



UFSM

Dissertação de Mestrado

**SÍNTESE “ONE POT” DE SELENOCISTEÍNA E
SEUS DERIVADOS VIA MESILATO DA L-SERINA
PROTEGIDA**

PAULO SÉRGIO TAUBE JÚNIOR

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2009

**SÍNTESE “ONE POT” DE SELENOCISTEÍNA E SEUS
DERIVADOS VIA MESILATO DA L-SERINA
PROTEGIDA.**

Por

Paulo Sérgio Taube Júnior

Dissertação apresentada no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, na Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química**.

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2009

Aos meus pais, Paulo e Marlene, que sempre apoiaram minhas decisões e nunca mediram esforços para me proporcionar uma boa educação. A vocês dedico esse trabalho. Amo muito vocês.

Ao meu irmão João, por todas as vezes que se preocupou em relação aos meus estudos e as vezes com a minha saúde. Apesar das brigas e das vezes que enchia a minha paciência, espero que eu possa sempre me orgulhar de você. Esse trabalho também é seu, porque sem você eu não teria alguém para poder aconselhar e ajudar.

Abraços Joãozinho.

*A Cheila, minha “picuruchinha” linda, a minha namorada
nesse percurso e espero que por mais um longo tempo.
Aos momentos que eu queria encher a cara ou simplesmente
sumir no mapa e ela sempre me reergueu.
As muitas noites que eu estava no “lab” e a deixei de lado.
As muitas vezes que cheguei em casa estressado devido a
muitos projetos que não funcionaram.
Aos dias que descontei toda minha raiva do trabalho nela.
E ela sempre me apoiando e me amando.
Cheila podemos não ser eternos, mas até o momento
você foi uma das melhores escolhas que fiz
e por isso dedico esse trabalho a você, pois sem você me
apoiando seria impossível acabá-lo.*

*Em memória aos meus avôs: João e Alfredo, que não
puderam me ver chegar até aqui, mas que sempre me
incentivaram e me ajudaram de todas as formas a conseguir
me formar e chegar até aqui.
Onde quer que vocês estejam, amo vocês e sinto
tanta falta dos conselhos e brincadeiras.
Vocês queriam me ver médico (“doutor”), então por vocês
serei doutor, um dia, em química.*

*Ao Prof. Braga, meus sinceros agradecimentos
pela orientação desde a Iniciação Científica.
Além de um orientador que cobra muito de seus alunos,
é um amigo e ao mesmo tempo um “paizão” para nós.
Muitas vezes nos aconselhou e ajudou tanto na parte
da química como no dia a dia.
Fica aqui expresso todo o meu reconhecimento pelos
ensinamentos que nos transmitiu e pela liberdade que
nos deu para trabalhar.*

AGRADECIMENTOS

Aos antigos: *Anderson (Roberval/Boss), Márcio (Amarello), Fabrício (Negão), Thiago (Milico), Jasquer, Priscila, Minéia, Franciele, Lu, Everton, Renata, Fábio, Isa, e atuais: Galetto (Pollo), Cristiane (Fumiko), Marcelo (Cabelo), Graci, Vanessa (Gringa), Devender, Kashif (Falcão), Cayane, Senthil (Ursinho), Letiére, Rafael (Agostinho), Fabiano, Lenice, Josimar (Josisclei), Juliano (Bolachinha), Diego, Oliver, Ricardo, Eduardo, Anna, colegas e amigos do Laboratório que por mais de 3 anos foram convivência diária, o meu muito obrigado pela amizade, parceria, conversa e apoio em todos os momentos desse período. É chegada a hora da despedida, mas certamente fica a saudade da convivência e as boas lembranças.*

Aos amigos do Laboratório do Prof. Gilson: Diego, Flávia, Patrícia, Carol, Joel, Ricardo (Schumaquinho), Alisson (Cirilo) Benhur (Smeagel), Adri, André (Manéco), Aderson (Naufrago), Zé, Dani, Juliano (Pardoso), pela amizade e companheirismo.

Aos colegas e amigos do Laboratório do Prof. Cláudio: Lucas, Carlos, Samuel, Margi, Fran, Mari, Fran Maria. PC, Gabi.

A Graciane, Amarelo, Roberval, Pollo, Cabelo, Carlos e Ricardo, agradeço à parceria tanto nas horas boas como nas horas ruins. Amizade é algo raro e vem sempre com brigas e reconciliações. Valeu por todas as festas e ao mesmo tempo por serem amigos apesar de tudo.

A Gringa e ao Bolachinha por muitas baladas juntos. Pelos momentos agradáveis de ballare.

A todos os outros, um sincero agradecimento de colega e para alguns amigo. Sentirei falta de todos apesar da pouca afinidade com alguns. O convívio diário nos mostra muitas coisas, uma delas é que somos humanos e erramos e

que se tem uma hora pra errar é no meio de amigos, pois do contrário seremos consumidos pela sociedade.

Aos colegas e amigos desde a graduação.

Aos colegas de festas e parcerias momentâneas.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFSM.

Aos funcionários, Ademir e Valéria pelo trabalho eficiente frente à Coordenação do PPGQ.

À Tia Teresa (Tia da Faxina), pelo bom humor com que sempre agüentou todas as nossas brincadeiras.

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

A DEUS, por iluminar o meu caminho. “Eu sou o caminho, a verdade e a vida” diz o Senhor Jesus.”

*“O Senhor é meu pastor, nada me faltará.
Em verdes prados ele me faz repousar.
Conduz-me junto às águas refrescantes,
restaura as forças de minha alma.
Pelos caminhos retos ele me leva,
por amor do seu nome.”*

“Para conhecermos os amigos é necessário passar pelo sucesso e pela desgraça. No sucesso, verificamos a quantidade e, na desgraça, a qualidade.”

Confúcio

"O único lugar onde o sucesso vem antes do trabalho é no dicionário."

Albert Einstein

"Se você tivesse acreditado na minha brincadeira de dizer verdades, teria ouvido verdades que teimo em dizer brincando, falei muitas vezes como o palhaço, mas nunca desacreditei da seriedade da platéia que sorria."

Charles Chaplin

Amanhã Ou Depois

Deixamos pra depois uma conversa amiga
Que fosse para o bem, que fosse uma saída
Deixamos pra depois a troca de carinho
Deixamos que a rotina fosse nosso caminho
Deixamos pra depois a busca de abrigo
Deixamos de nos ver fazendo algum sentido

Amanhã ou depois, tanto faz se depois
For nunca mais... nunca mais

Deixamos de sentir o que a gente sentia
Que trazia cor ao nosso dia a dia
Deixamos de dizer o que a gente dizia
Deixamos de levar em conta a alegria
Deixamos escapar por entre nossos dedos
A chance de manter unidas as nossas vidas

Amanhã ou depois, tanto faz se depois
For nunca mais... nunca mais."

Thedy Corrêa: Nenhum de Nós

RESUMO

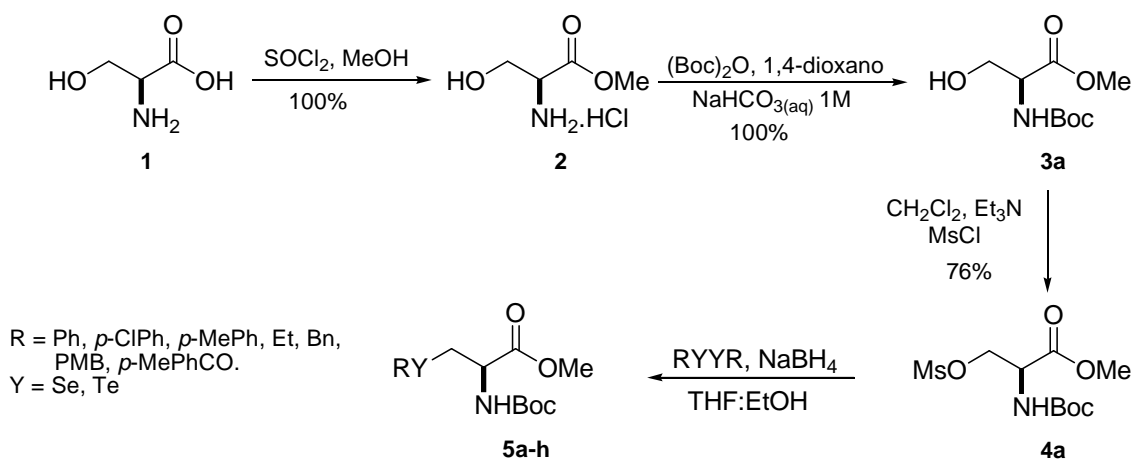
Título: Síntese “one pot” de Selenocisteína e Seus Derivados Via Mesilato da L-Serina Protegida.

Autor: Paulo Sérgio Taube Júnior

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

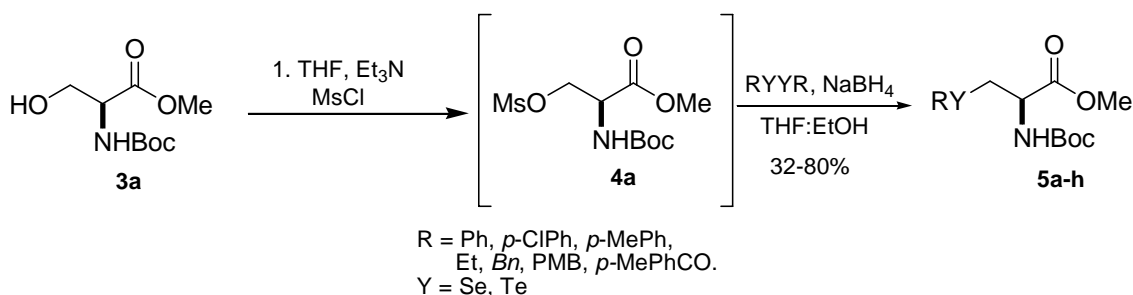
No presente trabalho desenvolveu-se uma nova metodologia para a síntese “one pot” de derivados da seleno- e telurocisteína, selenocistina e selenolantionina. Através de uma rota sintética bastante versátil, a partir de mesilatos da L-serina protegida reagidos com diferentes espécies de selênio ou telúrio, foram possíveis sintetizar vários calcogeno- aminoácidos.

Para a síntese dos derivados da seleno- e telurocisteína, inicialmente foi realizada a esterificação do aminoácido comercialmente disponíveis **1** (L-serina), levando ao respectivo aminoéster **2**, o qual foi convertido ao *N*-Boc aminoéster **3a**. O mesilato quiral **4a** foi obtido em bom rendimento, através do tratamento do *N*-Boc aminoéster **3a** com cloreto de mesila na presença de uma base em CH₂Cl₂.

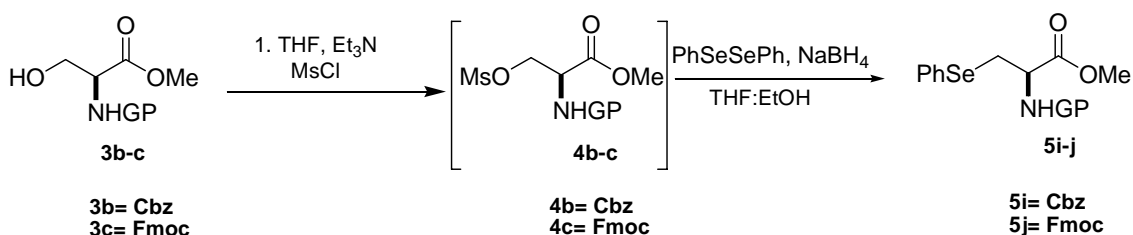


O selênio e/ou telúrio foram eficientemente introduzidos através da substituição do grupo mesila do composto **4a** por ânions selenolatos ou telurolatos, gerados pela clivagem de dicalcogenetos de diorganoíla por agentes redutores, fornecendo as seleno- e telurocisteínas quirais **5a-h**.

Posteriormente, a partir dos bons resultados obtidos para a síntese destas seleno- e telurocisteínas via mesilato do éster da L-serina protegida **4a**, verificou-se a possibilidade de realizarmos essa mesma síntese de forma “one pot”. Tendo como material de partida o *N*-Boc aminoéster **3a**, preparou-se o mesilato da L-serina protegida **4a** “*in situ*” e reagiu-se o mesmo com diferentes calcogenolatos, obtendo-se os respectivos produtos em 32-80% de rendimento.

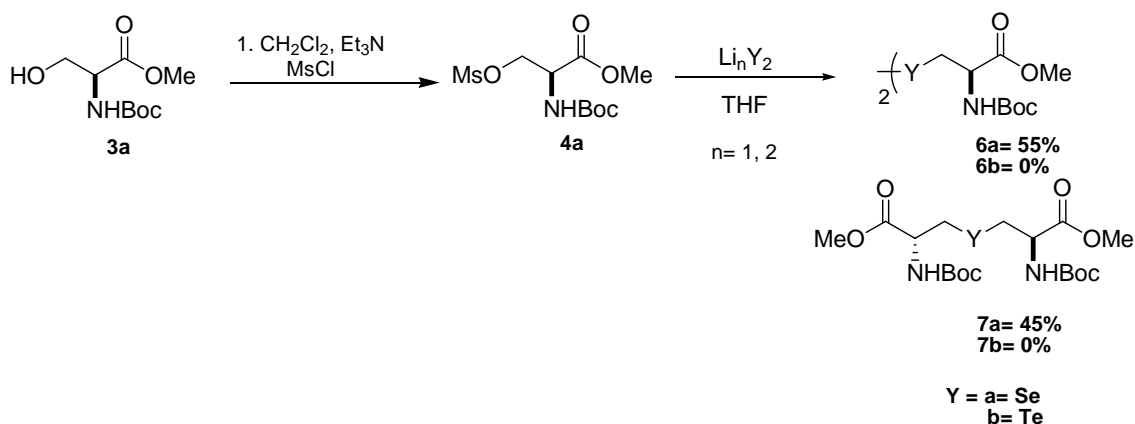


Explorando a característica modular da estratégia sintética utilizada, foram introduzidos diferentes grupos protetores de nitrogênio no intuito de uma maior avaliação reacional a fim de verificar as suas reatividades frente à reação “one pot”. Primeiramente, foram preparados o *N*-Cbz aminoéster **3b** e o *N*-Fmoc aminoéster **3c**, os quais foram posteriormente mesilados “*in situ*” gerando os compostos **4b-c** sendo estes reagidos com fenilselenolato, gerando as selenocisteínas protegidas **5i-j**.

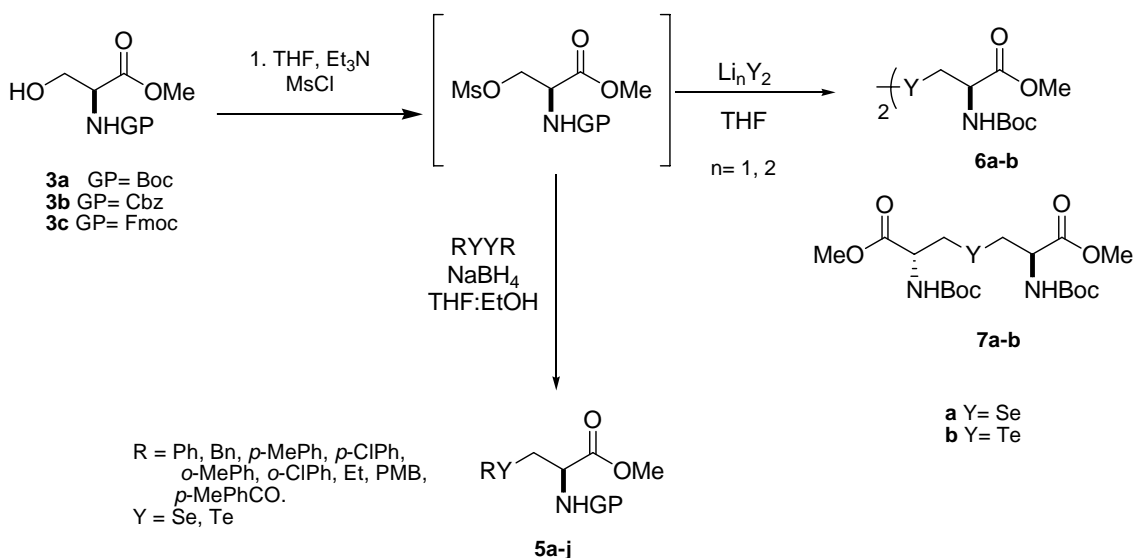


Como os resultados para a síntese de derivados da seleno- e telurocisteínas foram bastante satisfatórios a partir do mesilato do aminoéster com o átomo de nitrogênio protegido **4a** e excelentes para a síntese “one pot” a partir dos compostos **3a-c**, planejou-se a síntese de derivados da seleno- e telurocistina **6a-b** bem como da seleno- e telurolantionina **7a-b**. O composto **3a** foi primeiramente mesilado “*in situ*” e posteriormente reagido “one pot” com dicalcogeneto de dilítio (Li_2Se_2 e Li_2Te_2) ou com calcogeneto de dilítio (Li_2Se e

Li₂Te) gerando os derivados da L-seleno- e telurocistina **6a-b** ou da L-seleno- e telurolantionina **7a-b**, respectivamente.



A estratégia sintética utilizada forneceu os derivados da seleno- e telurocisteína **5a-j**, selenocistina **6a** e selenolantionina **7a** protegidas em ótimos rendimentos, em condições reacionais suaves, à temperatura ambiente e em curtos tempos de reação.



ABSTRACT

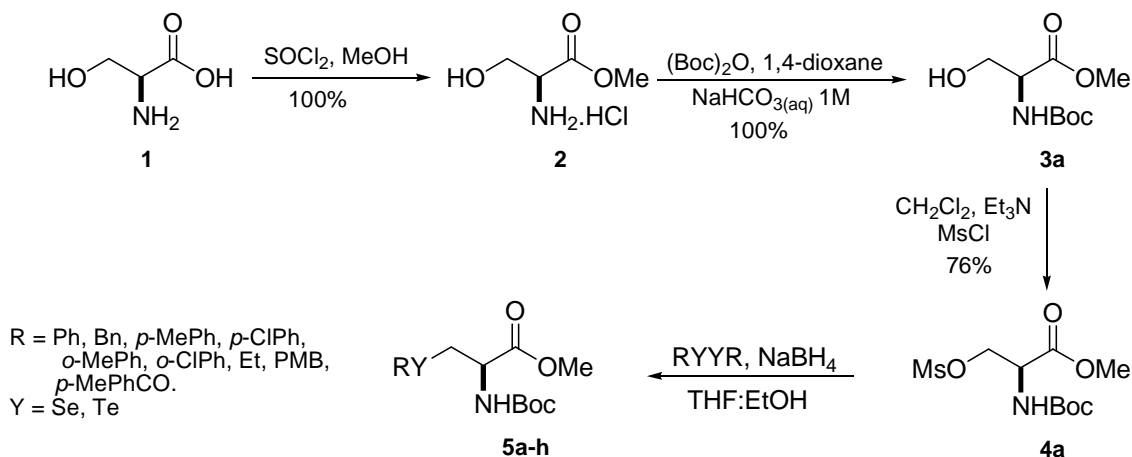
Title: “One Pot” Synthesis of L-Selenocysteine derivatives Via Mesilate of Protected L-Serine.

Author: Paulo Sérgio Taube Júnior

Academic Advisor: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

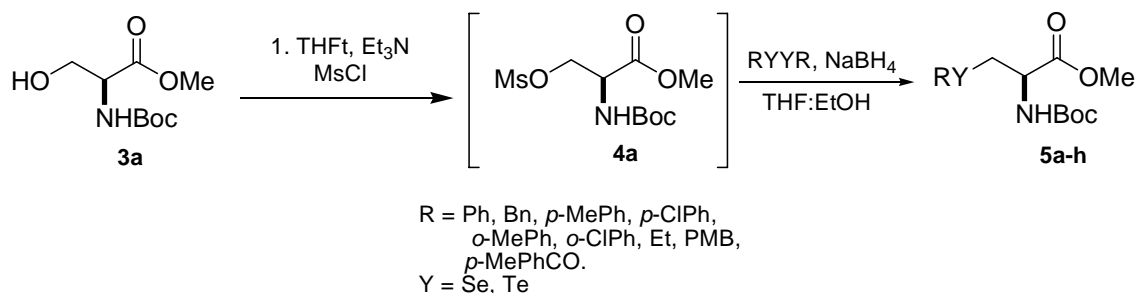
In the present work we developed a new methodology for the “one pot” synthesis of L-seleno- and tellurocysteine, L-seleno- and tellurocystine and L-seleno- and tellurolanthionine derivatives. Through a quite versatile synthetic route, it was possible to synthesize, first mesilate of protected L-serine was reacted with different reactivate species of selenium or tellurium to get chalcogeno amino acids.

For the synthesis of those seleno- and tellurocysteine derivatives, initially the esterification of the amino acid was accomplished by commercially available **1** (L-serine), to afford the respective amino ester **2**. Followed by protection with (Boc)₂O to afford the *N*-Boc amino ester **3a**. Furthermore treatment with mesyl chloride to obtain the chiral mesilate **4a**, in good yield, through the treatment of the *N*-Boc amino ester **3a** with mesyl chloride in the presence of a base in CH₂Cl₂.

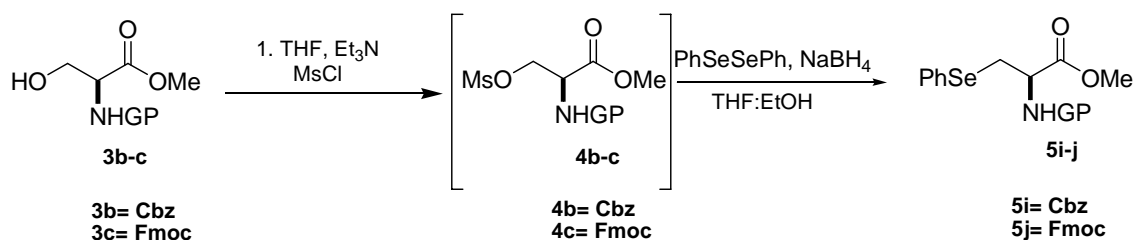


The selenium and/or tellurium were introduced efficiently through the substitution of the mesyl group of the composition **4a** by selenolate or tellurolate anions, generated by the cleavage of diorganoyl dichalcogenides by reducing agents, furnishing the chiral seleno- and tellurocysteine **5a-h**.

After, optimization for the synthesis of these seleno - and tellurocysteine through mesilate of *N*-Boc L-serine methyl ester **4a**, the possibility was verified of we accomplish that same synthesis in "one pot". Tends as starting material *N*-Boc amino ester **3a**, was synthesized the mesilate of L-serine protected **4a** "in situ" and this compound was reacted "one pot", with the different chalcogenolates, resulting in their products in 32-80% yield.

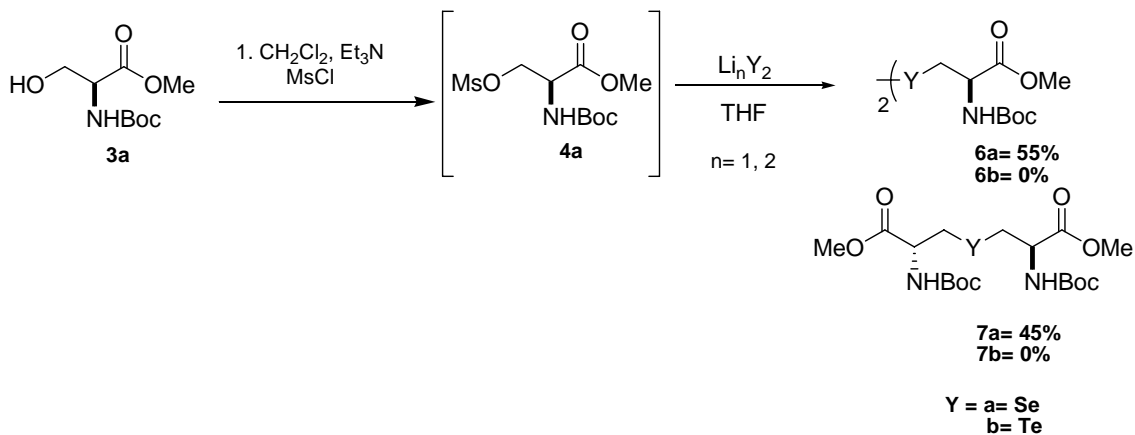


Exploring the modular characteristic of the used synthetic strategy, different protecting groups of nitrogen were introduced in the intention of a larger reaction evaluation in order to verify their reactivities front to the reaction "one pot". Firstly, *N*-Cbz aminoéster **3b** and *N*-Fmoc aminoéster **3c** were prepared, which were later mesilated "in situ" generating the compound **4b-c** witch was reacted with phenylselenolate, generating the protected selenocysteines 5i-j.

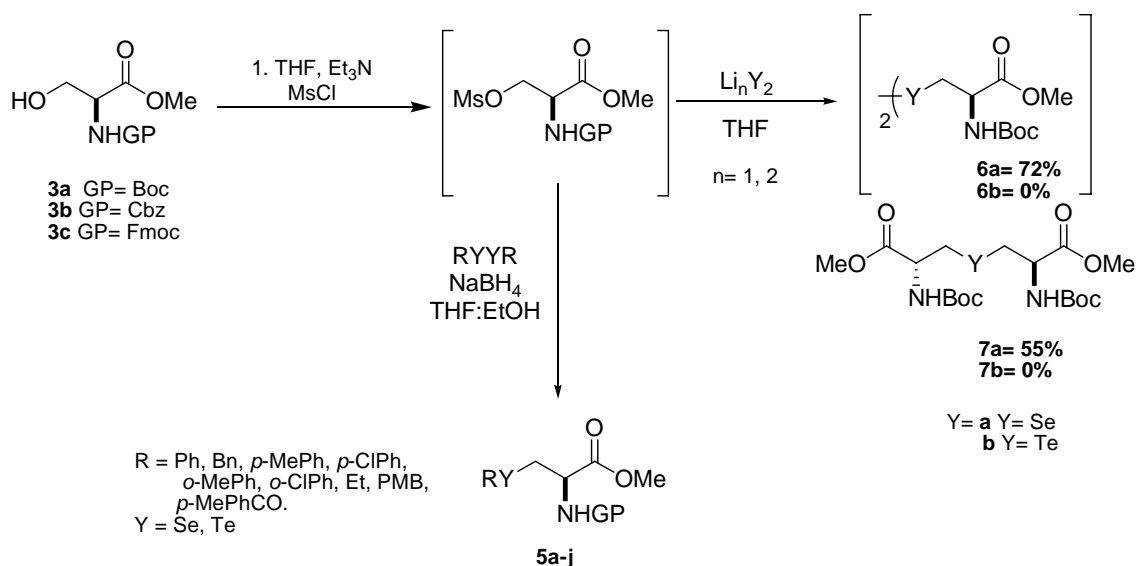


As the results for the synthesis of derived of the seleno - and tellurocysteines were quite satisfactory starting from the mesilate of the amino ester with the atom of protected nitrogen **4a** and excellent for the synthesis "one pot" starting from the compositions **3a-c**, one planned the synthesis of derived of the L-seleno- and tellurocysteine **6a-b** as well as of the L-seleno- and tellurocystionine **7a-b**. The composition **3a** was firstly mesilated "in situ" and

later reacted "one pot" with dilithium dichalcogenides (Li_2Se_2 and Li_2Te_2) or with dilithium chalcogenides (Li_2Se and Li_2Te) generating them derived of L-seleno- and tellurocystine **6a-b** or of L-seleno- and tellurolanthionine **7a-b**, respectively.



The synthetic strategy furnished the seleno- and tellurocysteines **5a-j**, selenocystine **6a** and selenolanthionine **7a** derivatives in good to excellent yield, with mild conditions, at room temperature and in short reaction time.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Master Dissertation in Chemistry
Santa Maria, February de 2009

ÍNDICE

<i>Agradecimentos</i>	iv
<i>Resumo</i>	xiii
<i>Abstract</i>	xvi
<i>Lista de Tabelas</i>	xxii
<i>Lista de Figuras</i>	xxiv
<i>Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos</i>	xxv
<i>Introdução e Objetivos</i>	1
Capítulo 1: Revisão da Literatura	6
1.1. <i>Introdução</i>	7
1.2. <i>Selenoaminoácidos</i>	8
1.3. <i>Peptídeos e Proteínas Contendo Selênio</i>	19
1.3.1. <i>Incorporação de Selenocisteína em Peptídeos e Proteínas por Ligação Química Nativa</i>	21
Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados	26
2.1. <i>Preparação dos Derivados de Aminoácidos Contendo Selênio ou Telúrio</i>	27
2.1.1. <i>Preparação dos Derivados da L-selenocisteína</i>	27
2.1.2. <i>Preparação dos Derivados da L-selenocistina e L-selenolantionina</i>	47
2.1.3. <i>Desproteção Seletiva dos Derivados da L-selenocisteína</i>	51
Considerações Finais e Conclusões	54
Capítulo 3: Parte Experimental	57
3.1. <i>Materiais e Métodos</i>	58
3.1.1. <i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear</i>	58
3.1.2. <i>Espectrometria de Massas de Alta Resolução</i>	58
3.1.3. <i>Espectroscopia no Infravermelho</i>	58

3.1.4. Ponto de Fusão	58
3.1.5. Rota-evaporadores	59
3.1.6. Polarímetro	59
3.1.7. Solventes e Reagentes	59
3.2. Procedimentos Experimentais	60
3.2.1. Cloridrato do éster dimetílico da L-serina 2	60
3.2.2. N-Boc éster metílico da L-serina 3a	60
3.2.3. N-Cbz éster metílico da L-serina 3b	61
3.2.4. N-Fmoc éster metílico da L-serina 3c	61
3.2.5. Mesilato do N-Boc éster metílico da L-serina 4a	62
3.2.6.1.Preparação dos derivados da L-seleno- e telurocisteína a partir do mesilato (5a-j).....	63
3.2.6.2. Preparação dos derivados da L-seleno- e telurocisteína a partir da L-Serina Protegida Via Reação “One Pot” (5a-j).....	63
3.2.7.1. (R)- 2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(fenilseleno) propanoato de metila (5a)	64
3.2.7.2. (R)- 2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenilseleno) propanoato de metila (5b)	64
3.2.7.3.(R)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-metilfenilseleno) propanoato de metila (5c)	64
3.2.7.4.(R)-metil 2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(etilseleno) propanoato de metila (5d)	65
3.2.7.5.(R)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(benzilseleno) propanoato de metila (5e).....	65
3.2.7.6.(R)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-metoxibenzilseleno) propanoato de metila (5f).....	66
3.2.7.7.(R)- 2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-metilbenzoilseleno) propanoato de metila (5g)	66
3.2.7.8. (R)- 2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(fenilteluro) propanoato de metila (5h).....	66
3.2.7.9. (R)- 2-(benziloxicarbonilamino)-3-(fenilseleno) propanoato de metila	

(5i)	67
3.2.7.10.(R)-2-[(9H-fluorenil)metoxi]carbonilamino]-3-(fenilseleno) propanoato de metila (5j)	67
3.2.8.1. Preparação dos derivados da L-selenocistina 6a	68
3.2.8.2. Preparação dos derivados da L-selenolantionina 7a	68
3.2.8.3. Preparação dos derivados da L-selenocistina a partir da L-serina protegida via reação “one pot” 6a	69
3.2.8.4. Preparação dos derivados da L-selenolantionina a partir da L-serina protegida via reação “one pot” 7a	69
3.2.9.1. N-Boc éster metílico da L-selenocistina (6a)	70
3.2.9.2. N-Boc éster metílico da L-selenolantionina (7a)	70
3.2.10.Desproteção do grupo amino protegido com Boc	71
3.2.10.1.(R)-2-amino-3-(fenilseleno) propanoato de metila (5k)	71
3.2.10.2.(R)-3-(benzilseleno) propanoato de metila (5l)	71
3.2.11.Desproteção do grupo ácido carboxílico protegido na forma de éster metílico.....	72
3.2.11.1.(R)-Ácido 2-(tert-butoxicarbonil)-3-(fenilseleno) propanóico (5m)	72
3.2.11.2.(R)-Ácido 2-(tert-butoxicarbonil)-3-(benzilseleno)- propanóico (5n) ...	73
Referências Bibliográficas	74
Capítulo 4: Espectros Seleccionados	80

LISTA DE TABELAS

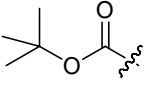
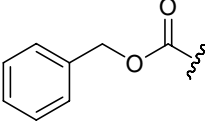
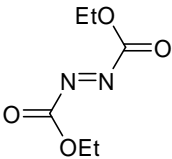
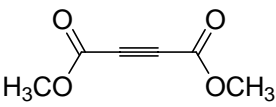
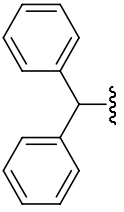
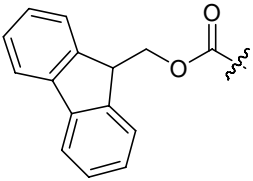
Tabela 1 -	Dados de RMN ^1H e RMN de ^{13}C do <i>N</i> -Boc-aminoéster 3a e do mesilato 4a	30
Tabela 2 -	Otimização das condições para clivagem de dicalcogenetos e posterior síntese da L-selenocisteína 5a	31
Tabela 3 -	Variação dos organocalcogênios para síntese de derivados da L-seleno- e telurocisteína.....	32
Tabela 4 -	Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos 5a-h ..	33
Tabela 5 -	Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos derivados da L-seleno- e telurocisteína 5a-h	35
Tabela 6 -	Dados espectrais de infravermelho e massa de alta resolução dos derivados da L-seleno- e telurocisteína 5a-h ...	41
Tabela 7 -	Otimização das condições reacionais para a síntese de derivados da L-selenocisteína 5a	43
Tabela 8 -	Variação das espécies nucleofílica para síntese “one pot” de derivados da L-seleno- e telurocisteína 5a-h	44
Tabela 9 -	Variação do grupo protetor de amina para a síntese dos derivados da L-selenocisteína 5a,i-j	45
Tabela 10 -	Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos derivados da L-selenocisteína 5i-j	46
Tabela 11 -	Dados espectrais de infravermelho e massa de alta resolução dos derivados da L-selenocisteína 5i-j	47
Tabela 12 -	Dados de rotação óptica e rendimentos para a síntese dos derivados da L-selenocistina e L-selenolantionina pelos caminhos A e B	48
Tabela 13 -	Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos derivados da L-selenocistina 6a e L-selenolantionina 7a	49
Tabela 14 -	Dados espectrais de infravermelho e massa de alta resolução dos derivados da L-selenocistina 6a e L-selenolantionina 7a	49

Tabela 15 -	Desproteções seletivas dos derivados da L-selenocisteína 5a e 5e	51
Tabela 16 -	Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos derivados da L-selenocisteína 5k-n	52
Tabela 17	Dados espectrais de infravermelho e massa de alta resolução dos derivados da L-selenocisteína 5k-n	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estruturas da selenocisteína 8 e glutathiona 9	4
Figura 2 -	Glutasselenona (GSeSeG), análogo de selênio do dímero da glutathiona (GSSG).....	20
Figura 3 -	Mecanismo de oxidação da glutasselenona.....	21
Figura 4 -	Retrossíntese dos compostos dos L-seleno- e teluroaminoácidos.....	28
Figura 5 -	Espectro de RMN ¹ H do composto 5a em CDCl ₃ a 400 MHz.....	37
Figura 6 -	Espectro de RMN ¹³ C do composto 5a em CDCl ₃ a 100 MHz	38
Figura 7 -	Espectro de RMN-2D HMQC H ¹ -C ¹³ do derivado da L-selenocisteína 5a em CDCl ₃ a 400 MHz.....	39
Figura 8 -	Espectro de RMN-2D COSY ¹ H- ¹ H do derivado da L-selenocisteína 5a em CDCl ₃ a 400 MHz.....	40
Figura 9 -	Desproteção do <i>N</i> -Fmoc	45
Figura 10 -	Derivados da L-selenocisteína.....	56

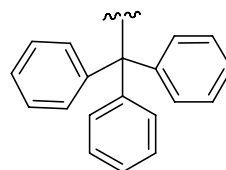
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Boc	<i>tert</i> -Butiloxicarbonila	
Bn	Benzila	
Cbz	Benziloxicarbonila	
COSY	Correlated Spectroscopy	
DEAD	Azodicarboxilato de dietila	
DMAD	Dimethyl acetylenedicarboxylate	
Dpm	Difenilmetila	
Fmoc	9-Fluorenilmetoxicarbonila	
GSeH	Glutasselenona reduzida	
GSeSeG	Glutasselenona	
GSH	Glutaciona	
GSSG	Dissulfeto da glutaciona	
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence	
Ms	Mesila	
Nu	Nucleófilo	
PMB	<i>p</i> -Metoxi benzila	

TFA	Ácido trifluoroacético
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametil etilenodiamina
TMSCI	Cloreto de trimetilsilano

Trt

Tritila



Ts

Tosila

α

Rotação óptica

J

Constante de acoplamento (Hz)

δ

Deslocamento químico

Introdução e Objetivos

A quiralidade é um dos mais importantes fenômenos da natureza e a assimetria molecular, em particular, tem tomado um espaço crucial na ciência e na tecnologia. O enantiomerismo, em nível molecular, é essencial para todos os organismos vivos, uma vez que a maioria das interações dos mesmos com compostos químicos envolve algum tipo de quiralidade.

Devido à reconhecida importância da estereoquímica no campo farmacêutico, agroquímico, de flavorizantes e da perfumaria, a preparação e o estudo de substâncias enantiomericamente puras ou enriquecidas são de suma importância. A título de exemplo, as vendas mundiais de drogas enantiomericamente puras no ano de 2002 alcançaram a cifra de US\$ 159 bilhões e as estimativas são de que a produção de produtos farmacêuticos quirais continue aumentando nos próximos anos.¹ Sendo que dentre os 500 fármacos mais vendidos no mundo, 269 já estavam sendo comercializados como um único enantiômero.² Desse modo, a síntese enantiosseletiva de compostos orgânicos quirais é um importante campo de estudo para químicos sintéticos, e a catálise assimétrica utilizando complexos metálicos quirais, entre outros, é uma ferramenta geral, altamente potente.³

Adicionalmente, vários métodos de síntese de compostos quirais de selênio têm sido desenvolvidos nos últimos anos, e agora são considerados como uma interessante ferramenta para uma série de transformações orgânicas.⁴ Além disso, a química de selênio também ocupa um relevante papel na química orgânica apresentando-se como reagentes versáteis na catálise e na síntese orgânica.⁵

¹ (a) Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **2003**, 81, 45. (b) Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **2004**, 82, 47.

² Rekoske, J. A. *AIChE J.* **2001**, 47, 2.

³ Noyori, R.; Kitamura, M. *Modern Synthetic Methods* Springer, Berlin, 1989, 5, 115.

⁴ (a) Wessjohann, L.; Sinks, U. *J. Prakt. Chem.* **1998**, 340, 189. (b) Wirth, T. *Tetrahedron* **1999**, 55, 1. (c) Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3740. (d) *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry, Modern Developments in Organic Synthesis*; Wirth, T., Ed.; Springer: Berlin, Germany, 2000.

⁵ (a) Procter, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 835. (b) *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Paulmier, C. Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1986. (c) Schmid, G. H.; Garratt, D. G. Em *The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups*; Patai, S. Ed., Wiley: London, 1977; Supp. A, Part 2. (d) Santi, C.; Wirth, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1019. (e) Nishibayashi, Y.; Segawa, K.; Singh, J. D.; Fukuzawa, S. J.; Ohe, K.; Uemura, S. *Organometallics* **1996**, 15, 370.

Compostos orgânicos de selênio também têm atraído considerável atenção devido ao seu papel central na síntese de um grande número de compostos biologicamente ativos, tais como selenocarbohidratos, selenoaminoácidos e selenopeptídeos.⁶ O selênio como integrante da dieta é um elemento essencial na nutrição humana, desempenhando funções significativas na prevenção do câncer, imunologia, envelhecimento, reprodução humana bem como em outros processos fisiológicos.⁶ De fato, compostos orgânicos de selênio também têm surgido como uma excepcional classe de estruturas que se apresentam desempenhando papéis fundamentais em processos biológicos, atuando como potenciais compostos terapêuticos, que variam de agentes anti-virais e anti-câncer a suplementos alimentares naturais.⁷

Agregado a isso, o papel biológico de aminoácidos contendo selênio vem sendo intensivamente estudado e a síntese de derivados da selenocisteína (Sec ou U) vem atraindo um grande interesse, devido ao grande número de proteínas já descobertas contendo este aminoácido.⁸ De fato, a selenocisteína é reconhecida como o 21º aminoácido natural e é encontrada na cadeia peptídica de várias enzimas, entre elas, a glutathiona peroxidase (GPx), a selenoproteína P, a glicina redutase, e a tioredoxina redutase.⁹

As enzimas GPx apresentam atividade antioxidante, catalisando a redução de peróxidos de hidrogênio e peróxidos orgânicos, como os hidroperóxidos de

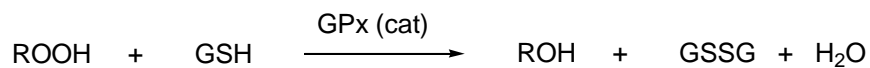
⁶ (a) Kryukov, G. V.; Castello, S.; Novoselov, S. V.; Lobanov, A. V.; Zehtab, O.; Guigó, R.; Gladyshev, V. N. *Science* **2003**, *300*, 1439. (b) Clark, L. C.; Combs, G. F.; Turnbull, B. W.; Slate, E. H.; Chalker, D. K.; Chow, J.; Davis, L. S.; Glover, R. A.; Graham, G. F.; Gross, E. G.; Kronrad, A.; Leshner, J. L.; Park, H. K.; Sanders, B. B.; Smith, C. L.; Taylor, J. R. *J. Am. Med. Assoc.* **1996**, *276*, 1957.

⁷ (a) Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A. Em *Selenium in Natural Products Synthesis*, CIS, Inc.: Pennsylvania 1984; e referências citadas. (b) Krief, A.; Derock, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3083. (c) Klayman, D. L.; Günter, W. H. H. Em *Organoselenium Compounds: Their Chemistry and Biology*, Wiley-Interscience: New York, 1973. (d) Shamberger, R. J. *Biochemistry of Selenium*, Plenum Press: New York, 1983. (e) May, S. W.; Pollock, S. H. *Drugs* **1998**, *56*, 959. (f) Mugesh, G.; du Mont, W. -W; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. (g) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.

⁸ (a) Stadman, T. C. *Annu. Rev. Biochem.* **1996**, *65*, 83. (b) Moroder, R. *J. Peptide Sci.* **2005**, *11*, 187.

⁹ Kolano, C.; Bucher, G.; Schade, O.; Grote, D.; Sander, W. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6609.

cumeno e de *tert*-butila, consumindo tióis, formando água e/ou álcoois e dissulfeto (Esquema 1).¹⁰



R = H ou alquila

Esquema 1. Redução de peróxidos catalisada pela enzima glutatona peroxidase.

Foi constatado que o sítio ativo destas enzimas é um resíduo do aminoácido selenocisteína **8**,¹¹ e o agente redutor é a glutatona (GSH) **9**, um peptídeo endógeno com um fragmento tiol proveniente do aminoácido L-cisteína (Figura 1).¹²

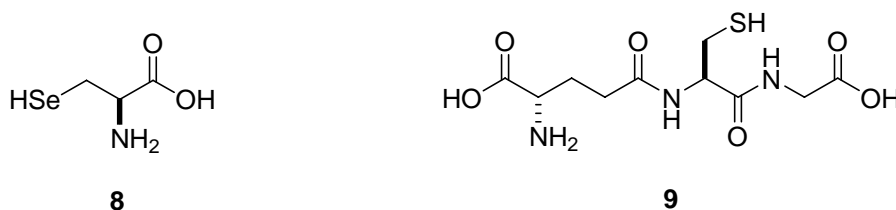


Figura 1. Estruturas da selenocisteína **8** e glutatona **9**.

Adicionalmente, derivados da selenocisteína podem servir como precursores na síntese de deidroamino ácidos,¹³ que são estruturas eletrofílicas úteis para a preparação quimiosseletiva de peptídeos conjugados.¹⁴

Essas descobertas impulsionaram a busca por novas rotas sintéticas apropriadas para a preparação de selenocisteína, selenocistina e derivados. Neste contexto, planejou-se, então, o desenvolvimento de metodologias que utilizam aminoácidos naturais como plataforma quiral bem como diferentes fontes de ânions de calcogênio, para a síntese desses compostos (Esquema 2).

¹⁰ a) Stadtman, T. C. *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 16257. b) Ursini, F.; Paoletti, R. Em: *Oxidative Processes and Antioxidants*, Raven Press, New York, 1994.

¹¹ Böck, A. Em: *Encyclopedia of Inorganic Chemistry. Selenium Proteins Containing Selenocysteine*, John Wiley & Sons, Chichester, 1994.

¹² Flohé, L. Em: *Glutathione: Chemical, Biochemical, Medical Aspects*, John Wiley & Sons, New York, 1989.

¹³ Hashimoto, K.; Sakai, M.; Okuno, T.; Shirahama, H. *Chem. Commun.* **1996**, 1139.

¹⁴ Zhu, Y.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1189.



Esquema 2. Rota sintética para a preparação de colcogeno- aminoácidos

Por essa estratégia, os selenoaminoácidos e derivados seriam preparados em poucas etapas reacionais, a partir do mesilato da L-serina **4** com o grupamento amina protegido na forma de diferentes carbamatos. Além disso, por esse caminho seria possível a realização de etapas “one pot”, como por exemplo, na transformação do grupo hidroxila da L-serina protegida em diferentes grupos de saída, seguida pela substituição “*in situ*” deste grupamento por diferentes espécies nucleofílicas de selênio e telúrio.

Para fins de situar o leitor, a presente dissertação está dividida da seguinte forma: no Capítulo 1, será apresentada uma breve revisão sobre a importância dos selenoaminoácidos, além de uma análise geral das rotas sintéticas já propostas para sua obtenção. No Capítulo 2, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização desse trabalho; no Capítulo 3 serão descritos os procedimentos experimentais e, no Capítulo 4, serão apresentados alguns espectros representativos.

Capítulo 1

Revisão da Literatura

1.1. INTRODUÇÃO

O elemento selênio foi descoberto pelo químico sueco J. J. Berzelius, em 1818.¹⁵ Esse elemento foi durante muito tempo considerado unicamente como tóxico, até a descoberta de que o mesmo atuava como micronutriente para bactérias, mamíferos e pássaros.¹⁶ Após cerca de 15 anos de estudos empíricos em síndromes de deficiência de selênio em cobaias, a bioquímica do selênio emergiu em 1973 quando descobriu-se que duas enzimas bacterianas, formato desidrogenase¹⁷ e glicina redutase¹⁸ continham selênio em suas estruturas. Concomitantemente, o papel bioquímico do selênio em mamíferos foi claramente estabelecido pelo descobrimento de que ele faz parte do sítio ativo da enzima antioxidante glutathione peroxidase.¹⁹

Após esse período, inúmeros relatos têm surgido na literatura onde diversas funções biológicas de compostos orgânicos de selênio têm sido descritas, desempenhando funções importantes na prevenção do câncer, imunologia, envelhecimento, reprodução humana bem como em outros processos fisiológicos.⁴ Esses compostos também têm surgido como importantes agentes terapêuticos, que variam de agentes anti-virais e anti-câncer a complementos alimentares naturais.⁵ O átomo de selênio também apresenta a característica de interagir fortemente com metais pesados, como o cádmio, prata, e mercúrio, que estão presentes em significantes concentrações na dieta marinha. Dessa forma, selênio atua como suplemento importante na diminuição dos efeitos tóxicos causados por metais pesados.⁷

¹⁵ Berzelius, J. J. *Afhandl. Fys. Kemi Mineralogi* **1818**, 6, 42.

¹⁶ Schwartz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3292.

¹⁷ Andreesen, J. R.; Ljungdahl, L. *J. Bacteriol.* **1973**, 116, 867.

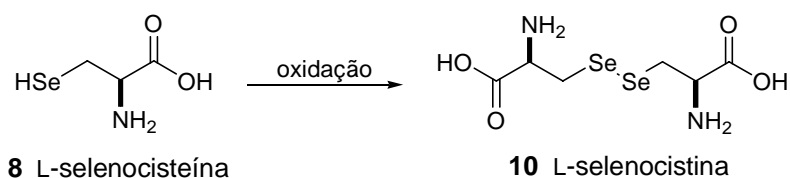
¹⁸ Turner, D. C.; Stadtman, T. C. *Arch. Biochem. Biophys.* **1973**, 154, 366.

¹⁹ (a) Flohé, L.; Günzler, E. 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.

1.2. SELENOAMINOÁCIDOS

A incorporação biossintética de aminoácidos contendo selênio em biomacromoléculas tem sido usada para produzir derivados contendo átomos pesados e marcadores para ressonância magnética nuclear.²⁰ Esses derivados de selênio desempenham um papel importante na elucidação de estruturas localizadas ou globais de muitas biomacromoléculas. Em particular, substituição de resíduos de cisteína por selenocisteína em sítios ativos fornece informações funcionais baseadas nas diferenças de propriedades redox dos grupos tiol e selenol.²¹ A substituição de resíduos de cisteína por selenocisteína também têm sido utilizada como uma abordagem para estudar conformações preferenciais de peptídeos e proteínas.²²

O aminoácido contendo selênio mais amplamente utilizado é a selenocisteína **8**. Sua síntese muitas vezes é dificultada devido ao fato de que ela é rapidamente oxidada ao ar para formar seu dímero, a selenocistina **10** (Esquema 3).



Esquema 3

Um método que se apresenta com uma boa eficiência para a preparação do composto **8** foi descrito por Silks e colaboradores.²³ Nesta rota sintética (Esquema

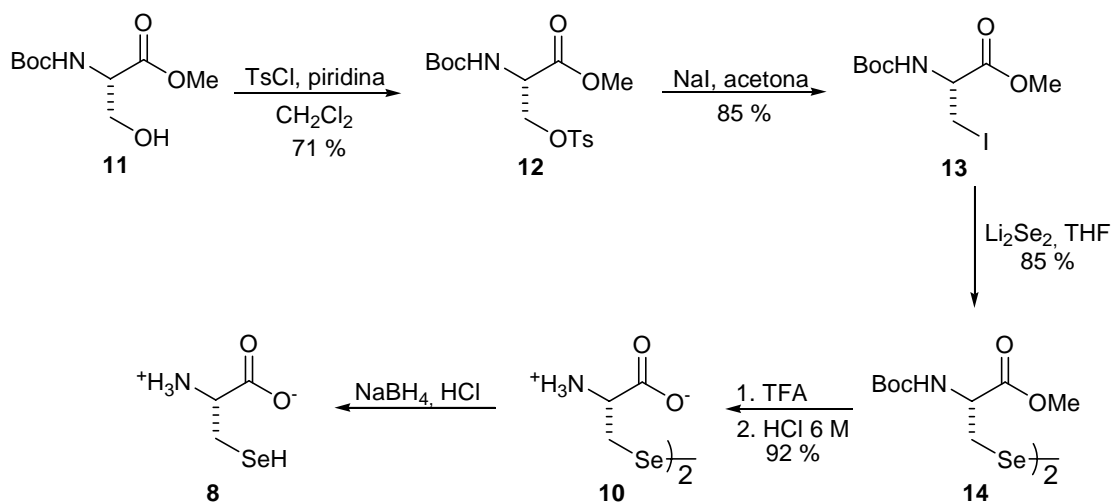
²⁰ (a) Besse, D.; Siedler, F.; Diercks, T.; Kessler, H.; Moroder, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 883. (b) Hendrickson, W. A. *Science* **1991**, *254*, 51. (c) Besse, D.; Budisa, N.; Karnbrock, W.; Minks, C.; Musiol, H. J.; Pegoraro, S.; Siedler, F.; Weyher, E.; Moroder, L. *Biol. Chem.* **1997**, *378*, 211. (d) Silks, L. A. *Phosphorus, Sulphur and Silicon* **1998**, *136*, 611.

²¹ Müller, S.; Senn, H.; Gsell, B.; Vetter, W.; Baron, C.; Böck, A. *Biochemistry* **1994**, *33*, 3404.

²² Pegoraro, S.; Fiori, S.; Rudolph-Böhner, S.; Watanabe, T. X.; Moroder, L. *J. Mol. Biol.* **1998**, *284*, 779.

²³ Stocking, E. M.; Schwartz, J. N.; Senn, H.; Salzmann, M.; Silks, L. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2443.

4), parte-se do aminoácido L-serina convenientemente protegido **11**, e, através de tosilção e substituição nucleofílica do tosilato resultante **12** com NaI, obtêm-se a β -iodo-alanina **13**. A etapa chave envolve a substituição do iodo por disseleneto de lítio, resultando no disseleneto **14** em 85 % de rendimento. Desproteção dos grupos amino e éster leva à selenocistina **10**. A selenocisteína **8** opticamente ativa é então obtida mediante redução com boroidreto de sódio.



Esquema 4

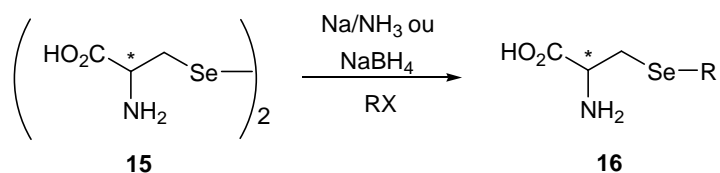
Estratégias para contornar o inconveniente da rápida oxidação da selenocisteína **8** para a sua forma dimérica vêm sendo desenvolvidas e estão centradas principalmente na preparação de derivados que posteriormente podem ser convertidos “*in situ*” em selenocisteína.²⁴

Derivados da selenocisteína protegidas foram obtidos através de dois diferentes métodos sintéticos, levando às selenocisteínas **16** e **18** com uma variedade de substituintes ligados ao átomo de selênio.²⁵ Os substituintes alifáticos e benzílicos foram introduzidos através de redução da selenocistina **15** e subsequente reação do selenolato com os vários haletos de alquila e benzila (Esquema 5). Já as selenocisteínas Se-Ar **18** foram sintetizadas através de

²⁴ Gieselmann, M. D.; Zhu, Y.; Zhou, H.; Galonic, D.; van der Donk, W. A. *Chem. Bio. Chem.* **2002**, *3*, 709.

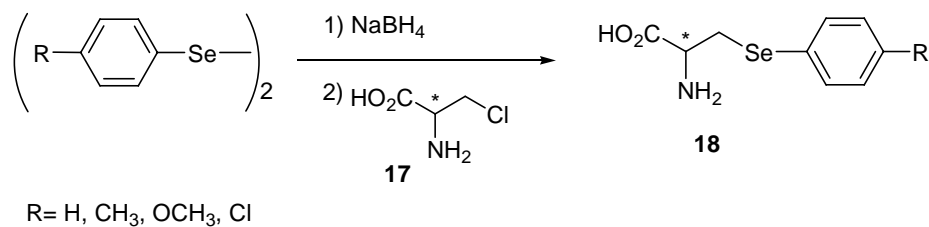
²⁵ Andreadou, I.; Menge, W. M. P. B.; Commandeur, J. N. M.; Worthington, E. A.; Vermeulen, N. P. E. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2040.

redução do disseleneto apropriado aos correspondentes selenolatos e subsequente reação com β -cloroalanina **17** (Esquema 6). Ambas as rotas sintéticas forneceram os derivados da selenocisteína com pureza óptica e com rendimentos de 25 a 67 %.



R= metila, etila, *n,i*-propila, *n*-butila, benzila, 4-metilbenzila, 4-clorobenzila, 3,4-diclorobenzila

Esquema 5

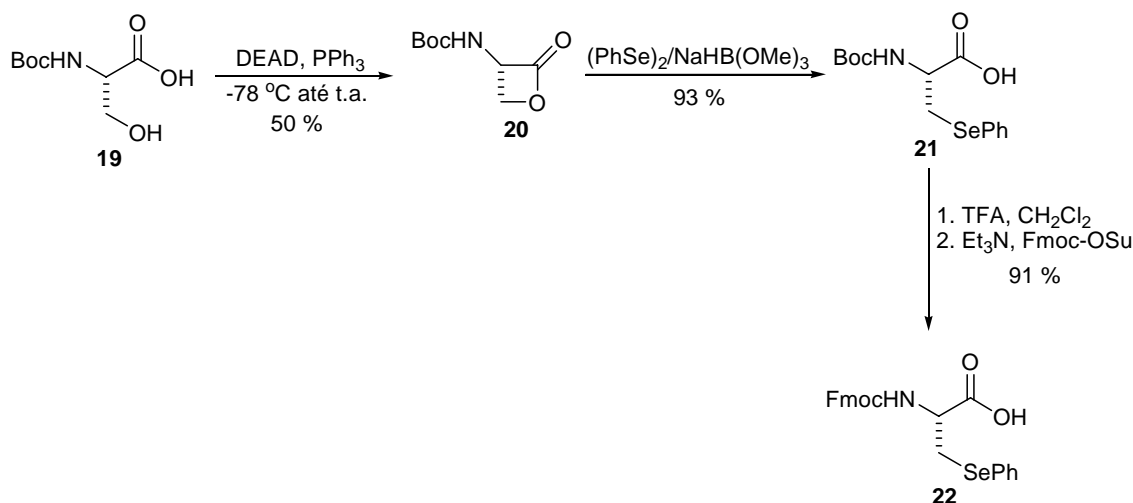


Esquema 6

Um outro método de preparação do derivado de selenocisteína **22** envolve uma estratégia que utiliza-se da abertura de uma β -lactona quiral **20**,²⁶ derivada da L-serina, com o ânion fenilselenolato.²⁷ A abertura do anel ocorre de maneira regioselectiva e em bom rendimento. Para uso na síntese de peptídeos descrita pelos autores, o grupo Boc é removido e o grupo Fmoc é então introduzido via reação com succinato de 9-fluorenilmetoxicarbonila (Fmoc-OSu) na presença de base (Esquema 7).

²⁶ Para a preparação da β -lactona, derivada da L-serina, veja: Pansare, S. V.; Arnold, L. D.; Vederas, J. C. *Org. Synth.* **1991**, 70, 10.

²⁷ Okeley, N. M.; Zhu, Y.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3603.

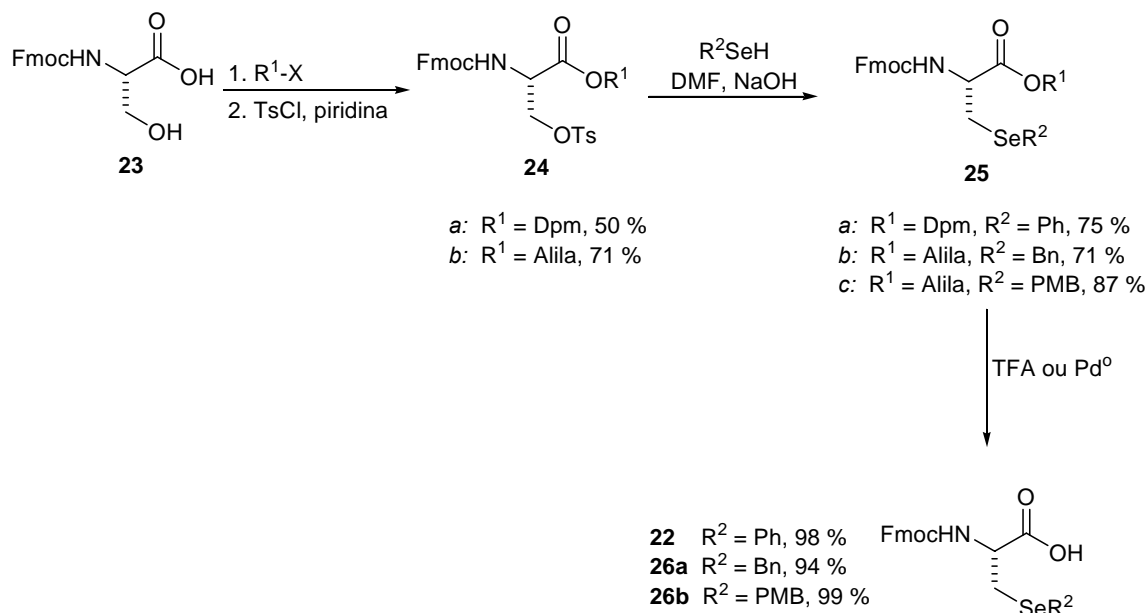


Esquema 7

Um inconveniente dessa rota é a dificuldade de obtenção de selenocisteína em sua forma desprotegida (selenol) assim como sua preparação em maior escala.

Uma outra estratégia que permite a preparação de derivados de selenocisteína em escala de multigramas foi publicada posteriormente pelo mesmo grupo de pesquisa. Nessa metodologia utiliza-se, também, a L-serina, convenientemente protegida **23**, como material de partida, entretanto a ativação do grupo hidroxila é feita por reação com cloreto de tosila. A inserção do grupo organosselênio é realizada mediante deprotonação do alquil ou aril selenol com NaOH e posterior substituição nucleofílica do grupo tosilato (Esquema 8).²⁸ Desproteção do grupo éster com TFA ou catálise de paládio fornece os derivados de selenocisteína **22** e **26a-b** opticamente puros, conforme comprovação por análises de rotação óptica e HPLC. Essa rota sintética permitiu a preparação de **22** e **26a-b** em escalas superiores a 10g e é conveniente ressaltar que a purificação dos produtos em todas as etapas é realizada por recristalização.

²⁸ Gieselman, M. D.; Xie, L.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1331.



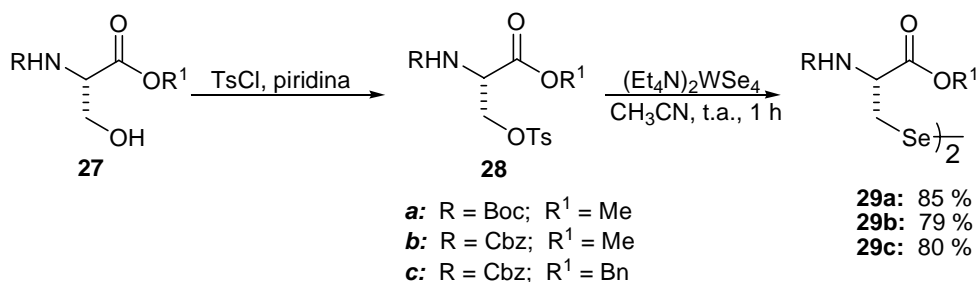
Esquema 8

Uma abordagem interessante, recentemente publicada, descreve a preparação de um novo reagente de transferência de selênio, o tetrasselenotungstato de tetrametilamônio $[(\text{Et}_4\text{N})_2\text{WSe}_4]$,²⁹ que foi eficientemente aplicado na síntese da selenocistina e seus homólogos, homosselenocistina e bis-homosselenocistina.³⁰

A reação de inserção do selênio ocorre por meio de substituição do tosilato derivado da L-serina **27**. Variações nos grupos de proteção das funções amino e do ácido podem ser efetuadas, sem afetar o rendimento da L-selenocistina protegida **29** (Esquema 9).

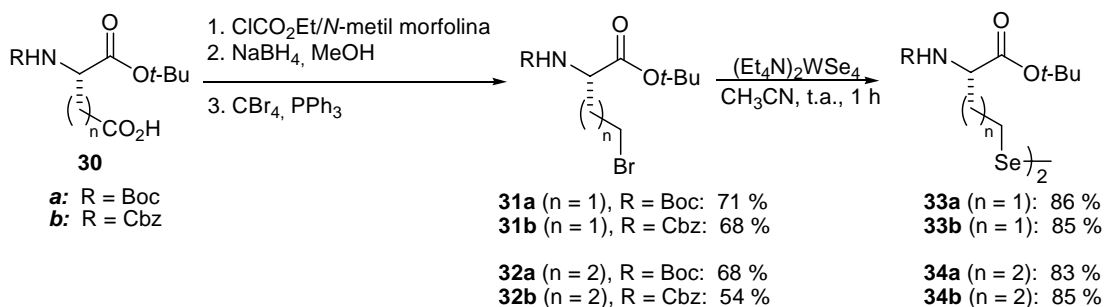
²⁹ Saravanan, V.; Porhiel, E.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2257.

³⁰ Bhat, R. G.; Porhiel, E.; Saravanan, V.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5251.



Esquema 9

A extensão da metodologia para a síntese de homólogos da selenocistina³¹ foi realizada por reação de substituição nos brometos correspondentes. Entretanto, os substratos de escolha foram os ácidos L-aspártico e L-glutâmico, que foram convenientemente protegidos levando à formação de **30a** e **30b**. Os mesmos posteriormente tiveram os grupos carboxila reduzidos e os álcoois resultantes foram convertidos nos brometos correspondentes **31a-b**. Reação de substituição do brometo com o tetrasselenotungstato levou à formação da homosselenocistina **33** e bis-homosselenocistina **34** em bons rendimentos (Esquema 10).

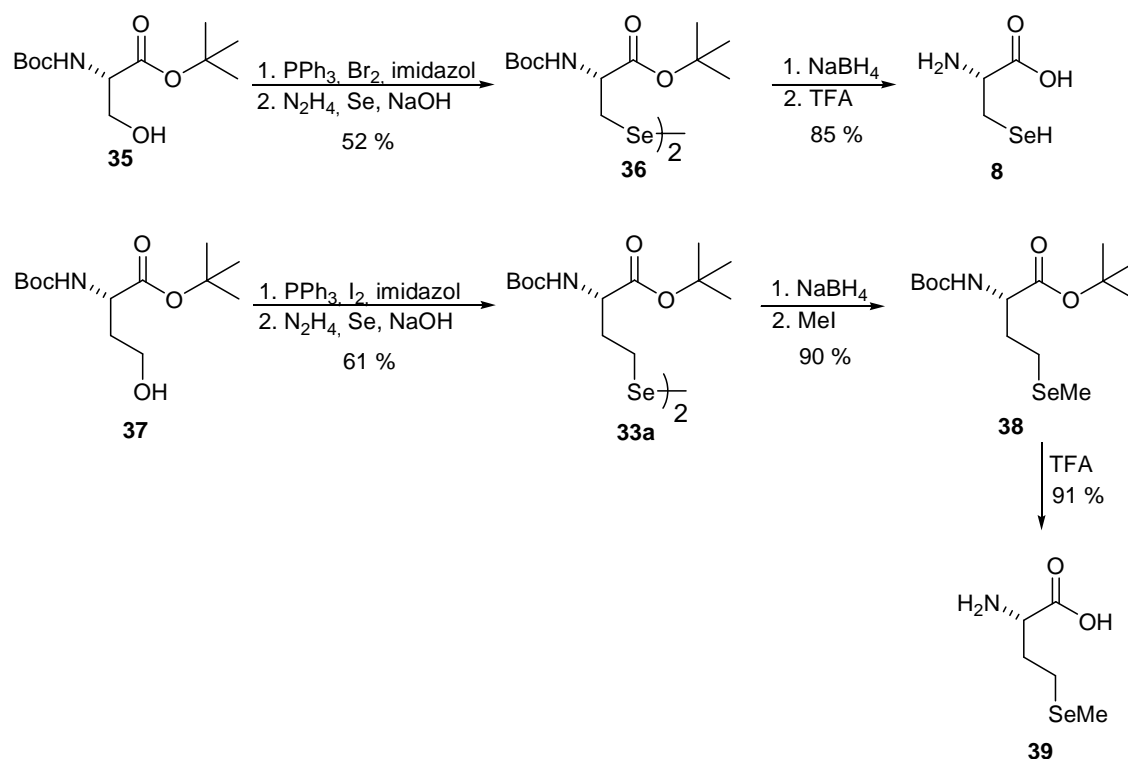


Esquema 10

É conveniente ressaltar que todas as reações de substituição ocorrem em condições neutras e suaves, em baixos tempos reacionais e evitam o emprego de β -halo alaninas que são relativamente instáveis e eventualmente levam à formação de aminoácidos α,β -insaturados.³¹

³¹ Tanaka, H.; Soda, K. *Methods Enzymol.* **1987**, *143*, 240.

Estudos recentes visando à síntese de selenocistina e homólogos foram descritos, onde a ativação da hidroxila da L-serina foi realizada por reação com trifetilfosfina e bromo molecular na presença de imidazol. A espécie nucleofílica de selênio, Na_2Se_2 , é então gerada por redução de selênio elementar com hidrazina em meio básico e a L-selenocistina **36** protegida foi obtida com 52 % de rendimento, para as duas etapas. Redução da ligação disseleneto com boridreto de sódio, seguida de desproteção dos grupos amino e ácido com TFA, leva à L-selenocisteína **8** em 85 % de rendimento (Esquema 11).³²



Esquema 11

A preparação da homosselenocistina foi realizada de maneira similar, porém a partir da L-homosserina protegida **37**. A ativação da hidroxila foi feita por reação com trifetilfosfina/iodo e a função álcool foi então convertida no iodeto

³² Siebum, A. H. G.; Woo, W. S.; Raap, J.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2905.

correspondente. Reação do iodeto com Na₂Se₂ levou à L-homoselenocistina protegida **33a** em rendimento de 61 % para as duas etapas.

A redução da ligação disseleneto com boridreto de sódio, seguida da alquilação do selenolato resultante com iodeto de metila leva à formação de outro aminoácido contendo selênio, a L-selenometionina protegida **38**, que após desproteção fornece a L-selenometionina **39** em excelentes rendimentos (Esquema 11).

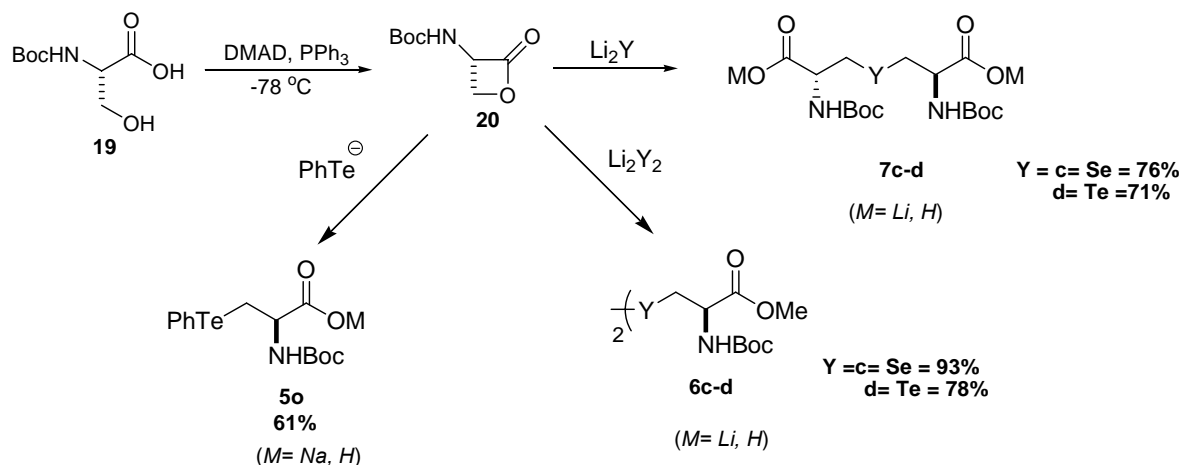
Recentemente nosso grupo desenvolveu novas rotas sintéticas que possibilitaram a síntese de derivados da L-selenocisteína a partir de reações de abertura heterociclos, tais como anéis oxazolínicos,³³ anéis aziridínicos³⁴ e anéis β-lactônicos³⁵ utilizando diferentes nucleófilos de selênio e telúrio.

A partir de uma metodologia mais barata e versátil, utilizando a β-lactona quiral **20**,³⁵ variando as espécies nucleofílicas de selênio e telúrio foi possível preparar uma série de seleno- e teluroaminoácidos (Esquema 12). A abertura da β-lactona quiral **20** utilizando como espécie nucleofílica o seleneto ou telureto de lítio bem como o disseleneto ou ditelureto de lítio levou a síntese da seleno-e telurolantionina **7c-d** e seleno-e telurocistina **6c-d**, respectivamente. Já a utilização de fenilteluroolato como nucleófilo levou a síntese do derivado da telurocisteína **5o**.

³³ (a) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9021. (b) Braga, A. L.; Vargas, F.; Galetto, F. Z.; Paixão, M. W.; Schwab, R. S.; Taube, P. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5327.

³⁴ Braga, A. L.; Schneider, P. H.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M.; Peppe, C.; Bottega, D. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4305.

³⁵ Schneider, A.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Appelt, H. R.; Braga, A. L.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedro Lett.* **2006**, *47*, 1019.



Esquema 12

A selenometionina é um outro aminoácido não-natural contendo selênio que apresenta importância em química sintética. Diferentemente da selenocisteína, que é introduzida em peptídeos e proteínas para alterar a reatividade, a substituição de resíduos de metionina por seu análogo de selênio tem sido usada na produção de variantes isomórficas para fins de cristalização de proteínas.³⁶ A substituição de metionina por selenometionina também é conhecida por aumentar a estabilidade de proteínas ricas em metionina.³⁷

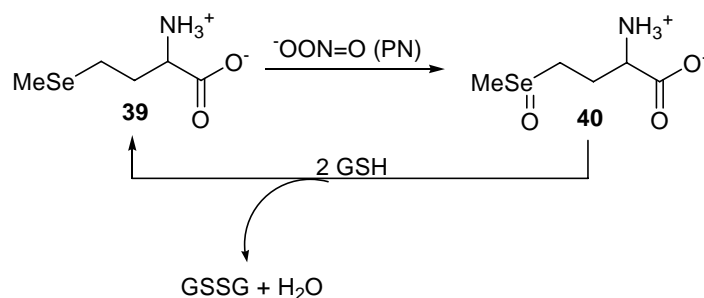
Outra propriedade interessante da selenometionina é a sua capacidade de atuar na redução de peroxinitritos (PN), que é considerado um forte agente oxidante biológico que induz a danos no DNA e inicia o processo de peroxidação lipídica em biomembranas ou lipo-proteínas de baixa densidade. A selenometionina **39** protege contra o peroxinitrito mais efetivamente do que o seu análogo de enxofre, metionina.³⁸ A selenometionina oxidada **40** é rápida e eficientemente reduzida novamente à **39**, pela glutathiona (GSH), permitindo a ação catalítica de resíduos selenometionina em proteínas (Esquema 13).³⁹

³⁶ (a) Hendrickson, W. A.; Horton, J.; LeMaster, D. *EMBO J.* **1990**, *9*, 1665. (b) Budisa, N.; Steipe, B.; Demange, P.; Eckerskorn, C.; Kellermann, J.; Huber, R. *Eur. J. Biochem.* **1995**, *230*, 788. (c) Budisa, N.; Huber, R.; Golbik, R.; Minks, C.; Weyher, E.; Moroder, L. *Eur. J. Biochem.* **1998**, *253*, 1.

³⁷ Gassner, N. C.; Baase, W. A.; Hausrath, A. C.; Matthews, B. W. *J. Mol. Biol.* **1999**, *294*, 17.

³⁸ Briviba, K.; Roussyn, I.; Sharov, V. S.; Sies, H. *Biochem. J.* **1996**, *319*, 13.

³⁹ Assmann, A.; Briviba, K.; Sies, H. *Arch. Biochem. Biophys.* **1998**, *349*, 201.



Esquema 13

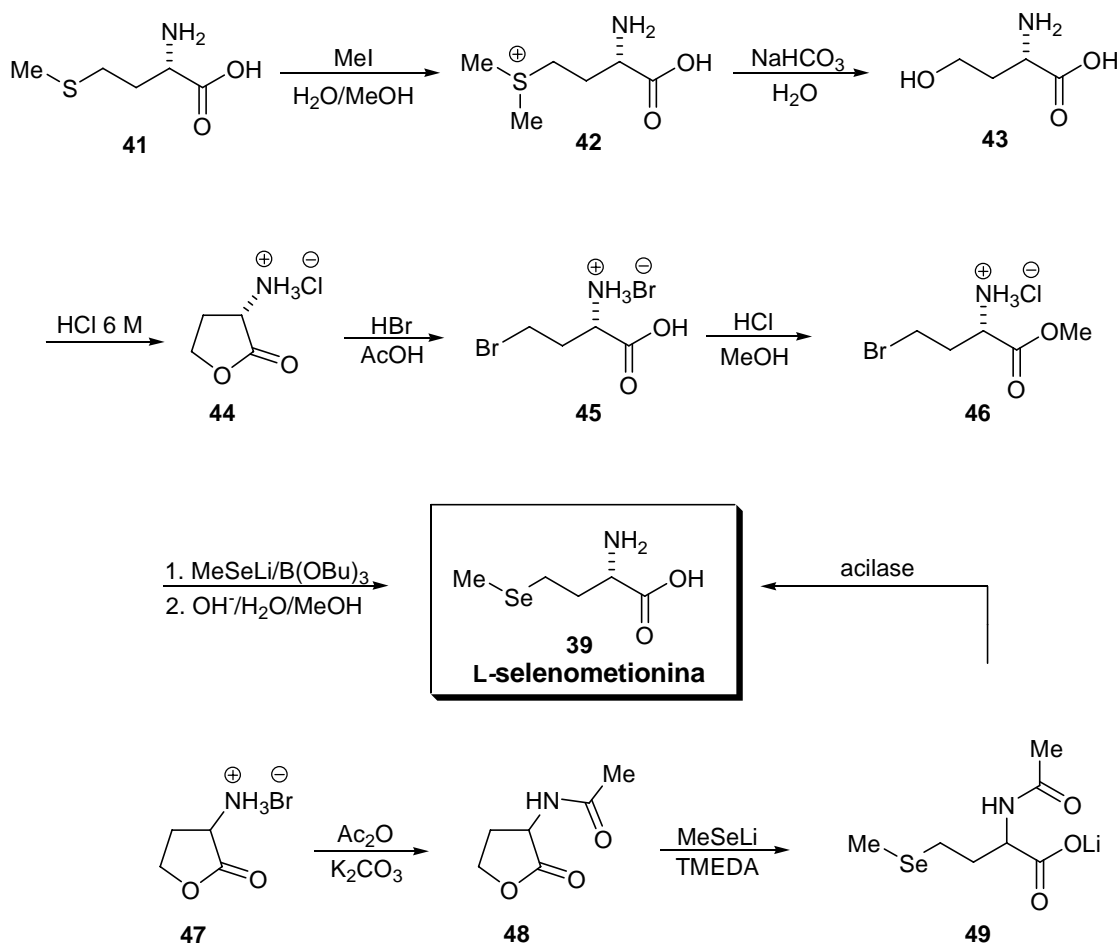
Embora vários métodos para a síntese de selenometionina em sua forma racêmica tenham sido descritos,⁴⁰ a síntese dessa molécula em sua forma enantiomericamente pura foi durante algum tempo restrita à preparação em pequena escala, através de métodos fotoquímicos⁴¹ ou enzimáticos.⁴²

Através de uma análise do Esquema 14, pode-se perceber que a partir de uma reação de metilação no átomo de enxofre da metionina **41** transforma este em um bom grupo de saída. Numa posterior reação de substituição nucleofílica em meio básico, o composto **42** é transformado na homocisteína **43**. Em seguida, o composto **43** sofreu sucessivas reações até a formação da L-selenometionina **39**.

⁴⁰ (a) Painter, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 232. (b) Plieninger, H. *Chem. Ber.* **1950**, *83*, 265. (c) Zdansky, G. *Arkiv for Kemi* **1968**, *29*, 437.

⁴¹ Barton, D. H. R.; Bridon, D.; Hervé, Y.; Potier, P.; Thierry, J.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4983.

⁴² Esaki, N.; Shimoi, H.; Yang, Y.; Tanaka, H.; Soda, K. *Biotechnol. Appl. Biochem.* **1989**, *11*, 312.



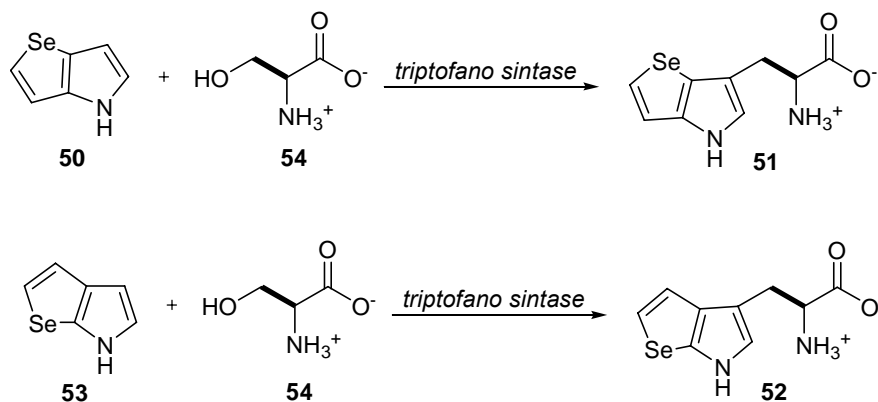
Esquema 14

Uma outra abordagem para a síntese de **39** foi desenvolvida e utiliza como material de partida a *N*-acetil-2-amino-4-butirolactona racêmica **48**.⁴³ Este método baseia-se na abertura do anel da butirolactona com o nucleófilo mole MeSeLi via uma reação de clivagem de éster tipo S_N2, no centro mais mole sp³, em comparação à carbonila.⁴⁴ O produto resultante *N*-acilado **49** permite a deacetilação enantiosseletiva enzimática com uma enzima amino acilase para gerar a L-selenometionina opticamente pura (Esquema 14).

⁴³ Karnbrock, W.; Weyher, E.; Budisa, N.; Huber, R.; Moroder, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 913.

⁴⁴ (a) Silks, L. A.; Boles, J. O.; Modi, B. P.; Dunlap, R. B.; Odom, J. D. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1555. (b) Scarborough Jr, R. M.; Smith, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *50*, 4361. (c) Liotta, D.; Markiewickz, W.; Santiesteban, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *50*, 4365. (d) Liotta, D.; Santiesteban, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *50*, 4369.

Outros aminoácidos sintéticos contendo selênio tais como 6-(4*H*-selenol[3,2-*b*]pirrol)-L-alanina **51** e 4-(6*H*-selenol[2,3-*b*]pirrolil)-L-alanina **53** foram preparados utilizando-se triptofano sintase, uma enzima isolada da *Salmonella typhimurium* (Esquema 15).⁴⁵ Esses aminoácidos foram incorporados em proteínas como análogos isomorfos de triptofano para utilização em determinações cristalográficas de estruturas de proteínas.⁴⁶



Esquema 15

1.3. PEPTÍDEOS E PROTEÍNAS CONTENDO SELÊNIO

A incorporação de aminoácidos não-naturais ou outras estruturas em peptídeos naturais e enzimas permite uma maior diversidade e precisão na interação com substratos. Peptídeos e enzimas sintéticas contendo selenocisteína, selenocistina ou selenometionina em suas estruturas são particularmente importantes, uma vez que a incorporação do átomo de selênio fornece propriedades químicas e atividades biológicas importantes.⁴⁷

⁴⁵ Welch, M.; Phillips, R. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 637.

⁴⁶ Bae, J. H.; Alefelder, S.; Kaiser, J. T.; Friedrich, R.; Moroder, L.; Huber, R.; Budisa, N. *J. Mol. Biol.* **2001**, *309*, 925.

⁴⁷ (a) Theodoropoulos, D.; Schwartz, I. L.; Walter, R. *Biochemistry* **1967**, *6*, 3927. (b) Besse, D.; Pegoraro, S.; Diercks, T.; Kessler, H.; Moroder, L. Em *Peptides*; Range, R., Ed.; Mayflower Scientific Ltd.: Kingswinford, 1996. (c) Scheufler, C.; Brinker, A.; Bourenkov, G.; Pegoraro, S.; Moroder, L.; Bartunik, H.; Hartl, F. U.; Moarefi, I. *Cell* **2000**, *101*, 199.

A síntese de vários peptídeos contendo selênio em suas estruturas já foi descrita especialmente em casos onde um fragmento do aminoácido cisteína foi substituído por seu análogo de selênio, como por exemplo a apamina,⁴⁸ oxitocina⁴⁹ e somastatina.⁵⁰

A síntese do selenopeptídeo **55**, chamado de glutasselenona, análogo de selênio do dissulfeto da glutathiona, foi descrito utilizando-se um método de síntese em fase líquida.⁵¹ Todos os quatro diastereoisômeros possíveis, LL, DL, LD e DD exibiram significativa atividade Glutathiona Peroxidase (GPx). O estereoisômero LL apresentou a maior atividade da série, para vários hidroperóxidos, seguido pelos isômeros DL, LD e DD.

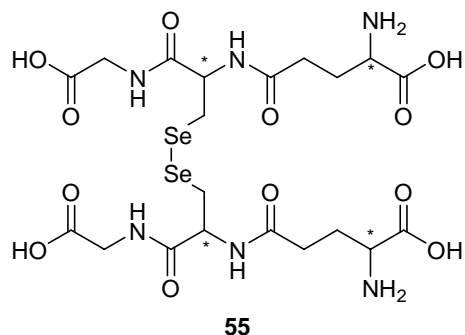


Figura 2. Glutasselenona (GSeSeG), análogo de selênio do dímero da glutathiona (GSSG)

Embora esses isômeros reduzam H_2O_2 , hidroperóxido de cumeno e hidroperóxido de *tert*-butila, H_2O_2 é um substrato melhor do que peróxidos orgânicos. O mecanismo envolve a oxidação de GSeH pelo hidroperóxido para formar GSeOH, que é reduzido por GSH para regenerar GSeH através do aduto glutathiona-glutasselenona. A diferença entre os desempenhos dos quatro isômeros é explicada por uma diferença no modo de interação entre GSeOH e GSH.

⁴⁸ (a) Pegoraro, S.; Fiori, S.; Cramer, J.; Rudolph-Böhner, S.; Moroder, L. *Protein Sci.* **1999**, *8*, 1605. (b) Fiori, S.; Pegoraro, S.; Rudolph-Böhner, S.; Cramer, J.; Moroder, L. *Biopolymers* **2000**, *53*, 550.

⁴⁹ Walter, R.; Chan, W. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3892.

⁵⁰ Hartrodt, B.; Neubert, K.; Bierwolf, B.; Blech, W.; Jakubke, H. -D. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2393.

⁵¹ Tamura, T.; Oikawa, T.; Ohtaka, A.; Fujii, N.; Esaki, N.; Soda, K. *Anal. Biochem.* **1993**, *208*, 151.

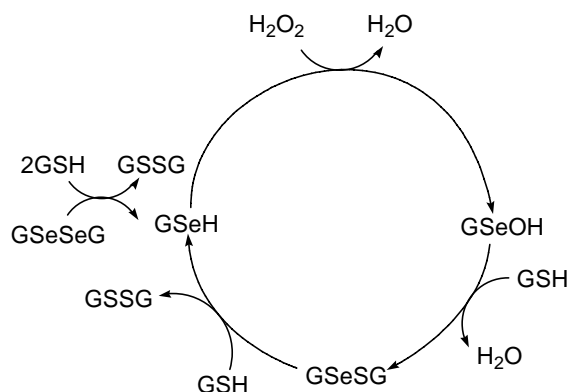


Figura 3. Mecanismo de oxidação da glutasselenona

1.3.1. INCORPORAÇÃO DE SELENCISTEÍNA EM PEPTÍDEOS E PROTEÍNAS POR LIGAÇÃO QUÍMICA NATIVA

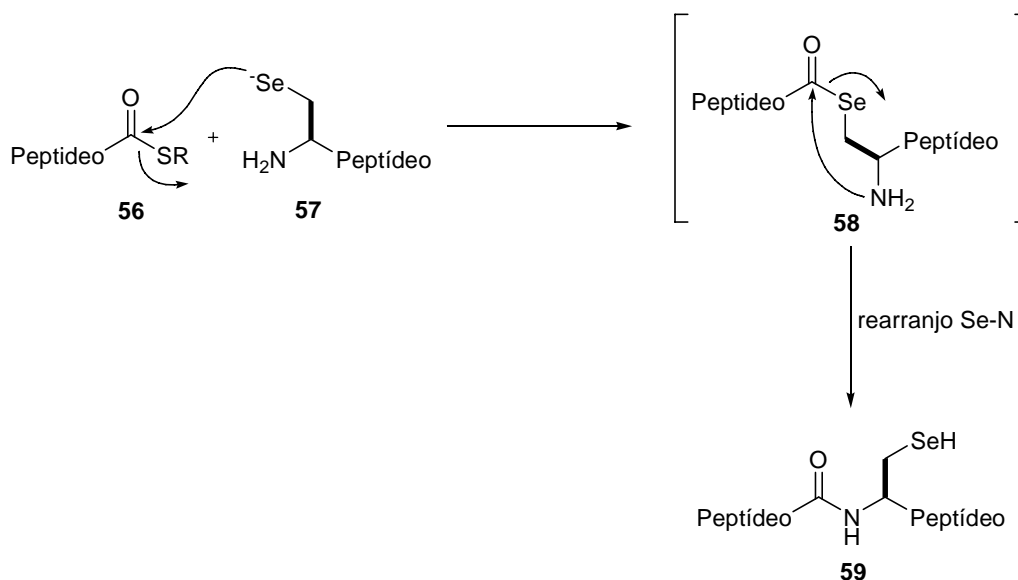
A incorporação de selenocisteína em peptídeos e proteínas é obtida mediante a técnica de ligação química nativa,⁵² desenvolvida primeiramente por Kent e colaboradores, para incorporação de tióis e dissulfetos em peptídeos.⁵³ Analogamente, é possível introduzir-se sinteticamente um selenol ou disseleneto permitindo a incorporação de selenocisteína em proteínas.

A versão para selenocisteína dessa técnica, consiste na reação entre um peptídeo com um grupo tioéster terminal **56** com um outro peptídeo contendo um resíduo de selenocisteína ou selenocistina e também o grupo amino livre, na presença de um agente redutor. Inicialmente ocorre uma reação de *trans* selenoesterificação, formando o selenoéster **58** (Esquema 16). Este intermediário rearranja-se através de um rearranjo Se-N para formar a ligação peptídica nativa, termodinamicamente mais estável.⁵⁴

⁵² Tradução do termo original em inglês, "native chemical ligation".

⁵³ Dawson, P. E.; Muir, T. W.; Clark-Lewis, S. B.; Kent, S. B. *Science* **1994**, 266, 776.

⁵⁴ Hondal, R. J.; Nilsson, B. D.; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5140.

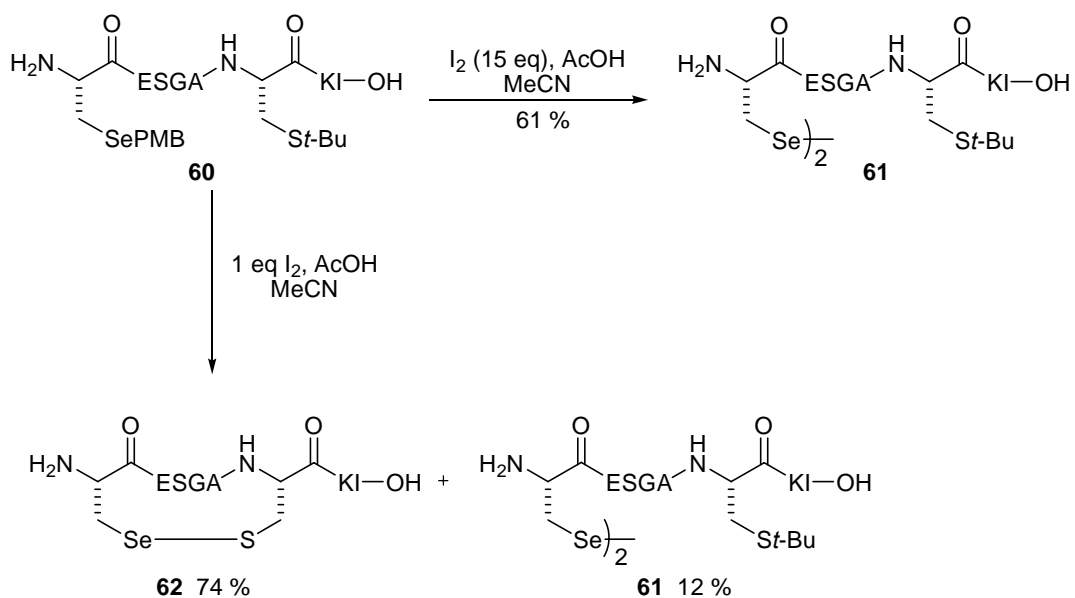


Esquema 16

Um exemplo da aplicação dessa estratégia foi recentemente publicado por van der Donk e colaboradores²⁸ onde os autores substituíram um dos resíduos de cisteína presentes nas enzimas ribonucleotideo redutases (RNR), a qual possui dois resíduos de cisteína em sua estrutura (Cis754 e Cis759, numeração da *E. coli*). Durante o processo de redução por essa enzima, uma ligação dissulfeto é formada entre esses dois fragmentos no sítio ativo. A substituição de um dos resíduos de cisteína por selenocisteína introduziu alterações nas propriedades redox da enzima, possibilitando o estudo de reações de interconversão ditiol-dissulfeto.⁵⁵

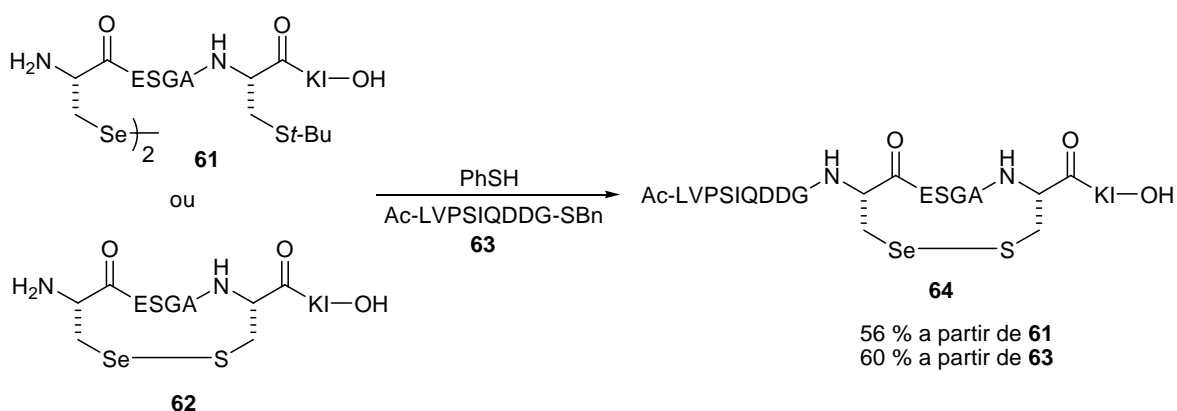
Nesse estudo, foi sintetizado inicialmente o fragmento 754-761 de RNR **60**, contendo um resíduo de selenocisteína protegida no lugar da Cis754 e a Cis759 encontra-se com seu grupo sulfurado protegido na forma de *S*t-Bu. Desproteção oxidativa do derivado de selenocisteína **60** leva à formação de dois produtos diferentes, dependendo da quantidade de iodo empregada. Tratamento de **60** com 15 equivalentes de I₂ em ácido acético, acetonitrila e água fornece o disseleneto **61** em 61 % de rendimento. Alternativamente, quando somente 1 equivalente de I₂ é empregado, uma mistura de **61** e **62** é obtida em 86 % de rendimento.

⁵⁵ As letras ESGA, KI, e LVPSIQDDG, mostradas nas estruturas dos esquemas 17 e 18, referem-se aos aminoácidos que compõem os peptídeos.



Esquema 17

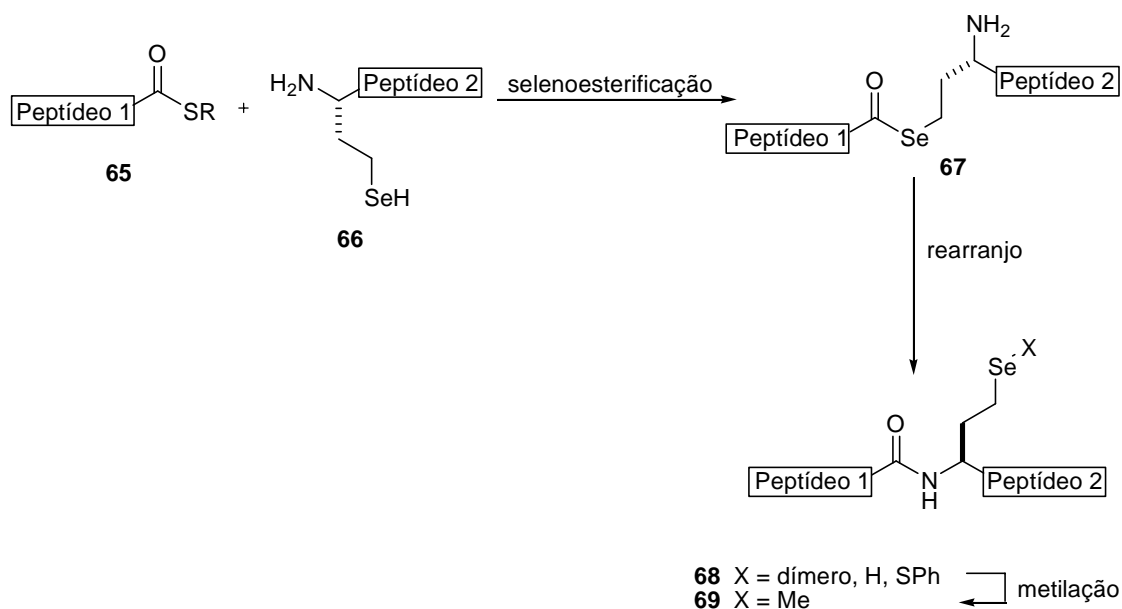
Os peptídeos **61** e **62** foram então ligados com o peptídeo tioéster **63**, correspondente ao fragmento 745-753 da enzima RNR, na presença de tampão de fosfato de sódio e tiofenol, que atua como agente redutor da ligação Se-Se ou Se-S. O produto de ligação química nativa **64** foi obtido em 56 % de rendimento a partir de **61** e 60 % a partir de **62**.



Esquema 18

Um outro exemplo de incorporação de selenoaminoácidos em proteínas foi descrito por Hilvert e Roelfes, onde selenometionina é incorporada em peptídeos, através de ligação nativa, mediada por homosselenocisteína.⁵⁶

Essa reação foi conduzida sob tampão, com pH 8,5, na presença de cloreto de guanidíneo e tiofenol. Inicialmente ocorre uma reação de selenoesterificação, entre o grupo tioéster de **65** e o resíduo de homosselenocisteína em **66**, levando ao selenoéster **67**. Rearranjo Se-N, leva à formação do peptídeo **68**, que foi isolado como uma mistura do disseleneto, do selenossulfeto e do selenol livre, que foi convertido ao disseleneto por exposição ao ar (Esquema 19). O rendimento para todas as espécies combinadas foi de 98 %. Redução, seguida de reação com 4-nitrobenzenossulfonato de metila, levaram à conversão do resíduo de homosselenocisteína em selenometionina (composto **69**) em 66 % de rendimento.

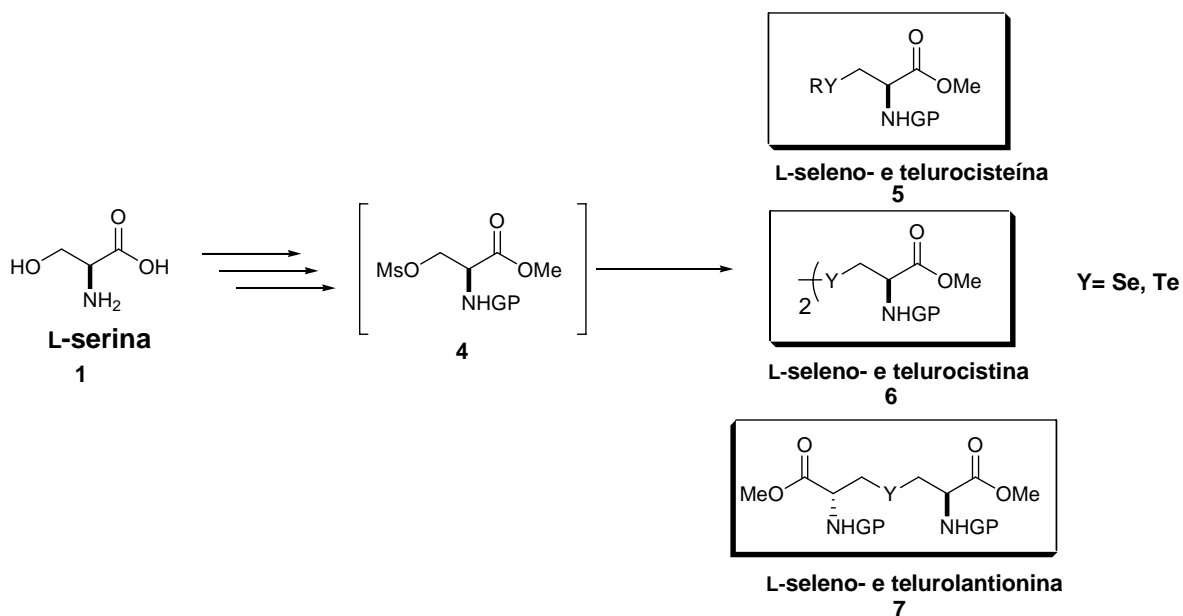


Esquema 19

Em face ao exposto, pode-se observar a importância dos selenoaminoácidos e derivados: seleno- e telurocisteína, selenocistina e selenolantionina. Além disso, percebe-se que ainda há uma lacuna no que tange

⁵⁶ (a) Roelfes, G.; Hilvert, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2275. (b) Quaderer, R.; Hilvert, D. *Chem. Commun.* **2002**, 2620.

ao desenvolvimento e estudos biológicos destes e outros selenoaminoácidos ou peptídeos contendo fragmentos de selenoaminoácidos. Assim, propôs-se para essa, o desenvolvimento de novas rotas sintéticas visando à síntese de selenocisteína e derivados, seleno- e telurocistinas, assim como seleno- e telurolantioninas (Esquema 20).



Esquema 20

Capítulo 2

Apresentação e Discussão dos Resultados

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente será discutida a síntese dos derivados da seleno- e telurocisteína via mesilato da L-serina protegida **4a**. Em seguida, será descrita uma nova metodologia de síntese destes compostos a partir da L-serina protegida em uma reação “one pot”, bem como os resultados obtidos para uma desproteção seletiva de alguns desses derivados da L-selenocisteína **5a-j**, bem como da L-seleno- e telurocistina **6a-b** e L-seleno- e telurolantionina **7a-b**.

2.1. PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS CONTENDO SELÊNIO OU TELÚRIO

2.1.1 PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS DA L-SELENOCISTEÍNA

Esses estudos visaram o desenvolvimento de novas metodologias para a síntese de selenocisteína e derivados. Dessa forma, através de uma análise retrossintética desses compostos: L-seleno- e telurocisteína, L-seleno- e telurocistina e L-seleno- e telurolantionina (Figura 4), pode-se perceber que esses poderiam advir diretamente do mesilato do éster da L-serina protegida **4a-c**. Neste processo estaria envolvida uma reação de substituição nucleofílica dos ânions de selênio e telúrio: calcogenolatos, dicalcogeneto e calcogeneto de lítio, nos mesilatos **4a-c**. Por sua vez, os mesilatos **4a-c**, através de algumas etapas reacionais, poderiam ser provenientes diretamente do aminoácido L-serina **1**.

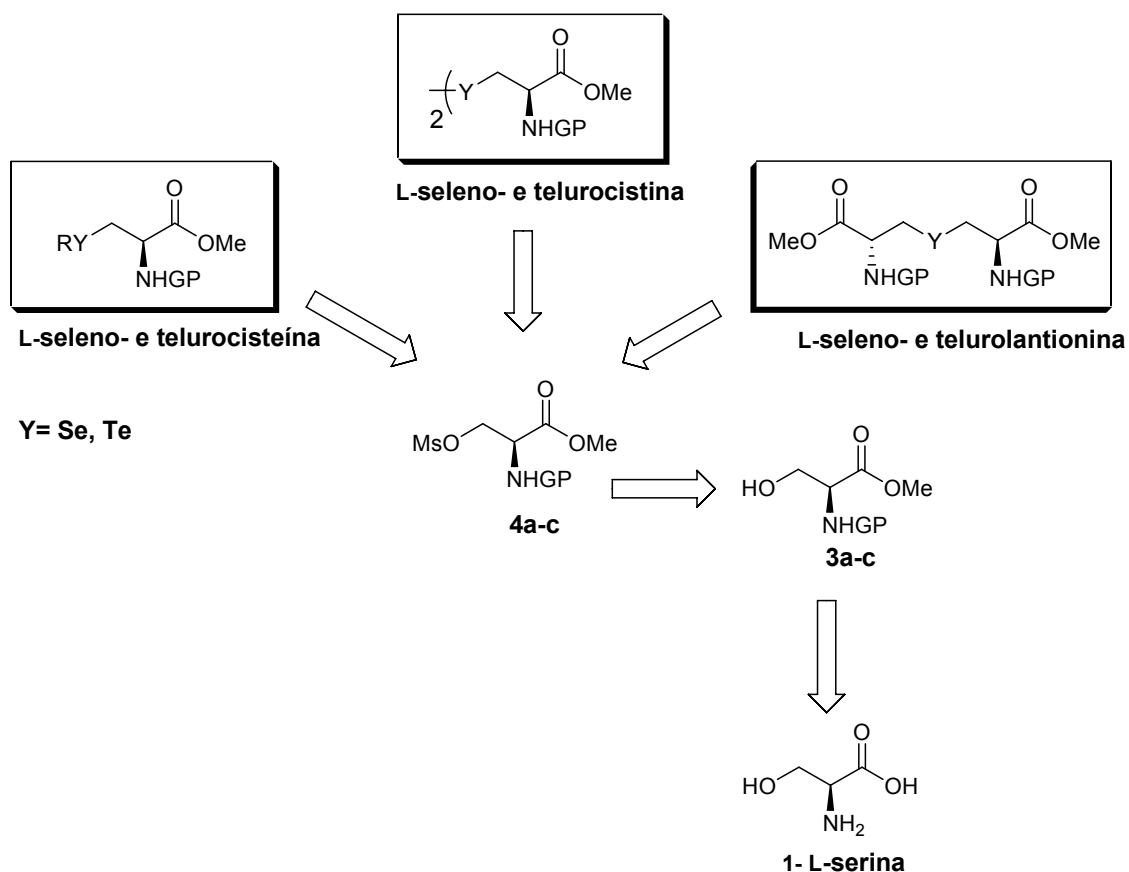
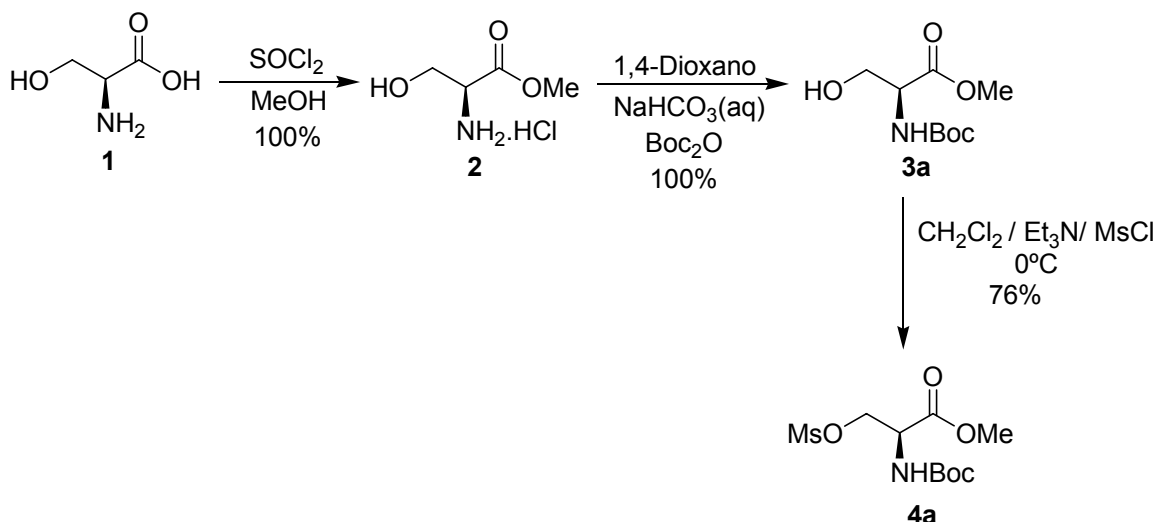


Figura 4. Retrossíntese dos compostos dos L-seleno- e teluroaminoácidos

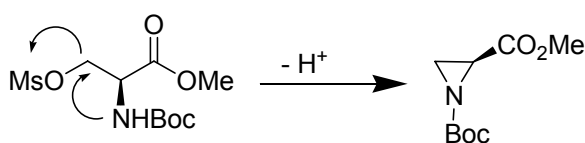
Iniciou-se estes estudos pela esterificação da L-serina com cloreto de tionila (SOCl_2) em metanol (MeOH), obtendo-se o aminoéster **2** quantitativamente (Esquema 21), o qual foi identificado por análise de RMN ^1H e ^{13}C . O aminoéster **2** obtido sofreu subsequente proteção quimiosseletiva do grupamento amina com di-*tert*-butildicarbonato $[(\text{Boc})_2\text{O}]$.⁵⁷ Para tanto, solubilizou-se o aminoéster em 1,4-dioxano e solução de NaHCO_3 1M, a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Após, adicionou-se ao sistema reacional $(\text{Boc})_2\text{O}$, levando assim à formação da éster **3a**. As duas etapas reacionais forneceram o produto éster **3a** de forma quantitativa. Após, o intermediário **3a** foi mesilado, utilizando-se cloreto de mesila em CH_2Cl_2 e Et_3N (uma base pouco nucleofílica) a $0\text{ }^\circ\text{C}$, levando-se ao mesilato da L-serina protegida **4a** em rendimento de 76%.

⁵⁷ McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568.



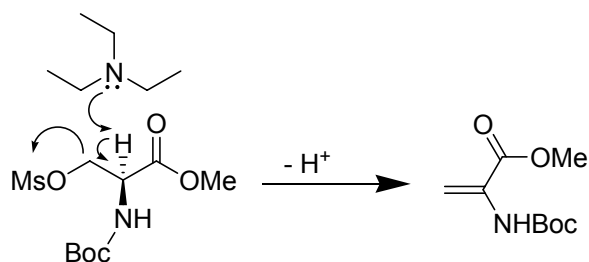
Esquema 21

A proteção do grupo ácido carboxílico na forma de éster e do grupo amina na forma de carbamato, levam a uma considerável diminuição da polaridade do composto, diminuindo assim sua solubilidade em água, o que facilita sua manipulação em etapas posteriores da síntese. Além disso, a proteção do grupamento amina diminui a nucleofilicidade do átomo de nitrogênio, levando assim uma diminuição da probabilidade de reações paralelas nas próximas etapas reacionais. Uma delas seria a formação de aziridinas, que ocorre pelo ataque intramolecular do átomo de nitrogênio ao carbono ligado ao grupo mesila (Esquema 22).



Esquema 22

A formação das aziridinas é favorecida com o aumento da temperatura e do tempo reacional. Outra reação paralela deve-se a possibilidade da ocorrência de um processo de eliminação do mesilato levando à deidroalanina, uma vez que a reação ocorre em meio básico (Esquema 23).



Esquema 23

Devido à possibilidade dessas reações paralelas, essa reação foi realizada com um controle rígido de temperatura e tempo reacional. Sendo assim, mantendo-se a temperatura em 0 °C e o tempo reacional em 30 min, não se observou a formação desses subprodutos. Porém, em alguns testes realizados, com o aumento da temperatura (t.a.) e do tempo reacional (24 h), observou-se a formação da deidroalanina em rendimento de 20%.

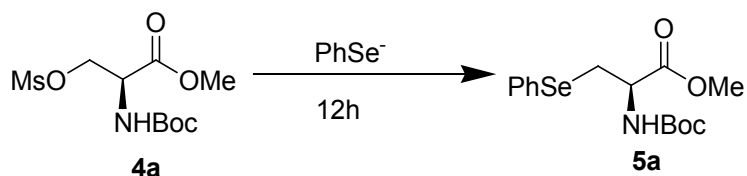
Os dados espectrais de RMN ¹H e RMN ¹³C, do *N*-Boc-aminoéster **3a** e do mesilato **4a** encontram listados na Tabela 1.

Tabela 1. Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C do *N*-Boc-aminoéster **3a** e do mesilato **4a**.

Compostos	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz δ (ppm), J (Hz)	RMN ¹³ C (CDCl ₃), 100 MHz δ (ppm), J (Hz)
<p>3a</p>	δ 5,70 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H); 4,38-4,26 (m, 1H); 4,00-3,82 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,44 (s, 1H); 1,45 (s, 9H).	δ 171,50; 155,80; 80,30; 63,40; 55,70; 52,60; 28,30.
<p>4a</p>	δ 5,49 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H); 4,62-4,46 (m, 3H); 3,82 (s, 3H); 3,04 (s, 3H); 1,46 (s, 9H).	δ 169,08; 155,03; 80,67; 68,91; 53,01; 37,38; 31,13; 28,18.

Tendo o mesilato da L-serina protegida **4a**, partiu-se para a síntese dos derivados da L-selenocisteína. Objetivando-se uma otimização reacional, utilizou-se inicialmente como espécie eletrofílica o mesilato **4a** e como espécie nucleofílica o fenilselenolato, oriundo da clivagem do disseleneto de difenila por diferentes agentes redutores. A Tabela 2 mostra os diferentes agentes redutores utilizados nesta síntese.

Tabela 2. Otimização das condições para clivagem de dicalcogenetos de diorganoíla e posterior síntese da L-selenocisteína **5a**.



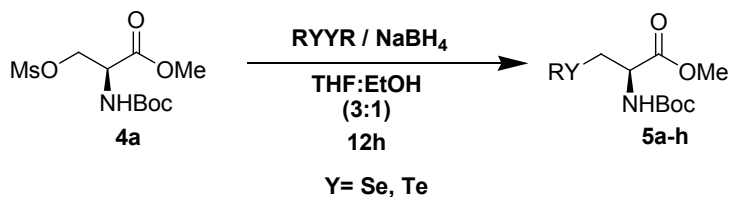
#	PhSe ⁻	Rendimento (%)
1	PhSe) ₂ / NaBH ₄ / EtOH/ THF/ t.a.	68
2	PhSe) ₂ /Na/THF ^{33a}	15
3	PhSe) ₂ /LiBEt ₃ H / THF/ t.a. ⁵⁸	29
4	PhSe) ₂ / <i>n</i> -BuLi/THF/ t.a. ^{33a}	36

O melhor agente redutor utilizado para a clivagem do disseleneto de difenila foi o NaBH₄, sendo a reação realizada numa mistura solventes THF:EtOH, na proporção de 3:1.

Determinada a melhor condição para a geração dos ânions selenolatos, partiu-se para uma análise mais detalhada da influência dos grupos ligados ao átomo de Se, bem como dos efeitos de nucleófilos de Te. Utilizando-se NaBH₄ em uma mistura de THF:EtOH (3:1) e o mesilato da L-serina protegida **4a**, variou-se os dicalcogenetos de diorganoíla, a fim de aumentar a abrangência da reação (Tabela 3).

⁵⁸ (a) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdtkke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635. (b) Stocking, E. M.; Schwartz, J. N.; Senn, H.; Salzmann, M.; Silks, L. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2443.

Tabela 3. Variação dos dicalcogenetos de diorganoíla para síntese de derivados da L-seleno- e telurocisteína.



Composto	RY	Rendimento (%)
5a	PhSe	68
5b	<i>p</i> -ClPhSe	70
5c	<i>p</i> -MePhSe	64
5d	EtSe	48
5e	BnSe	62
5f	PMBSe	43
5g	<i>p</i> -MePhCOSe	33
5h	PhTe	27

Como pode ser visto na Tabela 3, tanto grupamentos retiradores como doadores de elétrons ligados ao anel aromático dos selenolatos, não influenciaram significativamente a reação, visto que os rendimentos das reações não variaram substancialmente.

Para aquilselenolatos, o rendimento diminuiu de forma significativa, devido a não estabilização da carga negativa do selenolato por parte dos substituintes alquilas. No caso da utilização de disselenetos diésteres, apesar da ligação Se-Se ser mais fraca, o grupamento carboxila retira densidade eletrônica do selenolato, diminuindo, assim, nucleofilicidade do ânion e consequentemente seu rendimento.

Por fim, utilizou-se o fenilteluroolato a fim de verificar-se a sua reatividade comparada à selenolatos. Apesar do ânion teluroolato ser mais nucleofílico que o ânion selenolato, a telurocisteína resultante é mais instável, visto que o átomo de telúrio é facilmente oxidado a teluróxidos, produzindo assim deidroalanina.

Os dados referentes à rotação óptica dos compostos acima são mostrados a seguir na Tabela 4.

Tabela 4. Dados de rotação óptica dos compostos **5a-h**.

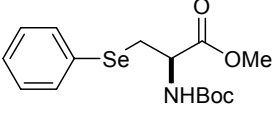
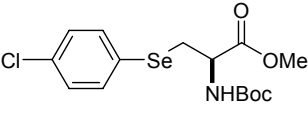
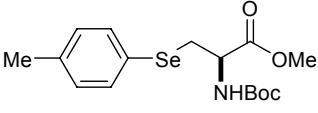
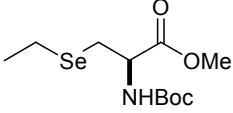
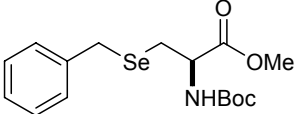
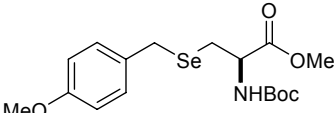
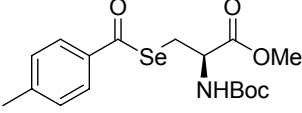
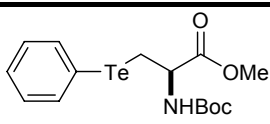
Reação	Composto	$[\alpha]_D^{20}$ (CH ₂ Cl ₂)
1	 <p>5a</p>	+ 67 (c=1)
2	 <p>5b</p>	+ 46 (c=1)
3	 <p>5c</p>	+ 44 (c=1)
4	 <p>5d</p>	+ 31 (c=1)
5	 <p>5e</p>	+ 13 (c=1)
6	 <p>5f</p>	+ 21 (c=1)
7	 <p>5g</p>	+26 (c=1)

Tabela 4. Dados de rotação óptica dos compostos **5a-h**. (continuação)

Reação	Composto	$[\alpha]_D^{20}$ (CH ₂ Cl ₂)
8	 <p style="text-align: center;">5h</p>	+ 19 (c=1)

É interessante destacar que os derivados da selenocisteína **5a** e **5f** vêm sendo usados como precursores na síntese em fase sólida de peptídeos contendo a selenocisteína.^{59,13} O composto **5f** é facilmente incorporado na forma da selenocisteína livre de grupamento de proteção e na forma de derivado da selenocistina em peptídeos.⁶ Por sua vez, o derivado da selenocisteína **5a** vem sendo utilizado na introdução oxidativa de deidroalanina.²⁸

Todos os compostos preparados tiveram suas estruturas comprovadas por análise de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C, conforme dados listados na Tabela 5.

⁵⁹ Peptídeos contendo selenocisteína ver: (a) Nicolaou, K. C.; Safina, B. S.; Zak, M.; Lee, S. H.; Nevalainen, M.; Bella, M.; Estrada, A. A.; Funke, C.; Zecri, F. J.; Bulat, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11159. (b) Nicolaou, K. C.; Safina, B. S.; Zak, M.; Nevalainen, M.; Bella, M.; Estrada, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11176. (c) Hashimoto, K.; Sakai, M.; Okuno, T. Shirahama, H. *Chem. Commun.* **1996**, 1139.

Tabela 5. Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos derivados da L-seleno- e telurocisteína 5a-h.

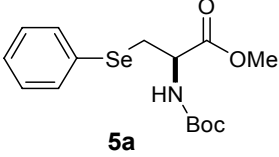
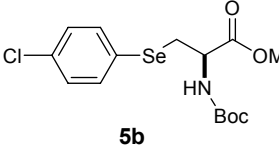
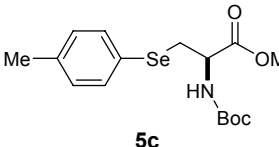
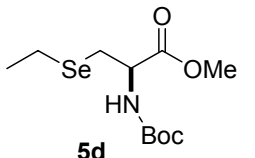
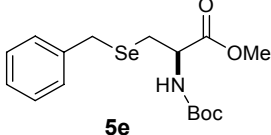
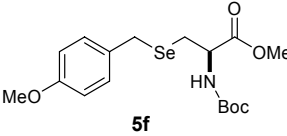
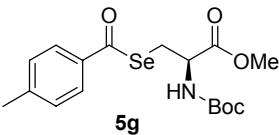
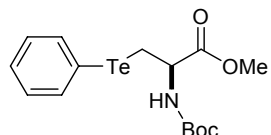
Composto	RMN ^1H (CDCl_3), 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ^{13}C (CDCl_3), 100 MHz δ (ppm)
 <p>5a</p>	δ 7,56-7,50 (m, 2H); 7,26-7,21 (m, 3H); 5,40 (s l, 1H); 4,72-4,55 (m, 1H); 3,50 (s, 3H); 3,36-3,27 (m, 2H); 1,41 (s, 9H).	δ 170,93; 154,80; 135,67; 133,55; 128,97; 127,37; 79,85; 53,22; 52,05; 30,41; 28,11.
 <p>5b</p>	δ 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 5,39 (s l, 1H); 4,69-4,58 (m, 1H); 3,56 (s, 3H); 3,38-3,21 (m, 2H); 1,41 (s, 9H).	δ 170,81; 154,67; 137,00; 134,93; 133,66; 129,21; 79,89; 53,31; 52,15; 30,71; 28,08.
 <p>5c</p>	δ 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 5,35 (s l, 1H); 4,68-4,58 (m, 1H); 3,52 (s, 3H); 3,31-3,21 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 1,41 (s, 9H).	δ 171,05; 154,83; 138,99; 136,11; 134,03; 129,88; 79,82; 53,29; 52,08; 30,67; 28,15; 20,94.
 <p>5d</p>	δ 5,40 (s l, 1H); 4,64-4,56 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,04-2,95 (m, 2H); 2,59 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H); 1,45 (s, 9H); 1,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).	δ 171,52; 154,97; 79,91; 53,38; 52,30; 28,18; 25,24; 18,10; 15,50.

Tabela 5. Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos derivados da L-seleno- e telurocisteína **5a-h**. (continuação)

Composto	RMN de ^1H (CDCl_3), 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN de ^{13}C (CDCl_3), 100 MHz δ (ppm)
 <p>5e</p>	δ 7,35-7,18 (m, 5H); 5,30 (s l, 1H); 4,66-4,54 (m, 1H); 3,79 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 2,97-2,82 (m, 1H); 1,45 (s, 9H).	δ 171,53; 155,01; 138,64; 128,80; 128,49; 126,85; 80,03; 53,37; 52,39; 28,23; 27,80; 25,81.
 <p>5f</p>	δ 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 5,32 (s l, 1H); 4,65-4,55 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,76 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 2,96-2,82 (m, 2H); 1,45 (s, 9H).	δ 171,56; 158,52; 155,01; 130,54; 129,89; 113,94; 80,00; 55,15; 53,37; 52,37; 28,01; 27,78; 27,31.
 <p>5g</p>	δ 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 5,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 4,77-4,51 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,60-3,36 (m, 2H); 2,40 (s, 3H); 1,43 (s, 9H).	δ 192,75; 171,36; 155,11; 144,97; 135,83; 129,46; 127,41; 80,04; 53,51; 52,56; 28,21; 27,15; 21,67.
 <p>5h</p>	δ 7,88-7,74 (m, 2H); 7,38-7,15 (m, 3H); 5,37 (s l, 1H); 4,80-4,65 (m, 1H); 3,51 (s, 3H); 3,33-3,23 (m, 2H); 1,41 (s, 9H).	δ 171,53; 152,45; 137,54; 129,18; 127,98; 110,83; 80,59; 52,71; 52,19; 28,15; 11,48.

A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear para o composto **5a**. Experimentos de RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN HMQC ^1H - ^{13}C e RMN COSY ^1H - ^1H foram realizados.

No espectro RMN ^1H (Figura 5), observa-se, respectivamente, em 7,56-7,50 e 7,26-7,21 ppm, multipletos referentes aos hidrogênios aromáticos da

molécula (H-9). Com deslocamento químico em 5,40 ppm, encontra-se o sinal na forma de singlete largo que é atribuído ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio H-2. Na região compreendida entre 4,72-4,55 ppm observa-se um multipletto com integral relativa para 1H, referente ao hidrogênio ligado ao carbono quiral da molécula (H-1). O singlete em 3,50 ppm se refere ao grupamento metila do éster (H-5). Os sinais referentes aos hidrogênios diastereotópicos (H-3), estão compreendidos na região entre 3,27 e 3,36 ppm com integral relativa à 2H. Por fim, observa-se em 1,41 ppm um singlete com integral relativa à 9H referente aos sinais das três metilas do grupo Boc (H-8).

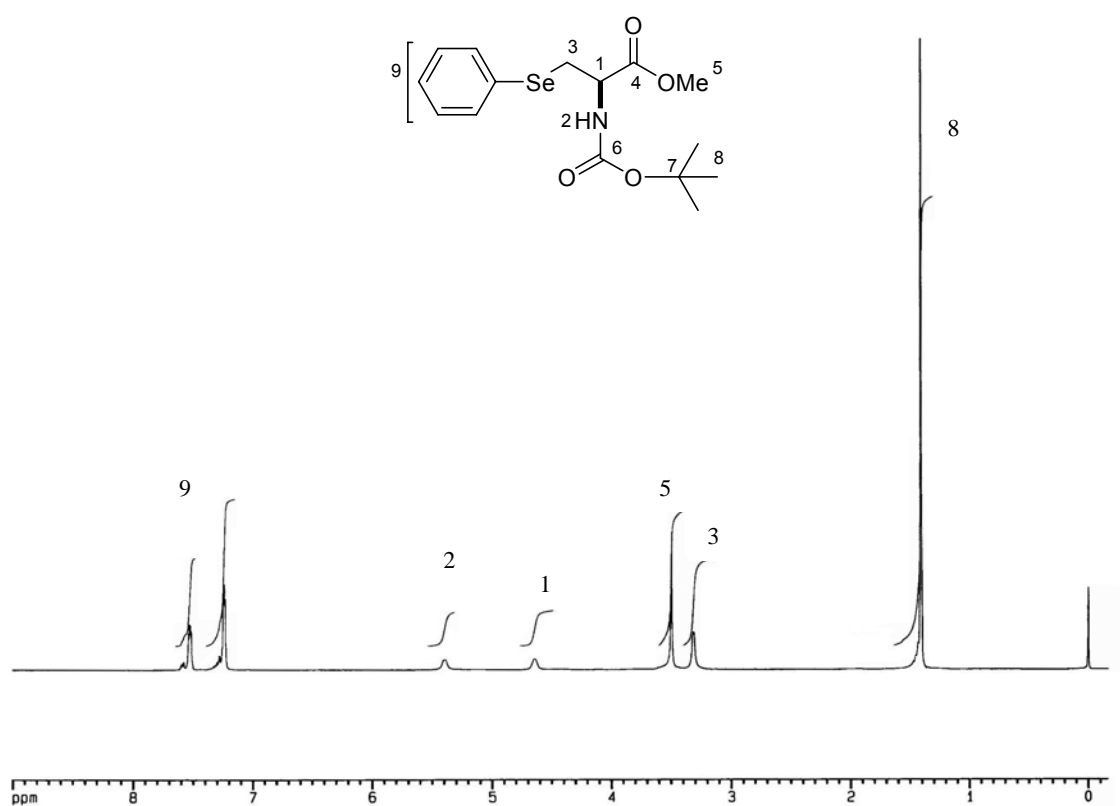


Figura 5. Espectro de RMN ^1H do composto **5a** em CDCl_3 a 400 MHz.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 6), por sua vez, observa-se os sinais referentes a todos carbonos da molécula, totalizando 11 sinais, conforme o esperado.

Em um deslocamento químico de 170,93 e 154,80 ppm, o espectro apresenta os sinais referentes as duas carbonilas da molécula. O primeiro sinal se referente ao carbono do éster (C-4), e o segundo, em 154,80 ppm do carbono carbonílico do grupo Boc (C-6). Em 135,67, 133,55, 128,97, e 127,37

ppm observa-se os sinais referentes aos carbonos aromáticos. Em 79,85 ppm pode-se observar o sinal referente ao carbono quaternário (C-7) do grupoamento Boc. O carbono relativo ao centro quiral da molécula (C-1), encontra-se com um deslocamento químico de 53,22 ppm. Em 52,05 ppm, tem-se o sinal correspondente ao carbono da metila do grupoamento éster (C-5).

Por fim, em 30,41 ppm observa-se o sinal correspondente ao carbono C-3, que se encontra diretamente ligado ao átomo de selênio, e, em 28,11 ppm, o sinal das três metilas do grupo Boc (C-8).

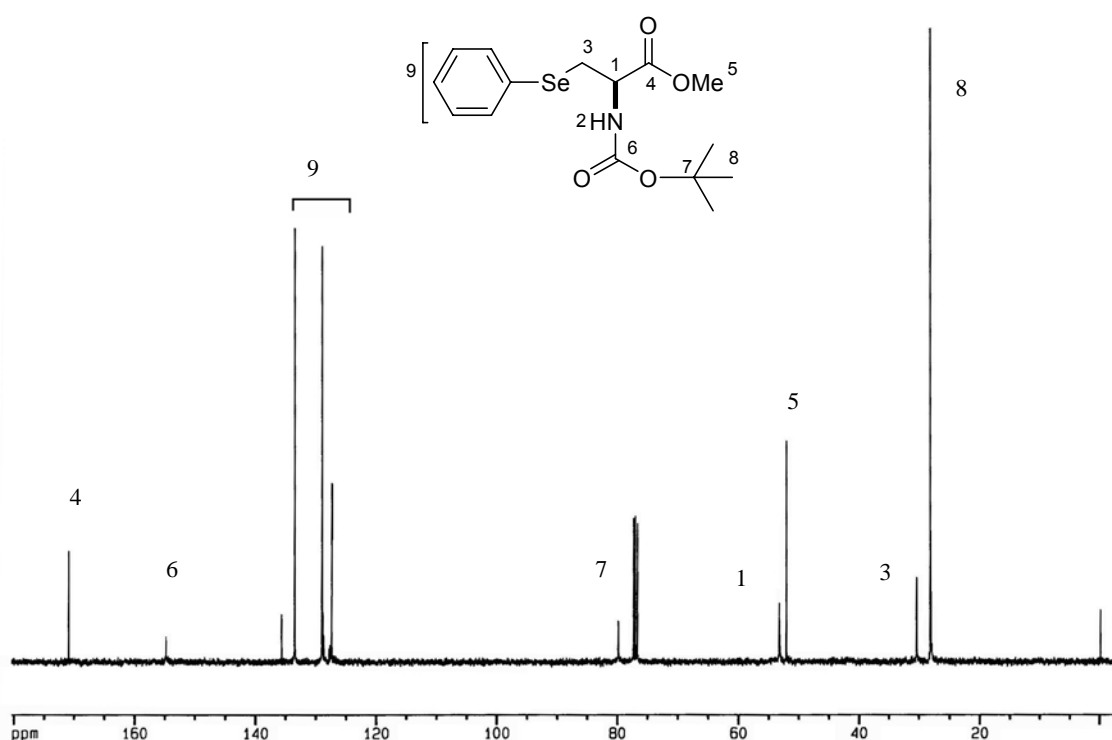


Figura 6. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** em CDCl_3 a 100 MHz.

Adicionalmente, realizaram-se experimentos de RMN em duas dimensões HMQC e COSY, a fim de confirmar as atribuições efetuadas a partir dos espectros de hidrogênio e carbono-13.

No espectro de HMQC ^1H - ^{13}C , são observados acoplamentos hidrogênio-carbono, à distância de uma ligação (Figura 7). Com isso, observa-se que o multipletto apresentado no espectro de RMN ^1H com deslocamento químico entre 3,36 e 3,27 ppm apresenta correlação ortogonal com o carbono C-3. Isso vem demonstrar que esse sinal pertence aos hidrogênios ligados ao

mesmo átomo de carbono. Também é interessante observar a correlação entre os sinais que aparecem no espectro de RMN ^1H , entre 4,72-4,55 ppm. Com o sinal em 53,22 ppm atribuído ao carbono C-1, referente ao centro estereogênico da molécula.

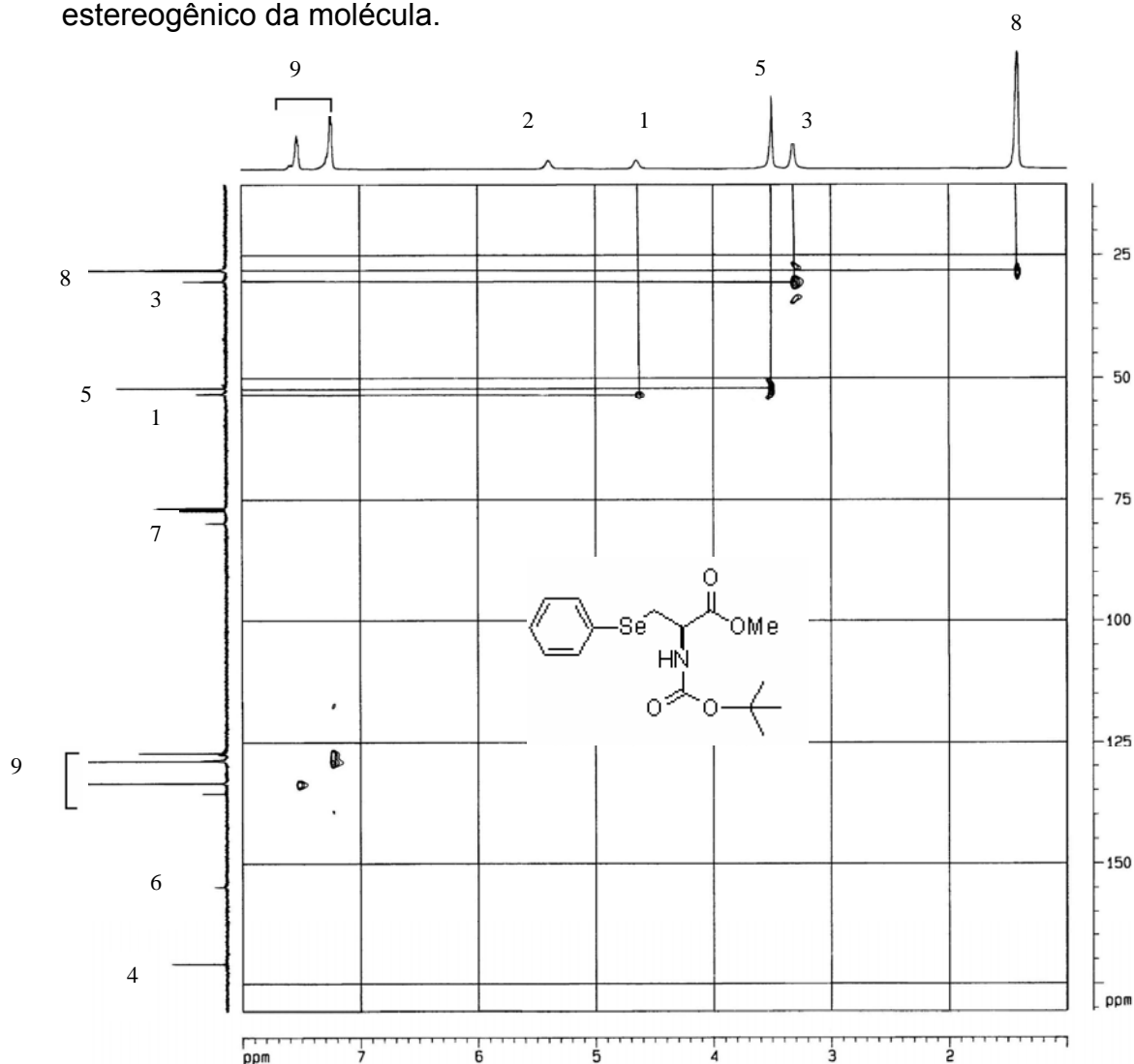


Figura 7. Espectro de RMN-2D HMQC $\text{H}^1\text{-C}^{13}$ do derivado da L-selenocisteína **5a** em CDCl_3 a 400 MHz.

No experimento de COSY $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$, por sua vez, são observadas as correlações entre os hidrogênios ligados a carbonos vizinhos. No espectro resultante, observa-se a formação de uma diagonal, que representa o espectro em uma dimensão e sinais fora da diagonal, sob a forma de pares simétricos, que representam os sistemas de acoplamentos dos hidrogênios.

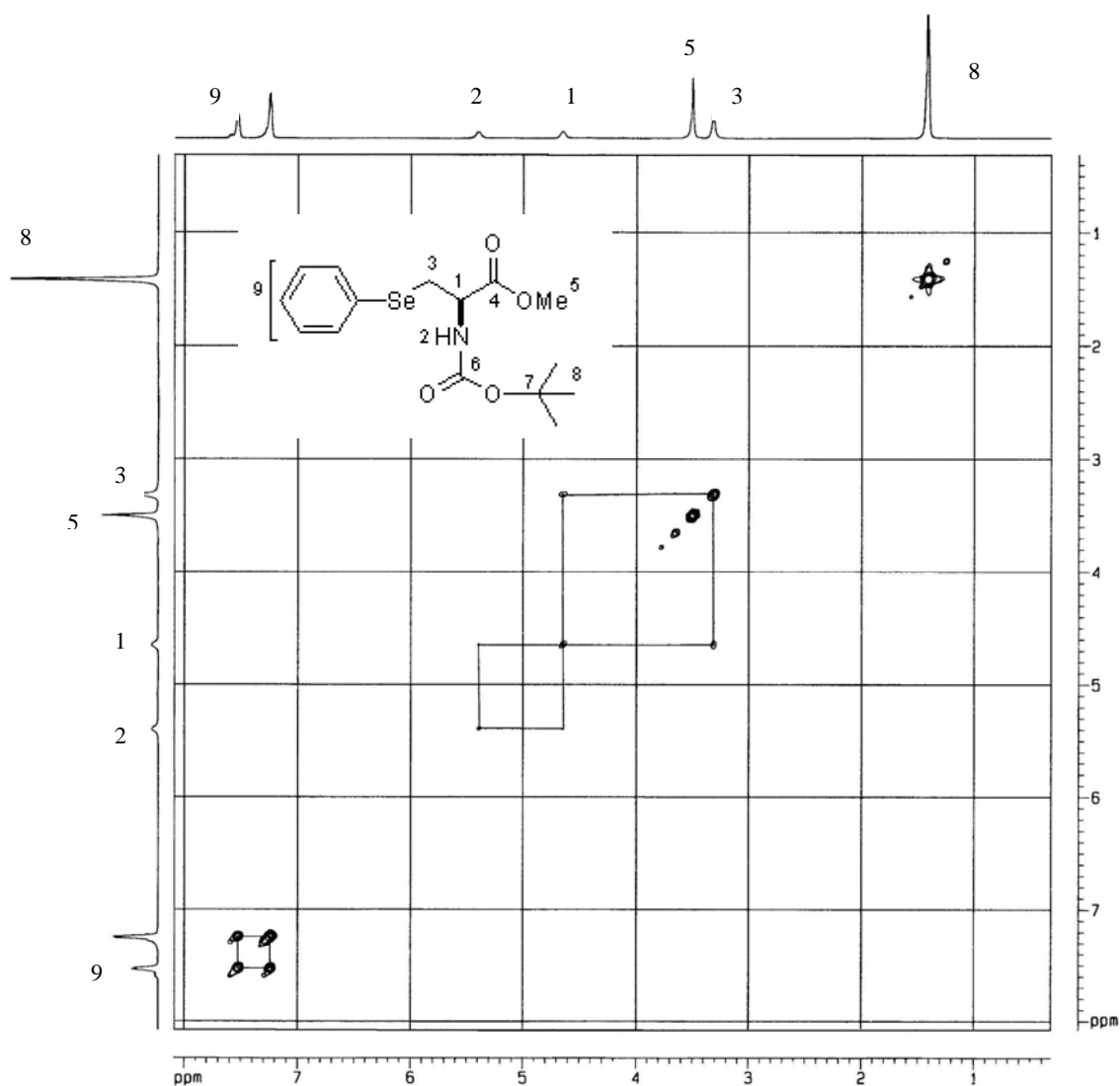


Figura 8. Espectro de RMN-2D COSY ^1H - ^1H do derivado da L-selenocisteína **5a** em CDCl_3 a 400 MHz.

Através da análise do espectro de RMN COSY ^1H - ^1H (Figura 8) podem ser observadas, dentre outras, correlações entre os hidrogênios com deslocamentos químicos em 4,72-4,55 (H-1) e 3,36-3,27 (H-3). O sinal referente ao hidrogênio ligado ao C-1 ainda apresenta correlação com o sinal referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio N-2. Essa correlação comprova as atribuições anteriores dadas aos hidrogênios de H-1 (4,72-4,55) e H-3 (3,36-3,27), reforçando a observação da vizinhança dos hidrogênios em H-1 e H-3.

Adicionalmente a esses dados, foram também realizadas técnicas de espectroscopia no infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução (Tabela 6).

Tabela 6: Dados espectrais de infravermelho e massa de alta resolução dos derivados da L-seleno- e telurocisteína **5a-h**.

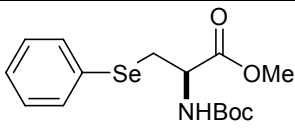
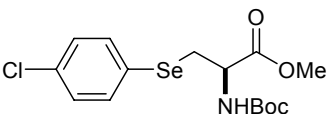
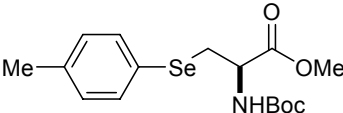
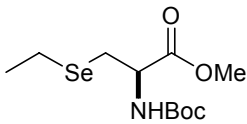
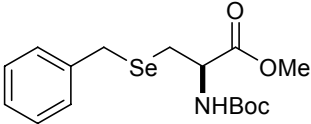
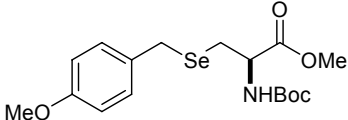
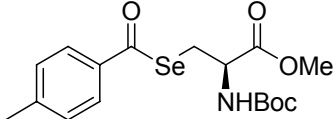
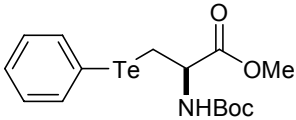
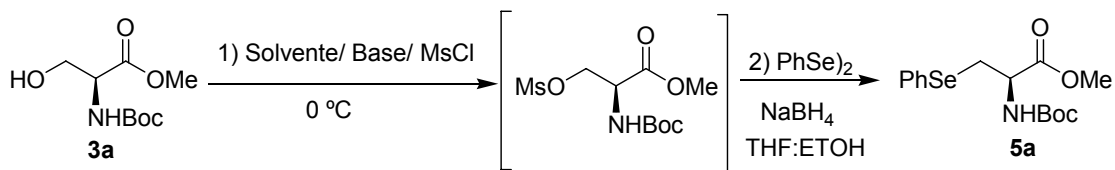
Composto	IV $\nu(\text{cm})^{-1}$	E.M.
 <p>5a</p>	3360, 2973, 1709, 1494, 1153.	<p>Massa do íon para C₁₅H₂₁NO₄Se [M + Na⁺]: 382,0528.</p> <p>Massa do íon determinada: 382,0523.</p>
 <p>5b</p>	3365, 2981, 1704, 1499, 1162.	<p>Massa do íon para C₁₅H₂₀ClNO₄Se [M + Na⁺]: 416,0138.</p> <p>Massa do íon determinada: 416,0133.</p>
 <p>5c</p>	3368, 2977, 1712, 1490, 1159.	<p>Massa do íon para C₁₆H₂₃NO₄Se [M + Na⁺]: 396,0684.</p> <p>Massa do íon determinada: 396,0682.</p>
 <p>5d</p>	3369, 2977, 1712, 1499, 1159.	<p>Massa do íon para C₁₁H₂₁NO₄Se [M + Na⁺]: 334,0528.</p> <p>Massa do íon determinada: 334,0526.</p>
 <p>5e</p>	3370, 2977, 1709, 1494, 1159.	<p>Massa do íon para C₁₆H₂₃NO₄Se [M + Na⁺]: 396,0684.</p> <p>Massa do íon determinada: 396,0683.</p>

Tabela 6: Dados espectrais de infravermelho e massa de alta resolução dos derivados da L-seleno- e telurocisteína **5a-h**.(continuação)

Composto	IV $\nu(\text{cm})^{-1}$	E.M.
 <p>5f</p>	3366, 2977, 1712, 1510, 1158.	<p>Massa do íon para C₁₇H₂₅NO₅Se [M + Na⁺]: 426,0790.</p> <p>Massa do íon determinada: 426,0791.</p>
 <p>5g</p>	3343, 2981, 1741, 1690, 1607, 1529, 1170.	<p>Massa do íon para C₁₇H₂₃NO₅Se [M + Na⁺]: 424,0639.</p> <p>Massa do íon determinada: 424,0634.</p>
 <p>5h</p>	3418, 2985, 1712, 1508, 1150.	<p>Massa do íon para C₁₅H₂₁NO₄Te [M + Na⁺]: 432,0397.</p> <p>Massa do íon determinada: 432,0425.</p>

Como os resultados não foram tão satisfatórios, visando um aumento no rendimento global para a síntese de derivados da L-seleno- e telurocisteína **5a-h** a partir do mesilato da L-serina protegida **4a**, planejou-se o desenvolvimento de uma nova metodologia onde esses compostos fossem preparados por um procedimento “one pot” diretamente a partir da L-serina protegida. Para isso buscou-se a otimização dos solventes utilizados, bem como a determinação da melhor base a ser utilizada, mantendo-se o NaBH₄, como agente redutor, conforme Tabela 7.

Tabela 7. Otimização das condições reacionais para a síntese de derivados da L-selenocisteína **5a**.



#	Solvente	Base	Rend.(%)
1	CH ₂ Cl ₂	1,2 eq. Et ₃ N	48
2	THF	1,2 eq. Et ₃ N	80
3	DMF	1,2 eq. Et ₃ N	12
4	THF	2,4 eq. Et ₃ N	44
5	THF	ⁱ Pr ₂ NEt	35
6	THF	Piridina	28

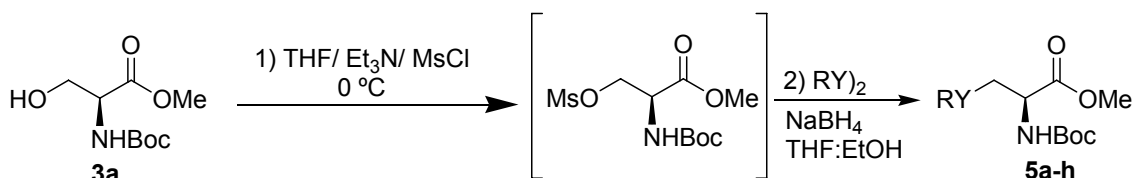
Como pode ser visto na Tabela 7, a reação teve um melhor desempenho utilizando THF como solvente para a geração do mesilato *in situ*, e uma mistura de THF:EtOH (3:1) para a obtenção do calcogenolato. O uso de CH₂Cl₂ ou DMF proporcionou um decréscimo no rendimento.

Determinado o THF como o melhor solvente a ser utilizado para a preparação do intermediário mesilato, partiu-se para a verificação da influência da base nucleofílica utilizada. Para isso, estudaram-se diferentes tipos de base (Et₃N, piridina e ⁱPr₂NEt), com propriedades eletrônicas e estéricas distintas, além da variação da quantia de Et₃N utilizada (Tabela 7). Como os resultados mostram, quanto maior o poder nucleofílico da base e, ao mesmo tempo, quanto maior a quantidade de base utilizada, menor o rendimento reacional. Isso se deve, principalmente, a competição entre a base com maior poder nucleofílico e o selenolato, pelo ataque ao eletrófilo.

Com base nas condições otimizadas, pode-se verificar que o rendimento global da reação de preparação dos derivados da selenocisteína via reação “one pot” foi maior que os rendimentos obtidos pela reação a partir do mesilato isolado. Assim, para verificar a versatilidade e reprodutividade desta nova metodologia, variou-se as espécies nucleofílicas de selênio bem como telúrio,

levando a formação dos derivados da L-seleno- e telurocisteína, conforme mostrado na Tabela 8.

Tabela 8. Variação das espécies nucleofílica para síntese “one pot” de derivados da L-seleno- e telurocisteína **5a-h**.



Composto	RY	Rendimento (%)
5a	PhSe	80
5b	<i>p</i> -ClPhSe	83
5c	<i>p</i> -MePhSe	76
5d	EtSe	55
5e	BnSe	73
5f	PMBS	50
5g	<i>p</i> -MePhCOSe	45
5h	PhTe	32

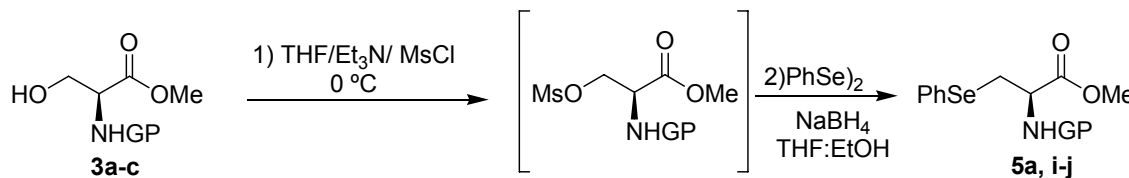
De acordo com os resultados obtidos, as variações de rendimentos, para os diferentes calcogenolatos, foram as mesmas em relação à síntese a partir do mesilato, porém os rendimentos globais foram superiores. A maior vantagem da síntese “one pot” é o fato de diminuir-se uma ou mais etapas reacionais, o que pode aumentar assim o rendimento da reação.

A síntese “one pot” mostrou-se muito eficiente para a preparação de derivados da selenocisteína com o grupo amino protegido com Boc, tão logo a fim de tornar a síntese mais abrangente, é importante analisar o comportamento da reação quando utilizados outros grupos protetores de aminas.

Dentro desse contexto, empregou-se como grupamentos protetores de nitrogênio o Fmoc e o Cbz. Tais grupamentos protetores são removidos em condições reacionais diferentes, o que os tornam extremamente versáteis para

a química de peptídeos. Os resultados e os dados de rotação óptica para esses compostos estão representados na Tabela 9.

Tabela 9. Variação do grupo protetor de amina para a síntese dos derivados da L-selenocisteína **5a,i,j**.



Composto	GP	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{20}$ (CH ₂ Cl ₂)
5a	Boc	80	+ 67 (c=1)
5i	Cbz	50	+ 19 (c=1)
5j	Fmoc	35	+ 49 (c=1)

Os resultados não foram satisfatórios do ponto de vista sintético, logo que os rendimentos decaíram com a mudança dos grupos protetores de nitrogênio. Com relação ao grupo Fmoc esse decréscimo se deve a desproteção do grupamento amina protegido em meio básico. A Figura 9 mostra uma ilustração do mecanismo de desproteção do grupamento *N*-Fmoc.

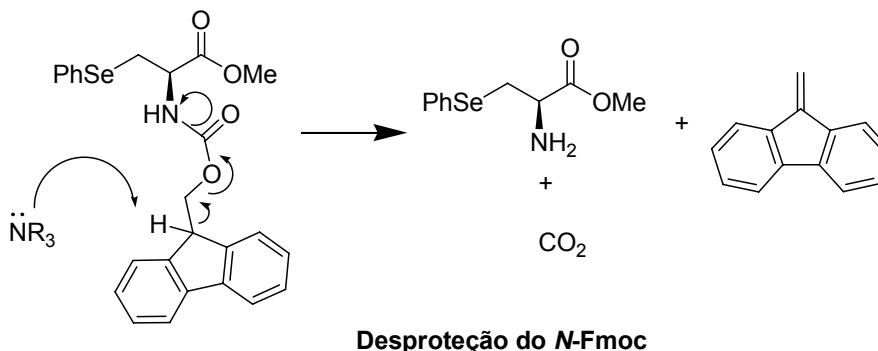
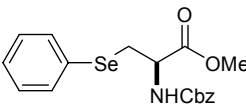
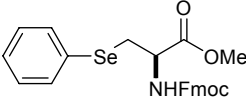


Figura 9. Desproteção do *N*-Fmoc

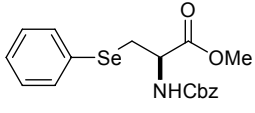
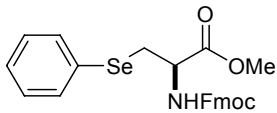
Todos os compostos preparados tiveram suas estruturas comprovadas por análise de Ressonância Magnética Nuclear ¹H e ¹³C, conforme dados listados na Tabela 10.

Tabela 10. Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos derivados da L-selenocisteína 5i-j.

Composto	RMN de ^1H (CDCl_3), 400 MHz δ (ppm), J (Hz)	RMN de ^{13}C (CDCl_3), 100 MHz δ (ppm)
 <p>5i</p>	δ 7,54-7,46 (m, 2H); 7,38-7,20 (m, 8H); 5,66 (s l, 1H); 5,09 (s, 2H); 4,76-4,65 (m, 1H); 3,49 (s, 3H); 3,40-3,25 (m, 2H).	δ 170,61; 155,41; 136,05; 133,61; 129,00; 128,60; 128,02; 127,96; 127,91; 127,47; 67,13; 53,64; 52,20; 30,16.
 <p>5j</p>	δ 7,74 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,63-7,50 (m, 5H); 7,42-7,20 (m, 6H); 5,65 (s l, 1H); 4,75-4,65 (m, 1H); 4,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 4,17 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H); 4,08 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H); 3,50 (s, 3H); 3,41-3,25 (m, 2H).	δ 170,69; 155,47; 143,64; 141,19; 133,67; 128,64; 127,63; 127,42; 126,98; 126,93; 125,04; 119,90; 67,10; 65,03; 53,74; 47,00; 30,17.

Adicionalmente a esses dados, foram também realizadas técnicas de espectroscopia no infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução. Os dados obtidos estão descritos na Tabela 11.

Tabela 11: Dados espectrais de infravermelho e massa de alta resolução dos derivados da L-selenocisteína **5i-j**.

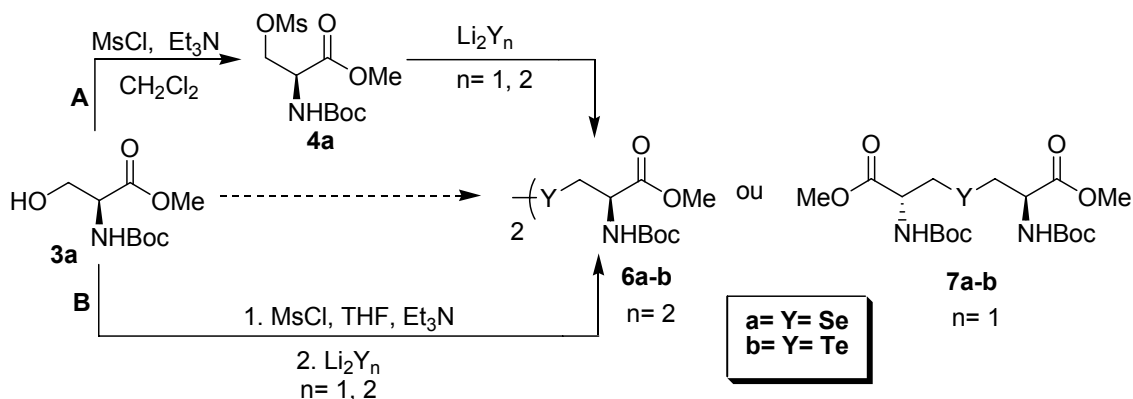
Composto	IV $\nu(\text{cm})^{-1}$	E.M.
 <p>5i</p>	3340, 3033, 1705, 1506, 1207.	<p>Massa do íon para C₁₈H₁₉NO₄Se [M + Na⁺]: 416,0371.</p> <p>Massa do íon determinada: 416,0369.</p>
 <p>5j</p>	3392, 3065, 1705, 1437, 1206.	<p>Massa do íon para C₂₅H₂₃NO₄Se [M + Na⁺]: 504,0684.</p> <p>Massa do íon determinada: 504,0684.</p>

2.1.2 PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS DA L-SELENOCISTINA E L-SELENOLANTIONINA

Após determinação das condições reacionais para a síntese de derivados da L-seleno- e telurocisteína, além da influência dos grupos protetores, partiu-se para a síntese de derivados da seleno- e telurocistina bem como seleno- e telurolantionina. Na síntese desses compostos, manteve-se o Boc como grupo protetor do nitrogênio, visto que o melhor rendimento reacional para derivados da selenocisteína foi obtido com este.

Objetivando um estudo mais detalhado desta reação, primeiramente foram sintetizados os compostos de interesse empregando o mesilato da L-serina protegida **4a**, caminho A, (Esquema 24) e, após, através de uma síntese “one pot” a partir da L-serina protegida **3a**, caminho B, (Esquema 24). As espécies nucleofílicas de selênio e telúrio foram obtidas pela redução de selênio ou telúrio elementar com superidreto de lítio, na proporção de 1:1 e 1:2 para a síntese dos derivados da L-seleno- e telurocistina **6a-b** e L-seleno- e

telurolantionina **7a-b**, respectivamente. Os rendimentos e dados de rotação óptica referentes a estas reações são mostrados na Tabela 12.



Esquema 24

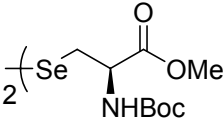
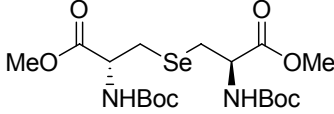
Tabela 12: Dados de rotação óptica e rendimentos para a síntese dos derivados da L-selenocistina e L-selenolantionina pelos caminhos **A** e **B**.

Composto	Rendimento (%)		$[\alpha]_D^{20}$ (CH ₂ Cl ₂)
	A	B	
6a	55	72	+ 15 (c=1)
6b	-*	-*	-*
7a	45	55	+ 19 (c=1)
7b	-*	-*	-*

* Observado apenas formação de deidroalanina.

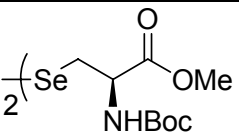
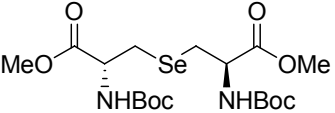
Como se pode perceber apesar do método ser bastante eficiente para a síntese de derivados da selenocistina **6a** e selenolantionina **7a**, os análogos de telúrio são bastante instáveis, visto que o telúrio é facilmente oxidado e o composto formado sofre, facilmente, uma eliminação oxidativa. Todos os compostos preparados tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C, conforme dados listados na Tabela 13.

Tabela 13. Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos derivados da L-selenocistina **6a** e L-selenolantionina **7a**.

Composto	RMN de ^1H (CDCl_3), 400 MHz δ (ppm) <i>J</i> (Hz)	RMN de ^{13}C (CDCl_3), 100 MHz δ (ppm)
 6a	δ 5,41 (s, 2H); 4,73–4,68 (m, 2H); 3,77 (s, 6H); 3,61–3,30 (m, 4H); 1,46 (s, 18H).	δ 171,27; 155,03; 80,30; 53,71; 52,59; 28,32; 25,27.
 7a	δ 5,47 (d, 2H); 4,63–4,62 (m, 2H); 3,77 (s, 6H); 3,44–3,29 (m, 4H); 1,45 (s, 18H).	δ 171,72; 155,47; 80,69; 54,13; 52,97; 32,66; 28,68.

Adicionalmente a esses dados, foram também realizadas técnicas de espectroscopia no infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução. Os dados obtidos estão descritos na Tabela 14.

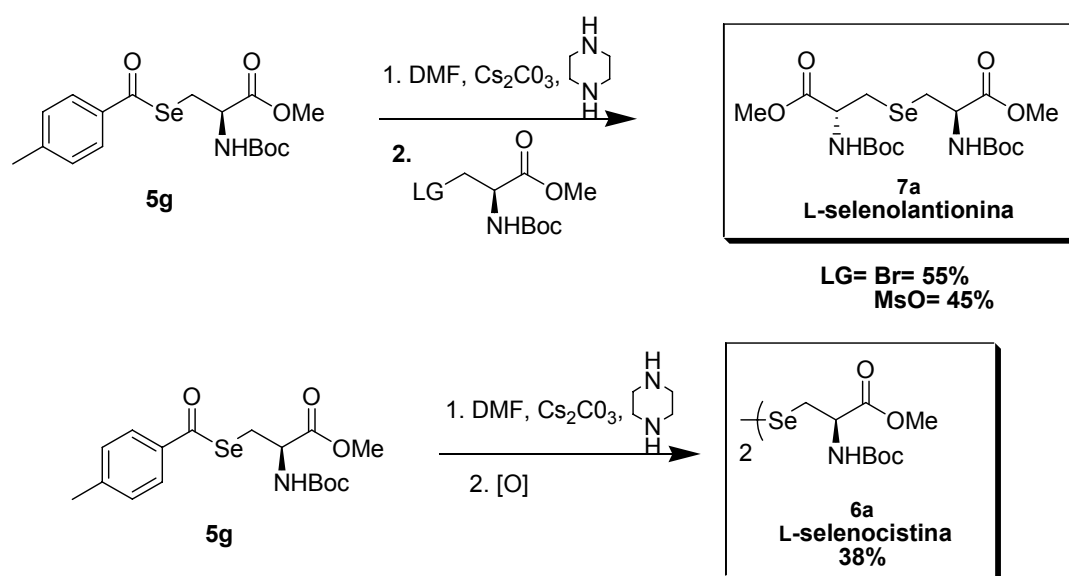
Tabela 14: Dados espectrais de infravermelho e massa de alta resolução dos derivados da L-selenocistina **6a** e L-selenolantionina **7a**.

Composto	IV $\nu(\text{cm})^{-1}$	E.M.
 6a	3365, 2978, 1739, 1688, 1515, 1160.	Massa do íon para $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8\text{Se}_2$ [M + Na$^+$]: 587,0387. Massa do íon determinada: 587,0380.
 7a	3366, 2977, 2931, 1715, 1512, 1166.	Massa do íon para $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8\text{Se}$ [M + Na$^+$]: 507,1216. Massa do íon determinada: 507,1200.

Objetivando uma maior versatilidade na síntese de derivados da selenocisteína, bem como novas metodologias para preparação de

selenocistina e selenolantioninas, buscou-se a preparação de novos derivados da selenocisteína onde o átomo de selênio esteja protegido. Neste contexto, o composto **5g**, surgiu como um excelente precursor para a síntese tanto de selenolantioninas simétricas como assimétricas.

Conforme descrito na literatura, o átomo de selênio protegido com *p*-MePhCO é facilmente desprotegido em presença de bases secundárias de nitrogênio e Cs₂CO₃ em DMF.⁶⁰ Essa desproteção gera a formação de um íon selenolato, o qual reagindo com um mesilato ou o brometo derivado da L-serina, levariam a formação dos derivados da selenolantionina **7a**, como mostra o Esquema 25.



Como se percebe no Esquema 25, a síntese da selenolantionina **7a** foi realizada utilizando uma reação de desproteção seletiva do átomo de selênio da selenocisteína **5g** seguida pela reação “one pot” do ânion resultante com diferentes eletrófilos derivados da L-serina (β -bromo-alanina,¹⁸ mesilato da L-serina protegida).

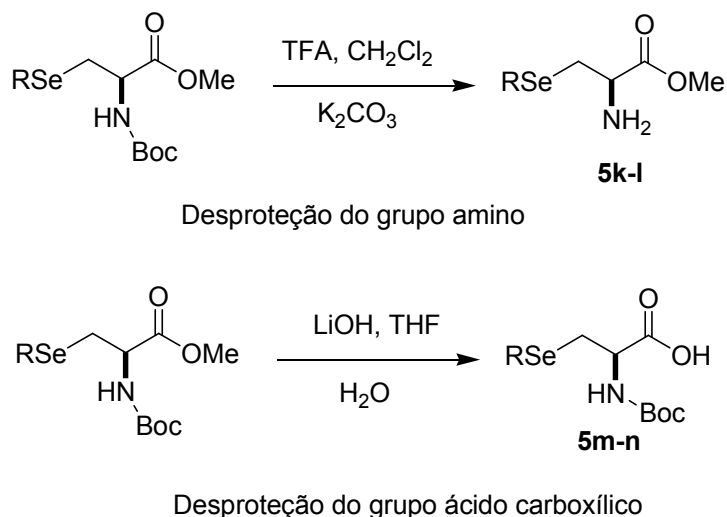
Apesar do grupamento *p*-MePhCO mostrar-se um eficiente grupo protetor de selênio a síntese da selenocistina **6a** ocorre em rendimentos razoáveis a partir da L-selenocisteína **5g**.

2.1.3 DESPROTEÇÃO SELETIVA DOS DERIVADOS DA L-SELENOCISTEÍNA

⁶⁰ Kawai, Y.; Ando, H.; Ozeki, H.; Koketsu, M.; Ishihara, H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4653.

Para comprovar a possibilidade de uma desproteção quimiosseletiva dos derivados da selenocisteína, foi proposta uma desproteção do grupamento ácido carboxílico e uma desproteção do grupamento amino separadamente. Essa análise é extremamente importante no ponto de vista da síntese de peptídeos contendo fragmentos de selenocisteína, sendo que os acoplamentos devem ser feitos de forma controlada para tornar a síntese mais versátil.

Para este estudo, primeiramente realizou-se a desproteção seletiva do grupamento amino presente na forma de N-Boc, em seguida, a desproteção da função ácido carboxílico, presente na forma de metil-éster, conforme Esquema 26. Os rendimentos bem como os dados de rotação óptica para estas desproteções seletivas encontram-se na Tabela 15.



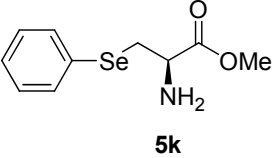
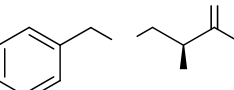
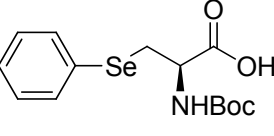
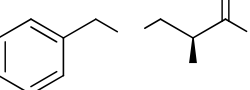
Esquema 26

Tabela 15: Desproteções seletivas dos derivados da L-selenocisteína **5a** e **5e**.

Composto	R	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{20}$ (CH ₂ Cl ₂)
5k	Ph	100	- 4 (c=1)
5l	Bn	90	+ 10 (c=1)
5m	Ph	100	+ 3 (c=1)
5n	Bn	92	- 5 (c=1)

Todos os compostos preparados tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , conforme dados listados na Tabela 16.

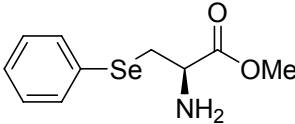
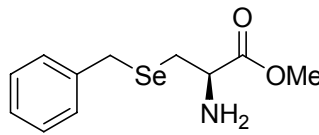
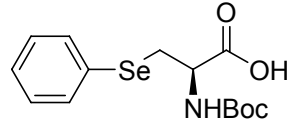
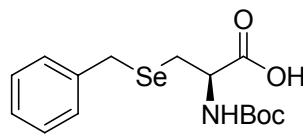
Tabela 16. Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos derivados da L-selenocisteína **5k-n**.

Composto	RMN de ^1H (CDCl_3), 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN de ^{13}C (CDCl_3), 100 MHz δ (ppm)
 <p>5k</p>	δ 7,56-7,53 (m, 2H); 7,27-7,24 (m, 3H); 3,72-3,69 (m, 1H); 3,57 (s, 3H); 3,27 (dd, $J^1= 12,4$ Hz, $J^2= 5,2$ Hz); 3,17 (dd, $J^1= 12,4$ Hz, $J^2= 6,8$ Hz); 1,83 (s, 2H).	δ 173,96; 133,12; 128,88; 128,86; 127,15; 53,82; 51,81; 32,96.
	δ 7,29-7,17 (m, 5H); 3,78 (s, 2H); 3,69 (s, 3H); 3,64-3,58 (m, 1H); 2,89-2,65 (m, 2H); 1,77 (s, 2H).	δ 173,84; 138,48; 128,30; 128; 127,89; 126,83; 53,90; 51,50; 28,30; 27,09.
 <p>5m</p>	δ 8,37 (s, 1H); 7,56-7,53 (m, 2H); 7,28-7,24 (m, 3H); 5,35 (d, $J= 6,8$ Hz, 1H); 4,66-4,65 (m, 1H); 3,41-3,30 (m, 2H); 1,40 (s, 9H).	δ 174,65; 155,14; 133,55; 132,88; 131,44; 129,11; 80,24; 53,42; 30,19; 28,16.
	δ 7,56 (s, 1H); 7,30-7,20 (m, 5H); 5,31 (d, $J= 7,3$ Hz, 1H); 4,68-4,56 (m, 1H); 3,82 (s, 2H); 2,94 (d, $J= 4,6$ Hz, 2H); 1,45 (s, 9H).	δ 175,10; 155,35; 138,60; 128,81; 128,48; 126,83; 80,40; 53,15; 32,47; 28,20; 25,49.

Adicionalmente a esses dados, foram também realizadas técnicas de infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução. Os dados obtidos estão descritos na Tabela 17.

5l

Tabela 17: Dados espectrais de infravermelho e massa de alta resolução dos derivados da L-selenocisteína **5k-n**.

Composto	IV $\nu(\text{cm})^{-1}$	E.M.
 <p>5k</p>	3442, 2360, 1670, 1570, 1211.	<p>Massa do íon para C₁₃H₁₃NO₂Se [M + H⁺]: 260,0184.</p> <p>Massa do íon determinada: 260,0201.</p>
 <p>5l</p>	3336, 3025, 1738, 1493, 1453, 1175.	<p>Massa do íon para C₁₁H₁₅NO₂Se [M + H⁺]: 274,0341.</p> <p>Massa do íon determinada: 274,0343.</p>
 <p>5m</p>	3445, 3314, 2925, 2854, 1732, 1655, 1578, 1166.	<p>Massa do íon para C₁₄H₁₉NO₄Se [M + Na⁺]: 368,0372.</p> <p>Massa do íon determinada: 368,0369.</p>
 <p>5n</p>	3373, 2982, 1688, 1513, 1164.	<p>Massa do íon para C₁₅H₂₁NO₄Se [M + Na⁺]: 382,0528.</p> <p>Massa do íon determinada: 382,0528.</p>

Considerações Finais e Conclusões

CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando os resultados obtidos, é possível fazer algumas generalizações frente às reações estudadas.

A atuação ao longo do curso de mestrado deu-se, primordialmente, acerca de novos desenvolvimentos na química de calcogenoaminoácidos quirais. Uma das frentes de pesquisa esteve centrada no desenvolvimento de novas metodologias para a síntese de derivados da seleno- e telurocisteína, seleno- e telurocistina e seleno- e telurolantionina, a fim de servirem futuramente como blocos sintéticos para a síntese de macromoléculas.

Dessa forma, foi sintetizada uma série de seleno- e teluroaminoácidos quirais em uma estratégia sintética flexível, permitindo a fácil modificação da estrutura do composto em posições estratégicas. Cabe salientar que essa flexibilidade na introdução e modificação de substituintes visando a preparação de compostos é de fundamental importância para a preparação de novos ligantes quirais, bem como para uma maior avaliação do potencial biológico destes.

Os derivados da L-seleno- e telurocisteína, L-selenocistina e L-selenolantionina foram sintetizados em rendimentos razoáveis a partir da do mesilato da L-serina protegida **4a** e em bons rendimentos para a reação “one pot” a partir da L-serina protegida **3a-c**. A rota sintética proposta, proporcionou uma síntese de forma ortogonal, na qual foi possível obter uma grande variedade de calcogenoaminoácidos protegidos.

Entre os derivados da selenocisteína sintetizados destacam-se os derivados **5a** e **5f**, os quais vêm sendo usados como precursores na síntese em fase sólida de peptídeos contendo a selenocisteína.^{59,13} Sendo importante destacar o composto **5g**, onde o átomo de selênio protegido foi facilmente desprotegido e serviu como precursor tanto da selenocistina como da selenolantionina em rendimentos razoáveis (Figura 10).

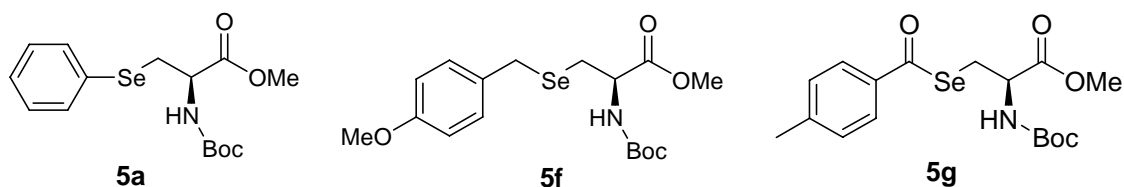


Figura 10. Derivados da L-selenocisteína

Vale ressaltar que a síntese desses derivados da selenocisteína foi realizada de forma ortogonal, onde foi possível realizar uma desproteção seletiva dos compostos **5a** e **5e** em excelentes rendimentos.

Dessa forma, uma pequena biblioteca de novos derivados de aminoácidos quirais contendo selênio foi preparada, em uma rota sintética simples e eficiente, através de uma reação substituição nucleofílica de um grupo mesila do mesilato da L-serina protegida por ânions seleno- ou teluratos. É bastante interessante ressaltar que a reação manteve a mesma configuração do aminoácido inicial, logo que não ocorreu reação envolvendo o centro quiral.

Essa estratégia, portanto, permitiu a preparação de uma série de compostos, com variações programadas de substituintes, o que é de alto interesse na área biológica, uma vez que permite uma maior rapidez e eficiência na identificação de uma molécula com desempenho superior.

Por fim, convém destacar que além de avaliação de seu potencial em sistemas biológicos, essa classe de compostos apresenta uma estrutura bastante interessante, podendo servir como plataforma quiral para o desenvolvimento de novos ligantes e catalisadores em reações enantiosseletivas.

Como última colocação, cabe ressaltar que o trabalho apresentado nesta dissertação resultou na produção de um artigo, o qual será submetido em breve em periódico de nível internacional e uma patente nacional em fase de busca de antecedentes.

Capítulo 3

Parte Experimental

3.1. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.

Os espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C , foram obtidos em aparelhos Bruker DPX, que operam na frequência de 400 MHz, (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H) e CDCl_3 ou DMSO d_6 (para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, sl = singlete largo, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, m = multiplete, dd = duplo duplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.1.2. Espectrometria de Massas de Alta Resolução.

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

3.1.3. Espectroscopia no Infravermelho.

Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados na forma de filme líquido e pastilha de KBr, com filme de poliestireno de 0,05mm de espessura na absorção de 1601 cm^{-1} , utilizando-se Espectrômetro Nicolet, Magna 550, de janela espectral de 4000 a 600 cm^{-1} (Departamento de Química e Física - UNISC).

3.1.4. Ponto de Fusão.

Os valores de ponto de fusão (P. F.) foram determinados em aparelho MQAPF-301 (Microquímica), não aferido.

3.1.5. Rota-evaporadores.

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota-evaporador Heidolph VV 2000;
- Rota-evaporador - M Büchi HB -140;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand modelo RD 4, 4,3 m³/ h.

3.1.6. Polarímetro.

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

3.1.7. Solventes e Reagentes.

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁶¹ 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. Etanol foi destilado sob sódio e armazenado sob peneira molecular. DMF foi destilado sob NaH e após armazenado sob peneira molecular.

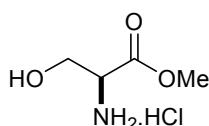
As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV₂₅₄ (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

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

⁶¹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.

3.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

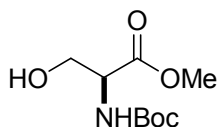
3.2.1. Cloridrato do éster metílico da L-serina (**2**)⁶²



Em um balão de uma boca, munido de agitação magnética, contendo MeOH seco (75 mL) adicionou-se, lentamente a 0 °C, cloreto de tionila (7,5 mL, 100 mmol). Em seguida, adicionou-se a L-serina (10,5 g, 100 mmol) de uma só vez. Após total dissolução do aminoácido, deixou-se a mistura em repouso por 8 h, evaporou-se o solvente. Recristalizou-se o produto com MeOH / éter etílico, lavando-se os cristais obtidos com éter etílico.

Rendimento 100%; $[\alpha]_D^{20} = + 3,4$ ($c=4$, CH₃OH); RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) $\delta = 8,56$ (s, 3H); 5,62 (s, 1H); 4,06 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H); 3,82 (s l, 2H); 3,73 (s, 3H); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): $\delta = 168,36$; 59,34; 54,30; 52,63.

3.2.2. *N*-Boc éster metílico da L-serina (**3a**)



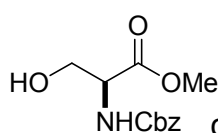
Em um balão de uma boca, munido de agitação magnética, contendo o cloridrato do éster metílico da L-serina **2** (6,22 g, 40 mmol) solubilizado numa mistura de 1,4-dioxano (80 mL) e solução aquosa 1M de NaHCO₃ (40 mL), adicionou-se, lentamente a 0 °C, Boc₂O (9,40 mL, 40 mmol). Deixou-se a mistura reacional sob agitação por 2 h. Evaporou-se até que o 1,4-dioxano fosse quase totalmente removido. Após, diluiu-se a mistura resultante em acetato de etila (80 mL) e acidificou-se com HCl 0,1 M até pH 3-4. Extraíu-se a mistura com acetato de etila. Após, as fases orgânicas foram juntadas e lavadas com solução saturada de NaCl, e secas com MgSO₄. Evaporou-se o solvente à pressão reduzida resultando num óleo amarelado, o qual não necessitou purificação posterior.

Rendimento 100 %; $[\alpha]_D^{20} = + 5,3$ ($c=4$, CH₃OH); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) $\delta = 5,70$ (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 4,38-4,26 (m, 1H); 4,00-3,82 (m, 2H); 3,78 (s,

⁶² Hulme, A. N.; Montgomery, C. H.; Henderson, D. K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2000**, 1, 1837.

3H); 3,44 (s, 1H); 1,45 (s, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 171,50; 155,80; 80,30; 63,40; 55,70; 52,60; 28,30.

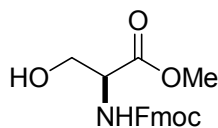
3.2.3. N-Cbz éster metílico da L-serina (3b)⁶³



Em um balão de uma boca, munido de agitação magnética, contendo um solução de NaOH 1M (20 mL), adicionou-se o cloridrato do éster metílico da L-serina (1,56 g, 10 mmol), após total adição do éster, resfriou-se o sistema a 0° C e adicionou-se, lentamente, o CbzCl (2,15 mL, 15 mmol) observando-se a formação de uma suspensão. Retirou-se o banho de gelo e manteve-se o sistema sob agitação a temperatura ambiente por 2 h, em pH ~ 8,0. Lavou-se a mistura resultante com éter etílico e reservou-se a fase orgânica. A fase aquosa foi acidificada com HCl 0,1 M e após extraída com acetato de etila. Combinaram-se as fases orgânicas e lavou-se com solução de NH_4Cl 10 %. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida resultando num sólido, o qual foi purificado por recristalização com acetato de etila / hexano.

Rendimento 99 %; $[\alpha]_D^{25} = + 4,5$ ($c=10$, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,29 (m, 5H); 6,10 (s l, 1H); 5,06 (s, 2H); 4,38 (s l, 1H); 3,85 (dq, $J^1 = 11$ Hz, $J^2 = 3$ Hz, 3H); 3,67 (s, 3H); 3,49 (s, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 171,30; 156,50; 136,10; 128,50; 128,20; 128,00; 68,20; 67,10; 56,10; 52,60.

3.2.4. N-Fmoc éster metílico da L-serina (3c)



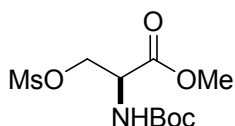
Em um balão de uma boca, munido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se o cloridrato do éster metílico da L-serina (0,78 g, 5 mmol) solubilizado em uma solução aquosa de Na_2CO_3 0,25 M (38,5 mL). Esta mistura reacional foi refluxada por 1 h. Em seguida, foi adicionado uma solução de FmocCl (1,29 g, 5 mmol) em MeCN (38,5 mL) e deixando-se o sistema sob refluxo por mais 30 minutos. Após, quase todo o CH_3CN foi removido sob evaporação a pressão reduzida. A solução resultante foi acidificada com uma solução aquosa de

⁶³ Berkowitz, D. B.; Pedersen, M. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5476.

ácido cítrico 20 % até pH 3-4 e então extraída com acetato de etila (3x 30 mL). As frações orgânicas foram combinadas e lavadas com H₂O (2x 15mL) e solução saturada de NaCl (20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi removido sob evaporação a pressão reduzida resultando num sólido, o qual foi purificado por recristalização usando acetato de etila / hexano.

Rendimento 95 %; $[\alpha]_D^{20} = + 1,5$ ($c = 7,5$, EtOAc); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) $\delta = 7,74$ (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,61 (m, 2H); 7,41 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,32 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 4,48 (m, 1H); 4,43 (m, 2H); 4,23 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H); 4,03 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H); 3,94 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 2,33 (sl, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 170,21$; 156,23; 143,72; 141,31; 131,29; 127,74; 127,06; 125,07; 119,99; 67,19; 66,35; 63,26; 56,05; 47,08.

3.2.5. Mesilato do *N*-Boc éster metílico da L-serina (**4a**)⁶⁴



Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, munido de agitação magnética, contendo *N*-Boc éster metílico da L-serina **3a** (2,19 g, 10 mmol) solubilizado em CH₂Cl₂ (20 mL), adicionou-se Et₃N (1,70 mL, 12 mmol). Posteriormente, adicionou-se, lentamente a 0 °C, uma solução de cloreto de mesila (0,90 mL, 12 mmol) dissolvido em CH₂Cl₂ (10 mL). Deixou-se a mistura reacional sob agitação a 0 °C por mais 15 minutos e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. O sólido resultante foi dissolvido em CH₂Cl₂ e a mistura foi lavada com solução de NaHCO₃ 5% (50 mL) e após com solução saturada de NaCl (20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Purificação posterior do produto por coluna cromatográfica em gel de sílica, usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente, forneceu o composto **4a**.

Rendimento 76 %; $[\alpha]_D^{24} = - 3,5$ ($c = 1$, CH₃OH); (CDCl₃, 400 MHz) $\delta = 5,49$ (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 4,62-4,46 (m, 3H); 3,82 (s, 3H); 3,04 (s, 3H); 1,46 (s, 9H); RMN ¹³C CDCl₃, 100 MHz) $\delta = 169,08$; 155,03; 80,67; 68,91; 53,01; 37,38; 31,13; 28,18.

⁶⁴ Floquet, N.; Leroy, S.; Muzard, M.; Guillermin, G.; Behr, J. B. *Letters in Design & Discovery* **2005**, 2, 579.

3.2.6.1. Preparação dos derivados da L-seleno- e telurocisteína a partir do mesilato (5a-j)

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, foi adicionado o dicalcogeneto de diorganoíla apropriado (1,0 mmol), THF (3 mL) e NaBH₄ (76 mg, 2,0 mmol). Foi adicionado, lentamente, a essa mistura reacional, etanol (1 mL), e agitou-se até a descoloração da solução. Em seguida adicionou-se o composto **4a** (2 mmol). A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 12 h. Após, foi adicionado uma solução saturada de NH₄Cl e extraiu-se com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Em seguida as fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO₄ e o solvente evaporado. Purificação posterior destes compostos por coluna cromatográfica em gel de sílica, usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30) como eluente, forneceu os derivados da selenocisteína **5a-j**. Rendimento global a partir da L-serina protegida, ver Rend.¹

3.2.6.2. Preparação dos derivados da L-seleno- e telurocisteína a partir da L-serina protegida via reação “one pot” (5a-j)

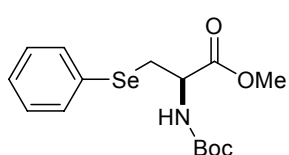
Balão reacional 1. Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, munido de agitação magnética, contendo o composto **3a** (2,19 g, 10 mmol), solubilizado em THF (20 mL), adicionou-se Et₃N (1,70 mL, 12 mmol) e após adicionou-se, lentamente a 0 °C, uma solução de cloreto de mesila (0,90 mL, 12 mmol) dissolvido em THF (10 mL). Após adição total do cloreto de mesila, deixou-se a mistura reacional sob agitação a 0 °C por mais 15 minutos.

Balão reacional 2. Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, foi adicionado o dicalcogeneto de diorganoíla apropriado (1,0 mmol), THF (3 mL) e após NaBH₄ (76 mg, 2,0 mmol). Adicionou-se etanol (1 mL) e agitou-se até a descoloração da solução.

Em seguida, adicionou-se a solução do balão reacional **2** (calcogenolato) no balão reacional **1** via cânula, a -78 °C. A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 12 h. Após, foi adicionado uma solução saturada de NH₄Cl e extraiu-se com CH₂Cl₂ (3x 20 mL). Em seguida as porções orgânicas foram combinadas, secas com MgSO₄

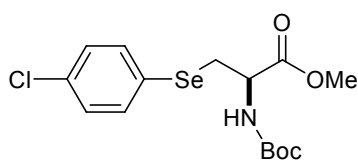
e o solvente evaporado. Purificação posterior do produto por coluna cromatográfica em gel de sílica, usando-se uma mistura de hexano / acetato de etila (70:30) como eluente, forneceu os derivados da L-seleno- e telurocisteína **5a-j**. Ver Rend.²

3.2.7.1. (R)- 2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(fenilseleno) propanoato de metila (5a)



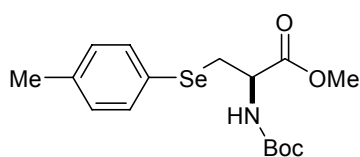
Rendimento global: Rend.¹= 68 %, Rend.²= 80 %; $[\alpha]_D^{20} = + 67$ (c=1, CH₂Cl₂); IV (cm⁻¹) = 3360, 2973, 1709, 1494, 1153; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,56-7,50 (m, 2H); 7,26-7,21 (m, 3H); 5,40 (s l, 1H); 4,72-4,55 (m, 1H); 3,50 (s, 3H); 3,36-3,27 (m, 2H); 1,41 (s, 9H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 170,93; 154,80; 135,67; 133,55; 128,97; 127,37; 79,85; 53,22; 52,05; 30,41; 28,11. Massa de Alta Resolução: Calculado para C₁₅H₂₁NO₄Se [M + Na⁺]: 382,0528; Encontrado: 382,0523. Óleo amarelo.

3.2.7.2. (R)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenilseleno) propanoato de metila (5b)



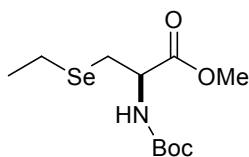
Rendimento global: Rend.¹= 70 %, Rend.²= 83 %; $[\alpha]_D^{20} = + 46$ (c=1, CH₂Cl₂); IV (cm⁻¹) = 3365, 2981, 1704, 1499, 1162; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 5,39 (s l, 1H); 4,69-4,58 (m, 1H); 3,56 (s, 3H); 3,38-3,21 (m, 2H); 1,41 (s, 9H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 170,81; 154,67; 137,00; 134,93; 133,66; 129,21; 79,89; 53,31; 52,15; 30,71; 28,08. Massa de Alta Resolução: Calculado para C₁₅H₂₀ClNO₄Se [M + Na⁺]: 416,0138; Encontrado: 416,0133. Sólido amarelo. P.F.= 64,2 – 66,6 °C.

3.2.7.3. (R)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(4-metilfenilseleno) propanoato de metila (5c)



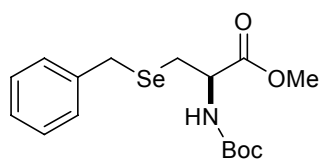
Rendimento global: Rend.¹ = 64 %, Rend.² = 76 %; $[\alpha]_D^{20} = +44$ ($c=1$, CH₂Cl₂); IV (cm⁻¹) = 3368, 2977, 1712, 1490, 1159; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 5,35 (s l, 1H); 4,68-4,58 (m, 1H); 3,52 (s, 3H); 3,31-3,21 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 1,41 (s, 9H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 171,05; 154,83; 138,99; 136,11; 134,03; 129,88; 79,82; 53,29; 52,08; 30,67; 28,15; 20,94. Massa de Alta Resolução: Calculado para C₁₆H₂₃NO₄Se [M + Na⁺]: 396,0684; Encontrado: 396,0682. Óleo amarelo.

3.2.7.4. (R)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(etilseleno) propanoato de metila (5d)



Rendimento global: Rend.¹ = 48 %, Rend.² = 55 %; $[\alpha]_D^{20} = +31$ ($c=1$, CH₂Cl₂); IV (cm⁻¹) = 3369, 2977, 1712, 1499, 1159; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 5,40 (s l, 1H); 4,64 - 4,56 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,04-2,95 (m, 2H); 2,59 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H); 1,45 (s, 9H); 1,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 171,52; 154,97; 79,91; 53,38; 52,30; 28,18; 25,24; 18,10; 15,50. Massa de Alta Resolução: Calculado para C₁₁H₂₁NO₄Se [M + Na⁺]: 334,0528; Encontrado: 334,0526. Óleo amarelo.

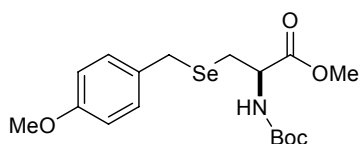
3.2.7.5. (R)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(benzilseleno) propanoato de metila (5e)



Rendimento global: Rend.¹ = 62 %, Rend.² = 73 %; $[\alpha]_D^{20} = +13$ ($c=1$, CH₂Cl₂); IV (cm⁻¹) = 3370, 2977, 1709, 1494, 1159; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,35-7,18 (m, 5H); 5,30 (s l, 1H); 4,66-4,54 (m, 1H); 3,79 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 2,97-2,82 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) =

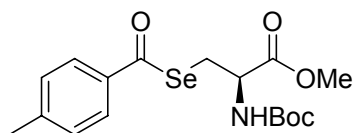
171,53; 155,01; 138,64; 128,80; 128,49; 126,85; 80,03; 53,37; 52,39; 28,23; 27,80; 25,81. Massa de Alta Resolução: Calculado para $C_{16}H_{23}NO_4Se$ [$M + Na^+$]: 396,0684; Encontrado: 396,0683. Óleo amarelo.

3.2.7.6. (R)- 2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-metoxibenzilseleno) propanoato de metila (5f)



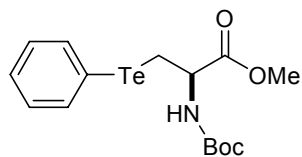
Rendimento global: Rend.¹= 43 %, Rend.²= 50 %; $[\alpha]_D^{20} = + 21$ ($c=1$, CH_2Cl_2); IV (cm^{-1}) = 3366, 2977, 1712, 1510, 1158; RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 7,23 (d, $J= 8,5$ Hz, 2H); 6,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 5,32 (s l, 1H); 4,65-4,55 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,76 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 2,96-2,82 (m, 2H); 1,45 (s, 9H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 171,56; 158,52; 155,01; 130,54; 129,89; 113,94; 80,00; 55,15; 53,37; 52,37; 28,01; 27,78; 27,31. Massa de Alta Resolução: Calculado para $C_{17}H_{25}NO_5Se$ [$M + Na^+$]: 426,0790; Encontrado: 426,0791. Óleo amarelo.

3.2.7.7. (R)- 2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-metilbenzoilseleto) propanoato de metila (5g)



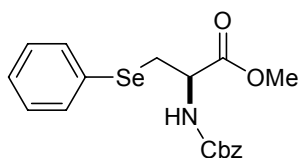
Rendimento global: Rend.¹= 33 %, Rend.²= 45 %; $[\alpha]_D^{20} = + 26$ ($c 1$, CH_2Cl_2); IV (cm^{-1}) = 3343, 2981, 1741, 1690, 1607, 1529, 1170; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 7,79 (d, $J= 8,2$ Hz, 2H); 7,25 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 5,34 (d, $J= 7,6$ Hz, 1H); 4,77-4,51 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,60-3,36 (m, 2H); 2,40 (s, 3H); 1,43 (s, 9H); NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ ppm 192,75; 171,36; 155,11; 144,97; 135,83; 129,46; 127,41; 80,04; 53,51; 52,56; 28,21; 27,15; 21,67; Massa de Alta Resolução: Calculado para $C_{17}H_{23}NO_5Se$ [$M + Na^+$]: 424,0639 m/z ; Encontrado: 424,0634 m/z . Sólido amarelo. P.F.= 98-99 °C.

3.2.7.8. (R)- 2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(fenilteluro) propanoato de metila (5h)



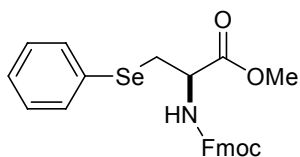
Rendimento global: Rend.¹ = 27 %, Rend.² = 32 %; $[\alpha]_D^{20} = + 19$ ($c=1$, CH₂Cl₂); IV (cm⁻¹) = 3418, 2985, 1712, 1508, 1150; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,88 - 7,74 (m, 2H); 7,38 - 7,15 (m, 3H); 5,37 (s l, 1H); 4,80 - 4,65 (m, 1H); 3,51 (s, 3H); 3,33 - 3,23 (m, 2H); 1,41 (s, 9H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 171,53; 152,45; 137,54; 129,18; 127,98; 110,83; 80,59; 52,71; 52,19; 28,15; 11,48. Massa de Alta Resolução: Calculado para C₁₅H₂₁NO₄Te [M + Na⁺]: 432,0397; Encontrado: 432,0425. Óleo amarelo.

3.2.7.9. (R)- 2-(benziloxicarbonilamino)-3-(fenilseleno) propanoato de metila (5i)



Rendimento global: Rend.² = 50 %; $[\alpha]_D^{20} = + 49$ ($c=1$, CH₂Cl₂); IV (cm⁻¹) = 3340, 3033, 1705, 1506, 1207; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,54-7,46 (m, 2H); 7,38-7,20 (m, 8H); 5,66 (s l, 1H); 5,09 (s, 2H); 4,76-4,65 (m, 1H); 3,49 (s, 3H); 3,40-3,25 (m, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 170,61; 155,41; 136,05; 133,61; 129,00; 128,60; 128,02; 127,96; 127,91; 127,47; 67,13; 53,64; 52,20; 30,16. Massa de Alta Resolução: Calculado para C₁₈H₁₉NO₄Se [M + Na⁺]: 416,0371; Encontrado: 416,0369. Óleo amarelo

3.2.7.10. (R)- 2-[(9H-fluorenil)metoxi]carbonilamino]-3-(fenilseleno) propanoato de metila (5j)



Rendimento global: Rend.² = 35 %; $[\alpha]_D^{20} = + 19$ ($c=1$, CH₂Cl₂); IV (cm⁻¹) = 3392, 3065, 1705, 1437, 1206; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,74 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,63-7,50 (m, 5H); 7,42-7,20 (m, 6H); 5,65 (s l, 1H); 4,75-4,65 (m, 1H); 4,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 4,17 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H); 4,08 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H); 3,50 (s, 3H); 3,41 - 3,25 (m, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 170,69; 155,47; 143,64; 141,19; 133,67; 128,64; 127,63; 127,42; 126,98; 126,93; 125,04; 119,90; 67,10; 65,03; 53,74; 47,00; 30,17. Massa de Alta

Resolução: Calculado para $C_{25}H_{23}NO_4Se$ [M + Na⁺]: 504,0684; Encontrado: 504,0684. Óleo amarelo.

3.2.8.1. Preparação dos derivados da L-selenocistina 6a

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, munido de condensador de refluxo, foi adicionado selênio elementar (2 mmol) e THF (10 mL). Após, adicionou-se, lentamente, uma solução de superidreto de lítio 1M em THF (2 mL) a esta mistura e deixou-se o sistema agitando sob refluxo durante 20 minutos. Em seguida a solução resultante foi resfriada a temperatura ambiente e transferida, lentamente, para outro balão reacional, também sob argônio, a -78 °C, contendo o composto **4a** em THF (5mL). A mistura reacional resultante permaneceu sob agitação a -78 °C durante 30 minutos e 8 h à temperatura ambiente.

Em seguida, a mistura reacional foi filtrada sob celite, utilizando CH_2Cl_2 como solvente. O solvente foi removido sob evaporação a pressão reduzida e o produto purificado por coluna cromatográfica em gel de sílica, usando-se uma mistura de hexano / acetato de etila (70:30) como eluente, forneceu a L-selenocistina **6a**. Rendimento global a partir da L-serina protegida, ver Rend.¹

3.2.8.2. Preparação dos derivados da L-selenolantionina 7a

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, munido de condensador de refluxo, foi adicionado selênio elementar (2 mmol) e THF (10 mL). Após, adicionou-se, lentamente, uma solução de superidreto de lítio 1M em THF (4 mL) a esta mistura e deixou-se o sistema agitando durante 20 minutos. Em seguida a solução resultante foi transferida, lentamente, para outro balão reacional, também sob argônio, a -78 °C, contendo o composto **4a** em THF (5mL) . A mistura reacional resultante permaneceu sob agitação a -78 °C durante 30 minutos e 8 h à temperatura ambiente.

Em seguida, a mistura reacional foi filtrada sob celite, utilizando CH_2Cl_2 como solvente. O solvente foi removido sob evaporação a pressão reduzida e o produto purificado por coluna cromatográfica em gel de sílica, usando-se uma mistura de hexano / acetato de etila (70:30) como eluente, forneceu a L-

selenolantionina **7a**. Rendimento global a partir da L-serina protegida, ver Rend.¹

3.2.8.3. Preparação dos derivados da L-selenocistina **6a** a partir da L-serina protegida via reação “one pot”.

Balão reacional 1. Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, munido de agitação magnética, contendo o composto **3a** (0,219 g, 1 mmol), solubilizado em THF (5 mL), adicionou-se Et₃N (0,20 mL, 1,2 mmol) e após adicionou-se, lentamente a 0 °C, uma solução de cloreto de mesila (0,10 mL, 1,2 mmol) dissolvido em THF (10 mL). Após adição total do cloreto de mesila, deixou-se a mistura reacional sob agitação a 0 °C por mais 15 minutos.

Balão reacional 2. Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, munido de condensador de refluxo, foi adicionado selênio elementar (2 mmol) e THF (10 mL). Após, uma solução de superidreto 1M em THF (2 mmol) foi adicionada, lentamente, a essa mistura reacional, a qual foi posteriormente agitada sob refluxo durante 20 minutos.

Após, a solução resultante no balão reacional **2** foi resfriada a temperatura ambiente e adicionada no balão reacional **1**, a -78 °C, via cânula. Após a mistura resultante permaneceu sob agitação a esta temperatura durante 30 minutos e 8 h a temperatura ambiente.

Em seguida, a mistura reacional foi filtrada sob celite, utilizando CH₂Cl₂ como solvente. Após, o solvente foi removido sob evaporação a pressão reduzida e o produto foi purificado. Purificação posterior destes compostos por coluna cromatográfica em gel de sílica, usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30) como eluente, forneceu a L-selenocistina **6a**. Ver Rend.²

3.2.8.4. Preparação dos derivados da L-selenolantionina **7a** a partir da L-serina protegida via reação “one pot”.

Balão reacional 1. Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, munido de agitação magnética, contendo o composto **3a** (0,219 g, 1 mmol), solubilizado em THF (20 mL), adicionou-se Et₃N (0,20 mL, 1,2 mmol) e

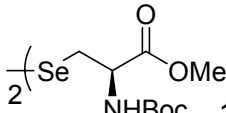
após adicionou-se, lentamente a 0 °C, uma solução de cloreto de mesila (0,10 mL, 1,2 mmol) dissolvido em THF (10 mL). Após adição total do cloreto de mesila, deixou-se a mistura reacional sob agitação a 0 °C por mais 15 minutos.

Balão reacional 2. Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, munido de condensador de refluxo, foi adicionado selênio elementar (2 mmol) e THF (10 mL). Após, uma solução de superidreto 1M em THF (4 mL) foi adicionada, lentamente, a essa mistura reacional, a qual foi posteriormente agitada durante 20 minutos.

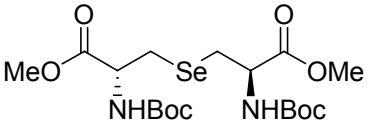
Após, a solução resultante no balão reacional **2** foi adicionada, lentamente no balão reacional **1**, a -78 °C, via cânula. Após a mistura resultante permaneceu sob agitação a esta temperatura durante 30 minutos e 8 h a temperatura ambiente.

Em seguida, a mistura reacional foi filtrada sob celite, utilizando CH₂Cl₂ como solvente. Após, o solvente foi removido sob evaporação a pressão reduzida e o produto foi purificado. Purificação posterior destes compostos por coluna cromatográfica em gel de sílica, usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30) como eluente, forneceu a L-selenolantionina **7a**. Ver Rend.²

3.2.9.1. N-Boc éster metílico da L-selenocistina (6a)

 Rendimento global: Rend.¹= 55 %, Rend.²= 72 %; [α]_D²⁰ = + 15 (c=1, CH₂Cl₂); IV (cm⁻¹) = 3365, 2978, 1739, 1688, 1515, 1160; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 5,41 (s, 2H); 4,73–4,68 (m, 2H); 3,77 (s, 6H); 3,61–3,30 (m, 4H); 1,46 (s, 18H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 171,27; 155,03; 80,30; 53,71; 52,59; 28,32; 25,27; Massa de Alta Resolução: Calculado para C₁₈H₃₂N₂O₈Se₂ [M + Na⁺]: 587,0387; Encontrado: 587,0380. Sólido amarelo. P.F.= 36-38 °C.

3.2.9.2. N-Boc éster metílico da L-selenolantionina (7a)

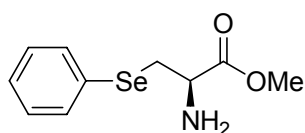
 Rendimento global: Rend.¹= 45 %, Rend.²= 55 %; [α]_D²⁰ = + 19 (c=1, CH₂Cl₂); IV (cm⁻¹) = 3366, 2977,

2931, 1715, 1512, 1166; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 5,47 (d, 2H); 4,63–4,62 (m, 2H); 3,77 (s, 6H); 3,44–3,29 (m, 4H); 1,45 (s, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 171,72; 155,47; 80,69; 54,13; 52,97; 32,66; 28,68; Massa de Alta Resolução: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8\text{Se}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 507,1216; Encontrado: 507,1200. Óleo amarelo.

3.2.10. Desproteção do grupo amino protegido com Boc.

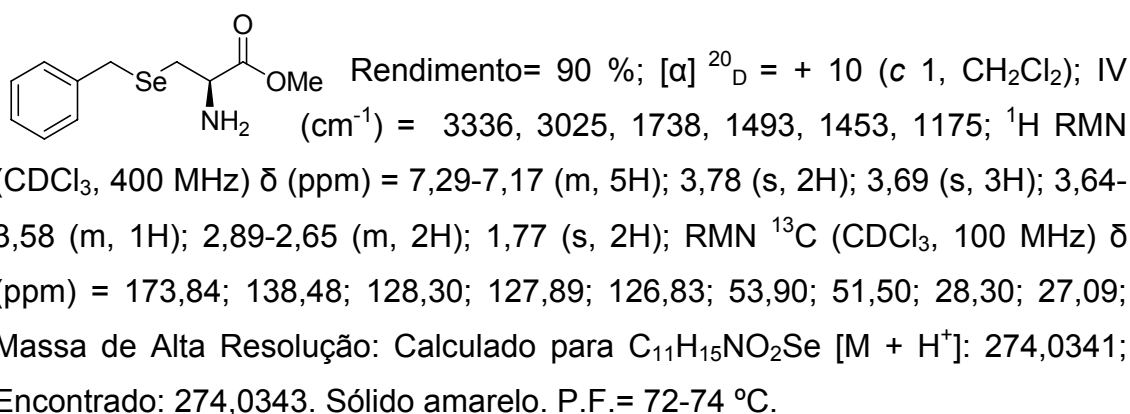
Em um balão de uma boca, adicionou-se ácido trifluoracético (TFA) (2 mmol), lentamente, a uma solução do derivado da L-selenocisteína **5a** e **5e** (1 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) a 0 °C. Agitou-se o sistema a esta temperatura por 10 minutos e após 4 h à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob evaporação a pressão reduzida e o TFA foi carregado com CH_2Cl_2 (3x 30 mL). Logo após foi adicionado a mistura resultante K_2CO_3 (0,556 g, 2 mmol) e CH_2Cl_2 (10 mL). A solução resultante foi filtrada e o solvente removido sob evaporação a pressão reduzida. Purificação posterior por coluna cromatográfica em gel de sílica, usando-se uma mistura de hexano / acetato de etila (60:40) forneceu os derivados da L-selenocisteína **5k-l**.

3.2.10.1. (R)- 2-amino-3-(fenilseleno) propanoato de metila (5k)



Rendimento= 100 %. $[\alpha]_D^{20} = -4$ (c 1, CH_2Cl_2); IV (cm^{-1}) = 3442, 2360, 1670, 1570, 1211; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,56-7,53 (m, 2H); 7,27-7,24 (m, 3H); 3,72-3,69 (m, 1H); 3,57 (s, 3H); 3,27 (dd, $J^1 = 12,4$ Hz, $J^2 = 6,8$ Hz, 1H); 3,17 (dd, $J^1 = 12,4$ Hz, $J^2 = 6,8$ Hz, 1H); 1,83 (s, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 173,96; 133,12; 128,88; 128,86; 127,15; 53,82; 51,81; 32,96; Massa de Alta Resolução: Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Se}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 260,0184; Encontrado: 260,0201. P.F.= 58-59,5 °C.

3.2.10.2. (R)- 3-(benzilseleno) propanoato de metila (5l)

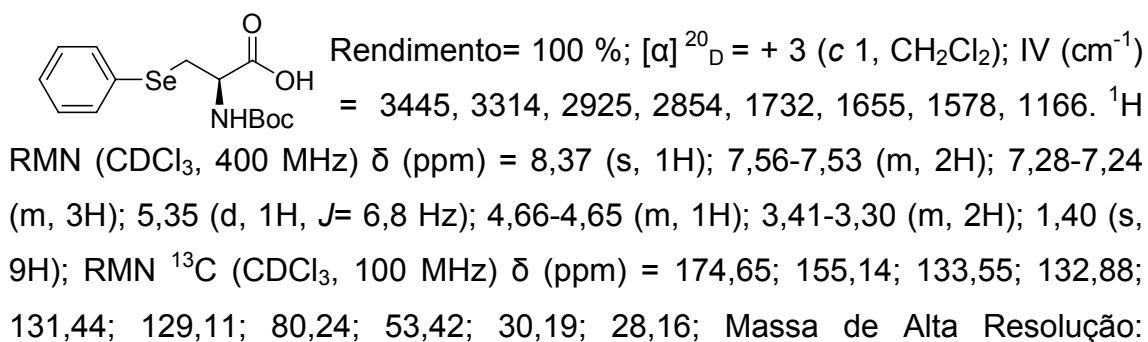


3.2.11. Desproteção do grupo ácido carboxílico protegido na forma de éster metílico.

Em um balão de uma boca, munido de condensador de refluxo, adicionou-se o derivado da L-selenocisteína **5a** e **5e** (2 mmol) em THF (3,2 mL) e solução aquosa 2,5 M de LiOH (1,6 mL). A mistura reacional foi agitada sob refluxo por 4 h, e posteriormente resfriada a 0 °C e sendo o pH ajustado, até ~1, com solução de HCl 1M.

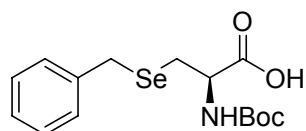
Após ajuste o pH, a solução resultante foi extraída com acetato de etila (3x 30 mL) e a fase orgânica foi posteriormente lavada com solução saturada de NaCl (30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob evaporação a pressão reduzida. Purificação posterior destes compostos por coluna cromatográfica em gel de sílica, usando-se uma mistura de hexano / acetato de etila (60:40), forneceu os derivados da L-selenocisteína **5m-n**.

3.2.11.1. (R)-Ácido 2-(tert-butoxicarbonil)-3-(fenilseleno) propanóico (5m)



Calculado para $C_{14}H_{19}NO_4Se$ $[M + Na^+]$: 368,0372; Encontrado: 368,0369.
Sólido amarelo. P.F.= 68-69 °C.

3.2.11.2. (R)-Ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(benzilseleno)-propanóico (5n).



Rendimento= 92 %; $[\alpha]_D^{20} = -5$ (c 1, CH_2Cl_2); ν (cm^{-1}) = 3373, 2982, 1688, 1513, 1164; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 7,56 (s, 1H); 7,30-7,20 (m, 5H); 5,31 (d, 1H); 4,68-4,56 (m, 1H); 3,82 (s, 2H); 2,94 (d, $J= 4,6$ Hz, 2H); 1,45 (s, 9H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 175,10; 155,35; 138,60; 128,81; 128,48; 126,83; 80,40; 53,15; 32,47; 28,20; 25,49; Massa de Alta Resolução: Calculado para $C_{15}H_{21}NO_4Se$ $[M + Na^+]$: 382,0528; Encontrado: 382,0528. Sólido amarelo. P.F.= 86-87 °C.

Referências Bibliográficas

1. (a) Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **2003**, *81*, 45. (b) Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **2004**, *82*, 47.
2. Rekoske, J. A.; *AIChE J.* **2001**, *47*, 2.
3. Noyori, R.; Kitamura, M. *Modern Synthetic Methods Springer*, Berlin, **1989**, *5*, 115.
4. (a) Wessjohann, L.; Sinks, U. *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 189. (b) Wirth, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1. (c) Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3740. (d) *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry, Modern Developments in Organic Synthesis*; Wirth, T., Ed.; Springer: Berlin, Germany, 2000.
5. (a) Procter, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, *1*, 835. (b) *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Paulmier, C. Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1986. (c) Schmid, G. H.; Garratt, D. G. Em *The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups*; Patai, S. Ed., Wiley: London, 1977; Supp. A, Part 2. (d) Santi, C.; Wirth, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1019. (e) Nishibayashi, Y.; Segawa, K.; Singh, J. D.; Fukuzawa, S. J.; Ohe, K.; Uemura, S. *Organometallics* **1996**, *15*, 370.
6. (a) Kryukov, G. V.; Castello, S.; Novoselov, S. V.; Lobanov, A. V.; Zehtab, O.; Guigó, R.; Gladyshev, V. N. *Science* **2003**, *300*, 1439. (b) Clark, L. C.; Combs, G. F.; Turnbull, B. W.; Slate, E. H.; Chalker, D. K.; Chow, J.; Davis, L. S.; Glover, R. A.; Graham, G. F.; Gross, E. G.; Krongrad, A.; Lesher, J. L.; Park, H. K.; Sanders, B. B.; Smith, C. L.; Taylor, J. R. *J. Am. Med. Assoc.* **1996**, *276*, 1957.
7. (a) Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A. Em *Selenium in Natural Products Synthesis*, CIS, Inc.: Pennsylvania 1984; e referências citadas. (b) Krief, A.; Derock, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3083. (c) Klayman, D. L.; Günter, W. H. H. Em *Organoselenium Compounds: Their Chemistry and Biology*, Wiley-Interscience: New York, 1973. (d) Shamberger, R. *J. Biochemistry of Selenium*, Plenum Press: New York, 1983. (e) May, S. W.; Pollock, S. H. *Drugs* **1998**, *56*, 959. (f) Mugesh, G.; du Mont, W. -W; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. (g) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.

8. (a) Stadman, T. C. *Annu. Rev. Biochem.* **1996**, *65*, 83. (b) Moroder, R. *J. Peptide Sci.* **2005**, *11*, 187.
9. Kolano, C.; Bucher, G.; Schade, O.; Grote, D.; Sander, W. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6609.
10. a) Stadman, T. C. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 16257. b) Ursini, F.; Paoletti, R. Em: *Oxidative Processes and Antioxidants*, Raven Press, New York, 1994.
11. Böck, A. Em: *Encyclopedia of Inorganic Chemistry: Selenium Proteins Containing Selenocysteine*, John Wiley & Sons, Chichester, 1994.
12. Flohé, L. Em: *Glutathione: Chemical, Biochemical, Medical Aspects*, John Wiley & Sons, New York, 1989.
13. Hashimoto, K.; Sakai, M.; Okuno, T.; Shirahama, H. *Chem. Commun.* **1996**, 1139.
14. Zhu, Y.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1189.
15. Berzelius, J. J. *Afhandl. Fys. Kemi Mineralogi* **1818**, *6*, 42.
16. Schwartz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3292.
17. Andreesen, J. R.; Ljungdahl, L. *J. Bacteriol.* **1973**, *116*, 867.
18. Turner, D. C.; Stadman, T. C. *Arch. Biochem. Biophys.* **1973**, *154*, 366.
19. (a) Flohé, L.; Günzler, E. 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.
20. (a) Besse, D.; Siedler, F.; Diercks, T.; Kessler, H.; Moroder, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 883. (b) Hendrickson, W. A. *Science* **1991**, *254*, 51. (c) Besse, D.; Budisa, N.; Karnbrock, W.; Minks, C.; Musiol, H. –J.; Pegoraro, S.; Siedler, F.; Weyher, E.; Moroder, L. *Biol. Chem.* **1997**, *378*, 211. (d) Silks, L. A. *Phosphorus, Sulphur and Silicon* **1998**, *136*, 611.
21. Müller, S.; Senn, H.; Gsell, B.; Vetter, W.; Baron, C.; Böck, A. *Biochemistry* **1994**, *33*, 3404.
22. Pegoraro, S.; Fiori, S.; Rudolph-Böhner, S.; Watanabe, T. X.; Moroder, L. *J. Mol. Biol.* **1998**, *284*, 779.

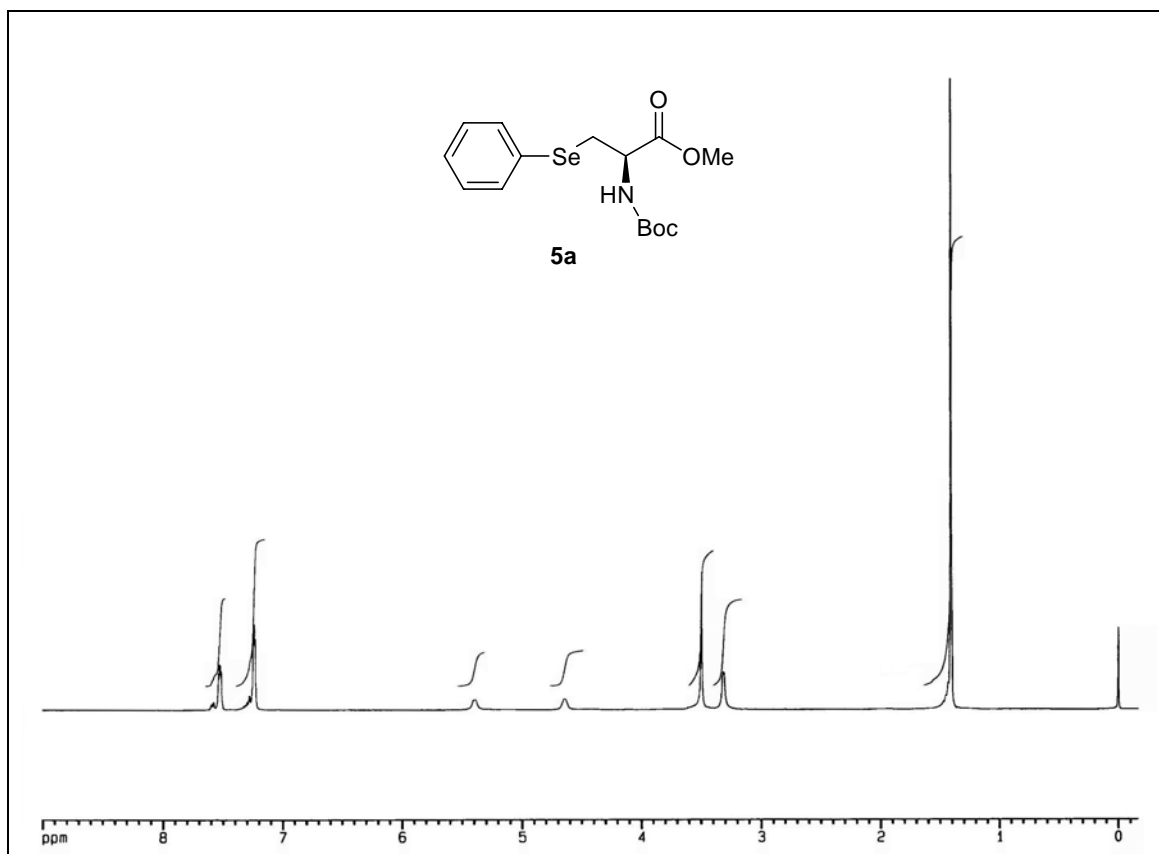
23. Stocking, E. M.; Schwartz, J. N.; Senn, H.; Salzman, M.; Silks, L. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2443.
24. Gieselman, M. D.; Zhu, Y.; Zhou, H.; Galonic, D.; van der Donk, W. A. *Chem. Bio. Chem.* **2002**, 3, 709.
25. Andreadou, I.; Menge, W. M. P. B.; Commandeur, J. N. M.; Worthington, E. A.; Vermeulen, N. P. E. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2040.
26. Para a preparação da β -lactona, derivada da L-serina, veja: Pansare, S. V.; Arnold, L. D.; Vederas, J. C. *Org. Synth.* **1991**, 70, 10.
27. Okeley, N. M.; Zhu, Y.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3603.
28. Gieselman, M. D.; Xie, L.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1331.
29. Saravanan, V.; Porhiel, E.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2257.
30. Bhat, R. G.; Porhiel, E.; Saravanan, V.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5251.
31. Tanaka, H.; Soda, K. *Methods Enzymol.* **1987**, 143, 240.
32. Siebum, A. H. G.; Woo, W. S.; Raap, J.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2905.
33. (a) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9021. (b) Braga, A. L.; Vargas, F.; Galetto, F. Z.; Paixão, M. W.; Schwab, R. S.; Taube, P. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5327.
34. Braga, A. L.; Schneider, P. H.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M.; Peppe, C.; Bottega, D. P. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4305.
35. Schneider, A.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Appelt, H. R.; Braga, A. L.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 1019.
36. (a) Hendrickson, W. A.; Horton, J.; LeMaster, D. *EMBO J.* **1990**, 9, 1665. (b) Budisa, N.; Steipe, B.; Demange, P.; Eckerskorn, C.; Kellermann, J.; Huber, R. *Eur. J. Biochem.* **1995**, 230, 788. (c) Budisa, N.; Huber, R.; Golbik, R.; Minks, C.; Weyher, E.; Moroder, L. *Eur. J. Biochem.* **1998**, 253, 1.
37. Gassner, N. C.; Baase, W. A.; Hausrath, A. C.; Matthews, B. W. *J. Mol. Biol.* **1999**, 294, 17.

38. Briviba, K.; Roussyn, I.; Sharov, V. S.; Sies, H. *Biochem. J.* **1996**, *319*, 13.
39. Assmann, A.; Briviba, K.; Sies, H. *Arch. Biochem. Biophys.* **1998**, *349*, 201.
40. (a) Painter, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 232. (b) Plieninger, H. *Chem. Ber.* **1950**, *83*, 265. (c) Zdansky, G. *Arkiv for Kemi* **1968**, *29*, 437.
41. Barton, D. H. R.; Bridon, D.; Hervé, Y.; Potier, P.; Thierry, J.; Zard, S. *Z. Tetrahedron* **1986**, *42*, 4983.
42. Esaki, N.; Shimoi, H.; Yang, Y.; Tanaka, H.; Soda, K. *Biotechnol. Appl. Biochem.* **1989**, *11*, 312.
43. Karnbrock, W.; Weyher, E.; Budisa, N.; Huber, R.; Moroder, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 913.
44. (a) Silks, L. A.; Boles, J. O.; Modi, B. P.; Dunlap, R. B.; Odom, J. D. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1555. (b) Scarborough Jr, R. M.; Smith, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *50*, 4361. (c) Liotta, D.; Markiewickz, W.; Santiesteban, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *50*, 4365. (d) Liotta, D.; Santiesteban, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *50*, 4369.
45. Welch, M.; Phillips, R. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 637.
46. Bae, J. H.; Alefelder, S.; Kaiser, J. T.; Friedrich, R.; Moroder, L.; Huber, R.; Budisa, N. *J. Mol. Biol.* **2001**, *309*, 925.
47. (a) Theodoropoulos, D.; Schwartz, I. L.; Walter, R. *Biochemistry* **1967**, *6*, 3927. (b) Besse, D.; Pegoraro, S.; Diercks, T.; Kessler, H.; Moroder, L. Em *Peptides*; Range, R., Ed.; Mayflower Scientific Ltd.; Kingswinford, 1996. (c) Scheufler, C.; Brinker, A.; Bourenkov, G.; Pegoraro, S.; Moroder, L.; Bartunik, H.; Hartl, F. U.; Moarefi, I. *Cell* **2000**, *101*, 199.
48. (a) Pegoraro, S.; Fiori, S.; Cramer, J.; Rudolph-Böhner, S.; Moroder, L. *Protein Sci.* **1999**, *8*, 1605. (b) Fiori, S.; Pegoraro, S.; Rudolph-Böhner, S.; Cramer, J.; Moroder, L. *Biopolymers* **2000**, *53*, 550.
49. Walter, R.; Chan, W. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3892.
50. Hartrodt, B.; Neubert, K.; Bierwolf, B.; Blech, W.; Jakubke, H. –D. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2393.

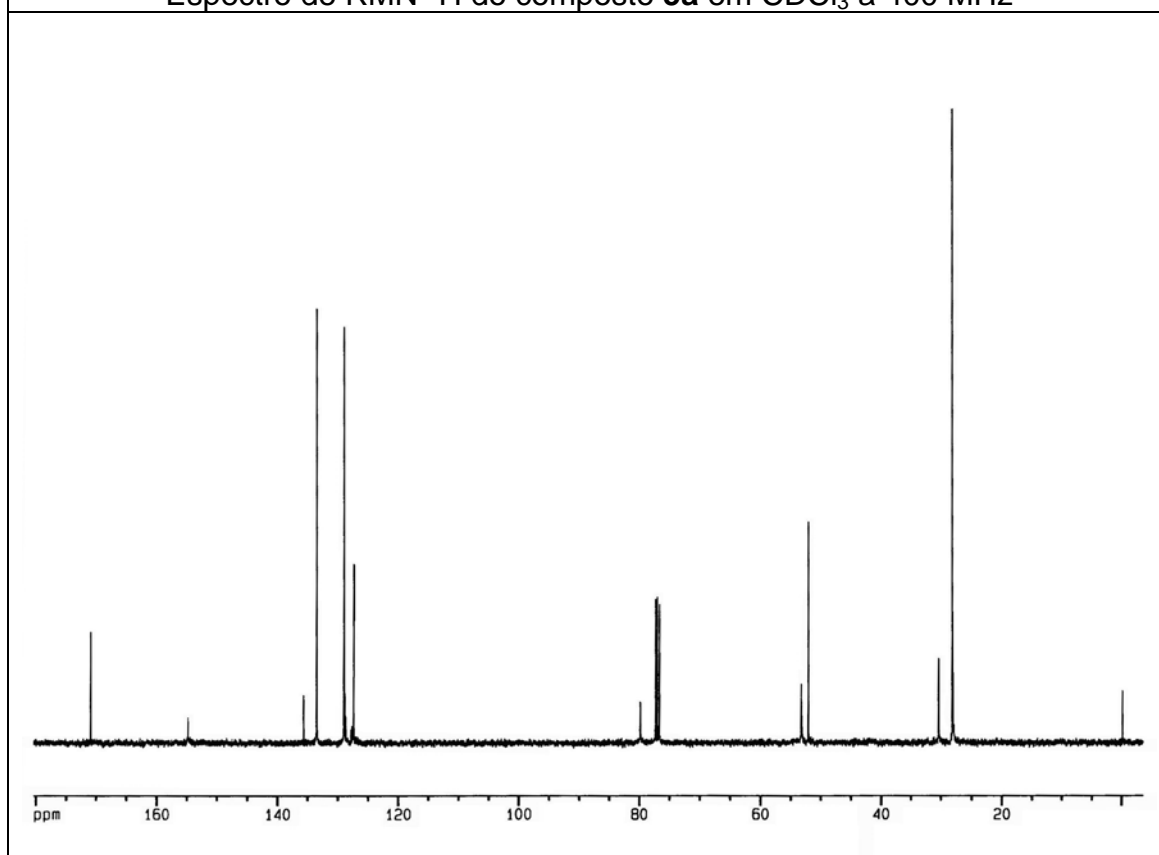
51. Tamura, T.; Oikawa, T.; Ohtaka, A.; Fujii, N.; Esaki, N.; Soda, K. *Anal. Biochem.* **1993**, *208*, 151.
52. Tradução do termo original em inglês, “native chemical ligation”.
53. Dawson, P. E.; Muir, T. W.; Clark-Lewis, S. B.; Kent, S. B. *Science* **1994**, *266*, 776.
54. Hondal, R. J.; Nilsson, B. D.; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5140.
55. As letras ESGA, KI, e LVPSIQDDG, mostradas nas estruturas dos esquemas 17 e 18, referem-se aos aminoácidos que compõem os peptídeos.
56. (a) Roelfes, G.; Hilvert, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2275. (b) Quaderer, R.; Hilvert, D. *Chem. Commun.* **2002**, 2620.
57. McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568.
58. (a) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdtkke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635. (b) Stocking, E. M.; Schwartz, J. N.; Senn, H.; Salzmann, M.; Silks, L. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2443.
59. Peptídeos contendo selenocisteína ver: (a) Nicolaou, K. C.; Safina, B. S.; Zak, M.; Lee, S. H.; Nevalainen, M.; Bella, M.; Estrada, A. A.; Funke, C.; Zecri, F. J.; Bulat, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11159. (b) Nicolaou, K. C.; Safina, B. S.; Zak, M.; Nevalainen, M.; Bella, M.; Estrada, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11176. (c) Hashimoto, K.; Sakai, M.; Okuno, T. Shirahama, H. *Chem. Commun.* **1996**, 1139.
60. Kawai, Y.; Ando, H.; Ozeki, H.; Koketsu, M.; Ishihara, H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4653.
61. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.
62. Hulme, A. N.; Montgomery, C. H.; Henderson, D. K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2000**, *1*, 1837.
63. Berkowitz, D. B.; Pedersen, M. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5476.
64. Floquet, N.; Leroy, S.; Muzard, M.; Guillerm, G.; Behr, J. B. *Letters in Design & Discovery* **2005**, *2*, 579.

Capítulo 4

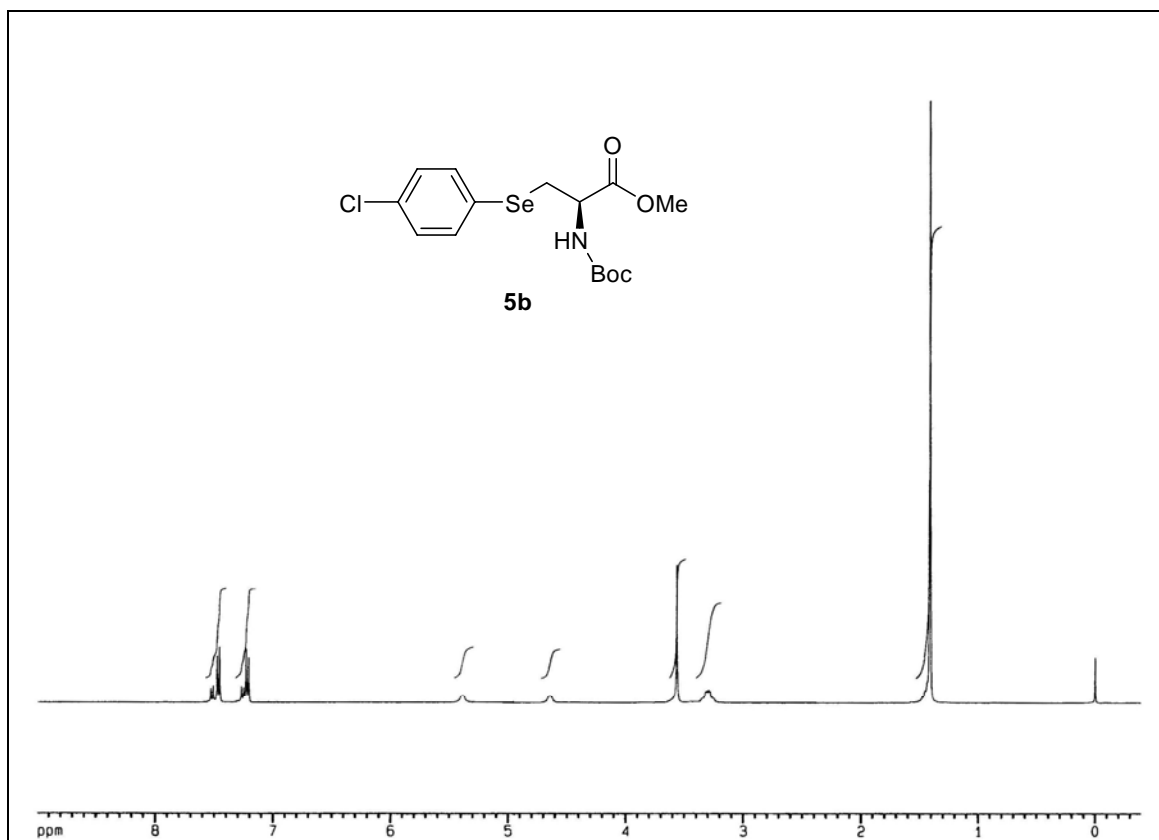
Espectros Representativos



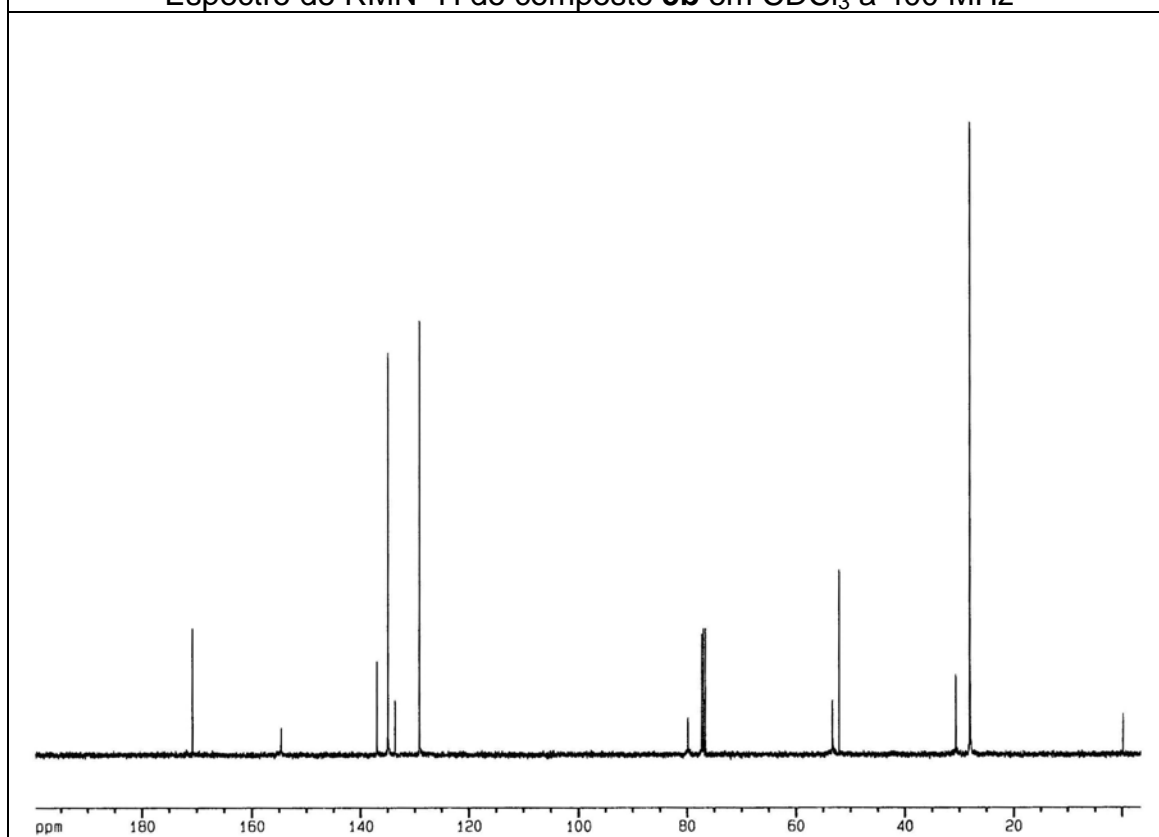
Espectro de RMN ¹H do composto **5a** em CDCl₃ a 400 MHz



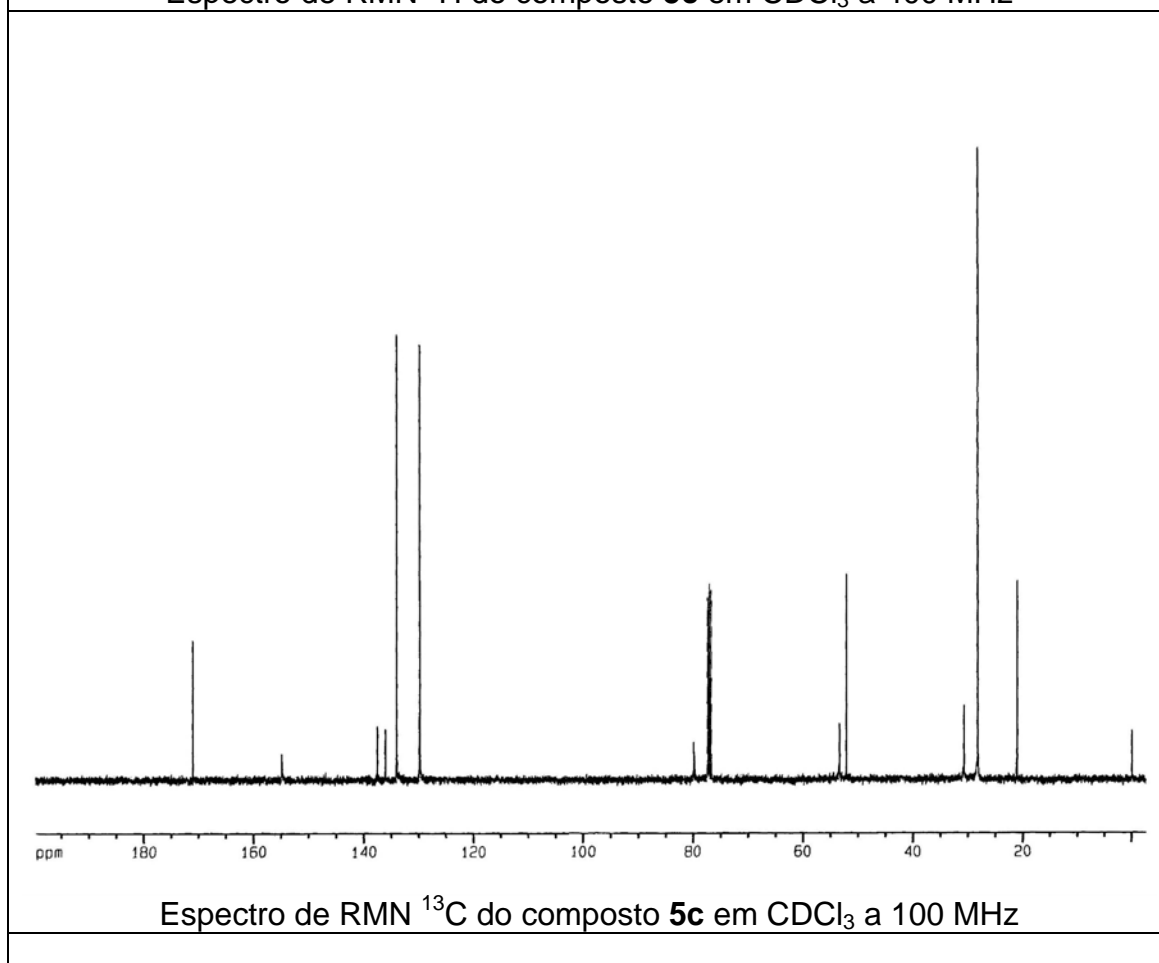
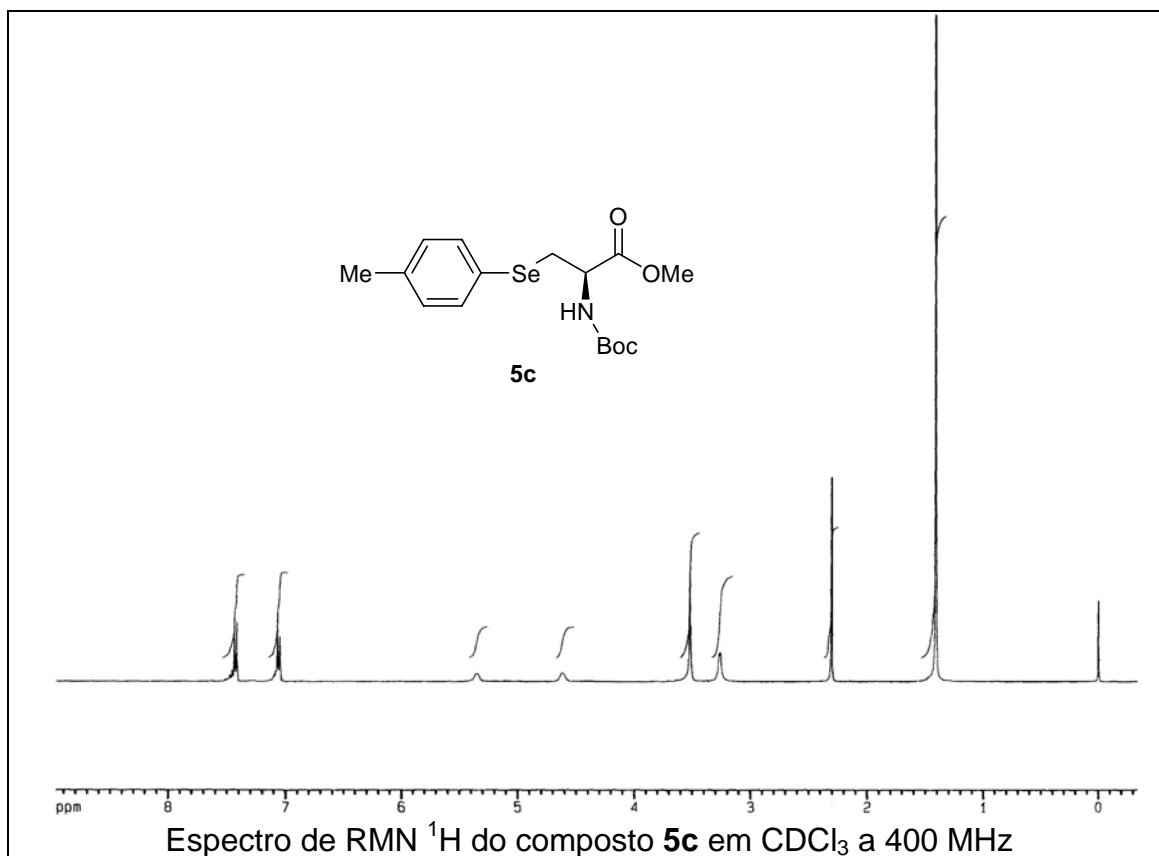
Espectro de RMN ¹³C do composto **5a** em CDCl₃ a 100 MHz

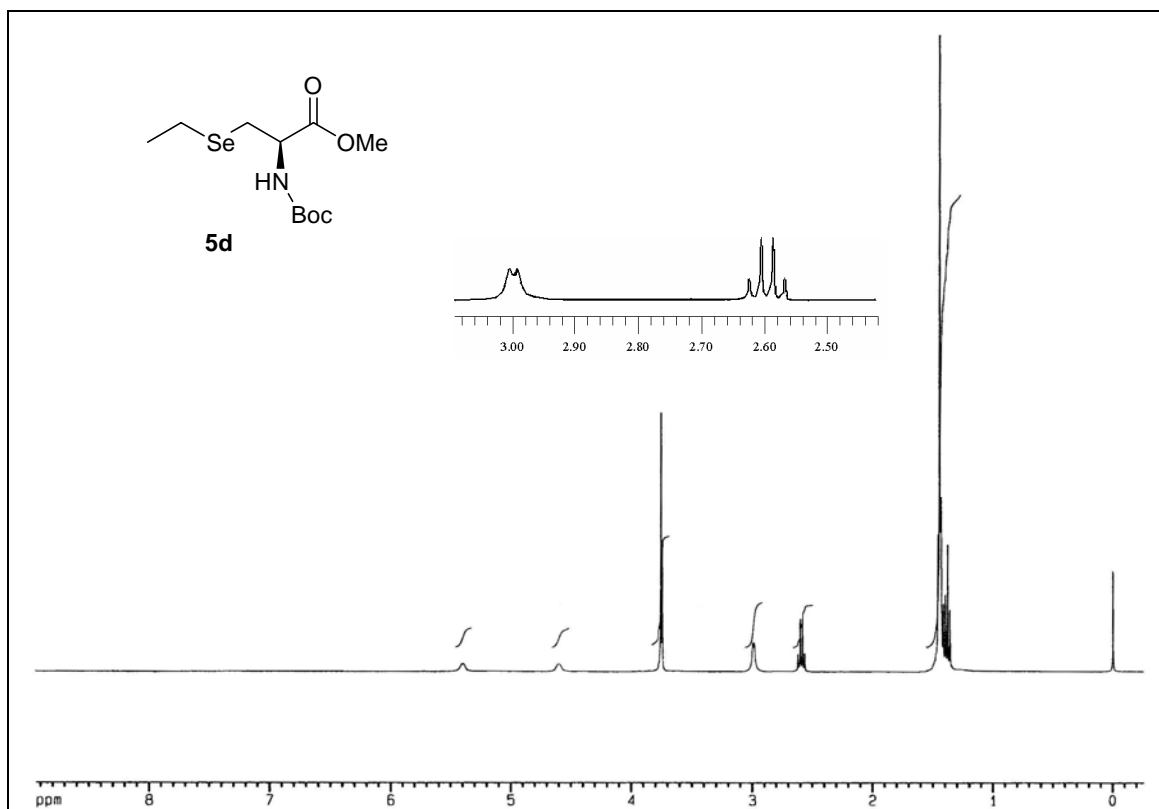


Espectro de RMN ^1H do composto **5b** em CDCl_3 a 400 MHz

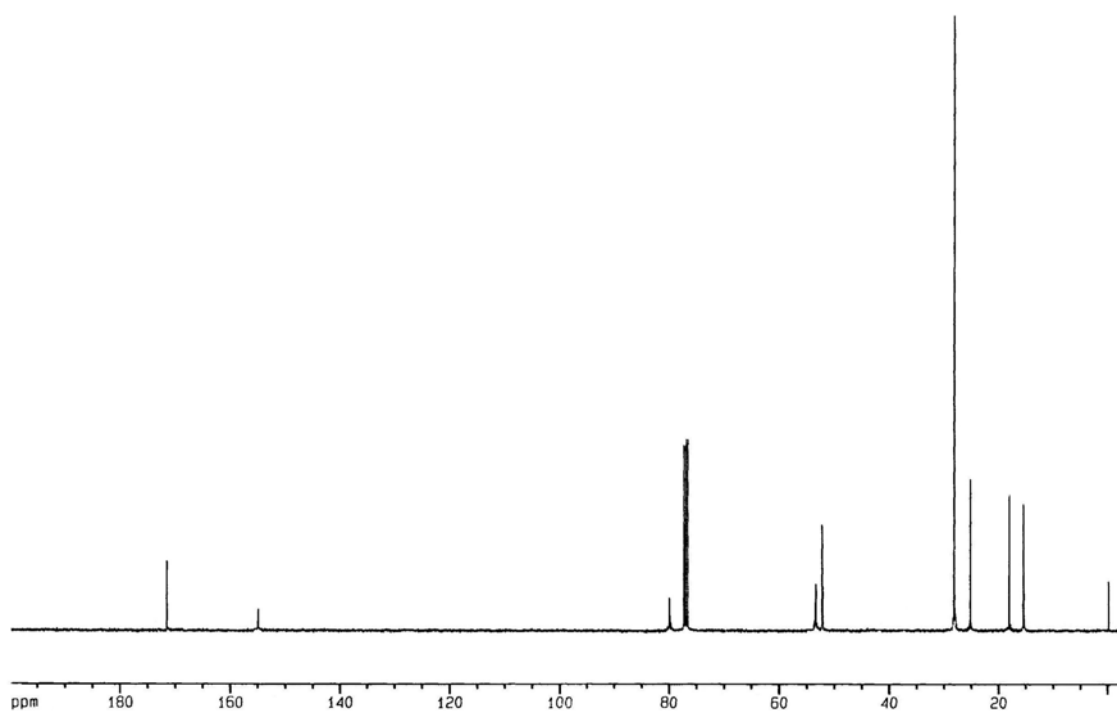


Espectro de RMN ^{13}C do composto **5b** em CDCl_3 a 100 MHz

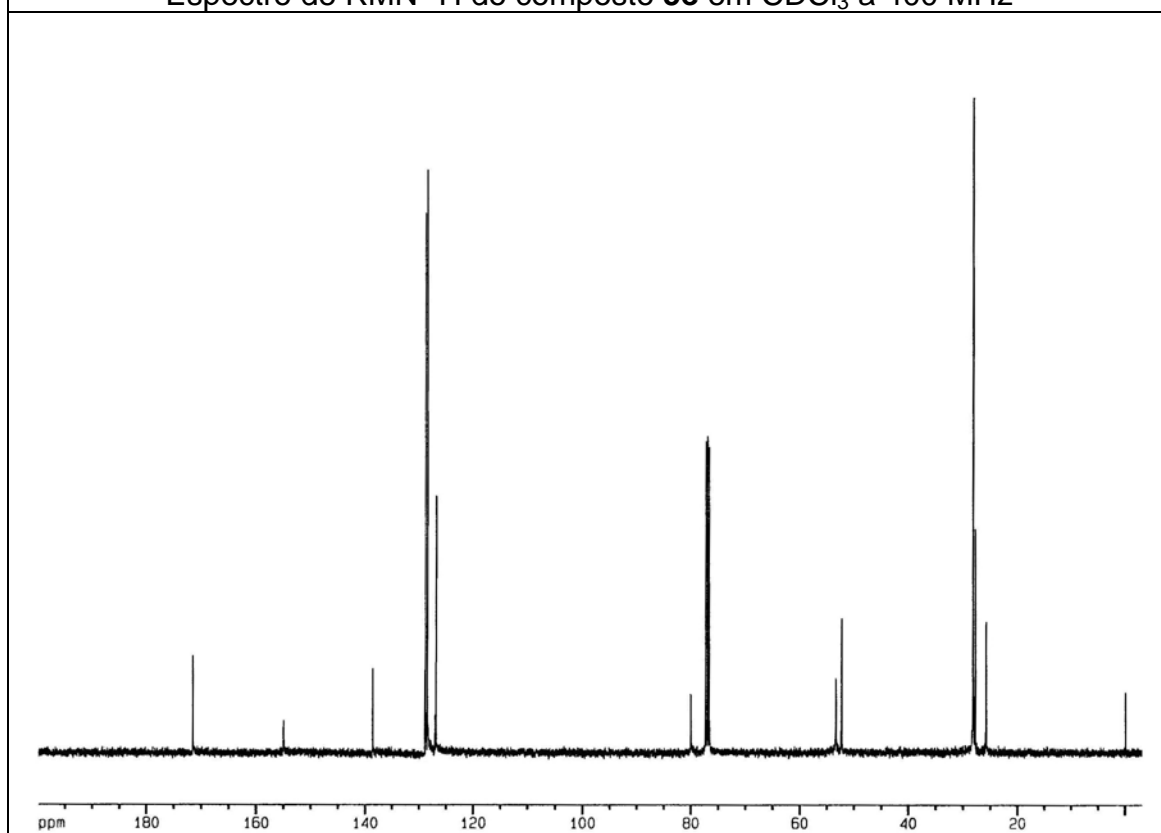
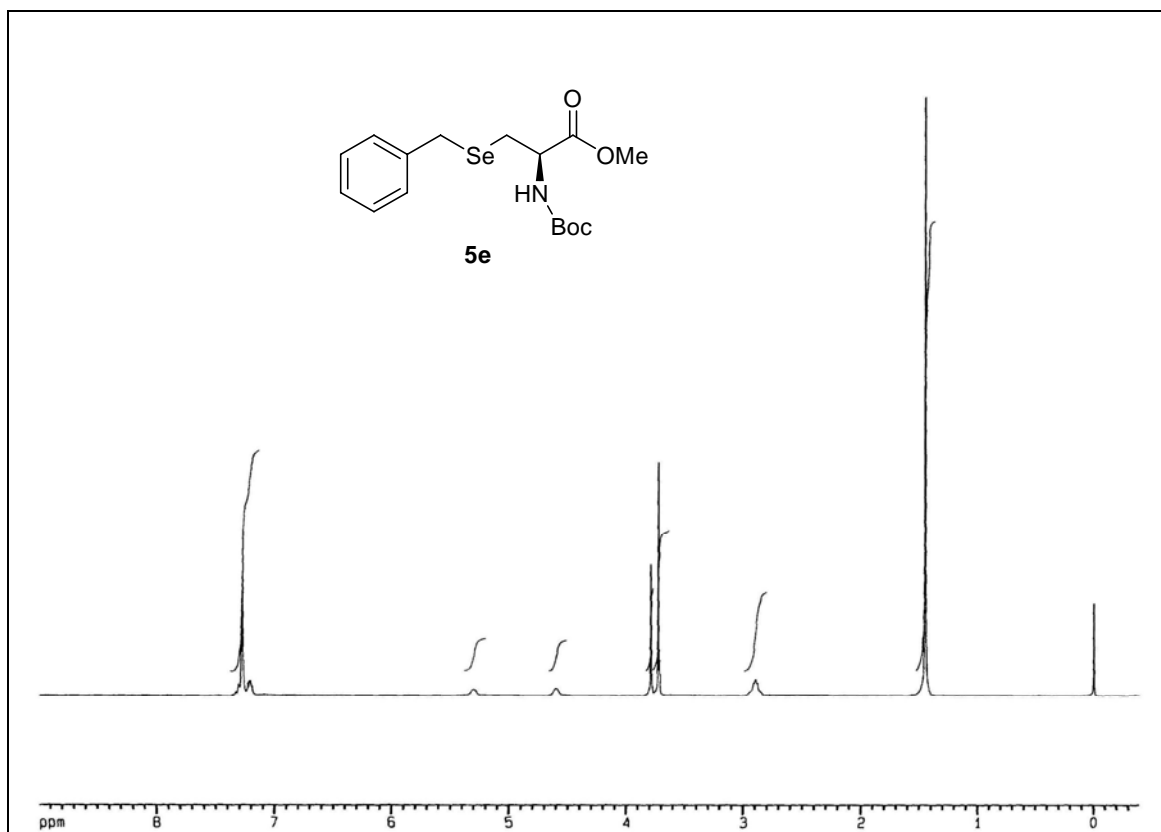


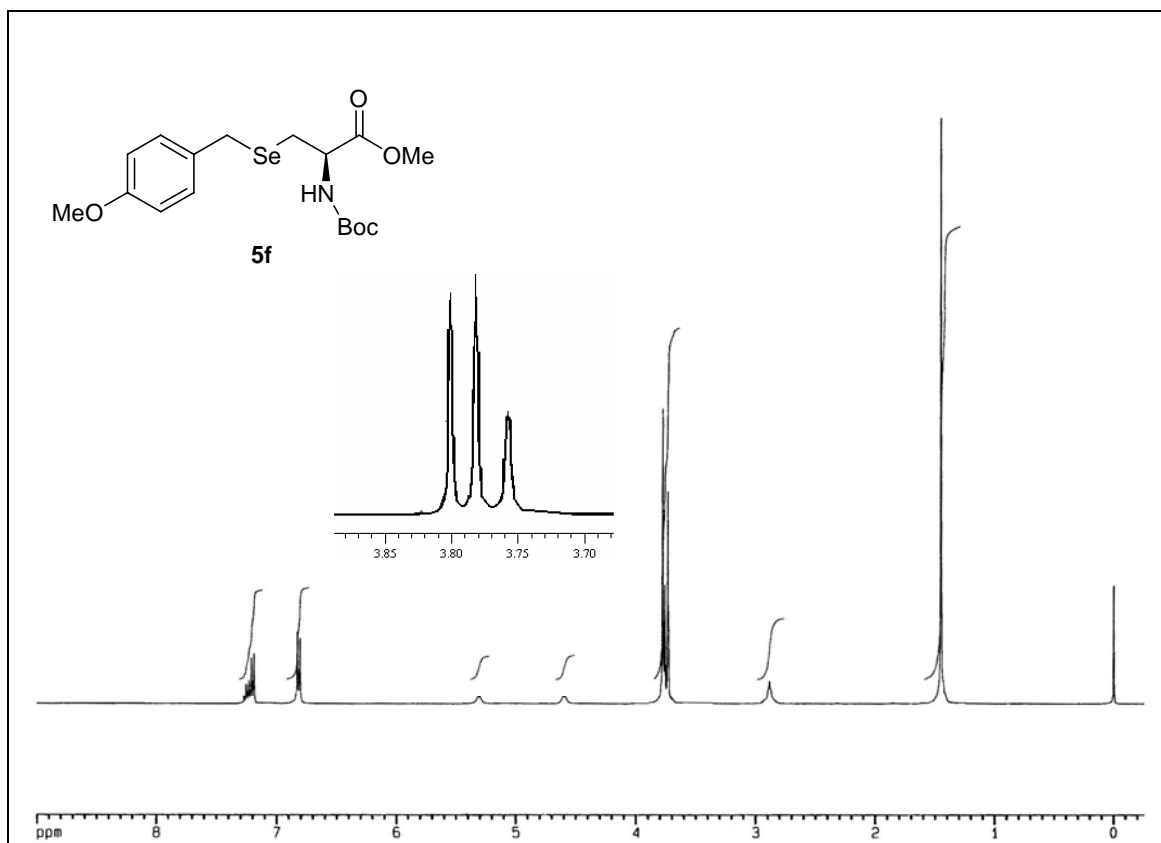


Espectro de RMN ^1H do composto **5d** em CDCl_3 a 400 MHz

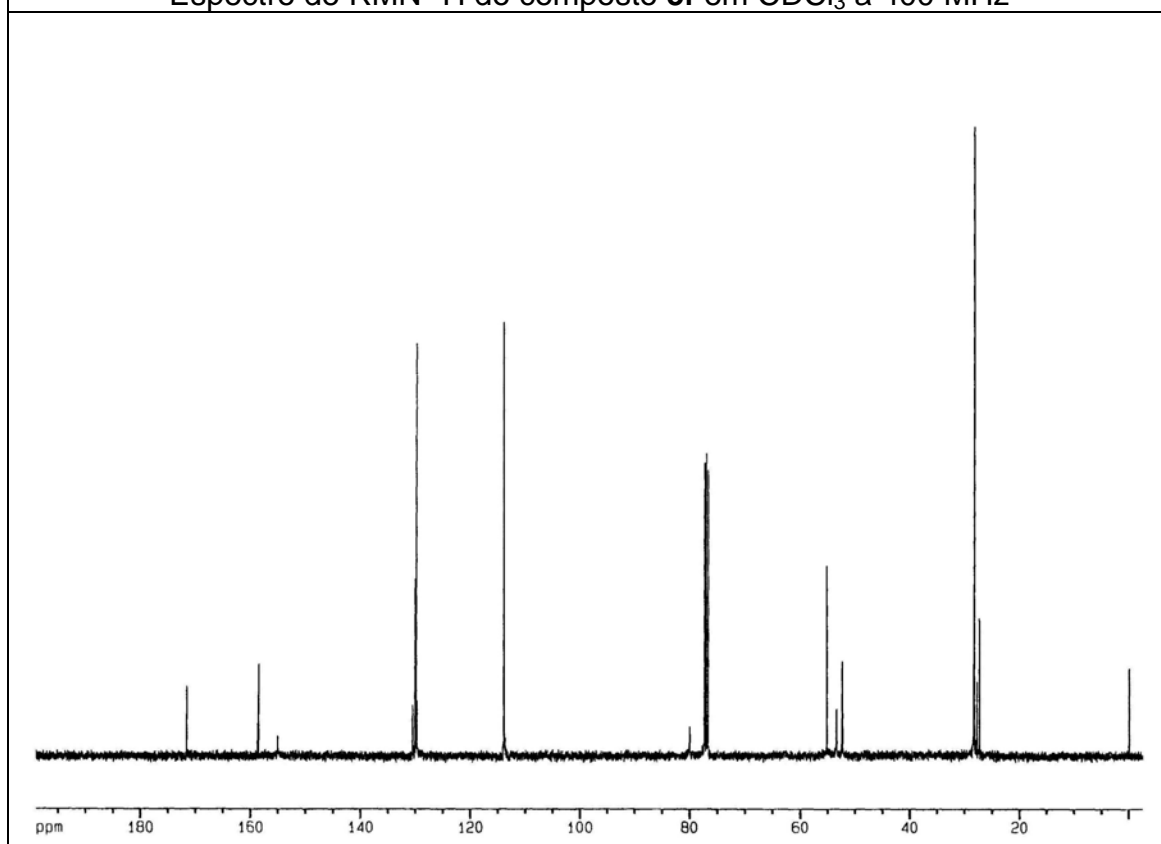


Espectro de RMN ^{13}C do composto **5d** em CDCl_3 a 100 MHz

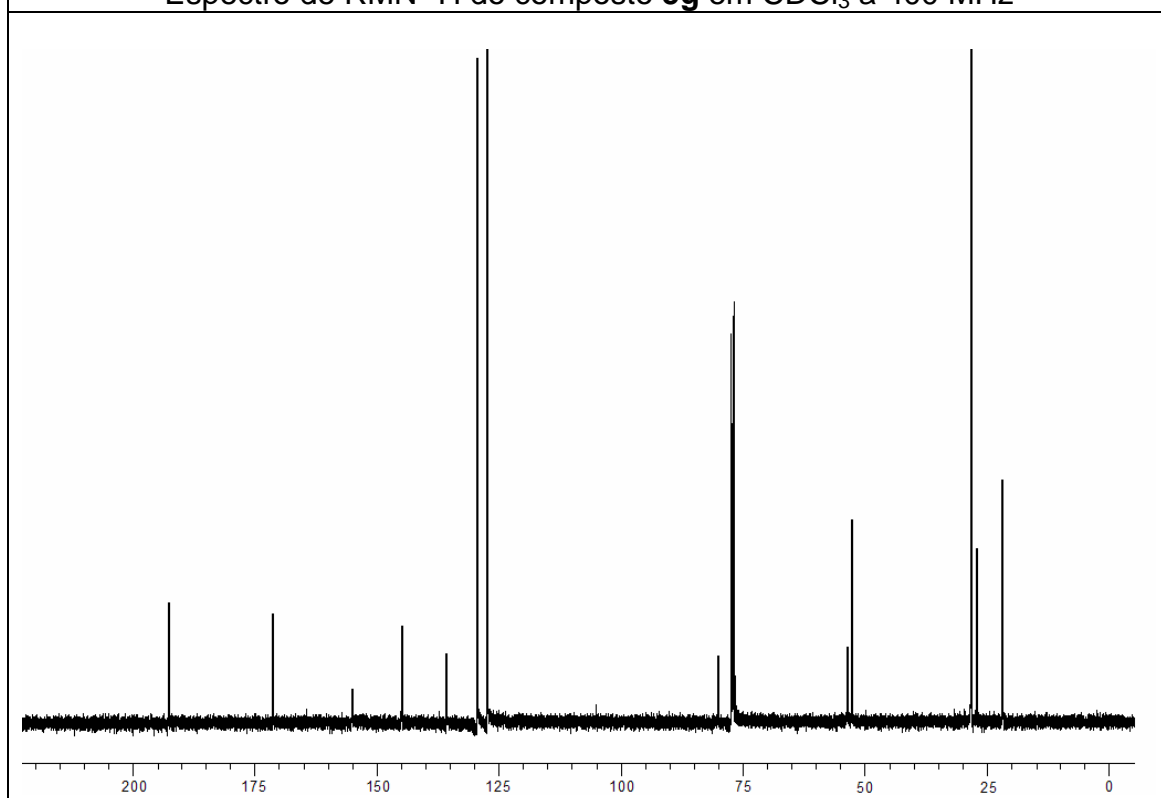
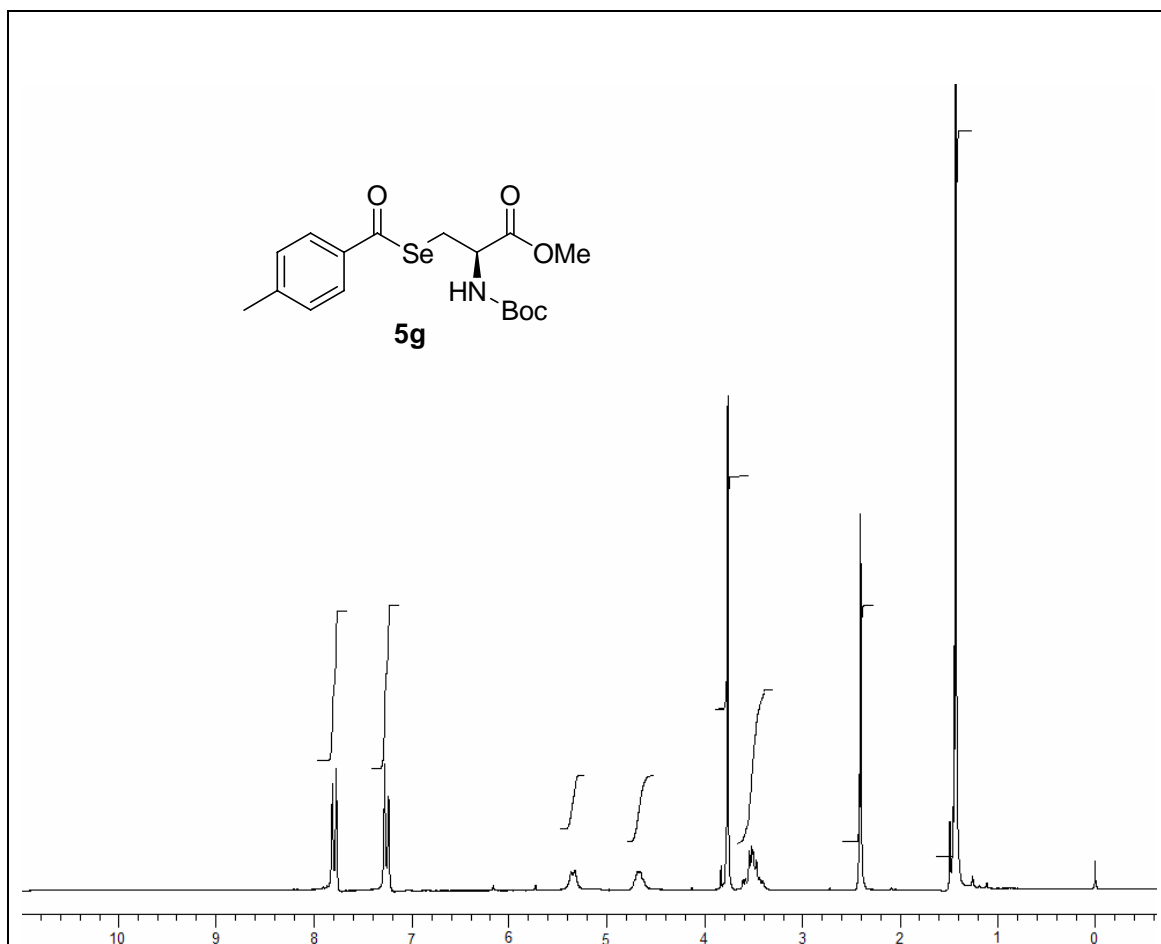


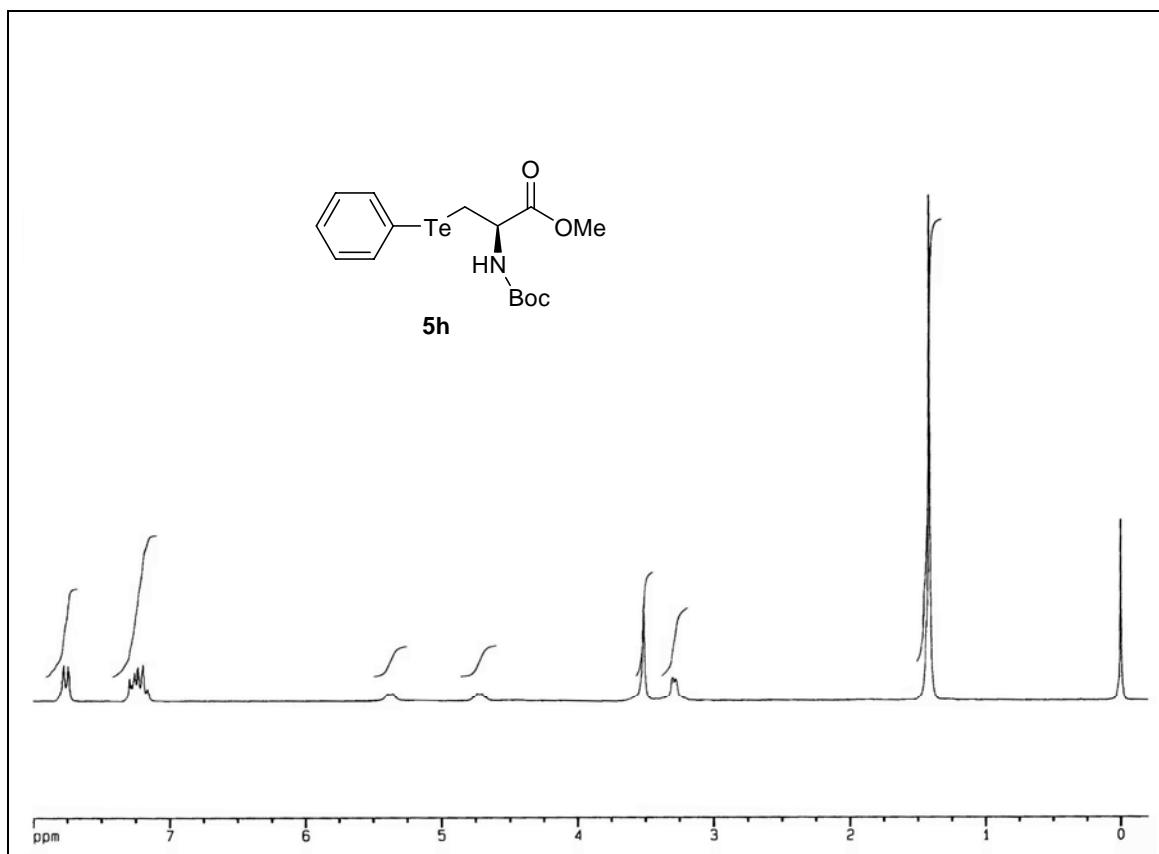


Espectro de RMN ^1H do composto **5f** em CDCl_3 a 400 MHz

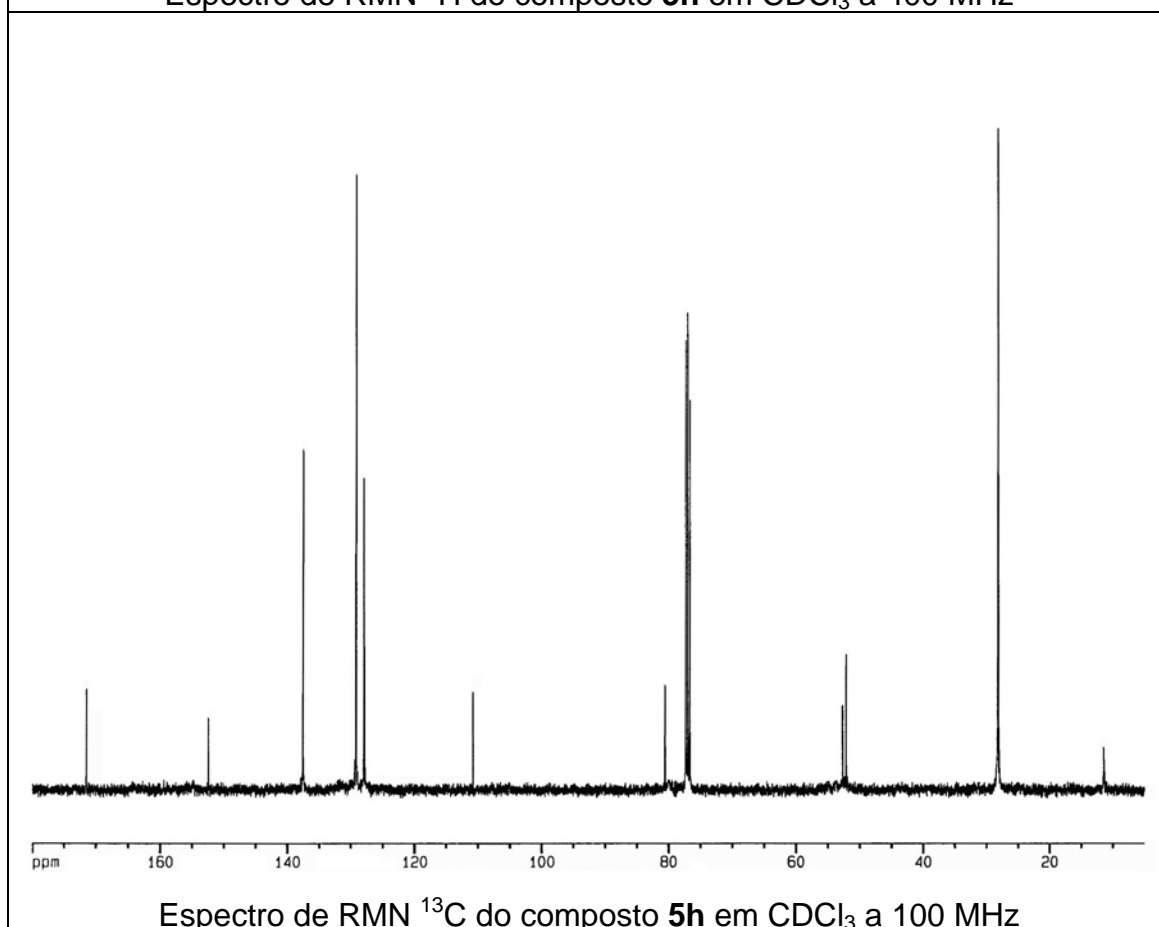


Espectro de RMN ^{13}C do composto **5f** em CDCl_3 a 100 MHz

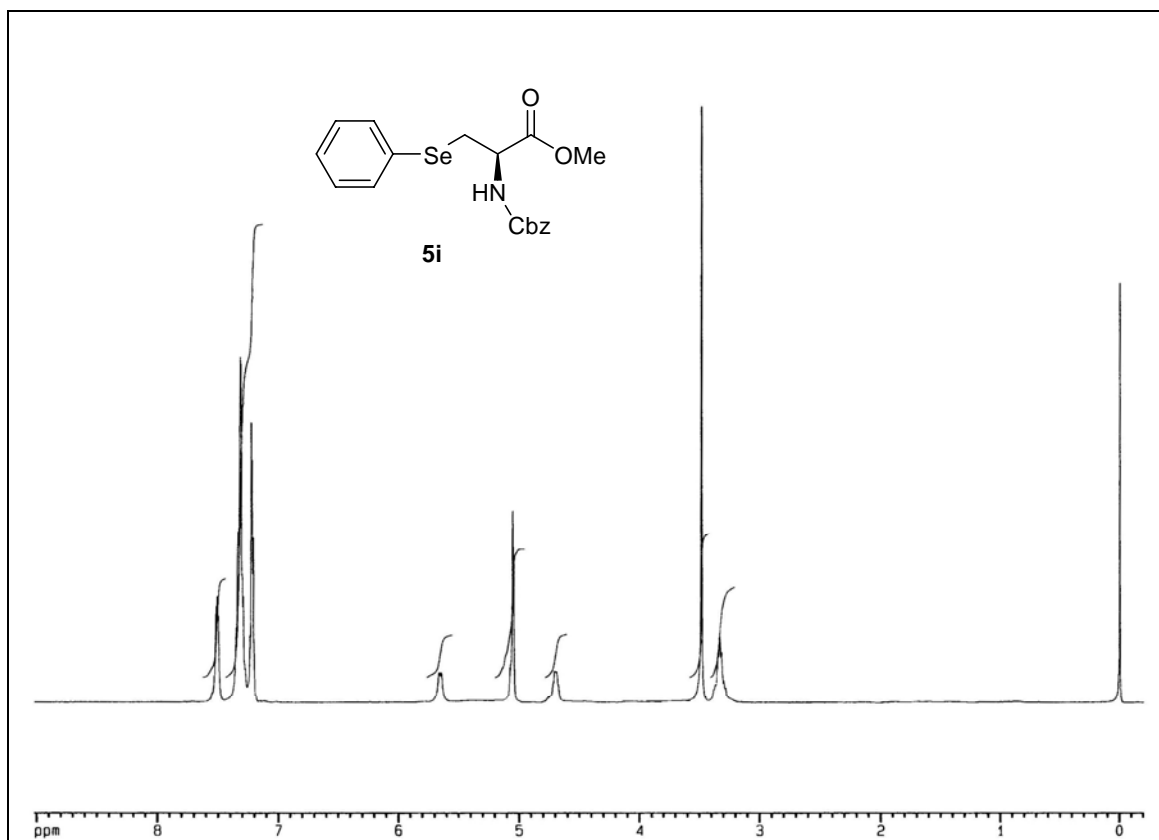




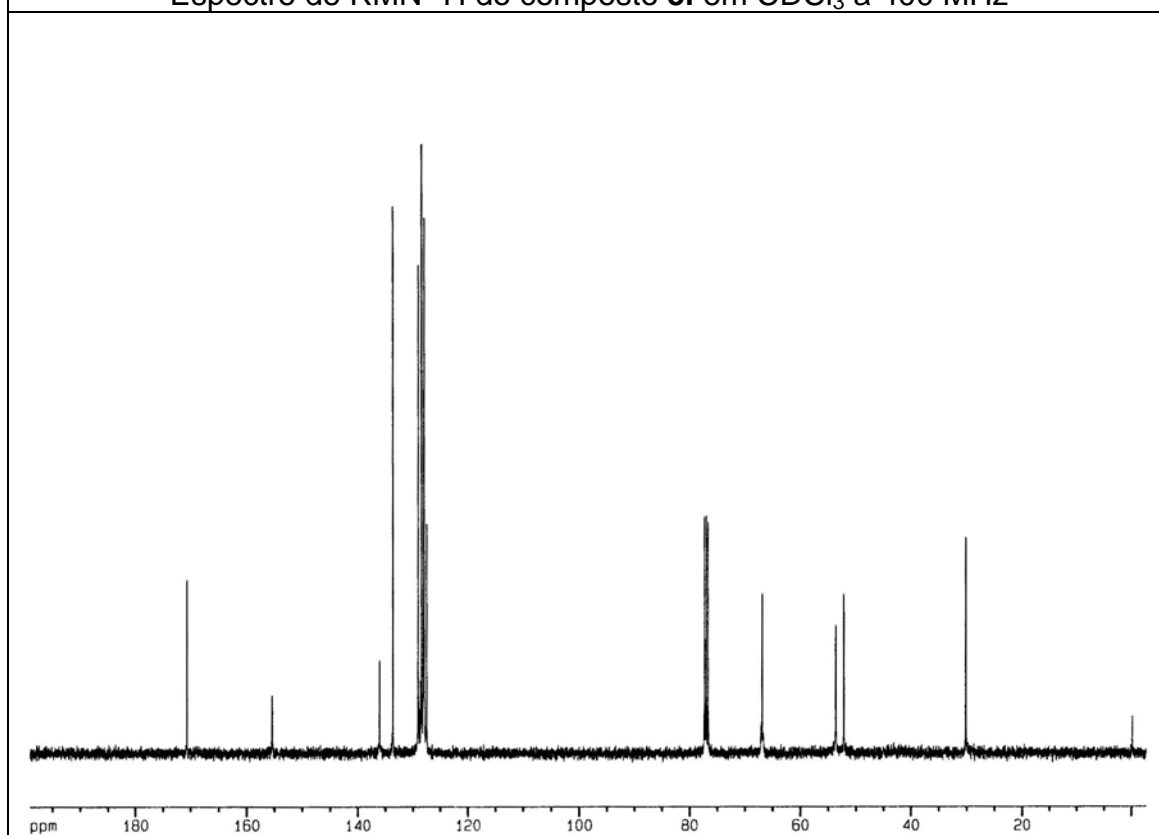
Espectro de RMN ^1H do composto **5h** em CDCl_3 a 400 MHz



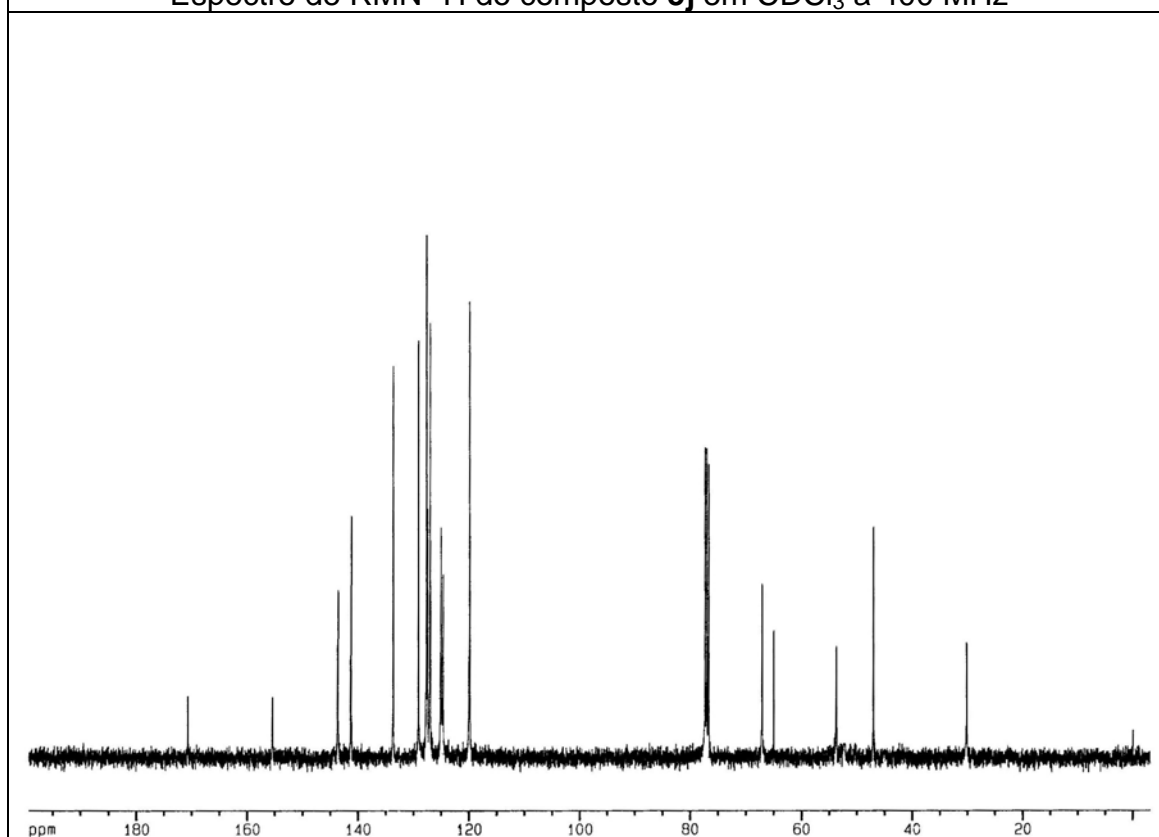
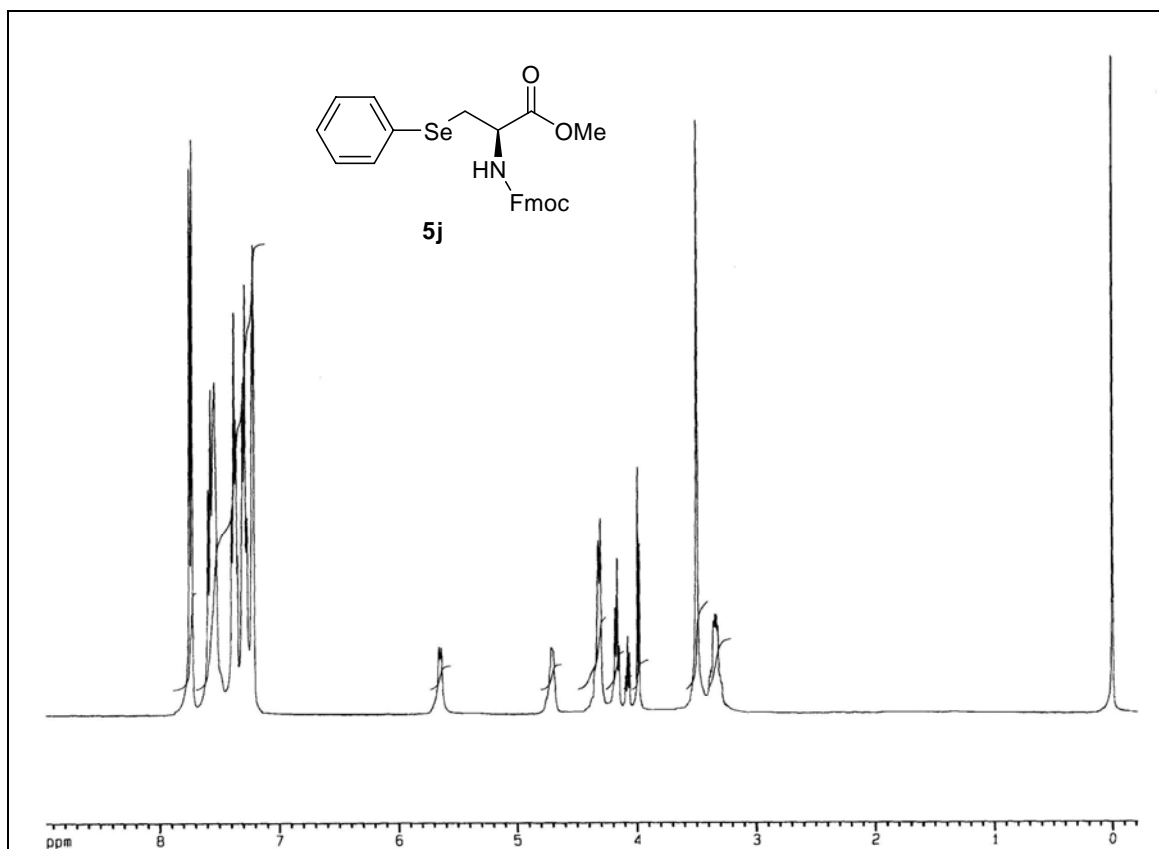
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5h** em CDCl_3 a 100 MHz

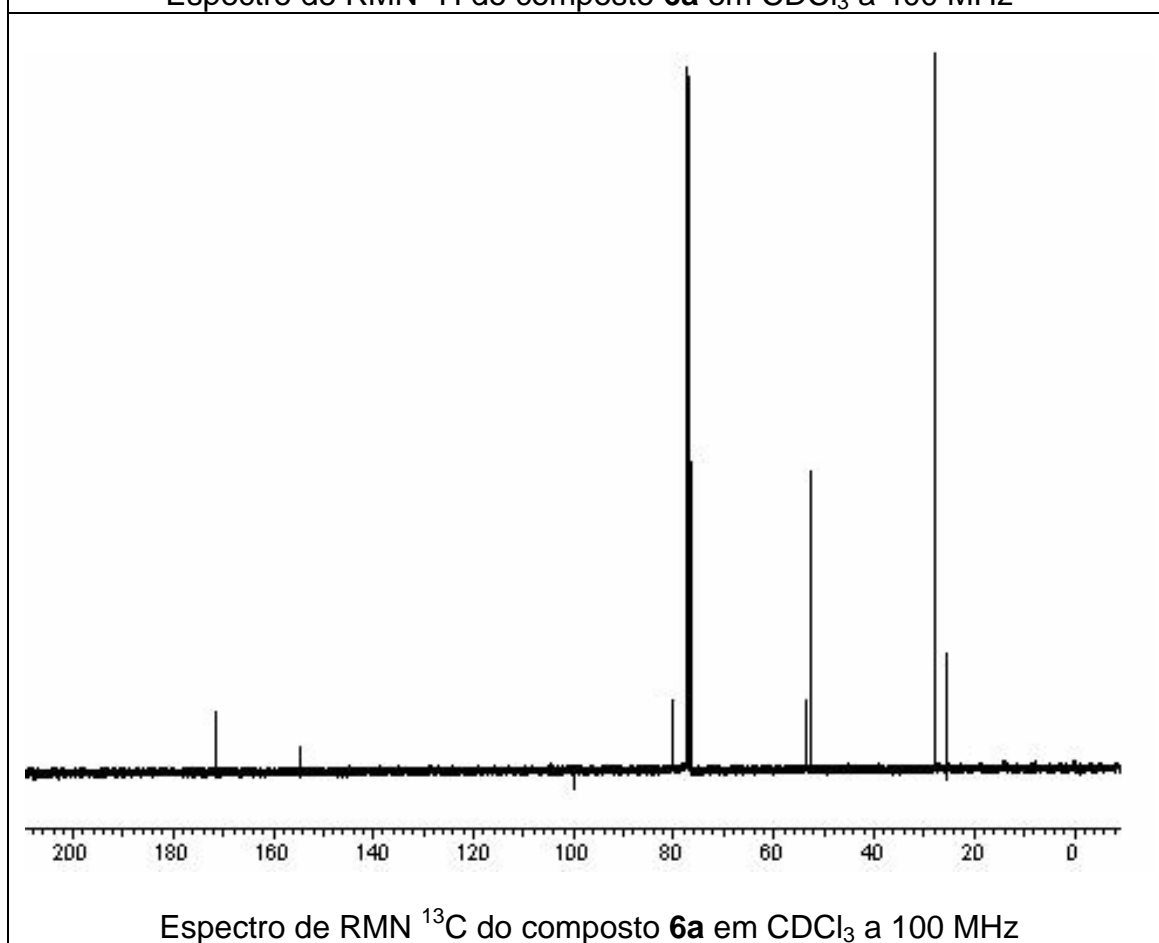
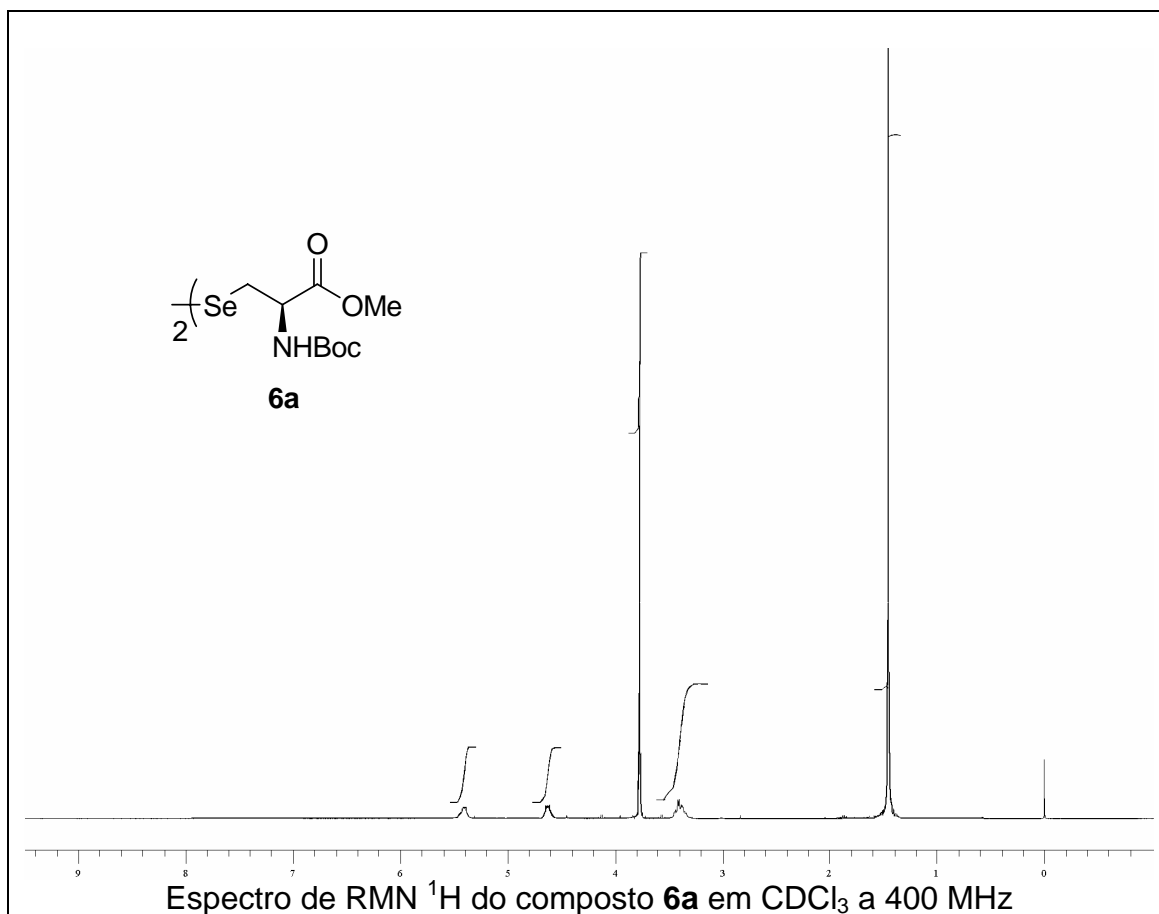


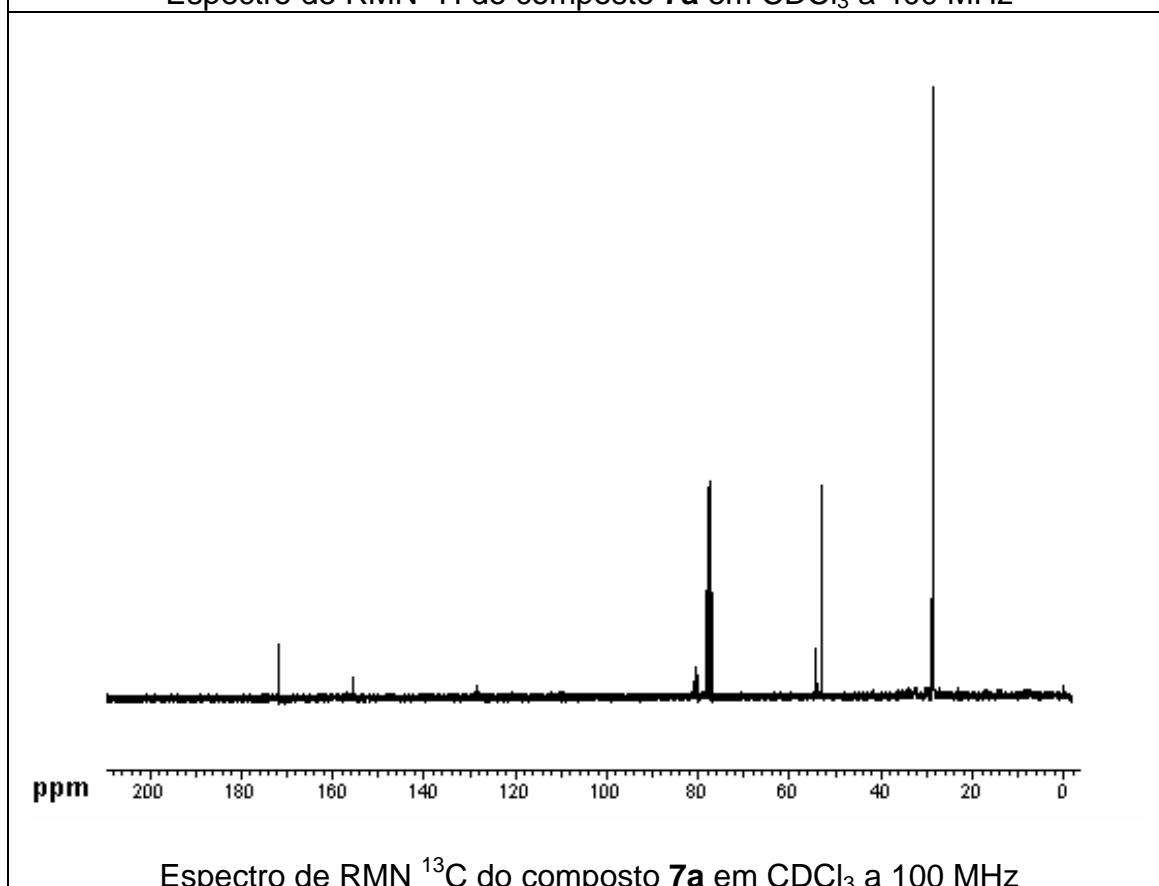
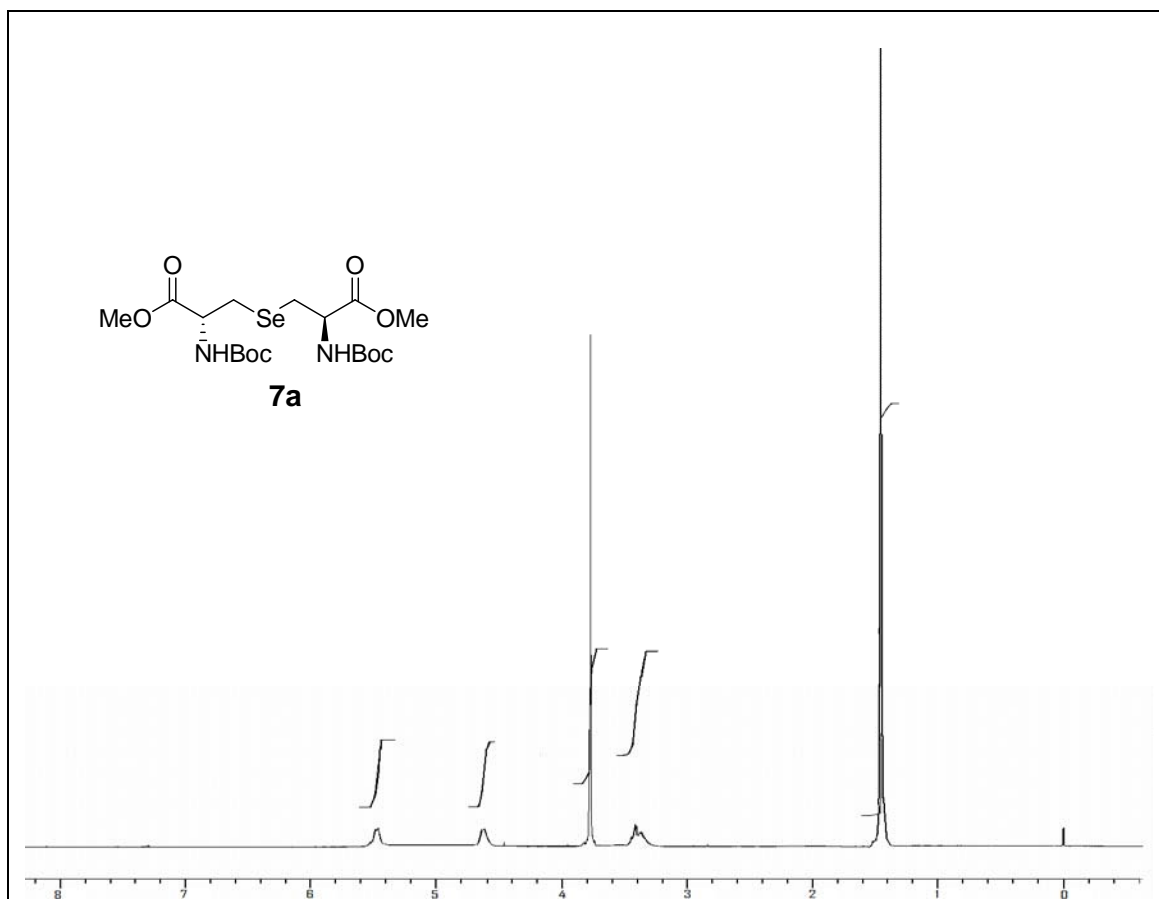
Espectro de RMN ^1H do composto **5i** em CDCl_3 a 400 MHz

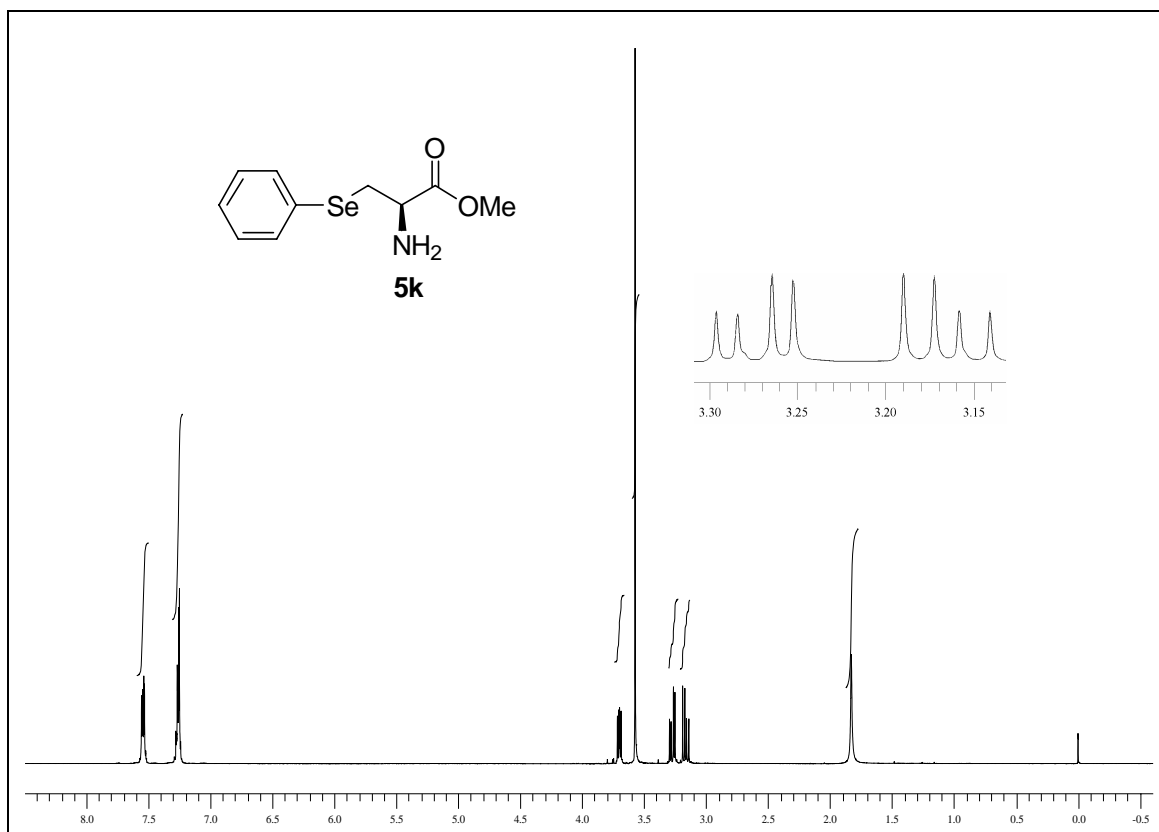


Espectro de RMN ^{13}C do composto **5i** em CDCl_3 a 100 MHz

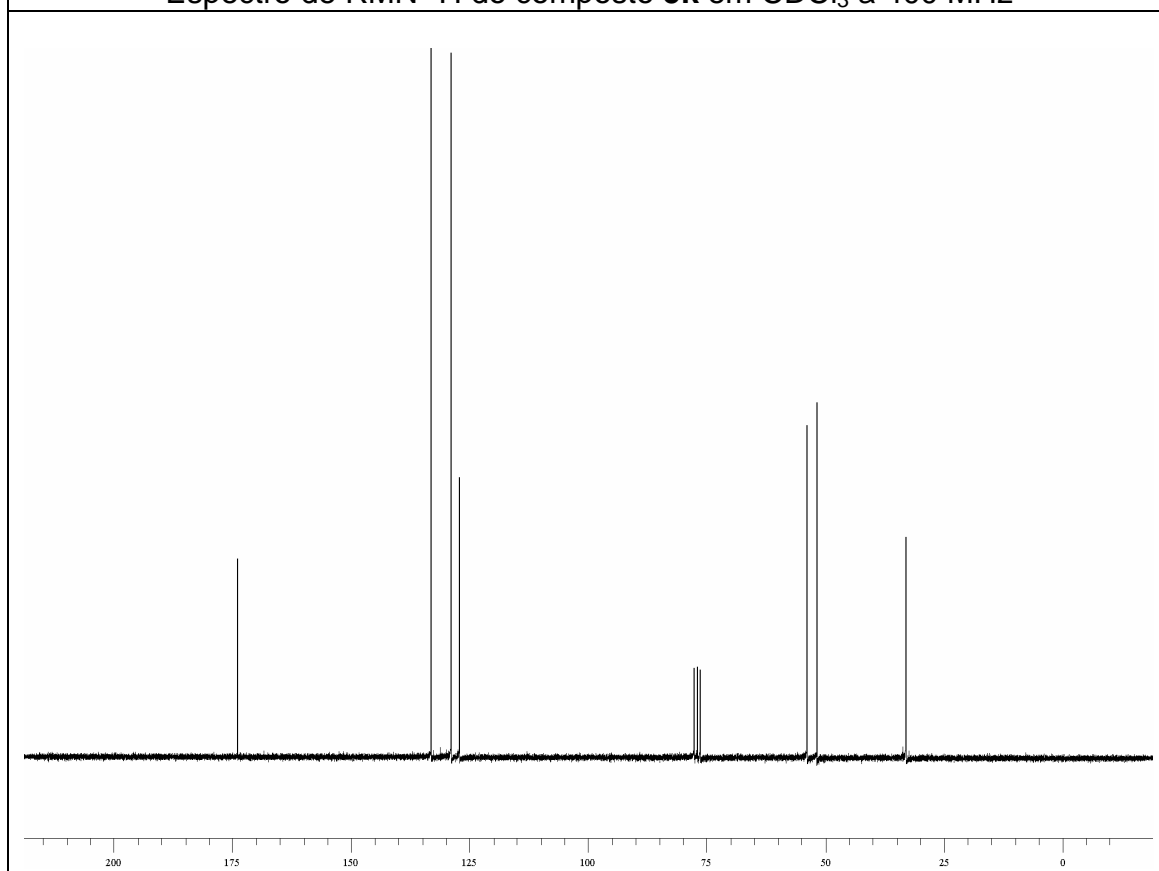




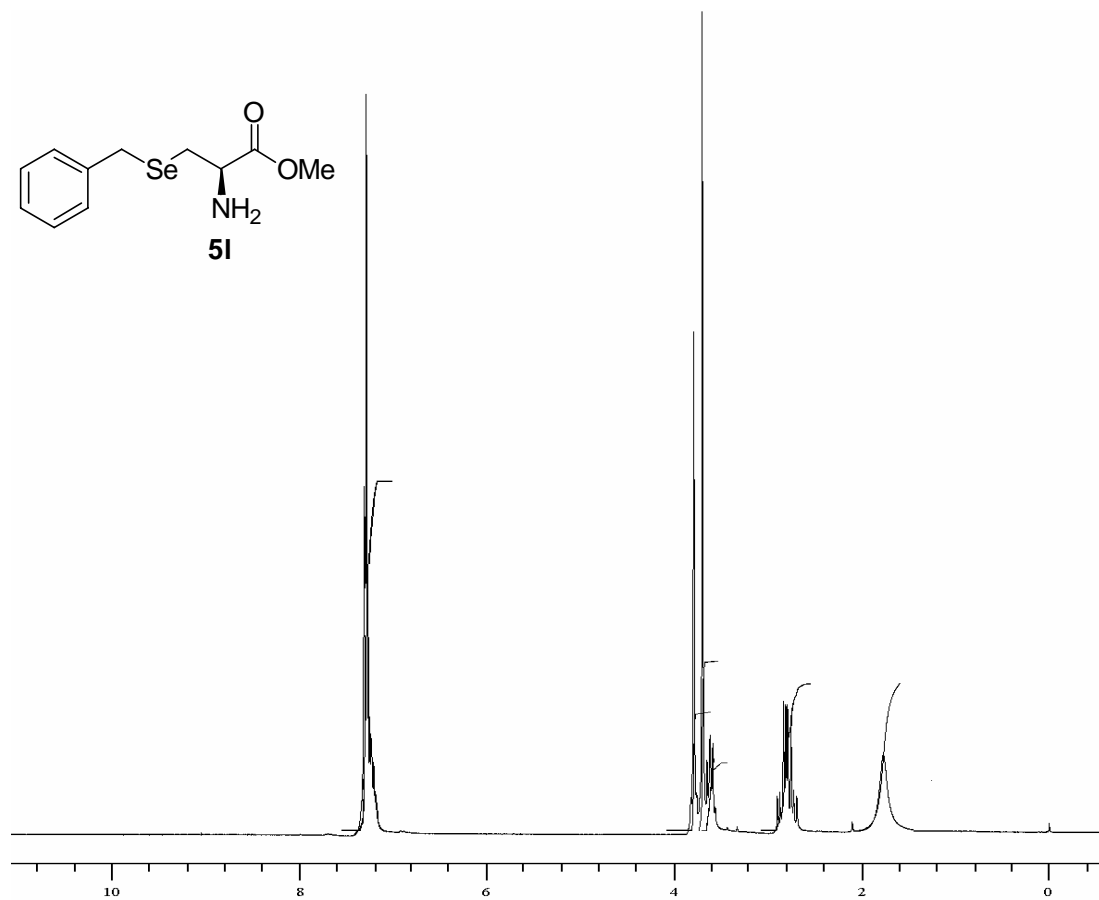
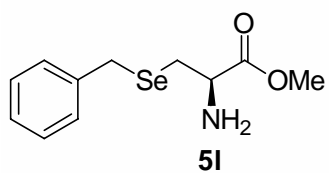




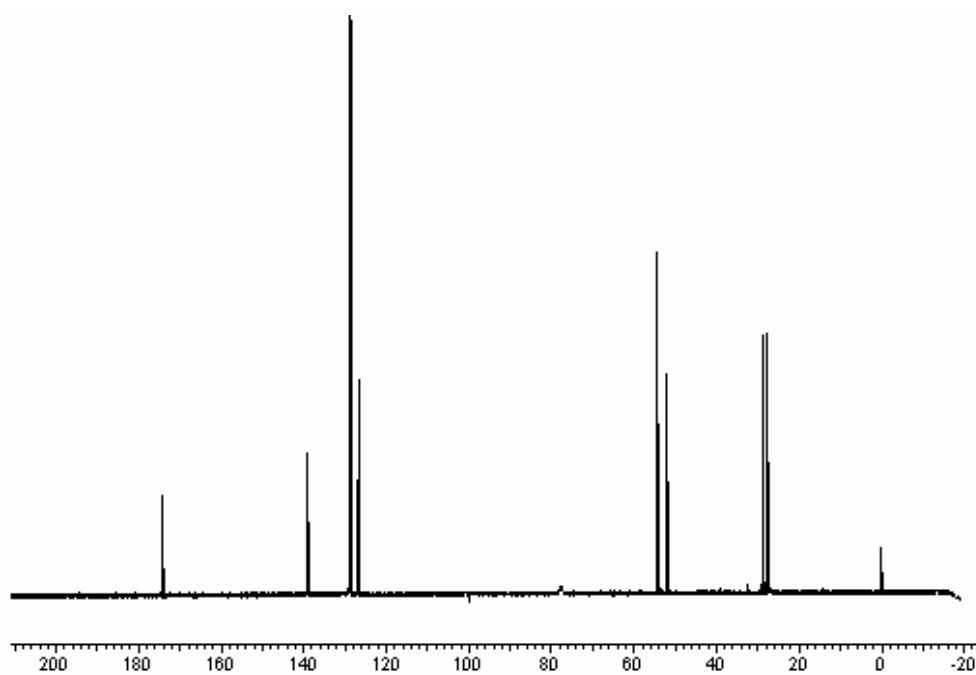
Espectro de RMN ^1H do composto **5k** em CDCl_3 a 400 MHz



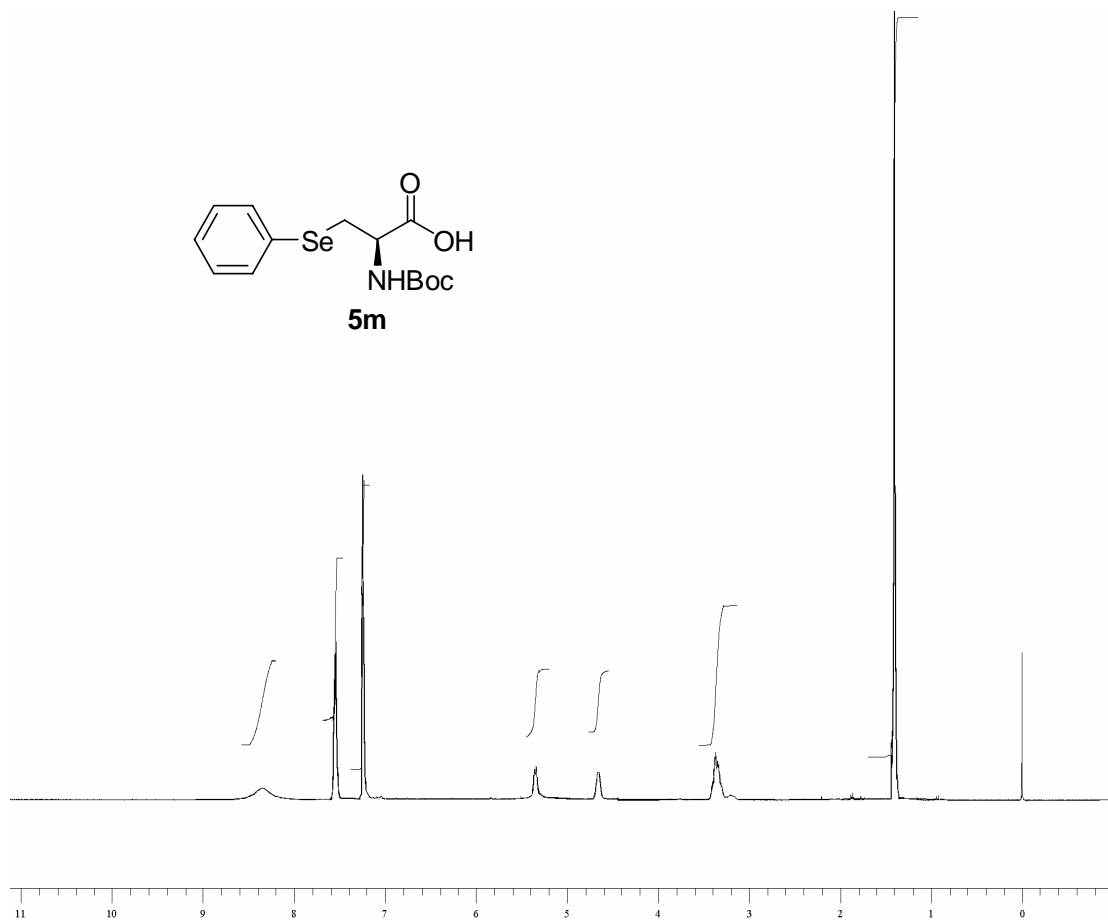
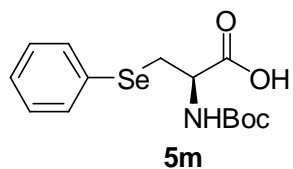
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5k** em CDCl_3 a 100 MHz



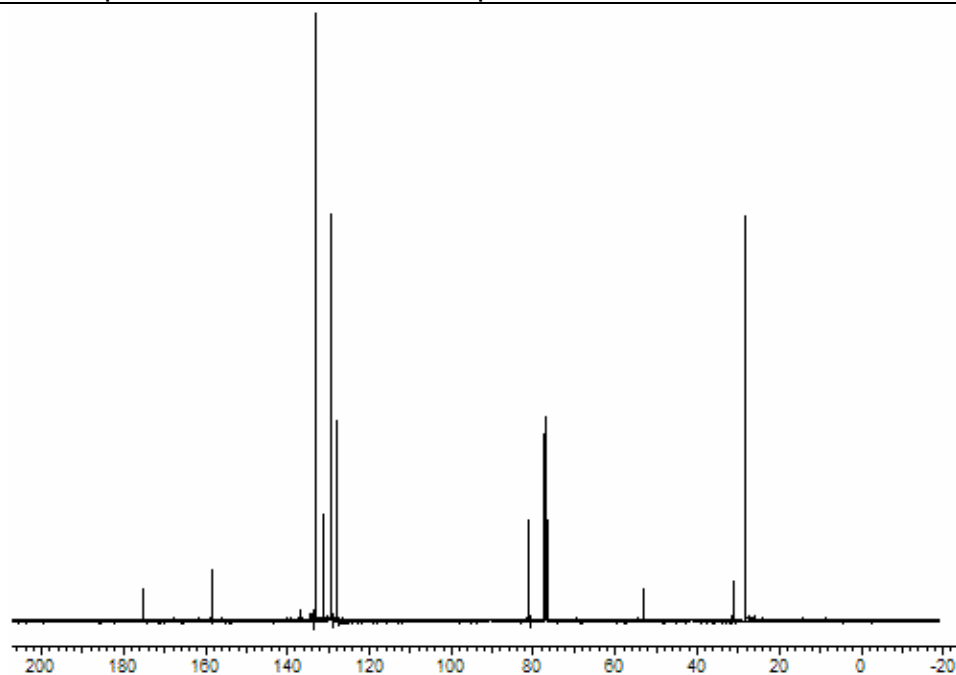
Espectro de RMN ^1H do composto **5I** em CDCl_3 a 400 MHz



Espectro de RMN ^{13}C do composto **5I** em CDCl_3 a 100 MHz



Espectro de RMN ^1H do composto **5m** em CDCl_3 a 400 MHz



Espectro de RMN ^{13}C do composto **5m** em CDCl_3 a 100 MHz

