



**UFSM**

**Dissertação de Mestrado**

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS CONTENDO  
SELÊNIO OU TELÚRIO MIMÉTICOS DA ENZIMA  
GLUTATIONA PEROXIDASE**

---

**EDUARDO ELIEZER ALBERTO**

**PPGQ**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2007**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS CONTENDO  
SELÊNIO OU TELÚRIO MIMÉTICOS DA ENZIMA  
GLUTATIONA PEROXIDASE**

Por

**EDUARDO ELIEZER ALBERTO**

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

2007

*Ao meu pai Adroaldo, para mim um exemplo a ser seguido. Obrigado por me ensinar valores como o respeito, a sinceridade e a honestidade. Dedico essa conquista a ti e à minha mãe Jacinta, que embora tenhamos tido tão pouco tempo para nos conhecermos, a amo muito.*

*À Carla, minha namorada, que sempre me incentivou para que eu pudesse chegar aonde estou. Obrigado pelos teus sorrisos, pelas tuas palavras, pelo teu carinho. “Eu tenho tanto pra te falar, mas com palavras...” Eu te amo.*

*À Sílvia e aos manos Marta e Marcus, muito do que eu sou hoje  
devo à vocês.*

*Ao Prof. Braga, que me recebeu de braços  
abertos desde a Iniciação Científica. Obrigado pelos  
ensinamentos e pela amizade.*

## AGRADECIMENTOS

*Aos antigos: Helmoz, Oscar, Elenilson, Cristiano, Josimar, Rodolpho, Rubim, Thiago Formentini, Diana, Priscila, André, Jane, Paulo, Diogo e Wolmar.*

*Aos atuais: Márcio (Amarello), Fabrício (Negão), Thiago, Galetto, Paulo, Renata, Isabelle, Juliano, Roger, Anderson, Anuj, Graciane, Luciana, Ricardo, Éverton, Jasquer, Anna, Letiére, Vanessa, Minéia e Marcelo (Cabelo), colegas e amigos do Laboratório.*

*Aos amigos do Laboratório do Prof. Gilson: Angélica, Diego, Jesus, Rodrigo, Olga, Flávia, Patrícia, Carol, Joel, Ricardo, Juliano, Benhur, Daniela, André e Alisson.*

*Aos colegas e amigos do Laboratório do Prof. Cláudio: Lucas, Samuel, Franciele, Carlos e Mariana.*

*Ao Prof. João Batista, Thiago, Daniel e Jardel, obrigado pela paciência, pelos ensinamentos e pela ajuda imprescindível para a realização desse trabalho. Que essa parceria possa produzir muitos frutos.*

*Ao Diogo Seibert Lüdtke, um agradecimento especial, pela amizade, companheirismo e pelos ensinamentos valiosos. Muito obrigado, te desejo muito sucesso.*

*À Prof. Ionara I. Dalcol, pelas sugestões e colaborações fundamentais para a elaboração desse trabalho.*

*Ao Prof. Helmoz R. Appelt, pelas correções, sugestões e revisão desse documento durante a qualificação.*

*Ao Jasquer, pelas longas tardes de sábados, domingos e feriados passadas no RMN para fazer todos os espectros de H e C.*

*Ao Cristiano Rhoden (atualmente na Alemanha), obrigado por viabilizar as análises de massas.*

*Ao Prof. Paulo (UFRGS), pela ajuda nas viagens à Porto Alegre para realização de análises de rotação óptica.*

*Ao Letiére, o cara que carrega um galão de vinte litros de diclorometano em uma mão e na outra um de trinta de etanol, que como ele diz “é para equilibrar”. Obrigado pela dedicação e amizade, esse trabalho também é teu.*

*Ao Gilson e à Cristina, pela amizade e incentivo em muitos momentos desse período.*

*À minha família e amigos que foram fonte de apoio constante, compreendendo as muitas vezes em que se fez necessária a minha ausência.*

*Ao seu Carlos, dona Thomázia, Nica e Verônica, obrigado por me receberem de forma carinhosa e sincera em sua família.*

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

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

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

## RESUMO

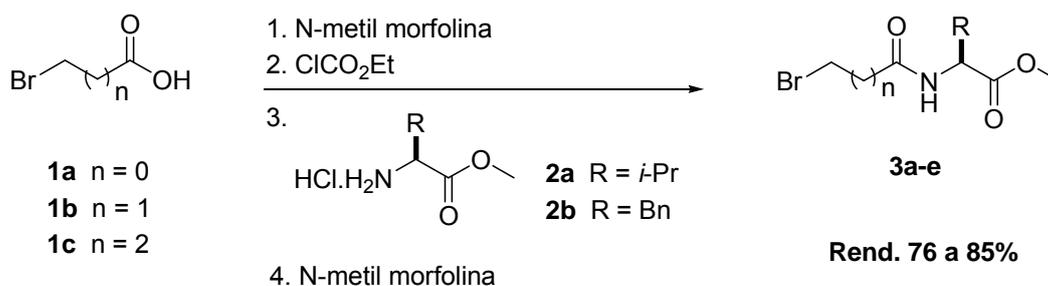
### Título: **Síntese de Derivados de Aminoácidos Contendo Selênio ou Telúrio Miméticos da Enzima Glutathiona Peroxidase**

Autor: Eduardo Eliezer Alberto

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

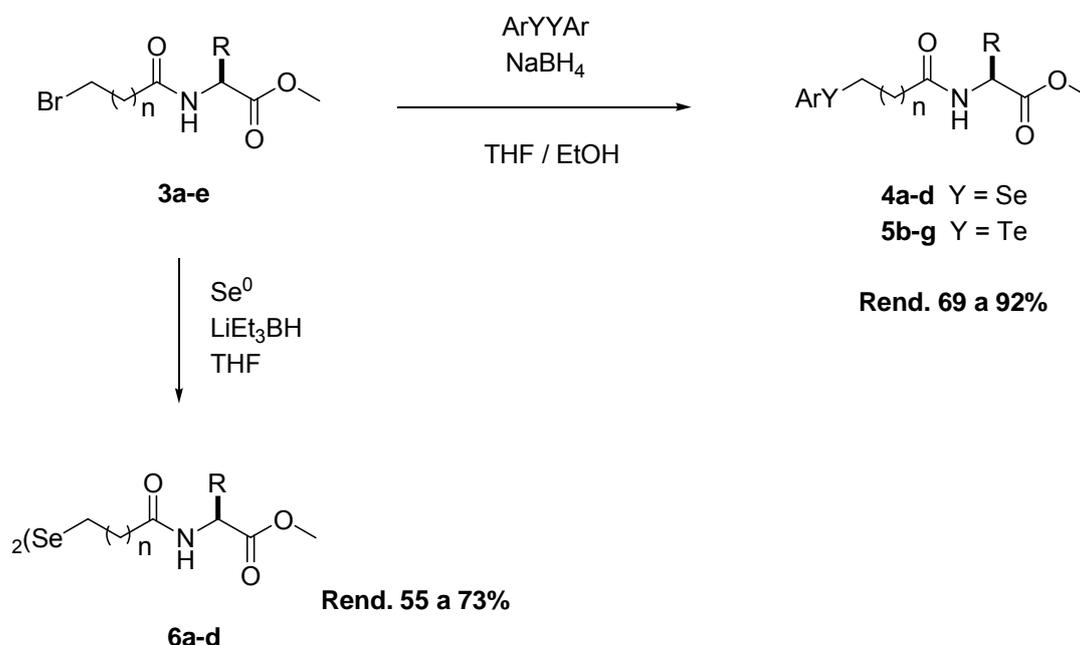
O presente trabalho apresenta a síntese de derivados de aminoácidos contendo selênio ou telúrio. A estratégia sintética adotada permitiu a obtenção dos compostos desejados em apenas duas etapas reacionais. Além disso, ainda conferiu aos mesmos um caráter modular, o que propiciou o acesso rápido a uma ampla série de compostos com grande diversidade estrutural.

A estratégia utilizada envolveu a reação de formação de ligação amida entre os ácidos carboxílicos funcionalizados com bromo **1a-c** e os cloridratos dos aminoésteres *L*-valina e *L*-fenilalanina **2a** e **2b**, respectivamente. Os ácidos bromo acético **1a**, 3-bromo propiônico **1b** e o 4-bromo butírico **1c** foram tratados com base e cloro formiato de etila para gerar o anidrido misto *in situ*, este reagiu com os aminoésteres, formando os intermediários chave **3a-e** em altos rendimentos.

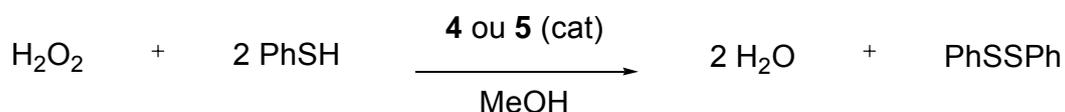


Posteriormente foi promovida a inserção do átomo de calcogênio através da reação de substituição nucleofílica com os ânions calcogenolatos apropriados. A adição dos brometos **3a-e** sobre as espécies fenilselenolato ou arilteluroolato, geradas *in situ* a partir da reação entre o disseleneto de difenila ou dos diteluretos de diarila com boroidreto de sódio em THF e etanol, formou os selenetos **4a-d** ou os teluretos **5b-g** correspondentes em bons rendimentos. Foram sintetizados

ainda os disselenetos **6a-d** através da reação do ânion  $\text{Li}_2\text{Se}_2$ , gerado pelo tratamento de selênio elementar com super hidreto ( $\text{LiEt}_3\text{BH}$ ) em THF, seguido por adição de **3a-e**.



Por fim, os compostos **4** e **5** foram avaliados quanto à capacidade de catalisarem a redução do peróxido de hidrogênio à água, consumindo tiofenol. Os teluretos **5** apresentaram desempenho superior, quando comparados aos selenetos **4**, atuando como agentes antioxidantes, mimetizando *in vitro* a atividade da enzima glutationa peroxidase (GPx).



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

LabSelen - Laboratório de Síntese de Compostos Quirais de Selênio

Dissertação de Mestrado

Santa Maria, 26 de Fevereiro de 2007

## ABSTRACT

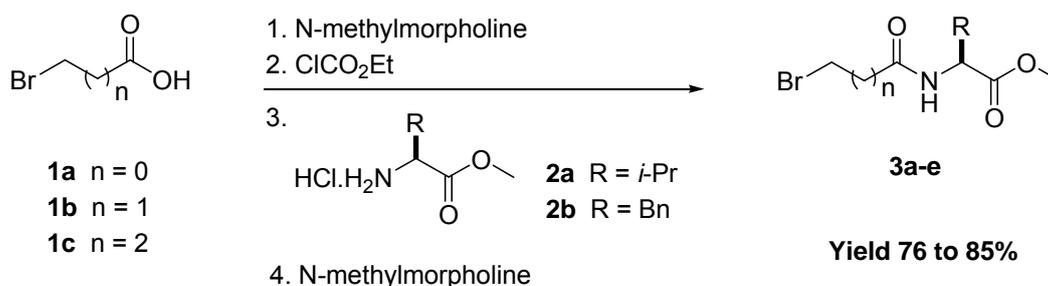
### Title: **Synthesis of Aminoacid Derivatives Containing Selenium or Tellurium Mimetics of Glutathione Peroxidase Enzyme**

Author: Eduardo Eliezer Alberto

Academic Advisor: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

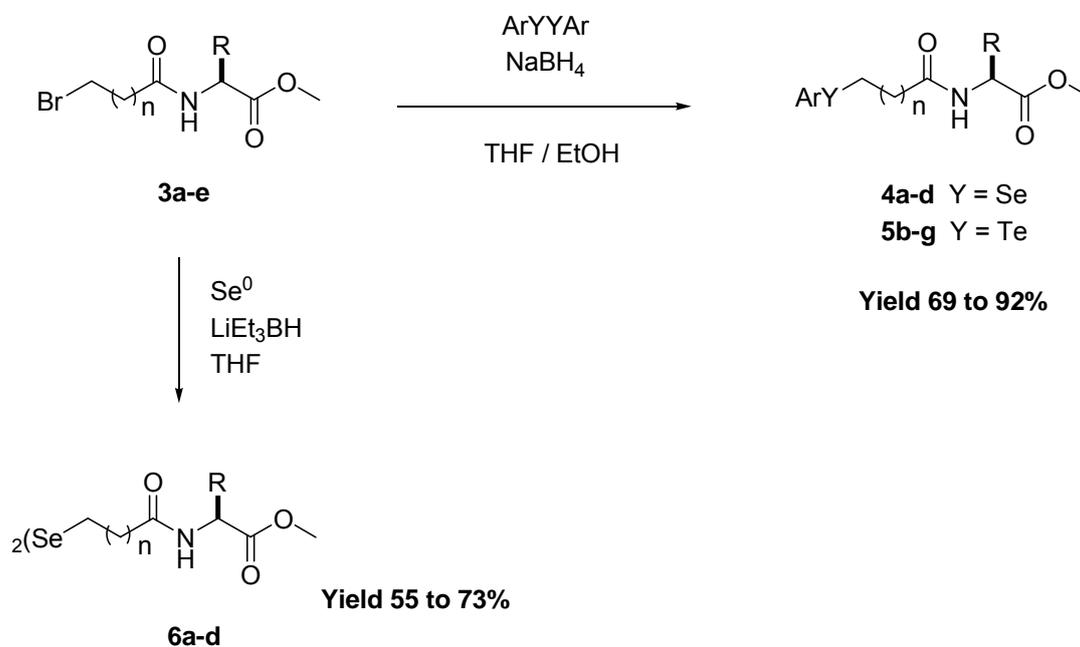
This work presents the synthesis of aminoacid derivatives containing selenium or tellurium. The synthetic strategy employed herein afforded the target compounds in a two-step route. Besides, it awarded a modular characteristic to the products, allowing a quick synthesis of a small library of new compounds with high structural diversity.

The synthetic approach employed the amide bond formation between bromocarboxylic acids **1a-c** and *L*-valine and *L*-phenylalanine methyl ester **2a** and **2b** respectively. The bromoacetic acid **1a**, 3-bromopropionic acid **1b** and 4-bromobutyric acid **1c** were treated with base and ethyl chloroformate to produce the mixed anhydride *in situ*, which was then reacted with the aminoesters to form the key intermediates **3a-e** in high yields.

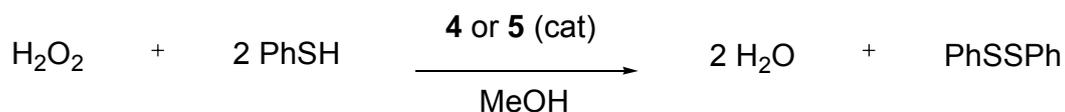


With the bromo amides in hands we promoted the insertion of the organochalcogen moiety, through the nucleophilic attack of the appropriate chalcogen anions. The reaction between bromo compounds **3a-e** and phenyl selenolate or aryl tellurolate anions generated *in situ* by reaction of diphenyl diselenide or diaryl ditelluride with NaBH<sub>4</sub> in a mixture of THF and ethanol afforded the selenides **4a-d** or the tellurides **5b-g** in good yields. As a further extension, the

diselenides **6a-d** were synthesized through the addition of bromo amides **3a-e** to a THF solution of super-hydride with powder selenium.



The selenides **4** and the tellurides **5** were evaluated as catalysts in the reduction of hydrogen peroxide to water at thiol expense. The tellurides **5** showed better results, when compared with the selenides, acting as an antioxidant agent, mimicking *in vitro* the behavior of the enzyme Glutathione peroxidase (GPx).



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
 LabSelen - Laboratório de Síntese de Compostos Quirais de Selênio  
 Master Dissertation in Chemistry  
 Santa Maria, February 26, 2007

## ÍNDICE

<i>Agradecimentos</i> .....	vi
<i>Resumo</i> .....	viii
<i>Abstract</i> .....	x
<i>Lista de Tabelas</i> .....	xiv
<i>Lista de Figuras</i> .....	xv
<i>Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos</i> .....	xvi
<i>Introdução e Objetivos</i> .....	1
<b>Capítulo 1: Revisão da Literatura</b> .....	7
1.1 Compostos Organoselênio e Organotelúrio Sintéticos com Atividade GPx Like .....	8
1.2 Mecanismos de Ação de Compostos Organoselênio e Organotelúrio Sintéticos como GPx Like .....	12
<b>Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados</b> .....	20
2.1 Preparação dos Derivados de Aminoácidos Contendo Selênio ou Telúrio .....	21
2.2 Avaliação do Potencial dos Selenetos e Teluretos Mimetizarem a Atividade da Enzima Glutathione Peroxidase .....	36
<b>Considerações Finais, Conclusões e Perspectivas</b> .....	42
<b>Capítulo 3: Parte Experimental</b> .....	45
3.1 <i>Materiais e Métodos</i> .....	46
3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear .....	46
3.1.2 Espectrometria de Massas de Alta Resolução .....	46
3.1.3 Espectrofotometria de Absorção UV .....	46
3.1.4 Rota-evaporadores .....	46
3.1.5 Polarímetro .....	47
3.1.6 Solventes e Reagentes .....	47

<i>3.2 Procedimentos Experimentais</i> .....	47
3.2.1 Procedimento para a síntese dos ésteres <b>2a</b> e <b>2b</b> .....	47
3.2.2 Procedimento para a síntese dos brometos <b>3a-e</b> e cloreto <b>3f</b> .....	48
3.2.3 Procedimento para a síntese dos selenetos <b>4a-d</b> .....	50
3.2.4 Procedimento para a síntese dos teluretos <b>5b-g</b> .....	52
3.2.5 Procedimento para a síntese dos disselenetos <b>6a-d</b> .....	54
3.2.6 Procedimento para a avaliação da atividade antioxidante dos selenetos 4a-d e dos teluretos <b>5b-g</b> .....	56
 <b>Referências Bibliográficas</b> .....	 57
 <b>Capítulo 4: Espectros Seleccionados</b> .....	 64

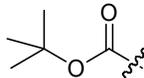
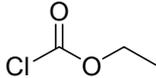
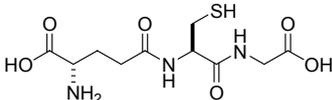
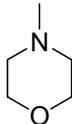
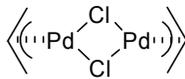
## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 -</b>	Estrutura e rendimento dos compostos <b>3a-e</b> .....	25
<b>Tabela 2 -</b>	Estrutura e rendimento dos compostos <b>4a-d, 5a-g e 6a-d</b> ....	28
<b>Tabela 3 -</b>	Resultados obtidos na reação de substituição alílica catalisada por paládio.....	35

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 -</b>	Estruturas da selenocisteína <b>7</b> e glutathione <b>8</b> .....	3
<b>Figura 2 -</b>	Compostos organoselênio sintéticos com capacidade de mimetizar a GPx .....	5
<b>Figura 3 -</b>	Compostos organotelúrio sintéticos com capacidade de mimetizar a GPx .....	5
<b>Figura 4 -</b>	Estrutura dos derivados de aminoácidos contendo selênio ou telúrio .....	6
<b>Figura 5 -</b>	Compostos organoselênio sintéticos GPx <i>like</i> com ligação Se - N .....	10
<b>Figura 6 -</b>	Compostos organoselênio miméticos da GPx sem ligação Se - N .....	11
<b>Figura 7 -</b>	Compostos organotelúrio miméticos da GPx .....	12
<b>Figura 8 -</b>	Teluróxidos utilizados por Detty como miméticos da GPx .....	16
<b>Figura 9 -</b>	Estrutura geral dos compostos desejados .....	22
<b>Figura 10 -</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>5e</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz	32
<b>Figura 11 -</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>5e</b> em CDCl <sub>3</sub> a 50 MHz .	34

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AgOTf	Triflato de prata	$\text{AgSO}_3\text{CF}_3$
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonila	
$\text{ClCO}_2\text{Et}$	Cloro formiato de etila	
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio	
GOx	Enzima glutationa oxidase	
GPx	Enzima glutationa peroxidase	
GSH	Glutathiona	
GSSG	Dissulfeto da glutathiona	
NMM	N-metil morfolina	
$[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$	Cloreto de alil paládio (II) - dímero	
SOD	Enzima superóxido dismutase	
$\alpha$	Rotação óptica	
$J$	Constante de acoplamento (Hz)	
$\delta$	Deslocamento químico (ppm)	

---

## Introdução e Objetivos

---

Os organismos aeróbicos obtêm energia através da respiração, na qual o oxigênio é reduzido em um processo de transferência única de elétron que ocorre no interior da mitocôndria. Durante o metabolismo do oxigênio são formadas pequenas quantidades de peróxidos e superóxidos, também conhecidos como Espécies Reativas de Oxigênio (ERO).<sup>1</sup>

Uma característica importante desses compostos é a facilidade com que formam espécies radicalares, que por sua vez causam danos às membranas celulares (estresse oxidativo)<sup>2</sup> desencadeando a iniciação e propagação de processos inflamatórios.<sup>3</sup> Inúmeras doenças são associadas à presença e atividade das EROs, tais como o envelhecimento precoce, mal de Parkinson e Alzheimer.<sup>4</sup>

O nosso organismo possui um complexo e elaborado sistema de desintoxicação e de defesa contra os malefícios causados pelas EROs. Nesse sistema, destacam-se a atividade das enzimas intracelulares e extracelulares, superóxido dismutase (SOD)<sup>5</sup> e glutathiona peroxidase (GPx).<sup>6</sup> Essas duas enzimas atuam de forma complementar, a primeira promovendo a decomposição do superóxido a oxigênio e peróxido de hidrogênio, que é então reduzido à água pela GPx.<sup>7</sup>

A partir dos anos 70, o interesse em compostos organocalcogênicos cresceu rapidamente devido à identificação de diversas seleno-proteínas, inicialmente encontradas em bactérias,<sup>8</sup> e posteriormente nos mamíferos.<sup>9</sup> Uma das descobertas mais expressivas indicou que o selênio desempenha papel fundamental na atividade das enzimas glutathiona peroxidase. As enzimas GPx apresentam atividade antioxidante, catalisando a redução de peróxidos de

<sup>1</sup> Aust, S. D.; Svingen, B. A. em: *Free Radicals in Biology*, Academic Press, New York, 1982.

<sup>2</sup> a) Sies, H. em: *Oxidative Stress: Introductory Remarks*, Academic Press, London, 1985. b) Sies, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, 25, 1058.

<sup>3</sup> Halliwell, B.; Hoult, J. R.; Blake, D. R. *FASEB J.* **1982**, 2, 2867.

<sup>4</sup> a) Pryor, W. A. em: *Free Radicals in Biology*, Academic Press, New York, 1976. b) Armstrong, D.; Sohal, R. S.; Cutler, R. G.; Slater, T. F. em: *Free Radicals in Molecular Biology, Aging and Disease*, Raven Press, New York, 1984. c) Parnham, M. J.; Graf, E. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, 36, 3095.

<sup>5</sup> McCord, J. M.; Fridovich I. J. *J. Biol. Chem.* **1969**, 244, 6049.

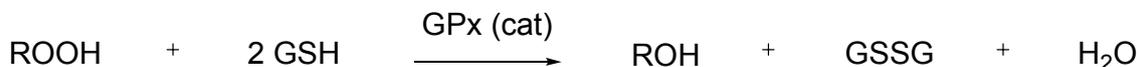
<sup>6</sup> a) Rotruck, J. T.; Pope, A. L.; Ganther, H. E.; Swanson, A. B.; Hafeman, D. G.; Hoekstra, W. G. *Science* **1973**, 179, 588. b) Flohé, L.; Günzler, E. A.; Schock, H. H. *FEBS Lett.* **1973**, 32, 132.

<sup>7</sup> a) Flohé, L. em: *Free Radicals in Biology*, Academic Press, New York, 1982. b) Maddipati, K. R.; Marnett, L. J. *J. Biol. Chem.* **1987**, 262, 17398.

<sup>8</sup> a) Andreesen, J. R.; Ljungdahl, L. *J. Bacteriol.* **1973**, 116, 867. b) Turner, D. C.; Stadtman, T. C. *Arch. Biochem. Biophys.* **1973**, 154, 366.

<sup>9</sup> Forstrom, J. W.; Zakowski, J. J.; Tappel, A. L. *Biochemistry* **1978**, 17, 2639.

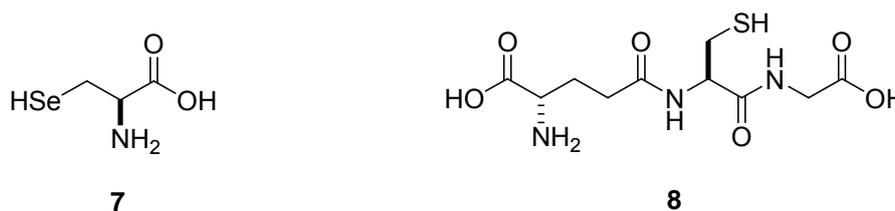
hidrogênio e peróxidos orgânicos, como os hidroperóxidos de cumeno e de *ter*-butila, consumindo tióis, formando água e/ou álcoois e dissulfeto (Esquema 1).<sup>10</sup>



R = H ou alquila

**Esquema 1.** Redução de peróxidos catalisada pela enzima glutationa peroxidase.

Foi constatado que o sítio ativo destas enzimas é um resíduo do aminoácido selenocisteína **7**,<sup>11</sup> e o agente redutor é a glutationa (GSH) **8**, um peptídeo endógeno com um fragmento tiol proveniente do aminoácido *L*-cisteína (Figura 1).<sup>12</sup>



**Figura 1.** Estruturas da selenocisteína **7** e glutationa **8**.

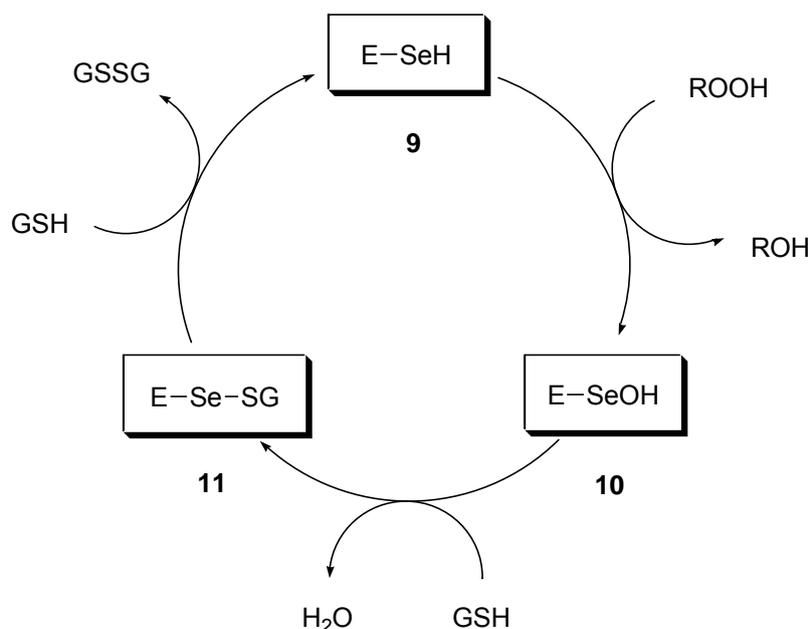
O ciclo catalítico proposto (Esquema 2) envolve a participação do átomo de selênio da enzima glutationa peroxidase **9**, na forma de selenol, que reage com o peróxido reduzindo-o à água ou álcool e formando ácido selenênico **10**. Este então reage com um equivalente de glutationa **8**, para formar o selenosulfeto **11** e liberar água. Por último, um segundo equivalente de **8** ataca o selenosulfeto formando a glutationa oxidada (GSSG) e regenerando a enzima na sua forma ativa para o ciclo catalítico.<sup>13</sup> No processo global, dois equivalentes de glutationa são oxidados a dissulfeto e água, enquanto o hidroperóxido é convertido ao álcool correspondente ou água.

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> Böck, A. em: *Encyclopedia of Inorganic Chemistry: Selenium Proteins Containing Selenocysteine*, John Wiley & Sons, Chichester, 1994.

<sup>12</sup> Flohé, L. em: *Glutathione: Chemical, Biochemical, Medical Aspects*, John Wiley & Sons, New York, 1989.

<sup>13</sup> a) Wendel, A.; Pilz, W.; Ladenstein, R.; Sawatzki, G.; Weser, U. *Biochim. Biophys. Acta* **1975**, 377, 211. b) Epp, O.; Ladenstein, R.; Wendel A. *Eur. J. Biochem.* **1983**, 133, 51.



**Esquema 2.** Ciclo catalítico da enzima glutatona peroxidase.

Essas descobertas impulsionaram a busca por compostos organoselênio sintéticos com menor peso molecular e que pudessem mimetizar a atividade antioxidante da enzima glutatona peroxidase. O Ebselen **12**, sintetizado em 1924 por Lesser e Weiss,<sup>14</sup> foi o primeiro composto organoselênio sintético relatado por apresentar essas características.<sup>15</sup>

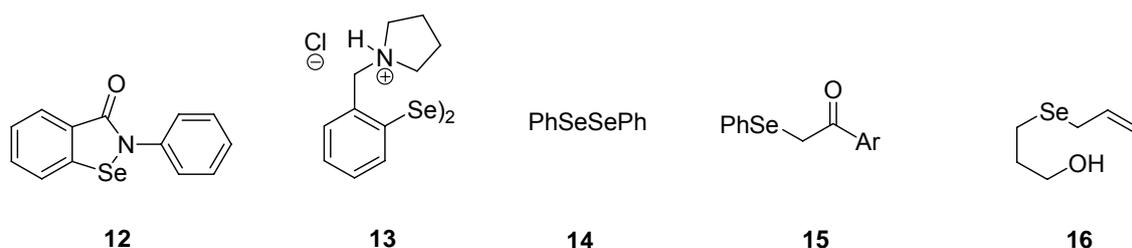
Desde então, a síntese e a avaliação biológica de novos compostos contendo selênio destaca-se como um importante segmento interdisciplinar, envolvendo áreas do conhecimento como a química orgânica, biologia e bioquímica.<sup>16</sup> A Figura 2 mostra exemplos representativos de compostos estruturalmente diversificados com atividade GPx *like*.<sup>17</sup>

<sup>14</sup> Lesser, R.; Weiss, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1924**, *57*, 1077.

<sup>15</sup> a) Müller, A.; Cadenas, E.; Graf, P.; Sies, H. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3235. b) Wendel, A.; Fausel, M.; Safayhi, H.; Tiegs, G.; Otter, R. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3241. c) Parnham, M. J.; Kindt, S. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3247.

<sup>16</sup> Para um estudo mais abrangente sobre compostos organoselênio com interesse biológico veja: a) Mugesh, G.; Singh, H. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 347. b) Mugesh, G.; -du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. c) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.

<sup>17</sup> a) Composto **13** e **14**: Wilson, S. R.; Zucker, P. A.; Huang, R. -R. C.; Spector, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5936. b) Composto **15**: Engman, L.; Andersson, C.; Morgenstern, R.; Cotgreave, I. A.; Andersson, C. -M.; Hallbergd, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2929. c) Composto **16**: Back, T. G.; Moussa, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12104.

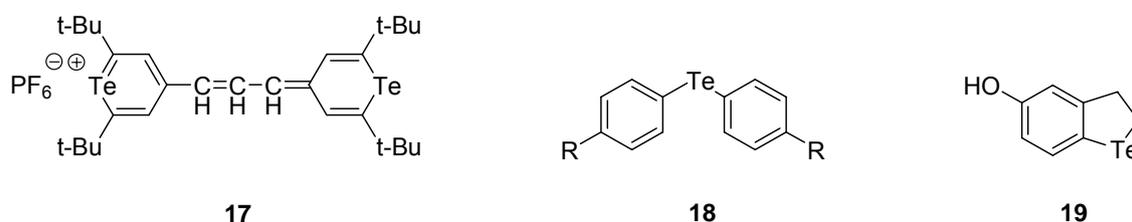


**Figura 2.** Compostos organoselênio sintéticos com capacidade de mimetizar a GPx.

Por outro lado, as propriedades biológicas de compostos organotelúrio ainda não estão claramente estabelecidas quando comparadas com compostos organoselênio, constituindo um campo interessante para estudos.<sup>16c</sup>

O primeiro relato de compostos de telúrio com capacidade de mimetizar a atividade da GPx ocorreu nos anos 90, quando Detty e colaboradores<sup>18</sup> utilizaram o composto **17** (Figura 3) para reduzir peróxidos. Esse resultado promissor levou a busca pela síntese, avaliação do potencial biológico bem como o entendimento do mecanismo de atuação desses compostos.

Os compostos **18**<sup>19</sup> e **19**,<sup>20</sup> desenvolvidos por Engman, apresentaram grande capacidade de atuar como miméticos da GPx, muito superior quando comparados com os seus respectivos análogos de selênio.



**Figura 3.** Compostos organotelúrio sintéticos com capacidade de mimetizar a GPx.

No entanto, a síntese de derivados de aminoácidos, bem como a avaliação dos mesmos como miméticos da enzima glutathione peroxidase tem sido pouco explorada.<sup>21</sup> Partindo desse pressuposto, planejou-se a síntese de uma série de compostos derivados dos aminoácidos *L*-valina e *L*-fenilalanina

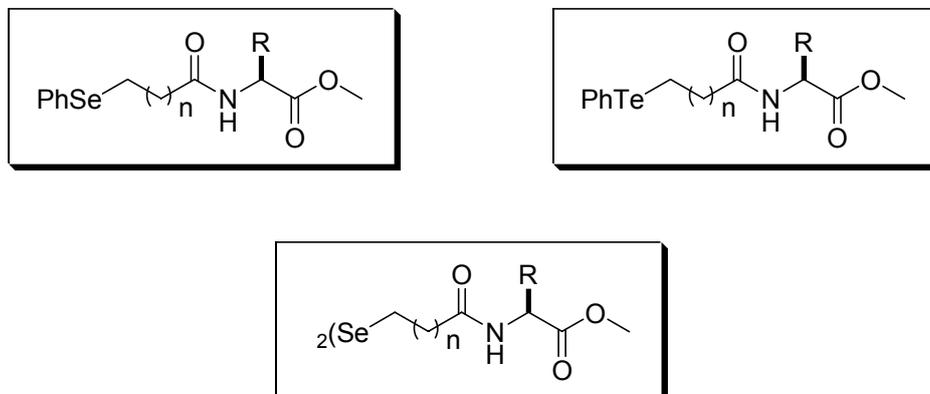
<sup>18</sup> Detty, M. R.; Gibson, S. L. *Organometallics*, **1992**, *11*, 2147.

<sup>19</sup> Engman, L.; Stern, D.; Pelcman, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1973.

<sup>20</sup> a) Engman, L.; Laws, M. J.; Malmström, J.; Schiesser C. H.; Zugaro, L. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6764. b) Malmström, J.; Jonsson, M.; Cotgreave, I. A.; Hammarström, L.; Sjödin, M.; Engman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3434.

<sup>21</sup> Walter, R.; Schwartz, I. L.; Roy, J. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1972**, *192*, 175.

contendo selênio ou telúrio (Figura 4) para testar seu potencial de atuar em quantidades catalíticas como agentes antioxidantes, mimetizando a atividade da GPx.



**Figura 4.** Estrutura dos derivados de aminoácidos contendo selênio ou telúrio.

A razão pela qual a síntese desses compostos foi projetada reside no fato de que através da combinação apropriada dos materiais de partida, seria possível preparar uma série de novos compostos. A característica modular das estruturas permitiria a variação do átomo de calcogênio, do tamanho da cadeia carbônica entre este e o resíduo do aminoácido e, ainda, a introdução de diferentes grupamentos R, provenientes de aminoácidos. A possibilidade de sintetizar uma ampla gama de compostos estruturalmente diversificados é de grande valia para estudos envolvendo a relação estrutura / atividade frente a testes do potencial biológico.

---

***Capítulo 1***

Revisão da Literatura

---

## 1.1 COMPOSTOS ORGANOSELÊNIO E ORGANOTELÚRIO SINTÉTICOS COM ATIVIDADE GPx LIKE

O selênio e seus derivados, do ponto de vista biológico, foram considerados por muito tempo como espécies tóxicas, até a descoberta de que esse elemento atuava como micronutriente para bactérias, mamíferos e pássaros.<sup>22</sup> Outro fato importante, ocorreu em 1973 quando foram descobertas duas enzimas bacterianas, do tipo desidrogenase e glicina redutase.<sup>8</sup> Essas duas enzimas contêm 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.<sup>6</sup>

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 precoce, reprodução humana, bem como em outros processos fisiológicos.<sup>23</sup> Esses compostos também se mostraram como importantes agentes terapêuticos, que variam de agentes antivirais e anticâncer a suplementos alimentares naturais.<sup>24</sup>

O aprofundamento dos conhecimentos acerca da forma de atuação dos compostos organoselênio, bem como o desenvolvimento de métodos para a síntese de substâncias que possam mimetizar a atividade de compostos de ocorrência natural, constituem um campo muito atrativo e ainda em expansão na química orgânica.

Nesse contexto, a síntese de uma ampla biblioteca de compostos organoselênio têm sido descrita na literatura nos últimos anos. O primeiro

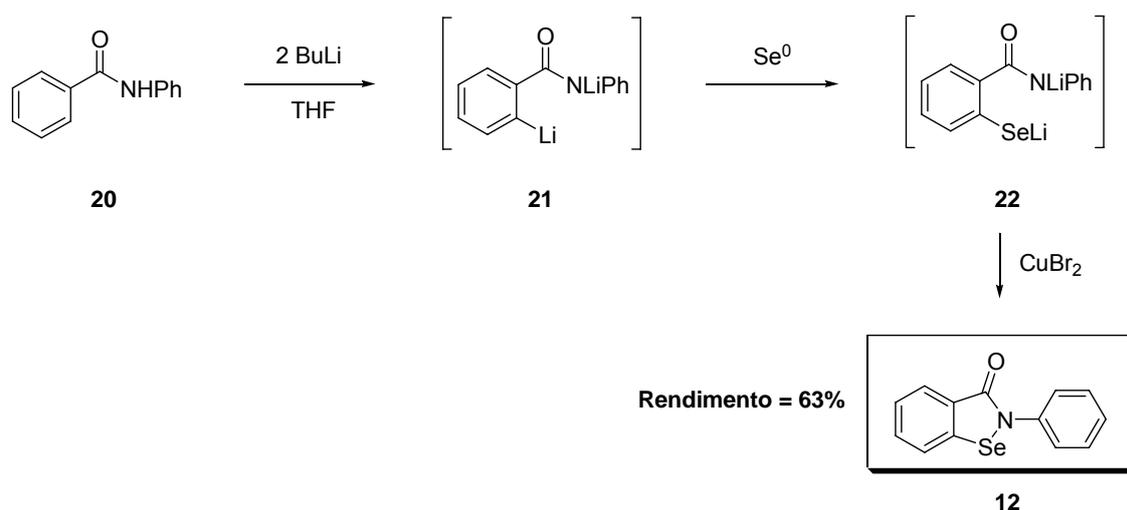
<sup>22</sup> Schwartz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3292.

<sup>23</sup> 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.; Leshner, J. L.; Park, H. K.; Sanders, B. B.; Smith, C. L.; Taylor, J. R. *J. Am. Med. Assoc.* **1996**, *276*, 1957.

<sup>24</sup> a) Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A. In *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. In *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.

composto organoselênio sintético com capacidade de atuar como mimético da GPx foi o composto **12**, popularmente conhecido como Ebselen.<sup>15</sup> Originalmente sua síntese foi descrita na literatura em 1924 por Lesser e Weiss,<sup>14</sup> e desde então várias rotas sintéticas foram desenvolvidas para a sua síntese.<sup>25</sup>

Uma das metodologias mais utilizadas atualmente foi proposta por Engman e colaboradores em 1989 (Esquema 3).<sup>26</sup> Esta consiste em uma reação “one pot” a partir do tratamento da N-fenil benzamida **20** com dois equivalentes de butil lítio em THF, para gerar o diânion **21**. A adição de selênio elementar forma o intermediário **22**, que é ciclizado mediante a adição do oxidante CuBr<sub>2</sub> para formar o Ebselen em apenas uma etapa reacional e com rendimento de 63%.



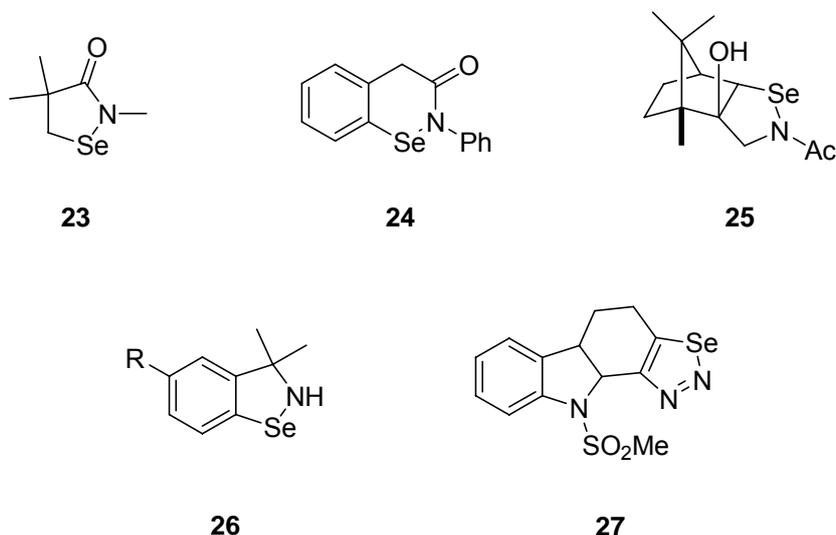
Esquema 3. Síntese do Ebselen descrita por Engman.

O sucesso obtido empregando o Ebselen como GPx *like* impulsionou a busca por outros compostos com as mesmas características. Inicialmente acreditava-se que a condição fundamental para que um composto sintético reduzisse peróxidos as custas de tiol fosse a ligação selênio - nitrogênio. A

<sup>25</sup> a) Ruwet, A.; Renson, M. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1969**, *78*, 571. b) Weber, R.; Renson, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 1124. c) Lambert, C.; Hilbert, M.; Christiaens, L.; Dereu, N. *Synth Commun.* **1991**, *21*, 85. d) Fong, M. C.; Schiesser, C. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3103. d) Zade, S. S.; Panda, S.; Singh, H. B.; Wolmershäuser, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 665.

<sup>26</sup> Engman, L.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2964.

Figura 5 mostra exemplos representativos de compostos que apresentam essa característica e que possuem capacidade de atuarem como GPx *like*.<sup>27</sup>



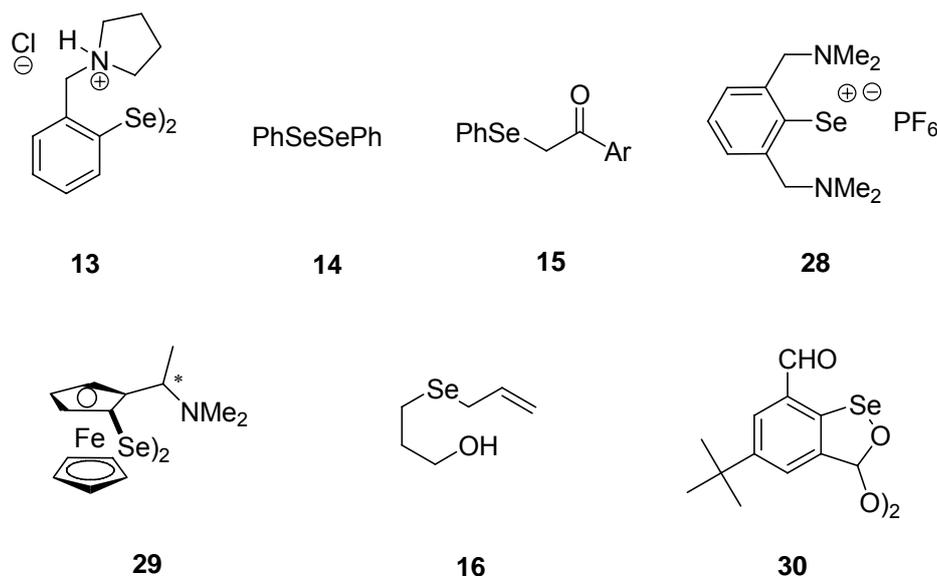
**Figura 5.** Compostos organoselênio sintéticos GPx *like* com ligação Se - N.

A premissa de que apenas compostos com ligação Se - N poderiam atuar como miméticos da GPx foi descartada quando Spector e colaboradores<sup>28</sup> descobriram que o disseleneto de difenila também apresenta essa capacidade. Quando comparado com o Ebselen, o disseleneto de difenila apresenta uma atividade catalítica duas vezes maior. A partir dessa descoberta, novos compostos organoselênio foram sintetizados e aplicados como GPx *like*. A Figura 6 mostra alguns destes compostos.<sup>29</sup>

<sup>27</sup> a) Composto **23**: Reich, H. J.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5549. b) Composto **24**: Jacquemin, P. V.; Christiaens, L. E.; Renson, M. J.; Evers, M. J.; Dereu, N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3863. c) Composto **25**: Back, T. G.; Dyck, B. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2079. d) Composto **26**: Chaudière, J.; Erdelmeier, I.; Moutet, M.; Yadam, J.-C. *Phosphorus Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1998**, *136*, 137 & 138, 467. e) Composto **27**: Ostrovidov, S.; Franck, P.; Joseph, D.; Martarello, L.; Kirsch, G.; Belleville, F.; Nabet, P.; Dousset, B. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1762.

<sup>28</sup> Wilson, S. R.; Zucker, P. A.; Huang, R. -R. C.; Spector, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5936.

<sup>29</sup> a) Compostos **13** e **14**: Wilson, S. R.; Zucker, P. A.; Huang, R. -R. C.; Spector, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5936. b) Composto **15**: Engman, L.; Andersson, C.; Morgenstern, R.; Cotgreave, I. A.; Andersson, C. -M.; Hallberg, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2929. c) Composto **28**: Fujihara, H.; Mima, H.; Furukawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10153. d) Composto **29**: Mugesh, G.; Panda, A.; Singh, H. B.; Puneekar, N. S.; Butcher, R. J. *Chem. Commun.* **1998**, 2227. e) Composto **16**: Back, T. G.; Moussa, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12104. f) Composto **30**: Zade, S. S.; Singh, H. B.; Butcher, R. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4513.



**Figura 6.** Compostos organoselênio miméticos da GPx sem ligação Se - N.

Assim como o selênio, o telúrio também vem sendo empregado em estudos toxicológicos e farmacológicos. Compostos organotelúrio tem sido utilizados em terapia fotodinâmica, uma técnica desenvolvida para o tratamento de câncer. Essa técnica consiste na utilização de compostos fotosensíveis, que são irradiados com luz para promover a formação de espécies citotóxicas que destroem tecidos neoplásicos.<sup>30</sup>

Compostos organotelúrio também tem sido avaliados como miméticos da enzima glutatona peroxidase, e quando comparados com os compostos análogos de selênio apresentaram desempenho superior.<sup>16c</sup> Além disso, esses compostos apresentaram resultados positivos quando testados quanto a capacidade de inibir o crescimento de células cancerígenas,<sup>31</sup> bem como agindo como agentes quimiopreventivos, proporcionando efeitos antitumorais.<sup>32</sup>

<sup>30</sup> a) Detty, M. R.; Merkel, P. B.; Powers, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5920. b) Powers, S. K.; Walstad, D. L.; Brown, J. T.; Detty, M. R.; Watkins, P. J. *J. Neuro-Oncol.* **1989**, *7*, 179. c) Detty, M. R.; Merkel, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3845.

<sup>31</sup> a) Engman, L.; Cotgreave, I.; Angulo, M.; Taylor, C. W.; Paine-Murrieta, G. D.; Powis, G. *Anticancer Res.* **1997**, *17*, 4599. b) Engman, L.; Kandra, T.; Gallegos, A.; Williams, R.; Powis, G. *Anti-Cancer Drug Des.* **2000**, *15*, 323. c) Engman, L.; Al-Maharik, N.; McNaughton, M.; Birmingham, A.; Powis, G. *Anti-Cancer Drugs* **2003**, *14*, 153.

<sup>32</sup> a) Sredni, B.; Caspi, R. R.; Klein, A.; Kalechman, Y.; Danziger, Y.; Ben Ya'akov, M.; Tamari, T.; Shalit, F.; Albeck, M. *Nature*, **1987**, *330*, 173. b) Sredni, B.; Caspi, R. R.; Lustig, S.; Klein, A.; Kalechman, Y.; Danziger, Y.; Ben Ya'akov, M.; Tamari, T.; Shalit, F.; Albeck, M. *Nat. Immun. Cell Growth Regul.* **1988**, *7*, 163. c) Schlesinger, M.; Kalechman, Y.; Ben Ya'akov, M.; Kazimisky, G.; Sredni, B.; Caspi, R. R.; Klein, A.; Shani, A.; Catane, R.; Tichler, T.; Michilin, H.; Shalit, F.; Albeck, M. *J. Allergy Clin. Immunol.* **1989**, *83*, 226.

A Figura 7 mostra alguns compostos organotelúrio miméticos da GPx.<sup>33</sup>

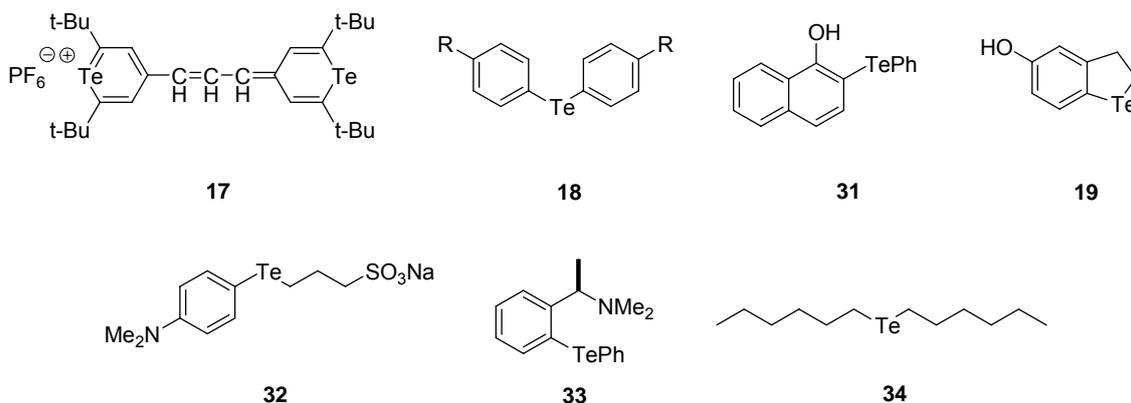


Figura 7. Compostos organotelúrio miméticos da GPx.

## 1.2 MECANISMOS DE AÇÃO DE COMPOSTOS ORGANOSELÊNIO E ORGANOTELÚRIO SINTÉTICOS COMO GPx LIKE

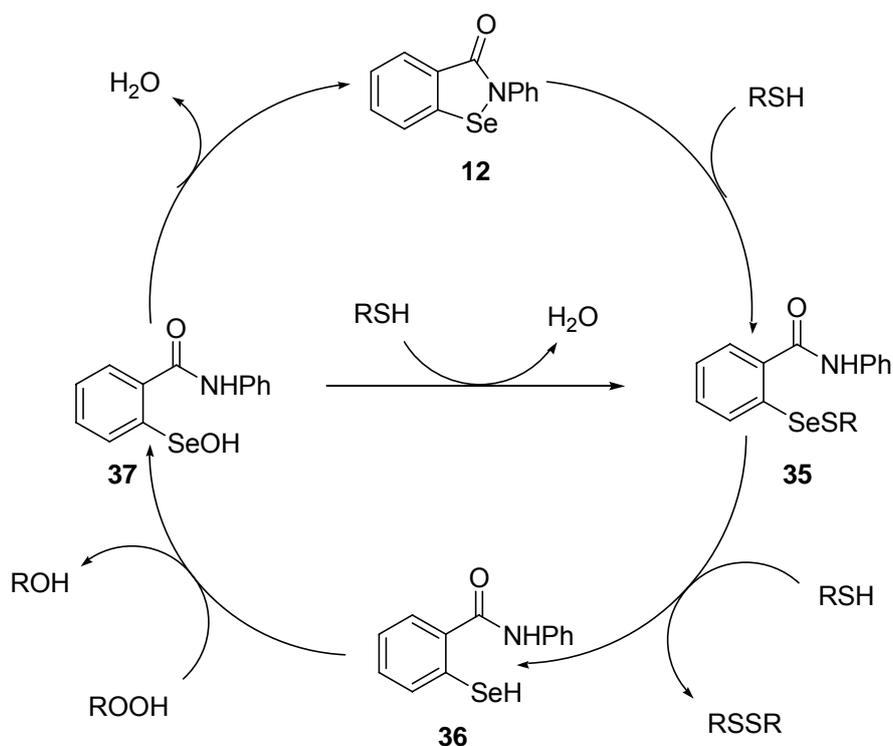
Após a descoberta de que compostos organoselênio sintéticos eram capazes de mimetizar a atividade da glutatona peroxidase, muitos esforços foram dirigidos acerca da elucidação dos seus mecanismos de atuação.

O primeiro composto estudado foi o Ebselen **12**, cuja estrutura apresenta ligação selênio - nitrogênio e, inicialmente, acreditava-se que essa característica era a condição fundamental para que um composto apresentasse atividade GPx *like*. O ciclo catalítico do Ebselen (Esquema 4) foi estudado por vários grupos de pesquisa.<sup>34</sup> Foi proposto que, em um primeiro momento, o Ebselen seria atacado por um tiol (RSH) para formar o selenosulfeto **35**. Este então seria atacado por outra molécula de sulfeto para gerar o selenol **36**, e o dissulfeto RSSR. O composto **36**, reagiria então com o peróxido formando água

<sup>33</sup> a) Composto **17**: Detty, M. R.; Gibson, S. L. *Organometallics*, **1992**, *11*, 2147. b) Composto **18**: Engman, L.; Stern, D.; Pelcman, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1973. c) Composto **31**: Engman, L.; Stern, D.; Frisell, H.; Vessman, K.; Berglund, M.; Ek, B.; Andersson, C.-M. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 1255. d) Composto **19**: Malmström, J.; Jonsson, M.; Cotgreave, I. A.; Hammarström, L.; Sjödin, M.; Engman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3434. e) Composto **32**: Kanski, J.; Drake, J.; Aksenova, M.; Engman, L.; Butterfield, D. A. *Brain Res.* **2001**, *911*, 12. f) Compostos **33** e **34**: You, Y.; Ahsan, K.; Detty, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4918.

<sup>34</sup> a) Fischer, H.; Dereu, N. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1987**, *96*, 757. b) Kice, J. L.; Purkiss, D. W. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3448. c) Engman, L.; Stern, D.; Cotgreave, I. A.; Andersson, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9737.

ou álcool e o ácido selenênico **37**. O composto **37** poderia então, como a enzima, reagir com outro equivalente de tiol formando água e o selenosulfeto **35** ou então, regenerar o Ebselen a partir da eliminação de uma molécula de água.



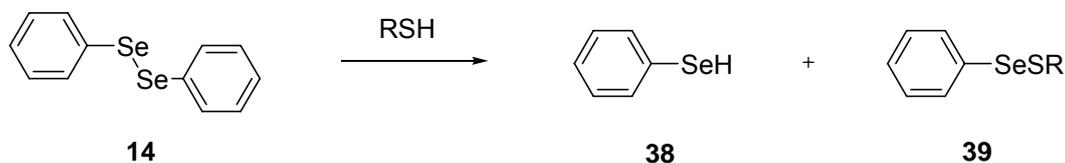
Esquema 4. Ciclo catalítico do Ebselen.

Através de estudos cinéticos foi constatado que o selenol **36** é o principal responsável pela atividade catalítica do Ebselen,<sup>35</sup> no entanto, outros ciclos catalíticos foram propostos para este composto devido a diferentes condições reacionais, como solvente, pH, o tipo de peróxido utilizado e a quantidade de tiol empregada.<sup>16a</sup>

Durante algum tempo pensou-se que apenas compostos com ligação Se - N poderiam atuar como miméticos da enzima glutationa peroxidase. Essa condição foi descartada quando outros compostos, como por exemplo o disseleneto de difenila apresentaram a mesma capacidade que o Ebselen e seus análogos.<sup>28</sup> O disseleneto de difenila apresenta atividade maior do que a do Ebselen. Essa atividade pode ser explicada pelo fato de que quando o

<sup>35</sup> a) Maiorino, M.; Roveri, A.; Coassin, M.; Ursini, F. *Biochem. Pharmacol.* **1988**, *37*, 2267. b) Morgenstern, R.; Cotgreave, I. A.; Engman, L. *Chem.-Biol. Interact.* **1992**, *84*, 77. c) Cotgreave, I. A.; Morgenstern, R.; Engman, L. Ahokas, J. *Chem.-Biol. Interact.* **1992**, *84*, 69.

disseleneto reage com tióis, gera duas espécies ativas no ciclo catalítico, o selenol **38** e o selenosulfeto **39** (Esquema 5).

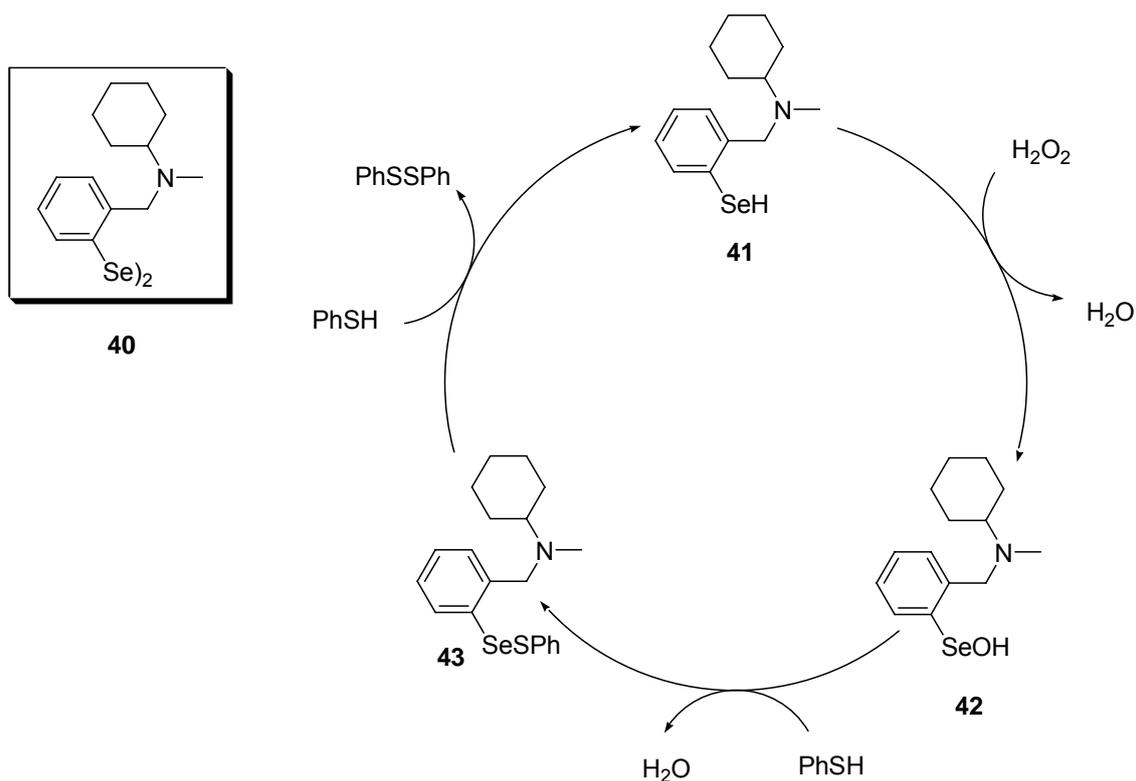


Esquema 5. Reação entre o disseleneto de difenila e tióis.

Em 1994 Tomoda e colaboradores<sup>36</sup> testaram uma série de disselenetos, entre eles o disseleneto de difenila **14**, e o disseleneto **40**, com grupamento amina próximo ao átomo de selênio. Através de estudos da cinética da reação, e da determinação dos intermediários formados, identificados por RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e <sup>77</sup>Se. Foi constatado que o nitrogênio acelera consideravelmente a velocidade da reação. O composto **40** foi aproximadamente 50 vezes mais eficiente que o disseleneto de difenila **14** na redução de peróxido de hidrogênio, usando tiofenol como agente redutor.

A reação entre o composto **40** e o tiofenol gera o selenosulfeto **43** e o selenol **41**, duas espécies ativas no ciclo catalítico, conforme Esquema 6. O selenol reage então com o peróxido de hidrogênio formando água e o ácido selenênico **42**, que por sua vez reage com o tiofenol para formar o selenosulfeto **43** e água. Por último, outro equivalente de tiofenol reage com o selenosulfeto para regenerar o selenol e formar o dissulfeto de difenila.

<sup>36</sup> Iwaoka, M.; Tomoda, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2557.



Esquema 6. Ciclo catalítico do composto 40.

O nitrogênio tem papel importante, pois durante a formação do ácido selenênico **42**, esse o estabiliza evitando que o selênio continue se oxidando até os ácidos selenínico e selenônico. A interação não ligante entre o Se e o N, também é importante na atuação do nitrogênio como base. O nitrogênio pode abstrair o próton do selenol, formando o selenolato correspondente, que é um melhor nucleófilo, aumentando assim a velocidade da reação.

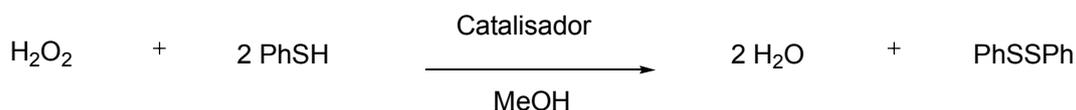
A importância do nitrogênio no ciclo catalítico da glutathione peroxidase foi claramente estabelecida quando a estrutura molecular dessa enzima foi elucidada através de difração de Raios - X.<sup>37</sup> Foi constatado que o selênio do sítio ativo está próximo dos grupamentos amina dos aminoácidos glutamina e triptofano, na ordem de 3,3 Å e 3,4 Å, respectivamente.

De maneira similar aos compostos de selênio, os compostos organotelúrio que atuam como miméticos da GPx também tem sido estudados para a determinação da sua forma de atuação no ciclo catalítico. Embora o selênio e o telúrio apresentem propriedades semelhantes no comportamento

<sup>37</sup> Ren, B.; Huang, W.; Akesson, B.; Ladenstein, R. *J. Mol. Biol.* **1997**, 268, 869.

como GPx *like*, os aspectos mecanísticos ainda não foram totalmente estabelecidos para os derivados de telúrio.

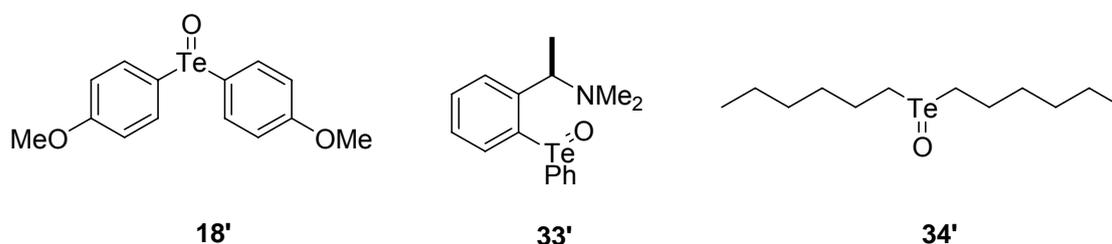
Em um trabalho recente, Detty e colaboradores<sup>38</sup> estudaram os aspectos mecanísticos e cinéticos da redução de peróxido de hidrogênio em metanol, usando tiofenol como fonte de tiol (Esquema 7).



Catalisador = **18**, **33** ou **34**

**Esquema 7.** Redução de peróxido de hidrogênio catalisada pelos teluretos **18**, **33** ou **34**.

Foram utilizados três catalisadores com estruturas distintas: dialquil telureto, diaril telureto e outro com um átomo de nitrogênio próximo ao telúrio. Para promover estudos referentes a cinética da reação de adição de PhSH e regeneração dos teluretos, os mesmos foram convertidos aos seus respectivos teluróxidos, mediante reação com peróxido de hidrogênio ou N - cloro succinimida (Figura 8).<sup>39</sup>

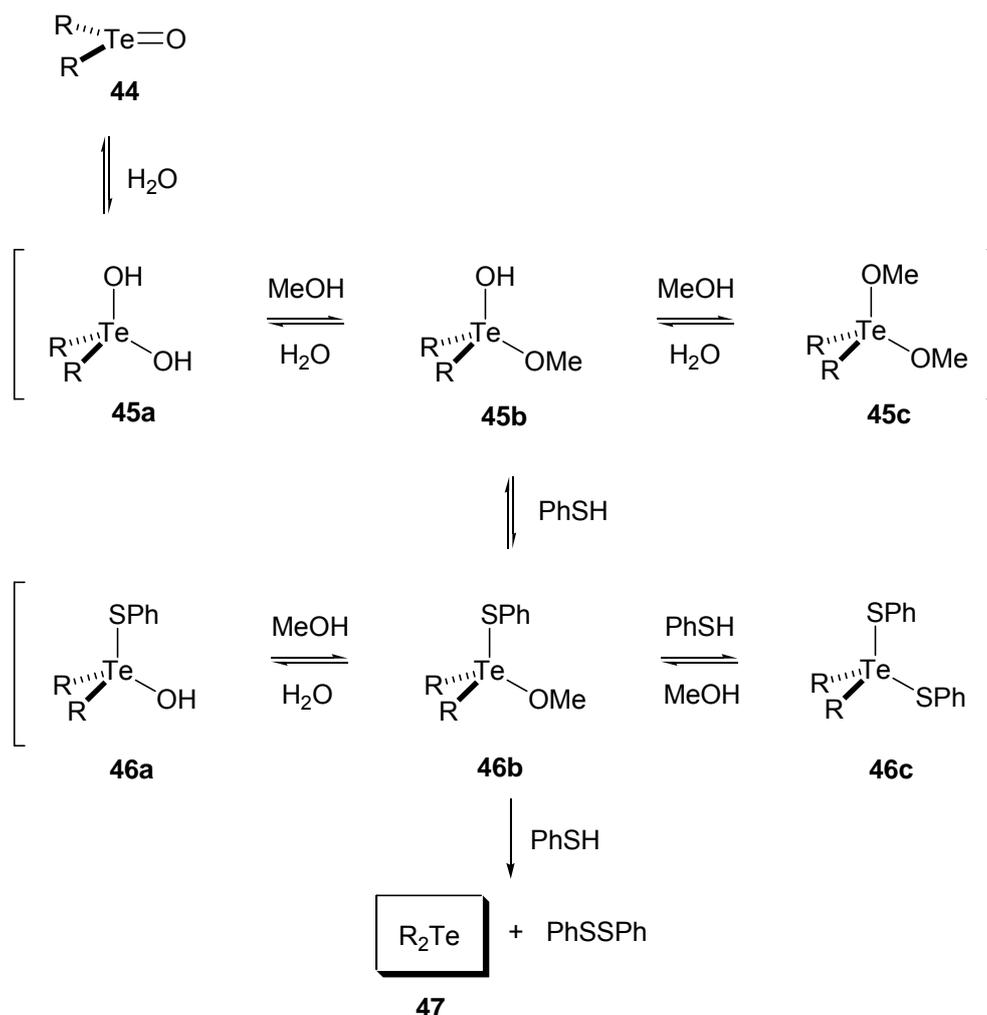


**Figura 8.** Teluróxidos utilizados por Detty como miméticos da GPx.

Os teluróxidos foram então testados em uma solução de tiofenol em MeOH. Através de espectrometria de massas foi observado o equilíbrio estabelecido entre o teluróxido **44** e sua forma hidratada **45a** (Esquema 8). Essa análise mostrou ainda que o solvente exerce influência no sistema, sendo possível identificar o intermediário **45b**, o que sugere que em maiores quantidades de MeOH a espécie **45c** também poderia ser encontrada. A adição do tiofenol leva então a formação dos compostos **46a** - **46c**.

<sup>38</sup> You, Y.; Ahsan, K.; Detty, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4918.

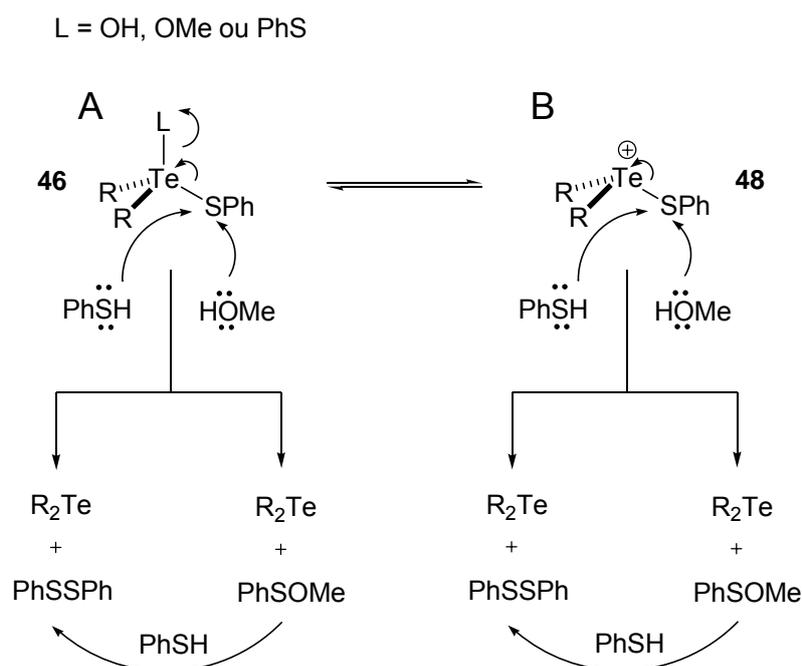
<sup>39</sup> Detty, M. R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 274.



Esquema 8. Adição de PhSH em teluróxidos.

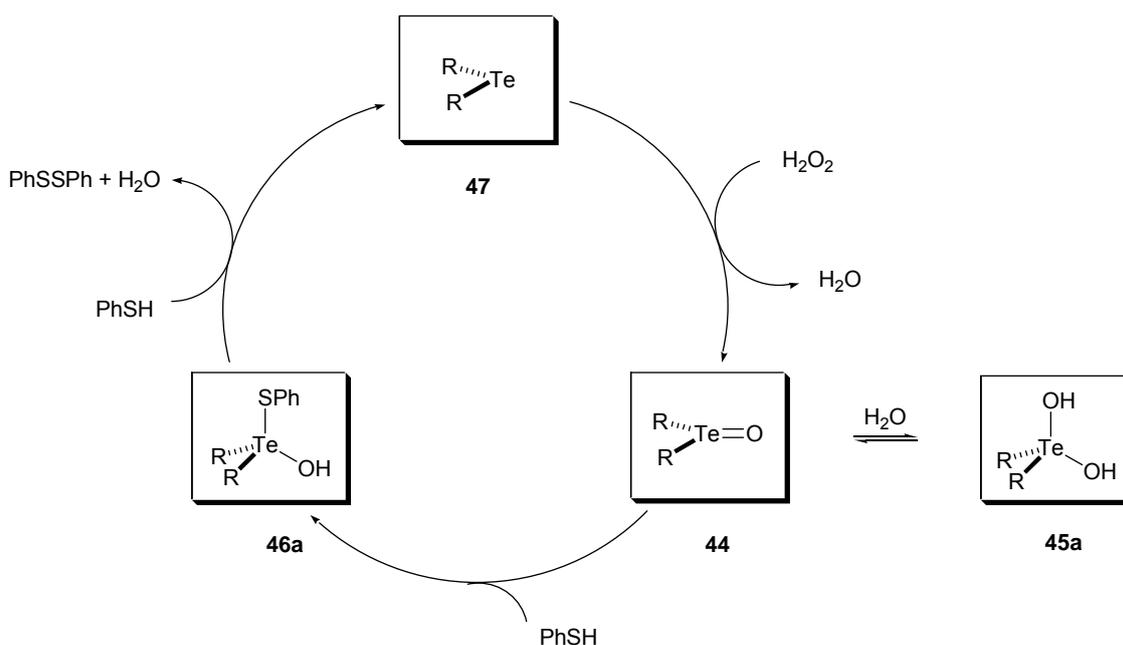
Foi constatado que os catalisadores **18** e **34** apresentaram velocidade de adição de tiofenol maior do que o composto **33**. Esse dado foi interpretado como a influência do N, promovendo a estabilização do teluróxido **33'** e dificultando o ataque do tiofenol no átomo de telúrio.

A regeneração do telureto **47** envolve então uma eliminação redutiva dos compostos de Te (IV) **46a** - **46c**. O mecanismo envolvido nessa etapa ainda não está elucidado. Duas reações distintas foram propostas pelo autor. Na reação A, o composto **46** poderia reagir com o tiofenol regenerando o telureto, ou com o metanol, regenerando o telureto e formando a espécie PhSOMe. Esta reagiria então com outra molécula de tiofenol para formar o dissulfeto de difenila e metanol (Esquema 9). Outra possibilidade seria a solvólise do composto **46** para formar o **48**, que reagiria então conforme o passo B.



**Esquema 9.** Eliminação redutiva de compostos de Te (IV) mediados por PhSH.

Desta maneira o ciclo catalítico dos compostos organotelúrio, atuando como miméticos da enzima glutationa peroxidase envolve um processo de oxidação e redução do telúrio, passando do estado de oxidação +2 para +4 e retornando a +2 (Esquema 10).



**Esquema 10.** Ciclo catalítico dos compostos organotelúrio GPx *like*.

Em face ao exposto ao longo desse tópico, é conveniente salientar que os compostos organoselênio e organotelúrio miméticos da GPx desenvolvidos até então são, em sua grande maioria, derivados de compostos aromáticos.

Há, portanto, uma lacuna a ser explorada no que tange ao *design*, síntese e avaliação de derivados de aminoácidos não-naturais e peptídeos, contendo selênio ou telúrio em suas estruturas e que apresentem potencial para mimetizar a ação da enzima glutathione peroxidase.

---

***Capítulo 2***

**Apresentação e Discussão dos Resultados**

---

## APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesta seção serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente será discutida a síntese dos derivados de aminoácidos contendo selênio ou telúrio. Em seguida, serão comentados os resultados obtidos referentes à avaliação desses compostos como miméticos da enzima glutathione peroxidase.

### 2.1 PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS CONTENDO SELÊNIO OU TELÚRIO

A síntese de derivados de aminoácidos contendo átomos de calcogênio e a avaliação do potencial destes compostos atuarem como ligantes quirais em reações assimétricas são, atualmente, um dos principais focos de interesse do nosso grupo de pesquisa. Nos últimos anos vários compostos desenvolvidos vem sendo aplicados com sucesso em diversas classes de reações assimétricas como adição de dietilzinco,<sup>40</sup> alquilzinco<sup>41</sup> e arilzinco<sup>42</sup> a aldeídos, adição conjugada de reagentes de Grignard a enonas<sup>43</sup> e, mais recentemente, substituição alílica catalisada por paládio.<sup>44</sup>

Outra área de grande interesse em nosso grupo é a síntese de compostos organocalcogênios biologicamente importantes, como por exemplo,

<sup>40</sup> a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1733. b) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3291. c) Braga, A. L.; Vargas, F.; Andrade, L. H.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2335. d) Braga, A. L.; Rubim, R. M.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; de Bolster, M. W. G.; Zeni, G.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3291. e) Braga, A. L.; Milani, P.; Paixão, M. W.; Zeni, G.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Chem. Commun.* **2004**, 2488. f) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Paixão, M. W.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2005**, *229*, 47. g) Braga, A. L.; Alves, E. F.; Silveira, C. C.; Zeni, G.; Appelt, H. R.; Wessjohann, L. A. *Synthesis* **2005**, 588.

<sup>41</sup> Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413.

<sup>42</sup> Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512.

<sup>43</sup> Braga, A. L.; Silva, S. J. N.; Lüdtkke, D. S.; Drekenner, R. L.; Silveira, C. C.; Rocha, J. B. T.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7329.

<sup>44</sup> a) Schneider, P. H.; Schrekker, H. S.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715. b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Milani, P.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Synlett* **2004**, 1297. c) Braga, A. L.; Sehnem, J. A.; Lüdtkke, D. S.; Zeni, G.; Silveira, C. C.; Marchi, M. I. *Synlett* **2005**, 1331. d) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Wessjohann, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *21*, 4993.

selenocisteína e derivados,<sup>45</sup> peptídeos contendo selênio e enxofre,<sup>46</sup> bem como promover avaliações toxicológicas e farmacológicas de compostos organocalcogênicos.<sup>47</sup>

Portanto, devido à reconhecida importância biológica de compostos organocalcogênicos,<sup>8, 15-20</sup> e em concordância com os objetivos propostos, planejou-se a síntese de uma série de compostos derivados de aminoácidos contendo selênio ou telúrio, conforme Figura 9, onde é apresentada a estrutura geral dos compostos desejados.

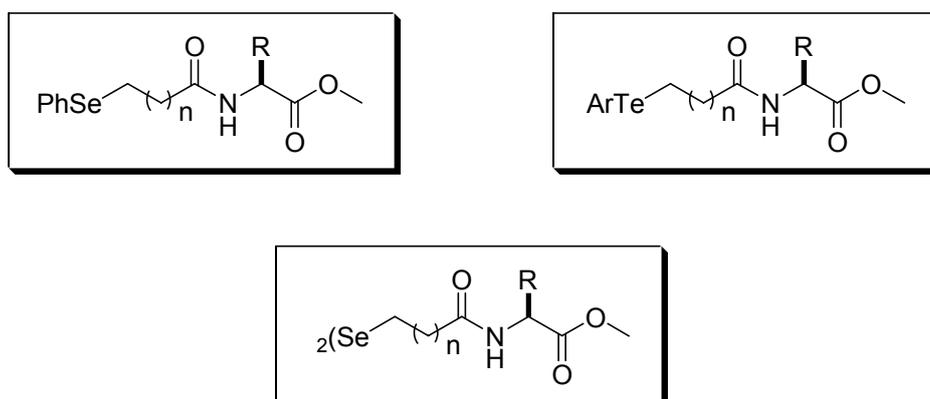


Figura 9. Estrutura geral dos compostos desejados.

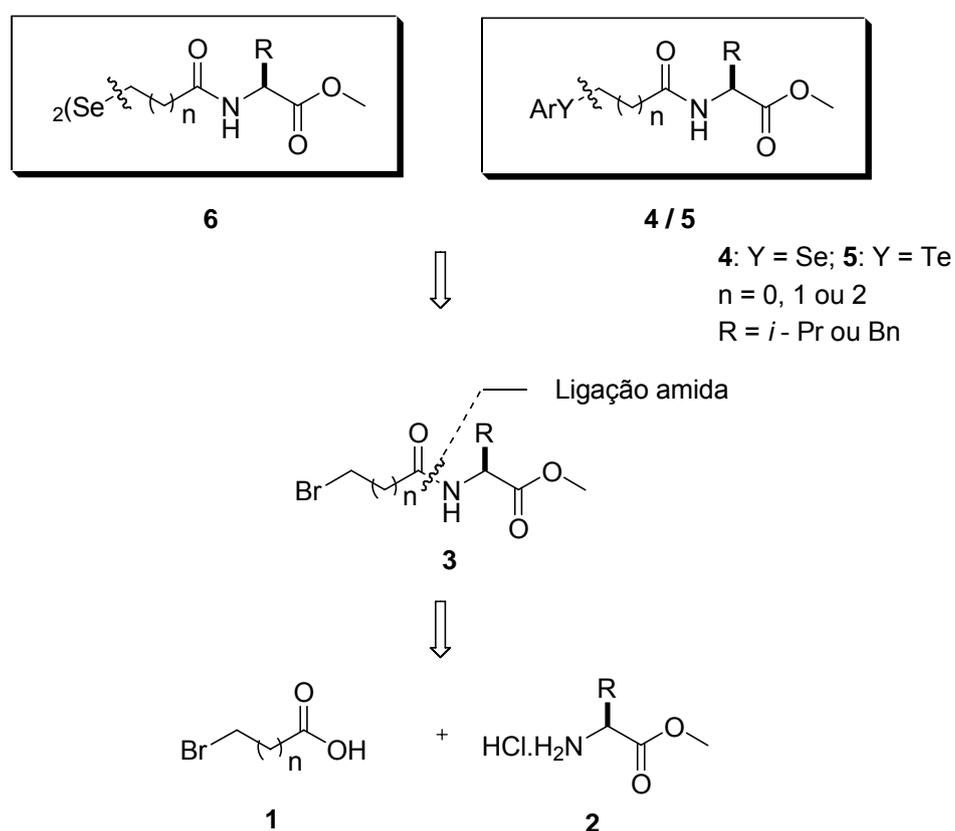
A partir da definição estrutural dos compostos desejados foi proposta a retrosíntese dos mesmos, como pode ser visto no Esquema 11. Pela análise das estruturas dos disselenetos **6** e dos calcogenetos **4** e **5** pode-se perceber que eles poderiam ser facilmente obtidos mediante uma reação de substituição nucleofílica entre um brometo **3** e os ânions disseleneto de lítio, arilselenolato

<sup>45</sup> a) Braga, A. L.; Wessjohann, L.; Paixão, M. W.; Rodrigues, O. E. D.; Schneider, A.; Appelt, H. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1019. b) Braga, A. L.; Bottega, D. P.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M.; Peppe, C.; Schneider, P. H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4305.

<sup>46</sup> Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W.; Alberto, E. E.; Stefani, H. A.; Juliano, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *20*, 4260.

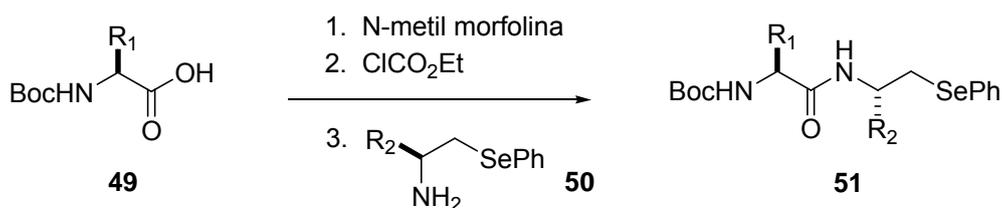
<sup>47</sup> a) Rosa, R. M.; Flores, D. G.; Appelt, H. R.; Braga, A. L.; Henriques, J. A. P.; Roesler, R. *Neurosci. Lett.* **2003**, *341*, 217. b) Burger, M.; Fachinetto, R.; Calegari, L.; Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T. *Brain Res. Bull.* **2004**, *64*, 339. c) Perottoni, J.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Zeni, G.; Lobato, L. P.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T.; Emanuelli, T. *Food Chem. Toxicol.* **2004**, *42*, 17. d) Rosa, R. M.; de Oliveira, R. B.; Saffi, J.; Braga, A. L.; Roesler, R.; Pizzol, F. D.; Moreira, J. C. F.; Brendel, M.; Henriques, J. A. P. *Life Sciences* **2005**, *77*, 2398. e) Centurião, F. B.; Corte, C. L. D.; Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Zeni, G.; Emanuelli, T.; Rocha, J. B. T. *Brain Res.* **2005**, *1039*, 146. f) Soares, F. A.; Farina, M.; Böettcher, A. C.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T. *Environ. Res.* **2005**, *98*, 46. g) de Avila, D. S.; Beque, M. C.; Folmer, V.; Braga, A. L.; Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Soares, F. A. A.; Rocha, J. B. T. *Toxicology* **2006**, *224*, 100.

ou arilteluroolato respectivamente. Os brometos **3**, intermediários comuns a todos os produtos, poderiam ser preparados a partir da reação de formação de ligação amida entre os ácidos bromo carboxílicos **1** e os cloridratos dos aminoésteres **2**. Estes, por sua vez, poderiam ser obtidos mediante reação de esterificação dos respectivos aminoácidos.



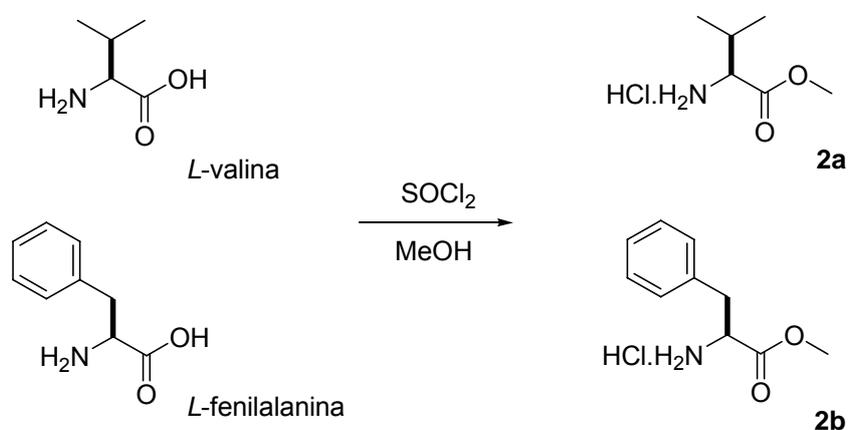
**Esquema 11.** Análise retrossintética das moléculas alvo.

Do ponto de vista sintético, a primeira etapa realizada foi a preparação dos brometos derivados de aminoácidos **3**. O método do anidrido misto foi o adotado como condição de acoplamento, pelo fato de que já havia sido empregado com sucesso em nosso grupo de pesquisa para a síntese de peptídeos contendo selênio **51** (Esquema 12).<sup>45</sup>



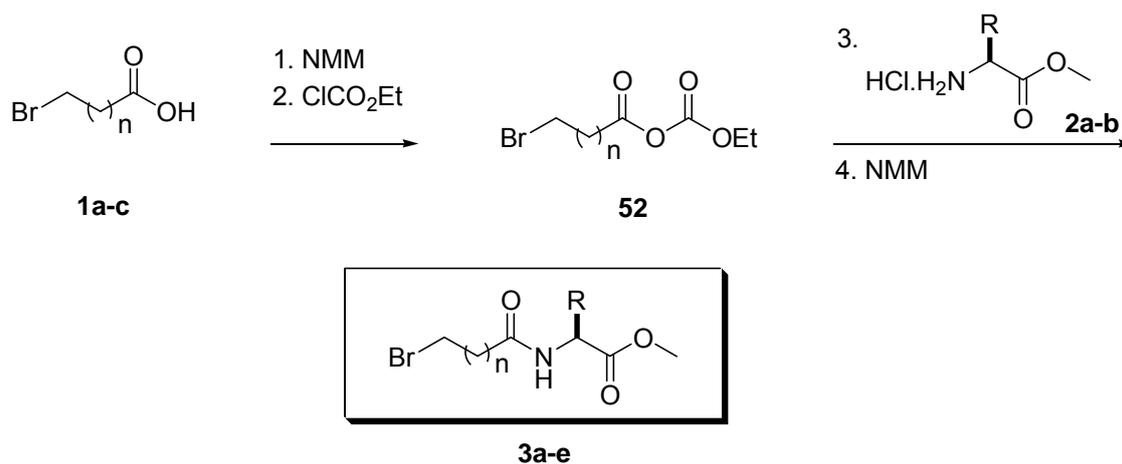
Esquema 12. Síntese de peptídeos não naturais contendo selênio.

Para que a reação de acoplamento ocorresse de maneira satisfatória e sem a formação de subprodutos, inicialmente foi promovida a esterificação dos aminoácidos *L*-valina e *L*-fenilalanina com cloreto de tionila em metanol, obtendo-se os aminoésteres **2a** e **2b** quantitativamente (Esquema 13).



Esquema 13. Reação de esterificação da *L*-valina e da *L*-fenilalanina.

Com os compostos **2a** e **2b** em mãos, foi focalizada a obtenção dos brometos **3**. Seguindo a metodologia escolhida, os ácidos bromo carboxílicos (bromo acético **1a**, 3-bromo propiônico **1b** ou 4-bromo butírico **1c**), foram tratados em clorofórmio, sob atmosfera de argônio, com a base *N*-metil morfolina (NMM) e cloro formiato de etila. Sob essas condições o anidrido misto **52** foi gerado *in situ*. A adição dos ésteres **2a** ou **2b** seguida de mais um equivalente de NMM levou à obtenção de **3a-e** em bons rendimentos (Esquema 14).



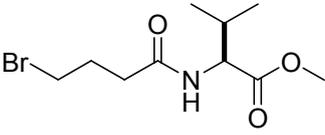
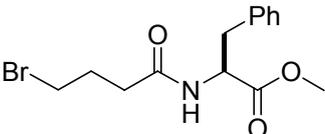
Esquema 14. Síntese dos brometos derivados de aminoácidos **3a-e**.

As estruturas dos derivados de aminoácidos contendo bromo, bem como os rendimentos dos mesmos estão listados na Tabela 1.

Tabela 1. Estrutura e rendimento dos compostos **3a-e**.

Entrada	Ácido	Éster	Produto	Rendimento (%)
1	<b>1a</b>	<b>2b</b>	<p><b>3a</b></p>	77
2	<b>1b</b>	<b>2a</b>	<p><b>3b</b></p>	83
3	<b>1b</b>	<b>2b</b>	<p><b>3c</b></p>	81

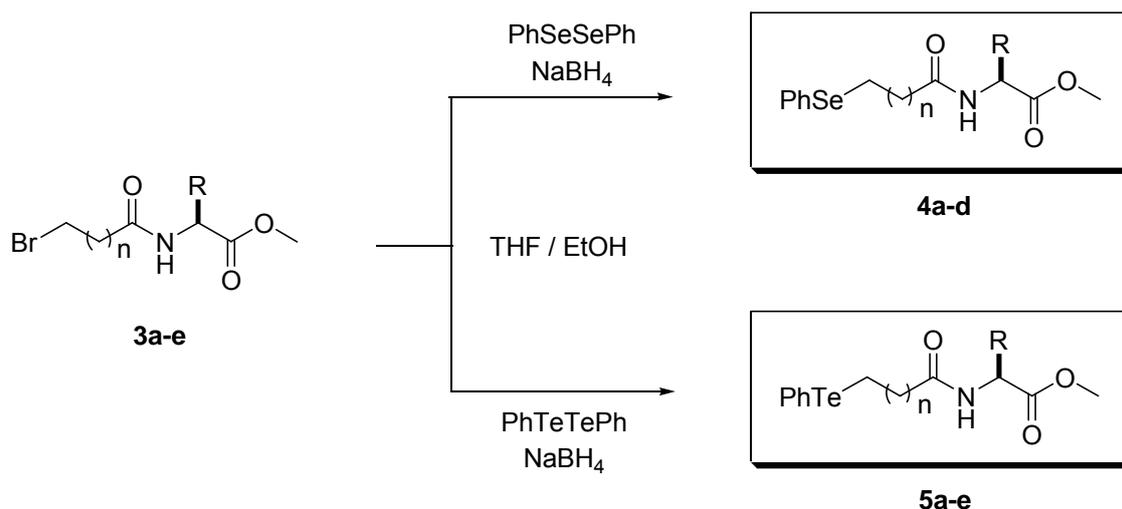
Tabela 1. Estrutura e rendimento dos compostos **3a-e** (continuação).

Entrada	Ácido	Éster	Produto	Rendimento (%)
4	<b>1c</b>	<b>2a</b>	 <p style="text-align: center;"><b>3d</b></p>	76
5	<b>1c</b>	<b>2b</b>	 <p style="text-align: center;"><b>3e</b></p>	85

Estes compostos foram, na sua maioria, obtidos puros após a extração. Quando necessário, foram purificados através de coluna cromatográfica. Todos compostos listados na Tabela 1 são estáveis quando armazenados sob refrigeração.

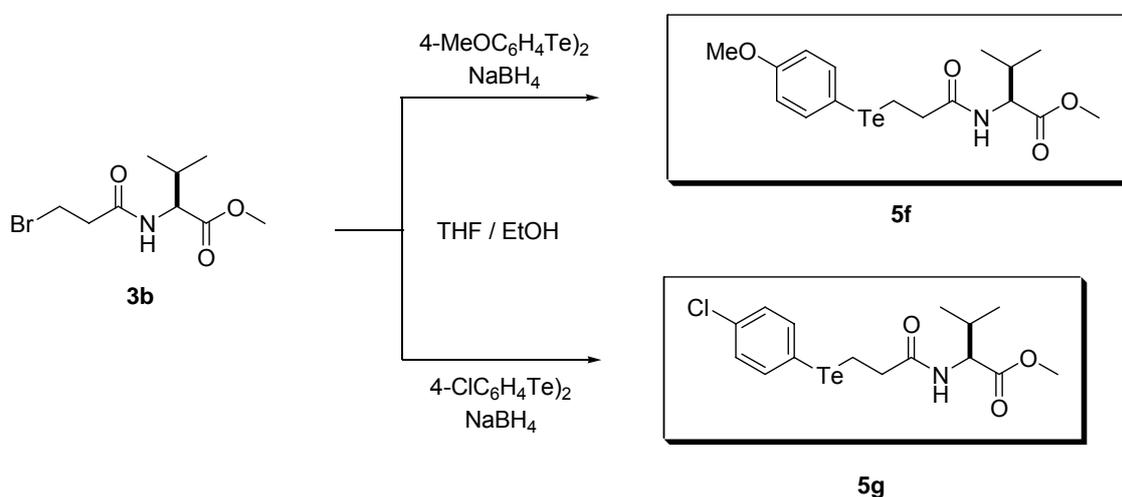
Suas estruturas foram determinadas através de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono, cujos dados estão apresentados na Parte Experimental.

O passo seguinte da nossa proposta era a inserção de selênio ou telúrio, para formar os produtos desejados. Para tal os brometos **3**, previamente sintetizados, foram submetidos ao tratamento com espécies nucleofílicas de selênio ou telúrio. A reação entre o disseleneto de difenila ou ditelureto de difenila com o agente redutor boroidreto de sódio, em uma mistura de THF e etanol gerou os ânions fenilselenolato e fenilteluroolato respectivamente. Posteriormente, os compostos **3a-e** foram adicionados ao meio reacional para que ocorresse a reação de substituição no átomo de carbono ligado ao bromo (Esquema 15). A reação ocorreu de maneira satisfatória produzindo os selenetos **4a-d** ou os teluretos **5b-e** em rendimentos elevados.



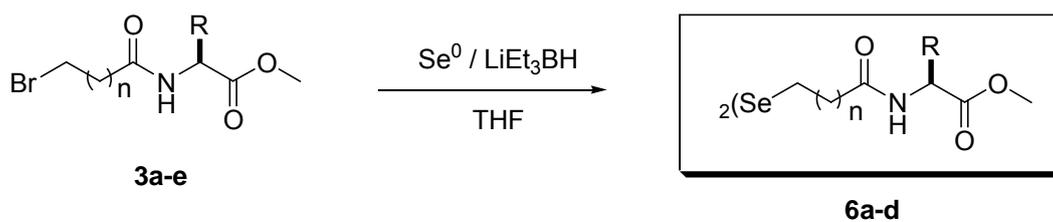
Esquema 15. Síntese dos selenetos **4a-d** e dos teluretos **5a-e**.

No intuito de promover a inserção de grupamentos com capacidade de alterar a distribuição eletrônica do anel benzênico ligado ao telúrio, foram sintetizados dois outros derivados do composto **3b**. Um deles com um grupamento fortemente doador de elétrons (OMe) **5f** e outro com um grupamento atraente de elétrons (Cl) **5g**, ambos com os substituintes na posição *para* (Esquema 16).



Esquema 16. Síntese dos compostos **5f** e **5g**.

A reação também foi estendida para a preparação dos disselenetos **6a-d**. Foi utilizado selênio elementar e super hidreto de lítio em THF, o que gerou a espécie nucleofílica  $\text{Li}_2\text{Se}_2$ . A adição de **3a-e** no meio reacional levou à formação dos compostos pretendidos (Esquema 17).



Esquema 17. Síntese dos disselenetos **6a-d**.

As estruturas de todos os compostos sintetizados nesta etapa, assim como os rendimentos estão listados na Tabela 2.

Tabela 2. Estrutura e rendimento dos compostos **4a-d**, **5a-g** e **6a-d**.

Entrada	Brometo	Produto	Rendimento (%)
1	<b>3a</b>	<p style="text-align: center;"><b>4a</b></p>	92
2	<b>3b</b>	<p style="text-align: center;"><b>4b</b></p>	88
3	<b>3c</b>	<p style="text-align: center;"><b>4c</b></p>	89
4	<b>3e</b>	<p style="text-align: center;"><b>4d</b></p>	81

Tabela 2. Estrutura e rendimento dos compostos 4a-d, 5a-g e 6a-d. (continuação).

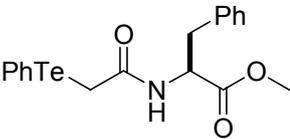
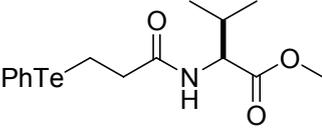
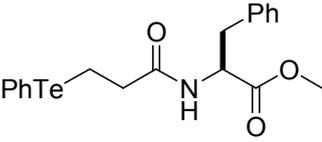
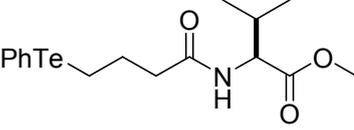
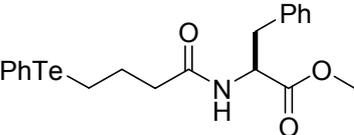
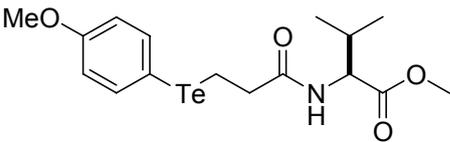
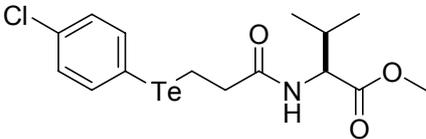
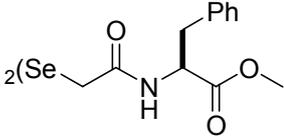
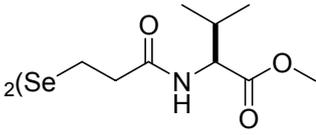
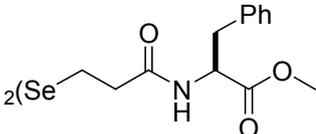
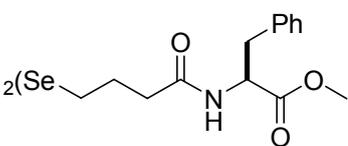
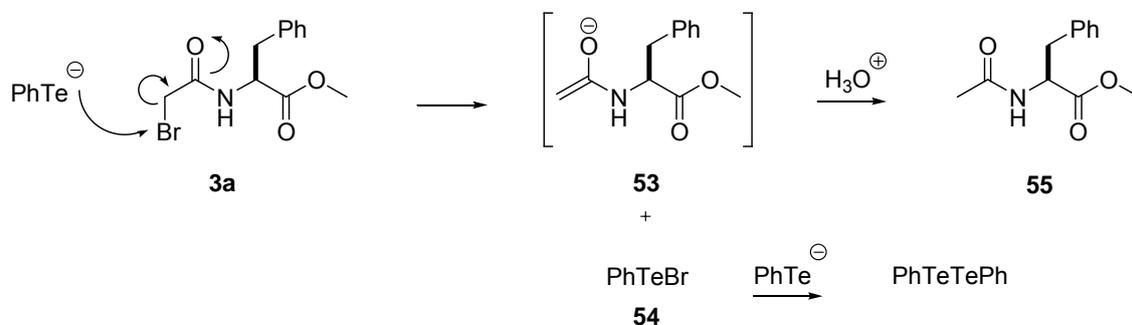
Entrada	Brometo	Produto	Rendimento (%)
5	3a	 5a	--
6	3b	 5b	82
7	3c	 5c	74
8	3d	 5d	86
9	3e	 5e	69
10	3b	 5f	82

Tabela 2. Estrutura e rendimento dos compostos **4a-d**, **5a-g** e **6a-d**. (continuação).

Entrada	Brometo	Produto	Rendimento (%)
11	<b>3b</b>	 <b>5g</b>	84
12	<b>3a</b>	 <b>6a</b>	69
13	<b>3b</b>	 <b>6b</b>	55
14	<b>3c</b>	 <b>6c</b>	73
15	<b>3e</b>	 <b>6d</b>	59

Através da análise de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  constatou-se que o produto **5a** (Tabela 2, entrada 5) não foi obtido. Esse resultado pode ser explicado pelo fato de que o fenilteluroolato, ao invés de atacar o carbono ligado ao bromo, ataca o próprio bromo, liberando um enolato como grupo abandonador, **53** e

formando PhTeBr **54** (Esquema 18).<sup>48</sup> Este então é atacado por outro ânion de telúrio para formar o ditelureto de difenila. Durante a extração da mistura reacional o enolato **53** é protonado formando o éster da fenilalanina N-acilado **55**.

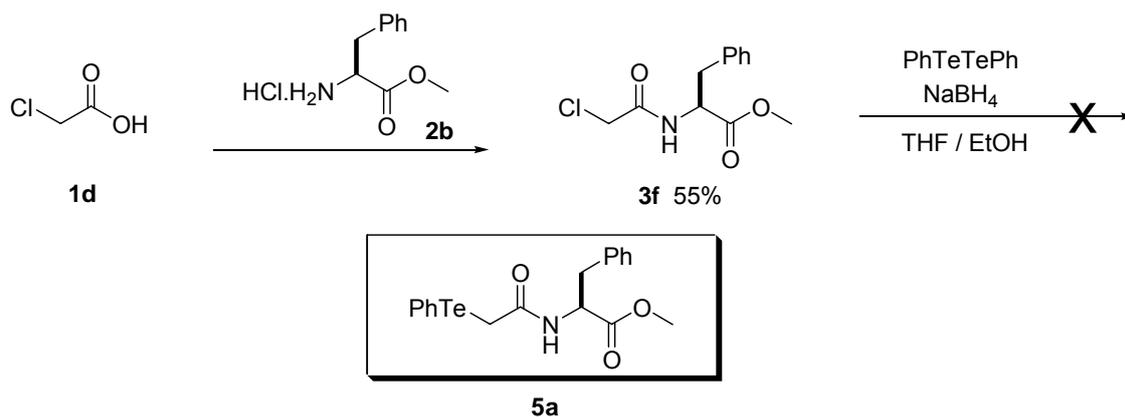


Esquema 18. Formação do éster da *L*-fenilalanina N-acilado **55**.

De fato essa hipótese foi confirmada ao ser promovida a síntese do composto **55** na reação entre o éster de *L*-fenilalanina e anidrido acético. Após a análise dos dados de ressonância de <sup>1</sup>H dos compostos **5a** e **55** foi constatado que este e o suposto produto **5a** eram, na realidade, o mesmo composto (espectros página 70).

A proposta sugerida para contornar esse problema foi a de substituir o átomo de bromo por cloro. Este é mais duro que o primeiro e menos suscetível ao ataque do ânion mole fenilteluroolato, o que minimizaria a formação do produto **55**. No Esquema 19 é apresentada essa alternativa, o produto **3f**, preparado sob as mesmas condições dos compostos **3a-e**, foi obtido com rendimento de 55%. No entanto, a reação de **3f** com PhTe)<sub>2</sub> e NaBH<sub>4</sub> para formar **5a** não correspondeu a expectativa. O monitoramento da reação através de cromatografia em camada delgada indicou o consumo do material de partida e o aparecimento de um composto novo, diferente de **55**. Porém após a extração verificou-se que o produto formado era instável, decompondo-se e levando à formação de uma série de compostos que não puderam ser identificados.

<sup>48</sup> a) Petraghani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis* **1991**, 793. b) Fukuzawa, S. I.; Hirai, K. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1963. c) Petraghani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 1613.

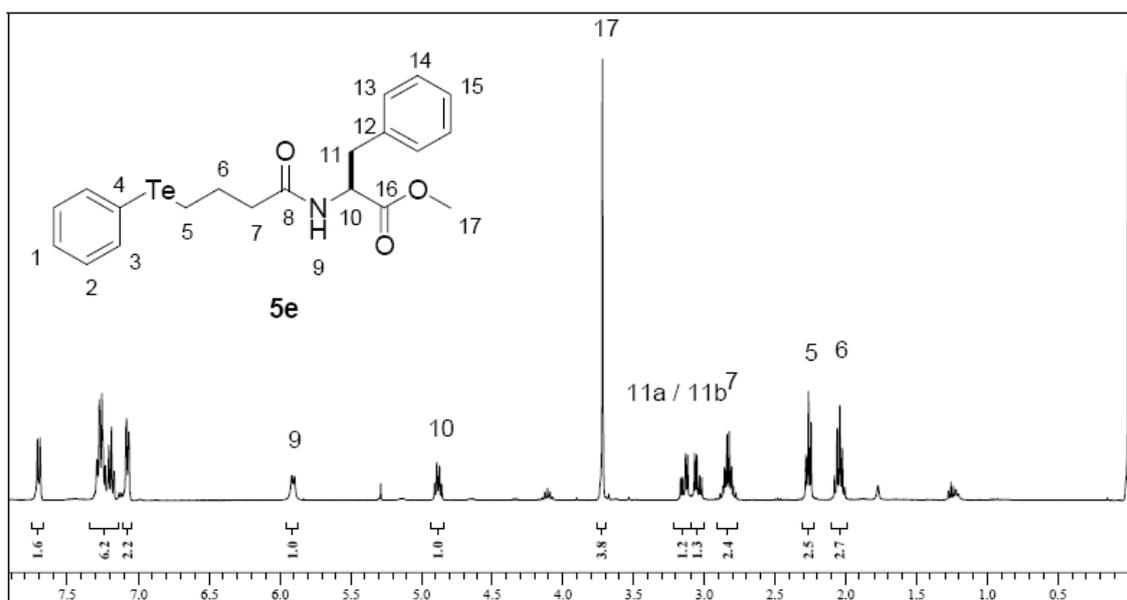


**Esquema 19.** Alternativa adotada para a preparação do composto **5a**.

Os demais compostos listados na Tabela 2 são estáveis quando armazenados sob refrigeração e suas estruturas foram confirmadas através de experimentos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , conforme os dados na Parte Experimental.

Como mencionado anteriormente a elucidação da estrutura dos compostos foi determinada através da análise dos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono. Como exemplos, serão discutidos a seguir os espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **5e**.

A Figura 10 apresenta o espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , obtido na frequência de 400 MHz e utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.



**Figura 10.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

Na região entre 7,71 e 7,06 ppm encontram-se sinais na forma de multipletos referentes aos hidrogênios aromáticos. Esses apresentam valor relativo às integrais somadas de 10H. Com deslocamento de 5,90 ppm observa-se um dubleto, proveniente do hidrogênio 9 ligado diretamente ao átomo de nitrogênio, com  $J$  de 7,6 Hz. Na região entre 4,90 e 4,95 ppm encontra-se um multipletos com integração de 1H relativo ao H 10, ligado ao centro estereogênico da molécula.

Em campo mais alto observa-se um singleto em 3,71 ppm, com integração para 3H, relativo aos hidrogênios da metila do fragmento éster 17. Observa-se, também, dois dubletos de dubletos, um em 3,14 e o outro em 3,04 ppm. Cada um com integração para 1H e que pode ser atribuído aos hidrogênios 11a e 11b, química e magneticamente não equivalentes, pois são hidrogênios diastereotópicos. Eles apresentam acoplamento entre si e com o hidrogênio ligado ao C 10. O cálculo das constantes de acoplamento apresentou valor de  $J^1 = 14,0$  Hz, condizente com a constante de acoplamento de hidrogênios geminais que está na faixa entre 12 e 15 Hz. Os  $J^2$  foram de 5,6 e 6,4 Hz, referentes aos acoplamentos entre os hidrogênios 11a / 11b e 10.

Entre 2,86-2,80 ppm observa-se um multipletos com valor da integral para 2H, referente aos H 7, ligados ao carbono  $\alpha$  a carbonila e, portanto, mais desblindados. Em 2,26 observa-se um tripleto com constante de acoplamento igual a 6,9 Hz, e com integração para 2H, que podem ser atribuídos aos H 5. Por último os H 6, com sinal na forma de multipletos na faixa entre 2,07-2,02 ppm, com integração para 2H.

No espectro de  $^{13}\text{C}$  (Figura 11) obtido na frequência de 50 MHz e utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente podemos observar os sinais de carbono esperados para este composto.

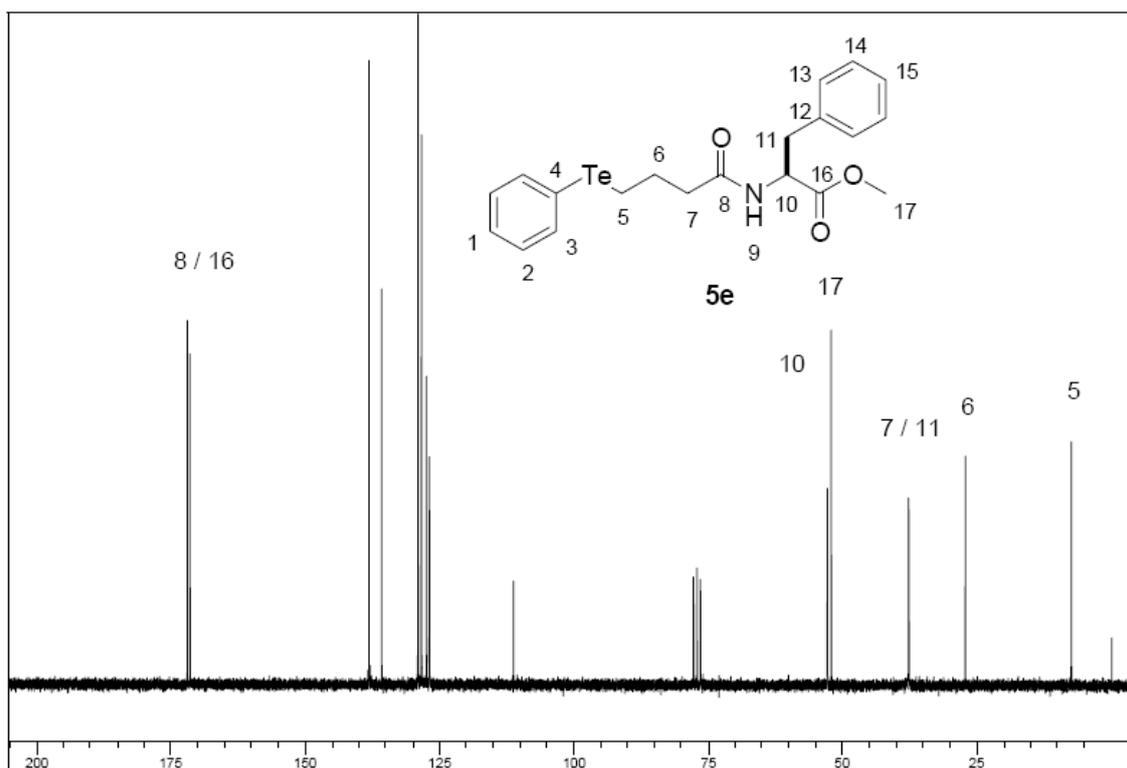
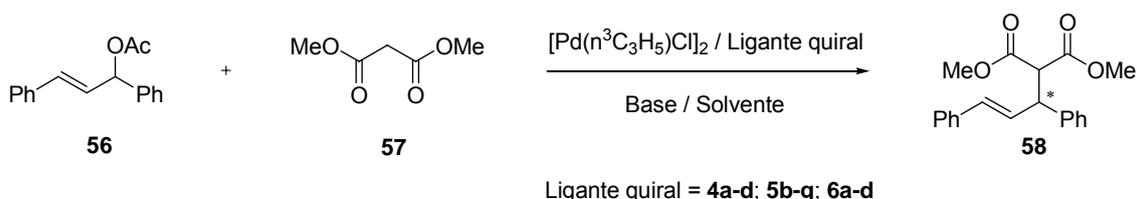


Figura 11. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5e** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

Em 171,86 e em 171,36 ppm são observados os sinais referentes aos dois carbonos carbonílicos da molécula, sendo o mais desblindado relativo ao C 8 da amida e o outro do C 16 do éster. Na região compreendida entre 138,05 e 111,12 ppm encontram-se os sinais referentes aos carbonos dos dois anéis aromáticos do composto.

Logo a seguir, em 52,73 e 52,01 ppm aparecem os C 10 e C 17. Em 37,61 e 37,54 os C 7 e C 11, com praticamente o mesmo deslocamento. Os carbonos da cadeia lateral por serem menos desblindados, aparecem em 27,09 ppm (C 6) e em 7,30 ppm (C 5).

Originalmente o planejamento desse projeto visava a utilização dos selenetos **4a-d**, teluretos **5b-g**, e dos disselenetos **6a-d**, derivados de aminoácidos como ligantes em reação de substituição alílica catalisada por paládio, conforme Esquema 20.



**Esquema 20.** Reação de substituição alílica catalisada por paládio.

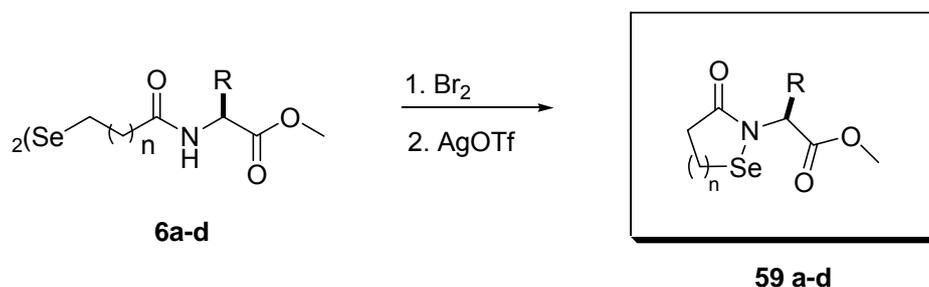
No entanto, após a realização de vários experimentos, variando condições reacionais como a quantidade de ligante utilizada, a base e o solvente, os ligantes utilizados não foram capazes de induzir a formação de **58** em altos níveis de enantiosseletividade (Tabela 3).

**Tabela 3.** Resultados obtidos na reação de substituição alílica catalisada por paládio.

Ligante <sup>a</sup>	Base	Solvente	Rend (%)	ee (%) <sup>b</sup>
<b>4a</b>	NaH	THF	70	4
<b>4b</b>	NaH	THF	68	--
<b>4c</b>	NaH	THF	64	11
<b>4c</b>	BSA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	65	7
<b>4c</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	THF	66	9
<b>4d</b>	NaH	THF	63	--
<b>5c</b>	NaH	THF	65	--

<sup>a</sup> Quantidade de ligante = 10 mol%. <sup>b</sup> Determinado por HPLC utilizando-se coluna Daicel Chiralcel OD, como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 99:1; fluxo de 0,5 mL/min; detector UV com comprimento de onda de 254 nm.

Outra proposta abordada foi a utilização dos disselenetos **6a-d** como precursores para a síntese de análogos do Ebselen (Esquema 21).



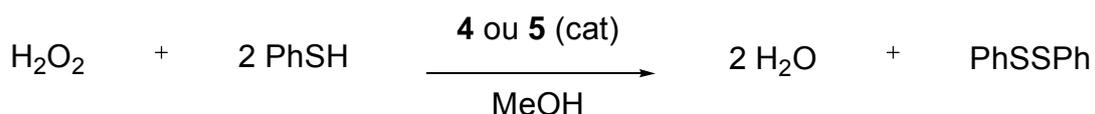
Esquema 21. Síntese de derivados do Ebselen **59 a-d**.

Foi utilizada a mesma estratégia adotada por Back,<sup>49</sup> que consiste na adição de bromo ao disseleneto e posterior ciclização com triflato de prata. Devido as tentativas infrutíferas de sintetizar análogos do Ebselen, e de testes iniciais dos teluretos e selenetos como agentes antioxidante, partiu-se então para a avaliação dos mesmos como miméticos da enzima glutathione peroxidase.

## 2.2 AVALIAÇÃO DO POTENCIAL DOS SELENETOS E TELURETOS MIMETIZAREM A ATIVIDADE DA ENZIMA GLUTATHIONE PEROXIDASE

Neste tópico serão apresentados os resultados preliminares da avaliação dos derivados de aminoácidos contendo selênio ou telúrio quanto à capacidade de mimetizarem a atividade da enzima glutathione peroxidase. Cabe salientar que esses testes foram realizados pelo grupo de pesquisa do professor Dr. João B. T. Rocha (Setor de Bioquímica - UFSM).

Os selenetos **4a-d** ou os teluretos **5b-g** foram utilizados em quantidades catalíticas para promover a redução de peróxido de hidrogênio à água, oxidando tiofenol a dissulfeto de difenila conforme Esquema 22.

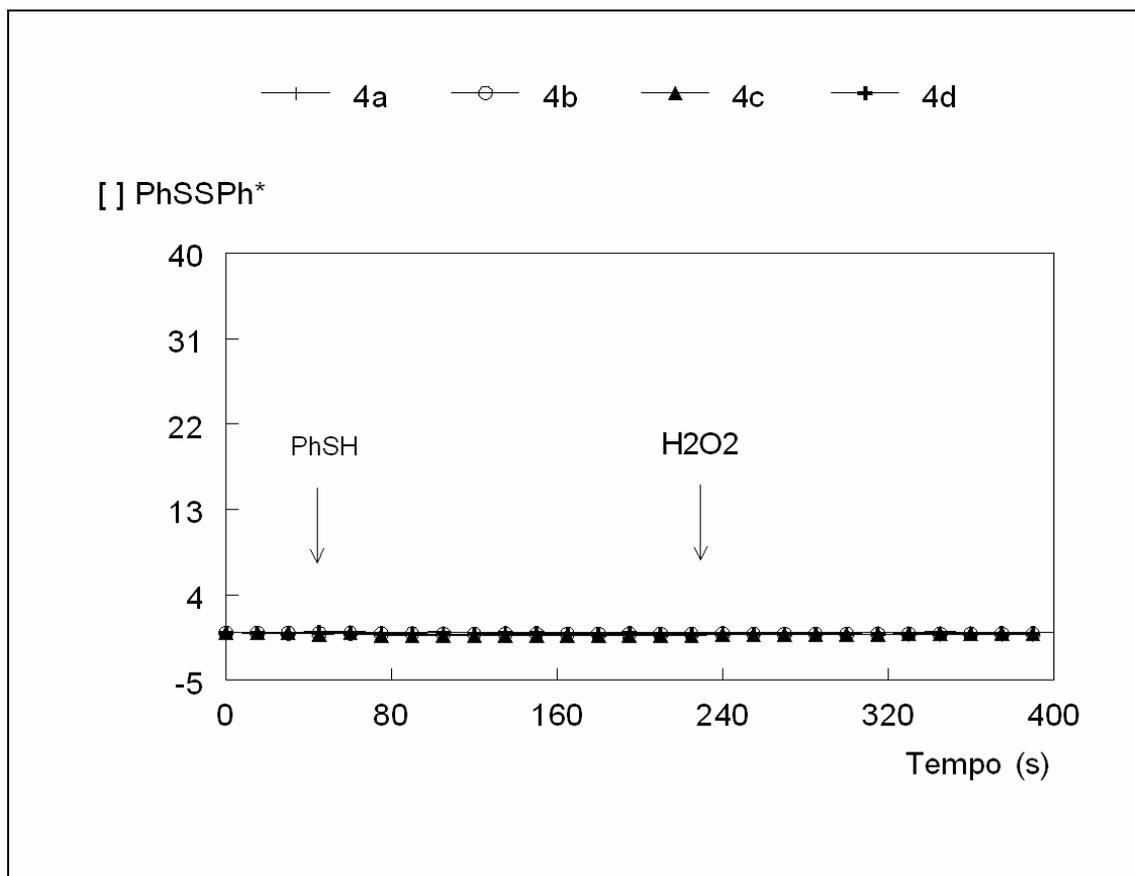


Esquema 22. Redução de peróxido de hidrogênio catalisada por **4** ou **5**.

<sup>49</sup> Back, T. G.; Dyck, B. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2079.

Os compostos testados como agentes antioxidantes foram utilizados em quantidade catalítica de 0,04 mol%, em relação à quantidade de tiofenol. A capacidade de reduzir o peróxido de hidrogênio à água foi monitorada através do aumento da absorção de luz ultravioleta em comprimento de onda de 305 nm, característico do dissulfeto de difenila.<sup>36</sup>

Inicialmente os selenetos **4a-d** foram avaliados. Cada um foi dissolvido em metanol e adicionado em uma solução contendo tiofenol. Durante dois minutos a absorbância dessa solução foi monitorada para averiguar se os selenetos por si só não oxidariam o tiofenol a dissulfeto de difenila. Esse procedimento é importante, pois indica se o composto analisado não apresenta atividade da enzima glutatona oxidase (GOx). A enzima GOx desempenha papel inverso ao da GPx, formando espécies reativas de oxigênio a partir de O<sub>2</sub>. Conforme mostra o Gráfico 1, não houve aumento da absorbância durante este período de tempo. Em seguida foi adicionado peróxido de hidrogênio ao meio reacional, para avaliar se os selenetos **4a-d** poderiam mimetizar *in vitro* a atividade da enzima glutatona peroxidase. No entanto, durante o tempo de duração do experimento, de aproximadamente três minutos, não foi constatada a formação de dissulfeto de difenila. O Gráfico 1 mostra que após a adição do peróxido de hidrogênio, não houve aumento da absorção de luz ultravioleta da mistura reacional, indicando que os selenetos **4a-d** não apresentaram atividade antioxidante na quantidade utilizada.

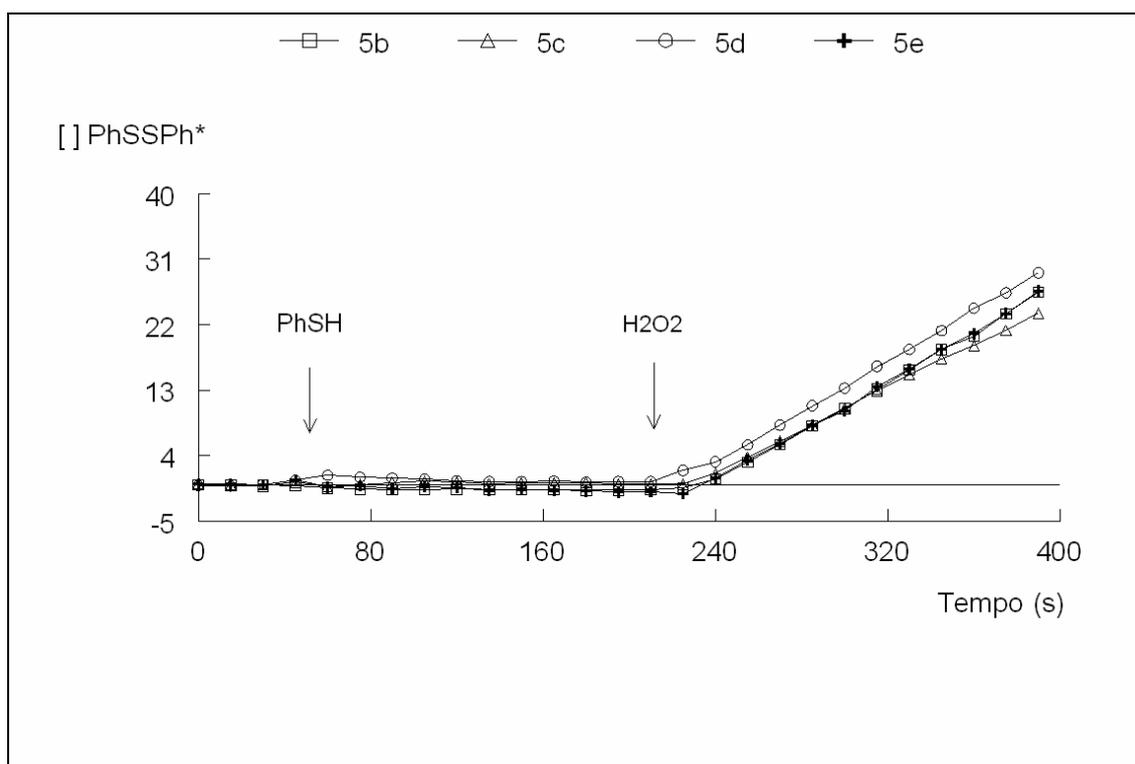


\* Concentração de PhSSPh na cubeta  $\times 10^{-9}$  M; O desvio padrão calculado foi menor do que 10%.

Quantidades utilizadas: MeOH = 1 mL; Tiofenol =  $4 \times 10^{-7}$  mol (200  $\mu$ L de solução 2mM em MeOH); Catalisador:  $1,6 \times 10^{-10}$  mol (8  $\mu$ L de solução 20  $\mu$ M em MeOH); H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:  $2 \times 10^{-7}$  mol (40  $\mu$ L de solução 5mM).

**Gráfico 1.** Avaliação da atividade antioxidante dos selenetos **4a-d**.

Por outro lado, os teluretos **5b-e** apresentaram desempenho superior quando comparados com os selenetos **4a-d**. Esses foram submetidos a um experimento idêntico ao realizado com os selenetos, os resultados obtidos estão no Gráfico 2. Esse gráfico mostra que logo após a adição do peróxido de hidrogênio a concentração molar de dissulfeto de difenila (expressa em  $\mu$ M, para uma solução de 1 mL) aumentou rapidamente. Esse dado indica que o tiofenol foi oxidado a dissulfeto de difenila.



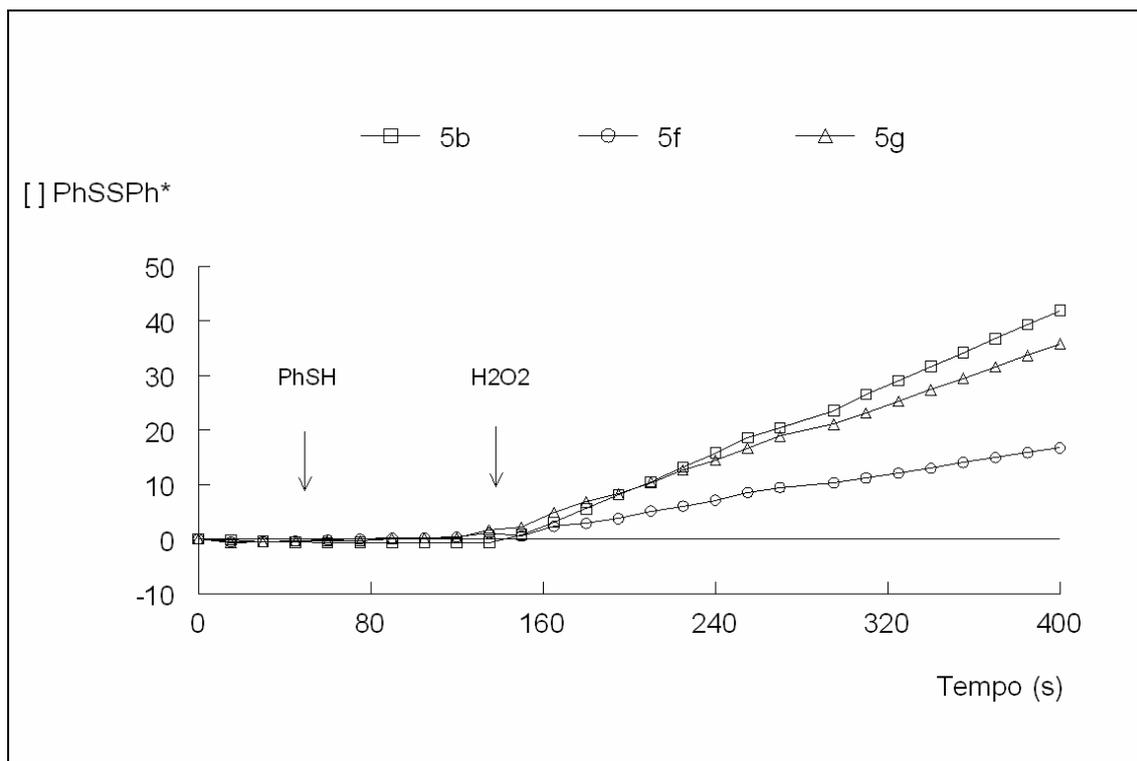
\* Concentração de PhSSPh na cubeta  $\times 10^{-9}$  M; O desvio padrão calculado foi menor do que 10%.

Quantidades utilizadas: MeOH = 1 mL; Tiofenol =  $4 \times 10^{-7}$  mol (200  $\mu$ L de solução 2mM em MeOH); Catalisador:  $1,6 \times 10^{-10}$  mol (8  $\mu$ L de solução 20  $\mu$ M em MeOH); H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:  $2 \times 10^{-7}$  mol (40  $\mu$ L de solução 5mM).

**Gráfico 2.** Avaliação da atividade antioxidante dos teluretos **5b-e**.

O Gráfico 2 ainda mostra que os teluretos **5b-e** tiveram desempenhos semelhantes. Os diferentes resíduos de aminoácidos, bem como a distância entre estes e o átomo de telúrio não proporcionaram influência significativa na atividade dos compostos analisados. O telureto **5d**, derivado da *L*-valina e com cadeia lateral proveniente do ácido 4-bromobutírico, foi ligeiramente mais efetivo na redução de peróxido de hidrogênio do que os demais.

Os teluretos **5f** e **5g**, com ambiente eletrônico em torno do átomo de telúrio modificado, devido à inserção de grupamentos doadores e retiradores de elétrons na posição *para* do anel benzênico ligado ao mesmo, também foram avaliados. Os resultados obtidos são mostrados no Gráfico 3, sendo que estes foram comparados com o composto análogo **5b**, com H na posição *para* do anel aromático.



\* Concentração de PhSSPh na cubeta  $\times 10^{-9}$  M; O desvio padrão calculado foi menor do que 10%.

Quantidades utilizadas: MeOH = 1 mL; Tiofenol =  $4 \times 10^{-7}$  mol (200  $\mu$ L de solução 2mM em MeOH); Catalisador:  $1,6 \times 10^{-10}$  mol (8  $\mu$ L de solução 20  $\mu$ M em MeOH); H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:  $2 \times 10^{-7}$  mol (40  $\mu$ L de solução 5mM).

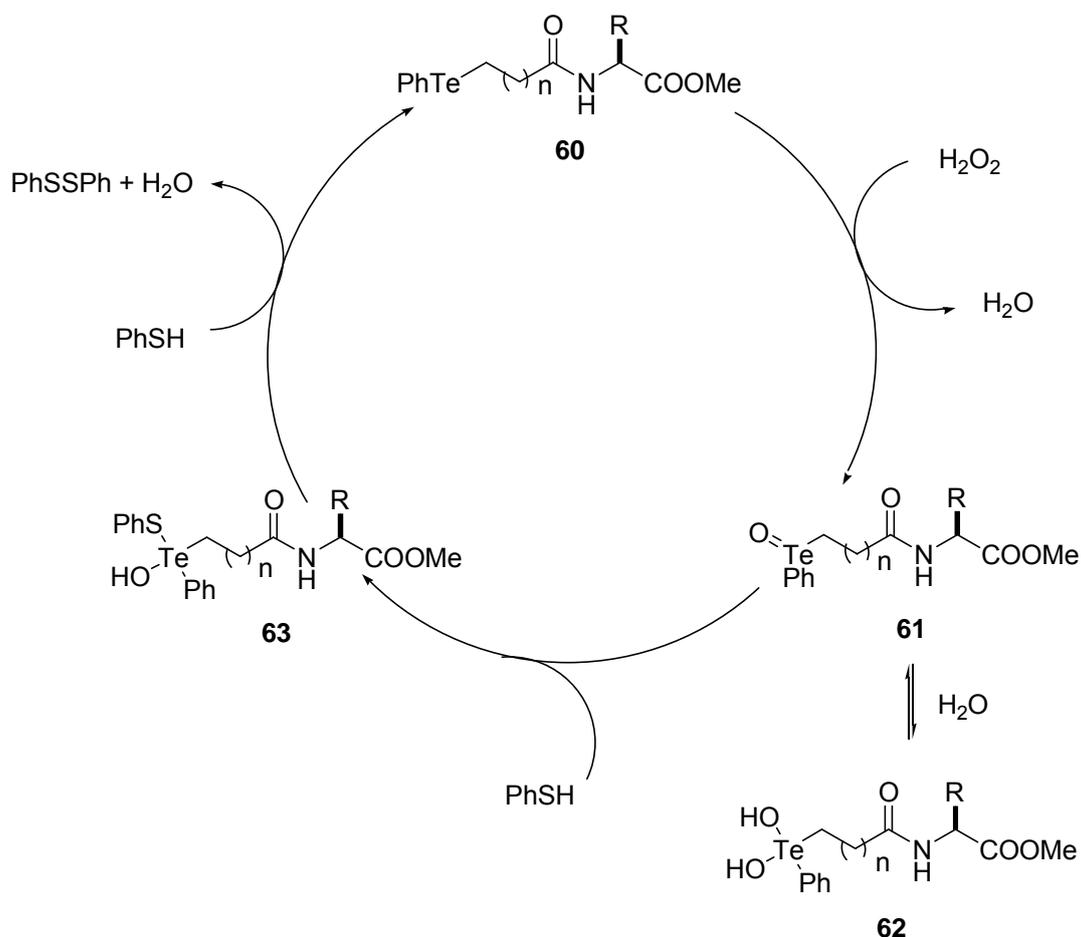
**Gráfico 3.** Avaliação da atividade dos teluretos **5f** e **5g**.

Esse gráfico mostra que o composto **5f**, com um grupamento doador de elétrons (OMe) teve atividade menor quando comparada ao telureto **5b**. O composto **5g**, com um átomo de cloro ligado à mesma posição, apresentou desempenho melhor que o primeiro, mas ainda assim foi menos efetivo que o composto **5b**.

Avaliações quanto ao efeito causado pela variação da quantidade de catalisador utilizada, bem como a análise dos resultados em maiores concentrações para efeito de comparação com outros resultados descritos na literatura ainda estão em andamento.

O mecanismo de ação de compostos organocalcogênicos sintéticos, como miméticos da enzima glutathione peroxidase, estão bem estabelecidos para os derivados de selênio.<sup>16</sup> Por outro lado, os derivados de telúrio ainda necessitam um estudo mais aprofundado para a elucidação de sua forma de atuação.

Neste trabalho será apresentado um possível mecanismo para a atividade catalítica dos teluretos **5b-g**. A atividade dos compostos avaliados está fundamentada na capacidade que o átomo de telúrio possui de se oxidar facilmente do estado de oxidação +2 para +4. O ciclo catalítico proposto é mostrado no Esquema 23.



Esquema 23. Mecanismo proposto para o ciclo catalítico dos teluretos **5b-g**.

Inicialmente o telureto **60** reagiria com o peróxido de hidrogênio para formar o teluróxido **61** e água. Esse poderia estar em equilíbrio com sua forma hidratada **62**.<sup>50</sup> O teluróxido **61** sofreria então um ataque nucleofílico do tiol formando o composto **63**, que reagiria com outro equivalente de tiol para formar o dissulfeto, água e regenerar o telureto **60** para o ciclo catalítico.<sup>51, 16c, 38</sup>

<sup>50</sup> a) Detty, M. R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 274. b) Detty, M. R. *Organometallics*, **1991**, *10*, 702. c) Taka, H.; Yamazaki, Y.; Shimizo, T.; Kamigata, N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2127.

<sup>51</sup> a) Andersson, C. -M.; Hallberg, A.; Brattsand, R.; Cotgreave, I. A.; Engman, L.; Persson, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2553.

---

Considerações Finais, Conclusões e Perspectivas

---

## CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

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

Durante o curso de Mestrado o objetivo principal esteve focalizado no desenvolvimento de compostos organocalcogênicos derivados de aminoácidos. Concomitantemente à síntese, a avaliação do potencial biológico dos mesmos foi objeto de interesse permanente.

Do ponto de vista sintético, é possível concluir que uma grande série de compostos derivados de aminoácidos, funcionalizados com selênio ou telúrio foi produzida. A estratégia sintética adotada, além de propiciar o acesso rápido a estes compostos, ainda foi valiosa no sentido que conferiu aos mesmos a importante característica de serem modulares. A partir da escolha apropriada dos materiais de partida e em condições reacionais brandas foram sintetizados selenetos, teluretos e disselenetos derivados dos aminoácidos naturais *L*-valina e *L*-fenilalanina. Em apenas duas etapas reacionais os produtos foram obtidos, a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis e de baixo custo. Outro aspecto importante é que esses compostos foram sintetizados sem a utilização de química de grupos de proteção e em rendimentos globais elevados.

No que diz respeito à avaliação do potencial biológico dos compostos sintetizados, inicialmente eles foram testados como agentes antioxidantes. Esses compostos foram estudados como miméticos da enzima glutathione peroxidase, uma importante enzima encontrada em nosso organismo. Os estudos preliminares indicaram que os teluretos apresentaram capacidade de atuar como miméticos da GPx, promovendo *in vitro* a oxidação do tiofenol a dissulfeto de difenila e reduzindo peróxido de hidrogênio à água.

É importante ressaltar, também, que esse trabalho continua sendo objeto de pesquisa. Novos compostos derivados de outros aminoácidos vêm sendo sintetizados e serão avaliados, assim como os aqui relatados. Outro segmento importante diz respeito à utilização destes derivados de aminoácidos, contendo selênio ou telúrio, como ligantes em reações

enantiosseletivas. Esses estudos poderão agregar ainda mais valor a este projeto de pesquisa.

Por fim, cabe salientar que o estudo que deu origem a este documento está em fase final de realização e, em breve será submetido a um importante periódico de nível internacional.

---

***Capítulo 3***

Parte Experimental

---

## 3.1 MATERIAIS E MÉTODOS

### 3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz, (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $\text{CDCl}_3$  para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ . Entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, m = multiplete, sl = singlete largo), 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 70e (Bruker Daltonics, Billerica, EUA) operando em modo ESI (Íon Electron Spray Ionization) no Leibniz Institute of Plant Biochemistry (Halle - Saale, Alemanha).

### 3.1.3 Espectrofotometria de Absorção UV

Os dados de absorção de luz ultravioleta foram obtidos a partir do aparelho Hitachi U-2001 Spectrophotometer, do Setor de Bioquímica - UFSM.

### 3.1.4 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,  $4,3 \text{ m}^3/\text{h}$ .

### 3.1.5 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 0,1 dm de comprimento. Os experimentos foram realizados no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre.

### 3.1.6 Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.<sup>52</sup> 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/UV<sub>254</sub> (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

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

## 3.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### 3.2.1 Procedimento para a síntese dos ésteres 2a e 2b.

Em balão de uma boca adicionou-se 75 mL de MeOH seco e, a 0 °C e lentamente, cloreto de tionila (100 mmol). Em seguida, adicionou-se o aminoácido desejado (100 mmol) de uma só vez. Após total dissolução do aminoácido, interrompeu-se a agitação e deixou-se a solução em repouso por 8 h em temperatura ambiente. Evaporou-se o solvente e recristalizou-se o produto com mistura de MeOH/éter etílico, os cristais obtidos foram lavados com éter etílico.

---

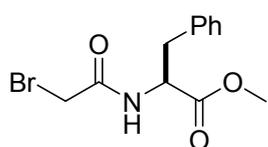
<sup>52</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1996.

Os aminoésteres **2a** e **2b** foram obtidos quantitativamente e utilizados posteriormente sem purificação.

### 3.2.2 Procedimento para a síntese dos brometos **3a-e** e cloreto **3f**.

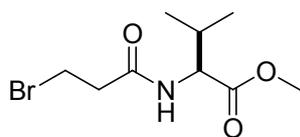
Em balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e resfriado a 0 °C, adicionou-se solução de N-metil morfolina (0,5 mmol em 1 mL de CHCl<sub>3</sub>) em uma solução de ácido bromo carboxílico **1** (0,5 mmol em 3 mL de CHCl<sub>3</sub>). Agitou-se a mistura por 15 minutos a essa temperatura e então adicionou-se cloroformiato de etila (0,5 mmol solubilizado em 1 mL de CHCl<sub>3</sub>). Manteve-se a agitação por mais 30 minutos e adicionou-se o éster **2** (0,5 mmol), seguido de mais um equivalente de N-metil morfolina (0,5 mmol em 1 mL de CHCl<sub>3</sub>). Agitou-se por mais 1 hora a 0 °C e por 12 horas em temperatura ambiente. Após esse tempo, diluiu-se a mistura reacional com CHCl<sub>3</sub> (50 mL) e lavou-se, subseqüentemente, com solução aquosa de NaOH 1 M (2 x 10 mL), solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), solução aquosa de HCl 1 M (2 x 10 mL) e novamente com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL). Secou-se a fase orgânica com MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e removeu-se o solvente sob vácuo. Quando necessário, purificou-se o produto bruto por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30).

#### (S) - metil 2 - (2 - bromoacetamido) - 3 - fenilpropanoato (**3a**)



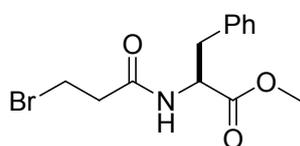
Rendimento: 77%;  $[\alpha_D] = +44^\circ$  ( $c = 1,0$ ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 7,33-7,25$  (m, 3H); 7,13-7,11 (m, 2H); 6,85 (sl, 1H); 4,90-4,83 (m, 1H); 3,85-3,84 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,20-3,10 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz):  $\delta = 171,18$ ; 165,19; 135,27; 129,13; 128,50; 127,14; 53,58; 52,31; 37,52; 28,48. HRMS  $m/z$  calculado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>3</sub> + Na<sup>+</sup> 322,0055; encontrado 322,0049.

**(S) - metil 2 - (3 - bromopropanamido) - 3 - metilbutanoato (3b)**



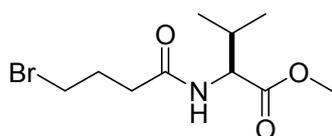
Rendimento: 83%;  $[\alpha_D] = +5^\circ$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 6,24$  (sl, 1H); 4,64-4,61 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,72-3,59 (m, 2H); 2,92-2,76 (m, 2H); 2,23-2,15 (m, 1H); 0,98-0,91 (m, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta = 172,31$ ; 169,63; 56,97; 51,94; 39,20; 31,00; 27,21; 18,73; 17,59. HRMS  $m/z$  calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{BrNO}_3 + \text{Na}^+$  288,0211; encontrado 288,0205.

**(S) - metil 2 - (3 - bromopropanamido) - 3 - fenilpropanoato (3c)**



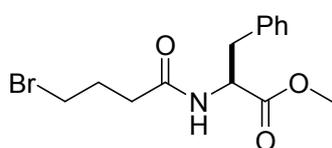
Rendimento: 81%;  $[\alpha_D] = +70^\circ$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7,32$ -7,25 (m, 3H); 7,12-7,10 (m, 2H); 6,07 (sl, 1H); 4,95-4,90 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,66-3,55 (m, 2H); 3,18 (dd,  $J^1 = 14,0$  Hz,  $J^2 = 6,0$  Hz, 1H); 3,12 (dd,  $J^1 = 14,0$  Hz,  $J^2 = 5,6$  Hz, 1H); 2,84-2,69 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta = 171,65$ ; 169,24; 135,59; 128,95; 128,16; 126,72; 53,01; 51,99; 38,83; 37,47; 26,39. HRMS  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3 + \text{Na}^+$  336,0211; encontrado 336,0205.

**(S) - metil 2 - (4 - bromobutanamido) - 3 - metilbutanoato (3d)**



Rendimento: 76%;  $[\alpha_D] = +1^\circ$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7,08$  (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 4,55-4,51 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,63-3,47 (m, 2H); 2,50-2,46 (m, 2H); 2,21-2,10 (m, 3H); 0,96-0,92 (m, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 172,09$ ; 171,72; 56,73; 51,47; 43,85; 32,31; 30,30; 27,76; 18,40; 17,37.

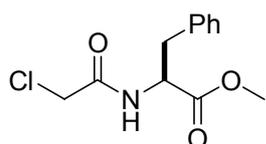
**(S) - metil 2 - (4 - bromobutanamido) - 3 - fenilpropanoato (3e)**



Rendimento: 76%;  $[\alpha_D] = +26^\circ$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7,34$ -7,25 (m, 3H); 7,11-7,09 (m, 2H); 5,98 (sl, 1H); 4,92-4,87 (m, 1H); 3,74 (s, 3H);

3,58-3,34 (m, 2H); 3,17 (dd,  $J^1 = 14,0$  Hz,  $J^2 = 5,6$  Hz, 1H); 3,06 (dd,  $J^1 = 14,0$  Hz,  $J^2 = 6,0$  Hz, 1H); 2,36 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2H); 2,16-2,06 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 171,72$ ; 171,12; 135,70; 128,71; 128,02; 126,52; 52,77; 51,82; 37,26; 33,53; 32,76; 27,78.

**(S) - metil 2 - (2 - cloroacetamido) - 3 - fenilpropanoato (3f)**

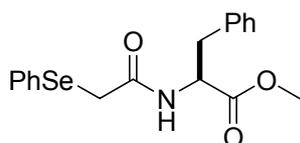


Rendimento: 55%;  $[\alpha_D] = +32^\circ$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7,32$ -7,22 (m, 3H); 7,13-7,07 (m, 2H); 6,98 (sl, 1H); 4,89-4,85 (m, 1H); 4,02 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,19-3,12 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 171,77$ ; 165,51; 135,28; 129,14; 128,62; 127,26; 53,32; 52,39; 42,30; 37,70.

**3.2.3 Procedimento para a síntese dos selenetos 4a-d.**

Em balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e em temperatura ambiente, adicionou-se boridreto de sódio (1,38 mmol) sobre uma solução de disseleneto de difenila (0,55 mmol em 4 mL de THF). Gotejou-se então etanol seco (2 mL) até a solução tornar-se transparente, seguido de agitação por 10 minutos. Após esse tempo, adicionou-se lentamente solução do brometo **3** (1 mmol em 1 mL de THF). Agitou-se à temperatura ambiente por 24 horas e adicionou-se solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). Em seguida extraiu-se com diclorometano (3 x 15 mL), secou-se as fases orgânicas combinadas com  $\text{MgSO}_4$ , filtrou-se e removeu-se os solventes sob vácuo. Purificou-se o produto bruto por cromatografia flash eluindo-se primeiramente com hexano e após com uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20).

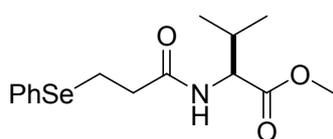
**(S) - metil 3 - fenil - 2 - (2 - (fenilseleno) acetamido) propanoato (4a)**



Rendimento: 92%;  $[\alpha_D] = +32^\circ$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7,44$ -7,41 (m, 2H); 7,26-7,22 (m, 6H); 7,01 (sl, 2H); 6,84 (sl, 1H); 4,83-4,81 (m, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,53 (s, 2H); 3,09-3,05 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta = 171,41$ ; 168,37; 135,50; 132,18; 129,14; 129,00; 128,37; 127,40; 126,90; 53,43; 52,06;

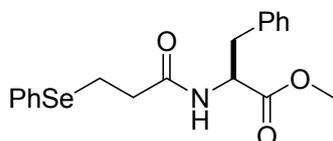
37,58; 29,87. HRMS  $m/z$  calculado para  $C_{18}H_{19}NO_3Se + Na^+$  400,0428; encontrado 400,0419.

**(S) - metil 3 - metil - 2 - (3 - (fenilseleno) propanamido) butanoato (4b)**



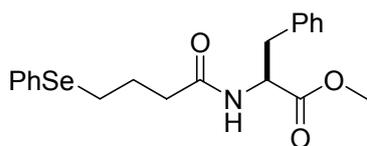
Rendimiento: 88%;  $[\alpha_D] = -6^\circ$  ( $c = 1,0$ ;  $CH_2Cl_2$ ). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7,53-7,50$  (m, 2H); 7,29-7,26 (m, 3H); 6,08 (sl, 1H); 4,60-4,56 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,15 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 2,69-2,57 (m, 2H); 2,17-2,13 (m, 1H); 0,97-0,87 (m, 6H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 50 MHz):  $\delta = 172,30$ ; 171,11; 132,51; 129,25; 128,84; 126,79; 56,80; 51,80; 36,50; 30,94; 22,11; 18,68; 17,60. HRMS  $m/z$  calculado para  $C_{15}H_{21}NO_3Se + Na^+$  366,0584; encontrado 366,0572.

**(S) - metil 3 - fenil - 2 - (3 - (fenilseleno) propanamido) propanoato (4c)**



Rendimiento: 89%;  $[\alpha_D] = +36^\circ$  ( $c = 1,0$ ;  $CH_2Cl_2$ ). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta = 8,01-7,99$  (m, 2H); 7,82-7,74 (m, 6H); 7,62-7,60 (m, 2H); 6,53 (sl, 1H); 5,43-5,38 (m, 1H); 4,25 (s, 3H); 3,66-3,61 (m, 4H); 3,15-3,03 (m, 2H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 50 MHz):  $\delta = 171,71$ ; 170,68; 135,63; 132,44; 129,27; 128,97; 128,84; 128,21; 126,77; 52,88; 51,95; 37,51; 36,38; 21,89. HRMS  $m/z$  calculado para  $C_{19}H_{21}NO_3Se + Na^+$  414,0584; encontrado 414,0602.

**(S) - metil 3 - fenil - 2 - (4 - (fenilseleno) butanamido) propanoato (4d)**



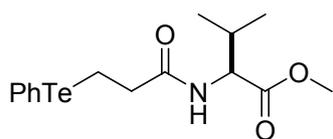
Rendimiento: 81%;  $[\alpha_D] = +40^\circ$  ( $c = 1,0$ ;  $CH_2Cl_2$ ). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7,48-7,47$  (m, 2H); 7,27-7,24 (m, 6H); 7,08-7,06 (m, 2H); 5,89 (sl, 1H); 4,89-4,86 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,14-3,05 (m, 2H); 2,90-2,83 (m, 2H); 2,32-2,29 (m, 2H); 2,00-1,95 (m, 2H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 50 MHz):  $\delta = 171,80$ ; 171,39;

135,62; 132,22; 129,54; 128,84; 128,72; 128,19; 126,73; 126,50; 52,70; 51,91; 37,49; 35,30; 26,57; 25,29. HRMS  $m/z$  calculado para  $C_{20}H_{23}NO_3Se + Na^+$  428,0741; encontrado 428,0735.

### 3.2.4 Procedimento para a síntese dos teluretos 5b-g.

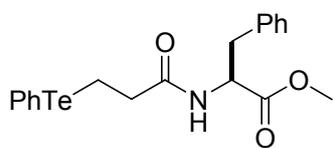
Em balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e em temperatura ambiente, adicionou-se boroidreto de sódio (1,38 mmol) sobre uma solução do ditelureto de diorganoíla apropriado (0,55 mmol em 4 mL de THF). Gotejou-se então etanol seco (2 mL) até a solução tornar-se transparente, seguido de agitação por 10 minutos. Após esse tempo, adicionou-se lentamente solução do brometo **3** (1 mmol em 1 mL de THF). Agitou-se à temperatura ambiente por 24 horas e adicionou-se solução aquosa saturada de  $NH_4Cl$  (10 mL). Em seguida extraiu-se com diclorometano (3 x 15 mL), secou-se as fases orgânicas combinadas com  $MgSO_4$ , filtrou-se e removeu-se os solventes sob vácuo. Purificou-se o produto bruto por cromatografia flash eluindo-se primeiramente com hexano e após com uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20).

#### (S) - metil 3 - metil - 2 - (3 - (fenilteluro) propanamido) butanoato (5b)



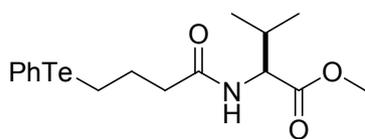
Rendimento: 82%;  $[\alpha_D] = -7^\circ$  ( $c = 1,0$ ;  $CH_2Cl_2$ ). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7,75-7,73$  (m, 2H); 7,31-7,19 (m, 3H); 6,04 (sl, 1H); 4,59-4,56 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,06 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H); 2,89-2,79 (m, 2H); 2,19-2,12 (m, 1H); 0,97-0,89 (m, 6H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 50 MHz):  $\delta = 172,44$ ; 172,12; 138,32; 129,08; 127,56; 112,04; 56,91; 52,01; 38,19; 31,16; 18,81; 17,76; 1,22.

**(S) - metil 3 - fenil - 2 - (3 - (fenilteluro) propanamido) propanoato (5c)**



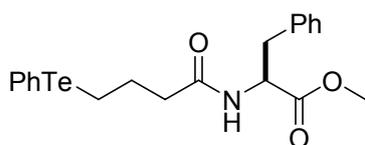
Rendimento: 74%;  $[\alpha_D] = +50^\circ$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7,72-7,69$  (m, 2H); 7,29-7,18 (m, 6H); 7,10-7,08 (m, 2H); 6,03 (sl, 1H); 4,90-4,85 (m, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,14 (dd,  $J^1 = 14,0$  Hz,  $J^2 = 6,0$  Hz, 1H); 3,07 (dd,  $J^1 = 14,0$  Hz,  $J^2 = 5,6$  Hz, 1H); 3,01 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 2,81-2,69 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 171,80$ ; 171,72; 138,14; 135,61; 129,05; 128,99; 128,31; 127,46; 126,87; 111,99; 52,91; 52,10; 37,92; 37,56; 0,99.

**(S) - metil 3 - metil - 2 - (4 - (fenilteluro) butanamido) butanoato (5d)**



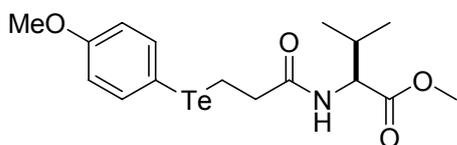
Rendimento: 86%;  $[\alpha_D] = +1^\circ$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7,73-7,71$  (m, 2H); 7,29-7,18 (m, 3H); 5,94 (sl, 1H); 4,57-4,53 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 2,92 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 2,35 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 2,17-2,07 (m, 3H); 0,94-0,88 (m, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 172,28$ ; 171,72; 137,99; 128,86; 127,29; 111,06; 56,67; 51,72; 37,69; 30,74; 27,18; 18,65; 17,60; 7,36.

**(S) - metil 3 - fenil - 2 - (4 - (fenilteluro) butanamido) propanoato (5e)**



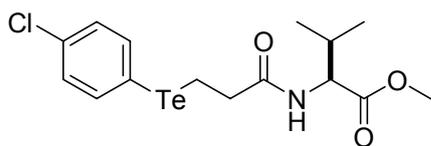
Rendimento: 69%;  $[\alpha_D] = +24^\circ$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7,71-7,69$  (m, 2H); 7,29-7,18 (m, 6H); 7,08-7,06 (m, 2H); 5,90 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 4,90-4,85 (m, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,14 (dd,  $J^1 = 14,0$  Hz,  $J^2 = 5,6$  Hz, 1H); 3,04 (dd,  $J^1 = 14,0$  Hz,  $J^2 = 6,4$  Hz, 1H); 2,83-2,80 (m, 2H); 2,26 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H); 2,07-2,02 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta = 171,86$ ; 171,36; 138,05; 135,68; 128,92; 128,27; 127,35; 126,80; 111,12; 52,73; 52,01; 37,61; 37,54; 27,09; 7,30. HRMS  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Te} + \text{Na}^+$  478,0638; encontrado.

**(S) - metil 2 - (3 - (4 - metoxifenilteluro) propanamido) - 3 - metilbutanoato (5f)**



Rendimento: 82%;  $[\alpha_D] = -5^\circ$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7,69-7,67$  (m, 2H); 6,78-6,74 (m, 2H); 6,22 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 4,58-4,55 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 2,98 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 2,82-2,72 (m, 2H); 2,18-2,12 (m, 1H); 0,95-0,89 (m, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 172,46$ ; 172,33; 141,00; 115,87; 115,07; 114,53; 56,90; 54,99; 52,03; 38,19; 31,15; 18,81; 17,75; 1,35.

**(S) - metil 2 - (3 - (4 - clorofenilteluro) propanamido) - 3 - metilbutanoato (5g)**



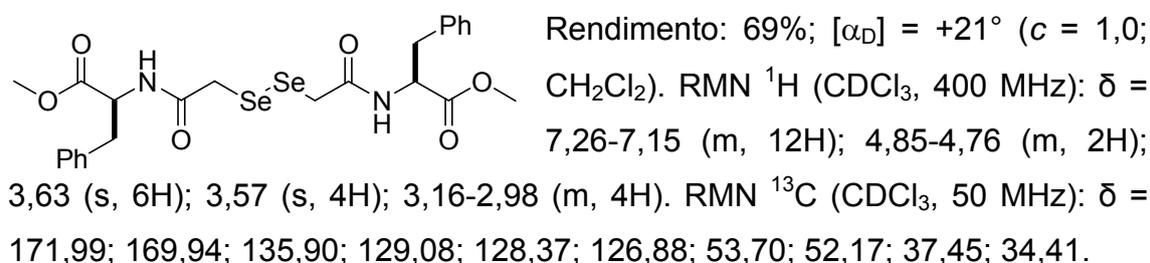
Rendimento: 84%;  $[\alpha_D] = -5^\circ$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7,65-7,63$  (m, 2H); 7,17-7,14 (m, 2H); 6,29 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 4,59-4,55 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,04 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H); 2,88-2,82 (m, 2H); 2,17-2,13 (m, 1H); 0,95-0,89 (m, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 172,43$ ; 171,96; 139,69; 134,00; 129,24; 109,92; 56,88; 52,02; 37,91; 31,12; 18,79; 17,71; 1,74.

**3.2.5 Procedimento para a síntese dos disselenetos 6a-d.**

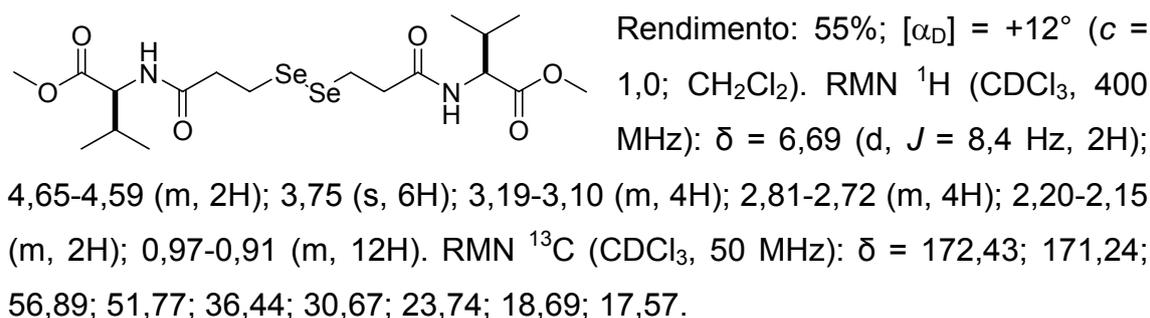
Em balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e em temperatura ambiente, adicionou-se lentamente  $\text{LiBEt}_3\text{H}$  sobre uma suspensão de selênio (0,5 mmol em 5 mL de THF). Refluxou-se a solução resultante por 30 minutos e após esse tempo permitiu-se que retornasse para temperatura ambiente. Em outro balão, sob argônio e em temperatura ambiente, dissolveu-se **3** (0,5 mmol) em 2 mL de THF. Resfriou-se a solução resultante à  $-78^\circ\text{C}$  e cânulou-se a solução de selênio sobre essa. Agitou-se a mistura reacional por 30 minutos à  $-78^\circ\text{C}$  e após esse período por 8 horas em temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura reacional sob celite e lavou-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Removeu-se o solvente sob vácuo e purificou-se o produto bruto por cromatografia flash, eluindo-se

primeiramente com hexano e após com uma mistura de hexano/acetato de etila (60:40).

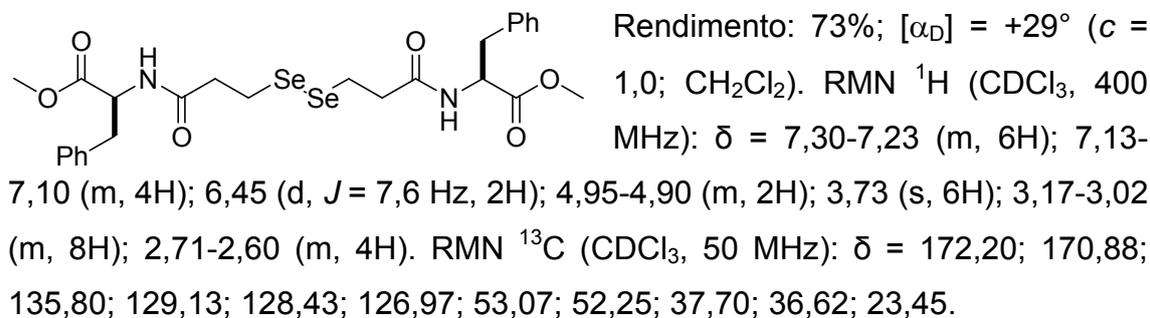
**Disseleneto de di (S) - metil 2 - acetamido - 3 - fenilpropanoato (6a)**

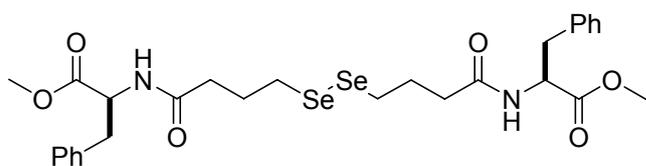


**Disseleneto de di (S) - metil 3 - metil - 2 - propionamidobutanoato (6b)**



**Disseleneto de di (S) - metil 3 - fenil - 2 - propionamidopropanoato (6c)**



**Disseleneto de di (S) - metil 2 - butiramido - 3 - fenilpropanoato (6d)**

Rendimento: 59%;  $[\alpha_D] = +13^\circ$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7,30-7,23$  (m,

6H); 7,12-7,10 (m, 4H); 6,35 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 4,91-4,86 (m, 2H); 3,71 (s, 6H); 3,15 (dd,  $J^1 = 14,0$  Hz,  $J^2 = 5,6$  Hz, 2H); 3,02 (dd,  $J^1 = 14,0$  Hz,  $J^2 = 6,8$  Hz, 2H); 2,85-2,77 (m, 4H); 2,34-2,26 (m, 4H); 2,12-1,99 (m 4H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta = 172,08$ ; 171,69; 135,82; 129,06; 128,44; 126,97; 52,88; 52,21; 37,68; 35,23; 28,41; 26,17.

### 3.2.6 Procedimento para a avaliação da atividade antioxidante dos selenetos 4a-d e dos teluretos 5b-g.

Em cubeta de quartzo adicionou-se 1 mL de MeOH e  $4 \times 10^{-7}$  mol de tiofenol (200  $\mu\text{L}$  de solução 2 mM). Adicionou-se  $1,6 \times 10^{-10}$  mol do composto a ser avaliado (8  $\mu\text{L}$  de solução 20  $\mu\text{M}$ ). Programou-se o espectrofotômetro para promover a leitura da absorvância de luz UV no comprimento de onda de 305 nm a cada 15 segundos. Após 2 minutos e 30 segundos do início do experimento adicionou-se na cubeta  $2 \times 10^{-7}$  mol de peróxido de hidrogênio (40  $\mu\text{L}$  de solução 5 mM).

---

Referências Bibliográficas

---

1. Aust, S. D.; Svingen, B. A. em: *Free Radicals in Biology*, Academic Press, New York, 1982.
2. a) Sies, H. em: *Oxidative Stress: Introductory Remarks*, Academic Press, London, 1985. b) Sies, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, 25, 1058.
3. Halliwell, B.; Hoult, J. R.; Blake, D. R. *FASEB J.* **1982**, 2, 2867.
4. a) Pryor, W. A. em: *Free Radicals in Biology*, Academic Press, New York, 1976. b) Armstrong, D.; Sohal, R. S.; Cutler, R. G.; Slater, T. F. em: *Free Radicals in Molecular Biology, Aging and Disease*, Raven Press, New York, 1984. c) Parnham, M. J.; Graf, E. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, 36, 3095.
5. McCord, J. M.; Fridovich I. J. *J. Biol. Chem.* **1969**, 244, 6049.
6. a) Rotruck, J. T.; Pope, A. L.; Ganther, H. E.; Swanson, A. B.; Hafeman, D. G.; Hoekstra, W. G. *Science* **1973**, 179, 588. b) Flohé, L.; Günzler, E. A.; Schock, H. H. *FEBS Lett.* **1973**, 32, 132.
7. a) Flohé, L. em: *Free Radicals in Biology*, Academic Press, New York, 1982. b) Maddipati, K. R.; Marnett, L. J. *J. Biol. Chem.* **1987**, 262, 17398.
8. a) Andreesen, J. R.; Ljungdahl, L. *J. Bacteriol.* **1973**, 116, 867. b) Turner, D. C.; Stadtman, T. C. *Arch. Biochem. Biophys.* **1973**, 154, 366.
9. Forstrom, J. W.; Zakowski, J. J.; Tappel, A. L. *Biochemistry* **1978**, 17, 2639.
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. a) Wendel, A.; Pilz, W.; Ladenstein, R.; Sawatzki, G.; Weser, U. *Biochim. Biophys. Acta* **1975**, 377, 211. b) Epp, O.; Ladenstein, R.; Wendel A. *Eur. J. Biochem.* **1983**, 133, 51.
14. Lesser, R.; Weiss, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1924**, 57, 1077.
15. a) Müller. A.; Cadenas, E.; Graf, P.; Sies, H. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, 33, 3235. b) Wendel, A.; Fausel, M.; Safayhi, H.; Tiegs, G.; Otter, R. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, 33, 3241. c) Parnham, M. J.; Kindt, S. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, 33, 3247.
16. Para um estudo mais abrangente sobre compostos organoselênio com interesse biológico veja: a) Mugesh, G.; Singh, H. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29,

347. b) Mugesh, G.; -du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. c) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
17. a) Composto **13** e **14**: Wilson, S. R.; Zucker, P. A.; Huang, R. -R. C.; Spector, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5936. b) Composto **15**: Engman, L.; Andersson, C.; Morgenstern, R.; Cotgreave, I. A.; Andersson, C. -M.; Hallbergd, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2929. c) Composto **16**: Back, T. G.; Moussa, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12104.
18. Detty, M. R.; Gibson, S. L. *Organometallics*, **1992**, *11*, 2147.
19. Engman, L.; Stern, D.; Pelcman, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1973.
20. a) Engman, L.; Laws, M. J.; Malmström, J.; Schiesser C. H.; Zugaro, L. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6764. b) Malmström, J.; Jonsson, M.; Cotgreave, I. A.; Hammarström, L.; Sjödin, M.; Engman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3434.
21. Walter, R.; Schwartz, I. L.; Roy, J. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1972**, *192*, 175.
22. Schwartz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3292.
23. 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.
24. a) Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A. In *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. In *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.
25. a) Ruwet, A.; Renson, M. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1969**, *78*, 571. b) Weber, R.; Renson, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 1124. c) Lambert, C.; Hilbert, M.; Christiaens, L.; Dereu, N. *Synth Commun.* **1991**, *21*, 85. d) Fong, M. C.; Schiesser, C. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3103. d) Zade, S. S.; Panda, S.; Singh, H. B.; Wolmershäuser, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 665.
26. Engman, L.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2964.
27. a) Composto **23**: Reich, H. J.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5549. b) Composto **24**: Jacquemin, P. V.; Christiaens, L. E.; Renson, M. J.;

- Evers, M. J.; Dereu, N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3863. c) Composto **25**: Back, T. G.; Dyck, B. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2079. d) Composto **26**: Chaudière, J.; Erdelmeier, I.; Moutet, M.; Yadam, J.-C. *Phosphorus Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1998**, 136, 137 & 138, 467. e) Composto **27**: Ostrovidov, S.; Franck, P.; Joseph, D.; Martarello, L.; Kirsch, G.; Belleville, F.; Nabet, P.; Dousset, B. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1762.
28. Wilson, S. R.; Zucker, P. A.; Huang, R. -R. C.; Spector, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5936.
29. a) Compostos **13** e **14**: Wilson, S. R.; Zucker, P. A.; Huang, R. -R. C.; Spector, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5936. b) Composto **15**: Engman, L.; Andersson, C.; Morgenstern, R.; Cotgreave, I. A.; Andersson, C. -M.; Hallbergd, A. *Tetrahedron* **1994**, 50, 2929. c) Composto **28**: Fujihara, H.; Mima, H.; Furukawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10153. d) Composto **29**: Mugesh, G.; Panda, A.; Singh, H. B.; Puneekar, N. S.; Butcher, R. J. *Chem. Commun.* **1998**, 2227. e) Composto **16**: Back, T. G.; Moussa, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12104. f) Composto **30**: Zade, S. S.; Singh, H. B.; Butcher, R. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 4513.
30. a) Detty, M. R.; Merkel, P. B.; Powers, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5920. b) Powers, S. K.; Walstad, D. L.; Brown, J. T.; Detty, M. R.; Watkins, P. J. *J. Neuro-Oncol.* **1989**, 7, 179. c) Detty, M. R.; Merkel, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3845.
31. a) Engman, L.; Cotgreave, I.; Angulo, M.; Taylor, C. W.; Paine-Murrieta, G. D.; Powis, G. *Anticancer Res.* **1997**, 17, 4599. b) Engman, L.; Kandra, T.; Gallegos, A.; Williams, R.; Powis, G. *Anti-Cancer Drug Des.* **2000**, 15, 323. c) Engman, L.; Al-Maharik, N.; McNaughton, M.; Birmingham, A.; Powis, G. *Anti-Cancer Drugs* **2003**, 14, 153.
32. a) Sredni, B.; Caspi, R. R.; Klein, A.; Kalechman, Y.; Danziger, Y.; Ben Ya'akov, M.; Tamari, T.; Shalit, F.; Albeck, M. *Nature*, **1987**, 330, 173. b) Sredni, B.; Caspi, R. R.; Lustig, S.; Klein, A.; Kalechman, Y.; Danziger, Y.; Ben Ya'akov, M.; Tamari, T.; Shalit, F.; Albeck, M. *Nat. Immun. Cell Growth Regul.* **1988**, 7, 163. c) Schlesinger, M.; Kalechman, Y.; Ben Ya'akov, M.; Kazimisky, G.; Sredni, B.; Caspi, R. R.; Klein, A.; Shani, A.; Catane, R.; Tichler, T.; Michilin, H.; Shalit, F.; Albeck, M. *J. Allergy Clin. Immunol.* **1989**, 83, 226.

33. a) Composto **17**: Detty, M. R.; Gibson, S. L. *Organometallics*, **1992**, *11*, 2147. b) Comosto **18**: Engman, L.; Stern, D.; Pelcman, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1973. c) Composto **31**: Engman, L.; Stern, D.; Frisell, H.; Vessman, K.; Berglund, M.; Ek, B.; Andersson, C.-M. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 1255. d) Composto **19**: Malmström, J.; Jonsson, M.; Cotgreave, I. A.; Hammarström, L.; Sjödin, M.; Engman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3434. e) Composto **32**: Kanski, J.; Drake, J.; Aksenova, M.; Engman, L.; Butterfield, D. A. *Brain Res.* **2001**, *911*, 12. f) Compostos **33** e **34**: You, Y.; Ahsan, K.; Detty, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4918.
34. a) Fischer, H.; Dereu, N. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1987**, *96*, 757. b) Kice, J. L.; Purkiss, D. W. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3448. c) Engman, L.; Stern, D.; Cotgreave, I. A.; Andersson, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9737.
35. a) Maiorino, M.; Roveri, A.; Coassin, M.; Ursini, F. *Biochem. Pharmacol.* **1988**, *37*, 2267. b) Morgenstern, R.; Cotgreave, I. A.; Engman, L. *Chem.-Biol. Interact.* **1992**, *84*, 77. c) Cotgreave, I. A.; Morgenstern, R.; Engman, L. Ahokas, J. *Chem.-Biol. Interact.* **1992**, *84*, 69.
36. Iwaoka, M.; Tomoda, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2557.
37. Ren, B.; Huang, W.; Akesson, B.; Ladenstein, R. *J. Mol. Biol.* **1997**, *268*, 869.
38. You, Y.; Ahsan, K.; Detty, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4918.
39. Detty, M. R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 274.
40. a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1733. b) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3291. c) Braga, A. L.; Vargas, F.; Andrade, L. H.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2335. d) Braga, A. L.; Rubim, R. M.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; de Bolster, M. W. G.; Zeni, G.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3291. e) Braga, A. L.; Milani, P.; Paixão, M. W.; Zeni, G.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Chem. Commun.* **2004**, 2488. f) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2005**, *229*, 47. g) Braga, A. L.; Alves, E. F.; Silveira, C. C.; Zeni, G.; Appelt, H. R.; Wessjohann, L. A. *Synthesis* **2005**, 588.
41. Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413.

42. Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512.
43. Braga, A. L.; Silva, S. J. N.; Lüdtke, D. S.; Drekenner, R. L.; Silveira, C. C.; Rocha, J. B. T.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7329.
44. a) Schneider, P. H.; Schrekker, H. S.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715. b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Milani, P.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Synlett* **2004**, 1297. c) Braga, A. L.; Sehnem, J. A.; Lüdtke, D. S.; Zeni, G.; Silveira, C. C.; Marchi, M. I. *Synlett* **2005**, 1331. d) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Wessjohann, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 21, 4993.
45. a) Braga, A. L.; Wessjohann, L.; Paixão, M. W.; Rodrigues, O. E. D.; Schneider, A.; Appelt, H. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1019. b) Braga, A. L.; Bottega, D. P.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M.; Peppe, C.; Schneider, P. H. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4305.
46. Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W.; Alberto, E. E.; Stefani, H. A.; Juliano, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 20, 4260.
47. a) Rosa, R. M.; Flores, D. G.; Appelt, H. R.; Braga, A. L.; Henriques, J. A. P.; Roesler, R. *Neurosci. Lett.* **2003**, 341, 217. b) Burger, M.; Fachinetto, R.; Calegari, L.; Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T. *Brain Res. Bull.* **2004**, 64, 339. c) Perottoni, J.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Zeni, G.; Lobato, L. P.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T.; Emanuelli, T. *Food Chem. Toxicol.* **2004**, 42, 17. d) Rosa, R. M.; de Oliveira, R. B.; Saffi, J.; Braga, A. L.; Roesler, R.; Pizzol, F. D.; Moreira, J. C. F.; Brendel, M.; Henriques, J. A. P. *Life Sciences* **2005**, 77, 2398. e) Centurião, F. B.; Corte, C. L. D.; Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Zeni, G.; Emanuelli, T.; Rocha, J. B. T. *Brain Res.* **2005**, 1039, 146. f) Soares, F. A.; Farina, M.; Böettcher, A. C.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T. *Environ. Res.* **2005**, 98, 46. g) de Avila, D. S.; Beque, M. C.; Folmer, V.; Braga, A. L.; Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Soares, F. A. A.; Rocha, J. B. T. *Toxicology* **2006**, 224, 100.
48. a) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis* **1991**, 793. b) Fukuzawa, S. I.; Hirai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1963. c) Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 1613.
49. Back, T. G.; Dyck, B. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2079.

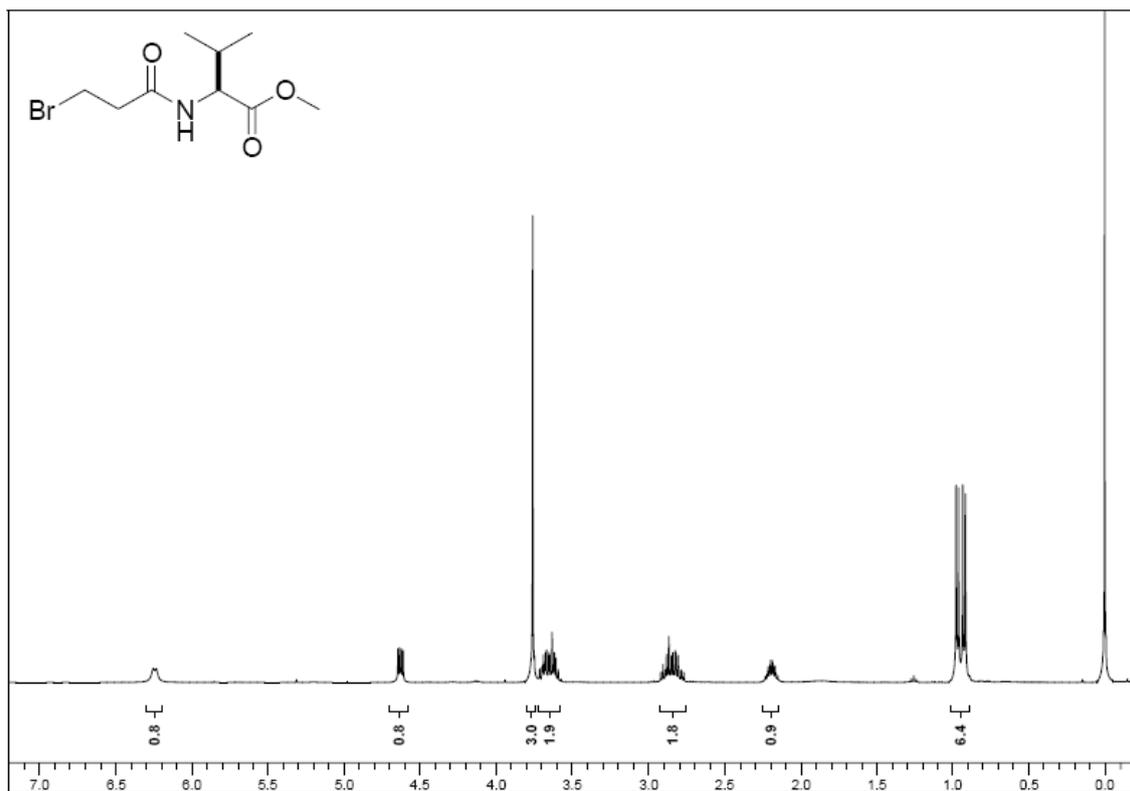
50. a) Detty, M. R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 274. b) Detty, M. R. *Organometallics*, **1991**, *10*, 702. c) Taka, H.; Yamazaki, Y.; Shimizo, T.; Kamigata, N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2127.
51. a) Andersson, C. -M.; Hallberg, A.; Brattsand, R.; Cotgreave, I. A.; Engman, L.; Persson, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2553.
52. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1996.

---

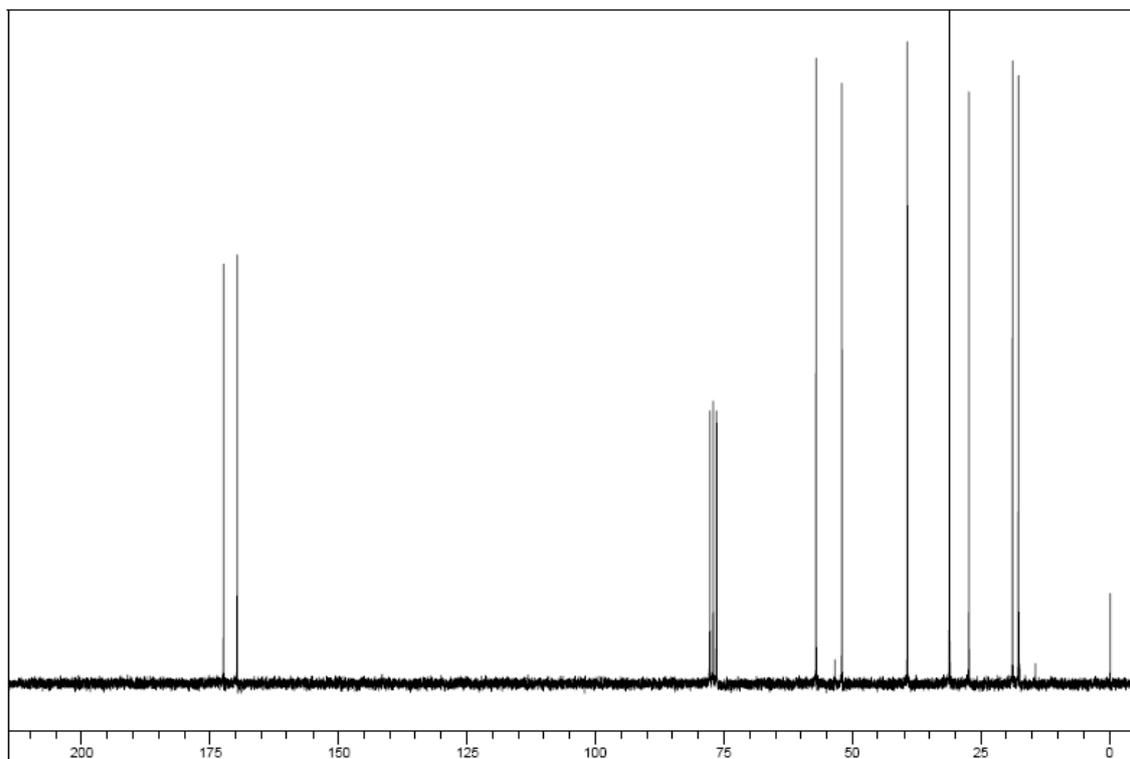
***Capítulo 4***

**Espectros Seleccionados**

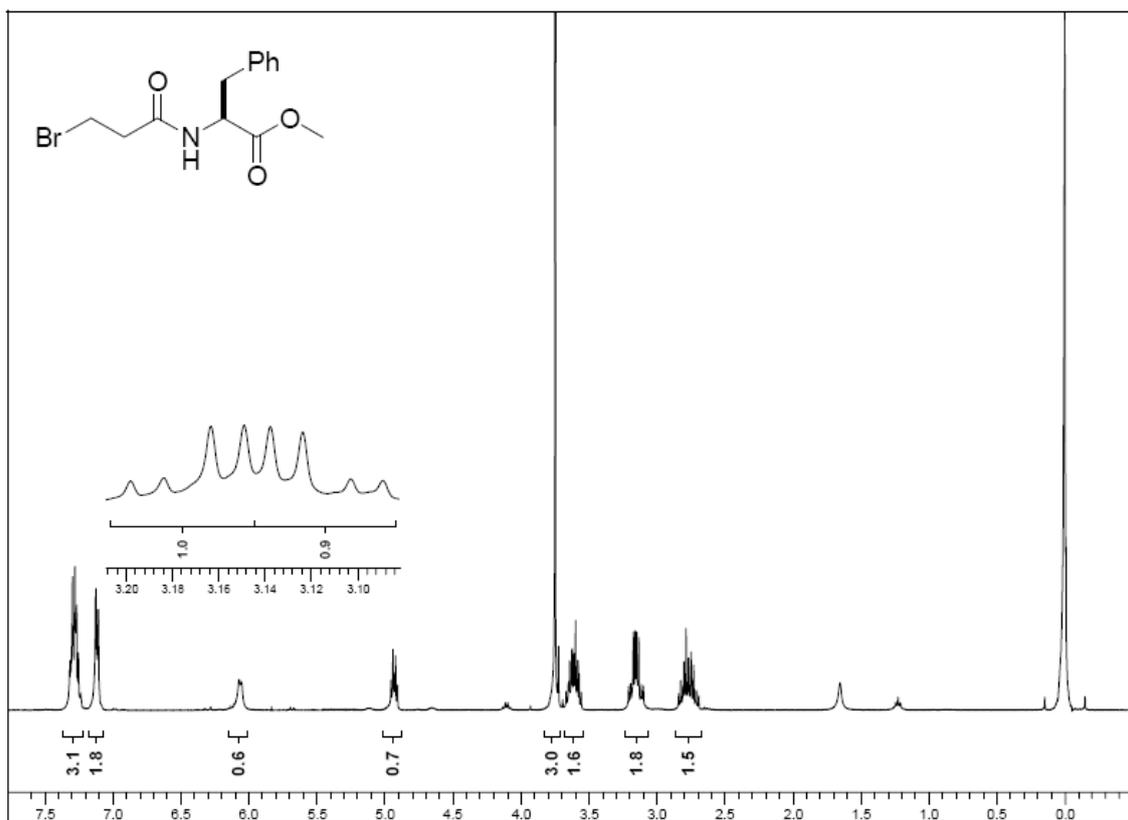
---



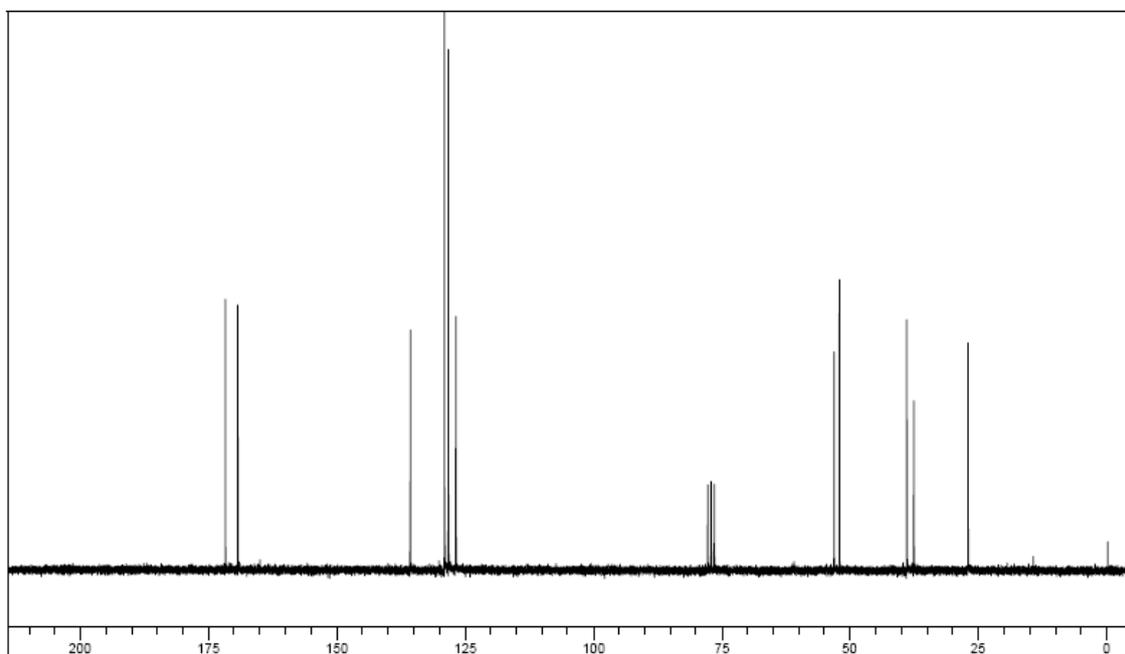
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



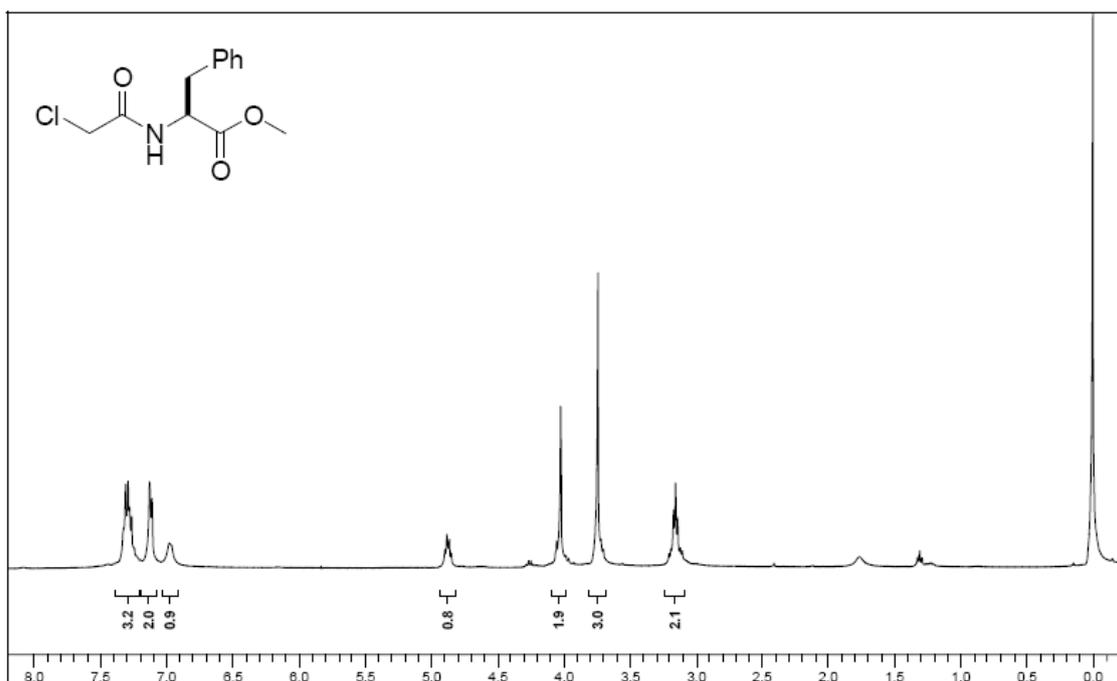
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



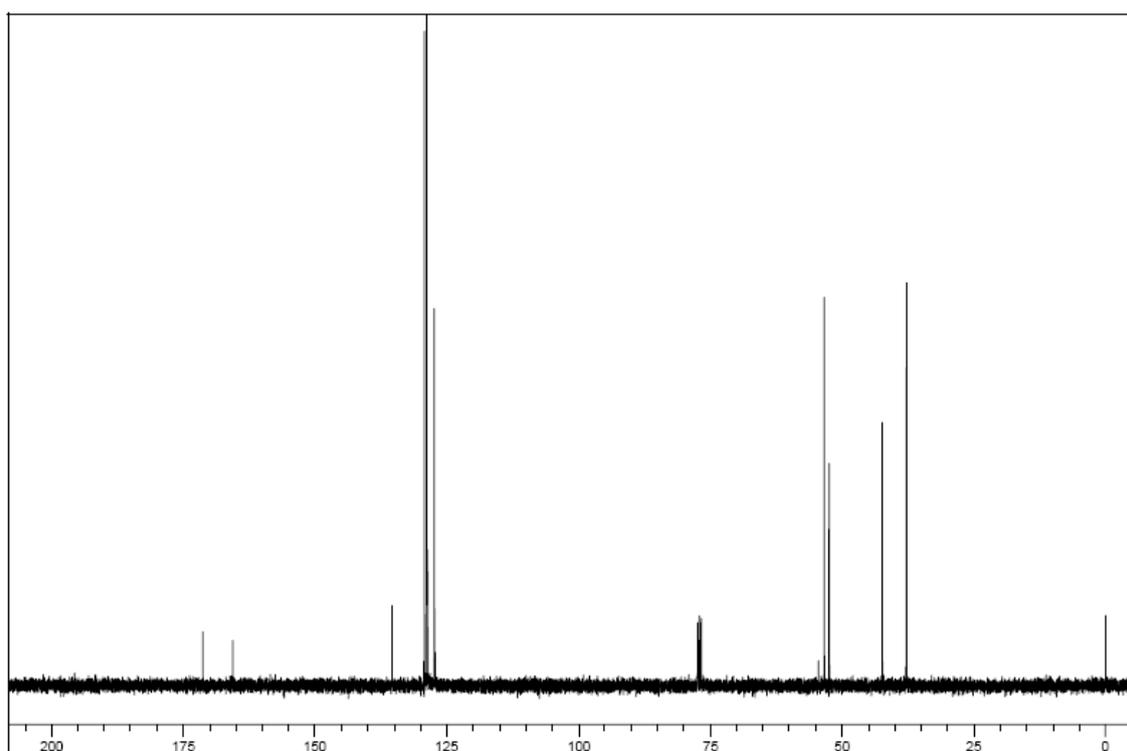
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



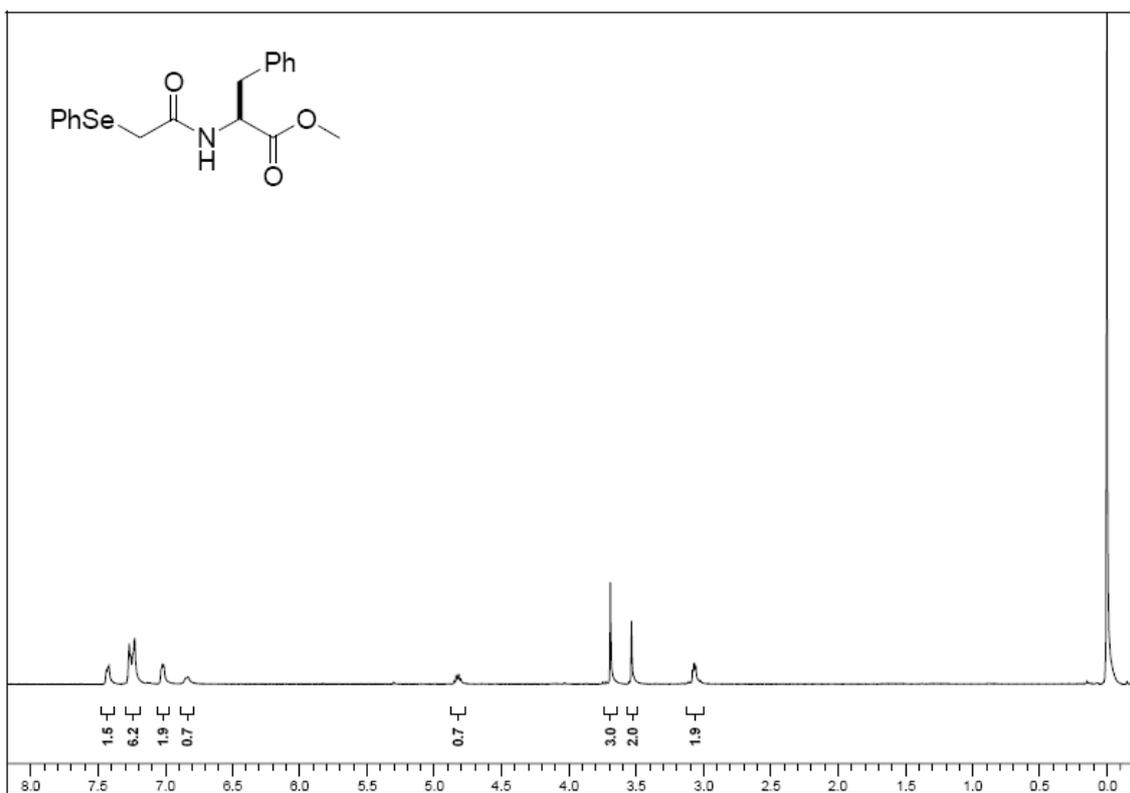
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3c** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



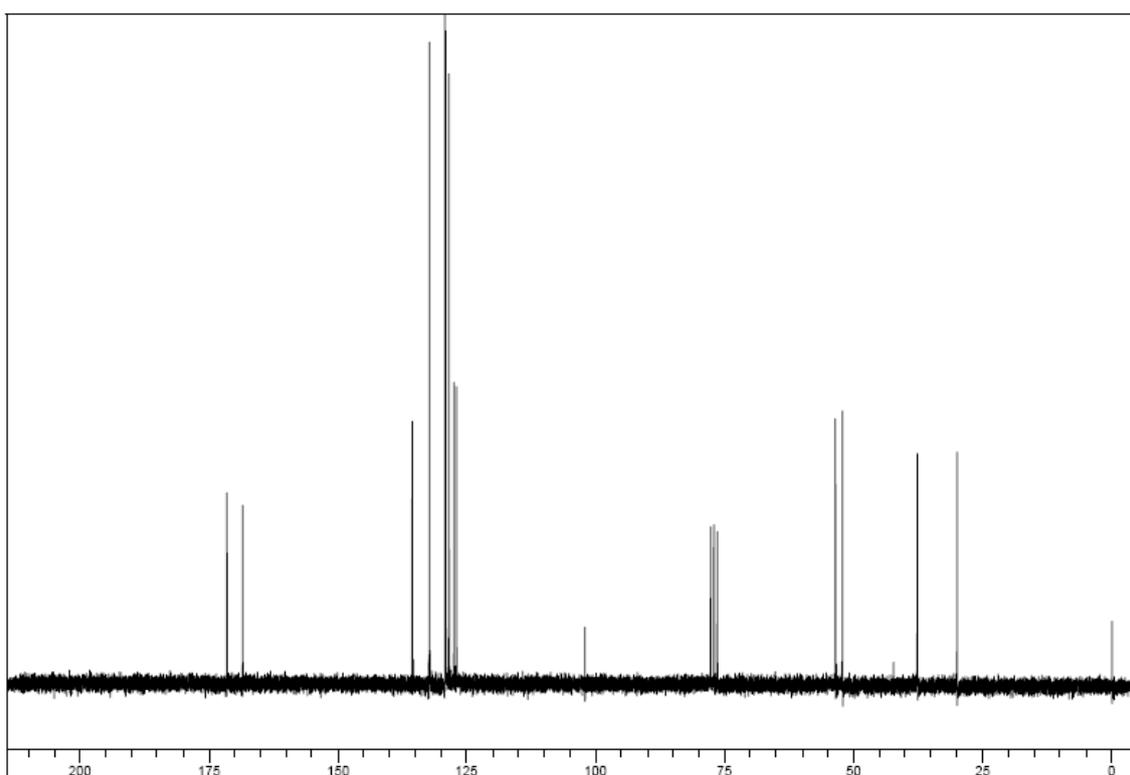
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



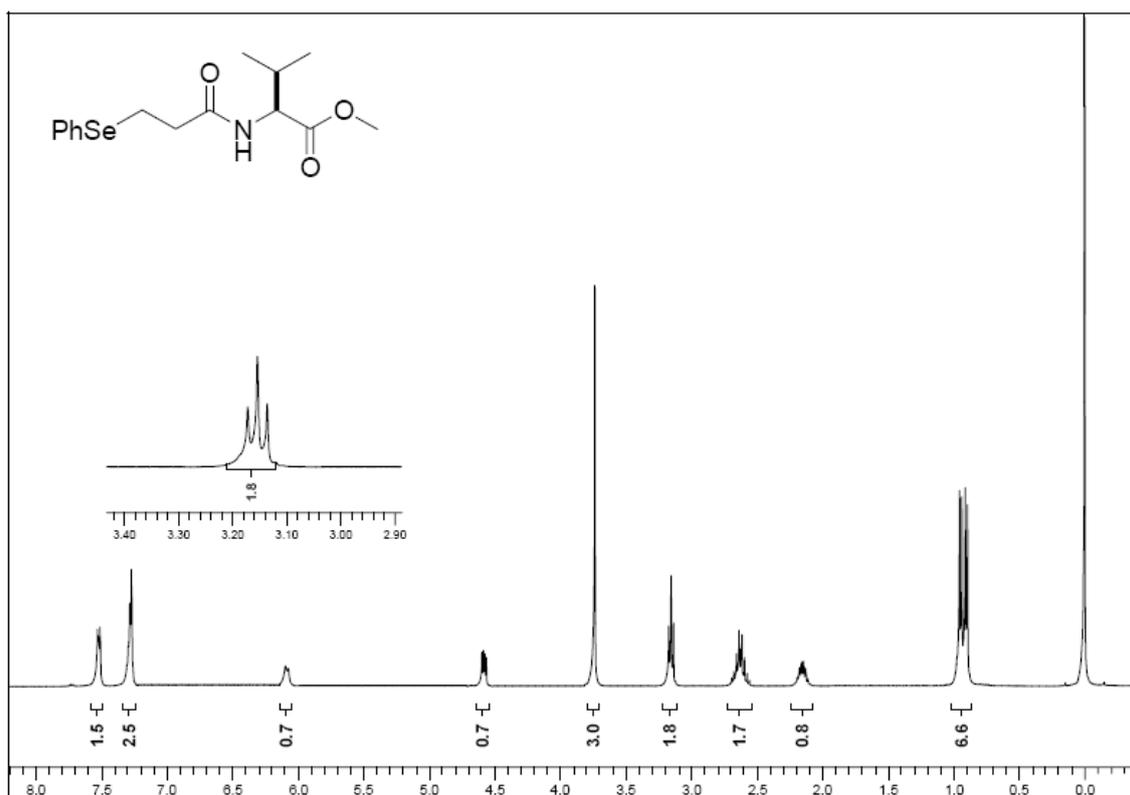
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



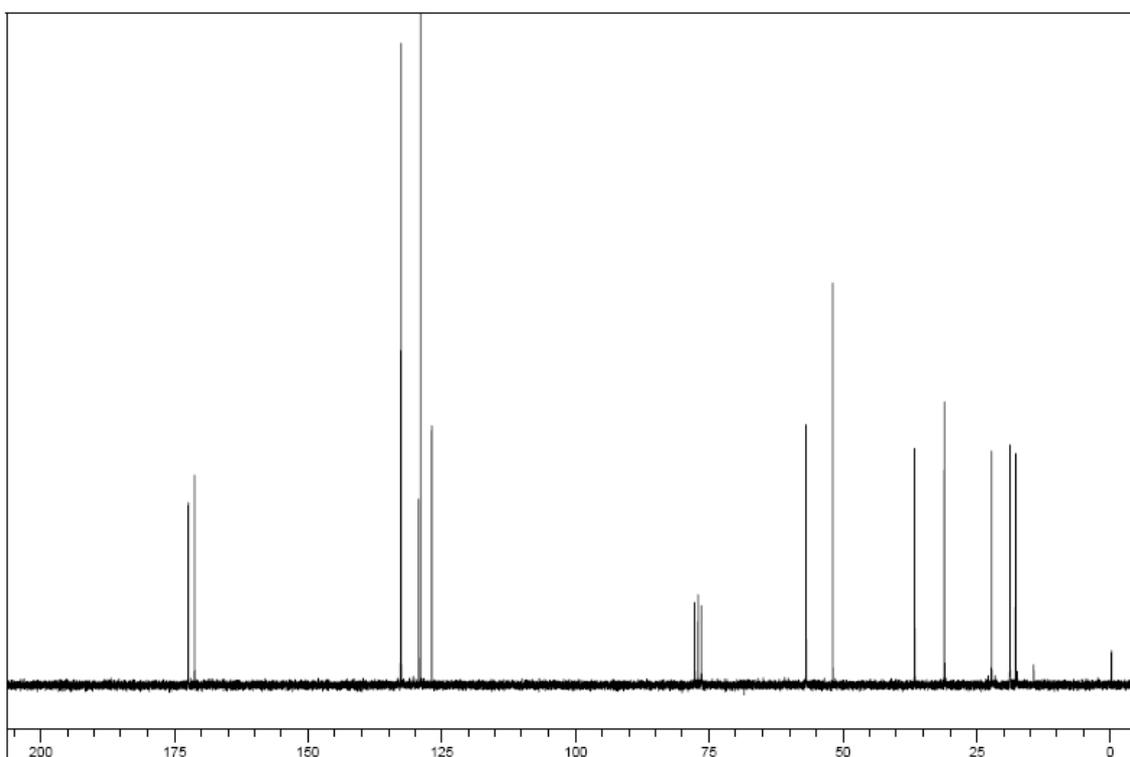
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



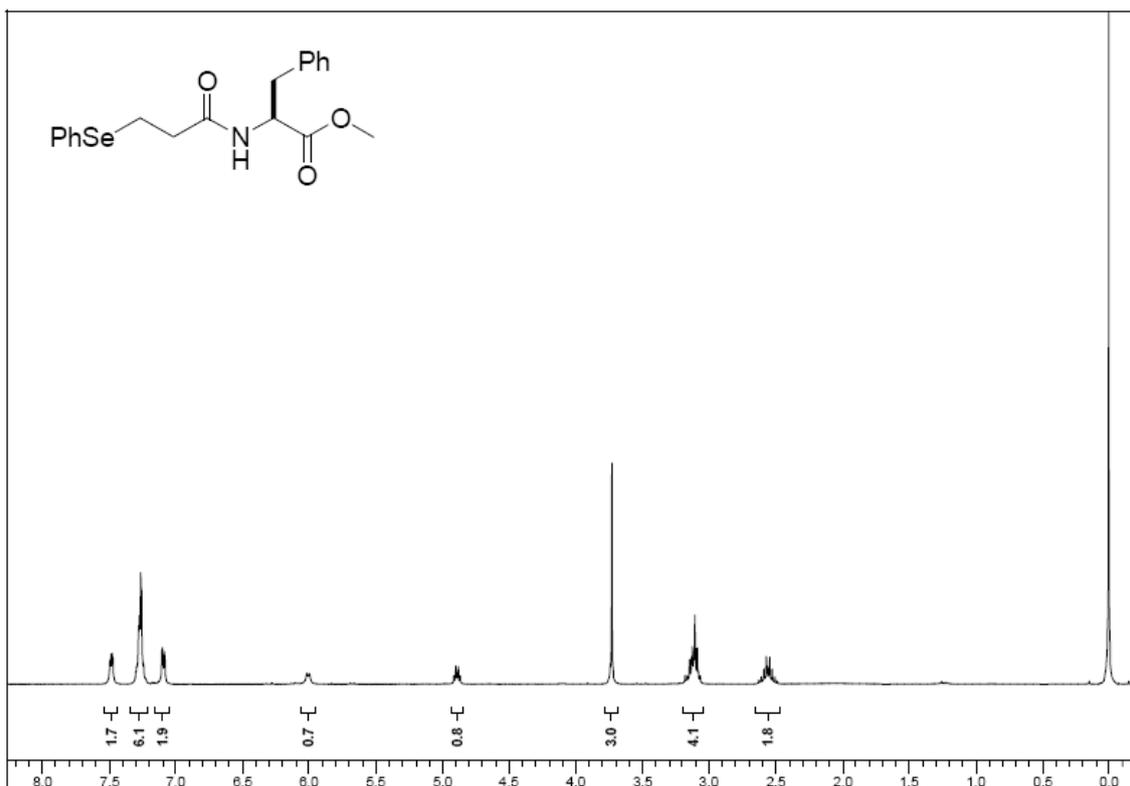
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



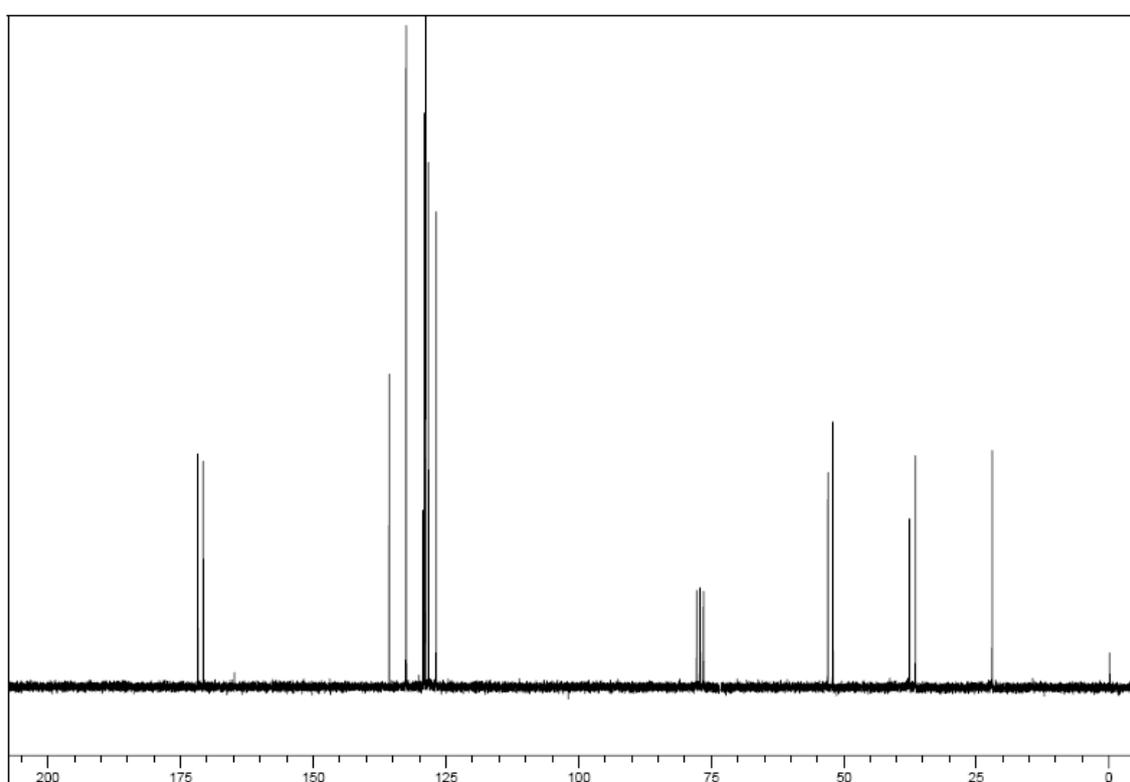
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



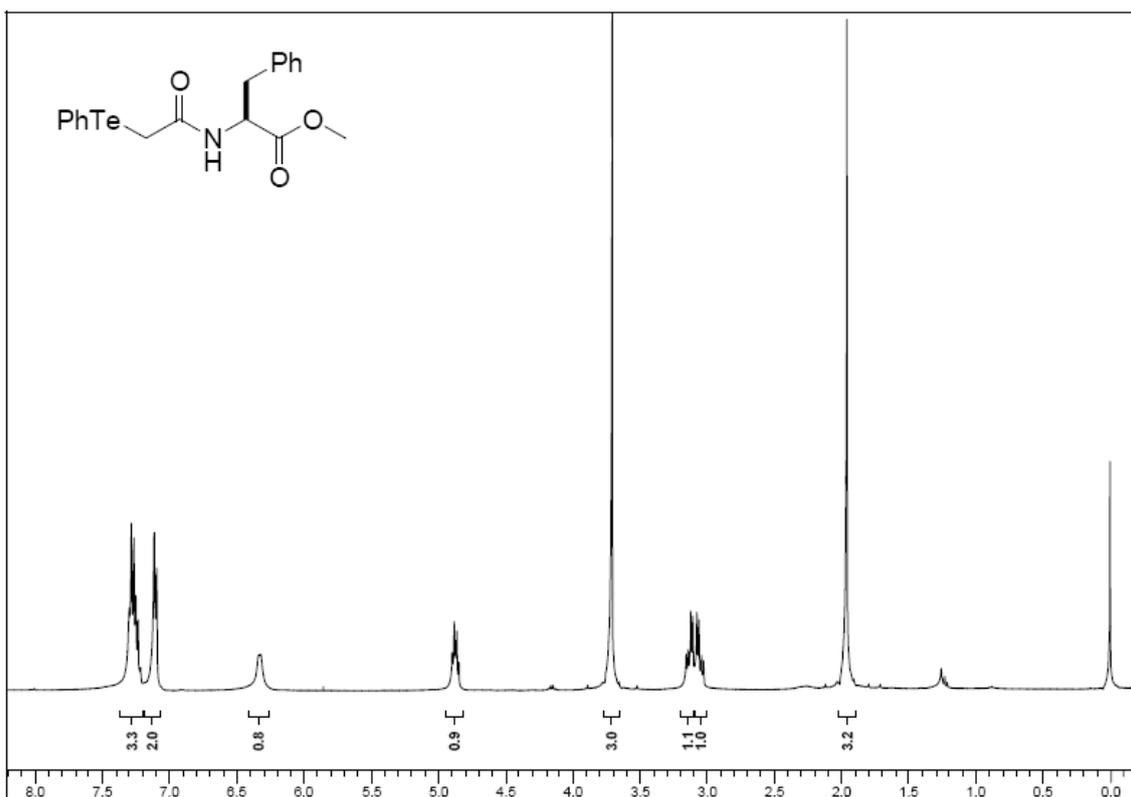
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4b** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



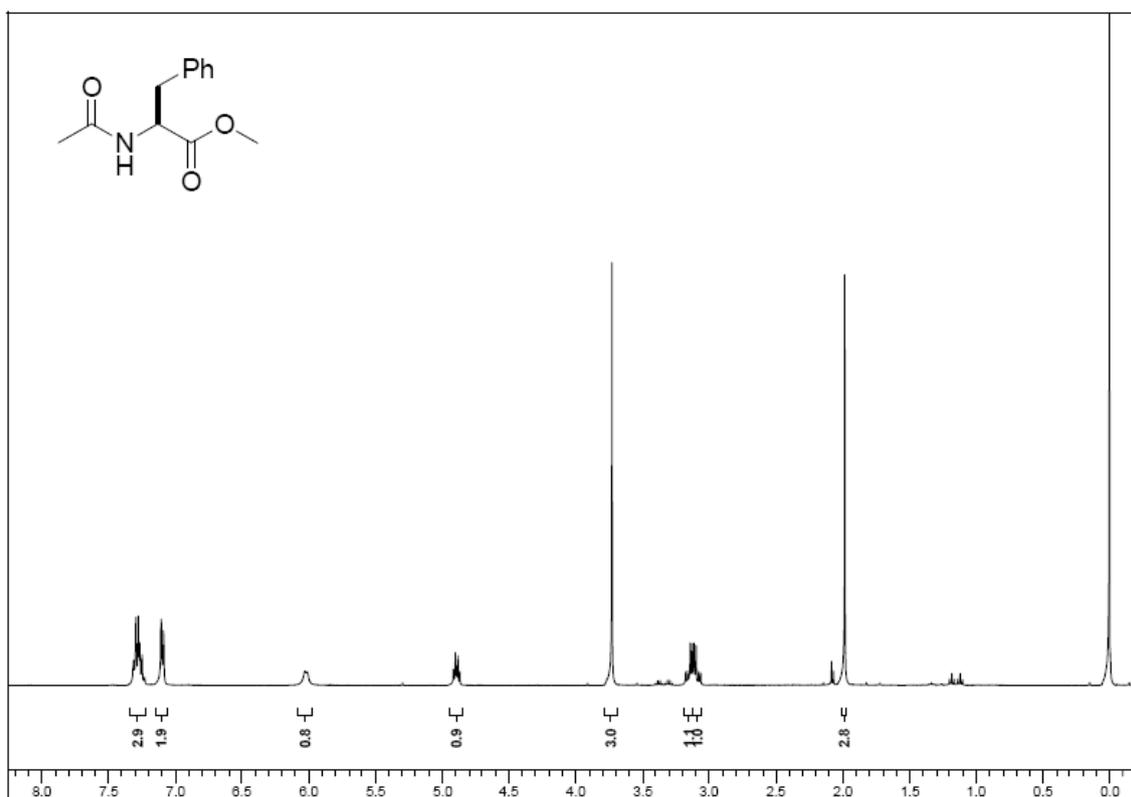
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



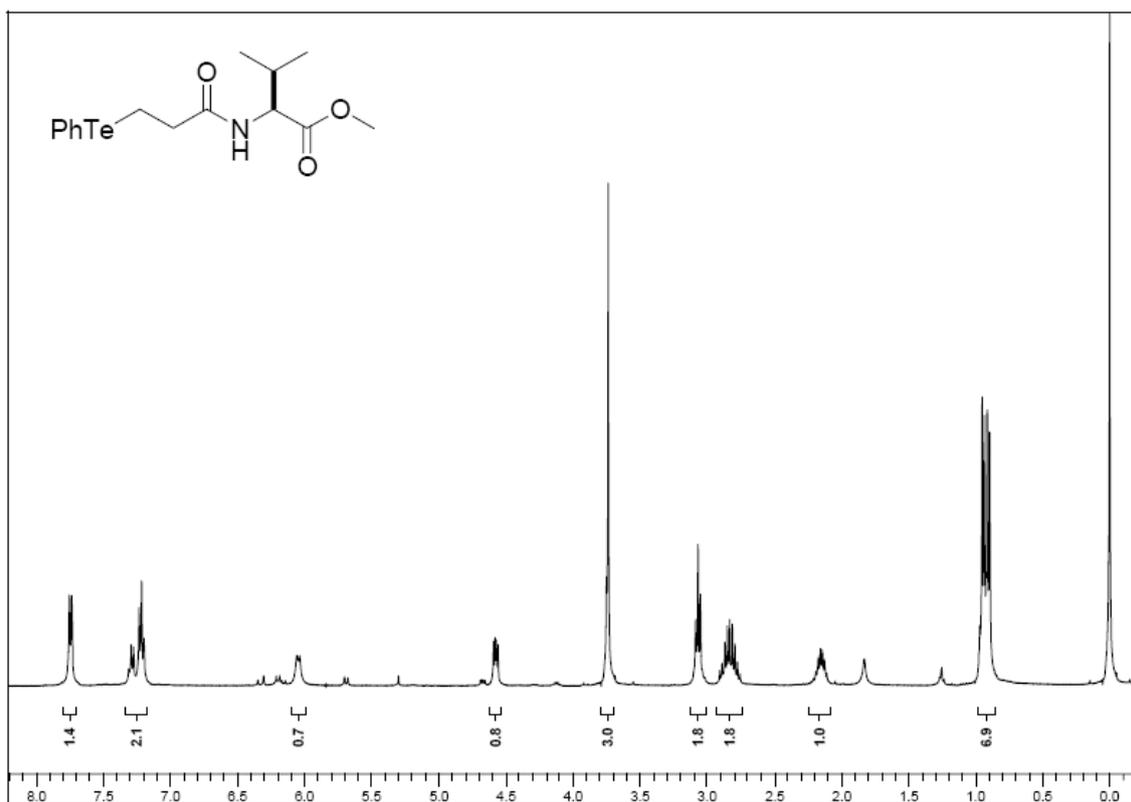
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4c** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



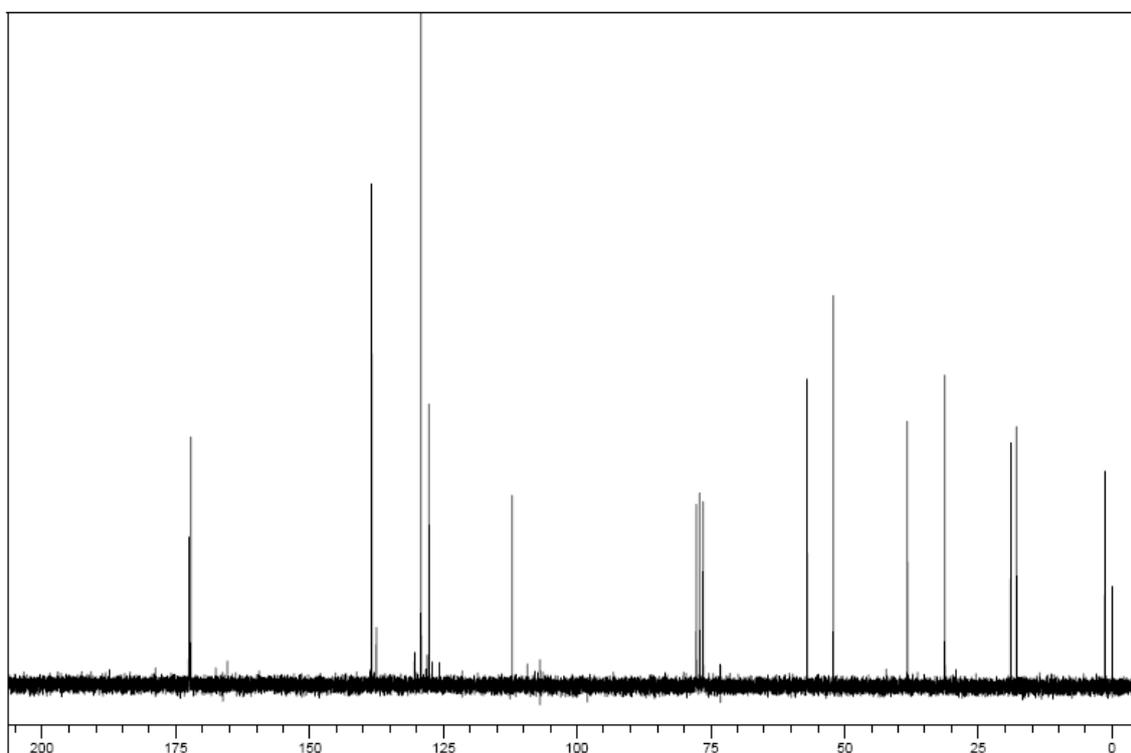
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



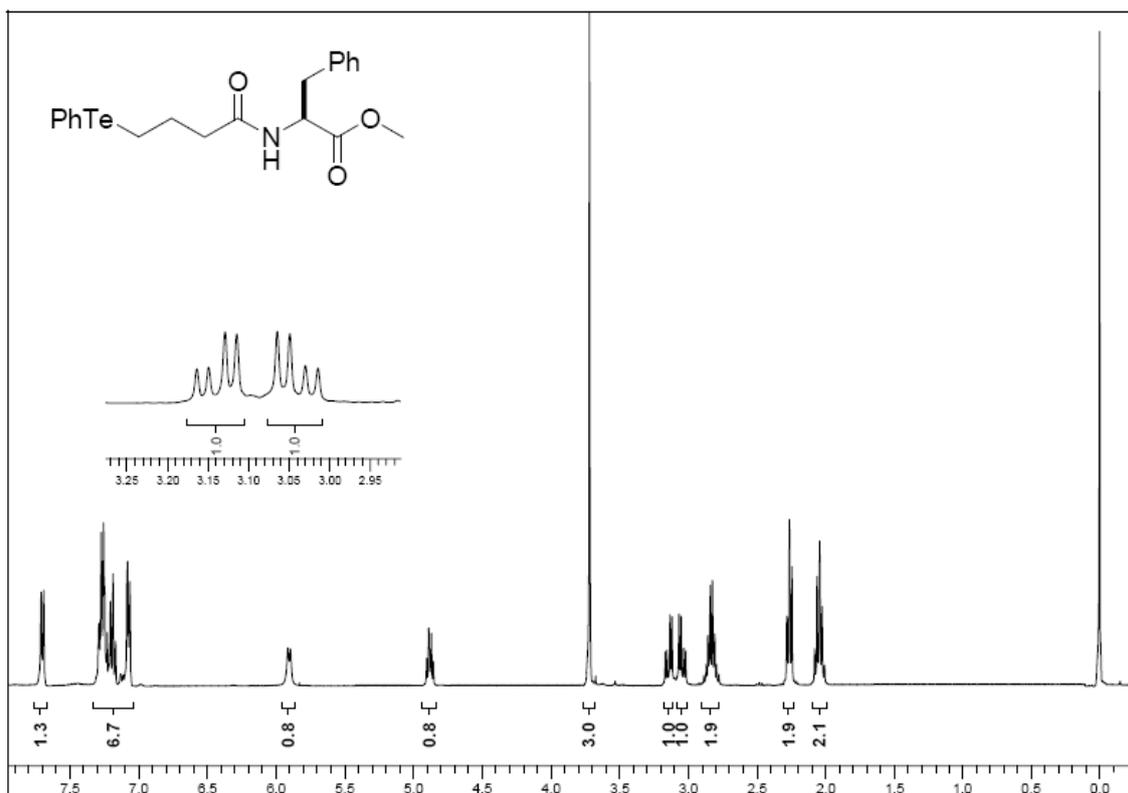
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **24** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



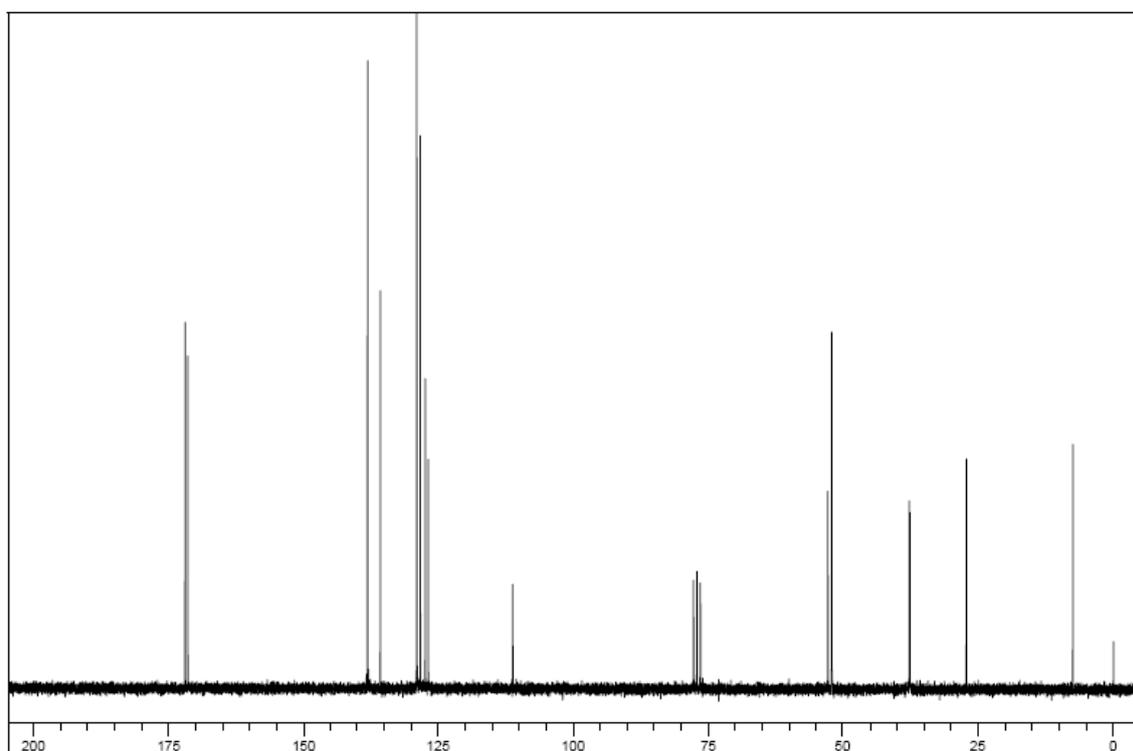
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



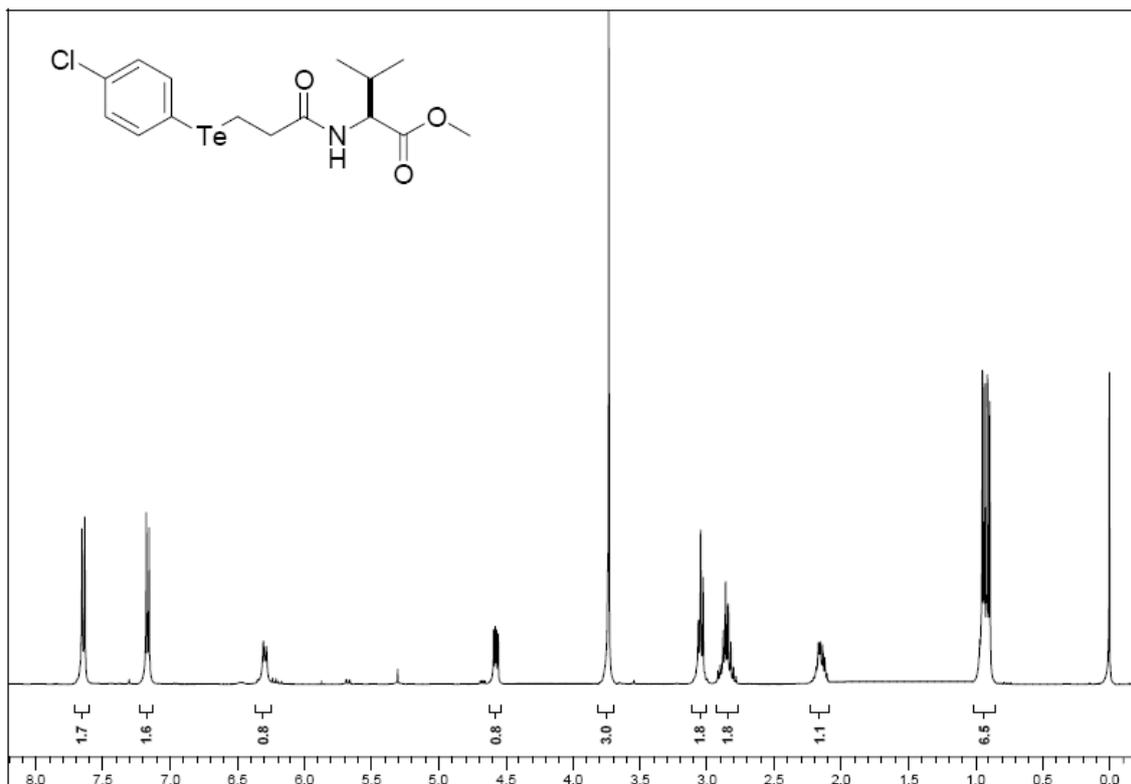
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5b** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



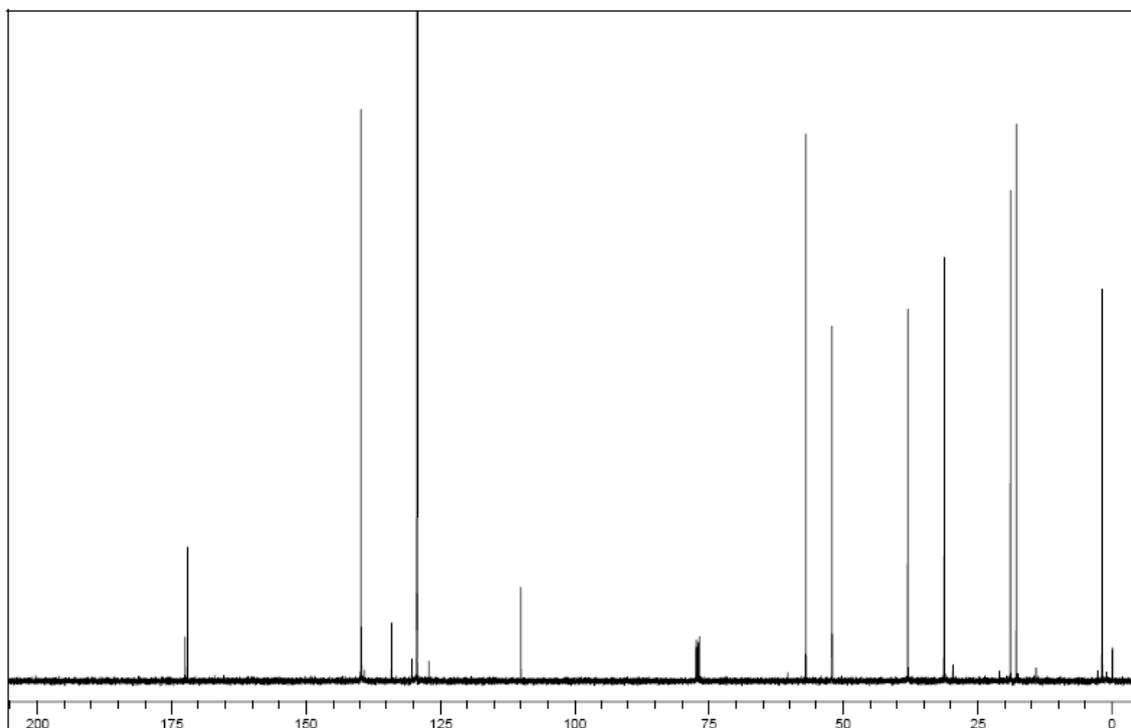
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



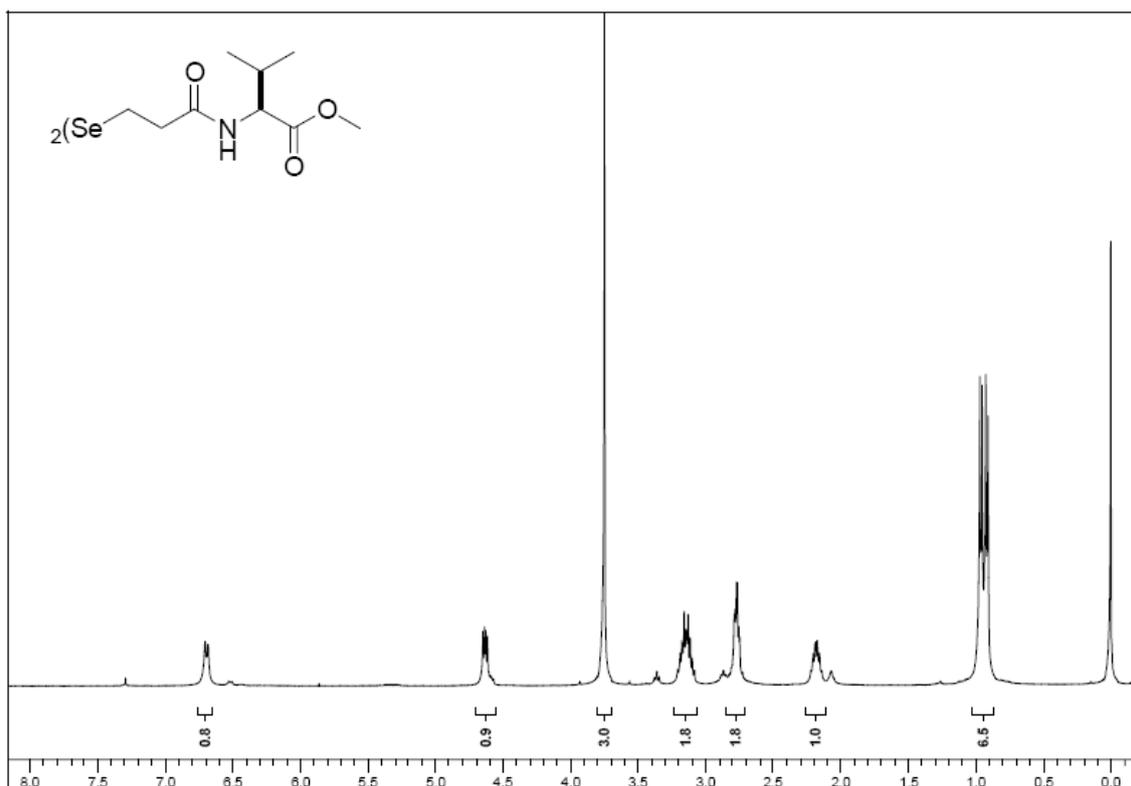
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5e** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



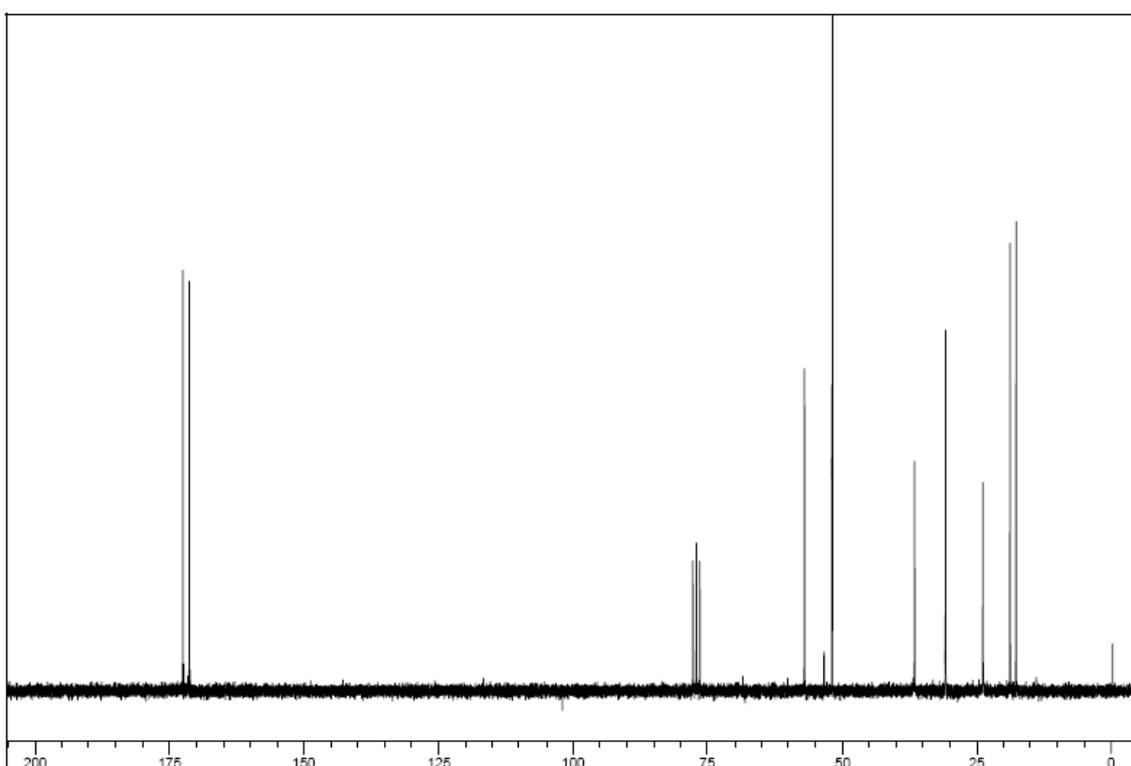
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **5g** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



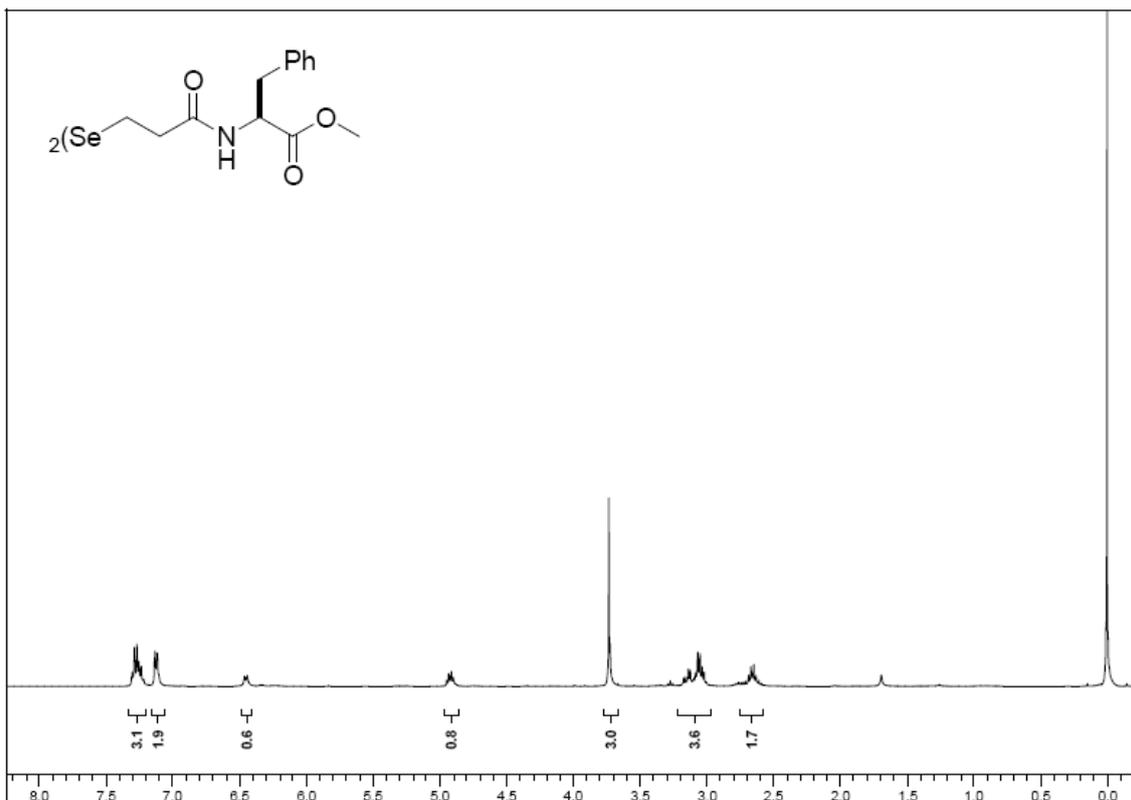
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **5g** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



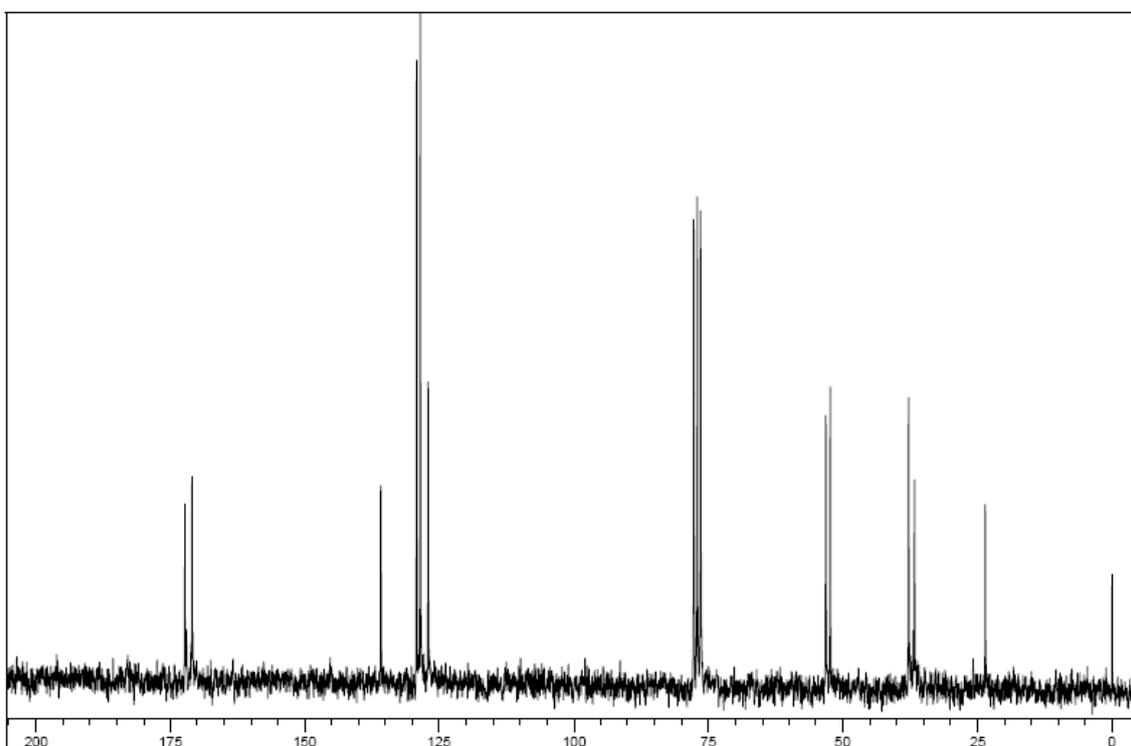
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



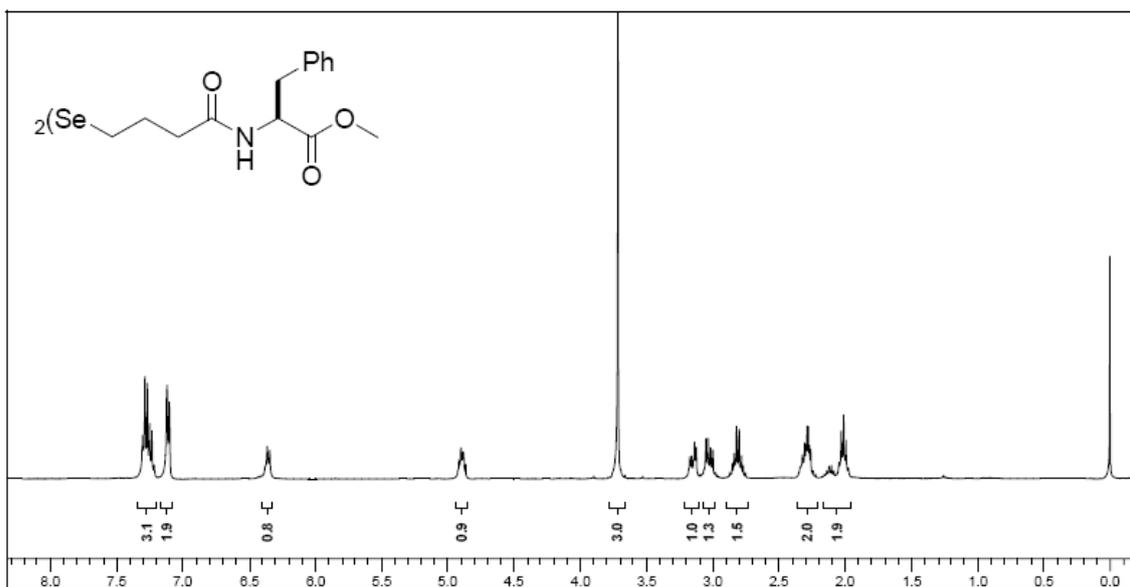
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6b** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



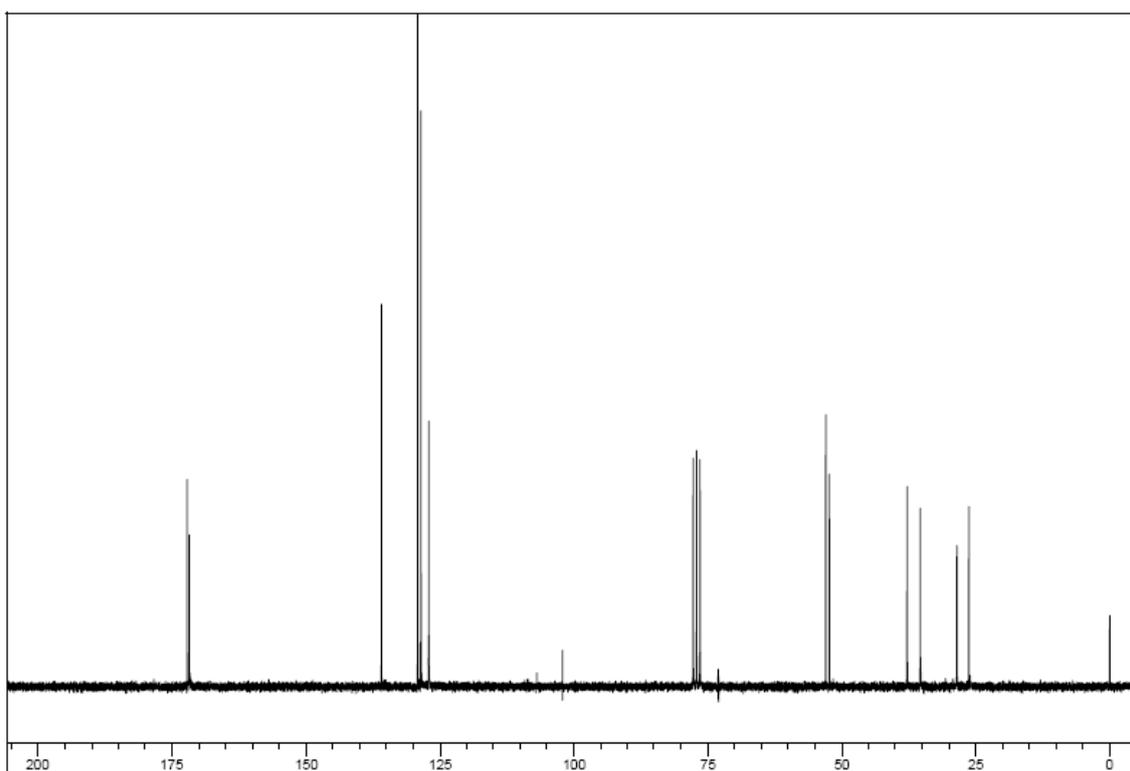
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6c** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6d** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)