastereosseletiva do composto **100**, um produto natural isolado de *Xestopongia sp* (**Esquema 19**). O derivado piroglutâmico mesilado **98** foi convertido ao respectivo iodo derivado com 78% de rendimento. Então,

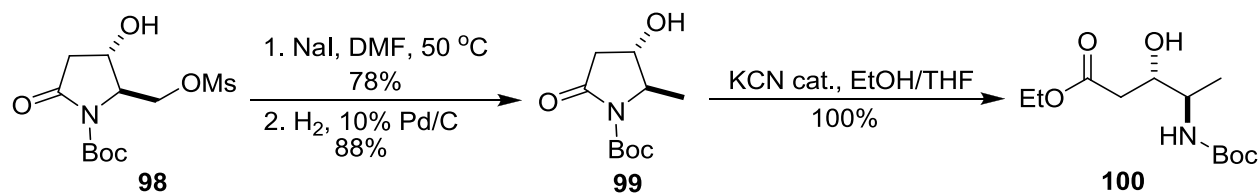
<sup>48</sup> (a) Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 2245. (b) Panday, S. K.; Prasad, J.; Dikshit, D. K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 1581.

<sup>49</sup> Valasinas, A.; Frydman, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2158.

<sup>50</sup> Langlois, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5709.

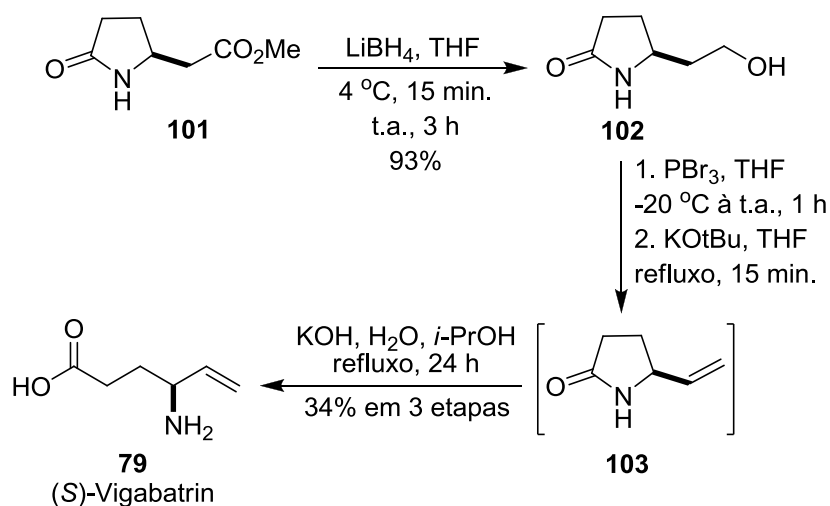


após uma reação de hidrogenólise com  $H_2$  e Pd/C, obteve-se o produto **99**. A abertura do anel lactâmico de **99** com KCN forneceu o produto **100** desejado quantitativamente.



**Esquema 19.** Síntese do composto **100**.

Por outro lado, o composto **101** foi reduzido ao respectivo aminoálcool **102** com  $LiBH_4$  em 93% de rendimento (**Esquema 20**).<sup>51</sup> O tratamento de **102** com  $PBr_3$  e subsequente dehidrobromação com  $KOtBu$  forneceu a vinilpirrolidinona **103**, que após hidrólise básica levou à formação da (*S*)-vigabatrin **79** com rendimento de 34% após três etapas de reação.



**Esquema 20.** Síntese da (*S*)-Vigabatrin **79**.

<sup>51</sup> Gheorghe, A.; Schulte, M.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2173.

### 1.3. COMPOSTOS ORGANOSELÊNIO

Traços do elemento selênio foi descoberto em 1818 por Jöns Jakob Berzelius<sup>52</sup> e durante várias décadas somente os problemas de saúde ocasionados por sua toxicidade e exposição foram estudados e descritos.<sup>53</sup> À partir de 1950, estudos demonstraram que o selênio atuava como micronutriente para bactérias, pássaros e mamíferos<sup>12a</sup> e sua deficiência causava doenças em humanos. Somente em 1973, estudos direcionados para o estabelecimento da biossíntese e incorporação deste elemento em proteínas emergiu. As primeiras selenoproteínas descobertas foram a proteína A da glicina redutase<sup>54</sup> e da formato desidrogenase,<sup>55</sup> ambas presentes no *Clostridium sp.* Concomitantemente, descobriu-se que o selênio faz parte do sítio ativo da enzima glutationa peroxidase presente em mamíferos.<sup>56</sup>

Desde então, diversos compostos orgânicos de selênio têm sido sintetizados, tais como selenoaminoácidos, selenopeptídeos e selenocarbohidratos. Além disso, diversas atividades biológicas e terapêuticas têm sido descritas para tais compostos.<sup>14, 57</sup>

Por outro lado, desde a descoberta da reação de eliminação de selenóxido,<sup>58</sup> compostos organoselênio têm sido empregado como reagentes versáteis em diversas transformações sintéticas, devido às suas características estruturais e eletrônicas.<sup>59</sup> Adicionalmente, compostos quirais contendo selênio têm sido aplicado com sucesso como ligantes em várias transformações assimétricas para fornecer compostos enantiomericamente enriquecidos.<sup>19</sup>

---

<sup>52</sup> Berzelius, J. J. *Afhandl. Fys. Kemy. Mineralogi* **1818**, 6,42.

<sup>53</sup> (a) Franke, K. W. *J. Nutr.* **1934**, 8, 597. (b) Franke, K. W. *J. Nutr.* **1934**, 8, 609. (c) Franke, K. W.; Potter, V. R. *J. Nutr.* **1934**, 8, 615. (d) Combs Jr., G. F.; Combs, S. B. *The role of Selenium in Nutrition*, Academic Press, INC, Orlando, 1986.

<sup>54</sup> Turner, D. C.; Stadtman, T. C. *Arch. Biochem. Biophys.* **1973**, 154, 366.

<sup>55</sup> Andreesen, J. R.; Ljungdhal, L. G. *J. Bacteriol.* **1973**, 116, 867.

<sup>56</sup> (a) Flohé, L.; Günzler, W. A. Schock, H. H. *FEBS Lett.* **1973**, 32, 132. (b) Rotruck, J. T.; Pope, A. L.; Ganther, H. E.; Swanson, A. B.; Hafeman, D. G.; Hoekstra, W. G. *Science* **1973**, 179, 588.

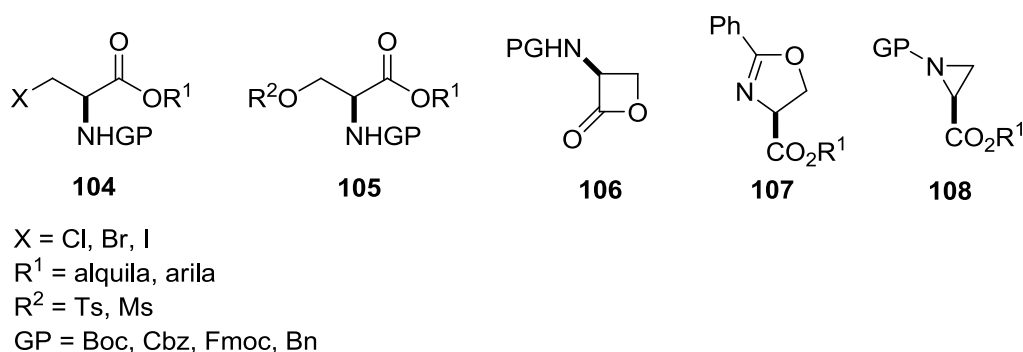
<sup>57</sup> Back, T. G.; Moussa, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13455.

<sup>58</sup> Walter, R.; Roy, J. J. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2561.

<sup>59</sup> (a) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3741. (b) Shabaan, S.; Ba, L. A.; Abbas, M.; Burkholz, T.; Denkert, A.; Gohr, A.; Wessjohann, L. A.; Sasse, F.; Weberd, W.; Jacob, C. *Chem. Commun.*, **2009**, 4702. (c) Marin, G.; Braga, A. L.; Rosa, A. S.; Galetto, F. Z.; Burrow, R. A.; Gallardo, H.; Paixao, M. W. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 4614. (d) Freudendahl, D. M.; Iwaoka, M.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 3934.

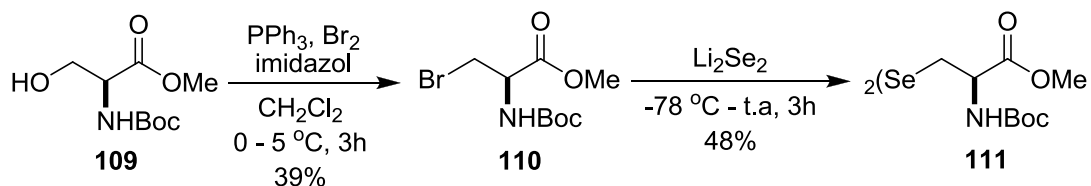


ligação C-Se (aproximadamente  $60 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ).<sup>62</sup> Portanto, a serina deve ser transformada em um intermediário reativo o suficiente para ser tratado com uma espécie nucleofílica de selênio. Estes intermediários devem possuir uma ligação C-heteroátomo mais fraca ou ativada, X = OTs, Br, I, Cl, O (cíclico) ou N (cíclico) (**Figura 8**).



**Figura 8.** Derivados da *L*-serina mais reativos para substituição nucleofílica por selenolatos.

O brometo derivado da serina **110** foi utilizado com sucesso por Mugesh e Phadnis<sup>63</sup> para a síntese do derivado da selenocistina (**Esquema 22**). De acordo com este método, o composto **109** foi tratado com trifenilfosfina, bromo e imidazol em diclorometano para a conversão ao correspondente brometo **110**. Em seguida, o composto **110** reagiu com  $\text{Li}_2\text{Se}_2$  para fornecer o derivado da selenocistina protegida **111** com 48% de rendimento.

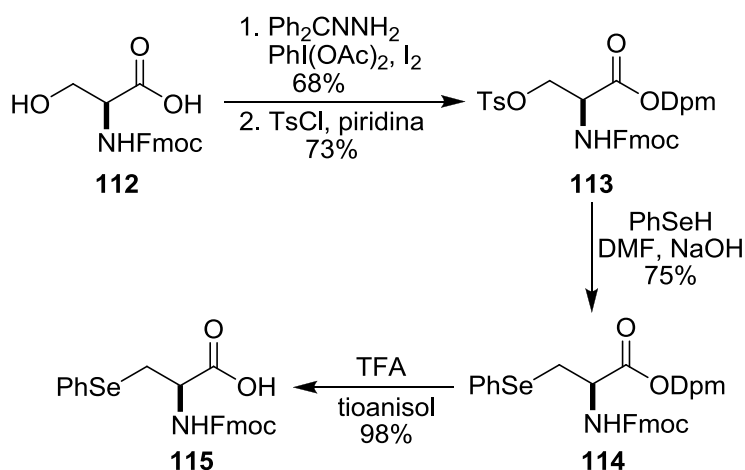


**Esquema 22.** Síntese do derivado da selenocistina **111**.

<sup>62</sup> Iwaoka, M.; Ooka, R.; Nakazato, T.; Yoshida, S.; Oishi, S. *Chemistry & Biodiversity* **2008**, 5, 359.

<sup>63</sup> Phadnis, P. P.; Mugesh, G. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2476.

Em 2001, van der Donk e colaboradores<sup>64</sup> descreveram a síntese de derivados da selenocisteína em multiescala (**Esquema 23**). Nesta metodologia, o grupo amino da serina foi protegido com Fmoc e o grupo carboxilato com difenilmetil éster, seguido da reação com cloreto de toсила que forneceu o derivado **113**, mais reativo para sofrer uma substituição nucleofílica com fenilselenol e levar à formação do composto **114**. Posteriormente, após desproteção do grupo carboxilato com TFA e tioanisol, o derivado da selenocisteína **115** foi obtido com rendimento 98%.

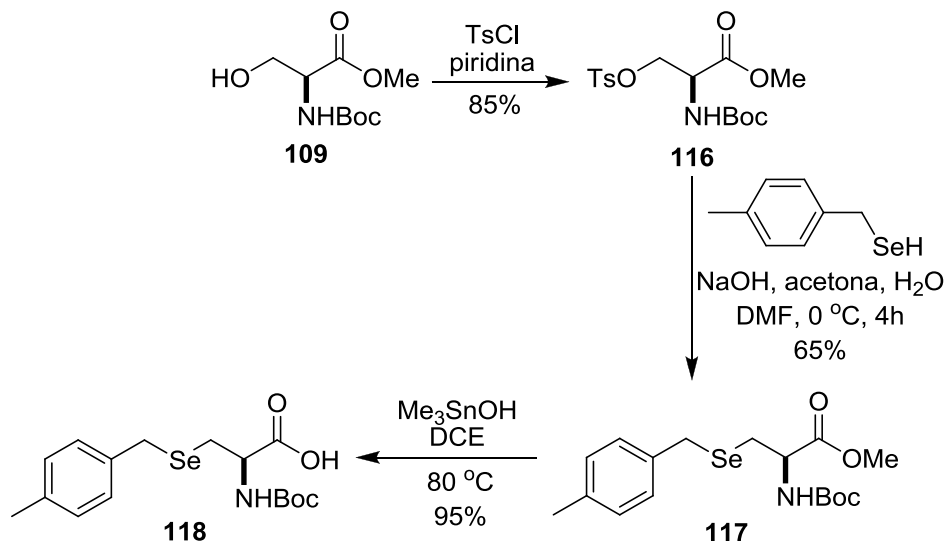


**Esquema 23.** Obtenção do derivado da *L*-selenocisteína **115**.

Um procedimento eficiente, análogo ao descrito por van der Donk, foi reportado em 2006.<sup>65</sup> Nesta metodologia, partiu-se da *L*-serina protegida no grupo amino e carboxilato **109** e, após reação de tosilção e substituição nucleofílica com 4-metilfenilselenol, o composto **117** foi obtido com 65%. Hidrólise com  $\text{Me}_3\text{SnOH}$  levou à formação do derivado **118** com rendimento 95% (**Esquema 24**).

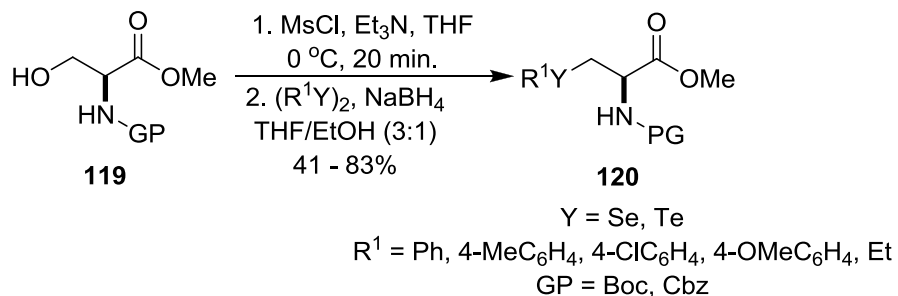
<sup>64</sup> Gieselman, M. D.; Xie, L.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1331.

<sup>65</sup> Metanis, N.; Keinan, E.; Dawson, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16684.



**Esquema 24.** Síntese do derivado da selenocisteína **118**.

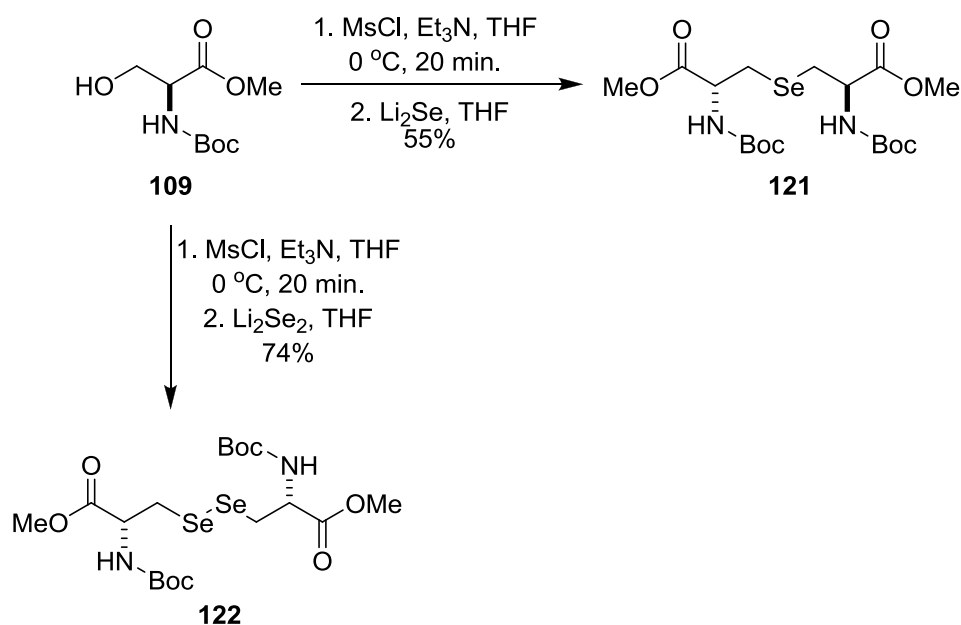
A utilização dos intermediários **104** e **105a** apresentam alguns inconvenientes, como por exemplo, a necessidade de seu isolamento e purificação para serem empregados posteriormente na síntese de derivados da selenocisteína. Além disso, o intermediário **105a** também pode ser facilmente convertido à dehidroalanina, um aminoácido  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado. Uma abordagem sintética descrita para contornar este problema foi a geração “*in situ*” do derivado da *L*-serina mesilada e substituição direta com diferentes ânions selenolato para a preparação de compostos organocalcogênicos derivados da *L*-serina **120** (**Esquema 25**).<sup>66</sup>



**Esquema 25.** Síntese de compostos organocalcogênicos derivados da *L*-serina **120**.

<sup>66</sup> Braga, A. L.; Wessjohann, L. A.; Taube, P. S.; Galetto, F. Z.; Andrade, F. M. *Synthesis* **2010**, 3131.

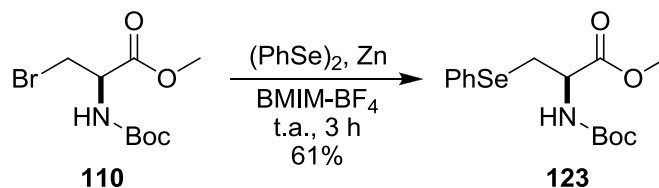
Adicionalmente, os autores também descreveram a obtenção da selenolantionina **121** e selenocistina **122** (**Esquema 26**). Para isto, o derivado da *L*-serina mesilado “*in situ*” reagiu com seleneto de lítio ou disseleneto de lítio, os quais foram formados pela reação do selênio elementar com uma solução de trietil borohidreto de lítio (Super Hidreto de lítio). A selenolantionina **121** foi obtida com um rendimento satisfatório de 55%, enquanto a selenocistina **122** apresentou um rendimento de 75%.



**Esquema 26.** Preparo dos derivados da *L*-selenolantionina **121** e *L*-selenocistina **122**.

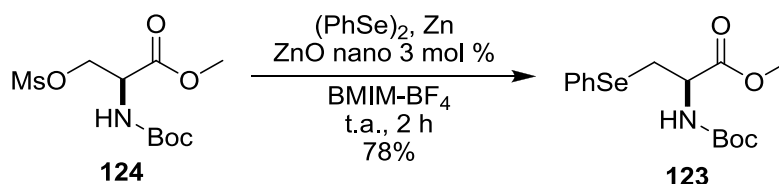
Recentemente, nosso grupo descreveu o emprego do líquido iônico BMIM-BF<sub>4</sub> como solvente da reação para a formação do derivado da *L*-selenocisteína **123**.<sup>67</sup> O brometo **110** derivado da *L*-serina reagiu com o selenolato de zinco, gerado pela reação do disseleneto de difenila com Zn, levando à formação do produto com 61% de rendimento (**Esquema 27**).

<sup>67</sup> (a) Narayanaperumal, S.; Alberto, E. E.; Gul, K.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3886. (b) Narayanaperumal, S.; Alberto, E. E.; Gul, K.; Kawasoko, C. Y.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4723.



**Esquema 27.** Síntese do composto **123** utilizando líquido iônico BMIM-BF<sub>4</sub> como solvente.

Quando ZnO nanoestruturado foi utilizado como catalisador, o mesilato derivado da *L*-serina **124** sob as mesmas condições de reação anteriormente citada, levou à formação do derivado **123** com 78% de rendimento e em um menor tempo (**Esquema 28**).<sup>68</sup> Os autores especulam que o ZnO nanoestruturado por ser um ácido de Lewis, poderia complexar com o grupo mesilato de **124** e aumentar a sua habilidade como grupo de saída. Conseqüentemente, isso aceleraria a velocidade de reação e tornaria o ataque do nucleófilo mais efetivo.



**Esquema 28.** Síntese do derivado **123** em líquido iônico catalisada por ZnO nanoestruturado.

A principal vantagem destas metodologias é a reciclabilidade do líquido iônico e do ZnO nanoestruturado, tornando-as ambientalmente menos agressivas pela diminuição na geração de resíduos.

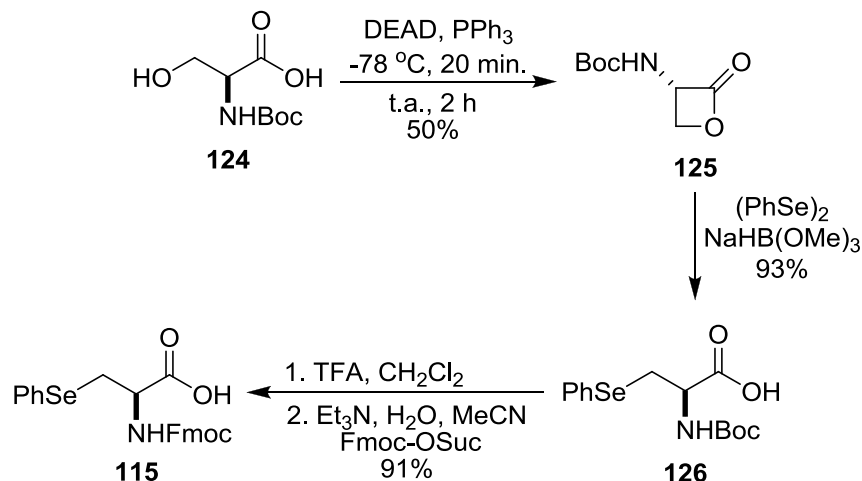
Uma outra estratégia sintética descrita na literatura envolve a abertura de uma  $\beta$ -lactona quiral derivada da *L*-serina *N*-Boc protegida **124** (**Esquema 29**).<sup>69</sup> O ânion fenilselenolato gerado pela reação com o disseleneto de difenila e trimetoxiborohidreto

<sup>68</sup> Narayanaperumal, S.; Gul, K.; Kawasoko, C. Y.; Singh, D.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2079.

<sup>69</sup> Okeley, N. M.; Zhu, Y.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3603.

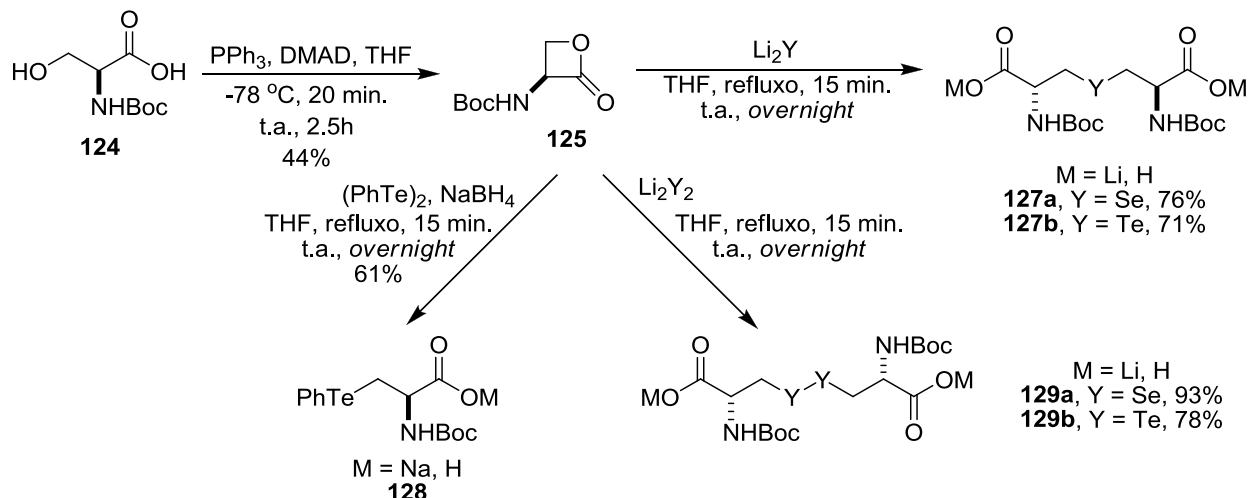


de sódio ataca de forma regioseletiva a  $\beta$ -lactona **125** para fornecer o composto **126** com 93% de rendimento. Em seguida, o derivado protegido com Boc **126** foi convertido ao respectivo aminoácido protegido com Fmoc para uso na síntese de peptídeos.



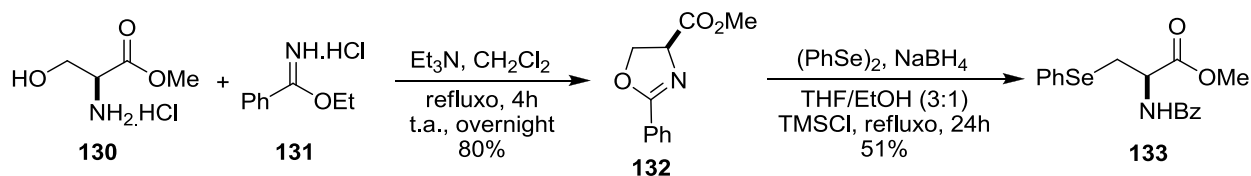
**Esquema 29.** Síntese do derivado da *L*-selenocisteína *N*-Fmoc protegida **115**.

Braga e colaboradores<sup>17c</sup> também investigaram a possibilidade da abertura da  $\beta$ -lactona derivada da *L*-serina **125** com diversos nucleófilos de selênio e telúrio (**Esquema 30**). Assim, a selenocistina **129a** e a telurocistina **129b** foram obtidas em bons rendimentos ao utilizar Li<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> ou Li<sub>2</sub>Te<sub>2</sub>, gerados pela reação com selênio ou telúrio elementar e solução de trietil borohidreto de lítio. Além disso, também foi obtido com sucesso *L*-selenolantionina **127a** e *L*-telurolantionina **127b** ao utilizar Li<sub>2</sub>Se ou Li<sub>2</sub>Te. Já para a preparação da telurocisteína **128**, o nucleófilo de telúrio foi obtido pela redução do ditelureto de difenila com NaBH<sub>4</sub>.



**Esquema 30.** Obtenção de compostos organocalcogênicos **127**, **128** e **129** através da abertura de uma  $\beta$ -lactona.

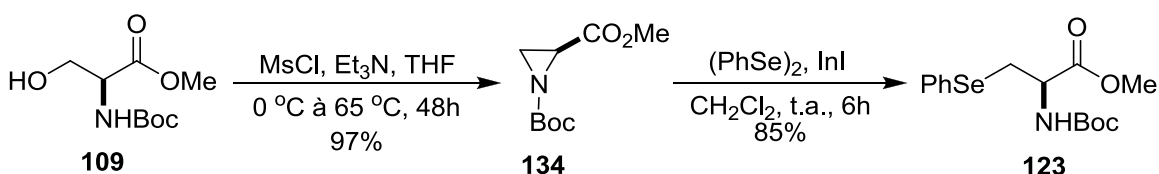
A *L*-serina **130** também pode ser convertida ao respectivo intermediário cíclico oxazolina **132** pela reação com clorobenzimidato de etila **131** (**Esquema 31**).<sup>70</sup> Através da abertura regioseletiva pelo ataque nucleofílico do ânion fenilselenolato foi possível obter o derivado da selenocisteína **133** com 51% de rendimento.<sup>19a</sup> Esta rota sintética constitui uma opção atrativa para a síntese de tais compostos, visto que utiliza somente duas etapas de reação e não há necessidade de proteção no grupo amino com Boc, Cbz ou Fmoc.



**Esquema 31.** Obtenção do composto **133** pela abertura do intermediário oxazolidínico **132**.

<sup>70</sup> Huang, Y.; Dalton, D. R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 372.

Por fim, a *L*-serina também pode ser convertida à um intermediário mais reativo, a aziridina **134** através da reação da *L*-serina devidamente protegida na posição amina e carboxílica **109** com cloreto de mesila, trietilamina em THF.<sup>71</sup> Em seguida, ocorre abertura de maneira regioseletiva na posição menos impedida estericamente do anel aziridínico utilizando selenolato de índio (**Esquema 32**).<sup>17b</sup>



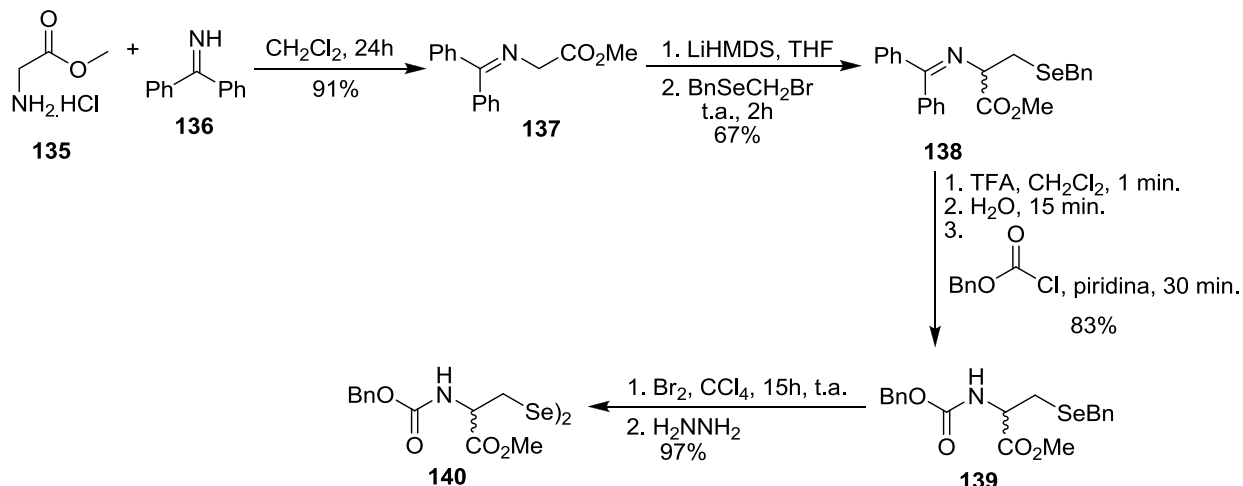
**Esquema 32.** Síntese do composto **123** pela abertura da aziridina **134**.

A glicina também é utilizada como material de partida para a síntese de derivados da selenocisteína. Nesta estratégia sintética, os autores trataram a glicina metiléster **135** com benzofenona imina **136** para produzir a base de Schiff **137** derivado da glicina (**Esquema 33**).<sup>72</sup> Em seguida, enolato de **137** é produzido pelo uso de LiHMDS e captura o seleneto de bromometil benzila para fornecer o composto **138**.<sup>73</sup> A hidrólise com TFA seguido da reação de acilação com cloroformiato de benzila leva à formação do composto **139** com 83% de rendimento. O grupo benzila é clivado oxidativamente com bromo formando o brometo de selenila que, em seguida, é reduzido ao respectivo disseleneto ao usar hidrazina fornecendo o produto **140** com 97%. No entanto, o derivado da selenocistina foi obtido como mistura racêmica.

<sup>71</sup> McKeever, B.; Pattenden, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2701.

<sup>72</sup> O'Donnell, M. J.; Polt, R. L. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2663.

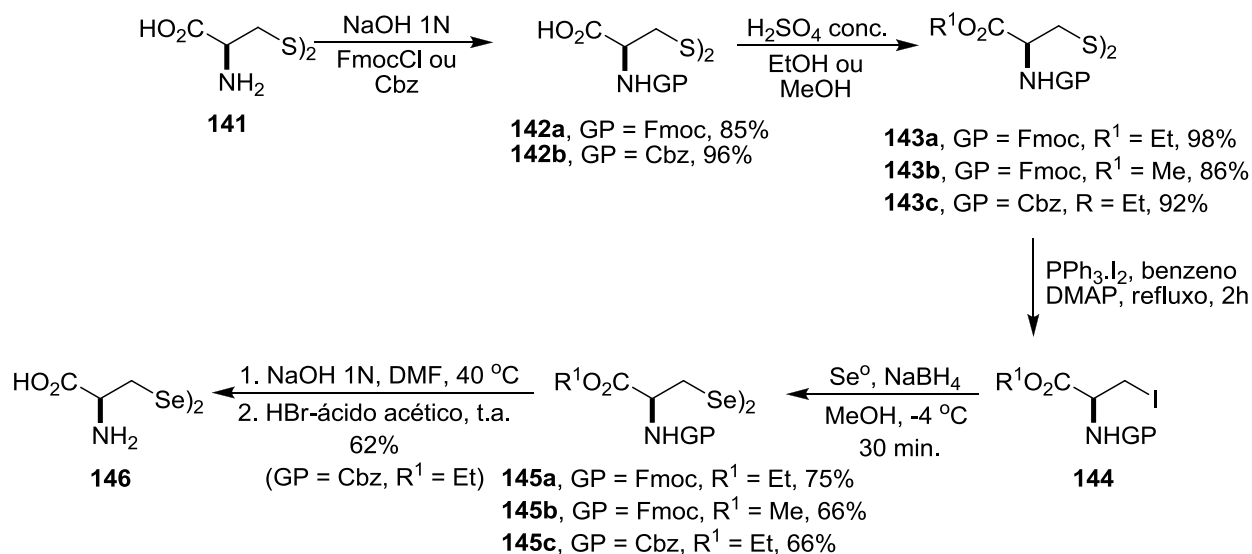
<sup>73</sup> Reich, H. J.; Jasperse, C. P.; Renga, J. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2981.



**Esquema 33.** Obtenção do derivado da selenocisteína **140**.

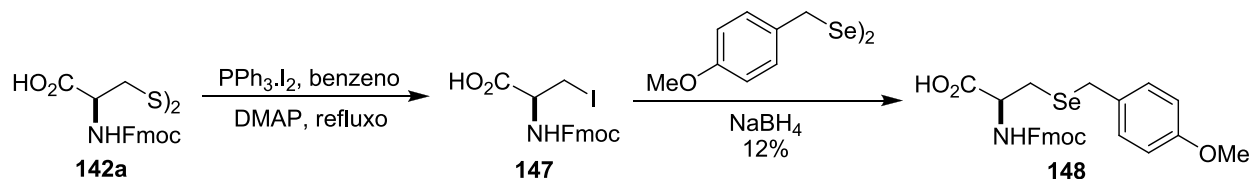
A transformação da *L*-cisteína à *L*-selenocisteína é uma outra estratégia sintética adotada para a síntese de tais compostos. Como discutido anteriormente, a conversão direta da ligação C-S à C-Se não é energeticamente favorável, sugerindo que a conversão direta através de uma reação de substituição do tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$  seria difícil. Recentemente, Iwaoka e colaboradores<sup>74</sup> contornaram este inconveniente ao empregarem o complexo trifenilfosfina-iodo ( $\text{PPh}_3 \cdot \text{I}_2$ ), transformando os derivados da *L*-cisteína **141** em intermediários mais reativos contendo iodo (**Esquema 34**). Primeiro, os autores promoveram a proteção do grupo amino da *L*-cisteína **141** com Fmoc ou Cbz, seguido da conversão do grupo carboxílico aos respectivos ésteres **143**. Os dissulfetos reagiram com o complexo  $\text{PPh}_3 \cdot \text{I}_2$  na presença de DMAP e os iodetos **144** foram utilizados sem prévia purificação na reação com o íon  $\text{HSe}^-$ , formado à partir da reação do selênio elementar com  $\text{NaBH}_4$ . Os disselenetos **145** foram obtidos em rendimentos moderados e os espectros de RMN não demonstraram a presença de diastereoisômeros, indicando que a configuração do  $\text{C}_\alpha$  foi mantida durante as reações. O derivado **145c** foi submetido à reação de hidrólise do grupo metil éster e desproteção do grupamento amino, levando ao derivado **146** com 62% de rendimento.

<sup>74</sup> Iwaoka, M.; Haraki, C.; Ooka, R.; Miyamoto, M.; Sugiyama, A.; Kohara, Y.; Isozumi, N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3861.



**Esquema 34.** Obtenção dos derivados selenocistina **145 e 146** à partir da *L*-cistina **141**.

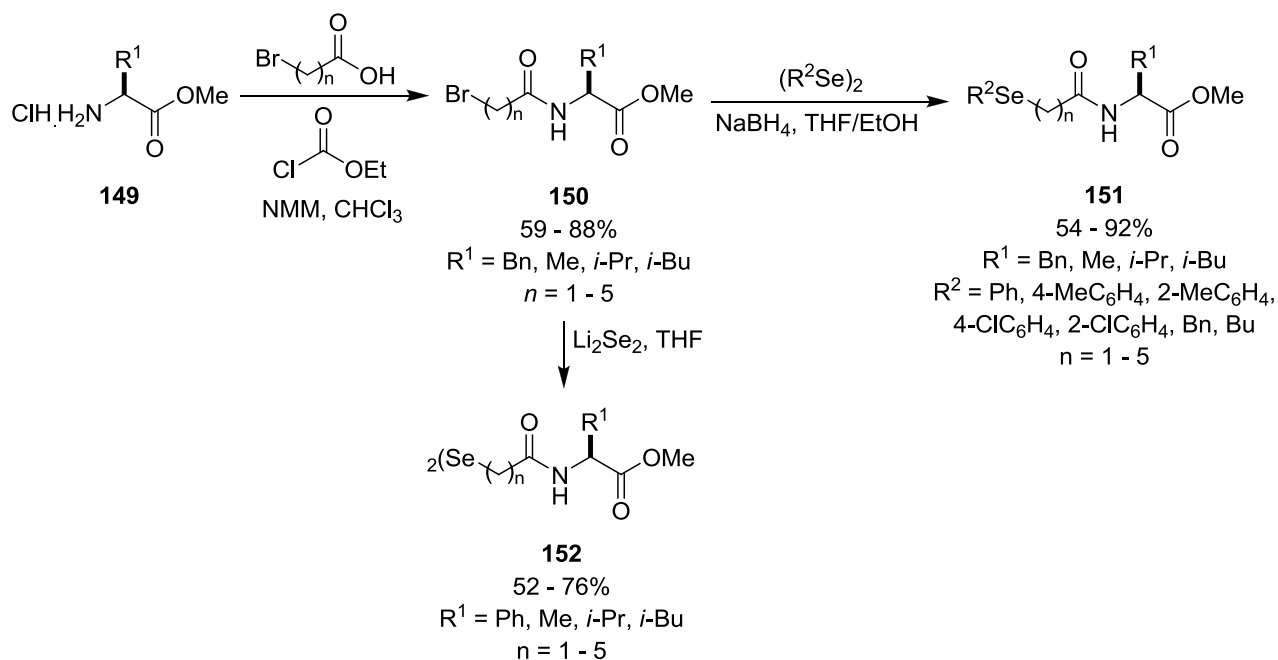
Os autores também aplicaram a reação de iodação-selenação ao composto **142a**, contendo um grupo ácido carboxílico livre e protegido somente na posição amina (**Esquema 35**).<sup>62</sup> O produto **148** foi obtido através da reação do intermediário **147** com selenolato produzido pela redução do disseleneto de bis(4-metoxi)benzila com NaBH<sub>4</sub>. Embora o rendimento obtido seja de 12%, segundo os autores, este resultado sugere a compatibilidade da transformação enxofre para selênio na presença de um grupo ácido carboxílico livre.



**Esquema 35.** Obtenção do composto **148**.

Apesar da síntese de derivados da selenocisteína ser amplamente descrita, a síntese de aminoácidos contendo selênio não se restringe somente à esta classe. Em

2009, Braga e colaboradores<sup>75</sup> descreveram uma rota sintética simples, econômica e em apenas duas etapas para a preparação de uma série de selenoaminoácidos (**Esquema 36**). A obtenção destes compostos ocorreu através da variação do resíduo de aminoéster, do grupo ligado ao átomo de selênio e a extensão da cadeia presente no ácido bromo carboxílico. Para a síntese dos compostos **151**, a inserção do grupo organoselênio ocorreu via reação de substituição nucleofílica do brometo com o ânion selenolato gerado pela redução do disseleneto de difenila com NaBH<sub>4</sub>, fornecendo os derivados de aminoácidos contendo selênio de moderados à excelentes rendimentos. Já para a síntese dos derivados disselenetos, os brometos **150** foram adicionados à uma solução de Li<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>, fornecendo os compostos **152** em bons rendimentos.



**Esquema 36.** Síntese de derivados de aminoácidos contendo selênio **151** e **152**.

<sup>75</sup> Alberto, E. E.; Soares, L. C.; Sudati, J. H.; Borges, A. C.; Rocha, J. B. T.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4211.

---

***CAPÍTULO 2***

**Apresentação e Discussão dos Resultados**

---

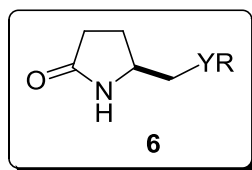
## APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização deste trabalho. Inicialmente, será discutido o planejamento, diferentes estratégias sintéticas utilizadas, preparação e caracterização das calcogeno  $\gamma$ -lactamas, calcogeno  $\gamma$ -aminoácidos e do derivado contendo a função disseleneto. Por fim, será apresentado os resultados referentes as tentativas de aplicação desses compostos em catálise assimétrica.

### 2.1. PREPARAÇÃO DAS $\gamma$ -LACTAMAS DERIVADAS DO ÁCIDO *L*-GLUTÂMICO

O desenvolvimento de diferentes estratégias sintéticas para a obtenção de derivados de aminoácidos, peptídeos e outras classes de compostos funcionalizados com átomos de calcogênio é uma das principais linhas de pesquisa desenvolvidas em nosso grupo. Dentre as aplicações destes compostos, destacam-se a utilização como importantes intermediários quirais em síntese orgânica, aplicações biológicas (por exemplo, miméticos da enzima glutathione peroxidase)<sup>16g, 17d, 75</sup> e utilização como ligantes e catalisadores quirais em síntese assimétrica.<sup>18d, 19</sup>

Portanto, em concordância com os objetivos propostos e o interesse na síntese de novos compostos derivados de aminoácidos contendo átomos de calcogênio, planejou-se a síntese de uma série de calcogeno  $\gamma$ -lactamas derivadas do ácido *L*-glutâmico, cuja estrutura geral está apresentada na **Figura 9**.



Y = S, Se, Te  
R = arila, alquila e benzila

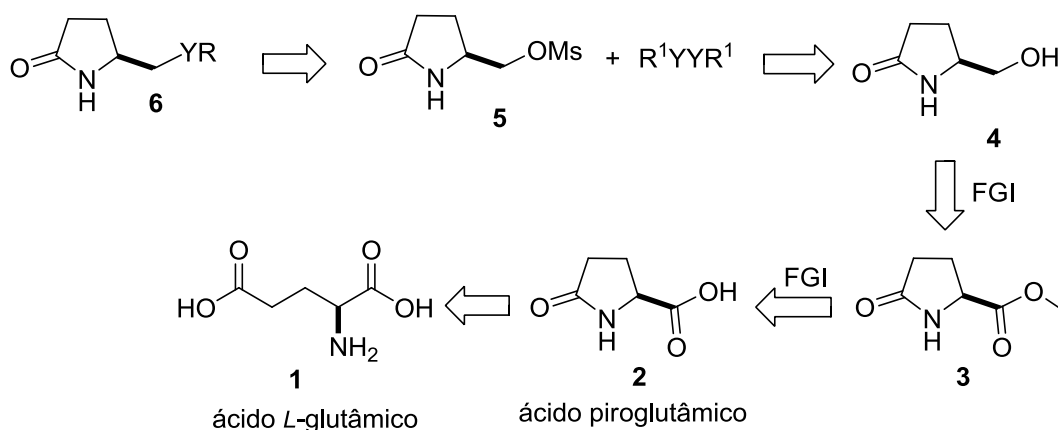
**Figura 9.** Estrutura geral das calcogeno  $\gamma$ -lactamas derivadas do ácido *L*-glutâmico.

A principal característica apresentada por essa classe de compostos é o caráter modular da metodologia empregada, através da flexibilidade na introdução dos



calcogenetos orgânicos com diferentes propriedades eletrônicas e estéricas. Cabe destacar também a presença de um átomo de calcogênio (enxofre, selênio e telúrio) e um átomo de nitrogênio, que são reconhecidamente átomos com capacidade de complexação com diferentes metais, sugerindo assim, a possível aplicação destes compostos como ligantes em catálise assimétrica. Quanto à síntese, esses compostos podem ser obtidos através de uma rota sintética relativamente curta, em poucas etapas, com bons rendimentos e utilização de reagentes de baixo custo.

Previamente à síntese dessa classe de compostos, realizou-se a análise retrossintética (**Esquema 37**), com a finalidade de obter uma abordagem sintética satisfatória baseada em reações já descritas. A análise retrossintética revela que as calcogeno  $\gamma$ -lactamas **6** poderiam ser obtidas através de uma reação de substituição nucleofílica do mesilato **5** por uma espécie nucleofílica de organocalcogênio. O mesilato **5** seria preparado através de uma reação de mesilação de um aminoálcool **4** que poderia ser sintetizado através de uma redução seletiva do éster piroglutâmico **3**. O material de partida seria o ácido *L*-piroglutâmico **2** obtido através da reação de ciclização do ácido *L*-glutâmico **1**, comercialmente acessível na sua forma enantiomérica pura.

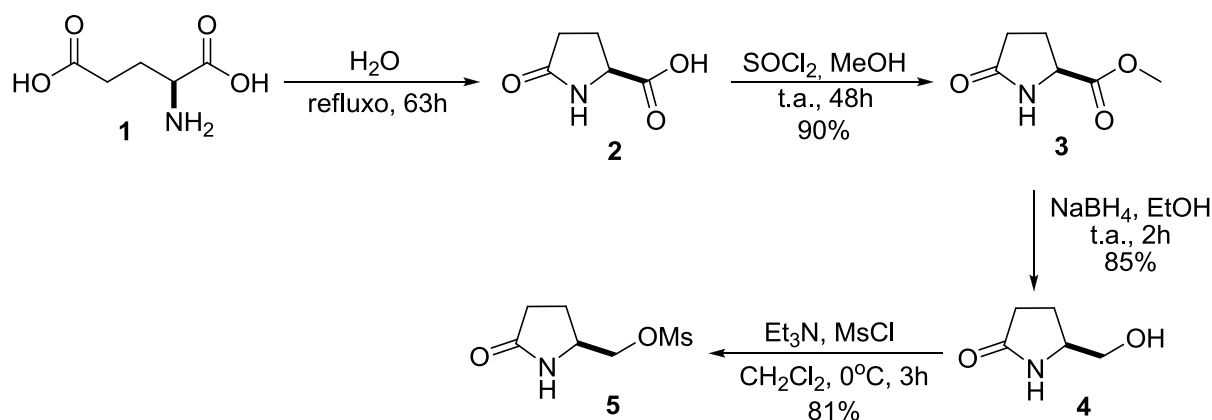


**Esquema 37.** Análise retrossintética das calcogeno  $\gamma$ -lactamas derivadas do ácido *L*-glutâmico.

De acordo com procedimentos já descritos na literatura, a primeira etapa da rota sintética envolveu a síntese do ácido piroglutâmico **2** através da reação de ciclização e

posterior desidratação do ácido *L*-glutâmico **1**.<sup>76</sup> Em seguida, o ácido piroglutâmico foi convertido ao seu respectivo aminoéster **3** por uma reação de esterificação utilizando cloreto de tionila em metanol. O aminoálcool **4** foi convenientemente obtido pela redução do aminoéster **3** com NaBH<sub>4</sub> em etanol.<sup>77</sup> Cabe ressaltar que em todas estas etapas não houve necessidade de purificação.

Posteriormente, o grupo hidroxila do aminoálcool **4** foi convertido ao correspondente metanosulfonato éster **5** pelo tratamento com cloreto de mesila e trietilamina, fornecendo o derivado mesilato **5** (**Esquema 38**).<sup>78</sup>



**Esquema 38.** Síntese do derivado mesilato **5**.

Em seguida, a introdução de grupos organocalcogênicos na molécula ocorreu mediante uma reação de substituição nucleofílica do mesilato **5**. Para a geração do nucleófilo, optou-se pela clivagem da ligação calcogênio-calcogênio utilizando NaBH<sub>4</sub> em uma mistura de etanol e THF como solventes (**Tabela 1**).

Uma série de calcogenetos derivados do ácido piroglutâmico contendo enxofre, selênio e telúrio foram obtidos variando de bons a excelentes rendimentos e em condições brandas de reação, mostrando a eficiência da rota sintética adotada (**Tabela 1**). Além disso, a reação demonstrou ser tolerante à diversos grupos ligados ao

<sup>76</sup> Ackermann, J.; Matthes, M.; Tamm, C. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 122.

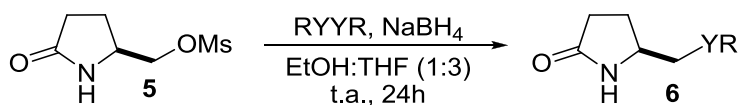
<sup>77</sup> Otsuka, M.; Masuda, T.; Haupt, A.; Ohno, M.; Shiraki, T.; Sugiura, Y.; Maeda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 838.

<sup>78</sup> Bateman, L.; Breeden, S. W.; O'Leary, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 391.

átomo de calcogênio, possibilitando a obtenção de compostos com diferentes características eletrônicas e estéricas.

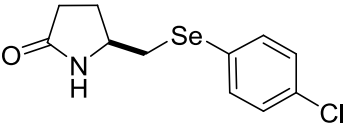

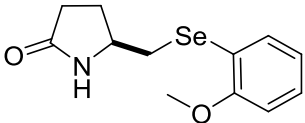
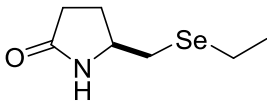
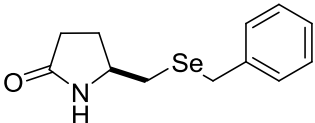
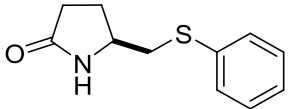
Os rendimentos obtidos para as calcogeno  $\gamma$ -lactamas **6** estão listados na **Tabela 1**, juntamente com os respectivos dados de rotação óptica. De uma forma geral, substituintes retiradores e doadores de elétrons presentes no anel aromático parecem não exercer influência no rendimento de formação dos produtos. No entanto, compostos com substituintes na posição *orto* do anel aromático (Reações 3, 5 e 12) apresentaram melhores rendimentos quando comparados aos derivados com o mesmo substituinte na posição *para* (Reações 2, 4 e 11). Disselenetos alifáticos (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> e PhCH<sub>2</sub>) também foram utilizados, apresentando bons rendimentos, embora ligeiramente menores quando comparado aos derivados com substituintes aromáticos.

**Tabela 1.** Calcogeno  $\gamma$ -lactamas **6** derivadas do ácido *L*-glutâmico obtidas.

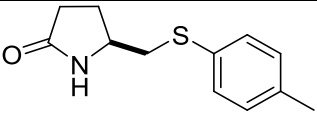
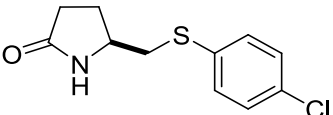
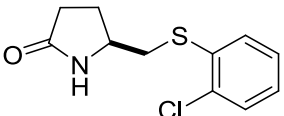
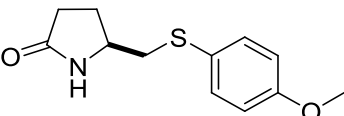
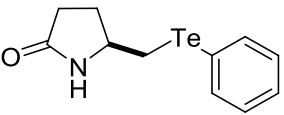
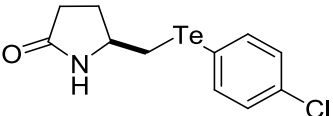


Reação	RY	Composto	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{20a}$
1	PhSe	 <b>6a</b>	80	+73
2	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	 <b>6b</b>	77	+61 <sup>b</sup>
3	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Se	 <b>6c</b>	80	+73

**Tabela 1.** Calcogeno  $\gamma$ -lactamas **6** derivadas do ácido *L*-glutâmico obtidas (continuação).

Reação	RY	Composto	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{20a}$
4	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Se	 <p><b>6d</b></p>	75	+76
5	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Se	 <p><b>6e</b></p>	80	+29
6	2-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Se	 <p><b>6f</b></p>	78	+83
7	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> Se	 <p><b>6g</b></p>	70	+14
8	PhCH <sub>2</sub> Se	 <p><b>6h</b></p>	71	+50
9	PhS	 <p><b>6i</b></p>	75	+90

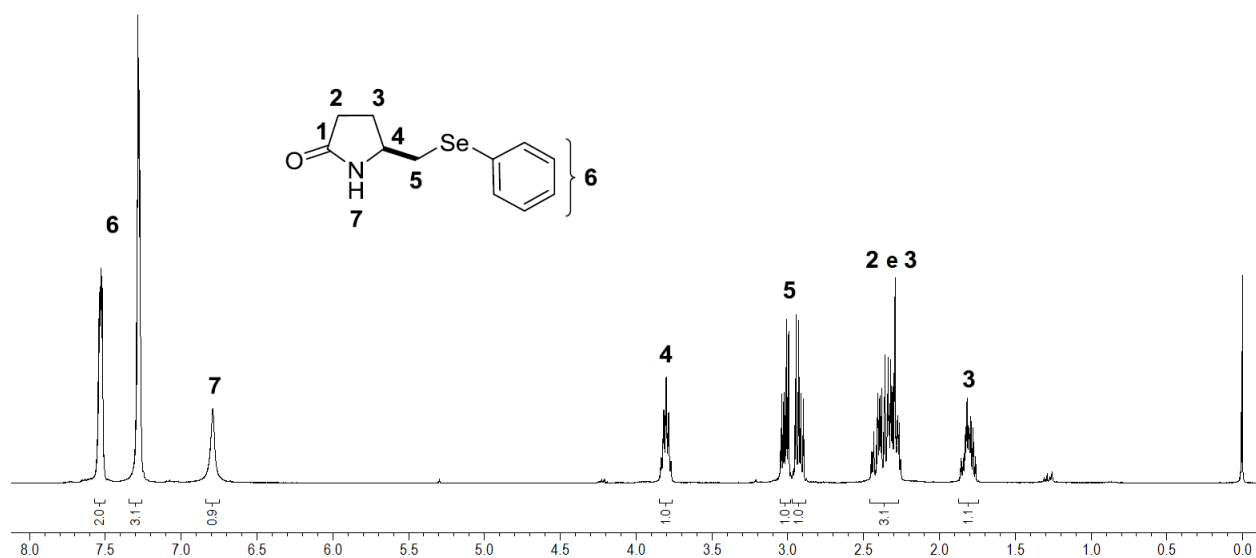
**Tabela 1.** Calcogeno  $\gamma$ -lactamas **6** derivadas do ácido *L*-glutâmico obtidas (continuação)

Reação	RY	Composto	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{20a}$
10	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> S	 <b>6j</b>	77	+92
11	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> S	 <b>6l</b>	69	+80
12	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> S	 <b>6m</b>	78	+70
13	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> S	 <b>6n</b>	62	+98
14	PhTe	 <b>6o</b>	75	+39
15	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Te	 <b>6p</b>	73	+23

<sup>a</sup> Para as análises de rotação óptica, todos os compostos foram solubilizados em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e c=1,0.

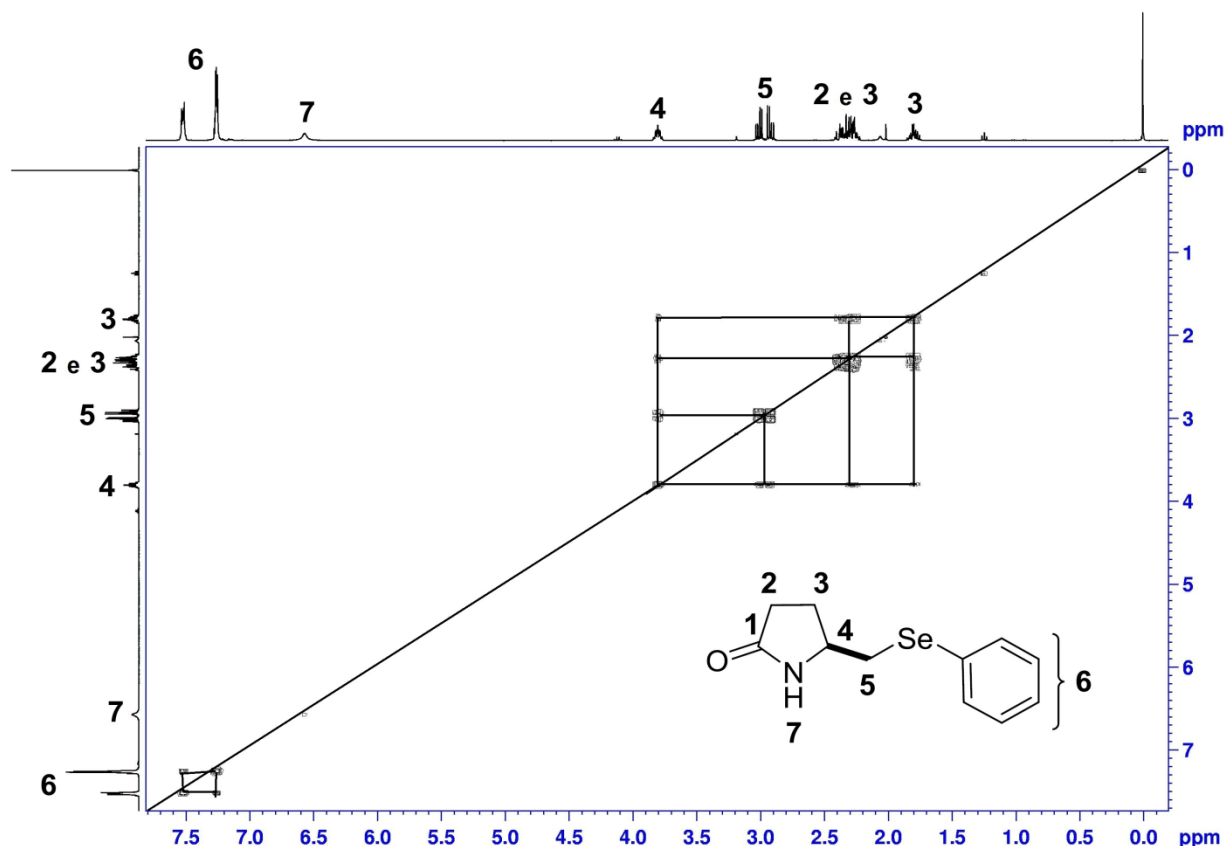
<sup>b</sup> Para a análise de rotação óptica, o composto foi solubilizado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e c=1,04.

A título de exemplo, será discutida a atribuição dos sinais no espectro de RMN de hidrogênio do composto **6a**, escolhido como representante dessa classe de compostos (**Figura 10**). No espectro, observa-se multipletos na região compreendida entre 7,54 a 7,51 ppm e 7,28 a 7,27 ppm referentes aos hidrogênios H-6 do anel aromático. As integrais relativas somadas correspondem a 5 hidrogênios. O sinal em 6,79 ppm, apresentando-se como um singletto largo e integral para um hidrogênio, foi atribuído ao hidrogênio H-7 da lactama. Em 3,80 ppm, o multipletto com integral também para um hidrogênio refere-se ao hidrogênio H-4 ligado ao carbono quiral da molécula. Os sinais em 3,01 a 2,91 ppm com integrais relativas para um hidrogênio cada, se apresentaram na forma de um duplo dubleto cada um, foram atribuídos aos hidrogênios H-5 diastereotópicos. Esse desdobramento dos sinais se deve a vizinhança ao carbono assimétrico, tornando esses hidrogênios diastereotópicos e, portanto, magneticamente não equivalentes. Na região compreendida entre 2,44 e 2,26 ppm encontra-se um multipletto para três hidrogênios, atribuídos aos dois hidrogênio na posição 2 e à um hidrogênio H-3 que, assim como os hidrogênios H-5, é diastereotópicos e se desdobra devido a não equivalência magnética. E, finalmente, o multipletto entre 1,85-1,76 ppm refere-se ao outro hidrogênio diastereotópicos H-3.



**Figura 10.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) do composto **6a**, em CDCl<sub>3</sub> a 50°C.

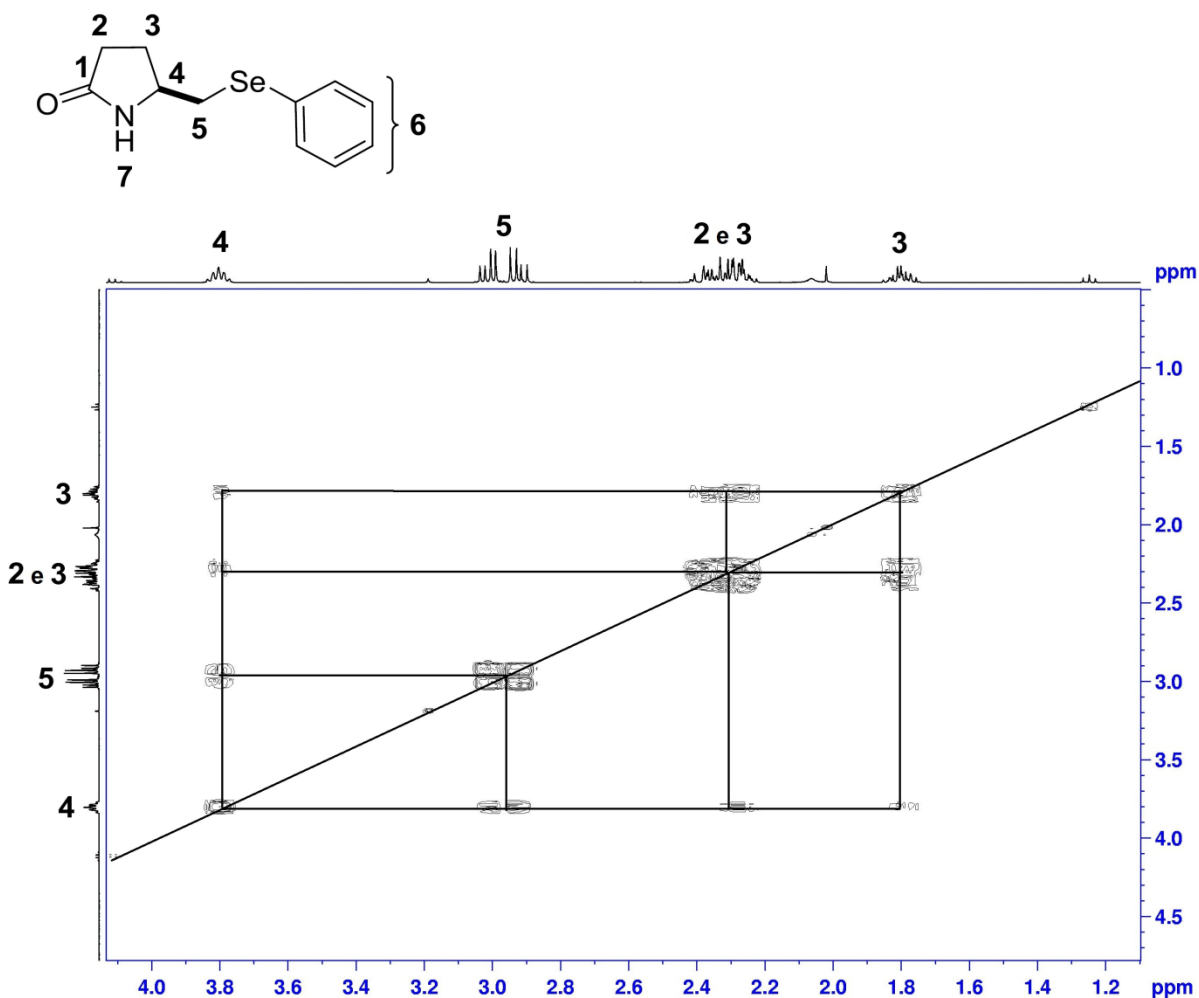
Com o objetivo de confirmar as atribuições feitas no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , foi realizado RMN-2D COSY homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (**Figura 11**) onde são observadas as correlações entre os hidrogênios distantes três ligações. Observa-se a formação de uma diagonal, que representa o espectro em uma dimensão e sinais fora da diagonal, sob a forma de pares assimétricos, que representam os sistemas de acoplamento dos hidrogênios. Na **Figura 11**, foram observadas correlações entre os hidrogênios na região de 7,54 a 7,27 ppm, não restando dúvidas que sejam os hidrogênios aromáticos.



**Figura 11.** Espectro de RMN 2D-COSY (400 MHz) do composto **6a**, em  $\text{CDCl}_3$  a  $50^\circ\text{C}$ .

Com o objetivo de melhorar a visualização dos sistemas de acoplamento, na **Figura 12** é apresentada uma ampliação do espectro de RMN-2D COSY entre a região de 4 a 0 ppm. Observa-se um sistema de acoplamento que envolve correlações entre o hidrogênio H-4 ligado ao carbono assimétrico e os hidrogênios H-5 diastereotópicos, que se apresentam na forma de dois duplos dubletos em 3,01 e 2,91 ppm. Uma

segunda correlação também é observada com os H-3, também diastereotópicos, em 2,44-2,26 ppm e 1,85-1,76 ppm. Já os hidrogênios H-5 diastereotópicos apresentam somente um sistema de acoplamento com o H-4. O multiplete em 2,44-2,26 ppm, atribuído aos dois hidrogênios H-2 e um hidrogênio H-3 apresenta correlações com o H-4 (por causa do H-3) e com o H-3 diastereotópico em 1,85-1,76 ppm.

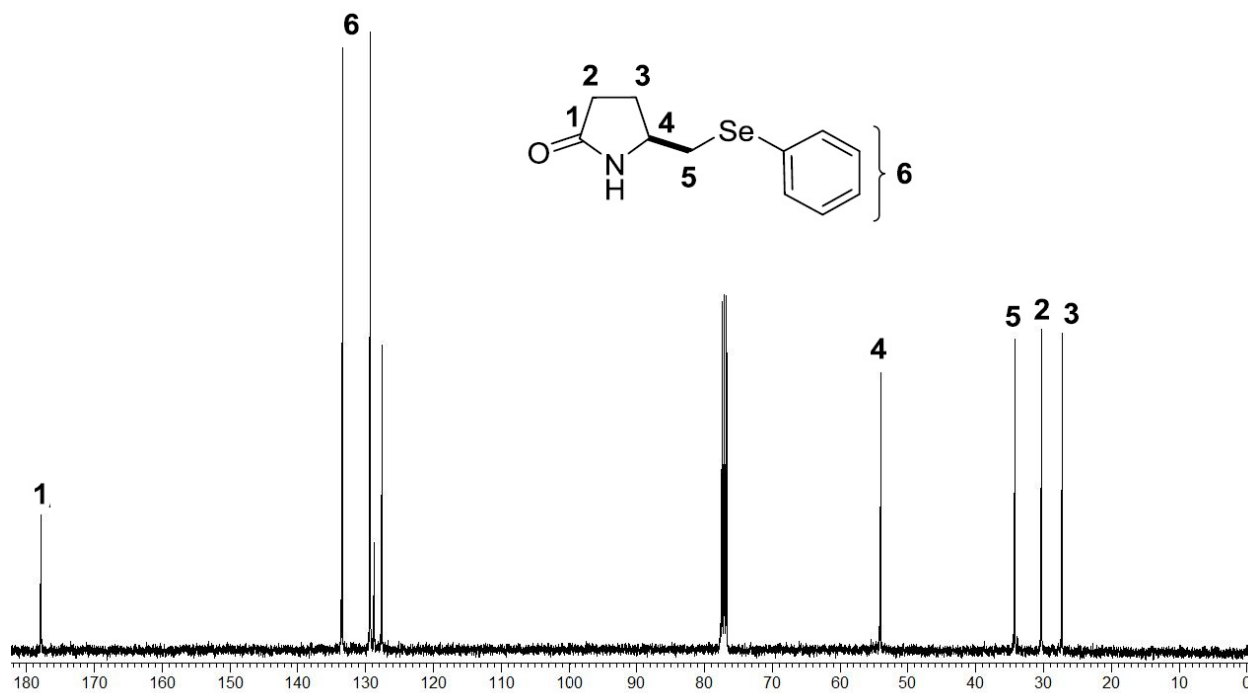


**Figura 12.** Espectro de RMN 2D-COSY (400 MHz) (ampliação da região 4 ppm à 0 ppm) do composto **6a**, em  $\text{CDCl}_3$  à 50 °C.

Por sua vez, no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (**Figura 13**), o sinal em 177,75 ppm foi atribuído ao C-1 da carbonila. Entre 133,33 e 127,50 ppm encontram-se quatro sinais referentes ao anel aromático. O sinal em 53,93 ppm corresponde ao C-4 quiral ligado diretamente ao átomo de nitrogênio, que devido a sua eletronegatividade provoca um



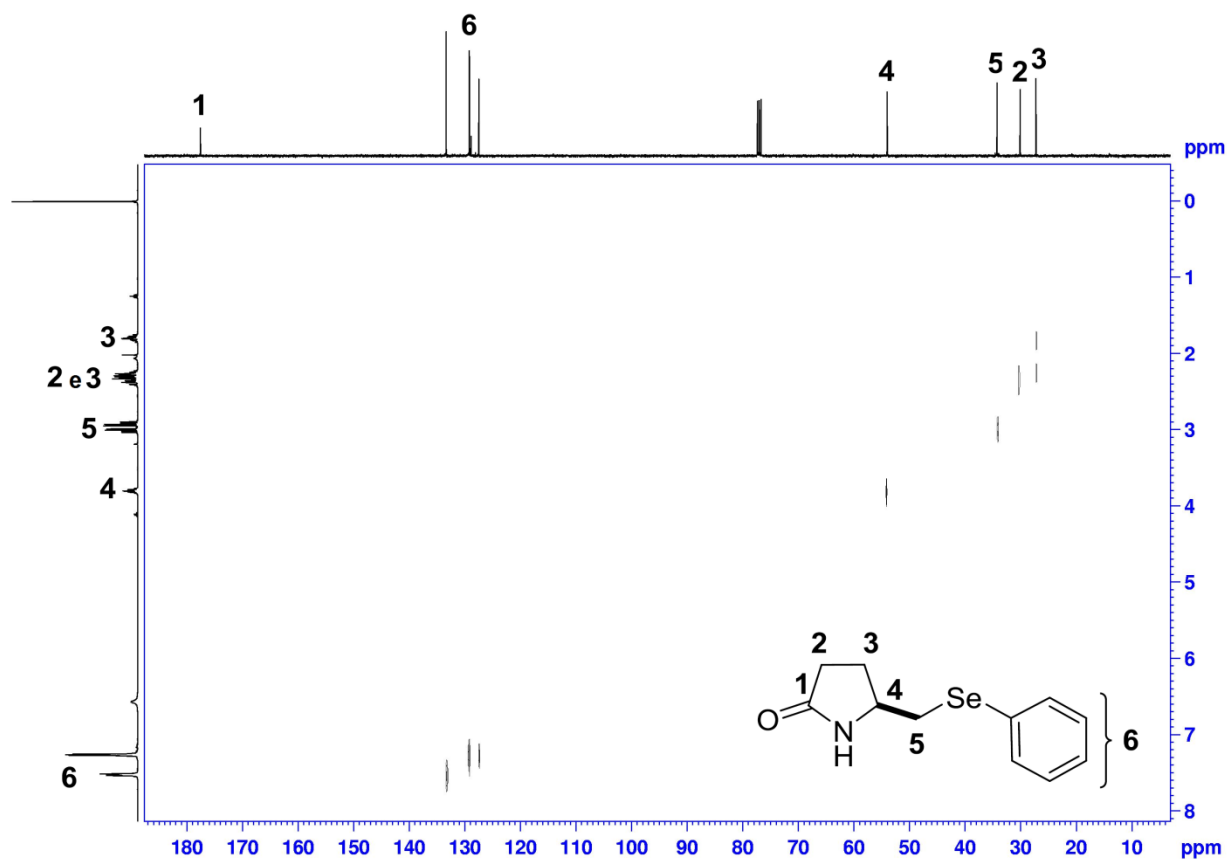
deslocamento do sinal deste carbono para campo mais baixo. Já o sinal em 34,10 ppm foi atribuído ao C-5 ligado diretamente ao átomo de selênio. Os sinais em 30,18 e 27,14 ppm foram atribuídos aos C-2 e C-3, respectivamente.



**Figura 13.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **6a**, em  $\text{CDCl}_3$  a  $50^\circ\text{C}$ .

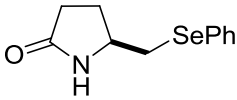
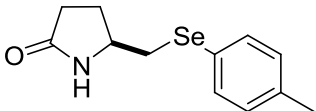
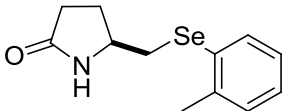
Considerando correta as atribuições feitas no espectro de RMN  $^1\text{H}$  e com o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em mãos, foi realizado o RMN-2D Heteronuclear HETCOR  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ , que apresenta as correlações carbono-hidrogênio distantes uma ligação, a fim de confirmar as atribuições feitas no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (**Figura 14**). Pode-se evidenciar, através da análise do espectro da Figura **14**, a correlação entre o C-4 em 53,93 ppm e o hidrogênio em 3,80 ppm, confirmando este ser o carbono quiral. Observa-se ainda, uma correlação entre o C-5 e os hidrogênio diastereotópicos ligados ao carbono vizinho ao átomo de selênio. Por sua vez, o C-2 apresenta uma correlação com o multiplete localizado entre 2,44-2,26 ppm, atribuído aos hidrogênios 2 e 3. Neste caso, pode-se afirmar que este é o carbono na posição 2, visto que há somente uma correlação. Já o C-3 ligado aos hidrogênios diastereotópicos apresentam duas correlações, com o multiplete em 2,44-2,26 pm e o outro multiplete em 1,85-1,76 ppm.

Todas as demais calcogenolactamas obtidas tiveram suas estruturas confirmadas por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono, os quais estão listados na **Tabela 2**.

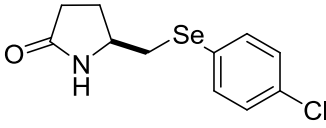
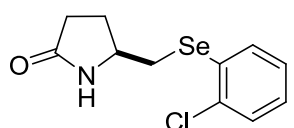
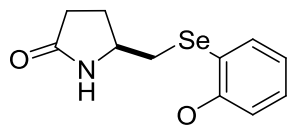


**Figura 14.** Espectro de RMN-2D HETCOR (400 MHz) do composto **6a**, em  $\text{CDCl}_3$  à  $50^\circ\text{C}$ .

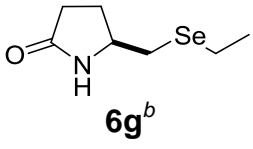
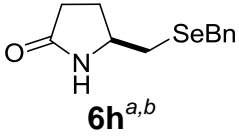
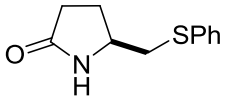
Tabela 2. Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  das calcogeno  $\gamma$ -lactamas do tipo **6** obtidas.

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 (MHz) $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 100 (MHz) $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)
 <p><b>6a</b></p>	7,54-7,51 (m, 2 H); 7,28-7,27 (m, 3 H); 6,79 (sl, 1 H); 3,83-3,76 (m, 1 H); 3,01 (dd, 1 H, $J^1 = 12,8$ Hz, $J^2 = 6$ Hz); 2,91 (dd, 1 H, $J^1 = 12,8$ Hz, $J^2 = 7,6$ Hz); 2,44-2,26 (m, 3 H); 1,85-1,76 (m, 1 H).	177,75; 133,33; 129,21; 128,62; 127,50; 53,93; 34,10; 30,18; 27,14 ppm.
 <p><b>6b</b></p>	7,28 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz); 7,08 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz); 6,80 (sl, 1H); 3,80-3,74 (m, 1 H); 2,95 (dd, 1 H, $J^1 = 12,6$ Hz, $J^2 = 6$ Hz); 2,87 (dd, 1 H, $J^1 = 12,6$ Hz, $J^2 = 7,2$ Hz); 2,42-2,21 (m, 6 H); 1,83-1,74 (m, 1 H)	177,74; 137,60; 133,76; 129,97; 124,70; 53,94; 34,30; 30,16; 27,09; 20,95
 <p><b>6c<sup>a</sup></b></p>	7,46-7,42 (m, 1 H); 7,32 (sl, 1 H); 7,20-7,04 (m, 3 H); 3,85-3,73 (m, 1 H); 2,93 (d, 2 H, $J = 6,4$ Hz); 2,44-2,23 (m, 6 H); 1,89-1,71 (m, 1 H)	177,82; 139,57; 132,34; 129,89; 129,65; 127,14; 126,35; 53,78; 32,72; 30,01; 26,89; 22,23

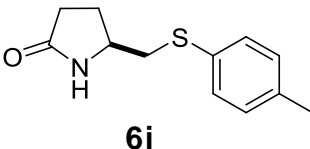
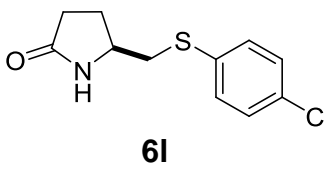
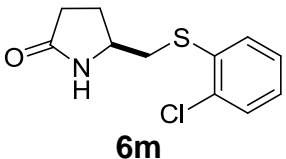
**Tabela 2.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  das calcogeno  $\gamma$ -lactamas do tipo **6** obtidas (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 (MHz) $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 100 (MHz) $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)
 <b>6d</b>	7,45 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz); 7,24 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz); 6,54 (sl, 1 H); 3,83-3,77 (m, 1 H); 3,01 (dd, 1 H, $J^1 = 12,6$ Hz, $J^2 = 5,6$ Hz); 2,89 (dd, 1 H, $J^1 = 12,6$ Hz, $J^2 = 7,2$ Hz); 2,43-2,24 (m, 3 H); 1,85-1,76 (m, 1 H)	177,99; 134,58; 133,60; 129,25; 126,91; 53,87; 34,39; 30,15; 26,90
 <b>6e</b>	7,37 (sl, 1 H); 7,36-7,29 (m, 2 H); 7,17-7,15 (m, 2 H); 3,87-3,81 (m, 1 H); 3,02 (d, 2 H, $J = 6,4$ Hz); 2,43-2,24 (m, 3 H); 1,86-1,78 (m, 1 H)	177,89; 135,62; 132,01; 130,04; 129,39; 127,85; 127,10; 54,50; 32,47; 29,97; 28,85
 <b>6f</b>	7,45-7,43 (m, 1 H); 7,30-7,26 (m, 1 H); 6,92-6,86 (m, 2 H); 6,33 (sl, 1 H); 3,92 (s, 3 H); 3,80-3,74 (m, 1 H); 3,06 (dd, 1 H, $J^1 = 12,4$ Hz, $J^2 = 5,2$ Hz); 2,81 (dd, 1 H, $J^1 = 12,4$ Hz, $J^2 = 8,4$ Hz); 2,45-2,25 (m, 3 H); 1,87-1,77 (m, 1 H)	177,51; 158,36; 133,40; 128,94; 121,41; 117,27; 110,71; 55,78; 53,94; 31,86; 30,20; 27,31

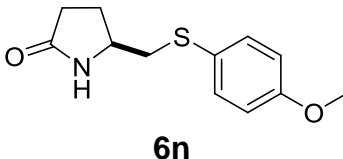
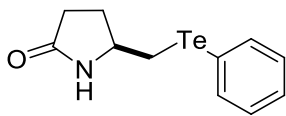
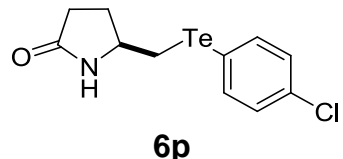
**Tabela 2.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  das calcogeno  $\gamma$ -lactamas do tipo **6** obtidas (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 (MHz) $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 100 (MHz) $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)
 <p><b>6g<sup>b</sup></b></p>	6,98 (sl, 1 H); 3,89-3,82 (m, 1 H); 2,74 (dd, 1 H, $J^1 = 12,4$ Hz, $J^2 = 6$ Hz); 2,64-2,59 (m, 3 H); 2,43-2,29 (m, 3 H); 1,86-1,77 (m, 1 H), 1,40 (t, 3 H, $J = 7,6$ Hz)	178,02; 54,37; 30,28; 29,61; 27,19; 17,94; 15,73
 <p><b>6h<sup>a,b</sup></b></p>	7,35-7,22 (m, 5 H); 6,17 (sl, 1H); 3,81 (s, 2 H); 3,75-3,63 (m, 1 H); 2,63 (dd, 1 H, $J^1 = 12,6$ Hz, $J^2 = 5,4$ Hz); 2,51 (dd, 1 H, $J^1 = 12,6$ Hz, $J^2 = 7,6$ Hz); 2,39-2,20 (m, 3 H); 1,76-1,62 (m, 1 H)	178,02; 138,61; 128,65; 128,37; 126,71; 54,05; 30,13; 29,82; 27,43; 26,95
 <p><b>6i</b></p>	7,38-7,35 (m, 2 H); 7,29-7,18 (m, 3 H); 7,15 (sl, 1 H); 3,80-3,74 (m, 1 H); 3,00-2,97 (m, 2 H); 2,40-2,20 (m, 3 H); 1,87-1,78 (m, 1 H)	177,89; 134,69; 130,02; 128,88; 126,55; 53,29; 40,11; 29,81; 26,09

**Tabela 2.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  das calcogeno  $\gamma$ -lactamas do tipo **6** obtidas (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 (MHz) $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 100 (MHz) $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)
 <p><b>6j</b></p>	7,28 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz); 7,09 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz); 6,47 (sl, 1 H); 3,77-3,71 (m, 1 H); 2,98 (dd, 1 H, $J^1 = 13,6$ Hz, $J^2 = 5,6$ Hz); 2,88 (dd, 1 H, $J^1 = 13,6$ Hz, $J^2 = 7,4$ Hz); 2,40-2,20 (m, 6 H); 1,86-1,76 (m, 1 H)	177,50; 137,19; 131,23; 131,06; 129,88; 53,52; 41,36; 29,86; 26,49; 20,86
 <p><b>6l</b></p>	7,32-7,26 (m, 4 H); 5,80 (sl, 1 H); 3,79-3,78 (m, 1 H); 3,06 (dd, 1 H, $J^1 = 13,4$ Hz, $J^2 = 5$ Hz); 2,87 (dd, 1 H, $J^1 = 13,4$ Hz, $J^2 = 8,2$ Hz); 2,42-2,26 (m, 3 H); 1,88-1,69 (m, 1 H)	177,67; 133,56; 133,04; 131,78; 129,22; 53,41; 41,00; 29,86; 26,41
 <p><b>6m</b></p>	7,45-7,34 (m, 3 H); 7,17-7,15 (m, 2 H); 6,97 (sl, 1 H); 3,87-3,81 (m, 1 H); 3,07-2,96 (m, 2 H); 2,43-2,24 (m, 3 H); 1,86-1,78 (m, 1 H)	177,62; 134,93; 133,99; 130,66; 129,73; 127,54; 127,07; 53,13; 39,35; 29,67; 26,22

**Tabela 2.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  das calcogeno  $\gamma$ -lactamas do tipo **6** obtidas (continuação).

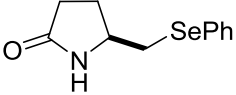
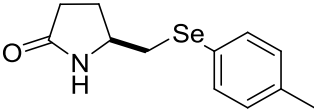
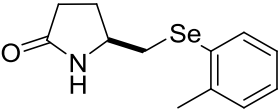
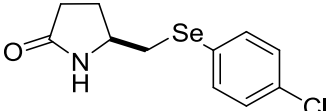
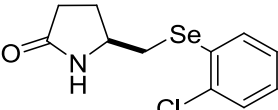
Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 (MHz) $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 100 (MHz) $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)
 <p><b>6n</b></p>	7,34 (d, 2 H, $J = 8,8$ Hz); 7,13 (sl, 1 H); 6,81 (d, 2 H, $J = 8,8$ Hz); 3,74 (s, 3 H); 3,71-3,67 (m, 1 H); 2,87 (d, 2 H, $J = 6,4$ Hz); 2,37-2,15 (m, 3 H); 1,82-1,73 (m, 1 H)	177,44; 158,91; 133,23; 124,87; 114,39; 54,82; 53,17; 41,70; 29,51; 25,80
 <p><b>6o</b></p>	7,78-7,73 (m, 2 H); 7,36-7,17 (m, 3 H); 6,64 (sl, 1 H); 3,92-3,79 (m, 1 H); 3,06 (dd, 1 H, $J^1 = 12$ Hz, $J^2 = 6$ Hz); 2,90 (dd, 1 H, $J^1 = 12$ Hz, $J^2 = 6,8$ Hz); 2,43-2,22 (m, 3 H); 1,84-1,66 (m, 1 H) ppm	177,34; 139,03; 129,44; 128,21; 110,41; 55,04; 30,50; 28,85; 15,86
 <p><b>6p</b></p>	7,67 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz); 7,19 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz); 6,68 (sl, 1 H); 3,88-3,82 (m, 1 H); 3,05 (dd, 1 H, $J^1 = 12,6$ Hz, $J^2 = 6,4$ Hz); 2,90 (dd, 1 H, $J^1 = 12,6$ Hz, $J^2 = 6,8$ Hz); 2,46-2,27 (m, 3 H); 1,80-1,70 (m, 1 H)	177,70; 140,41; 134,85; 129,69; 107,81; 54,86; 30,56; 28,64; 16,51

<sup>a</sup> Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz).

<sup>b</sup> Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz).

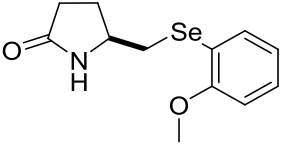
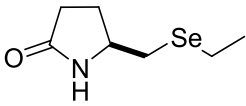
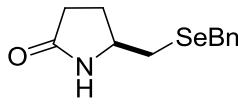
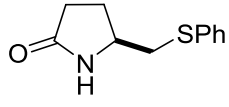
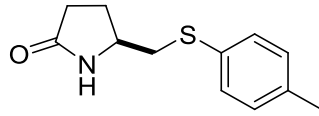
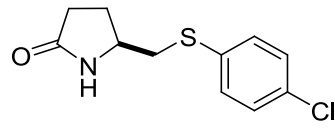
Adicionalmente ao dados de ressonância magnética nuclear, foram realizadas análises de espectrometria de massas de alta resolução (**Tabela 3**), cujos dados corroboram na identificação e elucidação estrutural dos compostos.

**Tabela 3.** Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos **6**.

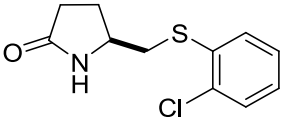
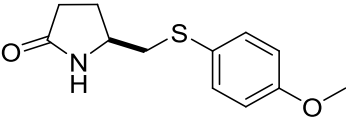
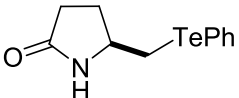
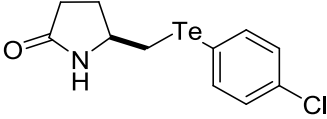
Composto	Fórmula Molecular	Espectrometria de Massas	
		Calculado	Encontrado
 <b>6a</b>	$C_{11}H_{13}NOSe + Na^+$	278,0060	278,0059
 <b>6b</b>	$C_{12}H_{15}NOSe + Na^+$	292,0217	292,0213
 <b>6c</b>	$C_{12}H_{15}NOSe + Na^+$	292,0217	292,0209
 <b>6d</b>	$C_{11}H_{12}ClNOSe + Na^+$	311,9670	311,9667
 <b>6e</b>	$C_{11}H_{12}ClNOSe + Na^+$	311,9670	311,9660



**Tabela 3.** Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos **6** (continuação).

Composto	Fórmula Molecular	Espectrometria de Massas	
		Calculado	Encontrado
 <p><b>6f</b></p>	$C_{12}H_{15}NO_2Se + Na^+$	308,0166	308,0163
 <p><b>6g</b></p>	$C_7H_{13}NOSe + Na^+$	230,0060	203,0054
 <p><b>6h</b></p>	$C_{12}H_{15}NOSe + Na^+$	292,0217	292,0212
 <p><b>6i</b></p>	$C_{11}H_{13}NOS + Na^+$	230,0616	230,0609
 <p><b>6j</b></p>	$C_{12}H_{15}NOS + Na^+$	244,0772	244,0764
 <p><b>6l</b></p>	$C_{11}H_{12}ClNOS + Na^+$	264,0226	264,0221

**Tabela 3.** Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos **6** (continuação).

Composto	Fórmula Molecular	Espectrometria de Massas	
		Calculado	Encontrado
 <p><b>6m</b></p>	$C_{11}H_{12}ClNOS + Na^+$	264,0226	264,0219
 <p><b>6n</b></p>	$C_{12}H_{15}NO_2S + H^+$	238,0823	238,0896
 <p><b>6o</b></p>	$C_{11}H_{13}NOTe + Na^+$	327,9957	327,9960
 <p><b>6p</b></p>	$C_{11}H_{12}ClNOTe + Na^+$	361,9567	361,9555

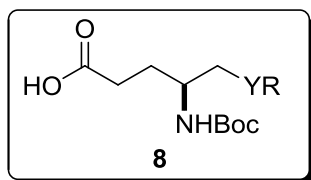
## 2.2. PREPARAÇÃO DOS CALCOGENO $\gamma$ -AMINOÁCIDOS

Compostos derivados do ácido piroglutâmico têm sido amplamente utilizado como blocos de construção quirais na síntese de diversos produtos naturais e compostos com atividade biológica.<sup>48</sup>

Por outro lado, uma das maiores necessidades na síntese de compostos orgânicos de selênio voltados para atividade biológica é a construção de moléculas que possam interagir de maneira mais específica com determinados alvos (receptores ou enzimas). Dentre as diversas estratégias e táticas modernas disponíveis para isto,

encontra-se a modificação estrutural de micromoléculas endógenas envolvidas na fisiologia do processo.

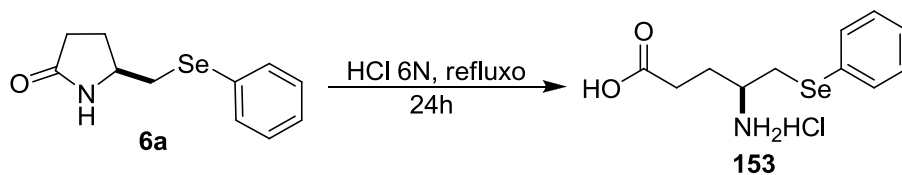
Neste contexto, empregando as calcogeno  $\gamma$ -lactamas **6** sintetizadas anteriormente como material de partida, planejou-se a síntese de uma nova classe de compostos organocalcogênicos quirais, os calcogeno  $\gamma$ -aminoácidos **8**, cuja estrutura geral é mostrada na **Figura 15**. A semelhança estrutural destes compostos com o GABA, diferenciando-se pela presença do grupo organocalcogênio, um estereocentro e um grupo de proteção no grupamento amina torna estes compostos atrativos para avaliação do potencial biológico.



Y = S, Se, Te  
R = alquila, arila e benzila

**Figura 15.** Estrutura geral do calcogeno  $\gamma$ -aminoácido **8**.

O objetivo inicial era a obtenção dos calcogeno  $\gamma$ -aminoácidos livres nos grupamentos ácido carboxílico e amina através de uma hidrólise ácida da calcogeno  $\gamma$ -lactama **6**. De acordo com procedimento descrito em literatura,<sup>77</sup> o composto **6a** foi submetido à reação com HCl 6N sob refluxo durante 24 horas e em seguida os voláteis foram removidos sob pressão reduzida (**Esquema 39**).

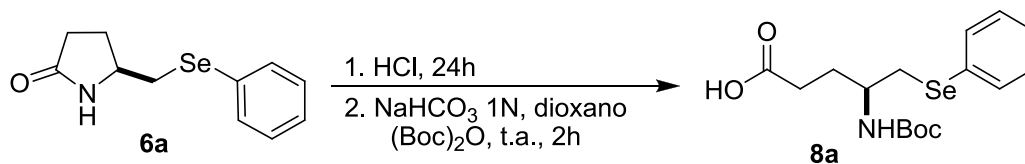


**Esquema 39.** Síntese do calcogeno  $\gamma$ -aminoácido **153** através da abertura do composto **6a** por hidrólise ácida.

Durante o decorrer da reação, não foi possível visualizar a presença do produto por placa cromatográfica utilizando somente acetato de etila como eluente, mas observava-se ainda a presença do material de partida. Seguindo o procedimento, tentou-se a purificação em cromatografia com Amberlyst 15 eluindo-se com água, seguido da eluição com solução 2N de NH<sub>3</sub>. No entanto, não foi possível a obtenção do calcogeno  $\gamma$ -aminoácido **153**.

Para contornar eventuais problemas de solubilidade, optou-se pela proteção do grupo amino com (Boc)<sub>2</sub>O diretamente após a reação de hidrólise ácida. Isto tornaria o composto menos polar, facilitando a visualização em placa cromatográfica e a purificação por coluna em sílica gel. Dessa forma, diversas condições de hidrólise ácida foram testadas visando estabelecer a melhor condição reacional (**Tabela 4**).

**Tabela 4.** Condições de hidrólise ácida testadas.

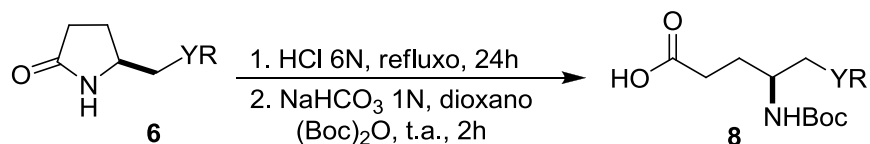


Reação	Concentração HCl	Temperatura	Rendimento (%)
1	5N	t.a.	-
2	6N	Refluxo	75
3	6N	t.a.	-
4	8N	t.a.	-
5	8N	Refluxo	21
6	12N	t.a.	-
7	12N	Refluxo	12

Observou-se que a hidrólise ácida desse composto é dependente de refluxo (**Tabela 4**, Reações 2, 5 e 7), já que as reações realizadas à temperatura ambiente não forneceram o produto. Uma outra observação diz respeito a concentração do ácido. Quanto mais forte a sua concentração, menores foram os rendimentos (Reações 5 e 7). A utilização de HCl 6N sob refluxo demonstrou ser a melhor condição, fornecendo o

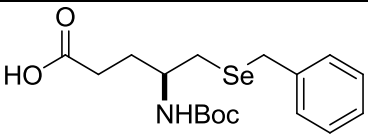
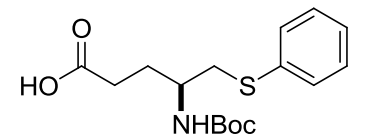
produto em 75% de rendimento (Reação 2). Assim, prosseguiu-se na síntese de outros exemplos de *N*-Boc calcogeno  $\gamma$ -aminoácidos, conforme pode ser visualizado na Tabela 5.

**Tabela 5.** Síntese de *N*-Boc calcogeno  $\gamma$ -aminoácidos **8** através de hidrólise ácida.



Reação	Produto	Rendimento (%)
1	<p><b>8b</b></p>	40
2	<p><b>8d</b></p>	15
3	<p><b>8e</b></p>	45
4	<p><b>8f</b></p>	12
5	<p><b>8g</b></p>	50

**Tabela 5.** Síntese de *N*-Boc-calcogeno  $\gamma$ -aminoácidos **8** através de hidrólise ácida (continuação).

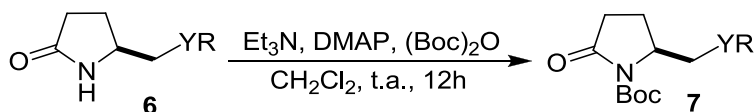
Reação	Produto	Rendimento (%)
6	 <p style="text-align: center;"><b>8h</b></p>	14
7	 <p style="text-align: center;"><b>8i</b></p>	40

A hidrólise ácida funcionou de maneira razoável (**Tabela 5**, Entradas 1, 3, 5 e 7). Contudo, rendimentos baixos foram observados para diversos substratos (Entradas 2, 4 e 6). Diante disso, projetou-se outra abordagem sintética, na qual a proteção no grupo amino com (Boc)<sub>2</sub>O ocorreria primeiro e a hidrólise para abertura da calcogeno  $\gamma$ -lactama **6** em uma etapa posterior.

As calcogeno  $\gamma$ -lactamas **6** foram protegidas com (Boc)<sub>2</sub>O utilizando DMAP, Et<sub>3</sub>N em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguido de purificação em coluna cromatográfica utilizando hexano: acetato etila (60:40) como eluentes.<sup>79</sup> Na **Tabela 6** estão listados os rendimentos obtidos para os *N*-Boc calcogeno  $\gamma$ -lactamas **7**.

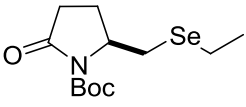
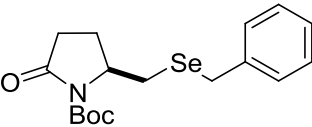
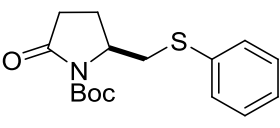
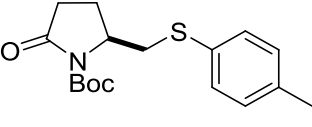
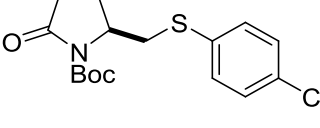
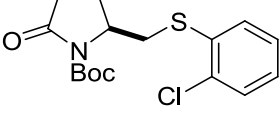
<sup>79</sup> Flynn, D. L.; Zelle, R. E.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2424.

**Tabela 6.** *N*-Boc calcogeno  $\gamma$ -lactamas **7** obtidas.



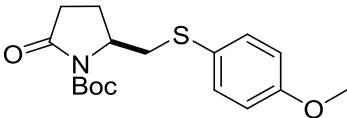
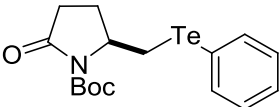
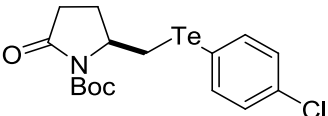
Reação	Composto	Rendimento (%)
1	<p><b>7a</b></p>	95
2	<p><b>7b</b></p>	95
3	<p><b>7c</b></p>	90
4	<p><b>7d</b></p>	95
5	<p><b>7e</b></p>	95
6	<p><b>7f</b></p>	85

**Tabela 6.** *N*-Boc calcogeno  $\gamma$ -lactamas **7** obtidas (continuação).

Reação	Composto	Rendimento (%)
7	 <p><b>7g</b></p>	80
8	 <p><b>7h</b></p>	90
9	 <p><b>7i</b></p>	90
10	 <p><b>7j</b></p>	91
11	 <p><b>7l</b></p>	94
12	 <p><b>7m</b></p>	84



**Tabela 6.** *N*-Boc calcogeno  $\gamma$ -lactamas **7** obtidas (continuação).

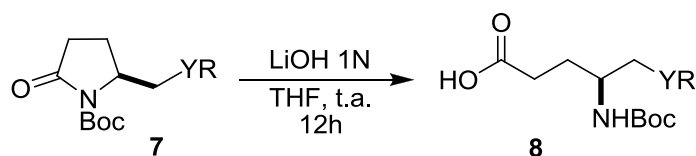
Reação	Composto	Rendimento (%)
13	 <p style="text-align: center;"><b>7n</b></p>	85
14	 <p style="text-align: center;"><b>7o</b></p>	90
15	 <p style="text-align: center;"><b>7p</b></p>	88

Em seguida, os *N*-Boc calcogeno  $\gamma$ -lactamas **7** foram submetidas à hidrólise básica com LiOH 1N em THF à temperatura ambiente.<sup>80</sup> Na **Tabela 7** estão listados os rendimentos dos *N*-Boc calcogeno  $\gamma$ -aminoácidos **8** sintetizados, juntamente com os valores de rotação óptica. Como apresentado nesta tabela, o uso dos átomos de calcogênio de enxofre, selênio e telúrio não apresentaram grandes diferenças quanto à reatividade. Já em termos de efeitos eletrônicos, observa-se que grupo doadores de elétrons (Reações 2, 3 e 6) no anel aromático dos grupos organoselênio apresentaram rendimentos melhores quando comparados aos compostos com substituintes eletroretiradores (Reações 4 e 5). Em termos estéricos, substituintes na posição *orto* do anel aromático (Reações 3 e 5) foram obtidos com rendimentos ligeiramente menores quando comparados aos mesmos substituintes na posição *para* (Reações 2 e 4). Adicionalmente, grupos alifáticos ligados ao selênio apresentaram rendimentos satisfatórios. O grupo benzila (Reação 8) apresentou rendimento de 78%, enquanto o

<sup>80</sup> Milne, C.; Powell, A.; Jim, J.; Nakeeb, M. A.; Smith, C. P.; Micklefield, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11250.

grupo etila (Reação 7) foi obtido com 55% de rendimento. Para os tioaminoácidos, observações semelhantes foram constatadas. Grupos doadores de elétrons no anel aromático apresentaram rendimentos superiores (Reações 10 e 13) quando comparados ao anel aromático substituído com cloro (Reações 11 e 12). No entanto, efeitos estéricos parecem não ter efeito na síntese de tais compostos, uma vez que, tanto o substituinte na posição *para* quanto na posição *orto* apresentaram o mesmo rendimento (Reações 11 e 12). Para os teluretos, o anel aromático substituído com um grupo retirador de elétrons na posição *para* (Reação 14) apresentou um rendimento ligeiramente melhor que àquele sem nenhum substituinte (Reação 15).

**Tabela 7.** *N*-Boc calcogeno  $\gamma$ -aminoácidos **8** obtidos.



Reação	Composto	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{20a}$
1	<p style="text-align: center;"><b>8a</b></p>	70	+6
2	<p style="text-align: center;"><b>8b</b></p>	80	+23
3	<p style="text-align: center;"><b>8c</b></p>	70	+12
4	<p style="text-align: center;"><b>8d</b></p>	75	+15

Tabela 7. *N*-Boc calcogeno  $\gamma$ -aminoácidos **8** obtidos (continuação).

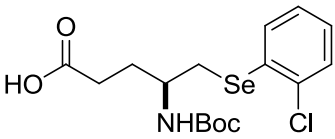
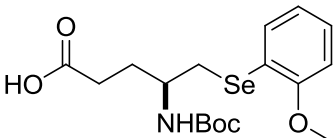
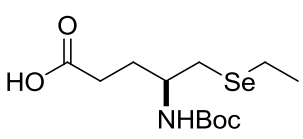
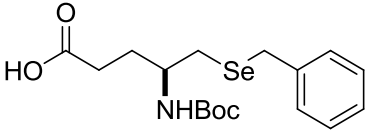
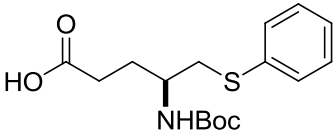
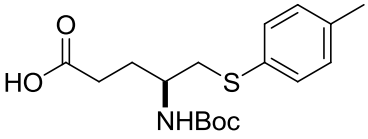
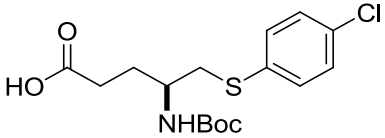
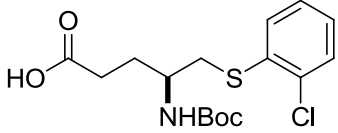
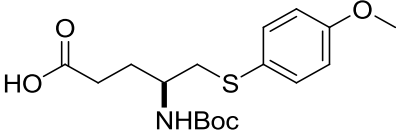
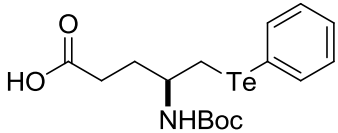
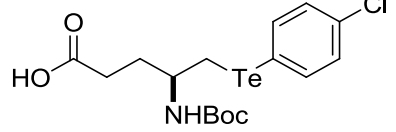
Reação	Composto	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{20a}$
5	 <p><b>8e</b></p>	50	+8
6	 <p><b>8f</b></p>	80	+8
7	 <p><b>8g</b></p>	55	+16
8	 <p><b>8h</b></p>	78	+3
9	 <p><b>8i</b></p>	60	+15
10	 <p><b>8j</b></p>	98	+18
11	 <p><b>8l</b></p>	84	+20

Tabela 7. *N*-Boc calcogeno  $\gamma$ -aminoácidos **8** obtidos (continuação).

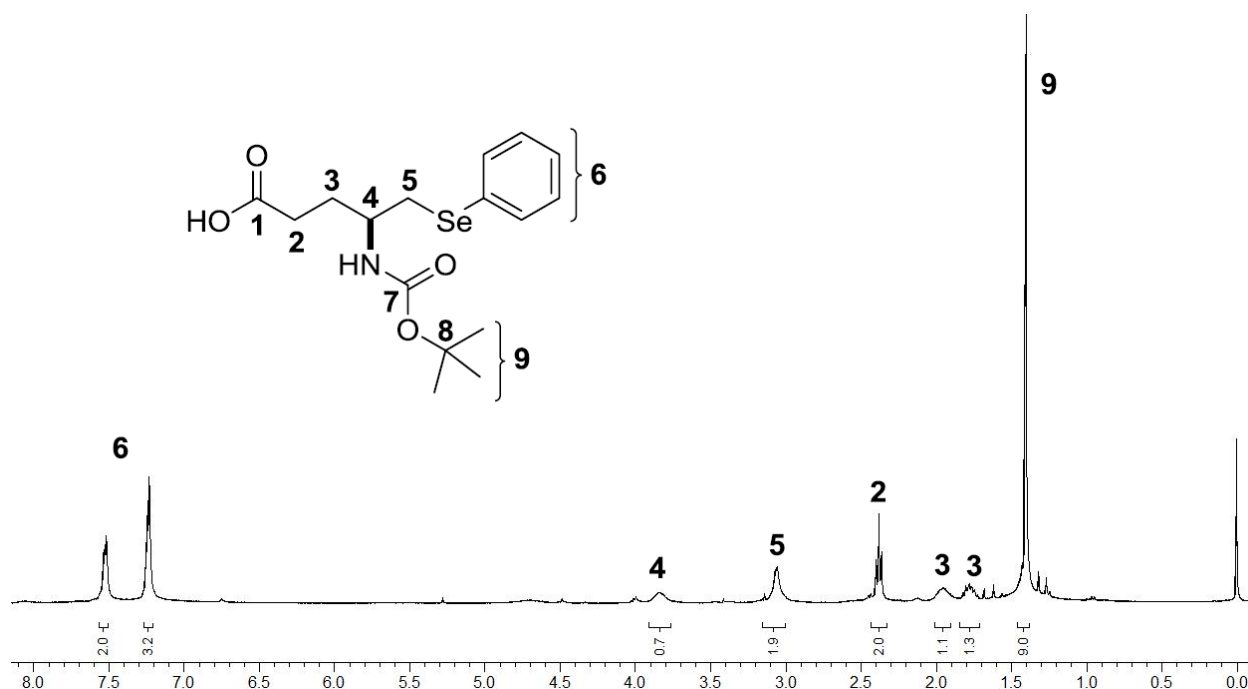
Reação	Composto	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{20a}$
12	 <b>8m</b>	84	+12
13	 <b>8n</b>	93	+116
14	 <b>8o</b>	72	+66
15	 <b>8p</b>	80	+11

<sup>a</sup> Para as análises de rotação óptica, todos os compostos foram solubilizados em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e *c*=1,0.

O *N*-Boc selênio  $\gamma$ -aminoácido **8a** será utilizado como exemplo para discussão da atribuição dos sinais no espectro de RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, RMN 2D-COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H e RMN HETCOR.

No espectro de RMN <sup>1</sup>H (**Figura 16**), observa-se multipletos entre 7,53-7,51 ppm e 7,25-7,22 ppm com integrais relativas para dois e três hidrogênios respectivamente, sendo atribuídos aos hidrogênios H-6 dos anel aromático. O multipletos em 3,88-3,78 ppm com integral para um hidrogênio foi atribuído ao hidrogênio H-4 ligado ao carbono quiral. Em 3,18-3,00 ppm encontra-se outro multipletos, atribuído aos hidrogênios H-5. O sinal em 2,38 ppm, com integral para dois hidrogênios e apresentando-se na forma de um triplo, pode ser atribuído aos hidrogênios H-2. Já os multipletos localizados em 1,99-1,90 ppm e 1,81-1,73 ppm, com integrais relativas para um hidrogênio cada, foram

atribuídos aos hidrogênios diastereotópicos H-3. Finalmente, um singlete em 1,40 ppm, com integral para nove hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios do grupo *tert*-butila do grupo Boc.



**Figura 16.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) do composto **8a**, em  $\text{CDCl}_3$  à 50 °C.

O experimento de RMN 2D-COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  foi realizado para confirmar as atribuições feitas no espectro de RMN  $^1\text{H}$ . Na **Figura 17**, observa-se correlação entre os sinais localizados na região de 7 à 7,5 ppm confirmando a atribuição para os hidrogênios aromáticos. A **Figura 18** apresenta uma ampliação do espectro de RMN 2D-COSY para facilitar a visualização das correlações. O multipletto em 3,88-3,78 ppm, atribuído ao H-4 apresenta duas correlações, que só podem ser correlações com os hidrogênios H-5 e H-3. Por sua vez, o sinal atribuído ao H-5 só apresenta uma correlação com o H-4. O mesmo acontece com o tripletto atribuído ao H-2, no qual é observado somente uma correlação com os hidrogênios H-3 diastereotópicos. Já os H-3 diastereotópicos apresentam um sistema de correlação com o H-4 e com os hidrogênios H-2.

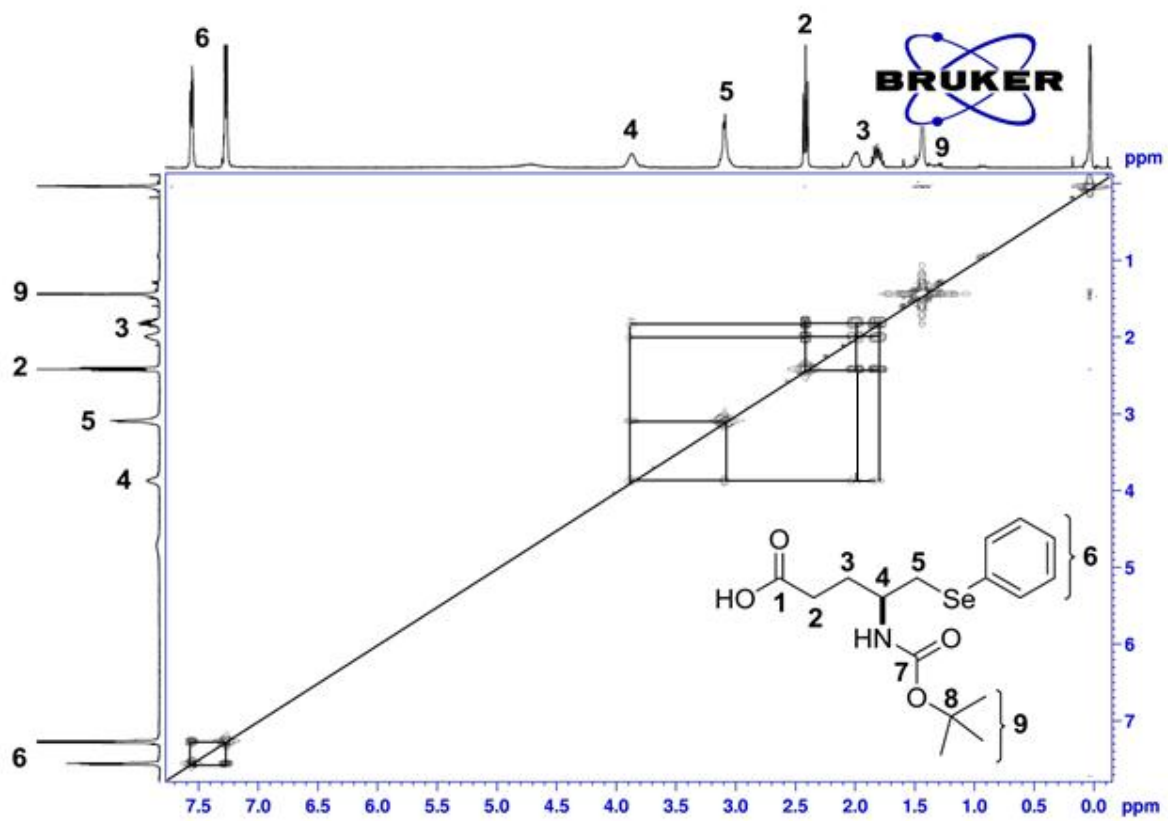
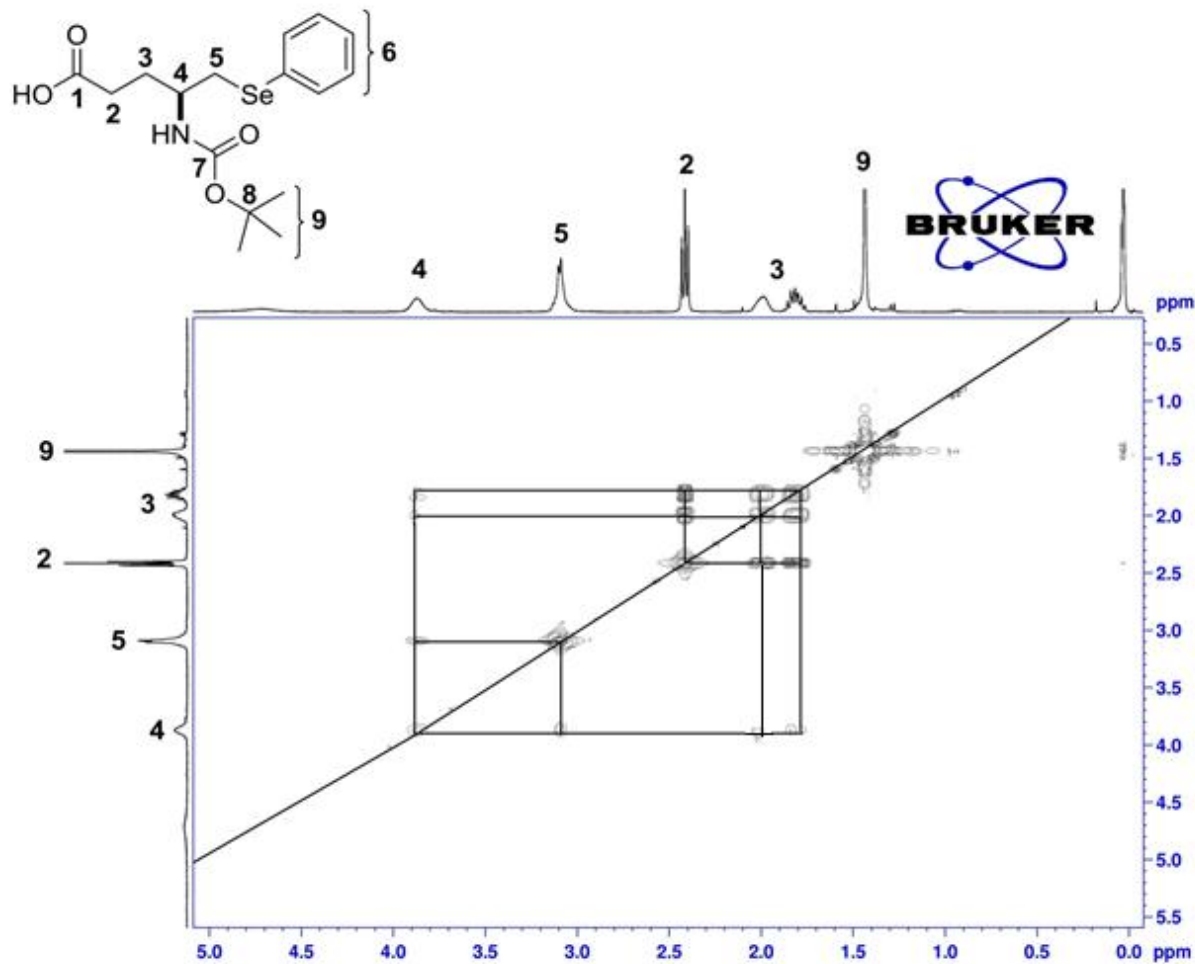
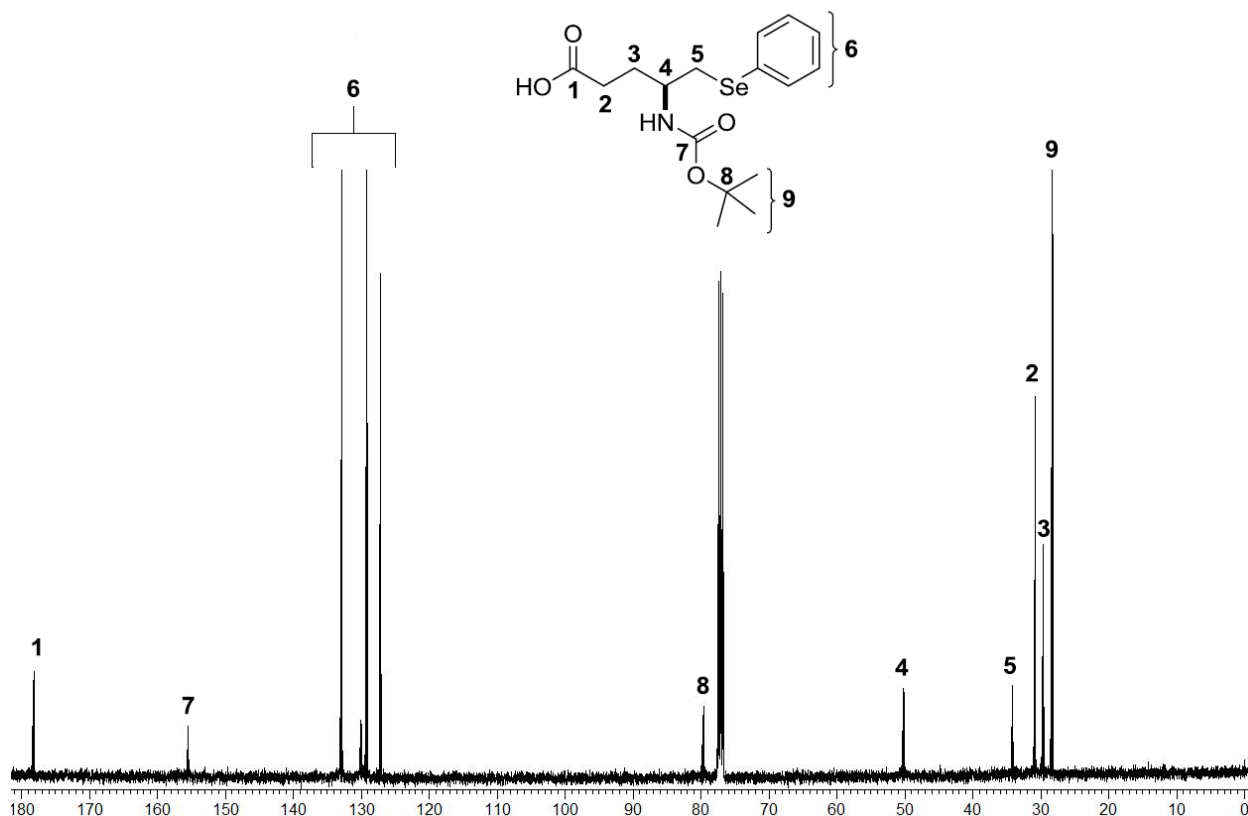


Figura 17. Espectro de RMN 2D-COSY (400 MHz) do composto **8a**, em  $\text{CDCl}_3$  à  $50\text{ }^\circ\text{C}$ .



**Figura 18.** Espectro de RMN 2D-COSY (400 MHz) ampliado do composto **8a**, em  $\text{CDCl}_3$  à  $50^\circ\text{C}$ .

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (**Figura 19**), observa-se sinais referentes a todos os carbonos da molécula, totalizando 12 sinais, conforme o esperado. Em 178,11 ppm encontra-se o carbono do grupo ácido carboxílico. Já o sinal em 155,4 ppm foi atribuído à carbonila do grupo *tert*-butóxido. Na região compreendida entre 132,8 e 127,03 encontram-se quatro sinais referentes aos carbonos do anel aromático. O C-8 quaternário encontra-se em 79,56 ppm e o C-4 quiral foi atribuído ao sinal em 50,09 ppm. Por sua vez, o sinal em 34,12 foi atribuído ao C-5 ligado diretamente ao átomo de selênio. Já o C-2 encontra-se em 30,75 ppm e o C-3 em 29,55 ppm. Por fim, um único sinal em 28,2 ppm foi atribuído aos três carbonos do grupo *tert*-butóxido.

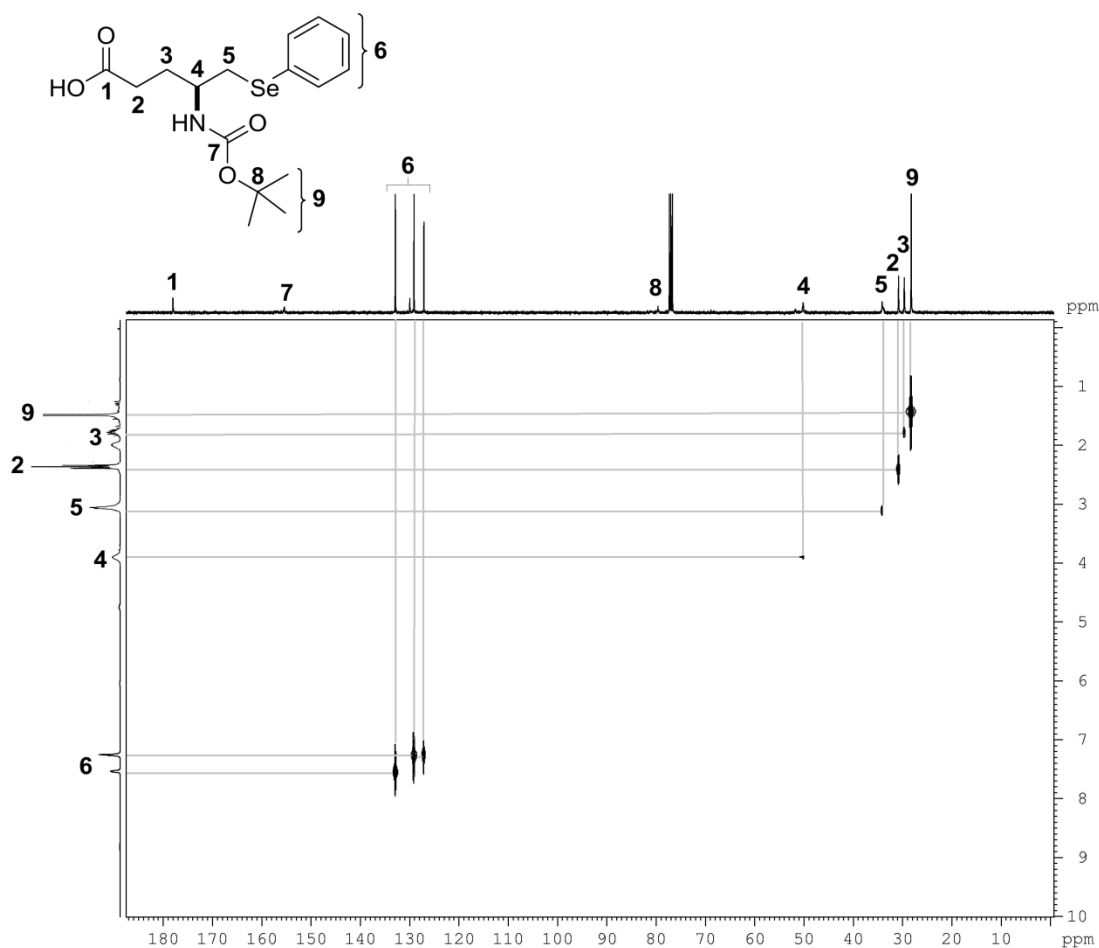


**Figura 19.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **8a**, em  $\text{CDCl}_3$  à  $50^\circ\text{C}$ .

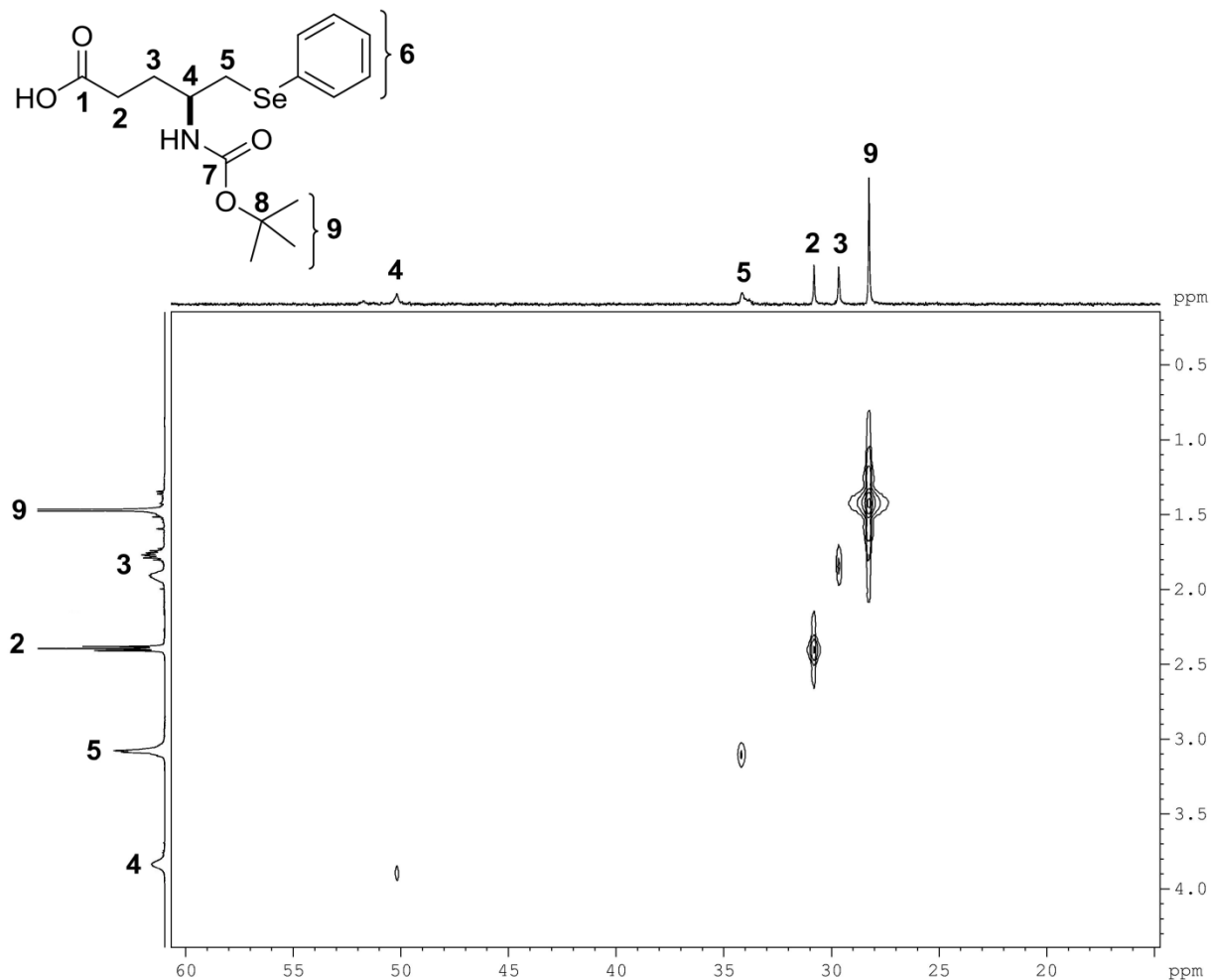
Adicionalmente, foi realizado o RMN-2D Heteronuclear HETCOR  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ , a fim de confirmar as atribuições feitas no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (**Figura 20**). Pode-se observar que as atribuições feitas aos sinais em 178,11, 155,40 e 79,56 ppm como sendo carbonos quaternários é confirmada por este experimento, uma vez que os sinais no espectro de carbono não encontram correlação com nenhum hidrogênio. Observa-se correlações entre os hidrogênios localizados entre 7,53-7,22 ppm e os carbonos localizados entre 132,8 e 127,03 ppm atribuídos ao anel aromático. Na ampliação da região entre 0 e 4,5 ppm (**Figura 21**), evidencia-se correlação entre o C-4, considerado o carbono quiral, com o hidrogênio localizado em 3,88-3,78 ppm. Verifica-se uma correlação entre o C-5 (34,12 ppm) e o C-2 (30,75 ppm) com os sinais no espectro de RMN  $^1\text{H}$  em 3,18-3,00 ppm e 2,38 ppm, respectivamente. Correlação do C-3 (29,55 ppm) com os seus hidrogênios diastereotópicos em 1,99-1,90 e 1,81-1,73



ppm também é observado. Isso significa que esses hidrogênios pertencem ao mesmo átomo de carbono, confirmando o desdobramento dos sinais desses hidrogênios diastereotópicos. Finalmente, há correlação dos C-9 do grupo *tert*-butóxido com os hidrogênios localizados em 1,40 ppm.



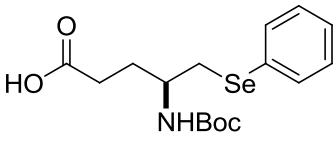
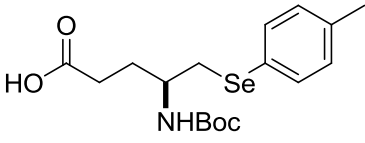
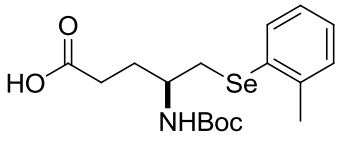
**Figura 20.** Espectro de RMN-2D HETCOR (400 MHz) do composto **8a**, em  $\text{CDCl}_3$  à  $50^\circ\text{C}$ .



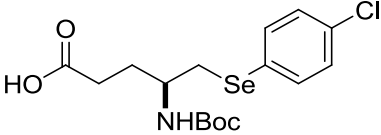
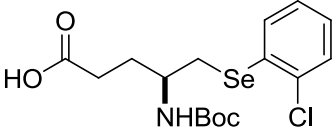
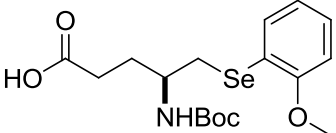
**Figura 21.** Espectro de RMN-2D HETCOR (400 MHz) ampliado do composto **8a**, em CDCl<sub>3</sub> à 50°C.

Todos os demais compostos sintetizados tiveram suas estruturas comprovadas por análise de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, conforme dados listados na **Tabela 8**.

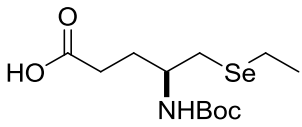
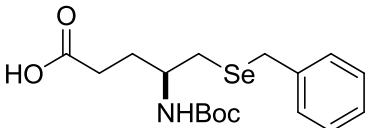
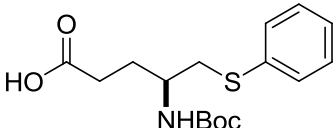
**Tabela 8.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos *N*-Boc calcogeno  $\gamma$ -aminoácidos **8**.

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) 400 MHz (ppm) <i>J</i> (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 100 MHz (ppm) <i>J</i> (Hz)
 <p><b>8a</b></p>	7,53-7,51 (m, 2 H); 7,25-7,22 (m, 3 H); 3,88-3,78 (m, 1 H); 3,18-3,00 (m, 2 H); 2,38 (t, 2 H, <i>J</i> = 7,2 Hz); 1,99-1,90 (m, 1 H); 1,81-1,73 (m, 1 H); 1,40 (s, 9 H) ppm	178,11; 155,40; 132,80; 129,94; 129,08; 127,03; 79,56; 50,09; 34,12; 30,75; 29,55; 28,21.
 <p><b>8b</b></p>	7,41 (d, 2 H, <i>J</i> = 8 Hz); 7,03 (d, 2 H, <i>J</i> = 8 Hz); 3,83-3,77 (m, 1 H); 3,01-2,97 (m, 2 H); 2,35 (t, 2 H, <i>J</i> = 7,2 Hz); 2,28 (s, 3 H); 2,01-1,89 (m, 1 H); 1,80-1,73 (m, 1 H); 1,39 (s, 9 H)	179,05; 155,41; 137,81; 134,00; 130,09; 124,63; 79,46; 50,12; 34,17; 30,81; 29,67; 28,22; 20,99
 <p><b>8c<sup>a</sup></b></p>	7,48-7,46 (m, 1 H); 7,17-7,05 (m, 3 H); 3,94-3,78 (m, 1 H); 3,01-2,99 (m, 2 H); 2,42 (s, 3 H); 2,36 (t, 2 H, <i>J</i> = 7,2 Hz); 2,02-1,97 (m, 1 H); 1,81-1,73 (m, 1 H); 1,40 (s, 9 H)	177,47; 155,37; 139,24; 132,71; 130,87; 129,90; 127,47; 126,84; 79,45; 54,44; 32,83; 30,73; 29,63; 28,14; 22,28

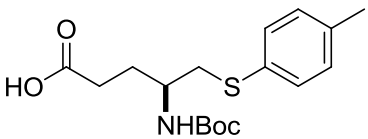
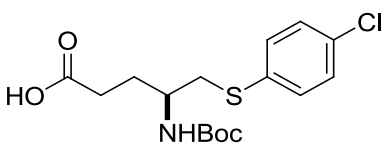
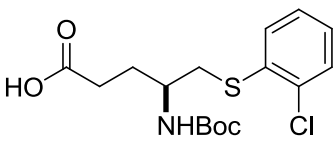
**Tabela 8.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos *N*-Boc calcogeno  $\gamma$ -aminoácidos **8** (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) 400 MHz (ppm) <i>J</i> (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 100 MHz (ppm) <i>J</i> (Hz)
 <p><b>8d</b></p>	<p>7,45 (d, 2 H, <i>J</i> = 8,4 Hz);            7,23 (d, 2 H, <i>J</i> = 8,4 Hz);            3,87-3,78 (m, 1 H); 3,08-            3,00 (m, 2 H); 2,39 (t, 2 H,  <i>J</i> = 7,2 Hz); 2,02-1,92 (m,            1 H); 1,81-1,71 (m, 1 H);            1,41 (s, 9 H).</p>	<p>177,79; 155,30; 134,30;            133,39; 129,24; 128,14;            79,63; 50,44; 34,32;            30,70; 29,59; 28,23</p>
 <p><b>8e</b></p>	<p>7,31-7,13 (m, 4 H); 3,96-            3,78 (m, 1 H); 3,18-2,97            (m, 2 H); 2,40 (t, <i>J</i> = 7,2            Hz, 2 H); 2,06-1,94 (m, 1            H); 1,88-1,74 (m, 1 H);            1,40 (s, 9 H)</p>	<p>177,78; 155,43; 135,70;            132,12; 130,63; 129,57;            127,74; 127,28; 79,67;            50,04; 32,59; 30,77;            29,70; 28,25</p>
 <p><b>8f</b></p>	<p>7,45-7,43 (m, 1 H); 7,27-            7,19 (m, 1 H); 6,89-6,81            (m, 2 H); 3,87 (s, 3 H);            3,83-3,78 (m, 1 H); 3,10-            3,00 (m, 2 H); 2,36 (t, 2 H,  <i>J</i> = 7,2 Hz); 2,03-1,90 (m,            1 H); 1,84-1,77 (m, 1 H);            1,39 (s, 9 H)</p>	<p>178,91; 157,95; 155,36;            133,46; 128,89; 121,42;            118,87; 110,63; 79,41;            55,71; 50,04; 31,61;            30,84; 29,74; 28,19</p>

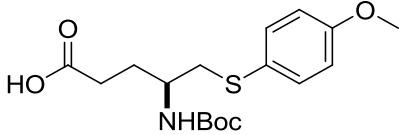
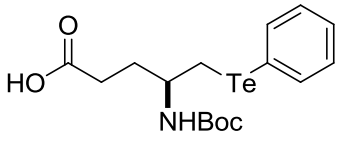
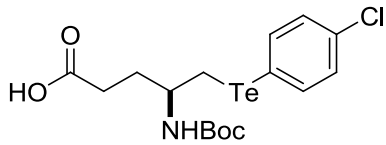
**Tabela 8.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos *N*-Boc calcogeno  $\gamma$ -aminoácidos **8** (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) 400 MHz (ppm) <i>J</i> (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 100 MHz (ppm) <i>J</i> (Hz)
 <b>8g</b>	3,82-3,74 (m, 1 H); 2,78- 2,66 (m, 2 H); 2,63-2,57 (q, 2 H, <i>J</i> = 7,2 Hz); 2,42 (t, 2 H, <i>J</i> = 7,2 Hz); 2,02- 1,93 (m, 1 H); 1,80-1,72 (m, 1 H); 1,44 (s, 9 H); 1,39 (t, 3 H, <i>J</i> = 7,6 Hz)	177,92; 155,49; 79,46; 51,96; 30,82; 29,51; 28,21; 26,89; 18,04; 15,66
 <b>8h</b>	7,29-7,24 (m, 4 H); 7,20- 7,16 (m, 1 H); 3,79 (s, 2 H); 3,79-3,70 (m, 1 H); 2,64-2,61 (m, 2 H), 2,36 (t, 2 H, <i>J</i> = 7,6 Hz); 1,94-1,86 (m, 1 H); 1,74-1,65 (m, 1 H); 1,44 (s, 9 H)	178,06; 155,53; 138,91; 128,84; 128,47; 126,76; 79,60; 49,83; 30,82; 29,79; 29,72; 28,29; 27,74
 <b>8i</b>	7,39-7,36 (m, 2 H); 7,28- 7,24 (m, 2 H); 7,20-7,16 (m, 1 H); 3,88-3,73 (m, 1 H); 3,11-3,00 (m, 2 H); 2,39 (t, 2 H, <i>J</i> = 7,2 Hz); 2,06-1,96 (m, 1 H); 1,83- 1,73 (m, 1 H); 1,40 (s, 9 H)	177,65; 155,67; 136,07; 129,93; 129,03; 126,45; 79,61; 50,10; 39,71; 30,75; 29,04; 28,32

**Tabela 8.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos *N*-Boc calcogeno  $\gamma$ -aminoácidos **8** (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) 400 MHz (ppm) <i>J</i> (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 100 MHz (ppm) <i>J</i> (Hz)
 <p><b>8j</b></p>	<p>7,28 (d, 2 H, <i>J</i> = 8,4 Hz);                      7,08 (d, 2 H, <i>J</i> = 8,4 Hz);                      3,83-3,74 (m, 1 H); 3,06-                      2,94 (m, 2 H); 2,38 (t, 2 H,  <i>J</i> = 7,2 Hz); 2,30 (s, 3 H);                      2,03-1,95 (m, 1 H); 1,82-                      1,73 (m, 1 H); 1,40 (s, 9 H)</p>	<p>177,38; 155,92; 136,71;                      132,32; 130,79; 129,84;                      79,96; 50,48; 40,45;                      30,71; 29,12; 28,34;                      20,91</p>
 <p><b>8l</b></p>	<p>7,32-7,23 (m, 4 H); 3,88-                      3,69 (m, 1 H); 3,12-2,91                      (m, 2 H); 2,45-2,36 (m, 2                      H); 2,07-1,93 (m, 1 H);                      1,81-1,71 (m, 1 H); 1,41                      (s, 9 H)</p>	<p>177,81; 155,47; 134,48;                      132,45; 131,12; 129,14;                      79,82; 49,87; 39,77;                      30,70; 28,85; 28,27</p>
 <p><b>8m</b></p>	<p>7,42-7,34 (m, 2 H); 7,22-                      7,09 (m, 2 H); 3,90-3,76                      (m, 1 H); 3,16-2,97 (m, 2                      H); 2,41 (t, 2 H, <i>J</i> = 7,2                      Hz); 2,06-2,02 (m, 1 H);                      1,86-1,78 (m, 1 H); 1,40                      (s, 9 H)</p>	<p>177,59; 155,76; 135,17;                      134,52; 130,07; 129,83;                      127,22; 127,17; 80,09;                      49,88; 38,51; 30,73;                      28,99; 28,28</p>

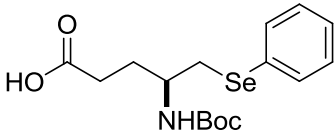
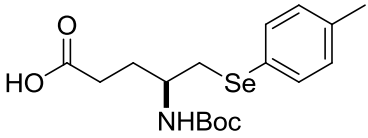
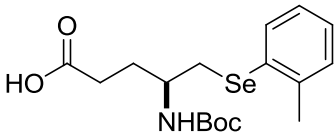
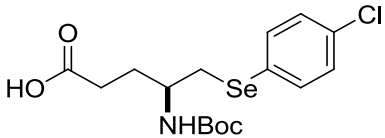
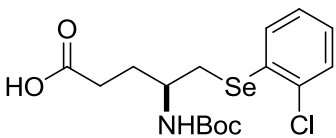
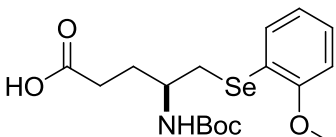
**Tabela 8.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos *N*-Boc calcogeno  $\gamma$ -aminoácidos **8** (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) 400 MHz (ppm) <i>J</i> (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 100 MHz (ppm) <i>J</i> (Hz)
 <p><b>8n</b></p>	<p>7,36 (d, 2 H, <i>J</i> = 8,4 Hz); 6,82 (d, 2 H, <i>J</i> = 8,4 Hz); 3,77 (s, 3 H); 3,74-3,66 (m, 1 H); 3,05-2,93 (m, 2 H); 2,37 (t, 2 H, <i>J</i> = 7,2 Hz); 2,05-1,90 (m, 1 H); 1,82-1,68 (m, 1 H); 1,40 (s, 9 H)</p>	<p>177,51; 159,14; 155,68; 133,40; 126,19; 114,74; 79,99; 52,23; 50,40; 41,41; 30,65; 28,94; 28,23</p>
 <p><b>8o</b></p>	<p>7,74-7,73 (m, 2 H); 7,27- 7,14 (m, 3 H); 3,83-3,75 (m, 1 H); 3,07-3,06 (m, 2 H); 2,36 (t, 2 H, <i>J</i> = 7,2 Hz); 1,96-1,88 (m, 1 H); 1,80-1,70 (m, 1 H); 1,40 (s, 9 H)</p>	<p>177,82; 155,32; 138,52; 129,19; 127,73; 111,37; 79,52; 50,53; 31,19; 30,81; 28,22; 16,93</p>
 <p><b>8p</b></p>	<p>7,65 (d, 2 H, <i>J</i> = 8,4 Hz); 7,14 (d, 2 H, <i>J</i> = 8,4 Hz); 3,83-3,72 (m, 1 H); 3,10- 3,04 (m, 2 H); 2,36 (t, 2 H, <i>J</i> = 7,6 Hz); 1,96-1,84 (m, 1 H); 1,77-1,68 (m, 1 H); 1,38 (s, 9H)</p>	<p>177,25; 155,42; 140,11; 134,51; 129,53; 108,88; 79,75; 50,80; 31,27; 30,78; 28,30; 17,29</p>

<sup>a</sup> Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz).

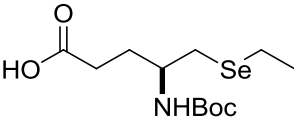
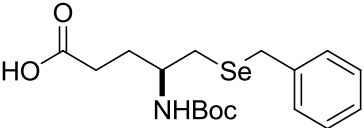
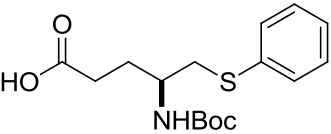
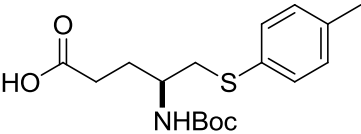
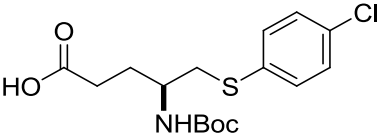
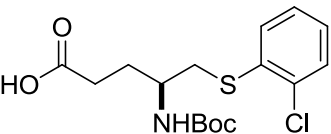
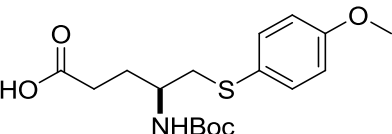
Análises de espectrometria de massas de alta resolução também foram realizadas (**Tabela 9**), cujos dados corroboram a atribuição da estrutura.

**Tabela 9.** Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos **8**.

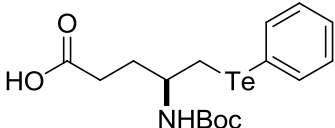
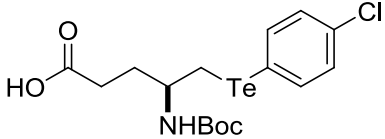
Composto	Fórmula Molecular	Espectrometria de massas	
		Calculado	Encontrado
 <p><b>8a</b></p>	$C_{16}H_{23}NO_4Se + Na^+$	396,0690	396,0683
 <p><b>8b</b></p>	$C_{17}H_{25}NO_4Se + Na^+$	410,0846	410,0846
 <p><b>8c</b></p>	$C_{17}H_{25}NO_4Se + Na^+$	410,0846	410,0839
 <p><b>8d</b></p>	$C_{16}H_{22}ClNO_4Se + Na^+$	430,0300	430,0297
 <p><b>8e</b></p>	$C_{16}H_{22}ClNO_4Se + Na^+$	430,0300	430,0292
 <p><b>8f</b></p>	$C_{17}H_{25}NO_5Se + Na^+$	426,0796	426,0792



**Tabela 9.** Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos **8** (continuação).

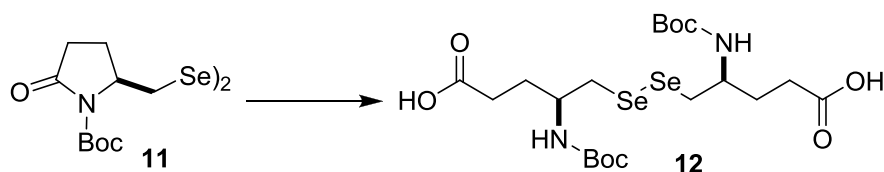
Composto	Fórmula Molecular	Espectrometria de massas	
		Calculado	Encontrado
 <p><b>8g</b></p>	$C_{12}H_{23}NO_4Se + Na^+$	348,0690	348,0684
 <p><b>8h</b></p>	$C_{17}H_{25}NO_4Se + Na^+$	410,0846	410,0844
 <p><b>8i</b></p>	$C_{16}H_{23}NO_4S + Na^+$	348,1245	348,1238
 <p><b>8j</b></p>	$C_{17}H_{25}NO_4S + Na^+$	362,1402	362,1397
 <p><b>8l</b></p>	$C_{16}H_{22}ClNO_4S + Na^+$	382,0856	382,0865
 <p><b>8m</b></p>	$C_{16}H_{22}ClNO_4S + Na^+$	382,0856	382,0862
 <p><b>8n</b></p>	$C_{17}H_{25}NO_5S + H^+$	356,1532	356,1543

**Tabela 9.** Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos **8** (continuação).

Composto	Fórmula Molecular	Espectrometria de massas	
		Calculado	Encontrado
 <p><b>8o</b></p>	$C_{16}H_{23}NO_4Te + Na^+$	446,0587	446,0587
 <p><b>8p</b></p>	$C_{16}H_{22}ClNO_4Te + Na^+$	480,0197	480,0201

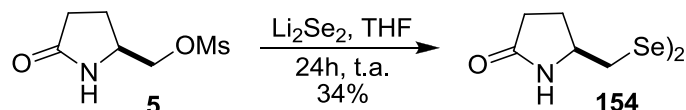
### 2.3. PREPARAÇÃO DO DERIVADO DISSELENETO $\gamma$ -AMINOÁCIDO

Devido aos bons resultados obtidos na síntese dos calcogeno  $\gamma$ -aminoácidos, decidiu-se estender o presente estudo para a síntese do *N*-Boc disseleneto  $\gamma$ -aminoácido **12**. Adotando a mesma abordagem sintética empregada para a síntese dos calcogeno  $\gamma$ -aminoácidos, o disseleneto **12** seria obtido através da abertura do derivado cíclico **11**. A etapa chave dessa síntese seria a inserção do átomo de selênio para a síntese do disseleneto cíclico **11** (**Esquema 40**).



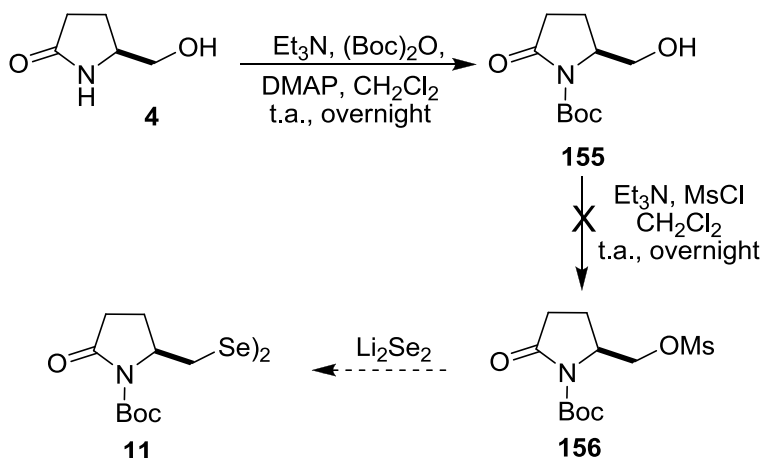
**Esquema 40.** Estratégia sintética para a obtenção do *N*-Boc disseleneto  $\gamma$ -aminoácido **12** derivado do ácido glutâmico.

Inicialmente, elegeu-se o disseleneto de dilítio, gerado pelo tratamento de selênio elementar com trietil borohidreto de lítio (Super Hidreto de lítio), para reagir com o mesilato **5** na tentativa da obtenção do disseleneto **154** desejado (**Esquema 41**).



**Esquema 41.** Reação para a obtenção do disseleneto **154** utilizando  $\text{Li}_2\text{Se}_2$  como espécie nucleofílica.

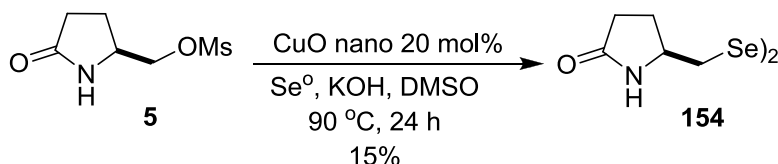
No entanto, o rendimento obtido nesta reação foi moderado de 34% após purificação por coluna cromatográfica. Diante disso, testou-se a abordagem sintética representada no **Esquema 42**, onde seria empregado o derivado mesilado *N*-Boc protegido **156** como material de partida para a síntese do disseleneto **11**. No entanto, o material de partida aminoálcool *N*-Boc protegido **155** não foi convertido ao respectivo composto **156**.



**Esquema 42.** Segunda abordagem sintética empregada para a síntese do derivado disseleneto **11**.

Uma terceira abordagem sintética testada foi o emprego de  $\text{CuO}$  nanoparticulado, recentemente descrito como um eficiente catalisador para a síntese

de disselenetos e diteluretos de diarila (**Esquema 43**).<sup>81</sup> Adaptando-se esta metodologia para o nosso substrato, reagiu-se o derivado mesilado **5**, na presença de CuO nanoparticulado, selênio elementar e KOH em DMSO à 90 °C por 24 h. Após esse período, purificou-se o produto por sílica gel e mesmo sob essas condições, obteve-se somente 15% do disseleneto **154** desejado.

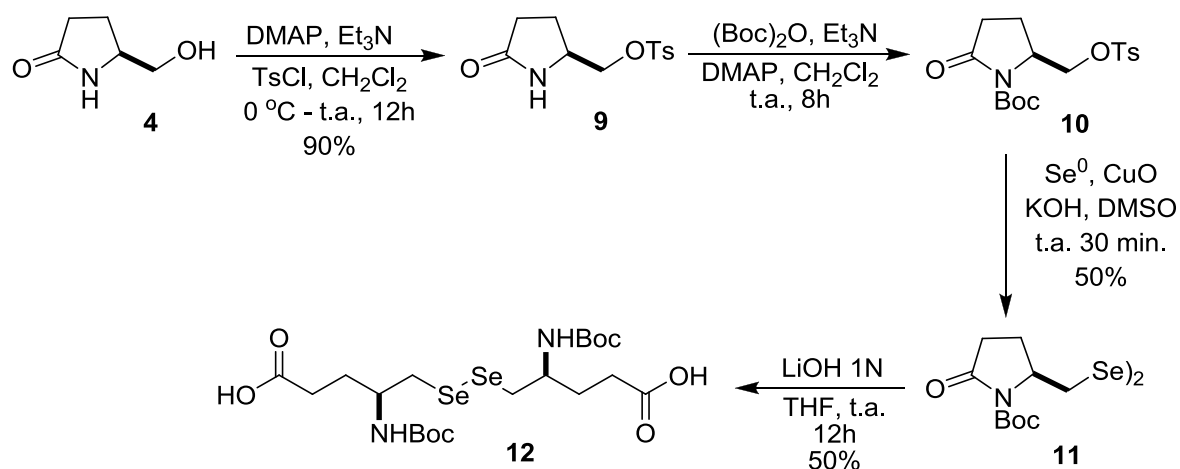


**Esquema 43.** Síntese do disseleneto **154** utilizando CuO nanoparticulado.

Já que as abordagens sintéticas testadas anteriormente com o derivado mesilado **5** não apresentaram bons resultados, decidiu-se empregar um material de partida já protegido e ainda com um grupo de saída diferente: o grupo tosilato. Assim, o derivado tosilado **10** foi obtido à partir da reação do aminoálcool **4** com Et<sub>3</sub>N, DMAP e cloreto de tosilato, seguido da proteção com (Boc)<sub>2</sub>O.<sup>82</sup> Apesar do rendimento obtido na reação catalisada por CuO nanoparticulado ter sido inferior quando comparado ao uso de Li<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>, optou-se pelo emprego dessa metodologia devido à simplicidade operacional e a facilidade no manuseio dos reagentes. Após 30 minutos de reação, já foi possível visualizar a formação do disseleneto **11** em cromatografia em camada delgada e à temperatura ambiente. Após purificação por coluna cromatográfica, o produto foi obtido com 50% de rendimento. Por sua vez, a etapa de hidrólise com LiOH 1N forneceu o disseleneto *N*-Boc calcogeno γ-aminoácido **12** também com 50% de rendimento (**Esquema 44**).

<sup>81</sup> Singh, D.; Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Tabarelli, G.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3288.

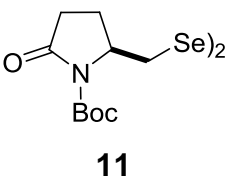
<sup>82</sup> Ghosh, A. K.; Leshchenko-Yashchuk, S.; Anderson, D. D.; Baldrige, A.; Noetzel, M.; Miller, H. B.; Tie, Y.; Wang, Y. -F.; Koh, Y.; Weber, I. T.; Mitsuya, H. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3902.



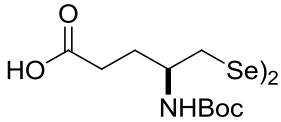
**Esquema 44.** Rota sintética empregada para a síntese do disseleneto **12** derivado do ácido *L*-glutâmico.

Tanto o disseleneto cíclico **11** quanto o disseleneto proveniente de sua hidrólise tiveram suas estruturas comprovadas por análise de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (Tabela 10). Dados de rotação óptica e análise de massas de alta resolução também foram obtidos (Tabela 11).

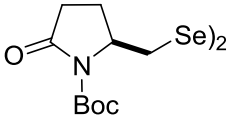
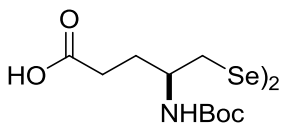
**Tabela 10.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  dos compostos **11** e **12**.

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz (ppm) $J$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 100 MHz (ppm) $J$ (Hz)
 <p><b>11</b></p>	4,46-4,40 (m, 1 H); 3,44 (dd, 1 H, $J^1 = 12,2$ Hz, $J^2 = 3$ Hz); 3,06 (dd, 1 H, $J^1 = 12,4$ Hz, $J^2 = 9,4$ Hz); 2,67-2,58 (m, 1 H); 2,49-2,42 (m, 1 H); 2,22-2,14 (m, 1 H); 2,07-2,00 (m, 1 H); 1,54 (s, 9 H)	173,49; 149,74; 83,24; 58,18; 32,92; 31,13; 28,06; 22,39

**Tabela 10.** Dados de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C dos compostos **11** e **12** (continuação).

Composto	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ), 400 MHz (ppm) J (Hz)	RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ), 100 MHz (ppm) J (Hz)
 <b>12</b>	3,94-3,76 (m, 1 H); 3,33-3,11 (m, 2 H); 2,47-2,43 (m, 2 H); 2,84-1,97 (m, 1 H); 1,83-1,73 (m, 1 H); 1,45 (s, 9 H)	177,12; 156,20; 80,09; 51,03; 34,21; 30,73; 29,64; 28,43

**Tabela 11.** Dados de rotação óptica e análise de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos **11** e **12**.

Composto	[α] <sub>D</sub> <sup>20a</sup>	Fórmula Molecular	Espectrometria de massas	
			Calculado	Encontrado
 <b>11</b>	-32	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Se <sub>2</sub> + Na <sup>+</sup>	579,0489	579,0486
 <b>12</b>	+17	C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> Se <sub>2</sub> + Na <sup>+</sup>	615,0700	615,0700

<sup>a</sup> Para as análises de rotação óptica, todos os compostos foram solubilizados em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e c=1,0.

---

**Conclusões, Considerações Finais e Perspectivas**

## **Conclusões, Considerações Finais e Perspectivas**

Considerando-se os objetivos propostos para este trabalho e analisando-se os resultados obtidos, algumas considerações finais podem ser feitas frente ao estudo realizado.

Durante o curso de Doutorado, o objetivo esteve primordialmente focalizado na preparação de novos compostos organocalcogênios quirais. Dessa forma, uma nova classe de compostos quirais derivados do ácido *L*-glutâmico contendo grupos organocalcogênios, as calcogeno  $\gamma$ -lactamas foram preparadas utilizando uma estratégia sintética simples, eficiente e estereosseletiva, empregando materiais de partida comercialmente disponíveis e de baixo custo. Adicionalmente, a flexibilidade na introdução de diversos grupos organocalcogênios conferiu um caráter modular, permitindo a obtenção de uma pequena biblioteca de compostos. Cabe salientar que essa flexibilidade na introdução de diferentes grupos organocalcogênios associada à utilização de uma abordagem sintética estereosseletiva é importante quando pretende avaliar a atividade biológica desses compostos.

Posteriormente, as calcogeno  $\gamma$ -lactamas derivadas do ácido *L*-glutâmico foram empregadas como materiais de partida para a preparação de calcogeno  $\gamma$ -aminoácidos. Assim, uma segunda nova classe de compostos quirais organocalcogênios foi preparada através de condições reacionais brandas e em bons rendimentos.

Dado o sucesso obtido na preparação dessas duas novas classes de compostos organocalcogênios, utilizou-se uma abordagem sintética semelhante para a preparação de um novo derivado disseleneto  $\gamma$ -aminoácido, o qual foi obtido em bom rendimento.

Por fim, os resultados obtidos nesta tese resultou na produção de um artigo científico, que se encontra em fase de finalização e será submetido a um periódico de nível internacional. No entanto, é pertinente destacar que este trabalho continua sendo objeto de pesquisa. Os calcogeno  $\gamma$ -aminoácidos possuem grande potencial para serem empregados como intermediários sintéticos na preparação de novos compostos organocalcogênios. Atualmente, encontra-se em andamento em nosso laboratório, estudos visando a transformação do ácido carboxílico presente no calcogeno  $\gamma$ -



aminoácido em um grupo oxadiazol, que possui reconhecida atividade biológica e farmacológica. Adicionalmente, a semelhança estrutural destes compostos com o GABA, distinguindo-se pela presença do grupo organocalcogênio e de um estereocentro, torna estes compostos atrativos para avaliação do potencial biológico, principalmente quanto à sua ação em receptores gabaérgicos. Como última colocação, os derivados disselenetos obtidos estão sendo avaliados quanto ao seu potencial em mimetizar a enzima glutatona peroxidase.

---

***CAPÍTULO 3***

Parte Experimental

---

## PARTE EXPERIMENTAL

### 3.1. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz e 400 MHz) e RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz e 100 MHz) foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $\text{CDCl}_3$  para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ . Para os espectros de RMN  $^{77}\text{Se}$ , disseleneto de difenila ( $\delta = 463$  ppm) foi utilizado como padrão interno.<sup>83</sup> Entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, q = quarteto, m = multiplete, sl = singleto largo), o número de hidrogênios deduzidos na integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz.

#### 3.1.2. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

As análises para detecção dos excessos enantioméricos nas reações de alquilação alílica catalisada por paládio e adição de arilzinco à aldeídos via ácido borônico foram determinados empregando-se cromatógrafo líquido de alta eficiência (HPLC), modelo: Shimadzu, SCI – 10 Avp, equipado com coluna de fase estacionária quiral Daicel Chiralcel OD e OD-H e detector de UV visível no Departamento de Química – UFSM.

#### 3.1.3. Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de aparelho Bruker BioApex 70e (Bruker Daltonis, Billerica, EUA) operando em modo ESI (Ion Electron Spray Ionization) no Leibniz Institute of Plant Biochemistry (Halle – Saale, Alemanha).

---

<sup>83</sup> Menezes, P. H.; Gonçalves, S. M. C.; Hallwass, F.; Silva, R. O.; Bieber, L. W.; Simas, A. M. *Org. Lett.* **2005**, *5*, 1601.

### 3.1.4. Polarímetro

As análises de rotação óptica para os compostos quirais foram realizados em polarímetro Perkin Elmer 341, com lâmpada de sódio com precisão de 0,05 graus, em cubeta de 10 dm de comprimento. Os experimentos foram realizados no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre.

### 3.1.5. Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.<sup>84</sup> Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

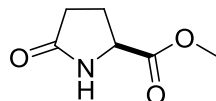
O THF foi refluxado sob sódio metálico utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Diclorometano foi destilado sob pentóxido de fósforo e armazenado sob peneira molecular.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; sílica G/UV 254 (0,20 mm). Utilizou-se como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

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

## 3.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### 3.2.1. Procedimento para a obtenção do (S)-metil 5-oxopirrolidina-2-carboxilato (3)



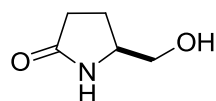
Em um balão de duas bocas, munido de agitação magnética e condensador de refluxo, uma solução de ácido *L*-glutâmico (44,14 g, 300 mmol) em água (300 mL) foi aquecido sob refluxo por 63 h. Após esse tempo, o

---

<sup>84</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em "Purification of Laboratory Chemicals", 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1996.

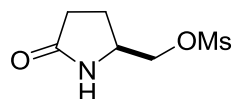
solvente foi evaporado a 70 °C e o resíduo obtido foi dissolvido em metanol (3 x 50 mL) e evaporado a 60 °C. O sólido branco formado foi dissolvido em metanol (300 mL) e foi adicionado cloreto de tionila (3,56 g, 2,2 mL, 30 mmol). A mistura foi mantida sob agitação por 48 h à temperatura ambiente. O pH foi corrigido para 7,0 através da adição de bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>) e o resíduo filtrado sob celite e lavado com diclorometano várias vezes. Após remoção do solvente, o produto foi obtido como um óleo incolor e utilizado posteriormente sem purificação. Rendimento: 90%.

### 3.2.2. Procedimento para a obtenção do (S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (4)



Em um balão de duas bocas, munido de agitação magnética e atmosfera de argônio, NaBH<sub>4</sub> (2,27 g, 60 mmol) foi adicionado à uma solução do derivado **3** (7,157 g, 50 mmol) em etanol (70 mL) à 0 °C. Após 2 h à temperatura ambiente, a reação foi resfriada em banho de gelo e acidificada (pH 3,0) com HCl concentrado. O resíduo foi filtrado sob celite, lavado com diclorometano várias vezes e o filtrado foi concentrado em vácuo. O produto foi obtido como um óleo incolor e utilizado posteriormente sem purificação. Rendimento: 85%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,22 (sl, 1 H); 3,82-3,76 (m, 1 H); 3,70-3,64 (m, 1H); 2,41-2,27 (m, 2 H); 2,21-2,11 (m, 1 H); 1,84-1,75 (m, 1 H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 179,31; 65,77; 56,42; 30,18; 22,65 ppm.

### 3.2.3. Procedimento para a obtenção do (S)-(5-oxopirrolidin-2-il)metil metanosulfonato (5)



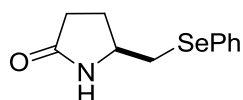
Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, cloreto de mesila (5,15 g, 3,5 mL, 45 mmol) e Et<sub>3</sub>N (6,06 g, 8,35 mL, 60 mmol) foram adicionados a uma suspensão do aminoálcool **4** (3,45 g, 30 mmol) em diclorometano (20 mL) à 0 °C. A reação foi mantida sob agitação e a esta temperatura por 2 h. Em seguida, o solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando acetato de etila como eluente e o produto obtido como um sólido amarelo claro. Rendimento: 81%.

Ponto de Fusão: 74 – 76 °C (lit.<sup>77</sup> 75,5-77,5 °C).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,15 (sl, 1 H); 4,26-4,22 (m, 1 H); 4,12-4,07 (m, 1 H); 4,02-3,96 (m, 1 H); 3,07 (s, 3 H); 2,42-2,24 (m, 3 H); 1,92-1,83 (m, 1 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 178,26; 71,27; 52,80; 37,43; 29,39; 22,62 ppm.

### 3.2.5. Procedimento geral para a síntese das calcogeno $\gamma$ -lactamas (6)

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio,  $\text{NaBH}_4$  (0,19 g, 5 mmol) foi adicionado à uma solução de dicalcogeneto de diorganoíla (2 mmol) em THF (6 mL). Etanol (2 mL) foi adicionado gota à gota e a mistura mantida sob agitação por 10 minutos à temperatura ambiente. Após esse tempo, uma solução do metanossulfonato éster **5** (0,7728 g, 4 mmol) em THF (4 mL) foi adicionada e a mistura resultante mantida sob agitação durante a noite. Solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) foi adicionada e extraiu-se com diclorometano (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica eluindo-se primeiro com hexano e após somente hexano:acetato de etila (10:90).



**(S)-5-(fenilselanilmetil)pirrolidin-2-ona (6a):**

Rendimento: 80%.

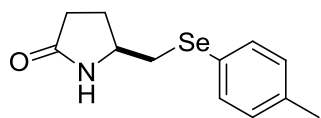
Características físicas: óleo amarelo.

$[\alpha_D] = +73$  ( $c=1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,54-7,51 (m, 2 H); 7,28-7,27 (m, 3 H); 6,79 (sl, 1 H); 3,80 (m, 1 H); 3,01 (dd, 1 H,  $J^1 = 12,8$  Hz,  $J^2 = 6$  Hz); 2,91 (dd, 1 H,  $J^1 = 12,8$  Hz,  $J^2 = 7,6$  Hz); 2,44-2,26 (m, 3 H); 1,85-1,76 (m, 1 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 177,75; 133,33; 129,21; 128,62; 127,50; 53,93; 34,10; 30,18; 27,14 ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NOSe}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  278,0060; encontrado 278,0059.



**(S)-5-[(4-metilfenilselanil)metil]pirrolidin-2-ona (6b):**

Rendimento: 77%.

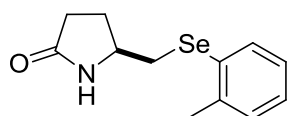
Características físicas: óleo amarelo.

$[\alpha_D] = +61$  ( $c=1,04$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,28 (d, 2 H,  $J$  = 8,4 Hz); 7,08 (d, 2 H,  $J$  = 8,4 Hz); 6,80 (sl, 1H); 3,80-3,74 (m, 1 H); 2,95 (dd, 1 H,  $J^1$  = 12,6 Hz,  $J^2$  = 6 Hz); 2,87 (dd, 1 H,  $J^1$  = 12,6 Hz,  $J^2$  = 7,2 Hz); 2,42-2,21 (m, 6 H); 1,83-1,74 (m, 1 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 177,74; 137,60; 133,76; 129,97; 124,70; 53,94; 34,30; 30,16; 27,09; 20,95 ppm.

HRMS-ESI: m/z calcd para  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NOSe}$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  292,0217; encontrado 292,0213.



**(S)-5-[(2-metilfenilselanil)metil]pirrolidin-2-ona (6c):**

Rendimento: 80%.

Características físicas: sólido amarelo claro.

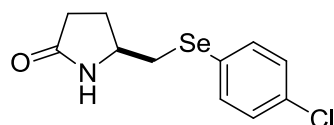
Ponto de fusão: 42 - 44  $^{\circ}\text{C}$ .

$[\alpha_D] = +73$  ( $c=1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,46-7,42 (m, 1 H); 7,32 (sl, 1 H); 7,20-7,04 (m, 3 H); 3,85-3,73 (m, 1 H); 2,93 (d, 2 H,  $J$  = 6,4 Hz); 2,44-2,23 (m, 6 H); 1,89-1,71 (m, 1 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 177,82; 139,57; 132,34; 129,89; 129,65; 127,14; 126,35; 53,78; 32,72; 30,01; 26,89; 22,23 ppm.

HRMS-ESI: m/z calcd para  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NOSe}$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  292,0217; encontrado 292,0209.



**(S)-5-[(4-clorofenilselanil)metil]pirrolidin-2-ona (6d):**

Rendimento: 75%.

Características físicas: sólido amarelo claro.

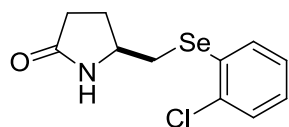
Ponto de fusão: 80 - 81  $^{\circ}\text{C}$ .

$[\alpha_D] = +76$  ( $c=1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,45 (d, 2 H,  $J$  = 8,4 Hz); 7,24 (d, 2 H,  $J$  = 8,4 Hz); 6,54 (sl, 1 H), 3,83-3,77 (m, 1 H); 3,01 (dd, 1 H,  $J^1$  = 12,6 Hz,  $J^2$  = 5,6 Hz); 2,89 (dd, 1 H,  $J^1$  = 12,6 Hz,  $J^2$  = 7,2 Hz); 2,43-2,24 (m, 3 H); 1,85-1,76 (m, 1 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 177,99; 134,58; 133,60; 129,25; 126,91; 53,87; 34,39; 30,15; 26,90 ppm.

HRMS-ESI: m/z calcd para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNOSe}$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  311,9670; encontrado 311,9667.

**(S)-5-[(2-clorofenilselanyl)metil]pirrolidin-2-ona (6e):**

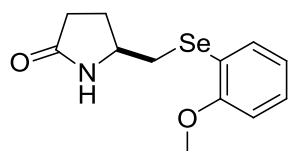
Rendimento: 80%.

Características físicas: óleo amarelo.

[ $\alpha_D$ ] = +29 ( $c=1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,37 (sl, 1 H); 7,36-7,29 (m, 2 H); 7,17-7,15 (m, 2 H); 3,87-3,81 (m, 1 H); 3,02 (d, 2 H,  $J$  = 6,4 Hz); 2,43-2,24 (m, 3 H); 1,86-1,78 (m, 1 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 177,89; 135,62; 132,01; 130,04; 129,39; 127,85; 127,10; 54,50; 32,47; 29,97; 28,85 ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNOSe}$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  311,9670; encontrado 311,9660.**(S)-5-[(2-metoxifenilselanyl)metil]pirrolidin-2-ona (6f):**

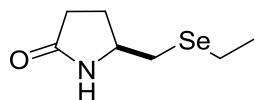
Rendimento: 78%.

Características físicas: sólido branco.

Ponto de fusão: 112 - 113  $^{\circ}\text{C}$ .[ $\alpha_D$ ] = +83 ( $c=1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,45-7,43 (m, 1 H); 7,30-7,26 (m, 1 H); 6,92-6,86 (m, 2 H); 6,33 (sl, 1 H); 3,92 (s, 3 H); 3,80-3,74 (m, 1 H); 3,06 (dd, 1 H,  $J^1$  = 12,4 Hz,  $J^2$  = 5,2 Hz); 2,81 (dd, 1 H,  $J^1$  = 12,4 Hz,  $J^2$  = 8,4 Hz); 2,45-2,25 (m, 3 H); 1,87-1,77 (m, 1 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 177,51; 158,36; 133,40; 128,94; 121,41; 117,27; 110,71; 55,78; 53,94; 31,86; 30,20; 27,31 ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Se}$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  308,0166; encontrado 308,0163.**(S)-5-(etilselanylmetil)pirrolidin-2-ona (6g):**

Rendimento: 70%.

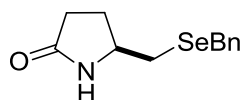
Características físicas: óleo amarelo claro.

[ $\alpha_D$ ] = +14 ( $c=1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6,98 (sl, 1 H); 3,89-3,82 (m, 1 H); 2,74 (dd, 1 H,  $J^1$  = 12,4 Hz,  $J^2$  = 6 Hz); 2,64-2,59 (m, 3 H); 2,43-2,29 (m, 3 H); 1,86-1,77 (m, 1 H), 1,40 (t, 3 H,  $J$  = 7,6 Hz) ppm.



RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 178,02; 54,37; 30,28; 29,61; 27,19; 17,94; 15,73 ppm.  
 HRMS-ESI: m/z calcd para  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NOSe}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  230,0060; encontrado 230,0054.



**(S)-5-(benzilselanilmetil)pirrolidin-2-ona (6h):**

Rendimento: 71%.

Características físicas: sólido amarelo claro.

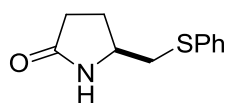
Ponto de fusão: 68 - 69  $^{\circ}\text{C}$ .

$[\alpha_D] = +50$  ( $c=1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,35-7,22 (m, 5 H); 6,17 (sl, 1H); 3,81 (s, 2 H); 3,75-3,63 (m, 1 H); 2,63 (dd, 1 H,  $J^1 = 12,6$  Hz,  $J^2 = 5,4$  Hz); 2,51 (dd, 1 H,  $J^1 = 12,6$  Hz,  $J^2 = 7,6$  Hz); 2,39-2,20 (m, 3 H); 1,76-1,62 (m, 1 H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 178,02; 138,61; 128,65; 128,37; 126,71; 54,05; 30,13; 29,82; 27,43; 26,95 ppm.

HRMS-ESI: m/z calcd para  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NOSe}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  292,0217; encontrado 292,0212.



**(S)-5-(feniltiometil)pirrolidin-2-ona (6i):**

Rendimento: 75%.

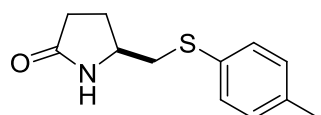
Características físicas: óleo incolor.

$[\alpha_D] = +90$  ( $c=1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,38-7,35 (m, 2 H); 7,29-7,18 (m, 3 H); 7,15 (sl, 1 H); 3,80-3,74 (m, 1 H); 3,00-2,97 (m, 2 H); 2,40-2,20 (m, 3 H); 1,87-1,78 (m, 1 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 177,89; 134,69; 130,02; 128,88; 126,55; 53,29; 40,11; 29,81; 26,09 ppm.

HRMS-ESI: m/z calcd para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NOS}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  230,0616; encontrado 230,0609.



**(S)-5-[(4-metilfeniltio)metil]pirrolidin-2-ona (6j):**

Rendimento: 77%.

Características físicas: sólido branco.

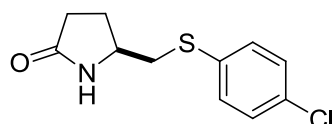
Ponto de fusão: 86 - 87  $^{\circ}\text{C}$ .

$[\alpha_D] = +92$  ( $c=1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,28 (d, 2 H,  $J$  = 8,4 Hz); 7,09 (d, 2 H,  $J$  = 8,4 Hz); 6,47 (sl, 1 H); 3,77-3,71 (m, 1 H); 2,98 (dd, 1 H,  $J^1$  = 13,6 Hz,  $J^2$  = 5,6 Hz); 2,88 (dd, 1 H,  $J^1$  = 13,6 Hz,  $J^2$  = 7,4 Hz); 2,40-2,20 (m, 6 H); 1,86-1,76 (m, 1 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 177,50; 137,19; 131,23; 131,06; 129,88; 53,52; 41,36; 29,86; 26,49; 20,86 ppm.

HRMS-ESI: m/z calcd para  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NOS}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  244,0772; encontrado 244,0764.



**(S)-5-[(4-clorofeniltio)metil]pirrolidin-2-ona (6l):**

Rendimento: 69%.

Características físicas: sólido branco.

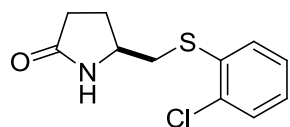
Ponto de fusão: 51 - 53  $^{\circ}\text{C}$ .

$[\alpha_D] = +80$  ( $c=1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,32-7,26 (m, 4 H); 5,80 (sl, 1 H); 3,79-3,78 (m, 1 H); 3,06 (dd, 1 H,  $J^1$  = 13,6 Hz,  $J^2$  = 5 Hz); 2,87 (dd, 1 H,  $J^1$  = 13,6 Hz,  $J^2$  = 8,2 Hz); 2,42-2,26 (m, 3 H); 1,88-1,69 (m, 1 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 177,67; 133,56; 133,04; 131,78; 129,22; 53,41; 41,00; 29,86; 26,41 ppm.

HRMS-ESI: m/z calcd para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNOS}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  264,0226; encontrado 264,0221.



**(S)-5-[(2-clorofeniltio)metil]pirrolidin-2-ona (6m):**

Rendimento: 78%.

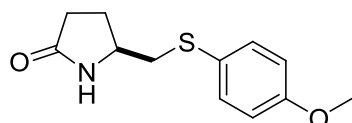
Características físicas: óleo amarelo claro.

$[\alpha_D] = +70$  ( $c=1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,45-7,34 (m, 3 H); 7,17-7,15 (m, 2 H); 6,97 (sl, 1 H); 3,87-3,81 (m, 1 H); 3,07-2,96 (m, 2 H); 2,43-2,24 (m, 3 H); 1,86-1,78 (m, 1 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 177,62; 134,93; 133,99; 130,66; 129,73; 127,54; 127,07; 53,13; 39,35; 29,67; 26,22 ppm.

HRMS-ESI: m/z calcd para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNOS}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  264,0226; encontrado 264,0219.



**(S)-5-[(4-metoxifeniltio)metil]pirrolidin-2-ona (6n)**

Rendimento: 62%.

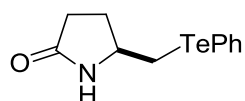
Características físicas: óleo incolor.

$[\alpha_D] = +98$  ( $c=1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,34$  (d, 2 H,  $J = 8,8$  Hz); 7,13 (sl, 1 H); 6,81 (d, 2 H,  $J = 8,8$  Hz); 3,74 (s, 3 H); 3,71-3,67 (m, 1 H); 2,87 (d, 2 H,  $J = 6,4$  Hz); 2,37-2,15 (m, 3 H); 1,82-1,73 (m, 1 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 177,44$ ; 158,91; 133,23; 124,87; 114,39; 54,82; 53,17; 41,70; 29,51; 25,80 ppm.

HRMS-ESI: m/z calcd para  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  238,0902; encontrado 238,0896.



**(S)-5-(feniltelanilmetil)pirrolidin-2-ona (6o):**

Características físicas: óleo amarelo escuro.

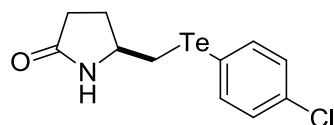
Rendimento: 75%.

$[\alpha_D] = +39$  ( $c=1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,78$ -7,73 (m, 2 H); 7,36-7,17 (m, 3 H); 6,64 (sl, 1 H); 3,92-3,79 (m, 1 H); 3,06 (dd, 1 H,  $J^1 = 12$  Hz,  $J^2 = 6$  Hz); 2,90 (dd, 1 H,  $J^1 = 12$  Hz,  $J^2 = 6,8$  Hz); 2,43-2,22 (m, 3 H); 1,84-1,66 (m, 1 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 177,34$ ; 139,03; 129,44; 128,21; 110,41; 55,04; 30,50; 28,85; 15,86 ppm.

HRMS-ESI: m/z calcd para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NOTe}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  327,9957; encontrado 327,9960.



**(S)-5-[(4-clorofeniltelanil)metil]pirrolidin-2-ona (6p):**

Rendimento: 73%.

Características físicas: sólido amarelo claro.

Ponto de fusão: 74 - 75  $^{\circ}\text{C}$ .

$[\alpha_D] = +23$  ( $c=1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

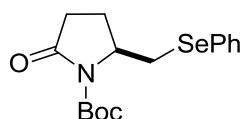
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,67$  (d, 2 H,  $J = 8,4$  Hz); 7,19 (d, 2 H,  $J = 8,4$  Hz); 6,68 (sl, 1 H); 3,88-3,82 (m, 1 H); 3,05 (dd, 1 H,  $J^1 = 12,6$  Hz,  $J^2 = 6,4$  Hz); 2,90 (dd, 1 H,  $J^1 = 12,6$  Hz,  $J^2 = 6,8$  Hz); 2,46-2,27 (m, 3 H); 1,80-1,70 (m, 1 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 177,70; 140,41; 134,85; 129,69; 107,81; 54,86; 30,56; 28,64; 16,51 ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNOSe}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  361,9567; encontrado 361,9555.

### 3.2.6. Procedimento geral para a síntese das *N*-Boc calcogeno $\gamma$ -lactamas (7)

Em um balão de duas bocas, sob argônio, a uma solução de  $0,5 \text{ mol.L}^{-1}$  de calcogeno  $\gamma$ -lactama **6** (2 mmol) em diclorometano (4 mL) foram adicionados  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,202 g, 0,28 mL, 2 mmol),  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (0,513 g, 0,54 mL, 4 mmol) e DMAP (0,2443 g, 2 mmol). Manteve-se a agitação por 12 h à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila (50:50).



**(S)-2-(fenilselanilmetil)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (7a):**

Rendimento: 95%.

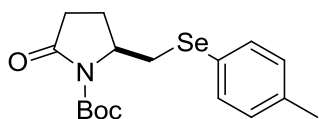
Características físicas: óleo amarelo claro.

$[\alpha_D] = -42$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,56-7,53 (m, 2 H); 7,26-7,24 (m, 3 H); 4,35-4,30 (m, 1 H); 3,33 (dd, 1 H,  $J^1 = 12,5$  Hz,  $J^2 = 2,8$  Hz); 2,97 (dd, 1 H,  $J^1 = 12,5$  Hz,  $J^2 = 9$  Hz); 2,67-2,58 (m, 1 H); 2,43-2,36 (m, 1 H); 2,18-2,08 (m, 1 H); 2,01-1,95 (m, 1 H); 1,41 (s, 9 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173,64; 149,16; 132,93; 128,89; 128,66; 127,13; 82,56; 57,24; 31,24; 30,78; 27,54; 22,11 ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Se}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  378,0584; encontrado 378,0573.



**(S)-2-[(4-metilfenilselanil)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (7b):**

Rendimento: 80%.

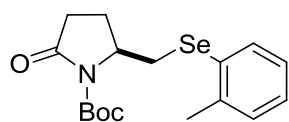
Características físicas: óleo amarelo.

$[\alpha_D] = -22$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,45-7,40 (m, 2 H); 7,08-7,05 (m, 2 H); 4,34-4,29 (m, 1 H); 3,29 (dd, 1 H,  $J^1$  = 12,5 Hz,  $J^2$  = 2,8 Hz); 2,95 (dd, 1 H,  $J^1$  = 12,5 Hz,  $J^2$  = 9,4 Hz); 2,64-2,57 (m, 1 H); 2,42-2,34 (m, 1 H); 2,30 (s, 3 H); 2,15-2,07 (m, 1 H); 2,01-1,93 (m, 1 H); 1,41 (s, 9 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173,57; 149,40; 137,33; 133,49; 129,81; 125,12; 82,64; 57,50; 31,76; 30,95; 27,70; 22,34; 20,74 ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Se}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  392,0741; encontrado 392,0734.



**(S)-2-[(2-metilfenilselanil)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (7c):**

Rendimento: 90%.

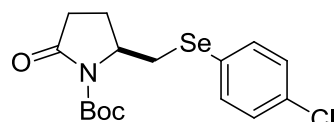
Características físicas: óleo amarelo claro.

$[\alpha_D] = -63$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,55-7,53 (m, 1 H); 7,19-6,07 (m, 3 H); 4,34-4,29 (m, 1 H); 3,31 (dd, 1 H,  $J^1$  = 12,5 Hz,  $J^2$  = 2,8 Hz); 2,91 (dd, 1 H,  $J^1$  = 12,5 Hz,  $J^2$  = 9,6 Hz); 2,66-2,57 (m, 1 H); 2,43 (s, 3 H); 2,38-2,22 (m, 1 H); 2,18-1,99 (m, 2 H); 1,43 (s, 9 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173,69; 149,28; 139,41; 132,51; 129,84; 129,67; 127,16; 126,36; 82,71; 57,20; 30,78; 29,99; 27,60; 22,25; 22,19 ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Se}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  392,0741; encontrado 392,0738.



**(S)-2-[(4-clorofenilselanil)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (7d):**

Rendimento: 95%.

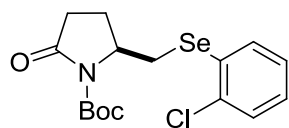
Características físicas: óleo amarelo claro.

$[\alpha_D] = -32$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,48 (d, 2 H,  $J = 8,4$  Hz); 7,23 (d, 2 H,  $J = 8,4$  Hz); 4,36-4,31 (m, 1 H); 3,33 (dd, 1 H,  $J^1$  = 12,6 Hz,  $J^2$  = 2,6 Hz); 3,01 (dd, 1 H,  $J^1$  = 12,6 Hz,  $J^2$  = 8,6 Hz); 2,68-2,58 (m, 1 H); 2,45-2,37 (m, 1 H); 2,21-2,13 (m, 1 H); 1,98-1,91 (m, 1 H); 1,44 (s, 9 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173,24; 149,64; 134,44; 133,68; 129,25; 127,25; 82,93; 57,30; 32,02; 31,06; 27,81; 22,59 ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3\text{Se}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  412,0195; encontrado 412,0186.



**(S)-2-[(2-clorofenilselanil)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (7e):**

Rendimento: 95%.

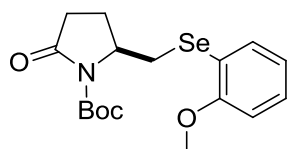
Características físicas: óleo amarelo claro.

$[\alpha_D] = -38$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,38-7,36 (m, 1 H); 7,33-7,30 (m, 1 H); 7,20-7,17 (m, 2 H); 4,40-4,35 (m, 1 H); 3,44 (dd, 1 H,  $J^1 = 12,3$  Hz,  $J^2 = 2,6$  Hz); 2,99 (dd, 1 H,  $J^1 = 12,3$  Hz,  $J^2 = 9,6$  Hz); 2,69-2,59 (m, 1 H); 2,47-2,39 (m, 1 H); 2,22-2,13 (m, 1 H); 2,07-2,00 (m, 1 H); 1,48 (s, 9 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173,72; 149,77; 135,75; 132,38; 130,23; 129,68; 128,12; 127,40; 83,29; 57,17; 31,08; 29,80; 27,93; 22,68 ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3\text{Se}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  412,0195; encontrado 412,0190.



**(S)-2-[(2-metoxifenilselanil)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (7f):**

Rendimento: 85%.

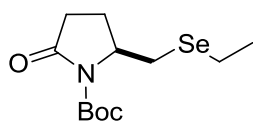
Características físicas: óleo amarelo.

$[\alpha_D] = -64$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,54-7,50 (m, 1 H); 7,29-7,21 (m, 1 H); 6,95-6,83 (m, 2 H); 4,41-4,30 (m, 1 H); 3,88 (s, 3 H); 3,37 (dd, 1 H,  $J^1 = 12,4$  Hz,  $J^2 = 2,9$  Hz); 2,90 (dd, 1 H,  $J^1 = 12,4$  Hz,  $J^2 = 10$  Hz); 2,70-2,56 (m, 1 H); 2,49-2,34 (m, 1 H); 2,18-2,00 (m, 2 H); 1,47 (s, 9 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173,99; 157,96; 149,71; 132,44; 128,48; 121,47; 118,06; 110,60; 83,04; 57,57; 55,80; 31,14; 28,55; 27,91; 22,58 ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Se}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  408,0690; encontrado 408,0681.



**(S)-2-(etilselanilmetil)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (7g):**

Rendimento: 80%.

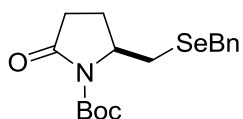
Características físicas: óleo amarelo.

$[\alpha_D] = -57$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4,35\text{-}4,30$  (m, 1 H); 2,96 (dd, 1 H,  $J^1 = 12,5$  Hz,  $J^2 = 3$  Hz); 2,74 (dd, 1 H,  $J^1 = 12,5$  Hz,  $J^2 = 9,2$  Hz); 2,68-2,63 (m, 3 H); 2,46-2,38 (m, 1 H); 2,21-2,15 (m, 1 H); 2,00-1,92 (m, 1 H); 1,54 (s, 9 H); 1,42 (t, 3 H,  $J = 7.2$  Hz) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173,45$ ; 149,77; 82,77; 57,75; 31,07; 27,90; 27,10; 22,62; 17,95; 15,71 ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Se}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  330,0584; encontrado 330,0577.



**(S)-2-(benzilselanilmetil)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (7h):**

Rendimento: 90%.

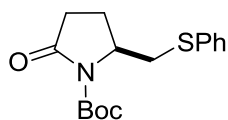
Características físicas: óleo amarelo claro.

$[\alpha_D] = -44$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,30\text{-}7,19$  (m, 5 H); 4,33-4,28 (m, 1 H); 3,86-3,78 (m, 2 H); 2,94 (dd, 1 H,  $J^1 = 12,4$  Hz,  $J^2 = 2,8$  Hz); 2,69 (dd, 1 H,  $J^1 = 12,4$  Hz,  $J^2 = 9,2$  Hz); 2,57-2,50 (m, 1 H); 2,39-2,32 (m, 1 H); 2,14-2,01 (m, 1 H); 1,85-1,79 (m, 1 H); 1,51 (s, 9 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173,37$ ; 149,91; 138,85; 128,78; 128,45; 126,83; 82,94; 57,63; 31,17; 27,99; 27,88; 27,81; 22,76 ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Se}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  392,0741; encontrado 392,0732.



**(S)-2-(feniltiometil)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (7i):**

Rendimento: 90%.

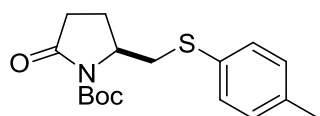
Características físicas: óleo incolor.

$[\alpha_D] = -35$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,42-7,17 (m, 5 H); 4,33-4,28 (m, 1 H); 3,41 (dd, 1 H,  $J^1$  = 13,5 Hz,  $J^2$  = 3,2 Hz); 2,98 (dd, 1 H,  $J^1$  = 13,5 Hz,  $J^2$  = 9 Hz); 2,67-2,57 (m, 1 H); 2,44-2,36 (m, 1 H); 2,15-2,01 (m, 2 H); 1,46 (s, 9 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173,43; 149,73; 135,26; 130,11; 129,00; 126,64; 82,97; 57,06; 37,52; 31,05; 27,93; 21,77.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  330,1140; encontrado 330,1131.



**(S)-2-[(4-metilfeniltio)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (7j):**

Rendimento: 91%.

Características físicas: sólido branco.

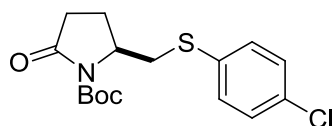
Ponto de fusão: 51 - 53  $^{\circ}\text{C}$ .

$[\alpha_D] = -43$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,32 (d, 2 H,  $J = 8$  Hz); 7,09 (d, 2 H,  $J = 8$  Hz); 4,31-4,25 (m, 1 H); 3,33 (dd, 1 H,  $J^1 = 13,5$  Hz,  $J^2 = 2,8$  Hz); 2,94 (dd, 1 H,  $J^1 = 13,5$  Hz,  $J^2 = 9$  Hz); 2,67-2,57 (m, 1 H); 2,44-2,36 (m, 1 H); 2,30 (s, 3 H); 2,15-2,02 (m, 2 H); 1,45 (s, 9 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173,45; 149,80; 137,03; 131,58; 130,95; 129,91; 83,07; 57,30; 38,20; 31,21; 28,01; 21,84; 20,92 ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  344,1296; encontrado 344,1302.



**(S)-2-[(4-clorofeniltio)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (7l):**

Rendimento: 94%.

Características físicas: óleo incolor.

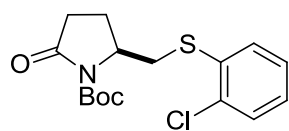
$[\alpha_D] = -30$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,35 (d, 2 H,  $J = 8,8$  Hz); 7,25 (d, 2 H,  $J = 8,8$  Hz); 4,33-4,27 (m, 1 H); 3,38 (dd, 1 H,  $J^1 = 13,8$  Hz,  $J^2 = 2,4$  Hz); 2,98 (dd, 1 H,  $J^1 = 13,8$  Hz,  $J^2 = 8,8$  Hz); 2,68-2,57 (m, 1 H); 2,46-2,38 (m, 1 H); 2,19-1,99 (m, 2 H); 1,47 (s, 9 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173,28; 149,96; 133,89; 132,94; 131,42; 129,27; 83,25; 56,98; 37,82; 31,19; 28,02; 21,89 ppm.



HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $C_{16}H_{20}ClNO_3S$   $[M + Na]^+$  364,0750; encontrado 364,0738.



**(S)-2-[(2-clorofenil)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (7m):**

Rendimento: 84%.

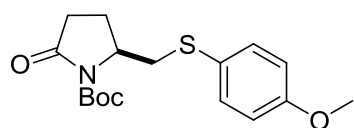
Características físicas: óleo amarelo.

$[\alpha_D] = -44$  ( $c = 1,0$ ;  $CH_2Cl_2$ ).

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7,52$  (dd,  $J^1 = 7,9$  Hz,  $J^2 = 1,6$  Hz);  $7,37$  (dd, 1 H,  $J^1 = 7,9$  Hz,  $J^2 = 1,4$  Hz);  $7,25-7,20$  (m, 1 H);  $7,17-7,13$  (m, 1 H);  $4,35-4,29$  (m, 1 H);  $3,44$  (dd, 1 H,  $J^1 = 13,6$  Hz,  $J^2 = 2,4$  Hz);  $2,98$  (dd, 1 H,  $J^1 = 13,6$  Hz,  $J^2 = 9,6$  Hz);  $2,70-2,60$  (m, 1 H);  $2,47-2,39$  (m, 1 H);  $2,20-2,07$  (m, 2 H);  $1,48$  (s, 9 H) ppm.

RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 173,40$ ;  $149,84$ ;  $134,84$ ;  $134,32$ ;  $130,60$ ;  $129,94$ ;  $127,61$ ;  $127,30$ ;  $83,21$ ;  $56,75$ ;  $36,32$ ;  $31,03$ ;  $27,96$ ;  $21,96$  ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $C_{16}H_{20}ClNO_3S$   $[M + Na]^+$  364,0750; encontrado 364,0738.



**(S)-2-[(4-metoxifenil)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (7n):**

Rendimento: 85%.

Características físicas: sólido amarelo claro.

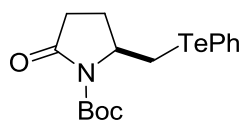
Ponto de fusão:  $94 - 95$  °C.

$[\alpha_D] = -43$  ( $c = 1,0$ ;  $CH_2Cl_2$ ).

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7,38$  (d, 2 H,  $J = 8$  Hz);  $6,84$  (d, 2 H,  $J = 8$  Hz);  $4,28-4,22$  (m, 1 H);  $3,78$  (s, 3 H);  $3,27$  (dd, 1 H,  $J^1 = 13,5$  Hz,  $J^2 = 3,2$  Hz);  $2,90$  (dd, 1 H,  $J^1 = 13,5$  Hz,  $J^2 = 9$  Hz);  $2,68-2,59$  (m, 1 H);  $2,45-2,38$  (m, 1 H);  $2,14-2,03$  (m, 2 H);  $1,42$  (s, 9 H) ppm

RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 173,84$ ;  $159,56$ ;  $149,74$ ;  $133,78$ ;  $125,57$ ;  $114,94$ ;  $83,00$ ;  $57,40$ ;  $55,37$ ;  $39,44$ ;  $31,25$ ;  $28,00$ ;  $21,82$  ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $C_{17}H_{23}NO_4S$   $[M + Na]^+$  360,1245; encontrado 360,1257.



**(S)-2-(feniltelanilmetil)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (7o):**

Rendimento: 90%.

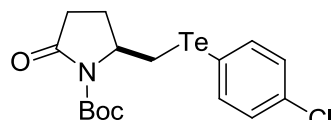
Características físicas: óleo amarelo claro.

$[\alpha_D] = -45$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,78-7,76$  (m, 2 H); 7,30-7,17 (m, 3 H); 4,42-4,36 (m, 1 H); 3,37 (dd, 1 H,  $J^1 = 14$  Hz,  $J^2 = 3,2$  Hz); 3,03 (dd, 1 H,  $J^1 = 14$  Hz,  $J^2 = 9,6$  Hz); 2,63-2,53 (m, 1 H); 2,42-2,35 (m, 1 H); 2,21-2,11 (m, 1 H); 1,88-1,81 (m, 1 H); 1,43 (s, 9 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171,54$ ; 149,77; 138,98; 129,34; 128,09; 110,63; 82,94; 59,92; 31,22; 27,97; 24,08; 13,58 ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Te}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  428,0481; encontrado 428,0475.



**(S)-2-[(4-clorofeniltelanil)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (7p):**

Rendimento: 88%.

Características físicas: óleo amarelo.

$[\alpha_D] = -47$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,70$  (d, 2 H,  $J = 8,4$  Hz); 7,18 (d, 2 H,  $J = 8,4$  Hz); 4,44-4,33 (m, 1 H); 3,33 (dd, 1 H,  $J^1 = 12,1$  Hz,  $J^2 = 2,6$  Hz); 3,00 (dd, 1 H,  $J^1 = 12,1$  Hz,  $J^2 = 9,6$  Hz); 2,73-2,34 (m, 2 H); 2,28-2,08 (m, 1 H); 1,91-1,77 (m, 1 H); 1,41 (s, 9 H) ppm.

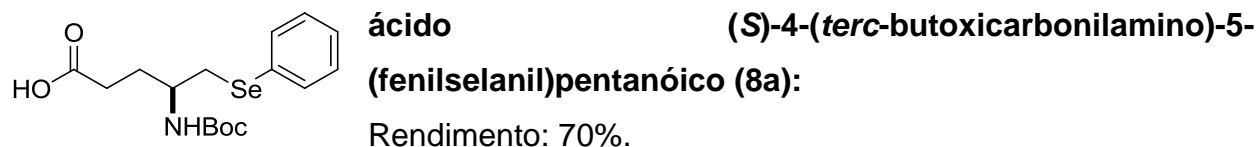
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173,69$ ; 149,48; 140,30; 134,66; 129,49; 107,88; 82,94; 58,57; 31,10; 27,73; 23,80; 14,04 ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3\text{Te}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  462,0092; encontrado 462,0092.

### 3.2.7. Procedimento para a síntese dos *N*-Boc calcogeno $\gamma$ -aminoácidos (8)

À uma solução de *N*-Boc calcogeno  $\gamma$ -lactama **7** (1 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado 3 mL de uma solução de LiOH 1N. Esta mistura foi agitada à temperatura ambiente e a formação do produto foi acompanhada por cromatografia em camada delgada. Após a remoção do THF, o resíduo foi acidificado pela adição de uma solução de HCl 1N e extraído com éter. As fases orgânicas foram combinadas, secas com

MgSO<sub>4</sub>, filtradas e o solvente removido sob vácuo. Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel, eluindo-se com uma solução de hexano:acetato de etila (30:70).



Características físicas: sólido amarelo claro.

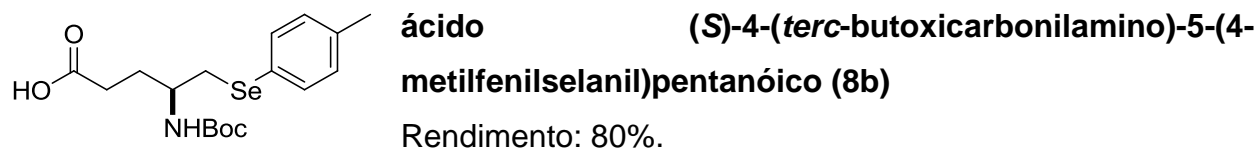
Ponto de fusão: 82 - 83 °C.

$[\alpha_D] = +6$  ( $c = 1,0$ ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7,53-7,51$  (m, 2 H); 7,25-7,22 (m, 3 H); 3,88-3,78 (m, 1 H); 3,18-3,00 (m, 2 H); 2,38 (t, 2 H,  $J = 7,2$  Hz); 1,99-1,90 (m, 1 H); 1,81-1,73 (m, 1 H); 1,40 (s, 9 H) ppm.

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 178,11$ ; 155,40; 132,80; 129,94; 129,08; 127,03; 79,56; 50,09; 34,12; 30,75; 29,55; 28,21.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>Se [M + Na]<sup>+</sup> 396,0690; encontrado 396,0683.



Características físicas: sólido branco.

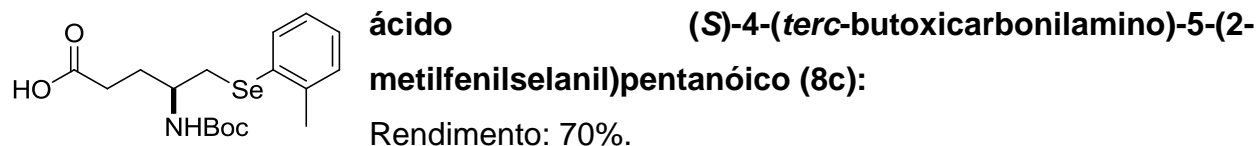
Ponto de fusão: 72 - 73 °C.

$[\alpha_D] = +23$  ( $c = 1,0$ ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7,41$  (d, 2 H,  $J = 8$  Hz); 7,03 (d, 2 H,  $J = 8$  Hz); 3,83-3,77 (m, 1 H); 3,01-2,97 (m, 2 H); 2,35 (t, 2 H,  $J = 7,2$  Hz); 2,28 (s, 3 H); 2,01-1,89 (m, 1 H); 1,80-1,73 (m, 1 H); 1,39 (s, 9 H) ppm.

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 179,05$ ; 155,41; 137,81; 134,00; 130,09; 124,63; 79,46; 50,12; 34,17; 30,81; 29,67; 28,22; 20,99 ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>Se [M + Na]<sup>+</sup> 410,0846; encontrado 410,0846.



Características físicas: óleo incolor.

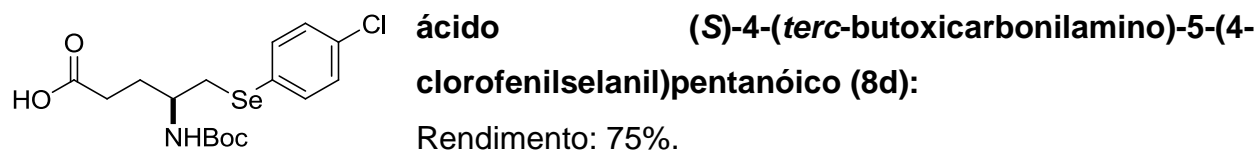
$[\alpha_D] = +12$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,48-7,46$  (m, 1 H); 7,17-7,05 (m, 3 H); 3,94-3,78 (m, 1 H); 3,01-2,99 (m, 2 H); 2,42 (s, 3 H); 2,36 (t, 2 H,  $J = 7,2$  Hz); 2,02-1,97 (m, 1 H); 1,81-1,73 (m, 1 H); 1,40 (s, 9 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 177,47$ ; 155,37; 139,24; 132,71; 130,87; 129,90; 127,47; 126,84; 79,45; 54,44; 32,83; 30,73; 29,63; 28,14; 22,28 ppm.

RMN  $^{77}\text{Se}$  (76,28 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 236,72$ .

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Se}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  410,0846; encontrado 410,0839.



Características físicas: sólido amarelo claro.

Ponto de fusão: 104 - 105  $^\circ\text{C}$ .

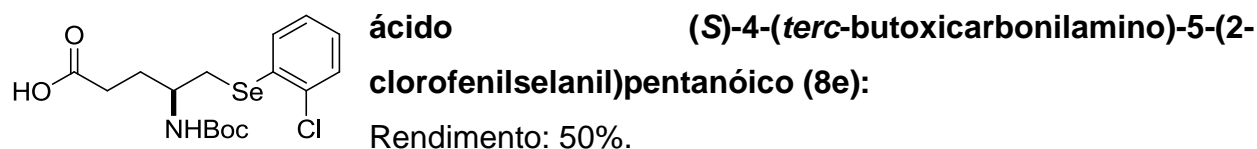
$[\alpha_D] = +15$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,45$  (d, 2 H,  $J = 8,4$  Hz); 7,23 (d, 2 H,  $J = 8,4$  Hz); 3,87-3,78 (m, 1 H); 3,08-3,00 (m, 2 H); 2,39 (t, 2 H,  $J = 7,2$  Hz); 2,02-1,92 (m, 1 H); 1,81-1,71 (m, 1 H); 1,41 (s, 9 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 177,79$ ; 155,30; 134,30; 133,39; 129,24; 128,14; 79,63; 50,44; 34,32; 30,70; 29,59; 28,23 ppm.

RMN  $^{77}\text{Se}$  (76,28 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): = 245,04.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4\text{Se}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  430,0300; encontrado 430,0297.



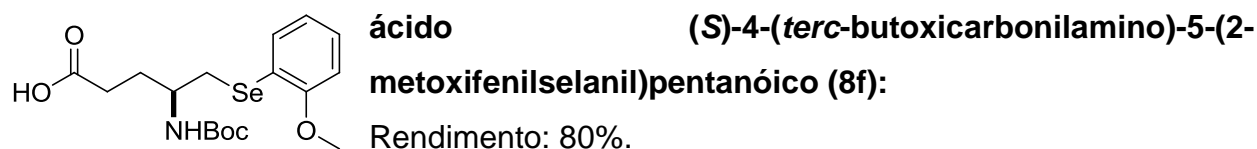
Características físicas: óleo alaranjado.

$[\alpha_D] = +8$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,31-7,13$  (m, 4 H); 3,96-3,78 (m, 1 H); 3,18-2,97 (m, 2 H); 2,40 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H); 2,06-1,94 (m, 1 H); 1,88-1,74 (m, 1 H); 1,40 (s, 9 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 177,78$ ; 155,43; 135,70; 132,12; 130,63; 129,57; 127,74; 127,28; 79,67; 50,04; 32,59; 30,77; 29,70; 28,25 ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4\text{Se}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  430,0300; encontrado 430,0292.



Características físicas: sólido branco.

Ponto de fusão: 102 - 103  $^{\circ}\text{C}$ .

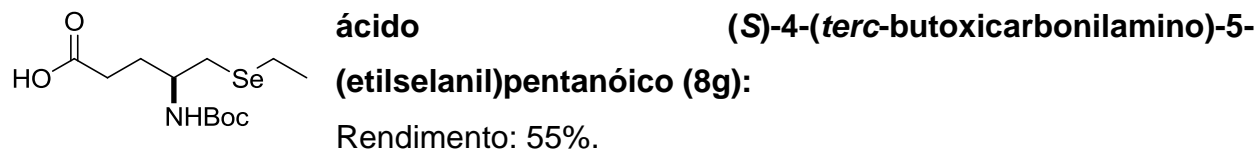
$[\alpha_D] = +8$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,45-7,43$  (m, 1 H); 7,27-7,19 (m, 1 H); 6,89-6,81 (m, 2 H); 3,87 (s, 3 H); 3,83-3,78 (m, 1 H); 3,10-3,00 (m, 2 H); 2,36 (t, 2 H,  $J = 7,2$  Hz); 2,03-1,90 (m, 1 H); 1,84-1,77 (m, 1 H); 1,39 (s, 9 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 178,91$ ; 157,95; 155,36; 133,46; 128,89; 121,42; 118,87; 110,63; 79,41; 55,71; 50,04; 31,61; 30,84; 29,74; 28,19 ppm.

RMN  $^{77}\text{Se}$  (76,28 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176,08$ .

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{Se}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  426,0796; encontrado 426,0792.



Características físicas: sólido branco.

Ponto de fusão: 67 - 68  $^{\circ}\text{C}$ .

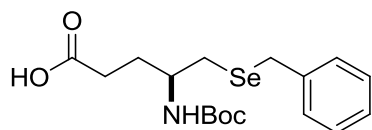
$[\alpha_D] = +16$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3,82-3,74$  (m, 1 H); 2,78-2,66 (m, 2 H); 2,63-2,57 (q, 2 H,  $J = 7,2$  Hz); 2,42 (t, 2 H,  $J = 7,2$  Hz); 2,02-1,93 (m, 1 H); 1,80-1,72 (m, 1 H); 1,44 (s, 9 H); 1,39 (t, 3 H,  $J = 7,6$  Hz) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 177,92; 155,49; 79,46; 51,96; 30,82; 29,51; 28,21; 26,89; 18,04; 15,66$  ppm.

RMN  $^{77}\text{Se}$  (76,28 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 142,11$  ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Se}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  348,0690; encontrado 348,0684.



**ácido**

**(S)-5-(benzilselanyl)-4-(terc-**

**butoxicarbonilamino)pentanóico (8h):**

Rendimento: 78%.

Características físicas: óleo amarelo claro.

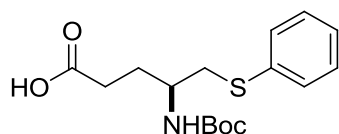
$[\alpha_D] = +3$  ( $c = 1,0; \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,29-7,24$  (m, 4 H);  $7,20-7,16$  (m, 1 H);  $3,79$  (s, 2 H);  $3,79-3,70$  (m, 1 H);  $2,64-2,61$  (m, 2 H),  $2,36$  (t, 2 H,  $J = 7,6$  Hz);  $1,94-1,86$  (m, 1 H);  $1,74-1,65$  (m, 1 H);  $1,44$  (s, 9 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 178,06; 155,53; 138,91; 128,84; 128,47; 126,76; 79,60; 49,83; 30,82; 29,79; 29,72; 28,29; 27,74$  ppm.

RMN  $^{77}\text{Se}$  (76,28 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): = 205,63.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Se}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  410,0846; encontrado 410,0844.



**ácido**

**(S)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-5-**

**(feniltio)pentanóico (8i):**

Rendimento: 60%.

Características físicas: sólido branco.

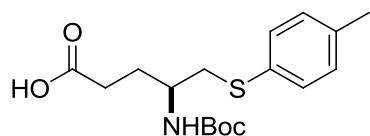
Ponto de fusão:  $73 - 74$  °C.

$[\alpha_D] = +15$  ( $c = 1,0; \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,39-7,36$  (m, 2 H);  $7,28-7,24$  (m, 2 H);  $7,20-7,16$  (m, 1 H);  $3,88-3,73$  (m, 1 H);  $3,11-3,00$  (m, 2 H);  $2,39$  (t, 2 H,  $J = 7,2$  Hz);  $2,06-1,96$  (m, 1 H);  $1,83-1,73$  (m, 1 H);  $1,40$  (s, 9 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 177,65; 155,67; 136,07; 129,93; 129,03; 126,45; 79,61; 50,10; 39,71; 30,75; 29,04; 28,32$  ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  348,1245; encontrado 348,1238.



**ácido (S)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-(4-metilfeniltio)pentanóico (8j):**

Rendimento: 98%.

Características físicas: sólido branco.

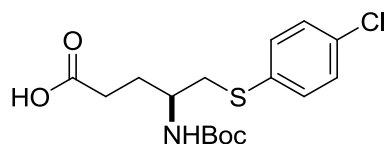
Ponto de fusão: 89 - 91 °C.

$[\alpha_D] = +18$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,28$  (d, 2 H,  $J = 8,4$  Hz); 7,08 (d, 2 H,  $J = 8,4$  Hz); 3,83-3,74 (m, 1 H); 3,06-2,94 (m, 2 H); 2,38 (t, 2 H,  $J = 7,2$  Hz); 2,30 (s, 3 H); 2,03-1,95 (m, 1 H); 1,82-1,73 (m, 1 H); 1,40 (s, 9 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 177,38$ ; 155,92; 136,71; 132,32; 130,79; 129,84; 79,96; 50,48; 40,45; 30,71; 29,12; 28,34; 20,91 ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  362,1402; encontrado 362,1397.



**ácido (S)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-(4-clorofeniltio)pentanóico (8l):**

Rendimento: 84%.

Características físicas: sólido branco.

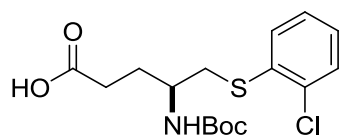
Ponto de fusão: 106 - 107 °C.

$[\alpha_D] = +20$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,32$ -7,23 (m, 4 H); 3,88-3,69 (m, 1 H); 3,12-2,91 (m, 2 H); 2,45-2,36 (m, 2 H); 2,07-1,93 (m, 1 H); 1,81-1,71 (m, 1 H); 1,41 (s, 9 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 177,81$ ; 155,47; 134,48; 132,45; 131,12; 129,14; 79,82; 49,87; 39,77; 30,70; 28,85; 28,27 ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4\text{S}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  382,0856; encontrado 382,0865.



**ácido (S)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-(2-clorofeniltio)pentanóico (8m):**

Rendimento: 84%.

Características físicas: sólido branco.

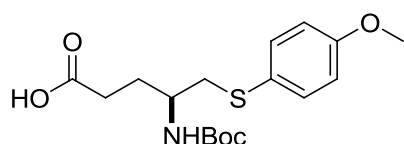
Ponto de fusão: 73 - 75 °C.

$[\alpha_D] = +12$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,42-7,34 (m, 2 H); 7,22-7,09 (m, 2 H); 3,90-3,76 (m, 1 H); 3,16-2,97 (m, 2 H); 2,41 (t, 2 H,  $J$  = 7,2 Hz); 2,06-2,02 (m, 1 H); 1,86-1,78 (m, 1 H); 1,40 (s, 9 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 177,59; 155,76; 135,17; 134,52; 130,07; 129,83; 127,22; 127,17; 80,09; 49,88; 38,51; 30,73; 28,99; 28,28 ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4\text{S}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  382,0856; encontrado 382,0862.



**ácido (S)-4-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-(4-metoxifeniltio)pentanóico (8n):**

Rendimento: 93%.

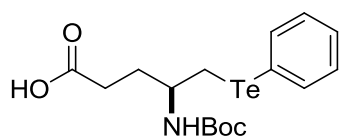
Características físicas: óleo incolor.

$[\alpha_D] = +116$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,36 (d, 2 H,  $J$  = 8,4 Hz); 6,82 (d, 2 H,  $J$  = 8,4 Hz); 3,77 (s, 3 H); 3,74-3,66 (m, 1 H); 3,05-2,93 (m, 2 H); 2,37 (t, 2 H,  $J$  = 7,2 Hz); 2,05-1,90 (m, 1 H); 1,82-1,68 (m, 1 H); 1,40 (s, 9 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 177,51; 159,14; 155,68; 133,40; 126,19; 114,74; 79,99; 55,23; 50,40; 41,41; 30,65; 28,94; 28,23 ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  356,1532; encontrado 356,1543.



**ácido (S)-4-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-(feniltelanil)pentanóico (8o):**

Rendimento: 72%.

Características físicas: sólido branco.

Ponto de fusão: 86 - 88  $^{\circ}\text{C}$ .

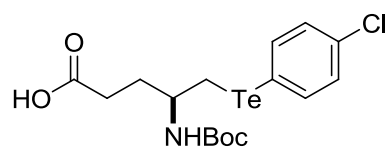
$[\alpha_D] = +66$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,74-7,73 (m, 2 H); 7,27-7,14 (m, 3 H); 3,83-3,75 (m, 1 H); 3,07-3,06 (m, 2 H); 2,36 (t, 2 H,  $J$  = 7,2 Hz); 1,96-1,88 (m, 1 H); 1,80-1,70 (m, 1 H); 1,40 (s, 9 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 177,82; 155,32; 138,52; 129,19; 127,73; 111,37; 79,52; 50,53; 31,19; 30,81; 28,22; 16,93 ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Te}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  446,0587; encontrado 446,0587.





**ácido (S)-4-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-(4-clorofeniltelanil)pentanoico (8p):**

Rendimento: 80%.

Características físicas: óleo amarelo escuro.

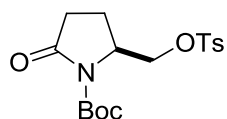
$[\alpha_D] = +11$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,65$  (d, 2 H,  $J = 8,4$  Hz); 7,14 (d, 2 H,  $J = 8,4$  Hz); 3,83-3,72 (m, 1 H); 3,10-3,04 (m, 2 H); 2,36 (t, 2 H,  $J = 7,6$  Hz); 1,96-1,84 (m, 1 H); 1,77-1,68 (m, 1 H); 1,38 (s, 9H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 177,25$ ; 155,42; 140,11; 134,51; 129,53; 108,88; 79,75; 50,80; 31,27; 30,78; 28,30; 17,29 ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4\text{Te}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  480,0197; encontrado 480,0201.

### 3.2.8. Procedimento para a obtenção do (S)-2-(tosiloximetil)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (10)



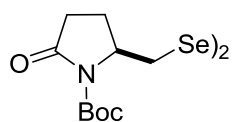
À uma solução do aminoálcool **4** (2,3 g, 20 mmol) e cloreto de toсила (4,957 g, 26 mmol) em diclorometano (45 mL) a 0 °C, adicionou-se DMAP (0,49 g, 4 mmol) e  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,626 g, 3,6 mL, 26 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 12 h. Após esse tempo, 50 mL de água foi adicionada e extraída com diclorometano. As fases orgânicas foram lavadas com HCl 1N e seca com  $\text{MgSO}_4$ . Remoção do solvente e purificação em coluna cromatográfica em sílica gel utilizando acetato de etila como eluente, forneceu o produto **9** como um sólido amarelo claro com 90% de rendimento. Em seguida, o toluenossulfonato ester **9** (4,0397 g, 15 mmol) foi dissolvido em diclorometano (75 mL) e  $\text{Et}_3\text{N}$  (4,1662 g, 5,75 mL, 41,25 mmol),  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (2,8856 g, 3 mL, 22,5 mmol) e DMAP (2,2 g, 18 mmol) foram adicionados. A solução foi agitada por 8 horas à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando hexano:acetato de etila (50:50) como eluente para fornecer o *N*-Boc toluenossulfonato éster **10** como um sólido branco em 90% de rendimento.

Ponto de fusão: 103,5 – 105,5 °C (lit.<sup>75</sup> 104,5 - 105,5 °C)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,76 (d, 2 H, *J* = 8,2 Hz), 7,36 (d, 2 H, *J* = 8,2 Hz), 4,32-4,30 (m, 1 H), 4,24 (dd, 1 H, *J*<sup>1</sup> = 10,1 Hz, *J*<sup>2</sup> = 4,4 Hz), 4,16 (dd, 1 H, *J*<sup>1</sup> = 10,1 Hz, *J*<sup>2</sup> = 2,8 Hz), 2,67-2,58 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 2,41-2,36 (m, 1 H), 2,23-2,14 (m, 1 H), 2,01-1,95 (m, 1 H), 1,44 (s, 9H) ppm.

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173,65; 149,48; 145,18; 132,07; 129,95; 127,70; 83,36; 55,86; 38,88; 31,35; 27,73; 21,56; 20,35 ppm.

### 3.2.9. Procedimento para a síntese do (5*S*,5'*S*)-5,5'-diselanodiilbis(metileno)bis(2-oxopirrolidina-1-carboxilato) de *tert*-butila (11)



Em um tubo de Schlenke, sob atmosfera de argônio, adicionou-se cobre nanoparticulado (0,02 g, 20 mol%) e KOH em pó (0,134 g, 2,4 mmol) a uma solução de selênio elementar (0,138 g, 2 mmol) e o derivado toluenossulfonato éster **10** (0,3694 g, 1 mmol) em DMSO (1 mL). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente e a formação do produto acompanhada por cromatografia em camada delgada. Em seguida, o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica flash utilizando primeiro hexano e depois uma mistura de hexano:acetato de etila 70:30) como eluente. O produto foi obtido como um óleo amarelo.

Rendimento: 50%.

[α<sub>D</sub>] = -32 (*c* = 1,0; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

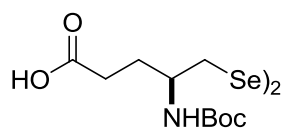
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4,46-4,40 (m, 1 H); 3,44 (dd, 1 H, *J*<sup>1</sup> = 12,2 Hz, *J*<sup>2</sup> = 3 Hz); 3,06 (dd, 1 H, *J*<sup>1</sup> = 12,4 Hz, *J*<sup>2</sup> = 9,4 Hz); 2,67-2,58 (m, 1 H); 2,49-2,42 (m, 1 H); 2,22-2,14 (m, 1 H); 2,07-2,00 (m, 1 H); 1,54 (s, 9 H) ppm.

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173,49; 149,74; 83,24; 58,18; 32,92; 31,13; 28,06; 22,39 ppm.

HRMS-ESI: *m/z* calcd para C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Se<sub>2</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 579,0489; encontrado 579,0486.

### 3.2.10. Preparação do derivado *N*-Boc disseleneto $\gamma$ -aminoácido (12)

Foi utilizado o mesmo procedimento experimental descrito para a síntese dos *N*-Boc calcogeno  $\gamma$ -aminoácidos na seção 3.2.7.



**ácido (4*S*,4'*S*)-5,5'-diselanedilbis(4-(*tert*-butoxycarbonylamino)pentanóico (12):**

Rendimento: 60%.

Características físicas: óleo amarelo escuro.

$[\alpha_D] = +17$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3,94$ - $3,76$  (m, 1 H);  $3,33$ - $3,11$  (m, 2 H);  $2,47$ - $2,43$  (m, 2 H);  $2,04$ - $1,97$  (m, 1 H);  $1,83$ - $1,73$  (m, 1 H);  $1,45$  (s, 9 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 177,12$ ;  $156,20$ ;  $80,09$ ;  $51,03$ ;  $34,21$ ;  $30,73$ ;  $29,64$ ;  $28,43$  ppm.

HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  615,0700; encontrado 615,0700.

---

Referências Bibliográficas

---

---

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Fahn, S. Em "GABA in Nervous System Function", Ed. Raven Press, New York, 1976.
2. Wall, G. M.; Baker, J. K. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1340 e referências citadas. (b) Krogsgaard-Larsen, P.; Scheel-Krueger, J.; Kofod, H. Em "GABA-Neurotransmitters. Pharmacochemical, Biochemical and Pharmacological Aspects", Munksgaard, Copenhage, 1979.
3. Shashoua, V. E.; Jacob, J. N.; Ridge, R.; Campbell, A.; Baldessarini, R. J. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 659.
4. Lippert, B.; Metcalf, B. W.; Jung, M. J.; Casara, P. *Eur. J. Biochem.* **1977**, *74*, 441.
5. Constantino, G.; Macchiarulo, A.; Guadix, A. E.; Pellicciari, R. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1827.
6. (a) Olpe, H.-R.; Demiéville, H.; Baltzer, V.; Bencze, W. L.; Koella, W. P.; Wolf, P.; Haas, H. L. *Eur. J. Pharmacol.* **1978**, *52*, 133. (b) Ong, J.; Kerr, D. I.; Doolette, D. J.; Duke, R. K.; Mewett, K. N.; Allen, R. D.; Johnston, G. A. R. *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, *233*, 169.
7. (a) Taylor, C. P.; Vartanian, M. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 823. (b) Hoekstra, M. S.; Sobieray, D. M.; Schwindt, M. A.; Mulhern, T. A.; Grote, T. M.; Huckabee, B. K.; Hendrickson, V. S.; Franklin, L. C.; Granger, E. J.; Karrick, G. L. *Org. Proc. Res. Dev.* **1997**, *1*, 26.
8. (a) Baldauf, C.; Günther, R.; Hofmann, H.-J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5351. (b) Vasudev, P. G.; Shamala, N.; Ananda, K.; Balaram, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4972. (c) Baldauf, C.; Günther, R.; Hofmann, H.-J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1200. (d) Guo, L.; Chi, Y.; Almeida, A. M.; Guzei, I. A.; Parker, B. K.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16018. (e) Guo, L.; Almeida, A. M.; Zhang, W.; Reidenbach, A. G.; Choi, S. H.; Guzei, I. A.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7868. (f) Vasudev, P. G.; Chatterjee, S.; Shamala, N.; Balaram, P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 657.

- 
9. (a) Brea, R. J.; Amorín, M.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5710. (b) Amorín, M.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6543. (c) Reiriz, C.; Brea, R. J.; Arranz, R.; Carrascosa, J. L.; Garibotti, A.; Manning, B.; Valpuesta, J. M.; Eritja, R.; Castedo, L.; Granja, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11335.
10. (a) Sone, H.; Shibata, T.; Fujita, T.; Ojika, M.; Yamada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1874. (b) Mordant, C.; Reymond, S.; Tone, H.; Lavergne, D.; Touati, R.; Hassine, B. B.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Gene, J.-P. *Tetrahedron* **2007**, *66*, 6115. (c) Cragg, G. M.; Grothaus, P. G.; Newman, D. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3012. (d) Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 507.
11. (a) Wagner, B.; Gonzalez, G. I.; Dau, M. E. T. H.; Zhu, J. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 737. (b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M.; González, A.; Pazos, R.; Odriozola, J. M.; Bañuelos, P.; Tello, M.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4126.
12. (a) Kratzel, M.; Hiessböck, R.; Bernkop-Schnürch, A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2339. (b) Pesenti, C.; Arnone, A.; Bellosta, S.; Bravo, P.; Canavesi, M.; Corradi, E.; Frigerio, M.; Meille, S. V.; Monetti, M.; Panzeri, W.; Viani, F.; Venturini, R.; Zanda, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6511.
13. (a) Schwarz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3292-3293. (b) Selenium in Biology and Human Health, Ed. R. F. Burk, Springer-Verlag, New York, 1994. (c) Selenium. Its Molecular Biology and Role in Human Health, Ed. D. L. Hatfield, Kluwer Academic Publishers, Boston, 2001.
14. (a) May, S. W.; Pollock, S. H. *Drugs* **1998**, *56*, 959. (b) Mugesh, G.; Singh, H. B. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 347. (c) Mugesh, G.; du Mont, W. -W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. (d) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B.T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (e) Brigelius-Flohé, R. *Chemistry & Biodiversity* **2008**, *5*, 389. f) Sarma, B. K.; Mugesh, G. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 965.
15. Böck, A.; Forchhammer, K.; Heider, J.; Leinfelder, W.; Sawers, G.; Veprek, B.; Zinoni, F. *Mol. Microbiol.* **1991**, *5*, 515.
16. (a) Gamble, S. C.; Wiseman, A.; Goldfarb, P. S. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1997**, *68*, 123. (b) Zhong, L.; Holmgren, A. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 18121. (c)

- Birringer, M.; Pilawa, S.; Flohé, L. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 693. (d) Jacob, C.; Giles, G. I.; Giles, N. M.; Sies, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4742. (e) Brandt, W.; Wessjohann, L. A. *ChemBioChem* **2005**, *6*, 386. (f) Yoshida, S.; Kumakura, F.; Komatsu, I.; Arai, K.; Onuma, Y.; Hojo, H.; Singh, B. G.; Priyadarsini, K. I.; Iwaoka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2125. (g) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2032.
17. (a) Ganther, H. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1459. (b) Braga, A. L.; Schneider, P. H.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M.; Peppe, C.; Bottega, D. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4305. (c) Schneider, A.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Appelt, H. R.; Braga, A. L.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1019. (d) Braga, A. L.; Alberto, E. E.; Soares, L. C.; Rocha, J. B. T.; Sudati, J. H.; Roos, D. H. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 43. (e) Liu, H.; Dömling, A. *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *74*, 302. (f) Temperini, A.; Terlizzi, R.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7883.
18. (a) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W.; Alberto, E. E.; Stefani, H. A.; Juliano, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4260. (b) Abbas, M.; Bethke, J.; Wessjohann, L. A. *Chem. Commun.* **2006**, 541. (c) Hemantha, H. P.; Sureshbabu, V. V. *J. Pept. Sci.* **2010**, *16*, 644. (d) Schwab, R. S.; Soares, L. C.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Godoi, M.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3574. (e) Satheeshkumar, K.; Mugesh, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4849.
19. (a) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9021. (b) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Sehnem, J. A.; Alberto, E. E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11664. (c) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Braga, R. C. *Synlett* **2006**, *17*, 1453. (d) Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Galetto, F. Z.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 392. (e) Sehnem, J. A.; Milani, P.; Nascimento, V.; Andrade, L. H.; Dorneles, L.; Braga, A. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 997. (f) Godoi, M.; Paixão, M. W.; Braga, A. L. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 11347.
20. (a) Roberts, E.; Frankel, S. *Federation Proceedings*, **1950**, *9*, 219. (b) Awapara, J.; Landua, A. J.; Fuerst, R.; Seale, B. *J. Biol. Chem.* **1950**, *187*, 35. (c) Roberts, E.; Frankel, S. *J. Biol. Chem.* **1950**, *187*, 55.

21. Udenfriend, S. *J. Biol. Chem.* **1950**, *187*, 65.
22. Dent, C. E. *Biochem. J.* **1948**, *43*, 169.
23. (a) Ackermann, D.; Kutscher, F. Hoppe-Seyler's *Z. Physiol. Chem.* **1910**, *69*, 265. (b) Ackermann D. Hoppe-Seyler's *Z. Physiol. Chem.* **1910**, *69*, 273. (c) Dent, C. E.; Stepka, W.; Steward, F. C. *Nature*, **1947**, *160*, 682.
24. Steward, F. C.; Thompson, J. F.; Dent, C. E. *Science* **1949**, *110*, 439.
25. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M. Em "Farmacologia" 4<sup>o</sup> Ed., Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2001.
26. Ramek, M.; Nagy, P. I. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 6844.
27. a) Steward, E. G.; Player, R.; Quilliam, J. P.; Brown, D. A.; Pringle, M. J. *Nature in new biology*, **1971**, *233*, 87. (b) Lorenzini, M. L.; Bruno-Blanch, L.; Estiú, G. L. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1998**, *454*, 1. (c) Lorenzini, M. L.; Bruno-Blanch, L.; Estiú, G. L. *Int. J. Quantum Chem.* **1998**, *70*, 1195. (d) Crittenden, D. L.; Chebib, M.; Jordan, M. J. T. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 203.
28. Ordóñez, M.; Cativiela, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 3.
29. Buchschacher, P.; Cassal, J.-M.; Fürst, A.; Meier, W. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2747.
30. Hintermann, T.; Gademann, K.; Jaun, B.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 983.
31. Prasad, J. V. N. V.; Loo, J. A.; Boyer, F. E.; Stier, M. A.; Gogliotti, R. D.; Turner, W. J.; Harvey, P. J.; Kramer, M. R.; Mack, D. P.; Scholten, J. D.; Gracheck, S. J.; Domagala, J. M. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1707.
32. Loukas, V.; Noula, C.; Kokotos, G. *J. Pept. Sci.* **2003**, *9*, 312.
33. Bang J. K.; Naka, H.; Teruya, K.; Aimoto, S.; Konno, H.; Nosaka, K.; Tatsumi, T.; Akaji, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10596.
34. Wolin, R. L.; Santillán Jr., A.; Barclay, T.; Tang, L.; Venkatesan, H.; Wilson, S.; Lee, D. H.; Lovenberg, T. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4493.
35. Mandal, P. K.; Ren, Z.; Chen, X.; Xiong, C.; McMurray, J. S. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6126.
36. Ullrich, A.; Chai, Y.; Pistorius, D.; Elnakady, Y. A.; Herrmann, J. E.; Weissman, K. J.; Kazmaier, U.; Müller, R. F. *Angew. Chemie. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4422.



37. Tamamura, H.; Araki, T.; Ueda, S.; Wang, Z.; Oishi, S.; Esaka, A.; Trent, J. O.; Nakashima, H.; Yamamoto, N.; Peiper, S. C.; Otaka, A.; Fujii, N. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3280.
38. Ando, K.; Oishi, T.; Hiramata, M.; Ohno, H.; Ibuka, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4745.
39. Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405.
40. Zhu, Y.; Khumsubdee, S.; Schaefer, A.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7449.
41. (a) Cui, X.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3272. (b) Roseblade, S. J.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1402.
42. Wei, Z.-Y.; Knaus, E. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1586.
43. El Marini, A.; Roumestant, M. L.; Viallefont, Ph.; Razafindramboa, D.; Bonato, M.; Follet, M. *Synthesis* **1992**, 1104.
44. Dexter, C. S.; Jackson, R. F. W. *Chem. Commun.* **1998**, 75.
45. Lange, G.L.; Gottardo, C. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1473.
46. Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117.
47. Itoh, O.; Amano, A. *Synthesis* **1999**, 423.
48. (a) Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 2245. (b) Panday, S. K.; Prasad, J.; Dikshit, D. K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 1581.
49. Valasinas, A.; Frydman, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2158.
50. Langlois, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5709.
51. Gheorghe, A.; Schulte, M.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2173.
52. Berzelius, J. J. *Afhandl. Fys. Kemy. Mineralogi* **1818**, 6,42.
53. (a) Franke, K. W. *J. Nutr.* **1934**, *8*, 597. (b) Franke, K. W. *J. Nutr.* **1934**, *8*, 609. (c) Franke, K. W.; Potter, V. R. *J. Nutr.* **1934**, *8*, 615. (d) Combs Jr., G. F.; Combs, S. B. *The role of Selenium in Nutrition*, Academic Press, INC, Orlando, 1986.
54. Turner, D. C.; Stadtman, T. C. *Arch. Biochem. Biophys.* **1973**, *154*, 366.
55. Andreesen, J. R.; Ljungdhal, L. G. *J. Bacteriol.* **1973**, *116*, 867.

56. (a) Flohé, L.; Günzler, W. A. Schock, H. H. *FEBS Lett.* **1973**, 32, 132. (b) Rotruck, J. T.; Pope, A. L.; Ganther, H. E.; Swanson, A. B.; Hafeman, D. G.; Hoekstra, W. G. *Science* **1973**, 179, 588.
57. Back, T. G.; Moussa, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13455.
58. Walter, R.; Roy, J. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2561.
59. (a) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3741. (b) Shabaan, S.; Ba, L. A.; Abbas, M.; Burkholz, T.; Denkert, A.; Gohr, A.; Wessjohann, L. A.; Sasse, F.; Weberd, W.; Jacob, C. *Chem. Commun.* **2009**, 4702. (c) Marin, G.; Braga, A. L.; Rosa, A. S.; Galetto, F. Z.; Burrow, R. A.; Gallardo, H.; Paixao, M. W. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 4614. (d) Freudendahl, D. M.; Iwaoka, M.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3934.
60. Forstrom, J. W.; Zakowski, J. J.; Tappel, A. L. *Biochemistry* **1978**, 17, 2639.
61. (a) Hendrickson, W. A. *Science* **1991**, 254, 51. (b) Lemke, C. T.; Smith, G. D.; Howell, P. L. *Acta Crystallogr., Sect. D* **2002**, 58, 2096.
62. Iwaoka, M.; Ooka, R.; Nakazato, T.; Yoshida, S.; Oishi, S. *Chemistry & Biodiversity* **2008**, 5, 359.
63. Phadnis, P. P.; Mugesh, G. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2476.
64. Gieselman, M. D.; Xie, L.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1331.
65. Metanis, N.; Keinan, E.; Dawson, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16684.
66. Braga, A. L.; Wessjohann, L. A.; Taube, P. S.; Galetto, F. Z.; Andrade, F. M. *Synthesis* **2010**, 3131.
67. (a) Narayanaperumal, S.; Alberto, E. E.; Gul, K.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3886. (b) Narayanaperumal, S.; Alberto, E. E.; Gul, K.; Kawasoko, C. Y.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2011**, 67, 4723.
68. Narayanaperumal, S.; Gul, K.; Kawasoko, C. Y.; Singh, D.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2079.
69. Okeley, N. M.; Zhu, Y.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3603.
70. Huang, Y.; Dalton, D. R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 372.
71. McKeever, B.; Pattenden, G. *Tetrahedron* **2003**, 59, 2701.
72. O'Donnell, M. J.; Polt, R. L. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2663.

73. Reich, H. J.; Jasperse, C. P.; Renga, J. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2981.
74. Iwaoka, M.; Haraki, C.; Ooka, R.; Miyamoto, M.; Sugiyama, A.; Kohara, Y.; Isozumi, N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3861.
75. Alberto, E. E.; Soares, L. C.; Sudati, J. H.; Borges, A. C.; Rocha, J. B. T.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4211.
76. Ackermann, J.; Matthes, M.; Tamm, C. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 122.
77. Otsuka, M.; Masuda, T.; Haupt, A.; Ohno, M.; Shiraki, T.; Sugiura, Y.; Maeda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 838.
78. Bateman, L.; Breeden, S. W.; O'Leary, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 391.
79. Flynn, D. L.; Zelle, R. E.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2424.
80. Milne, C.; Powell, A.; Jim, J.; Nakeeb, M. A.; Smith, C. P.; Micklefield, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11250.
81. Singh, D.; Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Tabarelli, G.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3288.
82. Ghosh, A. K.; Leshchenko-Yashchuk, S.; Anderson, D. D.; Baldrige, A.; Noetzel, M.; Miller, H. B.; Tie, Y.; Wang, Y. -F.; Koh, Y.; Weber, I. T.; Mitsuya, H. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3902.
83. Menezes, P. H.; Gonçalves, S. M. C.; Hallwass, F.; Silva, R. O.; Bieber, L. W.; Simas, A. M. *Org. Lett.* **2005**, *5*, 1601.
84. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em "Purification of Laboratory Chemicals", 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1996.

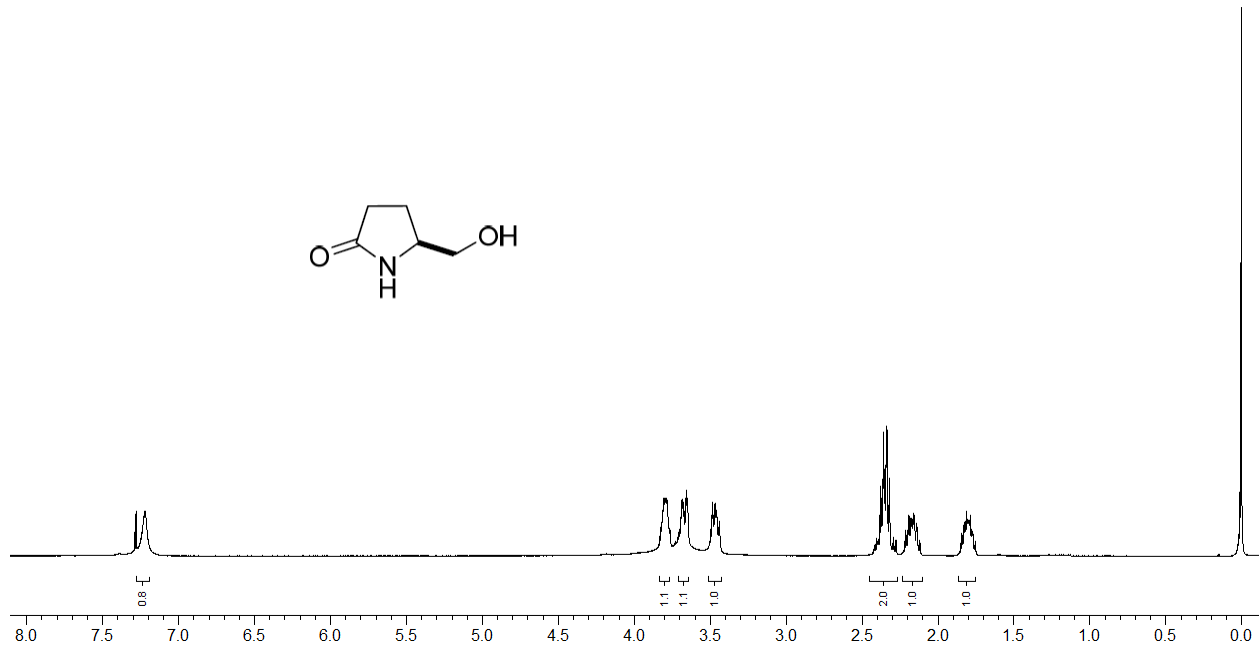
---

***CAPÍTULO 4***

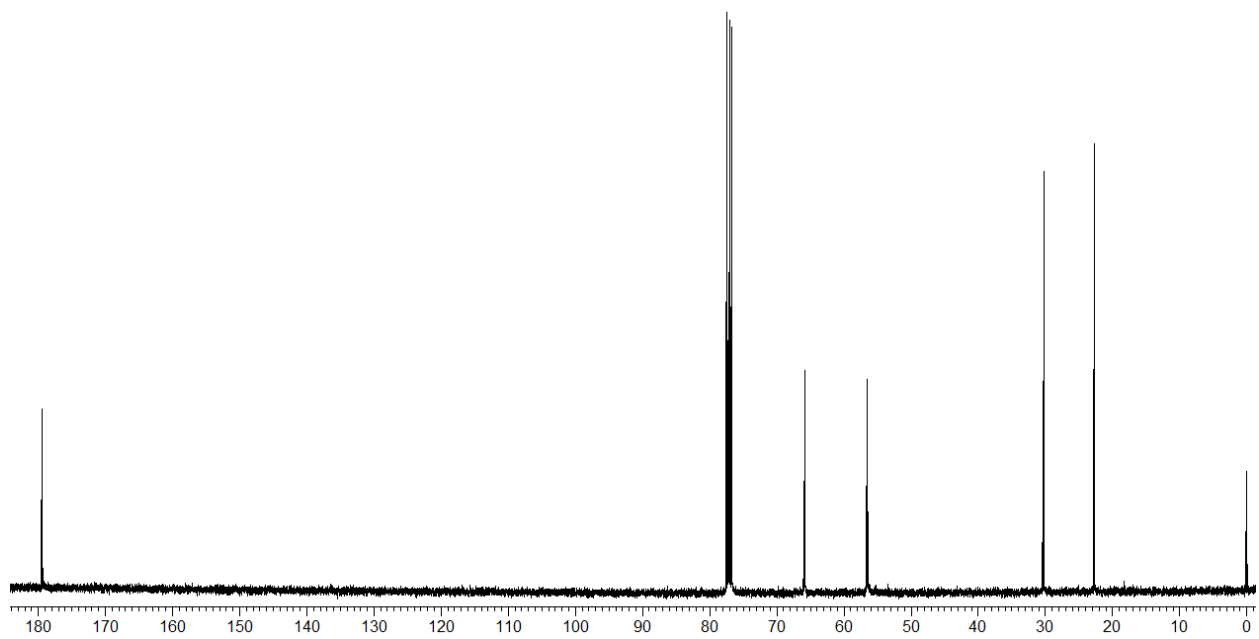
**Espectros seleccionados**

---

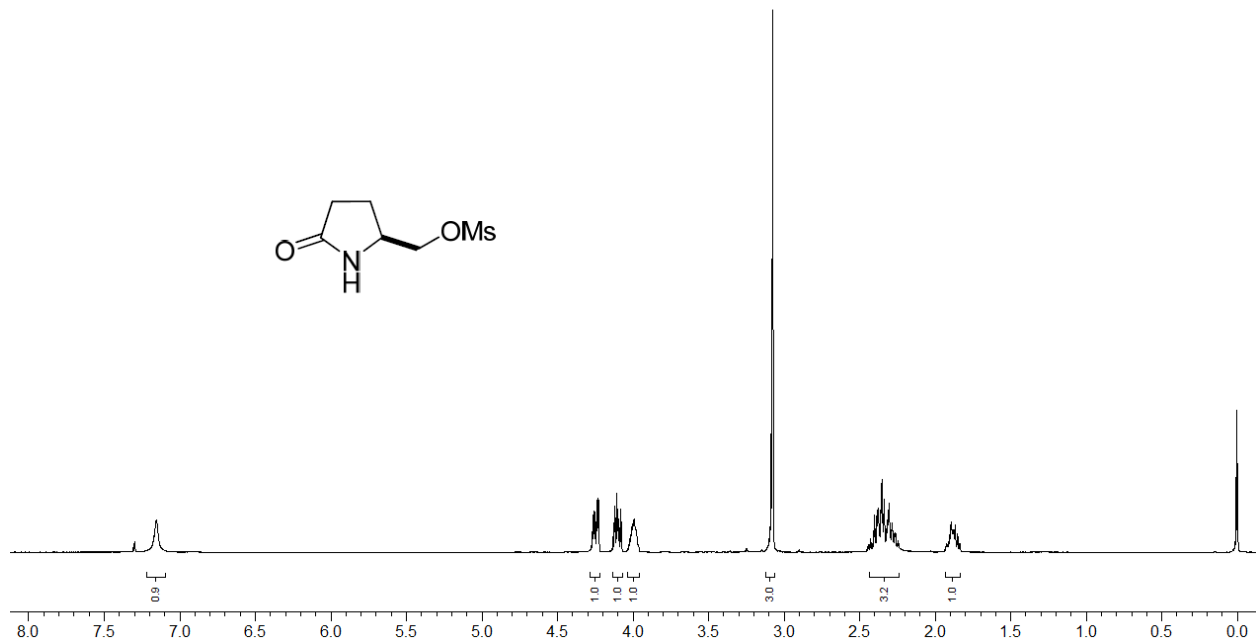
**ESPECTROS SELECIONADOS**



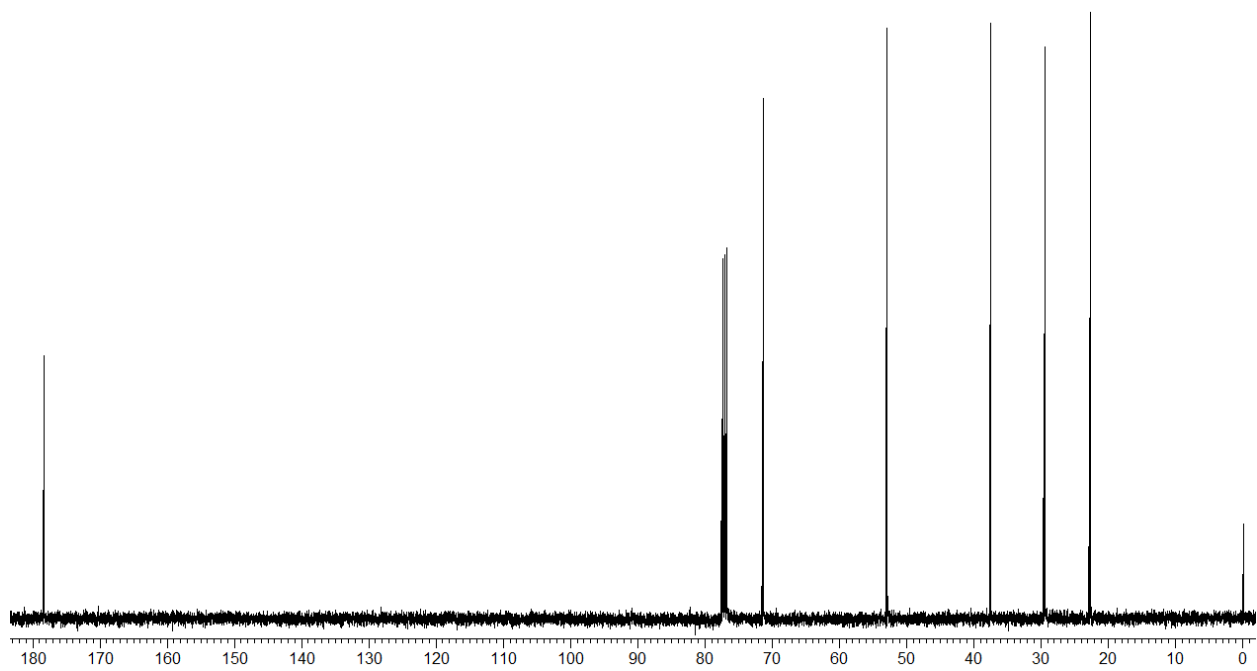
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4**.



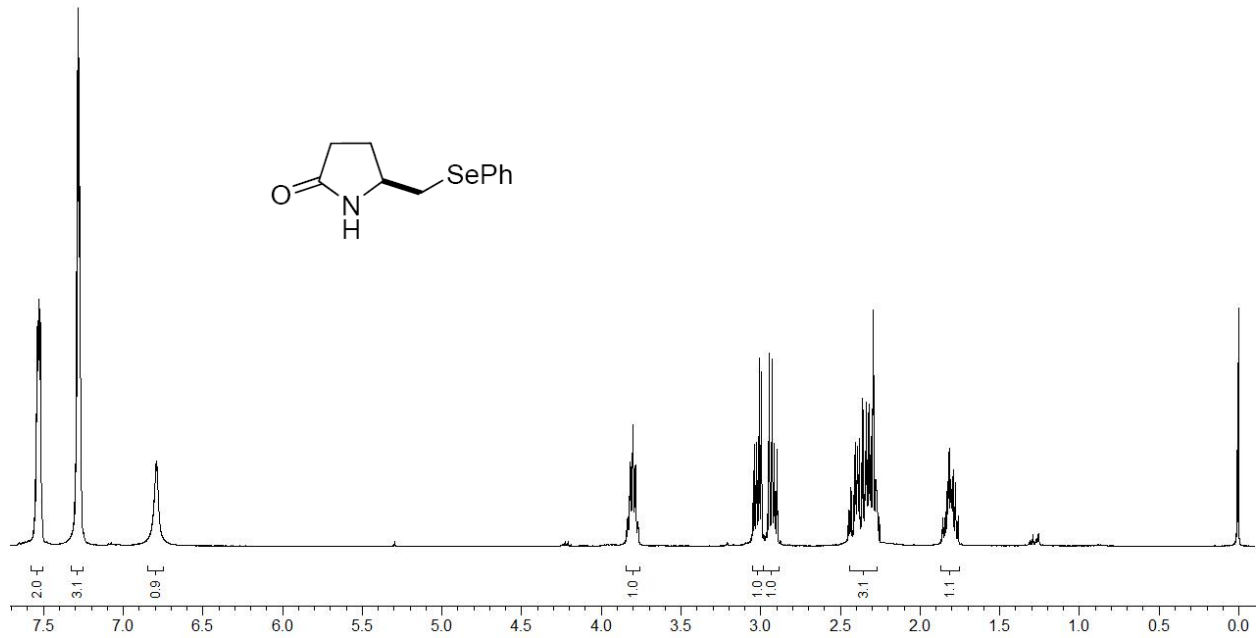
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4**.



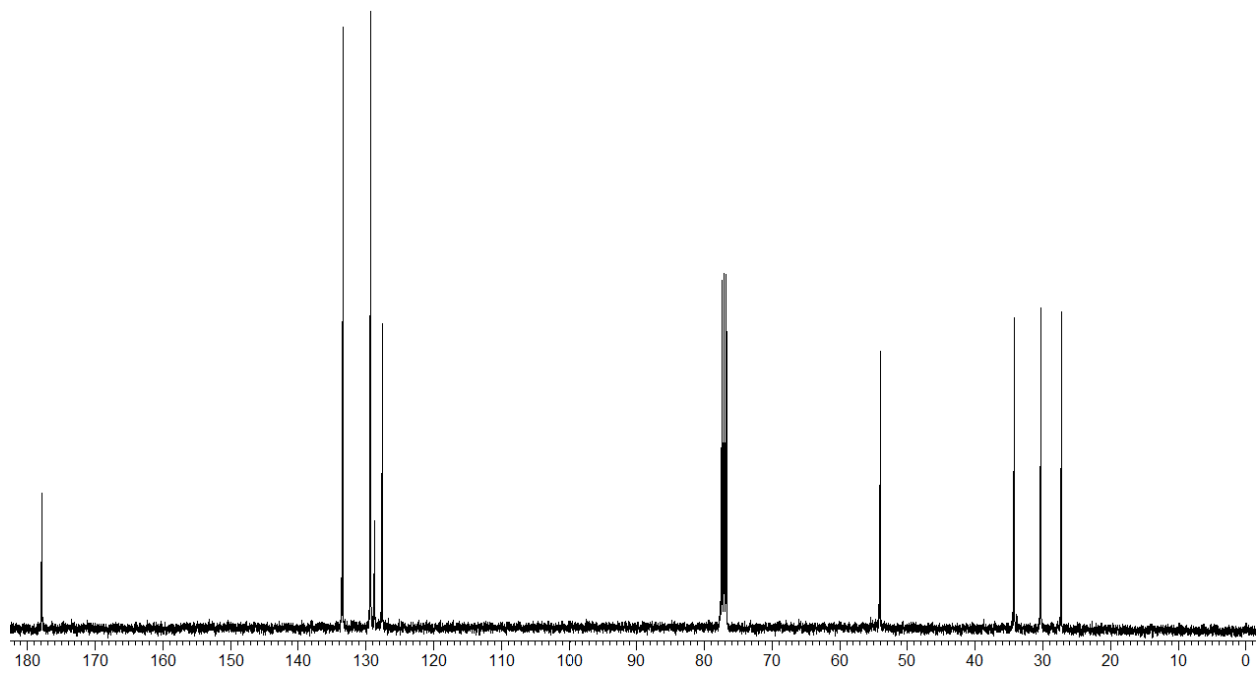
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 5.



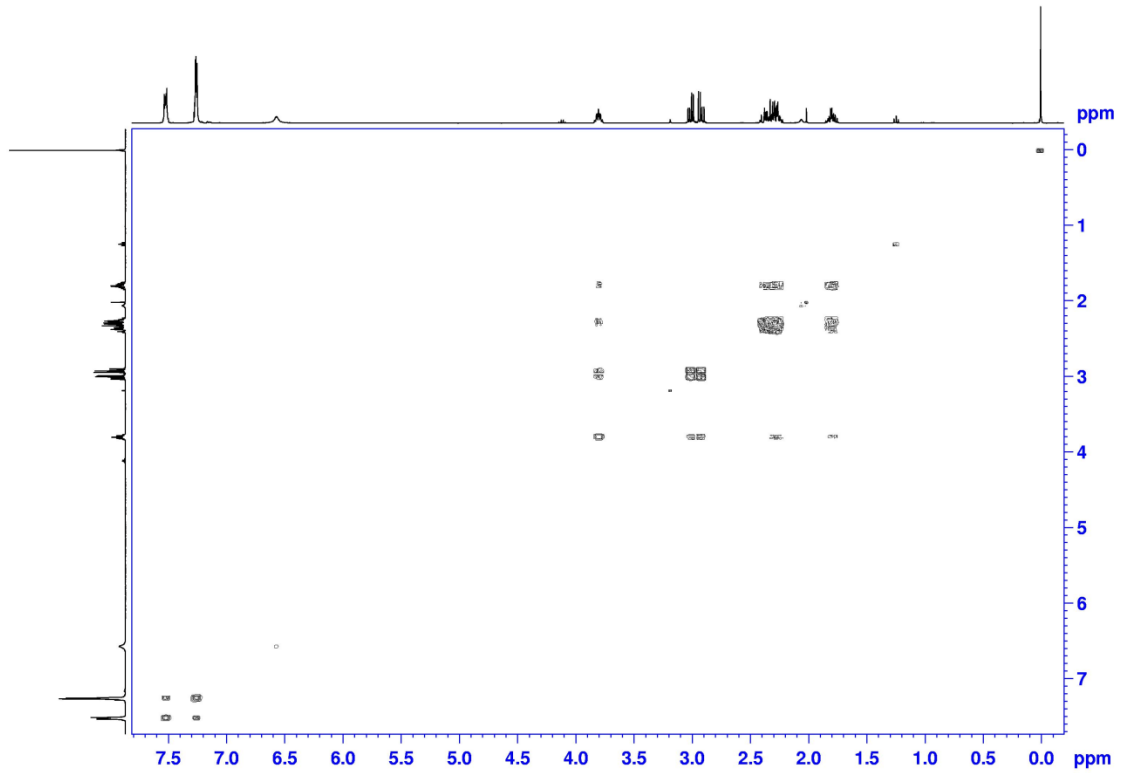
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 5.



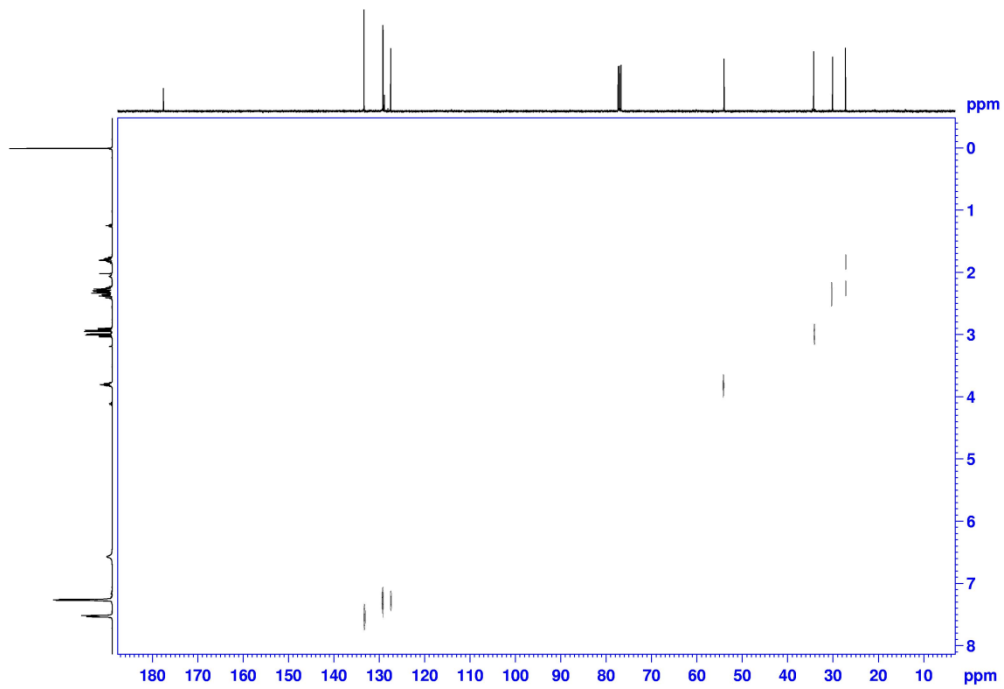
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6a**.



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

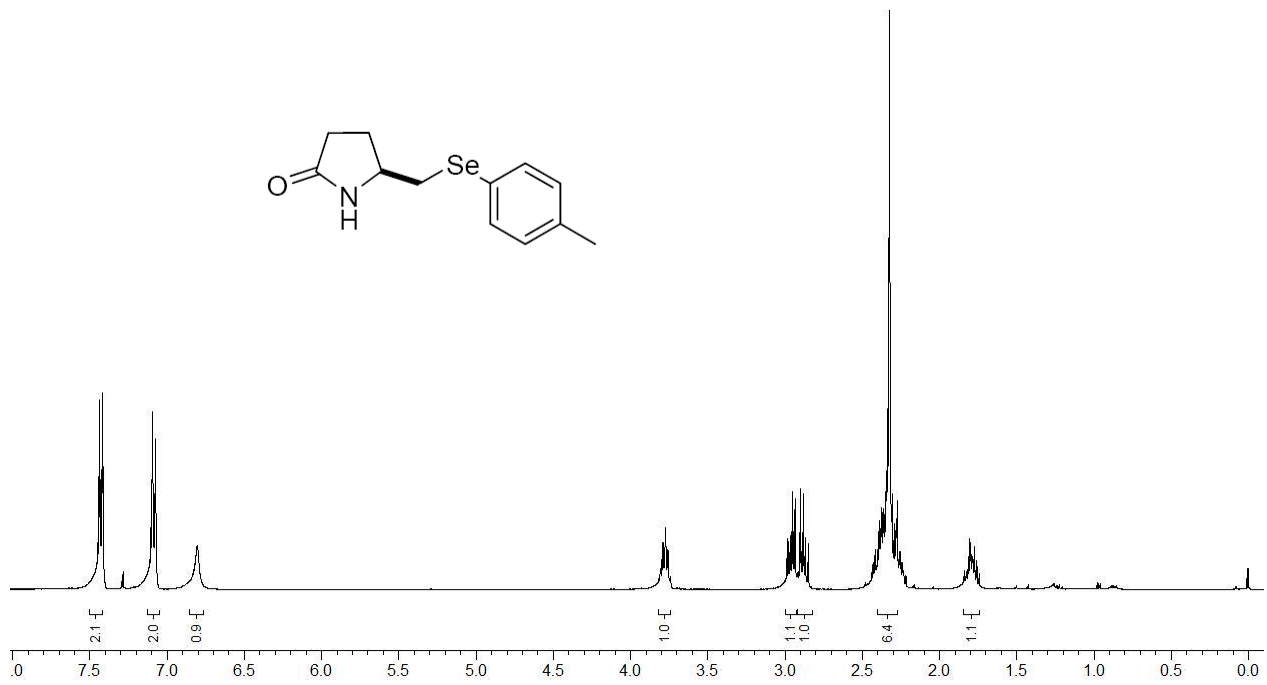


Espectro de RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6a**.

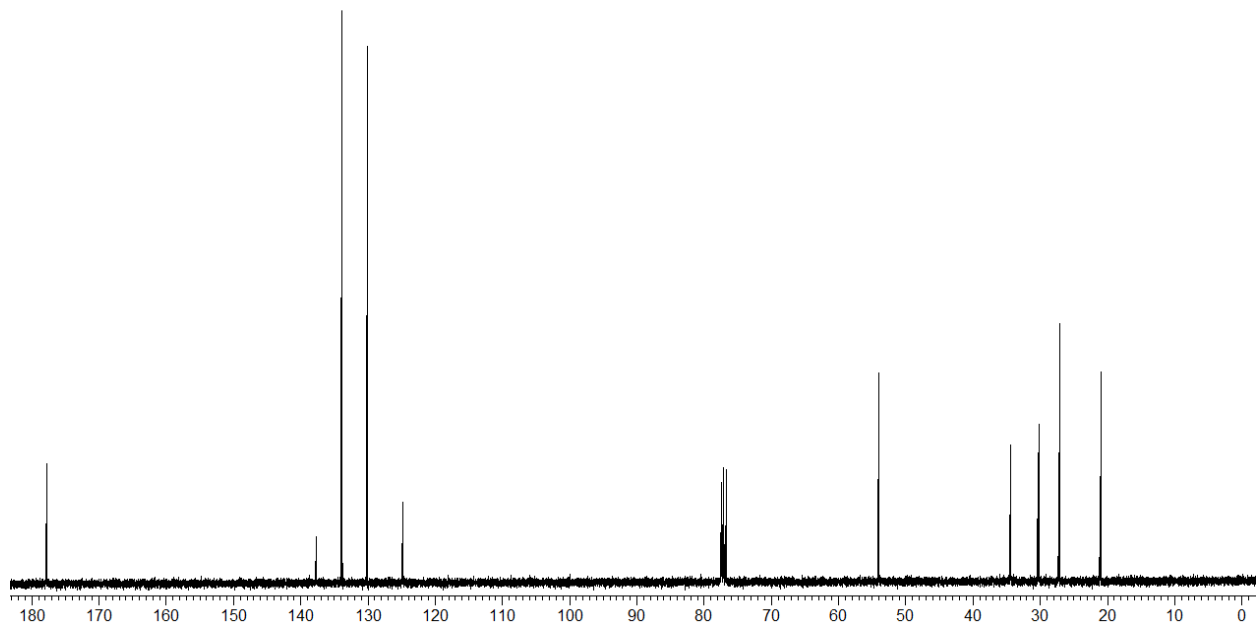


Espectro de RMN-2D HETCOR  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6a**.

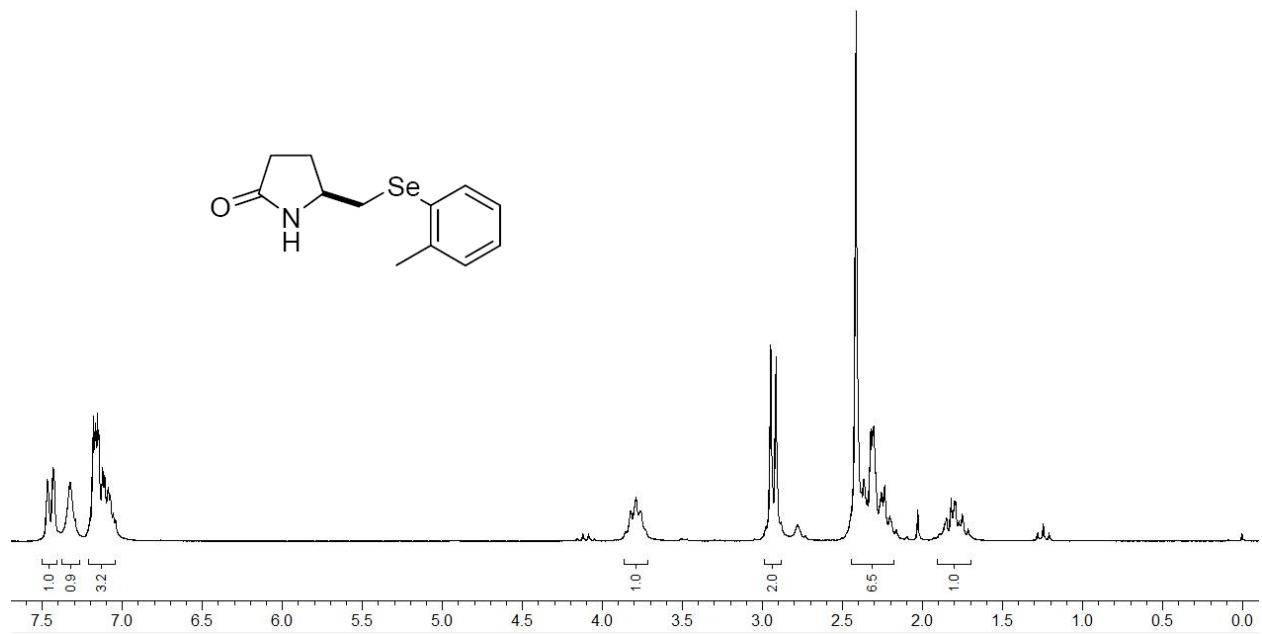




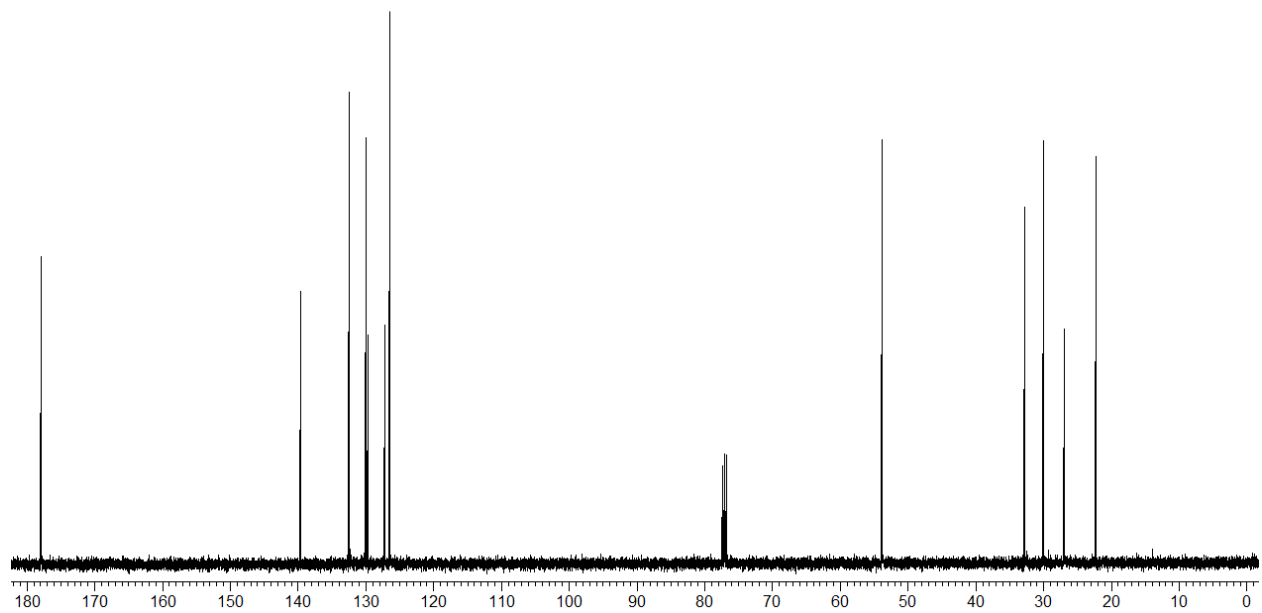
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6b**.



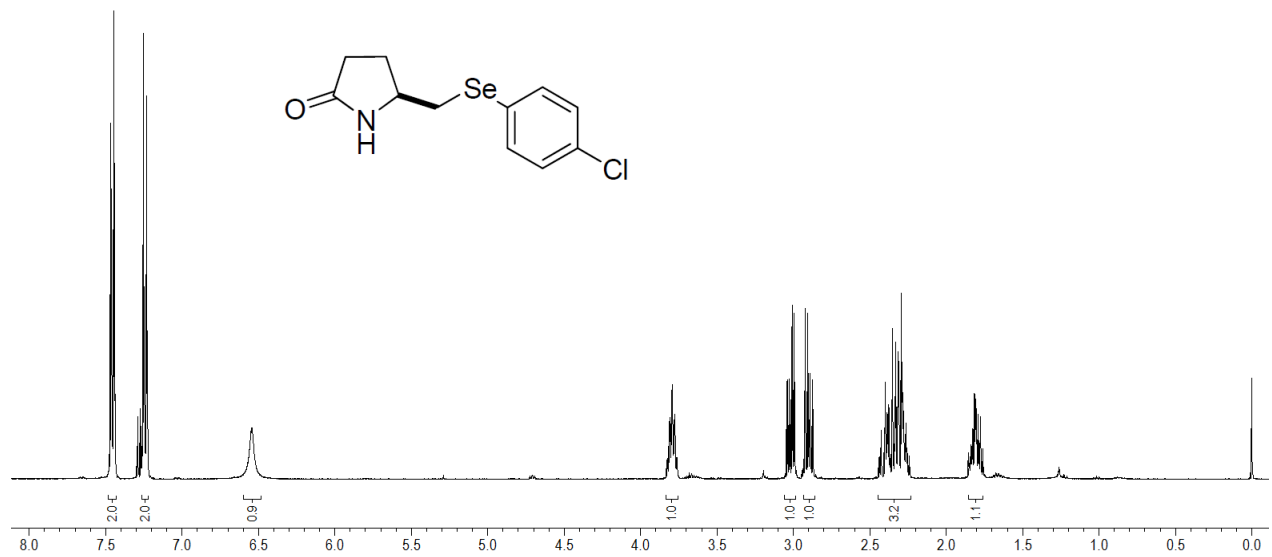
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6b**.



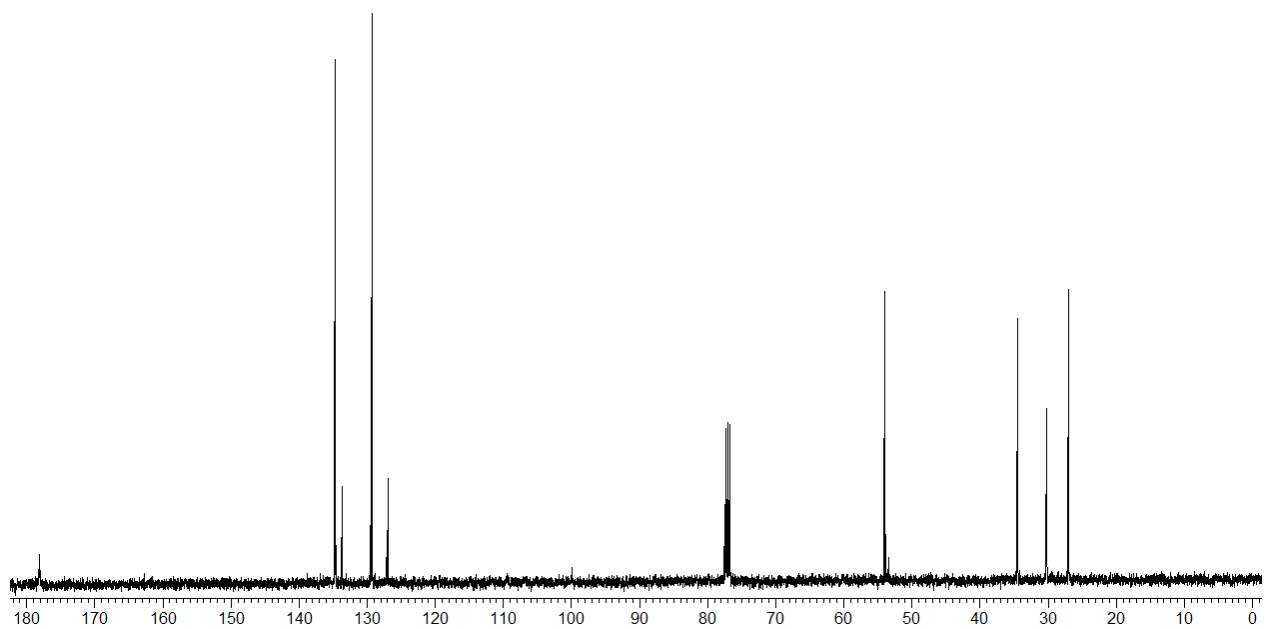
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6c**.



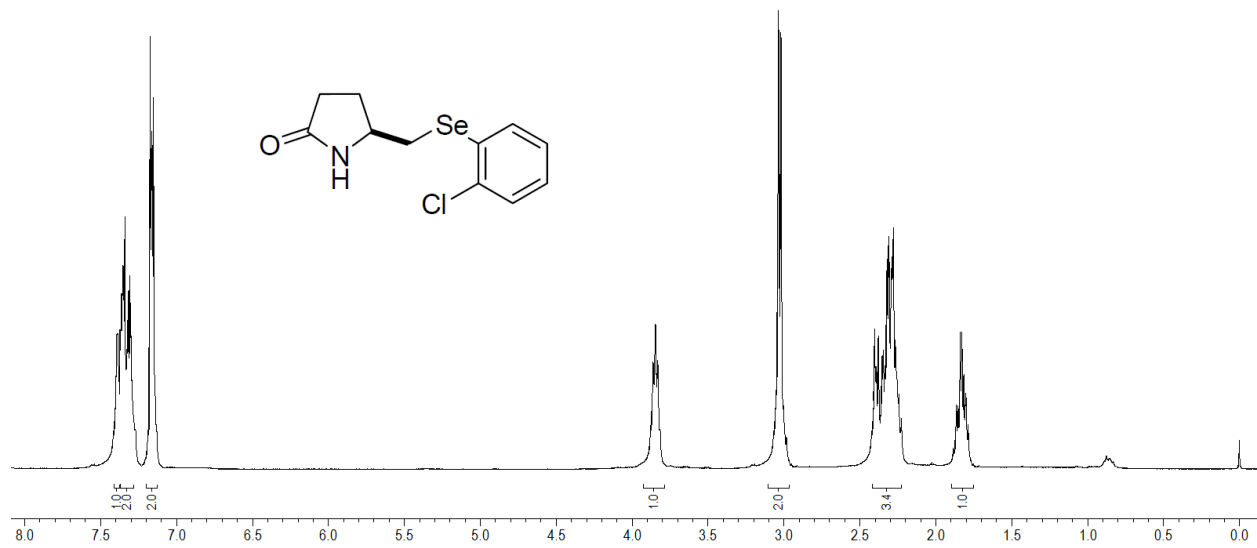
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6c**.



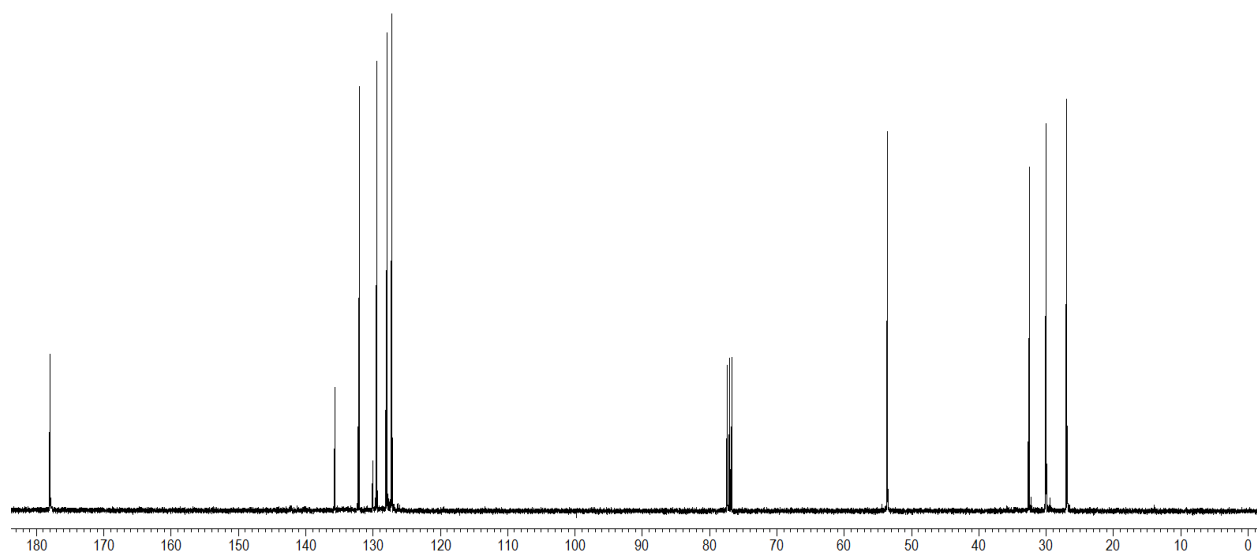
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6d**.



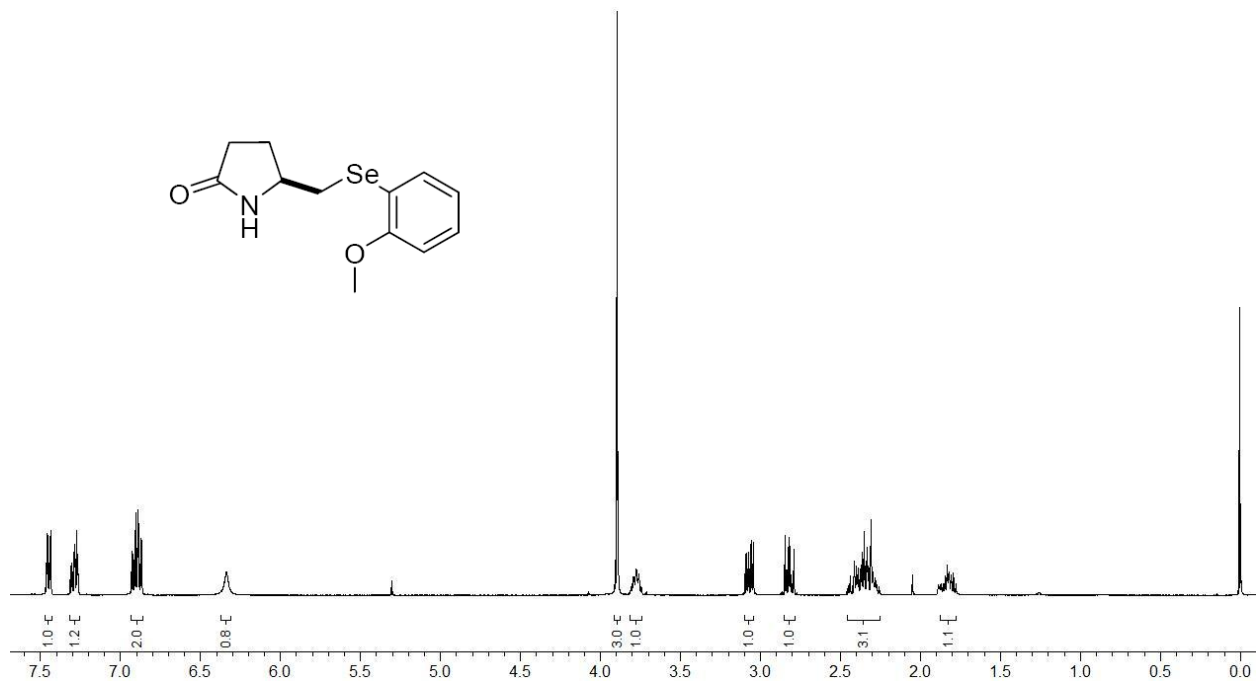
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6d**.



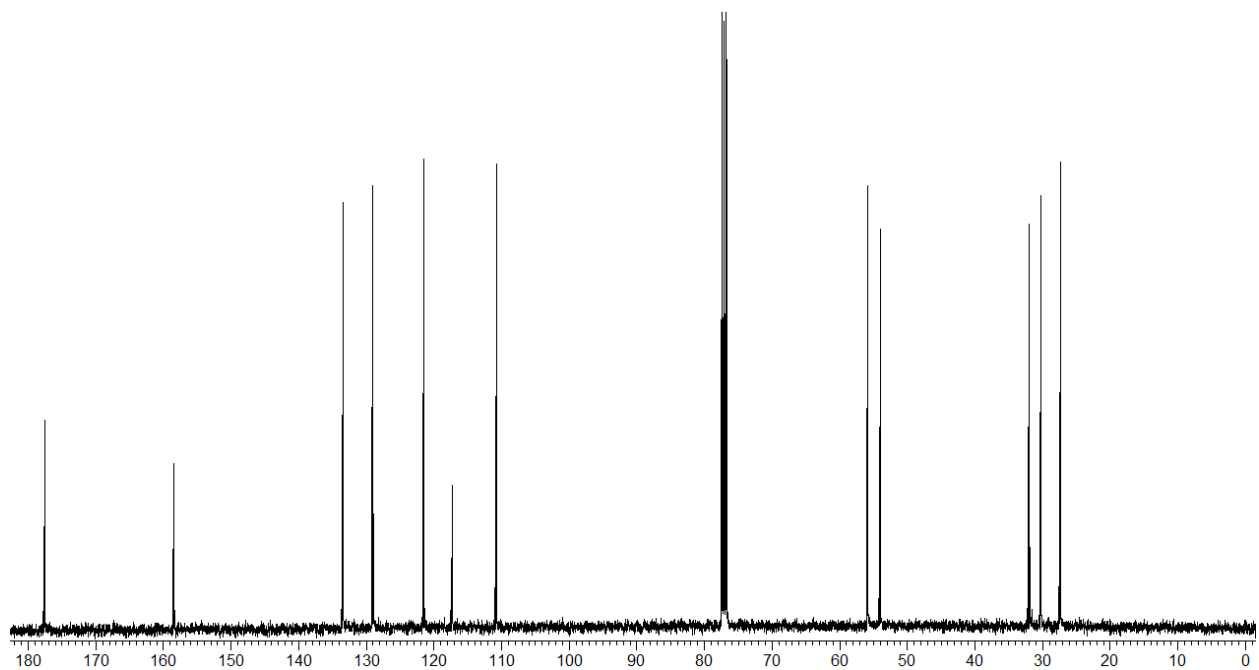
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **6e**.



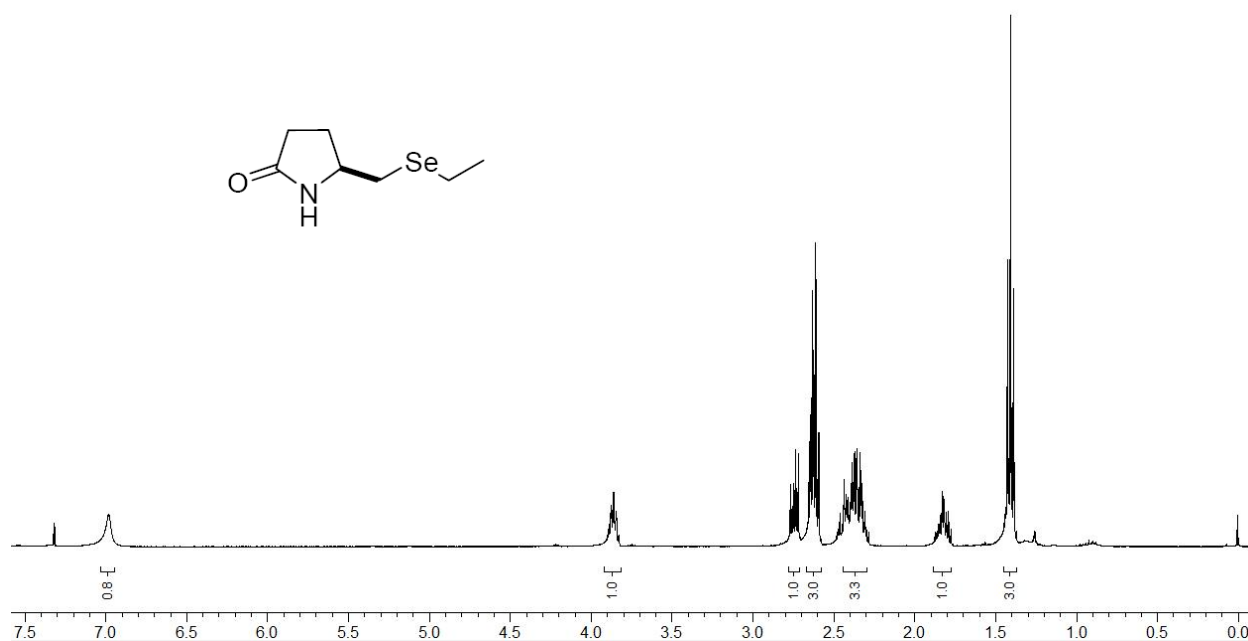
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **6e**.



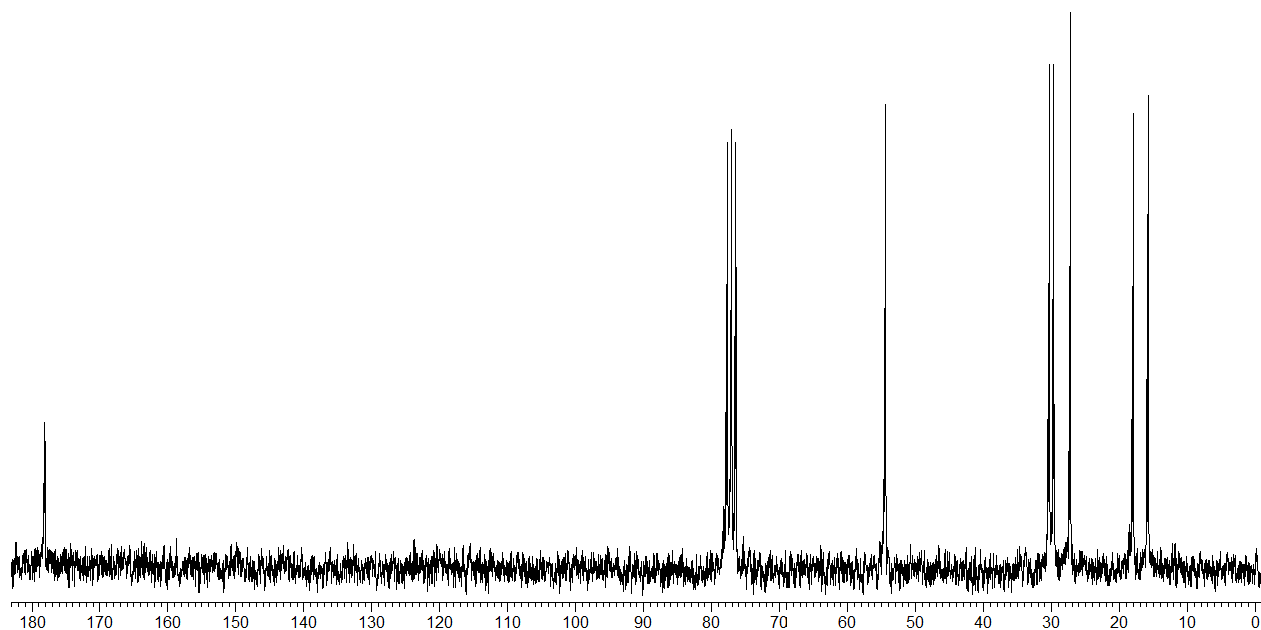
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6f**.



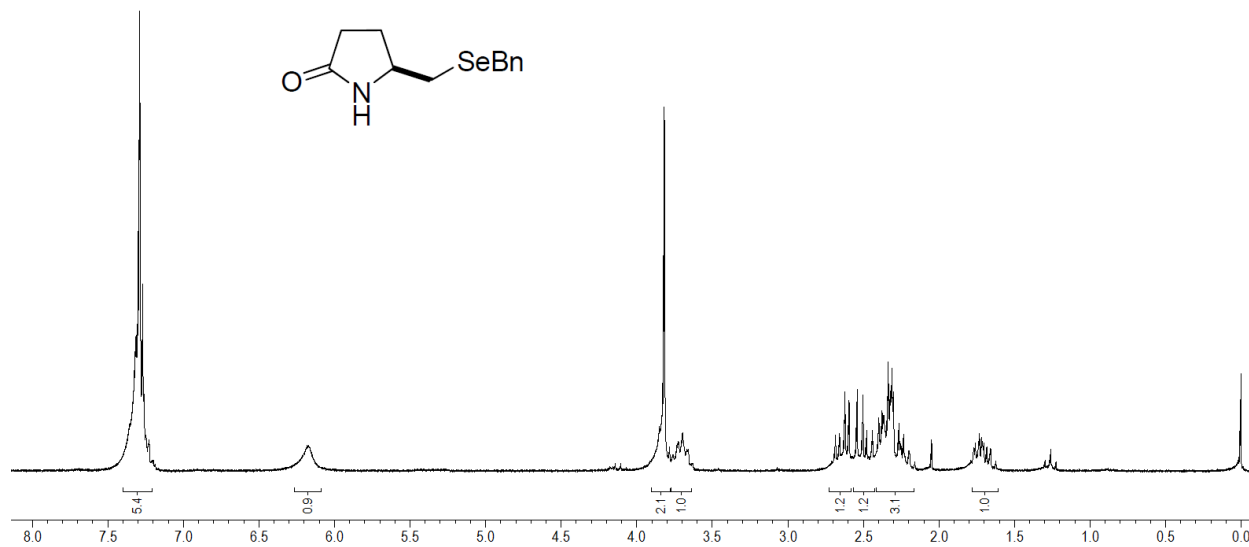
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6f**.



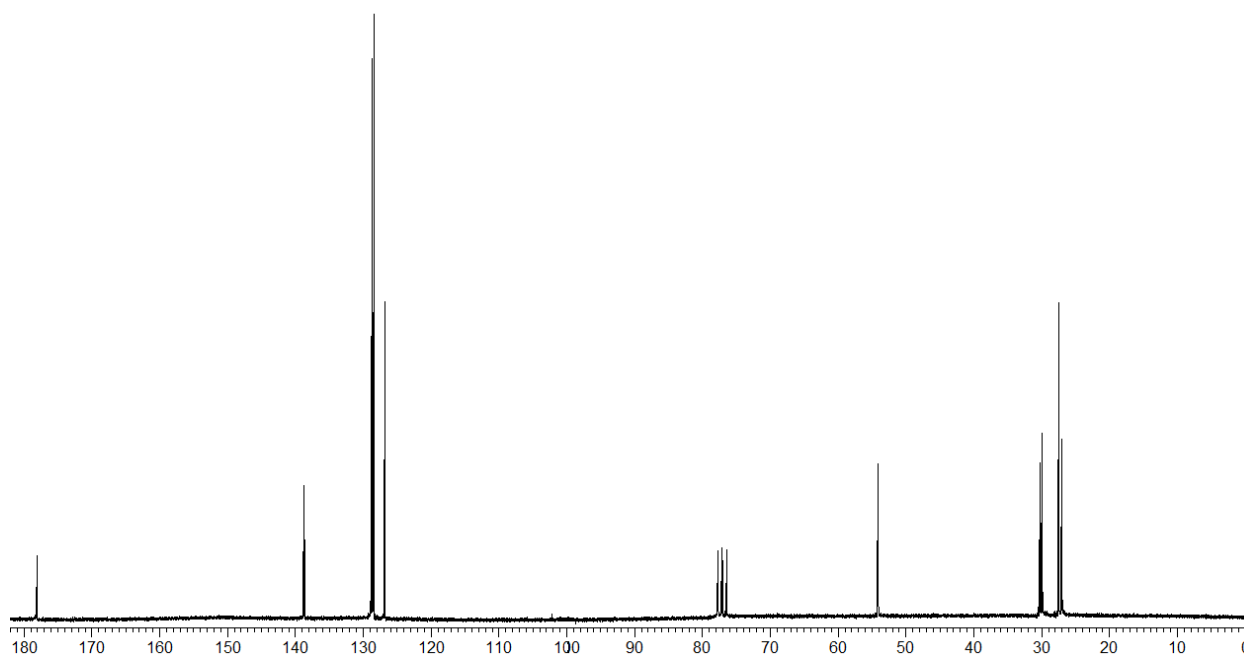
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6g**.



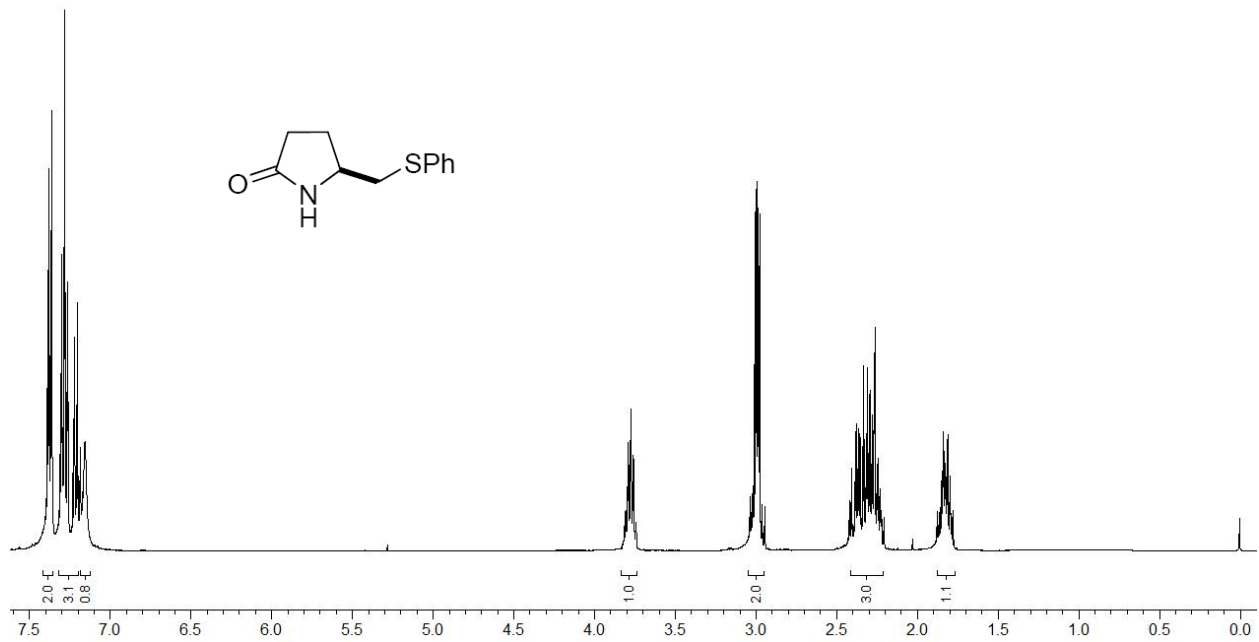
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6g**.



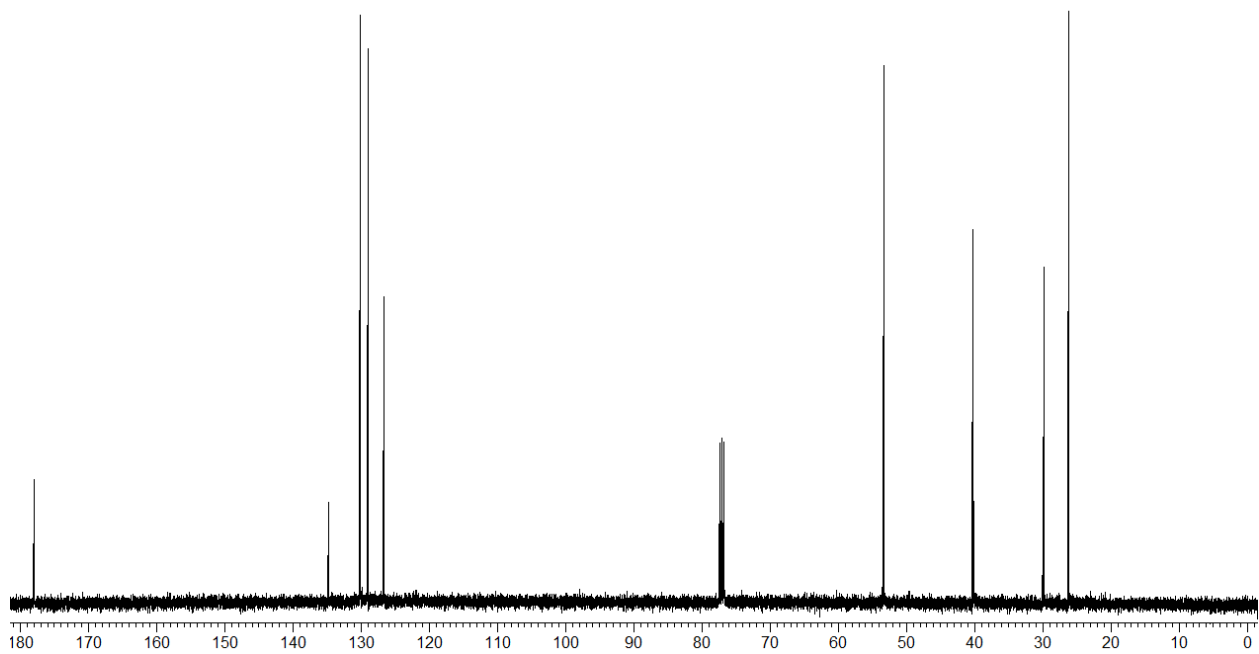
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6h**.



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

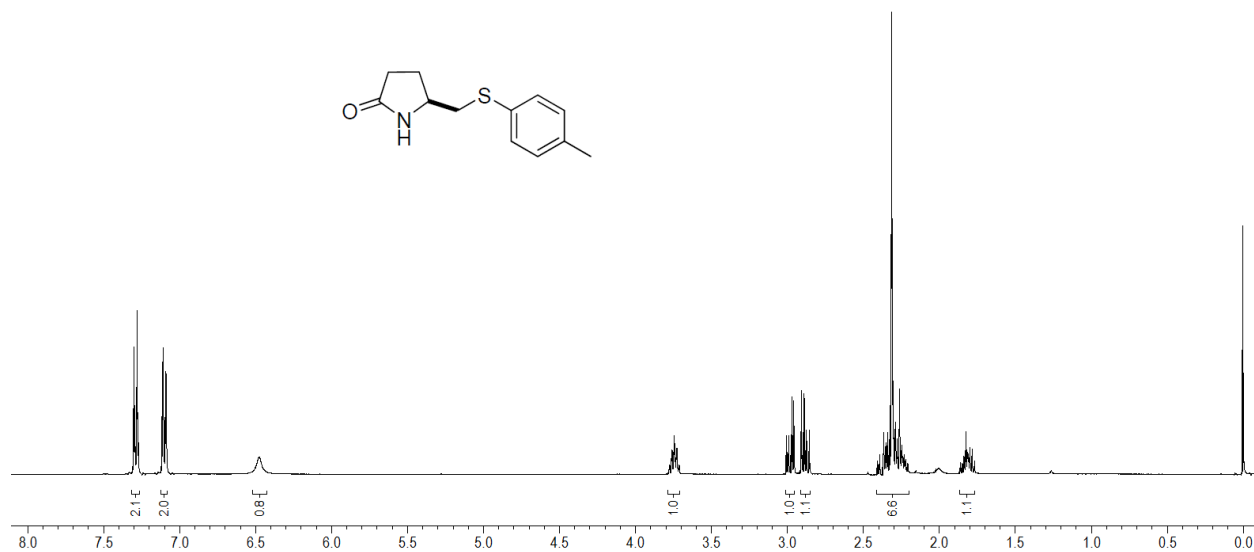


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6i**.

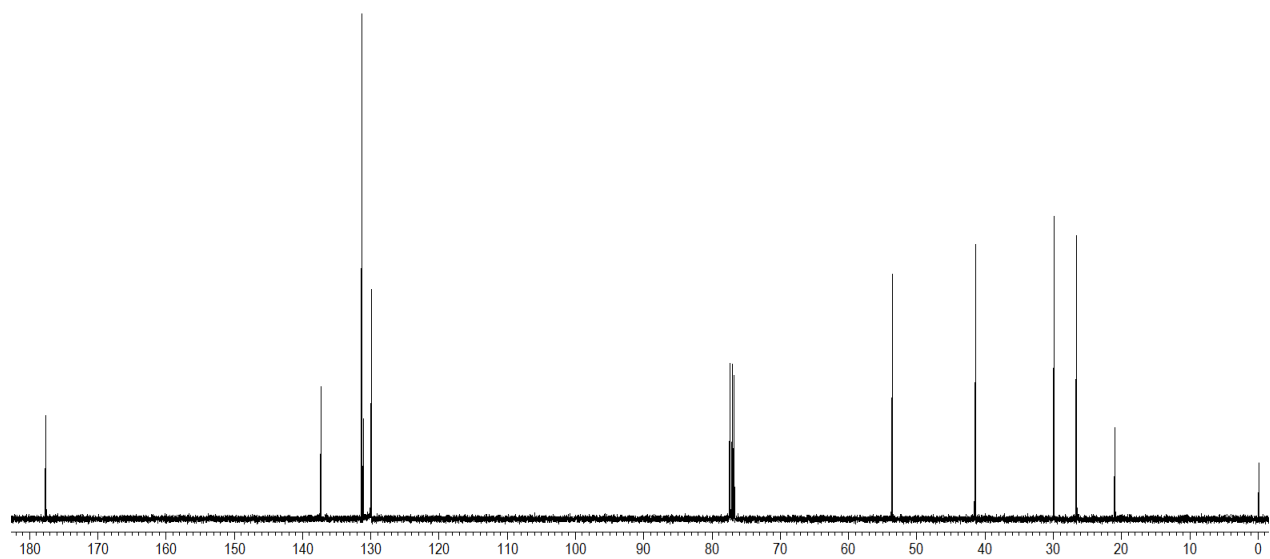


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6i**.

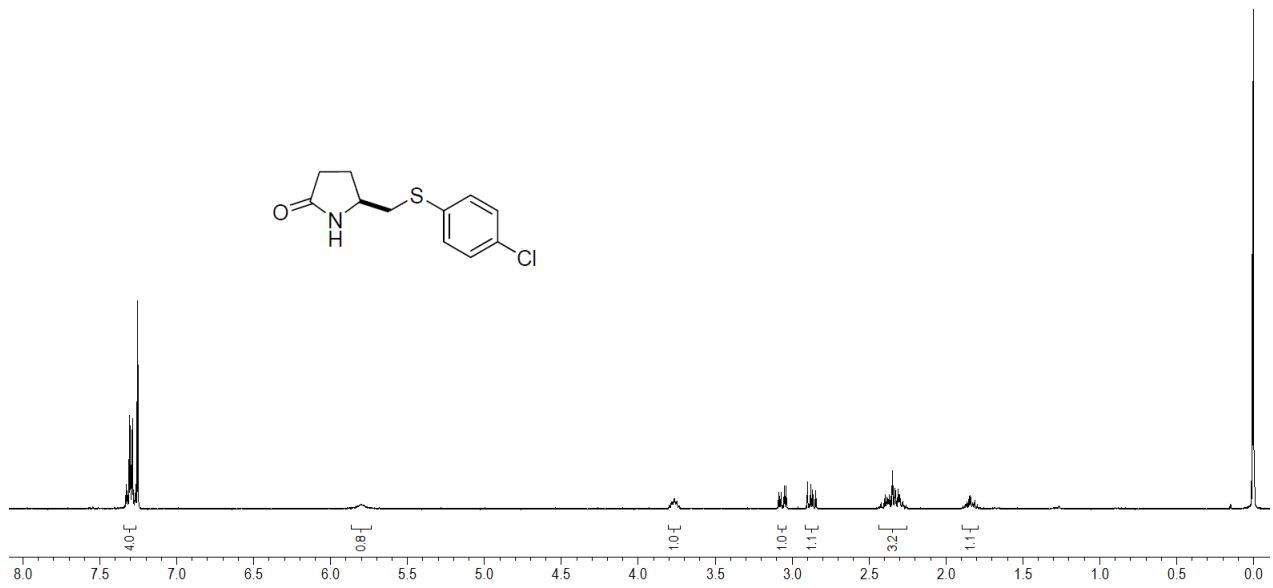




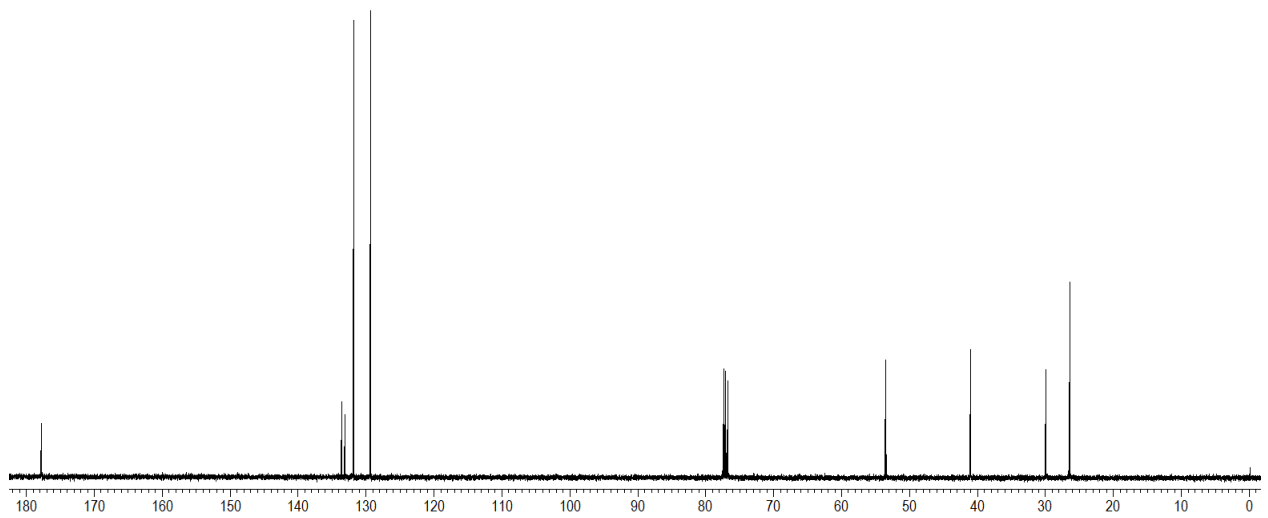
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6j**.



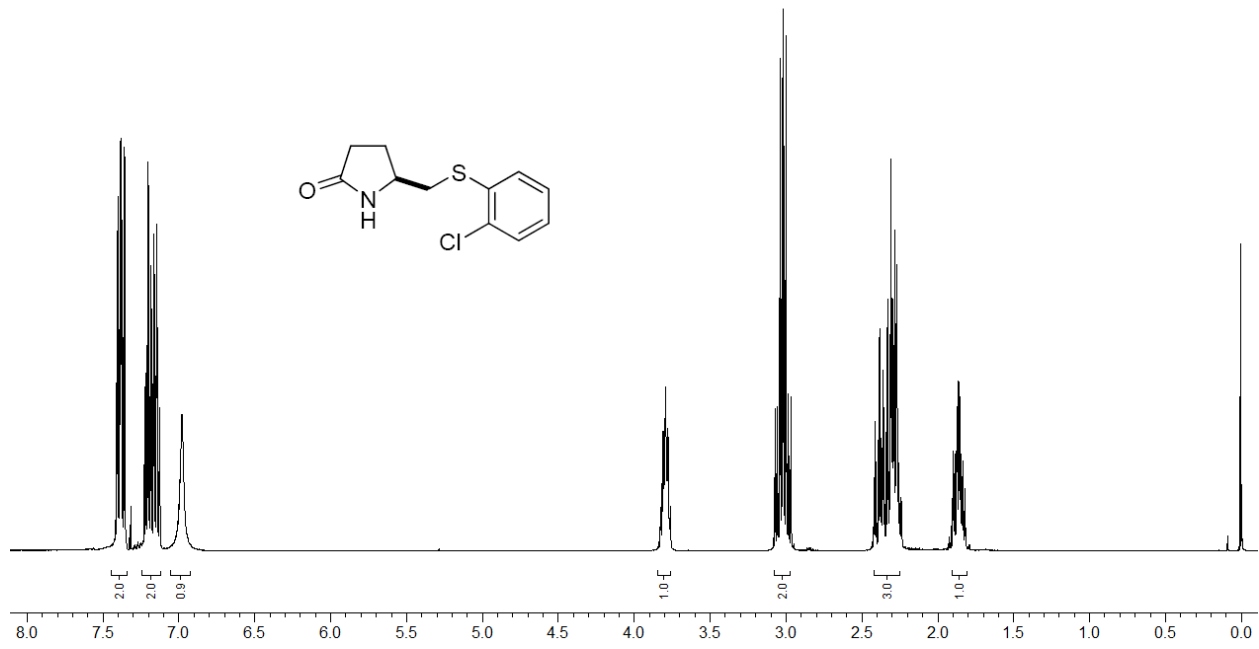
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6j**.



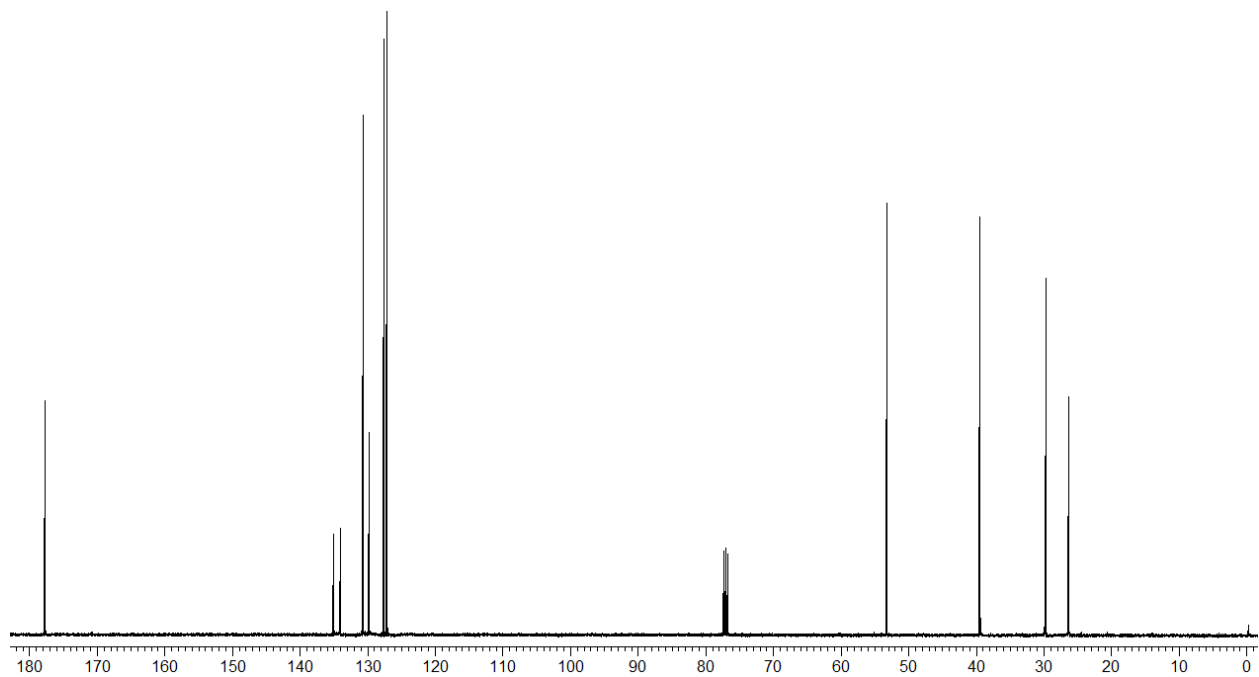
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6I**.



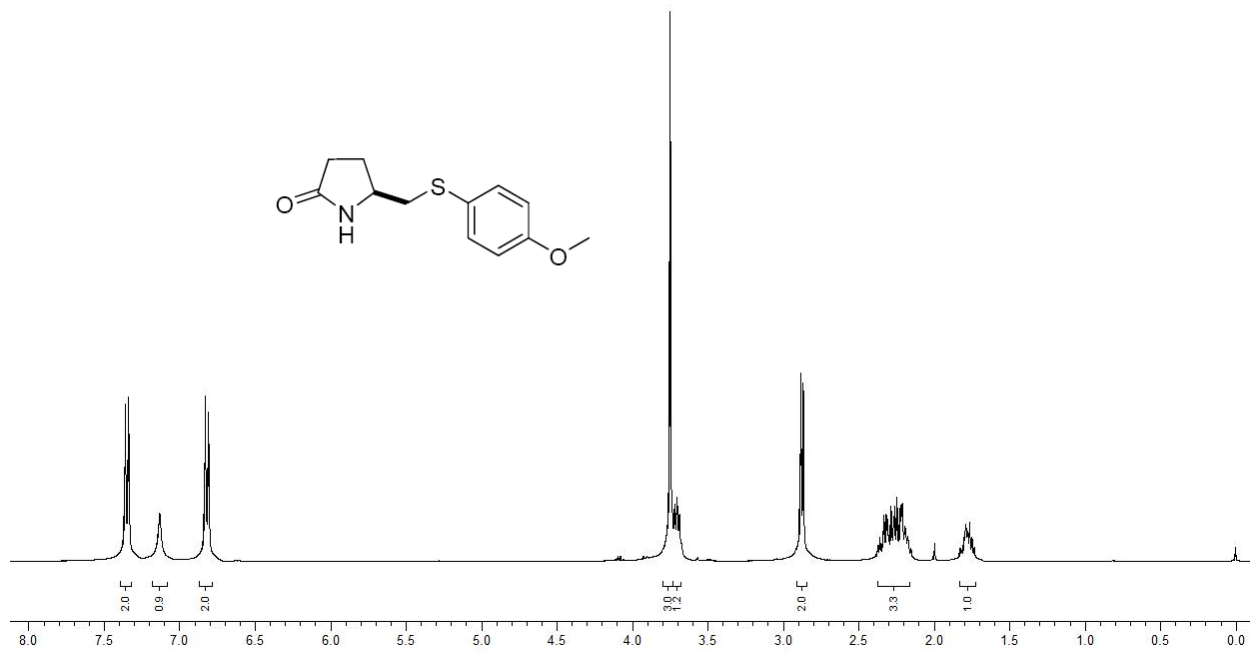
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6I**.



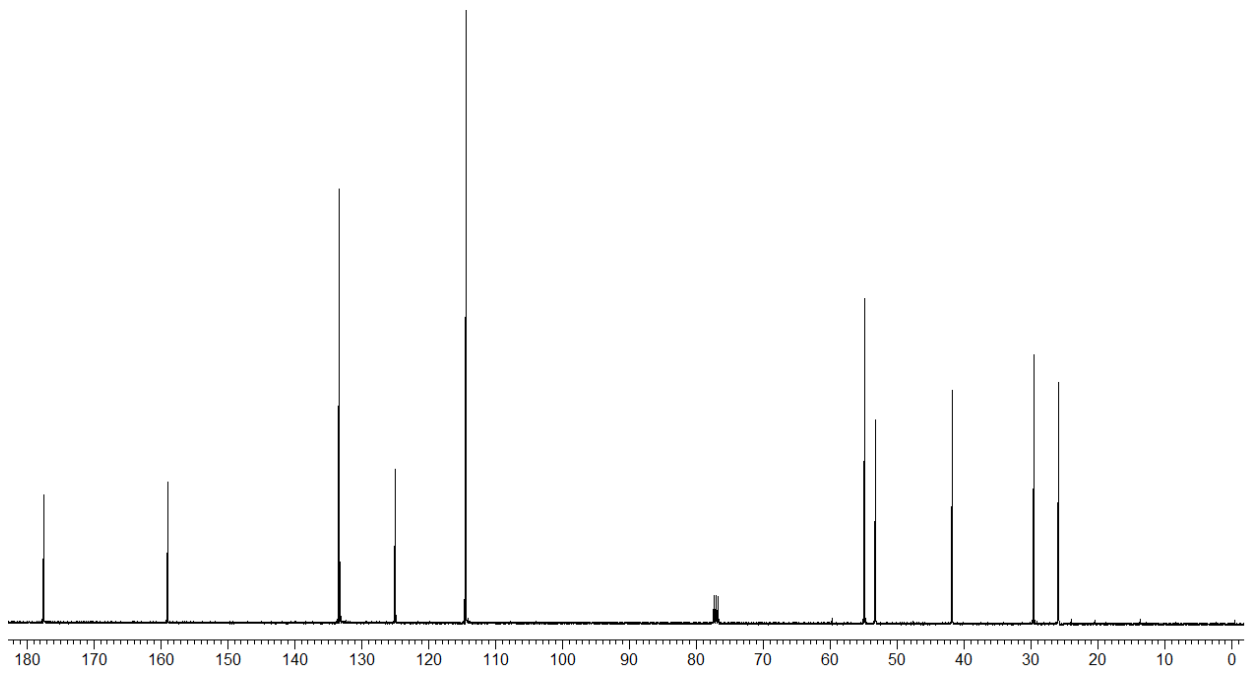
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6m**.



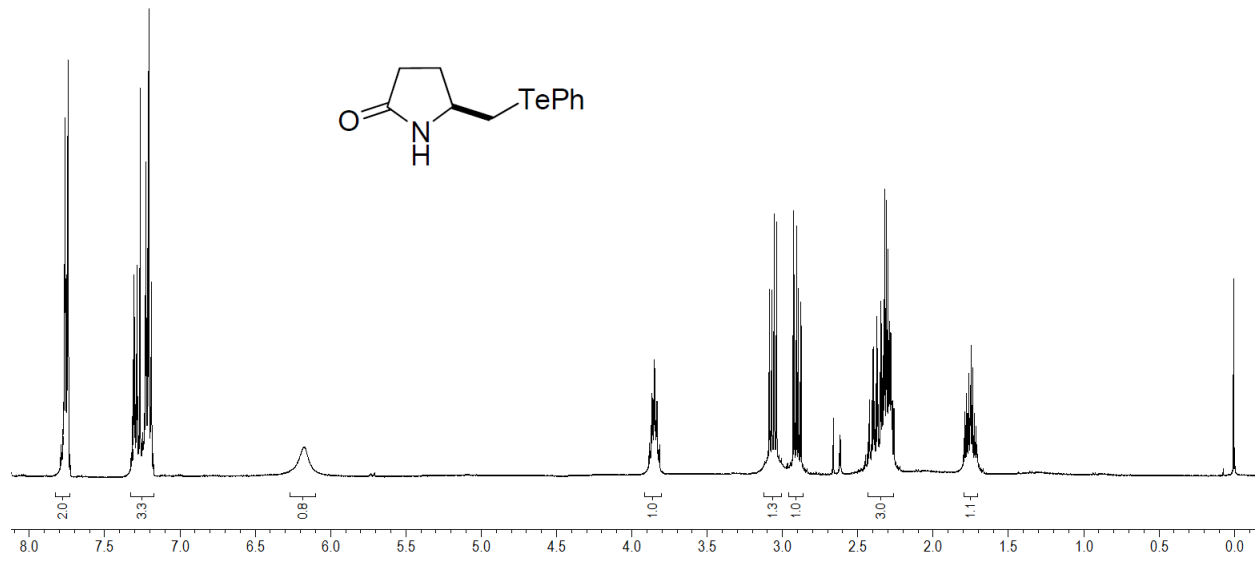
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6m**.



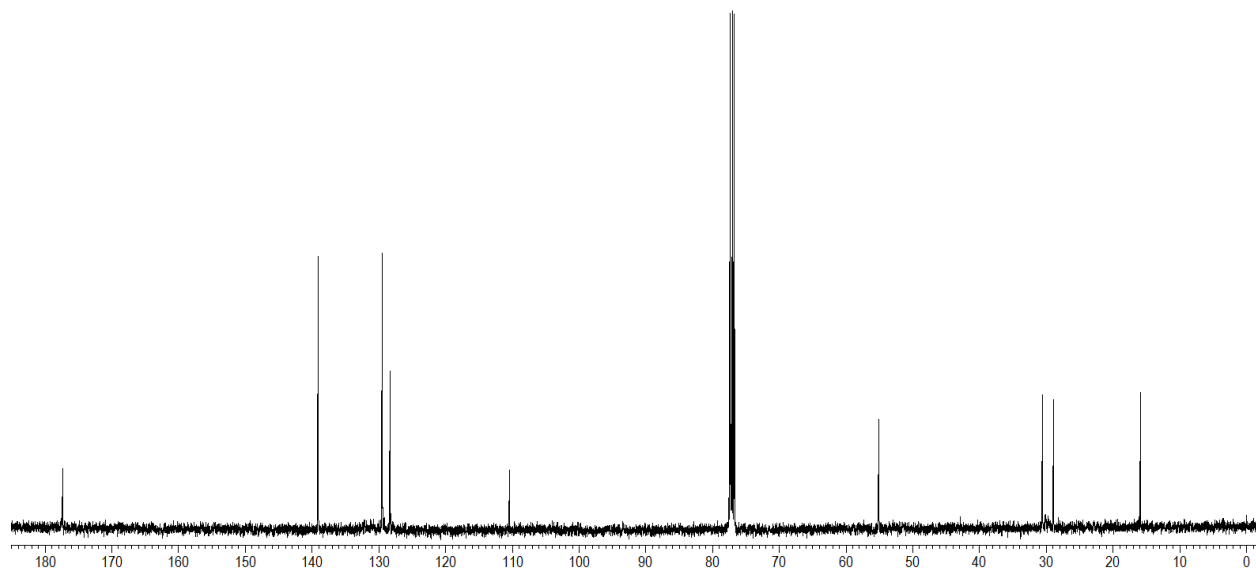
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6n**.



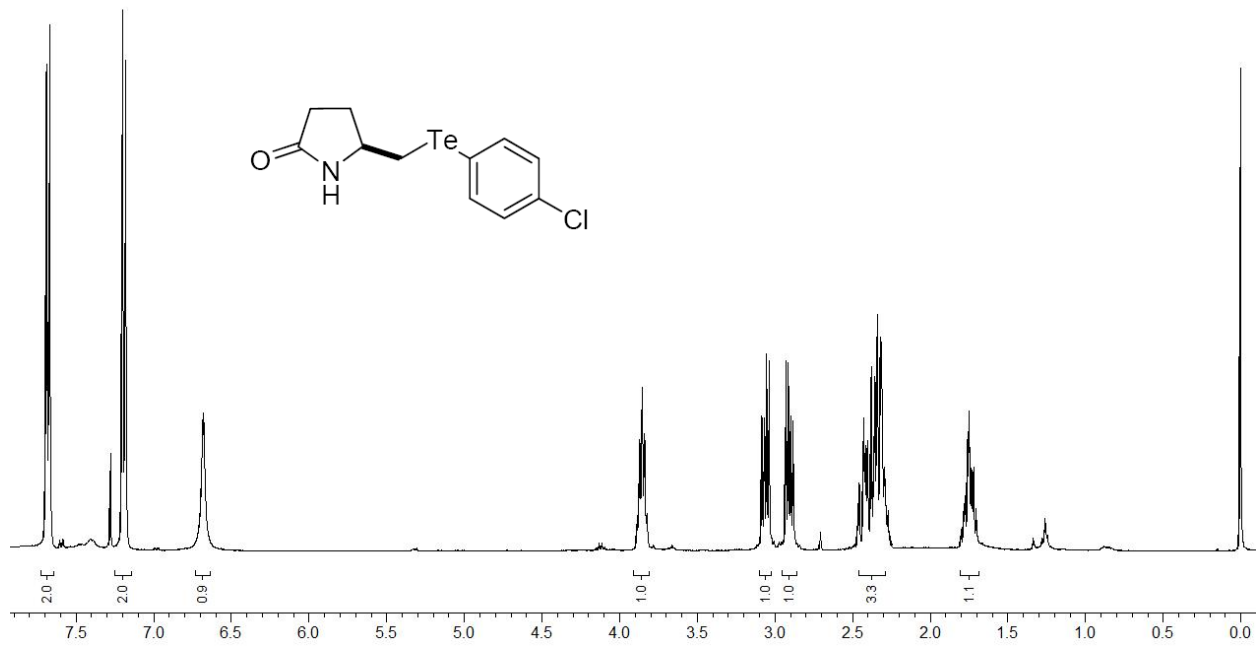
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6n**.



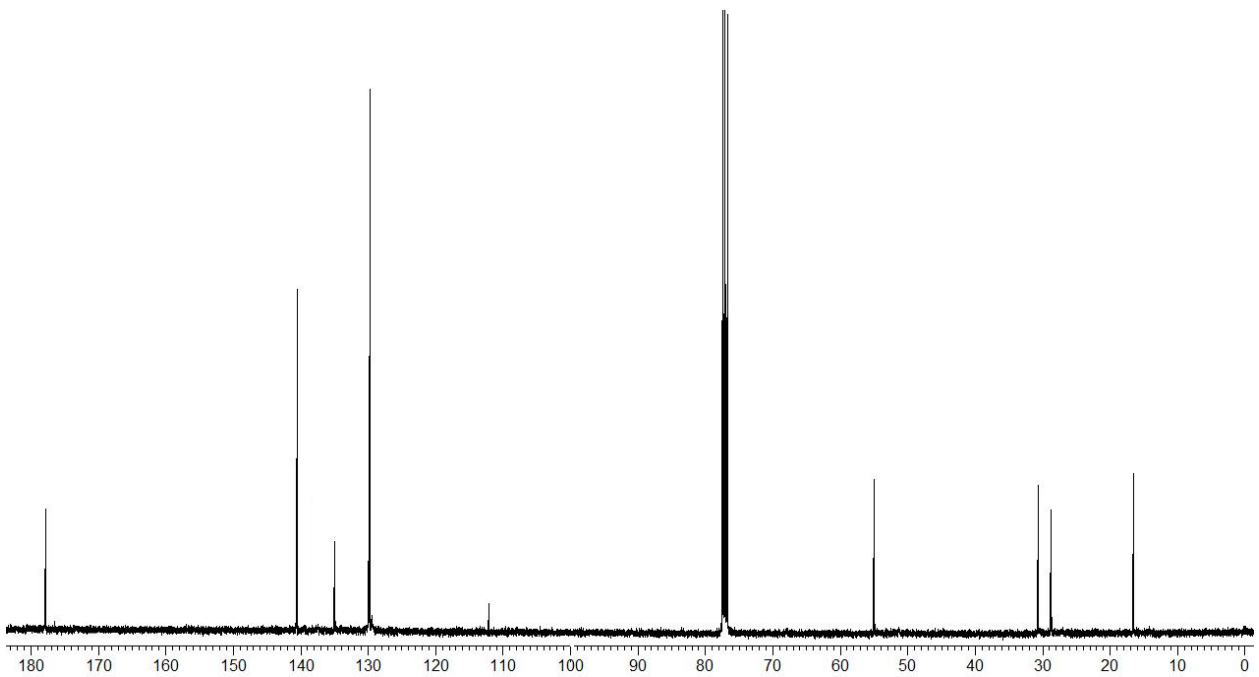
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6o**.



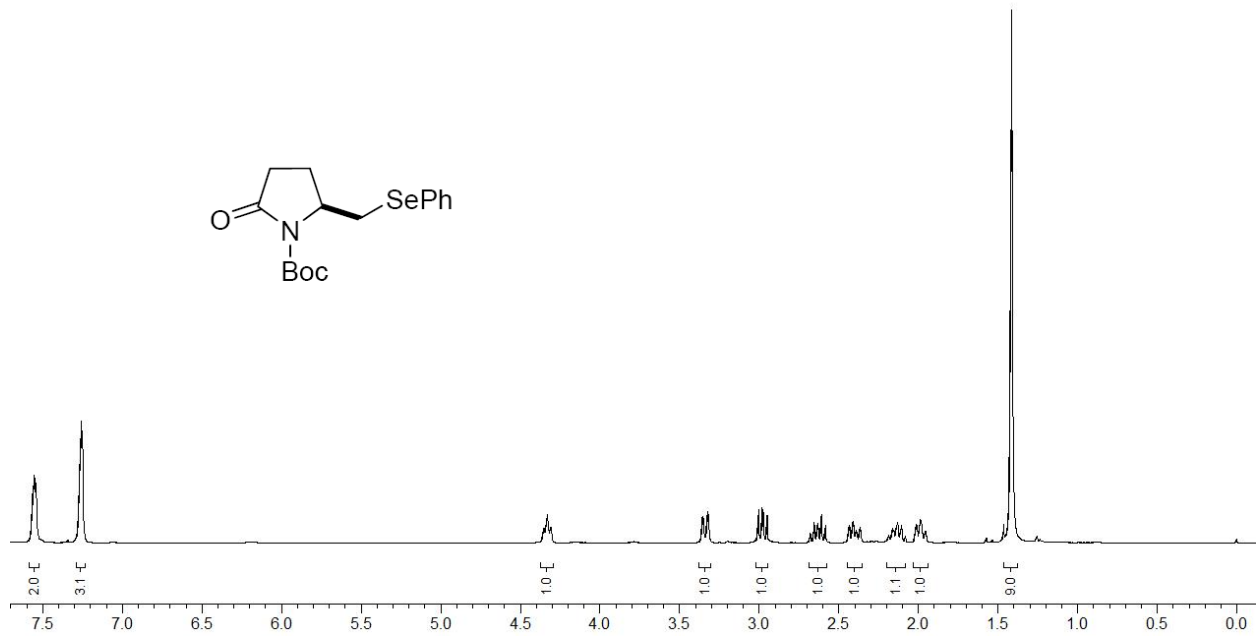
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6o**.



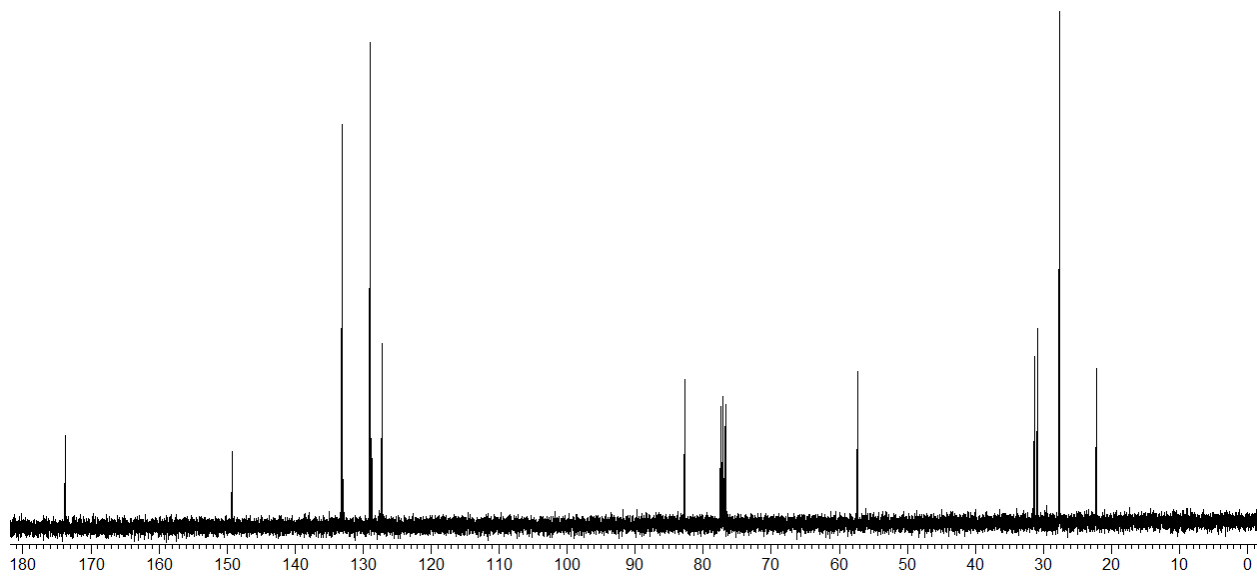
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6p**.



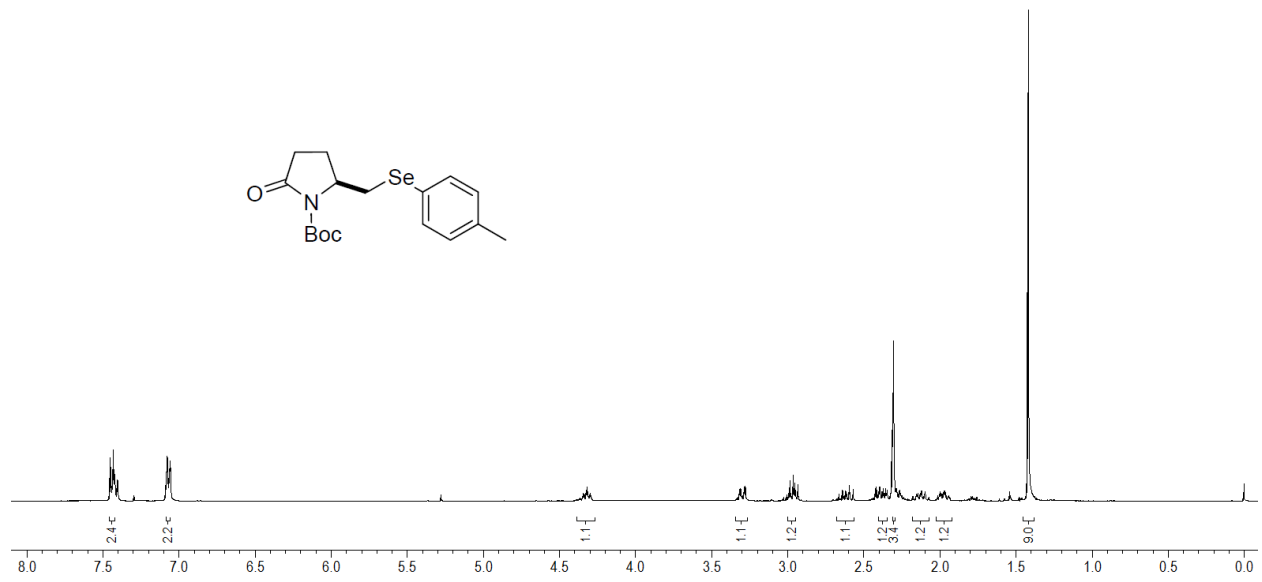
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6p**.



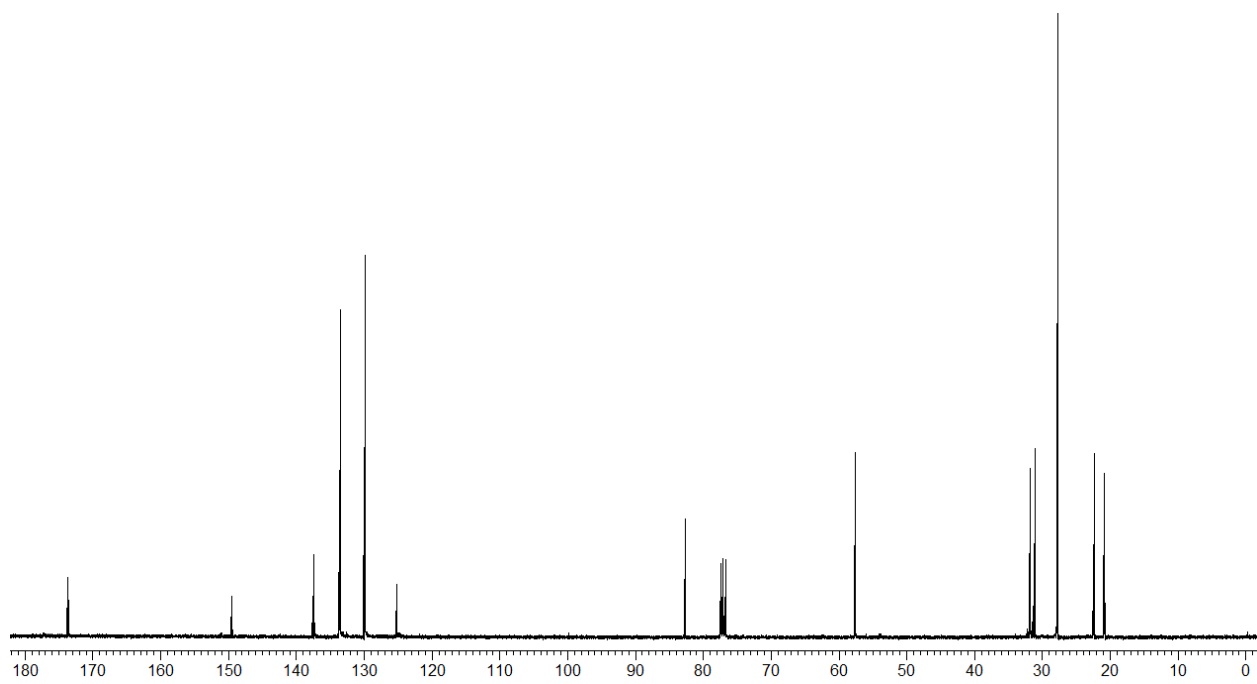
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7a**.



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

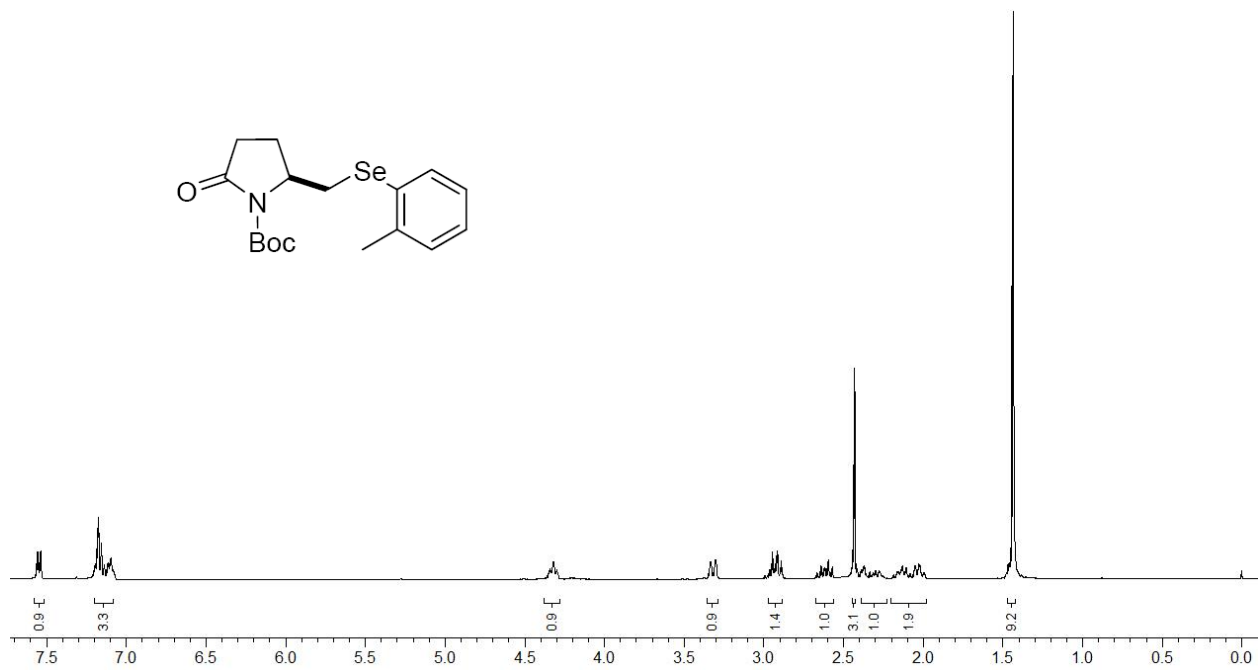


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7b**.

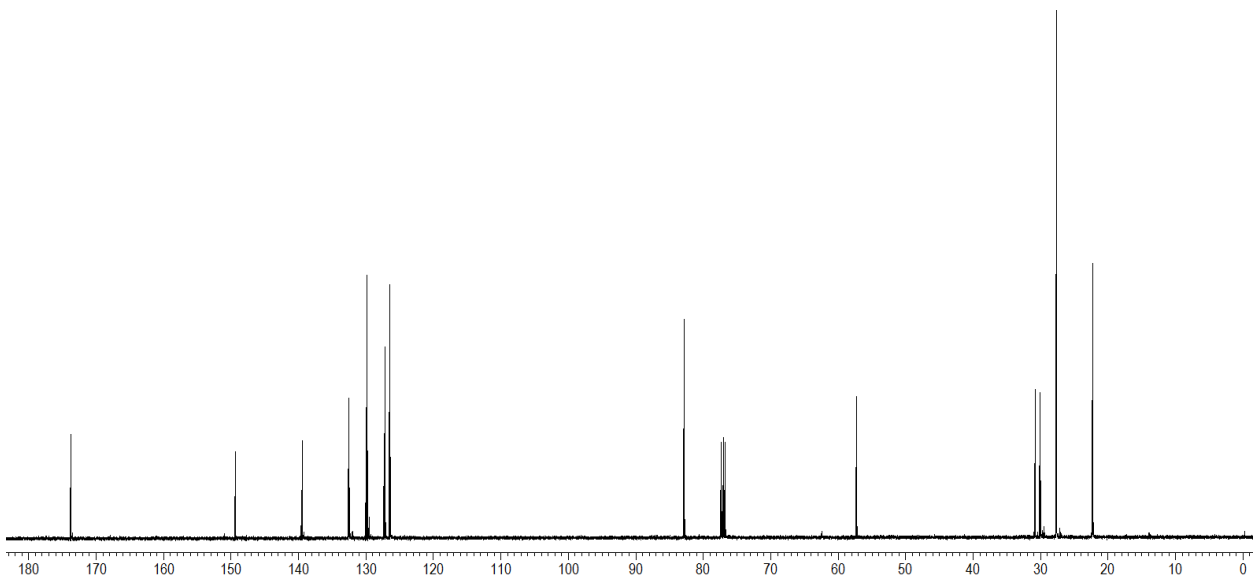


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7b**.

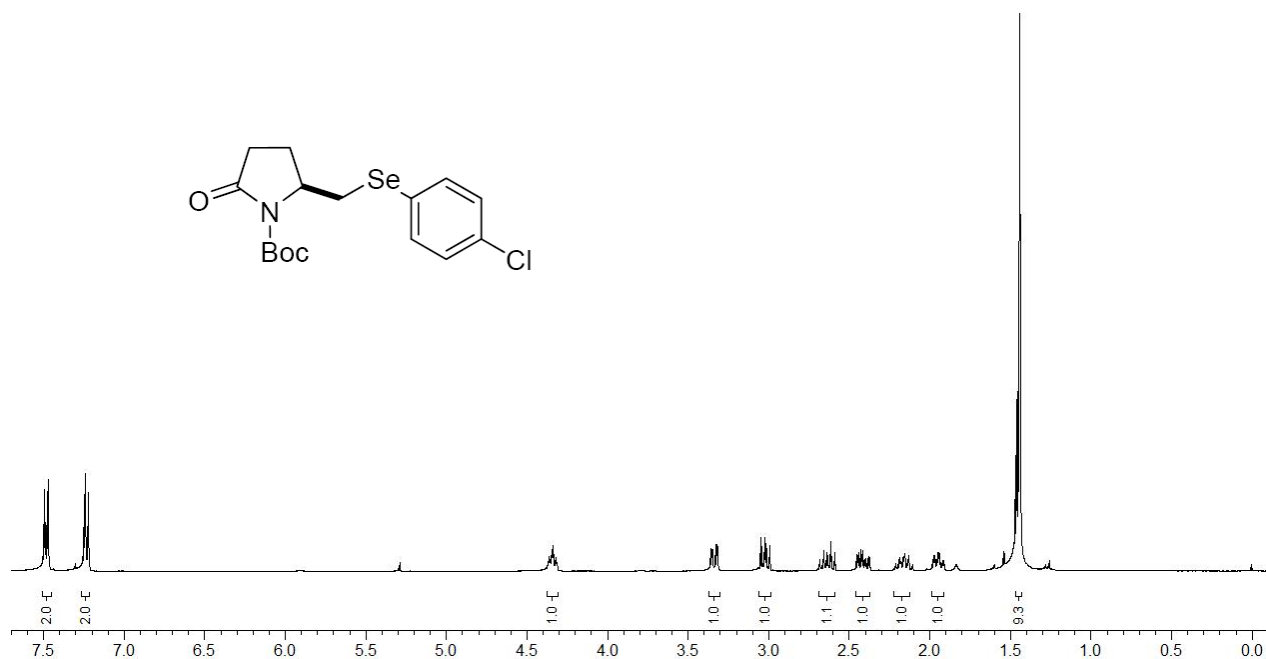




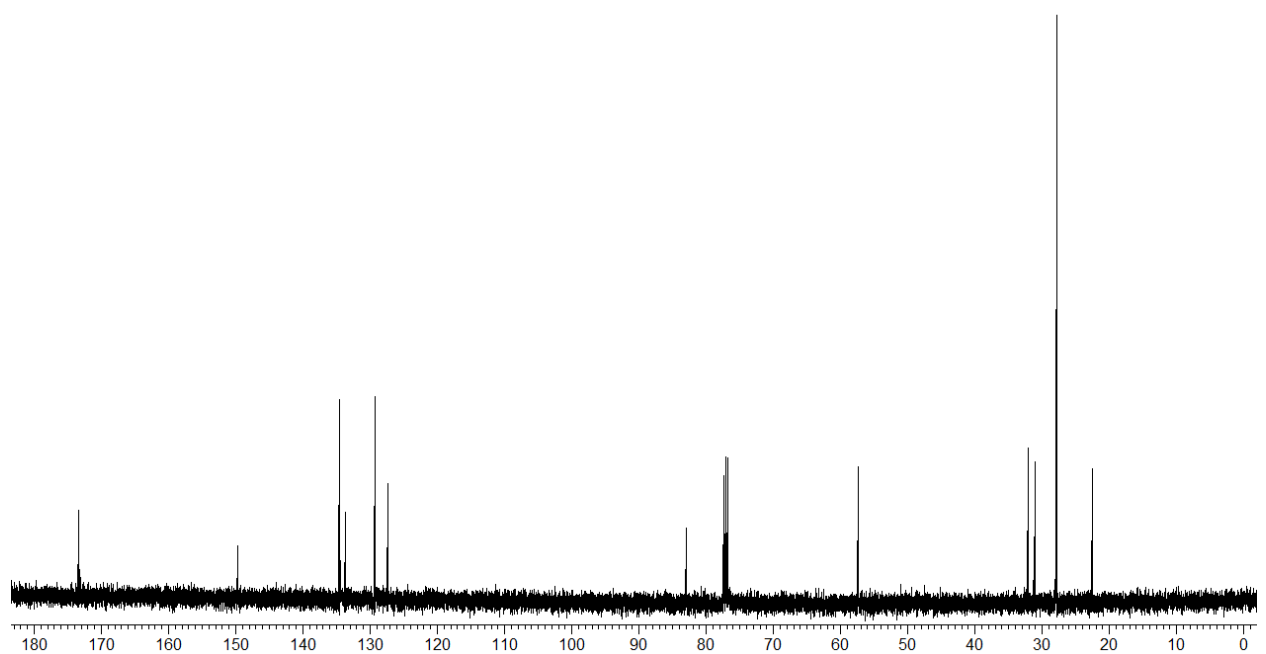
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7c**.



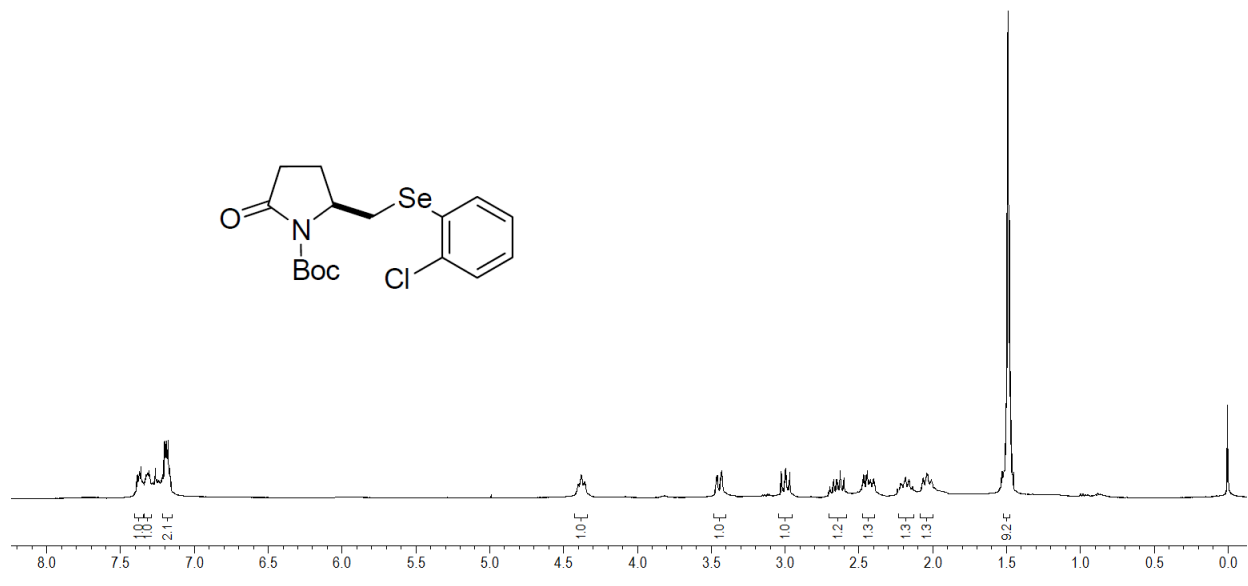
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7c**



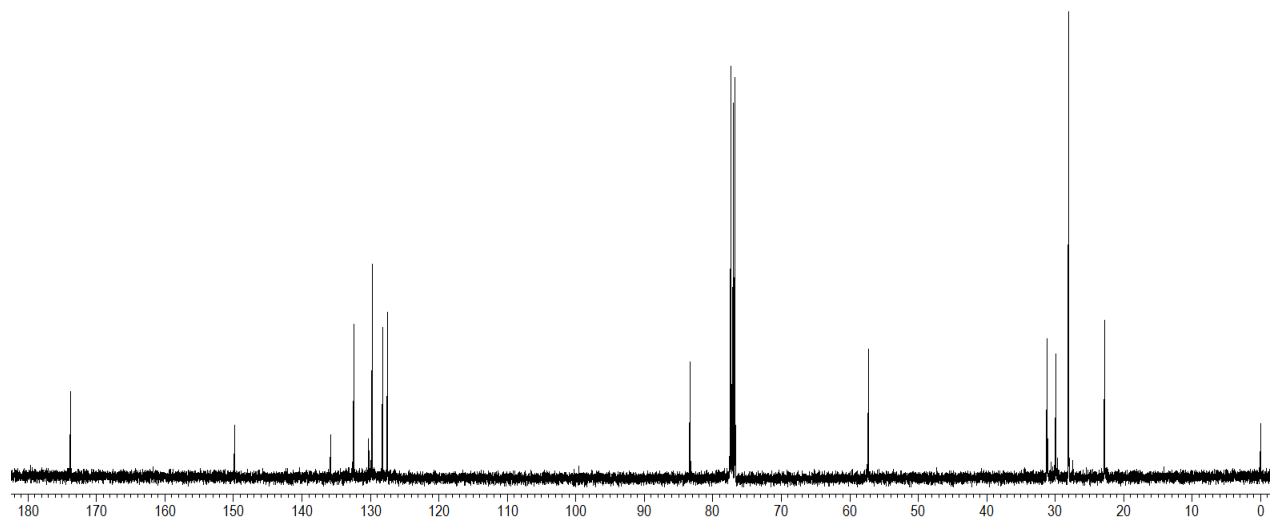
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7d**.



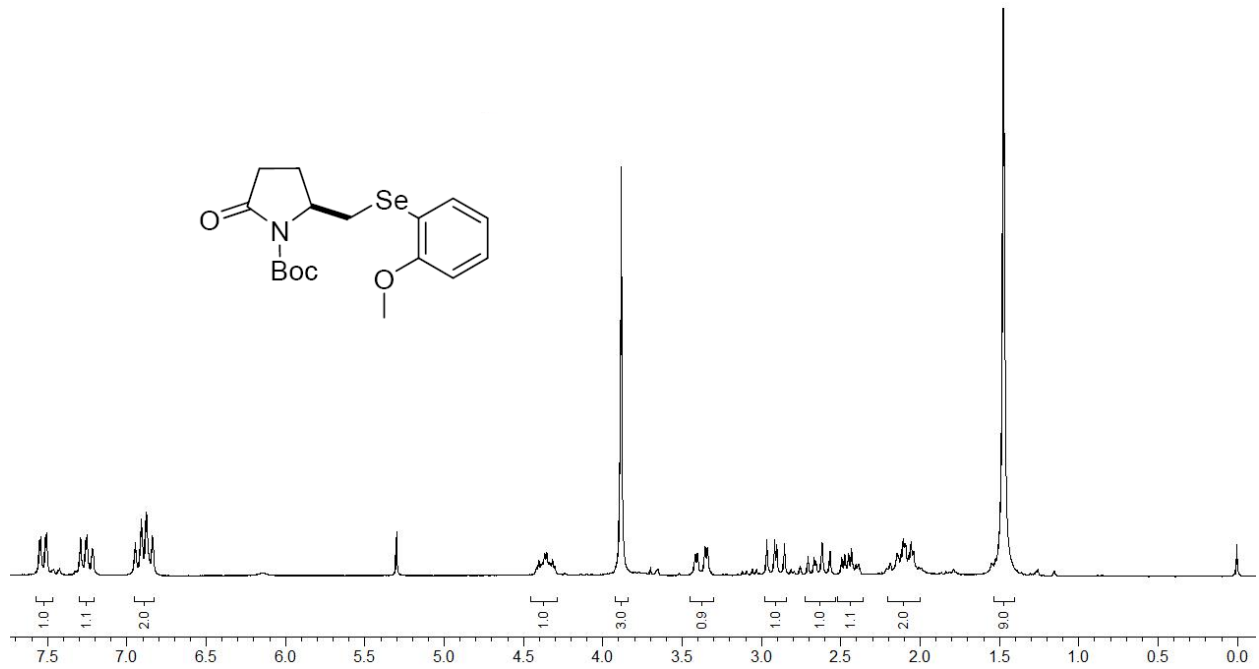
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7d**.



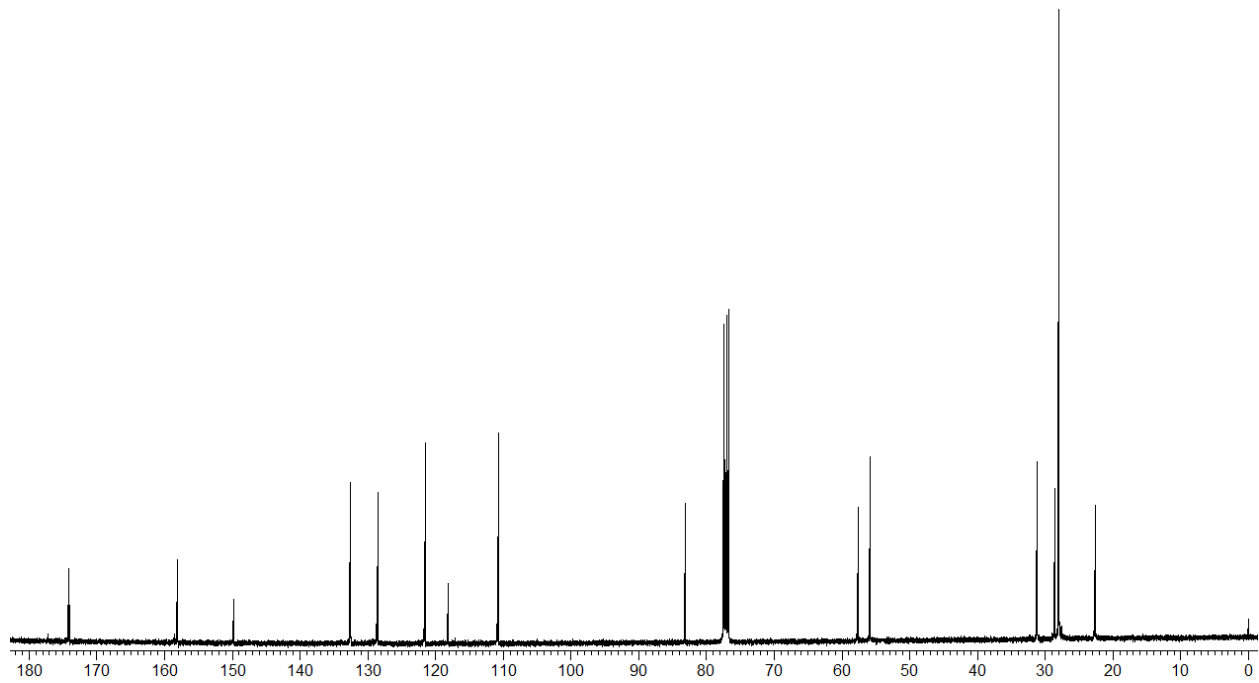
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7e**.



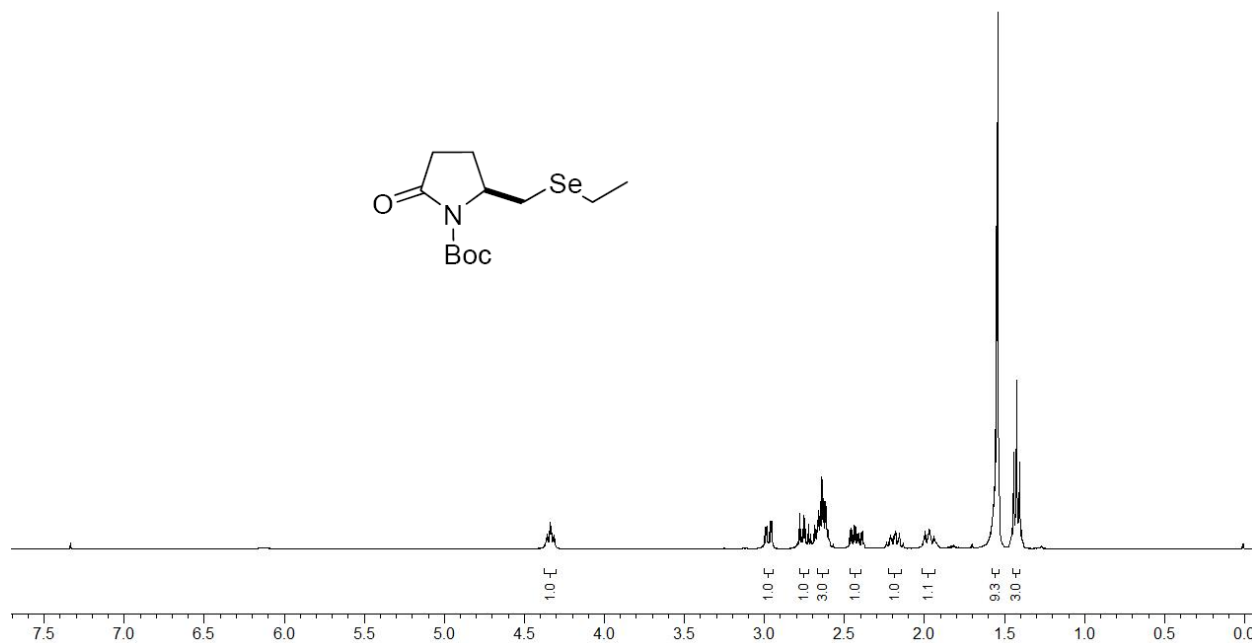
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7e**.



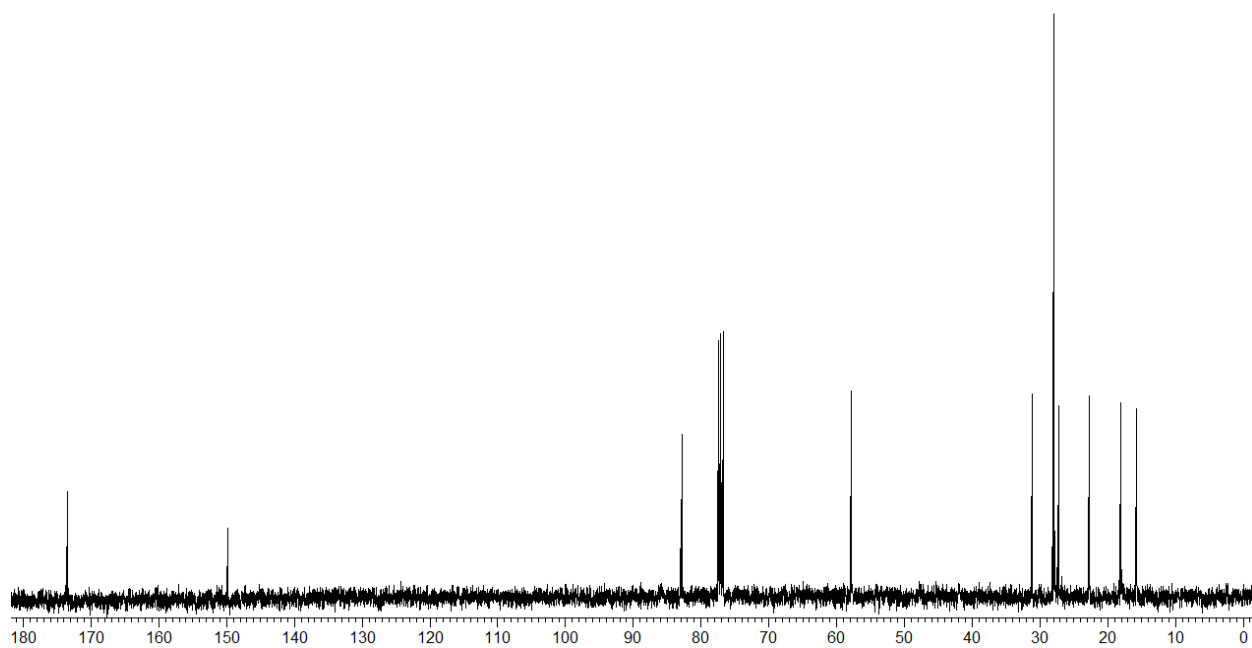
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7f**.



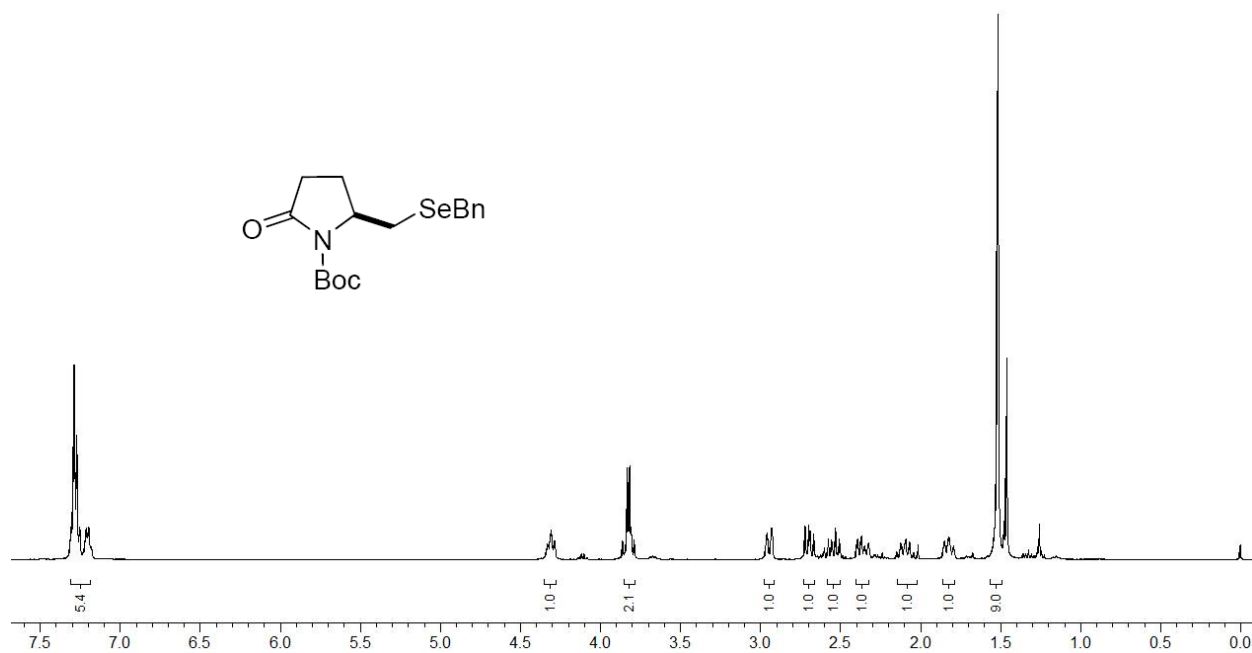
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7f**.



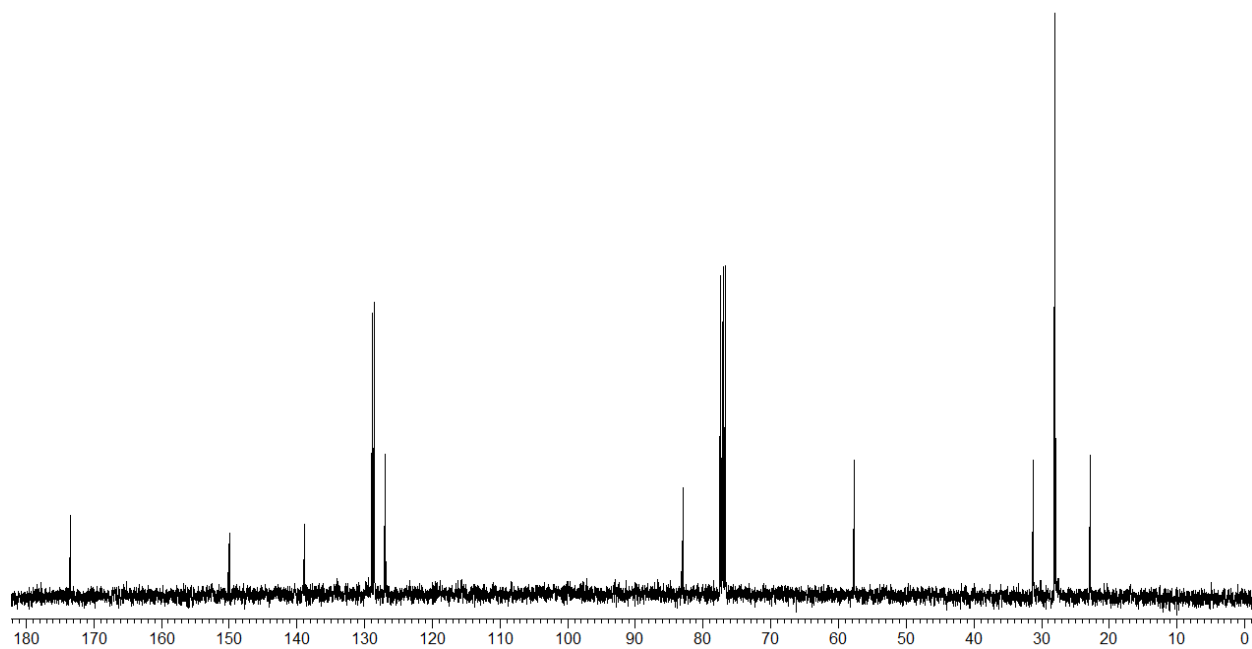
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7g**.



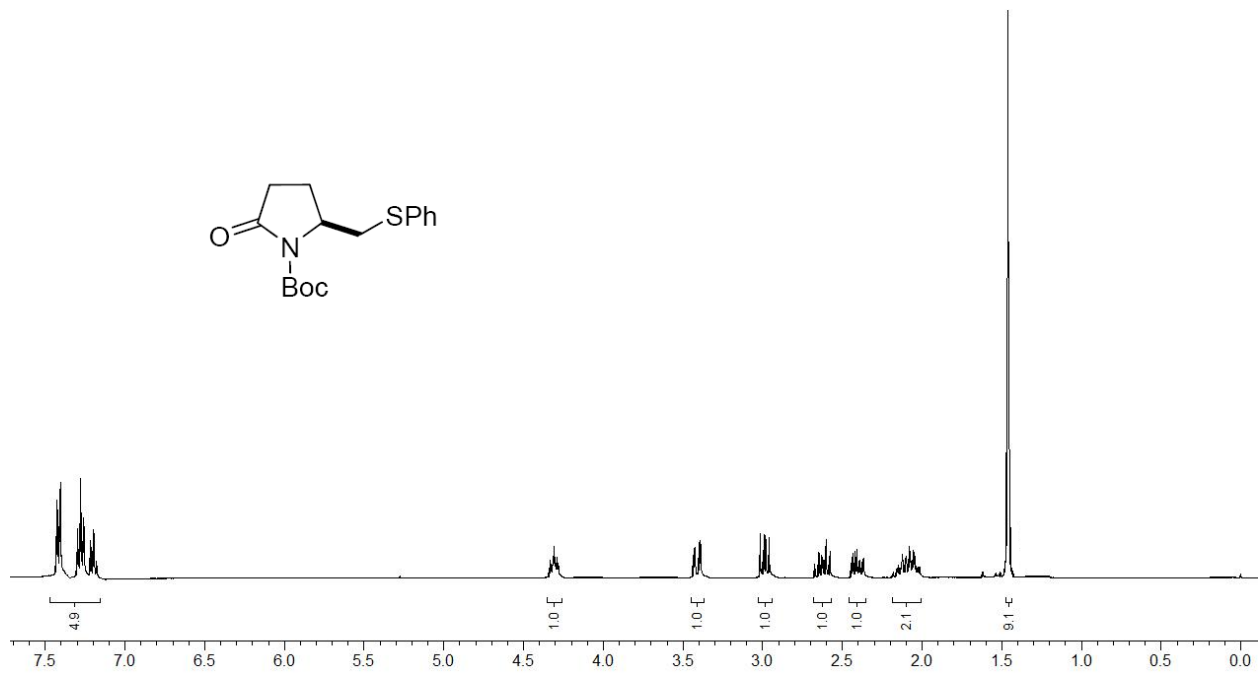
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7g**.



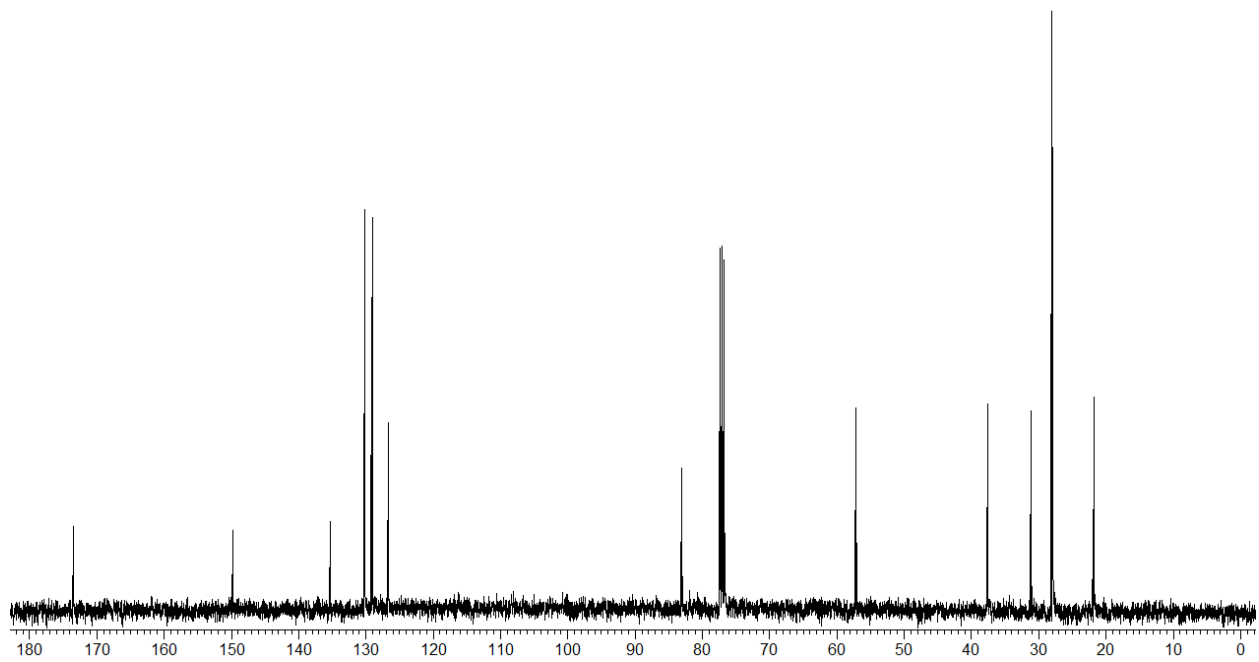
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7h**.



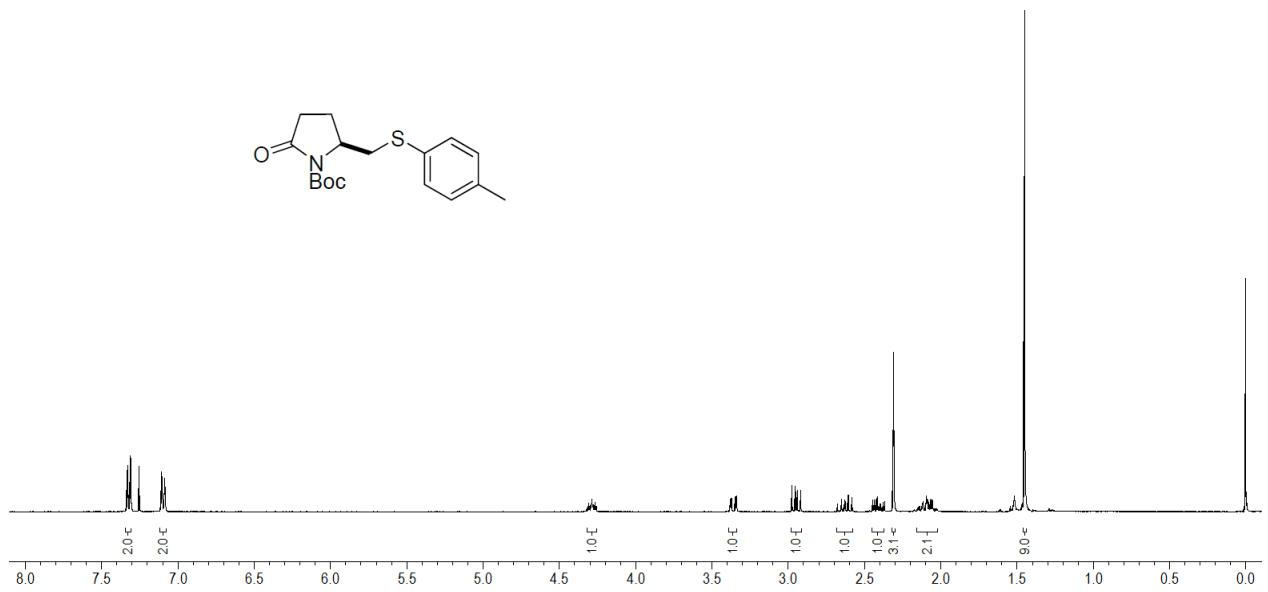
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7h**.



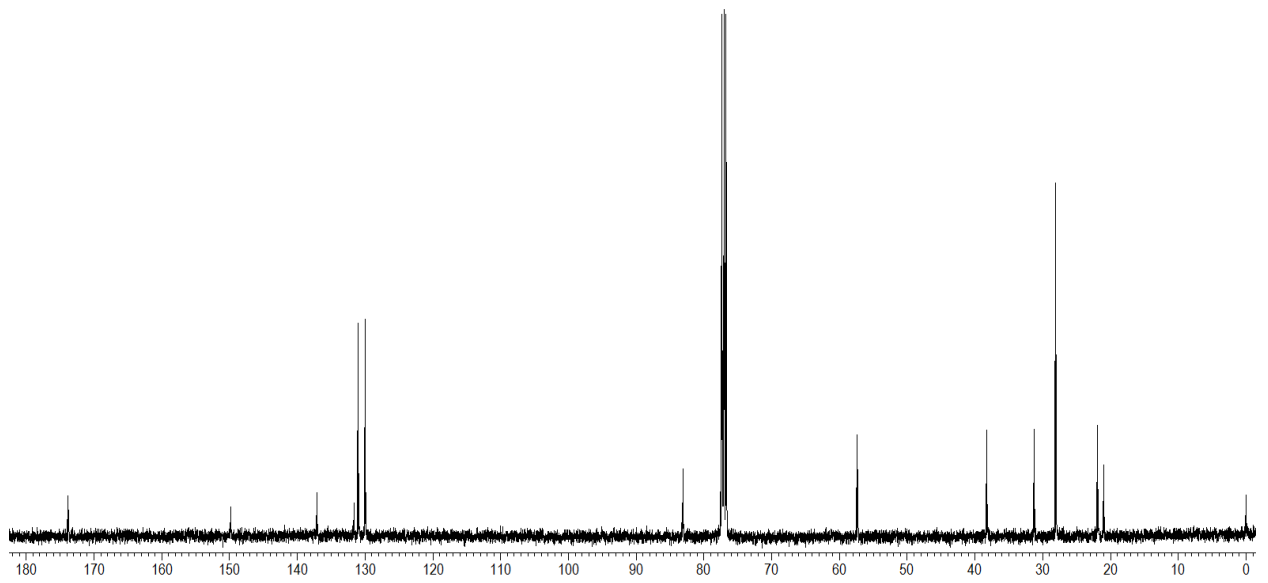
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7i**.



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

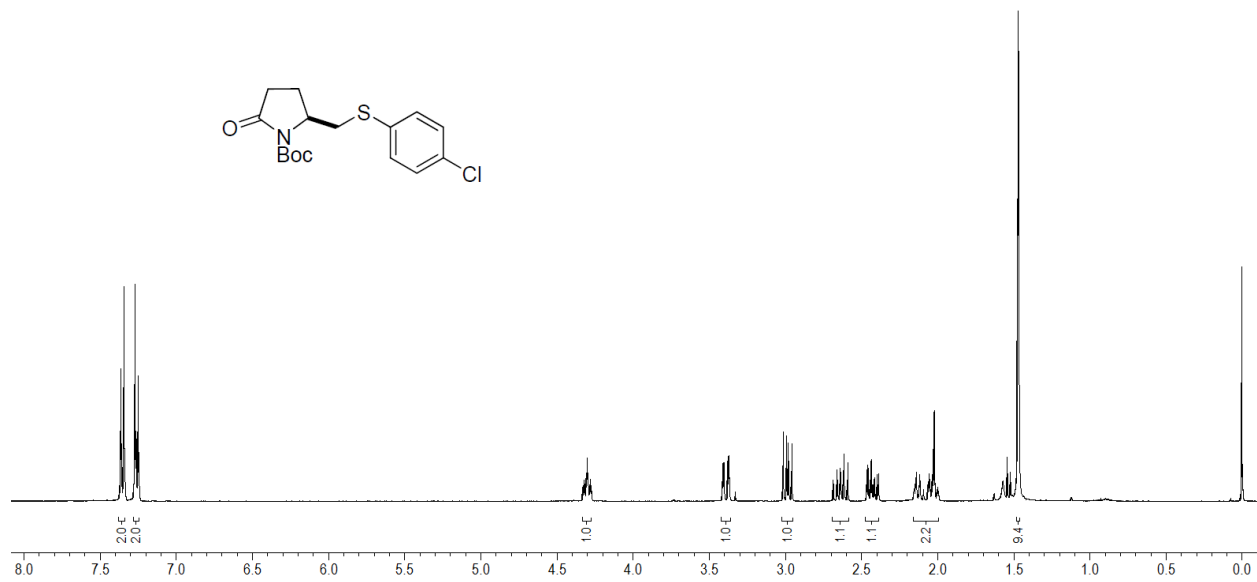


Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **7j**.

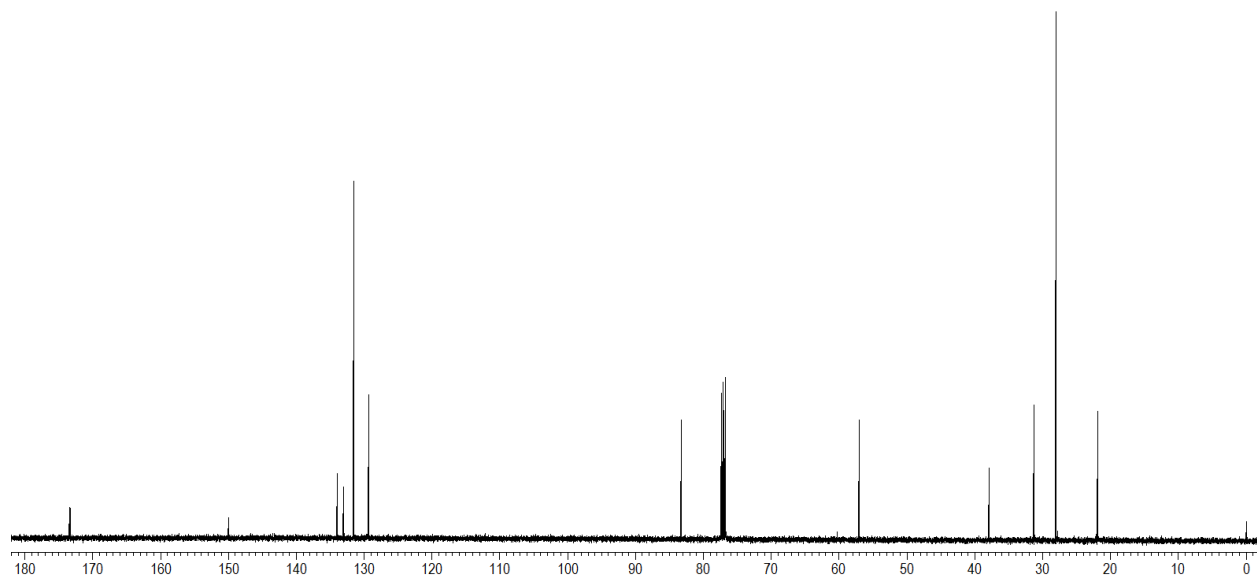


Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **7j**.



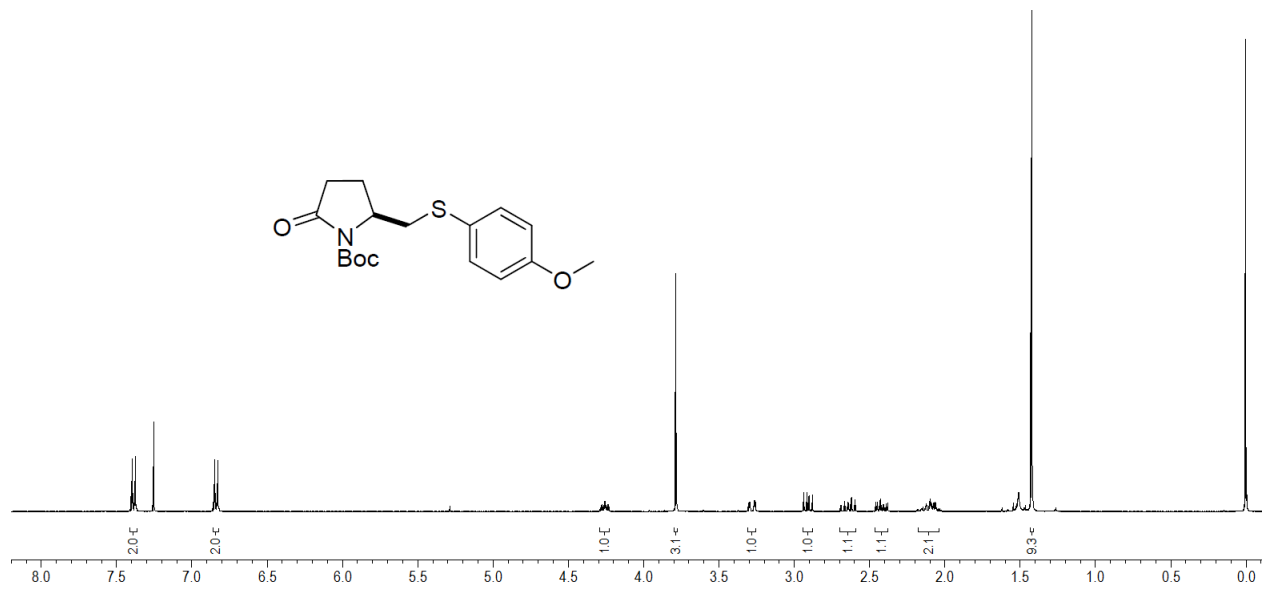


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7I.

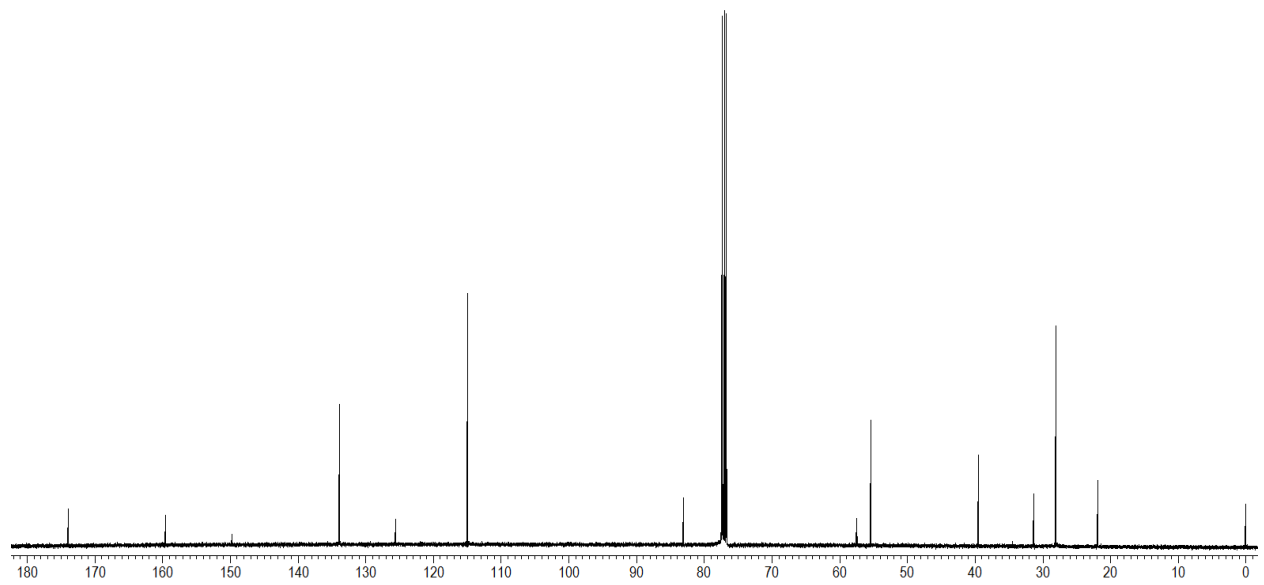


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7I.

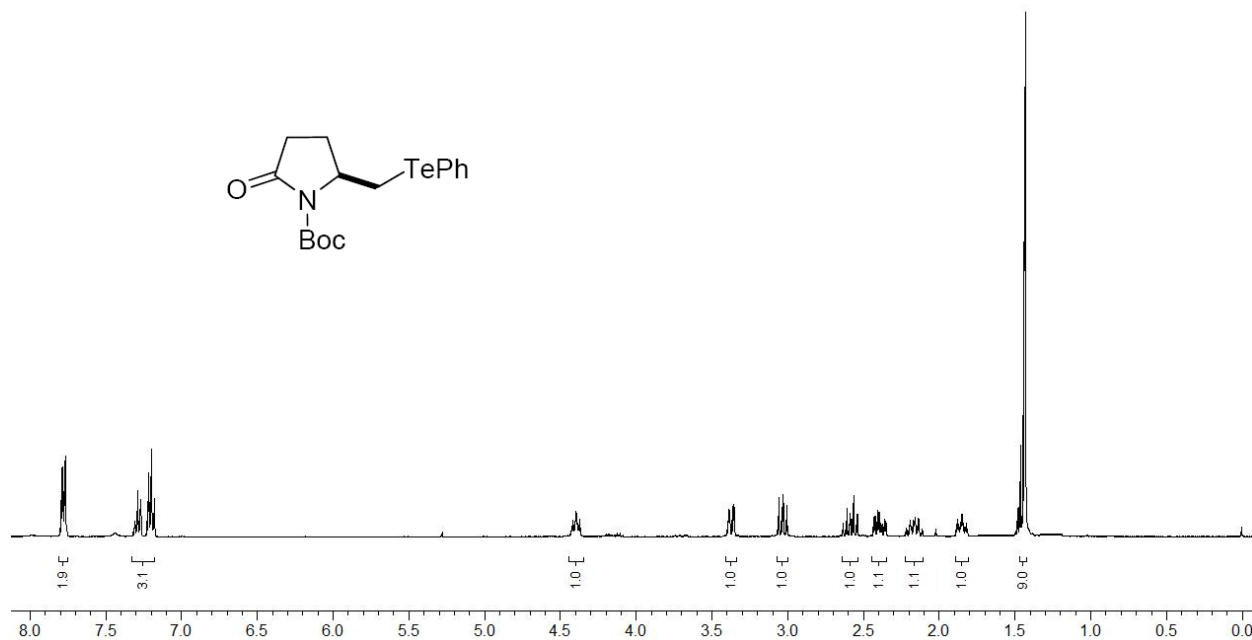




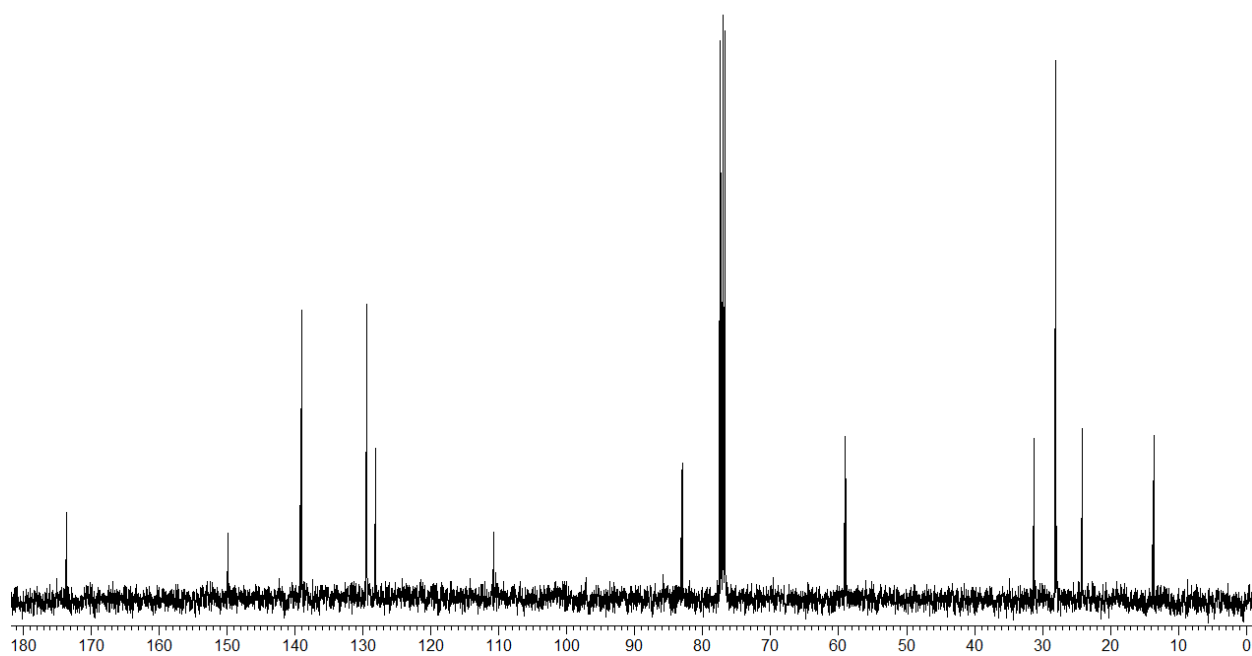
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7n**.



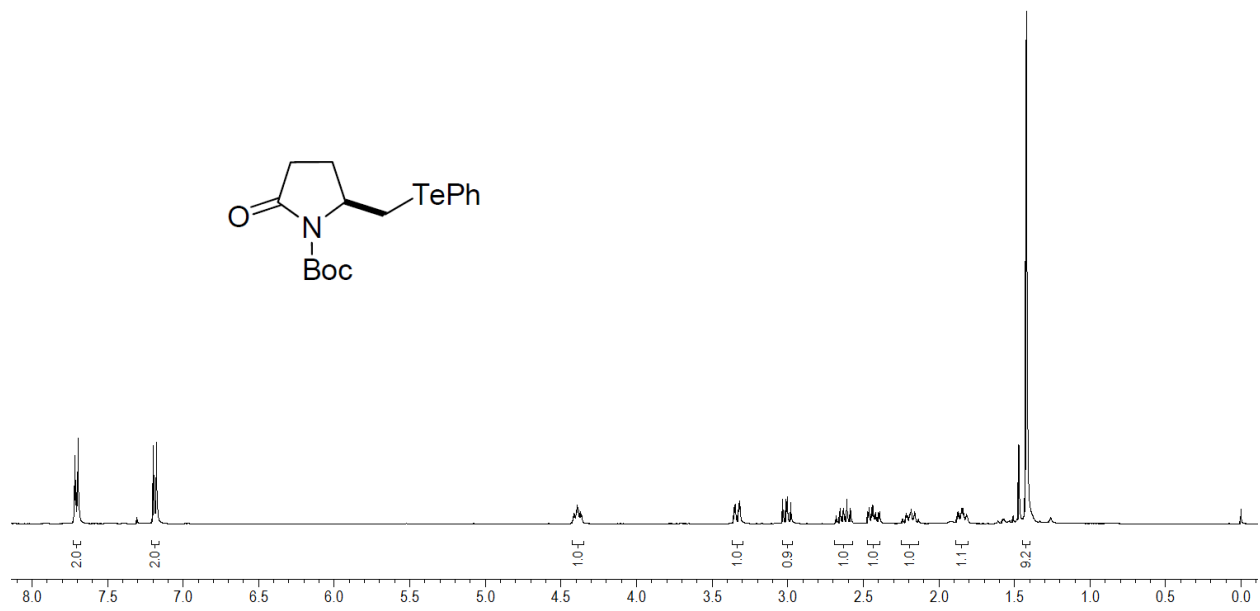
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7n**.



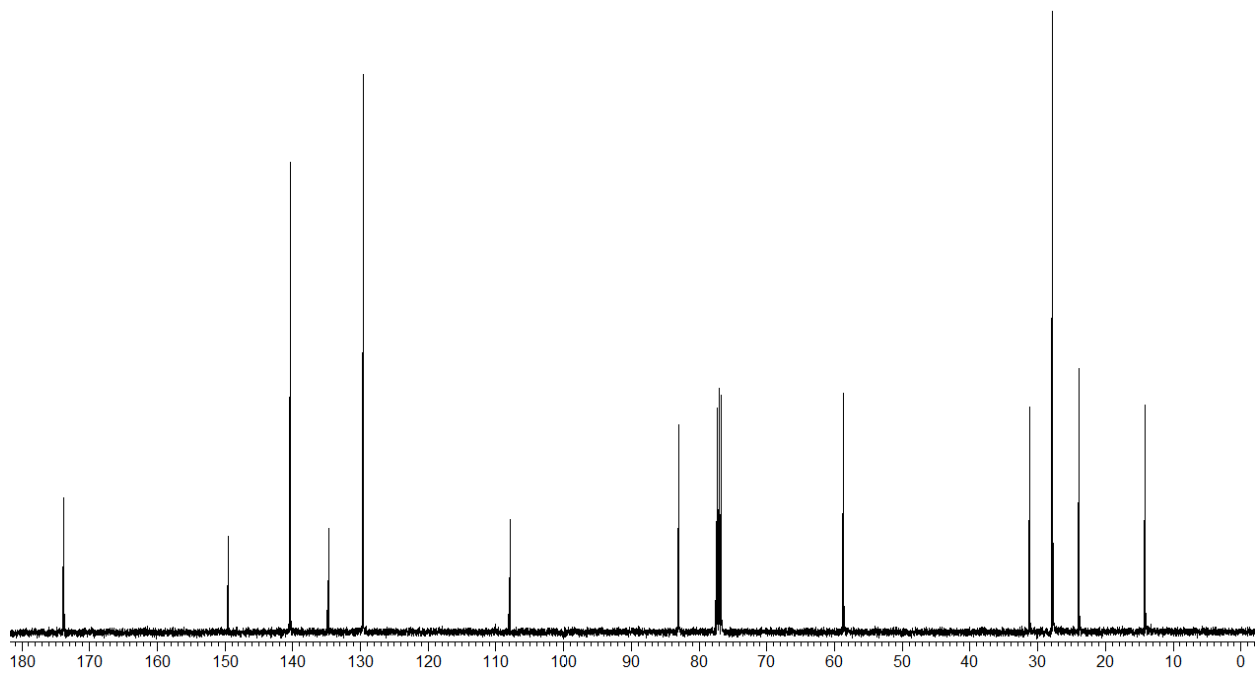
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7o**.



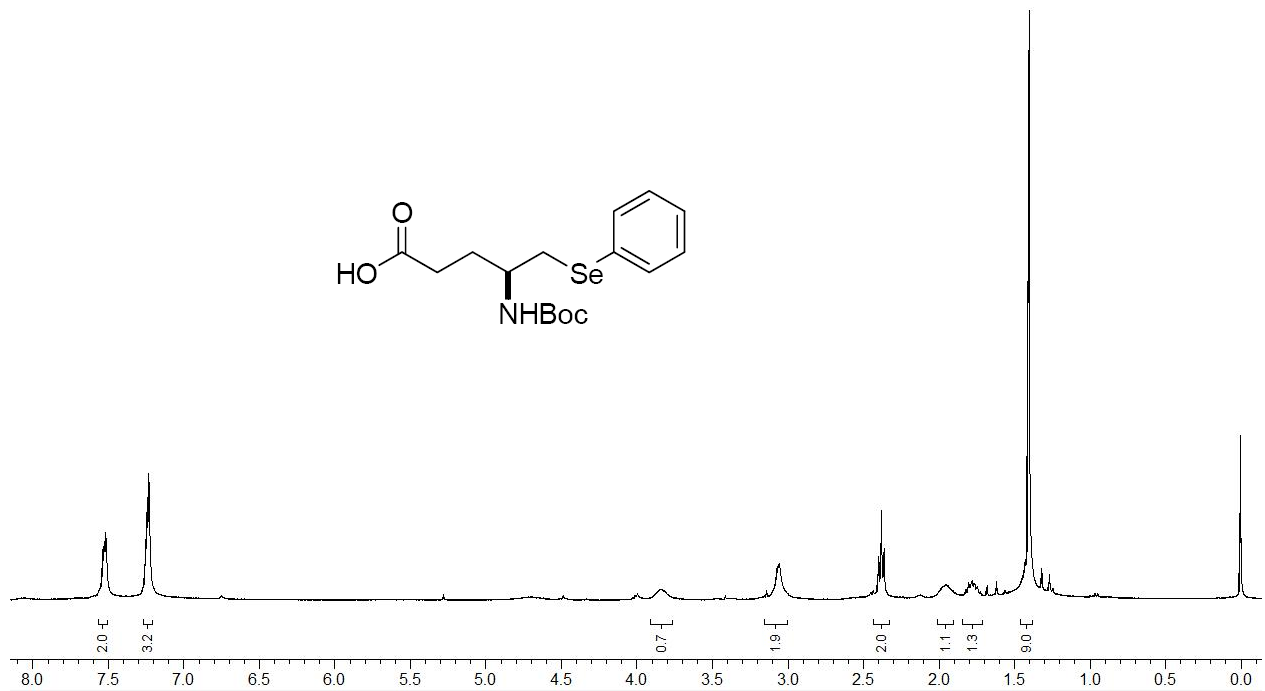
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7o**.



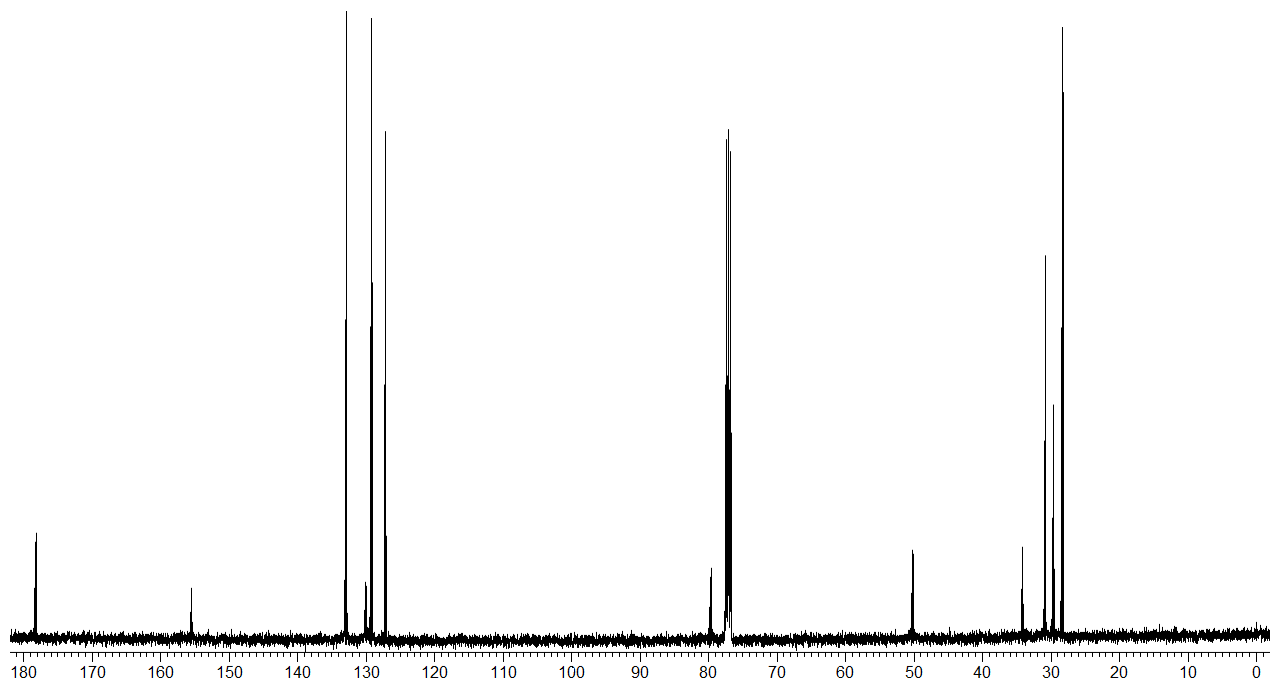
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7p**.



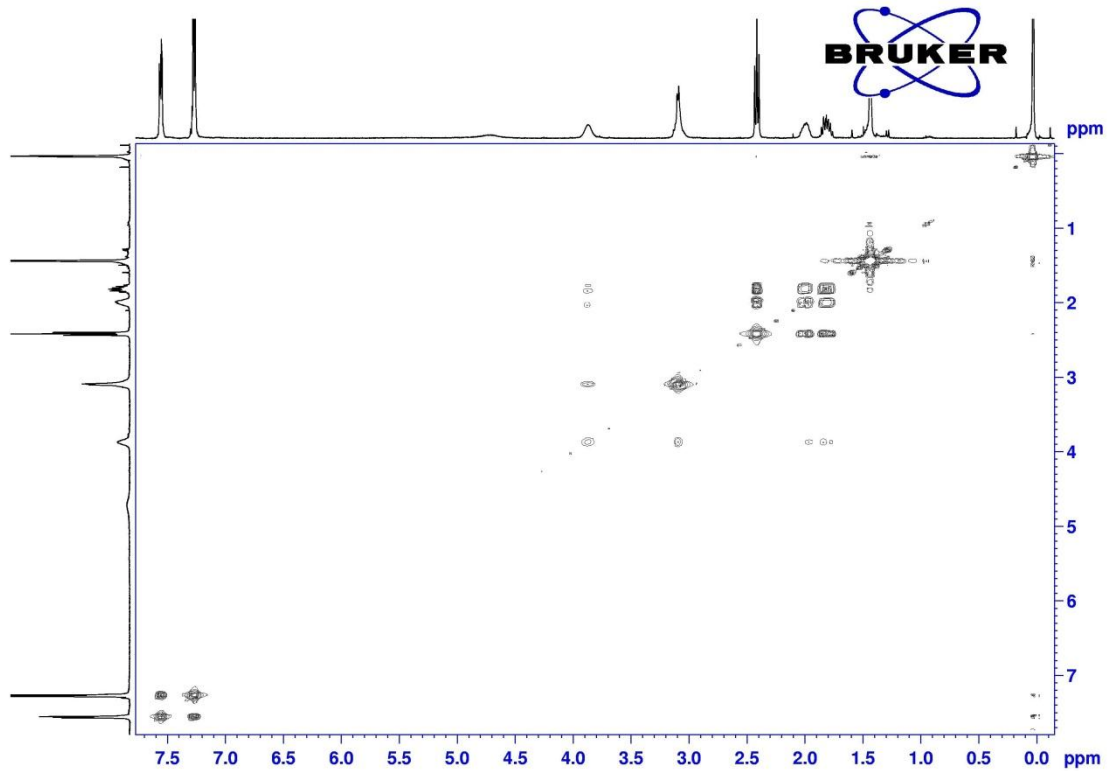
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7p**.



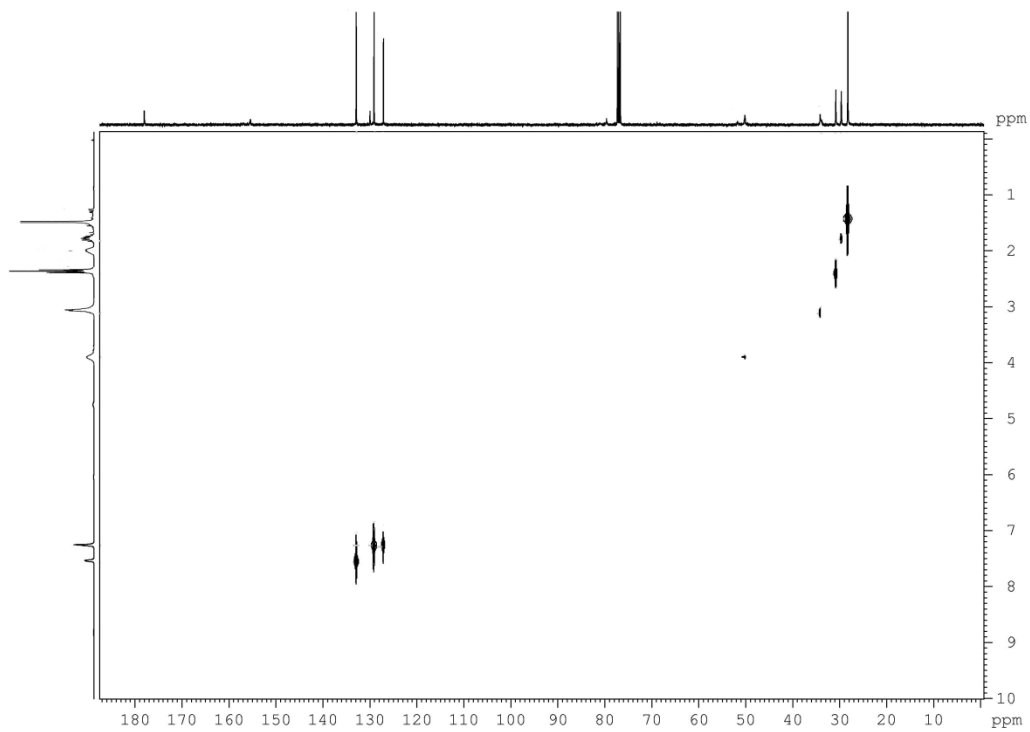
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8a**.



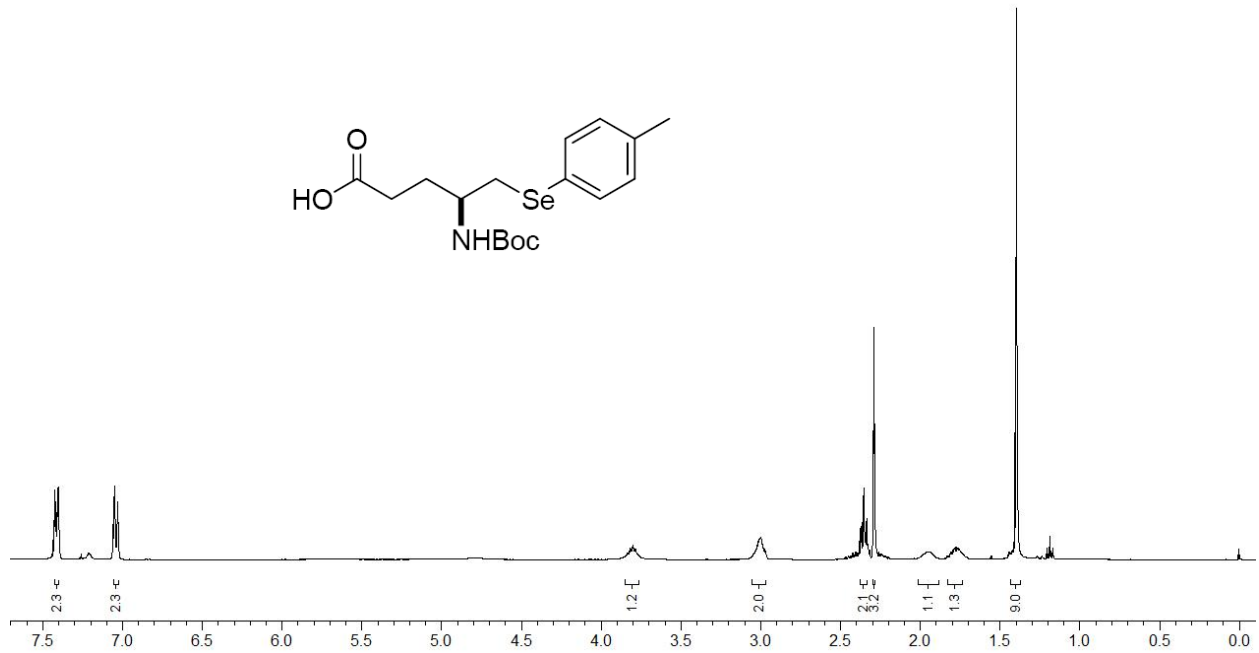
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8a**.



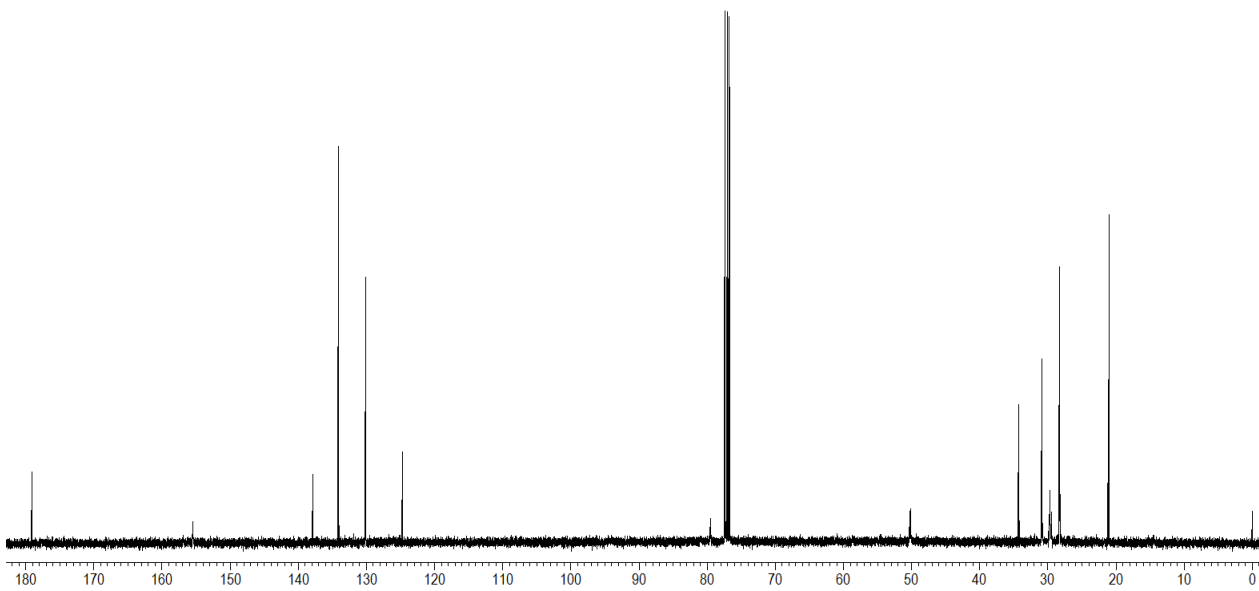
Espectro de RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8a**.



Espectro de RMN-2D HETCOR  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8a**.

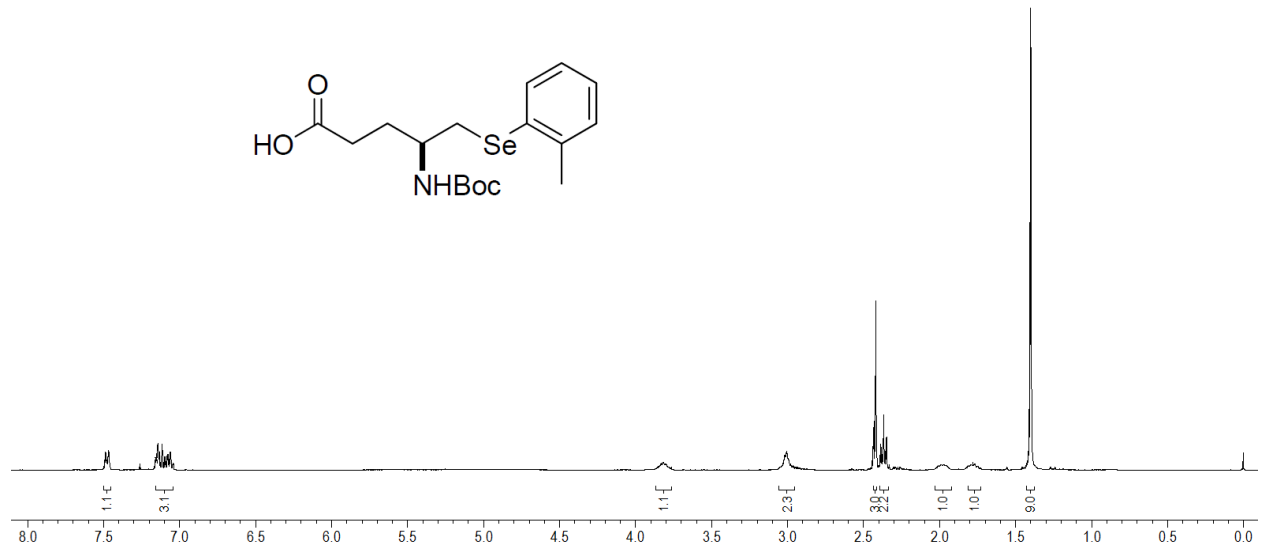


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8b**.

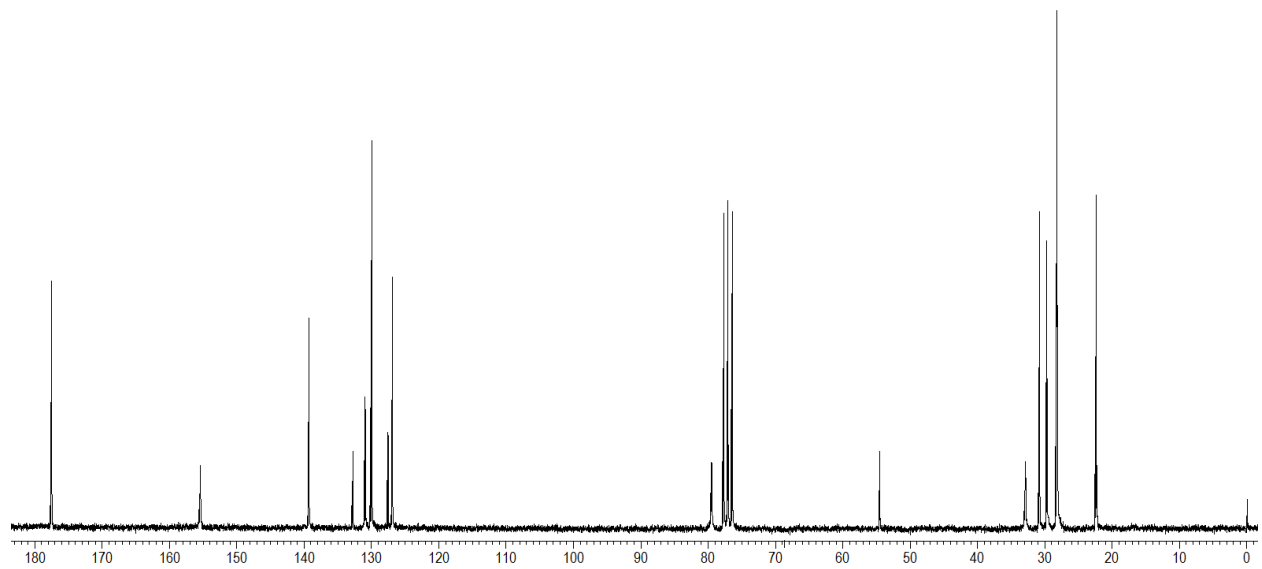


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8b**.

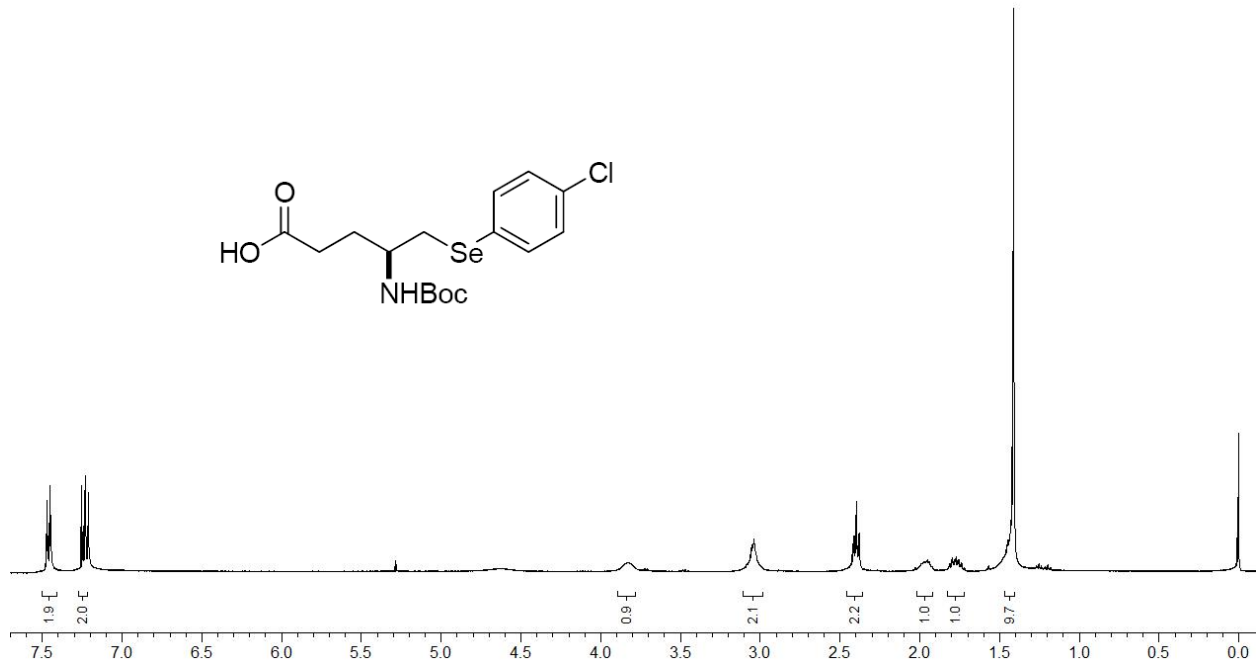




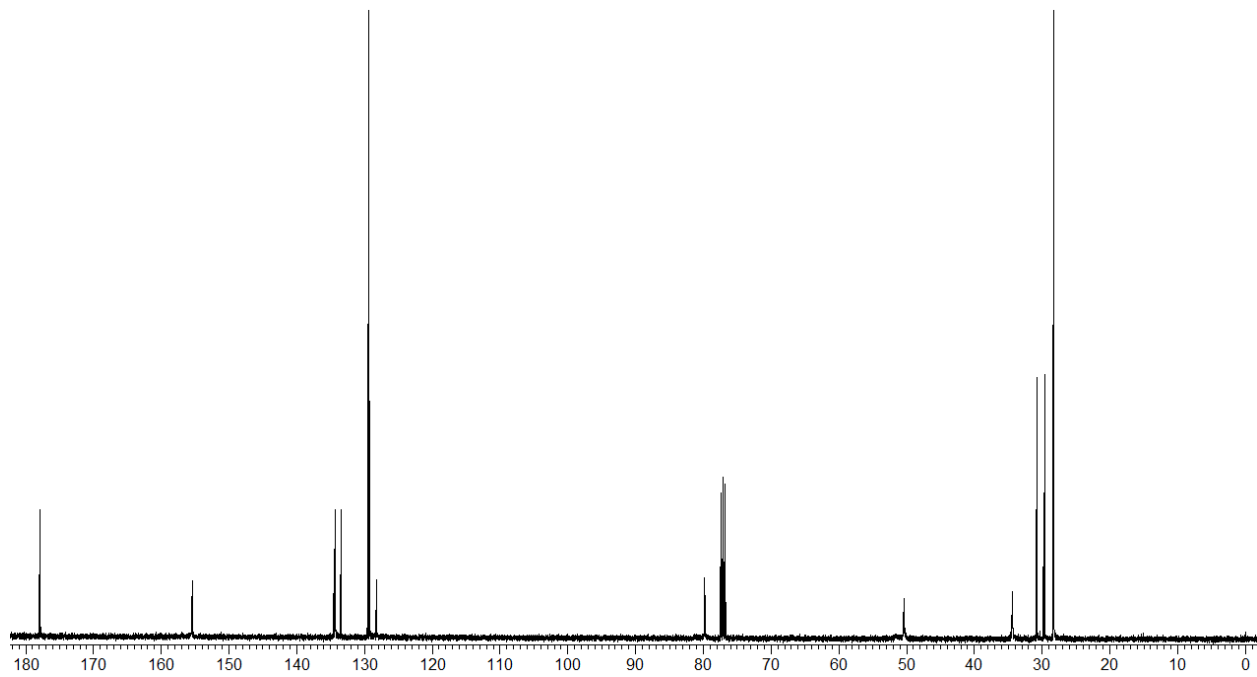
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8c**.



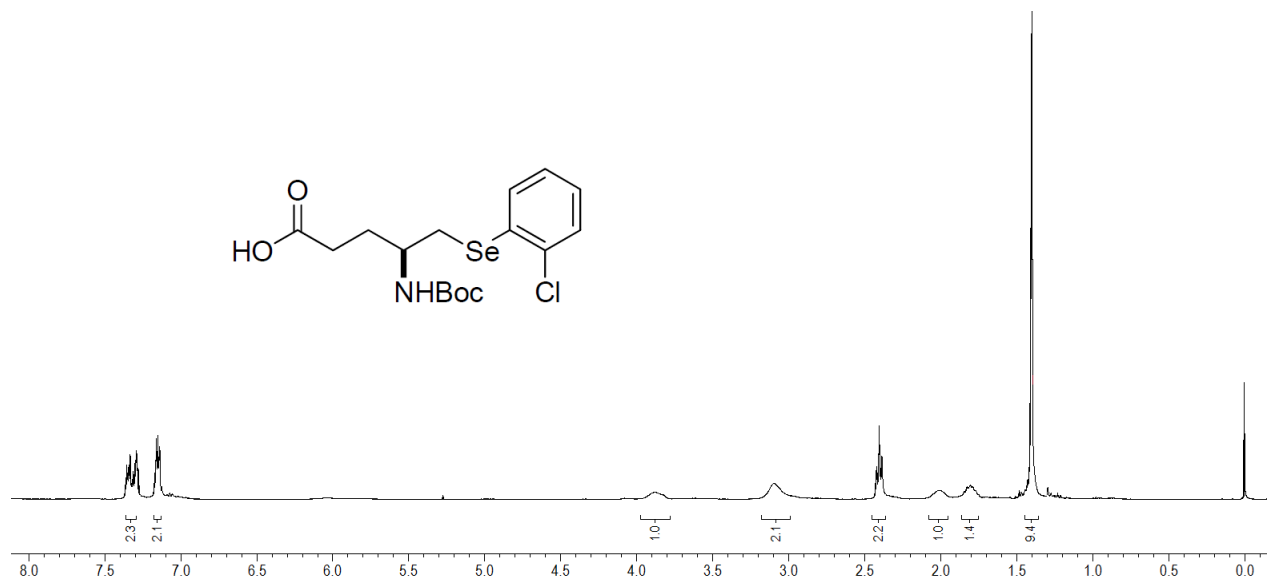
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8c**.



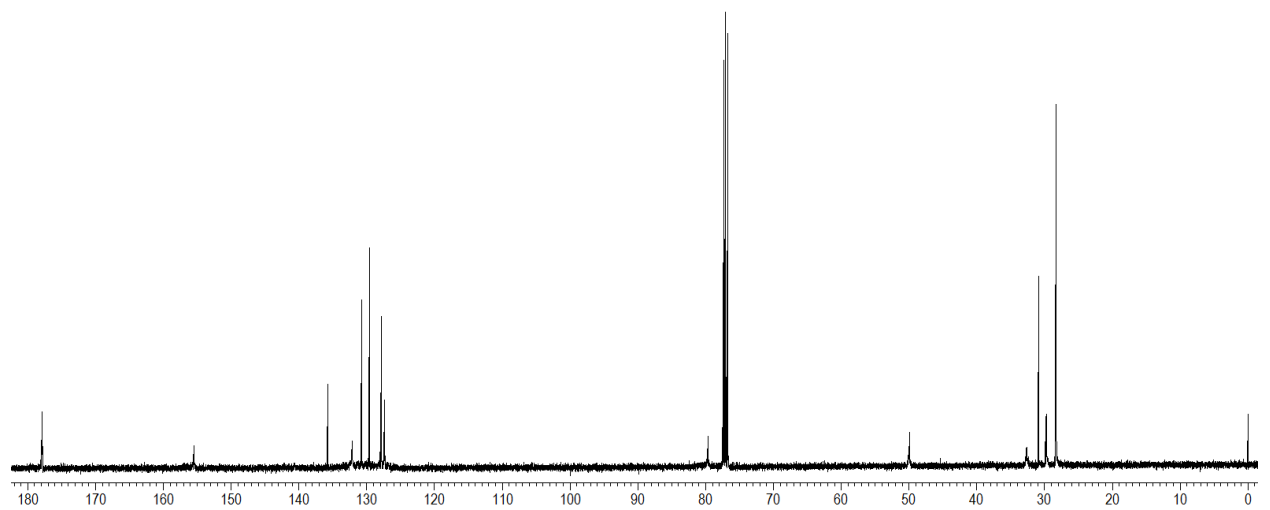
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8d**.



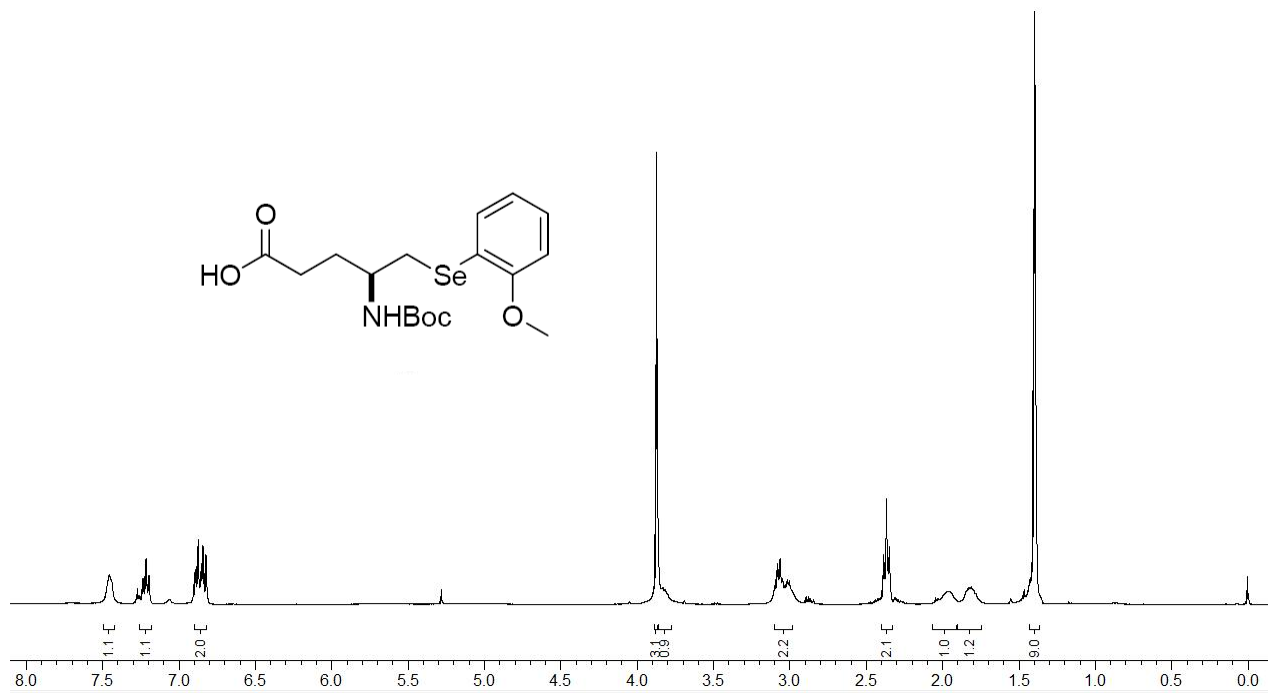
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8d**.



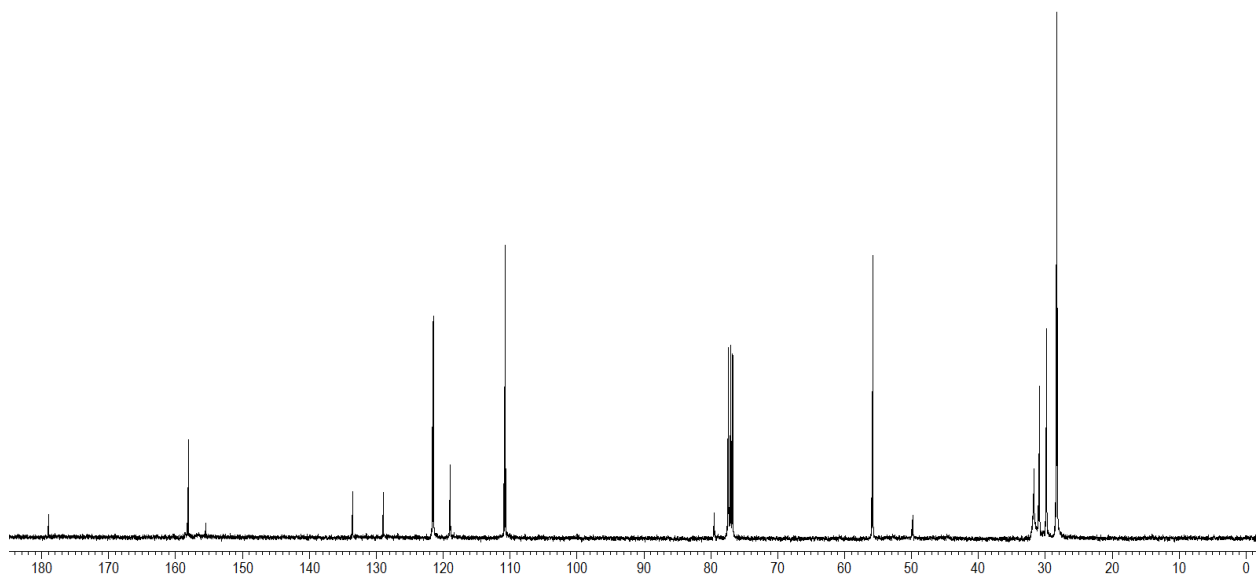
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8e**.



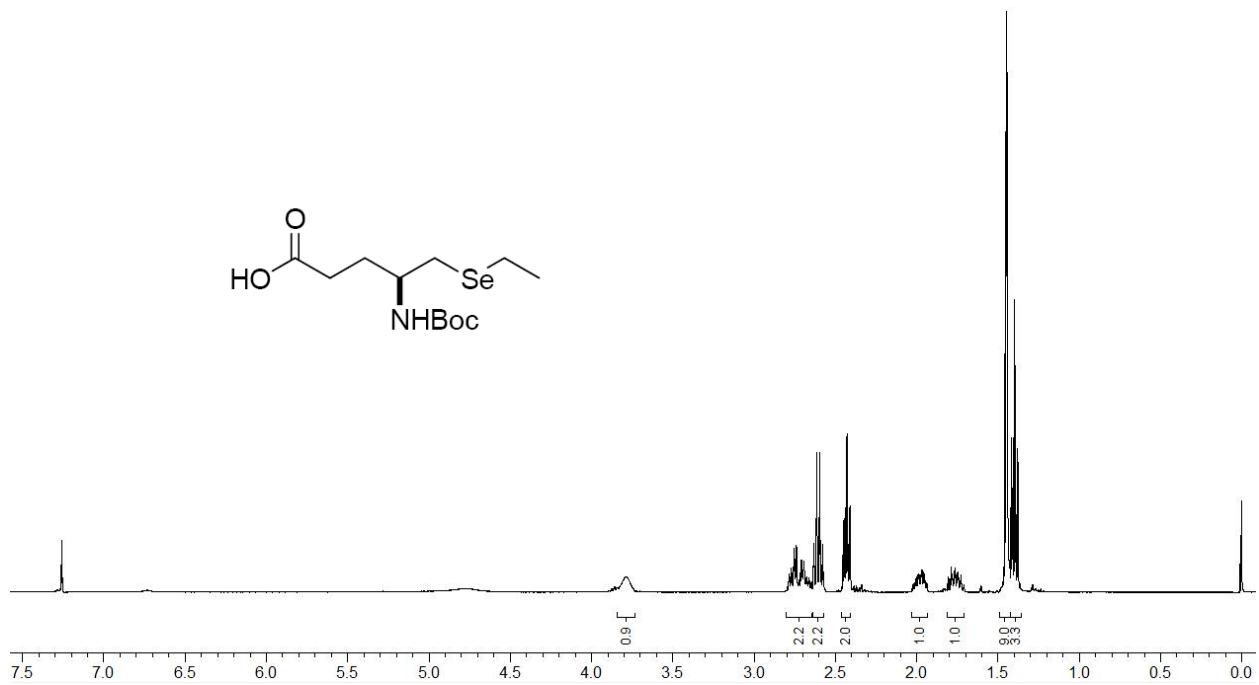
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8e**.



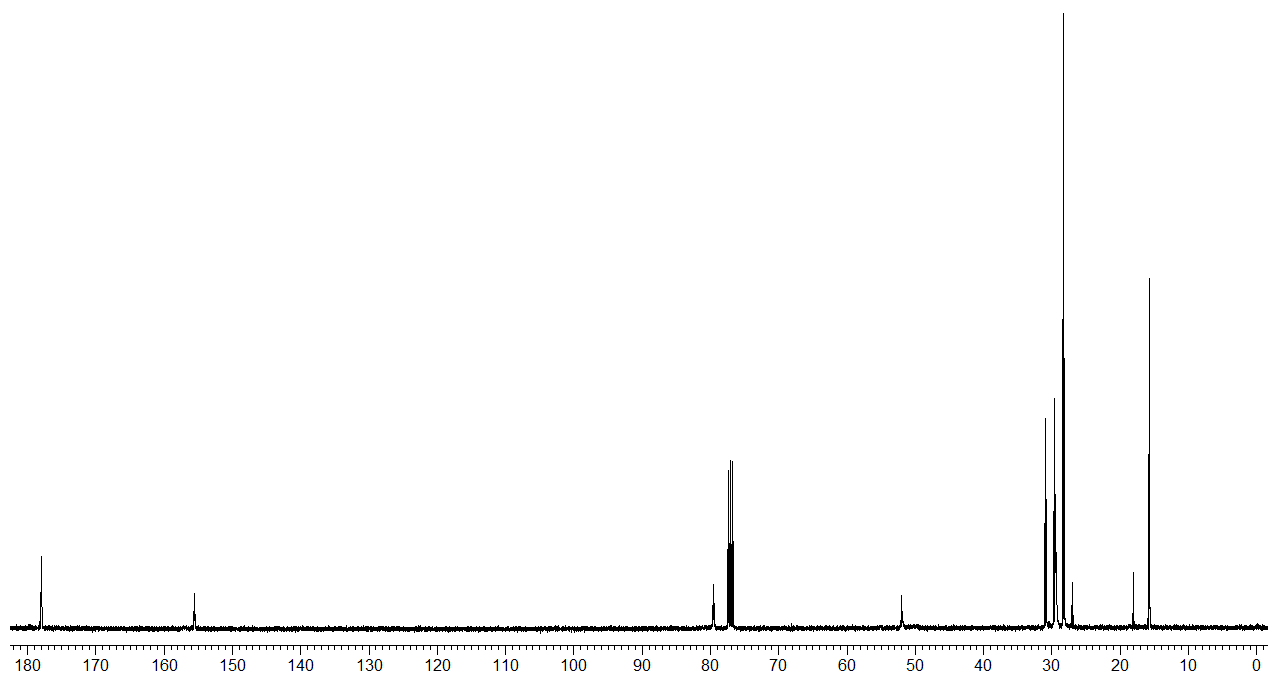
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8f**.



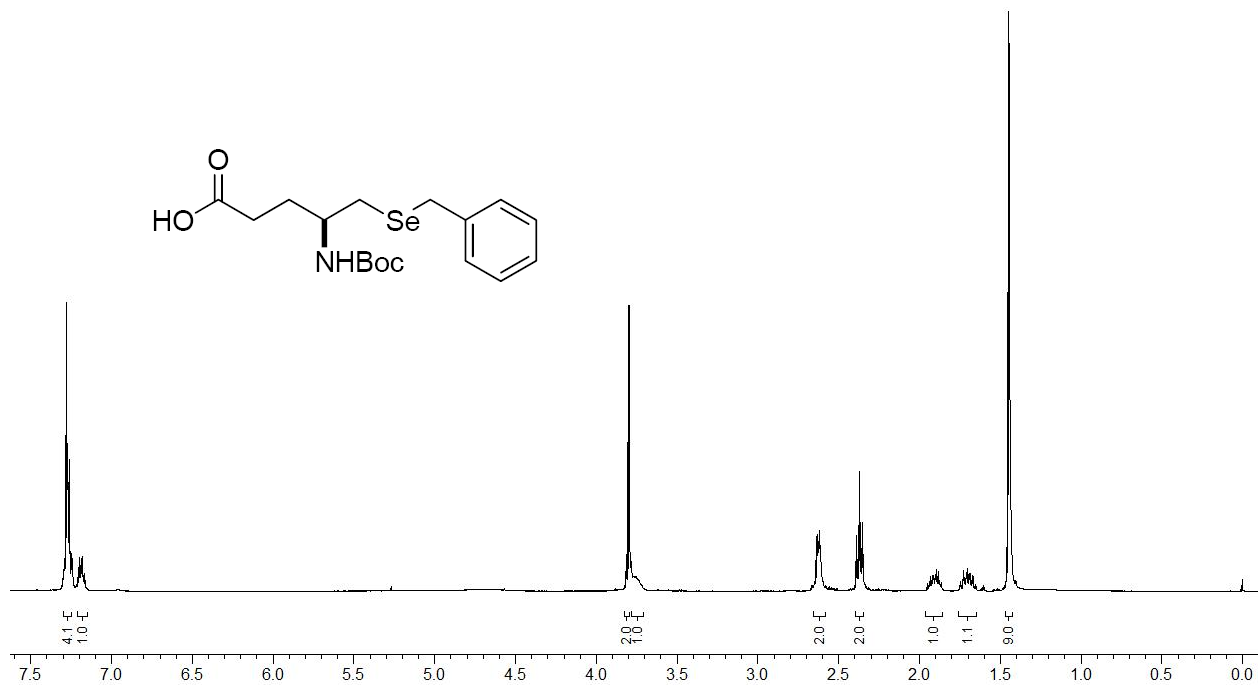
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8f**.



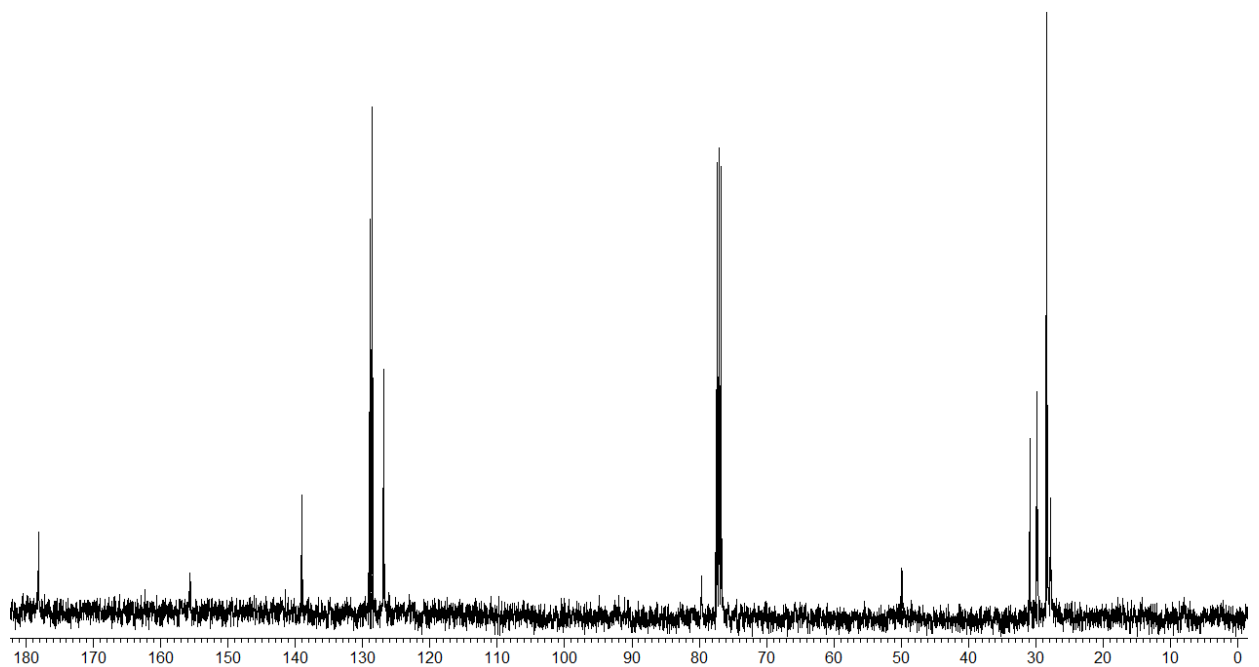
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8g**.



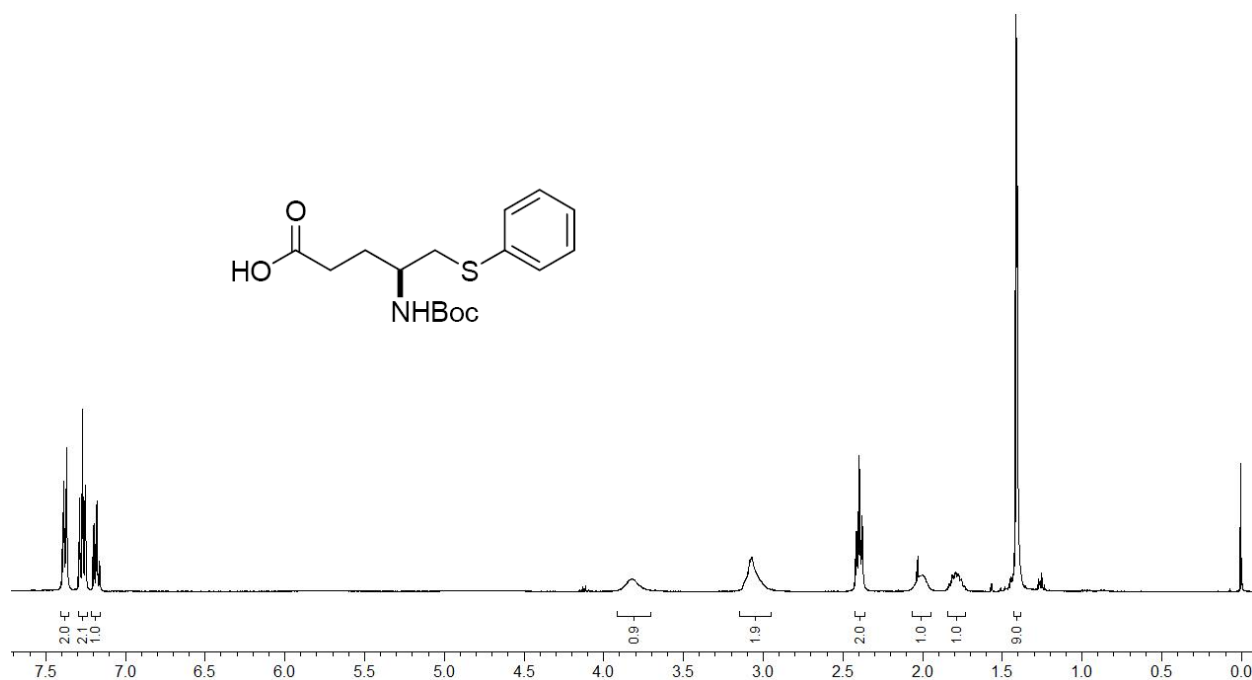
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8g**.



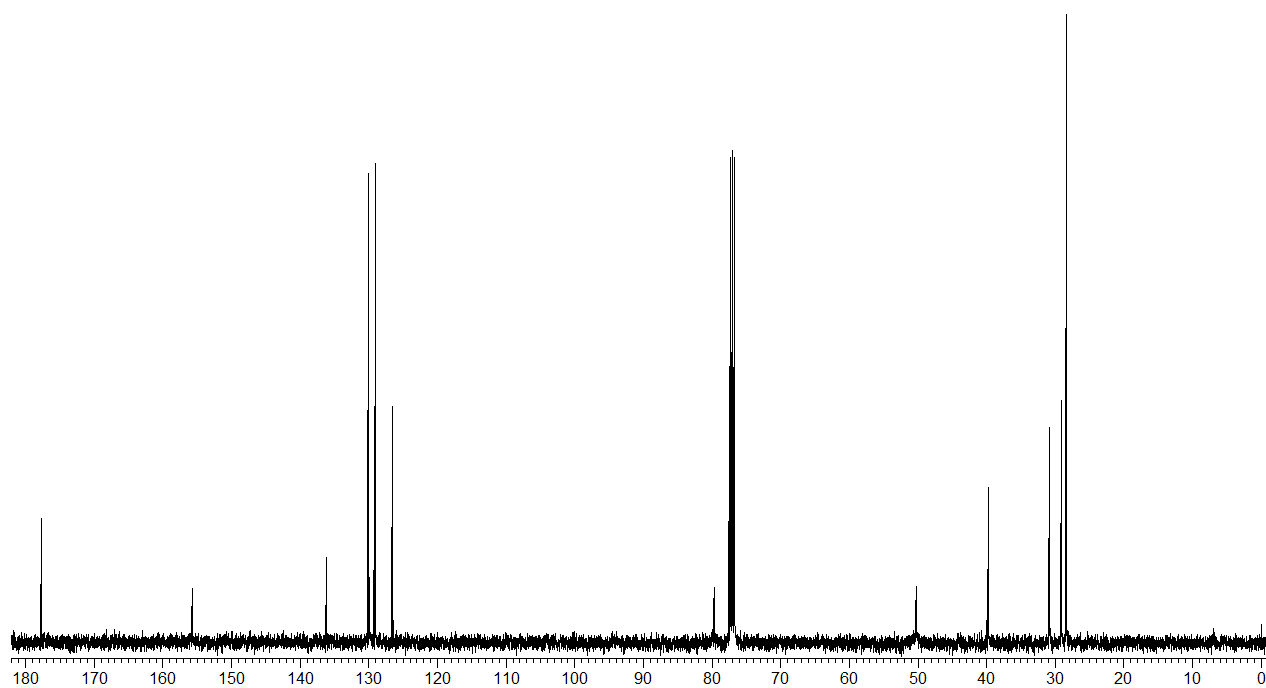
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **8h**.



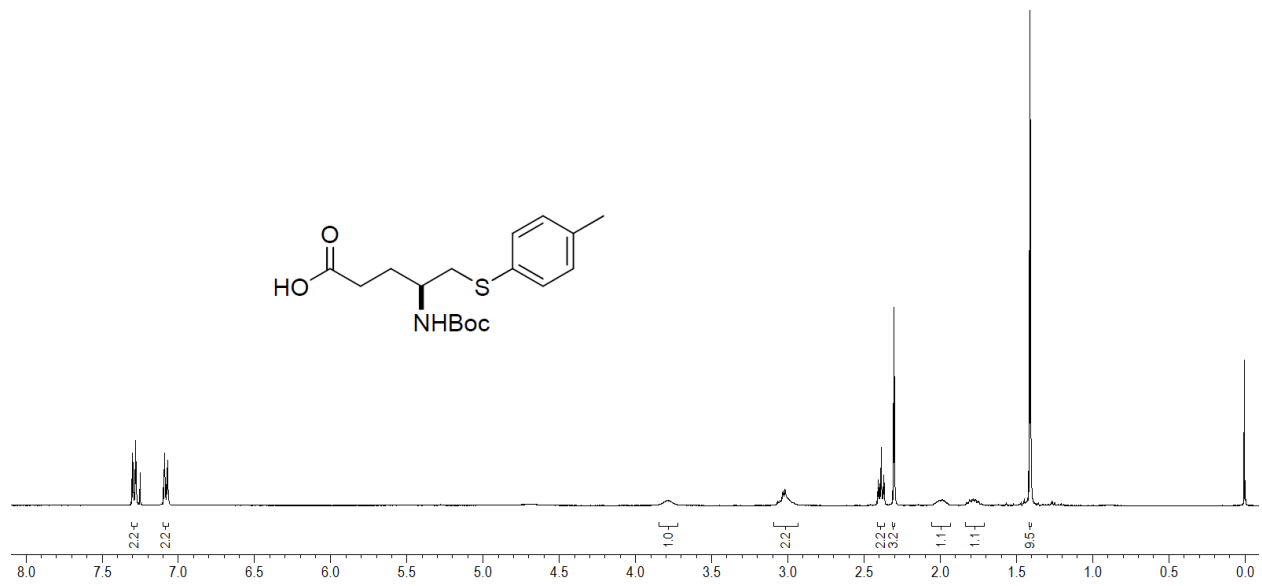
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **8h**.



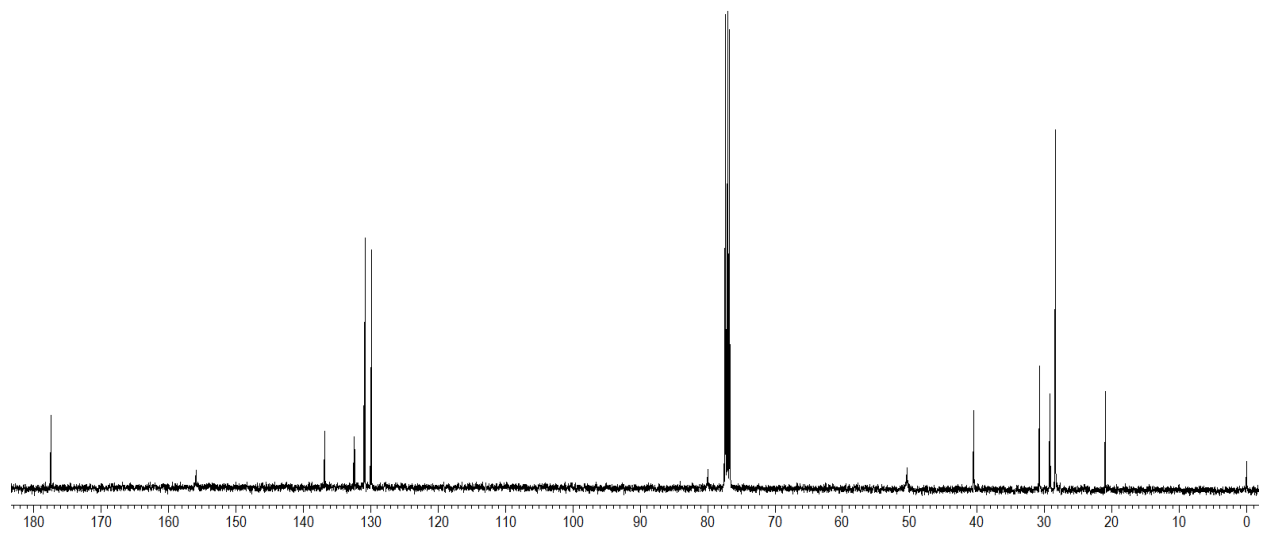
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8i**.



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

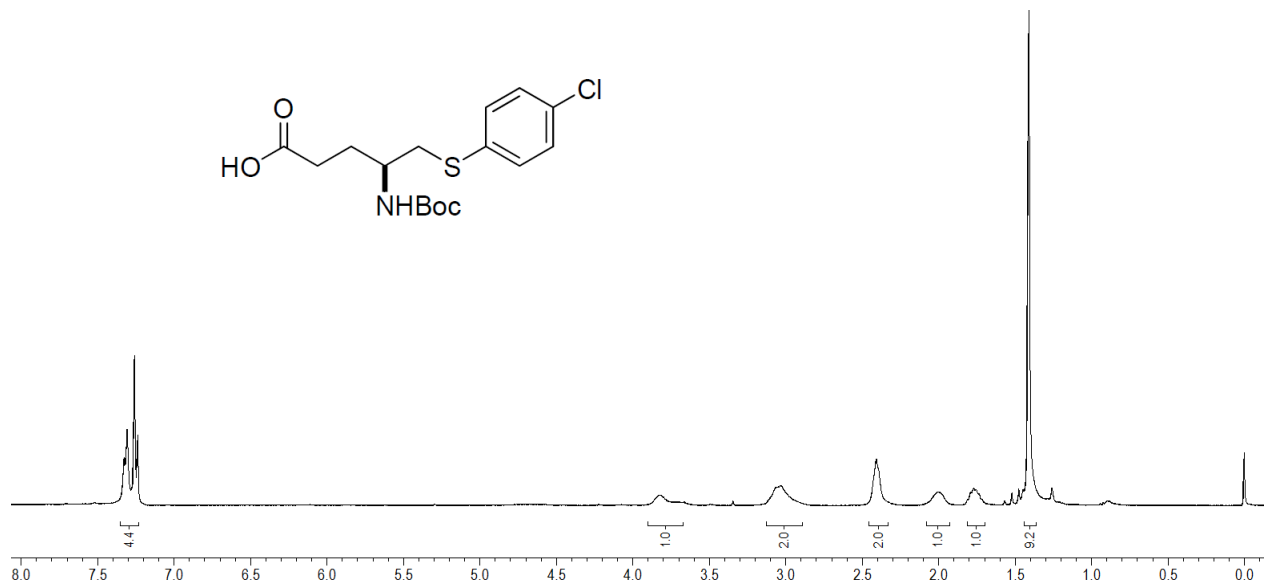


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8j**.

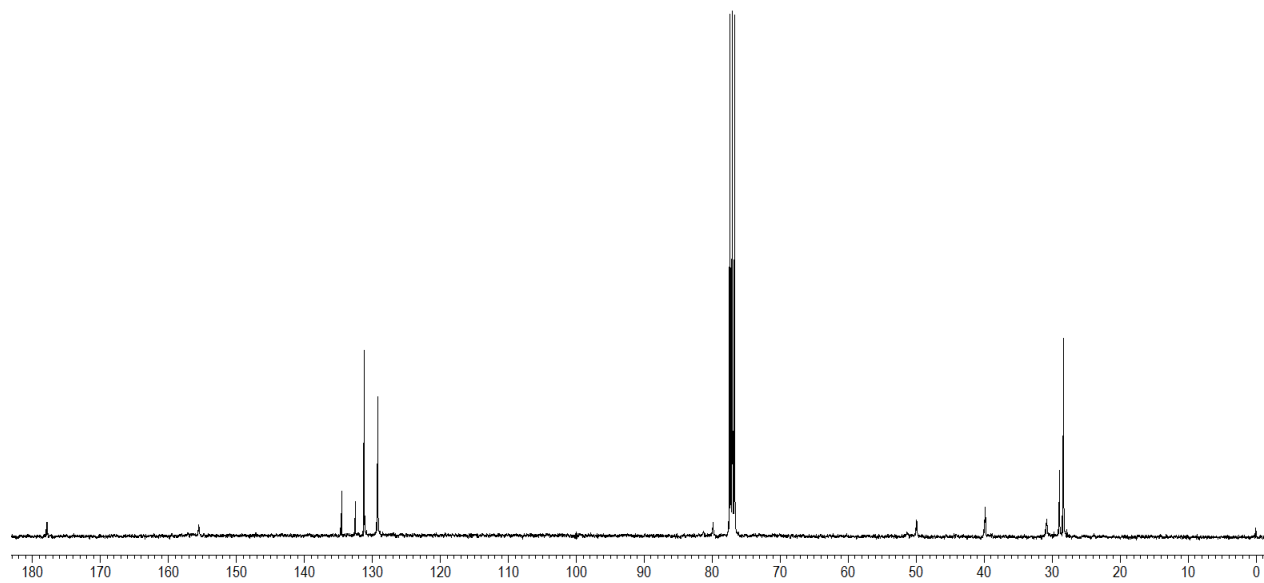


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8j**.

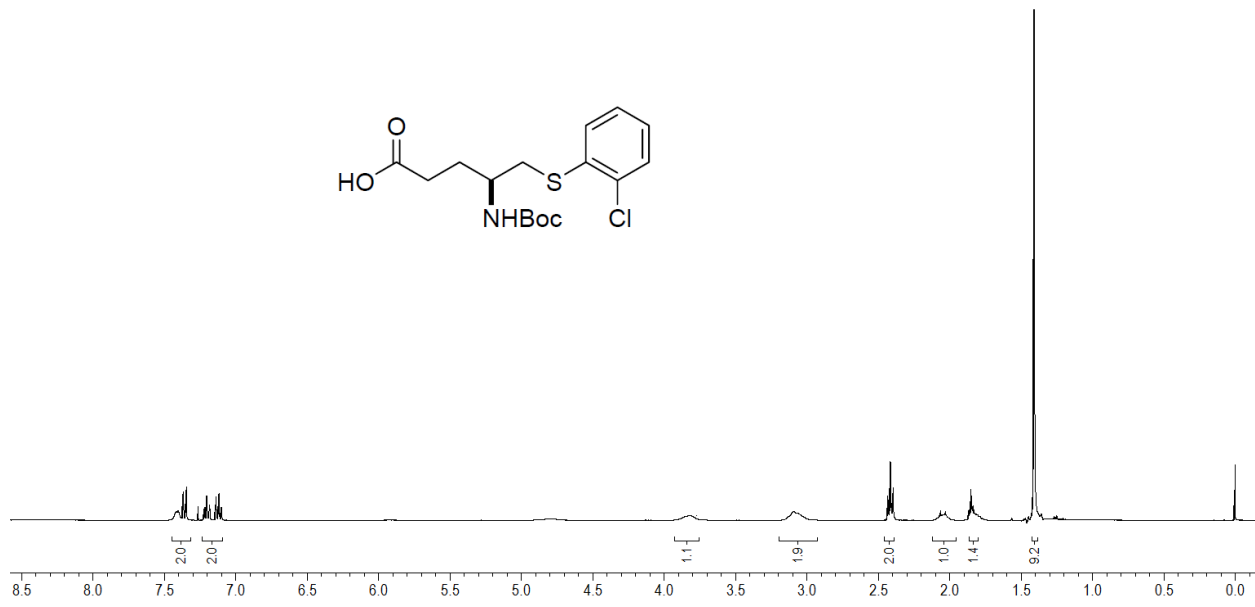




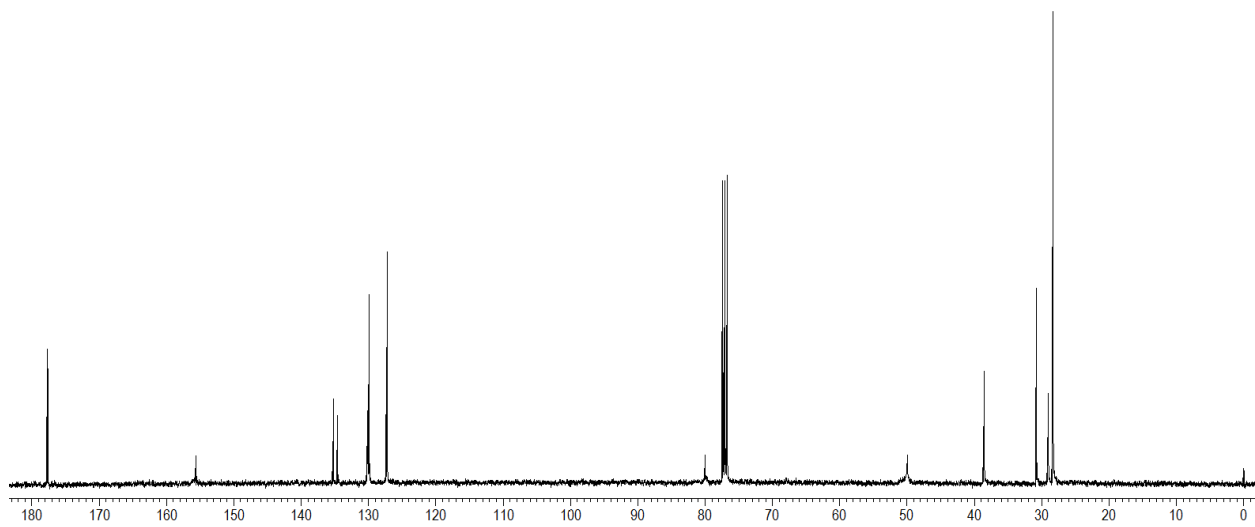
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8I**.



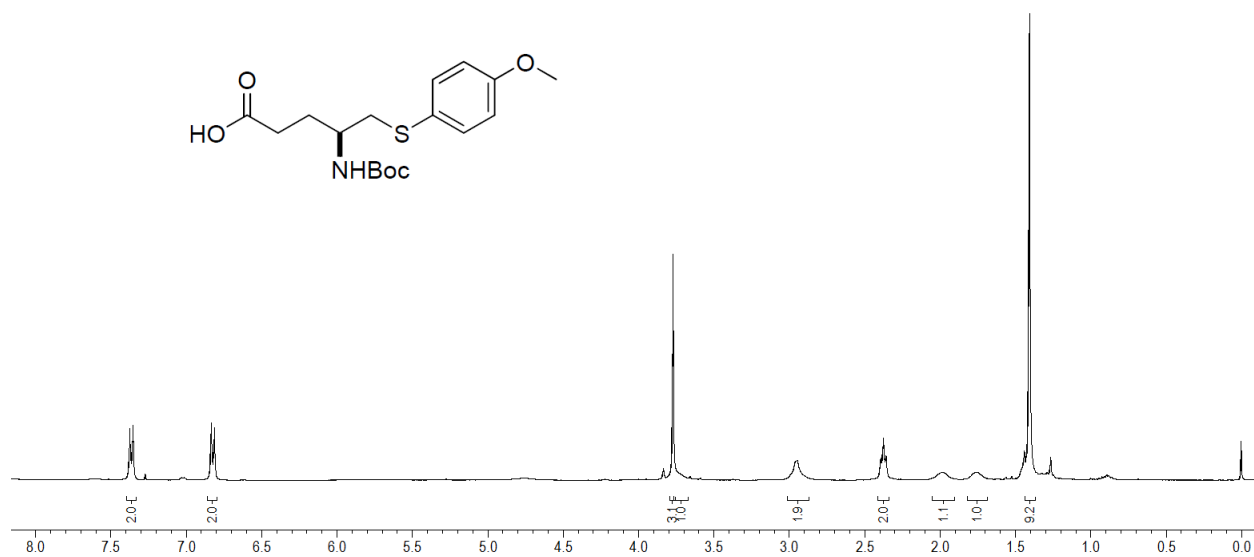
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8I**.



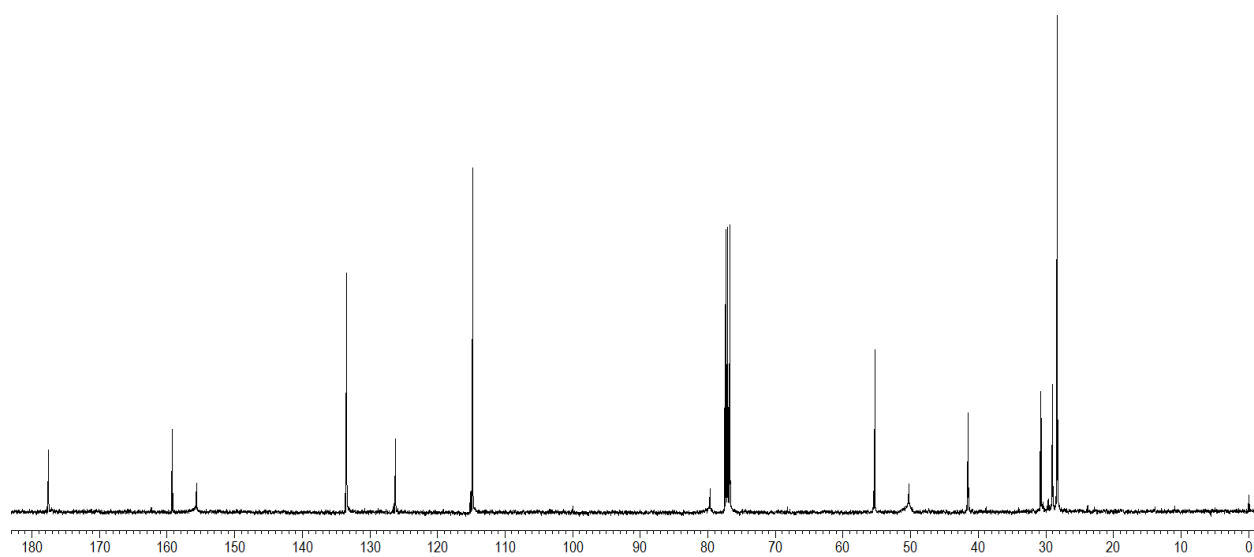
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8m**.



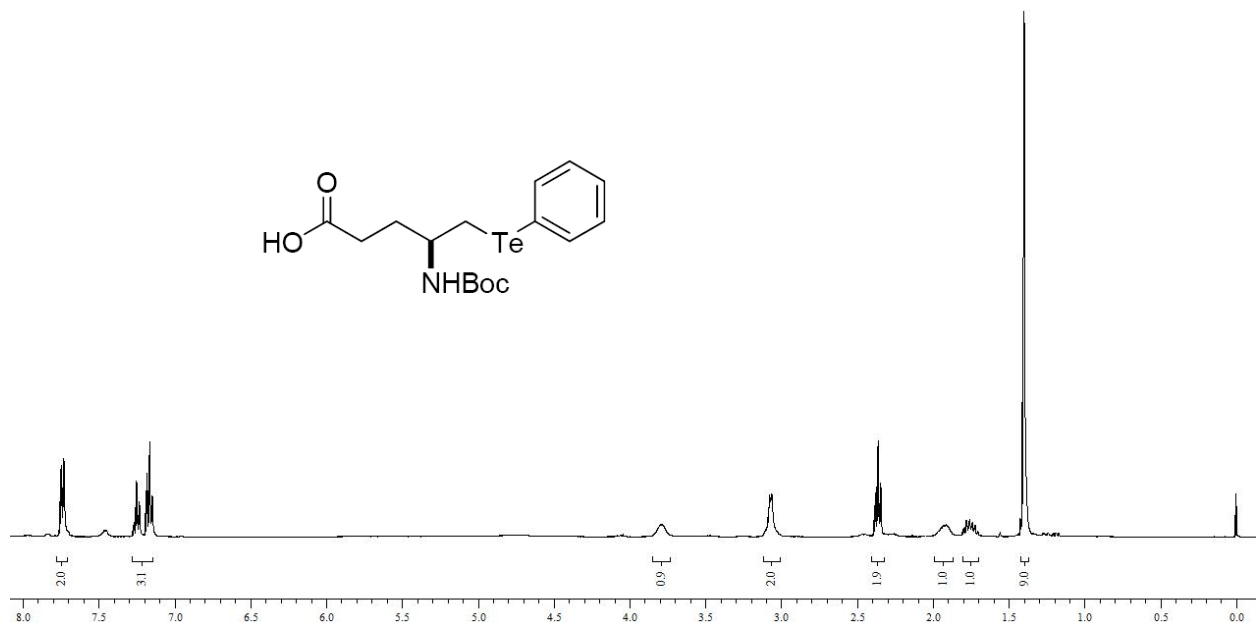
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8m**.



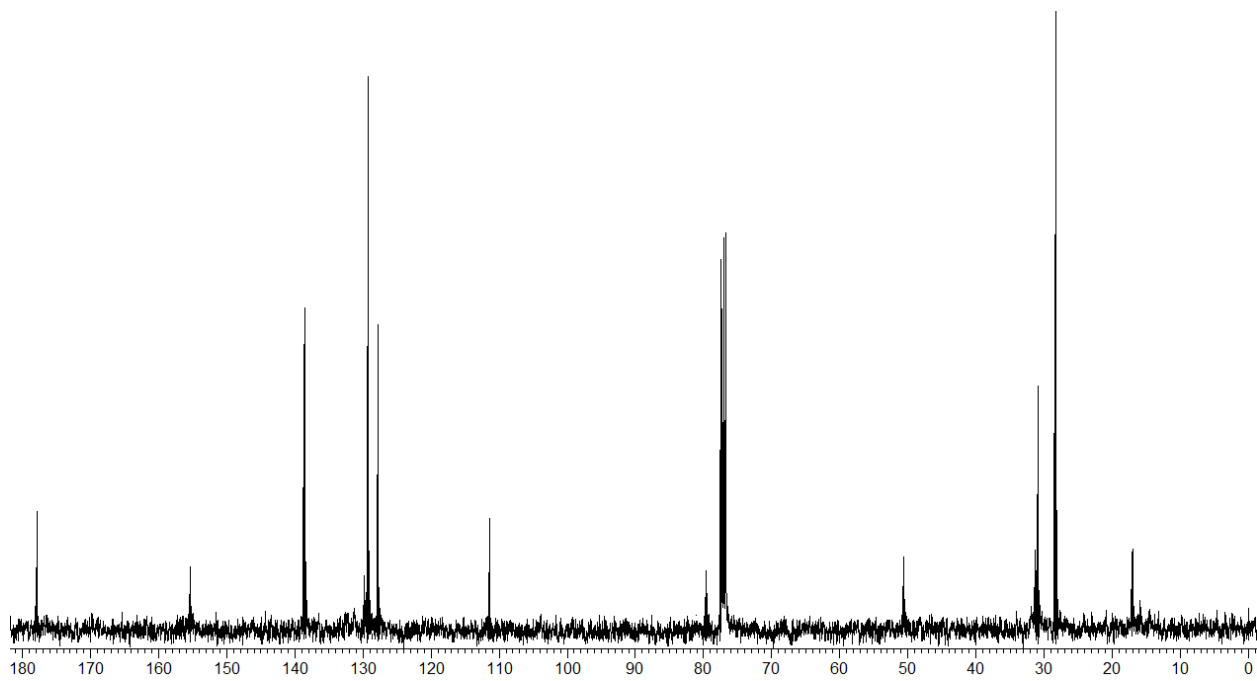
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8n**.



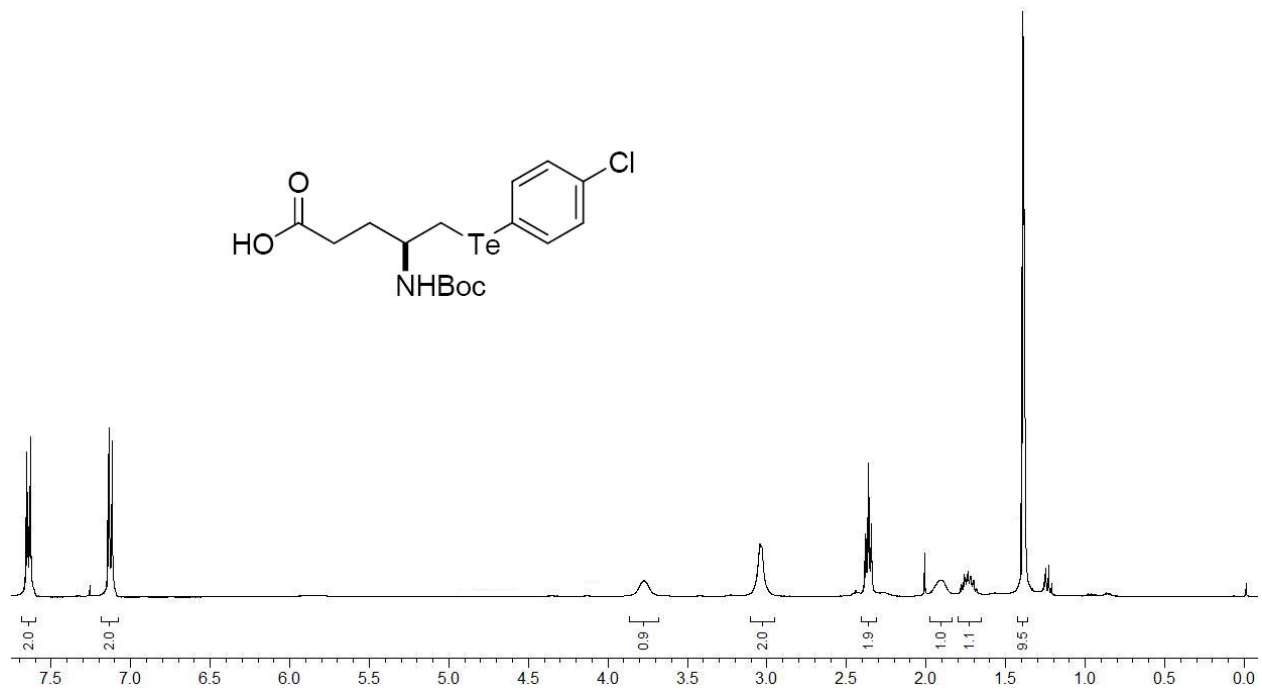
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8n**.



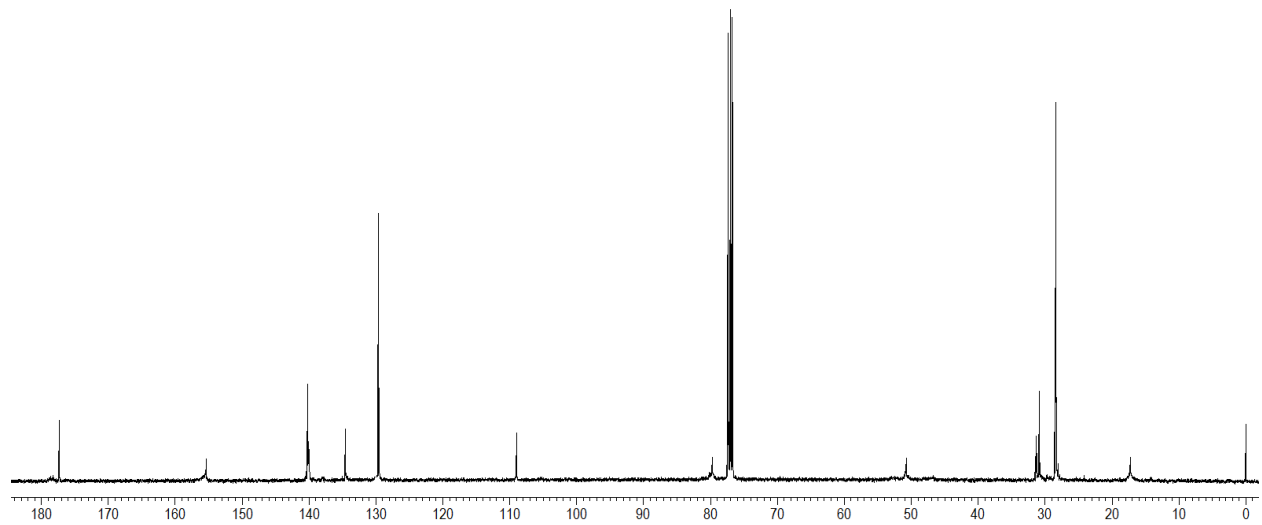
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **8o**.



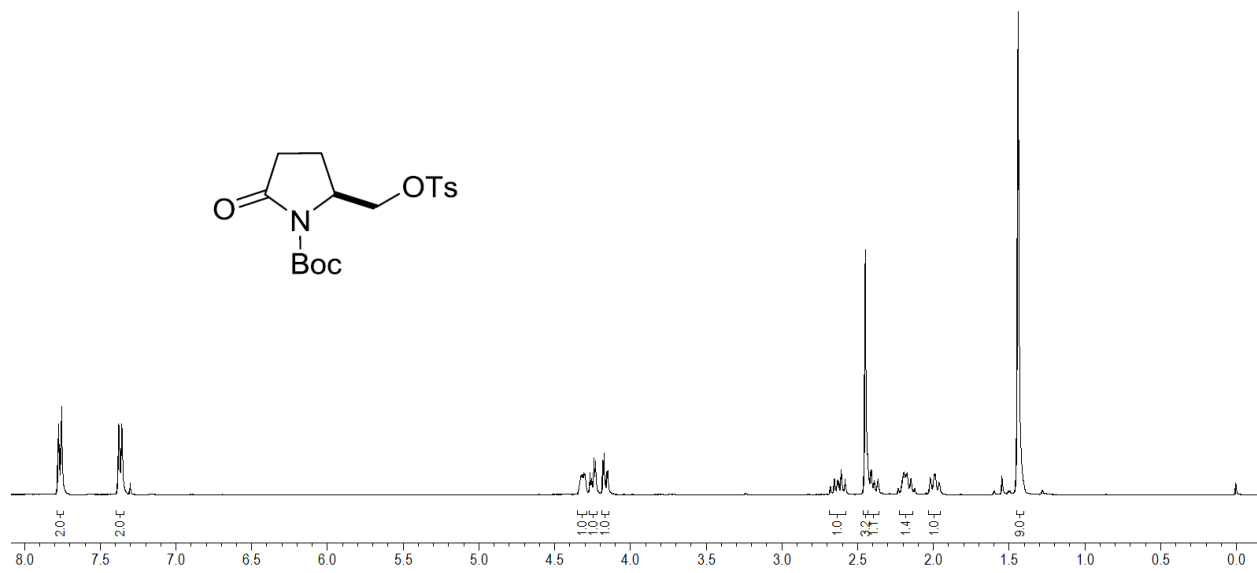
Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **8o**.



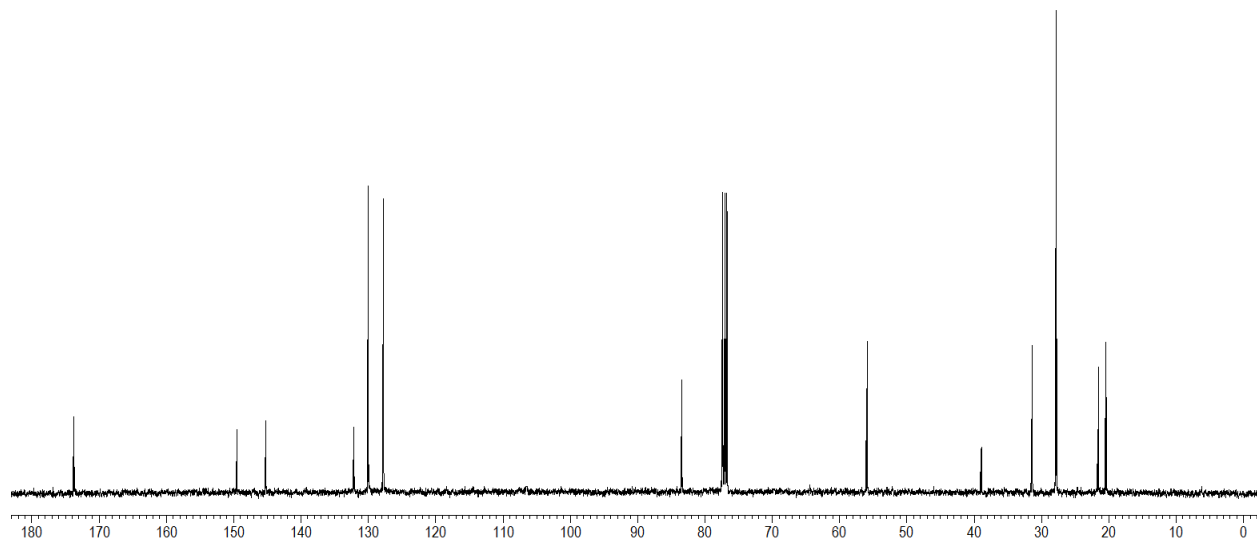
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8p**.



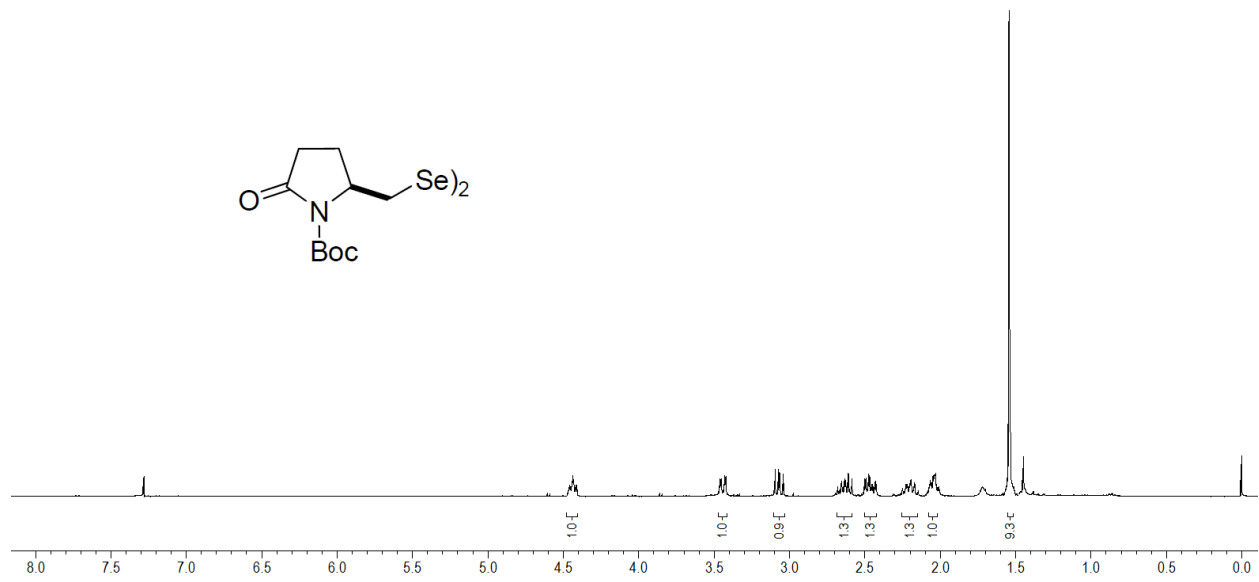
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8p**.



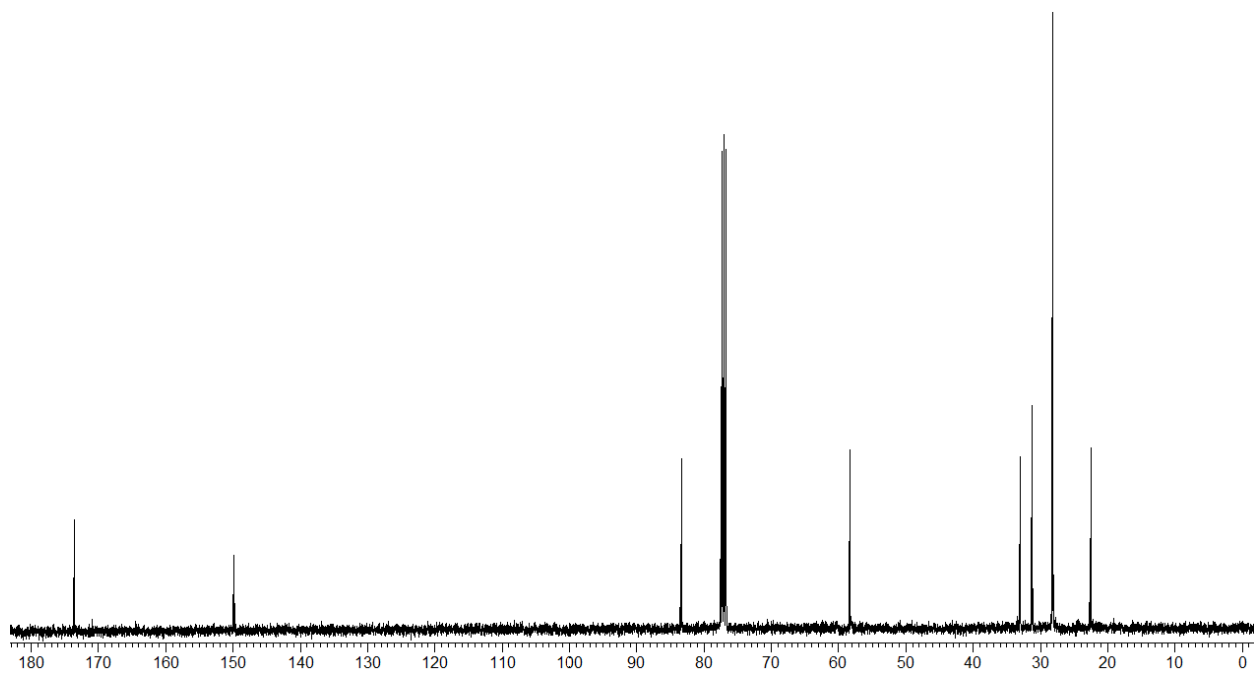
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **10**.



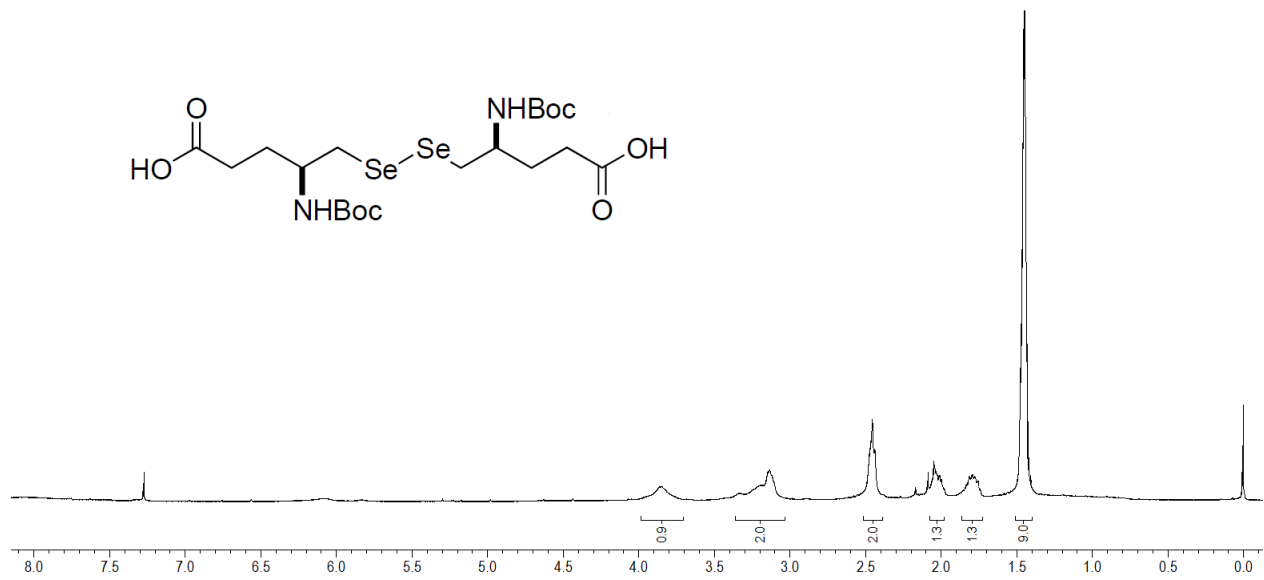
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **10**.



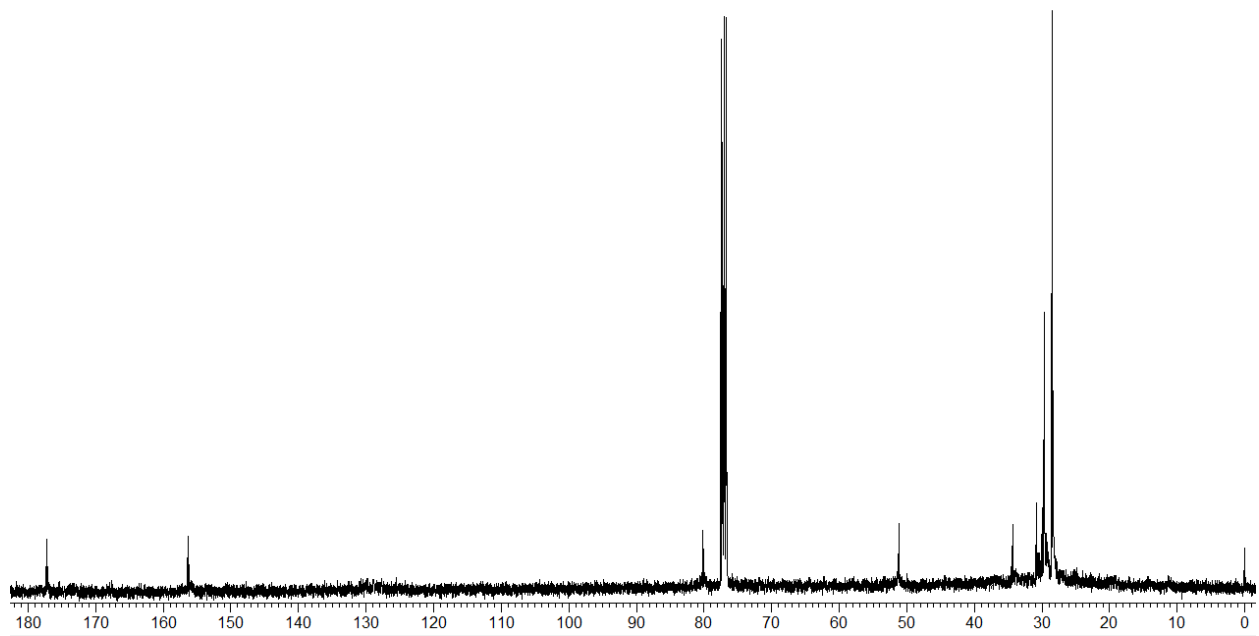
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 11.



Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 11.

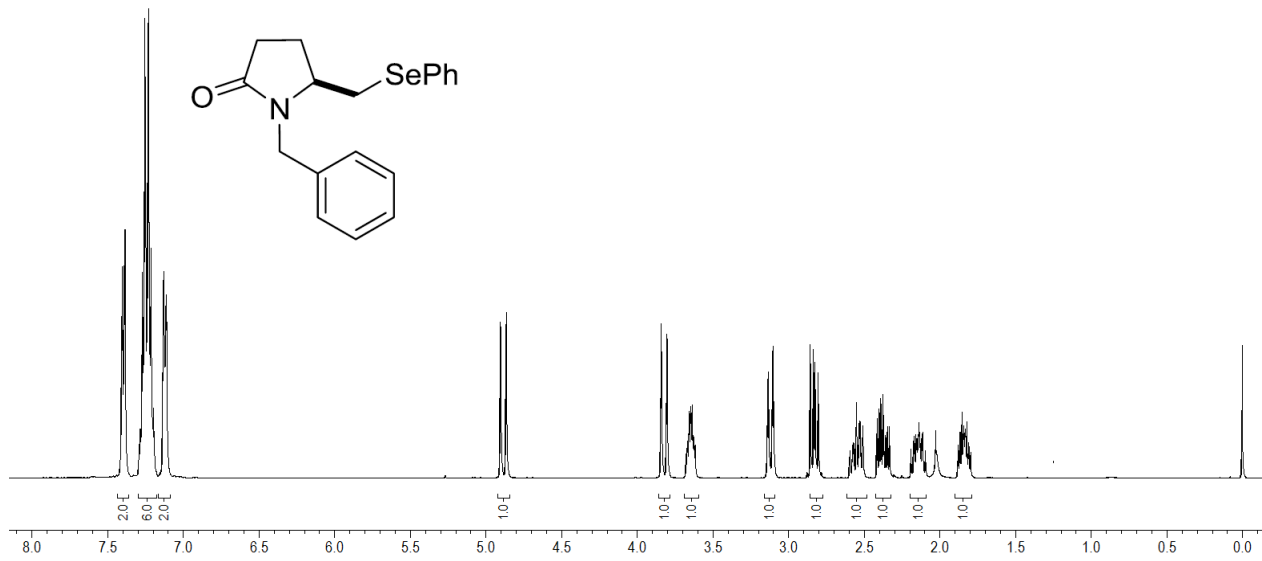


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **12**.

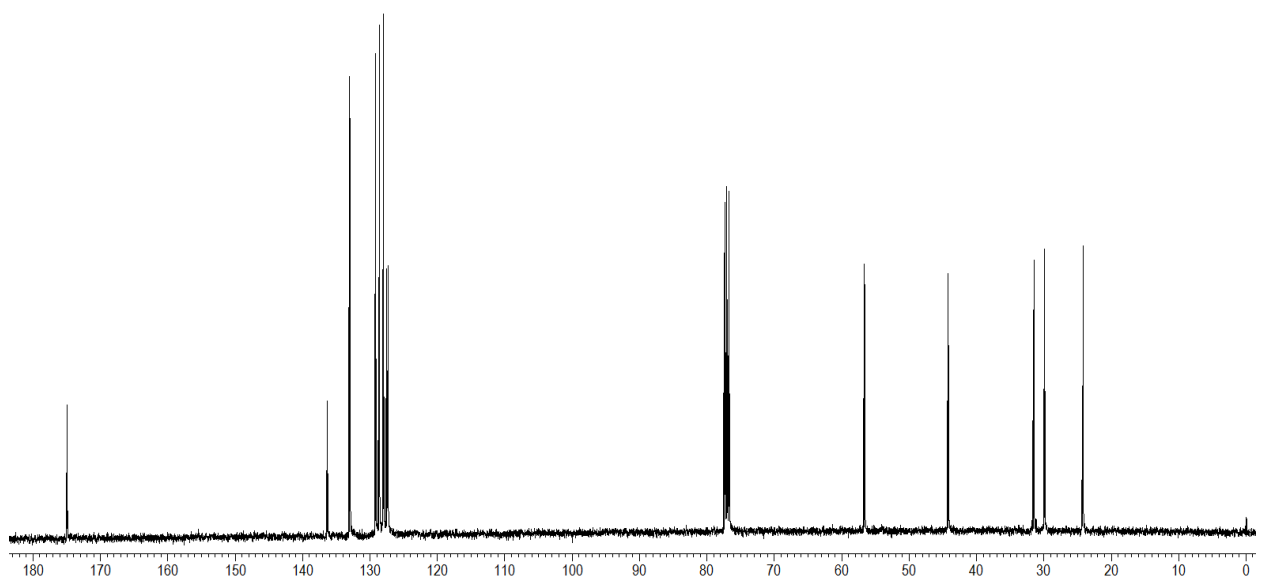


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **12**.

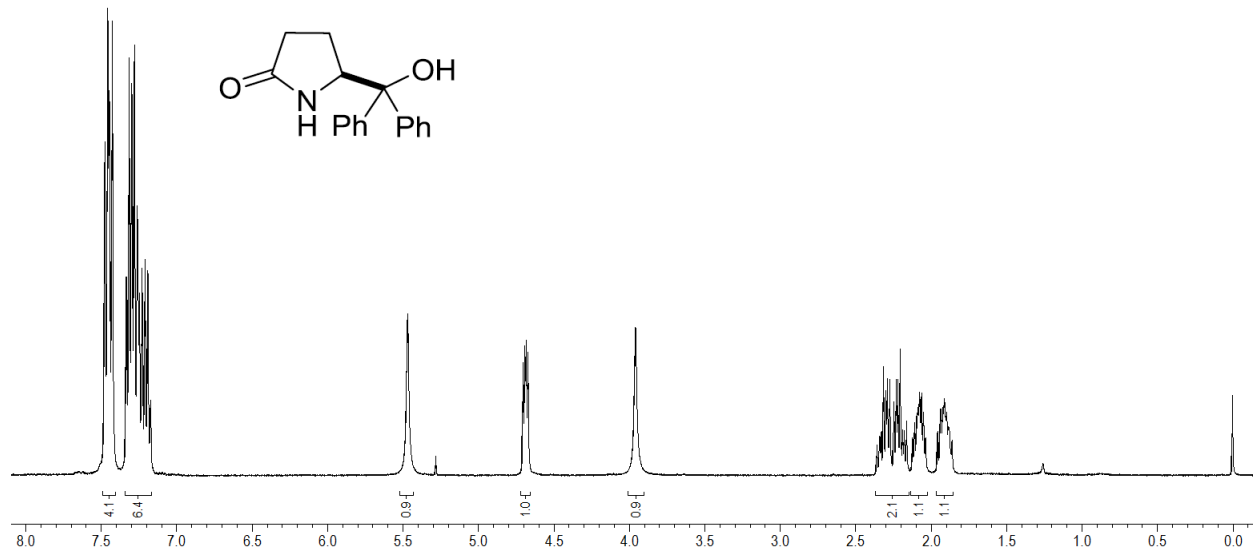




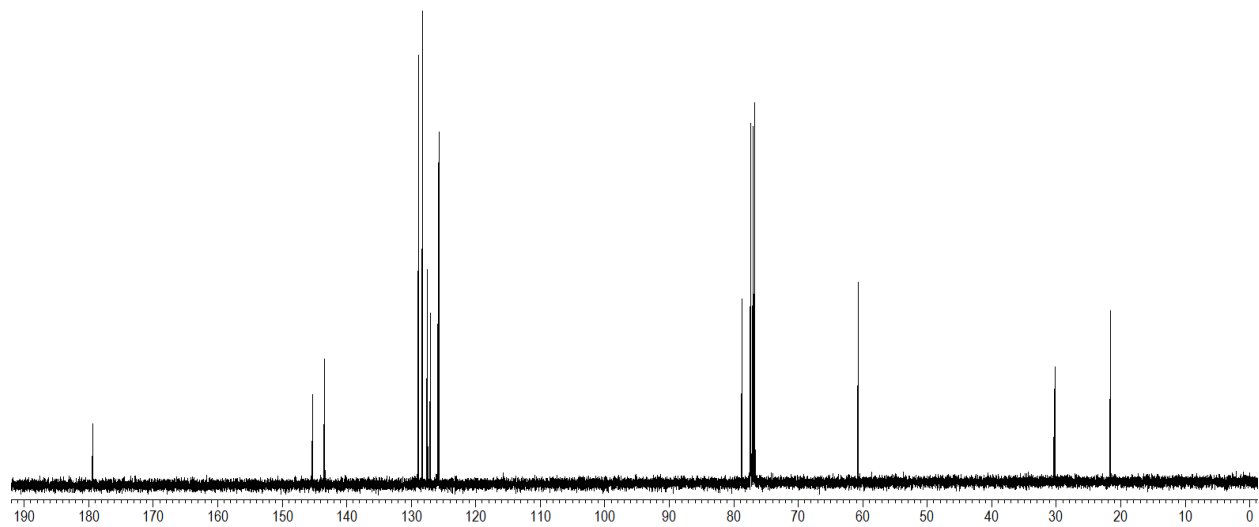
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **161**.



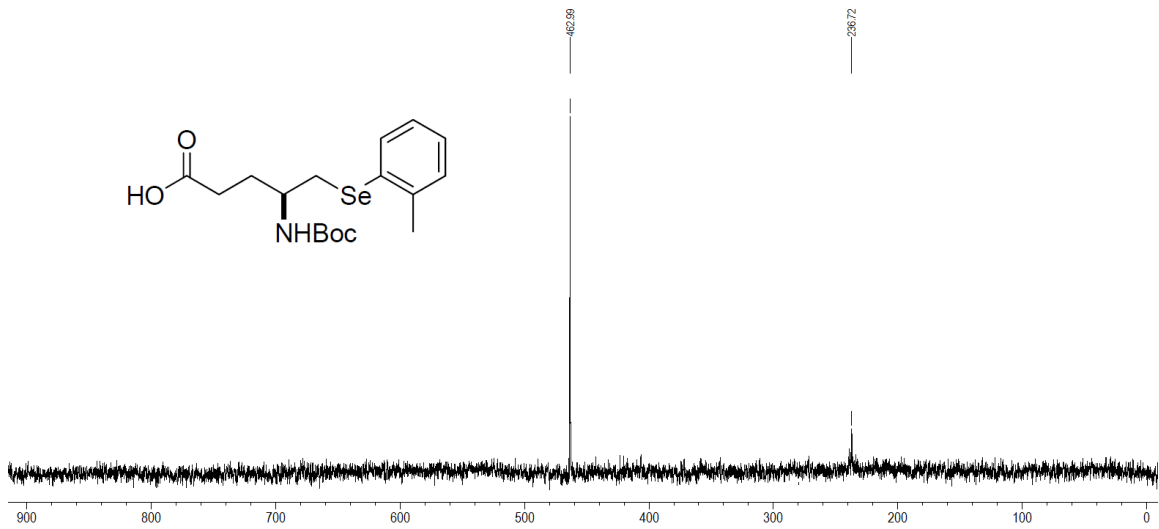
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **161**.



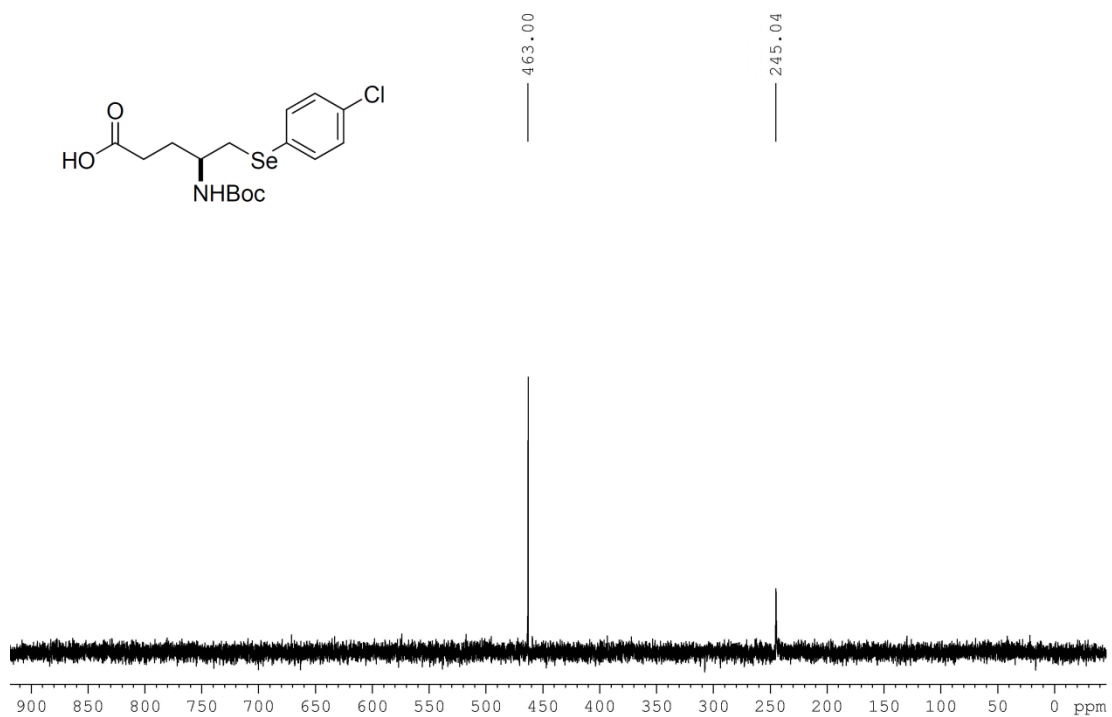
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **162**.



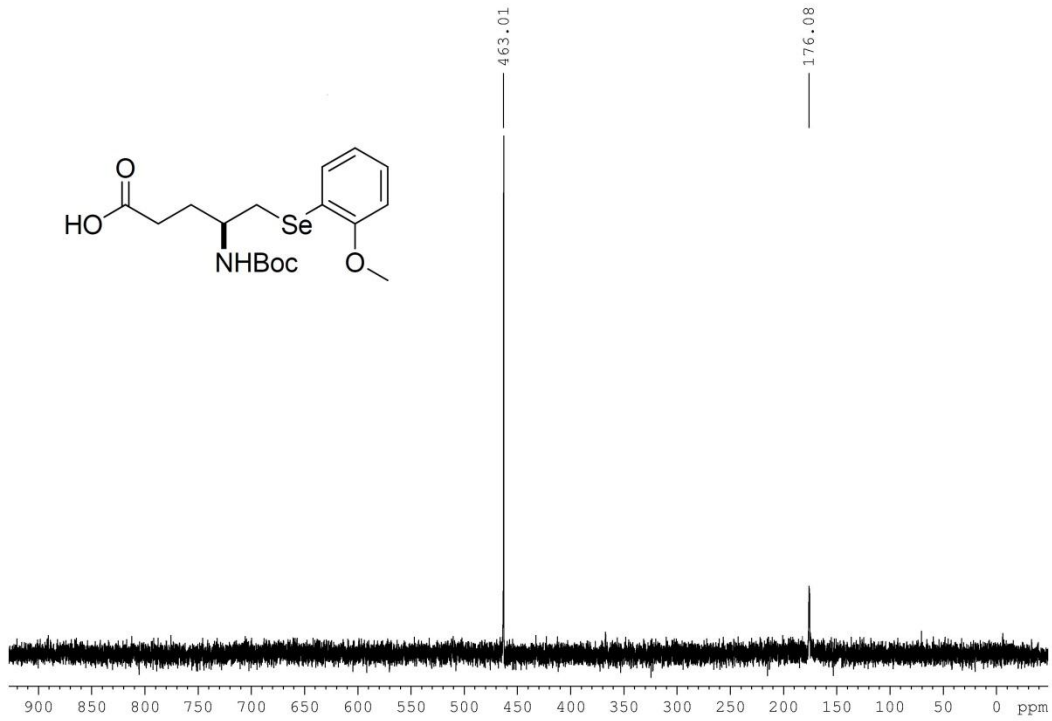
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **162**.



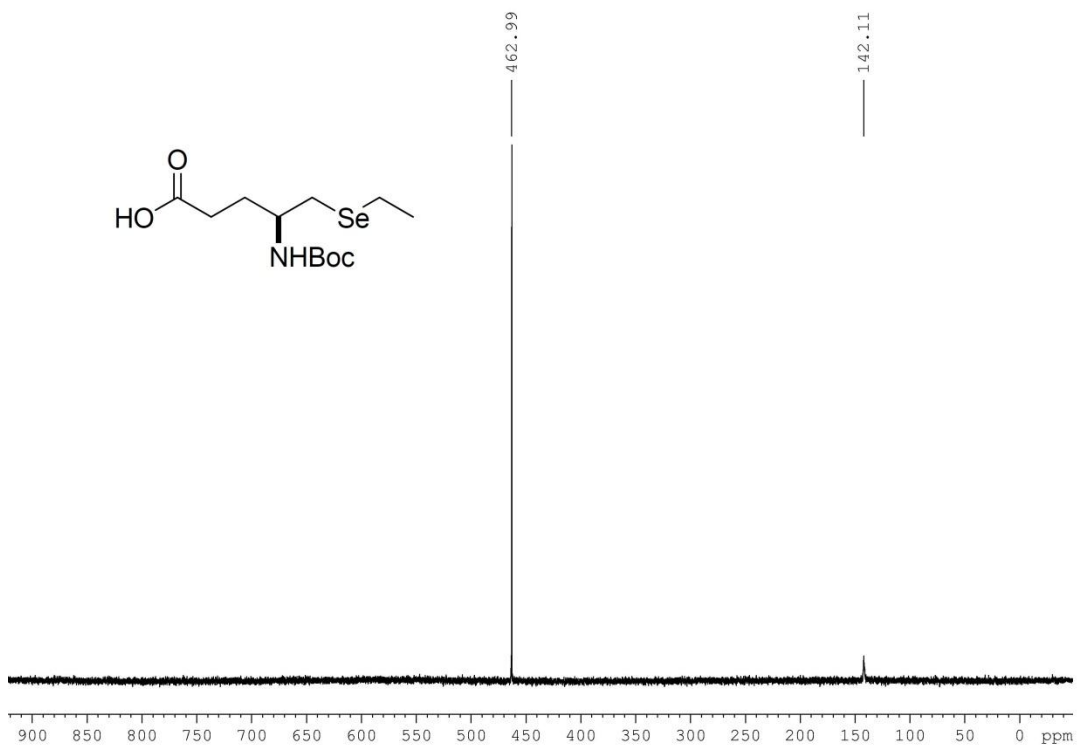
Espectro de  $^{77}\text{Se}$  NMR (76,28 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8c**.



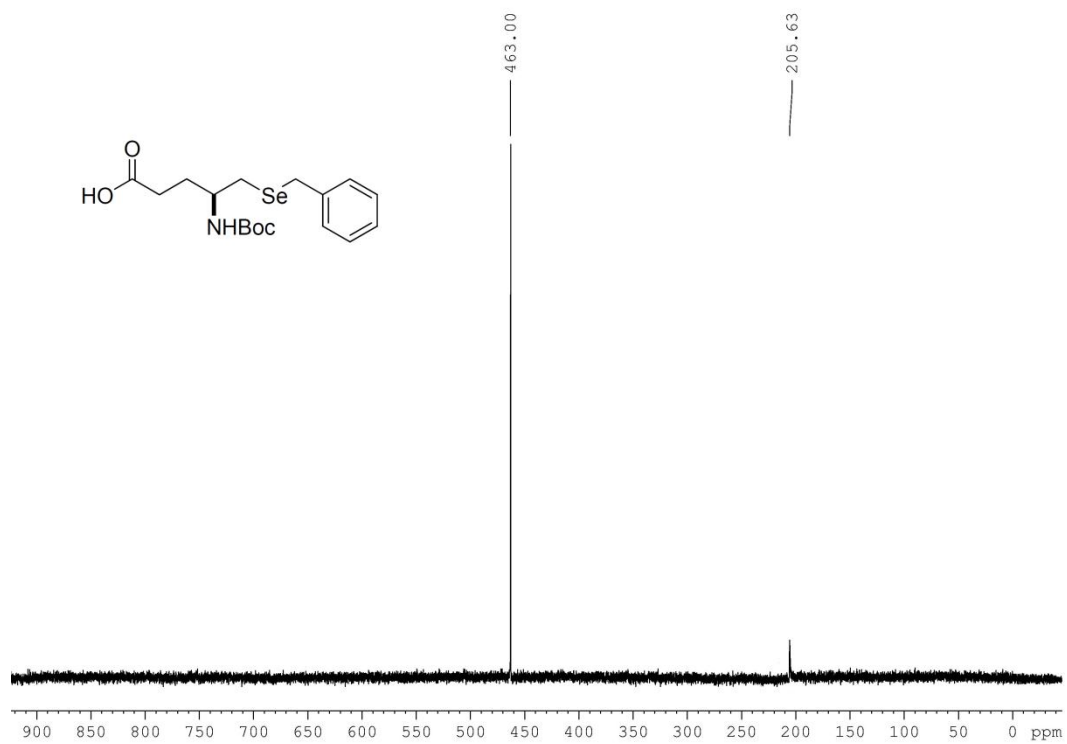
Espectro de  $^{77}\text{Se}$  NMR (76,28 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8d**.



Espectro de  $^{77}\text{Se}$  NMR (76,28 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8f**.



Espectro de  $^{77}\text{Se}$  NMR (76,28 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8g**.



Espectro de  $^{77}\text{Se}$  NMR (76,28 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8h**.



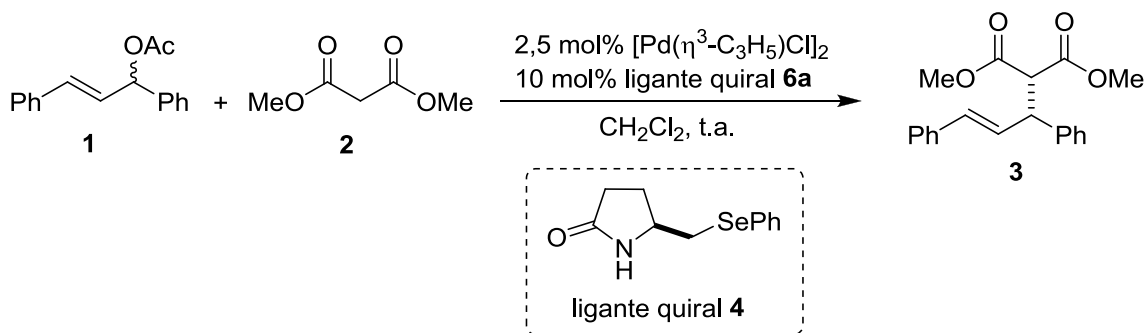
## AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE DE ENANTIOSSELEÇÃO DOS COMPOSTOS DERIVADOS DO ÁCIDO *L*-GLUTÂMICO EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA

Uma das linhas de atuação do nosso grupo de pesquisa é a catálise assimétrica, sendo o foco principal, a síntese de catalisadores e ligantes quirais derivados de aminoácidos. Esses compostos foram empregados com sucesso em diversas reações assimétricas, tais como, substituição alílica catalisada por paládio e adição de alquilzinco, arilzinco e dietilzinco à aldeídos. Portanto, baseado na experiência de nosso grupo de pesquisa, decidiu-se investigar o potencial catalítico e de indução assimétrica das calcogenolactamas.

Inicialmente, testou-se a alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio. Além da possibilidade da formação de uma nova ligação carbono-carbono, nesta reação, transforma-se materiais pró-quirais ou racematos em compostos opticamente ativos. Nesse contexto, o ligante quiral desempenha um papel fundamental ao complexar-se com o átomo metálico, interferindo na estereosseletividade da formação do novo centro quiral.

Elegeu-se a reação de alquilação do acetato de 1,3-difenil propenila **1** com dimetilmalonato **2** na presença de 2,5 mol% de  $[Pd(\eta^3-C_3H_5)Cl]_2$  e 10 mol% do ligante quiral **4** (**Tabela 1**) para avaliação do seu potencial de estereosseleção, empregando duas bases diferentes, o BSA/KOAc e o  $Cs_2CO_3$ .

**Tabela 1.** Alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio utilizando **4** como ligante.



Entrada	Base	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>a</sup>	ee(%) <sup>b</sup>
1	BSA/KOAc	48	42	<i>rac</i>
2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	12	55	<i>rac</i>

<sup>a</sup> Rendimentos obtidos após purificação em coluna cromatográfica.

<sup>b</sup> Determinado por HPLC utilizando coluna Daicel Chiralcel OD, como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 99:1, fluxo de 0,5 mL/min; detector UV com comprimento de onda de 254 nm.

Os resultados obtidos foram bastante desapontadores em ambas as reações. Além dos modestos rendimentos, o composto **4** não apresentou capacidade de enantioseleção.

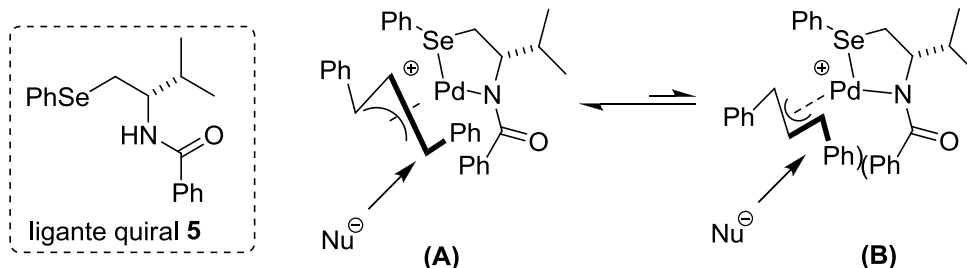
Baseando-se em trabalhos desenvolvidos por Braga e colaboradores, que consistiram na síntese de ligantes quirais heterobidentados contendo nitrogênio e selênio para alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio, algumas observações podem ser feitas para explicar este resultado.<sup>1</sup>

De acordo com o mecanismo proposto pelos autores e tomando como exemplo o ligante **5**, empregado com sucesso para alquilação alílica catalisada por paládio,<sup>1</sup> acredita-se que ocorre uma complexação do ligante quiral bidentado, envolvendo os átomos de Se e N como centros doadores, com o paládio proveniente do catalisador, seguido da formação de um complexo π-alil paládio, que pode apresentar-se em duas formas diastereoisomérica (**A**) e (**B**), apresentadas na **Figura 1**. Nesses complexos heterobidentados, as diferentes propriedades dos átomos doadores são transmitidas ao substrato alílico através do metal. O ataque do nucleófilo, portanto, ocorre de forma *trans* ao átomo coordenado ao paládio que apresenta melhor característica de acceptor de elétrons π.<sup>2</sup> Neste caso, os autores acreditam que o átomo de selênio atue como melhor acceptor, direcionando o ataque na posição alílica posicionada *trans* à ligação Pd-Se.

<sup>1</sup> (a) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9021. (b) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Sehnem, J. A.; Alberto, E. E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11664. (c) Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Galetto, F. Z.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 392.

<sup>2</sup> (a) Akermark, B.; Krakengerger, B.; Hansson, S.; Vitagliano, A. *Organometallics* **1987**, *6*, 620. (b) Blöchl, P. E.; Togni, A. *Organometallics* **1996**, *15*, 4125. (c) Peña-Cabrera, E.; Norrby, P. -O.; Sjögren, M.; Vitagliano, A.; De Felice, V.; Oslob, J.; Ishii, S.; O'Neill, D.; Akermark, B.; Helquist, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4299. (d) Tu, T.; Zhou, Y. -G.; Hou, X. -L.; Dai, L. -X.; Dong, X. -C.; Yu, Y. -H.; Sun, J. *Organometallics* **2003**, *22*, 1255.

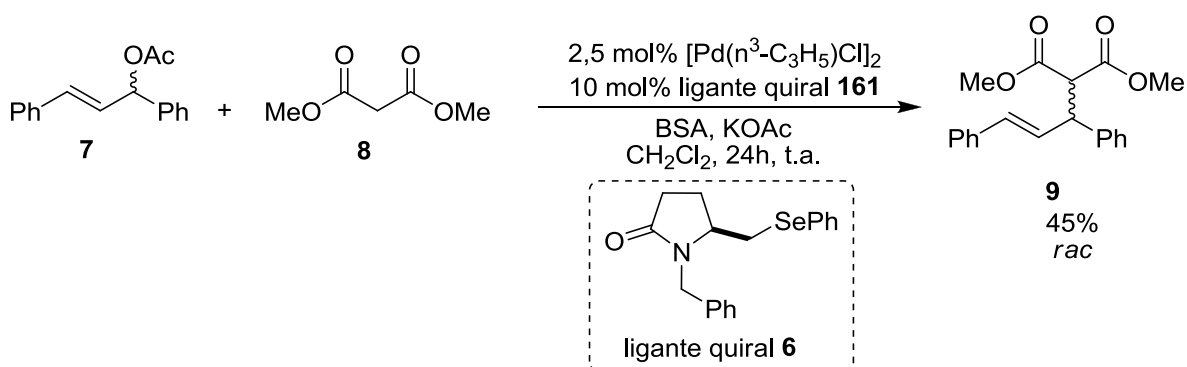




**Figura 1.** Possíveis estados de transição.

No caso do ligante **4** testado, os átomos de nitrogênio e selênio podem ser eletronicamente semelhantes para a acepção de elétrons. Portanto, não ocorreria um direcionamento para o ataque da espécie nucleofílica. Por outro lado, devido à semelhança estrutural do ligante testado **4** com o ligante **5**, acreditou-se que a falta de indução poderia estar associada à ausência de grupos volumosos vizinho ao átomo de nitrogênio. Nestes mesmos trabalhos, os autores destacam que a repulsão estérica entre o grupo fenila terminal do substrato alílico e o grupo fenila ligado ao carbono vizinho ao nitrogênio do ligante **5** favorece a predominância de um intermediário no estado de transição **(A)**, explicando a estereosseletividade em favor da formação de um enantiômero.

Assim, a calcogeno  $\gamma$ -lactama **4** foi submetida à reação com brometo de benzila para fornecer uma nova calcogeno  $\gamma$ -lactama *N*-benzilada **6**. Em seguida, testou-se a sua capacidade de indução em reação de alquilação alílica catalisada por paládio (**Esquema 1**).



**Esquema 1.** Alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio utilizando **6** como ligante.

Novamente, os produtos de alquilação alílica foram obtidos em uma mistura racêmica. Neste caso, a adição do grupo benzila pode ter influenciado a natureza eletrônica do átomo de nitrogênio, interferindo na sua capacidade de complexação com o paládio, ou devido ao seu grande volume, impedir essa complexação. Deve-se também levar em consideração que a rigidez inerente do anel lactâmico no composto **4** e **6** pode interferir nessa complexação.

Paralelamente, além da avaliação da capacidade de enantioseleção das selenolactamas derivadas do ácido *L*-glutâmico **4** e **6**, planejou-se testar a hidroximetildifenil pirrolidinona **7**, que tem sido empregada em reduções assimétricas de cetonas aquirais ao correspondente álcool secundário (Redução de Corey-Bakshi-Shibata).<sup>3</sup> Este aminoálcool, também derivado do ácido *L*-glutâmico, se coordenaria à uma borana (BH<sub>3</sub>.THF), formando um complexo chamado de oxazaborolidina, que seria a espécie ativa da reação. No entanto, não há relatos na literatura da utilização deste composto em reações de adição enantiosseletiva de grupos arílicos a aldeídos via ácido borônico. Nesta reação, empregam-se ácidos borônicos como fontes de espécies arílicas nucleofílicas, geradas à partir da reação de transmetalização boro-zinco, na presença de um ligante quiral.<sup>4</sup> Dentre os diversos ligantes quirais desenvolvidos, os aminoálcoois têm sido empregados com sucesso nesta reação,<sup>5</sup> provavelmente devido às propriedades dos átomos de oxigênio e nitrogênio em complexar com o zinco, ao mesmo tempo em que fornecem um controle adicional sobre as propriedades estéricas e eletrônicas ao sistema.

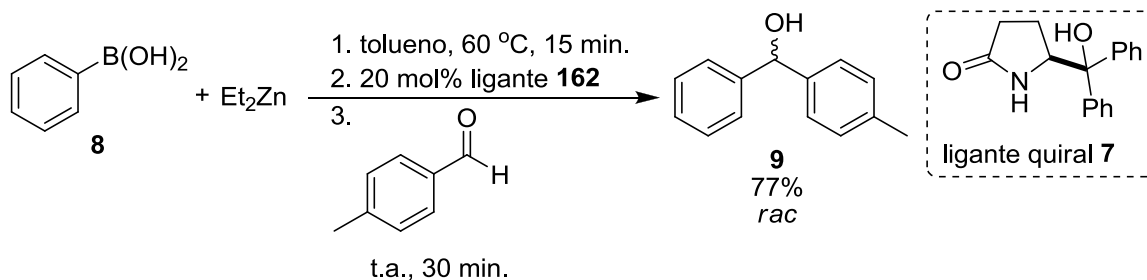
---

<sup>3</sup> (a) Kawanami, Y.; Murao, S.; Ohga, T.; Kobayashi, N. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8411. (b) Kawanami, Y.; Hoshino, K.; Tsunoi, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1464.

<sup>4</sup> (a) Huang, W.-S.; Hu, Q.-S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7940. (b) Bolm, C.; Muñiz, K. *Chem. Comm.* **1999**, 1295. (c) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465. (d) Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1488. (e) Ko, D.-H.; Kim, K. H.; Há, D.-C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3759. (f) Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850. (g) Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532. (h) Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Lüdtke, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 813.

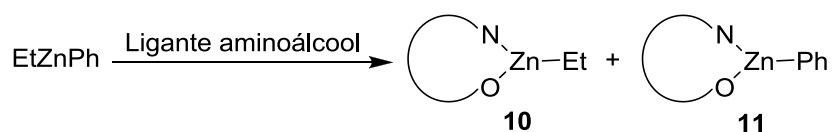
<sup>5</sup> Ligantes derivados de aminoálcoois: (a) Rudolph, J.; Lormann, N.; Bolm, C.; Dahmen, S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1361. (b) Pizzuti, M. G.; Superchi, S.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2263. (c) Wang, M.-C.; Zhao, W.-X.; Wang, X.-D.; Song, M.-P. *Synlett* **2006**, 3443. (d) Wang M. -C.; Zang, Q. -J.; Zhao, W. -X.; Wang, X. -D.; Ding X.; Jing T. -T.; Song M. -P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 168. (e) Zhong, J.; Guo, H.; Wang, M.; Yin M.; Wang, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 734. (f) Wouters, A. D.; Trossini, G. H. G.; Stefani, H. A.; Lüdtke, D. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2351. (g) Moro, A. V.; Tiekink, E. R. T.; Zuckerman-Schpector, J.; Lüdtke, D. S.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3696.

Neste contexto, testou-se a capacidade de enantiosseleção do ligante **7** na reação de arilação do *p*-tolualdeído com o ácido fenilborônico **8** (**Esquema 2**).



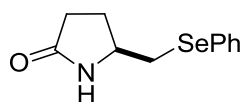
**Esquema 2.** Arilação do *p*-tolualdeído.

O rendimento obtido do produto **9** foi de 77%. No entanto, novamente observou-se a formação de uma mistura racêmica. A explicação para isto, provavelmente reside na estrutura do ligante quiral utilizado. Apesar do mecanismo de reação não ser completamente conhecido, acredita-se que, no estado de transição, ocorra uma complexação inicial entre uma molécula de  $\text{PhZnEt}$  com os pares de elétrons livres do ligante, neste caso, os átomos de nitrogênio e oxigênio, para a formação das espécies ativas **10** e **11** (**Esquema 3**).<sup>3b, 4h</sup> No caso do derivado aminoálcool **7** sintetizado, o nitrogênio do anel lactâmico teria sua densidade eletrônica diminuída devido a presença de um grupo carbonila vizinho. Conseqüentemente, isto comprometeria a complexação do átomo de nitrogênio com o zinco, prejudicando a formação da espécie ativa no estado de transição. Uma segunda explicação seria a falta de efeitos estéricos, devido a ausência de substituintes tanto no átomo de nitrogênio quanto no carbono vizinho à ele.



**Esquema 3.** Prováveis espécies ativas no estado de transição.

### Procedimento (S)-5-(fenilselanilmetil)pirrolidin-2-ona (4)



Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, NaBH<sub>4</sub> (0,19 g, 5 mmol) foi adicionado à uma solução de disseleneto de difenila (2 mmol) em THF (6 mL). Etanol (2 mL) foi adicionado gota à gota e a mistura mantida sob agitação por 10 minutos à temperatura ambiente. Após esse tempo, uma solução do metanossulfonato éster **5**<sup>6</sup> (0,77 g, 4 mmol) em THF (4 mL) foi adicionada e a mistura resultante mantida sob agitação durante a noite. Solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) foi adicionada e extraiu-se com diclorometano (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO<sub>4</sub>, filtradas e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica eluindo-se primeiro com hexano e após somente hexano:acetato de etila (10:90).

Rendimento: 80%.

Características físicas: óleo amarelo.

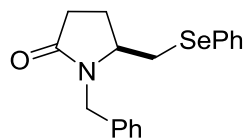
$[\alpha_D] = +73$  ( $c=1,0$ ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7,54-7,51$  (m, 2 H); 7,28-7,27 (m, 3 H); 6,79 (sl, 1 H); 3,80 (m, 1 H); 3,01 (dd, 1 H,  $J^1 = 12,8$  Hz,  $J^2 = 6$  Hz); 2,91 (dd, 1 H,  $J^1 = 12,8$  Hz,  $J^2 = 7,6$  Hz); 2,44-2,26 (m, 3 H); 1,85-1,76 (m, 1 H) ppm.

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 177,75$ ; 133,33; 129,21; 128,62; 127,50; 53,93; 34,10; 30,18; 27,14 ppm.

HRMS-ESI: m/z calcd para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NOSe [M + Na]<sup>+</sup> 278,0060; encontrado 278,0059.

### Preparo do (S)-1-benzil-5(fenilselanilmetil)pirrolidin-2-ona (6)



A um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se a selenolactama **4** à uma suspensão de NaH (0,05 g, 2 mmol) em THF (5 mL). A mistura foi mantida sob agitação durante cinco minutos e à temperatura ambiente. Em seguida, brometo de benzila (0,34 g, 0,24 mL, 2

<sup>6</sup> Bateman, L.; Breeden, S. W.; O'Leary, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 391.

mmol) foi adicionado e a reação mantida sob agitação por 12h. Após esse tempo, água foi adicionada e extraída com diclorometano (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca sob MgSO<sub>4</sub> e o solvente evaporado. O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando hexano:acetato de etila (70:30) como eluentes.

Rendimento: 75%.

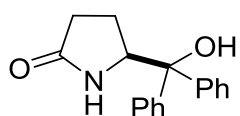
Características físicas: sólido amarelo claro.

Ponto de fusão: 43 - 45 °C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,40-7,38 (m, 2 H); 7,27-7,21 (m, 6H); 7,13-7,11 (m, 2 H); 4,88 (d, 1 H, *J* = 15,2 Hz); 3,82 (d, 1 H, *J* = 15,2 Hz); 3,67-3,61 (m, 1 H); 3,09 (dd, 1 H, *J*<sup>1</sup> = 12,5 Hz, *J*<sup>2</sup> = 3 Hz); 2,83 (dd, 1 H, *J*<sup>1</sup> = 12,5 Hz, *J*<sup>2</sup> = 8,8 Hz); 2,59-2,50 (m, 1 H); 2,41-2,33 (m, 1 H); 2,19-2,09 (m, 1 H); 1,88-1,79 (m, 1 H) ppm.

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 174,90; 136,26; 132,94; 129,12; 128,58; 127,95; 127,45; 127,28; 56,55; 44,13; 31,43; 29,83; 24,15 ppm.

### Preparação do (S)-(hidroxidifenilmetil)pirrolidin-2-ona (7)



À uma suspensão de magnésio (1,2155 g, 50 mmol), iodo e THF (25 mL) foi adicionada uma solução de bromobenzeno (7,85 g, 5,3 mL, 50 mmol) em THF (25 mL) lentamente. Após observar a formação do reagente de Grignard, adicionou-se uma solução do composto oxopirrolidina<sup>7</sup> (15 mmol) em THF (10 mL). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 12 h. Após esse tempo, uma solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl foi adicionada e o produto extraído com éter etílico. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com água e então secas sob MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi evaporado e o produto purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando hexano:acetato de etila (60:40) como eluentes.

Características físicas: sólido branco.

Ponto de fusão: 193 - 195 °C (lit.<sup>8</sup> 195 - 196 °C).

Rendimento: 45%

<sup>7</sup> Otsuka, M.; Masuda, T.; Haupt, A.; Ohno, M.; Shiraki, T.; Sugiura, Y.; Maeda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 838.

<sup>8</sup> Fujihara, H.; Tomioka, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 2377.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,47-7,42 (m, 4 H); 7,33-7,17 (m, 6 H); 5,46 (sl, 1 H); 4,68 (dd, 1 H,  $J^1 = 7,6$  Hz,  $J^2 = 4,8$  Hz); 3,95 (sl, 1 H); 2,35-2,16 (m, 1 H); 2,12-2,03 (m, 1 H); 1,95-1,86 (m, 1 H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 179,32; 145,25; 143,32; 128,79; 128,23; 127,39; 127,00; 125,78; 125,62; 78,71; 60,60; 30,18; 21,58 ppm.