



Universidade Federal do ABC

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC - UFABC

BACHARELADO EM QUÍMICA

SÍNTESE DE AMIDAS E ESTUDO INICIAL DE DISCRIMINAÇÃO

QUIRAL DA N-(1-(PHENYLSELANYL)PROPAN-2-YL)ACETAMIDE

VIA RMN DE ^{77}Se

CAMILA PETICOV DA LUZ

ORIENTADOR - PROF DR MARCIO SANTOS DA SILVA

Santo André, 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC - UFABC

BACHARELADO EM QUÍMICA

**SÍNTESE DE AMIDAS E ESTUDO INICIAL DE DISCRIMINAÇÃO
QUIRAL DA N-(1-(PHENYLSELANYL)PROPAN-2-YL)ACETAMIDE
VIA RMN DE ^{77}Se**

CAMILA PETICOV DA LUZ

ORIENTADOR - PROF DR MARCIO SANTOS DA SILVA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso Bacharelado em
Química da Universidade Federal do ABC
como requisito à obtenção do título de
Bacharel em Química.

Período: 1º Quadrimestre de 2018

Santo André, 2018

*Dedico aos meus pais, que foram grandes incentivadores e que sempre acreditaram
nos meus sonhos.*

RESUMO

Enantiômeros são compostos fundamentais para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos, tendo em vista que dois enantiômeros de uma mesma molécula podem interagir com sistemas biológicos de forma diferente. Entre os vários métodos utilizados para enantioseparação, destaca-se a Ressonância Magnética Nuclear que é uma das técnicas mais importantes para analisar moléculas quirais. Dentre os compostos que demonstram uma ampla gama de utilização nessa área, destacam-se os compostos orgânicos de selênio, que são compostos com grande interesse farmacológico e versatilidade sintética. Com base nisso, realizou-se a síntese de 8 amidas racêmicas com a presença do átomo de selênio para estudar a discriminação quiral dos enantiômeros via RMN de ^1H e ^{77}Se , devido a importância dos compostos de selênio e pela menor reatividade do grupo funcional amida. Neste trabalho destacamos a utilização do núcleo de ^{77}Se , pois, possui uma relativa abundância natural (8 %), uma larga janela espectral (3400 ppm) e menor sensibilidade ao efeito nOe (nuclear overhauser), sendo assim, um excelente núcleo para a discriminação quiral das moléculas.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. JUSTIFICATIVA	7
3. OBJETIVO	8
4. MATERIAIS E MÉTODOS	9
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	12
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
7. REFERÊNCIAS.....	20
8. ANEXOS: DADOS ESPECTRAIS DAS AMIDAS SINTETIZADAS.....	24

1. INTRODUÇÃO

Os estereoisômeros são compostos com a mesma fórmula molecular, que possuem conectividade de ligação idêntica, mas diferentes orientações de seus átomos no espaço. [1]

Existem duas classes de estereoisômeros, os enantiômeros e os diastereômeros. Chamamos duas estruturas que não são idênticas, mas são imagens espelhadas, umas das outras, de enantiômeros. Estruturas que não são imagens especulares e não são superponíveis em sua imagem espelhada, são chamadas de diastereoisômeros. [2]

A quiralidade é importante em diferentes sistemas, sejam eles químicos, físicos, biológicos. Além disso, a necessidade de discriminar enantiômeros e quantificar o excesso enantiomérico é de extrema importância na indústria farmacêutica e para a síntese assimétrica [3-5], tendo em vista que há diferenças na atividade farmacológica dos enantiômeros. [6] No entanto, hoje em dia o estudo de enantiômeros não envolve apenas a indústria farmacêutica, mas também a indústria agroquímica e produtores de aditivos alimentares. [6]

O desenvolvimento de produtos farmacêuticos a partir de enantiômeros e o interesse sobre a síntese enantioseletiva aumentou a necessidade da utilização de métodos que sintetizam enantiômeros e diastereômeros. [7-9]

As aminas primárias quirais são importantes para a síntese de ativos farmacêuticos, [10-11] e formam uma das classes de compostos que podem ser difíceis de separar, por isso, são necessários meios de separação mais complexos. No trabalho de Joyce e col., [12] foi demonstrada a necessidade da derivatização das aminas primárias quirais para uma melhor eficiência na cromatografia, de modo que aumenta a detecção e separação dos compostos. Na Figura 1 é apresentada a reação de derivatização da amina primária quiral com um aldeído

para a formação de uma imina quiral. A formação do composto imina faz com que aumente a enantioseletividade da molécula, melhorando assim a resolução do cromatograma.

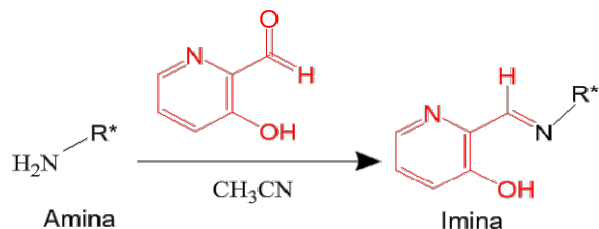


Figura 1 – Derivatização da amina primária quiral. [12]

Em 1974, Silverstein e col. [13] sintetizaram feromônios enantiomericamente puros, e em seu bioensaio provou que a bioatividade depende da configuração absoluta dos feromônios (Figura 2). Eles converteram os compostos enantiomericamente enriquecidos do 2-metil-4-ácido pentenóico para o 4-metil-3-heptanona. O feromônio sintetizado tem como atividade biológica a comunicação para a busca de alimentos. O isômero (*S*) 4-metil-3-heptanona, era 400 vezes mais ativo do que o isômero (*R*) 4-metil-3-heptanona contra as formigas trabalhadoras. [13]

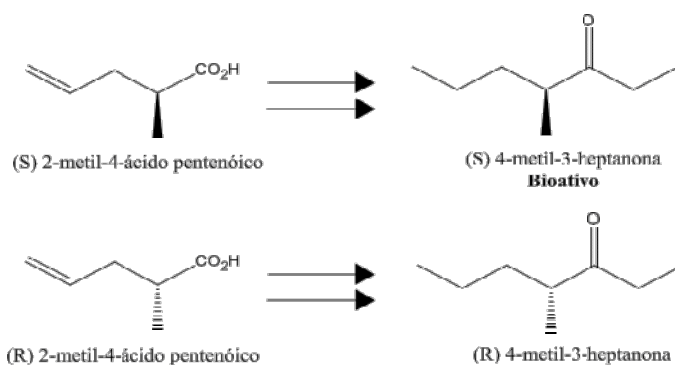


Figura 2 – Síntese de Feromônios. [13]

Dentre as diversas classes de compostos que são sintetizados de maneira assimétrica, destacam-se os compostos organocalcogênicos. [14-15] Compostos organocalcogênicos são importantes intermediários sintéticos na síntese de moléculas de elevado valor comercial. Como exemplos estão as seleno aminas quirais que foram aplicadas como ligantes quirais em

reações enantioseletivas. [14-15] Além disso, os compostos organocalcogênicos vêm sendo aplicados no estudo de atividade biológica, tendo como principal característica a atividade antioxidante. Dentre os compostos que apresentam os átomos de calcogênio, o selênio tem sido alvo de interesse devido suas características supracitadas e por ser um elemento essencial em nossa dieta. [16-17]

O selênio é um elemento traço, essencial na dieta, pois está ligado a selenoproteínas. A deficiência deste elemento pode provocar a cardiopatia endêmica (doença de Keshan). Diversos estudos foram descritos evidenciando a relação entre o baixo nível de selênio e o desenvolvimento de algumas doenças como câncer, esclerose cardiovascular, alterações digestivas, cardiovasculares e reumáticas. [18-19]

O selênio participa do sítio ativo da enzima glutathione peroxidase, na forma de selenocisteína. [20] Esta enzima é um dos principais sistemas antioxidantes do organismo. Por isso uma das principais funções biológicas do selênio é a sua atividade antioxidante, eliminando os radicais livres, e, conseqüentemente favorecendo a integridade das membranas, promovendo a redução do risco de câncer, o processo de envelhecimento e doenças degenerativas. [21] A presença do átomo de selênio em moléculas bioativas tem demonstrado uma grande melhoria na atividade biológica, fazendo com que este elemento adquira grande destaque neste campo de pesquisa. [22-28]

Para a separação cromatográfica de compostos orgânicos há necessidade de uma coluna cromatográfica de fase quiral. [6] Atualmente há no mercado diferentes tipos de material de empacotamento quiral. Estas matérias apresentam diferentes propriedades como a porosidade, estabilidade mecânica, resistência a temperaturas elevadas e obviamente com diferentes interações quirais. [6]

A separação enantiosseletiva ocorre quando uma mistura enantiomérica é resolvida em um ambiente quiral. Esse ambiente geralmente é criado pela presença de um seletor quiral capaz de interagir com ambos os enantiômeros da mistura, embora com diferentes afinidades. Essas diferenças na associação do enantiomero-seletor resultarão finalmente na separação que é procurada. Para serem utilizados nessas separações, os seletores quirais ideais devem atender a certas propriedades. Em geral, a alta capacidade de carga é uma das características mais interessantes para fins de grande escala, mas alta enantioseletividade, alta estabilidade química, baixo custo e ampla aplicabilidade também são questões muito importantes. Nenhuma dessas propriedades pode ser considerada de forma independente. [6]

A separação cromatográfica de enantiômeros baseia-se na diferença de afinidade entre a fase estacionária e a fase móvel (eluente) mediado por ligações fracas, tais como, ligações de hidrogênio ou interações van der Waals. Se a fase estacionária for feita por um composto enantiomericamente puro, a cromatografia pode ser utilizada para separar enantiômeros. A enantioseparação é tipicamente alcançada como resultado das diferenças nas energias de interação Δ (ΔG) entre cada enantiômero e o seletor. Esta diferença não precisa ser muito grande, um Δ (ΔG) = 0,24 kcal / mol é suficiente para atingir um fator de separação α de 1,5, mas valores muito elevados de enantioseletividade podem ser alcançados com seletores específicos para determinados enantiômeros. [6][29-32]

Entre os vários métodos cromatográficos de enantioseparação, tais como cromatografia gasosa (GC), cromatografia fluídica supercrítica (SFC), eletroforese capilar (CE), eletrocromatografia capilar (CEC) e cromatografia líquida de alta performance (HPLC), o método HPLC utilizando-se de polímeros estereorregulares sintéticos ou naturais parece ser a maneira mais popular e efetiva para separações analíticas e preparativas de compostos

quirais e hoje, quase 90% dos compostos quirais podem ser resolvidos por este método. [11][33-44]

A cromatografia em fase estacionária quiral é especialmente importante quando os compostos que estão sendo analisados não possuem grupos funcionais adequados para fazer que se possa realizar a derivatização. Por exemplo, os dois enantiômeros do tranquilizante Valium (Diazepam) possuem atividades biológicas bastante diferentes (Figura 3). [2] A discriminação quiral dos enantiômeros do fármaco Valium foi realizada empregando uma coluna de sílica ligada a uma fase estacionária quiral derivada de aminoácidos, conforme a exemplificado na Figura 4.

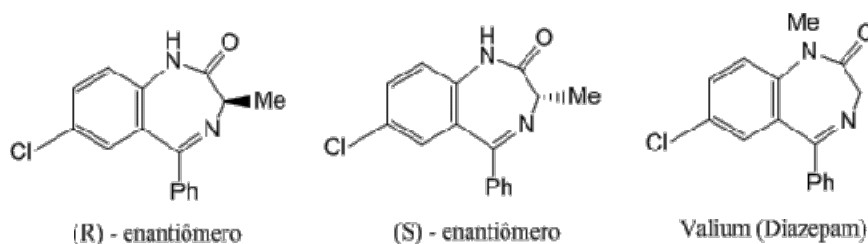


Figura 3 – Enantiômeros do tranquilizante Valium. [2]

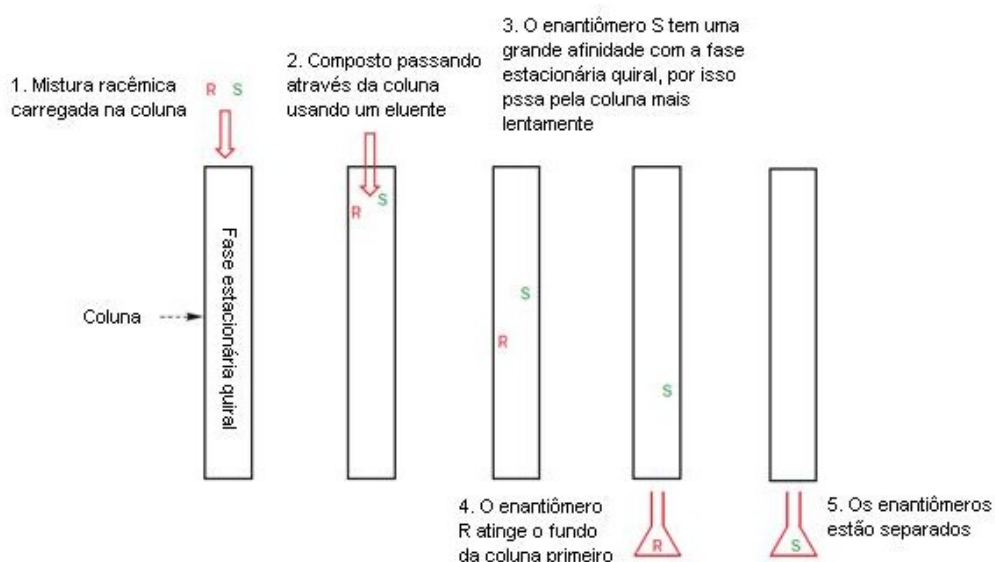


Figura 4 – Mistura racêmica separada por meio de cromatografia em fase estacionária quiral.

Uma variedade de fatores têm contribuído para esta revolução da velocidade de enantioseparações cromatográficas nos últimos anos, [45-46] incluindo fases estacionárias quirais melhoradas (CSPs), instrumentação e desenvolvimento de novas tecnologias de partículas cromatográficas. [45-50]

No desenvolvimento de metodologias rápidas e fáceis para discriminar compostos orgânicos a espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) continua a ser uma das técnicas mais importantes para analisar moléculas quirais, determinar a pureza óptica e atribuir a configuração absoluta pelo uso de agentes de derivação ou solvatação quiral. As vantagens da espectroscopia de RMN incluem simplicidade nas medidas, ampla aplicabilidade do substrato, capacidade de analisar misturas complexas, [51-61] quantidade de amostra necessária é pequena, e além disso, é aplicável tanto para amostras sólidas quanto para líquidas porque a análise é conduzida em solução. [62]

Existem duas abordagens gerais para determinar configurações absolutas por RMN. A primeira, por análise de substrato sem derivatização, isto é, pela adição de um agente de solvatação quiral (CSA) e a segunda, quando é necessário formar um novo composto através de um agente de derivação quiral (CDA). Essa segunda opção é a mais amplamente utilizada para determinar configurações absolutas, pois a ligação covalente do substrato e o reagente auxiliar quiral produzem espécies com maior rigidez conformacional, o que, por sua vez, produz maiores diferenças nos espectros de RMN. [63-64]

No entanto, em algumas moléculas, a presença de muitos sinais sobrepostos e pequenas variações pode tornar a análise de RMN imprecisa ou impossível. Em vista disso, a RMN heteronuclear, como ^{19}F , ^{31}P , ^{77}Se , ^{125}Te e ^{195}Pt , supera essas limitações e torna-se uma alternativa viável. [56-61] Um núcleo excelente é o ^{77}Se , pois possui uma abundância natural do isótopo de selênio-77 de 7,63%, sua janela espectral é larga (cerca de 3400 ppm) e há uma

maior sensibilidade ao seu ambiente eletrônico. [65-66] Com base nessas características, o uso da espectroscopia de RMN de ^{77}Se surgiu como uma oportunidade para estudos de estrutura e reatividade. [67]

2. JUSTIFICATIVA

Enantiômeros são compostos fundamentais para o aumento do desenvolvimento de produtos farmacêuticos, tendo em vista que dois enantiômeros de uma mesma molécula podem interagir com sistemas biológicos de forma diferente. O interesse sobre métodos que sintetizem esse tipo de composto fez com que houvesse uma maior necessidade de sínteses enantioseletivas. A separação enantiosseletiva ocorre quando uma mistura enantiomérica é resolvida em um ambiente quiral. Apesar da técnica de Cromatografia Gasosa ser amplamente utilizada para esse tipo de separação, pois, é aplicável para diversos tipos de compostos, tem boa sensibilidade e resolução, alguns aspectos demonstram limitações, tais como tempo, custo, condições drásticas para análise e preparação de colunas, fazendo com que outra técnica seja avaliada.

Entre os vários métodos utilizados para enantioseparação, destaca-se a Ressonância Magnética Nuclear, que apresenta maior praticidade, menor custo, rapidez na obtenção dos resultados e que continua a ser uma das técnicas mais importantes para analisar moléculas quirais, determinar a pureza óptica e atribuir a configuração absoluta pelo uso de agentes de derivação ou solvatação quiral. Dentre os compostos que demonstram uma ampla gama de utilização nessa área, destacam-se os compostos organocalcogênicos, que são formados por vários elementos, sendo que o selênio tem sido alvo de interesse pelas propriedades específicas que apresenta. Os compostos orgânicos de Selênio além de ser um componente fundamental das células vivas de uma variedade de organismos também estão relacionados

em um contexto mais amplo de aplicações. Com base nessas características, o uso da espectroscopia RMN ^{77}Se surgiu como uma oportunidade para estudos de estrutura e reatividade. O núcleo de ^{77}Se possui uma grande abundância natural do núcleo de selênio-77, sua faixa de mudança química é grande e há uma maior sensibilidade ao seu ambiente eletrônico.

3. OBJETIVO

3.1. Objetivo geral

O objetivo geral desse trabalho é a síntese de amidas racêmicas contendo o átomo de selênio com diferentes tipos de substratos para que possam ser estudadas na discriminação quiralvia RMN ^1H e ^{77}Se .

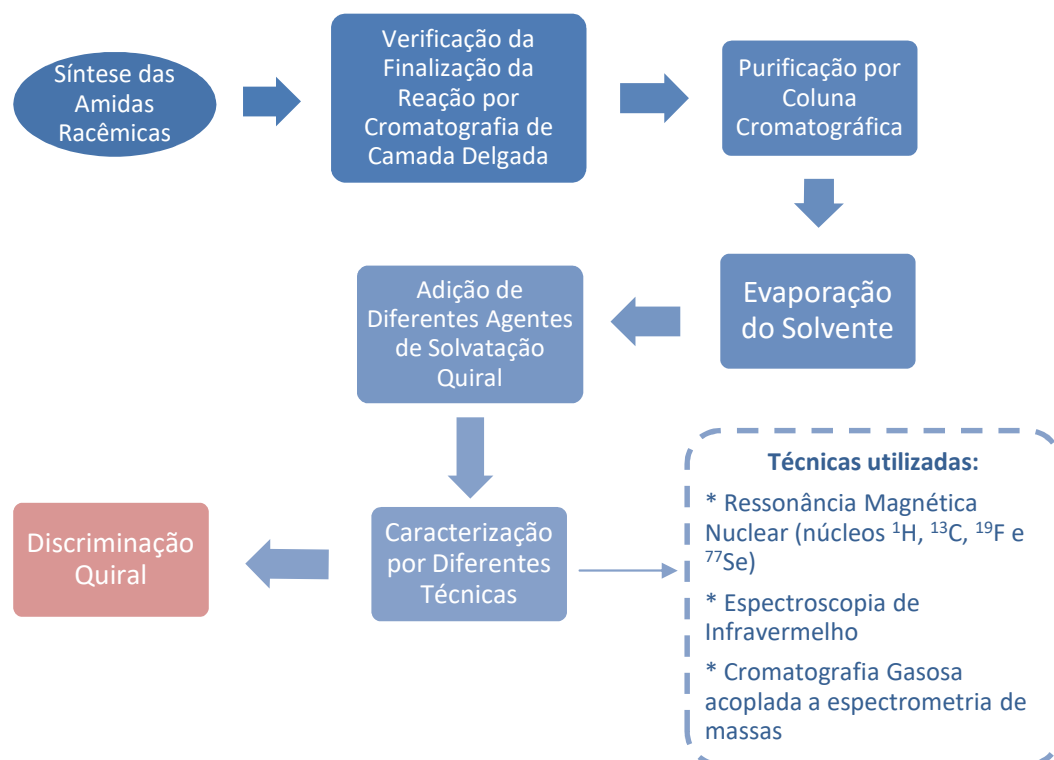


Figura 5 – Fluxograma do escopo geral do projeto.

3.2. Objetivos específicos

- Sintetizar diferentes amidas contendo o átomo de selênio.
- Caracterizar as estruturas sintetizadas utilizando Ressonância Magnética Nuclear, Espectrometria de Infravermelho e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas.
- Determinar o agente de solvatação quiral ideal para que se tenha uma maior anisotropia dos sinais diastereotópicos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Materiais

Os reagentes empregados durante o experimento foram: Diclorometano PA, Trietilamina PA, Acetato de Etila PA, Hexano PA, HCl PA, Bicarbonato de Sódio e Sulfato de Magnésio, todos provenientes da empresa Sigma-Aldrich. Os equipamentos utilizados para caracterização dos produtos foram: Cromatógrafo Gasoso acoplado a um Espectrômetro de Massas - CG-ms QP2010 Ultra SHIMADZU, Espectrômetro de Infravermelho-IV – Perkin Elmer Spectrum Versão 10.03.09 e Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear - Varian 500MHz.

4.2. Procedimento experimental

Síntese de Amidas: Na primeira etapa do procedimento tem-se a síntese das amidas racêmicas como se segue. Inicialmente aqueceu-se o balão de fundo redondo de 50mL de duas saídas com uma pistola de ar quente e utilizou-se uma agulha que ficou acoplada ao sistema durante todo o aquecimento para a remoção da umidade do sistema. Essa agulha perfurou o septo de uma das saídas para dar mínima vazão de ar enquanto o balão estava

aquecendo. No interior do balão havia uma barra magnética que estava sendo estimulada por um agitador magnético.

Pesou-se diretamente no balão e com o auxílio de uma balança analítica, cerca de 1,0 mmol da amina racêmica contendo o átomo de selênio e em seguida adicionou-se 7 mL do solvente Diclorometano com o auxílio de uma proveta. Ajustou-se o acoplamento do balão para ficar bem próximo a chapa de aquecimento e colocou-se a temperatura da mesma para 40°C. Com o auxílio de uma seringa foi adicionado ao balão 1,0 mmol de Trietilamina. Foi utilizada uma espátula de metal para adicionar um cristal de 4-(Dimethylamino) piridina, o catalisador da reação. Por meio de uma seringa, adicionou-se 2 mmol do respectivo anidro.

Em seguida ocorre a etapa de verificação da finalização da reação por meio da técnica de Cromatografia de Camada Delgada (CCD). Na qual preparou-se uma placa com o padrão da amina, uma alíquota da reação concentrada e uma alíquota da reação diluída. Essa placa teve como solvente uma mistura 3,0 mL de acetato para 4,0 mL de hexano. Após a evaporação do solvente, utilizou-se a câmara escura UV em 254nm para leitura dessa placa. Aplicou-se o revelador Vanilina Sulfúrica e queimou-se a placa.

Purificação das Amidas: A etapa seguinte foi a purificação das amidas por Coluna Cromatográfica. Para isso retirou-se o balão do aquecimento e continuou-se agitando até que o balão estabiliza-se com a temperatura ambiente. Lavou-se com o diclorometano e transferiu-se para um funil de separação. Colocou-se aproximadamente 10,0 mL de HCl 1M, agitou-se e transferiu-se a fase orgânica ácida para um erlenmeyer. Segregou-se a fase aquosa. Voltou-se a fase orgânica ao funil e realizou-se a lavagem com HCl mais uma vez. Após separação, toda a fase aquosa foi lavada com diclorometano e a fase orgânica restante foi separada novamente a fim de diminuir as perdas. O mesmo procedimento foi realizado com o Bicarbonato de Sódio e após a extração quimicamente ativa ter sido finalizada lavou-se novamente a fase

aquosa com diclorometano e recolheu-se a fase orgânica. Colocou-se 3 espátulas de Sulfato de Magnésio seco para retirar a umidade ainda presente no meio. Filtrou-se a solução com papel de filtro pregueado. Novamente realizou-se uma CCD, dessa vez, para verificar que não houve perda significativa do composto, repetindo todo o processo de preparação, leitura na câmara escura UV e queima da placa com o revelador. Transferiu-se uma sílica comum para um bquer e adicionou-se 200,0 mL de hexano. Foi adicionado algodão na coluna de vidro e toda a sílica com hexano foi transferida. O solvente em excesso foi descartado da coluna, retirou-se também as bolhas de ar da coluna. Todo produto bruto seco foi transferido cuidadosamente para a coluna com lavagem de hexano. Foi adicionado mais algodão na coluna para garantir que o produto fique todo na coluna e depois adicionou-se mais hexano. Foi adicionado 100 mL da solução de hexano/acetato (1:4), para que com isso, o gradiente de polaridade elui-se todo o composto de interesse da coluna. Foram realizadas CCD ao longo do processo para garantir que todo o produto foi eluído pela coluna e recolhido para posterior processo de evaporação. A evaporação do solvente é a quarta etapa do processo, e ocorre por rotaevaporador, com isso todo solvente presente no produto é retirado.

Discriminação Quiral: Na etapa seguinte houve a adição de diferentes agentes de solvatação quiral em uma amida, tais como, o ácido de Mosher, Naproxen[®], (*R*)-BINOL, amida de Kagan e amida fosfato, para a escolha do que tivesse uma maior anisotropia entre os sinais diastereotópicos. Para isto foi adicionado 0,1 mmol da amida **3a** com 0,1 mmol do agente de solvatação quiral (ASC) e solubilizado em 600 µL de solvente deuterado. Também foi verificado o uso de outros solventes deuterados, como o benzeno-d₆, DMSO-d₆ e o MeOD-d₄. Foi verificado também se o uso em excesso de (*R*)-BINOL ou da amida de Kagan modificariam a diferença de deslocamento químico dos sinais diastereotópicos.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Inicialmente, foi realizado a síntese das amidas racêmicas contendo o átomo de selênio **3** através da reação de acetilação das aminas primárias **1** com os respectivos anidridos **2**. Para isto foi empregado a amina primária **1a** e o anidrido acético **2a** como reagentes modelo na avaliação da melhor condição reacional (Figura 6). A reação demonstrou-se eficiente empregando-se 1,0 mmol da amina **1a** com 2,0 mmol do anidrido **2a**, em conjunto com trietilamina (1 mmol) e o diaminopiridina (DMAP, 0,1 mmol). Ao utilizar quantidades equivalentes dos reagentes o rendimento diminuiu e ao utilizar um excesso de 3,0 mmol de anidrido **2a** não modificou o rendimento da reação. Ao empregar o cloreto de acila em substituição ao anidrido houve uma significativa diminuição do rendimento (35 %). Nesta reação é importante obter um meio reacional livre de água devido a hidrólise do anidrido.

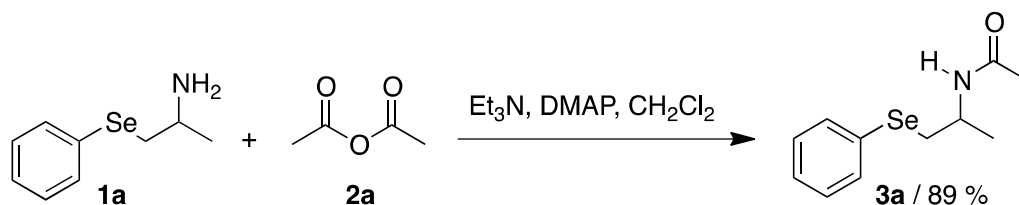


Figura 6 – Procedimento reacional para a síntese da amida **3a**.

Após realizar a síntese da amida racêmica **3a**, iniciou-se o estudo de discriminação quiral via RMN ¹H e ⁷⁷Se. Assim, empregou-se diferentes agentes de solvatação quiral no intuito de obter a maior anisotropia entre os sinais diastereotópicos (Tabela 1). Pode se observar na Tabela 1 que o uso da ácido de Mosher e do Naproxen[®] não demonstraram efetividade na discriminação quiral (Tabela 1, linhas 1 e 2). Quando foi empregado o agente de solvatação quiral (*R*)-BINOL os sinais da metila se dividiram com uma diferença de deslocamento químico ($\Delta\delta$) de 0,04ppm (Tabela 1, linha 3). Ao empregar a amida de Kagan, pode-se observar uma maior eficiência na discriminação do sinais $\Delta\delta = 0,1\text{ppm}$ (Tabela 1,

linha 4). A explicação pela a maior anisotropia da amida de Kagan (Figura 7 e 8), deve-se pela formação de dímeros na interação intermolecular. Devido a este resultado, foi preparado amida fosfato (Tabela 1, Linha 5), no intuito de avaliar o uso da RMN ^{31}P , contudo não houve a separação dos sinais na RMN ^{31}P . Também foi verificado o uso de outros solventes deuterados, como o benzeno- d_6 , DMSO- d_6 e o MeOD- d_4 , no entanto o resultado com o CDCl_3 foi o mais satisfatório. O uso em excesso de (*R*)-BINOL (2,0 e 3,0 equiv.) ou a amida de Kagan (2,0 equiv.) não modificaram a diferença de deslocamento químico dos sinais diastereotópicos.

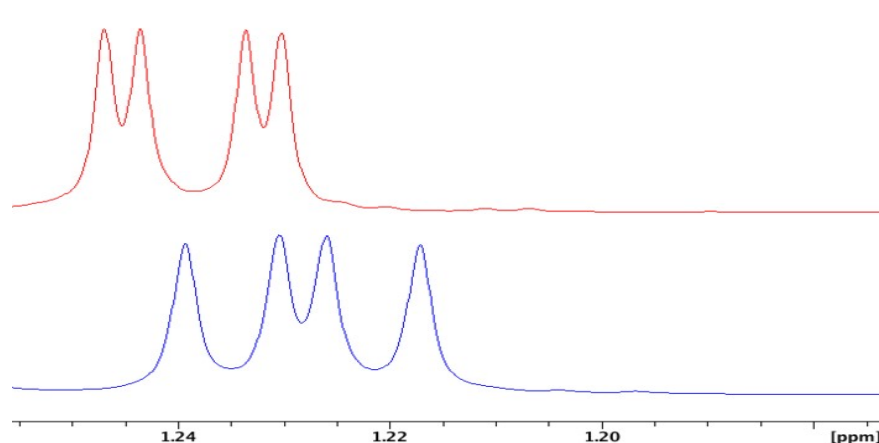


Figura 7 – Comparação da discriminação quiral via RMN ^1H do (+)-BINOL (Espectro Vermelho) com a Amida de Kagan (Espectro Azul).

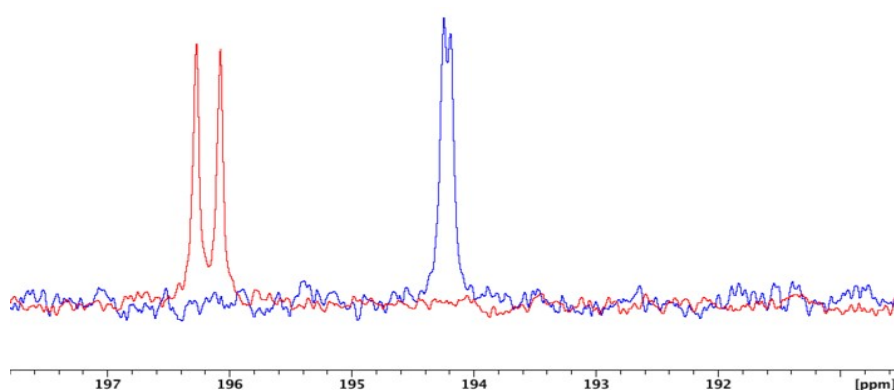


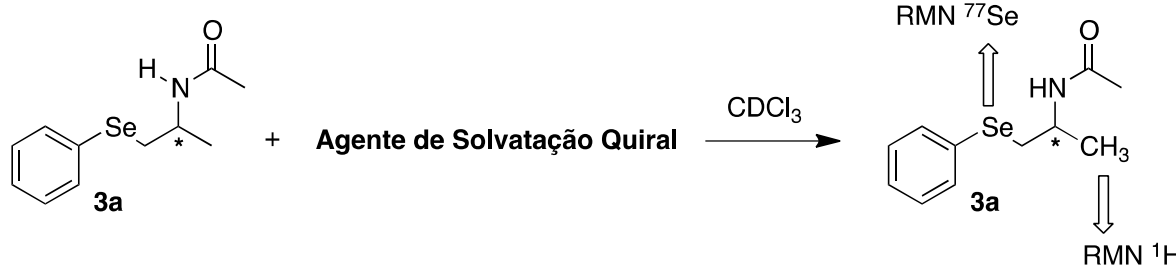
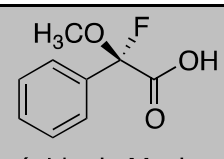
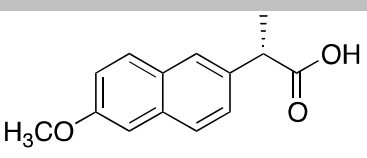
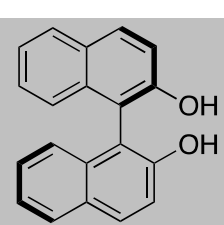
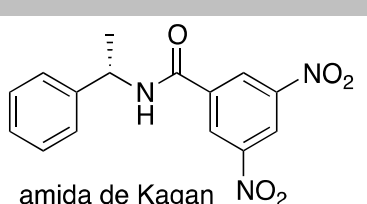
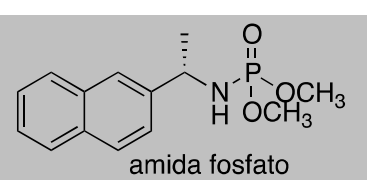
Figura 8 – Comparação da discriminação quiral via RMN ^{77}Se do (+)-BINOL (Espectro Azul) com a Amida de Kagan (Espectro Vermelho).

A próxima etapa foi avaliar o emprego da RMN ^{77}Se . Assim, foi utilizado os dois agentes de solvatação quiral que demonstraram efetividade na discriminação quiral. No caso do (*R*)-BINOL não ocorreu anisotropia diamagnética para o núcleo de selênio (Tabela 1, linha 3). Ao empregar a amida de Kagan como agente de solvatação quiral a RMN ^{77}Se apresentou dois sinais referentes aos respectivos enantiômeros da amida (Tabela 1, linha 4).

Após observar o êxito na discriminação quiral via RMN ^{77}Se da amida **3a**, a próxima etapa é ampliar este protocolo para outras amidas racêmicas **3**. Para isto foi sintetizado outras amidas racêmicas **3**, com diferentes funcionalidades, para verificar a versatilidade do método de discriminação quiral via RMN ^1H e ^{77}Se . Conforme a Figura 5, podemos observar a síntese de diferentes amidas racêmicas **3** contendo o átomo de selênio. As amidas sintetizadas **3a - h** apresentaram rendimentos variando de bons a excelentes (Figura 9), com exceção do exemplo **3h** em que o rendimento reacional foi de apenas 56%. Até o momento não foi possível realizar a discriminação quiral via RMN ^1H e ^{77}Se do restante das amidas racêmicas **3a - h** sintetizadas devido ao prazo de entrega do trabalho de conclusão de curso. Este trabalho será continuado por outro aluno, no intuito de testar a versatilidade e ampliar o escopo do trabalho. Este trabalho teve a participação do aluno de mestrado Samuel Oliveira que auxiliou na síntese das amidas.

Outra etapa do trabalho que demandou bastante tempo foi a caracterização dos produtos sintetizados, na qual foram realizadas análises de RMN ^1H , ^{13}C , ^{19}F e ^{77}Se , espectroscopia de infravermelho e espectrometria de massas na caracterização total dos exemplos. Os compostos são inéditos e por isto ainda falta a análise de espectrometria de massas de alta resolução no término das análises. Nesse caminho, será realizada a discussão do composto **3b** no intuito de demonstrar o trabalho de interpretação das análises realizadas e confirmação dos produtos obtidos.

Tabela 1 – Otimização da discriminação quiral das amidas racêmicas **3** via RMN ^1H e ^{77}Se .^a

	
Agente de Solvatação Quiral	RMN ($\Delta\delta$ ppm)
 ácido de Mosher	^1H , $\Delta\delta = \text{---}$ ^{77}Se , $\Delta\delta = \text{---}$
 Naproxen®	^1H , $\Delta\delta = \text{---}$ ^{77}Se , $\Delta\delta = \text{---}$
 (<i>R</i>)-BINOL	^1H , $\Delta\delta = 0,01$ ^{77}Se , $\Delta\delta = 0,04$
 amida de Kagan	^1H , $\Delta\delta = 0,1$ ^{77}Se , $\Delta\delta = 0,4$
 amida fosfato	^1H , $\Delta\delta = \text{---}$ ^{31}P , $\Delta\delta = \text{---}$ ^{77}Se , $\Delta\delta = \text{---}$

^aA amostra foi preparada diretamente no tubo de RMN, empregando-se 0,1 mmol da amida 3a com 0,1 mmol do agente de solvatação quiral em 600 μL de CDCl_3 a 27 °C.

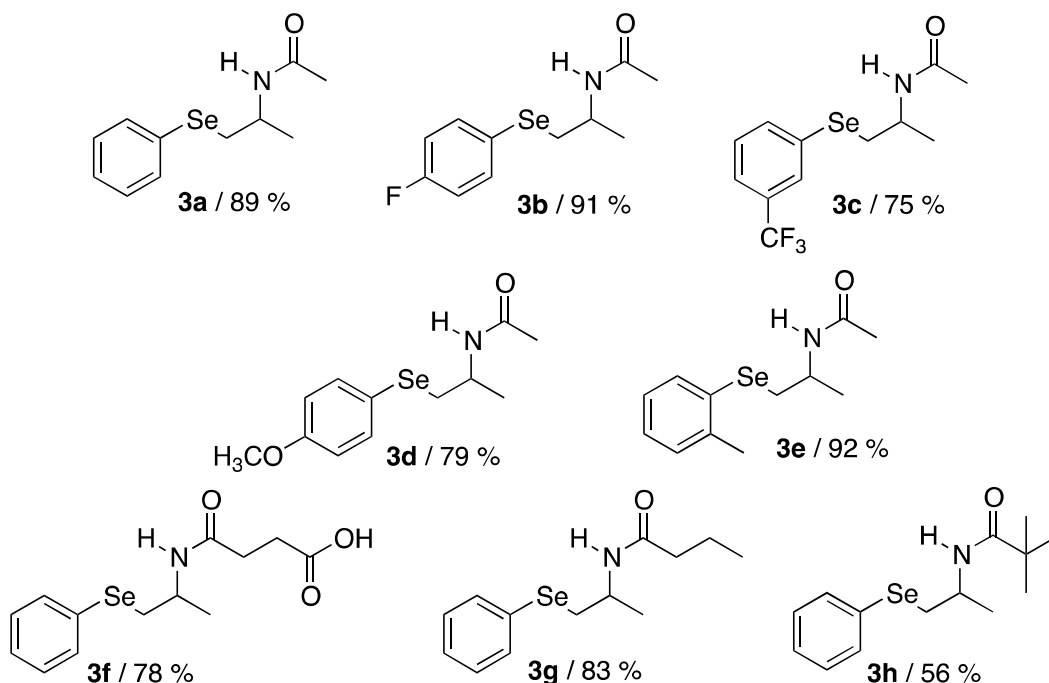


Figura 9 – Síntese de diferentes amidas racêmicas.

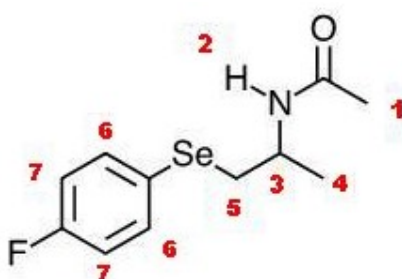


Figura 10 – Identificação dos hidrogênios da amida racêmica **3b**.

Para a amida racêmica **3b** foi realizado, inicialmente, a análise de RMN ^1H , sendo que os hidrogênios foram numerados para melhor compreensão da análise da molécula (Figura 10). Conforme observado no espectro de próton (Figura 11) os primeiros sinais correspondem aos hidrogênios alifáticos. Por volta de 1,21ppm, observamos a existência de um duplete que corresponde ao **H4** (Figura 10), com constante de acoplamento $J=4,99\text{Hz}$. À esquerda desse pico, tem-se o singlete do hidrogênio alifático em 1,86ppm que corresponde ao **H1**. Em torno de 3,03ppm e 3,04ppm, é possível observar a existência de dois duplos dubletos que se refere ao hidrogênio **H5** e **H5'** ligado ao carbono **C5**. Os hidrogênios **H5** e

H5' se acoplam entre si por serem diastereotópicos, e com o hidrogênio **H3**, sendo $J=5,19\text{Hz}$ e $J=10,33\text{ Hz}$ em 3,03ppm e em 3,04ppm, $J=4,54\text{ Hz}$ e $J=10,33\text{ Hz}$.

Na faixa de 4,17-4,25ppm encontramos um multipeto do hidrogênio **H3**, pois acopla com os hidrogênios **H4** e com os hidrogênios diastereotópicos **H5** e **H5'**. Já na região de 5,61ppm, há um singlete largo que corresponde ao **H2**. O tripleto aparente em 6,97ppm corresponde ao **H7** presente no anel benzênico, tendo um $J=8,79\text{ Hz}$ e em 7,52ppm, temos um duplo dubleto referente ao **H6**, também localizado no anel e que apresenta $J_{H-F}=5,30\text{Hz}$ e $J=8,86\text{ Hz}$.

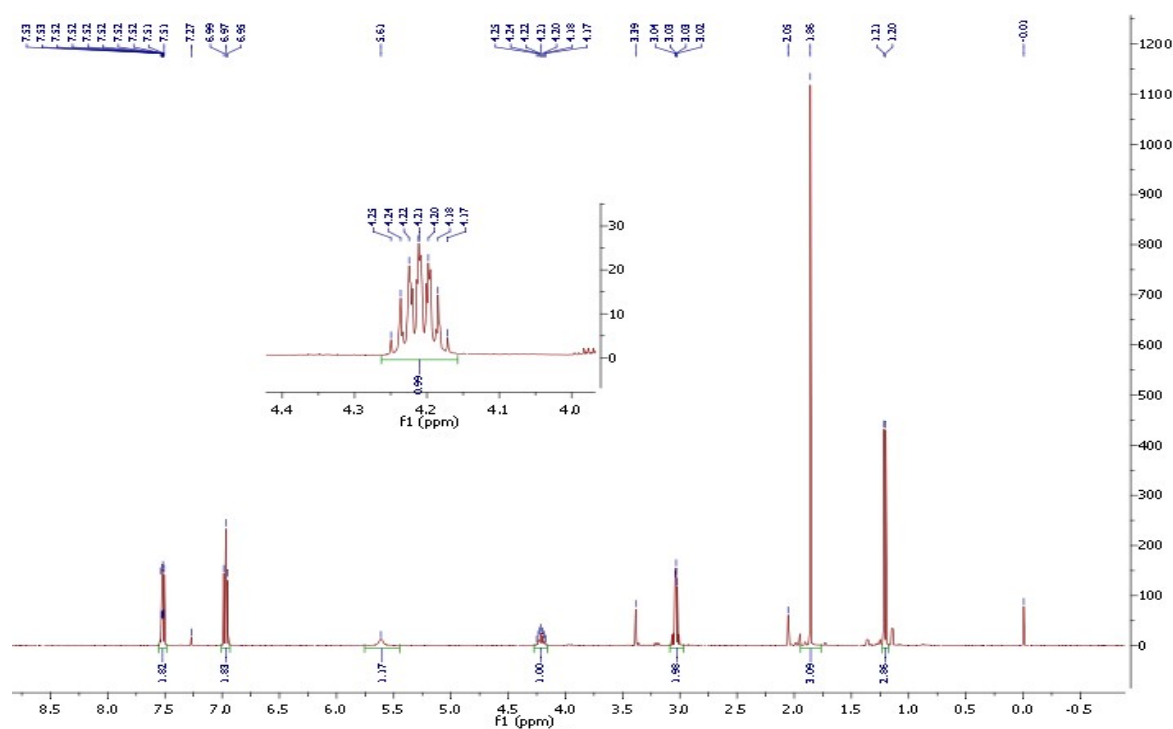


Figura 11 – Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 da amida racêmica **3b**.

O espectro de RMN ^{13}C (Anexo B) inicia com carbonos alifáticos que correspondem aos seguintes picos 20,3ppm, 23,3ppm, 35,5 e 45,2ppm. O pico de 77,0ppm corresponde ao solvente e por isso não será contabilizado. Imediatamente a esquerda temos os 3 dubletos correspondentes ao anel aromático, em 116,4ppm com $J_{C-F}=21,25\text{Hz}$, em 124,4ppm com $J_{C-F}=3,75\text{Hz}$ e em 135,0ppm com $J_{C-F}=7,5\text{Hz}$. Em 162,3ppm temos um dubleto que corresponde

a ligação F-C, com constante de acoplamento $J_{C-F}=246,25\text{Hz}$. O último pico corresponde a ligação C=O e o singlete aparece em 169,4ppm.

O espectro de RMN ^{19}F (Anexo B) apresenta um pico em 114,6ppm e o espectro de RMN de ^{77}Se (Anexo B) apresenta um pico em 241,1ppm o que corrobora para caracterizar a molécula com um de cada elemento em sua estrutura.

No espectro de IV (Anexo B) é possível verificar uma banda larga de intensidade média acoplada a uma pequena banda de absorção de menor intensidade em $3276,60\text{ cm}^{-1}$ típicas do grupo -NH, tendo em vista que a faixa do estiramento N-H ocorre de 3475 a 3150cm^{-1} , já por volta dos 3000cm^{-1} observam-se frequências de estiramento C-H características de aromáticos. As amidas apresentam uma banda muito forte do grupo C=O, que aparece na faixa de 1680 a 1630cm^{-1} , como houve uma forte absorção em $1647,98\text{cm}^{-1}$ isso indica que o estiramento C=O é proveniente da carbonila da amida, em $1289,89\text{cm}^{-1}$ tem-se uma banda provavelmente proveniente de -F e em $826,00\text{cm}^{-1}$ verifica-se uma banda forte característica de aromático 1,4 dissubstituído.

No espectro de Massas da amida **3b** (Figura 12) é possível identificar os fragmentos de maior estabilidade da molécula. A análise espectral se inicia com os menores valores de m/z, onde 44,00 m/z corresponde a molécula de propano e 58,00 m/z a de isobutano, é importante comentar que ambas aparecem com boa estabilidade em quase todos os espectros das amidas. O fragmento seguinte é o 86,00 m/z, *N*-etilpropan-2-amina, e o 100,05 m/z, *N*-isopropilacetamida, que também aparecem em outras amidas como fragmentos de boa estabilidade. Os picos a seguir são os que mais diferenciam esse espectro de massas, o pico 135,05 m/z corresponde ao butilbenzeno, já o pico 174,85 m/z ao 4-fluorbenzeno selenol e por fim acredita-se que o fragmento 215,85 m/z corresponda ao (4-fluorfenol)(propil)silano.

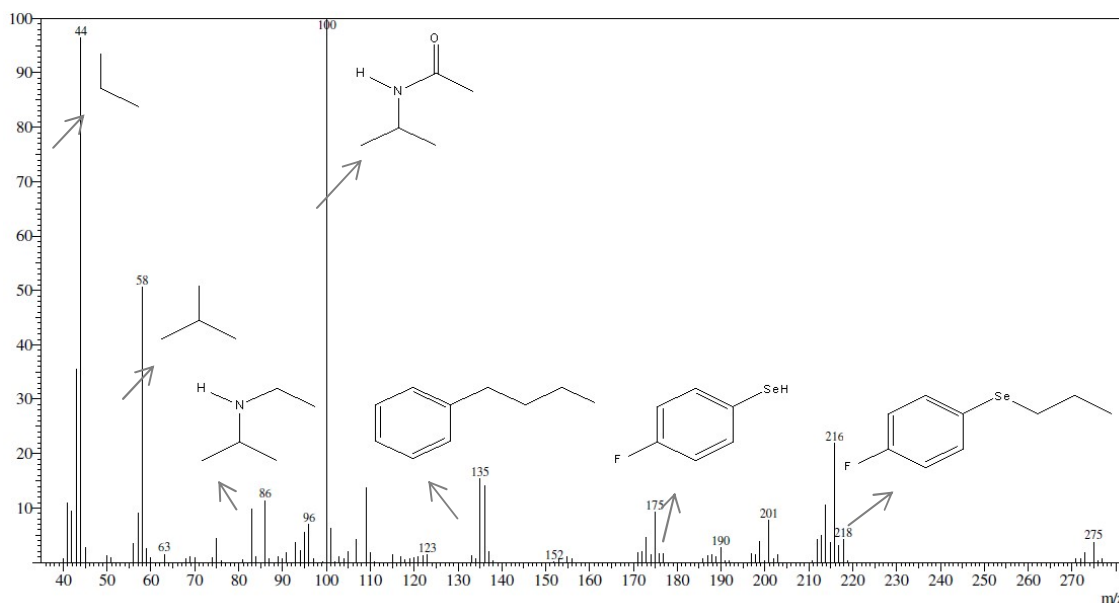


Figura 12 – Espectro de Massas da amida racêmica **3b**.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do projeto proposto, foi possível obter as amidas racêmicas com a presença do átomo de selênio com rendimentos satisfatórios. Conseguimos identificar o melhor agente de solvatação quiral para as respectiva amida **3a**, assim como a RMN ^1H e ^{77}Se demonstraram-se uma alternativa viável as técnicas convencionais.

Os compostos foram adequadamente identificados usando a ressonância magnética nuclear de próton, carbono, selênio e flúor. Foram também caracterizados por infravermelho e cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas. O estudo realizado proporcionou uma boa separação dos enantiômeros indicando assim que há a possibilidade para diferentes amidas e compostos de selênio. Sendo que o estudo da discriminação quiral via RMN dos outros exemplos será a próxima fase deste trabalho.

7. REFERÊNCIAS

1. SHELDON, R. A. *Chirotechnology: Industrial Synthesis of Optically Active Compounds*. **CRC Press**, FL, USA, 1993.
2. J., C. et al. **Organic Chemistry**. [S.l.]: Oxford.
3. LIN, G. Q.; LI, Y. M.; CHAN, A. S. C. **Principles and Applications of Asymmetric Synthesis**. UK: Oxford, 2001.
4. BLASER, H. U.; SCHMIDT, E. **Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions**. Germany: Weinheim, 2004.
5. IZAKE, E. L. Chiral Discrimination and enantioselective analysis of drugs: An overview. **J. Pharm. Sci.**, n. 96, p. 1659-1676, 2007.
6. CHIRAL Separation Techniques: A Practical Approach, Second, completely revised and updated edition. **Wiley-VCH Verlag GmbH**, n. Edited by G. Subramanian, 2001.
7. THALL, E. **J.Chem**, p. 481, 1996.
8. STINSON, S. C. **Chem. Eng. News**, v. 19, p. 38, Setembro 1994.
9. MATSUO, H.; KOBAYASHI, H.; TATSUNO, T. **Chem. Pharm. Bull.**, v. 18, p. 1693, 1970.
10. FRANCE, S. et al. **Chem. Rev.**, v. 103, p. 985-3012, 2003.
11. FRANCOTTE, E.; LINDNER, W. **Chirality in drug research, Eds. Methods and Principles in Medicinal Chemistry**. Wiley-VCH, Weinheim: [s.n.], v. 33, 2006.
12. JOYCE, L. A.; REGALADO, E. L.; WELCH, A. C. J. Hydroxylpyridyl Imines: Enhancing Chromatographic Separation and Stereochemical Analysis of Chiral Amines via Circular Dichroism. **J. Org. Chem.**, 2016. ISSN DOI: 10.1021/acs.joc.6b01162.
13. RILEY, R. G.; SILVERSTEIN, R. M.; MOSER, J. C. **Science**, v. 183, p. 760-762, 1974.
14. SOARES, L. C. et al. **Org. Biol. Chem.**, v. 10, p. 6595, 2012.
15. BRAGA, A. L. et al. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 17, p. 2793, 2006.
16. BRAGA, A. L. et al. Synthesis of selenocetals from enol ethers. **J. Chem. Res.**, p. 206-207, 1996.
17. BRAGA, A. L. et al. Stereoconservative formation and reactivity of α -chalcogen-functionalized vinylolithium compounds from bromo-vinyllic chalcogens. **Synlett**, v. 5, p. 595-596, 1997.

18. NEVE, J. et al. L'importance nutritionnelle du sélénium. **Cah. Nutr. Diet.**, v. 22, p. 145-162, 1987.
19. ORTUÑO, J. et al. Selenium bioavailability and methods of evaluation. **Food Sci Technol Intern**, v. 2, p. 135-150, 1996.
20. FLOHÉ, L.; GUNLZER, W. A.; & SHOCK, H. H. Glutathione peroxidase: A selenium enzyme. **FEBS Lett**, v. 32, p. 132-134, 1989.
21. NAVÁRRO-ALÁRCON, M.; & LÓPEZ-MARTINEZ, M. C. Essentiality of selenium in the human body: relationship with different diseases. **Sci. Environ.**, v. 249, p. 347-371, 2000.
22. GANTHER, H. E. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. **Carcinogenesis (Lond.)**, v. 20, p. 1657-1666, 1999.
23. IP, C. Lessons from basic research in selenium and cancer prevention. **J. Nutr.**, v. 128, p. 1845-1854, 1998.
24. CLARK, L. C. et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial, Nutritional Prevention of Cancer Study Group. **JAMA**, v. 276, p. 1957-1963, 1996.
25. CLARK, L. C. et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. **J. Urol.**, v. 81, p. 730-734, 1998.
26. SCHRAUZER, G. N. Anticarcinogenic effects of selenium. **Cell Mol. Life Sci**, v. 57, p. 1864-1873, 2000.
27. YU, S. Y.; ZHU, Y. J.; AND LI, W. G. Protective role of selenium against hepatitis B virus and primary liver cancer in Qidong. **Biol. Trace Elem. Res.**, v. 56, p. 117-124, 1997.
28. ZHENG, W. et al. Serum micronutrients and the subsequent risk of oral and pharyngeal cancer. **Cancer Res.**, v. 53, p. 795-798, 1993.
29. GALÁN, A. et al. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 114, p. 1511, 1992.
30. GASPARRINI, F. et al. **J. Org. Chem.**, v. 60, p. 4314, 1995.
31. MARTIN, M. et al. **Chem. Intl.**, Ed. Engl, v. 35, p. 3286, 1996.
32. MAIER, N. M. et al. Oral presentation at the 11th International Symposium on Chiral Discrimination, Chicago, July 1999.
33. ALLENMARK, S. G. Chromatographic Enantioseparation: Methods and Applications. **Ellis Horwood: Chichester**, 1988.

34. AHUJA, S. Chiral Separations by Chromatography. **American Chemical Society: Washington, DC**, 2000.
35. YASHIMA, E.; IIDA, H.; OKAMOTO, Y. In Differentiation of Enantiomers I, Topics in Current Chemistry. **Springer-Verlag: Berlin Heidelberg**, v. 340, n. Schurig, V., p. 41-72, 2013.
36. YAMAMOTO, C.; OKAMOTO, Y. Optically Active Polymers for Chiral Separation. **Bull. Chem. Soc. Jpn.**, v. 77, p. 227-257, 2004.
37. FRANCOTTE, E. Enantioselective Chromatography as a Powerful Alternative for the Preparation of Drug Enantiomers. **J. Chromatogr. A**, v. 906, p. 379-397, 2001.
38. THOMPSON, R. A Practical Guide to HPLC Enantioseparations for Pharmaceutical Compounds. **J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.**, v. 28, p. 1215-1231, 2005.
39. NAKANO, T. Optically Active Synthetic Polymers as Chiral Stationary Phases in HPLC. **J. Chromatogr. A**, v. 906, p. 205-225, 2001.
40. TAYLOR, D. R.; MAHER, K. Chiral Separations by High-Performance Liquid Chromatography. **J. Chromatogr. Sci**, v. 30, p. 67-85, 1992.
41. PIRKLE, W. H.; POCHAPSKY, T. C. Considerations of Chiral Recognition Relevant to the Liquid Chromatography Separation of Enantiomers. **Chem. Rev.**, v. 89, p. 347-362, 1989.
42. OKAMOTO, Y.; IKAI, T. Chiral HPLC for Efficient Resolution of Enantiomers. **Chem. Soc. Rev**, v. 37, p. 2593-2608, 2008.
43. WARD, T. J.; WARD, K. D. Chiral Separations: A Review of Current Topics and Trends. **Anal. Chem**, v. 84, p. 626-635, 2012.
44. CHANKVETADZE, B. Recent Developments on Polysaccharide-Based Chiral Stationary Phases for Liquid-Phase Separation of Enantiomers. **J. Chromatogr. A**, v. 1269, p. 26-51, 2012.
45. BARHATE, C. L. et al. **Anal. Chem.**, v. 88, p. 8664, 2016.
46. KOTONI, D. et al. **Anal. Chem.**, v. 84, p. 6805, 2012.
47. PATEL, D. C.; WAHAB, M. F.; BREITBACH, D. W. A. A. Z. S. **J. Chromatogr. A**, 2016. ISSN <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2016.07.040>.
48. ISMAIL, O. H. et al. **J. Chromatogr. A**, v. 1427, p. 55, 2016.
49. BIBA, M.; REGALADO, E. L.; WELCH, N. W. A. C. J. **J. Chromatogr. A**, v. 1363, p. 250, 2014.
50. CHESTER, T. L. **Anal. Chem.**, v. 85, p. 579, 2013.

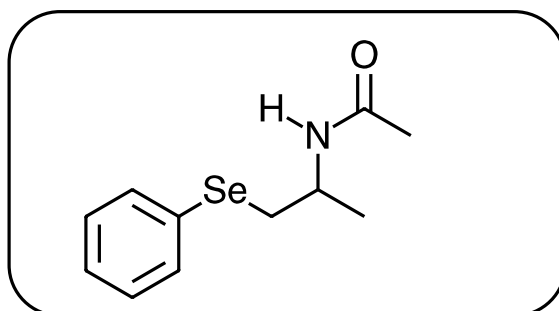
51. WENZEL, T. J.; WILCOX, J. D. **Chirality**, v. 15, p. 256, 2003.
52. SECO, J. M.; QUIÑOA, E.; RIGUERA, R. **Chem. Rev.**, v. 104, p. 17, 2004.
53. RIGUERA, R.; SECO, J. M. **eMagRes**, p. 4, 2015.
54. WENZEL, T. J.; CHISHOLM, C. D. **Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.**, p. 59, 2011.
55. EMA, T.; TANIDA, D.; SAKAI, T. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 129, p. 10591, 2007.
56. ZHAO, Y.; SWAGER, T. M. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 137, p. 3221, 2015.
57. RODRIGUEZ-ESCRICH, S. et al. **Org. Lett.**, v. 7, p. 3829, 2005.
58. GARIANI, R. A. et al. **J.V. Tetrahedron: Asymmetry**, v. 17, p. 2930, 2006.
59. UCCELLO-BARRETTA, G. et al. **Chirality**, v. 14, p. 484, 2002.
60. MENEZES, P. H. et al. **Org. Lett.**, v. 5, p. 1601, 2003.
61. ANANIKOV, V. P.; ORLOV, N. V. **Chem. Commun.**, v. 3212, 2010.
62. SECO, J. M.; QUIÑOA, E.; RIGUERA, A. R. Assignment of the Absolute Configuration of Polyfunctional Compounds by NMR Using Chiral Derivatizing Agents. **Chemical Reviews**, p. 39, August 2011.
63. WENZEL, T. J.; CHISHOLM, C. D. **Chirality**, v. 19, p. 23, 2011.
64. WENZEL, T. J. Discrimination of chiral compounds using NMR spectroscopy. **Wiley: Hoboken, NJ**, 2007.
65. MICHELSEN, P.; ANNBY, U.; GRONOWITZ, S. **Chem. Scr.**, v. 24, p. 251, 1984.
66. SILKS, L. A.; DUNLAP, R. B.; ODOM, J. D. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 112, p. 4979, 1990.
67. DUDDECK, H. **Prog. NMR Spectrosc.**, v. 27, p. 1, 1995.
68. HEDENSTROM, E.; NGUYEN, B.-V.; SILKS, L. A. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 13, p. 352, 2002.
69. PENG, J. et al. **J. Org. Chem.**, v. 59, p. 4977, 1994.
70. PENG, J. et al. **III. Tetrahedron:Asymmetry**, v. 5, p. 1627, 1994.
71. REGALADO, E. L. et al. **Org. Biomol. Chem.**, v. 12, p. 2161, 2014.
72. SALVATORE, B. A.; SMITH, A. B. **III. Tetrahedron Lett.**, v. 35, p. 1329, 1994.

73. SCHAFER, W. et al. In Comprehensive Organic Synthesis. **Elsevier, Oxford, UK**, n. Ed. C. J. Welch,, p. 28-53, 2014.
74. SEIDEL-MORGENSTERN, H. L. A. A. **Angew.Chem., Int.Ed.**, v. 53, p. 1218, 2014.
75. SILKS, L. A. et al. **J. Chem.Soc.**, Perkin Trans., p. 2494, 1991.
76. SILKS, L. A. et al. **J. Org. Chem.**, v. 56, p. 6733, 1991.
77. SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 7. ed. [S.l.]: [s.n.], 2007. 490 p.
78. WARD, T. J. W. A. K. D. **Anal. Chem.**, v. 84, p. 626, 2012.
79. WU, R. et al. **Tetrahedron:Asymmetry** , v. 6, p. 833-834, 1995.
80. WU, R. et al. **Tetrahedron: Asymmetry** , v. 1465, p. 10, 1999.
81. XU, X. et al. **Chem. Sci.**, v. 6, p. 2196, 2015.
82. GASPARIAN, A. V. et al. Selenium Compounds Inhibit IB Kinase (IKK) and Nuclear Factor-B (NF-B) in Prostate Cancer Cells. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 1, p. 1079–1087, October 2002.

8. ANEXOS

ANEXO A - DADOS ESPECTRAIS DAS AMIDAS SINTETIZADAS

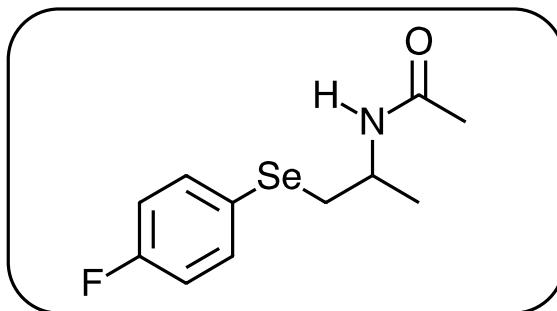
Dados espectrais do composto: *N*-(1-(phenylselanyl)propan-2-yl)acetamide



Óleo amarelo, 89% de rendimento, RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3 , 27°C , TMS, δ ppm) $\square$ 1,23 (3H, d, $J=4,99\text{Hz}$), 1,82(3H, s), 3,08 (1H, dd, $J=4,80\text{ Hz}$ e $J = 12,81$

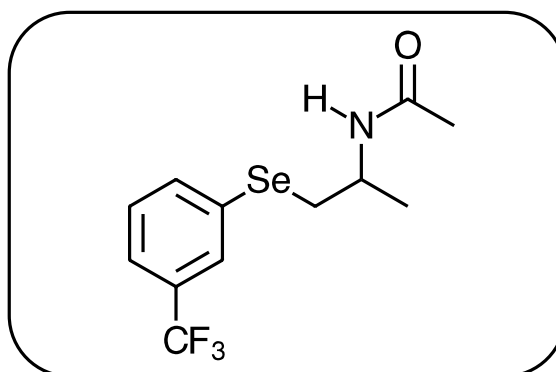
Hz), 3,12 (1H, dd, $J = 5,52$ Hz e $J = 12,81$ Hz), 4,24-4,35(1H,m), 5,20(1H,s largo), 7,22-7,29(3H,m), 7,53-7,55(2H,m). **RMN de ^{13}C** (125MHz, CDCl_3 , 27°C , TMS, δ ppm) 20,4; 23,3; 34,8; 45,2; 127,0; 129,2; 130,1; 132,5; 169,3. **RMN de ^{77}Se** (95MHz, CDCl_3 , 27°C , $\text{C}_6\text{H}_5\text{SeSeC}_6\text{H}_5$, δ ppm) 239,1. **I.V.**(filme fino, 4000 a 400cm^{-1})3277; 3071; 1649. **EM-CG(m/z)**44,00(100,00); 58,00(44,96); 77,00(13,20); 91,00(16,74); 100,05(94,71); 117,05(14,40); 182,90(12,87); 197,90(28,20).

Dados espectrais do composto:*N*-(1-((4-fluorophenyl)selanyl)propan-2-yl)acetamide



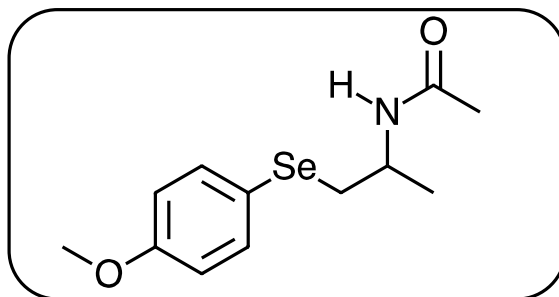
Óleo amarelo, 91% de rendimento, **RMN de ^1H** (500MHz, CDCl_3 , 27°C , TMS, δ ppm) 1,21 (3H, d, $J=4,99\text{Hz}$), 1,86(3H, s), 3,03(1H, dd, $J=5,19\text{Hz}$ e $J = 10,33$ Hz),3,04 (1H, dd, $J = 4,54$ Hz e $J = 10,33$ Hz),4,17-4,25(1H,m), 5,61(1H,s largo), 6,97(2H,t, $J=8,79$ Hz), 7,52(2H,dd, $J=5,30\text{Hz}$ e $J = 8,86$ Hz). **RMN de ^{13}C** (125MHz, CDCl_3 , 27°C , TMS, δ ppm) 20,3; 23,3; 45,2; 116,4(d, $J=21,25\text{Hz}$); 124,4(d, $J=3,75\text{Hz}$); 135,0(d, $J=7,5\text{Hz}$); 162,3(d, $J=246,25\text{Hz}$); 169,4. **RMN de ^{19}F** (470 MHz, CDCl_3 , 27°C , $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}$, δ ppm) 114,6. **RMN de ^{77}Se** (95MHz, CDCl_3 , 27°C , $\text{C}_6\text{H}_5\text{SeSeC}_6\text{H}_5$, δ ppm) 241,1. **I.V.**(filme fino, 4000 a 400cm^{-1})3277; 3066; 1648; 1290; 826. **EM-CG(m/z)**44,00(96,42); 58,00(50,54); 86,00(11,37); 100,05(100,00); 135,05(15,40); 174,85(9,27); 215,85(21,83).

Dados espectrais do composto: *N*-(1-((3-(trifluoromethyl)phenyl)selanyl)propan-2-yl)acetamide



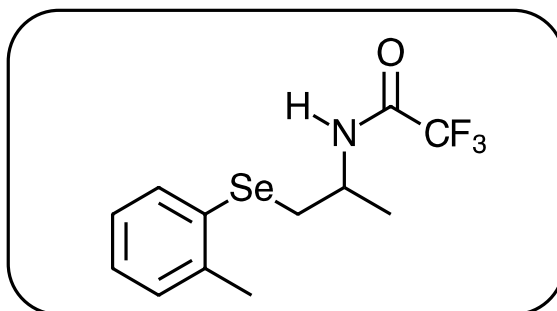
Óleo amarelo, 75% de rendimento, **RMN de ^1H** (500MHz, CDCl_3 , 27°C , TMS, δ ppm) 1,23 (3H, d, $J=9,98\text{Hz}$), 1,85(2H, s), 3,10 (1H, dd, $J=6,53\text{ Hz}$ e $J=12,67\text{ Hz}$), 3,17 (1H, dd, $J=4,89\text{ Hz}$ e $J=12,67\text{ Hz}$), 4,22-4,29(1H,m), 5,68(1H,slargo), 7,36-7,40(1H,t), 7,46-7,48(1H,d, $J=8,51\text{ Hz}$), 7,71-7,72(1H,dd, $J=7,84\text{ Hz}$), 7,75(1H,s). **RMN de ^{13}C** (125MHz, CDCl_3 , 27°C , TMS, δ ppm) 20,2; 23,2; 34,6; 45,1; 123,6(q, $J=3,67\text{Hz}$); 128,5(q, $J=3,94\text{Hz}$); 129,5(q, $J=1,58\text{Hz}$); 131,3(q, $J=32,36\text{Hz}$); 131,5(q, $J=1,58\text{Hz}$); 135,2(q, $J=1,58\text{Hz}$); 169,5. **RMN de ^{19}F** (470 MHz, CDCl_3 , 27°C , $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}$, δ ppm) 62,8. **RMN de ^{77}Se** (95MHz, CDCl_3 , 27°C , $\text{C}_6\text{H}_5\text{SeSeC}_6\text{H}_5$, δ ppm) 255,0. **I.V.**(filme fino, 4000 a 400cm^{-1})3276; 3068; 1650; 1323; 796; 695. **EM-CG(m/z)**40,95(12,41);44,00(100,00); 58,00(32,79); 86,00(18,23); 100,05(50,16); 265,85(35,10).

Dados espectrais do composto: *N*-(1-((4-methoxyphenyl)selanyl)propan-2-yl)acetamide



Óleo amarelo, 79% de rendimento, **RMN de ^1H** (500MHz, CDCl_3 , 27°C , TMS, δ ppm) 1,20(3H, d, $J=4,99\text{Hz}$), 1,84(3H, s), 2,98 (1H, dd, $J = 3,04\text{ Hz}$ e $J = 10,48\text{ Hz}$), 3,00 (1H, dd, $J = 5,44\text{ Hz}$ e $J = 10,48\text{ Hz}$), 3,78(3H,s), 4,19-4,22(1H,m),5,63(1H,s largo), 6,82(2H,dd, $J= 11,98\text{ Hz}$), 7,49(2H,dd, $J= 8,83\text{ Hz}$). **RMN de ^{13}C** (125MHz, CDCl_3 , 27°C , TMS, δ ppm) 20,4; 23,3; 35,8; 45,2; 55,3; 115,0; 119,8; 135,3; 159,3; 169,4. **RMN de ^{77}Se** (95MHz, CDCl_3 , 27°C , $\text{C}_6\text{H}_5\text{SeSeC}_6\text{H}_5$, δ ppm) 231,2. **I.V.**(filme fino, 4000 a 400cm^{-1})3278; 3066; 1648; 1247; 824. **EM-CG(m/z)**44,00(30,93); 58,00(42,09); 100,05(100,00); 121,05(10,54); 148,05(17,46); 186,90(6,25).

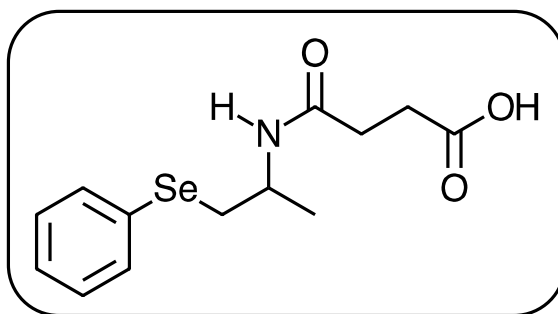
Dados espectrais do composto:**2,2,2-trifluoro-N-(1-(o-tolylselanyl)propan-2-yl)acetamide**



Óleo amarelo, 92% de rendimento, **RMN de ^1H** (500MHz, CDCl_3 , 27°C , TMS, δ ppm) 1,34 (3H, d, $J=4,99\text{Hz}$), 2,45(3H, s), 3,04 (1H, dd, $J = 5,88\text{ Hz}$ e $J = 12,87\text{ Hz}$), 3,10 (1H, dd, $J = 5,53\text{ Hz}$ e $J = 12,871\text{ Hz}$), 4,25(1H,hept, $J = 4,99\text{ Hz}$), 6,48(1H,s largo), 7,12(1H,t aparente, $J = 7,64\text{ Hz}$),7,19(1H,dt, $J= 7,58\text{ Hz}$ e $J = 1,42\text{ Hz}$), 7,21(1H,dd, $J = 1,94\text{ Hz}$ e $J = 7,58\text{ Hz}$), 7,51(1H,dd, $J = 7,64\text{ Hz}$ e $J = 1,05\text{ Hz}$). **RMN de ^{13}C** (125MHz,

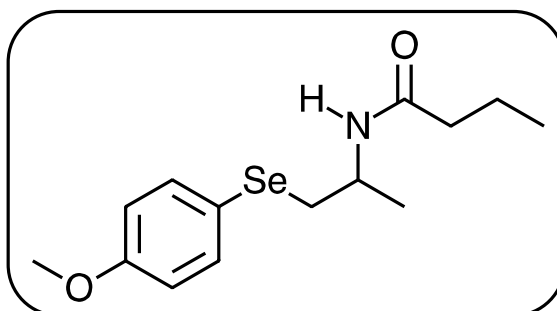
CDCl₃, 27°C, TMS, δ ppm) 20,0; 22,4; 29,7; 32,7; 46,3; 112,2; 114,5; 115,6 (q, $J = 286,25$ Hz); 116,8; 119,1; 139,8; 156,45(q, $J=37,5$ Hz). **RMN de ¹⁹F**(470 MHz, CDCl₃, 27 °C, F₃CCO₂H, δ ppm) 76,1. **RMN de ⁷⁷Se**(95MHz, CDCl₃, 27°C, C₆H₅SeSeC₆H₅, δ ppm) 198,1. **I.V.**(filme fino, 4000 a 400cm⁻¹)3298; 3092; 1699; 1212; 747. **EM-CG(m/z)**40,95(24,63); 59,00(17,41); 91,00(73,04); 105,05(37,75); 131,10(23,21); 140,00(11,17); 154,00(100,00); 211,90(11,15); 324,90(17,96).

Dados espectrais do composto:**4-oxo-4-((1-(phenylselanyl)propan-2-yl)amino)butanoic acid**



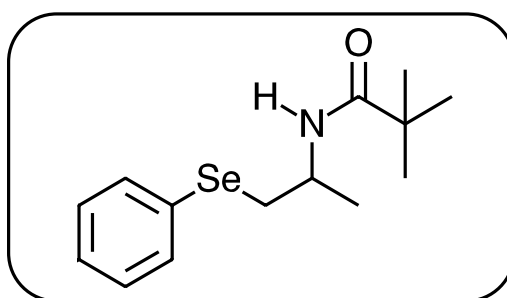
Óleo amarelo, 78% de rendimento, **RMN de ¹H**(500MHz, CDCl₃, 27°C, TMS, δ ppm) 1,13 (2H, d, $J=9,98$ Hz), 2,19-2,30(2H,m), 2,33-2,43(2H,m), 2,93(1H, dd, $J=5,09$ Hz e $J = 12,22$ Hz), 3,06(1H, dd, $J= 7,18$ Hz e $J = 12,22$ Hz), 3,91(1H,hept, $J=6,91$ Hz) 7,20-7,23(1H,m), 7,25-7,28(2H,m), 7,46-7,49(2H,m), 7,91(1H,d, $J=7,57$ Hz), 12,04(1H,s). **RMN de ¹³C**(125MHz, CDCl₃, 27°C, TMS, δ ppm) 20,3; 29,6; 30,5; 33,4; 45,1; 126,8; 129,6; 130,9; 131,5; 170,8; 174,2. **RMN de ⁷⁷Se**(95MHz, CDCl₃, 27°C, C₆H₅SeSeC₆H₅, δ ppm) 254,4.

Dados espectrais do composto:**N-(1-((4-methoxyphenyl)selanyl)propan-2-yl)butyramide**



Óleo amarelo, 83% rendimento, **RMN de ^1H** (500MHz, CDCl_3 , 27°C , TMS, δ ppm) 0,90 (3H, t, $J=7,31\text{Hz}$), 1,20(3H, d, $J=6,65\text{Hz}$), 1,57(2H, sex, $J=7,42\text{Hz}$), 2,00 (1H, dd, $J = 7,63\text{ Hz e } J = 11,73\text{ Hz}$), 2,02 (1H, dd, $J = 5,34\text{ Hz e } J = 11,73\text{ Hz}$), 2,98(2H, q aparente, $J=6,27\text{Hz}$); 3,77(3H, s); 4,18-4,25(1H, m), 5,64(1H, d largo, $J=7,46\text{Hz}$), 6,80(2H, d, $J=8,88\text{Hz}$); 7,47(2H, d, $J=8,88\text{Hz}$). **RMN de ^{13}C** (125MHz, CDCl_3 , 27°C , TMS, δ ppm) 13,7; 19,8($J=177,5\text{Hz}$); 35,9; 38,7; 45,0; 55,3; 114,9; 119,8; 135,2($J=5,00\text{Hz}$); 159,3; 172,3. **RMN de ^{77}Se** (95MHz, CDCl_3 , 27°C , $\text{C}_6\text{H}_5\text{SeSeC}_6\text{H}_5$, δ ppm) 230,8. **I.V.**(filme fino, $4000\text{ a }400\text{cm}^{-1}$) 3286; 3065; 1642; 1247; 825. **EM-CG(m/z)** 41,00(18,71); 44,05(73,29); 58,05(53,38); 71,05(14,02); 121,10(11,30); 128,15(100,00); 148,10(19,20).

Dados espectrais do composto: *N*-(1-(phenylselanyl)propan-2-yl)pivalamide

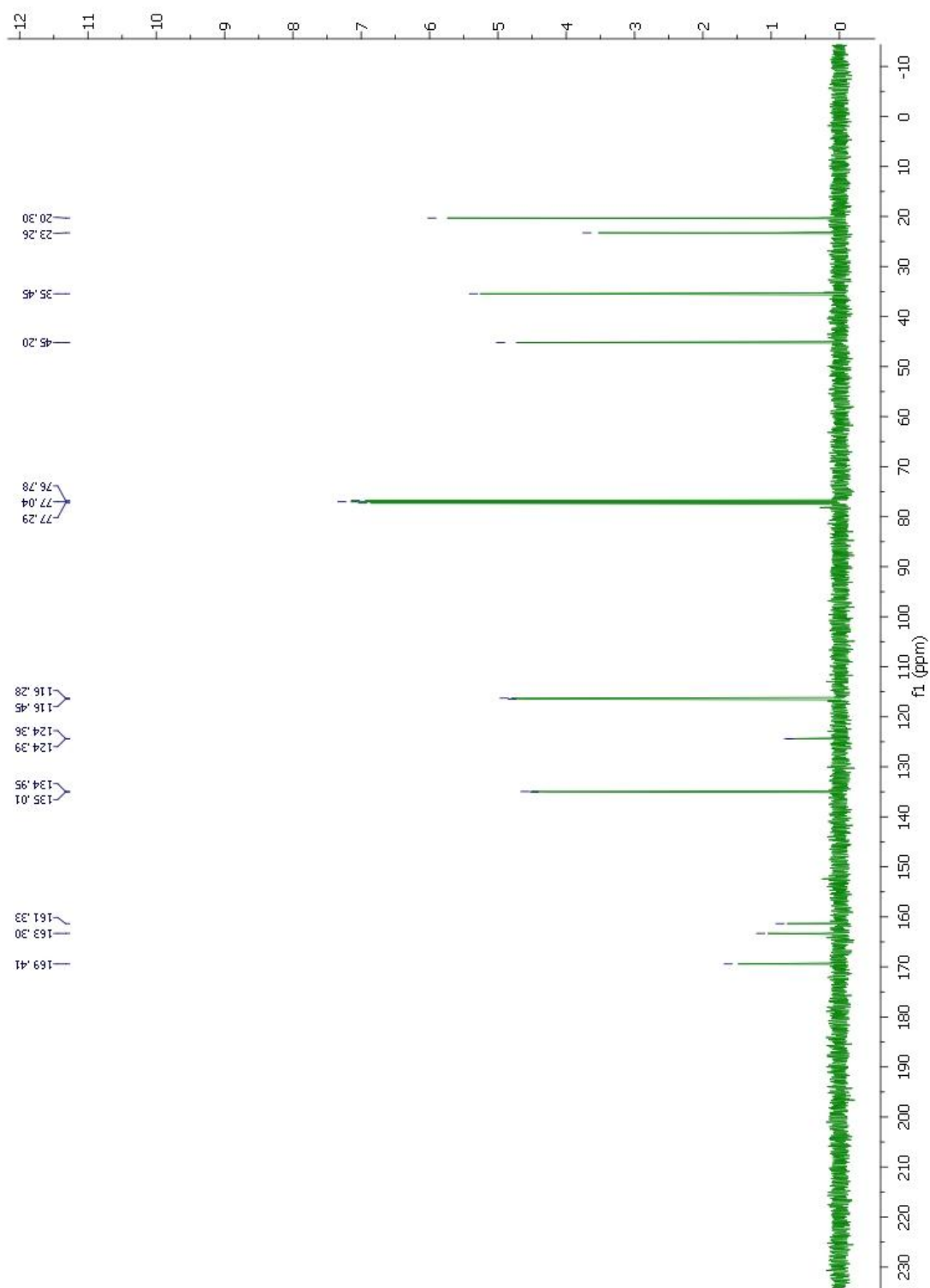


Óleo amarelo, 56% de rendimento, **RMN de ^1H** (500MHz, CDCl_3 , 27°C , TMS, δ ppm): **RMN de ^{13}C** (125MHz, CDCl_3 , 27°C , TMS, δ ppm) 20,7; 27,4; 28,4; 29,7; 36,6; 46,4; 55,2; 114,8; 120,0; 135,5; 155,0; 159,3. **RMN de ^{77}Se** (95MHz, CDCl_3 , 27°C , $\text{C}_6\text{H}_5\text{SeSeC}_6\text{H}_5$, δ ppm) 231,2. **I.V.**(filme fino, $4000\text{ a }400\text{cm}^{-1}$) 3352; 2976; 1699; 825. **EM-**

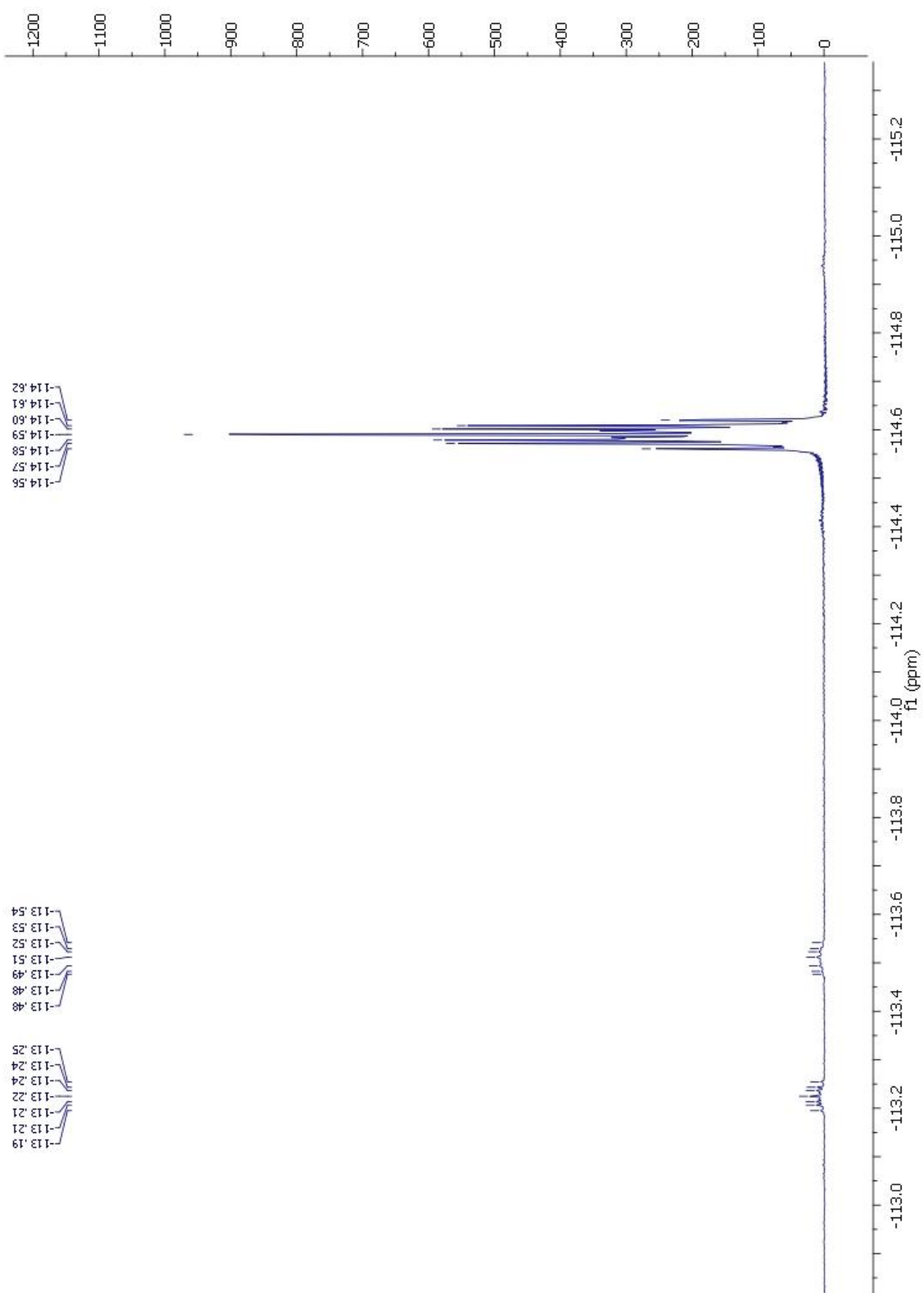
CG(m/z)41,00(42,74);44,00(100,00); 57,05(36,79); 102,10(47,19); 121,10(15,59);
186,95(10,21); 201,95(12,86).

ANEXO B – ESPECTROS DA AMIDA 3b

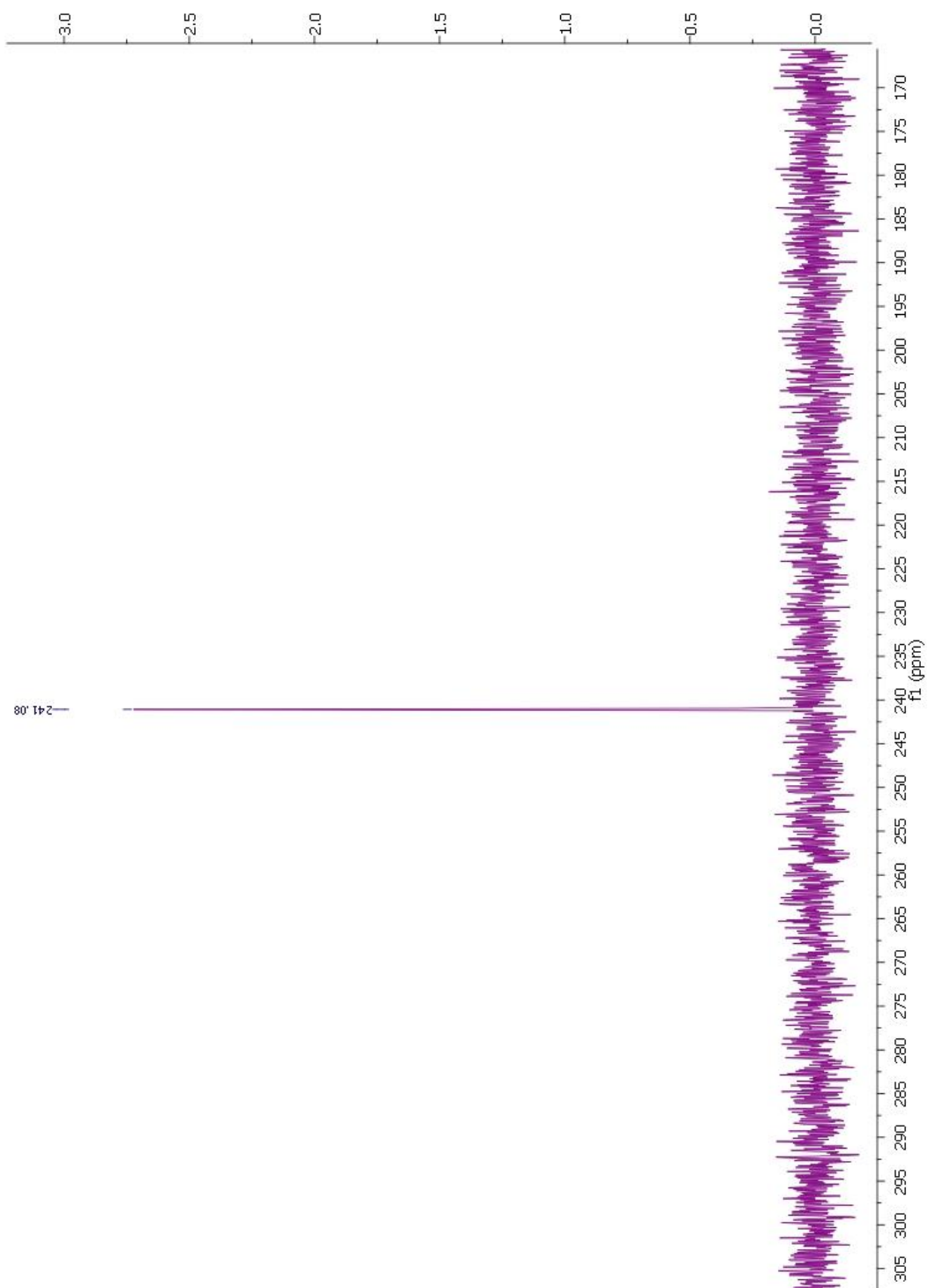
- Espectro RMN de ^{13}C



- Espectro RMN de ^{19}F



- Espectro RMN de ^{77}Se



- Espectros de IV

