

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA**



Rodrigo Borges da Silva

**SÍNTESE DE NOVOS BENZIMIDAZÓIS E AZIRIDINAS CONTENDO  
CALCOGÊNIOS**

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, Agosto de 2014.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Rodrigo Borges da Silva

**SÍNTESE DE NOVOS BENZIMIDAZÓIS E AZIRIDINAS CONTENDO  
CALCOGÊNIOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Mestre em Química

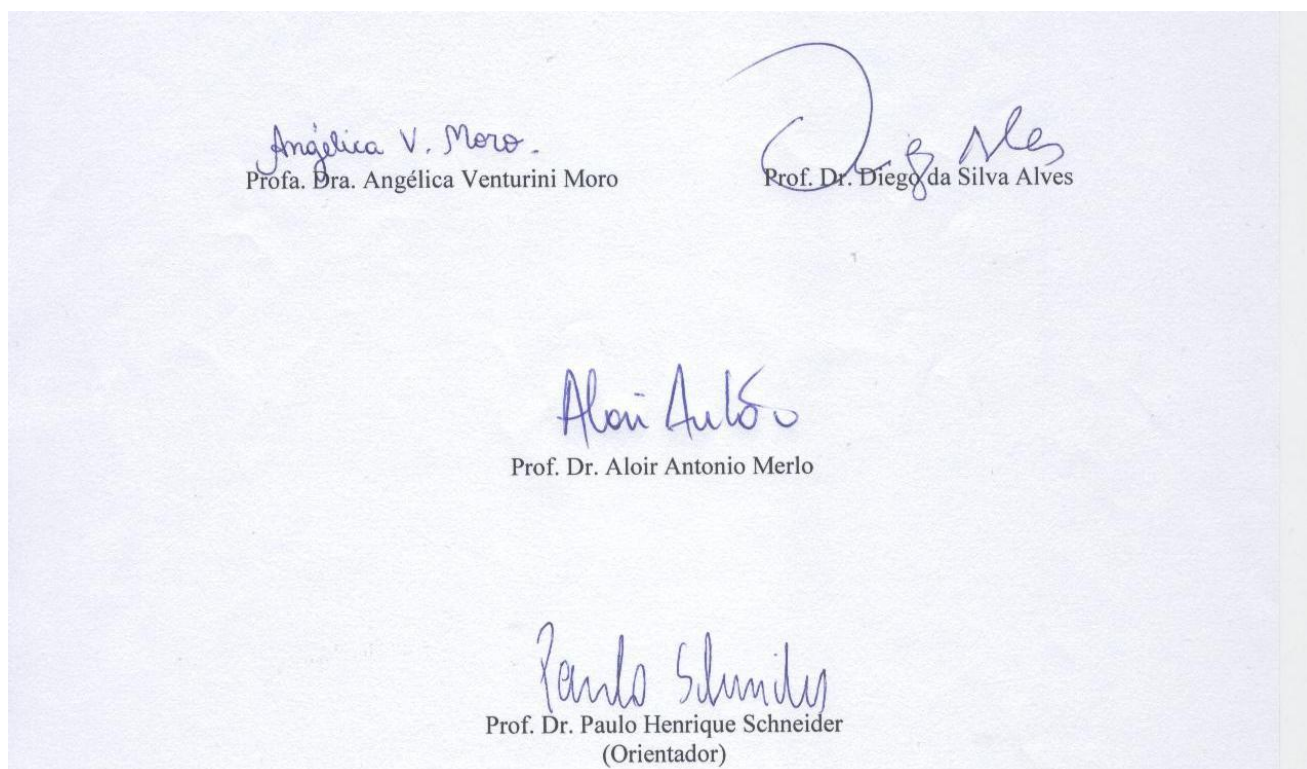
Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider  
Orientador

Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab  
Coorientador

Porto Alegre, Agosto de 2014

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre agosto de 2012 e agosto de 2014, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Paulo Henrique Schneider e Coorientação do Professor Doutor Ricardo Samuel Schwab. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

**Comissão Examinadora:**



Rodrigo Borges da Silva

*“Não se deve ir atrás de objetivos fáceis.  
É preciso buscar o que só pode ser  
alcançado por meio de maiores esforços”.*

*Albert Einstein*

## **AGRADECIMENTOS**

A todos os meus familiares, em especial minha mãe e meu pai que sempre me apoiaram durante meu mestrado.

Aos colegas do LASOMI – Laboratório de Síntese e Materiais Inteligentes (K 202) pelo companheirismo diário e pelos bons momentos vividos juntos. Em especial ao colega e amigo Daniel pelas sugestões na dissertação e durante o mestrado sempre me ajudando e tirando minhas dúvidas sempre que preciso.

Aos amigos do K-204, em especial a Duda por todos esses anos de amizade e companheirismo e à Maraísa por estar sempre disposta a fazer as análises de RMN.

Ao Jesse pela amizade que foi fortalecendo cada vez mais durante esses dois anos, e também por toda ajuda durante o período de mestrado.

A todos os outros pela amizade, convívio, sugestões, conselhos, risadas e boas lembranças.

Aos Professores e orientadores Paulo Henrique Schneider e Ricardo Samuel Schwab pela excelente orientação, confiança, paciência e amizade.

A todos os novos e velhos amigos que sempre estiveram presentes, e mesmo aqueles que distantes torceram por mim. Em especial ao amigo de longa data Lucas Bittencourt, que está sempre disposto a me ajudar e me escutar nos momentos bons e ruins.

Ao Instituto de Química da UFRGS pela disponibilidade dos equipamentos para realização das análises.

Ao CNPQ, CAPES e FAPERGS pelo apoio financeiro

A todos aqueles que, de alguma forma contribuíram para eu realizasse meu mestrado.

# SUMÁRIO

<b>Listas de Figuras</b> .....	<b>VIII</b>
<b>Listas de Esquemas</b> .....	<b>IX</b>
<b>Listas de Tabelas</b> .....	<b>XI</b>
<b>Listas de Símbolos e Abreviaturas</b> .....	<b>XII</b>
<b>Resumo</b> .....	<b>XIII</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>XV</b>
<b>Capítulo 1: Introdução e Objetivos</b> .....	<b>1</b>
1.1 Introdução.....	2
1.2 Objetivos .....	5
<b>Capítulo 2: Revisão da Literatura</b> .....	<b>7</b>
2.1 Química dos compostos organoenxofre .....	8
2.2 Química dos compostos organosselênio.....	9
2.3 Química dos compostos organotelúrio .....	13
2.4 Química dos benzimidazóis.....	15
2.5 Química das aziridinas .....	20
<b>Capítulo 3: Resultados e Discussão</b> .....	<b>29</b>
2.1 Síntese dos calcogeno 1 <i>H</i> -benzimidazóis .....	30
2.2 Síntese das calcogeno aziridinas .....	40
<b>Capítulo 4: Conclusões</b> .....	<b>54</b>
<b>Capítulo 5: Parte Experimental</b> .....	<b>56</b>
5.1 Materiais e Métodos .....	57
5.2 Síntese e caracterização dos compostos .....	58
5.2.1 Procedimento para síntese dos dicalcogenetos de diorganoíla.....	58
5.2.2 Procedimento para síntese dos 2-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol ( <b>4a</b> ) e 2-bromometil-1 <i>H</i> -benzimidazol ( <b>4b</b> ).....	58
5.2.3 Procedimento para a síntese dos calcogeno 1 <i>H</i> -benzimidazol ( <b>5a-e</b> ) .....	59
5.2.4 Procedimento para a síntese do cloridrato do éster metílico da L-serina ( <b>7</b> ).....	61

5.2.5 Procedimento para síntese do (S)-3-hidroxi-2-(trítílamino)propanoato de metila (8)	61
5.2.6 Procedimento para síntese do (S)-1-trítílaziridina-2-carboxilato de metila (9).....	62
5.2.7 Procedimento para síntese do (S)-(1-trítílaziridin-2-il) metanol (10) .....	62
5.2.8 Procedimento para síntese do (S)-4-metilbenzenossulfonato de (1-trítílaziridin-2-il)metila (11).....	63
5.2.9 Procedimento para a síntese das calcogeno aziridinas (12a-j) .....	63
<b>Capítulo 6: Referências Bibliográficas .....</b>	<b>67</b>
<b>Capítulo 7: Anexos .....</b>	<b>74</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Propriedades biológicas dos organocalcogênio.....	4
<b>Figura 2:</b> (a) Compostos 1 <i>H</i> -benzimidazóis 2-substituídos. (b) Compostos calcogeno aziridinas.....	5
<b>Figura 3:</b> Exemplos de moléculas contendo átomos de enxofre.....	8
<b>Figura 4:</b> Exemplos de derivados benzimidazólicos farmacologicamente ativos.....	15
<b>Figura 5:</b> Estrutura química dos Se-PTCs.....	18
<b>Figura 6:</b> Exemplos de produtos naturais farmacologicamente ativos contendo aziridinas. ..	20
<b>Figura 7:</b> Invertômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> de aziridinas monocíclicas a baixas temperaturas. ....	21
<b>Figura 8:</b> Ligações torcidas de anéis de três membros.....	22
<b>Figura 9:</b> Proposta mecanística para reação de abertura do anel aziridínico. ....	25
<b>Figura 10:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>4b</b> (DMSO-d <sub>6</sub> , 300 MHz). ....	32
<b>Figura 11:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>4b</b> (DMSO-d <sub>6</sub> , 75,5 MHz). ....	33
<b>Figura 12:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>5a</b> (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz). ....	35
<b>Figura 13:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>5a</b> (CDCl <sub>3</sub> , 75,5 MHz). ....	36
<b>Figura 14:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>67</b> (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz). ....	43
<b>Figura 15:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>12a</b> (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz). ....	45
<b>Figura 16:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>12a</b> (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz). ....	46



## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1:</b> (a) Síntese dos 1 <i>H</i> -benzimidazóis 2-substituídos. (b) Síntese das calcogeno 1 <i>H</i> -benzimidazóis. ....	XIII
<b>Esquema 2:</b> Rota sintética para síntese das calcogeno aziridinas. ....	XIV
<b>Esquema 3:</b> Estruturas de ressonância do 1 <i>H</i> -benzimidazol .....	2
<b>Esquema 4:</b> Reatividade de aziridinas.....	3
<b>Esquema 5:</b> Síntese de calcogeno 1 <i>H</i> -benzimidazóis. ....	5
<b>Esquema 6:</b> Síntese das calcogeno aziridinas. ....	6
<b>Esquema 7:</b> Estados de oxidação do átomo de selênio. ....	9
<b>Esquema 8:</b> Aplicações sintéticas dos disselenetos de diarila.....	11
<b>Esquema 9:</b> Abertura de epóxidos com selenolato e reações subsequentes.....	12
<b>Esquema 10:</b> $\alpha$ -Selenilação de cetonas seguido de eliminação <i>syn</i> de selenóxido. ....	12
<b>Esquema 11:</b> (a) Síntese do produto natural (+)- <i>endo</i> -brevicomina. (b) Síntese do produto natural ( $\pm$ )-frontalina. ....	14
<b>Esquema 12:</b> Estruturas tautoméricas do 5 (ou 6) <i>R</i> -1 <i>H</i> - benzimidazol. ....	15
<b>Esquema 13:</b> Método convencional para síntese de 1 <i>H</i> -benzimidazóis. ....	16
<b>Esquema 14:</b> Ciclo catalítico da enzima glutationa peroxidase .....	17
<b>Esquema 15:</b> Reação de aziridinação a partir de aminoácidos.....	21
<b>Esquema 16:</b> Adição de dietil e feniletinilzinco em aldeídos na presença de ligante quirais...23	
<b>Esquema 17:</b> Regiosseletividade na reação de abertura de anel aziridínico. ....	23
<b>Esquema 18:</b> Síntese de $\beta$ -selenoaminas e derivados da selenocisteína. ....	24
<b>Esquema 19:</b> a) Síntese de $\beta$ -teluroaminas quirais. b) Síntese de $\beta$ -seleno e $\beta$ -sulfenoaminas quirais. ....	26
<b>Esquema 20:</b> Reação de abertura do anel da aziridina <i>in situ</i> . ....	27

<b>Esquema 21:</b> Abertura do anel de aziridinas desprotegidas e protegidas. ....	27
<b>Esquema 22:</b> Abertura do anel aziridínico <b>63a</b> através da espécie selenolato de zinco.....	28
<b>Esquema 23:</b> Análise retrossintética para síntese dos calcogeno 1 <i>H</i> -benzimidazóis ( <b>5a-e</b> )..	30
<b>Esquema 24:</b> Síntese do 2-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol ( <b>4a</b> ) e 2-bromometil-1 <i>H</i> -benzimidazol ( <b>4b</b> ). ....	31
<b>Esquema 25:</b> Otimização das condições reacionais para a síntese do 2-(fenilselenilmetil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol ( <b>5a</b> ). ....	34
<b>Esquema 26:</b> Análise retrossintética para síntese das calcogeno aziridinas <b>12</b> .....	40
<b>Esquema 27:</b> Rota sintética para síntese das calcogeno aziridinas. ....	41
<b>Esquema 28:</b> (a) Produto de abertura do anel aziridínico. (b) Produto de substituição na cadeia lateral do anel aziridínico. ....	42
<b>Esquema 29:</b> Substituição nucleofílica a partir do seleneto <i>n</i> -butil lítio.....	50

## LISTA DE TABELAS

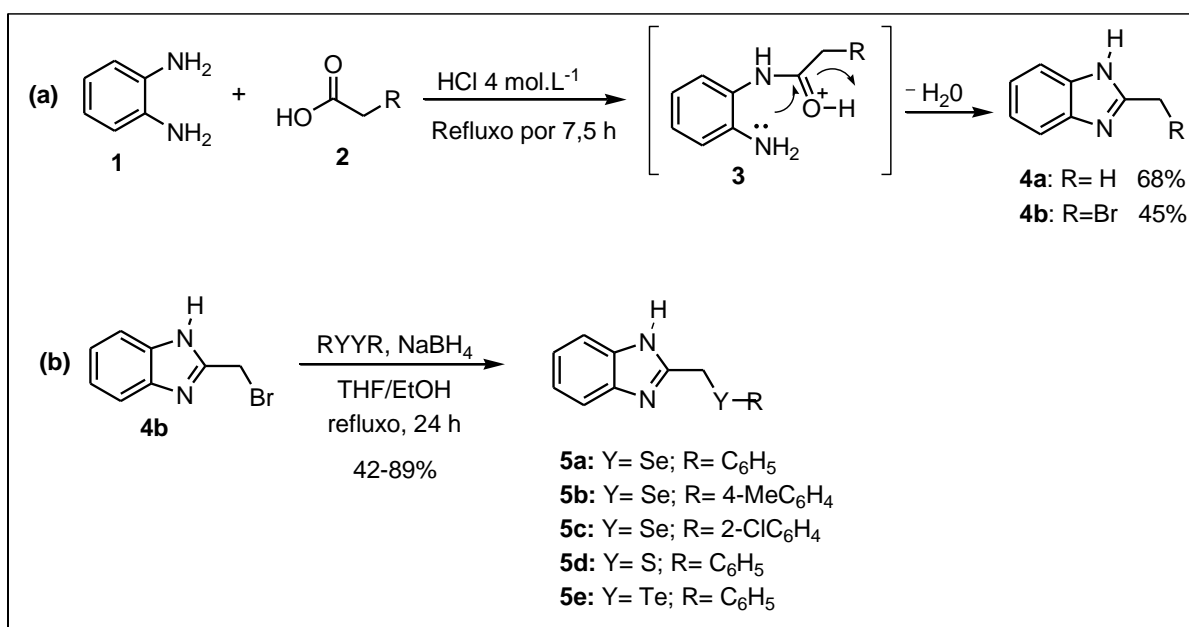
<b>Tabela 1:</b> Avaliação do escopo reacional na síntese dos calcogeno 1 <i>H</i> -benzimidazóis ( <b>5a-e</b> ). .....	37
<b>Tabela 2:</b> Dados espectrais dos calcogeno 1 <i>H</i> -benzimidazóis <b>5</b> .....	38
<b>Tabela 3:</b> Dados espectrais de massa de alta resolução dos calcogeno 1 <i>H</i> -benzimidazóis <b>5</b> .	39
<b>Tabela 4:</b> Otimização das condições reacionais para síntese do 2-(fenilselenilmetil)-1-tritilaziridina ( <b>12a</b> ).....	44
<b>Tabela 5:</b> Avaliação do escopo reacional na síntese das calcogeno aziridinas ( <b>12a-k</b> ). .....	48
<b>Tabela 6:</b> Dados espectrais das calcogeno aziridinas <b>12</b> .....	51

## LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AcOEt - Acetato de etila  
Bz - Benzoila  
Boc - *t*-butiloxicarbonil  
Cbz – Benziloxicarbonil  
CCD - Cromatografia em Camada Delgada  
DMAP - *N,N*-Dimetil-4-aminopiridina  
DMF - *N,N*-dimetilformamida  
DMSO – Sulfóxido de dimetila  
DPPH- 1,1-difenil-2-picril-hidrazil  
d – Dubleto  
dd – Duplo dubleto  
EMAR – Espectrometria de Massas de Alta Resolução  
GSH - Glutaciona  
GSSG - Dissulfeto da Glutaciona  
*J* - Constante de acoplamento  
m- Multipleteo  
MNPs- Nanopartículas magnéticas  
Ph – Fenila  
RMN - Ressonância Magnética Nuclear  
s – Singleto  
Th – 2-tienila  
THF – Tetraidrofurano  
Tr – Tritila  
TMS – Tetrametilsilano  
Ts – Tosila  
t – Tripleto  
 $\delta$  - Deslocamento químico

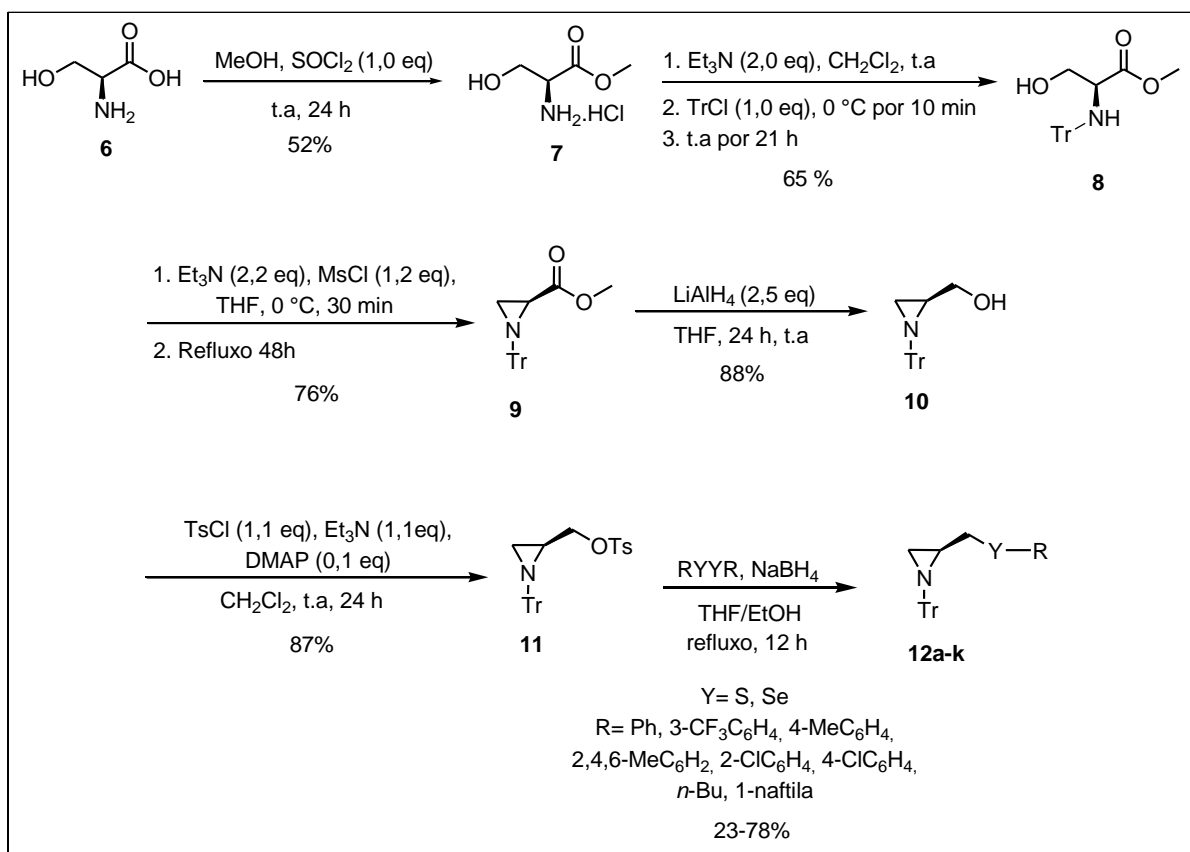
## RESUMO

Este trabalho descreve a síntese e caracterização de duas séries inéditas de derivados *1H*-benzimidazólicos e aziridínicos contendo os átomos de calcogênio enxofre, selênio e telúrio. Primeiramente os intermediários 2-metil-*1H* benzimidazol (**4a**) e 2-(bromometil)-*1H*-benzo[d]imidazol (**4b**) foram preparados através da reação entre o 1,2-diaminobenzeno **1** e ácidos carboxílicos **2** (Esquema 1a). Posteriormente, foi desenvolvida uma metodologia sintética simples e direta para preparação de calcogeno *1H*-benzimidazóis **5a-e**, a partir da substituição nucleofílica usando ânions calcogenolato formados *in situ* e o 2-(bromometil)-*1H*-benzo[d]imidazol (**4b**) (Esquema 1b).



**Esquema 1:** (a) Síntese dos *1H*-benzimidazóis 2-substituídos. (b) Síntese dos calcogeno *1H*-benzimidazóis.

Os derivados aziridínicos **12a-j** foram sintetizados em seis etapas reacionais, partindo-se do aminoácido natural *L*-serina **6**. A metodologia empregada também se mostrou bastante versátil, pois foi possível obter aziridinas substituídas na cadeia lateral com nucleófilos de selênio e enxofre (Esquema 2).

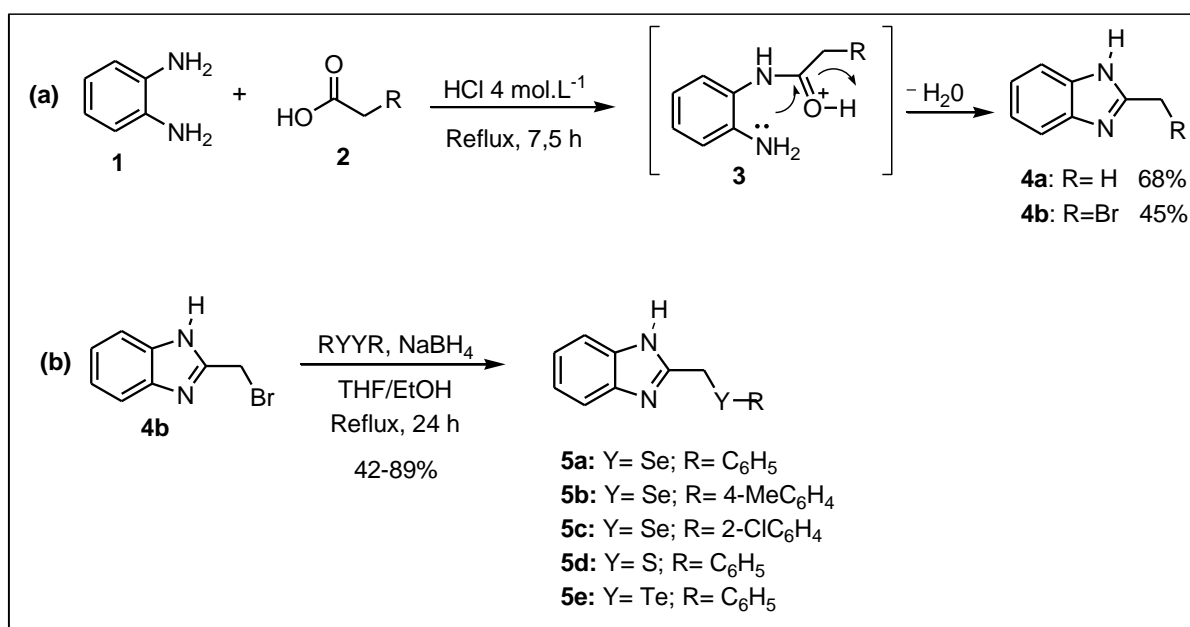


**Esquema 2:** Rota sintética para síntese das calcogeno aziridinas.

Adicionalmente, os nucleófilos calcogenolatos foram gerados *in situ* a partir do respectivo dicalcogeneto, através da redução com NaBH<sub>4</sub>, em uma mistura 3:1 de THF e etanol, e as substituições foram conduzidas sob refluxo. A caracterização dos novos compostos foi realizada utilizando-se técnicas Espectroscópicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR), ponto de fusão e análises de rotação óptica.

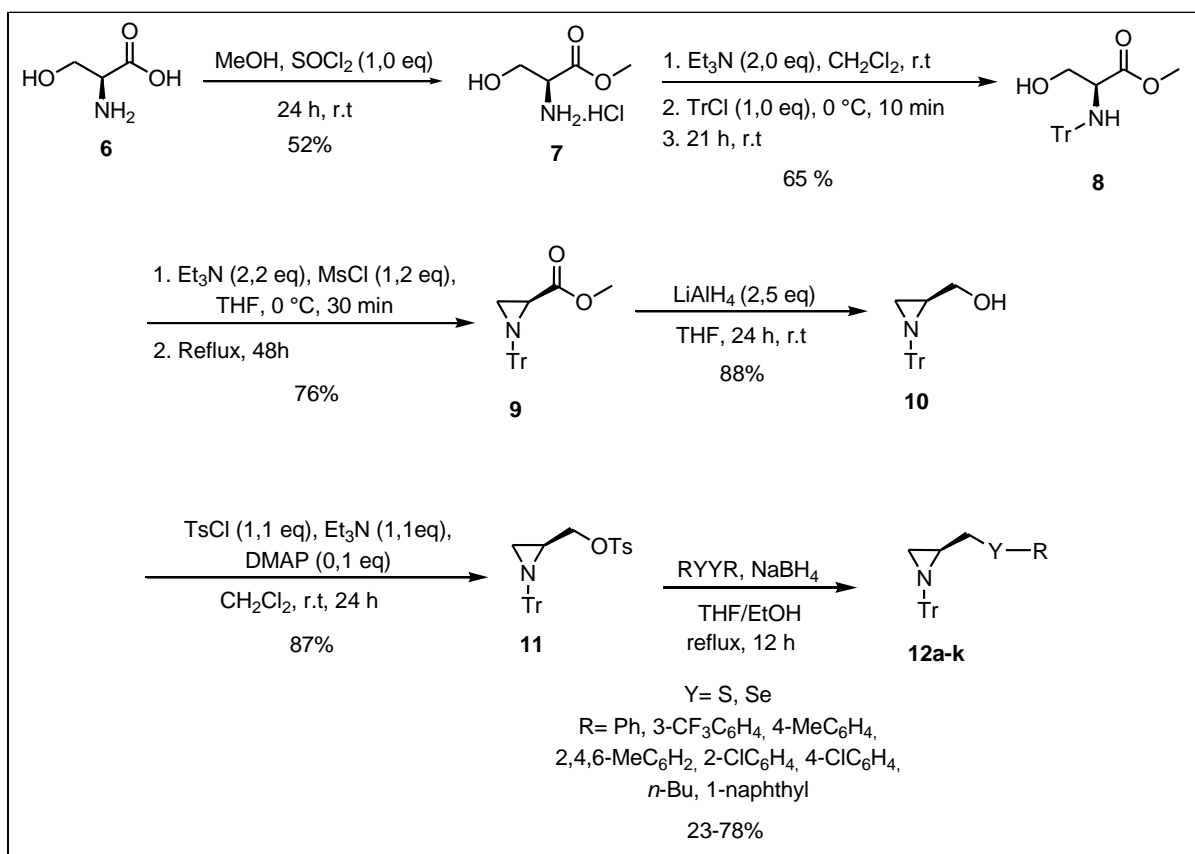
## ABSTRACT

This work involves the synthesis and characterization of two new series of 1*H*-benzimidazoles and aziridines derivatives containing chalcogen atom sulfur, selenium and tellurium. Initially, the intermediates 2-methyl-1*H* benzimidazole (**4a**) and 2-(bromomethyl)-1*H*-benzo[d]imidazole (**4b**) were prepared through the reaction between 1,2-diaminobenzene **1** and carboxylic acids **2** (Scheme 1a). Subsequently was developed a simple synthetic direct methodology for the preparation of chalcogen 1*H*-benzoimidazoles **5a-e** by the nucleophilic substitution using chalcogenolate anions formed *in situ* and the 2-(bromomethyl)-1*H*-benzo[d]imidazole (**4b**) (Scheme 1b).



**Scheme 1:** (a) Synthesis of 2-substituted 1*H*-benzimidazoles. (b) Synthesis of chalcogen 1*H*-benzimidazoles.

We also developed a methodology for the synthesis of chalcogen aziridines starting from the amino acid *L*-serine, in six reaction steps. The methodology also provided to be versatile as it was possible to obtain aziridines substituted in the side chain by nucleophilic selenium and sulfur (Scheme 2).



**Scheme 2:** Synthetic route for the synthesis of chalcogen aziridines.

Additionally, the chalcogenolates nucleophiles were generated *in situ* from the corresponding dichalcogen, by reduction with NaBH<sub>4</sub>, in a 3:1 mixture of THF and ethanol, and the substitution was carried out under reflux. The new compounds characterization was done using <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C Nuclear Magnetic Resonance techniques (NMR), High Resolution Mass Spectrometry (HRMS), melting point and optical rotation analysis.



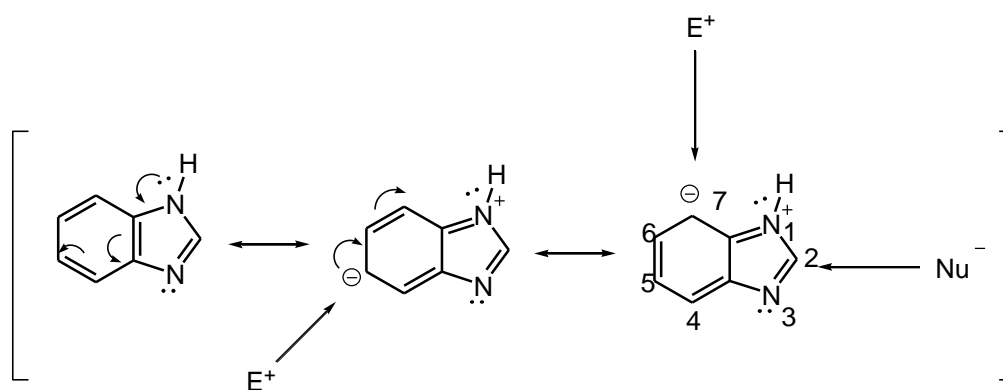
# **Capítulo 1**

## **Introdução e Objetivos**

## 1.1 INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos constituem uma ampla família de compostos orgânicos, destacando-se pela grande importância na Química Orgânica moderna, na Química Medicinal e na Bioquímica. Estudos realizados na última década revelaram que 85% dos fármacos disponíveis na Medicina são de origem sintética. Destes, 62% são compostos heterocíclicos, sendo que 91% contêm nitrogênio, 24% enxofre e 16,5% oxigênio em seu núcleo base.<sup>1</sup>

Neste sentido, os benzimidazóis e as aziridinas merecem destaque, estando entre as classes de compostos heterocíclicos nitrogenados mais estudados na síntese orgânica. Em condições adequadas, o núcleo benzimidazólico é extremamente reativo frente à nucleófilos e eletrófilos (Esquema 3). As aziridinas, por sua vez, devido a tensão anelar e polarização das ligações carbono-nitrogênio, são reativas frente a espécies nucleofílicas, e devido a reatividade do átomo de nitrogênio, são reativas frente a eletrófilos (Esquema 4).<sup>2-4</sup>



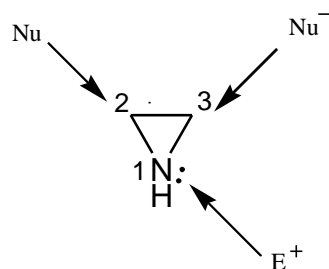
**Esquema 3:** Estruturas de ressonância do 1H-benzimidazol.

<sup>1</sup> Barreiro, E. J.; Fraga, C. M. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de Ação de Fármacos.*; Artmed, Ed.; Porto Alegre, RS, 2001; p. 53.

<sup>2</sup> Meth-Cohn, O. In *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*; Grimmett, M. R., Ed.; Best Synthetic Methods; Academic Press: San Diego, 1997.

<sup>3</sup> Pearson, W. H.; Lian, B. W.; Bergmeier, S. C. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V, Eds.; Pergamon: Oxford, 1996; pp. 1–60.

<sup>4</sup> Aggarwal, V. K.; Badine, D. M.; Moorthie, V. A. *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*; Yudin, A. K., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim: Germany, 2006.



**Esquema 4:** Reatividade de aziridinas.

Além disso, estes heterociclos estão presentes em inúmeros fármacos de uso comercial e na natureza, apresentando um amplo espectro de atividades, tais como: anticâncer, antifúngica, antibacteriana, anti-helmíntica, anti-hipertensiva, antiúlcera, antioxidante, entre outras.<sup>5-13</sup>

Por outro lado, a síntese de peptídeos contendo o aminoácido selenocisteína rapidamente despertou interesse científico após a descoberta da participação fundamental do selênio no sítio ativo da enzima *Glutathione peroxidase*,<sup>14</sup> bem como de várias proteínas contendo este aminoácido. Neste sentido, diversas propriedades biológicas foram descritas para outros compostos organocalcogênicos (S, Se, Te), tais como: antioxidantes, antivirais, antimicrobianas e antitumorais (Figura 1).<sup>14-18</sup> Adicionalmente, a síntese de derivados orgânicos do enxofre, selênio e telúrio tem se mostrado muito útil para o desenvolvimento de novos materiais orgânicos funcionais, devido às propriedades distintas que estes heteroátomos proporcionam em uma estrutura molecular.<sup>19-21</sup>

<sup>5</sup> Xue, D.; Long, Y.-Q. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4727.

<sup>6</sup> Alkahtani, H. M.; Abbas, A. Y.; Wang, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1317.

<sup>7</sup> Fang, B.; Zhou, C.-H.; Rao, X.-C. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4388.

<sup>8</sup> Braun, S.; Botzki, A.; Salmen, S.; Textor, C.; Bernhardt, G.; Dove, S.; Buschauer, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4419.

<sup>9</sup> Seenaiyah, D.; Reddy, P. R.; Reddy, G. M.; Padmaja, A.; Padmavathi, V.; Krishna, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 1.

<sup>10</sup> Gil, C.; Bräse, S. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 175.

<sup>11</sup> Coleman, R. S.; Li, J.; Navarro, A. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1786.

<sup>12</sup> Nakao, Y.; Fujita, M.; Warabi, K.; Matsunaga, S.; Fusetani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10462.

<sup>13</sup> Ogasawara, Y.; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18066.

<sup>14</sup> Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.

<sup>15</sup> Muges, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125.

<sup>16</sup> Santos, D. B.; Schiar, V. P. P.; Ribeiro, M. C. P.; Schwab, R. S.; Meinerz, D. F.; Allebrandt, J.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; Aschner, M.; Barbosa, N. B. V. *Mutat. Res.* **2009**, *676*, 21.

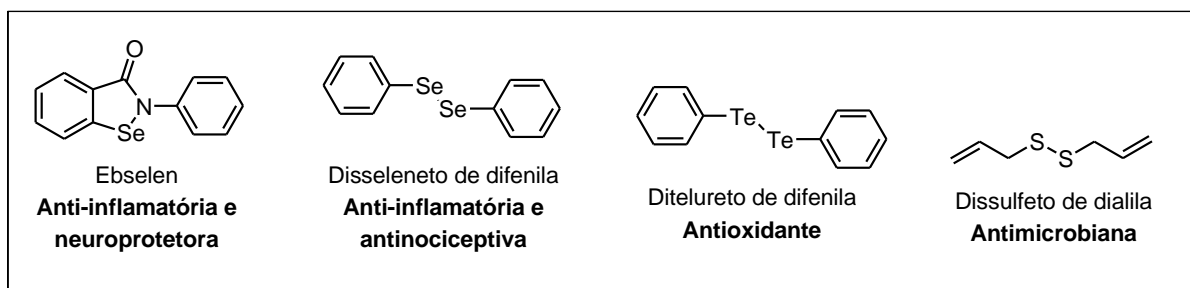
<sup>17</sup> Savegnago, L.; Vieira, A. I.; Seus, N.; Goldani, B. S.; Castro, M. R.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 40.

<sup>18</sup> Sun, X.; Wong, J. R.; Song, K.; Chen, L. B. *Clin. Cancer Res.* **1996**, *2*, 1335.

<sup>19</sup> Mei, J.; Diao, Y.; Appleton, A. L.; Fang, L.; Bao, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6724.

<sup>20</sup> Yamada, K.; Okamoto, T.; Kudoh, K.; Wakamiya, A.; Yamaguchi, S.; Takeya, J. *Appl. Phys. Lett.* **2007**, *90*.

<sup>21</sup> Shimizu, Y.; Oikawa, K.; Nakayama, K.; Guillon, D. *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 4223.



**Figura 1:** Propriedades biológicas dos organocalcogênio.

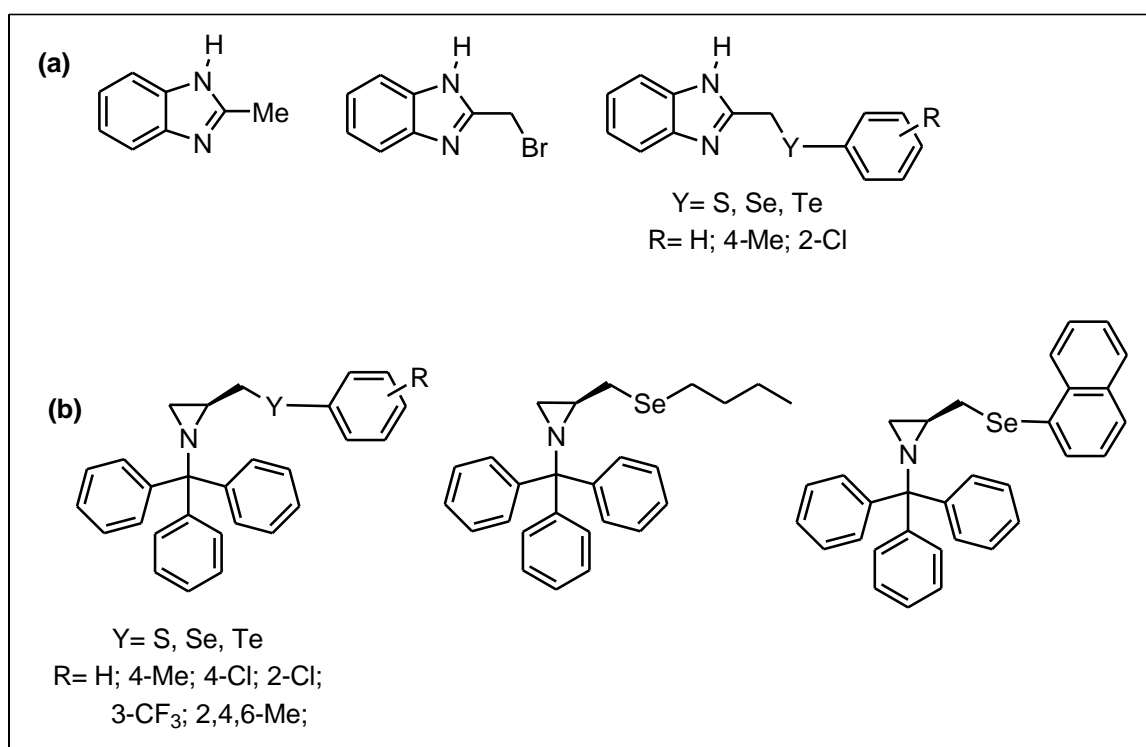
Nesse contexto, as diversas estruturas moleculares de organosselênio são similares aos análogos com enxofre e telúrio, entretanto, suas propriedades são diferenciadas. Os distintos comprimentos de ligação, energia de ligação, bem como níveis de energia dos orbitais de valência do selênio, levam a diferentes comportamentos de reatividade e características eletrônicas para estas moléculas, se comparados aos homólogos organocalcogênios. Desta forma, também se torna de grande importância compreender a papel biológico dos átomos de selênio, enxofre e telúrio em compostos heterocíclicos benzimidazólicos e aziridínicos, através da união das propriedades que estas estruturas moleculares podem exibir.<sup>22</sup>

<sup>22</sup> Wirth, T. In *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry*; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000; Vol. 41.

## 1.2 OBJETIVOS

### Objetivo geral

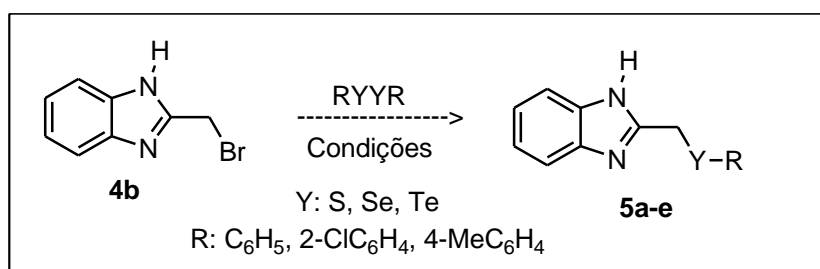
Esta pesquisa tem como objetivo geral a síntese e caracterização de derivados 1*H*-benzimidazólicos e de aziridínicos contendo átomos de calcogênios (S, Se e Te) na estrutura molecular, bem como avaliar as propriedades distintas que estes novos compostos podem apresentar do ponto de vista biológico (Figura 2).



**Figura 2:** (a) Compostos 1*H*-benzimidazóis 2-substituídos. (b) Compostos calcogeno aziridinas.

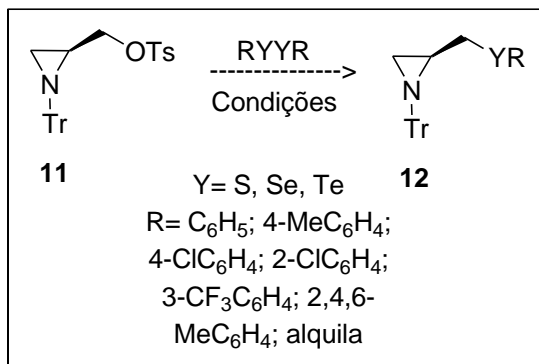
### Objetivos específicos

- 1) Síntese, caracterização e avaliação biológica de calcogeno 1*H*-benzimidazóis.



**Esquema 5:** Síntese de calcogeno 1*H*-benzimidazóis.

2) Síntese, caracterização e avaliação biológica das calcogeno aziridinas derivados da *L*-serina.



**Esquema 6:** Síntese das calcogeno aziridinas.

## **Capítulo 2**

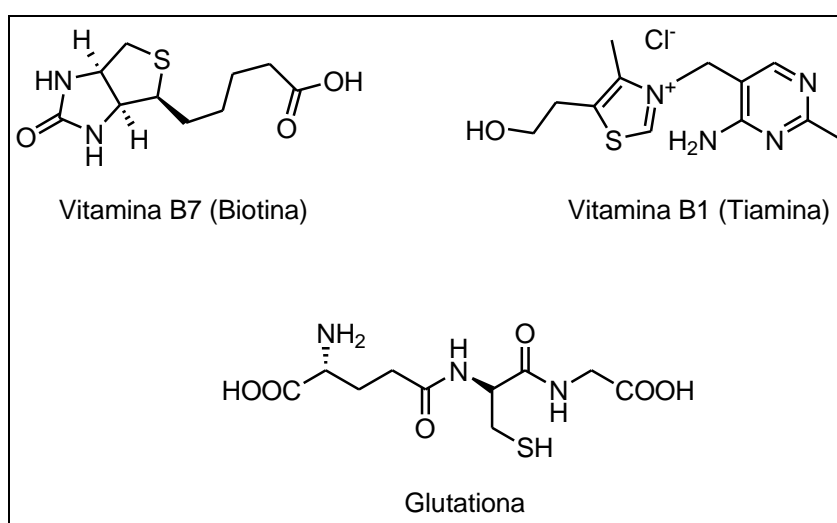
### **Revisão da Literatura**

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 QUÍMICA DOS COMPOSTOS ORGANOENXOFRE

O enxofre é conhecido desde a antiguidade, quando Homero, no século IX a.C., já recomendava o seu uso para o tratamento de doenças. Em condições normais de temperatura e pressão, em seu estado elementar, o enxofre apresenta-se como um sólido de cor amarela e pode apresentar-se na forma de quatro isótopos estáveis ( $^{32}\text{S}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$  e  $^{36}\text{S}$ ), sendo o mais abundante  $^{32}\text{S}$  (95,02%). Quimicamente, o enxofre pode reagir como um oxidante de metais e não-metais, incluindo o carbono, ou como agente redutor.<sup>23</sup>

Adicionalmente, o enxofre está presente em algumas substâncias naturais, tais como: vitamina B7 (biotina) e vitamina B1 (tiamina), e também faz parte de muitas enzimas, como a tioredoxina e moléculas antioxidantes, como a glutatona (Figura 3), sendo também um componente das proteínas, como os aminoácidos cisteína e metionina.



**Figura 3:** Exemplos de moléculas contendo átomos de enxofre.

O selênio e o enxofre têm valores aproximados de raio atômico (1,17 e 1,04 Å respectivamente) e eletronegatividade de Pauling (2,44 e 2,48 respectivamente), dando a eles reatividades similares. Dentre essas propriedades, pode-se destacar a relativa facilidade com que o átomo de enxofre, bem como o de selênio, apresenta uma vez incorporado ao substrato orgânico, de estabilizar carbocátions e carbânions na posição  $\alpha$ .<sup>24,25</sup>

<sup>23</sup> Page, P. C. B. In *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry I*; Springer-Verlag:Heidelberg, 1999; Vol. 38.

<sup>24</sup> Comasseto, J. V. *J. Organomet. Chem.* **1983**, 253, 131.

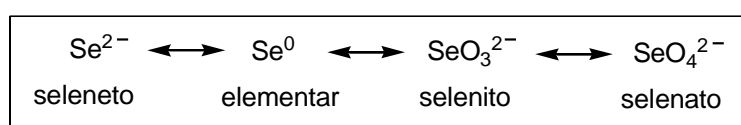
<sup>25</sup> Krief, A. *Tetrahedron* **1980**, 36, 2531.



## 2.2 QUÍMICA DOS COMPOSTOS ORGANOSSELÊNIO

O elemento selênio foi descoberto pelos químicos suíços J. J. Berzelius e J. G. Gahn em 1817, pertence ao grupo 16 da tabela periódica, possui número atômico 34 e configuração eletrônica  $[\text{Ar}] 3d^{10} 4s^2 4p^4$ . Encontra-se presente na forma de seis isótopos estáveis de ocorrência natural ( $^{74}\text{Se}$ ,  $^{76}\text{Se}$ ,  $^{77}\text{Se}$ ,  $^{78}\text{Se}$ ,  $^{80}\text{Se}$  e  $^{82}\text{Se}$ ), sendo o mais abundante  $^{80}\text{Se}$  (49,6%).<sup>14</sup>

Sob condições normais de temperatura e pressão, em seu estado elementar, apresenta-se como um sólido de cor cinza e pode apresentar-se em quadro estados de oxidação: -II (seleneto), 0 (selênio elementar), +IV (selenito), e +VI (selenato) (Esquema 7).<sup>26</sup>



**Esquema 7:** Estados de oxidação do átomo de selênio.

Os compostos organocalcogênios, dentre eles os de organosselênio, começaram a despertar grande interesse na química orgânica desde a descoberta de sua grande aplicação em síntese. Os compostos organosselênio são conhecidos desde 1847, quando Wöhler e Siemens reportaram a primeira síntese do etil selenol.<sup>27</sup> Alguns anos depois, em 1929, a primeira patente de I. G. Farbenindustrie AG para o uso de dióxido de selênio como oxidante em química orgânica sintética foi lançado.<sup>14</sup> Portanto, a química do selênio não é exatamente nova para uso em química orgânica e, desde então, são conhecidos diversos derivados orgânicos deste calcogênio.

Como consequência, em 1957 foi demonstrado que o selênio é um elemento traço essencial na dieta humana, o que incentivou fortemente estudos sobre as propriedades medicinais e biológicas de compostos orgânicos e inorgânicos do elemento,<sup>28</sup> sobretudo pelas suas características antioxidantes, antivirais, antimicrobianas e antitumorais.<sup>15-17,29,30</sup>

<sup>26</sup> Chasteen, T. G.; Bentley, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1.

<sup>27</sup> Wöhler, F.; Siemens, C. *Ann. Chem.* **1847**, *61*, 360.

<sup>28</sup> Schwarz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3292.

<sup>29</sup> Back, T. G.; Moussa, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13455.

<sup>30</sup> Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Savegnago, L.; Perin, G.; Motta, A. S.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J. *Food Control* **2012**, *23*, 95.

As propriedades específicas dos compostos orgânicos de selênio vêm sendo cada vez mais estudadas na química orgânica sintética, uma vez que muitos destes compostos são bem adaptados a químio, régio e estereosseletividade, além disso, podem ser usados em uma ampla variedade de grupos funcionais, prevenindo, em certos casos, o uso da química de grupos protetores.<sup>22,31-33</sup>

O elemento selênio pode ser adicionado em substratos orgânicos através de espécies nucleofílicas ou eletrofílicas. O selenol **14** e sua base conjugada, selenolato **15**, são nucleófilos moles altamente reativos, sendo comumente preparados através da reação entre o reagente de Grignard **13** ou aril lítio e selênio elementar, seguido da acidificação do meio. São usualmente preparados *in situ* devido a sua sensibilidade a oxidações frente ao ar.<sup>14</sup> Alternativamente, o selenol **14** e selenolato **15** podem ser obtidos a partir da clivagem redutiva de disselenetos **16** com NaBH<sub>4</sub>, metais alcalinos ou NaH (Esquema 8a). Os disselenetos de diarila **16**, são regentes centrais na química de organosselênio, podendo ser sintetizados através da reação do disseleneto de sódio **17** com haletos de organoíla **18** (Esquema 8b). A halogenação de disselenetos de diarila **16a** com cloreto de sulfurila, brometos e iodetos, forma o cloreto de selenil, brometo, iodeto, respectivamente (Esquema 8c).<sup>31,34-36</sup> A oxidação de disselenetos é conhecido por gerar os seguintes derivados: ácido selenênico, selenínico e selenônico (Esquema 8d).<sup>36</sup>

<sup>31</sup> Reich, H. J. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 22.

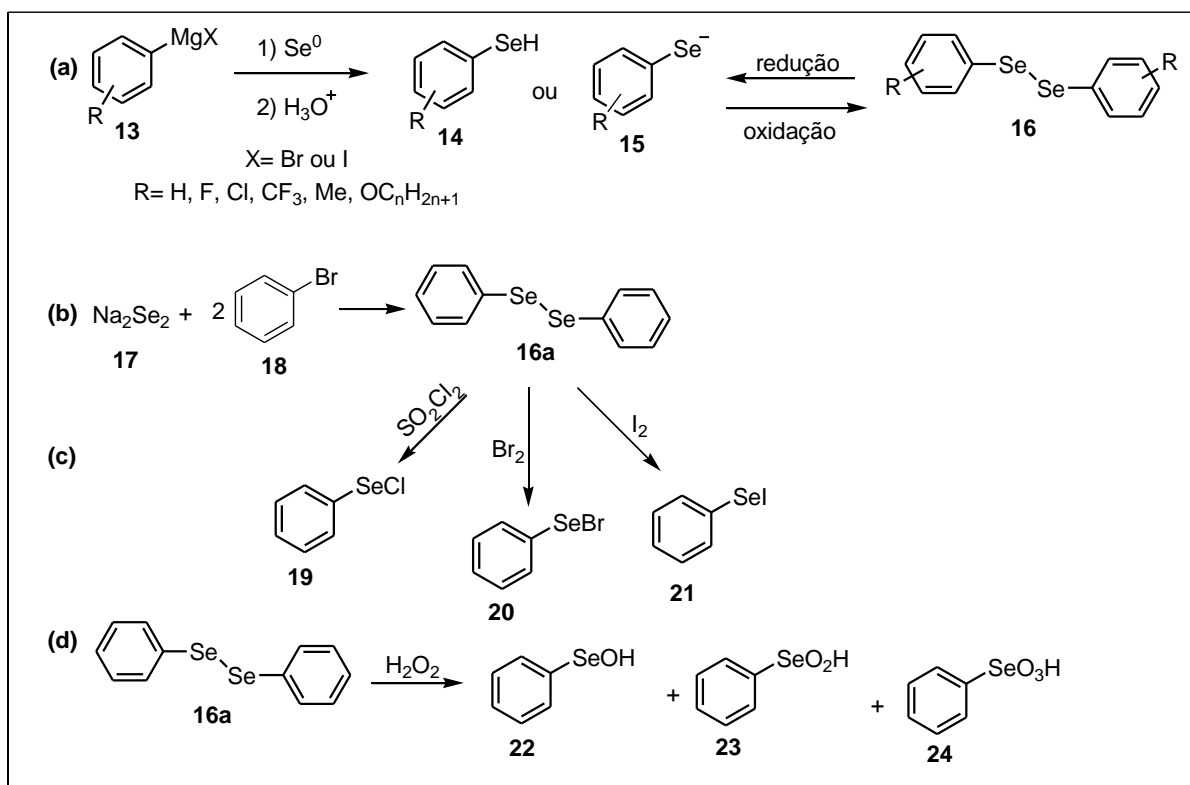
<sup>32</sup> Liotta, D. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 28.

<sup>33</sup> Mugesh, G.; Singh, H. B. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 226.

<sup>34</sup> Braga, H. C.; Wouters, A. D.; Zerillo, F. B.; Lüdtke, D. S. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 2328.

<sup>35</sup> Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3740.

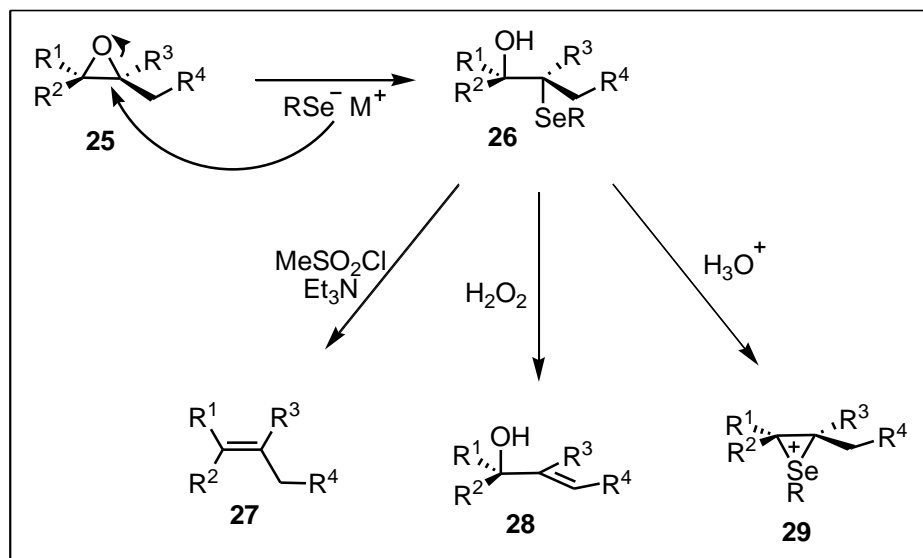
<sup>36</sup> Mugesh, G.; Singh, H. B. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 347.



Esquema 8: Aplicações sintéticas dos disselenetos de diarila.

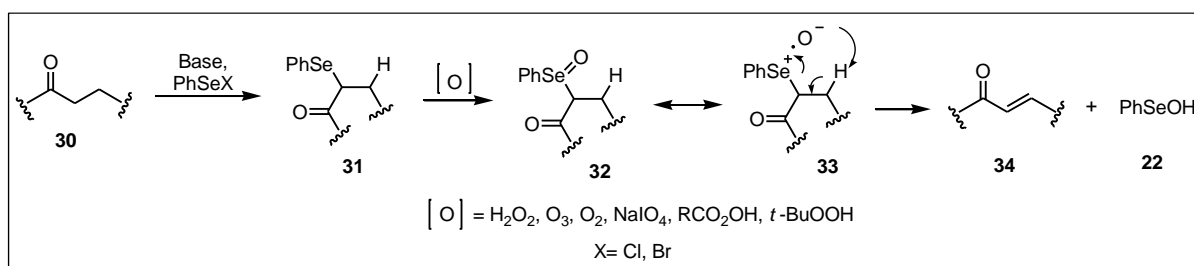
No âmbito sintético, a química do selênio começou a ser intensamente estudada a partir da reação de abertura nucleofílica de epóxidos **25**, desenvolvida por Sharpless e colaboradores, a qual apresentou estereoespecificidade *anti*. O produto  $\beta$ -hidroxisseleneto **26** pode ser usado em várias transformações subsequentes. Por exemplo: na eliminação *anti* do **26** formando o alqueno **27**, ou através da eliminação *syn* do selenóxido correspondente originando o álcool alílico **28** e também a partir do tratamento do **26** com ácido resultando na ativação do grupo hidroxila e na formação do íon selenirânion (Esquema 9).<sup>35,37</sup>

<sup>37</sup> Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2697.



**Esquema 9:** Abertura de epóxidos com selenolato e reações subsequentes.

Por outro lado, compostos de selênio ligados a bons grupos de saída, como por exemplo,  $-Cl$  e  $-Br$ , servem como eletrófilos moles extremamente reativos e podem ser facilmente removidos de substratos orgânicos através da eliminação *syn* de selenóxido. Estas espécies eletrofílicas podem reagir com uma variedade de carbonos ou nucleófilos heteroatômicos, formando os mais variados substratos selenilados, como por exemplo, na formação de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **34**, através da reação de  $\alpha$ -selenilação de compostos carbonílicos **30** (Esquema 10).<sup>38-40</sup>



**Esquema 10:**  $\alpha$ -Selenilação de cetonas seguido de eliminação *syn* de selenóxido.

<sup>38</sup> Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5434.

<sup>39</sup> Reich, H. J. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2570.

<sup>40</sup> Sharpless, K. B.; Young, M. W.; Lauer, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 22, 1979.

Além destas propriedades, a maioria dos compostos de selênio pode ser usada em condições reacionais brandas, adaptando-se as mais variadas utilidades em síntese, o que os torna úteis na construção de moléculas funcionais complexas, principalmente para a síntese de produtos naturais.<sup>41-43</sup>

### 2.3 QUÍMICA DOS COMPOSTOS ORGANOTELÚRIO

O telúrio é o quarto elemento químico da família 16 da tabela periódica e pode apresenta-se em quadro estados de oxidação: -II (telureto), 0 (telúrio elementar), +IV (telurito), +VI (telurato). A configuração eletrônica deste elemento é similar a do selênio e enxofre, e o comportamento químico, estreitamente relacionado aos homólogos de selênio e enxofre. O elemento químico telúrio foi descoberto em 1782, sendo o primeiro composto organotelúrio relatado a mais de 150 anos atrás com a síntese do telureto de dietila, por Wöhler.<sup>26</sup>

As aplicações de compostos organotelúrio na síntese orgânica são bastante atrativas, uma vez que podem ser facilmente introduzidos, assim como os compostos organosselênio, em uma variedade de substratos orgânicos através de espécies nucleofílicas ou eletrofílicas de telúrio. As espécies nucleofílicas de organotelúrio podem ser geradas a partir do telúrio elementar através de reações com organolítio, ou reagentes de Grignard.<sup>14,44</sup> Por outro lado, as espécies eletrofílicas de organotelúrio podem ser geradas através da reação de um substrato orgânico com tetracloreto de telúrio ou através da halogenólise de diteluretos de diorganoíla.<sup>45,46</sup>

Muitos destes compostos são importantes para formação de ligação carbono-carbono, sendo utilizados na síntese de produtos naturais, tais como: (+)-endo-brevicomina (**39**)<sup>47</sup> e (±)-frontalina (**42**)<sup>48</sup> (Esquema 11). Alguns estudos sugerem a maior reatividade de espécies de telúrio, comparado aos análogos de selênio, essencialmente devido a sua maior nucleofilicidade, associado a maior polarizabilidade e volume atômico do átomo de telúrio.<sup>14</sup>

<sup>41</sup> Kim, K. S.; Ding, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6471.

<sup>42</sup> Wirth, T.; Kulicke, K. J.; Fragale, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2686.

<sup>43</sup> Myers, A. G.; Gin, D. Y.; Rogers, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4691.

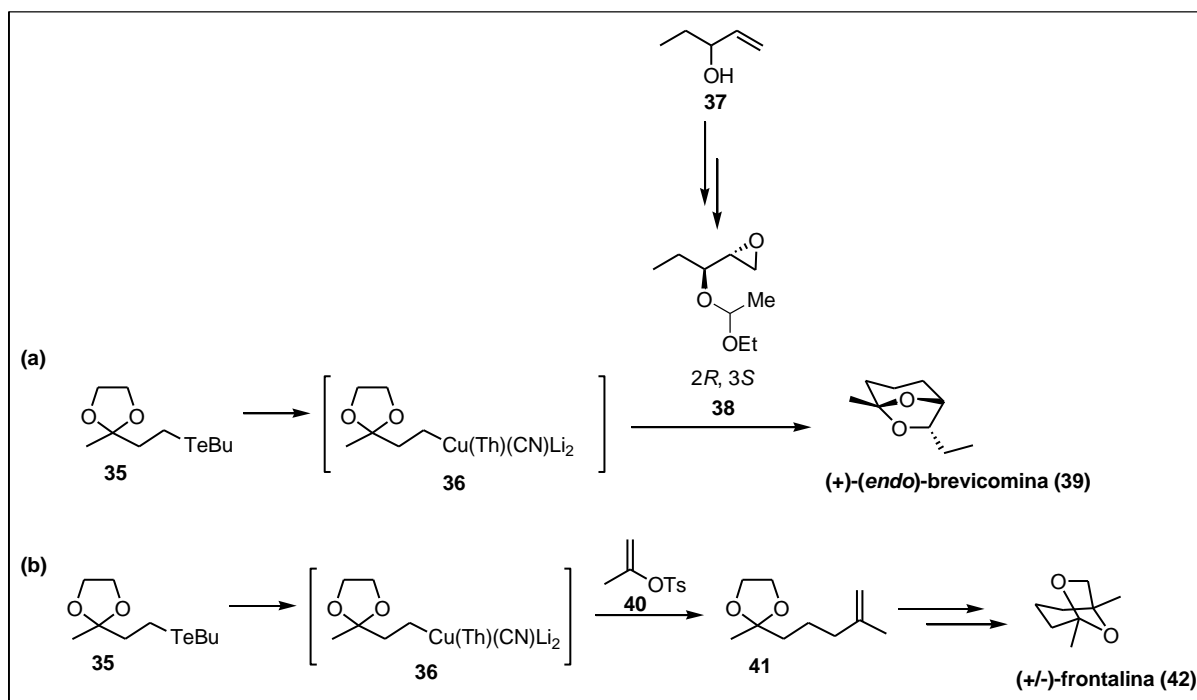
<sup>44</sup> Haller, W. S.; Irgolic, K. J. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *38*, 97.

<sup>45</sup> Zeni, G.; Cunha, R. L. O. R.; Zukerman-Schpector, J.; Stefani, H. A.; Camasseto, J. V.; Chieffi, A. *Organometallics* **1999**, *18*, 803.

<sup>46</sup> Petraghani, N. *Tetrahedron* **1960**, *11*, 15.

<sup>47</sup> Ferrarini, R. S.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 811.

<sup>48</sup> Santos, A. A.; Ferrarini, R. S.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8933.



**Esquema 11:** (a) Síntese do produto natural (+)-*endo*-brevicomina.<sup>47</sup> (b) Síntese do produto natural (±)-frontalina.<sup>48</sup>

Os efeitos biológicos e farmacológicos dos compostos organotelúrio ainda são pouco conhecidos. Porém alguns autores têm sugerido o uso de alguns compostos de telúrio como antioxidantes e anti-inflamatórios e como drogas antitumorais e antivirais.<sup>14,18</sup> Alguns autores observaram também, que o ditelureto de difenila é neurotóxico para camundongos, produz toxicidade hepática e renal para roedores, entre outras anormalidades morfológicas.<sup>49,50</sup>

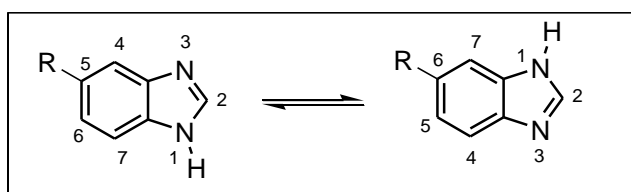
Sendo assim, devido as diversas propriedades biológicas de moléculas derivadas de organocalcogênio, que estão associadas às características intrínsecas destes heteroátomos, como comprimentos de ligação, eletronegatividade e polarizabilidade, torna-se importante pesquisar novos compostos que criem a união entre as propriedades biológicas de estruturas conhecidas com os átomos de calcogênio.

<sup>49</sup> Nogueira, C. W.; Rotta, L. N.; Zeni, G.; Souza, D. O.; Rocha, J. B. T. *Neurochem. Res.* **2002**, *27*, 283.

<sup>50</sup> Moretto, M. B.; Rossato, J. I.; Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2003**, *17*, 154.

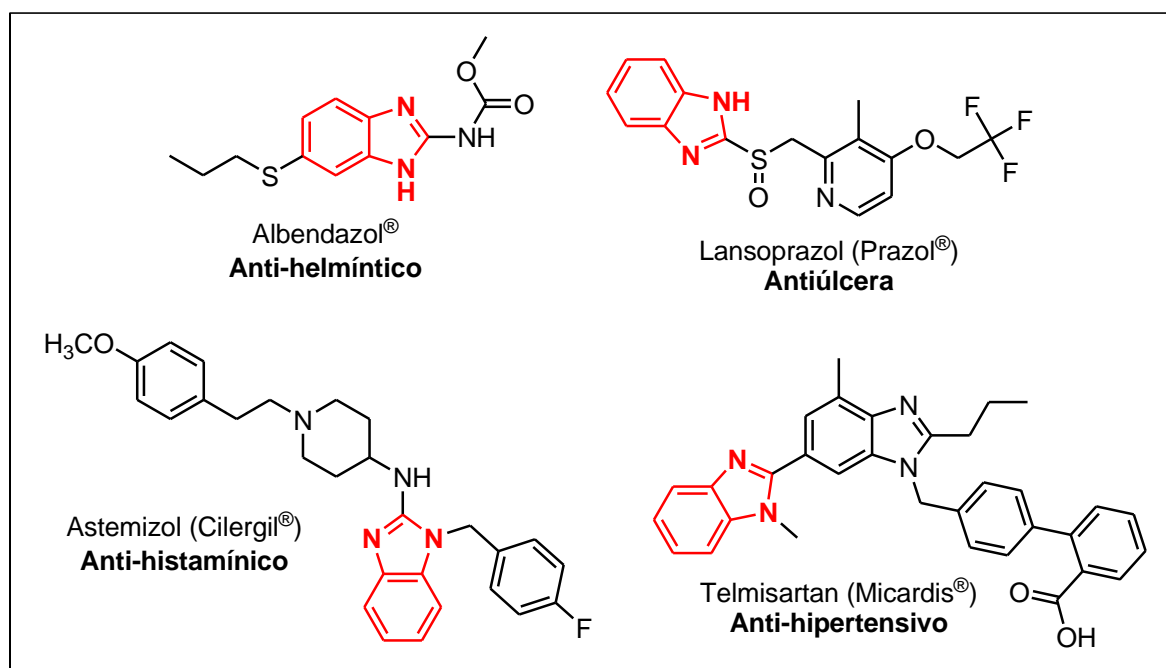
## 2.4 QUÍMICA DOS BENZIMIDAZÓIS

O benzimidazol é um heterociclo aromático bicíclico e consiste em um anel imidazol, contendo dois átomos de nitrogênio nas posições não-adjacentes, fundido com benzeno. Os benzimidazóis, assim como os imidazóis, que contêm um átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio na posição 1, exibem tautomerismo anelar. Como pode ser observado no Esquema 12.



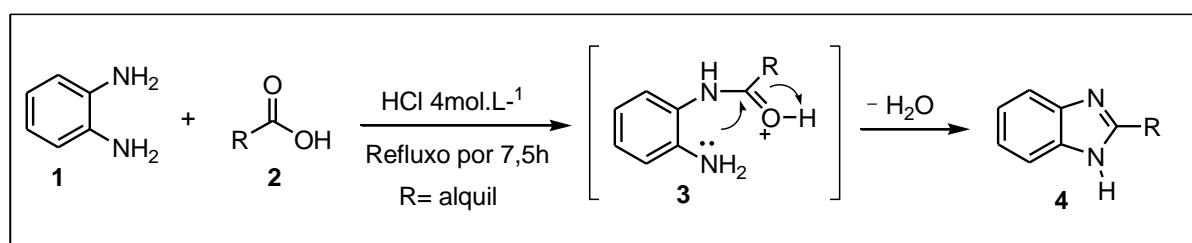
**Esquema 12:** Estruturas tautoméricas do 5 (ou 6) *R*-1*H*- benzimidazol.

Os benzimidazóis são compostos muito úteis, principalmente na indústria farmacêutica, exibindo um amplo espectro de atividades biológicas, tais como: anticâncer, antifúngica, antibacteriana, anti-helmíntica, anti-hipertensiva, antiúlcera, antioxidante, entre outras (Figura 4).<sup>5-10</sup>



**Figura 4:** Exemplos de derivados benzimidazólicos farmacologicamente ativos.

Uma variedade de métodos tem sido relatada para a síntese de benzimidazóis, incluindo a condensação de 1,2-diaminoarenos **1** com: cloretos ácidos,<sup>51</sup> ortoésteres,<sup>52,53</sup> ésteres,<sup>54</sup> ácidos carboxílicos,<sup>55,56</sup> aldeídos,<sup>57,58</sup> entre outros. Ambos os métodos geralmente são realizados em condições fortemente ácidas, a altas temperaturas ou irradiação de micro-ondas. Embora muitos métodos sejam descritos, os métodos convencionais envolvem a condensação de 1,2-diaminoarenos **1** com ácidos carboxílicos (Esquema 13), e dehidrogenação oxidativa de bases de Schiff, frequentemente geradas a partir de fenilenodiamina com aldeídos. Neste último, vários oxidantes têm sido empregados nessas reações, como:  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,<sup>57</sup>  $\text{MnO}_2$ ,<sup>59</sup>  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,<sup>60</sup>  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ,<sup>61</sup> e  $\text{LaCl}_3$ .<sup>62</sup>



**Esquema 13:** Método convencional para síntese de 1H-benzimidazóis.<sup>55</sup>

Neste contexto, uma das áreas de mais rápido desenvolvimento na química medicinal moderna é a formação de novos agentes medicinais. Desse modo, a combinação de diferentes farmacóforos em uma molécula, poderia oferecer vantagens potenciais sobre medicamentos tradicionais, como o aumento da atividade contra linhagens de células multirresistentes, avanço do perfil farmacocinético e da atividade sinérgica entre os farmacóforos.<sup>9</sup>

Nesse sentido, o conceito de que moléculas contendo átomos de calcogênios podem apresentar melhores propriedades farmacológicas do que moléculas clássicas levaram muitos pesquisadores a desenvolverem estudos do potencial farmacológico de moléculas organo-sintéticas. Em contraste com tióis, os selenóis encontram-se na maior parte na forma aniônica

<sup>51</sup> Nadaf, R.N.; Siddiqui, S.A.; Daniel, T.; Lahoti, R.J.; Srinivasan, K. V. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2004**, *214*, 155.

<sup>52</sup> Zhang, Z. H.; Yin, L.; Wang, Y. M. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1126.

<sup>53</sup> Patil, A. V.; Bandgar, B. P.; Lee, S. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 1719.

<sup>54</sup> Chakraborti, K. A.; Rudrawar, S.; Kaur, G.; Sharma, L. *Synlett* **2004**, 1533.

<sup>55</sup> Li, F.; Bai, S.; Hor, T. S. A. *Organometallics* **2008**, *27*, 672.

<sup>56</sup> Phillips, M. A. *J. Chem. Soc.* **1928**, 2393.

<sup>57</sup> Wang, Z.; Zhu, J.; Zhu, Z.; Xu, J.; Lu, M. *Appl. Organomet. Chem.* **2014**, *28*, 436.

<sup>58</sup> Kim, Y.; Kumar, M. R.; Park, N.; Heo, Y.; Lee, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9577.

<sup>59</sup> Bhatnagar, I.; George, M. V. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1293.

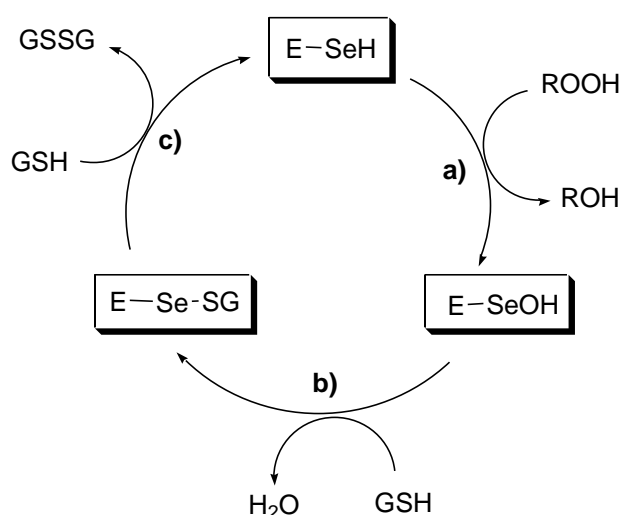
<sup>60</sup> Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Naali, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6835.

<sup>61</sup> Stephens, F. F.; Bower, J. D. *J. Chem. Soc.* **1949**, 2971.

<sup>62</sup> Venkateswarlu, Y.; Kumar, S. R.; Leelavathi, P. *Org. Med. Chem. Lett.* **2013**, *3*, 1.



em pH neutro, e representam um bom grupo redutor.<sup>14</sup> Esta propriedade combinada com sua facilidade em reagir com tióis e peróxidos levaram ao interesse em suas propriedades antioxidantes. Como pode ser observado no ciclo catalítico proposto no Esquema 14, envolvendo o átomo de selênio da enzima Glutathiona peroxidase, na forma de selenol, que reage com o peróxido reduzindo-o à água ou álcool e formando ácido selenênico (Etapa a). Este então reage com um equivalente de glutathiona (GSH), para formar o selenosulfeto e liberar água (Etapa b). Por último, um segundo equivalente de glutathiona ataca o selenosulfeto formando a glutathiona oxidada (GSSG) e regenerando a enzima na sua forma ativa para o ciclo catalítico. No processo global, dois equivalentes de glutathiona são oxidados a dissulfeto e água, enquanto o hidroperóxido é convertido ao álcool correspondente ou água.<sup>63</sup>



**Esquema 14:** Ciclo catalítico da enzima glutathiona peroxidase.

Além dessas propriedades, muitos compostos organocalcogênio tem mostrado diversas atividades, tais como: anti-inflamatória,<sup>64</sup> antidepressiva,<sup>65-67</sup> antinociceptiva,<sup>68</sup> e anticonvulsiva.<sup>69</sup> Nesse sentido, considerando a relevância do estresse oxidativo na medicina em geral e do crescente interesse em compostos organosselênio em particular,

<sup>63</sup> Epp, O.; Ladenstein, R.; Wendel, A. *Eur. J. Biochem.* **1983**, *133*, 51.

<sup>64</sup> Jesse, C. R.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W. *J. Pharm. Pharmacol.* **2009**, *61*, 623.

<sup>65</sup> Gerzson, M. F. B.; Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Gomes, M. G. de; Boeira, S. P.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Jesse, C. R.; Savegnago, L. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2012**, *102*, 21.

<sup>66</sup> Brüning, C. A.; Souza, A. C. G.; Gai, B. M.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *658*, 145.

<sup>67</sup> Gai, B. M.; Stein, A. L.; Roehrs, J. A.; Bilheri, F. N.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 798.

<sup>68</sup> Pavin, N. F.; Donato, F.; Cibin, F. W.; Jesse, C. R.; Schneider, P. H.; Sales, H. D. de; Soares, L. do A.; Alves, D.; Savegnago, L. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *668*, 169.

<sup>69</sup> Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Barbosa, N. B. V.; Nogueira, C. W. *J. Pharm. Pharmacol.* **2010**, *62*, 1121.

Savegnago e colaboradores avaliaram a capacidade antioxidante de quatro (*R*) Se-fenil tiazolidinas-4-carboselenoatos (Se-PTCs 43-46) *in vitro* (Figura 5).<sup>70</sup> Para determinar a atividade antioxidante dos compostos Se-PTCs, os autores realizaram os ensaios utilizando os métodos de espectrofotometria, baseados na utilização dos radicais DPPH<sup>•</sup> e ABTS<sup>•+</sup>, bem como os radicais OH e NO.

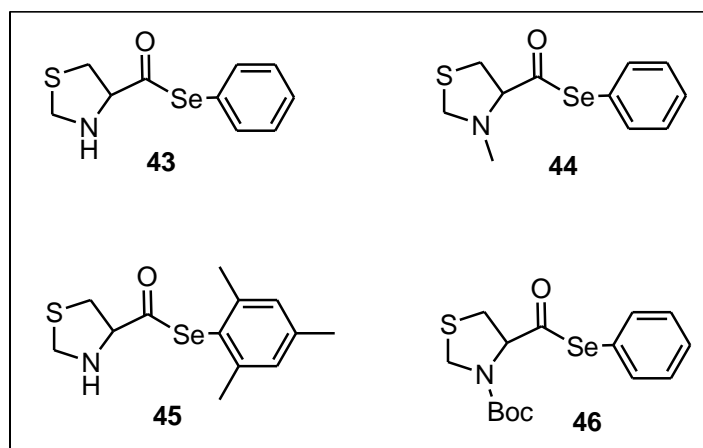


Figura 5: Estrutura química dos Se-PTCs.<sup>70</sup>

Este estudo demonstrou que a atividade antioxidante das espécies de Se-PTCs (**43-46**) depende da sua estrutura química, visto que a espécie Se-PTC **43**, contendo o grupo amino livre no anel tiazolidínico, apresentou a maior atividade antioxidante comparado com os outros compostos, quando se utilizou os métodos DPPH<sup>•</sup> e ABTS<sup>•+</sup>. No ensaio para determinar o potencial antioxidante de redução do íon férrico (FRAP), o composto Se-PTC **43** exibiu habilidade de redução em concentrações tão baixas quanto 5µM, no entanto este efeito foi diminuído quando o grupo amino foi protegido com Boc Se-PTC **46**. Além disso, pode-se verificar no ensaio de eliminação de óxido nítrico a melhor atividade do composto Se-PTC **45**. Os compostos Se-PTC (**43** e **46**) não inibiram a formação de NO nas concentrações testadas. Em resumo, este trabalho demonstrou que os compostos tiazolidínicos contendo organocalcogênicos mostrou-se um eficiente agente antioxidante comparado aos compostos tiazolidínicos sem organocalcogênicos.<sup>71</sup> Pode ainda ser observado, a influência dos substituintes da porção arila dos selenetos de fenila, bem como do grupo amino na atividade dos Se-PTCs.

<sup>70</sup> Victoria, F. N.; Martinez, D. M.; Castro, M.; Casaril, A. M.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Sales, H. D.; Schneider, P. H.; Savegnago, L. *Chem. Biol. Interact.* **2013**, 205, 100.

<sup>71</sup> Yi, J.-H.; Park, S.-W.; Brooks, N.; Lang, B. T.; Vemuganti, R. *Brain Res.* **2008**, 1244, 164.

Adicionalmente ao estudo das propriedades farmacológicas do composto tiazolidínicos, Pavin e colaboradores determinaram a atividade antinociceptiva e anti-hipernociceptiva do (*R*)-Se-fenil tiazolidina-4-carboselenoato (Se-PTC **43**).<sup>68</sup> Nesse estudo, os autores observaram que o composto em estudo mostrou-se bastante eficiente na inibição da nocicepção na primeira e segunda fase do teste de formalina, já os fármacos de uso comercial, como: dipirona, indometacina e acetaminofeno produziram efeitos antinociceptivos apenas na segunda fase do teste de formalina.<sup>72</sup> Não se observou, também, mudanças nas atividades do plasma aspartato (AST) e alanina aminotransferase (ALT), nem nos níveis de ureia e creatinina para o Se-PTC **43**.

Os autores também demonstraram que o Se-PTC **43** foi capaz de inibir a resposta nociceptiva dos receptores: glutamato, ácido *N*-metil-D-aspártico (NMDA), ácido ( $\pm$ )-1-aminociclopentano-*trans*-1,3-dicarboxílico (*trans*-ACPD), capsaicina, bradicinina, acetato de forbol miristato, cinamaldeído, e 8-Bromo-cAMP. Este resultado já era esperado, pois através de estudos anteriores, os compostos organoselênio, tais como: difenil disseleneto, 4-metóxi-difenil disseleneto, bis-seleneto e 3-alquil selenofeno inibiram a resposta nociceptiva induzida por glutamato, bradicinina e acetato de forbol miristato em camundongos.<sup>73-78</sup>

---

<sup>72</sup> Abbott, F. V.; Hellemans, K. G. C. *Behav. Brain Res.* **2000**, *112*, 177.

<sup>73</sup> Jesse, C. R.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W. *Life Sci.* **2007**, *81*, 1694.

<sup>74</sup> Jesse, C. R.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W. *Brain Res.* **2008**, *1231*, 25.

<sup>75</sup> Pinto, L. G.; Jesse, C. R.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2008**, *88*, 487.

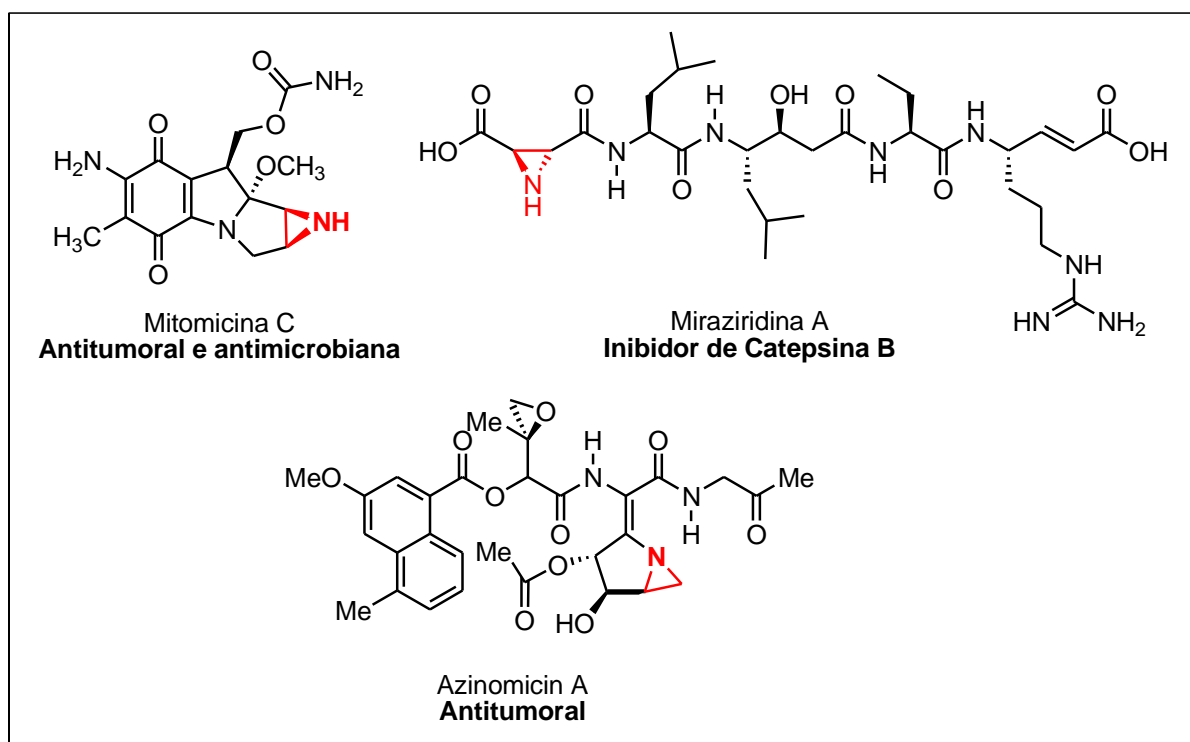
<sup>76</sup> Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2009**, *93*, 419.

<sup>77</sup> Savegnago, L.; Pinto, L. G.; Jesse, C. R.; Alves, D.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, *555*, 129.

<sup>78</sup> Savegnago, L.; Pinto, L. G.; Jesse, C. R.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Brain Res.* **2007**, *1162*, 32.

## 2.5 QUÍMICA DAS AZIRIDINAS

As aziridinas são anéis de três membros, aza-análogos de epóxidos, biologicamente relevantes, encontradas em produtos naturais, e podem apresentar as mais variadas propriedades farmacológicas, tais como: antimicrobiana, antitumoral e inibidor de catepsina B (Figura 6).<sup>11-13</sup>



**Figura 6:** Exemplos de produtos naturais farmacologicamente ativos contendo aziridinas.

Inúmeras metodologias régio e estereosseletiva têm sido descritas para síntese de aziridinas funcionalizadas,<sup>3,79</sup> incluindo a transferência de nitrenos a olefinas,<sup>80,81</sup> reações entre compostos diazo e iminas,<sup>82</sup> aziridinação organocatalítica de iminas via espécies de ilídeo,<sup>83</sup> ciclização de aminoálcoois,<sup>84,85</sup> entre outras. Embora muitos métodos sejam descritos, os métodos convencionais envolvem a ciclização intramolecular de aminoálcoois. A reação normalmente ocorre com a redução do aminoácidos ao respectivo aminoálcool, seguido da proteção do grupo amino. Subsequentemente, o aminoálcool protegido é

<sup>79</sup> Chawla, R.; Singh, A. K.; Yadav, L. D. S. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 11385.

<sup>80</sup> Kwong, H.-L.; Liu, D.; Chan, K.-Y.; Lee, C.-S.; Huang, K.-H.; Che, C.-M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3965.

<sup>81</sup> Sdergren, M. J.; Alonso, D. A.; Bedekar, A. V.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6897.

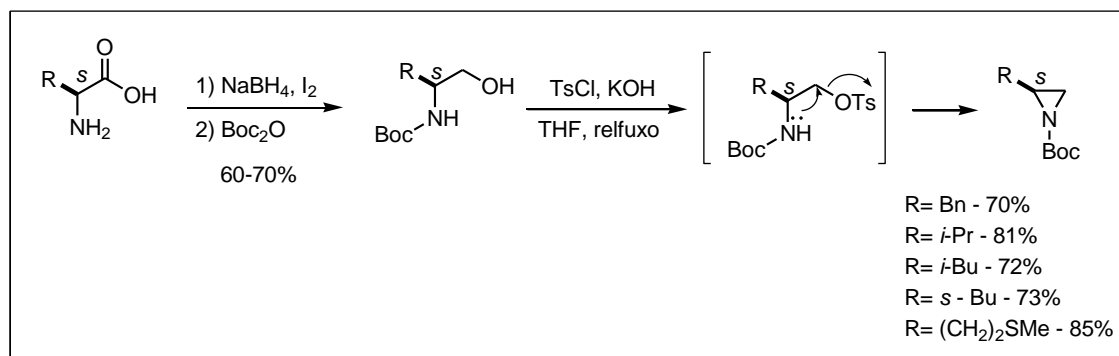
<sup>82</sup> Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Rao, M. S.; Reddy, P. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5275.

<sup>83</sup> Yadav, L. D. S.; Kapoor, R. Garima. *Synlett.* **2009**, *19*, 3123.

<sup>84</sup> Affeldt, R. F.; Braga, H. C.; Baldassari, L. L.; Lütke, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *68*, 10470.

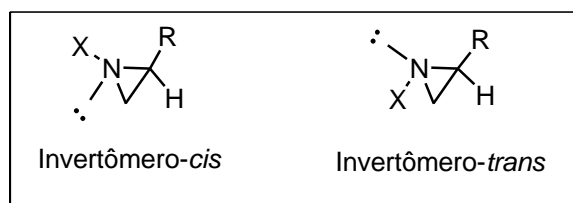
<sup>85</sup> Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lütke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635.

convertido na respectiva aziridina protegida, através da conversão da hidroxila em um bom grupo abandonador em condições básicas, seguido da reação de substituição nucleofílica intramolecular (Esquema 15). A potencialidade desses compostos naturais em reações de aziridinação se deve principalmente a sua disponibilidade na forma enantiomericamente pura.



**Esquema 15:** Reação de aziridinação a partir de aminoácidos.<sup>85</sup>

Através de estudos termodinâmicos, a estabilidade configuracional de aziridinas monocíclicas se deve principalmente à alta barreira de inversão piramidal do átomo de nitrogênio, de aproximadamente  $19,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$  sob baixa temperatura (Figura 7). Já para aminas acíclicas, essa barreira de inversão piramidal é de aproximadamente  $5,73 \text{ kcal.mol}^{-1}$ .<sup>86</sup>

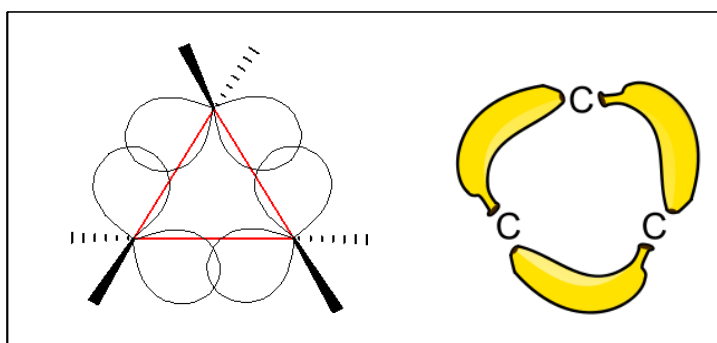


**Figura 7:** Invertômeros *cis* e *trans* de aziridinas monocíclicas a baixas temperaturas.<sup>86</sup>

Outra característica importante dos compostos azirídnicos, assim como para o ciclopropano, é que não é possível para o átomo de carbono assumir o ângulo de ligação padrão de átomos com hibridização  $sp^3$ , de  $109,5^\circ$ . No entanto, o aumento do caráter p torna possível reduzir os ângulos de ligação para  $60^\circ$  e, como consequência, as ligações carbono-hidrogênio e nitrogênio-hidrogênio ganham maior caráter s. Estas ligações, também conhecido como “ligações banana ou ligações torcidas”, podem explicar a menor basicidade das aziridinas comparada a aminas alifáticas acíclicas, devido ao aumento do caráter s do par

<sup>86</sup> Park, G.; Kim, S. -C.; Kang, H. -Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1339.

de elétrons livres do átomo de nitrogênio (Figura 8).<sup>3</sup>



**Figura 8:** Ligações torcidas de anéis de três membros.

Além disso, as aziridinas quirais representam uma classe de compostos contendo nitrogênio com ampla versatilidade e utilidade em transformações orgânicas,<sup>4</sup> sendo utilizadas como intermediários-chave para a síntese régio e estereosseletiva de compostos contendo nitrogênio, por exemplo: aminoácidos, heterociclos e peptídeos.<sup>3,87,88</sup>

O potencial catalítico de ligantes contendo o núcleo aziridínico também tem sido estudado.<sup>89-91</sup> Recentemente, Rachwalski e colaboradores demonstraram a eficiência catalítica do ligante **48** contendo o centro estereogênico no átomo de carbono da aziridina na adição entantiosseletiva de dietil e feniletinilzinco em aldeídos **47**, para a formação dos álcoois quirais **49** e **51**.<sup>92</sup> Os autores observaram que as aziridinas quirais exerceram uma influência decisiva na estereoquímica da reação e, conseqüentemente, na configuração absoluta dos produtos (Esquema 16).

<sup>87</sup> Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701.

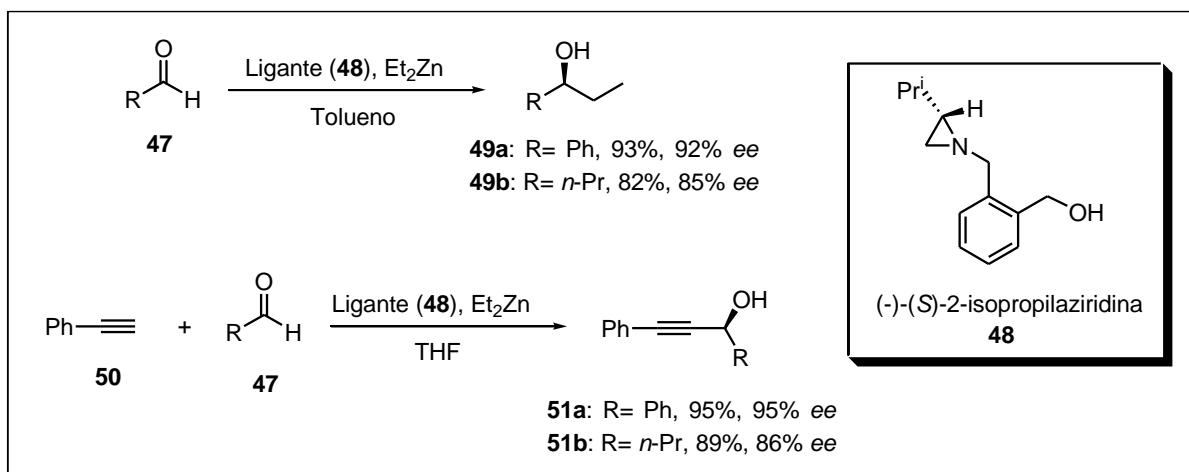
<sup>88</sup> Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W.; Alberto, E. E.; Stefani, H. A.; Juliano, L. *European J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 4260.

<sup>89</sup> Rachwalski, M.; Jarzynski, S.; Jasinski, M.; Lesniak, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 689.

<sup>90</sup> Lesniak, S.; Rachwalski, M.; Jarzynski, S.; Obijalska, E. *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24*, 1336.

<sup>91</sup> Rachwalski, M.; Jarzynski, S.; Lesniak, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1117.

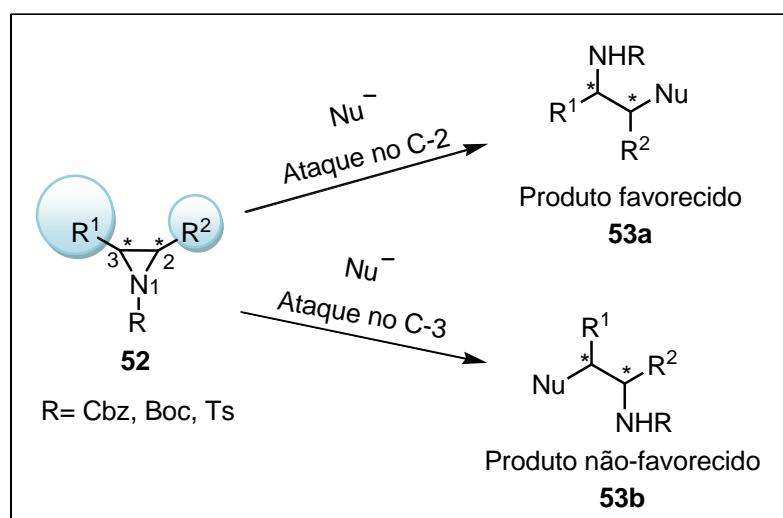
<sup>92</sup> Rachwalski, M.; Jarzynski, S.; Lesniak, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 421.



**Esquema 16:** Adição de dietil e fenilzinco em aldeídos na presença de ligante quiral.<sup>92</sup>

Por outro lado, devido à elevada tensão anelar e polarização das ligações carbono-nitrogênio, as aziridinas *N*-protegidas reagem facilmente com nucleófilos promovendo a abertura do anel de três membros. A regioselectividade na abertura nucleofílica depende do volume dos substituintes ligados aos carbonos C-2 e C-3 do anel aziridínico **52**.

A adição do nucleófilo se dará normalmente no carbono menos impedido estericamente, ou seja, no carbono em que houver a menor repulsão estérica entre o nucleófilo e o grupamento ligado ao carbono aziridínico,<sup>93</sup> como representado no Esquema 17. Os grupos protetores mais utilizados nesse tipo de reação são: Ts, Cbz, Boc, pois os mesmos são capazes de estabilizar o incremento da carga negativa durante o processo de abertura nucleofílica do anel.

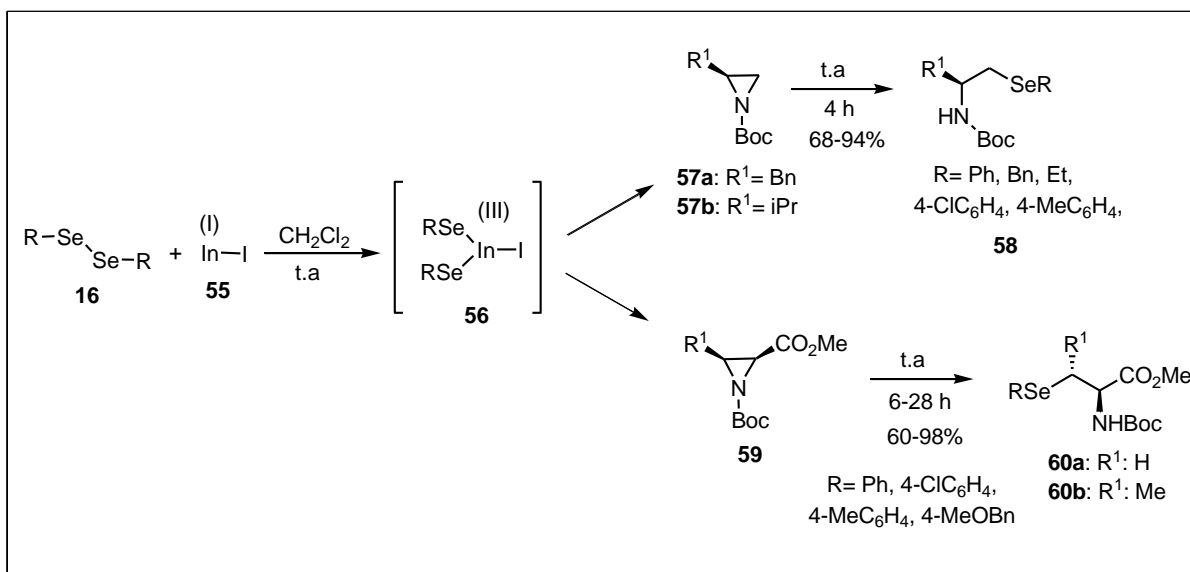


**Esquema 17:** Regioselectividade na reação de abertura de anel aziridínico.

<sup>93</sup> Stankovic, S.; D'hooghe, M.; Catak, S.; Eum, H.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; De Kimpe, N.; Ha, H.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 643.

Nesse contexto, tendo em vista as diversas propriedades dos compostos organocalcogênicos, bem como a facilidade de se adicionarem a substratos orgânicos, à inserção desses compostos na cadeia lateral de aziridinas surge como uma proposta inovadora para o desenvolvimento de novas moléculas com potenciais farmacológicos<sup>14,15</sup> e úteis na síntese assimétrica.<sup>89-92</sup>

Nesse sentido, Schneider e colaboradores desenvolveram um procedimento *one-pot* para síntese de  $\beta$ -selenoaminas quirais **58** e derivados da selenocisteína **60** através de reações envolvendo a abertura de anéis aziridínicos com disselenetos de diorganoífla **16** e iodeto de índio(I) **55** (Esquema 18).<sup>94</sup> Estudos anteriores desenvolvidos pelos autores mostraram que a síntese de  $\beta$ -selenoaminas quirais pode ser eficientemente realizada através da formação do ânion selenolato utilizando disselenetos de diorganoífla e NaBH<sub>4</sub> em solventes próticos, seguido da abertura estereosseletiva de anéis aziridínicos. No entanto, os autores observaram que esta metodologia não foi eficiente para síntese de derivados da selenocisteína,<sup>85,95</sup> sendo necessário usar o InI como agente redutor.



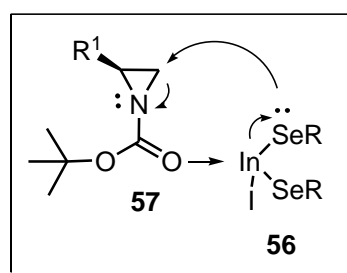
**Esquema 18:** Síntese de  $\beta$ -selenoaminas e derivados da selenocisteína.<sup>94</sup>

<sup>94</sup> Braga, A. L.; Schneider, P. H.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M.; Peppe, C.; Bottega, D. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4305.

<sup>95</sup> Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9021.



Assim, os autores examinaram a reatividade específica da reação entre calcogenolatos de índio(III) **56**, obtidos a partir de iodeto de índio(I) **55** e disseleneto de dioganoíla **16** com diferentes aziridinas **57a-b** e **59a-b**. Como conclusão, foi observado que o complexo iodeto de bis(organoilselênio)iodo(III) **56** foi eficiente na síntese de derivados  $\beta$ -selenoaminas **58**, selenocisteína **60a** e selenotreonina **60b** em bons rendimentos. Foi notável também, que a reação de abertura do anel aziridínico com o ânion selenolato de índio foi mais rápida, se comparado com o ânion selenolato gerado com  $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$ . Os autores sugeriram que a maior reatividade na abertura do anel aziridínico pode ser devido à coordenação do complexo de índio (III) **56** através do oxigênio do grupo *N*-Boc na aziridina **57** de partida (Figura 9). Este fato pôde ser suportado pela substituição do grupo protetor Boc da aziridina, pelo grupo protetor tritila. Neste caso, nenhuma reação foi observada, e o material de partida foi recuperado.



**Figura 9:** Proposta mecanística para reação de abertura do anel aziridínico.

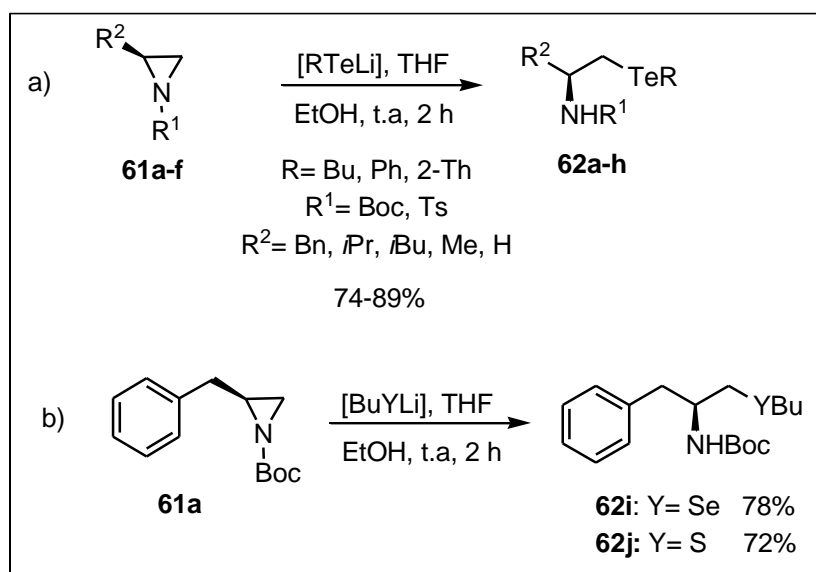
No entanto, muitos outros reagentes redutores são utilizados na clivagem redutiva das ligações Se-Se, especialmente a clivagem de disselenetos de diarila são:  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{Na}/\text{NH}_3$ ,  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , e  $\text{LiAlH}_4$ .<sup>34,36,96,97</sup>

Comasseto e colaboradores desenvolveram uma série de  $\beta$ -telúrio aminas quirais **62a-h** e derivados contendo selênio **62i** e enxofre **62j** através de reações envolvendo a abertura dos anéis aziridínicos quirais **61a-f** com espécies nucleofílicas de calcogênio (Esquema 19).<sup>98</sup>

<sup>96</sup> Crich, D.; Grant, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2384.

<sup>97</sup> Bhasin, K. K.; Singh, N.; Kumar, R.; Deepali, D. G.; Mehta, S. K.; Klapoetke, T. M.; Crawford, M.-J. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3327.

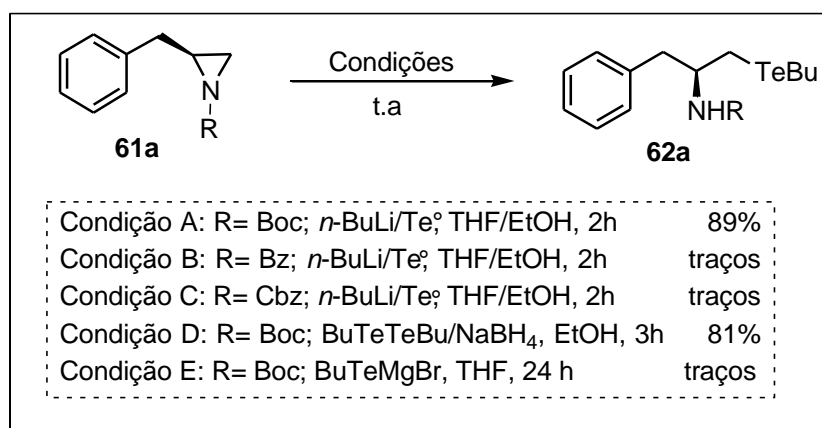
<sup>98</sup> Vargas, F.; Comasseto, J. V. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 122.



**Esquema 19:** a) Síntese de  $\beta$ -teluroaminas quirais. b) Síntese  $\beta$ -seleno e  $\beta$ -sulfenoaminas quirais.<sup>98</sup>

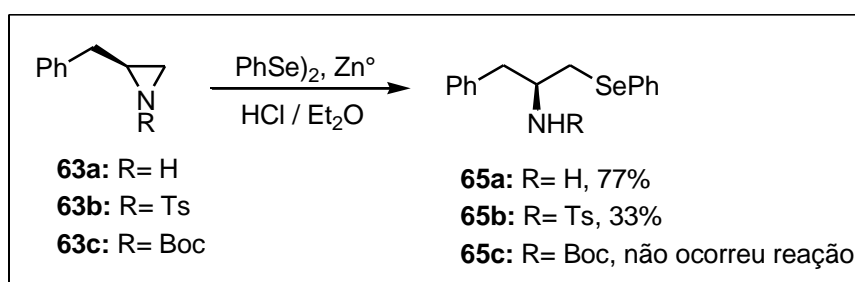
Com o objetivo de avaliar o desempenho de nucleófilos de telúrio na reação de abertura dos anéis aziridínicos, os autores determinaram as melhores condições para a reação, como mostrado no Esquema 20. Inicialmente a reação foi conduzida na presença do [BuTeH], o qual foi gerado *in situ* através da reação do telúrio elementar e *n*-BuLi em THF e EtOH (Condição A). Nessas condições, a reação nucleofílica de abertura do anel da aziridina **61a** foi regioseletiva no carbono menos impedido da aziridina, fornecendo a respectiva  $\beta$ -telúrio amina **62a** com 89% de rendimento. Foi avaliada também a influência dos grupos protetores benzoila (Bz) e benziloxicarbonila (Cbz) na reação de abertura nucleofílica da aziridina **61a**. No entanto, os autores observaram em ambos os casos apenas traço do produto desejado (Condições B e C).

Os autores também testaram a reação na presença do ânion telureto de butila, gerado a partir da redução do BuTeTeBu com NaBH<sub>4</sub> em EtOH (Condição D). No entanto, nenhuma mudança significativa foi observada no rendimento e o produto foi obtido com 81% de rendimento num tempo reacional mais longo. A reação também foi realizada na presença de BuTeMgBr como nucleófilo, porém o produto foi obtido apenas em quantidade traço (Condição E).



**Esquema 20:** Reação de abertura do anel da aziridina *in situ*.<sup>98</sup>

Neste contexto, diversas metodologias para síntese de β-selenoaminas quirais através da abertura estereosseletiva de aziridinas com espécies nucleofílicas de selênio foram desenvolvidas. Porém, em todos os casos citados a reação de abertura de anéis aziridínicos apenas ocorria com a proteção do átomo de nitrogênio das aziridinas, com: Ts, Boc, Cbz. Nesse sentido, Braga e colaboradores sintetizaram uma série de β-selenoaminas e β-telúrio aminas quirais **65** através da abertura nucleofílica da aziridina desprotegidas **63a**, com bons rendimentos.<sup>99</sup> Primeiramente, os autores avaliaram o desempenho da reação de abertura do anel aziridínico partindo da aziridina desprotegida **63a** e protegida **63b** e **63c**. Os Autores observaram um melhor resultado para a reação partindo da aziridina desprotegida **63a**, como pode ser observado no Esquema 21.

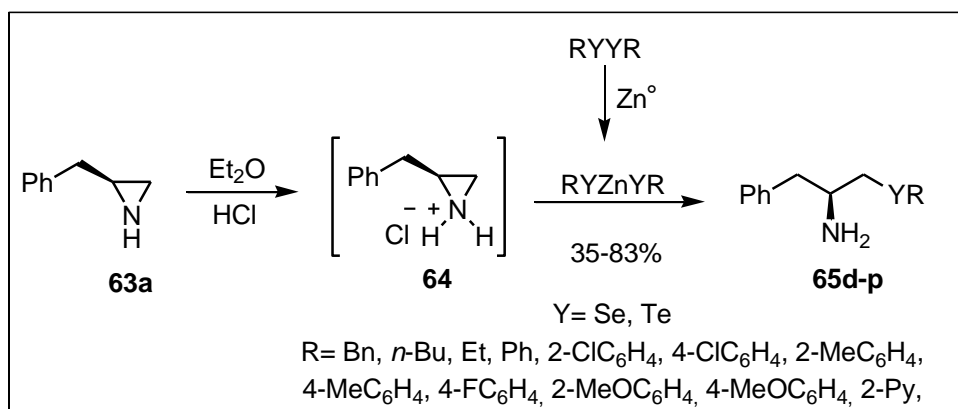


**Esquema 21:** Abertura do anel de aziridinas desprotegidas e protegidas.<sup>99</sup>

As espécies nucleofílicas de selênio e telúrio foram geradas a partir da clivagem redutiva de dicalcogenetos de diarila ou dialquila, utilizando Zn como agente redutor em um sistema ácido bifásico. Segundo os autores, a reação ocorreu primeiramente através da

<sup>99</sup> Braga, A. L.; Schwab, R. S.; Alberto, E. E.; Salman, S. M.; Vargas, J.; Azeredo, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2309.

formação *in situ* do selenolato de zinco, solúvel em água. A ativação da aziridina desprotegida levou à formação do intermediário **64**. Em seguida, o ataque nucleofílico do calcogenolato de zinco no carbono menos impedido do intermediário aziridínico **64** levou à formação dos produtos **65d-p** com bons rendimentos (Esquema 22).



**Esquema 22:** Abertura do anel aziridínico **63a** através da espécie selenolato de zinco.<sup>99</sup>

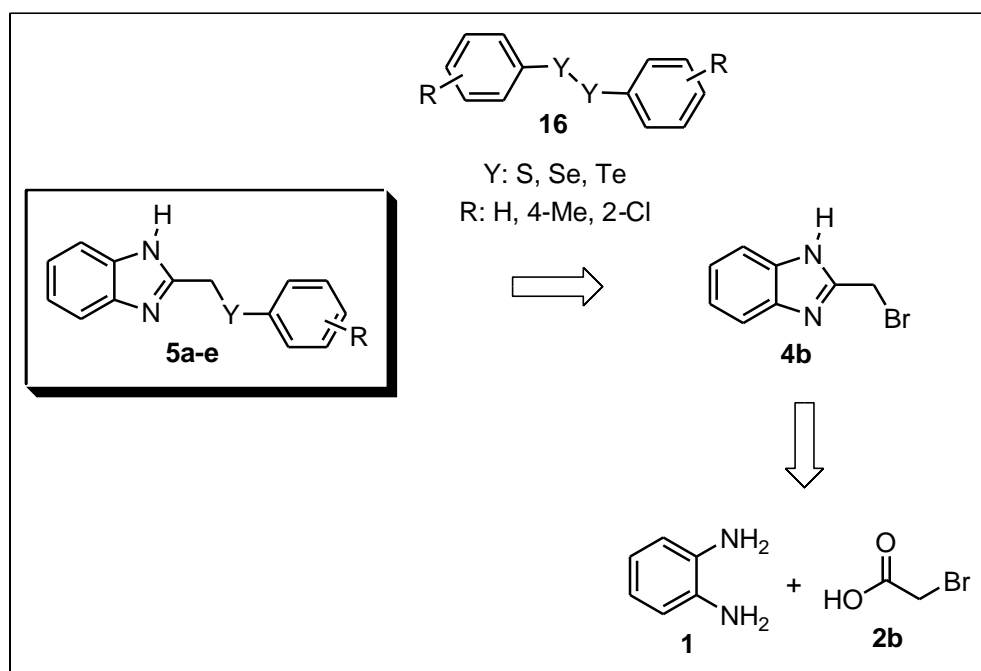
## **Capítulo 3**

### **Resultados e Discussão**

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 SÍNTESE DOS CALCOGENO 1H-BENZIMIDAZÓIS

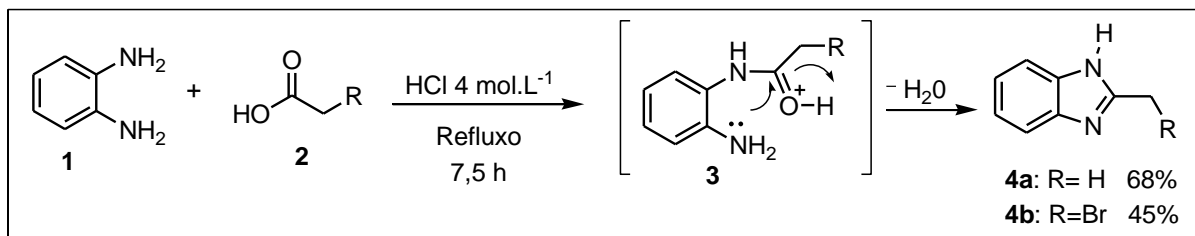
Como parte do interesse em derivados heterocíclicos contendo átomos de calcogênio para avaliação biológica e em concordância com a crescente importância da síntese de uma série de compostos com variações nos substituintes, foi proposto uma análise retrossintética de duas etapas (Esquema 23). A primeira etapa contemplaria a síntese do intermediário 2-bromometil-1*H*-benzimidazol (**4b**) a partir de um método convencional, envolvendo a condensação do composto carboxílico **2b** com 1,2-diaminobenzeno **1**. Na segunda etapa, a reação de substituição nucleofílica entre o 2-bromometil-1*H*-benzimidazol (**4b**) e dicalcogenetos de diarila **16a-e** levaria aos produtos **5a-e**.



**Esquema 23:** Análise retrossintética para síntese dos calcogeno 1*H*-benzimidazóis **5a-e**.

Como pode ser visto Esquema 24, inicialmente procedeu-se a reação entre 1,2-diaminobenzeno **1** e ácido acético **2a**, na presença de HCl (4 mol.L<sup>-1</sup>), e o produto 2-metil-1*H*-benzimidazol (**4a**), foi obtido com rendimento de 68%, sem necessidade de purificação extra por cromatografia. Da mesma forma, o 2-bromometil-1*H*-benzimidazol (**4b**) foi preparado a partir do ácido 2-bromoacético **2b** e foi obtido com rendimento de 45% após purificação por cromatografia em coluna.<sup>55,56,100</sup> Os compostos 2-metil-1*H*-benzimidazol (**4a**) e 2-bromometil-1*H*-benzimidazol (**4b**) já são descritos na literatura. No entanto, foram

sintetizados com a finalidade de testar seu possível potencial biológico e compará-lo com o dos calcogeno 1*H*-benzimidazóis **5a-e**.

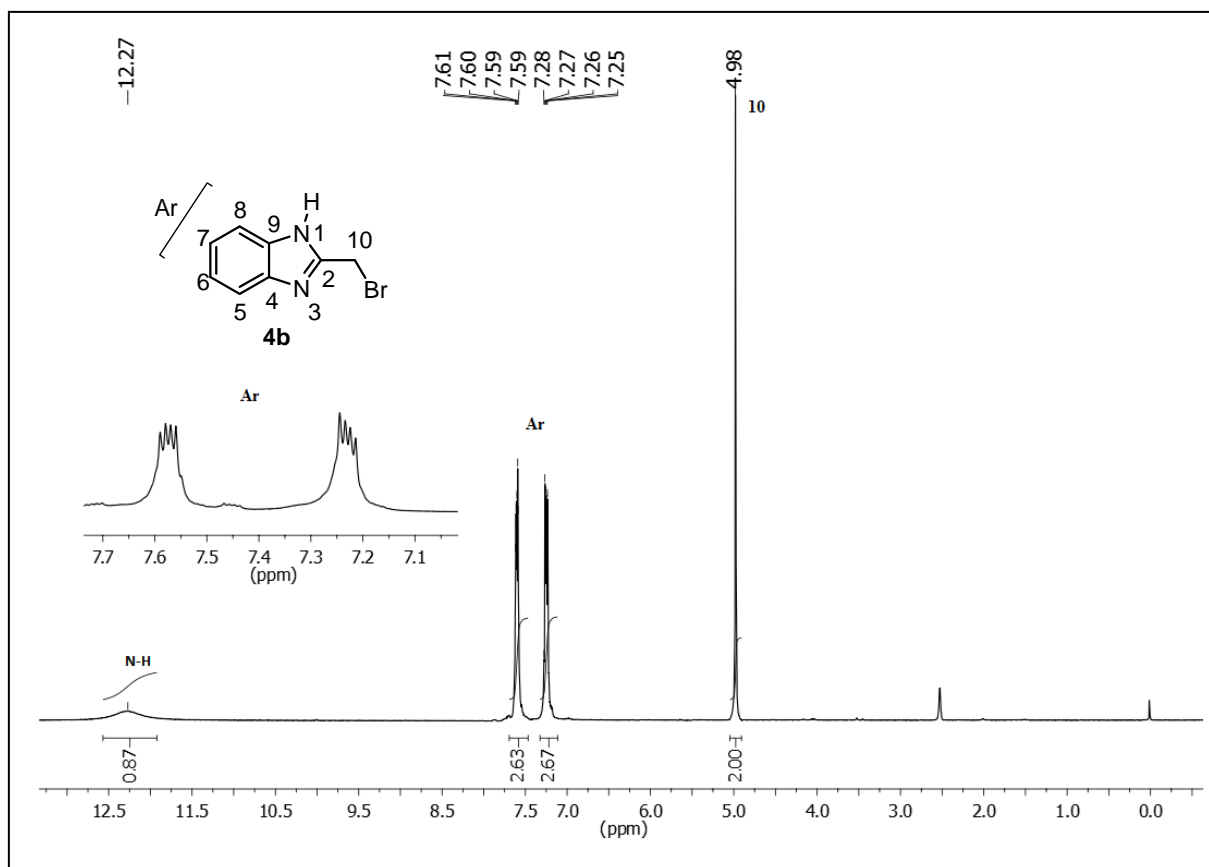


**Esquema 24:** Síntese do 2-metil-1*H*-benzimidazol (**4a**) e 2-bromometil-1*H*-benzimidazol (**4b**).

O produto **4b** foi caracterizado por RMN <sup>1</sup>H (Figura 10) e RMN <sup>13</sup>C (Figura 11) e posteriormente utilizado para síntese dos calcogeno 1*H*-benzimidazóis.

No espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 10) do composto **4b**, pode-se observar em 4,98 ppm a presença de um singlete referente aos dois hidrogênios ligados ao (C-10). Devido ao tautomerismo anelar apresentado pelos benzimidazóis contendo um átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio na posição 1, os sinais referentes aos hidrogênios do sistema aromático surgem nas regiões compreendidas entre 7,61 e 7,25 ppm, como dois multipletos. E em 12,27 ppm observa-se um sinal alargado referente ao hidrogênio da ligação (N-H).

<sup>100</sup> Chhajed, S. S.; Upasani, C. D. *J. Pharm. Res.* **2011**, *4*, 340.



**Figura 10:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4b** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz).

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 11), também é observado a influência do tautomerismo anelar nos sinais dos carbonos referentes ao sistema aromáticos do composto **4b**. Dessa forma, em 38,3 ppm surge um sinal referente ao carbono (C-10), em 115,2 ppm é observado um sinal referente aos carbonos do anel aromático (C-8) e (C-6), bem como em 122,2 ppm o sinal referente aos carbonos (C-5) e (C-7). Em 138,5 ppm surge o sinal relativo aos carbonos (C-9) e (C-4), e em 149,5 ppm o sinal característico do (C-2), estando de acordo com a estrutura básica do anel benzimidazólico.



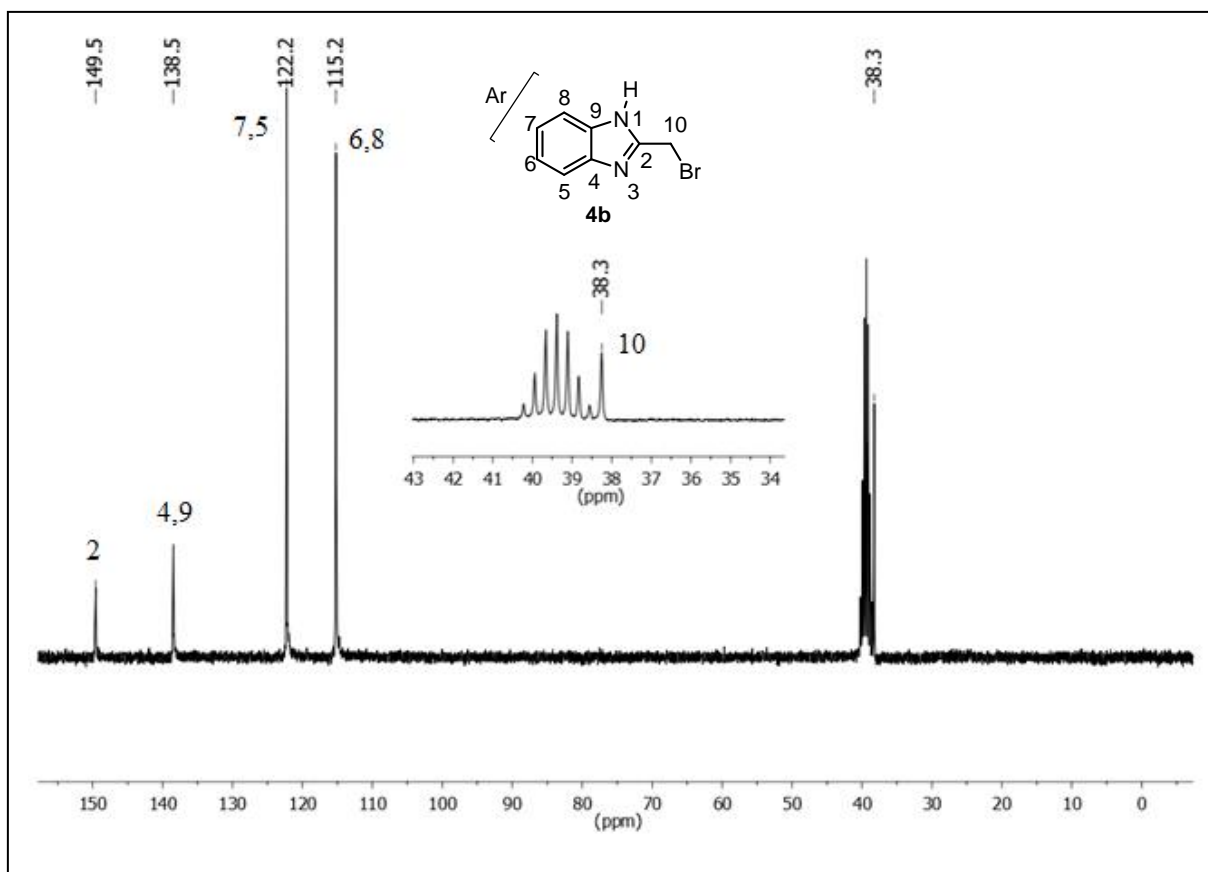
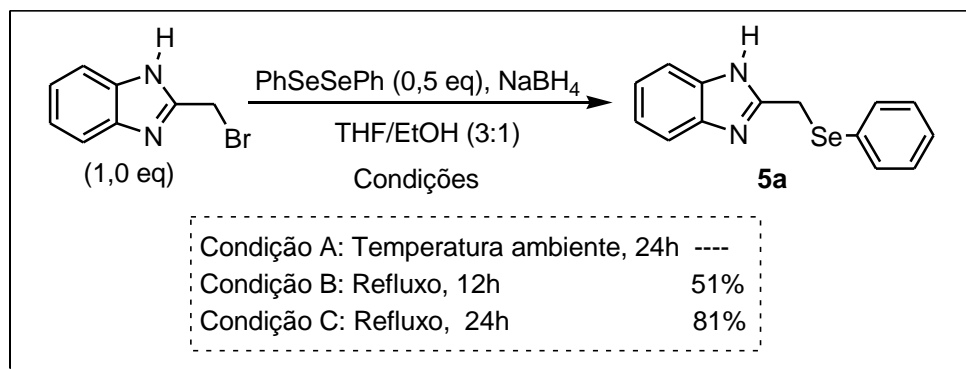


Figura 11: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4b** (DMSO- $d_6$ , 75,5 MHz).

Posteriormente, foi realizada a síntese dos calcogeno 1*H*-benzimidazóis **5a-e** a partir do ataque nucleofílico de ânions calcogenolatos ao intermediário 2-bromometil-1*H*-benzimidazol (**4b**). As espécies nucleofílicas foram geradas *in situ* a partir de dicalcogenetos de diarila **16a-e**, através da clivagem redutiva com  $\text{NaBH}_4$  em uma mistura 3:1 de THF/EtOH sob refluxo, obtendo-se bons rendimentos.<sup>22,34,101</sup>

Inicialmente, esta metodologia foi testada na reação entre o 2-bromometil-1*H*-benzimidazol (**4b**) e o ânion selenolato de fenila, o qual foi gerado a partir da clivagem redutiva do disseleneto de difenila **16a**, com  $\text{NaBH}_4$ , em THF e etanol à temperatura ambiente (Esquema 25, Condição A). Porém, sob estas condições, mesmo após 24h, não se observou a formação do produto. No entanto, quando a reação foi realizada sob refluxo por 12 h, o produto foi obtido com 51% de rendimento (Condição B), contudo não ocorreu o consumo completo do material de partida **4b**, conforme observado na análise por CCD. Desta forma, a reação foi conduzida por 24 h sob refluxo, obtendo-se o produto 2-(fenilselenilmetil)-1*H*-benzo[d]imidazol (**5a**) em 81% de rendimento (Condição C).

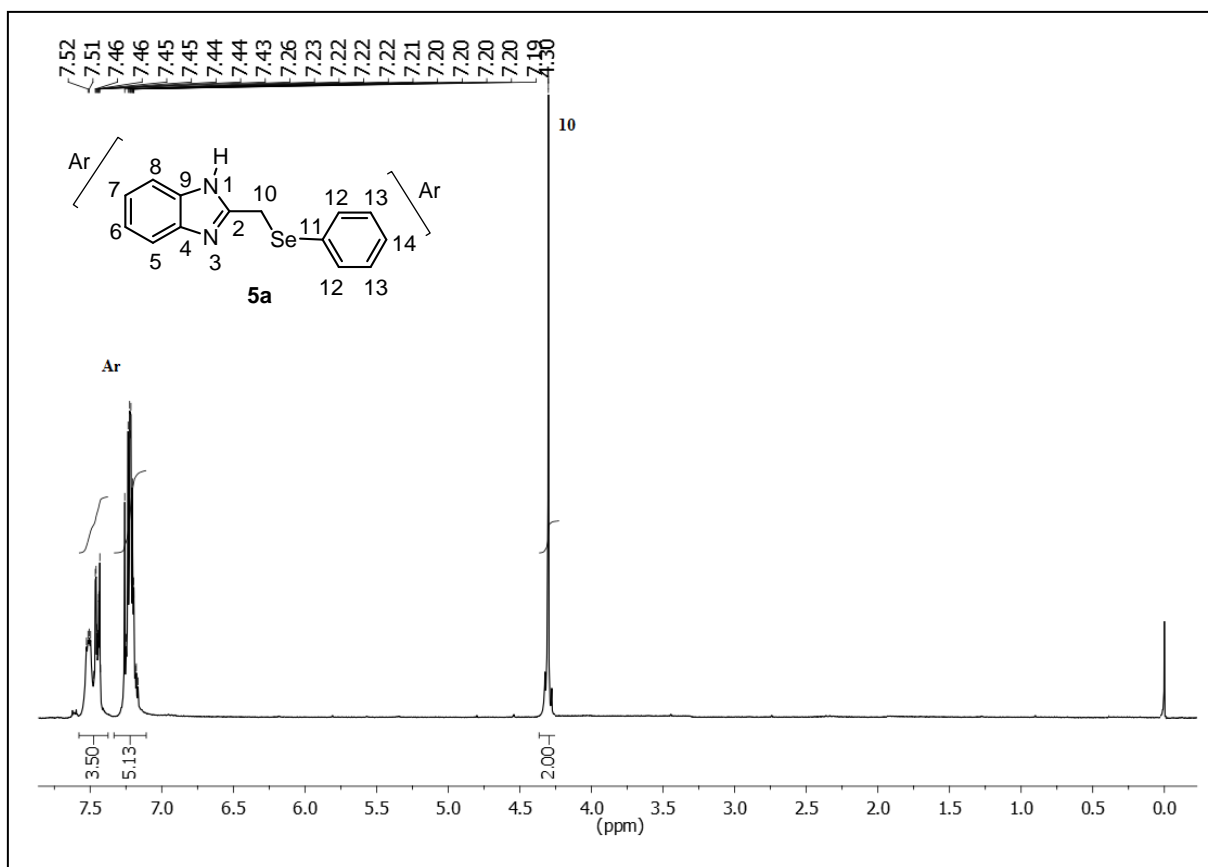
<sup>101</sup> Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12469.



**Esquema 25:** Otimização das condições reacionais para a síntese do 2-(fenilselenilmetil)-1*H*-benzo[d]imidazol (**5a**).<sup>22,34,101</sup>

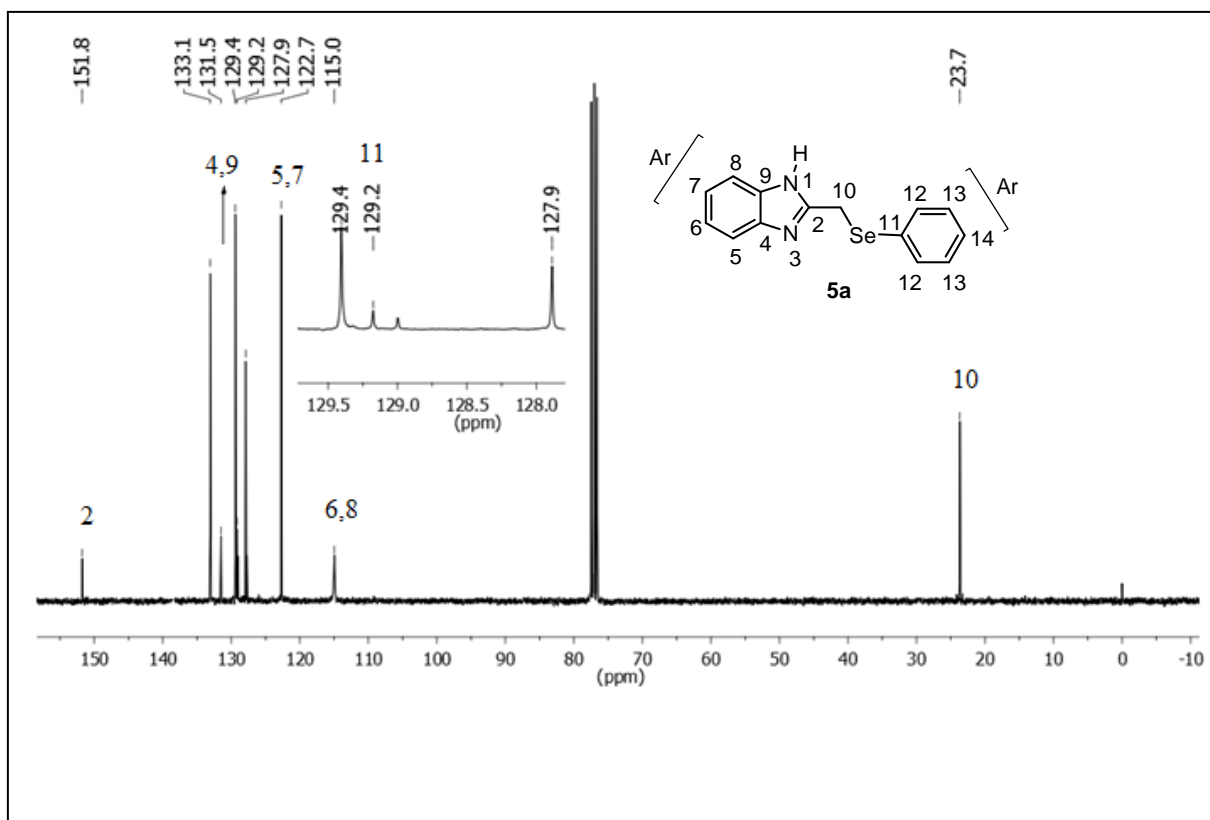
O composto 2-(fenilselenilmetil)-1*H*-benzo[d]imidazol (**5a**) foi identificado por RMN <sup>1</sup>H (Figura 12) e RMN <sup>13</sup>C (Figura 13).

No espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 12), pode-se observar em 4,30 ppm a presença de um singlete com integral relativa a dois hidrogênios, referente a (H-10). Nas regiões compreendidas entre 7,19 - 7,52 ppm pode-se observar a presença de dois multipletos com integral relativa a nove hidrogênios dos fragmentos aromáticos.



**Figura 12:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5a** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

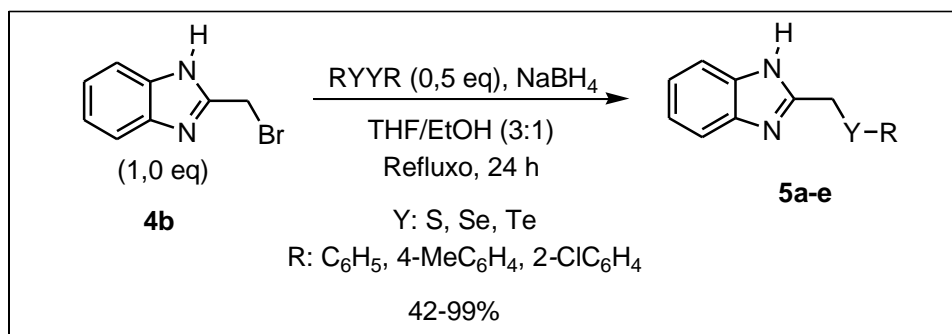
No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 13) verifica-se a presença de um sinal em 23,7 ppm referente ao carbono (C-10). Em 115,0 ppm observa-se um sinal referente aos carbonos do anel aromático (C-6) e (C-8), em 122,7 ppm um sinal correspondente aos carbonos (C-5) e (C-7). Os sinais referentes aos carbonos da porção aromática do seleneto de fenila encontram-se em: 127,9 ppm; 129,2 ppm; 129,4 ppm; 133,1 ppm. Observa-se ainda em 131,5 ppm o sinal referente aos carbonos (C-4) e (C-9) do anel benzimidazol e em 151,8 ppm o sinal referente ao carbono (C-2).



**Figura 13:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5a** ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz).

Tendo-se estabelecido as condições reacionais ideais (Condição C), estenderam-se os estudos variando-se a estrutura dos disselenetos de diarila **16**, empregando-se substituintes doadores e retiradores de elétrons (Tabela 1). Quando a reação foi realizada com 4-metildifenil disseleneto **16b** e 2-cloro-difenil disseleneto **16c**, sendo o metil um grupo doador de elétrons e o cloro um grupo retirador de elétrons, os produtos **5b** e **5c** foram obtidos em rendimentos menores comparados ao **5a** (Linhas 2 e 3).

Posteriormente, a fim de estudar a influência do átomo de calcogênio nestas reações, realizaram-se as substituições nucleofílicas com dissulfeto de difenila **16d** e ditelureto de difenila **16e**. Quando a reação foi realizada com dissulfeto de difenila **16d** (Linha 4), o rendimento foi inferior comparado à reação com disseleneto de difenila **16a**. Uma possível explicação para o menor rendimento do produto **5d** pode ser em função da menor nucleofilicidade do ânion tiolato e da maior dificuldade na clivagem redutiva da ligação S-S. Já quando a reação foi realizada com ditelureto de difenila **16e**, o produto **5e** foi obtido com 99% de conversão (Linha 5) e apresentou-se com moderada pureza. Porém, para este último não foi possível realizar a purificação por cromatografia em sílica gel ou em alumina neutra, já que se observou no espectro de RMN  $^1\text{H}$  sua decomposição.

**Tabela 1:** Avaliação do escopo reacional na síntese dos calcogeno 1*H*-benzimidazóis **5a-e**.<sup>a</sup>

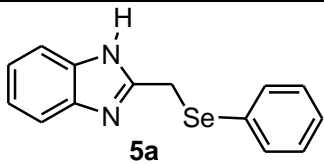
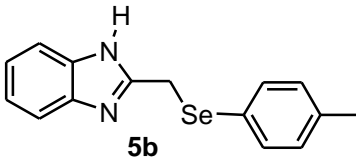
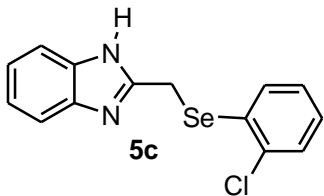
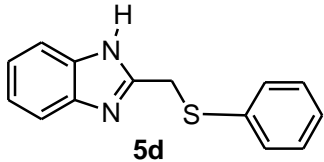
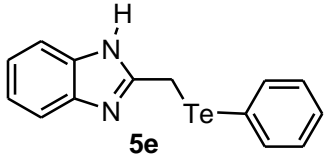
Linha	Dicalcogeneto de Diarila	Produto (Rendimento) <sup>b</sup>
1		 <b>5a</b> (81%)
2		 <b>5b</b> (54%)
3		 <b>5c</b> (57%)
4		 <b>5d</b> (42%)
5		 <b>5e</b> (99%) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> As reações foram realizadas com 2-bromometil-1*H*-benzimidazol **4b** (1,0 mmol), dicalcogenetos de diarila **16a-e** (0,5 mmol), NaBH<sub>4</sub> (0,75 mmol), THF:EtOH (3:1), sob atmosfera de nitrogênio e refluxo por 24 h.

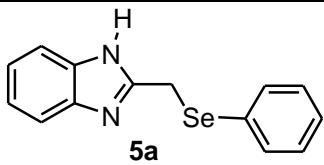
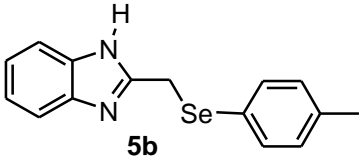
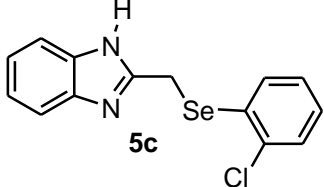
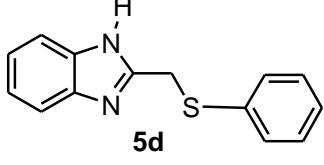
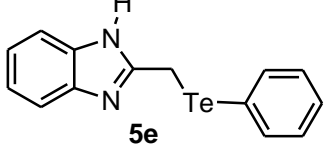
<sup>b</sup>Rendimento isolado. <sup>c</sup> Conversão.

Na Tabela 2 estão listados os dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Já na Tabela 3 estão relatados os dados espectrométricos de massas de alta resolução (EMAR) dos calcogeno 1*H*-benzimidazóis **5a-d**

**Tabela 2:** Dados espectrais dos calcogeno 1*H*-benzimidazóis **5**.

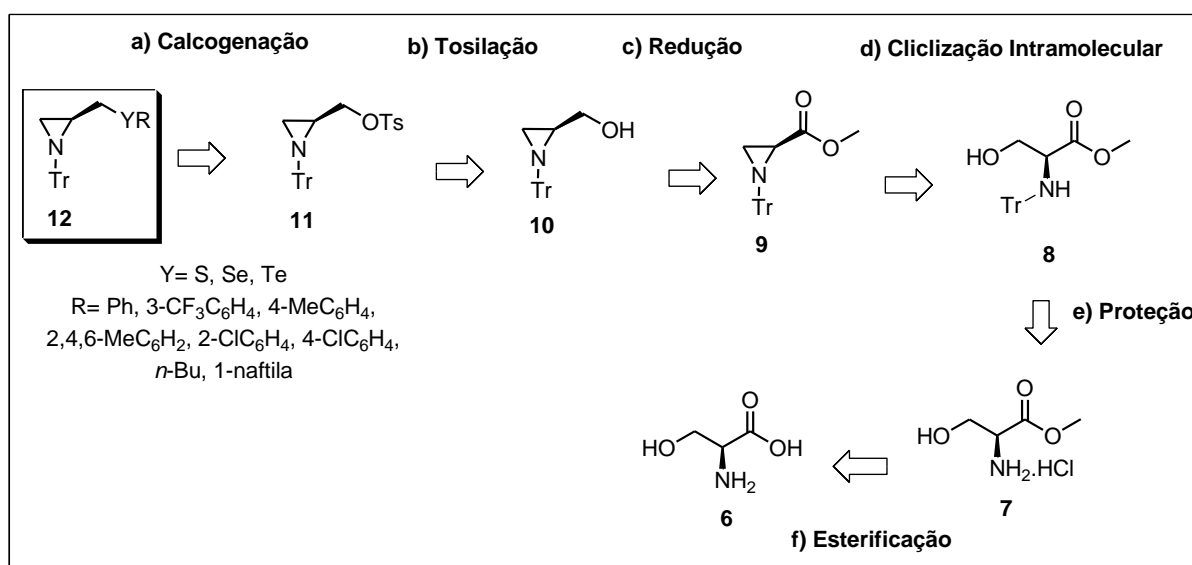
Calcogenos 1 <i>H</i> - Benzimidazóis	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) <i>J</i> (Hz)/300MHz	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) <i>J</i> (Hz)/75MHz
	$\delta$ : 4,30 (s, 2H); 7,26 – 7,19 (m, 5H); 7,52 – 7,43 (m, 4H).	$\delta$ : 23,7; 115,0; 122,7; 127,9; 129,2; 129,4; 131,5; 133,1; 151,8.
	$\delta$ : 2,31 (s, 3H); 4,26 (s, 2H); 7,08 – 7,05 (m, 2H); 7,25 – 7,21 (m, 4H); 7,39 – 7,36 (m, 2H).	$\delta$ : 20,3; 23,2; 114,2; 121,8; 124,4; 129,4; 131,5; 133,0; 137,4; 151,5.
	$\delta$ : 4,30 (s, 2H); 7,26 – 7,19 (m, 7H); 7,40 – 7,38 (m, 1H);.	$\delta$ : 24,0; 115,0; 122,8; 126,9; 129,6; 134,3; 134,4; 134,4; 134,5; 138,6; 151,3.
	$\delta$ : 4,38 (s, 2H); 7,28 – 7,12 (m, 7H); 7,54 – 7,51 (m, 2H);.	$\delta$ : 31,9; 115,1; 122,5; 126,7; 129,0; 129,1; 134,4; 151,0.
	$\delta$ : 2,52 (s, 2H); 7,23 – 7,14 (m, 9H); 7,58 – 7,49 (m, 3H); 7,80 – 7,76 (m, 3H).	$\delta$ : 14,3; 114,3; 122,7; 127,9; 128,1; 129,3; 129,6; 137,6; 151,5

**Tabela 3:** Dados espectrais de massa de alta resolução dos calcogeno 1*H*-benzimidazóis **5**.

Calcogenos 1 <i>H</i> -Benzimidazóis	Massas
 <p><b>5a</b></p>	<p><b>Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>Se:</b> [M + H<sup>+</sup>] 289,0238</p> <p><b>Encontrado:</b> [M + H<sup>+</sup>] 289,0233</p>
 <p><b>5b</b></p>	<p><b>Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>Se:</b> [M + H<sup>+</sup>] 303,0395</p> <p><b>Encontrado:</b> [M + H<sup>+</sup>] 303,0387</p>
 <p><b>5c</b></p>	<p><b>Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>ClSe:</b> [M + H<sup>+</sup>] 322,9849</p> <p><b>Encontrado:</b> [M + H<sup>+</sup>] 322,9838</p>
 <p><b>5d</b></p>	<p><b>Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>S:</b> [M + H<sup>+</sup>] 241,0794</p> <p><b>Encontrado:</b> [M + H<sup>+</sup>] 241,0788</p>
 <p><b>5e</b></p>	<p>-----</p>

## 3.2 SÍNTESE DAS CALCOGENO AZIRIDINAS

O esquema 26 apresenta o caminho retrossintético proposto para a preparação de calcogeno aziridinas substituídas na cadeia lateral. A estratégia adotada para levar à obtenção destes compostos envolveu seis etapas sintéticas, partindo-se do aminoácido *L*-serina **6**.



Esquema 26: Análise retrossintética para síntese das calcogeno aziridinas **12**.

Como pode ser visto no Esquema 27, inicialmente a *L*-serina **6** foi protegida como éster metílico através de uma esterificação empregando metanol e cloreto de tionila, à temperatura ambiente. Obteve-se, assim, o cloridrato do éster metílico **7** em rendimento de 52% após purificação por recristalização. Em seguida, foi realizada a proteção do grupamento amina com TrCl, a partir da reação de substituição nucleofílica do grupo amino do éster **7** com cloreto de tritila.<sup>102</sup> Desta forma, obteve-se o (*S*)-3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato de metila (**8**) em rendimento de 65% após purificação por recristalização.

Na etapa seguinte, foi realizada a preparação do intermediário (*S*)-1 tritolaziridina-2-carboxilato de metila (**9**), baseado no trabalho desenvolvido por Willems e colaboradores.<sup>103</sup> Em um primeiro momento, realizou-se a conversão da hidroxila do (*S*)-3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato de metila (**8**) em um bom grupo abandonador, utilizando-se cloreto de mesila e trietilamina. Em um segundo momento, através da reação de substituição nucleofílica intramolecular, empregando-se aquecimento o (*S*)-1-tritolaziridina-2-carboxilato de metila (**9**) foi obtido em rendimento de 76% após purificação por recristalização em

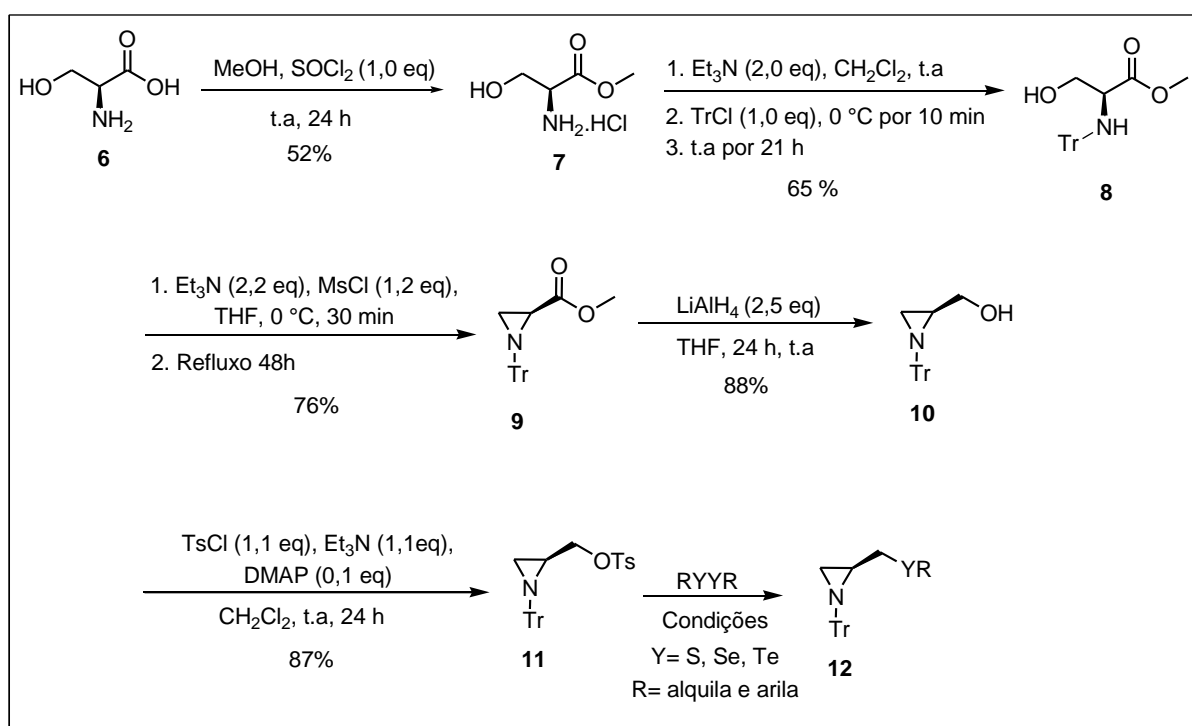
<sup>102</sup> Olofsson, B.; Wijtmans, R.; Somfai, P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5979.

<sup>103</sup> Willems, J. G. H.; Hersmis, M. C.; Gelder, R. De; Smits, J. M. M.; Hammink, J. B.; Dommerholt, F. J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1997**, *1*, 963.



metanol.

Na sequência sintética proposta, a redução do éster **9** foi realizada empregando-se como agente redutor hidreto de alumínio e lítio ( $\text{LiAlH}_4$ ), em THF, à temperatura ambiente. Obteve-se, assim, o intermediário **10** em rendimento de 88%, que foi utilizado na próxima etapa sem necessidade de purificação. Na etapa seguinte o intermediário (*S*)-4-metilbenzenossulfonato de (1-tritilaziridin-2-il)metila (**11**) foi obtido de acordo com o trabalho desenvolvido por Jamookeah e colaboradores.<sup>104</sup> A reação envolveu a conversão da hidroxila no composto **10** em um bom grupo abandonador, através da reação com cloreto de toсила, utilizando-se trietilamina e dimetilaminopiridina (DMAP), em diclorometano à temperatura ambiente. Após 24 h, o intermediário (*S*)-4-metilbenzenossulfonato de (1-tritilaziridin-2-il)metila (**11**) foi obtido em rendimento de 87%, sendo utilizado na próxima etapa sem necessidade de purificação.



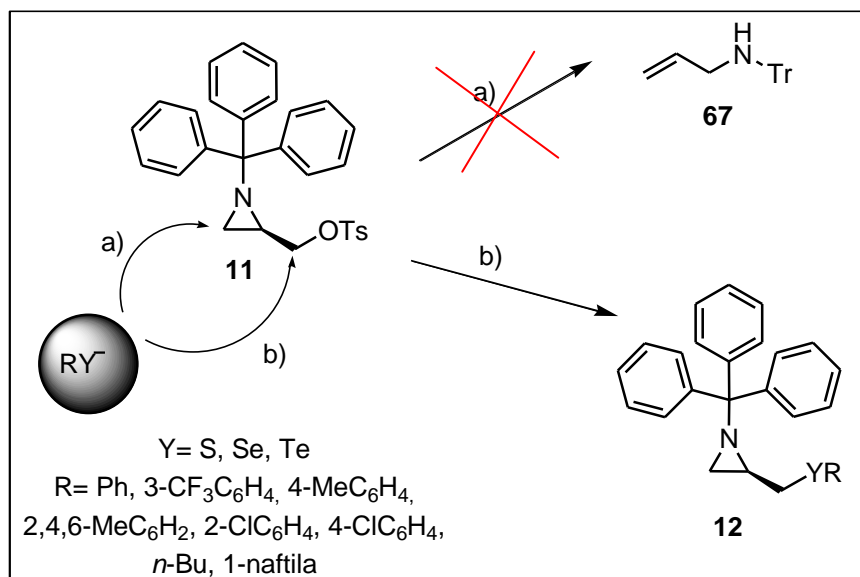
**Esquema 27:** Rota sintética para síntese das calcogeno aziridinas.

Optou-se por utilizar o grupo protetor tritila, a fim evitar a competição entre os mecanismos de abertura do anel aziridínico<sup>105</sup> e substituição nucleofílica na cadeia lateral de aziridinas (Esquema 28). Como exposto na revisão bibliográfica, o produto de abertura do

<sup>104</sup> Jamookeah, C. E.; Beadle, C. D.; Jackson, R. F. W.; Harrity, J. P. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1128.

<sup>105</sup> Sureshkumar, D.; Koutha, S.; Chandrasekaran, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 4543.

anel aziridínico normalmente é favorecido com aziridinas protegidas com Boc, Cbz ou Ts.



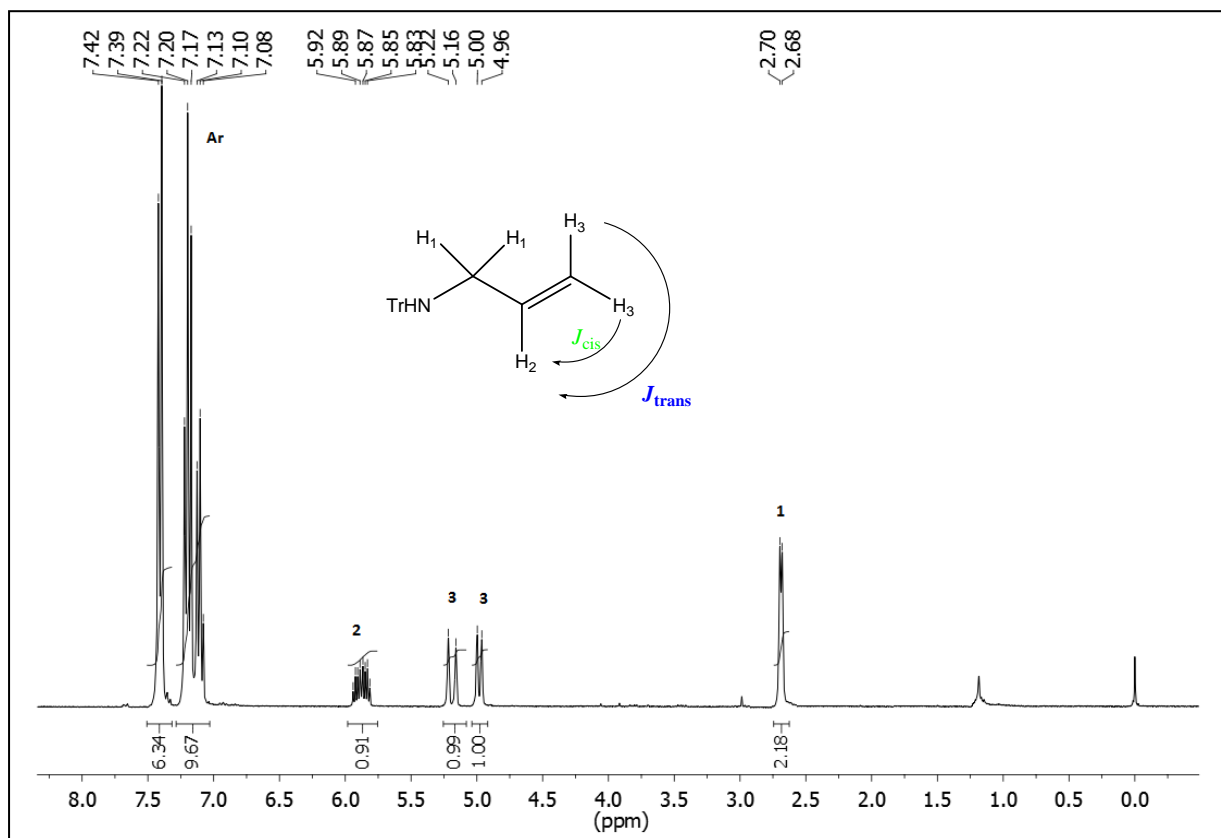
**Esquema 28:** (a) Produto de abertura do anel aziridínico. (b) Produto de substituição na cadeia lateral do anel aziridínico.

Na próxima etapa, foi realizada uma substituição nucleofílica com diferentes ânions calcogenolatos no intermediário (*S*)-4-metilbenzenossulfonato de (1-tritilaziridin-2-il)metila (**11**), levando à formação das respectivas calcogeno aziridinas **12a-j**, com rendimentos entre 23-78%. Para isto, primeiramente foi desenvolvido um estudo utilizando diferentes metodologias para clivagem reductiva da ligação Se-Se (Tabela 4).

Nesse sentido, com base no trabalho desenvolvido por Schneider e colaboradores para introdução de grupos contendo selênio em moléculas orgânicas, iniciou-se os estudos para síntese do 2-(fenilselenilmetil)-1-tritilaziridina (**12a**) seguindo as mesmas condições reacionais desenvolvidas pelos autores, que envolve a utilização de iodeto de índio(I), em diclorometano à temperatura ambiente (Linha 1).<sup>94</sup> Porém, decorrido o tempo reacional o produto de interesse **12a** não foi observado. No entanto, através da análise de RMN <sup>1</sup>H (Figura 14), foi possível verificar a formação do produto da abertura do anel aziridínico **67**.

No espectro de RMN <sup>1</sup>H do produto **67**, pode-se observar a presença de um dubleto em 2,69 ppm com integral relativa a 2H ( $J = 5,2$  Hz), correspondente aos hidrogênios (H-1). Em 4,98 ppm aparece um dubleto com integral relativa a 1H ( $J_{cis} = 10,3$  Hz), correspondente a um dos hidrogênios (H-3). Em 5,19 ppm surge um segundo dubleto com integral relativa a 1H ( $J_{trans} = 17,2$  Hz), correspondente ao outro hidrogênio (H-3). Nas regiões compreendidas entre 5,83 – 5,92 ppm observa-se a presença de um multipletto com integral relativa a 1H, referente

ao hidrogênio (H-2). Nas regiões compreendidas entre 7,08 – 7,20 ppm observa-se um multipletto com integral relativa a 9H, referente aos hidrogênios do sistema aromático provenientes do grupo tritila, bem como em 7.41 ppm aparece um dubleto ( $J = 7.8$  Hz) com integral relativa a 6 H, referente aos demais hidrogênios do sistema aromático.

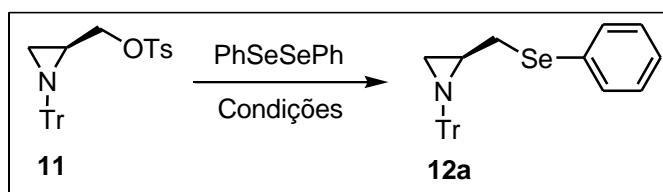


**Figura 14:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **67** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

Deste modo, buscou-se outra metodologia para a síntese do 2-(fenilselenilmetil)-1-tritilaziridina (**12a**). Para isto, foi investigado o método empregado por Ludtke e colaboradores para a síntese de selenocarboidratos derivados da *D*-galactose.<sup>34</sup> Nesta reação, a primeira etapa envolveu a geração *in situ* do nucleófilo fenilselenolato, a partir da clivagem redutiva do disseleneto de difenila **16a** com  $\text{NaBH}_4$ , em uma mistura 3:1 de THF:etanol, à temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida, o substrato tosilado **11** foi adicionado à solução e mantido sob refluxo. Empregando estas condições, o primeiro teste foi realizado à temperatura ambiente, fazendo-se o acompanhamento da reação de síntese do 2-(fenilselenilmetil)-1-tritilaziridina (**12a**) por CCD. Após 24 h, o produto **12a** foi obtido em rendimento de 51% (Linha 2). Em busca de melhores rendimentos, manteve-se a reação sob refluxo e após 12 h de reação o produto desejado foi obtido em rendimento de 74% (Linha 3).

No entanto, quando o sistema foi mantido sob refluxo durante 24 h, o produto **12a** foi obtido em rendimento de 75% (Linha 4). Os produtos isolados foram obtidos após purificação por cromatografia em alumina neutra. Cabe ainda ressaltar, que quando a purificação se procedeu por cromatografia em gel de sílica, o produto de abertura do anel aziridínico **67** foi observado.<sup>106</sup>

**Tabela 4:** Otimização das condições reacionais para síntese do 2-(fenilselenilmetil)-1-tritilaziridina (**12a**).



Linha	Redutor	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%) <sup>c</sup>
1 <sup>a</sup>	InI	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	t.a	—
2 <sup>b</sup>	NaBH <sub>4</sub>	THF/EtOH	24	t.a	51
3 <sup>b</sup>	NaBH <sub>4</sub>	THF/EtOH	12	66	74
4 <sup>b</sup>	NaBH <sub>4</sub>	THF/EtOH	24	66	75

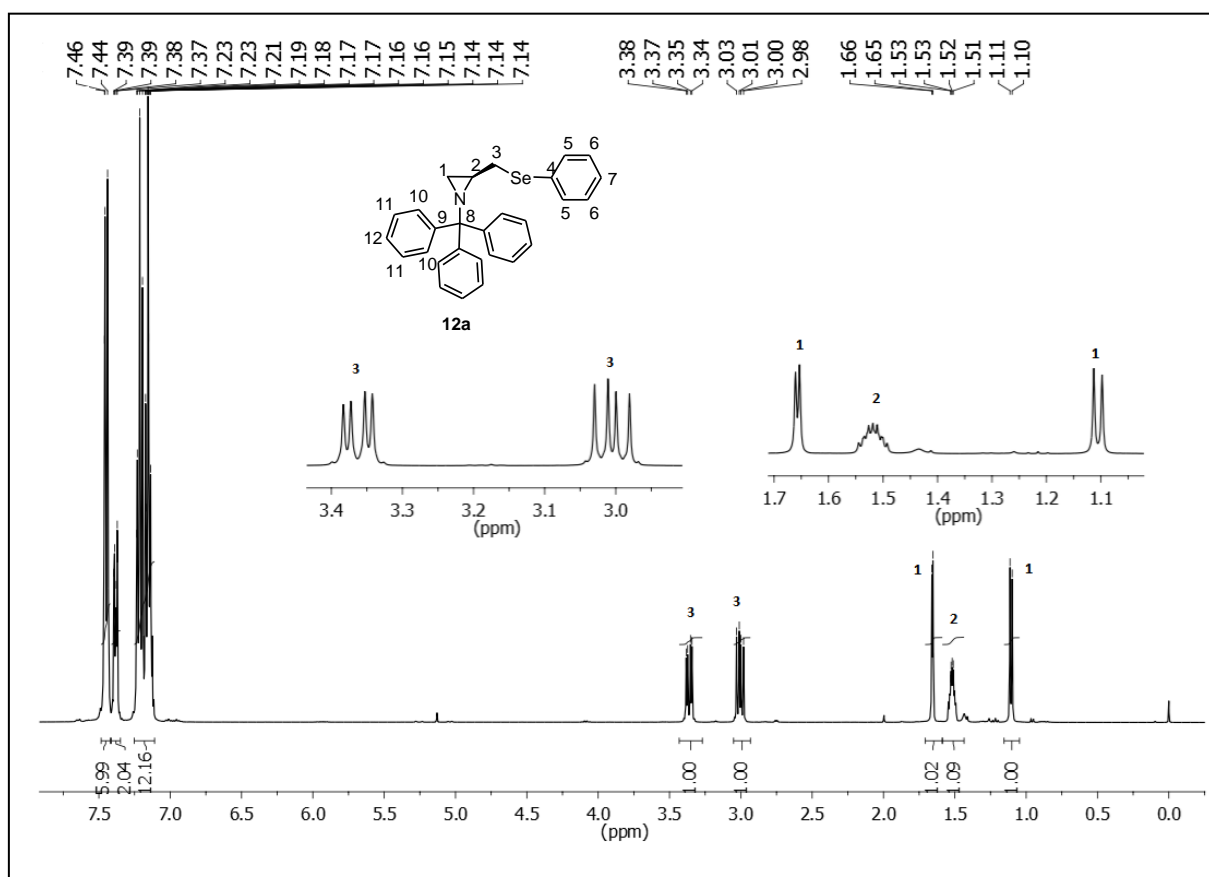
<sup>a</sup> A reação foi realizada com (S)-4-metilbenzenossulfonato de (1-tritilaziridin-2-il)metila (**11**) (0,5 mmol), InI (0,5 mmol), disseleneto de difenila **16a** (0,5 mmol) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). <sup>b</sup> As reações foram realizadas com (S)-4-metilbenzenossulfonato de (1-tritilaziridin-2-il)metila (**11**) (1,0 mmol), disseleneto de difenila **16a** (0,5 mmol), NaBH<sub>4</sub> (0,75 mmol), THF:EtOH (3:1) e sob atmosfera de nitrogênio. <sup>c</sup> Rendimento isolado.

A seguir será discutida, a título de exemplo, a atribuição de sinais nos espectros de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C (Figuras 15 e 16) para o composto **12a**, como exemplo das calcogeno aziridinas.

No espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **12a** (Figura 15), observa-se um dubleto em 1,11 ppm com integral relativa a 1H ( $J= 6,1$ ), correspondente a um dos hidrogênios (H-1) do sistema aziridínico. Como estes hidrogênios são vizinhos a um estereocentro são denominados diastereotópicos e apresentam desdobramento de sinais. Em 1,66 ppm aparece o segundo dubleto com integral relativa a 1H ( $J= 3,0$ ) referente ao outro (H-1). Nas regiões compreendidas entre 1,49 – 1,54 ppm observa-se a presença de um multipletto com integral relativa a 1H, referente ao hidrogênio (H-2). Em 3,01 ppm aparece um duplo dubleto com,

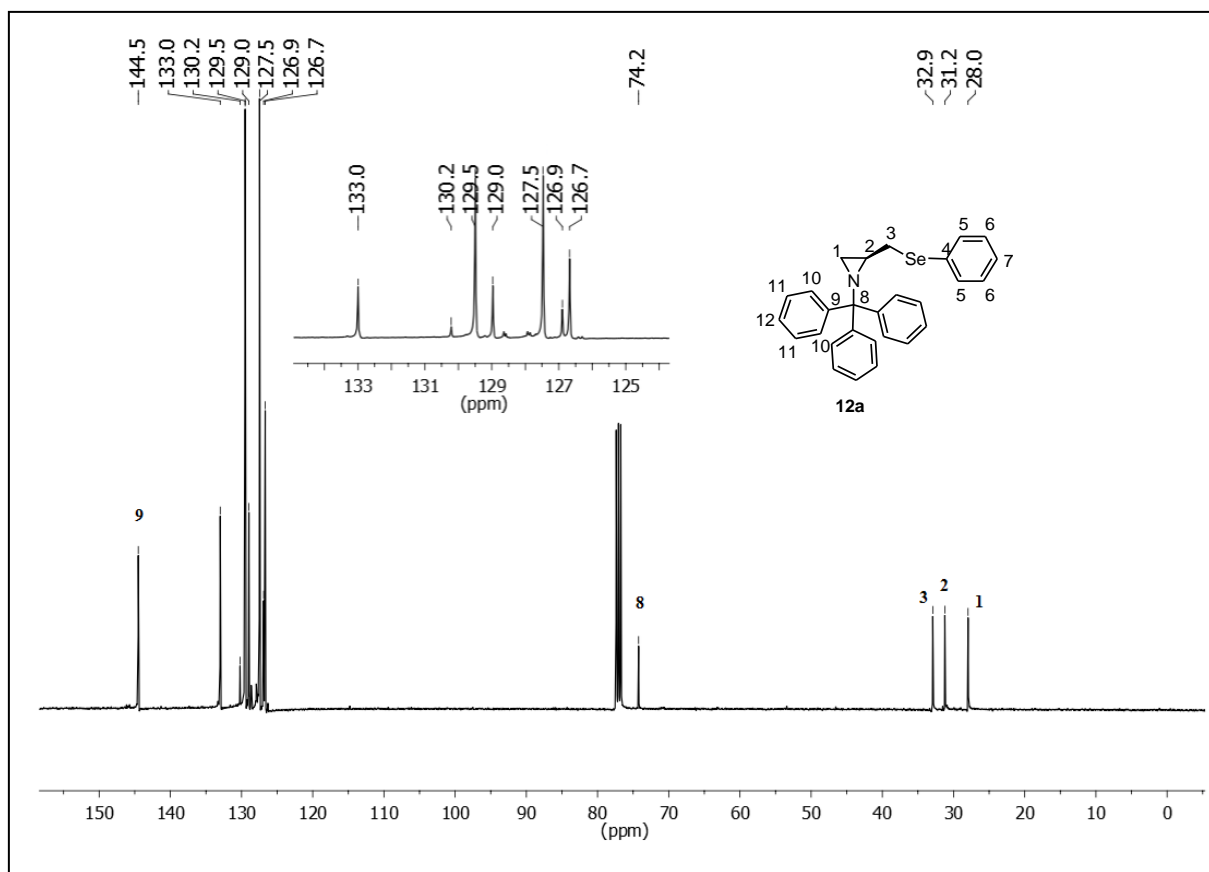
<sup>106</sup> Anand, R. V.; Pandey, G.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3975.

integral relativa a 1H ( $J= 12,1$ ;  $J= 7,6$ ) referente a um dos hidrogênios diastereotópicos (H-3) do CH<sub>2</sub> ligado ao anel aziridínico. Em 3,36 ppm observa-se o um outro duplo dubleto com integral relativa a 1H ( $J= 12,1$ ;  $J= 4,2$  Hz), referente ao segundo hidrogênio (H-3). Nas regiões compreendidas entre 7,39 – 7,14 ppm observa-se a presença de dois multipletos referentes aos hidrogênios ligados aos anéis aromáticos, com integral relativa a 14H, bem como em 7,45 ppm observa-se a presença de um dubleto com integral relativa a 6H ( $J= 7,2$ ) referente aos hidrogênios (H-10) provenientes das três fenilas do grupo protetor tritila.



**Figura 15:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **12a** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

No espectro de RMN <sup>13</sup>C de **12a** (Figura 16) observam-se os sinais referentes aos carbonos (C-1) em 28,0 ppm, (C-2) em 31,2 ppm e (C-3) em 32,9 ppm. O carbono pertencente ao grupo protetor tritila (C-8) ligado ao nitrogênio se encontra em 74,2 ppm. Na região compreendida entre 126,7 – 144,5 ppm, observam-se oito sinais referentes aos demais carbonos dos anéis aromáticos.



**Figura 16:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **12a** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

Tendo-se as condições reacionais ideais (Tabela 4, Linha 3), estendeu-se o protocolo para os demais calcogenolatos e os produtos desejados foram alcançados em rendimentos de bons a moderados (Tabela 5). Este protocolo permitiu a síntese de aril calcogeno aziridinas e alquil calcogeno aziridina.

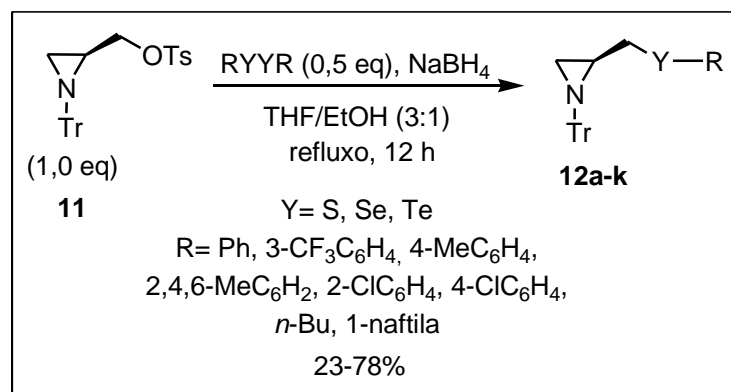
Inicialmente, variaram-se os substituintes dos diaril disselenetos, utilizando substituintes doadores e retiradores de elétrons. Quando a reação foi realizada com 4-metil-difenil disseleneto **16b** (Linha 2) e 2,4,6-trimetil- difenil disseleneto **16g** (Linha 4), sendo o metil um grupo doador de elétrons, os produtos **12b** e **12g** foram obtidos em rendimentos menores comparados aos produtos **12f** e **12h** (Linhas 3 e 5), que possuem grupos retiradores de elétrons.

Para ampliar este estudo, também foi testada a reação com o disseleneto de 1,2-dibutila **16i** (Linha 6). A reação foi acompanhada por CCD, sendo observada a formação do produto **12f** e também o produto **67** indesejado, proveniente da reação de abertura do anel aziridínico. A fim de verificar a influência estérica do grupo R do disseleneto, realizou-se uma reação utilizando o disseleneto de 1,2-di(naftalen-1-il) **16j** (Linha 7). Porém, o baixo

rendimento do produto observado nesta reação, comparado com o maior rendimento na reação com disseleneto de difenila **16a** (Linha 1), pode ser atribuído ao maior impedimento estérico durante o ataque nucleofílico do selenolato de 1-naftila.

Posteriormente, foi estudada a influência do átomo de calcogênio nestas reações de substituição nucleofílica. No entanto, quando a reação foi realizada com dissulfeto de difenila **16d** (Linha 8), o produto foi obtido em rendimento inferior, devido a menor nucleofilicidade do ânion tiolato, comparada com o ânion selenolato, gerado a partir do disseleneto de difenila **16a** (Linha 1). No entanto, a reação se mostrou bastante eficiente com nucleófilos de enxofre contendo os grupos 2-cloro (Linha 9) e 3-trifluorometil (Linha 10), onde os produtos foram obtidos com rendimentos de 71% e 69%, respectivamente.

Para estender ainda mais o escopo reacional, verificou-se a versatilidade desta metodologia com nucleófilo de telúrio, gerado a partir do ditelureto de difenila **12e** (Linha 11). A reação foi acompanhada por CCD, e o produto foi comprovado através da técnica de RMN  $^1\text{H}$ . Contudo, para este último não foi possível realizar a purificação por cromatografia em alumina neutra, já que se observou no espectro de RMN  $^1\text{H}$  sua decomposição.

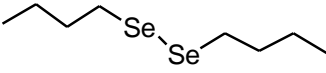
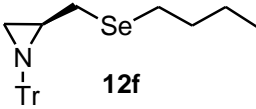
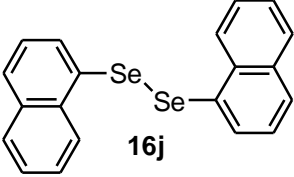
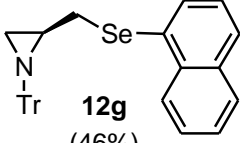
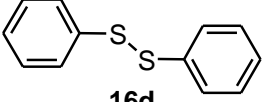
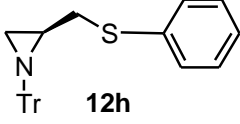
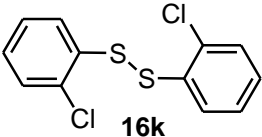
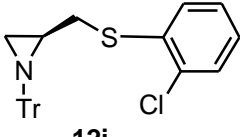
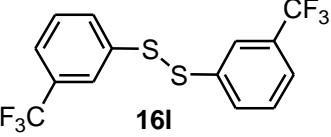
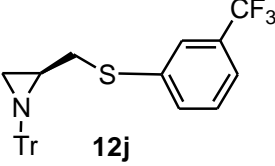
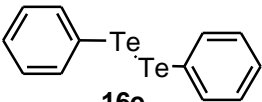
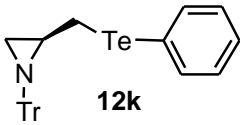
**Tabela 5:** Avaliação do escopo reacional na síntese das calcogeno aziridinas **12a-k**.<sup>a</sup>

Linha	Dicalcogeneto	Produto (Rendimento) <sup>b</sup>
1		 <b>12a</b> (71%)
2		 <b>12b</b> (31%)
3		 <b>12c</b> (78%)
4		 <b>12d</b> (44%)
5		 <b>12e</b> (66%)

<sup>a</sup> As reações foram realizadas com (*S*)-4-metilbenzenossulfonato de (1-tritilaziridin-2-il)metila (**11**) (1,0 mmol), dicalcogenetos **16a-l** (0,5 mmol), NaBH<sub>4</sub> (0,75 mmol), THF:EtOH (3:1), sob atmosfera de nitrogênio e refluxo por 12 h. <sup>b</sup> Rendimento isolado.

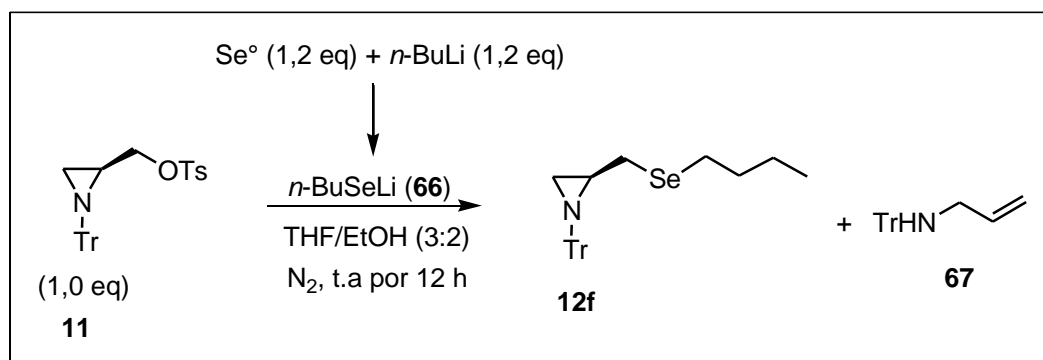


Tabela 5: Continuação.

Linha	Dicalcogeneto	Produto (Rendimento) <sup>b</sup>
6	 <b>16i</b>	 <b>12f</b> (23%)
7	 <b>16j</b>	 <b>12g</b> (46%)
8	 <b>16d</b>	 <b>12h</b> (49%)
9	 <b>16k</b>	 <b>12i</b> (71%)
10	 <b>16l</b>	 <b>12j</b> (69%)
11	 <b>16e</b>	 <b>12k</b> (---)

<sup>a</sup> As reações foram realizadas com (*S*)-4-metilbenzenossulfonato de (1-tritilaziridin-2-il)metila (**11**) (1,0 mmol), dicalcogeneto **16a-l** (0,5 mmol), NaBH<sub>4</sub> (0,75 mmol), THF:EtOH (3:1), sob atmosfera de nitrogênio e refluxo por 12 h. <sup>b</sup> Rendimento isolado.

Devido ao baixo rendimento do produto **12f** (Tabela 5, Linha 6) a reação da (*S*)-4-metilbenzenossulfonato de (1-tritilaziridin-2-il)metila (**11**), com disseleneto de *n*-butil lítio **66**,<sup>98</sup> foi realizada (Esquema 29). Neste caso, a reação ocorreu com a formação quase exclusiva do produto da abertura do anel aziridínico **67**.



Esquema 29: Substituição nucleofílica a partir do seleneto de *n*-butil lítio.<sup>98</sup>

Na tabela abaixo estão listados os dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  das calcogeno aziridinas **12a-j**.

**Tabela 6:** Dados espectrais dos calcogeno aziridinas **12**.

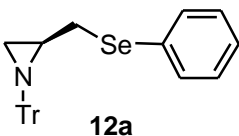
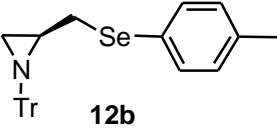
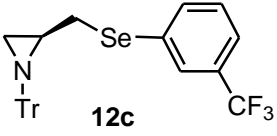
Calcogenos 1H-Benzimidazóis	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) $J(\text{Hz})/300\text{MHz}$	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) $J(\text{Hz})/75\text{MHz}$
 <p><b>12a</b></p>	<p><math>J</math> (400 MHz), <math>\delta</math>: 1,11 (d, <math>J = 6,1</math> Hz, 1H); 1,49 – 1,54 (m, 1H); 1,66 (d, <math>J = 3,0</math> Hz, 1H); 3,01 (dd, <math>J = 12,1; 7,6</math> Hz, 1H); 3,36 (dd, <math>J = 12,1; 4,2</math> Hz, 1H); 7,23 – 7,14 (m, 12H); 7,39 – 7,37 (m, 2H); 7,45 (d, <math>J = 7.2</math> Hz, 6H).</p>	<p><math>J</math> (100 MHz), <math>\delta</math>: 28,0; 31,2; 32,9; 74,2; 126,7; 126,9; 127,5; 129,0 129,4; 130,2; 133,0; 144,5</p>
 <p><b>12b</b></p>	<p><math>\delta</math>: 1,11 (d, <math>J = 6.1</math> Hz, 1H); 1,57 – 1,47 (m, 1H); 1,65 (d, <math>J = 3.0</math> Hz, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,97 (dd, <math>J = 12,1; 7,8</math> Hz, 1H); 3,34 (dd, <math>J = 12,0; 4,2</math> Hz, 1H); 7,01 (d, <math>J = 8.3</math> Hz, 2H); 7,33 – 7,19 (m, 11H); 7,45 (d, <math>J = 6.7</math> Hz, 6H).</p>	<p><math>\delta</math>: 21,0; 27,8; 31,5; 32,9; 74,0; 126,5; 127,3; 128,5; 129,4; 129,7; 133,5; 136,9; 144,4.</p>
 <p><b>12c</b></p>	<p><math>J</math> (400 MHz), <math>\delta</math>: 1,14 (d, <math>J = 6,1</math> Hz, 1H); 1,58 – 1,45 (m, 1H); 1,69 (d, <math>J = 2,9</math> Hz, 1H); 3,06 (dd, <math>J = 12,2; 7,3</math> Hz, 1H); 3,37 (dd, <math>J = 12,1; 4,3</math> Hz, 1H); 7,26 – 7,13 (m, 10H); 7,41 (d, <math>J = 7.8</math> Hz, 1H); 7,46 (d, <math>J = 7.6</math> Hz, 6H); 7,52 (d, <math>J = 7.8</math> Hz, 1H); 7,64 (s, 1H).</p>	<p><math>J</math> (100 MHz), <math>\delta</math>: 28,2; 31,6; 33,0; 74,6; 124,0 (q, <math>^1J_{\text{C-F}} = 271,2</math> Hz, Ar); 123,9 (q, <math>^3J_{\text{C-F}} = 3,7</math> Hz, Ar); 127,1; 127,8; 129,5 (q, <math>^3J_{\text{C-F}} = 3,8</math> Hz, Ar); 129,5; 129,8; 131,5 (q, <math>^2J_{\text{C-F}} = 271,2</math> Hz, Ar); 131,8; 136,2; 144,7.</p>

Tabela 7: Continuação.

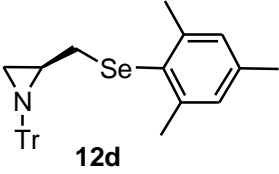
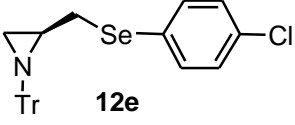
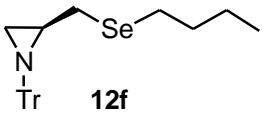
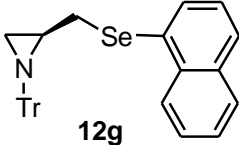
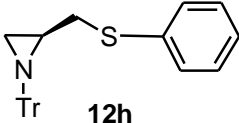
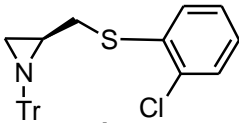
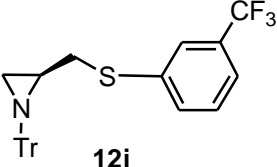
Calcogenos 1H-Benzimidazóis	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) J(Hz)/300MHz	RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) J(Hz)/75MHz
 <p><b>12d</b></p>	<p>δ: 1,03 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H); 1,47 – 1,39 (m, 1H); 1,51 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H); 2,23 (s, 3H); 2,42 (s, 6H); 2,69 (dd, <i>J</i> = 11,7; 8,3 Hz, 1H); 3,14 (dd, <i>J</i> = 11,6; 3,8 Hz, 1H); 6,85 (s, 2H); 7,25 – 7,17 (m, 9H); 7,43 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 6H).</p>	<p>δ: 20,9; 24,4; 27,6; 30,9; 33,2; 74,1; 126,6; 127,3; 128,3; 129,4; 138,0; 143,1; 144,4.</p>
 <p><b>12e</b></p>	<p>δ: 1,04 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H); 1,49 – 1,32 (m, 1H), 1,58 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H); 2,92 (dd, <i>J</i> = 12,1; 7,5 Hz, 1H); 3,26 (dd, <i>J</i> = 12,1; 4,3 Hz, 1H); 7,25 – 7,06 (m, 13H); 7,36 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 6H).</p>	<p>δ: 26,9; 30,5; 31,8; 73,2; 125,7; 126,5; 127,2; 128,1; 128,4; 132,2; 133,5; 144,3.</p>
 <p><b>12f</b></p>	<p>δ: 0,80 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H); 1,10 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H); 1,31 – 1,21 (m, 2H), 1,45 – 1,36 (m, 1H); 1,57 – 1,43 (m, 2H); 1,64 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H); 2,44 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H); 2,55 (dd, <i>J</i> = 12,2; 8,4 Hz, 1H); 3,02 (dd, <i>J</i> = 12,2; 3,8 Hz, 1H); 7,21 – 7,10 (m, 9H); 7,41 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H).</p>	<p>δ: 13,7; 23,1; 24,0; 27,0; 28,0; 32,8; 33,5; 74,3; 126,7; 127,5; 129,5; 144,6.</p>

Tabela 8: Continuação.

Calcogenos 1 <i>H</i> - Benzimidazóis	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) <i>J</i> (Hz)/300MHz	RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) <i>J</i> (Hz)/75MHz
 <b>12g</b>	δ: 1,04 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H); 1,53 – 1,43 (m, 1H); 1,60 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H); 3,04 (dd, <i>J</i> = 12,0; 7,3 Hz, 1H); 3,36 (dd, <i>J</i> = 12,0; 4,4 Hz, 1H); 7,29 – 7,16 (m, 10H); 7,48 – 7,40 (m, 8H); 7,77 – 7,67 (m, 3H); 8,31 – 8,28 (m, 1H).	δ: 27,9; 31,6; 33,0; 74,2; 125,8; 126,2; 126,7; 127,5; 127,8; 128,5; 128,6; 129,5; 133,0; 133,9; 134,5; 144,5.
 <b>12h</b>	δ: 1,05 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H); 1,49 – 1,35 (m, 1H); 1,63 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H); 2,96 (dd, <i>J</i> = 13,2; 7,2 Hz, 1H); 3,33 (dd, <i>J</i> = 13,1; 4,3 Hz, 1H); 7,20 – 7,05 (m, 13H); 7,38 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 6H).	δ: 27,5; 32,3; 37,4; 74,3; 126,2; 126,8; 127,6; 129,0; 129,6; 129,8; 136,5; 144,6.
 <b>12i</b>	δ: 1,16 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H); 1,55 – 1,48 (m, 1H); 1,76 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H); 3,06 (dd, <i>J</i> = 12,9; 7,3 Hz, 1H); 3,44 (dd, <i>J</i> = 12,9; 4,0 Hz, 1H); 7,33 – 7,09 (m, 13H); 7,49 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H).	δ: 27,2; 31,4; 35,6; 74,0; 126,7; 127,0; 127,5; 128,0; 128,4; 129,0; 129,4; 129,6; 135,7; 144,3.
 <b>12j</b>	δ: 1,17 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H); 1,53– 1,47 (m, 1H); 1,74 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H); 3,09 (dd, <i>J</i> = 13,2; 6,9 Hz, 1H); 3,41 (dd, <i>J</i> = 13,2; 4,4 Hz, 1H); 7,20 – 7,31 (m, 10H); 7,34 (s, 1H); 7,38 – 7,41 (m, 2H); 7,46 – 7,49 (m, 6H).	δ: 27,4; 32,0; 36,9; 74,3; 123,9 (q, <sup>1</sup> <i>J</i> <sub>C-F</sub> = 271,8 Hz, Ar); 122,6 (q, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>C-F</sub> = 3,8 Hz, Ar); 125,6 (q, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>C-F</sub> = 3,8 Hz, Ar); 126,8; 127,6; 129,2; 129,5; 131,2 (q, <sup>2</sup> <i>J</i> <sub>C-F</sub> = 32,3 Hz, Ar); 132,3; 138,2; 144,4.

## **Capítulo 4**

### **Conclusões**

#### 4. CONCLUSÕES

Levando-se em consideração os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, podem-se fazer algumas conclusões frente ao estudo realizado.

As estratégias sintéticas visando a preparação de moléculas de interesse biológico contendo grupos organocalcogênicos desenvolvidas no decorrer do trabalho tiveram bons resultados, em termos de rendimentos e versatilidade. Foi possível concluir a síntese de quinze compostos inéditos, incluindo benzimidazóis e aziridinas, empregando rotas sintéticas simples a partir de matérias primas de baixo custo e facilmente obtidas.

Na primeira parte do trabalho em que foi realizada a síntese de calcogeno 1*H*-benzimidazóis (**5a-e**), onde a metodologia se mostrou bastante versátil visto que foi possível empregar espécies nucleofílicas de enxofre, selênio e telúrio, contendo grupos retiradores e doadores de elétron em suas porções arílicas.

A segunda parte do trabalho contemplou a síntese de calcogeno aziridinas **12a-j**, onde a metodologia empregada também se mostrou versátil, pois foi possível inserir espécies nucleofílicas de selênio e enxofre na cadeia lateral da 4-metilbenzenossulfonato de (*S*)-(1-tritilaziridin-2-il)metila (**11**). Além disso, foi possível utilizar substituintes doadores e retiradores de elétrons na porção arílica dos calcogenolatos. Cabe ainda ressaltar que a estratégia sintética aplicada apresentou regioseletividade, levando a formação exclusiva de aziridinas substituídas na cadeia lateral, mantendo configuração *S* do estereocentro inicial. Com exceção para reação de formação do 2-(butilselenilmetil)-1-tritilaziridina (**12f**), em que houve a formação do produto proveniente da abertura do anel aziridínico **67**.

## **Capítulo 5**

### **Procedimiento Experimental**



## 5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

### 5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Os reagentes foram obtidos comercialmente e os solventes foram secos através de métodos clássicos.<sup>107</sup> As reações foram acompanhadas por análise cromatográfica em camada delgada (CCD) Merck com 0.2 mm de sílica gel 60 F<sub>254</sub> com indicador UV, e a revelação foi realizada em câmara com luz ultravioleta, cuba de iodo e solução ácida de vanilina. As cromatografias em coluna foram realizadas com sílica gel 60 (70 – 230 mesh) e alumina neutra, usando como eluente um solvente ou mistura de solventes apropriados.

As análises de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram realizadas utilizando espectrômetros Varian VNMRS-300 (75) MHz, Inova-300 (75) MHz e Bruker 400 (100) MHz, tendo como solvente clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>), dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d<sub>6</sub>), e empregando tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS) utilizado como padrão interno para os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e em relação ao CDCl<sub>3</sub> para os espectros de RMN de <sup>13</sup>C, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, q = quarteto, m = multipletto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (*J*) expressa em Hertz (Hz).

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos em um aparelho Bruker BioApex 70e (Bruker Daltonics, Billerica, EUA). Operando em modo ESI (Íon Eletron Spray Ionization) do Institut of Plant Biochemistry (Halle-Saale, Alemanha).

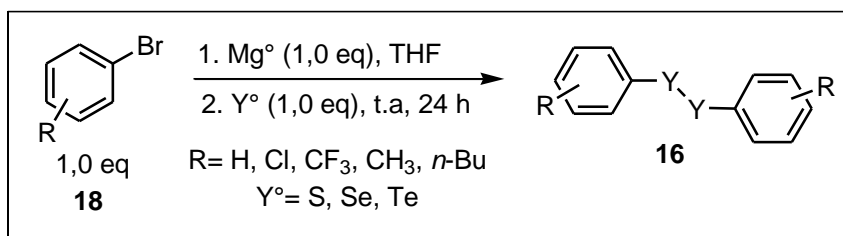
As temperaturas de fusão foram analisadas utilizando microscópio óptico de luz polarizada Olympus BX-43 equipado com Hot Stage FP90 Mettler Toledo FP82HT. E a nomenclatura dos compostos foi dada baseando-se no programa ChemDraw Ultra 8.0 (ChemOffice 2004).

As análises de rotação óptica para os compostos quirais foram realizadas utilizando polarímetro Perkin Elmer 341, equipado com lâmpada de sódio, precisão de 0,05 graus, em cubeta de 50 e 100 mm de comprimento.

<sup>107</sup> Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of laboratory chemicals*; 4th ed.; Butterworth Heinemann, 1997.

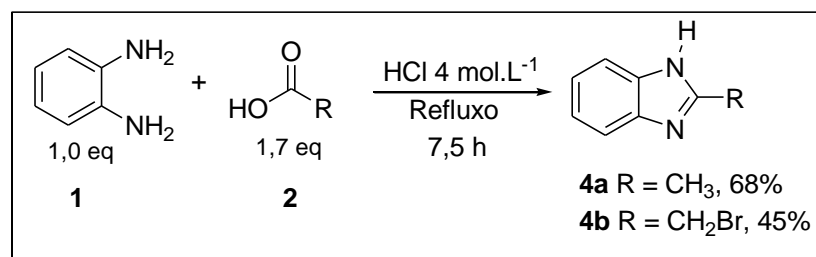
## 5.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

### 5.2.1 Procedimento para síntese dos dicalcogenetos de diorganoíla.



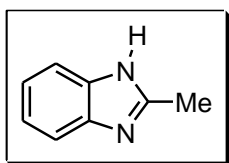
Em um balão de duas bocas de 250 mL acoplado a um condensador de refluxo foram adicionados Mg metálico (20 mmol) e  $\text{I}_2$ . O balão foi então flambado sob atmosfera de  $\text{N}_2$ , esperou-se esfriar o sistema e adicionou-se THF seco (80 mL). Em seguida o brometo de arila (20 mmol) foi adicionado, gota-a-gota, até o consumo do magnésio. A espécie de calcogênio elementar (20 mmol) foi então adicionada, lentamente, e a reação foi mantida sob agitação a t.a por 24 h. Decorrido este tempo uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  foi adicionada lentamente, e a solução foi mantida sob atmosfera aberta para a oxidação. Foi realizada a extração com acetato de etila (3x 200 mL), em seguida a fase orgânica foi lavada diversas vezes com solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , e então seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrada sob pressão reduzida.

### 5.2.2 Procedimento para síntese dos 2-metil-1H-benzimidazol (4a) e 2-bromometil-1H-benzimidazol (4b).<sup>55</sup>

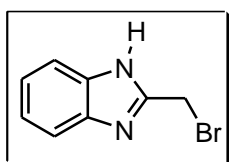


Em um balão de duas bocas de 50 mL acoplado a um condensador de refluxo foram adicionados 1,2- diaminobenzeno (1,0 mmol), o respectivo ácido carboxílico (1,7 mmol), e uma solução de ácido clorídrico 4 mol.L<sup>-1</sup>(10 mL). A mistura reacional foi aquecida à

temperatura de refluxo por 7,5 h. Decorrido esse tempo, a mistura reacional foi neutralizada com solução saturada de  $K_2CO_3$ , a 0 °C. O precipitado foi filtrado e lavado com água destilada e seco em dessecador. O sólido foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel, utilizando hexano:acetato de etila (60:40) como mistura eluente.

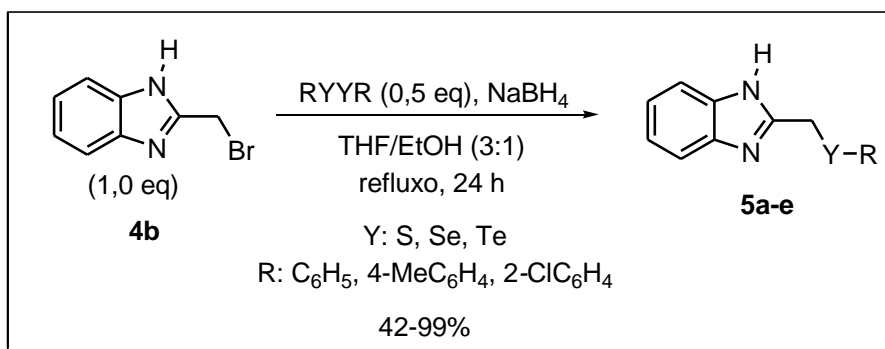


**2-Metil-1H-benzimidazol (4a):** Rendimento: 0,0898 g (68%); sólido marrom. P.f.: 173,3 °C. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2,50 (s, 3H); 7,13 – 7,11 (m, 2H); 7,48 – 7,46 (m, 2H). APT (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 15,3; 122,5; 127,7; 129,7; 151, 3.



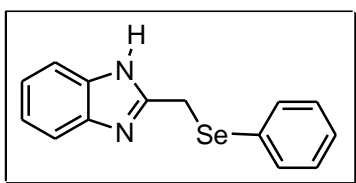
**2-Bromometil-1H-benzimidazol (4b):** Rendimento: 0,0944 g (45%); sólido amarelo. P.f.: 120,7 °C. RMN  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 4,98 (s, 2H); 7,28 – 7,25 (m, 2H); 7,61 – 7,59 (m, 2H); 12,27 (s, N-H). RMN  $^{13}C$  (75,5 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 38,3; 115,2; 122,2; 138,5; 149,5.

### 5.2.3 Procedimento para a síntese dos calcogeno 1H-benzimidazóis (5a-e).



Em um balão de duas bocas de 25 mL, sob atmosfera de nitrogênio, munido de agitação magnética, foi adicionado o respectivo dicalcogeneto (0,5 mmol), borohidreto de sódio (0,75 mmol) e THF (7,5 mL). A essa solução foi adicionado, gota a gota, etanol anidro (2,5 mL) e a solução transparente formada foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos. Decorrido este período, a solução do 2-bromometil-1H-benzo[d]imidazol **4b** (1,0 mmol) solubilizada em EtOH foi adicionada lentamente sobre a mistura reacional. Então, a mistura resultante permaneceu sob refluxo por 24 h. Após este tempo, lavou-se a mistura reacional com solução saturada de  $NH_4Cl$  (2x 20 mL) e extraiu-se com diclorometano (3x 20 mL). A fase orgânica foi separada, seca sobre  $Na_2SO_4$  anidro e concentrada sob pressão reduzida. O

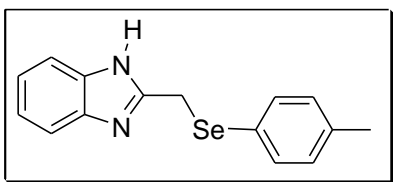
produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel, utilizando hexano:acetato de etila (70:30) como mistura eluente e obteve-se os calcogeno 1H-benzimidazóis **5a-e**.



**2-(Fenilselenilmetil)-1H-benzo[d]imidazol (5a):**

Rendimento: 0,116 g (81 %); sólido amarelo. P.f.: 86,3 °C.  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,30 (s, 2H); 7,52 – 7,43 (m, 4H), 7,26 – 7,19 (m, 5H). RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

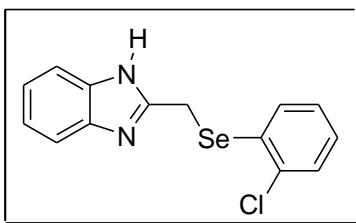
23,7; 115,0; 122,7; 127,9; 129,2; 129,4; 131,5, 133,1, 151,8.



**2-(4-Tolilselenilmetil)-1H-benzo[d]imidazol (5b):**

Rendimento: 0,1631 g (54 %); sólido amarelo. P.f.: 130,5°C.  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,31 (s, 3H); 4,26 (s, 2H); 7,39 – 7,36 (m, 2H); 7,25 – 7,21 (m, 4H); 7,08 – 7,05 (m,

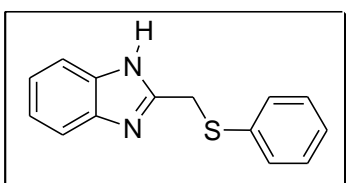
2H). RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 20,3; 23,2; 114,2; 121,8; 124,4; 129,4; 131,5; 133,0; 137,4; 151,5.



**2-((2-Clorofenilselenil)metil)-1H-benzo[d]imidazol (5c):**

Rendimento: 0,1835 g (57 %); sólido amarelo. P.f.: 145-148°C.  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,30 (s, 2H); 7,40 – 7,38 (m, 1H); 7,26 – 7,19 (m, 7H). RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

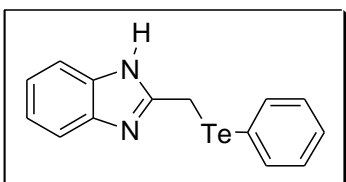
24,0; 115,0; 122,8; 126,9; 129,6; 134,3; 134,4; 134,4; 134,5; 138,6; 151,3.



**2-(Feniltiometil)-1H-benzo[d]imidazol (5d):**

Rendimento: 0,1010 g (42 %); sólido amarelo. P.f.: 130-132°C.  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,38 (s, 2H); 7,54 – 7,51 (m, 2H); 7,28 – 7,12 (m, 7H). RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 31,9;

115,1; 122,5; 126,7; 129,0; 129,1; 134,4; 151,0.

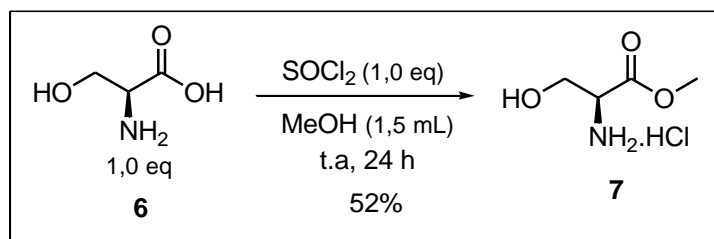


**2-(Feniltelanilmetil)-1H-benzo[d]imidazol (5e):**

Rendimento: 0,1662 g (99 %); sólido avermelhado. P.f.: 64-66°C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,52 (s, 2H); 7,80 – 7,76

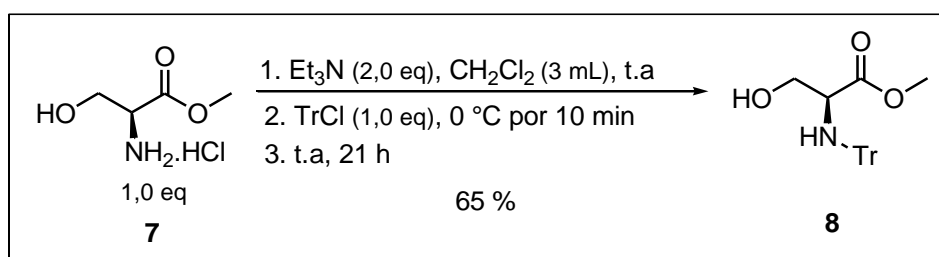
(m, 3H); 7,58 – 7,49 (m, 3H); 7,23 – 7,14 (m, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14,3; 114,3; 122,7; 127,9; 128,1; 129,3; 129,6; 137,6; 151,5.

### 5.2.4 Procedimento para a síntese do cloridrato do éster metílico da *L*-serina (**7**)<sup>102</sup>.



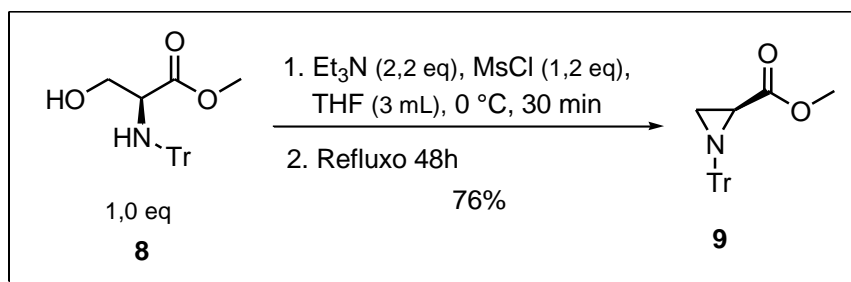
Em um balão de uma boca, munido de agitação magnética, contendo metanol anidro (1,5 mL), adicionou-se lentamente, a 0 °C, o cloreto de tionila (1,0 mmol). Em seguida, adicionou-se a *L*-serina **6** (1,0 mmol) em uma única etapa. Após total dissolução do aminoácido, deixou-se a mistura reacional sob agitação por uma noite e posteriormente evaporou-se o solvente. O produto bruto obtido foi purificado por recristalização com uma mistura de metanol: éter etílico, e os cristais obtidos foram lavados com éter etílico.

### 5.2.5 Procedimento para síntese do (*S*)-3-hidroxi-2-(trítiamino)propanoato de metila (**8**)<sup>102</sup>:



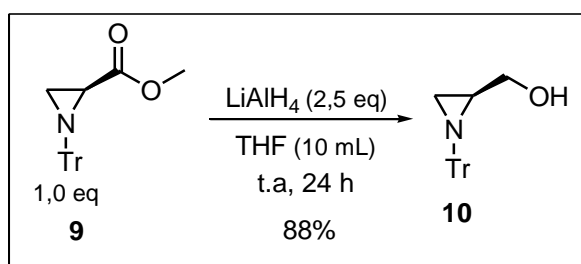
Em um balão de duas bocas sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se o cloridrato do éster metílico da *L*-serina **7** (1,0 mmol), diclorometano (3 mL) e trietilamina (2,0 mmol) à temperatura ambiente. Após a completa dissolução dos reagentes, resfriou-se a solução a 0 °C e então, adicionou-se em pequenas porções por 10 minutos o cloreto de trítia (1,0 mmol). A suspensão resultante foi aquecida à temperatura ambiente, mantendo-se a agitação por 21 h. Decorrido esse tempo, a solução resultante foi lavada com solução aquosa de ácido cítrico 10% (3x 30 mL) e água (2x 30 mL). A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por recristalização em metanol.

5.2.6 Procedimento para síntese do (S)-1-tritilaziridina-2-carboxilato de metila (**9**)<sup>103</sup>.



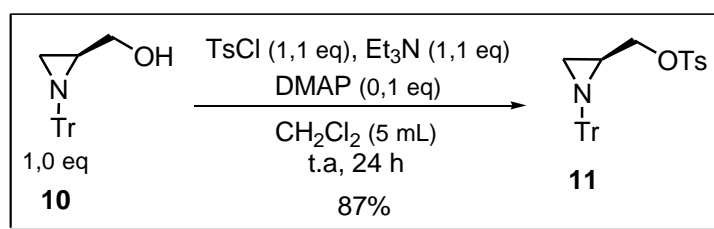
Em um balão de duas bocas sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionada lentamente, por 10 minutos, trietilamina (2,2 mmol) a uma solução em agitação do respectivo (S)-3-hidroxi-2-(tritilamino)propanoato de metila (**8**) (1,0 mmol) em THF (3 mL) a 0°C. Após, ainda a 0 °C, foi adicionado, gota a gota, por 2 minutos o cloreto de mesila (1,20 mmol) e assim deixou-se a mistura resultante em agitação por mais 30 minutos nesta temperatura e em seguida sob refluxo por 48 h. Decorrido este período, removeu-se o solvente sob pressão reduzida, dissolveu-se o resíduo com acetato de etila (60 mL) e lavou-se a mistura resultante com solução aquosa de ácido cítrico 10% (3x 20 mL), seguido de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x 20 mL). A solução resultante foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto obtido foi purificado por recristalização em metanol.

5.2.7 Procedimento para síntese do (S)-(1-tritilaziridin-2-il)metanol (**10**)<sup>104</sup>.

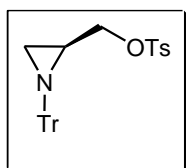


Em um balão de duas bocas sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado a (S)-1-tritilaziridina-2-carboxilato de metila (**9**) (1,0 mmol) e o THF (10 mL), seguido do LiAlH<sub>4</sub> (2,5 mmol) em pequenas porções, à temperatura ambiente, e a mistura permaneceu sob agitação por 24 h. Decorrido este período, uma solução de NaOH 2 mol.L<sup>-1</sup> foi adicionada, gota a gota, a 0 °C. A mistura reacional foi então filtrada sob celite e lavada com éter etílico e posteriormente seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto foi usado sem purificação para outra etapa.

5.2.8 Procedimento para síntese do (*S*)-4-metilbenzenossulfonato de (1-tritilaziridin-2-il)metila (**11**)<sup>104</sup>.



Em um balão de duas bocas sob atmosfera de nitrogênio, contendo o (*S*)-(1-tritilaziridin-2-il) metanol **10** (1,0 mmol) e diclorometano (5 mL), foi adicionado trietilamina (1,1 mmol), cloreto de tosilato (1,1 mmol) e dimetilaminopiridina (DMAP) (0,1 mmol) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada por uma noite. Passado o tempo reacional, a mistura foi lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente removido sob pressão reduzida.



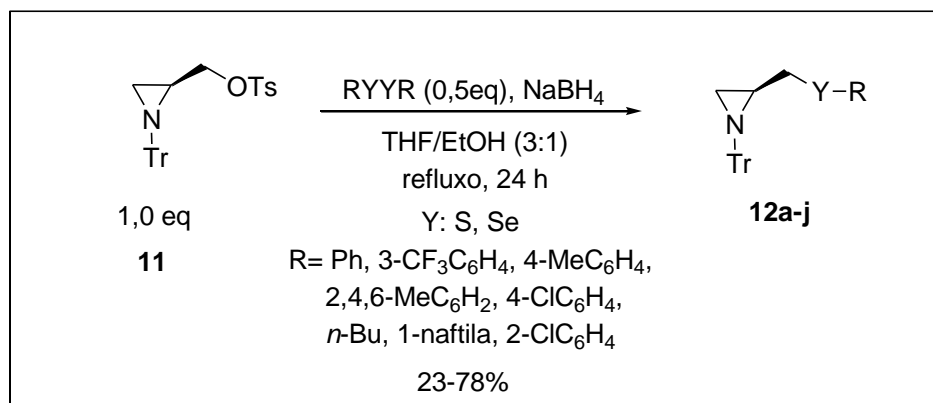
**(*S*)-4-metilbenzenossulfonato de (1-tritilaziridin-2-il)metila (**11**):**

Rendimento: 0,265 g (92 %); sólido amarelo.  $[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$  (*c* 1, AcOEt).

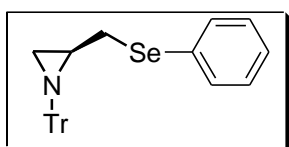
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,04 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H); 1,47 – 1,53 (m, 1H); 1,62 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 2,39 (s, 3H); 4,06 (dd, *J* = 10,5; 5,5 Hz, 1H);

4,32 (dd, *J* = 10,5; 5,5 Hz, 1H); 7,14 – 7,68 (m, 19H). RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 21,1; 25,5; 30,5; 72,5; 73,8; 126,8; 127,5; 127,9; 129,3; 129,9; 133,2; 144,0; 144,7.

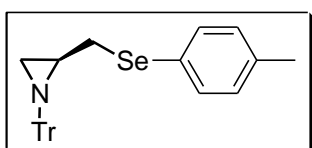
5.2.9 Procedimento para a síntese dos calcogeno aziridinas **12a-j**



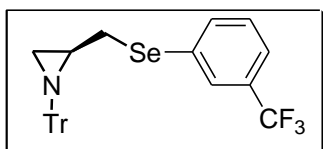
Em um balão de duas bocas de 25 mL, sob atmosfera de nitrogênio, munido de agitação magnética, foi adicionado o dicalcogeneto (0,5 mmol), borohidreto de sódio (0,75 mmol) e o THF (7,5 mL). A essa solução foi adicionado, gota a gota, etanol previamente anidro (2,5 mL) e a solução transparente formada foi agitada à temperatura ambiente por 20 minutos. Após, foi adicionado lentamente uma solução do (S)-4-metilbenzenossulfonato de (1-tritilaziridin-2-il)metila (**11**) (1,0 mmol) em THF, deixando a mistura reagir por aproximadamente 12 h sob refluxo em THF. Após esse tempo, a reação foi lavada com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2x 30 mL) e foi extraída com diclorometano (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de alumina neutra, utilizando éter de petróleo:éter etílico (97:3) como mistura eluente.



**2-(Fenilselenilmetil)-1-tritilaziridina (12a):** Rendimento: 0,342 g (74 %); óleo amarelo.  $[\alpha]_D^{20} = -5,4^\circ$  (*c* 1, AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,11 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H); 1,49 – 1,54 (m, 1H); 1,66 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 3,01 (dd, *J* = 12,1; 7,6 Hz, 1H); 3,36 (dd, *J* = 12,1; 4,2 Hz, 1H); 7,23 – 7,14 (m, 12H); 7,39 – 7,37 (m, 2H); 7,45 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 28,0; 31,2; 32,9; 74,2; 126,7; 126,9; 127,5; 129,0 129,4; 130,2; 133,0; 144,5



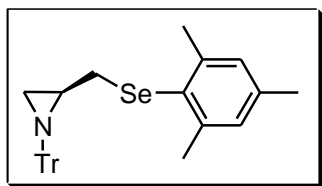
**2-(4-Tolilselenilmetil)-1-tritilaziridina (12b):** Rendimento: 0,073 g (31%); óleo amarelo.  $[\alpha]_D^{20} = -2,5^\circ$  (*c* 1, AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,11 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H); 1,57 – 1,47 (m, 1H); 1,65 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,97 (dd, *J* = 12,1; 7,8 Hz, 1H); 3,34 (dd, *J* = 12,0; 4,2 Hz, 1H); 7,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,33 – 7,19 (m, 11H); 7,45 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 21,0; 27,8; 31,5; 32,9; 74,0; 126,5; 127,3; 128,5; 129,4; 129,7; 133,5; 136,9; 144,4.



**2-((3-(Trifluorometil)fenilselenil)metil)-1-tritilaziridina (12c):** Rendimento: 0,202 g (78 %); óleo amarelo.  $[\alpha]_D^{20} = -4,6^\circ$  (*c* 1, AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,14 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H); 1,58 – 1,45 (m, 1H); 1,69 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H); 3,06 (dd, *J* = 12,2; 7,3 Hz, 1H); 3,37 (dd, *J* = 12,1; 4,3 Hz, 1H); 7,26 – 7,13 (m, 10H); 7,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 6H); 7,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,64 (s, 1H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 28,2; 31,6; 33,0; 74,6;

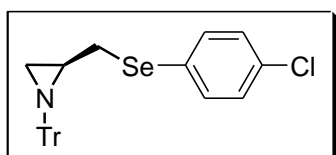


124,0 (q,  $^1J_{C-F}$  = 271,2 Hz, Ar); 123,9 (q,  $^3J_{C-F}$  = 3,7 Hz, Ar); 127,1; 127,8; 129,5 (q,  $^3J_{C-F}$  = 3,8 Hz, Ar); 129,5; 129,8; 131,5 (q,  $^2J_{C-F}$  = 271,2 Hz, Ar); 131,8; 136,2; 144,7.



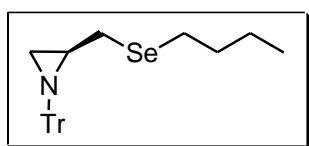
**2-(Mesitylselenilmetil)-1-tritilaziridina (12d):** Rendimento:

0,109 g (44 %); óleo amarelo.  $[\alpha]_D^{20}$  =  $-2,8^\circ$  (*c* 1, AcOEt). RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,03 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H); 1,47 – 1,39 (m, 1H); 1,51 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H); 2,23 (s, 3H); 2,42 (s, 6H); 2,69 (dd, *J* = 11,7; 8,3 Hz, 1H); 3,14 (dd, *J* = 11,6; 3,8 Hz, 1H); 6,85 (s, 2H); 7,25 – 7,17 (m, 9H); 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 6H). RMN  $^{13}C$  (75,5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 20,9; 24,4; 27,6; 30,9; 33,2; 74,1; 126,6; 127,3; 128,3; 129,4; 138,0; 143,1; 144,4.



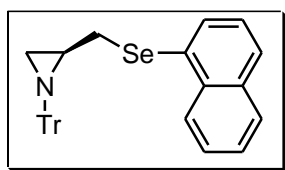
**2-((4-Chlorofenilselenil)metil)-1-tritilaziridina (12e):**

Rendimento: 0,324 g (66%); sólido branco. P.f.:  $90,9^\circ C$ .  $[\alpha]_D^{20}$  =  $-5,3^\circ$  (*c* 1, AcOEt). RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,04 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H); 1,49 – 1,32 (m, 1H), 1,58 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 2,92 (dd, *J* = 12,1; 7,5 Hz, 1H); 3,26 (dd, *J* = 12,1; 4,3 Hz, 1H); 7,25 – 7,06 (m, 13H); 7,36 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). RMN  $^{13}C$  (75,5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 26,9; 30,5; 31,8; 73,2; 125,7; 126,5; 127,2; 128,1; 128,4; 132,2; 133,5; 144,3.



**2-(Butilselenilmetil)-1-tritilaziridina (12f):** Rendimento: 0,100 g

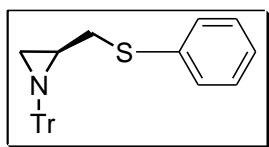
(23%); óleo amarelo.  $[\alpha]_D^{20}$  =  $+1^\circ$  (*c* 1, AcOEt). RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0,80 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); 1,10 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H); 1,31 – 1,21 (m, 2H), 1,45 – 1,36 (m, 1H); 1,57 – 1,43 (m, 2H); 1,64 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 2,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,55 (dd, *J* = 12,2; 8,4 Hz, 1H); 3,02 (dd, *J* = 12,2; 3,8 Hz, 1H); 7,21 – 7,10 (m, 9H); 7,41 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H). RMN  $^{13}C$  (75,5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 13,7; 23,1; 24,0; 27,0; 28,0; 32,8; 33,5; 74,3; 126,7; 127,5; 129,5; 144,6.



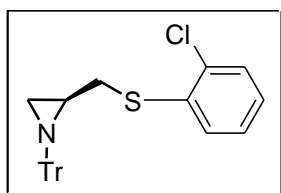
**2-((Naftalen-1-ilselenil)metil)-1-tritilaziridina (12g):** Rendimento:

0,232 g (46 %); sólido amarelo. P.f.:  $105,6^\circ C$ .  $[\alpha]_D^{20}$  =  $-25^\circ$  (*c* 1, AcOEt). RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,04 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H); 1,53 – 1,43 (m, 1H); 1,60 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H); 3,04 (dd, *J* = 12,0; 7,3

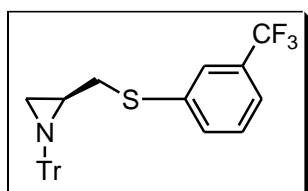
Hz, 1H); 3,36 (dd,  $J = 12,0$ ; 4,4 Hz, 1H); 7,29 – 7,16 (m, 10H); 7,48 – 7,40 (m, 8H); 7,77 – 7,67 (m, 3H); 8,31 – 8,28 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 27,9; 31,6; 33,0; 74,2; 125,8; 126,2; 126,7; 127,5; 127,8; 128,5; 128,6; 129,5; 133,0; 133,9; 134,5; 144,5.



**2-(Feniltiometil)-1-tritilaziridina (12h):** Rendimento: 0,194 g (49 %); sólido branco. P.f.: 92,8°C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -66^\circ$  ( $c$  1, AcOEt). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,05 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H); 1,49 – 1,35 (m, 1H); 1,63 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H); 2,96 (dd,  $J = 13,2$ ; 7,2 Hz, 1H); 3,33 (dd,  $J = 13,1$ ; 4,3 Hz, 1H); 7,20 – 7,05 (m, 13H); 7,38 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 27,5; 32,3; 37,4; 74,3; 126,2; 126,8; 127,6; 129,0; 129,6; 129,8; 136,5; 144,6.



**2-((4-Clorofenilselenil)metil)-1-tritilaziridina (12i):** Rendimento: 0,439 g (71 %); sólido branco. P.f.: 105,4°C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -66^\circ$  ( $c$  1, AcOEt). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,16 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H); 1,55 – 1,48 (m, 1H); 1,76 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H); 3,06 (dd,  $J = 12,9$ ; 7,3 Hz, 1H); 3,44 (dd,  $J = 12,9$ ; 4,0 Hz, 1H); 7,33 – 7,09 (m, 13H); 7,49 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 27,2; 31,4; 35,6; 74,0; 126,7; 127,0; 127,5; 128,0; 128,4; 129,0; 129,4; 129,6; 135,7; 144,3



**2-((3-(Trifluorometil)feniltio)metil)-1-tritilaziridina (12j):** Rendimento: 0,329 g (69 %); sólido branco. P.f.: 80,8°C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -66^\circ$  ( $c$  1, AcOEt). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,17 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 1,53– 1,47 (m, 1H); 1,74 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H); 3,09 (dd,  $J = 13,2$ ; 6,9 Hz, 1H); 3,41 (dd,  $J = 13,2$ ; 4,4 Hz, 1H); 7,20 – 7,31 (m, 10H); 7,34 (s, 1H); 7,38 – 7,41 (m, 2H); 7,46 – 7,49 (m, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 27,4; 32,0; 36,9; 74,3; 123,9 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271,8$  Hz, Ar); 122,6 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 3,8$  Hz, Ar); 125,6 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 3,8$  Hz, Ar); 126,8; 127,6; 129,2; 129,5; 131,2 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32,3$  Hz, Ar); 132,3; 138,2; 144,4.

## **Capítulo 6**

### **Referências Bibliográficas**

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Barreiro, E. J.; Fraga, C. M. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de Ação de Fármacos.*; Artmed, Ed.; Porto Alegre, RS, 2001; p. 53.
- (2) Meth-Cohn, O. In *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*; Grimmett, M. R., Ed.; Best Synthetic Methods; Academic Press: San Diego, 1997.
- (3) Pearson, W. H.; Lian, B. W.; Bergmeier, S. C. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V, Eds.; Pergamon: Oxford, 1996; pp. 1–60.
- (4) Aggarwal, V. K.; Badine, D. M.; Moorthie, V. A. *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*; Yudin, A. K., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim: Germany, 2006.
- (5) Xue, D.; Long, Y.-Q. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4727.
- (6) Alkahtani, H. M.; Abbas, A. Y.; Wang, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1317.
- (7) Fang, B.; Zhou, C.-H.; Rao, X.-C. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4388.
- (8) Braun, S.; Botzki, A.; Salmen, S.; Textor, C.; Bernhardt, G.; Dove, S.; Buschauer, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4419.
- (9) Seenaiiah, D.; Reddya, P. R.; Reddya, G. M.; Padmaja, A.; Padmavathi, V.; Krishna, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 1.
- (10) Gil, C.; Bräse, S. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 175.
- (11) Coleman, R. S.; Li, J.; Navarro, A. *Angew Chem.* **2001**, *113*, 1786.
- (12) Nakao, Y.; Fujita, M.; Warabi, K.; Matsunaga, S.; Fusetani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10462.
- (13) Ogasawara, Y.; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18066.
- (14) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
- (15) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125.
- (16) Santos, D. B.; Schiar, V. P. P.; Ribeiro, M. C. P.; Schwab, R. S.; Meinerz, D. F.; Allebrandt, J.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; Aschner, M.; Barbosa, N. B. V. *Mutat. Res.* **2009**, *676*, 21.
- (17) Savegnago, L.; Vieira, A. I.; Seus, N.; Goldani, B. S.; Castro, M. R.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 40.

- (18) Sun, X.; Wong, J. R.; Song, K.; Chen, L. B. *Clin. Cancer Res.* **1996**, *2*, 1335.
- (19) Mei, J.; Diao, Y.; Appleton, A. L.; Fang, L.; Bao, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6724.
- (20) Yamada, K.; Okamoto, T.; Kudoh, K.; Wakamiya, A.; Yamaguchi, S.; Takeya, J. *Appl. Phys. Lett.* **2007**, *90*.
- (21) Shimizu, Y.; Oikawa, K.; Nakayama, K.; Guillon, D. *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 4223.
- (22) Wirth, T. In *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry*; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000; Vol. 41.
- (23) Page, P. C. B. In *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry I*; Springer-Verlag: Heidelberg, 1999; Vol. 38.
- (24) Comasseto, J. V. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *253*, 131.
- (25) Krief, A. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2531.
- (26) Chasteen, T. G.; Bentley, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1.
- (27) Wöhler, F.; Siemens, C. *Ann. Chem.* **1847**, *61*, 360.
- (28) Schwarz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3292.
- (29) Back, T. G.; Moussa, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13455.
- (30) Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Savegnago, L.; Perin, G.; Motta, A. S.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J. *Food Control* **2012**, *23*, 95.
- (31) Reich, H. J. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 22.
- (32) Liotta, D. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 28.
- (33) Mugesh, G.; Singh, H. B. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 226.
- (34) Braga, H. C.; Wouters, A. D.; Zerillo, F. B.; Lüdtke, D. S. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 2328.
- (35) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3740.
- (36) Mugesh, G.; Singh, H. B. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 347.
- (37) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2697.
- (38) Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434.
- (39) Reich, H. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2570.

- (40) Sharpless, K. B.; Young, M. W.; Lauer, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 22, 1979.
- (41) Kim, K. S.; Ding, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6471.
- (42) Wirth, T.; Kulicke, K. J.; Fragale, G. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2686.
- (43) Myers, A. G.; Gin, D. Y.; Rogers, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4691.
- (44) Haller, W. S.; Irgolic, K. J. *J. Organomet. Chem.* **1972**, 38, 97.
- (45) Zeni, G.; Cunha, R. L. O. R.; Zukerman-Schpector, J.; Stefani, H. A.; Camasseto, J. V.; Chieffi, A. *Organometallics* **1999**, 18, 803.
- (46) Petragnani, N. *Tetrahedron* **1960**, 11, 15.
- (47) Ferrarini, R. S.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, 19, 811.
- (48) Santos, A. A.; Ferrarini, R. S.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8933.
- (49) Nogueira, C. W.; Rotta, L. N.; Zeni, G.; Souza, D. O.; Rocha, J. B. T. *Neurochem. Res.* **2002**, 27, 283.
- (50) Moretto, M. B.; Rossato, J. I.; Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2003**, 17, 154.
- (51) Nadaf, R.N.; Siddiqui, S.A.; Daniel, T.; Lahoti, R.J.; Srinivasan, K. V. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2004**, 214, 155.
- (52) Zhang, Z. H.; Yin, L.; Wang, Y. M. *Catal. Commun.* **2007**, 8, 1126.
- (53) Patil, A. V.; Bandgar, B. P.; Lee, S. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, 31, 1719.
- (54) Chakraborti, K. A.; Rudrawar, S.; Kaur, G.; Sharma, L. *Synlett* **2004**, 1533.
- (55) Li, F.; Bai, S.; Hor, T. S. A. *Organometallics* **2008**, 27, 672.
- (56) Phillips, M. A. *J. Chem. Soc.* **1928**, 2393.
- (57) Wang, Z.; Zhu, J.; Zhu, Z.; Xu, J.; Lu, M. *Appl. Organomet. Chem.* **2014**, 28, 436.
- (58) Kim, Y.; Kumar, M. R.; Park, N.; Heo, Y.; Lee, S. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9577.
- (59) Bhatnagar, I.; George, M. V. *Tetrahedron* **1968**, 24, 1293.
- (60) Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Naali, F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6835.
- (61) Stephens, F. F.; Bower, J. D. *J. Chem. Soc.* **1949**, 2971.

- (62) Venkateswarlu, Y.; Kumar, S. R.; Leelavathi, P. *Org. Med. Chem. Lett.* **2013**, *3*, 1.
- (63) Epp, O.; Ladenstein, R.; Wendel, A. *Eur. J. Biochem.* **1983**, *133*, 51.
- (64) Jesse, C. R.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W. *J. Pharm. Pharmacol.* **2009**, *61*, 623.
- (65) Gerzson, M. F. B.; Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Gomes, M. G. de; Boeira, S. P.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Ricardo, C.; Savegnago, L. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2012**, *102*, 21.
- (66) Brüning, C. A.; Souza, A. C. G.; Gai, B. M.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *658*, 145.
- (67) Gai, B. M.; Stein, A. L.; Roehrs, J. A.; Bilheri, F. N.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 798.
- (68) Pavin, N. F.; Donato, F.; Cibin, F. W.; Jesse, C. R.; Schneider, P. H.; Sales, H. D. de; Soares, L. do A.; Alves, D.; Savegnago, L. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *668*, 169.
- (69) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Barbosa, N. B. V.; Nogueira, C. W. *J. Pharm. Pharmacol.* **2010**, *62*, 1121.
- (70) Victoria, F. N.; Martinez, D. M.; Castro, M.; Casaril, A. M.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Sales, H. D.; Schneider, P. H.; Savegnago, L. *Chem. Biol. Interact.* **2013**, *205*, 100.
- (71) Yi, J.-H.; Park, S.-W.; Brooks, N.; Lang, B. T.; Vemuganti, R. *Brain Res.* **2008**, *1244*, 164.
- (72) Abbott, F. V.; Hellems, K. G. C. *Behav. Brain Res.* **2000**, *112*, 177.
- (73) Jesse, C. R.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W. *Life Sci.* **2007**, *81*, 1694.
- (74) Jesse, C. R.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W. *Brain Res.* **2008**, *1231*, 25.
- (75) Pinto, L. G.; Jesse, C. R.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2008**, *88*, 487.
- (76) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2009**, *93*, 419.
- (77) Savegnago, L.; Pinto, L. G.; Jesse, C. R.; Alves, D.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, *555*, 129.
- (78) Savegnago, L.; Pinto, L. G.; Jesse, C. R.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Brain Res.* **2007**, *1162*, 32.
- (79) Chawla, R.; Singh, A. K.; Yadav, L. D. S. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 11385.

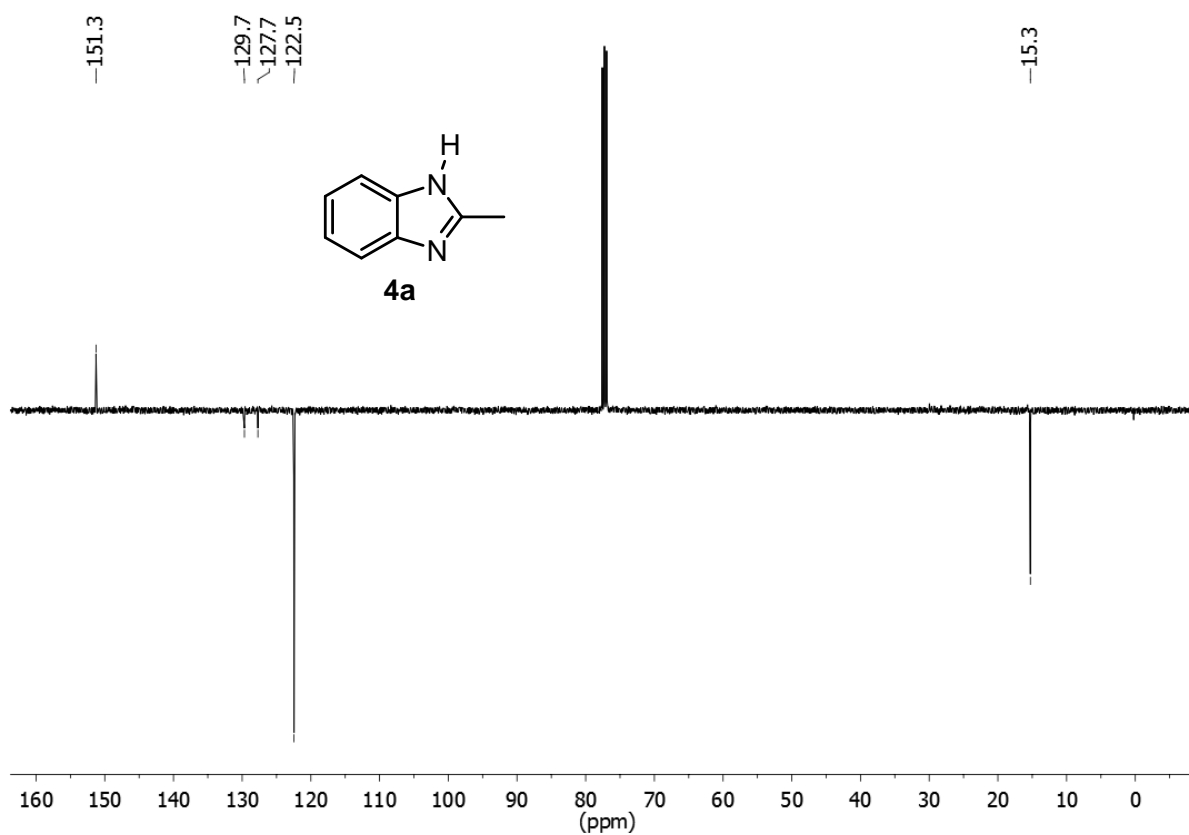
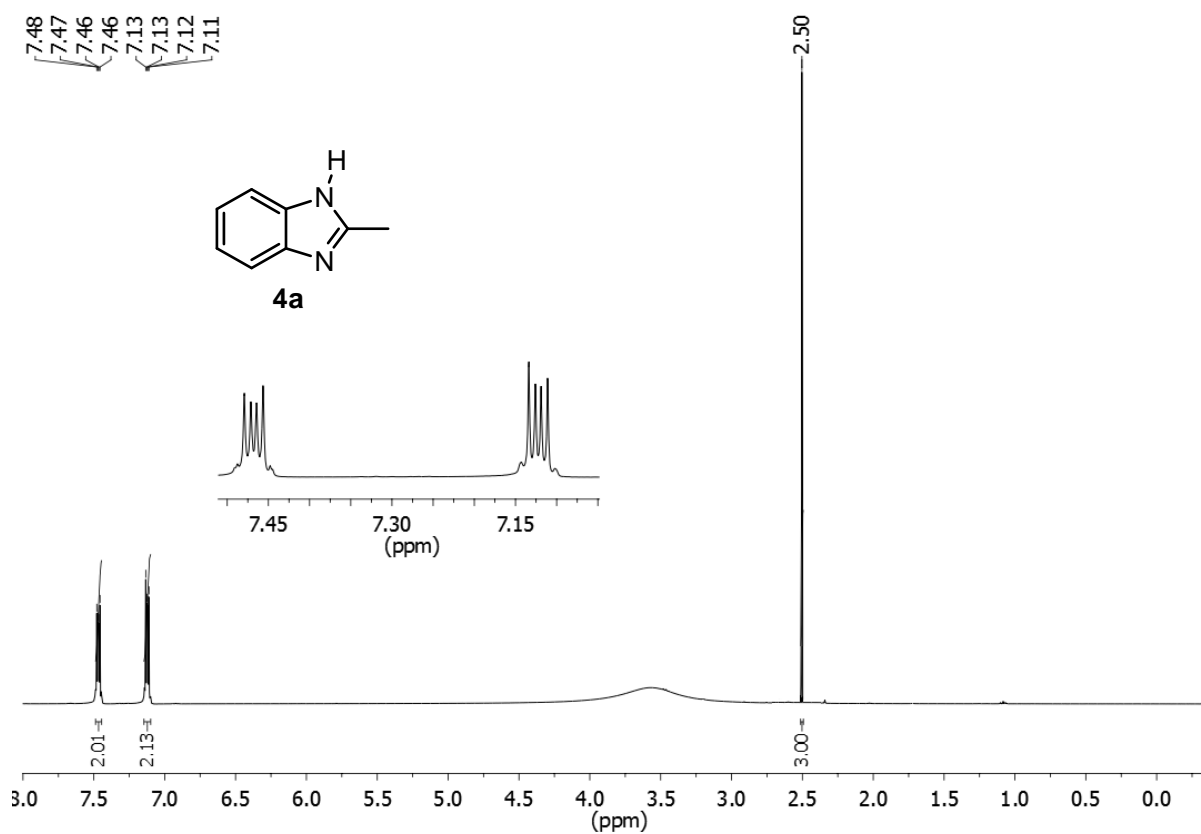
- (80) Kwong, H.-L.; Liu, D.; Chan, K.-Y.; Lee, C.-S.; Huang, K.-H.; Che, C.-M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3965.
- (81) Sdergren, M. J.; Alonso, D. A.; Bedekar, A. V.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6897.
- (82) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Rao, M. S.; Reddy, P. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5275.
- (83) Yadav, L. D. S.; Kapoor, R.; Garima. *Synlett.* **2009**, *19*, 3123.
- (84) Affeldt, R. F.; Braga, H. C.; Baldassari, L. L.; Diogo, S. L. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *68*, 10470.
- (85) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635.
- (86) Park, G.; Kim, S.-C.; Kang, H.-Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1339.
- (87) Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701.
- (88) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W.; Alberto, E. E.; Stefani, H. A.; Juliano, L. *European J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 4260.
- (89) Rachwalski, M.; Jarzynski, S.; Jasinski, M.; Lesniak, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 689.
- (90) Lesniak, S.; Rachwalski, M.; Jarzynski, S.; Obijalska, E. *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24*, 1336.
- (91) Rachwalski, M.; Jarzynski, S.; Lesniak, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1117.
- (92) Rachwalski, M.; Jarzynski, S.; Lesniak, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 421.
- (93) Stankovic, S.; D'hooghe, M.; Catak, S.; Eum, H.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; De Kimpe, N.; Ha, H.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 643.
- (94) Braga, A. L.; Schneider, P. H.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M.; Peppe, C.; Bottega, D. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4305.
- (95) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9021.
- (96) Crich, D.; Grant, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2384.
- (97) Bhasin, K. K.; Singh, N.; Kumar, R.; Deepali, D. G.; Mehta, S. K.; Klapoetke, T. M.; Crawford, M.-J. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3327.
- (98) Vargas, F.; Comasseto, J. V. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 122.



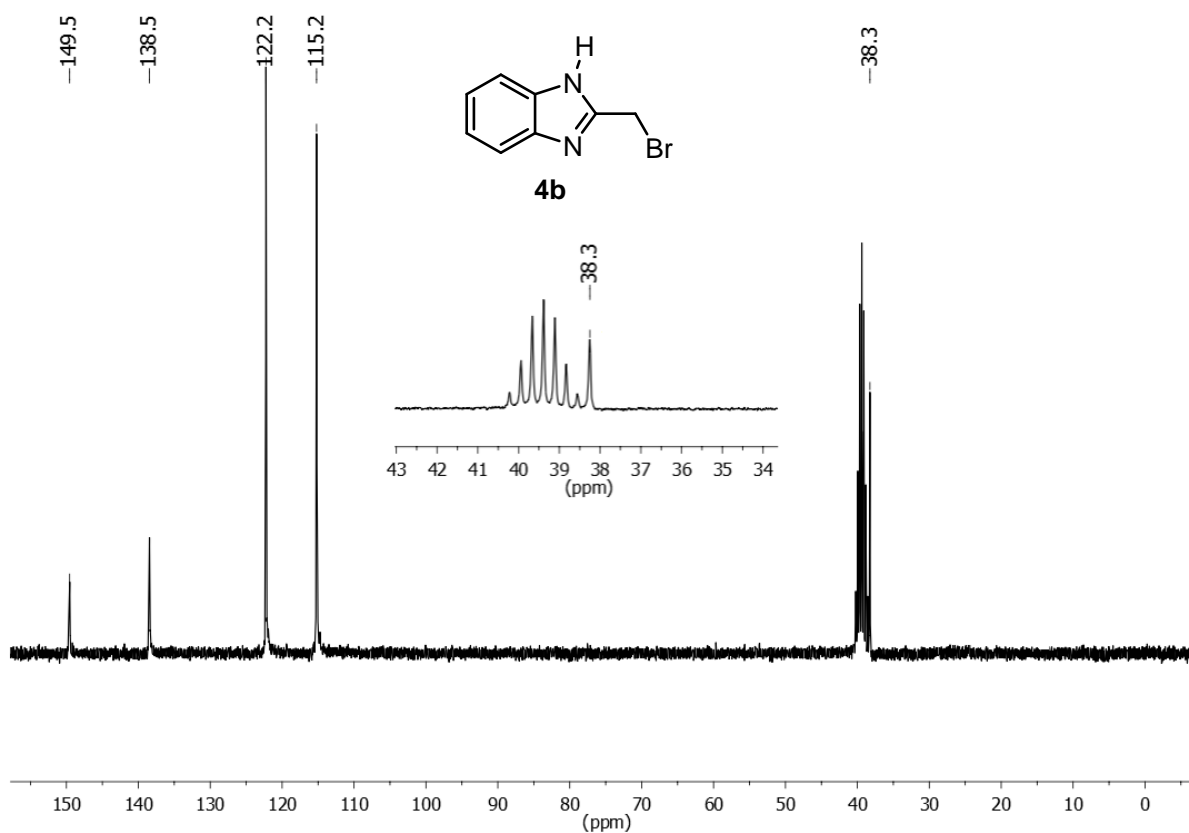
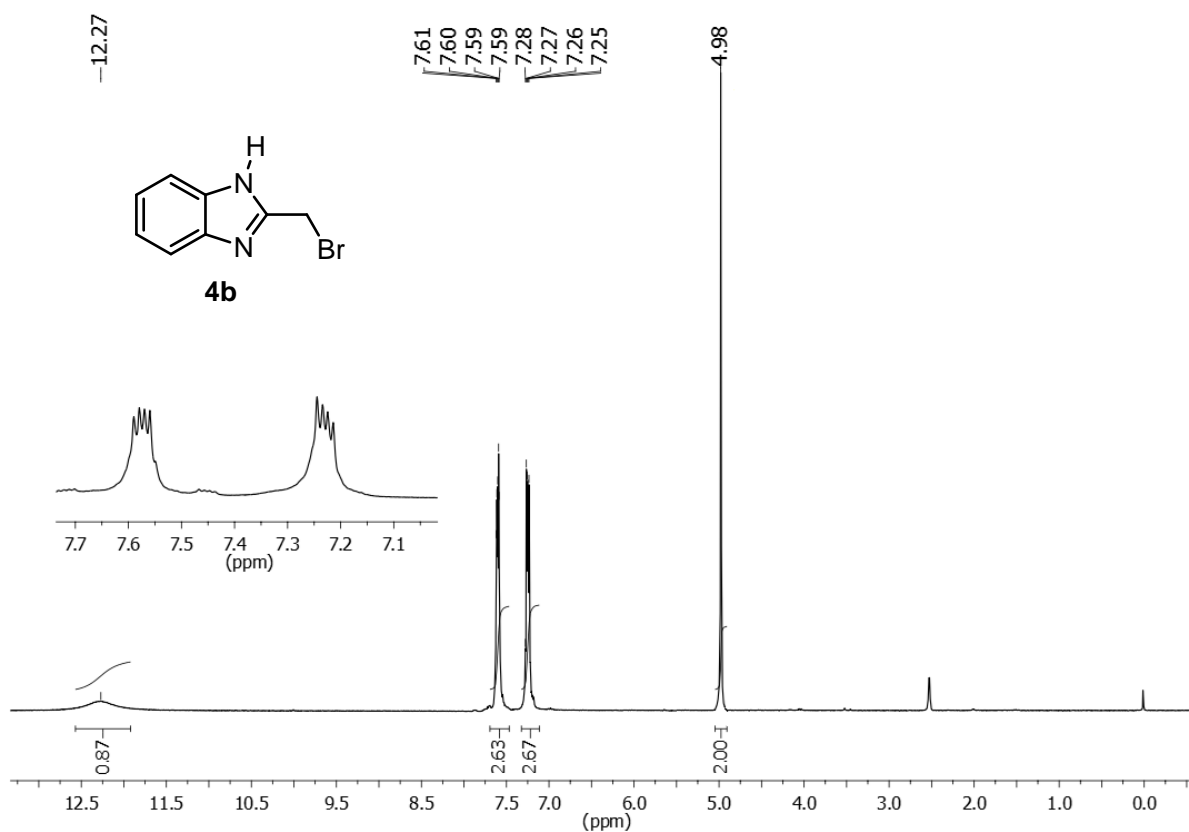
- (99) Braga, A. L.; Schwab, R. S.; Alberto, E. E.; Salman, S. M.; Vargas, J.; Azeredo, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2309.
- (100) Chhajed, S. S.; Upasani, C. D. *J. Pharm. Res.* **2011**, *4*, 340.
- (101) Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12469.
- (102) Olofsson, B.; Wijtmans, R.; Somfai, P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5979.
- (103) Willems, J. G. H.; Hersmis, M. C.; Gelder, R. De; Smits, J. M. M.; Hammink, J. B.; Dommerholt, F. J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1997**, *1*, 963.
- (104) Jamookeah, C. E.; Beadle, C. D.; Jackson, R. F. W.; Harrity, J. P. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1128.
- (105) Sureshkumar, D.; Koutha, S.; Chandrasekaran, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 4543.
- (106) Anand, R. V.; Pandey, G.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3975.
- (107) Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of laboratory chemicals*; 4th ed.; Butterworth Heinemann, 1997.

## **Capítulo 7**

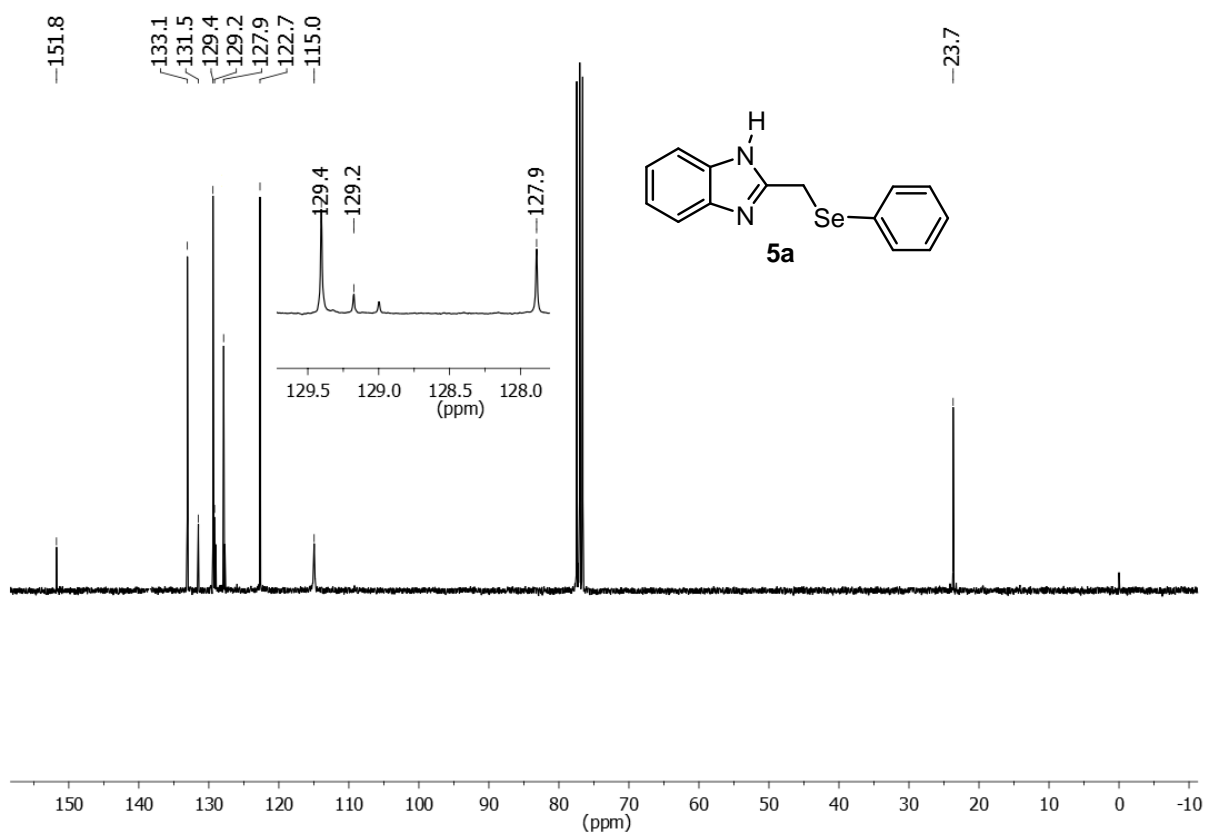
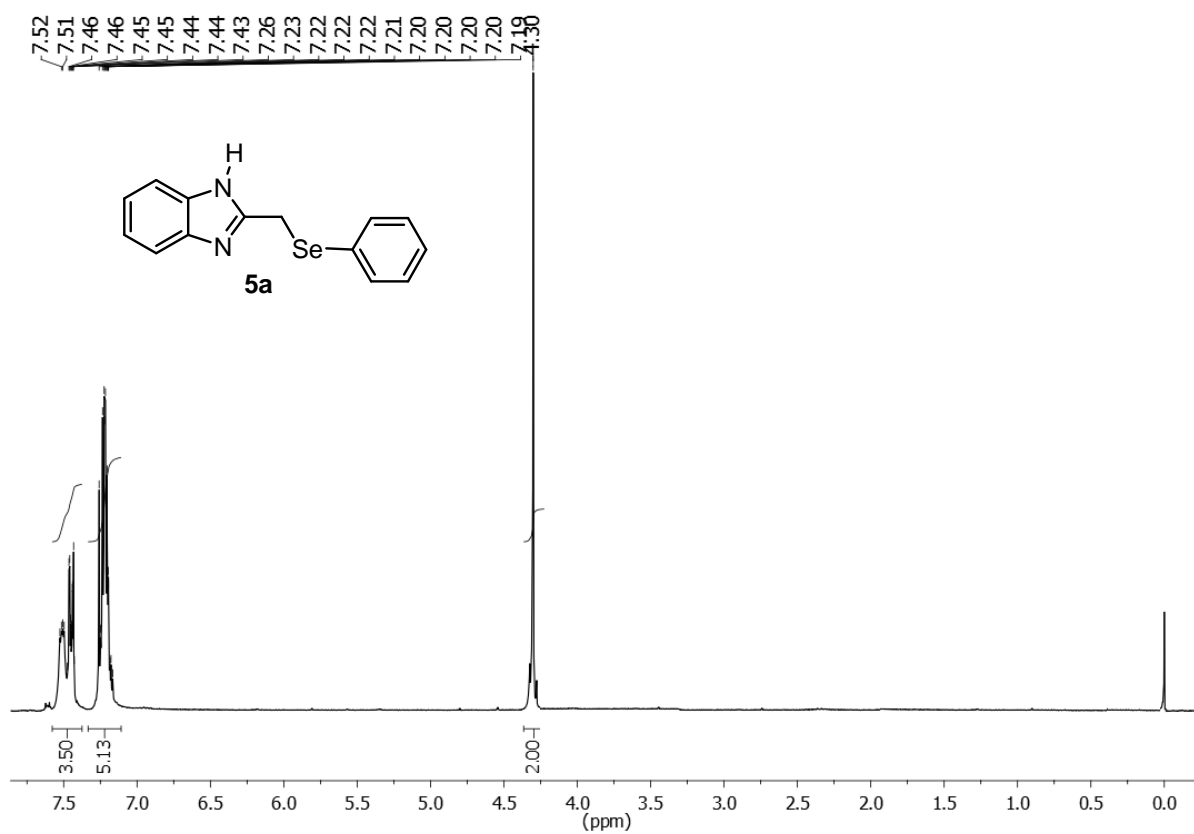
### **Anexo**



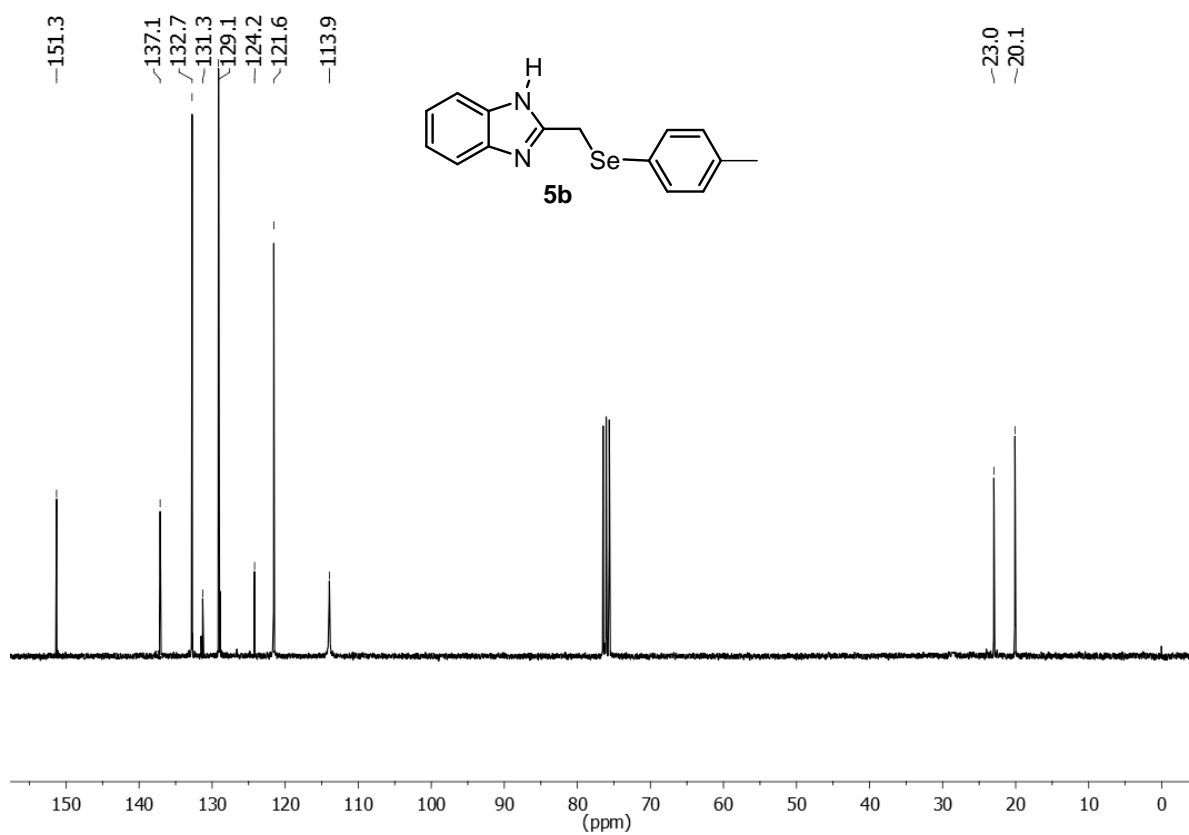
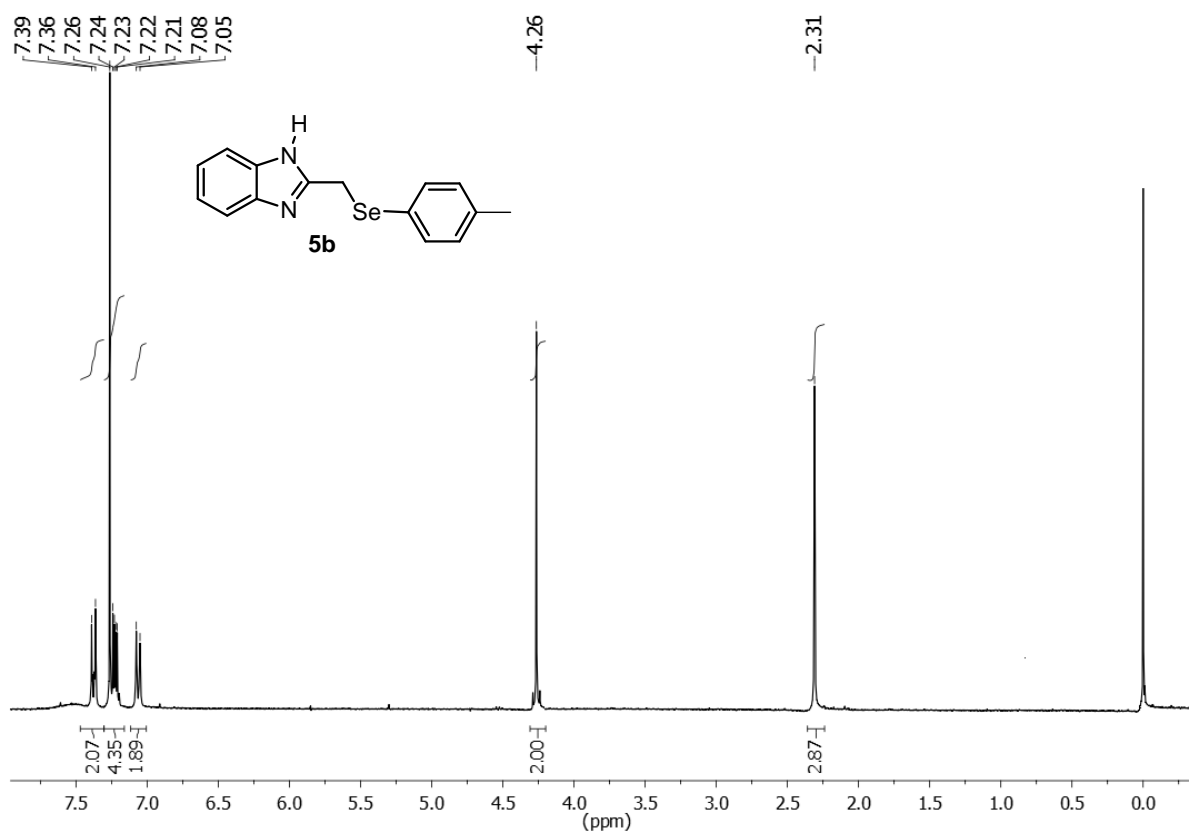
- a) Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4a**  
 b) Espectro de RMN <sup>13</sup>C - APT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4a**



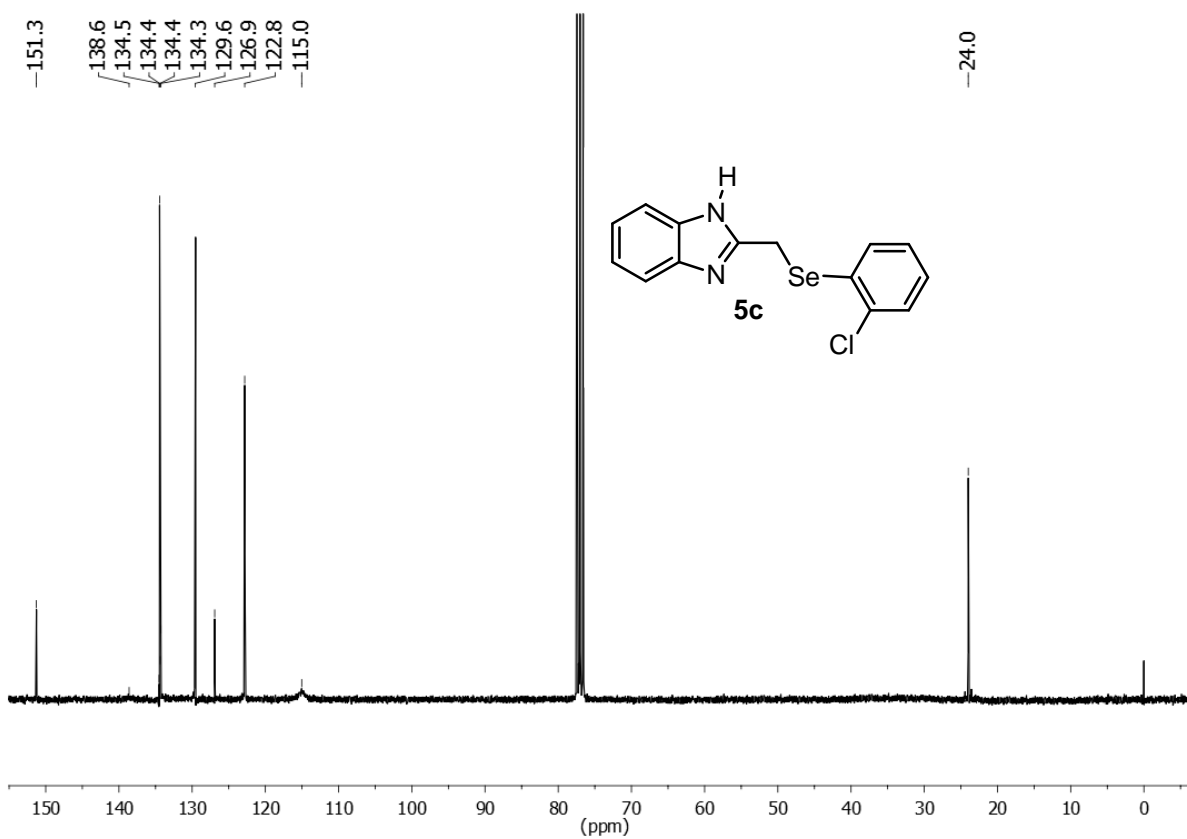
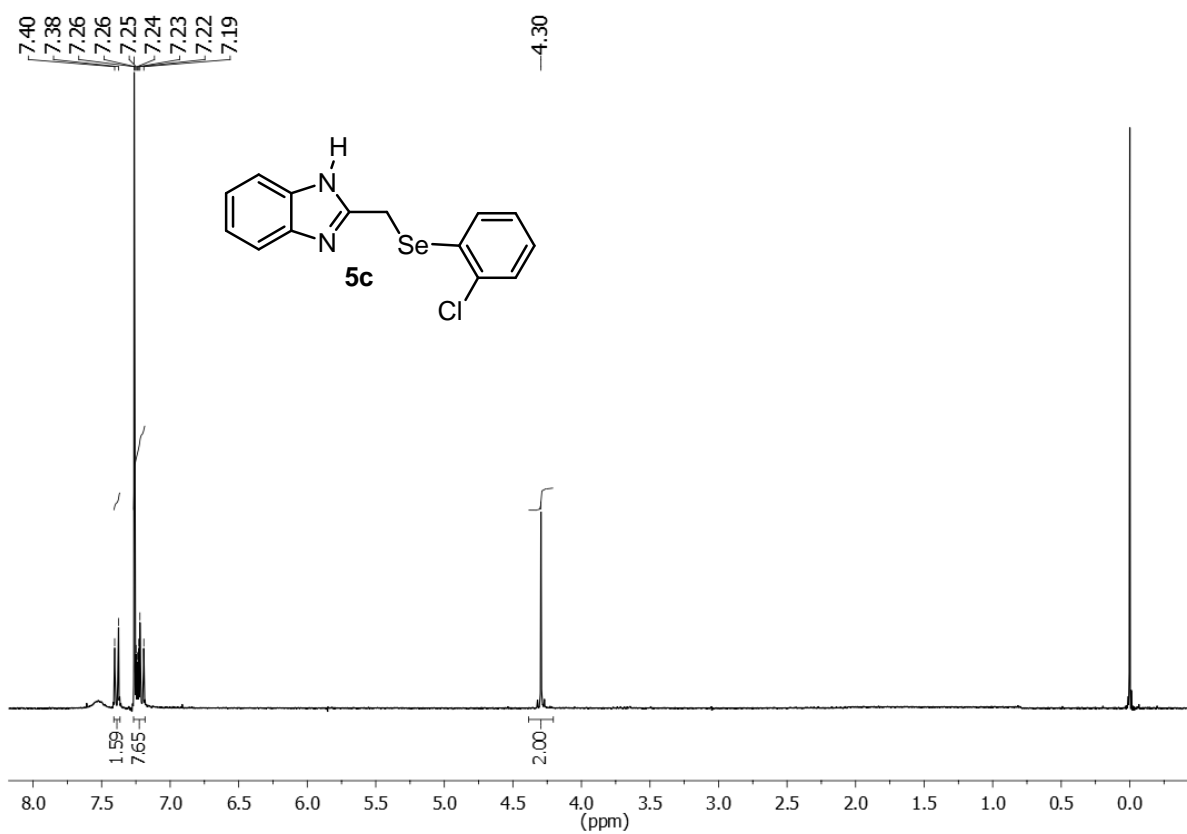
- a) Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **4b**  
 b) Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **4b**



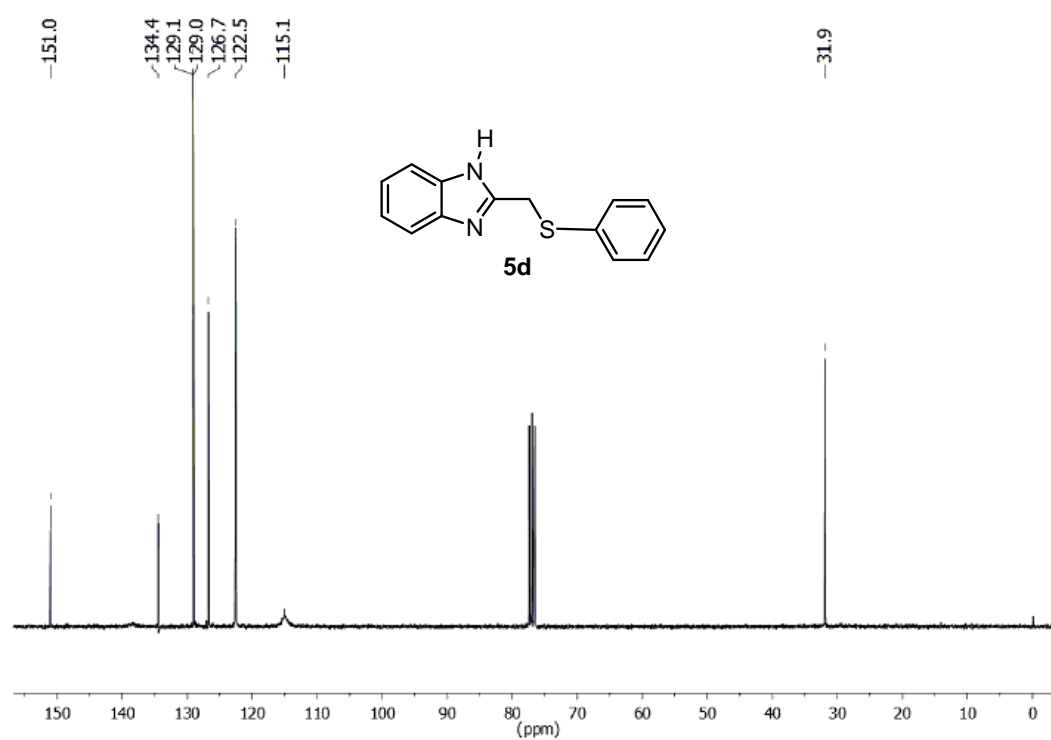
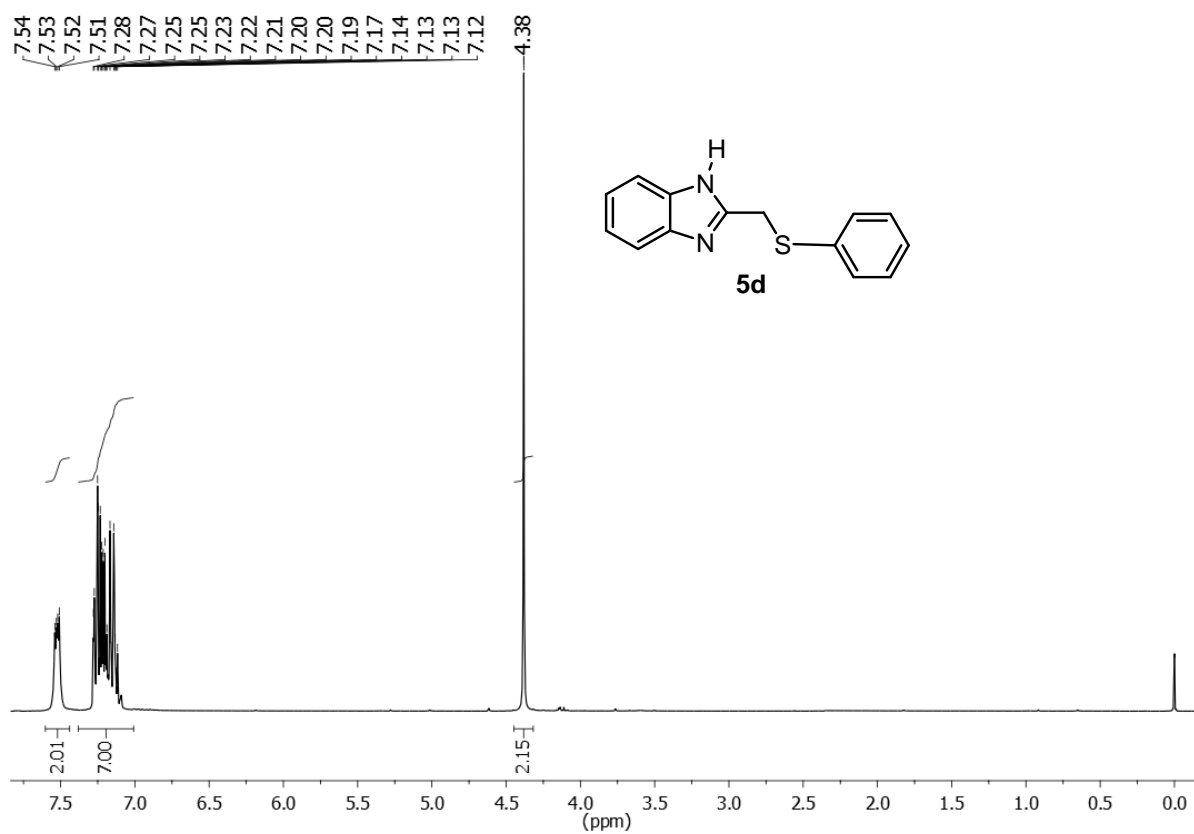
- a) Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5a**  
 b) Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5a**



- a) Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5b**  
 b) Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5b**

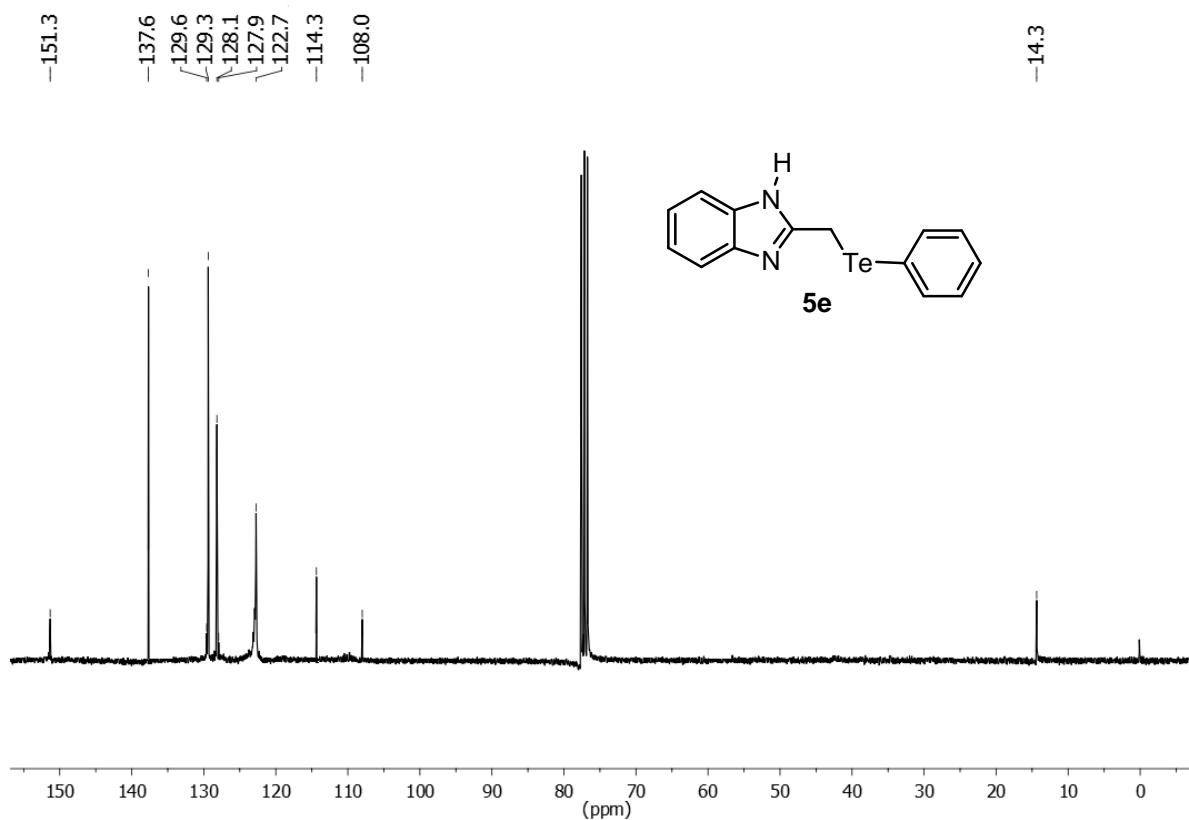
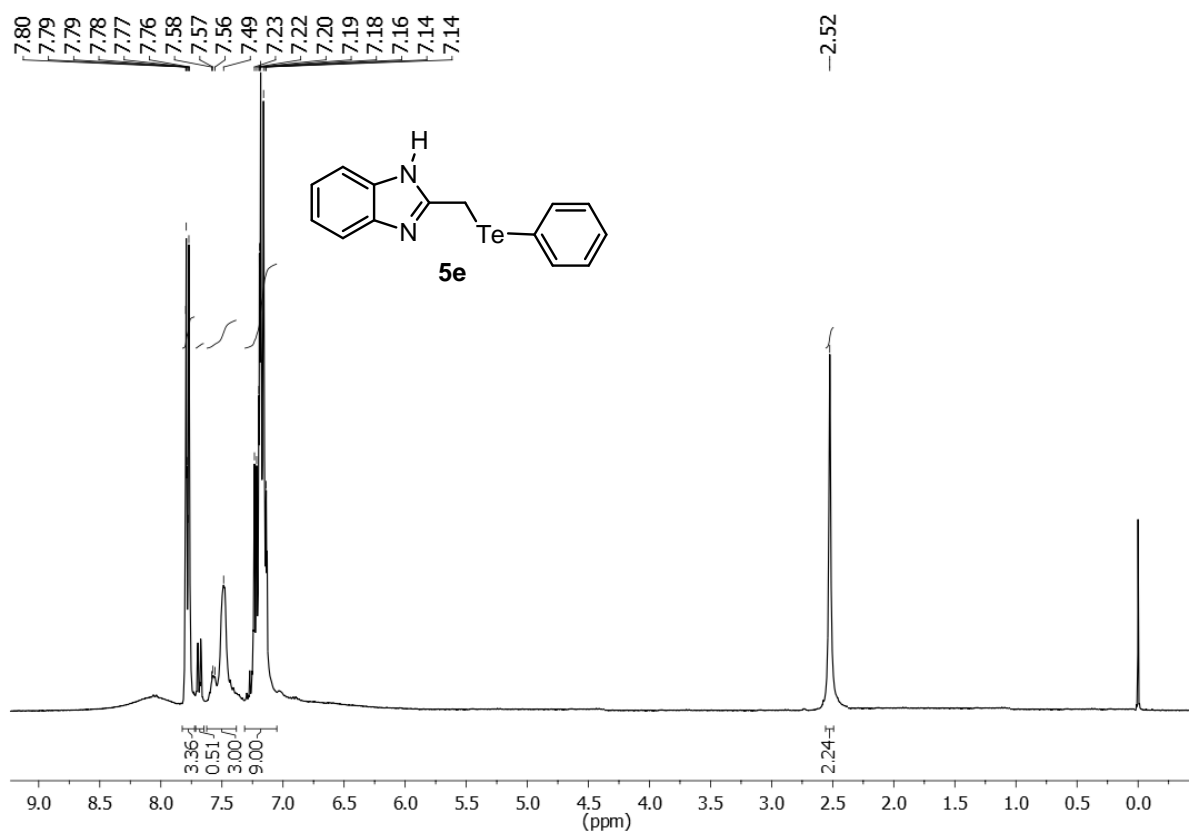


- a) Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5c**  
 b) Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5c**

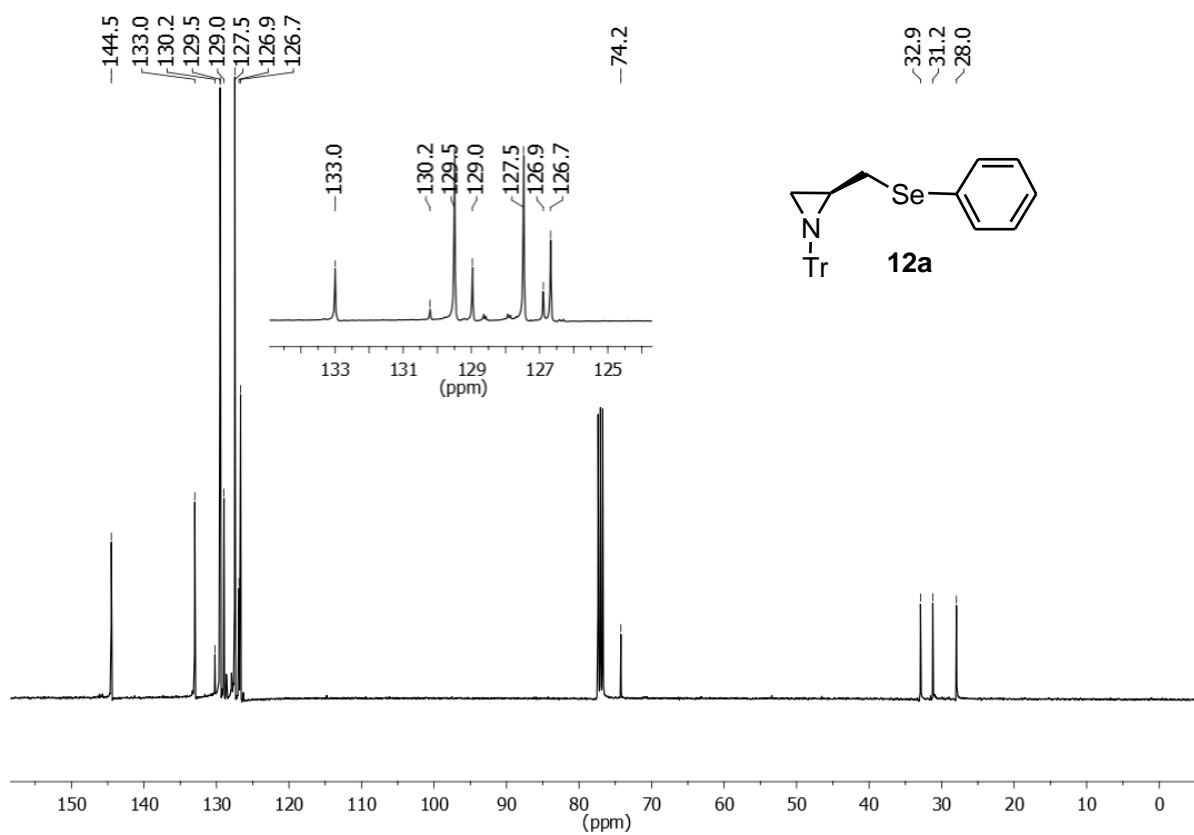
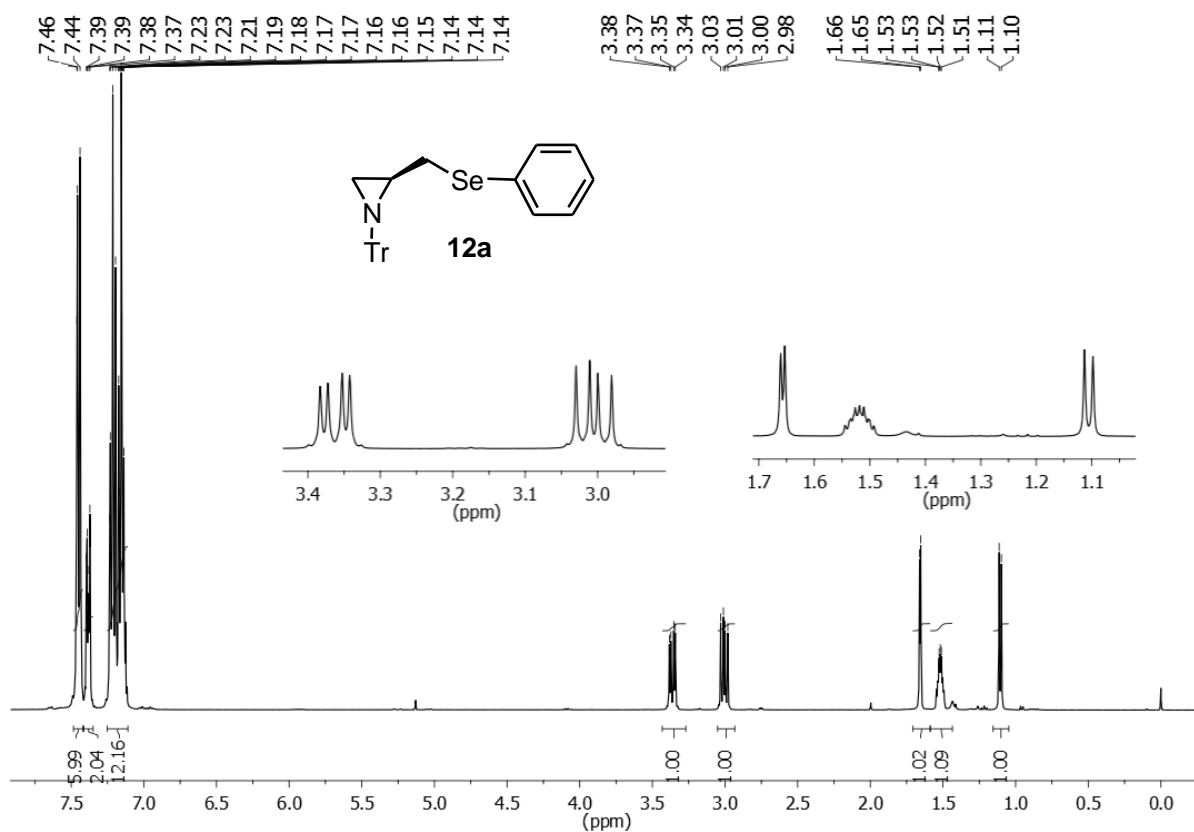


- a) Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5d**  
 b) Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5d**



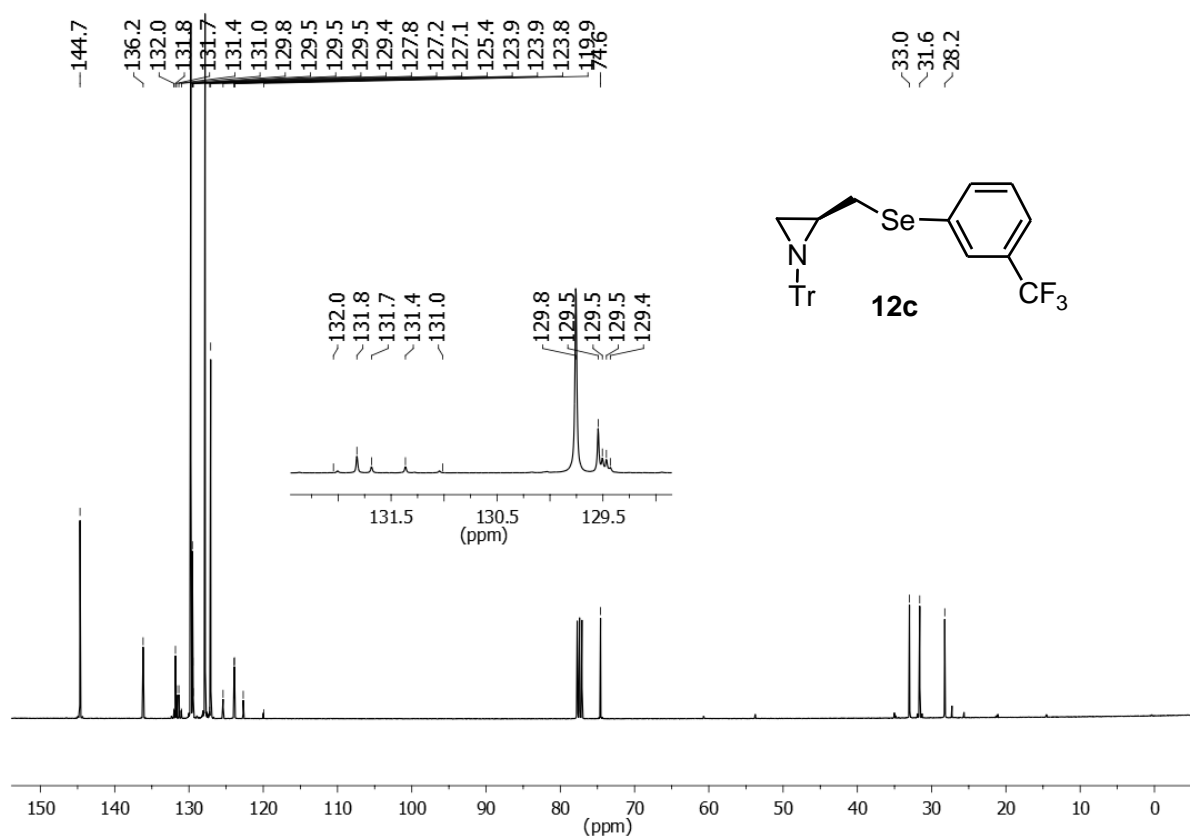
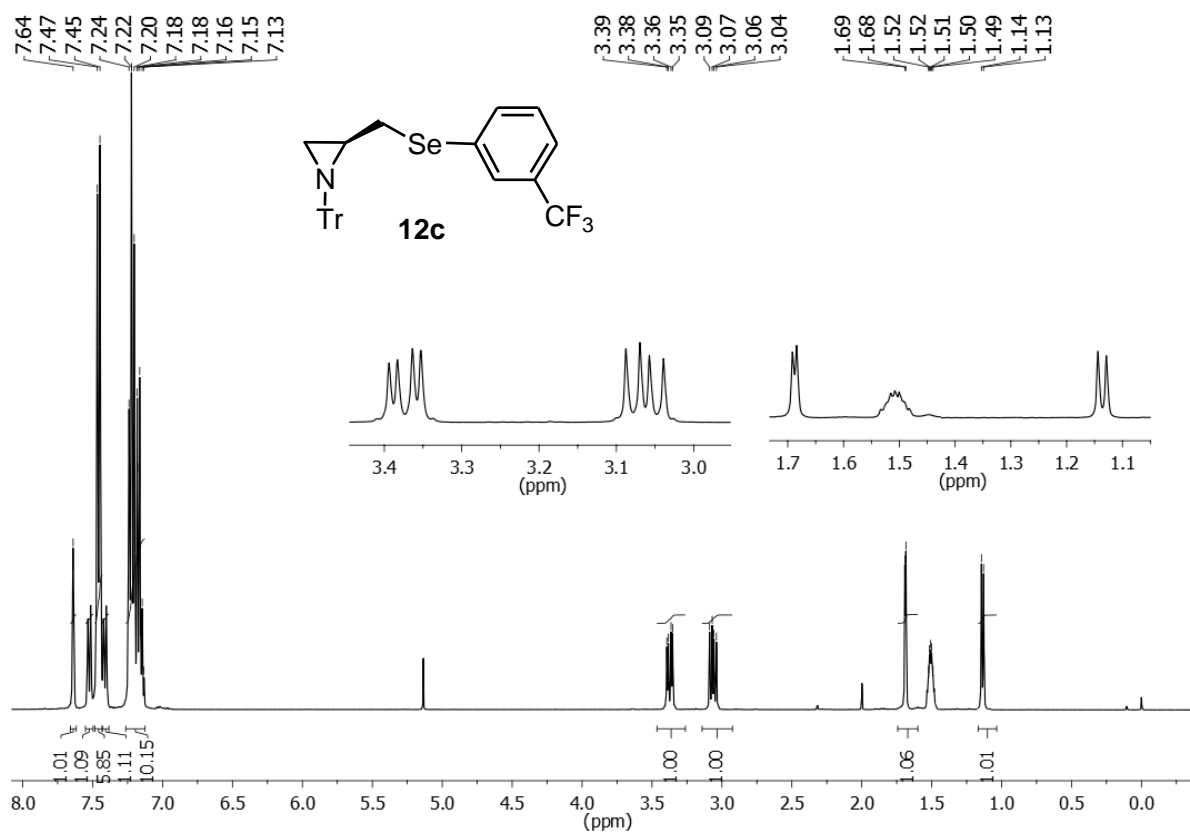


- a) Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5e** sem purificação  
 b) Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5e** sem purificação

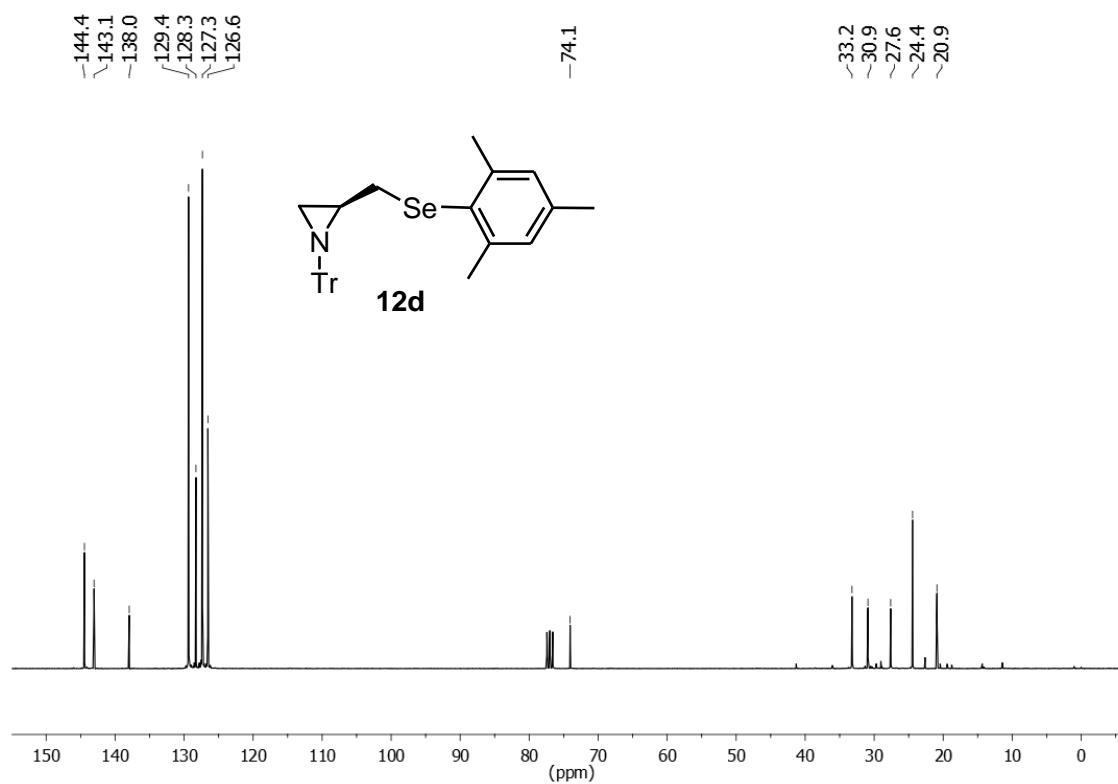
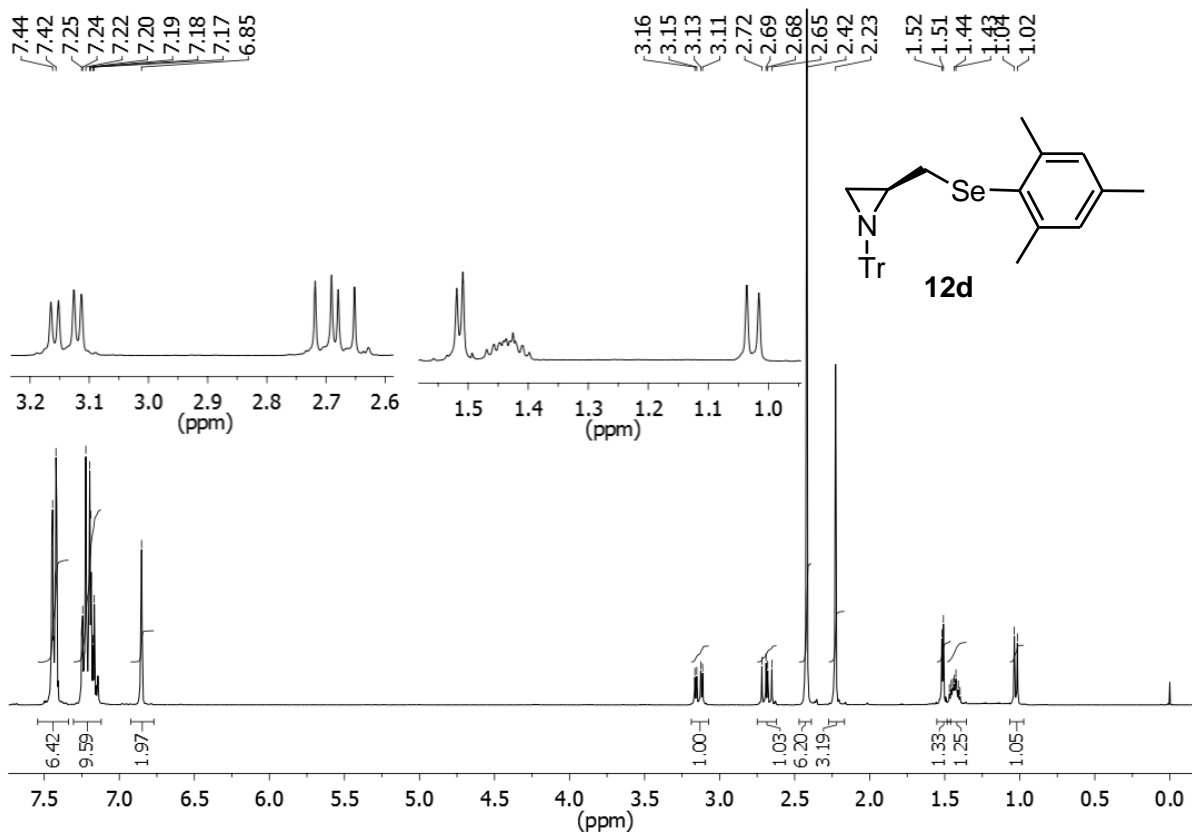


- a) Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **12a**  
 b) Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **12a**

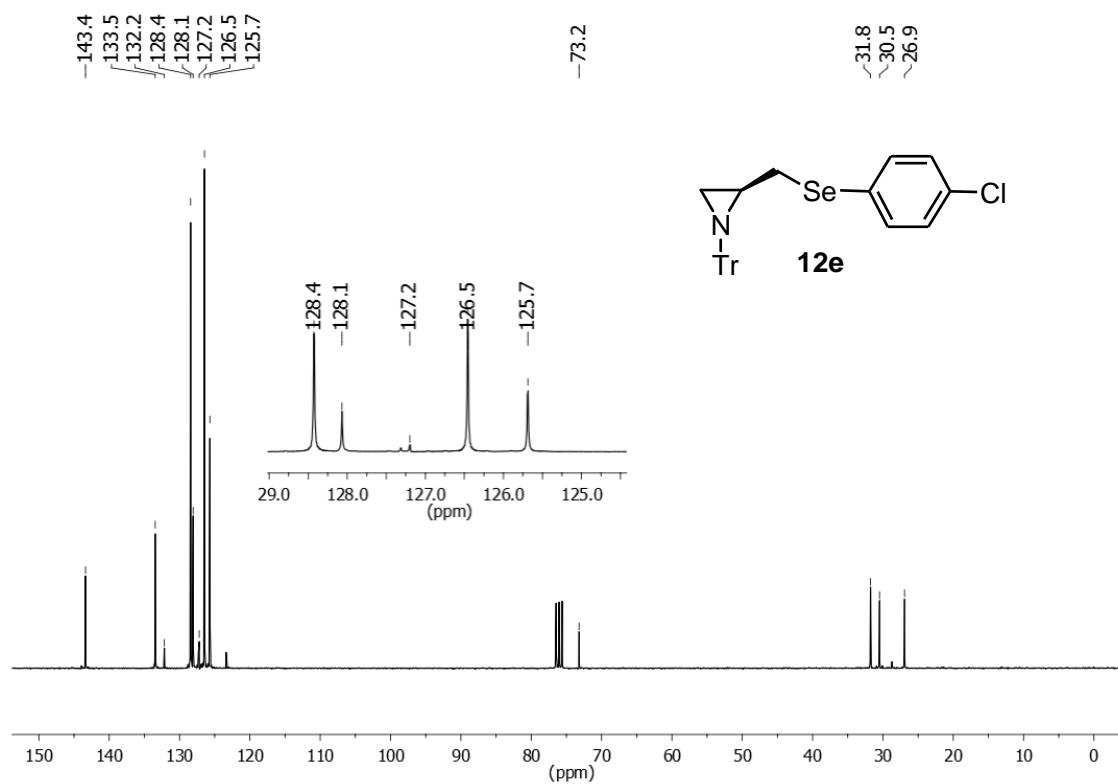
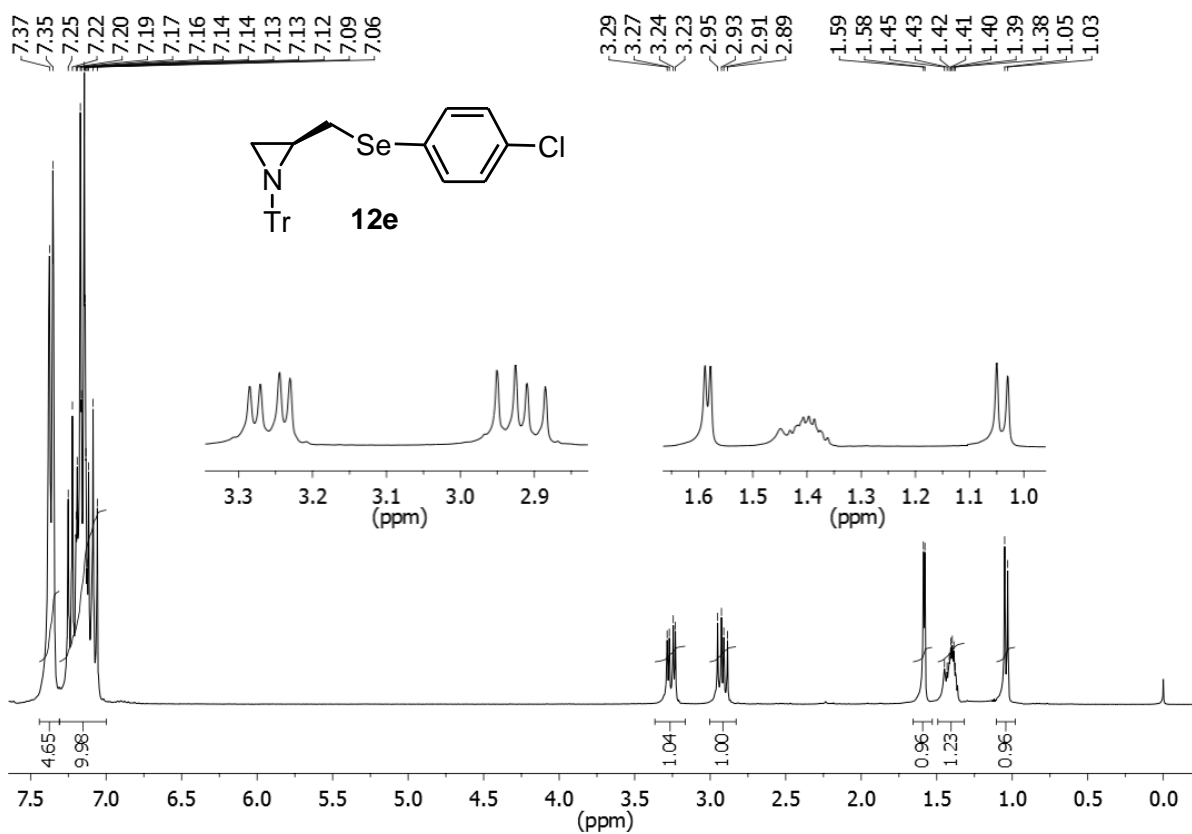




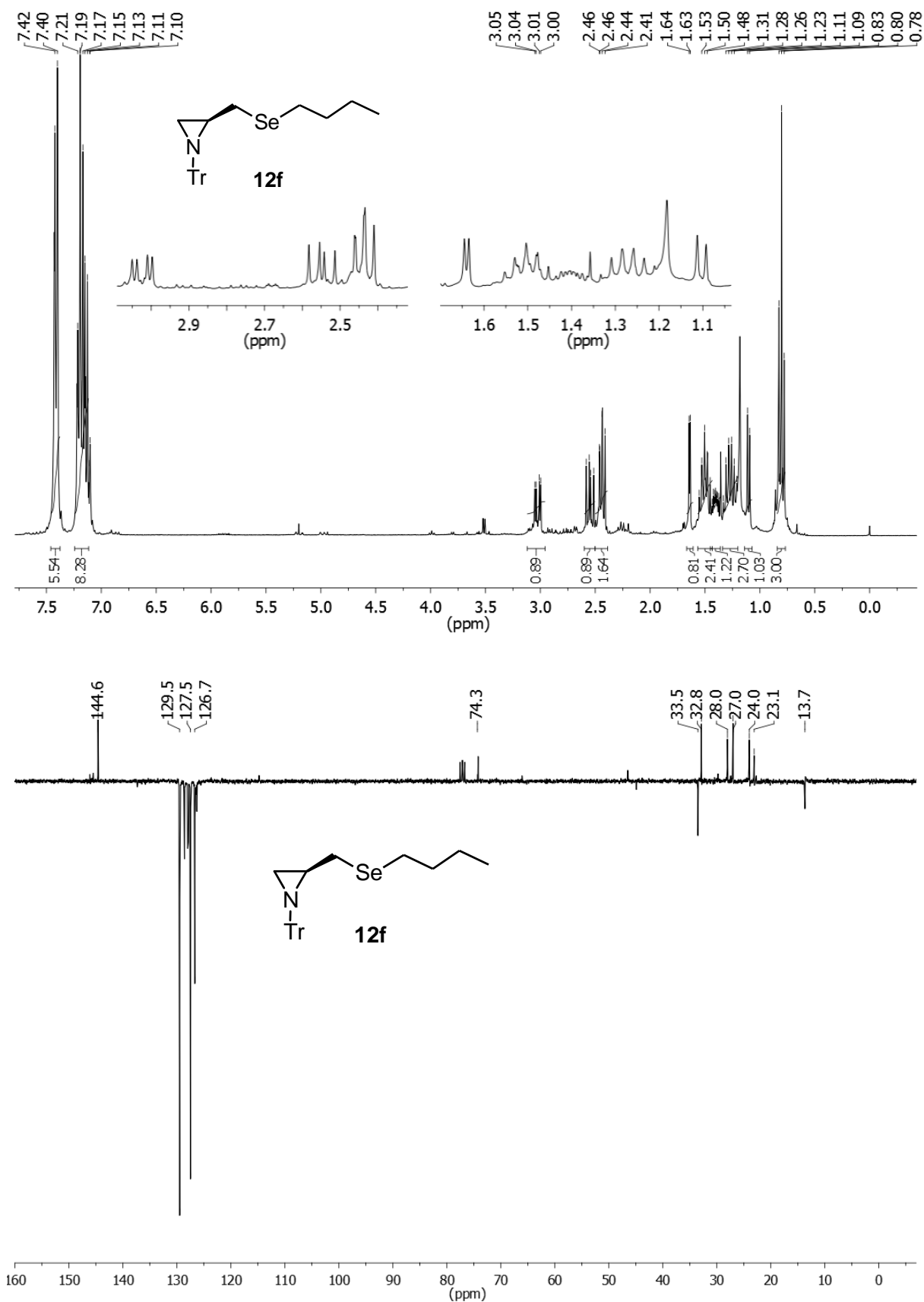
- a) Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **12c**  
 b) Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **12c**



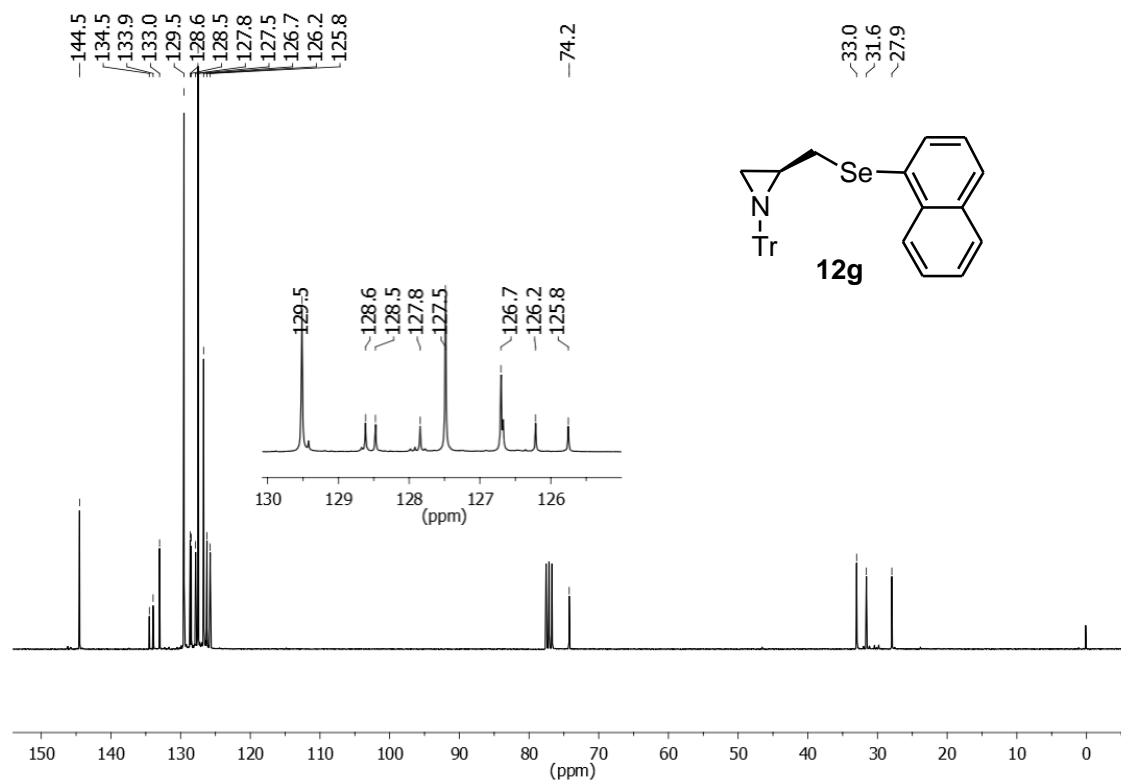
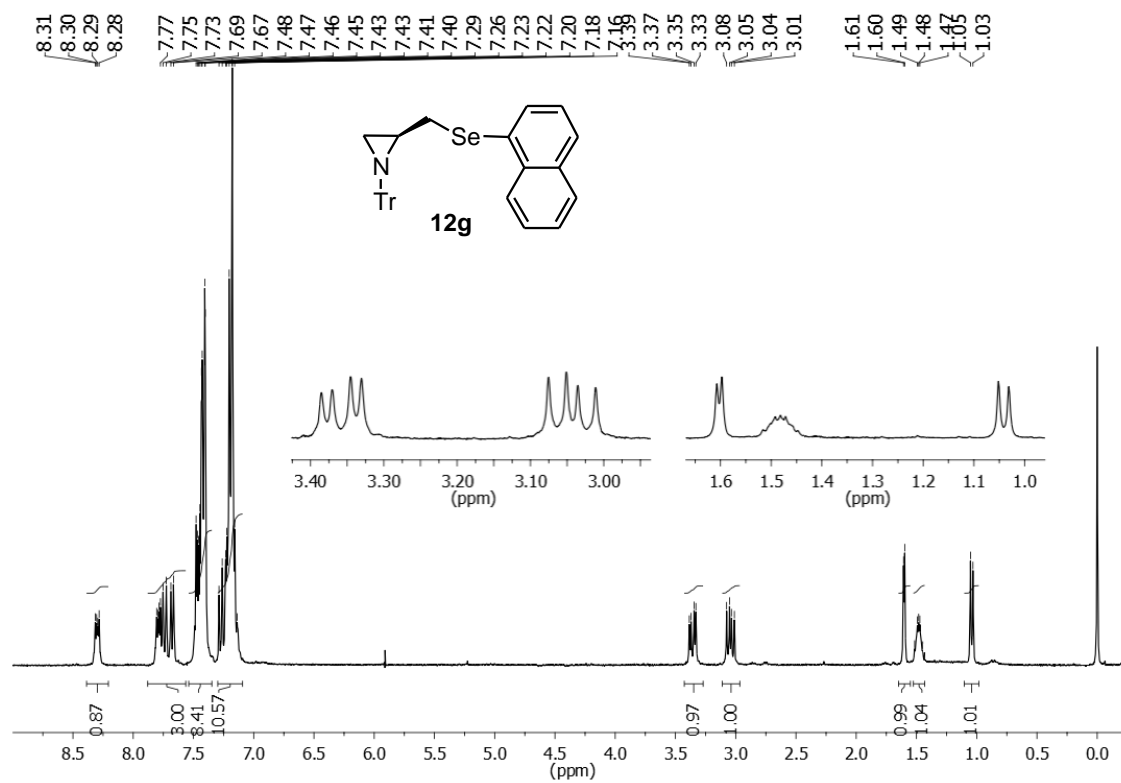
- a) Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **12d**  
 b) Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **12d**



- a) Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **12e**  
 b) Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **12e**

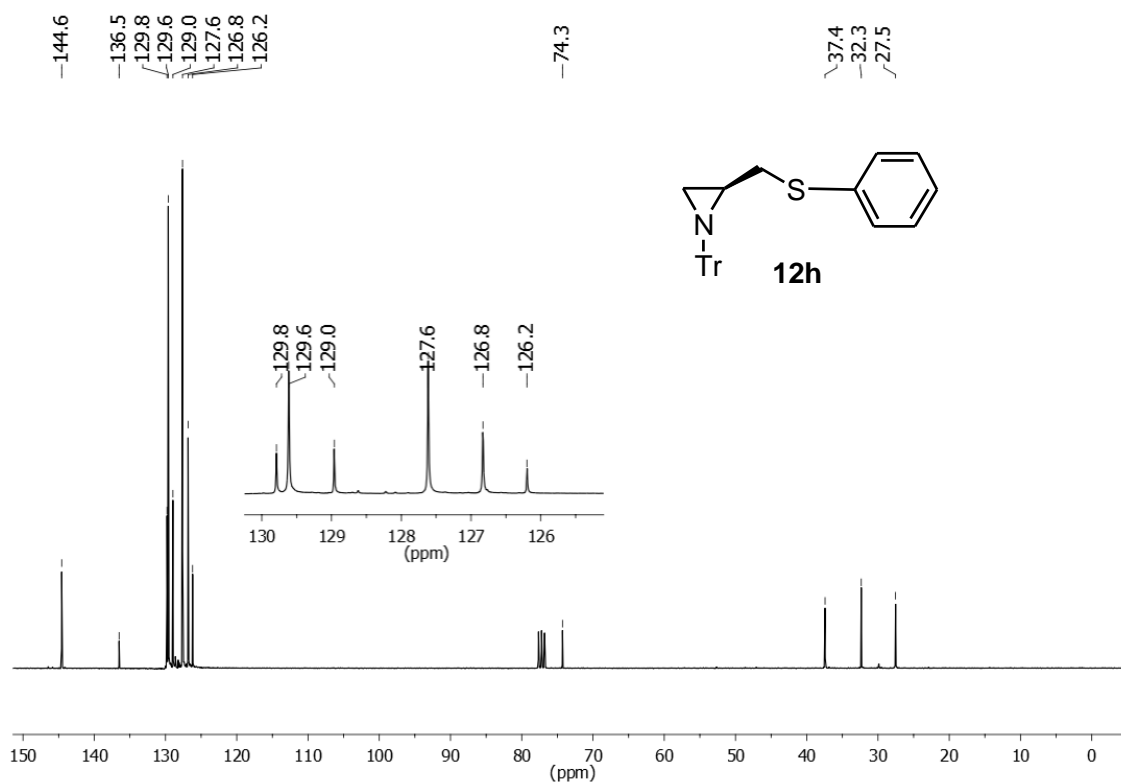
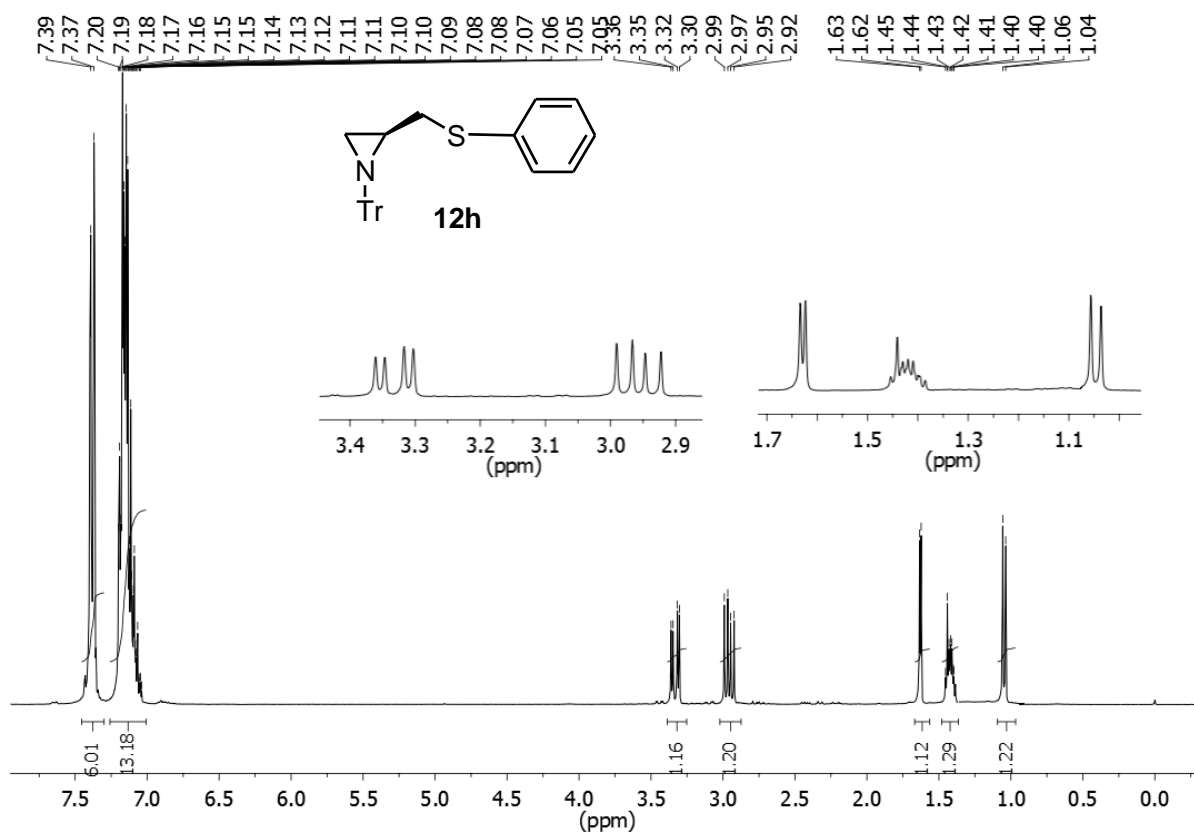


- a) Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **12f**  
 b) Espectro de RMN <sup>13</sup>C - APT (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **12f**

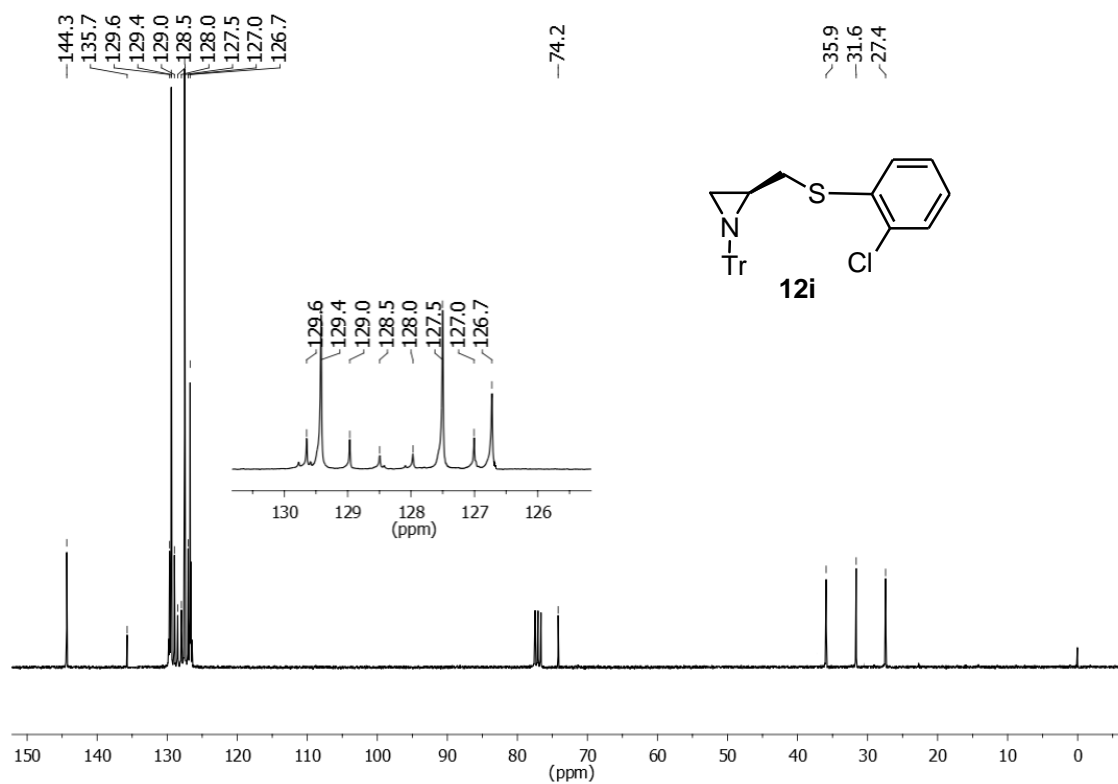
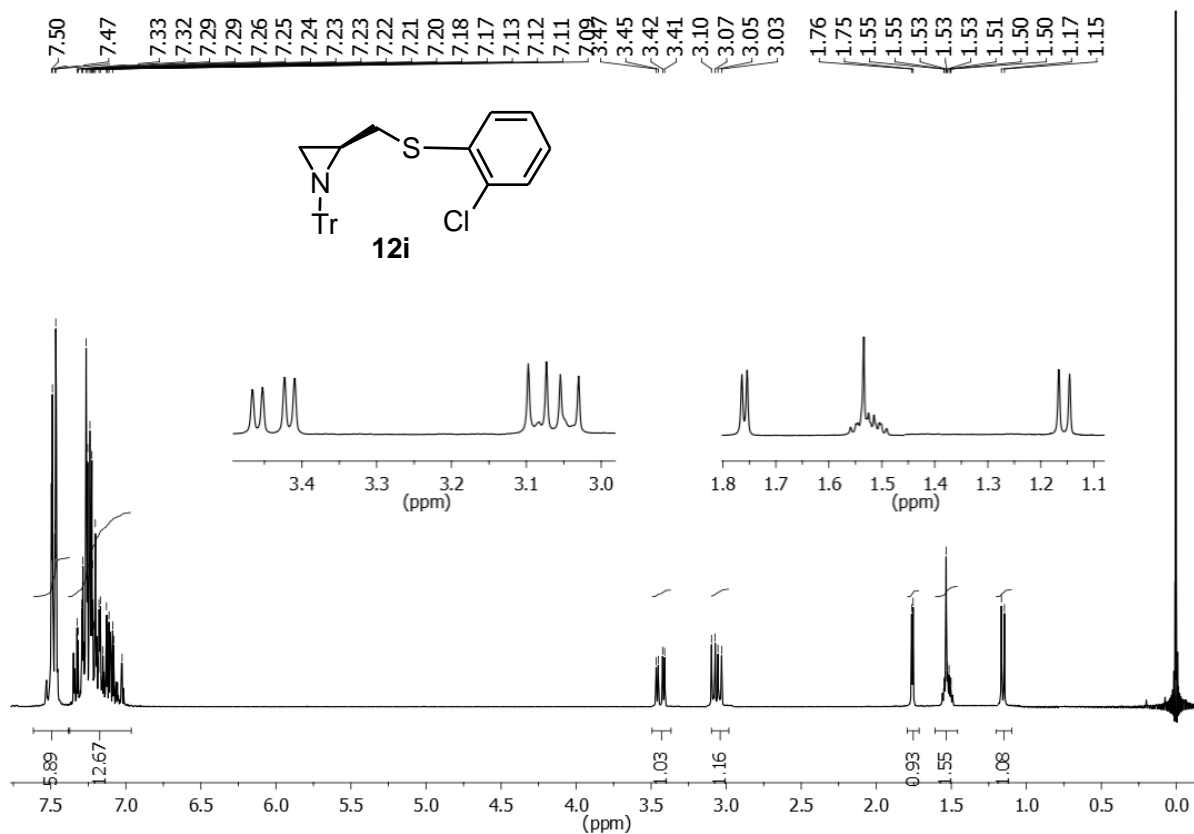


- a) Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **12g**  
 b) Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **12g**

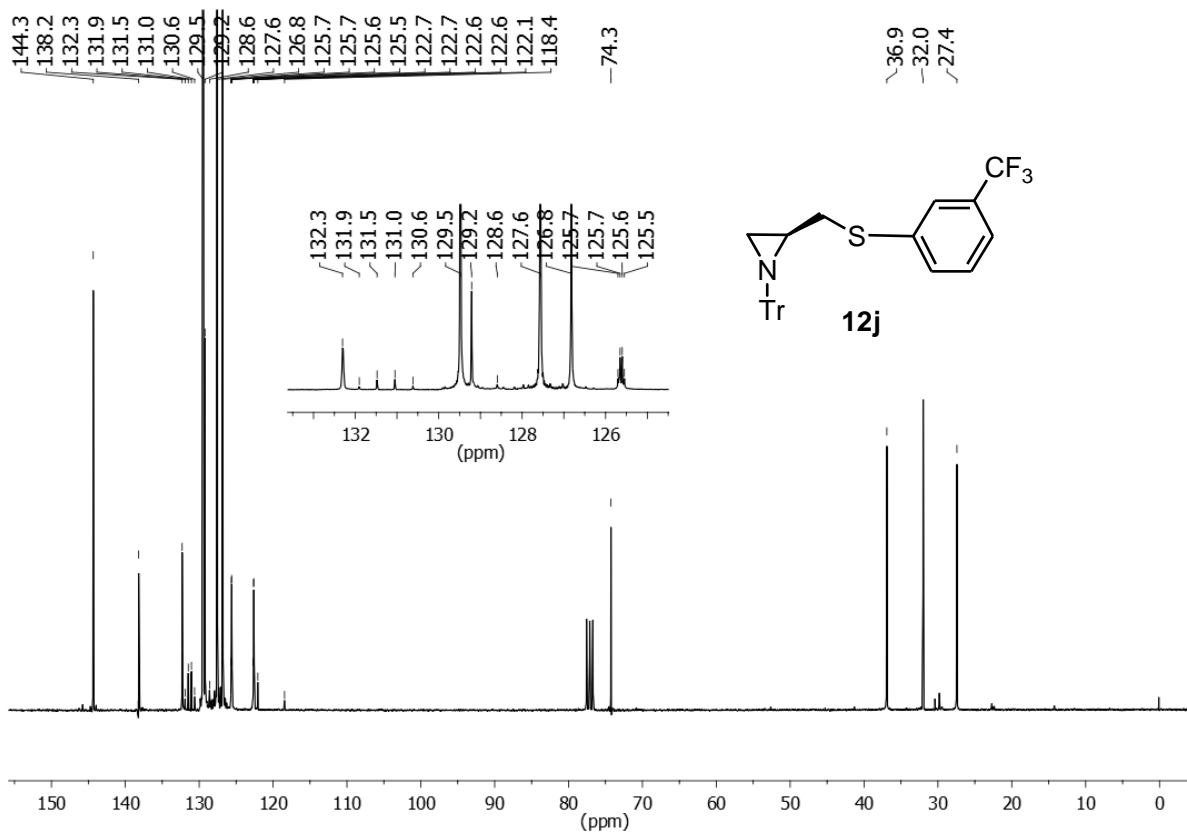
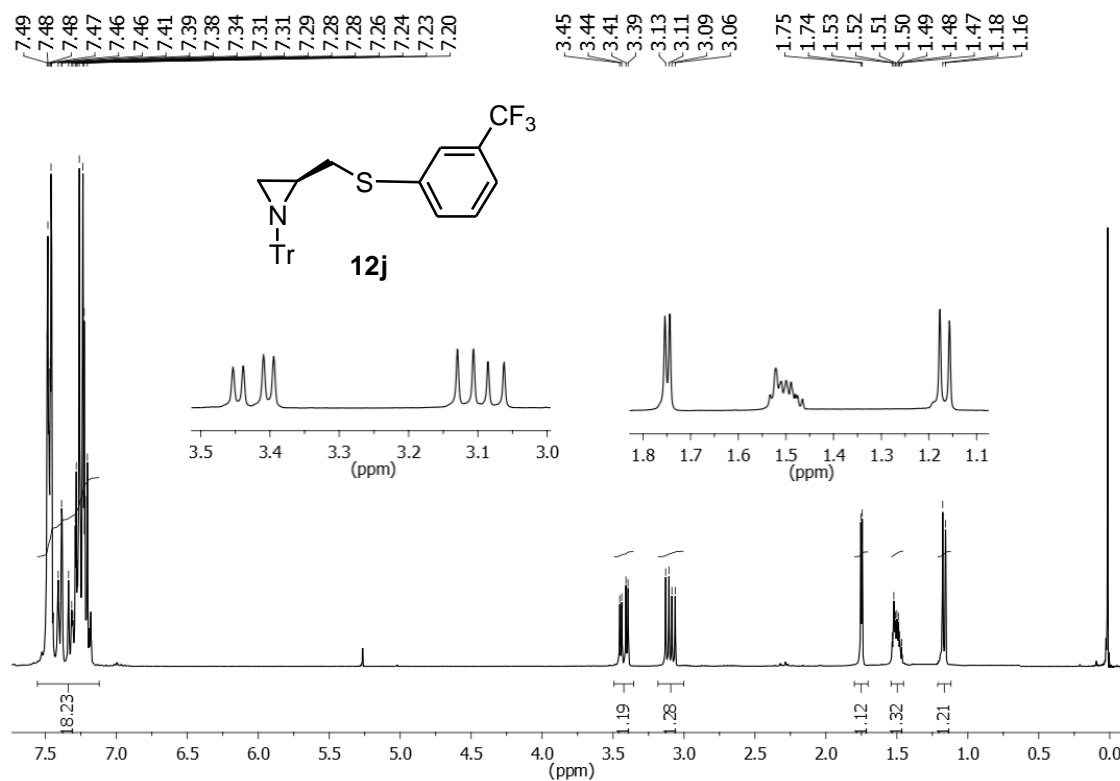




- a) Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **12h**  
 b) Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **12h**



- a) Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **12i**  
 b) Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **12i**



- a) Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **12j**  
 b) Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **12j**