



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**SÍNTESE DE CALCOGENAMINAS QUIRAIS VIA
REAÇÕES DE ABERTURA REGIOSSELETIVAS DE ANÉIS
2-OXAZOLIDINONAS**

CLEITON DA SILVA

Florianópolis, novembro de 2017.

Cleiton da Silva

**SÍNTESE DE CALCOGENAMINAS QUIRAIS VIA REAÇÕES DE
ABERTURA REGIOSSELETIVAS DE ANÉIS 2-OXAZOLIDINONAS**

Relatório apresentado ao Departamento de Química
da Universidade Federal de Santa Catarina,
como requisito parcial da disciplina de
Estágio II (QMC 5512)

Fábio Zazyki Galetto (Orientador)

Florianópolis, novembro de 2017.

AGRADECIMENTOS

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

A minha namorada Anielle, por sempre estar ao meu lado, por toda paciência, compreensão, incentivo e apoio constante durante todos os momentos, até mesmo na hora de dar aquela mãozinha para lavar umas vidrarias.

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.

Aos colegas do LabSelen pelo companheirismo, disponibilidade de equipamentos, reagentes e por todo apoio e ajuda durante este período. Em especial ao professor Antônio Luiz Braga pela ajuda e ensinamentos, a Luana e o Jamal por tudo.

Ao Professor Josiel B. Domingos, e meus colegas do laboratório LaCBio, pela troca de conhecimentos, momentos divertidos, os churrascos, as amizades e também pelas brigas indispensáveis.

Aos funcionários da Secretaria de Graduação em Química (UFSC), da Central de Análises do Departamento de Química da UFSC e ao CEBIME (Laboratório Central de Biologia Molecular Estrutural). Ao CNPq pelo auxílio financeiro e à UFSC pela infraestrutura.

E a todos aqueles que, de uma forma ou de outra, contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

O presente trabalho relata um novo método de abertura de anéis 2-oxazolidinonas para obtenção de calcogenaminas quirais, principalmente derivados organoenxofre e organossênio. Uma vez que esses compostos têm inúmeras aplicações e portanto são de extrema importância do ponto de vista sintético. Como os métodos encontrados na literatura até o momento não eram satisfatórios e demandavam mais de uma etapa para sua obtenção, neste estudo se desenvolveu um método eficaz e de uma única etapa para obtenção desses compostos organossênio e organoenxofre. O principal problema encontrado para essa síntese é o fato de se desejar obter aminas livres numa única etapa, isso porque aminas são, na sua grande maioria compostos muito reativos e sensíveis, logo, em síntese orgânica, quando uma molécula contém um grupo amina, a primeira coisa a se fazer antes de prosseguir a síntese, é proteger esse grupo para que não haver reações paralelas indesejadas. Outro problema para síntese de aminas é sua purificação, pois na maioria dos laboratórios de química orgânica a principal ferramenta de purificação de compostos orgânicos ainda é a coluna cromatográfica de sílica, essa tem por sua vez propriedades ácidas, isso dificulta bastante o isolamento uma vez que a amina interage muito fortemente com a sílica. Porém mesmo com todas essas dificuldades o método aqui exposto para abertura dos anéis 2-oxazolidinonas se mostrou muito eficiente e eficaz tanto para os derivados de selênio como para os de enxofre, na obtenção de aminas primárias quanto secundárias.

Palavras-chave: aminoácidos, aminoálcoois, 2-oxazolidinonas, calcogenaminas.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese das calcogenaminas a partir de L-aminoácidos.....	14
Esquema 2. 2-oxazolidinona como auxiliar quiral em etapas de indução de quiralidade popularizada por David Evans ^[15]	16
Esquema 3. Obtenção de amidas utilizando nucleófilos duros.....	16
Esquema 4. Obtenção de aminas utilizando nucleófilos moles de calcogenolato....	17
Esquema 5. Obtenção de aminas secundárias utilizando nucleófilos moles de íon calcogenolato.....	17
Esquema 6. Preparação dos aminoálcoois 2a-2d	20
Esquema 7. Preparação dos anéis 2-oxazolidinonas 3a-3e	22
Esquema 8. Preparação das calcogenaminas 4a-4e e 5a-5e	24
Esquema 9. Preparação dos anéis 2-oxazolidinonas N-alilados 6a-6b	28
Esquema 10. Procedimento de abertura das 2-oxaxolidinonas N-aliladas 7a-7b	29
Esquema 11. Resumo das reações realizadas no presente trabalho.....	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura do Ebselen e do disseleneto de difenila.....	12
Figura 2. Estrutura da selenocisteína e da cisteína.....	14
Figura 3. Estrutura do anel 2-Oxazolidinona.....	15
Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto valinol.....	32
Figura 5. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da 2-oxazolidinona derivada do Valinol.....	34
Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (S)-fenilseleneto derivado da fenilalanina.....	38
Figura 7. Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) (S)-fenilseleneto derivado da fenilalanina	39
Figura 8. Espectro de RMN de DEPT-135 (400 MHz, CDCl_3) (S)-fenilseleneto derivado da fenilalanina	40
Figura 9. Espectroscopia de massas de alta resolução do composto (S)-fenilseleneto derivado da fenilalanina, utilizando fonte de ionização ESI.....	40
Figura 10. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da 2-oxazolidinona derivada da etanolamina <i>N</i> -alilada.....	42
Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) fenilseleneto derivado da etanolamina <i>N</i> -alilada	44
Figura 12. Espectroscopia de massas de alta resolução do composto 7b utilizando fonte de ionização APPI.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Preparação dos aminoálcoois. 2a-2d	31
Tabela 2. Preparação dos anéis 2-oxazolidinonas 3a-3e	33
Tabela 3. Otimização para preparação das calcogenaminas.....	35
Tabela 4. Preparação das calcogenaminas 4a-4e e 5a-5e	36
Tabela 5. Preparação dos anéis 2-oxazolidinonas <i>N</i> -alilados 6a-6b	41
Tabela 6. Procedimento de abertura das 2-oxaxolidinonas <i>N</i> -aliladas 7a-7b	43

LISTA DE ABREVIATURAS

- [δ] – Deslocamento químico
- Bn – Benzil
- Boc – Carbamato de *terc*-butila
- d – Duplete
- dd – Duplo duplete
- dt – Duplo tripleto
- Eq. – Número de equivalentes
- EROs – Espécies reativas de oxigênio
- Et – Etil
- GPx – Glutaciona peroxidase (enzima)
- GSH – Glutaciona tiol (ou reduzida)
- GS₂ – Glutaciona dissulfeto (ou oxidada)
- HRMS – Espectrometria de massas de alta resolução
- Hz – Hertz
- i*-Bu – Isobutil
- i*-Pr – Isopropil
- J* – Constante de acoplamento
- m – Multiplete
- P.F. – Ponto de fusão
- Ph – Fenil
- R – Grupo substituinte
- RMN ¹³C – Ressonância magnética nuclear de carbono
- RMN ¹H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
- s – Singleto
- t – Tripleto
- t.a. – Temperatura ambiente
- THF – Tetrahidrofurano
- Y – Átomo de calcogênio: S ou Se

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	11
2.1 Organocalcogênios.....	11
2.2 2-Oxazolidinonas.....	13
2.3 Abertura de 2-oxazolidinonas.....	15
3. OBJETIVOS.....	17
3.1 Objetivo geral.....	17
3.2 Objetivos específicos.....	17
4. SESSÃO EXPERIMENTAL.....	18
4.1 Materiais e Métodos.....	18
4.1.1 Solventes e Reagentes.....	18
4.1.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	18
4.1.3 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS).....	19
4.1.4 Ponto de Fusão.....	19
4.1.5 Rotaevaporadores.....	19
4.1.6 Porarímetro.....	19
4.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	20
4.2.1 Redução dos L-aminoácidos.....	20
4.2.2 Síntese das 2-oxazolidinonas.....	22
4.2.3 Síntese das calcogenaminas via reação de abertura das 2-oxazolidinona.....	24
4.2.4 Síntese das 2-oxazolidinonas <i>N</i> -aliladas.....	28
4.2.5 Síntese das calcogenaminas <i>N</i> -aliladas.....	29
5. APRESENTAÇÃO DE DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	31
5.1 Redução dos L-aminoácidos.....	31
5.2 Síntese das 2-oxazolidinonas.....	33
5.3 Síntese das calcogenaminas.....	35
5.4 Síntese das 2-oxazolidinonas <i>N</i> -aliladas.....	41
5.5 Síntese das calcogenaminas <i>N</i> -aliladas.....	43
6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	46
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, os laboratórios de síntese orgânica no Brasil não conseguem suprir a demanda de diversos insumos químicos essenciais para o país, com isso a grande maioria desses produtos químicos finos acabam sendo importados. Esse cenário contribui para o alto custo de medicamentos e de outros insumos necessários ao bem-estar da população. Nesse sentido, as pesquisas na área de química orgânica são de extrema importância para evolução do país como um todo, além de garantir o bem-estar das futuras gerações e da nossa própria, criando novas drogas que podem salvar vidas ou melhorar a qualidade de outras tantas.

Nesse contexto, 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 glutathione 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.^[1] Inúmeras doenças estão associadas à atividade das EROs, como o envelhecimento precoce e doenças neurodegenerativas, como o mal de Parkinson e o de Alzheimer.^[2]

As calcogenaminas também podem usadas como blocos construtores de inibidores enzimáticos, através de reações multicomponentes, que futuramente poderiam ser empregadas para inibir a atividade das enzimas tripanotona oxidase e tripanotona redutase, essenciais à sobrevivência do parasito causador da doença de Chagas.^[3]

Tendo em vista que os organocalcogênios constituem uma classe de substâncias privilegiada do ponto de vista biológico e/ou farmacológico, a utilização dessas calcogenaminas surge como uma interessante estratégia na preparação de novas moléculas com potencial atividade terapêutica.

2. REVISÃO DA LITERATURA

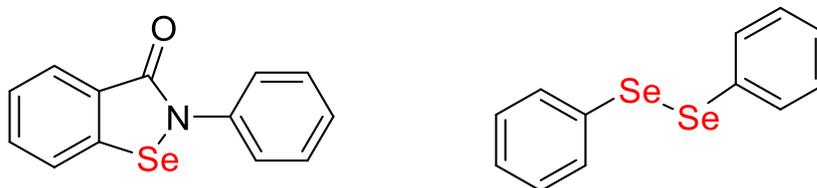
2.1. Organocalcogênios

Organocalcogênios, como o próprio nome sugere, são compostos orgânicos que possuem algum átomo de calcogênio em sua estrutura. Existe toda uma química com enorme potencial sintético que é aplicada em cima de três calcogênios, enxofre, selênio e telúrio, sendo os organocalcogênios de selênio os mais estudados dos últimos dez anos para cá, por conta de suas inúmeras aplicações como inibidores e miméticos enzimáticos, antioxidantes, anti-inflamatórios e citoprotetor.

Um composto já muito conhecido é o Ebselen (**Figura 1**), sendo esse organoselênio um fármaco com atividade anti-inflamatória, antioxidante e citoprotetora. Ele age como um mimético da glutathione peroxidase.^[4] O Ebselen é um poderoso eliminador de peróxido de hidrogênio, bem como hidroperóxidos incluindo fosfolipídeos ligados à membrana.

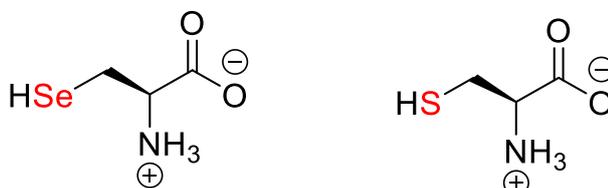
Verificou-se que vários análogos do Ebselen eliminam o peróxido de hidrogênio na presença de tióis ^[5], um deles é o disseleneto de difenila (**Figura 1**) onde evidências experimentais reforçam o interesse desse composto que também apresentou atividade antioxidante e anti-inflamatória ^[6], além da maior atividade tiol peroxidase quando comparado com o Ebselen.^[7] A sua síntese é muito mais simples e de baixo custo quando comparada ao processo empregado na síntese do Ebselen, que necessita de várias etapas complexas. Logo, inúmeros trabalhos 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 e reprodução humana bem como em outros processos fisiológicos. ^[8] Esses compostos também têm surgido como importantes agentes terapêuticos, que variam de agentes antivirais e anticâncer a suplementos alimentares naturais. ^[9]

Figura 1. Estrutura do Ebselen e do disseleneto de difenila



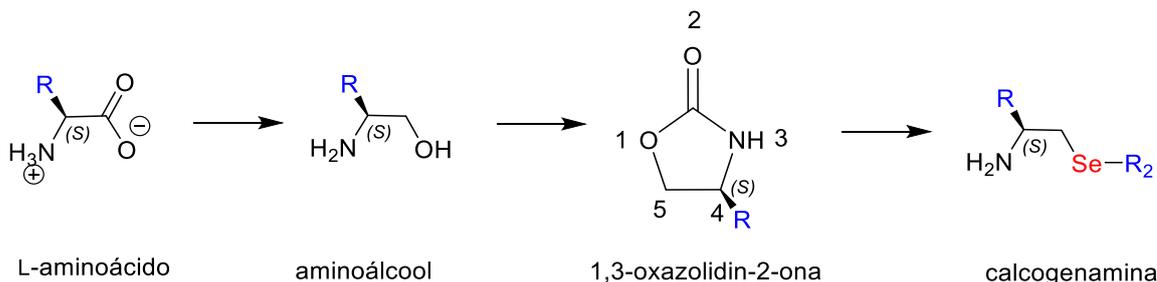
Dentre os compostos organocalcogênio, uma classe que vem atraindo grande atenção é a classe das calcogenaminas, substâncias que além do átomo de calcogênio também apresentam um átomo de nitrogênio em sua constituição. Um dos exemplos mais importantes é a selenocisteína (Sec), um aminoácido natural que está presente em várias enzimas como a GPx, a tioredoxina redutase, em enzimas 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.^[10] Logo, sendo essa classe de moléculas tão importante para o organismo e com inúmeras funções indispensáveis, é de grande interesse e aplicabilidade o desenvolvimento de novas metodologias que permitam prepará-las de maneira eficiente e com baixos custos.

Figura 2. Estrutura da selenocisteína e da cisteína



Essas calcogenaminas quirais podem ser sintetizadas pela abertura regioselectiva de anéis 2-oxazolidinonas (**Esquema 1**), uma classe de heterociclos que pode ser obtida a partir da ciclização de 1,2-aminoalcoois. 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



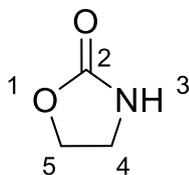
O fato de se empregar um enantiômeros puro (ou em elevada pureza óptica) é muito relevante na preparação de moléculas com finalidades terapêuticas, tendo em vista que os diferentes enantiômeros de uma mesma molécula podem apresentar atividades muito diferentes quando expostas a um ambiente quiral, como 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 má-formações congênitas. ^[11] A teratogenicidade foi posteriormente identificada como sendo uma propriedade somente do enantiômero (S). ^[12] 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.

2.2. 2-Oxazolidinonas

As 2-Oxazolidinonas (**Figura 3**) são anéis heterocíclicos de cinco membros formando uma carbamida cíclica. Esses anéis são bastante estáveis pois não possuem muita tensão interna. Além disso o anel é planar e forma ligações de hidrogênio facilitando seu empacotamento e é por isso que a maioria desses compostos são sólidos a temperatura ambiente.

Figura 3. Estrutura do anel 2-Oxazolidinona

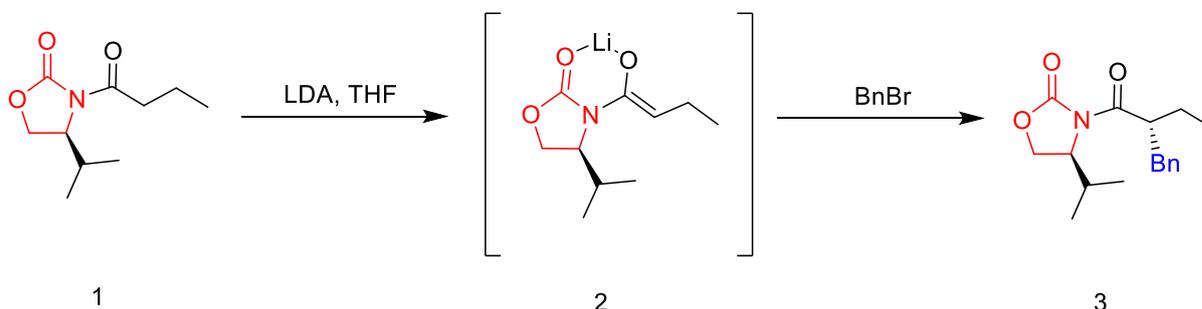


Do ponto de vista bioquímico, as oxazolidinonas são usadas principalmente como bactericida. O seu efeito antibacteriano se deve à inibição da síntese de proteínas bacterianas em estágios iniciais, apresentando um mecanismo de ação completamente diferente dos demais antibióticos, que em sua maioria atuam 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. ^[13]

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 aplicadas em muitas transformações estereoseletivas, incluindo reações aldol, ^[14] reações de alquilação ^[15] e reações de Diels-Alder. ^[16] 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 pode ser removido, geralmente através de hidrólise.

Um exemplo do uso de 2-oxazolidinona como auxiliar quiral está simplificado no **Esquema 2**. Em 1 o anel 2-oxazolidinona já acilado é substituído na posição quatro por um grupo volumoso de quiralidade controlada, reage com uma base forte (diisopropilamida de lítio - LDA) para formar o enolato 2, que em seguida reage com o brometo de benzila (BnBr) realizando uma alquilação enantioselectiva gerando 3. Que pode ser hidrolisado obtendo-se o produto com quiralidade controlada e o anel 2-oxazolidinona que pode ser recuperado e reutilizado.

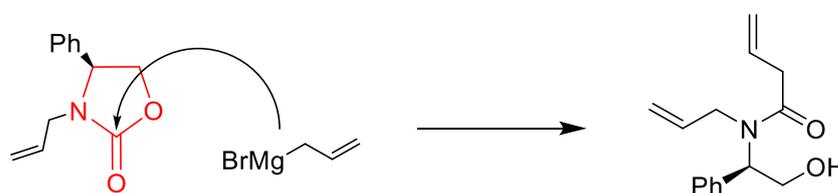
Esquema 2. 2-oxazolidinona como auxiliar quiral em etapas de indução de quiralidade popularizada por David Evans ^[15]



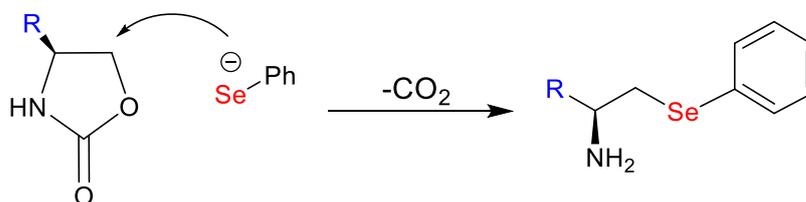
2.3. Abertura de 2-oxazolidinonas

Os anéis 2-oxazolidinonas geralmente são muito estáveis podendo ser armazenados por longos períodos sob refrigeração. Além disso, os derivados cujo átomo de nitrogênio está ligado a um hidrogênio se apresentam no estado sólido, o que facilita muito o seu manuseio e a sua purificação. Essas características são bastante desejáveis para um intermediário ou material de partida em qualquer rota sintética. Por outro lado, essa estabilidade faz com que reação de abertura das 2-oxazolidinonas não seja uma tarefa fácil, especialmente nos casos onde o nitrogênio não está substituído. Os poucos estudos existentes envolvendo a abertura desse tipo de anéis 2-oxazolidinonas geralmente envolvem nucleófilos duros que tendem a atacar no carbono carbonílico, levando à obtenção de amidas (**Esquema 3**) ^[17].

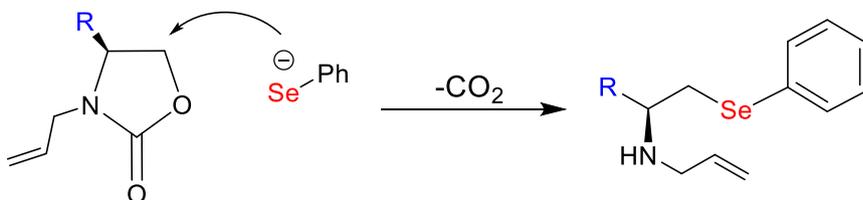
Esquema 3. Obtenção de amidas utilizando nucleófilos duros



Por isso no presente trabalho foi desenvolvida uma metodologia de abertura desses anéis 2-oxazolidinonas com espécies nucleofílicas de calcogênios, para gerar as calcogenaminas na sua forma de amina livre, sem a necessidade de uma etapa prévia de proteção/ativação do nitrogênio (**Esquema 4**). Etapas de proteção e desproteção acarretam em mais duas etapas reacionais, encarecendo assim o produto final e diminuindo seu rendimento total. ^[18]

Esquema 4. Obtenção de aminas utilizando nucleófilos moles de calcogenolato

Como os métodos de abertura dessas 2-oxazolidinonas desprotegidas na literatura apresentam baixos rendimentos, uma possível saída para esse problema, seria a troca do hidrogênio azo por um grupo alila que não é somente um grupo protetor, mas sim uma cadeia carbônica que mantém a integridade na amina após a reação de abertura, gerando assim uma amina secundária, também de grande interesse sintético. Além do que agora teria uma outra cadeia carbônica na molécula que pode ser variada e modificada, gerando assim um leque ainda maior de moléculas com diferentes propriedades (**Esquema 5**).

Esquema 5. Obtenção de aminas secundárias utilizando nucleófilos moles de íon calcogenolato

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 calcogenolatos atuando como nucleófilos.

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 ^1H e de ^{13}C , HRMS, entre outras.

4. SESSÃO EXPERIMENTAL

4.1. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1.1. 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 THF foi refluxado sob sódio metálico e posteriormente, armazenado em frasco âmbar na presença de peneira molecular. 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 cuba de iodo e luz ultravioleta. Os aminoácidos utilizados foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem purificação prévia.

4.1.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e de ^{13}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. Também foi utilizado o espectrômetro da marca Bruker Fourier 300 (300 MHz ^1H) pertencente ao departamento de Farmácia. As amostras analisadas foram preparadas por meio da dissolução dos respectivos compostos em clorofórmio deuterado (CDCl_3). Os deslocamentos químicos (δ) estão

relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao TMS (0,00 ppm), padrão para RMN ^1H ou ao CDCl_3 (77,16 ppm) padrão para RMN de ^{13}C .

4.1.3. 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 (CH_2Cl_2) como solvente. O aparelho encontra-se localizado no Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME).

4.1.4. Ponto de fusão

Os valores de ponto de fusão (p.f.) foram determinados em um aparelho de fusão Microquímica modelo APF-301, não aferido.

4.1.5. Rotaevaporadores

Para a remoção dos solventes foram utilizados evaporador rotativo da marca Büchi HB-140, modelo Vacuum Pump V-700 e uma linha de vácuo para a secagem final dos produtos, equipada com uma bomba de alto vácuo Edwards modelo RV3, código número A652-01-906.

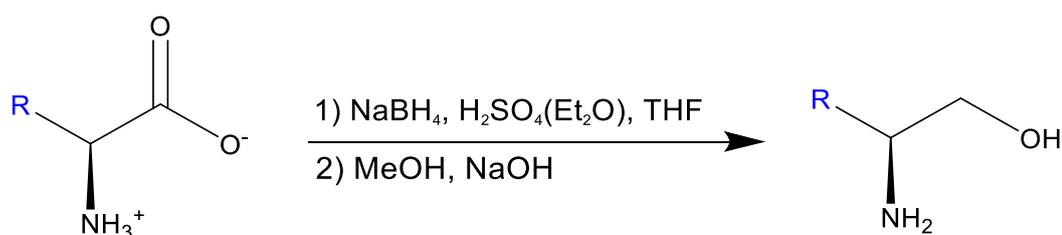
4.1.6. Polarímetro

A análise de rotação óptica para cálculo da rotação específica $[\alpha]$ foi realizada em polarímetro Schmidt-Haensch modelo Polartronic E, com lâmpada de sódio de 589 nm, em cubeta de 1,07 dm.

4.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

4.2.1. Redução dos L-aminoácidos

Esquema 6. Preparação dos aminoálcoois **2a-2d**



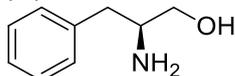
R= i-Pr, i-Bu, Ph, Bn

Os L-aminoácidos foram reduzidos segundo o procedimento descrito na literatura ^[19]:

Em um balão de uma boca de junta esmerilhada, foram adicionados o respectivo aminoácido (100 mmol) e o borohidreto de sódio (NaBH₄, 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 1:2 de ácido sulfúrico em éter etílico (20 mL, 6,6 mL de H₂SO₄ em 13,4 mL de Et₂O). Esta solução foi adicionada lentamente, por gotejamento, para evitar a evolução violenta de gases e que seja projetado material para fora do balão reacional. Depois que todo o ácido for adicionado ao sistema, o resfriamento foi mantido por mais quinze minutos, em seguida o banho de gelo foi removido e o sistema foi agitado à temperatura ambiente por 12h. 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 rotaevaporador 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 3h. 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, quando sólido, ou por destilação a vácuo, quando líquido a temperatura ambiente.

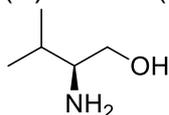
(S)-fenilalaninol (**2a**):



Rendimento: 95%. Sólido branco. P.F. = 86-91 °C (Lit.: 90-91 °C)^[21]

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): 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).

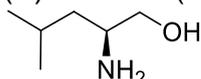
(S)-valinol (**2b**):



Rendimento: 96%. Óleo amarelado

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 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).

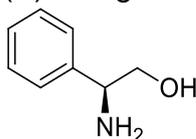
(S)-leucinol (**2c**):



Rendimento: 95%. Óleo amarelo.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 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**):

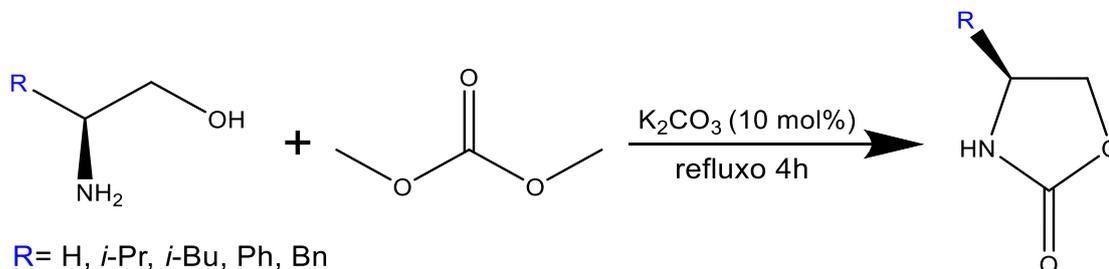


Rendimento: 88%. Sólido branco. P. F. = 70-74 °C (Lit.: 74-76 °C)^[17]

RMN DE ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 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).

4.2.2. Síntese das 2-oxazolidinonas

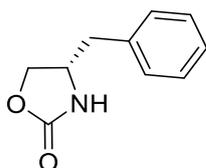
Esquema 7. Preparação dos anéis 2-oxazolidinonas **3a-3e**



As 2-oxazolidinonas foram sintetizadas segundo procedimento descrito na literatura [20]:

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 4h. 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 rotaevaporador. Os produtos brutos foram purificados por cristalização.

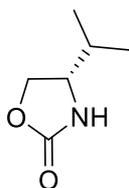
(*S*)-2-oxazolidinina derivada da fenilalanina (**3a**):



Rendimento: 87%. Sólido cristalino. P. F. = 84-86°C.

RMN DE ¹H (200 MHz, CDCl₃): 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).

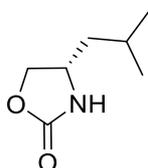
(S)-2-oxazolidinona derivada da valina (**3b**):



Rendimento: 88 %. Sólido cristalino. P. F. = 68-70 °C.

RMN DE ¹H (200 MHz, CDCl₃): 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).

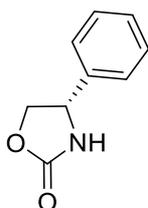
(S)-2-oxazolidinona derivada da leucina (**3c**):



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

RMN DE ¹H (200 MHz, CDCl₃): 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).

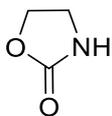
(S)-2-oxazolidinona derivada da fenilglicina (**3d**):



Rendimento: 81%. Sólido cristalino. P. F. = 129-131°C.

RMN DE ¹H (200 MHz, CDCl₃): 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).

2-oxazolidinona derivada da etanolamina (**3e**):

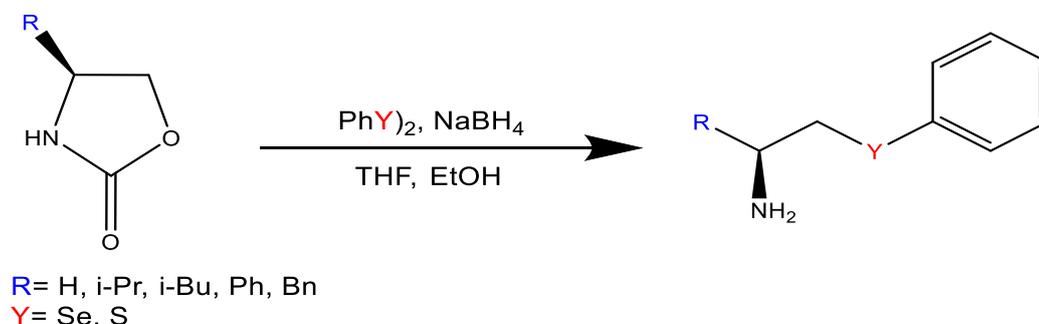


Rendimento: 51%. Sólido cristalino. P. F. = 81-83 °C

RMN DE ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 5.17 (s, 1H), 4.47 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H).

4.2.3. Síntese das calcogenaminas via reação de abertura de 2-oxazolidinonas

Esquema 8. Preparação das calcogenaminas **4a-4e** e **5a-5e**

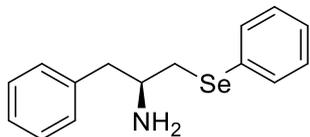


As calcogenaminas foram sintetizadas segundo o esquema geral mostrado acima, onde a respectiva 2-oxazolidinona foi diluída em THF sob atmosfera inerte. Em um segundo balão reacional, o ânion calcogenolato (espécie nucleofílica) foi gerado, através da redução do respectivo dicalcogeneto pelo boroidreto 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 previamente flambado e 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 4h. 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

rotaevaporador. A mistura foi então purificada por coluna cromatográfica em gel de sílica usando-se acetato de etila, hexano e trietilamina como eluentes.

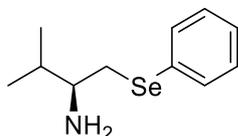
(S)-Fenilseleneto derivado da fenilalanina (**4a**):



Rendimento: 87%. Líquido incolor. $[\alpha]_D^{20} = +33,9$ [CH_2Cl_2 , $c=1$ g/mL 25°C];

RMN DE ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.47 – 7.44 (m, 2H), 7.30 – 7.18 (m, 6H), 7.16 – 7.12 (m, 2H), 3.21 – 3.14 (m, 1H), 3.11 (dd, $J = 12.3, 4.2$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 8.5, 4.8$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 7.5, 4.8$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 13.3, 7.9$ Hz, 1H), 1.57 (s, 2H). **RMN DE ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ 138.67, 132.56, 130.03, 129.21, 129.07, 128.46, 126.87, 126.39, 52.39, 43.85, 36.48. **DEPT 135 (101 MHz, CDCl_3):** δ 132.63, 129.30, 129.16, 128.56, 126.97, 126.49, 52.46, 43.92, 36.53. **HRMS:** (ESI) calculado para FORMULA $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292,0526; encontrado: 292,0599.

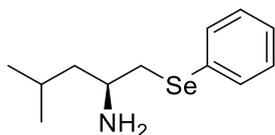
(S)-Fenilseleneto derivado da valina (**4b**):



Rendimento: 69%. Líquido incolor.

RMN DE ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.53 – 7.49 (m, 3H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 3.15 (dd, $J = 11.6, 2.9$ Hz, 1H), 2.82 – 2.66 (m, 2H), 1.76 – 1.64 (m, 6H), 1.48 (s, 2H), 0,91 (dd $J = 6,8, 4.0$ Hz, 6H). **HRMS:** (ESI) calculado para FORMULA $[\text{M}+\text{H}]^+$ 244,0602; encontrado: 244,0526.

(S)-Fenilseleneto derivado da leucina (**4c**):



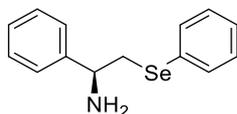
Rendimento: 45%. Líquido incolor.

RMN DE ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 3H), 3.09 (dd, $J = 12.0, 3.8$ Hz, 1H), 3.02 – 2.91 (m, 1H), 2.77 (dd, $J = 12.0, 8.2$ Hz, 1H), 1.77 –

1.61 (m, 1H), 1.48 (s, 2H), 1.29 (dd, $J = 10.0, 4.4$ Hz, 2H), 0.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 6H).

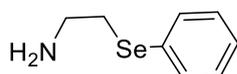
HRMS: (ESI) calculado para FORMULA $[M+H]^+$ 258,0758; encontrado: 258,0683.

(S)-Fenilseleneto derivado da fenilglicina (**4d**):



Observação: O rendimento do composto não pode ser determinado assim como seu espectro de RMN, pois após ser isolado o mesmo começa a degradar, dando origem ao disseleneto de origem e composto/compostos não caracterizados.

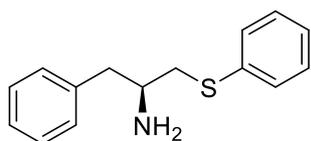
Fenilseleneto derivado da etanolamina (**4e**):



Rendimento: 71 %. Líquido incolor.

RMN DE ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.51 (dd, $J = 6.3, 3.1$ Hz, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 3H), 3.04 – 2.87 (m, 3H), 1.55 (s, 2H). **HRMS:** (ESI) calculado para FORMULA $[M+H]^+$ 202,0027; encontrado: 202,0128.

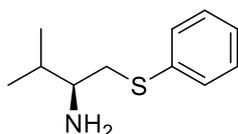
(S)-Fenilsulfeto derivado da fenilalanina (**5a**):



Rendimento: 59%. Líquido incolor.

RMN DE ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.32 – 7.14 (m, 10H), 3.22 – 3.08 (m, 2H), 2.89 – 2.74 (m, 2H), 2.64 (dd, $J = 13.3, 7.7$ Hz, 1H), 1.49 (s, 2H). **RMN DE ^{13}C (50 MHz, CDCl_3):** δ 138.62, 136.13, 132.40, 132.07, 129.43, 129.28, 128.95, 128.52, 126.47, 126.12, 51.85, 43.40, 41.60. **DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3):** δ 129.43, 129.28, 128.95, 128.53, 126.47, 126.12, 51.84, 43.40, 41.59. **HRMS:** (APPI) calculado para FORMULA $[M+H]^+$ 244,1082; encontrado: 244,11537.

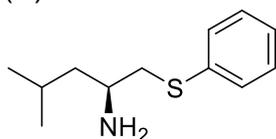
(S)-Fenilsulfeto derivado da valina (**5b**):



Rendimento: 31%. Líquido incolor.

RMN DE ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.38 – 7.15 (m, 5H), 3.23 – 3.12 (m, 1H), 2.77 – 2.66 (m, 2H), 1.78 – 1.66 (m, 1H), 1.51 (s, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,3 Hz, 6H **RMN DE ¹³C (50 MHz, CDCl₃):** δ 136.34, 129.44, 128.88, 126.03, 55.43, 40.13, 32.98, 19.18, 17.55. **DEPT 135 (50 MHz, CDCl₃):** δ 129.43, 128.89, 126.04, 55.42, 40.10, 32.97, 19.18, 17.55. **HRMS:** (ESI) calculado para FORMULA [M+H]⁺ 196,1082; encontrado: 196,1154.

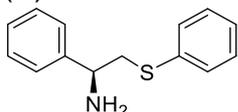
(S)-Fenilsulfeto derivado da leucina (**5c**):



Rendimento: 21%. Líquido incolor.

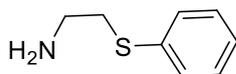
RMN DE ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.39 – 7.15 (m, 5H), 3.10 (dd, *J* = 12.9, 3.8 Hz, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 1H), 2.72 (dd, *J* = 12.9, 8.4 Hz, 1H), 1.80 – 1.64 (m, 1H), 1.53 (s, 2H), 1.30 (dd, *J* = 10.3, 4.6 Hz, 2H), 0.88 (dd, *J* = 8.8, 6.6 Hz, 6H). **RMN DE ¹³C (50 MHz, CDCl₃):** δ 136.37, 129.54, 128.88, 126.08, 48.21, 46.48, 43.20, 24.95, 23.24, 22.04. **DEPT 135 (50 MHz, CDCl₃):** δ 129.53, 128.89, 126.08, 48.19, 46.47, 43.18, 24.95, 23.25, 22.04. **HRMS:** (ESI) calculado para FORMULA [M+H]⁺ 210,1238; encontrado: 210,1310.

(S)-Fenilsulfeto derivado da fenilglicina (**5d**):



Observação: O rendimento do composto não pode ser determinado assim como seu espectro de RMN, pois após ser isolado o mesmo começa a degradar, dando origem ao dissulfeto de origem e composto/compostos não caracterizados.

Fenilsulfeto derivado da etanolamina (**5e**):

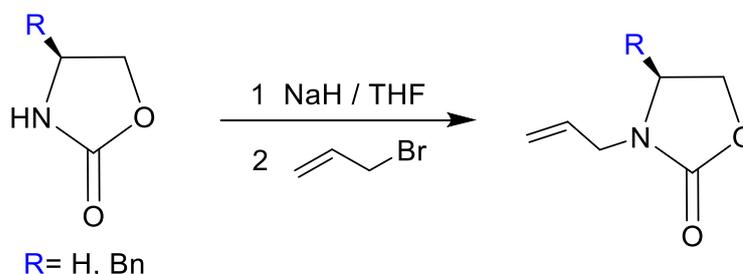


Rendimento: 84%. Líquido incolor.

RMN DE ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.39 – 7.14 (m, 5H), 2.99 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.88 (dd, $J = 9.2, 3.4$ Hz, 1H), 1.59 (s, 2H). **HRMS:** (ESI) calculado para FORMULA $[\text{M}+\text{H}]^+$ 154,0612; encontrado: 154,0682.

4.2.4. Síntese das 2-oxazolidinonas *N*-aliladas

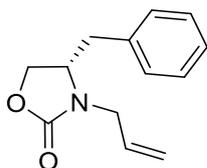
Esquema 9. Preparação dos anéis 2-oxazolidinonas *N*-alilados **6a-6b**:



As 2-oxazolidinonas *N*-aliladas foram sintetizadas segundo procedimento descrito na literatura ^[19]:

Em um balão de duas bocas previamente flambado e sob atmosfera de argônio foi adicionada a 2-oxazolidinona (1 mmol) e o THF (6 mL), em seguida com muito cuidado adicionou-se o hidreto de sódio e o sistema foi deixado sob agitação magnética por 30 minutos, depois desse tempo foi adicionado o brometo de alila e o sistema foi posto em refluxo por 8h. 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.

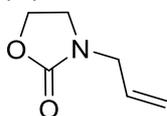
(S)-2-oxazolidinona derivada da fenilalanina *N*-alilada (**6a**):



Rendimento: 48%. Líquido incolor

RMN DE ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7.38 – 6.97 (m, 5H), 5.91 – 5.69 (m, 1H), 5.31 – 5.18 (m, 2H), 4.30 – 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).

(S)-2-oxazolidinona derivada da etanolamina *N*-alilada (**6b**):

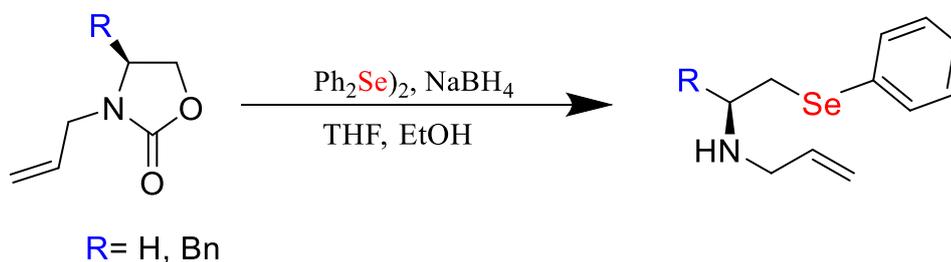


Rendimento: 48%. Líquido incolor.

RMN DE ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 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).

4.2.5. Síntese das calcogenaminas *N*-aliladas

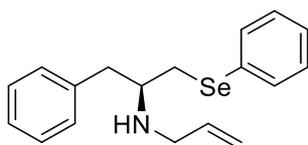
Esquema 10. Procedimento de abertura das 2-oxazolidinonas *N*-aliladas **7a-7b**



As calcogenaminas foram sintetizadas segundo o esquema geral mostrado acima, onde a respectiva 2-oxazolidinona *N*-alilada 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 previamente flambado e sob atmosfera de argônio foi adicionada a 2-oxazolidinona *N*-alilada (1 mmol) e o THF (5 mL). Enquanto isso foi preparada a segunda solução, onde, a uma mistura de dicalcogeneto (0,6 mmol) e boridreto 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 posto em refluxo por 4h. 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 rotaevaporador. A mistura foi então purificada por coluna cromatográfica em gel de sílica usando-se acetato de etila, hexano e trietilamina como eluentes.

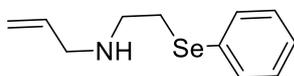
(*S*)-Fenilseleneto derivado na fenilalanina *N*-alilada (**7a**):



Rendimento: 91%. Líquido incolor.

RMN DE ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.31 – 7.12 (m, 8H), 5.85 – 5.71 (m, 1H), 5.11 – 4.98 (m, 2H), 3.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.09 – 2.73 (m, 5H), 1.58 (s, 1H). **HRMS:** (APPI) calculado para FORMULA [M+H]⁺ 332,0839; encontrado: 332,0910.

Fenilseleneto derivado da etanolamina *N*-alilada (**7b**):



Rendimento: 97%. Líquido incolor.

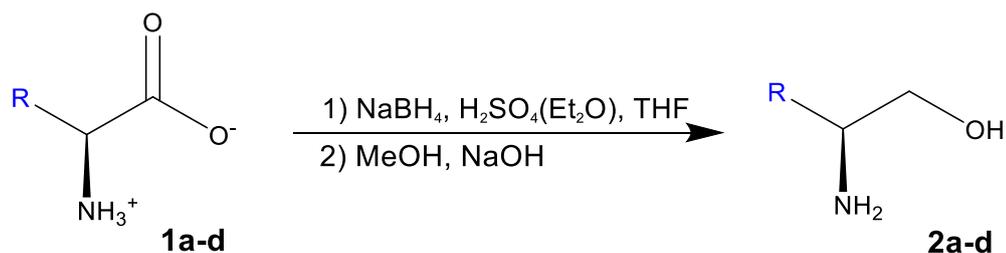
RMN DE ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 3H), 5.94 – 5.78 (m, 1H), 5.10 (dd, *J* = 20.3, 14.1 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.59 (s, 1H). **HRMS:** (ESI) calculado para FORMULA [M+H]⁺ 242,0370; encontrado: 242,0440.

5. APRESENTAÇÃO DE DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

5.1. Redução dos L-aminoácidos

No que diz respeito a redução dos aminoácidos aos seus respectivos aminoálcoois os resultados foram bastante satisfatórios como mostrado na **Tabela 1** 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 alumínio e lítio, sendo assim necessário o uso de solventes anidros e reações em atmosfera inerte, o que encarece a reação e aumenta seu grau de dificuldade.

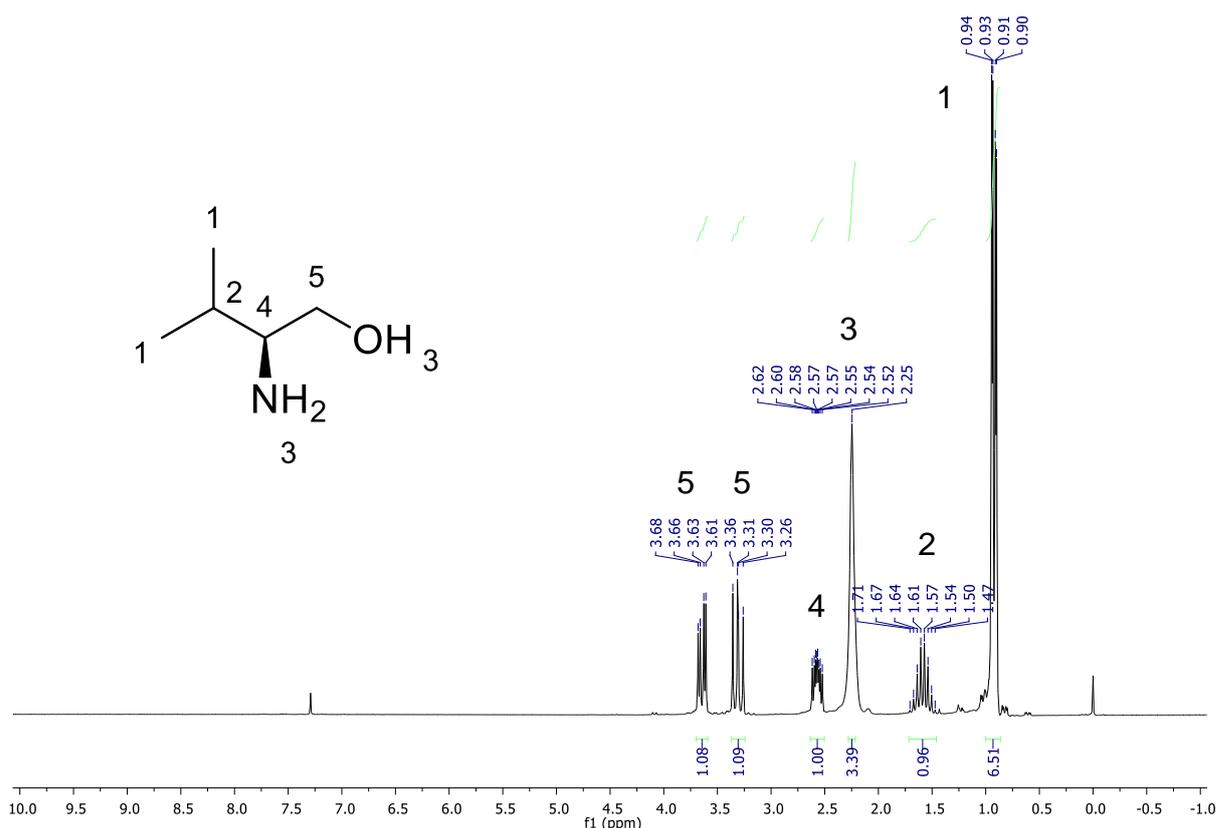
Tabela 1. Preparação dos (S)-aminoálcoois. **2a-2d**



#	R	Aminoácido	Aminoálcoois	Rendimento
1	Bn	1a	(S)- Fenilalaninol 2a	95%
2	<i>i</i> -Pr	1b	(S)-Valinol 2b	96%
3	<i>i</i> -Bu	1c	(S)- Leucinol 2c	93%
4	Ph	1d	(S)- Fenilglicinol 2d	88%

Os aminoálcoois sólidos são facilmente purificados por cristalização, 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 4. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto Valinol

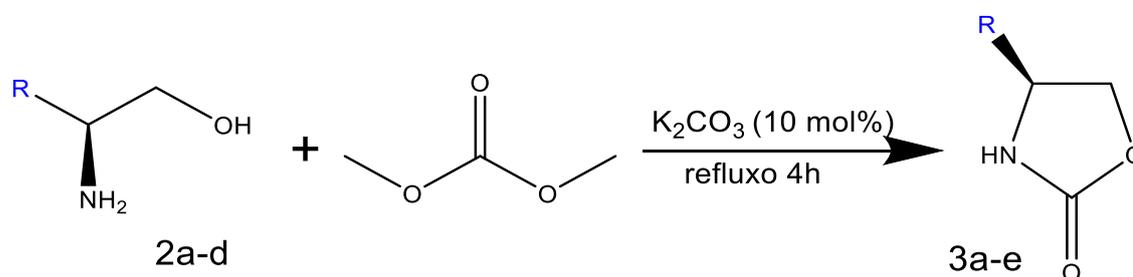


No espectro de RMN ^1H (**Figura 1**), pode-se observar em 0,90 e 0,94 ppm um duplo dubleto com integral relativa correspondente a 6 hidrogênios, referente as duas metilas do substituinte isopropil. Localizado entre 1,45 e 1,71 ppm, é possível observar um multipeto com integral relativa para 1 hidrogênio, referente ao CH vizinho das metilas do substituinte isopropil. Em 2,25 ppm, pode-se observar um singlete com integral relativa a 3 hidrogênios, referente ao hidrogênio ligado ao oxigênio do grupo OH e mais 2 hidrogênios referentes a ligação NH_2 . Localizado entre 2,52 e 2,62 ppm, tem-se um multipeto com integral relativa para 1 hidrogênio, referente ao CH quiral. Localizado entre 3,26-3,36 e 3,61-3,68 ppm, é possível observar dois duplos dubletos com integral relativa de 1 hidrogênio para cada, referentes ao CH_2 vizinho da hidroxila.

5.2. Síntese das 2-oxazolidinonas

Na ciclização dos aminoálcoois para obtenção dos anéis 2-oxazolidinonas os rendimentos também foram bastante satisfatórios, exceto para o anel mais simples derivado da etanolamina, este com rendimento de 51% como mostra a **Tabela 2** abaixo. Esse método além de muito eficiente e de fácil uso, se mostra interessante pois é rápido e faz uso de um solvente verde no caso dimetilcarbonato que além de barato, é o próprio reagente responsável pela ciclização.

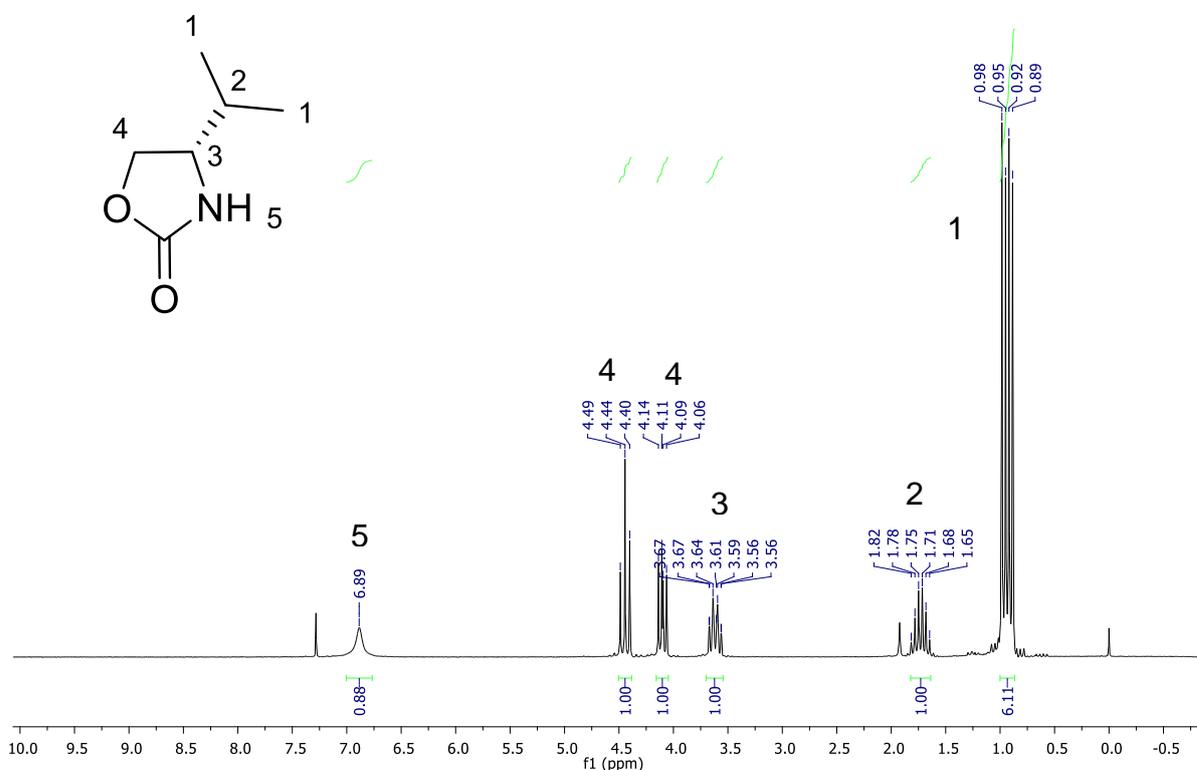
Tabela 2. Preparação dos anéis 2-oxazolidinonas **3a-3e**



#	R	Aminoálcool	2-oxazolidinonas	Rendimento
1	Bn	2a	 3a	87%
2	<i>i</i> -Pr	2b	 3b	88%
3	<i>i</i> -Bu	2c	 3c	82%
4	Ph	2d	 3d	81%
5	H	etanolamina	 3e	51%

É conveniente destacar que todas as 2-oxazolidinonas foram purificadas por cristalização, obtendo-se belos cristais incolores no formato de agulhas, com exceção do derivado da leucina que apresenta-se sólido em temperatura ambiente, porém com um baixo ponto de fusão, por isso este foi purificado por coluna cromatográfica. Para confirmar o sucesso das reações, foram feitas análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, para exemplificar tem-se o espectro discutido abaixo:

Figura 5. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da 2-oxazolidinona derivada do Valinol



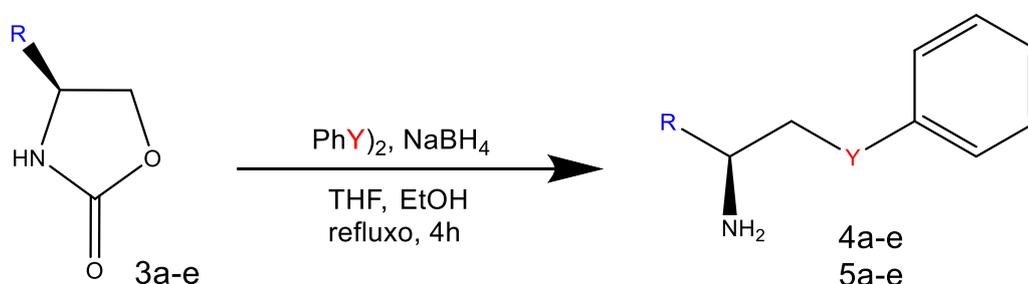
No espectro de RMN ^1H (Figura 2), pode-se observar em 0,89 e 0,98 ppm um duplo dubleto com integral relativa correspondente a 6 hidrogênios, referente as duas metilas do substituinte isopropil. Localizado entre 1,65 e 1,82 ppm, é possível observar um multipeto com integral relativa para 1 hidrogênio, referente ao CH vizinho das metilas do substituinte isopropil. Localizado entre 3,56 e 3,67 ppm, há um multipeto com integral relativa para 1 hidrogênio, referente ao CH quiral. Localizado entre 4,06-4,14 e 4,40-4,49 ppm, é possível observar um duplo dubleto e um tripleto respectivamente, com integral relativa de 1 hidrogênio para cada, referentes ao CH_2 vizinho ao oxigênio do anel. Em 6,89 ppm, pode-se observar um

singleto com integral relativa a 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio.

5.3. Síntese das calcogenaminas

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

Tabela 3. Otimização para preparação das calcogenaminas

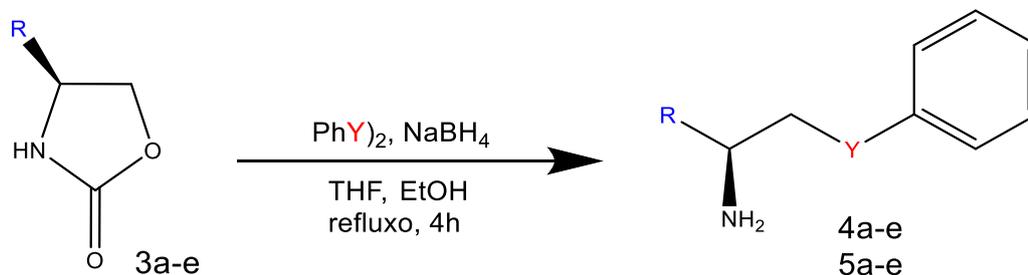


Entrada	Y	R	Solvente	NaBH ₄	Rendimento
1	Se	Bn	EtOH 95% 0,6 mL THF 7,0 mL	1,2mmol	Não reage
2	Se	Bn	Etanol 95% 0,6 mL THF 7,0 mL	3,0 mmol	87%
3	Se	Bn	Etanol 99% 0,6 mL THF 7,0 mL	3,0mmol	11%
4	Se	Bn	Metanol 99% 0,6 mL THF 7,0 mL	3,0mmol	75%
5	Se	Bn	Etanol 95% 0,6mL H ₂ O 0,05 mL THF 7,0 mL	3,0mmol	76%
6	Se	Bn	H ₂ O 0,1 mL THF 7,0 mL	3,0mmol	73%

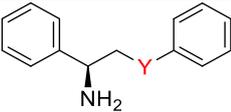
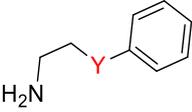
O primeiro ponto que deve ser atentado é o indispensável excesso de boridreto de sódio, uma vez que a primeira reação não foi bem sucedida utilizando-se de um equivalente. Então padronizou-se um excesso de boridreto para todas as reações, pode-se observar que a reação precisa de um solvente um pouco 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 alcançaram um rendimento aproximado e maior que 70%, porém quando se fez uso de etanol absoluto o rendimento da reação ficou na casa dos 11%.

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. Na **Tabela 4** é mostrado o rendimento de abertura dos anéis 2-oxazolidinona derivados de aminoácidos, com calcogenolatos de selênio e enxofre.

Tabela 4. Preparação das calcogenaminas **4a-4e** e **5a-5e**

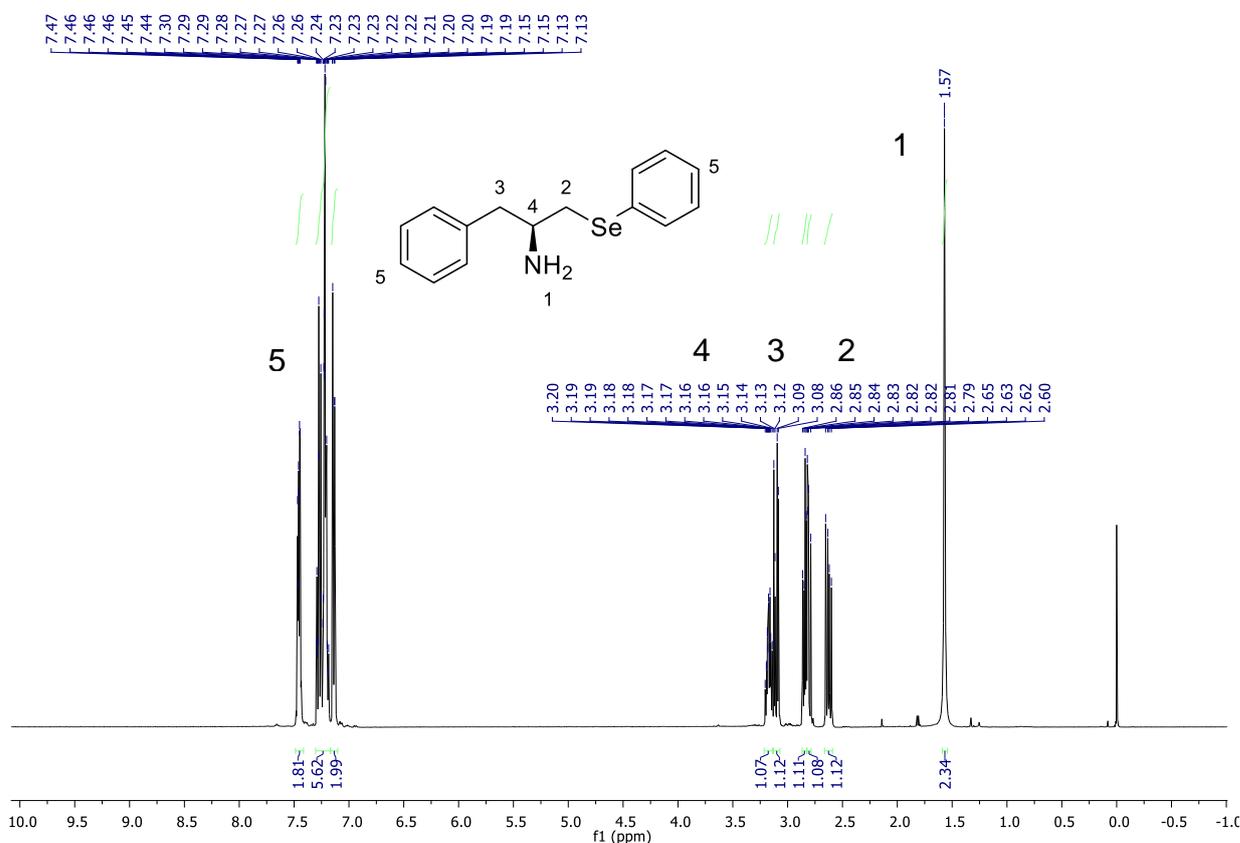


#	R	2-oxazolidinona	Calcogenamina	Rendimento (Y=Se)	Rendimento (Y=S)
1	Bn	3a		4a - 87%	5a - 59%
2	<i>i</i> -Pr	3b		4b - 45%	5b - 21%
3	<i>i</i> -Bu	3c		4c - 69%	5c - 31%

4	Ph	3d		4d -Degrada	5d -Degrada
5	H	3e		4e - 71%	5e - 84%

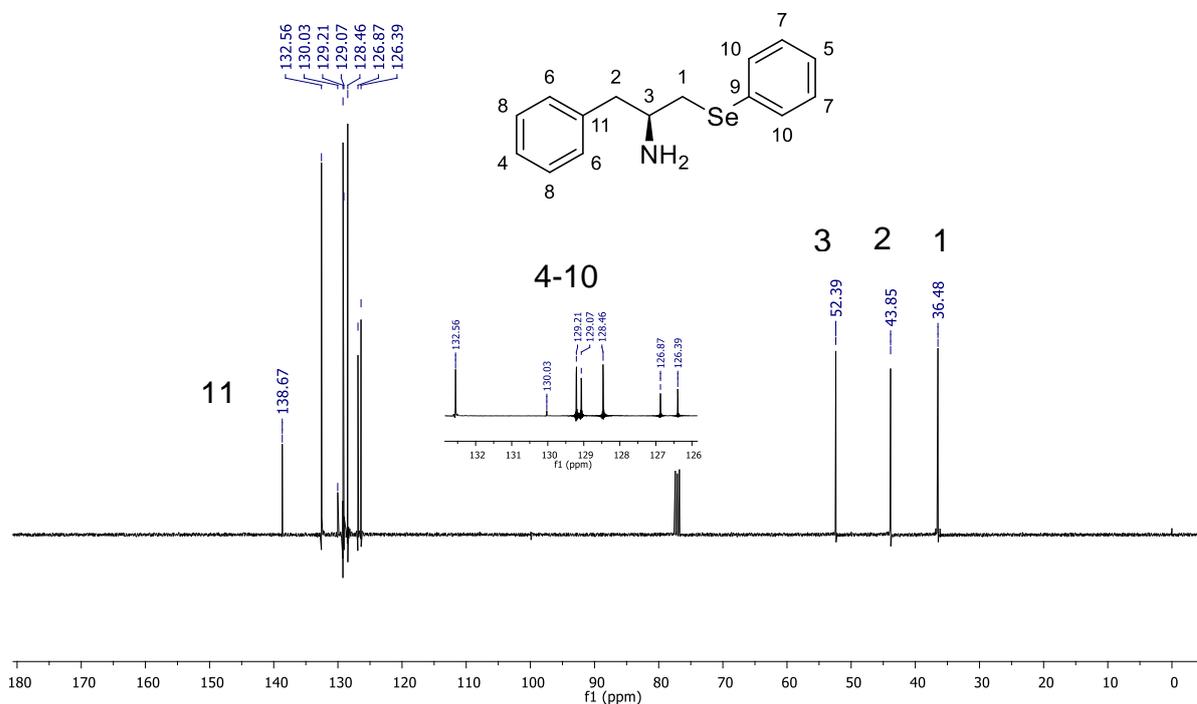
Como a reação foi otimizada para o derivado da fenilalanina, esta obteve um rendimento ótimo de 87%, não significa portanto que o tempo de reação utilizado seja o ideal para os outros derivados, por isso alguns rendimentos não foram muito satisfatórios, mas que podem ser melhorados. O mais importante para reação é a obtenção de amina livre com uma única etapa reacional e com apenas 4h de reação. Uma vez, que não se tinha métodos de abertura de anéis 2-oxazolidinonas para obtenção de aminas livres, o trabalho utilizado como base para essa abertura, protegia o nitrogênio do ciclo com o grupo Boc, e mesmo assim a tempo de reação era de 48h. Obviamente esse método não é muito interessante 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, são gastos dois dias sob refluxo, além do fato de serem necessários 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 e enxofre. Para confirmar o sucesso das reações, foram feitas análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, para exemplificar tem-se um espectro discutido abaixo:

Figura 6. Espectro de RMN de ^{13}H (400 MHz, CDCl_3) do (*S*)-Fenilseleneto derivado da fenilalanina (**4a**):



No espectro de RMN ^1H (**Figura 3**), pode-se observar em 1,57 ppm um pico de integral relativa de dois que corresponde aos hidrogênios da amina, em 3,14 e 3,20 temos um multipeto com integral relativa correspondente a um hidrogênio, referente ao CH ligado ao grupo amina. Localizado entre (2,60-2,65), (2,79-2,82), (2,83-2,86) e (3,08-3,13), é possível observar quatro duplos dubletos com integral relativa de um hidrogênio cada, referente ao CH_2 vizinho do selênio e ao CH_2 vizinho do anel aromático. E na região dos aromáticos é possível observar três multipletos com integral relativa para 10 hidrogênios, referente aos CH dos dois anéis aromáticos.

Figura 7. Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) (*S*)-Fenilseleneto derivado da fenilalanina (**4a**):



Pela análise dos espectros de RMN ^{13}C (**Figura 4**), foi possível fazer a atribuição para os átomos de carbono da estrutura do composto. Em 36,48 ppm aparece o sinal referente ao carbono CH_2 vizinho do selênio. Em 43,85 ppm, temos o pico referente ao carbono CH_2 vizinho do anel aromático. Em 52,39 ppm, tem-se 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. 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 5**), uma vez que não aparecem no espectro.

Figura 8. Espectro de RMN de DEPT-135 (400 MHz) em CDCl_3 do composto **4a**

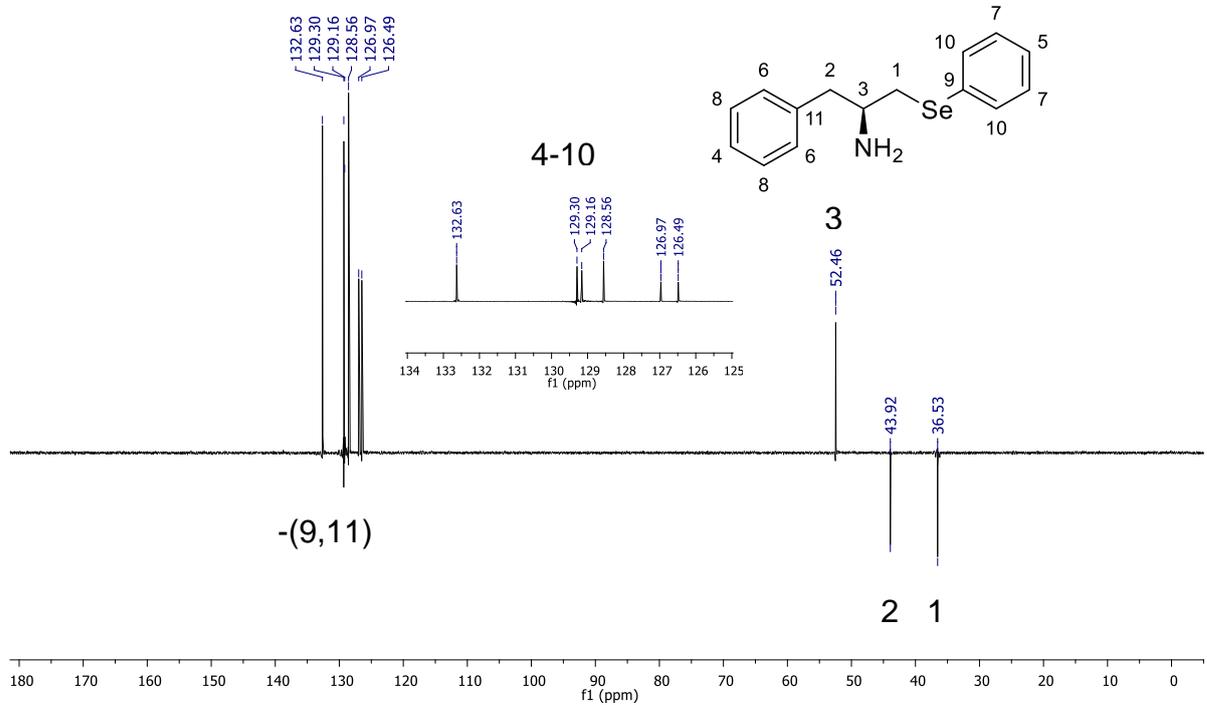
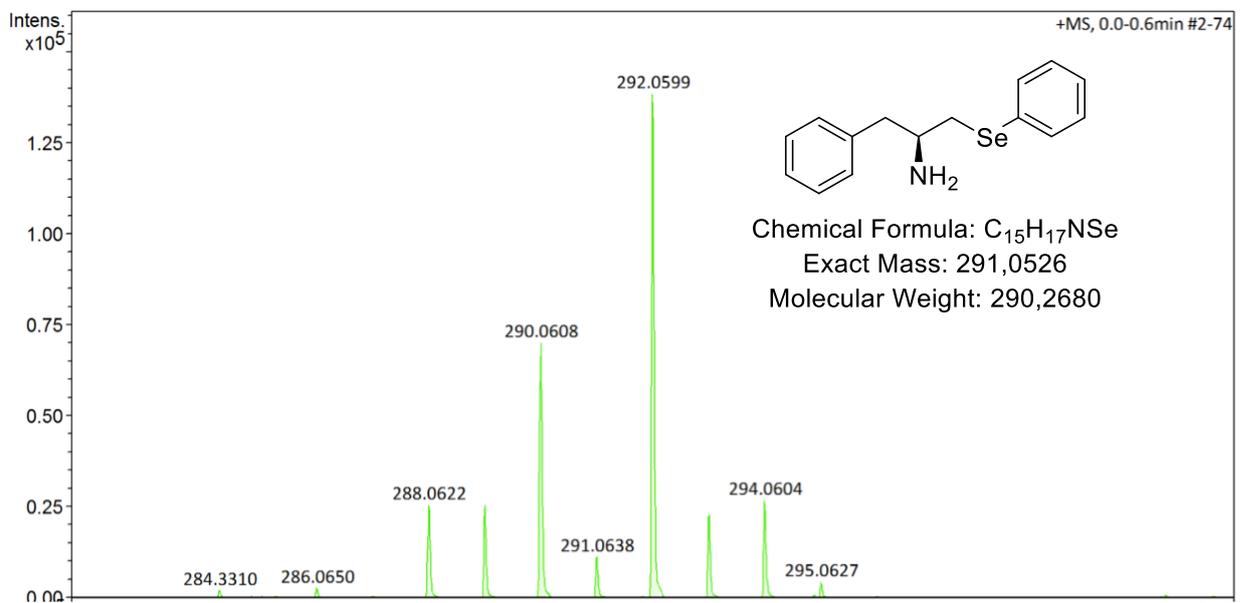


Figura 9. Espectroscopia de massas de alta resolução do composto **4a** utilizando fonte de ionização ESI

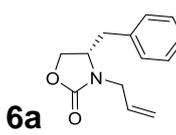
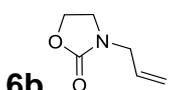


Por fim, o produto foi caracterizado por espectrometria de massas de alta resolução, onde foi utilizado uma fonte de ionização APPI positivo com m/z calculado para $C_{15}H_{17}NSe$ $[M+H]^+$ em 292,0526 que coincide com o m/z encontrado de 292,0599 confirmando a estrutura do composto **4a**.

5.4. Síntese das 2-oxazolidinonas *N*-aliladas

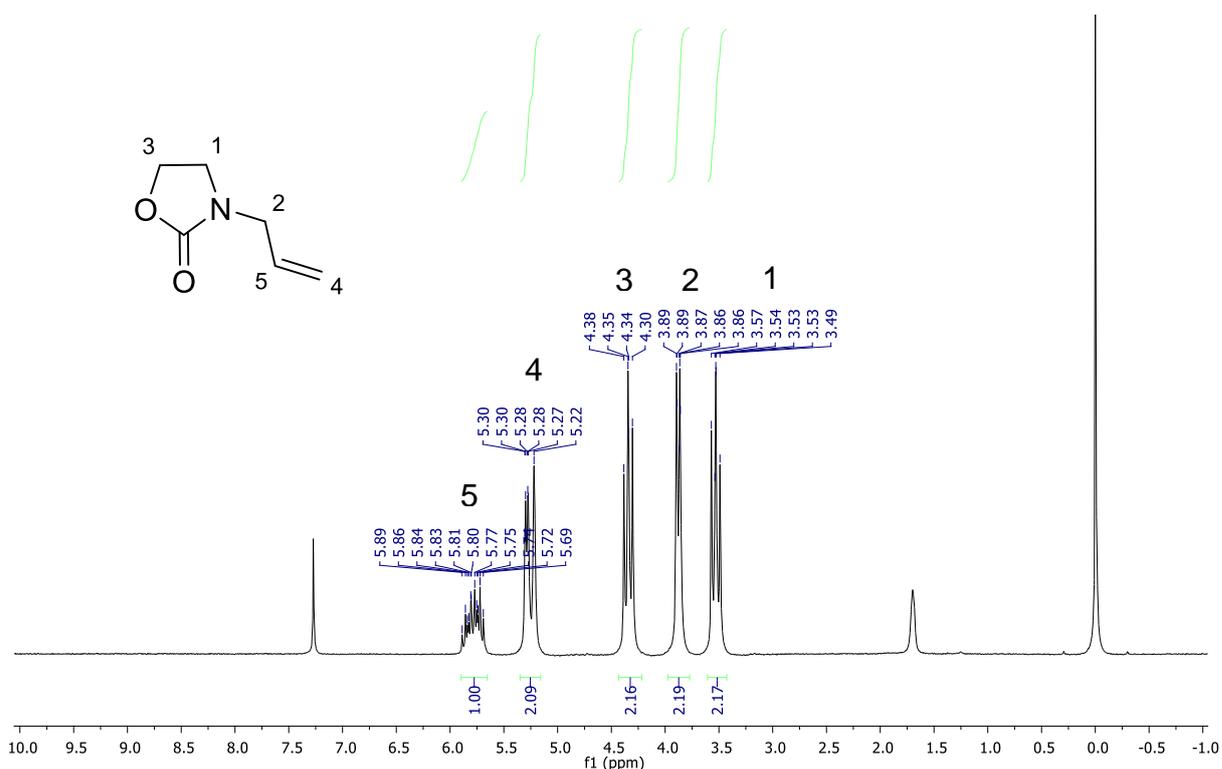
Para obter uma maior variabilidade de moléculas os anéis 2-oxazolidinonas também podem ser alquilados antes da abertura. Essa reação é muito interessante do ponto de vista sintético uma vez que permite uma mono alquilação, o que seria muito difícil de se obter após abertura, pois teria-se uma amina primária. Além dessa grande vantagem, também pode-se modificar ainda mais o grupamento adicionado antes da abertura pois há uma dupla terminal. Infelizmente o alquilação não obteve bons rendimentos, porém foram feitos somente alguns testes e não houve tempo suficiente para otimizar a reação.

Tabela 5. Preparação dos anéis 2-oxazolidinonas *N*-alilados **6a-6b**

#	R	2-oxazolidinonas	2-oxazolidinonas aliladas	Rendimento
1	H	3d	 6a	48%
2	Bn	3e	 6b	48%

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

Figura 10. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da 2-oxazolidinona derivada da etanolamina aliçada

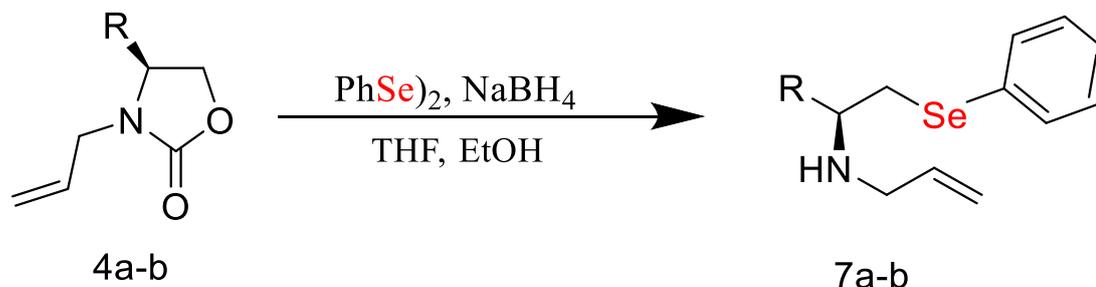


No espectro de RMN ^1H (**Figura 7**), pode-se observar em 3,49 e 3,57 ppm um multiplete com integral relativa correspondente a 2 hidrogênios, referente ao CH_2 do ciclo ligado ao nitrogênio. Localizado entre 3,86 e 3,89 ppm, é possível observar um multiplete com integral relativa para 2 hidrogênios, referente ao CH_2 vizinho do nitrogênio fora do ciclo. Localizado entre 4,30 e 4,38 ppm, há um duplo dublete com integral relativa para 2 hidrogênios, referente ao CH_2 vizinho do oxigênio no ciclo. Localizado entre 5,22 e 5,30 ppm, é possível observar um multiplete com integral relativa para 2 hidrogênios, referente ao CH_2 da insaturação. Em 5,69 e 5,89 ppm, há um multiplete com integral relativa para 1 hidrogênio, referente ao CH da insaturação.

5.5. Síntese das calcogenaminas N-aliladas

Na tabela abaixo é mostrado o rendimento de abertura dos anéis 2-oxazolidinona alilados, com calcogenolatos de selênio.

Tabela 6. Procedimento de abertura das 2-oxazolidinonas N-aliladas **7a-7b**

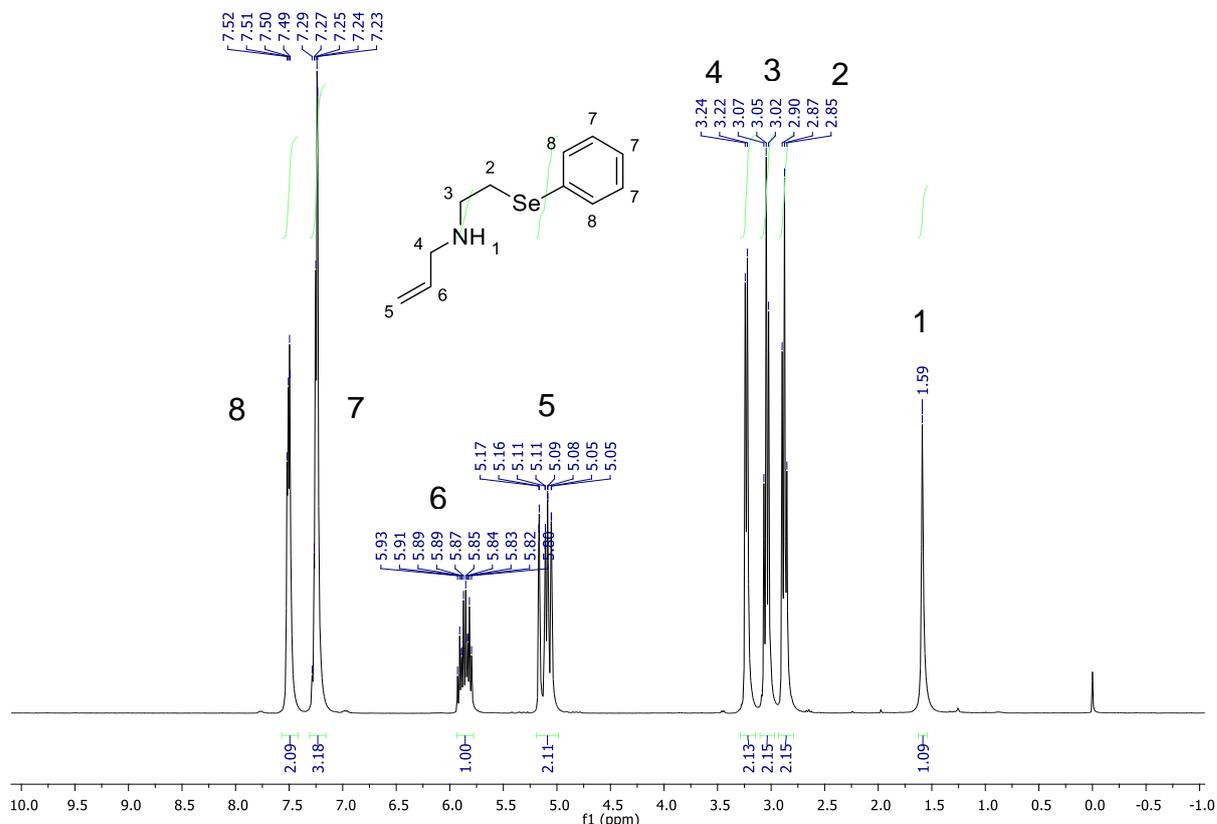


#	R	2-oxazolidinonas aliladas	Calcogenaminas	Rendimento
1	Bn	6a	 7a	97%
2	H	6b	 7b	91%

Esses resultados são tão interessantes quanto os de abertura para obtenção de aminas primárias, isso porque este método permite a obtenção de aminas monoalquiladas com uma única etapa e sem formação de subprodutos, uma vez que se partindo de uma amina primária, realizar uma monoalquilação não é tarefa fácil. Na maioria das vezes são utilizados contornos sintéticos para tal reação, como por exemplo, a síntese de uma amida que será reduzida numa etapa seguinte. Porém com essa metodologia de síntese pode-se realizar a monoalquilação de forma específica, além do produto alquilado apresentar rendimentos muito melhores de abertura.

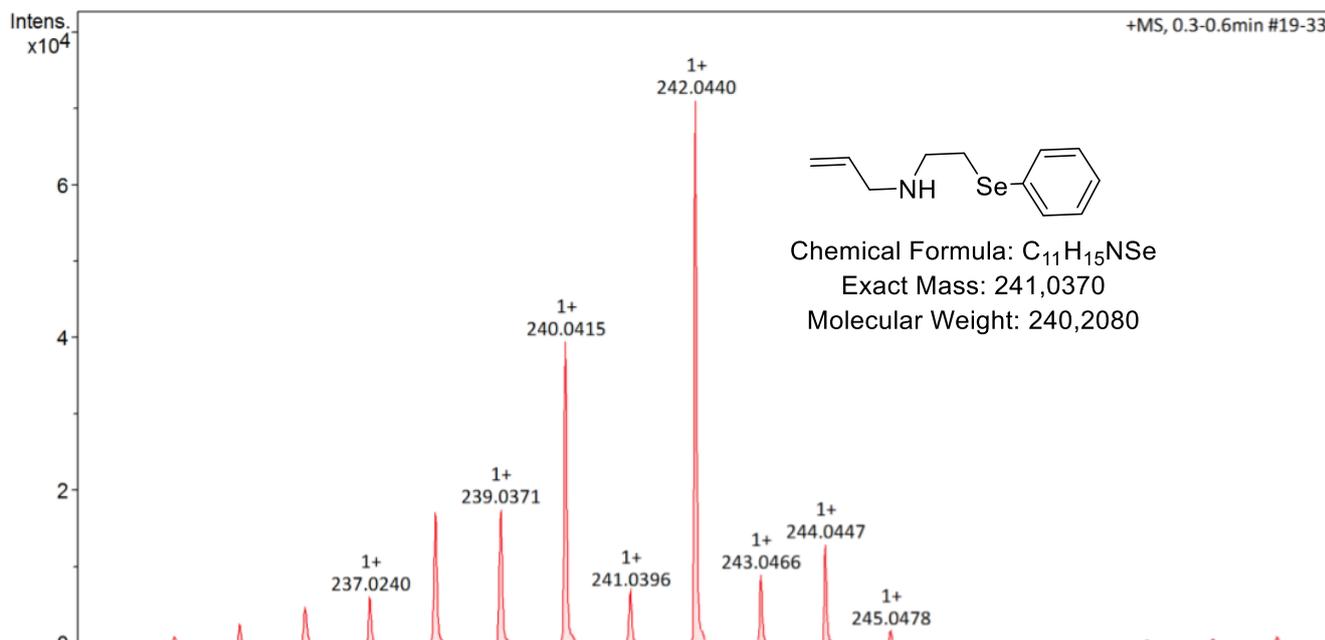
Para confirmar o sucesso das reações, foram feitas análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, para exemplificar tem-se um espectro discutido abaixo:

Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) Fenilseleneto derivado da etanolamina *N*-alilada



No espectro de RMN ^1H (**Figura 8**), pode-se observar em 1,59 ppm um pico de integral relativa a um que corresponde ao hidrogênio da amina, em 2,845 e 2,90 ppm um tripleto com integral relativa correspondente a 2 hidrogênios, referente ao CH_2 ligado ao selênio. Localizado entre 3,02 e 3,07 ppm, é possível observar um tripleto com integral relativa para 2 hidrogênios, referente ao CH_2 vizinho do nitrogênio e mais próximo do selênio. Localizado entre 3,22 e 3,24 ppm, há um tripleto com integral relativa para 2 hidrogênios, referente ao CH_2 vizinho do nitrogênio mais próximo da insaturação. Localizado entre 5,05 e 5,16 ppm, tem-se um duplo dubleto com integral relativa para 2 hidrogênios, referente ao CH_2 da insaturação. Em 5,76 e 5,96 ppm, é possível observar um multipeto com integral relativa para 1 hidrogênio, referente ao CH da insaturação. Em 7,23 e 7,25 ppm, há um multipeto com integral relativa para 3 hidrogênios, referente aos CH aromáticos mais distantes do selênio. Em 7,49 e 7,51 ppm, é possível observar um multipeto com integral relativa para 2 hidrogênios, referente aos CH aromáticos mais próximos do selênio.

Figura 12. Espectroscopia de massas de alta resolução do composto **7b** utilizando fonte de ionização APPI



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 C₁₁H₁₅NSe [M+H]⁺ em 242,0370 que coincide com o m/z encontrado de 242,0440 confirmando a estrutura do composto **7b**.

O restante dos espectros de HRMS e de RMN encontram-se em anexo.

6. 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-d** com rendimentos entre 88-96%, obtidos através de materiais de partida de baixo custo e fácil acesso (**Esquema 11**).

Na síntese das 2-oxazolidinonas **3a-e** os rendimentos variaram de 81-88% com exceção da 2-oxazolidinona derivada da etanolamina, onde o rendimento foi de 52%.

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 contendo selênio em sua estrutura **4a-e** variaram de 45-87% e para as variações contendo enxofre **5a-e** variaram de 21-84%.

Na síntese das 2-oxazolidinonas *N*-aliladas foram feitas duas variações, uma derivada da etanolamina e outra da fenilalanina **6a-b** com rendimentos de 48%. Sendo que na síntese das suas respectivas selenaminas os rendimentos foram de 91 e 97% respectivamente.

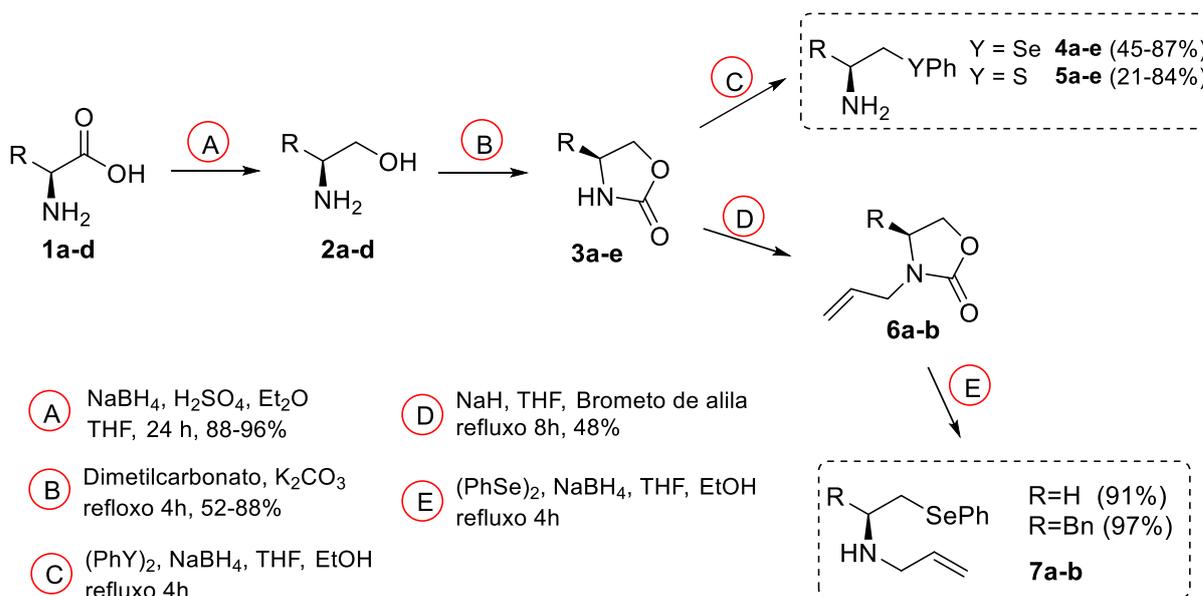
Os resultados obtidos mostram que a abertura de anéis 2-oxazolidinona constituem uma excelente forma de geração de calcogenaminas, estas com grande interesse e inúmeras aplicações como já discutido na apresentação deste trabalho.

Os dois pontos mais interessantes a serem destacados a respeito da metodologia de abertura desenvolvida no trabalho em relação ao método tido como base, é primeiro, o fato de não serem utilizados solventes anidros e como foi observado com o decorrer das reações, há grande necessidade de um meio reacional mais polar para o sucesso da reação. Além disso a nova metodologia desenvolvida também é mais interessante porque além de não necessitar de solventes anidros, que encarecem a reação e a tornam mais complicada, também possibilita a obtenção de amins livres com uma única etapa, sem a necessidade de proteção no nitrogênio para posterior abertura, como eram os métodos descritos anteriormente.

Outro ponto interessante da síntese é que além da geração de calcogenaminas, o novo método também constitui uma estratégia muito eficiente e precisa de monoalquilação de aminas, uma vez que se partindo de uma amina primária o controle para obtenção do produto monoalquilado é muito laborioso, sempre gerando mistura de produtos, ou então é necessário o uso de uma estratégia de síntese de mais de uma etapa. Porém, partindo-se de um anel 2-oxazolidinona somente haverá uma possibilidade de alquilação, sem formação de produtos indesejáveis.

Como perspectiva, pretende-se realizar testes incluindo derivados de telúrio e modificações no grupo *N*-alila antes da abertura para aumentar ainda mais a complexidade dos derivados sem necessidade de proteger o nitrogênio.

Esquema 11. Resumo das reações realizadas no presente trabalho.

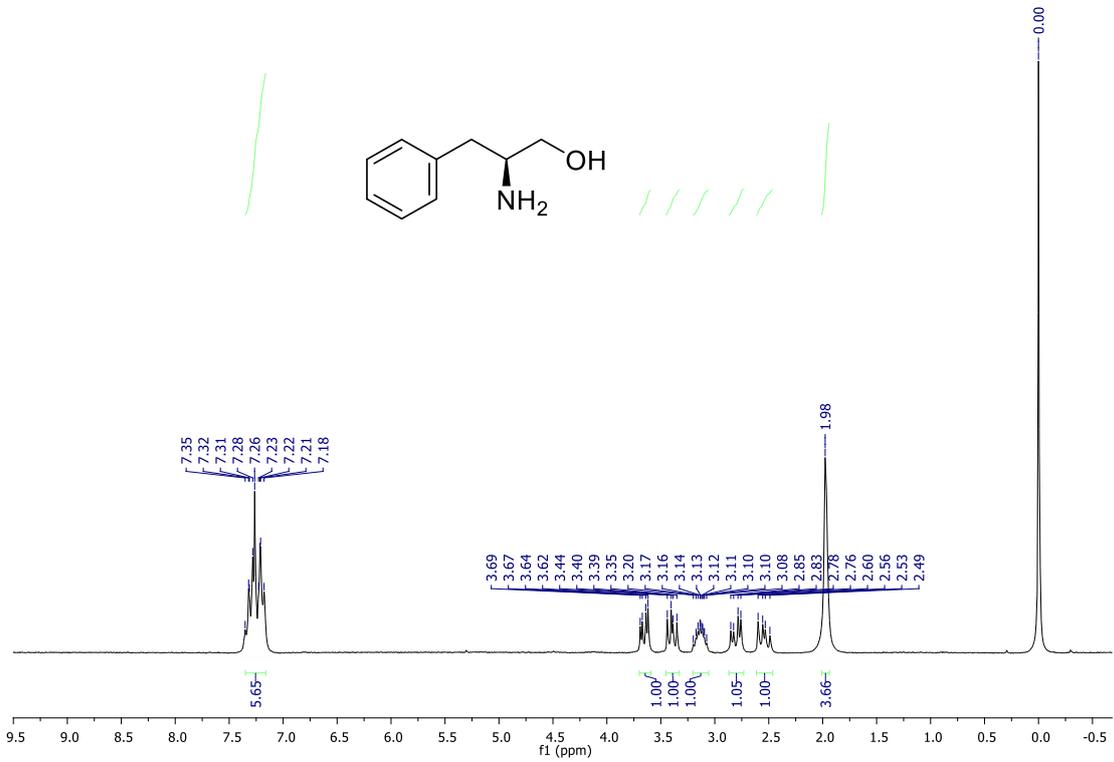
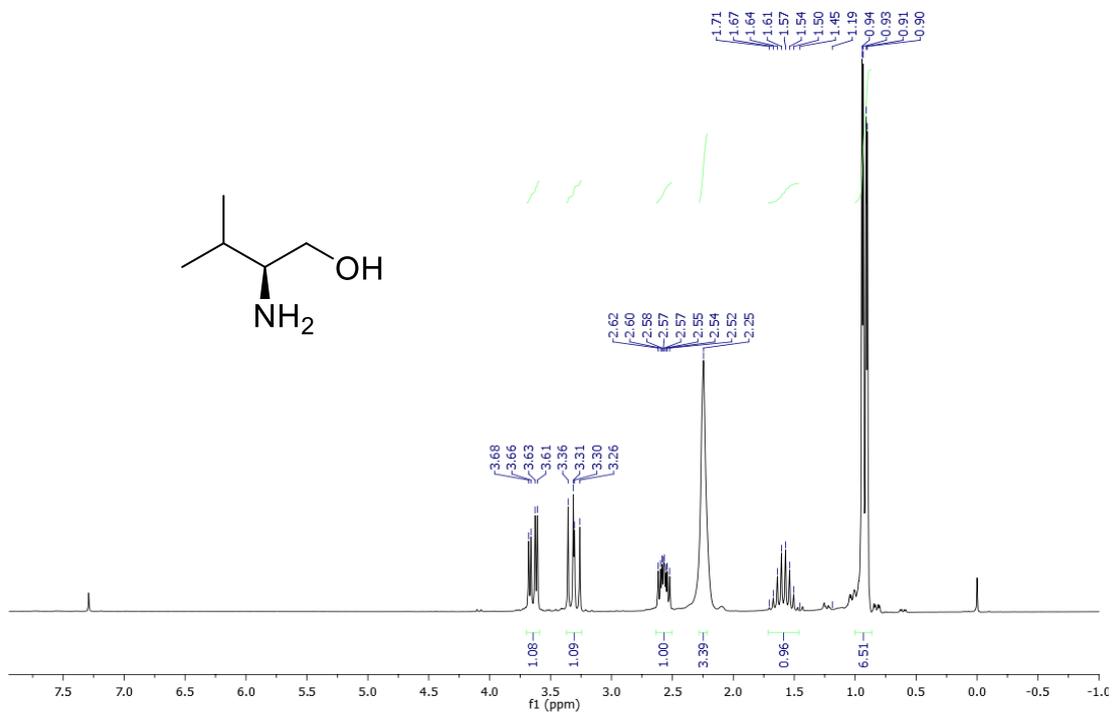


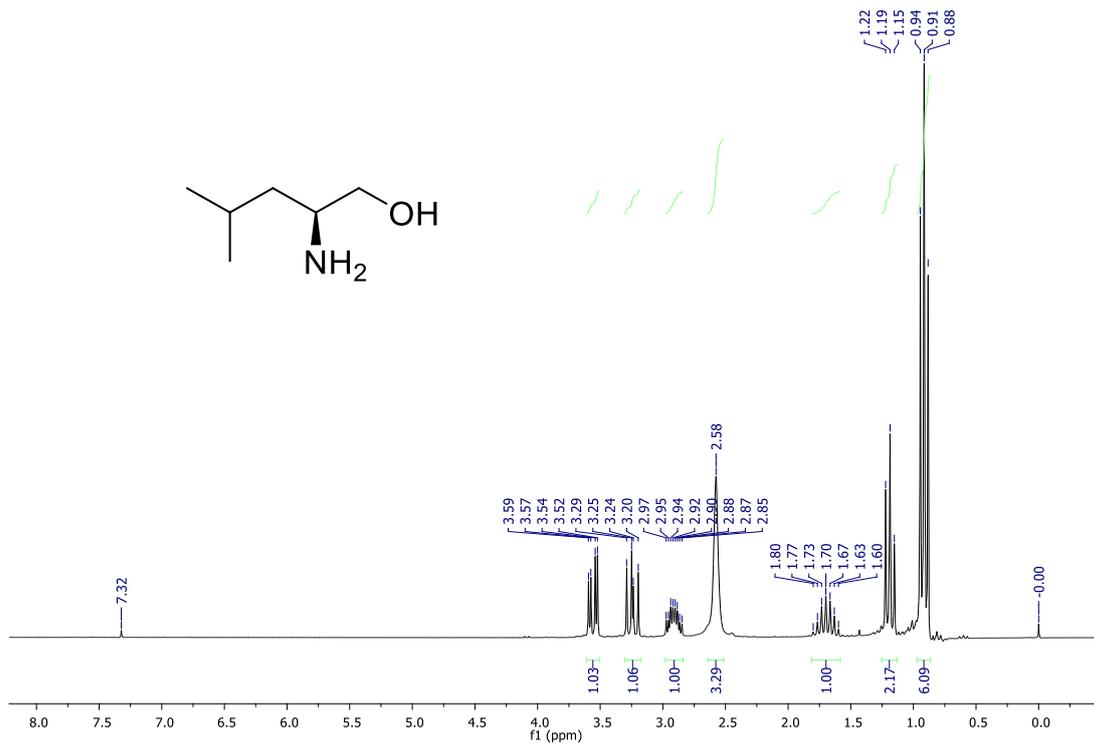
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Halliwell, B.; Hoult, J. R.; Blake, D. R.; *FASEB J.*, **1988**, 2, 2867.
- [2] Parnham, M. J.; *Graf, E. Biochem. Pharmacol.*, **1987**, 36, 3095.
- [3] Dias, L. C.; Dessoay, M. A.; Silva, J. J. N.; Thiemann, O. H.; Oliva, G.; Andricopulo, A. D., *Quim. Nova* **2009**, 32, 2444-2457.
- [4] Schewe, T., *Molecular actions of Ebselen antiinflammatory antioxidant. Gen Pharmacol.* **1995**, 26, 1153–1169.
- [5] Satheeshkumar, K.; Mugesh, G.; *Synthesis and Antioxidant Activity of Peptide-Based Ebselen Analogues. Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 4849–4857.
- [6] 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.* **2003**, 29, 183.
- [7] Emgman, L.; Stern, D.; Cotgreave, I. A.; Andersson, C. M.; *Thiolperoxidase activity of Daryl ditellurides as determined by a HNMR method. J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9737-9743.
- [8] Kryukov, G. V.; Castello, S.; Novoselov, S. V.; Lobanov, A. V.; Zehtab, O.; Guigó, R.; Gladyshev, V. N.; *Science* **2003**, 300, 1439.
- [9] Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.
- [10] Roy, G.; Sarma, B. K.; Phadnis, P.P.; Mugesh, G.; *Selenium-containing enzymes in mammals: chemical perspectives. Journal of Chemical Sciences.* **2005**, 117 (4): 287–303.
- [11] Mellin, G. W.; Katzenstein, M.; *New Engl. J. Med.* **1962**, 267, 1184.
- [12] Von Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Finkentscher, K.; Köhler, F.; *Arzneim.Forsch./Drug Res.* **1979**, 29, 1640.
- [13] 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.* **2005**, 35, 427-434.
- [14] *Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L.; Enantioselective aldol condensations. 2. Erythro-selective chiral aldol condensations via boron enolates.* **1981**.
- [15] Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; *Asymmetric Alkylation Reactions of Chiral Imide Enolates. A Practical Approach to the Enantioselective Synthesis of α -Substituted Carboxylic Acid Derivatives. J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104 (6), 1737–1739.

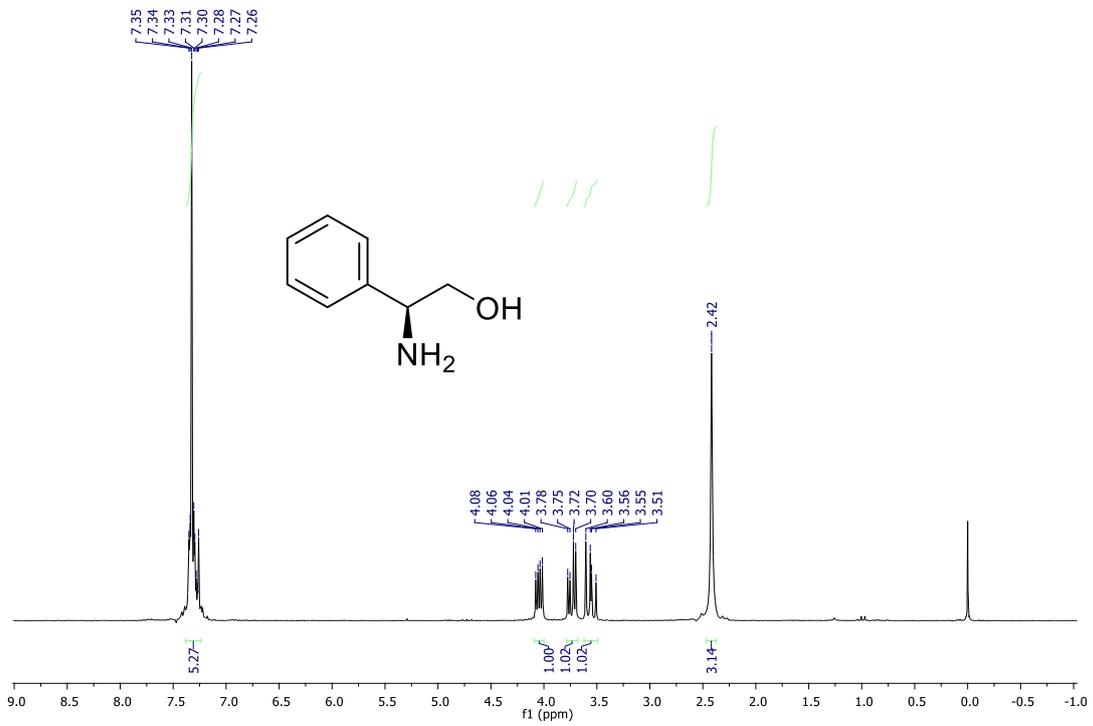
- [16] Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Hung, D. T.; Kawaguchi, A. T.; *Transition State π -Solvation by Aromatic Rings: An Electronic Contribution to Diels-Alder Reaction Diastereoselectivity*. *Angew. Chem. Int.* **1987**, 26 (11), 1184–1186.
- [17] Bensa, D.; Coldham, I.; Feinäugle, P.; Pathaka, R. B.; Butlinb, R. J.; *Synthesis of carboxylic amides by ring-opening of oxazolidinones with Grignard reagents*. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 1410–1415.
- [18] Braga, A. L.; Sehnem, J.; Vargas, F.; Milani, P.; Nascimento, V.; *Synthesis*. **2008**, 1262.
- [19] Abiko, A.; Masamune, S.; *An Improved, Convenient Procedure for Reduction of Amino Acids to Aminoalcohols: Use of NaBH₄-H₂SO₄*. *Tetrahedron Letters*. **1992**. Vol. 33. 38, 5517-5518.
- [20] 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*. **2011**, 16, 8803-8814.

ANEXOS

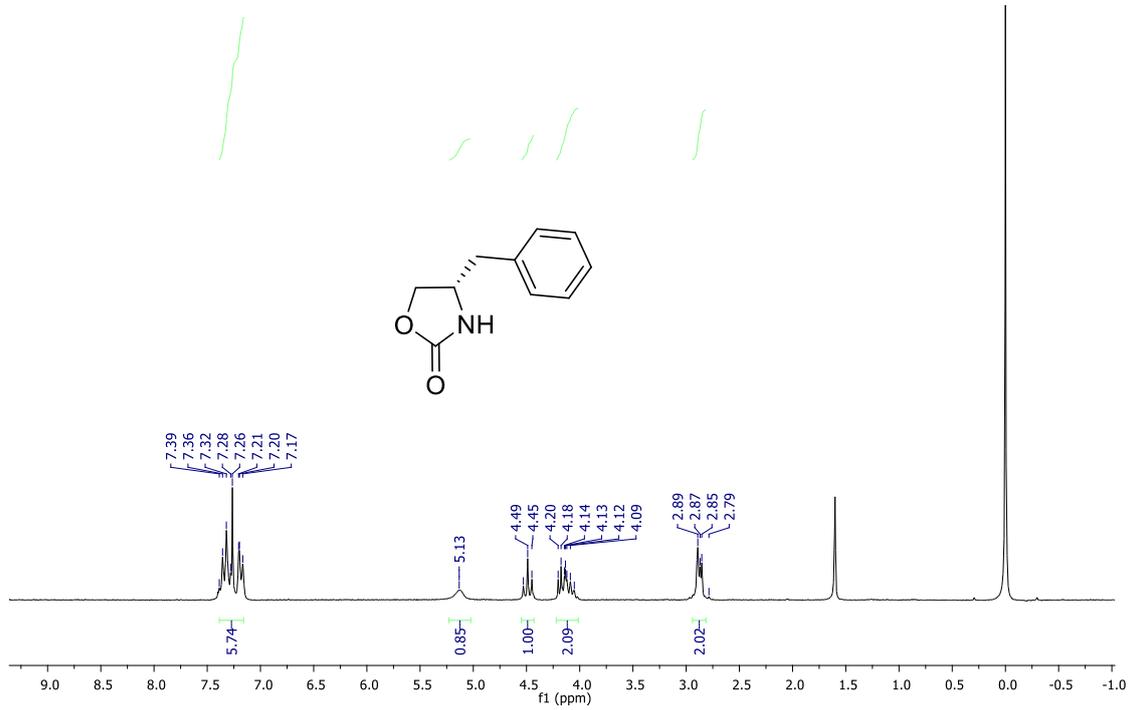
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto fenilalaninol (2a).Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto Valinol (2b).



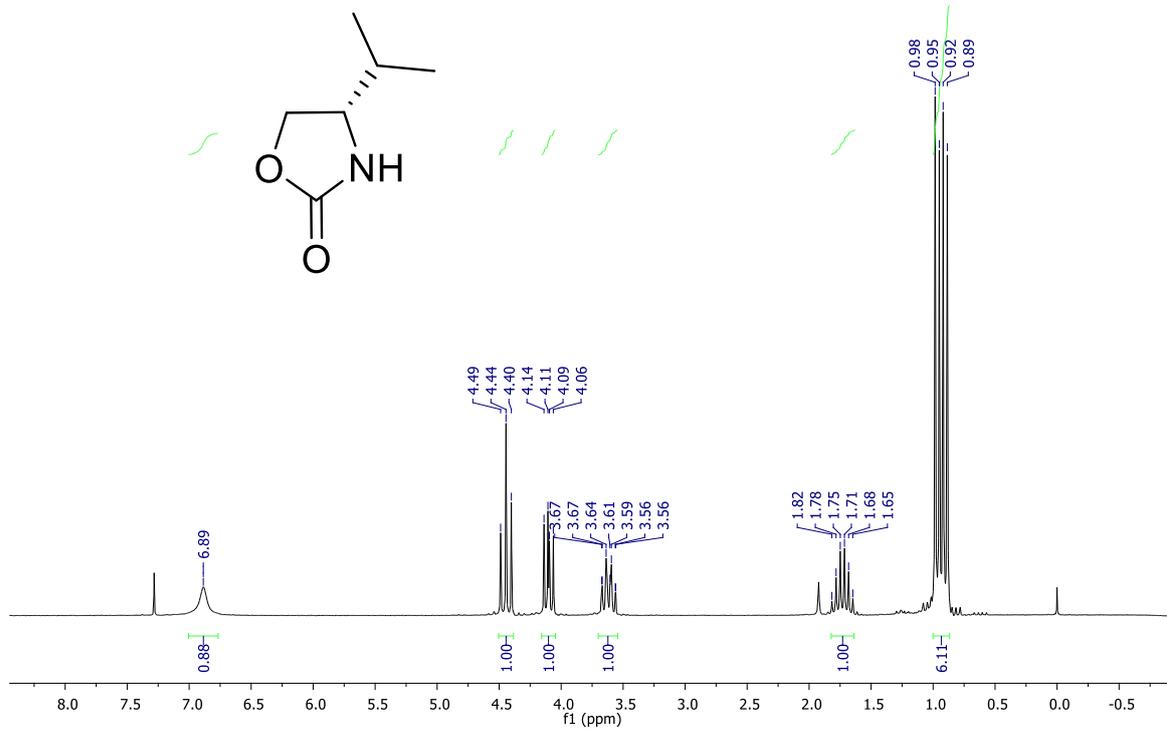
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto leucinol (**2c**).



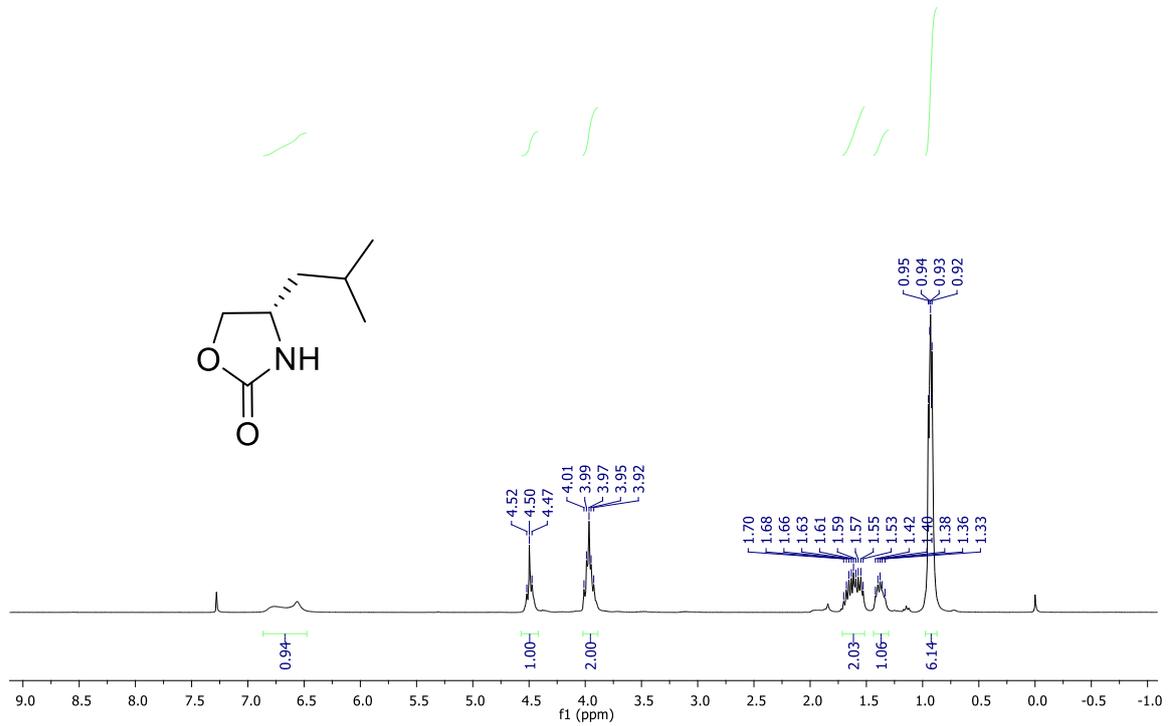
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto fenilglicinol (**2d**).



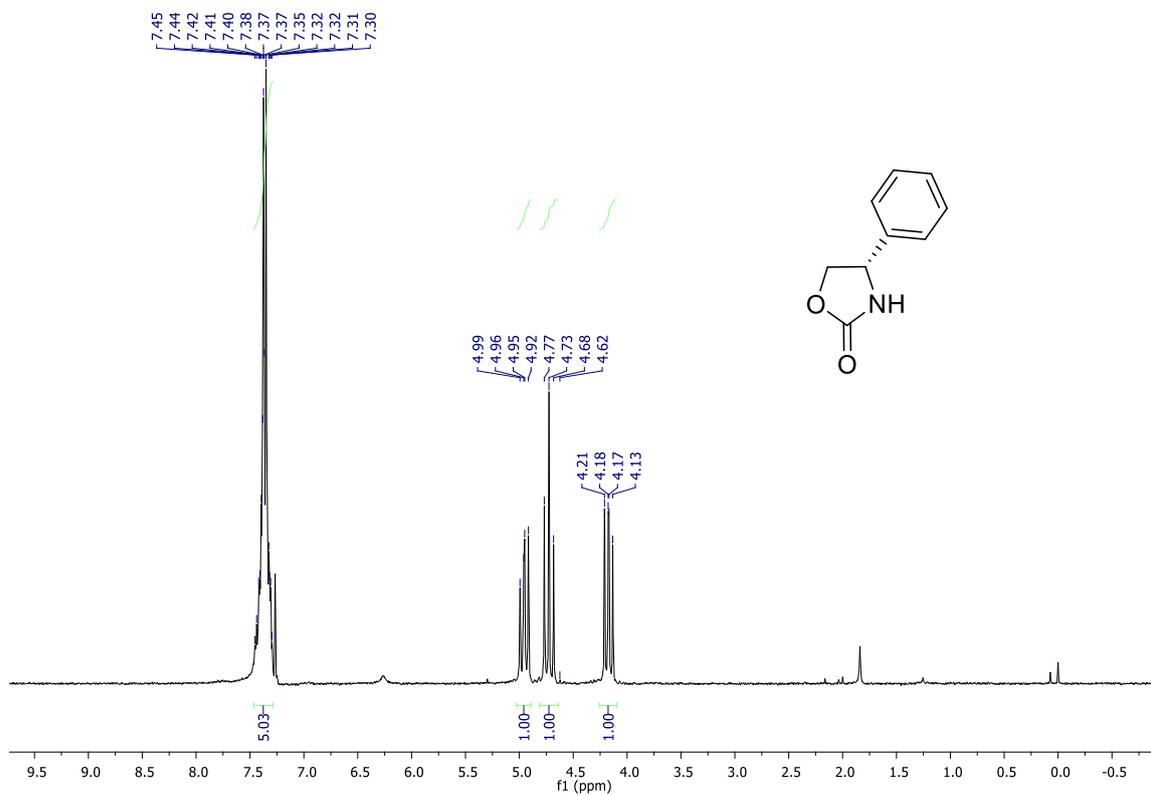
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) da 2-oxazolidinona derivada do fenilalaninol (**3a**).



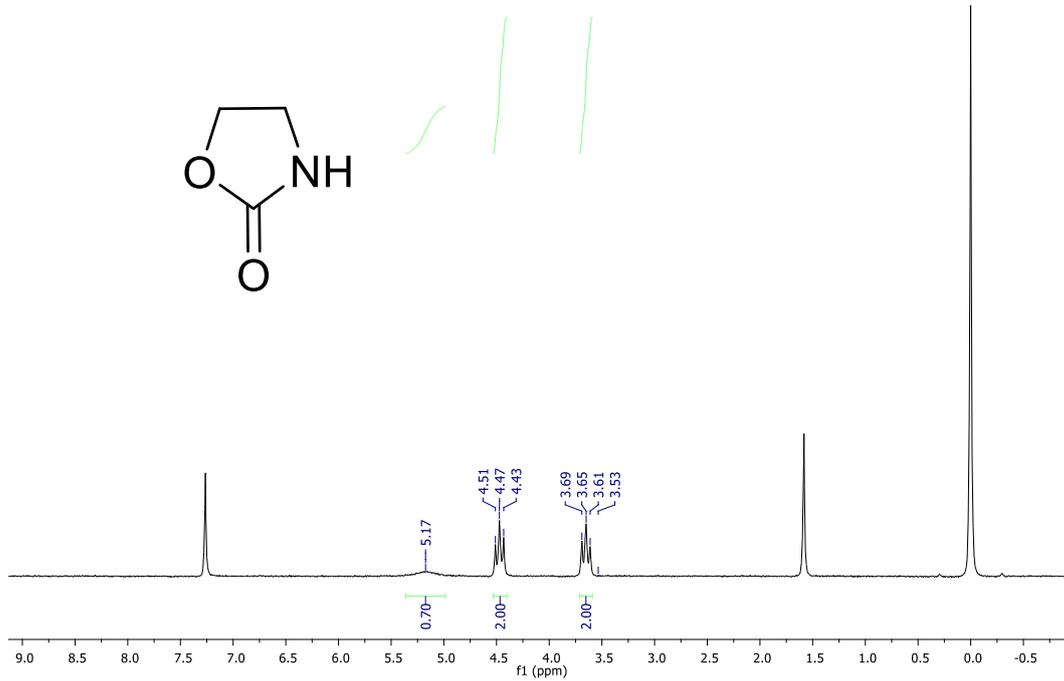
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) da 2-oxazolidinona derivada do Valinol (**3b**).



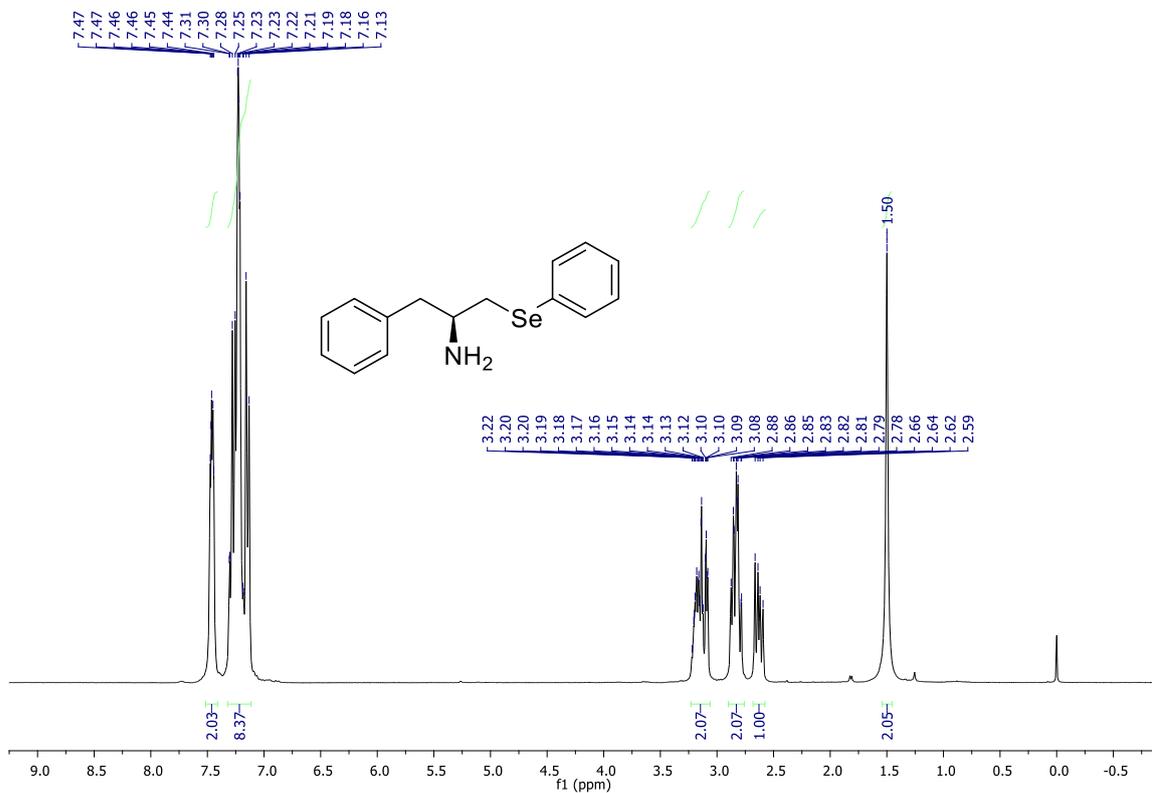
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 2-oxazolidinona derivada do leucinol (**3c**).



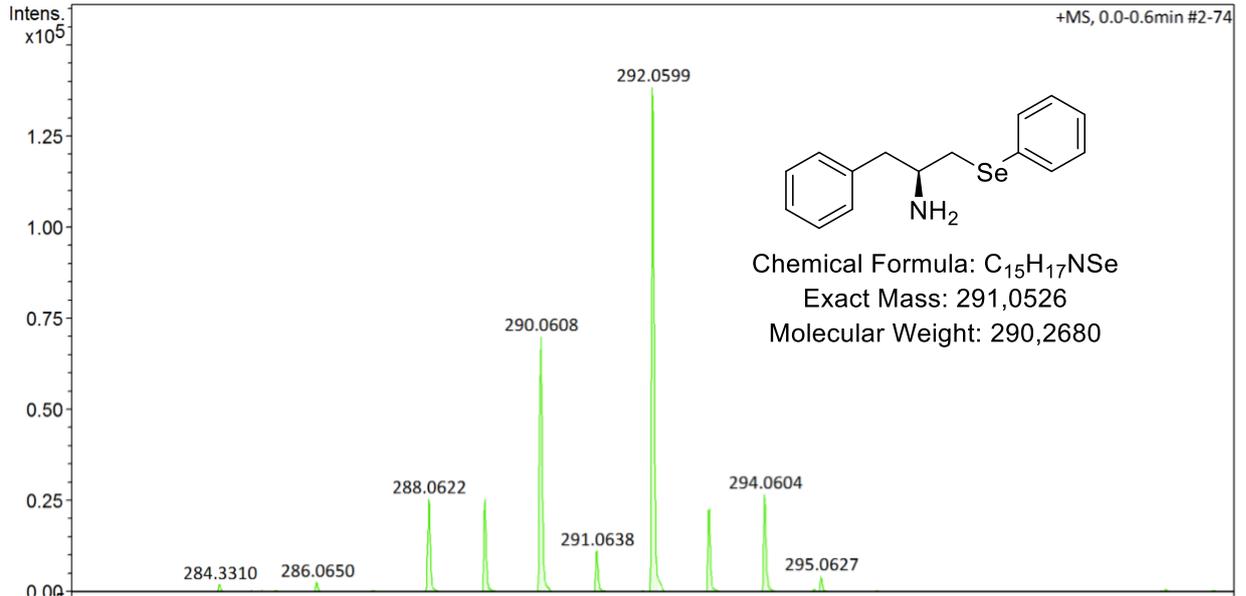
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da 2-oxazolidinona derivada do fenilglicinol (**3d**).



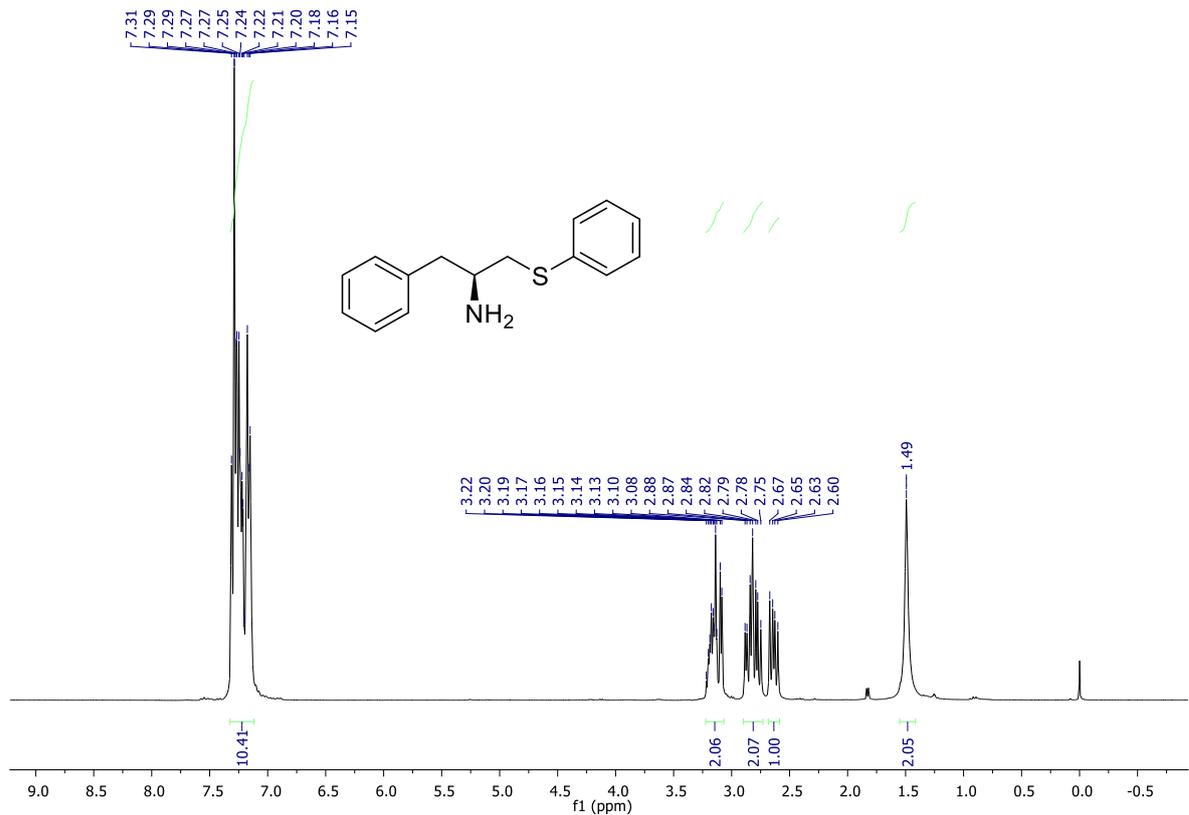
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) da 2-oxazolidinona derivada da etanolamina (**3e**).



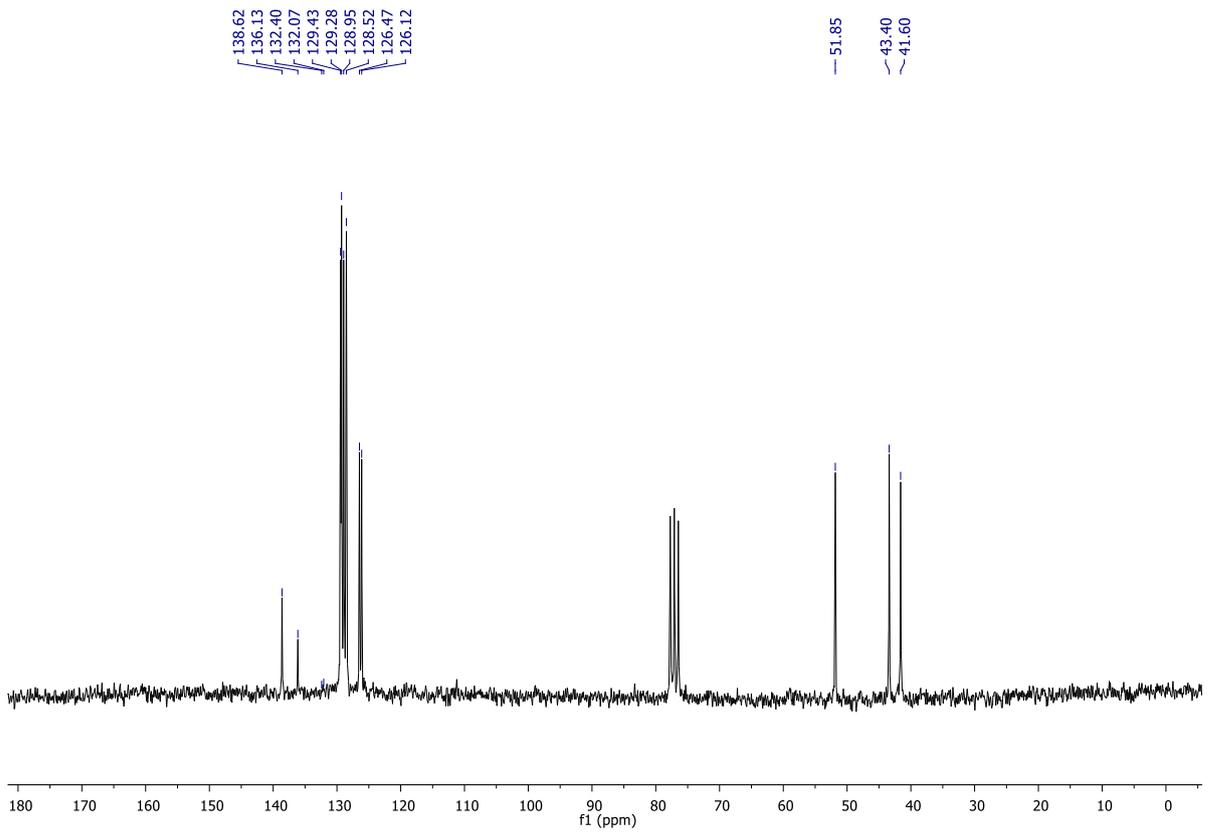
Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) calcogenamina de Se derivada da fenilalanina (**4a**).



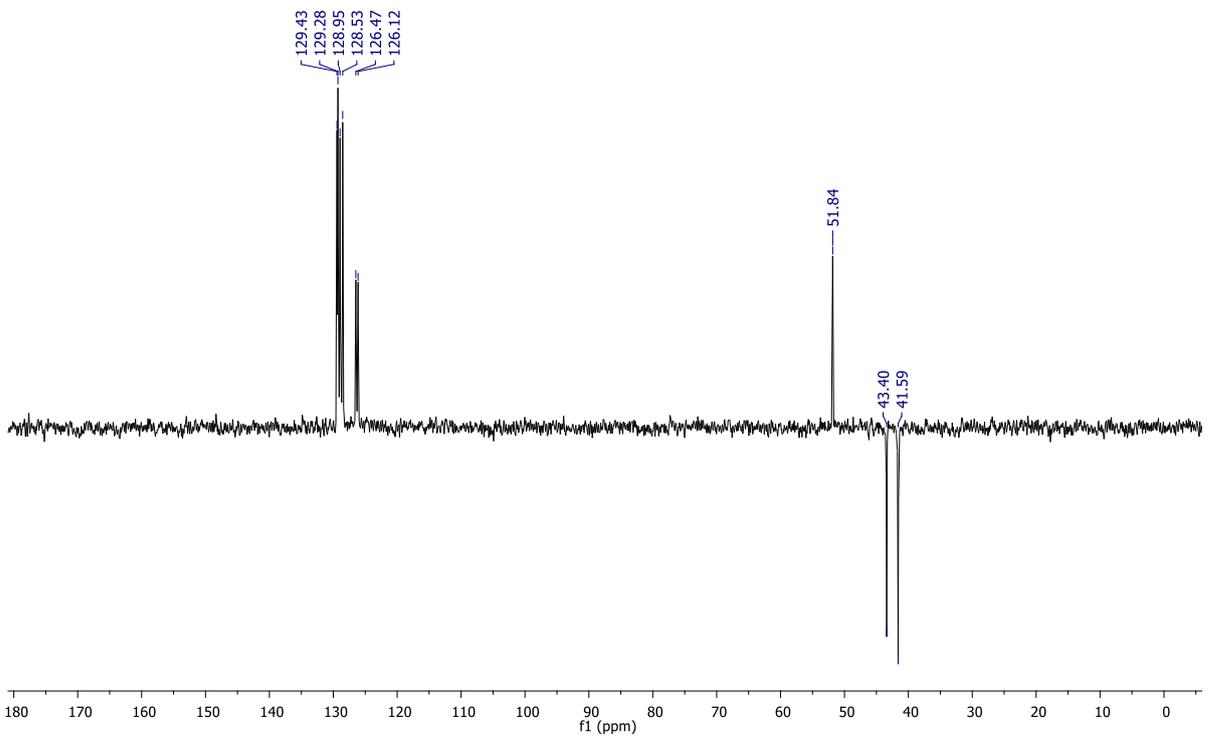
Espectroscopia de massas de alta resolução do composto **4a** utilizando fonte de ionização ESI



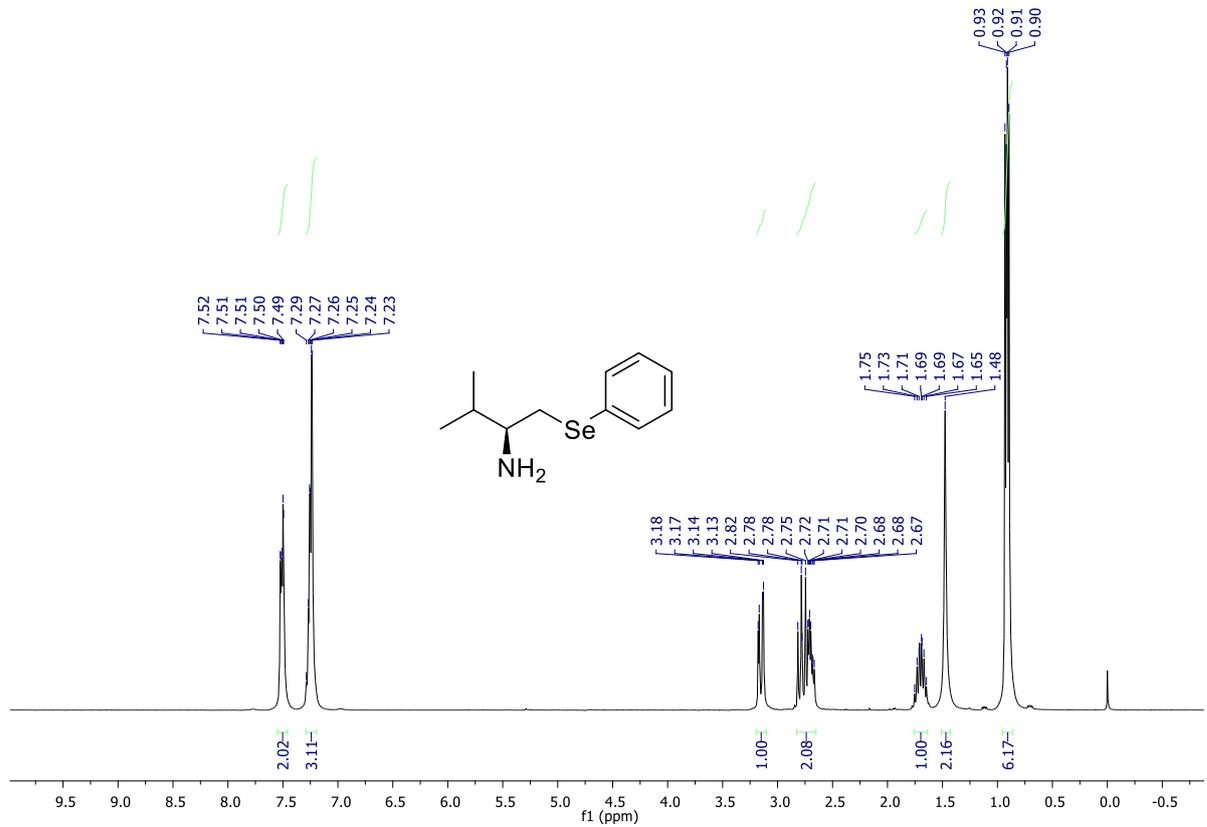
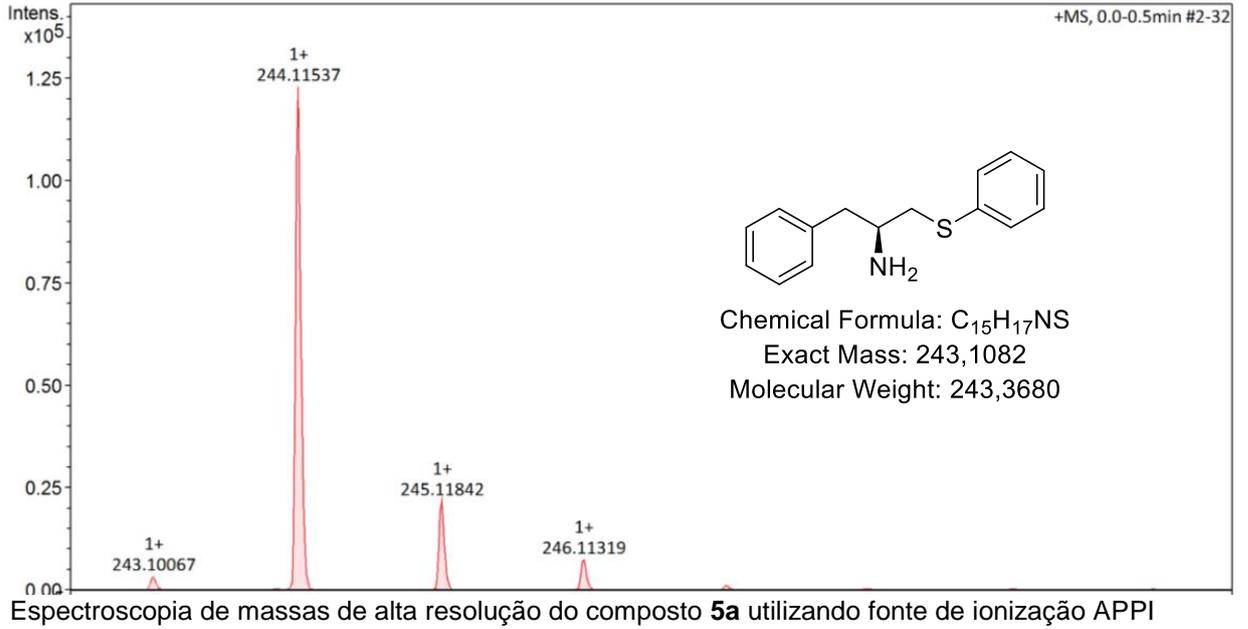
Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) calcogenamina de S derivada da fenilalanina (**5a**).

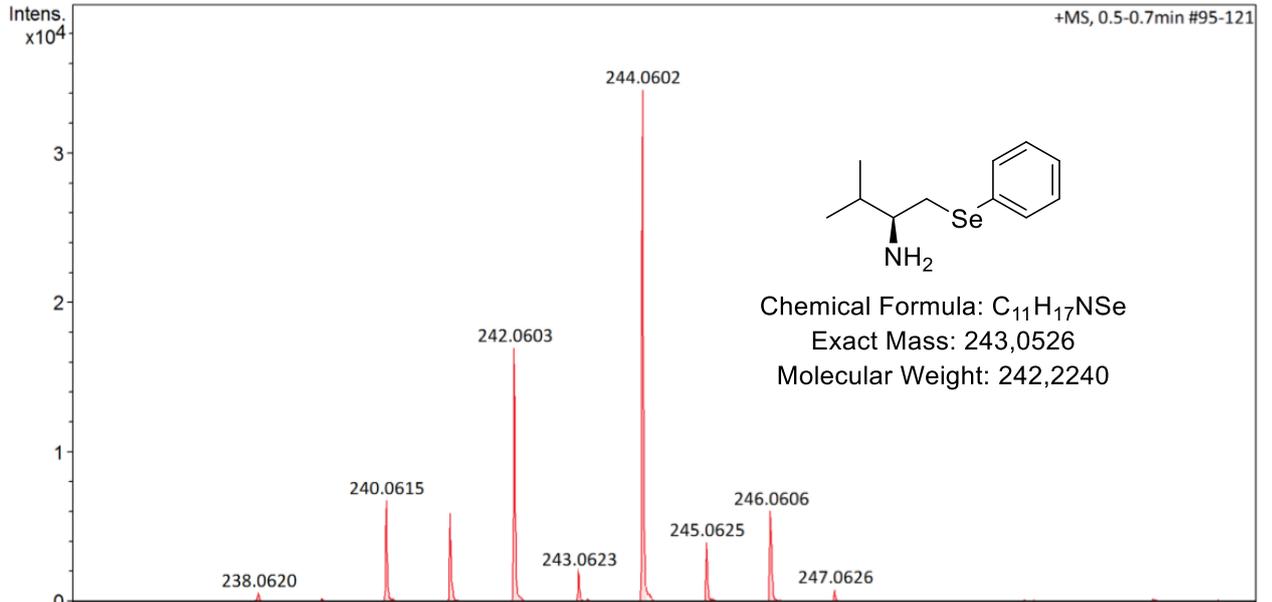


Espectro de RMN de ^{13}C (200 MHz, CDCl_3) calcogenamina de S derivada da fenilalanina (**5a**)

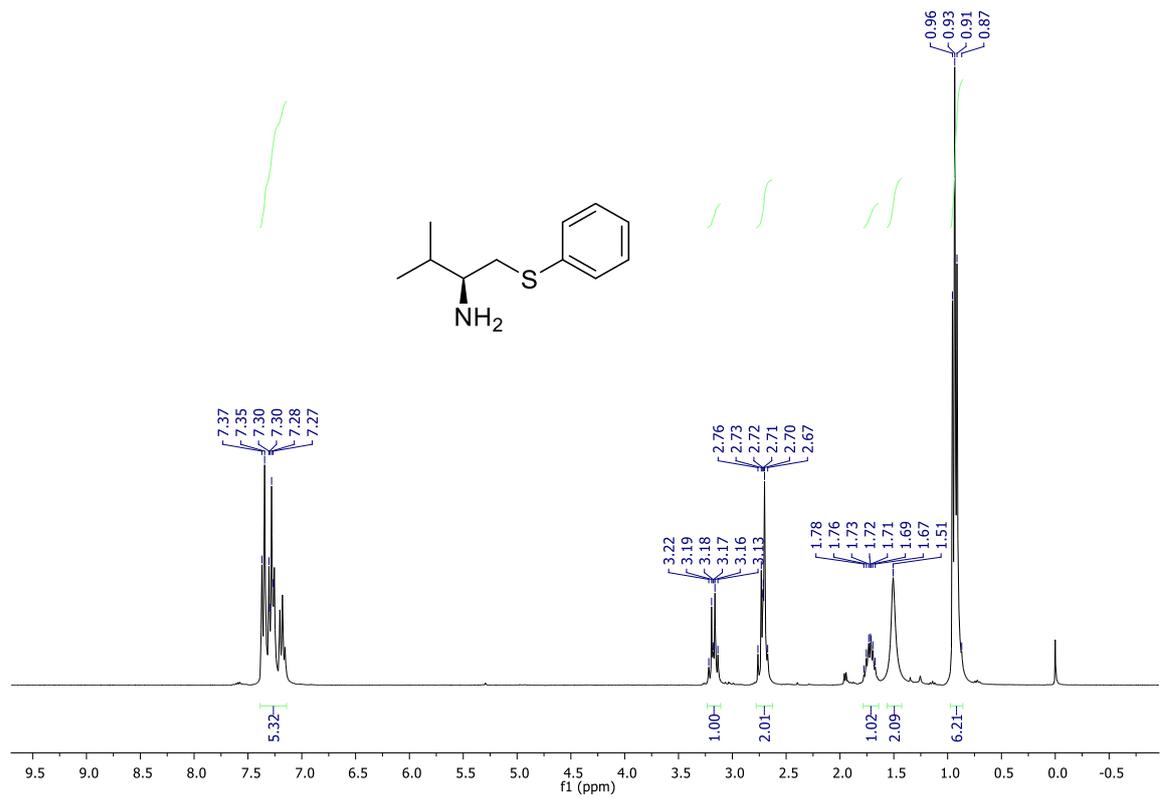


Espectro de DEPT 135 (200 MHz, CDCl_3) calcogenamina de S derivada da fenilalanina (**5a**).

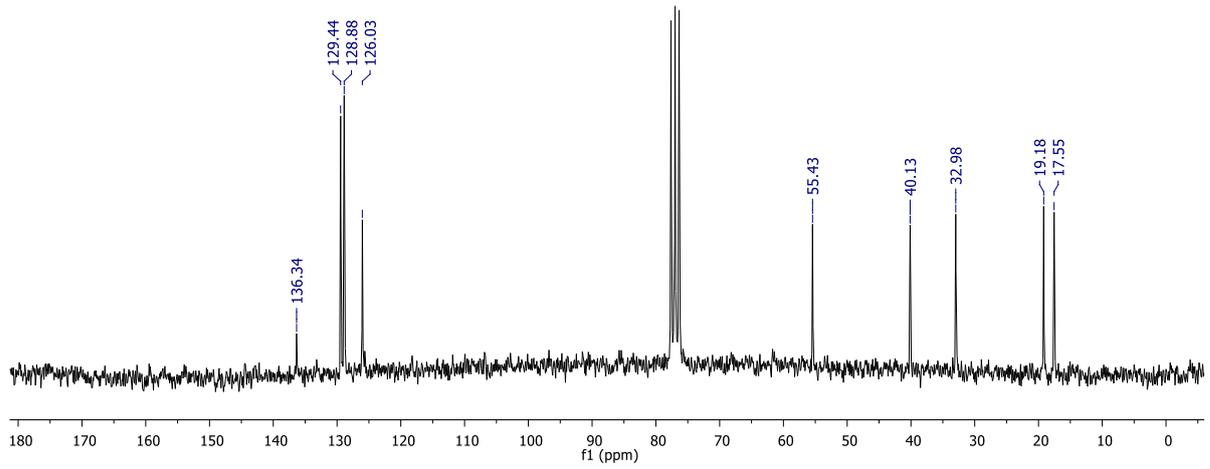




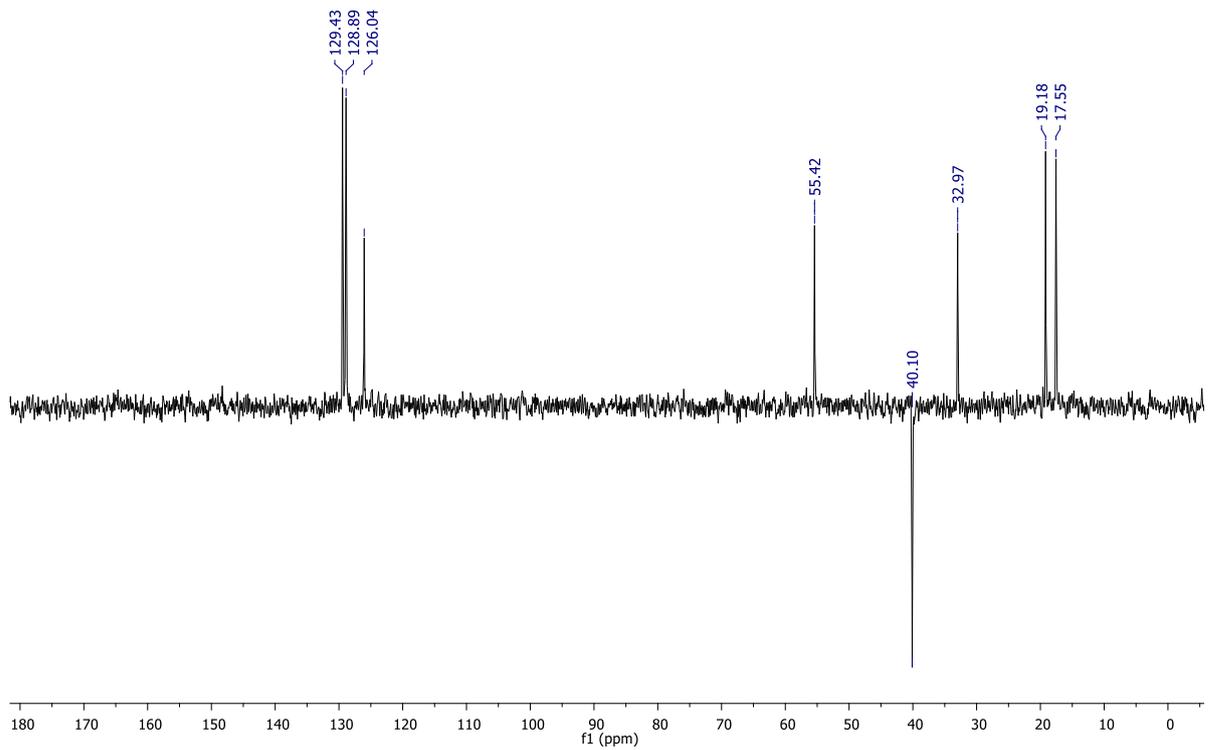
Espectroscopia de massas de alta resolução do composto **4b** utilizando fonte de ionização ESI



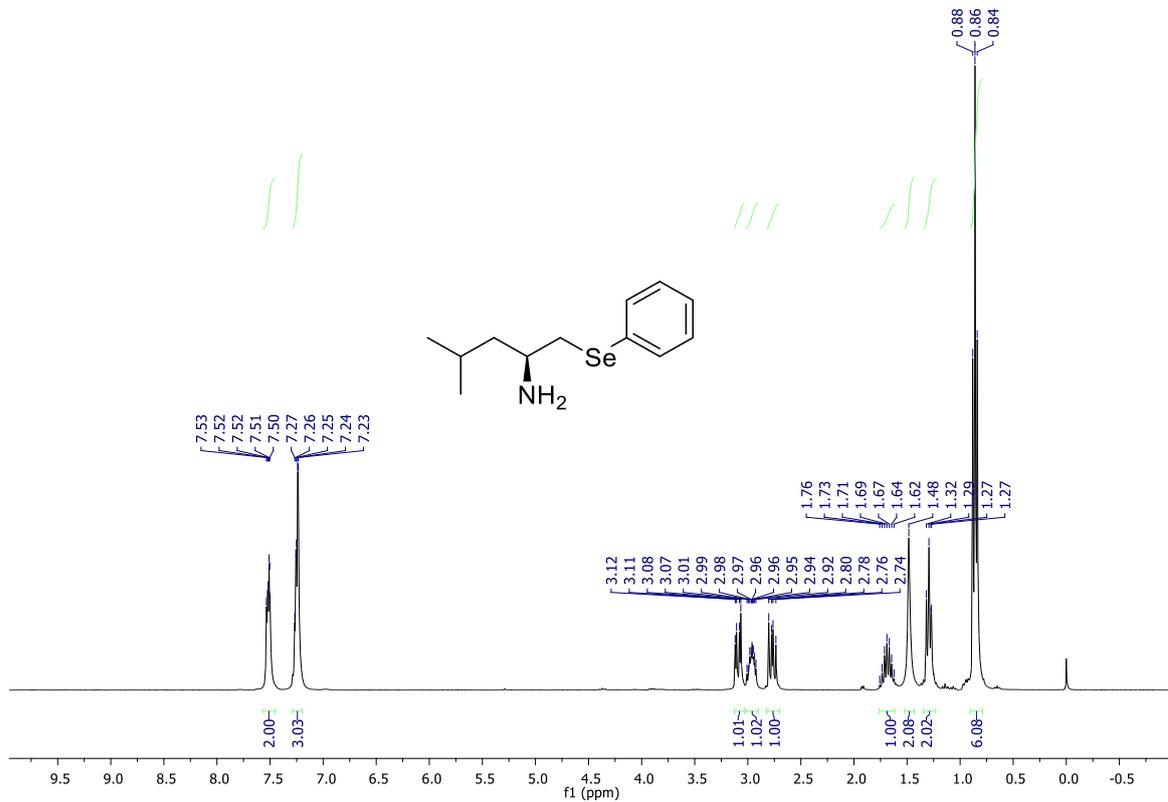
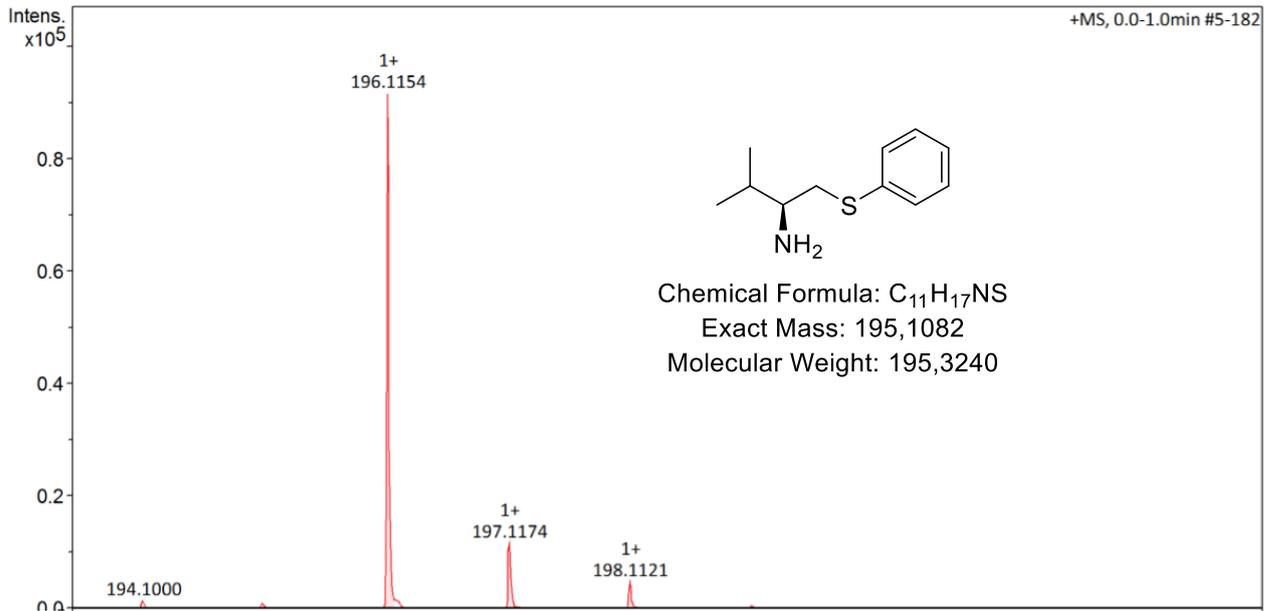
Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) calcogenamina de S derivada da valina (**5b**).

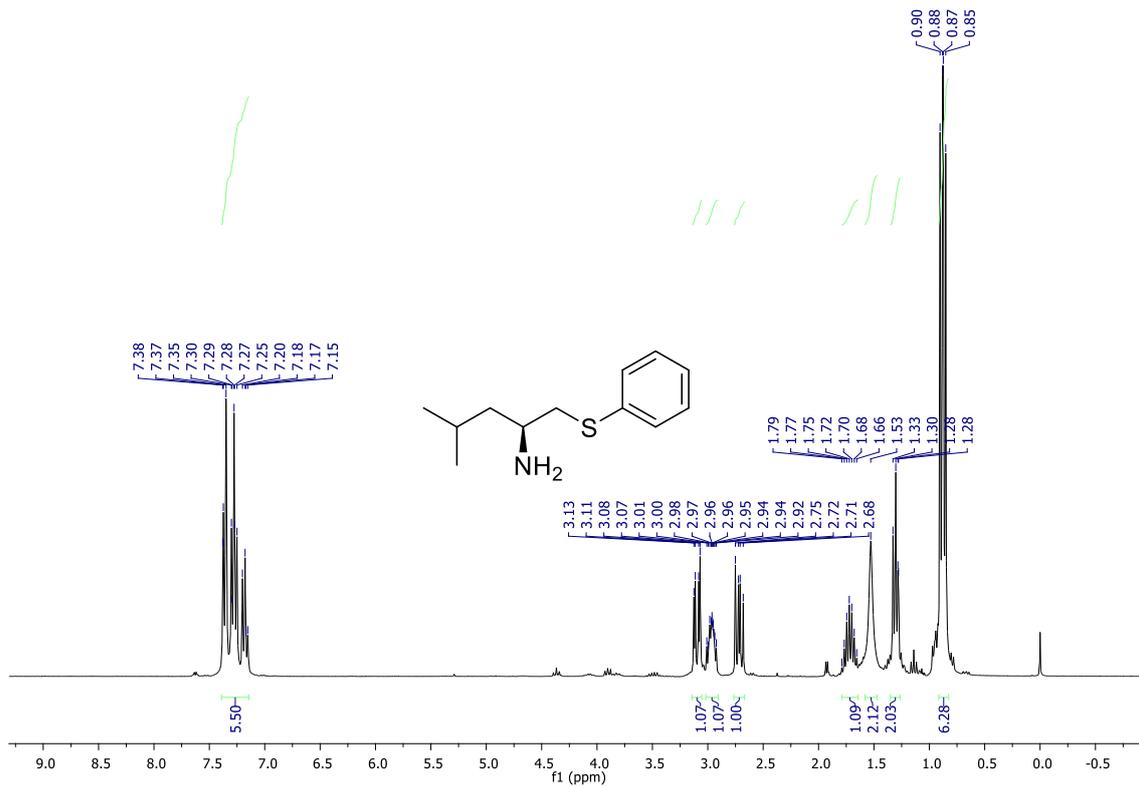
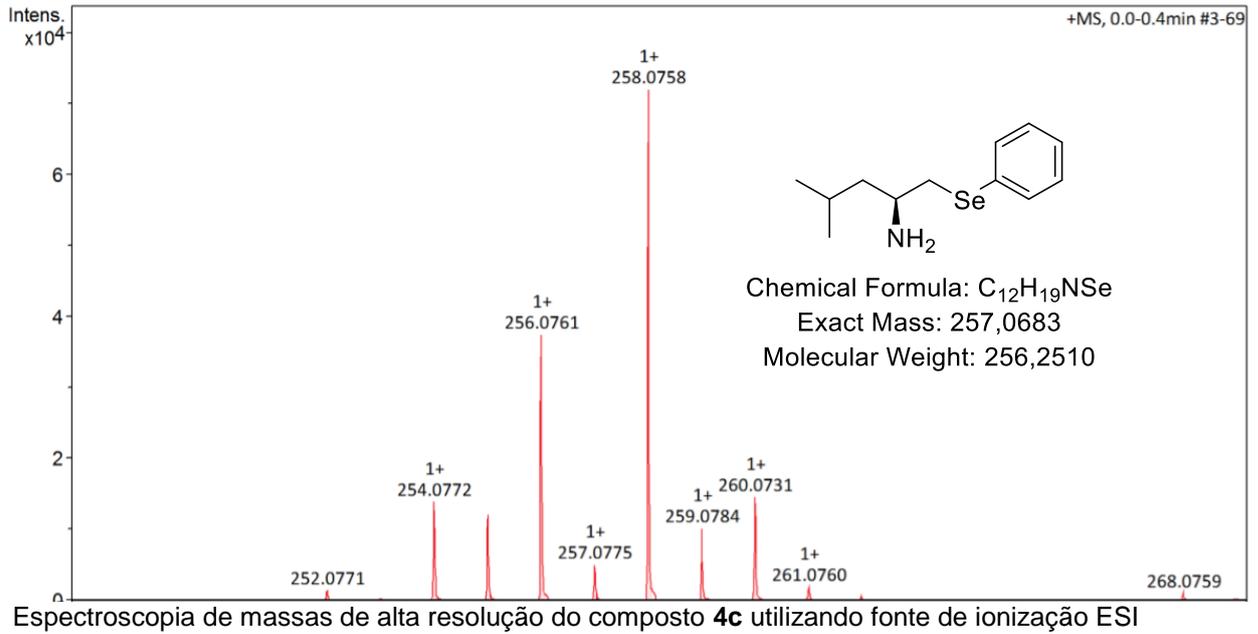


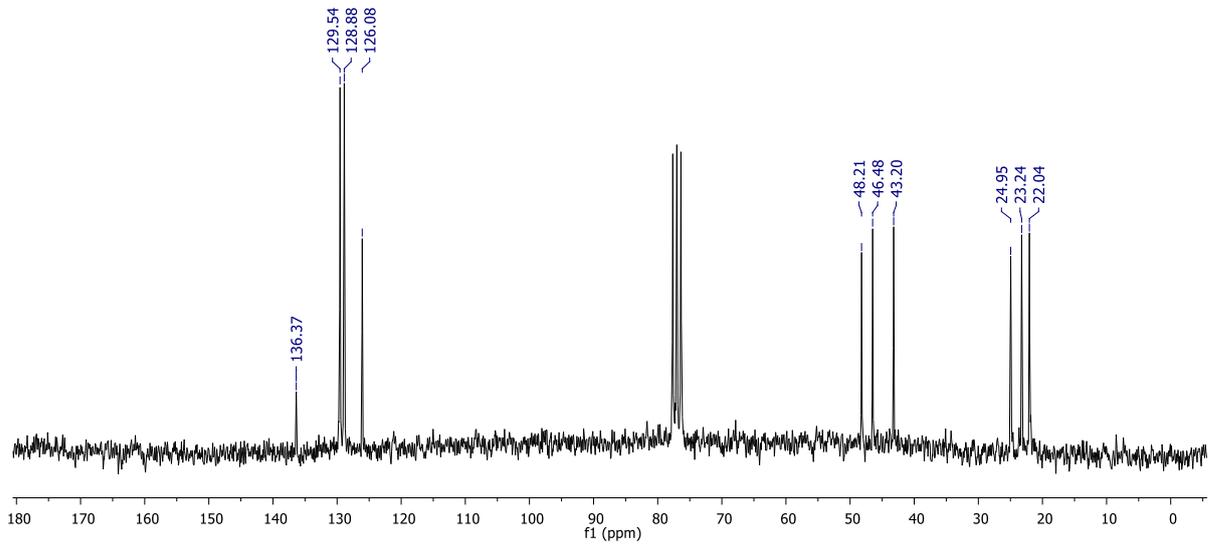
Espectro de RMN de ^{13}C (200 MHz, CDCl_3) calcogenamina de S derivada da valina (**5b**).



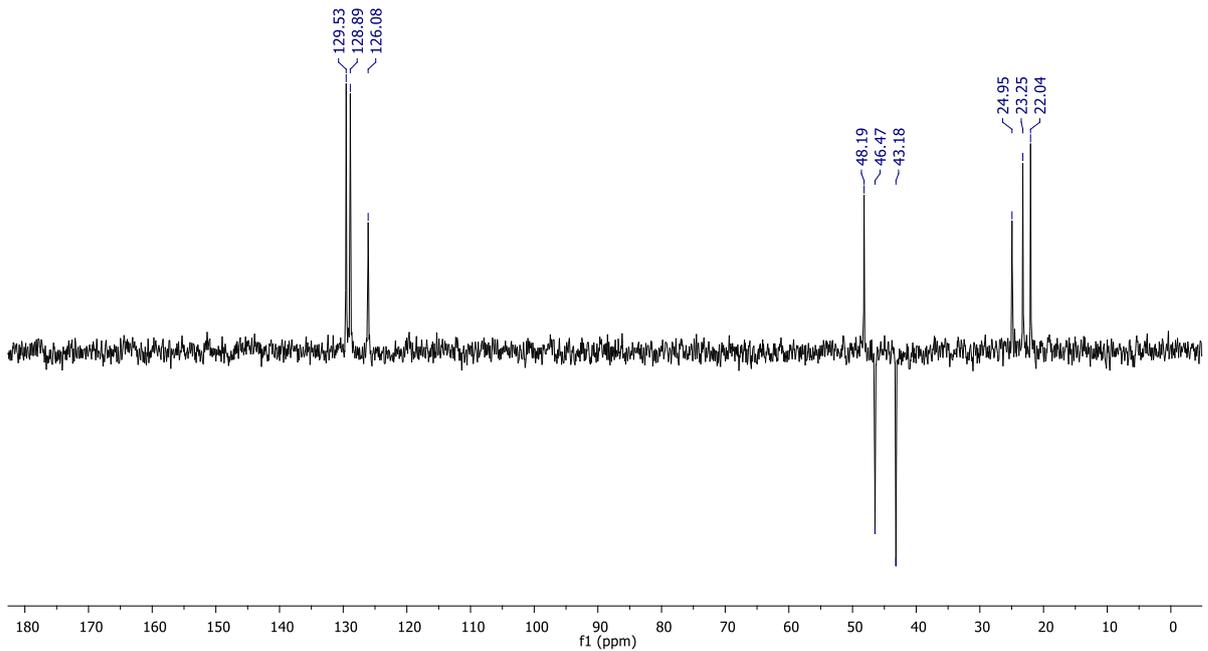
Espectro de DEPT 135 (200 MHz, CDCl_3) calcogenamina de S derivada da valina (**5b**)



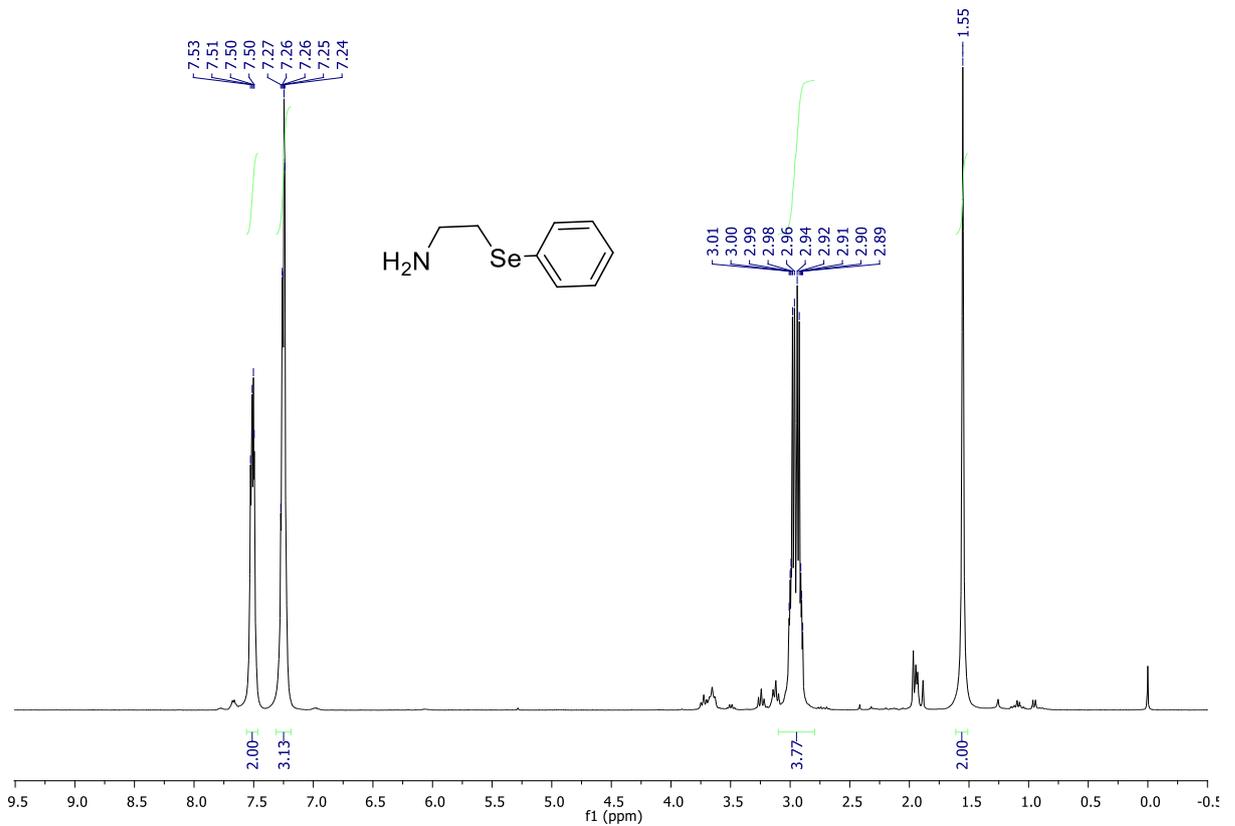
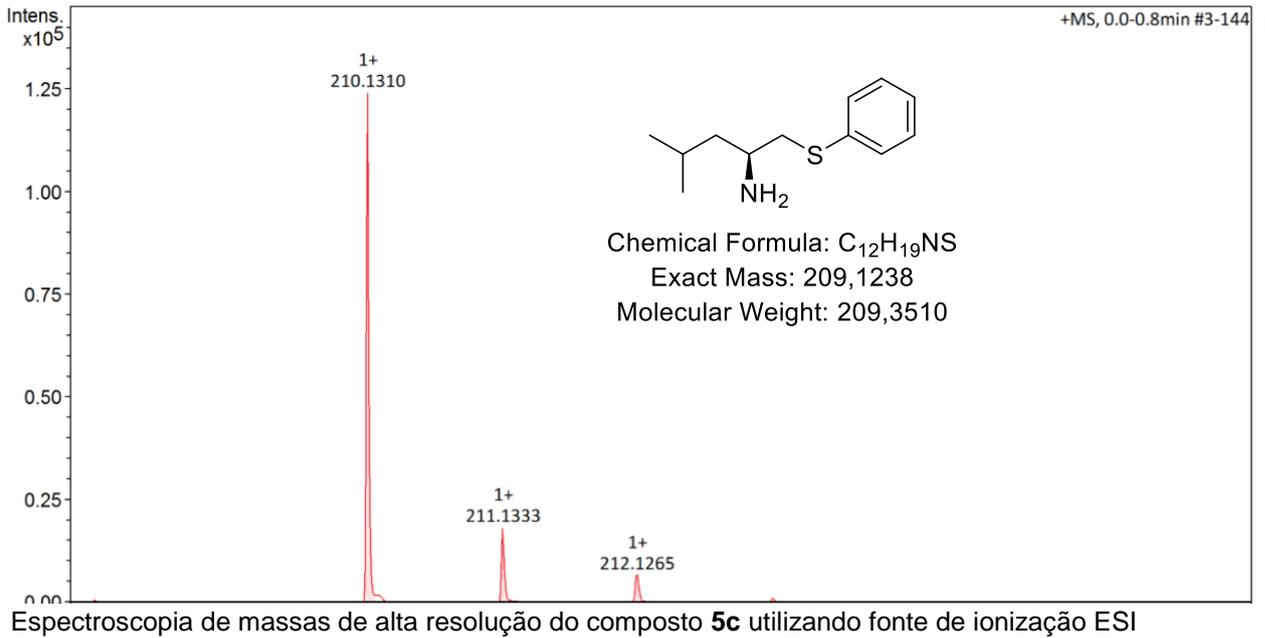


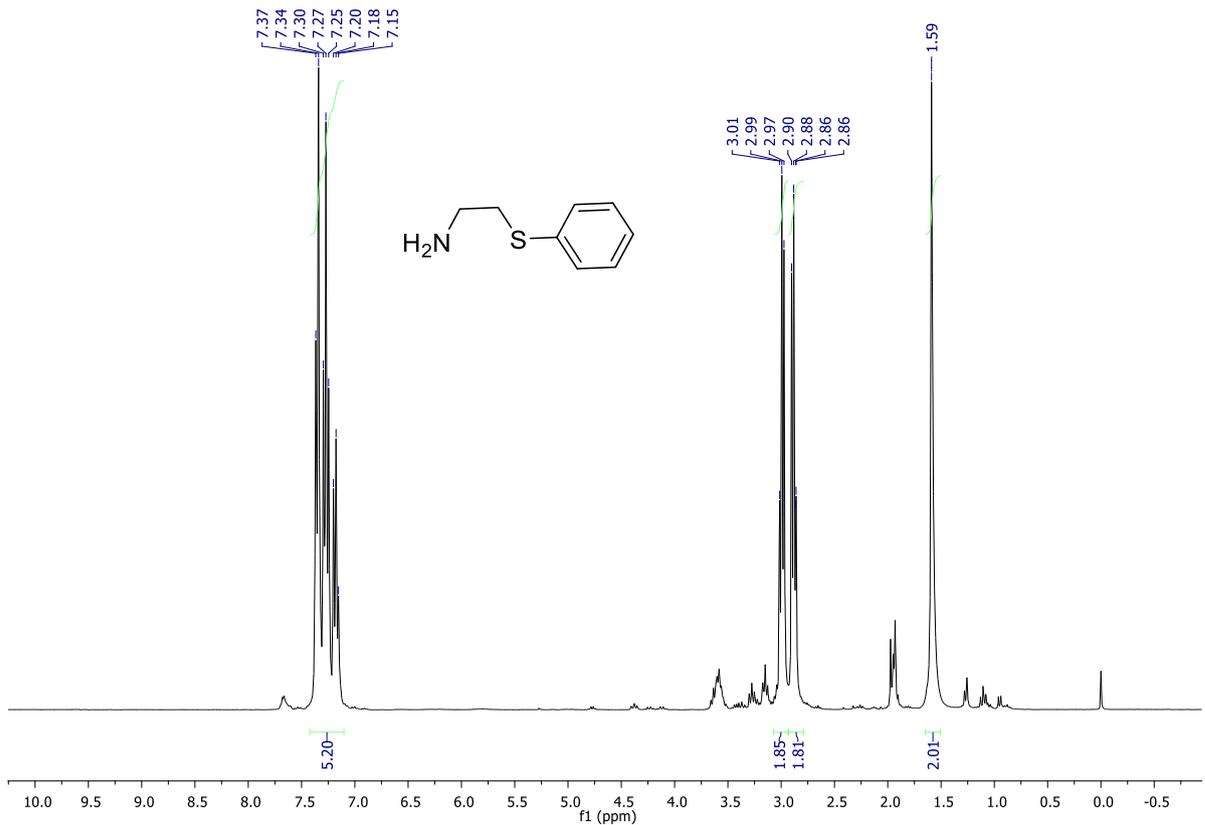
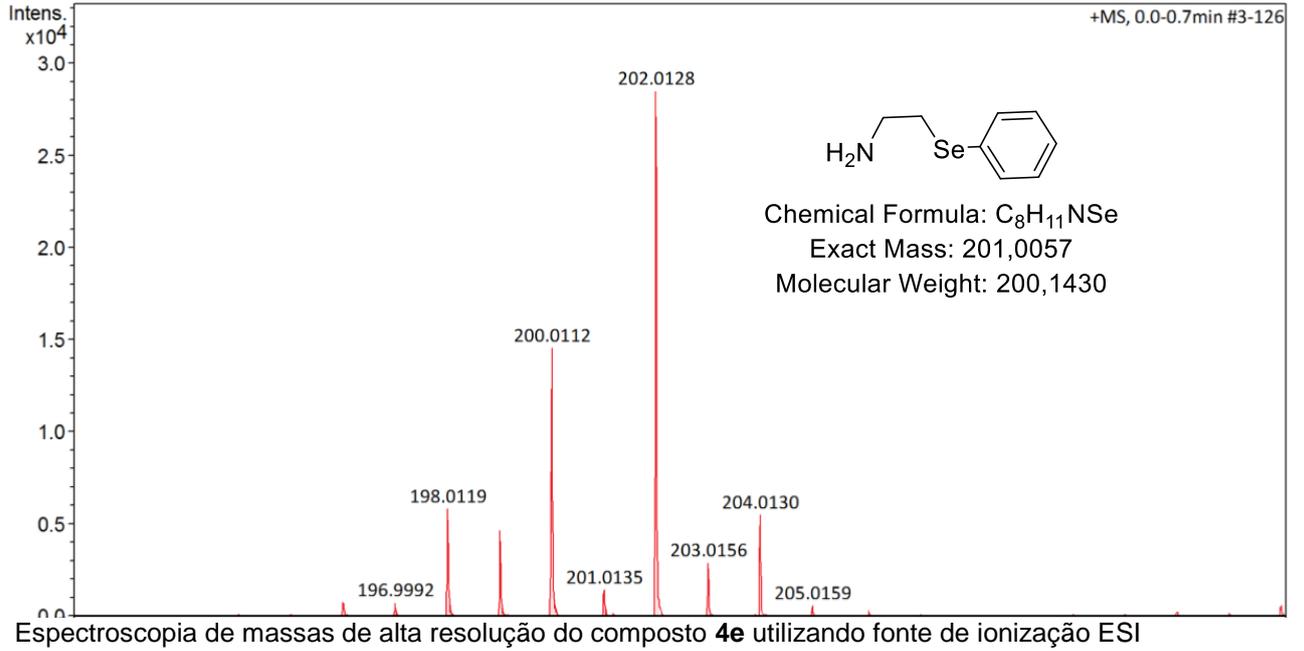


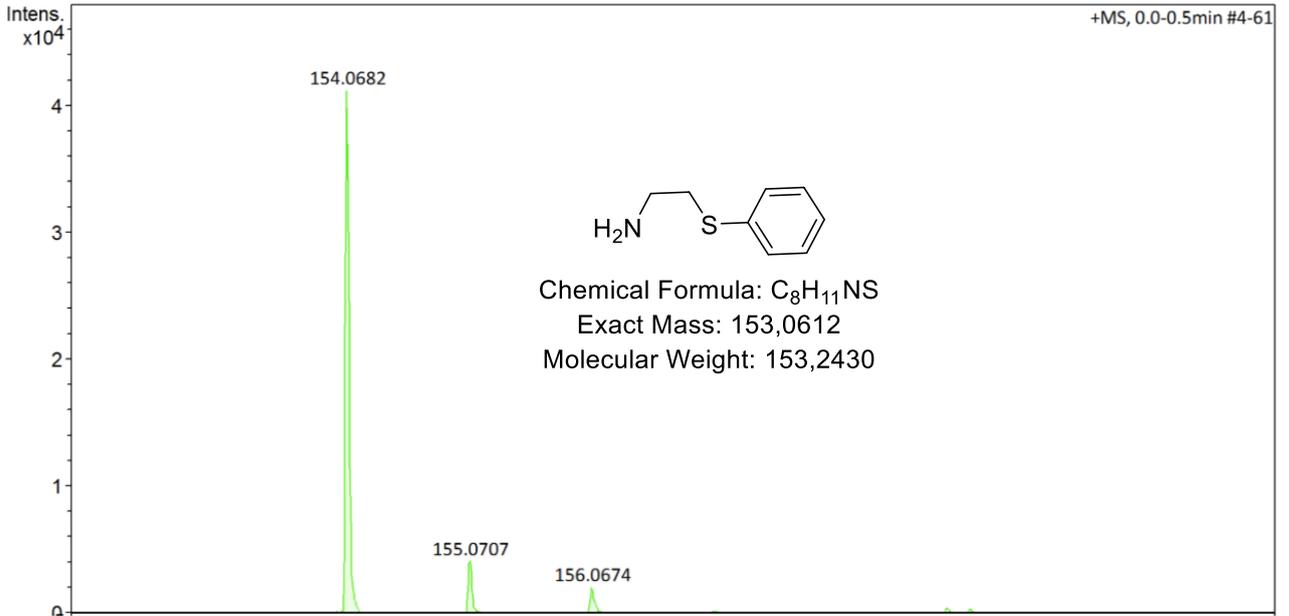
Espectro de RMN de ^{13}C (200 MHz, CDCl_3) calcogenamina de S derivada da leucina (**5c**).



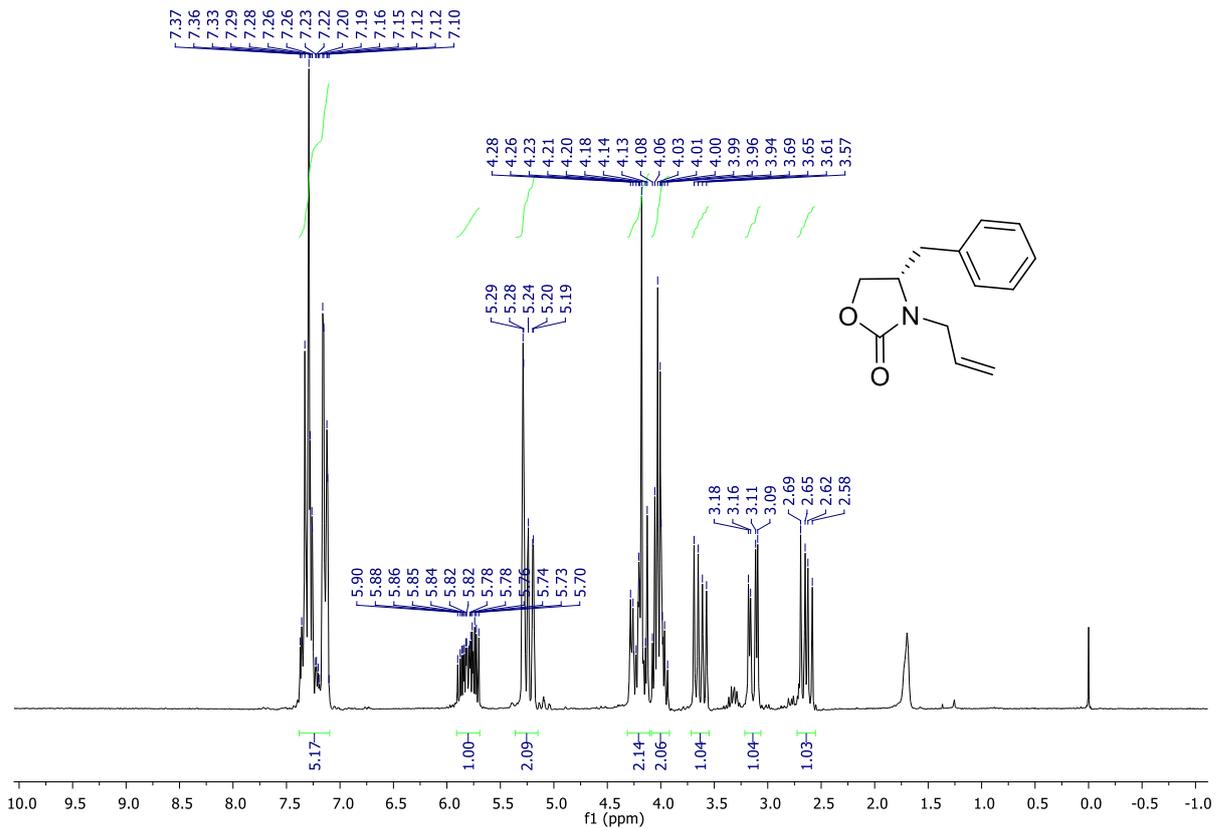
Espectro de DEPT 135 (200 MHz, CDCl_3) calcogenamina de S derivada da leucina (**5c**).



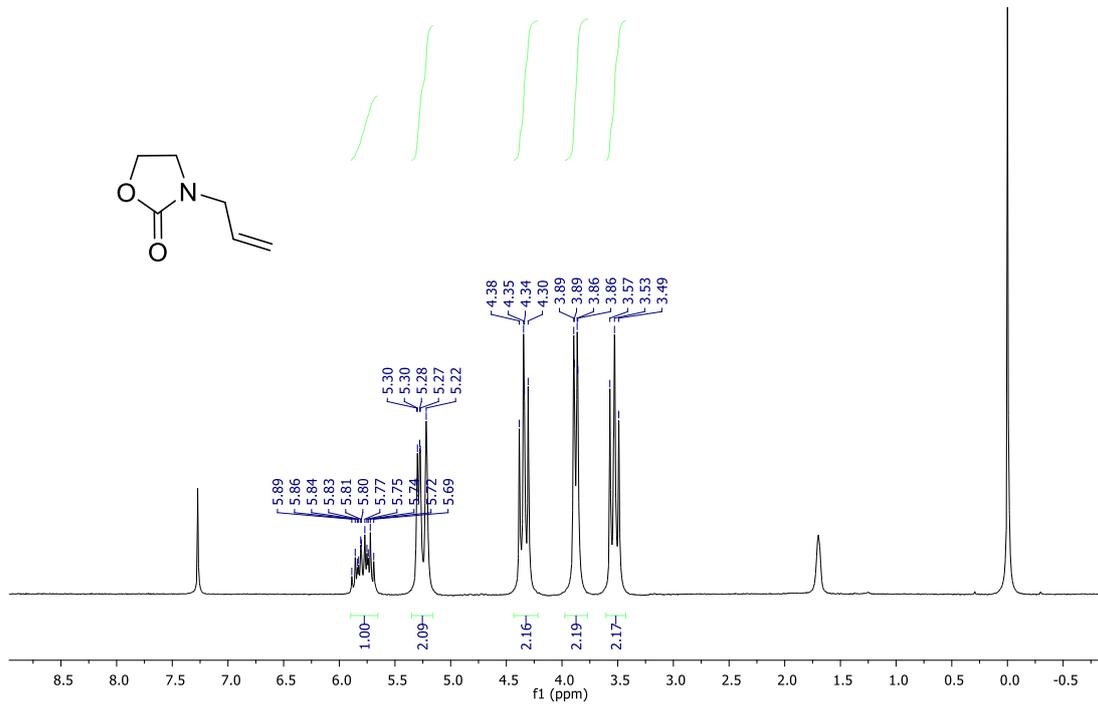




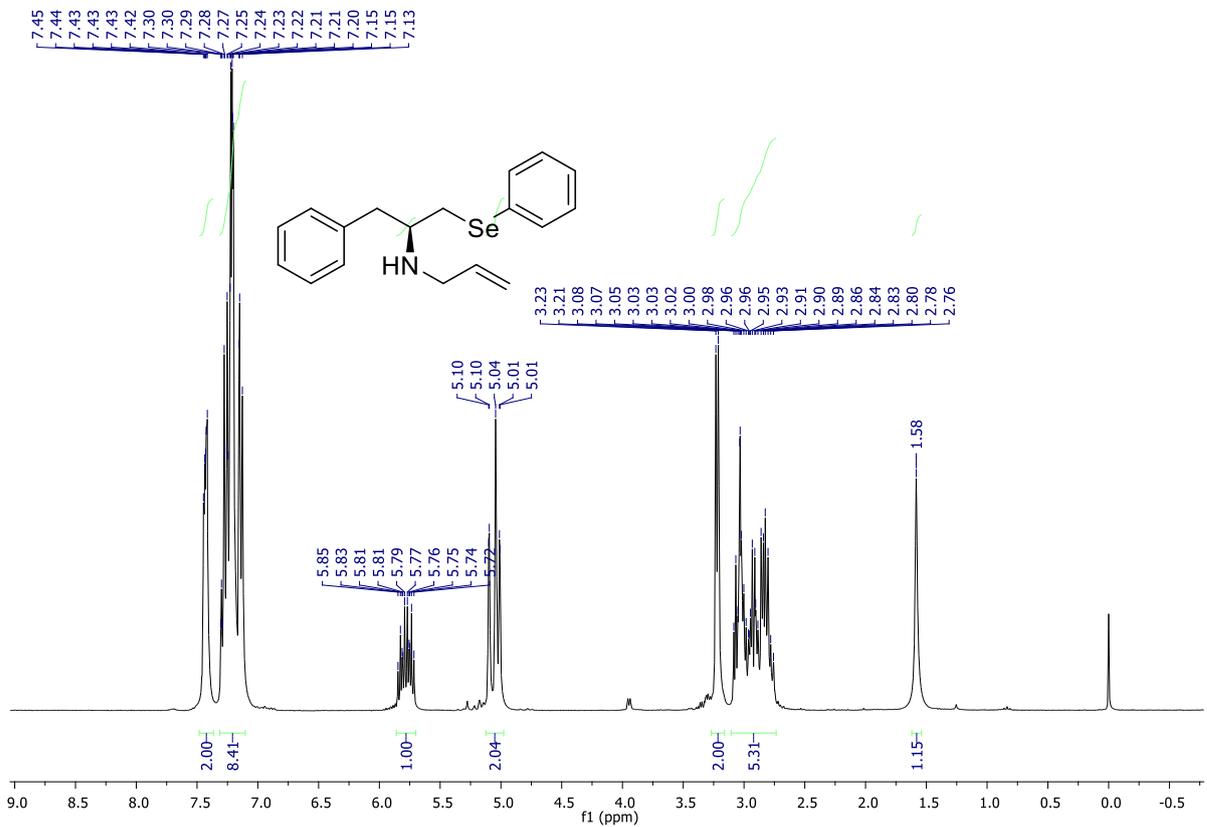
Espectroscopia de massas de alta resolução do composto **5e** utilizando fonte de ionização ESI



Espectro de RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$) da 2-oxazolidinona alilada derivada do fenilalaninol (**6a**).



Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) da 2-oxazolidinona alilada derivada da etanolamina (**6b**).



Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) calcogenamina alilada de Se derivada da fenilalanina (**7a**).

