



UFSM

Dissertação de Mestrado

**SÍNTESE DE β -CALCOGENOAMINAS QUIRAIS VIA
ABERTURA REGIOSSELETIVA DE AZIRIDINAS EM
LÍQUIDOS IÔNICOS**

JOSIMAR VARGAS

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil 2011

**SÍNTESE DE β -CALCOGENOAMINAS QUIRAIS VIA
ABERTURA REGIOSSELETIVA DE AZIRIDINAS EM
LÍQUIDOS IÔNICOS**

Por

JOSIMAR VARGAS

Dissertação de Mestrado 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

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

A COMISSÃO EXAMINADORA ABAIXO ASSINADA, APROVA A
DISSERTAÇÃO

**SÍNTESE DE β -CALCOGENOAMINAS QUIRAIS VIA
ABERTURA REGIOSSELETIVA DE AZIRIDINAS EM
LÍQUIDOS IÔNICOS**

ELABORADA POR:

JOSIMAR VARGAS

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

COMISSÃO EXAMINADORA:



Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues – Orientador – UFSM



Prof. Dr. Diego da Silva Alves – UFPEL



Prof. Dr. Helmoz Roseniaim Appelt – UNIPAMPA

Santa Maria, 29 de julho de 2011.

*A Deus, por me iluminar, guiar e estar sempre presente em minha vida.
Sem a sua intervenção nada conseguiria. Obrigado por mais esta conquista.*

À minha mãe Sonia e a meu padrasto Altivo que desde cedo me mostraram o caminho e foram exemplos de amor, dedicação, carinho, respeito e todos os valores que me fizeram ser quem hoje eu sou. Obrigado pela confiança e pelo incentivo que a mim sempre depositam. Dedico a vocês este trabalho.

Aos meus irmãos Richer e Raíssa por serem amigos incondicionais. Em vocês vejo viva a certeza de que sempre posso esperar de ambos, um ombro amigo, boas risadas, alguém em quem posso confiar. Obrigado por sempre estarem ao meu lado, desejo toda a felicidade do mundo aos dois.

Ao professor Oscar pela orientação e amizade. Obrigado pelos valiosos ensinamentos, por estar sempre disposto a ouvir e ajudar e por ter confiado em meu trabalho.

AGRADECIMENTOS

Aos antigos: Galetto, Juliano, Vanessa, Graciane, Anna, Marcelo (cabelo), Senthil, Devender, Kashif, Salman, Ricardo, Minéia, Eduardo, Fabiano, Fran D, Paulo, Renata, Isabele.

Aos atuais: Diego, Rafael, Fernanda, Otávio, Bruno, Letiére, Raquel, minha afilhada Camila, Cris, Patrícia, Marina, Lucas, Wilian, André, Juliano, Elisiane, Mariane, Bruna, Augusto e Carol (carinhosamente chamada de gorda) amigos e colegas do laboratório. Obrigado pela amizade e incentivo de vocês.

Aos amigos do laboratório do prof. Gilson e Cláudio pela amizade e por toda ajuda prestada durante este trabalho.

Ao Prof. Braga, por me orientar como aluno de iniciação científica. Obrigado pela oportunidade, incentivo e amizade.

Ao Prof. Diogo Seibert Lüdtkke, meu primeiro orientador dentro do laboratório quando eu ainda estava no ensino médio. Pela amizade, confiança, dedicação e companheirismo minha sincera gratidão.

Ao Eduardo Eliezer Alberto, um agradecimento especial, pela amizade, confiança e por todos valiosos ensinamentos. Para mim você é um exemplo a ser seguido, te desejo muito sucesso.

Aos professores Helmoz e Luciano pelas correções, sugestões e revisão deste documento durante a qualificação.

À Raquel pela amizade e ajuda desprendida durante a realização de seu trabalho de Iniciação Científica.

A Bruna, por estar sempre pronta a ajudar e pelas palavras de amizade e confiança. Nos momentos em que muito precisei você esteve comigo e não me deixou desanimar. Obrigado por tudo e conte sempre comigo.

Ao Letiére, por me ensinar que desistir nunca é a opção. Nos momentos de dificuldade é onde se revelam os verdadeiros amigos, e nestes você se mostrou um irmão. Obrigado pela confiança, amizade e companheirismo. Desejo a você muito sucesso.

Ao prof. Gilson e a prof.^a Cristina pela amizade e incentivo durante este período.

Ao serviço de RMN pelas análises, competência e agilidade no desenvolvimento de seu trabalho.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFSM.

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

À minha família, em especial minha tia Tânia, Araújo, André, Osvaldo e Rafael pela confiança, incentivo, amizade em todos os aspectos de minha vida.

A todos os meus amigos que sempre me incentivaram e estiveram dividindo comigo bons e maus momentos. A amizade de vocês certamente será para a vida toda. Obrigado pela compreensão nos momentos em que se fez necessária minha ausência.

À agência financiadora CAPES pela bolsa concedida.

RESUMO

Título: **Síntese de β -Calcogenoaminas quirais via abertura regioseletiva de Aziridinas em Líquidos Iônicos.**

Autor: Josimar Vargas

Orientador: Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues

O presente trabalho tem por objetivo a síntese de β -Calcogenoaminas quirais derivadas de *L*-aminoácidos empregando uma metodologia simples, com apelo ambiental e com bons rendimentos.

O protocolo utilizado envolveu a reação de abertura de aziridinas *N*-protegidas com grupamentos Boc e Tosil (**2a-g**) utilizando zinco em pó, 10 μ L de HCl (1M), disseleneto ou dissulfeto de difenila (**1**) em BMIM-BF₄ como solvente. A reação se mostrou eficiente para a síntese de uma gama de β -selenoaminas quirais (**3a-g**) e β -tioaminas (**4a-f**) que foram obtidas com rendimentos que variaram de 65-92%.

Posteriormente foram feitos os testes de reciclagem do BMIM-BF₄ com o intuito de reutilizá-lo em reações subsequentes e verificar a influência destes no rendimento da reação. Para este estudo foi empregado o disseleneto de difenila (**1a**) juntamente com a aziridina derivada da *L*-fenilalanina (**2b**), em presença de BMIM-BF₄, HCl (1M) e zinco em pó. Após o líquido iônico foi recuperado e reutilizado por mais quatro vezes, levando a formação de produtos com rendimentos de 92 a 80%.

Tendo em vista a grande aplicabilidade dos líquidos iônicos e levando em consideração suas interessantes propriedades químicas e físicas, estes foram escolhidos como meio reacional deste projeto. Adicionalmente devido a sua capacidade de reciclabilidade, os líquidos iônicos tornam-se apreciáveis do ponto de vista sintético, enquadrando-se em uma proposta ambientalmente correta.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
NanoBio - LabSelen
Dissertação de Mestrado

ABSTRACT

Title: **Synthesis of β -chalcogen amine derivatives from regioselective aziridine ring-opening in ionic liquids.**

Author: Josimar Vargas

Academic Advisor: Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues

The present work report the synthesis of β -chalcogen amino compounds derived from *L*-aminoacids. The desired products were obtained in a short reaction time, with high yields using a simple and environmentally friendly methodology.

The synthetic approach involved the protected N-Boc or tosyl aziridines (**2a-g**) ring opening using diphenyl diselenide or diphenyl disulfide (**1**), 10 μ L of HCl (1M), zinc powder in BMIM-BF₄ as solvent. The methodology allowed the synthesis of a variety of chiral β -amino selenides (**3a-g**) and β -amino sulfides (**4a-f**) with yields ranging from 65 to 92%.

To afford an environmentally friendly status to the present methodology, a study concerning the ionic liquids recoverability was performed. Tests to check the efficiency of the recycled ionic liquids were realized, employing diphenyl diselenide (**1a**), aziridine derived from *L*-phenylalanine (**2b**), in BMIM-BF₄, using HCl (1M) and zinc dust. In this way, after four successive runs, the respective compound was obtained with yields ranging from 80 to 92%.

Due the wide applicability of ionic liquids as catalysts and as solvent in organic synthesis, mainly due the interesting chemical and physical properties, these compounds were chosen as reaction medium for this protocol. Besides the ionic liquids can be recovered and reused, which satisfies an environmentally friendly proposal.

FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA
CHEMISTRY POST-GRADUATE PROGRAM
NanoBio - LabSelen
Master Dissertation in Chemistry

ÍNDICE

<i>Agradecimentos</i>	vi
<i>Resumo</i>	viii
<i>Abstract</i>	ix
<i>Lista de Tabelas</i>	xii
<i>Lista de Figuras</i>	xiii
<i>Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos</i>	xiv
<i>Introdução e Objetivos</i>	1
Capítulo 1: Revisão da Literatura	6
1.1 Compostos Organocalcogênicos	7
1.2 Métodos de Preparação de Compostos β -Calcogenoaminas Quirais.....	8
1.3 Líquidos Iônicos	14
Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados	18
2.1 Otimização das Condições Reacionais.....	20
2.2 Síntese de β -Selenoaminas Quirais	23
2.3 Síntese de β -Tioaminas Quirais.....	31
2.4 Recuperação e Reutilização do Líquido Iônico	35
Considerações Finais e Perspectivas	37
Capítulo 3: Parte Experimental	39
3.1 <i>Materiais e Métodos</i>	40
3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	40
3.1.2 Rota-evaporadores.....	40
3.1.3 Solventes e Reagentes.....	40
3.2 <i>Procedimentos Experimentais</i>	41
3.2.1 Procedimento para a síntese do disseleneto de difenila.....	41
3.2.2 Procedimento para a síntese dos aminoálcoois.....	41
3.2.3 Procedimento para a síntese dos N-Boc aminoálcoois.....	42
3.2.4 Procedimento para a síntese das N-Boc aziridinas.....	42
3.2.5 Procedimento para a síntese das N-Ts aziridinas.....	42
3.2.6 Procedimento para a síntese das β -calcogenoaminas quirais 3a-g e 4a-f	43

3.2.7 Procedimento para a síntese do metanossulfonato de butila.....	43
3.2.8 Procedimento para a síntese do metanossulfonato de 1-butil-3metil imidazólio.....	43
3.2.9 Procedimento para a síntese do tetrafluorborato de 1-butil-3-metil imidazólio.....	44
3.2.10 Procedimento para a recuperação de BMIM-BF ₄	44
Referências Bibliográficas	45
Capítulo 4: Espectros Seleccionados	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Resultados obtidos com os diferentes Líquidos Iônicos Avaliados.....	21
Tabela 2 -	Variação de temperatura e solventes orgânicos.....	23
Tabela 3 -	Estruturas e rendimentos obtidos das β -selenoaminas quirais 3a-g	24
Tabela 4 -	Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 3a-g	28
Tabela 5 -	Estruturas e rendimentos obtidos das β -tioaminas quirais 4a-f	31
Tabela 6 -	Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 4a-f	33

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Exemplos de Aminoácidos contendo Selênio e Enxofre.....	7
Figura 2 -	Proposta de mecanismo para a abertura da aziridina protegida com Boc.	10
Figura 3 -	Mecanismo para a abertura de aziridina livre em sistema bifásico éter/HCl.....	13
Figura 4-	Representação esquemática dos diferentes tipos das interações presentes no LI baseado no cátion imidazólio.....	14
Figura 5-	Catalisador PdEDTA imobilizado em líquido iônico suportado em sílica...	17
Figura 6-	Análise retrossintética para as β -calcogenoaminas quirais.....	19
Figura 7-	Estrutura dos Líquidos Iônicos utilizados na etapa de otimização da reação.....	21
Figura 8 -	Ligação de Hidrogênio entre o H ácido do C-2 do anel imidazólio do BMIM-BF ₄ e o grupamento Ts da Aziridina.....	22
Figura 9-	Espectro de RMN ¹ H do composto 3a em CDCl ₃ a 200 MHz.....	27
Figura 10-	Espectro de RMN ¹³ C do composto 3a em CDCl ₃ a 50 MHz.....	28
Figura 11-	Reutilização do Líquido Iônico BMIM-BF ₄	35
Figura 12 -	Desprotonação na posição 2 do anel imidazólio promovida por base.....	36

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Boc	tert-butiloxicarbonila
BMIM-BF ₄	Tetrafluorborato de 1-butil-3-metil-imidazólio
BMIM-PF ₆	Hexafluorborato de 1-butil-3-metil-imidazólio
BMMIM-BF ₄	Tetrafluorborato de 1-butil-2,3-dimetil-imidazólio
Bpy-BF ₄	Hexafluorborato de 1-butil-piridina
DABCO	1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano
DMAP	4-dimetil-aminopiridina
EDTA	ácido etilenodiaminotetraacético
L.I.s	Líquidos Iônicos
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
Ts	Tosila
δ	Deslocamento Químico (ppm)

Introdução e Objetivos

A síntese de compostos derivados de aminoácidos contendo um ou mais centros quirais, funcionalizados com selênio e enxofre tem recebido grande destaque nos últimos anos, sendo as β -calcogenoaminas quirais amplamente estudadas. Tal importância é devido ao fato destes compostos apresentarem amplas aplicações biológicas, como atividade antiviral e bactericida, e serem precursores de importantes enzimas, tais como glutationaperoxidase e tioredoxinaredutase.¹

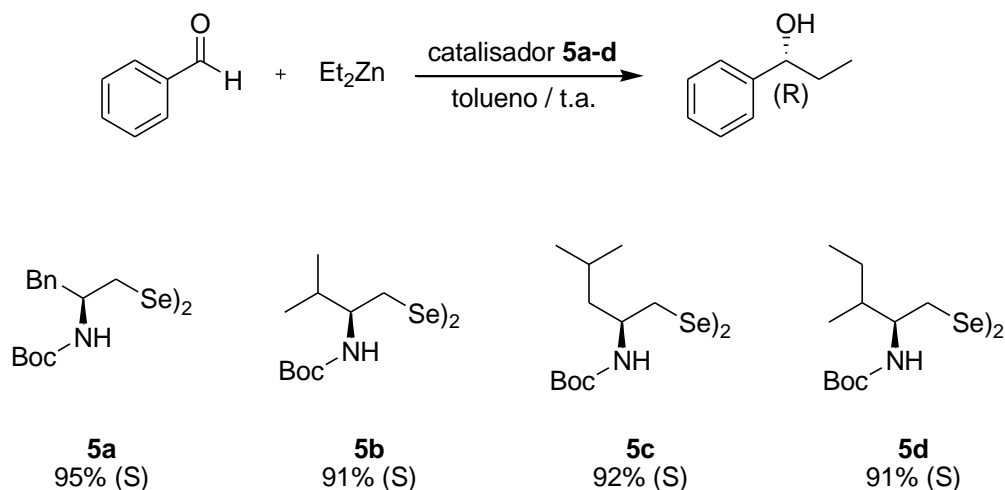
Outra aplicação das β -calcogenoaminas quirais que as fazem estar em destaque em síntese orgânica é na área de catálise assimétrica. Importantes catalisadores quirais derivados de aminoácidos vem sendo descritos como eficientes plataformas para a formação de um novo centro estereogênico.²

Em 2003, Braga e colaboradores descreveram a utilização de β -selenoaminas quirais como catalisadores para a adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos.³ Fazendo uso dos catalisadores **5a-d** os autores conseguiram obter os produtos desejados com elevados excessos enantioméricos. Destacando-se o catalisador **5a**, o qual proporcionou a formação do produto com 95% de excesso enantiomérico (Esquema 1).

¹(a) Andreadou, I.; Menge, W. M. P. B.; Commandeur, J. N. M.; Worthington, E. A.; Vermeulen, N. P. M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2040-2046. (b) Sarma, B. K.; Mugesh, G. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1408-1419.

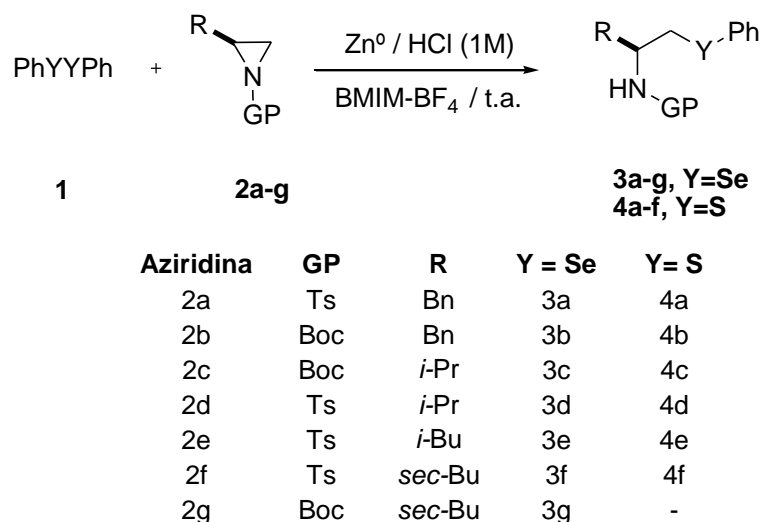
²(a) Braga, A. L.; Milani, P.; Vargas, F.; Paixão, M. W.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2793–2797. (b) Jin, M. J.; Sarkar, S. M.; Lee, D. H.; Qiu, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1235-1237.

³ Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Paixão, M. W.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635-2638.



Esquema 1: Reação geral empregando β -selenoaminas quirais como catalisadores.

Tendo em foco a grande aplicabilidade das β -calcogenoaminas quirais, este trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de um novo método de preparação desta classe de compostos. Neste contexto foi desenvolvida uma nova metodologia sintética envolvendo a clivagem reductiva de disselenetos e dissulfetos de difenila **1** por zinco em pó e HCl (1M) com subsequente abertura de anéis aziridínicos **2a-g** utilizando líquidos iônicos como solvente, levando à formação das β -selenoaminas quirais **3a-g** e β -tio aminas quirais **4a-f** (Esquema 2).



Esquema 2: Reação Geral de abertura de Aziridinas empregando clivagem reductiva de ligações S-S e Se-Se promovidas por zinco em líquidos iônicos.

Partindo-se de aziridinas N-Boc e N-Ts protegidas e empregando disseleneto e dissulfeto de difenila, buscou-se com este trabalho apresentar uma metodologia mais eficiente, simples, que se realize em curtos tempos reacionais e que se aplique a um grande número de substratos. Tendo em vista os aspectos ambientalmente corretos, como baixa toxicidade e reciclagem, os líquidos iônicos foram escolhidos como meio reacional devido a sua capacidade de serem recuperados e reutilizados por diversas vezes. Isto os coloca em destaque quando comparados com outros solventes orgânicos mais comumente utilizados.

Para uma melhor compreensão, esta dissertação está dividida em quatro capítulos. No primeiro realizou-se uma breve revisão da literatura onde sucintamente foram apresentadas as características dos compostos organocalcogênicos e suas aplicações biológicas. Também foram mostrados brevemente neste capítulo os métodos mais relatados para a síntese das β -calcogenoaminas quirais e a utilização dos líquidos iônicos como solventes e como catalisadores em síntese orgânica. No segundo capítulo foram apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do trabalho. No terceiro capítulo relatou-se os equipamentos e procedimentos experimentais adotados e

no último apresentou-se os espectros selecionados de alguns materiais de partida e dos compostos obtidos.

Capítulo 1

Revisão da Literatura

1.1 COMPOSTOS ORGANOCALCOGÊNIOS

A química de compostos organocalcogênios vem sendo amplamente estudada nos últimos anos, em particular, a síntese de derivados de aminoácidos naturais contendo selênio e enxofre, que constituem precursores importantes para formação de tio e seleno-proteínas.⁴ Esta grande atenção voltada aos compostos organoselênio e organoenxofre é devido ao considerável potencial farmacológico apresentado por eles, podendo-se destacar a atividade antioxidante, antitumoral e antibacteriana.⁵ Podemos citar como exemplos de aminoácidos contendo selênio e enxofre (selenocisteína e a cisteína respectivamente), que são precursores de importantes proteínas como glutationaperoxidase e tioredoxinaredutase (Figura 1).

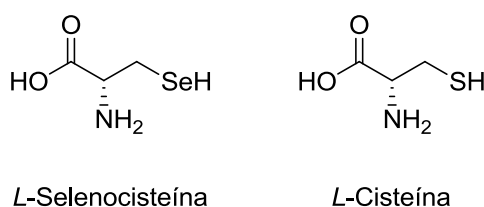


Figura 1: Exemplos de Aminoácidos contendo Selênio e Enxofre.

As β -calcogenoaminas quirais são compostos que geralmente podem ser derivadas de aminoácidos naturais. Com isto possuem um centro estereogênico definido podendo desta forma atuarem como indutores de quiralidade. Várias metodologias para a obtenção destes compostos de maneira estereosseletiva vem sendo desenvolvidas dentro da área de síntese orgânica, como descritas a seguir.

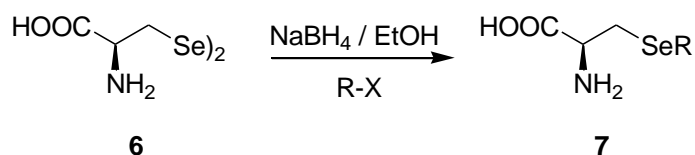
⁴(a) Andreadou, I.; Menge, W. M. P. B.; Commandeur, J. N. M.; Worthington, E. A.; Vermeulen, N. P. *M. J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2040-2046. (b) Sarma, B.K.; Mugesh, G. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1408-1419. (c) Fiori, S.; Rudolph, B. S.; Cramer, J.; Moroder, L. *Biopolymers* **2000**, *53*, 550-554.

⁵(a) Back, T. G.; Moussa, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13455-13460. (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255-6286. (c) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Paixão, M. W.; Alberto, E. E.; Stefani, H. A.; Juliano, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4260-4264.

1.2 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE β -CALCOGENOAMINAS QUIRAIS.

O desenvolvimento de metodologias para a inserção de enxofre e selênio em moléculas orgânicas é desafiador. Alguns relatos encontrados na literatura mostram o uso de abertura de estruturas cíclicas com espécies nucleofílicas de calcogênios para a obtenção destes compostos em solventes orgânicos.⁶ Para a obtenção das espécies nucleofílicas de Selênio e Enxofre, os métodos geralmente relatam a clivagem redutiva das ligações S-S/Se-Se⁷ e, como reagente eletrofílico, o anel aziridínico é amplamente usado, sendo muito útil em reações de obtenção de β -calcogenoaminas quirais.⁸

No ano de 1996, Menge e colaboradores reportaram a síntese de derivados de selenocisteína **7** utilizando clivagem redutiva da selenocistína **6** usando boridreto de sódio e sucessiva reação com haletos de alquila e benzila (Esquema 3).⁹



Esquema 3: Reação geral para a redução da ligação Se-Se utilizando NaBH_4 .

Com os compostos obtidos os autores puderam investigar a aplicação biológicas dos derivados da selenocisteína sintetizados nesse trabalho como potentes agentes anticâncer. Esta metodologia é ainda amplamente empregada como meio de redução das ligações Se-Se e S-S.

Usando uma metodologia alternativa ao da clivagem redutiva de ligação S-S, em 2005, Wu e colaboradores realizaram a preparação de β -tio aminas **9**. Neste

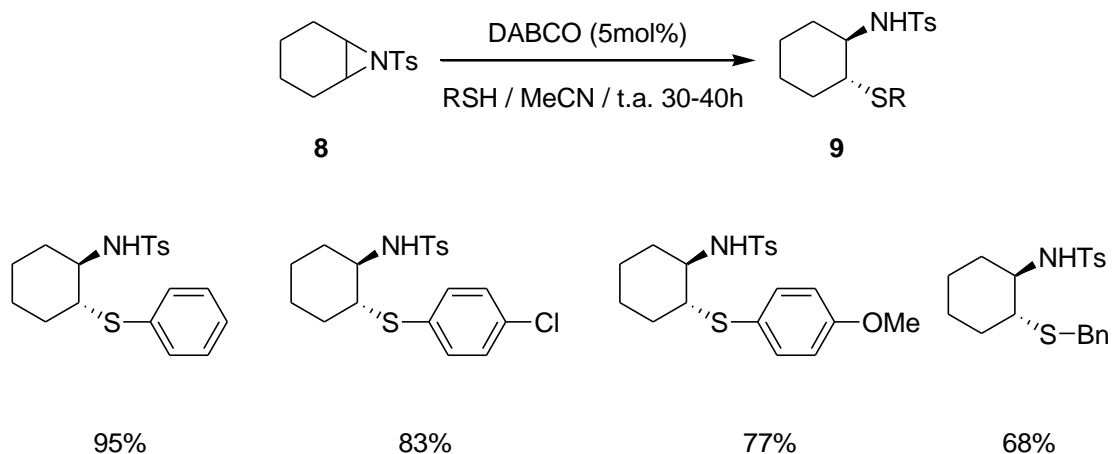
⁶ (a) Clive, D. L. J. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1049-1132. (b) Zhang, W. X.; Ye, K.; Ruan, S.; Chen, Z. X.; Chia, Q. H. *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 1758-1761. (c) Engman, L.; Besev, M. *Org Lett.* **2002**, *4*, 3023-3025. (d) Lee, W. K.; Bae, J. H.; Shin, S. H.; Park, C. S. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 10041-10046.

⁷ (a) Bieber, L. W.; Ana, C. P. F. S.; Menezes, P. H.; Gonçalves, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *42*, 4597-4599. (b) Taniguchi, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1241-1245. (c) Devillanova, F. A. *Handbook Of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in S, Se and Te*, Royal Society of Chemistry, 2006. (d) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, 1986.

⁸ (a) Hu, X. E. *Tetrahedron*. **2004**, *60*, 2701-2743. (b) Sureshkumar, D.; Gunasundari, T.; Ganesh, V.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *72*, 2106-2117. (c) A. L. Braga, P. H.; Schneider, M. W.; Paixão, A. M.; Deobald, C.; Peppe, D. P. Bottega. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4305-4307. (d) Comasseto, J. V.; Vargas, F. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 122-126.

⁹ Andreadou, I.; Menge, W. M. P. B.; Commandeur, J. N. M.; Worthington, E. A.; Vermeulen, N. P. M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2040-2046.

trabalho o grupo descreveu o uso de tiois (RSH) para a abertura do anel aziridínico **8** protegido com o grupamento tosila catalisadas por 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) usando acetonitrila como solvente (Esquema 4).¹⁰



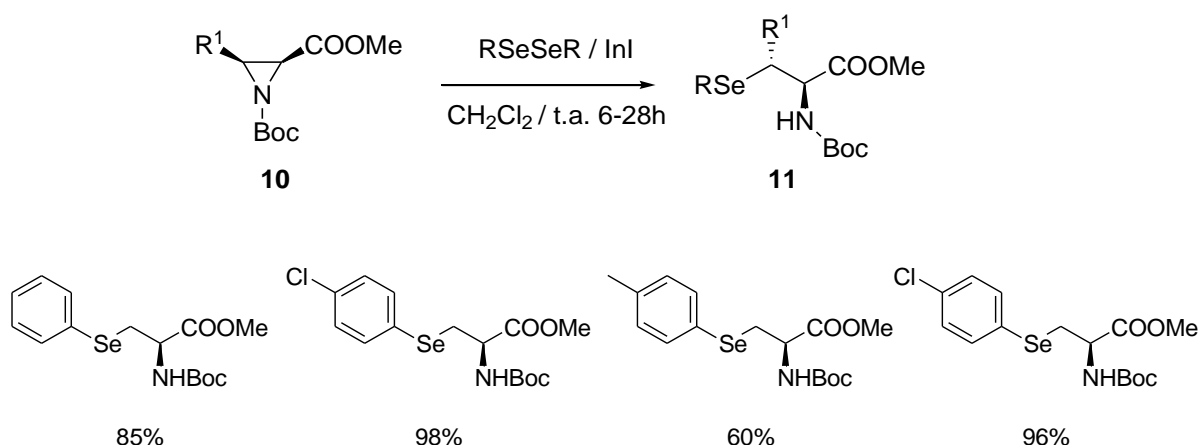
Esquema 4: Reação geral usando tiois e DABCO.

A proposta de Wu e colaboradores é uma estratégia sintética eficiente para a síntese dos compostos desejados. Através desta, os autores sintetizaram uma gama de compostos com rendimentos que variaram de 68 a 95% com tempos reacionais entre 3-40 h.

Em 2006, Braga e colaboradores descreveram a síntese de β -selenoaminas quirais **11**, a partir de uma síntese “one-pot” envolvendo InI, disseleneto de difenila, aziridinas protegidas **10** e usando diclorometano como solvente (Esquema 5).¹¹

¹⁰Wu, J.; Sun, X.; Li, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *20*, 4271-4275.

¹¹Braga, A. L.; Schneider, P. H.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M.; Peppe, C.; Bottega, D. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4305-4307.



Esquema 5: Reação Geral empregando InI.

Os autores realizaram a síntese de selenocisteína e seus derivados, obtendo os produtos desejados com um tempo variando entre 6-28h e com rendimentos variando de 60-98%. A etapa chave desta reação é a formação de um complexo de Índio (III), quando InI reage com RSeSeR, o qual se coordena ao oxigênio da carbonila do grupamento Boc, aumentando a eletrofilicidade do anel aziridínico (Figura 2).

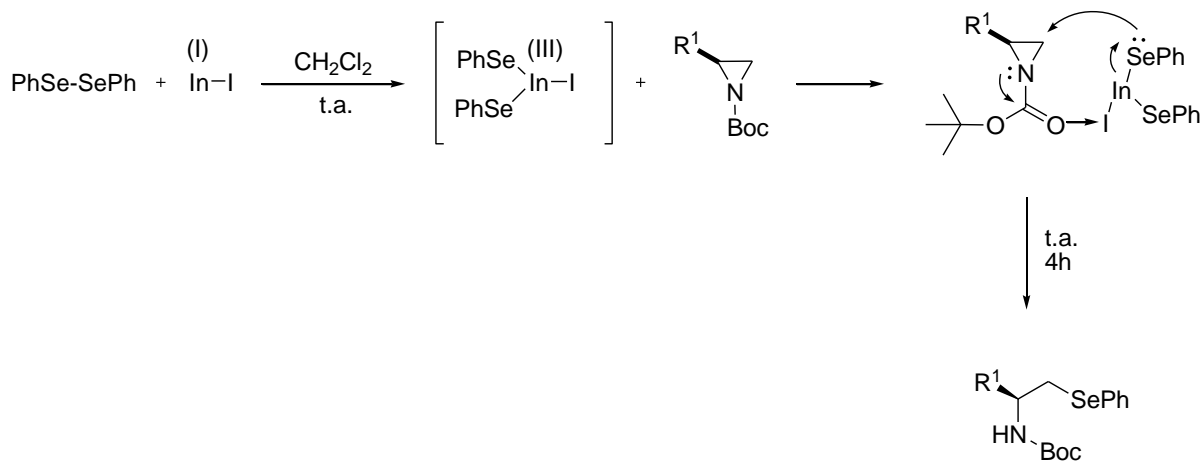
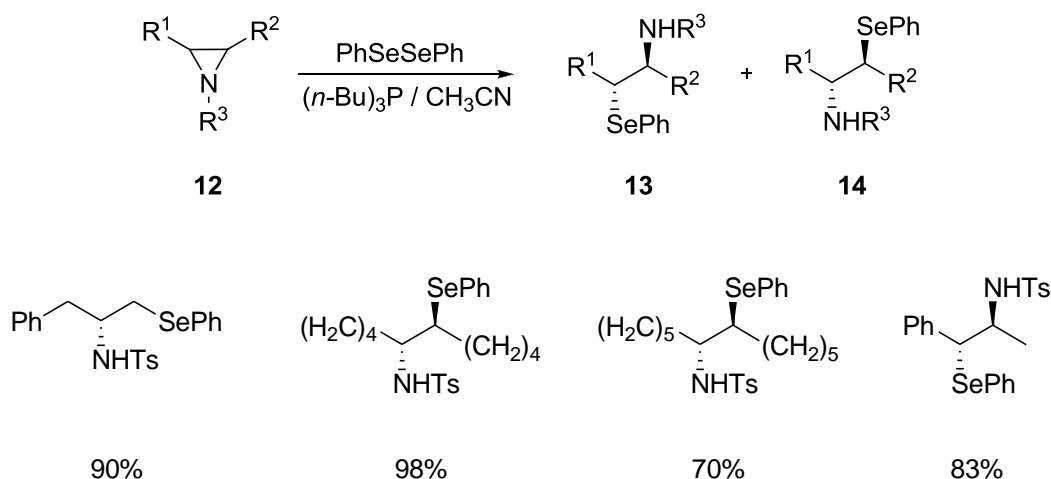


Figura 2: Proposta de mecanismo para a abertura da aziridina protegida com Boc.

A formação do intermediário ocorre através da inserção oxidativa do átomo de índio entre os átomos de selênio.

Fazendo uso de tri-*n*-butilfosfina, em 2007, Xuan e colaboradores realizaram a clivagem redutiva de disseleneto de difenila para geração do respectivo selenolato e abertura de aziridinas protegidas **12** levando a formação dos compostos **13** e **14**

(Esquema 6).¹² Os autores descreveram a facilidade maior de redução das ligações Se-Se quando comparadas as S-S. Este fato pode ser explicado pela grandeza da Energia de Ligação. Enquanto as ligações Se-Se possuem energia de ligação de 172 kJ/mol as ligações S-S possuem 264 kJ/mol.



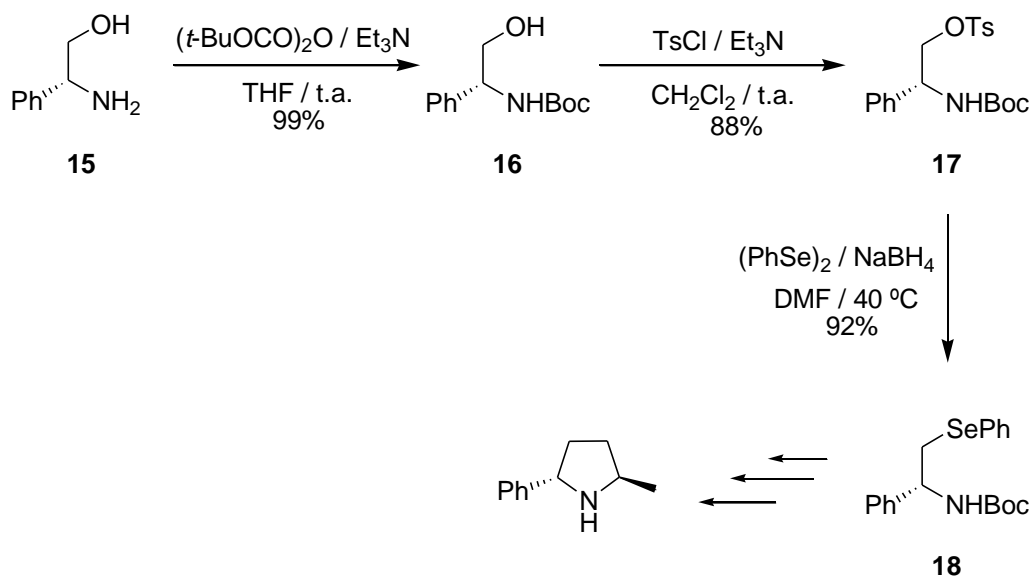
Esquema 6: Reação geral empregando $(n\text{-Bu})_3\text{P}$ para a clivagem de disseleneto e abertura das aziridinas protegidas.

Os compostos desejados foram obtidos em elevados rendimentos, com um tempo reacional de 12 horas empregando quantidade estequiométrica de tri-*n*-butilfosfina. Isto mostrou que este composto é utilizado como agente redutor e não como catalizador da reação, promovendo a clivagem da ligação Se-Se para posterior ataque ao anel aziridinico.

Em 2007, Tiecco e colaboradores fizeram uso de uma metodologia bastante empregada para a síntese de β -calcogenoaminas quirais que consistiu na utilização de aminoálcoois comerciais como materiais de partida. Com o intuito de sintetizar pirrolidinas enantiomericamente puras, os autores sintetizaram primeiramente compostos β -calcogenoaminas e após reações subsequentes, conseguiram obter os produtos desejados. Partindo do aminoálcool opticamente ativo **15** primeiramente foi feita a proteção seletiva do grupamento NH com Boc levando ao composto **16**. Após realizou-se a conversão do grupamento hidroxila em um bom grupo abandonador através da reação com cloreto de tosila, o qual formou o produto **17** e

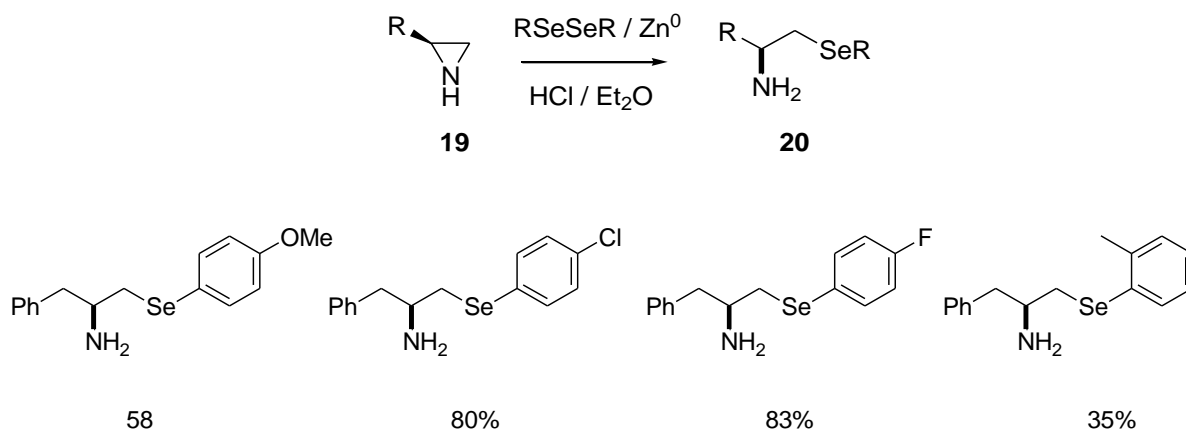
¹² Xuan, Z. W.; Ye, K.; Shan, R.; Zu, C. X.; Xia, Q. H. *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 1758-1761.

posterior ataque de um ânion selenolato, gerado “in situ”, possibilitando a obtenção da β -selenoamina quiral **18** (Esquema 7).¹³



Esquema 7: Reação usada para a obtenção dos intermediários β -selenoaminas quirais partindo de aminoalcoois.

No ano de 2009, Braga e colaboradores publicaram uma síntese de β -selenoaminas quirais **20** utilizando aziridinas desprotegidas **19**. A metodologia faz uso de um sistema bifásico de éter e HCl (1:1) e o emprego de Zn^0 (Esquema 8).¹⁴



Esquema 8: Reação geral usando sistema bifásico Et_2O/HCl e Zn^0 .

¹³Tiecco, M.; Testaferri, L.; Bagnoli, L.; Scarponi, C.; Temperini, A.; Marini, F.; Santi, C. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2007**, *18*, 2758-2767.

¹⁴Braga, A. L.; Schwab, R. S.; Alberto, E. E.; Salman, S. M.; Vargas, J.; Azeredo, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2309-2311.

Os produtos foram obtidos com consideráveis rendimentos (35-83%), e em curtos tempos reacionais (10-30min). Desta forma a metodologia apresentada utilizou uma rota simples e eficiente para a obtenção de β - calcogenoaminas quirais a partir de aziridinas livres. Segundo os autores no meio reacional ocorre a ativação do anel aziridínico pela sua protonação devido ao meio ácido e posterior ataque da espécie [RSeZnSeR] na interface do sistema HCl/Et₂O (Figura 3).

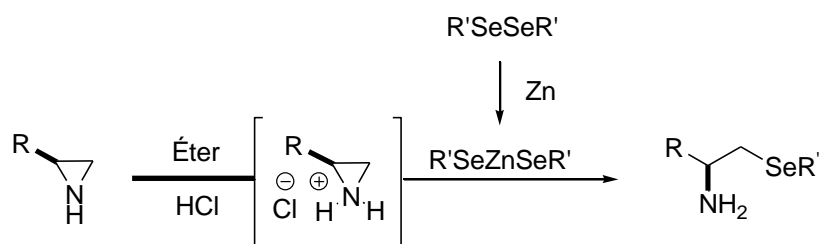
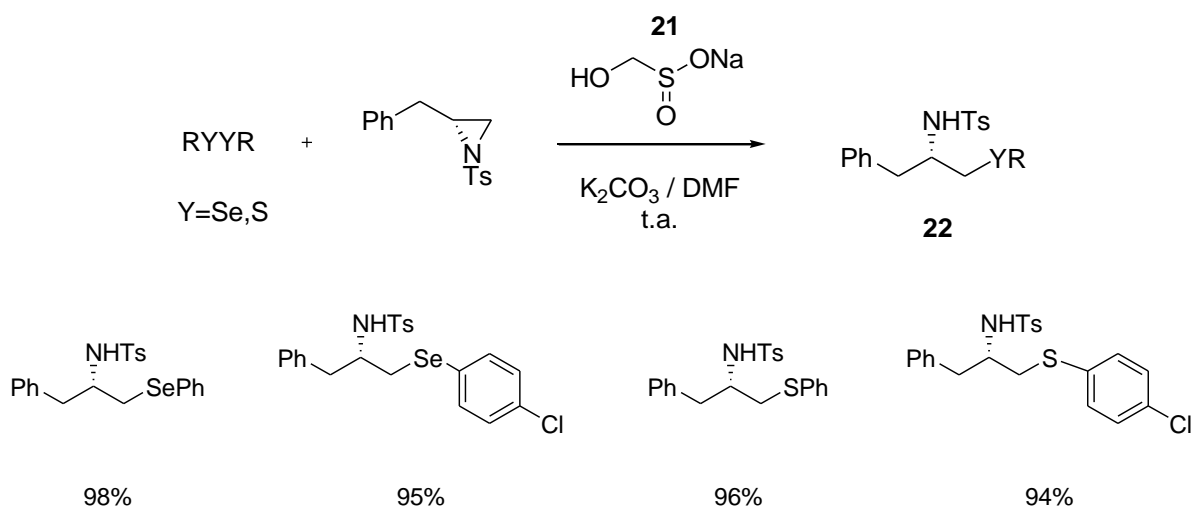


Figura 3: Mecanismo para a abertura de aziridina livre em sistema bifásico éter/HCl.

Em 2009 Chandrasekaran e colaboradores descreveram a utilização de hidroximetano sulfinato de sódio **21**, conhecido como rongalite[®], para a clivagem redutiva de ligações S-S e Se-Se para a obtenção de β -calcogenoaminas **22**.¹⁵ Os autores fizeram uso de carbonato de potássio como base e DMF como solvente da reação (Esquema 9).



Esquema 9: Reação geral para a abertura de aziridina empregando rongalite[®].

¹⁵ Chandrasekaran, S.; Ganesh, V. *Synthesis*. **2009**, *19*, 3267-3278.

Os autores conseguiram obter os compostos desejados em um tempo relativamente curto (20-60min) e com rendimentos bastante elevados. O mecanismo sugerido pelo grupo supõe a formação de um intermediário ânion radical. Este por sua vez leva a formação espontânea da espécie nucleofílica de selênio ou enxofre. Após a formação do tiolato ou selenolato ocorre o ataque ao anel aziridinico no carbono menos impedido estericamente, seguindo um mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular.

1.3 LIQUÍDOS IÔNICOS

Os Líquidos Iônicos (L.I.s) são sais orgânicos formados somente por cátions e ânions e possuem baixo ponto de fusão. Eles possuem também propriedades importantes tais como negligenciável pressão de vapor, boa estabilidade térmica, considerável condutividade iônica, interação de solvatação com cadeias polares e apolares entre outras. Vários líquidos iônicos baseados na estrutura do anel imidazólio são amplamente utilizados. Estes possuem propriedades bastante importantes, apresentando sítios de doação de ligações de hidrogênio bem como aceptores, além de regiões possíveis de se estabelecerem interações do tipo Van der Waals (Figura 4).¹⁶

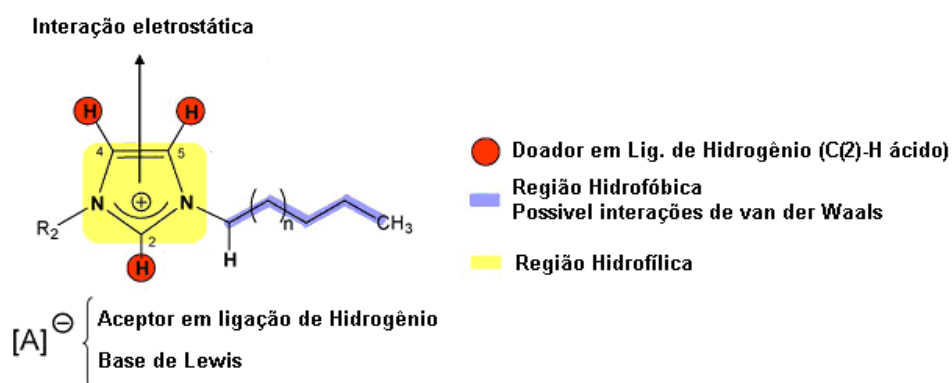
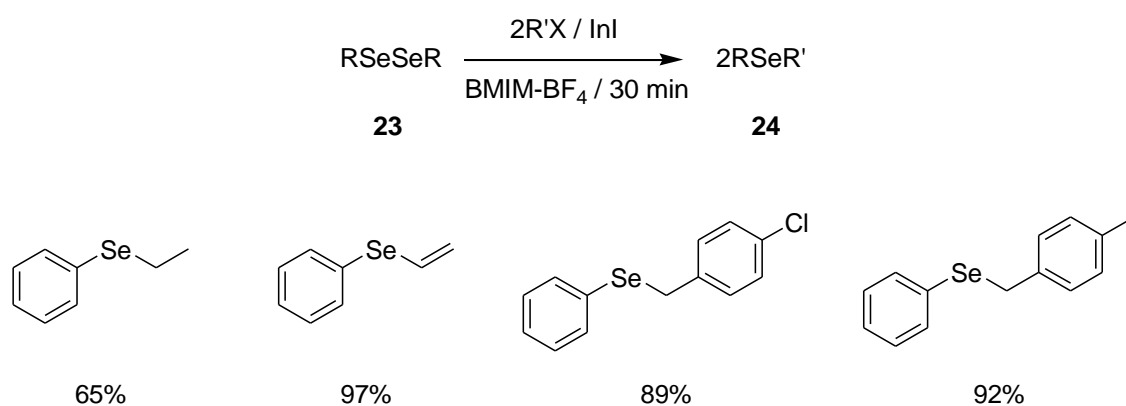


Figura 4: Representação esquemática dos diferentes tipos das interações presentes no LI baseado no cátion imidazólio.

¹⁶ (a) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015-2050. (b) Bourbigou, H.; Magna, L.; Morvan, D. *Appl. Catal. A*, **2010**, *373*, 1-56.

Uma das grandes aplicações destes compostos é como solvente de reações orgânicas, uma vez que podem ser recuperados e reutilizados por várias vezes. Esta é uma vantagem em relação a outros solventes orgânicos mais comumente utilizados, que muitas vezes apresentam relativa toxicidade,¹⁷ fazendo com que, devido a estas propriedades, os Líquidos Iônicos venham sendo empregados em diversas transformações como um solvente ambientalmente correto dentro do contexto da química verde.

Em 2009, Braga e colaboradores reportaram a síntese de selenetos não simétricos **24** usando disselenetos **23**, InI e líquido iônico como solvente reacional (Esquema 10).¹⁸



Esquema 10: Reação geral usando InI em Líquido Iônico.

Com base nos resultados, a metodologia mostra uma forma eficiente de se obter os compostos desejados. Os Líquidos Iônicos foram recuperados e reutilizados por até cinco vezes com rendimentos que chegaram a 76% após o quinto uso.

Outra vantagem apresentada pelos líquidos iônicos é sua grande aplicação em catálise.¹⁹ Em 1999 o importante periódico *Chemical Reviews* publicou seu primeiro artigo sobre a aplicação destes compostos dentro de síntese orgânica.²⁰ Passados pouco mais de dez anos, os líquidos iônicos ainda são apontados como

¹⁷(a) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Baishya, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7098-7100. (b) Kubisa, P. *Prog. Polym. Sci.* **2009**, *34*, 1333-1347.

¹⁸Narayanaperumal, S.; Alberto, E. E.; Andrade, F. M.; Lenardão, E. J.; Taube, P. S.; Braga, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4647-4650.

¹⁹Chakraborti, A. K.; Roy, S. R.; Sarkar, A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4538-4540.

²⁰Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071-2084.

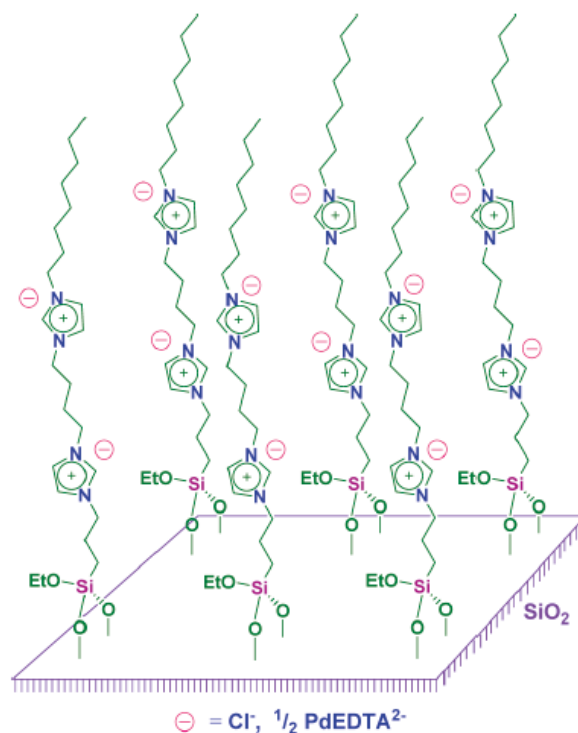


Figura 5: Catalisador PdEDTA immobilizado em líquido iônico suportado em sílica.

Os rendimentos obtidos foram elevados e o catalisador foi recuperado e reutilizado por mais dez ciclos. Após este expressivo número de reciclabilidade o rendimento da reação se manteve sem perdas. Este fato reforça a ideia de aplicação dos líquidos iônicos em síntese tanto como solvente quanto como catalisador.

Capítulo 2

Apresentação e Discussão dos Resultados

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesta seção serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante o trabalho de mestrado. Para se determinar a melhor estratégia sintética para a obtenção das β -calcogenoaminas quirais uma análise retrossintética foi definida (Figura 6).

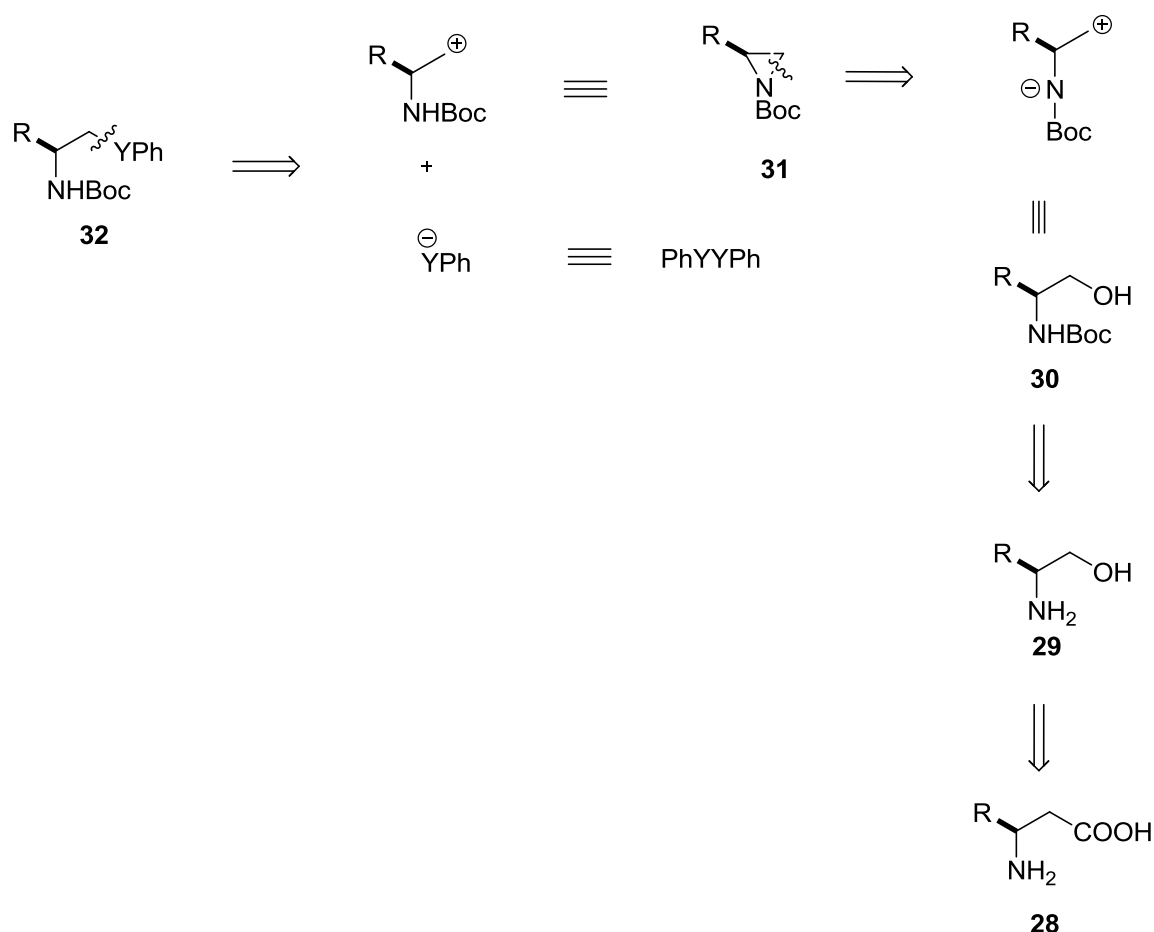


Figura 6: Análise retrossintética para as β -calcogenoaminas quirais.

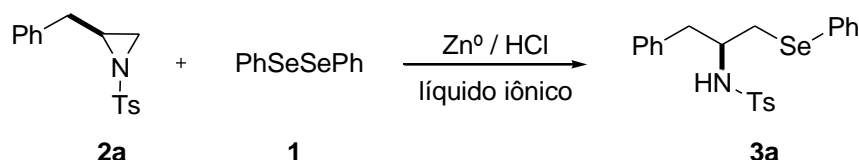
Dessa forma, através da análise retrossintética das β -calcogenoaminas quirais **32** pode-se inferir que estes compostos podem ser obtidos em quatro etapas reacionais. No primeiro passo reacional o *L*-aminoácido correspondente **28** pode ser reduzido utilizando como agente redutor hidreto de alumínio e lítio e THF como solvente para a obtenção do aminoálcool **29**. Este pode então ser tratado com di-tert-butildicarbonato (Boc)₂O em acetonitrila fornecendo o aminoálcool N-Boc protegido **30** que posteriormente, pode levar a aziridina N-Boc protegida **31**. Com

este composto chave em mãos, pode-se realizar a abertura deste heterociclo com calcogenolatos obtidos pela clivagem reductiva de dicalcogeneto de difenila para a obtenção dos compostos desejados **32**. Os procedimentos para a obtenção destes intermediários estão descritos no capítulo 3, parte experimental.

Com base nos objetivos mencionados anteriormente, iremos descrever os estudos visando a determinação das condições ideais para a reação de abertura de aziridinas em Líquidos Iônicos e, em seguida, a aplicação destas condições frente à diferentes aziridinas levando a formação das β -calcogenoaminas quirais **3** e **4**.

2.1 OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS

Visando a determinação da condição reacional ideal para esta abertura do sistema aziridínico, primeiramente foi realizado o estudo da variação dos líquidos iônicos para encontrar o melhor solvente para esta síntese. Para isso empregou-se, como protocolo padrão, a aziridina derivada da *L*-fenilalanina protegida com Ts **2a** (1 mmol), 10 μ L de HCl (1M), disseleneto de difenila **1** (0,5mmol), 0,5 mmol de Zn em pó e 0,5 ml de líquido iônico à temperatura ambiente, levando a formação da β -selenoamina quiral **3b** (Esquema 12). A formação do produto foi acompanhada por cromatografia em camada delgada.



Esquema 12: Reação geral empregando diferentes Líquidos Iônicos.

Os líquidos iônicos empregados foram BMIM-BF₄, BMIM-PF₆, BMMIM-BF₄ e Bpy-BF₄ (Figura 7).

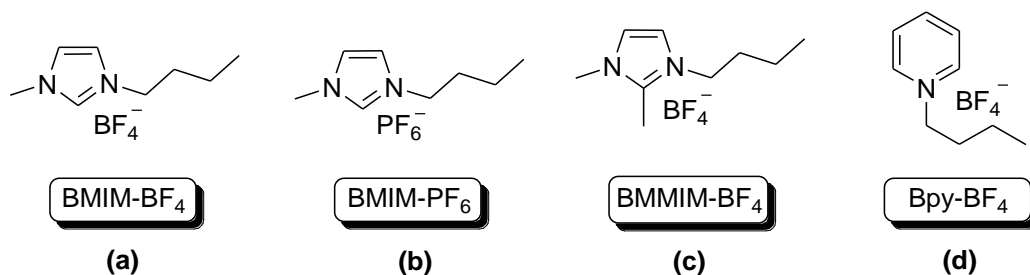
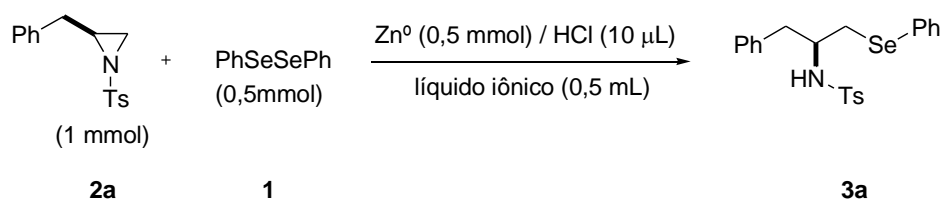


Figura 7: Estrutura dos Líquidos Iônicos utilizados na etapa de otimização da reação.

Os resultados obtidos nestas reações estão listados na Tabela 1.

Tabela 1: Resultados obtidos com os diferentes Líquidos Iônicos avaliados



Reação	Líquido Iônico	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a
1	BMIM-PF ₆	4	76
2	Bpy-BF ₄	4	50
3	BMMIM-BF ₄	4	64
4	BMIM-BF ₄	2	90
5 ^d	BMIM-BF ₄	2	92
6 ^c	BMIM-BF ₄	2	81
7 ^d	BMIM-BF ₄	2	-
8 ^e	BMIM-BF ₄	2	-

^aRendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado. ^b0,6 mmol Zn em pó. ^c10 μL de HCl 4M. ^d10 μL de H₂O. ^eSem o uso de HCl.

Os resultados apresentados na Tabela 1 mostram que quando foram empregados os líquidos iônicos BMIM-BF₄ e BMIM-PF₆ os resultados foram melhores (reações 1, 4 e 5). Isto pode ser atribuído à formação de ligações de hidrogênio entre o hidrogênio ácido do C-2 do anel imidazólio do líquido iônico com o grupamento Ts da aziridina o que a torna mais suscetível ao ataque do ânion selenolato (Figura 8).

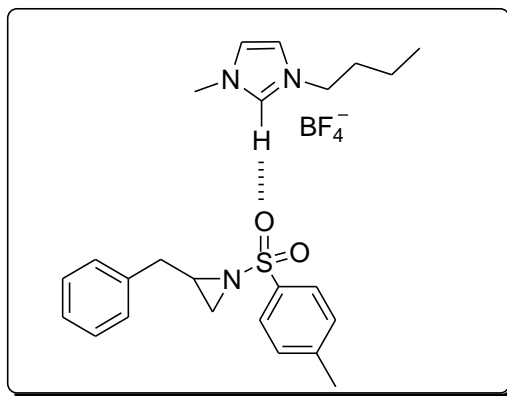
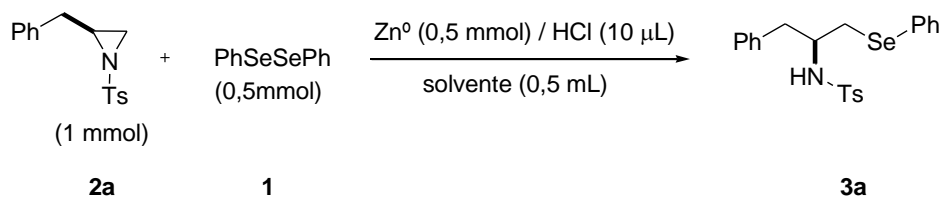


Figura 8: Ligação de Hidrogênio entre o H ácido do C-2 do anel imidazólio do BMIM-BF₄ e o grupamento Ts da Aziridina.

Já quando foram utilizados os Líquidos Iônicos Bpy-BF₄ e BMMIM-BF₄, os rendimentos foram inferiores (reações 2 e 3). Nestes casos a formação de ligações de hidrogênio não fica evidenciada, e a única ativação que o anel possui é do grupamento Ts. Para otimizar a quantidade de zinco a ser empregado nesta síntese foi realizado um teste aumentando a quantidade para 0,6 mmol (reação 5). A partir da análise do resultado ficou evidenciado que esta variação de zinco não ocasionou modificações significativas no rendimento da reação. Um teste modificando a concentração do ácido foi realizado mostrando que com o aumento deste, leva a formação do produto desejado com um leve decréscimo no rendimento (reação 6). Adicionalmente, duas reações foram conduzidas sem a presença do HCl visando verificar a influência deste no protocolo reacional. Primeiramente realizou-se uma reação empregando 10 µL de água e conforme pode ser visualizado na tabela 1 (reação 7) não foi observada a formação do produto de abertura da aziridina. Em um segundo teste foi realizada a reação sem a presença do HCl e, conforme pode ser visto na tabela 1 (reação 8), o produto novamente não foi evidenciado. Isto demonstra a importância da adição de HCl para a promoção desta reação de abertura do anel aziridínico.

Outros testes modificando a temperatura empregada na metodologia e a utilização de solventes orgânicos comumente utilizados foram realizados para a determinação da condição ideal de reação. Os resultados estão sequenciados na Tabela 2.

Tabela 2: Variação de temperatura e solventes orgânicos.



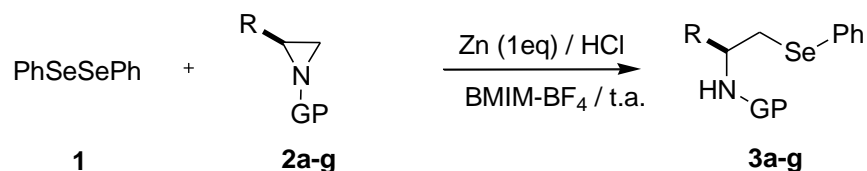
Reações	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a
1	BMIM-BF ₄	t.a.	2	92
2	BMIM-BF ₄	90	2	72
3	THF	Refluxo	12	56
4	CH ₂ Cl ₂	Refluxo	12	38
5	CH ₃ CN	Refluxo	12	44

^aRendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado.

Analisando a tabela 2 pode-se perceber que com o acréscimo da temperatura ocorre redução deste rendimento (reações 1 e 2). Este efeito poderia ser racionalizado devido ao fato das Ligações de Hidrogênio começarem a se romper em temperaturas mais elevadas. Quando foram utilizados solventes orgânicos tradicionais, os rendimentos tiveram um decréscimo mais pronunciado quando comparados com os apresentados pelo BMIM-BF₄.

2.2 SÍNTESE DE β-SELENOAMINAS QUIRAIS.

Com base nas condições anteriormente descritas, foi estabelecido como solvente ideal o BMIM-BF₄ que forneceu os produtos desejados em tempos relativamente curtos. Assim, empregando-se aziridinas N-Boc e N-Ts protegidas **2a-g**, 10 µL de HCl (1M), disseleneto de difenila **1** (0,5 mmol), 0,5 mmols de Zn em pó e 0,5 mL de líquido iônico à temperatura ambiente foram realizadas as reações no intuito de aumentar o escopo da reação, estudar sua versatilidade, além de se obter uma gama de β-selenoaminas quirais **3a-g** (Esquema 13).

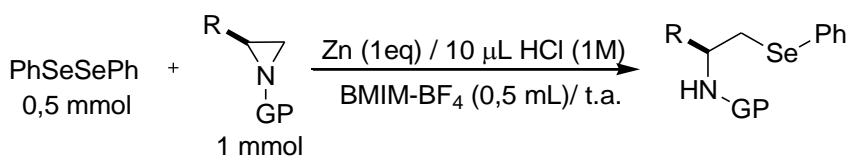


Aziridina	GP	R	Produto
2a	Ts	Bn	3a
2b	Boc	Bn	3b
2c	Boc	<i>i</i> -Pr	3c
2d	Ts	<i>i</i> -Pr	3d
2e	Ts	<i>i</i> -Bu	3e
2f	Ts	<i>sec</i> -Bu	3f
2g	Boc	<i>sec</i> -Bu	3g

Esquema 13: Preparação de β-selenoaminas quirais.

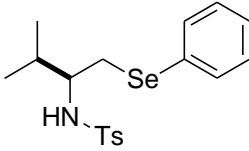
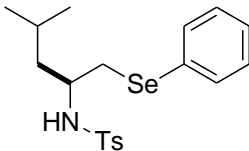
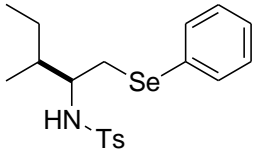
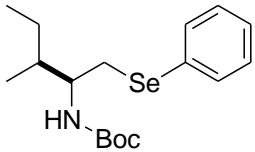
Empregando as condições descritas no esquema 13, foram realizados os testes para se obter os compostos desejados. A Tabela 3 apresenta as estruturas desses compostos e seus rendimentos.

Tabela 3: Estruturas e rendimentos obtidos das β-selenoaminas quirais **3a-g**.



Reações	R	^a GP	Produto	^b Rendimento (%)
1	Bn	Ts		92
2	Bn	Boc		90
3	<i>i</i> -Pr	Boc		73

Continuação tabela 3

4	<i>i</i> -Pr	Ts	 <p style="text-align: center;">3d</p>	80
5	<i>i</i> -Bu	Ts	 <p style="text-align: center;">3e</p>	70
6	<i>sec</i> -Bu	Ts	 <p style="text-align: center;">3f</p>	68
7	<i>sec</i> -Bu	Boc	 <p style="text-align: center;">3g</p>	78

^aReações com GP = Boc, 120 min; GP = Ts, 90 min. ^bRendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado.

Com base nos resultados mostrados na Tabela 3 podemos observar que os derivados de β -selenoamina quirais foram obtidos com bons e excelentes rendimentos empregando diferentes aziridinas N-protegidas. Quando se parte de aziridinas derivadas de *L*-valina, *L*-isoleucina e *L*-leucina, os produtos são obtidos com rendimentos inferiores aos obtidos empregando aziridinas derivadas de *L*-fenilalanina. Este fato pode ser explicado por um fator estérico. Os grupamentos isopropil, isobutil e *sec*-butil estão diretamente ligados ao anel aziridínico fazendo com que ocorra um impedimento espacial, dificultando a aproximação do nucleófilo de selênio, o que não ocorre para a aziridina derivada da *L*-fenilalanina. Em geral

aziridinas N-tosiladas fornecem os produtos com rendimentos ligeiramente superiores comparadas com as protegidas com Boc (reações 3 e 4). Isto pode ser explicado por questões de estruturas dos grupamentos tosil e Boc. O grupamento tosil é uma sulfona, que possui uma capacidade superior de atrair elétrons, comparado ao grupamento carbamato encontrado no grupo protetor Boc. Isto faz com que as aziridinas tosiladas sejam mais reativas para o ataque do ânion selenolato, comparado as protegidas com Boc.

A título de exemplo, será discutida a atribuição de sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) para o composto **2a** como representante desta classe de compostos.

No espectro de RMN ^1H (Figura 9), observa-se na região compreendida entre 7,44 e 6,86 ppm três multipletos. Um deles entre 7,44 e 7,36 com integral para 4 hidrogênios, outro entre 7,28 e 7,04 ppm referentes a 9 hidrogênios e um último multipletos entre 6,97 e 6,86 com integral para 2 hidrogênios. Tendo estes suas integrais somadas, totalizam 15 hidrogênios que são referentes aos hidrogênios aromáticos presentes na molécula da β -selenoamina **3a** (1, 2 e 3, figura 9). Em 4,7 ppm, encontra-se um dubleto com integral relativa a 1 hidrogênio ($J = 7,2$ Hz), referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio (H_7). Entre 3,58 e 3,45 ppm, encontra-se um multipletos referente ao hidrogênio ligado ao carbono assimétrico da molécula (H_5). Na região de 3,12 ppm encontra-se um dubleto de dubletos ($J^1 = 12,83$ Hz e $J^2 = 4,52$ Hz) referente a 1 hidrogênio. Pode-se observar três dubletos de dubletos nas regiões compreendidas de 2,95 ppm ($J^1 = 14,42$; $J^2 = 6,48$ Hz), em 2,82 ppm ($J^1 = 12,83$; $J^2 = 7,21$ Hz) e em 2,74 ppm ($J^1 = 14,42$, $J^2 = 7,21$ Hz), cada um referente a 1 hidrogênio. Estes tem integral relativa num total de quatro, que são referentes aos hidrogênios diastereotópicos da molécula (4 e 6). Por último, na região de 2,37 ppm encontra-se um singletos referente a 3 hidrogênios que são da metila do grupamento protetor tosil.

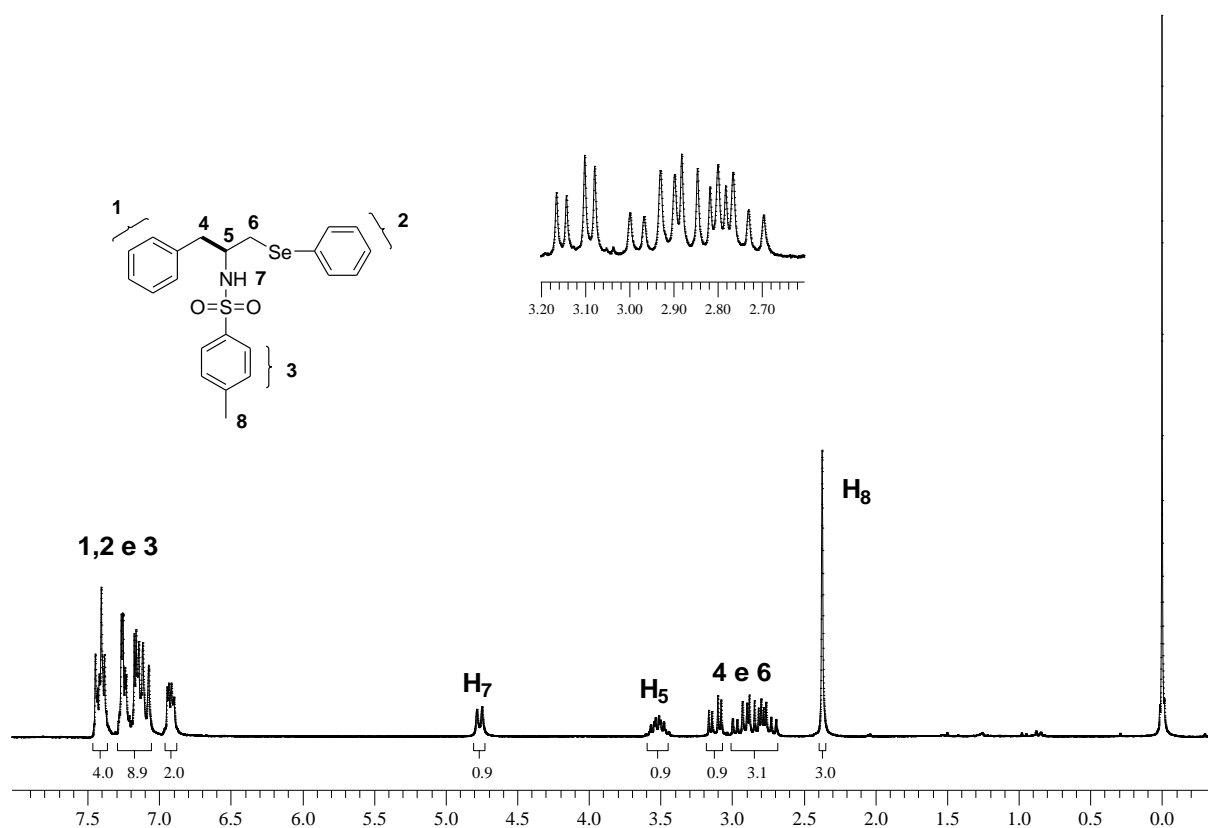


Figura 9: Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 200 MHz.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 10), por sua vez, observam-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula. Na região compreendida entre 143.1 e 126.7 ppm encontram-se os sinais referentes aos carbonos dos anéis aromáticos presentes na molécula (1,2 e 3). Estando os mesmos nos seguintes deslocamentos químicos: 143,13; 136,68; 136,45; 132,92; 129,51; 129,24; 128,61; 127,29; 126,96 e 126,72 ppm. Na região de 54,49 ppm encontra-se o carbono assimétrico da molécula (C_5). No deslocamento químico de 40,22 ppm está o carbono sp^3 vizinho ao átomo de selênio (C_6). Em 32,80 ppm encontra-se o carbono ligado diretamente ao grupamento fenila (C_4) e por último em 21,48 ppm é observado o carbono da metila do grupamento tosila (C_7).

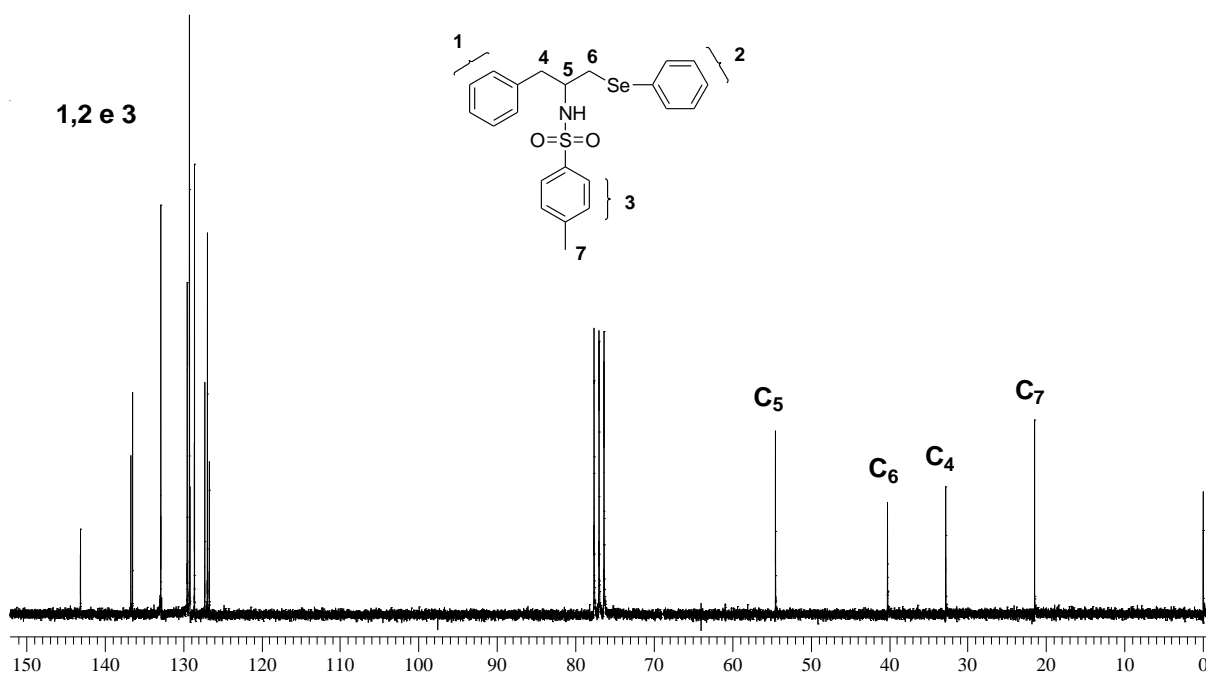
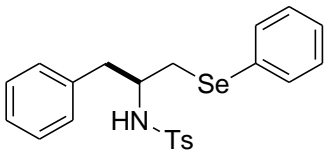
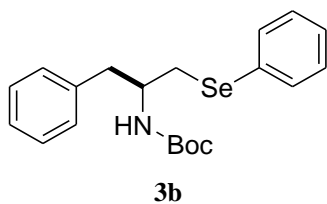


Figura 10: Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 a 50 MHz.

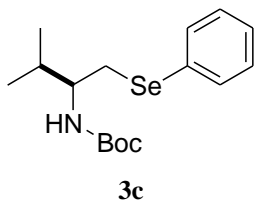
Todos os demais compostos mencionados na Tabela 3 tiveram suas estruturas comprovadas por análise de RMN ^1H e ^{13}C , cujos dados encontram-se listados na Tabela 4.

Tabela 4: Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos **3a-g**.

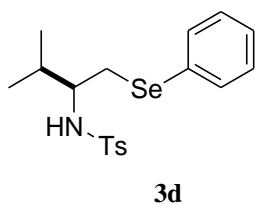
Composto	RMN ^1H (CDCl_3)	RMN ^{13}C (CDCl_3)			
	δ (ppm)	δ (ppm)			
 3a	(400 MHz): 7,51-7,48 (m, 2H),	(100 MHz): 154,96;	137,48;		
	7,29-7,12 (m, 8H),	4,70-4,66	132,74;	129,29;	
	(m, 1H), 4,09-4,06	(m, 1H),	128,68;	128,40;	126,99;
	3,04-3,01 (m, 2H),	2,87-2,82	126,44;	80,98;	38,21;
	(m, 2H), 1,38 (s, 9H).		28,24;	27,81.	



(400 MHz): 7,43-7,39 (m, 3H),
 7,27-7,09 (m, 9H), 6,93-6,91
 (m, 2H), 4,72 (d, $J = 7,2$ Hz,
 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,12
 (dd, $J^1 = 12,83$ Hz, $J^2 = 4,54$
 Hz, 1H), 2,95 (dd, $J^1 = 14,42$
 Hz, $J^2 = 6,48$ Hz, 1H), 2,82 (dd,
 $J^1 = 12,83$ Hz, $J^2 = 7,21$ Hz,
 1H), 2,74 (dd, $J^1 = 14,42$ Hz, J^2
 $= 7,21$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H).
 (100 MHz): 143,13; 136,68;
 136,45; 132,92; 129,51;
 129,32; 129,24; 128,61;
 128,57; 127,29; 126,96;
 126,72; 54,49; 40,29 32,87;
 21,47.

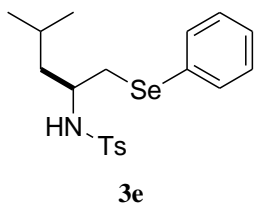


(200 MHz): 7,55-7,50 (m, 2H),
 7,26-7,23 (m, 3H), 4,60-4,55
 (m, 1H), 3,69-3,59 (m, 1H),
 3,07 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,94-
 1,77 (m, 1H), 1,42 (s, 9H),
 0,91-0,87 (m, 6H).
 (50 MHz): 155,54; 132,93;
 129,05; 126,99; 79,10; 55,64;
 32,41; 31,69; 28,33; 19,43;
 17,97.

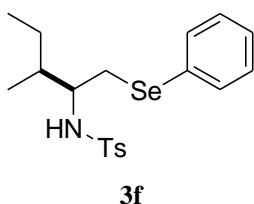


(400 MHz): 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz,
 2H), 7,37-7,35 (m, 2H), 7,26-
 7,17 (m, 5H), 4,82 (d, $J = 6,4$
 Hz, 1H), 3,23-3,17 (m, 1H),
 3,06 (dd, $J^1 = 12,8$ Hz, $J^2 = 4,8$
 Hz, 1H), 2,74 (dd, $J^1 = 12,8$ Hz,
 $J^2 = 6,6$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H),
 2,01-1,93 (m, 1H), 0,81 (d, $J =$
 6,8 Hz, 3H), 0,76 (d, $J = 6,8$
 Hz, 3H).
 (100 MHz): 143,19; 137,65;
 133,07; 129,54; 129,15;
 127,29; 127,05; 58,57; 31,64;
 30,68; 21,49; 19,01; 17,44.

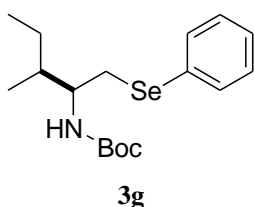
Continuação tabela 4



(400 MHz): 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,29-7,21 (m, 3H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,10 (dd, $J^1 = 12,2$ Hz, $J^2 = 3,6$ Hz, 1H), 2,73 (dd, $J^1 = 12,2$ Hz, $J^2 = 6,8$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,48-1,36 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 1H), 0,77 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,59 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H). (100 MHz): $\delta = 142,19; 137,65; 133,19; 129,52; 129,08; 127,23; 126,98; 51,54; 43,82; 34,65; 24,30; 22,76; 21,52; 21,43.$



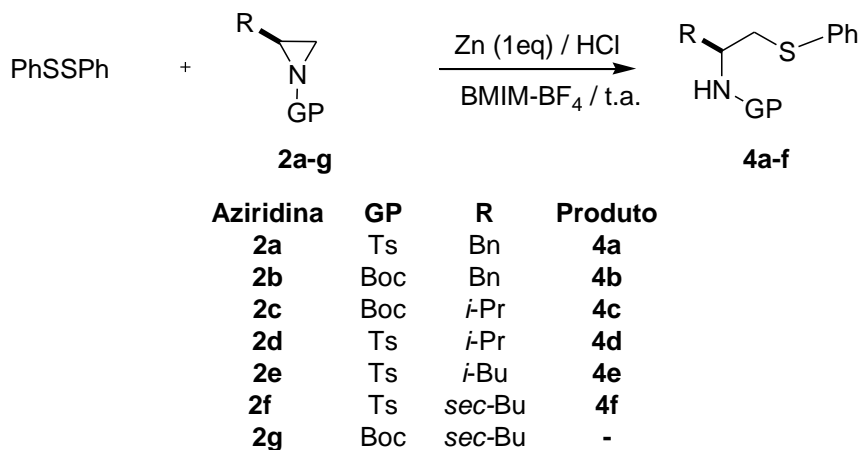
(400 MHz): 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,34-7,32 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 5H), 4,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,30-3,24 (m, 1H), 2,99 (dd, $J^1 = 5,6$ Hz, $J^2 = 12,8$ Hz, 1H), 2,77 (dd, $J^1 = 6$ Hz, $J^2 = 12,4$ Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,45-1,36 (m, 1H), 1,04-0,98 (m, 1H), 0,80-0,76 (m, 6H). (100 MHz): 143,6; 137,58; 133,04; 129,51; 129,35; 129,08; 127,24; 127,06; 57,52; 37,52; 31,10; 24,44; 21,47; 14,96; 11,38.



(200 MHz): 7,54-7,50 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 3H), 4,6-4,5 (m, 1H), 3,75-3,7 (m, 1H), 3,1-3,0 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,17-0,95 (m, 2H), 0,9-0,84 (m, 6H). (50 MHz): 155,49; 133,12; 129,06; 129,05; 127,07; 71,88; 38,44; 32,1; 28,38; 27,76; 25,12; 15,43; 11,37.

2.3 SÍNTESE DE β -TIOAMINAS QUIRAIS.

Após preparação das β -selenoaminas quirais, o próximo passo foi sintetizar as β -tioaminas quirais **4a-f**. Para isso foi empregado dissulfeto de difenila e foi feita a variação das aziridinas protegidas **2a-e** com Boc e tosil em BMIM-BF₄ (Esquema 14), empregando as condições otimizadas para a síntese das β -selenoaminas.



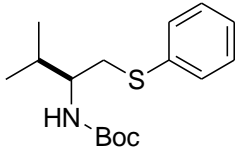
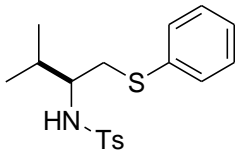
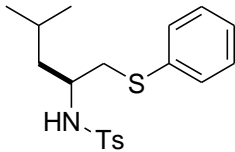
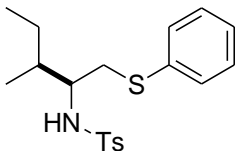
Esquema 14: Preparação das β -tioaminas quirais.

As estruturas e os rendimentos dos compostos obtidos estão demonstrados na Tabela 5.

Tabela 5: Estruturas e rendimentos obtidos das β -tioaminas quirais **4a-f**.

Entrada	R	^a GP	Produto	^b Rendimento (%)
1	Bn	Ts	<p style="text-align: center;">4a</p>	73
2	Bn	Boc	<p style="text-align: center;">4b</p>	78

Continuação tabela 5

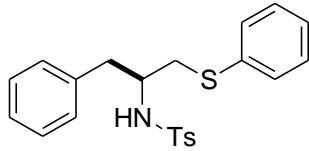
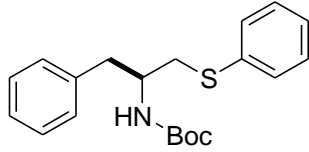
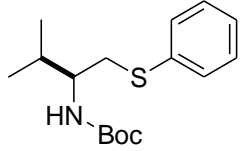
3	<i>i</i> -Pr	Boc	 <p>4c</p>	80
4	<i>i</i> -Pr	Ts	 <p>4d</p>	80
5	<i>i</i> -Bu	Ts	 <p>4e</p>	78
6	<i>sec</i> -Bu	Boc	 <p>4f</p>	67

^aReações com GP = Boc, 120 min; GP = Ts, 90 min. ^bRendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado

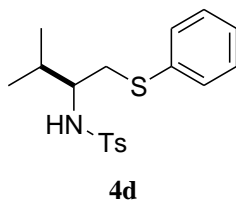
Com base nos resultados descritos na Tabela 5, pode-se observar que a reação de abertura de aziridinas empregando nucleófilo de enxofre, apresenta um comportamento parecido com o da abertura com selenolatos. Pode-se observar também que os rendimentos das β -tioaminas são menores que os das β -selenoaminas. Isto pode ser explicado pela maior nucleofilicidade do ânion selenolato comparado com o respectivo tiolato.

Todos as β -tioaminas sintetizadas foram caracterizados por RMN ^1H e ^{13}C , estando seus dados descritos na Tabela 6.

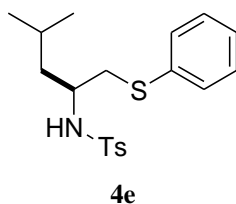
Tabela 6: Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 4a-f.

Composto	RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm)	RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm)
 <p>4a</p>	<p>(400 MHz): 7,35-7,33 (m, 2H), 7,30-7,15 (m, 8H), 4,68-4,66 (m, 1H), 4,10-4,04 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 2H), 2,91-2,86 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).</p>	<p>(100 MHz): 155,16; 138,0; 136,35; 129,26; 128,79; 128,81; 128,16; 126,62; 125,19; 79,5; 57,2; 40,08; 39,61; 28,40.</p>
 <p>4b</p>	<p>(400 MHz): 7,44 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,29-7,16 (m, 8H), 7,10 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,97-6,94 (m, 2H), 4,66 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H), 3,15 (dd, J^1 $= 6,4$ Hz, $J^2 = 13,6$ Hz, 1H), 2,98 (dd, $J^1 = 6,4$ Hz, $J^2 = 13,8$ Hz, 1H), 2,87-2,75 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).</p>	<p>(100 MHz): 143,16; 136,67; 136,35; 134,97; 129,68; 129,51; 129,26; 129,03; 128,62; 126,96; 126,74; 126,48; 53,91; 39,43; 38,02; 21,46.</p>
 <p>4c</p>	<p>(200 MHz): 7,41-7,18 (m, 5H), 4,61-4,56 (m, 1H), 3,70-3,67 (m, 1H), 3,08 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,01-0,88 (m, 6H).</p>	<p>(50 MHz): 155,79; 130,84; 129,70; 128,93; 126,21; 68,96; 37,57; 30,83; 28,35; 22,44; 19,13.</p>

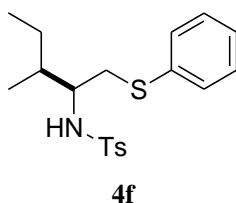
Continuação tabela 6



(400 MHz): 7,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,27-7,19 (m, 7H), 4,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,23-3,17 (m, 1H), 3,06 (dd, $J^1 = 4,8$ Hz, $J^2 = 13,6$ Hz, 1H), 2,78 (dd, $J^1 = 6,8$ Hz, $J^2 = 13,2$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,09-2,02 (m, 1H), 0,83 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,77 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).
 (100 MHz): 143,23; 137,63; 135,29; 129,75; 129,52; 128,94; 127,09; 126,43; 57,95; 36,62; 29,62; 21,47; 18,89; 17,11.



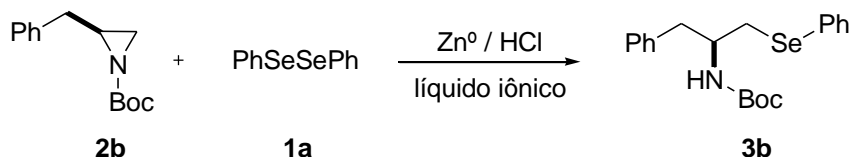
(400 MHz): 7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,23-7,19 (m, 7H), 4,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,44-3,33 (m, 1H), 3,14 (dd, $J^1 = 4,0$ Hz, $J^2 = 13,6$ Hz, 1H), 2,75 (dd, $J^1 = 6,8$ Hz, $J^2 = 13,2$ Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,49-1,40 (m, 2H), 1,34-1,26 (m, 1H), 0,79 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,59 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).
 (100 MHz): 143,38; 137,57; 135,39; 130,18; 129,55; 128,95; 127,07; 126,56; 51,22; 43,37; 39,94; 24,33; 22,88; 21,51; 21,46.



(400 MHz): 7,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,28-7,15 (m, 7H), 4,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,29-3,21 (m, 1H), 2,98 (dd, $J^1 = 6,0$ Hz, $J^2 = 13,6$ Hz, 1H), 2,83 (dd, $J^1 = 6,0$ Hz, $J^2 = 13,6$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,46-1,37 (m, 1H), 1,09-0,97 (m, 1H), 0,82-0,76 (m, 6H).
 (100 MHz): 143,20; 137,50; 135,23; 129,81; 129,49; 128,91; 127,10; 126,44; 56,98; 36,74; 36,14; 24,40; 21,46; 14,87; 11,64.

2.4 RECUPERAÇÃO E REUTILIZAÇÃO DO LÍQUIDO IÔNICO.

A fim de mostrar a capacidade de reciclabilidade do Líquido Iônico foi realizado um estudo utilizando a aziridina **2b** e disseleneto de difenila **1a** para se obter a β -calcogenoamina quiral correspondente **3b** em BMIM-BF₄ (Esquema 15).



Esquema 15: Reutilização do Líquido Iônico BMIM-BF₄.

Após realizada a reação e feita a extração do produto com éter etílico o líquido iônico foi recuperado e reutilizado novamente, num total de quatro ciclos de reciclabilidade, conforme demonstrado na (Figura 11). Para a recuperação a mistura remanescente foi solubilizada com etanol e filtrada sob celite. O solvente foi então evaporado e o líquido iônico foi seco sob vácuo.

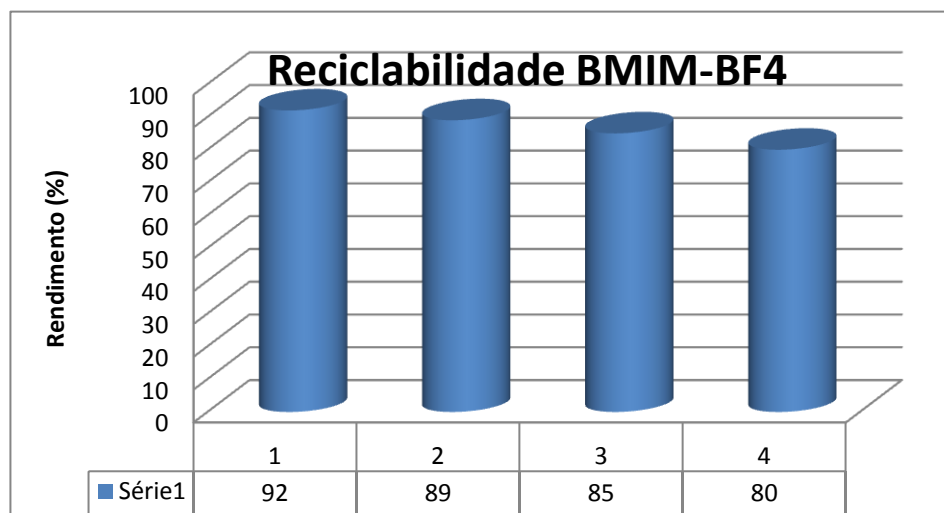


Figura 11: Reutilização do Líquido Iônico BMIM-BF₄.

Com base nos resultados obtidos ficou evidenciada a capacidade de reciclabilidade e reutilização do Líquido Iônico. Foi observado, que este meio reacional é eficiente, pois mesmo após reutilizado por quatro vezes, a respectiva β -

calcogenoamina quiral **3a** foi obtida ainda com 80% de rendimento. Esta é uma característica importante quando levamos em consideração questões ambientais.

Podemos observar que o rendimento das reações decai a cada novo ciclo. Este fato pode ser possivelmente explicado pela parcial degradação do BMIM-BF₄ quando em contato com um meio reacional básico. O carbono da posição 2 do anel imidazólio é elevadamente ácido e pode ser desprotonado até mesmo por bases fracas.²³ Quando isto acontece, ocorre à formação de um carbeno do tipo Arduengo,²⁴ que é bastante estável (Figura 12).

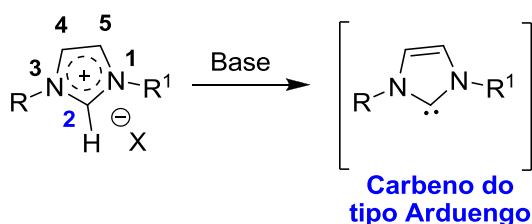


Figura 12: Desprotonação na posição 2 do anel imidazólio promovida por base.

²³ Handy, S. T.; Okello, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1915-1918.

²⁴ Arduengo III, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363.

Considerações Finais e Perspectivas

CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

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

Do ponto de vista sintético, foi possível concluir que uma série de compostos β -calcogenoaminas quirais foram obtidas, partindo de aziridinas N-protegidas com diferentes grupamentos. A estratégia sintética adotada, além de propiciar o acesso rápido a estes compostos, foi valiosa no sentido que possibilitou a utilização de líquidos iônicos como solventes, que é uma maneira ambientalmente correta, já que estes podem ser recuperados e reutilizados a cada síntese, conforme demonstrado durante o presente trabalho. Em comparação com metodologias clássicas para obtenção de organocalcogenetos, o protocolo desenvolvido apresenta algumas vantagens bastante interessantes. Geralmente, as metodologias descritas empregam condições bastante drásticas como meio fortemente ácido, elevados tempos reacionais, elevadas quantidades de agentes redutores, além de utilização de solventes orgânicos bastante tóxicos e temperaturas altas. A metodologia desenvolvida possibilitou a preparação das respectivas β -calcogenoaminas quirais em curtos tempos reacionais, a temperatura ambiente, empregando um agente redutor de fácil acesso e com um solvente reciclável. Adicionalmente, os compostos sintetizados também apresentam um grande apelo biológico, pois são blocos sintéticos para a produção de selênio e tio-proteínas, que desempenham importantes funções em organismos vivos, tais como atividade antioxidante além de servirem de ligantes eficientemente conhecidos para aplicação em síntese assimétrica.

Capítulo 3

Parte Experimental

3.1 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz para Hidrogênio e 50 MHz e 100 MHz para Carbono (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 para os espectros de RMN ^{13}C . Entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, d = dubleto, dd = duplo dubleto, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.1.2 Rota-evaporadores

Para remoção dos solventes, para a concentração dos compostos foram utilizados:

- Rota-evaporador Heidolph VV 2000;
- Rota-evaporador - M Büchi HB -140;

3.1.3 Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.²⁵ Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

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 – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

²⁵ Perrin, D.D.; Armarego, W.L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.

3.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.2.1 Procedimento para a síntese do disseleneto de difenila.

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera inerte de Argônio e munido de condensador de refluxo, adicionou-se 300 mmols de magnésio em raspas (7,2 g) e uma pequena porção de iodo. Após adicionou-se ao sistema 300 mL de THF seco e lentamente foi gotejado na reação 300 mmols de bromo benzeno (31,4 mL). Após o consumo total do magnésio adicionou-se em pequenas porções 300 mmols de selênio em pó (23,7g). A reação foi então agitada por 24 horas. Adicionou-se depois NH_4Cl e deixou-se o sistema aberto por 3 horas. Após oxidação, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila. O extraído foi seco com MgSO_4 . O produto foi recristalizado com uma mistura de acetato de etila e hexano e seco sob vácuo.

3.2.2 Procedimento para a síntese dos aminoálcoois.

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e munido de condensador de refluxo, foi adicionado o aminoácido apropriado (50 mmol) em THF (75 mL). Após, o sistema foi resfriado a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e foi adicionado lentamente LiAlH_4 (100 mmol; 3,795 g). Em seguida, o balão reacional foi aquecido à temperatura de refluxo por 20 horas. Após, a solução foi resfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e adicionado lentamente NaOH (solução 4N), até formação de uma suspensão branca. Em seguida, a suspensão foi agitada por adicionais 30 minutos, filtrada sob celite e em seguida evaporada, levando a formação dos respectivos aminoálcoois.

3.2.3 Procedimento para a síntese dos N-Boc-aminoálcoois.

Em um balão de duas bocas foi adicionado o aminoálcool correspondente (10 mmol) e acetonitrila (50 mL). Em seguida, o sistema foi resfriado a 0°C e adicionado lentamente di-*tert*-butil-di-carbonato (Boc)₂O (10 mmol; 2,182 g) solubilizado em acetonitrila (10 mL). Após o término da adição, a mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente. Em seguida, o solvente foi evaporado e seco sob vácuo.

3.2.4 Procedimento para a síntese das N-Boc aziridinas.

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e munido de condensador de refluxo, foi adicionado o N-Boc aminoálcool apropriado (10 mmol), em THF (50 mL), seguido de adição de KOH (40 mmol; 2,244 g) finamente macerado e cloreto de tosila (12 mmol; 2,288 g). Após, o sistema foi aquecido à temperatura de refluxo por 2 horas. Em seguida, adicionou-se novamente KOH (40 mmol; 2,244 g) finamente macerado e o sistema foi aquecido a refluxo por adicionais 2 horas. Em seguida, o balão reacional foi resfriado à temperatura ambiente e adicionado NaCl (sol.saturada; 30 mL). A fase aquosa foi extraída com dicloro metano (3 x 20 mL). Após, as fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO₄ e evaporadas. O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica utilizando uma mistura de hexano / acetato de etila (90:10) como eluente.

3.2.5 Procedimento para a síntese das N-Ts aziridinas.

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e munido de condensador de refluxo, foi adicionado o aminoálcool apropriado (10 mmol), em THF (50 mL), seguido de adição de 22 mmols de cloreto de tosila (4,18g) e 1 mmols de DMAP (0,122 g). O sistema foi aquecido a refluxo por 12 horas. Em seguida o balão reacional foi resfriado à temperatura ambiente e adicionado NH₄Cl (sol.saturada; 30 mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x 20 mL). Após, as fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO₄ e

evaporadas. O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica utilizando uma mistura de hexano / acetato de etila (90:10) como eluente.

3.2.6 Procedimento para a síntese das β -calcogenoaminas quirais 3a-g e 4a-f.

Em um tubo de Schlenk, sob atmosfera inerte de Argônio, adicionou-se 0,5 mL de BMIM-BF₄, 0,5 mmol de dicalcogeneto de difenila, 10 μ L de HCl (1M) 0,5 mmol de Zn em pó (0,032g), e agitou-se a reação por 5 minutos. Após adicionou-se 1,0 mmol de aziridina. A reação então foi monitorada por cromatografia em camada delgada. A extração foi feita com éter dietílico (3 x 45mL). O extraído foi seco com MgSO₄. Filtração e Remoção do solvente sob vácuo. O produto foi purificado sob coluna cromatográfica utilizando sílica gel e como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (95:05). Os compostos foram identificados por ressonância magnética nuclear (¹H e ¹³C).

3.2.7 Procedimento para a síntese do metanossulfonato de butila.

Em um balão de duas bocas, a 0 °C, cloreto de mesila (91,6 g; 0,8 mol) foi adicionado por 45 minutos, com vigorosa agitação, sob uma solução de n-butanol (59,2 g; 0,8 mol) e trietilamina (80,8 g; 0,8 mol) em diclorometano (750 mL). Após completa adição, o sistema foi deixado sob agitação por mais duas horas à temperatura ambiente. A reação foi extraída com 500 ml de água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e o produto foi seco sob vácuo.

3.2.8 Procedimento para a síntese do metanossulfonato de 1-butil-3metilimidazólio.

Em um balão de duas bocas foi adicionado metanossulfonato de butila (152,1 g; 1 mmol) e 1-metilimidazol (82,07 g; 1,0 mol) e agitou-se a mistura reacional por 30 minutos. Após adicionou-se um cristal de metanossulfonato de 1-butil-3metilimidazólio e o sistema foi deixado em repouso por 72 horas. A recristalização foi realizada usando acetona como solvente (250 mL). O produto foi seco sob vácuo.

3.2.9 Procedimento síntese do tetrafluorborato de 1-butil-3metil imidazólio.

Em um balão de uma boca, foi adicionado metanossulfonato de 1-butil-3metil imidazólio (41,0 g; 175 mmol), tetrafluorborato de sódio (21,25 g; 193,5 mmol) e 30 mL de água destilada. Agitou-se a mistura reacional por 30 minutos. A fase aquosa foi separada e descartada. A solução remanescente foi adicionado 100 mL de dicloro metano. A fase orgânica foi separada e seca com sulfato de magnésio. O produto foi então seco sob vácuo.

3.2.10 Procedimento para a Recuperação de BMIM-BF₄.

Após a realização do procedimento 3.2.6 a mistura remanescente foi diluída com etanol e em seguida foi filtrada sob celite para a remoção dos materiais inorgânicos. Após, evaporou-se o solvente orgânico e para eliminação total deste, o líquido iônico foi deixado sob vácuo por uma hora.

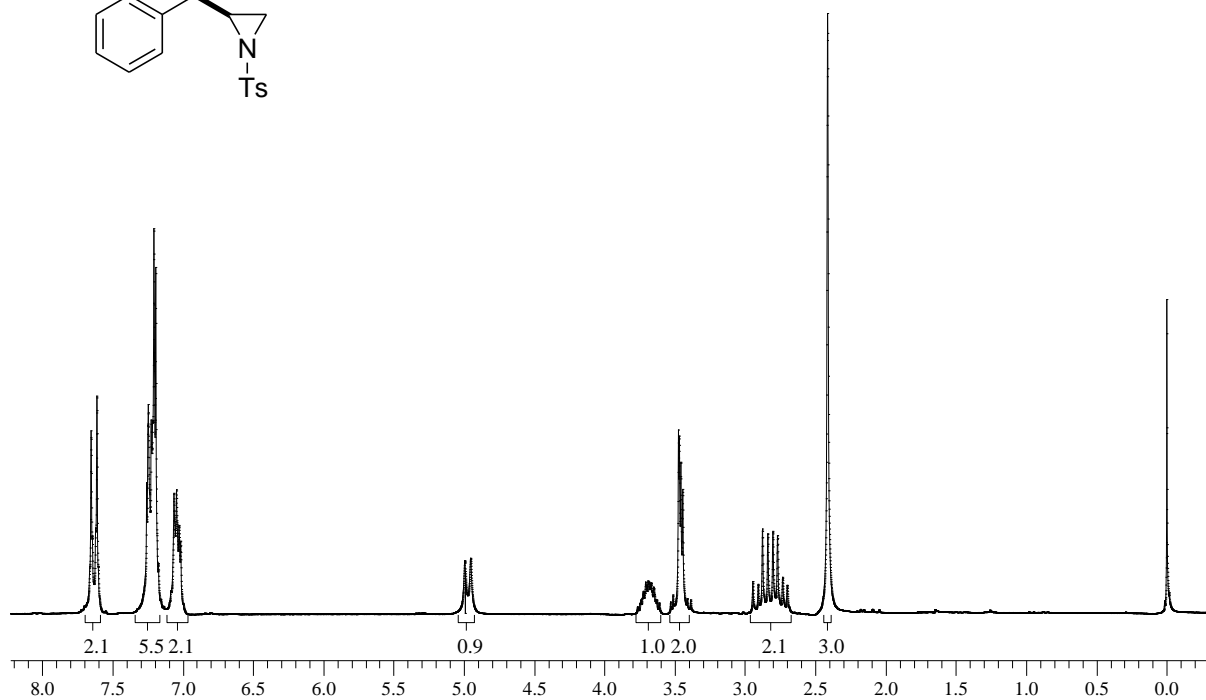
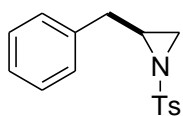
Referências Bibliográficas

1. (a) Andreadou, I.; Menge, W. M. P. B.; Commandeur, J. N. M.; Worthington, E. A.; Vermeulen, N. P. M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2040-2046. (b) Sarma, B.K.; Mugesh, G. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1408-1419.
2. (a) Braga, A. L.; Milani, P.; Vargas, F.; Paixão, M. W.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2793-2797. (b) Jin, M. J.; Sarkar, S. M.; Lee, D. H.; Qiu, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1235-1237.
3. Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635-2638.
4. (a) Andreadou, I.; Menge, W. M. P. B.; Commandeur, J. N. M.; Worthington, E. A.; Vermeulen, N. P. M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2040-2046. (b) Sarma, B.K.; Mugesh, G. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1408-1419. (c) Fiori, S.; Rudolph-Böhner, S.; Cramer, J.; Moroder, L. *Biopolymers* **2000**, *53*, 550-554.
5. (a) Back, T. G.; Moussa, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13455-13460. (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255-6286. (c) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W.; Alberto, E. E.; Stefani, H. A.; Juliano, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4260-4264.
6. (a) Clive, D. L. J. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1049-1132. (b) Zhang, W. X.; Ye, K.; Ruan, S.; Chen, Z. X.; Chia, Q. H. *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 1758-1761. (c) Engman, L.; Besev, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3023-3025. (d) Lee, W. K.; Bae, J. H.; Shin, S. H.; Park, C. S. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 10041-10046.
7. (a) Bieber, L. W.; Ana, C. P. F. S.; Menezes, P. H.; Gonçalves, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *42*, 4597-4599. (b) Taniguchi, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1241-1247. (c) Devillanova, F. A. *Handbook Of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in S, Se and Te*, Royal Society of Chemistry, 2006. (d) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, 1986.
8. (a) Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701-2743. (b) Sureshkumar, D.; Gunasundari, T.; Ganesh, V.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *72*, 2106-2117. (c) A. L. Braga, P. H.; Schneider, M. W.; Paixão, A. M.; Deobald, C.; Peppe, D. P. Bottega. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4305-4307. (d) Comasseto, J. V.; Vargas, F. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 122-126.
9. Andreadou, I.; Menge, W. M. P. B.; Commandeur, J. N. M.; Worthington, E. A.; Vermeulen, N. P. M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2040-2046.
10. Wu, J.; Sun, X.; Li, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *20*, 4271-4275.
11. Braga, A. L.; Schneider, P. H.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M.; Peppe, C.; Bottega, D. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4305-4307.
12. Xuan, Z. W.; Ye, K.; Shan, R.; Zu, C. X.; Xia, Q. H. *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 1758-1761.
13. Tiecco, M.; Testaferri, L.; Bagnoli, L.; Scarponi, C.; Temperini, A.; Marini, F.; Santi, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2758-2767.
14. Braga, A. L.; Schwab, R. S.; Alberto, E. E.; Salman, S. M.; Vargas, J.; Azeredo, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2309-2311.
15. Chandrasekaran, S.; Ganesh, V. *Synthesis*. **2009**, *19*, 3267-3278.

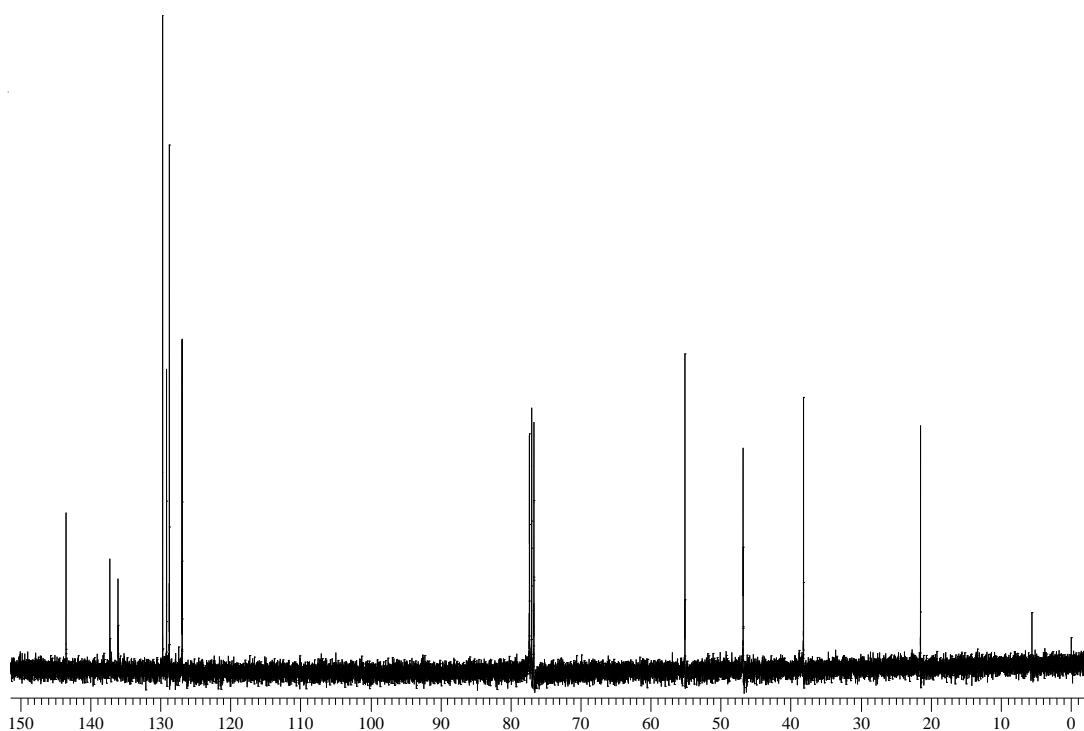
16. (a) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015-2050. (b) Bourbigou, H.; Magna, L.; Morvan, D. *Appl. Catal. A*, **2010**, *373*, 1-56.
17. (a) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Baishya, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7098-7100. (b) Kubisa, P. *Prog. Polym. Sci.* **2009**, *34*, 1333-1347.
18. Narayanaperumal, S.; Alberto, E. E.; Andrade, F. M.; Lenardão, E. J.; Taube, P. S.; Braga, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4647-4650.
19. Chakraborti, A. K.; Roy, S. R.; Sarkar, A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4538-4540.
20. Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071-2084.
21. Welton, T.; Hallett, J. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3508-3576.
22. Wei, J. F.; Jiao, J.; Feng, J. L.; Zhang, X. R.; Shi, X. Y.; Chen, Z. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6283-6286.
23. Handy, S. T.; Okello, M. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1915-1918.
24. Arduengo III, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 361-363.
25. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.

Capítulo 4

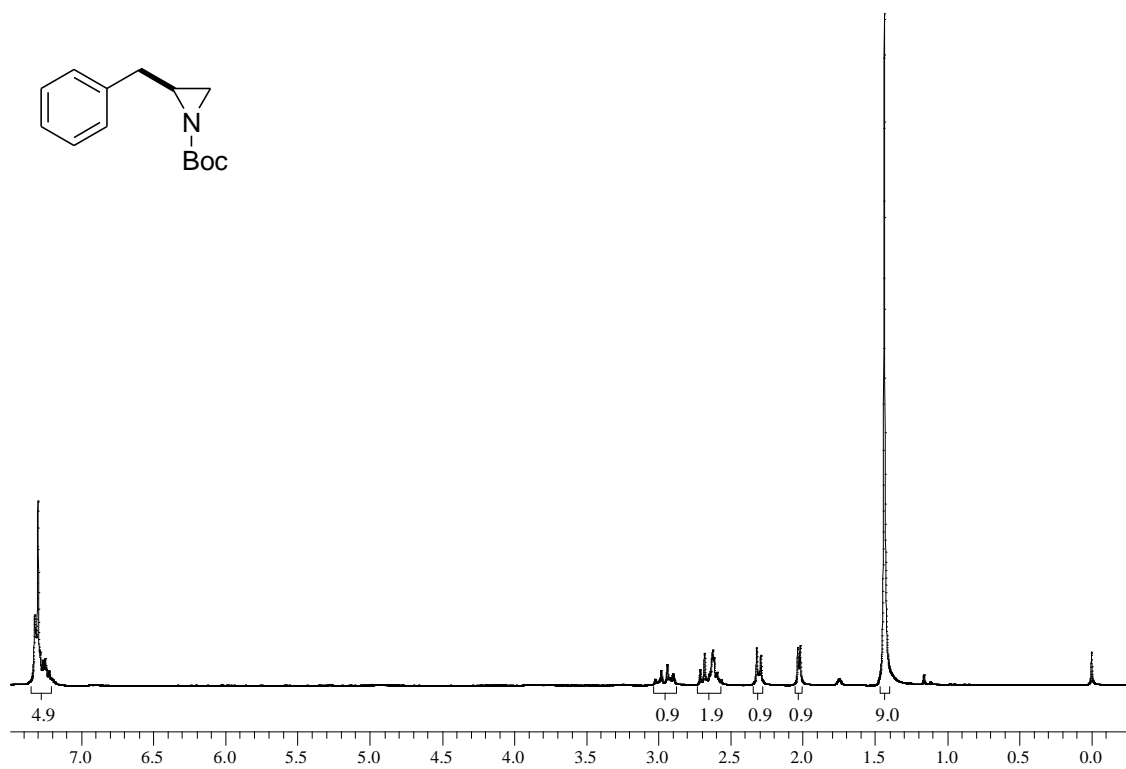
Espectros Seleccionados



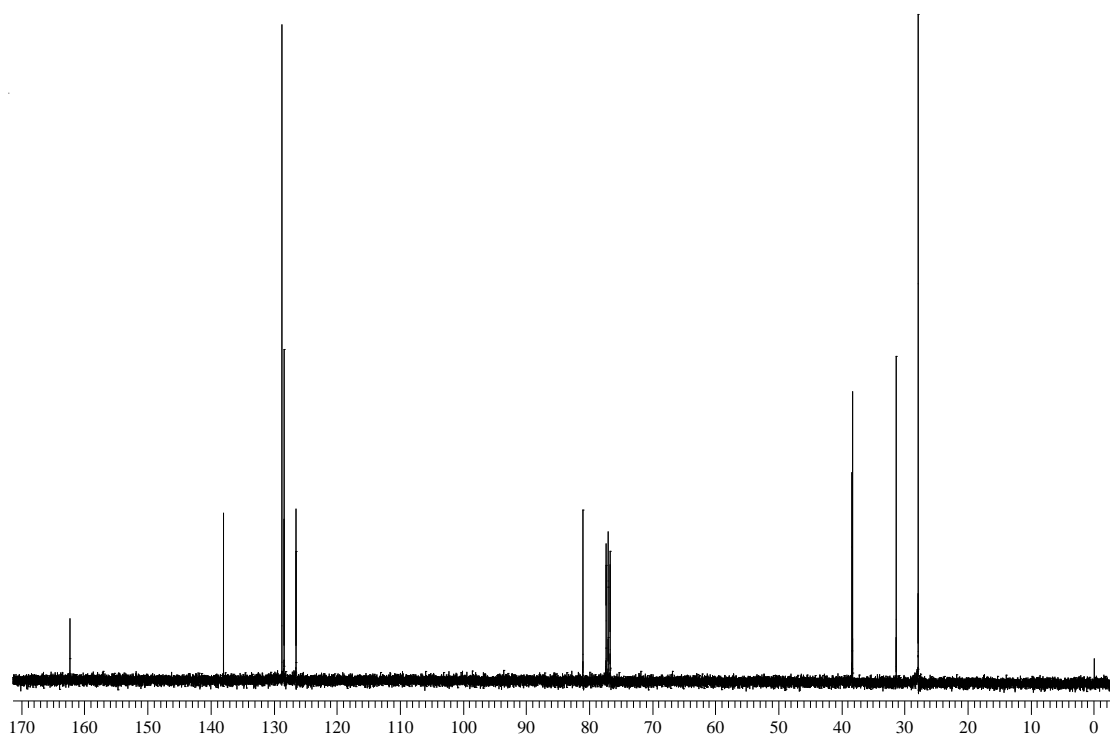
Espectro de RMN ^1H do composto **2a** em CDCl_3 a 200 MHz.



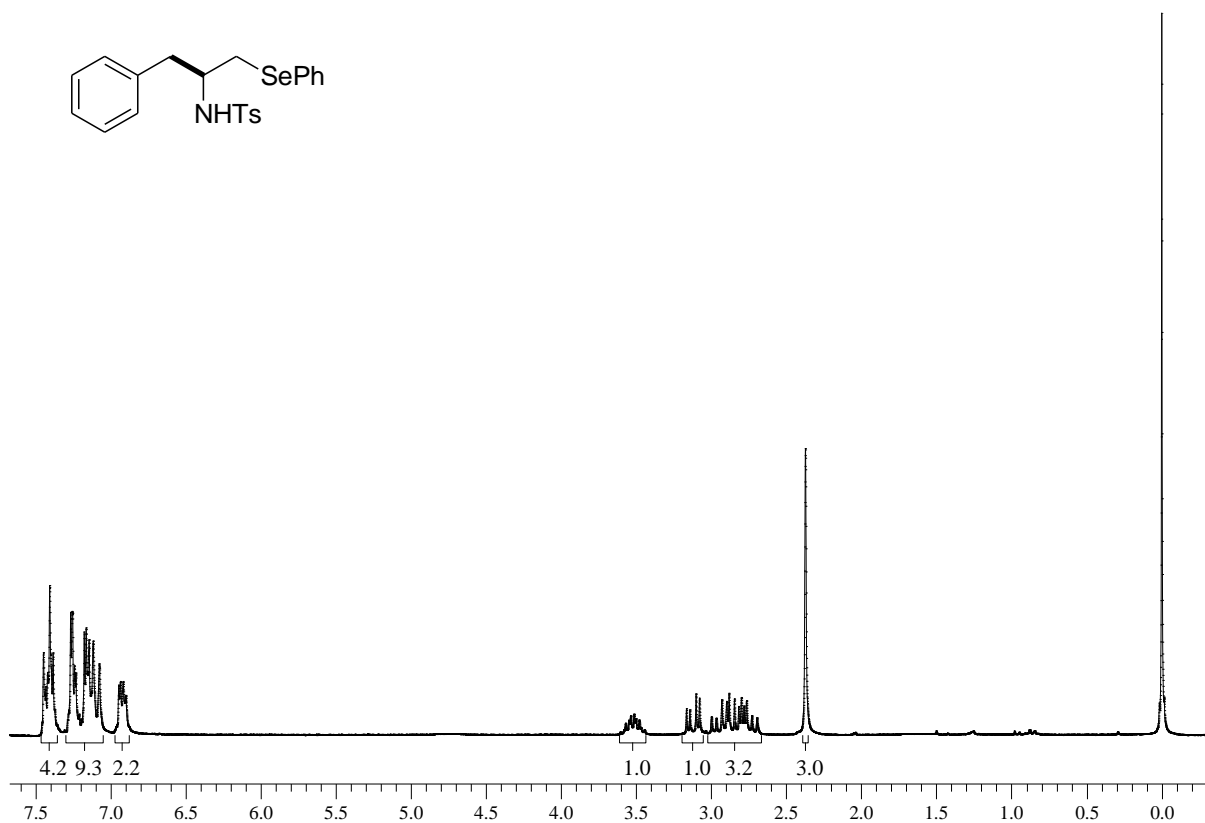
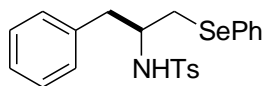
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2a** em CDCl_3 a 50 MHz.



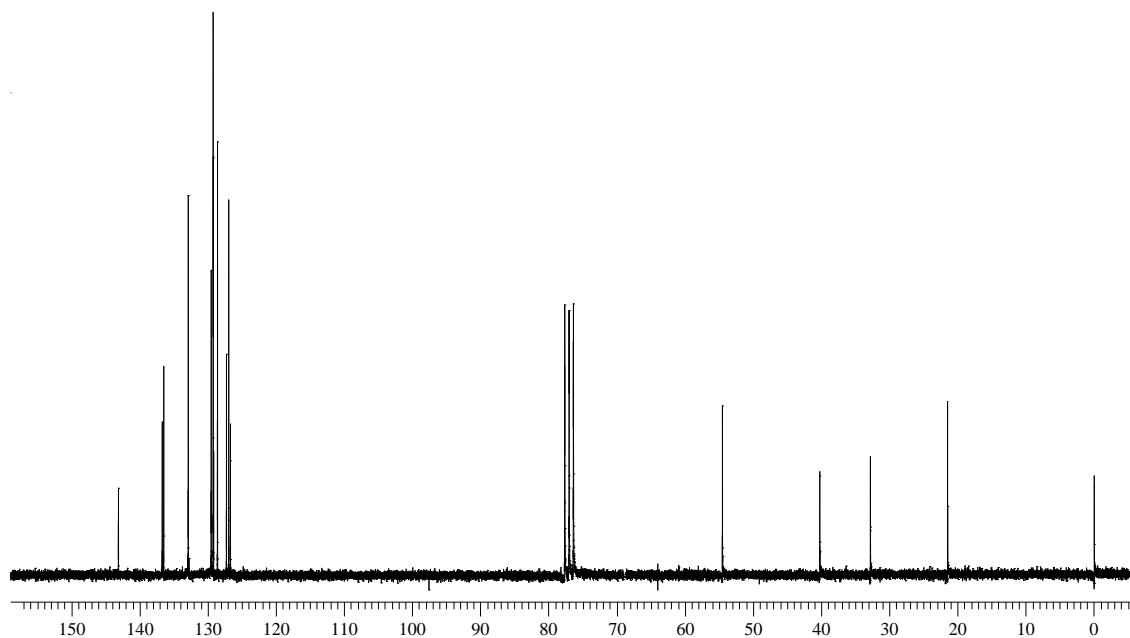
Espectro de RMN ^1H do composto **2b** em CDCl_3 a 200 MHz.



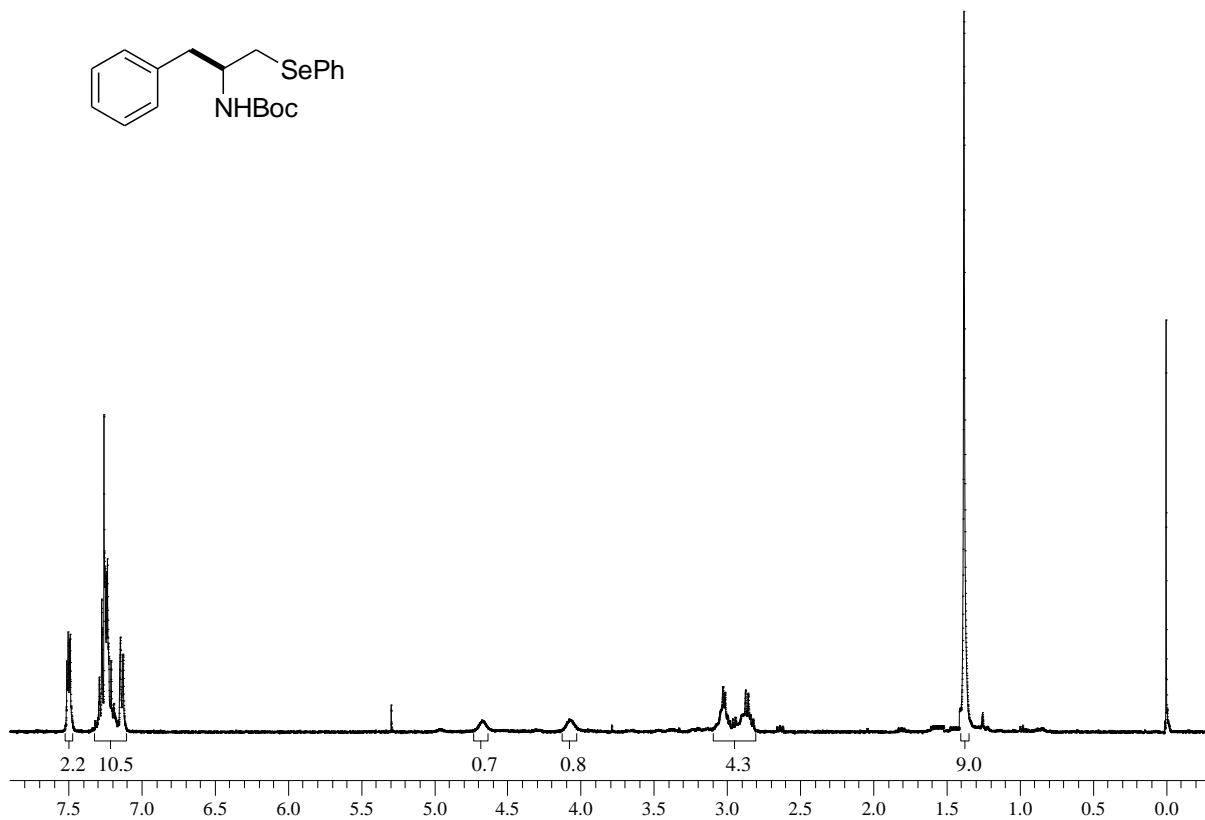
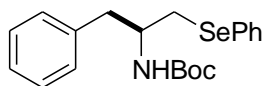
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2b** em CDCl_3 a 50 MHz.



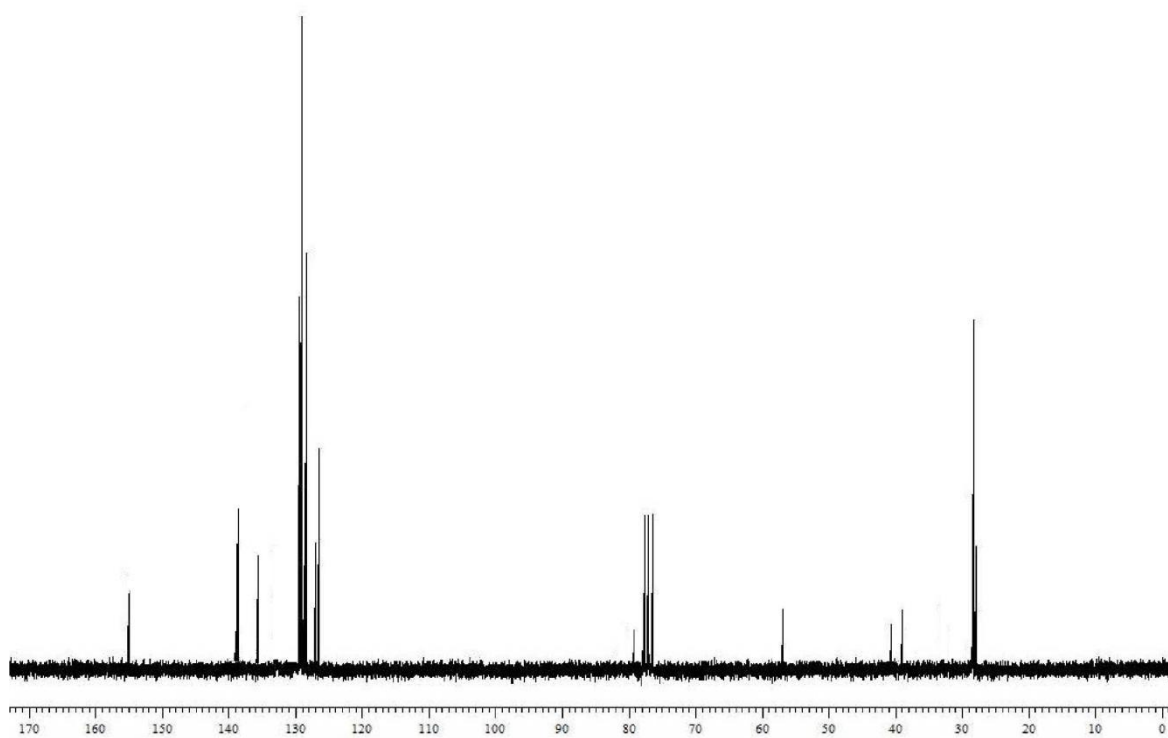
Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 200 MHz.



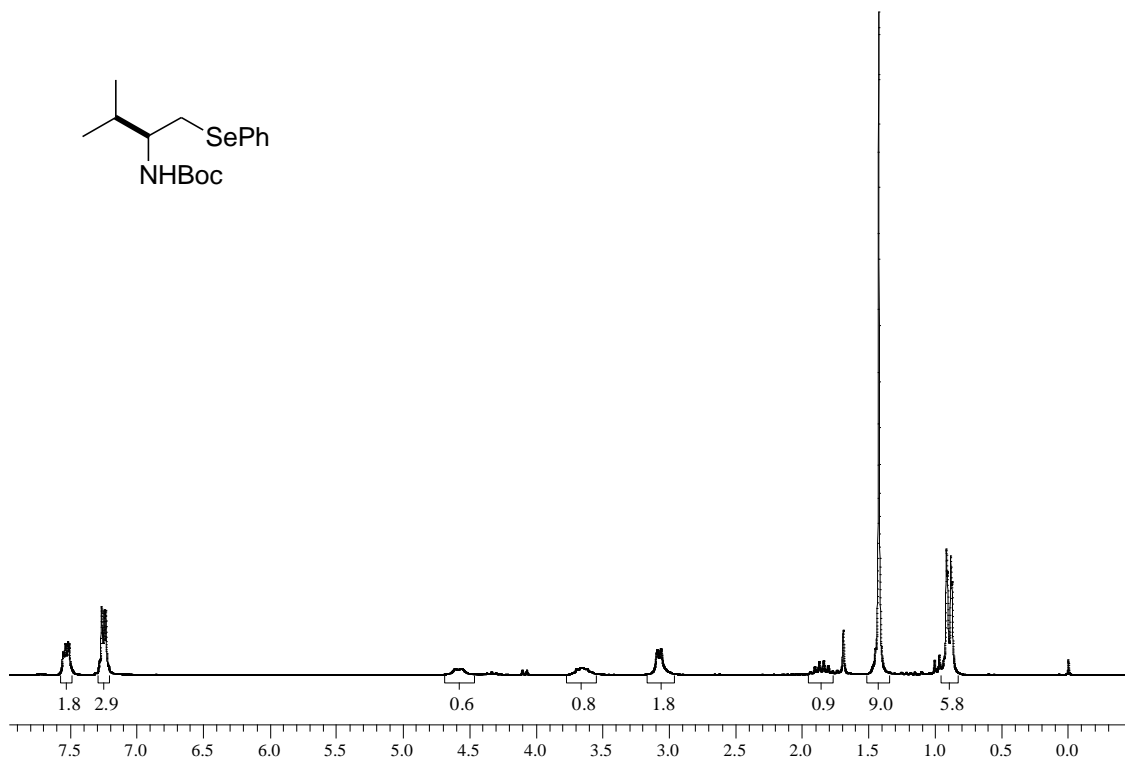
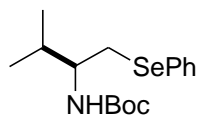
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 a 50 MHz.



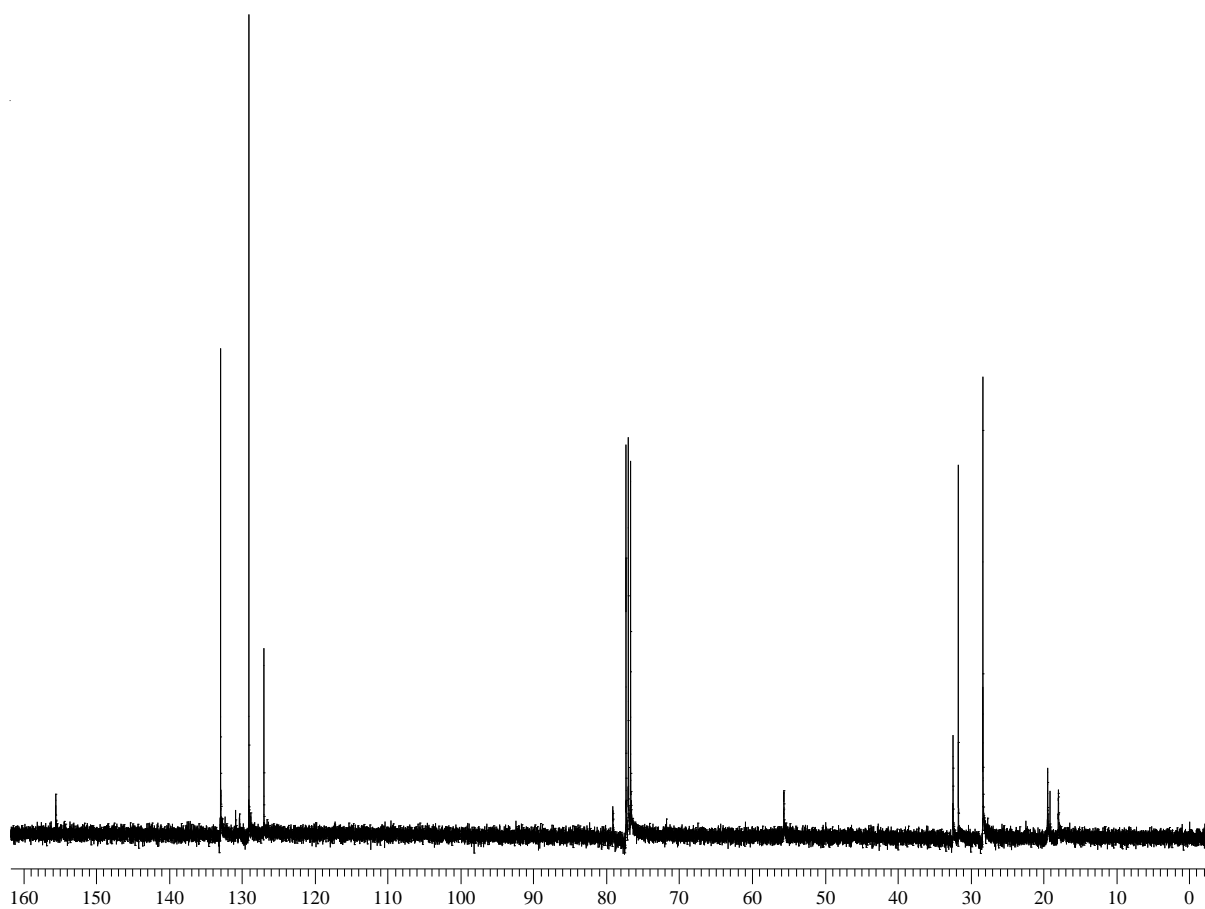
Espectro de RMN ¹H do composto **3b** em CDCl₃ a 400 MHz.



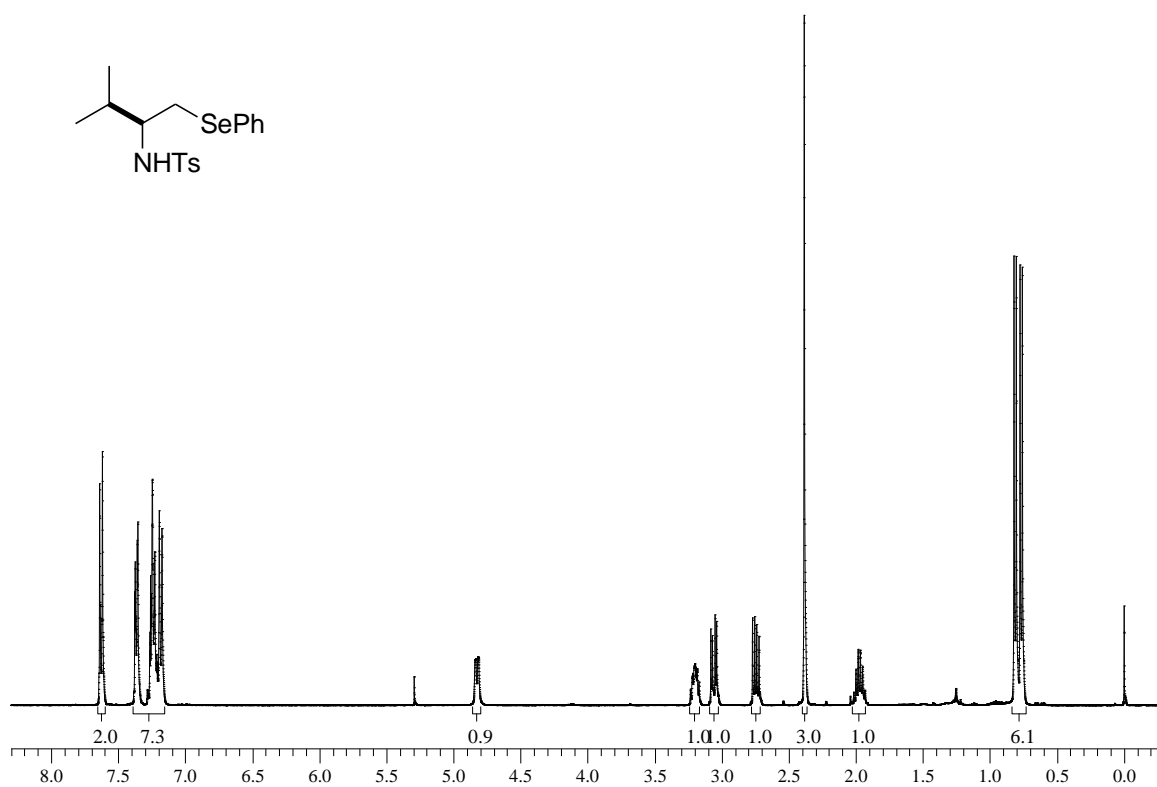
Espectro de RMN ¹³C do composto **3b** em CDCl₃ a 100 MHz.



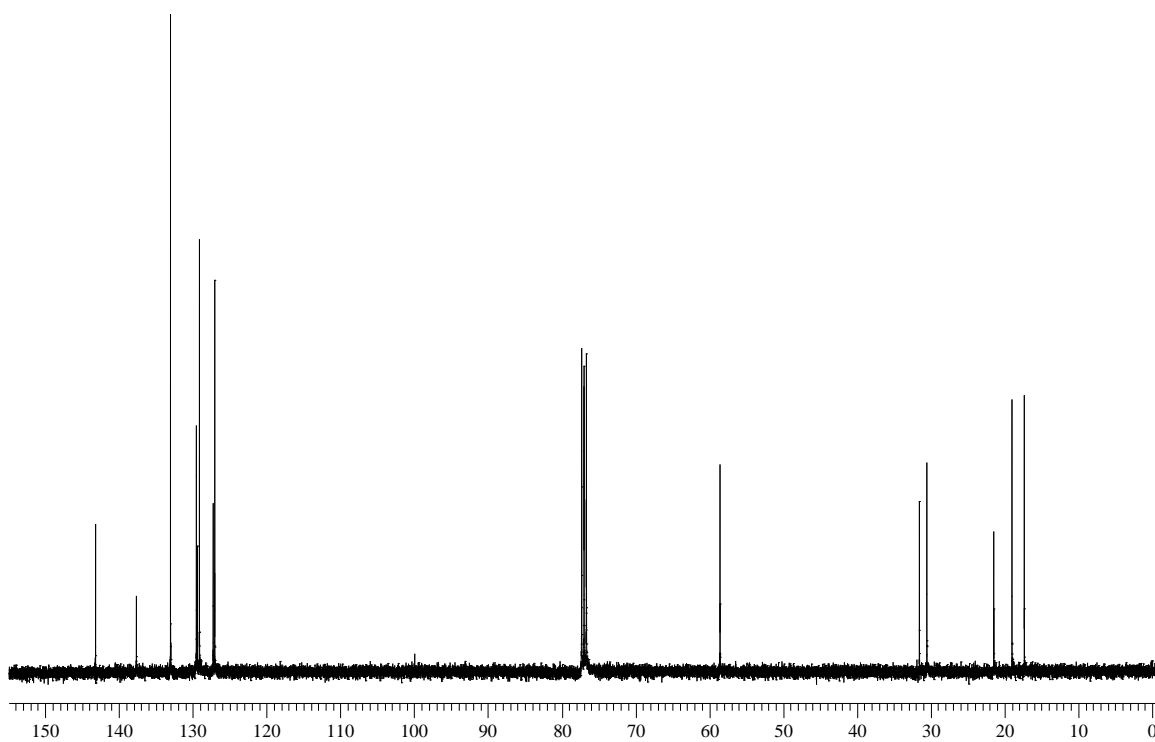
Espectro de RMN ^1H do composto **3c** em CDCl_3 a 200 MHz.



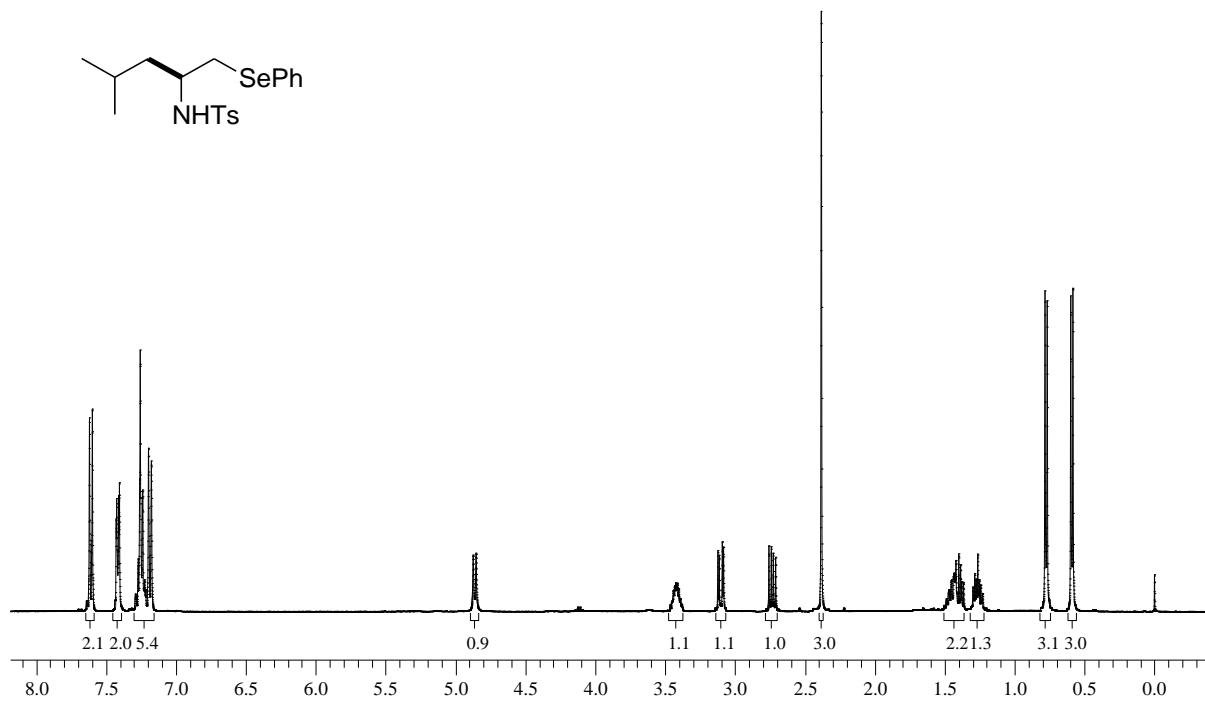
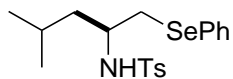
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** em CDCl_3 a 50 MHz.



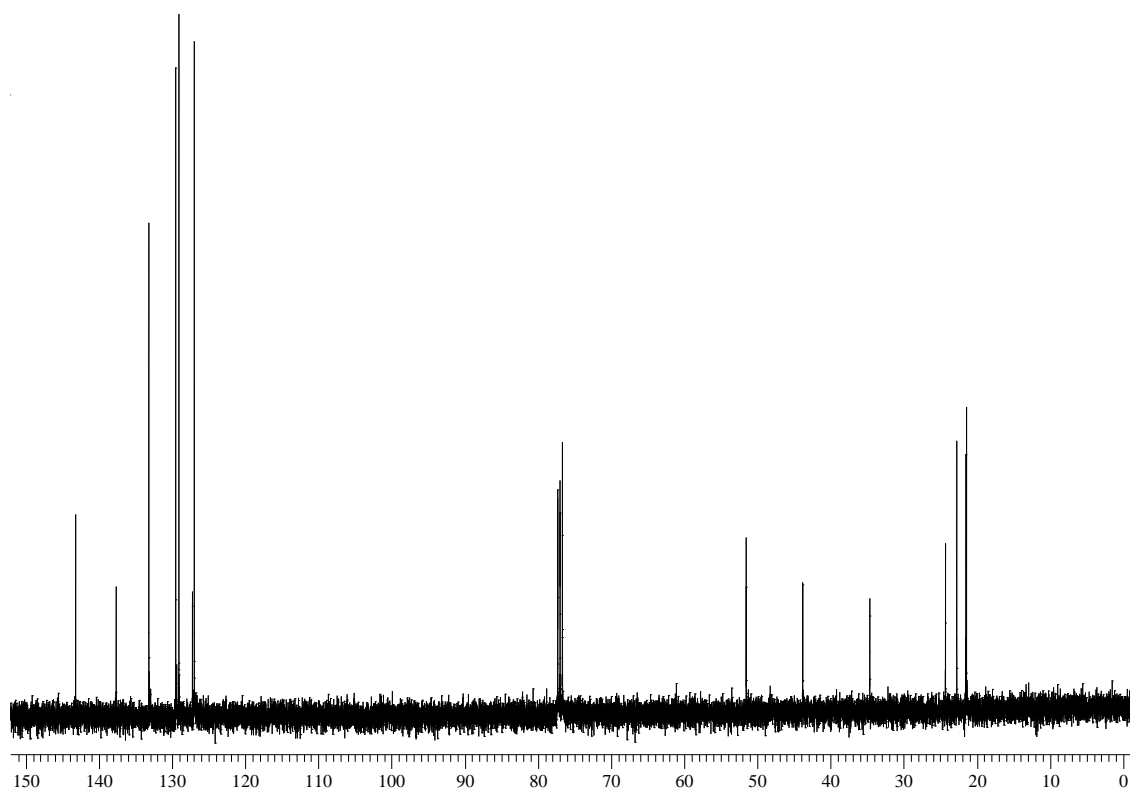
Espectro de RMN ^1H do composto **3d** em CDCl_3 a 400 MHz.



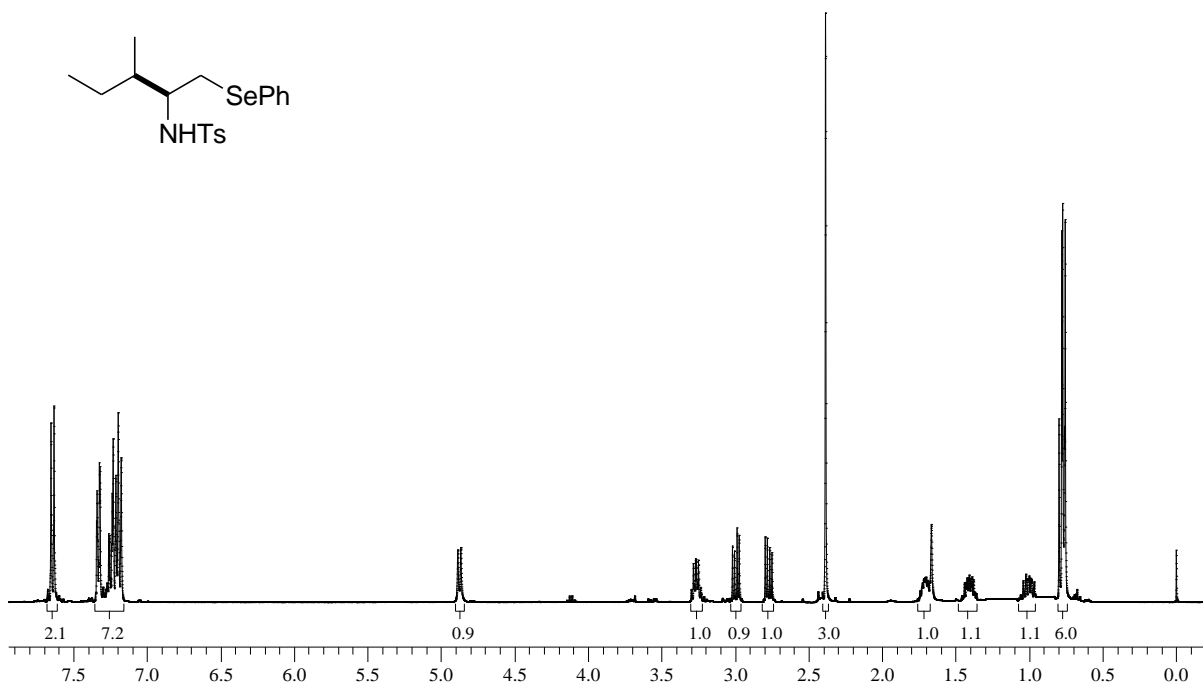
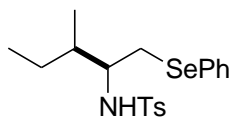
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d** em CDCl_3 a 100 MHz.



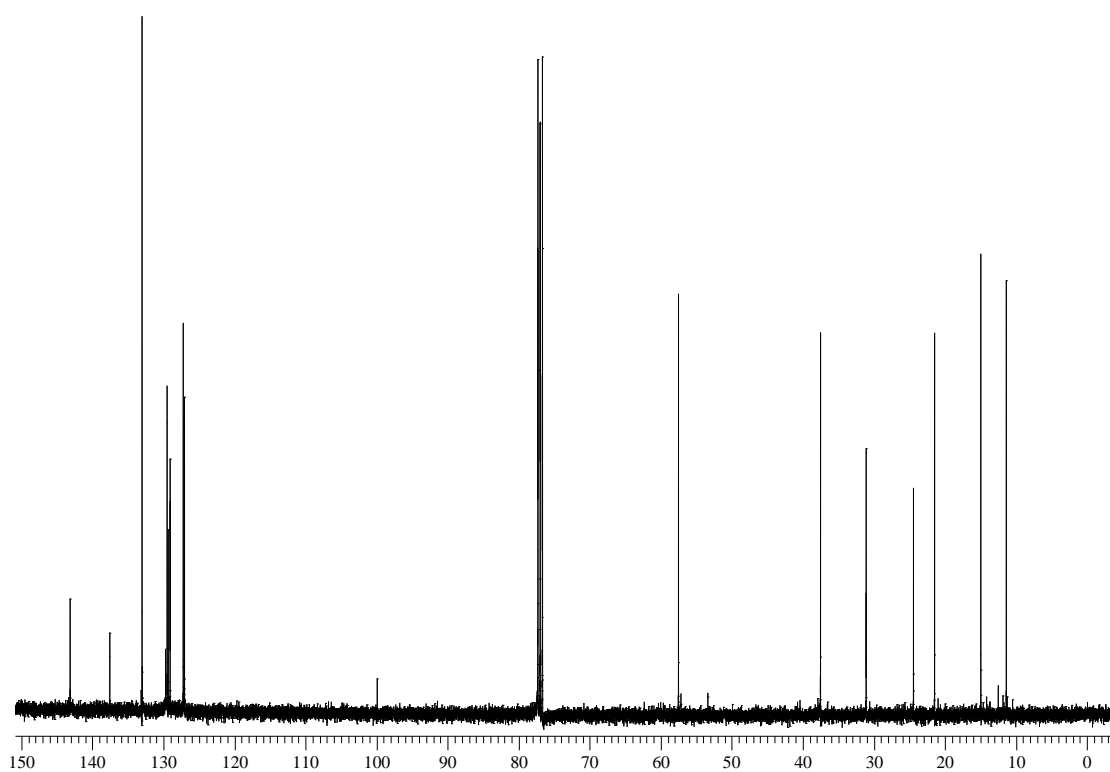
Espectro de RMN ^1H do composto **3e** em CDCl_3 a 400 MHz.



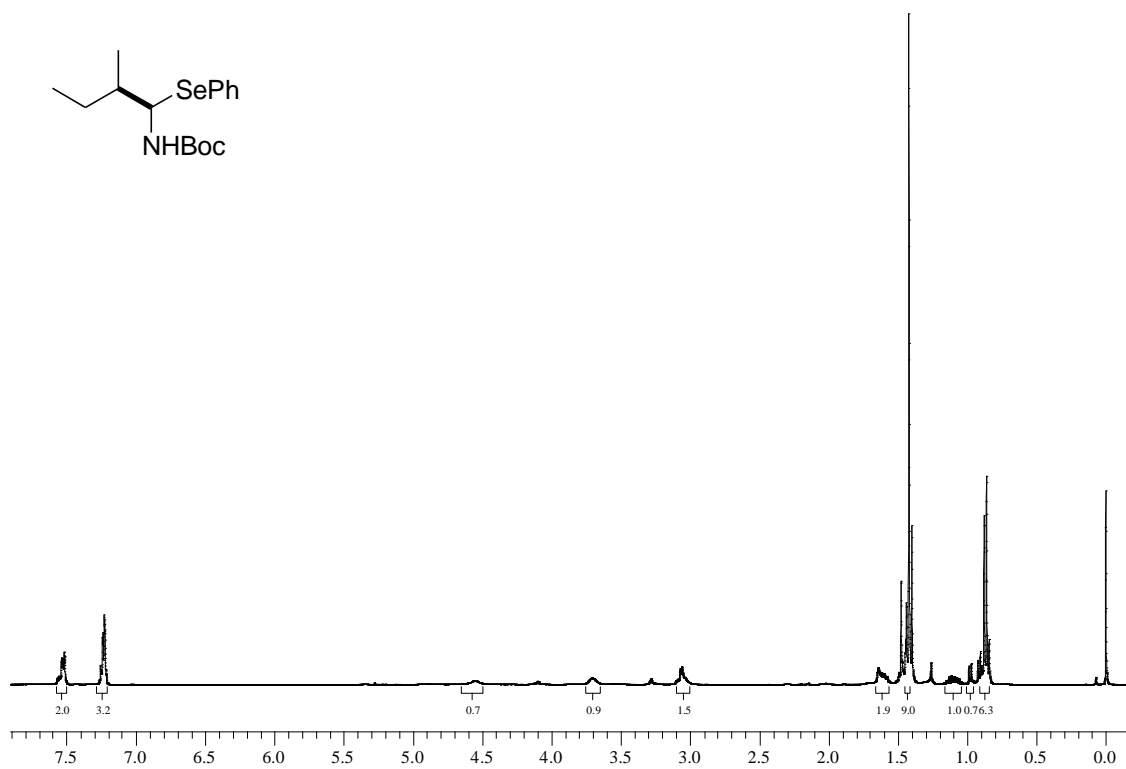
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3e** em CDCl_3 a 100 MHz.



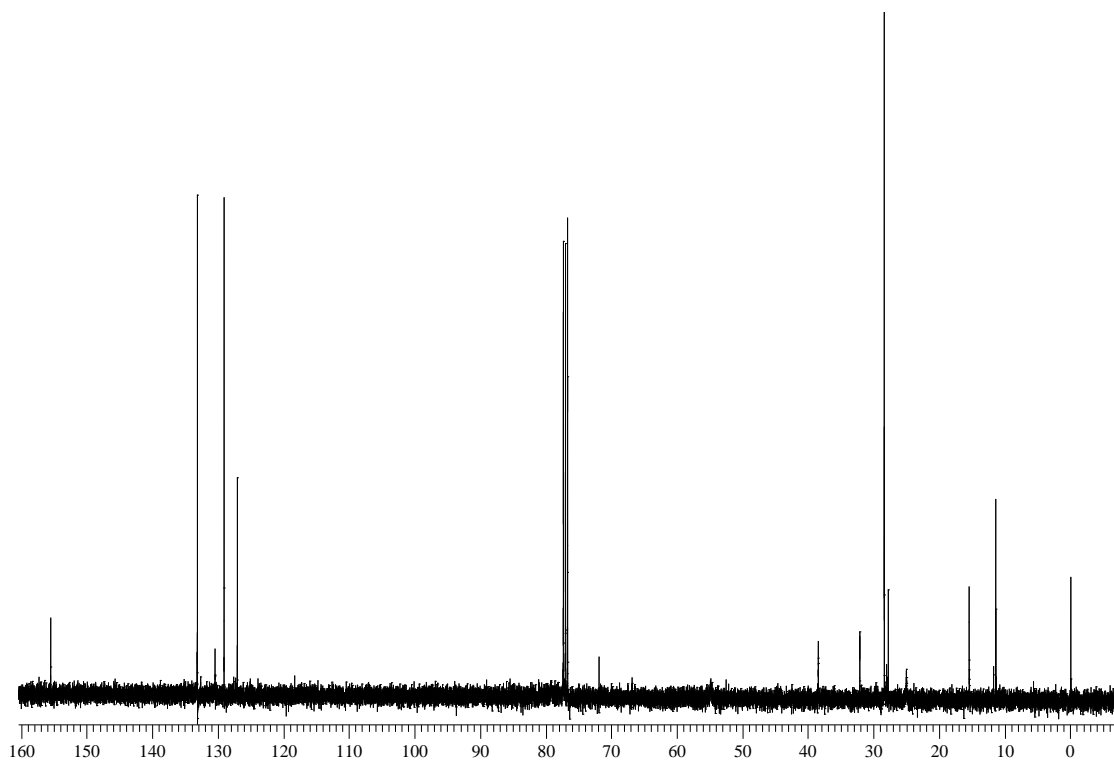
Espectro de RMN ^1H do composto **3f** em CDCl_3 a 200 MHz.



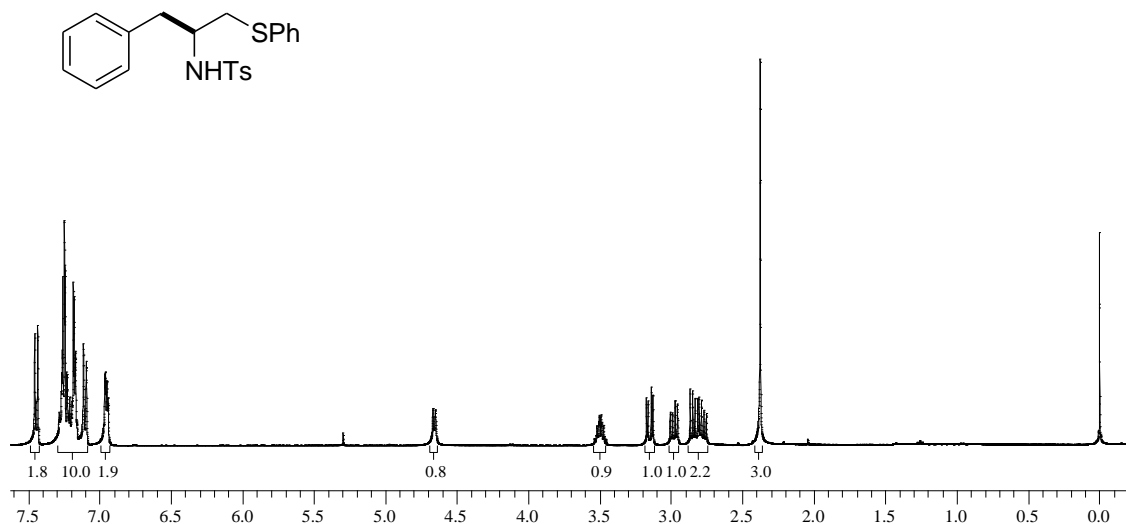
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3f** em CDCl_3 a 50 MHz.



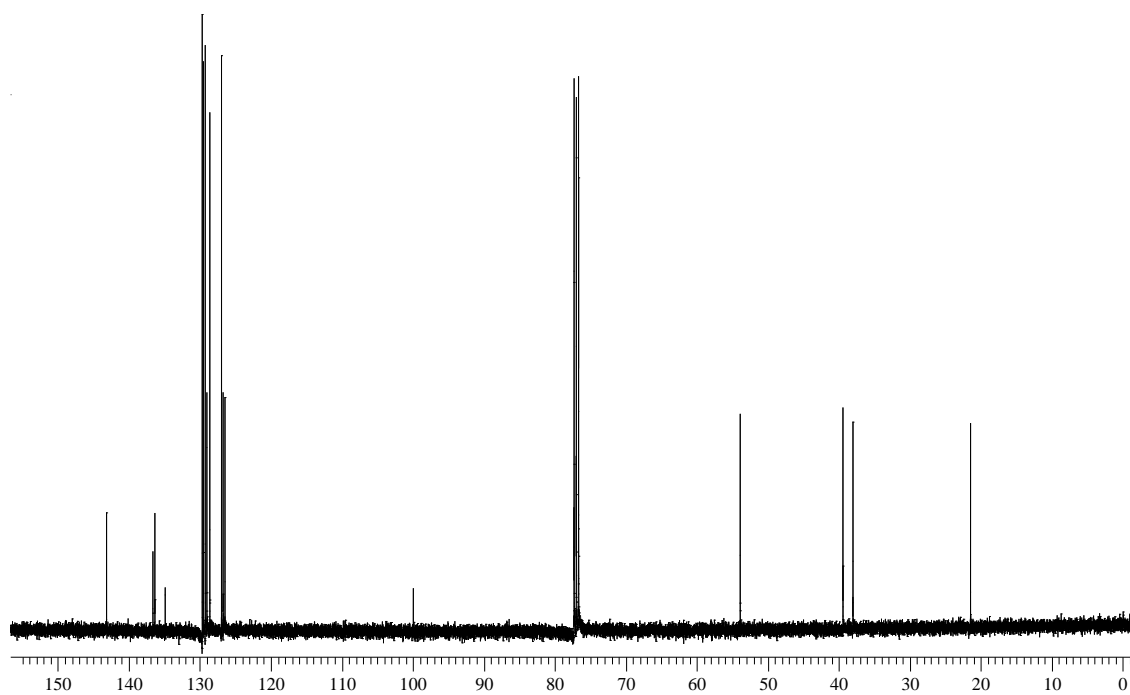
Espectro de RMN ¹H do composto **3g** em CDCl₃ a 200 MHz.



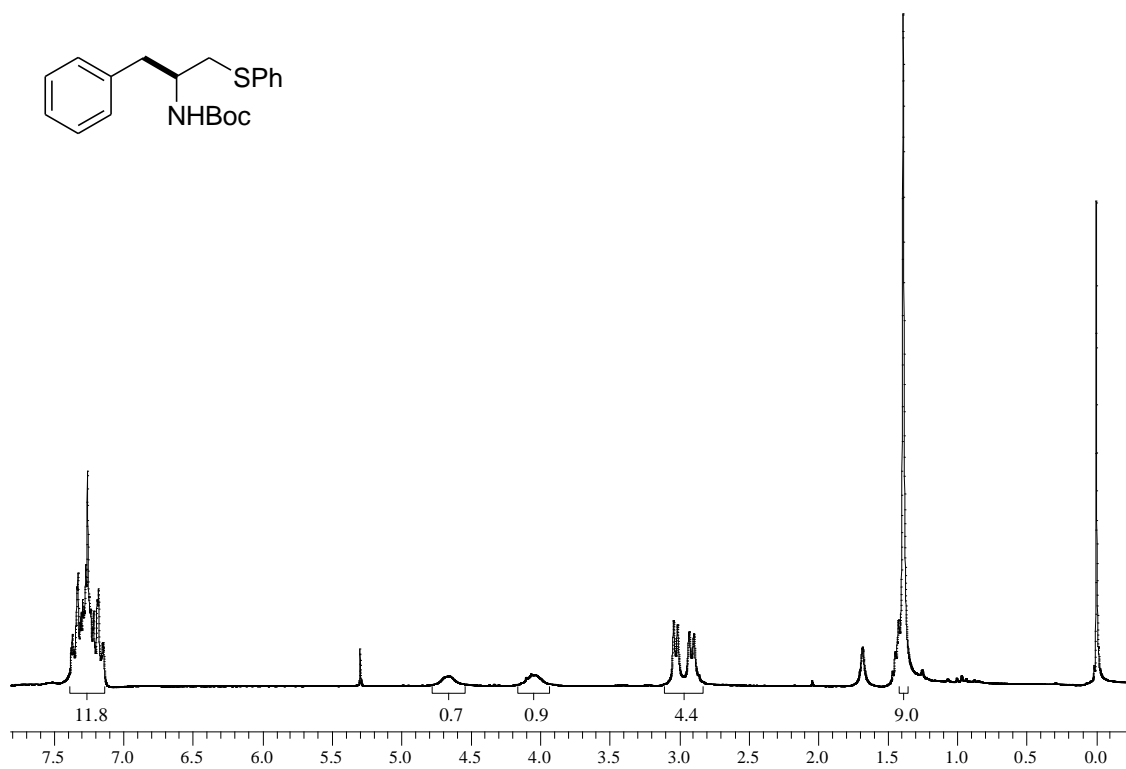
Espectro de RMN ¹³C do composto **3g** em CDCl₃ a 50 MHz.



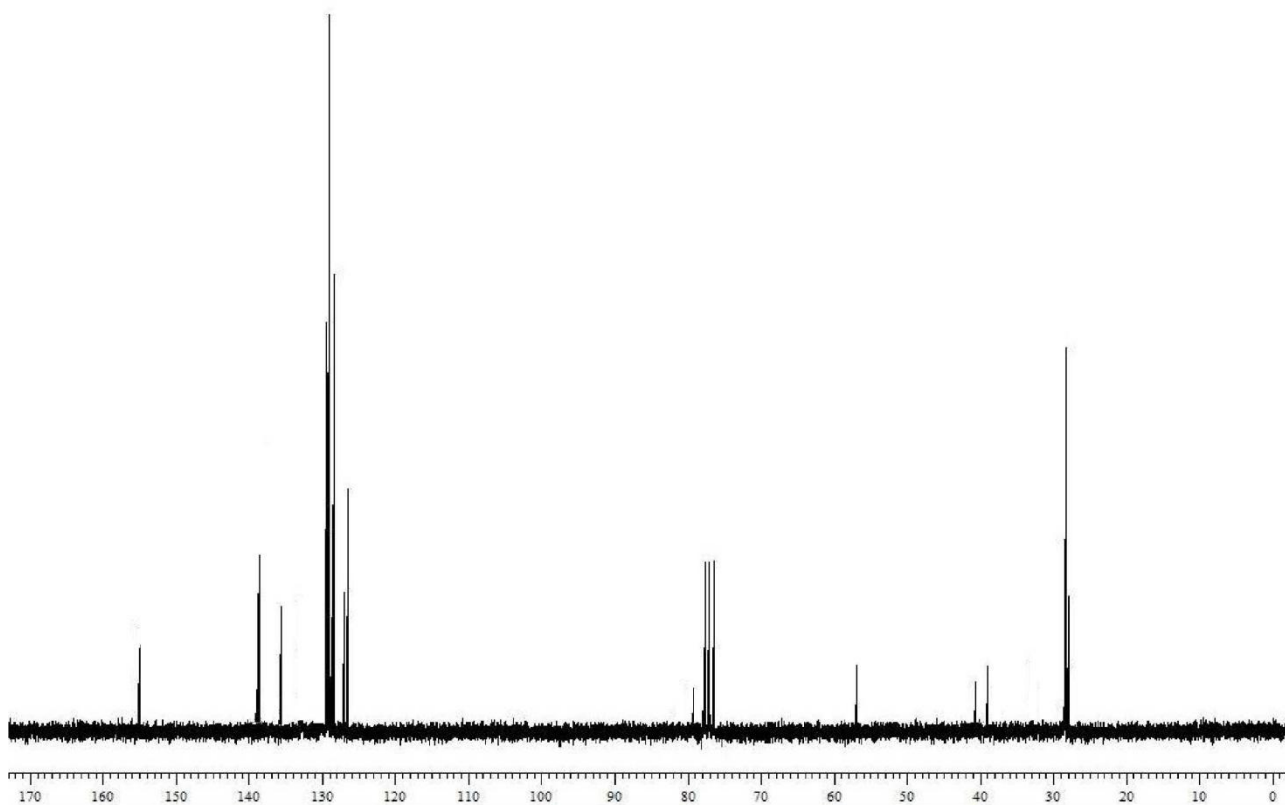
Espectro de RMN ¹H do composto **4a** em CDCl₃ a 400 MHz.



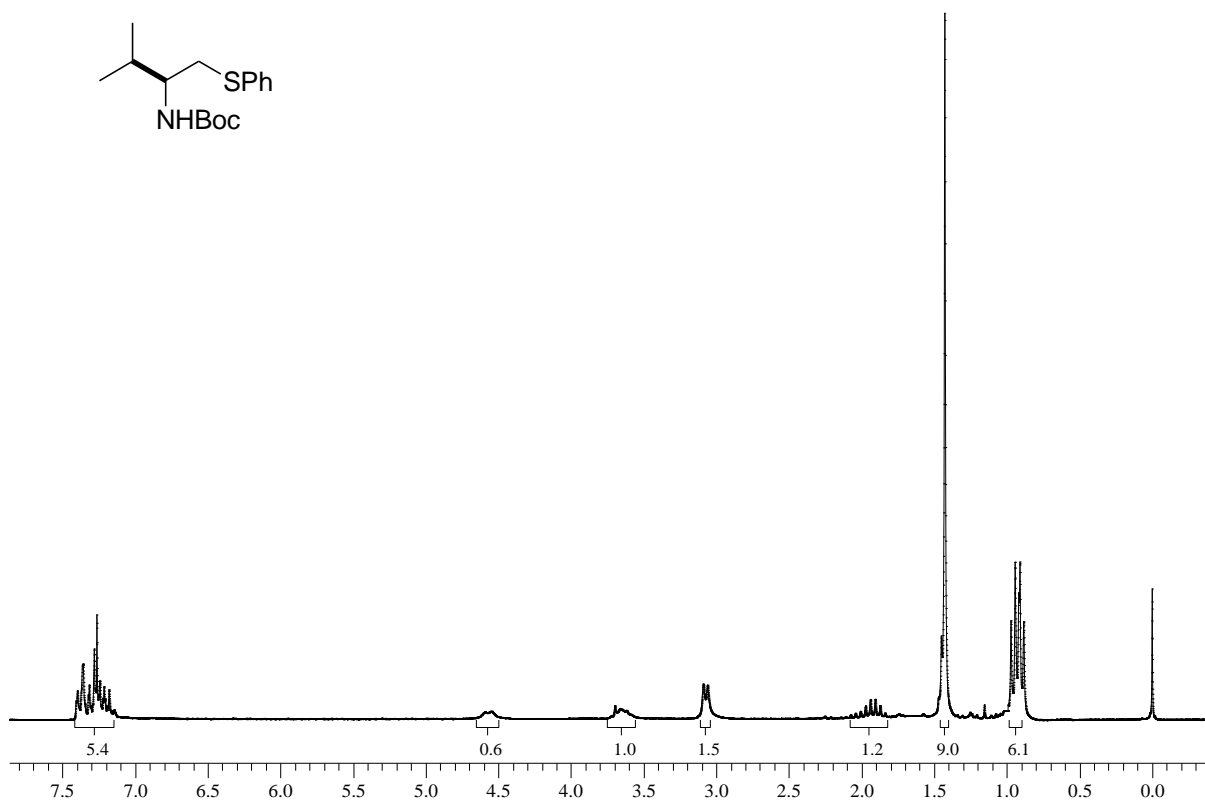
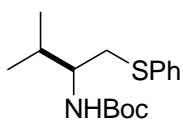
Espectro de RMN ¹³C do composto **4a** em CDCl₃ a 100 MHz.



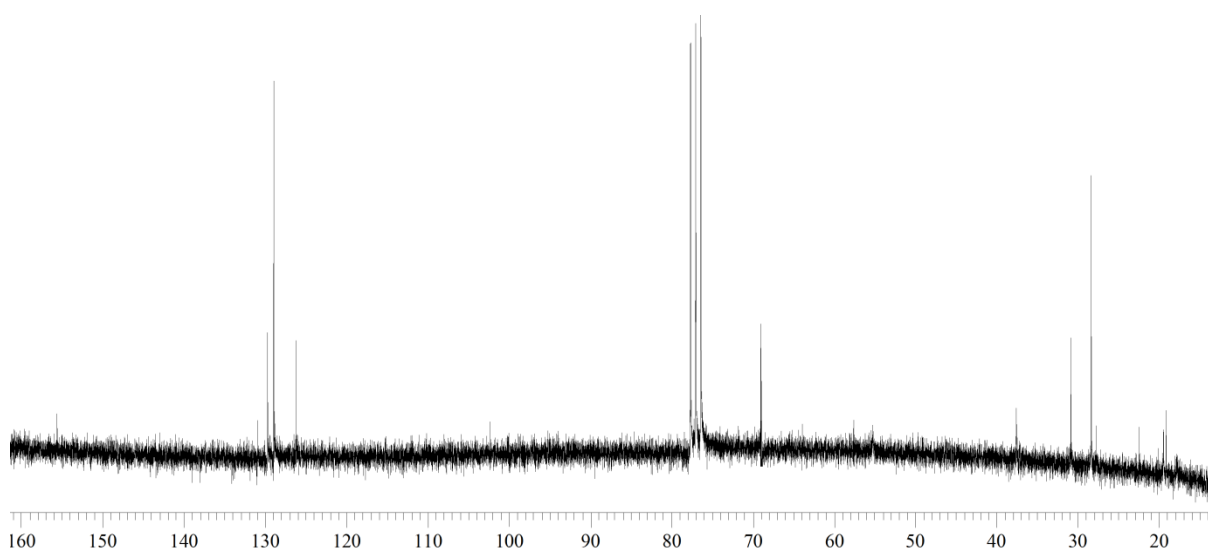
Espectro de RMN ^1H do composto **4b** em CDCl_3 a 400 MHz.



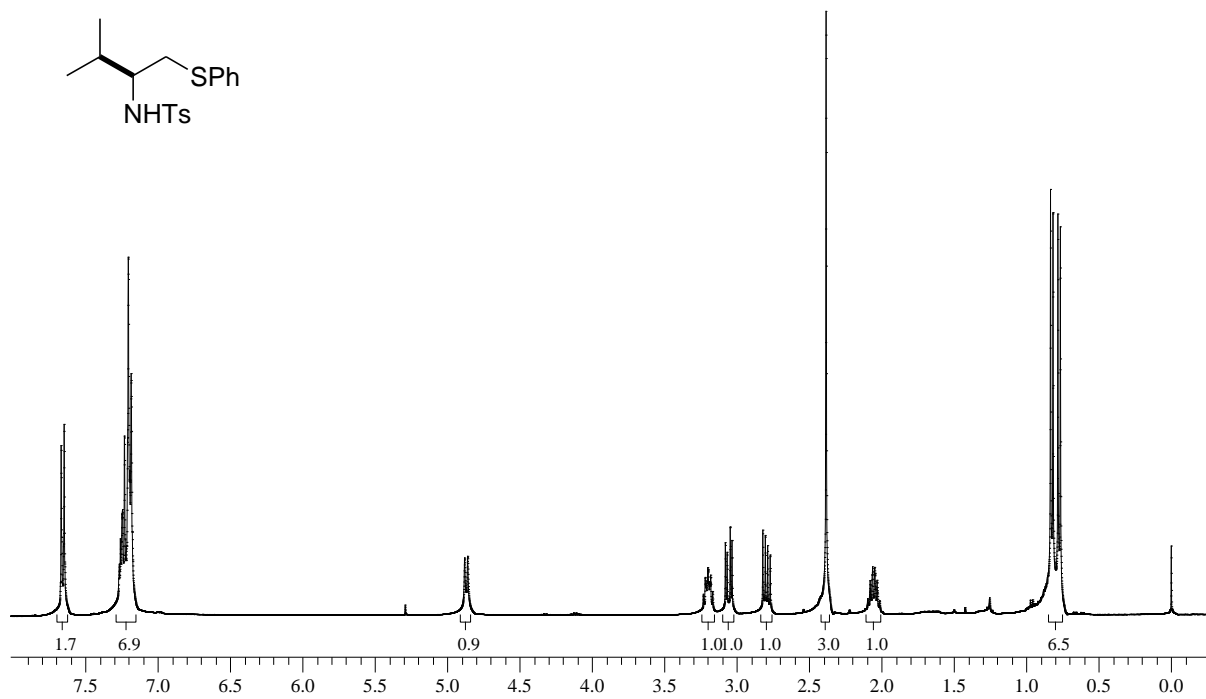
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4b** em CDCl_3 a 100 MHz.



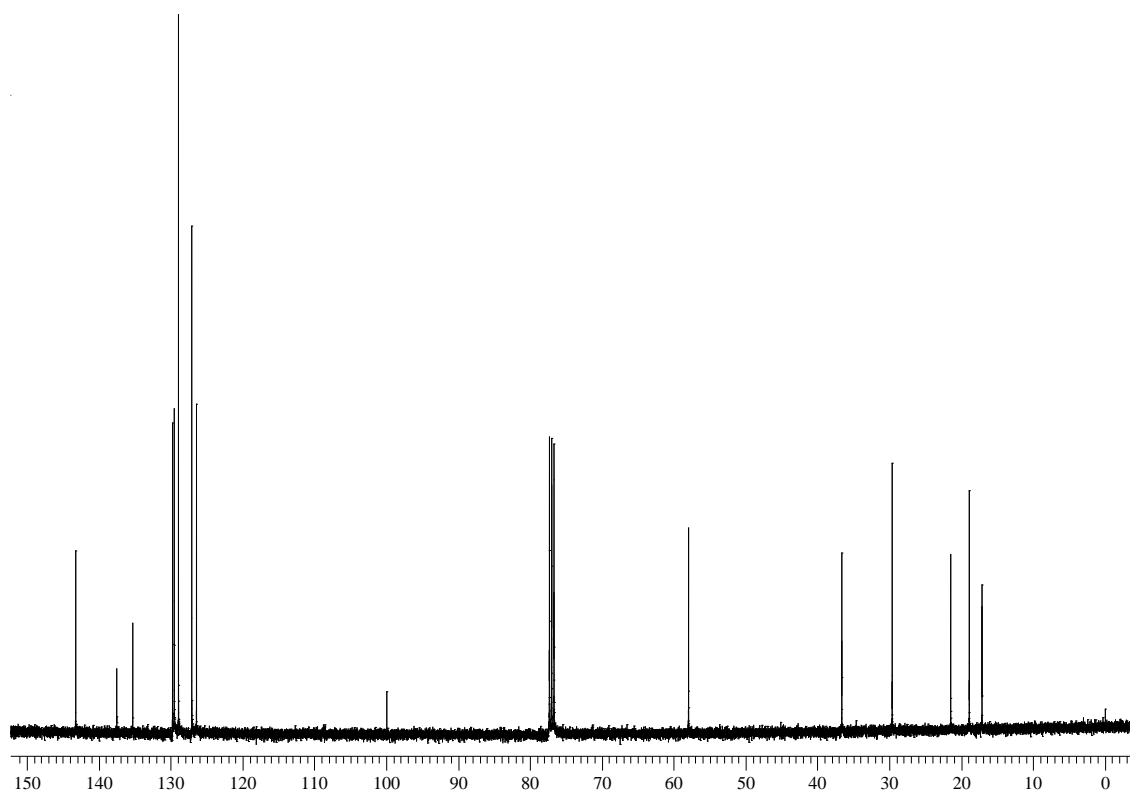
Espectro de RMN ^1H do composto **4c** em CDCl_3 a 200 MHz.



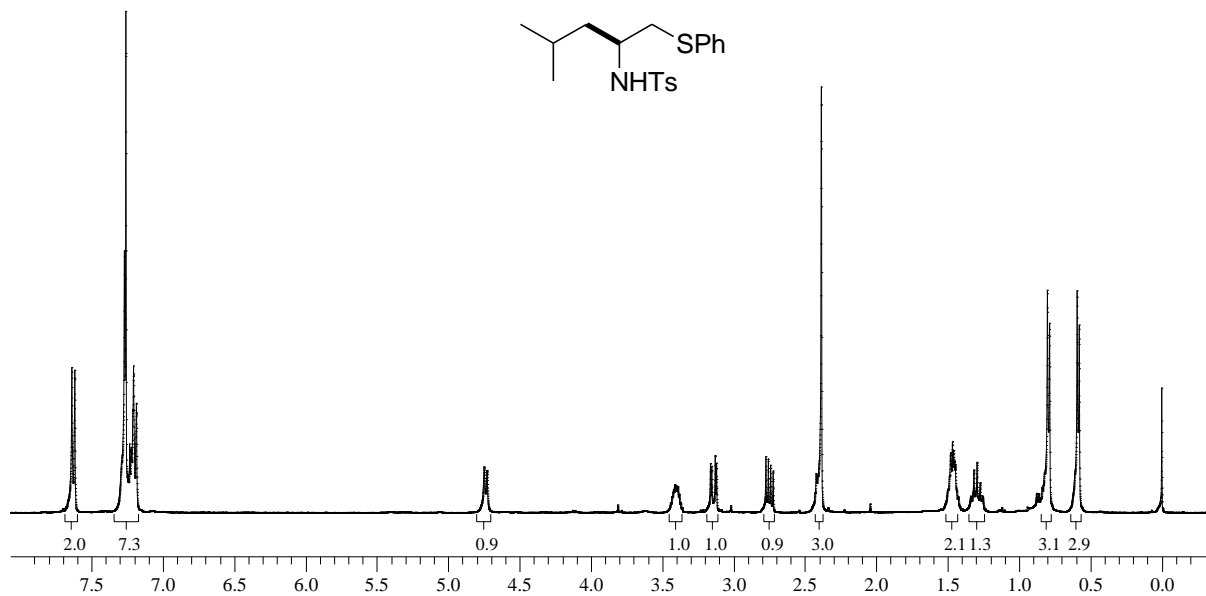
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4c** em CDCl_3 a 50 MHz.



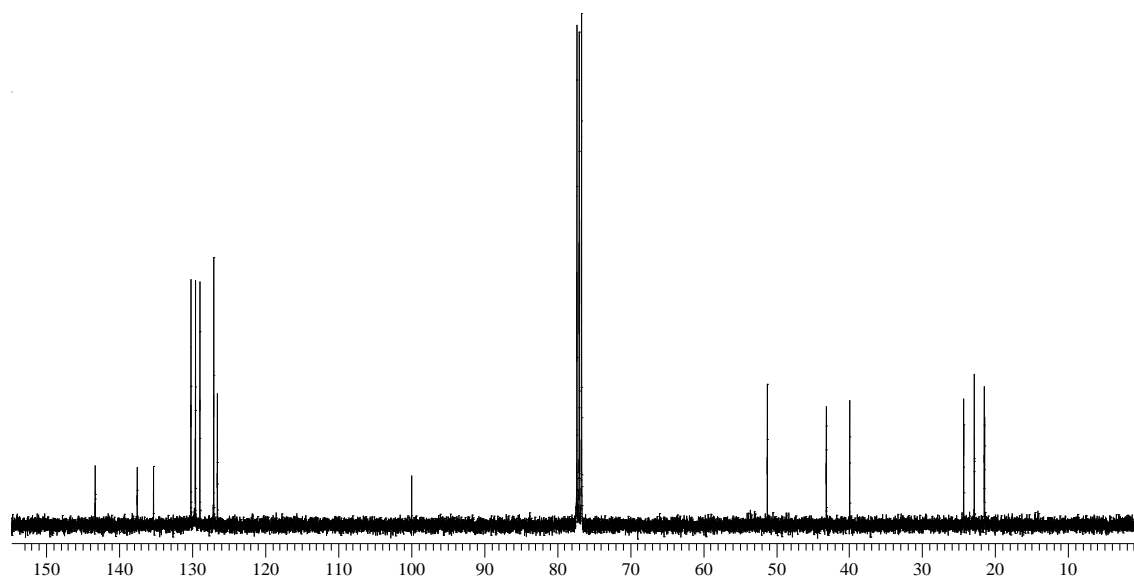
Espectro de RMN ^1H do composto **4d** em CDCl_3 a 200 MHz.



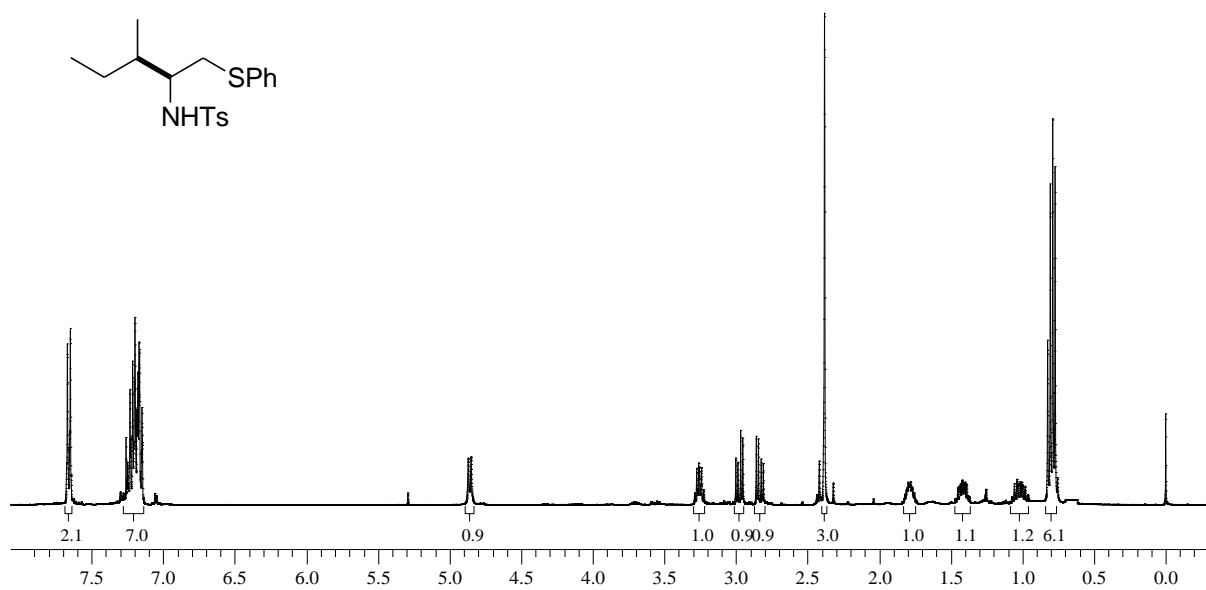
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4d** em CDCl_3 a 50 MHz.



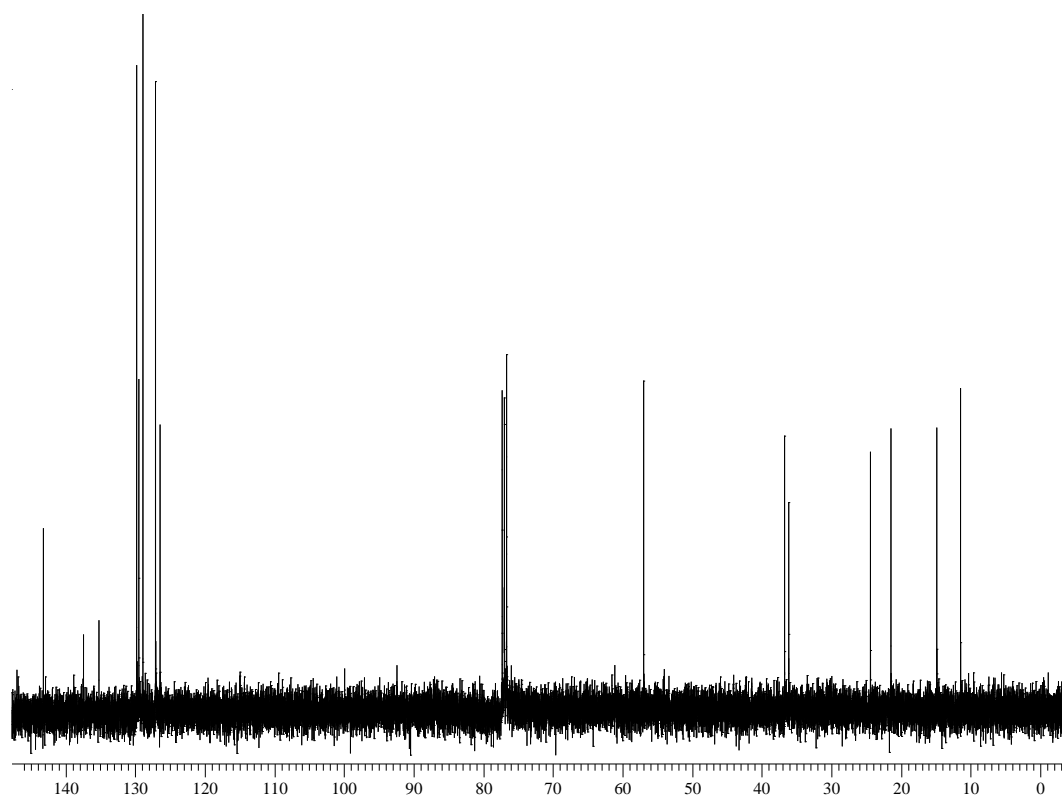
Espectro de RMN ^1H do composto **4e** em CDCl_3 a 400 MHz.



Espectro de RMN ^{13}C do composto **4e** em CDCl_3 a 100 MHz.



Espectro de RMN ^1H do composto **4f** em CDCl_3 a 400 MHz.



Espectro de RMN ^{13}C do composto **4f** em CDCl_3 a 100 MHz.