UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA
Programa de Pós-Graduação em Química

ALEXANDRE VIEIRA SILVA

**Síntese de organo-seleno aminas e sua resolução
cinética via reação de acetilação enantiosseletiva
mediada por lipases**

São Paulo
Data do depósito na SPG:
05/04/2008

ALEXANDRE VIEIRA SILVA

**Síntese de organo-seleno aminas e sua resolução
cinética via reação de acetilação enantiosseletiva
mediada por lipases**

Dissertação apresentada ao Instituto
de Química da Universidade de São
Paulo para obtenção do Título de
Mestre em
Química (Química Orgânica)

Orientador: Prof. Dr. Leandro Helgueira de Andrade

São Paulo
2008

DEDICATÓRIA I

Dedico este trabalho aos meus pais, Regina e Odonias, e também aos meus familiares Saulo, Samira e Nazinha. Vocês sempre foram uma inspiração para mim! Admiro muito todos vocês! Simplesmente, obrigado por tudo. Amo vocês!

DEDICATÓRIA II

Também dedico à minha namorada Livia,
que sempre me incentivou e apoiou para
conquistar meus objetivos. Obrigado por
fazer a diferença! Te amo!

AGRADECIMENTOS

Várias pessoas me ajudaram para a conclusão deste trabalho. Algumas me ajudaram diretamente, outras indiretamente. A importância de cada um é simplesmente imensurável. Portanto, farei meus agradecimentos na ordem em que estas pessoas apareceram na minha vida, apenas citando seus nomes.

Agradeço à minha mãe e ao meu pai, por sempre confiarem em mim e me apoiarem naquilo que faço. Aos meus irmãos, Saulo e Samira, principalmente pela amizade. E a Nazinha, por ser a minha segunda mãe.

Aos meus avós: Silvia, Proni, José e Maria. E aos meus tios, tias primas e primos
Obrigado por tudo!

Aos meus amigos de infância: Nezinho, Joe, Marley, Neguinho, Jaide, Marcão, Jonatan, Jaienne, Carlinhos, Ailton e Guto. Vocês foram o alicerce da minha personalidade. Valeu!

Aos meus amigos de escola: Karlos, Fernando Emanuel, Carlos Eduardo (Carioca), Lílían, Ana Elisa, Guilherme, Thiago, Gisele, Adriano, Ana Carolina, Estevan, entre outras pessoas que posso ter esquecido. Sem vocês o período escolar não teria sido tão inesquecível. Obrigado.

Aos amigos que fiz no Canadá: Arthur, Ricardo Eminente, Judd e Rodrigo Haruo. Foi muito bom ter conhecidos vocês. Obrigado!

Aos amigos que conheci ou me aproximei na época da Prima Dona: Filipe (Fifi), Julinho, Marcel, Gustavo, Eduardo Cabral, Edimilson, Cynthia, Rafaela, Erick, Jéssica e André Luiz.

Aos meus amigos da época de faculdade na UFMS: Michelli, João Bosco, João Raimundo, Carlão, Eliza, Jacqueline, Pantera, Patrick, Fabio, Aline, Luciana, Ana Camila, Juliano, Ricardo, Crislaine, Éder, Diego, Márcio, Maxwell, Ayslane e a todos os professores do departamento de química da UFMS.

Ao professor Leandro Helgueira de Andrade por ter me orientado durante o período de mestrado. Muito obrigado!

Ao CNPq pela bolsa de mestrado.

Aos amigos do laboratório de química fina e biocatálise (LQFB): Leandro Piovan, Thaís, Adriana, Eliane, Camila, Mônica, Priscila, Henrique, Felipe, Thiago, Priscila, Lya, Edna, Lidiane. Obrigado pela ajuda nas horas difíceis... E pelos momentos de diversão nas horas fáceis!

Ao professor João Valdir Comasseto por ter participado da minha banca de qualificação.

Aos amigos do laboratório de Selênio e Telúrio: Alexandre, Fabiano, Arthur, Tico, Jéferson, Fabrício, Amarelo, Cristiano e Renan. Obrigado pela ajuda de todas as horas!

Ao professor Massuo Jorge Kato por ter participado da minha banca de qualificação.

Ao pessoal da secretaria de pós-graduação, obrigado por toda a ajuda!

Ao Instituto de Química.

EPÍGRAFE

“É bom olhar pra trás e admirar a vida que
soubemos fazer...”

(Nando Reis)

RESUMO

Silva, A. V. **Síntese de organo-seleno aminas e sua resolução cinética via reação de acetilação enantiosseletiva mediada por lipases**. 2008. 111 p. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Nesse trabalho foi desenvolvido um método de síntese quimioenzimática de organo-seleno aminas **6a-c** e amidas **7a-c** enantiomericamente enriquecidas.

Inicialmente, as organo-seleno aminas **6a-c**, na forma racêmica, foram sintetizadas a partir das *orto*-, *meta*- e *para*- aminoacetofenonas **1a-c**. A incorporação do átomo de selênio nas cetonas aromáticas foi realizada através da reação de selenocianato de potássio com sais de diazônio **2a-c**, preparados a partir das aminoacetofenonas, para levar as selenocianato acetofenonas **3a-c** (28-65 %). Reações dos compostos **3a-c** com NaBH₄ formaram os intermediários organo-selenoboro **4a-c**, que foram posteriormente alquilados com haletos de alquila de modo a formar as organo-seleno acetofenonas **5a-c** (63-78 %). Organo-seleno aminas racêmicas **6a-c** foram preparadas por aminação redutiva das cetonas correspondentes (39-73 %). Após desenvolvido o protocolo de síntese das organo-seleno aminas racêmicas **6a-c**, nós estudamos a resolução cinética desses compostos através de reação de acetilação mediada por lipases. Um estudo inicial foi conduzido com o composto **6a**, como substrato modelo, de modo a buscar a lipase, solvente, temperatura, razão lipase/substrato e acilante apropriados para a resolução cinética. De acordo com os resultados obtidos, as condições ideais para se conduzir a resolução cinética foi CAL-B como biocatalisador, hexano como solvente e acetato de etila ou metóxi-acetato de etila

como acilante a 30°C. Utilizando esse protocolo, as organo-seleno amidas **7a-c** foram preparadas com excelentes excessos enantioméricos (99 %).

Palavras-chave: Biocatálise, lipase, amina, amida, selênio.

ABSTRACT

Silva, A. V. **Synthesis of organoselenium amines and their kinetic resolution by enantioselective acetylation mediated by lipases.** 2008. 111 p. Masters Thesis – Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

In this work, we have developed a chemoenzymatic method to enantiomerically synthesize enriched organoselenium amines **6a-c** and amides **7a-c**.

Initially, the organoselenium amines **6a-c**, in the racemic form, were synthesized from *ortho*-, *meta*- and *para*- aminoacetophenones **1a-c**. The incorporation of the selenium atom into the aromatic ketones was achieved by the use of reaction of potassium selenocyanate and diazonium salts **2a-c**, prepared from aminoacetophenones, to afford selenocyanate acetophenones **3a-c** (28-65 %). These compounds **3a-c** were alkylated with alkyl halide to yield the organoselenium acetophenones **5a-c** (63-78 %) which were converted into their corresponding racemic organoselenium amines **6a-c** by reductive amination (39-73 %). After developing the protocol for the synthesis of racemic organoselenium amines **6a-c**, we studied the kinetic resolution of these compounds by their acetylation mediated by lipases. An initial study was carried out with the compound **6a**, as a model substrate, in order to screen for appropriate lipase, solvent, temperature, lipase/substrate ratio and acylant. This study showed that the ideal condition to conduct the kinetic resolution was CAL-B as biocatalyst, hexane as solvent and ethyl acetate or ethyl methoxyacetate as acylant at 30°C. By using this protocol, the organoselenium amides **7a-c** were prepared in excellent enantiomeric excess (99 %).

Keywords: Biocatalysis, lipase, amine, amide, selenium.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

[α] _D	Rotação específica
°C	Graus celcius
Ac	Grupo acetila
ADH	Álcool desidrogenases
AIBN	Azobisisobutironitrila
ATP	Adenosina trifosfato
Bn	Grupo benzila
Boc	Grupo <i>tert</i> -Butiloxicarbonil
BSA	Bis-(trimetilsilano) acetamida
c	Conversão
CAL	Lipase de <i>Candida antarctica</i>
CC	Cromatografia em coluna
CCD	Cromamatografia em camada delgada
CG	Cromatografia Gasosa
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
<i>E</i>	Enantiosseletividade
e.d.	Excesso diastereoisomérico
e.e.	Excesso enantiomérico
EM	Espectrometria de massas
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
EMBR	Espectrometria de massas de baixa resolução
ESI-TOF	<i>Electron spray ionization-Time of flight</i>
ET	Estado de transição
Et	Grupo etila
eV	Eletronvolt
FDA	<i>Food and drug administration</i>
FID	<i>Flame ionization detector</i>
g	Gramas
GPx	Glutationa peroxidase
GSH	Glutationa reduzida

GSSH	Glutationa oxidada
h	Horas
HMBC	<i>Heteronuclear multiple bond coherence</i>
HMQC	<i>Heteronuclear multiple quantum correlation</i>
Hz	Hertz
IE	Impacto de elétrons
IPA	<i>Iso</i> -propanol
ⁱ Pr	Grupo <i>iso</i> -propila
IV	Infra-vermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento (Hz)
<i>m</i> -	<i>Meta</i> -
m	multiplete
m/z	Relação massa carga
Me	Grupo metila
mg	Miligramas
mL	Mililitros
NADH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
<i>n</i> -Bu	Grupo <i>n</i> -butila
<i>o</i> -	<i>Orto</i> -
O ⁱ Pr	<i>iso</i> -propóxido
<i>p</i> -	<i>Para</i> -
Ph	Grupo fenila
ppm	Partes por milhão
<i>p</i> -TSA	<i>Para</i> - ácido tolueno sulfônico
quart.	Quarteto
r.p.m.	Rotações por minuto
RCE	Resolução Cinética Enzimática
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Singleto
S _N	Substituição nucleofílica
S _N Ar	Substituição nucleofílica aromática
t	Tripleto

<i>t</i> -Bu	Grupo <i>t</i> -butila
TFAA	Anidrido trifluoracético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametil silano
Ts	Tosila
UV	Ultra-violeta
δ	Deslocamentos químicos
λ	Comprimento de onda

SUMÁRIO

Resumo	viii
Abstract	x
Lista de abreviaturas e siglas	xi
1.0 Introdução	1
1.1 Quiralidade e a Síntese Orgânica	2
1.2 Processos Biocatalíticos	14
1.3 Biocatálise no contexto da Química Verde	19
1.4 Uso de lipases em RCE de aminas	21
1.5 Uso de biocatálise no processo de obtenção de compostos quirais de selênio	25
1.6 Importância e métodos de obtenção de compostos organo-selênio nitrogenados	29
2.0 Objetivos	41
3.0 Resultados e discussão	43
3.1 Síntese de selenetos orgânicos	44
3.1.1 Síntese das selenocianato acetofenonas 3a-c	45
3.1.2 Síntese das etilselênio acetofenonas 5a-c	50
3.1.3 Síntese das organo-selênio aminas 6a-c	51
3.1.4 Identificação estrutural das organo-selênio aminas 6a-c	54
3.1.5 Determinação do excesso enantiomérico (e.e.) por CLAE	66
3.2 Resolução Cinética Enzimática	69
3.2.1 Avaliação de diferentes lipases na RCE da organo-selênio amina 6a	69
3.2.2 Influência do solvente na RCE da organo-selênio amina 6a catalisada pela CAL-B	71
3.2.3 Influência da temperatura na RCE da organo-selênio amina 6a catalisada pela CAL-B	75
3.2.4 Otimização da quantidade de CAL-B na RCE da organo-selênio amina 6a	76
3.2.5 Avaliação de diferentes acilantes na RCE da organo-selênio amina 6a catalisada pela CAL-B	78
3.2.6 Aplicação das melhores condições reacionais de RCE para a resolução das organo-selênio aminas 6b e 6c	80
3.3 Determinação da configuração absoluta	83
4.0 Conclusão	86
5.0 Parte experimental	89

5.1 Materiais e Métodos	90
5.1.1 Métodos gerais	90
5.1.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	90
5.1.3 Espectrometria na região do Infravermelho (IV)	91
5.1.4 Espectrometria de massas (EM)	91
5.1.5 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)	91
5.1.6 Cromatografia Gasosa (CG/FID)	92
5.1.7 Determinação da rotação ótica	92
5.2 Procedimentos Gerais	93
5.2.1 Síntese das 1-((selenocianato)fenil)etanonas (3a-c)	93
5.2.2 Síntese das 1-((etilseleno)fenil)etanonas (5a-c)	95
5.2.3 Síntese das (<i>RS</i>)-1-((etilseleno)fenil)etanaminas (6a-c)	96
5.2.4 Síntese das (<i>RS</i>)- <i>N</i> -(1-((etilseleno)fenil)etil)acetamidas (7a-c)	98
5.2.5 Resolução Cinética Enzimática das (<i>RS</i>)-1-((etilseleno)fenil)etanaminas 6a-c	99
5.2.6 Determinação da configuração absoluta	101
5.1.7 Remoção do grupo acilante (hidrólise ácida)	102
6.0 Referências	103
Curriculum Vitae	112
Anexos	A1

1.0 Introdução

1.0 Introdução

1.1 Quiralidade e a Síntese Orgânica

O fenômeno da quiralidade, em nível molecular, é encontrado em compostos químicos que não se sobrepõem a suas imagens espaciais. A palavra quiral vem da palavra grega *cheir*, que significa “mão”. Sendo assim, a assimetria das moléculas quirais é semelhante à assimetria das mãos.

Figura 1.1: Representação do fenômeno de quiralidade em moléculas de aminoácido.

Através da figura 1.1 podemos observar que, do mesmo modo que a mão direita não é idêntica à mão esquerda, as moléculas representadas pela estrutura geral de aminoácido não são as mesmas e representam substâncias diferentes. Portanto, assim como as mãos, essas substâncias são quirais. Moléculas quirais são caracterizadas pela ausência de simetria em sua estrutura química. Por exemplo, a existência de um átomo de carbono ligado a quatro substituintes diferentes (chamado de carbono assimétrico e representado por C^*), confere quiralidade à molécula (Figura 1.2 a). Embora, geralmente, a existência de mais de um carbono assimétrico em uma mesma molécula leve à formação de substâncias quirais (ácido tartárico D e L, figura 1.2 b), em alguns casos, substâncias contendo mais de um centro assimétrico pode ser aquiral, pois ocorre a formação de uma estrutura com simetria (meso ácido tartárico, Figura 1.2 b).

Figura 1.2: Exemplos de moléculas contendo carbono assimétrico. (a) Compostos quirais derivados de aminoácidos contendo um centro quiral. (b) Compostos quirais derivados do ácido tartárico contendo dois centros quirais.

As substâncias quirais, que são imagens especulares uma das outras, são relacionadas como pares de enantiômeros (por exemplo, os ácidos tartáricos D e L). Quando, em uma amostra, enantiômeros estão em quantidades iguais, chamamos de mistura racêmica ou racemato; no entanto, quando esses compostos estão em quantidades desiguais, dizemos que a amostra está enantiomericamente enriquecida. As substâncias que apresentam seus átomos conectados na mesma seqüência, mas não são imagens especulares, são relacionadas entre si como substâncias diastereoisoméricas. Sendo assim, o composto meso ácido tartárico é diastereoisômero do ácido tartárico D e L. Uma propriedade dos compostos quirais é apresentar atividade óptica. Essa propriedade consiste na interação da molécula com a luz plano-polarizada, de modo a modificar o ângulo do plano de polarização da luz. É interessante ressaltar que enantiômeros desviam esse ângulo em quantidades iguais, mas em direções opostas. Aquele que desvia a luz plano-polarizada na direção horária é dito dextrorrotatório e é representado por um sinal positivo (+), aquele que gira na direção anti-horária é levorrotatório e é representado por um sinal negativo (-). Uma mistura racêmica não apresenta rotação líquida do plano de polarização porque ocorre um cancelamento exato dos graus de rotação do plano da luz. De um modo geral, pares de enantiômeros apresentam características físicas (exceto em relação à interação com a luz plano-

polarizada) e químicas (exceto na presença de outras moléculas quirais) idênticas. Por outro lado, compostos diastereoisoméricos apresentam, em todos os casos, propriedades físicas e químicas diferenciadas.

Durante décadas a questão da quiralidade e, conseqüentemente, da pureza enantiomérica de compostos biologicamente ativos comercializados como fármacos foi negligenciada pela comunidade científica. No entanto, a partir da tragédia da talidomida, a comercialização de fármacos na forma de racematos adquiriu novas abordagens¹. O caso da talidomida consistiu na administração da droga na forma racêmica, sendo que um dos enantiômeros (*R*) apresentava a atividade sedativa desejada e o outro (*S*) apresentava atividade teratogênica¹. Na década de 60, o consumo desse medicamento por mulheres no período de gestação provocou má-formação nos fetos. Atualmente a “*Food and Drug Administration-USA*” (FDA) e outros órgãos semelhantes têm novos protocolos que devem ser seguidos para a liberação de uma nova droga, em especial se a sua estrutura for quiral^{2,3}. O uso de uma mistura racêmica para novos medicamentos só é permitido se todos os ensaios clínicos forem realizados com cada enantiômero isoladamente e comparado com aqueles envolvendo a mistura racêmica. Sendo assim, no contexto da química orgânica e das indústrias farmacêuticas, o fenômeno da quiralidade tornou-se tema de importantes linhas de pesquisa^{4,5}, devido à atual demanda por substâncias enantiomericamente puras.

Os métodos de obtenção de substâncias enantiomericamente puras podem ser divididos, basicamente, em três tipos. O primeiro diz respeito à obtenção através de fontes naturais⁶. No entanto, em muitos casos a natureza não oferece essas substâncias em quantidades suficientes para atender à demanda industrial. A química de produtos naturais é a vertente da química que se dedica a essa linha de pesquisa.

Outra maneira de se obter substâncias enantiomericamente puras é através de síntese assimétrica^{7,8}. A definição de síntese assimétrica conferida por Mosher e Morrison em 1971 é: “*síntese assimétrica é o processo pelo qual um centro aquiral na molécula é convertido em um produto quiral de maneira que o novo estereocentro seja formado em quantidade enantiomérica desiguais*”⁹. Várias metodologias podem ser empregadas a fim de se realizar uma síntese assimétrica. As principais são: o uso de substratos quirais, auxiliares quirais, reagentes quirais e catalisadores quirais. A metodologia de síntese assimétrica que utiliza substratos quirais para produzir novos centros estereogênicos, com alta pureza enantiomérica, está exemplificada no esquema 1.1.

Esquema 1.1: Uso de substrato quiral em síntese assimétrica¹⁰.

Podemos observar que o curso estereoquímico da reação é dirigido pelos centros quirais já existentes na molécula. Outro modo de se conduzir uma síntese assimétrica é através da inserção de auxiliares quirais no reagente, com a finalidade de se realizar uma transformação enantiosseletiva, conforme o esquema 1.2.

Esquema 1.2: Síntese assimétrica via auxiliares quirais¹¹.

Podemos observar que o auxiliar quiral é responsável por induzir quiralidade ao novo centro estereogênico formado durante a segunda etapa da síntese. Nesse caso, de um modo geral, o auxiliar quiral é utilizado para promover estereoespecificidade a uma determinada etapa da reação. Através dessa metodologia são adicionadas duas etapas à rota sintética, a de adição do auxiliar e a de remoção. Embora a utilização de auxiliares quirais seja bastante empregada em síntese assimétrica, a necessidade de duas etapas adicionais é uma característica pouco atraente do método. Essa desvantagem pode ser evitada pelo emprego de reagentes quirais¹². Nesse método, o uso de reagentes quirais poderá conferir enantiosseletividade às reações partindo de substratos pró-quirais, como mostrado no esquema 1.3.

Esquema 1.3: Síntese assimétrica via reagentes quirais¹³.

A redução da carbonila ocorre de maneira enantiosseletiva, pois há uma diferença de energia entre os estados de transições (ET) formados durante a transferência do hidreto pela face *re* em relação à face *si*, conforme mostrado no esquema 1.4.

Esquema 1.4: Interações repulsivas que controlam a seletividade do produto formado através da utilização de reagentes quirais¹³.

As interações mostradas ($\text{ET}_{\text{face si}}$ e $\text{ET}_{\text{face re}}$), referentes à adição do hidreto pelas diferentes faces da carbonila, apresentam energias diferentes. Isso ocorre porque a energia da interação repulsiva entre a metila e o grupo R_L ou R_S (nos respectivos estados de transição) é significativamente maior quando a metila está próxima do grupo mais volumoso (R_L). Analisando esse exemplo, verifica-se que essa reação ocorre, mais favoravelmente, através do ataque do hidreto pela face *re*, levando à formação de um ET de menor energia ($\text{ET}_{\text{face re}}$) e, conseqüentemente, levando preferencialmente ao produto, com adição do hidreto por essa face da carbonila (*re*). Outra maneira de se conduzir uma síntese assimétrica é através do uso de catalisadores quirais¹². O esquema 1.5 apresenta um exemplo de aplicação dessa técnica.

Esquema 1.5: Síntese assimétrica via catalisadores quirais¹⁴.

Nessa metodologia um substrato pró-quiral é diretamente convertido a um produto enantiomericamente enriquecido, pelo uso de um reagente aquiral, na presença de um catalisador com quiralidade definida. Esses catalisadores podem ser sintéticos (por exemplo, organometálicos¹⁵) ou provenientes de fontes naturais (por exemplo, enzimas¹⁶). O uso de catalisadores provenientes de fontes naturais com a finalidade de se conduzir uma síntese assimétrica ou uma transformação enantiosseletiva é chamado de processo de biocatálise. Essa metodologia será discutida detalhadamente na secção 1.2.

O terceiro método de obtenção de substâncias enantiomericamente puras é através da resolução de racematos^{17,18}. Diferentes metodologias podem ser empregadas a fim de promover a separação dessas substâncias. Uma vez que enantiômeros possuem as mesmas propriedades físicas e, quando em ambientes aquirais, as mesmas reatividades químicas, o processo de separação torna-se mais difícil e necessita de técnicas especiais. Essas técnicas têm como principal fundamento promover a interação da amostra racêmica com uma outra substância com quiralidade definida (agente de resolução ou catalisador). Por exemplo, a utilização de agentes de resolução com essa finalidade levará à formação de espécies diastereoisômicas através da interação (intermolecular ou covalente) desses compostos com a mistura racêmica a ser resolvida, conforme mostrado no esquema 1.6.

Esquema 1.6: Interação hipotética entre um agente de resolução e uma mistura racêmica.

Como podemos ver no esquema acima, o resultado das interações (*R*)-Amostra com (*S*)-Agente e (*S*)-Amostra com (*S*)-Agente formam, respectivamente, as espécies **A** e **B**, que são diastereoisômeros entre si. Compostos diastereoisoméricos são conhecidos por apresentar propriedades físicas e químicas diferentes e, com isso, torna-se possível a separação dessas espécies por métodos convencionais. Assim, podemos resumir as diferentes técnicas de resolução de racematos mostrando um exemplo para cada uma delas.

1) Cromatografia com fase estacionária quiral

Quando a resolução enantiomérica envolve interações de adsorção entre a amostra racêmica e o agente de resolução, temos a formação de intermediários com ligações de natureza não covalente (ex: dipolo-dipolo ou ligações de hidrogênio). Essa técnica de separação geralmente envolve cromatografia em meio quiral, seja ela gasosa ou líquida. Pirkle *et al.* desenvolveram essa técnica de resolução em 1986, fazendo uso de CLAE com fase estacionária quiral¹⁹. A existência, na fase estacionária da coluna, de moléculas com quiralidade definida (esquema 1.7), permite uma diferenciação nas interações entre a fase estacionária e cada enantiômero do analito presente na fase móvel, levando à separação da mistura racêmica.

Esquema 1.7: Exemplo de coluna com fase estacionária quiral e a sua interação com o analito C.

2) Cristalização Diasterosseletiva

Resoluções enantioméricas envolvendo ligações do tipo iônica, entre a amostra racêmica e o agente de resolução, levaram à formação de espécies de natureza cristalina que poderão ser separadas através da cristalização fracionada dos compostos diastereoisoméricos formados. Esse processo de resolução tem como principal aplicação a obtenção de aminas quirais, conforme mostra o esquema 1.8.

(R)-HA = Ácido Carboxílico.

Esquema 1.8: Exemplo da formação de diastereoisômeros de aminas para separação via cristalização diasterosseletiva²⁰.

Através da reação ácido-base entre a mistura racêmica da amina com o ácido carboxílico quiral (R)-HA, formamos os sais diastereoisoméricos (S,R) e (R,R), que podem ser facilmente separados por apresentarem solubilidades diferentes. Após a separação dos sais diastereoisoméricos da amina protonada, eles podem ser tratados com solução básica para liberar a amina livre.

3) Resolução Cinética

A resolução cinética de enantiômeros consiste na diferença de reatividade desses compostos com um reagente aquiral na presença de um catalisador quiral, como representado no esquema 1.9.

Esquema 1.9: Exemplo de Resolução Cinética de álcoois²¹.

No exemplo apresentado no esquema 1.9, a resolução cinética leva à formação de uma nova substância (éster) com propriedades físicas e químicas diferentes do composto a ser resolvido (álcool). Dessa forma, torna-se possível separar os enantiômeros por técnicas convencionas, tais como cromatografia ou destilação. De um modo geral, esse processo baseia-se em uma reação química enantiosseletiva, mediada por catalisadores quirais, de modo a formar uma nova substância com propriedades químicas e físicas diferentes. Essa técnica é largamente utilizada em síntese orgânica²².

Ainda discutindo sobre resoluções cinéticas, em alguns casos, não estamos interessados em obter os dois enantiômeros separadamente, mas apenas um deles. Com essa finalidade, a técnica comentada acima (Esquema 1.9) apresenta a desvantagem de ter um rendimento teórico máximo de 50%. De modo a aumentar o rendimento teórico máximo dessa técnica de resolução foi desenvolvida recentemente a metodologia de Resolução Cinética Dinâmica. Essa técnica é semelhante ao processo de resolução cinética comentada no esquema 1.9; no entanto, durante o processo, ocorre uma racemização *in situ* do reagente, conforme mostrado no esquema 1.10.

Esquema 1.10: Exemplo de Resolução Cinética Dinâmica de álcoois²³.

Analisando o esquema 1.10, observamos que, através da racemização *in situ* do álcool ((*S*)-1-feniletanol), que não reage na presença do catalisador quiral utilizando catalisador de rutênio, é possível obter um rendimento teórico máximo de 100%. Podemos destacar que um fator fundamental para a eficiência desse método, para esse exemplo, é que a velocidade de racemização do álcool deve ser superior à velocidade de reação de transesterificação.

A escolha da técnica de resolução de racematos a ser utilizada para separar uma determinada mistura racêmica dependerá de fatores tais como propriedades físicas e químicas das moléculas e, até mesmo, o custo e a viabilidade do processo. Por exemplo, a ausência de grupos suficientemente ácidos ou básicos nos compostos, bem como a existências de grupos funcionais instáveis frente a ácidos ou bases, limita o uso da técnica de cristalização diastereosseletiva. O uso de CLAE, com fase estacionária quiral em escala preparativa, apresenta problemas de custo por ser uma técnica que necessita de solventes com alto grau de pureza e fase estacionária dispendiosa. Para o uso da técnica de resolução cinética, é necessário conhecer transformações químicas que a molécula pode sofrer enantiosseletivamente. Devido a isso, é bastante comum a utilização de processos biocatalíticos. Chamamos de Resolução Cinética Enzimática (RCE) um processo de separação de enantiômeros que utiliza enzimas como catalisador de transformações enantiosseletivas. O uso de RCE é bastante comum na separação de misturas racêmicas²⁴⁻²⁷.

Analisando em termos físico-químicos, todas essas técnicas de resolução de enantiômeros comentadas acima têm como fundamento a diferença entre a cinética de

interação (seja ela por força de Van der Waals, ligações de hidrogênio ou covalente) de cada enantiômero com o agente de resolução ou com o catalisador. Em todos os casos apresentados, a diferença entre a cinética da reação para cada enantiômero pode ser visualizada através do gráfico de energia livre Gibbs (Gráfico 1.1).

Gráfico 1.1: Diagrama de energia livre de Gibbs de um processo enantiosseletivo.

No exemplo mostrado no gráfico 1.1, situadas no meio do gráfico (I_0) estão as condições iniciais da reação, que consiste na mistura da amostra racêmica ($S + R$) com o agente de resolução ou o catalisador (E). Se o enantiômero R reagir, a coordenada da reação segue o sentido da direita e forma o produto $P[R]$. Se o enantiômero S reagir, a coordenada da reação segue o sentido da esquerda e forma o produto $P[S]$. A estabilidade relativa dos possíveis produtos $P[R]$ e $P[S]$ são as mesmas porque essas espécies são pares de enantiômeros ($P[R]$ e $P[S]$). No entanto, para levar à formação do produto $P[S]$ é preciso romper uma barreira de energia maior do que aquela necessária para se levar ao produto $P[R]$. A diferença entre as energias de ativação para levar à formação de cada um dos produtos ($P[R]$ e $P[S]$) é representada pelo parâmetro $\Delta\Delta G^\ddagger$. Essa diferença de energia pode ser explicada através da natureza diastereoisomérica dos complexos ativados formados ($[ER]^\ddagger$ e $[ES]^\ddagger$). Quanto maior o valor de $\Delta\Delta G^\ddagger$, maior será a velocidade de formação de um dos enantiômeros ($P[R]$ nesse exemplo), em relação à velocidade de formação do outro ($P[S]$ nesse exemplo), e, conseqüentemente, maior será a enantiosseletividade do processo.

1.2 Processos Biocatalíticos

A biocatálise consiste na utilização de substâncias (enzimas) que originam de seres vivos com a finalidade de catalisar reações químicas. Existem diversos sistemas em que o biocatalisador (enzimas) pode ser utilizado nessas reações. Esses sistemas consistem em empregar as enzimas na forma purificada, na forma imobilizada em superfícies poliméricas (por exemplo, polímero de acrílico) ou, ainda, na forma natural a partir das células do microrganismo (*whole cell systems*). Decidir qual desses sistemas será utilizado depende de vários fatores, tais como o tipo da reação, a necessidade de cofatores, o solvente utilizado no processo e a escala em que a reação será realizada. De um modo geral, as principais vantagens de cada sistema são:

- Enzimas purificadas mostram-se como um sistema operacionalmente simples de reação, além de ser menos provável a formação de subprodutos durante o processo.
- Enzimas imobilizadas, na maioria dos casos, melhoram várias de suas propriedades, tais como dispersão das enzimas no meio reacional e possibilidade de reciclagem do biocatalisador.
- A utilização das enzimas através de células do microrganismo é de grande importância em reações que necessitam de cofatores (por exemplo, NADH e NADPH), tais como reações enzimáticas de oxidação e redução, devido aos seus elevados custos.

É importante ressaltar a diferença entre biotransformação utilizando células do microrganismo (*whole cell systems*) e processos de fermentação. A principal diferença é que na fermentação o microrganismo utiliza como fonte de energia o substrato a ser biotransformado. Por exemplo, a biotransformação do açúcar (sacarose) em álcool (etanol) é um processo de fermentação, pois a *Saccharomyces cerevisiae* utiliza o açúcar como fonte de energia²⁸.

A utilização de processos biocatalíticos em síntese orgânica apresenta várias vantagens em relação a outros processos de catálise. As principais vantagens e desvantagens de se utilizar catalisadores biológicos são descritas a seguir.²⁸:

Vantagens:

- *Enzimas são catalisadores eficientes*: algumas reações catalisadas por enzimas apresentam um aumento na velocidade de reação em uma ordem de 10^8 em relação à reação não catalisada.

- *Enzimas são catalisadores amigáveis ao meio ambiente*: diferentemente de outros catalisadores, como os metais pesados, enzimas são biodegradáveis e não conferem danos ao meio ambiente.
- *Enzimas atuam em condições suaves*: enzimas atuam, geralmente, em uma faixa de pH entre 5-8 e temperaturas entre 20 e 40 °C.
- *Enzimas catalisam um amplo espectro de reação e substrato*: sabe-se que uma mesma enzima pode catalisar uma reação química para diferentes substratos. Sabe-se, também, que algumas enzimas podem catalisar diferentes reações orgânicas.
- *Enzimas apresentam quimio-, régio-, diastereo- e enantio- seletividade*: as enzimas são altamente específicas, permitindo que a reação ocorra de uma maneira variada em relação a diferentes grupos funcionais, a diferentes regiões da molécula e a diferentes estereoisômeros.
- *Enzimas operam em diferentes solventes*: Algumas enzimas não perdem suas atividades catalíticas quando colocadas em solventes orgânicos.

Desvantagens:

- *Enzimas existem em apenas uma forma enantiomérica*: dessa forma, se estamos interessados em reações enantiosseletivas, só será possível a obtenção de um dos enantiômeros para um mesmo parâmetro reacional, pois o par enantiomérico da enzima não é disponível na natureza.
- *Enzimas apresentam estreitos parâmetros operacionais*: A sensibilidade das enzimas em relação a grandes variações de temperatura e pH limita a possibilidade de ajustes dos diferentes parâmetros da reação.
- *Enzimas operam com máxima atividade catalítica em água*: A maioria dos compostos orgânicos são insolúveis em água. Dessa forma, há uma dificuldade em utilizar biocatálise para esse tipo de substrato.
- *Enzimas estão propensas a fenômenos de inibição*: A elevada concentração de substrato pode causar uma perda na atividade catalítica da enzima. Dessa forma, reações enzimáticas são, geralmente, conduzidas com baixa concentração de reagentes.

As enzimas são classificadas por classe, de acordo com o tipo de reação que elas podem catalisar, como mostrado na tabela 1.1.

Tabela 1.1: Classificação das enzimas pelo tipo de reação que catalisam²⁸.

Linha	Classe	Tipo de reação catalisada
1	Oxido-redutases	Reações de óxido-redução.
2	Transferases	Reações de transferências de grupos funcionais.
3	Hidrolases	Reações de hidrólises.
4	Liasas	Adição de grupos em ligações duplas, ou formação de ligações duplas através da remoção de grupos.
5	Isomerases	Transferência de grupos na molécula para formar substâncias isoméricas.
6	Ligases	Formação de ligações C-C, C-S, C-O e C-N através de reações de condensação acopladas por quebras de moléculas de ATP.

Todas essas classes de enzimas apresentam importância em química orgânica. Em especial, as enzimas pertencentes à classe das hidrolases são as mais utilizadas em síntese orgânica, pois não são dependentes de cofatores. Além disso, elas são bastante tolerantes a vários tipos de substratos. As lipases são os principais tipos de enzima pertencentes a essa classe do ponto de vista sintético. Essas enzimas contêm o resíduo de aminoácido serina em seu sítio ativo, que tem papel fundamental na atividade catalítica das hidrolases²⁸. Lipases, diferentemente de outras enzimas, apresentam grande estabilidade em meio não-aquoso²⁹. Essa propriedade torna essas enzimas altamente úteis em síntese orgânica. Outras vantagens das lipases são alta estabilidade, fácil reciclagem, baixo custo e grande espectro de ação³⁰. As lipases possuem a função natural de hidrolisar gorduras formando ácidos graxos. No entanto, através de um mecanismo semelhante ao de hidrólise de gorduras, essas enzimas catalisam reações de hidrólise e aminólise de ésteres, reações de transesterificação e até mesmo hidrólise de amidas. O mecanismo catalítico das lipases (e das serina hidrolases em geral) é bastante semelhante ao mecanismo convencional de hidrólise básica de ésteres e está representado no esquema 1.11.

Esquema 1.11: Mecanismo proposto para serina hidrolases.

Esse mecanismo enzimático ocorre em duas etapas. Na primeira etapa, o grupo nucleofílico do sítio ativo da enzima, no caso o grupo OH da serina, ataca o carbono carbonílico de éster ou amida, formando um intermediário chamado acil-enzima e liberando o grupo YR_2 , posteriormente protonado, para o meio reacional. Na segunda etapa, esse intermediário é atacado por um nucleófilo existente no meio reacional, levando à formação dos produtos da reação enzimática. Se partirmos de um éster e utilizarmos como nucleófilo uma amina, temos uma aminólise de éster e o produto será uma amida. Por outro lado, se partirmos de um éster e utilizarmos como nucleófilo um álcool, teremos uma reação de transesterificação e o produto será um outro éster.

Processos biocatalíticos apresentam grande importância em reações que envolvem moléculas quirais e proquirais. Enzimas são macromoléculas formadas por unidades de aminoácidos quirais que estão unidos por ligações peptídicas. Devido a essa natureza quiral das enzimas, a biocatálise apresenta um enfoque maior em reações onde há interesse em sintetizar substâncias opticamente ativas. Nas últimas décadas, processos biocatalíticos com essa finalidade têm despertado grande interesse na comunidade da química orgânica sintética²².

Atualmente, a biocatálise é uma importante ferramenta em diferentes reações de síntese assimétrica e em resoluções de racematos de diferentes funções orgânicas³¹. Na figura 1.3, exemplificamos alguns desses processos.

Figura 1.3: Exemplos de diferentes reações que utilizam métodos biocatalíticos³¹.

Através dessa figura podemos observar algumas das várias reações que podem fazer uso de enzimas com finalidade catalítica. A resolução de racematos contendo a função amina ou álcool pode ser efetuada através do uso de lipases e proteases. A síntese de álcoois quirais pode ser realizada a partir de cetonas ou alcanos, através do uso de cetoreduutases, álcool desidrogenases (ADH) ou citocromo P450, respectivamente. A síntese de aminoácidos quirais através de reações de aminação redutiva pode ser atingida utilizando transaminases.

A utilização de métodos biocatalíticos nas transformações de compostos orgânicos não naturais sofre alguns preconceitos pela comunidade científica. A complexidade de sistemas biológicos, bem como a falta de clareza dos aspectos mecanísticos de algumas reações enzimáticas, torna alguns pesquisadores, especialmente na área de síntese orgânica, céticos em relação ao uso de enzimas como ferramenta sintética. Os principais preconceitos estão relacionados com o custo das enzimas, com a baixa estabilidade (frente à mudança nos parâmetros de temperatura, pH e pressão), com a idéia de que a atividade enzimática é intrínseca apenas ao substrato

natural e pelo conceito de que as enzimas apenas funcionam em seu ambiente natural. Ao nos aprofundarmos no assunto da biocatálise, percebemos que esses argumentos não são convincentes para provar que métodos biocatalíticos não são valiosos em síntese orgânica. Sabe-se que existe uma enorme variedade de enzimas que podem apresentar utilidade em reações orgânicas. Diferentes enzimas podem catalisar, para vários substratos, diferentes reações químicas. Algumas enzimas suportam condições extremas de temperatura, pH e pressão. Os custos de obtenção de algumas enzimas são realmente elevados, mas o uso de biologia molecular para aumentar a produção de enzimas vem compensando essa desvantagem. Entretanto, várias enzimas são produzidas em escala industrial por um preço baixo. Como as enzimas podem apresentar atividade catalítica em solvente não aquoso, ao nos depararmos com um desafio em uma determinada etapa de síntese, devemos considerar a existência da versátil metodologia de se conduzir reações orgânicas através da biocatálise.

1.3 Biocatálise no contexto da Química Verde

A crescente preocupação com questões ambientais tem forçado a comunidade científica a buscar metodologias que minimizem o impacto da atividade química no meio ambiente³². Frente a essas necessidades, foi criada, em 1991, uma nova vertente da química chamada de química verde³³. Outras nomenclaturas para essa vertente são³³: química limpa, química ambientalmente benigna e, também, química auto-sustentável. Diferente da química ambiental, que pesquisa passivamente os parâmetros do meio ambiente, a química verde tem o objetivo de preservar o meio ambiente. Analisando as principais vantagens e desvantagens da utilização de métodos biocatalíticos em síntese orgânica, observamos que a utilização desses métodos é uma maneira ambientalmente correta de se conduzir reações orgânicas, atendendo aos princípios básicos dessa nova vertente³²⁻³⁴. Em 1998 foram estabelecidos, por Paul Anastas e John Warner, os princípios da química verde³⁵. Esses princípios estabelecem condições que tornam um processo químico ambientalmente mais seguro, e estão discutidos detalhadamente abaixo.

- 1) *Prevenção*: evitar a produção de um resíduo é melhor do que tratá-lo posteriormente.
- 2) *Economia de átomos*: os métodos sintéticos devem ser desenvolvidos para maximizar a incorporação dos átomos dos reagentes nos produtos finais desejados.

- 3) *Sínteses com compostos de menor toxicidade*: sempre que possível, em reações químicas, deve-se diminuir o uso de compostos de alta toxicidade por compostos de baixa toxicidade.
- 4) *Desenvolvimento de produtos seguros*: os produtos químicos deverão ser desenvolvidos para possuírem a função desejada, apresentando a menor toxicidade possível.
- 5) *Diminuição de solventes e auxiliares*: a utilização de substâncias auxiliares (solventes, agentes de separação, etc) deverá ser evitada quando possível.
- 6) *Busca pela eficiência energética*: os métodos sintéticos deverão ser conduzidos sempre que possível à pressão atmosférica e temperatura ambiente, para diminuir a energia gasta durante o processo químico.
- 7) *Uso de fontes renováveis de matéria prima*: os produtos e subprodutos de processos químicos deverão ser reutilizados sempre que possível.
- 8) *Evitar a formação de derivados*: a derivatização desnecessária (uso de grupos bloqueadores, proteção/desproteção, modificação temporária por processos químicos) deve ser minimizada ou, se possível, evitada.
- 9) *Catálise*: reagentes catalíticos são melhores que reagentes estequiométricos.
- 10) *Desenvolvimento de compostos para a degradação*: os produtos químicos deverão ser desenvolvidos para a degradação inócua de produtos tóxicos, para que não permaneçam no ambiente.
- 11) *Análise em tempo real para prevenção de poluição*: as metodologias analíticas precisam ser desenvolvidas para monitorar o processo em tempo real e, assim, controlar a formação de produtos tóxicos.
- 12) *Química intrinsecamente segura para a prevenção de acidentes*: as substâncias utilizadas nos processos químicos deverão ser escolhidas para minimizar acidentes em potencial, tais como explosões e incêndios.

A utilização de biocatálise satisfaz a maioria das 12 condições estabelecidas pelos princípios da química verde. Analisando os princípios de *economia de átomos* (2), *desenvolvimento de produtos seguros* (4), *diminuição de solventes e auxiliares* (5) e *desenvolvimento de compostos de degradação* (10), inferimos que eles são intrínsecos de cada reação. Por outro lado, o conceito *análise em tempo real para prevenção de poluição* (11) está diretamente relacionado com a área da química analítica. A utilização de processo biocatalítico satisfaz os oito princípios restantes. Reações enzimáticas ocorrem de maneira limpa, ou seja, sistemas enzimáticos geralmente não produzem

resíduos tóxicos, pois enzimas não são tóxicas, quando desnaturadas, e degradam-se facilmente no meio ambiente. Essas características satisfazem os princípios (1) e (3). Enzimas reagem em condições suaves de reação, pois geralmente apresentam maior atividade catalítica em solvente aquoso e a temperatura e pressão ambientes. Essas características estão de acordo com os princípios (6) e (12). Enzimas são excelentes catalisadores que podem conferir quimio, regio, diastereo e enantiosseletividade a uma reação, satisfazendo os princípios (8) e (9). Enzimas podem ser reutilizadas em processos químicos, característica que vai ao encontro do princípio 7.

1.4 Uso de lipases em RCE de aminas

Dentre as várias enzimas hidrolases utilizadas com finalidade biocatalítica, as lipases merecem destaque. Essas enzimas estão presentes em diversos organismos, incluindo animais, plantas, fungos e bactérias. Como dito anteriormente, sua função natural é catalisar a hidrólise de lipídeos em glicerol e ácidos graxos e, apesar dessa função natural, as lipases são excelentes alternativas para catalisar reações de esterificação, transesterificação, aminólise e hidrólise de ésteres³⁶. Embora a natureza não tenha desenvolvido essas enzimas para apresentarem enantiosseletividade, elas são quirais e, portanto, capazes de enantiodiscriminação³⁷. Lipases merecem destaque no processo de obtenção de compostos nitrogenados quirais e não quirais^{24,25,38-40}. As lipases de *Candida sp.* e *Pseudomonas sp.* são as mais utilizadas em reações envolvendo aminas²⁸. Na literatura são conhecidos vários procedimentos de resolução enantiomérica de compostos contendo a função orgânica amina, que fazem uso dessas enzimas^{24-27,41,42}. São apresentados a seguir alguns exemplos de diferentes substratos quirais contendo a função amina, que foram resolvidos utilizando esse tipo de biocatalisador:

Gotor *et al.*²⁴ estudaram a resolução cinética enzimática de moléculas isopropil aminas β -substituídas utilizando lipases de *Candida antarctica*. Os substratos utilizados foram a anfetamina e seus derivados, *orto*, *meta* e *para*-metóxi-anfetaminas, conforme o esquema 1.12.

R: H, $E = 37$, $c = 45$ (Anfetamina)
 R: *orto*-OMe, $E = 79$, $c = 50$
 R: *meta*-OMe, $E = 70$, $c = 52$
 R: *para*-OMe, $E = 52$, $c = 55$

Esquema 1.12: RCE de isopropil aminas β -substituídas²⁴.

Analisando o esquema 1.12, podemos inferir que a existência do grupo metóxila nas posições *orto*, *meta* e *para* do anel aromático promoveu uma melhoria nos parâmetros de conversão e enantiosseletividade desse processo quando comparado à molécula de anfetamina.

González-Sabín *et al.*⁴³ aplicaram a lipase CAL-B na RCE das moléculas *cis*- e *trans*-2-fenilciclopentamina, conforme o esquema 1.13.

Esquema 1.13: RCE das moléculas *cis*- e *trans*-2-fenilciclopentamina⁴³.

O processo para a substância racêmica *cis*-2-fenilciclopentamina funcionou com 50% de conversão e o valor de E foi maior que 200. Por outro lado, o diastereoisômero *trans*-2-fenilciclopentamina apresentou pouca conversão (28%) e enantiosseletividade igual a 16 ($E = 16$).

Goswami *et al.*⁴⁴ realizaram a RCE da *sec*-butilamina. Após testarem diferentes parâmetros reacionais, tais como solvente e doadores de acila, os autores concluíram que esse processo ocorre mais eficientemente utilizando-se ésteres etílicos de cadeias longas providas de ácidos graxos (esquema 1.14).

$$E = 15, c = 65$$

Esquema 1.14: Esquema de RCE da *sec*-butilamina⁴⁴.

Esse processo de RCE alcançou conversão igual a 65 e enantiosseletividade igual a 15, utilizando *tert*-butil metil éter como solvente e decanoato de etila como agente acilante.

Sigmund *et al.*⁴⁵ estudaram a RCE de compostos 2-(1-aminoetil)-3-cloropiridinas com diferentes substituintes na posição 5 do anel piridíneo. Os substituintes estudados foram Br, Cl e HF₂CO, conforme mostrado no esquema 1.15.

$$R:\text{Br}, E = 27, c = 55$$

$$R:\text{Cl}, E = 6, c = 45$$

$$R:\text{HF}_2\text{CO}, E = 12, c = 49$$

Esquema 1.15: RCE de moléculas 2-(1-aminoetil)-3-cloro-piridinas com diferentes substituintes na posição 5 do anel piridíneo⁴⁵.

Comparando os substituintes da molécula de estudo, mostrados no esquema 1.15, melhor resultado foi obtido com o halogênio bromo. A conversão foi de 55% para esse substituinte (Br) e o valor de *E* foi 27. Os outros substituintes conferiram significativamente um decréscimo na enantiosseletividade do processo.

Schneider *et al.*²⁵ estudaram a RCE, catalisada por CAL-B, dos importantes intermediários sintéticos derivados da 1-fenil-2-propinilamina, conforme o esquema 1.16.

1-aryl-2-propinilaminas

R: H, $E > 200$, $c = 48$
 R: 4-Cl, $E > 200$, $c = 50$
 R: 4-F, $E > 200$, $c = 48$
 R: 3-F, $E > 200$, $c = 49$
 R: 2-Me, $E > 200$, $c = 50$
 R: 3-Me, $E = 5$, $c = 31$

Esquema 1.16: RCE de moléculas 1-aryl-2-propinilaminas com diferentes substituintes nas diferentes posições do anel aromático²⁵.

Os resultados foram satisfatórios para a maioria dos substratos. No entanto, quando o substrato continha um grupo metila na posição 2 do anel aromático, o valor de E diminuiu para aproximadamente 5.

Kanerva *et al.*⁴⁶ estudaram a RCE do amino-éster, pipecolinato de metila, envolvendo reações de acilação do grupo funcional amina catalisada por lipase, conforme o esquema 1.17.

Pipecolinato de metila

$E = 100$, $c = 49$

Esquema 1.17: RCE do pipecolinato de metila⁴⁶.

Após testarem diferentes doadores de acila e vários solventes nesse processo de RCE, Kanerva *et al.* obtiveram uma conversão igual a 49% e enantiosseletividade igual a 100 utilizando tri butanoato de trifluórmethyla como acilante e *tert*-butil metil éter como solvente. Reações enzimáticas envolvendo acilação de amins secundárias são menos comuns do que reações envolvendo amins primárias. Na RCE de compostos

estericamente mais impedidos, por exemplo aminas secundárias, a lipase de *Candida antarctica* A (CAL-A) mostra-se como o melhor biocatalisador⁴⁷.

Frente a esses exemplos, inferimos que lipases são excelente biocatalisadores em RCE de aminas com diferentes estruturas químicas. Podemos observar, também, que as lipases de *Candida antarctica* (CAL) ocupam lugar de destaque na preparação de aminas quirais^{36,40}.

1.5 Uso de biocatálise no processo de obtenção de compostos quirais de selênio

A utilização de processos biocatalíticos para obtenção de compostos orgânicos de selênio com quiralidade definida vem sendo recentemente explorada. O primeiro relato da literatura de processos enzimáticos com essa finalidade foi publicado em 1990 por Ferraboschi *et al.*⁴⁸. Após esse estudo inicial, vários outros trabalhos foram publicados nesse contexto⁴⁹⁻⁵⁴. Apresentaremos a seguir alguns exemplos de metodologias biocatalíticas na preparação de compostos quirais de selênio. O estudo pioneiro de Ferraboschi *et al.*⁴⁸ envolveu a Resolução Cinética Enzimática, mediada por lipase de *Pseudomonas fluorescens*, do composto (*RS*)-2-Metil-4-fenilseleno-1-butanol. Em estudo mais recente, Costa *et al.*⁵⁵ utilizaram lipases de diferentes fontes naturais (*Pseudomonas sp.*, pâncreas de porco e *Candida antarctica*) para promover a resolução cinética de (*RS*)- β -hidróxi-selenetos, conforme mostramos no esquema 1.18.

Esquema 1.18: RCE de (*RS*)- β -Hidroxi-selenetos catalisada por lipases⁵⁵.

A molécula γ -valerolactona (**10**) opticamente ativa foi preparada utilizando-se processos biocatalíticos. Clososki *et al.*⁵⁶ desenvolveram um método de síntese quimio-enzimática desse composto, como mostra o esquema 1.19.

Esquema 1.19: Síntese quimio-enzimática de γ -valerolactona quiral⁵⁶.

Como podemos observar no esquema 1.19, a primeira etapa envolveu a RCE, mediada por lipase, das fenilselenoésteres **8** levando à formação da (*R*)-fenilselenolactona **9**. Posteriormente, foi adicionado hidreto de tri-butil-estanho ao composto (*R*)-**9** para levar à formação da (*R*)- γ -valerolactona **10**.

Andrade *et al.*⁴⁹ estudaram processos para reduzir assimetricamente organo-selono cetonas em organo-selono álcoois quirais através de biocatálise. Para conduzirem essa reação, os autores utilizaram células de diferentes microrganismos (*whole cell systems*), como se vê no esquema 1.20.

Esquema 1.20: Síntese assimétrica de organo-seleno álcoois⁴⁹.

Através do esquema 1.20, podemos observar que, apenas variando o microrganismo, mudamos a configuração absoluta do produto formado **12a**. Sendo assim, analisando a reação de redução da molécula *para*-substituída **11a**, temos que o fungo *Rhizopus oryzae* CCT 4094 catalisa a redução do grupo cetona de modo a formar o álcool **12a** com configuração absoluta (*S*). Por outro lado, o fungo *Emericella nidulans* CCT 3119 leva à formação do álcool (*R*)-**12a**.

Ampliando os estudos de RCE de selenetos β-hidroxi-substituídos, Da Costa *et al.*⁵⁷, em 2007, promoveram a resolução enantiomérica do 1-(fenilseleno)-2-propanol através da reação de oxidação enantiosseletiva mediada por células do fungo *Aspergillus terreus* (Esquema 1.21).

Esquema 1.21: RCE de (RS) -1-(fenilseleno)-2-propanol catalisada por *Aspergillus terreus*⁵⁷.

Analizando o exemplo de RCE mostrado no esquema 1.21, temos que o enantiômero (S) -1-(fenilseleno)-2-propanol não reagiu durante o processo. Por outro lado, o outro enantiômero (R) -1-(fenilseleno)-2-propanol foi oxidado. No entanto, a oxidação desse composto não levou à formação de uma cetona como poderia ser esperado. O que ocorreu, nesse caso, foi à oxidação do átomo de selênio, provavelmente por alguma oxidase presente no *A. terreus*, de acordo com o esquema 1.22.

Esquema 1.22: Produtos de oxidação do (R) -1-(fenilseleno)-2-propanol catalisada por *Aspergillus terreus*⁵⁷.

O produto de oxidação desse composto leva à formação do selenóxido **13**, que posteriormente reage por eliminação de modo a formar o ácido selenínico **14**.

Foi desenvolvida, por Omori *et al.*⁵⁸, uma metodologia de RCE de derivados do organo-selênio-1-arietanol que emprega lipase de *Candida antarctica* como catalisador (Esquema 1.23).

Organo-seleno-1-ariletanol

RSe = *o*-SeEt; *E* = 37, *c* = 57
 RSe = *p*-SeMe; *E* > 200, *c* = 50
 RSe = *p*-SeEt; *E* = 99, *c* = 52
 RSe = *m*-SePh; *E* = 58, *c* = 50
 RSe = *p*-SePh; *E* > 200, *c* = 40

Esquema 1.23: RCE de derivados do organo-seleno-1-ariletanol⁵⁸.

Através de reações de acetilações enantiosseletivas, mediadas por lipases, os autores desse trabalho promoveram a resolução dos enantiômeros de moléculas derivadas de organo-seleno-1-ariletanol contendo diferentes substituintes nas posições *orto*, *meta* e *para* do anel aromático.

Para nosso conhecimento, não há na literatura relatos referentes à utilização de métodos biocatalíticos para obtenção de organo-seleno aminas/amidas quirais.

1.6 Importância e métodos de obtenção de compostos organo-seleno nitrogenados

A importância de substâncias orgânicas para a comunidade científica pode ser resumida, de um modo geral, através de duas características: apresentar atividade biológica e apresentar utilidade sintética, ou seja, ser um intermediário sintético ou conter ação catalítica. Compostos orgânicos nitrogenados e que contêm selênio em suas estruturas são conhecidos por apresentarem essas características.

Em relação às atividades biológicas, podemos destacar as características antioxidante e antiinflamatória de compostos contendo selênio^{59,60}. Em 1999, um seleneto orgânico contendo a função amida foi patenteado, pois esse composto apresentava resultados promissores na prevenção contra o mal de Alzheimer⁶¹. Outra importante aplicação biológica de alguns compostos contendo selênio é a habilidade em mimetizar a glutathione peroxidase⁶². A enzima glutathione peroxidase contém em seu sítio ativo o aminoácido selenocisteína e é utilizada pelos organismos como um importante mecanismo de defesa celular. Essa enzima é conhecida por interagir com espécies reativas de oxigênio (como hidro-peróxidos e radicais hidróxidos), destruindo

as substâncias que podem causar danos a componentes importantes da célula⁶². Esse mecanismo de defesa está representado no esquema 1.24.

Esquema 1.24: Mecanismo catalítico proposto para a glutatona peroxidase na redução de hidroperóxidos⁶².

Podemos observar nesse esquema que a principal função da glutatona peroxidase é catalisar a redução do grupo hidro-peróxido através da oxidação do grupo selenol, presente no resíduo de selenocisteína (ESeH). Vários compostos orgânicos de selênio contendo a ligação Se-N apresentam essa capacidade de reduzir grupos hidroperóxidos através de um mecanismo semelhante^{62,63}. Dentre essas substâncias, o Ebselen e seus derivados merecem destaque⁶². O mecanismo de redução de hidroperóxidos pelo Ebselen está representado no esquema 1.25.

Esquema 1.25: Mecanismo catalítico proposto para o Ebselen na redução de hidro-peróxidos⁶².

Podemos observar que o átomo de selênio dessa molécula (Ebselen) é a espécie responsável por reduzir o hidro-peróxido. É importante ressaltar que, ao trocarmos o átomo de Se (do Ebselen) por enxofre, essa substância perde essa atividade catalítica⁶².

Diferentes metodologias podem ser aplicadas na síntese do Ebselen^{62,63}. O método mais utilizado é aquele reportado por Engman *et al.*⁶⁴ e está representado no esquema 1.26.

Esquema 1.26: Síntese do Ebselen a partir da *N*-fenil-benzamida⁶⁴.

Como podemos observar no esquema 1.26, a síntese foi realizada a partir da *N*-fenil-benzamida através da introdução do selênio por *orto*-litação, formando o intermediário **15**, que posteriormente sofre oxidação e ciclização formando o Ebselen.

Devido à versatilidade sintética de compostos orgânicos de selênio e às várias funções orgânicas que se originam a partir de funções nitrogenadas (por exemplo, aminas), substâncias contendo nitrogênio e selênio em sua estrutura tornam-se importantes intermediários sintéticos.

Compostos de selênio são utilizados na formação de duplas ligações através de sua eliminação via selenóxido⁶⁵, na formação de carbonilas através da reação de Seleno-Pummerer^{66,67} e na formação de compostos heterocíclicos via reação de adição de reagentes eletrofílicos de selênio ($RSeX$)⁶⁸, entre outras aplicações^{69,70} (esquema 1.27)

Esquema 1.27: Exemplos de aplicações sintéticas de selenetos orgânicos.

As funções aminas são importantes precursores na síntese de amidas via reações de acilação; na formação de carbamatos através de reações com carbonatos; e na formação de compostos alquil uréias através, por exemplo, de reações de aminas com monóxido de carbono (Esquema 1.28).

Esquema 1.28: Exemplos de funções orgânicas que podem ser preparadas a partir de aminas.

Compostos orgânicos nitrogenados e contendo selênio em suas estruturas vêm sendo largamente empregados como catalisadores e auxiliares em síntese orgânica, principalmente em síntese assimétrica⁷¹⁻⁷⁵. Dentre esses compostos organo-selênio nitrogenados, podemos destacar as aminas^{76,77}, amidas^{78,79} e iminas^{75,80} por apresentarem importantes aplicações em síntese orgânica. Apresentaremos alguns exemplos de métodos de obtenção e aplicações desses compostos em síntese assimétrica.

Em 1995, Wirth utilizou organo-selênio aminas e disselenetos contendo a função amina, como catalisadores em reações de adição de dietilzinco a aldeídos⁸¹, como mostra o esquema 1.29.

Esquema 1.29: Aplicação de organo-seleno aminas como catalisadores em adição assimétrica de dietilzinco a aldeídos⁸¹.

Dentre esses catalisadores mostrados no esquema 1.29, aquele que apresentou melhores resultados foi o catalisador **16** (diseleneto), levando à formação do álcool 1-fenil propanol com um rendimento de 82% e excesso enantiomérico de 93%. O catalisador **17** (Seciclohexano) conferiu um rendimento de 23% e 27% de e.e. Por outro lado, a reação utilizando o catalisador **18** (SeMe) apresentou um rendimento de 14% e o e.e. foi de 64%. Em estudos posteriores, Wirth *et al.* utilizaram o composto **16** em reações de adição estereoespecífica a duplas ligações de estirenos⁷⁷.

Esses catalisadores (**16**, **17** e **18**) foram sintetizados a partir da 1-feniletanamina quiral, conforme o esquema 1.30.

Tiecco *et al.* utilizaram disselenetos quirais nitrogenados como auxiliares quirais na síntese de 1-metóxi-1-feniletano opticamente ativo⁸². Essa síntese foi realizada a partir da adição assimétrica do disseleneto ao estireno com posterior remoção do ligante contendo o átomo de selênio, de acordo com o esquema 1.31.

Esquema 1.31: Síntese do 1-metóxi-1-feniletano quiral a partir de organo-seleno aminas como auxiliares quirais⁸².

Os auxiliares quirais testados forneceram o produto **21** com diferentes excessos diastereoisoméricos (e.d.). O composto **19** levou à formação do composto **21** com e.d. de 90%, rendimento de 70% e com configuração absoluta do novo centro estereogênico (*S*). Por outro lado, o composto meso **20** conferiu um e.d. à reação de 62% e rendimento de 72%, levando à formação do composto **21** com configuração absoluta do centro estereogênico criado (*R*).

Os auxiliares quirais **19** e **20** foram sintetizados a partir da *orto*-bromoacetofenona, conforme mostrado no esquema 1.32.

Esquema 1.32: Síntese dos ligantes **19** e **20**⁸².

Braga *et al.* sintetizaram β-seleno amidas quirais e aplicaram essas substâncias como ligantes em síntese assimétrica^{78,79,83,84}. No esquema 1.35 está representada a aplicação de alguns desses compostos (β-seleno amidas) em reação de alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio.

Esquema 1.35: Alquilação alílica assimétrica catalisada por organo-seleno amidas **25-31**⁷⁸.

Conforme os grupos ligados ao átomo de selênio e ao centro quiral eram variados, o rendimento e a enantiosseletividade da reação sofriam mudanças. Dentre os diferentes catalisadores mostrados no esquema 1.35, apenas os catalisadores **25**, **26** e **27** apresentaram resultados satisfatórios. Dentre esses melhores resultados, o mais promissor foi obtido com a organo-seleno amida **27**, que conferiu um rendimento de 91% e um e.e. de 94% para a reação.

Essas organo-seleno amidas quirais foram sintetizadas a partir de 2-oxazolininas, conforme o esquema 1.36.

Esquema 1.36: Síntese das organo-seleno amidas **25-31**⁷⁸.

Em 2007, Zielinska-Blajet *et al.*⁸⁰ aplicaram, entre outros compostos, a organo-seleno imina (**32**) em reações de alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio (esquema 1.35). Essa substância (**32**) levou à formação do produto de alquilação alílica com um rendimento de 80% e excesso enantiomérico maior que 98%. A metodologia de síntese desse composto **32** está mostrada no esquema 1.37.

Esquema 1.37: Síntese da organo-seleno imina **32**⁸⁰.

O disseleneto de diferrocenila **33** foi utilizado, como ligante quiral, em síntese de álcoois secundários quirais⁸⁵. Essa reação foi realizada através de hidrosililação enantiosseletiva seguida de remoção do grupo contendo o átomo de silício para formar o produto desejado⁸⁵ (esquema 1.38).

R = Me, Et, CH₂Cl, CO₂Me

Ligante:

Esquema 1.38: Síntese de álcoois secundários quirais mediadas pelo composto **33**⁸⁵.

Para R igual ao grupo metila, o ligante **33** levou à formação do álcool (*R*) com um rendimento de 31% e um excesso enantiomérico de 85%. Por outro lado, essa reação utilizando um substrato com o substituinte R, contendo um grupo retirador de elétrons (CH₂Cl), levou à formação do álcool (*R*) com um rendimento de 85% e um e.e. de 88%.

Esse compostos foi sintetizado a partir do (*R*) ou (*S*)-[1-(dimetilamina)etil] ferroceno, de acordo com o esquema 1.39.

Esquema 1.39: Síntese do composto **33** via reação de *orto*-litiação⁸⁶.

Em 2003, Braga *et al.*⁸⁷ sintetizaram disselenetos quirais contendo a função amina e aplicaram essas substâncias como catalisadores em adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos (Esquema 1.29). A metodologia de obtenção dessas substâncias está mostrada no esquema 1.40.

Esquema 1.40: Síntese dos compostos **34-37**⁸⁷.

Dentre esses compostos sintetizados, podemos destacar a amina **34**, que conferiu maior enantiosseletividade e conversão para essa reação de adição. O rendimento do

álcool formado, com configuração absoluta (*R*), foi 91% e o excesso enantiomérico igual a 95 %.

Posteriormente, em 2006, Braga *et al.*⁸⁸ desenvolveram uma nova metodologia de síntese de selenetos orgânicos contendo a função amina. Essa metodologia faz uso de iodeto de índio como mediador da reação e está representada no esquema 1.41.

Esquema 1.41: Síntese de organo-seleno aminas⁸⁸. (a) Aplicação da metodologia na síntese de organo-seleno aminas. (b) Aplicação da metodologia na síntese de derivados da selenocisteína.

Essa metodologia mostrada no esquema 1.41 (Item b) tem como principal aplicação a síntese de importantes compostos bioativos, por exemplo os derivados da selenocisteína **40-43**.

2.0 Objetivos

2.0 Objetivos

O principal objetivo deste trabalho foi estudar e desenvolver metodologia de síntese de organo-seleno amins e amidas quirais **I** utilizando a biocatálise como ferramenta para obtenção do centro estereogênico resolvido (Esquema 2.1).

Esquema 2.1: Proposta sintética para as organo-seleno amins e amidas quirais **I**.

A síntese das organo-seleno amins e amidas quirais **I** teve duas fases que foram consideradas etapas-chave. A primeira delas foi a inserção do átomo de selênio no material de partida sem usar reagentes de organo-lítio e organo-magnésio. Dessa forma, utilizou-se reação de KSeCN e sal de arenodiazônios. A segunda etapa-chave foi a resolução do centro quiral formado durante a síntese. Para isso, estudou-se a resolução cinética de organo-seleno amins racêmicas via reação de acetilação enantiosseletiva catalisada por lipases.

3.0 Resultados e Discussão

3.0 Resultados e Discussão

As atividades desenvolvidas durante o período de mestrado podem ser divididas em duas etapas, uma relacionada com a síntese de selenetos orgânicos e a outra referente ao estudo e otimização da Resolução Cinética Enzimática (RCE) de organo-seleno aminas racêmicas. Portanto, para melhor apresentar os resultados deste trabalho, o presente capítulo está dividido em duas partes.

3.1 Síntese de selenetos orgânicos

Para estabelecermos a metodologia de síntese das organo-seleno aminas, buscamos metodologias que introduzissem o átomo de selênio na molécula de uma maneira livre de reagentes de organo-lítio e organo-magnésio. O uso dessas substâncias organo-metálicas é muito comum em procedimentos sintéticos que envolvem compostos de selênio^{77,81,89,90}. No entanto, devido à alta reatividade de reagentes organometálicos, esses compostos podem apresentar incompatibilidades com alguns grupos funcionais presentes nas moléculas dos reagentes (cetonas e aldeídos, por exemplo), podendo também promover reações adversas e, conseqüentemente, baixos rendimentos reacionais. Outro aspecto importante que foi levado em consideração para estabelecermos a metodologia de síntese foi a versatilidade, fácil modulação dos grupos funcionais ligados ao átomo de selênio. Frente a esses requisitos, mostramos no esquema 3.1 uma breve análise retrossintética da molécula alvo.

Esquema 3.1: Análise retrossintética das organo-seleno aminas **I**.

Através da análise retrossintética para as organo-seleno aminas **I**, temos que o grupo amino poderia ser obtido através de uma interconversão de grupo funcional a partir de um grupo cetona. O substituinte R_1 poderia ser conectado ao átomo de selênio através da alquilação da função selenocianato. Esse grupo, selenocianato, poderia ser inserido na molécula através de uma reação de adição do KSeCN ao sal de

arenodiazônio obtido a partir das substâncias *o*, *m*, ou *p*-aminoacetofenona. A partir dessa análise, propomos as reações apresentadas no esquema 3.2 para a síntese das organo-seleno aminas desejadas **I**. Cada etapa da síntese será discutida individualmente na seção seguinte.

Esquema 3.2: Esquema geral de síntese das organo-seleno aminas **6a-c**.

3.1.1 Síntese das selenocianato acetofenonas **3a-c**

Dentro das várias maneiras de se introduzir o selênio em compostos orgânicos⁹¹⁻⁹⁶, optou-se pela metodologia que se baseia na reação da espécie nucleofílica de selênio, selenocianato de potássio, com a espécie eletrofílica arenodiazônio^{95,96}. A reação consistiu em solubilizar as substâncias *o*, *m*, ou *p*-aminoacetofenonas **1a-c** em solução de HCl_(aq) (0°C) e transformá-las nos seus respectivos sais de arenodiazônio **2a-c** através da adição de solução de NaNO_{2(aq)} e, finalmente, adicionar o sal KSeCN (Esquema 3.3).

Esquema 3.3: Síntese dos compostos **3a-c**.

Após purificação dos produtos em coluna cromatográfica, obtivemos os rendimentos de 65% para a molécula *para*-substituída (**3a**), 28% para a *meta*-substituída (**3b**) e 60% para a *orto*-substituída (**3c**). O fato do rendimento da reação ser significativamente menor quando usamos a *m*-aminoacetofenona (**3b**) pode ser explicado ao analisarmos os aspectos mecanísticos das reações de substituição nucleofílica aromática (S_NAr). A reação de S_NAr envolvendo sais de arenodiazônio pode ocorrer de modo a formar um carbocátion (cátion arila) ou através de adição-eliminação. O esquema 3.4 (itens a, b e c) mostra o mecanismo da reação de adição-eliminação para os diferentes isômeros de posição (*orto*, *meta* e *para*).

(a)

(b)

(c)

Esquemas 3.4: Mecanismo de adição eliminação proposto para a síntese de selenocianato acetofenonas (**3a-c**). (a) *orto*-SeCN-acetofenona. (b) *meta*-SeCN-acetofenona. (c) *para*-SeCN-acetofenona.

Analisando os intermediários propostos (Esquema 3.4), observamos que as moléculas *orto*- e *para*-substituídas são as únicas que possuem uma estrutura de ressonância onde a carga negativa passa pelo átomo de oxigênio da carbonila (estrutura representada por *). Como o átomo de oxigênio é um elemento fortemente eletronegativo, ele estabiliza a carga negativa mais eficientemente, levando a uma estrutura de ressonância com menor energia em relação às estruturas de ressonância onde a carga negativa se encontra apenas no átomo de carbono. Sendo assim, essa estabilização não ocorre com a substância *meta*-substituída e isso leva a um desfavorecimento cinético para formação do produto de adição-eliminação desse composto (*meta*-substituído).

Analisando o outro mecanismo de S_NAr envolvendo sais de arenodiazônio, considera-se a formação do cátion arila na etapa principal da reação. Dessa forma, pode ser sugerida a formação dos intermediários mostrados na figura 3.1.

Figura 3.1: Intermediários formados de acordo com o mecanismo que envolve a formação de carbocátion.

Os cátions arila formados (**a**, **b** e **c**) não são efetivamente estabilizados pelos elétrons π do sistema aromático pelo fato dos orbitais vazios dos carbocátions não estarem no mesmo plano do sistema de elétrons deslocalizados do anel. Sendo assim, a estabilidade relativa dos cátions arilas **a**, **b** e **c** são dadas, principalmente, em função do efeito do substituinte ($-\text{COCH}_3$) e está relacionada com a posição *orto*, *meta* ou *para* do mesmo em relação ao orbital vazio do carbocátion. Uma maneira simples de avaliar a estabilidade relativa dos carbocátions **a**, **b** e **c** é através da análise dos deslocamentos químicos, no espectro de RMN ^{13}C , dos carbonos da molécula acetofenona (figura 3.2).

Figura 3.2: Deslocamentos químicos dos carbonos *orto*, *meta* e *para* da molécula acetofenona.

Sabe-se que quanto maior o deslocamento químico de um carbono em espectroscopia de RMN ¹³C, menor será a densidade eletrônica sobre o átomo de carbono. Além disso, sabendo-se que quanto maior a densidade eletrônica sobre o carbono que contém o orbital vazio, maior será a estabilidade relativa do carbocátion, podemos concluir que os átomos de carbono (*orto*, *meta* e *para*) da molécula acetofenona com menor deslocamento químico será aquela que acomodará a carga positiva de maneira mais eficiente. Analisando os deslocamentos químicos mostrados na figura 3.2, temos que a estabilidade relativa dos cátions arila formados seriam semelhantes, uma vez que os valores de deslocamento químico são muito próximos (128.2 ppm para o carbono *orto*, 128.4 ppm para o carbono *meta* e 132.9 ppm para o carbono *para*). Podemos inferir que, contrariamente ao mecanismo de adição-eliminação, o rendimento da reação seguindo esse mecanismo, ao utilizar o composto *m*-aminoacetofenona como material de partida, apresentaria um rendimento levemente superior em relação ao uso do isômero *p*-aminoacetofenona como material de partida. Seria esperado, também, que a reação utilizando a *o*-aminoacetofenona como material de partida teria um rendimento praticamente igual à reação partindo da *m*-aminoacetofenona.

De acordo com os rendimentos das reações obtidos experimentalmente, e devido ao fato do selênio ser um nucleófilo extremamente potente (ex: fenilselenolato de sódio é 10⁴ vezes mais potente que metóxido de sódio⁹⁷), sugerimos que a reação ocorre por adição-eliminação, ao invés de formar o cátion arila.

Os precursores **3a-c** tiveram suas estruturas confirmadas por técnicas de RMN ¹H e ¹³C, espectrometria de massas e infra-vermelho. Os dados espectrais estão mostrados na parte experimental 5.2.1 e confirmam a formação dos produtos desejados.

3.1.2 Síntese das etilseleno acetofenonas 5a-c

A partir da função RSeCN podemos introduzir o grupo alquila desejado seguindo diferentes metodologias^{91, 96,98-100}. Esses métodos fazem uso de bases e hidretos para transformar o átomo de selênio em um potente nucleófilo (RSe⁻). Dessa maneira, através de uma reação de substituição nucleofílica utilizando um haleto de alquila e RSe⁻, podemos inserir o grupo alquila no átomo de selênio. Para alquilar as moléculas de interesse seguindo esse tipo de metodologia, é preciso levar em consideração a presença do grupo carbonílico que pode reagir com bases e hidretos para levar à formação de produtos indesejáveis (produtos de condensação de enolatos e álcoois secundários, respectivamente). Sendo assim, decidimos usar um agente redutor com força intermediária (NaBH₄) e testar a reação em baixa temperatura (0°C) para tentarmos conferir quimiosseletividade ao processo. A síntese consistiu em solubilizar os compostos **3a-c** em metanol, resfriar a solução a 0°C, adicionar o haleto de alquila de interesse (brometo de etila) e, finalmente, adicionar NaBH₄ (Esquema 3.5).

Esquema 3.5: Síntese dos compostos **5a-c**.

Desse modo, obtivemos as *o*, *m*, e *p*-etilseleno acetofenonas com rendimentos de 63% para a molécula *para*-substituída, 78% para a *meta*-substituída e 65% para a *orto*-substituída. Os rendimentos foram satisfatórios e não houve variação significativa entre os valores dos diferentes isômeros de posição. Essa metodologia permite variar o grupo alquila ligado ao selênio apenas usando diferentes haletos de alquila. Assim, aplicou-se o iodeto de metila e o brometo de benzila para a síntese das moléculas *p*-metilseleno acetofenona (rendimento: 65%) e *p*-benzilseleno acetofenona (rendimento: 60%) para estudos paralelos realizados em nosso grupo (quimiosseletividade em reações de oxidação mediadas por Baeyer-Villiger monoxigenases).

Um fato importante de se ressaltar sobre essa reação de alquilação das selenocianatos acetofenonas é que observamos uma pequena formação do álcool como

subproduto nas condições empregadas. Por outro lado, quando a reação era conduzida à temperatura ambiente e com excesso do agente redutor, obtínhamos o produto alquilado e com o grupo carbonílico reduzido ao álcool como produto principal. Foi então possível controlar a quimiosseletividade da reação apenas ajustando a temperatura e a concentração dos reagentes. Aplicamos tal metodologia para síntese dos organo-seleno álcoois, mostrado na figura abaixo.

R = Me, Et, ⁱPr, ⁿBu e Bn

Figura 3.3: Organo-seleno álcoois sintetizados com redução *in situ* da carbonila.

A forma enantiomericamente pura desses compostos, obtida via reações de resolução cinética enzimática, está sendo avaliada como catalisadores de reação de adição de dietilzinco a aldeídos e reações de substituições alílicas.

Os compostos **5a-c** tiveram suas estruturas confirmadas por técnicas de espectroscopia de RMN ¹H e ¹³C, IV e espectrometria de massas. Os resultados obtidos estão apresentados na parte experimental (5.2.2) e confirmam a formação dos produtos desejados.

3.1.3 Síntese das organo-seleno aminas **6a-c**

O protocolo escolhido para a síntese das organo-seleno aminas **6a-c** foi a aminação redutiva. Essa técnica consiste na transformação direta (*one-pot*) de uma cetona em uma amina através de adição, à carbonila, de uma molécula de amônia seguido da adição de um redutor. Na literatura encontramos diversas maneiras de conduzir essa reação¹⁰¹⁻¹⁰⁷. As metodologias diferenciam-se pelos catalisadores e agentes redutores utilizados. Por exemplo, Tarasevich *et al.*¹⁰⁴ empregaram o H₂ como agente redutor durante a aminação redutiva, enquanto que Borch *et al.*¹⁰³ utilizavam NaBH₃CN. Miriyala *et al.*¹⁰¹ empregaram Ti(OⁱPr)₄ juntamente com NaBH₄ para promover a reação, enquanto que Bhattacharyya *et al.*¹⁰⁷ utilizavam ZrCl₄ e NaBH₄, com a mesma finalidade. É também relatado o uso de biocatálise para preparar aminas quirais através de aminação redutiva^{108,109}. Gröger *et al.*¹⁰⁸ utilizavam leucina

dehidrogenase para sintetizar amino ácidos quirais, a partir de ácidos carboxílicos contendo um grupo cetona na posição α . Iwasaki *et al.*¹⁰⁹ estudaram sistematicamente o efeito do pH e da temperatura na aminação redutiva da substância 3,4-dimetóxi-fenilacetona utilizando, como catalisador, células de *Arthrobacter sp.*

Para conduzirmos a aminação redutiva, optamos pela metodologia que faz uso das substâncias $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, NH_3 e NaBH_4 , conforme esquema 3.6.

Esquema 3.6: Síntese das organo-seleno aminas **6a-c**.

A reação consistiu em adicionar excesso de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ na *o*, *m* ou *p*-etil-seleno acetofenonas **5a-c** e, posteriormente, uma solução etanólica de amônia. Após 12 horas de reação, adicionou-se NaBH_4 e, após 6h, iniciou-se o processo de extração ácido-base. Diferente das outras reações, não foi necessário purificar o produto dessa síntese devido ao fato de obtermos as organo-seleno aminas **6a-c** puras após a extração da reação. Isso foi possível devido à existência de um grupo funcional, amina, na molécula, capaz de ser facilmente protonado em meio ácido ($\text{pH} = 0$). Assim sendo, a amina ($-\text{NH}_2$) é protonada para levar ao grupo amônio ($-\text{NH}_3^+$) com carga positiva, que passa a ser hidrossolúvel. Após esse procedimento, as organo-seleno aminas **6a-c** foram obtidas com rendimentos de 73% para a molécula *para*-substituída, 39% para a *meta*-substituída e 63% para a *orto*-substituída.

Baseado na proposta de mecanismo de Miriyala *et al.*¹⁰¹ para a aminação redutiva, sugeriu-se que, durante a reação com etil-seleno acetofenonas **5a-c**, ocorre um equilíbrio entre uma imina **46** e uma espécie resultante da adição de amônia seguida da interação do oxigênio da molécula com o $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, para levar à formação do intermediário **45**, conforme mostra o esquema 3.7.

Esquema 3.7: Proposta de mecanismo baseada nos intermediários do processo de aminação redutiva propostos por Miriyala *et al.*¹⁰¹.

Analisando o esquema 3.7, observamos que a primeira etapa da reação consiste na formação da espécie **44** através da interação do $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ com o grupo carbonila da molécula. Após o ataque do nucleófilo (NH_3), forma-se a espécie **45**. Essa espécie (**45**) pode levar à formação da espécie **46**, e tanto a espécie **45** quanto a **46** pode formar a amina desejada **6a-c** após reação com NaBH_4 . Partindo da espécie **45**, a reação de formação dos compostos **6a-c** ocorre através do ataque do hidreto direto ao intermediário tetraédrico **45**, semelhante a uma reação do tipo de substituição nucleofílica (S_N). Por outro lado, após a formação da espécie **46**, por uma eliminação intra-molecular da espécie **45**, a reação forma os compostos **6a-c** através da redução do grupo imina com NaBH_4 .

Como a reação pode ocorrer envolvendo duas ou três etapas, fica difícil estabelecer com segurança qual a influência exata do substituinte (SeEt , nas diferentes posições *o*, *m* e *p*) no rendimento da síntese dos compostos **6a-c**. No entanto, de acordo com os estudos de Miriyala *et al.*¹⁰¹, a existência de grupos fortemente retiradores de elétrons no anel aromático leva a uma diminuição no rendimento da aminação redutiva. Sendo assim, podemos supor que a etapa lenta da reação é a interação do grupo carbonílico com o $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (formação de **44**), pois dessa maneira há um desenvolvimento de carga positiva no carbono da carbonila que é melhor estabilizado por substituintes doadores de elétrons no anel aromático. O menor rendimento do

isômero *meta*-substituído (**6b**) em relação ao *orto* (**6c**) e *para* (**6a**) poderia ser explicado através do efeito eletrônico que o substituinte -SeEt causa no anel aromático. Essa espécie, semelhante a outro calcogênio, é conhecida por doar densidade eletrônica ao anel aromático, tendo maior eficiência quando está ligada nas posições *orto* ou *para* ao grupo deficiente de elétrons.

Os compostos **6a-c** tiveram suas estruturas confirmadas por técnicas de espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C , IV, espectrometria de massas. Os resultados obtidos estão apresentados na parte experimental (5.2.3) e confirmam a formação dos produtos desejados.

3.1.4 Identificação estrutural das organo-seleno aminas 6a-c

A título de exemplo, discutiremos a atribuição dos dados espectrais para o composto racêmico **6c** como representante das organo-seleno aminas sintetizadas.

Com o objetivo de determinarmos a presença dos grupos funcionais do composto **6c**, analisamos a amostra por espectrometria na região do infra-vermelho.

Espectro 3.1: Espectro na região do infra-vermelho do composto **6c**.

Analisando as principais bandas desse espectro, encontramos as absorções características de moléculas que contêm o grupo amina e a banda correspondente ao anel aromático *orto*-substituído. As duas bandas no comprimento de onda de 3287 cm^{-1} e 3357 cm^{-1} são referentes à deformação axial assimétrica e simétrica da ligação N-H. A banda encontrada no comprimento de onda de 1585 cm^{-1} é referente à deformação angular simétrica no plano da ligação N-H. Aminas apresentam bandas características referentes a vibrações de deformação axial da ligação C-N nos comprimentos de onda entre 1250 cm^{-1} e 1020 cm^{-1} . A banda referente a essas vibrações foi observada em 1031 cm^{-1} . Outra banda importante, encontrada em 754 cm^{-1} , é referente a deformações angulares fora do plano da ligação $\text{C}_{\text{aromático}}\text{-H}$, característica de compostos aromáticos *orto*-substituídos.

Em busca de informações sobre a massa molar do composto **6c**, analisamos a amostra por espectrometria de massas de alta resolução.

Espectro 3.2: Espectro de massas de alta resolução do composto **6c**.

Através desse espectro, podemos confirmar a fórmula molecular do composto **6c**. Durante o processo de ionização por *electron spray*, observamos que o pico referente à molécula **6c** é detectado na forma protonada ($[\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NSe} + \text{H}]^+ = 230,0441$ (m/z)). Podemos observar, também, um pico em $213,0170$ (m/z) referente ao composto **6c** após a perda do grupo NH_2 . Posteriormente à protonação da molécula, ocorre a perda de uma molécula de amônia, levando à formação das espécies $[\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NSe}]^+$ ($213,0107$ (m/z)) e NH_3 . A alta estabilidade do possível carbocátion benzílico formado e do grupo abandonador (NH_3) justifica o aparecimento do sinal em $213,0170$. Frente a essas observações, concluímos que a massa molecular exata do composto **6c** é $229,037$ e corresponde à fórmula molecular de $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NSe}$.

Em busca de dados espectrométricos complementares sobre a fragmentação da molécula **6c**, analisamos a amostra por espectrometria de massas, de baixa resolução, com ionização por impacto de elétrons (70 eV).

Espectro 3.3: Espectro de massas de baixa resolução do composto **6c**.

Os padrões de fragmentação observados nesse espectro são consistentes com a estrutura da organo-selênio amina **6c**. O pico do íon molecular encontrado com a relação carga/massa (m/z) de 229, por ser um número ímpar, é consistente com a existência de um número ímpar de átomos de nitrogênio em uma molécula. Apesar de geralmente não ser detectado o pico molecular de aminas primárias, foi observado o pico do íon molecular do composto **6c** com uma abundância relativa de 22 %. É conhecido que a existência de um anel aromático na molécula pode estabilizar o íon molecular de maneira que ele seja detectado. Analisando os principais picos do espectro 3.3 podemos supor que a fragmentação do íon molecular do composto **6c** ocorre a partir da formação de um cátion-radical localizado no átomo de nitrogênio (Figura 3.4a) e outro no átomo de selênio (Figura 3.4b).

Figura 3.4: Intermediários da fragmentação do íon molecular do composto **6c**, após ionização por impacto de elétrons (70 eV). (a) Fragmentação proposta a partir do cátion-radical localizado no átomo de nitrogênio. (a) Fragmentação proposta a partir do cátion-radical localizado no átomo de selênio.

Para facilitar a discussão da fragmentação do íon molecular do composto **6c** o cátion-radical foi representado como localizado nos heteroátomos (Figura 3.4). Além disso, não são apresentadas as estruturas de ressonâncias para os fragmentos propostos.

No caso do cátion-radical localizado no átomo de nitrogênio (Figura 3.4a), podemos observar que esse cátion-radical origina o pico com relação carga/massa (m/z) de 214 através da clivagem homolítica da ligação $C_\alpha-C_\beta$ em relação ao átomo de nitrogênio, levando a formação de uma imina protonada. Essa imina leva a formação do íon em m/z 104, após a clivagem heterolítica da ligação $Se-C_{aromático}$, assistida pela transferência de H^+ da imina protonada. Outra possibilidade de fragmentação desse íon molecular é através da perda de um átomo de hidrogênio. Essa fragmentação ocorre de maneira semelhante à perda do grupo metila comentada anteriormente, ou seja, através da clivagem homolítica da ligação $H-C_{assimétrico}$. Dessa forma, origina-se o pico em m/z 228 referente a uma outra imina. O pico em m/z 119 é formado a partir dessa imina, com m/z igual a 228, de maneira idêntica ao mecanismo que originou o pico em m/z 104. Por outro lado, o cátion-radical formado pode fragmentar-se, homoliticamente, através da ligação $C_{aromático}-C_{assimétrico}$ levando a formação do pico base em m/z 44.

No caso do cátion-radical localizado no átomo de selênio (Figura 3.4b), observa-se que a partir da clivagem homolítica da ligação $C_{alquílico}-Se$, origina-se o fragmento com relação carga/massa igual a 200. A partir desse fragmento (200 m/z) ocorre a eliminação de uma molécula de amônia através da abstração do hidrogênio ligado ao carbono β pelo átomo de nitrogênio. Essa reação de eliminação leva à formação de um fragmento contendo uma dupla ligação (pico 183 m/z). Esse novo fragmento formado (183 m/z) sofre uma clivagem heterolítica da ligação $C_{aromático}-C_{olefínico}$, assistida pela transferência de um hidreto para o átomo de selênio. Esse rearranjo leva a formação de uma molécula de etino (neutra) e do pico em 157 m/z . Outra possibilidade de fragmentação do íon molecular (229 m/z) é através da clivagem homolítica da ligação $C-C$ do grupo etila ligado ao átomo de selênio. Após essa clivagem, ocorre a formação de uma ligação dupla entre o carbono e o átomo de selênio, levando a formação do pico 214 m/z mais radical metila.

Para buscar mais informações sobre a estrutura química do composto **6c**, bem como a conectividade de seus átomos, foi analisada a amostra por Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C . Primeiramente, a organo-selênio amina **6c** foi analisada por RMN ^1H .

Espectro 3.4: Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H do composto **6c**.

Através dos deslocamentos químicos mostrados nesse espectro de RMN ^1H (300 MHz), referente ao produto da síntese do composto **6c**, podemos inferir que esses dados caracterizam a estrutura molecular dessa substância. Podemos observar os sinais característicos de hidrogênios aromáticos na região entre 7.1 e 7.6 ppm. Analisando essa região de maneira mais precisa, observamos um multipeto entre 7.51-7.44 ppm, com integral referente a 2 hidrogênios (2H). Podemos observar, também, nessa região, outros dois multipetos, sendo um na região entre 7.29-7.23 ppm (1H) e outro entre 7.18-7.12 ppm, com integral referente a 1 hidrogênio (1H). Analisando o espectro em regiões de frequências mais baixas, encontramos entre 4.63-4.56 ppm (1H) um quadrupeto com constante de acoplamento igual a 6.6 Hz, referente ao hidrogênio ligado ao carbono assimétrico. Na região entre 2.95-2.87 ppm (2H), observamos outro quadrupeto com J

= 7.5 Hz, que corresponde aos hidrogênios do grupo metileno ligado ao átomo de selênio. Um sinal, com integral correspondente a 2 hidrogênios, pode ser observado em 2.21 ppm, sendo atribuído aos hidrogênios do grupo amina. Em regiões mais blindadas, encontramos um tripleto, entre 1.4-1.3 ppm (3H) com constante de acoplamento igual a 7.5 Hz referente aos hidrogênios do grupo metila próximo ao átomo de selênio. Nessa região, observamos também, em 1.4-1.38 ppm, um dubleto com integral referente a 3 hidrogênios e $J = 6.6$ Hz, referente aos hidrogênios do grupo metila ligado ao carbono assimétrico.

Em busca de maiores informações estruturais, analisamos o composto **6c** por RMN¹³C.

Espectro 3.5: Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ¹³C do composto **6c**.

Analisando o espectro de RMN¹³C, podemos observar seis sinais referentes aos carbonos aromáticos, com deslocamentos químicos de 148.02, 132.38, 129.84, 127.42, 127.29 e 125.28 ppm. Desses sinais, podemos atribuir que aqueles com deslocamentos químicos de 148.02 e 129.84 ppm, por apresentarem intensidades significativamente

menores, são referentes aos carbonos não ligados a núcleos de hidrogênio. Átomos de ^{13}C não hidrogenados têm tempos de relaxação mais longos, o que leva a picos menos intensos¹¹⁰. Os sinais referentes aos carbonos alifáticos são encontrados em 49.86, 24.34, 21.46 e 15.20 ppm. Dentre esses sinais, o único que pode ser atribuído de maneira não duvidosa é aquele situado em região bastante desblindada, referente ao carbono ligado ao grupo amina, em 49.86 ppm.

Em alguns casos, de acordo com o valor de deslocamento químico, constante de acoplamento e o padrão de desdobramento, podemos atribuir os deslocamentos químicos correspondentes a cada núcleo da molécula. No entanto, em alguns casos, para efetuarmos as atribuições de deslocamento químico de todos os núcleos da molécula, faz-se necessário a utilização de outras técnicas de Ressonância Magnética Nuclear, por exemplo técnicas bidimensionais. Portanto, mesmo já confirmado, por outras técnicas espectroscópicas, que a síntese da molécula **6c** havia produzido a substância desejada, realizamos um experimento de ressonância magnética nuclear bi-dimensional. Esse experimento foi conduzido com a finalidade de se atribuir os deslocamentos químicos dos núcleos (hidrogênio e carbono 13) que não puderam ser estabelecidos apenas com a análise dos deslocamentos químicos e do padrão de desdobramento, obtidos pelas técnicas de RMN unidimensionais mostradas acima. Com esse propósito, um experimento do tipo HMQC (*Heteronuclear Multiple Quantum Correlation*), que correlaciona os núcleos de ^{13}C com os ^1H diretamente ligados entre si, não seria útil, pois, nesse caso, estamos interessados em correlacionar os núcleos de carbono com os núcleos de hidrogênio não ligados diretamente. Sendo assim, o que queremos é apenas correlacionar a vizinhança que cerca os núcleos com os deslocamentos químicos ainda não atribuídos. Uma técnica muito útil, com essa finalidade, é o experimento bidimensional HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Coherence*), que correlaciona as ligações de longas distâncias entre os núcleos de hidrogênio e carbono 13 (^1H --- ^{13}C). Portanto, essa técnica bidimensional poderia fornecer informações importantes quanto aos deslocamentos químicos de cada núcleo, pois, conhecendo os acoplamentos de longa distância entre os núcleos de deslocamentos químicos já estabelecidos com os núcleos de deslocamentos ainda não estabelecidos, podemos inferir a região do espectro em que esses núcleos (^1H e ^{13}C , da molécula **6c**) absorvem. Esse experimento de HMBC foi conduzido em um aparelho de 500 MHz e está mostrado no espectro 3.6.

Espectro 3.6: Espectro de HMBC do composto **6c** (500 MHz).

Devido ao fato desse experimento ser realizado em um aparelho de maior resolução (500 MHz) em relação aos experimentos de RMN realizados anteriormente, foi possível observar na região dos aromáticos dois duplos dubletos aparentes e dois duplos tripletos aparentes, sendo cada sinal referente a 1 hidrogênio aromático. Através do HMBC, podemos observar, também, que os dois duplos dubletos aparentes acoplam-se à longa distância com o carbono benzílico (49.86 ppm). Analisando as constantes de acoplamento dos dois duplos tripletos aparentes, observamos que ambos apresentam duas constantes de acoplamento: uma igual a 7.5 Hz ($J_1 = 7.5$ Hz) e a outra igual a 1.5 Hz ($J_2 = 1.5$ Hz). Esses acoplamentos são característicos de acoplamentos entre hidrogênios aromáticos em posição *orto* entre si ($J_{\text{orto}} = 6-10$) e em posições *meta* ($J_{\text{meta}} = 1-3$). Analisando os dois duplos tripletos aparentes, podemos observar que apenas um deles acopla-se à longa distância com o carbono benzílico. As constantes de acoplamentos J_1 e J_2 dos dois duplos tripletos aparentes apresentam valores semelhantes aos acoplamentos J_1 e J_2 dos duplos dubletos comentados acima. Portanto, são

correspondentes a acoplamentos entre hidrogênios *orto* e *meta* no anel. Ao analisarmos a maneira como estão distribuídos os hidrogênios aromáticos da molécula **6c**, na figura 3.5, observamos que os núcleos Hb e Hc, além de se acoplarem com os hidrogênios *meta*-substituídos (Hd e Ha, respectivamente), podem se acoplar entre si (por estarem *orto* um em relação ao outro) e com Ha e Hd (pois Ha está *orto* a Hb e Hd está *orto* a Hc) de modo a formar dois duplos dubletos. Durante a análise, porém, os duplos dubletos se sobrepõem e o que se observa é um duplo tripleto aparente. Portanto, atribuímos que os duplos tripletos aparentes são sinais característicos de Hb e Hc.

Figura 3.5: Representação dos hidrogênios aromáticos da organo-selênio amina **6c**.

Por outro lado, esses acoplamentos mútuos não ocorrem com os hidrogênios Ha e Hd, pois eles são vizinhos aos carbonos substituídos. Sendo assim, atribuímos que os duplos dubletos aparentes são sinais característicos de Ha e Hd. Como ambos os hidrogênios (Ha e Hd) interagem à longa distância com o carbono benzílico, ainda não podemos atribuir qual sinal é referente ao hidrogênio Ha e qual é referente a Hb. Por outro lado, os duplos tripletos aparentes são referentes aos hidrogênios Hb e Hc e apenas um dos duplos tripletos aparentes acopla-se a longa distância com o carbono benzílico. Sendo assim, analisando a disposição dos átomos de hidrogênio na molécula *orto*-substituída **6c**, atribuímos esse sinal, em 7.29-7.23 ppm, ao hidrogênio Hb devido a sua maior proximidade ao carbono em questão (49.86 ppm). Para atribuímos qual sinal é referente ao hidrogênio Ha e qual é referente ao Hd é preciso analisar mais precisamente o espectro de HMBC (500 MHz). Para entendermos mais precisamente a influência de cada substituinte no anel, interpretaremos, primeiramente, o espectro de HMBC de uma molécula com um sistema aromático de mais fácil interpretação, como no caso da molécula **6a** (Espectro 3.7).

Espectro 3.7: Espectro HMBC da molécula **6a** (500 MHz).

Através desse espectro, podemos visualizar que o hidrogênio aromático que interage mais eficientemente, à longa distância, com o carbono benzílico (51.15 ppm) é aquele que absorve em regiões mais blindadas. Analisando a estrutura da molécula **6a**, observamos a maior proximidade de Ha com o carbono benzílico do que Hb. Sendo assim, para a molécula **6a**, inferimos que o hidrogênio que acopla mais eficientemente com o carbono benzílico é o Ha. Portanto, o pico em regiões mais blindadas (7.26-7.22 ppm), nesse espectro do composto **6a**, é referente ao hidrogênio (Ha).

Figura 3.6: Representação dos hidrogênios aromáticos da organo-selênio amina **6a**.

Sendo assim, observamos que os hidrogênios *orto* ao átomo de selênio, e ao mesmo tempo *meta* ao carbono benzílico, aparecem em regiões de maior frequência em relação aos hidrogênios *orto* ao carbono benzílico e, ao mesmo tempo, *meta* ao átomo de selênio. Dessa forma, o duplo dubleto com maior deslocamento químico é referente ao hidrogênio *orto* ao átomo de selênio e *meta* ao carbono benzílico, ou seja, o hidrogênio Hd. Após estabelecidos os deslocamentos químicos dos hidrogênios aromáticos, atribuímos, por analogia, os sinais dos núcleos de ^{13}C aromáticos. Analisando a outra região do espectro de HMBC, podemos atribuir os deslocamentos químicos dos átomos de ^{13}C , da molécula **6c**, através do acoplamento de longa distância entre esses átomos e os hidrogênios alifáticos com deslocamentos químicos determinados anteriormente. Por exemplo, o sinal em 24.34 ppm acopla com o hidrogênio ligado ao carbono benzílico, portanto esse sinal é referente ao carbono do grupo metila ligado a ele. O sinal em 21.34 ppm acopla com os hidrogênios do grupo metila ligado ao carbono metilênico, sendo esses referentes ao carbono ligado ao átomo de selênio. O sinal em 15.2 acopla com o hidrogênio do grupo metilênico, sendo esse sinal referente ao carbono do grupo metila ligado ao carbono metilênico.

Através das interpretações comentadas anteriormente, atribuímos os deslocamentos químicos dos núcleos de hidrogênio e carbono 13 conforme as figuras 3.7 e 3.8, respectivamente.

Figura 3.7: Deslocamentos químicos (ppm) dos núcleos de hidrogênio no espectro de RMN ¹H (300 MHz) do composto **6c**.

Figura 3.8: Deslocamentos químicos (ppm) dos núcleos de carbono 13 no espectro de RMN ¹³C (300 MHz) do composto **6c**.

3.1.5 Determinação do excesso enantiomérico (e.e.) por CLAE

Há diferentes maneiras de se determinar o e.e. de amostras quirais. Dentre elas, as mais comuns são determinação por rotação ótica, Cromatografia Gasosa (CG) com fase estacionária quiral e Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) com fase estacionária quiral. O critério de escolha da técnica a ser usada dependerá das características das substâncias a serem analisadas. No caso das organo-selênio aminas **6a-c**, não seria possível quantificar o e.e. através da rotação ótica porque esses valores ainda não se encontram estabelecidos na literatura. Para essas substâncias, os métodos cromatográficos com fase estacionária quiral seriam os mais adequados. Sendo assim, para facilitar as análises cromatográficas dessas substâncias transformaram-se as aminas em amidas³⁸. Realizando essa transformação, promovemos uma diminuição na polaridade da molécula, deixando as análises mais rápidas devido à menor interação do analito (amida) com a fase estacionária. Com essa finalidade, derivatizamos as organo-selênio aminas **6a-c** com anidrido acético, conforme o esquema 3.8, e obtivemos as organo-selênio amidas **7a-c**.

Esquema 3.8: Acetilação das organo-seleno aminas **6a-c** com anidrido acético.

Dentre as diversas metodologias de acetilação¹¹¹⁻¹¹⁴, aquela empregada neste trabalho envolveu o uso de excesso de anidrido acético, trietil-amina e CH₂Cl₂ como solvente (Procedimento experimental 5.2.4). O processo de extração dessa reação, por ser um processo ácido-base, leva ao produto puro sem a necessidade de purificação em coluna cromatográfica. Ao término das extrações, obtivemos as organo-seleno amidas **7a-c** com rendimentos de 97% para a molécula *para*-substituída **7a**, 92% para a *meta*-substituída **7b** e 90% para a *orto*-substituída **7c**.

Os compostos **7a-c** tiveram suas estruturas confirmadas por técnicas de espectroscopia de RMN ¹H e ¹³C, IV e espectrometria de massas. Os resultados obtidos estão apresentados na parte experimental (5.2.4) e confirmam a formação dos produtos desejados.

De posse das substâncias **7a-c** racêmicas, testou-se sua separação enantiomérica em CG quiral. Entretanto, não foi possível observar a separação dos enantiômeros devido à dificuldade de eluição dessas substâncias pela coluna, mesmo após 2 horas de análise cromatográfica (temperatura fixa = 180°C, coluna = Chiral-Dex CB-Varian). A próxima tentativa foi a CLAE. Após o uso de diferentes condições de análise, foi obtida a separação dos enantiômeros das organo-seleno amidas **7a-c** (Figura 3.9).

Cromatograma do composto **7c**.^a

Figura 3.9: Cromatograma da separação dos enantiômeros dos compostos **7a-c** via CLAE utilizando coluna com fase estacionária quiral (Chiralcel OD-H). Fase móvel = Hexano/IPA (95:5); Vazão = 1 mL/min; $\lambda = 254$ nm: (a) Cromatograma do composto **7a**; (b) Cromatograma do composto **7b**; (c) Cromatograma do composto **7c**.

3.2 Resolução Cinética Enzimática

Iniciamos o estudo de RCE utilizando a organo-seleno amina **6a** como substância modelo. Foram avaliadas a enantiosseletividade de diferentes lipases na RCE desse substrato (**6a**). Após a escolha da enzima mais adequada, avaliou-se a influência do solvente, temperatura, relação enzima/substrato, e agentes acilantes na enantiosseletividade e conversão da reação. Após estabelecidas as melhores condições, aplicou-se essa metodologia na RCE das organo-seleno aminas **6b** e **6c** e os resultados serão discutidos nas seções abaixo.

3.2.1 Avaliação de diferentes lipases na RCE da organo-seleno amina **6a**

Iniciamos este estudo utilizando lipases de diferentes fontes naturais (tabela 3.1). Foram utilizadas as lipases: de pâncreas de porco (PPL tipo II, Sigma-Aldrich), de *Candida Cylindracea* (Sigma-Aldrich), de *Pseudomonas fluorescens* (Amano AK), de *Candida rugosa* (Sigma-Aldrich), de *Rhizomucor meiheilipase* (Lipozyme IM), de *Pseudomonas cepacia* (Amano PS-C II, imobilizada em cerâmica), de *Aspergillus niger* (Amano A), de *Thermomyces lanuginosa* (Lipolase 1007), de *Candida antarctica* (Novozym 435), de *Pseudomonas cepacia* (Amano PS, imobilizada em diatomita), de *Mucor javanicus* (Amano M), de *Burkholderia cepacia* (Amano PS), de *Penicillium camemberti* (Amano G) e de *Pseudomonas* sp. (Sigma-Aldrich). A RCE foi conduzida de acordo com o esquema 3.9.

Esquema 3.9: Resolução Cinética Enzimática do composto **6a**.

As condições utilizadas neste estudo inicial (esquema 3.9) foram estabelecidas a partir de dados da literatura. Por exemplo, em muitos trabalhos o uso de acetato de etila como agente acilante na RCE de aminas mostra-se como o mais adequado³⁶. Geralmente as lipases apresentam maior enantiosseletividade em solventes pouco polares. Entretanto, devido às aminas apresentarem uma polaridade relativamente alta,

optou-se por iniciar os estudos usando tolueno como solvente, ao invés de outro ainda mais lipossolúvel. A maioria dos trabalhos de RCE, que faz uso de lipases, conduz essas reações em temperaturas entre 20 e 70°C^{24,30,115}. Neste estudo inicial, porém, a temperatura escolhida foi 40°C. A quantidade de lipase escolhida foi a proporção de 20 mg para 0,2 mmol do substrato. Geralmente usa-se uma proporção maior de catalisador, no entanto como se trata de um estudo apenas comparativo entre as 14 lipases, optou-se pelo uso de uma quantidade menor (20 mg). Os resultados da RCE empregando lipases de diferentes fontes comerciais são mostrados na tabela 3.1.

Tabela 3.1: Avaliação da resolução cinética da amina **6a** via reação de acetilação, utilizando diferentes lipases como catalisadores^a.

Linha	Lipase (fonte ou nome comercial)	Amida 7a e.e. (%) ^b	Amina 6a e.e. (%) ^c	Conv. ^d	E ^e
1	Pâncreas de porco	21	1	5	2
2	<i>Candida cylindracea</i>	8	1	11	1
3	Amano AK	25	1	4	2
4	<i>Candida rugosa</i>	16	1	16	1
5	Lipozyme IM	11	1	8	1
6	Amano PS-C II	62	1	2	4
7	Amano A	29	1	3	2
8	Lipolase 100T	31	3	9	2
9	Novozym 435	96	52	35	82
10	Amano PS-DI	59	2	3	4
11	Amano M	4	9	69	1
12	Amano PS	35	1	3	2
13	Amano G	59	3	5	4
14	<i>Pseudomonas</i> sp.	65	1	2	5

^a Condições reacionais: Organo-selênio amina **6a** (0,2 mmol); Lipase (20 mg); acetato de etila (0,8 mmol); Tolueno (1 mL); 40 °C; 48 h.

^b Determinado por CLAE (Coluna OD-H).

^c Determinado por CLAE após derivatização da organo-selênio amina **6a** usando anidrido acético.

^d Conversão (%): $c = e.e._s / (e.e._s + e.e._p)$ ¹¹⁶.

^e $E = \{ \ln[e.e.P(1-e.e.S)] / (e.e.P + e.e.S) \} / \{ \ln[e.e.P(1+e.e.S)] / (e.e.P + e.e.S) \}$ ¹¹⁶.

Como podemos observar na tabela 3.1, a lipase que apresentou maior enantiosseletividade foi a CAL-B (lipase de *Candida antarctica*, Novozyme 435). Essa enzima catalisou, preferencialmente, a acetilação do enantiômero (*R*)-**6a** (ver seção 3.3) levando à formação da amida **7a** com excesso enantiomérico (e.e.) de 96%. As outras lipases não apresentaram resultados satisfatórios; por exemplo, quando utilizamos a Amano M como catalisador, observou-se uma conversão de 69%. Esse valor evidencia que essa reação ocorreu com baixa enantiosseletividade (*E*), pois o rendimento teórico máximo da RCE é igual a 50%. Portanto, devemos considerar que, se o valor da conversão exceder a 50%, é porque o enantiômero não desejado, certamente, também reagiu. Por outro lado, a lipase de *Pseudomonas sp.* catalisou a reação conferindo um e.e. do produto **7a** de 65%, mas a reação apresentou baixa conversão (*c* = 2).

Esses diferentes resultados obtidos podem ser explicados através da diferença entre o sítio ativo de cada enzima utilizada. Para uma catálise enantiosseletiva, torna-se necessária uma diferenciação entre as interações dos dois enantiômeros com o catalisador quiral. Dessa maneira, a forma tri-dimensional do sítio ativo da enzima tem um papel fundamental na diferenciação de reatividade dos enantiômeros²⁸.

Frente aos resultados obtidos, decidimos utilizar a lipase CAL-B para avaliar outros parâmetros reacionais da Resolução Cinética Enzimática.

3.2.2 Influência do solvente na RCE da organo-seleno amina **6a catalisada pela CAL-B**

Um parâmetro reacional que tem papel importante na enantiosseletividade de reações enzimáticas enantiosseletivas é o tipo de solvente. Sabe-se que o solvente pode influenciar significativamente na enantiosseletividade das lipases em reações de transesterificação, hidrólise e acilações¹¹⁷. Em alguns casos, variando-se apenas a natureza do solvente, pode ocorrer uma inversão completa na enantiosseletividade da reação¹¹⁸. O efeito do solvente sobre a enantiosseletividade de lipases vem sendo objeto de estudo de diferentes grupos de pesquisa¹¹⁹⁻¹²¹. No entanto, o conhecimento mecanístico da natureza desse efeito ainda é incipiente¹²². Comentaremos, brevemente, apenas algumas das abordagens que têm sido propostas para elucidar o mecanismo de influência do solvente na enantiosseletividade de biotransformações.

Variação conformacional induzida por solvente. Esse modelo afirma que a enantiosseletividade é dada em função da rigidez do sítio ativo da enzima. Sendo assim,

solventes (geralmente polares) capazes de aumentar a flexibilidade da proteína fazem com que a diferenciação entre os enantiômeros seja menos efetiva. Isso ocorre porque o sítio ativo da enzima passa a acomodar melhor os dois enantiômeros, permitindo uma maior reatividade do enantiômero não desejado e, conseqüentemente, uma diminuição no valor da enantiosseletividade (*E*).

Estrutura do solvente. Essa teoria se apóia no fato de que moléculas do solvente ocupam o sítio ativo da enzima afetando a enantiosseletividade das reações enzimáticas. O sítio ativo da enzima é ocupado pelas moléculas do solvente de acordo com sua facilidade de penetração, conseqüência do formato estrutural de cada solvente. Assim, o sítio ativo da enzima estando preenchido com moléculas do solvente irá retardar ainda mais a velocidade de ligação efetiva do enantiômero que reage mais lentamente, pois ele precisa se ligar segundo um modo não favorecido, conforme mostra o esquema 3.10.

Esquema 3.10: Ilustração da inibição enantiosseletiva para a reação de transesterificação entre o sulcatol e o acetato de vinila catalisada pela lipase de *Pseudomonas* sp.¹²²

A existência de moléculas do solvente no sítio ativo da enzima provoca um desfavorecimento na reação de transesterificação para ambos os enantiômeros. No entanto, o enantiômero (*S*) do sulcatol é ainda menos favorecido em relação ao (*R*). Isso ocorre porque o sítio ativo da enzima, estando preenchido com solvente, desfavorece ainda mais a reatividade do enantiômero que se liga de um modo menos eficiente. A influência sobre a reatividade do enantiômero que se liga de um modo mais eficiente, no caso o enantiômero (*R*), é afetada de uma maneira menos significativa. Nesse exemplo, é o enantiômero (*S*) que se liga de um modo menos eficiente, tendo seu grupo álcool

situado na frente do plano. Sendo assim, esse solvente causa um aumento na enantiosseletividade dessa reação de transesterificação. De um modo geral, as moléculas do solvente que tiverem maior facilidade para preencher as cavidades do sítio ativo da enzima tendem a retardar, ainda mais, a velocidade de reação do enantiômero menos reativo, consequentemente levando a um aumento no valor de E quando esse solvente é utilizado.

Hidrofobicidade do solvente. Esse modelo baseia-se no fato de que, para os enantiômeros ocuparem o sítio ativo da enzima, ocorrerá um deslocamento de moléculas de H_2O que estavam ali presentes. Dessa forma, a expulsão das moléculas de H_2O serão termodinamicamente mais favorecidas em solventes polares. Assume-se que, para o enantiômero não favorecido reagir, ele deverá estar ligado ao sítio ativo de uma maneira “incorreta” e, consequentemente, deslocar menos moléculas de H_2O que o enantiômero favorecido. Sendo assim, em solventes hidrófobos, o enantiômero favorecido sofre, proporcionalmente, uma maior diminuição na sua reatividade do que o enantiômero não favorecido. O efeito disso é a diminuição no valor de E .

Para avaliação da enantiosseletividade da CAL-B em diferentes solventes foram mantidas as mesmas condições do estudo anterior (Esquema 3.9). Os resultados estão mostrados na tabela 3.2.

Table 3.2: Resolução cinética enzimática da amina **6a** usando diferentes solventes^a.

Linha	Solvente	Amida 7a e.e. (%) ^b	Amina 6a e.e. (%) ^c	Conv. ^d	<i>E</i> ^e
1	Éter etílico	78	7	8	09
2	Tolueno	96	52	35	82
3	Acetato de etila	29	50	63	03
4	Hexano	97	58	37	118

^a Condições reacionais: Organo-seleno amina **6a** (0,2 mmol); CAL-B (20 mg); acetato de etila (0,8 mmol); Solvente (1 mL); 40 °C; 48 h.

^b Determinado por CLAE (Coluna OD-H).

^c Determinado por CLAE após derivatização da organo-seleno amina **6a** usando anidrido acético.

^d Conversão (%): $c = e.e._s / (e.e._s + e.e._p) \cdot 100$.

^e $E = \{ \ln[e.e.P(1-e.e.S)] / (e.e.P + e.e.S) \} / \{ \ln[e.e.P(1+e.e.S)] / (e.e.P + e.e.S) \} \cdot 100$.

Como podemos observar na tabela 3.2, a CAL-B conferiu maior *E* quando a reação foi realizada em hexano (*E* = 118). O valor obtido em tolueno também apresentou um valor de *E* notável (*E* = 82). Quando a reação foi conduzida em solventes mais polares, como no caso de éter etílico e acetato de etila, houve um decréscimo significativo na enantiosseletividade do processo (*E* = 9 e *E* = 3, respectivamente). De um modo geral, observou-se uma diminuição no valor de *E* com o aumento da polaridade do solvente. Esses resultados podem ser explicados através da maior rigidez do sítio ativo da enzima em solventes menos polares, levando a maior enantiodiferenciação e, conseqüentemente, maior *E*. Em alguns casos, o uso de hexano na RCE de aminas apresenta algumas desvantagens devido à baixa solubilidade desses compostos nesse solvente⁴⁰. No presente trabalho, foi observado que a organo-seleno amina **6a** é pouco solúvel em hexano. No entanto, como a maior enantiosseletividade foi conferida nesse solvente, optou-se por conduzir os próximos estudos em tolueno e hexano.

3.2.3 Influência da temperatura na RCE da organo-seleno amina **6a** catalisada pela CAL-B

A conformação adquirida por uma enzima será resultante das interações existentes entre seus grupos funcionais. A variação na temperatura pode afetar energeticamente essas interações de modo a termos uma variação na conformação da cadeia polipeptídica e, conseqüentemente, uma variação no sítio ativo da enzima. Uma vez que o sítio ativo da enzima sofre variação, a enantiosseletividade da reação pode ser variada. Vários estudos de RCE avaliaram a influência da temperatura na reação, de modo a racionalizar mecanisticamente esse efeito^{11,123,124}. Dessa maneira, é possível evidenciar a mudança conformacional da enzima através da comparação da atividade enzimática com parâmetros físico-químicos¹²⁵. Entretanto, no presente trabalho não se buscou dados mecanísticos, e sim a otimização do processo de RCE.

Para avaliarmos a influência da temperatura, conduzimos a RCE em hexano e tolueno nas temperaturas indicadas na tabela 3.3.

Tabela 3.3: Resolução cinética enzimática da amina **6a** em diferentes temperaturas^a.

Linha	Solvente/Temperatura	Amida 7a	Amina 6a	Conv. ^d	<i>E</i> ^e
		e.e. (%) ^b	e.e. (%) ^c		
1	Hexano/30 °C	98	29	23	131
2	Tolueno/30 °C	97	20	17	79
3	Hexano/40 °C	97	58	37	118
4	Tolueno/40 °C	96	52	35	82
5	Hexano/50 °C	94	91	49	102
6	Tolueno/50 °C	94	77	45	75
7	Hexano/60 °C	76	28	27	10
8	Tolueno/60 °C	77	70	48	15

^a Condições reacionais: Organo-seleno amina **6a** (0,2 mmol); CAL-B (20 mg); acetato de etila (0,8 mmol); Hexano ou Tolueno (1 mL); Temperatura (°C); 48 h.

^b Determinado por CLAE (Coluna OD-H).

^c Determinado por CLAE após derivatização da organo-seleno amina **6a** usando anidrido acético.

^d Conversão (%): $c = e.e._s / (e.e._s + e.e._p)$ ¹¹⁶.

^e $E = \{ \ln[e.e.P(1-e.e.S)] / (e.e.P + e.e.S) \} / \{ \ln[e.e.P(1+e.e.S)] / (e.e.P + e.e.S) \}$ ¹¹⁶.

De acordo com a tabela 3.3, observamos que o melhor resultado obtido, tanto para hexano quanto para tolueno, foi quando a temperatura usada era 30°C. De uma maneira geral, temos que o aumento da temperatura resultou em um aumento da conversão acompanhada de um decréscimo na enantiosseletividade. Por exemplo, quando a RCE foi conduzida em hexano a 30°C, o valor de *E* foi de 131; no entanto, a 60°C, esse valor diminuiu para 10. Em tolueno, a enantiosseletividade observada a 30°C foi de 79; mas, a 60°C, esse valor foi para 15. Frente a esses resultados, estabelecemos que 30°C é a melhor temperatura para a RCE.

3.2.4 Otimização da quantidade de CAL-B na RCE da organo-seleno amina 6a

Em busca da otimização da metodologia de RCE desenvolvida, estudamos o comportamento da reação em diferentes proporções de catalisador/substrato. Estudos realizados com lipases, em seu meio natural, mostram que a velocidade de reação é afetada com a variação das concentrações dos reagentes¹²². Essas enzimas se diferem das outras hidrolases, como as esterases, através das diferentes interações físico-químicas com o substrato. Em contraste com as esterases, que apresentam atividades de Michaelis-Menten normal, ou seja, a atividade da enzima aumenta conforme a concentração do substrato aumenta, chegando até um limite de saturação; as lipases não apresentam atividades enquanto seus substratos estão em uma concentração abaixo da ideal¹²². Em relação às reações naturais das lipases, a razão pela qual essas enzimas não hidrolisam gorduras que estejam abaixo de uma concentração mínima é chamada de *ativação interfacial*. O mecanismo de ativação interfacial está associado com mudanças na conformação da enzima. Dessa maneira, a concentração do substrato afeta a cinética de reações enzimáticas^{28,126} e, conseqüentemente, pode modificar a enantiosseletividade e a conversão do processo.

Para otimizar a melhor proporção enzima/substrato, conduzimos a RCE em hexano e tolueno nas quantidades indicadas na tabela 3.4.

Tabela 3.4: Resolução cinética enzimática da amina **6a** usando diferentes proporções de CAL-B^a.

Linha	Solvente/CAL-B (mg)	Amida 7a e.e. (%) ^b	Amina 6a e.e. (%) ^c	Conv. ^d	<i>E</i> ^e
1	Hexano/ 20	98	29	23	131
2	Tolueno/ 20	97	20	217	79
3	Hexano/ 40	98	40	29	146
4	Tolueno/ 40	95	33	26	53
5	Hexano/ 60	99	22	18	>200
6	Tolueno/ 60	98	46	32	156
7	Hexano/ 80	98	32	25	135
8	Tolueno/ 80	98	33	25	136
9	Hexano/100	99	25	20	>200
10	Tolueno/100	97	12	11	73

^a Condições reacionais: Organo-seleno amina **6a** (0,2 mmol); acetato de etila (0,8 mmol); CAL-B; Solvente (1 mL); 30 °C; 48 h.

^b Determinado por CLAE (Coluna OD-H).

^c Determinado por CLAE após derivatização da organo-seleno amina **6a** usando anidrido acético.

^d Conversão (%): $c = e.e._s / (e.e._s + e.e._p)$ ¹¹⁶.

^e $E = \{ \ln[e.e.P(1-e.e.S)] / (e.e.P + e.e.S) \} / \{ \ln[e.e.P(1+e.e.S)] / (e.e.P + e.e.S) \}$ ¹¹⁶.

De acordo com os resultados apresentados nessa tabela (3.4), o aumento na proporção da lipase não provocou um aumento direto na conversão da RCE. As purezas enantioméricas das amidas formadas foram levemente afetadas, especialmente quando hexano foi utilizado. Analisando as reações em hexano (0,2 mmol de substrato), a maior conversão foi obtida usando 40 mg de CAL-B ($c = 29$); no entanto, a maior enantiosseletividade foi observada utilizando 60 mg e 100 mg de CAL-B ($E > 200$). De uma maneira geral, os resultados em tolueno apresentaram o mesmo comportamento.

De acordo com esses resultados, concluímos que a melhor proporção de lipase é de 60 mg/ 0,2 mmol de substrato, em ambos os solventes.

3.2.5 Avaliação de diferentes acilantes na RCE da organo-seleno amina 6a catalisada pela CAL-B

Frequentemente faz-se uso de acetato de etila como agente acilante em RCE de aminas³⁶; no entanto, em alguns casos, esse éster mostra-se menos adequado em relações a outros doadores de acila¹²⁷. A natureza do acilante exerce uma grande influência na conversão e enantiosseletividade do processo de RCE^{38,115,128}. Uma alta reatividade pode afetar a acilação, de modo que a reação ocorra sem a necessidade de catálise. Esse fato justifica a não utilização de ésteres vinílicos, excelente reagente em RCE de álcoois, em RCE de aminas⁴⁰. As aminas, por serem mais nucleofílicas que os álcoois, reagem não enzimaticamente com vários ésteres comumente usados em RCE de álcoois¹²⁹. Outro fator a ser considerado em RCE de aminas é que, diferentemente de ésteres que podem ser facilmente hidrolisados, uma vez aciladas, são necessárias condições reacionais drásticas para clivar a ligação amídica formada. Na literatura encontramos vários estudos de RCE de aminas que avaliam a influência dos agentes acilantes^{36,38,128}. Dentre os diferentes tipos de acilantes utilizados em RCE de aminas, o metoxi-acetato de etila merece destaque. Foi mostrado que essa substância reagiu, enzimaticamente, 100 vezes mais rapidamente que outros acilantes¹³⁰. Estudos mecanísticos, através de modelagem molecular, mostram que esta maior reatividade é dada em função da interação, formada no estado de transição (ET), entre o átomo de oxigênio (beta), do metoxi-acetato de etila, e o átomo de nitrogênio da amina¹³¹, representado pela linha tracejada no esquema 3.11, que estabiliza o ET formado.

Esquema 3.11: Interação proposta por Park *et al.* que estabiliza o E.T. formado na acilação do 1-feniletanamina com metóxi-acetato de etila catalisada por lipases¹³¹.

Wong et al.¹²⁹ investigaram sistematicamente vários agentes acilantes em RCE de aminas. Esses pesquisadores estabeleceram três categorias para essas substâncias (acilantes): categoria (a), substâncias que reagem espontaneamente com aminas.

Categoria (b), substâncias que reagem espontaneamente com aminas, mas podem ter essas reações inibidas em condições especiais, por exemplo, variação na temperatura. Categoria (c), substâncias que não reagem espontaneamente com aminas. Analisando essas categorias, pode-se prever o comportamento do agente acilante frente à RCE.

No presente trabalho, avaliou-se a influência de outros agentes acilantes, selecionados da literatura, na RCE da organo-selênio amina **6a** utilizando apenas hexano como solvente. Os acilantes utilizados, bem como os resultados, são mostrados na tabela 3.5.

Tabela 3.5: Resolução cinética enzimática da amina **6a** usando diferentes acilantes^a.

Linha	Acilante	R-	Amida e.e. (%) ^b	Amina 6a e.e. (%) ^c	Conv. ^d	<i>E</i> ^e
1	Acetato de etila	CH ₃ -	99 ^f	22	18	>200
2	Benzoato de etila	Ph-	-	-	-	-
3	Benzoato de vinila	Ph-	-	-	-	-
4	Carbonato de dimetila	CH ₃ O-	99	15	13	>200
5	Metoxi-acetato de etila	CH ₃ OCH ₂ -	99	55	36	>200

^a Condições reacionais: Organo-selênio amina **6a** (0,2 mmol); CAL-B (60 mg); Acilante (0,8 mmol); Hexano (1 mL); 30 °C; 48 h.

^b Determinado por CLAE (Coluna OD-H) após hidrólise ácida (ver procedimento 5.2.7) seguida de acetilação com anidrido acético.

^c Determinado por CLAE após derivatização da organo-selênio amina **6a** usando anidrido acético.

^d Conversão (%): $c = e.e._s / (e.e._s + e.e._p)$ ¹¹⁶.

^e $E = \{ \ln[e.e.P(1-e.e.S)] / (e.e.P + e.e.S) \} / \{ \ln[e.e.P(1+e.e.S)] / (e.e.P + e.e.S) \}$ ¹¹⁶.

^f Determinado diretamente por CLAE (Coluna OD-H).

Como podemos observar na tabela 3.5, ao utilizarmos o metoxi-acetato de etila, ocorreu um aumento na conversão ($c = 36$) da RCE e a enantiosseletividade foi maior que 200. Quando utilizou-se carbonato de dimetila, a conversão diminuiu para 15 e o valor de E permaneceu elevado ($E > 200$). Esse resultado indica uma menor reatividade enzimática desse acilante comparado ao metóxi-acetato de etila. Apesar da baixa conversão, a utilização de carbonatos em RCE mostrou ser de grande valor, pois, dessa forma, pode-se obter carbamatos com alta pureza enantiomérica e essa função orgânica apresenta maior facilidade para sua hidrólise. Os acilantes benzoato de etila e benzoato de vinila não reagiram com a organo-selênio amina **6a**, sendo essas substâncias recuperadas ao término da reação. Como mencionado na seção 1.2 (Esquema 1.11), o grupo carbonílico do acilante sofre reação de adição nucleofílica da hidroxila do resíduo de serina presente no sítio ativo da lipase. Sendo assim, a menor reatividade desses acilantes pode ter atribuída à dificuldade desse ataque do nucleófilo. Isso ocorre porque o anel aromático está ligado ao carbono carbonílico. De certa forma, esse grupo deixa o carbono carbonílico pouco deficiente de elétrons, inibindo o ataque nucleofílico. Outro fator que pode ter dificultado a reação é o impedimento estérico desses acilantes. Isso é decorrência do volume do anel aromático desfavorecer o encaixe do acilante no sítio ativo da lipase.

Frente a esses resultados, concluímos que o melhor agente acilante na RCE do composto **6a** foi o metóxi-acetato de etila, o que nos levou a aplicar essa metodologia na RCE das organo-selênio aminas **6b** e **6c**.

3.2.6 Aplicação das melhores condições reacionais de RCE para a resolução das organo-selênio aminas **6b e **6c****

De posse dos resultados de otimização da RCE, aplicamos, para a RCE das organo-selênio aminas **6b** e **6c**, a mesma metodologia estabelecida para o composto **6a**. As reações desses compostos (**6b-c**) foram realizadas utilizando os agentes acilantes metoxi-acetato de etila e acetato de etila. Esses resultados são apresentados nas tabelas 3.6.

Tabela 3.6: Resolução Cinética Enzimática das organo-seleno aminas **6b-c**.

Linha	Substrato/Acilante	R-	Amida	Amina 6	Conv ^d .	<i>E</i> ^e
			e.e.(%) ^b	e.e.(%) ^c		
1	6b /Acetato de etila	CH ₃ -	99 ^f	38	28	>200
2	6b /Metoxi-acetato de etila	CH ₃ OCH ₂ -	81	59	42	17
3	6c /Acetato de etila	CH ₃ -	98 ^f	08	8	107
4	6c /Metoxi-acetato de etila	CH ₃ OCH ₂ -	70	47	40	09

^a Condições reacionais: Organo-seleno amina **6b-c** (0,2 mmol); CAL-B (60 mg); Acilante (0,8 mmol); Hexano (1 mL); 30 °C; 48 h.

^b Determinado por CLAE (Coluna OD-H) após hidrólise ácida (ver procedimento 5.2.7) seguida de acetilação com anidrido acético.

^c Determinado por CLAE após derivatização das organo-seleno aminas **6b** e **6c** usando anidrido acético.

^d Conversão: $c = e.e._s / (e.e._s + e.e._p)$ ¹¹⁶.

^e $E = \{ \ln[e.e.P(1-e.e.S)] / (e.e.P + e.e.S) \} / \{ \ln[e.e.P(1+e.e.S)] / (e.e.P + e.e.S) \}$ ¹¹⁶.

^f Determinado diretamente por CLAE (Coluna OD-H).

Como podemos observar na tabela 3.6, a RCE dos compostos **6b** e **6c**, utilizando acetato de etila como acilante, ocorreu de maneira similar à substância **6a**. No entanto, a conversão da RCE quando empregamos o isômero *orto*-substituído (**6c**) apresentou um significativo decréscimo. Esse fato pode ser explicado devido a uma possível interação do grupo amina com o átomo de selênio¹³² (mais favorecido na molécula *orto*-substituída), provocando um decréscimo na nucleofilicidade desse grupo (conforme esquema 3.12).

Esquema 3.12: Possível interação do grupo funcional amina com o átomo de selênio na molécula **6c**¹³².

Essa interação pode ser o motivo que levou ao menor valor na conversão da RCE quando o isômero *orto*-substituído (**6c**) foi utilizado como substrato.

Podemos também observar na tabela 3.6 que a aplicação da metodologia de RCE para os compostos **6b-c**, utilizando metóxi-acetato de etila, não levou a resultados semelhantes quando comparado com o substrato **6a**. As reações apresentaram baixas enantiosseletividades (**6b**, $E = 17$ e **6c**, $E = 09$) e houve um significativo aumento nas conversões (**6b**, $c = 42$ e **6c**, $c = 40$). A maior reatividade desse agente acilante causou aumento na conversão e provocou maior equivalência nos valores de energia livre de ativação da reação para ambos os enantiômeros, diminuindo assim a magnitude do $\Delta\Delta G^\ddagger$ da transformação química (Gráfico 1.1). Dessa forma, a reação foi menos enantiosseletiva quando comparada com aquela em que o agente acilante menos reativo, acetato de etila, foi utilizado.

A fim de obtermos as amidas **7a-c** e as aminas **6a-c** em quantidade apreciável e com alto e.e. para posteriores análises, realizamos a RCE dos compostos **6a-c** em maior escala (0,5 mmol) do que aquela realizada durante os estudos anteriores. Após essas reações, isolamos as amidas **7a-c** e as aminas **6a-c** com alto excesso enantiomérico para a determinação da rotação específica $[\alpha]_D$ e configuração absoluta desses compostos. Para conduzirmos a RCE, fez-se uso de acetato de etila como agente acilante nas condições descritas no procedimento experimental 5.2.5. A partir dos resultados mostrados nesse procedimento experimental, observamos que a RCE em pequena escala, após purificação, forneceu as amidas **7a-c** com rendimentos isolados de 19% (*para*-substituída, **7a**), 30% (*meta*-substituída, **7b**) e 08% (*orto*-substituída, **7c**). Os excessos enantioméricos das amidas permaneceram os mesmos que na reação realizada em menor escala. Os rendimentos isolados das aminas **6a-c**, que não reagiram, foram de 57% (*para*-substituída, **6a**), 62% (*meta*-substituída, **6b**) e 51% (*orto*-substituída, **6c**).

3.3 Determinação da configuração absoluta

Devido ao fato de não existirem dados de $[\alpha]_D$ na literatura das amins e amidas formadas (**6a-c** e **7a-c**, respectivamente), a maneira mais adequada para se determinar a configuração absoluta foi através da comparação da molécula de interesse, após transformações químicas, com uma substância já conhecida na literatura. Sendo assim, a remoção do grupo SeEt das amidas **7a-c**, levaria à formação da substância *N*-(1-feniletil)acetamida (**47**) com a configuração absoluta correspondente. Dessa forma, seguindo uma metodologia semelhante à descrita por Omori *et al.*⁵⁸, utilizamos *n*-BuLi em THF para a remoção do selênio da molécula, conforme esquema 3.13.

Esquema 3.13: Reação química realizada para transformar organo-selênio amidas **7a-c** em *N*-(1-feniletil)acetamida (**47**).

Ao realizar essa reação, esperava-se que a troca selênio-lítio ocorresse sem afetar o centro estereogênico das moléculas **7a-c**. Para confirmar essa suposição, reagimos uma amostra padrão da (*R*)-*N*-(1-feniletil)acetamida (**47**) (e.e. > 99 %) com *n*-BuLi em THF e, através de CG com fase estacionária quiral (ver procedimento experimental 5.1.6), observamos o excesso enantiomérico e a configuração absoluta idênticos ao inicial, após o término da reação. Sendo assim, aplicamos essa metodologia para remoção do átomo de selênio nos compostos **7a-c**. Os resultados foram semelhantes para os três isômeros de posição da amida **7**. Portanto, mostramos na figura 3.10 apenas o cromatograma do produto da reação para transformar a amida **7b** no composto **47**.

Figura 3.10: Cromatogramas obtidos em CG quiral. (a) Amostra contendo os enantiômeros (R) e (S) da amida **47**. (b) Produtos da reação de transformação da amida **7b** no composto **47**.

De acordo com os cromatogramas mostrados na figura 3.10, observamos que, após remoção do selênio, as novas substâncias formadas apresentavam um tempo de retenção, em CG com fase estacionária quiral (ver procedimento experimental 5.1.6), idêntico ao da molécula (R)-N-(1-feniletil)acetamida (**47**). Dessa forma, confirmamos que a reação mediada pela CAL-B acetila preferencialmente, em todos os casos apresentados nesse trabalho, o enantiômero (R) das aminas **6a-c**. Podemos, com esses resultados, inferir que essa reação segue a regra de Kazlauskas¹³³. Após estudos sistemáticos com vários substratos, Kazlauskas *et al.* propuseram uma regra que prevê qual enantiômero reage mais rapidamente em reação de acilação de álcoois secundários

catalisada por lipases. Esse conceito é também aplicado à acilação de outras funções orgânicas (por exemplo, aminas) e está representada através do modelo abaixo.

Esquema 3.3.2: Regra de Kazlauskas para a resolução de álcoois secundários.

Se o substituinte de maior tamanho (L) tem prioridade sobre o de tamanho médio (M), a regra de Kaslauskas propõe que o enantiômero com configuração absoluta (R) será acetilado preferencialmente, pois estará situado no sítio ativo da enzima de uma maneira mais estável que o outro enantiômero (S).

4.0 Conclusão

4.0 Conclusão

De acordo com os objetivos deste trabalho, e analisando os resultados obtidos na metodologia de síntese e de Resolução Cinética Enzimática, concluímos que as organoseleno aminas racêmicas (1-((etilselenil)fenil)etanaminas) podem ser facilmente preparadas a partir da metodologia descrita nesta dissertação. Introduzir o átomo de selênio através do uso de KSeCN e sal de arenodiazônio mostrou ser uma metodologia mais suave em comparação com os métodos que introduzem esse átomo fazendo uso de reagentes muito reativos, como organo-lítio e organo-magnésio. O método de introdução do grupo alquila no selênio é uma técnica versátil, pois, apenas variando o haleto de alquila, podemos obter diferentes substituintes na molécula. Essa reação, nas condições apresentadas, mostrou-se quimiosseletiva em relação à redução do grupo carbonílico. O grupo funcional cetona, presente nas moléculas de estudo, reagiu satisfatoriamente frente à aminação redutiva. Essa técnica também é versátil, pois, apenas variando o composto nitrogenado (amônia ou alquil-amina), podemos obter diferentes substituintes no grupo amina formado.

O estudo sistemático de Resolução Cinética Enzimática (RCE) da organo-seleno amina racêmica **6a** mostrou que, das 14 lipases testadas, aquela que conferiu maior enantiosseletividade na reação de acetilação foi a de *Candida antarctica*. Essa lipase apresentou melhores resultados quando a RCE foi conduzida em hexano. Foi observado, de um modo geral, que o aumento da polaridade do solvente provoca uma diminuição na enantiosseletividade do processo. Durante o estudo do efeito da temperatura, foi observado que o aumento desse parâmetro resulta em uma maior conversão; no entanto, provoca uma diminuição da enantiosseletividade da reação. Dessa forma, constatamos que a melhor temperatura para a RCE é 30°C. Foi determinado que a melhor proporção lipase e substrato é 60 mg – 0,2 mmol. Dentre os diferentes agentes acilantes testados, o composto metóxi-acetato de etila, assim como o acetato de etila, conferiu uma enantiosseletividade maior que 200 para a RCE. Quando utilizado na RCE do composto **6a**, o metóxi-acetato de etila levou a uma maior conversão quando comparado com o acilante acetato de etila. No entanto, ao utilizar o metóxi-acetato de etila na RCE dos compostos **6b-c**, foi observado um decréscimo no valor da enantiosseletividade. Sendo assim, o melhor acilante para o composto **6a** foi o metóxi-acetato de etila e, para os compostos **6b-c**, o acetato de etila. De um modo geral, os resultados obtidos na RCE das

organo-seleno aminas **6a-c** foram semelhantes. O composto **6c** apresentou uma menor conversão no processo de RCE quando comparado com os outros isômeros de posição (**6a** e **6b**). Em todos os casos apresentados neste trabalho, o enantiômero acetilado continha configuração absoluta *R* e, portanto, a acetilação enzimática seguiu a regra de Kaslauskas. Após a otimização do processo de RCE, as organo-seleno amidas **7a-c** foram obtidas com excessos enantioméricos superiores a 98%.

5.0 Parte Experimental

5.0 Parte experimental

5.1 Materiais e Métodos

5.1.1 Métodos gerais

Os reagentes comerciais e solventes foram secos e purificados, quando necessário, conforme procedimentos descritos na literatura¹³⁴. As cromatografias em camada delgada (CCD) foram realizadas em placas de alumínio contendo sílica-gel em sua superfície (GF₂₅₄ Merck, 0,25 mm) e os cromatogramas foram revelados em câmara de irradiação com lâmpada UV (254 nm) ou com solução etanólica de vanilina, seguido de aquecimento. As colunas cromatográficas (CC) foram realizadas utilizando sílica-gel (0,035-0,070 mm) da marca Acros. Os solventes foram removidos das soluções orgânicas através de evaporadores rotatórios operando sob pressão reduzida. Os nomes dos compostos químicos foram atribuídos com auxílio do programa ChemDraw Ultra 8.0, que utiliza a nomenclatura IUPAC.

5.1.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C foram registrados em espectrômetros Bruker DPX 500, DPX 300, DPX 200. O solvente usado foi o clorofórmio deuterado, tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS). Para RMN ¹H (instrumento operando a 500, 300 ou 200 MHz) os deslocamentos químicos (δ) são referenciados em relação ao padrão interno TMS (0 ppm) e para RMN ¹³C (instrumento operando a 125, 75 ou 50 MHz) os valores de δ são referenciados em relação ao CDCl₃ (77,0 ppm). Os deslocamentos químicos são dados em ppm e as constantes de acoplamento (*J*) em Hertz (s = singlete, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, quart. = quarteto, m = multiplete). As análises de RMN ¹H (operando a 500 e 300 MHz), bem como as análises de RMN ¹³C (operando a 125 e 75 MHz) foram efetuadas na Central Analítica do Instituto de Química da USP.

5.1.3 Espectrometria na região do Infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Bomem MB 100 em pastilhas de KBr e as absorções estão expressas em cm^{-1} . As análises foram efetuadas na Central Analítica do Instituto de Química da USP.

5.1.4 Espectrometria de massas (EM)

Espectros de massas de baixa resolução (EMBR) foram obtidos em um aparelho GCMS-QP5050A com o potencial de ionização operando em 70eV. Essas análises foram realizadas no laboratório do Professor João Valdir Comasseto.

Os espectros de massa de alta resolução (EMAR) foram obtidos em um aparelho Brucker Daltonics Micro TOF com analisador ESI-TOF (*electron spray ionization – time of flight*) operando em modo positivo. Essas análises foram efetuadas na Central Analítica do Instituto de Química da USP.

5.1.5 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

Determinou-se a pureza enantiomérica das organo-seleno amidas **7a-c** através da técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. As análises foram efetuadas em um cromatógrafo, SPD-10AV Shimadzu, usando uma coluna Chiralcel OD-H (0,46 cm x 25 cm). O detector, UV-Visível, do cromatógrafo operava no comprimento de onda de 254 nm. Usou-se como eluente uma mistura de hexano/IPA nas proporções de 95:05, respectivamente, e o fluxo de 1,0 mL/min. Tempos de Retenção:

(*RS*)-*N*-(1-(4-(etilseleno)fenil)etil)acetamidas (**7a**): [(*R*)-**7a** = 19,04 min; (*S*)-**7a** = 23,17 min].

(*RS*)-*N*-(1-(3-(etilseleno)fenil)etil)acetamidas (**7b**): [(*R*)-**7b** = 19,19 min; (*S*)-**7b** = 28,29 min].

(*RS*)-*N*-(1-(2-(etilseleno)fenil)etil)acetamidas (**7c**): [(*R*)-**7c** = 16,78 min; (*S*)-**7c** = 36,28 min].

5.1.6 Cromatografia Gasosa (CG/FID)

Determinou-se o excesso enantiomérico da *N*-(1-feniletil)acetamida (**47**) após as reações efetuadas no procedimento experimental 5.2.6 através de cromatografia gasosa (CG/FID). As análises foram conduzidas em um cromatógrafo gasoso, CG-17A Shimadzu, com detector do tipo FID (*Flame Ionization Detector* ou detector de ionização por chama), usando uma coluna capilar com fase estacionária quiral (Chiral-Dex CB-Varian, 0,25 mm x 25 m). Condições do Cromatógrafo Gasoso: Injetor (220 °C), detector (220 °C), pressão (100 kPa). Temperatura da coluna: 70 °C, 3 °C/min até 180 °C. Tempo de retenção para (*RS*)-*N*-(1-feniletil)acetamida (**47**): [(*R*)-**47** = 25,06 min, (*S*)-**47** = 24,21 min].

5.1.7 Determinação da rotação ótica

Os valores de rotação ótica foram determinados em um polarímetro JASCO DIP-378 com lâmpada de sódio ($\lambda = 589,6$ nm) após solubilização das amostras em acetato de etila (grau CLAE).

1-((etilseleno)fenil)etanaminas (**6a-c**)

(*S*)-**6a**: $[\alpha]_D^{26} -5,0^\circ$ (*c* 0,5, acetato de etila); e.e. = 22 %

(*S*)-**6b**: $[\alpha]_D^{26} -5,8^\circ$ (*c* 2,24, acetato de etila); e.e. = 34 %

(*S*)-**6c**: $[\alpha]_D^{26} -2,5^\circ$ (*c* 3,49, acetato de etila); e.e. = 8 %

***N*-(1-(4-(etilseleno)fenil)etil)acetamidas (7a-c)**

(*R*)-**7a**: $[\alpha]_D^{24} +102,77^\circ$ (*c* 0,59, acetato de etila); e.e. = 99 %

(*R*)-**7b**: $[\alpha]_D^{24} +88,67^\circ$ (*c* 0,21, acetato de etila); e.e. = 98 %

(*R*)-**7c**: $[\alpha]_D^{24} +21,77^\circ$ (*c* 0,50, acetato de etila); e.e. = 99 %

5.2 Procedimentos Gerais

5.2.1 Síntese das 1-((selenocianato)fenil)etanonas (3a-c)

A metodologia foi realizada de maneira semelhante à descrita por Kirmse *at al.*¹³⁵. Em um balão de uma boca, sob banho de gelo, adicionou-se as amino acetofenonas **1a-c** (3,51 g, 26 mmol), seguido da adição de solução aquosa de HCl (50 mL, 2 M). Após as aminas serem solubilizadas, foi adicionado, sob agitação, uma solução aquosa de NaNO₂ (12 mL, 2 M). Ainda sob banho de gelo, adicionou-se solução tampão (acetato de sódio/ácido acético, pH = 4, 200 mL) e elevou-se o pH até 4 usando acetato de sódio (8 g). Ao meio reacional foi adicionado KSeCN (5 g, 35 mmol). Após 1 hora sob agitação, adicionou-se acetato de sódio até o pH atingir 5,5. O meio reacional foi

lavado com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente removido no rota-evaporador. O resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila (8:2), para levar ao organo-selenocianato **3**.

1-((4-selenocianato)fenil)etanona (3a). Rendimento: 65%. IV (KBr) cm⁻¹: 3434, 3342, 2964, 2920, 2151, 1685, 1586, 1394, 1360, 1266, 1185, 960, 816, 587, 520, 464. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.99-7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.73-7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H). RMN ¹³C (50 MHz) δ: 196.99, 137.73, 132.88, 129.40, 128.55, 100.62, 26.84. IE-EMBR, *m/z* (abundância relativa): 225 (M⁺, 50), 210 (100), 208 (71), 182 (47), 180 (23), 76 (31), 63 (19), 43 (82). IES(+)-EMAR, (M + Na)⁺; calculado para [C₉H₇NOS₂ + Na]⁺: 247.9591, encontrado 247.9586.

1-((3-selenocianato)fenil)etanona (3b). Rendimento: 28%. IV (KBr) cm⁻¹: 3430, 3332, 2151, 1675, 1563, 1414, 1359, 1256, 959, 900, 799, 684, 592, 523. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.20 (s, 1H), 8.01-7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.57-7.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz) δ: 196.36, 138.79, 136.81, 132.16, 130.71, 129.53, 122.89, 100.87, 26.63. IE-EMBR, *m/z* (abundância relativa): 225 (M⁺, 36), 210 (87), 182 (35), 156 (11), 76 (25), 63 (14), 43 (100). IES(+)-EMAR, (M + Na)⁺; calculado para [C₉H₇NOS₂ + Na]⁺: 247.9591, encontrado 247.9587.

1-((2-selenocianato)fenil)etanona (3c). Rendimento: 60%. IV (KBr) cm⁻¹: 3439, 3072, 2994, 2144, 1645, 1582, 1555, 1430, 1363, 1300, 1280, 1265, 1026, 962, 703, 603, 481. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.11-8.08 (m, 2H), 7.65-7.61 (m 1H), 7.53-7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2,70 (s 3H). RMN ¹³C (125 MHz) δ: 199.90, 134.75, 132.74, 132.13, 131.56, 130.68, 127.71, 106,77, 25.75. IE-EMBR, *m/z* (abundância relativa): 225 (M⁺, 37), 210 (53), 208 (26), 182 (18), 180 (8), 43 (100). IES(+)-EMAR, (M + Na)⁺; calculado para [C₉H₇NOS₂ + Na]⁺: 247.9591, encontrado 247.9584.

5.2.2 Síntese das 1-((etilseleno)fenil)etanonas (**5a-c**)

Em um balão com duas bocas, sob banho de gelo e atmosfera de nitrogênio, adicionou-se o organo-selenocianato **3a-c** (225 mg, 1 mmol) e 5 mL de metanol. Adicionou-se brometo de etila (300 μ L, 4 mmol) seguido da adição de NaBH₄ (42 mg, 1,1 mmol) em pequenas porções. Deixou-se reagir sob constante agitação por 2 horas (0 °C). Removeu-se o metanol por rota-evaporação e o resíduo obtido foi solubilizado em acetato de etila (3 mL), seguido da adição de solução saturada de NH₄Cl_(aq) (3 mL). Separaram-se as fases e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 3 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente removido no rota-evaporador. A purificação da etilseleno cetona **5** foi realizada por cromatografia em coluna de sílica gel e uma mistura de hexano e acetato de etila (4:1) como eluente.

1-(4-(etilseleno)fenil)etanona (5a). Rendimento: 63%. IV (KBr) cm^{-1} : 3438, 2966, 2929, 2870, 1677, 1586, 1393, 1357, 1269, 1234, 1182, 1083, 858, 812, 605, 588, 458. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 7.84-7.80 (d, J = 8.3 hz, 2H), 7.50-7.45 (d, J = 8.8Hz, 2H), 3.07-2.95 (quart., J = 7.5Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.52-1.45 (t, J = 7.5 Hz, 3H). RMN ¹³C (50 MHz) δ : 196.72, 138.19, 134.15, 129.57, 128.03, 25.77, 19.79, 14.45. IE-EMBR, m/z (abundância relativa): 228 (M^+ , 84), 213 (100), 209 (18), 185 (44), 181 (26), 156 (17), 105 (18), 91 (11), 77 (22), 63 (12), 43 (86). IES(+)-EMAR, ($M + H$)⁺; calculado para [C₁₀H₁₂OSe + H]⁺: 229.0131, encontrado 229.0131; ($M + Na$)⁺; calculado para [C₁₀H₁₂OSe + Na]⁺: 250.9951, encontrado 250.9946.

1-(3-(etilseleno)fenil)etanona (5b). Rendimento: 78%. IV (KBr) cm^{-1} : 3526, 3354, 3057, 2962, 2923, 2867, 1686, 1568, 1413, 1355, 1254, 962, 908, 788, 687, 588, 467. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 8.06 (s, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.39-7.32 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.03-2.92 (quart., J = 7.5 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.49-1.41 (t, J = 7.5 Hz, 3H). RMN ¹³C (50 Hz) δ : 197.63, 137.63, 136.68, 131.79, 131.27, 129.01, 126.51, 26.60, 21.41, 15.34. IE-EMBR, m/z (abundância relativa): 228 (M^+ , 63), 213

(34), 185 (42), 156 (15), 117 (7), 105 (12), 91 (7), 77 (17), 51 (9), 43 (100). IES(+)-EMAR, (M + H)⁺; calculado para [C₁₀H₁₂OSe + H]⁺: 229.0131, encontrado 229.0123; (M + Na)⁺; calculado para [C₁₀H₁₂OSe + Na]⁺: 250.9951, encontrado 250.9952.

1-(2-(etilseleno)fenil)etanona (5c). Rendimento: 65%. IV (KBr) cm⁻¹: 2960, 2923, 2850, 1665, 1585, 1455, 1431, 1359, 1251, 1038, 956, 753, 599, 468. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.93-7.90 (dd, *J* = 7.5Hz, *J* = 1.5Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 2.90-2.82 (quart., *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.50-1.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz) δ: 198.80, 138.24, 135.36, 132.30, 131.78, 128.26, 124.23, 27.52, 18.49, 13.65. IE-EMBR, *m/z* (abundância relativa): 228 (M⁺, 19), 199 (100), 182 (5), 157 (9), 91 (40), 77 (17), 51 (10), 43 (62). IES(+)-EMAR, (M + H)⁺; calculado para [C₁₀H₁₂OSe + H]⁺: 229.0131, encontrado 229.0124; (M + Na)⁺; calculado para [C₁₀H₁₂OSe + Na]⁺: 250.9951, encontrado 250.9952.

5.2.3 Síntese das (RS)-1-((etilseleno)fenil)etanaminas (6a-c)

A metodologia empregada foi semelhante à descrita por Miriyala *et al.*¹⁰¹. Em um balão com duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio e à temperatura ambiente, foi adicionado a cetona **5a-c** (228 mg, 1 mmol), tetra-isopropóxido de titânio (0,6 mL, 2 mmol) e solução etanólica de amônia (2,5 ml, 5 mmol). Deixou-se o sistema reacional sob agitação por 12 horas. Após esse período, adicionou-se NaBH₄ (57 mg, 1,5 mmol) e etanol (2 mL) seguido de agitação por mais 12 horas. Solução aquosa de NH₄OH (2,5 mL, 2 M) foi adicionada à mistura reacional para interromper a reação. O meio reacional foi filtrado a vácuo e o precipitado remanescente foi lavado com acetato de etila (2 x 3 mL). Reservou-se a fase orgânica e lavou-se a fase aquosa remanescente com acetato de etila (3 x 3 mL). A fase aquosa foi descartada e as fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução aquosa de HCl (3 x 3 mL, 1 M). Neste caso, a fase orgânica foi descartada e a fase aquosa ácida foi lavada com acetato de etila (2 x 2 mL). Após ter sido lavada, a fase aquosa ácida foi neutralizada com solução de NaOH (2M)

até pH = 10. A fase aquosa, agora básica, foi lavada com acetato de etila (4 x 3 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente removido no rota-evaporador para levar a organo-seleno amina **6**.

(RS)-1-(4-(etilseleno)fenil)etanamina (6a). Rendimento: 73%. IV (KBr) cm⁻¹: 3359, 3286, 3070, 2961, 2923, 2866, 1591, 1492, 1447, 1372, 1230, 1014, 822, 770, 541. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.47-7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.26-7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.13-4.04 (quart., *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.95-2.84 (quart., *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.46-1.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.39-1.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). RMN ¹³C (50 MHz) δ: 146.52, 133.22, 128.42, 126.67, 51.15, 25.74, 21.66, 15.72. IE-EMBR, *m/z* (abundância relativa): 229 (M⁺, 27), 214 (100), 185 (39), 120 (20), 104 (21), 78 (33), 42 (42). IES(+)-EMAR, (M – NH₂)⁺; calculado para [C₁₀H₁₅NSe – NH₂]⁺: 213.0182, encontrado 213.0174.

(RS)-1-(3-(etilseleno)fenil)etanamina (6b). Rendimento: 38%. IV (KBr) cm⁻¹: 3358, 3285, 3052, 2961, 2923, 2866, 1589, 1570, 1448, 1372, 1231, 887, 786, 700, 445. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.47 (s, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 4.11-4.05 (quart., *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.98-2.89 (quart., *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.46-1.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.39-1.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz) δ: 148.32, 130.72, 130.49, 129.77, 129.09, 124.15, 51.15, 25.49, 21.23, 15.48. IE-EMBR, *m/z* (abundância relativa): 229 (M⁺, 43), 214 (100), 185 (43), 120 (12), 104 (19), 78 (28), 44 (84). IES(+)-EMAR, (M – NH₂)⁺; calculado para [C₁₀H₁₅NSe – NH₂]⁺: 213.0182, encontrado 213.0167; (M + H)⁺; calculado para [C₁₀H₁₅NSe + H]⁺: 230.0448, encontrado 230.0441.

(RS)-1-(2-(etilseleno)fenil)etanamina (6c). Rendimento: 63%. IV (KBr) cm⁻¹: 3357, 3287, 3055, 2962, 2923, 2866, 1660, 1585, 1447, 1371, 1230, 1032, 755, 663, 598, 549, 462. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.51-7.44 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 4.63-4.56 (quart., *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.95-2.87 (quart., *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.46-1.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.40-1.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz) δ: 148.02, 132.38, 129.84, 127.42, 127.29, 125.28, 49.86, 24.34, 21.46, 15.20. IE-EMBR, *m/z* (abundância relativa): 229 (M⁺, 22), 214 (12), 200 (52), 183 (55), 157 (6), 119 (46), 104 (85), 91 (29), 77 (42), 51 (24), 44 (100). IES(+)-EMAR, (M – NH₂)⁺; calculado

para $[C_{10}H_{15}NSe - NH_2]^+$: 213.0182, encontrado 213.0170; $(M + H)^+$; calculado para $[C_{10}H_{15}NSe + H]^+$: 230.0448, encontrado 230.0441.

5.2.4 Síntese das (RS)-N-(1-((etilseleno)fenil)etil)acetamidas (7a-c)

Em um frasco do tipo Schlenk, solubilizou-se a organo-seleno amina **6a-c** (50 mg, 0,22 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL). Adicionou-se anidrido acético (62 μ L, 0,66 mmol) juntamente com trietilamina (62 μ L, 0,44 mmol). Manteve-se a mistura reacional, sob agitação, por 1 hora a 40° C. Após esse período, adicionou-se CH_2Cl_2 (5 mL) e lavou-se a fase orgânica com solução aquosa de HCl (2 x 2 mL, 1 M). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de $NaHCO_{3(aq)}$ (2 mL), seca com $MgSO_4$ e o solvente removido no rota-evaporador para levar a organo-seleno amida **7**.

(RS)-N-(1-(4-(etilseleno)fenil)etil)acetamida (7a). Rendimento: 97%. IV (KBr) cm^{-1} : 3314, 3075, 2971, 2927, 2867, 2822, 1646, 1545, 1374, 1137, 816, 724, 535. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.46-7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.22-7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.11-5.06 (m, 1H), 2.94-2.87 (quart., $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.49-1.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.45-1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz) δ : 169.38, 141.70, 132.84, 129.25, 126.91, 48.60, 23.31, 21.62, 21.43, 15.51. IE-EMBR, m/z (abundância relativa): 271 (M^+ , 61), 253 (39), 214 (99), 181 (18), 156 (14), 120 (45), 104 (33), 78 (26), 43 (100). IES(+)-EMAR, $(M + H)^+$; calculado para $[C_{12}H_{17}NOSe + H]^+$: 272.0554, encontrado 272.0556.

(RS)-N-(1-(3-(etilseleno)fenil)etil)acetamida (7b). Rendimento: 92%. IV (KBr) cm^{-1} : 3284, 3064, 2975, 2926, 2867, 1712, 1651, 1549, 1374, 1232, 885, 786, 701, 620, 450. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.43-7.35 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.13-5.04 (m, 1H), 2.97-2.89 (quart., $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.49-1.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.46-1.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz) δ : 169.46, 143.91, 131.18, 130.87, 130.10, 129.27, 124.64, 48.75, 23.32, 21.72, 21.33, 15.44. IE-EMBR, m/z (abundância relativa): 271 (M^+ , 100), 256 (12), 228 (21), 214 (94), 200 (27), 183 (24),

120 (67), 104 (36), 77 (26), 43 (92). IES(+)-EMAR, (M + H)⁺; calculado para [C₁₂H₁₇NOS₂ + H]⁺: 272.0554, encontrado 272.0551.

(RS)-N-(1-(2-(etilseleno)fenil)etil)acetamida (7c). Rendimento: 90%. IV (KBr) cm⁻¹: 3432, 3272, 3079, 2965, 2923, 2856, 1646, 1558, 1443, 1373, 1305, 1033, 752, 512, 458. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.53-7.51 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.33-7.31 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.49-5.44 (m, 1H), 2.95-2.93 (quart., *J* = 4.2 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.50-1.48 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H), 1.44-1.40 (t, *J* = 4.2 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz) δ: 169.38, 144.68, 134.09, 130.22, 127.91, 127.54, 126.05, 49.68, 29.71, 22.13, 21.85, 15.29. IE-EMBR, *m/z* (abundância relativa): 271 (M⁺, 3), 228 (12), 183 (18), 162 (100), 120 (29), 104 (15), 77 (12), 43 (28). IES(+)-EMAR, (M + H)⁺; calculado para [C₁₂H₁₇NOS₂ + H]⁺: 272.0554, encontrado 272.0552.

5.2.5 Resolução Cinética Enzimática das (RS)-1-((etilseleno)fenil)etanaminas 6a-c

Estudo dos parâmetros reacionais para RCE

Em um frasco de vidro adicionou-se o solvente desejado (1 mL), acilante (78 µL, 0,8 mmol), lipase (de acordo com a quantidade indicada nas tabelas 3.1-3.5) e organo-seleno amina racêmica **6a-c** (46 mg, 0,2 mmol). A mistura foi mantida em agitador orbital (160 r.p.m.), a uma temperatura desejada (de acordo com a temperatura indicada nas tabelas 3.1-3.5), por 48 h. Após esse período, o meio reacional foi filtrado e a lipase lavada com CH₂Cl₂ (5 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de HCl (3 x 2 mL, 1 M), reservou-se a fase aquosa ácida e lavou-se novamente a fase orgânica com solução saturada de NaCl_(aq) (3 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente removido no rota-evaporador. O produto obtido (amida) foi submetido à análise por CLAE (ver parte experimental 5.1.5). A fase aquosa reservada anteriormente foi tratada com solução aquosa de NaOH (2 M) até o valor do pH do meio alcançar aproximadamente 10. A fase aquosa, agora básica, foi lavada com CH₂Cl₂ (3 x 2 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl_(aq) (5 mL), seca com MgSO₄ e o solvente removido no rota-evaporador. O resíduo obtido (amina) foi submetido à acetilação química (ver procedimento experimental 5.2.4). Após esse procedimento, a amostra foi analisada por CLAE (ver procedimento experimental 5.1.5).

Reações em pequena escala

Em um frasco de vidro adicionou-se hexano (1 mL), acetato de etila (195 μ L, 2,5 mmol), CAL-B, Novozym 435, (150 mg) e organo-seleno amina racêmica **6a-c** (115 mg, 0,5 mmol). A mistura foi mantida em agitador orbital (160 r.p.m.), a 30 °C, por 48 h. Após esse período, o meio reacional foi filtrado e a lipase lavada com CH_2Cl_2 (10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de HCl (3 x 5 mL, 1M), reservou-se a fase aquosa ácida e lavou-se novamente a fase orgânica com solução saturada de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e o solvente removido no rota-evaporador. A purificação da organo-seleno amida **7a-c** foi realizada por cromatografia em coluna de sílica gel e acetato de etila como eluente. Por outro lado, a fase aquosa ácida, reservada anteriormente, foi tratada com solução aquosa de NaOH (2M) até o valor do pH do meio alcançar aproximadamente 10. A fase aquosa, agora básica, foi lavada com CH_2Cl_2 (3 x 2 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (5 mL), seca com MgSO_4 e o solvente removido no rota-evaporador. A pureza enantiomérica dos compostos **6a-c** foi determinada por CLAE (ver procedimento experimental 5.1.5) após derivatização com anidrido acético (ver procedimento experimental 5.2.4).

1-((etilseleno)fenil)etanaminas (**6a-c**)

(*S*)-**6a**: Rendimento = 57%; e.e. = 22%

(*S*)-**6b**: Rendimento = 62%; e.e. = 34%

(*S*)-**6c**: Rendimento = 51%; e.e. = 08%

***N*-(1-(4-(etilseleno)fenil)etil)acetamidas (7a-c)**

(*R*)-**7a**: Rendimento = 19%; e.e. = 99%

(*R*)-**7b**: Rendimento = 30%; e.e. = 98%

(*R*)-**7c**: Rendimento = 8%; e.e. = 99%

5.2.6 Determinação da configuração absoluta

Em um balão de duas bocas, sob banho de gelo e atmosfera de nitrogênio, adicionou-se a organo-seleno amida **7a-c** (68 mg, 0,25 mmol), THF (10 mL) e *n*-butillítio (3,3 mmol). Deixou-se reagir sob agitação por 2 h a temperatura ambiente e, após esse período, adicionou-se solução saturada de NaCl_(aq) (10 mL). Separaram-se as fases e lavou-se a fase aquosa com éter etílico (4 x 3 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl_(aq) (3 mL) e, após separação das fases, secou-se a fase orgânica com MgSO₄. O solvente foi removido cuidadosamente por rota-evaporação e o produto foi prontamente analisado por cromatografia gasosa e comparado com amostras autênticas de (*R*)- e (*S*)-**47** (e.e. > 99%) (ver procedimento experimental 5.1.6).

5.2.7 Remoção do grupo acilante (hidrólise ácida)

O produto acilado enzimaticamente (ver tabela 3.5 e 3.6) foi transferido para um balão de uma boca, adicionou-se solução aquosa de HCl (2 mL, 2 M) e deixou sob agitação por 6 h a 90°C. Após esse período, adicionou-se ao meio reacional solução de NaOH até elevação do pH para 12. Lavou-se a fase aquosa com CH₂Cl₂ (3 x 3 mL). O extrato orgânico foi lavado com solução saturada de NaCl_(aq) (3 mL), seco com MgSO₄ e o solvente rota-evaporado. O resíduo obtido foi submetido à acetilação química (ver procedimento experimental 5.2.4). Após esse procedimento, a amostra foi analisada por CLAE (ver procedimento experimental 5.1.5).

6.0 Referências

Referências

- 1) Fabro, S.; Smith, R. L.; Willian, R. T. *Nature* **1967**, 215, 296.
- 2) Kumkumian, C. S. *Drug Inf. J.* **1990**, 24, 125.
- 3) Birkett, D. J. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **1989**, 16, 479.
- 4) Cintas, P. *Tetrahedron* **1991**, 47, 6079.
- 5) Garegg, P. J. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 575.
- 6) Deutsch, D. H. *Chemtech* **1991**, 157.
- 7) Noyori, R.; Kitamura, M. *Morden Synthetic Methods* Springer, Berlin, p. 115.
- 8) Pinheiro, S.; Ferreira, V. F. *Quím. Nova* **1998**, 21, 312.
- 9) Ager, D. J.; East, M. B. *Asymmetric Synthetic Methodology*, 1st ed.; CRC Press, USA, **1995**
- 10) Pinheiro, S.; Faria, F. M. C.; Lima, M. B.; Alves, M. H.; Costa, P. R. R. *Resumos da 17ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, **1994**.
- 11) Araújo Filho, H. C.; Lima Filho, U. F.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Costa, P. R. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1219.
- 12) Pinheiro, S.; Saraiva, A. S.; Campos, M. P. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **1966**, 7, 353.
- 13) Brown, H. C.; Ramachandran, P. V. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 16.
- 14) Weber, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 84.
- 15) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 49.
- 16) Santanielle, E.; Ferraboschi, P.; Grisenti, P. Manzocchi, A. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1071.
- 17) Ghanem, A.; Aboul-Enein, H. Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3331.
- 18) Aav, R.; Parve, O.; Pehk, T.; Claesson, A.; Martin, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 3033.
- 19) Pirkle, W. H.; Pochapsky, T. C.; Mahler, G. S.; Corey, D. E.; Reno, D. S.; Alessi, D. M. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4991.
- 20) Acs, M.; Szili, T.; Fogassy, E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7325.

- 21) Ghanem, A.; Aboul-Enein, H. Y. *Chirality* **2005**, *17*, 1.
- 22) Yuan C.; Xu C.; Zhang, Y. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6095.
- 23) Martin-Matute, B.; Edin, M.; Bogár, K.; Kaynak, F. B.; Bäckvall, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8817.
- 24) González-Sabín, J.; Gotor, V.; Rebolledo, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1315.
- 25) Messina, F.; Botta, M.; Corelli, F.; Schneider, M. P.; Fazio, F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3767.
- 26) Sánchez, V. M.; Rebolledo, F.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 37.
- 27) Irimescu R.; Kato, K. *J. Mol. Catal. B: Enzymatic* **2004**, *30*, 189.
- 28) Faber, K. *Biotransformations in Organic Chemistry*, 3^a ed.; Springer-Verlag, Berlin **1997**.
- 29) Zaks A.; Klibanov, A. M. *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 3194.
- 30) Prasad, A. K.; Husain, M.; Singh, B. K.; Gupta, R. K.; Manchanda, V. K.; Olsen, C. E.; Parmar, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4511.
- 31) Pollard, D. J.; Woodley, J. M. *TRENDS in Biotechnology* **2006**, *25*, 66.
- 32) Prado, A. G. S. *Quím. Nova* **2003**, *26*, 738.
- 33) Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Batista, A. C. F.; Dabdoub, M. J.; Silveira, C. C. *Quím. Nova* **2003**, *26*, 123.
- 34) Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686.
- 35) Mestres, R. *Environ Sci & Pollut Res* **2005**, *12*, 128.
- 36) Fernández, V. G.; Brieva, R.; Gotor, V. *J. Mol. Catal. B: Enzymatic* **2006**, *40*, 111.
- 37) Dakin H. D. *Proc. Chem. Soc.* **1903**, *19*, 161.
- 38) Sánchez, V. M.; Rebolledo, F.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3070.
- 39) Skupinska, K. A.; McEachern, E. J.; Baird, I. R.; Skerlj, R. T.; Bridger, G. J. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 3546.

- 40) Gótor-Fernández, V.; Busto, E.; Gotor, V. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 797.
- 41) Paetzold, J.; Bäckvall, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17620.
- 42) Öhrner, N.; Orrenius, C.; Mattson, A.; Norin, T.; Hult, K. *Enzyme Microb. Technol.* **1996**, 19, 328.
- 43) Gonsález-Sabín, J.; Gotor, V.; Rebolledo, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 14, 1315.
- 44) Goswami, A.; Guo, Z.; Parker, W. L.; Patel, R. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1715.
- 45) Sigmund, A. E.; DiCosimo, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2797.
- 46) Liljeblad, A.; Lindborg, J.; Kanerva, A.; Katajisto, J.; Kanerva, L. T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2471.
- 47) Maria, P. D.; Carboni-Oerlemans, C.; Tuin, B.; Bargeman, G.; Meer, A.; Gemert, R. *J. Mol. Catal. B: Enzymatic* **2005**, 37, 36.
- 48) Ferraboschi, P.; Grisenti, P.; Santaniello, E. *Synlett* **1990**, 10, 545.
- 49) Andrade, L. H.; Omori, A. T.; Porto, A. L. M.; Comasseto, J. V. *J. Mol. Catal. B: Enzymatic* **2004**, 29, 47.
- 50) Comasseto, J. V.; Omori, A. T.; Andrade, L. H.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 711.
- 51) Comasseto, J. V.; Omori, A. T.; Porto, A. L. M.; Andrade, L. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 173.
- 52) Raminelli, C.; Comasseto, J. V.; Andrade, L. H.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3117.
- 53) Comasseto, J. V.; Assis, L. F.; Andrade, L. H.; Schoenlein-Crusisus, I. H.; Porto, A. L. M. *J. Mol. Catal. B: Enzymatic* **2006**, 39, 24.
- 54) Piovan, L.; Capelari, M.; Andrade, L. H.; Comasseto, J. V.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 1398.
- 55) Costa, C. E.; Clososki, G. C.; Comasseto, J. V.; Barchesi, H. B.; Zanotto, S. P.; Nascimento, M. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3945.

- 56) Clososki, G. C.; Costa, C. E.; Missio, L. J.; Cass, Q. B.; Comasseto, J. V. *Synth. Comm.* **2004**, *34*, 817.
- 57) Da Costa, C. E.; Comaseto, J. V.; Crusius, I. H-S.; Andrade, L. H.; Porto, A. L. M. . *Mol. Catal. B: Enzymatic* **2007**, *45*, 135.
- 58) Comasseto, J. V.; Andrade, L. H.; Omori, A. T.; Assis, L. F.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1048.
- 59) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J.B.T. *Chem. Ver.* **2004**, *104*, 6255.
- 60) Evers, M.; Fischer, H.; Biedermann, J.; Terlinden, R.; Leyck, S. United States Patent 5.141.955 (**1992**).
- 61) Burgevin, M. C.; Dereu, N.; Imperato, A.; Moussaoui-Mrabet, S.; Organisation Mondiale De La Propriete Intellectuelle WO 99/40911 (**1999**).
- 62) Muges, G.; Singh, H. B. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 347.
- 63) Erdelmeier, I.; Tailhan-Lomont, C.; Yadan, J-C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8152.
- 64) Engman, L.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2964.
- 65) Solomons, T. W. G.; Fryhle, G. B. Química orgânica Vol. 1, 7^a ed. LTC Editora, Rio de Janeiro 2000.
- 66) Marshall, J. A.; Royce, R. D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 693.
- 67) Schreiber, S. L.; Santini, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4038.
- 68) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C.; Temperini, A.; Scarponi, C.; Sternativo, S.; Terlizzi, R.; Tomassini, C. *Arkivoc* **2006**, *7*, 186.
- 69) Wirth, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1.
- 70) Tiecco, M. In *Organoselenium Chemistry: Modern Developments in Organic Sybthesis*; Wirth, T. Ed.; Top. Curr. Chem.;Springer: Berlin, Vol. 208, **2000**, pp7-54.
- 71) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Braga, R. C. *Synlett* **2006**, *10*, 1453.
- 72) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1921.
- 73) McGarrigle, E. M.; Myers, E. L.; IIIa, O.; Shaw, M. A.; Riches, S. L.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5841.

- 74) Browne, D. M.; Wirth, T. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1893.
- 75) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Marin, G. *Synlett* **2005**, *36*, 1675.
- 76) Santi, C.; Wirth, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1019.
- 77) Wirth, T.; Fragale, G. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1894.
- 78) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Wessjohann, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *22*, 4993.
- 79) Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Galetto, F. Z.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 392.
- 80) Zielinska-Blajet, M.; Siedlecka, R.; Skarzewski, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 131.
- 81) Wirth, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7849.
- 82) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Tomassini, C.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4645.
- 83) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9021.
- 84) Braga, A. L.; Vargas, F.; Galetto, F. Z.; Paixão, M. W.; Schwab, R. S.; Taube, P. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5327.
- 85) Nishibayashi, Y.; Singh, J. D.; Segawa, K.; Fukuzawa, S. Uemura, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1375.
- 86) Nishibayashi, Y.; Singh, J. D.; Fukuzawa, S. Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4114.
- 87) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Ludtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, *15*, 2635.
- 88) Braga, A. L.; Schneider, P. H.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M.; Peppe, C.; Bottega, D. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4305.
- 89) TaKimiya, K.; Kunugi, Y.; Konda, Y.; Ebata, H.; Toyoshima, Y.; Otsubo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3044.
- 90) Wirth, T.; Kulicke, K.J.; Fragale, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2686.
- 91) Evers, M. J.; Christiaens, L. E.; Renson, M. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5196.

- 92) Beletskaya, I. P.; Sigeev, A. S.; Peregudov, A. S.; Petrovskii, P. V. *Journal of Organometallic Chemistry* **2000**, 605, 96.
- 93) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Montanucci, M. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4290.
- 94) Hossain, S. U.; Sengupta, S.; Bhattacharya, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 5750.
- 95) Kaszynski, P.; Dougherty, D. A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5209.
- 96) Iwaoka, M.; Komatsu, H.; Katsuda, T.; Tomoda, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1902.
- 97) Liotta, D. *Organoselenium Chemistry*, 1st ed., Wiley-Interscience, New York **1987**.
- 98) Krief, A.; Dumont, W.; Delmotte, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1669.
- 99) Sharpless, K. B.; Young, M. W. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 947.
- 100) Krief, A.; Delmotte, C.; Dumont, W.; *Tetrahedron* **1997**, 53, 12147.
- 101) Miriyala, B.; Bhattacharyya, S.; Williamson, J. S. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1463.
- 102) Cho, B. T.; Kang, S. K. *Tetrahedron* **2005**, 61, 5725.
- 103) Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2897.
- 104) Tarasevich, V. A.; Kozlov, N. G. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, 68, 55.
- 105) Miccovic, I. V.; Ivanovic, M. D.; Piatak, D. M.; Bojic, V. D. *Synthesis* **1991**, 1043.
- 106) Suwa, T.; Sugiyama, E.; Shibata, I.; Baba, A. *Synthesis* **2000**, 558.
- 107) Bhattacharyya, S. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4928.
- 108) Menzel, A.; Werner, H.; Altenbuchner, J.; Gröger, H. *Eng. Life Sci.* **2004**, 4, 573.
- 109) Iwasaki, A.; Yamada, Y.; Kizaki, N.; Ikenaka, Y.; Hasegawa, J. *Appl Microbiol Biotechnol* **2006**, 69, 499.
- 110) Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 7^a ed. LTC Editora, Rio de Janeiro **2007**.

- 111) Mojtahedi, M. M.; Abaee, M. S.; Heravi, M. M.; Behbahani, F. K. *Monatshefte für Chemie* **2007**, *138*, 95.
- 112) Naik, S.; Bhattacharjya, G.; Talukdar, B.; Patel, B. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1254.
- 113) Varala, R.; Nasreen, A.; Adapa, S. R. *Can. J. Chem.* **2007**, *85*, 148.
- 114) Said, A.; Fiksdahl, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 893.
- 115) Pchelka, B. K.; Loupy, A.; Plenkiewicz, J.; Blanco, L. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, *11*, 2719.
- 116) Chen, C. S.; Fujimoto, Y.; Girdaukas, G.; Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7294.
- 117) Carrea, G.; Riva, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2226.
- 118) Kitaguchi, H.; Fitzpatrick, P. A.; Huber, J. E.; Klibanov, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3094.
- 119) Bovara, R.; Carrea, G.; Riva S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 931
- 120) Parida, S.; Dordick, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2253.
- 121) Kamat, S. V.; Beckman, E. J.; Russel, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8845.
- 122) Costa, V. E. U.; Amorin, H. L. N. *Química Nova* **1999**, *22*, 863.
- 123) Cipiacciani, A.; Bellezza, F.; Fringuelli, F.; Silvestrini, M. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2277.
- 124) Eckstein, M.; Wasserscheid, P.; Kragl, U. *Biotech. Lett.* **2002**, *24*, 763.
- 125) Gao, J.; Ma, S.; Major, D. T.; Nam, K.; Pu, J.; Truhlar, D. G. *Chem. Ver.* **2006**, *106*, 3188.
- 126) Atkins, P. *Físico-Química-Fundamentos*, 3^a ed. LTC Editora, Rio de Janeiro **2001**.
- 127) Rantwijk, F.; Sheldon, R. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 501.
- 128) Gill, I. I.; das, J.; Patel, R. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1330.
- 129) Takayama, S.; Lee, S. T.; Hung, S.; Wong, C. *Chem. Commun.* **1999**, 127.

- 130) Balkenhohl, F.; Ditrich, K.; Hauer, B.; Ladner, W. *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.* **1997**, 339, 381.
- 131) Cammenberg, M.; Hult, K.; Park, S. *Chem. Bio. Chem.* **2006**, 7, 1745.
- 132) Iwaoka, M.; Tomoda, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8077.
- 133) Kaslauskas, R. J.; Weissfloch, A. N. E.; Rappaport, A. T.; Cuccia, L. A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2656.
- 134) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *em Purification of Laboratory Chemicals*. Pergamon Press: Oxford, **1980**. Segunda edição. ISBN 0-08-022961-1.
- 135) Kampf, M.; Richter, R.; Hennig, L.; Eidner, A.; Baldamus J.; Kirmse R.; Z. *Anorg. Allg. Chem.* **2004**, 630, 2677.

Curriculum Vitae

Alexandre Vieira Silva

Dados Pessoais

Data de nascimento: 16/07/1983

Naturalidade: Rio Claro, São Paulo

Nacionalidade: brasileiro

Formação Acadêmica

Graduação:

Bacharelado em Química Tecnológica pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)

Período: Março de 2002 a dezembro de 2005

Iniciação científica: *Eletrosíntese do ácido acético 2-antraquinona, utilizando complexos metálicos como catalisadores*

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Período: abril de 2005 a novembro de 2005

Orientador: Prof^a. Dr^a. Merlin C. E. Bandeira

Publicações:

First chemoenzymatic synthesis of organoselenium amines and amides. Andrade, L. H.; Silva, A. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, v.v, p. aceito.

Trabalhos apresentados em congressos:

- 1) 2007- 30^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. *Síntese assimétrica de organoseleno amins*. Alexandre V. Silva; Leandro H. Andrade.
- 2) 2007- Tenth International Conference on the Chemistry of Selenium and tellurium. *An easy access to chiral organoselenium amines*. Alexandre V. Silva; Leandro H. Andrade.
- 3) 2007-12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. *Synthesis and kinetic resolution mediated by lipases of organoselenium amines*. Alexandre V. Silva; Leandro H. Andrade; Eliane C. Pedrozo.

Bolsas recebidas:

CNPq/USP/PIBIC: fevereiro de 2006 a fevereiro de 2008

A1

Espectro de RMN ^1H (500 MHz) de **3c**

A2

*Espectro de RMN ^1H (500 MHz) de **3c***

Current Data Parameters
 NAME Alexandre
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20070504
 Time_ 8.41
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 631
 DS 4
 SWH 32679.738 Hz
 FIDRES 0.498653 Hz
 AQ 1.0027508 sec
 RG 32768
 DW 15.300 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.2 K
 D1 1.00000000 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.89999998 sec
 TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 9.25 usec
 PL1 6.00 dB
 SFO1 125.7716224 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 -3.00 dB
 PL12 14.52 dB
 PL13 17.00 dB
 SFO2 500.1320005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 125.7577890 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 2.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

A4

*Espectro de RMN ¹³C (125 MHz) de **3c***

BOMEM MB-100

Arquivo= 20501

Descrição: ortoSeCN

Scans = 20

INFRAVERMELHO - CENTRAL ANALÍTICA - IQUSP

28/11/06 11:53

Apod = Cosine

Mode = 2 (Mid-IR)

Res = 4 cm⁻¹ 22 scans/min

Transmittance / Wavenumber (cm⁻¹)

C₉H₇NOSe
Massa exata: 224,9693
Massa mol.: 224,1180

GCMS Spectrum

Line#:1 R.Time:13.075(Scan#:1210)
MassPeaks:178 BasePeak:43.00(1886683)
RawMode:Averaged 12.975-13.108(1198-1214)
BG Mode:None

Amostra: OrtoSeCN

Equipamento: MicroTOF Ic
Capillary: 4000V
Nebulizer: 0,5 Bar
Dry Gas: 5,0 l/min
Temp: 160C

ESI+

Bruker Daltonics

MeOH: H2O (90:10)

C_9H_7NOSe
Massa exata: 224,9693
Massa mol.: 224,1180

m/z	I %
241.9645	1.1
243.9606	13.7
244.2634	3.3
244.9627	12.0
245.9591	40.6
246.9626	3.3
247.9584	100.0
248.9619	6.6
249.9587	13.7
250.9634	1.2

A7

Espectro de massa de alta resolução de **3c**

Current Data Parameters
NAME Alexandre Vieira
EXPNO 3
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20070612
Time_ 11.15
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Multinucl
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 32
DS 2
SWH 4194.631 Hz
FIDRES 0.064005 Hz
AQ 7.8119411 sec
RG 128
DW 119.200 usec
DE 10.00 usec
TE 299.0 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 10.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 300.1315007 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.1299997 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

A9

Espectro de RMN ^1H (300 MHz) de **3b**

Current Data Parameters
 NAME Alexandre Vieira
 EXPNO 4
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20070612
 Time 11.39
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Multinucl
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 3820
 DS 4
 SWH 19607.844 Hz
 FIDRES 0.299192 Hz
 AQ 1.6712180 sec
 RG 32768
 DW 25.500 usec
 DE 10.00 usec
 TE 299.4 K
 D1 1.00000000 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.89999998 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 6.75 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 75.4760505 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 0.00 dB
 PL12 21.00 dB
 PL13 21.00 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677494 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

A10

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) de **3b**

A11

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) de **3b**

BOMEM MB-100

Arquivo= 20500

Descrição: metaSeCN

Scans = 20

INFRAVERMELHO - CENTRAL ANALÍTICA - IQUSP

28/11/06 11:44

Apod = Cosine

Mode = 2 (Mid-IR)

Res = 4 cm⁻¹ 21 scans/min

Transmittance / Wavenumber (cm⁻¹)

C_9H_7NOSe
Massa exata: 224,9693
Massa mol.: 224,1180

A13

Espectro de massa de baixa resolução de 3b

Amostra: mSecn

Equipamento: MicroTOF Ic
Capillary: 4000V
Nebulizer: 0,5 Bar
Dry Gas: 5,0 l/min
Temp: 160C

ESI+

Bruker Daltonics

MeOH

C_9H_7NOSe
Massa exata: 224,9693
Massa mol.: 224,1180

A15

Espectro de RMN ¹H (300 MHz) de **3a**

Current Data Parameters
 NAME Alexandre Vieira
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date 20070611
 Time 17.04
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Multinucl
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 19330
 DS 4
 SWH 19607.844 Hz
 FIDRES 0.299192 Hz
 AQ 1.6712180 sec
 RG 32768
 DW 25.500 usec
 DE 10.00 usec
 TE 299.4 K
 D1 1.00000000 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.89999998 sec
 TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 6.75 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 75.4760505 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 0.00 dB
 PL12 21.00 dB
 PL13 21.00 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677479 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

A16

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) de **3a**

BOMEM MB-100

Arquivo= 20499

Descrição: paraSeCN

Scans = 20

INFRAVERMELHO - CENTRAL ANALÍTICA - IQUSP

28/11/06 11:32

Apod = Cosine

Mode = 2 (Mid-IR)

Res = 4 cm⁻¹ 21 scans/min

Transmittance / Wavenumber (cm⁻¹)

C_9H_7NOSe
 Massa exata: 224,9693
 Massa mol.: 224,1180

GCMS Spectrum

Line#:1 R.Time:29.9(Scan#:3233)
 MassPeaks:194 BasePeak:210(12310918)
 RawMode:Single 29.9(3233)
 BG Mode:None

mostra: ParaSeCN

Equipamento: MicroTOF Ic
ESI+
Capillary: 4000V
Nebulizer: 0,5 Bar
Dry Gas: 5,0 l/min
Temp: 160C
Bruker Daltonics

MeOH: H₂O (90:10)

C₉H₇NOSe
Massa exata: 224,9693
Massa mol.: 224,1180

m/z	I %
135.0022	2.9
241.9655	1.0
243.9608	11.8
244.2640	3.0
244.9631	11.0
245.9594	39.7
246.9629	3.0
247.9586	100.0
248.9620	6.0
249.9593	12.0
250.9656	1.3

A19

Espectro de massa de alta resolução de 3a

Alexandre Vieira oselencetil 12/06/07
(Feito no INOVA)

File: Nr.23807-1H

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cdcl3

Ambient temperature

Operator: vnmr1

File: Nr.23807-1H

INOVA-300

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 6.668 sec

Width 4799.3 Hz

128 repetitions

OBSERVE H1, 299.9520636 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.2 Hz

FT size 65536

Total time 16 min, 37 sec

A20

Espectro de RMN ^1H (300 MHz) de **5c**

A21

Espectro de RMN ¹H (300 MHz) de 5c

A22

Espectro de RMN ^1H (300 MHz) de **5c**

A23

Espectro de RMN ¹H (300 MHz) de **5c**

Alexandre Vieira oselenoetil 11/06/07
(Feito no INOVA) (1 hora)

File: Nr.23807-13C

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cdcl3

Ambient temperature

Operator: vnmr1

File: Nr.23807-13C

INOVA-300 "inova300.iq.usp.br"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.632 sec

Width 19607.8 Hz

19696 repetitions

OBSERVE C13, 75.4230050 MHz

DECOUPLE H1, 299.9535631 MHz

Power 37 dB

continuously on

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

FT size 65536

Total time 29 hr, 20 min, 36 sec

A24

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) de **5c**

A25

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) de **5c**

A26

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) de **5c**

C₁₀H₁₂OSe
Massa exata: 228,0053
Massa mol.: 227,1617

Amostra: oSeet

ESI+
Equipamento: MicroTOF Ic
Capillary: 4000V
Nebulizer: 0,5 Bar
Dry Gas: 5,0 l/min
Temp: 160C

MeOH:H₂O (90:10) + 0,1% Ac. formico 1%
Bruker Daltonics

C₁₀H₁₂OSe
Massa exata: 228,0053
Massa mol.: 227,1617

m/z	I %
223.0190	1.2
225.0153	15.5
226.0164	13.7
227.0132	44.1
228.0167	3.8
229.0124	100.0
230.0161	8.5
231.0131	15.1
232.0162	1.6
244.2638	1.9
246.9983	10.3
247.9994	9.7
248.9961	29.2
249.9999	2.9
250.9952	69.6
251.9991	5.7
252.9958	10.6
253.9987	1.1

A29

Espectro de massa de alta resolução de 5c

A30

Espectro de RMN ¹H (200 MHz) de **5b**

A31

Espectro de RMN ¹H (200 MHz) de 5b

A32

*Espectro de RMN ¹H (200 MHz) de **5b***

A33

Espectro de RMN ¹³C (50 MHz) de **5b**

$C_{10}H_{12}OSe$
 Massa exata: 228,0053
 Massa mol.: 227,1617

Amostra: mSeet

ESI+
 Equipamento: MicroTOF Ic
 Capillary: 4000V
 Nebulizer: 0,5 Bar
 Dry Gas: 5,0 l/min
 Temp: 160C

MeOH:H2O (90:10) + 0,1% Ac. formico 1%

Bruker Daltonics

$C_{10}H_{12}OSe$
 Massa exata: 228,0053
 Massa mol.: 227,1617

A36

Espectro de massa de alta resolução de **5b**

A37

Espectro de RMN ¹H (200 MHz) de **5a**

A38

Espectro de RMN ¹H (200 MHz) de 5a

A39

Espectro de RMN ^1H (200 MHz) de **5a**

A40

Espectro de RMN ¹³C (50 MHz) de **5a**

BOMEM MB100

Arquivo= 22475

Scans = 20

Descrição: pseet

INFRAVERMELHO - CENTRAL ANALÍTICA - IQUSP

05/04/07 09:45

Apod = Cosine

Modo = 2 (Mid-IR)

Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min

Transmittance / Wavenumber (cm⁻¹)

$C_{10}H_{12}OSe$
 Massa exata: 228,0053
 Massa mol.: 227,1617

GCMS Spectrum

Line#:1 R.Time:11.7(Scan#:1043)
 MassPeaks:166 BasePeak:213(1429138)
 RawMode:Averaged 11.6-11.7(1031-1045)
 BG Mode:None

Amostra: ParaSeEt

Equipamento: MicroTOF Ic
Capillary: 4000V
Nebulizer: 0,5 Bar
Dry Gas: 5,0 l/min
Temp: 160C

MeOH: H2O (90:10)

$C_{10}H_{12}OSe$
Massa exata: 228,0053
Massa mol.: 227,1617

m/z	I %
127.1216	6.1
154.0862	2.9
225.0155	3.4
226.0173	3.3
227.0140	9.1
229.0131	19.4
231.0137	3.4
244.2637	13.8
246.9984	14.6
247.9966	13.0
248.9961	40.6
249.9990	3.9
251.9995	7.5
252.9958	14.0

A43

Espectro de massa de alta resolução de 5a

File: Proton
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
Operator: vnmr1
INOVA-300 "inova300.iq.usp.br"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 6.668 sec
Width 4799.3 Hz
64 repetitions
OBSERVE H1, 299.9520636 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 65536
Total time 8 min, 26 sec

A45

Espectro de RMN ^1H (300 MHz) de **6c**

A46

Espectro de RMN ¹H (300 MHz) de **6c**

A47

Espectro de RMN ¹H (300 MHz) de **6c**

File: Carbon

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cdcl3

Ambient temperature

Operator: vnmr1

INOVA-300 "inova300.iq.usp.br"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.632 sec

Width 19607.8 Hz

4800 repetitions

OBSERVE C13, 75.4230056 MHz

DECOUPLE H1, 299.9535631 MHz

Power 37 dB

continuously on

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

FT size 65536

Total time 29 hr, 20 min, 36 sec

A49

*Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) de **6c***

A50

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) de **6c**

Current Data Parameters
NAME Alexandre
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20080114
Time 7.50
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TXI 1H-13
PULPROG hmbcggplndqf
TD 4096
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 16
SWH 5995.204 Hz
FIDRES 1.463673 Hz
AQ 0.3416564 sec
RG 16384
DW 83.400 usec
DE 6.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST13 7.0000000
d0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
d2 0.00344828 sec
d6 0.07142857 sec
D16 0.00010000 sec
IN0 0.00001655 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 9.60 usec
p2 19.20 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 500.1325007 MHz

===== CHANNEL f2 =====
NUC2 13C
P3 12.80 usec
PL2 -2.50 dB
SFO2 125.7716224 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1 SINE.100
GPNAM2 SINE.100
GPNAM3 SINE.100
GPZ1 50.00 %
GPZ2 30.00 %
GPZ3 40.10 %
P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
ND0 2
TD 200
SFO1 125.7716 MHz
FIDRES 151.057404 Hz
SW 240.209 ppm
FnMODE QF

F2 - Processing parameters
SI 2048
SF 500.1300090 MHz
WDW SINE

A51

Espectro de HMBC (500 MHz) de **6c**

Current Data Parameters
NAME Alexandre
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20080114
Time 7.50
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TXI 1H-13
PULPROG hmbcgp1pndqf
TD 4096
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 16
SWH 5995.204 Hz
FIDRES 1.463673 Hz
AQ 0.3416564 sec
RG 16384
DW 83.400 usec
DE 6.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST13 7.0000000
d0 0.00000300 sec
d1 1.50000000 sec
d2 0.00344828 sec
d6 0.07142857 sec
D16 0.00010000 sec
IN0 0.00001655 sec

CHANNEL f1
NUC1 1H
P1 9.60 usec
p2 19.20 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 500.1325007 MHz

CHANNEL f2
NUC2 13C
P3 12.80 usec
PL2 -2.50 dB
SFO2 125.7716224 MHz

GRADIENT CHANNEL
GPNAM1 SINE.100
GPNAM2 SINE.100
GPNAM3 SINE.100
GP21 50.00 %
GP22 30.00 %
GP23 40.10 %
P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
ND0 2
TD 200
SFO1 125.7716 MHz
FIDRES 151.057404 Hz
SW 240.209 ppm
FnMODE QF

F2 - Processing parameters
SI 2048
SF 500.1300080 MHz
WDW SINE

A55

Espectro de HMBC (500 MHz) de **6c**

BOMEM MB100
Arquivo= 22476
Scans = 20
Descrição: oamina

INFRAVERMELHO - CENTRAL ANALÍTICA - IQUSP

04/04/07 14:40
Apod = Cosine
Modo = 2 (Mid-IR)
Res = 4 cm⁻¹ 22 scans/min

Transmittance / Wavenumber (cm⁻¹)

$C_{10}H_{15}NSe$
 Massa exata: 229,0370
 Massa mol.: 228,1928

A57

Espectro de massa de baixa resolução de 6c

Amostra: oSeamina

Equipamento: MicroTOF Ic

Capillary: 4000V

Nebulizer: 0,5 Bar

Dry Gas: 5,0 l/min

Temp: 160C

ESI+
Bruker Daltonics

MeOH

C₁₀H₁₅NSe

Massa exata: 229,0370

Massa mol.: 228,1928

#	m/z	I %
1	205.0679	1.2
2	207.0237	1.1
3	209.0198	16.4
4	210.0207	14.1
5	211.0179	47.8
6	212.0218	3.6
7	213.0170	100.0
8	214.0206	8.1
9	215.0176	14.6
10	216.0209	1.1
11	226.0465	3.3
12	227.0481	3.1
13	228.0450	10.1
14	230.0441	23.4
15	231.0477	2.0
16	232.0448	3.2

A58

Espectro de massa de alta resolução de 6c

A59

Espectro de RMN ^1H (300 MHz) de **6b**

A61

Espectro de RMN ¹H (300 MHz) de **6b**

A62

Espectro de RMN ^1H (300 MHz) de **6b**

A64

Espectro de RMN ¹³C (75 MHz) de **6b**

A65

Espectro de RMN ¹³C (75 MHz) de **6b**

C₁₀H₁₅NSe
 Massa exata: 229,0370
 Massa mol.: 228,1928

GCMS Spectrum

Line#:1 R.Time:9.492(Scan#:780)
 MassPeaks:180 BasePeak:214.10(5328652)
 RawMode:Single 9.492(780)
 BG Mode:None

Amostra: mSeamina

Equipamento: MicroTOF Ic
ESI+
Capillary: 4000V
Nebulizer: 0,5 Bar
Dry Gas: 5,0 l/min
Temp: 160C
Bruker Daltonics

MeOH

C₁₀H₁₅NSe
Massa exata: 229,0370
Massa mol.: 228,1928

#	m/z	I %
1	205.0677	7.7
2	207.0242	1.2
3	209.0197	15.8
4	210.0206	13.2
5	211.0178	43.8
6	212.0219	3.7
7	213.0167	100.0
8	214.0205	8.2
9	215.0175	14.1
10	216.0211	1.3
11	226.0470	2.3
12	227.0481	2.4
13	228.0453	6.2
14	230.0441	14.0
15	231.0479	1.5
16	232.0450	2.3

A71

Espectro de massa de alta resolução de **6b**

A72

Espectro de RMN ¹H (200 MHz) de **6a**

A73

Espectro de RMN ¹H (200 MHz) de **6a**

A74

Espectro de RMN ¹H (200 MHz) de **6a**

A75

Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) de **6a**

Current Data Parameters
NAME Alexandre
EXPNO 6
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20080114
Time 14.03
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TXI 1H-13
PULPROG hmbcgp1pdqf
TD 4096
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 16
SWH 5995.204 Hz
FIDRES 1.463673 Hz
AQ 0.3416564 sec
RG 16384
DW 83.400 usec
DE 6.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST13 7.0000000
d0 0.00000300 sec
d1 1.50000000 sec
d2 0.00344828 sec
d6 0.07142857 sec
d16 0.09010000 sec
IN0 0.00001655 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 9.60 usec
p2 19.20 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 500.1325007 MHz

===== CHANNEL f2 =====
NUC2 13C
P3 12.80 usec
PL2 -2.50 dB
SFO2 125.7716224 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GENAM1 SINE.100
GENAM2 SINE.100
GENAM3 SINE.100
GPZ1 50.00 %
GPZ2 30.00 %
GPZ3 40.10 %
P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
ND0 2
TD 200
SFO1 125.7716 MHz
FIDRES 151.057404 Hz
SW 240.209 ppm
FnMODE QF

F2 - Processing parameters
SI 2048
SF 500.1300051 MHz
WDW SINE

Current Data Parameters
NAME Alexandre
EXPNO 6
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20080114
Time 14.03
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TXI 1H-13
PULPROG hmbcgp1pndqf
TD 4096
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 16
SWH 5995.204 Hz
FIDRES 1.463673 Hz
AQ 0.3416564 sec
RG 16384
DW 83.400 usec
DE 6.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.000000
CNST13 7.000000
d0 0.00000300 sec
d1 1.50000000 sec
d2 0.00344828 sec
d6 0.00142857 sec
d16 0.00010000 sec
IN0 0.00001655 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 9.60 usec
p2 19.20 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 500.1325007 MHz

===== CHANNEL f2 =====
NUC2 13C
P3 12.80 usec
PL2 -2.50 dB
SFO2 125.7716224 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1 SINE.100
GPNAM2 SINE.100
GPNAM3 SINE.100
GP21 50.00 %
GP22 30.00 %
GP23 40.10 %
P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
ND0 2
TD 200
SFO1 125.7716 MHz
FIDRES 151.057404 Hz
SW 240.209 ppm
FnMODE QF

F2 - Processing parameters
SI 2048
SF 500.1300051 MHz
WDW SINE

Current Data Parameters
NAME Alexandre
EXPNO 6
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20080114
Time 14.03
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TXI 1H-13
PULPROG hmbcgp1pndqf
TD 4096
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 16
SWH 5995.204 Hz
FIDRES 1.463673 Hz
AQ 0.3416564 sec
RG 16384
DW 83.400 usec
DE 6.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST13 7.0000000
d0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
d2 0.00344828 sec
d6 0.07142857 sec
D16 0.00010000 sec
IN0 0.00001655 sec

CHANNEL f1
NUC1 1H
P1 9.60 usec
p2 19.20 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 500.1325007 MHz

CHANNEL f2
NUC2 13C
P3 12.80 usec
PL2 -2.50 dB
SFO2 125.7716224 MHz

GRADIENT CHANNEL
GPNAM1 SINE.100
GPNAM2 SINE.100
GPNAM3 SINE.100
GPZ1 50.00 %
GPZ2 30.00 %
GPZ3 40.10 %
P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
ND0 2
TD 200
SFO1 125.7716 MHz
FIDRES 151.057404 Hz
SW 240.209 ppm
FrMODE QF

F2 - Processing parameters
SI 2048
SF 500.1300051 MHz
WDW SINE

$C_{10}H_{15}NSe$
 Massa exata: 229,0370
 Massa mol.: 228,1928

GCMS Spectrum

Line#:1 R.Time:13.150(Scan#:1219)
 MassPeaks:193 BasePeak:214.15(1461540)
 RawMode:Averaged 12.950-13.367(1195-1245)
 BG Mode:None

Amostra: pSeamina

Equipamento: MicroTOF Ic

Capillary: 4000V
Nebulizer: 0,5 Bar
Dry Gas: 5,0 l/min
Temp: 160C

ESI+
Bruker Daltonics

MeOH

C₁₀H₁₅NSe
Massa exata: 229,0370
Massa mol.: 228,1928

m/z	I %
207.0243	1.2
209.0206	15.3
210.0211	13.5
211.0185	42.5
212.0219	4.3
213.0174	100.0
214.0210	8.8
215.0181	14.2
216.0213	1.4

A81

Espectro de massa de alta resolução de 6a

Current Data Parameters
 NAME Alexandre
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20070620
 Time 9.01
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm TXI 1H-13
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 24
 DS 0
 SWH 6544.502 Hz
 FIDRES 0.099861 Hz
 AQ 5.0070004 sec
 RG 128
 DW 76.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.2 K
 D1 1.00000000 sec
 TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.90 usec
 PL1 -5.00 dB
 SFO1 500.1329062 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 500.1300123 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.10 Hz
 GB 0
 PC 1.00

A82

Espectro de RMN ¹H (500 MHz) de **7c**

Current Data Parameters
NAME Alexandre
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20070620
Time_ 9.01
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TXI 1H-13
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 24
DS 0
SWH 6544.502 Hz
FIDRES 0.099861 Hz
AQ 5.0070004 sec
RG 128
DW 76.400 usec
DE 10.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 10.90 usec
PL1 -5.00 dB
SFO1 500.1329062 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 500.1300123 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.10 Hz
GB 0
PC 1.00

A84

Espectro de RMN ¹H (500 MHz) de **7c**

Current Data Parameters
 NAME Alexandre
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20070620
 Time_ 9.01
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm TXI 1H-13
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 24
 DS 0
 SWH 6544.502 Hz
 FIDRES 0.099861 Hz
 AQ 5.0070004 sec
 RG 128
 DW 76.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.2 K
 D1 1.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.90 usec
 PL1 -5.00 dB
 SFO1 500.1329062 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 500.1300123 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.10 Hz
 GB 0
 PC 1.00

A85

Espectro de RMN ^1H (500 MHz) de **7c**

Current Data Parameters
NAME Alexandre
EXPNO 2
PROCNO 1
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 20480
DS 4
SWH 32679.738 Hz
FIDRES 0.498653 Hz
AQ 1.0027508 sec
RG 16384
XW 15.300 usec
DE 10.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 0.89999998 sec
TD0 1

CHANNEL f1
NUC1 13C
P1 10.70 usec
PL1 2.00 dB
SFO1 125.7716224 MHz

CHANNEL f2
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 92.00 usec
PL2 -5.00 dB
PL12 12.69 dB
PL13 17.00 dB
SFO2 500.1320005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 125.7577847 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 2.00 Hz
GB 0
PC 1.40

A87

Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz) de **7c**

A88

Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz) de 7c

C₁₂H₁₇NOSe
 Massa exata: 271,0475
 Massa mol.: 270,2295

GCMS Spectrum

Line#:1 R.Time:12.433(Scan#:1133)
 MassPeaks:244 BasePeak:162.10(1009995)
 RawMode:Averaged 12.400-12.492(1129-1140)
 BG Mode:None

Amostra: oSeamida

ESI+
 Equipamento: MicroTOF Ic
 Capillary: 4000V
 Nebulizer: 0,5 Bar
 Dry Gas: 5,0 l/min
 Temp: 160C

MeOH:H2O (90:10) + 0,1% Ac. Formico 1%

C₁₂H₁₇NOSe
 Massa exata: 271,0475
 Massa mol.: 270,2295

m/z	I %
209.0200	17.6
210.0210	15.6
211.0184	47.2
212.0215	4.7
213.0171	100.0
214.0204	9.4
215.0178	16.3
216.0203	1.8
228.0446	3.3
229.0143	2.5
230.0436	6.5
240.1592	17.7
241.1631	2.7
256.2647	2.9
268.0577	8.0
269.0586	7.7
270.0559	21.9
271.0581	2.9
272.0552	44.5
273.0587	5.7
274.0554	7.5
275.0583	1.1

A91

Espectro de massa de alta resolução de 7c

A92

Espectro de RMN ^1H (300 MHz) de **7b**

A93

Espectro de RMN ¹H (300 MHz) de **7b**

A94

Espectro de RMN ¹H (300 MHz) de **7b**

A95

Espectro de RMN ¹H (300 MHz) de **7b**

File: Carbon
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
Operator: vnmr1
INOVA-300 "inova300.iq.usp.br"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.632 sec
Width 19607.8 Hz
22080 repetitions
OBSERVE C13, 75.4230050 MHz
DECOUPLE H1, 299.9535631 MHz
Power 37 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 29 hr, 20 min, 36 sec

A97

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) de **7b**

A98

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) de **7b**

BOMEM MB100

Arquivo= 22482

Scans = 20

Descrição: mamida

INFRAVERMELHO - CENTRAL ANALÍTICA - IQUSP

04/04/07 14:49

Apod = Cosine

Modo = 2 (Mid-IR)

Res = 4 cm-1 22 scans/min

C₁₂H₁₇NOSe
 Massa exata: 271,0475
 Massa mol.: 270,2295

GCMS Spectrum

Line#:1 R.Time:13.075(Scan#:1210)
 MassPeaks:268 BasePeak:271.00(1037964)
 RawMode:Averaged 12.983-13.125(1199-1216)
 BG Mode:None

A100

Espectro de massa de baixa resolução de **7b**

Amostra: mSeamida

ESI+
Equipamento: MicroTOF Ic
Capillary: 4000V
Nebulizer: 0,5 Bar
Dry Gas: 5,0 l/min
Temp: 160C

MeOH:H2O (90:10) + 0,1% Ac. Formico 1%

C₁₂H₁₇NOSe
Massa exata: 271,0475
Massa mol.: 270,2295

m/z	I %
268.0578	15.8
269.0589	15.1
270.0560	45.5
271.0595	5.1
272.0551	100.0
273.0587	10.9
274.0555	14.5
275.0592	1.9
282.2800	4.8
284.3297	5.0
289.0817	3.0
289.2936	2.3
290.0431	3.1
291.0448	2.9
292.0387	8.7
293.0419	1.1
294.0374	18.4
295.0402	2.4
296.0381	3.0

A101

Espectro de massa de alta resolução de **7b**

Current Data Parameters
 NAME Alexandre Vieira
 EXPNO 7
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20070620
 Time 14.10
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Multinucl
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 32
 DS 2
 SWH 4194.631 Hz
 FIDRES 0.064005 Hz
 AQ 7.8119411 sec
 RG 228.1
 DW 119.200 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.5 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.00 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 300.1315007 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300045 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

A102

Espectro de RMN ¹H (300 MHz) de **7a**

A103

Espectro de RMN ¹H (300 MHz) de **7a**

A104

Espectro de RMN ¹H (300 MHz) de **7a**

Current Data Parameters
NAME Alexandre Vieira
EXPNO 8
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date 20070620
Time 14.12
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Multinucl
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 23396
DS 4
SWH 19607.844 Hz
FIDRES 0.299192 Hz
AQ 1.6712180 sec
RG 32768
DW 25.500 usec
DE 10.00 usec
TE 298.8 K
D1 1.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 0.89999998 sec
TD0 1

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 13C
P1 6.75 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 75.4760505 MHz

----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 0.00 dB
PL12 21.00 dB
PL13 21.00 dB
SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677486 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 2.00 Hz
GB 0
PC 1.40

A106

Espectro de RMN ¹³C (75 MHz) de **7a**

BOMEM MB100

Arquivo= 22483

Scans = 20

Descrição: pamida

INFRAVERMELHO - CENTRAL ANALÍTICA - IQUSP

05/04/07 10:02

Apod = Cosine

Modo = 2 (Mid-IR)

Res = 4 cm⁻¹ 21 scans/min

Transmittance / Wavenumber (cm⁻¹)

A107

Espectro de infra-vermelho de 7a

C₁₂H₁₇NOSe
 Massa exata: 271,0475
 Massa mol.: 270,2295

GCMS Spectrum

Line#:1 R.Time:12.692(Scan#:1044)
 MassPeaks:279 BasePeak:43.00(769198)
 RawMode:Averaged 12.633-12.725(1037-1048)
 BG Mode:None

Amostra: pSeamida

ESI+
Equipamento: MicroTOF Ic
Capillary: 4000V
Nebulizer: 0,5 Bar
Dry Gas: 5,0 l/min
Temp: 160C

MeOH:H2O (90:10) + 0,1% Ac. Formico 1%

C₁₂H₁₇NOSe
Massa exata: 271,0475
Massa mol.: 270,2295

A109

Espectro de massa de alta resolução de 7a