

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de Mestrado

**Síntese de calcogenoéteres e 3-fenilcalcogenilpropan-1,2-dióis
enantiometricamente puros**

PATRICK CARVALHO NOBRE

Pelotas, 08 de março de 2016.

Patrick Carvalho Nobre

Síntese de calcogenoéteres e 3-fenilcalcogenilpropan-1,2-dióis
enantiometricamente puros

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial para à obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

Pelotas, 08 de março de 2016.

Patrick Carvalho Nobre

Título: Síntese de calcogenoéteres e 3-fenilcalcogenilpropan-1,2-dióis enantiometricamente puros

Dissertação Aprovada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 08 de março de 2016.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Gelson Perin - Orientador - UFPel

Prof.^a Dr.^a Ethel Antunes Wilhelm - UFPel

Prof. Dr. Diego da Silva Alves - UFPel

*Aos meus amados pais, Claudette e Eugênio
por todo o carinho, amor, dedicação,
ajuda e compreensão, sempre estando
ao meu lado e fazendo de tudo para o meu melhor.
Essa conquista é para vocês.*

*À Renata, minha namorada,
amiga, parceira e companheira.
Agradeço por toda paciência,
ajuda, compreensão e amor.
Sem você nada disso seria possível.*

AGRADECIMENTOS

Ao professor Perin, meus sinceros agradecimentos pela orientação, paciência, ajuda e ensinamentos ao longo de toda minha iniciação científica e mestrado.

Aos professores Eder, Diego, Raquel e Ricardo por toda a ajuda ao longo desses anos.

Ao professor Paulo Henrique Schneider e suas alunas Carol Jacoby e Mariana Ferrari por toda ajuda.

Aos grandes amigos e irmãos que tenho: Anderson Rodrigues, Filipe Veleda, William Corrêa e José Eduardo que estiveram sempre torcendo pelo meu sucesso.

Aos grandes amigos, parceiros: Eduardo Quadros, Filipe Penteado, David, Pedro, Marcelo, Elton e Samuel que são os responsáveis por todas as palhaçadas e risadas, sem falar na ajuda e parceria ao longo dos últimos anos.
Valeu Gurizada!

Aos colegas dos labs, Gabriel, Manoela, Thalita, Paola, Ítalo, Nelson, Eric, Mauricio, Sérgio, Luís.

E agradecimento especial aos colegas do LASOL-411, aos amigos: Thiago, Guilherme e Rodrigo. As meninas: Angelita, Liane, Helen, Rafaela. Obrigado pela grande paciência e amizade.

Agradeço ao Henrique Aude por toda a ajuda ao realizar esse trabalho. Sem essa ajuda esse trabalho não seria possível.

Um agradecimento muito especial ao Eduardo Quadros e a Angelita. Muito obrigado pelo chimarrão, ajuda e paciência, que vocês tiveram comigo.

À Djanira e todo o corpo docente do programa de pós-graduação em química da UFPel.

À Capes, Finep, CNPq e à Fapergs pelo auxílio financeiro durante esses anos.

“Cada um tem aquilo que merece”
Laboratório Lasol-411.

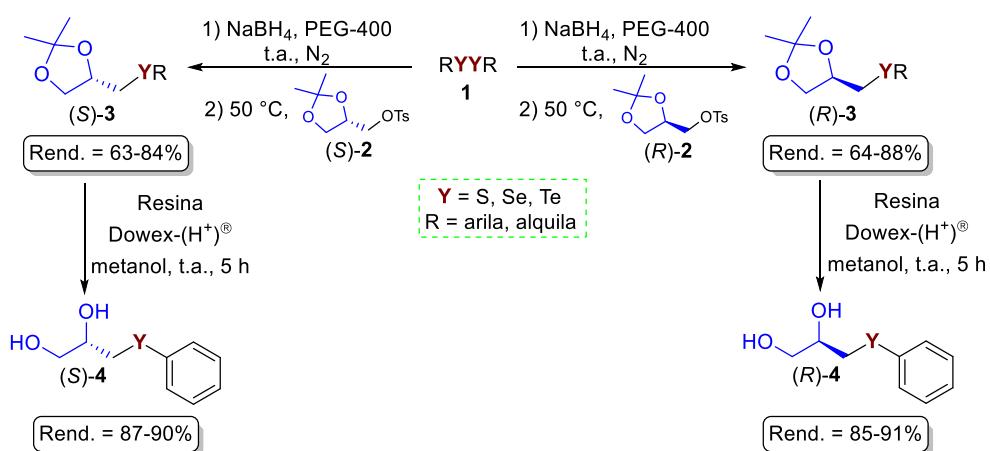
RESUMO

Título: Síntese de calcogenoéteres e 3-fenilcalcogenilpropan-1,2-diós enantiomericamente puros

Autor: Patrick Carvalho Nobre

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

No presente trabalho foi desenvolvida uma metodologia para a obtenção de calcogenoéteres assimétricos **3** através da reação de substituição entre espécies nucleofílicas de calcogênios (S, Se e Te), geradas *in situ* a partir dos respectivos dicalcogenetos de diorganoila **1**, e o (*R*)- ou (*S*)-tosil solketal **2**. Os correspondentes calcogenoéteres **3** foram obtidos em condições pré-estabelecidas em estudos anteriores, utilizando hidreto de boro e sódio como agente redutor e polietilenoglicol-400 (PEG-400) como solvente à 50 °C sob aquecimento convencional. Esta metodologia permitiu a síntese de 16 compostos em bons rendimentos (63-88%) em curtos tempos reacionais. Posteriormente, alguns dos (*R*)- ou (*S*)-calcogenoéteres **3** foram tratados com uma solução alcoólica da resina ácida de troca iônica Dowex-(H⁺)[®], levando a formação dos respectivos (*R*)- ou (*S*)-3-fenilcalcogenilpropan-1,2-diós **4** em excelentes rendimentos (85-91%) e curtos tempos reacionais.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Dissertação de Mestrado em Química

Pelotas, 08 de março de 2016.

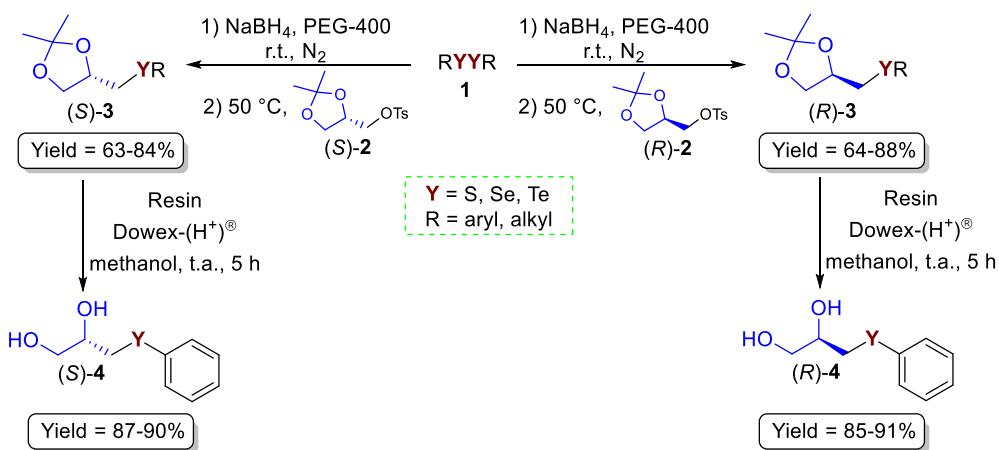
ABSTRACT

Title: Synthesis of chalcogenoethers and 3-phenylchalcogenylpropane-1,2-diols enantiomerically pure

Author: Patrick Carvalho Nobre

Academic Advisor: Prof. Dr. Gelson Perin

In this work, we developed a methodology to obtain asymmetric chalcogenoethers **3** through the substitution reaction of nucleophilic species of chalcogen (S, Se and Te), generated *in situ* from the corresponding diorganoil dichalcogenides **1** with (*R*)- or (*S*)-tosyl solketal **2**. The corresponding chalcogenoethers **3** were obtained in pre-established conditions in previous studies, using sodium borohydride as a reducing agent and polyethylene glycol-400 (PEG-400) as solvent at 50 °C under conventional heating. This methodology allowed the synthesis of 16 compounds with good yield (63-88%) and short reaction times. Subsequently, some of (*R*)- or (*S*)-chalcogenoethers **3** were treated with an alcoholic solution of the acidic cation exchange resin Dowex-(H⁺)[®], leading to the formation of respective 3-phenylchalcogenylpropane-1,2-diols **4** in excellent yield (85-91%) and short reaction times.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Master Dissertation in Chemistry
Pelotas, 08 March, 2016.

Índice

AGRADECIMENTOS	vi
RESUMO.....	viii
ABSTRACT.....	ix
ÍNDICE DE TABELAS	xii
ÍNDICE DE FIGURAS	xiii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xvi
1. Introdução e Objetivos	xvii
2. Revisão da Literatura	7
2.1. Quiralidade e sua Importância.....	8
2.2. Compostos organocalcogênios	12
2.2.1. Compostos organoenxofre	12
2.2.2. Compostos organosselênio	13
2.2.3. Compostos organotelúrio	20
2.2.4. Compostos organocalcogênios quirais	22
2.2.5. Compostos organocalcogênios solúveis em água	25
3. Apresentação e Discussão dos Resultados	29
3.1. Síntese de (<i>R</i>)- ou (<i>S</i>)-Solketal tosilado	30
3.2. Síntese de calcogenoéteres enantiometricamente puros	31
3.3. Síntese de (<i>R</i>)- ou (<i>S</i>)- 3-fenilcalcogenilpropan-1,2-dióis solúveis em água.....	39
4. Considerações Finais	45
5. Parte Experimental	47
5.1. Materiais e Métodos.....	48
5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	48
5.1.2. Espectrometria de massas de baixa resolução.....	48

5.1.3. Espectrometria de massas de alta resolução	48
5.1.4. Polarímetro	48
5.1.5. Ponto de fusão	49
5.1.6. Solventes e reagentes	49
5.2. Procedimentos Experimentais	49
5.2.1. Procedimento para preparação dos dicalcogenetos de diorganoila 1a-c e 1e-g.	49
5.2.3. Procedimento para preparação do (R)- ou (S)-Solketal tosilado 2	50
5.2.4. Procedimento para a síntese de (R)- ou (S)- calcogenoéteres	50
5.2.5. Procedimento para a síntese de (R)- ou (S)-3-fenilcalcogenilpropan-1,2-dióis 4	51
5.2.6. Dados Espectrais	51
6. Referências Bibliográficas	57
7. Espectros	64

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Atividades apresentadas por fármacos quirais.	11
Tabela 2. Síntese de (<i>R</i>)-calcogenoéteres 3	32
Tabela 3. Síntese de (<i>S</i>)-calcogenoéteres 3	34

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Exemplos de organocalcogênios com propriedades biológicas	4
Figura 2: Representação espacial de um par de enantiômeros	8
Figura 3: Quiralidade na distinção de aromas	9
Figura 4: Quiralidade na distinção do sabor	9
Figura 5: Estrutura do Darvon® e Novrad®	10
Figura 6: Quiralidade diferenciando a atividade de fármacos.....	11
Figura 7: Compostos bioativos contendo o átomo de enxofre em sua estrutura	13
Figura 8: Estados de oxidação apresentadas pelo átomo de selênio	14
Figura 9: Estabilização de carbocátions e carbâniós por organocalcogênios .	15
Figura 10: Proposta de Braga e col. para a seletividade da reação	23
Figura 11: Proposta de Braga e col. para estereoseletividade	25
Figura 12: Formação dos (<i>R</i>)- e (<i>S</i>)- 2	30
Figura 13: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 3a	36
Figura 14. $\text{RMN de } ^{13}\text{C}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 3a	37
Figura 15. RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto (<i>R</i>)- 3a	38
Figura 16. DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do composto (<i>R</i>)- 3a	39
Figura 17: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 4a	43
Figura 18: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 4a	43
Figura 19. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 3a	65
Figura 20. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 3a	65
Figura 21. RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto (<i>R</i>)- 3a	66
Figura 22. DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do composto (<i>R</i>)- 3a	66
Figura 23. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 3b	67
Figura 24. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 3b	67
Figura 25. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 3c	68
Figura 26. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 3c	68
Figura 27. RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 3d	69
Figura 28. RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 3d	69
Figura 29. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 3e	70
Figura 30. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 3e	70
Figura 31. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 3f	71

Figura 32. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 3f	71
Figura 33. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 3g	72
Figura 34- RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 3g	72
Figura 35. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 3h	73
Figura 36. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 3h	73
Figura 37. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (<i>S</i>)- 3a	74
Figura 38. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto (<i>S</i>)- 3a	74
Figura 39. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto (<i>S</i>)- 3b	75
Figura 40. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (<i>S</i>)- 3b	75
Figura 41. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (<i>S</i>)- 3c	76
Figura 42. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto (<i>S</i>)- 3c	76
Figura 43. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (<i>S</i>)- 3d	77
Figura 44. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto (<i>S</i>)- 3d	77
Figura 45. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto (<i>S</i>)- 3e	78
Figura 46. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (<i>S</i>)- 3e	78
Figura 47. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto (<i>S</i>)- 3f	79
Figura 48. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (<i>S</i>)- 3f	79
Figura 49. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto (<i>S</i>)- 3g	80
Figura 50. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (<i>S</i>)- 3g	80
Figura 51. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto (<i>S</i>)- 3h	81
Figura 52. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (<i>S</i>)- 3h	81
Figura 53. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 4a	82
Figura 54. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 4a	82
Figura 55. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 4b	83
Figura 56. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 4b	83
Figura 57. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 4c	84
Figura 58. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (<i>R</i>)- 4c	84
Figura 59. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (<i>S</i>)- 4a	85
Figura 60. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto (<i>S</i>)- 4a	85
Figura 61. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (<i>S</i>)- 4b	86
Figura 62. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto (<i>S</i>)- 4b	86
Figura 63. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto (<i>S</i>)- 4c	87
Figura 64. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (<i>S</i>)- 4c	87

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

c	Concentração
d	Duplo
dd	Duplo de Dupletos
ee	Excesso Enantiomérico
EtOH	Etanol
Int. Rel.	Intensidade Relativa
J	Constante de Acoplamento
LiBHEt ₃	Hidreto de Trietilboro e Sódio
m	Multiplo
M ⁺	Íon Molecular
MeOH	Metanol
<i>m/z</i>	Razão Massa/Carga
NaBH ₄	Hidreto de Boro e Sódio
N-PSS	N-fenilseleno Succinimida
N-PSSac	N-fenilseleno Sacarina
N-PSP	N-fenilseleno Ftalimida
PEG-400	Polietilenoglicol de Massa Molar 400
ppm	Parte por Milhão
RMN ¹ H	Ressonância Magnética de Hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética de Carbono-13
sl	Simpleto Largo
t.a.	Temperatura Ambiente
THF	Tetraidrofurano
Ts	Tosila
δ	Deslocamento Químico

1. Introdução e Objetivos

1. Introdução e Objetivo

Uma das maneiras mais intrigantes que a natureza se manifesta é a partir do fenômeno denominado quiralidade. Esse se relaciona com a forma em que os átomos estão dispostos no espaço em uma molécula. Esta diferença no arranjo espacial dos átomos pode acarretar em grandes efeitos aos organismos vivos, desde a percepção de diferentes sabores e odores até mesmo em efeitos toxicológicos e farmacológicos.¹

O mecanismo de reconhecimento químico que os organismos vivos apresentam, está relacionado com as diferentes propriedades físicas dos diastereoisômeros formados através da interação entre os enantiômeros de um substrato e os receptores biológicos, que são macromoléculas quirais.² Esta ação de diferenciação enantiomérica de uma substância, observada na natureza, ocasionou o surgimento de processos industriais em que a pureza óptica é fundamental para a aplicabilidade do produto, como por exemplo: farmacêuticos, alimentícios, produtos de perfumaria e agrícolas.³

Em alguns casos, essas substâncias enantiomericamente puras, de interesse econômico, não são encontradas na natureza ou estão em quantidades insuficientes para atender à demanda industrial.⁴ Com isso, no início dos anos 70, a síntese assimétrica recebeu grande destaque, visando à obtenção de compostos enantiomericamente puros ou enriquecidos em substituição a misturas racêmicas. Em uma abordagem mais comercial, os catalisadores quirais tornaram-se de grande interesse econômico do ponto de vista industrial.⁵

A busca por catalisadores de baixo custo e que possam fornecer produtos com bons rendimentos, e principalmente, com alta seletividade vem sendo de grande importância por parte da indústria. Vários processos industriais utilizam a catálise como mecanismo de indução assimétrica. Como por exemplo, o processo utilizado pela Merck®, na síntese do Indinavir® 7, um fármaco utilizado como inibidor de proteases, desenvolvido para auxiliar no

¹ Thall, E. *J. Chem. Ed.* **1996**, 481.

² Pinheiro, S.; Ferreira, V. *Quím. Nova* **1998**, 21, 312.

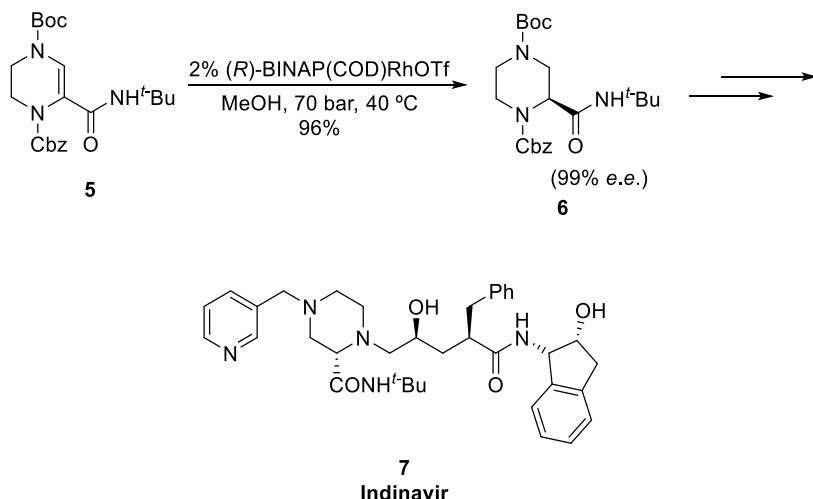
³ a) Aitken, R. A.; Gopal, J. *Asymmetric Synthesis*; Aitken, R. A.; Kilényi, S. N.; Editors, Blackie Academic & Professional, London **1994**, cap. 4. b) Pinheiro, S.; Saraiva, A. S.; Campos, M. P. *A. J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, 7, 353.

⁴ Wainer, I. W.; *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*; Marcel Dekker Inc. NY, **1993**.

⁵ *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale, Challenges, Approaches and Solutions* Blaser, H. – U.; Schmidt, E.; Eds.; Wiley/VCH, Weinheim, **2004**.

1. Introdução e Objetivo

tratamento de pacientes com HIV, emprega, na etapa chave do processo de hidrogenação assimétrica um complexo de (*R*)-BINAP-Rh (Esquema 1). Esse processo consiste na hidrogenação enantiosseletiva de um alqueno levando ao produto de redução com configuração S em 99% de excesso enantiomérico.⁶



Esquema 1

Devido à importância da síntese assimétrica,⁷ um grande número de reações enantiosseletivas vem sendo desenvolvidas, assim como, a preparação estereosseletiva de novos compostos quirais é objetivo de diversos estudos ao redor do mundo.⁸ Por outro lado, a química dos compostos organocalcogênicos tem sido amplamente estudada, em vista que um grande número de artigos de revisão⁹ e livros¹⁰ foram publicados nos últimos anos. Isso ocorre devido à versatilidade que estes compostos possuem, podendo ser

⁶ a) Rossen, K.; Weissman, S. A.; Sager, J.; Reamer, R. A.; Askin, D.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6419. b) Rossen, K.; Pye, P. J.; Di Michele, L. M.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6823. c) Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. J. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2734.

⁷ Trost, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5348.

⁸ Bolm, C.; Gladysz, J. Eds. *Chem Rev.* **2003**, 103, 2761.

⁹ a) Mugesh, G.; Mont, W-W.; Sies, H. *Chem Rev.* **2001**, 101, 2125. b) Nogueira, C.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255. c) Zeni, G.; Lüdtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 1032. d) Beletskaya, I.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1596. e) Ninomiya, M.; Garud, D. R.; Koketsu, M. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255, 2968. f) Nogueira, C.; Rocha, J. B. T. *Arch. Toxicol.* **2011**, 85, 1313. g) Perin, G.; Alves, D. A.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. J. *Chemistry Select* **2016**, 2, 205.

¹⁰ a) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry*. In *Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag; Heidelberg, **2000**. b) Kato, S. *Chalcogenocarboxylic Acid Derivatives*. In *Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag; Heidelberg, **2005**. c) Page, P. C. B. *Organosulfur Chemistry I*. In *Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag; Heidelberg, **1999**. d) Schaumann, E. *Sulfur-Mediated Rearrangements*. In *Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag; Heidelberg, **2007**. e) Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Tellurium in Organic Synthesis*, Elsevier, **2007**. f) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions*, Wiley-VCH, Germany, **2012**. g) Toru, T.; Bolm, C. *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH, Germany, **2008**.

1. Introdução e Objetivo

utilizados como intermediários na obtenção de compostos naturais¹¹ e em reações altamente seletivas.¹² Além da aplicação em síntese orgânica estes vêm recebendo grande interesse por serem úteis na preparação de compostos orgânicos semicondutores¹³ e principalmente por apresentarem importantes propriedades biológicas (Figura 1).^{9b,9f,14}

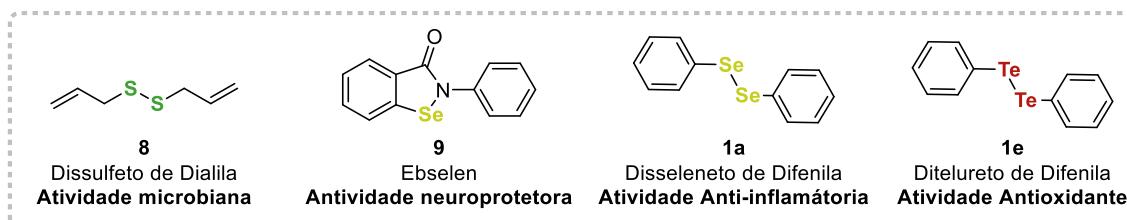


Figura 1: Exemplos de organocalcogênios com propriedades biológicas

Além disso, compostos organocalcogênios têm se mostrado eficientes na obtenção de moléculas opticamente ativas, sendo relatado vários artigos que abordam a síntese de compostos quirais e sua aplicação em reações orgânicas para indução de seletividade.¹⁵⁻¹⁹ Por exemplo, estes podem ser utilizados na adição enantioseletiva de dietilzinc a aldeídos,¹⁵ alquilação

¹¹ a) Zeni, G.; Panatieri, R. B.; Lissner, E.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Chem. Rev.* **2001**, 3, 819. b) Marino, J. P.; McClure, M. S.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1664. c) Alves, D.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 50, 8461.

¹² a) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1277. b) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefane, Acc. *Chem. Res.* **2003**, 36, 731. c) Petragnani, N.; Stefani, H. Acc. *Chem. Res.* **2003**, 36, 731. d) Comasseto, J. V.; Gariani, R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8447. e) Fredendah, D. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649.

¹³ Shashank, Mishra; Ervann Jeanneu, Stphane Daniele. *Polyhedron* **2010**, 29, 500. b) Shimizu, Y.; Oikawa, K.; Nakayama, K-I; Guillon, D. *Mater. Chem.*, **2007**, 17, 4223. c) Mei, J.; Diao, Y.; Appleton, A. L.; Fang, L.; Bao, Z. *J. Mater. Chem.* **2007**, 17, 4223.

¹⁴ a) Parnham, M. J.; Kind, S. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, 33, 3247. b) Sun, X.; Wong, J. R.; Song, K.; Chen, L. B. *Clin Cancer Res* **1996**, 2, 1335. c) Pedraza-Chaverri, J.; González-Orozco, A. N.; Maldonado, P. D.; Barrera, D.; Medina-Campos, O. N.; Hernández-Pando, R. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, 473, 71. d) Alberto, E. E.; do Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2032. e) Ibrahim, M.; Hassan, W.; Meinerz, D. F.; dos Santos, M.; Klimaczewski, C. V.; Deobald, A. M.; Costa, M. S.; Nogueira, C. W.; Barbosa, N. B. V.; Rocha, J. B. T. *Mol Cell Biochem* **2012**, 371, 97. f) Sartori, G.; Neto, J. S. S.; Pesarico, A. P.; Back, D. F.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 1199. g) Savegnago, L.; Vieira, A. I.; Seus, N.; Goldani, B. S.; Castro, M. R.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 40.

¹⁵ Braga, A. L.; Rodrigo, O. E. D.; Paixão, M. W.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Bottega, D. P. *Synthesis* **2002**, 238. b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigo, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2635. c) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Wesjoham, L. A.; Paixão, M. W.; Schneider, P. H. J. *Mol. Cat A: Chem.* **2005**, 229, 47. d) Braga, A. L.; Galetto, F. Z.; Rodrigo, O. E. D.; Silveira, C. C.; Paixão, M. W. *Chirality* **2008**, 20, 839.

1. Introdução e Objetivo

alílica assimétrica catalisada por paládio,¹⁶ reação de Baylis-Hilman,¹⁷ entre outras.¹⁸

Como visto anteriormente, compostos organocalcogênios apresentam importantes propriedades biológicas e farmacológicas, porém uma característica que estes apresentam é a baixa solubilidade em meio aquoso. Deste modo, uma alternativa é a incorporação de grupos fortemente polares em suas estruturas.¹⁹

Neste sentido, nosso grupo de pesquisa desenvolveu a síntese de compostos organocalcogênios contendo o núcleo 1,3-dioxalana, uma vez que esse grupo pode ser facilmente desprotegido, levando a formação de 1,2-diôis, com boas possibilidades de solubilidade em meio aquoso. Recentemente foram relatadas duas metodologias para a síntese de calcogenoéteres racêmicos, a primeira visando a síntese de tio éteres racêmicos, utilizando tióis e Solketal tosilado na presença de KF/Al₂O₃ e PEG-400 como sistema reutilizável,²⁰ e a segunda utilizando dicalcogenetos de diorganoila e Solketal tosilado na presença de NaBH₄ e PEG-400 como solvente.²¹ Além disso, foi desenvolvida a síntese de novos calcogenetos e dicalcogenetos quirais, a partir de calcogênios elementares e NaBH₄/PEG-400 ou LiBHEt₃/THF como sistemas redutores e (R)- ou (S)-Solketal tosilado.²²

Com base no interesse recente do nosso grupo de pesquisa em síntese e caracterização de compostos organocalcogênios quirais, utilizando

¹⁶ a) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Sehnem, J. A.; Alberto, E. E. *Tetrahedron* **2005**, 61, 11664. b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Marin, G. *Synlett*, **2005**, 1675. c) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Alberto, E. E. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, 17, 11. d) Blajet, M. Z.; Siedleck, R.; Skarzewski, J. *Tetrahedron: Asymmetric* **2007**, 18, 131. e) Wojaczynka, E.; Skarzewski *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 593. f) Andrade, L. H.; Silva, A. V.; Milani, P.; Koszelewshi, D.; Kroutil, W. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2043.

¹⁷ Periasamy, M.; Gurubrahamam, R.; Muthukunaragopal, G. P. *Tetrahedron: Asymmetric* **2013**, 24, 568.

¹⁸ a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Tomassini, C.; Marine, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Tetrahedron: Asymmetric* **2000**, 11, 4645. b) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Purgatorio, V.; Temperini, A.; Marini, F.; Santi, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 3297. c) Schwab, R. S.; Galetto, F. Z.; Azeredo, J. B.; Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5094. d) Schwab, R. S.; Soares, L. C.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Godoi, M.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3574. e) Chen, F.; Kiat, C.; Yeung, Y-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 1232.

¹⁹ Martins, C. R.; Lopez, W. A.; de Andrade, J. B. *Quim. Nova* **2013**, 36, 1248.

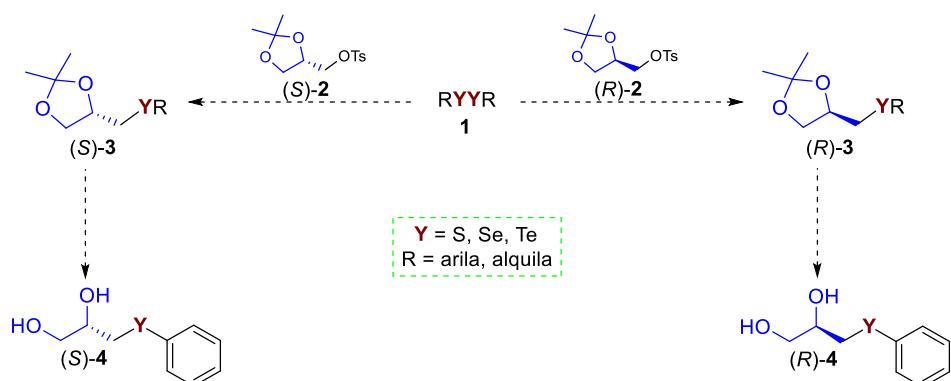
²⁰ Perin, G.; Borges, E. L.; Duarte, J. E. G.; Webber, R.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Curr. Green Chem.* **2014**, 1, 115.

²¹ Nobre, P. C.; Borges, E. L.; Silva, C. M.; Casaril, A. M.; Martinez, D. M.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Savegnago, L.; Perin, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 6242

²² Borges, E. L.; Peglow, T. J.; Silva, M. S.; Jacoby, C. G.; Schneider, P. H.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Perin, G. *New J. Chem.* **2016**, 40, 2321.

1. Introdução e Objetivo

metodologias alternativas, o presente trabalho tem como objetivo a obtenção de calcogenoéteres assimétricos **3** através da reação de substituição entre espécies nucleofílicas de calcogênios (S, Se e Te), geradas *in situ* a partir dos respectivos dicalcogenetos de diorganoila **1** com agentes redutores, e o (*R*)- ou (*S*)-Solketal tosilado **2**. Além disso, objetivou-se a reação de desproteção dos mesmos levando a formação de novos compostos organocalcogênios assimétricos **4** com possibilidade de solubilidade em meio aquoso (Esquema 2).



Esquema 2

2. Revisão da Literatura

2. Revisão da Literatura

2.1. Quiralidade e sua Importância

A quiralidade em compostos orgânicos é um dos fenômenos mais estudados ao longo dos anos. Este fenômeno é de grande importância em nosso cotidiano, uma vez que muitos compostos que constituem os organismos vivos são quirais, como por exemplo, enzimas, proteínas, hormônios e anticorpos.²³

Em termos químicos, uma molécula quiral é definida como aquela em que sua imagem especular não é sobreponível. Um exemplo comum de molécula quiral é quando um carbono tetraédrico possui quatro diferentes grupamentos ligados. Esta molécula pode existir em dois arranjos espaciais diferentes, sendo estereoisômeros um do outro (Figura 2). Esses tipos de estereoisômeros são chamados de enantiômeros (do grego, *enantio* = opostos).²⁴

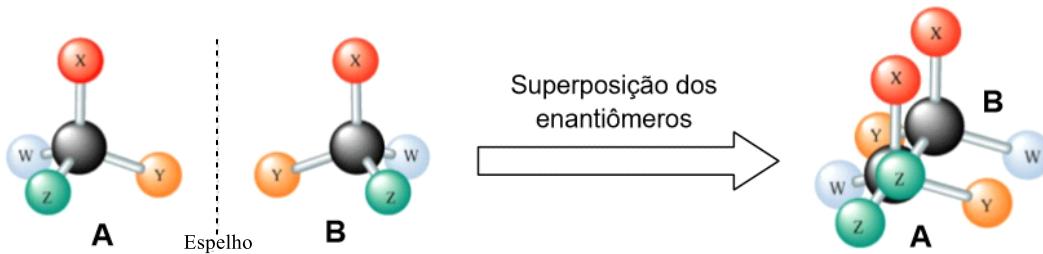


Figura 2: Representação espacial de um par de enantiômeros

Os enantiômeros possuem a maioria das propriedades físicas iguais, porém, estes possuem a propriedade de desviar a luz polarizada em sentidos opostos. O método mais utilizado para se determinar a pureza óptica é através da análise de rotação óptica, empregando-se um polarímetro.^{24,25}

É possível encontrar no dia-a-dia vários exemplos da quiralidade. Algumas propriedades organolépticas, como o aroma e o sabor, são extremamente dependentes da posição espacial que os átomos se encontram. Um bom exemplo é a diferenciação de aromas dos enantiômeros do terpeno carvona. A (*R*)-carvona **10** é encontrada no óleo das folhas de hortelã e a (*S*)-carvona **11** é o principal constituinte do óleo de sementes de cominho.²⁶ A

²³ Pill, R. A. *Quim. Nova* **2011**, 14, 16.

²⁴ Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. *Organic Chemistry*, 7^a ed, John Wiley & Sons, 2000.

²⁵ Coelho, F. A. S. *Cadernos Temáticos de Química na Escola* **2001**, 3, 23.

²⁶ a) Russell, G. F.; Hills, J. I. *Science* **1971**, 172, 1043. b) Friedman, L.; Miller, J. G. *Science* **1971**, 172, 1044.

2. Revisão da Literatura

distinção de odores é evidenciada para os enantiômeros do limoneno, enquanto o (*R*)-limoneno **12** é responsável pelo cheiro da laranja, o (*S*)-limoneno **13** apresenta cheiro de limão (Figura 3).²⁴

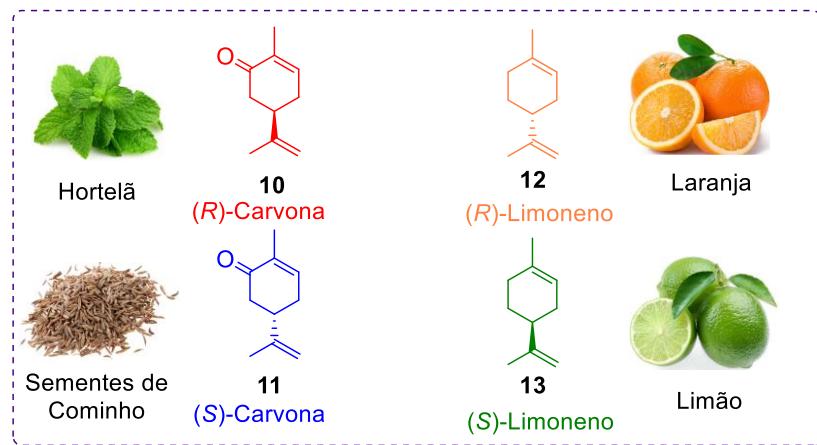


Figura 3: Quiralidade na distinção de aromas

A quiralidade também apresenta um papel significativo na percepção de sabores. No final do século XIX, em seus estudos, Pasteur percebeu que a (*R*)-asparagina **14** possuía sabor adocicado, enquanto a (*S*)-asparagina **15** é um composto insípido. Outro exemplo muito utilizado na indústria alimentícia é o adoçante artificial aspartame. Enquanto o diastereoisômero com configuração absoluta (*S,S*) **16** possui sabor doce seu epímero (*S,R*) **17** apresenta sabor amargo (Figura 4).²⁷

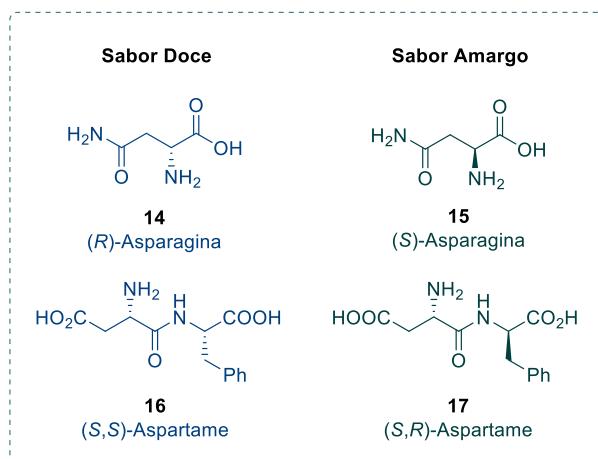


Figura 4: Quiralidade na distinção do sabor

Porém, o setor em que a quiralidade tem maior importância é na indústria farmacêutica, uma vez que muitos fármacos comercializados são compostos quirais. Durante muitos anos foi considerado que em uma mistura

²⁷ Gal, J. *Chirality* 2012, 12, 959.

2. Revisão da Literatura

racêmica biologicamente ativa, apenas um dos enantiômeros seria o responsável pela ação desejada, enquanto o outro enantiômero seria inativo.²⁸ Em alguns casos, os estereoisômeros de um fármaco podem possuir propriedades completamente distintas. É o caso do Darvon® **18**, enquanto este possui potente poder analgésico, seu enantiômero, conhecido como Novrad® **19**, é um eficiente agente no combate à tosse (Figura 5).¹

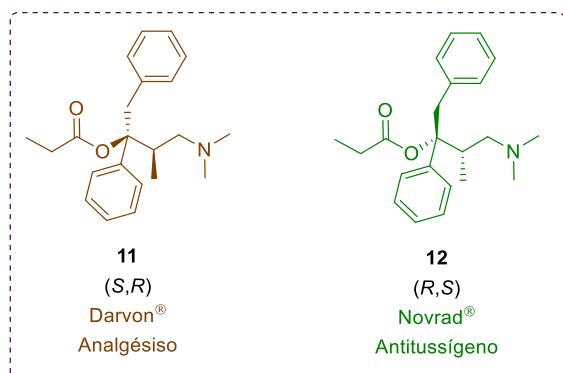


Figura 5: Estrutura do Darvon® e Novrad®

Em outros casos, o uso do enantiômero errado pode não apenas ter o efeito indesejado, mas também conduzir a morte. É o que ocorre quando pacientes do Mal de Parkinson fazem uso do enantiômero incorreto do aminoácido Dopa. Somente o enantiômero (*S*)-Dopa **20**, também conhecido como *L*-Dopa, é eficaz no tratamento, já o (*R*)-Dopa **21** é totalmente ineficaz além de muito tóxico (Figura 6).²⁹ Outro exemplo é o fármaco conhecido como Talidomida, este foi comercializado na Europa em sua forma racêmica para atuar como analgésico e no combate ao enjoo durante as gestações no final dos anos 50 e no início dos anos 60.

Contudo, o aumento na incidência de má formação de fetos a partir da entrada desse fármaco no mercado foi associado ao uso da talidomida. Após, verificou-se que apenas a (*R*)-talidomida **22** possuía o efeito analgésico e antiemético, e a (*S*)-talidomida **23** apresentava efeitos teratogênicos (Figura 6). Estudos demonstraram que mesmo o uso do fármaco em sua forma enantiomericamente pura pode apresentar propriedades teratogênicas, em função da epimerização *in vivo* do centro assimétrico.²⁸

²⁸ Barreiro, E. J.; Ferreira, V. F.; Costa, P. R. R. *Quím. Nova* **1997**, 20, 647.

²⁹ a) Lai, C.-T.; Yu, P. H. *Biochem. Pharmacol.* **1997**, 53, 363. b) Shen, J.; Zhao, S. *Chromatogr. A* **2004**, 1059, 209. c) Wei, M.; Guo, J.; Han, J.; Li, F.; He, J.; Evans, D. G.; Duan, X. *Chem. Mater.* **2008**, 20, 5169.

2. Revisão da Literatura

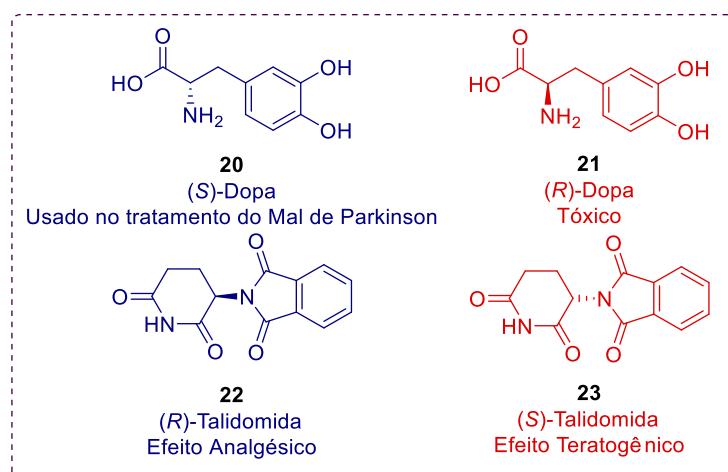


Figura 6: Quiralidade diferenciando a atividade de fármacos

Desde então, as agências mundiais de saúde regulamentadoras exigem o estudo dos enantiômeros isolados recomendando a comercialização de fármacos quirais em sua forma enantiomericamente pura.² De uma forma geral, um par de enantiômeros interage de forma distinta com um receptor biológico. Assim, um enantiômero poderá apresentar as seguintes possibilidades: I - apenas um dos enantiômeros apresenta atividade, enquanto o outro é inativo; II - os enantiômeros apresentam a mesma atividade farmacológica, porém, um apresenta maior atividade que o outro; III - os enantiômeros apresentam comportamentos biológicos totalmente distintos.³⁰ Na Tabela 1 pode-se visualizar alguns exemplos de fármacos com suas diferentes atividades devido a sua estereoquímica.³¹

Tabela 1. Atividades apresentadas por fármacos quirais.

Fármaco	Efeito
Etambutol	Forma SS: tuberculostático. Forma RR: pode provocar cegueira.
Penicilamina	Forma S: antiartrítico Forma R: extremamente tóxico.
Estrona	Forma D: hormônio estrogênico Forma L: inativo

³⁰ Orlando, R. M.; Filho, N. C.; Gil, E. de S.; Stringhetta, J. P. de S. *Revista Eletrônica de Farmácia* **2007**, 4, 8.

³¹ Fassihi, A. R. *Int. J. Pharm.* **1993**, 92, 1.

2. Revisão da Literatura

Continuação da Tabela 1

Adrenalina		Forma levogira é 20 vezes mais ativa e igualmente mais tóxica.
Anfetamina		Forma dextrogira é 2 vezes mais ativa que o enantiômero <i>L</i> .

Assim, métodos químicos que permitam o controle da orientação tridimensional do centro estereogênico são de extrema importância. Nesse sentido, a síntese assimétrica que reuni estratégias e métodos químicos que permitem efetuar o controle tridimensional de um centro assimétrico, mostra-se de grande importância. Nesse contexto, a catálise assimétrica surge como um processo fundamental, eficiente e muito seletivo para síntese de moléculas enantiomericamente puras ou enriquecidas a partir de compostos aquirais com o auxílio de um catalisador quiral.³²

2.2. Compostos organocalcogênicos

Os átomos de oxigênio (O), enxofre (S), selênio (Se), telúrio (Te) e polônio (Po) constituem a família 16 da tabela periódica, conhecida como família dos calcogênios. A palavra calcogênio foi proposta por Biltz, em 1932, e deriva do grego antigo *Chalcos* que significa minério.³³ Todos os átomos possuem configuração eletrônica terminando em $ns^2 np^4$ o que lhes confere importantes propriedades quando ligados a compostos orgânicos.

2.2.1. Compostos organoenxofre

Historicamente o enxofre é conhecido desde a antiguidade, quando no século IX a.C. Homero recomendava seu uso para o tratamento de enfermidades. Em condições normais de temperatura e pressão, e em seu estado elementar, o enxofre é encontrado como um sólido de cor amarela, sendo encontrado sob a forma de quatro isótopos estáveis (^{32}S , ^{33}S , ^{34}S e ^{36}S), dos quais, o mais abundante é o ^{32}S encontrado com 95,02%. Quimicamente, o enxofre pode atuar em diversas formas, mas principalmente como oxidante de metais e a-metais, ou como agente redutor.^{10c}

³² Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Schneider, P. H.; Andrade, L. H.; Paixão, M. W. *Quim. Nova* **2013**, *36*, 1591.

³³ Fischer, W. J. *J. Chem. Educ.* **2001**, *75*, 1333.

2. Revisão da Literatura

Além disso, o enxofre está presente em algumas substâncias naturais, tais como: a biotina (vitamina B7) **24** e tiamina (vitamina B1) **25**, além de estar presente na estrutura de algumas enzimas, como a tioredoxina e moléculas antioxidantes, como a glutationa **26**. Também atua como componente de proteínas, encontrado nos aminoácidos cisteína **27** e metionina **28** (Figura 7).

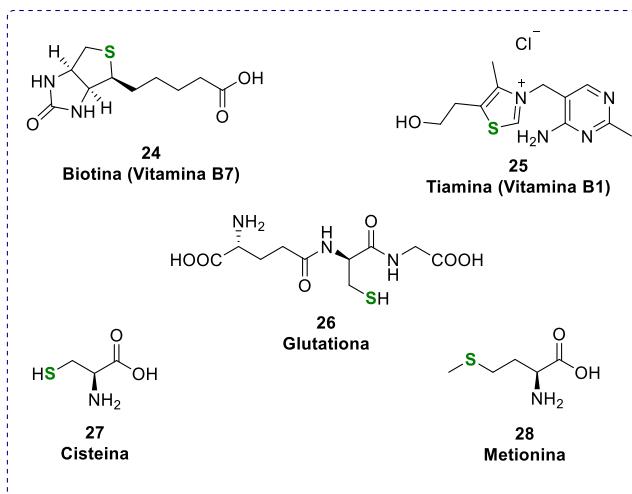


Figura 7: Compostos bioativos contendo o átomo de enxofre em sua estrutura

O átomo de enxofre possui raio atômico de 1,04 Å e eletronegatividade de Pauling de 2,48, o que lhe confere algumas propriedades importantes. Dentre essas propriedades, pode-se destacar a facilidade com que o átomo de enxofre apresenta uma vez incorporado em um substrato orgânico, de estabilizar carbocátions e carbâniros na posição α . Outra característica é que a energia de ligação carbono-enxofre é mais fraca que uma ligação carbono-oxigênio (272 KJ/mol e 356 KJ/mol, respectivamente), sendo este muito empregado em síntese orgânica como precursor de novos compostos.³⁴

2.2.2. Compostos organosselênio

O elemento selênio foi descoberto pelos químicos J. J. Berzelius e J. G. Gahn em 1817. Este pode ser encontrado na forma de seis isótopos estáveis de ocorrência natural (⁷⁴Se, ⁷⁶Se, ⁷⁷Se, ⁷⁸Se, ⁸⁰Se e ⁸²Se), na qual o mais abundante é o ⁸⁰Se (49,6%).^{9b} Sob condições normais de temperatura e pressão o selênio é encontrado na forma de um sólido cinza, e apresenta

³⁴ a) Cremlin, R. J. *An introduction to Organosulfur Chemistry*, John Wiley, 1996. b) Bloch, E. *Reactions of Organosulfur Compounds*, Academic Press, 1978.

2. Revisão da Literatura

quatro estados de oxidação: seleneto (-II), selênio elementar (0), selenito (+IV) e selenato (+VI) (Figura 8).³⁵

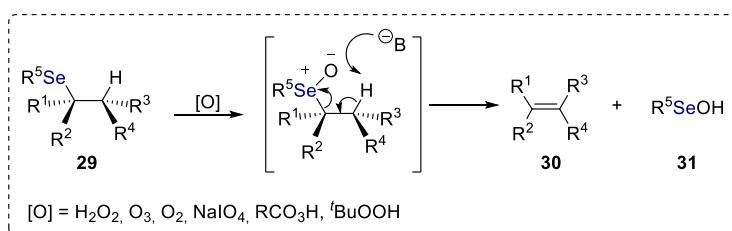


Figura 8: Estados de oxidação apresentadas pelo átomo de selênio

Os compostos organosselênio já eram conhecidos há vários anos, sendo que alguns compostos foram descritos já no final do século XIX. Porém o primeiro composto organosselênio sintetizado foi em 1847 quando F. Wöhler e C. Siemens reportaram a síntese do etil selenol. Alguns anos mais tarde, em 1929, foi concedida a primeira patente de I. G. Farbenindustrie AG para o uso do dióxido de selênio como oxidante em química orgânica.^{9b}

Em 1957, alguns estudos repostaram o selênio como um elemento fundamental à dieta humana e para animais. Foram realizados estudos sobre as suas propriedades e foi descoberto que a *glutathione peroxidase* contém resíduos de selenocisteína em seus sítios ativos.³⁶

Porém, somente a partir de 1970, foi observado que os selenetos orgânicos são facilmente e seletivamente oxidados, levando a formação dos correspondentes selenóxidos, os quais, sob condições extremamente brandas, sofriam eliminação e consequentemente obtendo-se os respectivos compostos insaturados (Esquema 3).³⁷



Quimicamente, o átomo de selênio possui raio atômico de 1,17 e eletronegatividade de Pauling de 2,44, e assim como o átomo de enxofre este também é capaz de estabilizar carbocátions e carbâniros na posição α . A

³⁵ Chasteen, T. G.; Bentley, R. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1.

³⁶ a) Schwarz, K.: Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3292. b) Flohe, L.; Günzler, W. A.; Schock, H. H. *FEBS Lett.* **1973**, 32, 132. c) Turner, D. C.; Stadtman, T. C. *Arch. Biochem. Biophys.* **1973**, 154, 366. d) Andreesen, J. R.; Ljungdahl, L. G. *J. Bacteriol.* **1973**, 116, 867.

³⁷ Jones, D. N.; Whitehouse, R. D. *J. Chem. Soc.: Chem. comm.* **1970**, 86.

2. Revisão da Literatura

estabilização de carbocátions ocorre através da deslocalização da carga positiva, pela utilização dos elétrons não compartilhados do átomo de selênio ou enxofre. (Figura 9).^{10a,10f}

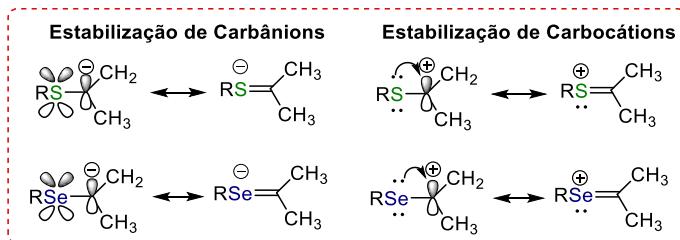
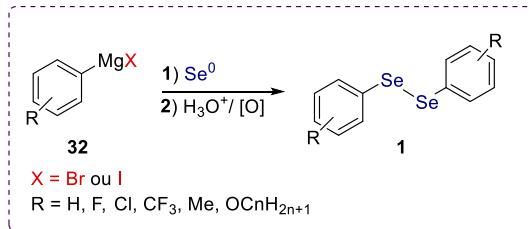


Figura 9: Estabilização de carbocátions e carbânions por organocalcogênicos

Geralmente, compostos organosselênio são formados pela utilização do disseleneto de difenila **1**. Este é frequentemente preparado pela reação entre o reagente de Grignard **32** ou aril lítio e selênio elementar, seguida de uma reação de oxidação (Esquema 4).^{10a,10f}



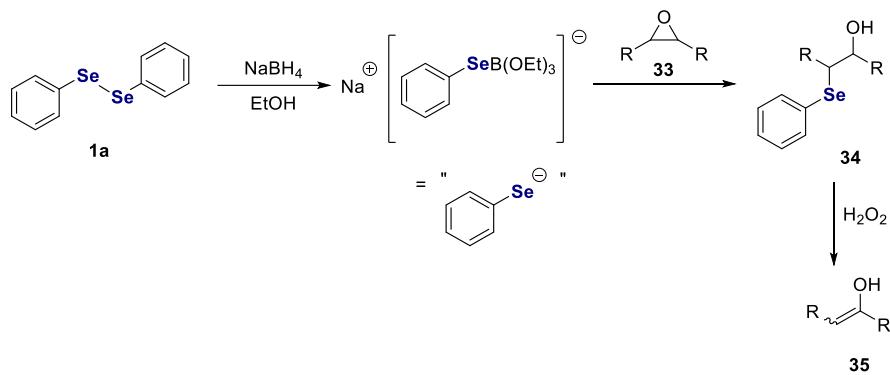
Esquema 4

O átomo de selênio pode ser incorporado em substratos orgânicos na forma nucleofílica ou eletrofílica. Em 1973, Sharpless descreveu um método simples e eficiente para a formação de benzenosselenolatos, que foram utilizados na síntese de enóis **35**, através da reação de abertura de epóxidos **33** seguida de uma eliminação oxidativa de fenilselenóxido **34**.³⁸ Para isso, foi utilizado hidreto de boro e sódio, como agente redutor, e etanol como solvente. Posteriormente, estudos revelaram que nessa clivagem ocorre a formação de um complexo, conhecido por fenilseleno(trietoxi)borato ao qual o átomo de selênio adquire elevada densidade de carga (Esquema 5).³⁹

³⁸ Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2697.

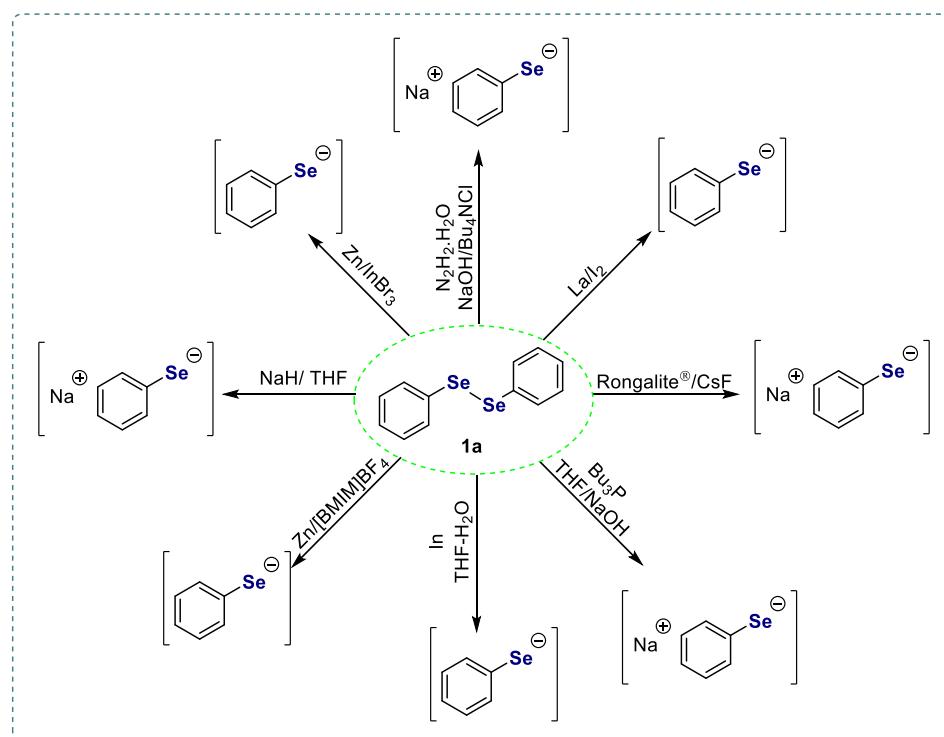
³⁹ a) Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 347. b) Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, I. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12469.

2. Revisão da Literatura



Esquema 5

Além do método desenvolvido por Sharpless, diversos métodos para a redução do disseleneto de difenila ao ânion selenolato, foram descritos,⁴⁰ tais como: NaH/THF,^{40a} N₂H₂.H₂O/NaOH/Bu₄NCl,^{40b} In/THF-H₂O,^{40c} Zn/[BMIM]BF₄,^{40d} Lal₂,^{40e} Zn/InBr₃,^{40f} Rongalite®/CsF^{40g} e Bu₃P/THF/NaOH^{40h} (Esquema 6).

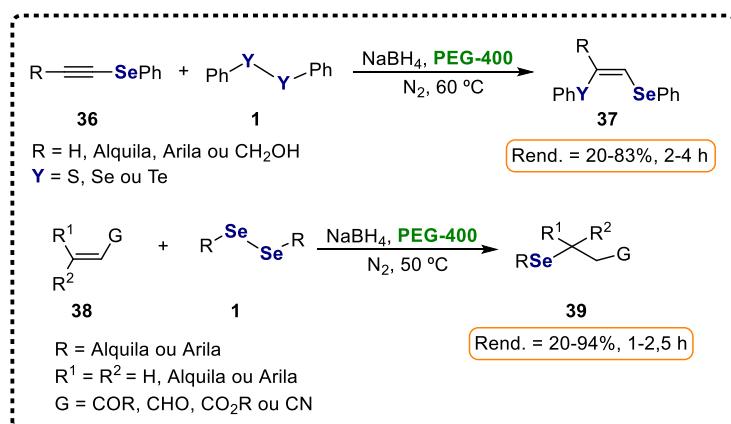


Esquema 6

⁴⁰ a) Liotta, D.; Sunay, U.; Santesteban, H.; Markiewicz, W. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2605. b) Santi, C. *Organoselenium Chemistry Between Synthesis and Biochemistry*, e-book, Bentham Science, **2014**. c) Bao, W.; Zheng, Y.; Zhang, Y.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9333. d) Narayananperumal, S.; Alberto, E. E.; Gul, K.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3886. e) Nishino, T.; Okada, M.; Kuroki, T.; Watanabe, T.; Nishiyama, Y.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8696. f) Braga, A. L.; Scheneider, P. H.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7195. g) Dan, W.; Deng, H.; Chen, J.; Li, M.; Ding, J.; Wu, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7384. h) Sakakibara, M.; Katsumata, K.; Watanabe, Y.; Toru, T.; Ueno, Y. *Synthesis* **1992**, 377.

2. Revisão da Literatura

Como alternativa aos meios convencionais e atuando nos princípios da química verde, nosso grupo de pesquisa vem descrevendo o uso de NaBH₄ como agente redutor e PEG-400 como solvente verde. Em 2012, foi descrita a síntese de *bis*-calcogenetos vinalílicos **37** a partir de selenoalquinos **36** e dicalcogenetos de diorganoila **1**. Formam obtidos diferentes *bis*-calcogenetos vinalicos **37** contendo os átomos de enxofre, selênio e telúrio em bons rendimentos e alta seletividade (Esquema 7). Também foi descrito a utilização de NaBH₄ e PEG-400 como sistema redutor na reação de adição direta de Michael. Neste trabalho foram utilizados alquenos contendo grupos eletron-retiradores **38** e espécies nucleofílicas de selênio **1**. Esta metodologia proporcionou a síntese dos respectivos produtos **39** com rendimentos de 20-94% e curtos tempos reacionais (Esquema 7).⁴¹



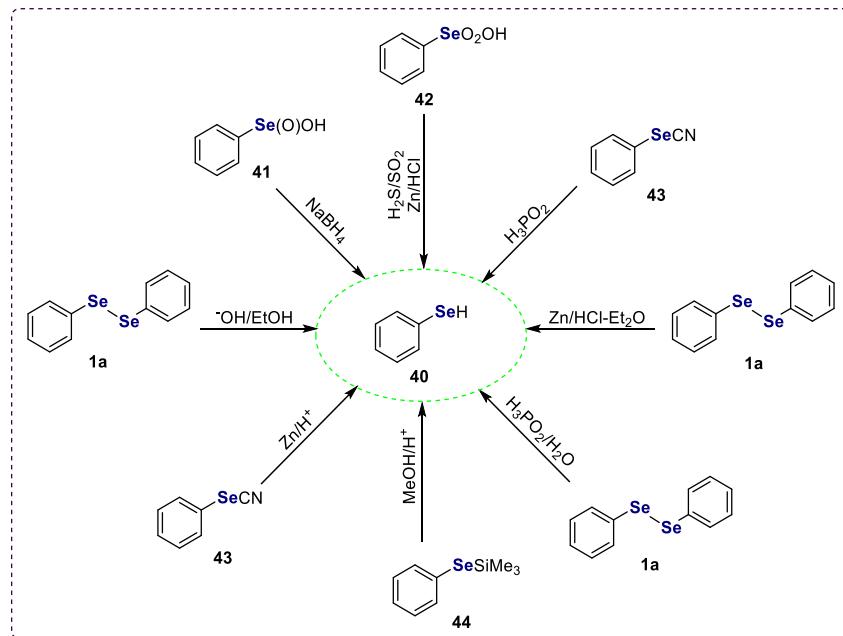
Esquema 7

Outra forma de empregar-se espécies nucleofílicas de organosselênio é a utilização do fenilselenol **40**, um ácido relativamente forte ($pK_a = 5,9$), sensível ao ar e de odor indesejável.^{40b} Este por sua vez, pode ser preparado *in situ*, utilizando disseleneto de difenila **1a** em diferentes meios,⁴² como por exemplo, ácido hipofosforoso em água,^{42a} meio básico em etanol^{40b} e zinco em ácido clorídrico.^{42b} Além disso, fenilselenol **40** pode ser obtido através do ácido benzosselenínico **41** e ácido benzosselenônico **42**, benzosselenocianatos **43**^{40b} e trimetil(fenilselenil)silano **44** em diferentes condições (Esquema 8).^{42c}

⁴¹ a) Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Sachini, M.; Lara, R. G.; Jacob R. G.; Perin, G. *Arkivoc* **2009**, 221. b) Perin, G.; Borges, E. L.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2066. c) Perin, G.; Borges, E. L.; Rosa, P. C.; Carvalho, P. N.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1718.

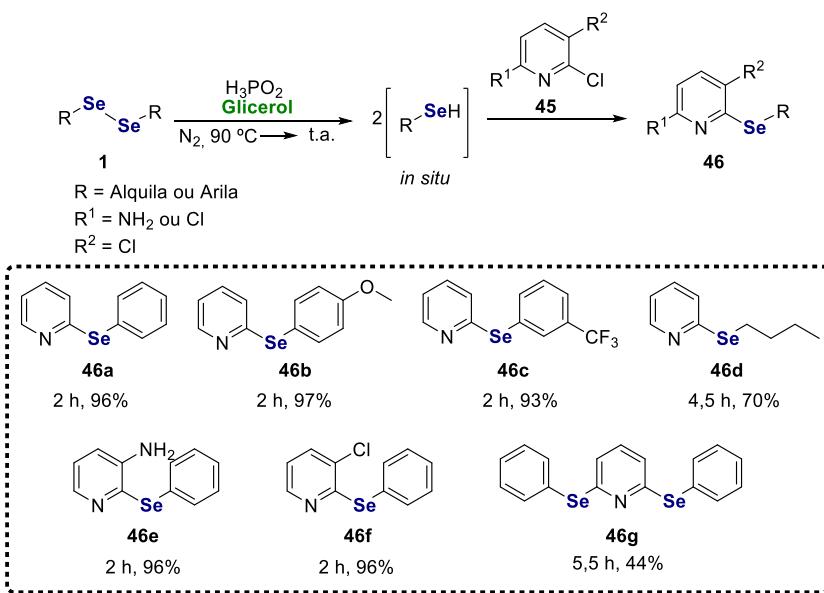
⁴² a) Günther, W. H. H. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1202. b) Santi, C.; Santoro, S.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Synlett* **2008**, 1471. c) Noritaka, M.; Ishii, H.; Kondo, K.; Mural, S.; Sonoda, N. *Synthesis* **1979**, 300.

2. Revisão da Literatura



Esquema 8

Recentemente, nosso grupo descreveu um método simples e eficiente para a formação de selenóis, utilizando disselenetos de diorganoíla **1**, ácido hipofosforoso como agente redutor e glicerol como solvente verde. Neste método os respectivos selenóis formados reagiram com 2-cloropiridinas **45** para a obtenção de 2-selenopiridinas **46** (Esquema 9).



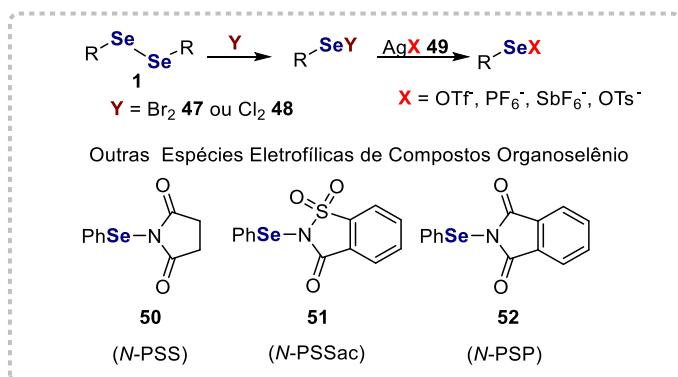
Esquema 9

Assim, foram obtidos 14 produtos com bons rendimentos (44-97%) e em curtos tempos reacionais (1,5-5,5 h), além disso, o sistema H₃PO₂/glicerol foi

2. Revisão da Literatura

reutilizado por cinco vezes sem que houvesse diminuição significativa em sua eficiência (Esquema 9).⁴³

O átomo de selênio pode ainda ser incorporado em substratos orgânicos sob a forma de espécie eletrofílica. Uma maneira de obter-se esta espécie é utilizando o disseleneto de difenila **1a** na presença de bromo **47** ou cloro **48**.^{40b} Além disso, estes podem ser tratados com sais de prata **49** para formação de espécies eletrofílicas com contra-íons menos nucleofílicos.⁴⁴ Também é relatado a utilização, de forma eficiente, de outros contra-íons como por exemplo, succinimida **50**,⁴⁵ sacarina **51**⁴⁶ e ftalimida **52**⁴⁷ (Esquema 10).



Esquema 10

Também é relatado a formação destas espécies através da oxidação do disseleneto de difenila **1** com persulfato de amônio **53**,⁴⁸ levando a formação do sulfato de fenilselenenila **54** e através da transferência de elétrons fotoinduzida utilizando 1,4-dicianonaftaleno **55**^{40b} (Esquema 11).

⁴³ Thurow, S.; Webber, R.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3215.

⁴⁴ a) Jackson, W. P.; Ley, S. V.; Whittle, A. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1173. b) Murata, S.; Suzuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4415. c) Back, T. G.; Muralidharam, K. R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2781.

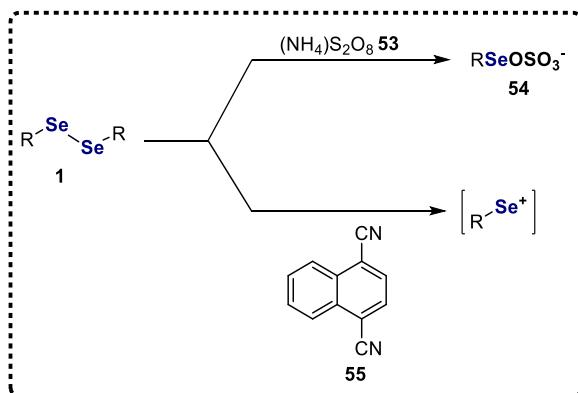
⁴⁵ Nicolaou, K. C.; Claremon, D. A.; Barnette, W. E.; Seitz, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3704.

⁴⁶ Tingoli, M.; Diana, R.; Panunzi, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7529.

⁴⁷ Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A.; Claremon, D. A. *Tetrahedron* **1985**, 41, 4835.

⁴⁸ Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Bartoli, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1417.

2. Revisão da Literatura



Esquema 11

Desta forma, a maioria dos compostos organosselênio podem ser sintetizados em condições brandas, tornando-os úteis na formação de moléculas de interesse industrial ou biológico.^{10a-,b,12a,40b}

2.2.3. Compostos organotelúrio

O quarto elemento químico da família dos calcogênios foi descoberto em 1782 por Franz Joseph Mülher von Reichensteín, a partir de um minério de ouro denominado calaverita (AuTe₂). Em 1798 este foi isolado por Martin Heinrich Klaproth que o denominou telúrio (do latim *tellus* que significa terra). O primeiro composto organotelúrio foi descrito por Wöhler, com a síntese do telureto de dietila.³⁵

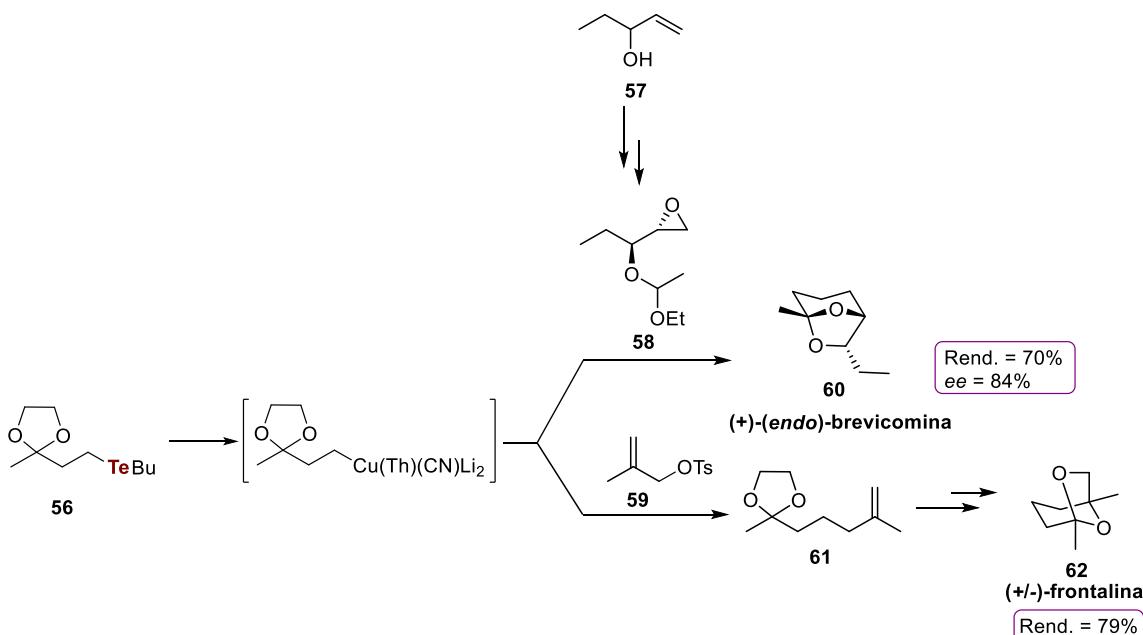
O telúrio pode ser encontrado em quatro estados de oxidação: telureto (-II), elementar (0), telurito (+IV) e telurato (+VI). O telúrio possui eletronegatividade de Pauling de 2,5 e devido ao seu volume (raio atômico de 1,37 Å e raio iônico de 2,21 Å) faz com que haja uma fácil polarização da ligação Te-C.^{10b}

O comportamento químico do telúrio está relacionado com seus homólogos enxofre e selênio. De maneira semelhante aos análogos de enxofre e selênio, os compostos organotelúrio podem ser introduzidos em substratos orgânicos de forma nucleofílica e eletrofílica. As espécies nucleofílicas de organotelúrio podem ser formadas a partir da reação de telúrio elementar com organolítio ou reagentes de Grignard.^{9b,10b} Já as espécies eletrofílicas podem

2. Revisão da Literatura

ser geradas a partir da reação de um substrato orgânico e tetracloreto de telúrio, ou através da reação de diteluretos de diorganoila com halogênios.⁴⁹

Assim como compostos organoenxofre e organosselênio, os compostos organotelúrio são efetivos na formação de novas ligações carbono-carbono, como por exemplo, na obtenção de produtos naturais.⁵⁰ Comassetto e colaboradores descrevem a utilização do organotelúrio **56** como fonte para a formação do intermediário organocobre, que posteriormente reage com o tosilato alílico **59** levando a formação da olefina **61**, que após uma reação de oxidação seguida de um tratamento em meio ácido obtém-se a (+/-)-frontalina **62**. Este é um feromônio de agregação excretado por besouros (*Dendroctonus sp.*) da casca do pinheiro (Esquema 12).^{50a}



Esquema 12

Em 2008, foi relatada a síntese da (+)-(endo)-brevicomina **60**, feromônio de agregação dos besouros *Dendroctonus brevicomis* e *Drycoetus autographus*, utilizando o mesmo organotelúrio **56**. Nessa síntese, o organotelúrio **56** é utilizado para a formação do intermediário organocobre, que por sua vez reage com o epóxido **58** levando a formação da (+)-(endo)-brevicomina **60** com 70% de rendimento e 84% de excesso enantiomérico (Esquema 12).^{50b}

⁴⁹ Zeni, G.; Chieffi, A.; Cunha, R.; L. O. R.; Zukerman-Scheper, J.; Stefani, H. A.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1999**, 18, 803.

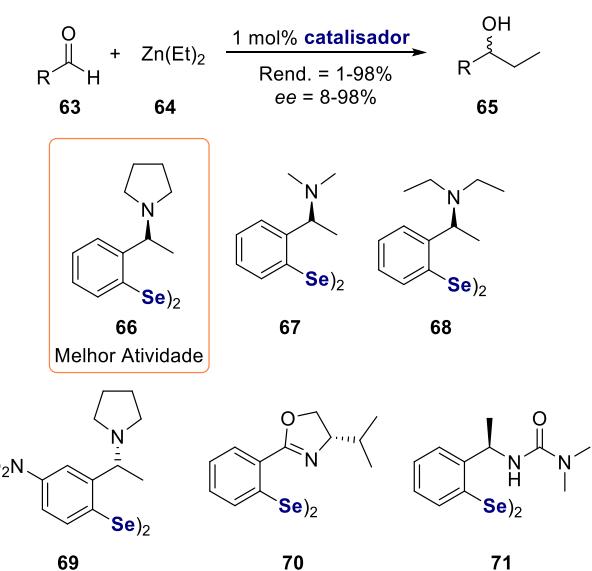
⁵⁰ a) Dos Santos, A. A.; Ferrarini, R. S.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8933. b) Ferrarini, R. S.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 811.

2. Revisão da Literatura

2.2.4. Compostos organocalcogênicos quirais

Além das propriedades biológicas, farmacológicas e a utilização como intermediários em síntese orgânica os compostos organocalcogênicos desempenham um eficiente papel na síntese assimétrica, sendo empregados como catalisadores em reações orgânicas.

A adição de dietilzinc 64 a aldeídos 63 é uma das mais importantes reações assimétricas e os compostos organocalcogênicos têm se mostrado bons catalisadores para esta transformação. Wirth e colaboradores relatam a síntese de diferentes disselenetos quirais 66-71, os quais foram empregados na obtenção de álcoois secundários quirais 65 (Esquema 13). Nessa reação foram obtidos os respectivos álcoois com rendimentos de 1-98% e com excessos enantioméricos entre 8-98%, utilizando apenas 1 mol% de catalisador.⁵¹



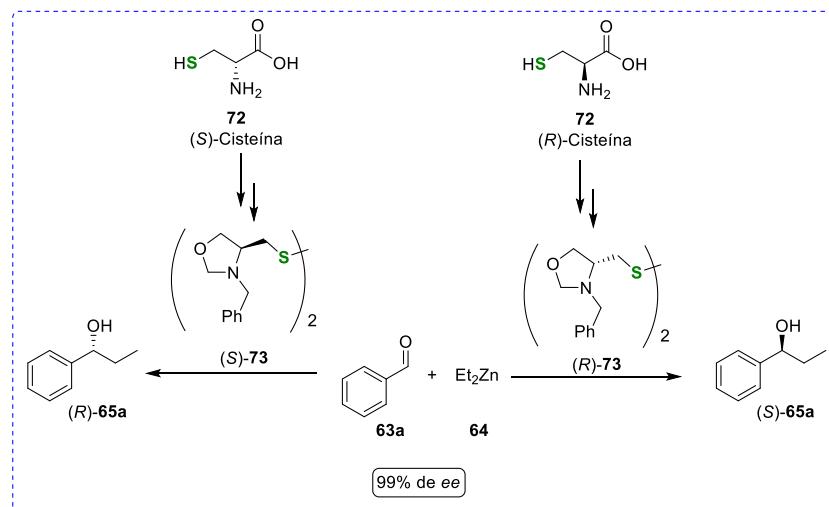
Esquema 13

Dessa forma, Braga e colaboradores desenvolveram diferentes catalisadores, contendo átomos de calcogênios em sua estrutura, para a indução de quiralidade em reações de adição de dietilzinc a aldeídos.¹⁵ Em 2005, os mesmos descrevem a síntese de dissulfetos assimétricos 73 derivados da (*R*)- ou (*S*)-cisteína 72. Os dissulfetos preparados foram aplicados como catalisadores, sendo utilizado benzaldeido 63a e dietilzinc 64 com

⁵¹ a) Wirth, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 43, 7849. b) Wirth, T.; Kulicke, K. J.; Fragale, G. *Helv Chim Acta*. **1996**, 79, 1957. c) Santi, C.; Wirth, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1019.

2. Revisão da Literatura

diferentes excessos enantioméricos do catalisador. Os resultados demonstraram uma linearidade na relação do excesso enantiomérico do catalisador e do álcool formado **65a**, podendo obter-se com excesso enantiomérico de 99% (Esquema 14).^{15c}



Esquema 14

Além disso, os autores propõem como explicação para a formação preferencial de um estereoisômero, a formação dos estados de transição diastereoisoméricos derivados do (*S*)-dissulfeto **73**. O estado de transição **A** é favorecido em relação ao estado **B**, por que evita o posicionamento axial do grupo R ligado ao aldeído **63** o que desestabilizaria o estado de transição devido a uma interação com a etila ligada ao átomo de zinco (Figura 10).^{15c}

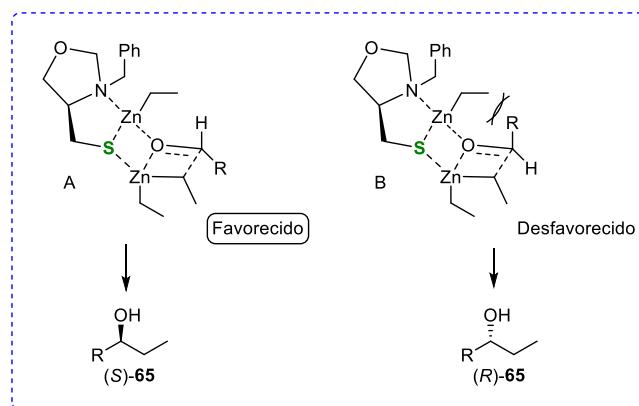


Figura 10: Proposta de Braga e col. para a seletividade da reação

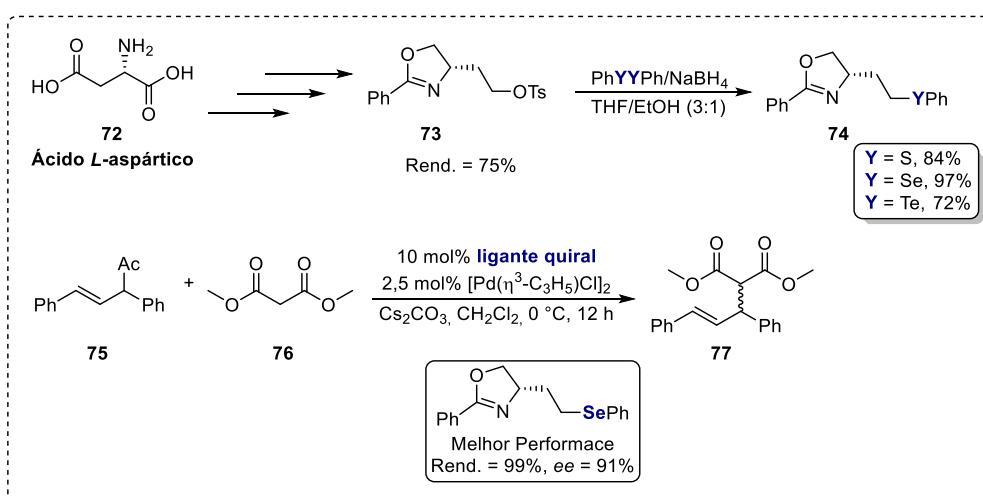
Outra importante transformação em síntese assimétrica estudada é a substituição alílica catalisada por complexos de paládio, pois possibilita a formação de novas ligações carbono(sp^3)-carbono(sp^3). Esta reação traz como

2. Revisão da Literatura

vantagem a transformação de centros aquirais, pró-quirais, ou racematos em materiais enantiomericamente puros.

O primeiro relato de reações de substituição alílica enantioseletiva catalisada por complexos de paládio foi realizado por Trost, desde então foram descritos vários estudos da utilização de diferentes catalisadores.⁵² Sendo assim, a utilização de organocalcogênios como catalisadores nesse tipo de transformação é bem relatada, destacando-se os trabalhos publicados por Braga e seu grupo de pesquisa.^{16a-c,53}

Em 2005, foi relatada a síntese de compostos organocalcogênios (S, Se e Te) quirais a partir do ácido *L*-aspártico **72**, após quatro etapas reacionais. Os compostos sintetizados foram testados como ligantes na reação entre o acetato de 1,3-difenil-2-propenila **75** e o malonato de dimetila **76** na presença de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (Esquema 15).^{16c}



Esquema 15

Neste trabalho foi obtido o respectivo produto **77** com bom rendimento (88-99%) e elevado excesso enantiomérico (82-91%) frente a diferentes ligantes. Entretanto, quando foi utilizado o composto contendo o átomo de telúrio em sua estrutura não foi observada a formação do produto, os autores

⁵² a) Trost, B. M. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395. b) Günter, H.; Kudis, S.; Sennhenn, P.; Steinhagen, H. *Pure an Appl. Chem.* **1997**, 69, 513. c) Johannsen, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1689. d) Trost, B. M.; Crawley, M. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921.

⁵³ a) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. J. *Org. Chem.* **2005**, 70, 9021. b) Braga, A. L.; Silveira, C. C.; de Bolster, M. W. G.; Scherkker, H. S.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2005**, 239, 235. c) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Wessjohann, Ludger *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4993. d) Sehnem, A. J.; Vargas, F.; Milani, P.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *Synthesis* **2008**, 1262. e) Vargas, F.; Shenem, J. A.; Galetto, F. Z.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2008**, 64, 392. f) Sehnem, J. A.; Milani, P.; Nascimento, V.; Andrade, L. H.; Dorneles, L.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2010**, 21, 997.

2. Revisão da Literatura

relatam que este fato pode ser explicado por uma inserção do átomo de paládio entre a ligação C_{sp}²-Te, levando a decomposição do catalisador.^{16c}

Os autores também propõem uma explicação mecanística para a estereoseletividade da reação. É relatada a formação em equilíbrio de dois possíveis intermediários, no qual o intermediário **A** possui o grupo alila em uma orientação “W”, mais estável que o intermediário **B** que possui o grupo alila em uma conformação “M”. O favorecimento do intermediário **A** é explicado pela repulsão estérica do grupo fenila terminal no substrato alílico (Figura 11).^{16c}

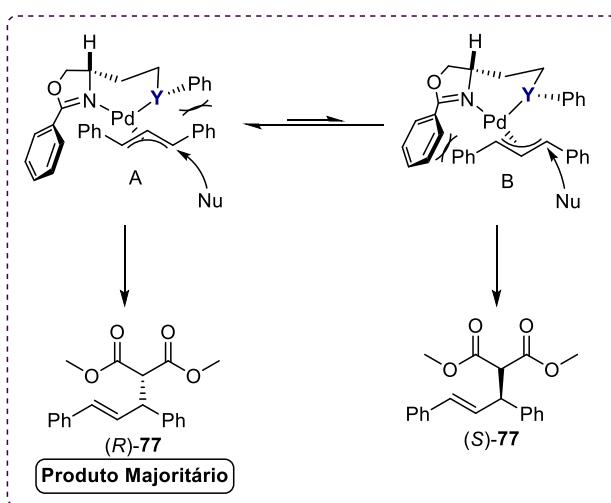


Figura 11: Proposta de Braga e col. para estereoseletividade

Além disso, compostos organocalcogênios vêm sendo relatados como compostos versáteis em outras importantes transformações assimétricas, como por exemplo, reação de Baylis-Hilman,¹⁷ reação de adição assimétrica de olefinas,¹⁸ selenociclagem assimétrica¹⁸ e bromoaminociclagem.¹⁸

2.2.5. Compostos organocalcogênios solúveis em água

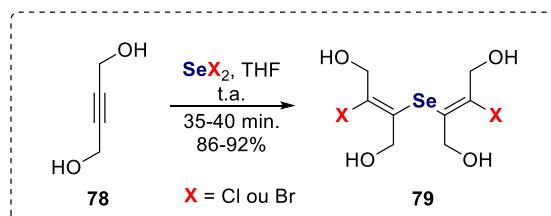
Do ponto de vista farmacológico, a solubilidade em meio aquoso é extremamente crucial, uma vez que a mesma influencia as propriedades farmacocinéticas, tais como absorção, potencializada em compostos lipossolúveis, distribuição e excreção potencializada por compostos hidrossolúveis.¹⁹ De modo geral, alguns compostos organocalcogênios com interesse não possuem esta característica.

Com o intuito de potencializar essa atividade, uma alternativa é a incorporação de grupos fortemente polares a estrutura de compostos orgânicos, como por exemplo, hidroxilas, amidetos e halogênios, fazendo com

2. Revisão da Literatura

que haja um aumento no momento de dipolo e consequentemente uma maior interação com a água.¹⁹

Desta forma, alguns estudos relatam a formação de compostos organocalcogênios solúveis em água.⁵⁴ Em 2014, Braverman descreveu a síntese de selenetos de *bis*-vinilia **79** solúveis em água (Esquema 16). Para esta síntese os autores propuseram a utilizam de álcoois propargílicos **78** e espécies eletrofílicas de selênio. Assim, foram obtidos selenetos de *bis*-vinila **79** com bons rendimentos. Além da síntese, os autores relatam a alta atividade antioxidante *in vitro* apresentada pelos compostos sintetizados.⁵⁵



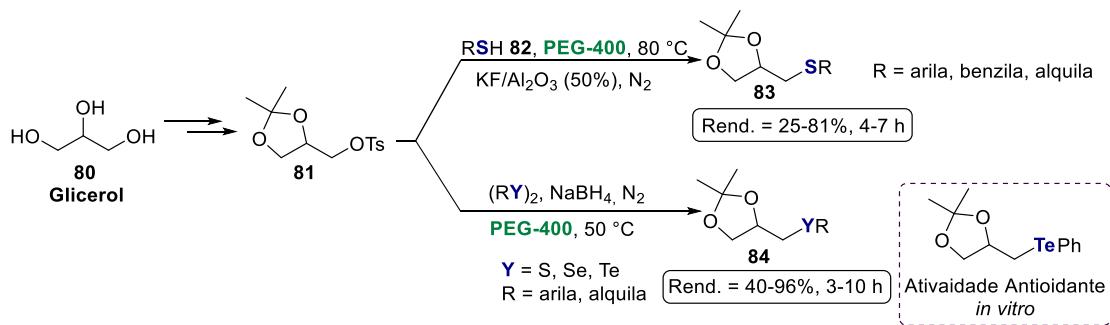
Esquema 16

Outra alternativa para a formação de compostos solúveis em água é a utilização de cetais, tais como a 1,3-dioxalana, uma vez que a desproteção desse grupo leva a formação de dióis com alta possibilidade de solubilidade.¹⁹ Desta forma, nosso grupo de pesquisa relatou a síntese de tioéteres **83** contendo o núcleo 1,3-dioxalana. Neste trabalho foi utilizado o glicerol **80** para formar a 1,3-dioxalana, que posterior à reação com cloreto de tosila em meio básico levando a formação do composto **81**. Este por sua vez reage com ânions tiolato, gerados *in situ* a partir de tióis **82** e KF/Al₂O₃, utilizando PEG-400 como solvente. Deste modo, foram obtidos tioéteres **83** com diferentes substituintes e rendimentos que variam de 25-81% (Esquema 17).²⁰

⁵⁴ a) Back, T. G.; Moussa, Z.; Parvez, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1268. b) Braverman, S.; Jana, R.; Cherkinsky, M.; Gottlieb, H. E.; Sprecher, M. *Synlett* **2007**, 266. c) Braverman, S.; Cherkinsky, M.; Ranjan, J.; Kalendar, Y.; Sprecher, M. *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, *23*, 1114.

⁵⁵ Braverman, S.; Cherkinsky, M.; Kalendar, Y.; Jana, R.; Sprecher, M.; Goldberg, I. *Synthesis* **2014**, *46*, 119.

2. Revisão da Literatura

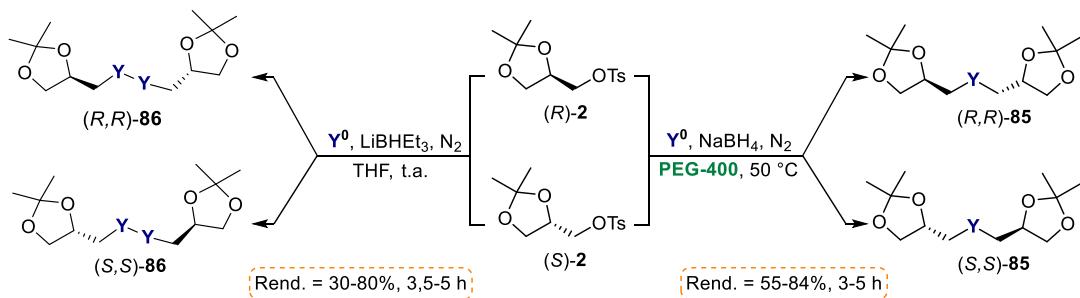


Esquema 17

De maneira semelhante, nosso grupo propôs a síntese de calcogenoéteres utilizando a mesma 1,3-dioxalana **84** derivada do glicerol e espécies nucleofílicas de enxofre, selênio e telúrio utilizando NaBH₄ como agente redutor e PEG-400 como solvente. Os respectivos calcogenoéteres **84** foram obtidos com rendimentos que variam de 40-96%. Além disso, alguns dos compostos sintetizados foram submetidos a análises de atividade antioxidante (ABTS, DPPH, NO, OH e FRAP) *in vitro*, entre os compostos analisados o 2,2-dimetil-4-[(fenilteluril)metil]-1,3-dioxolana apresentou atividade antioxidante em DPPH (IC_{50} de $308,60 \pm 53,70 \mu M$) e ABTS⁺ (IC_{50} de $24,50 \pm 2,50 \mu M$) e foi mais efetivo na inibição da peroxidação lipídica induzida quando comparada aos outros compostos (IC_{50} de $24,50 \pm 2,50 \mu M$). O composto de telúrio reduziu ainda a produção de nitrito na concentração de 500 μM , indicando-o como potencial agente NO-*scavenging* (Esquema 17).²¹

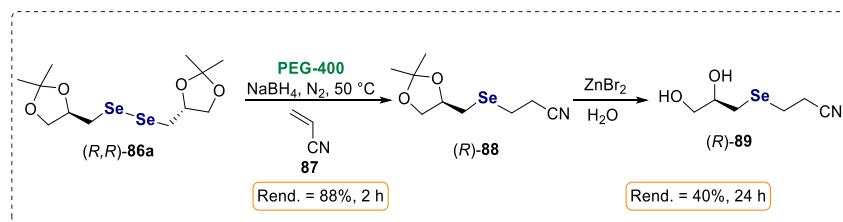
Recentemente, nosso grupo descreveu a síntese de calcogenetos **85** e dicalcogenetos **86** quirais contendo o núcleo 1,3-dioxalana, neste caso foram utilizados 1,3-dioxalanas **2** opticamente ativas. Para a síntese dos calcogenetos as 1,3-dioxalanas **2** quirais foram submetidas a reação com espécies nucleofílicas de calcogênio, geradas *in situ*, utilizando calcogênio elementar na presença de NaBH₄ e PEG-400 como solvente, obtendo os respectivos produtos **85** com bons rendimentos (55-84%). Para a obtenção de dicalcogenetos **86** também utilizaram as 1,3-dioxalanas quirais, porém na presença de espécies nucleofílicas de calcogênio, geradas *in situ*, utilizando calcogênio elementar e Super-Hidreto[®] (LiBH₃) em THF. Deste modo, foram obtidos os respectivos dicalcogenetos quirais com rendimentos de 30-80% (Esquema 18).²²

2. Revisão da Literatura



Esquema 18

Além disso, os autores demostram o potencial sintético do novo disseleneneto **86a** quiral através da utilização do mesmo em uma reação de adição do tipo Michael. Para isso foi utilizado NaBH₄ e PEG-400 para gerar *in situ* o selenolato que por sua vez na presença de acrilonitrila **87**, leva a obtenção do aduto **88** com 88% de rendimento, posteriormente, o mesmo foi submetido a uma reação de desproteção, utilizando brometo de zinco em meio aquoso, obtendo-se o 1,2-diol **89** em 40% de rendimento (Esquema 19).²²



Esquema 19

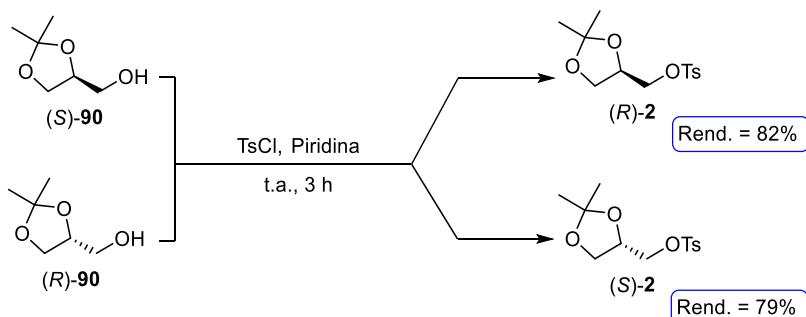
3. Apresentação e Discussão dos Resultados

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante o período de realização deste trabalho. Primeiramente será apresentada a síntese do (*R*)- ou (*S*)-Solketal tosilado que foram empregados como materiais de partida. Posteriormente, será abordado a síntese do (*R*)- e (*S*)-calcogenoéter **3** a partir de espécies nucleofílicas de calcogênios geradas, *in situ*, com o (*R*)- ou (*S*)-Solketal tosilado.

3.1. Síntese de (*R*)- ou (*S*)-Solketal tosilado

Inicialmente, nossos estudos foram direcionados para a síntese do Solketal tosilado, visando à obtenção de um bom grupo abandonador para posterior reação com espécies nucleofílicas de calcogênios. Sendo assim, foi utilizado o (*R*)- ou (*S*)-Solketal **90** obtido comercialmente, na presença de piridina e cloreto de tosila (Esquema 22).²⁰



Esquema 20

Partindo do (*S*)-Solketal **90** foi obtido o (*R*)-Solketal **2**, e quando utilizado o (*R*)-Solketal **90** foi obtido o (*S*)-Solketal tosilado **2**. Isso ocorre devido a uma inversão no grau de prioridade dos substituintes ligados ao carbono assimétrico, fazendo com que ocorra uma mudança na nomenclatura desenvolvida por Cahn-Ingold-Prelog (Figura 12).²⁴

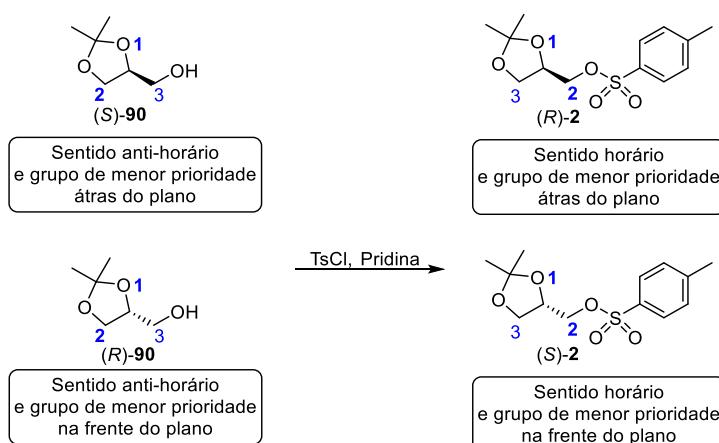


Figura 12: Formação dos (*R*)- e (*S*)-2

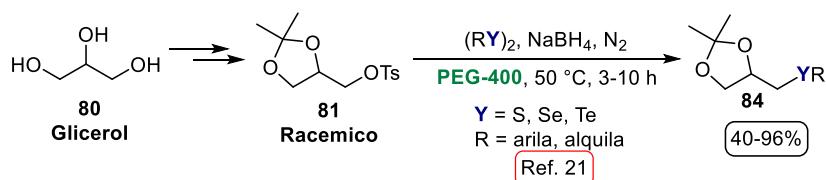
3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Sendo assim, os respectivos (*R*)- e (*S*)-Solketal tosilado **2** foram obtidos com 82 e 79% de rendimento respectivamente.

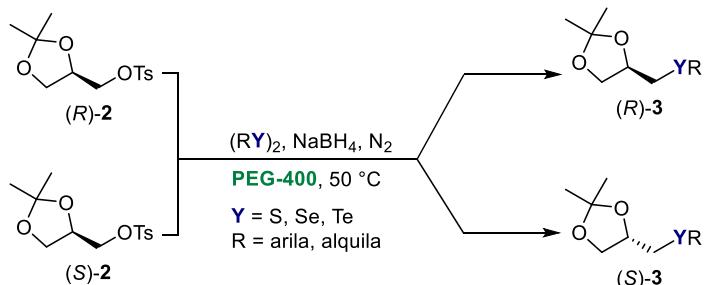
3.2. Síntese de calcogenoéteres enantiomericamente puros

Como já descrito, nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo de forma efetiva a síntese de compostos organocalcogênios contendo o núcleo 1,3-dioxalana, a partir do Solketal®.²⁰⁻²² Baseado em um desses estudos, o qual utiliza o glicerol como material de partida na síntese de calcogenoéteres de forma racêmica após três etapas reacionais,²¹ direcionamos os estudos para a obtenção desses calcogenoéteres de forma enantiomericamente pura. Assim, utilizamos as condições pré-estabelecidas em novos testes reacionais (Esquema 21).

Estudos Anteriores: Síntese de calcogenoéteres racêmicos



Estudo Atual: Síntese de calcogenoéteres enantiomericamente puros

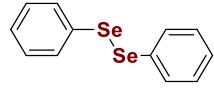
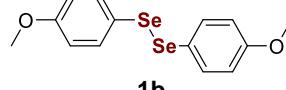
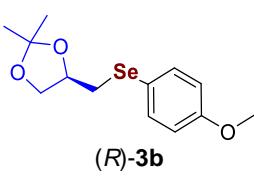
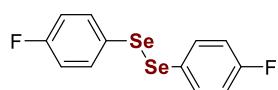
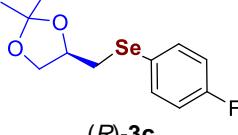
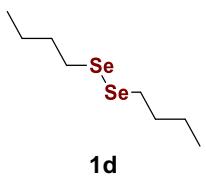
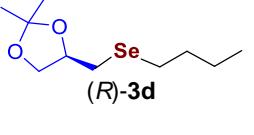
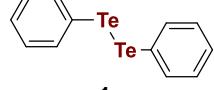
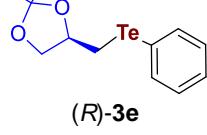
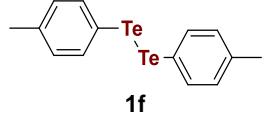
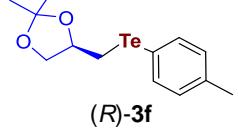
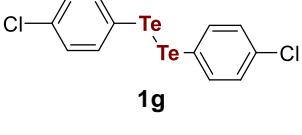
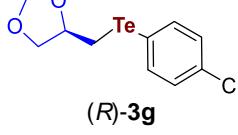
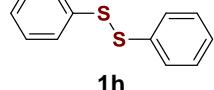
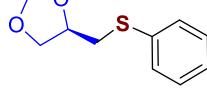


Esquema 21

Desta forma, reagiu-se diferentes dicalcogenetos de diorganoila (0,3 mmol) com NaBH₄ (0,6 mmol) em PEG-400 (3,0 mL) como solvente para a formação *in situ* dos respectivos ânions calcogenolatos. Posteriormente, o (*R*)-Solketal tosilado (0,5 mmol) foi adicionado e o sistema foi aquecido até a temperatura de 50 °C (Tabela 2).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 2. Síntese de (*R*)-calcogenoéteres **3**.^a

Linha	RYYR 1	Produto 3	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
1	 1a	 (R)-3a	3	88
2	 1b	 (R)-3b	5	87
3	 1c	 (R)-3c	4	73
4	 1d	 (R)-3d	6,5	64
5	 1e	 (R)-3e	5	87
6	 1f	 (R)-3f	4	79
7	 1g	 (R)-3g	6	71
8	 1h	 (R)-3h	4	82

^aCondições Reacionais: Dicalcogeneto **1** (0,3 mmol), (*R*)-Solketal tosilado **2** (0,5 mmol), NaBH₄ (0,6 mmol) em PEG-400 (3,0 mL) sob atmosfera de N₂ a 50 °C. ^bRendimento isolado.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

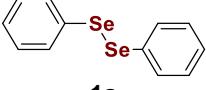
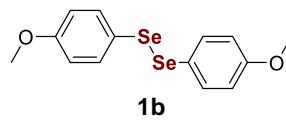
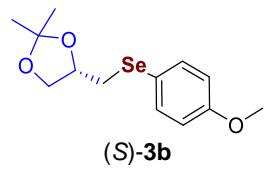
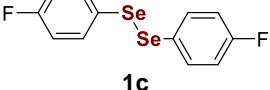
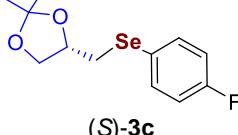
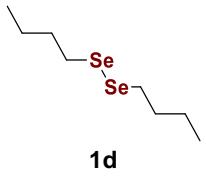
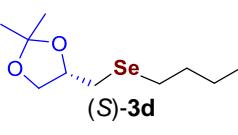
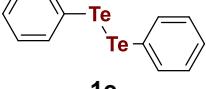
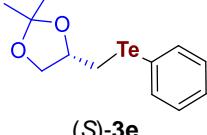
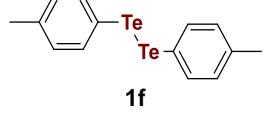
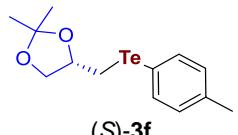
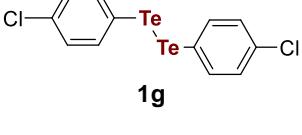
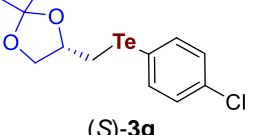
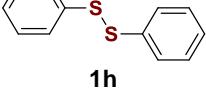
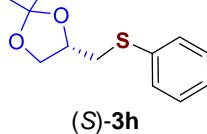
Primeiramente, foram testados disselenetos de difenila contendo substituintes elétron-doadores e elétron-retiradores, afim de verificar a influência de efeitos eletrônicos. Quando o disseleneto **1b**, contendo o grupo metoxila na posição *para*, foi utilizado não houve uma diferença significativa no rendimento, quando comparado ao disseleneto de difenila **1a**, os (*R*)-selenoéter **3a** e **3b** foram obtidos com 88% e 87% de rendimento respectivamente (Tabela 2, linhas 1-2). Ao ser empregado o disseleneto **1c**, possuindo o átomo de flúor na posição *para* é observado uma diminuição no rendimento, sendo o (*R*)-selenoéter **3c** isolado com 73% em 4 horas (Tabela 2, linha 3). Por sua vez, quando o disseleneto de dibutila **1d**, no qual o átomo de selênio encontra-se ligado diretamente a um carbono sp^3 , foi necessário um maior tempo reacional e o produto foi isolado em apenas 64% de rendimento. Dessa forma, a reação mostrou-se menos eficiente a grupos eletron-retiradores, uma vez que estes diminuem a densidade eletrônica no átomo de selênio, com isso, deixando o mesmo menos nucleofílico (Tabela 2, linha 4).

Buscando a obtenção de (*R*)-calcogenoéteres contendo os átomos de enxofre e telúrio, foram utilizados os diteluretos de difenila **1e** e diteluretos de difenila contendo substituintes elétron-doadores (Me) e elétron-retiradores (F) na posição *para*, também foi utilizado o dissulfeto de difenila **1h** para a síntese de (*R*)-tioéter **3h**. Assim, quando utilizando o ditelureto de difenila **1e** o (*R*)-teluroéter **3e** foi isolado em 87% de rendimento em apenas 5 horas (Tabela 2, linha 5). Quando utilizado os diteluretos substituídos **1f** e **1g** os respectivos produtos (*R*)-**3f** e (*R*)-**3g** foram obtidos em bons rendimentos, 79% e 71% respectivamente, observando-se um aumento quando utilizado o ditelureto contendo o grupo elétron-doador em comparação ao grupo elétron-retirador (Tabela 2, linhas 5-7). Por fim, foi possível ainda a síntese do (*R*)-feniltioéter **3h** a partir do dissulfeto de difenila **1h**, o mesmo foi isolado com 82% de rendimento em apenas 4 horas (Tabela 2, linha 8).

Esta metodologia foi estendida ao (*S*)-Solketal tosilado **2** com diferentes dicalcogenetos **1** (Tabela 3). De um modo geral os (*S*)-calcogenoéteres **3** foram obtidos em ótimos rendimentos, porém em alguns casos com rendimentos levemente inferiores ao enantiômero (*R*)-**3**.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 3. Síntese de (*S*)-calcogenoéteres **3**.^a

Linha	RYYR 1	Produto 3	Tempo (h)	Rend. (%) ^b		
					(<i>R</i>)- 3	(<i>S</i>)- 2
1	 1a	 (S)-3a	3	84		
2	 1b	 (S)-3b	5	79		
3	 1c	 (S)-3c	4	76		
4	 1d	 (S)-3d	6,5	63		
5	 1e	 (S)-3e	5	79		
6	 1f	 (S)-3f	4	71		
7	 1g	 (S)-3g	6	67		
8	 1h	 (S)-3h	4	78		

^aCondições Reacionais: Dicalcogeneto **1** (0,3 mmol), (*S*)-Solketal tosilado **2** (0,5 mmol), NaBH₄ (0,6 mmol) em PEG-400 (3,0 mL) sob atmosfera de N₂ a 50 °C. ^bRendimento isolado.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

De maneira semelhante, quando utilizado disselenetos de difenila **1a-c** foram observados melhores rendimentos quando comparados a utilização do disseleneto alifático **1d** (Tabela 3, linhas 1-4). Não foi observada uma diferença significativa de rendimento quando utilizado o disseleneto de difenila substituído com o grupo metoxila na posição *para* em relação ao disseleneto de difenila contendo o átomo de flúor na posição *para*, os respectivos (*S*)-selenoéteres **3b** e (*S*)-**3c** foram isolados com 79% e 76% de rendimento (Tabela 3, linhas 2-3).

Também foi possível a formação de (*S*)-teluroéteres **3**, e mais uma vez quando utilizado o ditelureto **1g** contendo o átomo de cloro na posição *para* o produto (*S*)-**3g** foi obtido em menor rendimento em comparação a utilização do ditelureto de difenila **1e** e o ditelureto de difenila com o grupo metila na posição *para* **1f** (Tabela 3, linhas 5-7). Foi testada a reação do (*S*)-Solketal tosilado **2** com o dissulfeto de difenila **1h**, e o enantiômero (*S*)-**3h** foi isolado em 78% após quatro horas de reação (Tabela 3, linha 8).

Todos calcogenoéteres **3** sintetizados foram caracterizados pelas técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H), ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN ¹³C) e cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas (CG-EM). A título de discussão dos dados espectrais, foi escolhido o (*R*)-selenoéter **3a** uma vez que o (*S*)-selenoéter **3a** possui dados espectrais idênticos.

No espectro de RMN ¹H do composto (*R*)-**3a** (Figura 13) é possível observar dois multipletos, o primeiro em 7,41-7,46 ppm com integral relativa de dois hidrogênios, referente aos dois hidrogênios das posições *ortho* (H-6 e H-6') do anel aromático ligado ao átomo de selênio e o outro em 7,14-7,18 ppm com integral relativa de três hidrogênios referentes aos átomos de hidrogênio ligados ao anel aromático nas posições *meta* e *para* H-7, H-7' e H-8.

Em 4,22-4,16 ppm é observado outro multiplet com integral relativa de um hidrogênio referente ao hidrogênio 4, em 4,00 ppm (*J* = 6,0 Hz e 8,4 Hz) e 3,60 ppm (*J* = 6,0 Hz e 8,4 Hz) é observado dois dupletos de dupletos, cada um com integral relativa de um hidrogênio, referentes aos hidrogênios da posição 3 e em 3,07 ppm (*J* = 5,0 Hz e 12,4 Hz) e 2,84 ppm (*J* = 8,2 Hz e 12,4 Hz) mais dois dupletos de dupletos, com integral relativa de um hidrogênio cada, referentes aos hidrogênios da posição 5. Por fim, é possível observar em

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

1,33 ppm ($J = 0,5$ Hz) e em 1,24 ppm ($J = 0,5$ Hz) dois dupletos, com integral relativa de 3 hidrogênios, referentes aos hidrogênios das metilas 1 e 2.

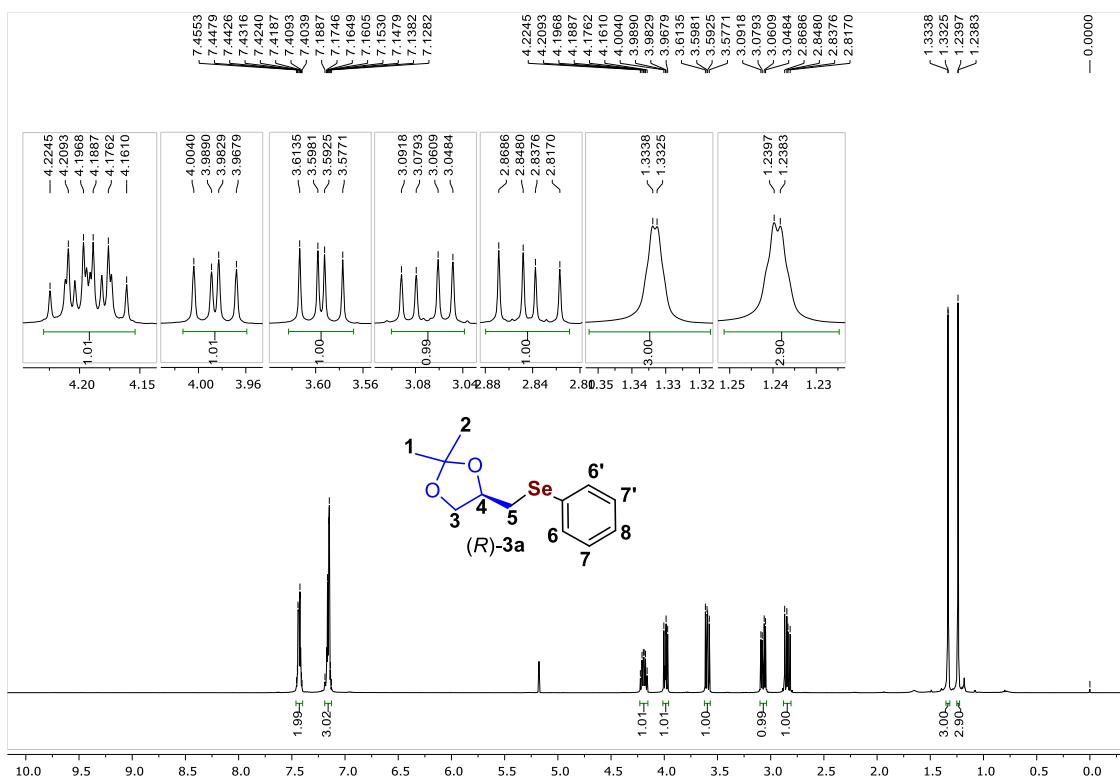


Figura 13: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **(R)-3a**

Analizando o espectro de RMN ^{13}C do composto **(R)-3a** (Figura 14) é possível observar dez sinais referentes aos doze carbonos existentes na molécula.

Destes, podemos destacar quatro sinais com deslocamentos em 133, 129,5, 129,2 e 127 ppm referentes aos seis carbonos do anel aromático. Em 109 ppm, podemos observar um sinal referente ao carbono quaternário 2. Posteriormente, é observado em 75, 69 e 31 ppm três sinais referentes aos carbonos 5, 4 e 6, respectivamente. Por fim, é observado dois sinais em 27 e 26 ppm, referentes aos carbonos 1 e 2.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

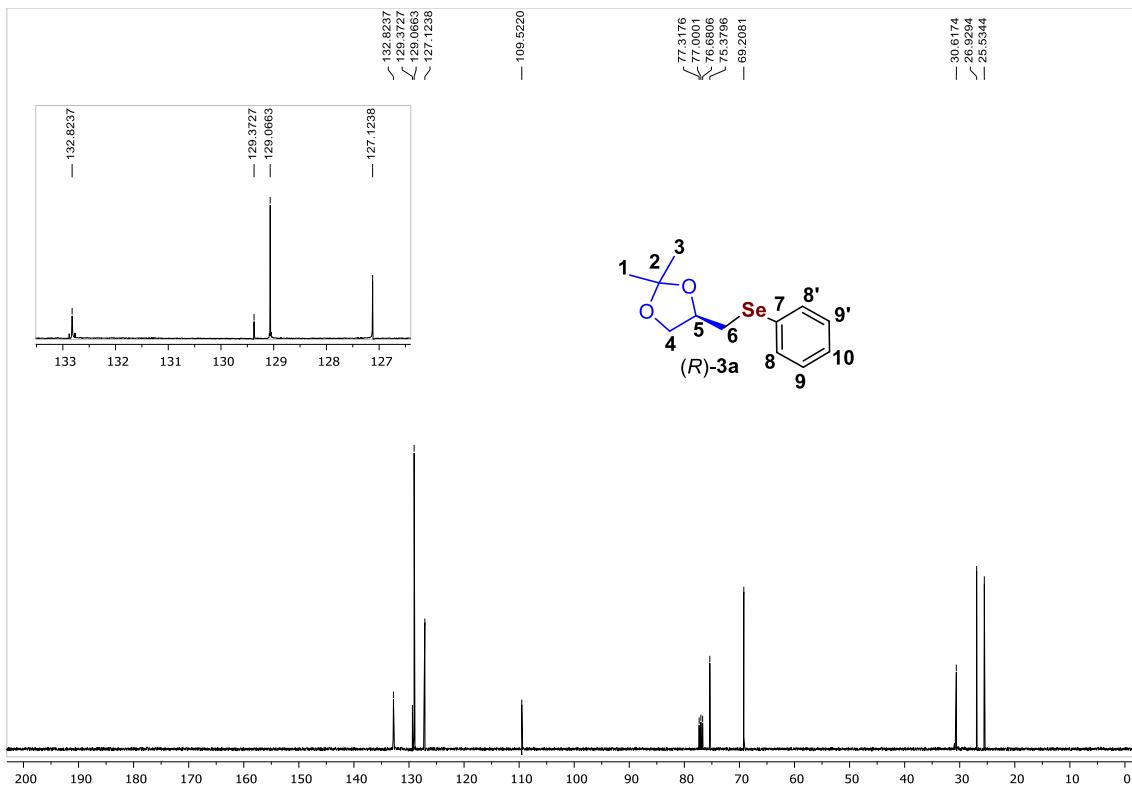


Figura 14. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto (R) -3a

Adicionalmente, foram realizados experimentos de RMN em duas dimensões e DEPT-135, a fim de confirmar as atribuições efetuadas a partir dos espectros de hidrogênio e carbono-13.

No espectro de RMN-2D HSQC, um experimento heteronuclear, são observados acoplamentos carbono-hidrogênio, à distância de uma ligação. Portanto, é possível evidenciar através da análise do espectro da Figura 15, os sinais que caracterizam as correlações entre os hidrogênios e os carbonos da molécula.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

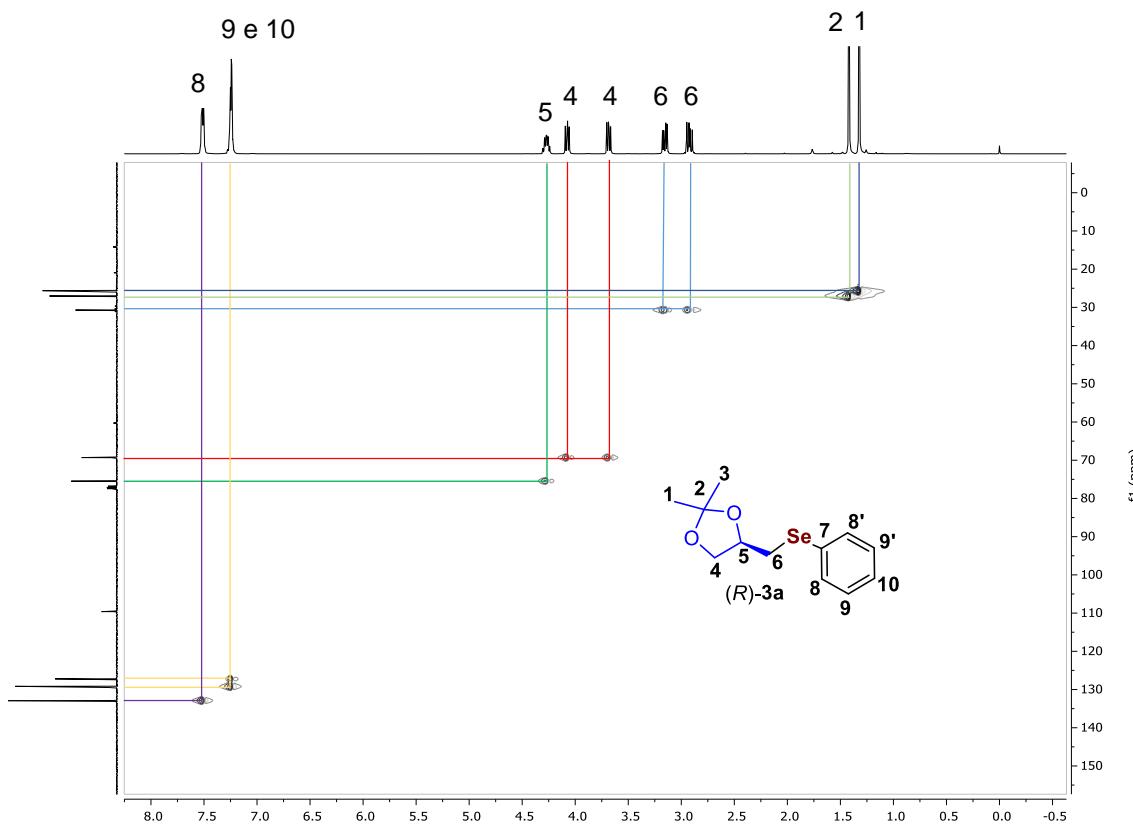


Figura 15. RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl₃) do composto (R)-3a

Observa-se que os sinais apresentados no espectro de RMN ¹H com deslocamentos químicos entre 1,33 e 1,24 ppm apresentam correlação com dois sinais no espectro de RMN ¹³C, em 27 e 26 ppm, respectivamente. Da mesma forma é interessante observar o desdobramento dos sinais referentes ao carbono 6. Os dupletos de dupletos observados em 3,07 e 2,84 ppm apresentam correlação com um sinal no espectro de RMN de ¹³C em 31 ppm. Observa-se a correlação entre os hidrogênios em 4,00 e 3,60 ppm do espectro de RMN ¹H com o sinal de RMN de ¹³C em 69 ppm, referente ao átomo de carbono 5. Adicionalmente, observa-se a correlação do sinal do multiplet de 4,22 a 4,16 ppm, no espectro de RMN de ¹H, e o sinal em 75 ppm do RMN de ¹³C. Por fim, é possível observar as correlações dos hidrogênios do anel aromático, observa-se a correlação do multiplet entre 7,14 a 7,18 ppm, no espectro de RMN de ¹H, com os sinais no RMN de ¹³C em 129,2 e 127 ppm, além da correlação do multiplet em 7,41 a 7,46 ppm, observado no RMN de ¹H, com o sinal em 133 ppm no espectro de RMN ¹³C. Essas correlações corroboram as atribuições realizadas anteriormente, com base nos espectros de RMN ¹H e ¹³C.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Com o intuito de identificar o padrão de substituição dos carbonos foi utilizada a técnica de DEPT-135, que apresenta os sinais referentes aos carbonos metílicos (CH_3) e metínicos (CH) em fase positiva e os carbonos metilênicos (CH_2) em fase oposta, além do desaparecimento dos sinais referentes a carbonos quaternários. Analisando o espectro de DEPT-135 do composto *(R)*-3a (Figura 16) é possível observar a presença de dois sinais em fase oposta, um em 69 ppm e outro em 31 ppm, referentes aos carbonos 4 e 6 respectivamente, com isso reforçam as atribuições realizadas.

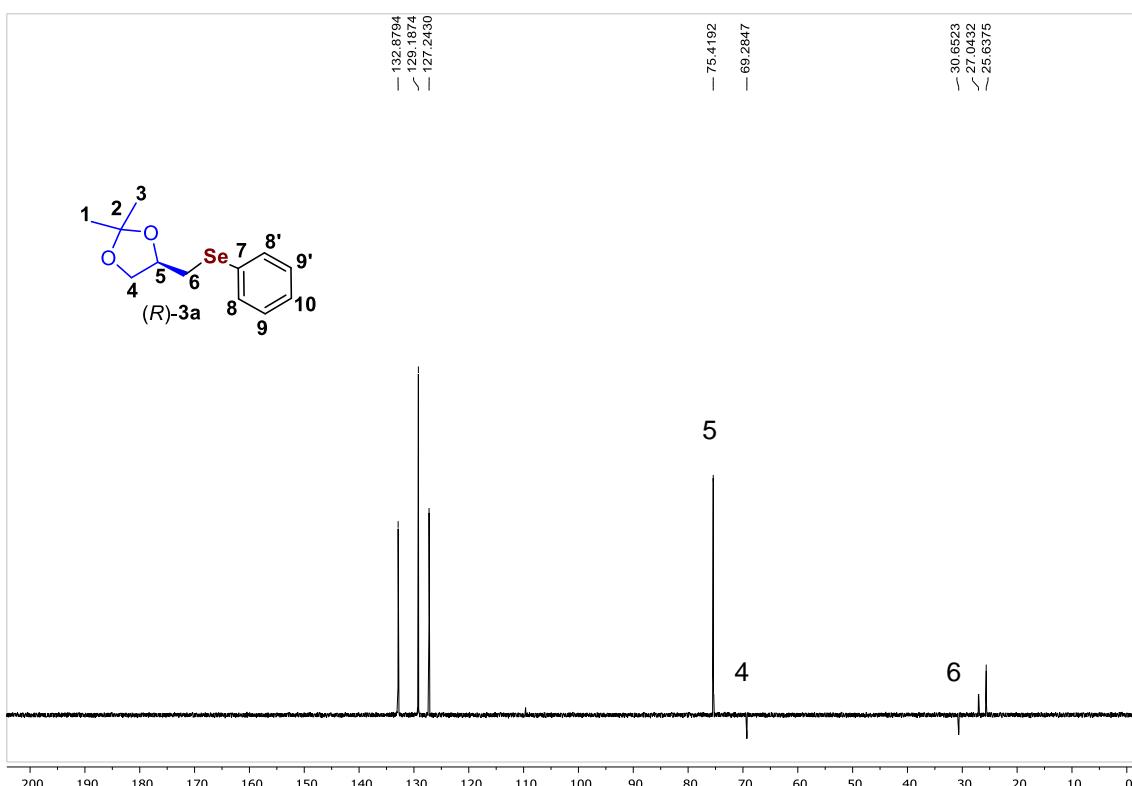


Figura 16. DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do composto *(R)*-3a

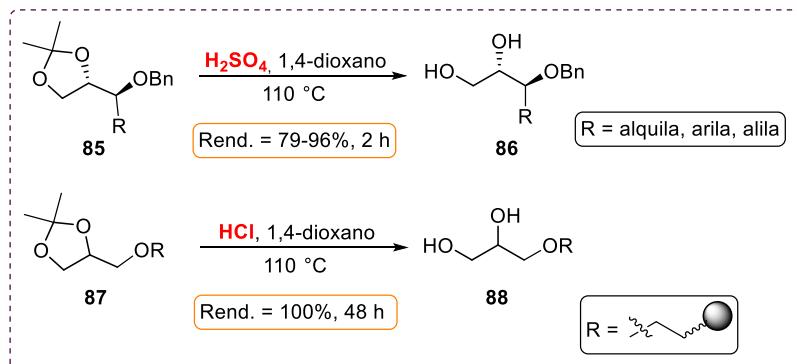
3.3. Síntese de *(R)*- ou *(S)*- 3-fenilcalcogenilpropan-1,2-dióis solúveis em água.

O núcleo 1,3-dioxalana é um eficiente substrato para a formação de 1,2-dióis, como relata Mulzer e Angermann em 1983. Os autores descrevem a 1,3-dioxalana **85** em uma reação de desproteção utilizando ácido sulfúrico e 1,4-dioxano a 110 °C durante duas horas, obtendo os produtos **86** com rendimento de 79-96%.⁵⁶ Recentemente, Speicher e colaboradores também fizeram uso da 1,3-dioxalana **87** em meio ácido para a formação de dióis **88**. A metodologia

⁵⁶ Mulzer, J.; Angermann, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2843.

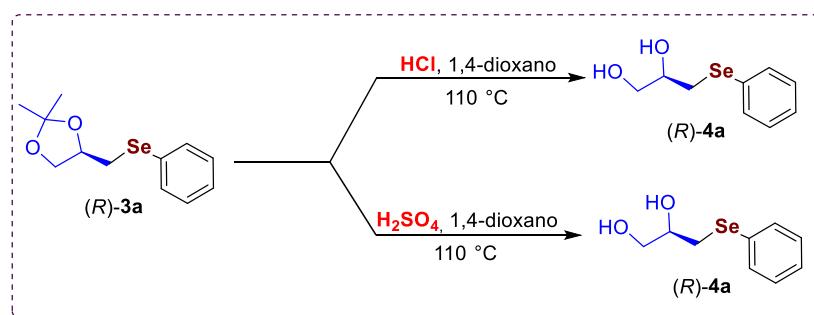
3. Apresentação e Discussão dos Resultados

desenvolvida utiliza ácido clorídrico em 1,4-dioxano, para a obtenção de rendimentos quantitativos, entretanto em 48 horas de reação (Esquema 22).⁵⁷

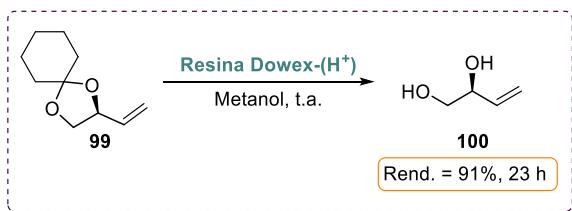


Esquema 22

Buscando a síntese de compostos organocalcogênios solúveis em meio aquoso, foi testada a reação de desproteção dos (*R*)-ou (*S*)-calcogenoéteres **3** sintetizados para a obtenção de 1,2-diôis contendo em sua estrutura átomos de enxofre, selênio ou telúrio.

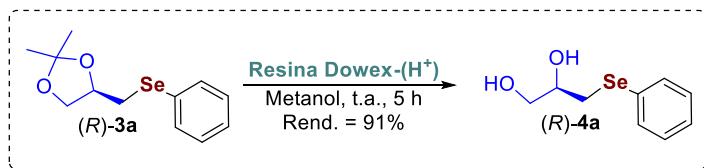


3. Apresentação e Discussão dos Resultados



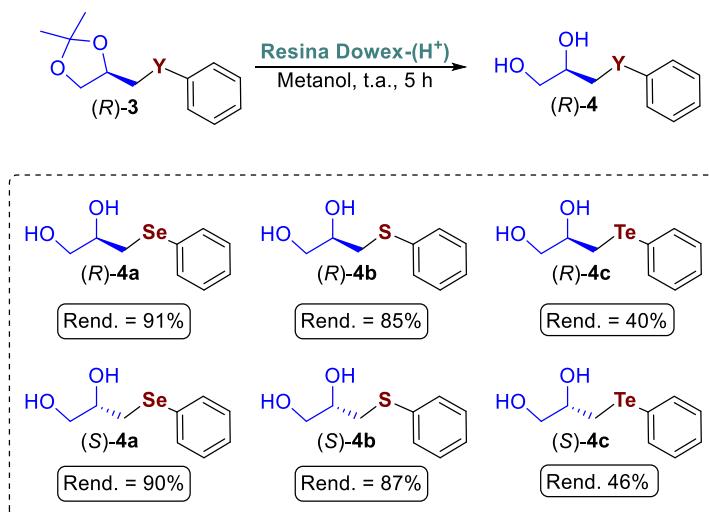
Esquema 24

Assim, utilizando a metodologia descrita por Bergmeier e Stanchina, que utiliza a resina ácida Dowex® como fonte prótica e metanol como solvente, o respectivo (*R*)-seleno-1,2-diol **4a** foi isolado em 91% de rendimento após 5 horas de reação (Esquema 25).



Esquema 25

Deste modo, a esta metodologia foi estendida ao enantiômero (*S*)-**3a** e os (*R*)- e (*S*)-calcogenoéteres **3e** e **3h** (Esquema 26). A utilização do (*S*)-selenoéter **3a** mostrou-se extremamente eficiente, obtendo-se o (*S*)-seleno-1,2-diol **3a** com 90% de rendimento. De forma semelhante, quando utilizado os (*R*)- e (*S*)-tioéteres **3h**, os respectivos (*R*)- e (*S*)-1,2-dióis **4b** foram isolados em 85% e 87% de rendimento, respectivamente. Por fim, também foi possível obter os (*R*)- e (*S*)-calcogenoéteres **3e** contendo o átomo de telúrio em 40% e 46% de rendimento, respectivamente (Esquema 26).



Esquema 26

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Após a síntese dos respectivos (*R*)- e (*S*)-fenilcalcogenil-propano-1,2-dióis **4** os mesmos foram submetidos a testes de solubilidade em água, no qual os compostos **4a**, **4b** e **4c** apresentaram solubilidade de 5 g/L, 4 g/L e 4 g/L, respectivamente.

Os produtos foram caracterizados por análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e carbono-13 (RMN ^{13}C). A título de discussão foi escolhido o composto (*R*)-seleno-1,2-diol **4a**.

No espectro de RMN ^1H do composto (*R*)-**4a** (Figura 17) é possível observar dois multipletos, o primeiro em 7,51-7,53 ppm com integral relativa de dois hidrogênios referente aos dois hidrogênios das posições *ortho* (H-6 e H-6') do anel aromático ligado ao átomo de selênio e o outro em 7,23-7,29 ppm com integral relativa de três hidrogênios referentes aos átomos de hidrogênio ligados ao anel aromático nas posições *meta* e *para*.

Em 3,78-3,82 ppm é observado outro multiplet com integral relativa de um hidrogênio referente ao hidrogênio da posição 4, em 3,71 ppm ($J = 11,3$ Hz e 3,4 Hz) e 3,56 ppm ($J = 11,3$ Hz e 6,2 Hz) é observado dois dupletos de dupletos, cada um com integral relativa de um hidrogênio, referentes aos hidrogênios da posição 3 e em 3,05 ppm ($J = 12,8$ Hz e 5,1 Hz) e 2,97 ppm ($J = 12,8$ Hz e 7,8 Hz) mais dois dupletos de dupletos, com integral relativa de um hidrogênio cada, referentes aos hidrogênios da posição 5. Ainda é possível observar em 2,59 ppm um singlet largo com integral relativa de dois hidrogênios referentes aos hidrogênios 1 e 2, ligados ao átomo de oxigênio.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

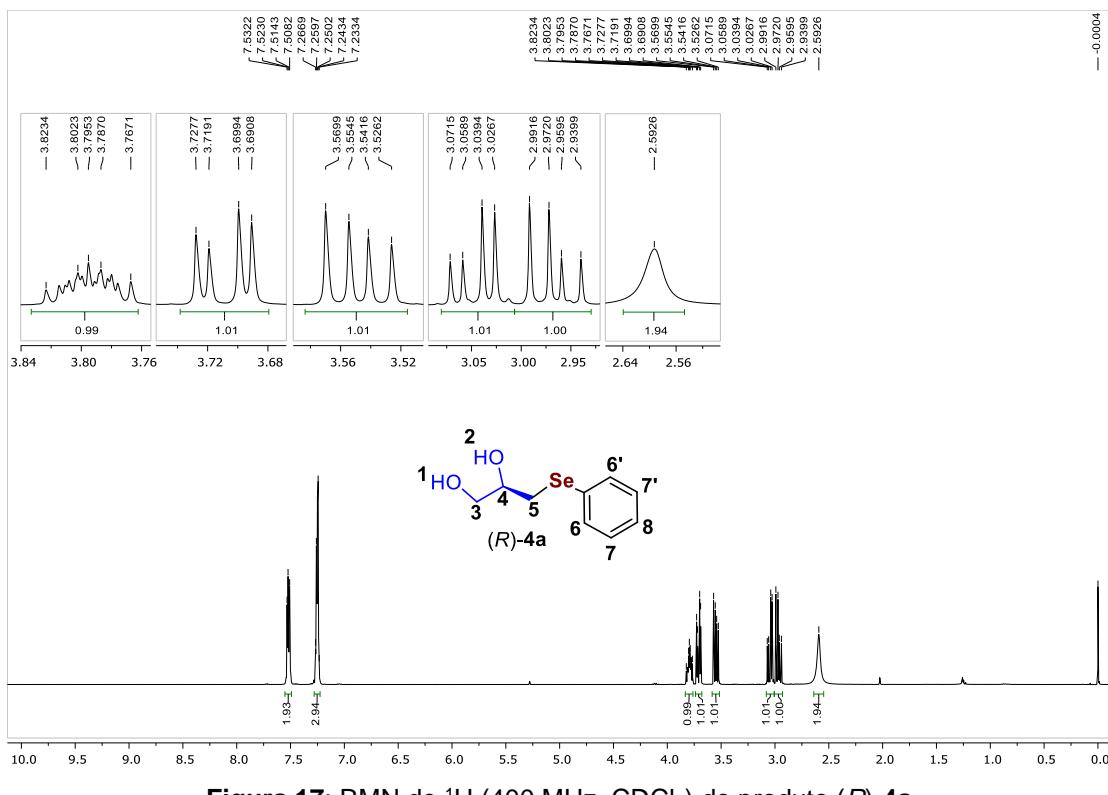


Figura 17: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (R)-4a

Analisando o espectro de RMN ^{13}C do composto (R)-4a (Figura 18) é possível observar seis sinais referentes aos nove carbonos existentes na molécula.

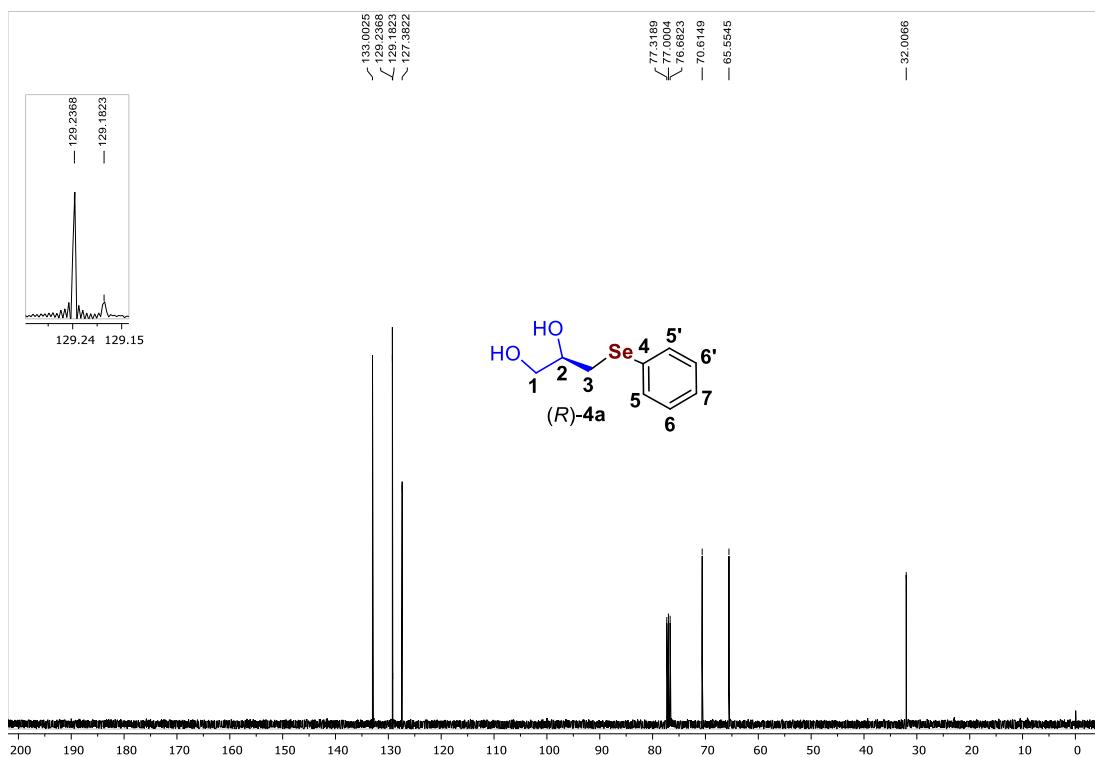


Figura 18: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto (R)-4a

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

É possível observar alguns sinais característicos, como por exemplo, em 129,18 ppm o sinal referente ao átomo de carbono 4 do anel aromático diretamente ligado ao átomo de selênio, em 70 ppm e 66 ppm é possível observar os sinais referentes aos carbonos 1 e 2, respectivamente. Por fim, em 32 ppm é possível observar o sinal do carbono 3, diretamente ligado ao átomo de selênio.

Após essas análises é possível concluir que foi obtido o produto desejado, uma vez que é possível observar a ausência de sinais característicos (sinais das metilas) do (*R*)-selenoéter **3a** nos espectros do (*R*)-seleno-1,2-diol **4a**.

4. Considerações Finais

4. Considerações Finais

Após o termo do trabalho e realizando uma avaliação dos resultados obtidos frente aos objetivos propostos inicialmente, ao qual visavam à síntese de (*R*)- ou (*S*)-calcogenoéteres e posterior formação dos respectivos 1,2-diôis, pode-se afirmar que o nosso objetivo foi alcançado com êxito.

Através da metodologia descrita por nosso grupo para a síntese de calcogenoéteres derivados do glicerol, foi possível sintetizar dezesseis calcogenoéteres enantiomericamente puros, mostrando a eficiência desta metodologia e aumentando nossos estudos na obtenção de novos compostos contendo átomos de organocalcogênios e o núcleo 1,3-dioxalana em sua estrutura.

Além disso, os (*R*)- e (*S*)-selenoéteres **3a** e (*R*)- e (*S*)-tioéteres **3h** foram desprotegidos de maneira efetiva, utilizando a resina ácida Dowex® em apenas cinco horas. Através de pesquisas científicas, é descrito que a solubilidade em meio aquoso gera boas perspectivas de estudos quanto às atividades biológicas e farmacológicas dos compostos sintetizados.

Quanto às perspectivas referentes ao trabalho desenvolvido, é de que os compostos sintetizados possam ser empregados como catalizadores em importantes transformações químicas em síntese assimétrica. Além de realizar estudos detalhados quanto às propriedades biológicas e farmacológicas dos mesmos, uma vez que já é descrito que os compostos na forma racêmica apresentaram boas perspectivas quanto à atividade antioxidante.

5. Parte Experimental

5. Parte Experimental

5.1. Materiais e Métodos

5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram obtidos em espetrômetros de RMN Bruker DPX, que operam nas frequências de 300, 400 e 600 MHz (Departamento de Química – UFSM, UCS, UFSCar). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espetros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, sl = simpleto largo, d = duploto, dd = duploto de dupletos, t = tripleto e m = multipleto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.2. Espectrometria de massas de baixa resolução

Os espectros de massa (EM) de baixa resolução foram medidos em um cromatógrafo gasoso acoplado a um espetrômetro de massas Shimadzu GCMS-QP2010 (Central Analítica – Centro de Ciências Química, Farmacêuticas e de Alimentos – Universidade Federal de Pelotas – UFPel – Pelotas – RS). Seus fragmentos estão descritos na relação entre unidade de massa atômica e sua carga (m/z), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%).

5.1.3. Espectrometria de massas de alta resolução

Os espectros de massa de alta resolução (EMAR) foram realizados na Puntifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul em Porto Alegre (PUC-RS), em um espetrômetro de massas LTQ Orbitrap Discovery (Thermo Fisher Scientific).

5.1.4. Polarímetro

As análises de rotação óptica para os compostos quirais foram realizadas em um polarímetro JASCO P-2000 utilizando soluções com diclorometano (CH_2Cl_2) como solvente. Os experimentos foram realizados no Instituto de Química da UFRGS.

5. Parte Experimental

5.1.5. Ponto de fusão

Os valores de ponto de fusão (P. F.) foram determinados em um aparelho Marte, modelo PDF III com precisão de 0,1 °C.

5.1.6. Solventes e reagentes

Os solventes hexano, acetato de etila e diclorometano foram purificados através de destilação simples. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. Os materiais de partida não disponíveis comercialmente ou de difícil aquisição utilizados foram sintetizados no Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da UFPel, sendo que os reagentes necessários para as sínteses dos mesmos, foram obtidos comercialmente.

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se sílica gel 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente hexano ou uma mistura de hexano/acetato de etila, de acordo com as polaridades dos produtos obtidos. As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais (Sílica G/UV₂₅₄ 0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, luz ultravioleta, iodo, e solução ácida de vanilina.

5.2. Procedimentos Experimentais

5.2.1. Procedimento para preparação dos dicalcogenetos de diorganoila 1a-c e 1e-g.

Em um balão de 100 mL de duas bocas munido de agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio, conectou-se um condensador de refluxo, adicionou-se magnésio metálico (0,75 g; 31 mmol), iodo e THF (5 mL). Em seguida, com a ajuda de um funil de adição de líquidos foram adicionados aproximadamente 17% de uma solução de brometo de arila (30 mmol) em THF (25 mL). Após alguns minutos de agitação (ou seja, após o desaparecimento da coloração do iodo, indicando o início da reação), foi adicionado gota a gota o restante da solução de brometo de arila, e mantido sob agitação até que praticamente todo o magnésio fosse consumido. Em seguida, substituiu-se rapidamente o funil de adição de líquidos por um de adição de sólidos, através do qual passou-se a adicionar selênio elementar (2,45 g; 31 mmol) em pequenas porções por um período de 30 minutos. Após o consumo de todo o

5. Parte Experimental

selênio adicionou-se, cuidadosamente, uma solução saturada de cloreto de amônio. Deixou-se o sistema aberto por 12 horas para que ocorresse a oxidação para dicalcogeneto de diorganoila. A reação foi extraída com acetato de etila (5×100 mL), seca sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto, quando sólido, foi obtido puro após recristalização em hexano.

5.2.3. Procedimento para preparação do (R)- ou (S)-Solketal tosilado 2

Em um balão de 100 mL e duas bocas, adicionou-se o (R)- ou (S)-Solketal (20 mmol; 2,64 g), em seguida adicionou-se a piridina (200 mmol; 16 mL) e deixou-se homogeneizar por alguns minutos. Após a homogeneização adicionou-se o cloreto de tosila (21,7 mmol; 5 g). Deixou-se a reação sob agitação magnética e a temperatura ambiente até o consumo do cetal e a formação do produto **2**. O produto foi extraído do meio reacional com acetato de etila e água destila, seco com sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. A mistura remanescente foi purificada por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando acetato de etila e hexano como eluentes (1:4) e os produtos foram obtidos em 82% e 79% de rendimento para os compostos (R)-**2** e (S)-**2** respectivamente, sendo ambos na forma de um líquido incolor.

5.2.4. Procedimento para a síntese de (R)- ou (S)- calcogenoéteres 3

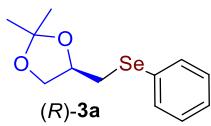
Em um balão de 25 mL de duas bocas, munido de agitação magnética e atmosfera inerte de nitrogênio a temperatura ambiente foi adicionado o dicalcogeneto **1** (0,3 mmol), polietilenoglicol PEG-400 (3 mL) e hidreto de boro e sódio NaBH_4 (0,6 mmol). Após cerca de 30 minutos foi adicionado o (R)- ou (S)-Solketal tosilado **2** (0,5 mmol) e a mistura reacional foi aquecida a temperatura de 50 °C, e a reação passou a ser acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), até o completo consumo do material de partida **2**. Após, o produto foi extraído com água destila e acetato de etila, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O bruto da reação foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente

5. Parte Experimental

5.2.5. Procedimento para a síntese de (*R*)- ou (*S*)-3-fenilcalcogenilpropan-1,2-diôis 4

Em um balão de 25 mL foi adicionado o (*R*)- ou (*S*)-calcogenoéter (1,0 mmol), a resina Dowex® 50WX8, 20-50 mesh (1,122 g) e metanol (2,3 mL) como solvente. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 5 horas. Após, a reação foi filtrada em metanol e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando hexano/acetato de etila (3:7) como eluente.

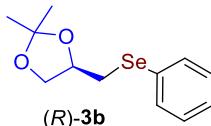
5.2.6. Dados Espectrais



(*R*)-2,2-Dimetil-4-(fenilselenilmetil)-1,3-dioxolana

3a:

Rendimento: 0,120 g (88%); óleo amarelo; $[\alpha]_D^{20}$: + 28,22 (c 0,36; CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,46-7,40 (m, 2H, Ar-H); 7,19-7,13 (m, 3H, Ar-H); 4,22-4,16 (m, 1H, O-CH); 3,99 (dd, J = 8,4 e 6,0 Hz, 1H, O- CH_2); 3,60 (dd, J = 8,4 e 6,2 Hz, 1H, O- CH_2); 3,07 (dd, J = 12,4 e 5,0 Hz, 1H, Se- CH_2); 2,84 (dd, J = 12,4 and 8,2 Hz, 1H, Se- CH_2); 1,33 (d, J = 0,5 Hz, 3H, C- CH_3); 1,24 (d, J = 0,6 Hz, 3H, C- CH_3). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 132,9 129,5; 129,2; 127,2; 109,6; 75,5; 69,3; 30,7; 27,0; 25,6; EM: m/z (int. rel.) 272 (18,2); 157 (11,8); 115 (14,6); 101 (60,5); 43 (100,0). EMAR (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Se} [\text{M}+\text{OH}]^+$: 289,0343; encontrado: 289,0338.



(*R*)-4-(4-Metoxifenilselanilmetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolana **3b:**

Rendimento: 0,131 g (87%); óleo amarelo; $[\alpha]_D^{20}$: + 21,22 (c 0,47, CH_2Cl_2); RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,42-7,38 (m, 2H, Ar-H); 6,74-6,71 (m, 2H, Ar-H); 4,20-4,14 (m, 1H, O-CH); 3,98 (dd, J = 8,4 e 6,0 Hz, 1H, O- CH_2); 3,70 (s, 3H, O- CH_3); 3,56 (dd, J = 8,4 e 6,3 Hz, 1H, O- CH_2); 2,99 (dd, J = 12,3 e 5,0 Hz, 1H, Se- CH_2); 2,77 (dd, J = 12,3 e 8,3 Hz, 1H, Se- CH_2); 1,32 (d, J = 0,6 Hz, 3H, C- CH_3); 1,24 (d, J = 0,6 Hz, 3H, C- CH_3). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 159,5; 135,8; 119,0; 114,9; 109,5; 75,5; 69,3; 55,2; 31,6; 27,0; 25,6. EM: m/z (int. rel.) 302 (72,1); 187 (72,1); 115 (29,4); 101 (96,4); 43 (100,0). EMAR (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Se} [\text{M}+\text{OH}]^+$: 319,0449; encontrado: 319,0443.

5. Parte Experimental



Rendimento: 0,106 g (73%); óleo amarelo; $[\alpha]_D^{20}$: + 21,63 (c 0,50, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,44 (dd, J = 8,7 e 5,4 Hz, 2H, Ar-H); 6,89 (t, J = 8,7, 2H, Ar-H); 4,21-4,15 (m, 1H, O-CH); 4,00 (dd, J = 8,4 e 6,0 Hz, 1H, O- CH_2); 3,59 (dd, J = 8,4 e 6,2 Hz, 1H, O- CH_2); 3,02 (dd, J = 12,4 e 5,2 Hz, 1H, Se- CH_2); 2,82 (dd, J = 12,4 e 8,0 Hz, 1H, Se- CH_2); 1,34 (s, 3H, C- CH_3); 1,25 (s, 3H, C- CH_3). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162,5 (d, $J_{\text{C}-\text{F}}$ = 246,6 Hz); 135,6 (d, $J_{\text{C}-\text{F}}$ = 7,9 Hz); 123,7 (d, $J_{\text{C}-\text{F}}$ = 3,3 Hz); 116,3 (d, $J_{\text{C}-\text{F}}$ = 21,4 Hz); 109,6; 75,3; 69,2; 31,5; 26,9; 25,5. EM: m/z (int. rel.) 290 (39,0); 175 (35,7); 115 (11,1); 101 (83,8); 43 (100,0). EMAR (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FO}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{OH}]^+$: 307,0249; encontrado: 307,0245.



Rendimento: 0,081 g (64%); óleo amarelo; $[\alpha]_D^{20}$: + 33,21 (c 0,48; CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm) = 4,25-4,20 (m, 1H, O-CH); 4,07 (dd, J = 8,3 e 6,0 Hz, 1H, O- CH_2); 3,63 (dd, J = 8,3 e 6,4 Hz, 1H, O- CH_2); 2,72 (dd, J = 12,4 e 5,2 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Se-Bu}$); 2,59-2,51 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-Se-CH}_2$); 1,58 (quint, J = 7,4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 1,36 (s, 3H, C- CH_3); 1,33 (sex, J = 7,4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 1,29 (s, 3H, C- CH_3); 0,85 (t, J = 7,4, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) δ (ppm) = 109,6; 76,0; 69,5; 32,6; 30,0; 26,4; 25,7; 24,5; 22,9; 13,6. EM: m/z (int. rel.) 252 (28,7); 101 (74,6); 43 (100,0). EMAR (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{OH}]^+$: 269,0656; econtrado: 269,0653.



Rendimento: 0,140 g (87%); óleo alaranjado; $[\alpha]_D^{20}$: + 17,10 (c 0,20; CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) = 7,77-7,73 (m, 2H, Ar-H); 7,32-7,18 (m, 3H, Ar-H); 4,40-4,32 (m, 1H, O-CH); 4,12 (dd, J = 8,3 e 5,9 Hz, 1H, O- CH_2); 3,61 (dd, J = 8,3 e 6,5 Hz, 1H, O- CH_2); 3,15 (dd, J = 11,9 e 5,1 Hz, 1H, Te- CH_2); 2,98 (dd, J = 11,9 e 8,1 Hz, 1H, Te- CH_2); 1,42 (d, J = 0,5 Hz, 3H, C- CH_3); 1,33 (d, J = 0,6 Hz, 3H, C- CH_3). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 138,6;

5. Parte Experimental

129,3; 127,9; 110,9; 109,7; 76,6; 70,4; 27,1; 25,7; 11,9. EM: *m/z* (int. rel.) 322 (45,5); 207 (62,5); 115 (45,7); 101 (18,2); 77 (100,0); 43 (62,6). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₂H₁₆O₂Te [M+OH]⁺: 339,0240; encontrado: 339,0233.



Rendimento: 0,133 g (79%); óleo alaranjado; $[\alpha]_D^{20}$: + 14,44 (c 0,57; CH₂Cl₂); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) = 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ar-H); 7,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ar-H); 4,38-4,29 (m, 1H, O-CH); 4,10 (dd, *J* = 8,3 e 5,9 Hz, 1H, O-CH₂); 3,59 (dd, *J* = 8,3 e 6,6 Hz, 1H, O-CH₂); 3,11 (dd, *J* = 11,9 e 5,0 Hz, 1H, Te-CH₂); 2,93 (dd, *J* = 11,9 e 8,3 Hz, 1H, Te-CH₂); 2,33 (s, 3H, Ar-CH₃); 1,42 (s, 3H, C-CH₃); 1,32 (s, 3H, C-CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 139,0; 138,0; 130,2; 109,6; 106,6; 76,7; 70,3; 27,1; 25,7; 21,1; 11,8. EM: *m/z* (int. rel.) 336 (30,1); 221 (39,2); 115 (29,1); 101 (12,6); 91 (100,0); 43 (62,2). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₃H₁₈O₂Te [M+OH]⁺: 353,0396; encontrado: 353,0376.



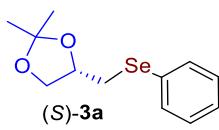
Rendimento: 0,126 g (71%); óleo alaranjado; $[\alpha]_D^{20}$: + 11,93 (c 0,57; CH₂Cl₂); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) = 7,69-7,64 (m, 2H, Ar-H); 7,20-7,15 (m, 2H, Ar-H); 4,39-4,30 (m, 1H, O-CH); 4,11 (dd, *J* = 8,2 e 5,9 Hz, 1H, O-CH₂); 3,61 (dd, *J* = 8,2 e 6,5 Hz, 1H, O-CH₂); 3,12 (dd, *J* = 11,9 e 5,3 Hz, 1H, Te-CH₂); 2,99 (dd, *J* = 11,9 e 7,7 Hz, 1H, Te-CH₂); 1,42 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H, C-CH₃); 1,33 (d, *J* = 0,5 Hz, 3H, C-CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 140,0; 134,5; 129,5; 109,8; 108,5; 76,4; 70,3; 27,0; 25,7, 12,5. EM: *m/z* (int. rel.) 356 (19,4); 241 (31,9); 115 (36,3); 101 (28,4); 43 (100,0). EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₂H₁₅ClO₂Te [M+OH]⁺: 372,9850; encontrado: 372,9831.



Rendimento: 0,092 g (82%); óleo amarelado; $[\alpha]_D^{20}$: + 28,16 (c 0,61; CH₂Cl₂); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7,39-7,35 (m, 2H, Ar-H); 7,31-7,26 (m, 2H, Ar-H); 7,22-7,17 (m, 1H, Ar-H); 4,28-4,20 (m, 1H, O-CH); 4,08 (dd, *J* = 8,4 e 5,7

5. Parte Experimental

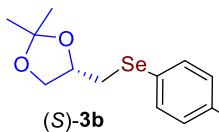
Hz, 1H, O-CH₂); 3,75 (dd, *J* = 8,4 e 5,8 Hz, 1H, O-CH₂); 3,22 (dd, *J* = 13,3 e 4,7 Hz, 1H, S-CH₂); 2,94 (dd, *J* = 13,3 e 8,1 Hz, 1H, S-CH₂); 1,43 (d, *J* = 0,5 Hz, 3H, C-CH₃); 1,33 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H, C-CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ = 135,4; 129,6; 129,0; 126,4; 109,6; 74,7; 68,7; 37,1; 26,9; 25,5. MS: m/z (int. rel.) 224 (38,5); 123 (13,8); 109 (16,3); 101 (88,7); 43 (100,0) EMAR (ESI): m/z calculado para C₁₂H₁₆O₂S [M+H]⁺: 225,0944; encontrado: 225,0935.



(S)-2,2-Dimetil-4-(fenilselenilmetil)-1,3-dioxolana

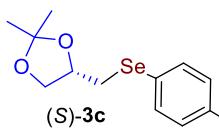
3a:

Rendimento: 0,114 g (84%); óleo amarelado; [α]_D²⁰: - 34,15 (c 0,86; CH₂Cl₂); Os dados espectrais de RMN ¹H, ¹³C, EM e EMAR são idênticos em todos os aspectos ao enantiômero (*R*)-(+)**3a**.



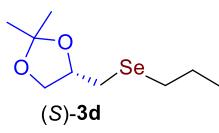
(S)-4-(4-Metoxifenilselanilmetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolana **3b:**

Rendimento: 0,119 g (79%); óleo amarelado; [α]_D²⁰: - 30,10 (c 0,48; CH₂Cl₂); Os dados espectrais de RMN ¹H, ¹³C, EM e EMAR são idênticos em todos os aspectos ao enantiômero (*R*)-(+)**3b**.



(S)-4-(4-Fluorenenilselanilmetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolana **3c:**

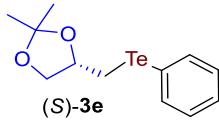
Rendimento: 0,110 g (76%); óleo amarelado; [α]_D²⁰: - 26,66 (c 0,20; CH₂Cl₂); Os dados espectrais de RMN ¹H, ¹³C, EM e EMAR são idênticos em todos os aspectos ao enantiômero (*R*)-(+)**3c**.



(S)-4-Butilselanilmetil-2,2-dimetil-1,3-dioxolana

3d:

Rendimento: 0,079 g (63%); óleo amarelado; [α]_D²⁰: - 32,67 (c 0,48; CH₂Cl₂); Os dados espectrais de RMN ¹H, ¹³C, EM e EMAR são idênticos em todos os aspectos ao enantiômero (*R*)-(+)**3d**.



(S)-2,2-Dimetil-4-(feniltelanilmetil)-1,3-dioxolana

3e:

Rendimento: 0,127 g (79%); óleo alaranjado; [α]_D²⁰: - 20,42 (c 0,48; CH₂Cl₂);

5. Parte Experimental

Os dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , EM e EMAR são idênticos em todos os aspectos ao enantiômero (R) - $(+)$ -**3e**.



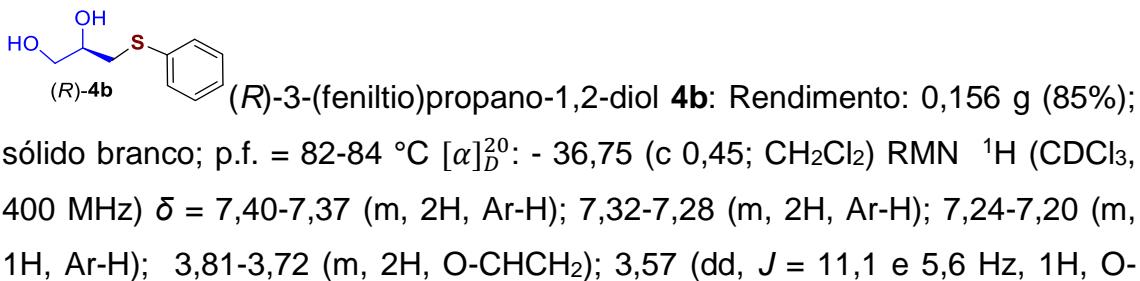
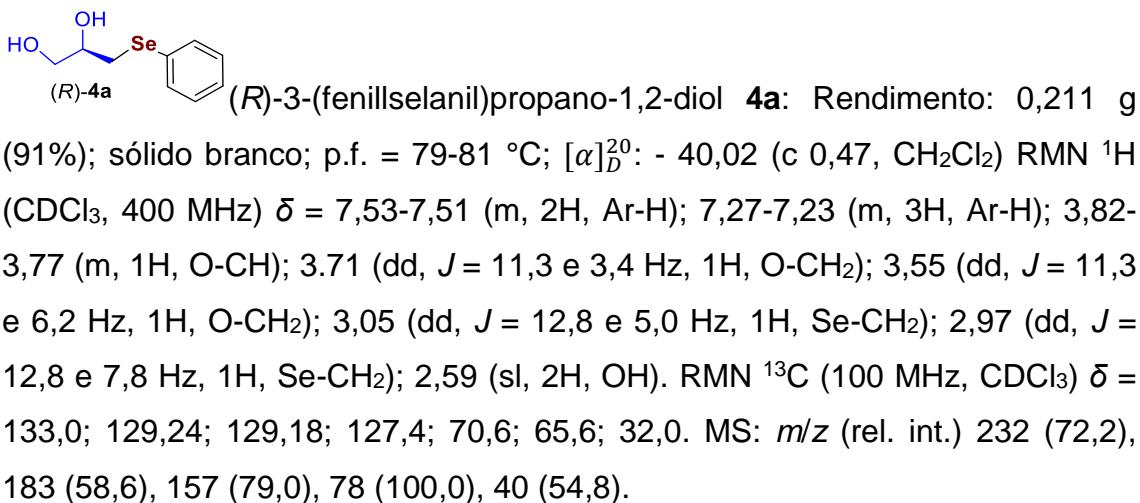
Rendimento: 0,239 g (71%); óleo alaranjado; $[\alpha]_D^{20}$: - 17,27 (c 0,44; CH_2Cl_2); Os dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , EM e EMAR são idênticos em todos os aspectos ao enantiômero (R) - $(+)$ -**3f**.



Rendimento: 0,119 g (67%); óleo alaranjado; $[\alpha]_D^{20}$: - 18,12 (c 0,49; CH_2Cl_2); Os dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , EM e EMAR são idênticos em todos os aspectos ao enantiômero (R) - $(+)$ -**3g**.

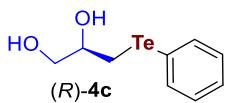


Rendimento: 0,087 g (78%); óleo amarelado; $[\alpha]_D^{20}$: - 31,97 (c 0,36; CH_2Cl_2); Os dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , EM e EMAR são idênticos em todos os aspectos ao enantiômero (R) - $(+)$ -**3h**.

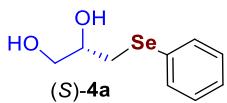


5. Parte Experimental

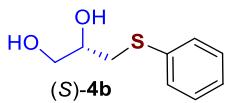
CH₂); 3,09 (dd, *J* = 13,8 e 4,8 Hz, 1H, S-CH₂); 2,99 (dd, *J* = 13,8 e 8,0 Hz, 1H, S-CH₂); 2,98 (sl, 1H, OH); 2,38 (sl, 1H, OH). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ = 134,8; 130,0; 129,1; 126,7; 69,8; 65,1; 37,7. MS: *m/z* (rel. int.) 184 (33,3); 123 (38,8); 109 (35,9); 43 (62,3), 40 (100,0).



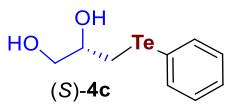
(*R*)-3-(Feniltelanil)propano-1,2-diol **4c**: Rendimento: 0,056 g (40%); sólido branco; [α]_D²⁰: - 20,38 (c 0,57, CH₂Cl₂); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7,77-7,73 (m, 2H, Ar-H); 7,33-7,27 (m, 1H, Ar-H); 7,24-7,18 (m, 2H, Ar-H); 3,90-3,83 (m, 1H); 3,75 (dd, *J* = 11,1 e 3,4 Hz, 1H); 3,56 (dd, *J* = 11,1 e 6,5 Hz, 1H); 3,06 (dd, *J* = 12,4 e 5,3 Hz, 1H); 2,99 (dd, *J* = 12,4 e 7,6 Hz, 1H); 2,06 (sl, 2H, OH). RMN ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 138,4; 129,3; 127,9; 111,4; 71,9; 66,5; 13,6. MS: *m/z* (int. rel.) 282 (23,6); 207 (30,9); 77 (100,0); 43 (21,1).



(*S*)-3-(Fenilselanil)propano-1,2-diol **4a**: Rendimento: 0,209 g (90%); sólido branco; [α]_D²⁰: + 33,31 (c 0,49; CH₂Cl₂). Os dados espectrais de RMN ¹H, ¹³C, EM e EMAR são idênticos em todos os aspectos ao enantiômero (*R*)-(-)-**4a**.



(*S*)-3-(Feniltio)propano-1,2-diol **4a**: Rendimento: 0,160 g (87%); sólido branco; [α]_D²⁰: + 35,32 (c 0,57; CH₂Cl₂). Os dados espectrais de RMN ¹H, ¹³C, EM e EMAR são idênticos em todos os aspectos ao enantiômero (*R*)-(-)-**4b**.



(*R*)-3-(Feniltelanil)propano-1,2-diol **4c**: Rendimento: 0,065 g (40%); sólido branco; [α]_D²⁰: + 27,28 (c 0,80, CH₂Cl₂); Os dados espectrais de RMN ¹H, ¹³C, EM e EMAR são idênticos em todos os aspectos ao enantiômero (*R*)-(-)-**4c**.

6. Referências Bibliográficas

6. Referências Bibliográficas

1. Thall, E. *J. Chem. Ed.* **1996**, 481
2. Pinheiro, S.; Ferreira, V. *Quím. Nova* **1998**, 21, 312.
3. a) Aitken, R. A.; Gopal, J. *Asymmetric Synthesis*; Aitken, R. A.; Kilényi, S. N.; Editors, Blackie Academic & Professional, London **1994**, cap. 4; b) Pinheiro, S.; Saraiva, A. S.; Campos, M. P. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, 7, 353.
4. Wainer, I. W.; *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*; Marcel Dekker Inc. NY, **1993**.
5. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale, Challenges, Approaches and Solutions* Blaser, H. – U.; Schmidt, E.; Eds.; Wiley/VCH, Weinheim, **2004**.
6. Rossen, K.; Weissman, S. A.; Sager, J.; Reamer, R. A.; Askin, D.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6419. b) Rossen, K.; Pye, P. J.; Di Michele, L. M.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6823. c) Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. *J. J. Chem. Rev.* **2006**, 106, 2734.
7. Trost, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5348.
8. Bolm, C.; Gladysz, J. Eds. *Chem Rev.* **2003**, 103, 2761
9. a) Mugesh, G.; Mont, W-W.; Sies, H. *Chem Rev.* **2001**, 101, 2125. b) Nogueira, C.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255. c) Zeni, G.; Lüdtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 1032. d) Beletskaya, I.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1596. e) Ninomiya, M.; Garud, D. R.; Koketsu, M. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255, 2968. f) Nogueira, C.; Rocha, J. B. T. *Arch. Toxicol.* **2011**, 85, 1313. g) Perin, G.; Alves, D. A.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. J. *Chemistry Select* **2016**, 2, 205.
10. a) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry*. In *Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag; Heidelberg, **2000**. b) Kato, S. *Chalcogenocarboxylic Acid Derivatives*. In *Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag; Heidelberg, **2005**. c) Page, P. C. B. *Organosulfur Chemistry I*. In *Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag; Heidelberg, **1999**. d) Schaumann, E. *Sulfur-Mediated Rearrangements*. In *Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag; Heidelberg, **2007**. e) Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Tellurium in Organic Synthesis*, Elsevier, **2007**. f) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions*, Wiley-VCH, Germany, **2012**. g) Toru, T.; Bolm, C.

6. Referências Bibliográficas

- Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH, Germany, **2008**.
- 11.a) Zeni, G.; Panatieri, R. B.; Lissner, E.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Chem. Rev.* **2001**, 3, 819. b) Marino, J. P.; McClure, M. S.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1664. c) Alves, D.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 50, 8461
12. a) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1277. b) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefane, Acc. *Chem. Res.* **2003**, 36, 731. c) Petragnani, N.; Stefani, H. Acc. *Chem. Res.* **2003**, 36, 731. d) Comasseto, J. V.; Gariani, R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8447. e) Fredendahl, D. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649.
13. Shashank, Mishra; Ervann Jeanneu, Stphane Daniele. *Polyhedron* **2010**, 29, 500. b) Shimizu, Y.; Oikawa, K.; Nakayama, K-I; Guillon, D. *Mater. Chem.*, **2007**, 17, 4223. c) Mei, J.; Diao, Y.; Appleton, A. L.; Fang, L.; Bao, Z. *J. Mater. Chem.* **2007**, 17, 4223
14. a) Parnham, M. J.; Kind, S. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, 33, 3247. b) Sun, X.; Wong, J. R.; Song, K.; Chen, L. B. *Clin Cancer Res* **1996**, 2, 1335. c) Pedraza-Chaverri, J.; González-Orozco, A. N.; Maldonado, P. D.; Barrera, D.; Medina-Campos, O. N.; Hernández-Pando, R. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, 473, 71. d) Alberto, E. E.; do Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2032. e) Ibrahim, M.; Hassan, W.; Meinerz, D. F.; dos Santos, M.; Klimaczewski, C. V.; Deobald, A. M.; Costa, M. S.; Nogueira, C. W.; Barbosa, N. B. V.; Rocha, J. B. T. *Mol Cell Biochem* **2012**, 371, 97. f) Sartori, G.; Neto, J. S. S.; Pesarico, A. P.; Back, D. F.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 1199. g) Savegnago, L.; Vieira, A. I.; Seus, N.; Goldani, B. S.; Castro, M. R.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 40.
15. Braga, A. L.; Rodrigo, O. E. D.; Paixão, M. W.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Bottega, D. P. *Synthesis*, **2002**, 238. b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigo, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2635. c) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Wesjoham, L. A.; Paixão, M. W.; Schneider, P. H. *J. Mol. Cat A: Chem.* **2005**, 229, 47. d) Braga, A. L.; Galetto, F. Z.; Rodrigo, O. E. D.; Silveira, C. C.; Paixão, M. W. *Chirality* **2008**, 20, 839.

6. Referências Bibliográficas

- 16.a) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Sehnem, J. A.; Alberto, E. E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11664. b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Marin, G. *Synlett*, **2005**, 1675. c) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Alberto, E. E. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 11. d) Blajet, M. Z.; Siedleck, R.; Skarzewski, J. *Tetrahedron: Asymmetric* **2007**, *18*, 131. e) Wojaczynka, E.; Skarzewski *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 593. f) Andrade, L. H.; Silva, A. V.; Milani, P.; Koszelewshi, D.; Kroutil, W. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2043.
17. Periasamy, M.; Gurubrahamam, R.; Muthukunaragopal, G. P. *Tetrahedron: Asymmetric* **2013**, *24*, 568.
- 18.a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Tomassini, C.; Marine, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Tetrahedron: Asymmetric* **2000**, *11*, 4645. b) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Purgatorio, V.; Temperini, A.; Marini, F.; Santi, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3297. c) Schwab, R. S.; Galetto, F. Z.; Azeredo, J. B.; Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5094. d) Schwab, R. S.; Soares, L. C.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Godoi, M.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3574. e) Chen, F.; Kiat, C.; Yeung, Y-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1232
19. Martins, C. R.; Lopez, W. A.; de Andrade, J. B. *Quim. Nova* **2013**, *36*, 1248
20. Perin, G.; Borges, E. L.; Duarte, J. E. G.; Webber, R.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. *J. Curr. Green Chem.* **2014**, *1*, 115.
21. Nobre, P. C.; Borges, E. L.; Silva, C. M.; Casaril, A. M.; Martinez, D. M.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Savegnago, L.; Perin, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 6242
22. Borges, E. L.; Peglow, T. J.; Silva, M. S.; Jacoby, C. G.; Schneider, P. H.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Perin, G. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 2321.
23. Pill, R. A.; *Quim. Nova* **2011**, *14*, 16.
24. Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. *Organic Chemistry*, 7^a ed, John Wiley & Sons, 2000.
25. Coelho, F. A. S. *Cadernos Temáticos de Química na Escola* **2001**, *3*, 23
- 26.a) Russell, G. F.; Hills, J. I. *Science* **1971**, *172*, 1043. b) Friedman, L.; Miller, J. G. *Science* **1971**, *172*, 1044
27. Gal, J. *Chirality* **2012**, *12*, 959
28. Barreiro, E. J.; Ferreira, V. F.; Costa, P. R. R. *Quím. Nova* **1997**, *20*, 647.

6. Referências Bibliográficas

- 29.a) Lai, C.-T.; Yu, P. H. *Biochem. Pharmacol.* **1997**, 53, 363. b) Shen, J.; Zhao, S. *Chromatogr. A* **2004**, 1059, 209. c) Wei, M.; Guo, J.; Han, J.; Li, F.; He, J.; Evans, D. G.; Duan, X. *Chem. Mater.* **2008**, 20, 5169.
30. Orlando, R. M.; Filho, N. C.; Gil, E. de S.; Stringhetta, J. P. de S. *Revista Eletrônica de Farmácia* **2007**, 4, 8
31. Fassihi, A. R. *Int. J. Pharm.* **1993**, 92, 1
32. Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Schneider, P. H.; Andrade, L. H.; Paixão, M. W. *Quim. Nova* **2013**, 36, 1591.
33. Fischer, W. *J. Chem. Educ.* **2001**, 75, 1333.
34. a) Cremlyn, R. J. *An introduction to Organosulfur Chemistry*, John Wiley, **1996**. b) Bloch, E. *Reactions of Organosulfur Compounds*, Academic Press, **1978**.
35. Chasteen, T. G.; Bentley, R. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1.
36. a) Schwarz, K.: Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3292. b) Flohe, L.; Günzler, W. A.; Schock, H. H. *FEBS Lett.* **1973**, 32, 132. c) Turner, D. C.; Stadtman, T. C. *Arch. Biochem. Biophys.* **1973**, 154, 366. d) Andreesen, J. R.; Ljungdahl, L. G. *J. Bacteriol.* **1973**, 116, 867.
37. Jones, D. N.; Whitehouse, R. D. *J. Chem. Soc.: Chem comm.* **1970**, 86.
38. Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2697.
39. a) Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 347. b) Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, I., A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 12469
40. a) Liotta, D.; Sunay, U.; Santiesteban, H.; Markiewicz, W. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2605. b) Santi, C. *Organoselenium Chemistry Between Synthesis and Biochemistry*, e-book, Bentham Science, **2014**. c) Bao, W.; Zheng, Y.; Zhang, Y.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9333. d) Narayananperumal, S.; Alberto, E. E.; Gul, K.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3886. e) Nishino, T.; Okada, M.; Kuroki, T.; Watanabe, T.; Nishiyama, Y.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8696. f) Braga, A. L.; Scheneider, P. H.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7195. g) Dan, W.; Deng, H.; Chen, j.; Li, M.; Ding, J.; Wu, H. *Tetrahedron* **2010**, 66, 7384. h) Sakakibara, M.; Katsumata, K.; Watanabe, Y.; Toru, T.; Ueno, Y. *Synthesis* **1992**, 377.

6. Referências Bibliográficas

41. Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Sachini, M.; Lara, R. G.; Jacob R. G.; Perin, G. *Arkivoc* **2009**, 221. b) Perin, G.; Borges, E. L.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2066. c) Perin, G.; Borges, E. L.; Rosa, P. C.; Carvalho, P. N.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1718.
42. Günther, W. H. H. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1202. b) Santi, C.; Santoro, S.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Synlett* **2008**, 1471. c) Noritaka, M.; Ishu, H.; Kondo, K.; Mural, S.; Sonoda, N. *Synthesis* **1979**, 300
43. Thurow, S.; Webber, R.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3215
44. a) Jackson, W. P.; Ley, S. V.; Whittle, A. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1173. b) Murata, S.; Suzuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4415. c) Back, T. G.; Muralidharam, K. R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2781.
45. Nicolaou, K. C.; Claremon, D. A.; Barnette, W. E.; Seitz, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3704
46. Tingoli, M.; Diana, R.; Panunzi, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7529
47. Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A.; Claremon, D. A. *Tetrahedron*.
48. Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingolo, M.; Chianelli, D.; Bartoli, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1417
49. Zeni, G.; Chieffi, A.; Cunha, R.; L. O. R.; Zukerman-Schepector, J.; Stefani, H. A.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1999**, 18, 803
50. a) Dos Santos, A. A.; Ferrarini, R. S.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8933. b) Ferrarini, R. S.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, 19, 811.
51. a) Wirth, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 43, 7849. b) Wirth, T.; Kulicke, K. J.; Fragale, G. *Helv Chim Acta* **1996**, 79, 1957. c) Santi, C.; Wirth, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1019
52. a) Trost, B. M. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395. b) Günter, H.; Kudis, S.; Sennhenn, P.; Steinhagen, H. *Pure an Appl. Chem.* **1997**, 69, 513. c) Johannsen, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1689. d) Trost, B. M.; Crawley, M. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921.
53. a) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. J. *Org. Chem.* **2005**, 70, 9021. b) Braga, A. L.; Silveira, C. C.; de Bolster, M. W. G.; Scherkker, H. S.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2005**, 239, 235. c) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Wessjohann, Ludger *Eur. J.*

6. Referências Bibliográficas

- Org. Chem.* **2006**, 4993. d) Sehnem, A. J.; Vargas, F.; Milani, P.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *Synthesis* **2008**, 1262. e) Vargas, F.; Shenem, J. A.; Galetto, F. Z.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2008**, 64, 392. f) Sehnem, J. A.; Milami, P.; Nascimento, V.; Andrade, L. H.; Dorneles, L.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2010**, 21, 997.
- 54.a) Back, T. G.; Moussa, Z.; Parvez, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1268. b) Braverman, S.; Jana, R.; Cherkinsky, M.; Gottlieb, H. E.; Sprecher, M. *Synlett* **2007**, 266. c) Braverman, S.; Cherkinsky, M.; Ranjan, J.; Kalendar, Y.; Sprecher, M. *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, 23, 1114
55. Braverman, S.; Cherkinsky, M.; Kalendar, Y.; Jana, R.; Sprecher, M.; Goldberg, I. *Synthesis* **2014**, 46, 119.
56. Mulzer, J.; Angermann, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2843
57. Speicher, A.; Backes, T.; Grosse, S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 11692
58. Bergmeier, S. C.; Stanchina, D. M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2852.

7. Espectros

7. Espectros Selecionados

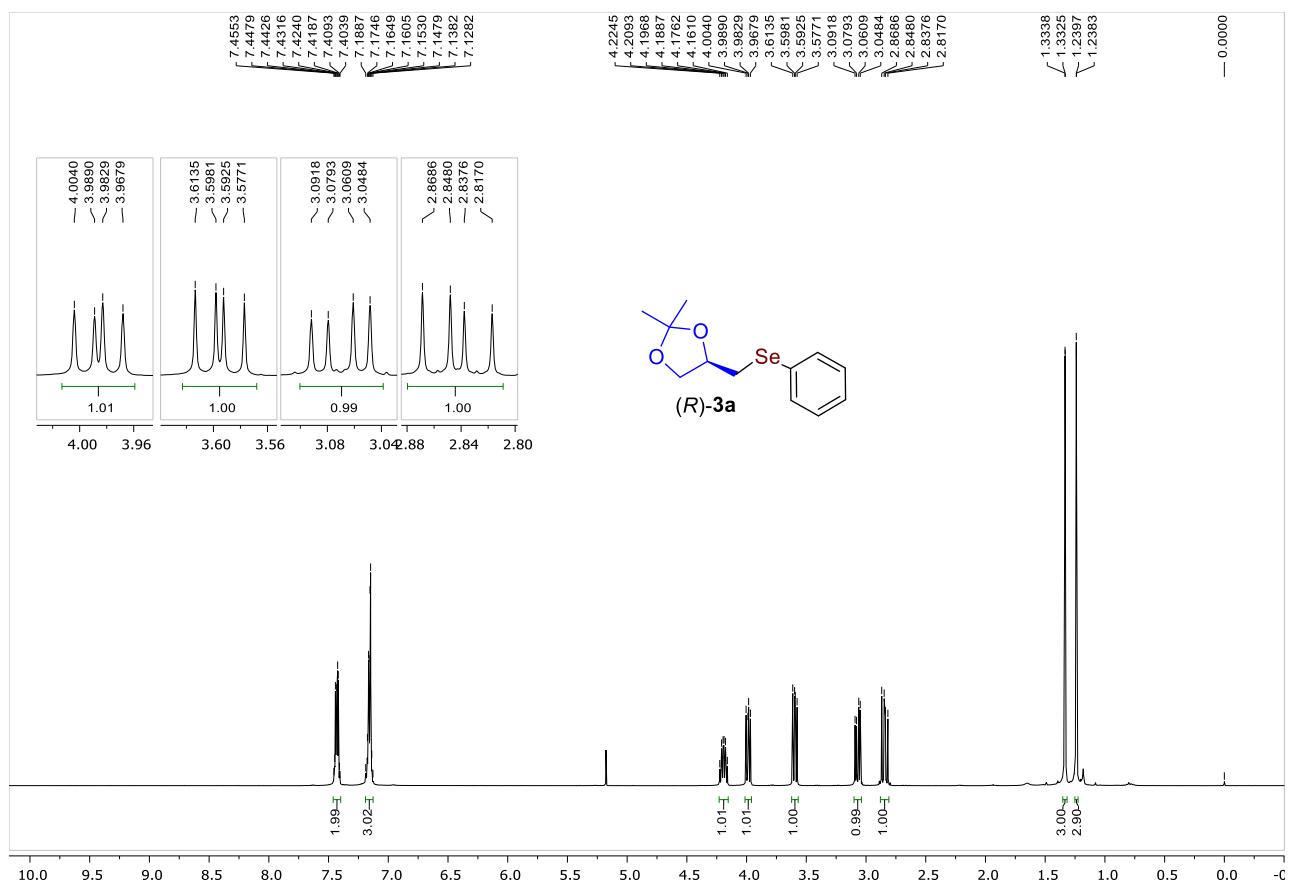


Figura 19. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (R)-3a.

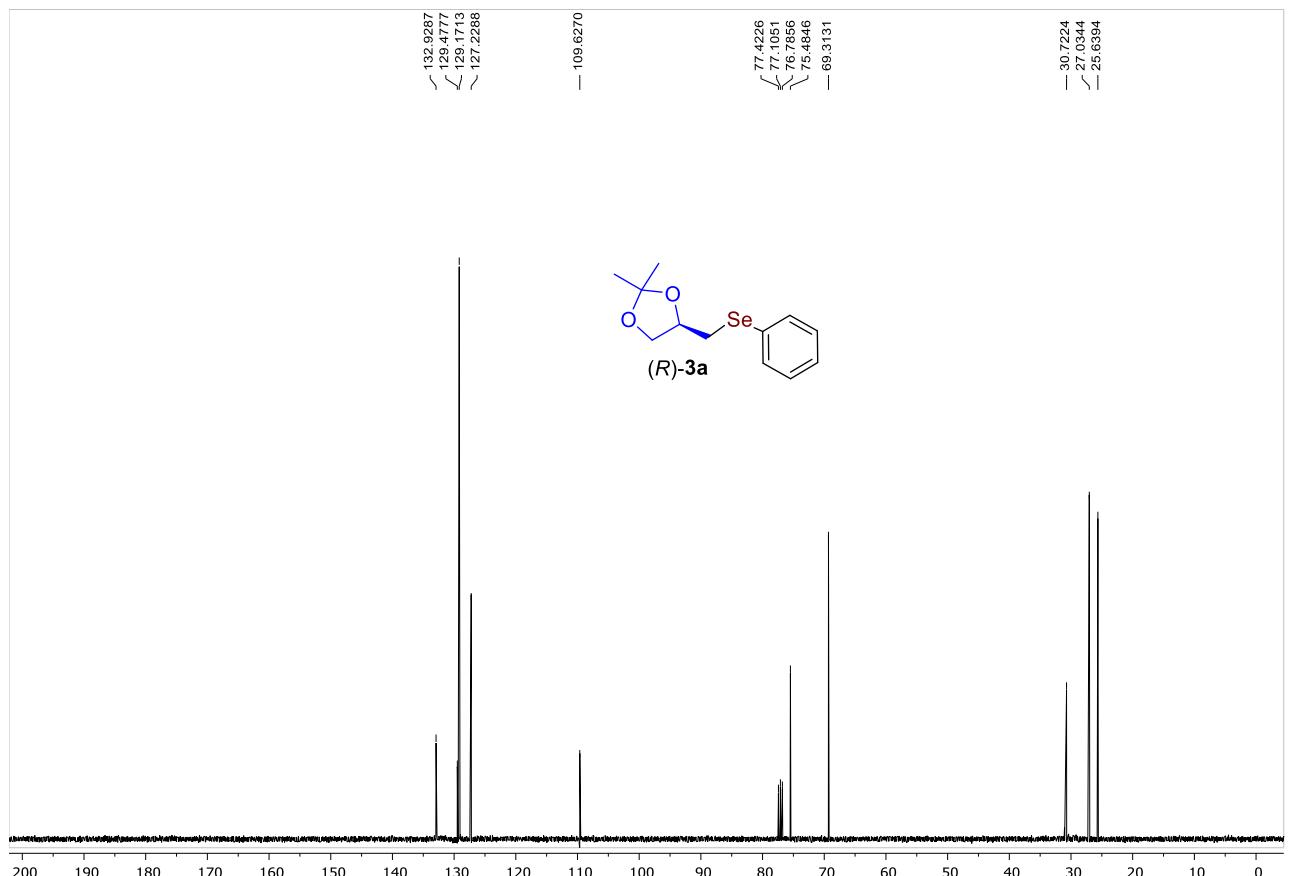


Figura 20. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (R)-3a

7. Espectros Selecionados

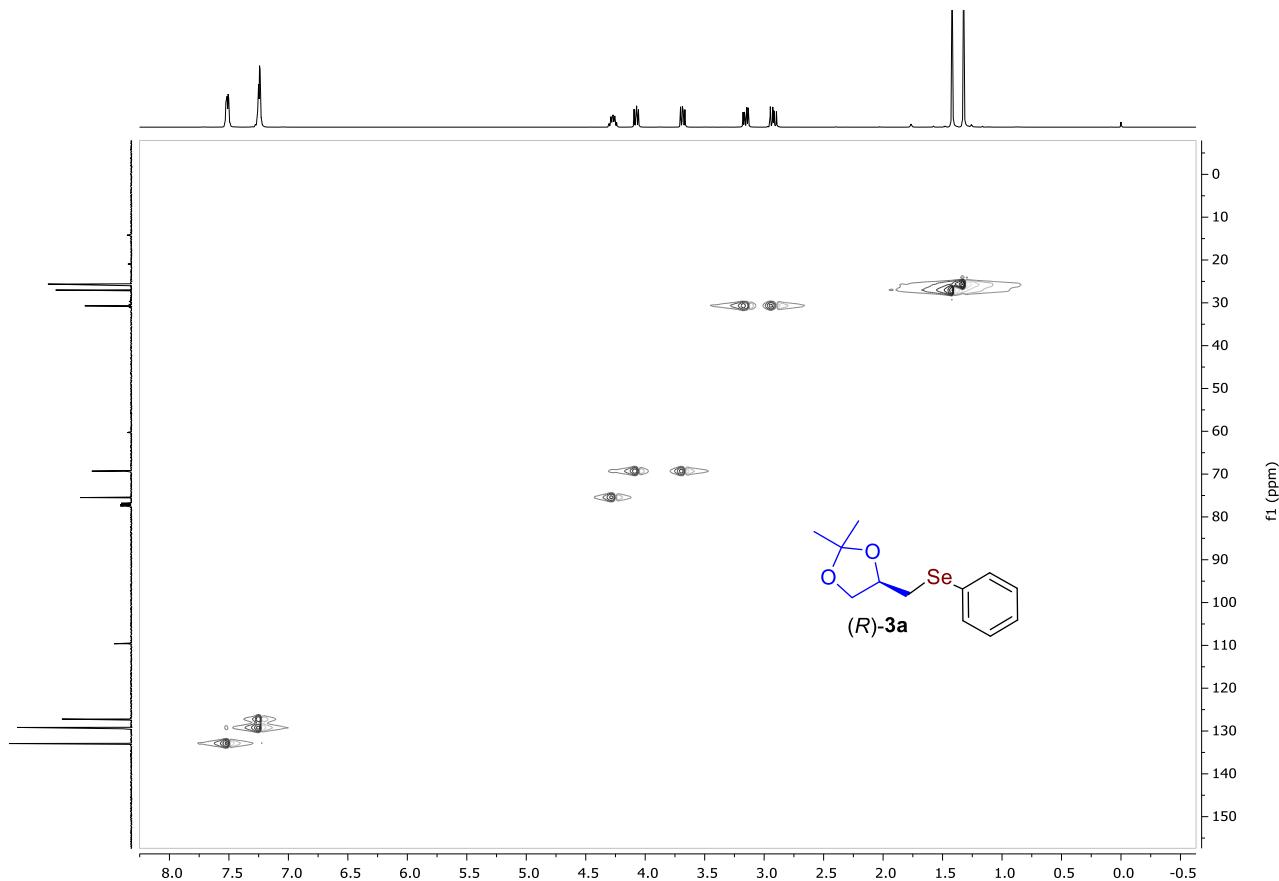


Figura 21. RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto (R)-3a

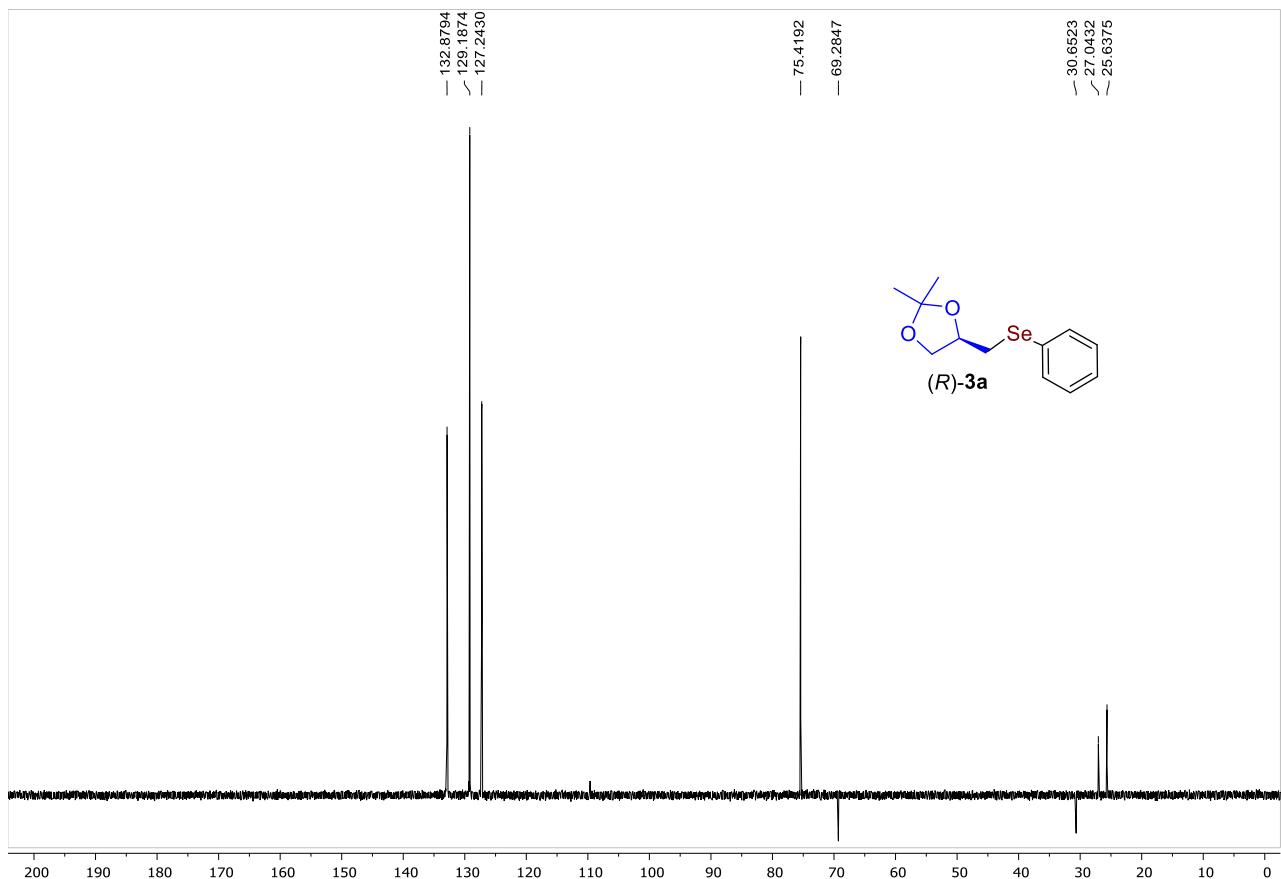


Figura 22. DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do composto (R)-3a

7. Espectros Selecionados

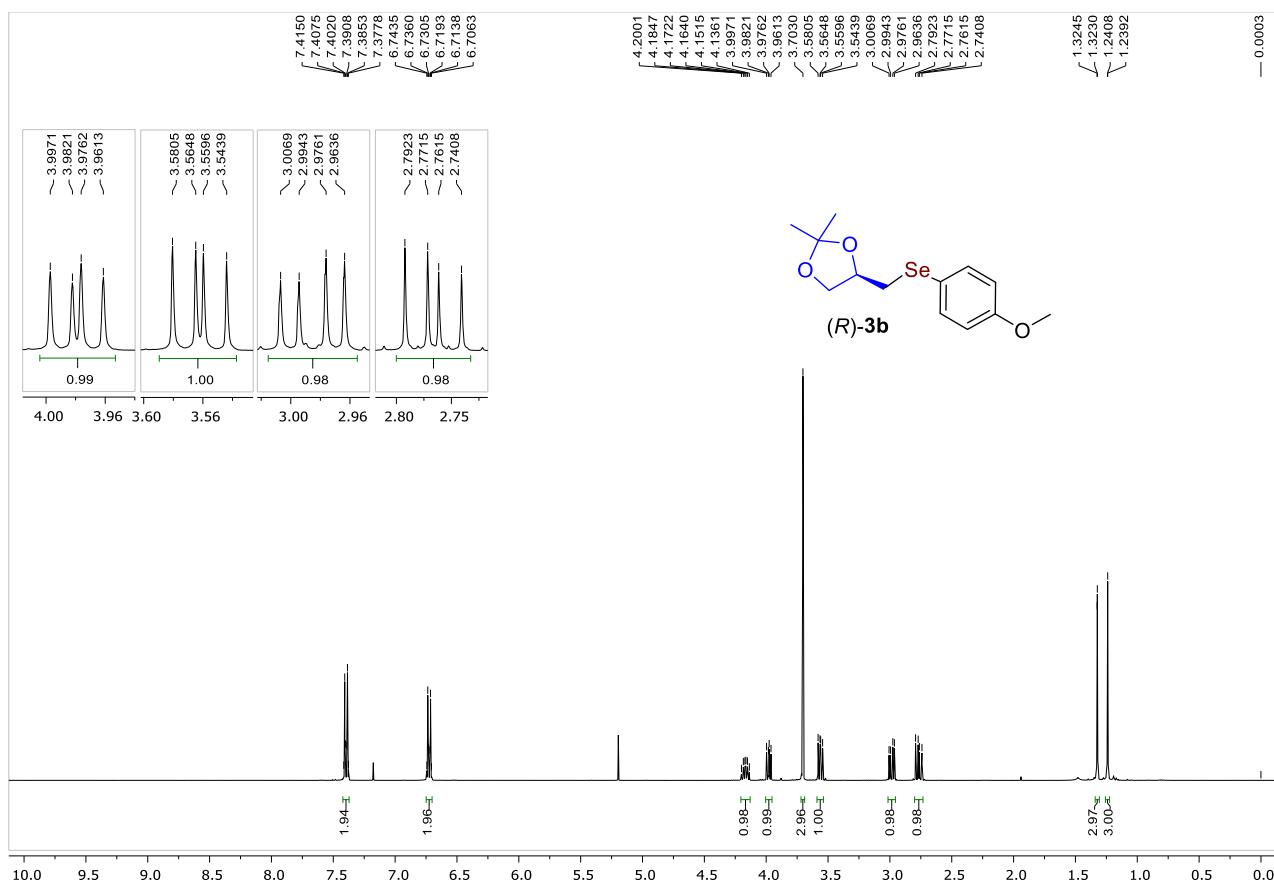


Figura 23. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (R)-3b

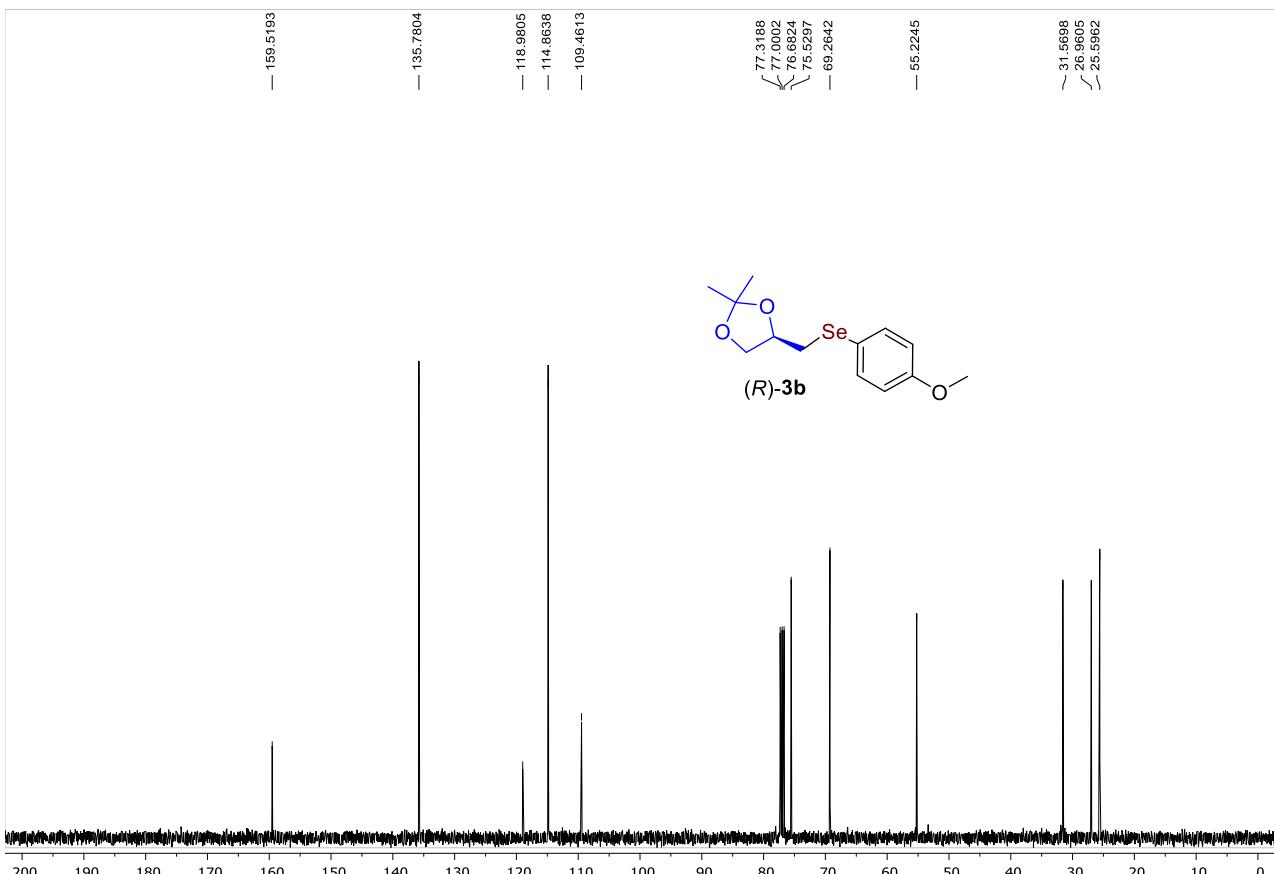


Figura 24. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto (R)-3b.

7. Espectros Selecionados

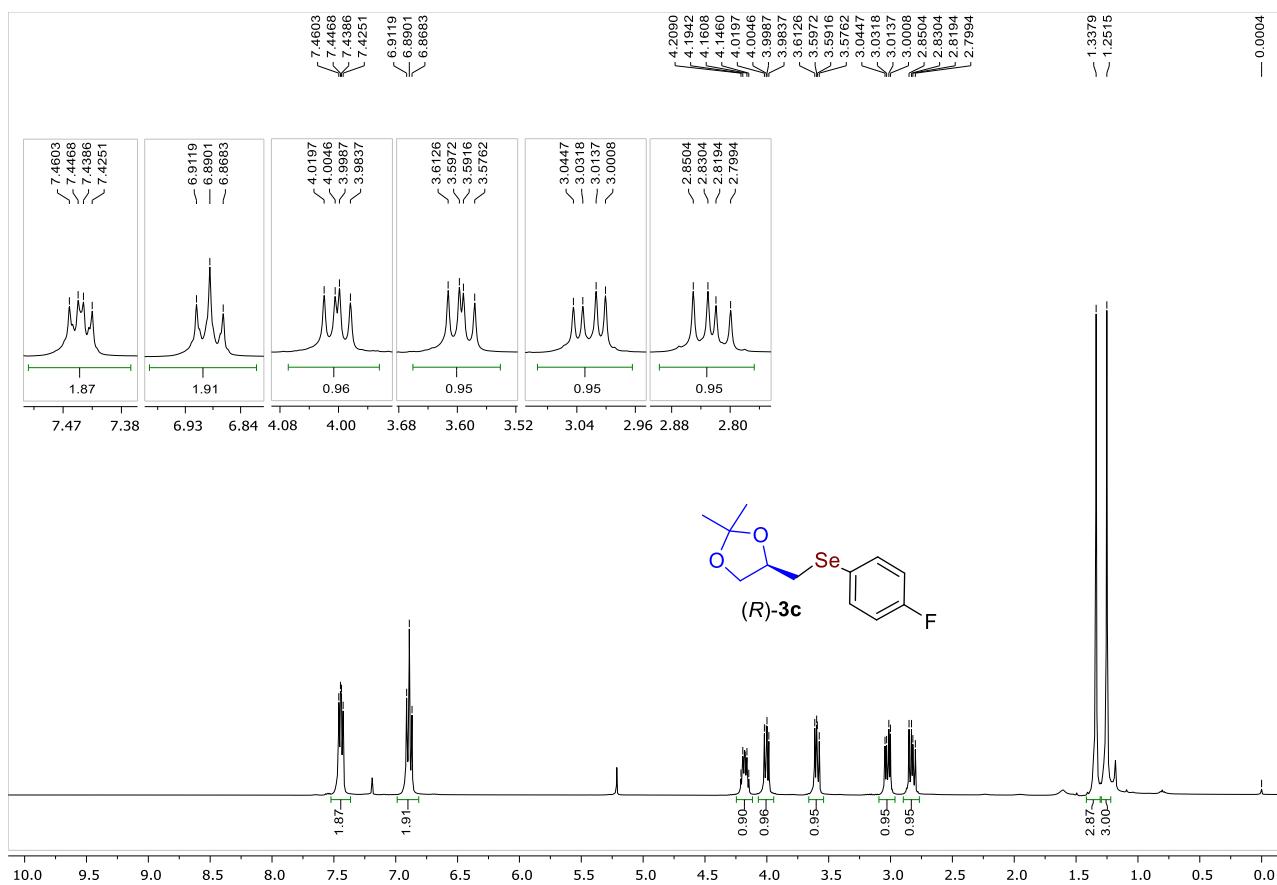


Figura 25. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **(R)-3c**.

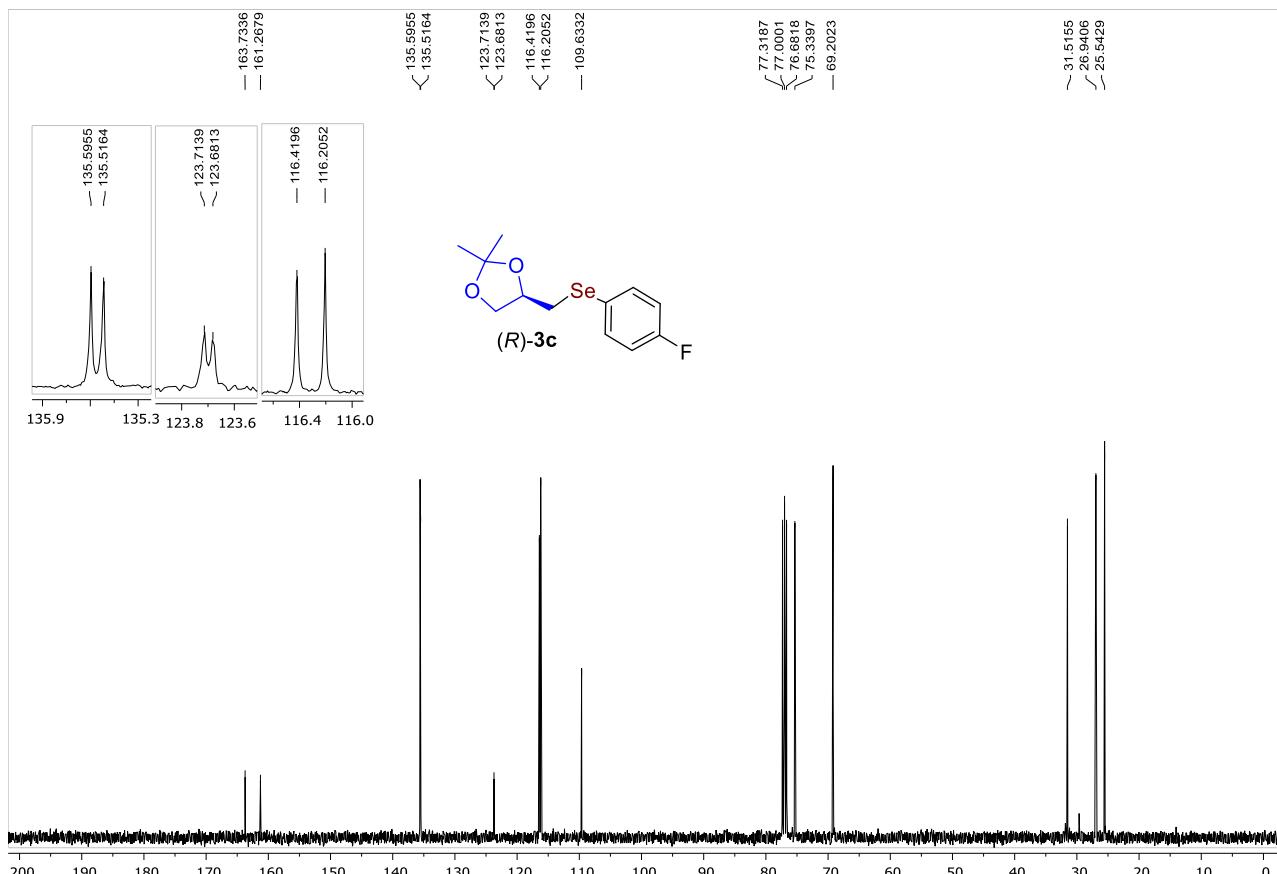


Figura 26. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto **(R)-3c**.

7. Espectros Seleccionados

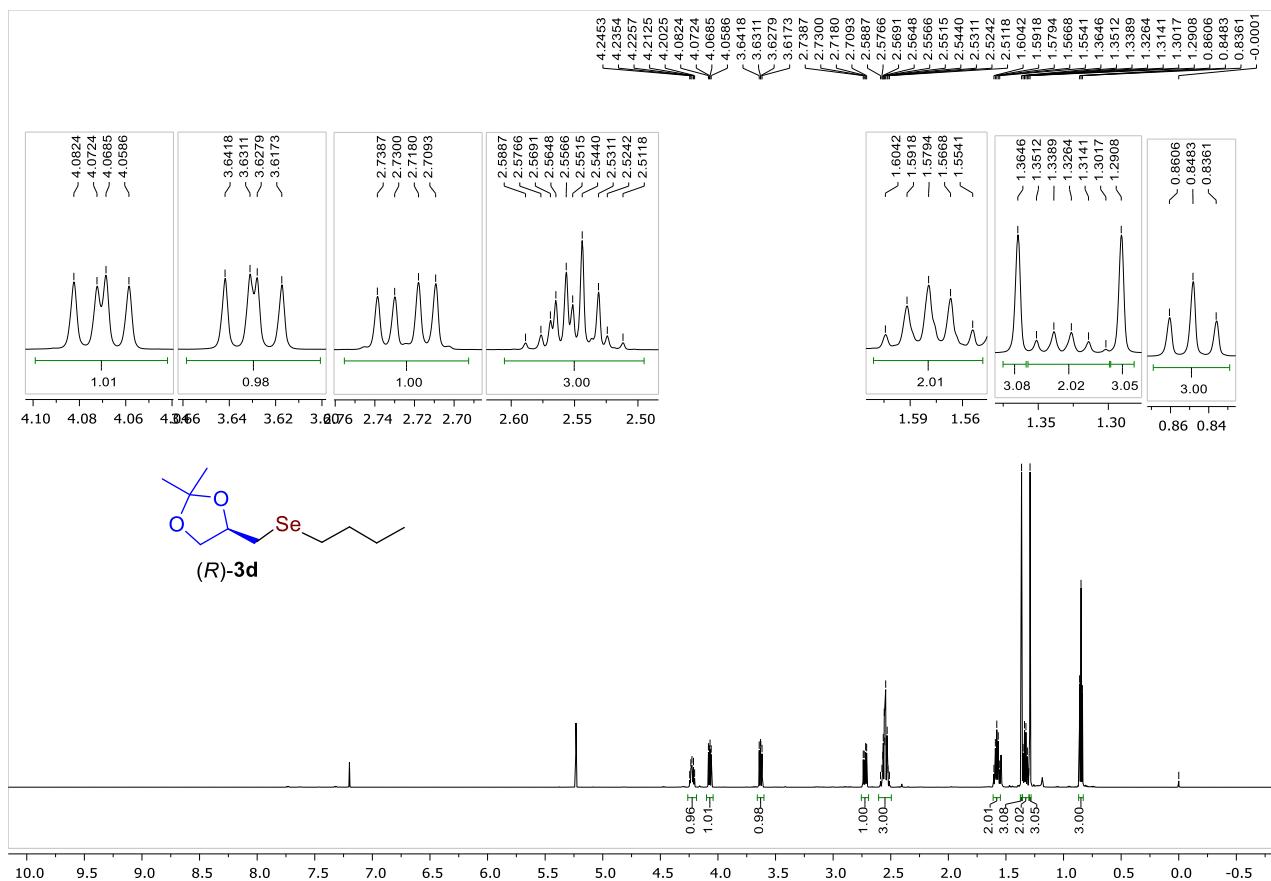


Figura 27. RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto (*R*)-3d.

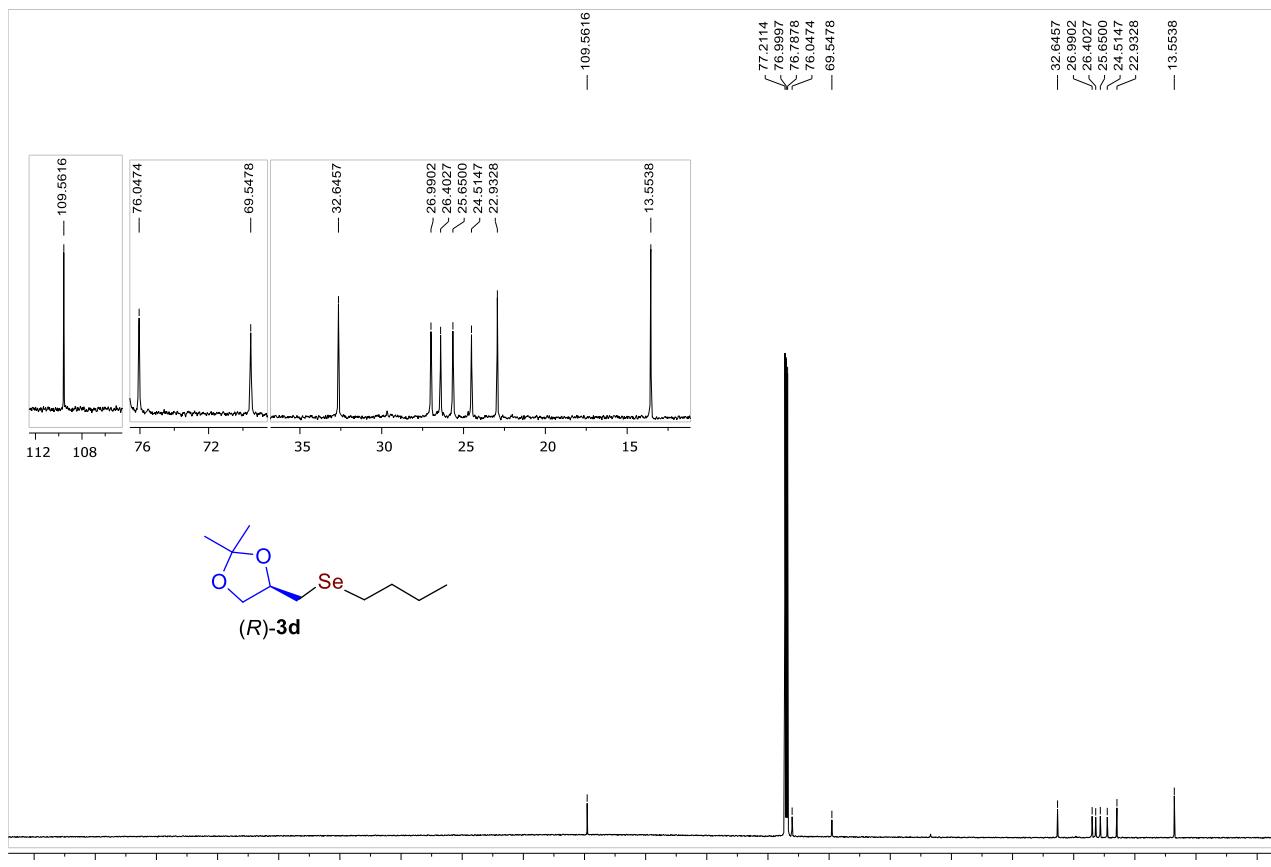
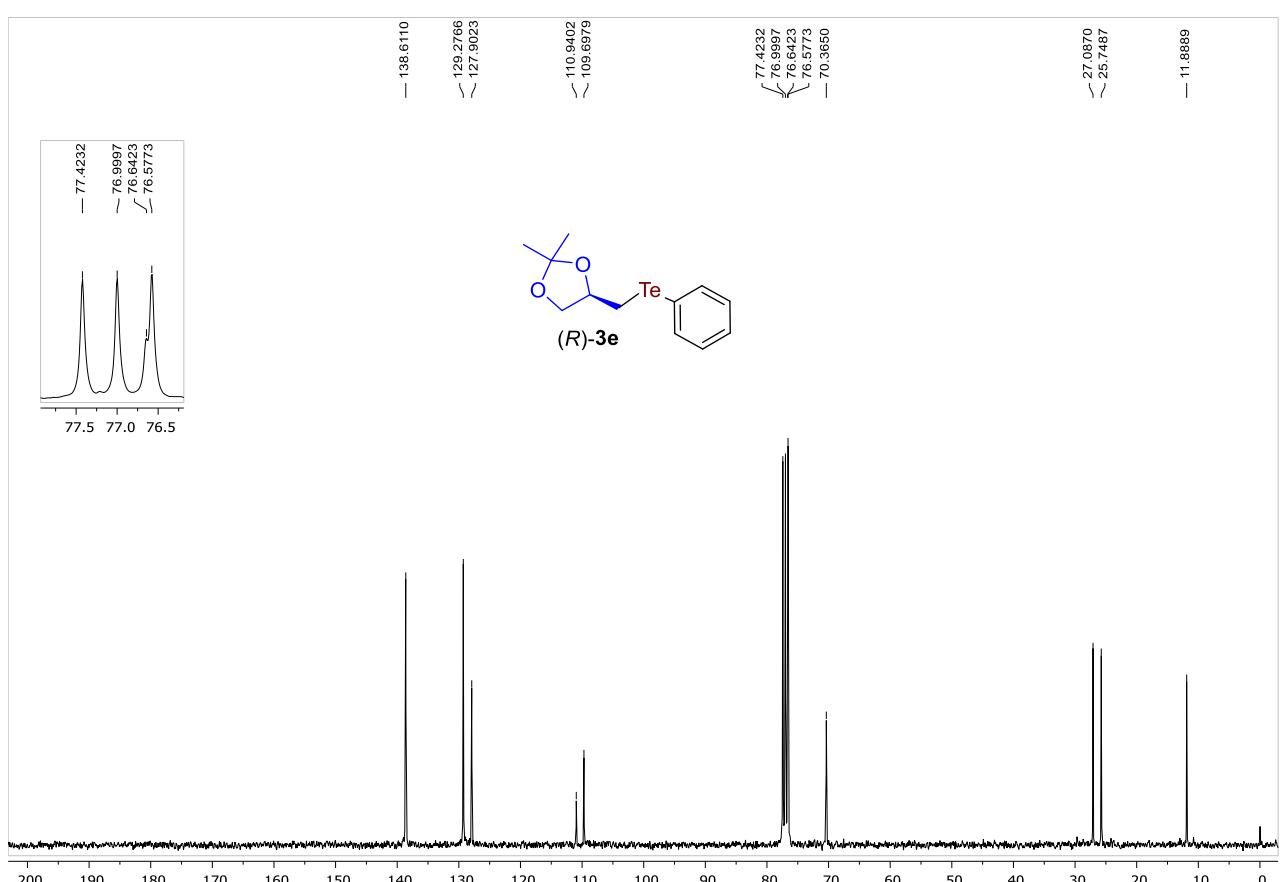
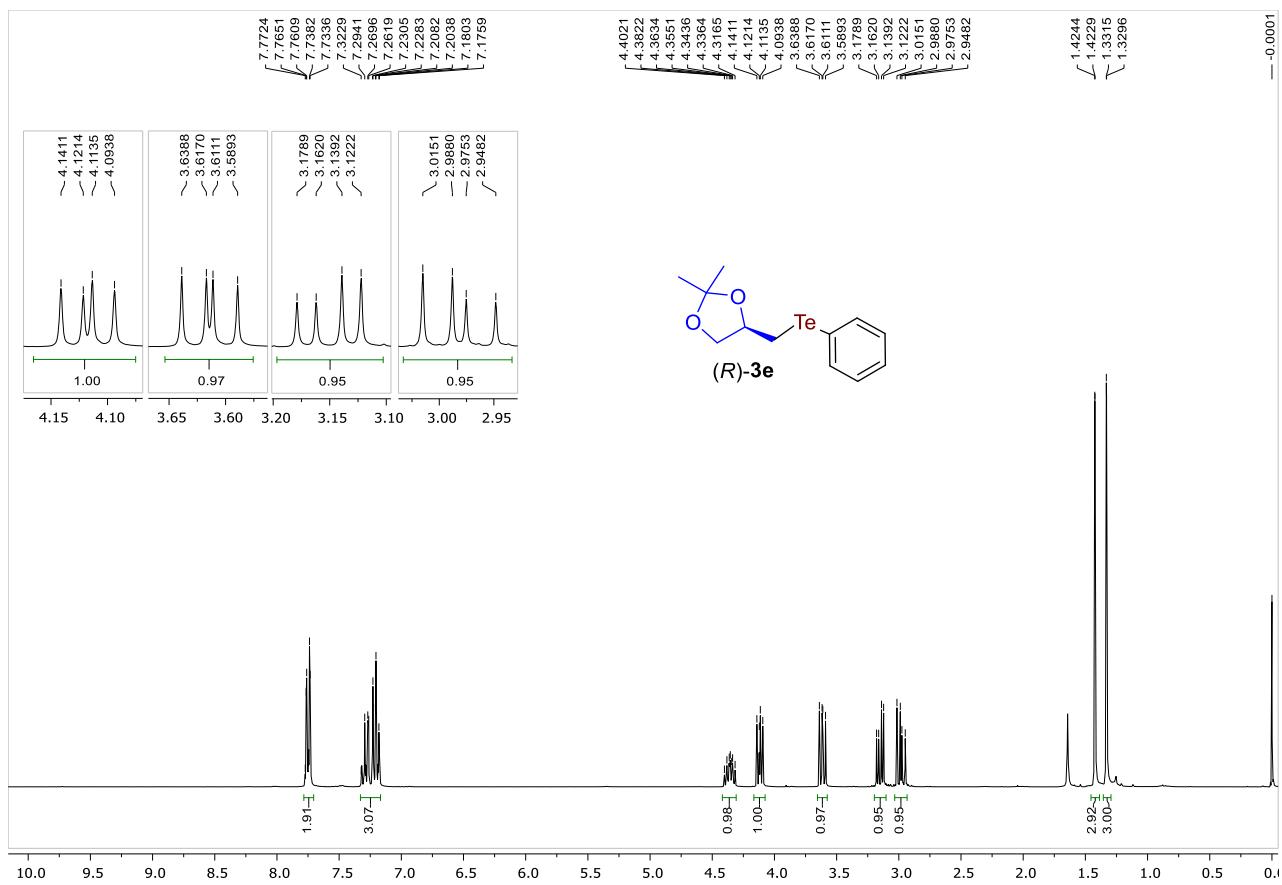


Figura 28. RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do produto (*R*)-3d.

7. Espectros Selecionados



7. Espectros Seleccionados

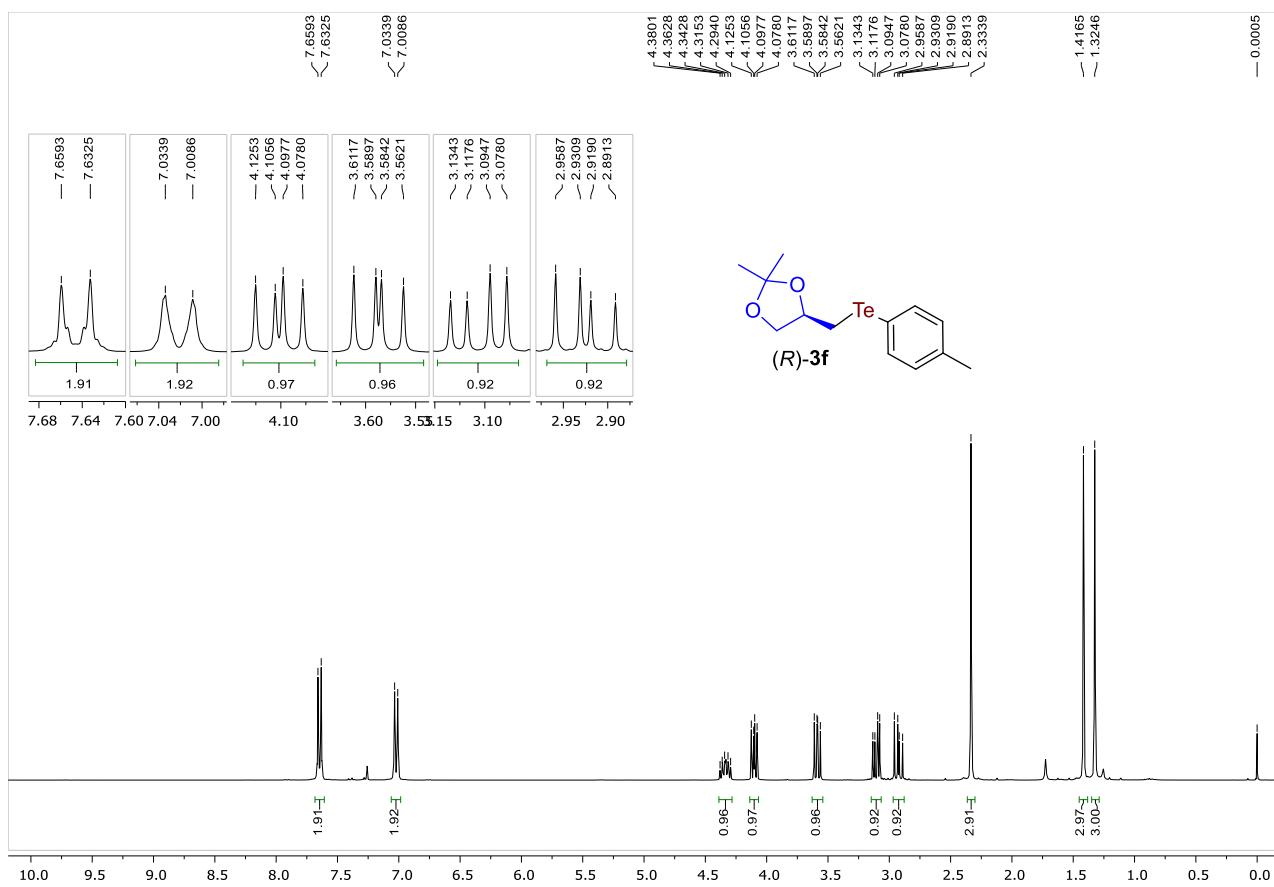


Figura 31. RMN de¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto (*R*)-3f.

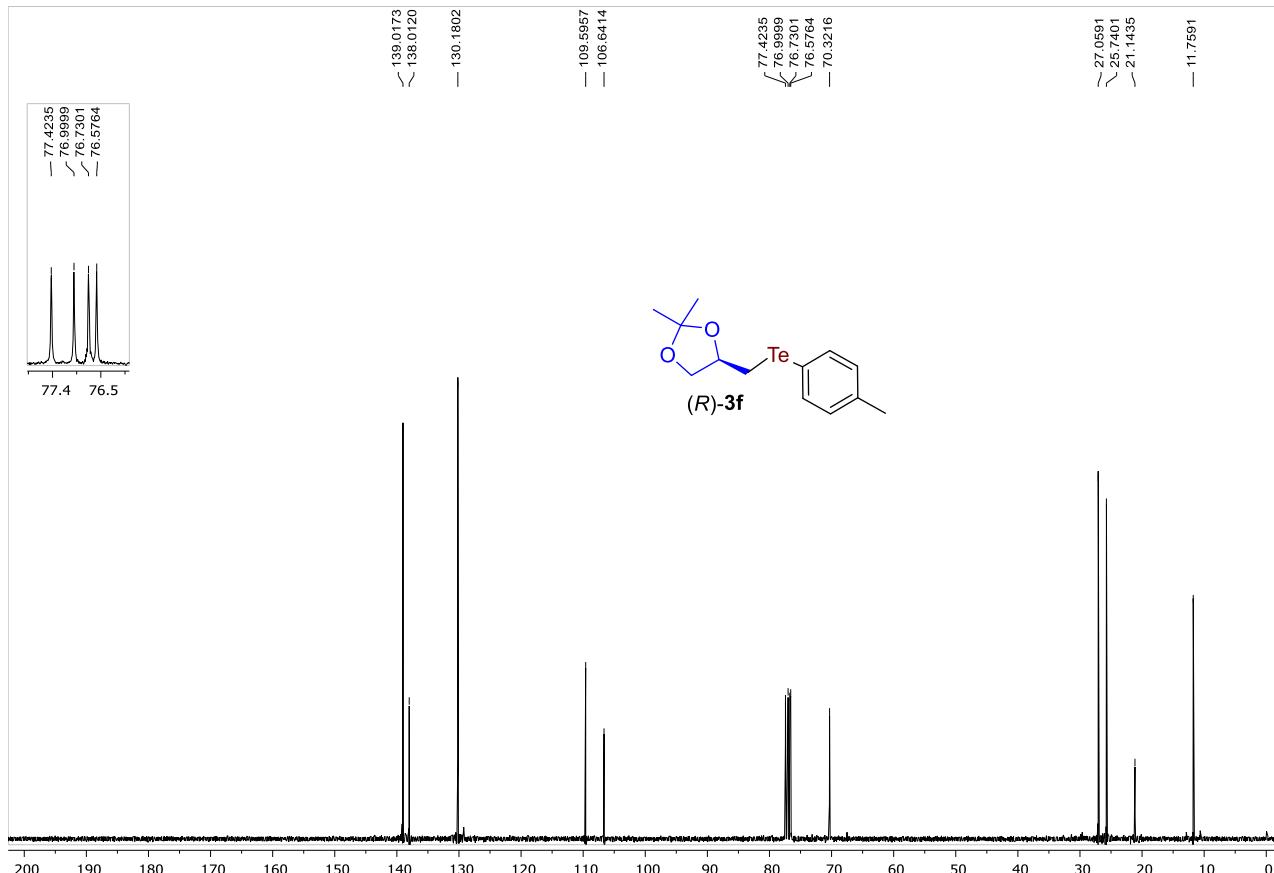


Figura 32. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (*R*)-3f.

7. Espectros Seleccionados

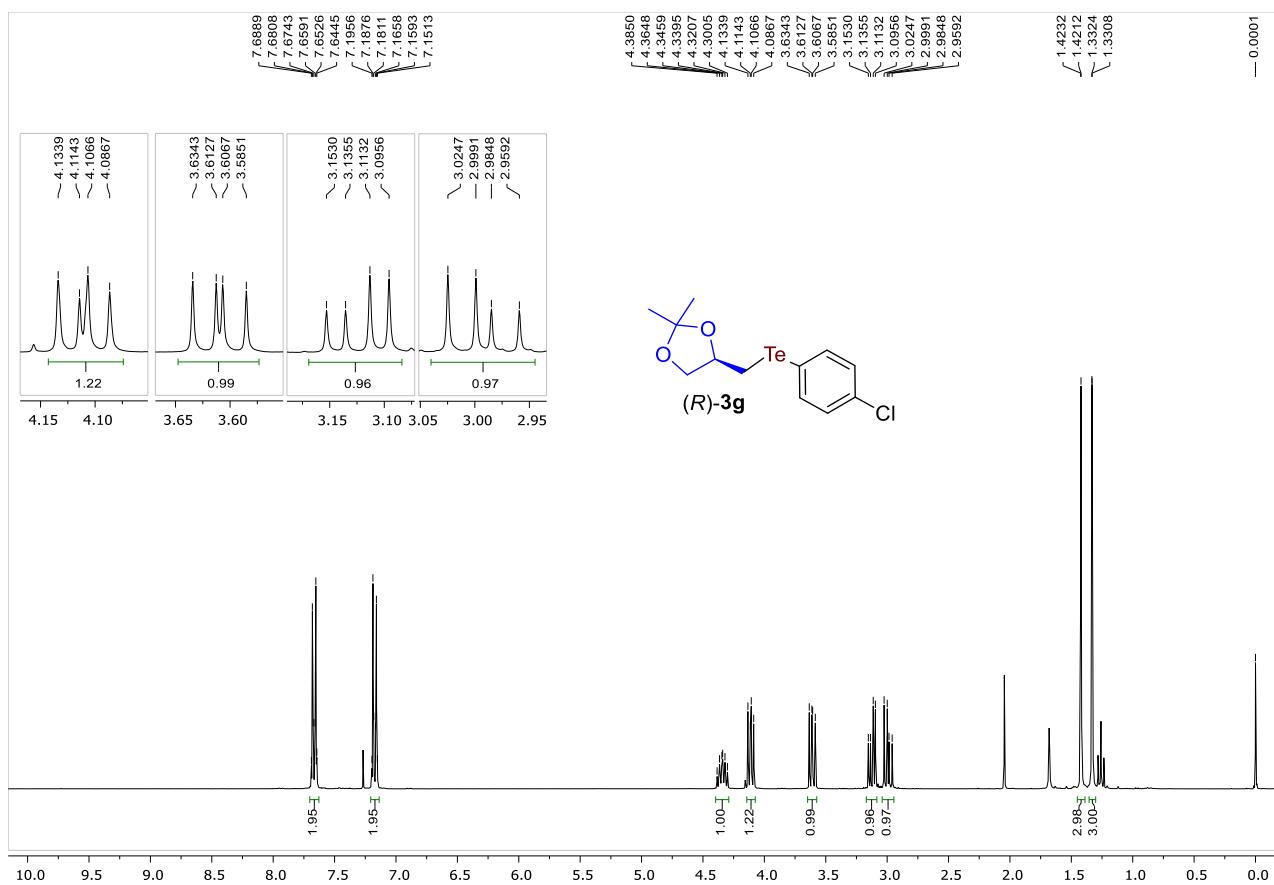


Figura 33. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto (*R*)-3g.

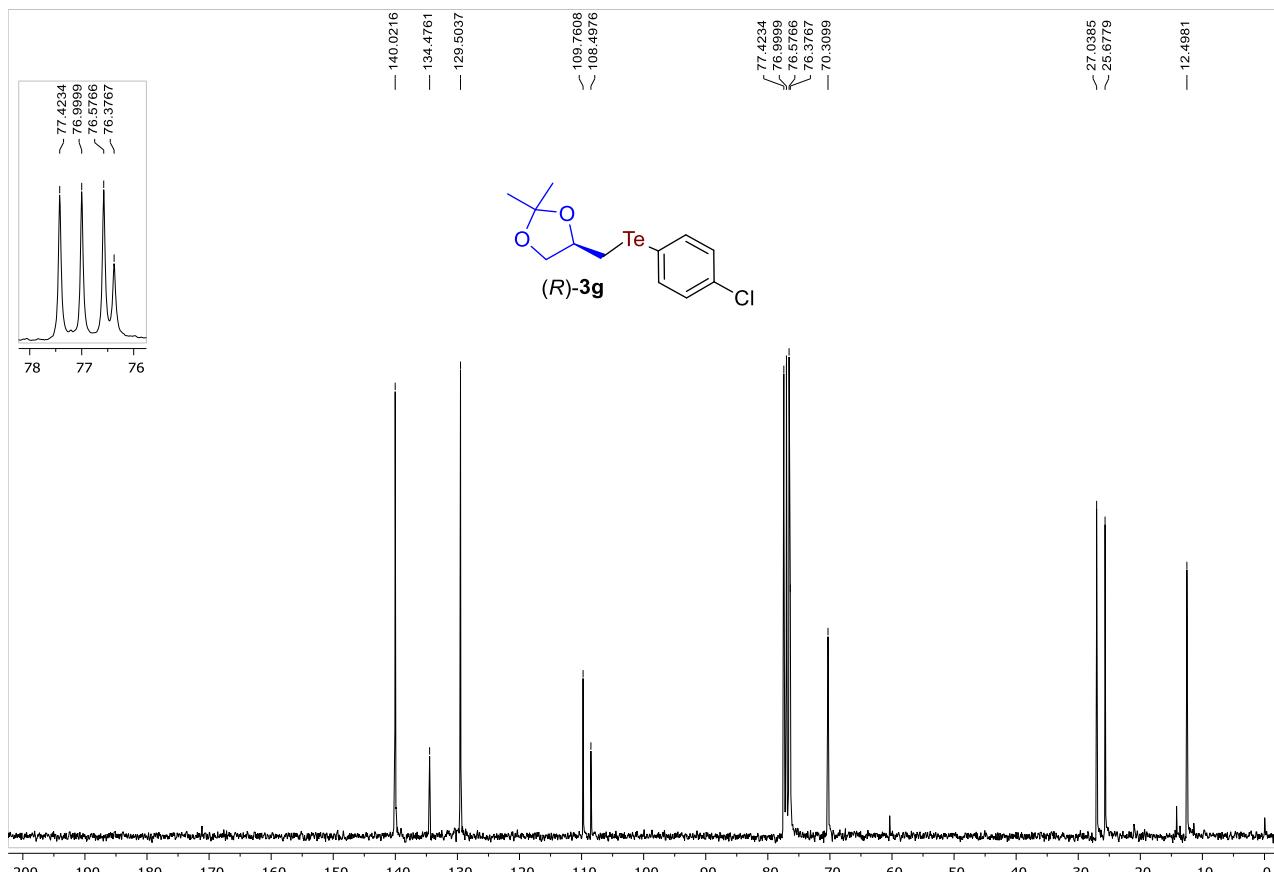


Figura 34- RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do produto (*R*)-3q.

7. Espectros Seleccionados

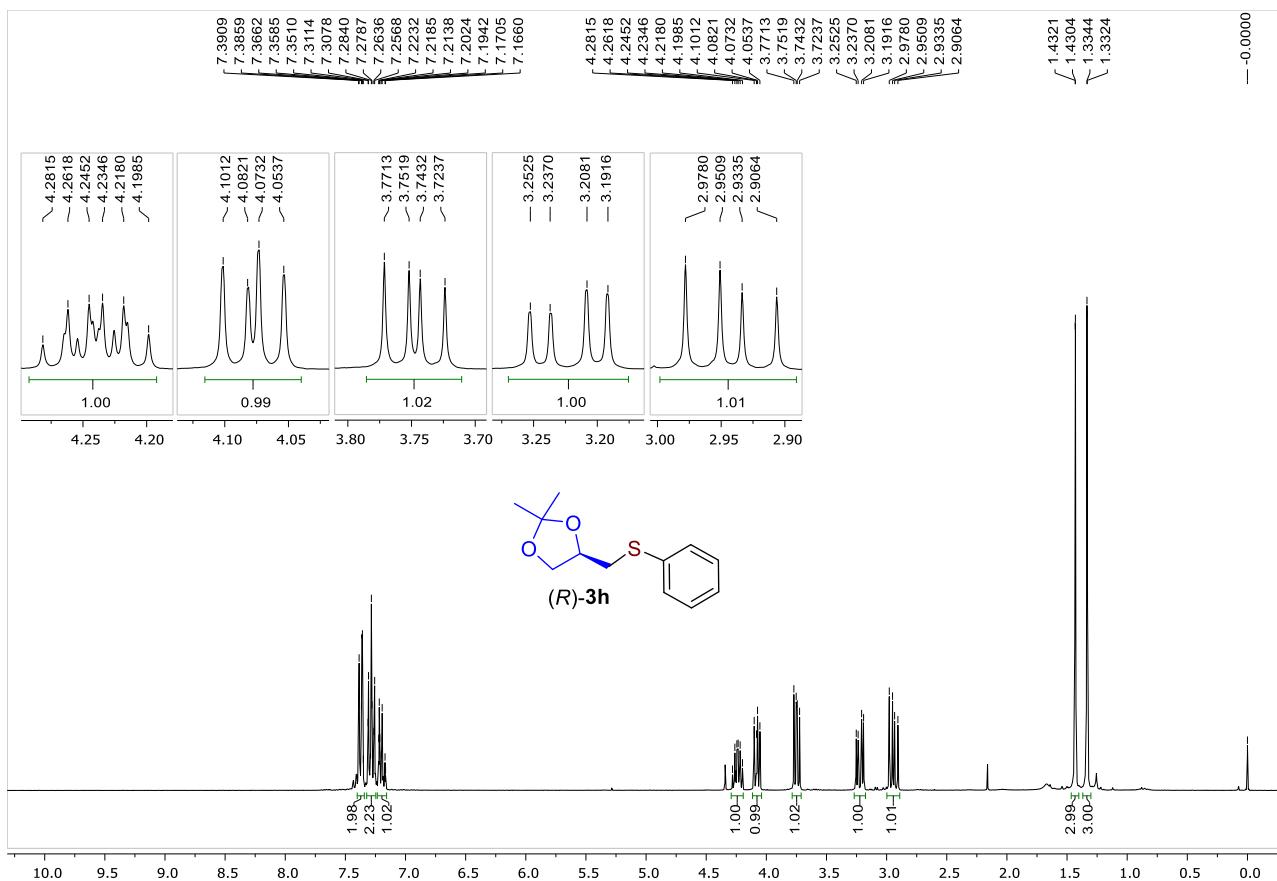


Figura 35. RMN de¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto (R)-3h.

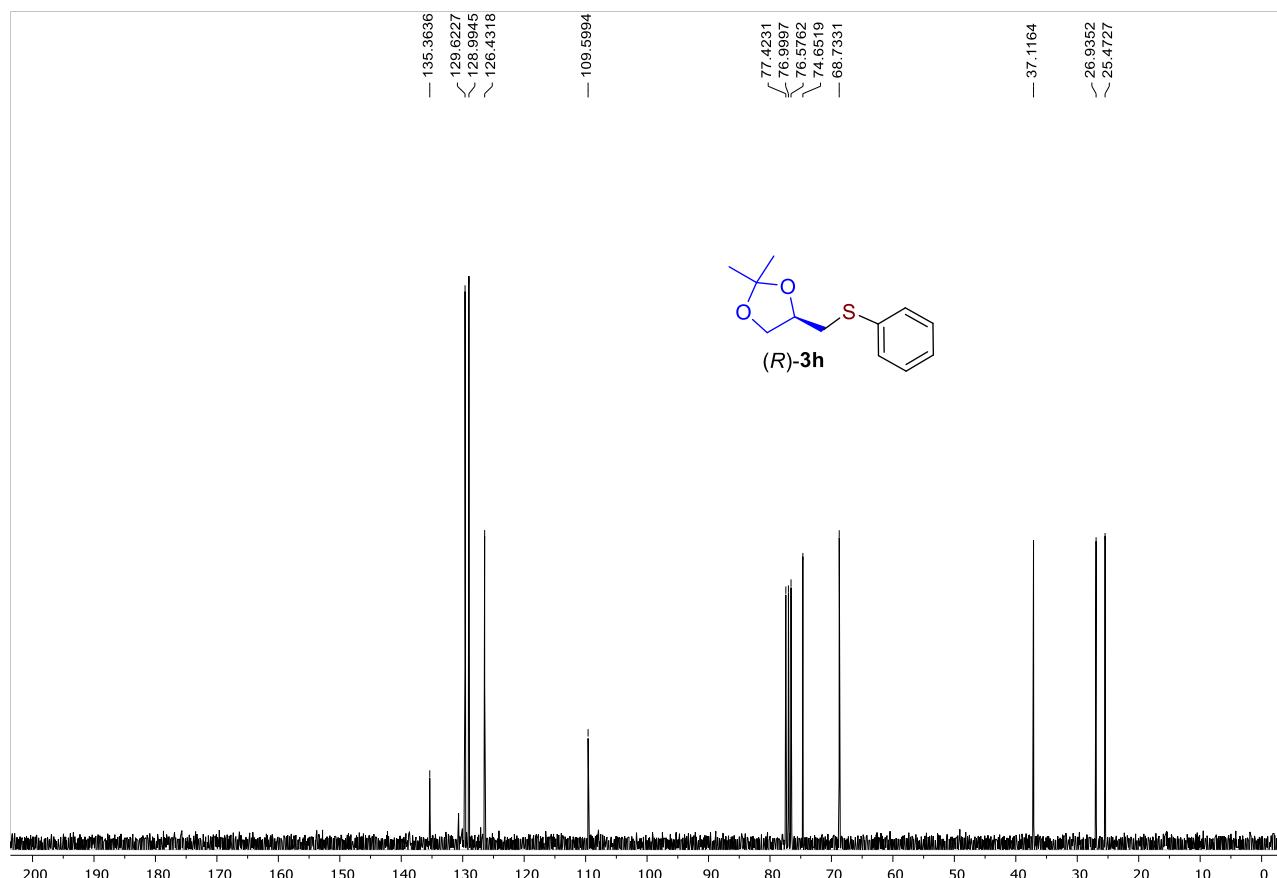


Figura 36. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (*R*)-3h.

7. Espectros Selecionados

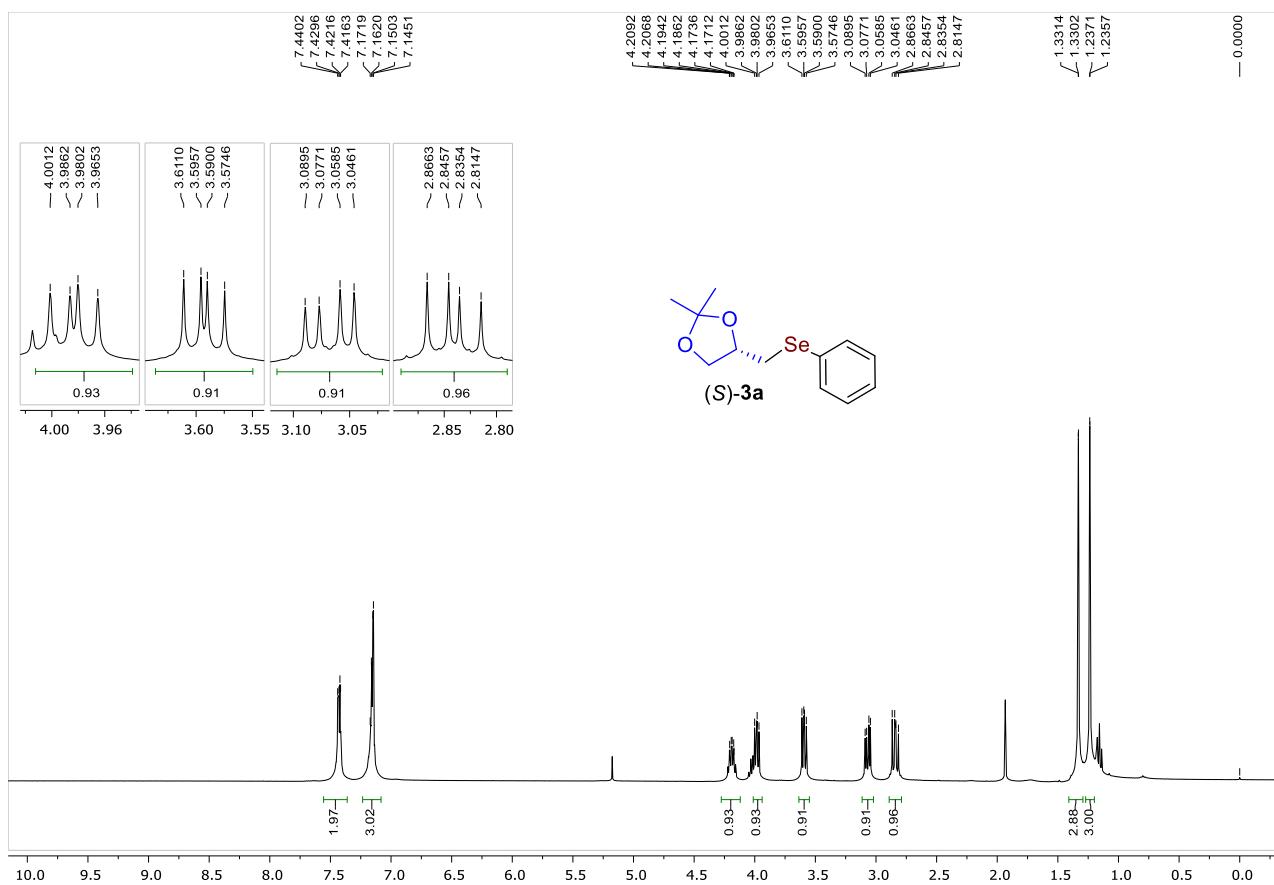


Figura 37. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (S)-3a.

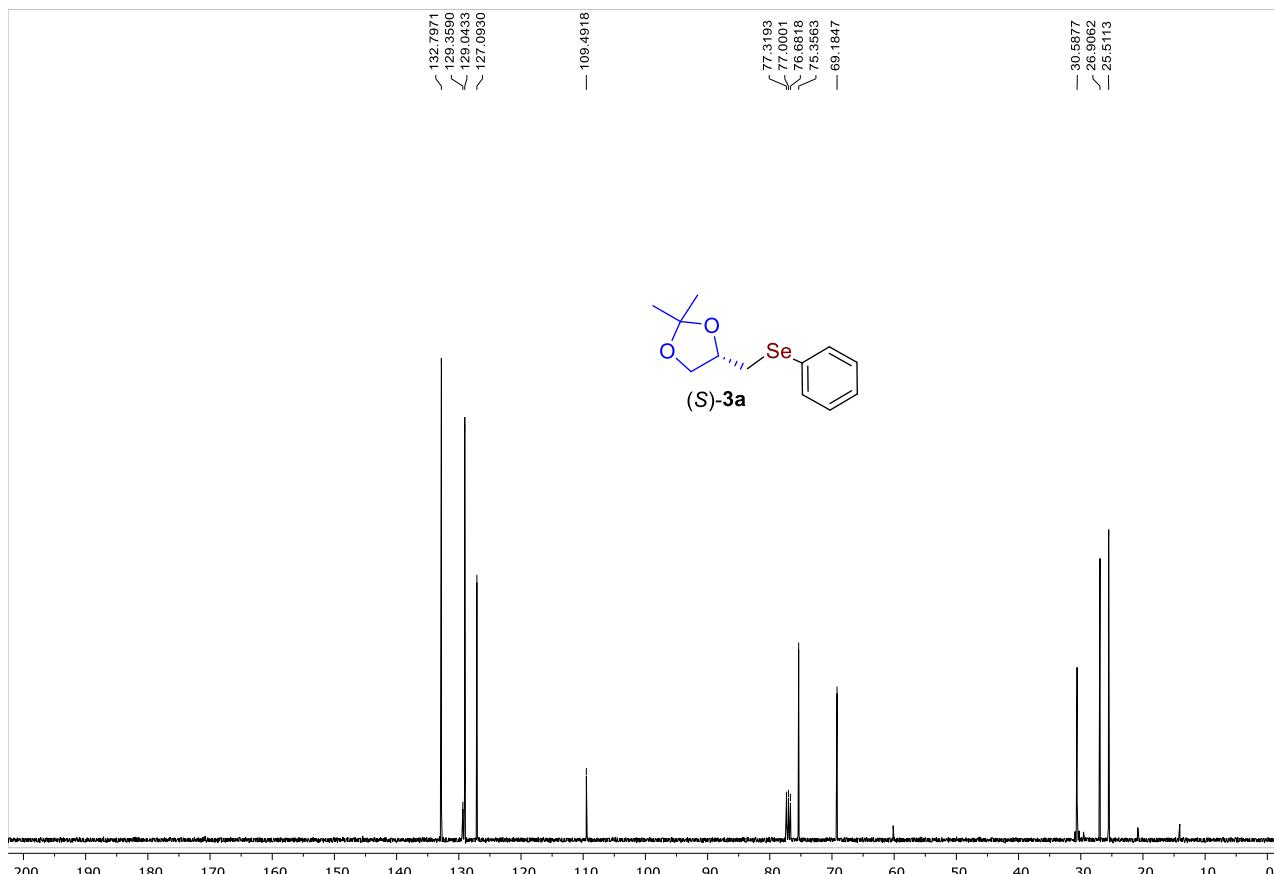


Figura 38. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto (S)-3a.

7. Espectros Selecionados

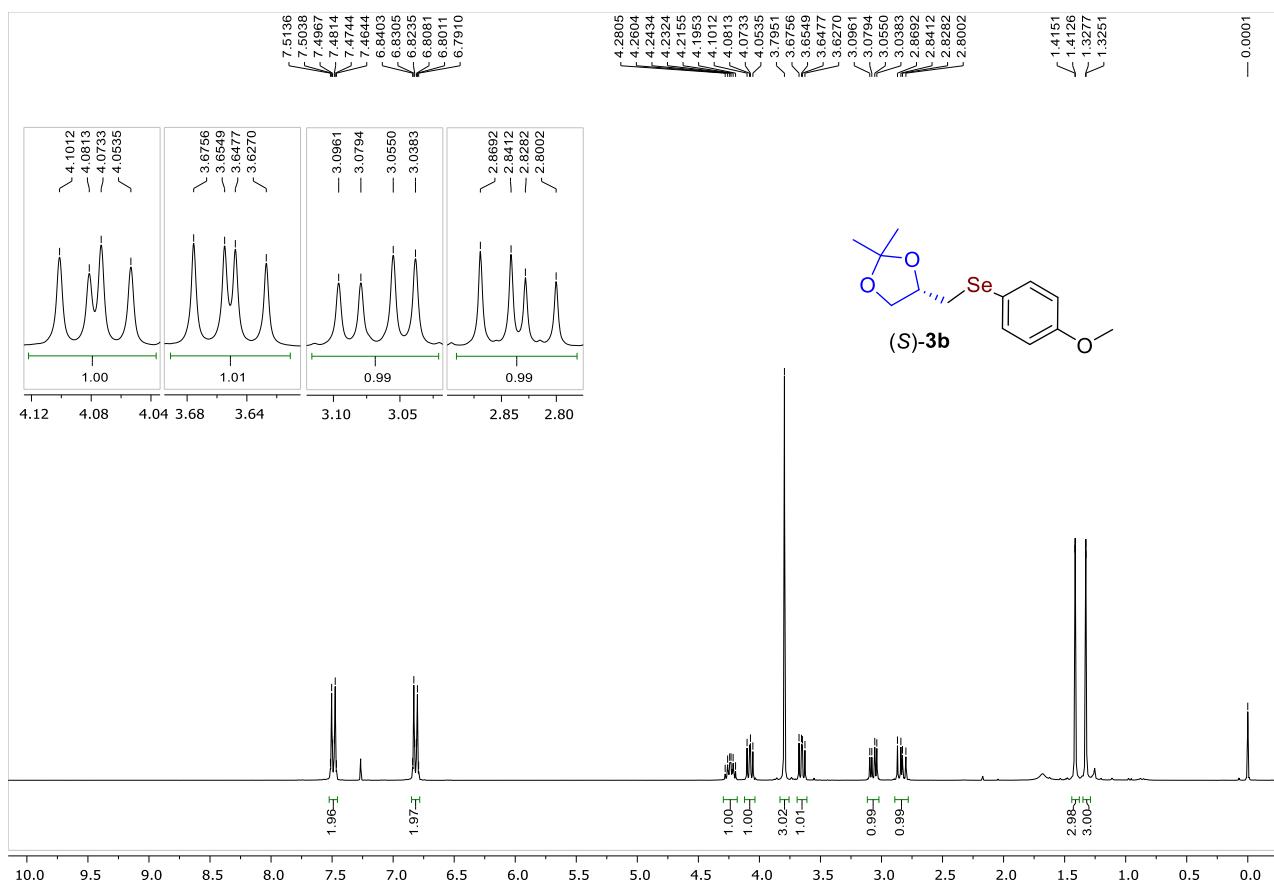


Figura 39. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto (S)-3b.

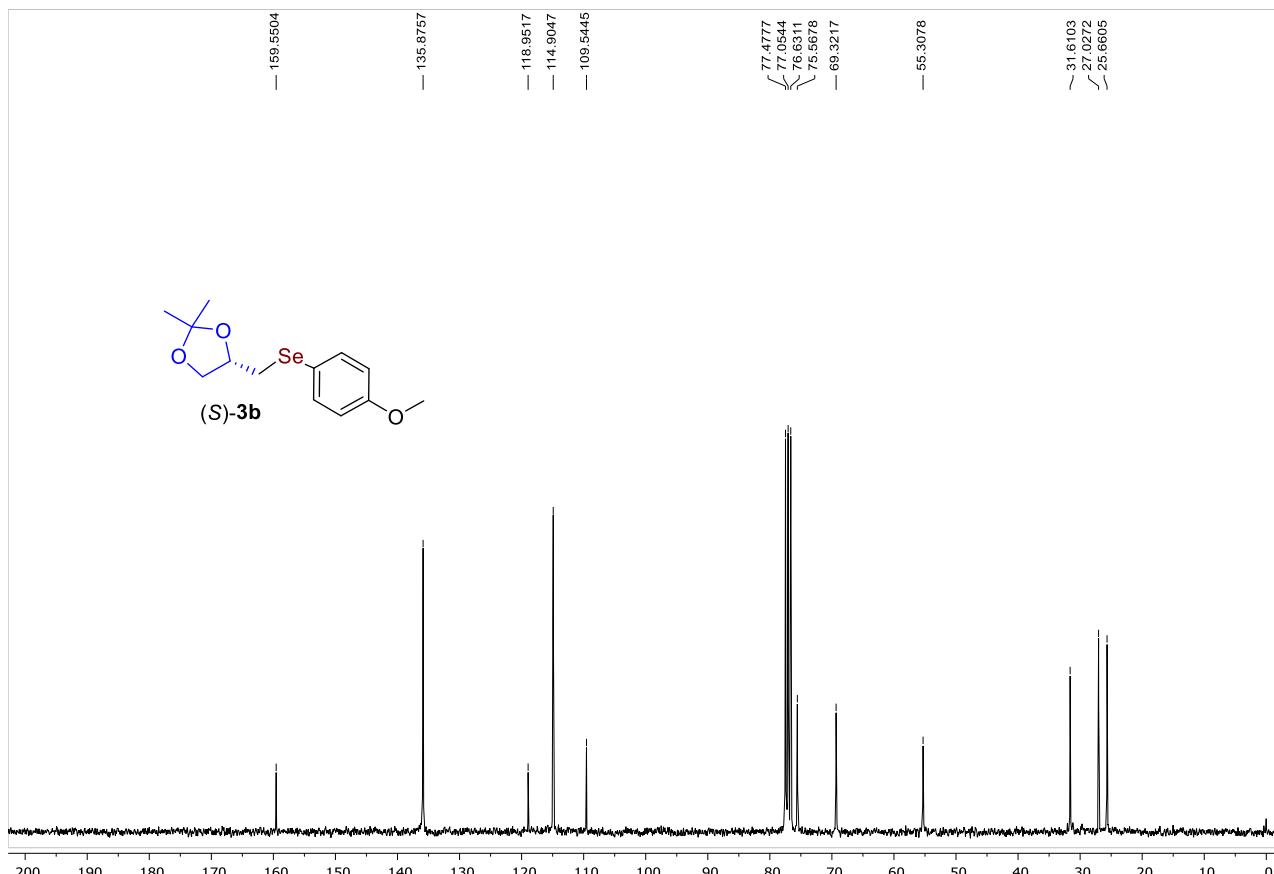


Figura 40. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (S)-3b.

7. Espectros Selecionados

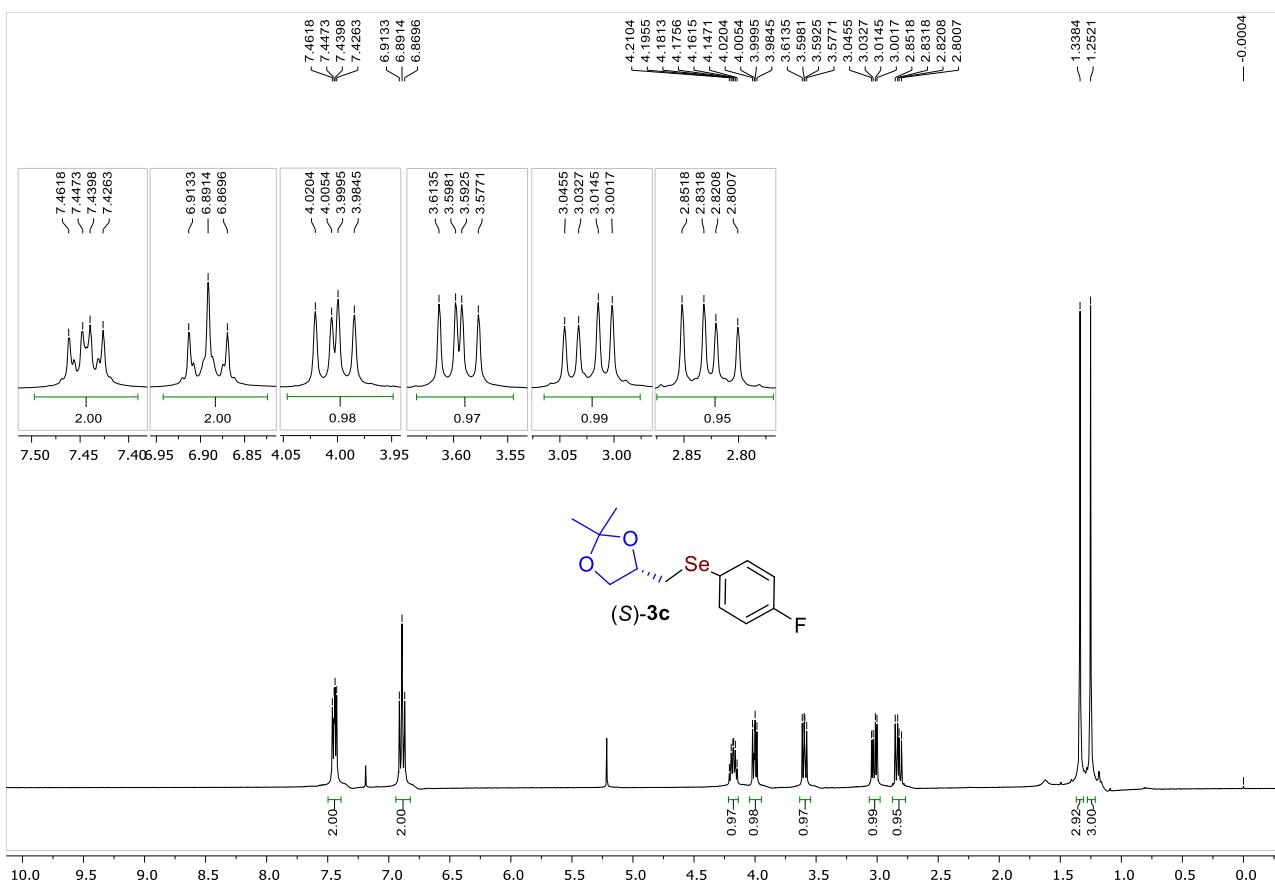


Figura 41. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (S)-3c.

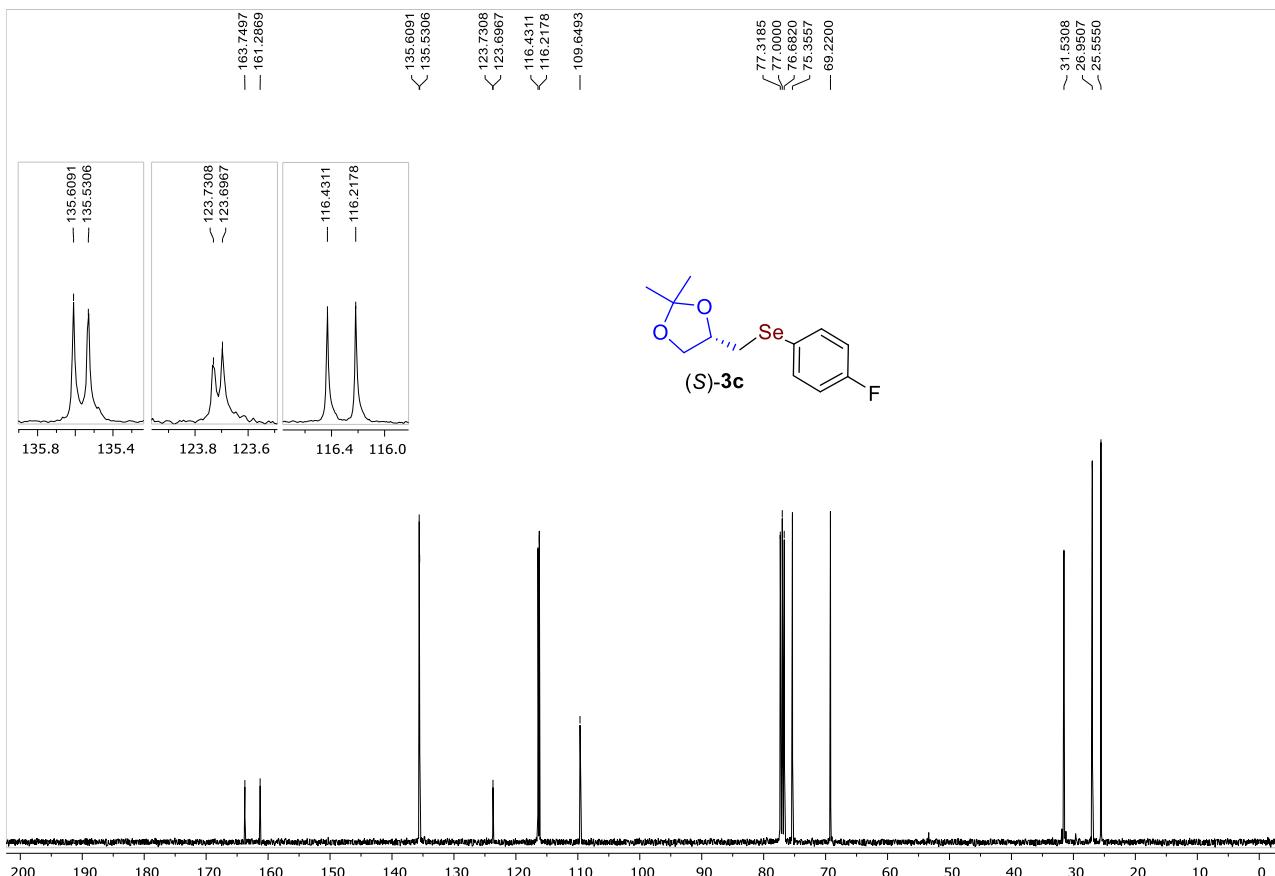


Figura 42. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto (S)-3c.

7. Espectros Selecionados

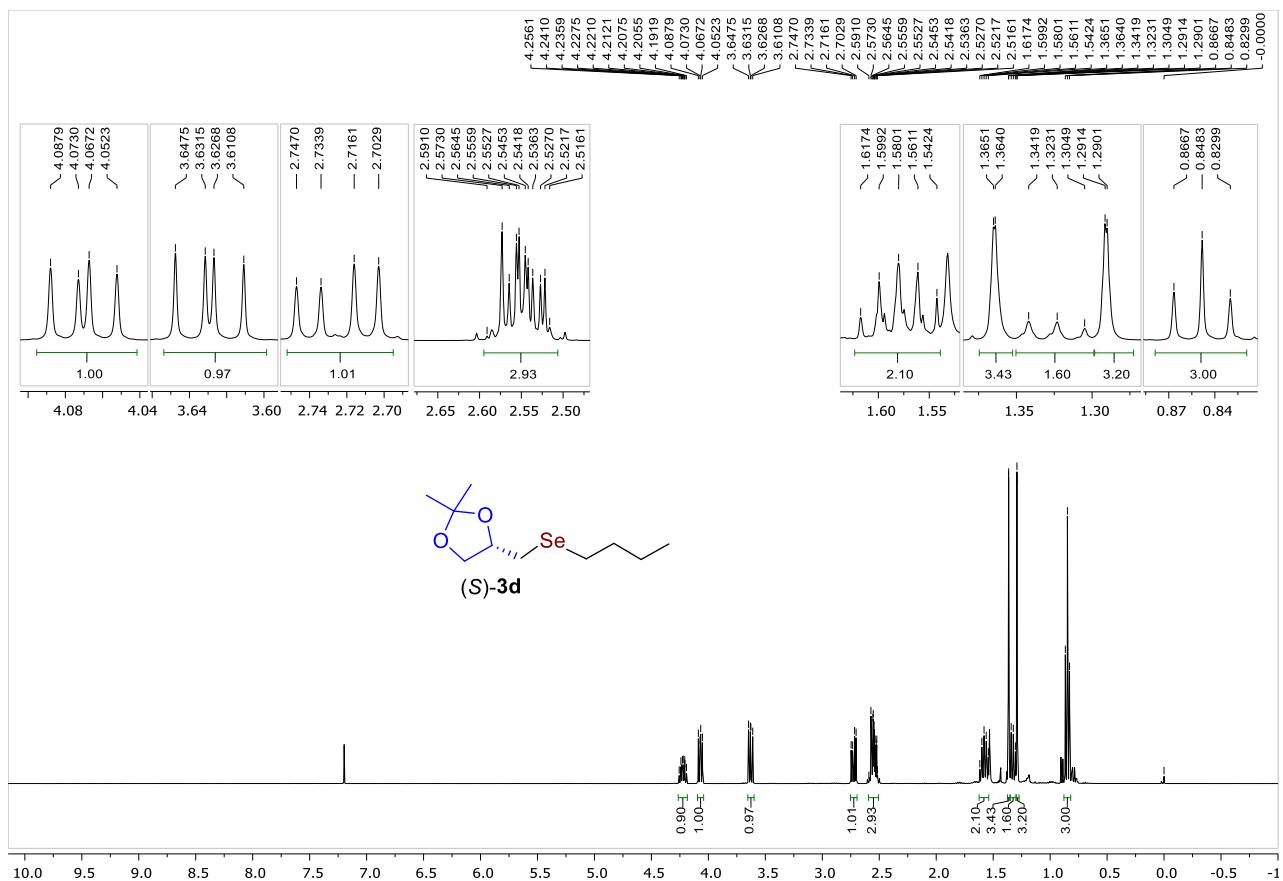


Figura 43. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (S)-3d.

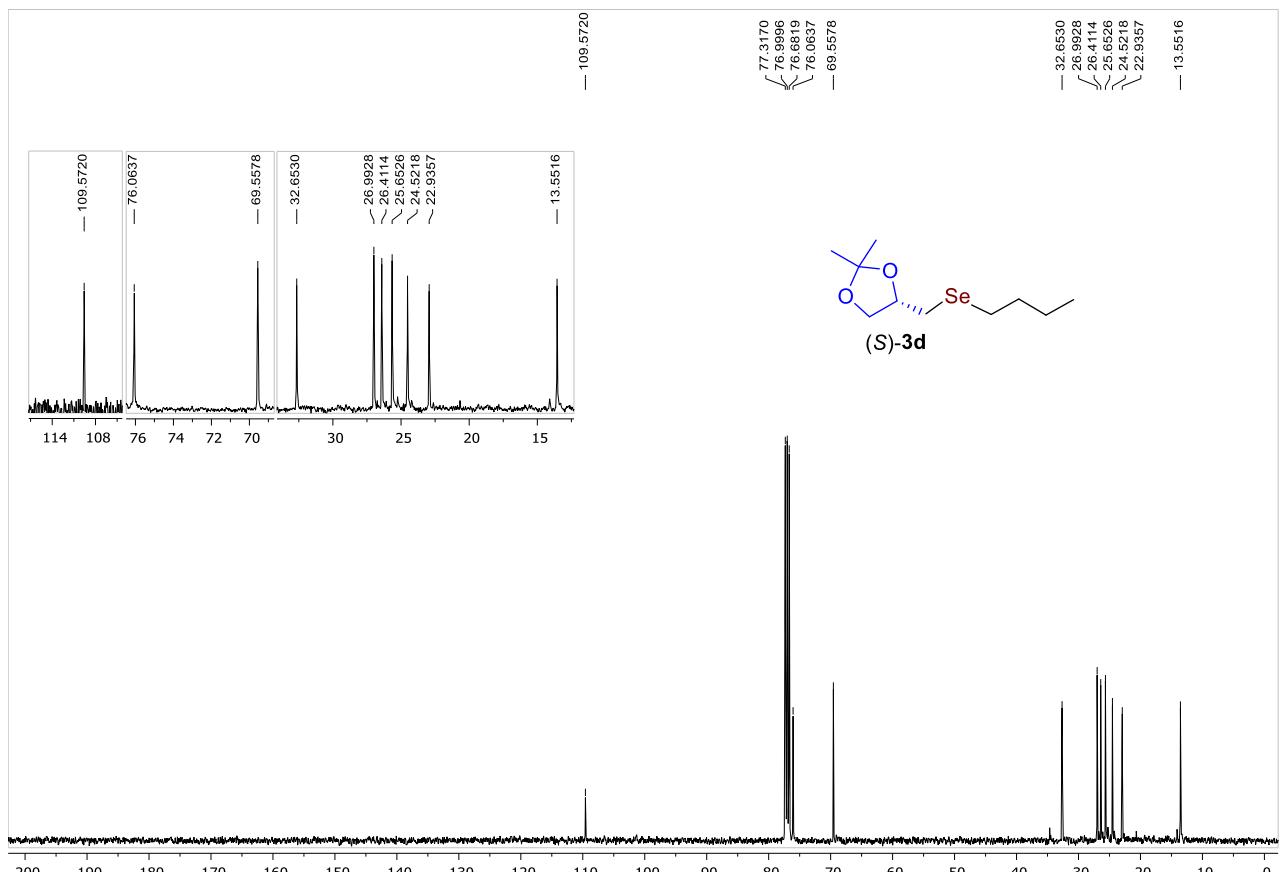


Figura 44. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto (S)-3d.

7. Espectros Seleccionados

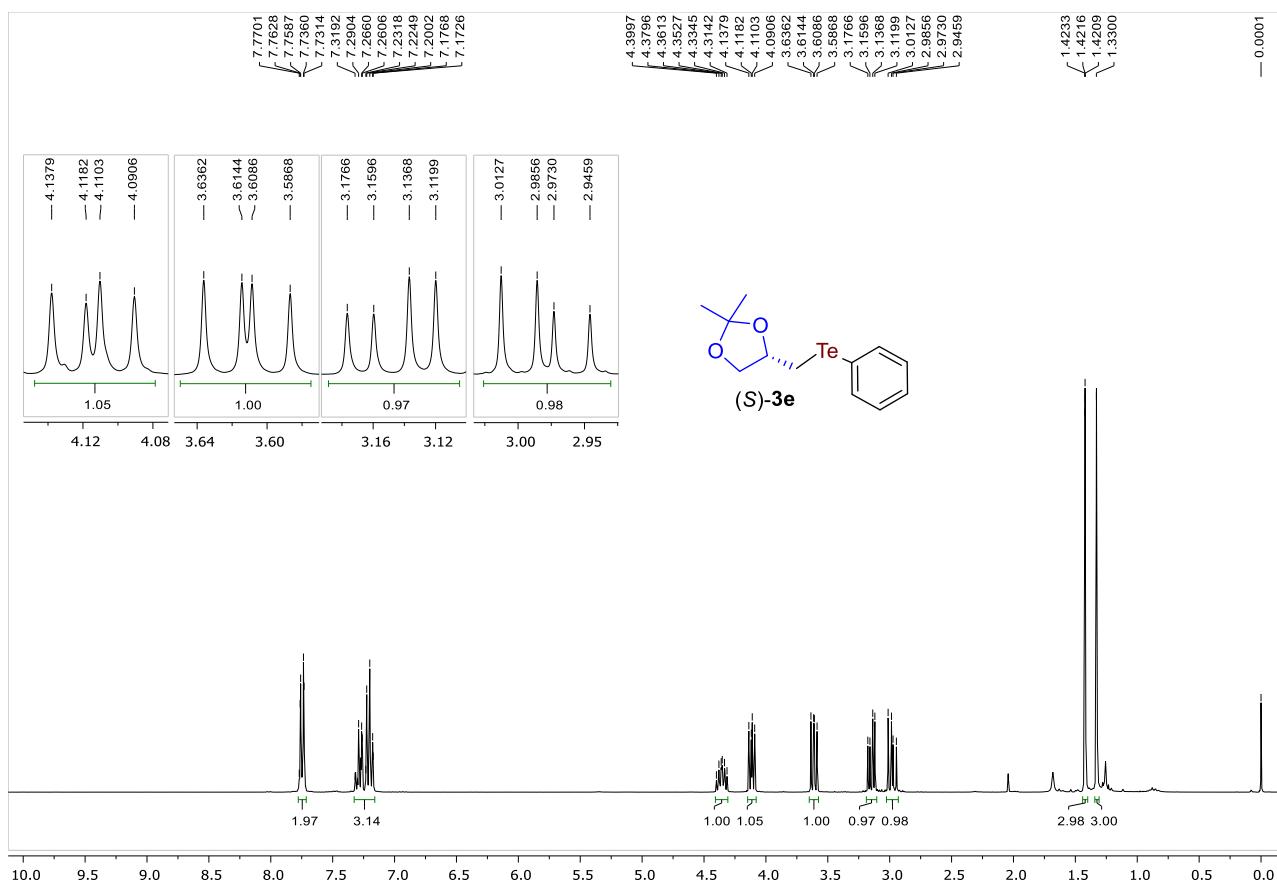


Figura 45. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto (S)-3e.

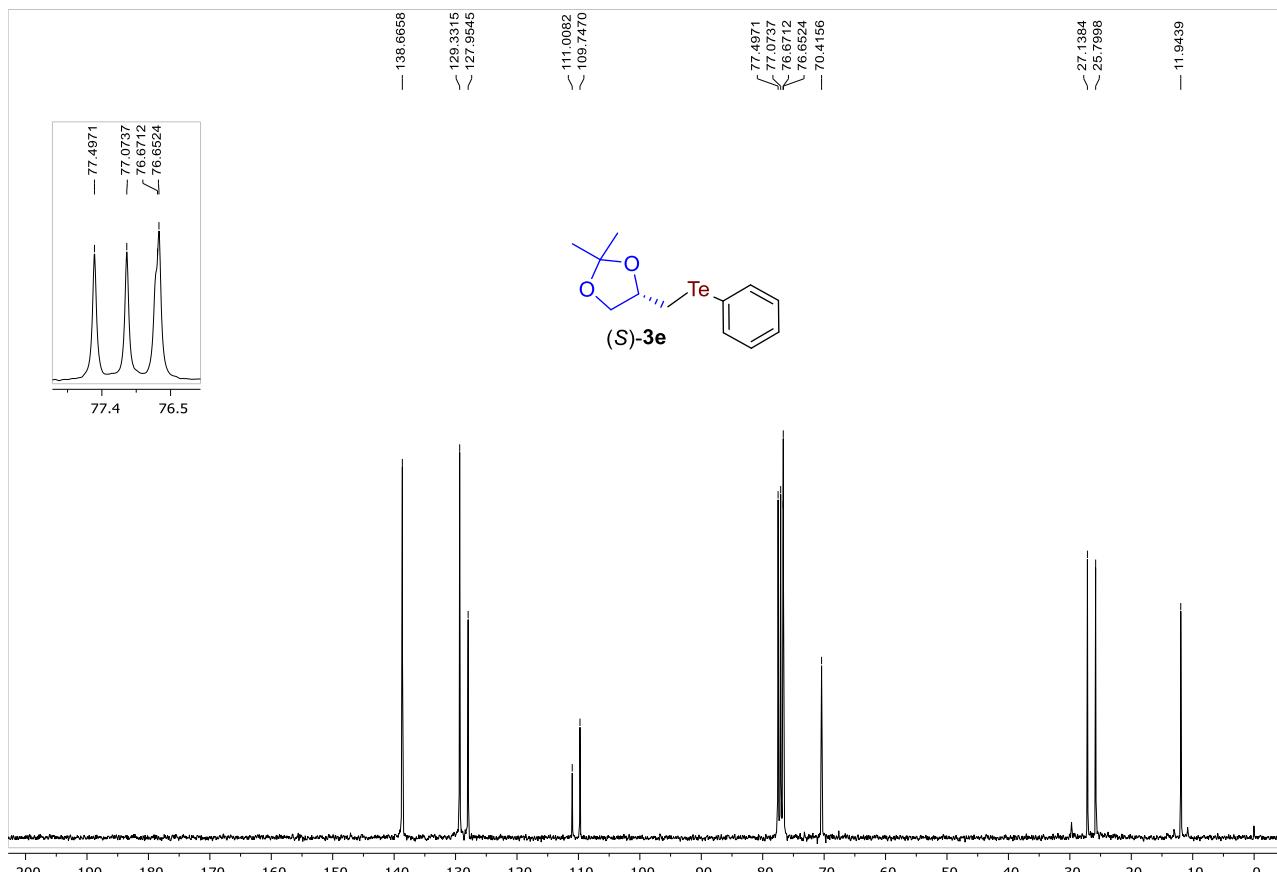


Figura 46. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (S)-3e.

7. Espectros Seleccionados

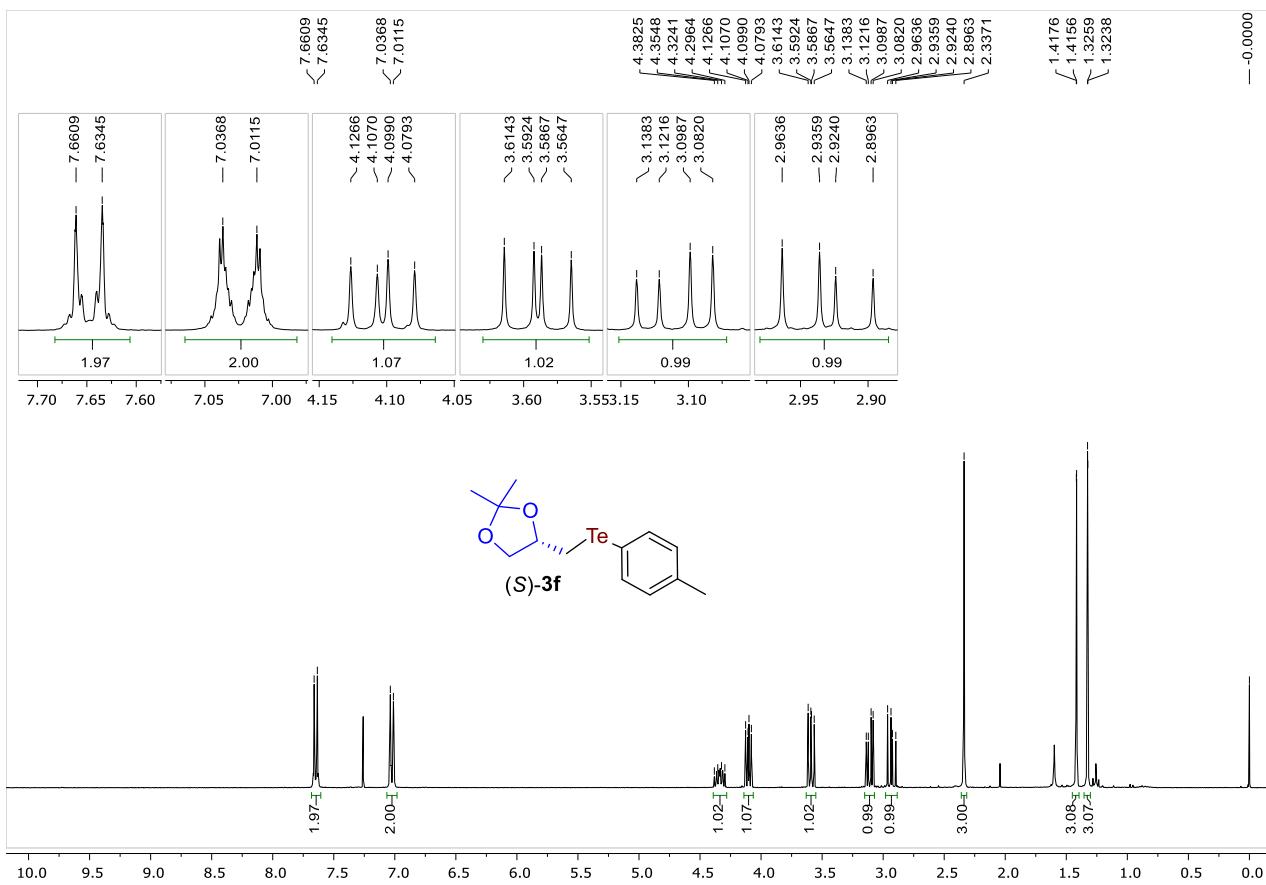


Figura 47. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto (S)-3f.

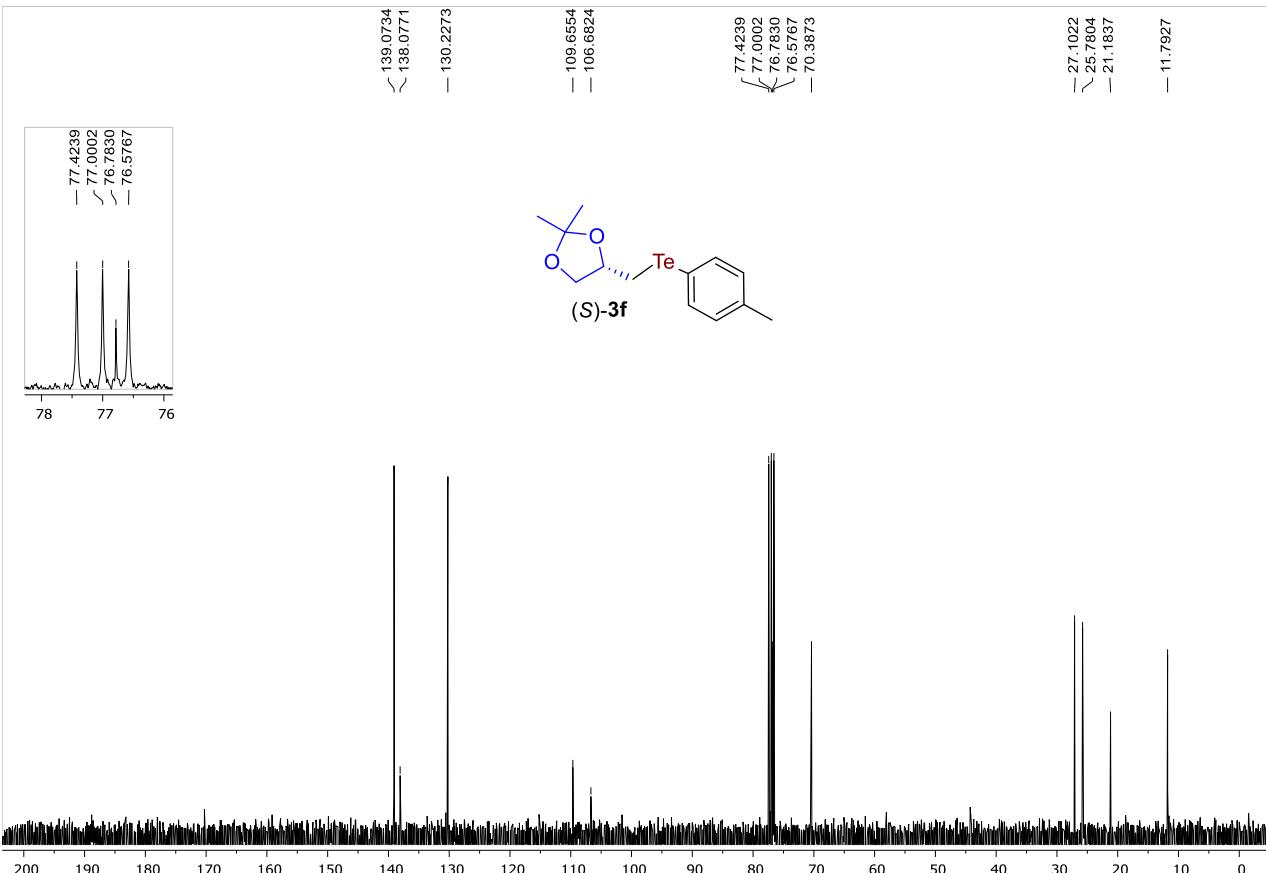


Figura 48. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (S)-3f.

7. Espectros Selecionados

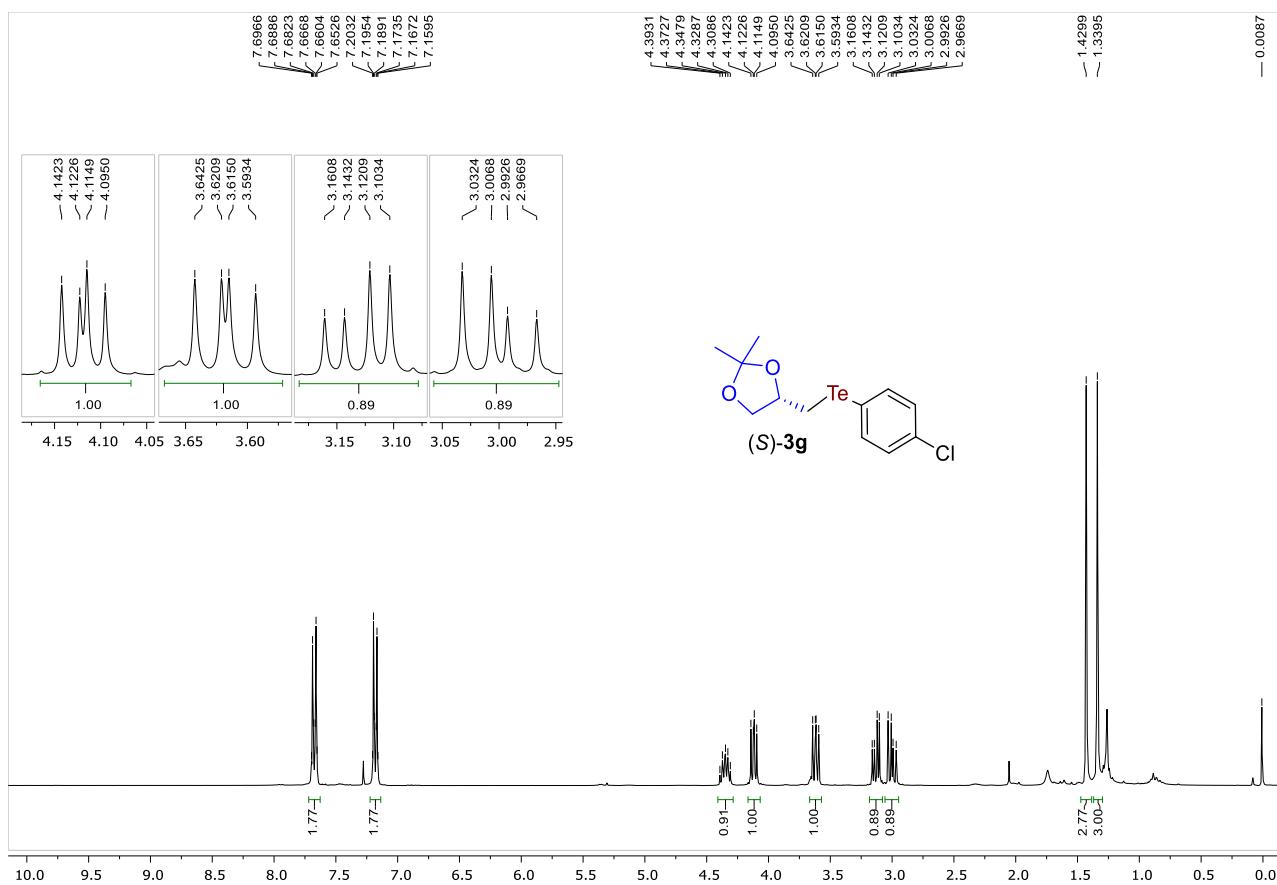


Figura 49. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto (S)-3g.

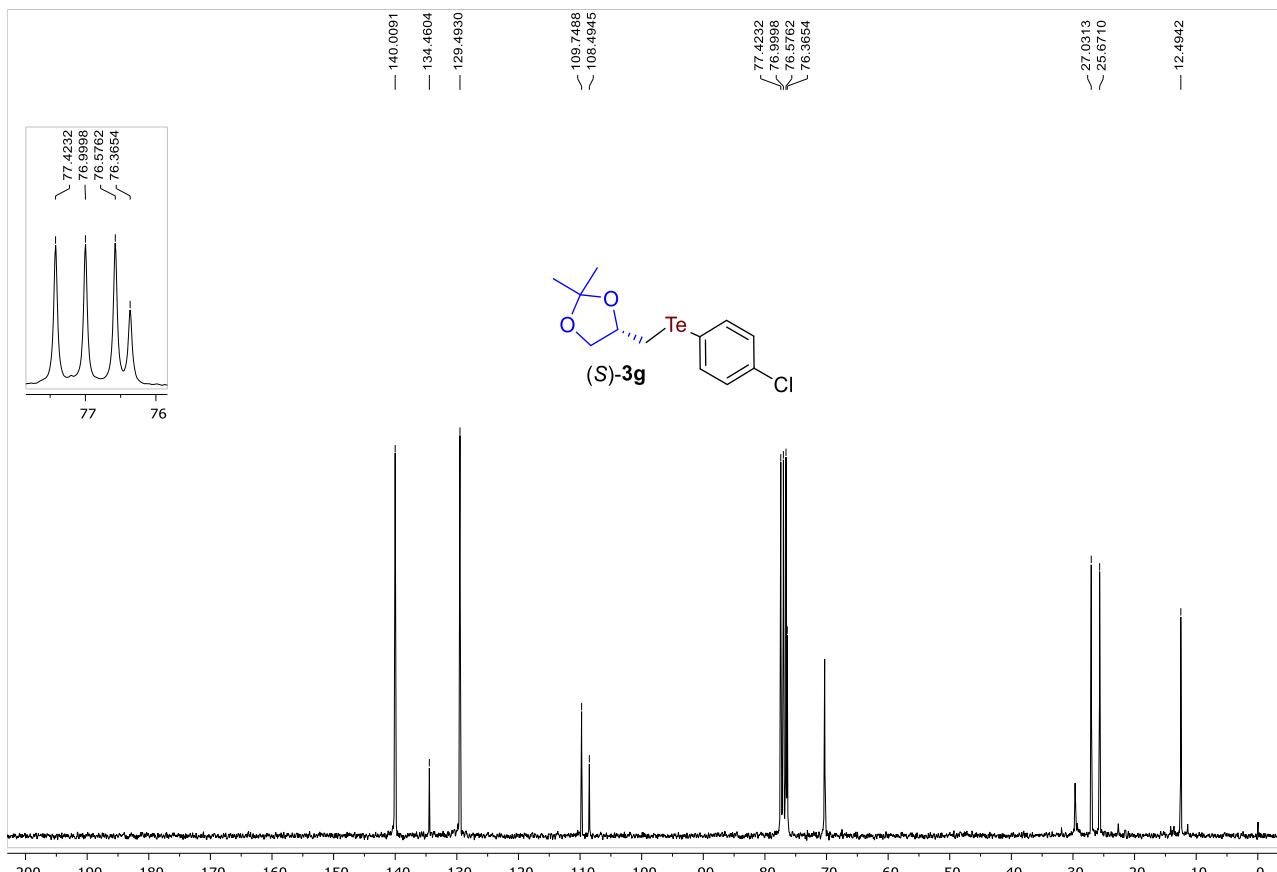


Figura 50. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (S)-3g.

7. Espectros Seleccionados

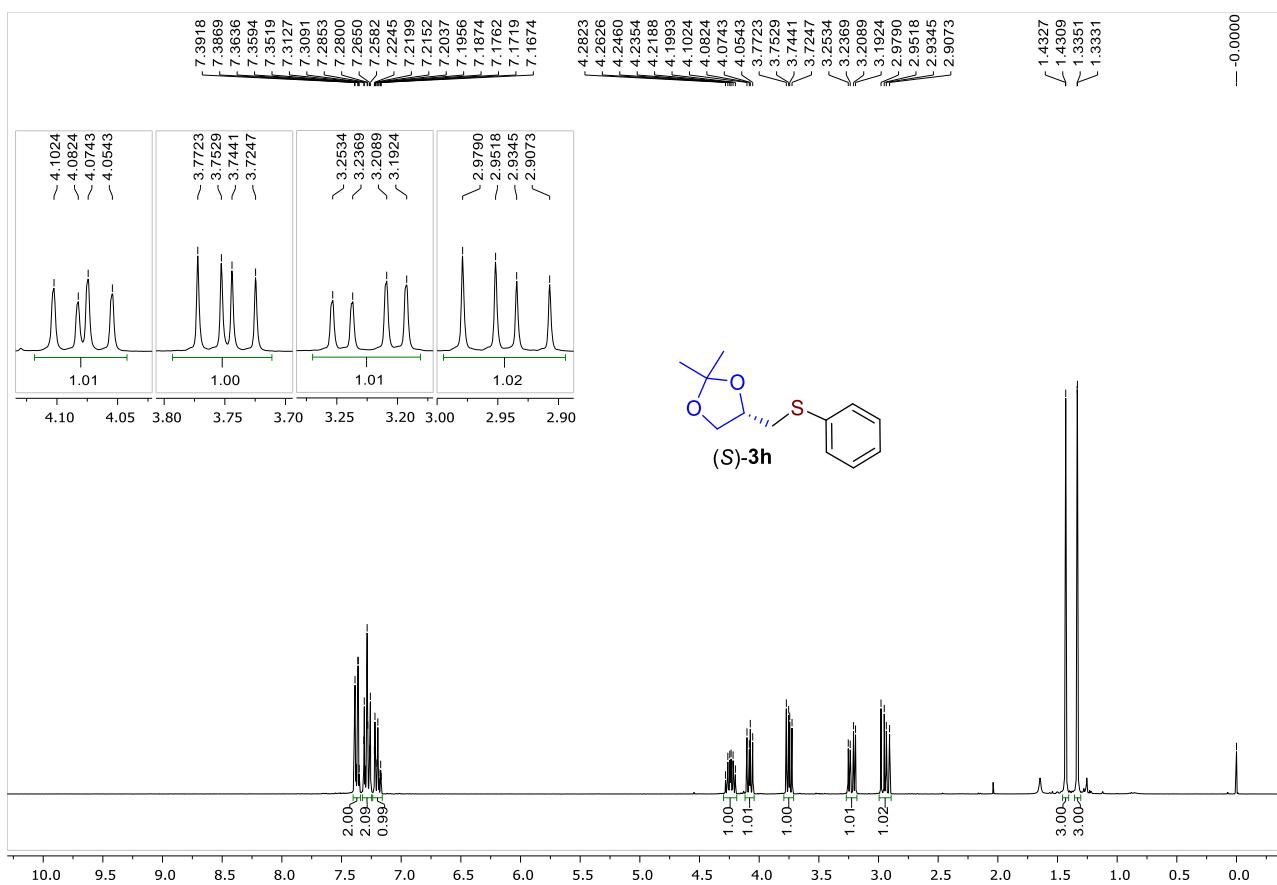


Figura 51. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto (S)-3h.

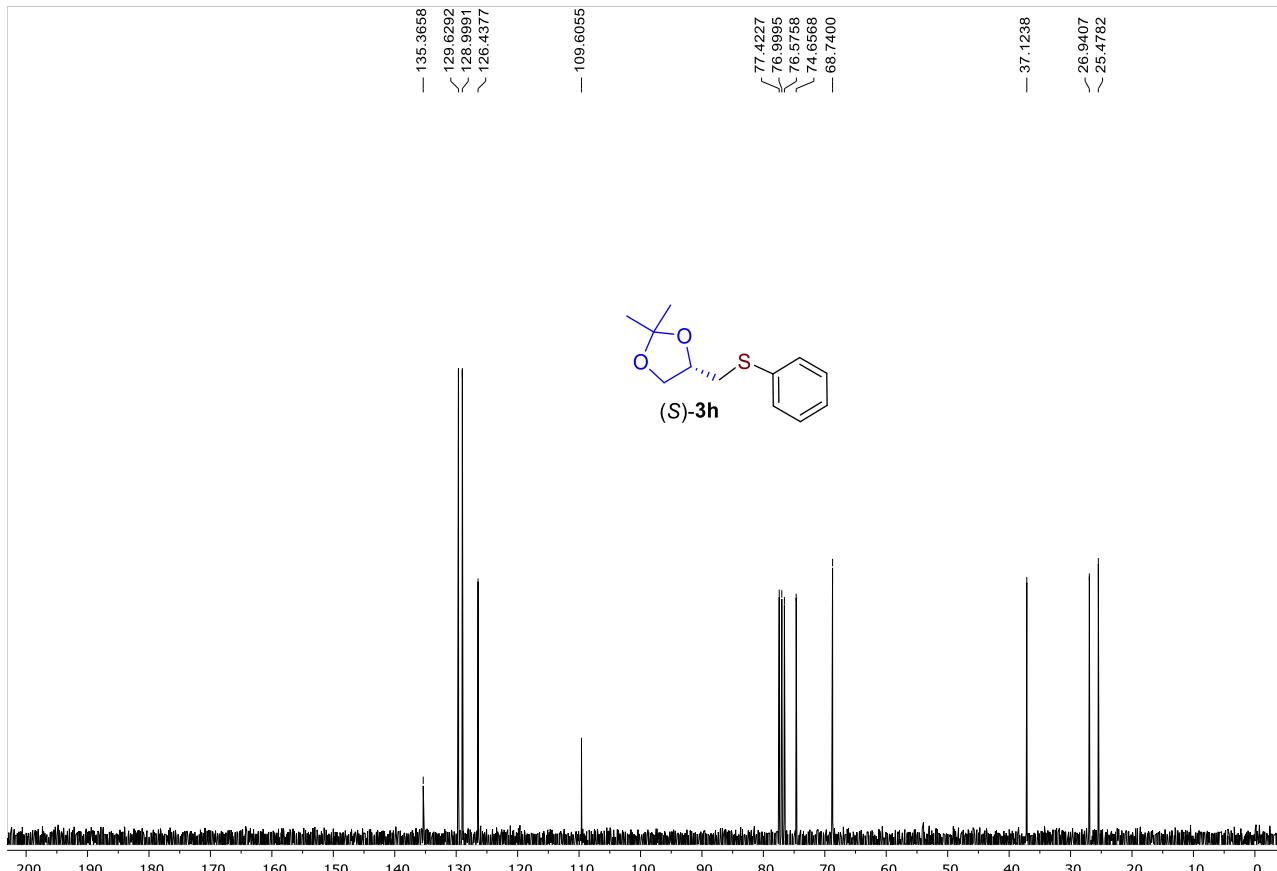


Figura 52. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (S)-3h.

7. Espectros Seleccionados

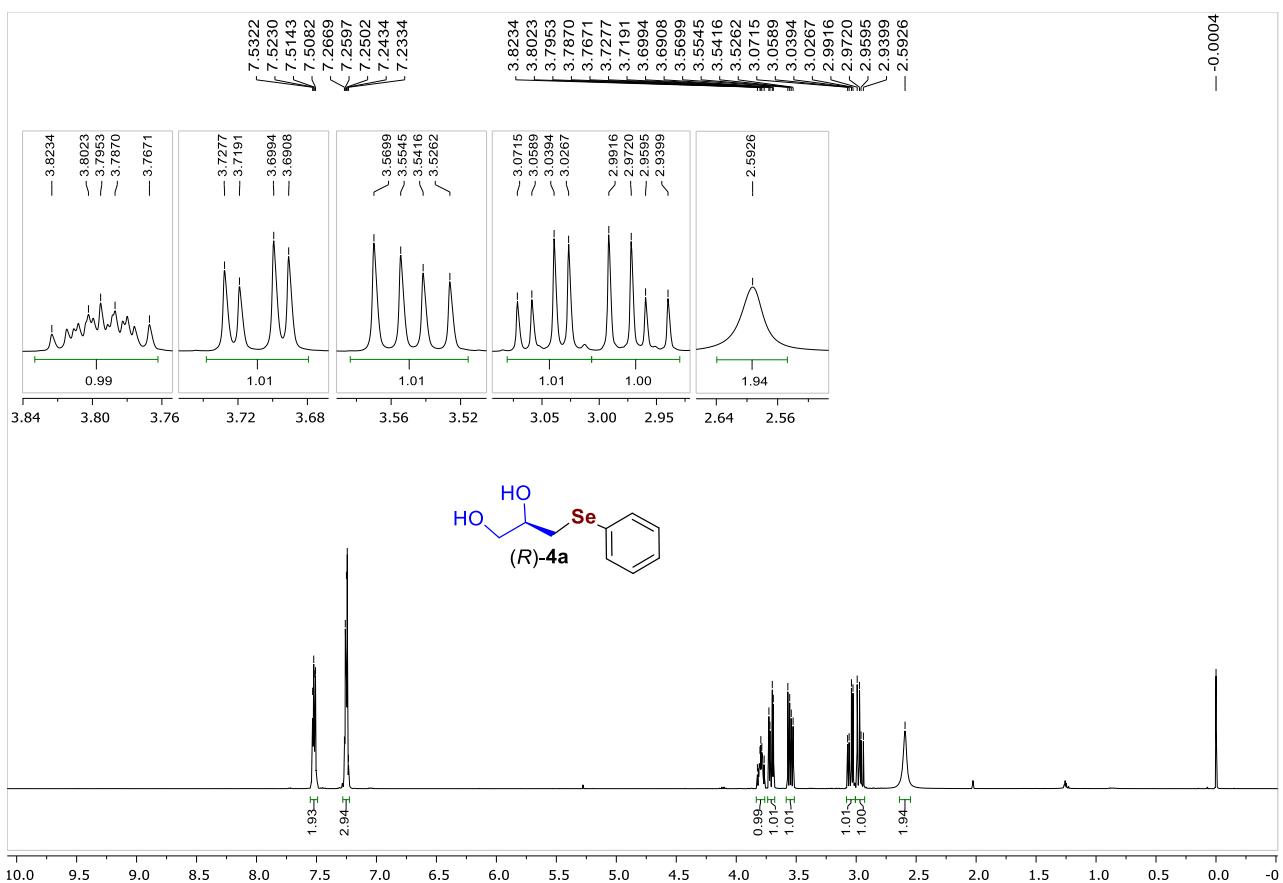


Figura 53. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (*R*)-4a.

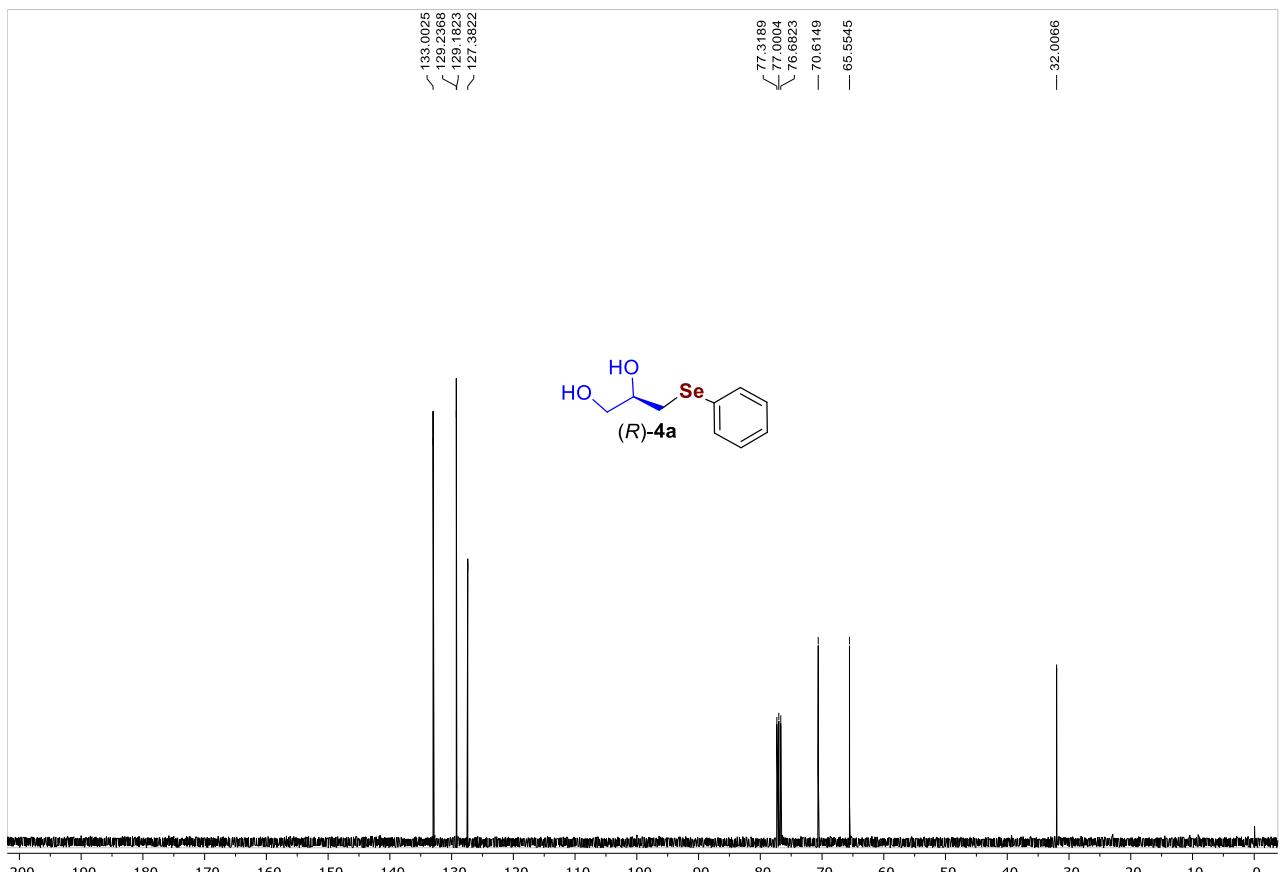


Figura 54. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto (*R*)-**4a**.

7. Espectros Selecionados

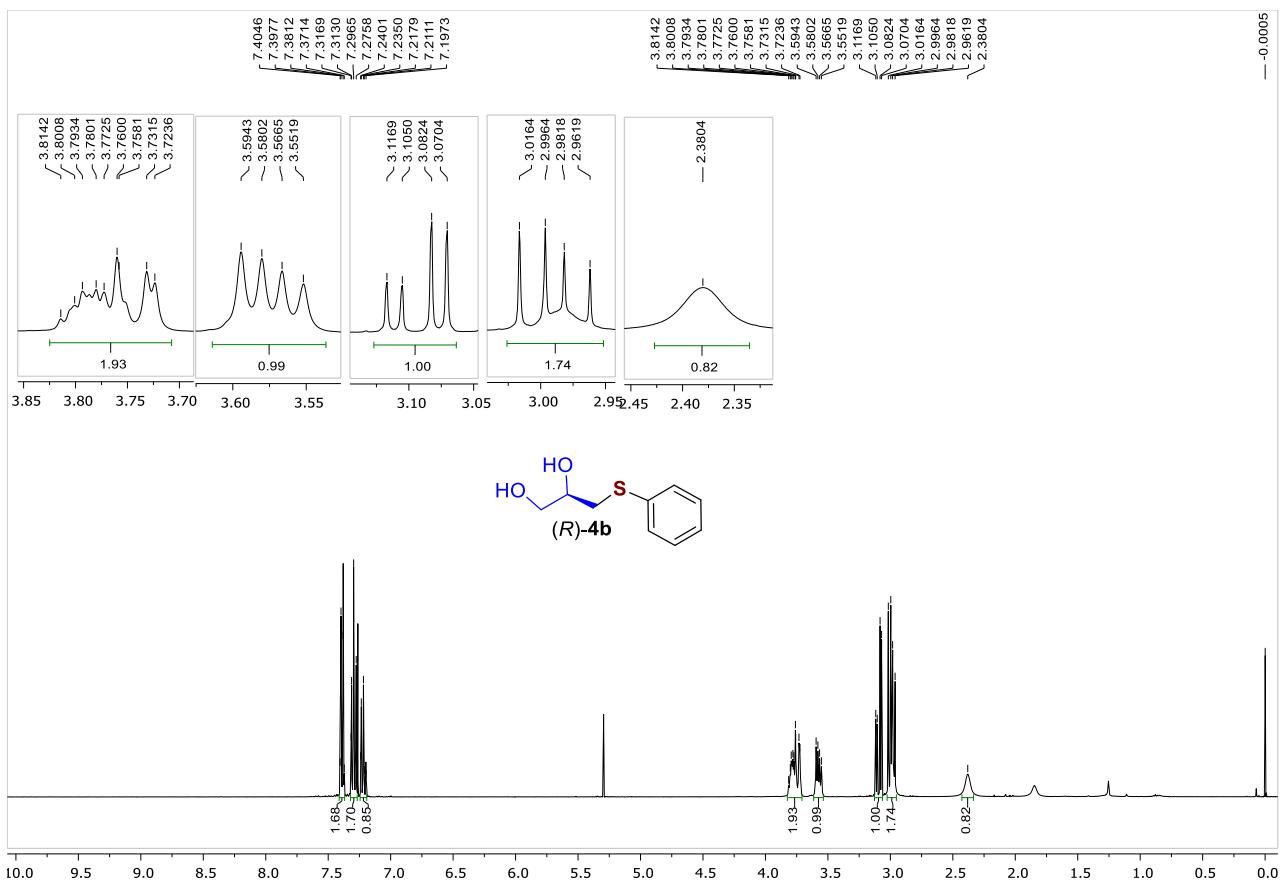


Figura 55. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (R) -4b.

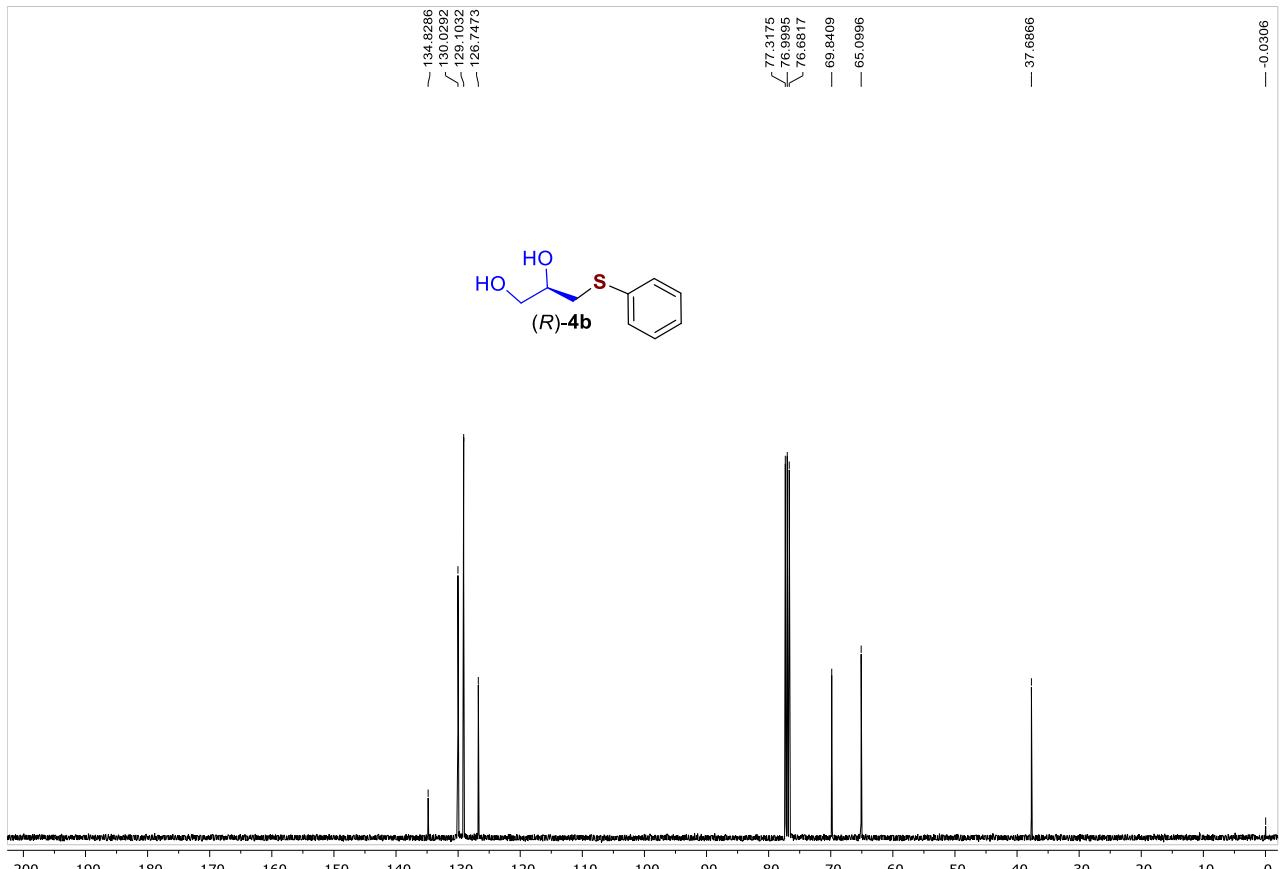


Figura 56. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto (R) -4b.

7. Espectros Selecionados

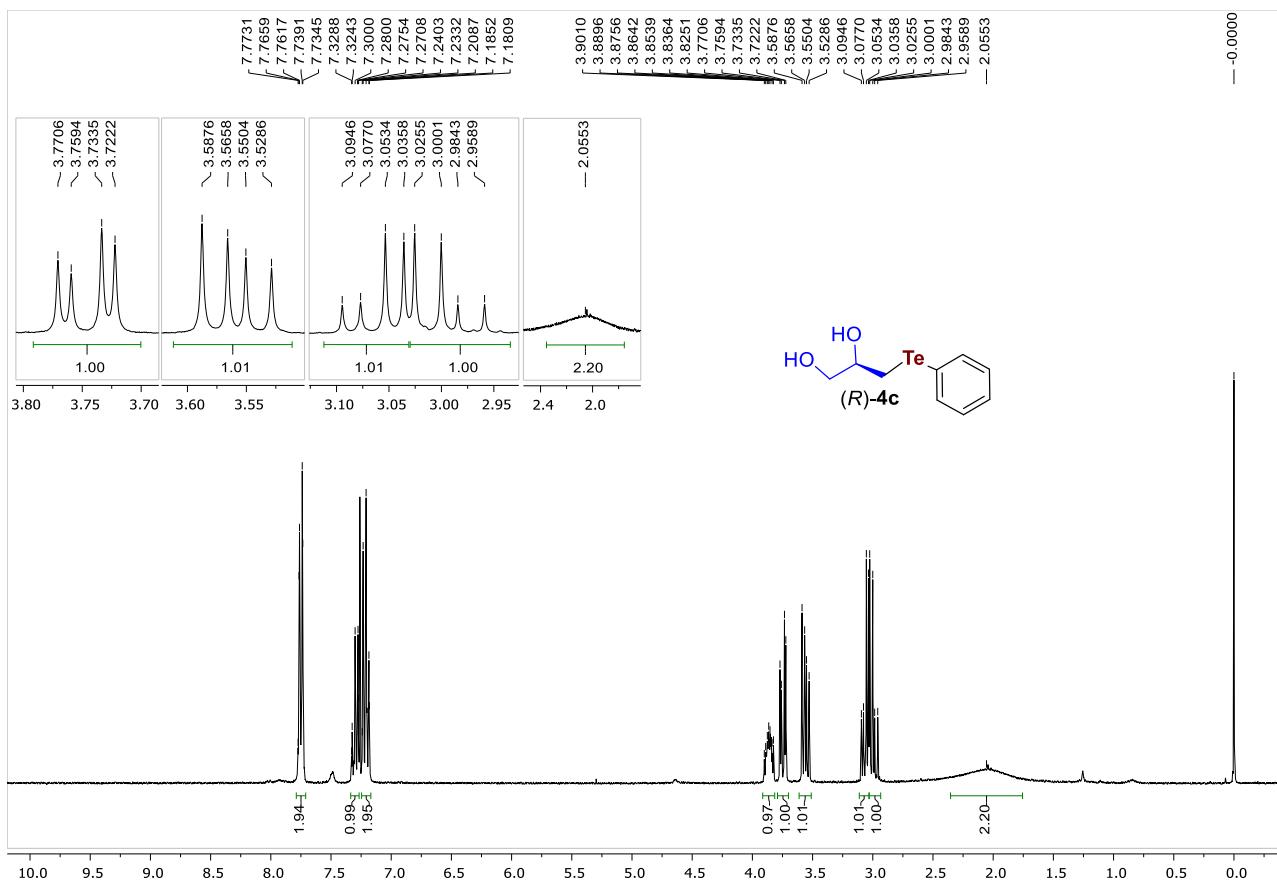


Figura 57. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto (R) -4c.

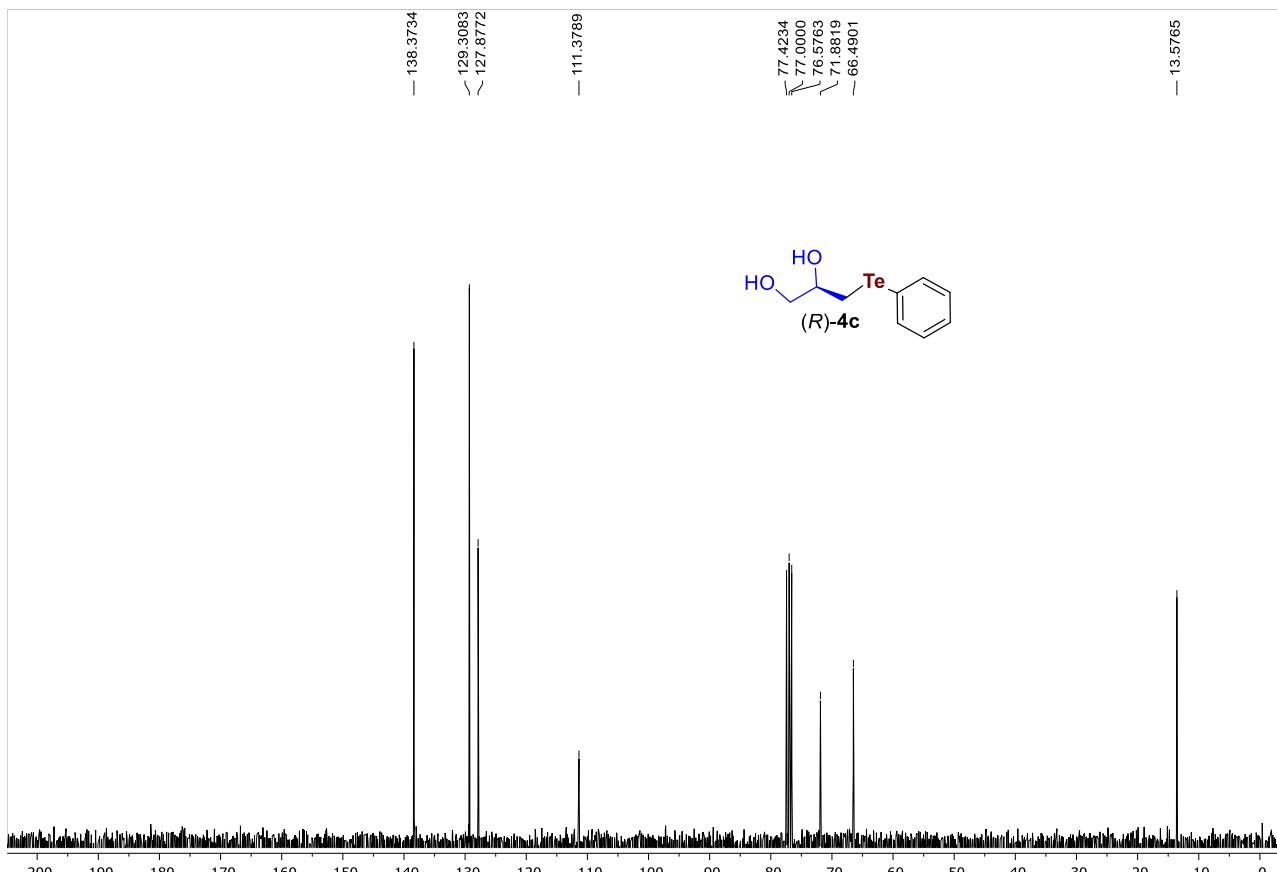


Figura 58. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (R) -4c.

7. Espectros Selecionados

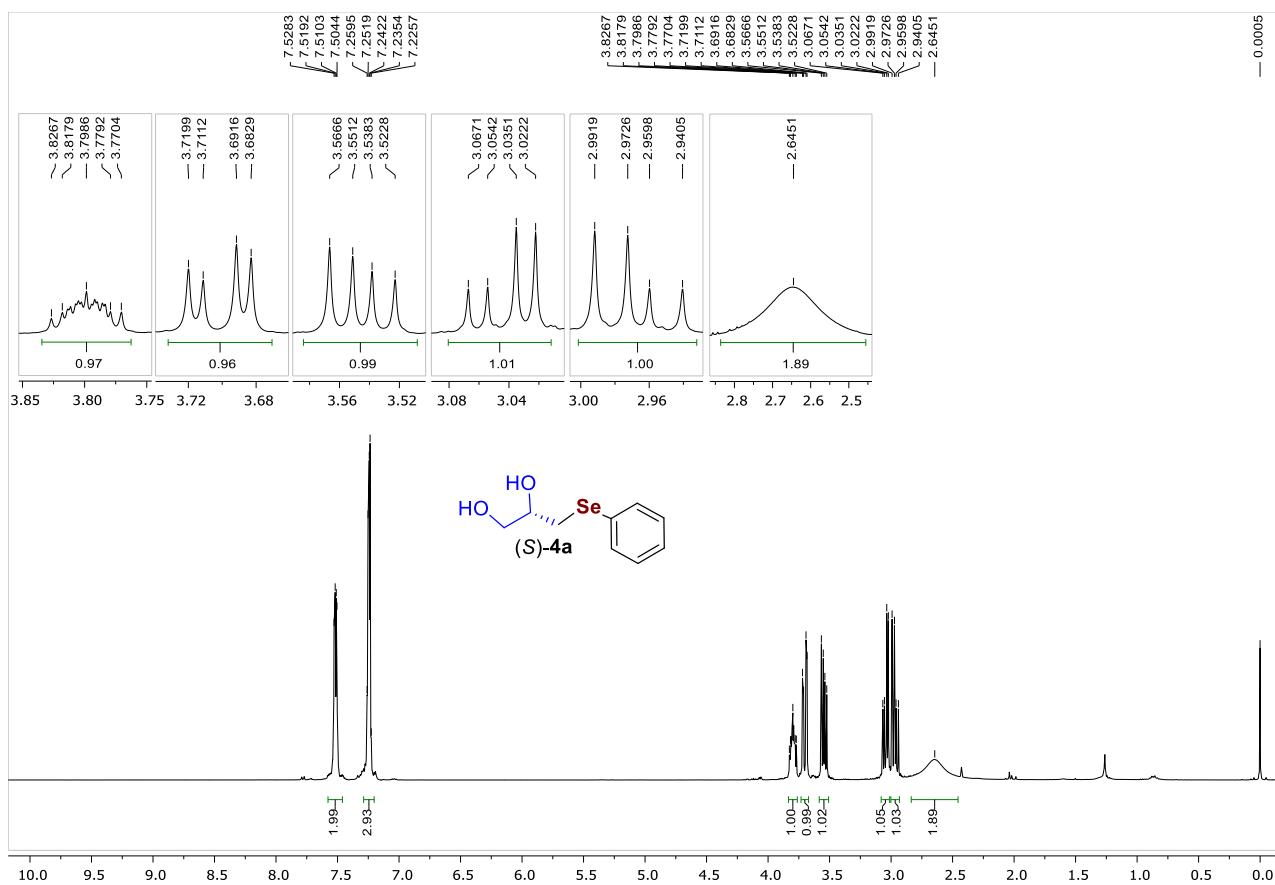


Figura 59. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (S)-4a.

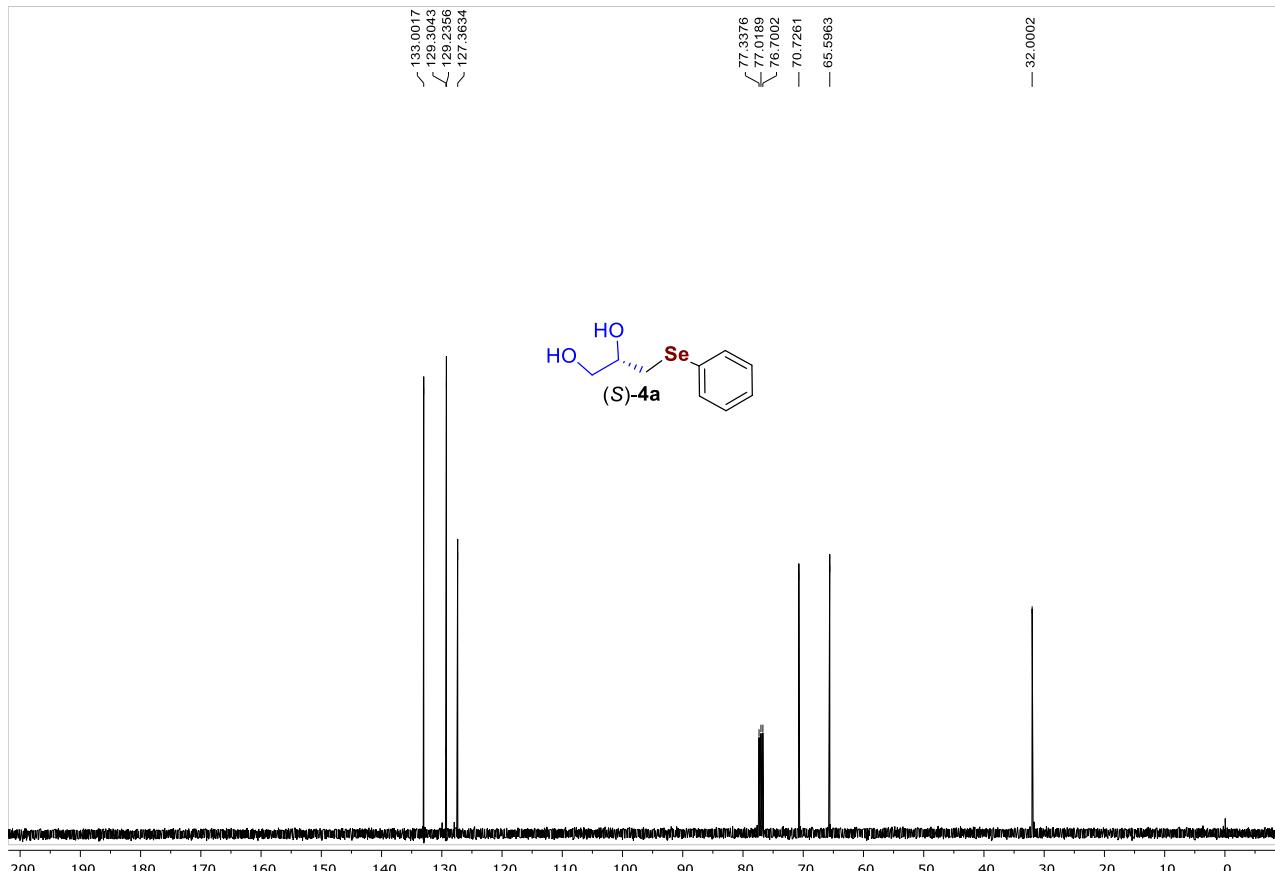


Figura 60. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto (S)-4a.

7. Espectros Selecionados

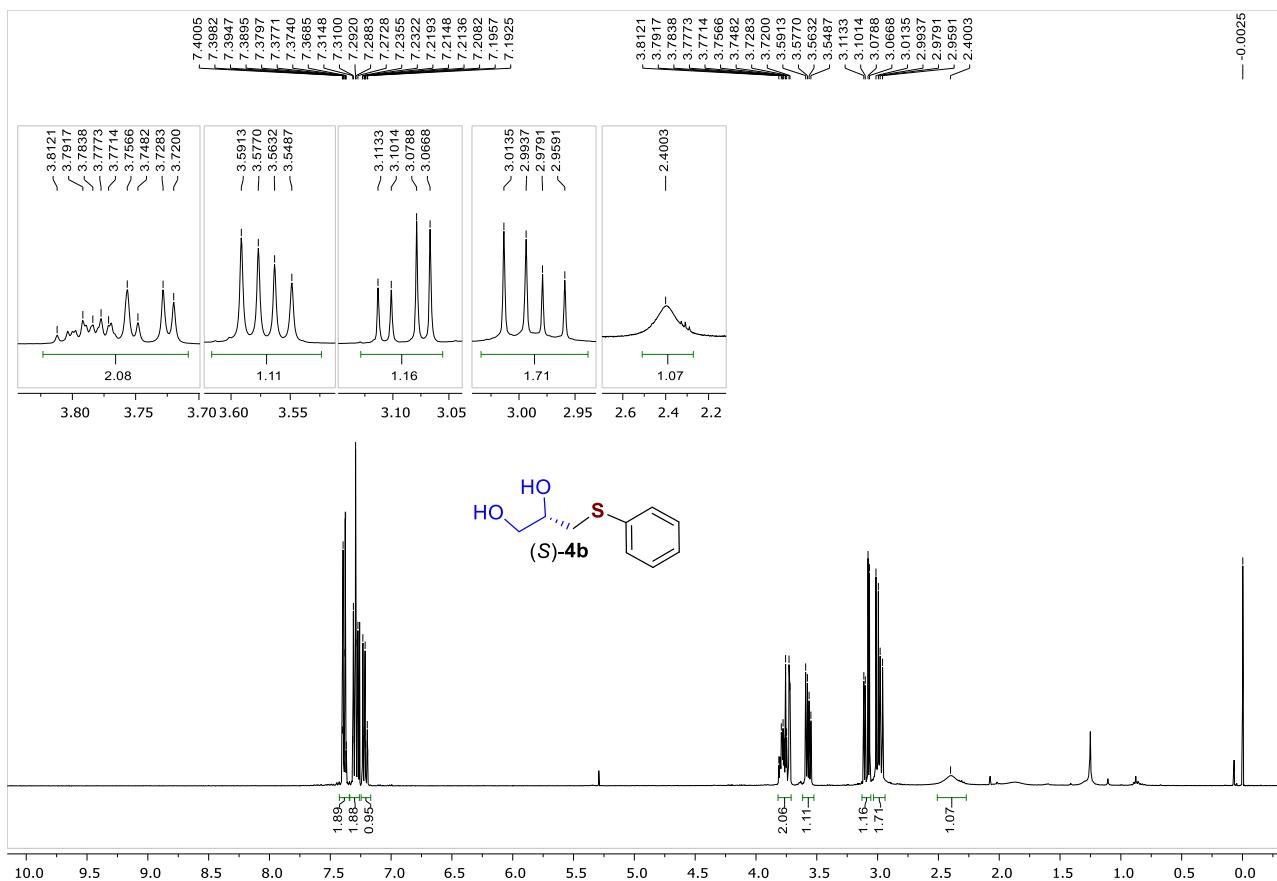


Figura 61. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (S)-4b.

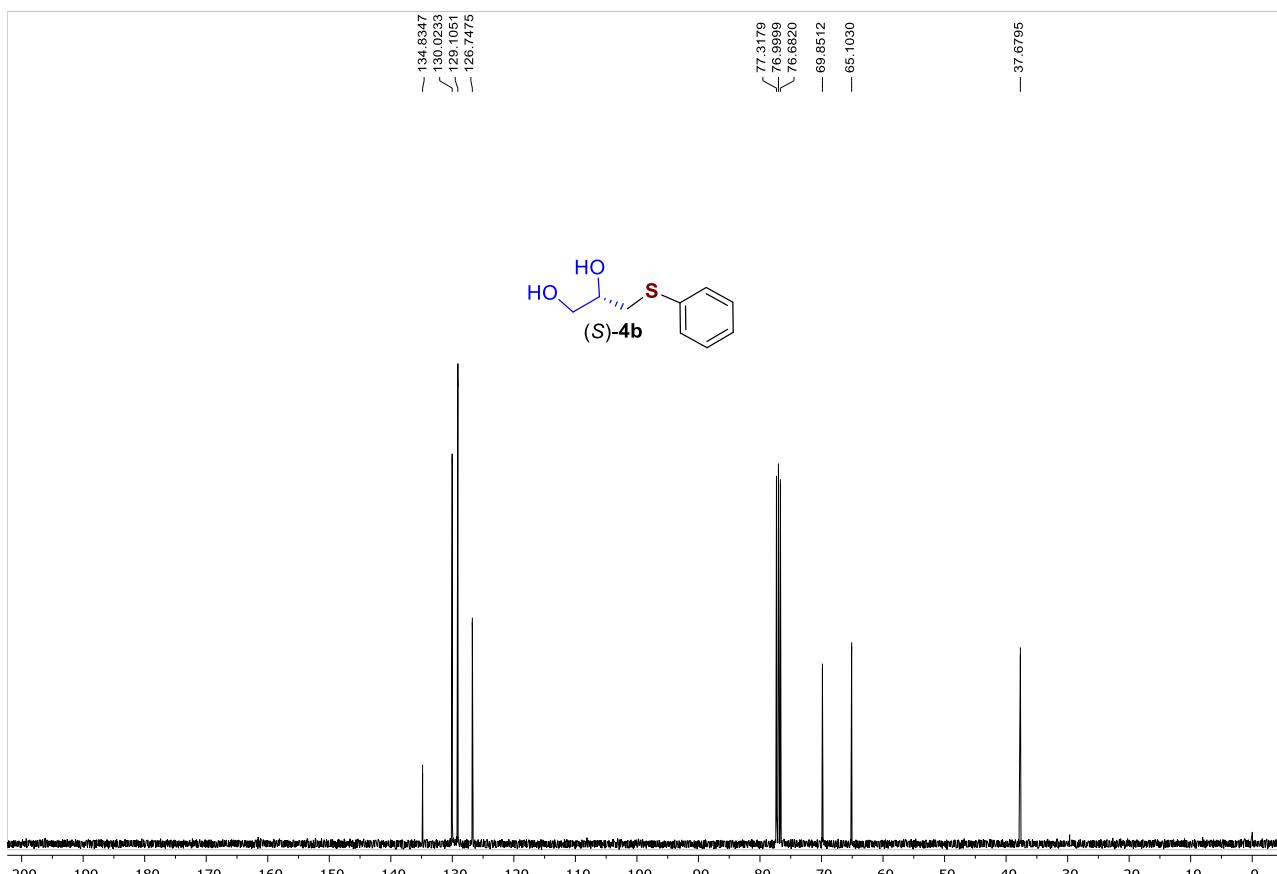


Figura 62. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto (S)-4b.

7. Espectros Seleccionados

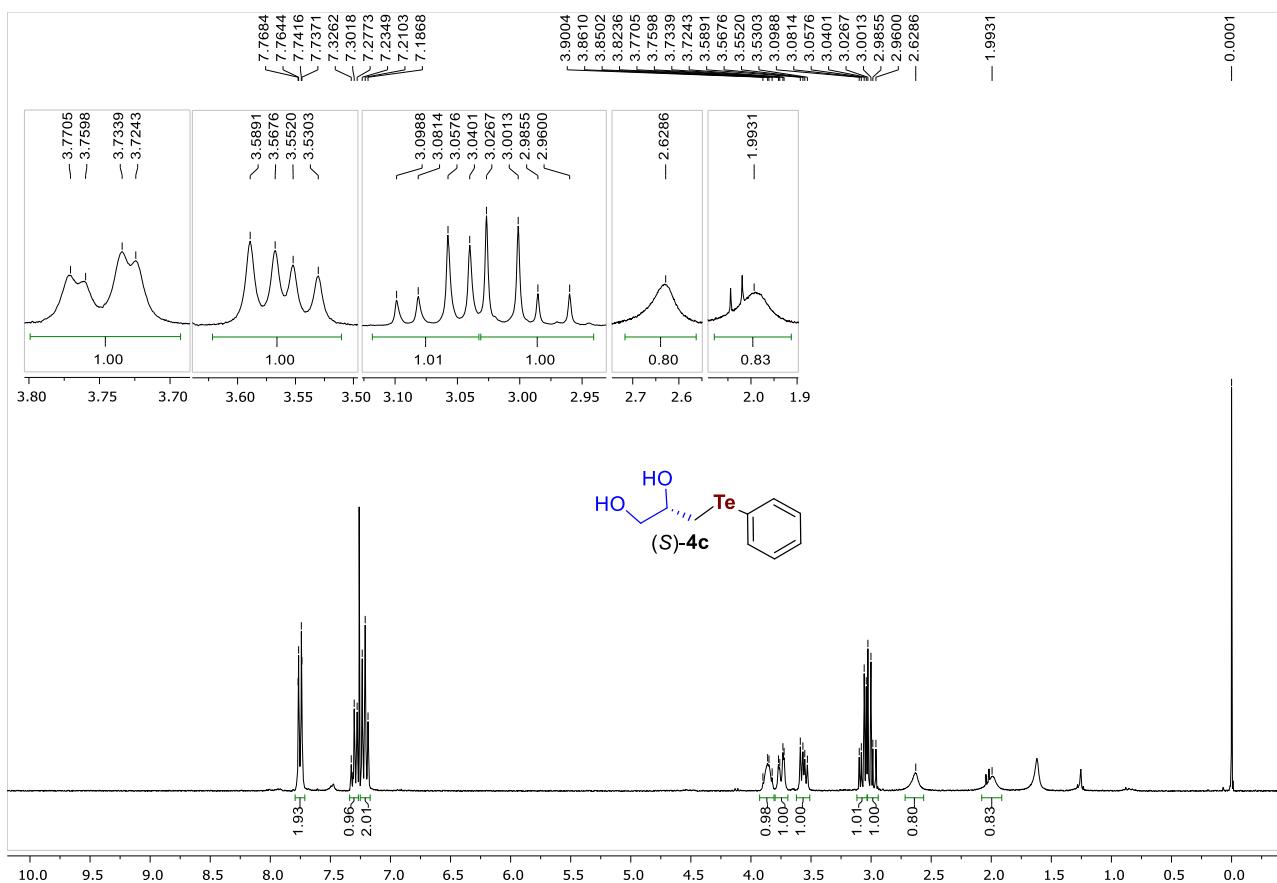


Figura 63. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto (S)-4c

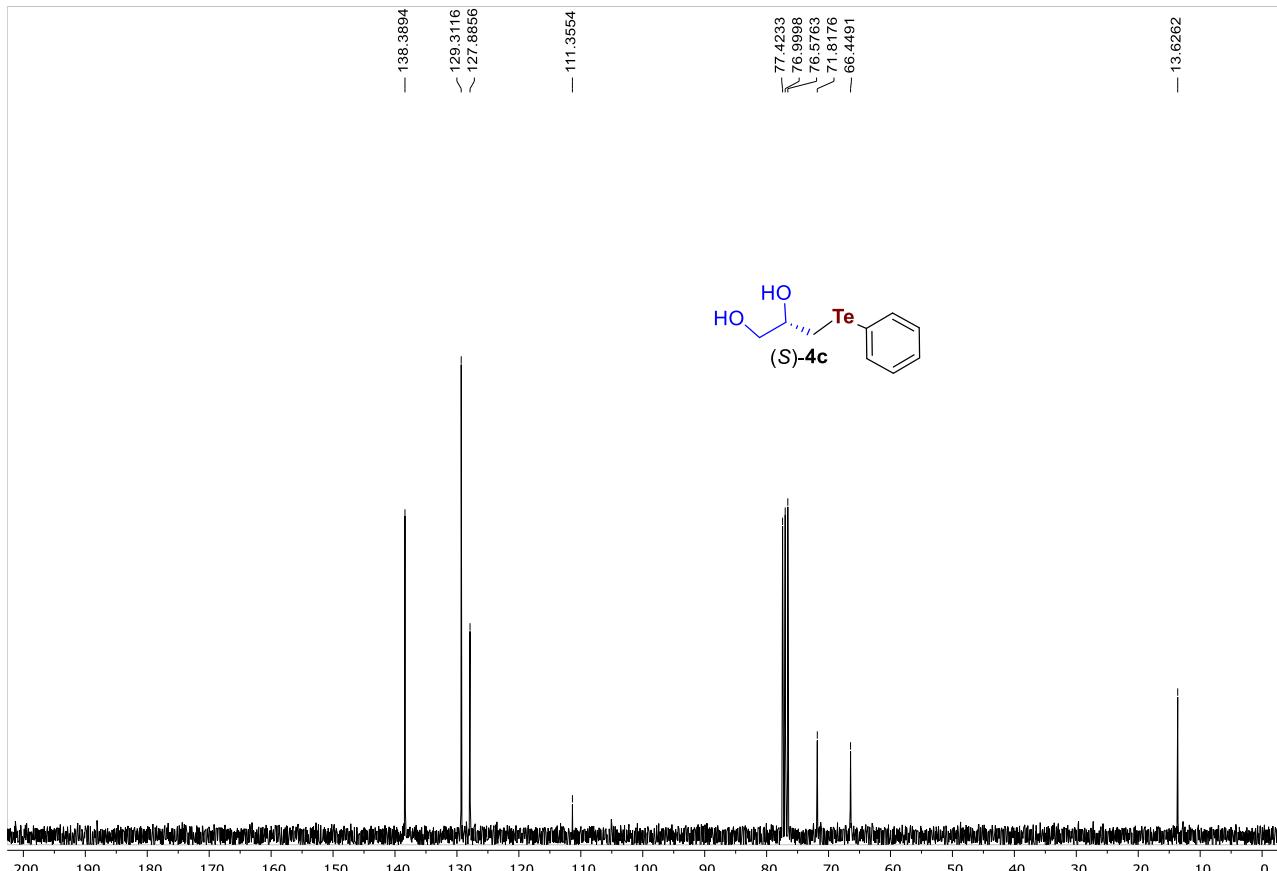


Figura 64. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (S)-4c.