



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Cleiton da Silva

**$\beta$ -CALCOGENAMINAS: DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIA  
SINTÉTICA, ESTUDO DAS RELAÇÕES ESTRUTURA-ATIVIDADE E  
INVESTIGAÇÃO DA POTENCIAL ATIVIDADE ANTICHAGÁSICA.**

Florianópolis  
2020

Cleiton da Silva

**$\beta$ -CALCOGENAMINAS: DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIA SINTÉTICA, ESTUDO DAS RELAÇÕES ESTRUTURA-ATIVIDADE E INVESTIGAÇÃO DA POTENCIAL ATIVIDADE ANTICHAGÁSICA.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Mestre em Química.  
Orientador: Prof. Dr. Fábio Zazyki Galetto  
Coorientador: Prof. Dr. Aldo Sena de Oliveira

Florianópolis  
2020

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

da Silva, Cleiton  
?-CALCOGENAMINAS: DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIA  
SINTÉTICA, ESTUDO DAS RELAÇÕES ESTRUTURA-ATIVIDADE E  
INVESTIGAÇÃO DA POTENCIAL ATIVIDADE ANTICHAGÁSICA. /  
Cleiton da Silva ; orientador, Fábio Zazyki Galetto,  
coorientador, Aldo Sena de Oliveira, 2020.  
197 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas,  
Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Química. 2. Síntese Orgânica. 3. 2-oxazolidinonas. 4.  
Atividade antichagásica. 5. beta-calcogenaminas . I.  
Zazyki Galetto, Fábio. II. Sena de Oliveira, Aldo. III.  
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós  
Graduação em Química. IV. Título.

Cleiton da Silva

**$\beta$ -CALCOGENAMINAS: DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIA SINTÉTICA,  
ESTUDO DAS RELAÇÕES ESTRUTURA-ATIVIDADE E INVESTIGAÇÃO DA  
POTENCIAL ATIVIDADE ANTICHAGÁSICA.**

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Bruno Silveira de Souza  
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Marcus Cesar Mandolesi Sa  
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Química.

---

Prof. Dr. Marcus Cesar Mandolesi Sa  
Coordenador do PPGQ-UFSC

---

Prof. Dr. Fábio Zazyki Galetto  
Orientador

Florianópolis, 2020.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais em primeiro lugar pelo carinho, paciência e ensinamentos, e também aos meus irmãos pelo carinho e apoio.

A Nathália por ser essa pessoa especial na minha vida, por toda paciência, compreensão, incentivo e apoio constante durante todos os momentos.

A minha grande amiga Anielle, por sempre estar ao meu lado, me ajudando e dando apoio. E se eu deixar de agradecer a Bah Magnus ela me mata, mas no fundo é uma boa pessoa. Também gostaria de agradecer por todos esses anos de amizade a minhas grandes amigas Helo, Aninha, Naty e meu parça Renan.

Ao professor Fábio Galetto, pela oportunidade de fazer parte de seu grupo de pesquisa, pela orientação, ensinamentos, disposição, apoio, incentivo, paciência, mijadas, conselhos e amizade durante a graduação e mestrado, te admiro muito meu amigo.

Ao professor Aldo Sena, pelas grandes contribuições nesse trabalho, principalmente na parte de testes biológicos e cálculos computacionais, meu muito obrigado.

Ao professor Adriano D. Andricopulo e aos integrantes do Laboratório de Química Medicinal e Computacional da USP - São Carlos.

Aos colegas do LabSelen pelo companheirismo, disponibilidade de equipamentos, reagentes e por todo apoio e ajuda durante este período. Um grande abraço para meus amigos Scheide, Alemão da macieira, Carvinzinho e o grande Mineirinho.

Aos meus colegas do laboratório LaCBio, pela troca de conhecimentos, momentos divertidos, os churrascos e amizades.

Aos meus amigos e colegas do LaSiMC pela convivência, parceira nos churras do lab, que o Galettinho chora pra pagar, mas que não faz feio quando paga. Agradeço de forma especial a meu melhor IC de todos os tempos Ricardinho

o monstro, pela amizade, loucuras e tediosas colunas. Lógico fica aqui minha grande consideração ao meu parça Robertinho das neves por todos esses anos de lab. Também a nossa nova melhor pós-doc Renatilha que chegou no lab para mudar tudo para melhor. E não fica triste Evelyn também gosto de você.

Aos funcionários da Secretaria de Graduação em Química (UFSC), da Central de Análises do Departamento de Química da UFSC.

Ao CEBIME (Laboratório Central de Biologia Molecular Estrutural), pelas análises de espectrometria de massas de alta resolução.

Ao CAPES e ao CNPq pelo auxílio financeiro e à UFSC pela infraestrutura.

## RESUMO

Nesta dissertação relata-se uma nova metodologia sintética para a preparação de  $\beta$ -calcogenaminas, obtidas pela abertura descarboxilativa de anéis 2-oxazolidinonas por ânions calcogenolato. A síntese foi motivada pelo grande espectro de aplicações desta classe de compostos para os quais a literatura carece de propostas sintéticas eficazes, especialmente no que diz respeito à preparação de  $\beta$ -selenaminas e  $\beta$ -teluraminas primárias. A melhor condição reacional para a abertura das 2-oxazolidinonas encontrada envolveu a utilização de uma mistura de etanol (95%) e THF como solventes e excesso de borohidreto de sódio, como descrito na seção experimental. Uma das maiores vantagens da metodologia desenvolvida é que ela permite a obtenção de  $\beta$ -calcogenaminas primárias – isso é, com o grupo amino livre – em apenas uma etapa sintética. Os rendimentos obtidos para as  $\beta$ -selenaminas primárias **8a-k** variaram de 44-87%, para as  $\beta$ -tioaminas primárias **6a-m** entre 18-84% e para as  $\beta$ -teluraminas primárias **10a-e** entre 15-89%. Também foram realizadas reações de abertura de 2-oxazolidinonas *N*-substituídas para obtenção de  $\beta$ -calcogenaminas secundárias, onde os rendimentos foram ainda mais elevados que no caso das primárias: para as  $\beta$ -selenaminas **9a-g** de 35-91% e para as  $\beta$ -tioaminas **7a-m** entre 13-94%. Após a preparação, as  $\beta$ -calcogenaminas foram testadas quanto ao seu potencial de inibição da enzima cruzaina de *Trypanosoma cruzi*, alvo molecular validado para a Doença de Chagas. O processo de otimização molecular dos protótipos ocorreu, primeiramente, através da realização de estudos de docagem molecular, onde foi utilizado o programa GOLD. Para a construção dos modelos de QSAR foram utilizados métodos bi- e tridimensionais, implementados na plataforma computacional SYBYL-X 2.1. Adicionalmente, o método de decomposição estrutural 2D, implementado no módulo CANVAS da plataforma Maestro foi utilizado. Das estratégias experimentais, merecem destaque os ensaios *in vitro* contra a forma intracelular amastigosta de *T. cruzi*, apresentando ótimos resultados para algumas moléculas como a **7I** (IC<sub>50</sub> 1,7  $\mu$ M), sendo até melhor que o fármaco Benzonidazol (IC<sub>50</sub> 2,7  $\mu$ M) que foi utilizado como controle positivo.

**Palavras-chave:**  $\beta$ -calcogenaminas. 2-oxazolidinonas. Atividade antichagásica.

## ABSTRACT

This dissertation describes a new methodological approach for the synthesis of chiral chalcogen amines obtained by opening 2-oxazolidinone type rings. The synthesis was motivated by the wide spectrum of applications of this class of compounds, for which the literature lacks effective synthetic proposals. It was possible to open 2-oxazolidinone type rings efficiently and effectively not only in the generation of selenium derivatives but also of sulfur and tellurium derivatives as well. In the synthesis of chalcogenamines, the best opening condition of 2-oxazolidinones was the use of an ethanol mixture (95%) and THF as solvents and excess sodium borohydride, as described in the experimental section. The yields obtained for the variations of primary amines containing selenium in its **8a-k** structure varied from 44-87% and for the variations containing sulfur **6a-m** varied from 18-84% and containing tellurium **10a-e** varied 15-89%. And the opening of the n-substituted 2-oxazolidinone rings to obtain secondary amines, where yields were even higher than in the case of primary: for secondary amines containing selenium **9a-g** varied from 35-91% and for variations containing sulfur **7a-m** varied from 13-94%. In addition to synthetic studies, this work investigated the inhibition of the *Trypanosoma cruzi* enzyme Cruzaine, - a molecular target validated for Chagas Disease - integrating several experimental and computational strategies of medicinal chemistry in the planning of pharmacological drugs. Several stages of planning, chemical synthesis and biological evaluation were performed in an iterative way. The molecular optimization process of the tested compounds took place primarily by conducting molecular docking studies. In this step, the GOLD program was used. For the construction of the QSAR models, two-dimensional and three-dimensional methods were used, implemented on the SYBYL-X 2.1 computational platform. Additionally, it was used another 2D structural decomposition method, implemented in the CANVAS module of the Maestro platform. Considering the experimental strategies, the in vitro tests against the intracellular amastigotes form of *T. cruzi* deserve to be highlighted, presenting excellent results for some molecules **7l** ( $IC_{50}$  1,7  $\mu$ M), being even better than the drug Benznidazole ( $IC_{50}$  2,7  $\mu$ M) that was used as a positive control.

Keywords:  $\beta$ -chalcogen amines. 2-oxazolidinones. Antichagasic activity

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese das calcogenaminas a partir de L-aminoácidos. ....	32
Esquema 2. Síntese de $\beta$ -calcogenaminas partindo de aminoálcoois N- protegidos. ....	40
Esquema 3. Rota sintética para preparação de derivados de fenilselenocisteínas p-substituídas. ....	41
Esquema 4. Síntese de $\beta$ -selenaminas. ....	42
Esquema 5. Aberturas de aziridinas mediadas por InI. ....	42
Esquema 6. Abertura de anéis aziridínicos protegidos e não protegidos. ....	43
Esquema 7. Abertura de $\beta$ -lactonas. ....	44
Esquema 8. Reação de abertura do anel 2-oxazolidinona. ....	44
Esquema 9. Abertura de 2-oxazolidinonas com nucleófilos duros. ....	46
Esquema 10. Abertura de 2-oxazolidinonas N-protegidas. ....	47
Esquema 11. Abertura de 2-oxazolidinonas com tiolatos. ....	48
Esquema 12. Esquema Geral. ....	56

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sítio ativo da GPx. ....	34
Figura 2. Compostos organocalcogênicos de importância .....	35
Figura 3. Estrutura geral das $\beta$ -calcogenaminas. ....	36
Figura 4. Moléculas C1, C2, e gráfico de oxidação. ....	37
Figura 5. Moléculas C4, C5, C6 e gráfico de peroxidação lipídica. ....	37
Figura 6. Ligante tridentado e complexo de paládio. ....	38
Figura 7. Anel aziridínico. ....	41
Figura 8. Anel 2-oxazolidinona. ....	45
Figura 9. Fórmulas estruturais dos compostos utilizados na quimioterapia chagásica. ....	51
Figura 10. Subsítios da enzima cruzaina. ....	53
Figura 11. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 1e em $\text{CDCl}_3$ operado em 400 MHz. ....	58
Figura 12. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 3b em $\text{CDCl}_3$ operado em 200 MHz. ....	61
Figura 13. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da 2-oxazolidinona derivada da etanolamina alilada. ....	63
Figura 14. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 5b em $\text{CDCl}_3$ operado em 200 MHz. ....	65
Figura 15. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da molécula 8a. ....	67
Figura 16. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da molécula 8a. ....	68
Figura 17. Espectro de RMN de DEPT-135 (400 MHz) em $\text{CDCl}_3$ do composto 8a. ....	69
Figura 18. Espectroscopia de massas de alta resolução do composto 8a utilizando fonte de ionização ESI. ....	69
Figura 19. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 6a em $\text{CDCl}_3$ operado em 400 MHz. ....	72
Figura 20. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 6a em $\text{CDCl}_3$ operado em 101 MHz. ....	73
Figura 21. Espectro de massa de alta resolução do composto com fonte de ionização ESI. ....	74
Figura 22. Redocking do ligante co-cristalizado da estrutura cristalográfica da cruzaina de <i>T. cruzi</i> (PDB ID 3KKU). ....	84
Figura 23. Gráfico da função de pontuação GoldScore e Chemsco. ....	86
Figura 24. Interação da molécula 8j com a enzima cruzaina (PD ID= 3KKU). ....	86
Figura 25. Interação da molécula 6h com a cruzaina (PD ID= 3KKU). ....	87
Figura 26. Moléculas 7k e 9b. ....	91
Figura 27. Moléculas 7a e 7g. ....	91
Figura 28. Moléculas 9a e 9e. ....	92
Figura 29. Moléculas 9g e 7j. ....	92
Figura 30. Moléculas 9f e 7m. ....	92
Figura 31. Interação da molécula 7l com a cruzaina. ....	94

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Alquilação com catalisador de paládio e dimetilmalonato. ....	39
Tabela 2. Ligante quiral em síntese assimétrica. ....	39
Tabela 3. Preparação dos aminoálcoois. ....	57
Tabela 4. Preparação dos anéis 2-oxazolidinonas. ....	59
Tabela 5. Preparação dos anéis 2-oxazolidinonas N-alquilados. ....	62
Tabela 6. Preparação dos anéis 2-oxazolidinonas N-arilados. ....	64
Tabela 7. Otimização para preparação das calcogenaminas. <sup>a</sup> ....	66
Tabela 8. Síntese das calcogenaminas de enxofre via reação de abertura de 2-oxazolidinonas. ....	70
Tabela 9. Síntese das calcogenaminas secundarias de enxofre via reação de abertura de 2-oxazolidinonas. ....	75
Tabela 10. Síntese das calcogenaminas de selênio via reação de abertura de 2-oxazolidinonas. ....	76
Tabela 11. Síntese das calcogenaminas de selênio secundarias via reação de abertura de 2-oxazolidinonas. ....	78
Tabela 12. Síntese das calcogenaminas de telúrio via reação de abertura de 2-oxazolidinonas. ....	79
Tabela 13. Inibição da cruzaina IC <sub>50</sub> . ....	80
Tabela 14. A função de pontuação GoldScore e Chemsco. ....	85
Tabela 15. Valores de IC <sub>50</sub> e pIC <sub>50</sub> . ....	88
Tabela 16. Ensaios in vitro contra a forma intracelular amastigosta de <i>T. cruzi</i> . ....	93

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Aminoácido
APPI	Fotoionização a Pressão Atmosférica (traduzido do inglês “ <i>Atmospheric Pressure Photoionization</i> ”)
Ala	Alanina
Asp	Aspartato
Bn	Benzil
Boc	Carbamato de <i>terc</i> -butila
Bn	Benzila
CC	Cromatografia em coluna
CCD	Cromatografia em camada delgada
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
ddt	Duplo duplo tripleto
DMSO	Dimetilsulfóxido
ee	Excesso enantiomérico
ERO	Espécie reativa de oxigênio
ESI	Ionização por eletrospray (traduzido do inglês “ <i>Electrospray ionization</i> ”)
Et <sub>2</sub> O	Éter etílico
Gly	Glicina
GPx	Glutaciona peroxidase (enzima)
GSH	Glutaciona
His	Histidina
HRMS	Espectrometria de massas de alta resolução (traduzido do inglês “ <i>High-resolution mass spectrometry</i> ”)
HTS	Triagens de alto rendimento (traduzido do inglês “ <i>High-throughput screening</i> ”)
<i>i</i> -Bu	Isobutil
<i>i</i> -Pr	Isopropil
J	Constante de acoplamento
LBDD	Projeto de drogas com base em ligantes (traduzido do inglês “ <i>Ligand based drug design</i> ”)
Leu	Leucina
m	Multiplete
Ph	Fenila
ppm	Parte por milhão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
SAR	Relação estrutura-atividade (traduzido do inglês “ <i>structure-activity relationship</i> ”)
SBDD	Projeto de medicamentos baseado em estrutura (traduzido do inglês “ <i>Structure based drug design</i> ”)
Sec	Selenocisteína

S <sub>N</sub> 2	Substituição Nucleofílica Bimolecular
TAA	Tioacetamida
TBARS	Substância reativa de ácido barbitúrico (traduzido do inglês " <i>Thiobarbituric acid reactive substances</i> ")
THF	Tetrahidrofurano
TMSCI	Cloreto de trimetilsililo
VS	Triagens virtuais (traduzido do inglês " <i>virtual screenings</i> ")

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>31</b>
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>34</b>
2.1. Compostos organocalcogênios .....	34
2.2. $\beta$ -calcogenaminas .....	35
<b>2.2.1. Atividade biológica de <math>\beta</math>-calcogenaminas</b> .....	<b>35</b>
<b>2.2.2. Aplicações em síntese <math>\beta</math>-calcogenaminas</b> .....	<b>38</b>
<b>2.2.3. Métodos de síntese de <math>\beta</math>-calcogenaminas</b> .....	<b>40</b>
2.2.3.1. Preparação de $\beta$ -calcogenaminas através de reações de substituição nucleofílica em haletos e mesilatos .....	40
2.2.3.2. Preparação de $\beta$ -calcogenaminas através de reações de abertura de anéis aziridínicos .....	41
2.2.3.3. Preparação de $\beta$ -calcogenaminas através de reações de abertura de N-(Boc)- $\beta$ -lactonas.....	43
2.2.3.4. Preparação de $\beta$ -calcogenamidas através de reações de abertura de anéis 2-oxazolininas .....	44
2.2.3.5. Preparação de $\beta$ -calcogenaminas através de reações de abertura de anéis 2-oxazolidinonas .....	45
2.3. Doença de Chagas .....	48
<b>2.3.1. Proteases e cruzaina</b> .....	<b>52</b>
<b>2.3.2. Planejamento e Otimização de fármacos antichagásicos por estratégias do tipo LBDD e SBDD.</b> .....	<b>53</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>56</b>
3.1. Objetivo geral .....	56
3.2. Objetivos específicos .....	56
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>57</b>
4.1. Redução dos Aminoácidos.....	57
4.2. Síntese das 2-oxazolidinonas .....	58
4.3. Síntese das 2-oxazolidinonas <i>N</i> -aliladas.....	61
4.4. Síntese das 2-oxazolidinonas <i>N</i> -ariladas .....	63
4.5. Síntese das calcogenaminas via reação de abertura de 2-oxazolidinonas	65
4.5. Calcogenaminas primárias de enxofre .....	70
4.6. Calcogenaminas secundárias de enxofre .....	74
4.7. Calcogenaminas primárias de selênio .....	76
4.7. Calcogenaminas secundárias de selênio .....	77
4.8. Calcogenaminas primárias de telúrio .....	79
4.9. Conjunto de Dados e Ensaio de Cinética Enzimática.....	80
4.10. Molecular docking .....	83

4.11. Análises de SAR e Construção de Modelos de QSAR .....	87
4.12. Ensaios <i>in vitro</i> contra a Forma Intracelular Amastigosta de <i>T. cruzi</i> .....	93
<b>5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....</b>	<b>94</b>
<b>6. SEÇÃO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>96</b>
6.1. Materiais E Métodos .....	96
<b>6.1.1. Solventes E Reagentes .....</b>	<b>97</b>
<b>6.1.2 Espectroscopia De Ressonância Magnética Nuclear.....</b>	<b>97</b>
<b>6.1.3. Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS) .....</b>	<b>98</b>
<b>6.1.4. Ponto de fusão .....</b>	<b>98</b>
<b>6.1.5. Rotaevaporadores.....</b>	<b>98</b>
<b>6.1.6. Linha de vácuo .....</b>	<b>98</b>
6.2. Procedimentos Experimentais.....	98
<b>6.2.1. Redução Dos Aminoácidos .....</b>	<b>98</b>
<b>6.2.2. SÍNTESE DAS 2-OXAZOLIDINONAS.....</b>	<b>100</b>
<b>6.2.3. SÍNTESE DAS 2-OXAZOLIDINONAS N-ALILADAS.....</b>	<b>102</b>
<b>6.2.4. SÍNTESE DAS 2-OXAZOLIDINONAS N-ARILADAS.....</b>	<b>104</b>
<b>6.2.5. SÍNTESE DAS CALCOGENAMINAS VIA REAÇÃO DE     ABERTURA DE 2-OXAZOLIDINONAS.....</b>	<b>105</b>
6.3. Conjunto de Dados e Ensaios de Cinética Enzimática.....	118
6.4. <i>Molecular docking</i> .....	119
6.5. Análises de SAR e Construção de Modelos de QSAR.....	120
6.6. Ensaios <i>in vitro</i> contra a Forma Intracelular Amastigosta de <i>T. cruzi</i> .....	120
<b>7 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>122</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Nos dias atuais, grande parte dos insumos químicos finos essenciais no Brasil são importados. Este cenário contribui para o alto custo de medicamentos e de outros insumos necessários ao bem-estar da população. Neste sentido, as pesquisas na área de química orgânica são de extrema importância para evolução do país como um todo, contribuindo para o bem-estar das futuras gerações e da nossa própria, como na síntese de novas drogas que podem salvar vidas ou melhorar a qualidade de outras tantas.

Organocalcogênios são compostos orgânicos que possuem algum átomo de calcogênio em sua estrutura. Existe um alto potencial sintético que é aplicado em cima de três calcogênios - enxofre, selênio e telúrio - sendo os organocalcogênios de selênio os mais estudados nos últimos dez anos, por conta de suas inúmeras aplicações como inibidores e miméticos enzimáticos, antioxidantes, anti-inflamatórios, citoprotetores, além de seu uso na construção de ligantes quirais.<sup>1</sup>

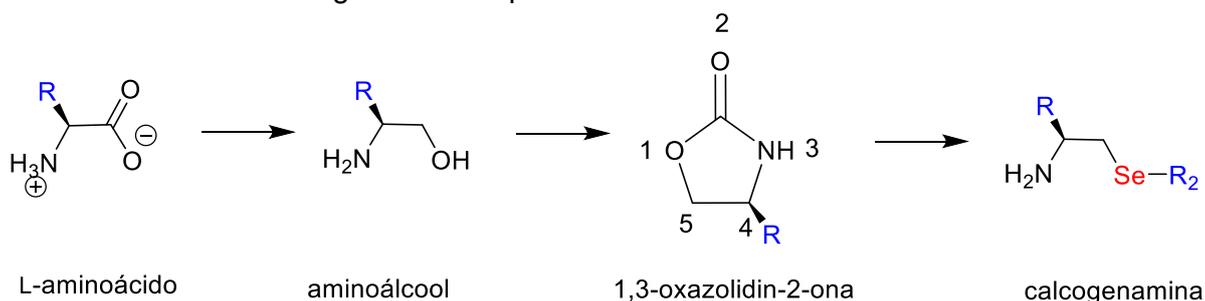
Sendo assim, o presente projeto tem como objetivo a preparação de calcogenaminas quirais via reações de abertura de anéis 2-oxazolidinonas. Essas calcogenaminas podem ser aplicadas em catálise assimétrica ou como blocos construtores na preparação de miméticos através de reações multicomponentes. Por exemplo, como miméticos da enzima glutationa peroxidase (GPx), responsável pelo controle das espécies reativas de oxigênio (EROs) nos seres mamíferos. As EROs podem formar espécies radicalares no nosso organismo que, por sua vez, podem causar danos à membrana celular (estresse oxidativo) o que acaba por desencadear a iniciação e a propagação de processos inflamatórios.<sup>2</sup> Inúmeras doenças estão associadas à atividade das EROs, como o envelhecimento precoce e doenças neurodegenerativas, como o mal de Parkinson e o de Alzheimer.<sup>3</sup>

As calcogenaminas também podem ser usadas como blocos construtores de inibidores enzimáticos, através de reações multicomponentes, podendo ser empregadas para inibir a atividade das enzimas tripanotiona oxidase e tripanotiona redutase, essenciais à sobrevivência do parasito causador da doença de Chagas.<sup>4</sup>

Um composto já muito conhecido é o Ebselen, sendo esse organoselênio um fármaco com atividade anti-inflamatória, antioxidante e citoprotetora. Ele age como um mimético da glutathione peroxidase.<sup>5</sup> O Ebselen é um poderoso eliminador de peróxido de hidrogênio, bem como hidroperóxidos incluindo fosfolípidios ligados à membrana.

Dentre os compostos organocalcogênicos, uma classe que vem atraindo grande atenção é a classe das calcogenaminas, substâncias que além do átomo de calcogênio também apresentam um átomo de nitrogênio em sua constituição. Um dos exemplos mais importantes é a selenocisteína (Sec), um aminoácido natural que está presente em várias enzimas como a GPx, a tioredoxina redutase, em enzimas como as formiato desidrogenases, glicina redutases e em algumas hidrogenases. O que se pretende estudar nesse trabalho é a síntese dessas calcogenaminas quirais pela abertura regioseletiva de anéis 2-oxazolidinonas (Esquema 1), uma classe de heterociclos que pode ser obtida a partir da ciclização de 1,2-aminoálcoois. Estes últimos, por sua vez, podem ser obtidos pela redução de aminoácidos naturais que, por serem enantiomericamente puros, fornecem uma plataforma quiral (“*chiral pool*”) cuja configuração é mantida em todas as etapas.

**Esquema 1.** Síntese das calcogenaminas a partir de L-aminoácidos.



Tendo em vista que os organocalcogênicos constituem uma classe de substâncias privilegiada do ponto de vista biológico e farmacológico, a utilização destas calcogenaminas surge como uma interessante estratégia na preparação de novas moléculas com potencial atividade terapêutica. No entanto, como sua obtenção é bastante trabalhosa e dispendiosa, esse trabalho surge como uma tentativa de baratear e facilitar a obtenção dessa classe de substâncias de grande interesse sintético.

A Doença de Chagas também conhecida como Tripanossomíase Americana ainda causa grande preocupação, mesmo após mais de um século de sua descoberta. Entre as razões para isso está o fato de um dos principais medicamentos utilizados para seu tratamento atualmente – o Benzonidazol – não ser considerado muito eficiente e seguro.<sup>6</sup> Logo, além da abordagem puramente sintética, o presente trabalho também buscou testar os compostos obtidos frente a suas atividades biológicas com potencial antichagásico.

Primeiramente, os produtos obtidos foram testados na inibição da cruzaina, uma enzima indispensável para sobrevivência do parasita causador da Doença de Chagas. Resultados inibitórios favoráveis e padronizáveis permitiram otimização molecular dos compostos através da realização de estudos de docagem molecular. Nesta etapa foi utilizado o programa GOLD (Genetic Optimization for Ligand Docking). Este programa utiliza um algoritmo genético de busca conformacional para explorar os possíveis modos de interação de um ligante com o sítio de ligação da proteína alvo. Este método, quando comparado a outros programas de docagem molecular, apresentou melhor desempenho. Também foram realizados a construção dos modelos de QSAR através da utilização de métodos bidimensionais e tridimensionais, implementados na plataforma computacional SYBYL-X 2.1.

Adicionalmente, outro método de decomposição estrutural 2D, implementado no módulo CANVAS da plataforma Maestro, foi utilizado. Neste método os compostos são fragmentados de acordo com propriedades estruturais específicas e convertidos em impressões digitais moleculares bidimensionais. Estas impressões digitais são utilizadas para classificar compostos dentro uma série e identificar aqueles com maior potencial de apresentar atividade biológica. Finalmente, foram realizados ensaios *in vitro* contra a forma intracelular amastigosta de *T. cruzi*, os quais apresentaram ótimos resultados para algumas moléculas, alguns até melhores que o fármaco Benzonidazol - que foi utilizado como controle positivo.

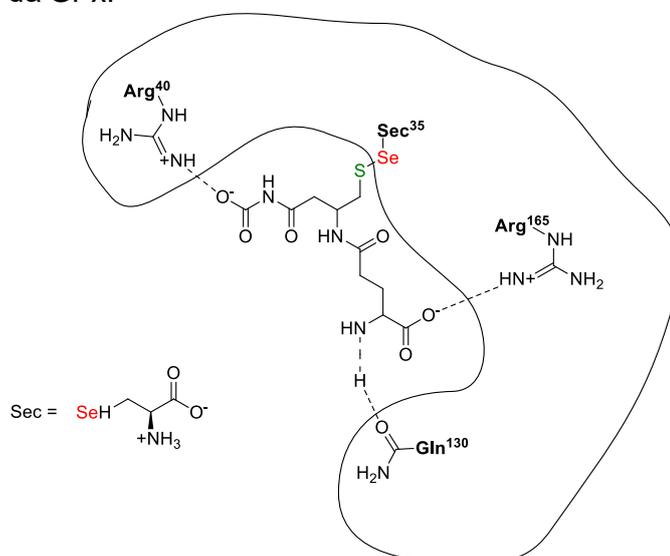
## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. Compostos organocalcogênicos

Organocalcogênicos, como o próprio nome sugere, são compostos orgânicos que possuem algum átomo de calcogênio em sua estrutura. Sendo os calcogênios enxofre, selênio e telúrio amplamente explorados devido ao seu grande potencial sintético.

Os compostos organosselênio compõem uma importante classe de substâncias. Contudo, foi somente a partir da década de 1970 que o interesse na preparação destes compostos tomou novas proporções, especialmente pela descoberta de que o sítio ativo das enzimas GPx <sup>7</sup> contém um resíduo do aminoácido (AA) natural selenocisteína (Sec, Figura 1),<sup>8</sup> sendo esse AA um dos principais responsáveis pela atividade antioxidante dessas enzimas.<sup>9</sup>

**Figura 1.** Sítio ativo da GPx.



Um composto já muito conhecido é o organosselênio Ebselen, um fármaco com atividade anti-inflamatória, antioxidante e citoprotetora. Ele age como um mimético da glutathione peroxidase.<sup>5</sup> O Ebselen é um poderoso eliminador de peróxido de hidrogênio, bem como hidroperóxidos incluindo fosfolípidos ligados à membrana. Verificou-se que vários análogos do Ebselen eliminam o peróxido de hidrogênio na presença de tióis.<sup>10</sup>

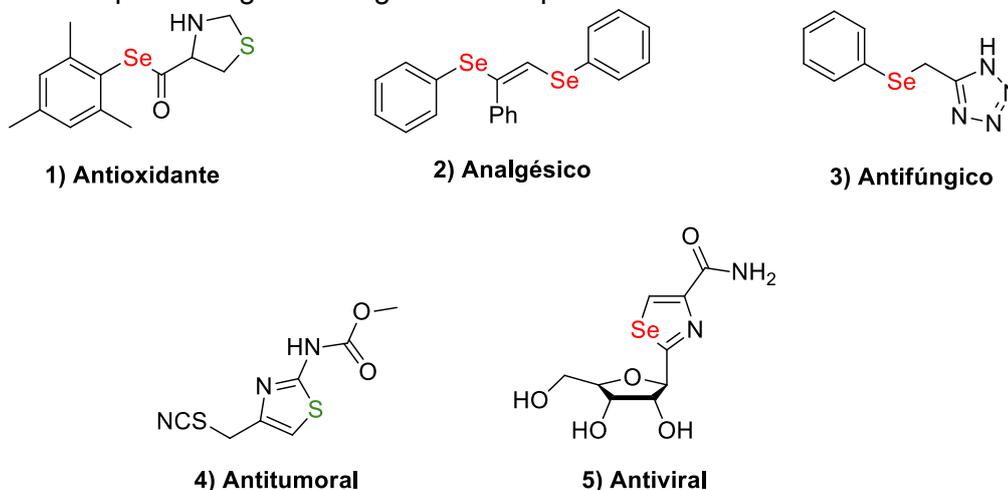
Um análogo muito importante é o disseleneto de difenila que, através de evidências experimentais, também apresentou atividade antioxidante e anti-

inflamatória.<sup>11</sup> Esse composto também apresenta maior atividade tiol-peroxidase quando comparado com o Ebselen.<sup>12</sup> Além disso, sua síntese é muito mais simples e de baixo custo quando considera-se as várias etapas complexas necessárias no processo de síntese do Ebselen.

Inúmeros relatos têm surgido na literatura onde diversas funções biológicas de compostos orgânicos de selênio vêm sendo descritas, demonstrando funções importantes na prevenção do câncer, imunologia, envelhecimento, reprodução humana bem como em outros processos fisiológicos.<sup>13</sup> Esses compostos também têm surgido como importantes agentes terapêuticos, que variam de agentes antivirais e anticâncer a suplementos alimentares naturais.<sup>14</sup>

Assim como compostos que já são bem conhecidos por suas atividades antioxidantes,<sup>15</sup> analgésica,<sup>16</sup> antifúngica,<sup>17</sup> antitumoral<sup>18</sup> e antiviral<sup>19</sup>.

**Figura 2.** Compostos organocalcogênicos de importância



## 2.2. $\beta$ -calcogenaminas

### 2.2.1. Atividade biológica de $\beta$ -calcogenaminas

Dentre os organocalcogênicos, uma classe que vem atraindo grande atenção é a classe das  $\beta$ -calcogenaminas, substâncias que além do átomo de calcogênio também apresentam um átomo de nitrogênio com dois carbonos entre eles (Figura 3). Um dos exemplos mais importantes é a selenocisteína (Sec), um aminoácido natural que está presente em várias enzimas como a GPx, a tiorredoxina redutase, em enzimas formiato desidrogenases, glicina redutases

e em algumas hidrogenases. A Sec tem uma estrutura semelhante à da cisteína, mas com um átomo de selênio tomando o lugar do enxofre, formando um grupo selenol que é desprotonado em pH fisiológico. Proteínas que contêm um ou mais resíduos de Sec são chamadas selenoproteínas, e as selenoproteínas que dependem da atividade catalítica da selenocisteína são chamadas selenoenzimas.<sup>20</sup>

**Figura 3.** Estrutura geral das  $\beta$ -calcogenaminas.

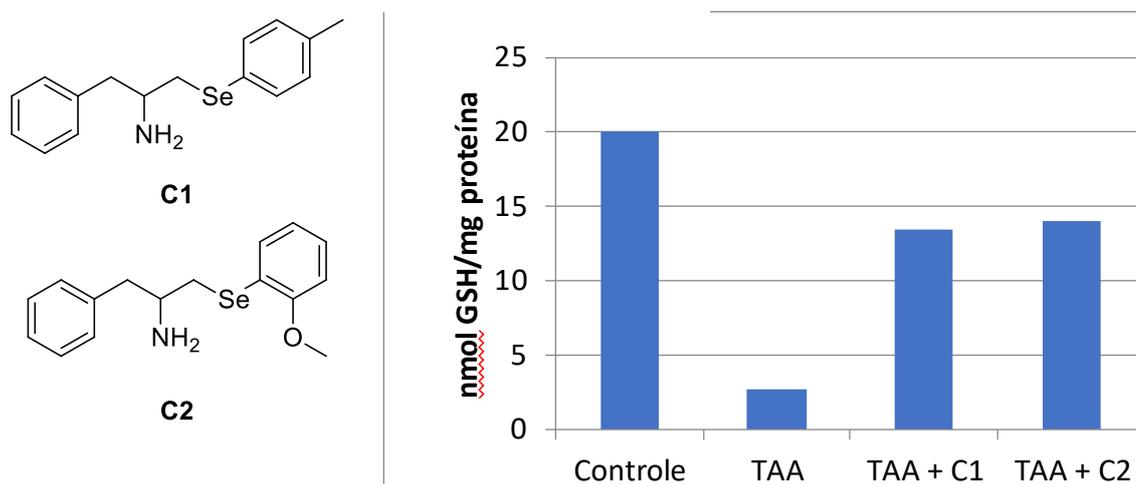


Como essas substâncias se encontram no organismo dos mamíferos logo seu estudo e síntese é de grande importância para química e bioquímica. Um estudo bastante interessante de Stefanello S. T. e colaboradores (2017)<sup>21</sup> buscou provar as características de proteção antioxidante de algumas  $\beta$ -selenoaminas contra o estresse oxidativo induzido por tioacetamida em camundongos.

Usando como exemplo as moléculas C1 e C2 (Figura 4) assim chamadas pelo autor, foram realizados testes para comprovar as propriedades antioxidantes das mesmas. O teste se procede da seguinte forma: tioacetamida (TAA) é administrado nas cobaias como forma de induzir um estresse oxidativo no organismo das mesmas, como consequência da administração de TAA tem uma queda na concentração de glutathiona (GSH), essa última é consumida uma vez que é utilizada como cofator enzimático da enzima glutathiona peroxidase que converte as espécies reativas de oxigênio formadas em excesso por ação da TAA, assim convertendo essas espécies em outras mais amigáveis.

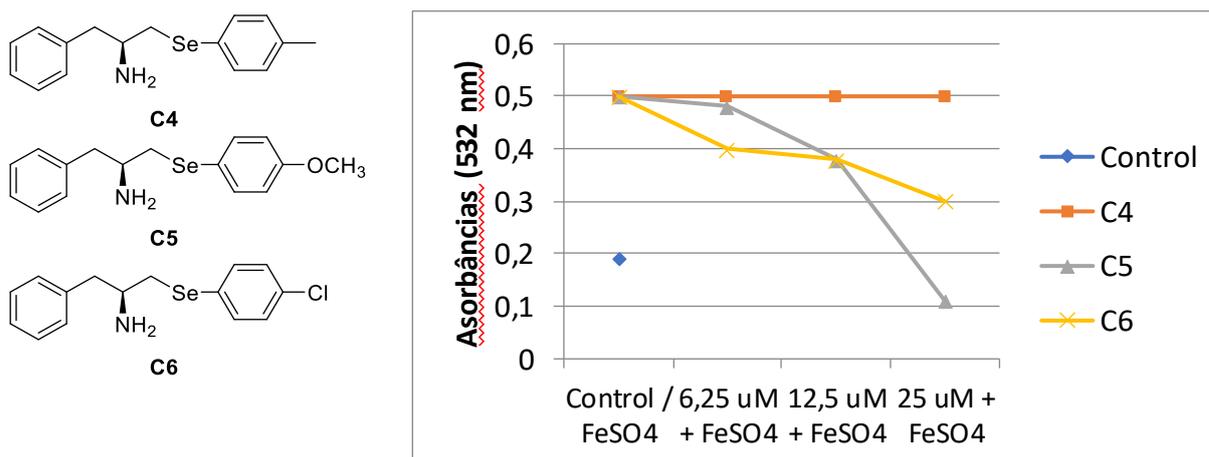
Logo, como se pode observar no gráfico abaixo (Figura 4) o grupo controle tem uma concentração de aproximadamente 20 nmol de GSH, quando é administrado somente a TAA essa concentração cai para aproximadamente 2 nmol de GSH. Já quando a TAA é administrado juntamente com as moléculas C1 e C2, a concentração de GSH cai para próximo de 12 nmol para C1 e 13 nmol para C2, assim demonstrando o potencial antioxidante das mesmas.

**Figura 4.** Moléculas C1, C2, e gráfico de oxidação.



Outro trabalho bastante interessante também demonstrando a atividade antioxidante de β-selenaminas e sua capacidade de mimetizar diferentes enzimas foi desenvolvido por Prestes A. S. e colaboradores (2012).<sup>22</sup> Neste estudo, a capacidade de impedir a peroxidação lipídica foi determinada pela medição de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). Alíquotas de sobrenadantes cerebrais foram incubadas por 60 min com Fe<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> na ausência ou presença de diferentes concentrações de β-selenoaminas (nas concentrações indicadas na legenda da Figura 5). Os produtos de peroxidação lipídica foram medidos pela adição de ácido acético / tampão HCl (pH 3,4) e TBA a 0,2%, (pH 6) e os níveis de TBARS foram medidos a 532 nm. Logo, percebe-se que o composto C5 e C6 apresentaram atividade para evitar a peroxidação lipídica induzida pelo sulfato ferroso, sendo a β-selenoamina C5 tão eficiente que na concentração de 25 uM ficou abaixo do grupo controle.

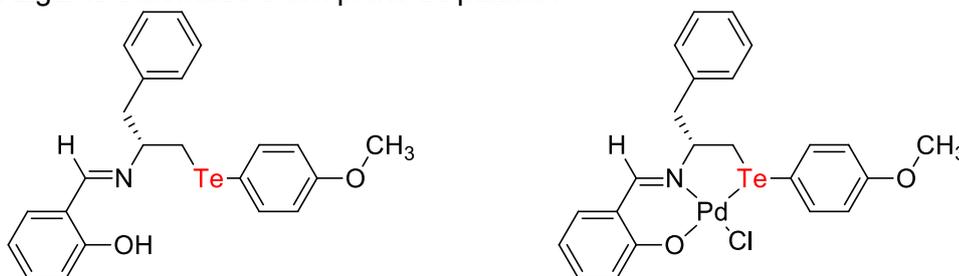
**Figura 5.** Moléculas C4, C5, C6 e gráfico de peroxidação lipídica.



## 2.2.2. Aplicações em síntese $\beta$ -calcogenaminas

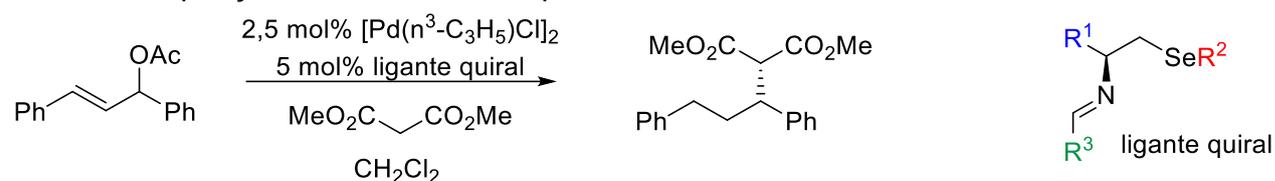
As  $\beta$ -calcogenaminas são uma classe de moléculas muito interessante do ponto de vista sintético. Principalmente quando a amina se encontra na forma livre e primária, pois uma vez que se encontram centenas de reações características para aminas na literatura, quase todas essas  $\beta$ -calcogenaminas podem ser empregadas, além de fazer a inserção de um átomo de calcogênio no novo composto. Uma utilização para esse tipo de composto foi feita por Kumar, R. e colaboradores (2018)<sup>23</sup>, onde foram sintetizados ligantes quirais para formação de complexos com paládio. Ligantes estes que se formam da reação de  $\beta$ -teluraminas com um aldeído adequado para formar uma base de Schiff que é o ligante tridentado de interesse, que complexa com o paládio como na Figura 6.

**Figura 6.** Ligante tridentado e complexo de paládio.



Indo um pouco mais além, outro trabalho desenvolvido por Braga, A. L. e colaboradores (2005),<sup>24</sup> utilizou  $\beta$ -selenoaminas para sintetizar uma base de Schiff, a qual serve como ligante para formar um complexo de paládio similar ao do trabalho exposto anteriormente. Por sua vez, esses complexos foram utilizados como catalisadores na realização de reação de alquilação, como mostra a Tabela 1. Assim, comprova-se a eficiência desses ligantes tanto na catálise quanto na indução de quiralidade, considerando-se ainda que um dos enantiômeros foi sintetizado em maior quantidade.

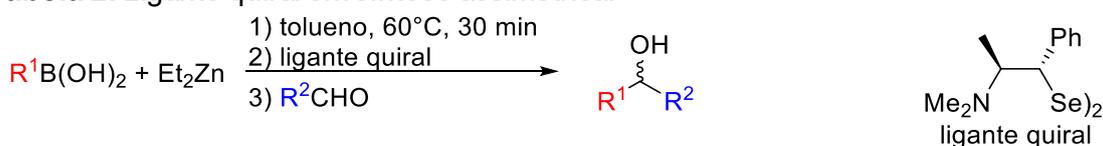
**Tabela 1.** Alquilação com catalisador de paládio e dimetilmalonato.



Ligante quiral	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rendimento (%)	Excesso enantiomérico (%)
I	<i>i</i> -Pr	Bn	Ph	93	97
II	Bn	Bn	Ph	89	78
III	<i>i</i> -Bu	Bn	Ph	86	75
IV	<i>i</i> -Pr	Ph	Ph	92	75

Em outro trabalho de Braga A. L. e colaboradores (2012),<sup>25</sup> β-calcoegenaminas derivado da efedrina também foram utilizadas como ligantes quirais em síntese assimétrica, tendo como resultado a obtenção de excessos enantioméricos com bastante significância como mostrado na Tabela 2.

**Tabela 2.** Ligante quiral em síntese assimétrica.



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendimento (%)	Excesso enantiomérico (%)
Bn	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	91	97 (R)
Bn	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84	87 (R)
2-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bn	60	45 (R)
2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bn	80	75 (S)
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bn	76	71 (S)

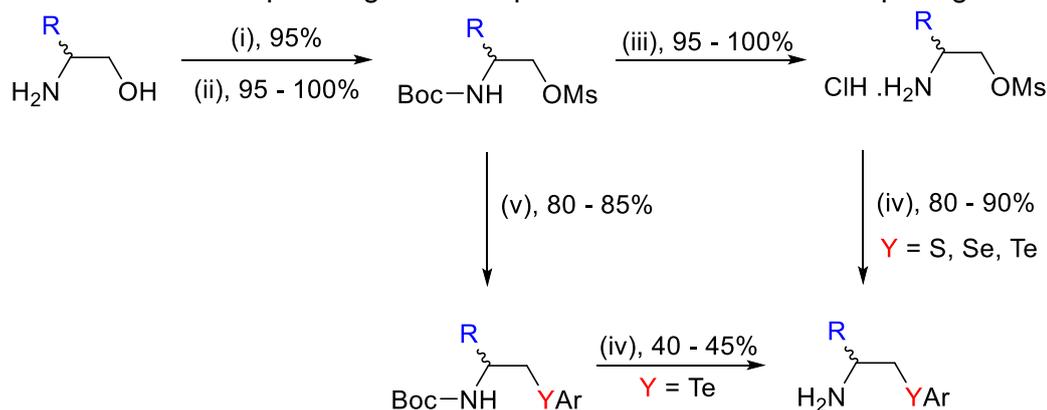
### 2.2.3. Métodos de síntese de $\beta$ -calcogenaminas

#### 2.2.3.1. Preparação de $\beta$ -calcogenaminas através de reações de substituição nucleofílica em haletos e mesilatos

Uma das formas de sintetizar essas  $\beta$ -calcogenaminas é partindo de aminoálcoois N-protetidos com Boc e sendo o álcool transformado em um bom grupo de saída, no caso um mesilato. Esta estratégia foi utilizada por Kumar R. H. e colaboradores (2015).<sup>26</sup> Essa rota pode seguir dois rumos mas como dito acima, o autor, partindo do aminoálcool do Esquema 2, realiza a proteção do nitrogênio com o grupo Boc com rendimento de 95% e em uma segunda etapa, mesila a hidroxila do álcool com rendimentos que vão de 95 – 100%. Essas duas etapas são iguais para os dois procedimentos. A partir desse ponto o autor pode optar por (III) desproteger o grupo amina, que fica na forma de cloridrato com rendimentos de 95 - 100 %, e numa próxima etapa fazer uma SN2 no grupo mesila com uma espécie calcogenolato de enxofre, selênio ou telúrio para então gerar a  $\beta$ -calcogenamina livre com rendimentos de 80 – 90 % depois de quatro etapas sintéticas.

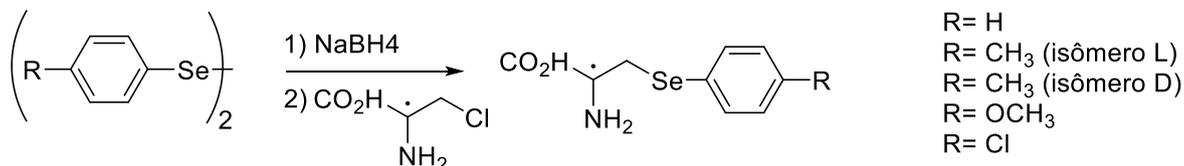
Em outra rota proposta pelo autor, na terceira etapa é feito uma SN2 no grupo mesila com uma espécie calcogenolato, com rendimentos de 80 – 85 %. Em seguida o grupo N-Boc é desprotegido para dar a  $\beta$ -calcogenamina na sua forma livre com rendimentos que variam de 40 – 45 %, essa ultima não é muito eficiente uma vez que uma parcela da molécula se degrada no disseleneto de partida como explica o autor.

**Esquema 2.** Síntese de  $\beta$ -calcogenaminas partindo de aminoálcoois N-protetidos.



Outra forma interessante de síntese dessas  $\beta$ -calcogenaminas foi utilizada por Andreadou, I. e colaboradores (1996),<sup>27</sup> que utiliza o mesmo princípio de trabalho apresentado acima, com a vantagem de obter a amina livre. Porém essas  $\beta$ -cloro-aminas não são substâncias muito fáceis de sintetizar nem estáveis para serem armazenadas por grandes períodos.

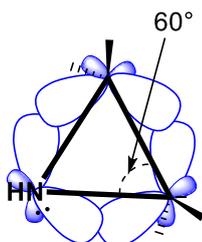
**Esquema 3.** Rota sintética para preparação de derivados de fenilselenocisteínas p-substituídas.



### 2.2.3.2. Preparação de $\beta$ -calcogenaminas através de reações de abertura de anéis aziridínicos

Outra estratégia para obtenção de  $\beta$ -calcogenaminas é a abertura de algum heterociclo adequado, onde os anéis aziridínicos têm um lugar de destaque pela quantidade de métodos desenvolvidos para sua clivagem. Esta grande gama de métodos de abertura que será discutida a seguir ocorre pela relativa facilidade de clivar esse tipo de estrutura. Os anéis aziridínicos são heterociclos com três átomos, sendo um nitrogênio e dois carbonos sp<sup>3</sup>, que por sua hibridização deveriam ter ligações entre os átomos ligantes de 109,5°. No entanto, isto não ocorre devido à configuração do ciclo de três membros obrigar as ligações internas a adquirirem uma angulação de 60°. Assim, deixam o anel com tensão interna que é aliviada pela clivagem do mesmo, logo, a força motriz na abertura desses anéis é o alívio da tensão angular.

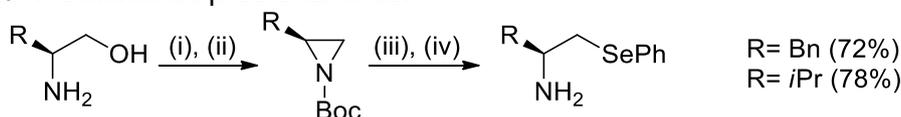
**Figura 7.** Anel aziridínico.



Um trabalho muito interessante com o uso de aziridinas foi desenvolvido por Braga, L. A. e colaboradores (2005),<sup>28</sup> com objetivo de obtenção de análogos de peptídeos não naturais contendo átomos de calcogênio. Para tal síntese foi

necessário o uso de  $\beta$ -calcogenaminas na sua forma de amina livre. A rota escolhida para síntese destas últimas foi a clivagem de anéis aziridínicos por calcogenolatos gerados pela redução de um dicalcogeneto por boridreto de sódio como mostra o Esquema 4.

**Esquema 4.** Síntese de  $\beta$ -selenaminas.



Condições reacionais:

(i)=  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , t.a., 3h

(ii)=  $\text{KOH}$ ,  $\text{TsCl}$ , THF, refluxo, 4h

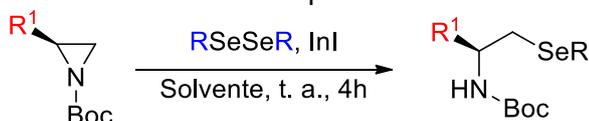
(iii)=  $\text{PhSeSePh}/\text{NaBH}_4$ , THF/EtOH (3:1), t. a., 24h

(iv)= TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t. a., 1h

A grande problemática desta síntese é o considerável número de etapas sintéticas para obtenção das  $\beta$ -calcogenaminas de interesse, sendo necessário o uso de grupos de proteção no nitrogênio da amina, assim acarretando em mais duas etapas sintéticas. Deve-se considerar ainda que aziridinas são moléculas pouco estáveis, necessitando sempre de armazenamento sob refrigeração; além disso sua síntese não apresenta grandes rendimentos e o alto custo do uso de reagentes e condições anidras são outros pontos desfavoráveis para seu uso.

Braga, A. L. e colaboradores (2006)<sup>29</sup> utilizaram do mesmo princípio que o método anterior para síntese de  $\beta$ -calcogenaminas a partir de aziridinas, com diferença que o nucleófilo de calcogênio foi gerado através da reação de um disseleneto com iodeto de índio. Logo, este método apresenta as mesmas desvantagens do método anterior, além de só funcionar com espécies de selênio e utilizar-se de um sal de índio que torna a síntese ainda mais dispendiosa.

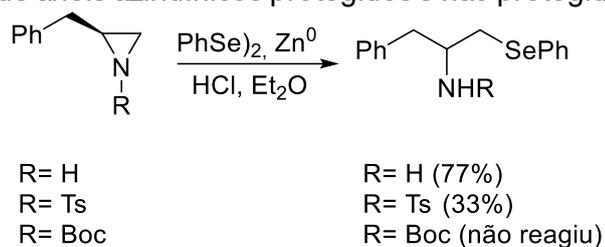
**Esquema 5.** Aberturas de aziridinas mediadas por  $\text{InI}$ .



O último método dessa série aqui exposta foi desenvolvido por Braga, A. L. e colaboradores (2009)<sup>30</sup> e utiliza também a abertura de anéis aziridínicos assim como nos casos anteriores. Porém, apresenta a vantagem de entregar a  $\beta$ -calcogenaminas na sua forma de amina livre, que é o mais desejável quando se pretende usá-las em sínteses posteriores. A síntese é realizada em uma mistura bifásica de éter etílico e uma solução de ácido clorídrico, e assim como nas estratégias anteriores utiliza-se também um dicalcogeneto como fonte para o calcogenolato. Nesse método, todavia, o dicalcogeneto é reduzido por zinco metálico.

Conforme observa-se no Esquema 6, o melhor rendimento ocorreu na abertura da aziridina não protegida, assim gerando a amina na sua forma livre. O método pode parecer muito promissor, porém a obtenção da aziridina com o nitrogênio desprotegido não é tarefa fácil e requer várias etapas, dificultando sua realização quando necessita-se  $\beta$ -calcogenaminas em quantidades significativas. Outro ponto desfavorável é que o método não funciona para espécies de enxofre.

**Esquema 6.** Abertura de anéis aziridínicos protegidos e não protegidos.

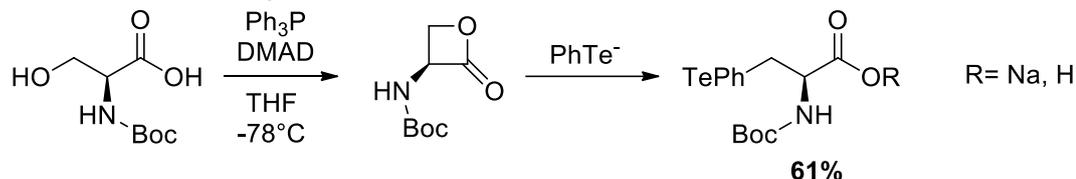


### 2.2.3.3. Preparação de $\beta$ -calcogenaminas através de reações de abertura de N-(Boc)- $\beta$ -lactonas

Uma forma de se obter  $\beta$ -calcogenaminas é através da abertura de  $\beta$ -lactonas, como foi a estratégia utilizada por Wessjohann L. A. e colaboradores (2006).<sup>31</sup> Esses ciclos foram clivados por espécies nucleofílicas de calcogenolatos para gerar as  $\beta$ -calcogenaminas N-protegidas. A metodologia é válida do ponto de vista sintético, mas ao mesmo tempo apresenta algumas problemáticas, como, por exemplo, a necessidade de quatro etapas sintéticas para obtenção da amina livre e também as condições de temperaturas muito baixas para síntese das N-(Boc)- $\beta$ -lactonas. Estas circunstâncias encarecem o

produto final e inviabilizam esta rota quando há necessidade de produzir as  $\beta$ -calcogenaminas em quantidade significativa.

**Esquema 7.** Abertura de  $\beta$ -lactonas.

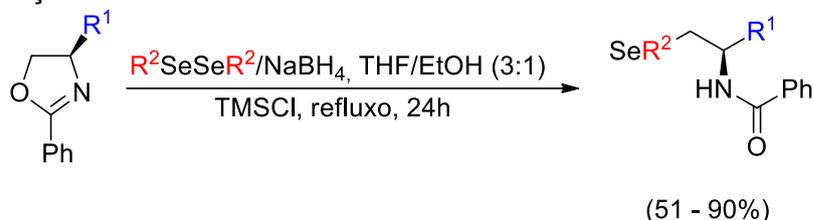


**2.2.3.4. Preparação de  $\beta$ -calcogenamidas através de reações de abertura de anéis 2-oxazolininas**

Outra técnica que tangencia uma estratégia na síntese de  $\beta$ -calcogenaminas é a abertura de anéis 2-oxazolinínicos. Quando anéis 2-oxazolinínicos reagem com ânions calcogenolato como espécies nucleofílicas, estes são clivados para dar  $\beta$ -calcogenamidas, como no esquema 8. Esta estratégia foi utilizada por Braga, A. L. e colaboradores (2005),<sup>32</sup> onde descreveram a síntese das  $\beta$ -selenamidas quirais a partir da reação de abertura dos anéis 2-oxazolinínicos por diferentes ânions organosselenolato.

Inicialmente no trabalho foi realizado um estudo sobre a influência do redutor e do ácido de Lewis, estabelecendo como melhor condição o uso de  $\text{NaBH}_4$  e  $\text{TMSCl}$ . Foi constatado a necessidade de um ácido de Lewis para aumentar o rendimento da reação. O ácido atua na formação de um complexo com a 2-oxazolina amplificando o caráter eletrofílico sobre o átomo de carbono a ser atacado no heterociclo, facilitando o ataque do nucleófilo.

**Esquema 8.** Reação de abertura do anel 2-oxazolidinona.



$R^1 = i\text{-Pr}, i\text{-Bu}, \text{Bn}, (\text{CH}_2)_2\text{SMe}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{OBn}, \text{CH}_2\text{OEt}, \text{CO}_2\text{Me}$   
 $R^2 = \text{Ph}, \text{Bu}, \text{Bn}, 2,4,6\text{-Me}_3\text{Ph}, p\text{-ClPh}, p\text{-MeOPh}$

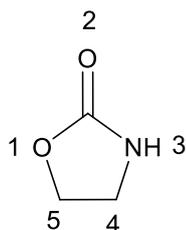
Como se pode observar no Esquema 8, esta reação produz uma  $\beta$ -calcogenamida que primeiramente poderia ser transformada em uma  $\beta$ -

calcogenamina por uma reação de hidrólise. Porém, essas reações se dão normalmente em condições extremamente ácidas e sob refluxo por longos períodos, condições essas que poderiam vir a degradar as  $\beta$ -calcogenaminas assim geradas.

### 2.2.3.5. Preparação de $\beta$ -calcogenaminas através de reações de abertura de anéis 2-oxazolidinonas

Outra estratégia utilizada para síntese de  $\beta$ -calcogenaminas é a abertura regioseletiva de anéis 2-oxazolidinonas. Esta classe de moléculas se caracteriza como um heterociclo de cinco átomos (Figura 8). Uma das vantagens de se trabalhar com estas moléculas é a sua alta estabilidade, podendo ser armazenadas por longos períodos, especialmente sob refrigeração. Além disso, os derivados cujo átomo de nitrogênio está ligado a um átomo de hidrogênio, se apresentam no estado sólido, o que facilita muito o seu manuseio e a sua purificação. Essas características são extremamente desejáveis para um material de partida em qualquer rota sintética.

**Figura 8.** Anel 2-oxazolidinona.



Do ponto de vista bioquímico, as oxazolidinonas são utilizadas principalmente como antimicrobianos. O seu efeito antibacteriano se deve à inibição da síntese de proteínas bacterianas em estágios iniciais, apresentando um mecanismo de ação completamente diferente dos demais antibióticos, que em sua maioria atuam em fases mais avançadas da proliferação bacteriana. A inibição da síntese proteica bacteriana pelas oxazolidinonas é baseada no bloqueio da formação do complexo de iniciação, processo de translação bacteriana.<sup>33</sup>

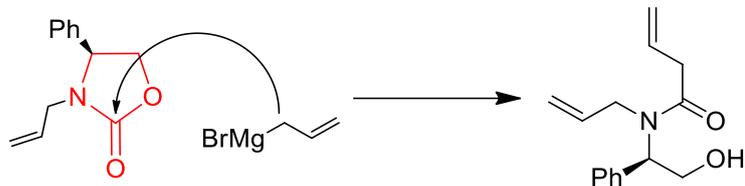
Essa classe de substâncias também tem uma grande importância em síntese orgânica, especialmente atuando como auxiliares quirais em etapas de indução de quiralidade. Popularizadas por David Evans, as 2-oxazolidinonas derivadas

de aminoácidos foram aplicados em muitas transformações estereoseletivas, incluindo reações aldol,<sup>34</sup> reações de alquilação<sup>35</sup> e reações de Diels-Alder.<sup>36</sup>

As 2-oxazolidinonas quirais utilizadas para essa finalidade são substituídas nas posições 4 e/ou 5, que são também as posições onde aparece o centro de quiralidade na molécula. Por conta do maior impedimento estérico em uma das faces da 2-oxazolidinona, os substituintes direcionam a entrada do eletrófilo de maneira estereo-controlada. Após a realização da etapa de indução de quiralidade, o auxiliar é então removido, geralmente através de hidrólise.

Há poucos estudos existentes envolvendo a abertura desse tipo de anéis 2-oxazolidinonas e geralmente, envolvem nucleófilos duros que tendem a atacar no carbono carbonílico, levando à preparação de amidas.<sup>37</sup>

**Esquema 9.** Abertura de 2-oxazolidinonas com nucleófilos duros.



Essas calcogenaminas quirais poderiam ser sintetizadas pela abertura regioseletiva de anéis 2-oxazolidinonas, uma classe que pode ser obtida a partir da ciclização de 1,2-aminoalcoois. Estes últimos, por sua vez, poderiam ser obtidos pela redução de aminoácidos naturais que, por serem enantiomericamente puros, forneceriam uma plataforma quiral (“*chiral pool*”) cuja configuração deverá ser mantida em todas as etapas.

O fato de se empregar um enantiômeros puro (ou em elevada pureza óptica) é muito relevante na preparação de moléculas com finalidades terapêuticas, tendo em vista que os diferentes enantiômeros de uma mesma molécula podem apresentar atividades muito diferentes quando expostas a um ambiente quiral, como o nosso organismo.

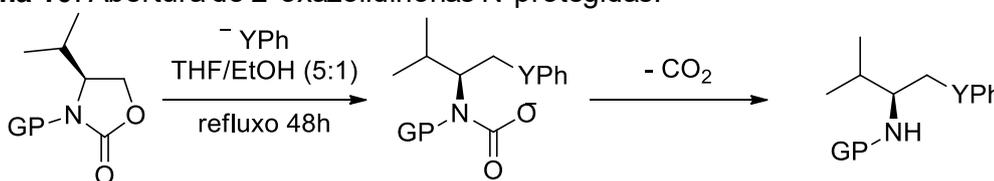
Um exemplo é o caso da talidomida (Bayer) que, no final da década de 1950, foi comercializada como um fármaco por conta de sua atividade sedativa e hipnótica. Mesmo tendo um centro de quiralidade, a droga era administrada em sua forma racêmica. Apesar de parecer relativamente inócua, seu uso por mulheres grávidas resultou em uma alta incidência de mortes fetais, neonatais e más-formações congênitas.<sup>38</sup> A teratogenicidade foi posteriormente identificada

como sendo uma propriedade somente do enantiômero (S).<sup>39</sup> É, portanto, altamente desejável que sejam preparadas moléculas em sua forma enantiomericamente pura, para se estudar suas propriedades físicas e biológicas.

Portanto, a utilização de aminoácidos naturais como materiais de partida oferece vantagens muito interessantes, como: **(i)** o custo relativamente baixo e a alta disponibilidade desses aminoácidos - o que é muito interessante visando uma preparação futura das calcogenaminas em grandes escalas; **(ii)** o fornecimento de uma plataforma quiral, cuja configuração do centro de quiralidade deverá permanecer inalterada durante toda a síntese.

Porém, ao mesmo tempo em que a alta estabilidade das 2-oxazolidinonas as torna uma ótima escolha como precursores em rotas sintéticas, também as transformam em moléculas difíceis de trabalhar justamente pela sua baixa reatividade. Por isso alguns trabalhos na literatura como o desenvolvido por Braga, A. L. e colaboradores (2008),<sup>40</sup> utilizam 2-oxazolidinonas N-protetidas como no Esquema 10, que sofrem então um ataque nucleofílico de uma espécie calcogenolato para dar a β-calcogenaminas protegida. Logo, esse método necessita de duas etapas a mais quando o objetivo é a obtenção da amina na sua forma livre. Isto encarece o produto final e se tem uma diminuição no rendimento total uma vez que apresenta mais etapas sintéticas.

**Esquema 10.** Abertura de 2-oxazolidinonas N-protetidas.

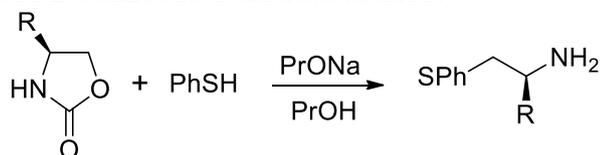


Y= S, Se, Te  
GP= grupo protetor

Outro trabalho muito interessante do ponto de vista sintético na obtenção de β-calcogenaminas, é o método desenvolvido por Ishibashi, H. e colaboradores (2001).<sup>41</sup> Neste trabalho os anéis 2-oxazolidinona, assim como no método exposto anteriormente, foram clivados com espécies calcogenolato; mas diferente do primeiro método, este só é válido para síntese de β-calcogenaminas de enxofre, uma vez que se utiliza de um tiol e uma base forte para gerar o íon

tiolato, que cliva o anel e gera a amina de interesse. Logo, tem se a problemática deste método, que além de só gerar  $\beta$ -calcogenaminas de enxofre, também necessitar do emprego de bases extremamente fortes e com isso a necessidade de solventes secos. Devemos considerar ainda o fato de serem utilizados tióis como matéria prima, que além de mal cheirosos, são muitas vezes irritativos.

**Esquema 11.** Abertura de 2-oxazolidinonas com tiolatos.



Por isso, o presente trabalho visou o desenvolvimento de uma nova metodologia de abertura de anéis 2-oxazolidinonas com espécies nucleofílicas de calcogênios, para gerar as calcogenaminas na forma de amina livre, sem a necessidade de uma etapa prévia de proteção do nitrogênio. Além de também realizar a troca do hidrogênio azo por algum grupo que não fosse somente um grupo protetor, mas sim uma cadeia carbônica que mantivesse a integridade na amina após a reação de abertura, gerando assim uma amina secundária, também de grande interesse sintético. Além de aumentar a complexidade da molécula que pode ser variada e modificada, gerando assim um leque ainda maior de moléculas com diferentes propriedades.

### 2.3. Doença de Chagas

A Doença de Chagas também conhecida como tripanossomíase americana foi descrita pela primeira vez em 1909 pelo médico brasileiro Carlos Justiniano Ribeiro Chagas, que observou pela primeira vez no sangue humano o parasito *Trypanosoma cruzi*, uma espécie de protozoário flagelado da família Trypanosomatidae, que é o agente etiológico deste mal. O nome do parasito foi dado por seu descobridor, o cientista Carlos Chagas, em homenagem ao seu mentor, o cientista Oswaldo Cruz.<sup>42</sup>

A Doença de Chagas ainda é foco de grande atenção e preocupação, mesmo após mais de um século de sua descoberta, pois é uma doença tropical

negligenciada de alcance mundial que atinge milhões de pessoas, especialmente na América Latina, onde é endêmica. Neste sentido, a doença de Chagas atinge cerca de 10 milhões de pessoas e é considerada uma patologia de alta prioridade nos programas de pesquisa e desenvolvimento de fármacos, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS).

Além de endêmica em diversos países latino-americanos, as correntes migratórias têm sido responsáveis por disseminar a doença na América do Norte e em alguns países da Europa, Ásia e Oceania.<sup>43</sup> Um estudo de 2011 estimou entre 68.000 e 123.000 casos da Doença de Chagas em diversos países da Europa, entre eles, Portugal, Espanha, Suíça, França, Dinamarca, Holanda, Alemanha, Bélgica e Reino Unido.<sup>44</sup>

Dentre os países endêmicos, o Brasil lidera o ranking de pessoas infectadas, ao lado de Argentina e México. Para o qual estima-se que o número de portadores da doença ultrapasse 1 milhão de pessoas. Esta é uma estimativa conservadora, pois há quase dez anos já identificava-se que devido à subnotificação o número total de casos poderia chegar a 3 milhões.<sup>45, 46</sup>

Grande parte do verdadeiro ônus econômico da Doença de Chagas pode permanecer oculto por anos. Embora até 10 milhões de pessoas possam estar infectadas com *Trypanosoma cruzi*, muitos indivíduos infectados podem permanecer assintomáticos por mais de uma década. Sendo assim, a ausência de diagnósticos é uma constante, dada a não utilização adequada dos protocolos de detecção da doença por parte dos órgãos de saúde, especialmente nos países endêmicos.<sup>47</sup>

Especificamente acerca do parasito, desde 1909 o seu ciclo de vida foi caracterizado. Para colonizar com êxito o hospedeiro mamífero e o vetor triatomíneo, o *T. cruzi* assume três formas morfológicas distintas em diferentes estágios de desenvolvimento.<sup>48</sup> As formas amastigotas e epimastigota replicam-se por fissão binária em células de mamíferos e no intestino posterior do vetor triatomíneo, respectivamente. As formas tripomastigotas não são replicativas e estão presentes em dois estágios distintos do ciclo de vida: (i) na corrente sanguínea do hospedeiro mamífero (tripomastigotas em forma de corrente sanguínea) e (ii) no reto e nas fezes dos vetores (tripomastigotas metacíclicos infecciosos).<sup>49</sup>

Os insetos triatomíneos que se alimentam de um hospedeiro infectado podem ingerir tripomastigotas extracelulares, que passam para o intestino médio, onde ocorre a transformação em uma forma esferomastigota intermediária. A diferenciação de esferomastigotas em epimastigotas ocorre em resposta à diminuição dos níveis ambientais de glicose à medida que a farinha de sangue é digerida.<sup>50</sup> As epimastigotas se multiplicam por fissão binária no intestino posterior e migram para o reto, onde se ligam hidrofobicamente à cutícula intestinal cerosa pelos flagelos e se transformam em tripomastigotas metacíclicos infecciosos, completando assim o ciclo de vida.

A fase aguda da doença começa 1 a 2 semanas após a transmissão transmitida por vetor e dura aproximadamente 8 semanas. Os pacientes geralmente são assintomáticos ou apresentam sintomas leves e inespecíficos, como febre. Um abscesso ou chaga de *T. cruzi* pode ocorrer no local da inoculação. A entrada de parasitas pela conjuntiva pode resultar em edema palpebral unilateral (o sinal de Romaña).<sup>51</sup> No entanto, o inchaço palpebral pode ser causado por uma reação alérgica a antígenos salivares ou fecais de triatomíneos. O diagnóstico confirmado de infecção por *T. cruzi* é obrigatório, mesmo no cenário de exposição do vetor e aparente sinal de Romaña.

A Doença de Chagas aguda grave, incluindo miocardite, derrame pericárdico e / ou meningoencefalite, é rara, mas quando ocorre, o risco de mortalidade é alto.<sup>52</sup> Na ausência do sinal de Romaña ou manifestações graves, as infecções individuais raramente são diagnosticadas durante a fase aguda.

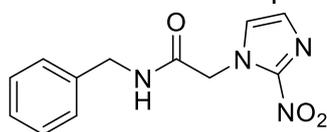
Quando a Doença de Chagas não é diagnosticada em seu período inicial, a fase aguda evolui para a fase crônica, e que se prolonga por toda a vida do indivíduo infectado, pois não tem cura e tampouco tratamento eficaz. A doença é comumente descoberta somente na fase crônica sintomática, caracterizada pelo crescimento anormal e pelos graves danos das funções de órgãos do sistema circulatório. Afeta principalmente o coração, causando insuficiência cardíaca, arritmias e outros transtornos; e o sistema digestório, causando dilatação do esôfago e do cólon.<sup>53</sup> Essas manifestações clínicas muitas vezes levam o paciente a morte.<sup>54</sup>

Além dessas problemáticas, uma grande parcela dos indivíduos infectados perde a sua capacidade produtiva, assim gerando impactos sociais e econômicos fortemente negativos. As perdas em salário e produtividade no Brasil superam 1,3 bilhões de dólares anuais.<sup>55</sup>

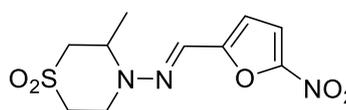
Apesar de ser considerada uma doença tropical, a sua distribuição mundial tem crescido de maneira expressiva. A Doença de Chagas tem um sério impacto econômico no mundo. O custo do tratamento nos Estados Unidos é estimado em US\$900 milhões anualmente, que inclui hospitalização e dispositivos médicos como marca-passos. O custo global é estimado em US\$7 bilhões.<sup>55</sup>

Apesar de a doença ter sido relatada há mais de 100 anos, os medicamentos que são utilizados para o tratamento ainda são restritos e pouco eficientes. Os únicos dois medicamentos disponíveis o benzonidazol (Rochagan®, da Roche) e o nifurtimox (Lampit®, da Bayer) - cujas fórmulas estruturais se encontram na Figura 9 - foram desenvolvidos na década de 1970 e apresentam vários problemas, como baixa eficácia e elevada toxicidade <sup>56</sup>, eficiência moderada na fase aguda da doença e baixa eficácia na fase crônica, além de longos períodos de tratamento e contraindicação na gravidez. Além disso, a toxicidade do nifurtimox causou a sua retirada do mercado brasileiro, tornando o benzonidazol a única alternativa para o tratamento. Esse último além dos problemas mencionados acima tem um agravante: muitos pacientes abandonam o tratamento devido aos sérios efeitos adversos, que incluem, dermatites, edema generalizado, febre e dores musculares.<sup>57</sup>

**Figura 9.** Fórmulas estruturais dos compostos utilizados na quimioterapia chagásica.



Benzonidazol



Nifurtimox

Devido a pouco eficácia da (mono)terapia no combate ao *T. cruzi* e acrescentando-se a este fato a elevada incapacitação e a significativa perda econômica de mão de obra nos países afetados pela Doença de Chagas, há a urgente necessidade do desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento desta doença. Esse desenvolvimento deve ser focado no auxílio do controle, na prevenção e na evolução a formas crônicas da Doença de Chagas.

Ademais, nos últimos anos, os químicos medicinais têm empregado o planejamento racional para o desenvolvimento de novos candidatos anti-*T. cruzi*, o que, em tese, poderá incrementar o número de protótipos promissores. Dentre as possibilidades de planejamento, destacam-se as estratégias que utilizam os alvos moleculares reconhecidos e validados pela comunidade científica, tais como proteases (exemplo cruzaina) como é o caso da pesquisa relatada nesta dissertação.

### **2.3.1. Proteases e cruzaina**

As proteases são uma classe de enzimas que catalisam a hidrólise de ligações peptídicas. Em protozoários como o *T. cruzi*, possuem funções múltiplas que compreendem desde a invasão celular até a evasão do parasito do sistema imune do hospedeiro.<sup>58</sup>

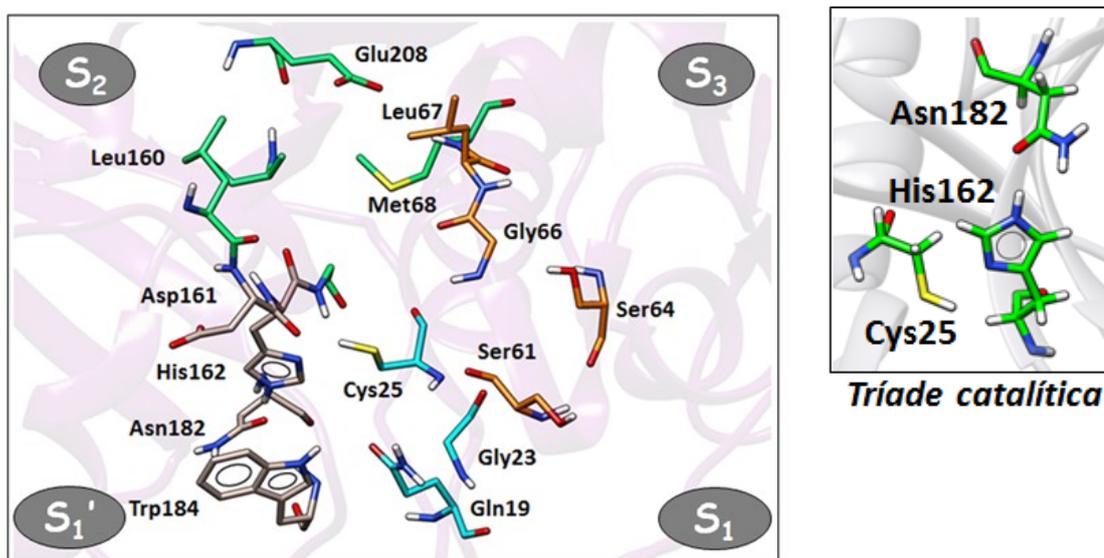
Quando removem resíduos de aminoácidos das extremidades, estas enzimas são chamadas de exopeptidases, podendo ainda ser chamadas de aminopeptidases (resíduo N-terminal) ou carboxipeptidases (resíduo C-terminal). Já as proteases que hidrolisam ligações peptídicas internas, são chamadas de endopeptidases.<sup>59</sup>

A enzima cruzaina (EC 3.4.22.51) é a principal cisteíno-protease de *T. cruzi* e está entre os alvos mais explorados no desenvolvimento de candidatos a novos fármacos para a doença de Chagas. É uma protease essencial para a sobrevivência do parasita *T. cruzi* atuando em todo o seu ciclo de vida, como em sua nutrição, desenvolvimento e evasão do sistema imune e invasão celular do hospedeiro.<sup>60, 61</sup> Logo a síntese de compostos com capacidade de inibir tal enzima constitui uma estratégia de grande valor na obtenção de fármacos antichagásicos.

A cruzaina é pertencente à família da papaína e é expressa nas três formas morfológicas do *Trypanosoma cruzi*, sendo até 10 vezes mais ativa na forma epimastigota. Ela é um alvo validado com base em estudos bioquímicos e modelo animal. Esta enzima possui quatro subsítios: S1, S2, S3 e S1' (Figura 10). O subsítio S2 possui resíduos hidrofóbicos e na extremidade contém o GLU208 carregado negativamente, podendo estar exposto ao solvente, que garante a especificidade nesse bolsão. O S1' contém o Trp184 e esse é

conservado dentre os membros da família da papaína. O subsítio S2 é mais específico e menos exposto ao solvente do que os demais subsítios. Porém, todos os subsítios são fundamentais no reconhecimento entre o substrato e a enzima.

**Figura 10.** Subsítios da enzima curzaina.



### 2.3.2. Planejamento e Otimização de fármacos antichagásicos por estratégias do tipo LBDD e SBDD.

Estratégias modernas de planejamento de fármacos se fundamentam no conhecimento da fisiopatologia das doenças, no estudo de suas vias bioquímicas e na seleção de alvos moleculares. As ferramentas biotecnológicas modernas têm fornecido informações valiosas para a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos. A química medicinal possui papel fundamental em vários processos que visam à identificação de substâncias bioativas e no desenvolvimento de compostos com propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas otimizadas.

O processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos vem passando por grandes transformações nas últimas décadas. Tradicionalmente, os compostos eram sintetizados baseando-se em moléculas com atividade

biológica conhecida, e testadas principalmente em modelos experimentais em animais.<sup>62</sup> Posteriormente, surgiram as triagens de alto rendimento (HTS, do inglês *High-Troughput Screening*), que é um método para experimentação científica, especialmente usado na descoberta de medicamentos e relevante para os campos da biologia e da química.

Usando robótica, software de processamento, dispositivos de manuseio de líquidos e detectores sensíveis, a triagem de alto rendimento permite que se realize rapidamente milhares de testes químicos, genéticos ou farmacológicos. Através deste processo, é possível identificar rapidamente compostos ativos.<sup>63</sup> E também as triagens virtuais (VS, do inglês *Virtual Screening*) que utilizavam grandes coleções virtuais de compostos.<sup>64</sup> Atualmente esse processo vem se beneficiando cada vez mais através da aplicação de métodos modernos de química medicinal que integram estratégias computacionais e experimentais.

Um dos grandes desafios nos projetos de planejamento de novos fármacos é a identificação de moléculas bioativas, que possam ter suas propriedades farmacodinâmicas, e farmacocinéticas otimizadas através de modificações estruturais. Assim, a Química Medicinal desempenha um papel de integração entre a Química e a Biologia, e envolvendo também o conhecimento das Ciências Médicas e Farmacêuticas, e é importantíssimo nos estudos das relações entre a estrutura química e a atividade (SAR, do inglês *Structure-Activity Relationships*).

A descoberta de fármacos na atualidade é fruto, na maioria das vezes, de uma sinergia entre ferramentas experimentais e computacionais. A utilização de metodologias SBDD (*Structure Based Drug Design*) e LBDD (*Ligand Based Drug Design*) é bastante útil e tem sido explorada tanto no meio acadêmico quanto na indústria com ótimos resultados. De forma geral, a escolha de qual metodologia deve ser usada depende da natureza, da quantidade e qualidade da informação molecular que se tem disponível para o problema em questão. Uma vez que abordagens do tipo LBDD são úteis quando há apenas informação da pequena molécula em questão. Já em abordagens do tipo SBDD a ação se baseia na incorporação de informação estrutural sobre o receptor no qual essa pequena molécula se liga. Se há bastante informação tanto do receptor quanto do ligante

essas duas ferramentas podem ser utilizadas de forma combinada para dar um maior entendimento e abrir novas oportunidades dentro do estudo.

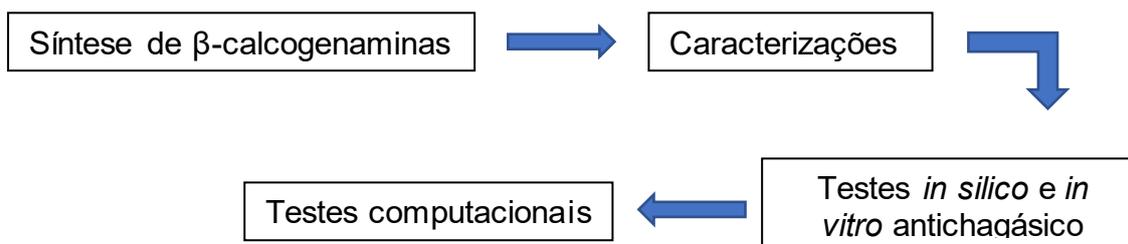
O método SBDD utiliza as informações do alvo macromolecular, para estimar a conformação bioativa dos ligantes, investigar as interações intermoleculares, estimar a energia de ligação e classificar os ligantes em triagens virtuais de larga escala. Os métodos LBDD utilizam as informações dos ligantes, e são calculados os descritores moleculares, na qual são correlacionados por métodos estatísticos, gerando os modelos de QSAR. Os modelos de QSAR são funções matemáticas capazes de prever a atividade biológica. Além da predição, eles são importantes para guiar na síntese de novos compostos, gerar hipóteses farmacofóricas e atuarem como filtros em triagens virtuais.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo geral

O presente trabalho tem por objetivo a preparação de calcogenaminas quirais através de reações de abertura regioseletiva de anéis 2-oxazolidinonas com ânions calcogenolato atuando como nucleófilos. E testar as moléculas obtidas como potenciais compostos antichagásicos.

#### Esquema 12. Esquema Geral



#### 3.2. Objetivos específicos

- Reduzir os *L*-aminoácidos de partida aos seus respectivos aminoálcoois;
- De posse dos aminoálcoois, preparar os respectivos anéis 2-oxazolidinonas;
- Estudar as reações de abertura dos anéis 2-oxazolidinonas com ânions calcogenolatos para a obtenção das calcogenaminas quirais;
- Caracterizar os produtos através de técnicas de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , HRMS, entre outras;
- Realizar estudos de cinética enzimática utilizando as calcogenaminas sintetizadas para a identificação de novos possíveis inibidores da enzima cruzaina.
- Realizar estudos de docagem molecular e desenvolver modelos farmacofóricos para a identificação das características estruturais essenciais para o estabelecimento de interações intermoleculares com a cruzaina.
- Gerar modelos de QSAR 2D e identificar as características moleculares que determinam a atividade dos compostos investigados.
- Avaliar *in vitro* os inibidores mais promissores contra o *T. cruzi*;
- Avaliação da citotoxicidade dos compostos mais ativos.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. Redução dos Aminoácidos

No que diz respeito à redução dos aminoácidos aos seus respectivos aminoálcoois os resultados foram bastante satisfatórios como mostrado na Tabela 3 abaixo. Este método de redução é muito interessante uma vez que se usa de reagentes baratos quando comparados com os métodos mais tradicionais de redução de carboxilas, sendo na maioria das vezes empregados redutores muito reativos como hidreto de lítio e alumínio, sendo assim necessário o uso de solventes anidros e reações em atmosfera inerte, o que encarece a reação e aumenta seu grau de dificuldade.

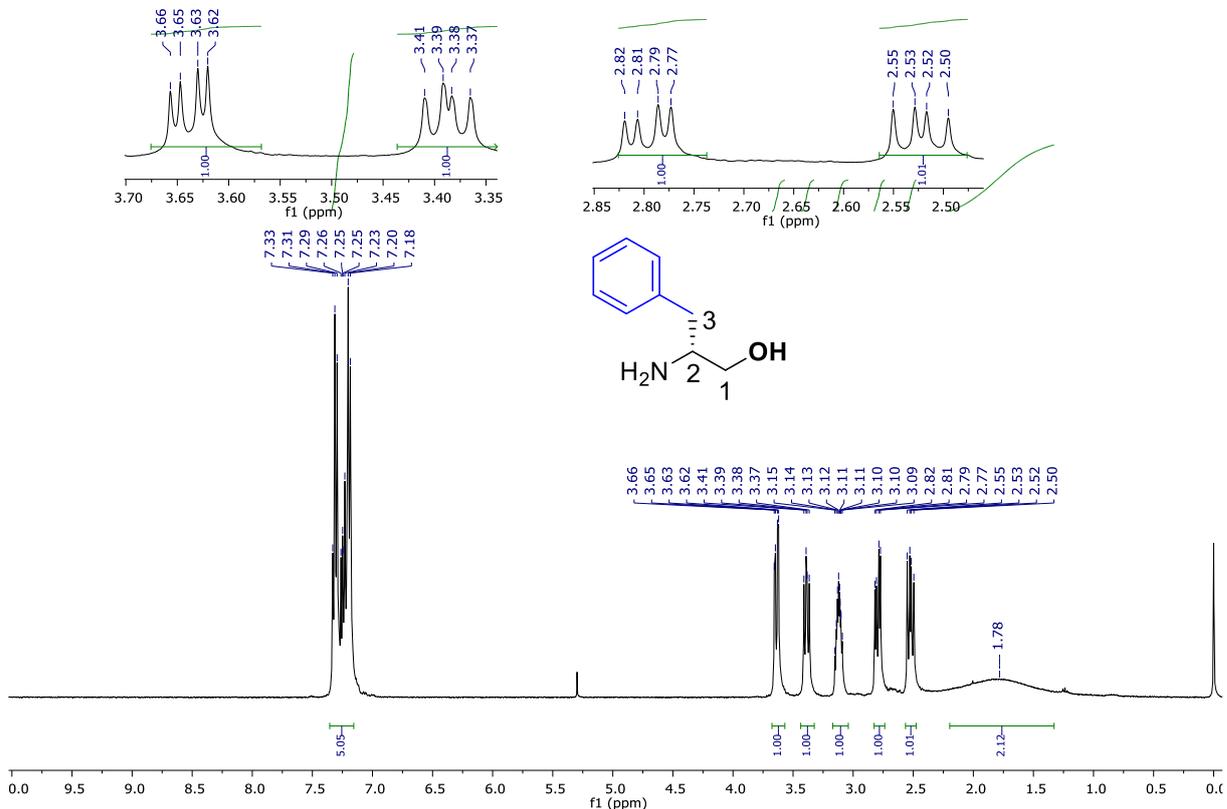
**Tabela 3.** Preparação dos aminoálcoois.

R	Aminoácido	Aminoálcool	Rendimento (%)
Bn	<b>1a</b>	 <b>2a</b>	95
<i>i</i> -Pr	<b>1b</b>	 <b>2b</b>	96
<i>i</i> -Bu	<b>1c</b>	 <b>2c</b>	95
Ph	<b>1d</b>	 <b>2d</b>	88
Bn	<b>1e</b>	 <b>2e</b>	56

Os aminoálcoois sólidos foram facilmente purificados por recristalização, já os aminoálcoois líquidos foram purificados por destilação a pressão reduzida. Para confirmar o sucesso das reações, foram feitas análises de ressonância

magnética nuclear de hidrogênio, para exemplificar temos um espectro discutido abaixo:

**Figura 11.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 1e em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 11), pode-se observar em 1,78 ppm um simpleto com integral relativa correspondente a 2 hidrogênios do  $\text{NH}_2$ . Em 2,52 e 2,80 pode-se observar dois duplos dupletos que são referentes aos dois hidrogênios do carbono 3. Localizado entre 3,05 e 3,16 ppm, é possível observar um multipeto com integral relativa para 1 hidrogênio, referente ao CH do centro esteriogênico, carbono 2. Em 3,39 e 3,64 pode-se observar dois duplos dupletos que são referentes aos dois hidrogênios do carbono 1. E na região dos aromáticos é possível observar um multipeto com integral relativa para 5 hidrogênios, referente aos CH do anel aromático.

#### 4.2. Síntese das 2-oxazolidinonas

Na ciclização dos aminoálcoois para obtenção dos anéis 2-oxazolidinonas os rendimentos também foram bastante satisfatórios, menos para o anel mais simples derivado da etanolamina e para o derivado do triptofanol, estes com

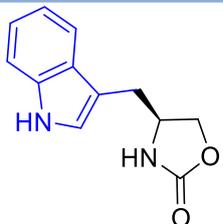
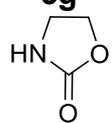
rendimento de 51% e 45% respectivamente como mostra a Tabela 4. Esse método além de muito eficiente e de fácil execução, se mostra interessante pois é rápido e faz uso de solvente verde no caso dietilcarbonato que, além de barato, é o próprio reagente responsável pela ciclização.

**Tabela 4.** Preparação dos anéis 2-oxazolidinonas.

$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R})-\text{CH}_2-\text{OH} + \text{Et}_2\text{CO} \xrightarrow[\text{refluxo 4h}]{\text{K}_2\text{CO}_3 (10 \text{ mol}\%)} \text{2-oxazolidinone}(\text{R})$

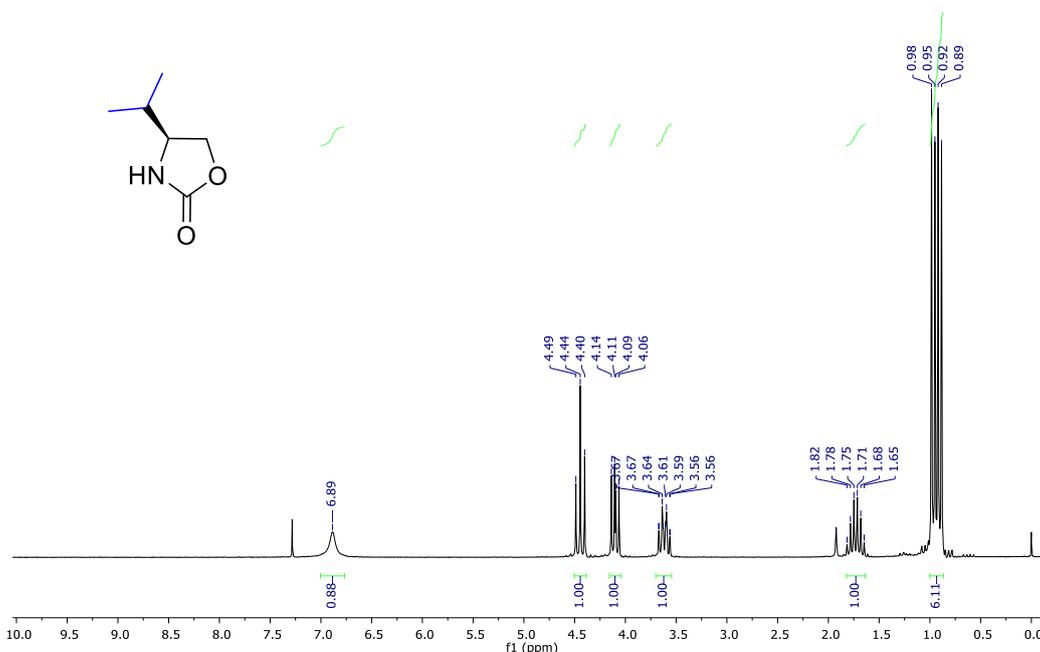
excesso

R	Aminoálcool	2-oxazolidinona	Rendimento (%)
Bn	<b>2a</b>	 <b>3a</b>	87
<i>i</i> -Pr	<b>2b</b>	 <b>3b</b>	88
<i>i</i> -Bu	<b>2c</b>	 <b>3c</b>	82
Ph	<b>2d</b>	 <b>3d</b>	81
Bn	<b>2e</b>	 <b>3e</b>	77
S-Bu	<b>2f</b>	 <b>3f</b>	76

2-indol		45
H	<p><b>3g</b></p>  <p><b>3h</b></p>	51

É conveniente destacar que todas as 2-oxazolidinonas foram purificadas por recristalização dando belos cristais incolores no formato de agulhas, com exceção do derivado da leucina, isoleucina e do triptófano, sendo que os dois primeiros tem um ponto de fusão muito baixo e se mostram como um sólido/líquido a temperatura ambiente, logo esses foram purificado por coluna cromatográfica, o mesmo método de purificação foi utilizado para o derivado do triptófano mas pelo fato da reação dar origem há muitos subprodutos uma vez que o seu aminoálcool não pode ser isolado e a reação de ciclização foi feita com o produto extraído da reação de redução. Para confirmar o sucesso das reações, foram feitas análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, para exemplificar temos um espectro discutido abaixo:

**Figura 12.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3b em  $\text{CDCl}_3$  operado em 200 MHz.



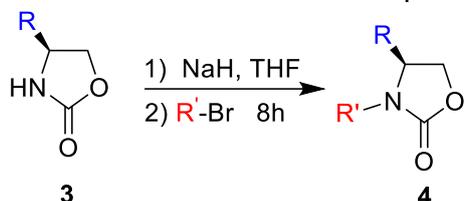
No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 12), pode-se observar em 0,89 e 0,98 ppm um duplo duplete com integral relativa correspondente a 6 hidrogênios, referente as duas metilas do substituinte iso-propil. Localizado entre 1,65 e 1,82 ppm, é possível observar um multiplete com integral relativa para 1 hidrogênio, referente ao CH vizinho das metilas do substituinte iso-propil. Localizado entre 3,56 e 3,67 ppm, é possível observar um multiplete com integral relativa para 1 hidrogênio, referente ao CH do centro esteriogênico. Localizado entre 4,06-4,14 e 4,40-4,49 ppm, é possível observar um duplo duplete e um tripleto respectivamente, com integral relativa de 1 hidrogênio para cada, referentes ao  $\text{CH}_2$  vizinho ao oxigênio do anel. Em 6,89 ppm, podemos observar um singlete com integral relativa a 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio.

### 4.3. Síntese das 2-oxazolidinonas *N*-aliladas

Para obter uma maior variabilidade de moléculas os anéis 2-oxazolidinonas também podem ser alquilados antes da abertura. Essa reação é muito interessante do ponto de vista sintético uma vez que permite uma monoalquilação, o que seria muito difícil de se obter após abertura em uma única etapa, pois teríamos uma amina primária. Além dessa grande vantagem, também pode-se modificar ainda mais o grupamento adicionado antes da

abertura pois temos uma dupla terminal no caso da alilação. Os rendimentos da benzilação foram bastante expressivos, enquanto que os de alilação foram apenas satisfatórios como mostra a tabela abaixo:

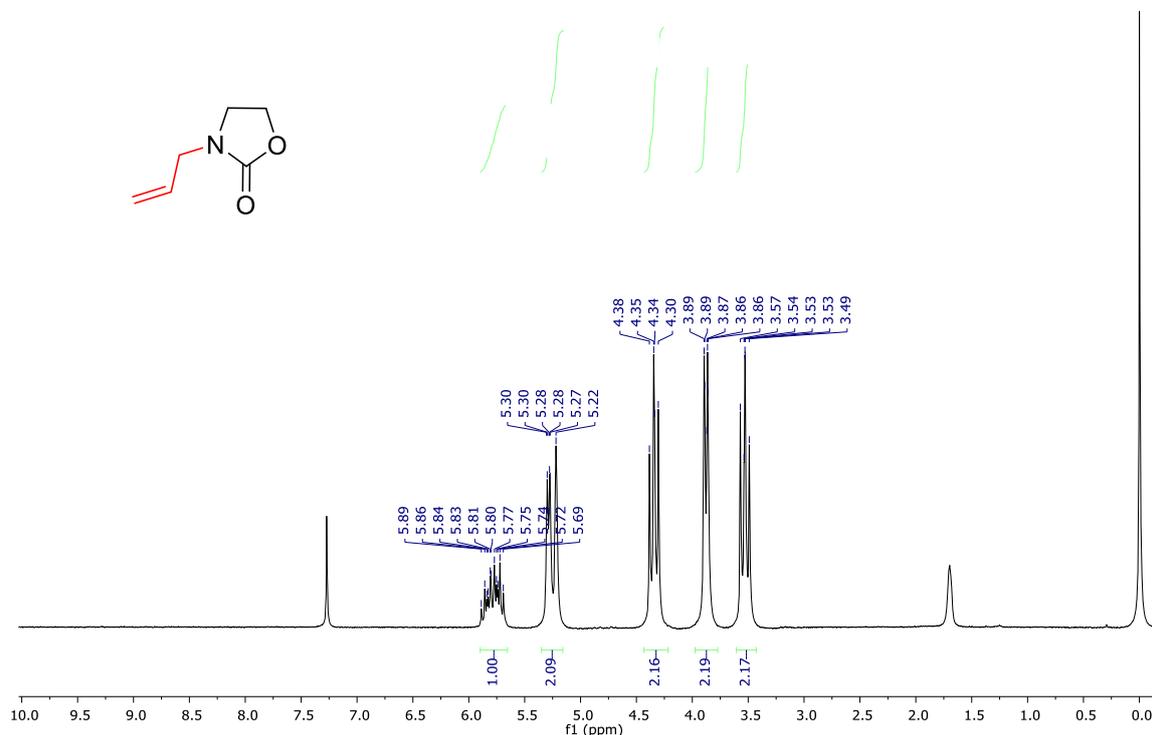
**Tabela 5.** Preparação dos anéis 2-oxazolidinonas N-alquilados.



R	R'	2-oxazolidinona	2-oxazolidinona N- alilada	Rendimento (%)
Bn	alil	<b>3a</b>	 <b>4a</b>	48
Bn	Bn	<b>3a</b>	 <b>4b</b>	83
<i>i</i> -Pr	Bn	<b>3b</b>	 <b>4c</b>	69
H	alil	<b>3h</b>	 <b>4d</b>	48
H	Bn	<b>3h</b>	 <b>4e</b>	58

Para confirmar o sucesso das reações, foram feitas análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, para exemplificar temos um espectro discutido abaixo:

**Figura 13.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da 2-oxazolidinona derivada da etanolamina alilada.



No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 13), pode-se observar em 3,49 e 3,57 ppm um multipeto com integral relativa correspondente a 2 hidrogênios, referente ao  $\text{CH}_2$  do ciclo ligado ao nitrogênio. Localizado entre 3,86 e 3,89 ppm, é possível observar um multipeto com integral relativa para 2 hidrogênios, referente ao  $\text{CH}_2$  vizinho do nitrogênio fora do ciclo. Localizado entre 4,30 e 4,38 ppm, é possível observar um duplo dupeto com integral relativa para 2 hidrogênios, referente ao  $\text{CH}_2$  vizinho do oxigênio no ciclo. Localizado entre 5,22 e 5,30 ppm, é possível observar um multipeto com integral relativa para 2 hidrogênios, referente ao  $\text{CH}_2$  da insaturação. Em 5,69 e 5,89 ppm, é possível observar um multipeto com integral relativa para 1 hidrogênio, referente ao CH da insaturação.

#### 4.4. Síntese das 2-oxazolidinonas *N*-ariladas

Outra estratégia que também pode ser empregada para aumentar ainda mais as possibilidades de variação estrutural para essa classe de moléculas é um

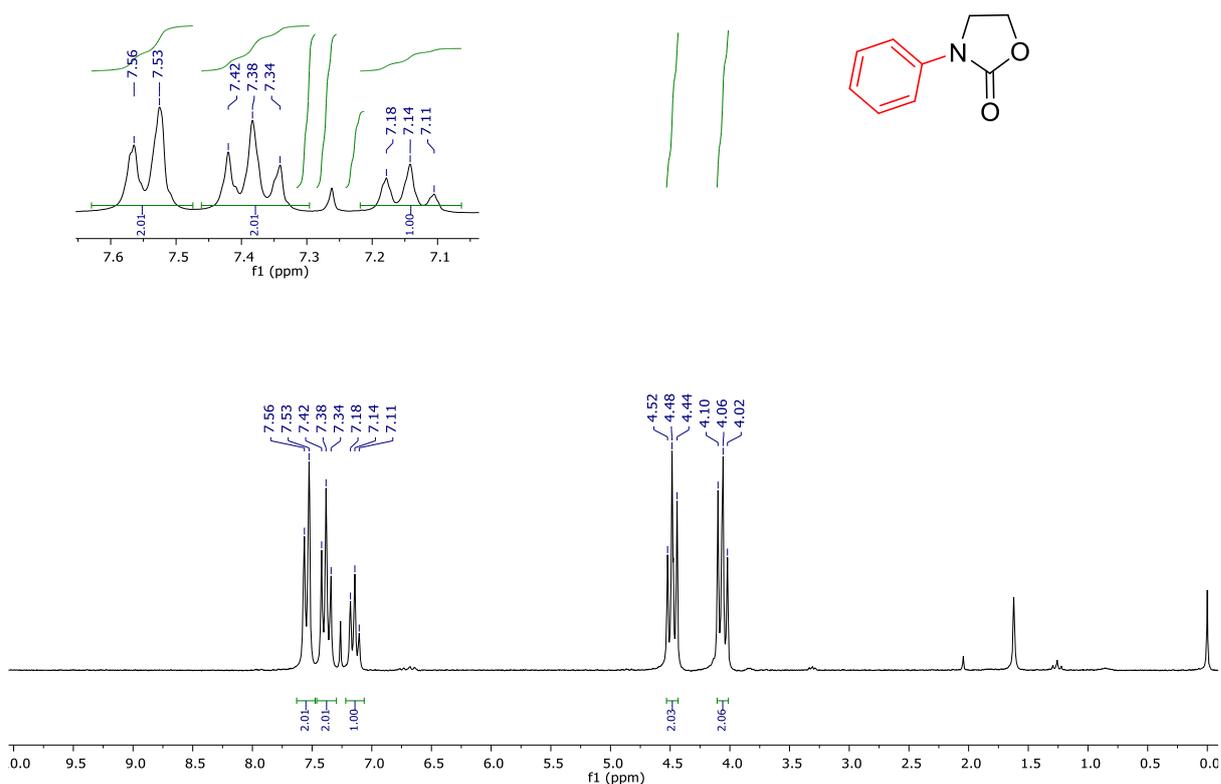
acoplamento entre o nitrogênio da 2-oxazolidinona e um carbono do tipo sp<sup>2</sup> de um anel aromático mediado por catalise com cobre como mostra a Tabela 6:

**Tabela 6.** Preparação dos anéis 2-oxazolidinonas *N*-arilados.

R'	2-oxazolidinona	2-oxazolidinona <i>N</i> -arilada	Rendimento (%)
Ph	<b>3a</b>	 <b>5a</b>	85
Ph	<b>3h</b>	 <b>5b</b>	67

Os compostos foram purificados por cromatografia em sílica gel com rendimentos bastante satisfatórios, se apresentando como um sólido branco cristalino. Para confirmar o sucesso das reações, foram feitas análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, para exemplificar temos um espectro discutido abaixo:

**Figura 14.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 5b em  $\text{CDCl}_3$  operado em 200 MHz.

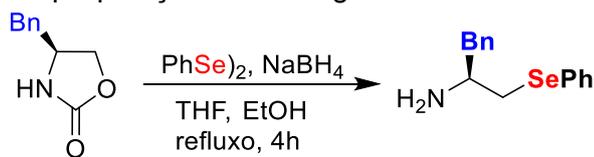


No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 14), pode-se observar entre 4,01-4,11 ppm um multipletto com integral relativa correspondente a 2 hidrogênios, referente ao  $\text{CH}_2$  do carbono 5. Localizado em 4,48 ppm, é possível observar um tripleto com integral relativa para 2 hidrogênios, referente ao  $\text{CH}_2$  vizinho do nitrogênio. Localizado em 7,14 ppm, é possível observar o tripleto do carbono 10 do anel aromático com integral relativa para 1 hidrogênio. Localizado em 7,38 ppm, é possível observar o tripleto referente aos carbonos 9 e 11 do anel aromático com integral relativa para dois hidrogênios. E localizado em 7,54 ppm, é possível observar o dupletto referente aos carbonos 8 e 12 do anel aromático com integral relativa para dois hidrogênios.

#### 4.5. Síntese das calcogenaminas via reação de abertura de 2-oxazolidinonas

Antes de chegar no método de abertura apresentado no trabalho foram feitos alguns testes para otimização da reação, estes alterando as quantidades de boridreto de sódio, etanol, metanol e água. Para verificar a influência esses no rendimento da reação.

**Tabela 7.** Otimização para preparação das calcogenaminas.<sup>a</sup>



#	Solvente	$\text{NaBH}_4$	Rendimento
1	EtOH 95% 0,6 mL	1,2	-
	THF 7,0 mL	mmol	
2	Etanol 95% 0,6 mL	3,0	87%
	THF 7,0 mL	mmol	
3	Etanol 99% 0,6 mL	3,0mmol	11%
	THF 7,0 mL		
4	Metanol 99% 0,6 mL	3,0mmol	75%
	THF 7,0 mL		
5	Etanol 95% 0,6mL	3,0mmol	76%
	H <sub>2</sub> O 0,05 mL		
6	THF 7,0 mL	3,0mmol	73%
	H <sub>2</sub> O 0,1 mL		

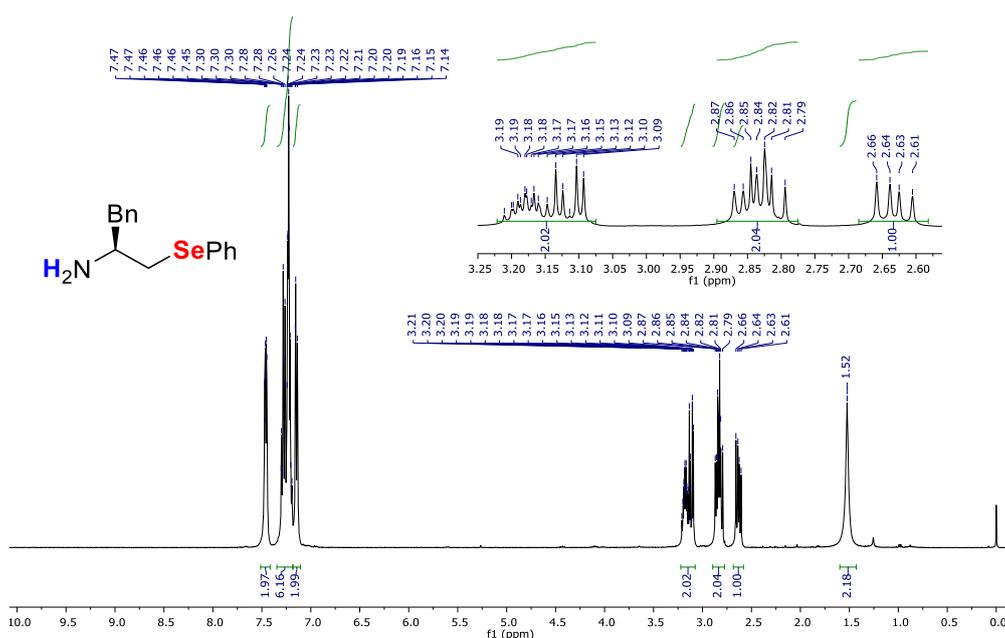
<sup>a</sup> As reações foram conduzidas na seguinte escala: 1,0 mmol da 2-oxazolidinona, 0,6 mmol  $\text{PhSe})_2$

O primeiro ponto que deve ser atentado é o indispensável excesso de boridreto de sódio, uma vez que a primeira reação não foi bem sucedida se utilizando de um equivalente. Então padronizou-se um excesso de boridreto para todas as reações, pode-se observar que a reação precisa de um solvente um pouco polar para o sucesso da mesma, talvez por estabilizar melhor o íon calcogenolato que é a espécie nucleofílica responsável pela abertura do anel 2-oxazolidinona. Esse fato pode ser observado pela utilização de metanol absoluto e água na reação, onde ambos alcançarão um rendimento aproximado e maior que 70%, porem quando se fez uso de etanol absoluto o rendimento da reação ficou na casa dos 11%. Porem com a utilização de etanol 95% obteve-se o melhor resultado dos testes, logo esse foi utilizado para as demais reações. O mais interessante desse teste é que só 4% de água a mais no etanol já foi

suficiente para aumentar a polaridade do meio a ponto de dar uma melhor estabilidade ao íon calcogenolato. Nas tabelas que seguem são mostrados os rendimentos de abertura dos anéis 2-oxazolidinona derivados de aminoácidos, com diferentes calcogenolatos de selênio, enxofre e telúrio.

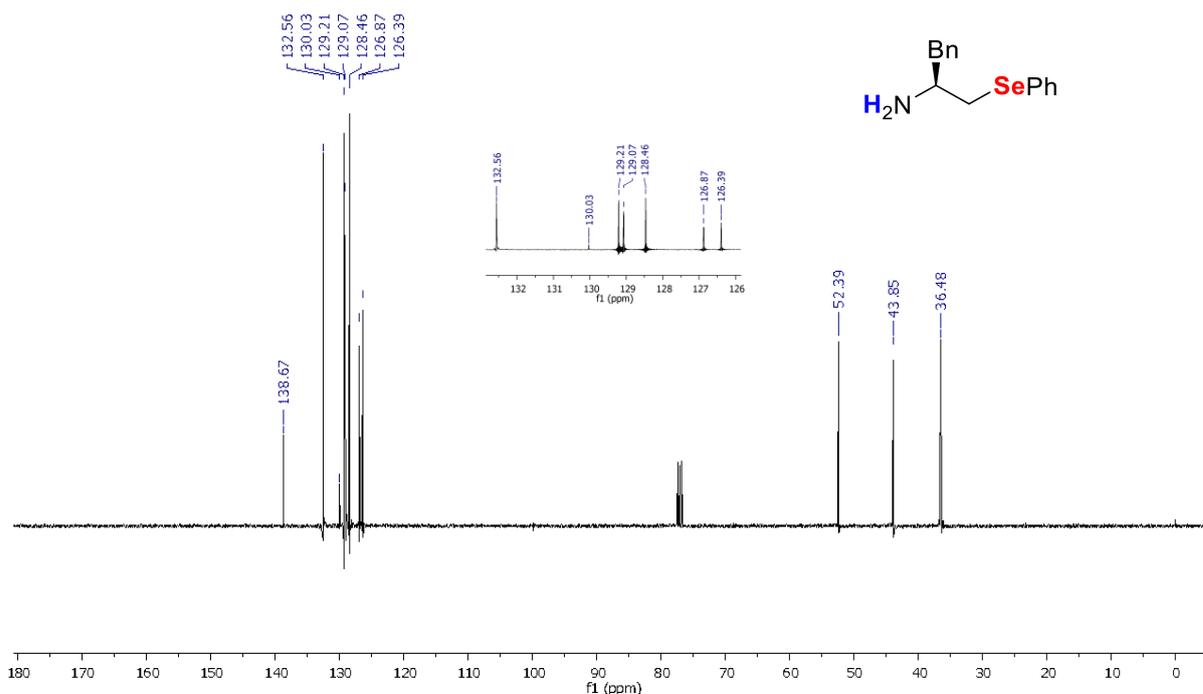
Para confirmar o sucesso das reações, foram feitas análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, para exemplificar temos os espectros discutidos abaixo:

**Figura 15.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da molécula 8a.



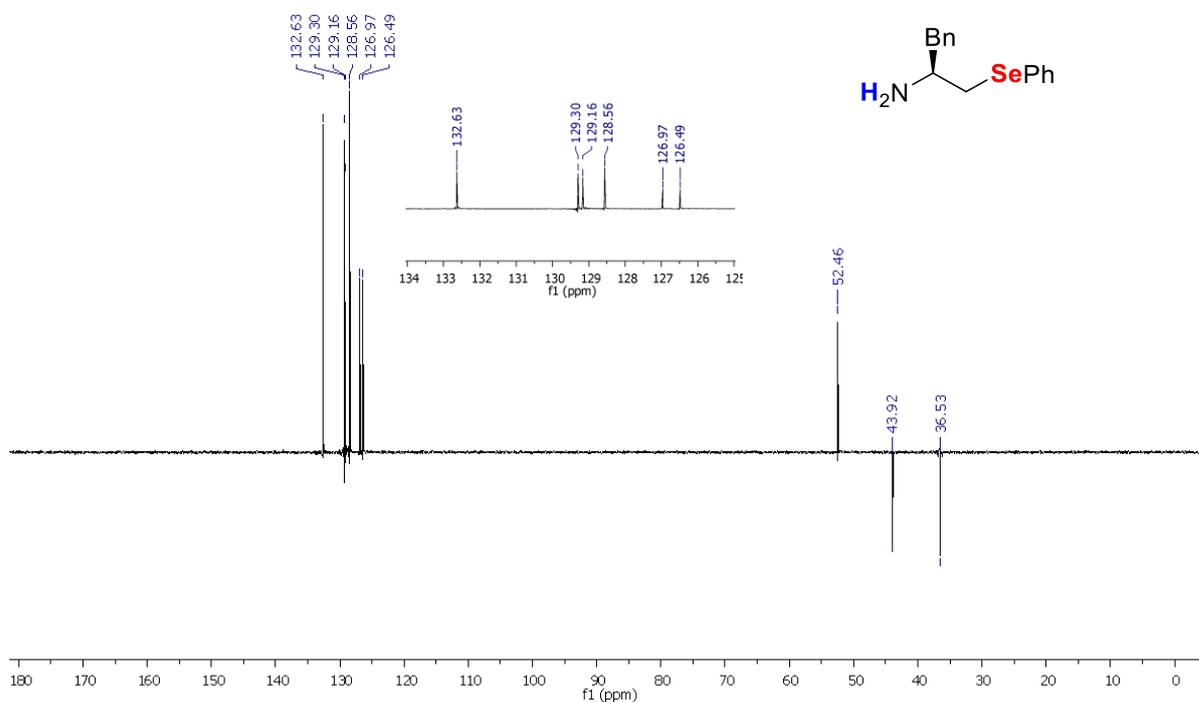
No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 15), pode-se observar em 1,52 ppm um pico de integral relativa de dois que corresponde aos hidrogênios da amina, em 2,63 temos um duplo dubleto com integral relativa correspondente a um hidrogênio do  $\text{CH}_2$  ligado no selênio. Localizado entre 2,78 e 2,88 é possível observar um multipletto com integral dois que na verdade são dois duplos dubletos sobrepostos, onde um dele é referente ao  $\text{CH}_2$  ligado no selênio e o outro referente ao  $\text{CH}_2$  vizinho do anel aromático. E entre 3,08 e 3,22 é possível observar um multipletto com integral dois que na verdade são um duplo dubleto referente ao  $\text{CH}_2$  vizinho do anel aromático e um multipletto do hidrogênio do centro esteriogênico que estão sobrepostos. E na regiam dos aromáticos é possível observar três multipletos com integral relativa para 10 hidrogênios, referente aos CH dos dois anéis aromáticos.

**Figura 16.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da molécula 8a.

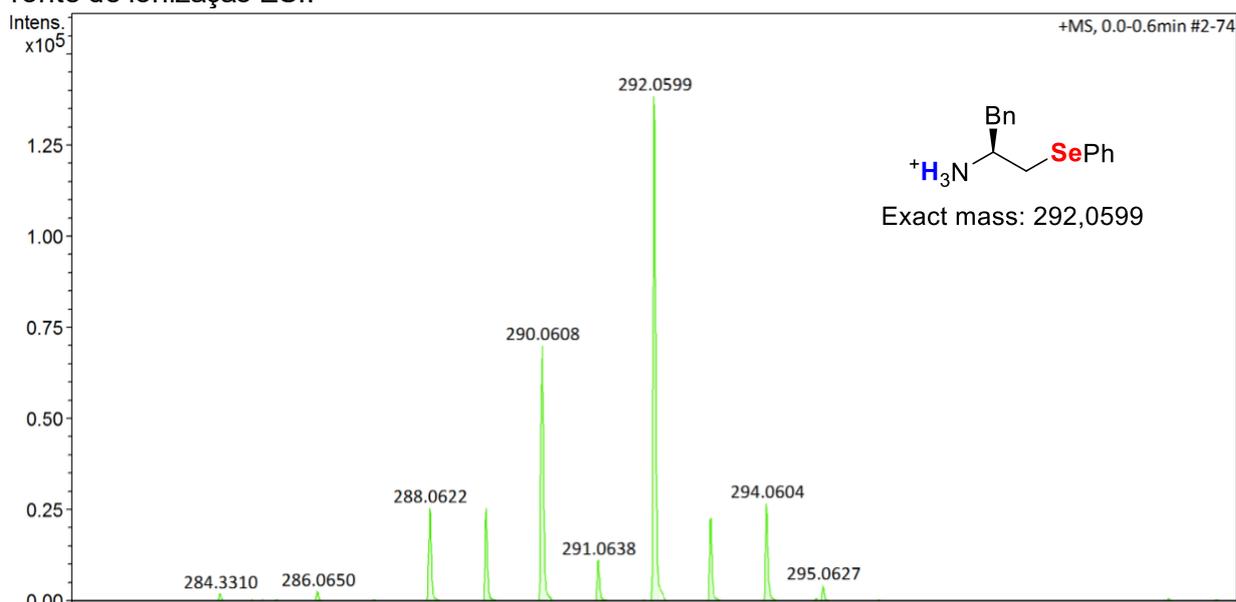


Pela análise dos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 16), foi possível fazer a atribuição para os átomos de carbono da estrutura do composto. Em 36,48 ppm aparece o sinal referente ao carbono  $\text{CH}_2$  vizinho do selênio. Em 43,85 ppm, temos o pico referente ao carbono  $\text{CH}_2$  vizinho do anel aromático. Em 52,39 ppm, temos o pico referente ao carbono  $\text{CH}$  vizinho do nitrogênio. E mais oito picos na região entre 126-139 ppm, referente aos  $\text{CH}$  dos anéis aromáticos. Sendo desses últimos os mais interessantes a serem comentados 130,03 do C ligado ao átomo de selênio e em 138,67 do C do anel aromático mais afastado do selênio, que podem ser confirmados pela análise de DEPT-135 (Figura 17), uma vez que não aparecem no espectro.

**Figura 17.** Espectro de RMN de DEPT-135 (101 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **8a**.



**Figura 18.** Espectroscopia de massas de alta resolução do composto **8a** utilizando fonte de ionização ESI.

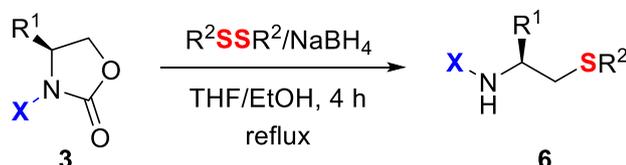


Por fim, o produto foi caracterizado por espectrometria de massas de alta resolução, onde foi utilizado uma fonte de ionização ESI positivo com  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NSe}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  em 292,0599 que coincide com o  $m/z$  encontrado de 292,0599 confirmando a estrutura do composto **8a**.

#### 4.5. Calcogenaminas primárias de enxofre

Como a reação foi otimizada para a derivada da fenilalanina esta obteve um rendimento ótimo de 87%, não significa portanto que o tempo de reação utilizado seja o ideal para os outros derivados de aminoácidos nem para os diferentes calcogênios, por isso alguns rendimentos não foram muito satisfatório. O mais importante para reação é a obtenção de amina livre com uma única etapa reacional e com apenas 4h de reação. Uma vez, que os métodos de abertura de anéis 2-oxazolidinonas para obtenção de aminas livres só era possível para derivados de enxofre e mesmo assim em condições muito controladas como o uso de solventes anidros e bases extremamente fortes. E outros trabalhos necessitavam de grupos de proteção, assim a amina não era obtida na sua forma livre em uma única etapa, obviamente esses métodos não são muito interessantes do ponto de vista da química verde, uma vez que além de necessitar de duas etapas a mais de reação, uma para proteção e outra para desproteção, além do fato de serem necessário o uso de solventes anidros e ácidos de Lewis específicos para ativação do anel 2-oxazolidinona antes da abertura. Diante de todos esses fatos o método aqui estudado é de grande importância para síntese de derivados calcogenaminas de selênio, enxofre e telúrio. Na Tabela 8 abaixo, primeiramente serão discutidos as aberturas dos derivados de enxofre para obtenção de aminas primárias.

**Tabela 8.** Síntese das calcogenaminas de enxofre via reação de abertura de 2-oxazolidinonas.

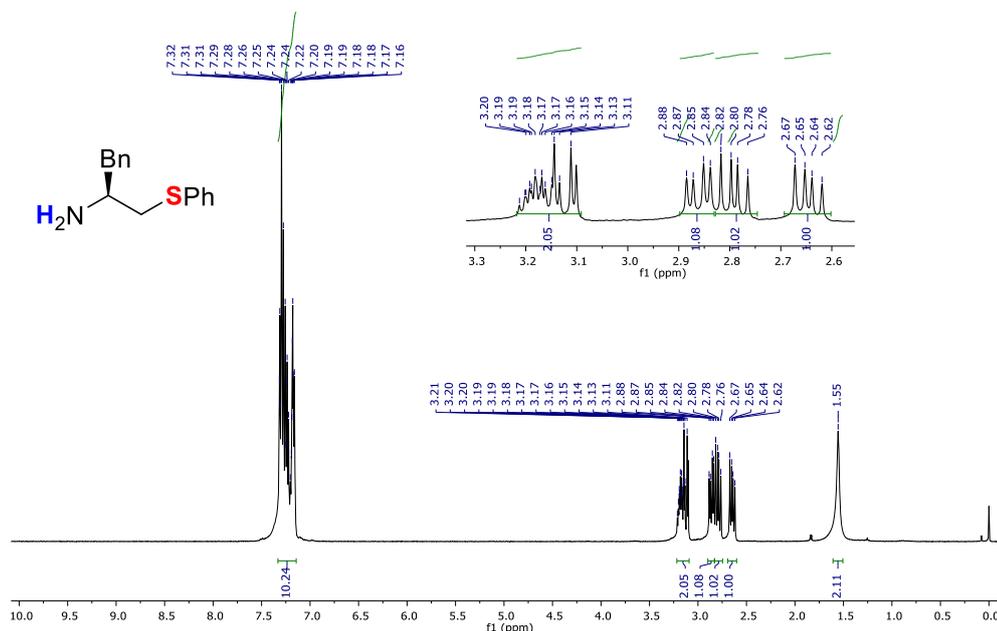


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	2-oxazolidinona	Calcogenamina	Rendimento (%)
Bn	Ph	<b>3a</b>	 <b>6a</b>	51
Bn	<i>p</i> -MePh	<b>3a</b>	 <b>6a</b>	69

Bn	<i>p</i> -ClPh	<b>3a</b>	<p><b>6b</b></p>	67
<i>i</i> -Pr	Ph	<b>3b</b>	<p><b>6c</b></p>	21
<i>i</i> -Pr	<i>p</i> -MePh	<b>3b</b>	<p><b>6d</b></p>	20
<i>i</i> -Pr	<i>p</i> -ClPh	<b>3b</b>	<p><b>6e</b></p>	19
<i>i</i> -Bu	Bn	<b>3c</b>	<p><b>6f</b></p>	36
<i>i</i> -Bu	<i>p</i> -MePh	<b>3c</b>	<p><b>6g</b></p>	32
<i>i</i> -Bu	<i>p</i> -ClPh	<b>3c</b>	<p><b>6h</b></p>	36
Bn	Ph	<b>3e</b>	<p><b>6i</b></p>	44
S-Bu	Ph	<b>3f</b>	<p><b>6j</b></p>	18
H	Ph	<b>3h</b>	<p><b>6k</b></p>	84
H	<i>p</i> -MePh	<b>3h</b>	<p><b>6l</b></p>	82
			<p><b>6m</b></p>	

Analisando-se a Tabela 8 acima pode-se observar que as aberturas que apresentaram maiores rendimentos foram para os derivados dos aminoácidos fenilalanina e glicina, com rendimentos superiores a 50% menos para o análogo não natural da fenilalanina **6j** com rendimento de 44%. Já os derivados da valina foram os que apresentaram um menor rendimento quanto a abertura, também é possível afirmar que grupos doadores e retiradores de elétrons nos dicalcogenetos de enxofre utilizados não apresentam influência significativa no rendimento, uma vez que os compostos **6d**, **6e** e **6f** apresentam rendimentos isolados muito próximos. Uma das coisas interessantes que se pode destacar do método aqui exposto é o fato de algumas das aminas poderem ser isoladas por extração ácido-base sem a necessidade de coluna cromatográfica, podendo ser sintetizadas em escala maior sem apresentar dificuldade em sua purificação.

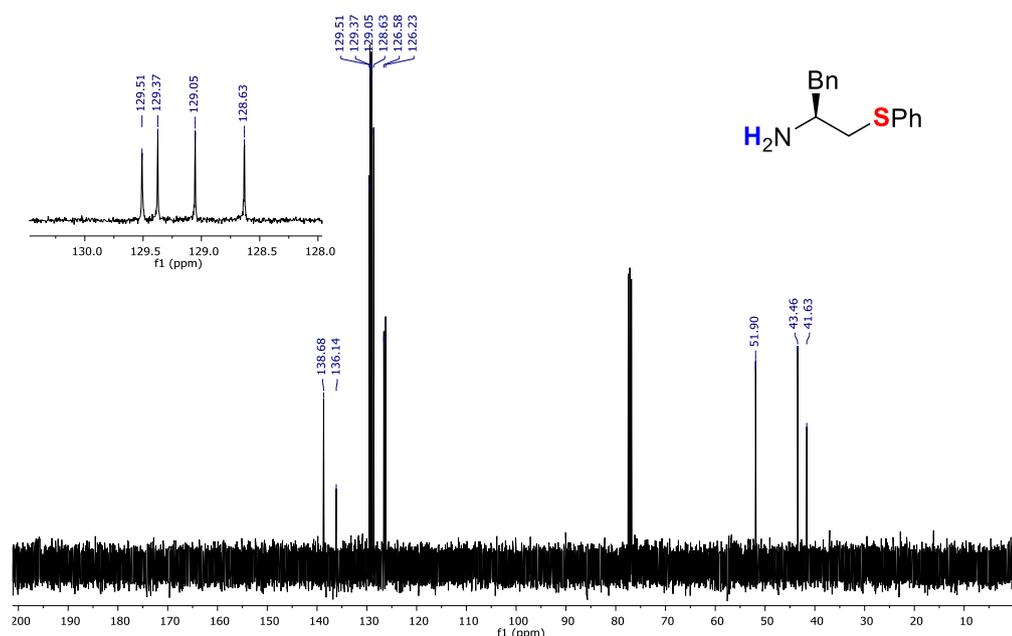
**Figura 19.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **6a** em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 19), pode-se observar em 1,55 ppm um pico de integral relativa de dois que corresponde aos hidrogênios da amina, em 2,65 temos um duplo dubleto com integral relativa correspondente a um hidrogênio do  $\text{CH}_2$  ligado no selênio. Localizado entre 2,79 tem-se um duplo dubleto com integral relativa correspondente a um hidrogênio do  $\text{CH}_2$  ligado no selênio. 2,86 é possível observar um duplo dubleto com integral um referente a um dos

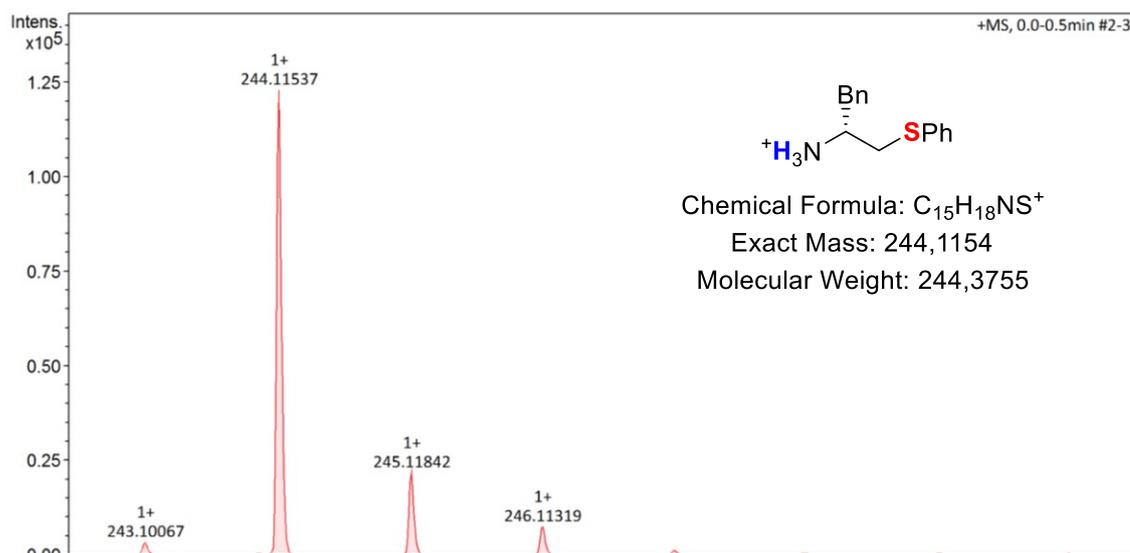
hidrogênios do CH<sub>2</sub> vizinho do anel aromático. E entre 3,11 e 3,22 é possível observar um multipeto com integral dois que na verdade são um duplo dubleto referente ao CH<sub>2</sub> vizinho do anel aromático e um multipeto do hidrogênio do centro esteriogênico que estão sobrepostos. E na região dos aromáticos é possível observar três multipetos com integral relativa para 10 hidrogênios, referente aos CH dos dois anéis aromáticos.

**Figura 20.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto 6a em CDCl<sub>3</sub> operado em 101 MHz.



Pela análise dos espectros de RMN <sup>13</sup>C (Figura 20), foi possível fazer a atribuição para os átomos de carbono da estrutura do composto. Em 41,63 ppm aparece o sinal referente ao carbono CH<sub>2</sub> vizinho do selênio. Em 43,46 ppm, temos o pico referente ao carbono CH<sub>2</sub> vizinho do anel aromático. Em 51,90 ppm, temos o pico referente ao carbono CH vizinho do nitrogênio. E mais oito picos na região entre 126-139 ppm, referente aos CH dos anéis aromáticos.

**Figura 21.** Espectro de massa de alta resolução do composto **6a** com fonte de ionização ESI.

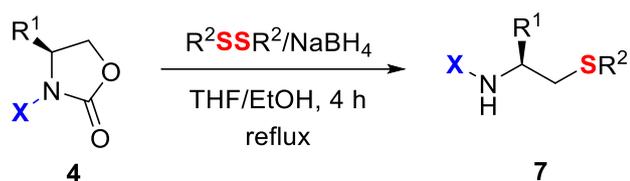


Por fim, o produto foi caracterizado por espectrometria de massas de alta resolução, onde foi utilizado uma fonte de ionização ESI positivo com  $m/z$  calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NS [M+H]<sup>+</sup> em 244,1154 que coincide com o  $m/z$  encontrado de 292,0599 confirmando a estrutura do composto 8a.

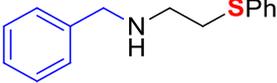
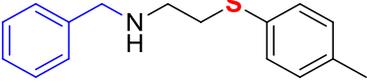
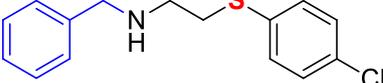
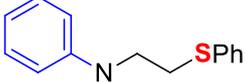
#### 4.6. Calcogenaminas secundárias de enxofre

Quando comparamos os resultados das aberturas com derivados de enxofre novamente percebe-se que os grupos doadores e retiradores de elétrons nos dicalcogenetos de enxofre utilizados não apresentam influência significativa no rendimento da reação. Porém o substituinte ligado ao átomo de nitrogênio apresentou certa influência, uma vez que **7b**, **7c** e **7d** por terem um grupo benzila no nitrogênio apresentou diminuição no rendimento para os derivados da fenilalanina e também a molécula **7f** derivada na valina também sofreu com esse feito tendo um rendimento muito baixo de 13%. Mas que de forma geral a adição de um grupo substituinte no nitrogênio para dar uma amina secundária como produto na clivagem das 2-oxazolidinonas, aumenta significativamente os rendimentos de reação que atinge valores acima de 90% que não foram observados nas aberturas para geração de aminas primárias.

**Tabela 9.** Síntese das calcogenaminas secundárias de enxofre via reação de abertura de 2-oxazolidinonas.



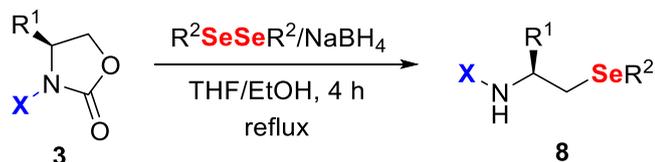
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	2-oxazolidinona N-alilada/arilada	Calcogenamina	Rendimento (%)
Bn	Ph	alil	<b>4a</b>	 <b>7a</b>	84
Bn	Ph	Bn	<b>4b</b>	 <b>7b</b>	63
Bn	<i>p</i> -MePh	Bn	<b>4b</b>	 <b>7c</b>	52
Bn	<i>p</i> -ClPh	Bn	<b>4b</b>	 <b>7d</b>	68
Bn	Ph	Ph	<b>5a</b>	 <b>7e</b>	83
<i>i</i> -Pr	Ph	Bn	<b>4c</b>	 <b>7f</b>	13
H	Ph	alil	<b>4d</b>	 <b>7g</b>	91
H	<i>p</i> -MePh	alil	<b>4d</b>	 <b>7h</b>	92
H	<i>p</i> -ClPh	alil	<b>4d</b>	 <b>7i</b>	88

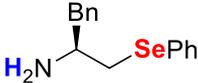
H	Ph	Bn	<b>4e</b>		86
				<b>7j</b>	
H	<i>p</i> -MePh	Bn	<b>4e</b>		94
				<b>7k</b>	
H	<i>p</i> -ClPh	Bn	<b>4e</b>		91
				<b>7l</b>	
H	Ph	Ph	<b>5b</b>		91
				<b>7m</b>	

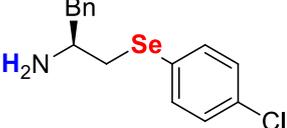
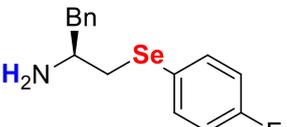
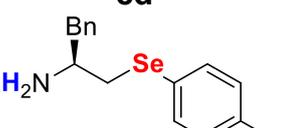
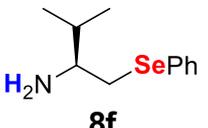
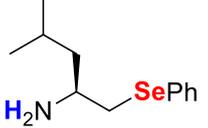
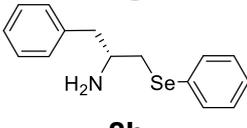
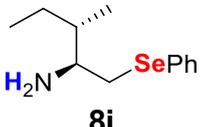
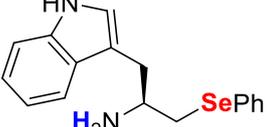
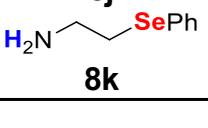
#### 4.7. Calcogenaminas primárias de selênio

Analisando-se a tabela 9 pode-se observar que as aberturas que apresentaram maiores rendimentos foram para os derivados dos aminoácidos fenilalanina e glicina, com rendimentos superiores a 50% assim como no derivados de enxofre, mas os derivados de selênio apresentaram um rendimento cerca de 10 a 30% mais satisfatórios com exceção do derivado da glicina que ficou cerca de 10% mais baixo. Assim como nos derivados de enxofre os resultados para valina foram os que apresentaram um menor rendimento quanto a abertura, também é possível afirmar que grupos doadores e retiradores de elétrons nos dicalcogenetos de selênio também não apresentam influência significativa no rendimento.

**Tabela 10.** Síntese das calcogenaminas de selênio via reação de abertura de 2-oxazolidinonas.



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	2-oxazolidinona	Calcogenamina	Rendimento (%)
Bn	Ph	<b>3a</b>		87
			<b>8a</b>	

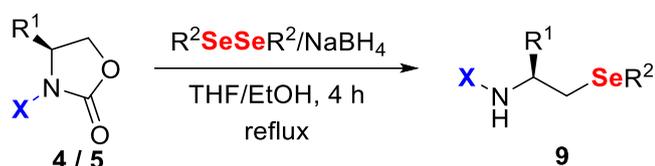
Bn	<i>p</i> -MePh	<b>3a</b>	 <b>8b</b>	76
Bn	<i>p</i> -ClPh	<b>3a</b>	 <b>8c</b>	77
Bn	<i>p</i> -FPh	<b>3a</b>	 <b>8d</b>	67
Bn	<i>p</i> -MeOPh	<b>3a</b>	 <b>8e</b>	65
<i>i</i> -Pr	Ph	<b>3b</b>	 <b>8f</b>	44
<i>i</i> -Bu	Ph	<b>3c</b>	 <b>8g</b>	69
Bn	Ph	<b>3e</b>	 <b>8h</b>	85
S-Bu	Ph	<b>3f</b>	 <b>8i</b>	45
	Ph	<b>3g</b>	 <b>8j</b>	46
H	Ph	<b>3h</b>	 <b>8k</b>	71

#### 4.7. Calcogenaminas secundárias de selênio

Quando comparamos os resultados das aberturas com derivados de enxofre para obtenção de aminas secundarias eles se assemelham não tendo-

se a mesma discrepância que quando é comparado os derivados de enxofre e selênio para aminas primárias. Mesmo assim o derivado da valina ainda apresenta o menor rendimento dos exemplos. Mas que de forma geral a adição de um grupo substituinte no nitrogênio aumenta significativamente os rendimentos de reação, que atinge valores acima de 90% que não foram observados nas aberturas para geração de aminas primárias de selênio.

**Tabela 11.** Síntese das calcogenaminas de selênio secundárias via reação de abertura de 2-oxazolidinonas.

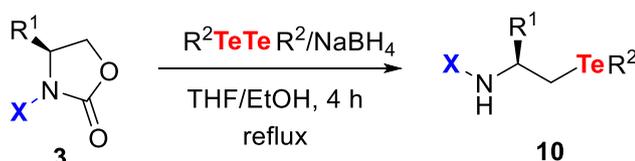


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	2-oxazolidinona N-alilada/arilada	Calcogenamina	Rendimento (%)
Bn	Ph	alil	<b>4a</b>	 <b>9a</b>	91
Bn	Ph	Bn	<b>4b</b>	 <b>9b</b>	76
Bn	Ph	Ph	<b>4b</b>	 <b>9c</b>	89
i-Pr	Ph	Bn	<b>4c</b>	 <b>9d</b>	35
H	Ph	alil	<b>4d</b>	 <b>9e</b>	86
H	Pn	Ph	<b>5b</b>	 <b>9f</b>	95
H	Ph	Bn	<b>4e</b>	 <b>9g</b>	91

#### 4.8. Calcogenaminas primárias de telúrio

Analisando-se a tabela 12 pode-se observar que as aberturas que apresentaram maiores rendimentos foram para os derivados do aminoácido fenilalanina, com rendimentos superiores a 50% assim como nos derivados de enxofre e selênio. Mas diferente do observado nos derivados de enxofre em relação aos de selênio, não ocorreu uma diminuição no rendimento, assim se assemelhando com os rendimentos obtidos nos derivados de selênio. Assim como nos derivados de enxofre e selênio os resultados para valina foram os que apresentaram um menor rendimento quanto a abertura, não é possível afirmar com certeza se os grupos doadores e retiradores de elétrons nos dicalcogenetos de telúrio apresentam influência no rendimento, uma vez que só temos um exemplo de grupo retirador que acarretou em uma diminuição no rendimento da abertura (molécula **10e**).

**Tabela 12.** Síntese das calcogenaminas de telúrio via reação de abertura de 2-oxazolidinonas.

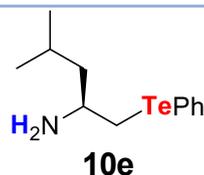


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	2-oxazolidinona	calcogenamina	Rendimento (%)
Bn	Ph	<b>3a</b>	 <b>10a</b>	85
Bn	<i>p</i> -MePh	<b>3a</b>	 <b>10b</b>	89
Bn	<i>p</i> -ClPh	<b>3a</b>	 <b>10c</b>	52
<i>i</i> -Pr	Ph	<b>3b</b>	 <b>10d</b>	15

---

*i*-Bu

Ph

**3c**75

---

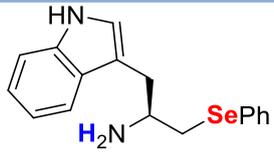
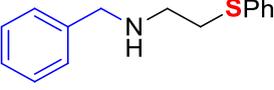
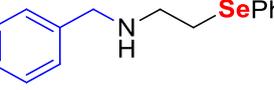
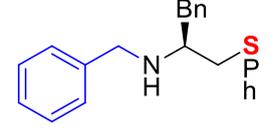
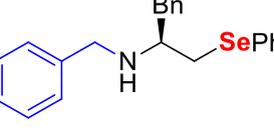
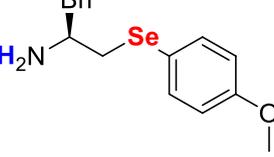
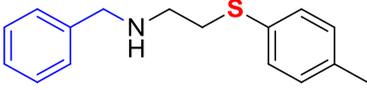
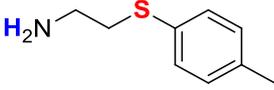
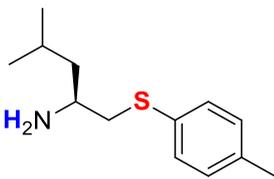
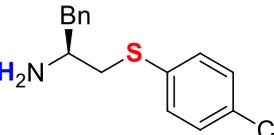
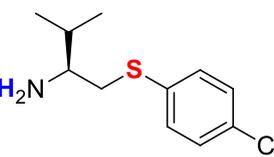
#### 4.9. Conjunto de Dados e Ensaios de Cinética Enzimática

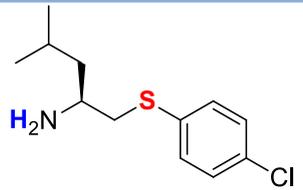
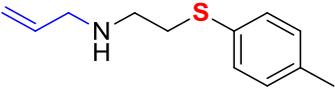
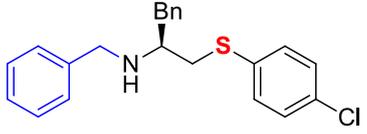
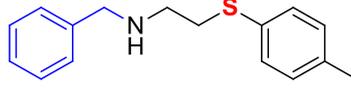
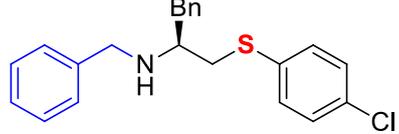
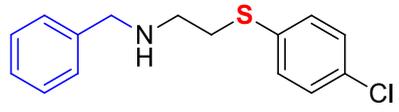
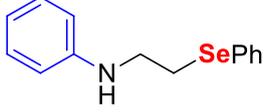
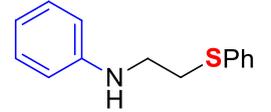
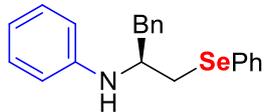
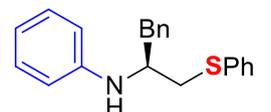
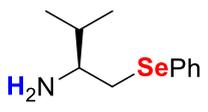
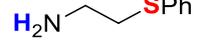
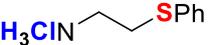
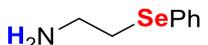
Para verificar as propriedades anti-chagásicas dos compostos sintetizados nesse trabalho, primeiramente foi feita uma triagem das moléculas frente à inibição da enzima cruzaina, em concentração única no valor de 100  $\mu\text{M}$  dos compostos. Esta concentração foi padronizada no LQMC (Laboratório de Química Medicinal e Computacional, do Instituto de Física da USP de São Carlos) em conformidade com o protocolo desenvolvido juntamente com a A Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas, (DNDi sigla em inglês de *Drugs for Neglected Diseases initiative*), que é uma organização sem fins lucrativos de Pesquisa e desenvolvimento (P&D) orientada pelas necessidades dos pacientes, que desenvolve tratamentos seguros, eficazes e acessíveis para milhões de pessoas em situação vulnerável que são afetados por doenças negligenciadas. Sendo assim, os compostos que inibiram a atividade da cruzaina, numa faixa superior a 50% nessa concentração foram selecionados para determinação de valores de Concentração Inibitória mínima a 50 %, comumente expressa com as iniciais  $\text{IC}_{50}$  (sigla de origem inglesa para se referir a Inhibitory concentration) cujos dados são apresentados na Tabela 13. Todos os ensaios foram realizados em triplicata em pelo menos dois experimentos independentes.

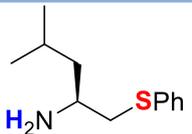
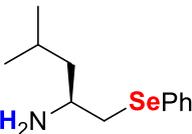
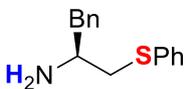
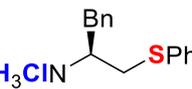
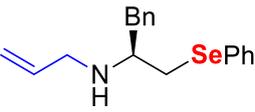
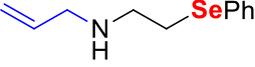
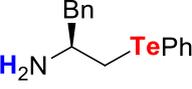
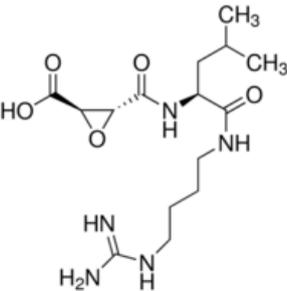
**Tabela 13.** Inibição da cruzaina  $\text{IC}_{50}$ .

<b>Código</b>	<b>Estrutura Molecular</b>	<b>% Inibição da cruzaina (100 <math>\mu\text{mol.L}^{-1}</math>)</b>	<b><math>\text{IC}_{50}</math> (<math>\mu\text{mol.L}^{-1}</math>)</b>
7g		76	12.03
7a		82	22.66

---

8j		92	2.69
7j		90	2.15
9g		88	8.01
7b		80	11.03
9b		65	37.75
8e		78	12.61
6b		82	6.11
6m		76	15.14
6e		70	16.22
6h		89	4.69
6c		92	4.08
6f		78	17.51

6i		79	13.77
7h		83	9.21
7c		65	31.10
7k		100	0.64
7d		62	38.12
7l		100	1.29
9f		70	21.15
7m		75	19.14
9c		72	26.25
7b		70	26.88
8f		68	24.15
6l		65	28.17
6l Sal		72	26.22
8k		70	27.25

6g		80	18.99
8g		78	22.32
6a		90	9.50
6a Sal		92	8.68
9a		70	19.15
9e		72	16.08
10a		88	7.32
E64*		100	0.07

\*E64: Inibidor de protease [trans-Epoxisuccinil-L-leucilamido(4-guanidino)butano)

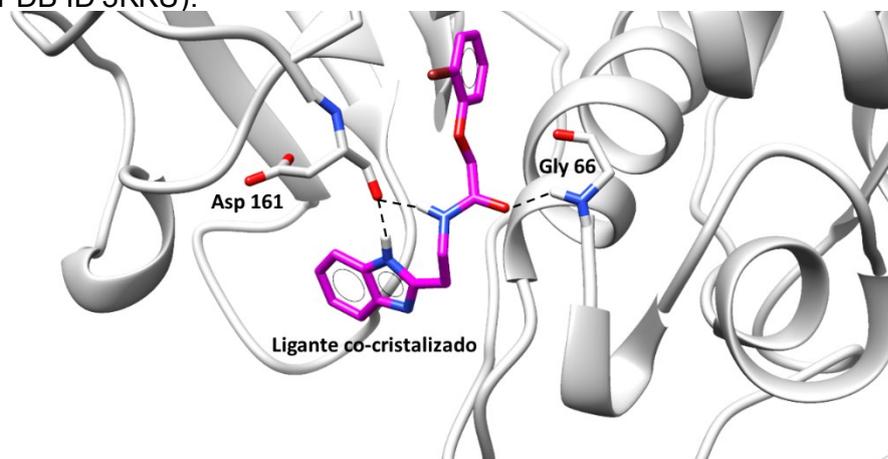
#### 4.10. Molecular docking

O processo de otimização molecular dos compostos testados se deu primeiramente através da realização de estudos de docagem molecular. Nesta etapa foi utilizado o programa GOLD (do inglês *Genetic Optimization for Ligand Docking*). Este programa utiliza um algoritmo genético de busca conformacional para explorar os possíveis modos de interação de um ligante com o sítio de ligação da proteína alvo. Este método, quando comparado a outros programas de docagem molecular, apresentou melhor desempenho.

As simulações foram realizadas utilizando-se os parâmetros padrão do programa GOLD. A função de pontuação GoldScore e ChemScore foram empregadas para selecionar as conformações representativas para cada composto. Essa função é baseada em campos de força e considera as contribuições energéticas que resultam em interações de van der Waals e de ligações de hidrogênio tanto intramoleculares quanto intermoleculares. As soluções de docagem encontradas pelo programa foram inspecionadas visualmente para a verificação da complementaridade entre as superfícies moleculares do ligante e da cruzaina, padrão de ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas, e as energias de ligação foram determinadas e estão expostas na Tabela 14.

Com a finalidade de validar os dados obtidos através da docagem molecular, foi feito o redocking utilizando a estrutura do ligante co-cristalizado: N-[2-(1H-benzimidazol-2-il)etil]-2-(2-bromofenoxi)acetamida, na condição de inibidor não covalente da estrutura cristalográfica da cruzaina de *T. cruzi* (PDB ID 3KKU), conforme apresentado na Figura 22. Foram observadas as mesmas interações reportadas na referência original de Ferreira e colaboradores (2010), com destaque para as duas ligações de hidrogênio entre o resíduo Asp 161 e os nitrogênios do heterociclo e da amida do ligante, bem como a ligação de hidrogênio estabelecida entre a Gly 66 e a carbonila do inibidor.<sup>65</sup>

**Figura 22.** Redocking do ligante co-cristalizado da estrutura cristalográfica da cruzaina de *T. cruzi* (PDB ID 3KKU).

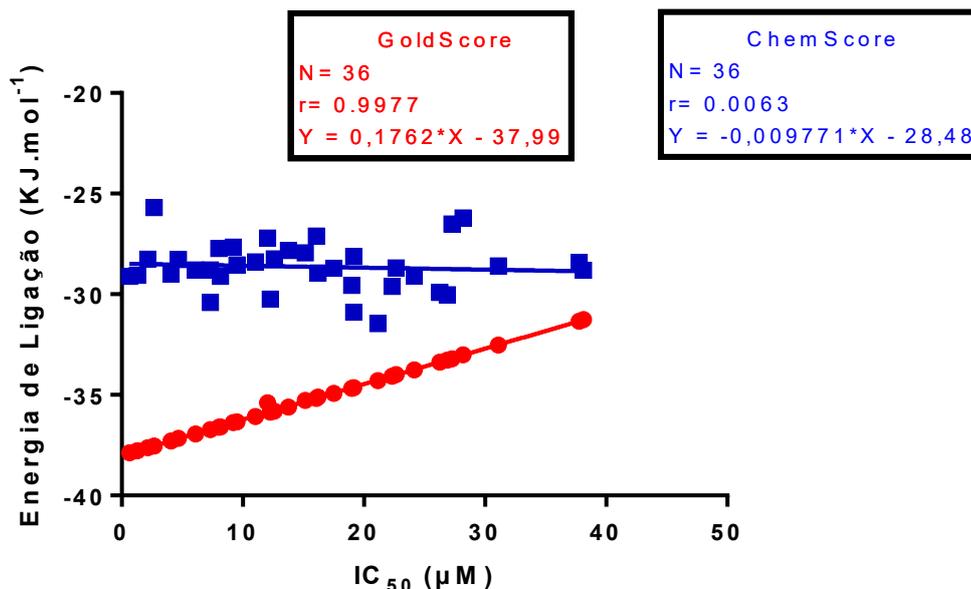


**Tabela 14.** A função de pontuação GoldScore e Chemsco.

<b>Código</b>	<b>GoldScore <math>\Delta G</math> (kJ/mol)</b>	<b>ChemScore<math>\Delta G</math> (kJ/mol)</b>	<b>IC<sub>50</sub></b>
7g	-35.3886	-27.2112	12.03
7a	-33.9929	-28.6849	22.66
8g	-37.5407	-25.6886	2.69
7j	-37.6196	-28.2521	2.15
9g	-36.6067	-27.7284	8.01
7b	-36.0762	-28.3865	11.03
9b	-31.3401	-28.4260	37.75
8e	-35.8015	-28.2422	12.61
6b	-36.9373	-28.7902	6.11
6m	-35.2723	-27.9404	15.14
6e	-35.1106	-28.9380	16.22
6h	-37.1656	-28.2690	4.69
6c	-37.2981	-28.9887	4.08
6f	-34.9215	-28.7079	17.51
6i	-35.6134	-27.8286	13.77
7h	-36.3765	-27.6609	9.21
7c	-32.5235	-28.5941	31.10
7k	-37.8764	-29.1092	0.64
7d	-31.2614	-28.8077	38.12
7l	-37.7808	-29.0553	1.29
9f	-34.2847	-31.4611	21.15
7m	-34.6407	-30.8881	19.14
9c	-33.3833	-29.9082	26.25
7e	-33.2720	-30.0189	26.88
8f	-33.7604	-29.0967	24.15
6l	-33.0079	-26.2001	28.17
8k	-33.2073	-26.5126	27.25
6g	-34.6673	-29.5654	18.99
8a	-35.0253	-33.4412	25.93
8g	-34.0777	-29.6140	22.32
6a	-36.3456	-28.5350	9.50
9a	-34.6394	-28.1227	19.15
9e	-35.1818	-27.1136	16.08
10a	-36.7311	-28.7918	7.32

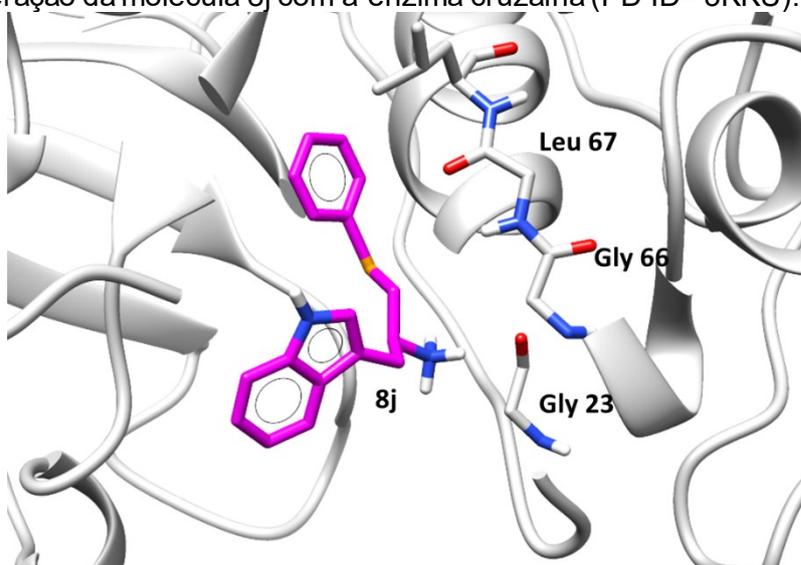
As energias de ligação estimadas foram correlacionadas com os valores de IC<sub>50</sub>, para construção de um gráfico bidimensional com 36 compostos, para os quais pode se observar uma correlação linear quando utilizou-se a função GoldScore, o que leva a uma alta confiabilidade nos resultados, haja vista a correlação entre as estratégias experimentais e computacionais adotadas nesta pesquisa.

**Figura 23.** Gráfico da função de pontuação GoldScore e Chemsco.



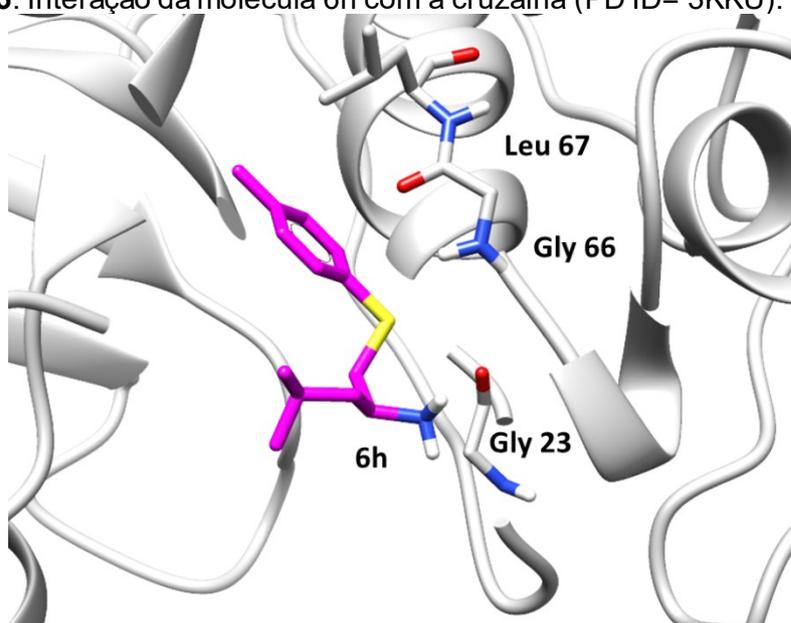
Na figura 24 pode-se observar as interações intermoleculares entre o inibidor **8j** com os resíduos de aminoácidos glicina (23, 66) e leucina 67 da enzima cruzaina. Observa-se que a amina da molécula **8j** interage melhor com o resíduo de glicina 23, enquanto a região do selênio com sua respectiva fração aromática interage melhor com a glicina 66 e leucina 67 da cruzaina, cujas interações nestes resíduos pertencentes aos subsítios S1 e S3 demonstram a expressiva inibição observada para essa enzima ( $IC_{50} = 2,69 \mu\text{mol.L}^{-1}$ ).

**Figura 24.** Interação da molécula **8j** com a enzima cruzaina (PD ID= 3KKU).



Na Figura 25 se pode observar o mesmo padrão de interação anteriormente reportado. É possível observar que a amina da molécula **6h** interage melhor com o resíduo de glicina 23, enquanto a região do enxofre com sua respectiva fração aromática interage melhor com a glicina 66 e leucina 67 da cruzaina, sendo esse, portanto um composto potencial na inibição da enzima com um ( $IC_{50}=\mu\text{mol.L}^{-1}$ ).

**Figura 25.** Interação da molécula 6h com a cruzaina (PD ID= 3KKU).



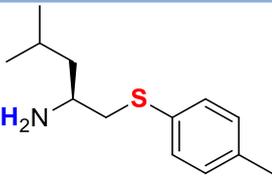
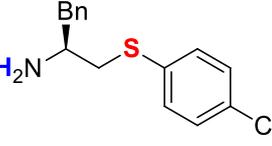
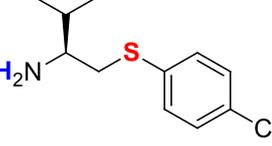
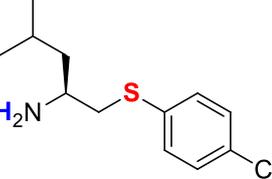
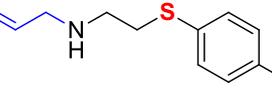
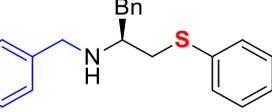
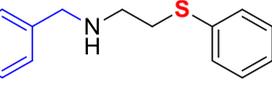
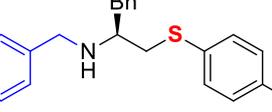
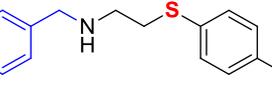
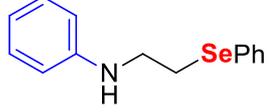
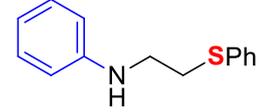
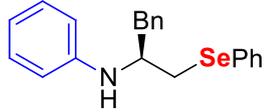
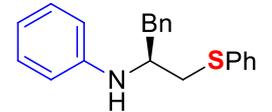
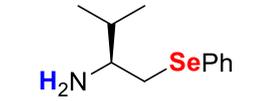
#### 4.11. Análises de SAR e Construção de Modelos de QSAR

Para a construção dos modelos de QSAR foram utilizados métodos bidimensionais, implementados na plataforma computacional SYBYL-X 2.1. Adicionalmente, outro método de decomposição estrutural 2D, implementado no módulo CANVAS da plataforma Maestro foi utilizado. Os valores de atividade ( $pIC_{50}$ ) de uma serie de 36 moléculas foram usados para realizar cálculos de QSAR. Os cálculos foram realizados usando o programa Canvas 3.1 da Schrödinger. O programa separa a molécula nos diferentes fragmentos que a compõem usando modelos de fingerprint. No caso deste trabalho foi usado o fingerprint do tipo dendritic. Os diferentes fragmentos e sua contribuição na atividade são demonstrados abaixo. Na Tabela 15, se registram os valores de  $pIC_{50}$  experimentais e calculados, que na verdade são os valores em  $-\log$  do  $IC_{50}$ . Logo é possível observar o quão próximo são os valores calculados e

experimentais dando assim maior credibilidade ao método de cálculo utilizado no trabalho.

**Tabela 15.** Valores de IC<sub>50</sub> e pIC<sub>50</sub>.

Código	Estrutura Molecular	IC <sub>50</sub> (μ.mol.L <sup>-1</sup> )	pIC <sub>50</sub> (Exp)	pIC <sub>50</sub> (Cal)
7g		12.03	4.920	5.125
7a		22.66	4.645	4.575
8g		2.69	5.570	5.291
7j		2.15	5.668	5.691
7g		8.01	5.096	5.132
7b		11.03	4.957	4.533
9b		37.75	4.423	4.396
8e		12.61	4.899	5.195
6b		6.11	5.214	5.288
6m		15.14	4.820	4.930
6e		16.22	4.790	4.899

6h		4.69	5.329	5.214
6c		4.08	5.389	5.265
6f		17.51	4.757	4.890
6i		13.77	4.861	5.113
7h		9.21	5.036	5.332
7c		31.10	4.507	4.740
7k		0.64	6.194	5.917
7d		38.12	4.419	4.715
7l		1.29	5.889	5.890
9f		21.15	4.675	4.519
7m		19.14	4.78	4.676
9c		26.25	4.581	4.574
7b		26.88	4.571	4.592
8f		24.15	4.617	4.655

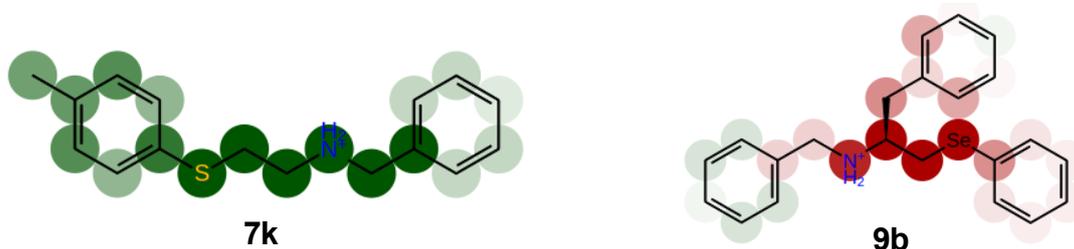
6l		28.17	4.550	4.713
6l Sal		26.22		
8k		27.25	4.565	4.545
6g		18.99	4.721	4.929
8g		22.32	5.135	5.016
6a		9.50	5.022	5.081
9a		19.15	4.718	4.500
9e		16.08	4.794	4.758
10a		7.32	5.135	5.073

Neste método os compostos são fragmentados de acordo com propriedades estruturais específicas e convertidos em impressões digitais moleculares bidimensionais. Estas impressões digitais são utilizadas para classificar compostos dentro uma série e identificar aqueles com maior potencial de apresentar atividade biológica. Átomos ressaltados em verde tem contribuição positiva para a atividade. Átomos ressaltados em vermelho tem contribuição negativa para a atividade, e quanto mais escura a cor, maior é a contribuição. Cores muito claras indicam uma contribuição que pode ser considerada neutra, já que estão dentro da margem de erro.

De acordo com o exposto anteriormente, ilustra-se os compostos que apresentaram maior e menor atividade, **7k** e **9b** respectivamente, na inibição da referida enzima (Figura 26). O composto que possui o menor valor de IC<sub>50</sub> portanto é a molécula mais ativa na inibição da cruzaina e isso pode ser constatado na molécula **7k** pela forte tonalidade em verde no enxofre e no nitrogênio indicando uma forte interação com a enzima, e também uma interação positiva moderada com a fração aromática. Agora se analisando o outro extremo

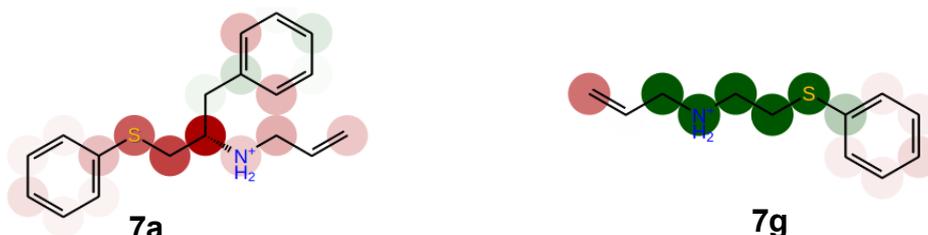
com uma das moléculas com o maior valor de  $IC_{50}$  **9b** portanto é a molécula menos ativa na inibição da cruzaina e isso pode ser constatado na molécula **9b** pela forte tonalidade em vermelho no selênio e no nitrogênio indicando uma forte contribuição negativa na inibição na enzima.

**Figura 26.** Moléculas **7k** e **9b**.



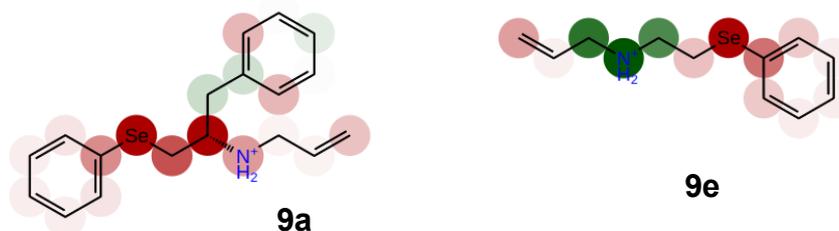
Na figura 27 são apresentadas as moléculas **7a** e **7g** respectivamente onde pode-se observar que a molécula **7g** teve uma melhor interação com a enzima cruzaina por possuir a região da amina e do enxofre em uma tonalidade verde forte. A mesma inibição não é observada dizer para **7a** com mais regiões em vermelho mesmo que com uma tonalidade vermelho claro.

**Figura 27.** Moléculas **7a** e **7g**.



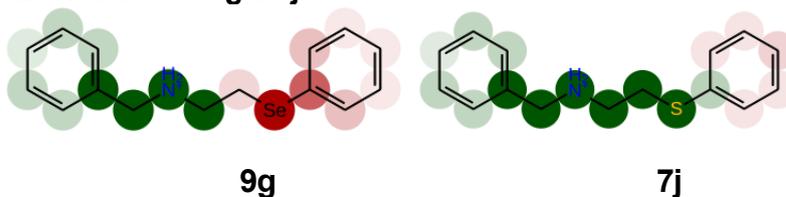
Analisando-se a Figura 28, fica nítido que em ambas o átomo de selênio teve uma interação negativa com a enzima cruzaina, isso fica evidente quando comparamos os análogos de selênio e enxofre quanto os valores de  $IC_{50}$  uma vez que sempre se observa uma maior inibição para os análogos de enxofre. E também sobre os últimos quatro compostos discutidos fica nítido que o grupo alila no nitrogênio não é uma boa escolha para aumentar as propriedades antichagásicas das moléculas.

**Figura 28.** Moléculas **9a** e **9e**.



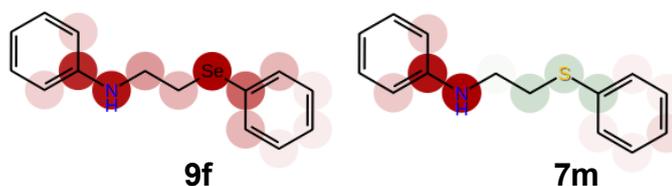
Já se analisando a Figura 29 pode-se dizer que o substituinte benzila no nitrogênio maximiza a inibição da enzima pelos compostos abaixo.

**Figura 29.** Moléculas **9g** e **7j**.



Na Figura 30 o mesmo não se pode dizer para o substituinte fenila ligado no nitrogênio uma vez que o mesmo teve um efeito negativo para a ação antichagásica dos compostos abaixo. Fato que pode ser entendido pela diminuição da basicidade no nitrogênio pela possibilidade de conjugar seu par de elétrons com o anel aromático.

**Figura 30.** Moléculas **9f** e **7m**.

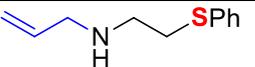
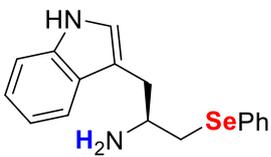
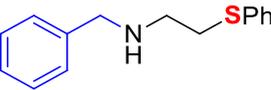
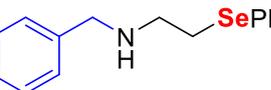
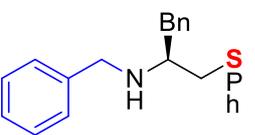
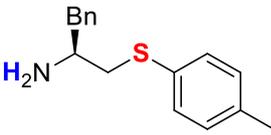
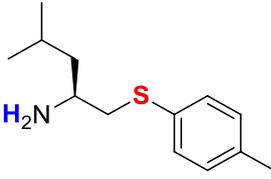
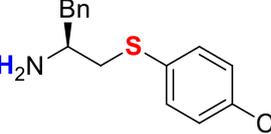


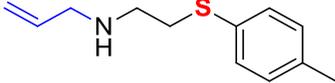
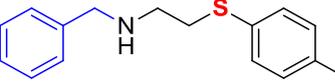
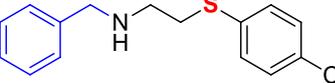
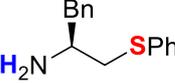
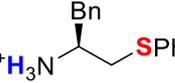
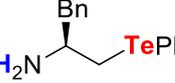
Através do compilamento e análise os dados presentes nesse documento, é possível uma melhor compressão de como as diferentes partes das moléculas testadas interagem com o sítio ativo da enzima cruzaina. Tal compreensão é fundamental no planejamento de novos inibidores da enzima cruzaina que tenham propriedades antichagásicas, com destaque para um planejamento racional.

#### 4.12. Ensaios *in vitro* contra a Forma Intracelular Amastigosta de *T. cruzi*

Os ensaios foram realizados em placas de cultura de tecidos de 96 poços (Becton Dickinson). Fibroblastos humanos foram semeados a  $2 \times 10^3$  células por poço e incubados segundo procedimento detalhado na sessão experimental. Os dados obtidos foram transferidos para o software SigmaPlot para determinação dos valores de  $IC_{50}$ . O fármaco benzonidazol (BZ) tem  $IC_{50}$  2,7  $\mu$ M foi utilizado como controle positivo gerando os dados que são apresentados na tabela 16.

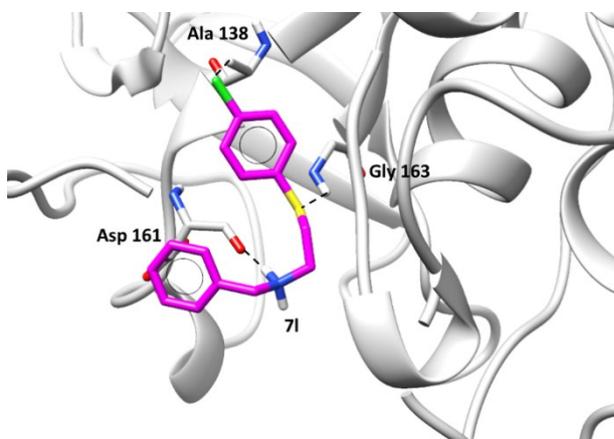
**Tabela 16.** Ensaios *in vitro* contra a Forma Intracelular Amastigosta de *T. cruzi*.

Código	Estrutura Molecular	$IC_{50}$ ( $\mu$ M)	$IC_{90}$ ( $\mu$ M)
		T. cruzi	T. cruzi
7g		7.3	> 64
8j		3.9	30.6
7j		7.9	> 64
9g		3.9	> 64
7b		9.8	> 64
6b		8.1	> 64
6h		5.8	52.11
6c		5.4	> 64

7h		26.6	> 64
7k		10.29	> 64
7l		1.7	13.3
6a		4.8	> 64
6a Sal		4.8	> 64
10a		14.4	> 64

Dos compostos testados, observa-se que **7l** apresenta uma atividade superior ao padrão utilizado. Os dados estão em conformidade com o observado no molecular docking, para o qual se observou interações com os resíduos aspartato 161, glicina 163 e alanina 138, ampliando o número de interações observadas para os demais compostos da série em estudo.

**Figura 31.** Interação da molécula **7l** com a cruzaiína.



## 5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Em vista dos resultados obtidos e dos objetivos propostos neste trabalho, são feitas conclusões em relação a metodologia desenvolvida.

Foi possível sintetizar e caracterizar uma série de aminoálcoois quirais **2a-e** com rendimentos entre 56-96%, obtidos através de materiais de partida de baixo custo e fácil acesso (Tabela 03). Na síntese das 2-oxazolidinonas **3a-e** os rendimentos variaram de 45-88%, sintetizadas a partir dos respectivos aminoálcoois (Tabela 04). Na síntese das calcogenaminas foi realizada uma série de reações teste com a finalidade de encontrar a melhor condição de abertura das 2-oxazolidinonas, sendo esta utilizando uma mistura de etanol (95%) e THF como solventes e excesso de borohidreto de sódio, como descrito na seção experimental. Os rendimentos obtidos para as variações de aminas primárias contendo selênio em sua estrutura **8a-k** variaram de 44-87% e para as variações contendo enxofre **6a-m** variaram de 18-84%. Na síntese das 2-oxazolidinonas N-substituídas foram feitas três variações, com a adição do grupo benzila, alila e fenila com rendimentos de 48-85%. E as abertura dos anéis 2-oxazolidinonas N-substituídas para obtenção de aminas secundárias apresentaram rendimento de ótimos a excelentes **7f** e **9d** esses derivados do aminoácido valina. Logo os resultados obtidos mostram que a abertura de anéis 2-oxazolidinona constituem uma excelente forma de geração de calcogenaminas, estas com grande interesse e inúmeras aplicações.

Os pontos mais interessantes a serem destacados a respeito da metodologia sintética desenvolvida no presente trabalho, são: (i) possibilita a obtenção de aminas livres em apenas uma etapa; (ii) o fato de não empregar solventes anidros e/ou degaseificados, e; (iii) é aplicável para síntese tanto de  $\beta$ -selenaminas quanto de  $\beta$ -tioaminas e  $\beta$ -teluraminas. Outra característica interessante é que, além da geração de  $\beta$ -calcogenaminas primárias, o novo método também constitui uma estratégia muito eficiente para a monoalquilação e -arilação de aminas. Partindo-se de uma amina primária, o controle para obtenção de produtos monoalquilados ou monoarilados é uma tarefa complicada, podendo gerar misturas de produtos. Porém, partindo-se de um anel 2-oxazolidinona, somente haverá uma possibilidade de alquilação ou arilação, sem formação de produtos indesejáveis.

A metodologia sintética aqui desenvolvida estabelece o primeiro relato de aplicação de anéis 2-oxazolidinonas desativados para a síntese *one pot* de  $\beta$ -selenaminas e de  $\beta$ -teluraminas primárias. É interessante destacar também que no presente trabalho foram sintetizadas 49  $\beta$ -calcogenaminas das quais 10 são moléculas inéditas (**7a**, **7d**, **7e**, **8j**, **9c**, **9e**, **9f**, **10b**, **10c** e **10e**).

No que diz respeito aos testes de atividade dos compostos para investigação de suas propriedades antichagásicas pode-se afirmar que todas as moléculas testadas apresentaram atividade de inibição da enzima cruzaina com destaque para molécula **7k** com um valor de  $IC_{50}$  de 0,64 ( $\mu\text{mol.L}^{-1}$ ). Nos ensaios *in vitro* contra a forma intracelular amastigota de *T. cruzi* o composto que apresentou maior atividade de inibição foi o **7l** com  $IC_{50}$  de 1,7 ( $\mu\text{mol.L}^{-1}$ ). Os dados obtidos para a inibição da cruzaina foram utilizados com sucesso para realização de estudos de docagem molecular e permitiram a análise quantitativa da relação estrutura-atividade (QSAR). Os dados obtidos nesta pesquisa além de estudos complementares envolvendo ensaios de citotoxicidade, farmacocinética e experimentação *in vivo* poderão contribuir para a seleção e o desing de novos hits, candidatos a agentes quimioterápicos para o tratamento da doença de Chagas.

## 6. SEÇÃO EXPERIMENTAL

### 6.1. Materiais E Métodos

### **6.1.1. Solventes E Reagentes**

Os solventes utilizados para a realização deste trabalho foram obtidos de fontes comerciais procedentes das marcas Vetec, Quimidrol e Synth. Entre eles, o acetato de etila, diclorometano e hexano usados nas extrações líquido-líquido e nas colunas cromatográficas, foram destilados antes do uso. Quando necessário, os solventes foram purificados utilizando métodos descritos na literatura. O dissulfeto e o disseleneto de difenila, empregados nas reações de abertura, foram sintetizados por métodos já descritos na literatura.

Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna (CC) utilizando uma coluna de vidro, sílica gel 60 Å (70-230 mesh) como fase estacionária e hexano/acetato de etila em proporções adequadas como eluente, e no caso da purificação dos produtos de abertura foi necessário o uso de trimetilamina para passivar a sílica e facilitar o deslocamento do produto pela fase estacionária. As frações purificadas foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada com folhas de gel de sílica da marca Macherey-Nagel G/UV254 com 0,20 mm obtidas de fonte comercial. Como método de revelação, utilizou-se a cuba de iodo e luz ultravioleta. Os aminoácidos utilizados foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem purificação prévia.

### **6.1.2 Espectroscopia De Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros das marcas Bruker Avance 200 ou Varian AS-400, operados em 200 e 400 MHz respectivamente, localizados na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC. As amostras analisadas foram preparadas por meio da dissolução dos respectivos compostos em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao TMS (0,00 ppm), padrão para RMN  $^1\text{H}$  ou ao  $\text{CDCl}_3$  (77,16 ppm) padrão para RMN de  $^{13}\text{C}$ . As constantes de acoplamento (J) foram medidas em Hertz (Hz) e os padrões de acoplamento foram designados como s (simpleto), d (dupleto),

dd (duplo duplete), ddd (duplo duplo duplete), t (triplete), dt (duplo triplete), ddt (duplo duplo triplete), q (quarteto), dq (duplo quarteto), m (multiplete).

### **6.1.3. Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS)**

Os espectros de massa de alta resolução (HRMS) foram obtidos a partir de um aparelho micrOTOF-Q II (Bruker Daltonics), do Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME). O espectrômetro de massas foi operado em modo de íon positivo, com fonte de ionização APPI e ESI, utilizando diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) como solvente. O aparelho encontrasse localizado no Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME).

### **6.1.4. Ponto de fusão**

Os valores de faixa de fusão foram determinados em um aparelho de fusão Microquímica modelo APF-301. Já os pontos de fusão foram determinados em um calorímetro diferencial de varredura modelo DSC-50 marca Shimadzu, condições experimentais; aquecimento  $5\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ , atmosfera de nitrogênio  $50\text{ mL}/\text{min}$ , célula de alumínio.

### **6.1.5. Rotaevaporadores**

Para a remoção dos solventes foram utilizados evaporador rotativo da marca Büchi HB-140, modelo Vacuum Pump V-700.

### **6.1.6. Linha de vácuo**

Linha de vácuo para a secagem final dos produtos, equipada com uma bomba de alto vácuo Edwards modelo RV3, código número A652-01-906.

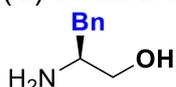
## **6.2. Procedimentos Experimentais**

### **6.2.1. Redução Dos Aminoácidos**

A reação de redução dos aminoácidos foi realizada de acordo com a metodologia já descrita na literatura.<sup>66</sup> Em um balão de uma boca de junta esmerilhada, foram adicionados o respectivo aminoácido ( $100\text{ mmol}$ ) e o

borohidreto de sódio (NaBH<sub>4</sub>, 250 mmol, 9,46 g). Então, foi adicionado o THF (100 mL) e o sistema foi resfriado em banho de gelo e mantido sob agitação magnética. Depois que a temperatura do sistema estabilizou, foi adicionada uma solução de ácido sulfúrico em éter etílico (1:2 - 6,6 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> em 13,4 mL de Et<sub>2</sub>O, totalizando 20 mL). Esta solução foi adicionada lentamente, por gotejamento, para evitar a evolução violenta de gases e a possível projeção do material para fora do balão reacional. Depois que todo o ácido for adicionado ao sistema, o resfriamento foi mantido por mais quinze minutos e, então, o banho de gelo foi removido e o sistema foi agitado à temperatura ambiente por 12 h. Após esse período, foi adicionado álcool metílico (10 mL) ao sistema reacional para consumir o borano que possa ter ficado na mistura reacional. Após uma hora da adição do metanol, a mistura foi levada para um rota-evaporador onde o volume total da mistura foi reduzido à metade. Em seguida, foi cuidadosamente adicionada uma solução de hidróxido de sódio 5,0 M (50 mL), então, o balão reacional foi aquecido a 90 °C com auxílio de um banho de silicone e mantido sob agitação magnética até a completa evaporação do THF. Posteriormente, foi acoplado um condensador de refluxo ao balão e o sistema foi refluxado por três horas. Após esse período, a mistura reacional foi filtrada em celite e a solução resultante foi extraída com diclorometano (4 x 50 mL). As fases orgânicas foram coletadas e tratadas com sulfato de sódio anidro e, após filtração, o solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida. Os produtos brutos foram purificados por cristalização ou por destilação a vácuo.

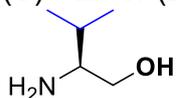
(S)-fenilalaninol (**2a**):



**Rendimento: 95%**. Sólido branco. Faixa de fusão = 86-91 °C

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.36 – 7.16 (m, 5H), 3.66 (dd, *J* = 10.6, 3.8 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 10.6, 7.2 Hz, 1H), 3.21 – 3.07 (m, 1H), 2.81 (dd, *J* = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 13.4, 8.5 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H).

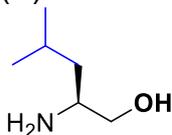
(S)-valinol (**2b**):



**Rendimento: 96%**. Óleo amarelado.

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3.64 (dd,  $J = 10.6, 3.9$  Hz, 1H), 3.31 (dd,  $J = 10.6, 8.7$  Hz, 1H), 2.63 – 2.51 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.71 – 1.46 (m, 1H), 0.92 (dd,  $J = 6.8, 2.3$  Hz, 6H).

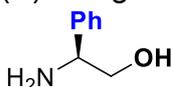
(S)-leucinol (**2c**):



**Rendimento: 95%.** Óleo amarelo.

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3.56 (dd,  $J = 10.6, 3.7$  Hz, 1H), 3.24 (dd,  $J = 10.6, 7.9$  Hz, 1H), 2.98 – 2.84 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.81 – 1.59 (m, 1H), 1.19 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 0.96 – 0.87 (m, 6H).

(S)-fenilglicinol (**2d**):



**Rendimento: 88%.** Sólido branco. Faixa de fusão = 70-74 °C

**RMN DE  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.35 – 7.26 (m, 5H), 4.05 (dd,  $J = 8.3, 4.3$  Hz, 1H), 3.74 (dd,  $J = 10.8, 4.3$  Hz, 1H), 3.56 (dd,  $J = 10.8, 8.4$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

(R)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (**2e**):



**Rendimento: 56%.** Cristais incolores. Ponto de fusão = 84,89 °C

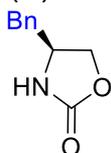
**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.35 – 7.16 (m, 5H), 3.64 (dd,  $J = 10.7, 3.9$  Hz, 1H), 3.39 (dd,  $J = 10.6, 7.2$  Hz, 1H), 3.16 – 3.05 (m, 1H), 2.80 (dd,  $J = 13.4, 5.1$  Hz, 1H), 2.52 (dd,  $J = 13.4, 8.7$  Hz, 1H), 1.78 (s, 2H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  138.83, 129.33, 128.71, 126.55, 66.49, 54.31, 41.08.

## 6.2.2. SÍNTESE DAS 2-OXAZOLIDINONAS

A síntese das 2-oxazolidinonas foi realizada de acordo com a metodologia já descrita na literatura.<sup>67</sup> Em um balão de uma boca com junta esmerilhada, foram adicionados o respectivo aminoálcool (30 mmol), o carbonato de potássio (3 mmol, 0,41 g) e o dimetilcarbonato (60 mmol, 5,10 mL). O sistema reacional foi posto em refluxo e mantido sob agitação magnética por 3 h. Após esse período, o sistema foi resfriado e lavado com uma solução 5 M de carbonato de sódio (1 vezes, 15 mL), para então ser extraído com diclorometano (4 x 50 mL). Depois a fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro e o solvente orgânico removido em rota-evaporador. Os produtos brutos foram purificados por cristalização.

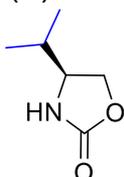
(S)-4-benziloxazolidin-2-ona (**3a**):



**Rendimento:** 87%. Sólido cristalino. p. f. = 84 - 86°C. (Lit<sup>70</sup> p. f.: 85 - 87 °C).

**RMN DE <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.39 – 7.16 (m, 5H), 5.13 (s, 1H), 4.49 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.21 – 4.04 (m, 2H), 2.90 – 2.85 (m, 2H).

(S)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (**3b**):



**Rendimento:** 88 %. Sólido cristalino. p. f. = 68 - 70 °C. (Lit<sup>71</sup> p. f.: 68 - 70 °C).

**RMN DE <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 6.89 (s, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 3.68 – 3.55 (m, 1H), 1.82 – 1.64 (m, 1H), 0.93 (dd, *J* = 12.9, 6.7 Hz, 6H).

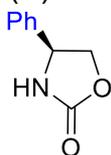
(S)-4-isobutiloxazolidin-2-ona (**3c**):



**Rendimento:** 82%. Sólido com baixo ponto de fusão.

**RMN DE <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 6.83 – 6.50 (m, 1H), 4.56 – 4.43 (m, 1H), 4.02 – 3.90 (m, 2H), 1.71 – 1.52 (m, 2H), 1.43 – 1.31 (m, 1H), 0.93 (dd, *J* = 6.1, 3.9 Hz, 6H).

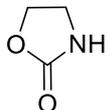
(S)-4-feniloxazolidin-2-ona (**3d**):



**Rendimento:** 81%. Sólido cristalino. p. f. = 129 - 131°C. (Lit<sup>70</sup> p. f.: 129,5 - 130 °C).

**RMN DE <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.38 (d, *J* = 4.0 Hz, 5H), 5.31 (s, 1H), 5.00 – 4.92 (m, 1H), 4.75 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.25 – 4.16 (m, 1H).

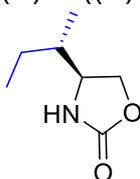
Oxazolidin-2-one (**3h**):



**Rendimento:** 51%. Sólido cristalino. p. f. = 81 - 83 °C. (Lit<sup>72</sup> p. f.: 86 - 87 °C).

**RMN DE <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 5.17 (s, 1H), 4.47 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H).

(S)-4-((S)-sec-butil)oxazolidin-2-ona (**3f**):

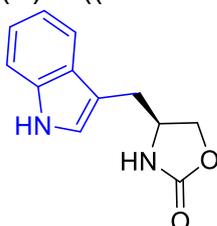


**Rendimento:** 76%. Cristais incolores. Ponto de fusão = 28,69 °C

**RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.00 (s, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 8.7, 6.6 Hz, 1H), 3.76 – 3.66 (m, 1H), 1.62 – 1.44 (m, 2H), 1.21 – 1.07 (m, 1H), 0.97 – 0.84 (m, 6H).

**RMN DE <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 160.71, 68.47, 57.26, 39.10, 25.14, 13.80, 11.04.

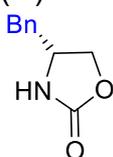
(S)-4-((1H-indol-3-yl)metil)oxazolidin-2-one (**3g**):



**Rendimento:** 45%. Cristais incolores. Ponto de fusão = 155,28 °C

**RMN DE <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.48 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 – 6.93 (m, 3H), 6.04 (s, 1H), 4.47 – 4.31 (m, 1H), 4.18 – 4.03 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H).

(R)-4-benziloxazolidin-2-ona (**3e**):



**Rendimento:** 81%. Sólido cristalino. p. f. = 129 - 131°C. (Lit<sup>73</sup> p. f.: 129,5 - 130 °C).

**RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.37 – 7.25 (m, 3H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.45 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.19 – 4.04 (m, 2H), 2.92 – 2.83 (m, 2H).

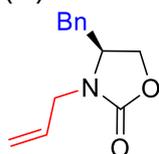
**RMN DE <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 159.44, 136.06, 129.14, 127.39, 69.75, 53.91, 41.58.

### 6.2.3. SÍNTESE DAS 2-OXAZOLIDINONAS N-ALILADAS

A síntese das 2-oxazolidinonas *N*-aliladas foi realizada de acordo com a metodologia já descrita na literatura.<sup>37</sup> Em um balão de duas bocas previamente flambado e sob atmosfera de argônio foi adicionada a 2-oxazolidinona (10 mmol) e o THF (60 mL), em seguida com muito cuidado foi adicionado o hidreto de sódio (12 mmol) e o sistema foi deixado sob agitação magnética por 30 min,

depois desse tempo foi adicionado brometo de alila ou brometo de benzila (12 mmol) e o sistema foi posto em refluxo por 8 h. Após esse período o sistema foi resfriado e lavado com uma solução de cloreto de amônia saturada, para então ser extraído com diclorometano, depois a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente destilado com o auxílio de rotaevaporador. A mistura foi então purificada por coluna cromatográfica.

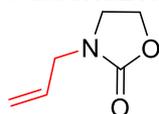
(S)-3-alil-4-benziloxazolidin-2-ona (**4a**):



**Rendimento:** 48%. Líquido incolor.

**RMN DE  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.38 – 7.10 (m, 5H), 5.91 – 5.69 (m, 1H), 5.30 – 5.19 (m, 2H), 4.29 – 4.12 (m, 2H), 4.09 – 3.93 (m, 2H), 3.63 (dd,  $J = 15.6, 7.7$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 13.4, 4.0$  Hz, 1H), 2.64 (dd,  $J = 13.5, 8.3$  Hz, 1H).

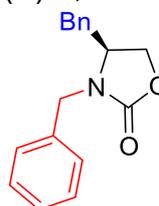
3-aliloxazolidin-2-ona (**4d**):



**Rendimento:** 48%. Líquido incolor.

**RMN DE  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  5.90 – 5.67 (m, 1H), 5.33 – 5.18 (m, 2H), 4.34 (dd,  $J = 8.7, 7.3$  Hz, 2H), 3.92 – 3.84 (m, 2H), 3.58 – 3.47 (m, 2H).

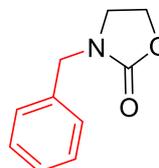
(S)-3,4-dibenziloxazolidin-2-ona (**4b**):



**Rendimento:** 83%. Cristais incolores. Ponto de fusão = 43,28°C

**RMN DE  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.48 – 6.89 (m, 10H), 4.87 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 4.19 – 3.95 (m, 3H), 3.80 (ddt,  $J = 10.4, 8.6, 5.2$  Hz, 1H), 3.10 (dd,  $J = 13.5, 4.6$  Hz, 1H), 2.63 (dd,  $J = 13.5, 9.0$  Hz, 1H).

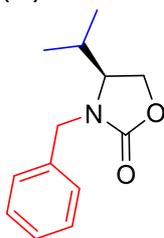
3-benziloxazolidin-2-ona (**4e**):



**Rendimento:** 58%. Líquido incolor.

**RMN DE  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.32 (ddt,  $J = 9.9, 7.4, 4.6$  Hz, 6H), 4.44 (s, 1H), 4.36 – 4.23 (m, 2H), 3.51 – 3.30 (m, 2H).

(S)-3-benzil-4-isopropiloxazolidin-2-ona (**4c**):



**Rendimento:** 69%. Cristais incolores. Ponto de fusão = 34,76°C

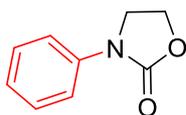
**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.40 – 7.25 (m, 5H), 4.89 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 4.18 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.08 (dd,  $J = 8.9, 5.9$  Hz, 1H), 3.98 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 3.59 – 3.51 (m, 1H), 2.13 – 2.01 (m, 1H), 0.85 (dd,  $J = 17.1, 6.9$  Hz, 6H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  158.86, 135.99, 128.93, 128.29, 128.05, 62.88, 58.31, 46.09, 27.28, 17.76, 14.30.

#### 6.2.4. SÍNTESE DAS 2-OXAZOLIDINONAS N-ARILADAS

Em um balão de duas bocas de 25 mL equipado com barra de agitação magnética, foi adicionado a respectiva 2-oxazolidinona (6,0 mmol), iodobenzeno (6,1 mmol), o acetato de cobre (II) (110 mg, 0,6 mmol, 10% mol), a 1,10-fenantrolina (220 mg, 1,20 mmol, 20% mol), o fosfato de potássio tribásico (2,5 g, 12,0 mmol, 200 mol%) e o DMSO ( 8 mL). O frasco foi tampado e a reação se deu sob atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi agitada a 80 °C durante 24h, e foi então deixado esfriar até a temperatura ambiente. Foi adicionada água (16 mL) e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 × 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram concentradas em rotaevaporador e purificadas através de cromatografia em coluna de sílica-gel.<sup>68</sup>

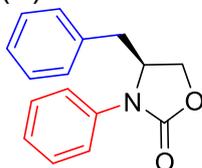
3-feniloxazolidin-2-ona (**5b**):



**Rendimento:** 67%. Cristais incolores. p. f. = 117,50°C. (Lit<sup>74</sup> p. f. = 117 °C).

**RMN DE  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.54 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.38 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.14 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.48 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.11 – 4.01 (m, 2H).

(S)-4-benzil-3-feniloxazolidin-2-ona (**5a**):



**Rendimento:** 85%. Cristais incolores. Ponto de fusão = 87,86°C

**RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.60 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.36 – 7.19 (m, 4H), 7.13 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.71 – 4.61 (m, 1H), 4.35 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 13.8, 3.4 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 13.8, 9.5 Hz, 1H).

**RMN DE <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 136.77, 135.30, 129.50, 129.28, 129.08, 127.43, 125.41, 121.77, 66.16, 57.39, 37.89.

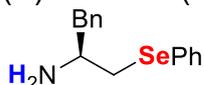
**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 254,1176; encontrado: 254,1175.

### 6.2.5. SÍNTESE DAS CALCOGENAMINAS VIA REAÇÃO DE ABERTURA DE 2-OXAZOLIDINONAS

A respectiva 2-oxazolidinona foi diluída em THF sob atmosfera inerte. Em um segundo balão reacional, o ânion calcogenolato (espécie nucleofílica) foi gerado, através da redução do respectivo dicalcogeneto pelo boroidreto de sódio. Posteriormente, o conteúdo do segundo balão reacional foi adicionado ao primeiro balão sob atmosfera inerte com o auxílio de uma cânula.

Em um balão de duas bocas (25 mL), sob atmosfera de argônio foi adicionada a 2-oxazolidinona (1 mmol) e o THF (5 mL). Enquanto isso foi preparada a segunda solução, onde, a uma mistura de dicalcogeneto (0,6 mmol) e boroidreto de sódio (3 mmol, 0,1135 g) em THF (2 mL), foi adicionado o etanol (0,6 mL, 95%) para formação dos íons calcogenolato de interesse. Esta mistura foi então rapidamente adicionada à primeira solução e o sistema foi posto em refluxo por 4 h. Após esse período o sistema foi resfriado e lavado com uma solução de carbonato de sódio saturada, para então ser extraído com diclorometano, depois a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente destilado com o auxílio de rota-evaporador. A mistura foi então purificada por coluna cromatográfica em gel de sílica usando-se acetato de etila, hexano e trietilamina como eluentes.

(S)-1-fenil-3-(fenilselanyl)propan-2-amina (**8a**):



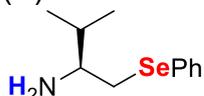
**Rendimento:** 87%. Líquido incolor.

**RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.32 – 7.19 (m, 6H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 3.22 – 3.08 (m, 2H), 2.88 – 2.78 (m, 2H), 2.63 (dd, J = 13.3, 7.9 Hz, 1H), 1.52 (s, 2H).

**RMN DE <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 138.77, 132.65, 130.10, 129.30, 129.16, 128.56, 126.97, 126.48, 52.47, 43.96, 36.58.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NSe [M+H]<sup>+</sup> 292.0599; encontrado: 292.0599.

(S)-3-methyl-1-(fenilselanyl)butan-2-amina (**8f**):



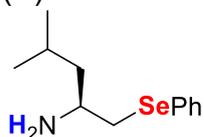
**Rendimento:** 44%. Líquido incolor.

**RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 3H), 3.15 (dd, J = 11.9, 3.2 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 11.9, 9.4 Hz, 1H), 2.73 – 2.66 (m, 1H), 1.76 – 1.64 (m, 1H), 1.46 (s, 2H), 0.91 (dd, J = 6.8, 5.4 Hz, 6H).

**RMN DE <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 132.69, 130.27, 129.09, 126.89, 56.24, 35.25, 33.51, 19.30, 17.74.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NSe [M+H]<sup>+</sup> 244,0599; encontrado: 244,0602

(S)-4-methyl-1-(fenilselanyl)pentan-2-amina (**8g**):



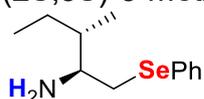
**Rendimento:** 69%. Líquido incolor.

**RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 3H), 3.09 (dd, J = 12.2, 3.9 Hz, 1H), 3.00 – 2.92 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 12.2, 8.3 Hz, 1H), 1.74 – 1.62 (m, 1H), 1.51 (s, 2H), 1.32 – 1.26 (m, 2H), 0.86 (dd, J = 8.4, 6.6 Hz, 6H).

**RMN DE <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 132.80, 130.26, 129.08, 126.93, 48.74, 46.99, 38.30, 25.13, 23.21, 22.14.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NSe [M+H]<sup>+</sup> 258,0755; encontrado: 258,0758.

(2S,3S)-3-metil-1-(fenilselanyl)pentan-2-amina (**8i**):



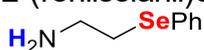
**Rendimento:** 45%. Sólido incolor. Ponto de fusão = 71,77°C

**RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.31 – 7.19 (m, 3H), 3.19 – 3.12 (m, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 2H), 1.61 – 1.37 (m, 4H), 1.23 – 1.09 (m, 1H), 0.95 – 0.79 (m, 6H).

**RMN DE <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 132.87, 130.31, 129.17, 127.01, 55.07, 40.55, 34.91, 25.31, 15.10, 11.76.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NSe [M+H]<sup>+</sup> 258,0755; encontrado: 258,0757.

2-(fenilselanyl)etan-1-amina (**8k**):



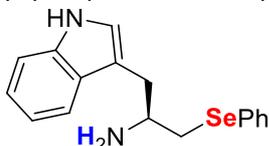
**Rendimento:** 71%. Líquido incolor.

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 3H), 3.00 – 2.95 (m, 2H), 2.94 – 2.89 (m, 2H), 1.50 (s, 2H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  132.95, 129.51, 129.11, 127.05, 41.68, 32.64.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NSe}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  202,0129; encontrado: 202,0128.

(S)-1-(1H-indol-3-il)-3-(fenilselanil)propan-2-amina (**8j**):



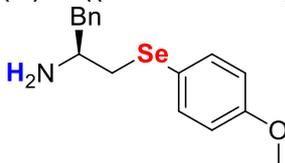
**Rendimento:** 46 %. Líquido incolor.

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.36 (s, 1H), 7.57 – 7.42 (m, 3H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 4H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 6.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.38 – 3.27 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 14.1, 5.0 Hz, 1H), 2.83 (ddd, J = 28.5, 13.3, 7.9 Hz, 2H), 1.77 (s, 2H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  136.40, 132.62, 130.19, 129.16, 127.55, 126.93, 122.79, 122.09, 119.42, 118.99, 112.59, 111.24, 51.23, 36.69, 33.34.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{Se}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  331,0708; encontrado: 331,0707.

(S)-1-((4-metoxifenil)selanil)-3-fenilpropan-2-amina (**8e**):



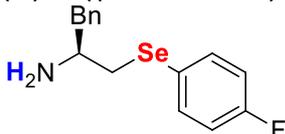
**Rendimento:** 65%. Líquido incolor.

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.51 – 7.41 (m, 2H), 7.31 – 7.12 (m, 5H), 6.83 – 6.78 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.19 – 3.08 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 12.3, 4.3 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 12.3, 8.2 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 13.3, 8.1 Hz, 1H), 1.53 (s, 2H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  159.44, 138.96, 135.65, 129.37, 128.61, 126.51, 119.85, 114.98, 55.41, 52.42, 43.95, 37.89.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NOSe}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  322,0705; encontrado: 322,0704.

(S)-1-((4-fluorofenil)selanil)-3-fenilpropan-2-amina (**8d**):



**Rendimento:** 67%. Sólido incolor. Ponto de fusão = 32,94°C

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.51 – 7.39 (m, 2H), 7.33 – 7.18 (m, 3H), 7.18 – 7.08 (m, 2H), 7.00 – 6.88 (m, 2H), 3.20 – 3.09 (m, 1H), 3.07 (dd, J = 12.3, 4.2 Hz, 1H), 2.88 – 2.74 (m, 2H), 2.63 (dd, J = 13.4, 7.9 Hz, 1H), 1.53 (s, 2H).

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FNSe}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  310,0505; encontrado: 310,0502.

(S)-1-fenil-3-(p-tolilselanil)propan-2-amina (**8b**):



**Rendimento:** 76%. Líquido incolor

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.38 (dt,  $J = 8.2, 1.8$  Hz, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 7.06 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 3.21 – 3.13 (m, 1H), 3.08 (dd,  $J = 12.4, 4.2$  Hz, 1H), 2.88 – 2.75 (m, 2H), 2.62 (dd,  $J = 13.4, 8.0$  Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.51 (s, 2H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  138.93, 137.16, 133.26, 130.06, 129.38, 128.61, 126.53, 126.22, 52.52, 44.02, 37.08, 21.20.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NSe}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  306,0755; encontrado: 306.0756.

(S)-1-((4-clorofenil)selanil)-3-fenilpropan-2-amina (**8c**):



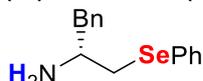
**Rendimento:** 77%. Sólido incolor. Ponto de fusão = 23,90°C

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.41 – 7.10 (m, 9H), 3.22 – 3.04 (m, 2H), 2.88 – 2.75 (m, 2H), 2.64 (dd,  $J = 13.4, 7.8$  Hz, 1H), 1.49 (s, 2H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  138.71, 134.06, 133.27, 129.37, 129.36, 128.69, 128.39, 126.65, 52.55, 44.11, 37.00.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNSe}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  326,0209; encontrado: 326,0203.

(R)-1-fenil-3-(fenilselanil)propan-2-amina (**8h**):



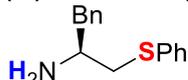
**Rendimento:** 85%. Líquido incolor.

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.31 – 7.13 (m, 8H), 3.23 – 3.07 (m, 2H), 2.89 – 2.78 (m, 2H), 2.63 (dd,  $J = 13.3, 7.9$  Hz, 1H), 1.48 (s, 2H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  138.81, 132.67, 130.14, 129.32, 129.18, 128.58, 126.99, 126.50, 52.50, 44.00, 36.63.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NSe}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  292,0599; encontrado: 292,0597.

(S)-1-fenil-3-(feniltio)propan-2-amina (**6a**):



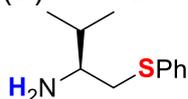
**Rendimento:** 51%. Líquido incolor.

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.33 – 7.14 (m, 10H), 3.22 – 3.09 (m, 2H), 2.86 (dd,  $J = 13.4, 5.3$  Hz, 1H), 2.79 (dd,  $J = 13.1, 8.0$  Hz, 1H), 2.65 (dd,  $J = 13.4, 7.8$  Hz, 1H), 1.55 (s, 1H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  138.68, 136.14, 129.51, 129.37, 129.05, 128.63, 126.58, 126.23, 51.90, 43.46, 41.63.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  244,1154; encontrado: 244,1153.

(S)-3-metil-1-(feniltio)butan-2-amina (**6d**):



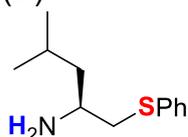
**Rendimento:** 21%. líquido incolor.

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.38 – 7.34 (m, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 3.23 – 3.13 (m, 1H), 2.77 – 2.67 (m, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 1H), 1.48 (s, 2H), 0.93 (dd,  $J = 7.8, 6.9$  Hz, 6H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  136.35, 129.45, 128.93, 126.07, 55.43, 40.13, 33.03, 19.24, 17.61.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  196,1154; encontrado: 196,1154.

(S)-4-metil-1-(feniltio)pentan-2-amina (**6g**):



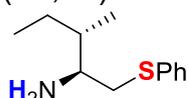
**Rendimento:** 36%. Cristais incolores. Ponto de fusão = 47,36°C

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 3.10 (dd,  $J = 13.0, 3.8$  Hz, 1H), 3.01 – 2.93 (m, 1H), 2.72 (dd,  $J = 13.0, 8.5$  Hz, 1H), 1.79 – 1.67 (m, 1H), 1.60 (s, 2H), 1.34 – 1.28 (m, 2H), 0.88 (dd,  $J = 11.7, 6.6$  Hz, 6H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  136.36, 129.57, 128.94, 126.13, 48.20, 46.50, 43.19, 24.99, 23.30, 22.09.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  210,1311; encontrado: 210,1310.

(2S,3S)-3-metil-1-(feniltio)pentan-2-amina (**6k**):



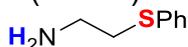
**Rendimento:** 18%. líquido incolor.

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 3.18 (dd,  $J = 12.8, 2.8$  Hz, 1H), 2.82 – 2.76 (m, 1H), 2.69 (dd,  $J = 12.8, 9.8$  Hz, 1H), 1.61 (s, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 2H), 1.22 – 1.12 (m, 1H), 0.94 – 0.86 (m, 6H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  136.42, 129.65, 129.04, 126.22, 54.38, 40.12, 39.75, 25.22, 15.11, 11.80.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  210,1311; encontrado: 210,1307.

2-(feniltio)etan-1-amina (**6l**):



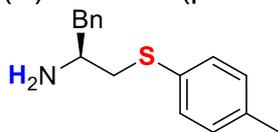
**Rendimento:** 84%. Líquido incolor.

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 3.05 – 2.97 (m, 2H), 2.94 – 2.86 (m, 2H), 1.42 (s, 2H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  135.74, 129.72, 128.96, 126.24, 40.94, 38.08.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NS [M+H]<sup>+</sup> 154,0685; encontrado: 154,0682.

(S)-1-fenil-3-(p-toliltio)propan-2-amina (**6b**):



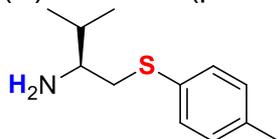
**Rendimento:** 69%. Sólido incolor. Ponto de fusão = 31,72°C

**RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.34 – 7.14 (m, 7H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 3.19 – 3.12 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 13.2, 4.2 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 13.2, 8.2 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 13.3, 8.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.49 (s, 2H).

**RMN DE <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 138.78, 136.45, 132.31, 130.33, 129.85, 129.38, 128.60, 126.54, 51.87, 43.44, 42.42, 21.10.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NS [M+H]<sup>+</sup> 228,1311; encontrado: 322,1309.

(S)-3-metil-1-(p-toliltio)butan-2-amina (**6e**):

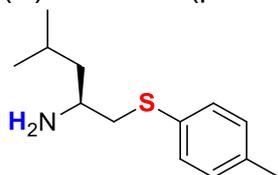


**Rendimento:** 20%. Sólido incolor. Ponto de fusão = 56,35°C

**RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.17 – 3.09 (m, 1H), 2.72 – 2.63 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.76 – 1.65 (m, 1H), 1.49 (s, 2H), 0.93 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

**RMN DE <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 136.42, 132.57, 130.41, 129.85, 55.52, 41.00, 33.09, 21.13, 19.36, 17.74.

(S)-4-metil-1-(p-toliltio)pentan-2-amina (**6h**):



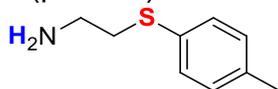
**Rendimento:** 32%. Líquido incolor.

**RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.05 (dd, J = 13.0, 3.8 Hz, 1H), 2.97 – 2.90 (m, 1H), 2.67 (dd, J = 13.0, 8.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.77 – 1.65 (m, 1H), 1.51 (s, 1H), 1.32 – 1.25 (m, 2H), 0.87 (dd, J = 10.5, 6.6 Hz, 6H).

**RMN DE <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 136.43, 132.62, 130.45, 129.84, 48.28, 46.56, 44.03, 25.10, 23.42, 22.21, 21.12.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NS [M+H]<sup>+</sup> 224,1467; encontrado: 224,1469.

2-(p-toliltio)etan-1-amina (**6m**):



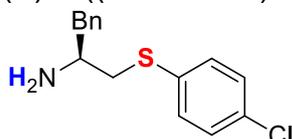
**Rendimento:** 82%. Líquido incolor.

**RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.01 – 2.94 (m, 2H), 2.91 – 2.84 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.41 (s, 2H).

**RMN DE <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 136.62, 131.92, 130.77, 129.85, 41.05, 38.98, 21.12.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NS [M+H]<sup>+</sup> 168,0841; encontrado: 168,0840.

(S)-1-((4-clorofenil)tio)-3-fenilpropan-2-amina (**6c**):



**Rendimento:** 67%. Líquido incolor.

**RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.33 – 7.14 (m, 9H), 3.20 – 3.04 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 13.3, 5.5 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 13.2, 8.2 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 13.4, 7.8 Hz, 1H), 1.59 (s, 2H).

**RMN DE <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 138.52, 134.74, 132.17, 130.73, 129.34, 129.15, 128.67, 126.66, 51.88, 43.48, 41.79.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>CINS [M+H]<sup>+</sup> 278,0765; encontrado: 278,0764.

(S)-1-((4-clorofenil)tio)-3-metilbutan-2-amina (**6f**):



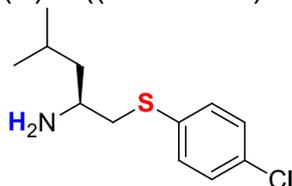
**Rendimento:** 19%. Sólido incolor. Ponto de fusão = 66,77°C

**RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.31 – 7.22 (m, 4H), 3.17 – 3.10 (m, 1H), 2.75 – 2.65 (m, 2H), 1.76 – 1.67 (m, 1H), 1.55 (s, 2H), 0.93 (dd, J = 7.7, 6.9 Hz, 6H).

**RMN DE <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 135.03, 132.17, 130.88, 129.16, 55.49, 40.49, 33.12, 19.33, 17.67.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>CINS [M+H]<sup>+</sup> 230,0765; encontrado: 230,0763.

(S)-1-((4-clorofenil)tio)-4-metilpentan-2-amina (**6i**):



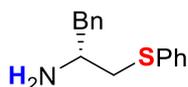
**Rendimento:** 36%. Líquido incolor.

**RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.31 – 7.22 (m, 4H), 3.06 (dd, J = 13.0, 3.9 Hz, 1H), 3.00 – 2.91 (m, 1H), 2.71 (dd, J = 13.0, 8.4 Hz, 1H), 1.78 – 1.64 (m, 3H), 1.34 – 1.27 (m, 2H), 0.88 (dd, J = 12.3, 6.6 Hz, 6H).

**RMN DE <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 135.05, 132.21, 130.94, 129.16, 48.24, 46.54, 43.45, 25.08, 23.41, 22.15.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>CINS [M+H]<sup>+</sup> 244,0921; encontrado: 244,0918.

(R)-1-fenil-3-(feniltio)propan-2-amina (**6j**):



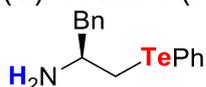
**Rendimento:** 44%. Líquido incolor.

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.36 – 7.14 (m, 10H), 3.26 – 3.07 (m, 2H), 2.91 – 2.75 (m, 2H), 2.65 (dd,  $J = 13.4, 7.8$  Hz, 1H), 1.50 (s, 2H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  138.73, 136.21, 129.56, 129.40, 129.07, 128.65, 126.60, 126.26, 51.96, 43.52, 41.72.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  244,1154; encontrado: 244,1156.

(S)-1-fenil-3-(feniltelanil)propan-2-amina (**10a**):

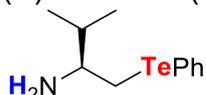


**Rendimento:** 85%. Líquido amarelado.

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.76 – 7.63 (m, 2H), 7.32 – 7.11 (m, 8H), 3.26 – 3.08 (m, 2H), 2.96 – 2.79 (m, 2H), 2.64 (dd,  $J = 13.3, 7.7$  Hz, 1H), 1.38 (s, 2H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  139.01, 138.35, 129.36, 129.33, 128.64, 127.69, 126.55, 112.00, 53.54, 45.40, 19.95.

(S)-3-metil-1-(feniltelanil)butan-2-amina (**10d**):



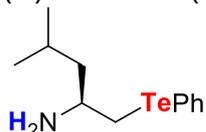
**Rendimento:** 15%. Líquido incolor.

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.77 – 7.68 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.19 (tt,  $J = 6.6, 1.4$  Hz, 2H), 3.10 (dd,  $J = 11.6, 4.0$  Hz, 1H), 2.96 (dd,  $J = 11.6, 9.3$  Hz, 1H), 2.77 – 2.69 (m, 1H), 1.73 – 1.60 (m, 1H), 1.33 (s, 2H), 0.91 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  138.36, 129.24, 127.58, 112.36, 57.80, 34.83, 19.47, 18.26, 17.98.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NTe}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  293,0423; encontrado: 293,0428.

(S)-4-metil-1-(feniltelanil)pentan-2-amina (**10e**):

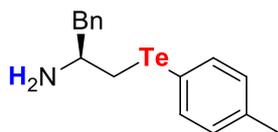


**Rendimento:** 75%. Líquido incolor.

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.81 – 7.65 (m, 2H), 7.27 (tt,  $J = 6.5, 1.3$  Hz, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 3.11 (dd,  $J = 11.3, 3.8$  Hz, 1H), 3.02 – 2.84 (m, 2H), 1.72 – 1.58 (m, 1H), 1.44 – 1.19 (m, 4H), 0.86 (t,  $J = 6.8$  Hz, 6H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  138.49, 129.26, 127.64, 112.04, 49.69, 48.52, 25.45, 23.21, 22.35, 21.88.

(S)-1-fenil-3-(p-toliltelanil)propan-2-amina (**10b**):



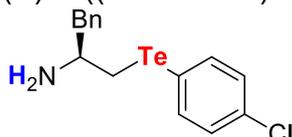
**Rendimento:** 89%. Sólido incolor. Ponto de fusão = 24,13°C

**RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 – 7.12 (m, 5H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.23 – 3.15 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 11.9, 4.5 Hz, 1H), 2.93 – 2.80 (m, 2H), 2.62 (dd, J = 13.3, 7.9 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.37 (s, 2H).

**RMN DE <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 139.09, 138.80, 137.81, 130.29, 129.38, 128.62, 126.52, 107.66, 53.52, 45.35, 21.32, 20.01.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>1</sub>Te [M+H]<sup>+</sup> 356,0652; encontrado: 356,0657.

(S)-1-((4-clorofenil)telanyl)-3-phenilpropan-2-amina (**10c**):



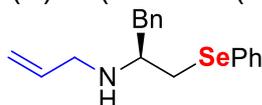
**Rendimento:** 52%. Sólido incolor. Ponto de fusão = 42,90°C

**RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.32 – 7.12 (m, 7H), 3.25 – 3.12 (m, 2H), 2.91 (dd, J = 11.7, 7.6 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 13.3, 5.4 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 13.3, 7.7 Hz, 1H), 1.37 (s, 2H).

**RMN DE <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 139.71, 138.87, 134.21, 129.55, 129.35, 128.69, 126.64, 109.66, 53.52, 45.50, 20.42.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NS [M+H]<sup>+</sup> 376,0106; encontrado: 376,0092.

(S)-N-(1-fenil-3-(fenilselanil)propan-2-il)prop-2-en-1-amina (**9a**):



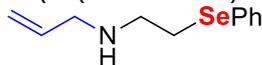
**Rendimento:** 91%. Líquido incolor.

**RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.33 – 7.18 (m, 7H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 5.78 (ddt, J = 16.3, 10.2, 6.0 Hz, 1H), 5.13 – 4.99 (m, 2H), 3.22 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.10 – 2.98 (m, 2H), 2.96 – 2.75 (m, 3H), 1.62 (s, 1H).

**RMN DE <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 138.70, 136.70, 132.62, 130.43, 129.39, 129.08, 128.50, 126.83, 126.40, 116.01, 58.03, 49.73, 40.64, 33.04.

**HRMS:** (APPI positivo) calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NSe [M+H]<sup>+</sup> 332,0912; encontrado: 332,0910.

N-(2-(fenilselanil)etil)prop-2-en-1-amina (**9e**):



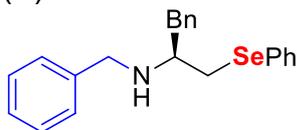
**Rendimento:** 86%. Líquido incolor.

**RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.32 – 7.20 (m, 3H), 5.94 – 5.80 (m, 1H), 5.21 – 5.03 (m, 2H), 3.23 (dt, J = 6.0, 1.4 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.69 (s, 1H).

**RMN DE <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 136.61, 132.86, 129.67, 129.10, 127.02, 116.03, 51.83, 48.38, 28.43.

**HRMS:** (APPI positivo) calcd. para  $C_{11}H_{15}NSe$   $[M+H]^+$  242,0442; encontrado: 242,0440.

(S)-N-benzil-1-fenil-3-(fenilselanil)propan-2-amina (**9b**):



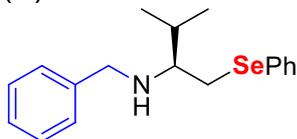
**Rendimento:** 76%. Cristais incolores. Ponto de fusão = 41,34°C

**RMN DE  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.30 – 7.14 (m, 11H), 7.13 – 7.08 (m, 2H), 3.81 – 3.70 (m, 2H), 3.10 (dd,  $J = 11.6, 4.9$  Hz, 1H), 3.06 – 2.80 (m, 4H), 1.72 (s, 1H).

**RMN DE  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  140.23, 138.80, 132.73, 130.58, 129.49, 129.18, 128.59, 128.49, 128.20, 127.04, 126.90, 126.48, 57.97, 51.28, 40.77, 33.32.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $C_{22}H_{23}NSe$   $[M+H]^+$  382,1068; encontrado: 382,1071.

(S)-N-benzil-3-metil-1-(fenilselanil)butan-2-amina (**9d**):



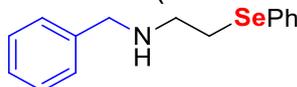
**Rendimento:** 35%. Líquido incolor.

**RMN DE  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.30 (d,  $J = 4.4$  Hz, 4H), 7.26 – 7.20 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.14 (dd,  $J = 12.1, 4.6$  Hz, 1H), 2.96 (dd,  $J = 12.1, 7.7$  Hz, 1H), 2.57 (dt,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 2.03 – 1.90 (m, 1H), 1.63 (s, 1H), 0.91 (dd,  $J = 6.8, 1.4$  Hz, 6H).

**RMN DE  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  140.79, 132.93, 130.81, 129.15, 128.44, 128.35, 126.99, 126.93, 61.87, 51.71, 31.27, 30.31, 18.84, 18.16.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $C_{18}H_{23}NSe$   $[M+H]^+$  334,1068; encontrado: 334.1065.

N-benzil-2-(fenilselanil)etan-1-amina (**9g**):



**Rendimento:** 91%. Líquido incolor.

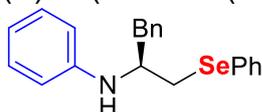
**RMN DE  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.35 – 7.20 (m, 8H), 3.78 (s, 2H), 3.06 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.89 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 1.73 (s, 1H).

**RMN DE  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  140.25, 133.04, 129.74, 129.17, 128.51, 128.18,

127.10, 127.07, 53.46, 48.34, 28.68.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $C_{15}H_{17}NSe$   $[M+H]^+$  292,0599; encontrado: 292,0598.

(S)-N-(1-fenil-3-(fenilselanil)propan-2-il)anilina (**9c**):



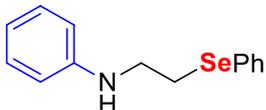
**Rendimento:** 89%. Líquido incolor.

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.32 – 7.08 (m, 10H), 6.72 – 6.64 (m, 1H), 6.53 – 6.41 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.13 – 2.93 (m, 4H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  146.70, 137.96, 133.39, 130.04, 129.54, 129.46, 129.27, 128.64, 127.32, 126.65, 117.81, 113.68, 54.01, 39.86, 32.71.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NSe}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  368.0912; encontrado: 368.0918.

N-(2-(fenilselanil)etil)anilina (**9f**):



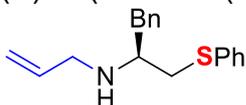
**Rendimiento:** 95%. Líquido incolor.

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.63 – 7.46 (m, 2H), 7.33 – 7.22 (m, 3H), 7.20 – 7.07 (m, 2H), 6.70 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.37 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.08 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  147.53, 133.38, 129.39, 129.29, 129.12, 127.43, 117.83, 113.15, 43.45, 27.70.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NSe}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  278,0442; encontrado: 278,0455.

(S)-N-(1-fenil-3-(feniltio)propan-2-il)prop-2-en-1-amina (**7a**):



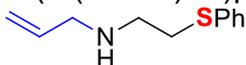
**Rendimiento:** 84%. Líquido incolor.

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.31 – 7.18 (m, 7H), 7.18 – 7.12 (m, 3H), 5.84 – 5.72 (m, 1H), 5.12 – 5.00 (m, 1H), 3.27 – 3.21 (m, 1H), 3.05 – 2.97 (m, 2H), 2.95 – 2.77 (m, 3H), 1.59 (s, 1H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  138.62, 136.71, 136.44, 129.41, 129.31, 128.91, 128.51, 126.43, 126.00, 116.04, 57.56, 49.80, 40.06, 37.79.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  284,1467; encontrado: 284,1468.

N-(2-(feniltio)etil)prop-2-en-1-amina (**7g**):



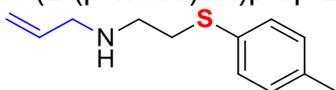
**Rendimiento:** 91%. Líquido incolor.

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 5.93 – 5.82 (m, 1H), 5.21 – 5.05 (m, 2H), 3.31 – 3.20 (m, 2H), 3.08 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.85 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 1.54 (s, 1H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  136.62, 135.86, 129.60, 128.95, 126.20, 116.04, 51.95, 47.64, 34.20.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  194,0998; encontrado: 194.0999.

N-(2-(p-toliltio)etil)prop-2-en-1-amina (**7h**):



**Rendimiento:** 92%. Líquido incolor.

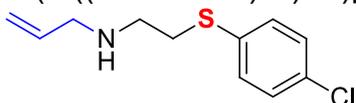
**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.10 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 5.93 – 5.81 (m, 1H), 5.19 – 5.05 (m, 2H), 3.24 (dt,  $J = 6.0, 1.4$  Hz, 2H), 3.03 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.81 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.63 (s, 1H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  136.72, 136.52, 132.01, 130.57, 129.81, 116.07,

52.02, 47.72, 34.97, 21.09.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  208,1154; encontrado: 208,1152.

N-(2-((4-clorofenil)tio)etil)prop-2-en-1-amina (**7i**):



**Rendimento:** 88%. Líquido incolor.

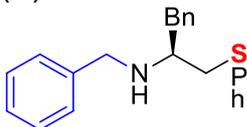
**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.32 – 7.23 (m, 4H), 5.95 – 5.79 (m, 1H), 5.21 – 5.06 (m, 2H), 3.31 – 3.21 (m, 2H), 3.06 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.84 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 1.54 (s, 1H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  136.64, 134.56, 132.31, 131.00, 129.18, 116.25,

52.06, 47.61, 34.58.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClNS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  228,0608; encontrado: 228,0606.

(S)-N-benzil-1-fenil-3-(feniltio)propan-2-amina (**7b**):



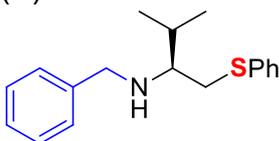
**Rendimento:** 63%. Cristais incolores. Ponto de fusão = 46,89°C

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.30 – 7.11 (m, 15H), 3.78 (s, 2H), 3.08 – 2.91 (m, 3H), 2.87 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 1.75 (s, 1H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  140.22, 138.72, 136.51, 129.51, 129.46, 129.02, 128.60, 128.51, 128.18, 127.05, 126.51, 126.10, 57.47, 51.35, 40.17, 38.09.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  334,1624; encontrado: 334,1625.

(S)-N-benzil-3-metil-1-(feniltio)butan-2-amina (**7f**):



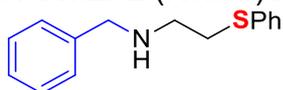
**Rendimento:** 13%. Líquido incolor.

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.35 – 7.14 (m, 10H), 3.75 (s, 2H), 3.13 (dd,  $J = 13.0, 4.5$  Hz, 1H), 2.91 (dd,  $J = 13.0, 7.8$  Hz, 1H), 2.57 (dt,  $J = 7.8, 4.7$  Hz, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.67 (s, 1H), 0.93 (dd,  $J = 6.9, 2.8$  Hz, 6H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  140.80, 136.84, 129.65, 129.00, 128.45, 128.33, 126.99, 126.13, 61.16, 51.89, 36.03, 29.91, 18.64, 18.16.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  286,1624; encontrado: 286,1621.

N-benzil-2-(feniltio)etan-1-amina (**7j**):



**Rendimento:** 86%. Líquido incolor.

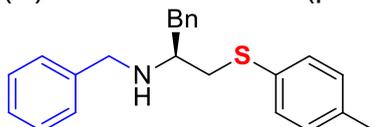
**RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.36 – 7.15 (m, 10H), 3.78 (s, 2H), 3.08 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.5 Hz, 2H).

**RMN DE <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 140.19, 135.88, 129.83, 129.04, 128.53, 128.19,

127.10, 126.32, 53.55, 47.61, 34.38.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NS [M+H]<sup>+</sup> 244,1154; encontrado: 244,1153.

(S)-N-benzil-1-fenil-3-(p-toliltio)propan-2-amina (**7c**):



**Rendimento:** 52%. Sólido incolor. Ponto de fusão = 28,74°C

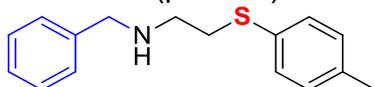
**RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.31 – 7.09 (m, 13H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.04 – 2.83 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 1.77 (s, 1H).

**RMN DE <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 140.26, 138.80, 136.29, 132.67, 130.26, 129.80,

129.50, 128.55, 128.48, 128.19, 127.00, 126.45, 57.54, 51.35, 40.15, 38.80, 21.12.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NS [M+H]<sup>+</sup> 348,1780; encontrado: 348,1777.

N-benzil-2-(p-toliltio)etan-1-amina (**7k**):



**Rendimento:** 94%. Líquido incolor.

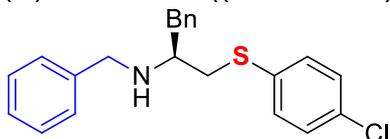
**RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.35 – 7.16 (m, 7H), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.79 (s, 1H).

**RMN DE <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 140.20, 136.53, 131.93, 130.70, 129.79, 128.48,

128.17, 127.04, 53.52, 47.59, 35.04, 21.10.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NS [M+H]<sup>+</sup> 258,1311; encontrado: 258,1311.

(S)-N-benzil-1-((4-clorofenil)tio)-3-fenilpropan-2-amina (**7d**):



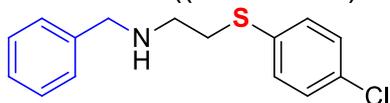
**Rendimento:** 68%. Sólido incolor. Ponto de fusão = 43,60°C

**RMN DE <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.32 – 7.05 (m, 14H), 3.77 (s, 2H), 3.04 – 2.78 (m, 5H), 1.78 (s, 1H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  140.06, 138.51, 135.02, 131.98, 130.66, 129.44, 129.05, 128.61, 128.50, 128.12, 127.08, 126.56, 57.19, 51.26, 40.05, 38.26.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClNS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  368,1234; encontrado: 368,1312.

1N-benzil-2-((4-clorofenil)tio)etan-1-amina (**7l**):



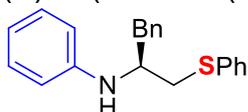
**Rendimento:** 91%. Líquido incolor.

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.40 – 7.15 (m, 9H), 3.78 (s, 2H), 3.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.72 (s, 1H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  140.07, 134.44, 132.27, 131.09, 129.12, 128.53, 128.15, 127.12, 53.51, 47.39, 34.61.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  278,0765; encontrado: 278,0766.

(S)-N-(1-fenil-3-(feniltio)propan-2-il)anilina (**7e**):



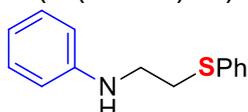
**Rendimento:** 83%. Líquido incolor.

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.37 – 7.09 (m, 12H), 6.69 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.93 – 3.68 (m, 2H), 3.10 – 2.94 (m, 4H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  146.72, 137.86, 136.07, 130.29, 129.61, 129.49, 129.14, 128.67, 126.70, 126.61, 117.88, 113.66, 53.51, 39.04, 37.82.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  320.1467; encontrado: 320.1471.

N-(2-(feniltio)etil)anilina (**7m**):



**Rendimento:** 91%. Cristais incolores. Ponto de fusão = 32,83°C

**RMN DE  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.34 – 7.13 (m, 5H), 6.72 (tt, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.64 – 6.56 (m, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.35 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 6.5 Hz, 2H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  147.62, 135.24, 130.35, 129.45, 129.19, 126.76, 117.94, 113.21, 42.73, 33.85.

**HRMS:** (ESI positivo) calcd. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  230,0998; encontrado: 230,0996.

### 6.3. Conjunto de Dados e Ensaios de Cinética Enzimática

Nessa pesquisa, foi estabelecida a concentração padrão de 100  $\mu\text{M}$  para a triagem inicial dos compostos contra a cruzafina. Os compostos que inibiram a atividade da cruzafina, numa faixa superior a 50% nessa concentração foram

selecionados para determinação de valores de IC<sub>50</sub>. Aqueles com melhores valores de IC<sub>50</sub> foram selecionados para estudos do mecanismo de inibição. Todos os ensaios foram realizados em triplicata em pelo menos dois experimentos independentes.

O ensaio foi realizado com 1,0 nM de cruzaina e 5,0 µM de substrato (K<sub>m</sub> = 1 µM), em tampão de 0,1 M NaAc, pH 5,5, na presença de 5 mM de DTT e 0,01% de Triton X-100. As leituras foram realizadas durante 300 s, em temperatura constante de 27 °C, em placas pretas de 96 poços, utilizando um espectrofluorímetro PerkinElmer modelo Victor™. Os resultados destas leituras foram analisados e interpretados com auxílio do software GraphPad Prism (versão 6.04 para Windows, GraphPad Software, La Jolla California USA, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)). Este programa também foi utilizado para geração dos gráficos para determinação dos valores de IC<sub>50</sub> e K<sub>i</sub>.

#### **6.4. Molecular docking**

O processo de otimização molecular dos compostos testados se deu primeiramente através da realização de estudos de docagem molecular. Nesta etapa foi utilizado o programa GOLD (do inglês *Genetic Optimization for Ligand Docking*). Este programa utiliza um algoritmo genético de busca conformacional para explorar os possíveis modos de interação de um ligante com o sítio de ligação da proteína alvo. Este método, quando comparado a outros programas de docagem molecular, apresentou melhor desempenho.

A estrutura cristalográfica utilizada está depositada no PDB sob o código 3KKU. Esta estrutura foi escolhida dentre as 25 estruturas da cruzaina disponíveis, devido a sua alta resolução (1,28 Å). Com o auxílio do programa Sybyl-X 2.0, a estrutura da proteína foi preparada para as simulações de docagem. As moléculas de água, o ligante e as duplas conformações dos resíduos foram removidos. Átomos de hidrogênio foram adicionados e a protonação dos resíduos catalíticos, His162 (forma protonada) e Cys25 (forma desprotonada), foi estabelecida de acordo com o estado de ionização encontrado em solução.

O sítio ativo foi definido incorporando todos os resíduos de aminoácidos circunscritos em uma esfera de 10 Å, centralizada no átomo de enxofre do

resíduo de aminoácido Cys25. As simulações foram realizadas utilizando-se os parâmetros padrão do programa GOLD. A função de pontuação GoldScore foi empregada para selecionar as conformações representativas para cada composto. Essa função é baseada em campos de força e considera as contribuições energéticas que resultam em interações de van der Waals e de ligações de hidrogênio tanto intramoleculares quanto intermoleculares. As soluções de docagem encontradas pelo programa foram inspecionadas visualmente para a verificação da complementaridade entre as superfícies moleculares do ligante e da cruzaina, padrão de ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas.

### **6.5. Análises de SAR e Construção de Modelos de QSAR**

Para a construção dos modelos de QSAR foram utilizados métodos bidimensionais e tridimensionais, implementados na plataforma computacional SYBYL-X 2.1. Adicionalmente, outro método de decomposição estrutural 2D, implementado no módulo CANVAS da plataforma Maestro foi utilizado. Neste método os compostos são fragmentados de acordo com propriedades estruturais específicas e convertidos em impressões digitais moleculares bidimensionais. Estas impressões digitais são utilizadas para classificar compostos dentro uma série e identificar aqueles com maior potencial de apresentar atividade biológica. Também foram desenvolvidos modelos de QSAR tridimensionais, utilizando o método de Análise Comparativa dos Campos Moleculares (CoMFA, na sigla em inglês para *Comparative Molecular Field Analysis*). Este método se baseia no conceito de que a atividade biológica está diretamente relacionada com potenciais de interação tridimensionais. Estes potenciais são convertidos em campos moleculares através do cálculo da energia de interação entre as moléculas do conjunto de dados e uma sonda virtual. Desta forma, as diferenças na atividade biológica de um conjunto de moléculas são descritas como função das diferenças nos campos moleculares de interação. O método CoMFA é amplamente utilizado e tornou-se a ferramenta de maior impacto na área de QSAR 3D.

### **6.6. Ensaios in vitro contra a Forma Intracelular Amastigosta de T. cruzi**

Os ensaios foram realizados em placas de cultura de tecidos de 96 poços (Becton Dickinson). Fibroblastos humanos foram semeados a  $2 \times 10^3$  células por poço em 80  $\mu\text{L}$  de meio de cultura RPMI 1640 sem vermelho de fenol e incubados overnight. No dia seguinte, tripomastigotas expressando  $\beta$ -galactosidase (cepa Tulahuen lacZ) foram adicionados a  $1,0 \times 10^4$  por poço em 20  $\mu\text{L}$  de meio RPMI 1640 sem vermelho de fenol. Após 24 h, os compostos sintéticos, inibidores da cruzaina, foram adicionados em diluições seriadas de 50  $\mu\text{L}$ , cobrindo uma faixa de 100 a 0,1  $\mu\text{M}$ . Cada concentração de composto foi avaliada em duplicata. As soluções estoque foram preparadas em DMSO e diluídas em RPMI 1640 sem vermelho de fenol. Após 72 h de incubação, as placas foram inspecionadas em um microscópio invertido para assegurar o crescimento dos controles e esterilidade das culturas. Em seguida, 50  $\mu\text{L}$  do substrato, contendo CPRG e Nonidet P-40 (concentração final de 0,1%), foram adicionados a cada um dos poços. Parasitas viáveis apresentam atividade  $\beta$ -galactosidase e são capazes de metabolizar o substrato adicionado, tornando o meio de amarelo para vermelho. Afim de quantificar essa atividade remanescente após a incubação com os compostos teste, as culturas foram submetidas a leitura em espectrofotômetro com leitor de placas automático utilizando-se um comprimento de onda de 570 nm. Os dados obtidos foram transferidos para o software SigmaPlot para determinação dos valores de  $\text{IC}_{50}$ . O fármaco benzonidazol (BZ) foi utilizado como controle positivo neste ensaio e culturas de parasitas não submetidas à incubação com os compostos teste foram utilizadas como controle negativo.

## 7 REFERÊNCIAS

- 1 RAJEGOWDA, H. R.; KUMAR, P. R.; HOSAMANIB, A.; BUTCHERC, R. J., Synthesis, Characterization and Determination of Absolute Structures of Palladium Complexes of Novel Chiral Acyclic Tellurated Schiff Base Ligands. *New J. Chem.*, 42, 6264-6273, **2018**.
- 2 HALLIWELL, B.; HOULT, J. R.; BLAKE, D. R., Oxidants, Inflammation, and Anti-Inflammatory Drugs. *FASEB J.*, 2, 2867, **1988**.
- 3 PARNHAM, M. J.; GRAF, E., Seleno-Organic Compounds and the Therapy of Hydroperoxide-Linked Pathological Conditions. *Biochem. Pharmacol.*, 36, 3095, **1987**.
- 4 DIAS, L. C.; DESSOY, M. A., Silva, J. J. N.; Thiemann, O. H.; Oliva, G.; Andricopulo, A. D., Chemotherapy of Chagas Disease: State of the Art and Perspectives for the Development of New Drugs. *Quim. Nova*, 32, 2444-2457, **2009**.
- 5 SCHEWE, T., Molecular Actions of Ebselen Antiinflammatory Antioxidant. *Gen Pharmacol.*, 26, 1153–1169, **1995**.
- 6 CASTRO, J. A.; DE MECCA, M. M.; BARTEL, L. C. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American trypanosomiasis). *Human e Experimental Toxicology*, 25, 8, 471-479, **2006**.
- 7 FLOHE, L.; GÜNZLER, W. A.; SCHOCK, H. H. Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. *FEBS Lett*, 32, 1, 132-134, **1973**.
- 8 STADTMAN, T. C. Selenocysteine. *Annu. Rev. Biochem.*, v. 65, p. 83100, **1996**.
- 9 WALTER, R.; ROY, J. Selenomethionine, a potential catalytic antioxidant in biological systems. *J. Org. Chem.*, 36, 17, 2561-2563, **1971**.

- 10 SATHEESHKUMAR, K.; MUGESH, G.; Synthesis and Antioxidant Activity of Peptide-Based Ebselen Analogues. *Chem. Eur. J.*, 17, 4849–4857, **2011**.
- 11 NOGUEIRA, C. W.; MEOTTI, F. C.; CURTE, E.; PILISSÃO, C.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T.; Investigations into the potential neurotoxicity induced by diselenides in mice and rats. *Toxicol.*, 29, 183, **2003**.
- 12 EMGMAN, L.; STERN, D.; COTGREAVE, I. A.; ANDERSSON, C. M.; Thioperoxidase activity of Daryl ditellurides as determined by a HNMR method. *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 9737-9743, **1992**.
- 13 KRYUKOV, G. V.; CASTELLO, S.; NOVOSELOV, S. V.; LOBANOV, A. V.; ZEHTAB, O.; GUIGÓ, R.; GLADYSHEV, V. N.; *Science*, 300, 1439, **2003**.
- 14 NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T.; *Chem. Rev.*, 104, 6255, **2004**.
- 15 VICTORIA, F. N. et al. Antioxidant properties of (R)-Se-aryl thiazolidine-4-carboselenoate. *Chem Biol Interact*, 205, 2, 100-107, **2013**.
- 16 SARTORI, G. et al. Bis-vinyl selenides obtained via iron (III) catalyzed addition of PhSeSePh to alkynes: synthesis and antinociceptive activity. *Org. Biomol. Chem.*, 11, 7, 1199-208, **2013**.
- 17 LIBERO, F. M. et al. Synthesis Of Novel Selenium And Tellurium-Containing Tetrazoles: A Class Of Chalcogen Compounds With Antifungal Activity. *Tetrahedron Letters*, 53, 24, 3091-3094, **2012**.
- 18 KUMAR, Y. et al. Synthesis Of 2,4-Disubstituted Thiazoles And Selenazoles As Potential Antitumor And Antifilarial Agents .1. Methyl 4-(Isothiocyanatomethyl)Thiazole-2Carbamates, -Selenazole-2-Carbamates, And Related Derivatives. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 36, 24, 3843-3848, **1993**.

- 19 PARNHAM, M. J.; GRAF, E. Pharmacology Of Synthetic Organic Selenium Compounds. *Progress In Drug Research*, 36, **1991**.
- 20 ROY, G.; SARMA, B. K.; PHADNIS, P.P.; MUGESH, G.; Selenium-containing enzymes in mammals: chemical perspectives. *Journal of Chemical Sciences*, 117, 4, 287–303, **2005**.
- 21 STEFANELLO, S.T.; HARTMANN, D.D.; AMARAL, G.P.; et. al. Antioxidant protection by  $\beta$ -selenoamines against thioacetamide-induced oxidative stress and hepatotoxicity in mice. *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 00:e21974, **2017**.
- 22 PRESTES, A. S.; Antioxidant activity of b-selenoamines and their capacity to mimic different enzymes. *Mol. Cell. Biochem*, 365, 85–92, **2012**.
- 23 KUMAR, R. et al. Synthesis, characterization and determination of absolute structures of palladium complexes of novel chiral acyclic tellurated Schiff base ligands. *New J Chem.*, 42, 6264, **2018**.
- 24 BRAGA, A. L. et al. Seleno-Imine: A New Class of Versatile, Modular N,Se Ligands for Asymmetric Palladium-Catalyzed Allylic Alkylation. *Synlett*, 11, 1675–1678, **2005**.
- 25 SOARES, L. C.; ALBERTO E. E.; SCHWAB, R. S.; TAUBE, P. S.; NASCIMENTO, V.; RODRIGUES, O. E. D.; BRAGA A. L.; Ephedrine-based diselenide: a promiscuous catalyst suitable to mimic the enzyme glutathione peroxidase (GPx) and to promote enantioselective C–C coupling reactions *Org. Biomol. Chem.*, 10, 6595–6599, **2012**.
- 26 REVANNA, R. H.; KUMAR, R. P.; HOSAMANI, A.; SIDDAGANGAIAH, P. B.; Efficient and Practical Synthesis of Modular Chiral  $\beta$ -Organochalcogeno Amines,  $\text{ArYCH}_2\text{CH(R)NH}_2$ , and Single Crystal Structures of (S)- $\text{MsOCH}_2\text{CH(Bz)NH}_3^+\cdot\text{Cl}^-$  and (R)- $\text{MsOCH}_2\text{CH(Ph)NH}_3^+\cdot\text{Cl}^-$ . *Journal of Organometallic Chemistry.*, 61, 69, 799-800, **2015**.

- 27 ANDREADOU, I. et al. Synthesis of novel Se-substituted selenocysteine derivatives as potential kidney selective prodrugs of biologically active selenol compounds: evaluation of kinetics of betaelimination reactions in rat renal cytosol. *J. Med. Chem.*, 39, 10, 2040-2046, **1996**.
- 28 BRAGA, A. L.; LÜDTKE, D. S.; PAIXÃO, M. W.; ALBERTO, E. E.; STEFANI, H. A.; JULIANO L.; Straightforward Synthesis of Non-Natural Selenium Containing Amino Acid Derivatives and Peptides. *Eur. J. Org. Chem.*, 4260–4264, **2005**.
- 29 Braga, L. A. et al. Chiral Seleno-Amines from Indium Selenolates. A Straightforward Synthesis of Selenocysteine Derivatives. *J. Org. Chem.*, 71, 4305-4307, **2006**.
- 30 BRAGA, A. L. et al. Ring opening of unprotected aziridines by zinc selenolates in a biphasic system. *Tetrahedron Letters*, 50, 2309-2311, **2009**.
- 31 WESSJOHANN, L. A. et al. Stereoselective synthesis of Boc-protected L-seleno- and tellurolanthionine, L-seleno and tellurocystine and derivatives. *Tetrahedron Letters*, 47, 1019-21021, **2006**.
- 32 BRAGA, A. L. et al. Efficient Synthesis Of Chiral Beta-Seleno Amides Via Ring-Opening Reaction Of 2-Oxazolines And Their Application In The Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation. *J. Org. Chem.*, 70, 22, 9021-9024, **2005**.
- 33 DUTRONC, H.; BOCQUENTIN, F.; GALPÉRINE, T.; Lafarie-Castet, S.; DUPON, M.; Le linézolide, premier antibiotique de la famille des oxazolidinones Linezolid, the first oxazolidinone antibiotic. *Médecine et maladies infectieuses*, , 35, 427-434, **2005**.
- 34 EVANS, D. A.; BARTROLI, J.; SHIH, T. L.; Enantioselective aldol condensations. 2. Erythro-selective chiral aldol condensations via boron enolates. **1981**.

- 35 EVANS, D. A.; ENNIS, M. D.; MATHRE, D. J.; Asymmetric Alkylation Reactions of Chiral Imide Enolates. A Practical Approach to the Enantioselective Synthesis of  $\alpha$ -Substituted Carboxylic Acid Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 6, 1737–1739, **1982**.
- 36 EVANS, D. A.; CHAPMAN, K. T.; HUNG, D. T.; KAWAGUCHI, A. T.; Transition State  $\pi$ -Solvation by Aromatic Rings: An Electronic Contribution to Diels-Alder Reaction Diastereoselectivity. *Angew. Chem. Int.*, 26, 11, 1184–1186, **1987**.
- 37 BENZA, D.; COLDHAM, I.; FEINÄUGLE, P.; PATHAKA, R. B.; BUTLINB, R. J.; Synthesis of carboxylic amides by ring-opening of oxazolidinones with Grignard reagents. *Org. Biomol. Chem.*, 6, 1410–1415, **2008**.
- 38 MELLIN, G. W.; KATZENSTEIN, M.; *New Engl. J. Med.*, 267, 1184, **1962**.
- 39 VON BLASCHKE, G.; KRAFT, H. P.; FINKENTSCHER, K.; KÖHLER, F.; *Arzneim.Forsch. Drug Res.*, 29, 1640, **1979**.
- 40 BRAGA, A. L. et al. Modular Synthesis of Chiral N-Protected  $\beta$ -Seleno Amines and Amides via Cleavage of 2-Oxazolidinones and Application in Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation. *Synthesis*, 8, 1262-1268, **2008**.
- 41 ISHIBASHI, H.; UEGAKI, M.; SAKAI, M.; TAKEDA, Y.; Base-promoted aminoethylation of thiols with 2-oxazolidinones: a simple synthesis of 2-aminoethyl sulfides. *Tetrahedron*, 57, 2115-2120, **2001**.
- 42 CHAGAS, C. Nova tripanozomiaze humana: estudos sobre a morfolojia e o ciclo evolutivo do Schizotrypanum cruzi n.gen. n.sp., agente etiolojico de nova entidade morbida do homem. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1, 2, 159-218, **1909**.
- 43 COURA, J. R.; VINAS, P. A. Chagas disease: a new worldwide challenge. *Nature*. **2010**, 465, S6-S7.

- 44 LEE, B. Y. et al. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model, *Lancet Infect Dis*, **2013**; 13: 342–48  
Published Online February 8, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70002-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70002-1).
- 45 WORLD HEALTH ORGANIZATION. Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases. **2013**. Disponível em: <file:///C:/Users/emp/Downloads/9789241564540\_eng.pdf>. Acesso em 10 dez. 2019.
- 46 WORLD HEALTH ORGANIZATION. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. Geneva, **2010**.
- 47 RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. *Lancet*, v. 375, p. 1388-1402, **2010**. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60061-X.
- 48 BASILE, L. et al. Chagas disease in European countries: the challenge of a surveillance system, *Euro Surveill*, 16, 37, 18, **2011**.
- 49 Tyler K.M., Engman D.M. The life cycle of *Trypanosoma cruzi* revisited. *Int J Parasitol* 31:472–481, **2001**.
- 50 WHO Expert Committee. Control of Chagas Disease: second report of the WHO expert committee. WHO technical report series number 905. *World Health Organization*, Brasilia, Brazil, **2002**.
- 51 CARTER Y.L., JULIANO J.J., MONTGOMERY S.P., QVARNSTROM Y. Acute Chagas disease in a returning traveler. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 87: 1038 –1040, **2012**.
- 52 Acquatella H. et al. Recommendations for multimodality cardiac imaging in patients with Chagas disease: a report from the American Society of Echocardiography in Collaboration with the InterAmerican Association of Echocardiography (ECOSIAC) and the Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology (DIC-SBC). *J. Am. Soc.*

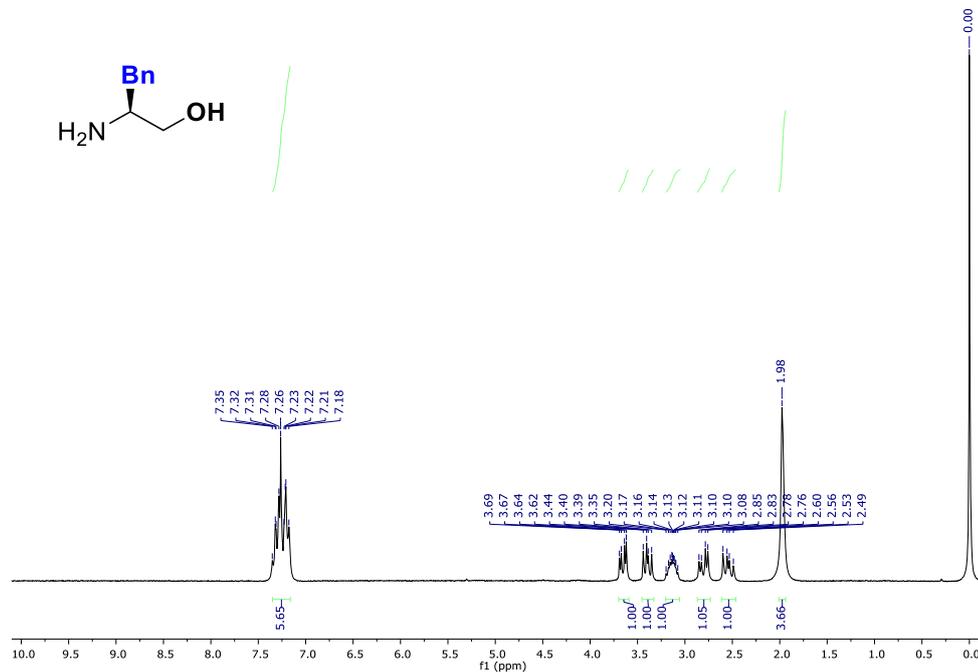
- Echocardiogr* 31:3–25, **2018**.
- 53 NUNES, M. C. et al. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *Journal of the American College of Cardiology*, 62, 9, 767-776, **2013**.
- 54 LEE, B. Y. et al. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *Lancet Infect Diseases*, 13, 4, 342-348, **2013**.
- 55 SCHMUÑIS, G (2013). «Status of and cost of Chagas disease worldwide». *The Lancet infectious diseases*. 13 (4): 283–284. PMID 23395247. doi:10.1016/S1473-3099(13)70032-X
- 56 CASTRO, J. A.; DE MECCA, M. M.; BARTEL, L. C. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American trypanosomiasis). *Human e Experimental Toxicology*, 25, 8, 471-479, **2006**.
- 57 COURA, J. R.; DE CASTRO, S. L. A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 97, 1, 3-24, **2002**.
- 58 SAJID, M.; MCKERROW, J. H. Cysteine proteases of parasitic organisms. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 120, 1, 1-21, **2002**.
- 59 RAO, M. B. et al. Molecular and biotechnological aspects of microbial proteases. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 62, 3, 597-635, **1998**.
- 60 48 SAJID, M. et al. Cruzain : the path from target validation to the clinic. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 712, 100-115, **2011**.
- 61 DOYLE, P. S. et al. The Trypanosoma cruzi protease cruzain mediates immune evasion. *Plos Pathogens*, 7, 9, 11, **2011**.
- 62 LOMBARDINO, J. G.; LOWE, J. A. The role of the medicinal chemist in drug discovery-then and now. *Nature Review Drug Discovery*, 3, 10, 853-862, **2004**.

- 63 Inglês J e Auld DS. (2009) Application of High Throughput Screening (HTS): Applications in Biology Chemical in *Wiley Encyclopedia of Chemical Biology* (Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ) Vol. 2, pp 260–274 doi / 10.1002 / 9780470048672.wecb223
- 64 LAVECCHIA, A.; DI GIOVANNI, C. Virtual screening strategies in drug discovery: a critical review. *Current Opinion in Pharmacology*, 20, 23, 2839-60, **2013**.
- 65 FERREIRA, R.S., SIMEONOV, A., JADHAV, A., EIDAM, O., MOTT, B.T., KEISER, M.J., MCKERROW, J.H., MALONEY, D.J., IRWIN, J.J., SHOICHET, B.K.. **2010**. *J.Med.Chem.* 53: 4891-4905.
- 66 ABIKO, A.; MASAMUNE, S.; An Improved, Convenient Procedure for Reduction of Amino Acids to Aminoalcohols: Use of NaBH<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. *Tetrahedron Letters*. 33, 38, 5517-5518, **1992**.
- 67 MORALES-NAVA, K.; FERNÁNDEZ-ZERTUCHE, R.; ORDÓÑEZ, M.; Microwave-Assisted Improved Synthesis of Oxazolidin-2-ones, Oxazolidine-2-thiones and Thiazolidine-2-thione Chiral Auxiliaries. *Molecules*. 16, 8803-8814, **2011**.
- 68 HAN, C. et al. Chemoselective Copper-Catalyzed Ullmann-Type Coupling of Oxazolidinones with Bromiodoarenes. *Organic letters*. 19, 3021-3024, **2017**.
- 69 PRIDGEN, L. N.; *Journal of Organic Chemistry*, 54(13), 3231-3, **1989**.
- 70 Nakano, Masato; *Chemistry Letters*, (4), P505-8, **1990**.
- 71 ALIMOV, E.; *Doklady Akademii Nauk UzSSR*, (10), 42-5, **1990**.
- 72 BOIJE AF GENNAS, G.; *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(13), 3969-3981, **2009**.

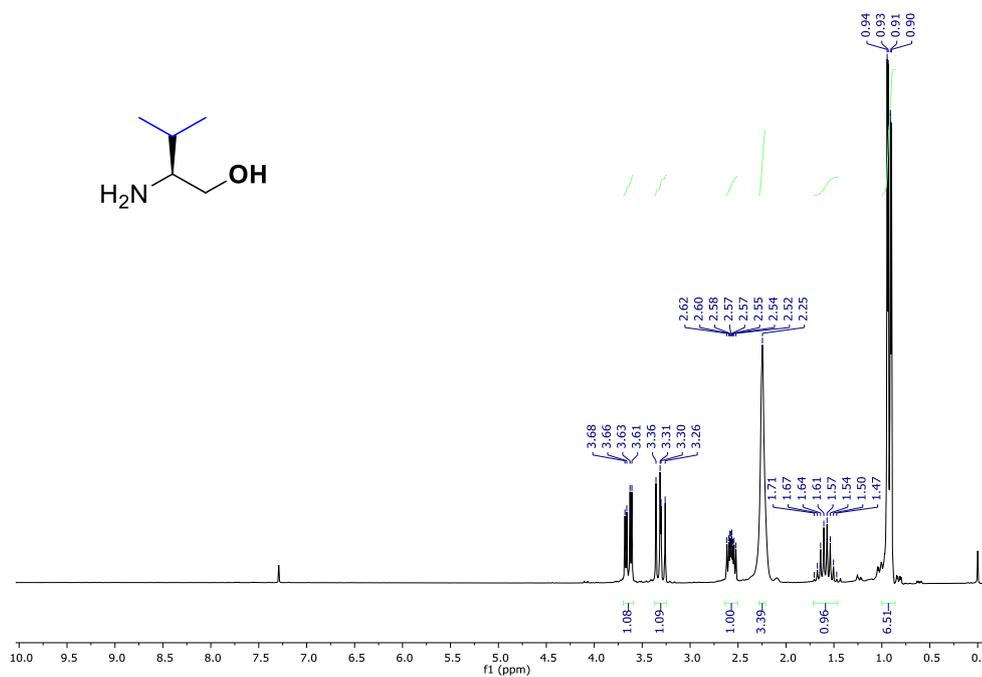
73 SPERANZA, G. P.; *Journal of Organic Chemistry*, 23, 1922-4, **1958**.

## APÊNDICE – ESPECTROS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

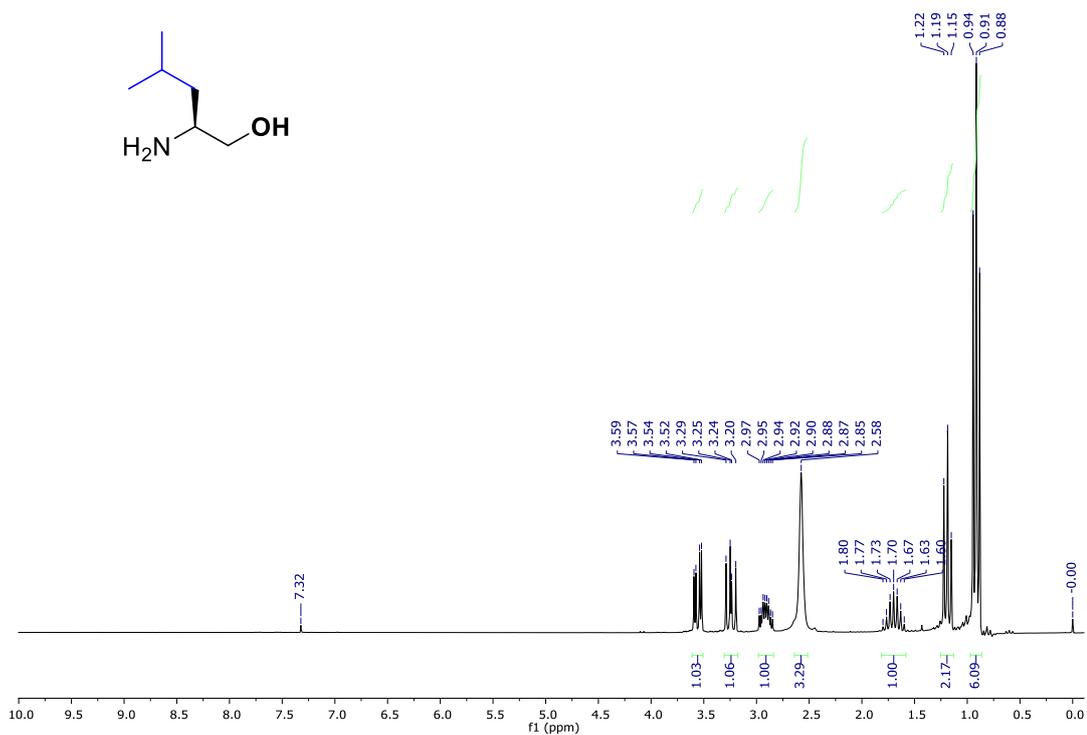
**Figura 1.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 2a em  $\text{CDCl}_3$  operado em 200 MHz.



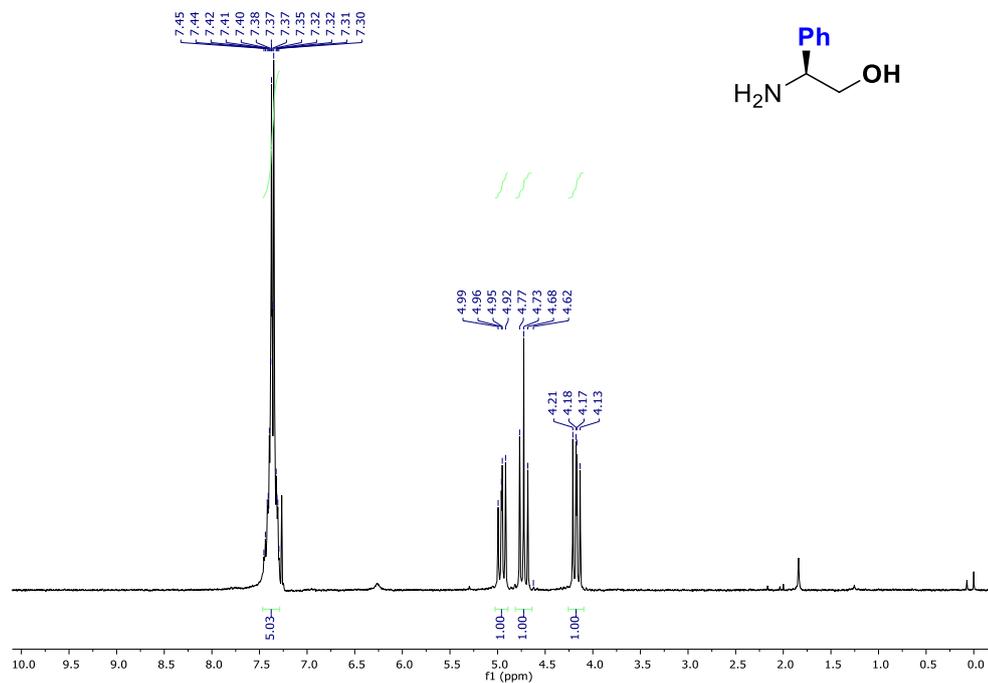
**Figura 2.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 2b em  $\text{CDCl}_3$  operado em 200 MHz.



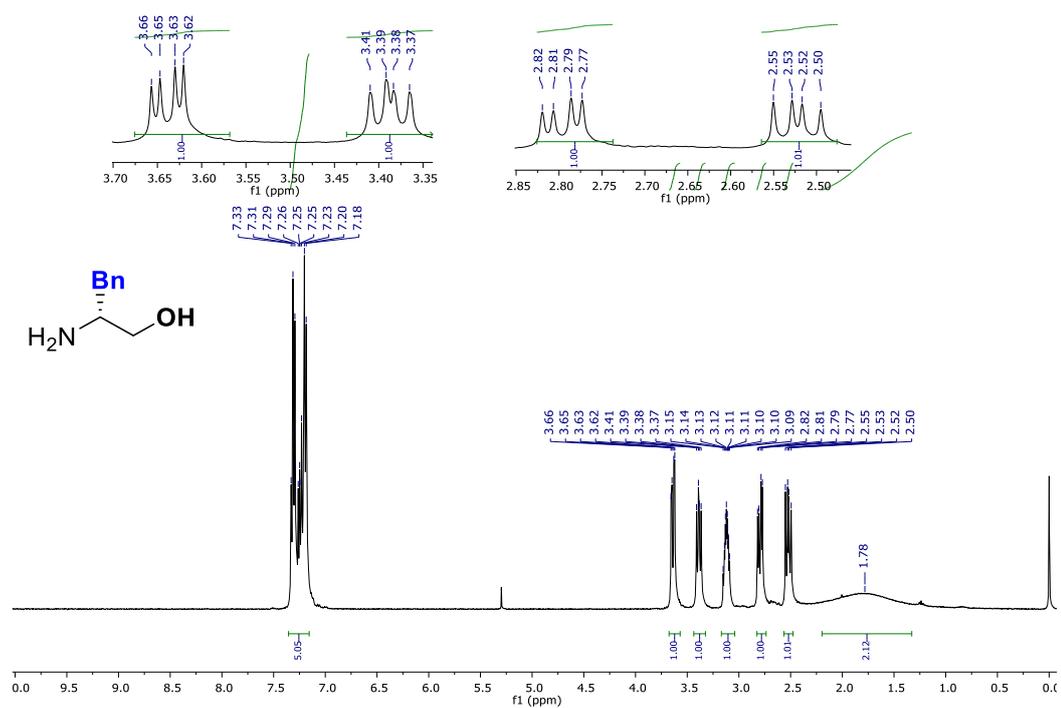
**Figura 3.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 2c em  $\text{CDCl}_3$  operado em 200 MHz.



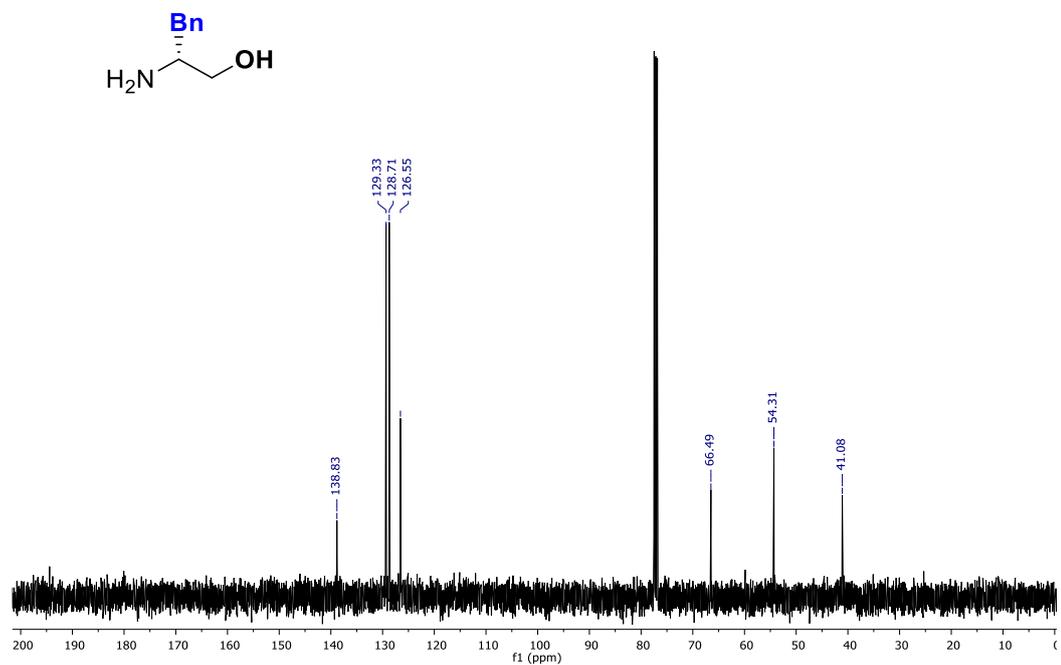
**Figura 4.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 2d em  $\text{CDCl}_3$  operado em 200 MHz.



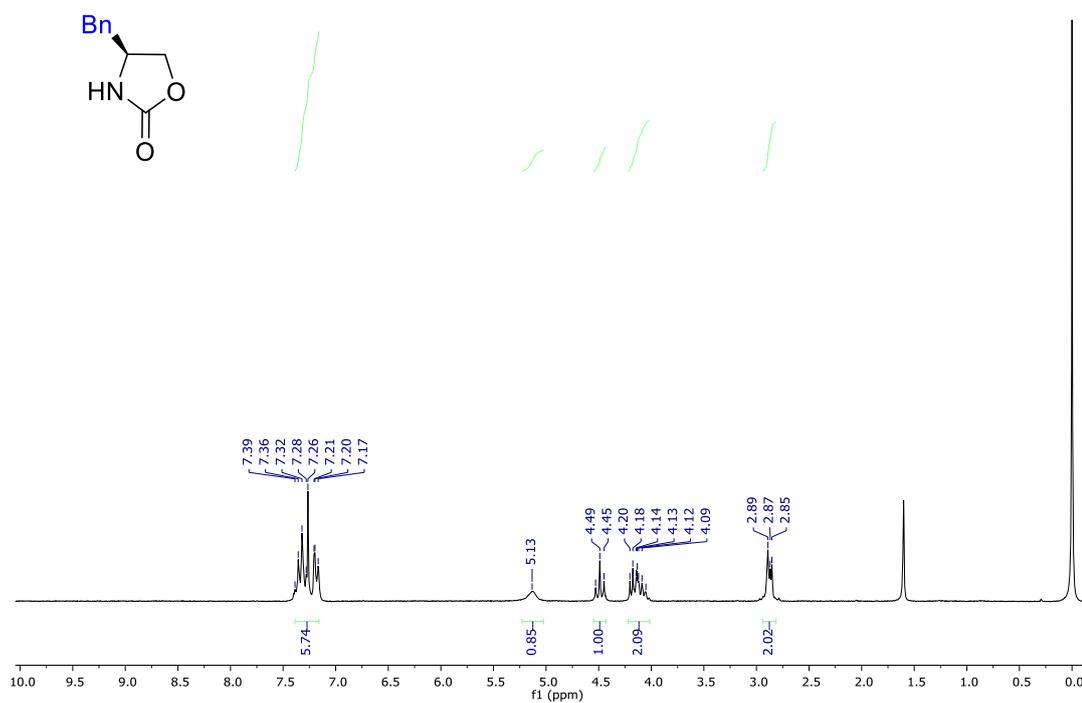
**Figura 5.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 2e em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



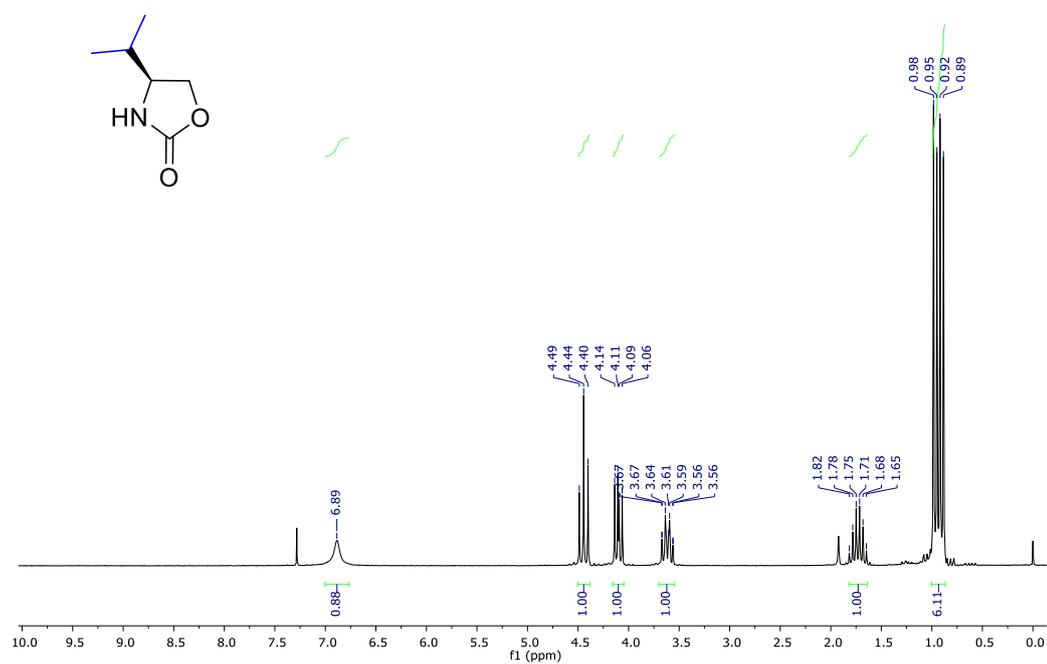
**Figura 6.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 2e em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



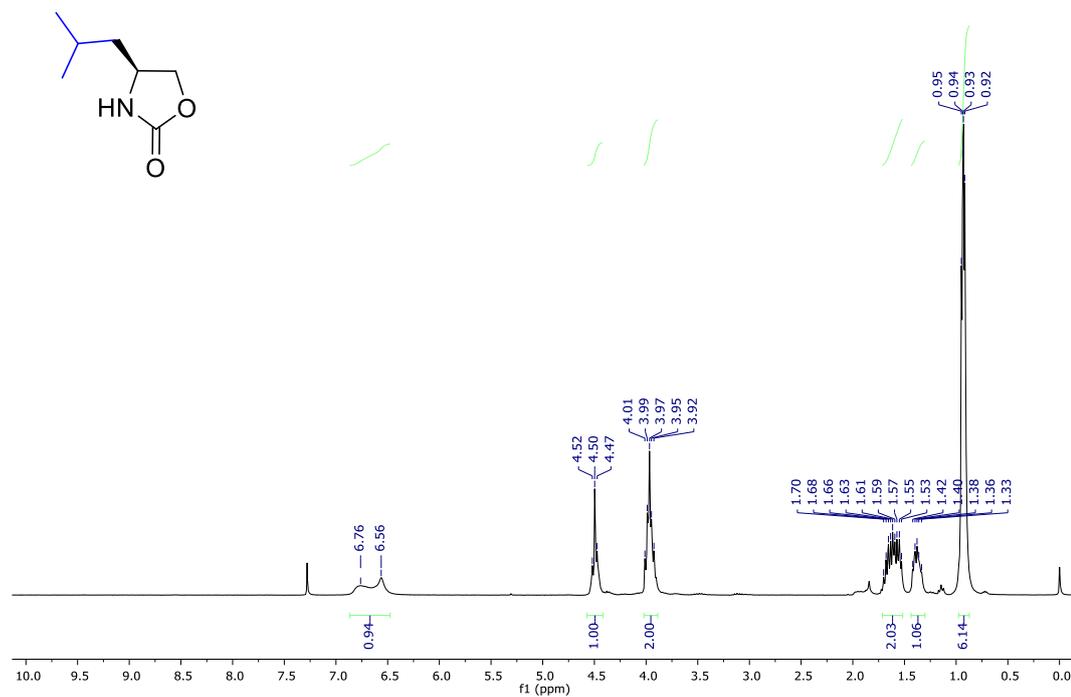
**Figura 7.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3a em  $\text{CDCl}_3$  operado em 200 MHz.



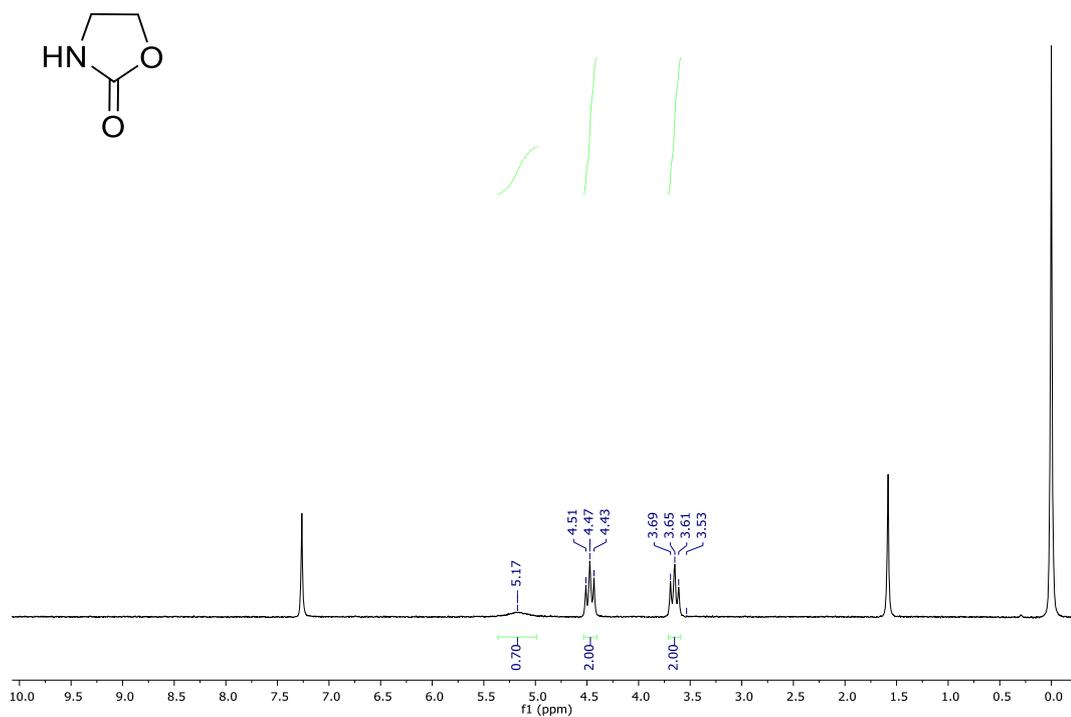
**Figura 8.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3b em  $\text{CDCl}_3$  operado em 200 MHz.



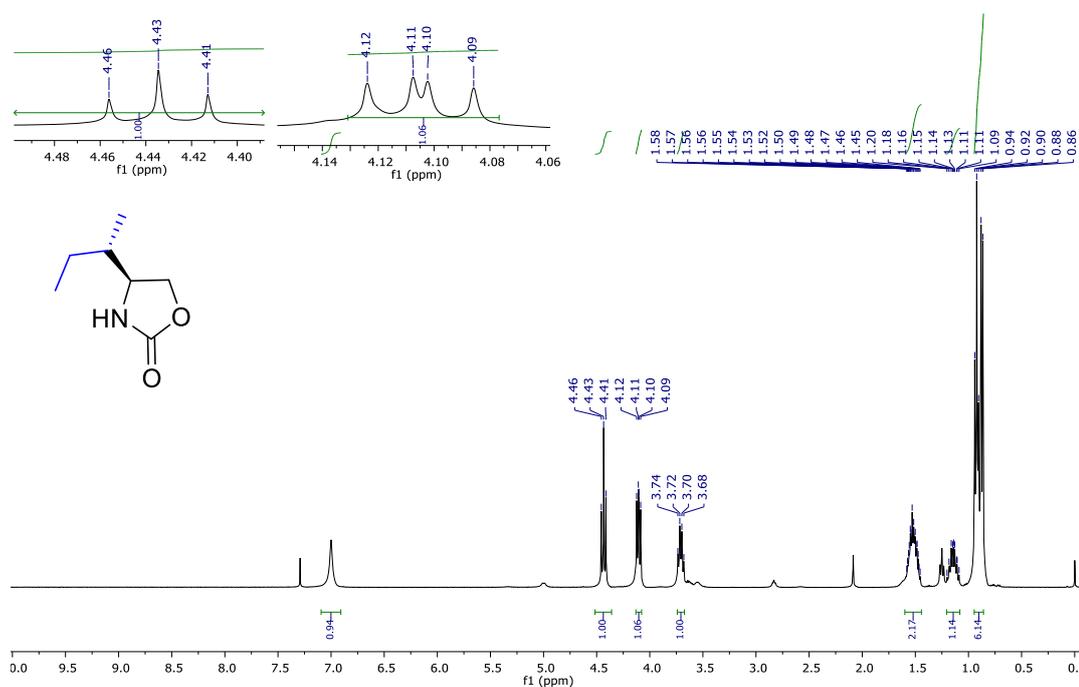
**Figura 9.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3c em  $\text{CDCl}_3$  operado em 300 MHz.



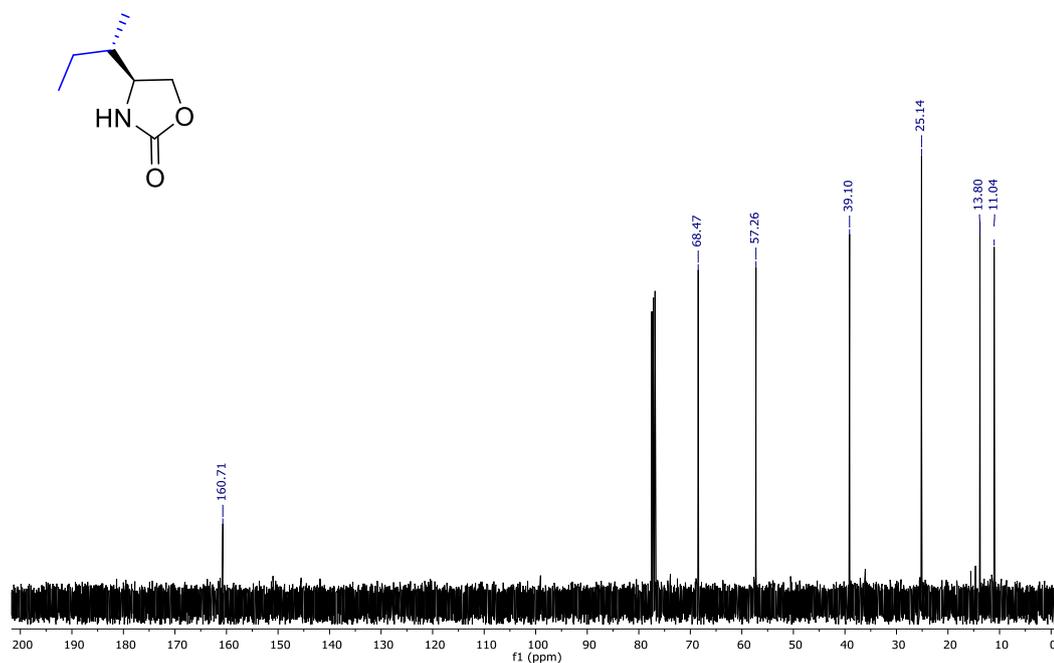
**Figura 10.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3h em  $\text{CDCl}_3$  operado em 200 MHz.



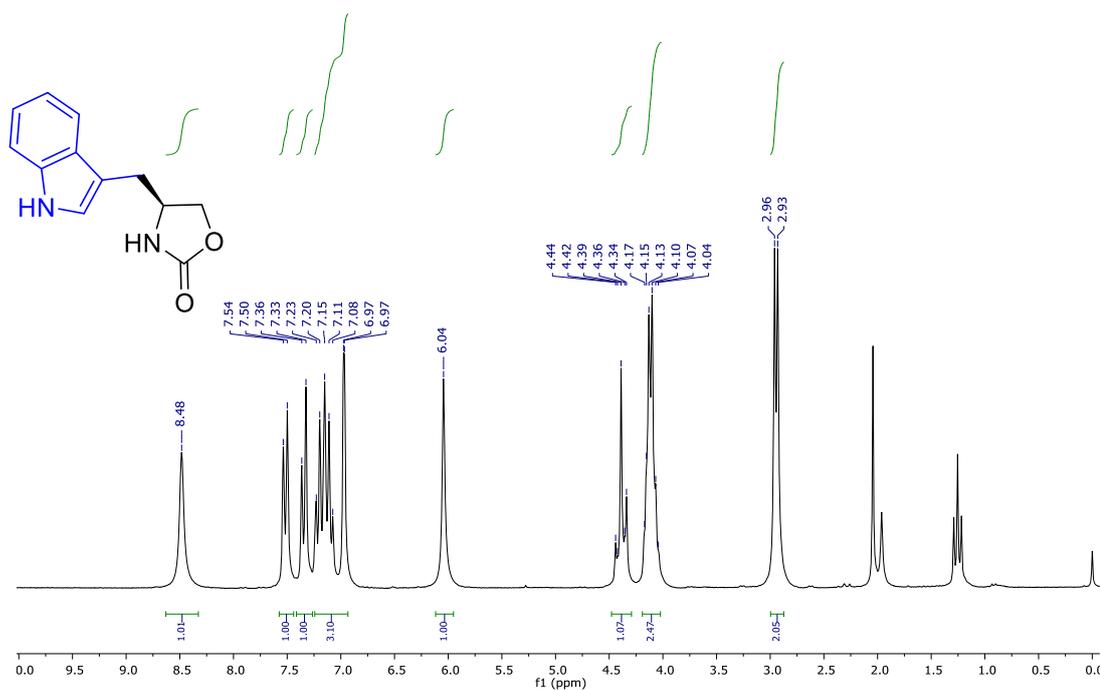
**Figura 11.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3f em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



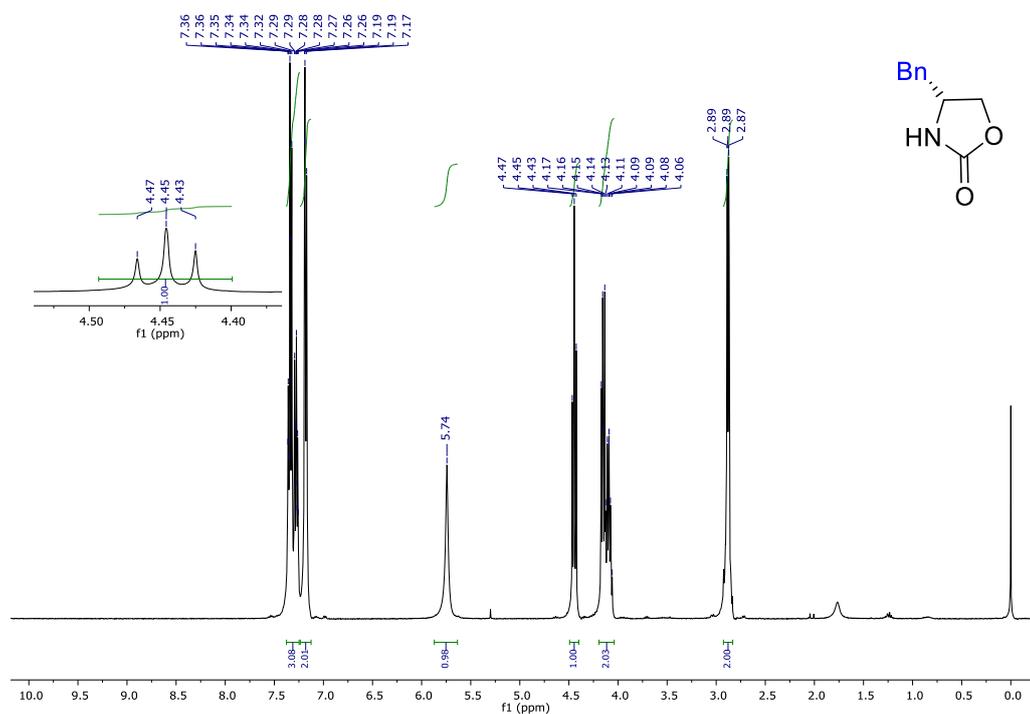
**Figura 12.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 3f em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



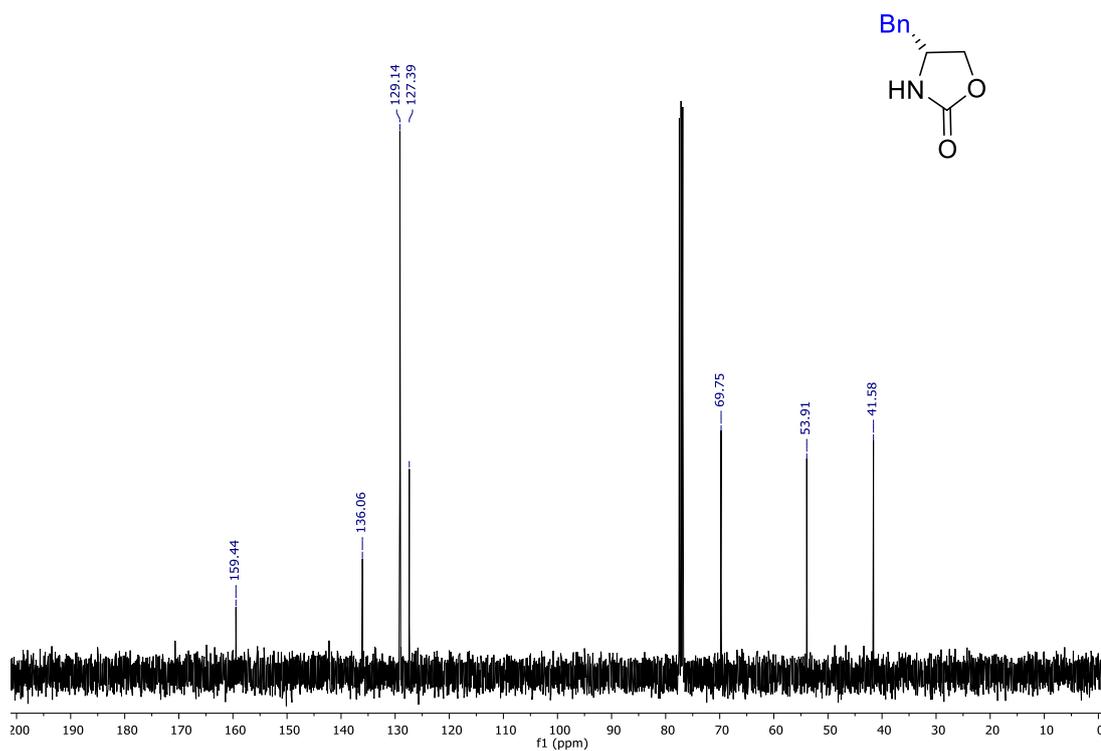
**Figura 13.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3g em  $\text{CDCl}_3$  operado em 200 MHz.



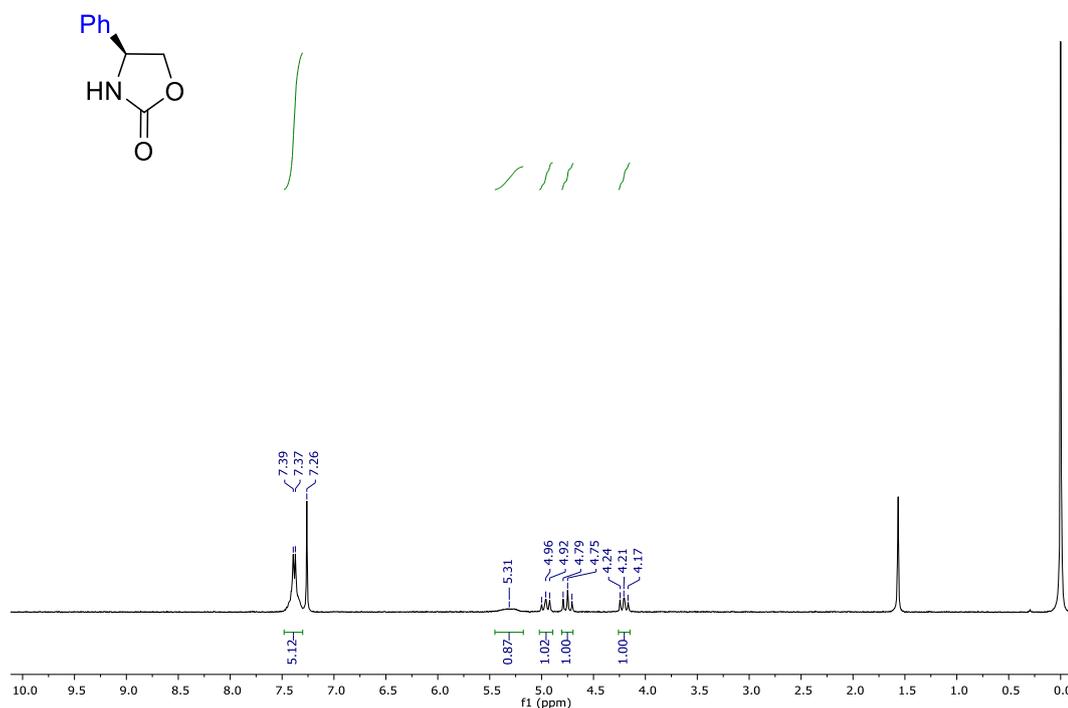
**Figura 14.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3e em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



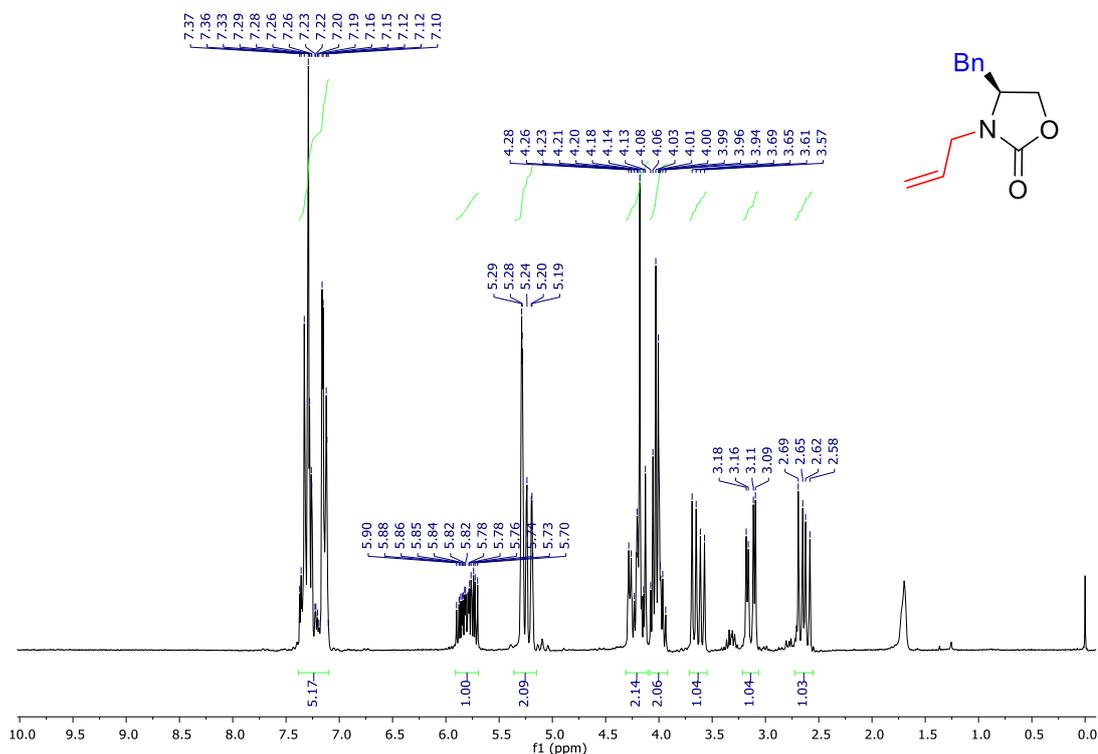
**Figura 15.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 3e em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



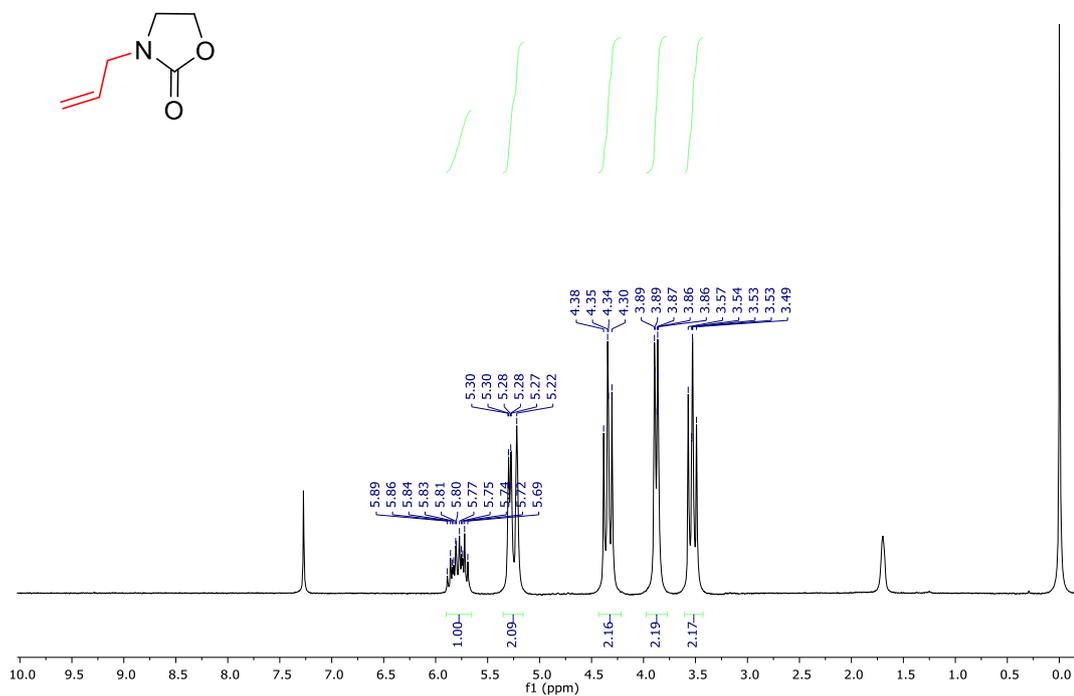
**Figura 16.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3d em  $\text{CDCl}_3$  operado em 200 MHz.



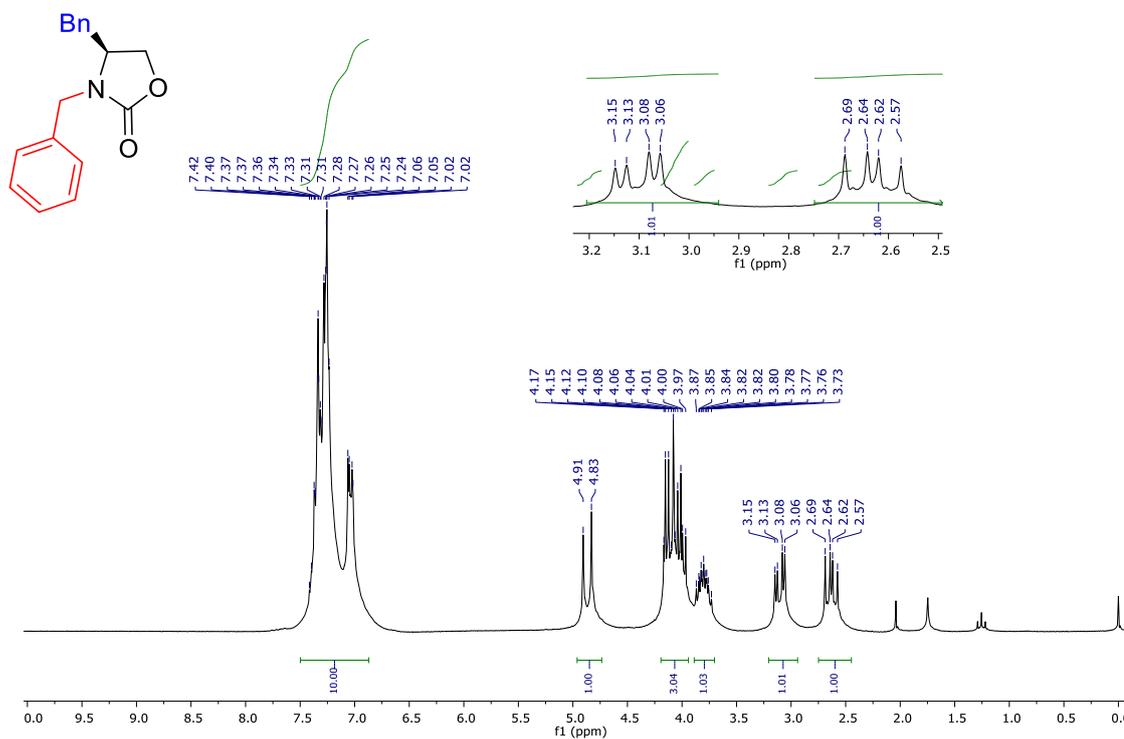
**Figura 17.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4a em  $\text{CDCl}_3$  operado em 200 MHz.



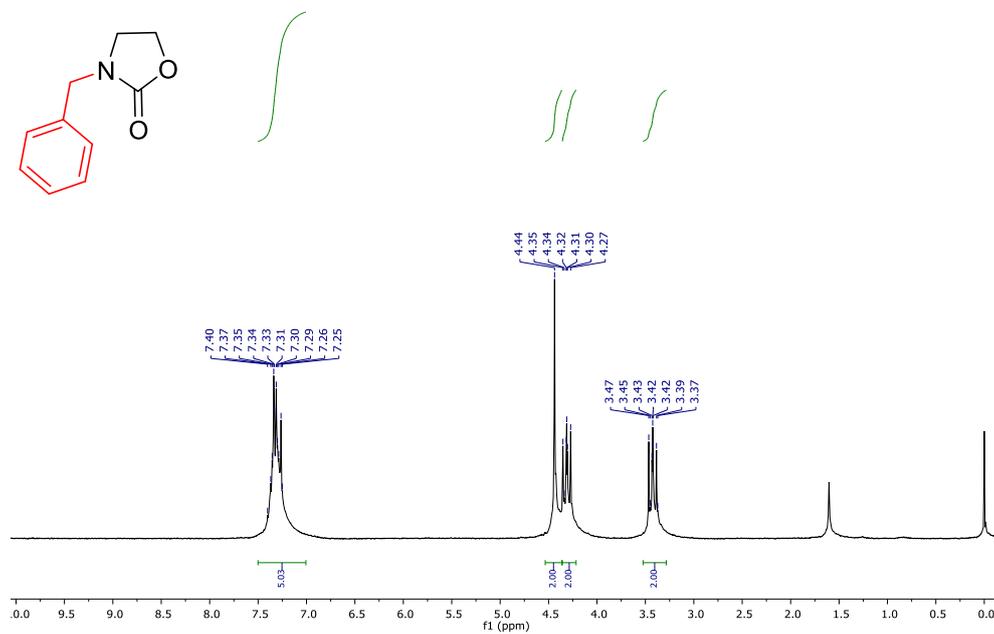
**Figura 18.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4d em  $\text{CDCl}_3$  operado em 200 MHz.



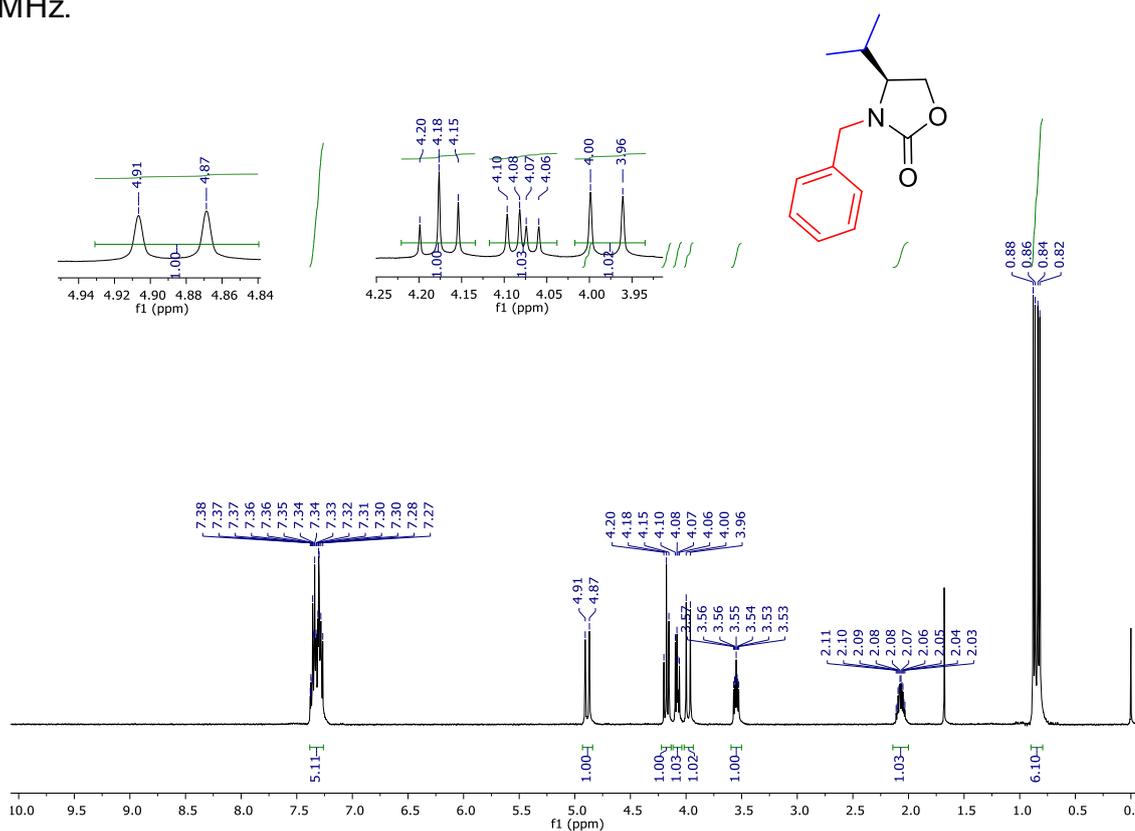
**Figura 19.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4b em  $\text{CDCl}_3$  operado em 200 MHz.



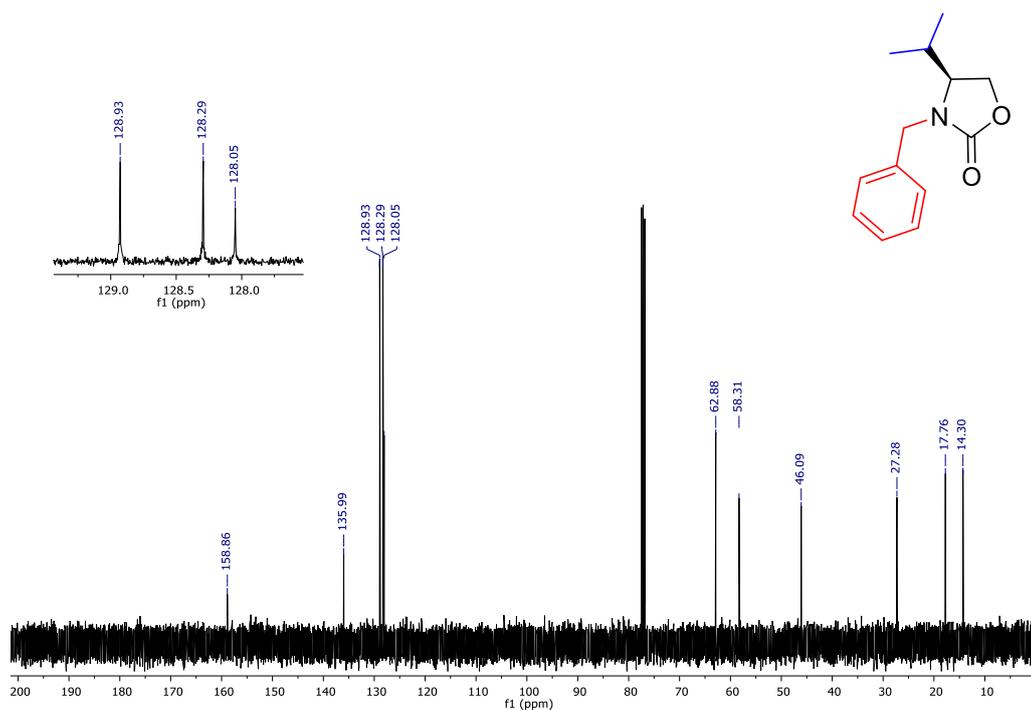
**Figura 20.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4e em  $\text{CDCl}_3$  operado em 200 MHz.



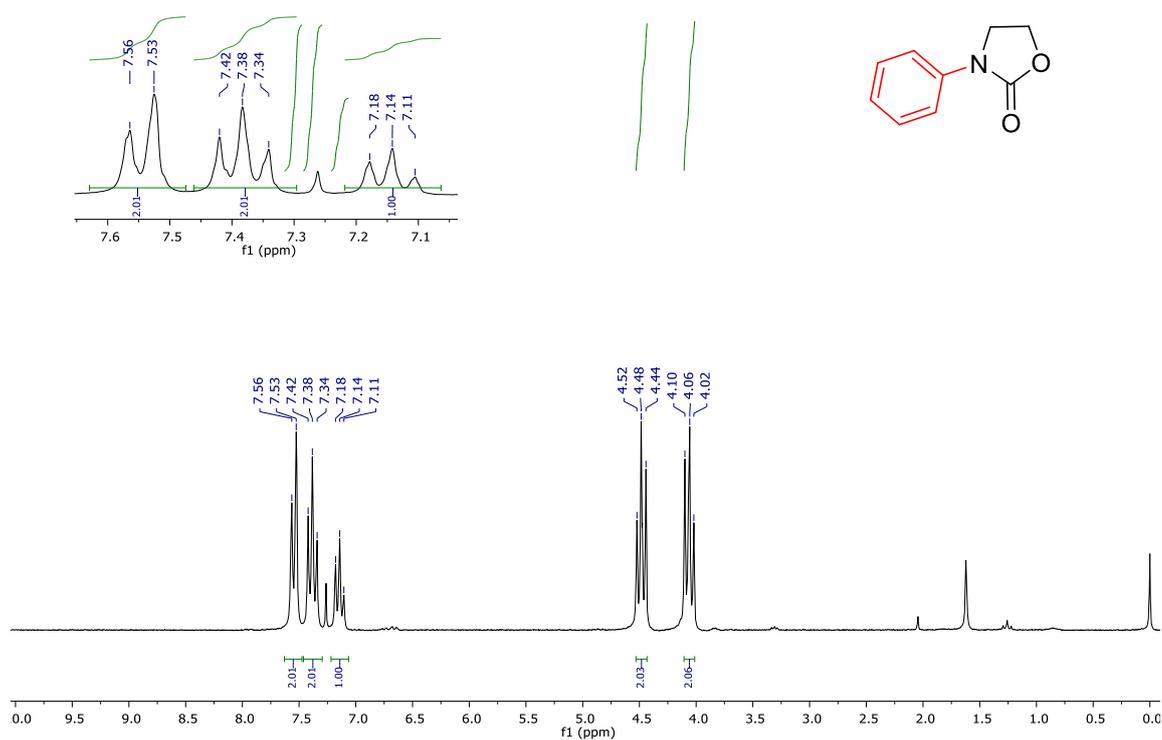
**Figura 21.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4c em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



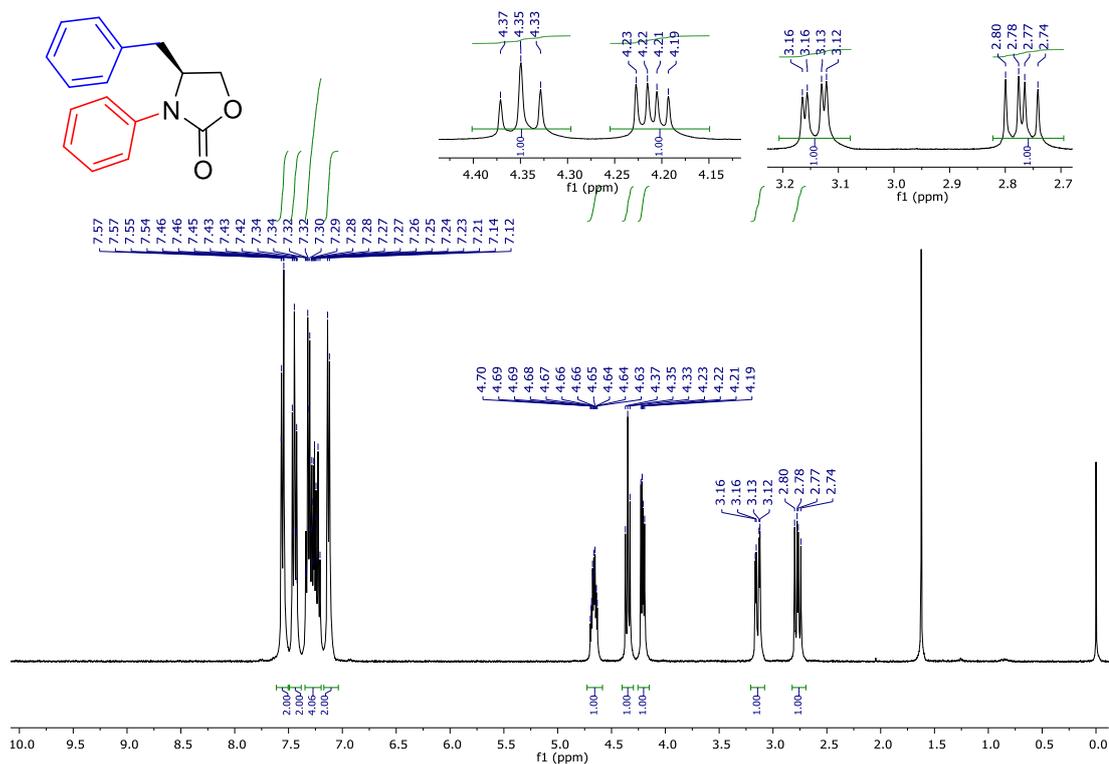
**Figura 22.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 4c em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



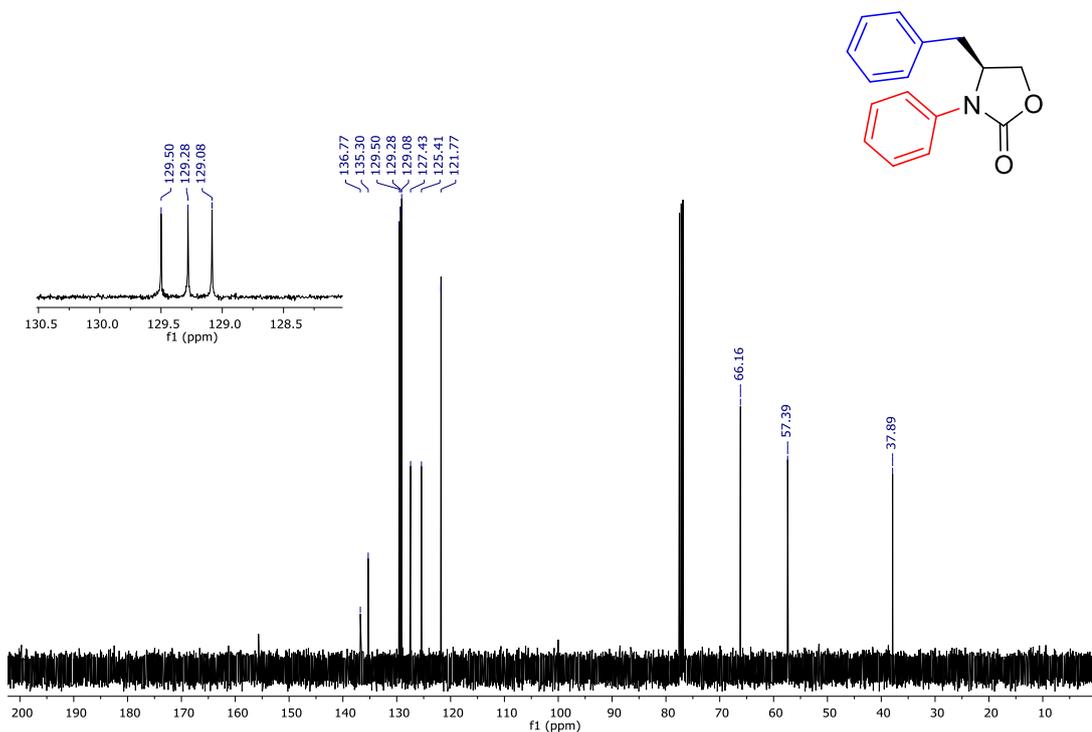
**Figura 23.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 5a em  $\text{CDCl}_3$  operado em 200 MHz.



**Figura 24.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 5b em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



**Figura 25.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 5b em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



**Figura 26.** Espectro de massa de alta resolução 5b do composto com fonte de ionização ESI.

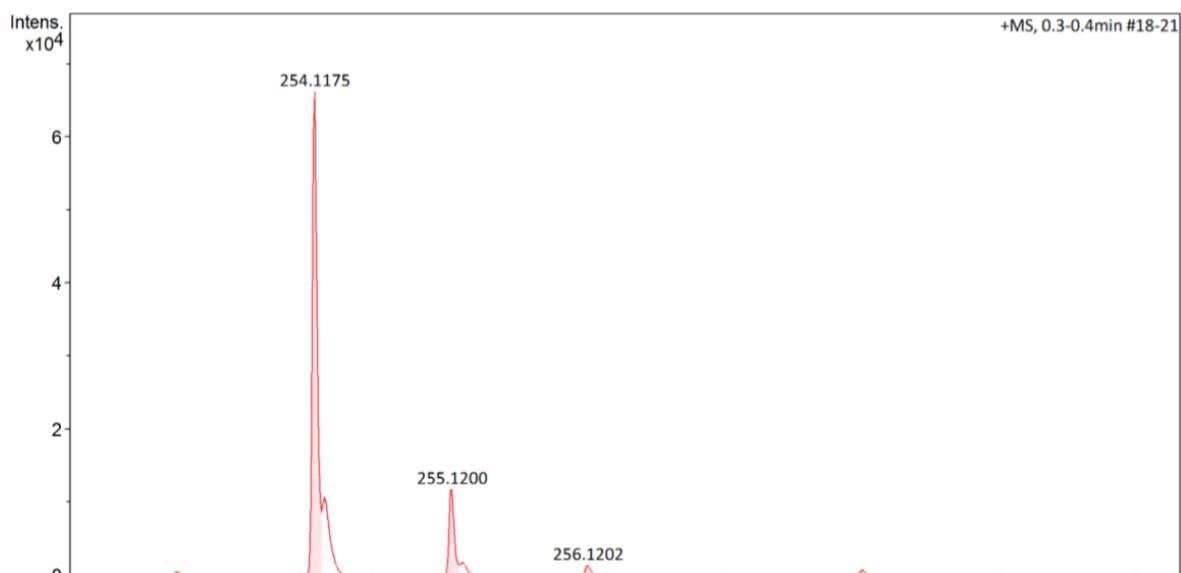


Figura 27. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 8a em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400MHz.

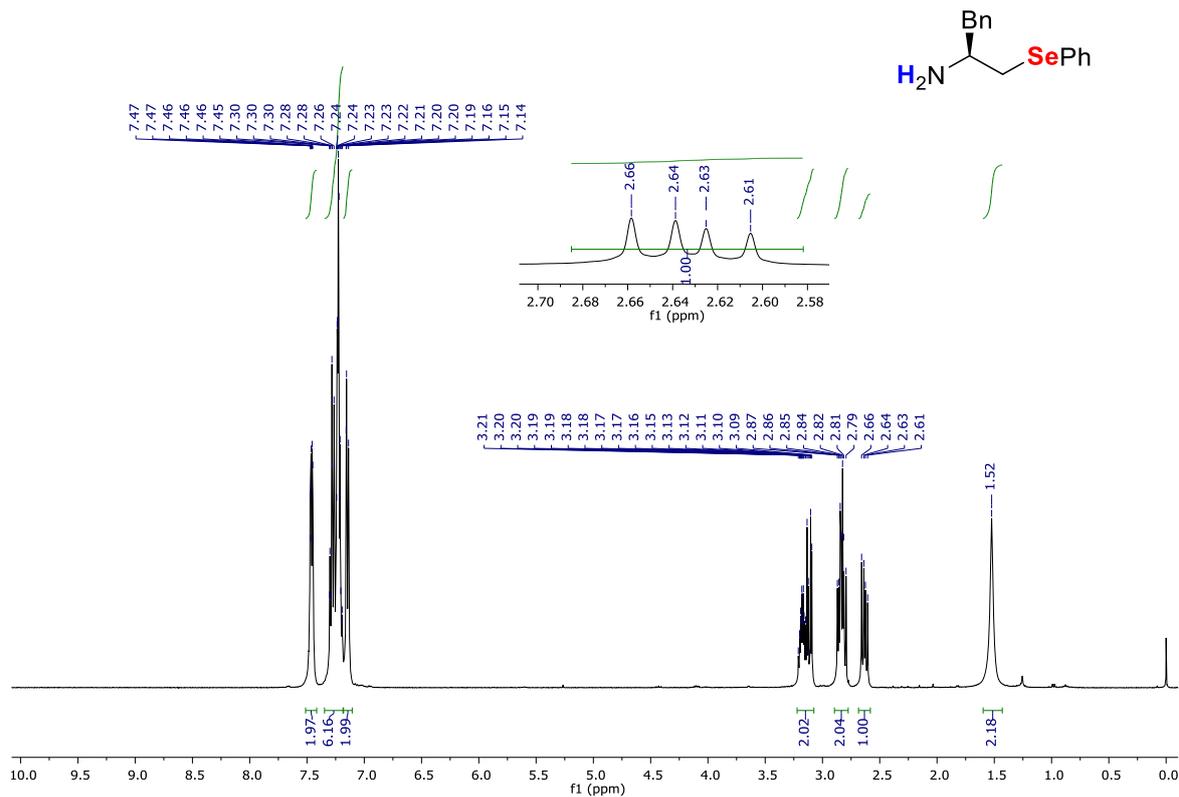
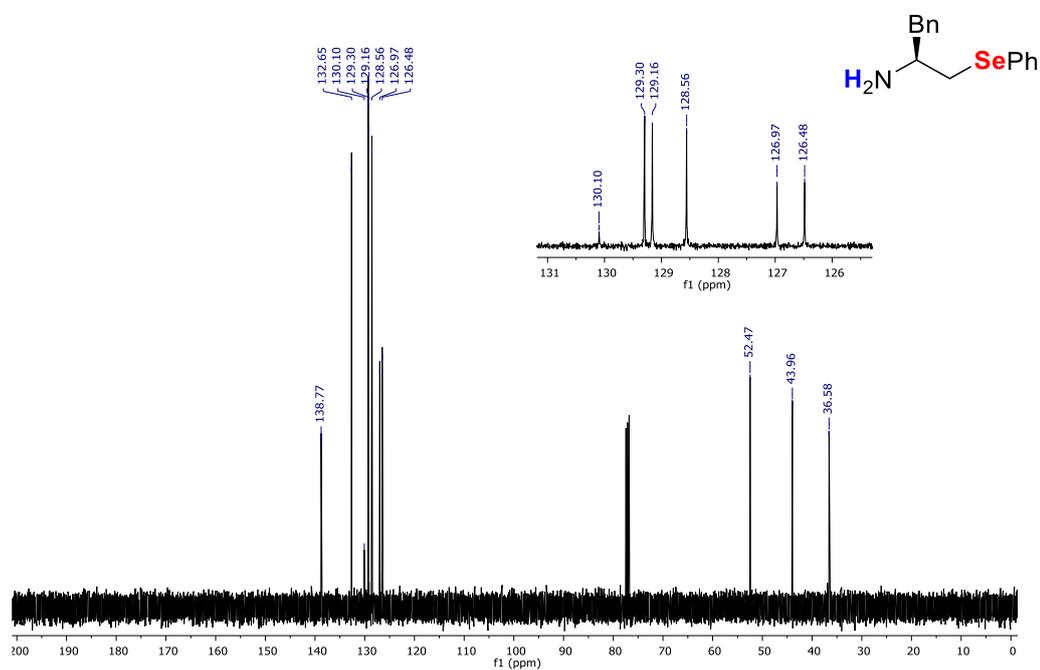
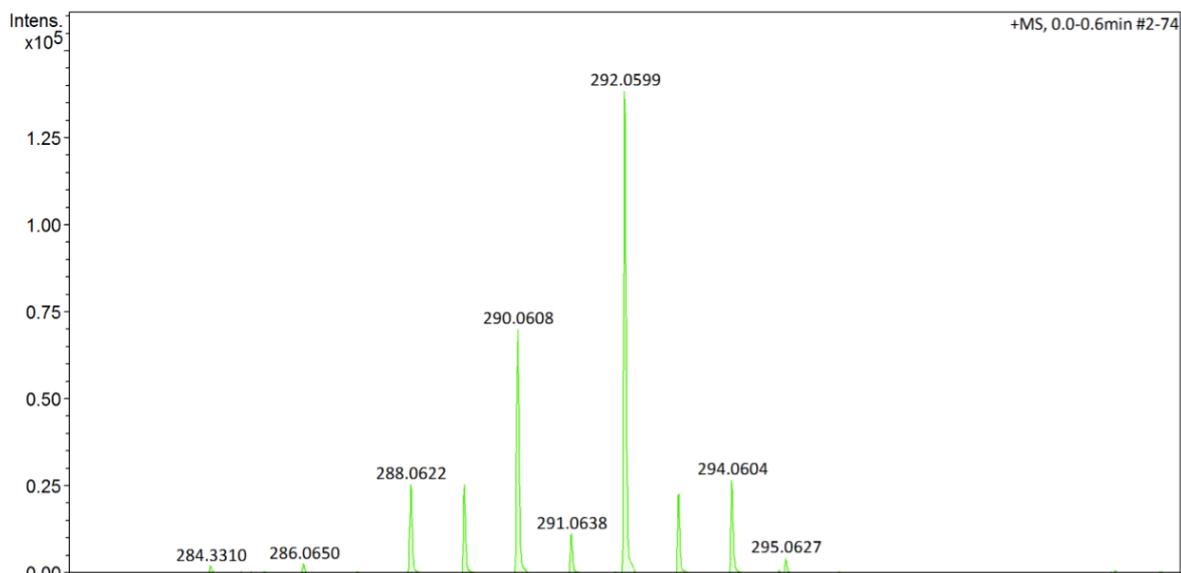


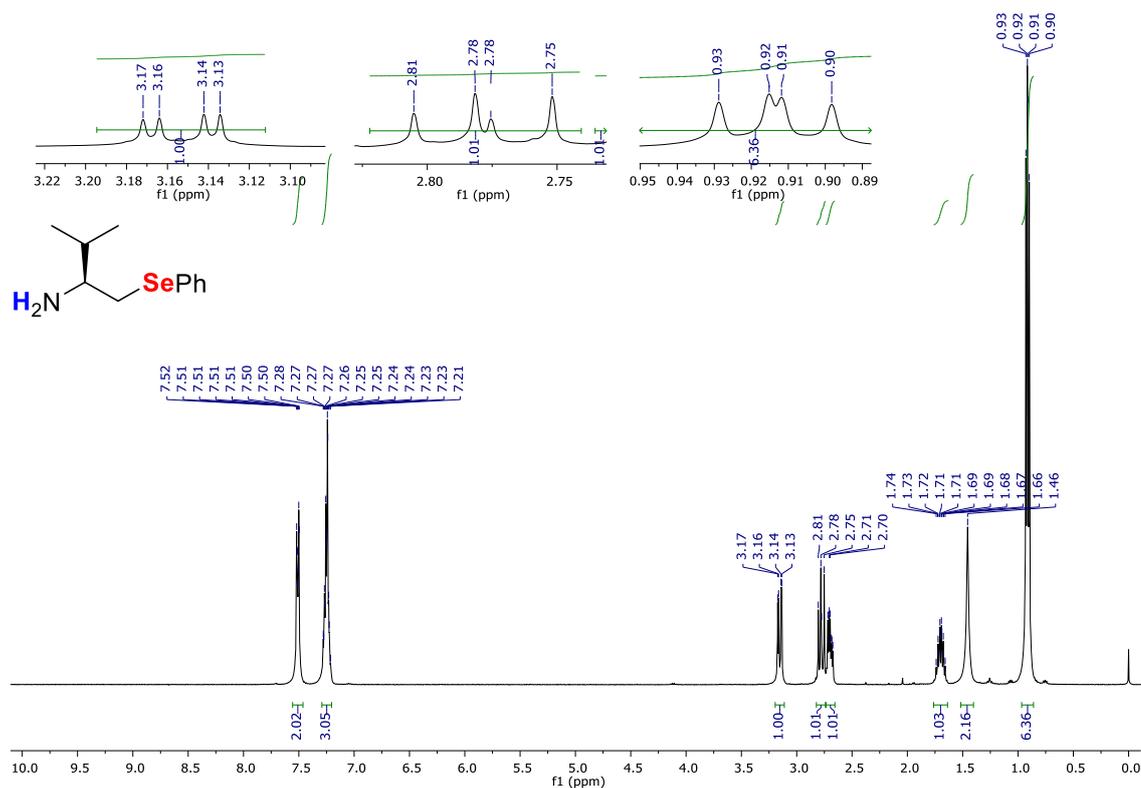
Figura 28. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 8a em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



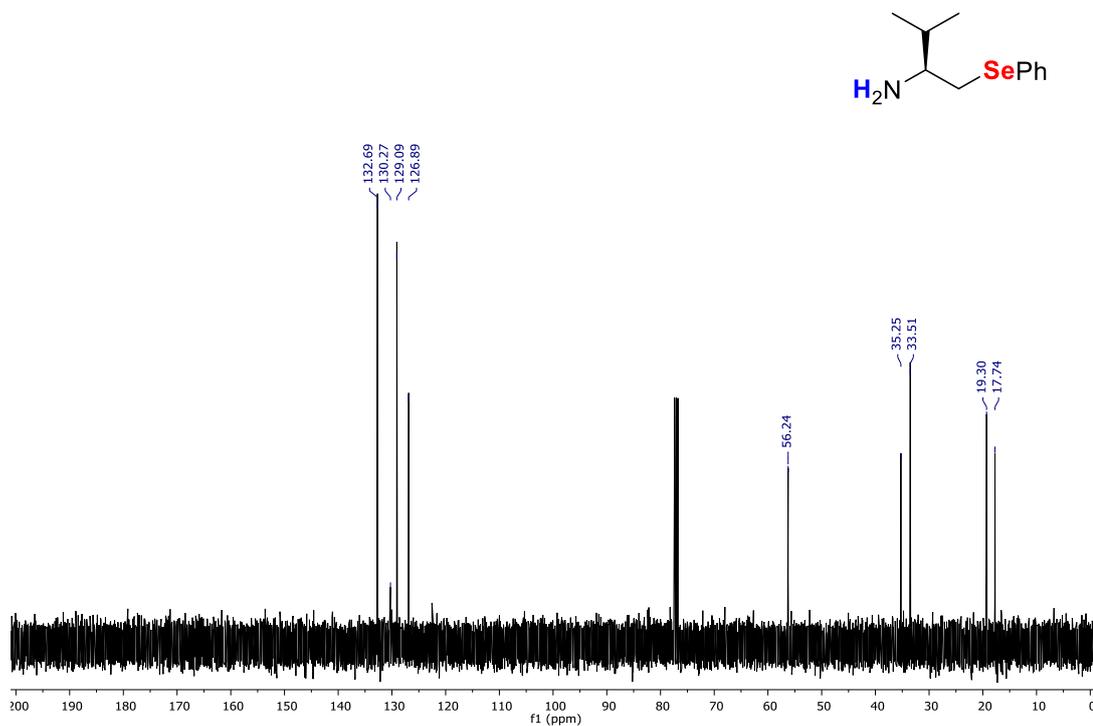
**Figura 29.** Espectro de massa de alta resolução do composto 8a com fonte de ionização ESI.



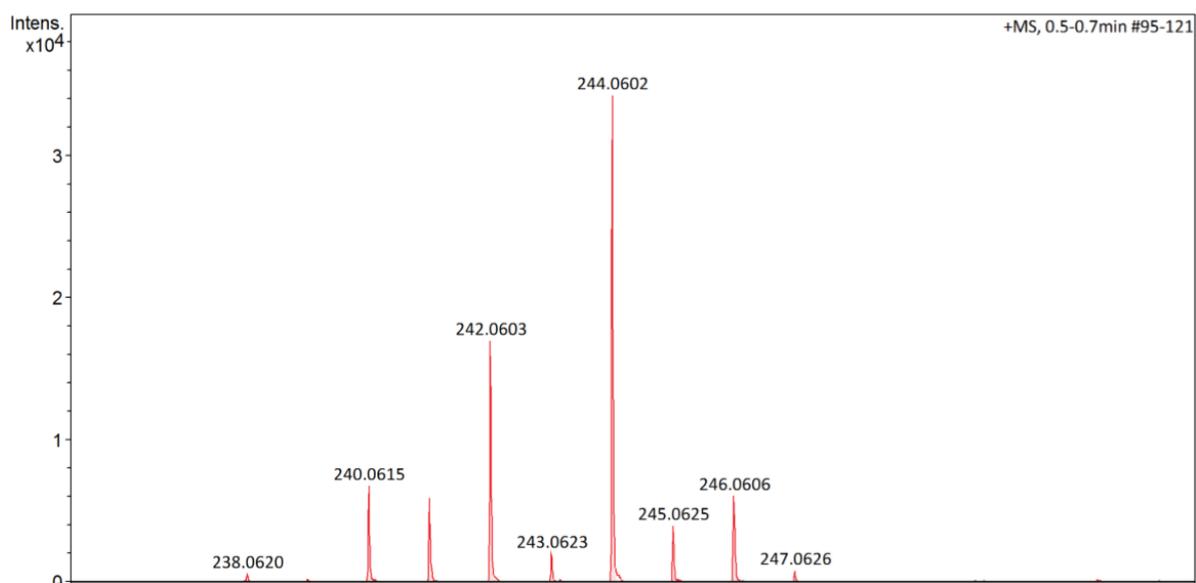
**Figura 30.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 8f em CDCl<sub>3</sub> operado em 400 MHz.



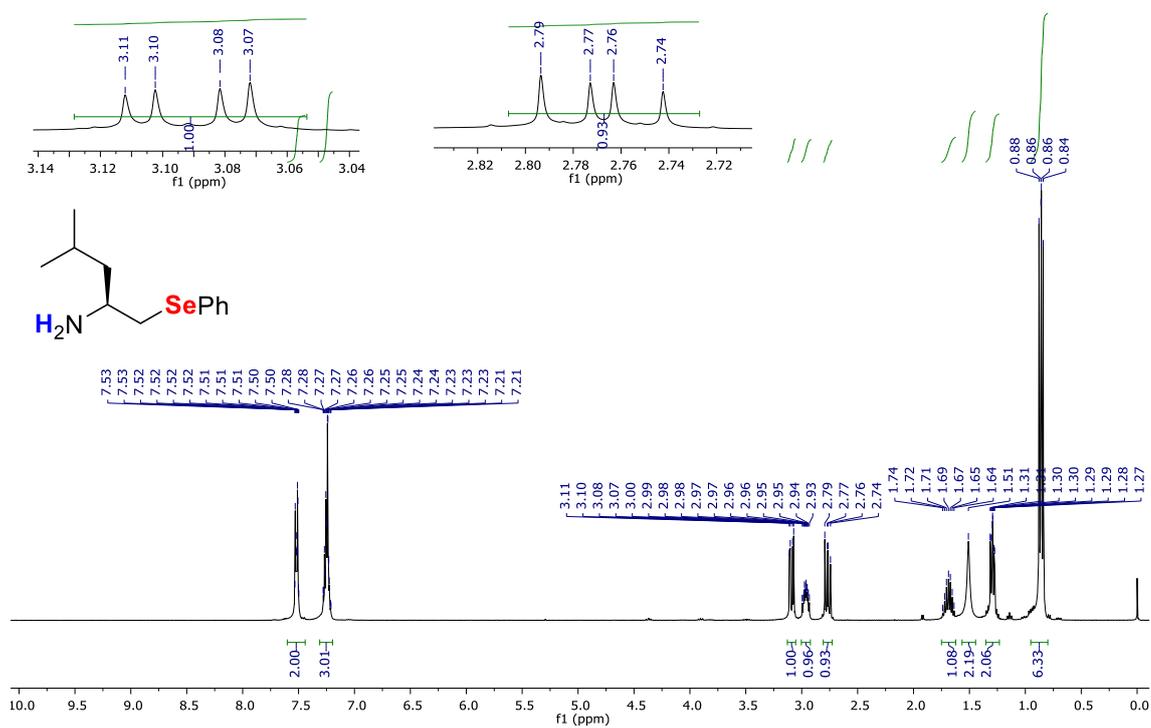
**Figura 31.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 8f em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



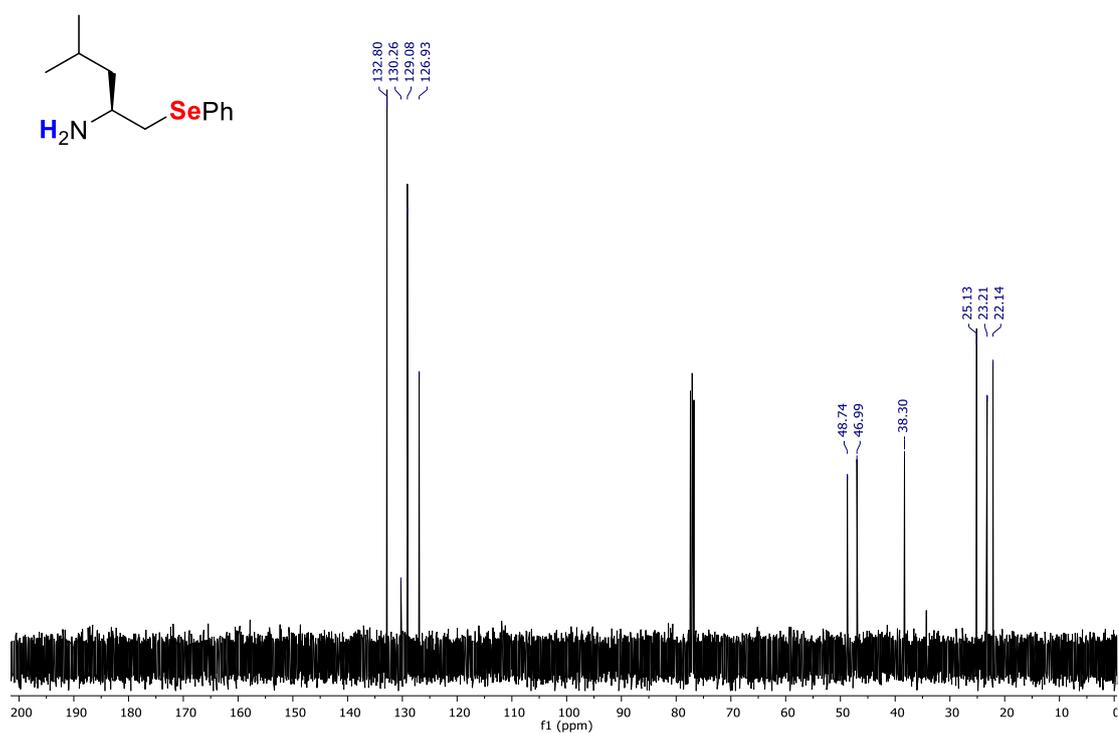
**Figura 33.** Espectro de massa de alta resolução do composto 8f com fonte de ionização ESI.



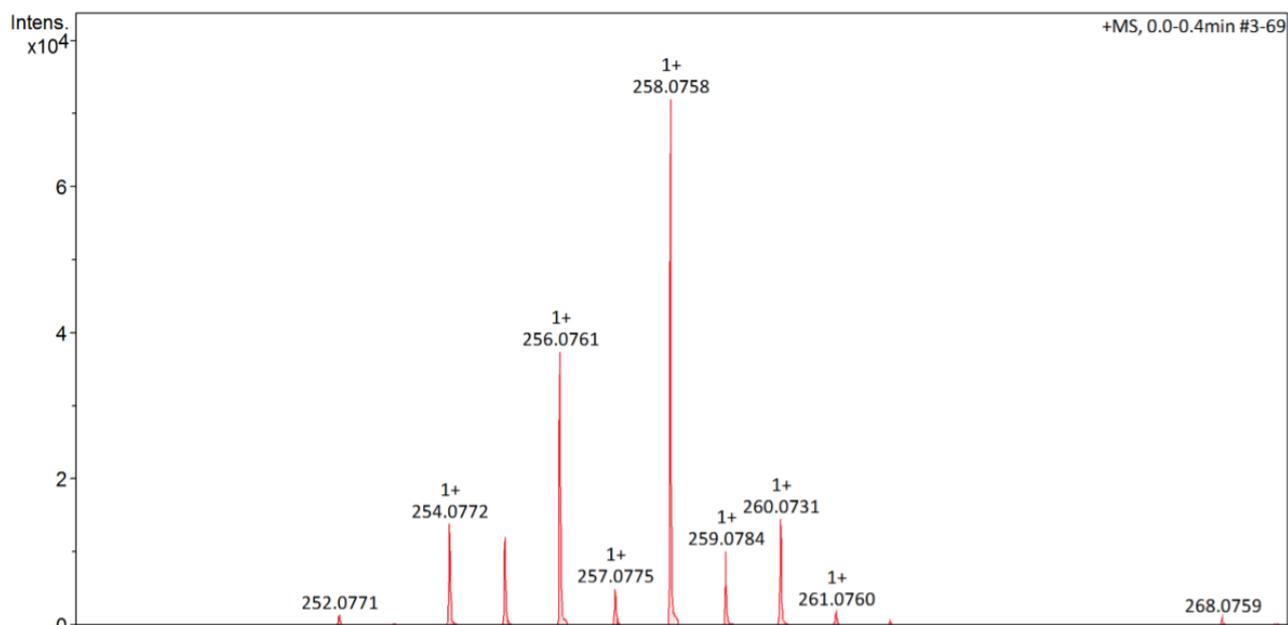
**Figura 34.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 8g em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



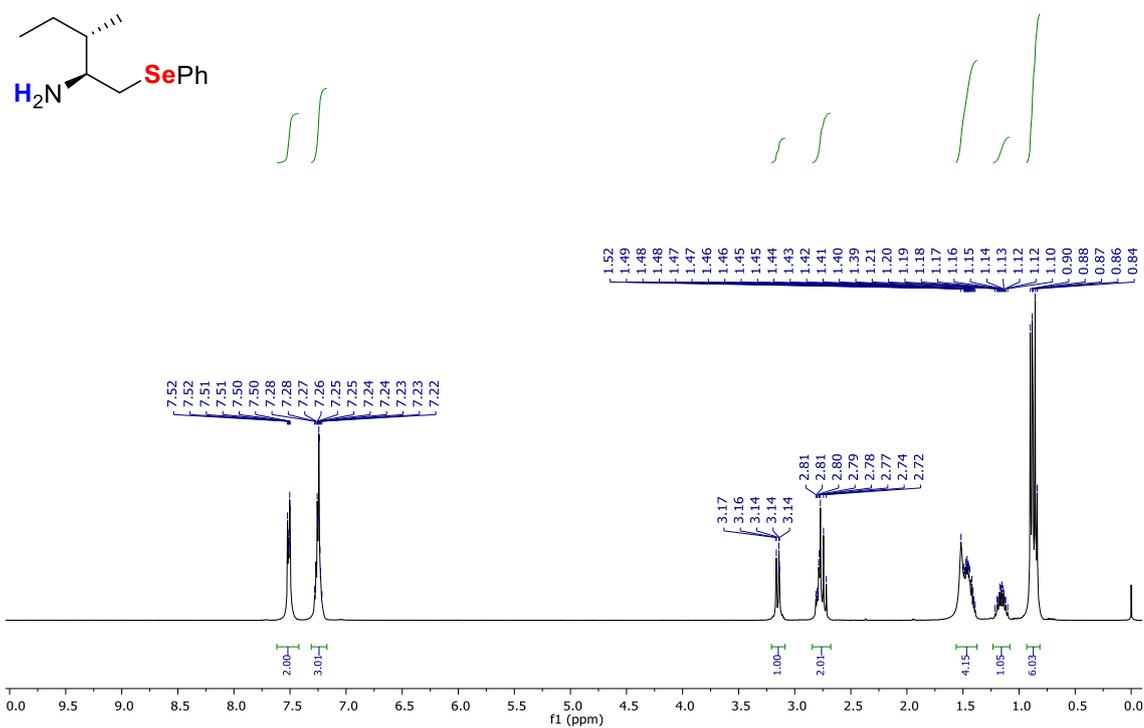
**Figura 35.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 8g em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



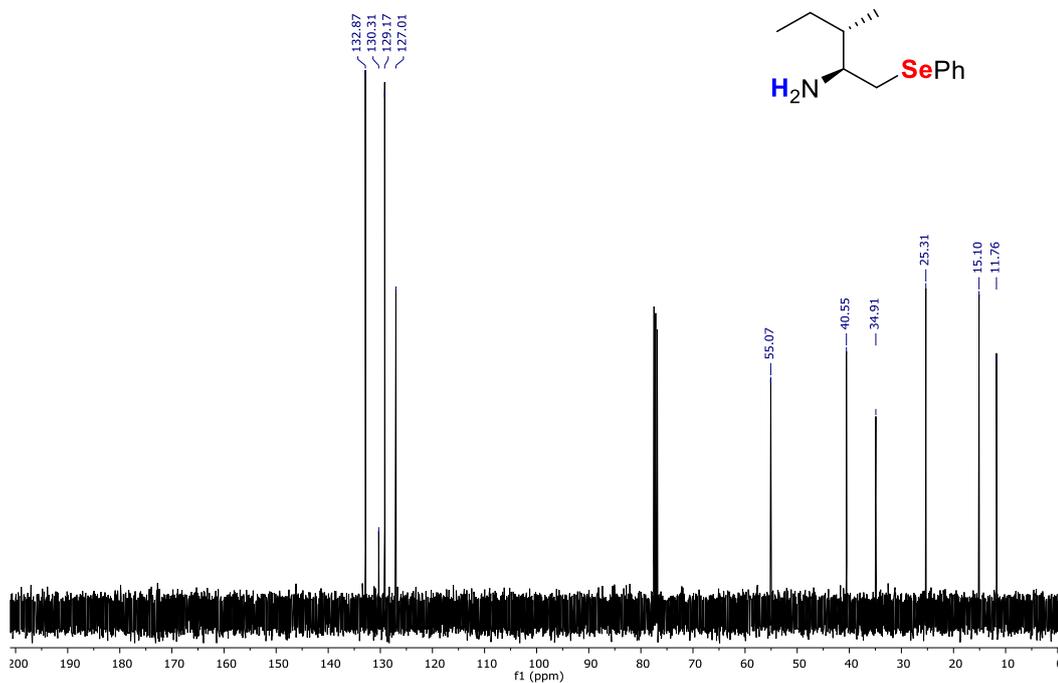
**Figura 36.** Espectro de massa de alta resolução do composto 8g com fonte de ionização ESI.



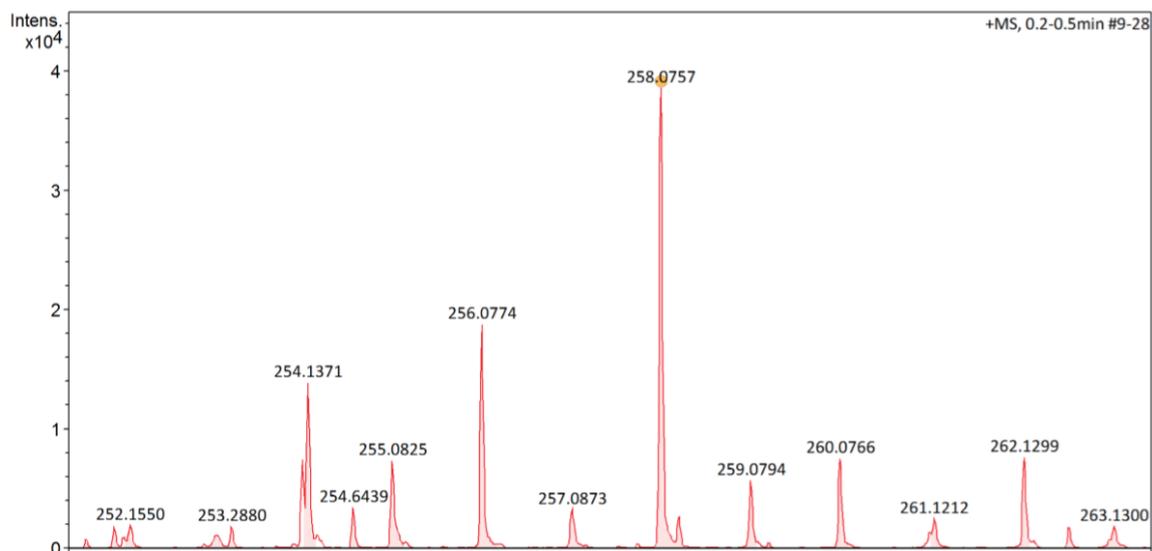
**Figura 37.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 8i em CDCl<sub>3</sub> operado em 400 MHz.



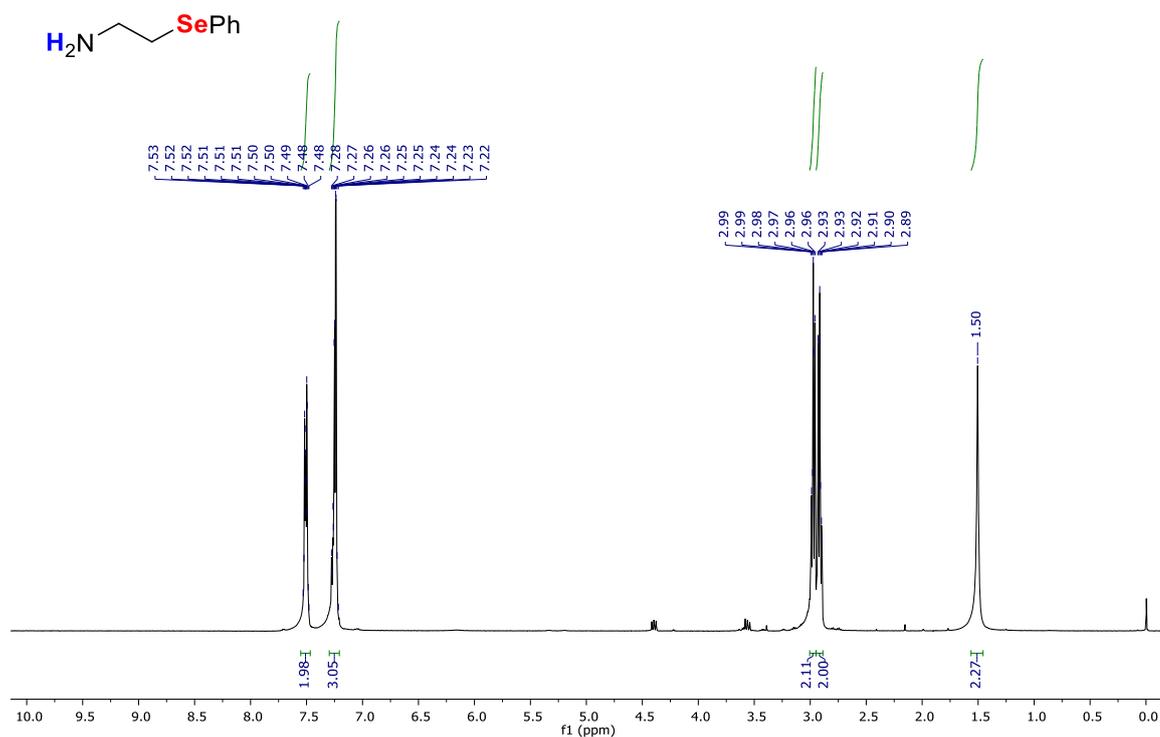
**Figura 38.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 8i em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



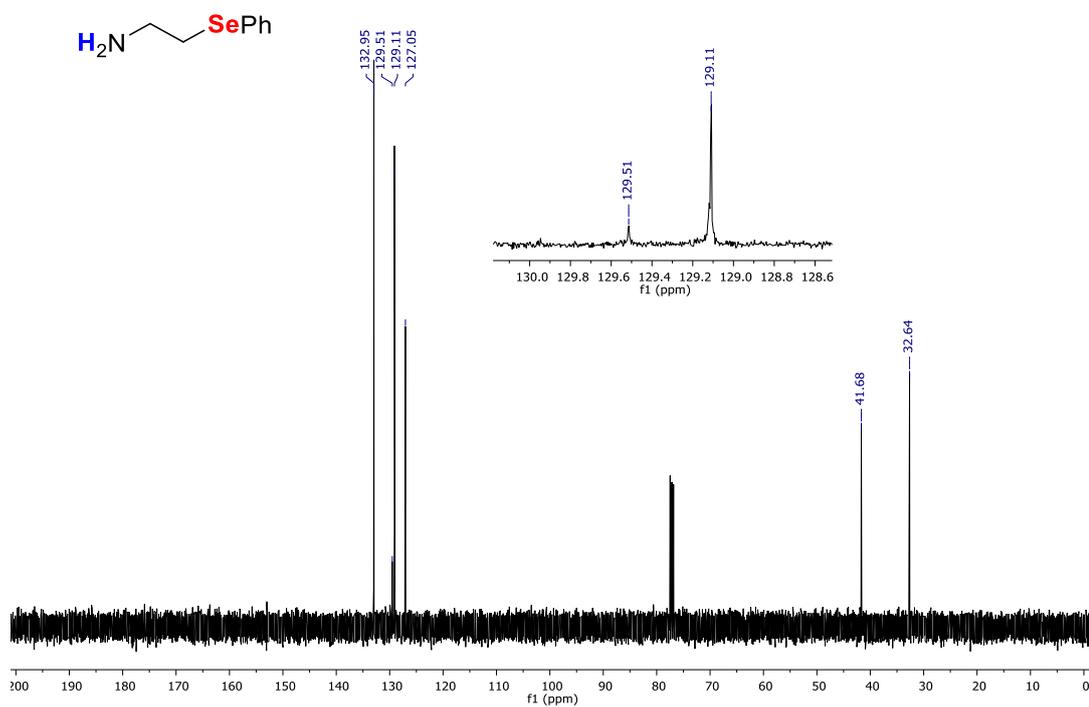
**Figura 40.** Espectro de massa de alta resolução do composto 8i com fonte de ionização ESI.



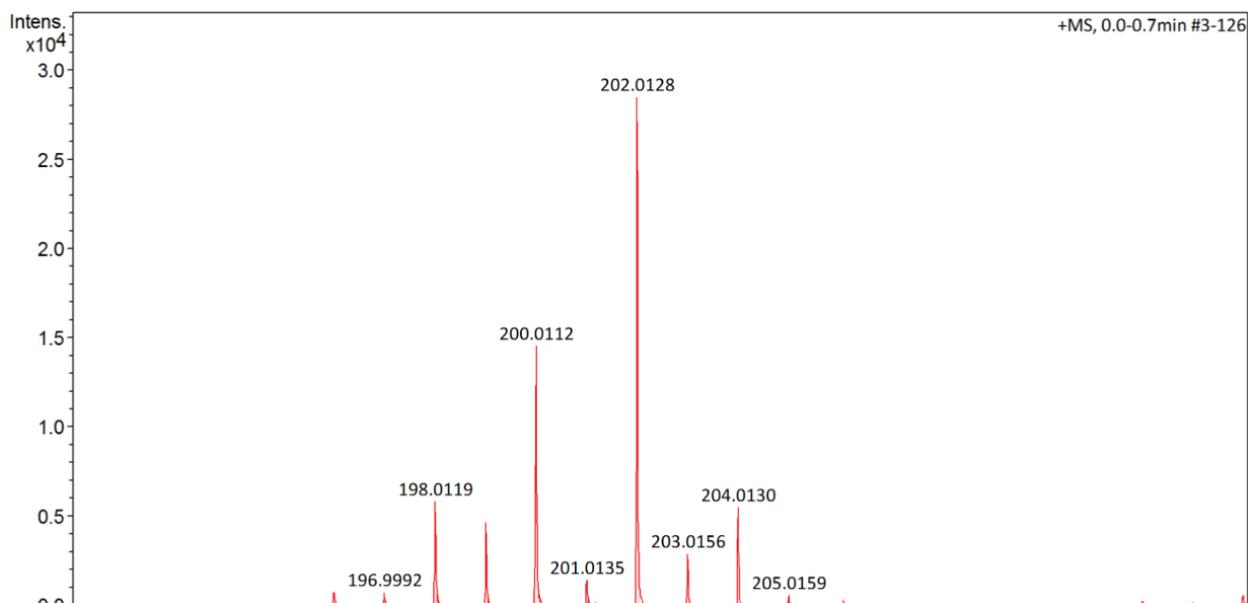
**Figura 41.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 8k em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



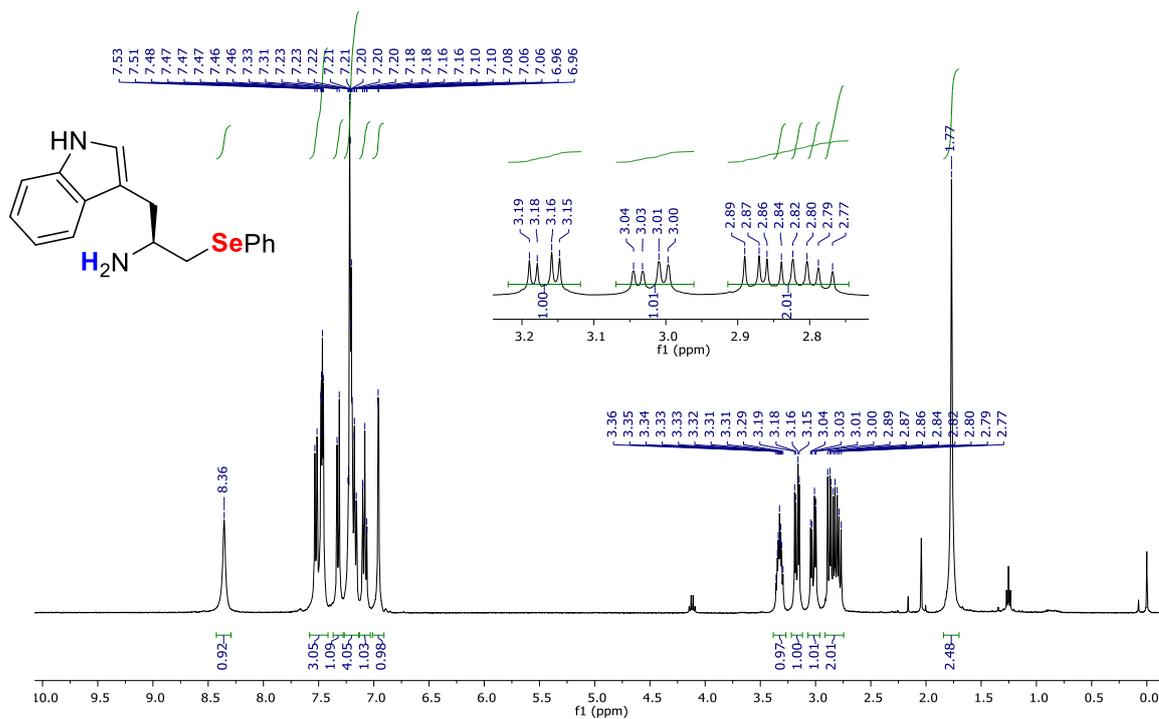
**Figura 42.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 8k em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



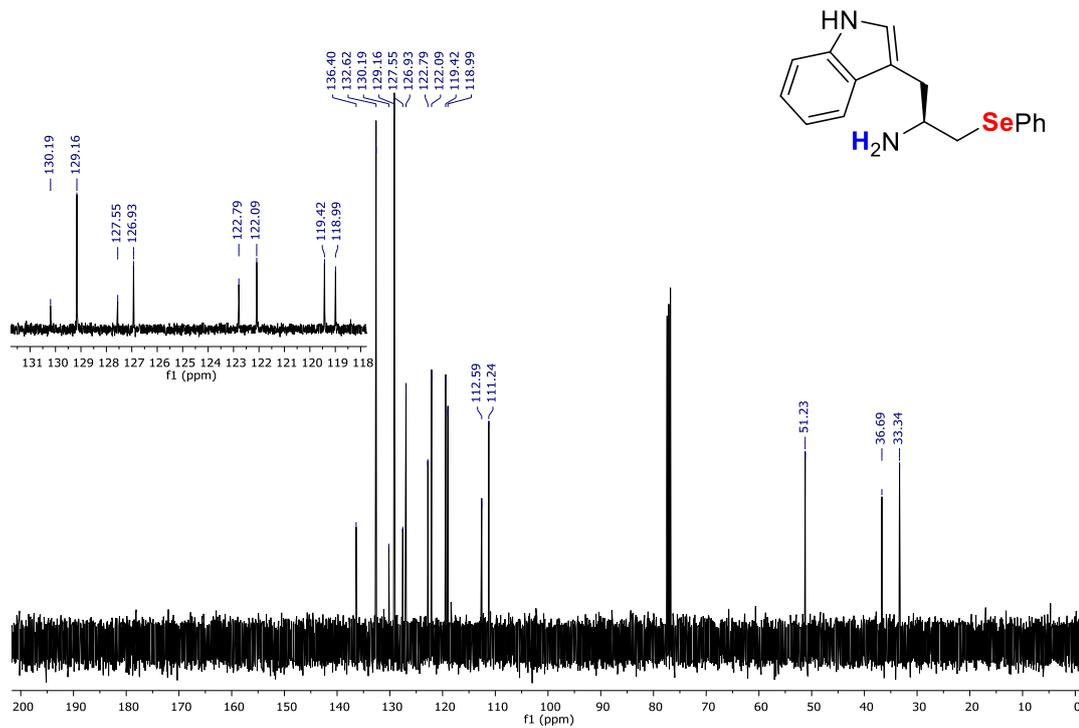
**Figura 43.** Espectro de massa de alta resolução do composto 8k com fonte de ionização ESI.



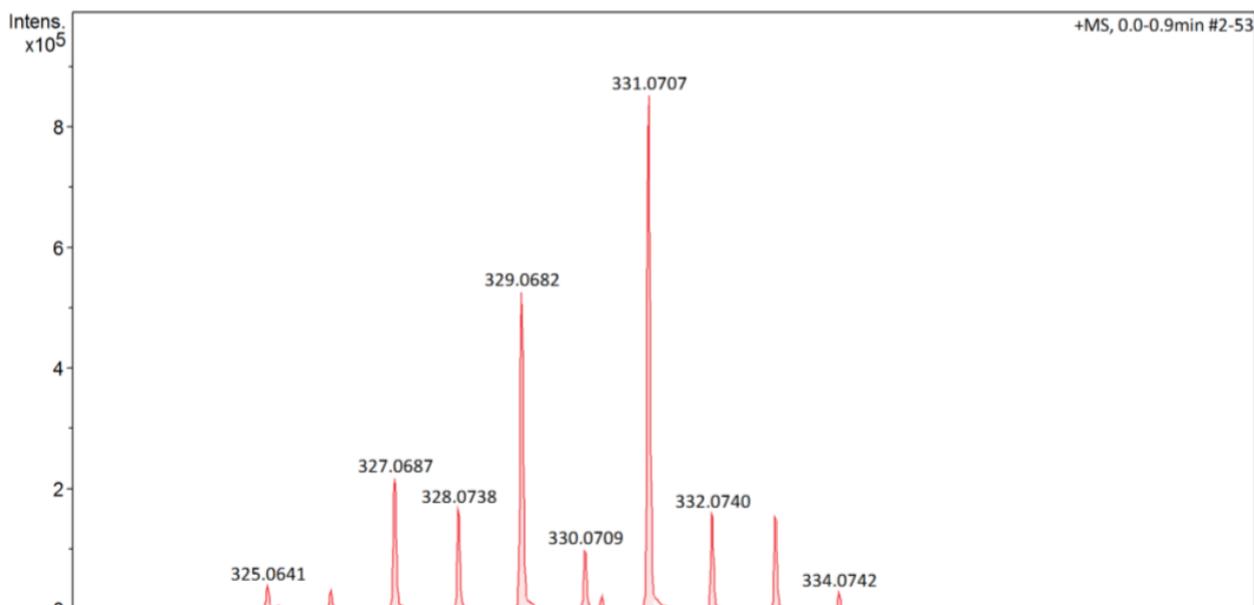
**Figura 44.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 8j em CDCl<sub>3</sub> operado em 400 MHz.



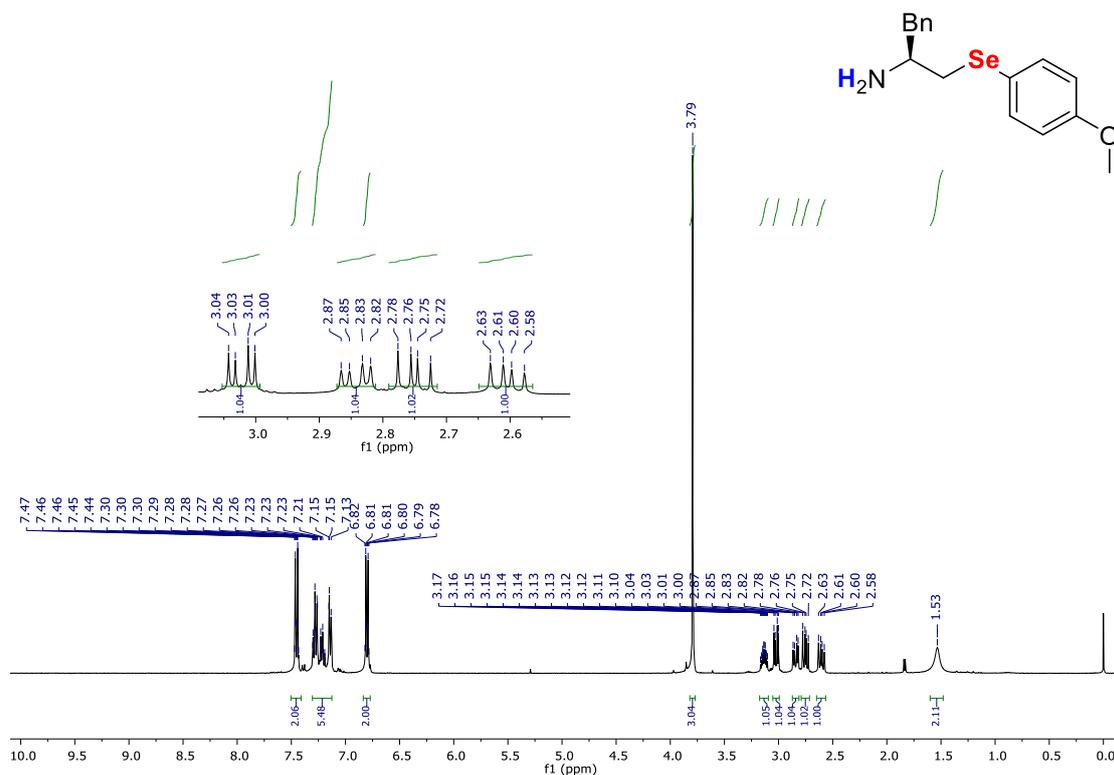
**Figura 45.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 8j em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



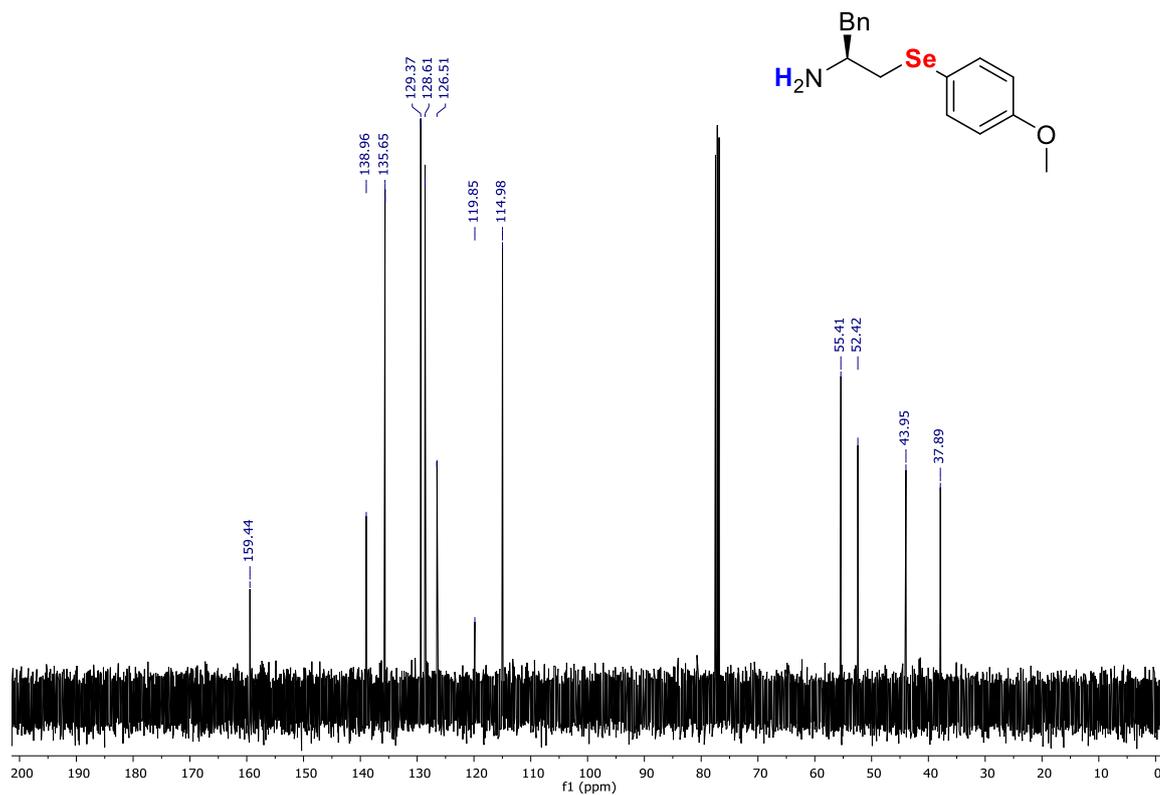
**Figura 46.** Espectro de massa de alta resolução do composto 8j com fonte de ionização ESI.



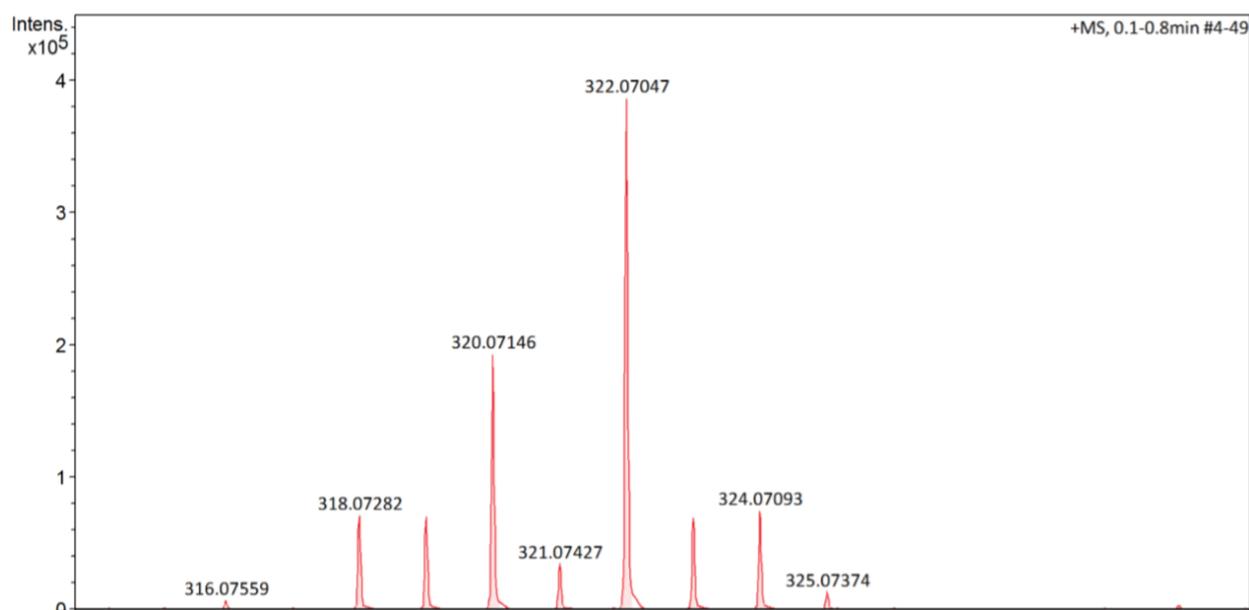
**Figura 47.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 8e em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



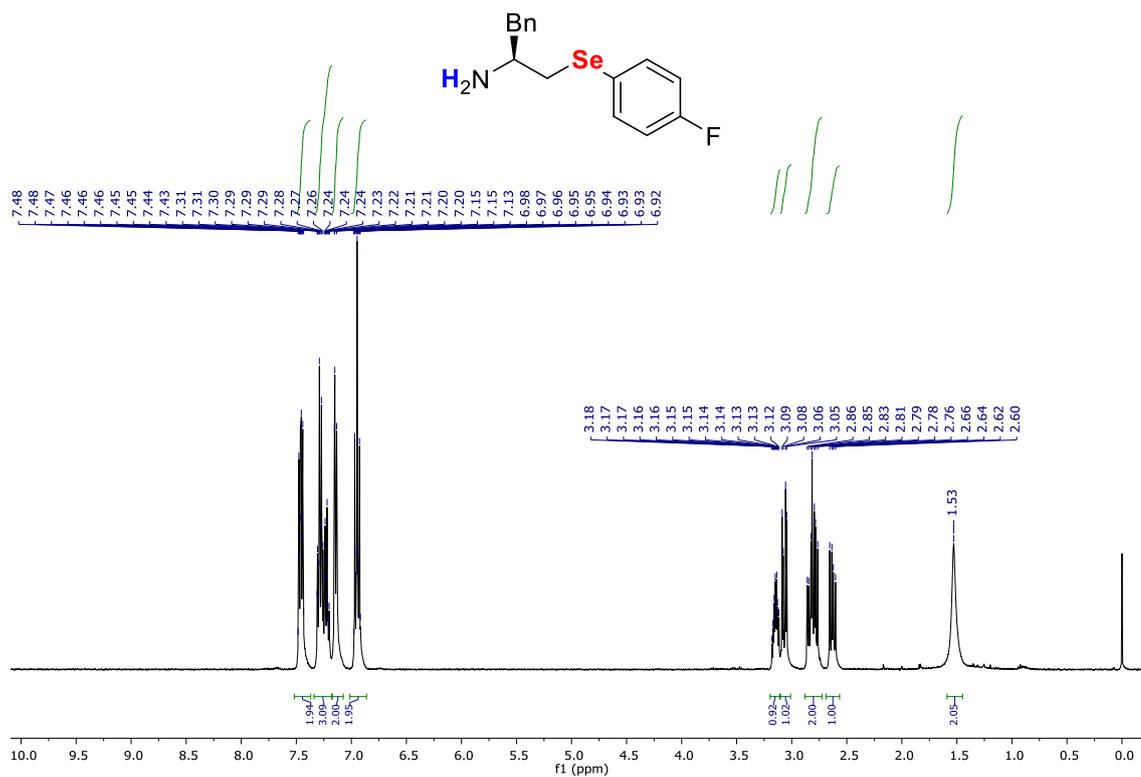
**Figura 48.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 8e em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



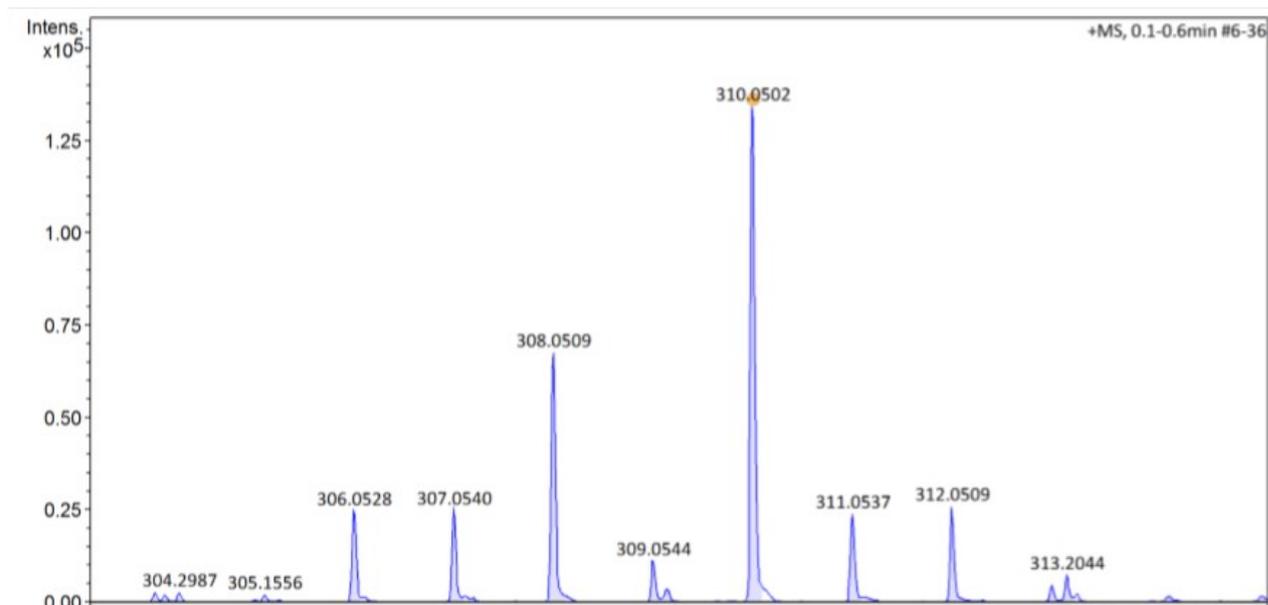
**Figura 49.** Espectro de massa de alta resolução do composto 8e com fonte de ionização ESI.



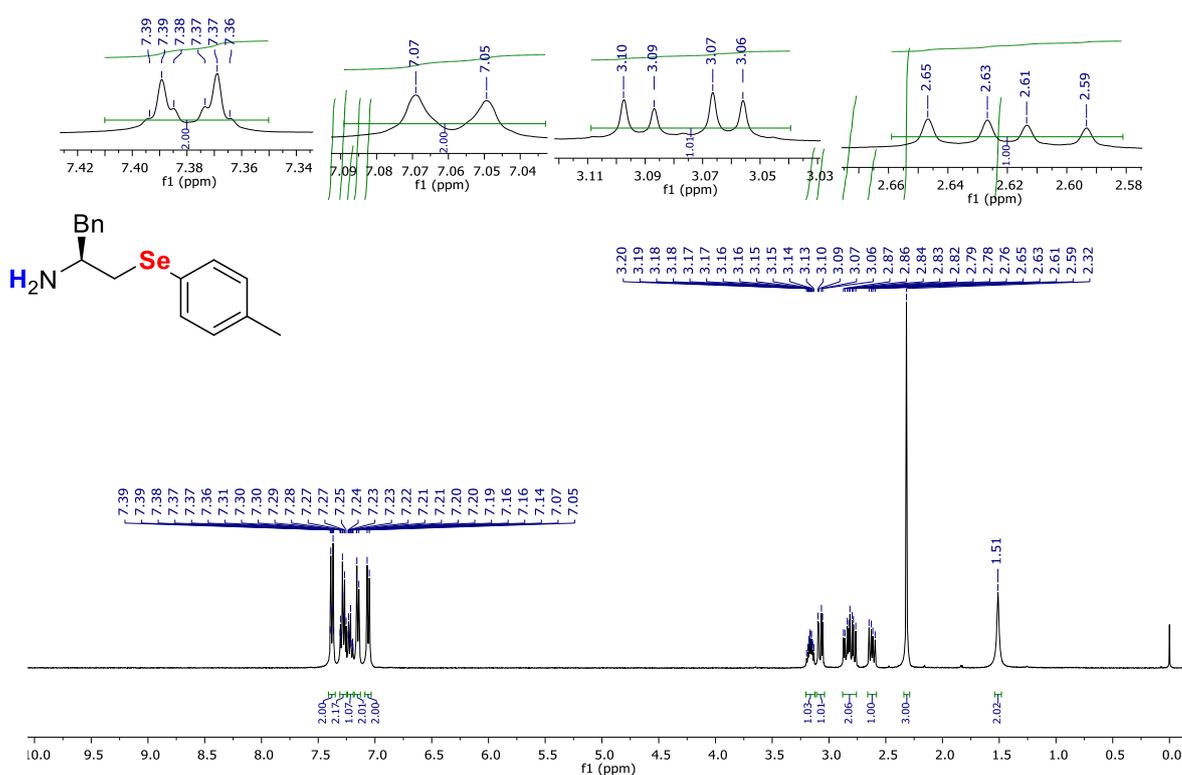
**Figura 50.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto em 8d CDCl<sub>3</sub> operado em 400 MHz.



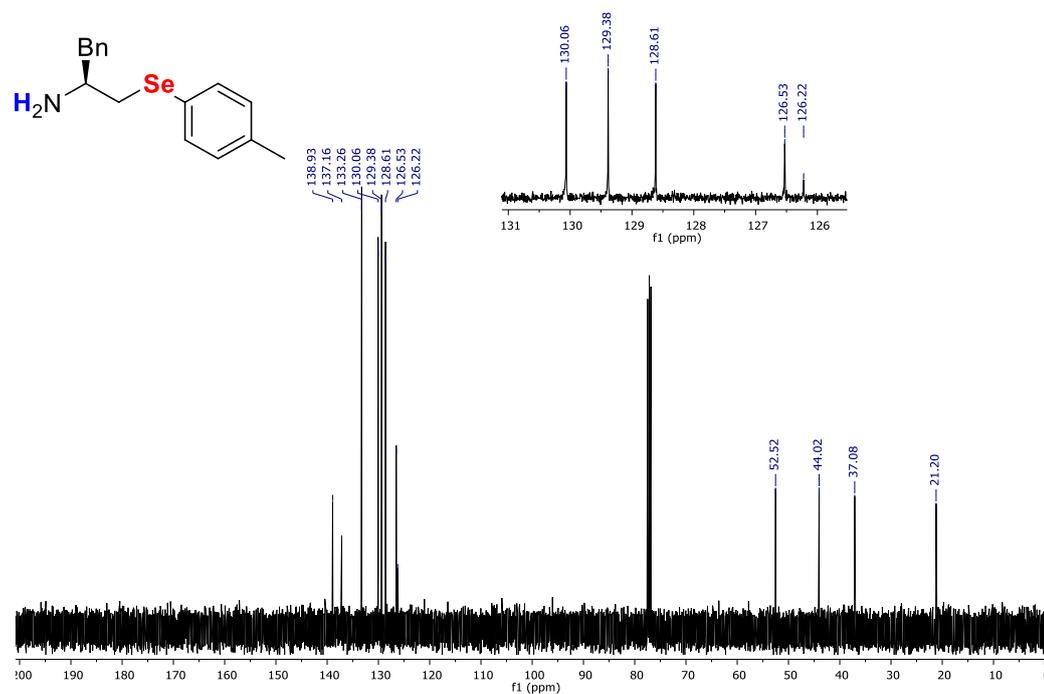
**Figura 51.** Espectro de massa de alta resolução do composto 8d com fonte de ionização ESI.



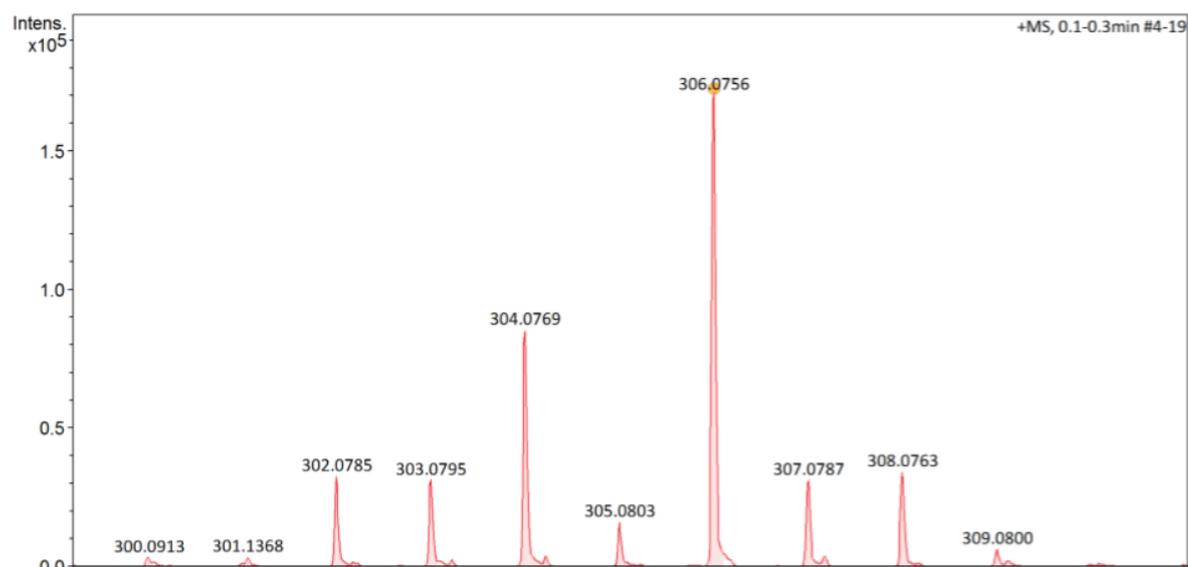
**Figura 52.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 8b em CDCl<sub>3</sub> operado em 400 MHz.



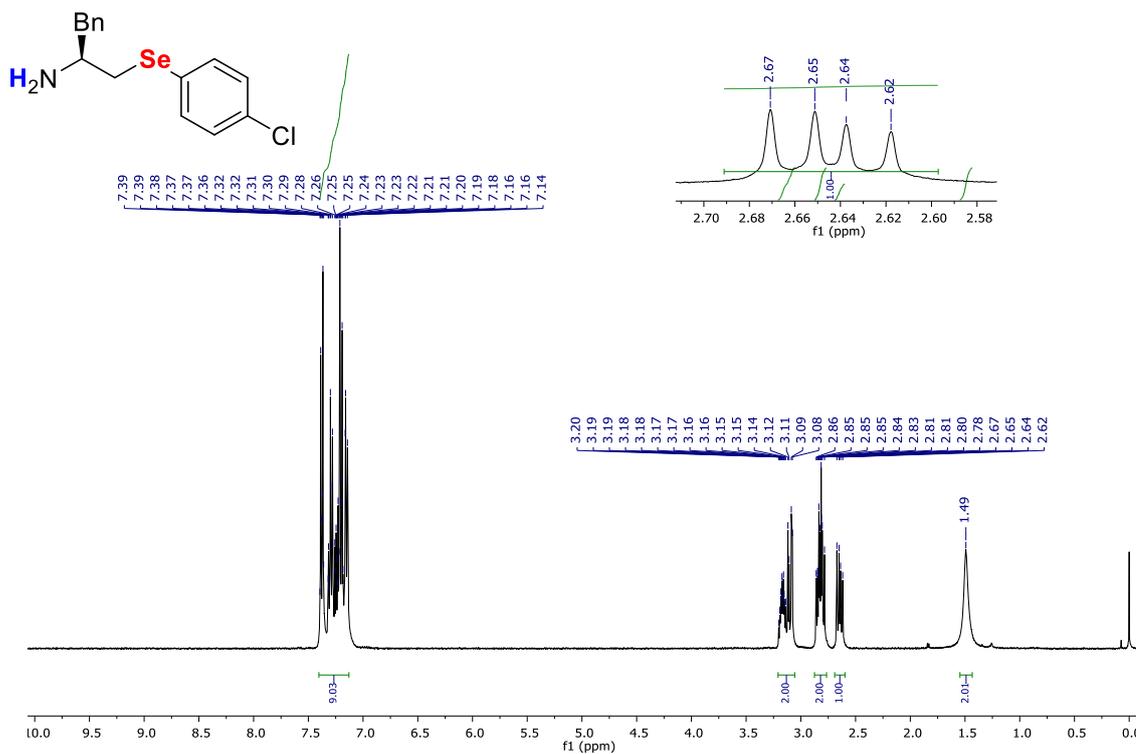
**Figura 53.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 8b em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



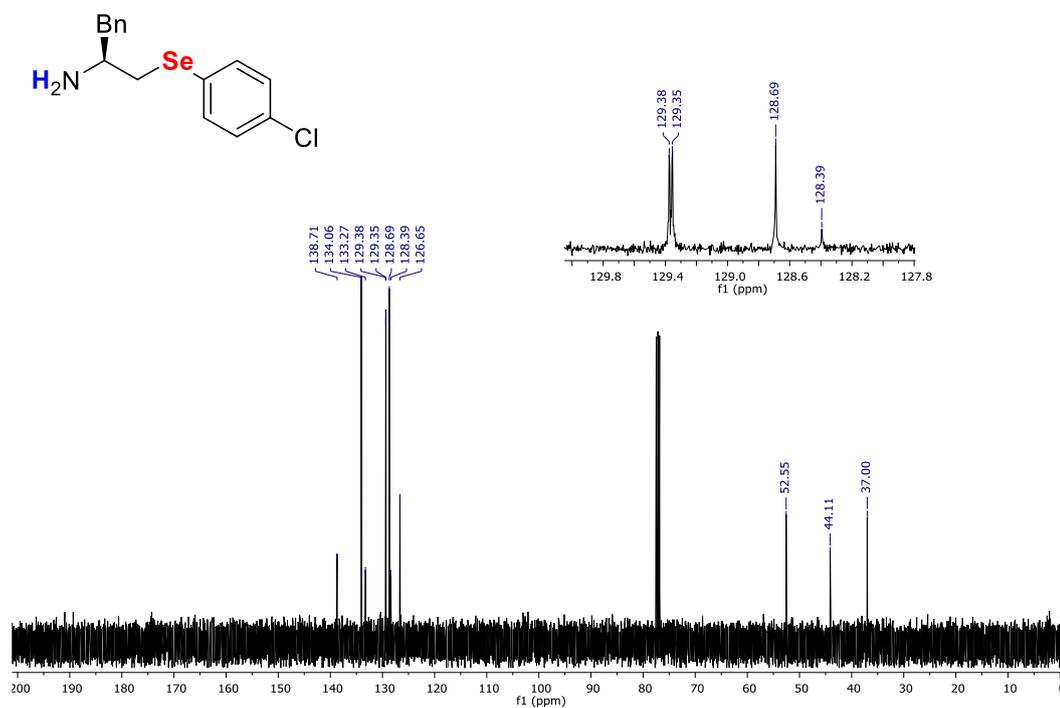
**Figura 54.** Espectro de massa de alta resolução do composto 8b com fonte de ionização ESI.



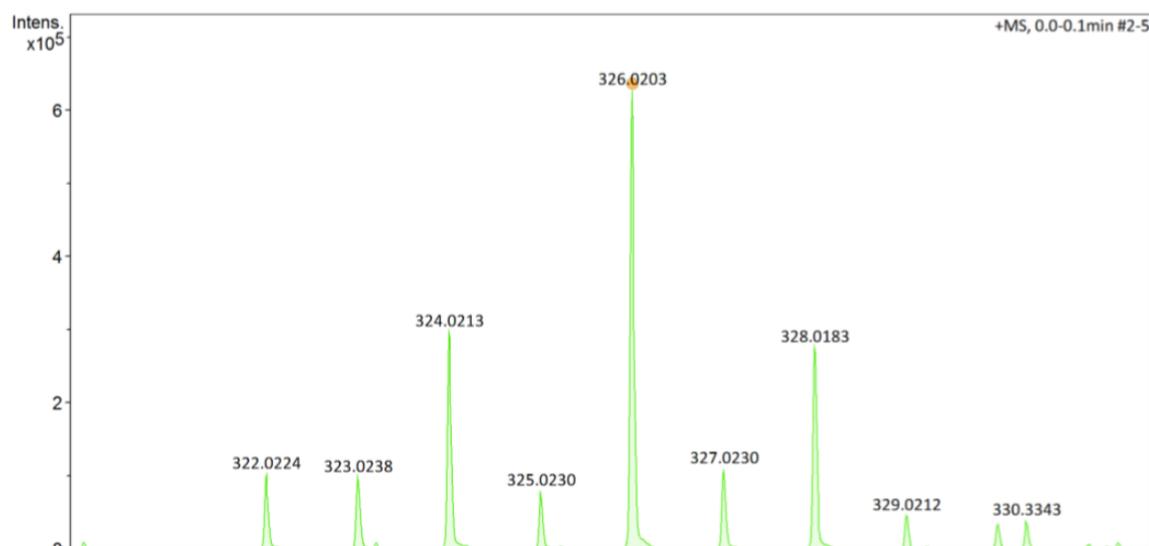
**Figura 55.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 8c em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



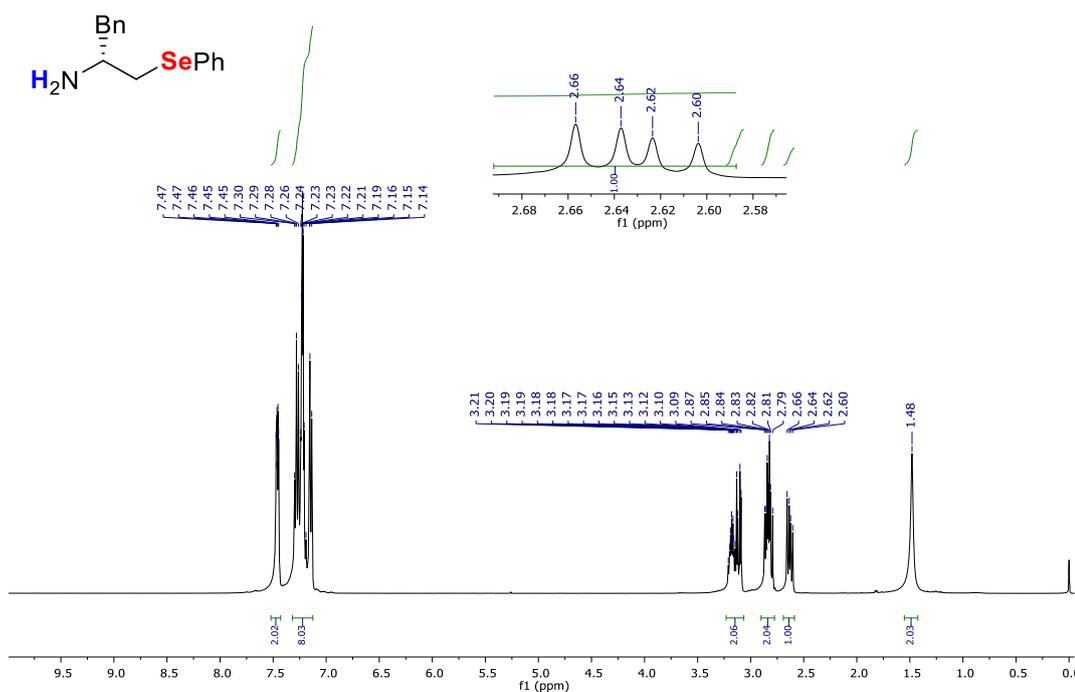
**Figura 56.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 8c em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



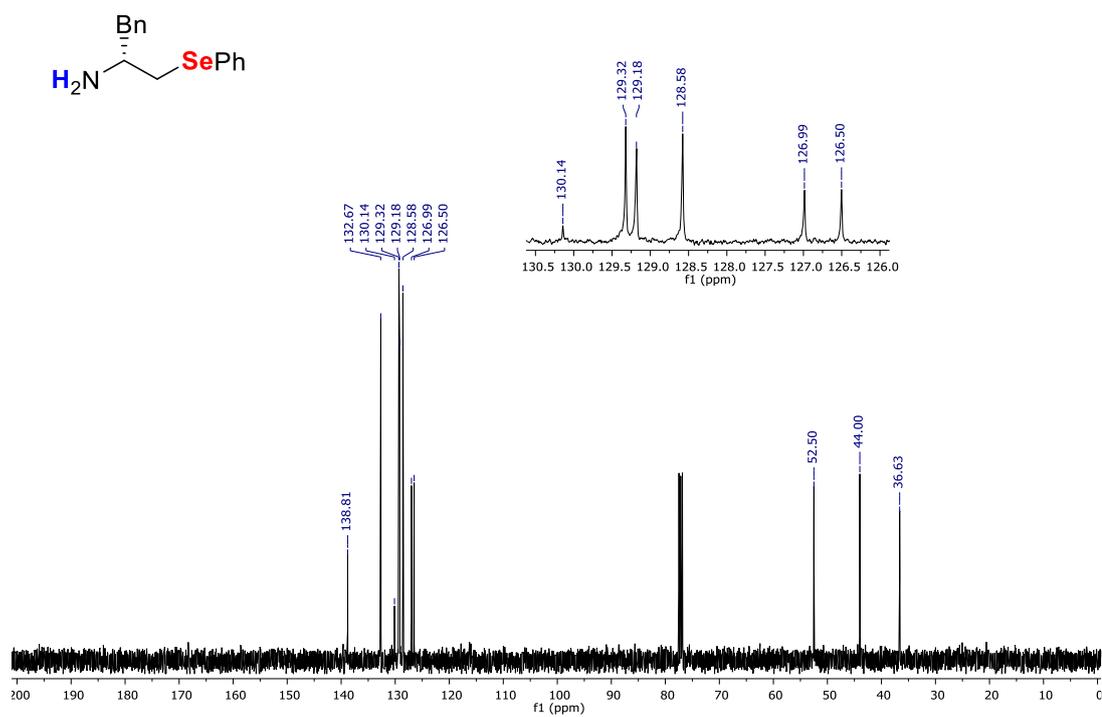
**Figura 57.** Espectro de massa de alta resolução do composto 8c com fonte de ionização ESI.



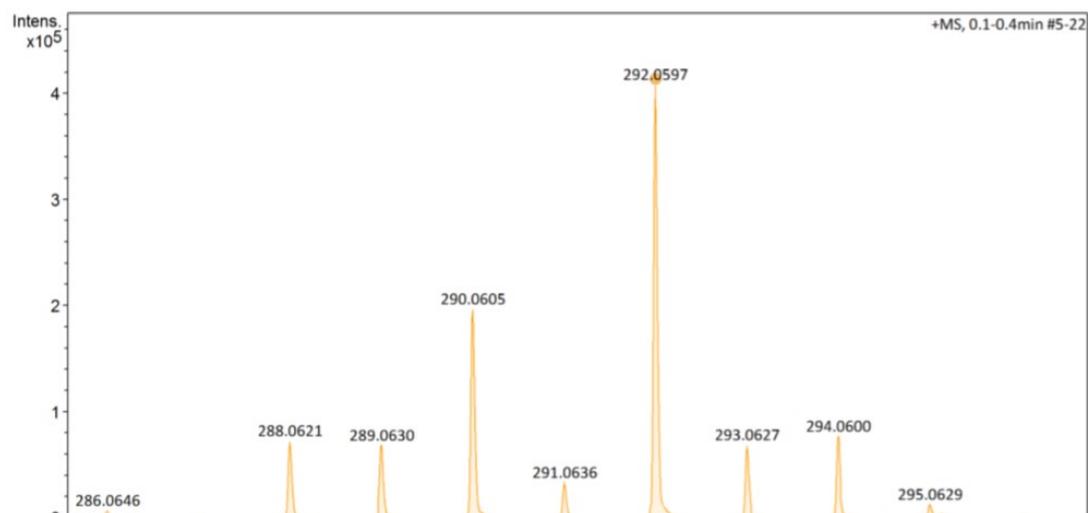
**Figura 58.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 8h em CDCl<sub>3</sub> operado em 400 MHz.



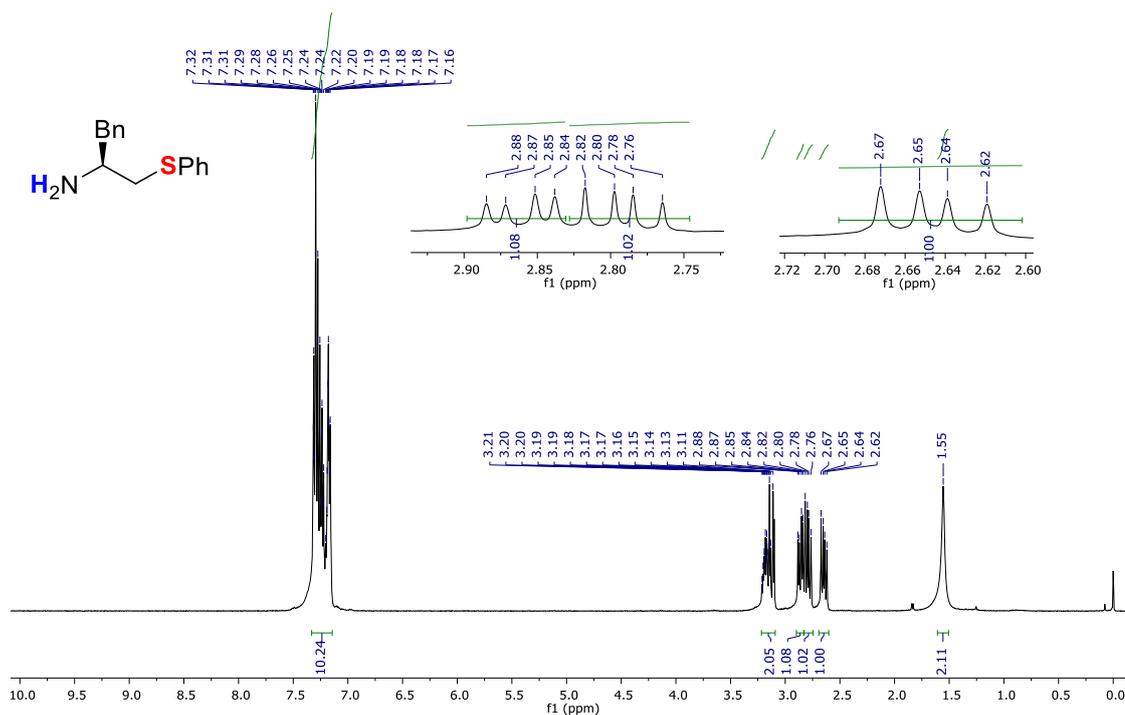
**Figura 59.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 8h em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



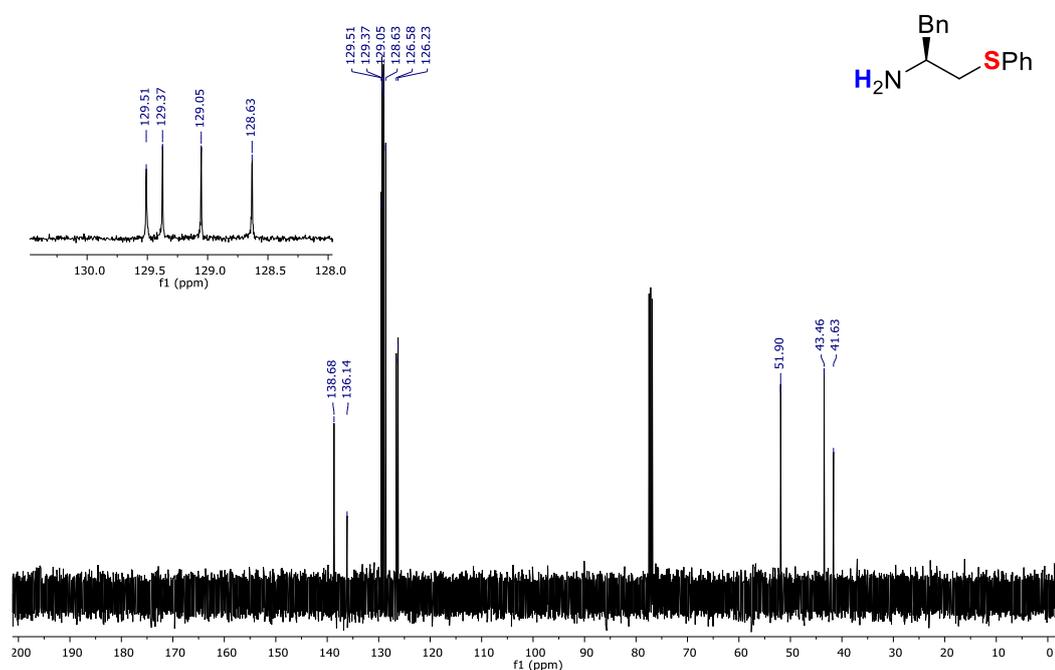
**Figura 60.** Espectro de massa de alta resolução do composto 8h com fonte de ionização ESI.



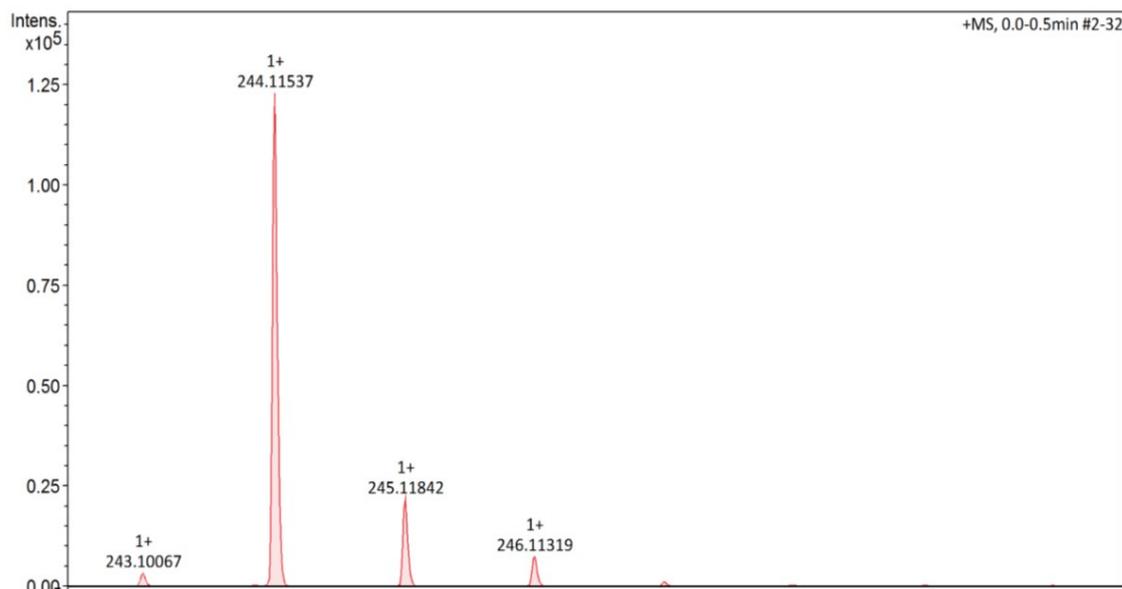
**Figura 61.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 6a em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



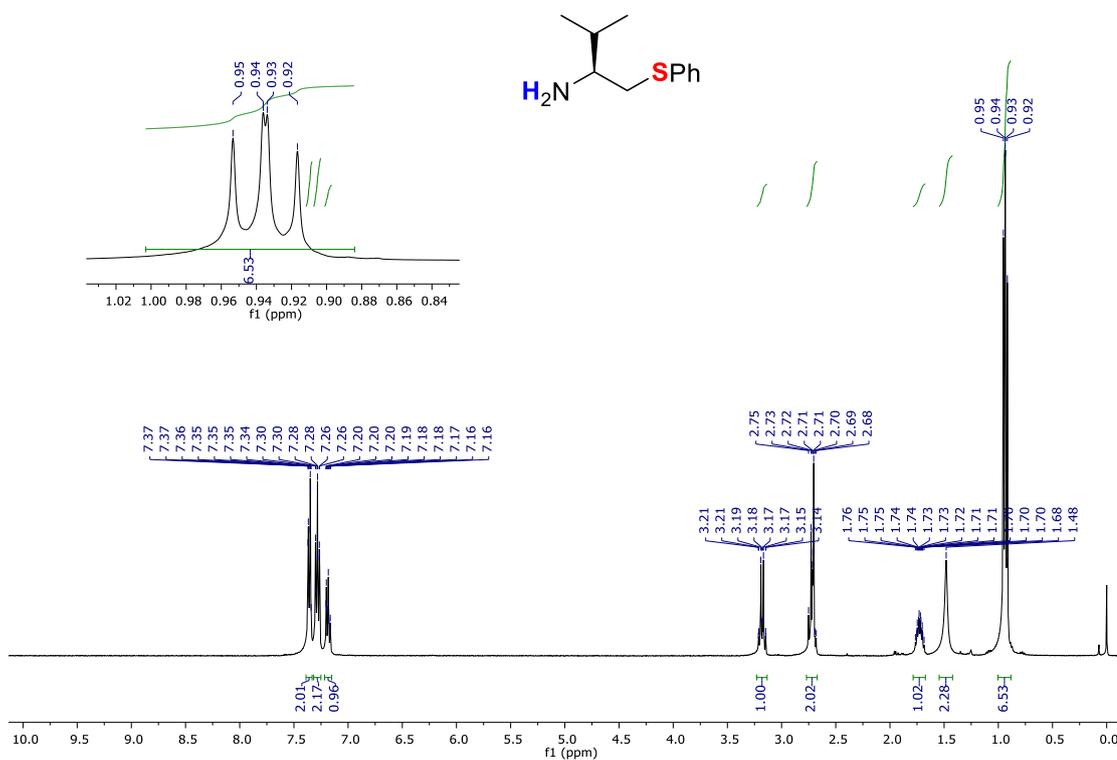
**Figura 62.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 6a em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



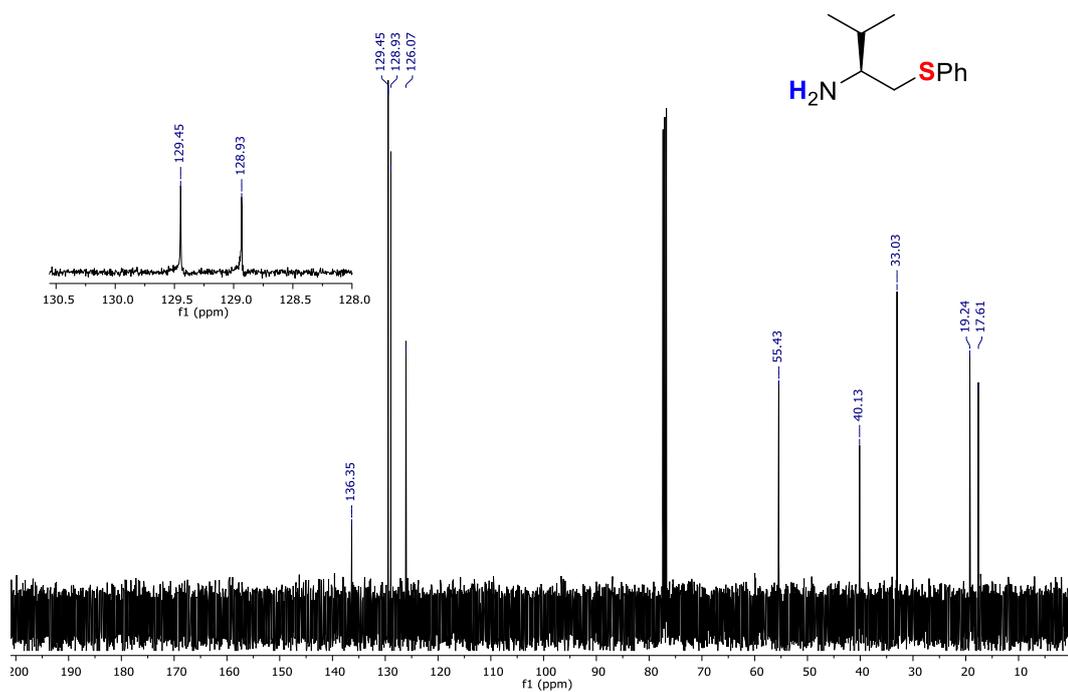
**Figura 63.** Espectro de massa de alta resolução do composto 6a com fonte de ionização ESI.



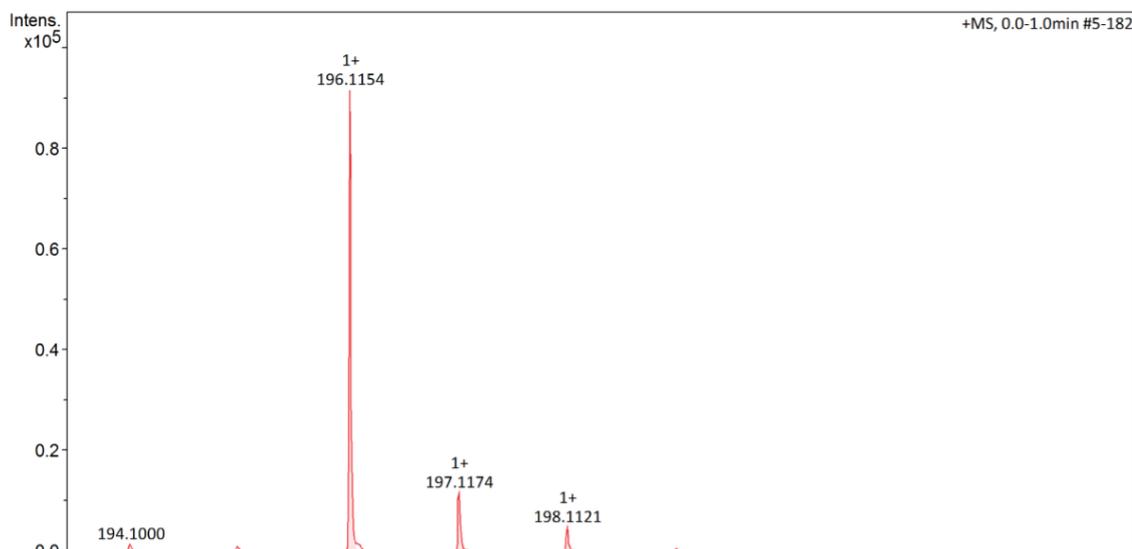
**Figura 64.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 6d em CDCl<sub>3</sub> operado em 400 MHz.



**Figura 65.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 6d em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.

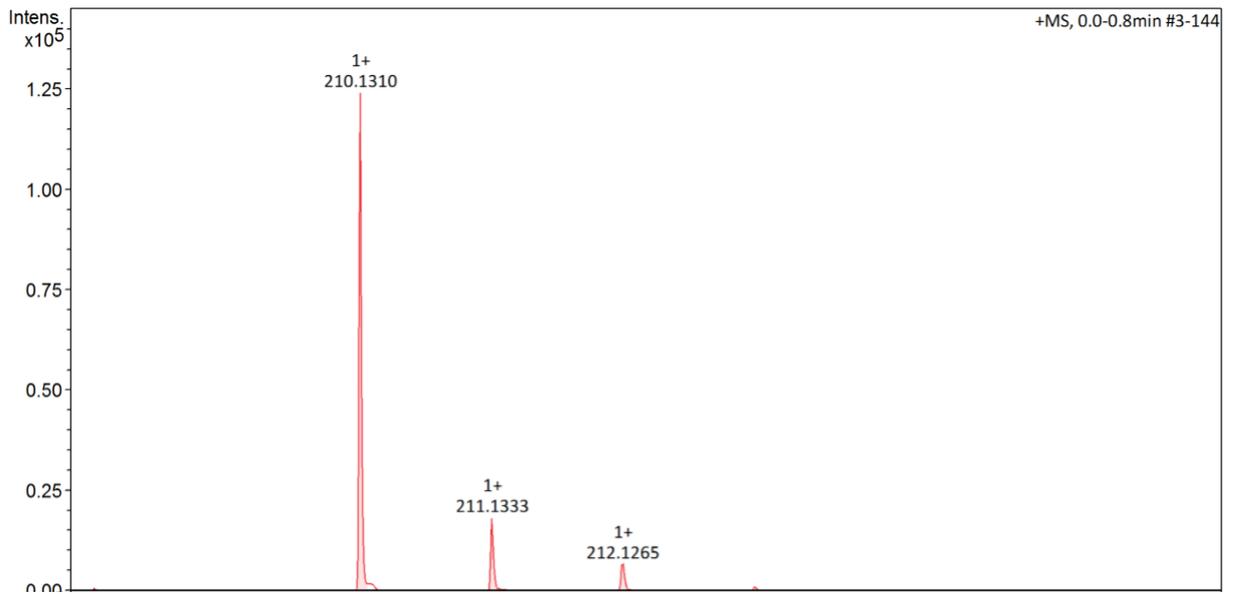


**Figura 66.** Espectro de massa de alta resolução do composto 6d com fonte de ionização ESI.

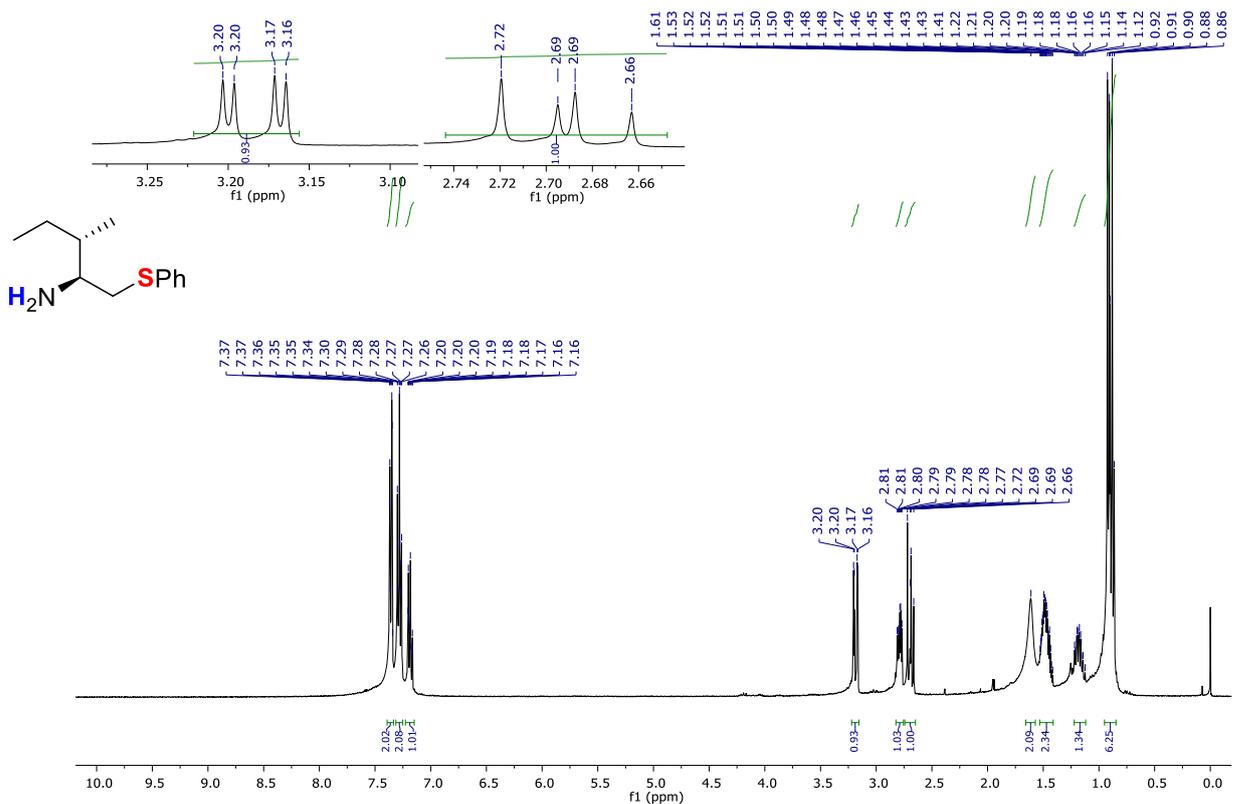




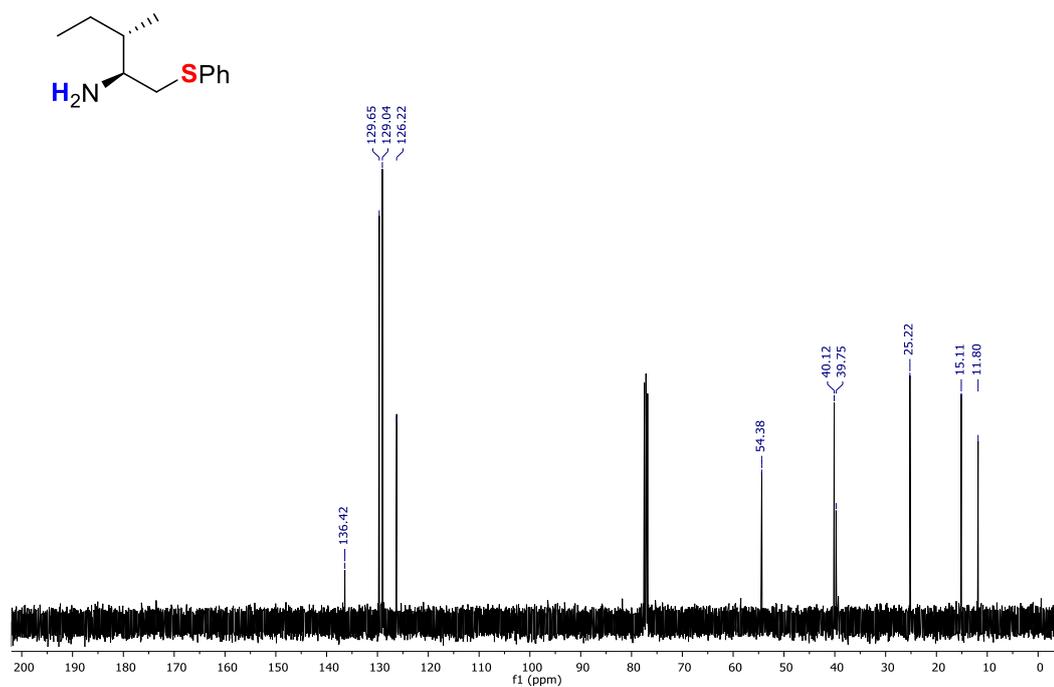
**Figura 69.** Espectro de massa de alta resolução do composto 6g com fonte de ionização ESI.



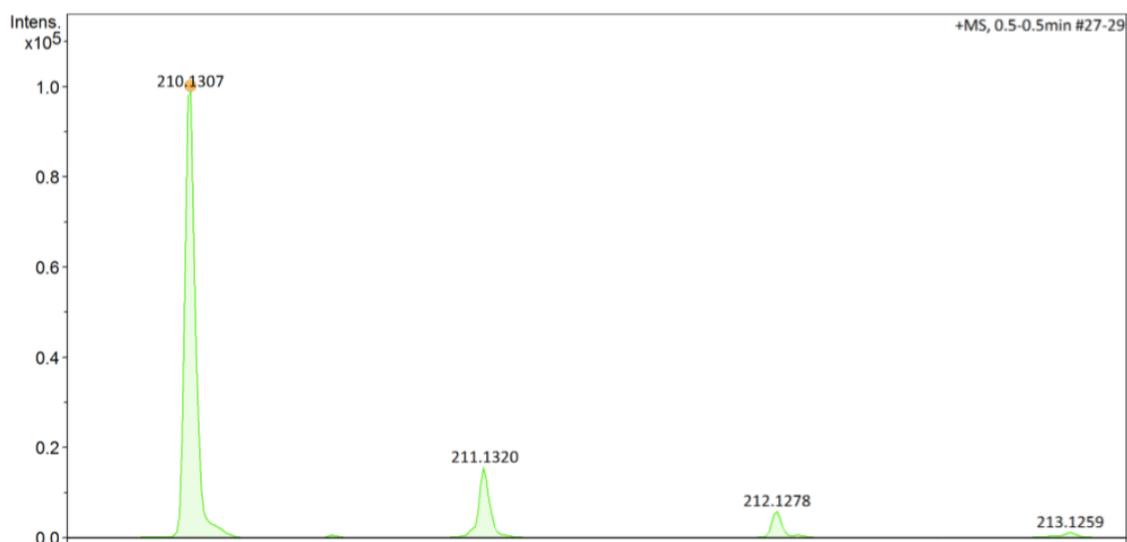
**Figura 70.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 6k em CDCl<sub>3</sub> operado em 400 MHz.



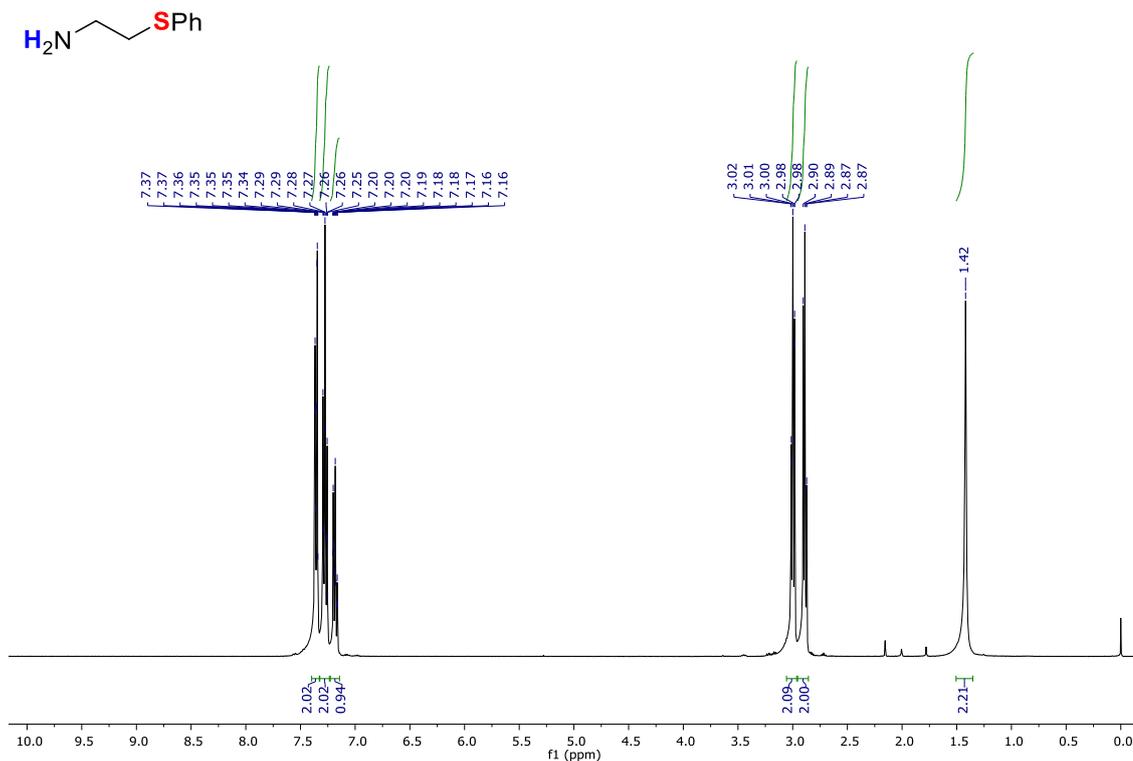
**Figura 71.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 6k em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



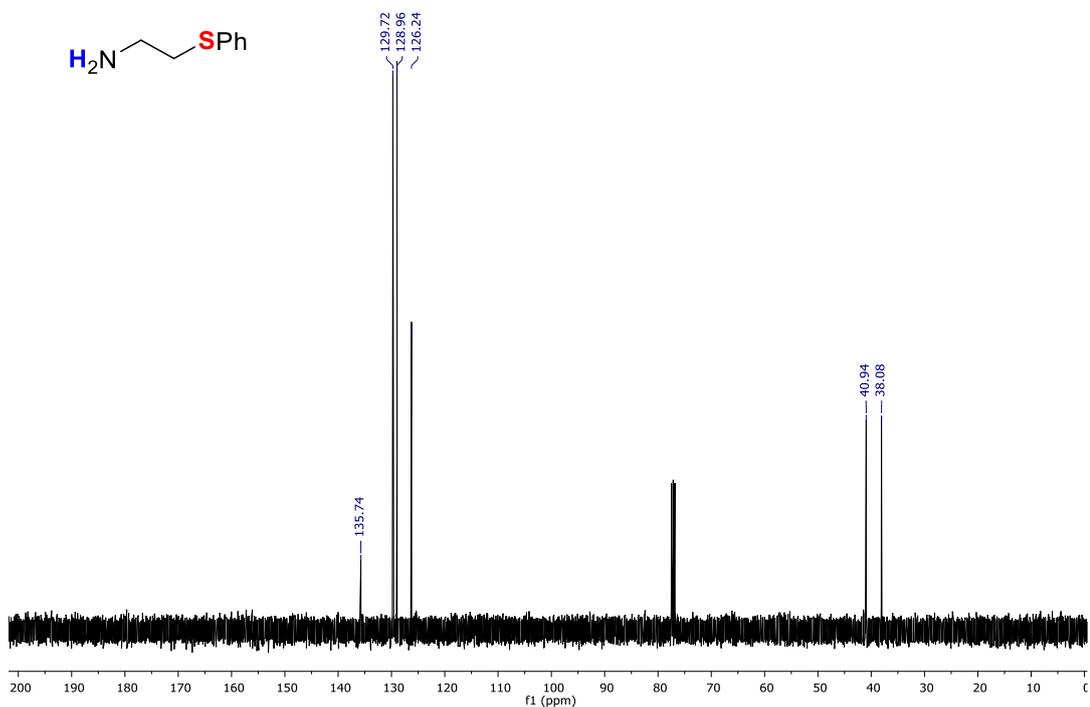
**Figura 72.** Espectro de massa de alta resolução do composto 6k com fonte de ionização ESI.



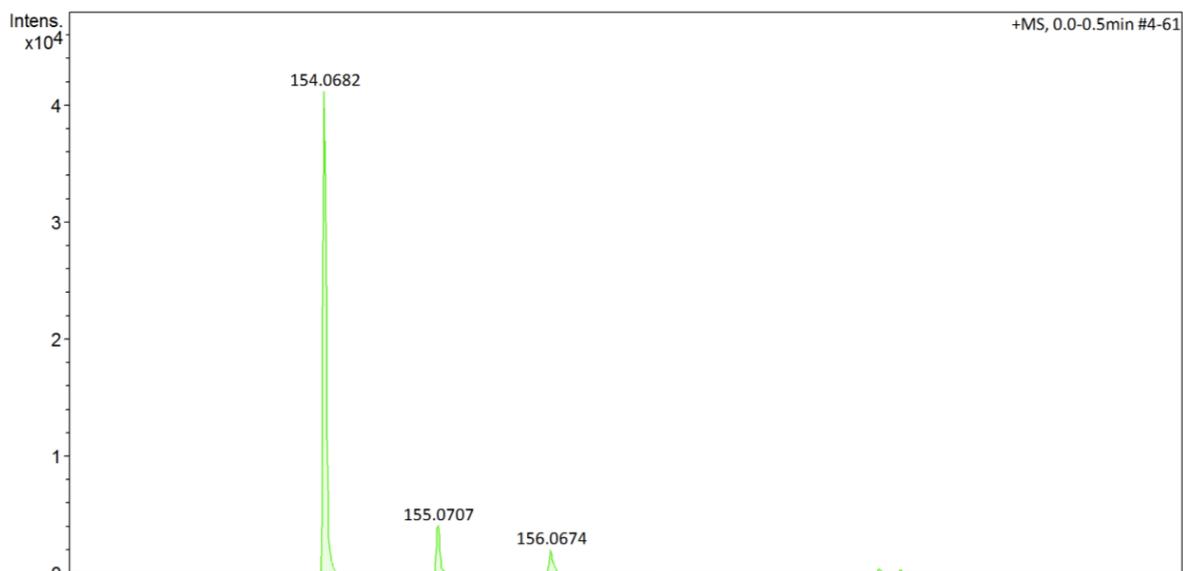
**Figura 73.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 6l em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



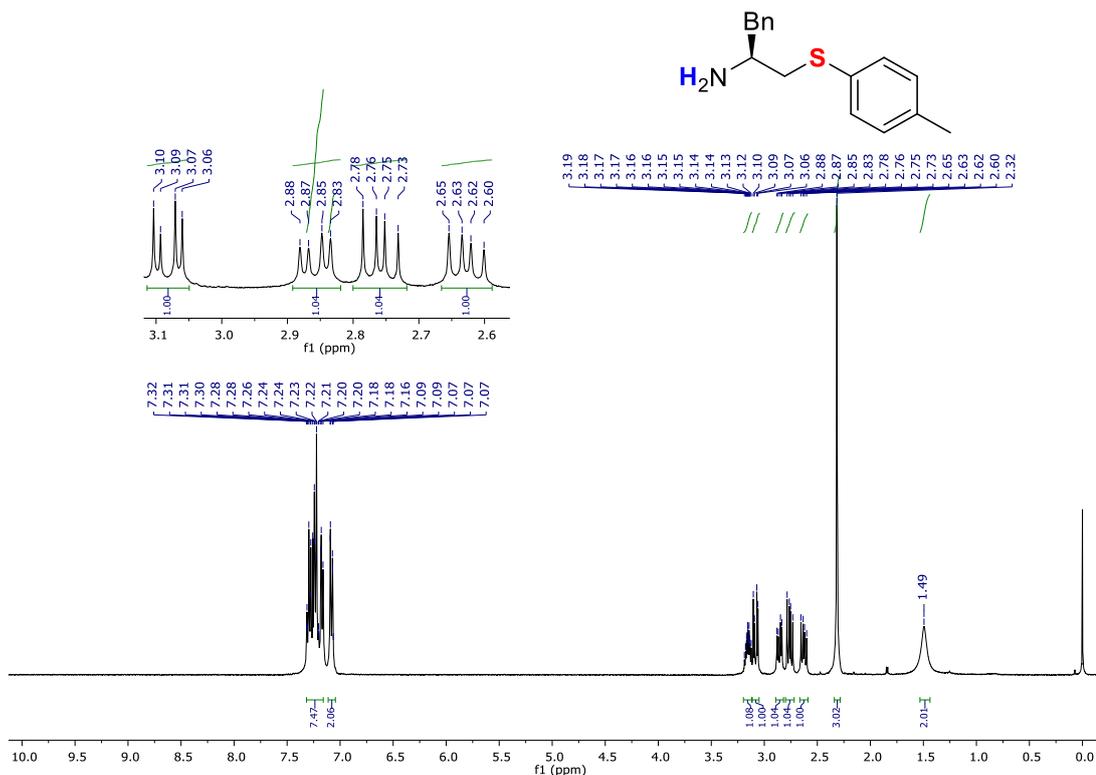
**Figura 74.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 6l em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



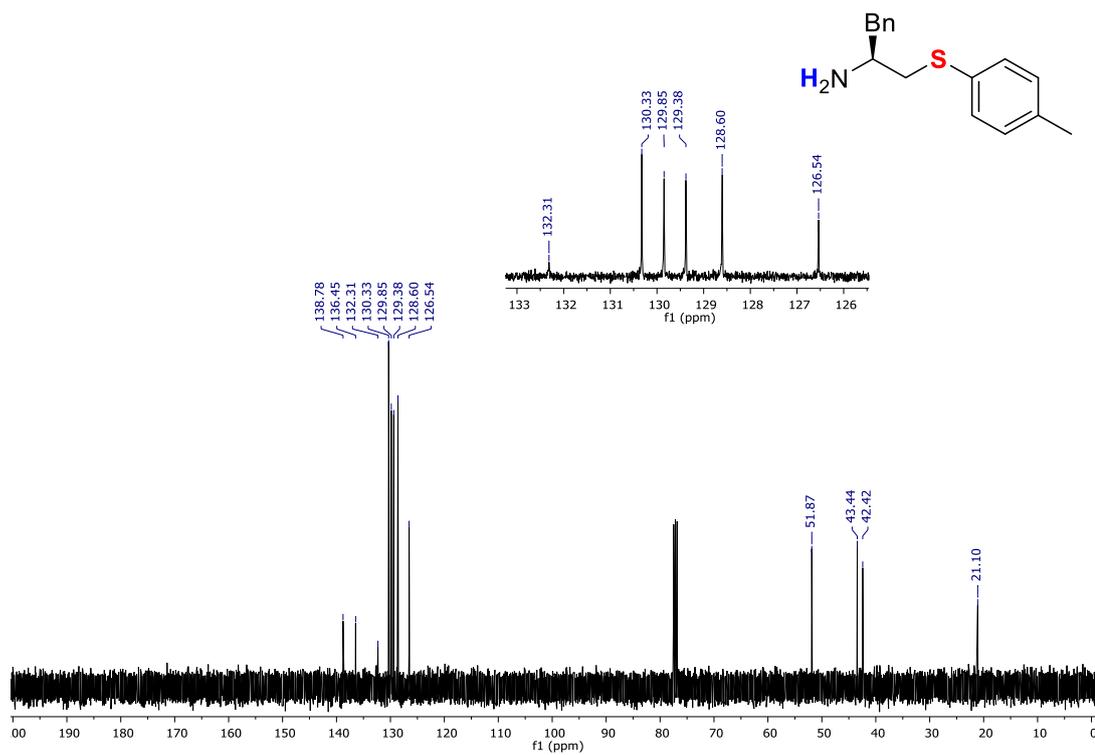
**Figura 75.** Espectro de massa de alta resolução do composto 6l com fonte de ionização ESI.



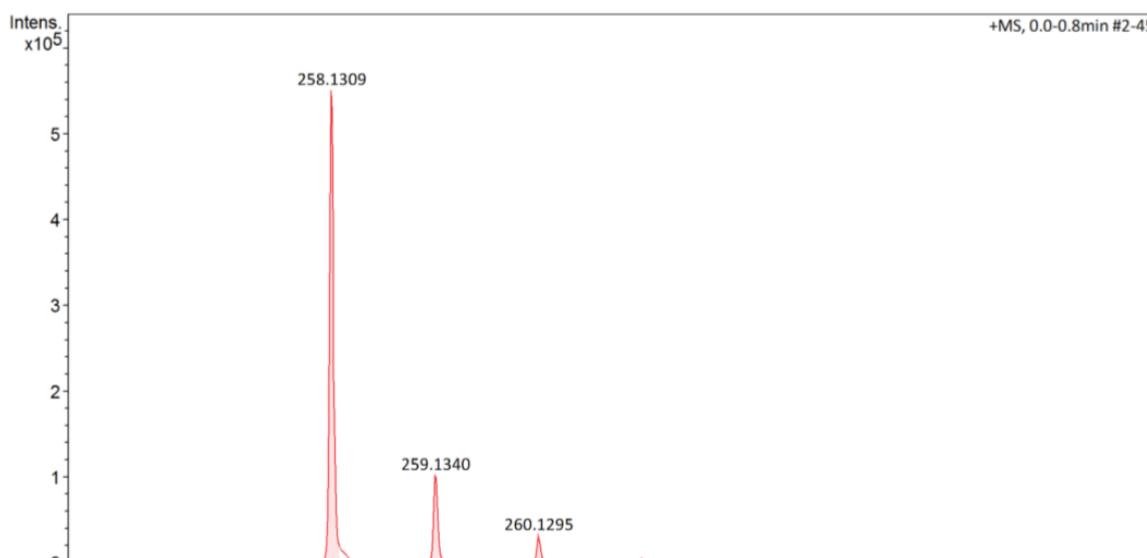
**Figura 76.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 6b em CDCl<sub>3</sub> operado em 400 MHz.



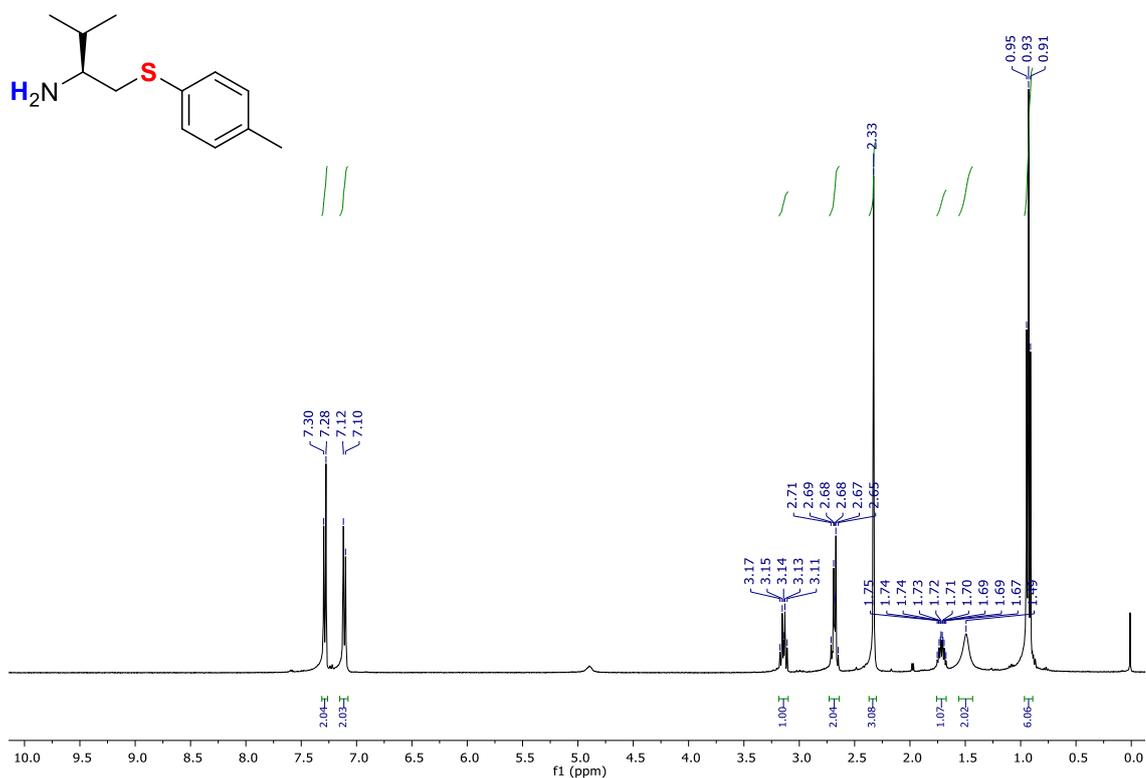
**Figura 77.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 6b em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



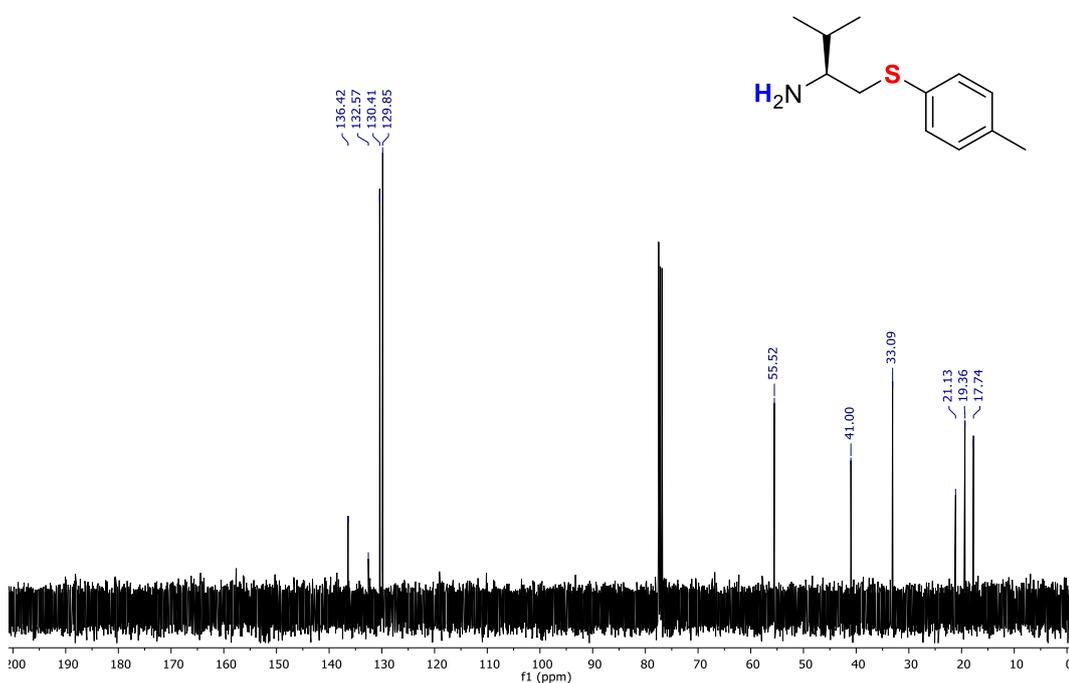
**Figura 78.** Espectro de massa de alta resolução do composto 6b com fonte de ionização ESI.



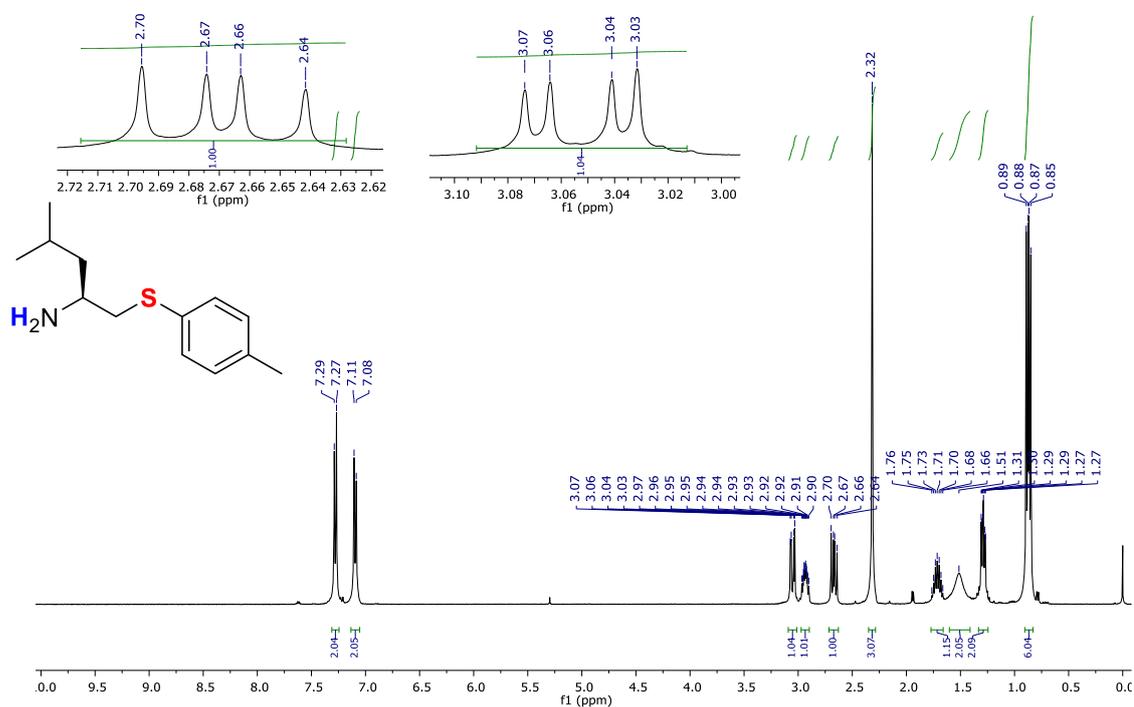
**Figura 79.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 6e em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



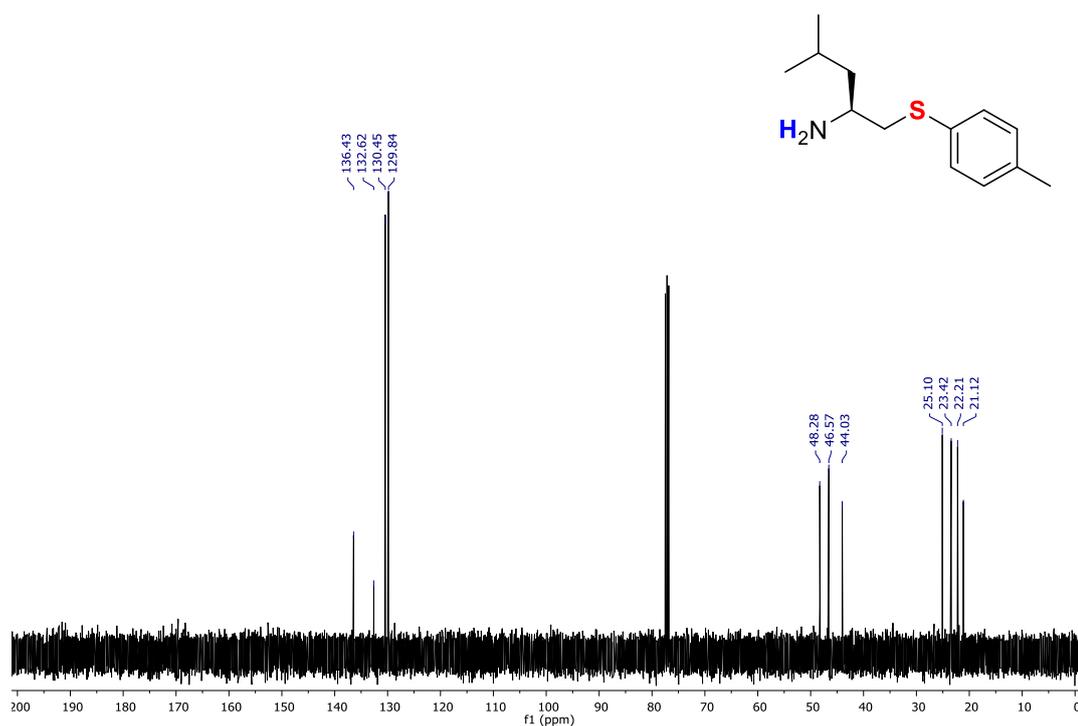
**Figura 80.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 6e em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



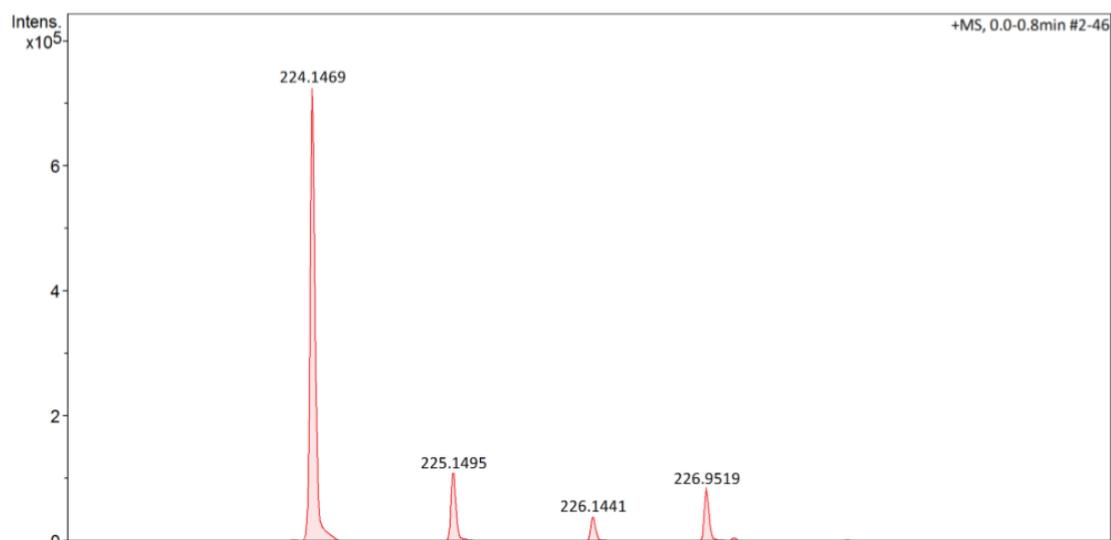
**Figura 81.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 6g em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



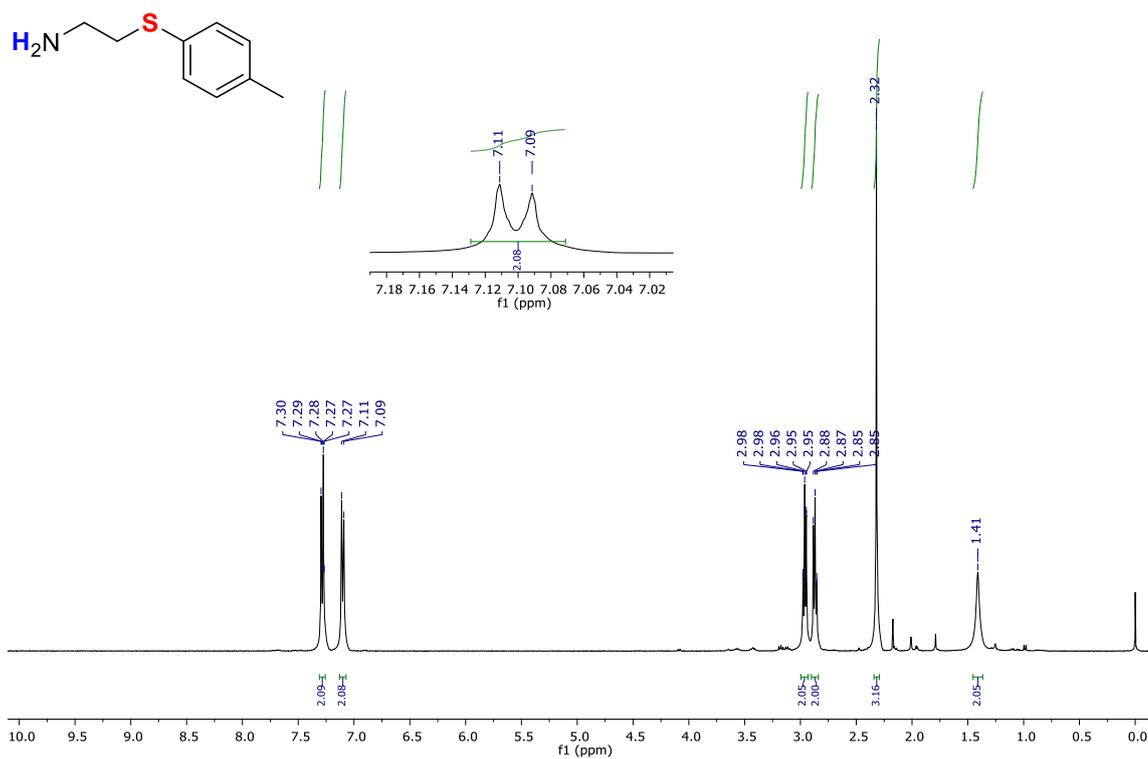
**Figura 82.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 6g em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



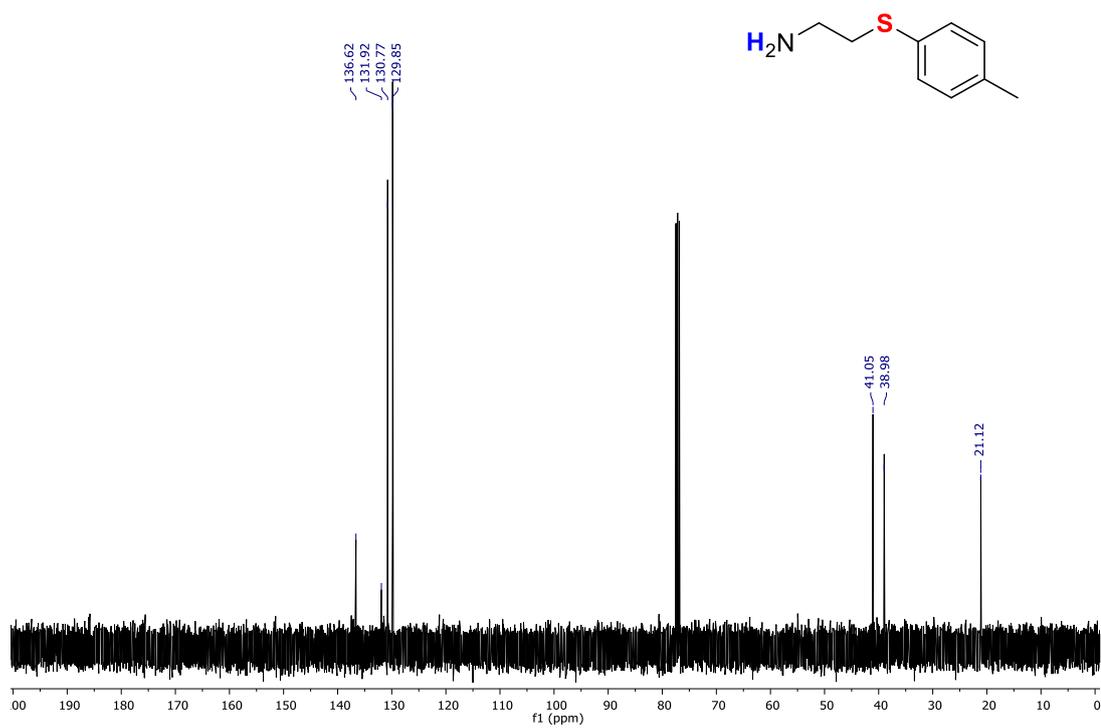
**Figura 83.** Espectro de massa de alta resolução do composto 6g com fonte de ionização ESI.



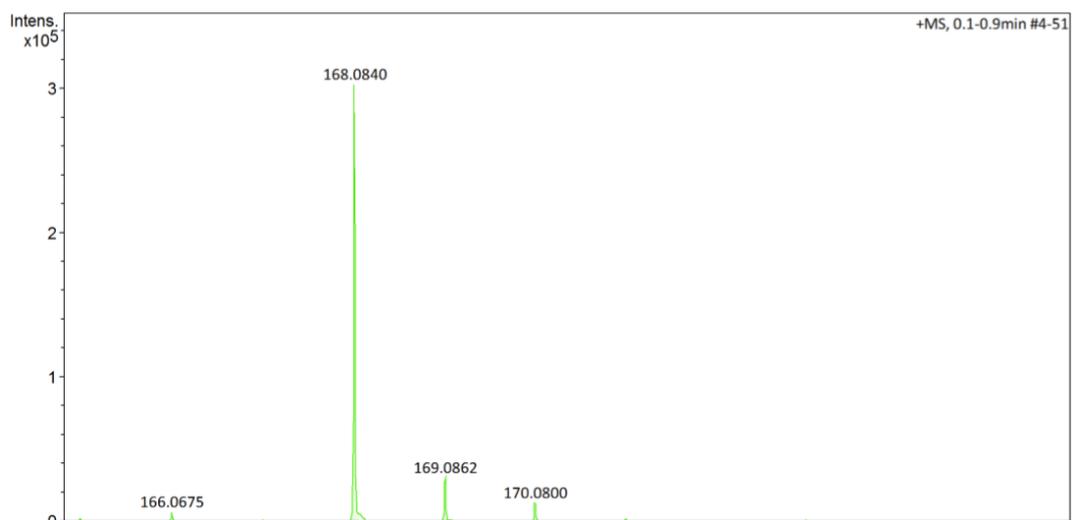
**Figura 84.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 6m em CDCl<sub>3</sub> operado em 400 MHz.



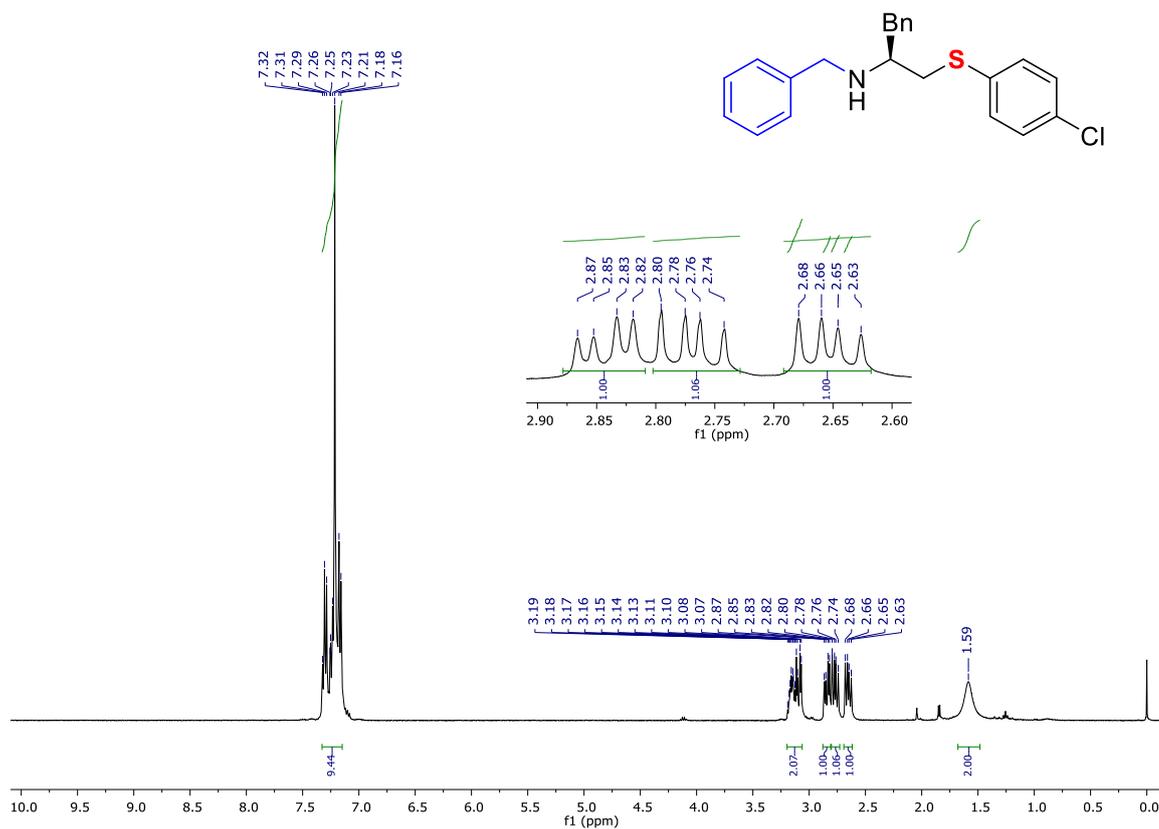
**Figura 85.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 6m em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



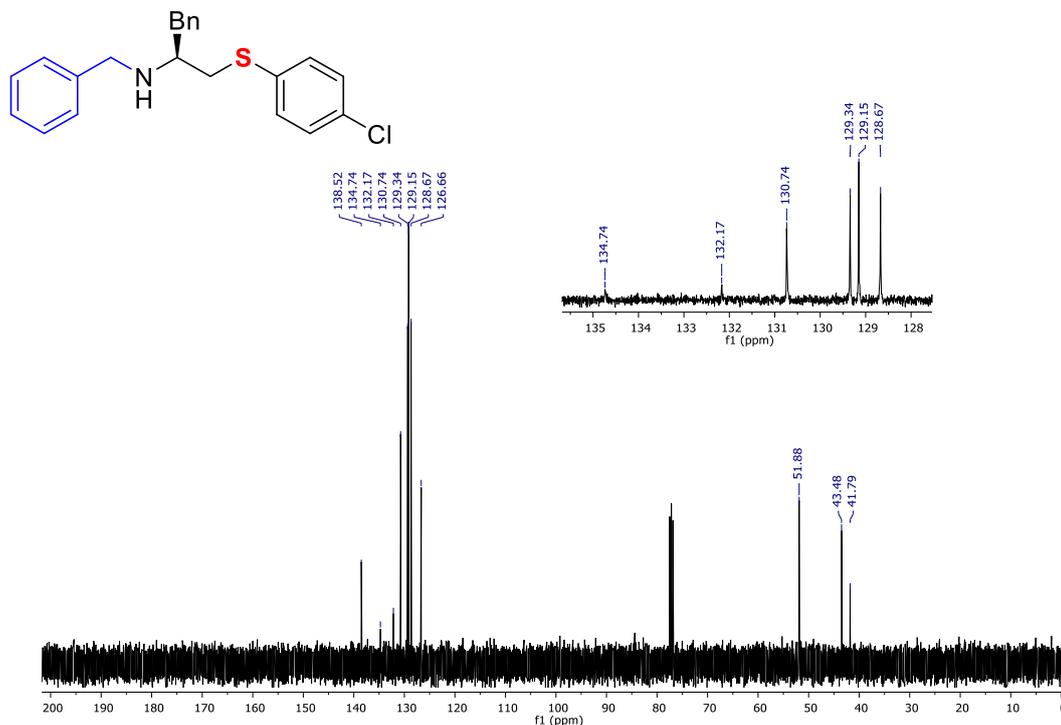
**Figura 86.** Espectro de massa de alta resolução do composto 6m com fonte de ionização ESI.



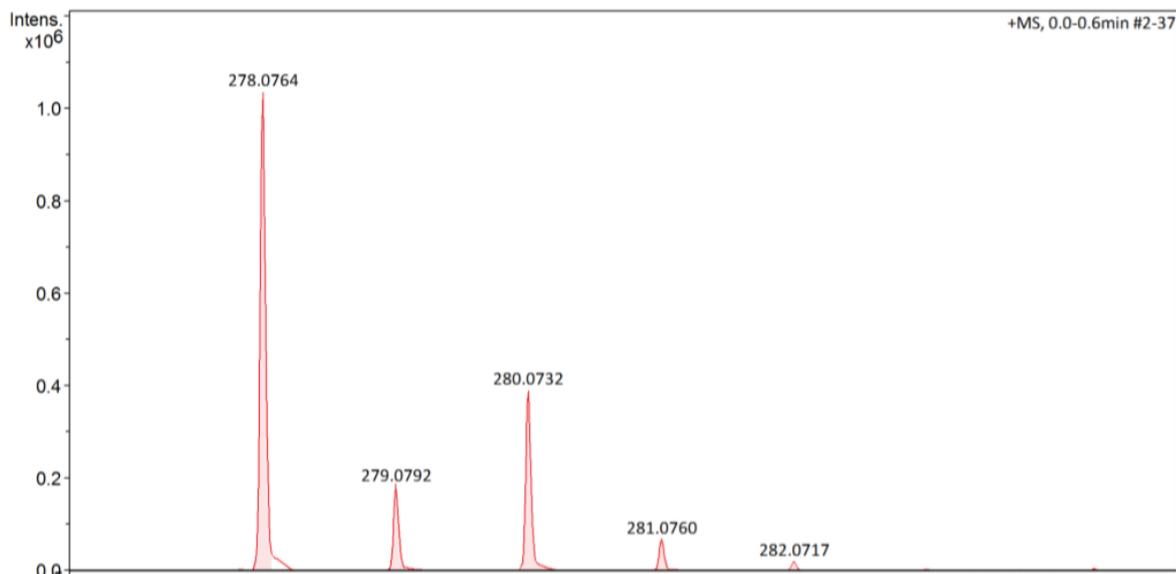
**Figura 87.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 6c em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



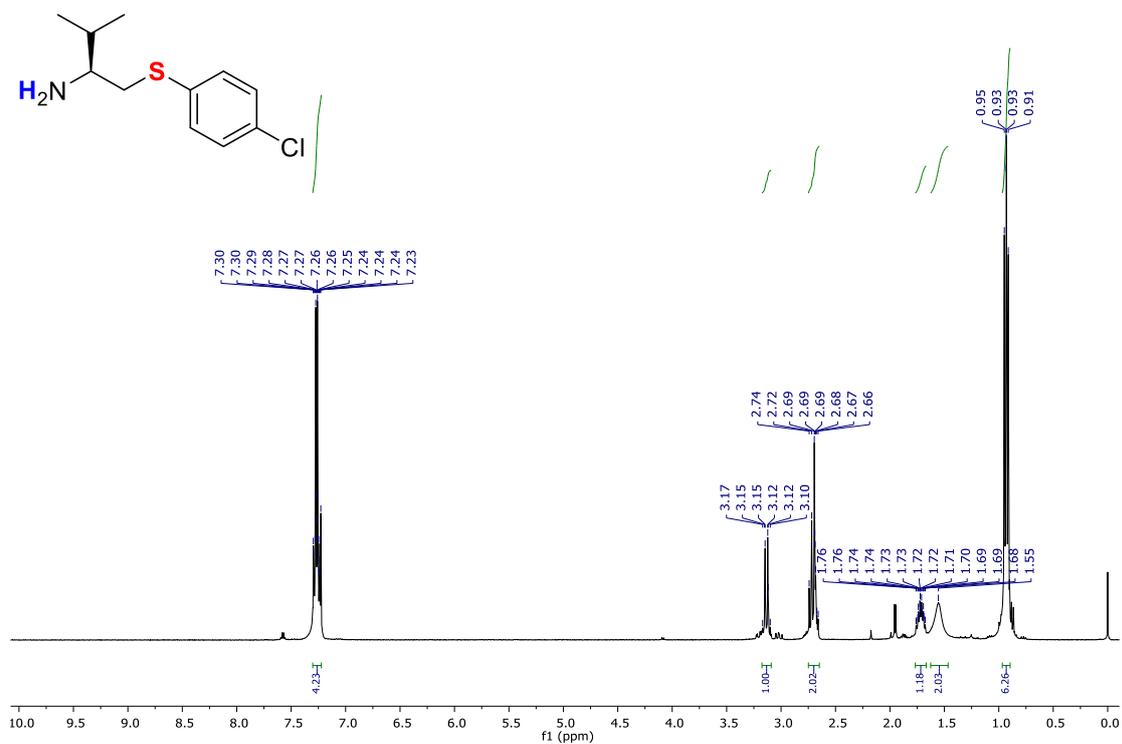
**Figura 88.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 6c em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



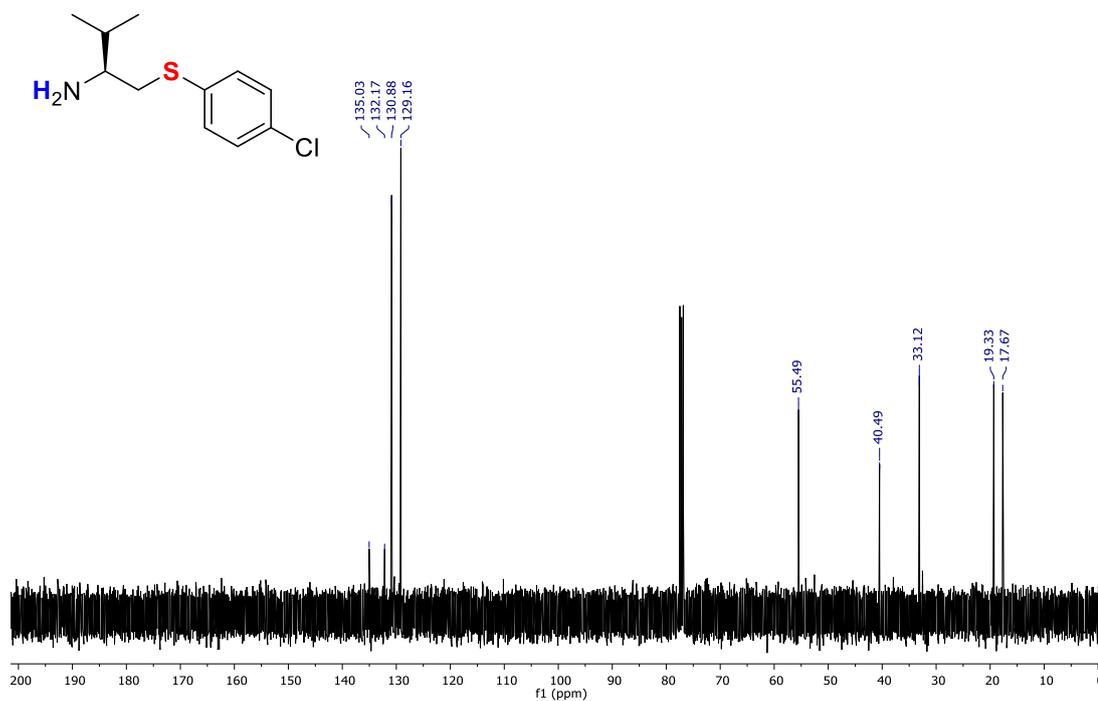
**Figura 89.** Espectro de massa de alta resolução do composto 6c com fonte de ionização ESI.



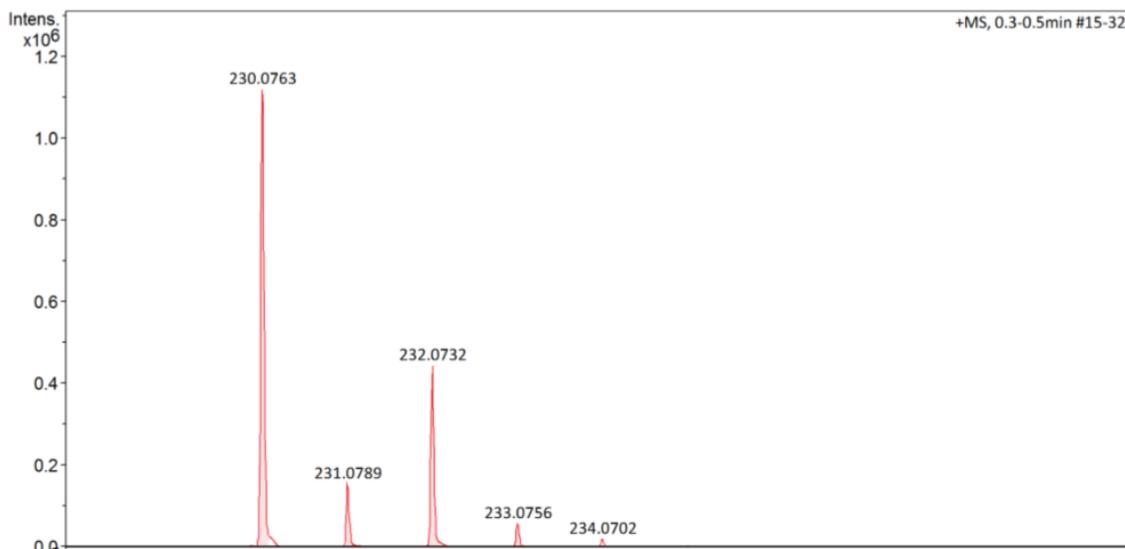
**Figura 90.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 6f em CDCl<sub>3</sub> operado em 400 MHz.



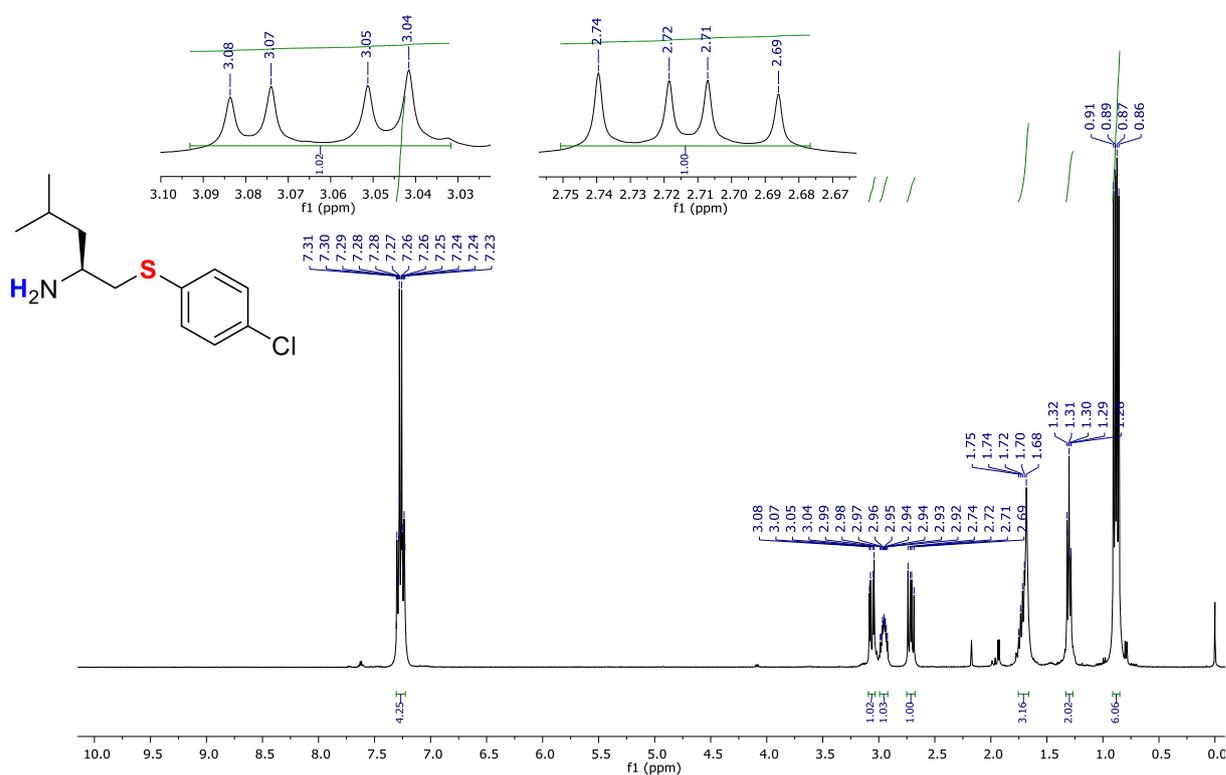
**Figura 91.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 6f em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



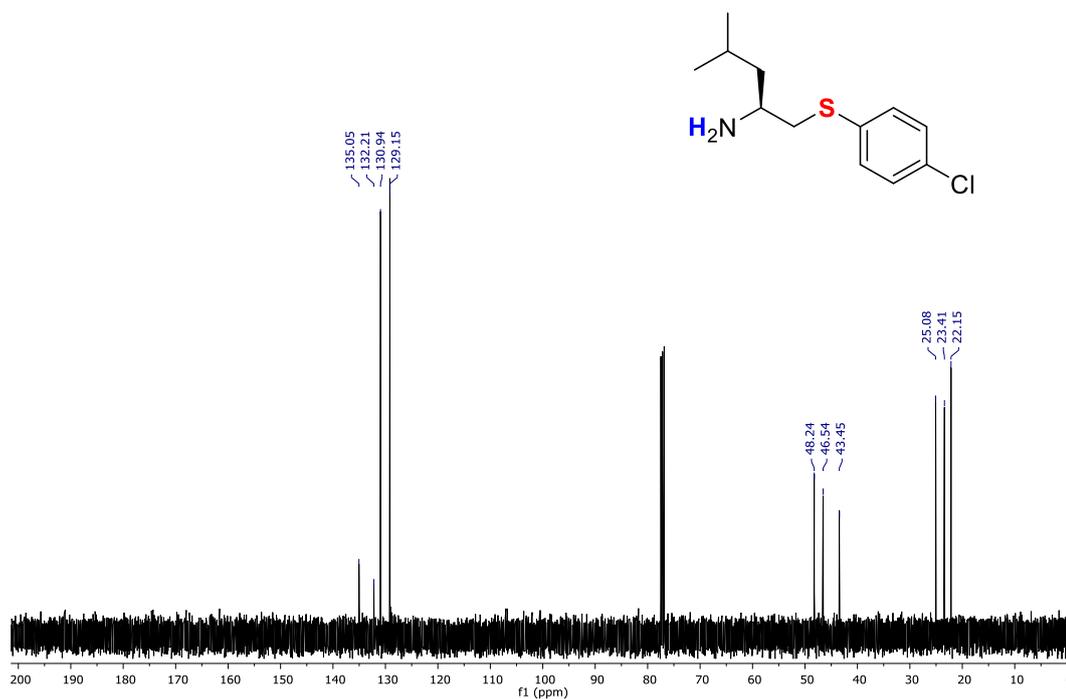
**Figura 92.** Espectro de massa de alta resolução do composto 6f com fonte de ionização ESI.



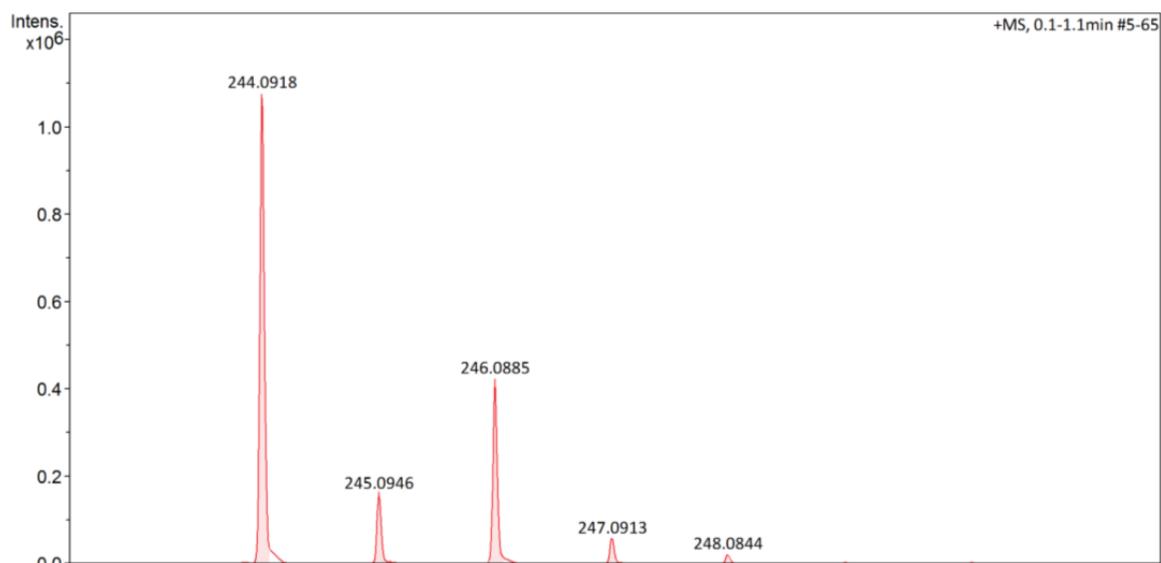
**Figura 93.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 6i em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



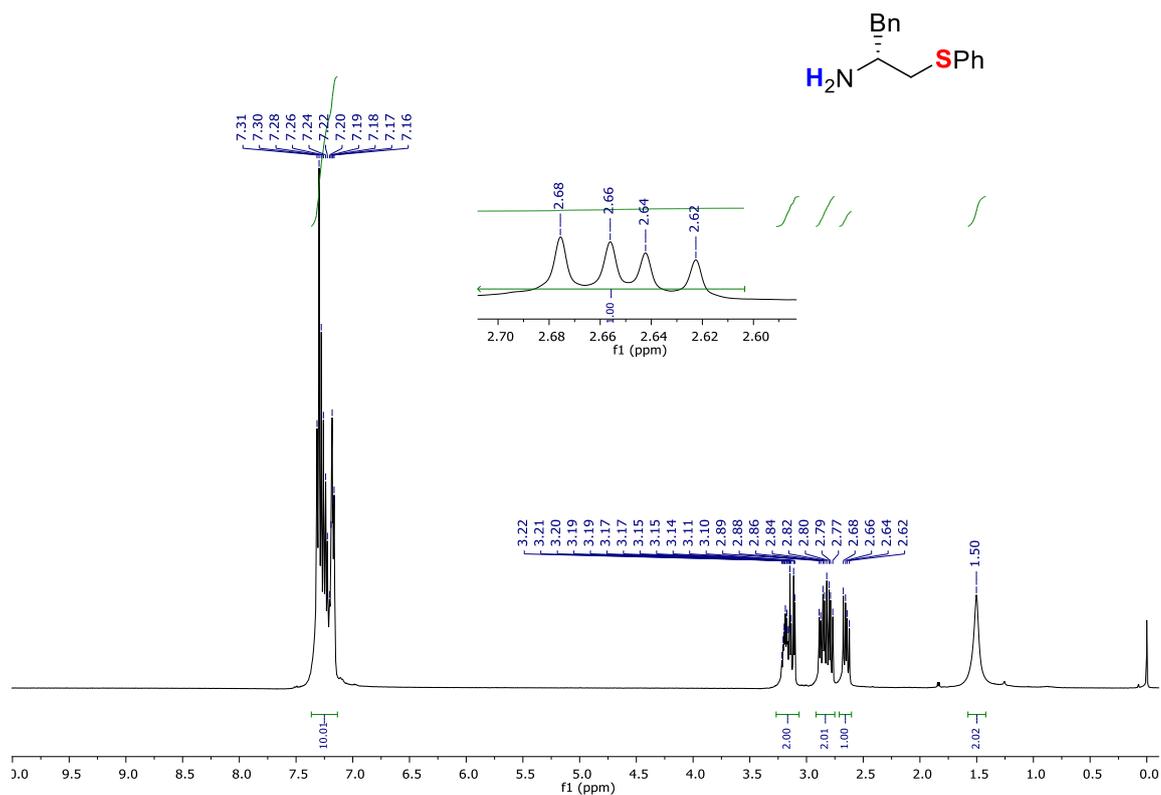
**Figura 94.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 6i em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



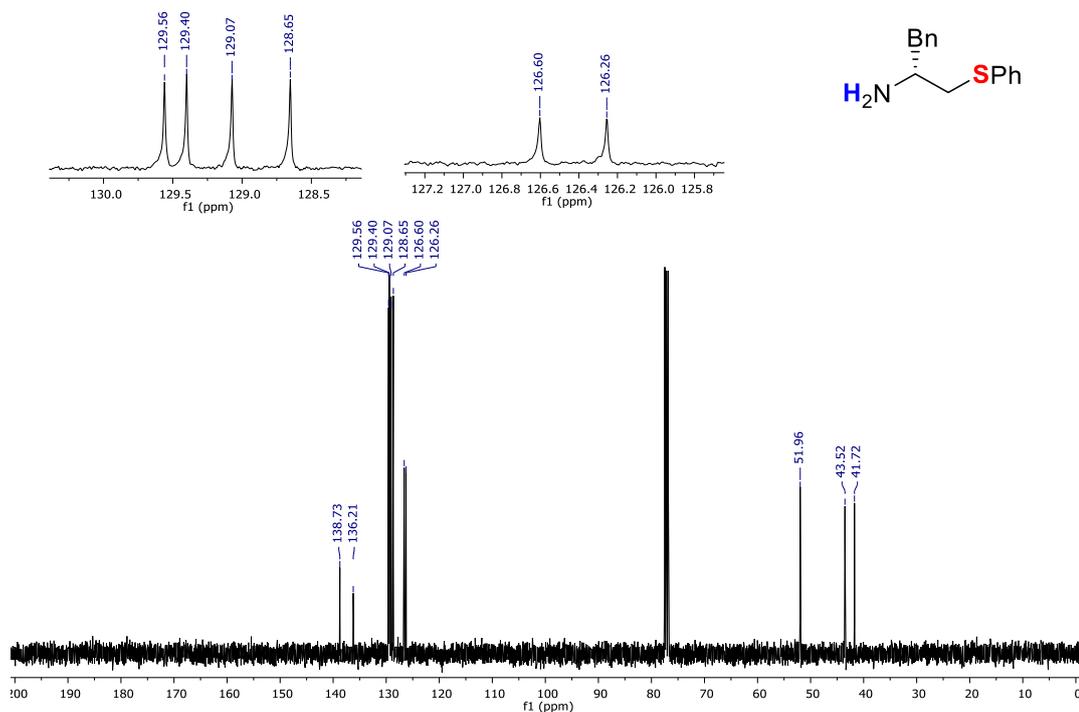
**Figura 95.** Espectro de massa de alta resolução do composto 6i com fonte de ionização ESI.



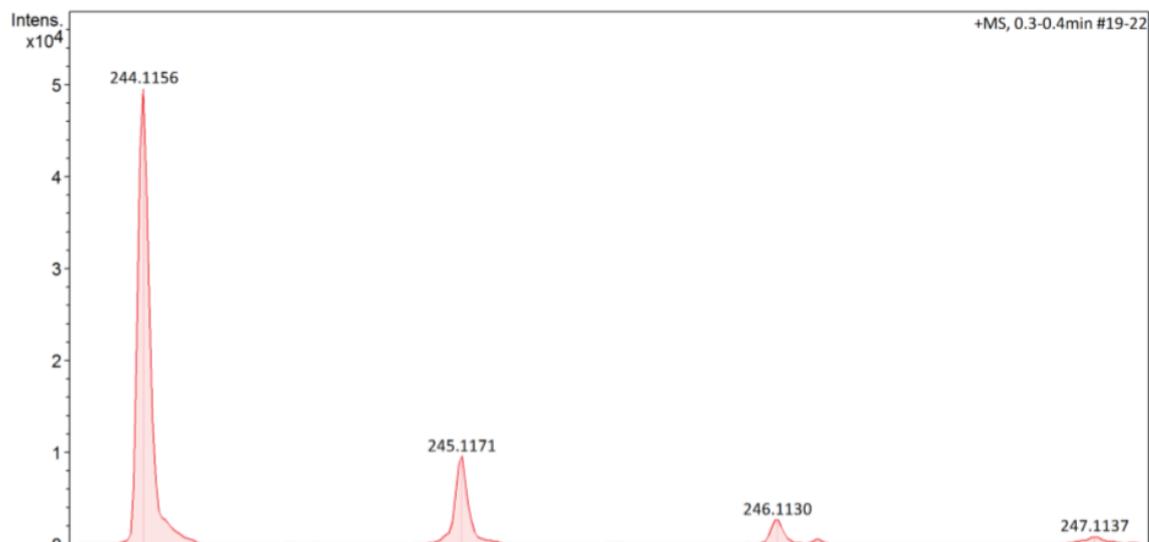
**Figura 97.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 6j em CDCl<sub>3</sub> operado em 400 MHz.



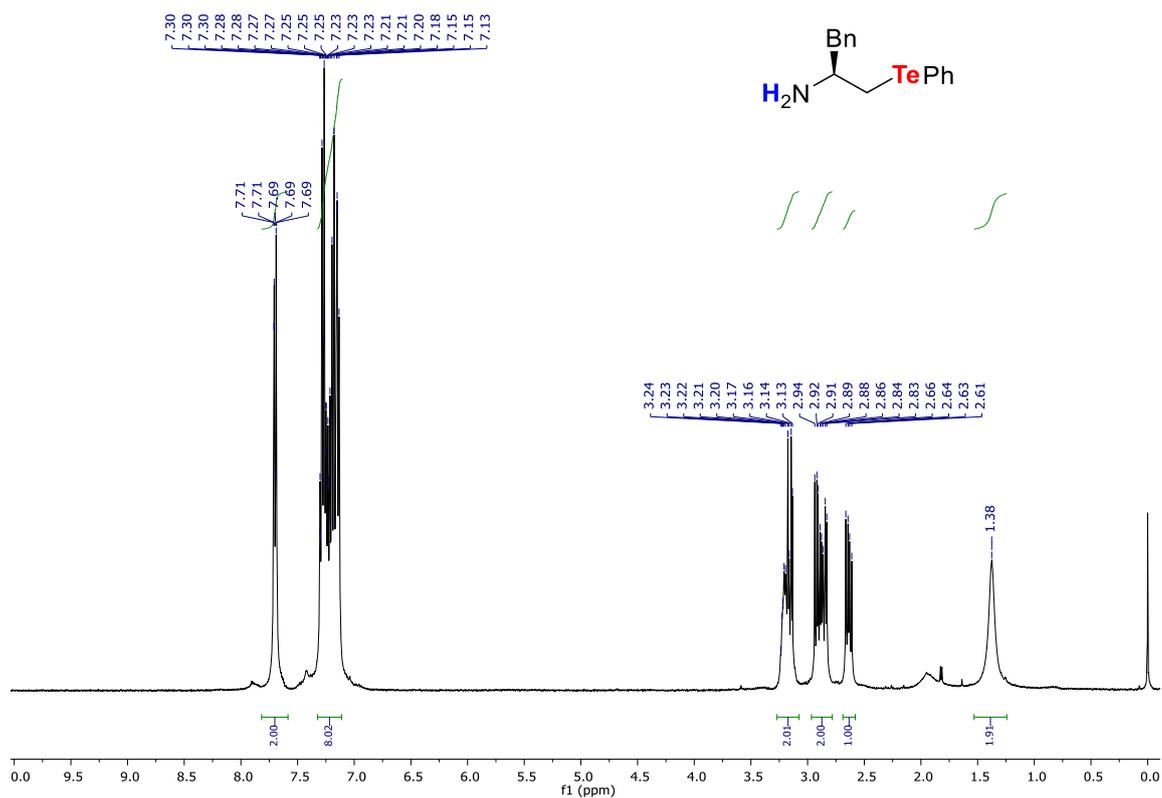
**Figura 98.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 6j em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



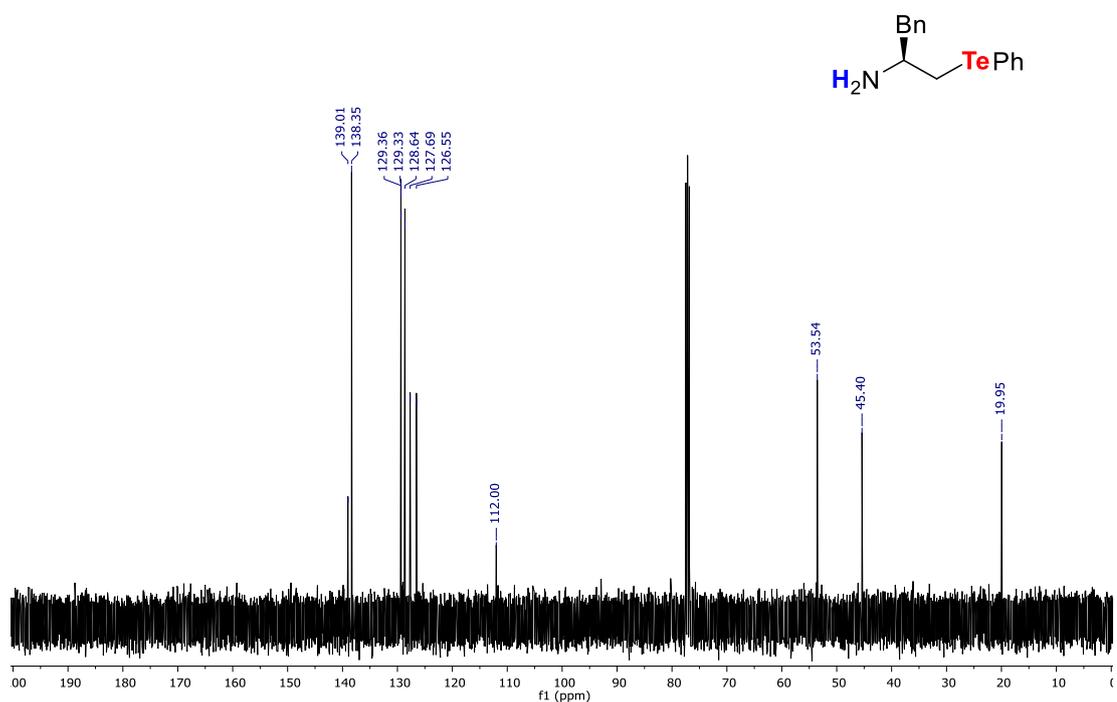
**Figura 99.** Espectro de massa de alta resolução do composto 6j com fonte de ionização ESI.



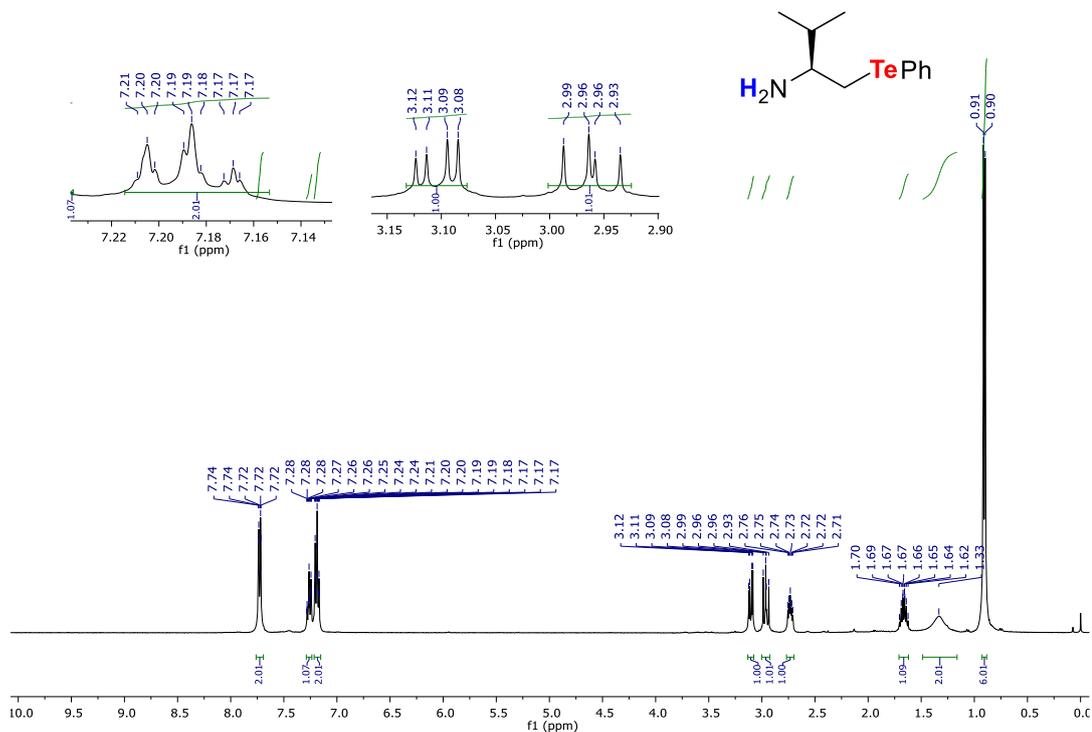
**Figura 100.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 10a em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



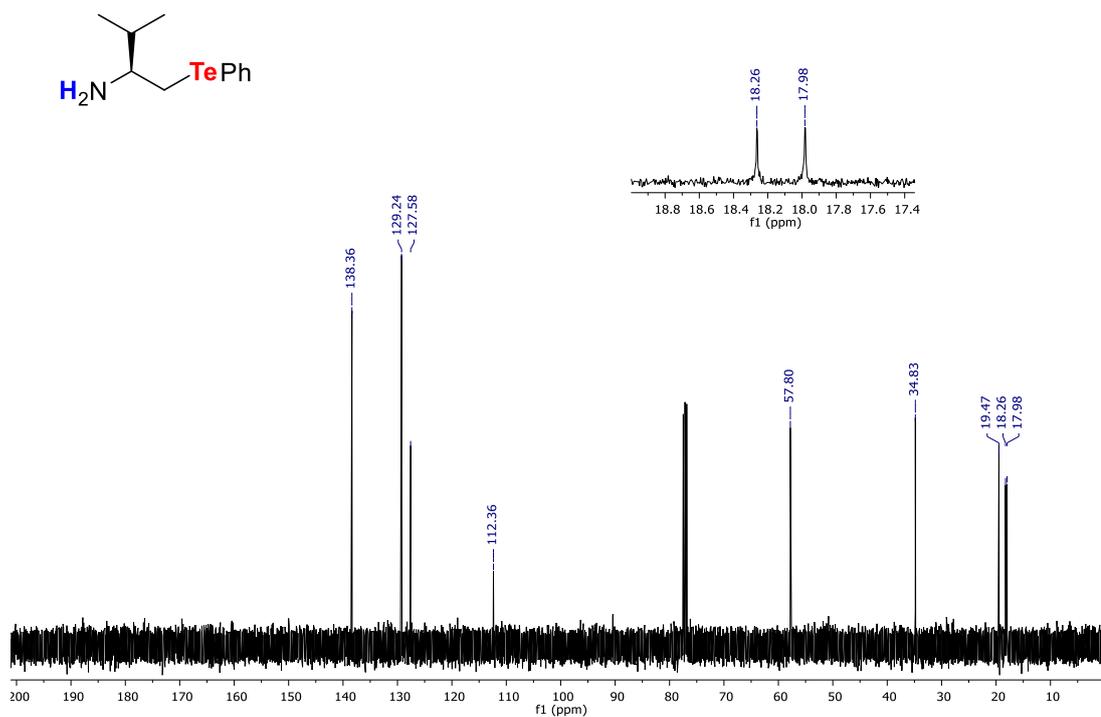
**Figura 101.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 10a em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



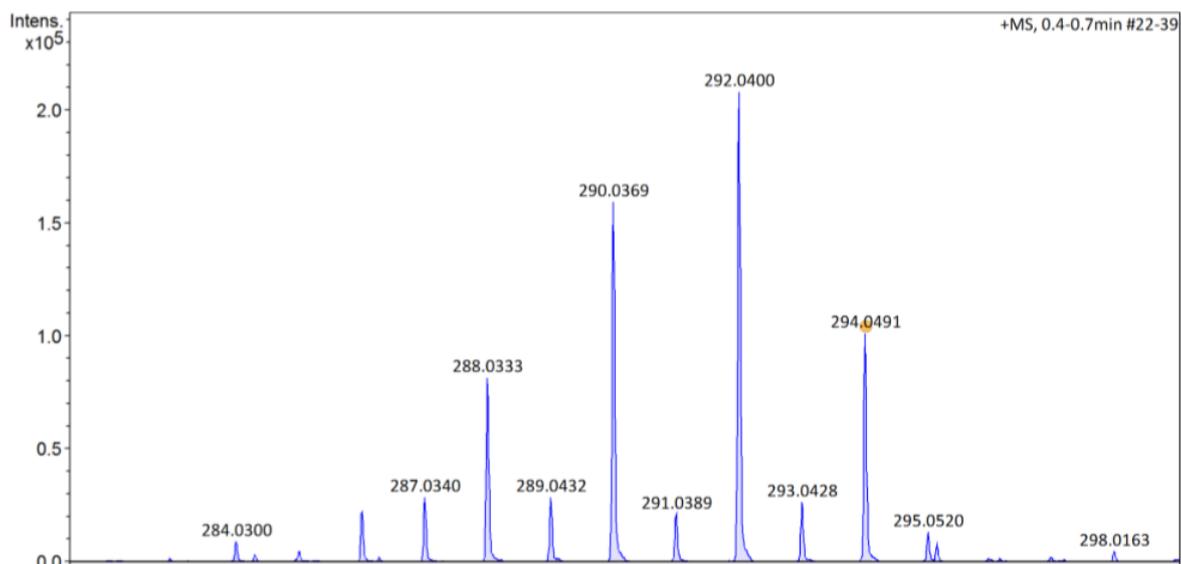
**Figura 102.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 10d em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



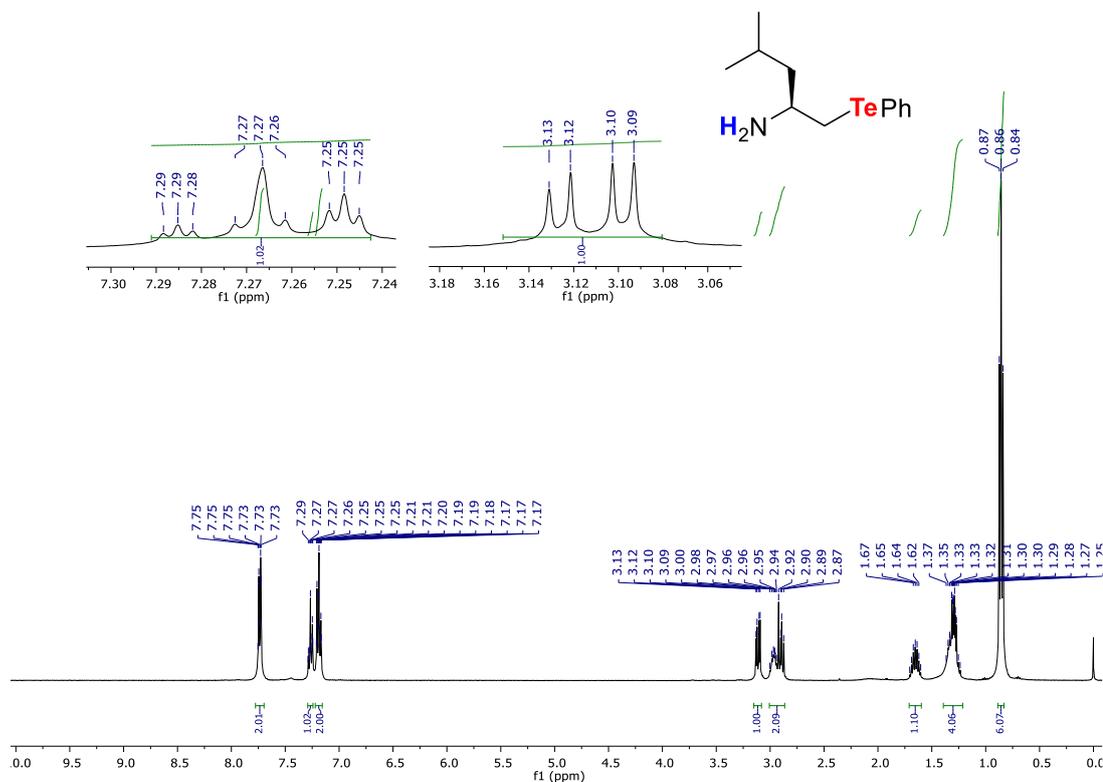
**Figura 103.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 10d em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



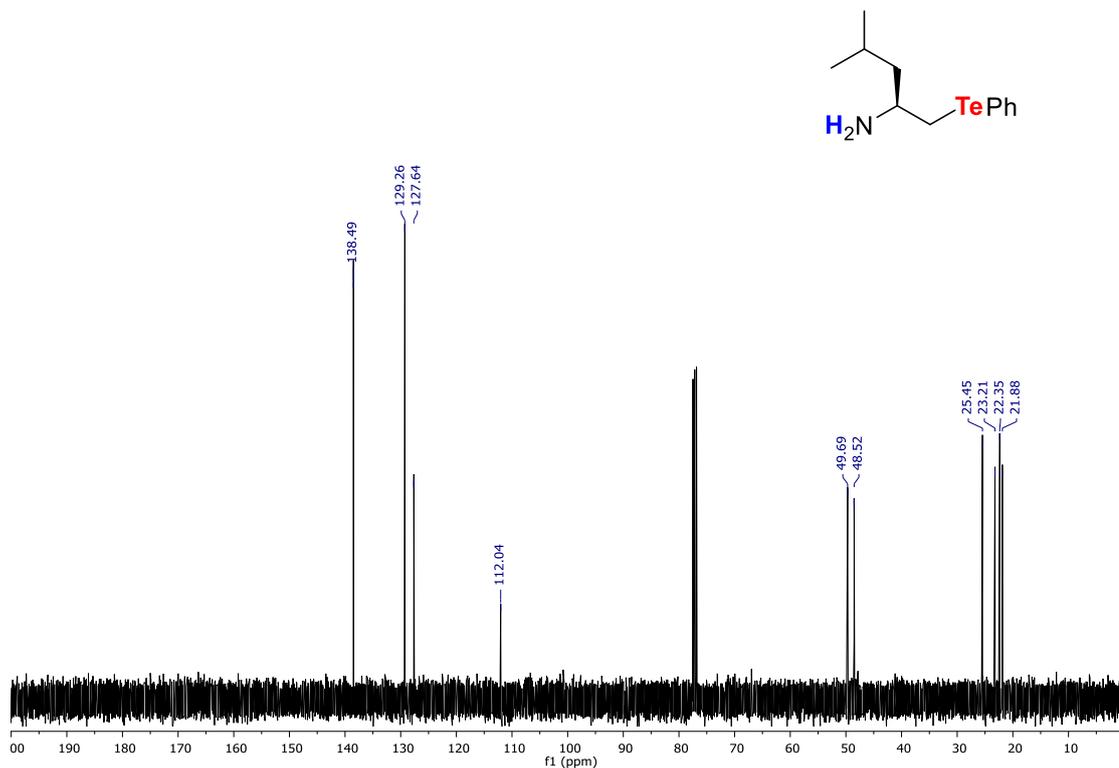
**Figura 104.** Espectro de massa de alta resolução do composto 10d com fonte de ionização ESI.



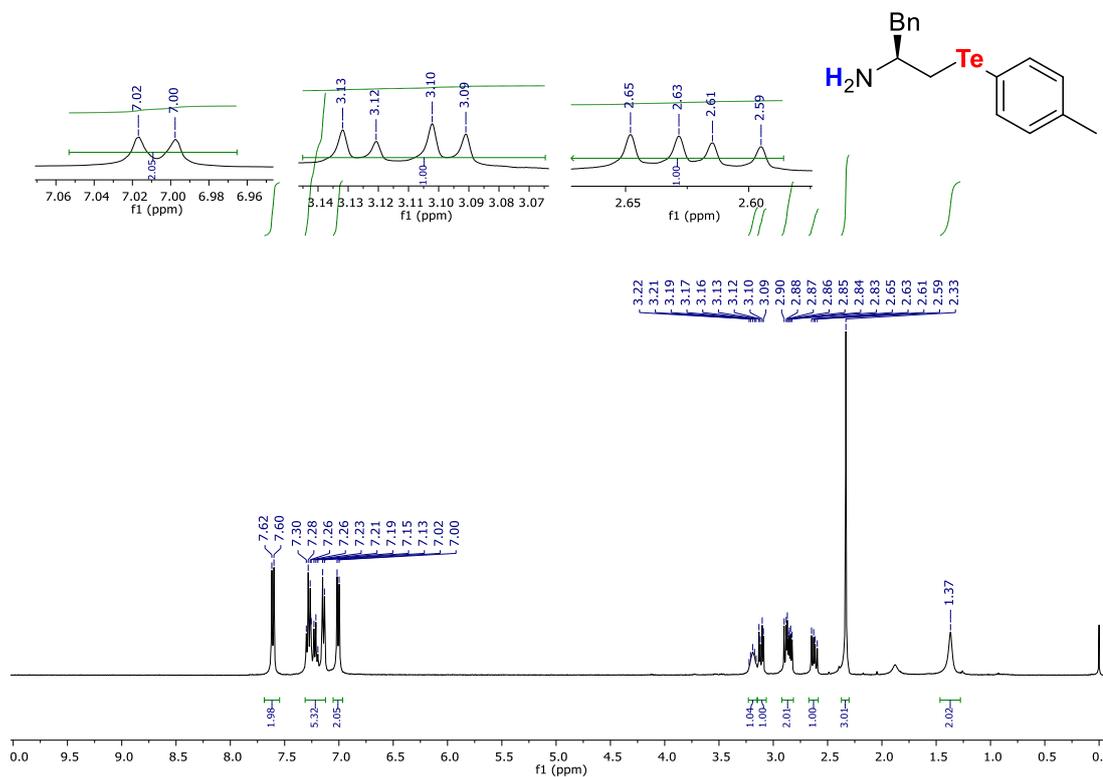
**Figura 105.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 10e em CDCl<sub>3</sub> operado em 400 MHz.



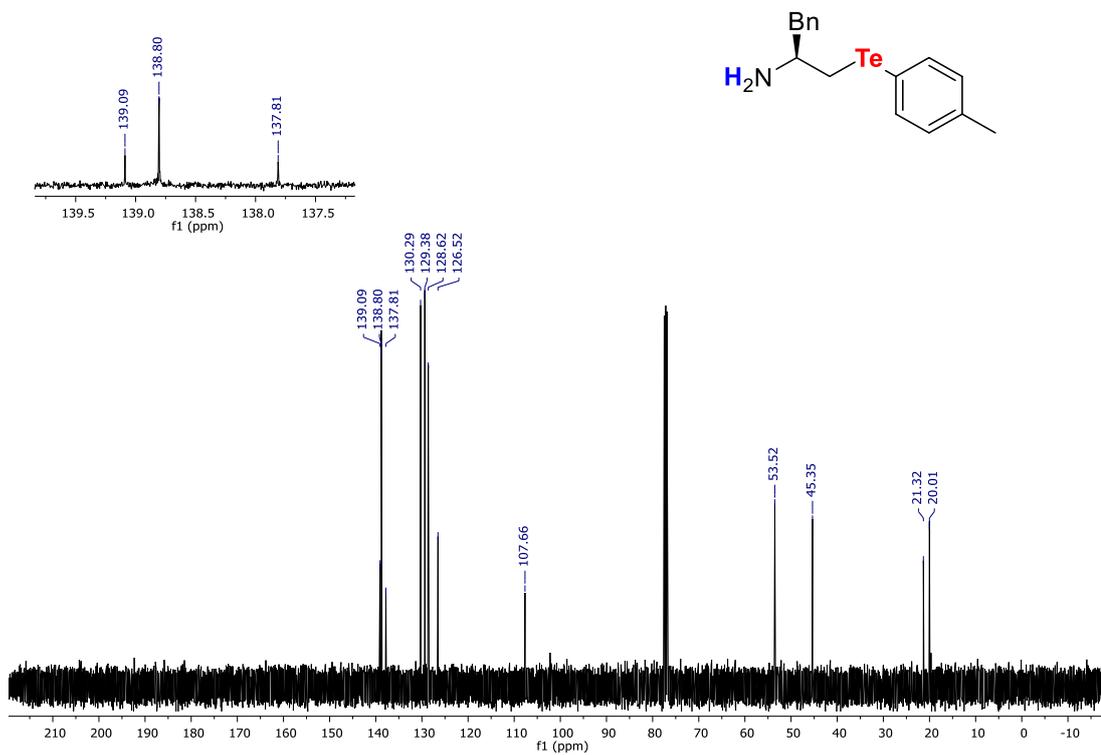
**Figura 106.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 10e em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



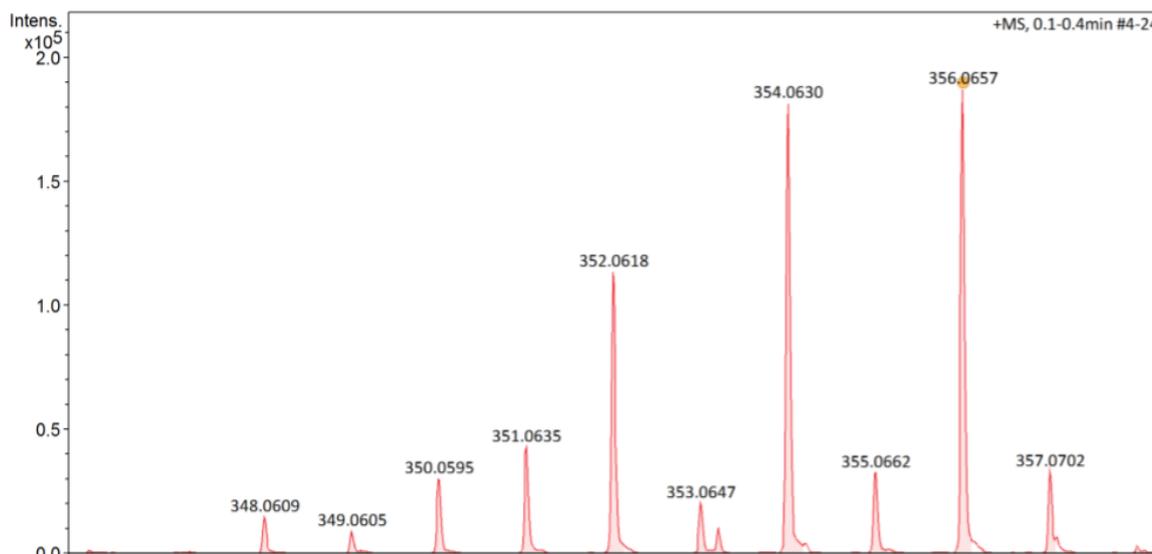
**Figura 107.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 10b em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



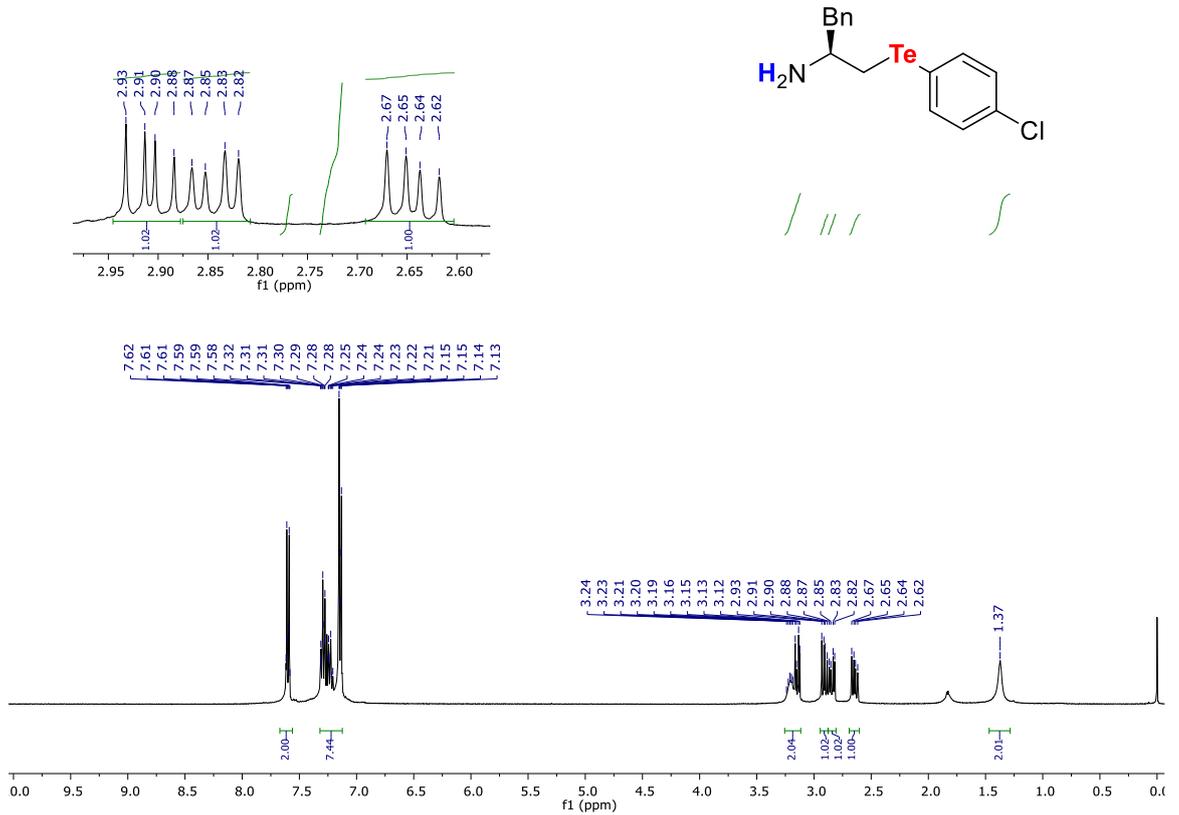
**Figura 108.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 10b em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



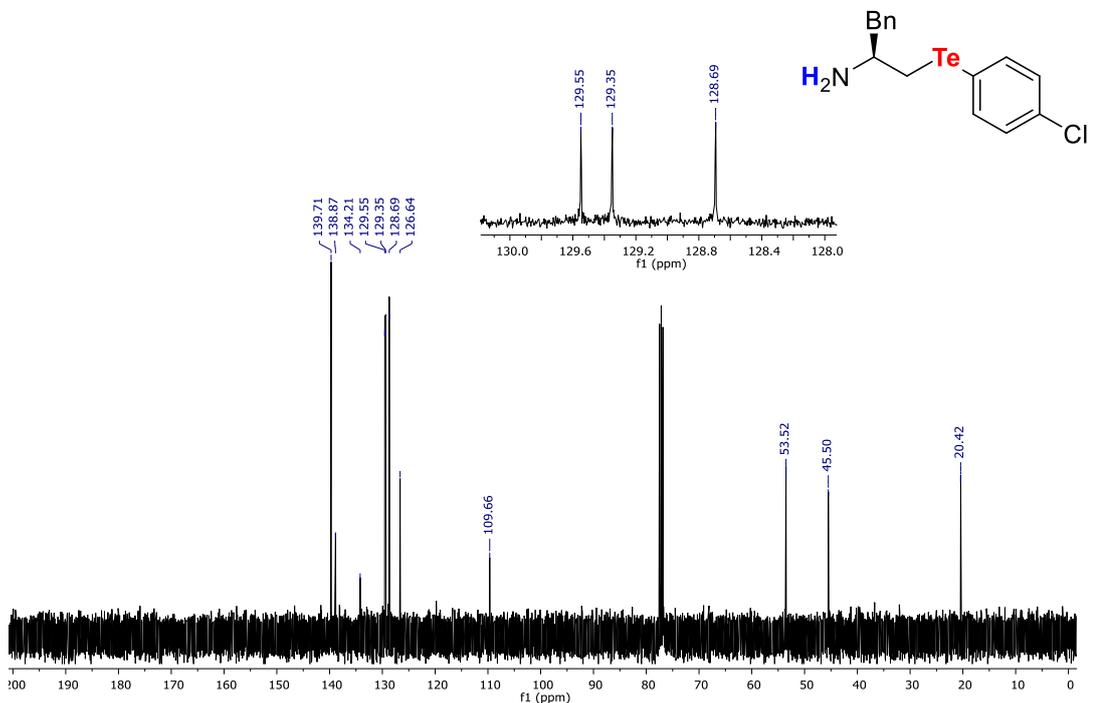
**Figura 109.** Espectro de massa de alta resolução do composto 10b com fonte de ionização ESI.



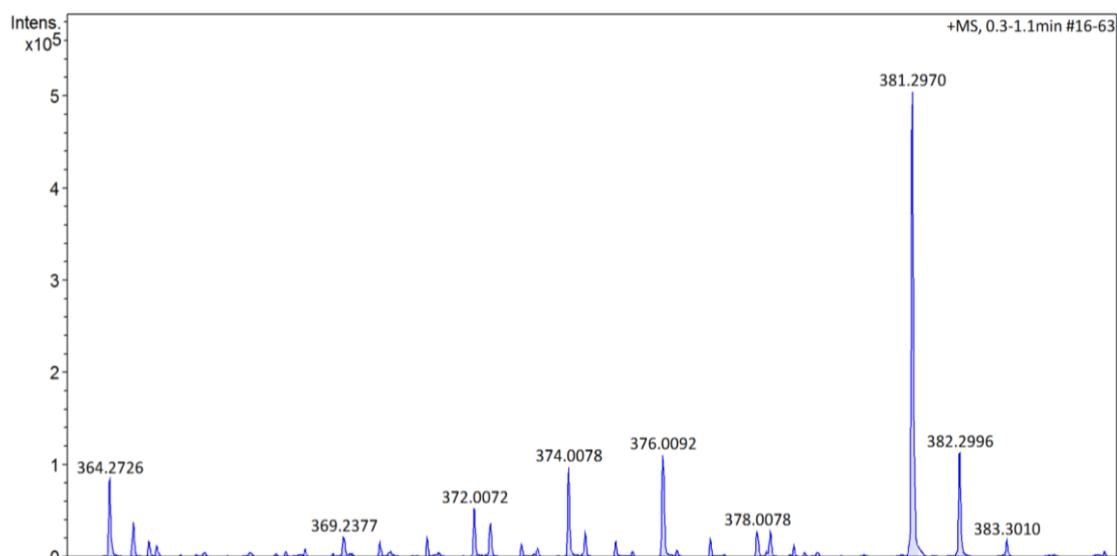
**Figura 110.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 10c em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



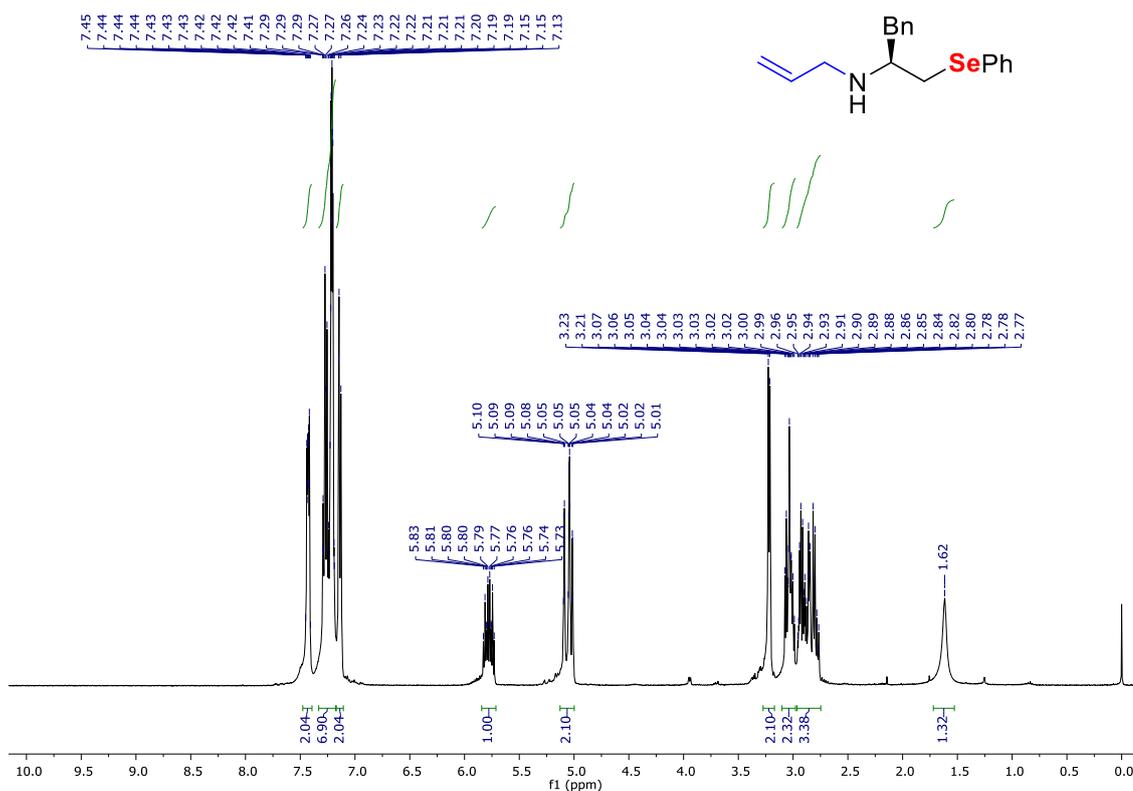
**Figura 111.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 10c em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



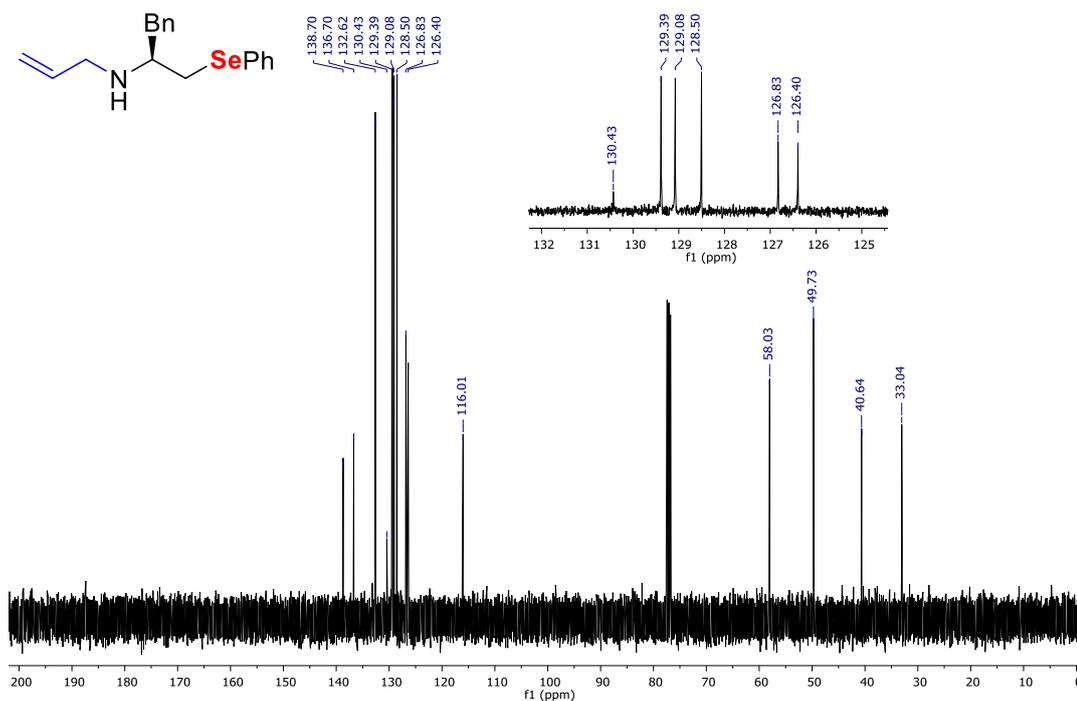
**Figura 112.** Espectro de massa de alta resolução do composto 10c com fonte de ionização ESI.



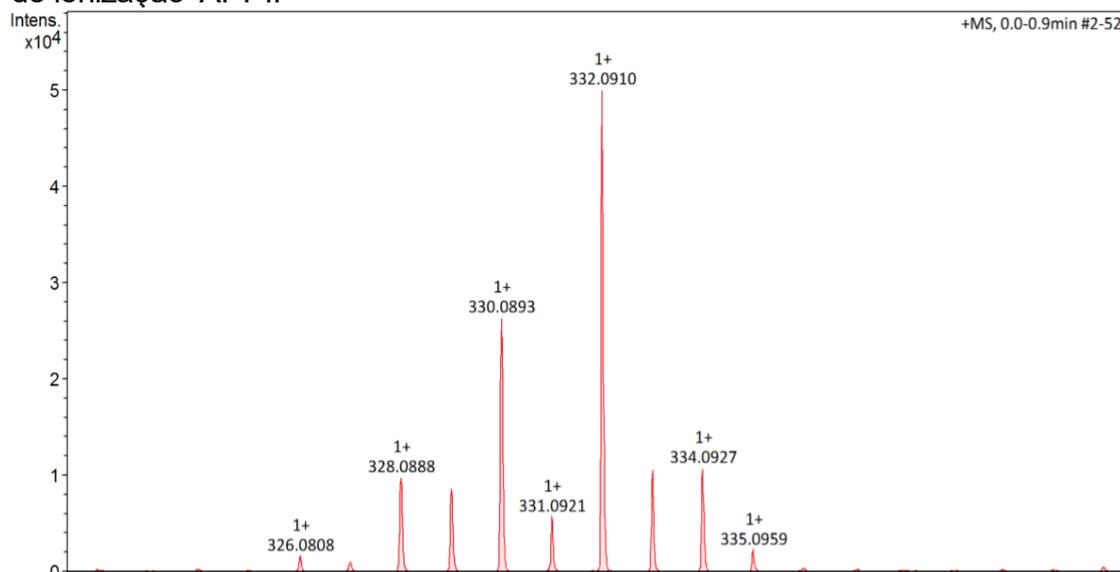
**Figura 113.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 9a em CDCl<sub>3</sub> operado em 400 MHz.



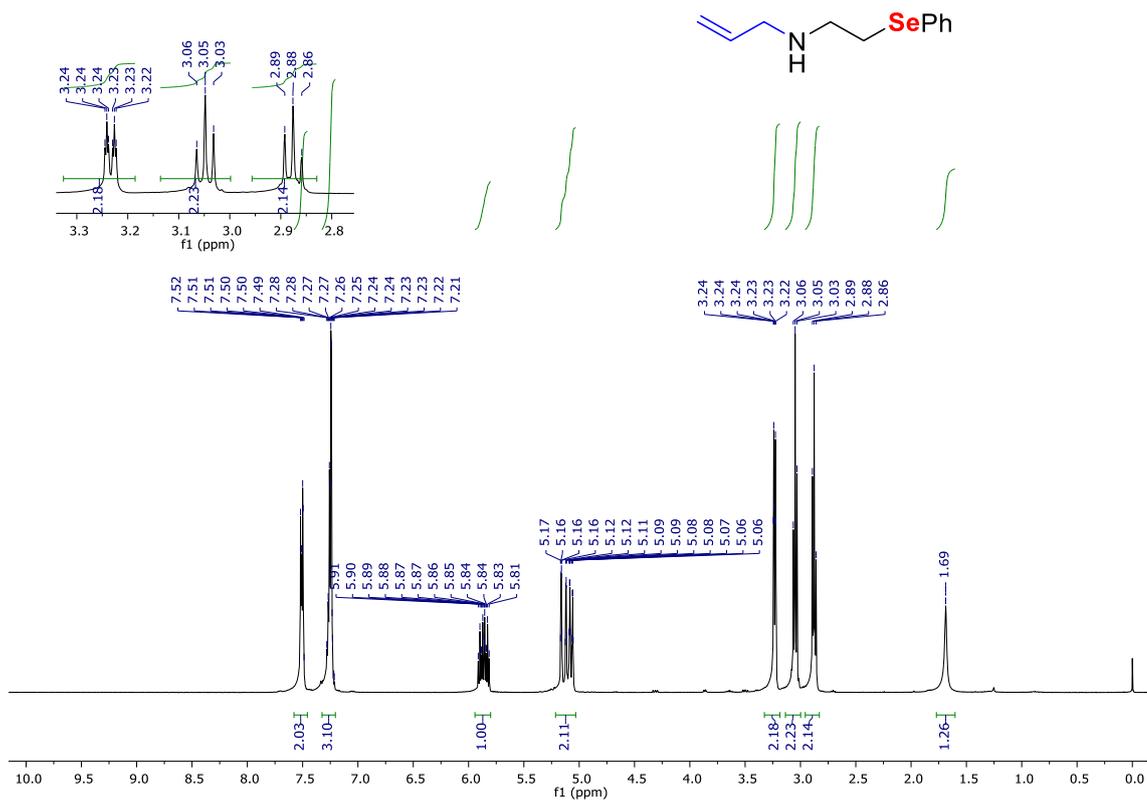
**Figura 114.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 9a em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



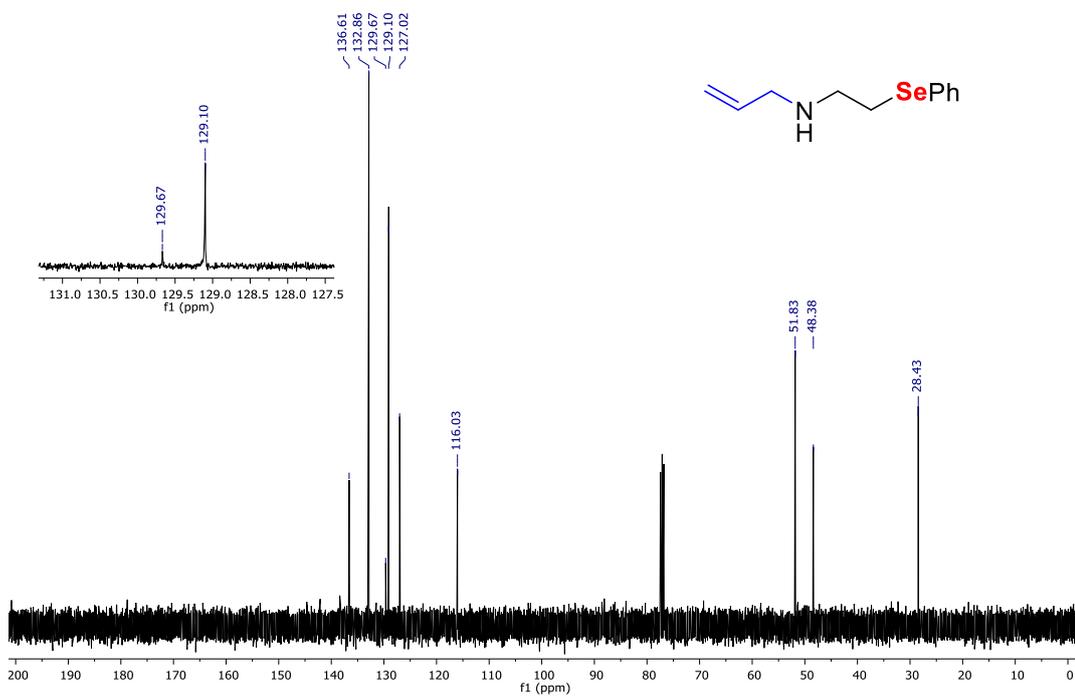
**Figura 115.** Espectro de massa de alta resolução do composto 9a com fonte de ionização APPI.



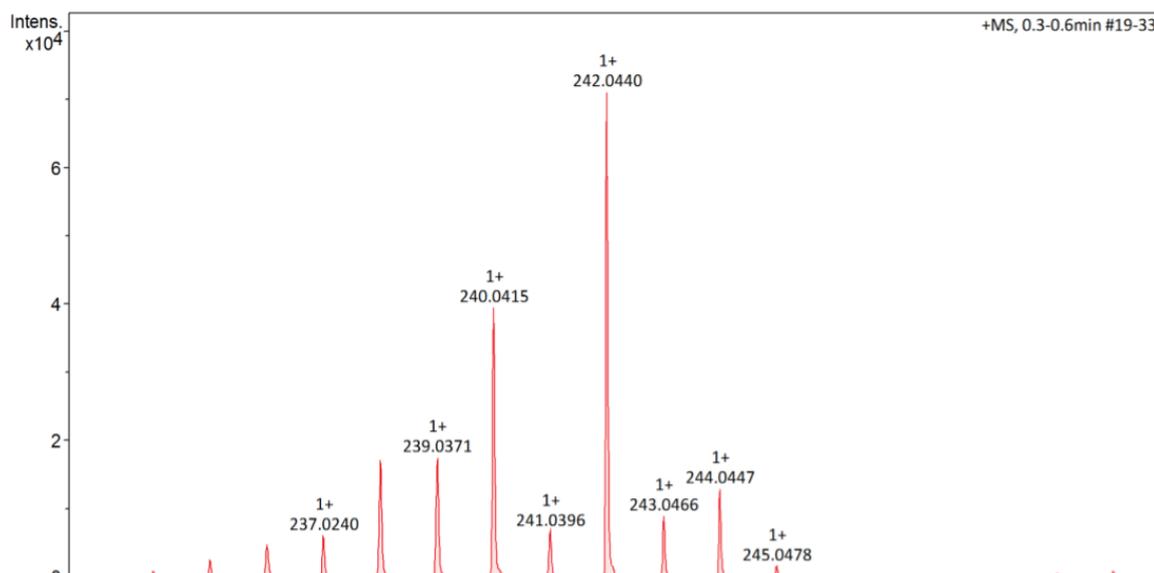
**Figura 116.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 9e em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



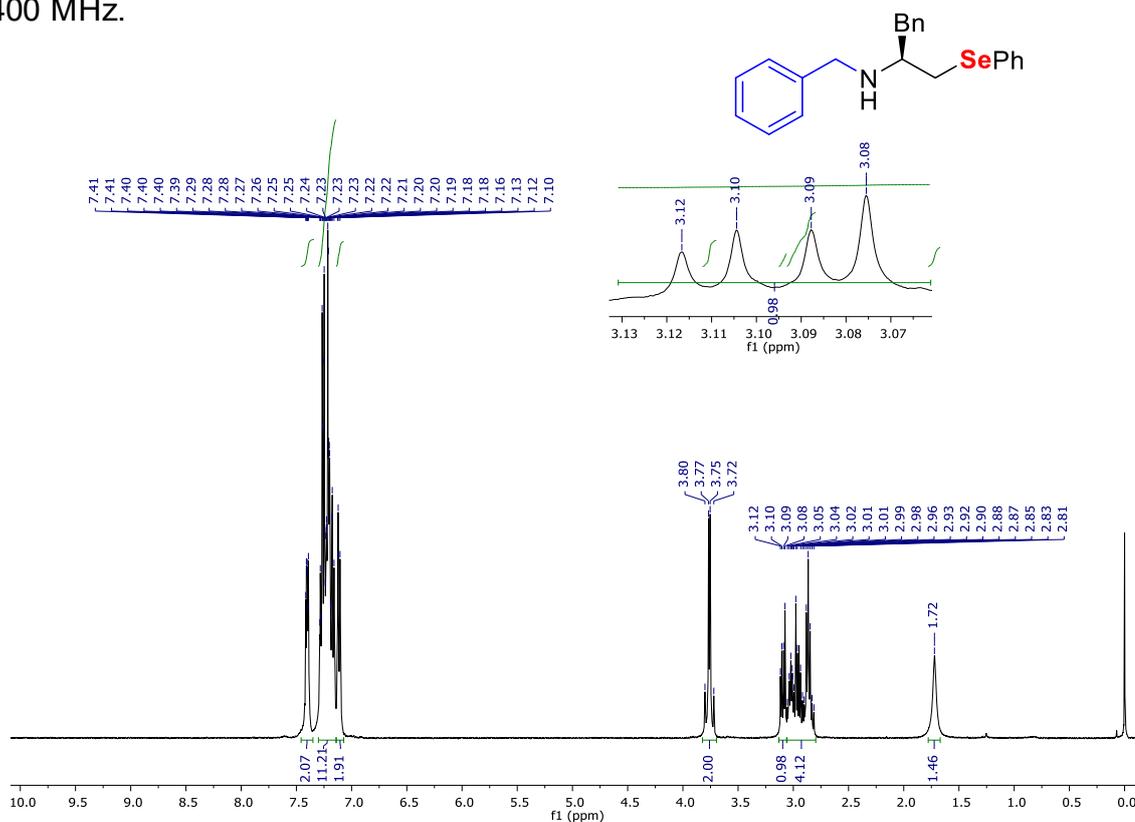
**Figura 117.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 9e em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



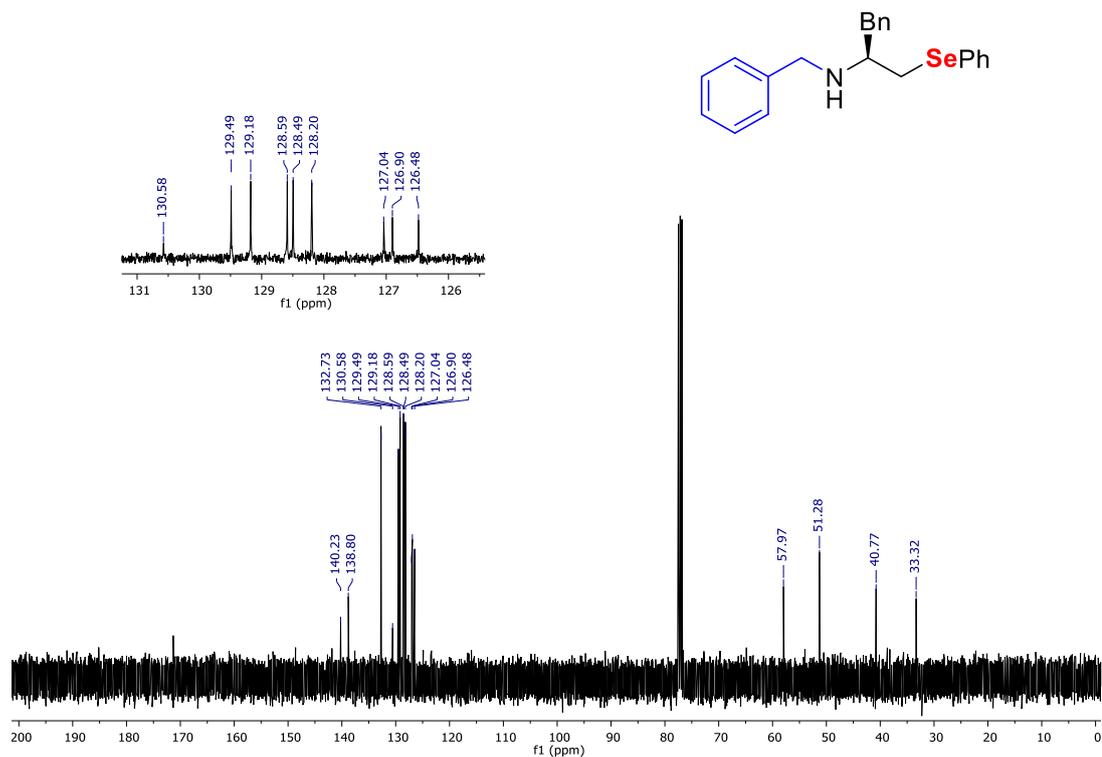
**Figura 118.** Espectro de massa de alta resolução do composto 9e com fonte de ionização APPI.



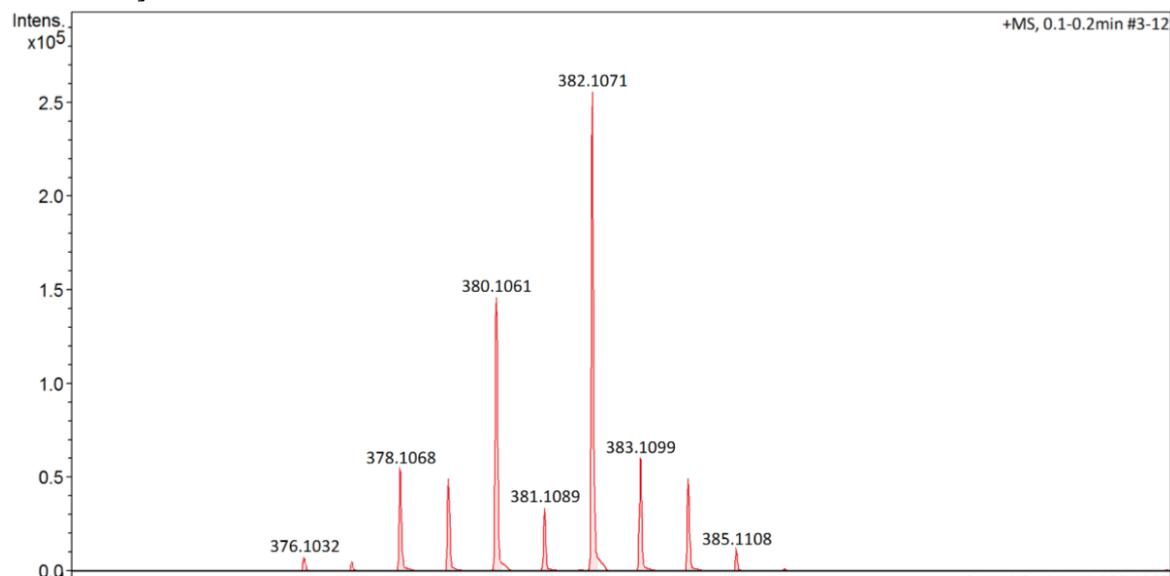
**Figura 120.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 9b em CDCl<sub>3</sub> operado em 400 MHz.



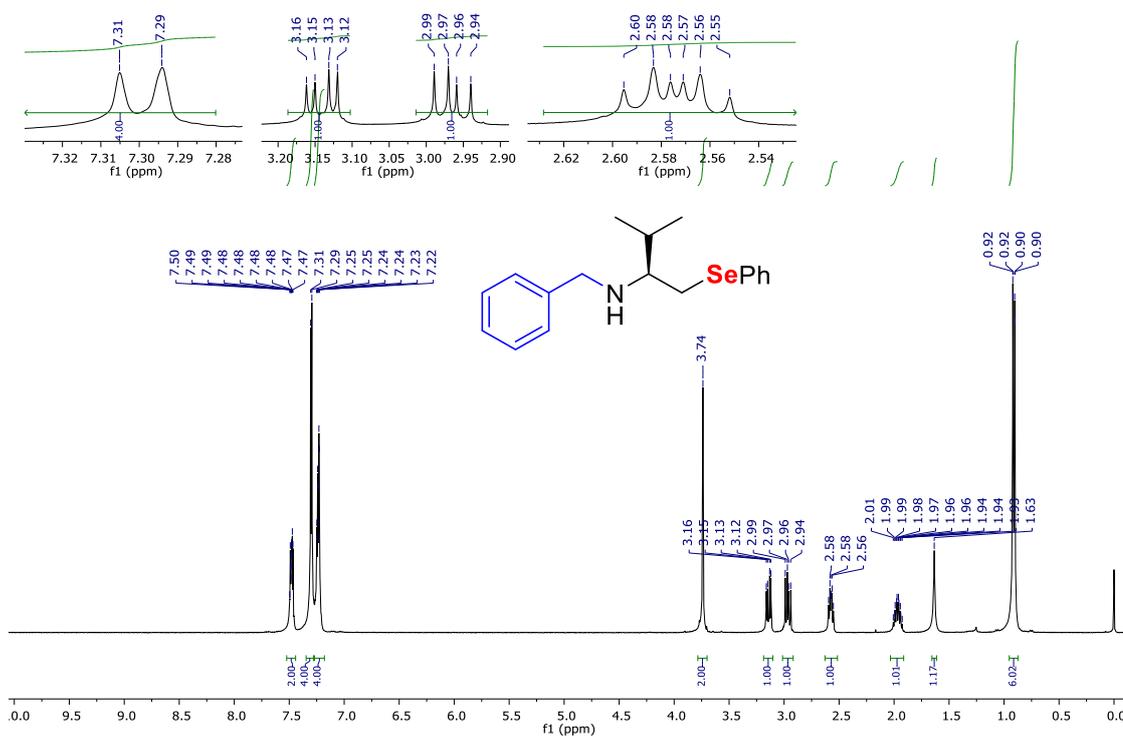
**Figura 121.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 9b em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



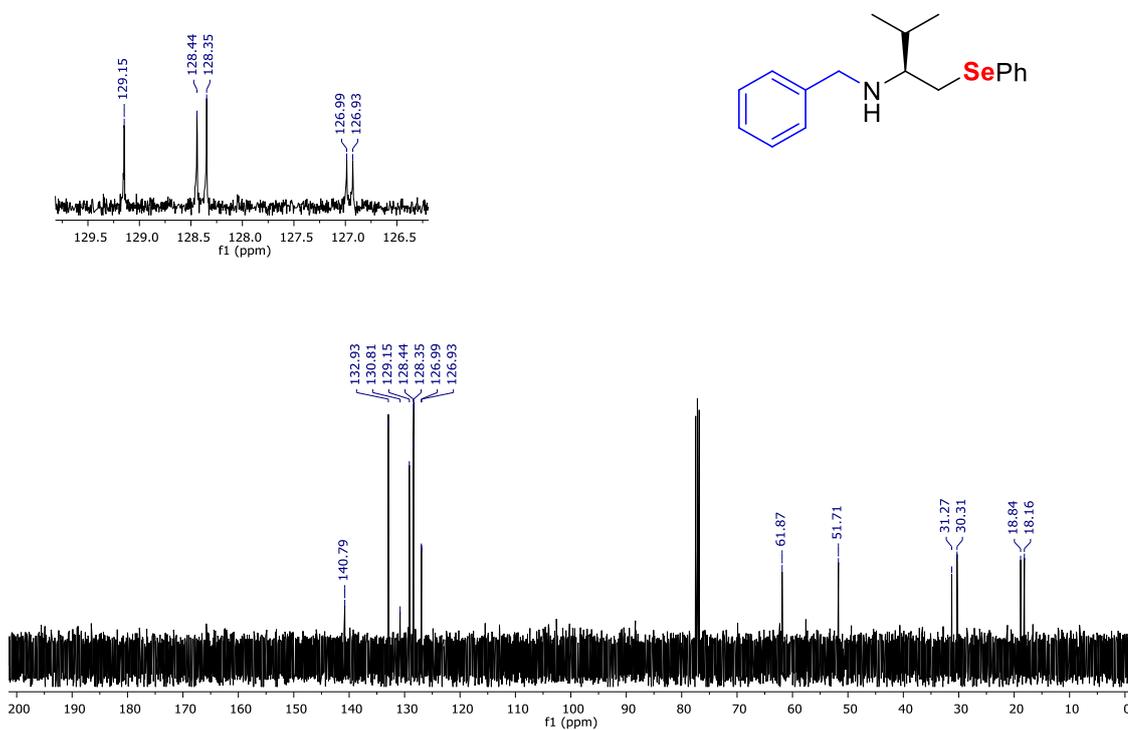
**Figura 122.** Espectro de massa de alta resolução do composto 9b com fonte de ionização ESI.



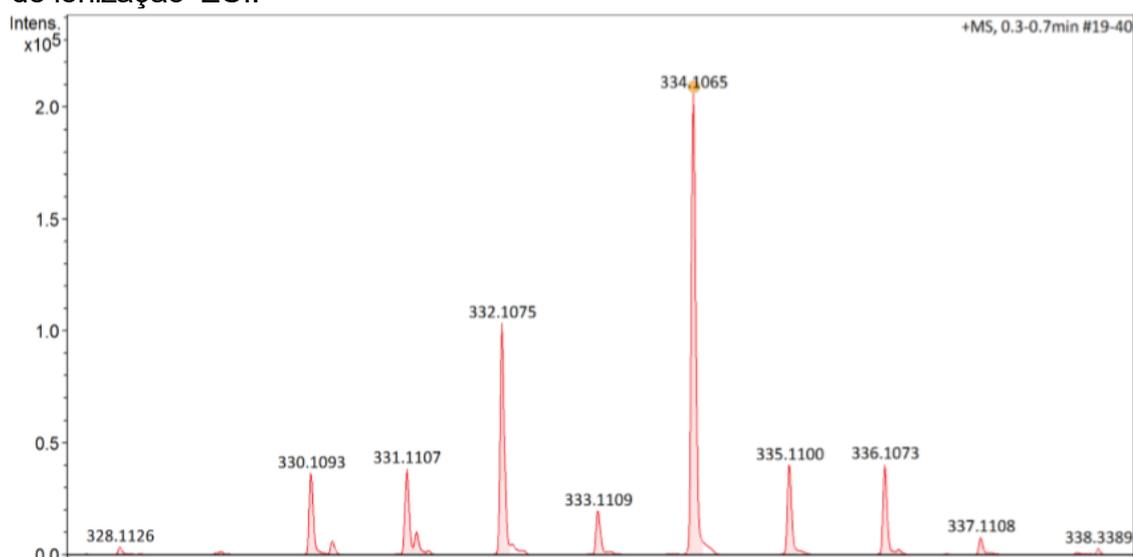
**Figura 123.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 9d em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



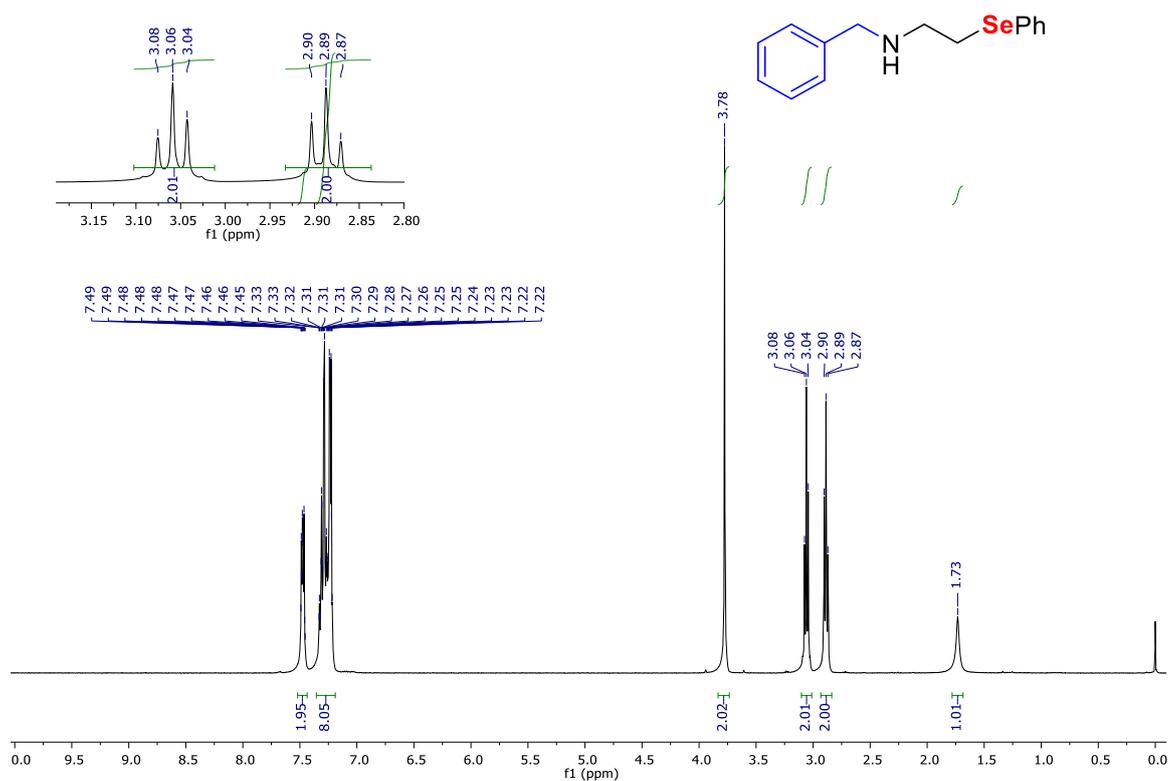
**Figura 124.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 9d em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



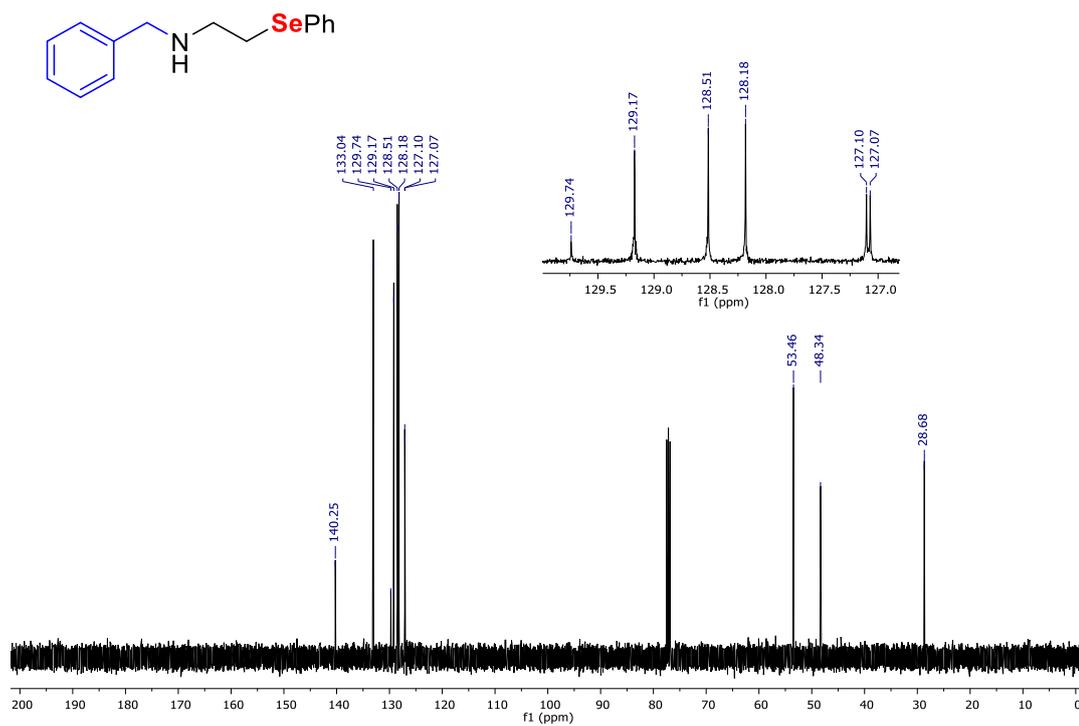
**Figura 125.** Espectro de massa de alta resolução do composto 9d com fonte de ionização ESI.



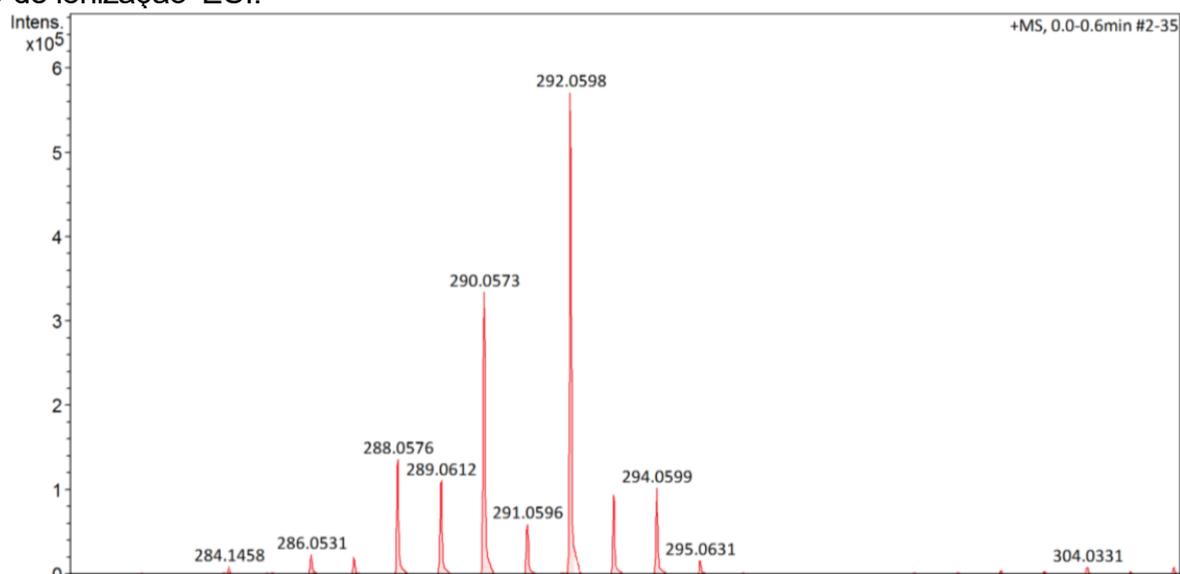
**Figura 126.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 9g em CDCl<sub>3</sub> operado em 400 MHz.



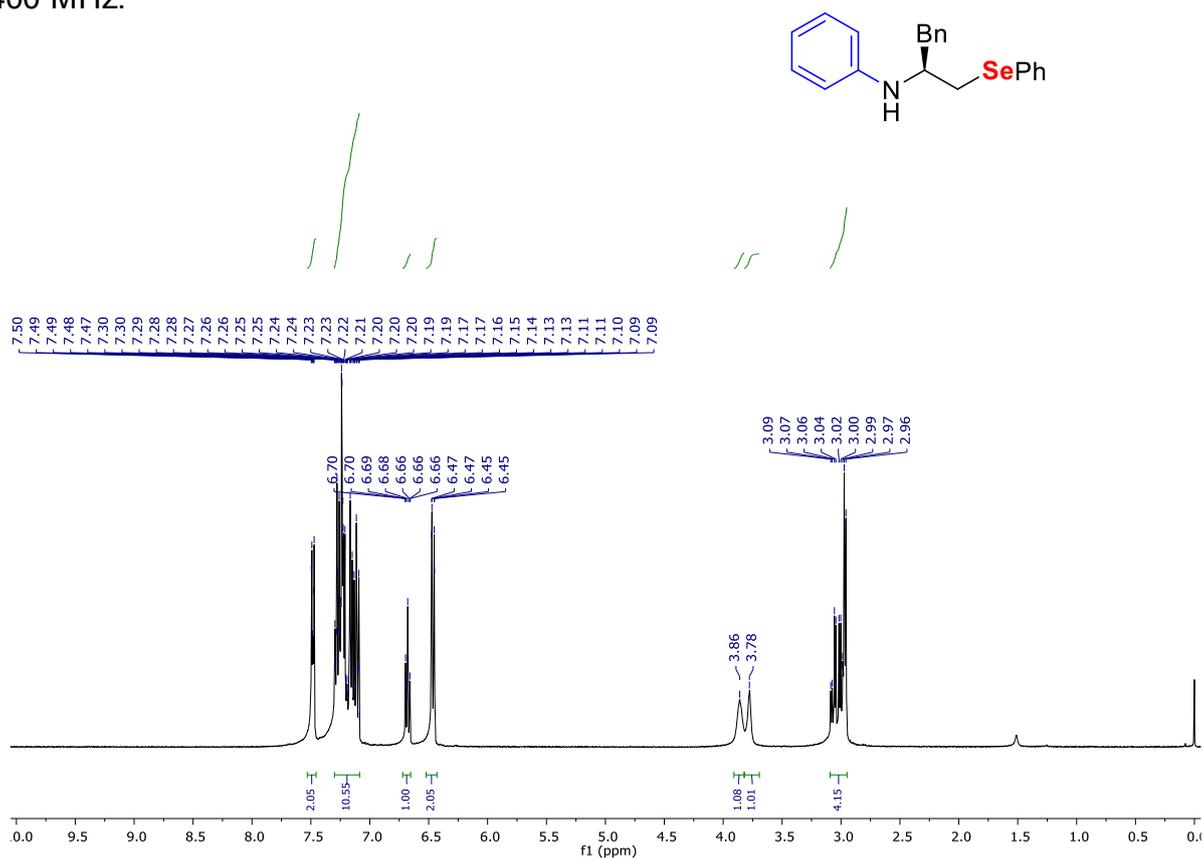
**Figura 127.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 9g em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



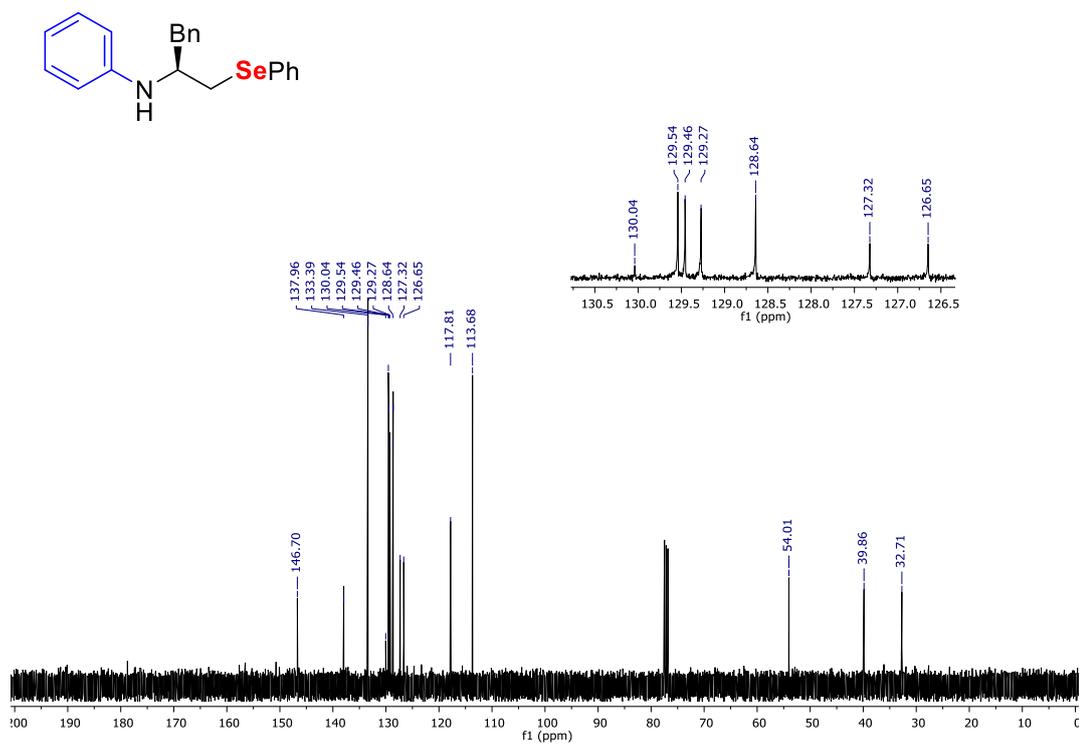
**Figura 128.** Espectro de massa de alta resolução do composto 9g com fonte de ionização ESI.



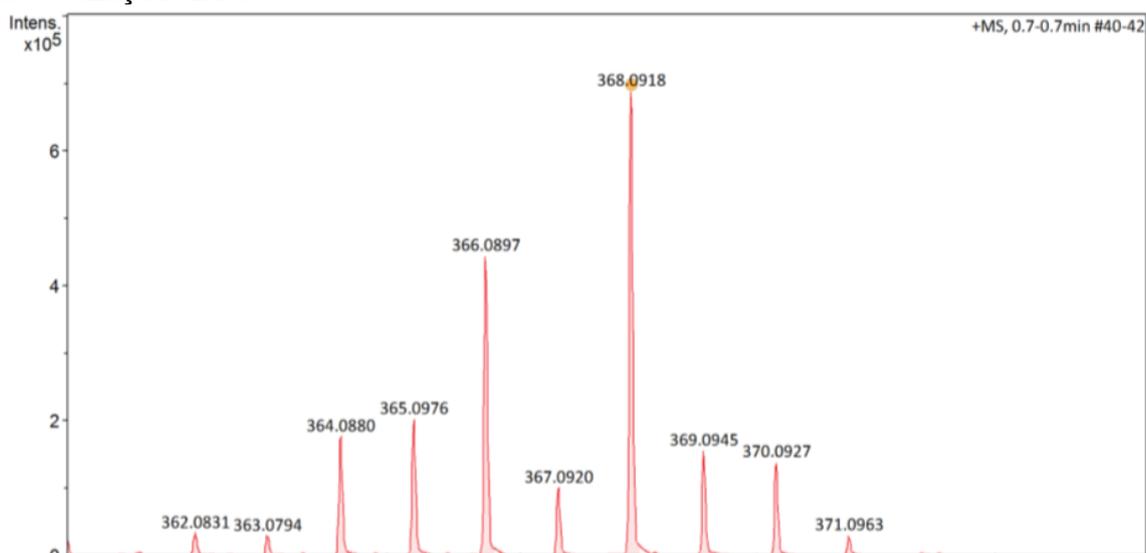
**Figura 129.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 9c em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



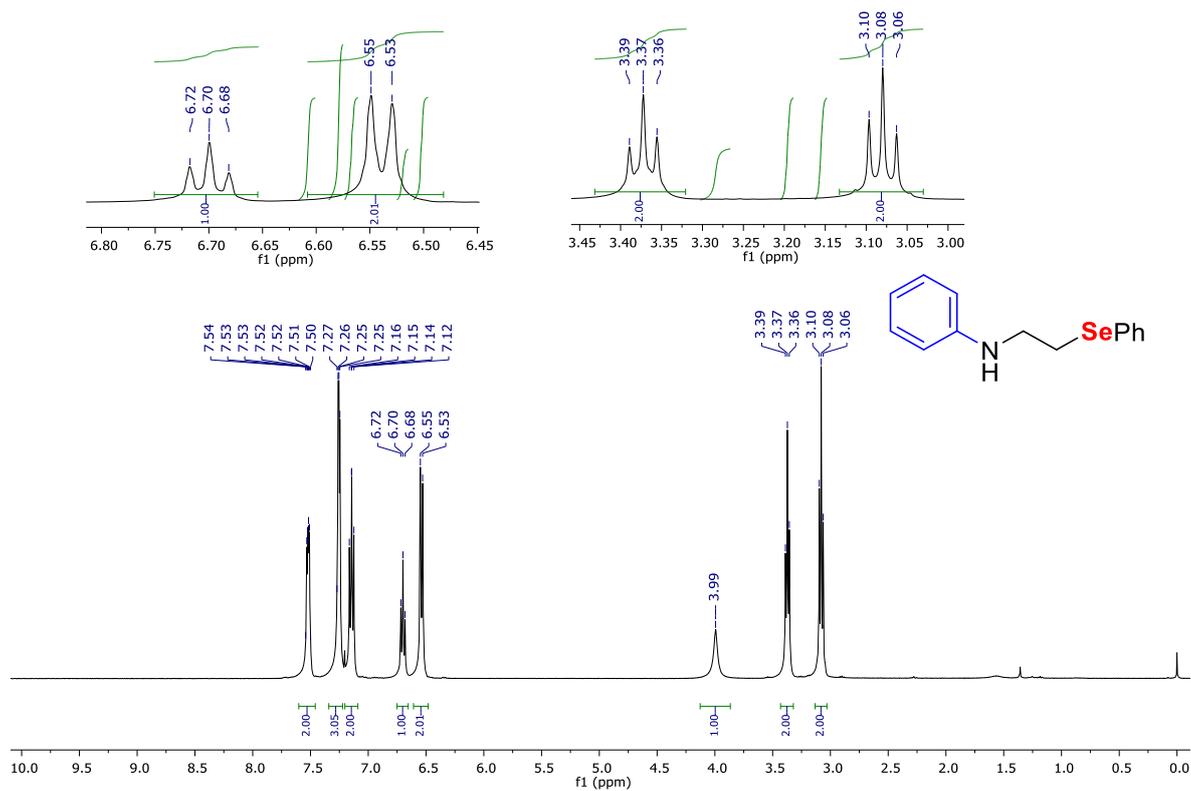
**Figura 130.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 9c em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



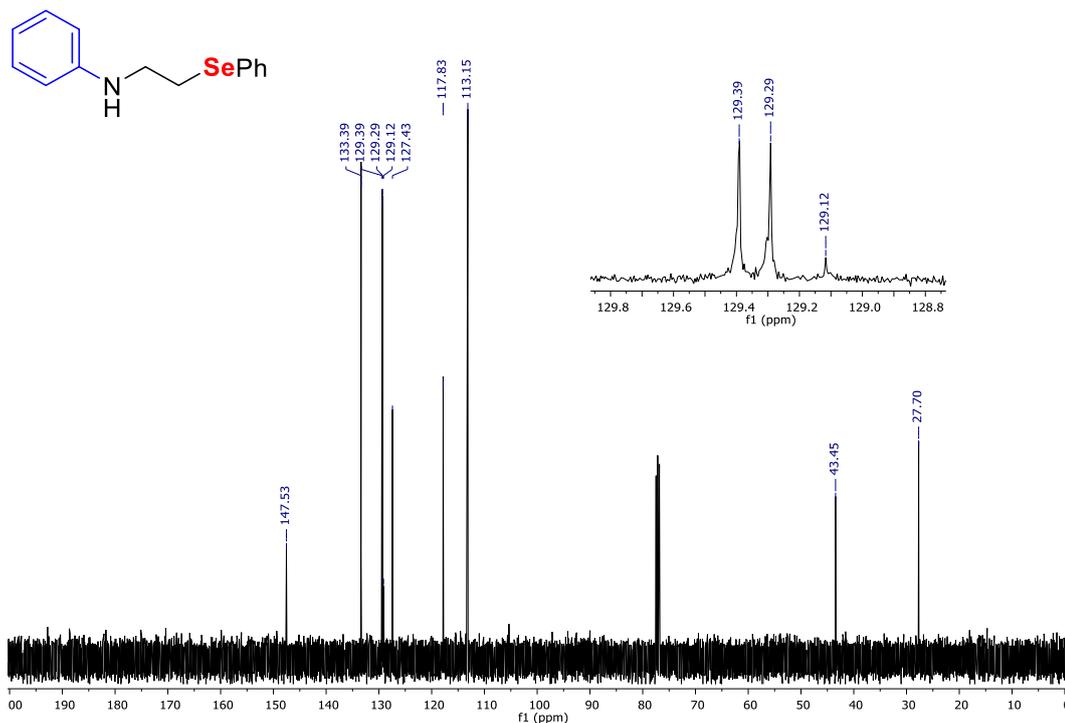
**Figura 131.** Espectro de massa de alta resolução do composto 9c com fonte de ionização ESI.



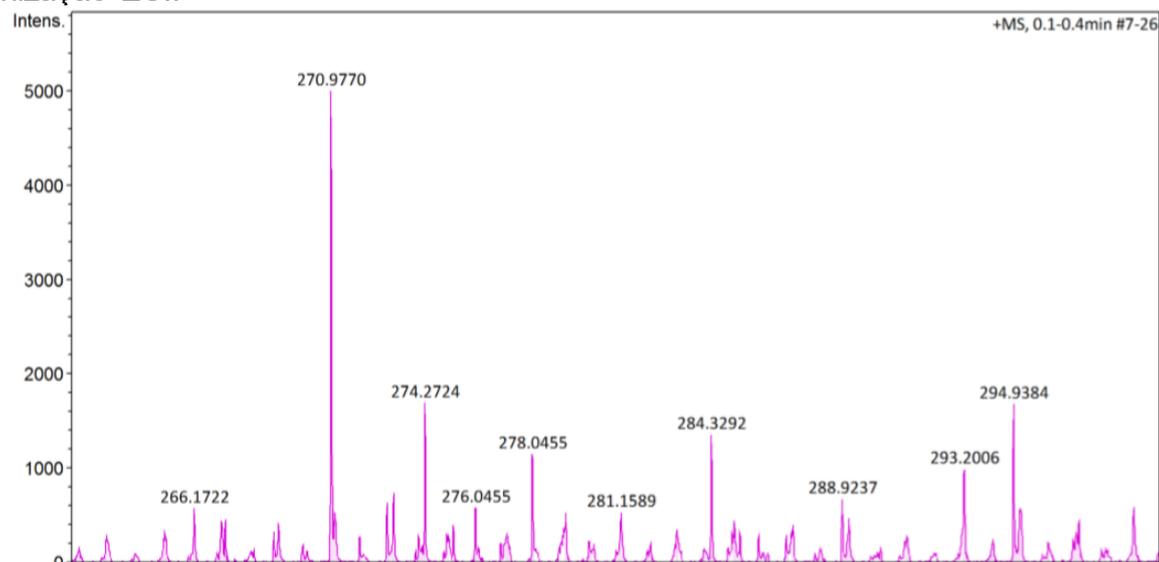
**Figura 132.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 9f em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



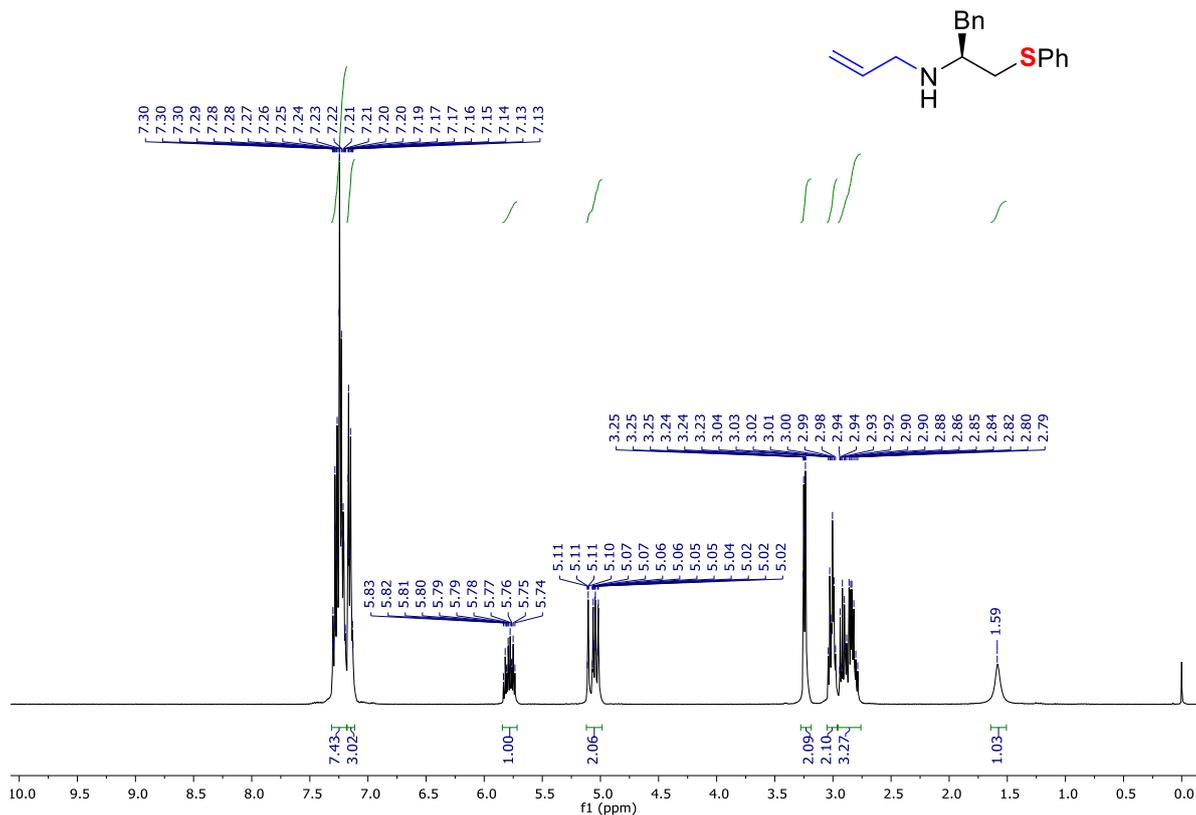
**Figura 133.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 9f em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



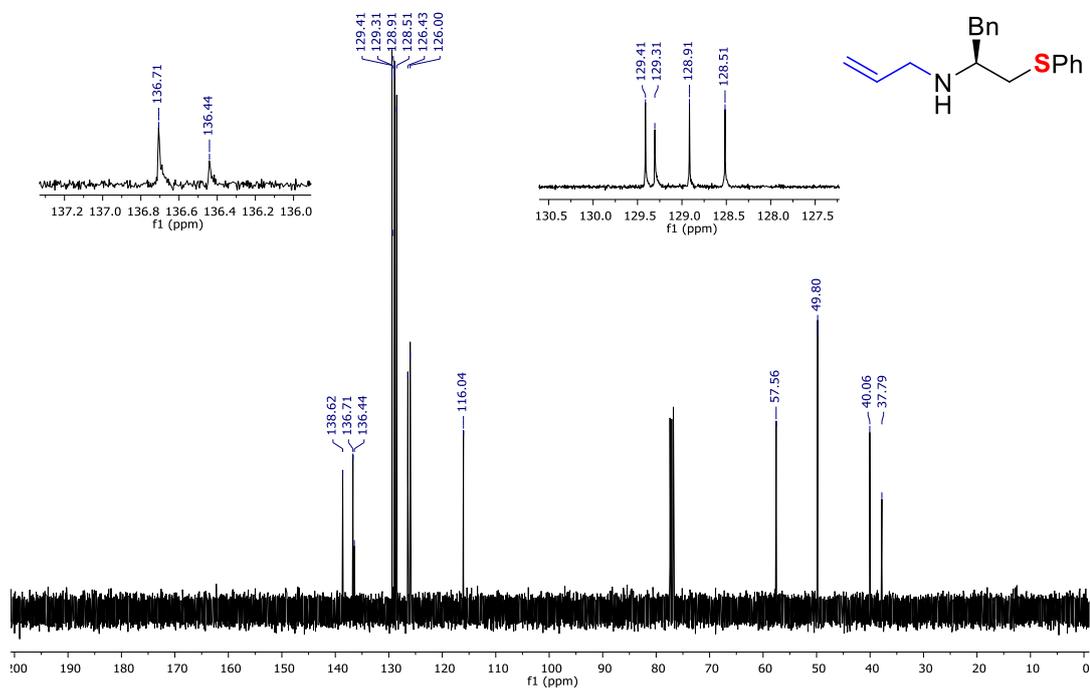
**Figura 134.** Espectro de massa de alta resolução do composto 9f com fonte de ionização ESI.



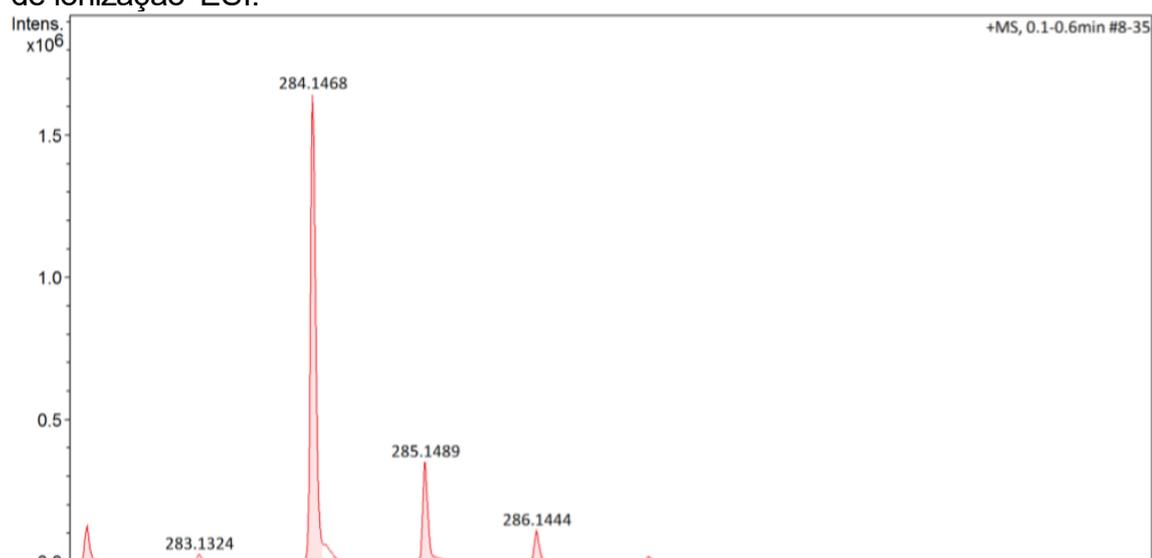
**Figura 135.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 7a em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



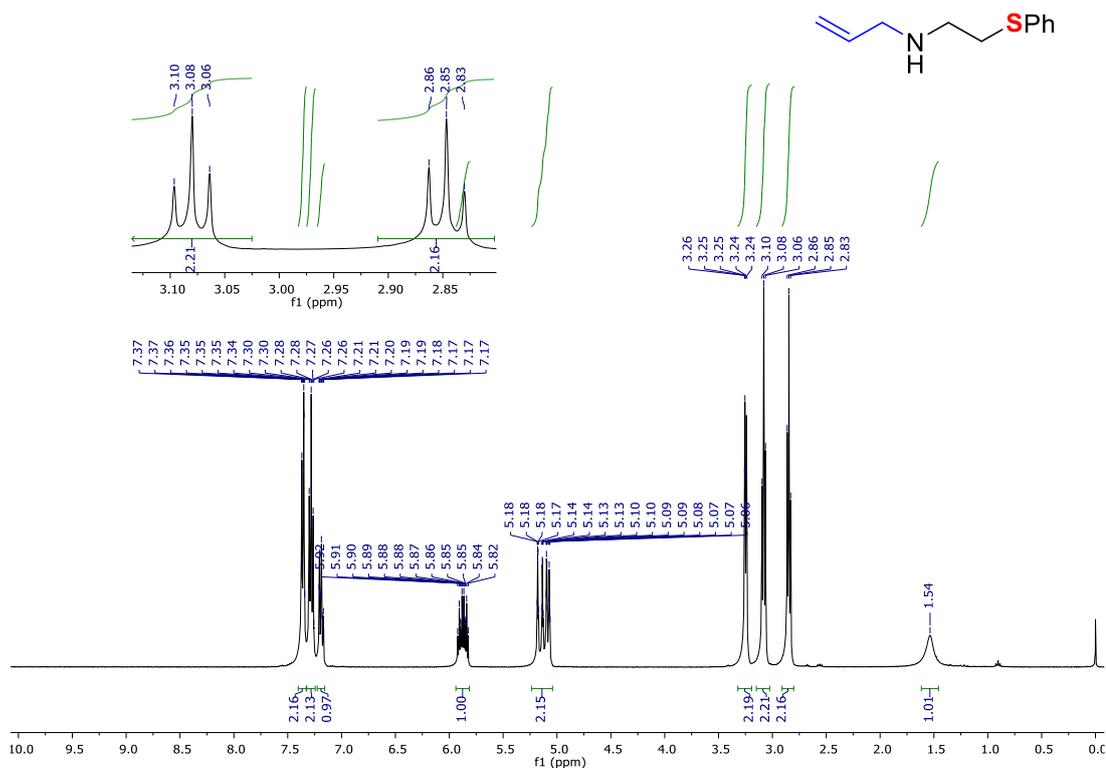
**Figura 136.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7a em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



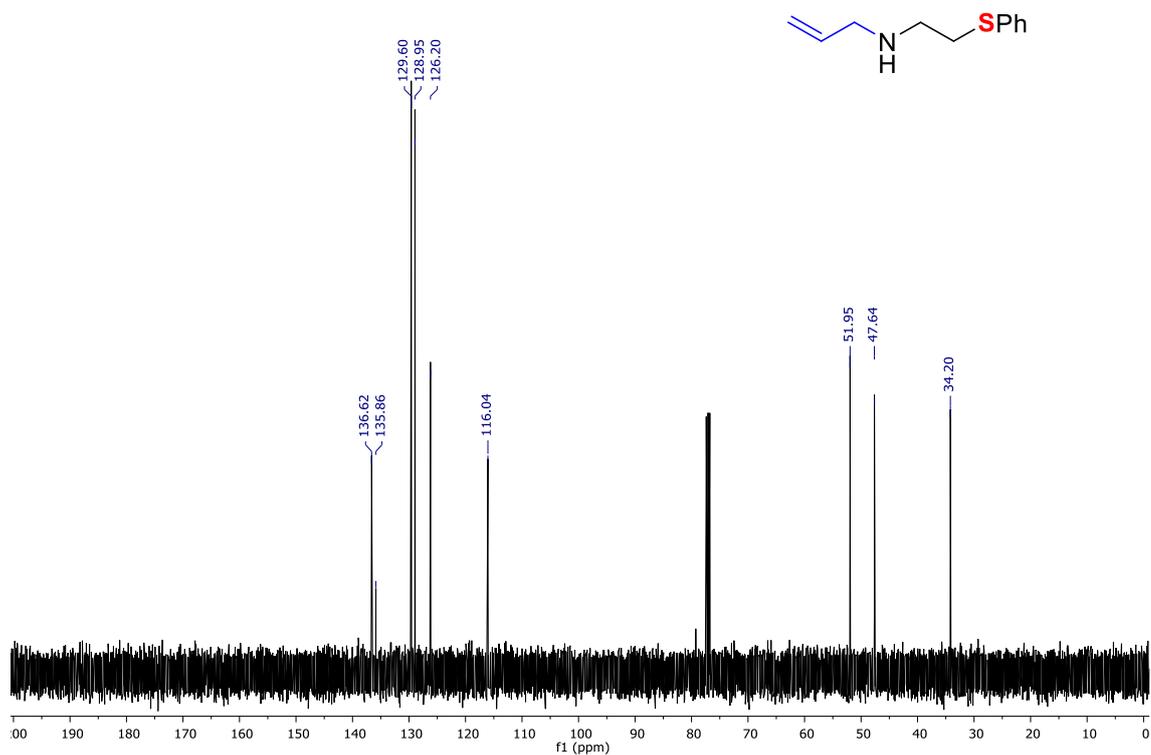
**Figura 137.** Espectro de massa de alta resolução do composto 7a com fonte de ionização ESI.



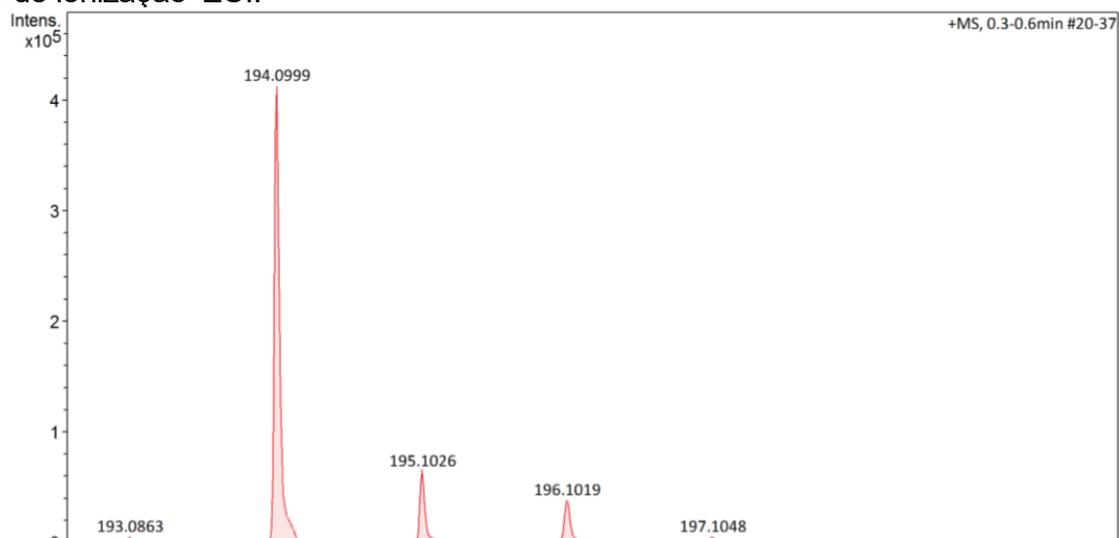
**Figura 138.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 7g em CDCl<sub>3</sub> operado em 400 MHz.



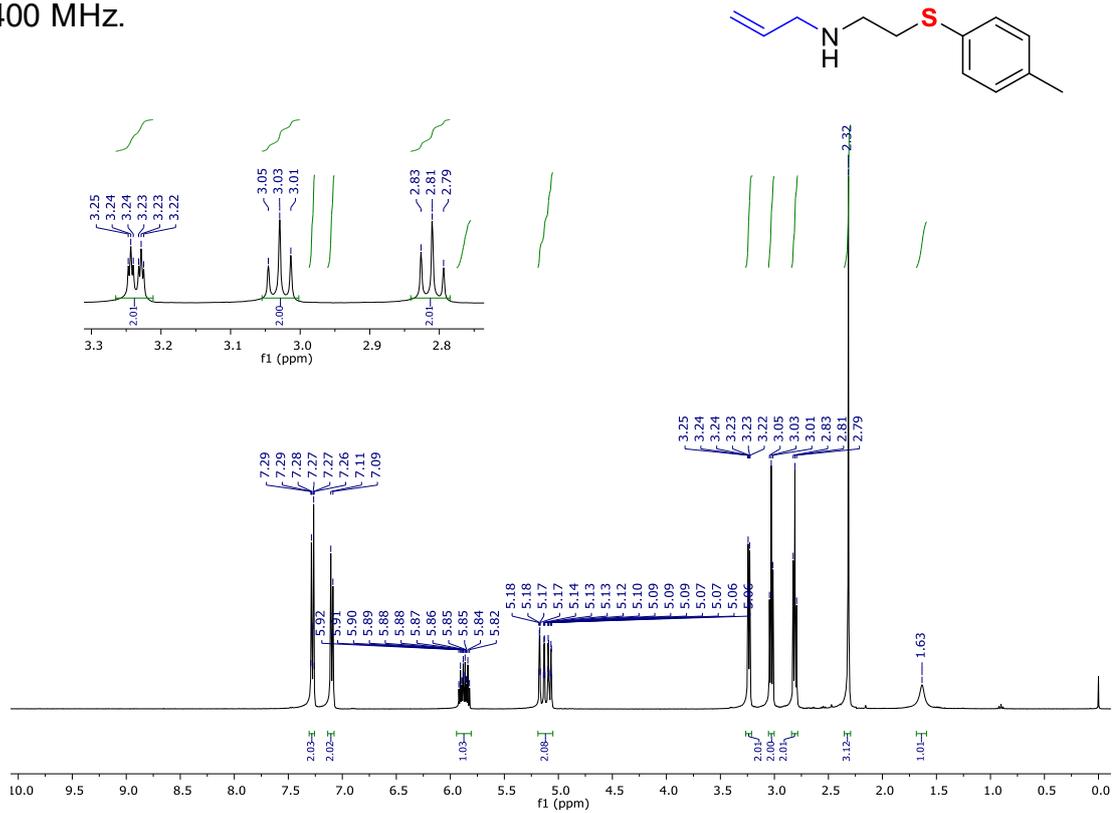
**Figura 139.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7g em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



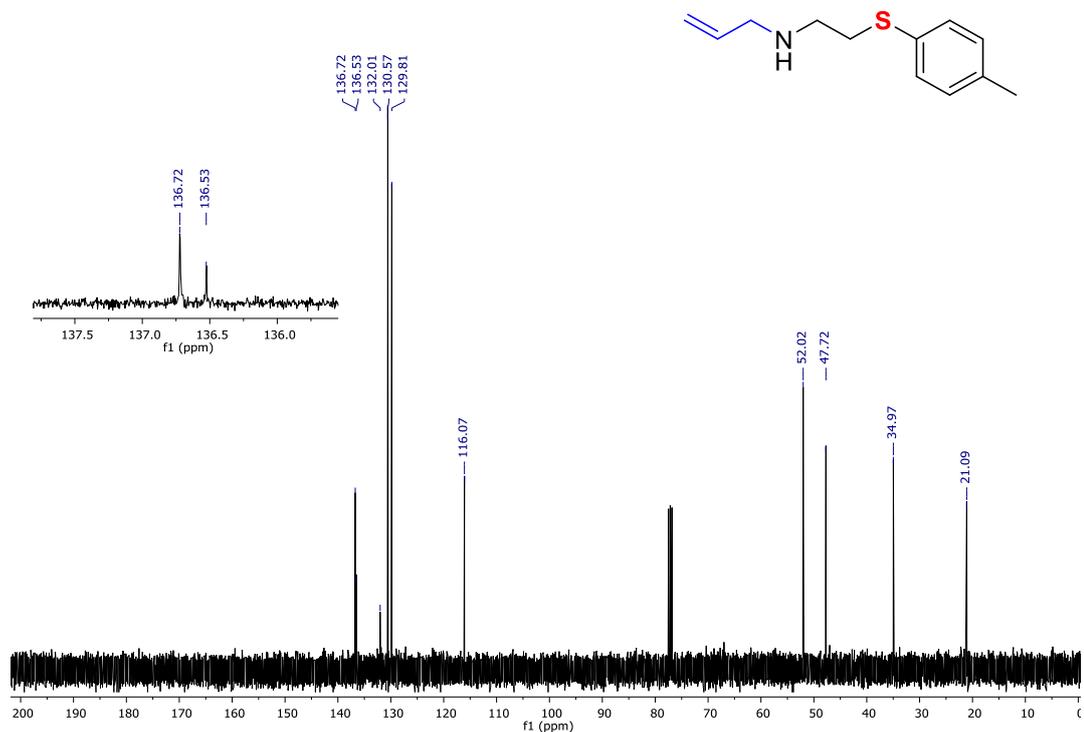
**Figura 140.** Espectro de massa de alta resolução do composto 7g com fonte de ionização ESI.



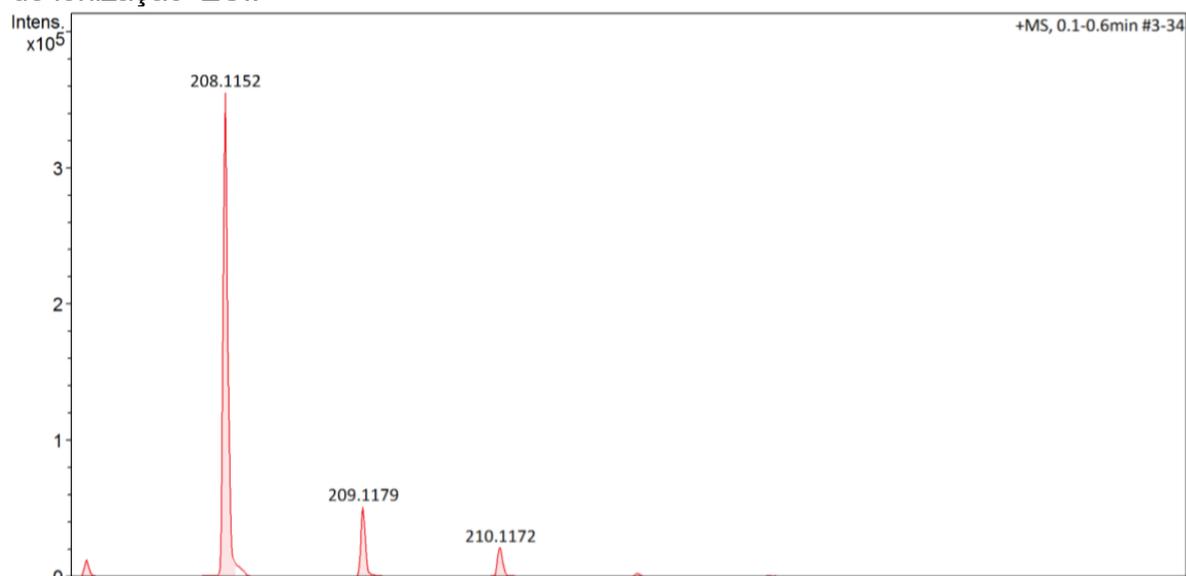
**Figura 141.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 7h em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



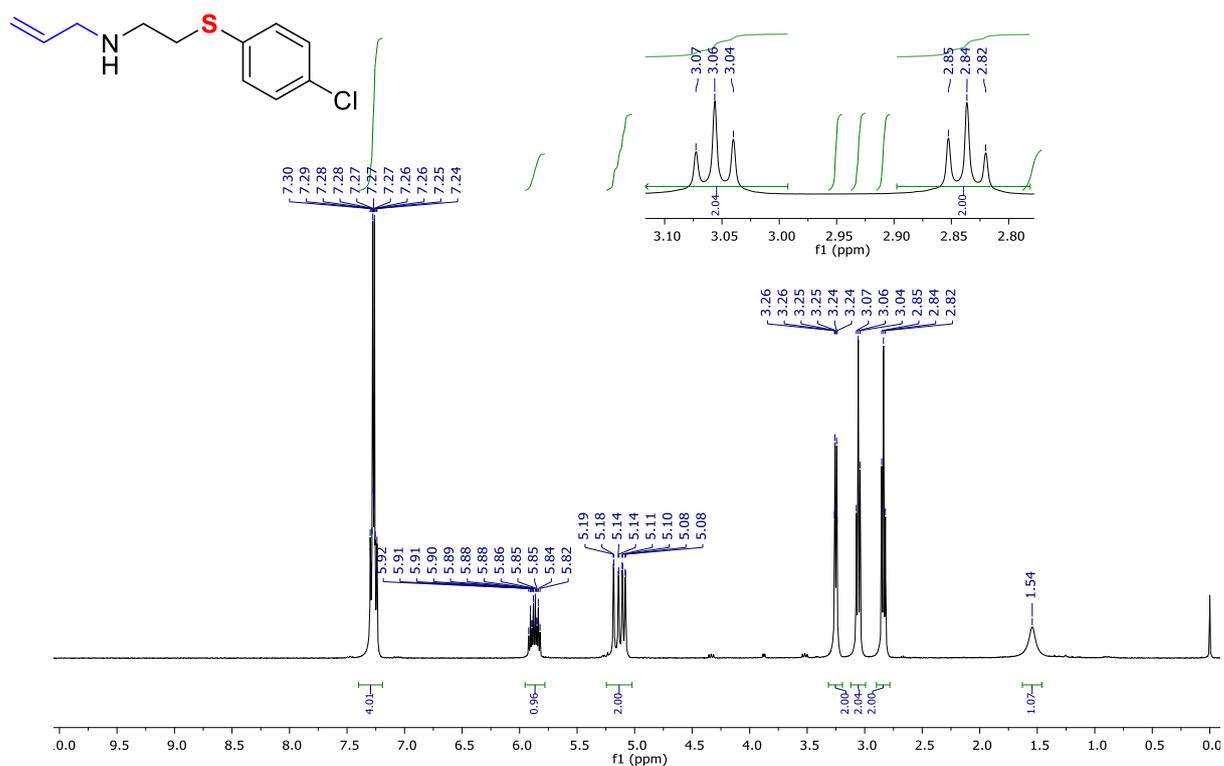
**Figura 142.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7h em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



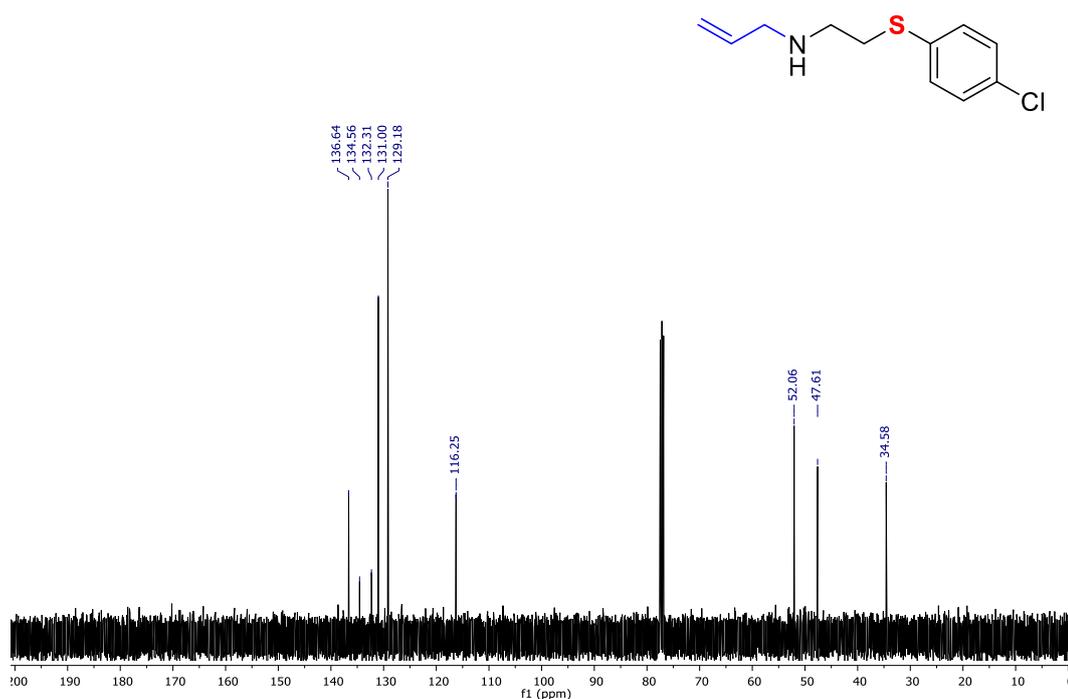
**Figura 143.** Espectro de massa de alta resolução do composto 7h com fonte de ionização ESI.



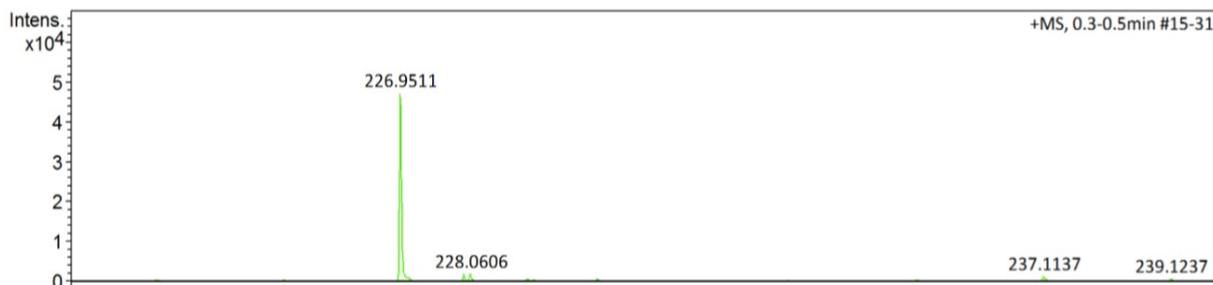
**Figura 144.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 7i em CDCl<sub>3</sub> operado em 400 MHz.



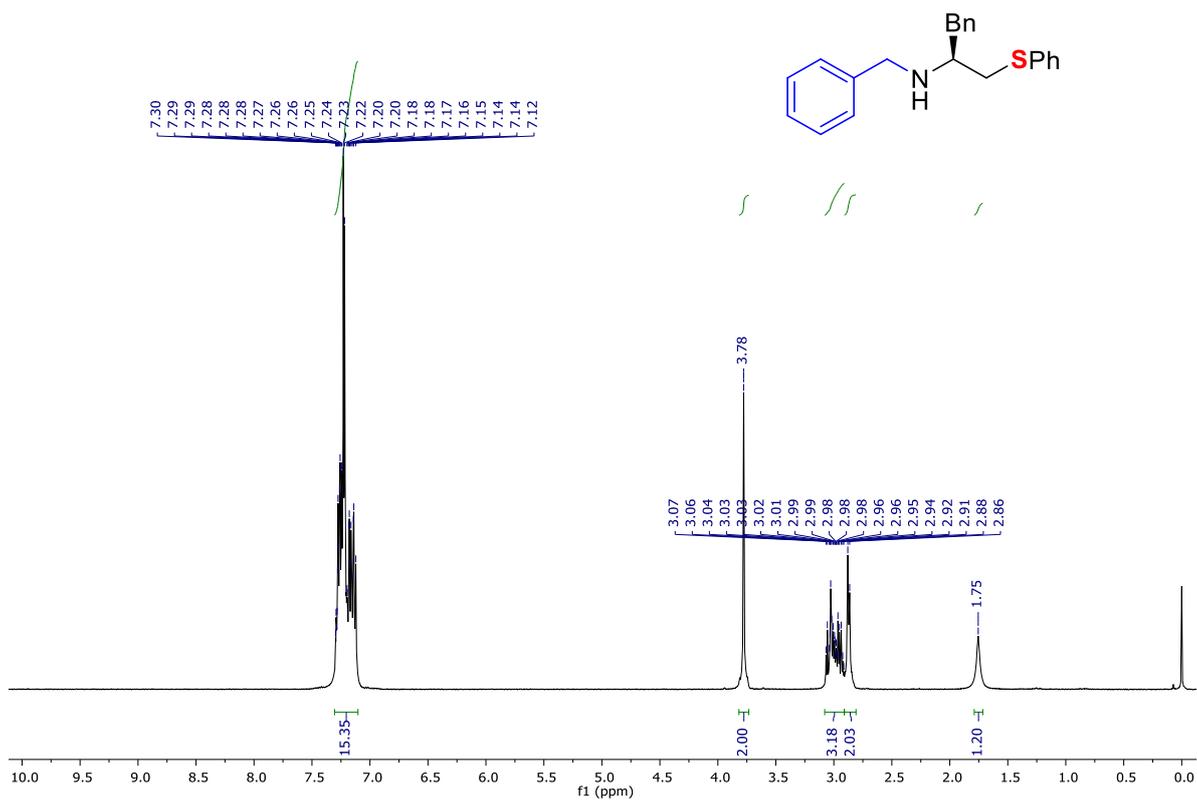
**Figura 145.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7i em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



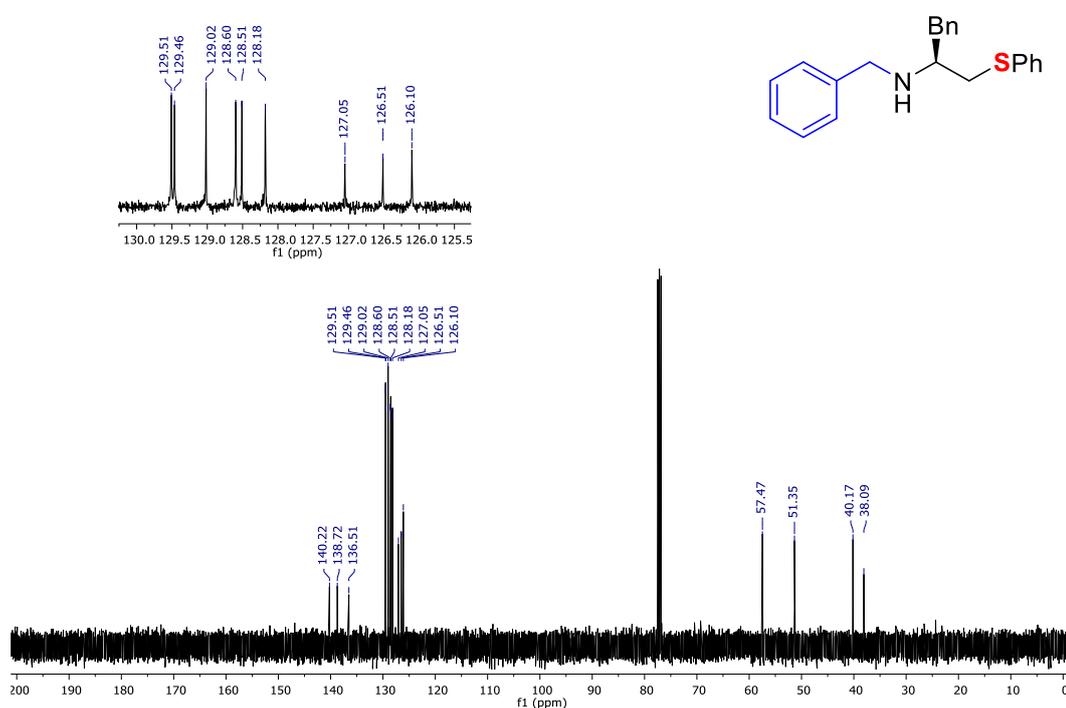
**Figura 146.** Espectro de massa de alta resolução do composto 7i com fonte de ionização ESI.



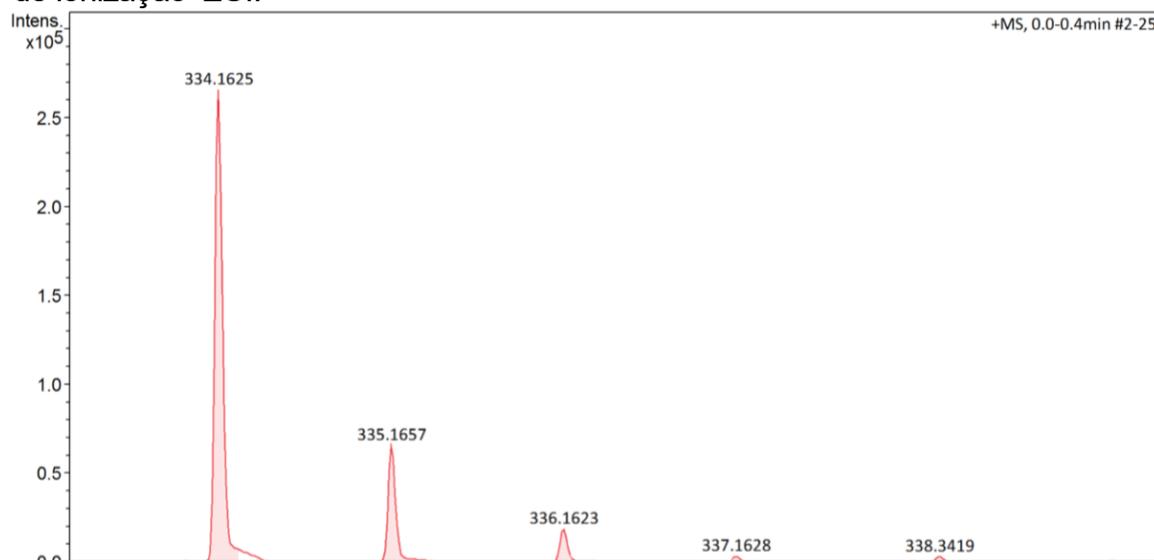
**Figura 147.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 7b em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



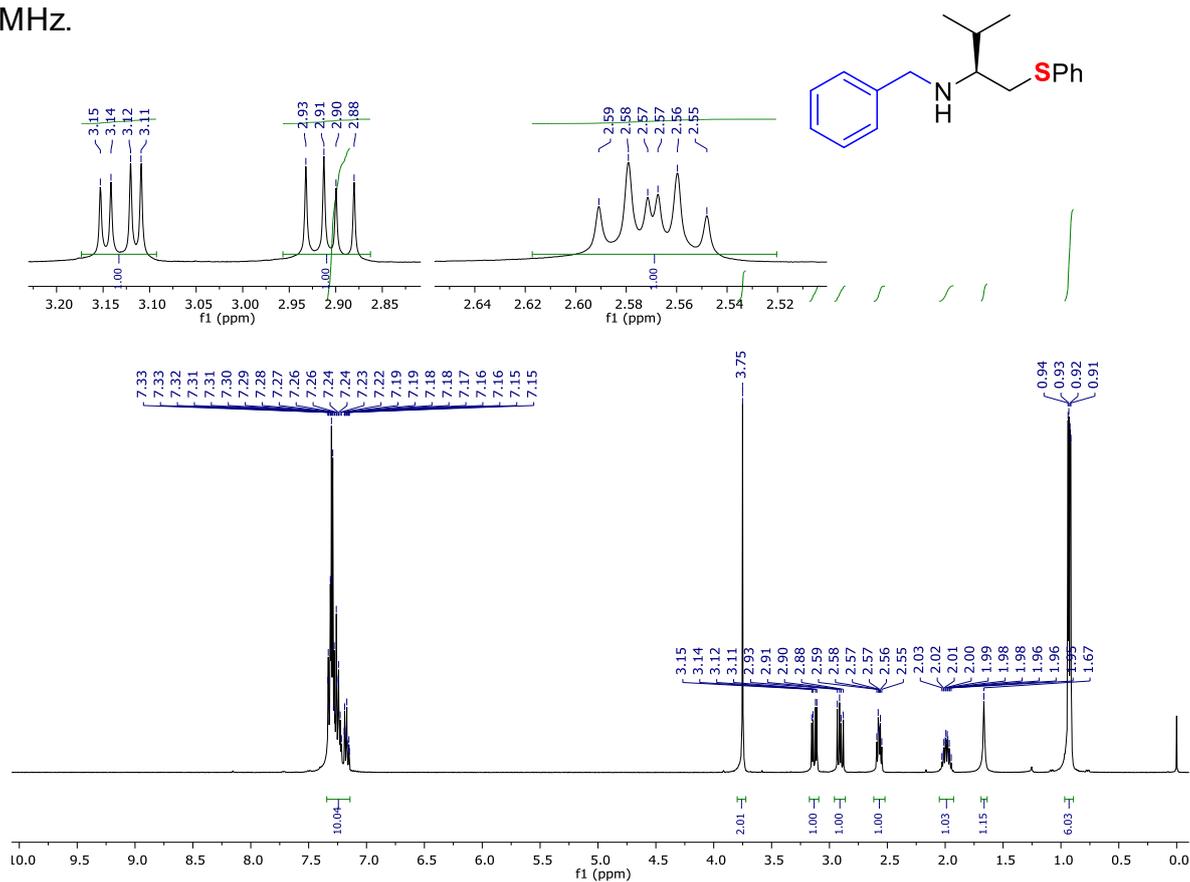
**Figura 148.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7b em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



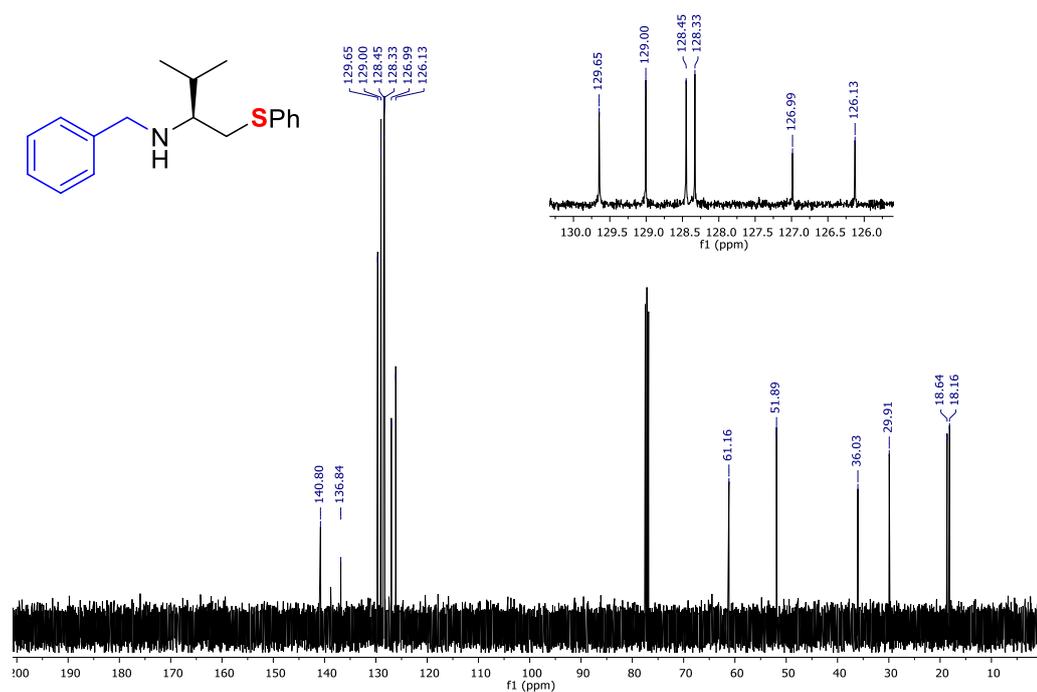
**Figura 149.** Espectro de massa de alta resolução do composto 7b com fonte de ionização ESI.



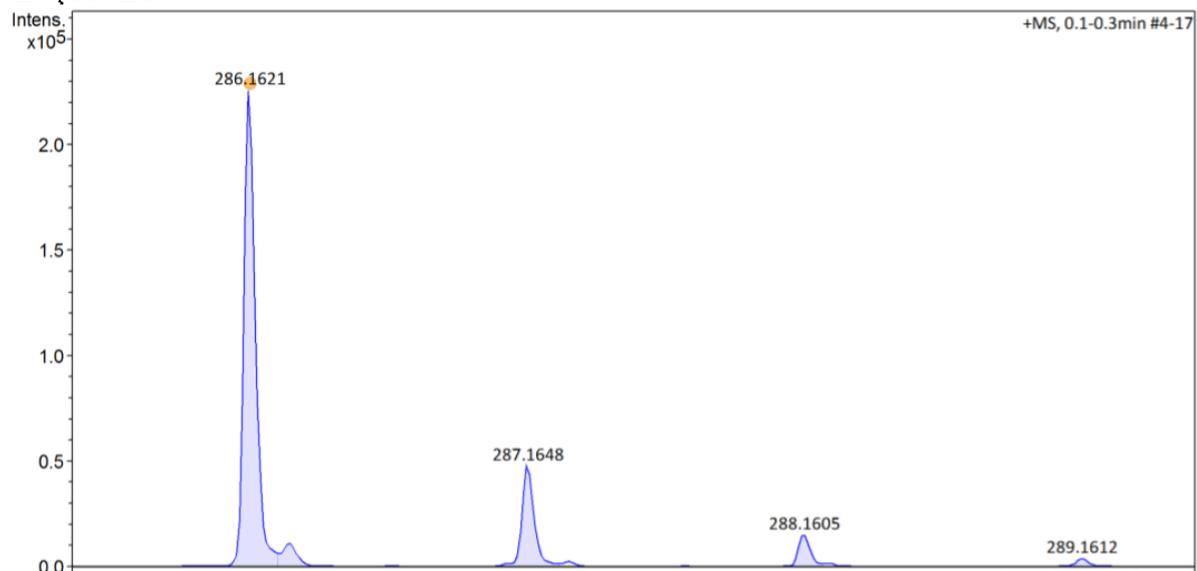
**Figura 150.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 7f em CDCl<sub>3</sub> operado em 400 MHz.



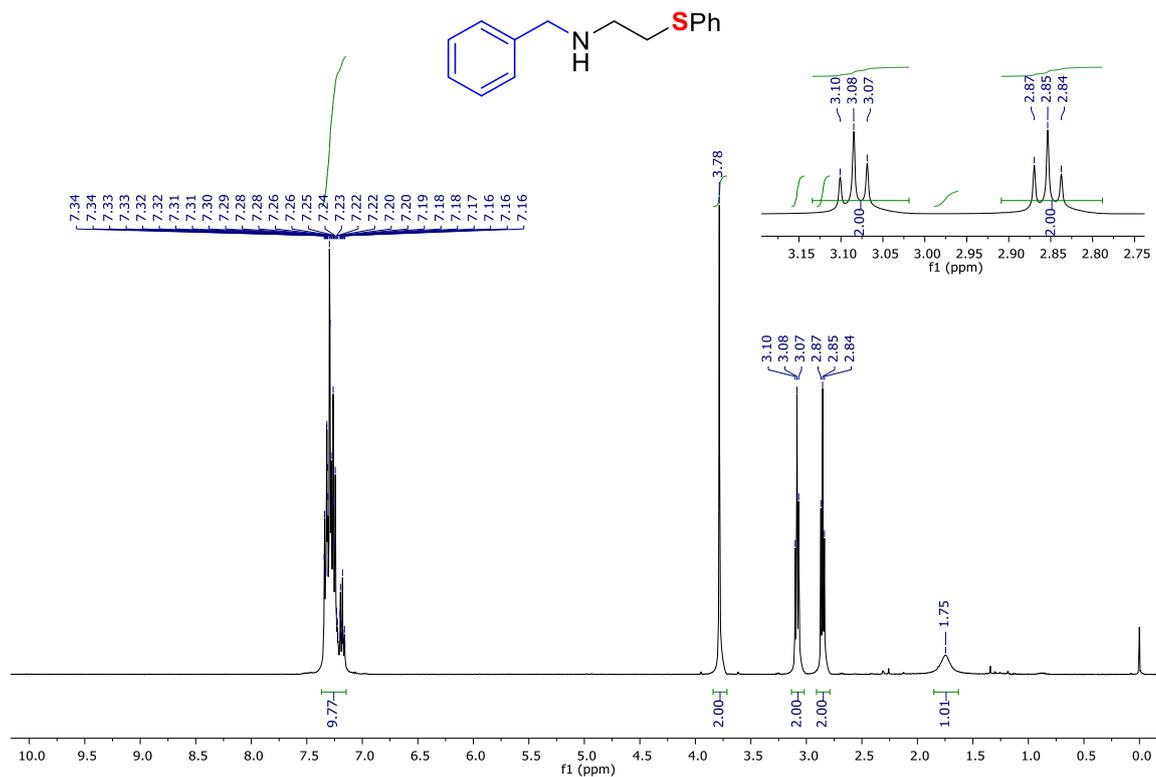
**Figura 151.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7f em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



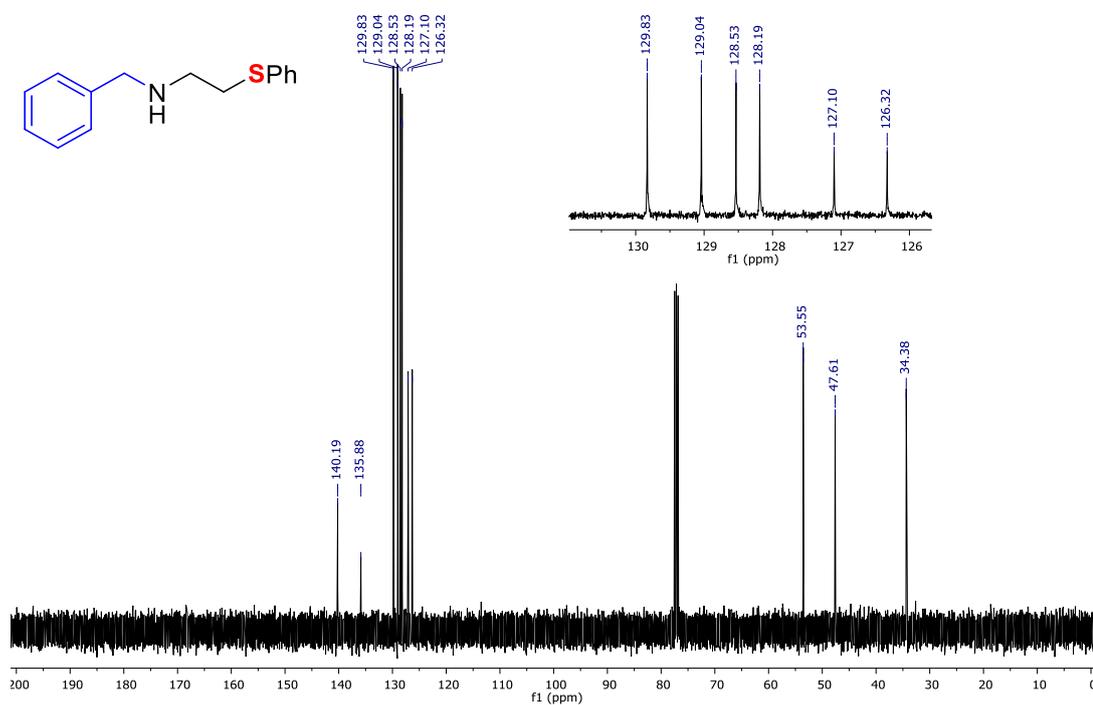
**Figura 152.** Espectro de massa de alta resolução do composto 7f com fonte de ionização ESI.



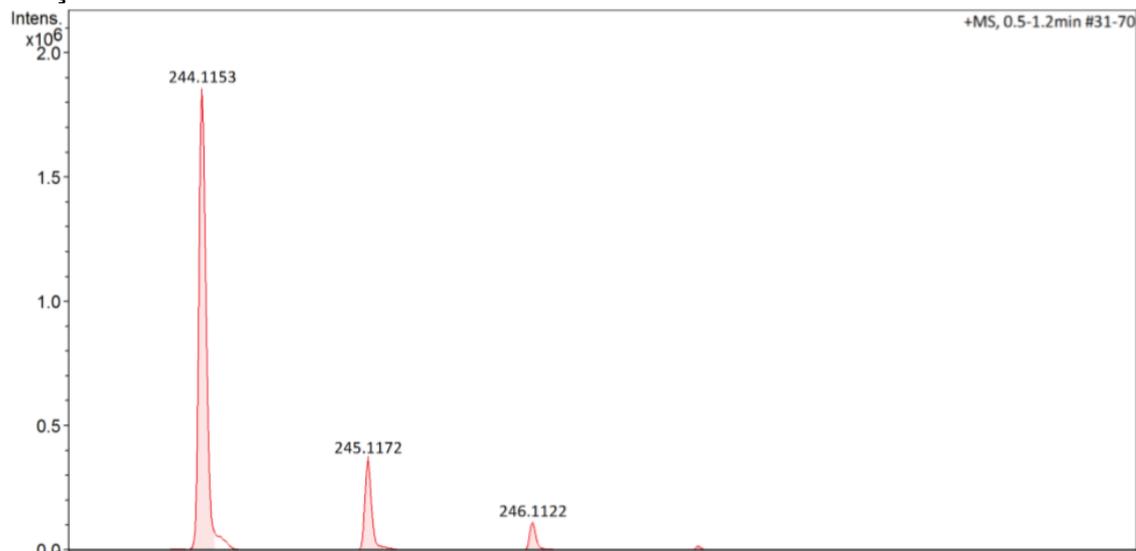
**Figura 153.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 7j em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



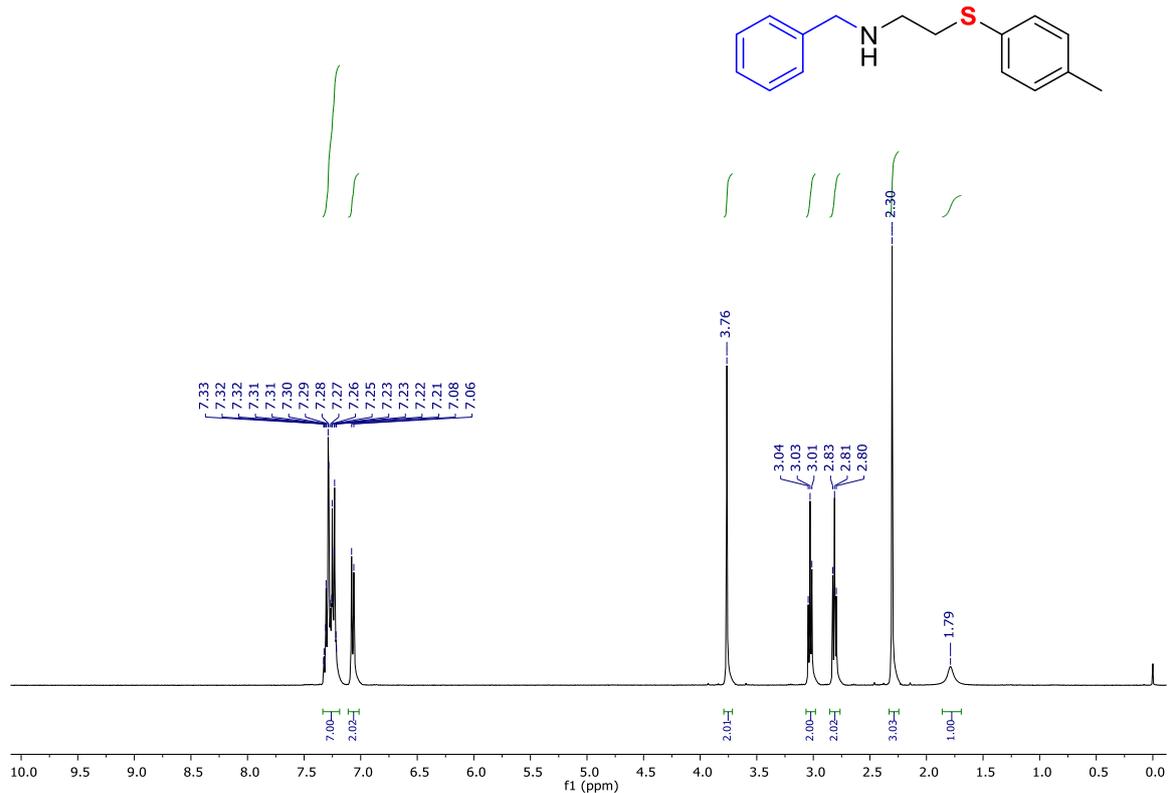
**Figura 154.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7j em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



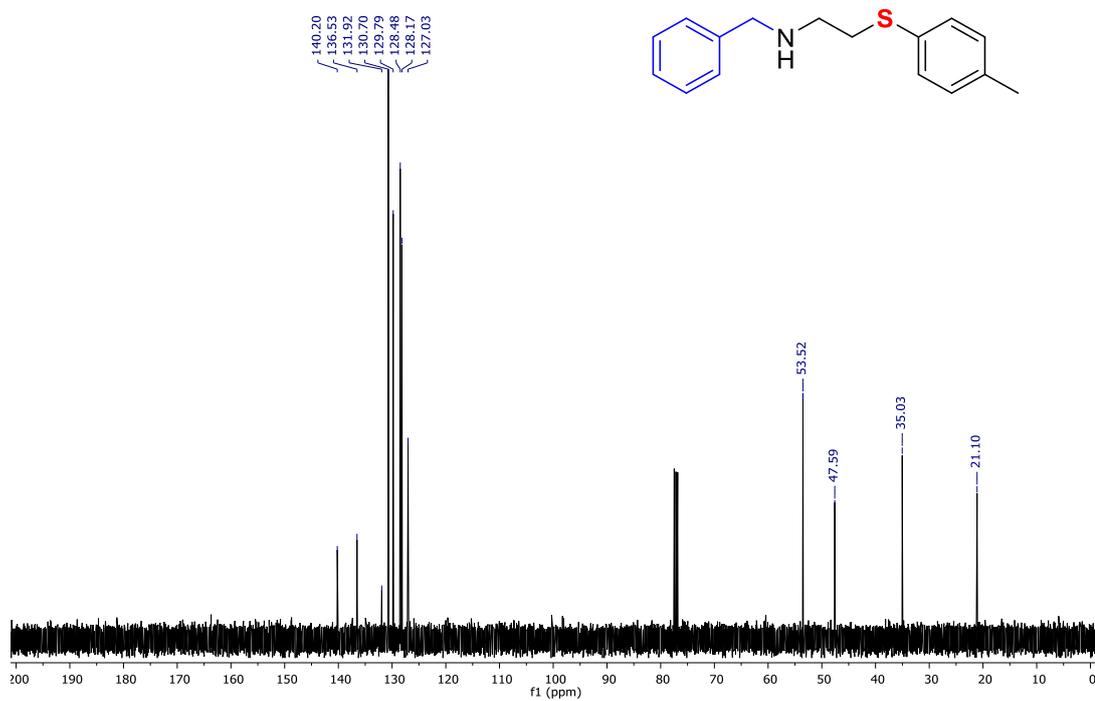
**Figura 155.** Espectro de massa de alta resolução do composto 7j com fonte de ionização ESI.



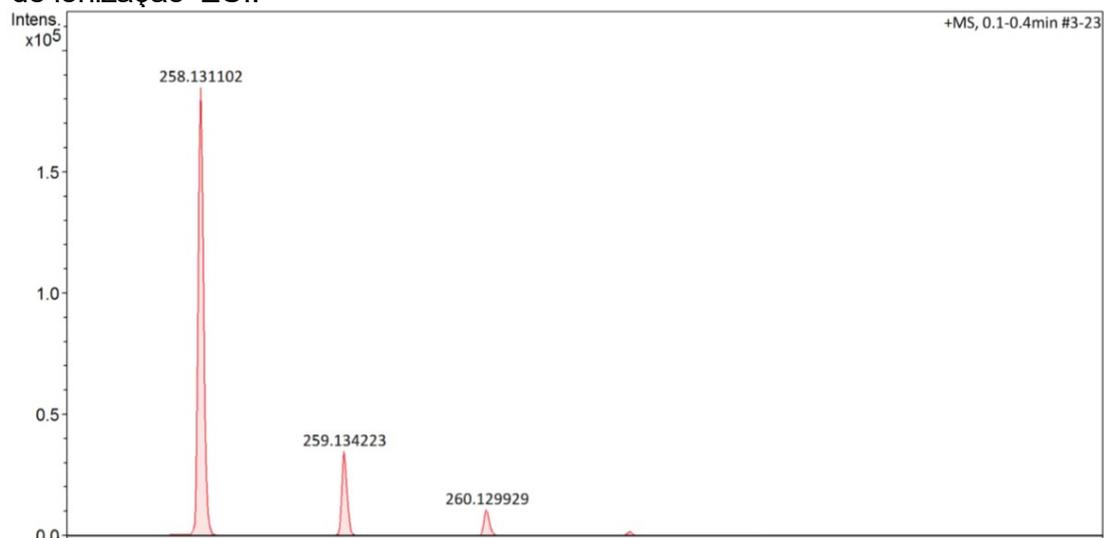
**Figura 159.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 7k em CDCl<sub>3</sub> operado em 400 MHz.



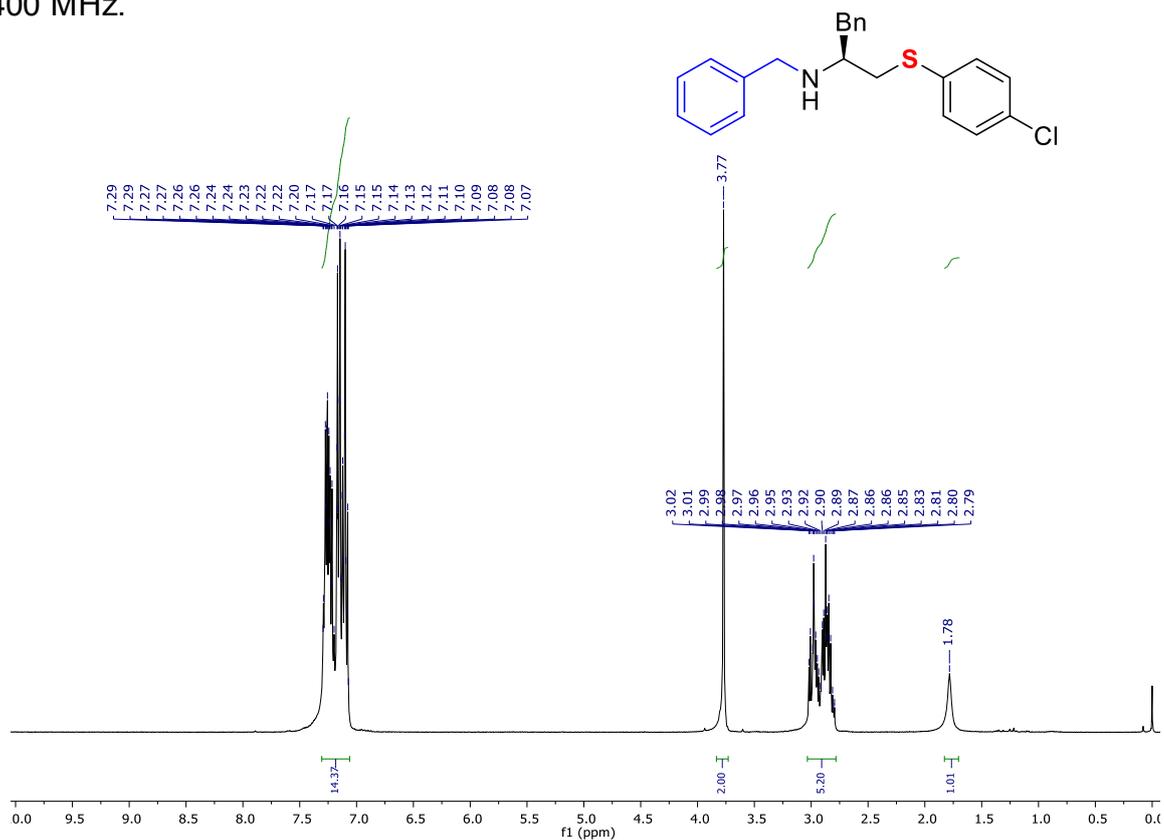
**Figura 160.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7k em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



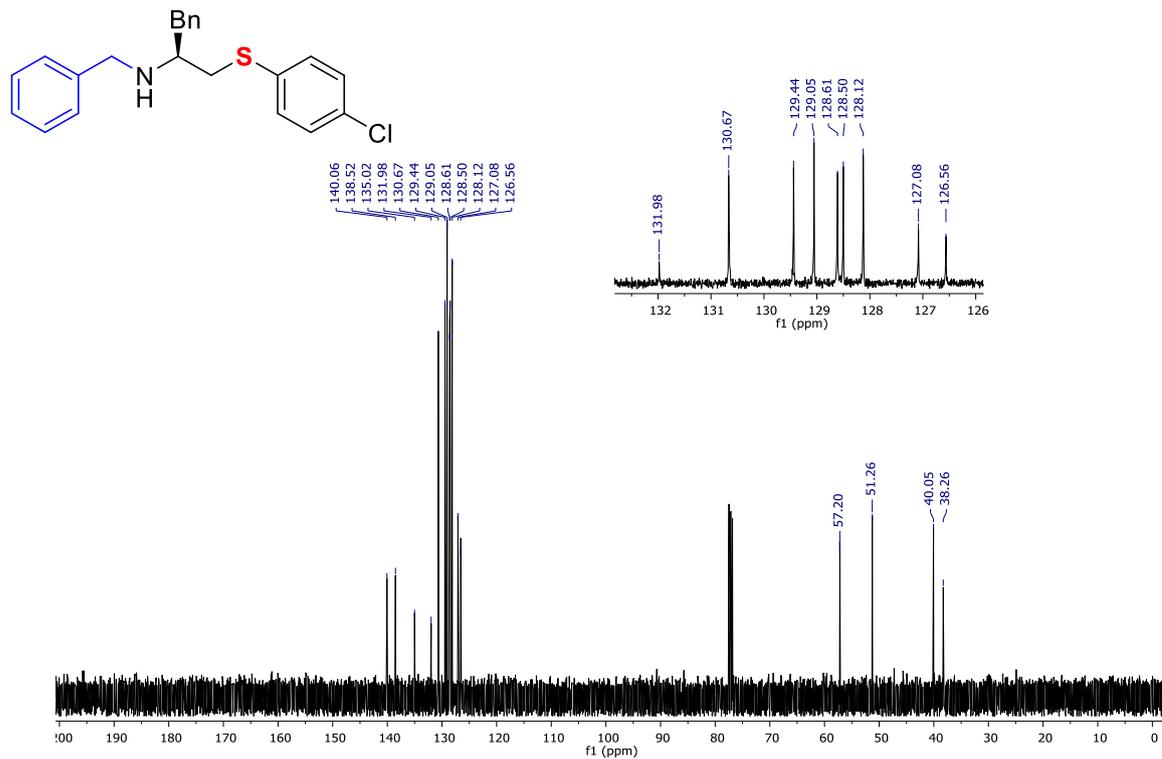
**Figura 161.** Espectro de massa de alta resolução do composto 7k com fonte de ionização ESI.



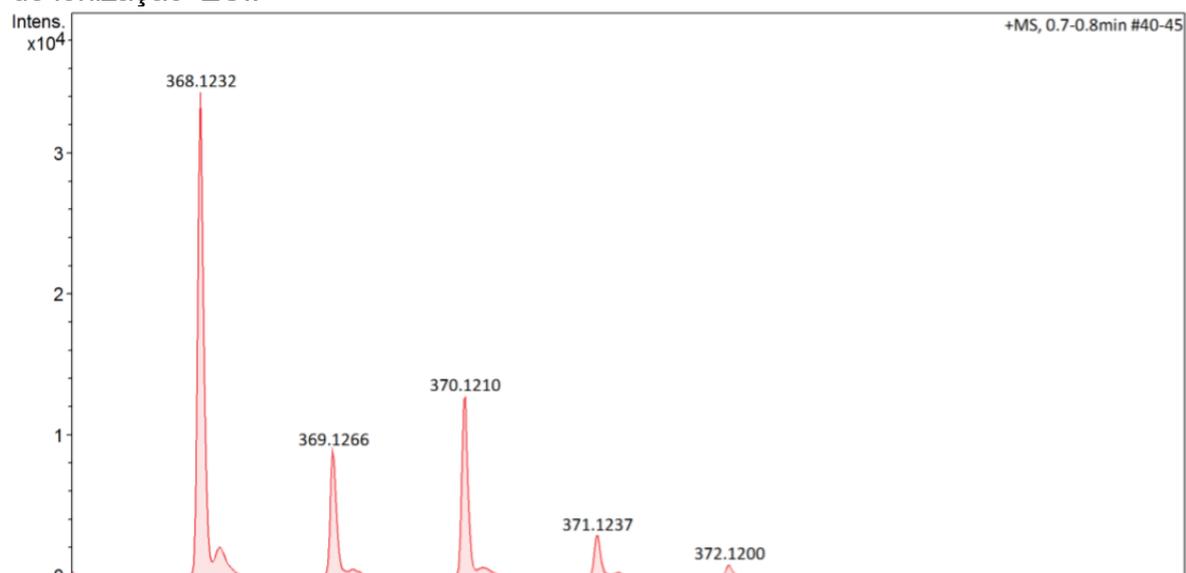
**Figura 162.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 7d em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



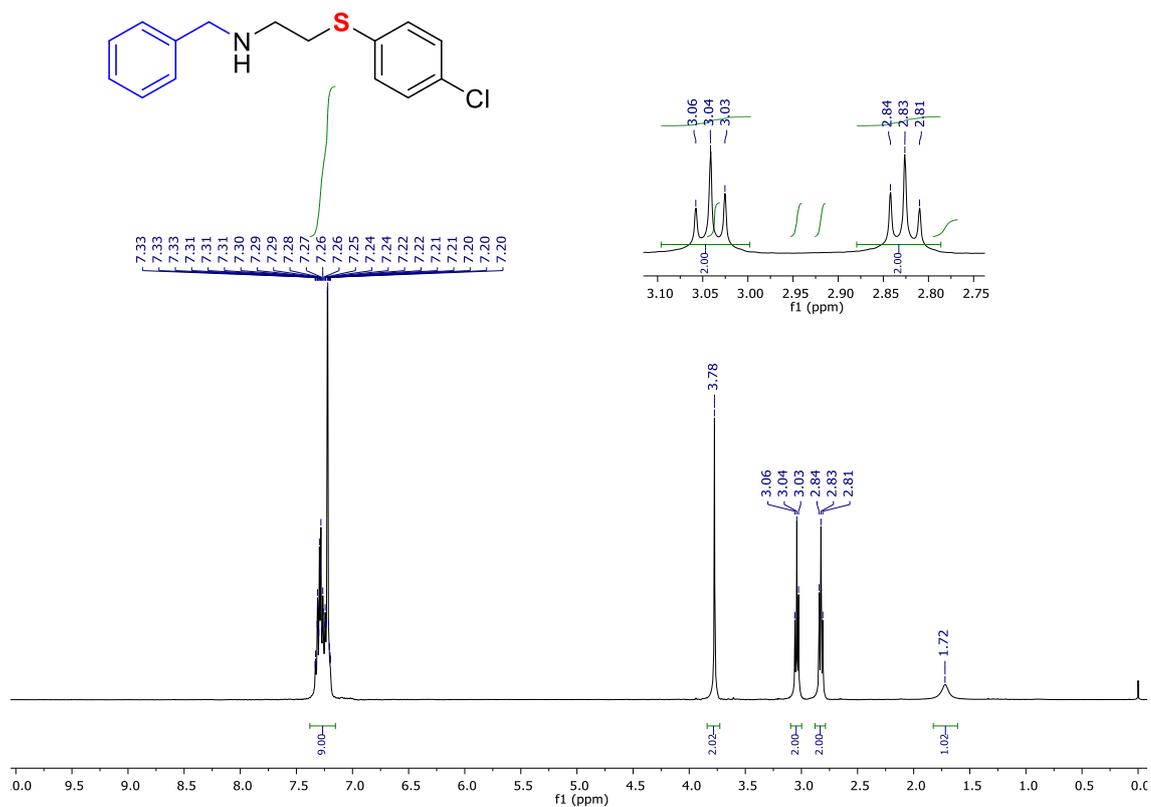
**Figura 163.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7d em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



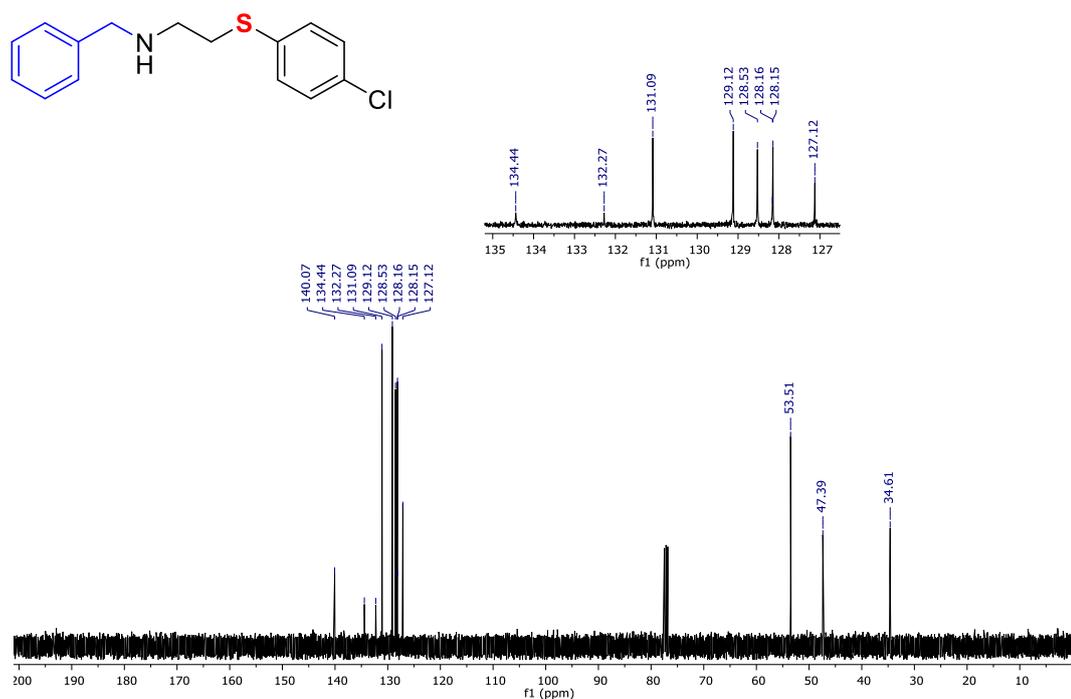
**Figura 164.** Espectro de massa de alta resolução do composto 7d com fonte de ionização ESI.



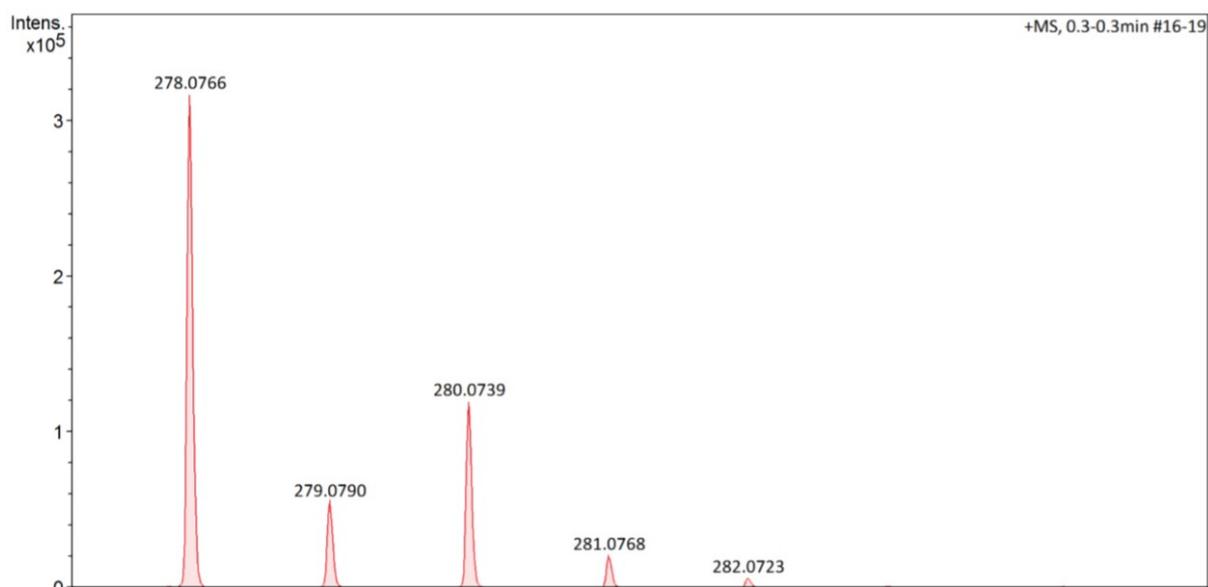
**Figura 165.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 7l em CDCl<sub>3</sub> operado em 400 MHz.



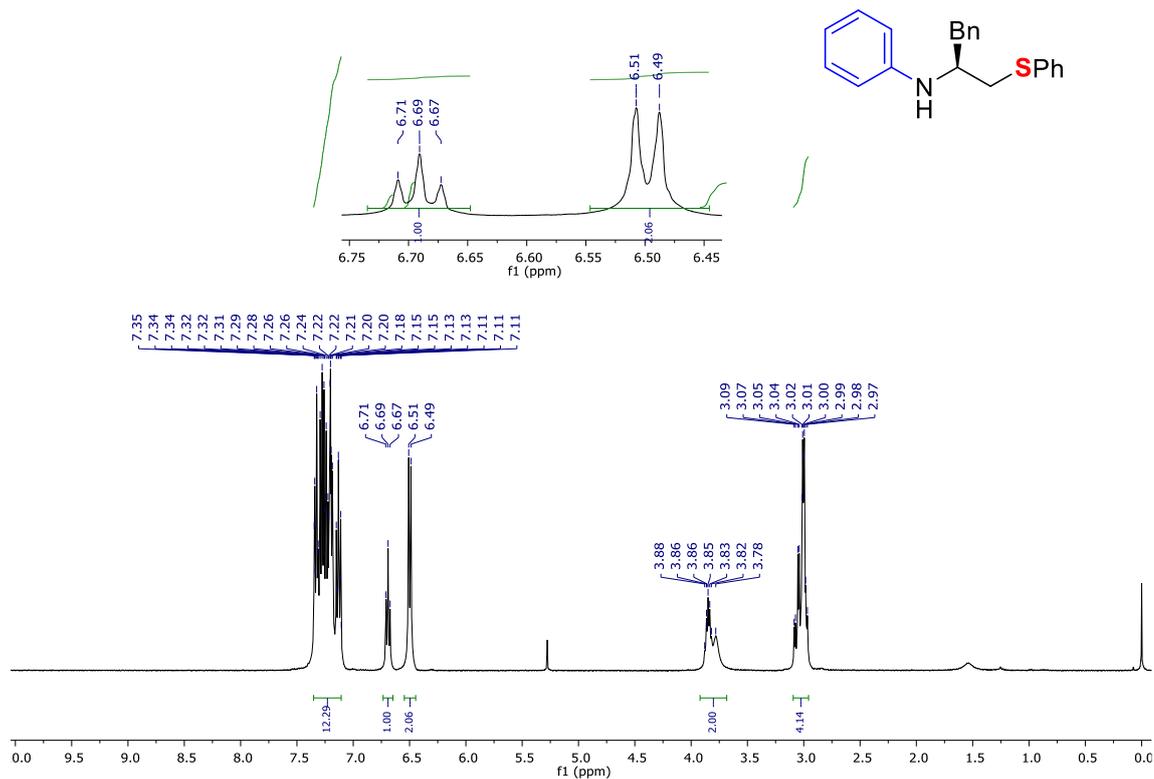
**Figura 166.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7I em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



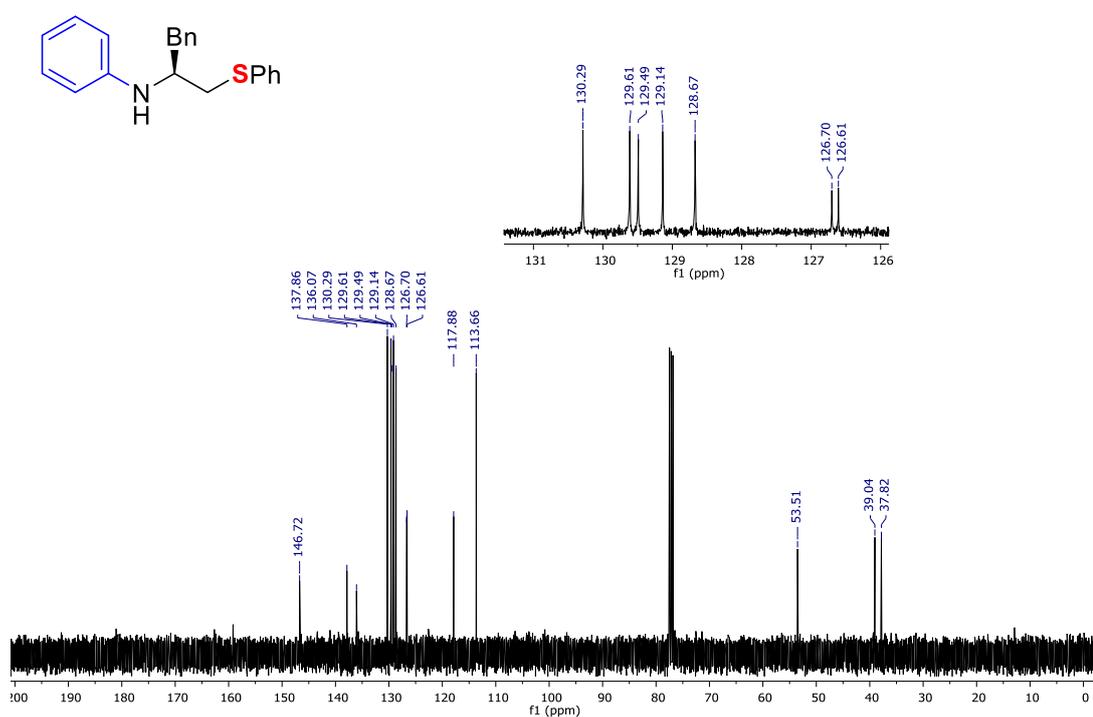
**Figura 167.** Espectro de massa de alta resolução do composto 7I com fonte de ionização ESI.



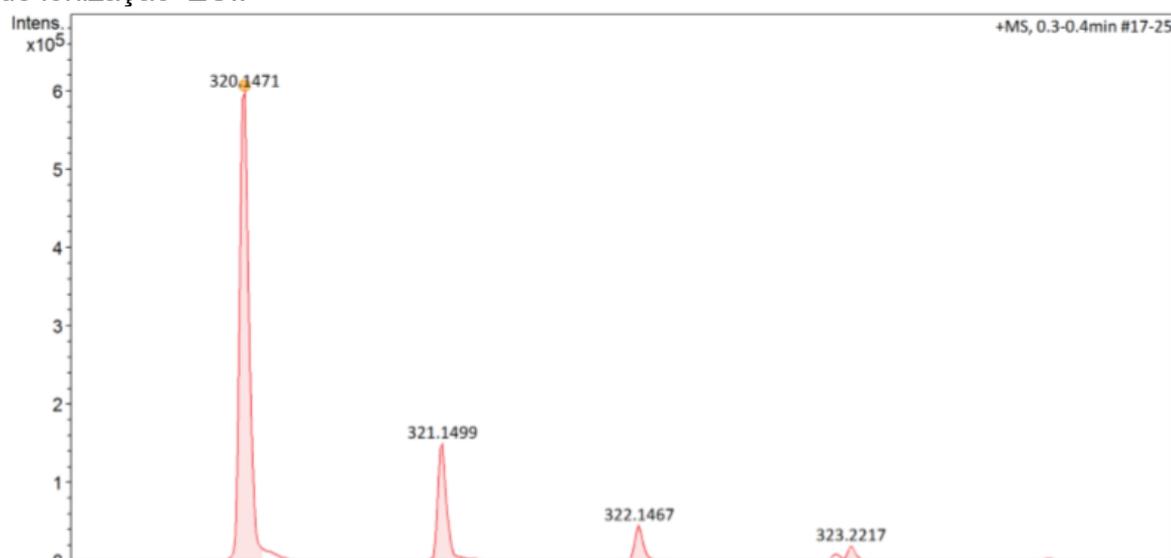
**Figura 168.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 7e em  $\text{CDCl}_3$  operado em 400 MHz.



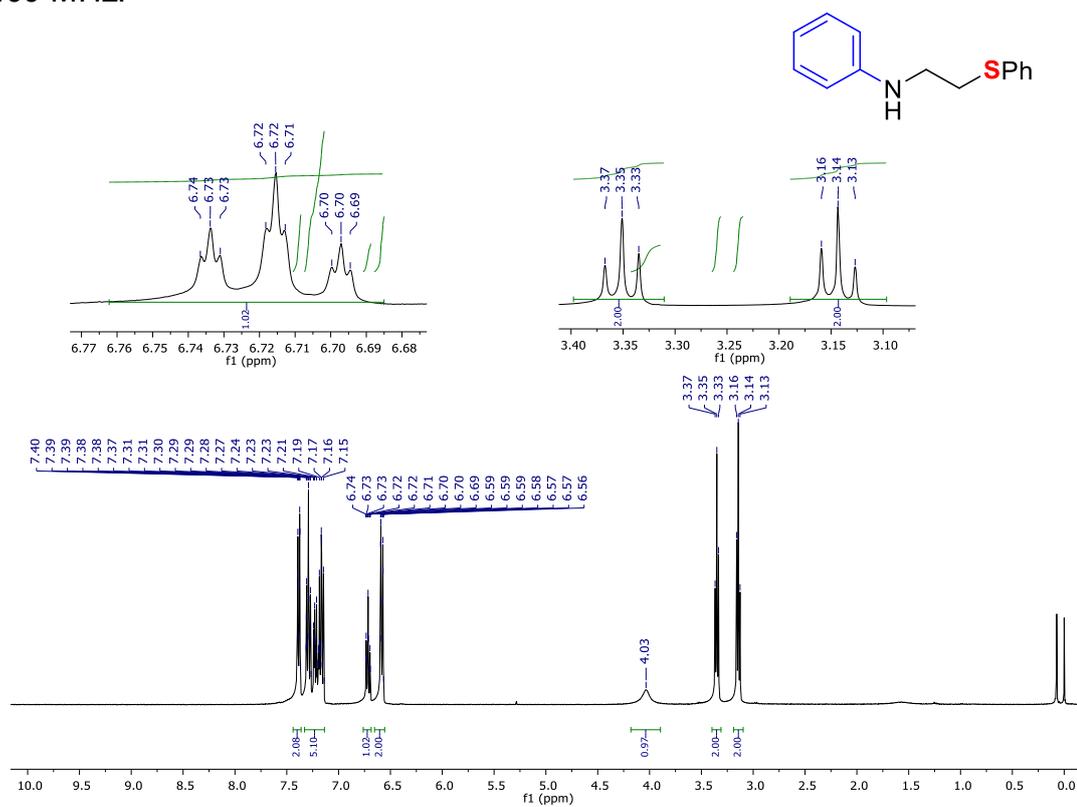
**Figura 169.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7e em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



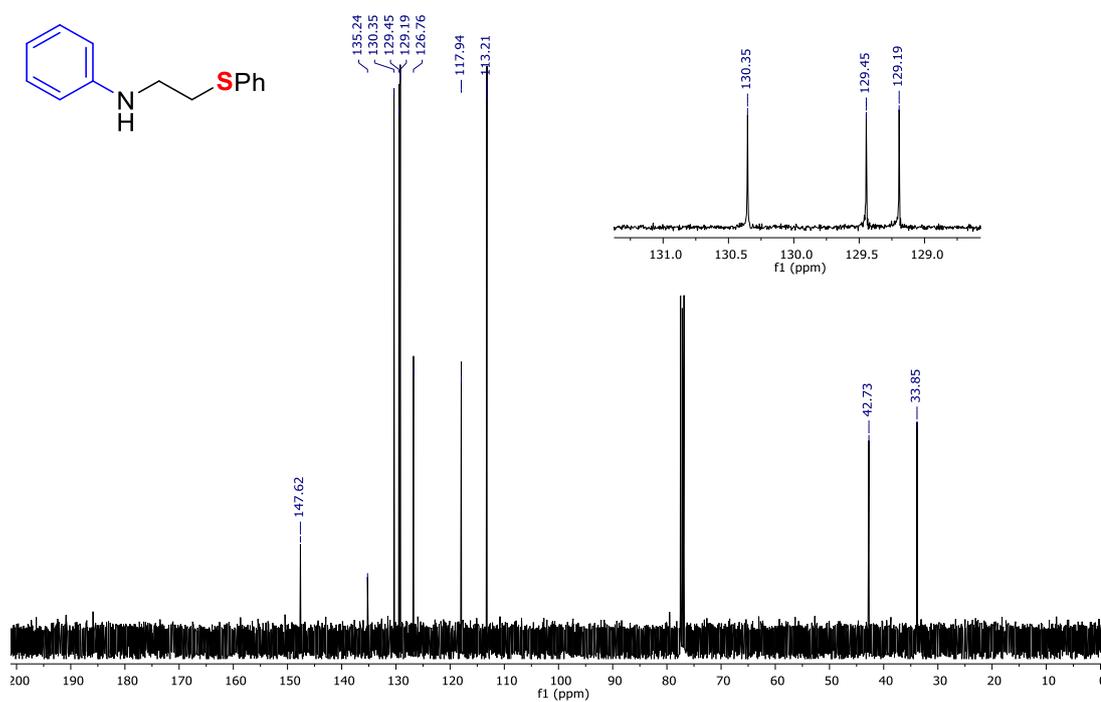
**Figura 170.** Espectro de massa de alta resolução do composto 7e com fonte de ionização ESI.



**Figura 171.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 7m em CDCl<sub>3</sub> operado em 400 MHz.



**Figura 172.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7m em  $\text{CDCl}_3$  operado em 101 MHz.



**Figura 173.** Espectro de massa de alta resolução do composto 7m com fonte de ionização ESI.

