



UFSM

Tese de Doutorado

**SÍNTESE E APLICAÇÃO DE
 β -CALCOGENO AMIDAS QUIRAIS
EM ALQUILAÇÕES ALÍLICAS
ASSIMÉTRICAS**

FABRICIO VARGAS

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**SÍNTESE E APLICAÇÃO DE
 β -CALCOGENO AMIDAS QUIRAIS
EM ALQUILAÇÕES ALÍLICAS
ASSIMÉTRICAS**

Por

FABRICIO VARGAS

Tese apresentada no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, na Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Doutor em Química**

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2007

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

A COMISSÃO EXAMINADORA ABAIXO ASSINADA, APROVA A TESE

**SÍNTESE E APLICAÇÃO DE
 β -CALCOGENO AMIDAS QUIRAIS
EM ALQUILAÇÕES ALÍLICAS
ASSIMÉTRICAS**

ELABORADA POR:

FABRICIO VARGAS

COMO REQUISITO PARCIAL PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE
DOUTOR EM QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga – Orientador – UFSM

Prof. Dr. André Luiz Meleiro Porto – USP São Carlos

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider – UFRGS

Prof. Dr. Cláudio da Cruz Silveira – UFSM

Prof. Dr. Helmoz Roseniaim Appelt – UNIFRA

Santa Maria, 26 de Fevereiro de 2007

*À minha mãe, Laci, que jamais medi
esforços para me proporcionar uma educação de qualidade,
o meu mais profundo reconhecimento e a minha admiração.*

A você é dedicado este trabalho.

*À Carolina, minha namorada, amiga,
conselheira, companhia de todas as horas, quer sejam
elas boas ou más. Palavras jamais serão suficientes para
expressar a minha gratidão por todo o amor, carinho, incentivo,
paciência e compreensão. Esta conquista, sem dúvida, também é tua.*

Ao Prof. Braga, meus sinceros agradecimentos pela orientação desde a Iniciação Científica. Fica aqui expressado o meu reconhecimento pelos conhecimentos transmitidos, pela liberdade durante a execução dos trabalhos e, acima de tudo, pela grande amizade que se fortaleceu ao longo desses anos.

AGRADECIMENTOS

Aos antigos: *Helmoz, Leandro, Oscar, Paulo, Tales, Elenilson, Miriam, Sandra, Diogo, Cristiano, Diana, Rubim*, e atuais: *Jasquer, Amarello, Graci, Galetto, Eduardo, Wolmar, Priscila, Thiago, Ricardo, Paulinho, Marcelo, Anna, Letiére, Anderson, Vanessa, Luciana, Isabelli, Renata, Minéia, Roger, Juliano e Anuj*, colegas e amigos do Laboratório que por longos anos foram convivência diária, o meu muito obrigado pela amizade, parceria, conversa, diversão e apoio em todos os momentos desse período. É chegada a hora da despedida, mas certamente fica a saudade da convivência e as boas lembranças.

Aos antigos e atuais colegas do Laboratório do Prof. Gilson e do Prof. Cláudio, pela amizade e companheirismo.

Ao Diogo, Márcio (Amarello), Jasquer, Rodolpho, Galetto e Thiago. Meus sinceros agradecimentos pela amizade, disponibilidade e paciência para algumas discussões e trabalhos em colaboração.

Ao Prof. Leandro, um agradecimento especial pela grande amizade, dedicação e valiosos ensinamentos desde a iniciação científica.

Ao Prof. Cláudio e ao Prof. Paulo, um agradecimento especial pela leitura, correções e valiosas sugestões realizadas.

À toda minha família e amigos que sempre foram fonte de apoio constante, compreendendo as muitas vezes em que se fez necessária a minha ausência.

Ao Jorge, Anelise, Adriana e Fernanda, pela amizade e carinho com que sempre me receberam em sua casa.

À toda a minha família durante estes nove anos em Santa Maria. Tiago Gordo, Sorriso, Daniel, Rogério, Thiago, Schumacher, Amarello e Joel, o meu muito obrigado pela parceria, farras, bagunças, brigas e, também, pelos momentos difíceis. Eis aquele ditado: “Convivência é mesmo uma arte”. Um grande abraço a todos vocês, desejo muitas felicidades na vida pessoal e profissional.

Ao Prof. Gilson e à Prof. Cristina, pela amizade e incentivo em muitos momentos desse período.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFSM.

Ao Prof. Gary Molander, pela oportunidade, apoio, amizade e orientação durante a minha estada na Philadelphia.

Aos colegas do laboratório 4090 do Roy and Diana Vagelos Laboratories - University of Pennsylvania, pela colaboração e apoio.

Aos funcionários, Ademir e Valéria pelo trabalho eficiente frente à Coordenação do PPGQ.

À UFSM pelo ensino público, gratuito e de qualidade.

Às agencias financiadoras CNPq, CAPES e FAPERGS, pelas bolsas e auxílios concedidos.

A DEUS, por iluminar o meu caminho. “O Senhor é meu Pastor e nada me faltará.”

“É só você ter fé e sempre acreditar que tudo pode conquistar.”

RESUMO

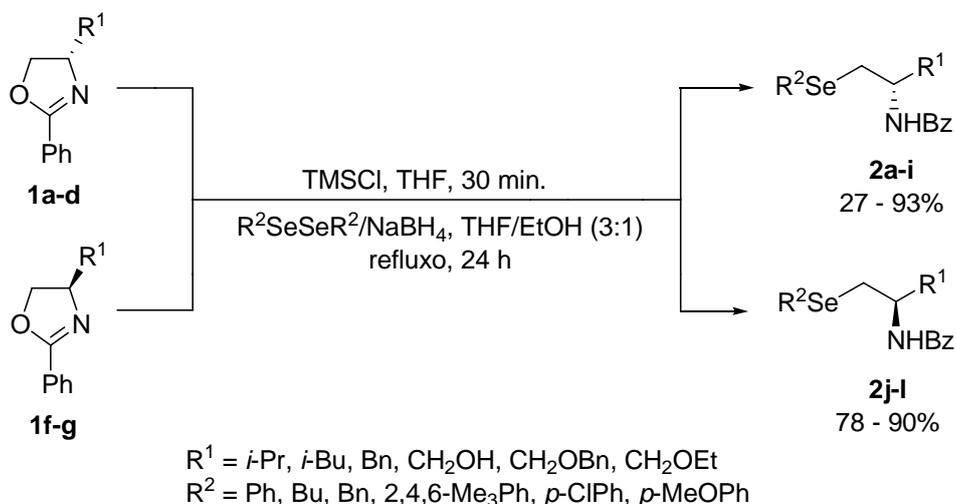
Título: Síntese e Aplicação de β -Calcogeno Amidas Quirais em Alquilações Alílicas Assimétricas

Autor: Fabricio Vargas

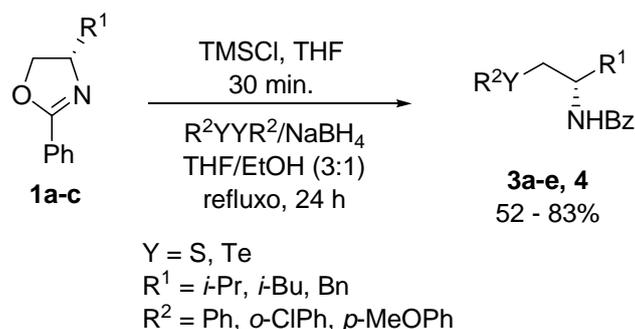
Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

Neste trabalho, desenvolveu-se uma rota sintética para a síntese de uma série de β -calcogeno amidas quirais, através de uma estratégia flexível e de caráter modular, permitindo a preparação de uma série de compostos com uma grande diversidade estrutural.

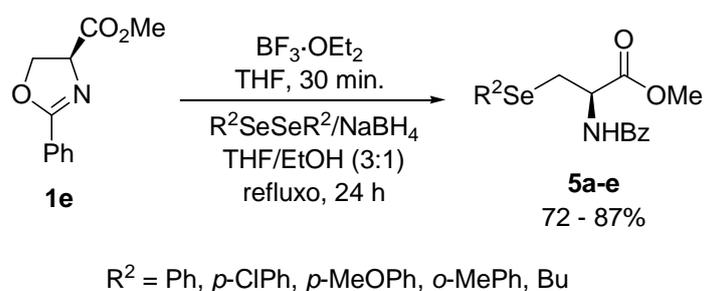
Efetivamente, a preparação dessas novas β -calcogeno amidas quirais foi obtida via reação de abertura de anéis oxazolínicos por nucleófilos de calcogênio, em presença de TMSCl. Assim, uma variedade de 2-oxazolininas quirais **1**, contendo diferentes características estruturais e funcionais no grupamento R^1 , foram preparadas em excelentes rendimentos. A reatividade das 2-oxazolininas foi avaliada, primeiramente, na presença de espécies nucleofílicas de selênio contendo diferentes grupamentos R^2 . Através de tal estratégia sintética, uma ampla variedade de β -seleno amidas quirais **2** foram obtidas em bons rendimentos.



Posteriormente, o método desenvolvido foi expandido e convenientemente empregado para a síntese de compostos análogos contendo enxofre e telúrio. Assim, diferentes β -tio amidas quirais **3** e a β -teluro amida **4** também foram sintetizadas em bons rendimentos.

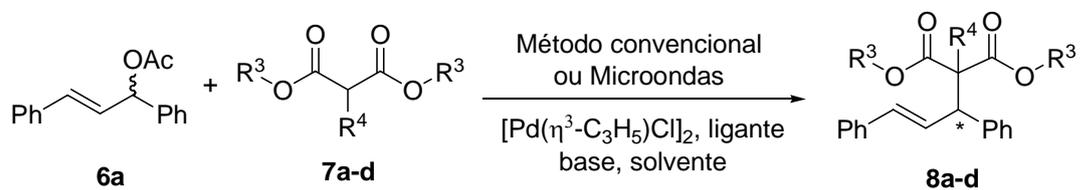


A reação de abertura de sistemas oxazolínicos foi adicionalmente empregada na síntese de derivados de seleaminoácidos. Assim, a clivagem do éster oxazolínicos **1e** por espécies nucleofílicas de selênio, em presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, forneceu os respectivos análogos da selenocisteína **5** em bons rendimentos.



Posteriormente, as β -calcogeno amidas quirais foram empregadas como ligantes quirais em reações de alquilações alílicas assimétricas catalisadas por paládio. Diversas variações nas condições reacionais foram realizadas e excelentes excessos enantioméricos de até 98% foram obtidos para os produtos de alquilação. As β -seleno amidas tiveram, também, seu potencial catalítico avaliado nas reações alílicas assimétricas aceleradas por microondas e, através

de diferentes variações no método, excessos enantioméricos de até 94% foram obtidos.



Método convencional: até 98% ee
Microondas: até 94% ee

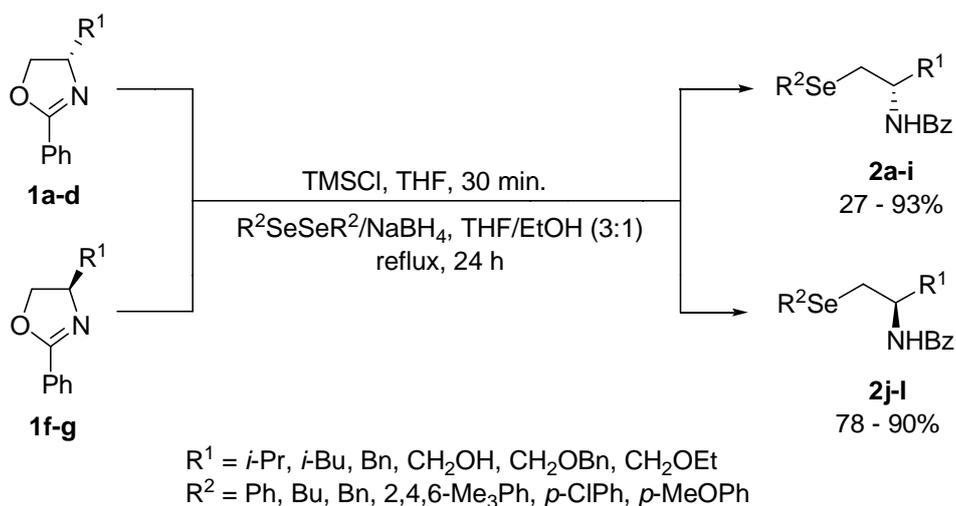
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Tese de Doutorado

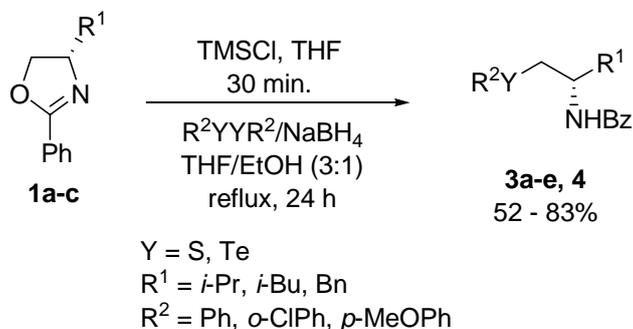
Santa Maria, Fevereiro de 2007

β -chalcogen amides is described. This modular approach allows the preparation of a wide range of chiral compounds with high structural diversity.

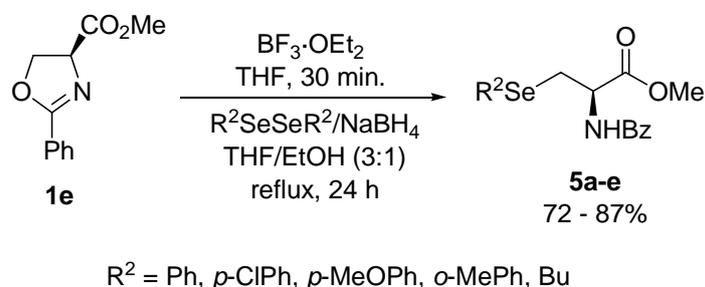
Indeed, the preparation of the chiral β -chalcogen amides was accomplished via ring-opening reaction of 2-oxazolines by chalcogen nucleophiles, in the presence of TMSCl. Thus, a series of chiral oxazolines **1**, bearing different structural and functional moieties in the R¹ group, were prepared in excellent yields. At first, the present reaction was evaluated in the presence of selenium nucleophiles containing different R² groups and a wide range of chiral β -seleno amides **2** were obtained in good yields.



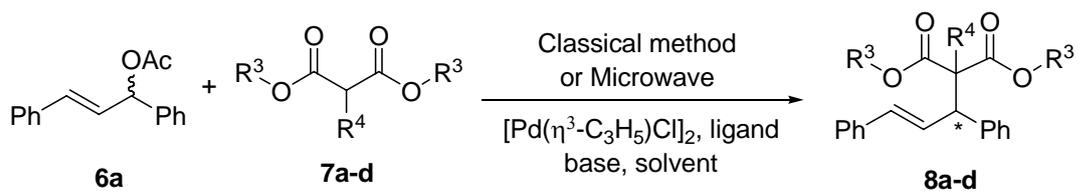
The synthetic strategy was extended and conveniently applied to synthesize sulfur- and tellurium-containing analogues. Thus, different chiral β -sulfur **3** and the β -telluro **4** amides were prepared in good yields.



Additionally, the ring-opening reaction of 2-oxazolines was also employed in the preparation of selenoaminoacids derivatives. Thus, the nucleophilic cleavage of oxazoliny ester **1e** by selenium nucleophilic species, in the presence of $BF_3 \cdot OEt_2$, afforded the respective selenocysteine analogues **5** in good yields.



The β -chalcogen amides were then employed as chiral ligands in the palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation. Several different reaction conditions have been screened and an enantiomeric excess of up to 98% was achieved for the corresponding alkylated products. The β -seleno amides were also tested as chiral ligands in the microwave-mediated palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation. Different methods were evaluated and an enantiomeric excess of up to 94% was obtained.



Classical method: up to 98% ee
 Microwave: up to 94% ee

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
 Ph.D. Thesis in Chemistry
 Santa Maria, February, 2007

ÍNDICE

<i>Agradecimentos</i>	vi
<i>Resumo</i>	viii
<i>Abstract</i>	xi
<i>Lista de Tabelas</i>	xviii
<i>Lista de Figuras</i>	xx
<i>Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos</i>	xxii
<i>Introdução e Objetivos</i>	1
Capítulo 1: Revisão da Literatura	9
1.1 <i>Introdução</i>	10
1.2 <i>Abertura de 2-Oxazolinas</i>	12
1.3 <i>Compostos Organosselênio Biologicamente Importantes</i>	17
1.3.1 <i>Selenocisteína e seus derivados</i>	17
1.4 <i>Alquilações Alílicas Assimétricas Catalisadas por Paládio</i>	22
1.4.1 <i>Aspectos Mecanísticos</i>	24
1.4.2 <i>Ligantes em Alquilações Alílicas Assimétricas</i>	26
1.4.3 <i>Substratos e Nucleófilos</i>	32
1.5 <i>Alquilações Alílicas Assimétricas Catalisadas por Paládio, Aceleradas por Microondas</i>	34
Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados	39
2.1 <i>Preparação das β-Calcogeno Amidas Quirais</i>	40
2.2 <i>Preparação dos Derivados da Selenocisteína</i>	66
2.3 <i>Aplicação das β-Calcogeno Amidas Quirais em Alquilações Alílicas Assimétricas</i>	78
2.4 <i>Aplicação das β-Seleno Amidas Quirais em Alquilações Alílicas Assimétricas, Aceleradas por Microondas</i>	96
2.5 <i>Preparação dos Materiais de Partida</i>	104

Considerações Finais e Conclusões	107
Capítulo 3: Parte Experimental	110
3.1 Materiais e Métodos	111
3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	111
3.1.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência	111
3.1.3 Espectrometria de Massas de Alta Resolução	111
3.1.4 Ponto de Fusão	112
3.1.5 Espectroscopia no Infravermelho.....	112
3.1.6 Rota- evaporadores	112
3.1.7 Destilador Horizontal	112
3.1.8 Polarímetro	112
3.1.9 Microondas.....	113
3.1.10 Solventes e Reagentes	113
3.2 Procedimentos Experimentais	114
3.2.1 Procedimento geral para a síntese das 2-oxazolinas quirais.....	114
(S)-4-isopropil-2-fenil-4,5-diidrooxazol (1a).....	114
(S)-4-isobutil-2-fenil-4,5-diidrooxazol (1b).....	115
(S)-4-benzil-2-fenil-4,5-diidrooxazol (1c).....	115
(S)-4-(2-(metiltio)etil)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (1d).....	115
3.2.2 Cloridrato do éster metílico da L-serina.....	116
3.2.3 (S)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-carboxilato de metila (1e).....	116
3.2.4 (R)-(2-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol (1f).....	117
3.2.5 (R)-4-(benziloximetil)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (1g).....	117
3.2.6 (R)-4-(etoximetil)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (1h).....	118
3.2.7 (S)-2-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol (1i).....	118
3.2.8 Procedimento geral para a síntese das β -calcogeno amidas quirais.....	119
(S)- <i>N</i> -(3-metil-1-(fenilselanil)butan-2-il)benzamida (2a).....	120
(S)- <i>N</i> -(4-metil-1-(fenilselanil)pentan-2-il)benzamida (2b).....	120
(S)- <i>N</i> -(3-fenil-1-(fenilselanil)propan-2-il)benzamida (2c).....	120

(S)-N-(1-(butilselanil)-3-metilbutan-2-il)benzamida (2d).....	121
(S)-N-(1-(benzilselanil)-3-metilbutan-2-il)benzamida (2e).....	121
(S)-N-(1-(mesitilselanil)-3-metilbutan-2-il)benzamida (2f).....	122
(S)-N-(1-(4-clorofenilselanil)-3-metilbutan-2-il)benzamida (2g).....	122
(S)-N-(1-(4-metoxifenilselanil)-3-metilbutan-2-il)benzamida (2h).....	122
(S)-N-(4-(metiltio)-1-(fenilselanil)butan-2-il)benzamida (2i).....	123
(R)-N-(1-hidróxi-3-(fenilselanil)propan-2-il)benzamida (2j).....	123
(R)-N-(3-(benziloxi)-1-(fenilselanil)propan-2-il)benzamida (2k).....	124
(R)-N-(3-etóxi-1-(fenilselanil)propan-2-il)benzamida (2l).....	124
(S)-4-tert-butil-N-(3-metil-1-(fenilselanil)butan-2-il)benzamida (2m)....	124
(S)-N-(3-metil-1-(feniltio)butan-2-il)benzamida (3a).....	125
(S)-N-(4-metil-1-(feniltio)pentan-2-il)benzamida (3b).....	125
(S)-N-(1-fenil-3-(feniltio)propan-2-il)benzamida (3c).....	126
(S)-N-(1-(2-clorofeniltio)-3-metilbutan-2-il)benzamida (3d).....	126
(S)-N-(1-(4-metoxifeniltio)-3-metilbutan-2-il)benzamida (3e).....	126
(S)-4-tert-butil-N-(3-metil-1-(feniltio)butan-2-il)benzamida (3f).....	127
(S)-N-(3-metil-1-(feniltelanil)butan-2-il)benzamida (4).....	127
3.2.9 Procedimento geral para a síntese dos derivados da selenocisteína.....	128
(R)-metil 2-benzamido-3-(fenilselanil)propanoato (5a).....	128
(R)-metil 2-benzamido-3-(4-clorofenilselanil)propanoate (5b).....	129
(R)-metil 2-benzamido-3-(4-metoxifenilselanil)propanoate (5c).....	129
(R)-metil 2-benzamido-3-(o-tolilselanil)propanoate (5d).....	129
(R)-metil 2-benzamido-3-(butilselanil)propanoate (5e).....	130
3.2.10 Procedimento geral para as alquilações alílicas assimétricas.....	130
(E)-dimetil 2-(1,3-difenilalil)malonato (8a).....	131
(E)-dietil 2-(1,3-difenilalil)malonato (8b).....	131
(E)-dietil 2-(1,3-difenilalil)-2-etilmalonato (8c).....	132
(E)-dietil 2-(1,3-difenilalil)-2-fenilmalonato (8d).....	132
3.2.11 Procedimento geral para as alquilações alílicas assimétricas aceleradas por microondas.....	133

Referências Bibliográficas	134
Capítulo 4: Espectros Representativos.....	144
Anexos	189

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Reação de abertura de <i>trans</i> - e <i>cis</i> -oxazolininas.....	16
Tabela 2	Reação de substituição alílica acelerada por microondas na presença dos ligantes 53 a 55	37
Tabela 3	Dados de RMN ¹ H e RMN ¹³ C dos compostos 1a-d	43
Tabela 4	Dados de RMN ¹ H e RMN ¹³ C dos compostos 1e-h	45
Tabela 5	Reação de abertura de anel da oxazolina 1a com disseleneto de difenila em presença de ácidos de Lewis.....	47
Tabela 6	Síntese de β-seleno amidas quirais via abertura de 2-oxazolininas.....	51
Tabela 7	Dados de RMN ¹ H e RMN ¹³ C dos compostos 2a-l	59
Tabela 8	Síntese de β-tio amidas quirais via abertura de 2-oxazolininas....	63
Tabela 9	Dados de RMN ¹ H e RMN ¹³ C dos compostos 3a-e e 4	64
Tabela 10	Reação de abertura de anel do éster oxazolínico 1e com disseleneto de difenila em presença de ácidos de Lewis.....	69
Tabela 11	Síntese dos derivados da selenocisteína 5a-e	70
Tabela 12	Dados de RMN ¹ H e RMN ¹³ C dos compostos 5a-e	77
Tabela 13	Alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio, na presença do ligante 2a	80
Tabela 14	Alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio, na presença das β-seleno amidas quirais.....	82
Tabela 15	Alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio, na presença das β-tio amidas quirais 3a-e	84
Tabela 16	Alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio, na presença dos ligantes 2a e 3a e dialquilmalonatos substituídos.....	87
Tabela 17	Dados de RMN ¹ H e RMN ¹³ C dos compostos 1i , 2m e 3f	93
Tabela 18	Alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio, acelerada por microondas, na presença do ligante 2a	98

Tabela 19	Alquilações alílicas assimétricas aceleradas por microondas na presença das β -seleno amidas.....	101
Tabela 20	Alquilações alílicas assimétricas aceleradas por microondas na presença de dialquilmalonatos substituídos.....	103
Tabela 21	Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos 8a-d	105

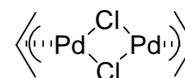
LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura modular das β -Calcogeno Amidas Quirais.....	6
Figura 2	Estrutura geral dos derivados da selenocisteína.....	7
Figura 3	Formas enantioméricas da Carvona	10
Figura 4	Isômeros L e D de aminoácidos.....	11
Figura 5	Enantiômeros (S) e (R) da Talidomida	11
Figura 6	Ligantes contendo enxofre, empregados em alquilações alílicas assimétricas	27
Figura 7	Ligantes contendo selênio, empregados em alquilações alílicas assimétricas.....	29
Figura 8	Utilização de microondas na síntese de fármacos.....	36
Figura 9	Estrutura geral das β -Calcogeno Amidas Quirais.....	40
Figura 10	Cromatograma da β -seleno amida 2a em sua forma racêmica.	49
Figura 11	Cromatograma da β -seleno amida quiral 2a	50
Figura 12	Espectro de RMN 1H da β -seleno amida 2a em $CDCl_3$ a 400 MHz.....	54
Figura 13	Espectro de RMN ^{13}C da β -seleno amida 2a em $CDCl_3$ a 100 MHz.....	55
Figura 14	Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135 da β -seleno amida 2a em $CDCl_3$ a 100 MHz.....	56
Figura 15	Espectro de RMN-2D HMQC 1H - ^{13}C da β -seleno amida 2a em $CDCl_3$ a 400 MHz.....	57
Figura 16	Espectro de RMN-2D COSY 1H - 1H da β -seleno amida 2a em $CDCl_3$ a 400 MHz	58
Figura 17	Disseleneto oxazolinico com atividade anti-oxidante.....	67
Figura 18	Estrutura geral dos derivados da selenocisteína.....	67
Figura 19	Espectro de RMN 1H do composto 5a em $CDCl_3$ a 400 MHz....	72
Figura 20	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5a em $CDCl_3$ a 100 MHz...	73

Figura 21	Espectro de RMN ^{13}C DEPT-90 do composto 5a em CDCl_3 a 100 MHz.....	74
Figura 22	Espectro de RMN-2D HMQC ^1H - ^{13}C do composto 5a em CDCl_3 a 400 MHz.....	75
Figura 23	Espectro de RMN-2D COSY ^1H - ^1H do composto 5a em CDCl_3 a 400 MHz.....	76
Figura 24	Cromatograma do produto de alquilação alílica 8a na presença do ligante 2a	95
Figura 25	Cromatograma do produto racêmico de alquilação alílica 8a	96

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

$[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ Cloreto de alil paládio (II) - dímero



BSA

CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
DMAP	4-dimetilaminopiridina
ee	excesso enantiomérico
L	ligante
Nu	nucleófilo
$\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$	tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (0)-aduto de clorofórmio
PMB	<i>para</i> -metoxi benzila
TFA	Ácido trifluoracético
Ts	Tosila
α	rotação óptica
J	constante de acoplamento (Hz)
δ	deslocamento químico

Introdução e Objetivos

A quiralidade é um dos maiores fenômenos da natureza, e a assimetria molecular, em particular, tem tomado um espaço crucial na ciência e na tecnologia. O enantiomerismo, em nível molecular, é essencial para todos os organismos vivos, uma vez que a maioria das interações dos mesmos com compostos químicos envolve algum tipo de quiralidade.

Devido à reconhecida importância da estereoquímica no campo farmacêutico, agroquímico, de flavorizantes e da perfumaria, a preparação e o estudo de substâncias enantiomericamente puras ou enriquecidas são de suma importância. A título de exemplo, as vendas mundiais de drogas enantiomericamente puras no ano de 2002 alcançaram a cifra de US\$ 159 bilhões e as estimativas são de que a produção de produtos farmacêuticos quirais continue aumentando nos próximos anos.¹ Desse modo, a síntese enantiosseletiva de compostos orgânicos quirais é um importante campo de estudo para químicos sintéticos, e a catálise assimétrica utilizando complexos metálicos quirais, entre outros, é uma ferramenta geral, altamente potente.²

Um fato que vem a reforçar a crescente importância da área de catálise assimétrica para a química como um todo é o reconhecimento da Academia Real de Ciências da Suécia, que recentemente agraciou com o Prêmio Nobel de Química de 2001 os pesquisadores William S. Knowles, Ryoji Noyori e K. Barry Sharpless pelas suas notáveis contribuições para o desenvolvimento de métodos catalíticos visando a preparação de substâncias opticamente ativas.^{3,4}

Em uma abordagem mais comercial, os catalisadores quirais tornaram-se de grande interesse econômico do ponto de vista industrial.⁵ Atualmente, as indústrias procuram por catalisadores de baixo custo e que possam fornecer os produtos em bons rendimentos e, principalmente, com altas seletividades. Nesse

¹ (a) Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **2003**, *81*, 45. (b) Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **2004**, *82*, 47.

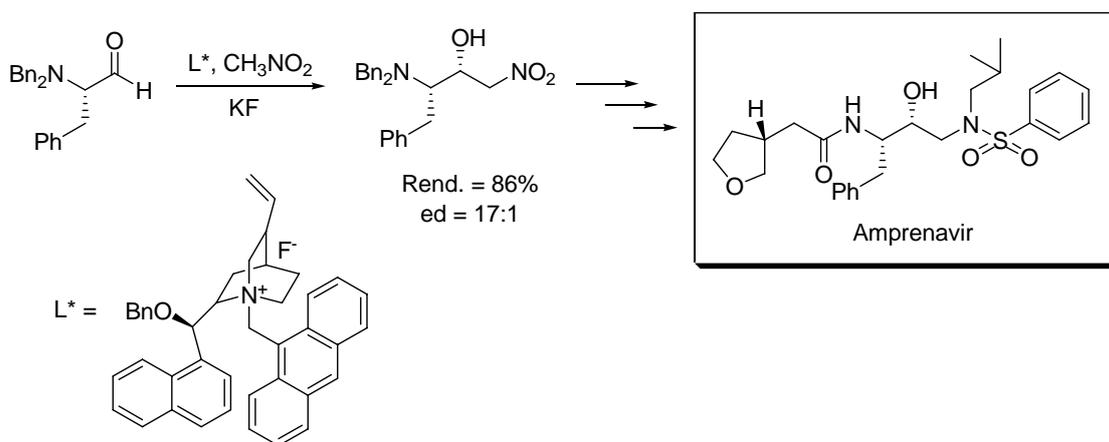
² Noyori, R.; "Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis"; John Wiley & Sons, New York, 1994.

³ Para uma revisão didática sobre o Prêmio Nobel de Química de 2001, veja: Pilli, R. A. *Química Nova na Escola* **2001**, *14*, 16.

⁴ Para revisões individuais dos agraciados abrangendo o tema do Prêmio Nobel, veja: (a) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998. (b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008. (c) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.

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

contexto, inúmeros compostos são produzidos atualmente na sua forma enantiomericamente pura e vários processos já fazem uso da catálise assimétrica como mecanismo de indução de assimetria. Um exemplo pode ser observado na síntese do Amprenavir (Angenerase[®]), que é uma das recentes drogas utilizadas como inibidores de proteases, desenvolvida para auxiliar no tratamento de pacientes com HIV.⁶



Esquema 1

Na síntese do Amprenavir, um sal quaternário de amônio é utilizado como catalisador quiral na adição enantiosseletiva de nitrometano ao L-Fenilalaninal, fornecendo o produto desejado com uma alta relação diastereoisomérica, conforme pode ser observado no Esquema 1.⁷

Com base na crescente importância da área de catálise assimétrica,⁸ um grande número de reações enantiosseletivas vem sendo desenvolvido e conseqüentemente, a preparação de novos e eficientes catalisadores quirais também vem se apresentando como objeto de intensos estudos por vários grupos de pesquisa ao redor do mundo.⁹

⁶ Ghosh, A. K.; Bilcer, G.; Schiltz, G. *Synthesis* **2001**, 2203.

⁷ Kim, E. E.; Baker, C. T.; Dwyer, M. D.; Murcko, M. A.; Rao, B. G.; Tung, R. D.; Navia, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1181.

⁸ Trost, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5348.

⁹ Exemplos recentes foram compilados em uma edição especial voltada para a Catálise Enantiosseletiva: Bolm, C.; Gladysz, J., Eds. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2761.

Dentre as inúmeras classes de catalisadores quirais que vêm sendo desenvolvidos, compostos orgânicos quirais contendo átomos de selênio e enxofre têm surgido como uma importante ferramenta para a utilização em transformações estereosseletivas.¹⁰ A incorporação destes átomos em moléculas quirais permite a preparação de compostos que possuem capacidade de complexação com uma série de metais, conferindo as mesmas a possibilidade de catalisar reações de maneira enantiosseletiva.

Adicionalmente, compostos orgânicos contendo selênio tem atraído considerável atenção devido ao seu papel central na síntese de uma grande variedade de compostos biologicamente ativos, tais como selenocarbohidratos, selenoaminoácidos e selenopeptídeos. Selênio, como integrante da dieta, é um elemento essencial na nutrição humana, desempenhando funções importantes na prevenção do câncer, imunologia, envelhecimento, reprodução humana bem como em outros processos fisiológicos.¹¹ Compostos organosselênio também têm surgido como uma excepcional classe de estruturas que apresentam papéis fundamentais em processos biológicos, atuando como importantes compostos terapêuticos, que variam de agentes anti-virais e anti-câncer a suplementos alimentares naturais.¹²

Partindo-se da idéia geral da obtenção de ligantes e catalisadores quirais a partir de matérias primas de baixo custo e fácil obtenção, aminoácidos surgem como uma interessante plataforma quiral para a preparação de novos compostos quirais com potencial para o emprego em síntese assimétrica. Nosso grupo de pesquisa vem atuando, primordialmente, na área de catálise

¹⁰ (a) Braga, A. L.; Lütke, D. S.; Vargas, F.; Braga, R. C. *Synlett* **2006**, 1453. (b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1297.

¹¹ (a) Kryukov, G. V.; Castello, S.; Novoselov, S. V.; Lobanov, A. V.; Zehtab, O.; Guigó, R.; Gladyshev, V. N. *Science* **2003**, 300, 1439. (b) Clark, L. C.; Combs, G. F.; Turnbull, B. W.; Slate, E. H.; Chalker, D. K.; Chow, J.; Davis, L. S.; Glover, R. A.; Graham, G. F.; Gross, E. G.; Krongrad, A.; Leshner, J. L.; Park, H. K.; Sanders, B. B.; Smith, C. L.; Taylor, J. R. *J. Am. Med. Assoc.* **1996**, 276, 1957.

¹² (a) Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A. In *Selenium in Natural Products Synthesis*, CIS, Inc.: Pennsylvania 1984; e referências citadas. (b) Krief, A.; Derock, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3083. (c) Klayman, D. L.; Günter, W. H. H. In *Organoselenium Compounds: Their Chemistry and Biology*, Wiley-Interscience: New York, 1973. (d) Shamberger, R. J. *Biochemistry of Selenium*, Plenum Press: New York, 1983. (e) May, S. W.; Pollock, S. H. *Drugs* **1998**, 56, 959. (f) Mughesh, G.; du Mont, W. -W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125. (g) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.

assimétrica empregando aminoácidos como fonte de quiralidade. Assim, uma ampla variedade de catalisadores quirais foram desenvolvidos e empregados com sucesso em várias reações catalíticas assimétricas.^{13,14,15,16,17}

Aliado, principalmente, ao sucesso obtido no desenvolvimento de complexos metálicos quirais contendo átomos de selênio e enxofre, que possuem a capacidade de atuarem como catalisadores em reações enantiosseletivas, planejou-se a preparação de novos ligantes quirais contendo átomos de calcogênio em suas estruturas. Adicionalmente, a preparação desses novos ligantes deveria vir acompanhada, preferencialmente, de uma rota sintética bastante simples e flexível, de modo a permitir uma grande variedade estrutural, caracterizando assim, a obtenção de pequenas bibliotecas de compostos quirais contendo átomos de calcogênio, o que posteriormente refletiria na sistemática de otimização da relação estrutura/atividade do ligante.

¹³ Adição de dietilzinco a aldeídos: (a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1733. (b) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3291. (c) Braga, A. L.; Vargas, F.; Andrade, L. H.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2335. (d) Braga, A. L.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Bottega, D. P. *Synthesis* **2002**, 2338. (e) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635. (f) Braga, A. L.; Rubim, R. M.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; de Bolster, M. W. G.; Zeni, G.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3291. (g) Braga, A. L.; Milani, P.; Paixão, M. W.; Zeni, G.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Chem. Commun.* **2004**, 2488. (h) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2005**, *229*, 47. (i) Braga, A. L.; Alves, E. F.; Silveira, C. C.; Zeni, G.; Appelt, H. R.; Wessjohann, L. A. *Synthesis* **2005**, 588.

¹⁴ Adição de alquilzinco a aldeídos: Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413.

¹⁵ Adição de ácidos borônicos a aldeídos: (a) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512. (b) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Schneider, P. H.; Vargas, F.; Schneider, A.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7827. (c) Braga, A. L.; Milani, P.; Vargas, F.; Paixão, M. W.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2793. (d) Paixão, M. W.; Godoi, M.; Rhoden, C. R. B.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A.; Lüdtke, D. S.; Braga, A. L. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2007**, *261*, 120.

¹⁶ Adição 1,4 a enonas: Braga, A. L.; Silva, S. J. N.; Lüdtke, D. S.; Drekenner, R. L.; Silveira, C. C.; Rocha, J. B. T.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7329.

¹⁷ Substituição alílica catalisada por paládio: (a) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Milani, P.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Synlett* **2004**, 1297. (b) Schneider, P. H.; Schrekker, H. S.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715. (c) Braga, A. L.; Silveira, C. C.; de Bolster, M. W. G.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H.; *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2005**, *239*, 235. (d) Braga, A. L.; Sehnem, J. A.; Lüdtke, D. S.; Zeni, G.; Silveira, C. C.; Marchi, M. I. *Synlett* **2005**, 1331. (e) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Marin, G. *Synlett* **2005**, 1675. (f) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Sehnem, J. A.; Alberto, E. E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11664. (g) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Alberto, E. E. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 11.

Assim, planejou-se a preparação de β -calcogeno amidas quirais a partir da reação de abertura de 2-oxazolininas por espécies nucleofílicas de calcogênio. Os sistemas oxazolínicos foram escolhidos como unidades quirais básicas devido a sua rápida e fácil preparação a partir de aminoácidos, matérias primas obtidas de fontes naturais e facilmente acessíveis. A estrutura geral das β -calcogeno amidas planejadas está mostrada na Figura 1.

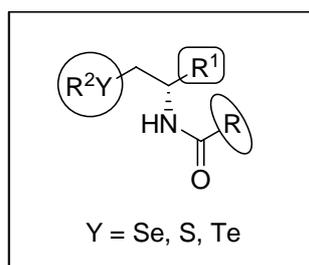


Figura 1. Estrutura modular das β -Calcogeno Amidas Quirais

Através de tal metodologia de clivagem de sistemas oxazolínicos planejou-se, também, a síntese de aminoácidos que contivessem um grupamento organosselênio em sua estrutura, uma vez que a importância biológica e toxicológica dessa classe de compostos vem crescendo notavelmente. Nesse contexto, nosso grupo de pesquisa também vem atuando na síntese de selenoaminoácidos e seus derivados,¹⁸ utilizando aminoácidos como plataformas quirais. Assim, a estrutura geral dos derivados da selenocisteína a serem sintetizados encontra-se na Figura 2.

¹⁸ (a) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Paixão, M. W.; Alberto, E. E.; Stefani, H. A.; Juliano, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4260. (b) Schneider, A.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Appelt, H. R.; Braga, A. L.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1019. (c) Braga, A. L.; Schneider, P. H.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M.; Peppe, C.; Bottega, D. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4305.

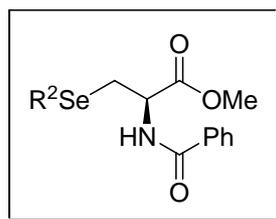
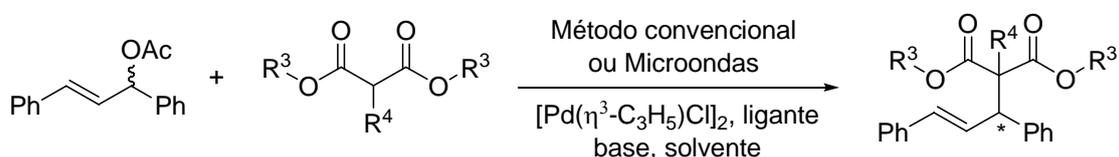


Figura 2. Estrutura geral dos derivados da selenocisteína

Em uma segunda parte do trabalho, planejou-se testar o potencial de indução assimétrica das β -calcogeno amidas quirais em reações de substituição alílica, catalisadas por paládio, uma vez que a mesma se apresenta como uma das mais importantes reações para a formação de novas ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo¹⁹ de maneira enantiosseletiva, de acordo com o Esquema 2. Além do método convencional, este tipo de reação também seria realizado na presença das β -seleno amidas quirais sob condições aceleradas por microondas.



Esquema 2

¹⁹ (a) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysis, Innovations in Organic Synthesis*, Wiley: New York, 1995. (b) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395. (c) Helmchen, G.; Kudis, S.; Sennhenn, P.; Steinhagen, H. *Pure and Appl. Chem.* **1997**, 69, 513. (d) Johannsen, M.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1689. (e) Hayashi, T. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 195. (f) Helmchen, G. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 203. (g) Trost, B. M.; Lee, C. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2^a ed.; Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH: New York, 2000; Capítulo 8E, pp 503. (h) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921. (i) Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5813.

De modo a situar o leitor, a presente tese de doutorado está dividida da seguinte forma: no Capítulo 1 foi realizada uma revisão da literatura, abordando a abertura de 2-oxazolininas bem como a preparação de compostos derivados da selenocisteína. Ainda nesse capítulo, foi feita uma revisão sucinta sobre ligantes quirais contendo enxofre e selênio, além de suas aplicações em alquilações alílicas assimétricas catalisadas por paládio. No Capítulo 2 foram apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do trabalho; no Capítulo 3, os procedimentos experimentais foram descritos e, no Capítulo 4, relacionaram-se alguns espectros representativos.

Capítulo 1

Revisão da Literatura

1.1 INTRODUÇÃO

A grande maioria dos compostos que ocorrem na natureza são opticamente ativos, uma vez que os organismos vivos tendem a produzir somente um isômero simples de uma dada molécula. A assimetria destas moléculas surge da quiralidade inerente das enzimas que são responsáveis por sua produção.

Sítios receptores em sistemas biológicos, que são também opticamente ativos, têm a habilidade para diferenciar entre dois enantiômeros de uma molécula específica. Mesmo que as diferenças físicas aparentes entre dois enantiômeros possam ser pequenas, a orientação espacial de um grupo afeta drasticamente as propriedades do composto, tendo fortes implicações para o corpo humano.

Por exemplo, nossos sentidos de paladar e olfato são altamente sensíveis a diferenças estereoquímicas sutis em moléculas que os estimulam. Uma ilustração clássica é a nossa resposta olfativa às formas enantioméricas do terpeno carvona (Figura 3). A (*R*)-Carvona tem o odor de hortelã, enquanto a (*S*)-Carvona tem o odor de cominho.²⁰



Figura 3. Formas enantioméricas da Carvona

Os α -aminoácidos, por sua vez, exibem diferenças flagrantes em seus sabores. Por exemplo, os isômeros *L* dos aminoácidos leucina, fenilalanina, tirosina e triptofano têm sabor amargo, enquanto seus correspondentes enantiômeros *D* são doces (Figura 4).²¹

²⁰ (a) Windholz M. (Ed.), *The Merck Index*, 9^o ed., Merck, Rahway, NJ, **1976**, 239. (b) Russell, G. F.; Hills, J. I. *Science* **1971**, *172*, 1043. (c) Friedman, L.; Miller, J. G. *Science* **1971**, *172*, 1044.

²¹ Solms, J.; Vuataz, L.; Egli, R. H. *Experientia* **1965**, *21*, 692.



Figura 4. Isômeros L e D de aminoácidos

Isômeros ópticos também podem apresentar diferenças de toxicidade. Tomemos por exemplo a talidomida (Figura 5). No início dos anos 60, ela foi usada terapeuticamente como sedativo e hipnótico. Mesmo tendo um centro assimétrico, a droga era administrada em sua forma racêmica. Apesar da droga parecer relativamente inócua, seu uso por mulheres grávidas resultou em uma alta incidência de mortes fetais, neo-natais e más-formações congênitas.²² A teratogenicidade foi posteriormente identificada como sendo uma propriedade somente do enantiômero (S).²³

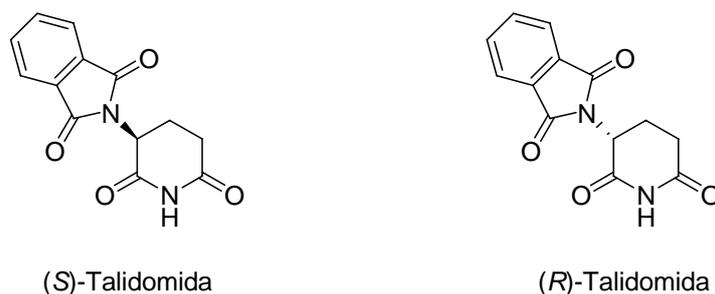


Figura 5. Enantiômeros (S) e (R) da Talidomida

Estes são somente alguns entre centenas de outros exemplos onde sistemas biológicos, tanto em plantas como em animais ou insetos, reagem diferentemente com cada forma enantiomérica de uma certa molécula. É, portanto, altamente desejável, senão mandatório, preparar moléculas em sua forma enantiomericamente pura para se estudar suas propriedades físicas e biológicas.

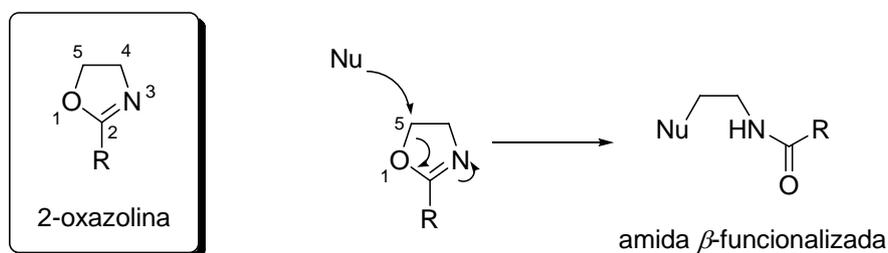
²² Mellin, G. W.; Katzenstein, M. *New Engl. J. Med.* **1962**, 267, 1184.

²³ von Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Finkentscher, K.; Köhler, F. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1979**, 29, 1640.

1.2 ABERTURA DE 2-OXAZOLINAS

2-Oxazolinias quirais constituem uma importante classe de sistemas heterocíclicos em síntese orgânica, freqüentemente encontrados em uma grande variedade de compostos biologicamente importantes.²⁴ A partir da década de 60, a exemplo do que vinha ocorrendo com outros sistemas heterocíclicos, uma série de metodologias foram descritas na literatura visando a preparação de 2-oxazolinias,²⁵ contribuindo consideravelmente para um crescente emprego de tais compostos em uma ampla variedade de transformações orgânicas.

Dentre as aplicações comumente utilizadas, podemos destacar o emprego dos sistemas 2-oxazolinicos como intermediários sintéticos,²⁶ grupamentos protetores²⁷ e catalisadores quirais em diferentes reações assimétricas.²⁸ Adicionalmente a estas inúmeras aplicabilidades, estes compostos heterocíclicos podem sofrer reações de abertura de anel na presença de espécies nucleofílicas, apresentando-se assim, como ferramentas bastante úteis na obtenção de amidas β -funcionalizadas (Esquema 3).



Esquema 3

²⁴ (a) Wipf, P. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Pergamon: New York, 1988; 187. (b) Peterson, T.; Falk, K. -E.; Leong, S. A.; Klein, M. P.; Neilands, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7715. (c) Wipf, P.; Miller, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10975.

²⁵ Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297.

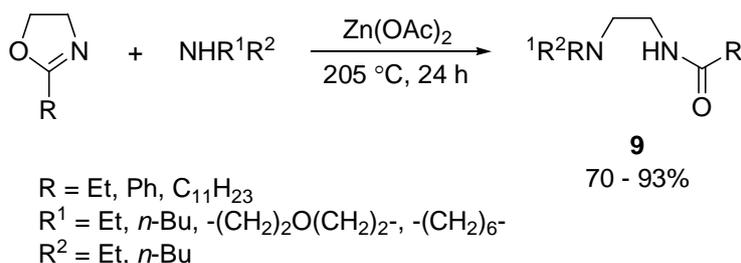
²⁶ (a) Meyers, A. I.; Mihelich, E. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 270. (b) Reuman, M.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 837.

²⁷ Meyers, A. I.; Temple, D. L.; Haidukewuch, D.; Mihelich, E. D. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2787.

²⁸ McManus, H. A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151.

Como mostrado no Esquema 3, a reação de clivagem destes sistemas heterocíclicos procede via ataque da espécie nucleofílica no carbono C(5) do anel oxazolínicos, ocorrendo a clivagem da ligação C(5)-O(1) e fornecendo assim, o respectivo produto β -substituído.

A reatividade de 2-oxazolininas foi testada por Fazio²⁹ em 1984 frente a espécies nucleofílicas secundárias e primárias de nitrogênio, na presença de Zn(OAc)₂ e sob altas temperaturas (Esquema 4). As amins secundárias promoveram a reação de abertura dos sistemas heterocíclicos com bastante eficiência, fornecendo os respectivos produtos **X** em rendimentos de 70 a 93%, como pode ser visto no Esquema 4. Na presença de amins primárias, entretanto, além dos produtos desejados, foram identificados produtos de adição no carbono C-(2) bem como outros sub-produtos.

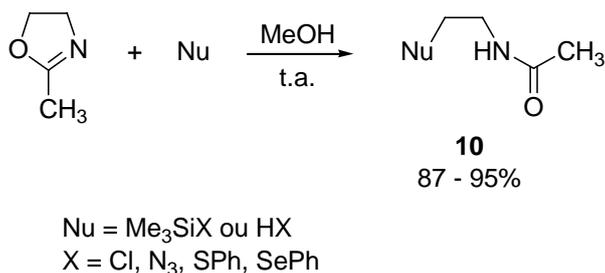


Esquema 4

Saito e colaboradores³⁰ descreveram a síntese de compostos β -funcionalizados **10** via abertura de 2-metil-2-oxazolinina por reagentes HX ou Me₃SiX, onde X = Cl, N₃, SPh, SePh. A partir de tal metodologia, os respectivos compostos de interesse foram obtidos em excelentes rendimentos, como pode ser observado no Esquema 5.

²⁹ Fazio, M. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4889.

³⁰ Saito, S.; Tamai, H.; Usui, Y.; Inaba, M.; Moriwake, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1243.



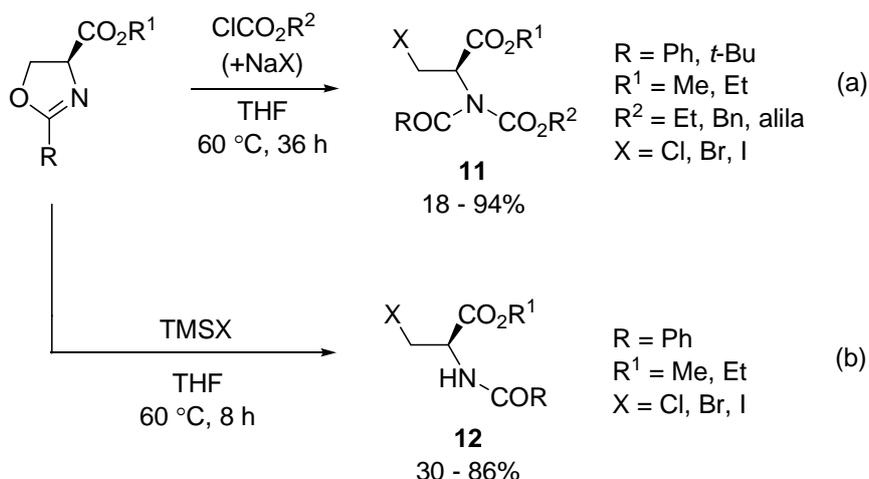
Esquema 5

Esses autores exploraram essa reação de abertura utilizando apenas um sistema oxazolinico aquiral não substituído e, ainda, utilizando reagentes do tipo PhYSiMe_3 ($\text{Y} = \text{Se, S}$) como espécies nucleofílicas, que constituem uma classe de compostos relativamente instáveis, de difícil manipulação e preparação.³¹ Assim, baseado nessas considerações e, também, na importância de compostos organocalcogênicos quirais, em bioquímica e em síntese assimétrica, projetamos a utilização de sistemas oxazolinicos quirais, contendo diferentes características estruturais e funcionais, bem como espécies nucleofílicas de calcogênio estáveis e facilmente geradas *in situ*.

Jugé e colaboradores³² estudaram a reação de abertura de ésteres oxazolinicos quirais derivados da L-serina, na presença de cloroformatos (caminho a) e haletos de trimetilsilila (caminho b), conforme pode ser visto no Esquema 6. Uma ampla variedade de β -halo α -aminoésteres N,N -protegidos **11** e **12** foram preparados através desse método e rendimentos de até 94% foram observados para os compostos β -halo funcionalizados.

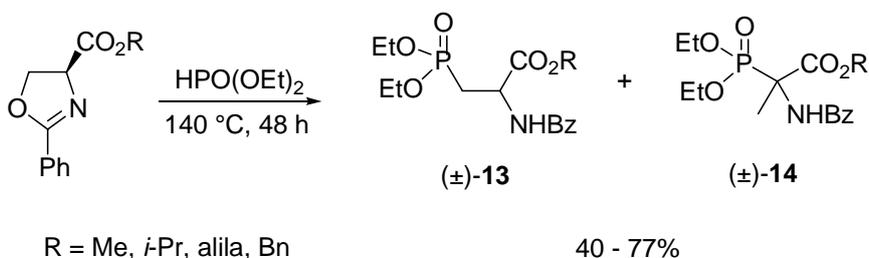
³¹ Liotta, D.; Paty, P. B.; Johnston, J.; Zima, G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 5091.

³² Laaziri, A.; Uziel, J.; Jugé, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 437.



Esquema 6

Alguns anos mais tarde, Jugé e colaboradores estenderam os estudos de abertura de oxazolinas quirais, até então realizados com reagentes halogenados, para compostos organofosforados³³ (Esquema 7). Nestas reações, os ésteres oxazolínicos foram submetidos à reação de abertura de anel com dietilfosfito a 140 °C, fornecendo assim, uma mistura de fosfonatos racêmicos **13** e **14** em rendimentos moderados.



Esquema 7

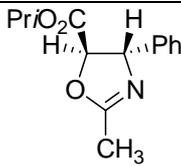
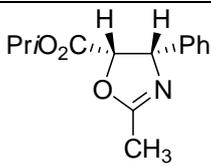
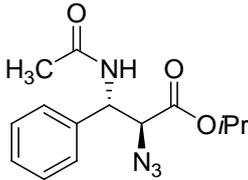
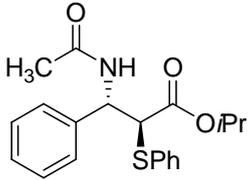
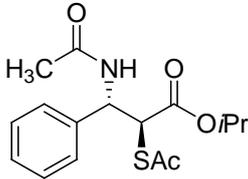
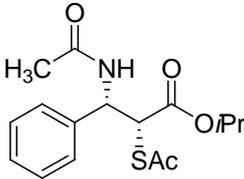
Em 2000, Lee e colaboradores³⁴ publicaram a síntese e o estudo da clivagem de *trans*- e *cis*-oxazolinas quirais contendo um éster *iso*-propílico na posição C-(5) do sistema heterocíclico. As *trans*- e *cis*-oxazolinas foram

³³ Meyer, F.; Laaziri, A.; Papini, A. M.; Uziel, J.; Jugé, S. *Tetrahedron* **2004**, 60, 3593.

³⁴ Lee, S.-H.; Yoon, J.; Nakamura, K.; Lee, Y.-S. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1243.

submetidas à reação de abertura de anel, mediante a presença de diferentes espécies nucleofílicas de nitrogênio e enxofre, conforme mostrado na Tabela 1. Neste estudo, os autores observaram uma maior reatividade da *trans*-oxazolina em relação a *cis*-oxazolina, uma vez que, sob as mesmas condições reacionais, a *trans*-oxazolina mostrou-se bem mais suscetível ao ataque das espécies nucleofílicas utilizadas, fornecendo os respectivos produtos de abertura em excelentes rendimentos.

Tabela 1. Reação de abertura de *trans*- e *cis*-oxazolinás

Condição reacional/ <i>trans</i> - e <i>cis</i> -oxazolinás	 <i>trans</i>	 <i>cis</i>
HN ₃ (TMSN ₃ /MeOH), 70 – 80 °C, 2 – 3 dias	 90%	produto não observado; mesmo em temperaturas superiores (90 °C) ou na presença adicional de ácidos de Lewis (BF ₃ ·OEt ₂ e TMSOTf)
PhSH, MeOH, 70 °C, 2 dias	 96%	produto não observado
CH ₃ COSH, THF, 70 °C, 12 h	 78%	 53%

1.3 COMPOSTOS ORGANOSSELÊNIO BIOLÓGICAMENTE IMPORTANTES

O elemento selênio foi descoberto pelo químico sueco J. J. Berzelius, em 1818.³⁵ Esse elemento foi durante muito tempo considerado unicamente como tóxico, até a descoberta de que o mesmo atuava como micronutriente para bactérias, mamíferos e pássaros.³⁶ Após cerca de 15 anos de estudos empíricos em síndromes de deficiência de selênio em cobaias, a bioquímica do selênio emergiu em 1973 quando descobriu-se que duas enzimas bacterianas, formato desidrogenase³⁷ e glicina redutase³⁸ continham selênio em suas estruturas. Concomitantemente, o papel bioquímico do selênio em mamíferos foi claramente estabelecido pelo descobrimento de que ele faz parte do sítio ativo da enzima antioxidante glutathiona peroxidase.³⁹

Após esse período, inúmeros relatos têm surgido na literatura onde diversas funções biológicas de compostos orgânicos de selênio vêm sendo descritas, demonstrando funções importantes na prevenção do câncer, imunologia, envelhecimento, reprodução humana bem como em outros processos fisiológicos.¹¹ Esses compostos também têm surgido como importantes agentes terapêuticos, que variam de agentes anti-virais e anti-câncer a suplementos alimentares naturais.¹²

1.3.1 SELENOCISTEÍNA E SEUS DERIVADOS

O aminoácido contendo selênio mais amplamente utilizado é a selenocisteína **15**. Sua síntese muitas vezes é dificultada devido ao fato de que ela é rapidamente oxidada ao ar para formar seu dímero, a selenocistina **16** (Esquema 8).

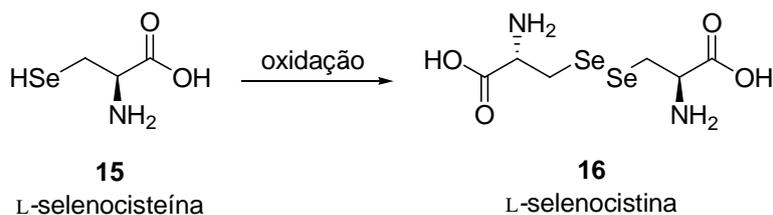
³⁵ Berzelius, J. J. *Afhandl. Fys. Kemi Mineralogi* **1818**, 6, 42.

³⁶ Schwartz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3292.

³⁷ Andreesen, J. R.; Ljungdahl, L. *J. Bacteriol.* **1973**, 116, 867.

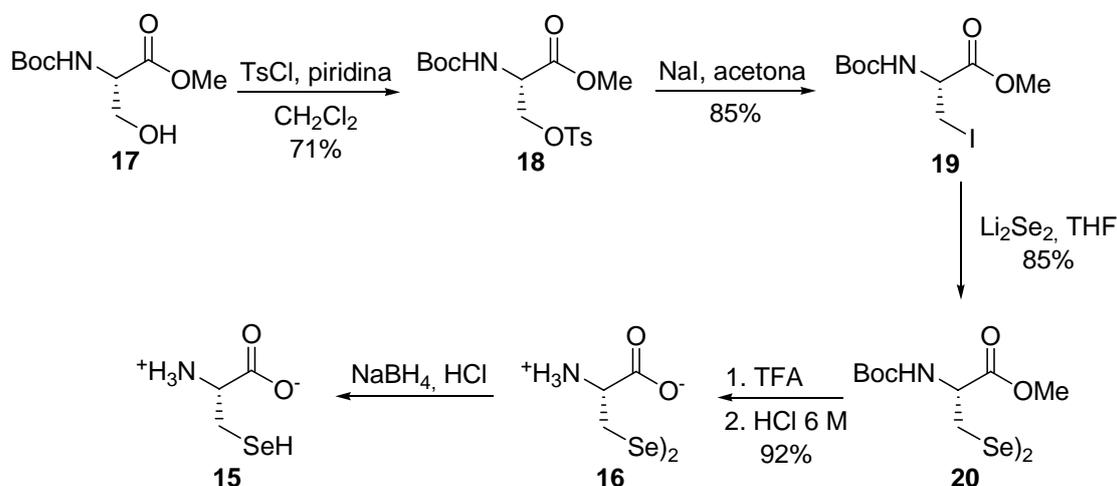
³⁸ Turner, D. C.; Stadtman, T. C. *Arch. Biochem. Biophys.* **1973**, 154, 366.

³⁹ (a) Flohé, L.; Günzler, E. A.; Schock, H. H. *FEBS Lett.* **1973**, 32, 132. (b) Rotruck, J. T.; Pope, A. L.; Ganther, H. E.; Swanson, A. B.; Hafeman, D. G.; Hoekstra, W. G. *Science* **1973**, 179, 588.



Esquema 8

Um método que se apresenta com uma certa eficiência para a preparação de **15** foi descrito por Silks e colaboradores.⁴⁰ Nesta rota sintética (Esquema 9), partiu-se do aminoácido *L*-serina convenientemente protegido **17**, e, através de tosilção e substituição nucleofílica do tosilato resultante **18** com NaI, obteve-se a β -iodo-alanina **19**. A etapa chave envolveu a substituição do iodo por disseleneto de lítio, resultando no disseleneto **20** em 85% de rendimento. Desproteção dos grupos amino e éster levou à selenocistina **16**. A selenocisteína **15** opticamente ativa foi então obtida mediante redução com hidreto de boro e sódio.



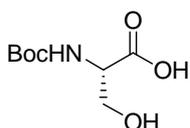
Esquema 9

Estratégias para contornar o problema referente à oxidação rápida da selenocisteína para a sua forma dimérica vêm sendo desenvolvidas e estão

⁴⁰ Stocking, E. M.; Schwartz, J. N.; Senn, H.; Salzmann, M.; Silks, L. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2443.

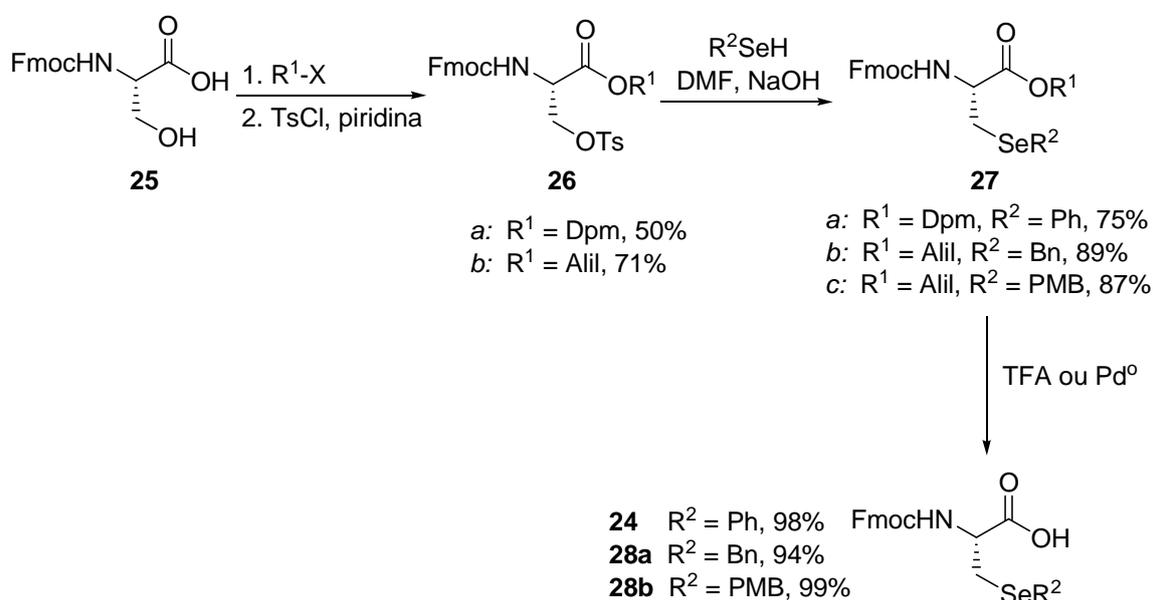
centradas principalmente na preparação de derivados que posteriormente podem ser convertidos *in situ* em selenocisteína.⁴¹

Um dos métodos de preparação do derivado de selenocisteína **24** envolveu uma estratégia que utiliza-se da abertura de uma β -lactona quiral **22**,⁴² derivada da L-serina, com o ânion fenilselenolato.⁴³ A abertura do anel ocorre de maneira regioseletiva, em bom rendimento. Para uso na síntese de peptídeos, descrita pelos autores, o grupo Boc é removido e o grupo Fmoc é então introduzido via reação com succinato de 9-fluorenilmetoxicarbonila (Fmoc-OSu) na presença de base (Esquema 10).



o

material de partida. Entretanto, a ativação do grupo hidroxila foi feita por reação com cloreto de tosila. A inserção do grupo organoselênio foi realizada mediante deprotonação do alquil ou aril selenol com NaOH e posterior substituição nucleofílica do grupo tosilato (Esquema 11).⁴⁴ A desproteção do grupo éster com TFA ou catálise de paládio forneceu os derivados de selenocisteína **24** e **28a-b** opticamente puros, conforme comprovação por análises de rotação óptica e CLAE. Essa rota sintética permitiu a preparação de **24** e **28a-b** em escalas superiores a 10 g e é conveniente ressaltar que a purificação dos produtos em todas as etapas é realizada por recristalização.



Esquema 11

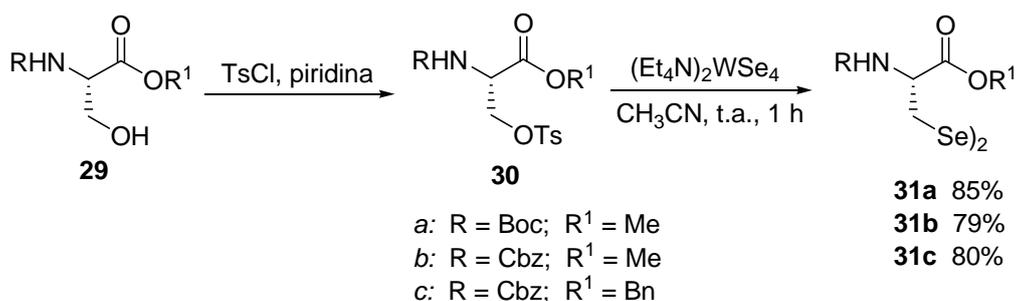
Uma abordagem interessante, recentemente publicada, descreveu a preparação de um novo reagente de transferência de selênio, o tetraselenotungstato de tetraetilamônio [(Et₄N)₂WSe₄].⁴⁵ Esse composto foi eficientemente aplicado na síntese da selenocistina e seus homólogos, homoselenocistina e bishomoselenocistina.⁴⁶

⁴⁴ Gieselman, M. D.; Xie, L.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1331.

⁴⁵ Saravanan, V.; Porhiel, E.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2257.

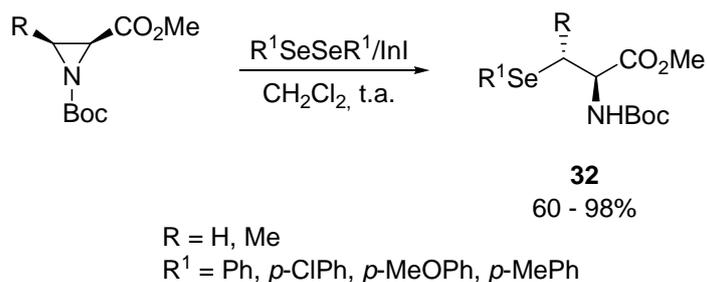
⁴⁶ Bhat, R. G.; Porhiel, E.; Saravanan, V.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5251.

A reação de inserção do selênio ocorre por meio de substituição do tosilato derivado da L-serina **29**. Variações nos grupos de proteção das funções amino e ácido podem ser efetuadas, sem afetar o rendimento da reação de preparação da L-selenocistina protegida **31** (Esquema 12).



Esquema 12

Nosso grupo de pesquisa também vem atuando nessa importante área de preparação de selenoaminoácidos e seus derivados. Dessa forma, uma série de derivados da selenocisteína **32** foram preparados, em condições bastante brandas e em bons rendimentos, via abertura de ésteres aziridínicos *N*-Boc protegidos por uma grande variedade de selenolatos de índio,^{18c} conforme mostrado no Esquema 13.



Esquema 13

1.4 ALQUILAÇÕES ALÍLICAS ASSIMÉTRICAS CATALISADAS POR PALÁDIO

Durante as últimas décadas, ocorreram avanços consideráveis na síntese orgânica, utilizando complexos de metais de transição. Dentre os complexos de metais de transição empregados em síntese orgânica, os complexos de paládio ocupam uma posição de destaque. Inúmeras reações utilizando o paládio foram descobertas,⁴⁷ e atualmente, os catalisadores de paládio tornaram-se ferramentas indispensáveis para a síntese orgânica.

Historicamente, um dos primeiros estudos feitos sobre a atividade de complexos π -alil paládio com nucleófilos pode ser atribuído a J. Tsuji (Okayama University of Science - Japão). Ele relatou a reação de cloreto de π -alil paládio com nucleófilos de carbono, tais como malonatos, acetatos e enaminas, tendo desenvolvido, desse modo, um novo método para a formação de ligação carbono-carbono sp^3 - sp^3 .⁴⁸

Trost e colaboradores⁴⁹ publicaram o primeiro exemplo de uma reação de substituição alílica enantiosseletiva, catalisada por paládio, empregando-se nucleófilos estabilizados. Nestas reações foram utilizados uma série de ligantes, que induziram a formação dos produtos com até 46% de ee. Desde então, esta reação foi extensamente estudada e várias aplicações ainda vêm sendo descritas.

As reações de substituição alílica assimétrica têm se tornado uma área de estudos de grande interesse, pois em contraste à maioria dos processos enantiosseletivos catalisados por metais de transição, as alquilações alílicas assimétricas envolvem reação em centros sp^3 ao invés de centros sp^2 . Além disso, apresentam a possibilidade de formação de novas ligações carbono-carbono, bem como carbono-heteroátomo.^{19h} Outro aspecto relevante dessa reação é a possibilidade de introdução de novos elementos quirais no eletrófilo, no nucleófilo

⁴⁷ (a) Negishi, E. I. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Wiley and Sons: New York, 2002. (b) Hegedus, L. S. *Organometallics in Synthesis: A Manual*; Schlosser, M., Ed.; Wiley-Sons Ltda, UK, 1994.

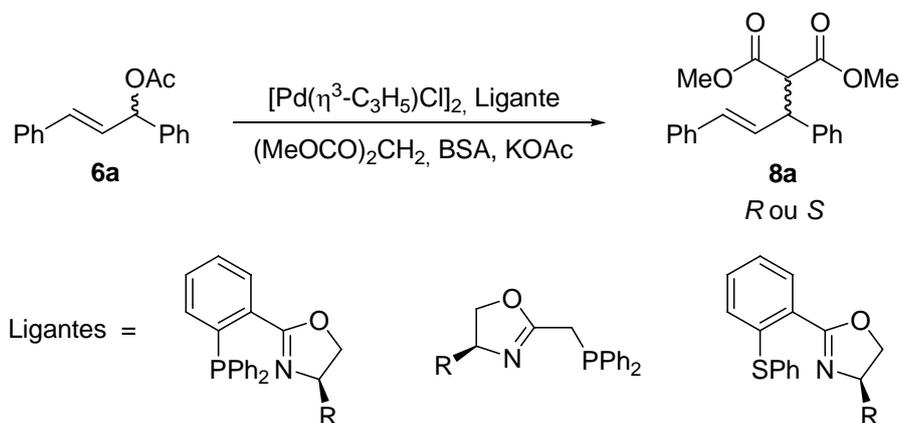
⁴⁸ Tsuji, J. *Organic Synthesis with Palladium Compounds*; Springer-Verlag: New York, 1980.

⁴⁹ (a) Trost, B. M.; Strege, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649. (b) Trost, B. M. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2615.

ou até mesmo em ambos, embora essa última abordagem tenha sido apenas recentemente desenvolvida.^{19h}

Mais importante ainda é a habilidade de transformar materiais aquirais, pró-quirais ou racematos em materiais enantiomericamente puros ou enriquecidos, o que confere a essa reação um caráter singular em meio às diversas classes de transformações assimétricas. Nesse contexto, o ligante quiral desempenha um papel fundamental para o processo de enantioseleção e o desenvolvimento de novos compostos que possuam a habilidade de complexar-se com o átomo metálico, interferindo na estereosseletividade da formação do novo estereocentro, tem sido objeto de intensos estudos.

Uma das primeiras classes, particularmente versáteis, que foram obtidas e extensamente utilizadas nas reações de substituição alílica são as oxazolininas.⁵⁰ No Esquema 14 estão mostradas algumas estruturas de ligantes oxazolinínicos, que foram desenvolvidas no início da década de 90 e promoveram com eficiência a reação de alquilação alílica assimétrica do acetato **6a** com dimetilmalonato, na presença de um catalisador de paládio. O produto de alquilação **8a** foi obtido em altos rendimentos e excessos enantioméricos superiores a 95%.

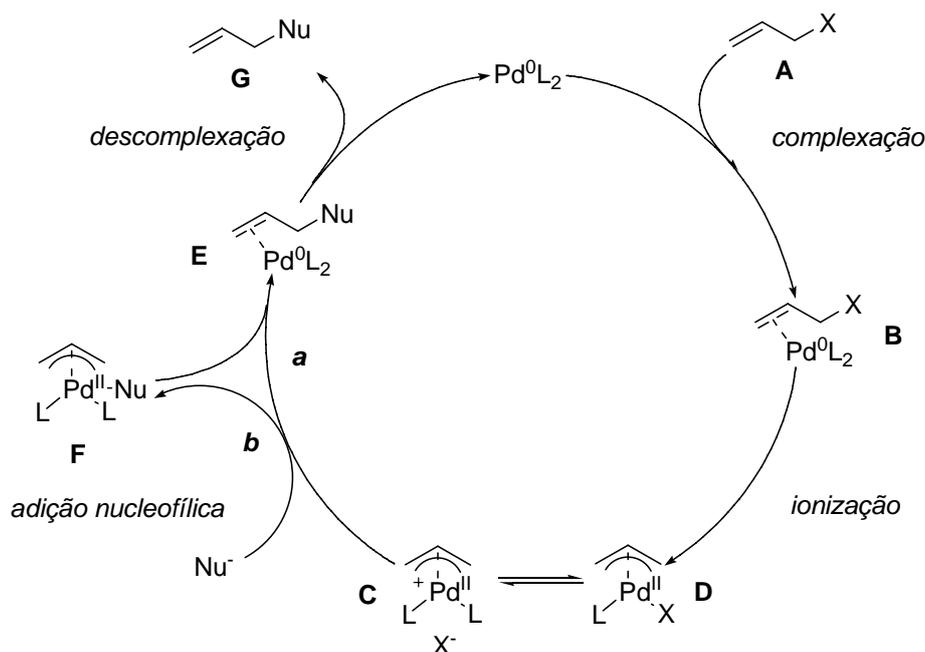


Esquema 14

⁵⁰ (a) Von Matt, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 566. (b) Sprinz, J.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1769. (c) Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3149.

1.4.1 ASPECTOS MECANÍSTICOS

A alquilação alílica pode ocorrer por diferentes caminhos reacionais, dependendo da natureza do nucleófilo, podendo ele ser mole ou duro (Esquema 15).⁵¹



Esquema 15. Ciclo catalítico para substituição alílica catalisada por paládio na presença de (a) nucleófilos moles e (b) nucleófilos duros

O ciclo catalítico envolve, inicialmente, a complexação do paládio com o substrato alílico **A**, levando à formação do complexo **B**. Ionização do grupo de saída **X**, seguido da adição oxidativa do paládio (0) ao substrato alílico, transformando-o, deste modo, em paládio (II), leva ao complexo de paládio η^3 -alílico, que pode existir na forma catiônica, mais reativa, **C** e na forma neutra **D**, que se encontram em equilíbrio. Entretanto, suspeita-se que um complexo catiônico **C** seja favorecido na presença de ligantes de fosfina bidentados, sendo razoável supor que esta é também a espécie envolvida quando outros ligantes

⁵¹ (a) Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2780. (b) White, D.; Coville, N. J. *Adv. Organomet. Chem.* **1994**, *36*, 95.

bidentados são utilizados. Nas espécies **C** e **D**, a natureza do contra-íon é também um importante parâmetro.⁵² Para o caso de um substrato quiral, esta etapa ocorre com inversão da configuração do substrato. A segunda etapa baseia-se no ataque nucleofílico ao complexo η^3 -alílico. Os nucleófilos moles adicionam-se externamente, pelo caminho **a** e com nova inversão de configuração no centro da adição, induzindo assim ao produto com retenção total da configuração. Após o ataque nucleofílico, o paládio (0) permanece coordenado ao sistema π (estrutura **E**), e a descomplexação fornece o produto **G**, regenerando a espécie ativa de Pd para o ciclo catalítico. Os nucleófilos duros coordenam, primeiramente, ao paládio (caminho **b**), levando à formação do complexo **F**. Posterior ataque da espécie nucleofílica ao grupo π -alil, do lado onde o paládio se encontra, resulta em uma total inversão de configuração. Durante esta última etapa, o paládio (II) é transformado em paládio (0) por eliminação redutiva, fechando, assim, o ciclo catalítico.

Embora a maioria dos trabalhos desenvolvidos na área de alquilações alílicas assimétricas envolvam paládio, outros metais de transição também podem atuar como catalisadores para essas reações. Exemplos de reações empregando ródio,⁵³ rutênio,⁵⁴ irídio,⁵⁵ molibdênio,⁵⁶ tungstênio⁵⁷ e cobre⁵⁸ já foram descritos na literatura. Entretanto, a utilização de outros metais nessa reação pode envolver caminhos estereoquímicos diferentes.

⁵² Moberg, C.; Bremberg, U.; Hallman, K.; Svensson, M.; Norrby, P. O.; Hallberg, A.; Larhed, M. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1477.

⁵³ Evans, P. A.; Leahy, D. K. *Chemtracts* **2003**, *16*, 567.

⁵⁴ (a) Trost, B. M.; Fraise, P. L.; Ball, Z. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1059. (b) Matsushima, Y.; Omitsuka, K.; Kondo, T.; Mitsudo, T.; Takahashimi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10405.

⁵⁵ (a) Lipowsky, G.; Helmchen, G. *Chem. Commun.* **2004**, 116. (b) Takeuchi, R.; Ue, N.; Tanabe, K.; Yamashita, K.; Shiga, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9525. (c) Bartels, B.; Helmchen, G. *Chem. Commun.* **1999**, 741.

⁵⁶ (a) Trost, B. M.; Hachiya, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1104. (b) Trost, B. M.; Dogra, K.; Franzini, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1944. (c) Belda, O.; Moberg, C. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 159. (d) Hughes, D. L.; Lloyd-Jones, G. C.; Krska, S. W.; Gouriou, L.; Bonnet, V. D.; Jack, K.; Sun, Y.; Mathre, D. J.; Reamer, R. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5379.

⁵⁷ Lloyd-Jones, G. C.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 462.

⁵⁸ Van Zijl, A. W.; Arnold, L. A.; Minaard, A. J.; Feringa, B. L. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 413.

1.4.2 LIGANTES EM ALQUILAÇÕES ALÍLICAS ASSIMÉTRICAS

Certamente, o resultado da reação, e em particular a estereoquímica do produto, é muito dependente da natureza do ligante quiral utilizado. A estereosseletividade da reação é afetada, profundamente, pela interação entre o nucleófilo e o ligante. A interação entre o ligante e a unidade alílica, seguida pelo ataque do nucleófilo, influencia, também, a regioosseletividade. A natureza dos átomos doadores de elétrons, presentes no ligante, é também um importante parâmetro, uma vez que as diferentes propriedades dos átomos doadores são transmitidas ao substrato alílico, através do metal. Desse modo, a reatividade do substrato pode ser refinada de modo a obterem-se melhores resultados em termos de enantiosseleção. São necessárias que sejam tomadas precauções com a análise do desempenho de um dado ligante, para um determinado substrato, uma vez que tem se tornado evidente ao longo do tempo que a escolha do solvente, contra-íon e fonte de catalisador podem ser cruciais no processo de enantiodiferenciação.

Baseados na popularidade de fosfinas como ligantes quirais em reações de hidrogenação assimétrica, muitos grupos de pesquisa recrutaram essa classe de compostos como candidatos em potencial para atuarem com ligantes em alquilações alílicas enantiosseletivas. Dessa forma, indubitavelmente, ligantes quirais contendo fosfinas têm sido os mais explorados nesse contexto, certamente devido às propriedades de fosfinas em estabilizar metais de transição em suas formas monoméricas, ao mesmo tempo em que fornecem um controle adicional sobre as propriedades estéricas e eletrônicas do sistema.

Dentre os ligantes contendo fosfinas, os que envolvem complexos de fósforo e nitrogênio tem ocupado uma posição de destaque. Os átomos de fósforo e nitrogênio não têm o mesmo efeito em comprimentos e energias de ligação do complexo e, conseqüentemente, um centro do substrato será mais favorável que o outro para o ataque nucleofílico. Muitos ligantes foram desenvolvidos, e resultados variados foram obtidos, uma vez que o produto de reação é afetado pela natureza do substrato, do nucleófilo, do solvente e dos contra-íons envolvidos.

Ligantes heterobidentados contendo átomos de enxofre e nitrogênio em suas estruturas também têm ocupado lugar de destaque no contexto de reações de substituição alílica, como pode ser visto nos exemplos mostrados na Figura 6).^{59, 60}

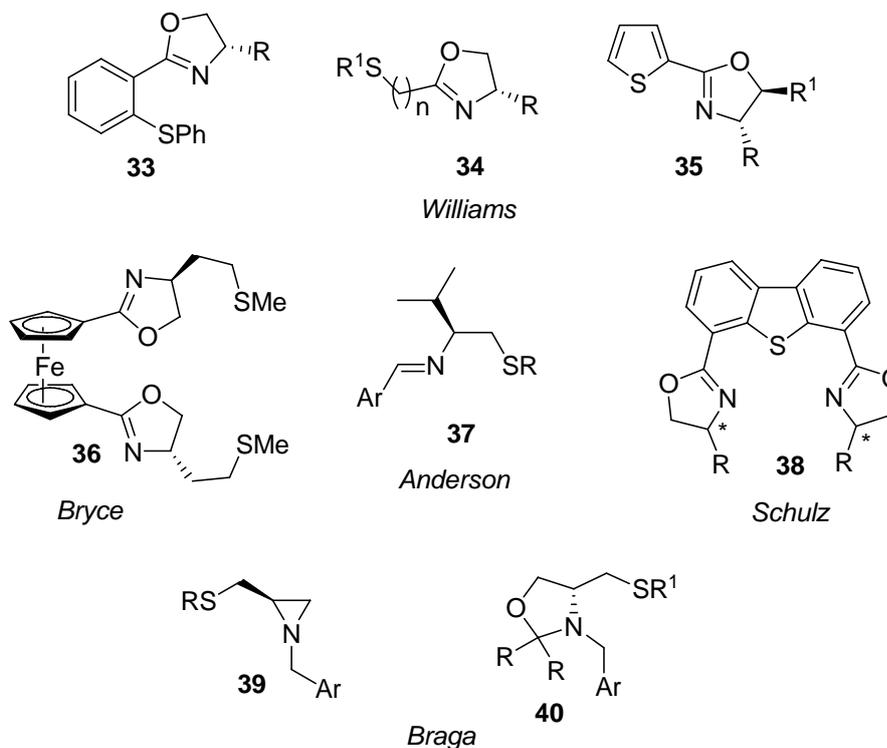


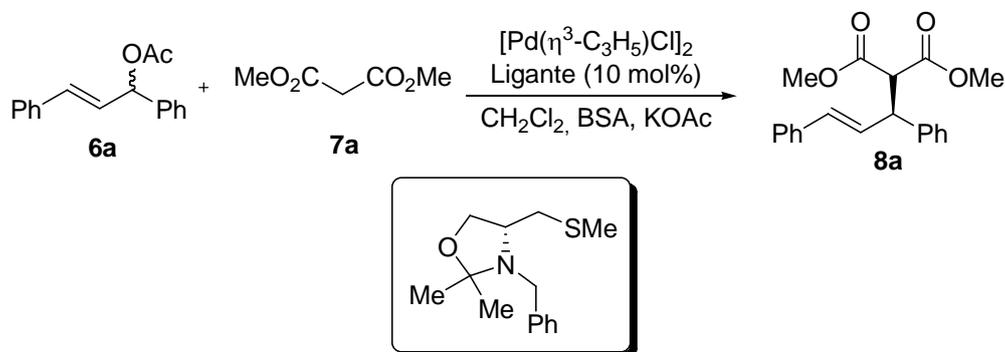
Figura 6. Ligantes contendo enxofre, empregados em alquilações alílicas assimétricas

Em particular, é interessante destacar o desempenho apresentado por alguns dos ligantes contendo enxofre mostrados na Figura 6. Anderson e colaboradores descreveram a síntese e a aplicação de uma série de iminas derivadas da valina contendo enxofre **37** em alquilações alílicas assimétricas.^{59e,f} Os melhores resultados foram obtidos na presença de 10 mol% do ligante em

⁵⁹ (a) Frost, C. G.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1785. (b) Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Martin, C. J.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7793. (c) Frost, C. G.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2015. (d) Chesney, A.; Bryce, M. R.; Chubb, R. W.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2337. (e) Anderson, J. C.; James, D. S.; Mathias, J. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 753. (f) Adams, H.; Anderson, J. C.; Cubbon, R.; James, D. S.; Mathias, J. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8256. (g) Vouituriez, A.; Schulz, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 339.

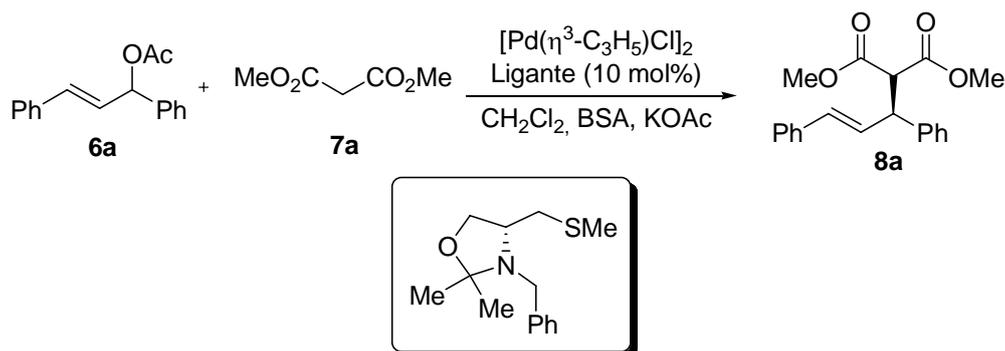
⁶⁰ Para os ligantes **39** e **40** veja as referências 17a e 17b.

destaque, onde o produto **8a** foi obtido em até 96% de excesso enantiomérico (Esquema 16).



Esquema 16

Nosso grupo de pesquisa também tem destinado particular interesse ao desenvolvimento de novos ligantes contendo enxofre com aplicação nesta reação. Em 2004, desenvolveu-se uma série de ligantes oxazolidínicos **40** derivados da L-cisteína que apresentaram bom desempenho catalítico.^{17b} Dentre os inúmeros ligantes testados na reação de alquilação alílica, o ligante em destaque apresentou os melhores resultados, fornecendo o respectivo produto de alquilação em rendimento essencialmente quantitativo e com 94% de excesso enantiomérico (Esquema 17).



O desenvolvimento e aplicação de ligantes quirais contendo selênio em alquilações alílicas têm recebido muito menos atenção do que àqueles contendo enxofre. Apenas alguns selenetos têm sido descritos como eficientes catalisadores para realizar essa transformação em elevados excessos enantioméricos e as suas estruturas encontram-se compiladas na Figura 7.^{61, 62}

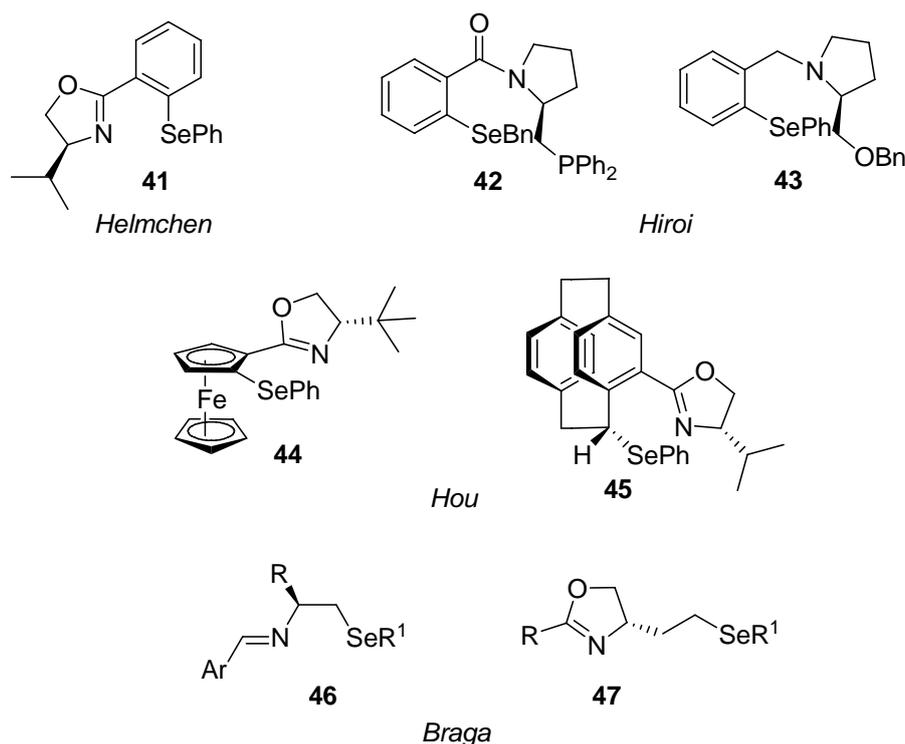
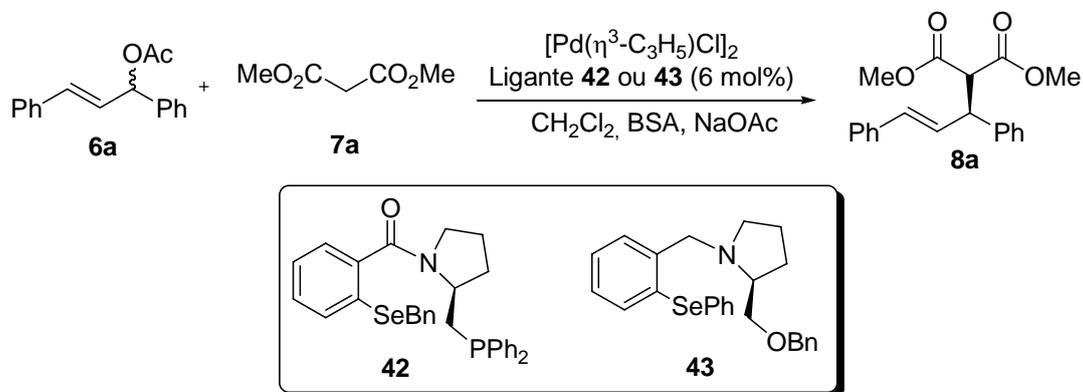


Figura 7. Ligantes contendo selênio, empregados em alquilações alílicas assimétricas

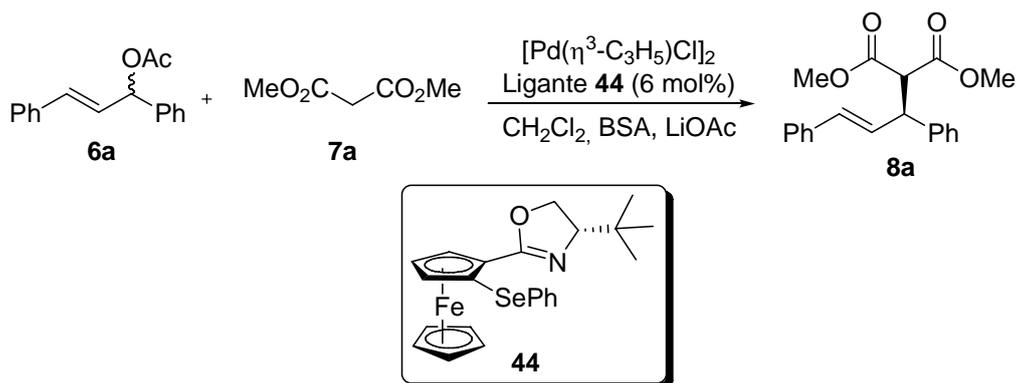
Dessa forma, é importante destacar o desempenho apresentado por alguns destes ligantes mostrados na Figura 7. Por exemplo, os ligantes derivados da L-prolina, **42** e **43**, descritos por Hiroi, foram empregados na alquilação alílica assimétrica do acetato de 1,3-difenil-2-propenila com malonato de dimetila. Os melhores resultados foram obtidos na presença de 6 mol% do ligante **42**, onde o

⁶¹ (a) Sprinz, J.; Kiefer, M.; Helmchen, G.; Reggelin, M.; Huttner, G.; Walter, O.; Zsolnai, L.

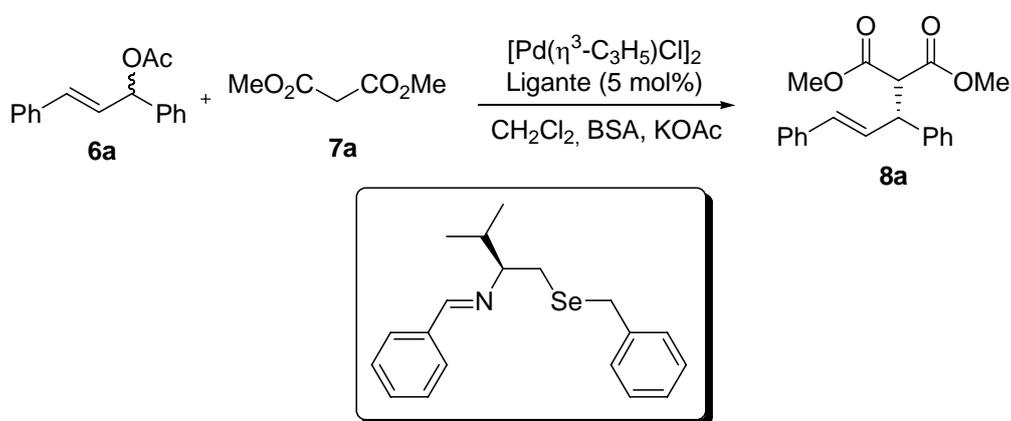
produto (*S*)-**8a** foi obtido em até 86% de excesso enantiomérico. Entretanto, um decréscimo considerável no ee para 36% foi observado na presença do ligante **43** (Esquema 18).^{61b}



Uma série de ferrocenil-oxazolinias, contendo um grupamento organosselênio em sua estrutura, foram desenvolvidas por Hou e colaboradores e eficientemente empregadas com sucesso na substituição alílica catalisada por paládio. Elevados excessos enantioméricos foram obtidos onde destaca-se o ligante **44**, que forneceu o produto de alquilação em excesso enantiomérico superior a 99% (Esquema 19).^{61c}

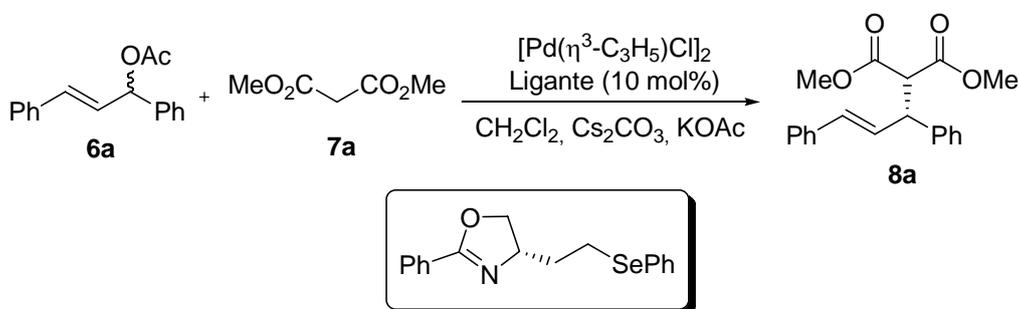


Nosso grupo de pesquisa também tem dedicado particular atenção ao desenvolvimento de novos ligantes de selênio com aplicação em reações de substituições alílicas. Para tanto, recentemente desenvolveu-se uma série de β -seleno iminas, que apresentaram uma alta atividade catalítica, fornecendo os produtos de alquilação em rendimentos essencialmente quantitativos. Em particular, o ligante em destaque apresentou os melhores resultados, fornecendo o produto (*R*)-**8a** em um excesso enantiomérico de 97% (Esquema 20).^{17e}



Esquema 20

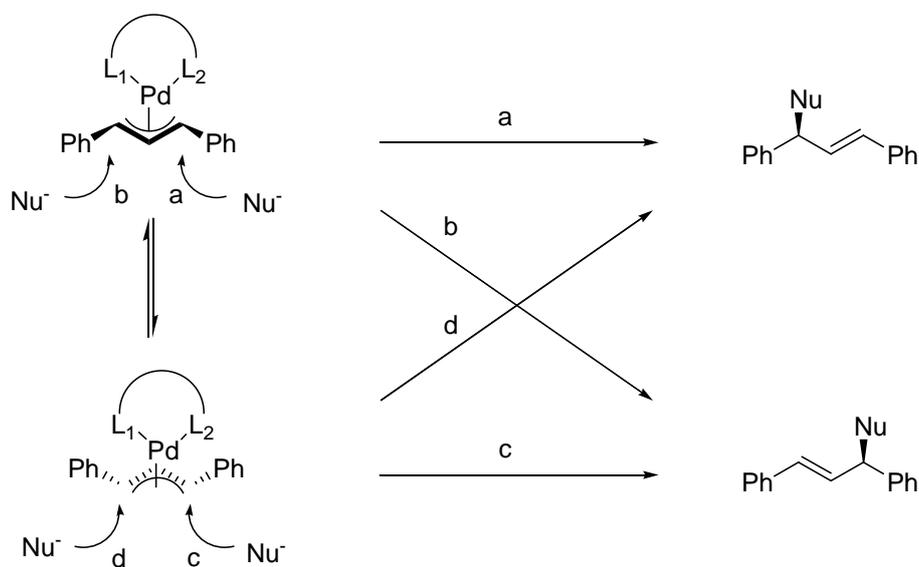
Uma ampla variedade de seleno-oxazolinas, derivadas do ácido *L*-aspártico, também foram recentemente desenvolvidas em nosso laboratório e eficientemente empregadas como ligantes quirais em reações de substituição alílica assimétrica.^{17f,g} Nestas reações, o ligante em destaque forneceu o respectivo produto de alquilação (*R*)-**8a** em 99% de rendimento e em 91% de excesso enantiomérico (Esquema 21).



Esquema 21

1.4.3 SUBSTRATOS E NUCLEÓFILOS

Embora as alquilações alílicas, envolvendo compostos alílicos cíclicos como substrato tenham sido bem sucedidas,⁶³ a classe de substratos mais freqüentemente empregada é a dos acetatos de 1,3-diarilalila. Dois complexos alílicos diferentes podem ser formados pela complexação do substrato alílico com o átomo de paládio (Esquema 22). No caso da utilização de ligantes C2-simétricos, os dois complexos de paládio π -alílicos são idênticos, e a estereoquímica resultante é determinada somente pela posição na qual o composto alílico é atacado pelo nucleófilo. Para um exemplo de um complexo com um ligante C1-simétrico, os dois complexos são diferentes.



Esquema 22

O nucleófilo também tem um papel importante no resultado da reação. Existem vários exemplos de alquilações alílicas assimétricas, empregando nucleófilos estabilizados de carbono, sendo os mais freqüentes os do tipo malonato e nitroalcanos fenilsulfonados. Outro fator importante, que deve ser levado em consideração, é a maneira com que o nucleófilo é gerado, uma vez que

⁶³ (a) Fiaud, J. C.; Legros, J. Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4840. (b) Keinan, E.; Sahai, M.; Roth, Z.; Nudelman, A.; Herzig, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3558. (c) Murahashi, S. I.; Taniguchi, Y.; Imada, Y.; Tanigawa, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3292.

também pode afetar a seletividade. O ânion derivado do malonato de dimetila é o nucleófilo mais freqüentemente utilizado. Geralmente é gerado *in situ* utilizando como base a *N,O*- bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) e malonato de dimetila.

a formação do produto **50** em 89% de rendimento e com um excesso enantiomérico de 95%.

1.5 ALQUILAÇÕES ALÍLICAS ASSIMÉTRICAS CATALISADAS POR PALÁDIO, ACELERADAS POR MICROONDAS

A irradiação de microondas vem tendo um interesse crescente, como modo de aceleração de reações em laboratório, em substituição aos métodos tradicionais. A aplicação de microondas, como fonte de calor eficiente, em reações orgânicas⁶⁶ começou a ser utilizada somente por volta de 1985. Desde então, este método tem sido aplicado, com muito sucesso, em diversos tipos de reações, aumentando, na maioria das vezes, a velocidade das mesmas consideravelmente. Utilizando-se uma baixa quantidade de energia, vários autores vêm obtendo ótimos rendimentos e reações mais limpas, uma vez que se diminui a formação de subprodutos.⁶⁷ Esta técnica possibilita também, que muitas reações sejam realizadas sem a presença de solventes, o que pode ser uma grande vantagem, principalmente com a diminuição de resíduos e de toxicidade.

Na última década, houve um avanço considerável na utilização de microondas em síntese orgânica, principalmente em reações de acoplamento catalisadas por paládio. Por exemplo, reações de Heck,⁶⁸ Suzuki,⁶⁹ Stille⁷⁰ e Sonogashira,⁷¹ tanto em solução como em fase sólida, puderam ser realizadas em curtos tempos reacionais, fornecendo os produtos correspondentes em ótimos rendimentos.

⁶⁶ (a) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225. (b) Larhed, M.; Hallberg, A. *Drug Discovery Today*, **2001**, *6*, 406 e referências citadas. (c) Strauss, C. R.; Trainor, R. W. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1665.

⁶⁷ Elander, N.; Jones, J. R.; Lu, S. Y.; Stone-Elander, S. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 239.

⁶⁸ (a) Xie, X.; Lu, J.; Chen, B.; Han, J.; She, X.; Pan, X. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 809. (b) Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1786.

⁶⁹ (a) Appukkuttan, P.; Orts, A. B.; Chandran, R. P.; Goeman, J. L.; der Eycken, J. V.; Dehaen, W.; der Eycken, E. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3277. (b) Song, Y. S.; Kim, B. T.; Heo, J.-N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5987. (c) Kabalka, G. W.; Al-Masum, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6329.

⁷⁰ (a) Larhed, M.; Hoshino, M.; Hadida, S.; Curran, D. P.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5583. (b) Maleczka, R. E., Jr.; Lavis, J. M.; Clark, D. H.; Gallagher, W. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3655.

⁷¹ (a) Erdélyi, M.; Gogoll, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6431. (b) Petricci, E.; Radi, M.; Corelli, F.; Botta, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9181.

A utilização de microondas para acelerar reações químicas tradicionais pode trazer grandes vantagens. Porém, a utilização desta técnica em química medicinal pode ter uma importância ainda maior, uma vez que, diminuindo-se os tempos reacionais, pode-se ter um acesso mais rápido a uma grande variedade de compostos com potencial farmacológico. Na Figura 8, podemos observar a obtenção de uma série de inibidores de proteases do HIV-1, utilizando-se um único precursor bromado **52**, através de reações catalisadas por paládio e aceleradas por microondas. Estes derivados foram sintetizados com o intuito de se avaliar o potencial desses inibidores com a modificação da cadeia lateral, bem como melhorar as suas propriedades farmacocinéticas. Vários substituintes, com propriedades físicas diferentes, foram acoplados na posição *para* dos grupamentos benziloxi P1/P1', através de acoplamentos de Suzuki, Stille, e Heck, aceleradas por microondas.⁷²

⁷² Alterman, M.; Andersson, H. O.; Garg, N.; Ahlsén, G.; Lövgren, S.; Classon, B.; Danielson, H.; Kvarnström, I.; Vrang, L.; Unge, T.; Samuelsson, B.; Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3835.

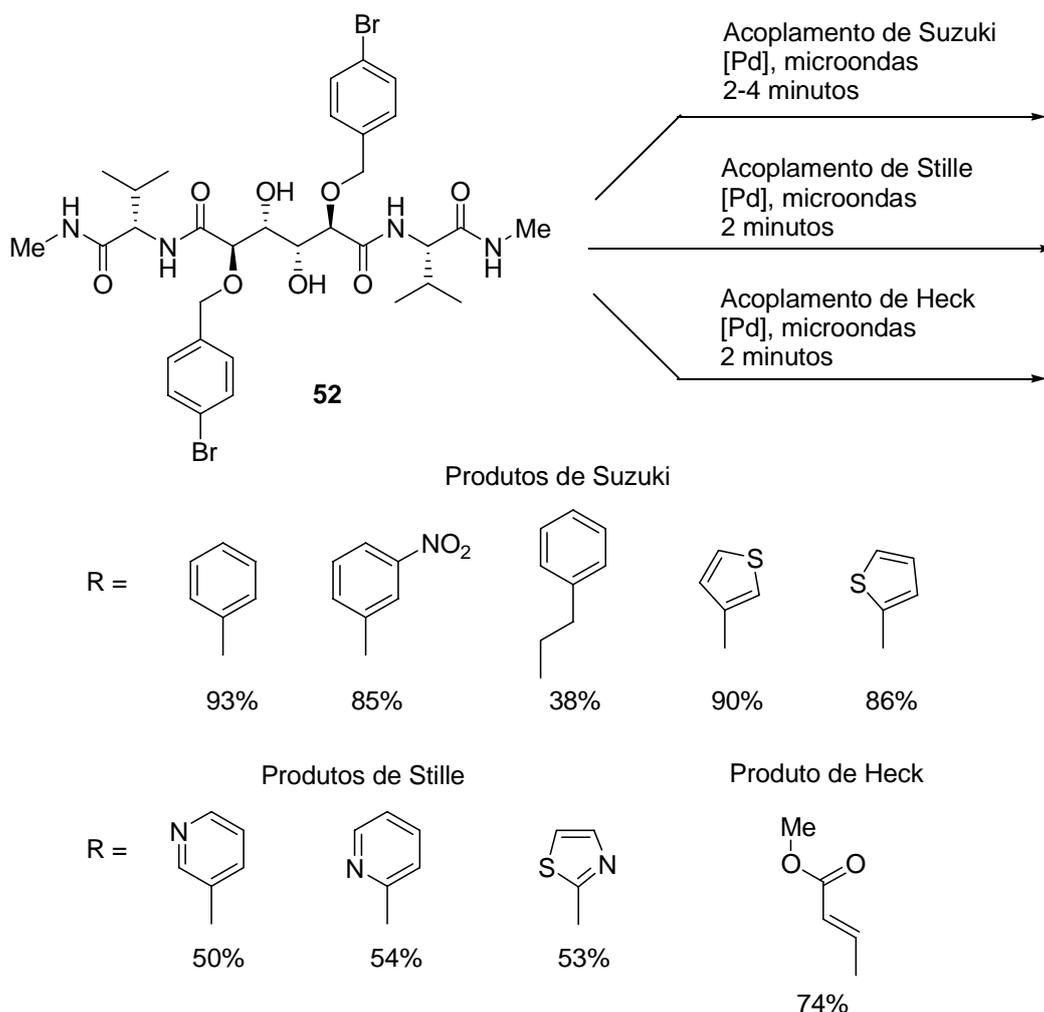


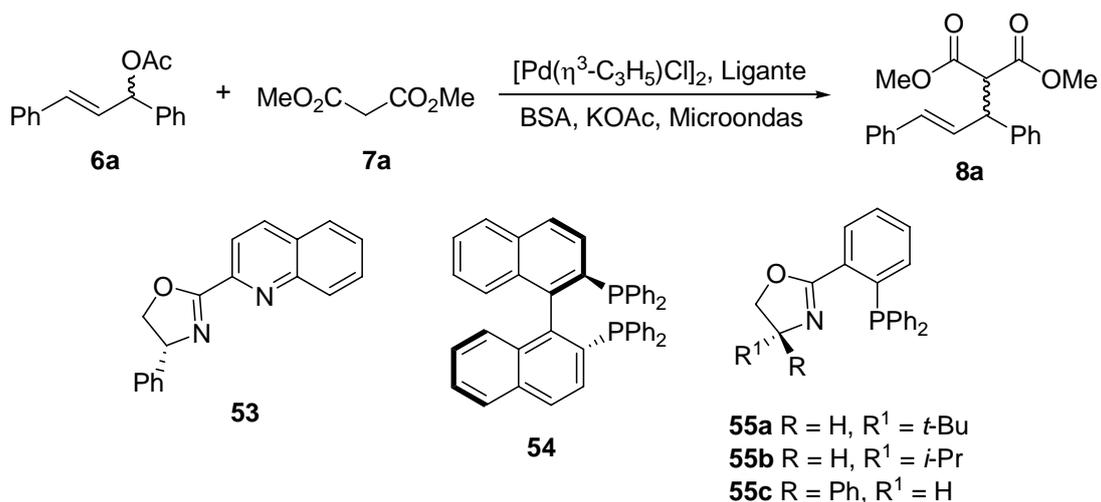
Figura 8. Utilização de microondas na síntese de fármacos

Como já mencionado, reações de substituições alílicas assimétricas, catalisadas por paládio, vêm atraindo um grande interesse, principalmente pelo seu potencial sintético. Nos últimos anos, vários autores vem estendendo a aplicabilidade desta importante reação assimétrica para a versão acelerada por microondas. Nesse contexto, catalisadores bidentados de fósforo e nitrogênio vêm mostrando um grande potencial catalítico,⁷³ fornecendo os respectivos produtos

⁷³ (a) Bremberg, U.; Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1082. (b) Kaiser, N. F. K.; Bremberg, U.; Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 2. (c) Bremberg, U.; Lutsenko, S.; Kaiser, N. F. K.; Larhed, M. Hallberg, A.; Moberg, C. *Synthesis* **2000**, 1004.

alquilados em reações bastante rápidas e com um alto controle estereoquímico, como pode ser visto na Tabela 2.

Tabela 2. Reação de substituição alílica acelerada por microondas na presença dos ligantes **53** a **55**

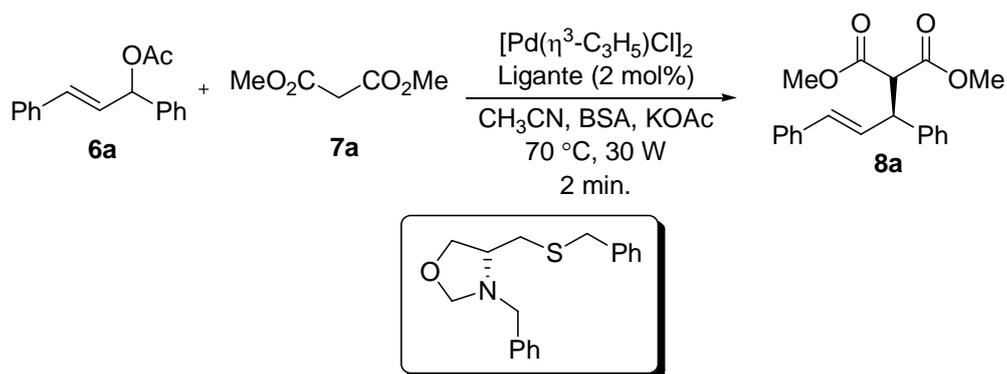


Entrada	Ligante	Potência (W)	Tempo (min)	Rendimento (%)	ee (%)
1	53	500	2	99	65
2	54	40	1	95	83
3	55a	90	1	> 99	> 99
4	55b	90	1	> 99	> 99
5	55c	90	1	95	97

Os ligantes contendo átomos de fósforo e nitrogênio apresentaram um excelente desempenho catalítico na reação acelerada por microondas. Os produtos de alquilação foram obtidos, em apenas alguns minutos, com excelentes rendimentos e excessos enantioméricos superiores a 99% (Tabela 2, entradas 3 e 4).

Nosso grupo de pesquisa também vem atuando, recentemente, na reação de alquilação alílica assimétrica, acelerada por microondas. Dessa forma, os ligantes contendo enxofre **40**, previamente avaliados sob o método

convencional,^{17b} também foram testados sob essa condição.^{17c} Nestas reações, o ligante oxazolidínico em destaque forneceu o produto de alquilação correspondente em apenas 2 minutos de reação, com excelente rendimento e em 71% de excesso enantiomérico (Esquema 24).



Esquema 24

Capítulo 2

Apresentação e Discussão dos Resultados

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente será discutida a síntese das β -calcogeno amidas quirais bem como os derivados da selenocisteína. Em seguida, discutir-se-á a aplicação das β -calcogeno amidas como ligantes quirais em reações de substituições alílicas, catalisadas por paládio.

2.1 PREPARAÇÃO DAS β -CALCOGENO AMIDAS QUIRAIS

O nosso grupo de pesquisa vem atuando nos últimos anos, principalmente, na área de catálise assimétrica. O foco dos trabalhos tem sido voltado, basicamente, para o desenvolvimento de novos catalisadores e ligantes quirais derivados de aminoácidos. Os catalisadores e ligantes desenvolvidos vem sendo aplicados com sucesso em diversas classes de reações assimétricas como adição de dietilzinco,¹³ alquilzinco¹⁴ e arilzinco¹⁵ a aldeídos, adição conjugada de reagentes de Grignard a enonas e,¹⁶ mais recentemente, a substituição alílica catalisada por paládio.¹⁷

De acordo com nosso interesse direcionado ao desenvolvimento de novos compostos quirais contendo átomos de calcogênio em sua estrutura e em concordância com os objetivos traçados, propôs-se a preparação de uma série de β -calcogeno amidas quirais via abertura de 2-oxazolininas. A estrutura geral dos compostos de interesse encontra-se na Figura 9.

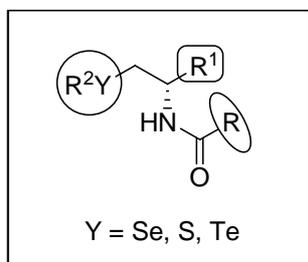
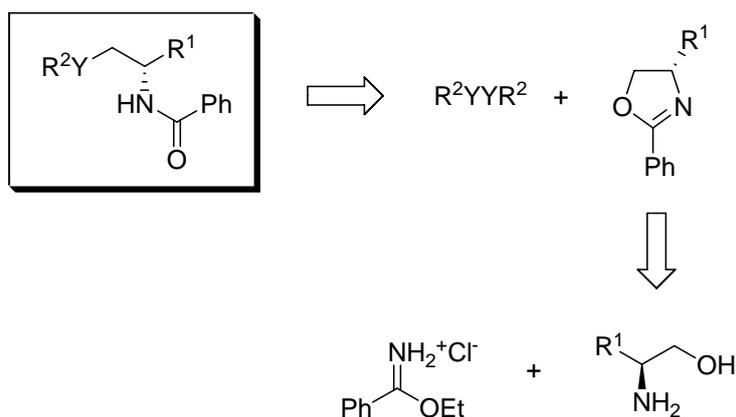


Figura 9. Estrutura geral das β -Calcogeno Amidas Quirais

A principal característica que a estrutura geral mostrada na Figura 9 apresenta é uma grande flexibilidade na introdução e modificação da natureza dos substituintes na posição R¹, proveniente do aminoácido correspondente. Entretanto, a peculiaridade mais importante relacionada a síntese destes compostos está no fato de que o átomo de calcogênio, oriundo dos respectivos dicalcogenetos, pode ser facilmente introduzido na plataforma quiral mediante a clivagem nucleofílica destes sistemas heterocíclicos. Esta importante característica confere ao sistema a possibilidade de introdução de uma ampla variedade de substituintes R² ligados a diferentes átomos de calcogênio, gerando assim, uma classe de compostos com uma alta diversidade estrutural.

Assim, partindo-se da importância de se obter uma grande variação estrutural, principalmente nos grupamentos R¹ e R² presentes nas β -calcogeno amidas quirais, uma série de anéis oxazolínicos contendo diferentes grupos funcionais foram sintetizados a partir de aminoácidos quirais. Posteriormente, os mesmos foram submetidos a reação de abertura de anel por espécies nucleofílicas de calcogênio, como discutiremos no decorrer deste capítulo.

Efetivamente, através de uma análise retrossintética das β -calcogeno amidas quirais com grupo R = Ph (Esquema 25), pode-se inferir que o grupamento R²Y poderia ser facilmente introduzido na molécula através de uma reação de clivagem nucleofílica de uma oxazolina quiral por um nucleófilo de calcogênio. Esta seria a etapa chave no processo de preparação das β -calcogeno amidas quirais. O sistema oxazolínico, por sua vez, seria preparado através de uma reação de ciclização de um aminoálcool quiral com clorobenzimidato de etila. É importante salientar ainda, que as β -calcogeno amidas quirais derivadas da L-serina também foram projetadas a partir de uma análise retrossintética similar à apresentada no Esquema 25.

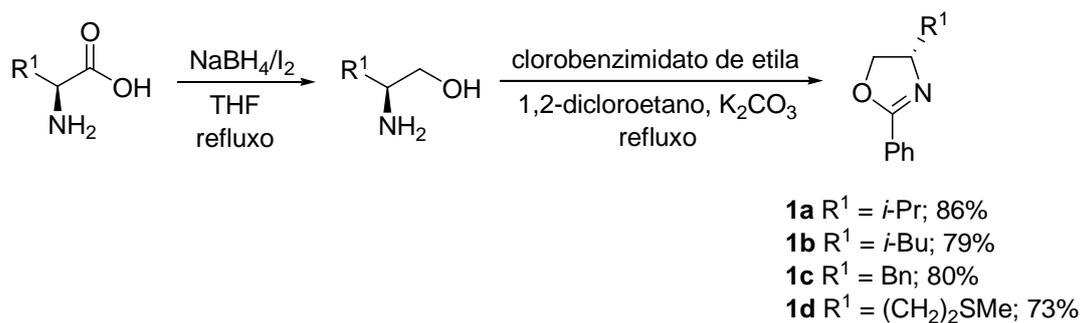


Esquema 25

Iniciou-se assim, a preparação dos sistemas oxazolínicos que posteriormente seriam utilizados como materiais de partida para as reações de abertura de anel, conforme mostrado nos esquemas a seguir.

Inicialmente, os aminoácidos quirais da valina, *iso*-leucina, fenilalanina e metionina, todos comercialmente disponíveis, foram convenientemente reduzidos aos respectivos aminoálcoois em excelentes rendimentos por reação com $NaBH_4/I_2$ em refluxo de THF.⁷⁴ Posterior reação dos aminoálcoois resultantes com clorobenzimidato de etila, na presença de K_2CO_3 e sob refluxo de 1,2-dicloroetano, forneceu as correspondentes oxazolininas **1a-d** em bons rendimentos, conforme mostrado no Esquema 26.

⁷⁴ Os aminoálcoois quirais foram convenientemente obtidos mediante redução dos aminoácidos correspondentes com $NaBH_4/I_2$ sob refluxo de THF, utilizando-se o procedimento descrito por Meyers: McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568.

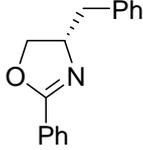
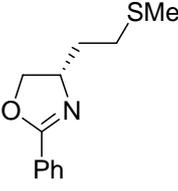


Esquema 26

As 2-oxazolinas quirais **1a-d** tiveram suas estruturas propostas confirmadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, cujos dados estão listados na Tabela 3.

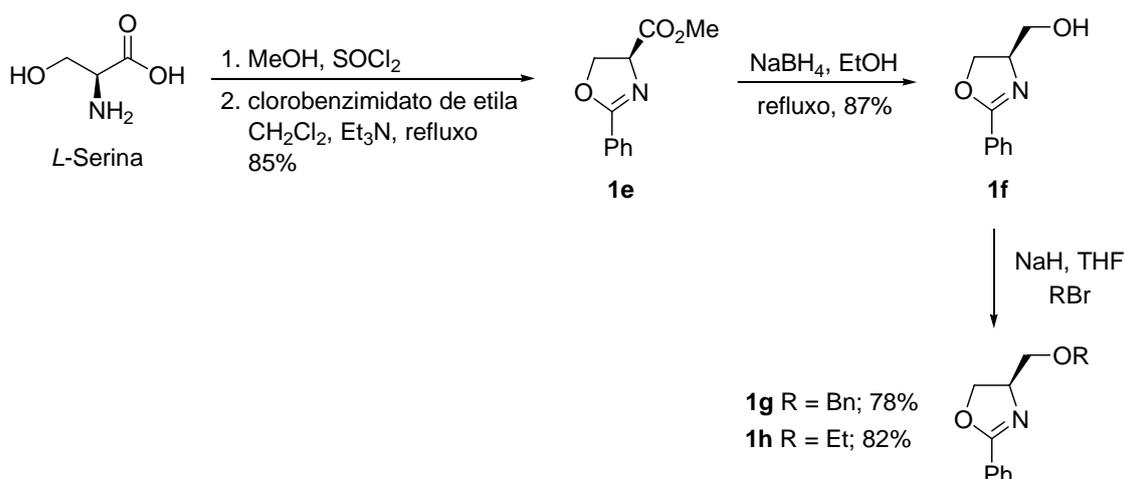
Tabela 3. Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos **1a-d**

Composto	RMN
----------	-----

 <p>1c</p>	<p>δ 7.96-7.93 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.28-7.19 (m, 5H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.30 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.10 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 13.6$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 13.6$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H).</p>	<p>δ 163.83, 137.90, 131.20, 129.41, 129.15, 128.95, 128.43, 128.19, 128.16, 71.74, 67.70, 41.74.</p>
 <p>1d</p>	<p>δ 7.95-7.92 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 3H), 4.49 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 4.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H).</p>	<p>δ 163.62, 131.18, 128.17, 128.14, 127.65, 72.26, 65.67, 35.37, 30.61, 15.45.</p>

A síntese das 2-oxazolininas derivadas da L-serina, por sua vez, foi realizada inicialmente por esterificação do respectivo aminoácido com metanol e cloreto de tionila, conforme mostrado no Esquema 27. Posterior reação do éster metílico da L-serina com clorobenzimidato de etila, na presença de trietilamina, sob refluxo de diclorometano, forneceu o respectivo éster oxazolínico **1e** em 85% de rendimento para as duas etapas.⁷⁵ O éster **1e** foi convenientemente reduzido ao álcool oxazolínico **1f** em alto rendimento por reação com hidreto de boro e sódio em etanol. Posteriormente, o grupamento hidroxila do álcool oxazolínico **1f** foi desprotonado em presença de hidreto de sódio em THF e os respectivos intermediários devidamente capturados com brometo de benzila e etila, fornecendo assim, os éteres oxazolínicos **1g** e **1h**, respectivamente, em bons rendimentos.

⁷⁵ Huang, Y.; Dalton, D. R.; Carroll, P. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 372.

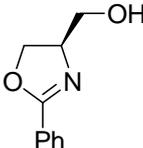
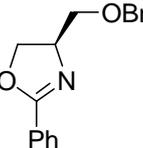
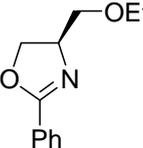


Esquema 27

As 2-oxazolinas quirais derivadas da L-serina **1e-h** também tiveram suas estruturas propostas confirmadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, conforme os dados listados na Tabela 4.

Tabela 4. Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **1e-h**

Composto	RMN ^1H (CDCl_3), 400 MHz δ (ppm)	RMN ^{13}C (CDCl_3), 100 MHz δ (ppm)
<p>1e</p>	δ 7.99-7.97 (m, 2H), 7.51-7.38 (m, 3H), 4.94 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).	δ 171.48, 166.15, 131.73, 128.46, 128.22, 126.83, 69.43, 68.49, 52.54.

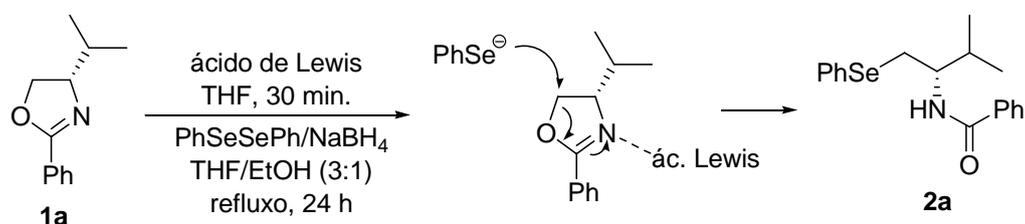
 <p>1f</p>	<p>δ 7.81–7.79 (m, 2H), 7.43-7.26 (m, 3H), 4.44-4.30 (m, 3H), 3.93 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.89 (s, 1H).</p>	<p>δ 165.45, 131.38, 128.24, 128.14, 126.95, 69.17, 68.00, 63.60.</p>
 <p>1g</p>	<p>δ 7.95-7.93 (m, 2H), 7.44-7.24 (m, 8H), 4.56 (s, 2H), 4.50-4.43 (m, 2H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H).</p>	<p>δ 164.82, 137.99, 131.30, 128.66, 128.31, 128.55, 128.20, 127.66, 127.61, 73.38, 72.16, 70.68, 66.41.</p>
 <p>1h</p>	<p>δ 7.96-7.94 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 3H), 4.46-4.44 (m, 2H), 4.29-4.27 (m, 1H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.44-3.40 (m, 1H), 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).</p>	<p>δ 164.62, 131.97, 128.15, 128.08, 127.56, 72.55, 70.66, 66.71, 66.33, 14.90.</p>

Assim, a partir de uma abordagem rápida e eficiente, a qual emprega a reação de condensação de um aminoálcool quiral apropriado com um imidato, uma série de sistemas oxazolínicos quirais foi facilmente preparada em excelentes rendimentos. A versatilidade desta metodologia tolera, ainda, a obtenção de uma ampla variedade de 2-oxazolininas contendo diferentes grupos funcionais e características estruturais.

De posse das 2-oxazolininas devidamente caracterizadas, partimos para a etapa chave da síntese das β -calcogênio amidas quirais e seus derivados, a qual envolve a reação de abertura destes anéis heterocíclicos por espécies nucleofílicas de calcogênio. Desta forma, a oxazolinina **1a** e o disseleneto de difenila foram adotados como substratos modelos para o estudo inicial da reação. Como forma de geração do nucleófilo de selênio, optou-se pela clivagem

do disseleneto de difenila com hidreto de boro e sódio, em uma mistura de THF/etanol (3:1) como solventes. Assim, a presente reação foi primeiramente conduzida sob estas condições e o produto desejado foi obtido, após 24 h sob refluxo, somente em 40% de rendimento (Tabela 5, entrada 1). Este baixo rendimento nos incentivou a utilizar um ácido de Lewis, uma vez que este aditivo poderia aumentar o caráter eletrofílico do sistema oxazolínic,²⁹ favorecendo assim, a formação da β -seleno amida quiral **2a**.

Tabela 5. Reação de abertura de anel da oxazolina **1a** com disseleneto de difenila em presença de ácidos de Lewis



Entrada	[PhSe ⁻]	Ácido de Lewis (eq.)	Rendimento (%) ^a
1	(PhSe) ₂ /NaBH ₄	-	40
2	(PhSe) ₂ /NaBH ₄	TiCl ₄ (2)	-
3	(PhSe) ₂ /NaBH ₄	Bu ₃ SnCl (2)	21
4	(PhSe) ₂ /NaBH ₄	BF ₃ ·OEt ₂ (2)	63
5	(PhSe) ₂ /NaBH ₄	TMSCl (2)	80
6	(PhSe) ₂ / <i>n</i> -BuLi	TMSCl (2)	51 ^b
7	(PhSe) ₂ /Na	TMSCl (2)	12 ^b
8	(PhSe) ₂ /NaBH ₄	TMSCl (4)	82
9	(PhSe) ₂ /NaBH ₄	TMSCl (1)	79
10	(PhSe) ₂ /NaBH ₄	TMSCl (1)	93 ^c
11	(PhSe) ₂ /NaBH ₄	TMSCl (0.5)	52

^a Rendimento isolado. ^b THF como solvente. ^c TMSCl destilado imediatamente antes de ser usado.

Como mostrado no esquema reacional da Tabela 5, acredita-se que a reação de abertura de anel proceda via formação de um intermediário oxazolínico, mediante a complexação do átomo de nitrogênio presente na oxazolina com o ácido de Lewis. Posteriormente, mediante o ataque da espécie nucleofílica de selênio de uma maneira quimio- e regioseletiva no C(5) do anel oxazolínico, ocorreria a clivagem da ligação C(5)-O(1), fornecendo assim, o produto correspondente **2a**.

Assim, a reação de abertura de anel foi então submetida a uma série de condições reacionais, onde uma variedade de diferentes ácidos de Lewis foram avaliados. Na presença de TiCl₄ (2 equiv.), o produto esperado não foi obtido e Bu₃SnCl (2 equiv.) forneceu o mesmo em um rendimento de 21% (Tabela 5, entradas 2 e 3). Provavelmente, em ambos os casos, o complexo entre a oxazolina e o ácido de Lewis não tenha sido formado de maneira eficiente a fim de tornar o carbono C(5) suficientemente eletrofílico para ser atacado pelo nucleófilo de selênio. Quando a reação de abertura foi realizada na presença de BF₃·OEt₂ (2 equiv.) e TMSCl (2 equiv.), a β-seleno amida quiral **2a** foi obtida em 63% e 80% de rendimento, respectivamente (Tabela 5, entradas 4 e 5). Em virtude do TMSCl levar à formação do produto esperado em um melhor rendimento, utilizou-se o mesmo aditivo na presença de espécies nucleofílicas de selênio geradas a partir de *n*-BuLi e sódio metálico em THF como solvente (Tabela 5, entradas 6 e 7). Entretanto, o produto desejado não foi obtido em rendimentos satisfatórios. Posteriormente, a quantidade do TMSCl também foi avaliada (Tabela 5, entradas 8 e 9). Observou-se, apenas, um leve acréscimo no rendimento do produto isolado quando o TMSCl foi utilizado em uma quantidade de 4 equivalentes. Entretanto, observou-se um rendimento de 93% para o composto **2a** quando o TMSCl (1 equiv.) foi destilado imediatamente antes de ser adicionado a mistura reacional (Tabela 5, entrada 10). Assim, pode-se concluir que sob estas condições, a complexação entre o átomo de nitrogênio presente no ambiente oxazolínico e o clorotrimetilsilano ocorre de maneira apropriada, uma vez que tal sistema contribui sobremaneira para a formação da respectiva β-seleno amida quiral **2a** em alto rendimento.

Uma das preocupações que sempre vem à tona quando efetuam-se reações de abertura de anéis contendo centros quirais é a de racemização do centro quiral. A fim de avaliar se houve ou não essa racemização, a oxazolina derivada da D,L -valina foi preparada e submetida a reação de clivagem nucleofílica para a obtenção do composto **2a** em sua forma racêmica. Assim, tanto a β -seleno amida, na forma de um racemato, quanto o composto **2a**, enantiomericamente puro, foram injetados em um cromatógrafo líquido. O método utilizado foi a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), onde utilizou-se uma coluna quiral (Daicel Chiralcel OD[®]) em uma mistura de hexano:isopropanol (90:10) e um fluxo de 1 mL por minuto. Nas Figuras 10 e 11, podemos ver os cromatogramas referentes a esta análise.

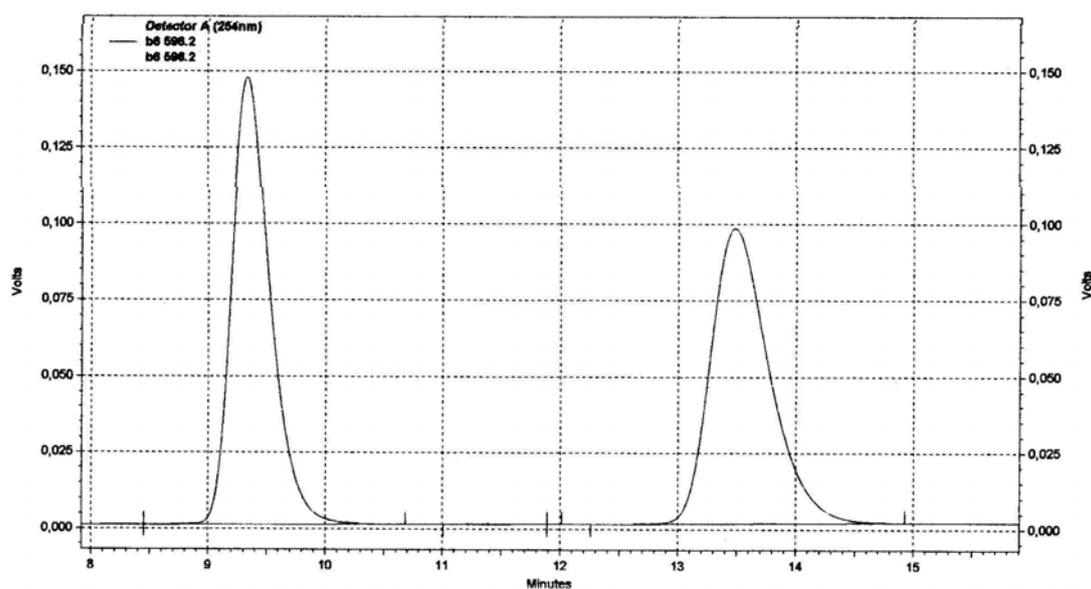


Figura 10. Cromatograma da β -seleno amida **2a** em sua forma racêmica

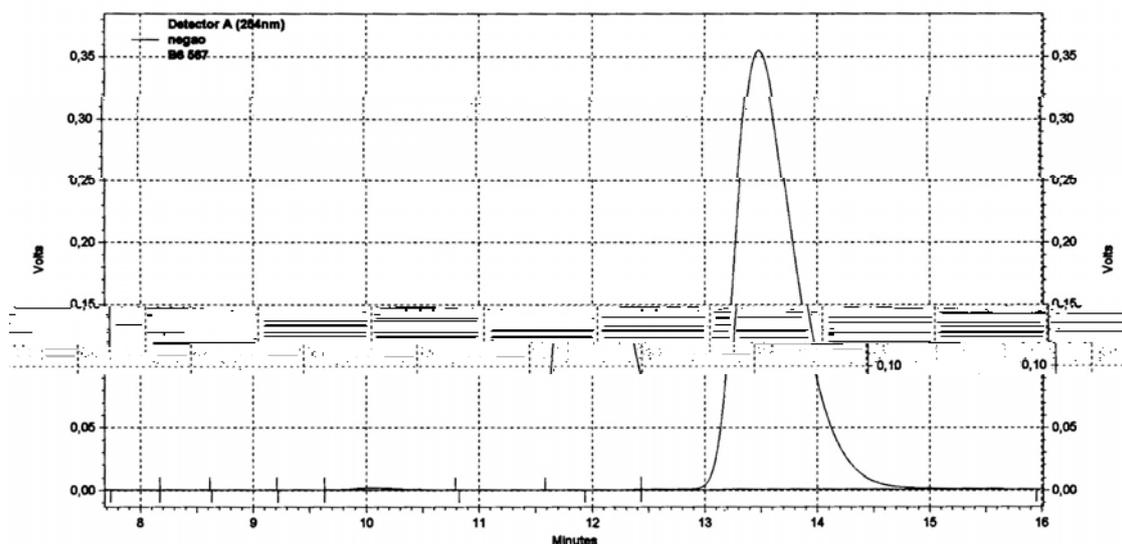
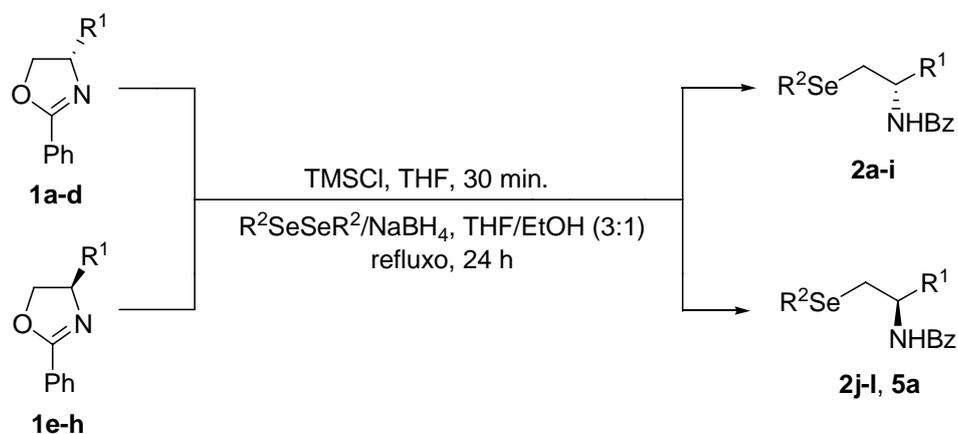


Figura 11. Cromatograma da β -seleno amida quiral **2a**

Como pode ser observado nas Figuras 10 e 11, a reação de abertura da 2-oxazolina **1a** não afetou o centro quiral, uma vez que a clivagem da mesma ocorreu sem perda da pureza óptica, fornecendo a β -seleno amida **2a** enantiomericamente pura (Figura 11).

Dessa forma, uma vez determinada as condições reacionais para a clivagem nucleofílica da oxazolina **1a** e sabendo-se que a presente reação não racemiza o centro quiral do produto de abertura, a metodologia foi estendida para uma série de 2-oxazolinas, conforme mostrado na Tabela 6.

Tabela 6. Síntese de β -seleno amidas quirais via abertura de 2-oxazolininas



Entrada	Oxazolina	R ¹	R ²	Produto, Rend. (%) ^{a,b}
1	1a	<i>i</i> -Pr	Ph	2a , 93
2	1b	<i>i</i> -Bu	Ph	2b , 82
3	1c	Bn	Ph	2c , 84
4	1a	<i>i</i> -Pr	Bu	2d , 27
5	1a	<i>i</i> -Pr	Bn	2e , 71
6	1a	<i>i</i> -Pr	2,4,6-Me ₃ Ph	2f , 79
7	1a	<i>i</i> -Pr	<i>p</i> -ClPh	2g , 82
8	1a	<i>i</i> -Pr	<i>p</i> -MeOPh	2h , 84
9	1d	(CH ₂) ₂ SMe	Ph	2i , 72
10	1f	CH ₂ OH	Ph	2j , 90
11	1g	CH ₂ OBn	Ph	2k , 78
12	1h	CH ₂ OEt	Ph	2l , 87
13	1e	CO ₂ Me	Ph	5a , 51

^a Rendimento isolado. ^b TMSCl destilado imediatamente antes de ser usado.

Como pode-se observar na Tabela 6, uma série de β -seleno amidas quirais foram obtidas em bons a excelentes rendimentos, exceto quando o disseleneto de dibutila foi empregado como espécie nucleofílica de selênio (Tabela 6, entrada 4). A natureza da cadeia lateral proveniente da oxazolina não

apresenta um papel determinante na formação do produto desejado, uma vez que os respectivos produtos com diferentes grupamentos lipofílicos foram obtidos em bons rendimentos. Também pode ser notado que, disselenetos contendo grupamentos retiradores de elétrons ($R^2 = p\text{-ClPh}$) bem como grupamentos doadores de elétrons ($R^2 = p\text{-MeOPh}$) não exerceram uma grande influência eletrônica sobre a reação, uma vez que os produtos foram obtidos em 82% e 84% de rendimento, respectivamente (Tabela 6, entradas 7 e 8).

A metodologia de abertura destes heterociclos também tolerou diferentes grupamentos funcionais presentes nas oxazolininas de partida. Com isso, pôde-se sintetizar uma classe de β -seleno amidas quirais contendo diferentes funcionalidades, tais como, sulfetos (entrada 9), álcoois (entrada 10) e éteres (entradas 11 e 12). A presente metodologia também encontra aplicabilidade na obtenção de análogos da selenocisteína **5a**, a partir da reação de abertura de anel do éster oxazolínico **1e** por disseleneto de difenila (Tabela 6, entrada 13). Assim, este método de abertura de sistemas oxazolínicos por nucleófilos de selênio constitui-se em uma rota alternativa bastante eficaz para a preparação destes compostos com elevado interesse biológico. Entretanto, este caso particular será discutido detalhadamente no decorrer da apresentação e discussão dos resultados (sub-item 2.2).

É interessante salientar que, através dessa metodologia simples e prática, pôde-se preparar uma série de β -seleno amidas quirais contendo diferentes características estruturais e funcionais, a partir de uma simples variação na natureza do grupo R^1 ligado ao anel oxazolínico. Essa grande diversidade estrutural também pode ser demonstrada pela facilidade de introdução do fragmento organosselênio, via estratégia de redução dos disselenetos correspondentes, os quais apresentam diferentes propriedades eletrônicas e estéricas na posição R^2 . Esta diversificação na preparação dos compostos confere ao sistema um caráter modular e bastante versátil, característica fundamental, por exemplo, quando pretende-se avaliar o potencial dos mesmos em catálise assimétrica.

Todas as β -seleno amidas quirais e seus derivados tiveram suas estruturas comprovadas por várias técnicas, principalmente por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13. A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de RMN para o composto **2a**. Experimentos de RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN ^{13}C DEPT-135, RMN HMQC ^1H - ^{13}C e RMN COSY ^1H - ^1H foram realizados.

No espectro de RMN ^1H (Figura 12), observa-se um multipletto na região compreendida entre 7.60 e 7.35 ppm referente a 7 hidrogênios aromáticos. Adicionalmente, na região entre 7.25 e 7.19 encontram-se os sinais referentes aos demais hidrogênios aromáticos da molécula. As integrais relativas somadas para esses sinais correspondem a 10 hidrogênios. Na região de 6.29 ppm, encontra-se um dubleto com integral relativa a 1 hidrogênio e constante de acoplamento de $J = 8.4$ Hz, referente ao próton ligado ao átomo de nitrogênio. Na faixa de 4.23 a 4.21 ppm, encontra-se um multipletto integrado para 1 hidrogênio ligado ao C-2, referente ao próton do centro quiral da molécula. Na região compreendida entre 3.25 e 3.23 ppm, encontram-se os hidrogênios ligados ao carbono C-3, vizinhos ao átomo de selênio, que se apresentam na forma de um multipletto, com integral relativa a 2H. Na regiões entre 2.05 e 2.00, bem como entre 0.98 e 0.96, encontram-se dois multipletos integrados para 1H e 6H, referentes aos hidrogênios ligados aos C-4 e C-5, C-6, respectivamente.

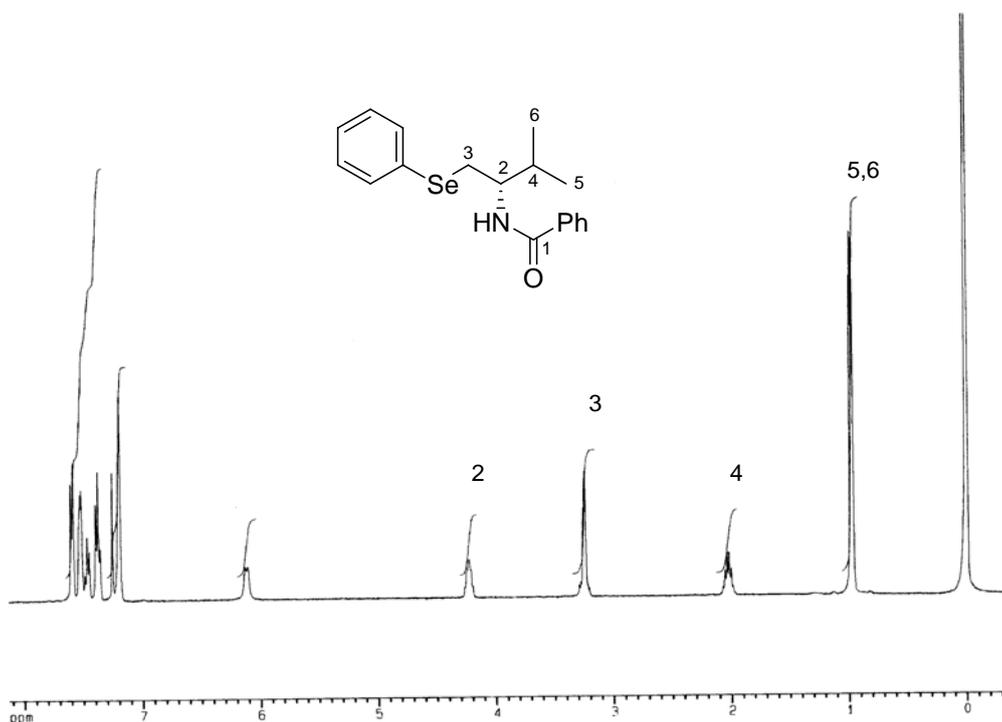


Figura 12. Espectro de RMN ^1H da β -seleno amida **2a** em CDCl_3 a 400 MHz

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 13), por sua vez, observa-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula, totalizando 14 sinais, conforme o esperado.

Em um deslocamento químico de 167.04 ppm encontra-se o C-1 correspondente ao carbono carbonílico da ligação amida. Na região compreendida entre 134.58 e 126.77 ppm, encontram-se os oito sinais referentes aos carbonos dos anéis aromáticos. O carbono C-2, por sua vez, encontra-se em um deslocamento químico de 54.74 ppm. Na região de 31 ppm encontram-se dois sinais praticamente sobrepostos, em 31.73 e 31.69 ppm, referentes aos carbonos C-3 e C-4. Estes sinais somente foram relacionados aos seus respectivos carbonos após um experimento de RMN ^{13}C DEPT-135 (Figura 14), o qual diferencia os átomos de carbono quanto a sua hidrogenação. Os outros dois carbonos da cadeia lateral, C-5 e C-6, encontram-se em 19.33 e 18.50 ppm, respectivamente.

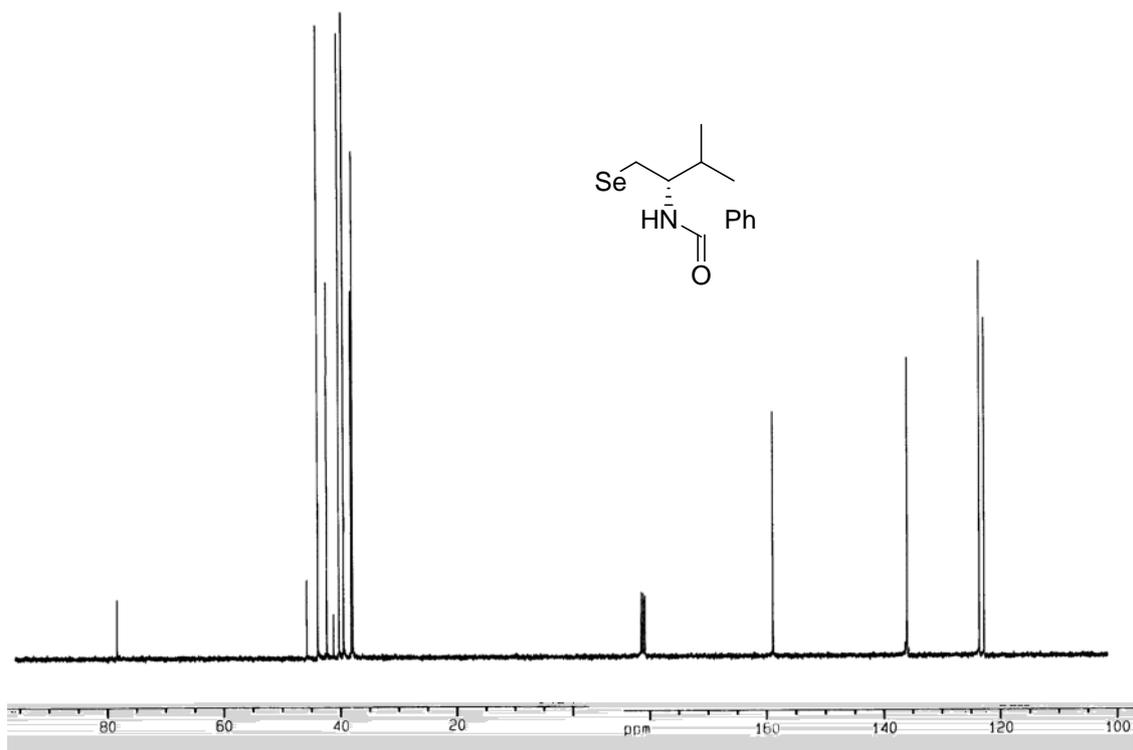


Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C da β -seleno amida **2a** em CDCl_3 a 100 MHz

A fim de confirmar as atribuições de RMN ^{13}C , realizou-se um experimento de RMN ^{13}C DEPT-135 (Figura 14). A partir deste experimento, comprovou-se que o sinal em 167.04 ppm era referente ao carbono quaternário C-1 da ligação amida, uma vez que neste experimento tais carbonos são suprimidos. O carbono com deslocamento químico em 54.74 ppm foi confirmado como sendo o carbono C-2, uma vez que o mesmo apresenta-se com a fase normal, característica atribuída a um carbono metínico. A observação mais importante neste experimento, entretanto, foi a atribuição dos carbonos C-3 e C-4, os quais encontram-se praticamente sobrepostos na região espectral. Assim, pôde-se observar que o C-3, vizinho ao átomo de selênio, encontra-se em 31.73 ppm, uma vez que o mesmo apresenta-se com fase invertida, o que neste tipo de experimento é característico para carbonos metilênicos. Conseqüentemente, o sinal em 31.69 ppm foi atribuído ao carbono metínico C-4, o qual apresenta-se

com a fase normal. Pôde-se verificar ainda, a presença dos carbonos C-5 e C-6 com a fase normal, referentes aos dois grupamentos metila.

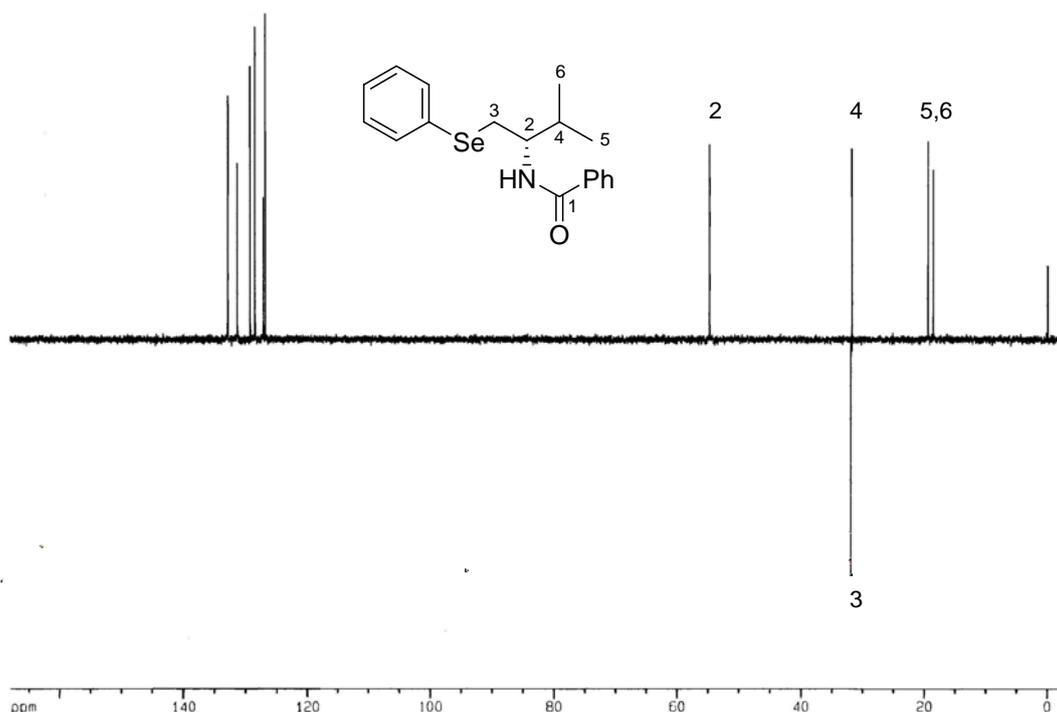


Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135 da β -seleno amida **2a** em CDCl_3 a 100 MHz

Adicionalmente, foram realizados experimentos de RMN em duas dimensões, a fim de confirmar as atribuições efetuadas a partir dos espectros de hidrogênio e carbono-13. Portanto, experimentos de RMN-2D HMQC ^1H - ^{13}C e COSY ^1H - ^1H foram realizados.

No espectro de RMN-2D HMQC ^1H - ^{13}C , um experimento heteronuclear, são observados acoplamentos carbono-hidrogênio, à distância de uma ligação. Portanto, pôde-se verificar, através da análise do espectro da Figura 15, que o multiplete apresentado no espectro de RMN ^1H com deslocamento químico entre 0.98-0.96 ppm mostrou correlação ortogonal com os carbonos C-5 e C-6. Os multipletos compreendidos nas regiões de 2.05-2.00 e 3.25-3.23 ppm apresentaram correlações com os dois sinais para os carbonos C-4 e C-3 em 31.69 e 31.73 ppm, respectivamente. Adicionalmente, observou-se a correlação

do multiplete presente entre 4.23 e 4.21 ao carbono C-2 em 54.74 ppm. Observou-se, também, que o dubleto em 6.29 ppm não apresenta nenhuma correlação, evidenciando-se assim, que o mesmo não encontra-se ligado a nenhum átomo de carbono.

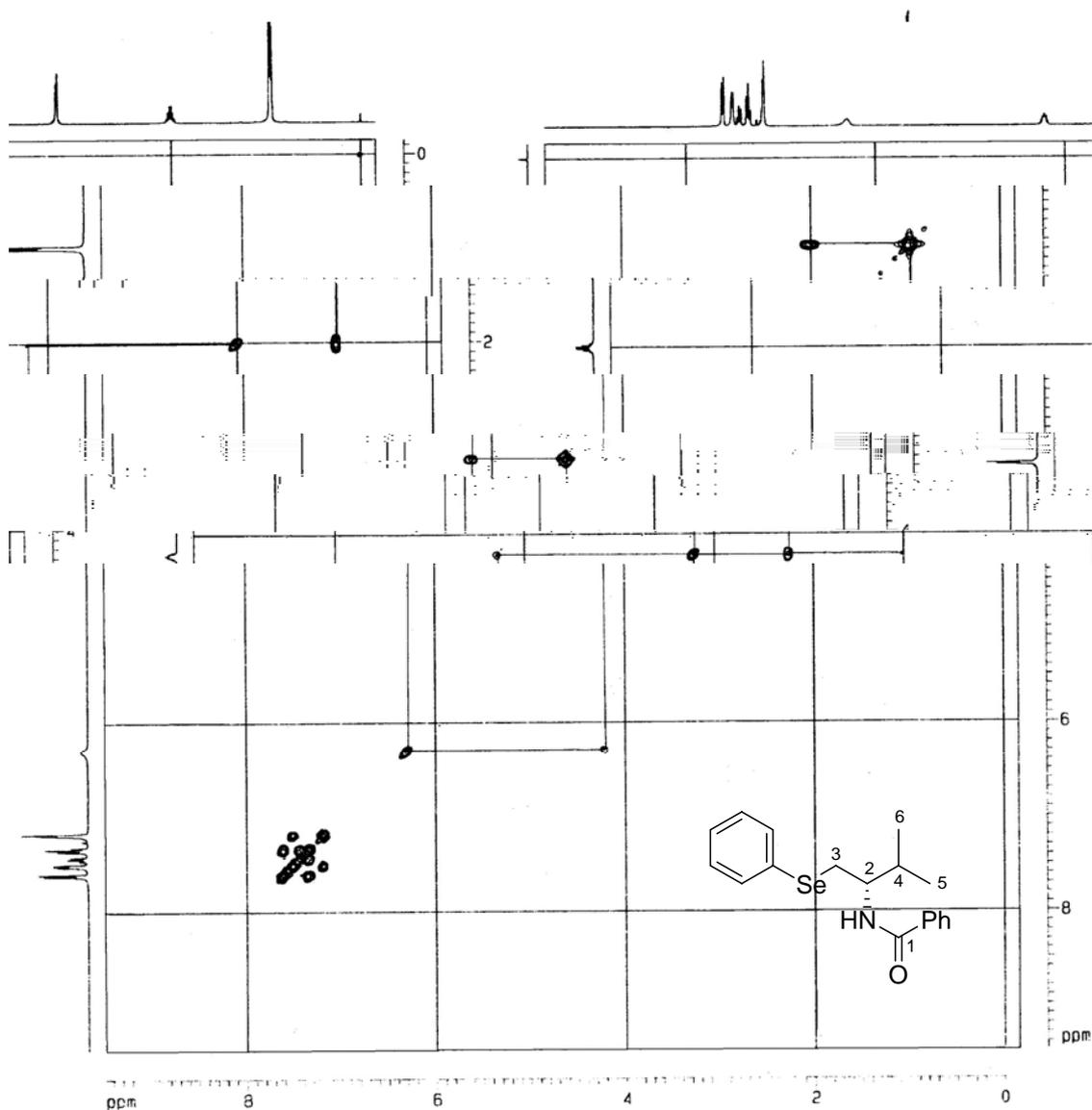


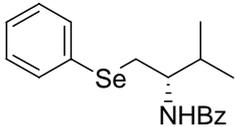
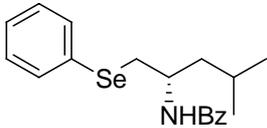
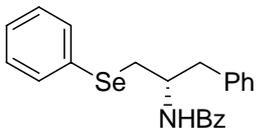
Figura 16. Espectro de RMN-2D COSY ^1H - ^1H da β -seleno amida **2a** em CDCl_3 a 400 MHz

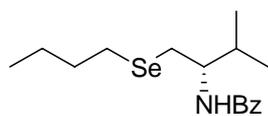
Através da análise do espectro de RMN COSY ^1H - ^1H (Figura 16) puderam ser observadas, dentre outras, correlações entre os hidrogênios com deslocamentos químicos em 6.29 (ligado ao N-H) e 4.23 e 4.21 ppm (ligados ao carbono C-2). Este sinal em campo mais alto apresentou ainda, correlação com o sinal compreendido entre 3.25 e 3.23 ppm (ligados ao carbono C-3) bem como entre 2.05 e 2.00 ppm (ligados ao carbono C-4). Outra correlação importante

observada no espectro foi aquela entre os hidrogênios ligados ao C-4 e ao sinal compreendido entre 0.98 e 0.96 ppm (ligados aos C-5 e C-6).

Todos as demais β -seleno amidas e seus derivados tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, cujos dados estão listados na Tabela 7.

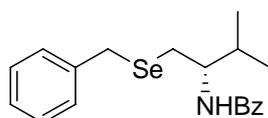
Tabela 7. Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos 2a-l

Composto	RMN ^1H (CDCl_3), 400 MHz δ (ppm)	RMN ^{13}C (CDCl_3), 100 MHz δ (ppm)
 <p>2a</p>	δ 7.60-7.35 (m, 7H), 7.25-7.19 (m, 3H), 6.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.25-3.23 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 1H), 0.98-0.96 (m, 6H).	δ 167.04, 134.58, 132.73, 131.17, 129.98, 129.11, 128.32, 126.99, 126.77, 54.74, 31.73, 31.69, 19.33, 18.50.
 <p>2b</p>	δ 7.58-7.17 (m, 10H), 6.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.27 (dd, $J = 12.6$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H), 1.65-1.46 (m, 3H), 0.92-0.89 (m, 6H).	δ 166.78, 134.51, 132.61, 131.28, 130.09, 129.20, 128.39, 127.00, 126.79, 47.63, 43.66, 34.33, 25.07, 22.80, 22.33.
 <p>2c</p>	δ 7.53-7.19 (m, 15H), 6.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 3.24-2.97 (m, 4H).	δ 168.80, 137.34, 134.39, 132.76, 131.40, 129.74, 129.41, 129.11, 128.65, 128.45, 127.22, 126.78, 126.74, 50.83, 39.17, 32.12.



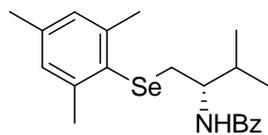
2d

δ 7.79-7.77 (m, 2H), 7.51-7.41 (m, 3H), 6.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 2.95 (dd, $J = 12.6$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 12.6$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.65 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.36 (sex, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.01-0.98 (m, 6H), 0.86 (t, $J = 7.4$, 3H).



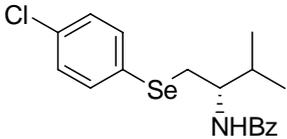
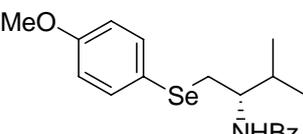
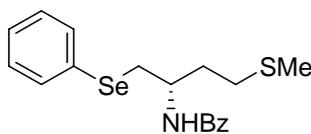
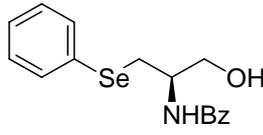
2e

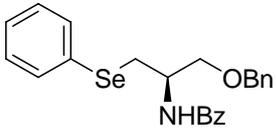
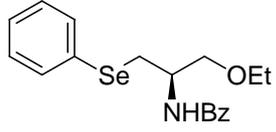
δ 7.73-7.71 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.27-7.14 (m, 5H), 6.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H).



2f

δ 7.62-7.36 (m, 5H), 6.86 (s, 2H), 6.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.01 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.50 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

 <p>2g</p>	<p>δ 7.61-7.59 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 5H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.21 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H).</p>	<p>δ 167.08, 134.48, 134.21, 133.35, 131.37, 129.27, 128.43, 128.11, 126.72, 54.77, 32.07, 31.65, 19.41, 18.42.</p>
 <p>2h</p>	<p>δ 7.61-7.59 (m, 2H), 7.48-7.36 (m, 5H), 6.75-6.73 (m, 2H), 6.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.14 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.06-1.99 (m, 1H), 0.97-0.93 (m, 6H);</p>	<p>δ 167.01, 159.42, 135.61, 134.73, 131.27, 128.41, 126.81, 119.70, 114.97, 55.18, 54.92, 32.80, 31.74, 19.36, 18.59.</p>
 <p>2i</p>	<p>δ 7.59-7.20 (m, 10H), 6.42 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 2H), 2.53 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.03-1.93 (m, 2H).</p>	<p>δ 166.92, 134.22, 132.72, 131.43, 129.74, 129.31, 128.43, 127.20, 126.83, 49.28, 33.58, 33.25, 30.65, 15.54.</p>
 <p>2j</p>	<p>δ 7.63-7.24 (m, 10H), 6.66 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.90 (dd, $J = 11.2$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 11.2$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.31-3.21 (m, 2H).</p>	<p>δ 167.74, 133.96, 132.71, 131.67, 129.43, 129.37, 128.52, 127.38, 126.97, 64.29, 51.86, 29.01.</p>

 <p>2k</p>	<p>δ 7.64-7.22 (m, 15H), 6.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.50-4.48 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.82 (dd, $J = 9.4$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 9.4$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 12.7$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 12.7$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H).</p>	<p>δ 166.76, 137.90, 134.29, 132.30, 131.46, 129.97, 129.23, 128.46, 128.45, 127.82, 127.71, 126.96, 126.91, 73.23, 70.03, 49.54, 29.47.</p>
 <p>2l</p>	<p>δ 7.68-7.23 (m, 10H), 6.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.48-4.46 (m, 1H), 3.74 (dd, $J = 9.4$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 9.4$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.44-3.33 (m, 3H), 3.22-3.20 (dd, $J = 12.7$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.63 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).</p>	<p>δ 166.77, 134.41, 132.22, 131.46, 130.08, 129.20, 128.49, 126.93, 126.91, 70.11, 66.64, 49.56, 29.09, 15.05.</p>

Todas as β -seleno amidas quirais e seus derivados são compostos estáveis e podem ser manuseados com facilidade e armazenados por longos períodos, sob refrigeração.

Adicionalmente, a este estudo bem sucedido realizado frente à abertura de 2-oxazolinias quirais por espécies nucleofílicas de selênio, uma estratégia similar foi empregada para a síntese de alguns compostos análogos contendo enxofre em sua estrutura, como mostrado na Tabela 8. Assim, a partir de tal metodologia, poderíamos realizar um estudo comparativo entre as diferentes espécies nucleofílicas de calcogênio bem como obter uma ampla variedade de compostos contendo selênio e enxofre em suas estruturas.

Tabela 8. Síntese de β -tio amidas quirais via abertura de 2-oxazolinas



Entrada	Oxazolina	R ¹	R ²	Produto, Rend. (%) ^{a, b}
1	1a	<i>i</i> -Pr	Ph	3a , 83
2	1b	<i>i</i> -Bu	Ph	3b , 74
3	1c	Bn	Ph	3c , 70
4	1a	<i>i</i> -Pr	<i>o</i> -ClPh	3d , 68
5	1a	<i>i</i> -Pr	<i>p</i> -MeOPh	3e , 76

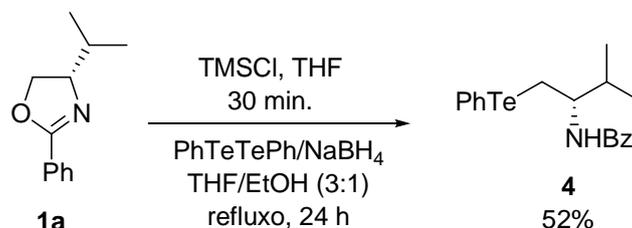
^a Rendimento isolado. ^b TMSCl destilado imediatamente antes de ser usado.

Como pode ser visto na Tabela 8, as β -tio amidas quirais **3a-e** foram obtidas em rendimentos que variam entre 68 e 83%. Apesar de apresentarem bons rendimentos, tais compostos foram obtidos em rendimentos ligeiramente mais baixos quando comparados com os respectivos análogos de selênio. Nesse sentido, um dos fatores que poderiam vir a influenciar e contribuir para esta diferença no rendimento seria a nucleofilicidade dos ânions selenolatos (RSe^-) e tiolatos (RS^-),⁷⁶ propriedade esta, diferentemente pronunciada em ambas as espécies.

A reatividade da oxazolina **1a** também foi avaliada na presença de uma espécie nucleofílica de telúrio, como pode ser visto no Esquema 28. Assim, a reação de abertura da mesma pelo ânion fenilteluroolato procedeu de maneira análoga àquela descrita para os compostos de selênio e enxofre, fornecendo a respectiva β -teluro amida quiral **4** em 52% de rendimento. É conveniente ressaltar que a β -teluro amida, diferentemente dos análogos de selênio e

⁷⁶ (a) Pleasants, J. C.; Guo, W.; Rabenstein, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6553. (b) Singh, R.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6931.

enxofre, é relativamente instável, devendo evitar-se exposição prolongada em solvente, uma vez que a mesma se decompõe com o decorrer do tempo. Todavia, apresentam maior estabilidade quando armazenados sob refrigeração.

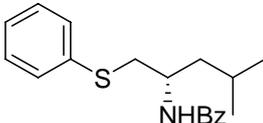
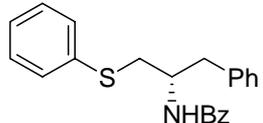
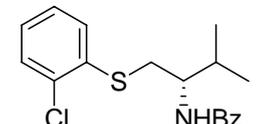
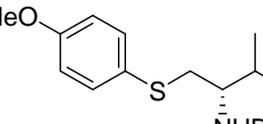


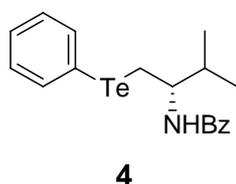
Esquema 28

Todas as β -tio amidas **3a-e** e a β -teluro amida **4** tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, conforme dados listados na Tabela 9.

Tabela 9. Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **3a-e** e **4**

Composto	RMN ^1H (CDCl_3), 400 MHz δ (ppm)	RMN ^{13}C (CDCl_3), 100 MH
----------	---	--

 <p>3b</p>	<p>δ 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45-7.33 (m, 5H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.50-4.48 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 3H), 0.93-0.90 (m, 6H).</p>	<p>δ 166.93, 136.26, 134.52, 131.32, 129.55, 129.03, 128.40, 126.80, 126.23, 47.67, 42.78, 39.28, 25.06, 22.89, 22.23.</p>
 <p>3c</p>	<p>δ 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40-7.16 (m, 13H), 6.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.61-4.58 (m, 1H), 3.19-3.05 (m, 4H).</p>	<p>δ 166.22, 137.18, 135.68, 134.27, 131.45, 129.57, 129.40, 129.17, 128.80, 128.64, 128.45, 126.76, 126.41, 50.51, 38.83, 36.94.</p>
 <p>3d</p>	<p>δ 7.74 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.54-7.44 (m, 4H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.24 (d, J = 8.0 Hz), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.36-3.27 (m, 2H), 3.24-3.15 (m, 1H), 1.00-0.96 (m, 6H).</p>	<p>δ 167.30, 135.15, 134.51, 131.47, 129.96, 129.75, 128.53, 127.36, 127.15, 126.84, 54.08, 35.86, 30.55, 19.54, 18.42.</p>
 <p>3e</p>	<p>δ 7.64 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.47-7.35 (m, 5H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.12-3.10 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H), 0.96-0.88 (m, 6H).</p>	<p>δ 167.12, 159.08, 134.73, 133.48, 131.23, 128.37, 126.79, 126.18, 114.74, 55.19, 54.68, 38.92, 30.84, 19.29, 18.42.</p>



δ 7.72-7.70 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.45- 7.11 (m, 6H), 6.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.26 (dd, J = 12.4 Hz, J = 6.5 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 12.4 Hz, J = 4.7 Hz, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	δ 166.95, 138.45, 134.61, 131.26, 129.28, 128.42, 127.77, 126.81, 111.17, 55.12, 33.33, 19.39, 18.54, 14.55.
--	---

2.2 PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DA SELENOCISTEÍNA

Aliado ao interesse do nosso grupo na área de catálise assimétrica,¹³⁻¹⁷ um outro foco de nossas recentes pesquisas está centrado na preparação de novos blocos construtores quirais, especialmente derivados de aminoácidos.⁷⁷

Adicionalmente, moléculas quirais contendo átomos de selênio em suas estruturas tem recebido atenção especial, devido às suas propriedades biológicas e toxicológicas.^{12f,g} Nosso grupo também tem atuado nessa área, visando a preparação de compostos quirais de selênio¹⁸ e posterior avaliação de suas propriedades farmacológicas. Por exemplo, o disseleneto quiral **56** possui atividade anti-oxidante e pode ser considerado como um agente farmacêutico em potencial (Figura 17).⁷⁸

⁷⁷ Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Alberto, E. E.; Dornelles, L.; Severo Filho, W. A.; Corbellini, V. A.; Rosa, D. M.; Schwab, R. S. *Synthesis* **2004**, 1589.

⁷⁸ Rossato, J. I.; Ketzner, L. A.; Centurião, F. B.; Silva, S. J. N.; Lüdtke, D. S.; Zeni, G.; Braga, A. L.; Rubin, M. A.; Rocha, J. B. T. *Neurochem. Res.* **2002**, *27*, 297.

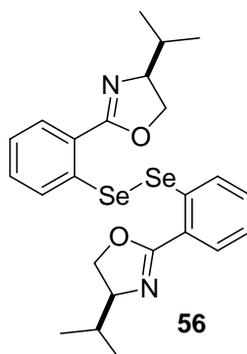


Figura 17. Disseleneto oxazolínico com atividade anti-oxidante

Assim, inserido em um contexto que também visa a preparação de importantes compostos quirais contendo átomos de selênio em suas estruturas, e em concordância com os objetivos traçados, propôs-se a síntese de derivados da selenocisteína, com estrutura geral mostrada na Figura 18.

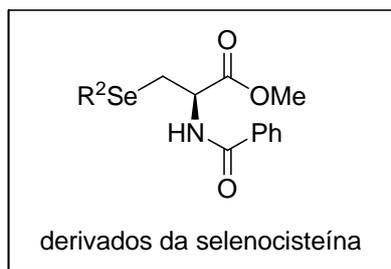
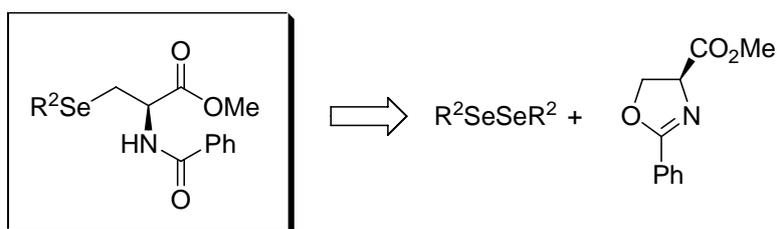


Figura 18. Estrutura geral dos derivados da selenocisteína

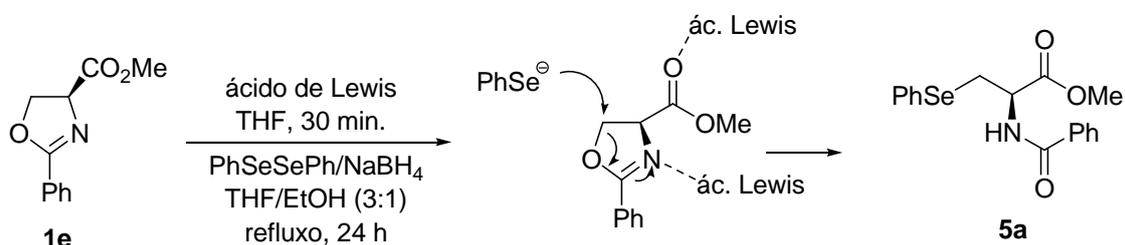
Dessa forma, através de uma análise retrossintética, pode-se notar que tais compostos de interesse poderiam ser facilmente obtidos mediante a reação de abertura de ésteres oxazolínicos por espécies nucleofílicas de selênio, como pode ser visto no Esquema 29.



Esquema 29. Análise retrossintética dos derivados da selenocisteína

Para a preparação dos derivados da selenocisteína, propôs-se fazer uso da mesma estratégia desenvolvida para a preparação das β -calcogeno amidas quirais, na qual empregou-se uma clivagem nucleofílica de sistemas oxazolínicos por dicalcogenetos, gerados *in situ* via reação com NaBH₄ em uma mistura de THF/etanol (3:1), na presença de um ácido de Lewis. Em um estudo preliminar, o derivado da selenocisteína **5a** foi obtido em um rendimento de 51% quando TMSCl, em uma quantidade de 1 equivalente, foi utilizado nas condições ótimas de reação. A partir deste resultado inicial, onde o composto desejado foi obtido apenas em um rendimento moderado quando comparado com a grande maioria de seus análogos, acreditou-se que o éster oxazolínico **1e** poderia apresentar um comportamento diferenciado em relação aos demais sistemas oxazolínicos. Diferentemente de todos os demais anéis oxazolínicos previamente avaliados na reação de clivagem nucleofílica, o éster oxazolínico **1e** apresenta um grupamento metiléster em sua estrutura. Assim, baseado nesta característica estrutural diferenciada apresentada pelo composto **1e**, acredita-se que o grupamento carbonílico, juntamente com o átomo de nitrogênio do sistema oxazolínico, também poderia apresentar algum tipo de complexação com o ácido de Lewis presente no meio reacional, como ilustrado no esquema reacional da Tabela 10. Dessa forma, um estudo similar àquele realizado com a oxazolina **1a** foi planejado para o éster oxazolínico **1e**, afim de obter os derivados da selenocisteína em bons resultados.

Tabela 10. Reação de abertura de anel do éster oxazolínic 1e com disseleneto de difenila em presença de ácidos de Lewis



Entrada	Ácido de Lewis (eq.)	Rendimento (%) ^a
1	TMSCl (1)	51
2	TMSCl (2)	56
3	TiCl ₄ (2)	-
4	Cu(OTf) ₂ (2)	-
5	ZnBr ₂ (2)	-
6	Bu ₃ SnCl (2)	10
7	AlCl ₃ (2)	17
8	BF ₃ ·OEt ₂ (2)	87
9	BF ₃ ·OEt ₂ (1)	59
10	BF ₃ ·OEt ₂ (4)	88

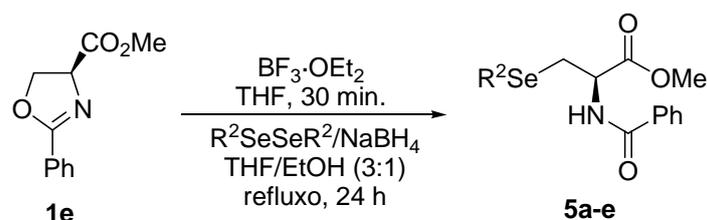
^aRendimento isolado.

Para analisar o comportamento da reação de abertura de anel do éster oxazolínic **1e**, uma série de aditivos foram avaliados em nosso sistema reacional. Em um estudo preliminar, o respectivo análogo da selenocisteína havia sido obtido em apenas 51% de rendimento, na presença de TMSCl (Tabela 10, entrada 1). A utilização do mesmo aditivo, porém em uma quantidade de 2 equivalentes, voltou a fornecer o produto desejado, entretanto com um leve acréscimo no rendimento (Tabela 10, entrada 2). Posteriormente, ácidos de Lewis contendo titânio, cobre e zinco também foram empregados em uma quantidade de 2 equivalentes. Em todos os casos, entretanto, tais aditivos mostraram-se bastante ineficientes, uma vez que os produtos desejados não foram obtidos (Tabela 10, entradas 3 a 5). Aditivos contendo estanho e alumínio

também foram empregados em nosso estudo reacional, porém, os mesmos apresentaram um desempenho bastante inferior na obtenção dos derivados da selenocisteína (Tabela 10, entradas 6 e 7). A utilização de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 equiv.), no entanto, mostrou-se bastante eficaz na metodologia empregada para a reação de abertura do éster oxazolinico **1e**, fornecendo o derivado da selenocisteína **5a** em 87 % de rendimento (Tabela 10, entrada 8). Acredita-se assim, que neste caso, o complexo intermediário formado entre o éster oxazolinico e o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ tenha sido formado de maneira bastante eficiente a fim de promover a formação da nova ligação C-Se em um alto rendimento. O mesmo aditivo foi posteriormente avaliado em diferentes quantidades (1 e 4 equivalentes). Em uma quantidade inferior (1 equiv.), o produto foi obtido com um rendimento inferior (59%) e em uma quantidade superior, nenhum acréscimo significativo no rendimento do produto foi observado (Tabela 10, entradas 9 e 10).

Após a determinação das condições reacionais ideais para a obtenção dos derivados da selenocisteína, a presente metodologia foi estendida para diferentes espécies nucleofílicas de selênio, como pode ser visto na Tabela 11.

Tabela 11. Síntese dos derivados da selenocisteína **5a-e**



Entrada	R ²	Produto, Rend. (%) ^a
1	Ph	5a , 87
2	<i>p</i> -ClPh	5b , 82
3	<i>p</i> -MeOPh	5c , 78
4	<i>o</i> -MePh	5d , 75
5	Bu	5e , 72

^a Rendimento isolado.

Como observado com as demais β -calcogeno amidas avaliadas anteriormente, a reação para a inserção do fragmento organosselênio procedeu de uma maneira similar para a preparação dos respectivos compostos de interesse. A reação de abertura tolerou, também, grupamentos retiradores e doadores de elétrons (Tabela 11, entradas 2-4) bem como grupos alquílicos (Tabela 11, entrada 5) presentes em R². Acredita-se que a estratégia sintética apresentada para a obtenção destes análogos pode vir a constituir uma opção bastante atrativa para a preparação de uma ampla variedade dessa classe de compostos. Nesse sentido, a curta rota reacional via abertura destes heterociclos, os bons rendimentos obtidos (72 - 87%) e a não utilização de grupamentos protetores, tais como Boc, Cbz e Fmoc, seriam características fundamentais que poderiam contribuir sobremaneira para uma síntese diferenciada destes importantes derivados de selenoaminoácidos. Todos os derivados da selenocisteína foram estruturalmente identificados por várias técnicas, principalmente por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13.

A título de exemplificação, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de RMN para o composto **5a**. Experimentos de RMN ¹H, RMN ¹³C, RMN ¹³C DEPT-90, RMN HMQC ¹H-¹³C e RMN COSY ¹H-¹H foram realizados.

No espectro de RMN ¹H (Figura 19), observaram-se multipletos na região compreendida entre 7.61 e 7.19 ppm referentes aos 10 hidrogênios aromáticos presentes na molécula. Na região de 6.95 ppm encontra-se um dubleto com integral relativa a 1 hidrogênio e constante de acoplamento de $J = 7.2$ Hz, referente ao próton ligado ao átomo de nitrogênio. Na faixa de 5.19 e 5.14 ppm encontra-se um multipletos integrado para 1 hidrogênio ligado ao carbono C-2, referente ao próton do centro quiral da molécula. Na região compreendida entre 3.55 e 3.51 ppm encontra-se um multipletos integrado para 4H, referentes aos hidrogênios da metila C-5 bem como um dos hidrogênios diastereotópicos ligados ao carbono C-3. Na região de 3.42 ppm encontra-se um dubleto de dubletos integrado para 1H, referente ao outro hidrogênio diastereotópico ligado ao carbono C-3.

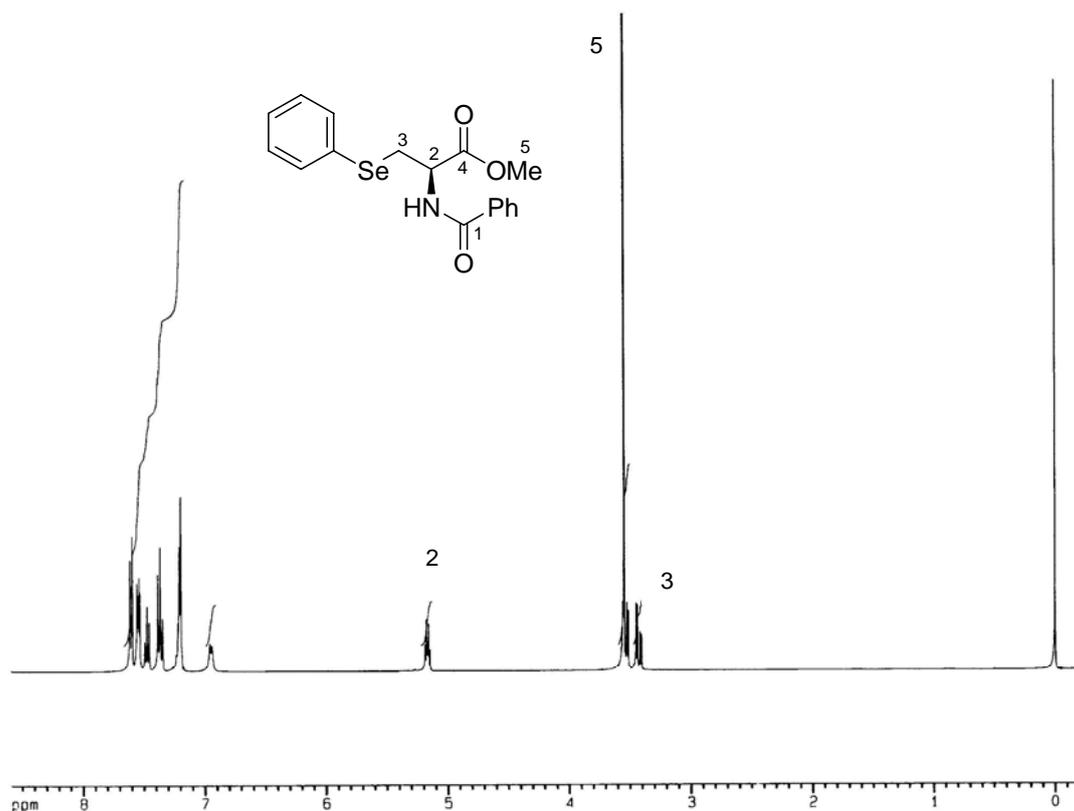


Figura 19. Espectro de RMN ^1H do composto **5a** em CDCl_3 a 400 MHz

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 20), por sua vez, observa-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula, totalizando 13 sinais, conforme o esperado.

Em um deslocamento químico de 170.76 e 166.70 ppm encontram-se os sinais correspondentes aos carbonos quaternários dos grupamentos carbonílicos. Na região compreendida entre 133.38 e 126.95 ppm encontram-se os oito sinais referentes aos carbonos dos anéis aromáticos. Os carbonos C-2 e C-5, por sua vez, encontram-se em deslocamentos químicos de 52.68 e 52.37 ppm. Entretanto, estes sinais somente foram relacionados aos seus respectivos carbonos após um experimento de RMN ^{13}C DEPT-90 (Figura 21), no qual verifica-se, apenas, a presença de carbonos metínicos. Observa-se, ainda, o carbono C-3 em 29.80 ppm.

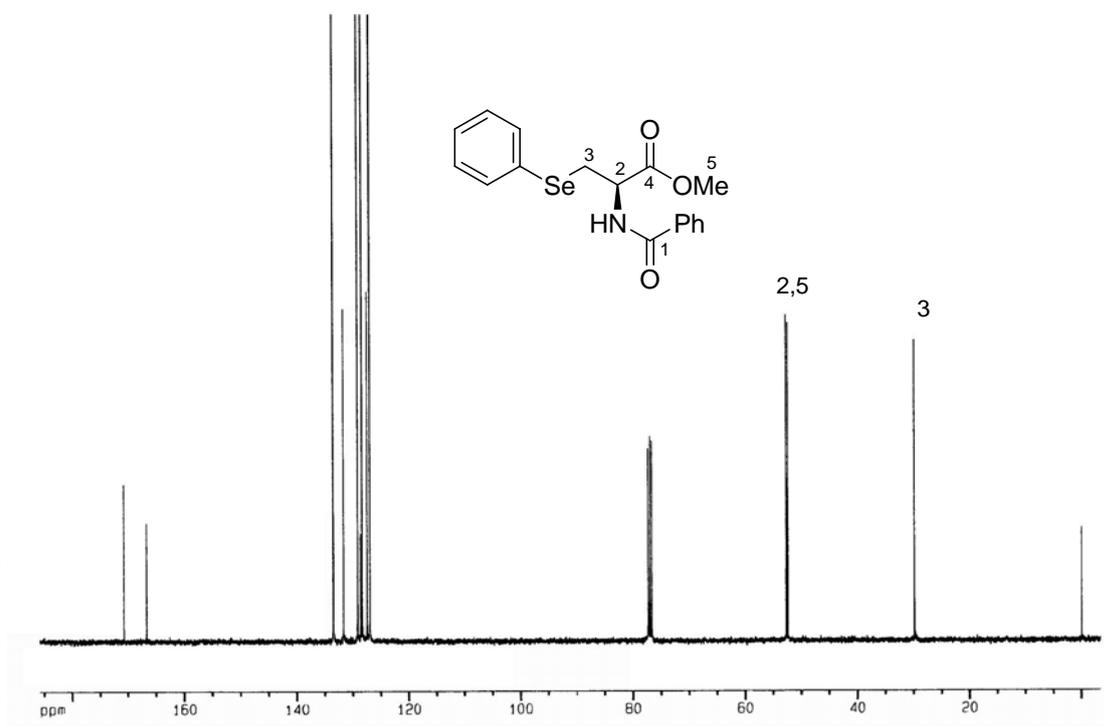


Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** em CDCl_3 a 100 MHz

A partir do experimento de RMN ^{13}C DEPT-90 (Figura 21), pôde-se atribuir o deslocamento químico dos carbonos C-2 e, conseqüentemente, do carbono C-5. Dessa forma, observou-se a presença de apenas um carbono na região de campo alto, sendo este, o carbono metínico C-2, em 52.68 ppm. Através desta comprovação, também pôde-se atribuir o deslocamento químico do carbono C-5, como sendo em 52.37 ppm.

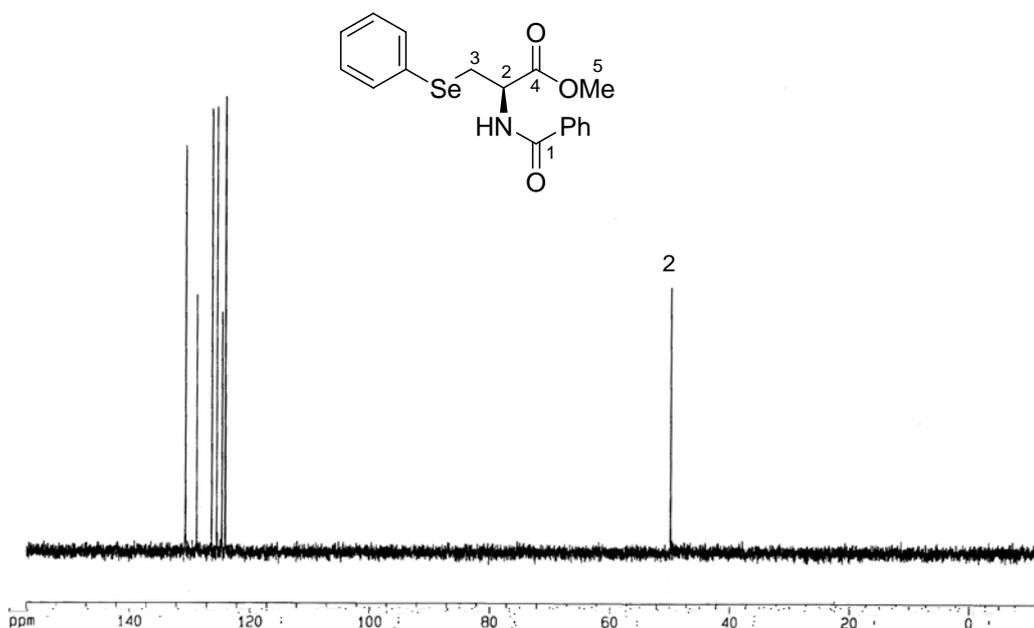


Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C DEPT-90 do composto **5a** em CDCl_3 a 100 MHz

No espectro de RMN-2D HMQC ^1H - ^{13}C (Figura 22), pôde-se verificar que o duplete de dubletos apresentado no espectro de RMN ^1H com deslocamento químico de 3.42 ppm mostra correlação ortogonal com o carbono C-3 em 29.80 ppm. O multiplete compreendido na região de 3.55 e 3.51 ppm apresenta correlações com o carbono C-3 e com o carbono C-5 em 52.37 ppm. Adicionalmente, observa-se a correlação do multiplete presente entre 5.19 e 5.14 ppm com o carbono C-2 em 52.68 ppm.

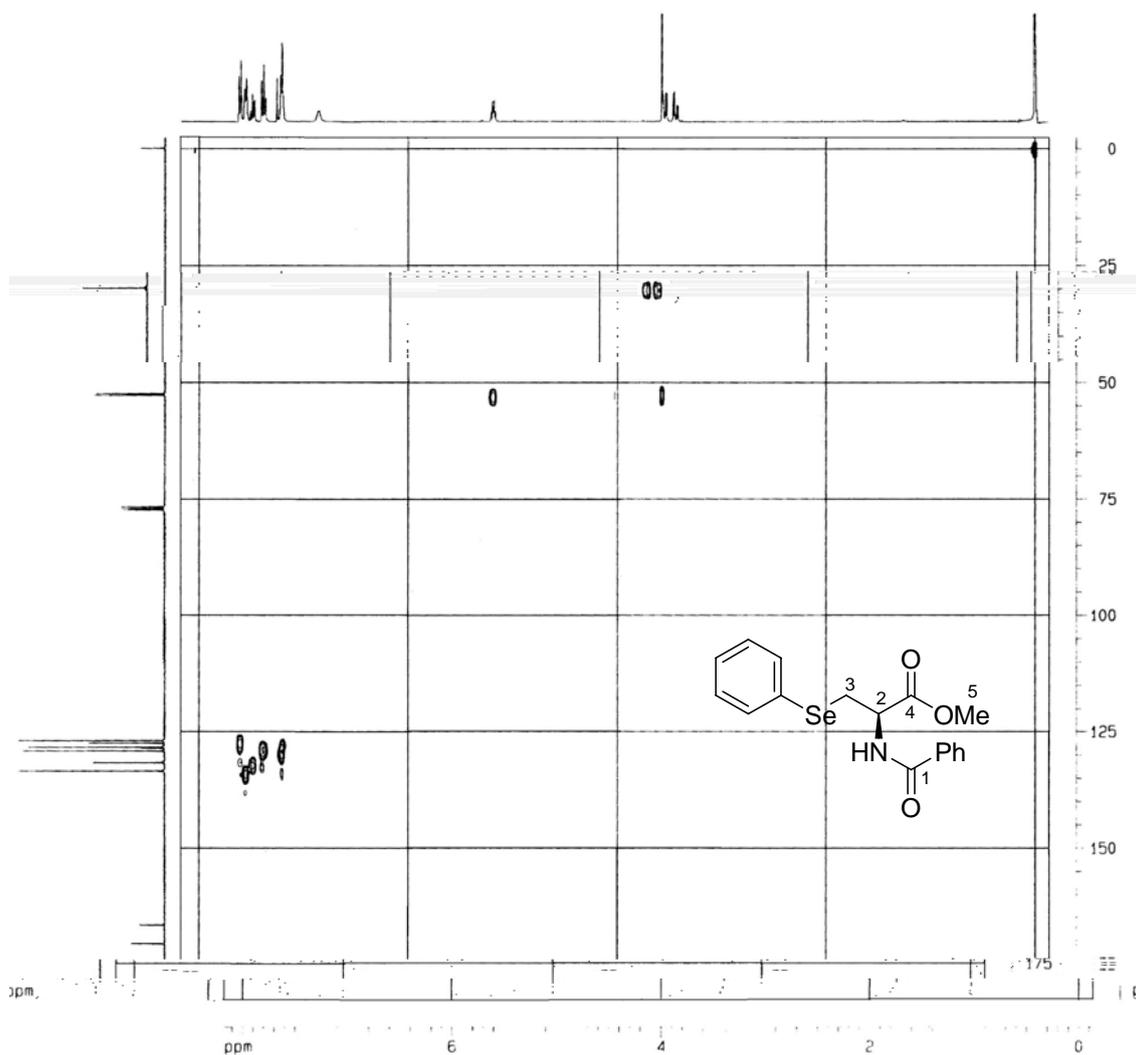


Figura 22. Espectro de RMN-2D HMQC ^1H - ^{13}C do composto **5a** em CDCl_3 a 400 MHz

Através da análise do espectro de RMN COSY ^1H - ^1H (Figura 23) para o composto **5a** puderam ser observadas, dentre outras, correlações entre os hidrogênios com deslocamentos químicos em 6.95 (ligado ao N-H) e 5.19 e 5.14 ppm (ligados ao carbono C-2). Observaram-se, também, as correlações dos hidrogênios ligados ao C-2 com os sinais compreendidos em 3.53 ppm (H ligado ao carbono C-3) e em 3.42 ppm (H' ligado ao carbono C-3). Estes sinais compreendidos entre 3.53 e 3.42 ppm mostraram ainda, uma correlação entre si, confirmando assim a sua diastereotopocidade.

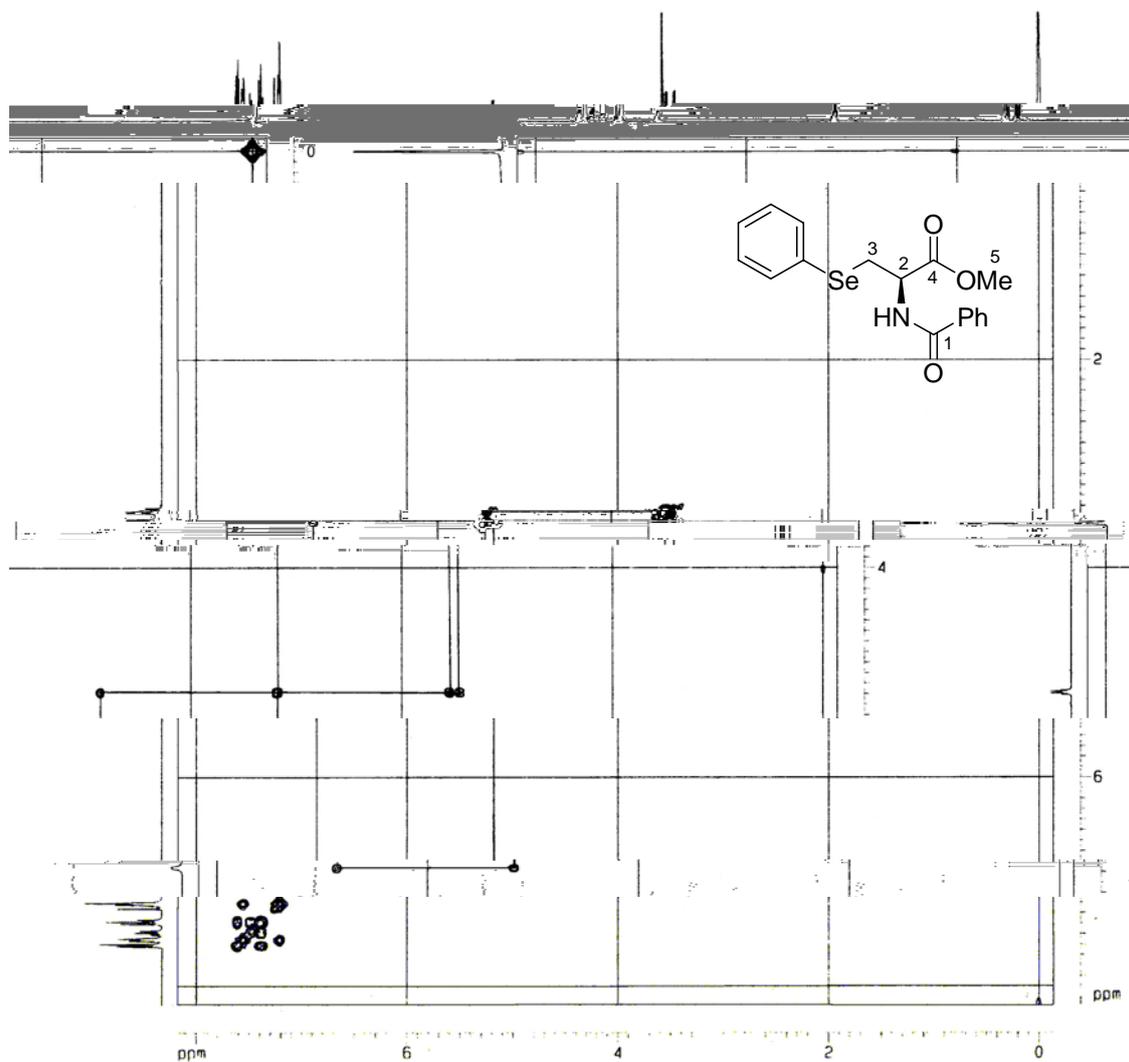
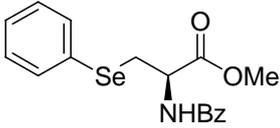
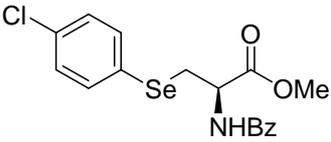
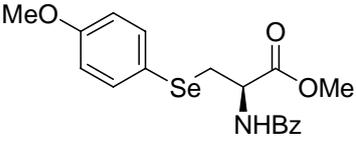
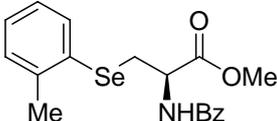
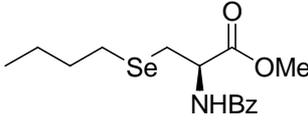


Figura 23. Espectro de RMN-2D COSY ^1H - ^1H do composto **5a** em CDCl_3 a 400 MHz

Todos os demais derivados da selenocisteína tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, conforme dados listados na Tabela 12.

Tabela 12. Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos 5a-e

Composto	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz δ (ppm)	RMN ¹³ C (CDCl ₃), 100 MHz δ (ppm)
 <p>5a</p>	<p>δ 7.61-7.19 (m, 10H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.19-5.14 (m, 1H), 3.55- 3.51 (m, 4H), 3.42 (dd, <i>J</i> = 13.6 Hz, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H).</p>	<p>δ 170.76, 166.70, 133.38, 133.21, 131.27, 129.15, 128.58, 128.34, 127.47, 126.95, 52.68, 52.37, 29.80.</p>
 <p>5b</p>	<p>δ 7.60 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.50-7.41 (m, 5H), 7.17-7.15 (m, 2H), 6.84 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.20- 5.16 (m, 1H), 3.62 (s, 3 H), 3.57 (dd, <i>J</i> = 13.4 Hz, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 3.39 (dd, <i>J</i> = 13.4 Hz, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H),</p>	<p>δ 170.77, 166.69, 134.95, 133.90, 133.26, 131.89, 129.33, 128.49, 126.90, 126.82, 52.85, 52.59, 30.12.</p>
 <p>5c</p>	<p>δ 7.64-7.62 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.45- 7.40 (m, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.78-6.76 (m, 2H), 5.19-5.16 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.48 (dd, <i>J</i> = 13.3 Hz, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.34 (dd, <i>J</i> = 13.3 Hz, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H).</p>	<p>δ 170.85, 166.60, 159.53, 136.06, 131.63, 128.29, 128.23, 126.93, 118.32, 114.83, 55.08, 52.82, 52.39, 30.54.</p>

 <p style="text-align: center;">5d</p>	<p>δ 7.61-7.47 (m, 4H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.15- 7.05 (m, 3H), 6.86 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.52 (dd, J = 13.2 Hz, J = 4.5 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 13.2 Hz, J = 4.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).</p>	<p>δ 170.81, 166.71, 140.31, 133.66, 133.36, 131.66, 130.10, 129.36, 128.34, 127.68, 126.94, 126.59, 52.72, 52.39, 28.77, 26.56.</p>
 <p style="text-align: center;">5e</p>	<p>δ 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.54-7.43 (m, 3H), 7.04 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.11-5.07 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.58 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.60 (qui, J = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (sex, J = 7.3 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H).</p>	<p>δ 171.44, 166.85, 133.64, 131.85, 128.60, 127.07, 52.66, 52.36, 32.48, 25.75, 24.79, 22.82, 13.44.</p>

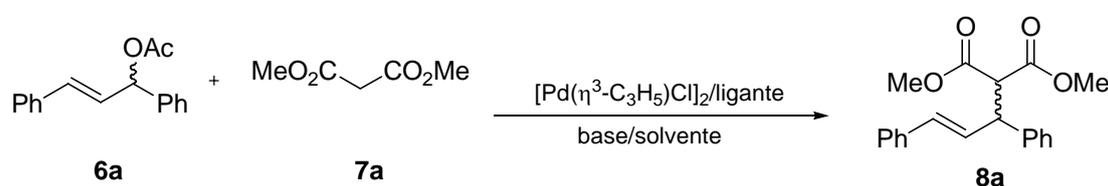
2.3 APLICAÇÃO DAS β -CALCOGENO AMIDAS QUIRAIS EM ALQUILAÇÕES ALÍLICAS ASSIMÉTRICAS

As reações catalisadas por paládio têm sido de grande importância em muitas áreas de pesquisa para a formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo, sendo que uma das mais importantes é a alquilação alílica.⁷⁹ A versão assimétrica desta reação, extensivamente estudada durante os últimos anos, é um processo largamente utilizado, onde um substrato

⁷⁹ (a) Tsuji, J. Em *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*; Wiley: Chin Chestes, 2000. (b) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 385. (c) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. Em *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G.; Stone, F. G. A.; Abel, E. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 1982; Vol. 8. (d) Tsuji, J.; Minami, I. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140.

racêmico pode ser convertido em produtos opticamente ativos. Essa metodologia tem provado a sua utilidade e larga aplicabilidade na síntese de pequenas moléculas, bem como na síntese de produtos naturais. A enantiosseletividade destas reações pode ser influenciada pela base, nucleófilo e também pela coordenação do ligante quiral com o átomo de paládio.

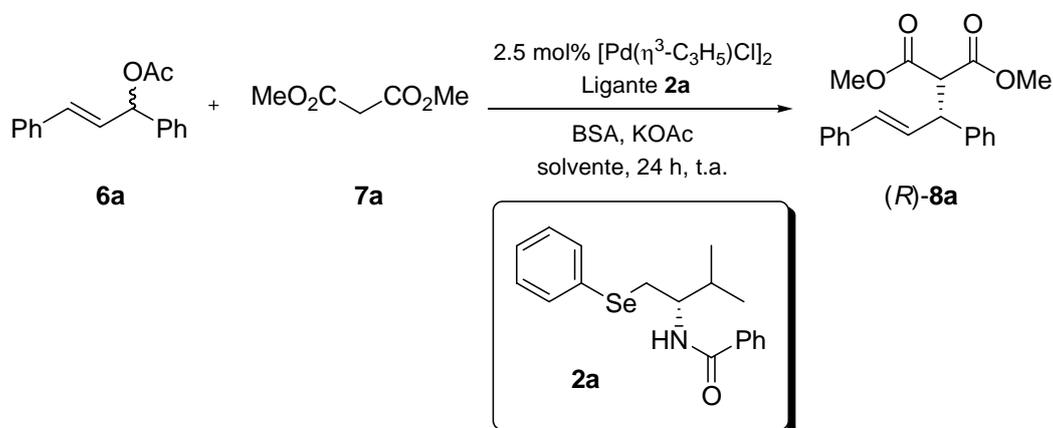
Baseado na experiência do nosso grupo de pesquisa na síntese de ligantes para reações de substituição alílica enantiosseletivas,¹⁷ nos propusemos a avaliar o potencial catalítico e de indução de assimetria das β -calcogeno amidas preparadas, neste tipo de reação (Esquema 30).



Esquema 30

Inicialmente, elegeu-se a reação de alquilação do acetato de 1,3-difenil propenila **6a** com dimetilmalonato **7a** na presença da β -seleno amida quiral **2a**, como sistema padrão para uma avaliação do potencial das β -calcogeno amidas como ligantes quirais. A reação catalítica foi primeiramente realizada na presença de 2.5 mol% de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$, CH_2Cl_2 como solvente em uma mistura de *N,O*-bis-(trimetilsilil)acetamida e uma quantidade catalítica de KOAc, como pode ser visto no esquema reacional da Tabela 13.

Tabela 13. Alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio, na presença do ligante **2a**



Entrada	2a (mol %)	Solvente	Rendimento (%) ^a	ee (%) ^b
1	10	CH ₂ Cl ₂	98	98
2	5	CH ₂ Cl ₂	97	98
3	2.5	CH ₂ Cl ₂	91	93
4 ^c	2.5	CH ₂ Cl ₂	84	82
5 ^d	5	CH ₂ Cl ₂	94	96
6 ^e	5	CH ₂ Cl ₂	81	98
7	5	CH ₃ CN	89	79
8	5	THF	83	61
9	5	Éter	87	78
10	5	Tolueno	82	59
11 ^f	5	CH ₂ Cl ₂	89	63

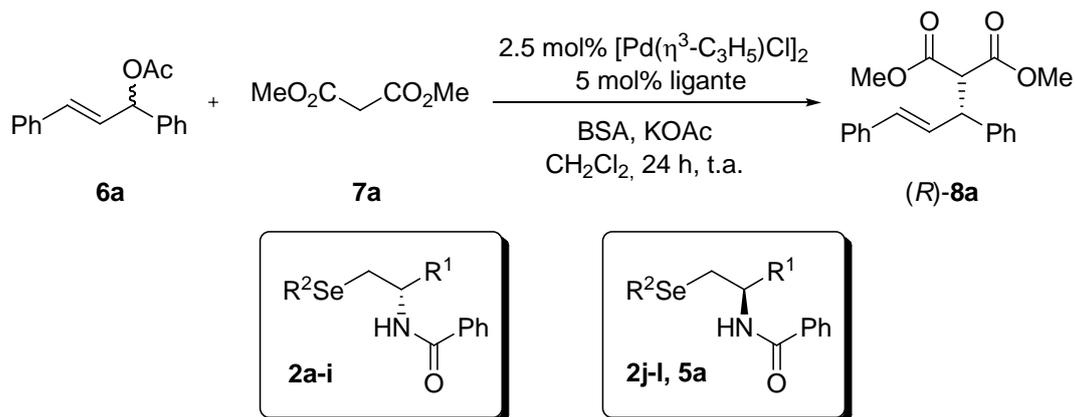
^a Rendimento isolado ^b Determinado por CLAE utilizando-se coluna quiral Daicel Chiralcel OD[®], como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 99:1; fluxo de 0,5 mL/min; detector UV com comprimento de onda de 254 nm. ^c 1.25 mol % de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ foi usado ao invés de 2.5 mol %. ^d LiOAc foi usado ao invés de KOAc. ^e A reação foi conduzida a 48 h a 0 °C. ^f *rac*-1,3-difenil-2-propenil etil carbonato **6b** foi usado ao invés do acetato alílico **6a**.

O ligante **2a**, quando avaliado sob estas condições, em uma quantidade de 10 mol%, provou ser bastante eficiente, fornecendo o produto de alquilação, após 24 horas de reação à temperatura ambiente, em um excelente rendimento e em 98% de excesso enantiomérico (Tabela 13, entrada 1). Este resultado bastante expressivo, nos incentivou a estudar a reação variando-se uma série de condições reacionais. Assim, quando a catálise foi realizada na presença de 5 mol% de **2a**, o respectivo produto também foi obtido em excelente rendimento e com a mesma enantiosseletividade observada para o caso anterior (Tabela 13, entrada 2). Entretanto, quando a reação foi conduzida utilizando-se 2.5 mol% de **2a**, na presença de 2.5 e 1.25 mol% do catalisador de paládio, os produtos alquilados correspondentes foram obtidos em 93% e 82% de excesso enantiomérico, respectivamente (Tabela 13, entradas 3 e 4). Assim, os melhores resultados foram obtidos quando 5 mol% do ligante **2a** e 2.5 mol% do catalisador de paládio foram utilizados na catálise assimétrica, correspondendo assim, a uma proporção de 1:1 entre as duas espécies envolvidas na reação de alquilação alílica assimétrica.

A catálise também foi avaliada na presença de uma quantidade catalítica de LiOAc ao invés de KOAc, bem como a 0 °C, porém em ambos os casos não houve uma melhora no excesso enantiomérico (Tabela 13, entrada 5 e 6). O efeito do solvente também foi avaliado neste sistema catalítico. Dessa forma, o diclorometano, utilizado inicialmente, foi substituído por outros solventes, tais como, acetonitrila, tetraidrofurano, éter e tolueno. Em todos os casos, o produto de alquilação foi obtido com um rendimento inferior, mostrando assim, que o solvente apresenta um papel fundamental durante o processo de enantiosseleção (Tabela 13, comparar entradas 2 e 7-11). A influência do grupo de saída presente no substrato alílico também foi avaliada sob as condições ótimas de reação. Assim, a presença de um grupamento carbonato de etila, ao invés de um grupo acetato, mostrou um desempenho bastante inferior no curso enantiosseletivo da reação, fornecendo o produto alquilado em apenas 63 % de excesso enantiomérico (Tabela 13, entrada 11).

Uma vez determinadas as melhores condições reacionais para promover a reação de substituição alílica catalisada por paládio, todas as β -seleno amidas quirais foram testadas, e os resultados encontram-se listados na Tabela 14.

Tabela 14. Alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio, na presença das β -seleno amidas quirais



Entrada	Ligante	R ¹	R ²	Rendimento (%) ^a	ee (%) ^b
1	2a	<i>i</i> -Pr	Ph	97	98
2	2b	<i>i</i> -Bu	Ph	95	89
3	2c	Bn	Ph	90	88
4	2d	<i>i</i> -Pr	Bu	96	97
5	2e	<i>i</i> -Pr	Bn	94	96
6	2f	<i>i</i> -Pr	2,4,6-Me ₃ Ph	89	91
7	2g	<i>i</i> -Pr	<i>p</i> -ClPh	96	95
8	2h	<i>i</i> -Pr	<i>p</i> -MeOPh	96	96
9	2i	(CH ₂) ₂ SMe	Ph	12	-
10	2j	CH ₂ OH	Ph	15	-
11	2k	CH ₂ OBn	Ph	13	-
12	2l	CH ₂ OEt	Ph	12	-
13	5a	CO ₂ Me	Ph	08	-

^a Rendimento isolado ^b Determinado por CLAE utilizando-se coluna Daicel Chiralcel OD[®], como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 99:1; fluxo de 0,5 mL/min; detector UV com comprimento de onda de 254 nm.

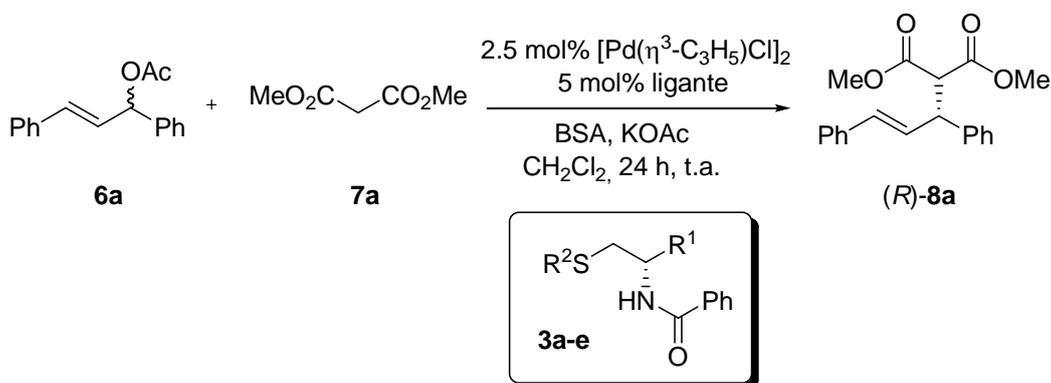
A partir dos resultados obtidos, pôde-se concluir que a natureza do grupo R^2 ligado ao átomo de selênio não apresenta um papel fundamental em termos de rendimento e enantioseleção, uma vez que todas as β -seleno amidas forneceram os respectivos produtos alquilados em excelentes rendimentos e excessos enantioméricos. Observou-se apenas, um leve decréscimo no excesso enantiomérico quando o grupamento $R^1 = i\text{-Pr}$ foi substituído por $R^1 = i\text{-Bu}$ e Bn (Tabela 14, entradas 2 e 3). Ligantes contendo grupamentos alquílicos ligados ao selênio, tais como, **2d** ($R^2 = \text{Bu}$) e **2e** ($R^2 = \text{Bn}$) mostraram alta eficiência na indução assimétrica, formando os produtos alquilados em 97% e 96% de excesso enantiomérico, respectivamente (Tabela 14, entradas 4 e 5). Efeitos estéricos e eletrônicos presentes nos grupamentos R^2 também foram avaliados em nosso sistema catalítico. Um aumento na demanda estérica na vizinhança do átomo de selênio, **2f** ($R^2 = 2,4,6\text{-Me}_3\text{Ph}$), bem como ligantes contendo grupos retiradores de elétrons, **2g** ($R^2 = p\text{-ClPh}$) e doadores de elétrons, **2h** ($R^2 = p\text{-MeOPh}$) não afetaram a enantiosseletividade da reação. Este fato pode ser verificado pelos altos excessos enantioméricos observados para os respectivos produtos alquilados (Tabela 14, entradas 6-8), mostrando assim, que efeitos eletrônicos e estéricos presentes nestes grupamentos não reduziram a habilidade do átomo de selênio na complexação com o paládio.

As β -seleno amidas contendo diferentes

de **8a** foi atribuída por comparação do sinal da rotação óptica, baseado em valores descritos em literatura.⁸⁰

Após este estudo bem sucedido da reação de substituição alílica, onde uma série de β -seleno amidas mostraram um excelente desempenho na síntese de produtos alquilados com alta pureza enantiomérica, a reação foi estendida para os análogos de enxofre. Assim, as β -tio amidas quirais **3a-e** também tiveram o seu potencial catalítico avaliado na reação de alquilação alílica, como pode ser visto na Tabela 15.

Tabela 15. Alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio, na presença das β -tio amidas quirais **3a-e**



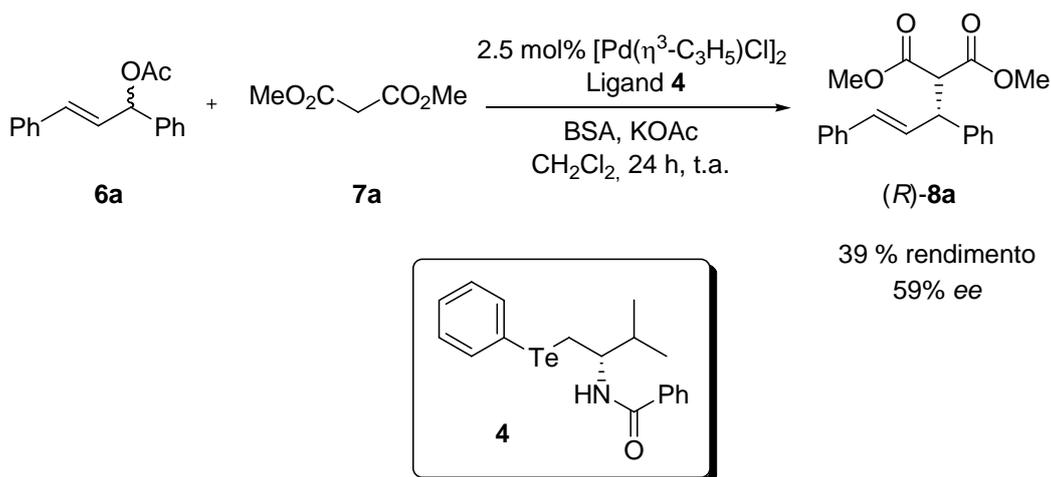
Entrada	Ligante	R ¹	R ²	Rendimento (%) ^a	ee (%) ^b
1	3a	<i>i</i> -Pr	Ph	94	86
2	3b	<i>i</i> -Bu	Ph	79	83
3	3c	Bn	Ph	77	72
4	3d	<i>i</i> -Pr	<i>o</i> -ClPh	79	74
5	3e	<i>i</i> -Pr	<i>p</i> -MeOPh	84	80

^a Rendimento isolado ^b Determinado por CLAE utilizando-se coluna Daicel Chiralcel OD[®], como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 99:1; fluxo de 0,5 mL/min; detector UV com comprimento de onda de 254 nm.

⁸⁰ Hou, D. -R.; Reibenspies, J. H.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 206.

As β -tio amidas também apresentaram um bom desempenho na reação assimétrica catalítica, fornecendo os correspondentes produtos alquilados, de configuração *R*, em bons rendimentos e excessos enantioméricos que variam entre 72% e 86%. Assim, como constatado para os catalisadores contendo selênio, a reação também tolera grupos com diferentes padrões de substituição no anel, como pode ser visto nos ligantes com $R^2 = o\text{-ClPh}$ e $R^2 = p\text{-MeOPh}$. Como verificado no exemplo contendo selênio, o ligante **3a** ($R^1 = i\text{-Pr}$ e $R^2 = \text{Ph}$) apresentou o melhor resultado para a alquilação alílica assimétrica, fornecendo o produto em bom rendimento e excesso enantiomérico (Tabela 15, entrada 1). Apesar dos bons resultados, de uma maneira geral, os compostos de enxofre apresentaram um desempenho inferior quando comparados com os respectivos análogos contendo selênio. Isto pode ser verificado à medida que comparamos os dados referentes aos rendimentos e excessos enantioméricos atribuídos aos produtos de alquilação, contidos nas Tabelas 14 e 15.

A reação de alquilação alílica assimétrica também foi avaliada na presença de um composto quiral de telúrio. Assim, a β -teluro amida quiral **4** foi empregada em uma quantidade de 5 mol% na reação catalítica assimétrica, sob as condições ótimas de reação (Esquema 31).



Esquema 31

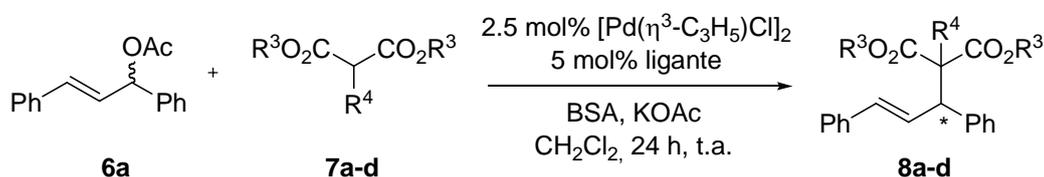
Sob tal condição, a β -teluro amida **4** forneceu o produto de alquilação em 39 % de rendimento e com um excesso enantiomérico de 59%. Acredita-se que o baixo rendimento, observado para o produto, pode ser atribuído a uma provável decomposição do catalisador juntamente com o complexo de paládio, uma vez que se observa a formação de paládio elementar durante a reação. Outra explicação plausível para a decomposição do catalisador e do complexo de paládio seria uma possível inserção do paládio entre a ligação $C_{sp^2}-Te$ presente no ligante **4**, uma vez que são descritas na literatura reações de acoplamento entre espécies vinílicas e arílicas de telúrio catalisadas por paládio.⁸¹ Uma outra observação que reforça ambas as hipóteses é a impossibilidade de recuperar-se o catalisador ao final da reação.

Apesar de um desempenho bastante inferior apresentado pelo composto quirais de telúrio **4** como ligante na reação de substituição alílica, quando comparado diretamente com seus análogos contendo selênio **2a** e enxofre **3a**, acredita-se ser o primeiro exemplo efetivo de um catalisador de telúrio quirais descrito na literatura para uma reação assimétrica.

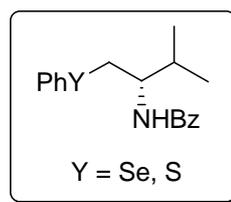
A reação de alquilação alílica assimétrica também foi avaliada na presença de diferentes espécies nucleofílicas, como pode ser visto na Tabela 16. Neste estudo, os ligantes de selênio **2a** e de enxofre **3a**, que até então mostraram os melhores resultados na formação da ligação carbono-carbono com elevadas enantiosseletividades, foram escolhidos como representantes quirais para a reação envolvendo dialquilmalonatos substituídos.

⁸¹ (a) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 731. Veja também: (b) Raminelli, C.; Prechtel, M. H. G.; Santos, L. S.; Eberlin, M. N.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **2004**, 23, 3990.

Tabela 16. Alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio, na presença dos ligantes **2a** e **3a** e dialquilmalonatos substituídos



7a : R³ = Me, R⁴ = H **7b** : R³ = Et, R⁴ = H
7c : R³ = Et, R⁴ = Et **7d** : R³ = Et, R⁴ = Ph



Entrada	Y	malonato	Rendimento (%) ^b	ee (%) ^c
1	Se	7a	97	98
2	S	7a	94	86
3	Se	7b	95	93
4	S	7b	89	84
5	Se	7c	83	69
6	S	7c	61	48
7	Se	7d	89	82
8	S	7d	68	66

^a Rendimento isolado ^b Determinado por CLAE quiral. ^c Para as entradas 1-4, o produto tem configuração *R*; para as entradas 5-8, a configuração do produto não foi determinada.

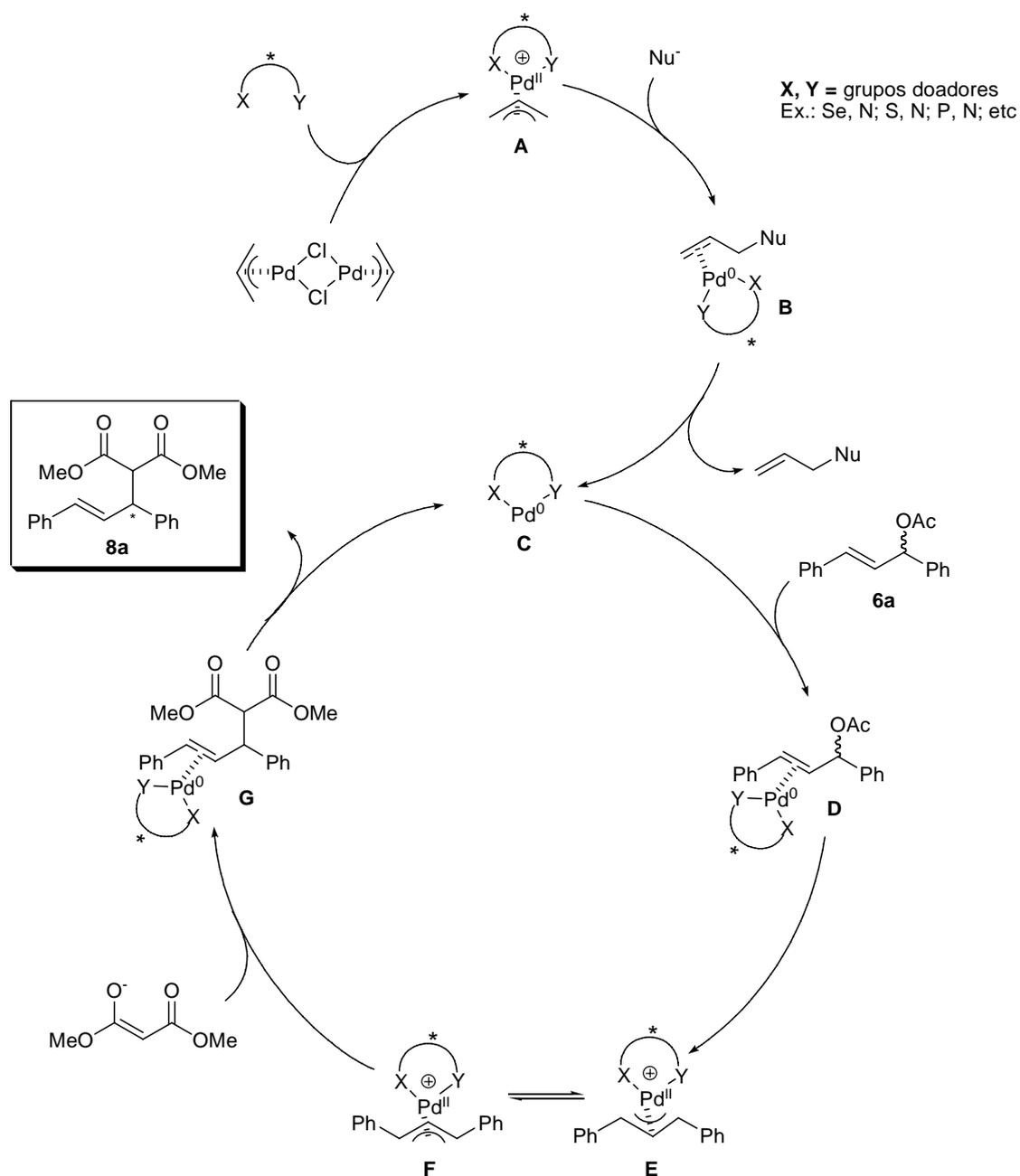
A partir de tais reações, pôde-se concluir que os ligantes **2a** e **3a** forneceram os respectivos produtos alquilados em diferentes níveis de enantiosseleção e em bons a excelentes rendimentos. A utilização de dietilmalonato **7b** como nucleófilo, forneceu os produtos de alquilação em resultados comparáveis quando dimetilmalonato **7a** foi empregado sob as mesmas condições (Tabela 16, entradas 3 e 4). Um aumento na demanda estérica dos malonatos, entretanto, acarretou em um efeito negativo na reação

de alquilação alílica. Esse fato é facilmente observado quando os dialquilmalonatos **7c** e **7d**, contendo grupos $R^4 = Et$ e $R^4 = Ph$, respectivamente, são empregados na formação da ligação carbono-carbono (Tabela 16, entradas 5 a 8). Nestes casos, os produtos foram obtidos em rendimentos e excessos enantioméricos mais baixos quando comparados com os malonatos contendo grupo $R^4 = H$, evidenciando que a demanda estérica apresenta um papel fundamental na formação de uma nova ligação. Como constatado anteriormente, com os demais ligantes contendo selênio e enxofre na presença de um malonato não substituído ($R^4 = H$), o ligante de selênio **2a** apresentou, novamente, um desempenho catalítico superior quando comparado com seu análogo de enxofre **3a** na presença de dialquilmalonatos substituídos.

Dessa forma, acredita-se que a reação de alquilação alílica assimétrica, catalisada por paládio, poderia transcorrer através do mecanismo proposto no Esquema 32.

Inicialmente, o ligante quiral bidentado reagiria com o precursor de paládio, $[Pd(\eta^3-C_3H_5)Cl]_2$, provocando a quebra do complexo dimérico e levando à formação de um complexo monomérico **A** π -alil paládio (II) com o ligante quiral. Esta espécie, por sua vez, sofreria um ataque nucleofílico em um dos carbonos alílicos, levando a redução do paládio de Pd (II) para Pd (0), dando origem à espécie **B**, onde o complexo quiral ainda encontra-se coordenado à ligação dupla. Após a descomplexação, ocorreria a liberação da espécie cataliticamente ativa **C**, que consiste em um complexo quiral de Pd (0). Esse complexo **C**, na presença do acetato alílico, coordenar-se-ia com a ligação dupla do mesmo, levando à espécie **D** que, por uma adição oxidativa, levaria ao complexo π -alil paládio (II) **E**. Esse complexo **E**, representado com a unidade alílica disposta em uma conformação em "M", estaria em equilíbrio com sua forma diastereoisomérica com conformação "W", representada pela estrutura **F**. O ataque do nucleófilo, no caso específico o ânion do dimetilmalonato, ocorreria em uma das terminações alílicas em um dos complexos diastereoisoméricos **E** e **F** em equilíbrio, levando novamente à redução do paládio de Pd (II) para Pd (0), que permaneceria coordenado à ligação dupla do produto, conforme a estrutura

G. Após a descomplexação, o produto final seria liberado para o meio e o complexo quiral cataliticamente ativo de Pd (0) regenerado, fechando o ciclo catalítico.



Esquema 32. Mecanismo proposto para a alquilação alílica catalisada por paládio

A indução de assimetria em reações de alquilação alílica assimétrica em geral, pode ocorrer em diversas etapas do ciclo catalítico. Entretanto, em um processo de resolução de um substrato quiral racêmico, como é o caso específico estudado, acredita-se que a etapa determinante na enantioseleção seja aquela na qual ocorre o ataque do nucleófilo ao sistema alílico, uma vez que o mesmo se encontra sob a direta influência do complexo quiral bidentado de paládio.

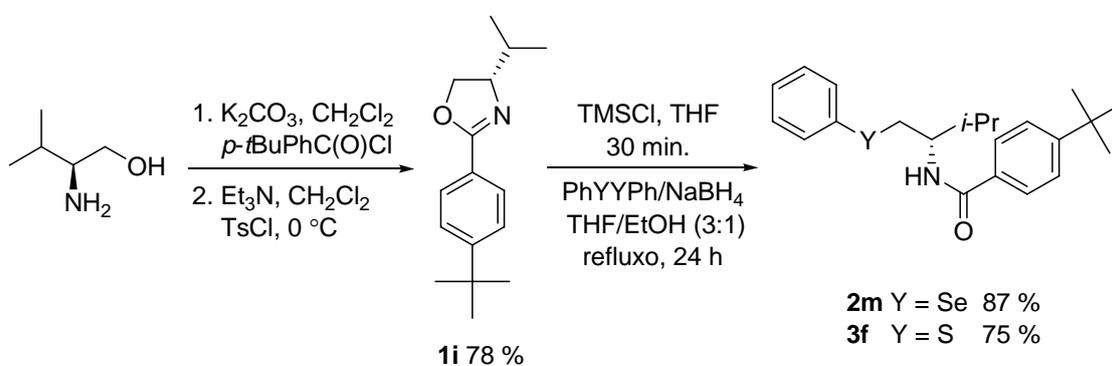
Portanto, com o intuito de propor uma explicação para a estereosseletividade observada no produto de substituição alílica, na presença do ligante **2a**, sugere-se um possível caminho reacional, como pode ser visto no Esquema 33.

A reação de substituição alílica em nosso sistema catalítico procede na presença de um excesso de base (BSA). Assim, acredita-se que esta base poderia remover ou até mesmo labilizar o hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio. Isso poderia facilitar a formação de um complexo quiral bidentado, envolvendo N e Se como átomos doadores com o paládio formando um anel de 5 membros, bastante favorecido. Esse complexo quiral de paládio, após a formação do complexo π -alil paládio, poderia apresentar-se nas duas formas diastereoisoméricas **(A)** e **(B)**, mostradas no Esquema 33. Nesses complexos heterobidentados, as diferentes propriedades dos átomos doadores são transmitidas ao substrato alílico através do metal. O ataque do nucleófilo, portanto, ocorreria de forma *trans* ao átomo coordenado ao paládio que apresenta melhor característica aceptora de elétrons π .⁸²

Para o nosso caso, acredita-se que o átomo de selênio atue como o melhorceptor de elétrons π em relação ao nitrogênio do grupamento amida, podendo assim, dirigir o ataque da espécie nucleofílica. Dessa forma, o ataque

⁸² (a) Akermark, B.; Krakenberger, B.; Hansson, S.; Vitagliano, A. *Organometallics* **1987**, *6*, 620. (b) Blöchl, P. E.; Togni, A. *Organometallics* **1996**, *15*, 4125. (c) Peña-Cabrera, E.; Norrby, P. -O.; Sjögren, M.; Vitagliano, A.; De Felice, V.; Oslob, J.; Ishii, S.; O'Neill, D.; Akermark, B.; Helquist, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4299.

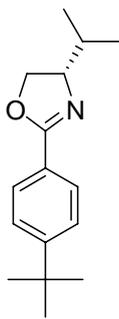
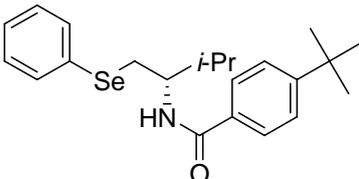
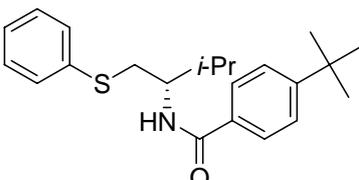
Como mostrado a partir dos possíveis estados de transição que levam à formação dos respectivos produtos, acredita-se que o grupamento ligado à amida apresenta um papel determinante na formação preferencial de um dos estados diastereoisoméricos **(A)** e **(B)**. Assim, planejou-se a síntese de ligantes análogos contendo selênio e enxofre, derivados da oxazolina **1a**, contendo um grupamento mais impedido que o grupamento fenila, afim de avaliar a influência deste grupo em nosso sistema catalítico. Dessa forma, o grupamento *t*-BuPh foi escolhido como exemplo a ser estudado. A preparação dos ligantes contendo selênio e enxofre iniciou-se através da acilação do átomo de nitrogênio do *L*-valinol, por reação com cloreto de *p*-*t*butil benzoila, na presença de carbonato de potássio e diclorometano, à temperatura ambiente. O valinol *N*-acilado foi então tratado, sem purificação prévia, com cloreto de tosila, em diclorometano e trietilamina a 0 °C. A oxazolina **1i** foi obtida em um rendimento combinado de 78% para as duas etapas. Posteriormente, a oxazolina foi submetida à reação de abertura de anel pelos ânions fenilselenolato e feniltiolato, fornecendo assim, as β -seleno e β -tio amidas **2m** e **3f**, respectivamente, em bons rendimentos (Esquema 34).



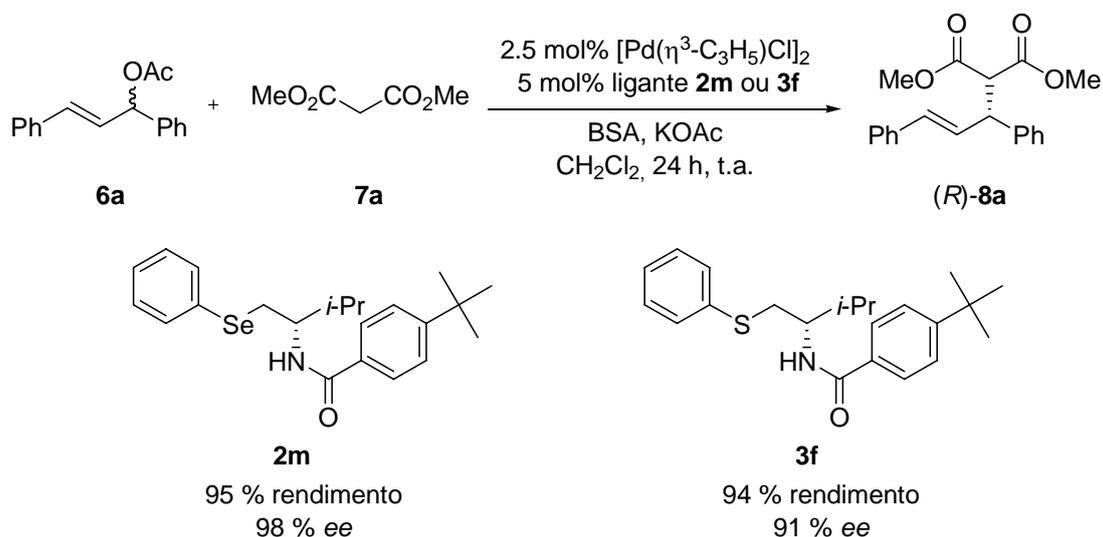
Esquema 34

Os compostos organocalcogênio **2m** e **3f**, juntamente com a oxazolina **1i**, tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, conforme dados listados na Tabela 17.

Tabela 17. Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **1i**, **2m** e **3f**

Composto	RMN ^1H (CDCl_3), 400 MHz δ (ppm)	RMN ^{13}C (CDCl_3), 100 MHz δ (ppm)
 <p>1i</p>	δ 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.42-7.40 (m, 2H), 4.36-4.35 (m, 1H), 4.11-4.10 (m, 2H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).	δ 163.29, 154.51, 128.02, 127.01, 125.15, 72.47, 69.83, 34.85, 32.73, 31.13, 18.84, 17.93.
 <p>2m</p>	δ 7.57-7.50 (m, 4H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 3H), 6.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.26-3.21 (m, 2H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 0.97-0.95 (m, 6H).	δ 166.97, 154.76, 132.83, 131.78, 130.06, 129.16, 127.03, 126.66, 125.33, 54.59, 34.82, 31.97, 31.73, 31.12, 19.41, 18.50.
 <p>3f</p>	δ 7.60-7.55 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 4H), 7.25-7.18 (m, 3H), 6.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 2H), 2.08-2.07 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 0.99-0.95 (m, 6H).	δ 167.11, 154.86, 132.86, 131.82, 129.77, 129.20, 126.68, 126.32, 125.40, 54.30, 37.16, 34.86, 31.14, 30.80, 19.45, 18.39.

Posteriormente, os ligantes contendo selênio **2m** e enxofre **3f** tiveram seus potenciais catalíticos avaliados sob as condições ótimas da reação alílica assimétrica, como pode ser visto no Esquema 35.



Esquema 35. Alquilação alílica assimétrica na presença dos ligantes **2m** e **3f**. Os rendimentos e excessos enantioméricos mostrados referem-se ao produto **(R)-8a**, na presença do ligante especificado.

Os respectivos produtos de alquilação **8a** foram obtidos em excelentes rendimentos e excessos enantioméricos. Para o caso envolvendo o ligante contendo selênio **2m**, não observou-se nenhuma melhora na enantiosseletividade do produto formado quando o grupamento *p*-*t*BuPh foi

diastereoismérico (**A**) (Esquema 33), favorendo a formação do produto de configuração *R*.

Os excessos enantioméricos para o produto de alquilação **8a** foram determinados por comparação com o tempo de retenção do padrão racêmico. Os enantiômeros foram separados em um cromatógrafo líquido, operando no método CLAE e utilizando uma coluna de fase estacionária quiral Daicel Chiralcel OD[®]. Como eluente, utilizou-se uma mistura de hexano:isopropanol 99:1, um fluxo de 0,5 mL x min⁻¹ e um detector de ultravioleta com comprimento de onda de 254 nm. Na Figura 24, observa-se o cromatograma do produto de alquilação **8a** obtido a partir da reação de substituição alílica assimétrica, catalisada por paládio, na presença do ligante **2a**. O cromatograma do produto racêmico de alquilação alílica **8a** encontra-se na Figura 25.

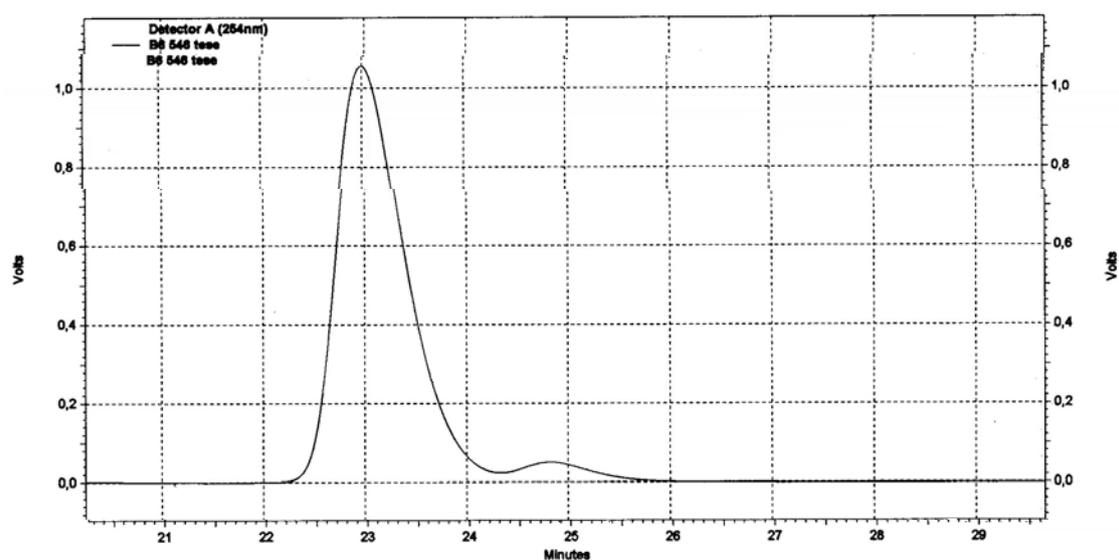


Figura 24. Cromatograma do produto de alquilação alílica **8a** na presença do ligante **2a**

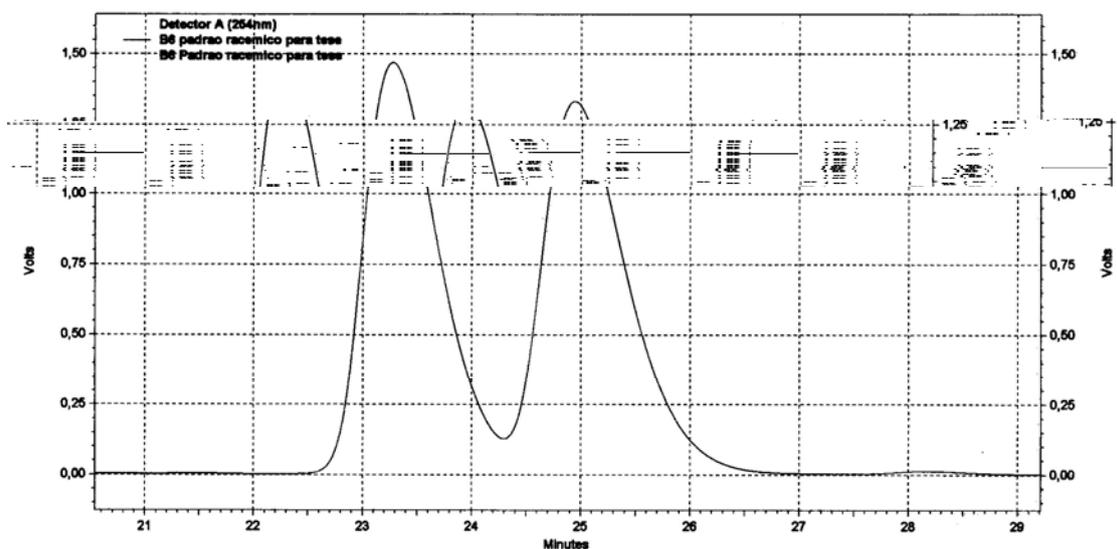


Figura 25. Cromatograma do produto racêmico de alquilação alílica 8a

2.4 APLICAÇÃO DAS β -SELENO AMIDAS QUIRAIS EM ALQUILAÇÕES ALÍLICAS ASSIMÉTRICAS, ACELERADAS POR MICROONDAS

Tempo reacional é uma variável muito importante nos dias de hoje para o desenvolvimento de novos compostos e também em química combinatória.⁸⁴ Por exemplo, menores tempos reacionais podem acelerar o desenvolvimento de metodologias sintéticas bem como a síntese e a descoberta de novas drogas e fármacos.⁸⁵ A substituição dos métodos tradicionais de aquecimento (banho de óleo, banho de areia, mantas e banho de água) pela radiação de microondas pode diminuir o tempo reacional de muitas reações orgânicas de horas ou dias para minutos e até mesmo segundos. Assim, esta técnica, bastante difundida nos últimos anos, vem atuando de uma maneira bastante conveniente para promover reações rápidas, uma vez que toda a energia é transferida diretamente para a mistura reacional.⁸⁶

⁸⁴ Nagasawa, H. T.; Goon, D. J. W.; Shiota, F. N. *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, *18*, 1047.

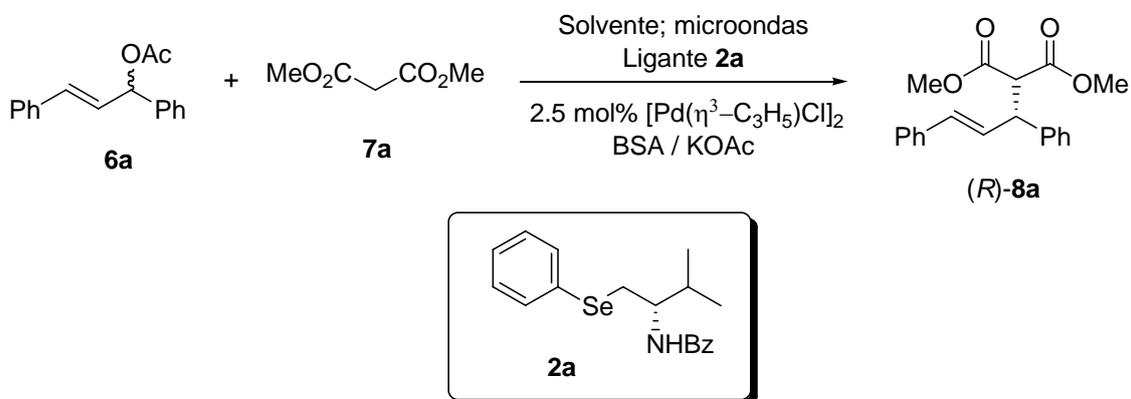
⁸⁵ (a) Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Mingos, D. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 213. (b) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199.

⁸⁶ Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225.

Atualmente, uma série de ligantes quirais vem sendo testados em reações de substituição alílica assimétricas aceleradas por microondas. Entretanto, apesar de uma variedade de ligantes contendo enxofre, nitrogênio e fósforo terem sido testados com acentuada eficiência através desta metodologia,^{73,17c} nenhum estudo havia sido realizado com ligantes contendo selênio. Assim, devido a um estudo bem sucedido utilizando-se as β -seleno amidas quirais em reações alílicas assimétricas através do método convencional, resolvemos estender estes estudos e explorar a aplicabilidade destes compostos na reação assimétrica acelerada por microondas.

As condições reacionais foram inicialmente testadas utilizando-se os mesmos substratos padrões empregados na reação de substituição alílica pelo método convencional. Assim, o ligante **2a** e 2.5 mol% de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ foram submetidos à reação acelerada por microondas, segundo o procedimento *one pot* descrito por Moberg e colaboradores,^{73a} o qual emprega *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida e uma quantidade catalítica de KOAc. Os experimentos foram realizados em um aparelho de microondas MicroWell 10 fabricado pela Personal Chemistry, Suécia, produzindo uma irradiação contínua de 2.45 GHz. Os resultados para estas reações assimétricas empregando uma série de diferentes combinações (solvente, potência, temperatura e tempo) encontram-se descritos na Tabela 18.

Tabela 18. Alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio, acelerada por microondas, na presença do ligante **2a**



Entrada	2a (mol%)	Solvente	Potência (W)	Temperatura (°C) ^a	Tempo (min)	Rend. (%) ^b	ee (%) ^c
1	10	CH ₃ CN	300	150	2	26	39
2	10	CH ₃ CN	300	150	4	47	21
3	10	CH ₃ CN	300	100	2	31	38
4	10	CH ₂ Cl ₂	300	100	4	43	77
5	10	CH ₃ CN	300	70	2	53	87
6	10	CH ₃ CN	300	70	4	61	86
7	10	CH ₂ Cl ₂	300	70	2	84	90
8	10	CH ₂ Cl ₂	300	70	4	89	91
9	10	THF	300	70	2	22	88
10	10	THF	300	70	4	19	84
11	10	Tolueno	300	70	2	30	91
12	10	Tolueno	300	70	4	53	90
13	10	CH ₃ CN	100	70	2	61	88
14	10	CH ₃ CN	100	70	4	70	85
15	10	CH ₂ Cl ₂	100	70	2	58	87
16	10	CH ₂ Cl ₂	100	70	4	40	87
17	10	THF	100	70	2	27	80
18	10	THF	100	70	4	21	80
19	10	Tolueno	100	70	2	78	91

20	10	Tolueno	100	70	4	40	88
21	10	CH ₃ CN	30	70	2	75	91
22	10	CH ₃ CN	30	70	4	77	89
23	5	CH ₂ Cl ₂	300	70	4	65	90
24	2.5	CH ₂ Cl ₂	300	70	4	36	88
25	5	CH ₃ CN	30	70	2	15	80
26	2.5	CH ₃ CN	30	70	2	15	85
27 ^d	10	CH ₂ Cl ₂	300	70	4	71	89
28 ^d	10	CH ₃ CN	30	70	2	77	92

^a Temperatura limite. ^b Rendimento isolado. ^c Determinado por CLAE utilizando-se coluna quiral Daicel Chiralcel OD[®], como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 99:1; fluxo de 0,5 mL/min; detector UV com comprimento de onda de 254 nm. ^d *rac*-1,3-difenil-2-propenil etil carbonato **6b** foi usado ao invés do acetato **6a**.

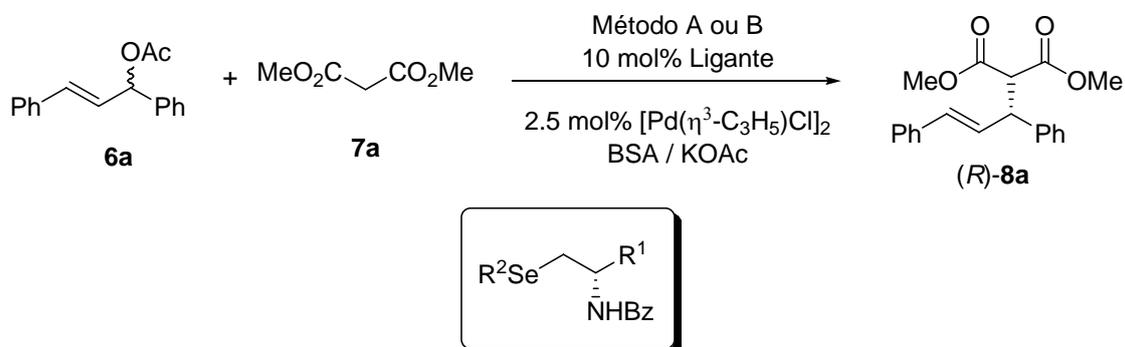
A partir do estudo realizado, pôde-se concluir que a temperatura apresentou um papel determinante na reação de substituição alílica acelerada por microondas, uma vez que sob altas temperaturas (100-150 °C) a reação mostrou-se bastante sensível, fornecendo o produto alquilado em baixos rendimentos e moderados excessos enantioméricos (Tabela 18, entradas 1 a 4). Quando a temperatura foi diminuída para 70 °C, a uma mesma potência (300 W), bons excessos enantioméricos foram obtidos, porém somente um leve acréscimo no rendimento foi observado (Tabela 18, entradas 5 e 6). A utilização de diclorometano como solvente forneceu, entretanto, o produto (*R*)-**8a** em um bom rendimento e 91% de excesso enantiomérico em apenas 4 minutos de reação (Tabela 18, entrada 8). Após este resultado bastante eficiente apresentado pelo ligante **2a** sob tais condições, a temperatura de 70 °C foi definida como ideal para os testes seguintes. A troca de solvente de diclorometano para THF ou tolueno a uma mesma potência, também forneceu o produto de alquilação em altos excessos enantioméricos, entretanto em rendimentos isolados bastante baixos (Tabela 18, entradas 9-12). Um decréscimo na potência para 100 W, na presença de diferentes solventes, também foi avaliado em nosso sistema catalítico reacional de 2 e 4 minutos. Sob

tais condições, os produtos de alquilação foram obtidos em rendimentos mais baixos, porém com o mesmo nível de enantiosseletividade (85 - 91%), como pode ser verificado nas entradas 13-20. Posteriormente, o sistema foi avaliado em uma baixa potência (30 W) e acetonitrila como solvente. Após um tempo reacional de 2 minutos, o produto alquilado desejado foi obtido em um bom rendimento e um excelente excesso enantiomérico (Tabela 18, entrada 21). Outros solventes também foram testados sob essa condição reacional, entretanto os produtos desejados foram obtidos em baixos rendimentos e excessos enantioméricos.

Assim, baseado nos resultados iniciais obtidos para a reação acelerada por microondas, decidimos avaliar o desempenho dos dois métodos que apresentaram os melhores resultados. Dessa forma, tanto o método A (diclorometano, 300 W, 70 °C, 4 minutos) quanto o método B (acetonitrila, 30 W, 70 °C, 2 minutos) foram testados em nosso sistema catalítico assimétrico na presença dos demais ligantes contendo selênio. Sob tais métodos, também testamos o desempenho do ligante **2a** em uma quantidade de 5 e 2.5 mol%. Os produtos alquilados foram obtidos em um bom nível de enantiosseletividade (80-90%), entretanto em rendimentos isolados bastante baixos (Tabela 18, entradas 23-26). A influência de um outro grupo de saída ligado ao grupamento alila também foi testado. Assim, a presença de um carbonato de etila ao invés de um acetato não influenciou no desempenho da reação em termos de enantiosseletividade, contudo os respectivos produtos alquilados foram obtidos em rendimentos levemente mais baixos (Tabela 18, entradas 27 e 28).

Com as condições reacionais otimizadas para a reação de substituição alílica catalisada por microondas, estendeu-se os estudos para as outras β -seleno amidas quirais, utilizando-se os métodos A e B, conforme descrito na Tabela 19.

Tabela 19. Alquilações alílicas assimétricas aceleradas por microondas na presença das β -seleno amidas



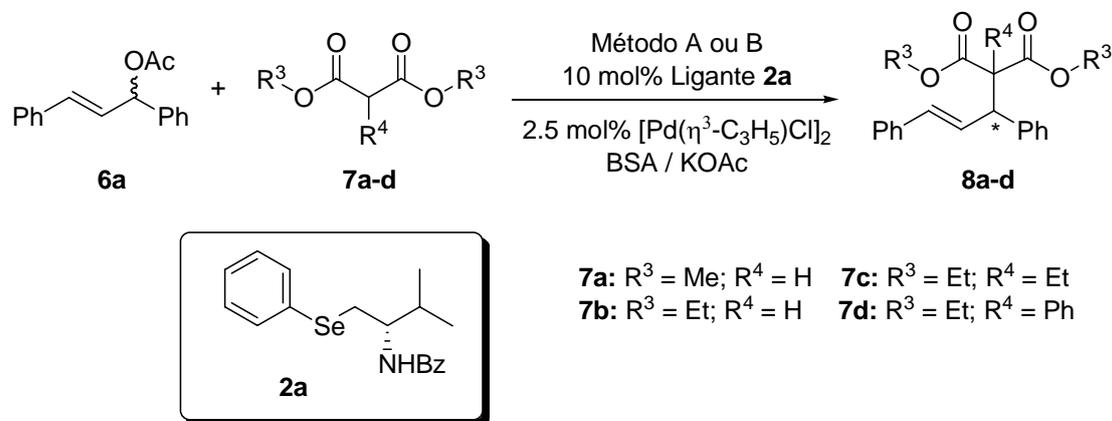
Entrada	R ¹	R ²	Método ^a	Rend. (%) ^b	ee (%) ^c
1	<i>i</i> -Pr	Ph	A	75	91
2	<i>i</i> -Pr	Ph	B	90	90
3	<i>i</i> -Pr	<i>p</i> -ClPh	A	93	93
4	<i>i</i> -Pr	<i>p</i> -ClPh	B	89	85
5	<i>i</i> -Pr	<i>p</i> -MeOPh	A	89	93
6	<i>i</i> -Pr	<i>p</i> -MeOPh	B	91	94
7	<i>i</i> -Pr	2,4,6-Me ₃ Ph	A	40	50
8	<i>i</i> -Pr	2,4,6-Me ₃ Ph	B	47	38
9	<i>i</i> -Pr	Bn	A	30	24
10	<i>i</i> -Pr	Bn	B	23	06
11	Bn	Ph	A	80	67
12	Bn	Ph	B	55	47
13	<i>i</i> -Bu	Ph	A	40	61
14	<i>i</i> -Bu	Ph	B	35	38

^a Método A: CH₂Cl₂, 300 W, 70 °C, 4 minutos. Método B: CH₃CN, 30 W, 70 °C, 2 minutos.

^b Rendimento isolado. ^c Determinado por CLAE utilizando-se coluna quiral Daicel Chiralcel OD[®], como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 99:1; fluxo de 0,5 mL/min; detector UV com comprimento de onda de 254 nm.

Como pode ser visto na Tabela 19, as β -seleno amidas forneceram resultados bastantes distintos, uma vez que os respectivos produtos de alquilação foram obtidos em uma ampla faixa de rendimentos e excessos enantioméricos. Somente os ligantes contendo grupamentos retiradores ($R^2 = p\text{-ClPh}$) e doadores de elétrons ($R^2 = p\text{-MeOPh}$) apresentaram resultados comparáveis ao ligante contendo $R^2 = \text{Ph}$. Para estes casos, os produtos foram obtidos em bons rendimentos e excessos enantioméricos, independentemente do método A ou B utilizado, mostrando que efeitos eletrônicos apresentam pouca influência na habilidade do selênio coordenar-se ao paládio em reações consideravelmente rápidas (Tabela 19, entradas 2-6). Em contrapartida, ligantes contendo grupamentos estericamente impedidos (R^2

Tabela 20. Alquilações alílicas assimétricas aceleradas por microondas na presença de dialquilmalonatos substituídos



Entrada	Malonato	Método ^a	Rend. (%) ^b	ee (%) ^{c,d}
1	7a	A	75	91
2	7a	B	89	90
3	7b	A	50	46
4	7b	B	70	44
5	7c	A	59	81
6	7c	B	55	69
7	7d	A	51	69
8	7d	B	57	85

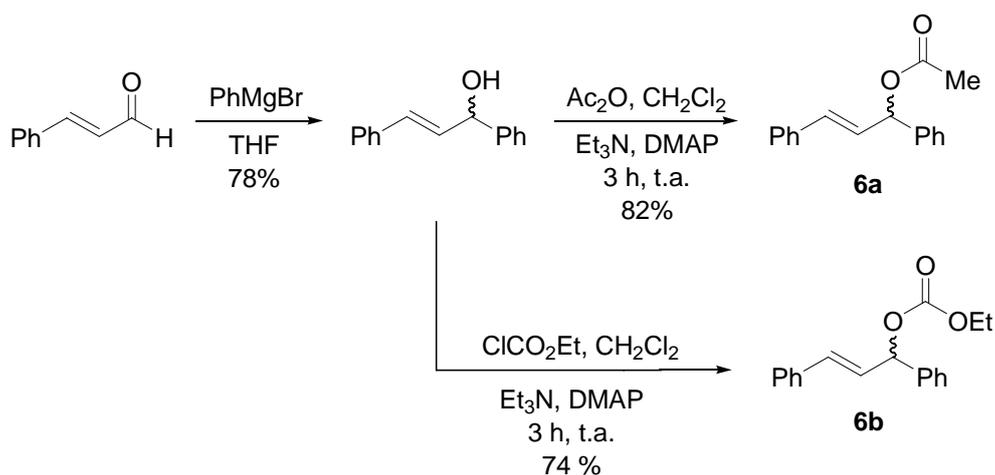
^a Método A: CH₂Cl₂, 300 W, 70 °C, 4 minutos. Método B: CH₃CN, 30 W, 70 °C, 2 minutos. ^b Rendimento isolado. ^c Determinado por CLAE quiral. ^d Para as entradas 1-4, o produto tem configuração *R*; para as entradas 5-8, a configuração do produto não foi determinada.

Como pode ser observado na Tabela 20, os respectivos produtos alquilados **8a-d** foram obtidos com rendimentos e excessos enantioméricos bastante variados. Quando os malonatos **7a** e **7b** (R⁴ = H) foram utilizados na reação alílica assimétrica, os respectivos produtos alquilados foram obtidos com uma grande diferença no excesso enantiomérico, independentemente do método utilizado (Tabela 20, entradas 1 a 4). Nestes casos, observou-se também, rendimentos mais baixos quando o método A foi empregado. Os

malonatos substituídos **7c** ($R^3 = Et$) e **7d** ($R^3 = Ph$), entretanto, fornecem os produtos alquilados essencialmente com os mesmos rendimentos porém em diferentes níveis de enantiosseleção (Tabela 20, entradas 5 a 8). Estes resultados demonstram que os métodos utilizados A ou B, na presença de diferentes malonatos, apresentam uma influência bastante significativa na formação dos produtos alquilados **8a-d**, fornecendo os mesmos em uma ampla faixa de rendimentos e excessos enantioméricos.

2.5 PREPARAÇÃO DOS MATERIAIS DE PARTIDA

Os substratos alílicos **6a** e **6b**⁸⁷ foram preparados conforme a rota sintética mostrada no Esquema 36.



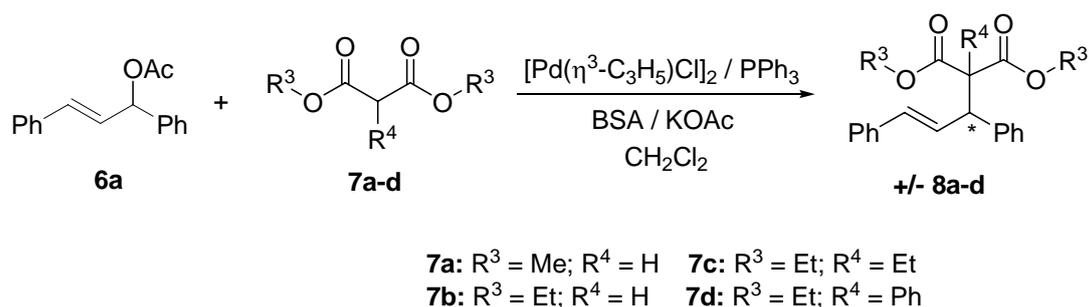
Esquema 36

A reação do cinamaldeído com brometo de fenilmagnésio, fornece o respectivo álcool alílico, o qual foi extraído e purificado por recristalização, utilizando acetato/hexano como solventes. O álcool alílico racêmico purificado se apresentou na forma de cristais, amarelo claro, com 78% de rendimento.

Na etapa seguinte, o álcool alílico foi tratado com trietilamina e DMAP em CH_2Cl_2 . À mistura resultante foi adicionada uma solução de anidrido acético em

⁸⁷ Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y.; Nishioka, E.; Miura, H.; Yanagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301.

CH₂Cl₂. O produto bruto foi purificado por destilação horizontal e forneceu o acetato alílico **6a** com 82% de rendimento. A preparação do carbonato alílico **6b** também utiliza o álcool alílico como substrato de partida e procede via utilização de cloroformiato de etila em um procedimento similar. O composto **6a** foi, então, convertido aos respectivos compostos racêmicos **8a-d**, por reação sob catálise de paládio, na presença de trifenilfosfina, de acordo com o Esquema 37.

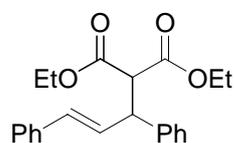


Esquema 37

Os dados espectrais de RMN ¹H e RMN ¹³C dos produtos alquilados **8a-d** podem ser observados na Tabela 21.

Tabela 21. Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos **8a-d**

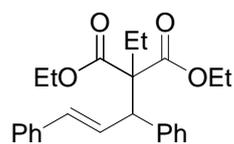
Composto	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz δ (ppm)	RMN ¹³ C (CDCl ₃), 100 MHz δ (ppm)
 8a	δ 7.32-7.17 (m, 10H), 6.47 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 15.7 Hz, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 10.7 Hz, J = 8.6 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.49 (s, 3H).	δ 168.08, 167.66, 140.08, 136.71, 131.73, 129.03, 128.58, 128.35, 127.75, 127.44, 127.03, 126.25, 57.51, 52.42, 52.25, 49.05.



8b

δ 7.29-7.17 (m, 10H), 6.47 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J = 16.0$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 10.7$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.15 (qua, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.96 (qua, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.91 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

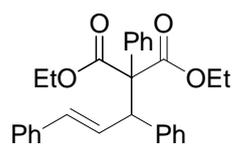
δ 167.74, 167.31, 140.28, 136.81, 131.62, 129.33, 128.54, 128.37, 127.93, 127.42, 126.99, 126.26, 61.44, 61.23, 57.73, 49.12, 14.03, 13.68.



8c

δ 7.31-7.11 (m, 10H), 6.82 (dd, $J = 16.0$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.20-4.06 (m, 5H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

δ 170.41, 170.13, 139.36, 137.29, 131.44, 129.87, 129.05, 128.14, 127.97, 126.89, 126.80, 125.99, 62.75, 60.70, 60.60, 53.21, 27.67, 13.78, 13.75, 9.10.



8d

δ 7.33-7.01 (m, 15H), 6.52 (dd, $J = 15.6$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.20-4.09 (m, 4H), 1.21-1.09 (m, 6H).

δ 169.53, 169.38, 139.36, 137.24, 135.49, 132.40, 130.03, 129.34, 128.98, 128.24, 127.41, 127.28, 127.10, 126.68, 126.11, 67.91, 61.31, 61.24, 55.21, 13.74, 13.66.

Considerações Finais e Conclusões

CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas generalizações frente às reações estudadas.

A atuação ao longo do curso de Doutorado deu-se, primordialmente, acerca de novos desenvolvimentos na química de compostos quirais de calcogênio. Uma das frentes de pesquisa esteve centrada no desenvolvimento de uma nova classe de compostos quirais contendo selênio, enxofre e telúrio que apresentassem potencial para atuarem como ligantes quirais em reações catalíticas assimétricas.

Dessa forma, foi sintetizada uma série de β -calcogeno amidas quirais mediante a reação de abertura de 2-oxazolininas por espécies nucleofílicas de calcogênio, permitindo uma rápida e fácil modificação da estrutura dos compostos de interesse em posições estratégicas e conferindo às mesmas um caráter altamente modular. Cabe salientar, que essa flexibilidade na introdução dos átomos de calcogênio, juntamente com a modificação de substituintes visando a preparação de pequenas bibliotecas de compostos é de fundamental importância para uma otimização sistemática da estrutura de novos ligantes quirais.

Através da reação de abertura de sistemas oxazolinínicos por espécies nucleofílicas de selênio, ainda foi possível atuar na síntese de alguns derivados da selenocisteína. Tais compostos foram preparados em bons rendimentos e em uma rota simples e eficiente, a qual não utiliza grupamentos protetores. Estas importantes características poderiam contribuir para uma síntese diferenciada destes derivados de selenoaminoácidos.

As β -calcogeno amidas, posteriormente, foram empregadas como ligantes quirais em reações de alquilações alílicas assimétricas catalisadas por paládio e os respectivos produtos de substituição alílica foram obtidos em excelentes rendimentos e com até 98% de excesso enantiomérico. Estudos detalhados da atividade catalítica dos ligantes foram realizados e observou-se

que os ligantes contendo selênio tiveram um desempenho superior quando relacionados com seus respectivos análogos de enxofre e telúrio.

As β -seleno amidas quirais também foram testadas na reação de alquilação alílica acelerada por microondas. Nestes casos, os produtos de alquilação também foram obtidos em bons rendimentos e excessos enantioméricos de até 94%. Observou-se, através desta técnica, uma redução considerável nos tempos reacionais de 24 horas para apenas alguns minutos, porém com uma leve perda na enantiosseletividade quando comparada com o método convencional.

Dado o sucesso obtido com as β -calcogeno amidas quirais na reação de alquilação alílica em particular, é pertinente considerar-se que as mesmas possuem um grande potencial para estudos futuros na área de catálise assimétrica, onde podem atuar em inúmeras outras reações enantiosseletivas, tais como, adições conjugadas em enonas cíclicas e acíclicas, reações de Heck assimétricas e substituições alílicas mediadas por outros metais, tais como, cobre, molibdênio e irídio, dentre outras.

Como última colocação, cabe ressaltar que o trabalho apresentado nesta tese resultou na produção de quatro artigos, submetidos em periódicos de nível internacional, sendo dois deles já publicados e os demais se encontram em fase de finalização.

Capítulo 3

Parte Experimental

3.1 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN ^{13}C DEPT-135, RMN 2D-COSY, RMN 2D-HMQC e RMN ^{77}Se foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz, (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H , CDCl_3 e DMSO d_6 (para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, m = multiplete, sl = singlete largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.1.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

Os excessos enantioméricos dos produtos de alquilação alílica foram determinados empregando-se cromatógrafo líquido de alta eficiência (CLAE), modelo: Shimadzu, SCL – 10 Avp e HP 1100, equipado com colunas de fases estacionárias quirais (Daicel Chiracel OD[®] and Daicel Chiralcel AD-H[®]) e detector de UV visível.

3.1.3 Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho Bruker BioApex 70e (Bruker Daltonics, Billerica, EUA) operando em modo ESI (Íon Electron Spray Ionization) no Leibniz Institute of Plant Biochemistry (Halle - Saale, Alemanha).

3.1.4 Ponto de Fusão

Os valores de ponto de fusão (P. F.) foram determinados em aparelho MQAPF-301, não aferido.

3.1.5 Espectroscopia no Infravermelho

Os espectros de absorção no infravermelho foram resgistrados na forma de filme líquido e pastilha de KBr, com filme de poliestireno de 0.05mm de espessura na absorção de 1601 cm^{-1} , utilizando Espectrômetro Nicolet, Magna 550, de janela espectral de $4000\text{ a }600\text{ cm}^{-1}$ (Departamento de Química e Física – UNISC).

3.1.6 Rota-evaporadores

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota-evaporador Heidolph VV 2000;
- Rota-evaporador - M Büchi HB -140;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand modelo RD 4, $4,3\text{ m}^3/\text{h}$.

3.1.7 Destilador Horizontal

O aparelho de destilação horizontal (Kugelrohrfen) Büchi GKR-50 foi empregado para purificação de alguns materiais de partida.

3.1.8 Polarímetro

As análises de rotação óptica para os compostos quirais foram realizadas em polarímetro Perkin Elmer 341, com lâmpada de sódio com precisão de 0,05 graus, em cubeta de 0.1 dm de comprimento. Os experimentos foram realizados

no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre.

3.1.9 Microondas

As reações em microondas foram realizadas utilizando-se um aparelho de microondas MicroWell 10 fabricado pela Personal Chemistry, Suécia, produzindo uma irradiação contínua de 2.45 GHz, com potência máxima de 300 W.

3.1.10 Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁸⁸ O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Clorobenzimidato de etila foi preparado de acordo com o procedimento descrito na literatura.⁸⁹ Os disselenetos,⁹⁰ dissulfetos⁹¹ e o ditelureto de difenila⁹² foram preparados de acordo com procedimentos descritos na literatura. O $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ ⁹³ também foi preparado de acordo com o procedimento descrito na literatura. TMSCl foi destilado antes de ser utilizado. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV₂₅₄ (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

⁸⁸ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.

⁸⁹ MacKenzie, C. A.; Schmidt, G. A.; Webb, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4990.

⁹⁰ (a) Paulmier, C. In *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, U. K., 1986. (b) Sharpless, K. B.; Young, M. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947.

⁹¹ Vogel, A. I. In *Química Orgânica* Vol. II, Ao Livro Técnico S/A, Rio de Janeiro, 1971.

⁹² Kohne, B.; Lohner, W.; Praefcke, K.; Jakobsen, H. J.; Villadsen, B. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *166*, 373.

⁹³ (a) Jenkins, J. M.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc.* **1966**, 770. (b) Mann, F. G.; Purdie, D. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1549.

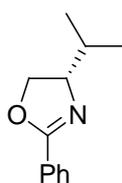
Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

3.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.2.1 Procedimento geral para a síntese das 2-oxazolinas quirais

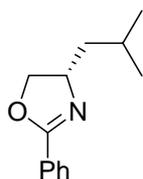
Em um balão de 2 bocas, munido de condensador de refluxo e atmosfera de argônio, adicionou-se K_2CO_3 (12 mmol), 1,2-dicloroetano (30 mL) e clorobenzimidato de etila (10 mmol). Em seguida, adicionou-se o respectivo aminoálcool⁷⁴ (10 mmol) e refluxou-se o sistema por 12 h. Então, adicionou-se uma solução saturada de NH_4Cl (20 mL) e extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com $MgSO_4$, filtradas e o solvente removido sob vácuo. Os produtos brutos foram purificados por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30).

(S)-4-isopropil-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (1a)¹⁶



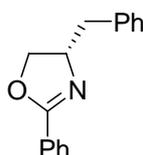
Rendimento: 86%; óleo incolor; $\alpha_D^{20} = -57^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); IV (filme) 2958, 1651, 1575, 1350; RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.96-7.94 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 3H), 4.41-4.37 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 163.12, 130.93, 128.08, 128.05, 127.87, 72.49, 69.91, 32.68, 18.74, 17.95.

(S)-4-isobutil-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (1b)



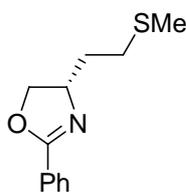
Rendimento: 79%; óleo incolor; $\alpha_D^{20} = -64^\circ$ (c = 1.0, CH₂Cl₂); IV (filme) 2956, 1650, 1274, 1054 ; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.95-7.92 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 3H), 4.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 3.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 1.83-1.80 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.39-1.36 (m, 1H), 0.99-0.96 (m, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 163.08, 130.98, 129.39, 128.24, 128.10, 72.96, 65.07, 45.51, 25.39, 22.76, 22.59.

(S)-4-benzil-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (1c)



Rendimento: 80%; óleo incolor; $\alpha_D^{20} = -28^\circ$ (c = 1.0, CH₂Cl₂); IV (filme) 2894, 1650, 1483, 1445, 1350, 1054, 1016; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.96-7.93 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.28-7.19 (m, 5H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 13.6 Hz, J = 5.2 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 13.6 Hz, J = 8.8 Hz, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 163.83, 137.90, 131.20, 129.41, 129.15, 128.95, 128.43, 128.19, 128.16, 71.74, 67.70, 41.74.

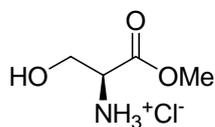
(S)-4-(2-(metiltio)etil)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (1d)⁹⁴



Rendimento: 73%; óleo incolor; $\alpha_D^{20} = -72^\circ$ (c = 1.0, CH₂Cl₂); IV (filme) 3040, 2900, 1640, 1595, 1570, 1440, 1350, 1080, 1020; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.95-7.92 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 3H), 4.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 4.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 163.62, 131.18, 128.17, 128.14, 127.65, 72.26, 65.67, 35.37, 30.61, 15.45.

⁹⁴ Dehmlow, E. V.; Westerheide, R. *Synthesis* **1992**, 947.

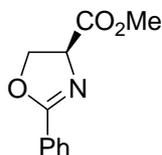
3.2.2 Cloridrato do éster metílico da L-serina



Em balão de uma boca, munido de agitação magnética, contendo MeOH seco (75 mL) adicionou-se, lentamente a 0 °C, cloreto de tionila (100 mmol). Em seguida, adicionou-se a L-serina (100 mmol) de uma só vez. Após total dissolução do aminoácido, parou-se a agitação e deixou-se repousar por 8 h. Evaporou-se o solvente, recristalizou-se o produto com uma mistura de MeOH/éter etílico e lavou-se os cristais obtidos com éter etílico.

Rendimento 98 %; sólido branco; $\alpha_D^{20} = +3,4^\circ$ ($c = 4$, CH₃OH); IV (KBr) 3357, 2996, 1745; RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8.56 (s, 3H), 5.62 (s, 1H), 4.06 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H); 3.82 (sl, 2H), 3.73 (s, 3H); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 168.36, 59.34, 54.30, 52.63.

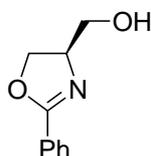
3.2.3 (S)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-carboxilato de metila (1e)^{13f}



Em um balão de 2 bocas, munido de condensador de refluxo e atmosfera de argônio, suspendeu-se o éster metílico da L-serina (10 mmol) em diclorometano seco (30 mL). Adicionou-se Et₃N (20 mmol). Após total dissolução do éster, adicionou-se o cloro benzimidato de etila (10 mmol) e refluxou-se o sistema por 12 h. Então, lavou-se o extrato com NaHCO₃ saturado (2 x 50 mL) e após extraiu-se a fase aquosa com CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO₄, filtradas e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (60:40).

Rendimento 85%; óleo incolor; $\alpha_D^{20} = +111^\circ$ ($c = 0.72$, CH₂Cl₂); IV (filme) 2956, 1741, 1641, 1450; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.99-7.97 (m, 2H), 7.51-7.38 (m, 3H), 4.94 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 171.48, 166.15, 131.73, 128.46, 128.22, 126.83, 69.43, 68.49, 52.54.

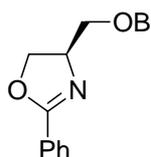
3.2.4 (*R*)-(2-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol (**1f**)^{13f}



Em um balão de 2 bocas, munido de condensador de refluxo e atmosfera de argônio, adicionou-se hidreto de sódio e boro (20 mmol) a uma solução do éster oxazolinico **1e** (5 mmol) em etanol seco (20 mL), a 0 °C. A mistura reacional foi agitada por 12 h sob refluxo e após transcorrido esse tempo, resfriada à temperatura ambiente, diluída com CH₂Cl₂ (30 mL) e lavada com solução aquosa saturada de NH₄Cl (20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O álcool oxazolinico **1f** foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (50:50).

Rendimento 87 %; sólido branco; $\alpha_D^{20} = + 18^\circ$ ($c = 0.5$, CH₂Cl₂); IV (KBr) 3302, 2934, 1649, 1455; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.81-7.79 (m, 2H), 7.43-7.26 (m, 3H), 4.44-4.30 (m, 3H), 3.93 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.89 (s, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 165.45, 131.38, 128.24, 128.14, 126.95, 69.17, 68.00, 63.60.

3.2.5 (*R*)-4-(benziloximetil)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (**1g**)



Em balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se hidreto de sódio (3.3 mmol) a uma solução do álcool oxazolinico **1f** (3 mmol) em tetraidrofurano seco (10 mL), a 0 °C. Em seguida, adicionou-se brometo de benzila (3.3 mmol) à mistura reacional, a qual foi mantida sob agitação por 12 h a temperatura ambiente. Após este tempo, adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl e extraiu-se a fase aquosa com CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO₄, filtradas e o solvente removido sob vácuo. O éter oxazolinico **1g** foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20).

Rendimento: 78%; óleo amarelo; $\alpha_D^{20} = + 15^\circ$ ($c = 0.5$, CH₂Cl₂); IV (filme) 2898, 2851, 1645, 1455, 1355, 1102, 1054; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.95-

7.93 (m, 2H), 7.44-7.24 (m, 8H), 4.56 (s, 2H), 4.50-4.43 (m, 2H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 164.82, 137.99, 131.30, 128.66, 128.31, 128.55, 128.20, 127.66, 127.61, 73.38, 72.16, 70.68, 66.41.

3.2.6 (R)-4-(etoximetil)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (1h)

O éter oxazolínico **1h** foi preparado de uma maneira similar ao procedimento anterior, porém utilizou-se brometo de etila (3.3 mmol) ao invés de brometo de benzila.

Rendimento: 82 %; óleo amarelo; $\alpha_{\text{D}}^{20} = + 22^\circ$ ($c = 0.5$, CH_2Cl_2); IV (filme) 2894, 2865, 1645, 1355, 1112, 1054; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.96-7.94 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 3H), 4.46-4.44 (m, 2H), 4.29-4.27 (m, 1H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.44-3.40 (m, 1H), 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 164.62, 131.97, 128.15, 128.08, 127.56, 72.55, 70.66, 66.71, 66.33, 14.90.

3.2.7 (S)-2-(4-tert-butilfenil)-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol (1i)

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se carbonato de potássio (5.5 mmol), a uma solução de L-valinol (5 mmol) em diclorometano (15 mL), a temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se cloreto de *p*-tert butil benzoila (5.5 mmol) à mistura reacional, a qual foi mantida sob agitação por 12 h a temperatura ambiente. Após este tempo, adicionou-se uma solução saturada de NH_4Cl e extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). As fases orgânicas

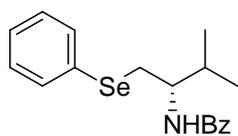
Posteriormente, adicionou-se uma solução saturada de NH_4Cl e extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO_4 , filtradas e o solvente removido sob vácuo. A oxazolina **1i** foi purificada por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20).

Rendimento: 78%; óleo incolor; $\alpha_D^{20} = -49^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.42-7.40 (m, 2H), 4.36-4.35 (m, 1H), 4.11-4.10 (m, 2H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 163.29, 154.51, 128.02, 127.01, 125.15, 72.47, 69.83, 34.85, 32.73, 31.13, 18.84, 17.93.

3.2.8 Procedimento geral para a síntese das β -calcogeno amidas quirais

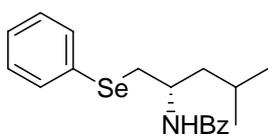
Em um balão de 2 bocas, munido de condensador de refluxo e sob atmosfera de argônio, adicionou-se TMSCl (1 mmol), previamente destilado, a uma solução contendo a correspondente oxazolina (1 mmol) e tetraidrofurano seco (4 mL). A mistura foi agitada por 30 minutos. O ânion calcogenolato foi gerado em um segundo balão, pela reação do correspondente dicalcogeneto (0.6 mmol) com NaBH_4 (1.5 mmol) em uma mistura de tetraidrofurano (1.5 mL) e etanol (0.5 mL). Essa mistura foi então transferida via canula para o frasco contendo a oxazolina. A solução resultante foi mantida sob refluxo por 24 h. Após este tempo, adicionou-se uma solução saturada de NH_4Cl e extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO_4 , filtradas e o solvente removido sob vácuo. Os respectivos produtos puros foram obtidos por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura apropriada de hexano/acetato de etila.

(S)-N-(3-metil-1-(fenilselanil)butan-2-il)benzamida (2a)



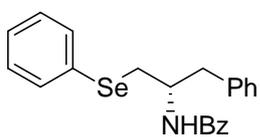
Rendimento 93%; sólido branco; P.F.: 101-103 °C; $[\alpha]_D^{20} = +210^\circ$ (c = 1.0, CH₂Cl₂); IV (KBr) 3313, 2965, 1633, 1533, 1470, 1178, 733, 693; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.60-7.35 (m, 7H), 7.25-7.19 (m, 3H), 6.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.25-3.23 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 1H), 0.98-0.96 (m, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 167.04, 134.58, 132.73, 131.17, 129.98, 129.11, 128.32, 126.99, 126.77, 54.74, 31.73, 31.69, 19.33, 18.50; RMN ⁷⁷Se (CDCl₃, 76 MHz) δ 251.54; HRMS-ESI *m/z* calculada para C₁₈H₂₁NOSe + Na⁺ 370.0680, encontrada 370.0677.

(S)-N-(4-metil-1-(fenilselanil)pentan-2-il)benzamida (2b)



Rendimento 82%; sólido branco; P.F.: 99-101 °C; $[\alpha]_D^{20} = +65^\circ$ (c = 1.0, CH₂Cl₂); IV (KBr) 3293, 2960, 1628, 1552, 1470, 1178, 732, 696; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58-7.17 (m, 10H), 6.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.27 (dd, *J* = 12.6 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1H), 1.65-1.46 (m, 3H), 0.92-0.89 (m, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 166.78, 134.51, 132.61, 131.28, 130.09, 129.20, 128.39, 127.00, 126.79, 47.63, 43.66, 34.33, 25.07, 22.80, 22.33; HRMS-ESI *m/z* calculada para C₁₉H₂₃NOSe + Na⁺ 384.0837, encontrada 384.0837.

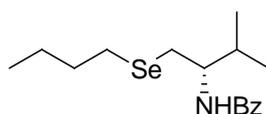
(S)-N-(3-fenil-1-(fenilselanil)propan-2-il)benzamida (2c)



Rendimento 84%; sólido branco; P.F.: 148.5-150.5 °C; $[\alpha]_D^{20} = +52^\circ$ (c = 1.0, CH₂Cl₂); IV (KBr) 3313, 2919, 1641, 1536, 1475, 1203, 737, 691; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.53-7.19 (m, 15H), 6.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 3.24-2.97 (m, 4H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 168.80, 137.34, 134.39, 132.76, 131.40, 129.74, 129.41, 129.11, 128.65, 128.45, 127.22, 126.78, 126.74, 50.83, 39.17, 32.12;

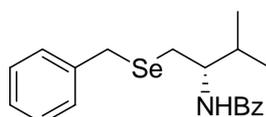
HRMS-ESI m/z calculada para $C_{22}H_{21}NOSe + Na^+$ 418.0680, encontrada 418.0677.

(S)-N-(1-(butilselanil)-3-metilbutan-2-il)benzamida (2d)



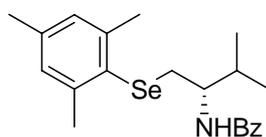
Rendimento 27%; óleo amarelo; $[\alpha]_D^{20} = + 118^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); IV (filme) 3298, 2960, 1634, 1541, 1178, 701; RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.79-7.77 (m, 2H), 7.51-7.41 (m, 3H), 6.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 2.95 (dd, $J = 12.6$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 12.6$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.65 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.36 (sex, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.01-0.98 (m, 6H), 0.86 (t, $J = 7.4$, 3H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 167.06, 134.87, 131.37, 128.57, 126.85, 54.20, 32.70, 31.67, 27.77, 24.86, 22.90, 19.56, 18.53, 13.48; HRMS-ESI m/z calculada para $C_{16}H_{25}NOSe + H^+$ 328.1179, encontrada 328.1178.

(S)-N-(1-(benzilselanil)-3-metilbutan-2-il)benzamida (2e)



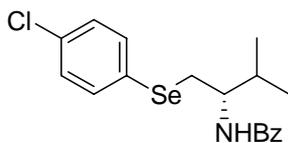
Rendimento 71%; sólido branco; P.F.: 108-110 °C; $[\alpha]_D^{20} = + 215^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); IV (KBr) 3298, 2965, 1639, 1526, 1178, 731, 691; RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.73-7.71 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.27-7.14 (m, 5H), 6.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 167.15, 139.05, 134.88, 131.37, 129.01, 128.85, 128.57, 126.90, 126.81, 53.88, 32.00, 27.79, 27.66, 19.48, 18.47; HRMS-ESI m/z calculada para $C_{19}H_{23}NOSe + Na^+$ 384.0842, encontrada 384.0824.

(S)-N-(1-(mesitilselanyl)-3-metilbutan-2-il)benzamida (2f)



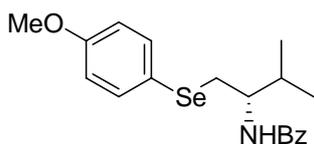
Rendimento 79%; sólido branco; P.F.: 147-149 °C; $[\alpha]_D^{20} = +137^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); IV (KBr) 3298, 2965, 1634, 1536, 1178, 850, 701, 548; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.62-7.36 (m, 5H), 6.86 (s, 2H), 6.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.01 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.50 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 166.97, 142.62, 138.16, 134.64, 131.27, 128.69, 128.40, 127.43, 126.77, 55.26, 31.95, 31.26, 24.36, 20.86, 19.29, 18.74; HRMS-ESI m/z calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NOSe} + \text{Na}^+$ 412.1150, encontrada 412.1144.

(S)-N-(1-(4-clorofenilselanyl)-3-metilbutan-2-il)benzamida (2g)



Rendimento 82%; sólido branco; P.F.: 122-124 °C; $[\alpha]_D^{20} = +189^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); IV (KBr) 3298, 2955, 1628, 1546, 1470, 1091, 691; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.61-7.59 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 5H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.21 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 167.08, 134.48, 134.21, 133.35, 131.37, 129.27, 128.43, 128.11, 126.72, 54.77, 32.07, 31.65, 19.41, 18.42; HRMS-ESI m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClNOSe} + \text{H}^+$ 382.0476, encontrada 382.0479.

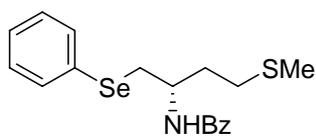
(S)-N-(1-(4-metoxifenilselanyl)-3-metilbutan-2-il)benzamida (2h)



Rendimento 84%; sólido branco; P.F.: 100-102 °C; $[\alpha]_D^{20} = +99^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); IV (KBr) 3308, 2965, 1633, 1551, 1249, 1183, 696; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.61-7.59 (m, 2H), 7.48-7.36 (m, 5H), 6.75-6.73 (m, 2H), 6.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.14 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.06-1.99 (m,

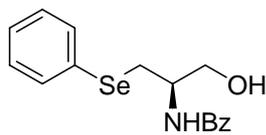
1H), 0.97-0.93 (m, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 167.01, 159.42, 135.61, 134.73, 131.27, 128.41, 126.81, 119.70, 114.97, 55.18, 54.92, 32.80, 31.74, 19.36, 18.59; HRMS-ESI *m/z* calculada para C₁₉H₂₃NO₂Se + Na⁺ 400.0786, encontrada 400.0777.

(S)-N-(4-(metiltio)-1-(fenilselanil)butan-2-il)benzamida (2i)



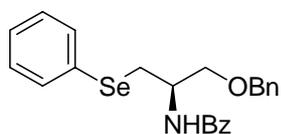
Rendimento 72%; sólido amarelo; P.F.: 93-95 °C; $[\alpha]_D^{20} = + 64^\circ$ (c = 1.0, CH₂Cl₂); IV (KBr) 3278, 2955, 1623, 1526, 1480, 1178, 732, 696; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.59-7.20 (m, 10H), 6.42 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 2H), 2.53 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.03-1.93 (m, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 166.92, 134.22, 132.72, 131.43, 129.74, 129.31, 128.43, 127.20, 126.83, 49.28, 33.58, 33.25, 30.65, 15.54; HRMS-ESI *m/z* calculada para C₁₈H₂₁NOSSe + Na⁺ 402.0401, encontrada 402.0405.

(R)-N-(1-hidróxi-3-(fenilselanil)propan-2-il)benzamida (2j)



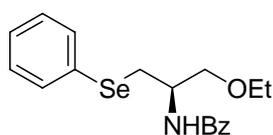
Rendimento 90%; sólido amarelo; P.F.: 80-82 °C; $[\alpha]_D^{20} = - 30^\circ$ (c = 1.0, CH₂Cl₂); IV (KBr) 3308, 2960, 1639, 1531, 1480, 1070, 732, 691; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.63-7.24 (m, 10H), 6.66 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.90 (dd, *J* = 11.2 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 11.2 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.31-3.21 (m, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 167.74, 133.96, 132.71, 131.67, 129.43, 129.37, 128.52, 127.38, 126.97, 64.29, 51.86, 29.01; HRMS-ESI *m/z* calculada para C₁₆H₁₇NO₂Se + Na⁺ 358.0316, encontrada 358.0311.

(R)-N-(3-(benziloxi)-1-(fenilselanil)propan-2-il)benzamida (2k)



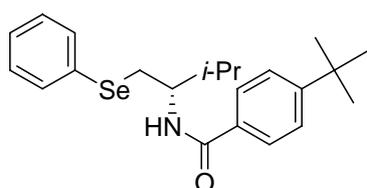
Rendimento 78%; sólido branco; P.F.: 77-79 °C; $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$ (c = 1.0, CH₂Cl₂); IV (KBr) 3308, 3062, 2847, 1634, 1526, 1480, 1116, 727, 691; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.64-7.22 (m, 15H), 6.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.50-4.48 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.82 (dd, *J* = 9.4 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 9.4 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 166.76, 137.90, 134.29, 132.30, 131.46, 129.97, 129.23, 128.46, 128.45, 127.82, 127.71, 126.96, 126.91, 73.23, 70.03, 49.54, 29.47; HRMS-ESI *m/z* calculada para C₂₃H₂₃NO₂Se + Na⁺ 448.0791, encontrada 448.0798.

(R)-N-(3-etóxi-1-(fenilselanil)propan-2-il)benzamida (2l)



Rendimento 87%; sólido branco; P.F.: 53-55 °C; $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$ (c = 1.0, CH₂Cl₂); IV (KBr) 3303, 2986, 2868, 1639, 1541, 1480, 1126, 737, 691; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.68-7.23 (m, 10H), 6.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.48-4.46 (m, 1H), 3.74 (dd, *J* = 9.4 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 9.4 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.44-3.33 (m, 3H), 3.22-3.20 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 166.77, 134.41, 132.22, 131.46, 130.08, 129.20, 128.49, 126.93, 126.91, 70.11, 66.64, 49.56, 29.09, 15.05; HRMS-ESI *m/z* calculada para C₁₈H₂₁NO₂Se + Na⁺ 386.0635, encontrada 386.0620.

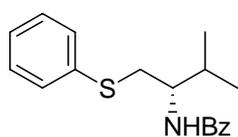
(S)-4-tert-butil-N-(3-metil-1-(fenilselanil)butan-2-il)benzamida (2m)



Rendimento 87%; sólido branco; P.F.: 126-128 °C; $[\alpha]_D^{20} = +68^\circ$ (c = 1.0, CH₂Cl₂); IV (KBr) 3318, 3067, 2960, 1628, 1535, 850, 737; RMN ¹H (CDCl₃, 400

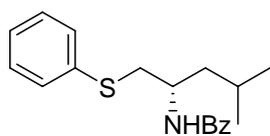
MHz) δ 7.57-7.50 (m, 4H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 3H), 6.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.26-3.21 (m, 2H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 0.97-0.95 (m, 6H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 166.97, 154.76, 132.83, 131.78, 130.06, 129.16, 127.03, 126.66, 125.33, 54.59, 34.82, 31.97, 31.73, 31.12, 19.41, 18.50; HRMS-ESI m/z calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NOSe} + \text{Na}^+$ 426.1306, encontrada 426.1301.

(S)-N-(3-metil-1-(feniltio)butan-2-il)benzamida (3a)



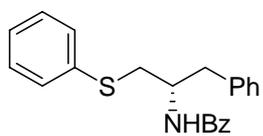
Rendimento 83%; sólido branco; P.F.: 114-116 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +45^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.45-7.34 (m, 5 H), 7.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.15-7.14 (m, 1H), 6.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.23-3.21 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 0.98 (d, $J = 3.6$ Hz, 3 H), 0.97 (d, $J = 3.6$ Hz, 3 H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 167.21, 136.15, 134.63, 131.28, 129.72, 129.02, 128.40, 126.80, 126.30, 54.47, 36.99, 30.79, 19.38, 18.41; HRMS-ESI m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NOS} + \text{Na}^+$ 322.1247, encontrada 322.1248.

(S)-N-(4-metil-1-(feniltio)pentan-2-il)benzamida (3b)



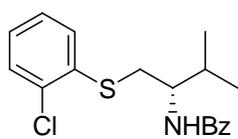
Rendimento 74%; sólido branco; P.F.: 108-110 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); IV (KBr) 3287, 2960, 1623, 1546, 1311, 1024, 737, 702; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.45-7.33 (m, 5H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.50-4.48 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 3H), 0.93-0.90 (m, 6H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 166.93, 136.26, 134.52, 131.32, 129.55, 129.03, 128.40, 126.80, 126.23, 47.67, 42.78, 39.28, 25.06, 22.89, 22.23; HRMS-ESI m/z calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NOS} + \text{Na}^+$ 336.1392, encontrada 336.1389.

(S)-N-(1-fenil-3-(feniltio)propan-2-il)benzamida (3c)



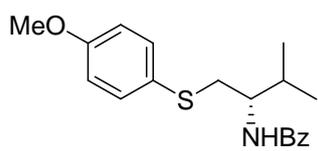
Rendimento 70%; sólido branco; P.F.: 151-153 °C; $[\alpha]_D^{20} = + 26^\circ$ (c = 1.0, CH₂Cl₂); IV (KBr) 3318, 2919, 1639, 1536, 1203, 1024, 737, 691; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40-7.16 (m, 13H), 6.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.61-4.58 (m, 1H), 3.19-3.05 (m, 4H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 166.22, 137.18, 135.68, 134.27, 131.45, 129.57, 129.40, 129.17, 128.80, 128.64, 128.45, 126.76, 126.41, 50.51, 38.83, 36.94; HRMS-ESI *m/z* calculada para C₂₂H₂₁NOS + Na⁺ 370.1236, encontrada 370.1234.

(S)-N-(1-(2-clorofeniltio)-3-metilbutan-2-il)benzamida (3d)



Rendimento 68%; sólido branco; P.F.: 116-118 °C; $[\alpha]_D^{20} = + 49^\circ$ (c = 0.5, CH₂Cl₂); IV (KBr) 3298, 2955, 1634, 1521, 1454, 1029, 743; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.74 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.54-7.44 (m, 4H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.36-3.27 (m, 2H), 3.24-3.15 (m, 1H), 1.00-0.96 (m, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 167.30, 135.15, 134.51, 131.47, 129.96, 129.75, 128.53, 127.36, 127.15, 126.84, 54.08, 35.86, 30.55, 19.54, 18.42; HRMS-ESI *m/z* calculada para C₁₈H₂₀NOCIS + Na⁺ 356.0846, encontrada 356.0844.

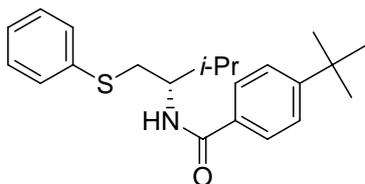
(S)-N-(1-(4-metoxifeniltio)-3-metilbutan-2-il)benzamida (3e)



Rendimento 76%; sólido branco; P.F.: 95-97 °C; $[\alpha]_D^{20} = + 77^\circ$ (c = 0.5, CH₂Cl₂); IV (KBr) 3318, 2960, 1639, 1531, 1495, 1024, 702; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.64 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.47-7.35 (m, 5H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.12-3.10 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H), 0.96-0.88 (m, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 167.12, 159.08, 134.73,

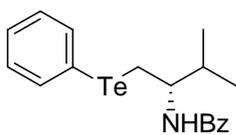
133.48, 131.23, 128.37, 126.79, 126.18, 114.74, 55.19, 54.68, 38.92, 30.84, 19.29, 18.42; HRMS-ESI m/z calculada para $C_{19}H_{23}NO_2S + Na^+$ 352.1341, encontrada 352.1340.

(S)-4-tert-butil-N-(3-metil-1-(feniltio)butan-2-il)benzamida (3f)



Rendimento 75%; sólido branco; P.F.: 119-121 °C; $[\alpha]_D^{20} = +62^\circ$ ($c = 0.5$, CH_2Cl_2); IV (KBr) 3318, 3072, 2960, 1628, 1546, 850, 737; RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.60-7.55 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 4H), 7.25-7.18 (m, 3H), 6.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 2H), 2.08-2.07 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 0.99-0.95 (m, 6H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 167.11, 154.86, 132.86, 131.82, 129.77, 129.20, 126.68, 126.32, 125.40, 54.30, 37.16, 34.86, 31.14, 30.80, 19.45, 18.39; HRMS-ESI m/z calculada para $C_{22}H_{29}NOS + Na^+$ 378.1862, encontrada 378.1859.

(S)-N-(3-metil-1-(feniltelânil)butan-2-il)benzamida (4)

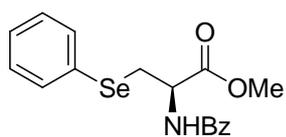


Rendimento 52%; sólido amarelo; P.F.: 79-81 °C; $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); IV (KBr) 3329, 2955, 1643, 1547, 1178, 732, 691; RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.72-7.70 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.45-7.11 (m, 6H), 6.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.26 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 166.95, 138.45, 134.61, 131.26, 129.28, 128.42, 127.77, 126.81, 111.17, 55.12, 33.33, 19.39, 18.54, 14.55; HRMS-ESI m/z calculada para $C_{18}H_{21}NOTe + Na^+$ 420.0577, encontrada 420.0565.

3.2.9 Procedimento geral para a síntese dos derivados da selenocisteína

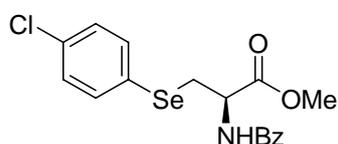
Em um balão de 2 bocas, munido de condensador de refluxo e sob atmosfera de argônio, adicionou-se $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 mmol) a uma solução contendo o éster oxazolinico **1e** (1 mmol) e tetraidrofurano seco (4 mL). A mistura foi agitada por 30 minutos. O ânion selenolato foi gerado em um segundo balão, pela reação do correspondente disseleneto (0.6 mmol) com NaBH_4 (1.5 mmol) em uma mistura de tetraidrofurano (1.5 mL) e etanol (0.5 mL). Essa mistura foi então transferida via canula para o frasco contendo o éster oxazolinico **1e**. A solução resultante foi mantida sob refluxo por 24 h. Após este tempo, adicionou-se uma solução saturada de NH_4Cl e extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO_4 , filtradas e o solvente removido sob vácuo. Os respectivos produtos puros foram obtidos por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura apropriada de hexano/acetato de etila.

(R)-metil 2-benzamido-3-(fenilselanil)propanoato (5a)



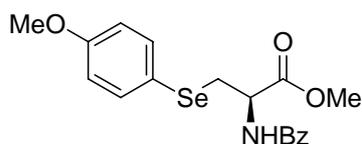
Rendimento 87%; sólido branco; P.F.: 74-76 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +35^\circ$ (c = 1.0, CH_2Cl_2); IV (KBr) 3359, 3073, 2960, 1741, 1649, 1516, 1208, 1162, 742, 681; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.61-7.19 (m, 10H), 6.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.19-5.14 (m, 1H), 3.55-3.51 (m, 4H), 3.42 (dd, $J = 13.6$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.76, 166.70, 133.38, 133.21, 131.27, 129.15, 128.58, 128.34, 127.47, 126.95, 52.68, 52.37, 29.80; RMN ^{77}Se (CDCl_3 , 76 MHz) δ 268.53; HRMS-ESI m/z calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Se} + \text{Na}^+$ 386.0265, encontrada 386.0261.

(R)-metil 2-benzamido-3-(4-clorofenilselanil)propanoate (5b)



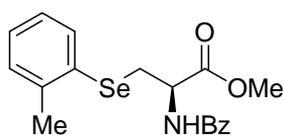
Rendimento 82%; sólido branco; P.F.: 85-87 °C; $[\alpha]_D^{20} = +30^\circ$ (c = 1.0, CH₂Cl₂); IV (KBr) 3344, 3067, 2944, 1736, 1644, 1516, 1224, 1091, 809; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.50-7.41 (m, 5H), 7.17-7.15 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.20-5.16 (m, 1H), 3.62 (s, 3 H), 3.57 (dd, *J* = 13.4 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 13.4 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.77, 166.69, 134.95, 133.90, 133.26, 131.89, 129.33, 128.49, 126.90, 126.82, 52.85, 52.59, 30.12; HRMS-ESI *m/z* calculada para C₁₇H₁₆ClNO₃Se + Na⁺ 419.9876, encontrada 419.9867.

(R)-metil 2-benzamido-3-(4-metoxifenilselanil)propanoate (5c)



Rendimento 78%; sólido branco; P.F.: 79-81 °C; $[\alpha]_D^{20} = +38^\circ$ (c = 1.0, CH₂Cl₂); IV (KBr) 3327, 2951, 1736, 1641, 1521; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.64-7.62 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.45-7.40 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.78-6.76 (m, 2H), 5.19-5.16 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.48 (dd, *J* = 13.3 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 13.3 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.85, 166.60, 159.53, 136.06, 131.63, 128.29, 128.23, 126.93, 118.32, 114.83, 55.08, 52.82, 52.39, 30.54; HRMS-ESI *m/z* calculada para C₁₈H₁₉NO₄Se + Na⁺ 416.0379, encontrada 416.0374.

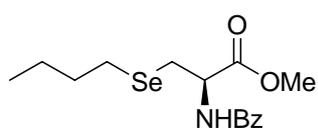
(R)-metil 2-benzamido-3-(o-tolilselanil)propanoate (5d)



Rendimento 75%; sólido branco; P.F.: 78-80 °C; $[\alpha]_D^{20} = +35^\circ$ (c = 1.0, CH₂Cl₂); IV (KBr) 3303, 2949, 1751, 1639, 1531; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.61-7.47 (m, 4H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 3H), 6.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.52 (dd, *J* = 13.2 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 13.2 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.44 (s,

3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.81, 166.71, 140.31, 133.66, 133.36, 131.66, 130.10, 129.36, 128.34, 127.68, 126.94, 126.59, 52.72, 52.39, 28.77, 26.56; HRMS-ESI m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Se} + \text{Na}^+$ 400.0429, encontrada 400.0425.

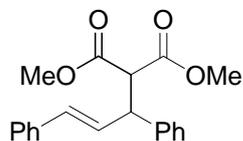
(R)-metil 2-benzamido-3-(butilselanyl)propanoate (5e)



Rendimento 72%; sólido branco; P.F.: 54-56 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); IV (KBr) 3334, 2955, 1741, 1634, 1521; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.54-7.43 (m, 3H), 7.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.11-5.07 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.58 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.60 (qui, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.35 (sex, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171.44, 166.85, 133.64, 131.85, 128.60, 127.07, 52.66, 52.36, 32.48, 25.75, 24.79, 22.82, 13.44; HRMS-ESI m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Se} + \text{Na}^+$ 366.0586, encontrada 366.0584.

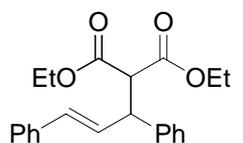
3.2.10 Procedimento geral para as alquilações alílicas assimétricas

Uma solução de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (2.5 mol%) e do catalisador quiral (5 mol%) em CH_2Cl_2 (1,5 mL) foi agitada por 30 min sob atmosfera de argônio. Adicionou-se, então, uma solução do acetato alílico **6a** (0.5 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL), seguido do dialquil malonato **7a-d** (1.5 mmol), *N,O*-bis(trimetilsilil)-acetamida (BSA) (1.5 mmol) e KOAc (catalítico). A mistura reacional foi agitada por 24 horas à temperatura ambiente. Após este tempo, adicionou-se uma solução saturada de NH_4Cl e extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO_4 , filtradas e o solvente removido sob vácuo. Os produtos alquilados foram obtidos por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura apropriada de hexano/acetato de etila (90:10).

(E)-dimetil 2-(1,3-difenilalil)malonato (8a)

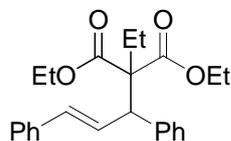
A mistura racêmica do produto alquilado **8a** foi determinada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) utilizando-se coluna quiral Daicel Chiralcel OD[®], como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 99:1; fluxo de 0.5 mL/min; detector UV com comprimento de onda de 254 nm.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.32-7.17 (m, 10H), 6.47 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 15.7 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 10.7 Hz, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.49 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 168.08, 167.66, 140.08, 136.71, 131.73, 129.03, 128.58, 128.35, 127.75, 127.44, 127.03, 126.25, 57.51, 52.42, 52.25, 49.05.

(E)-dietil 2-(1,3-difenilalil)malonato (8b)

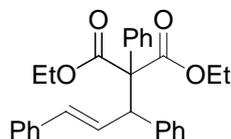
A mistura racêmica do produto alquilado **8b** foi determinada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) utilizando-se coluna quiral Daicel Chiralcel AD-H[®], como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 50:50; fluxo de 0.5 mL/min; detector UV com comprimento de onda de 254 nm.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.29-7.17 (m, 10H), 6.47 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 16.0 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 10.7 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.15 (qua, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.96 (qua, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 167.74, 167.31, 140.28, 136.81, 131.62, 129.33, 128.54, 128.37, 127.93, 127.42, 126.99, 126.26, 61.44, 61.23, 57.73, 49.12, 14.03, 13.68.

(E)-dietil 2-(1,3-difenilalil)-2-etilmalonato (8c)

A mistura racêmica do produto alquilado **8c** foi determinada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) utilizando-se coluna quiral Daicel Chiralcel AD-H[®], como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 50:50; fluxo de 0.5 mL/min; detector UV com comprimento de onda de 254 nm.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31-7.11 (m, 10H), 6.82 (dd, *J* = 16.0 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.20-4.06 (m, 5H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.41, 170.13, 139.36, 137.29, 131.44, 129.87, 129.05, 128.14, 127.97, 126.89, 126.80, 125.99, 62.75, 60.70, 60.60, 53.21, 27.67, 13.78, 13.75, 9.10.

(E)-dietil 2-(1,3-difenilalil)-2-fenilmalonato (8d)

A mistura racêmica do produto alquilado **8d** foi determinada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) utilizando-se coluna quiral Daicel Chiralcel AD-H[®], como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 99:1; fluxo de 0.5 mL/min; detector UV com comprimento de onda de 254 nm.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.33-7.01 (m, 15H), 6.52 (dd, *J* = 15.6 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.20-4.09 (m, 4H), 1.21-1.09 (m, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 169.53, 169.38, 139.36, 137.24, 135.49, 132.40, 130.03, 129.34, 128.98, 128.24, 127.41, 127.28, 127.10, 126.68, 126.11, 67.91, 61.31, 61.24, 55.21, 13.74, 13.66.

3.2.11 Procedimento geral para as alquilações alílicas assimétricas aceleradas por microondas

A uma solução de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (2.5 mol%) e do catalisador quiral (10 mol%), adicionou-se o solvente apropriado (3.6 mL). A solução foi agitada por 30 minutos sob atmosfera de argônio. Adicionou-se, então, uma solução do acetato alílico **6a** (1.73 mmol) com o solvente apropriado (3.6 mL) e *N,O*-bis(trimetilsilil)-acetamida (BSA) (5.2 mmol). Retirou-se 2 mL desta solução e transferiu-se para um tubo selado previamente purgado com argônio. A este tubo, adicionou-se KOAc (catalítico) e o respectivo malonato **7a-d** (0.63 mmol). Posicionou-se o tubo no microondas e ajustou-se o tempo e a potência conforme o método utilizado (método A: diclorometano, 300 W, 4 minutos; método B: acetonitrila, 30 W, 2 minutos). Evaporou-se o solvente e purificou-se o produto bruto em coluna cromatográfica utilizando sílica gel e como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano (99:1).

1. (a) Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **2003**, *81*, 45. (b) Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **2004**, *82*, 47.
2. Noyori, R.; “*Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*”; John Wiley & Sons, New York, 1994.
3. Para uma revisão didática sobre o Prêmio Nobel de Química de 2001, veja: Pilli, R. A. *Química Nova na Escola* **2001**, *14*, 16.
4. Para revisões individuais dos agraciados abrangendo o tema do Prêmio Nobel, veja: (a) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998. (b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008. (c) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.
5. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale, Challenges, Approaches and Solutions* Blaser, H. -U.; Schmidt, E., Eds.; Wiley/VCH, Weinheim, 2004.
6. Ghosh, A. K.; Bilcer, G.; Schiltz, G. *Synthesis* **2001**, 2203.
7. Kim, E. E.; Baker, C. T.; Dwyer, M. D.; Murcko, M. A.; Rao, B. G.; Tung, R. D.; Navia, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1181.
8. Trost, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5348.
9. Exemplos recentes foram compilados em uma edição especial voltada para a Catálise Enantiosseletiva: Bolm, C.; Gladysz, J., Eds. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2761.
10. (a) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Braga, R. C. *Synlett* **2006**, 1453. (b) Pellissier, Hélène *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1297.
11. (a) Kryukov, G. V.; Castello, S.; Novoselov, S. V.; Lobanov, A. V.; Zehtab, O.; Guigó, R.; Gladyshev, V. N. *Science* **2003**, *300*, 1439. (b) Clark, L. C.; Combs, G. F.; Turnbull, B. W.; Slate, E. H.; Chalker, D. K.; Chow, J.; Davis, L. S.; Glover, R. A.; Graham, G. F.; Gross, E. G.; Krongrad, A.; Leshner, J. L.; Park, H. K.; Sanders, B. B.; Smith, C. L.; Taylor, J. R. *J. Am. Med. Assoc.* **1996**, 276, 1957.
12. (a) Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A. In *Selenium in Natural Products Synthesis*, CIS, Inc.: Pennsylvania 1984; e referências citadas. (b) Krief, A.; Derock, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3083. (c) Klayman, D. L.; Günter, W. H. H. In *Organoselenium Compounds: Their Chemistry and*

- Biology*, Wiley-Interscience: New York, 1973. (d) Shamberger, R. J. *Biochemistry of Selenium*, Plenum Press: New York, 1983. (e) May, S. W.; Pollock, S. H. *Drugs* **1998**, *56*, 959. (f) Mugesh, G.; du Mont, W. -W; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. (g) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
13. Adição de dietilzinco a aldeídos: (a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1733. (b) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3291. (c) Braga, A. L.; Vargas, F.; Andrade, L. H.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2335. (d) Braga, A. L.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Bottega, D. P. *Synthesis* **2002**, 2338. (e) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635. (f) Braga, A. L.; Rubim, R. M.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; de Bolster, M. W. G.; Zeni, G.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3291. (g) Braga, A. L.; Milani, P.; Paixão, M. W.; Zeni, G.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Chem. Commun.* **2004**, 2488. (h) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2005**, *229*, 47. (i) Braga, A. L.; Alves, E. F.; Silveira, C. C.; Zeni, G.; Appelt, H. R.; Wessjohann, L. A. *Synthesis* **2005**, 588.
14. Adição de alquilzinco a aldeídos: Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413.
15. Adição de ácidos borônicos a aldeídos: (a) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512. (b) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Schneider, P. H.; Vargas, F.; Schneider, A.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7827. (c) Braga, A. L.; Milani, P.; Vargas, F.; Paixão, M. W.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2793. (d) Paixão, M. W.; Godoi, M.; Rhoden, C. R. B.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A.; Lüdtke, D. S.; Braga, A. L. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2007**, *261*, 120.

16. Adição 1,4 a enonas: Braga, A. L.; Silva, S. J. N.; Lüdtke, D. S.; Drekener, R. L.; Silveira, C. C.; Rocha, J. B. T.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7329.
17. Substituição alílica catalisada por paládio: (a) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Milani, P.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Synlett* **2004**, 1297. (b) Schneider, P. H.; Schrekker, H. S.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715. (c) Braga, A. L.; Silveira, C. C.; de Bolster, M. W. G.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H.; *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2005**, *239*, 235. (d) Braga, A. L.; Sehnem, J. A.; Lüdtke, D. S.; Zeni, G.; Silveira, C. C.; Marchi, M. I. *Synlett* **2005**, 1331. (e) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Marin, G. *Synlett* **2005**, 1675. (f) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Sehnem, J. A.; Alberto, E. E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11664. (g) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Alberto, E. E. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 11.
18. (a) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W.; Alberto, E. E.; Stefani, H. A.; Juliano, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4260. (b) Schneider, A.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Appelt, H. R.; Braga, A. L.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1019. (c) Braga, A. L.; Schneider, P. H.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M.; Peppe, C.; Bottega, D. *P. J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4305.
19. (a) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysis, Innovations in Organic Synthesis*, Wiley: New York, 1995. (b) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395. (c) Helmchen, G.; Kudis, S.; Sennhenn, P.; Steinhagen, H. *Pure and Appl. Chem.* **1997**, *69*, 513. (d) Johannsen, M.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689. (e) Hayashi, T. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 195. (f) Helmchen, G. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 203. (g) Trost, B. M.; Lee, C. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2^a ed.; Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH: New York, 2000; Capítulo 8E, pp 503. (h) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921. (i) Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813.

20. (a) Windholz M. (Ed.), *The Merck Index*, 9^o ed., Merck, Rahway, NJ, **1976**, 239. (b) Russell, G. F.; Hills, J. I. *Science* **1971**, *172*, 1043. (c) Friedman, L.; Miller, J. G. *Science* **1971**, *172*, 1044.
21. Solms, J.; Vuataz, L.; Egli, R. H. *Experientia* **1965**, *21*, 692.
22. Mellin, G. W.; Katzenstein, M. *New Engl. J. Med.* **1962**, *267*, 1184.
23. von Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Finkentscher, K.; Köhler, F. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1979**, *29*, 1640.
24. (a) Wipf, P. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Pergamon: New York, 1988; 187. (b) Peterson, T.; Falk, K. -E.; Leong, S. A.; Klein, M. P.; Neilands, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7715. (c) Wipf, P.; Miller, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10975.
25. Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297.
26. (a) Meyers, A. I.; Mihelich, E. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 270. (b) Reuman, M.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 837.
27. Meyers, A. I.; Temple, D. L.; Haidukewuch, D.; Mihelich, E. D. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2787.
28. Meyers, A. I.; Temple, D. L.; Haidukewuch, D.; Mihelich, E. D. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2787.
29. Fazio, M. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4889.
30. Saito, S.; Tamai, H.; Usui, Y.; Inaba, M.; Moriwake, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1243.
31. Liotta, D.; Paty, P. B.; Johnston, J.; Zima, G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 5091.
32. Laaziri, A.; Uziel, J.; Jugé, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 437.
33. Meyer, F.; Laaziri, A.; Papini, A. M.; Uziel, J.; Jugé, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3593.
34. Lee, S.-H.; Yoon, J.; Nakamura, K.; Lee, Y.-S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1243.
35. Berzelius, J. J. *Afhandl. Fys. Kemi Mineralogi* **1818**, *6*, 42.
36. Schwartz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3292.
37. Andreesen, J. R.; Ljungdahl, L. *J. Bacteriol.* **1973**, *116*, 867.
38. Turner, D. C.; Stadtman, T. C. *Arch. Biochem. Biophys.* **1973**, *154*, 366.

39. (a) Flohé, L.; Günzler, E. A.; Schock, H. H. *FEBS Lett.* **1973**, *32*, 132. (b) Rotruck, J. T.; Pope, A. L.; Ganther, H. E.; Swanson, A. B.; Hafeman, D. G.; Hoekstra, W. G. *Science* **1973**, *179*, 588.
40. Stocking, E. M.; Schwartz, J. N.; Senn, H.; Salzmann, M.; Silks, L. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2443.
41. Gieselman, M. D.; Zhu, Y.; Zhou, H.; Galonic, D.; van der Donk, W. A. *ChemBioChem* **2002**, *3*, 709.
42. Para a preparação da β -lactona, derivada da L-serina, veja: Pansare, S. V.; Arnold, L. D.; Vederas, J. C. *Org. Synth.* **1991**, *70*, 10.
43. Okeley, N. M.; Zhu, Y.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3603.
44. Gieselman, M. D.; Xie, L.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1331.
45. Saravanan, V.; Porhiel, E.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2257.
46. Bhat, R. G.; Porhiel, E.; Saravanan, V.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5251.
47. (a) Negishi, E. I. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Wiley and Sons: New York, 2002. (b) Hegedus, L. S. *Organometallics in Synthesis: A Manual*; Schlosser, M., Ed.; Wiley-Sons Ltda, UK, 1994.
48. Tsuji, J. *Organic Synthesis with Palladium Compounds*; Springer-Verlag: New York, 1980.
49. (a) Trost, B. M.; Strege, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649. (b) Trost, B. M. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2615.
50. (a) Von Matt, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566. (b) Sprinz, J.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769. (c) Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149.
51. (a) Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2780. (b) White, D.; Coville, N. J. *Adv. Organomet. Chem.* **1994**, *36*, 95.
52. Moberg, C.; Bremberg, U.; Hallman, K.; Svensson, M.; Norrby, P. O.; Hallberg, A.; Larhed, M. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1477.
53. Evans, P. A.; Leahy, D. K. *Chemtracts* **2003**, *16*, 567.

54. (a) Trost, B. M.; Fraisse, P. L.; Ball, Z. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1059. (b) Matsushima, Y.; Omitsuka, K.; Kondo, T.; Mitsudo, T.; Takahashimi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10405.
55. (a) Lipowsky, G.; Helmchen, G. *Chem. Commun.* **2004**, 116. (b) Takeuchi, R.; Ue, N.; Tanabe, K.; Yamashita, K.; Shiga, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9525. (c) Bartels, B.; Helmchen, G. *Chem. Commun.* **1999**, 741.
56. (a) Trost, B. M.; Hachiya, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1104. (b) Trost, B. M.; Dogra, K.; Franzini, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1944. (c) Belda, O.; Moberg, C. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 159. (d) Hughes, D. L.; Lloyd-Jones, G. C.; Krska, S. W.; Gouriou, L.; Bonnet, V. D.; Jack, K.; Sun, Y.; Mathre, D. J.; Reamer, R. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5379.
57. Lloyd-Jones, G. C.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 462.
58. Van Zijl, A. W.; Arnold, L. A.; Minaard, A. J.; Feringa, B. L. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 413.
59. (a) Frost, C. G.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1785. (b) Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Martin, C. J.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7793. (c) Frost, C. G.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2015. (d) Chesney, A.; Bryce, M. R.; Chubb, R. W.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2337. (e) Anderson, J. C.; James, D. S.; Mathias, J. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 753. (f) Adams, H.; Anderson, J. C.; Cubbon, R.; James, D. S.; Mathias, J. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8256. (g) Vouituriez, A.; Schulz, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 339.
60. Para os ligantes **39** e **40** veja as referências 17a e 17b.
61. (a) Sprinz, J.; Kiefer, M.; Helmchen, G.; Reggelin, M.; Huttner, G.; Walter, O.; Zsolnai, L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1523. (b) Hiroi, K.; Suzuki, Y.; Abe, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1173. (c) You, S. -L.; Hou, X. -L.; Dai, L. -X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1495. (d) Hou, X. -L.; Wu, X. -W.; Dai, L. -X.; Cao, B. -X.; Sun, J. *Chem. Commun.* **2000**, 1195.
62. Para os ligantes **46** e **47**, veja as referências 17e e 17f,g.

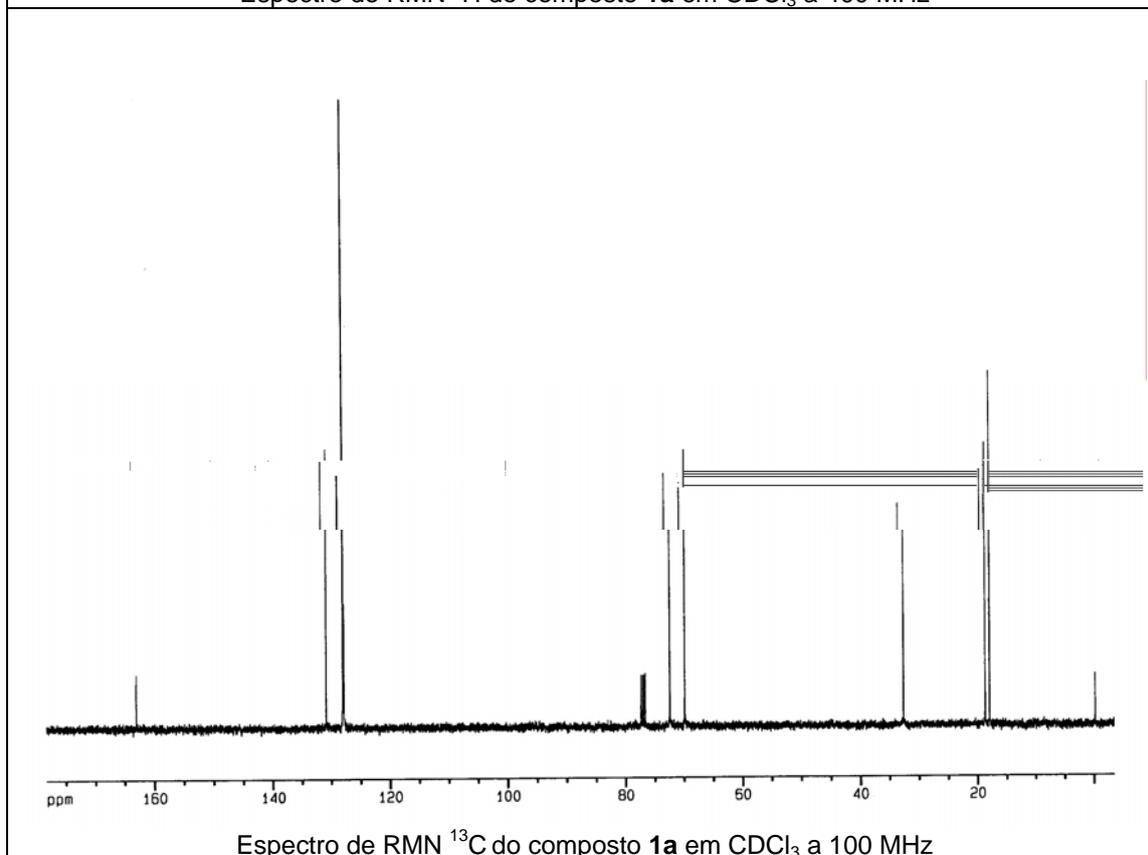
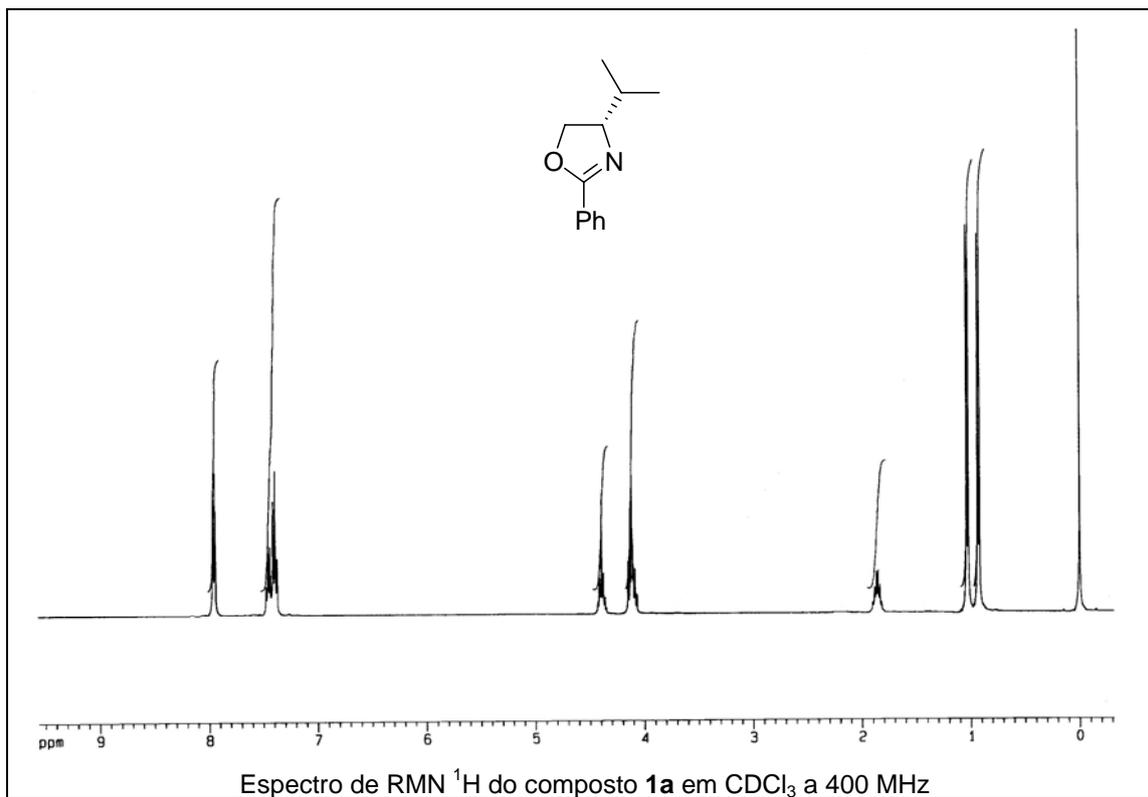
63. (a) Fiaud, J. C.; Legros, J. Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4840. (b) Keinan, E.; Sahai, M.; Roth, Z.; Nudelman, A.; Herzig, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3558. (c) Murahashi, S. I.; Taniguchi, Y.; Imada, Y.; Tanigawa, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3292.
64. Trost, B. M.; Van Vranken, D. L.; Bingel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327.
65. Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3543.
66. (a) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225. (b) Larhed, M.; Hallberg, A. *Drug Discovery Today*, **2001**, *6*, 406 e referências citadas. (c) Strauss, C. R.; Trainor, R. W. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1665.
67. Elander, N.; Jones, J. R.; Lu, S. Y.; Stone-Elander, S. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 239.
68. (a) Xie, X.; Lu, J.; Chen, B.; Han, J.; She, X.; Pan, X. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 809. (b) Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1786.
69. (a) Appukkuttan, P.; Orts, A. B.; Chandran, R. P.; Goeman, J. L.; der Eycken, J. V.; Dehaen, W.; der Eycken, E. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3277. (b) Song, Y. S.; Kim, B. T.; Heo, J.-N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5987. (c) Kabalka, G. W.; Al-Masum, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6329.
70. (a) Larhed, M.; Hoshino, M.; Hadida, S.; Curran, D. P.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5583. (b) Maleczka, R. E., Jr.; Lavis, J. M.; Clark, D. H.; Gallagher, W. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3655.
71. (a) Erdélyi, M.; Gogoll, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6431. (b) Petricci, E.; Radi, M.; Corelli, F.; Botta, M.

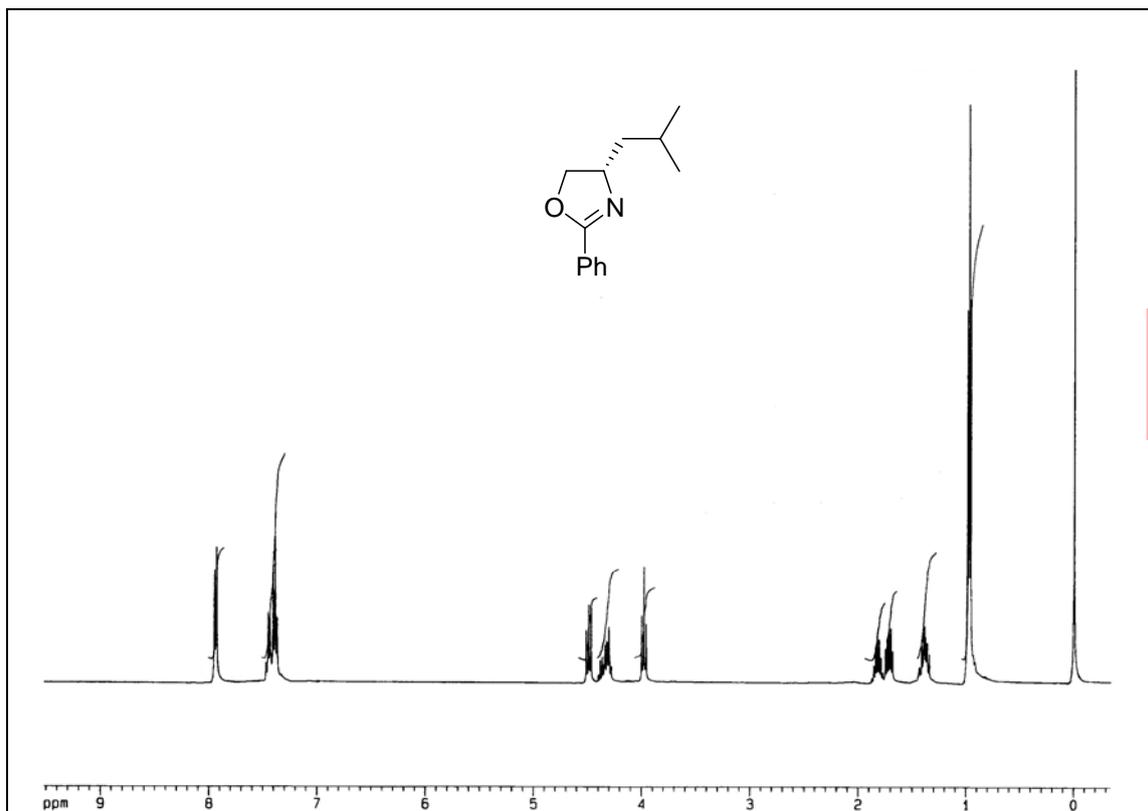
- C.; Hallberg, A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 603, 2. (c) Bremberg, U.; Lutsenko, S.; Kaiser, N. F. K.; Larhed, M. Hallberg, A.; Moberg, C. *Synthesis* **2000**, 1004.
74. Os aminoálcoois quirais foram convenientemente obtidos mediante redução dos aminoácidos correspondentes com NaBH₄/I₂ sob refluxo de THF, utilizando-se o procedimento descrito por Meyers: McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3568.
75. Huang, Y.; Dalton, D. R.; Carroll, P. J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 372.
76. (a) Pleasants, J. C.; Guo, W.; Rabenstein, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6553. (b) Singh, R.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6931.
77. Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Alberto, E. E.; Dornelles, L.; Severo Filho, W. A.; Corbellini, V. A.; Rosa, D. M.; Schwab, R. S. *Synthesis* **2004**, 1589.
78. Rossato, J. I.; Ketzer, L. A.; Centurião, F. B.; Silva, S. J. N.; Lüdtke, D. S.; Zeni, G.; Braga, A. L.; Rubin, M. A.; Rocha, J. B. T. *Neurochem. Res.* **2002**, 27, 297.
79. (a) Tsuji, J. Em *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*; Wiley: Chin Chestes, 2000. (b) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 385. (c) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. Em *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G.; Stone, F. G. A.; Abel, E. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 1982; Vol. 8. (d) Tsuji, J.; Minami, I. *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 140.
80. Hou, D. -R.; Reibenspies, J. H.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 206.
81. (a) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 731. Veja também: (b) Raminelli, C.; Prechtel, M. H. G.; Santos, L. S.; Eberlin, M. N.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **2004**, 23, 3990.
82. (a) Akermark, B.; Krakenberger, B.; Hansson, S.; Vitagliano, A. *Organometallics* **1987**, 6, 620. (b) Blöchl, P. E.; Togni, A. *Organometallics* **1996**, 15, 4125. (c) Peña-Cabrera, E.; Norrby, P. -O.; Sjögren, M.; Vitagliano, A.; De Felice, V.; Oslob, J.; Ishii, S.; O'Neill, D.; Akermark, B.; Helquist, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4299.

83. Para uma discussão interessante sobre o efeito *trans* em ligantes heterobidentados, veja: Tu, T.; Zhou, Y. -G.; Hou, X. -L.; Dai, L. -X.; Dong, X. -C.; Yu, Y. -H.; Sun, J. *Organometallics* **2003**, *22*, 1255.
84. Nagasawa, H. T.; Goon, D. J. W.; Shiota, F. N. *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, *18*, 1047.
85. (a) Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Mingos, D. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 213. (b) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199.
86. Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225.
87. Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y.; Nishioka, E.; Miura, H.; Yanagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301.
88. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.
89. MacKenzie, C. A.; Schmidt, G. A.; Webb, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4990.
90. (a) Paulmier, C. In *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, U. K., 1986. (b) Sharpless, K. B.; Young, M. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947.
91. Vogel, A. I. In *Química Orgânica* Vol. II, Ao Livro Técnico S/A, Rio de Janeiro, 1971.
92. Kohne, B.; Lohner, W.; Praefcke, K.; Jakobsen, H. J.; Villadsen, B. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *166*, 373.
93. (a) Jenkins, J. M.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc.* **1966**, 770. (b) Mann, F. G.; Purdie, D. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1549.
94. Dehmlow, E. V.; Westerheide, R. *Synthesis* **1992**, 947.

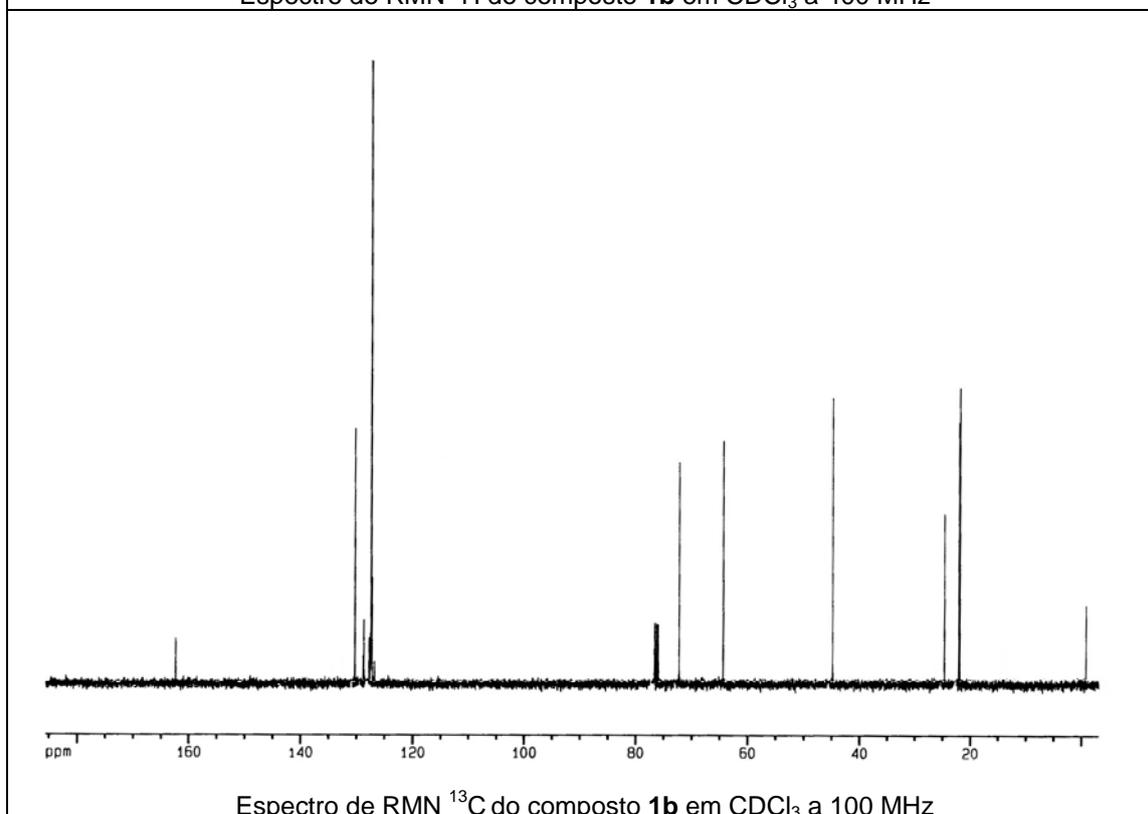
Capítulo 4

Espectros Representativos

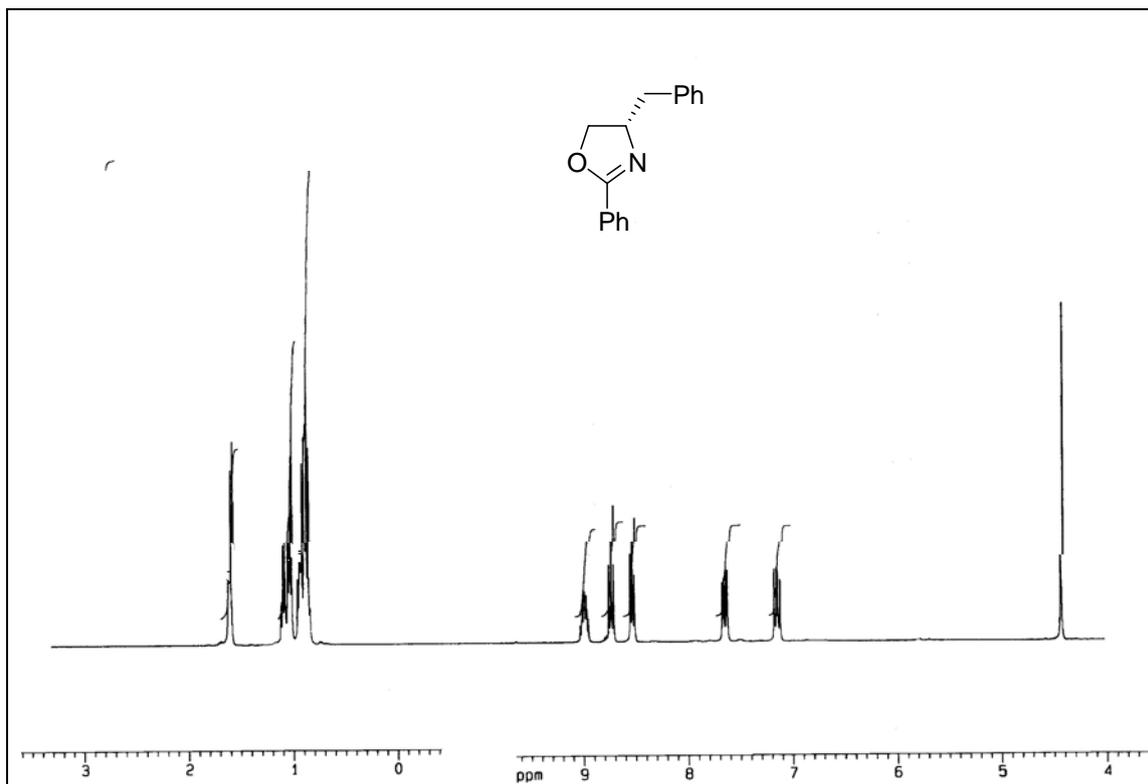




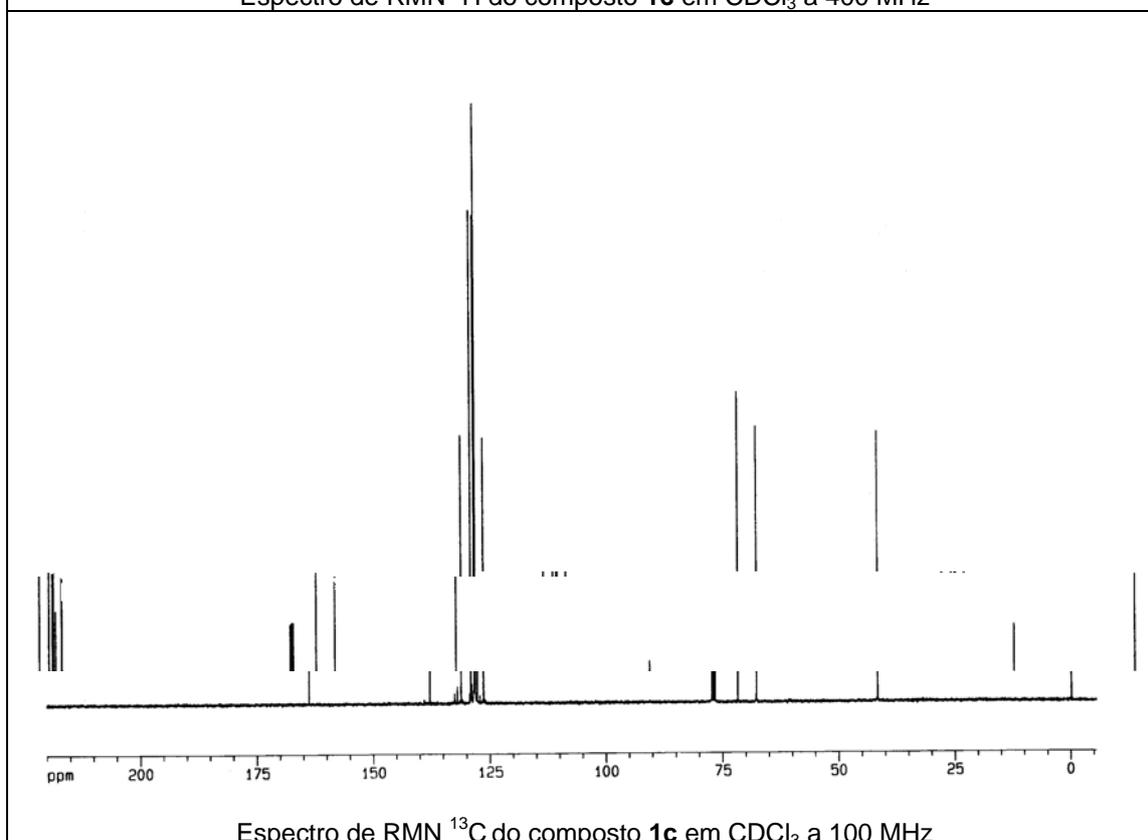
Espectro de RMN ^1H do composto **1b** em CDCl_3 a 400 MHz



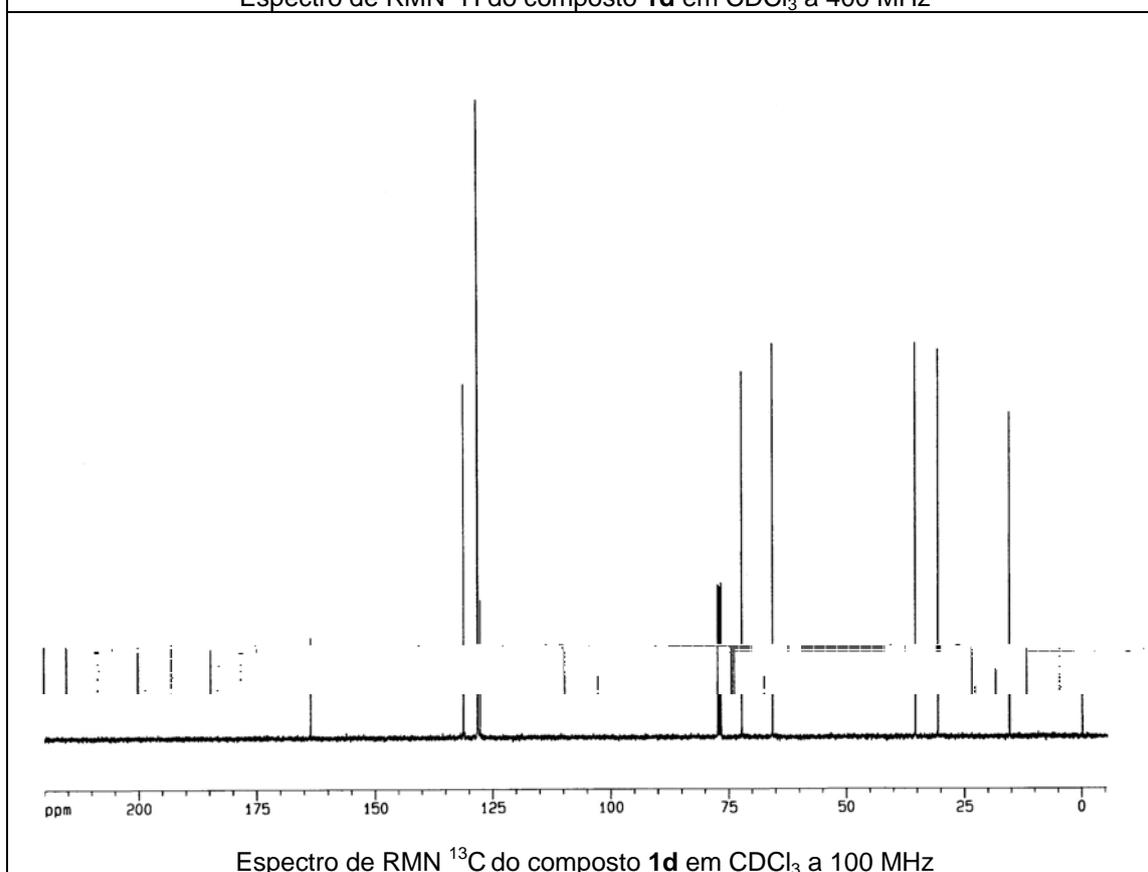
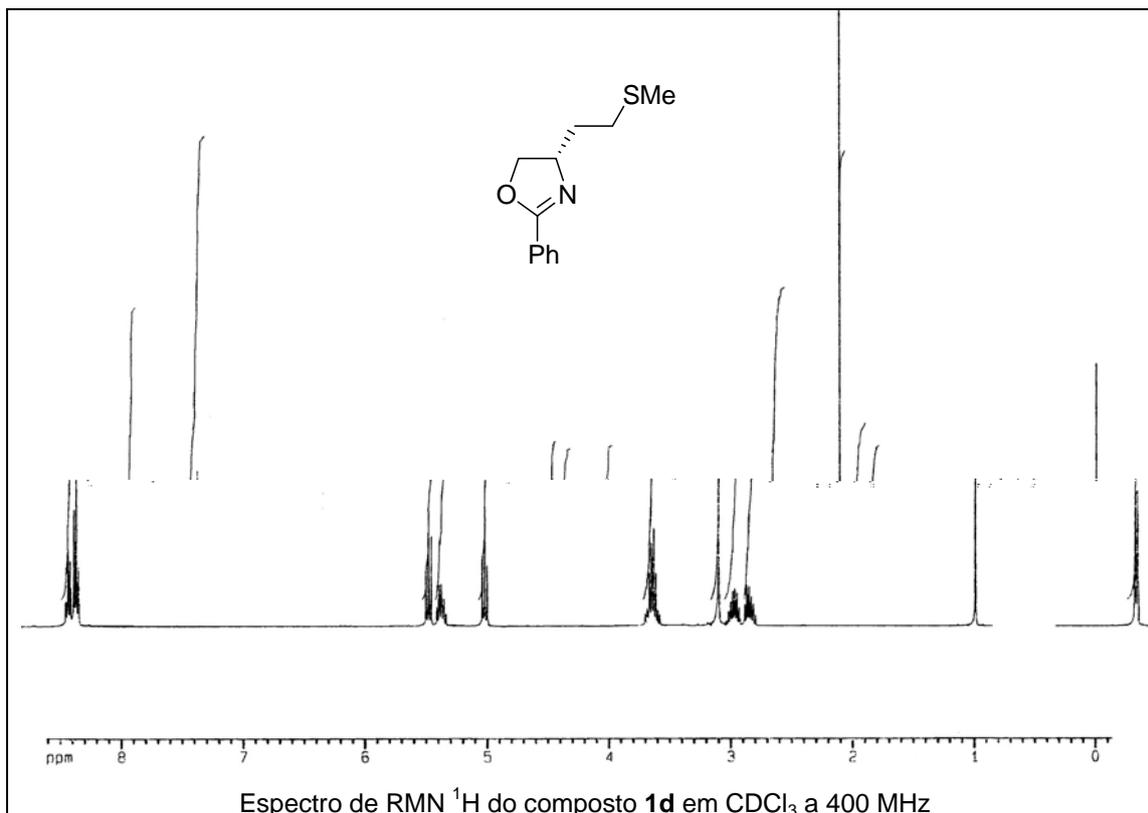
Espectro de RMN ^{13}C do composto **1b** em CDCl_3 a 100 MHz

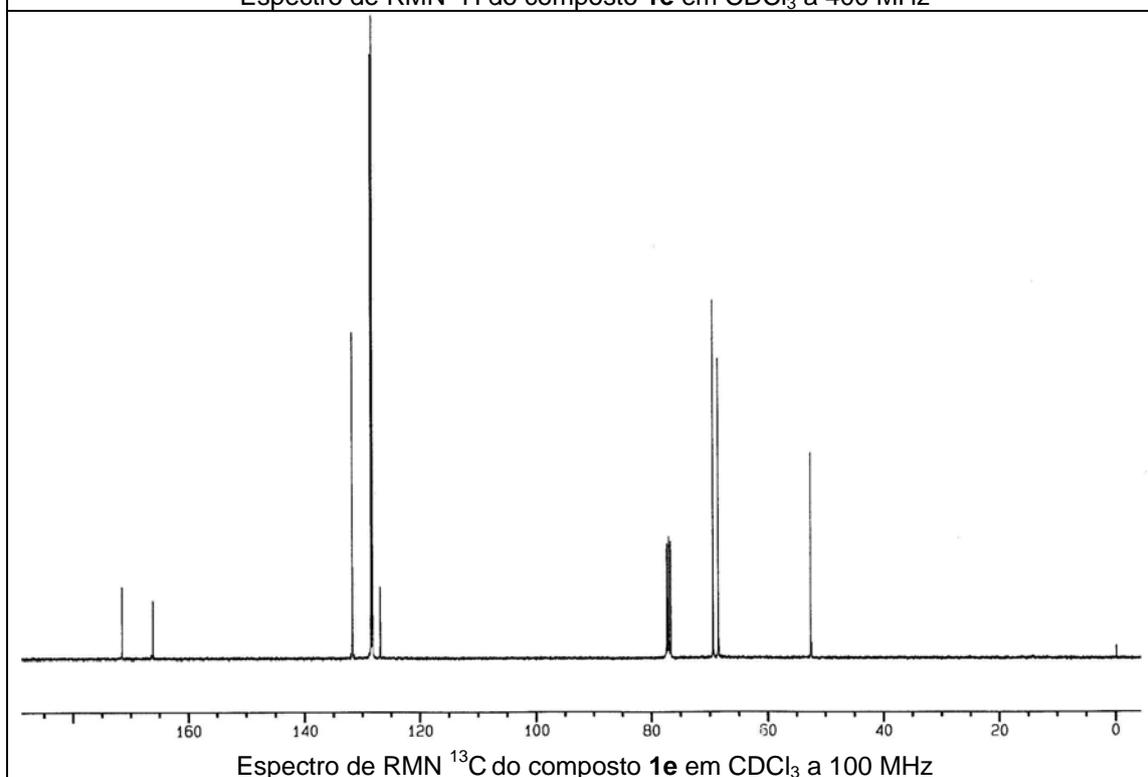
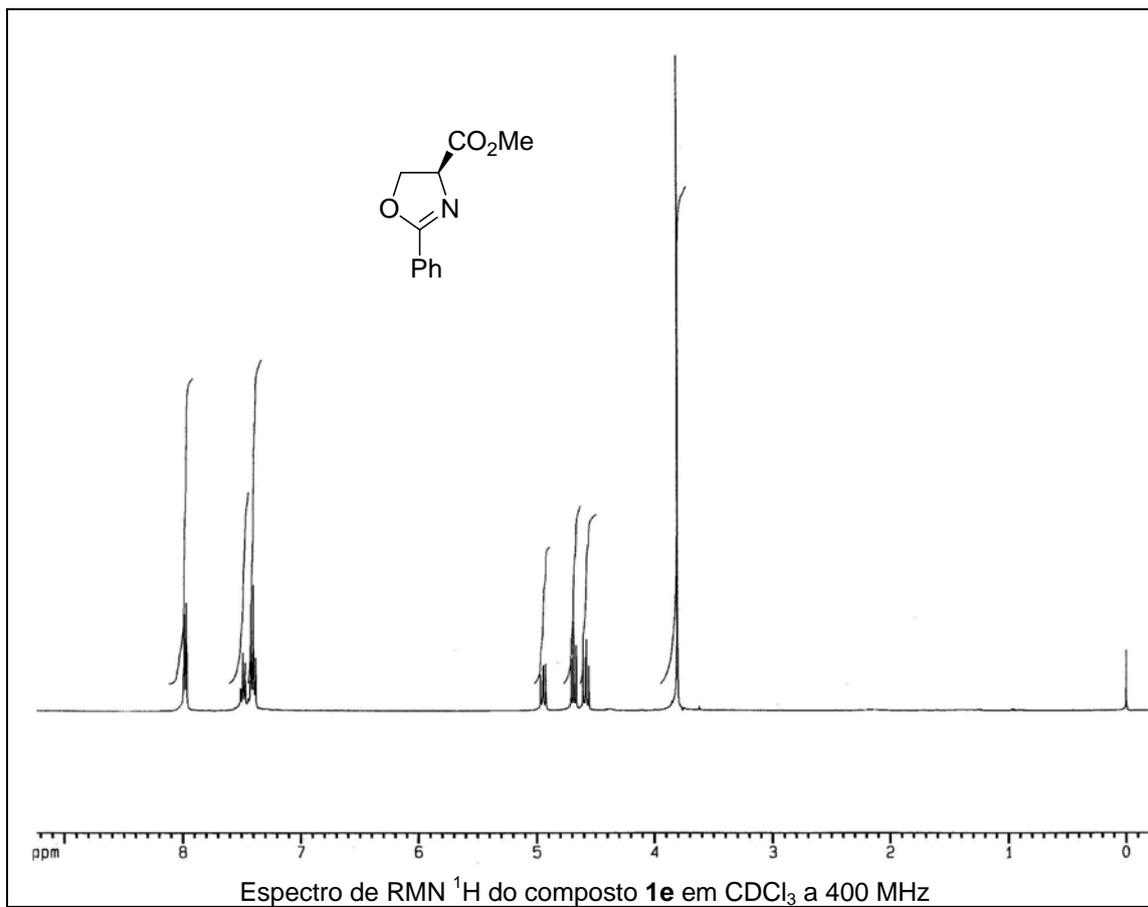


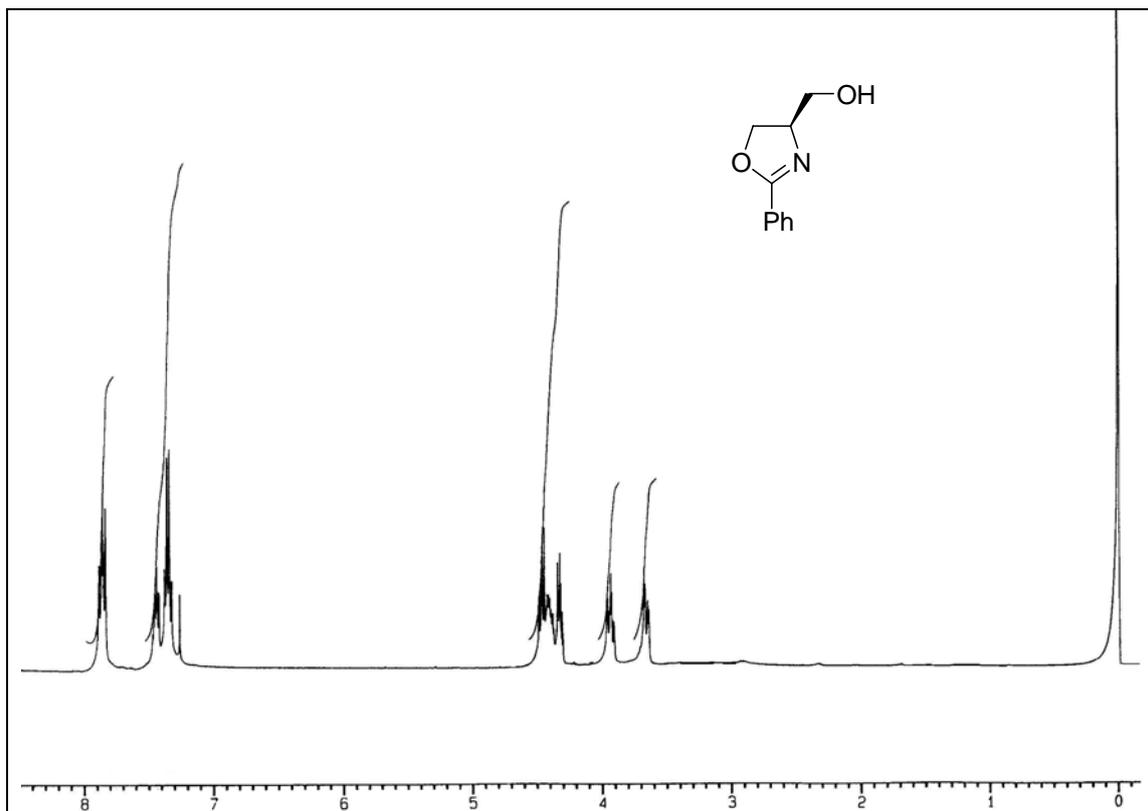
Espectro de RMN ^1H do composto **1c** em CDCl_3 a 400 MHz



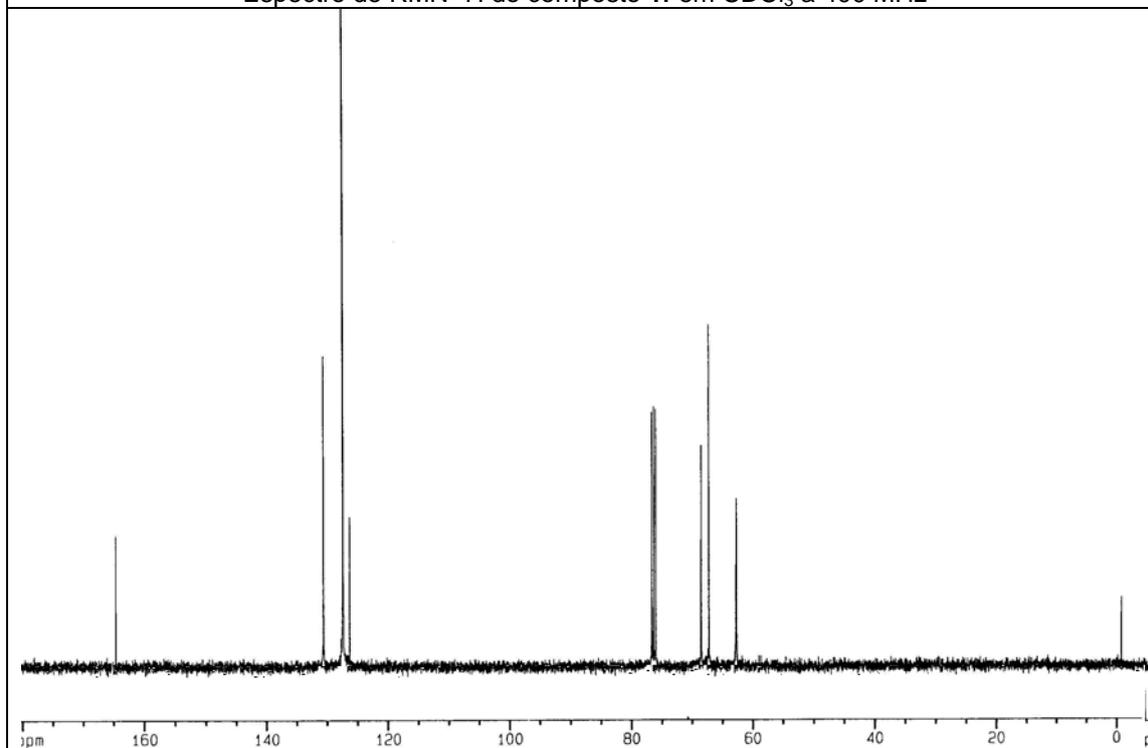
Espectro de RMN ^{13}C do composto **1c** em CDCl_3 a 100 MHz



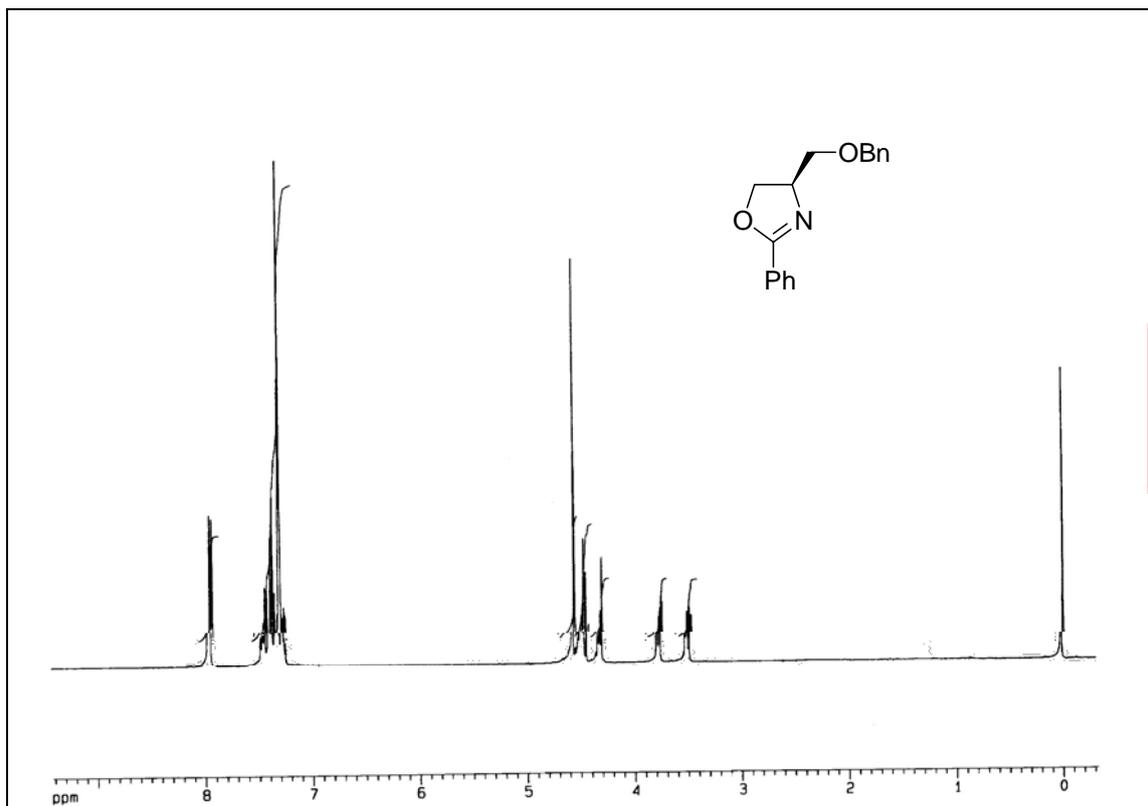




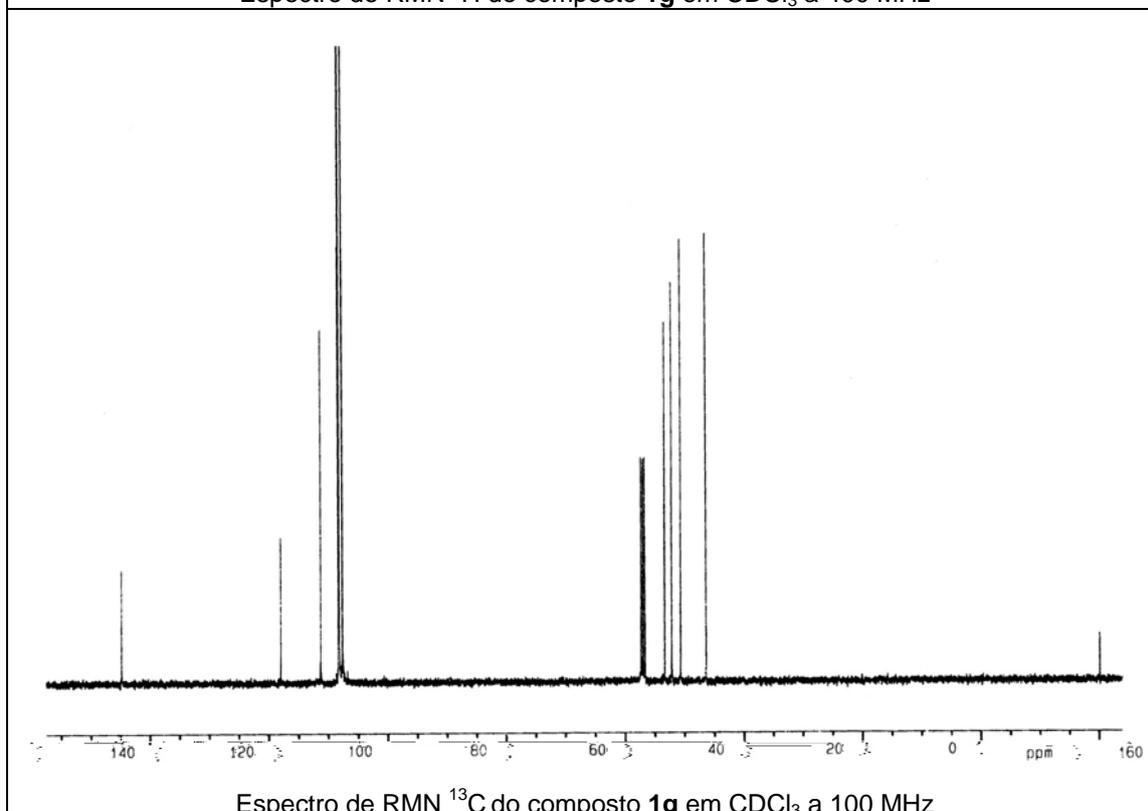
Espectro de RMN ^1H do composto **1f** em CDCl_3 a 400 MHz



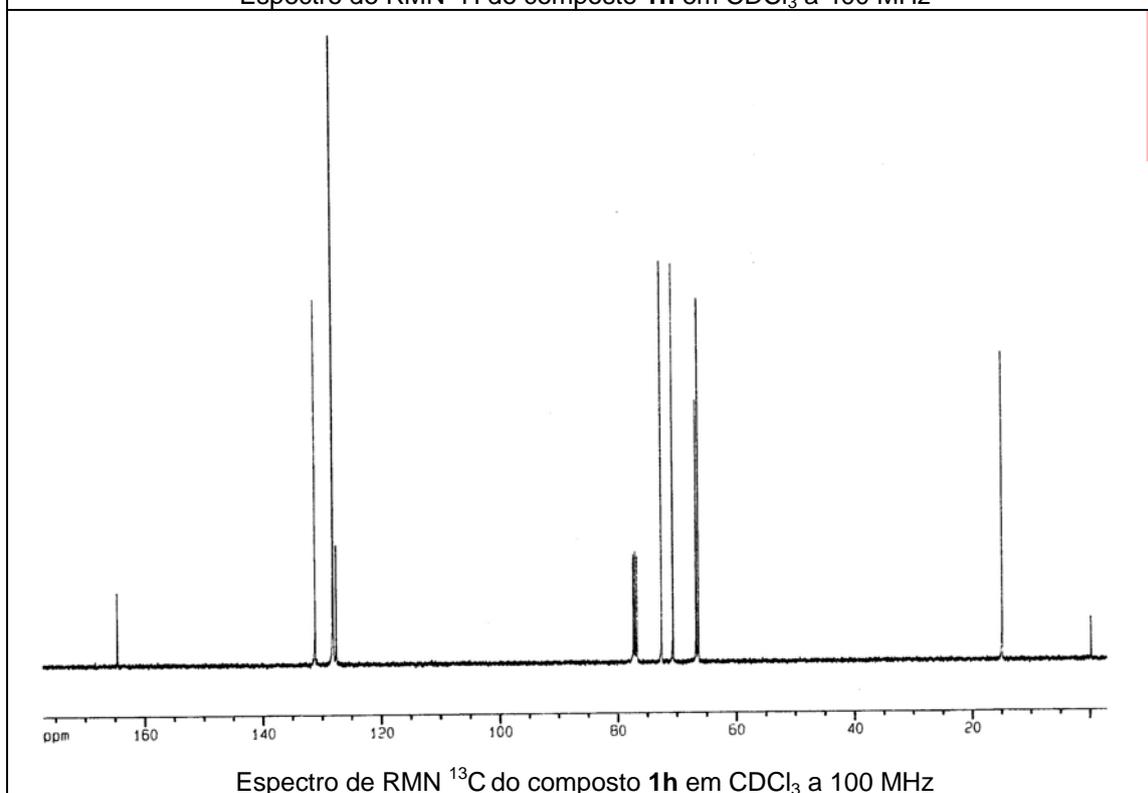
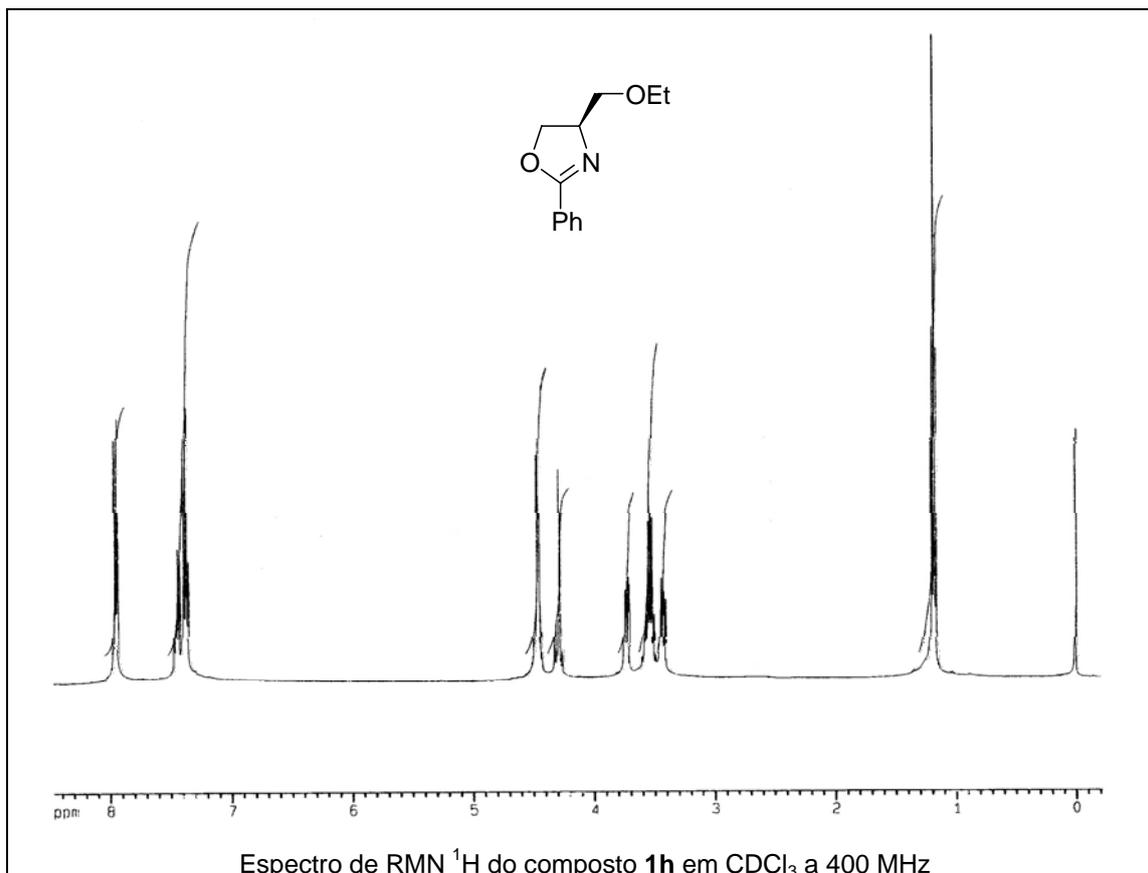
Espectro de RMN ^{13}C do composto **1f** em CDCl_3 a 100 MHz

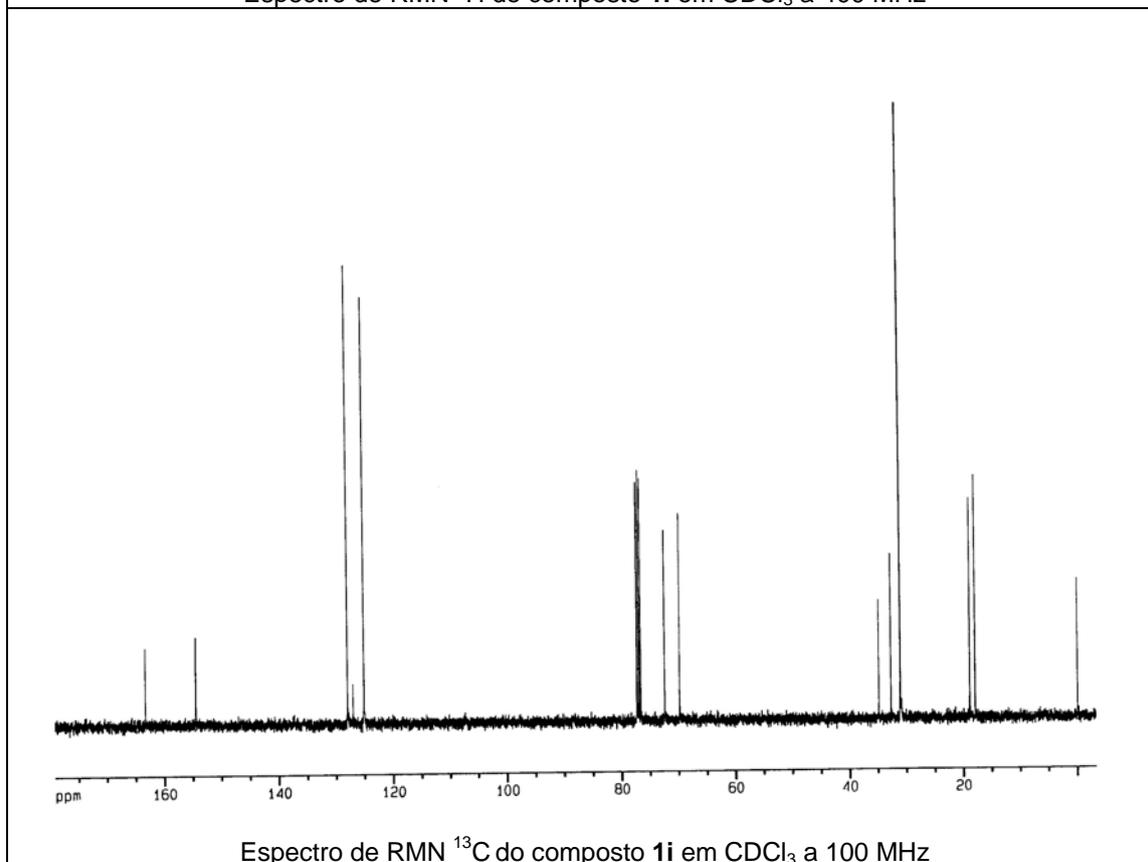
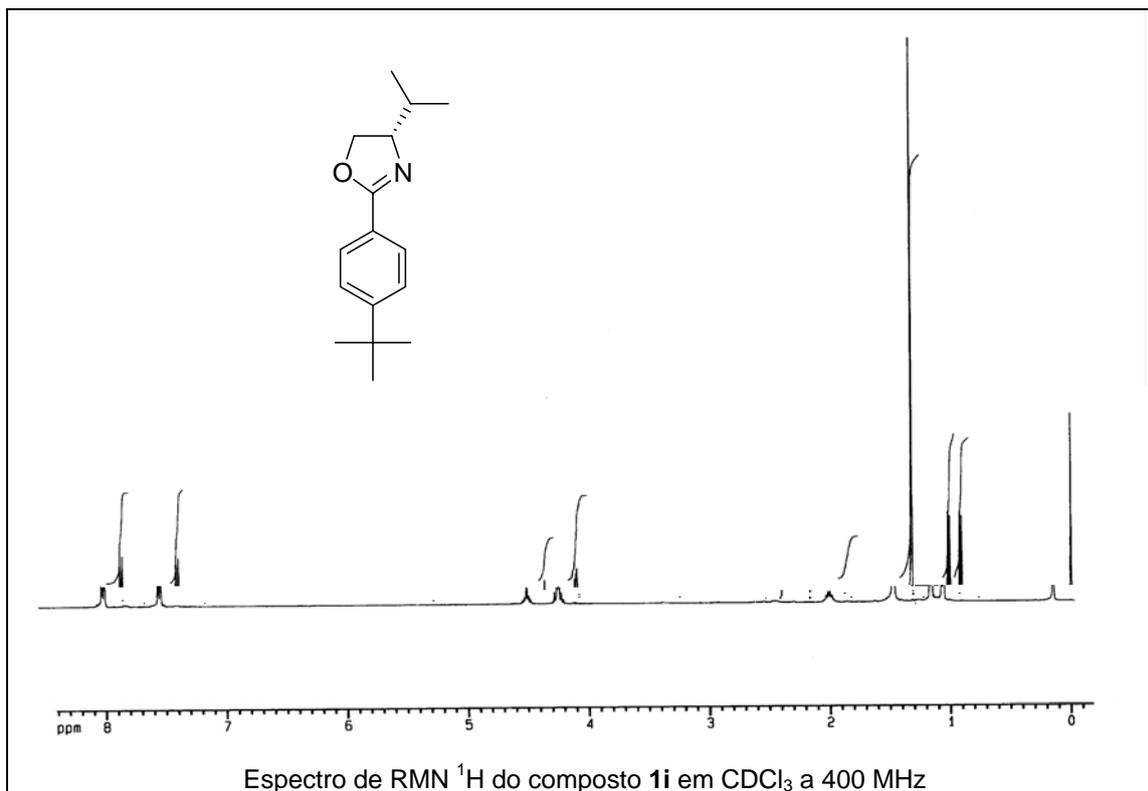


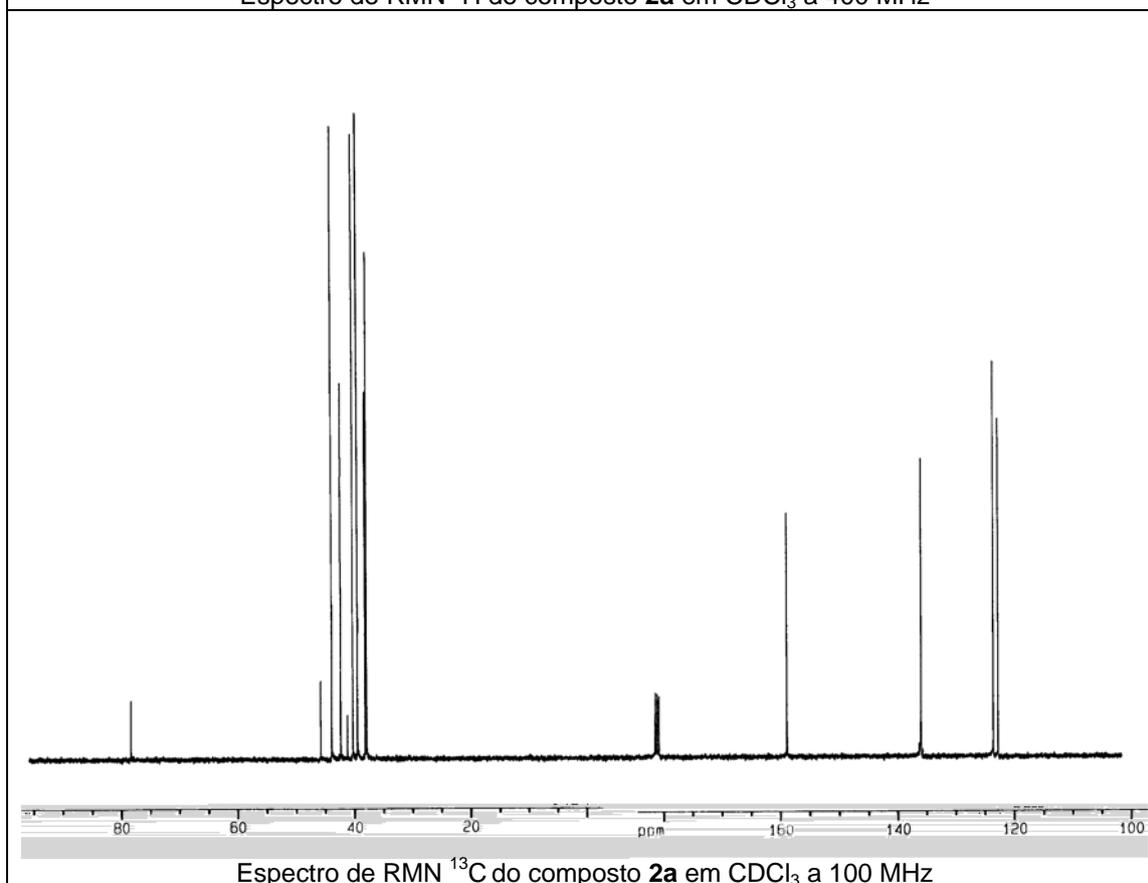
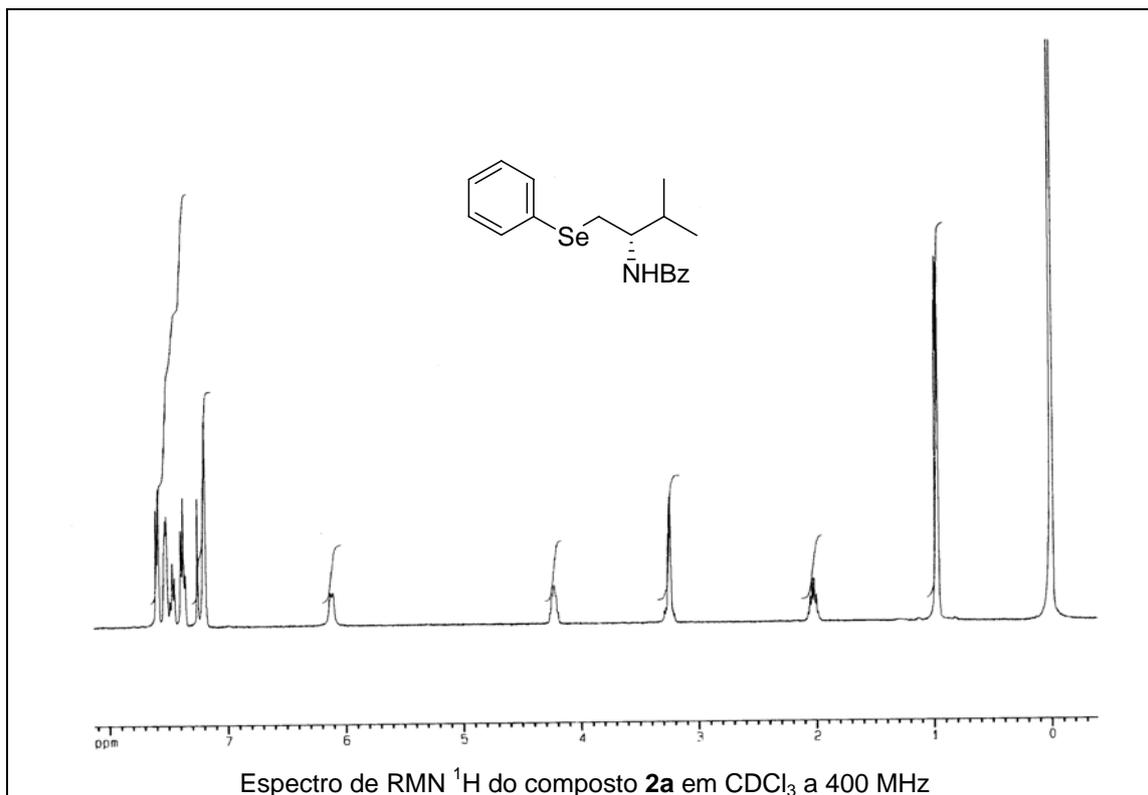
Espectro de RMN ^1H do composto **1g** em CDCl_3 a 400 MHz

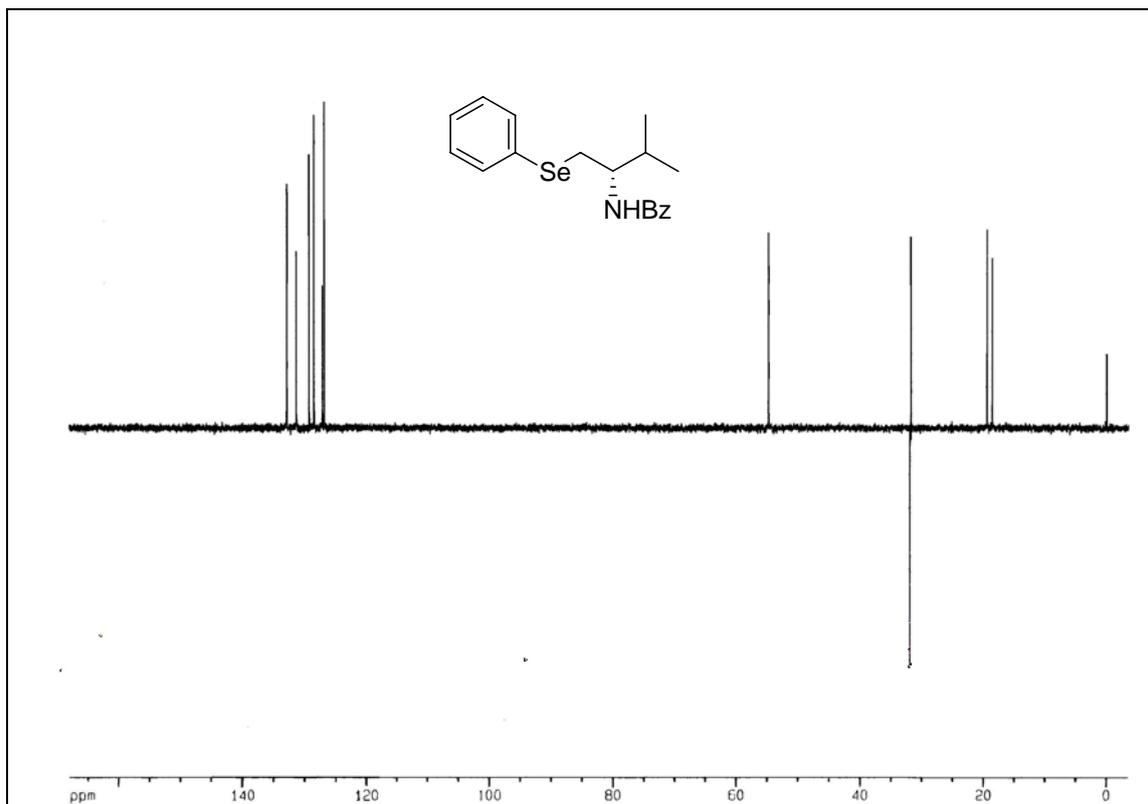


Espectro de RMN ^{13}C do composto **1g** em CDCl_3 a 100 MHz

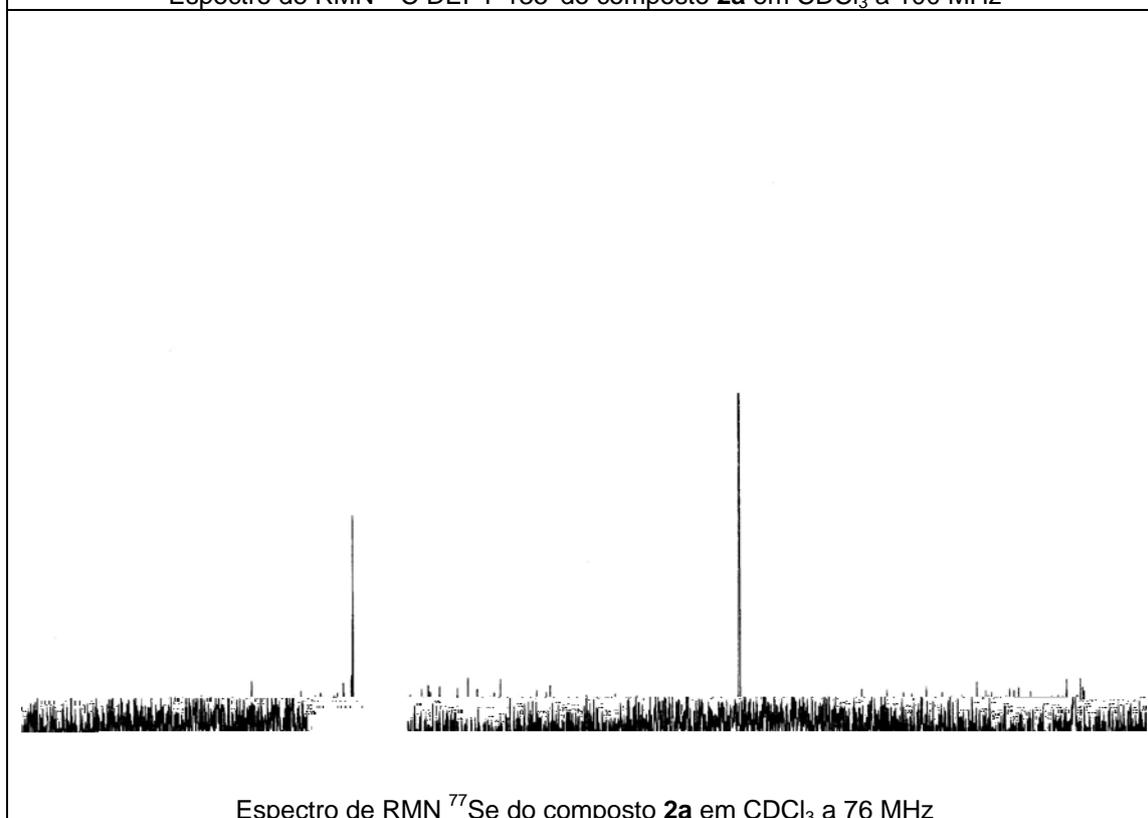




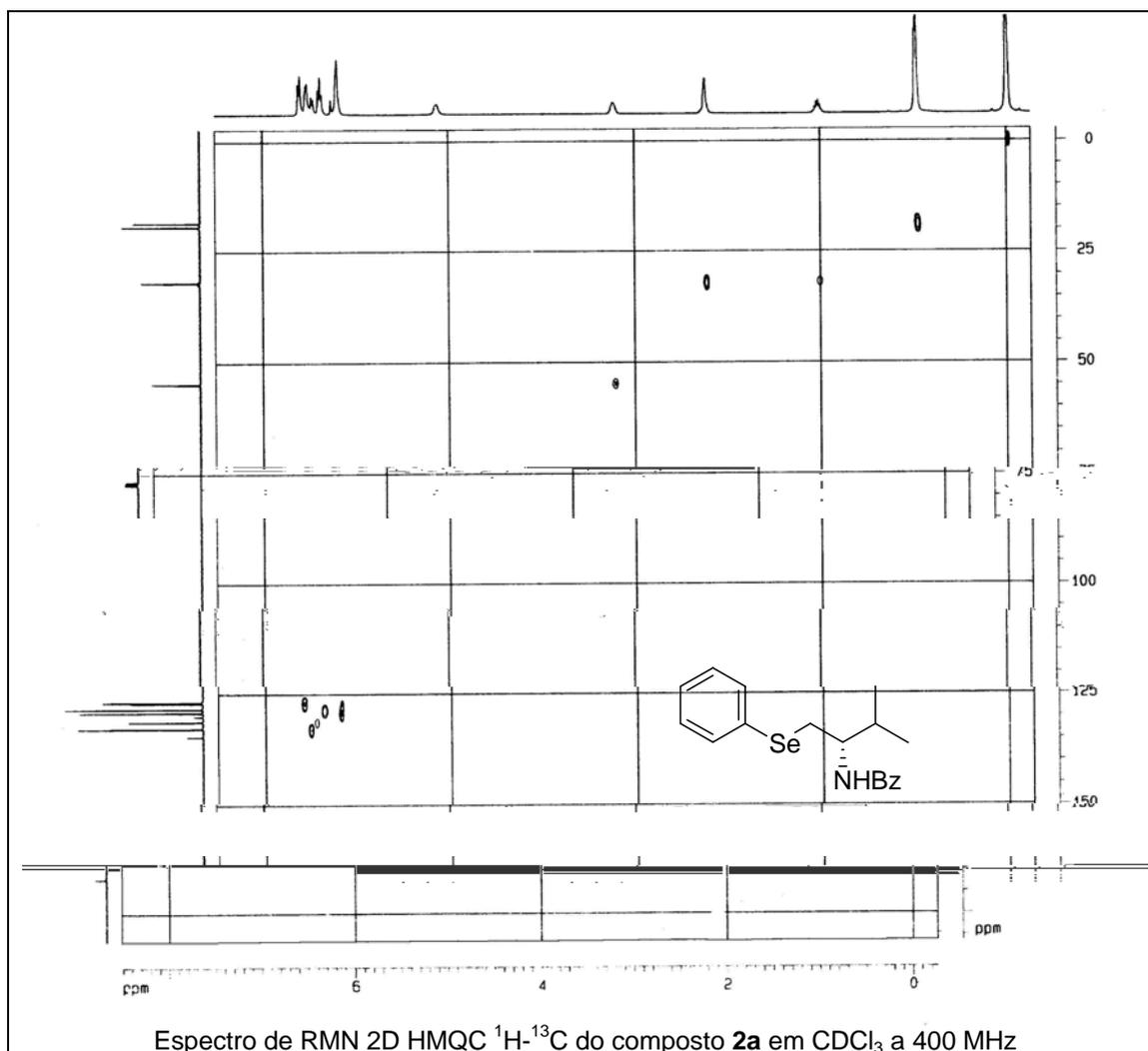


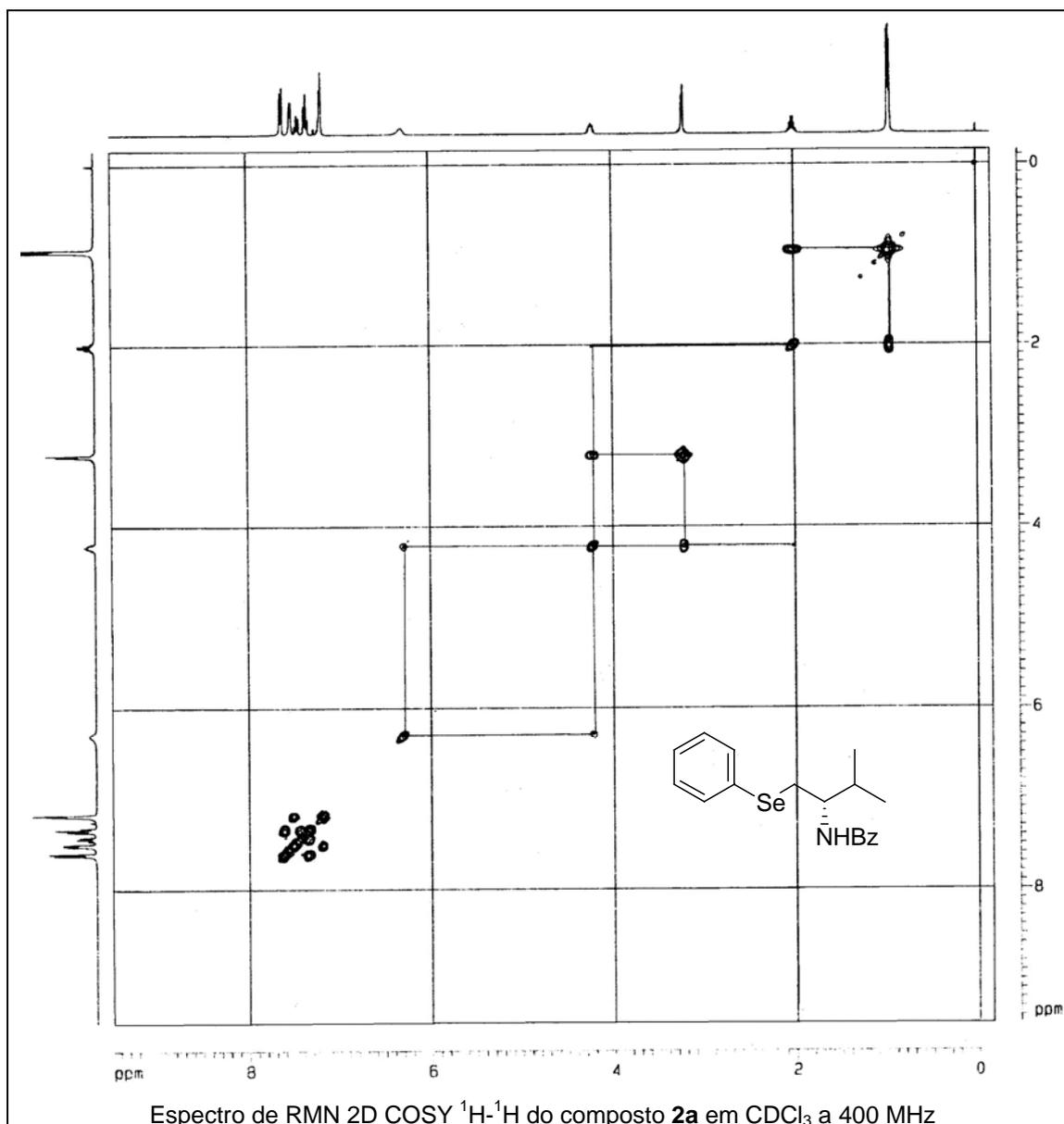


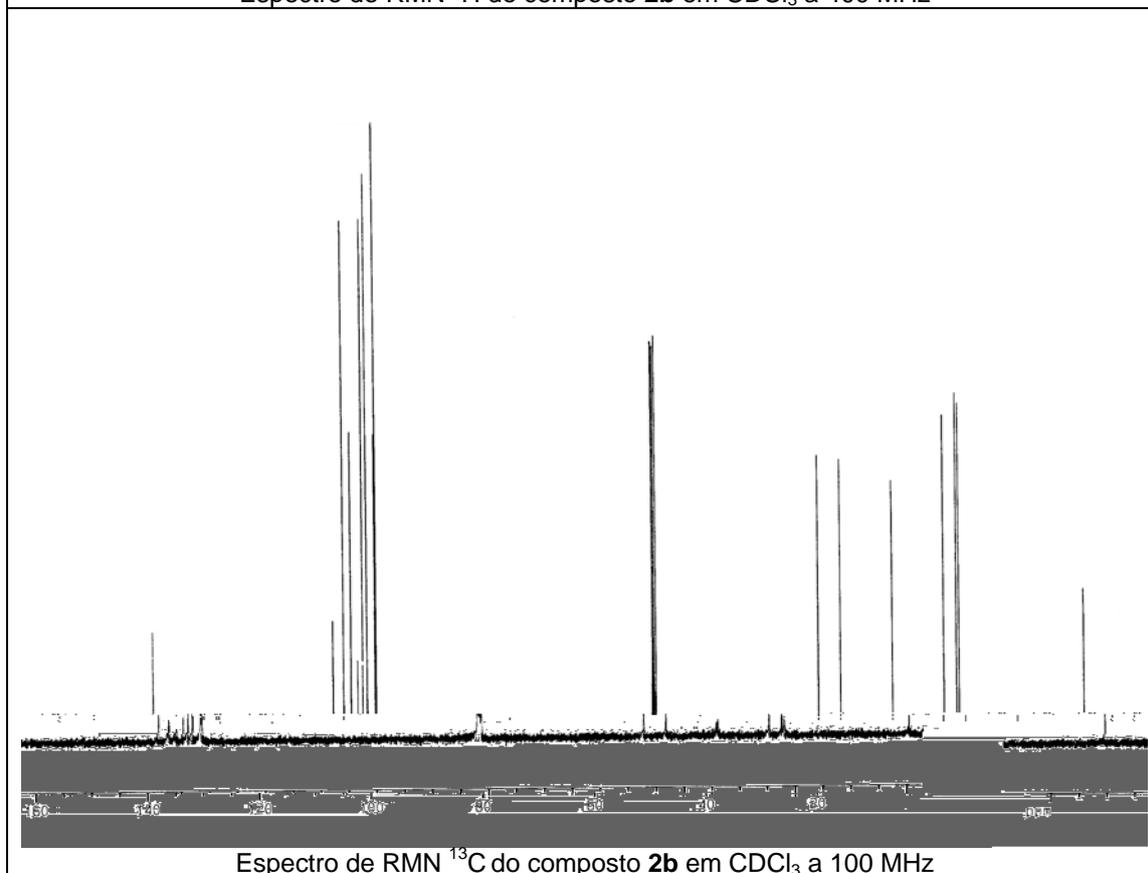
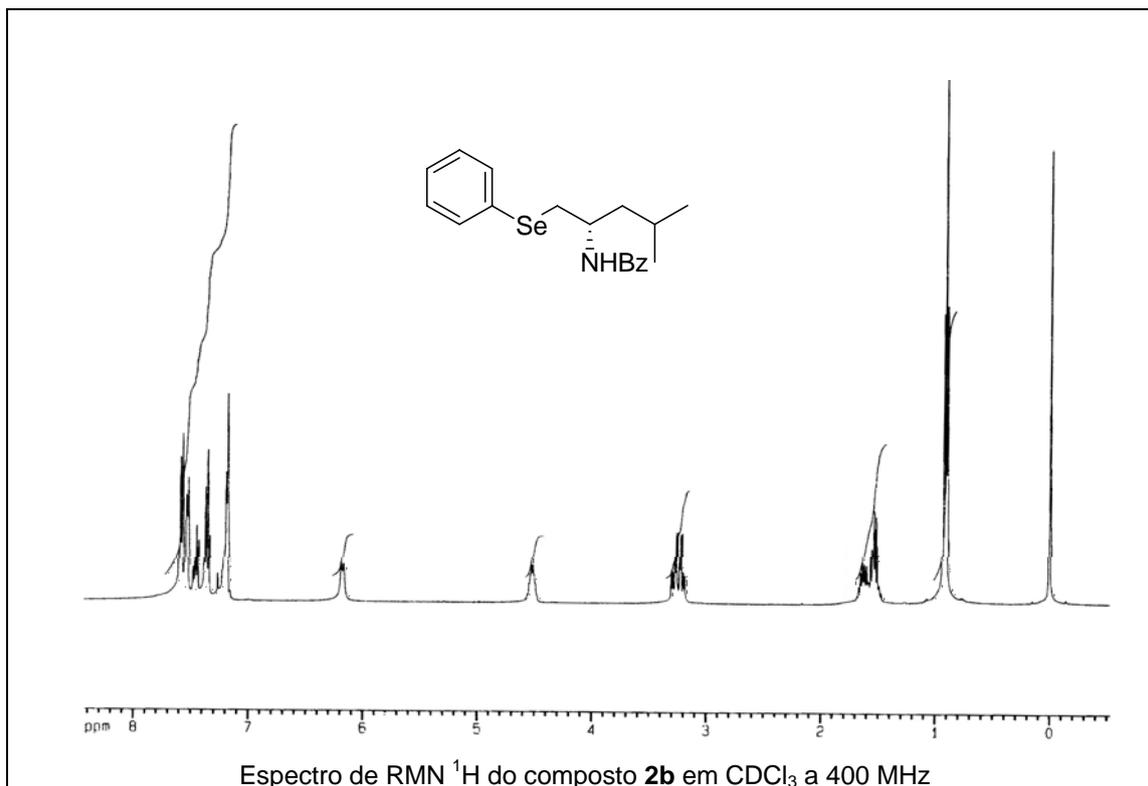
Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135 do composto **2a** em CDCl_3 a 100 MHz

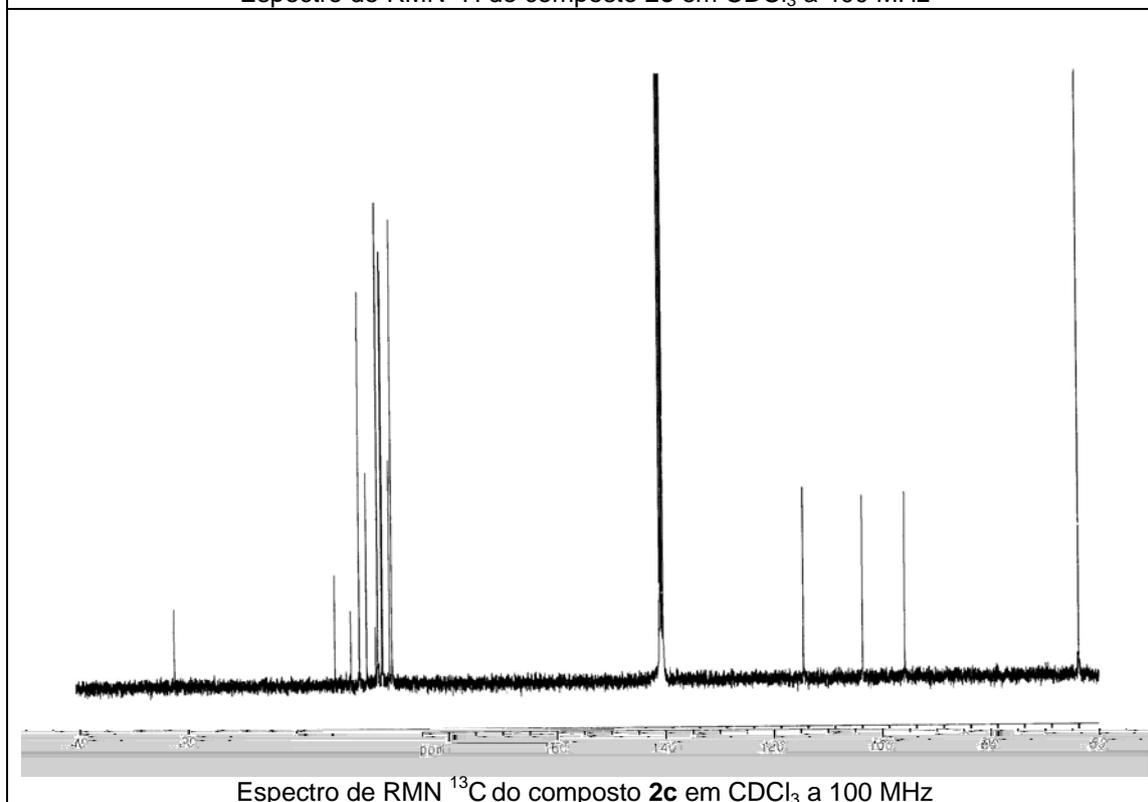
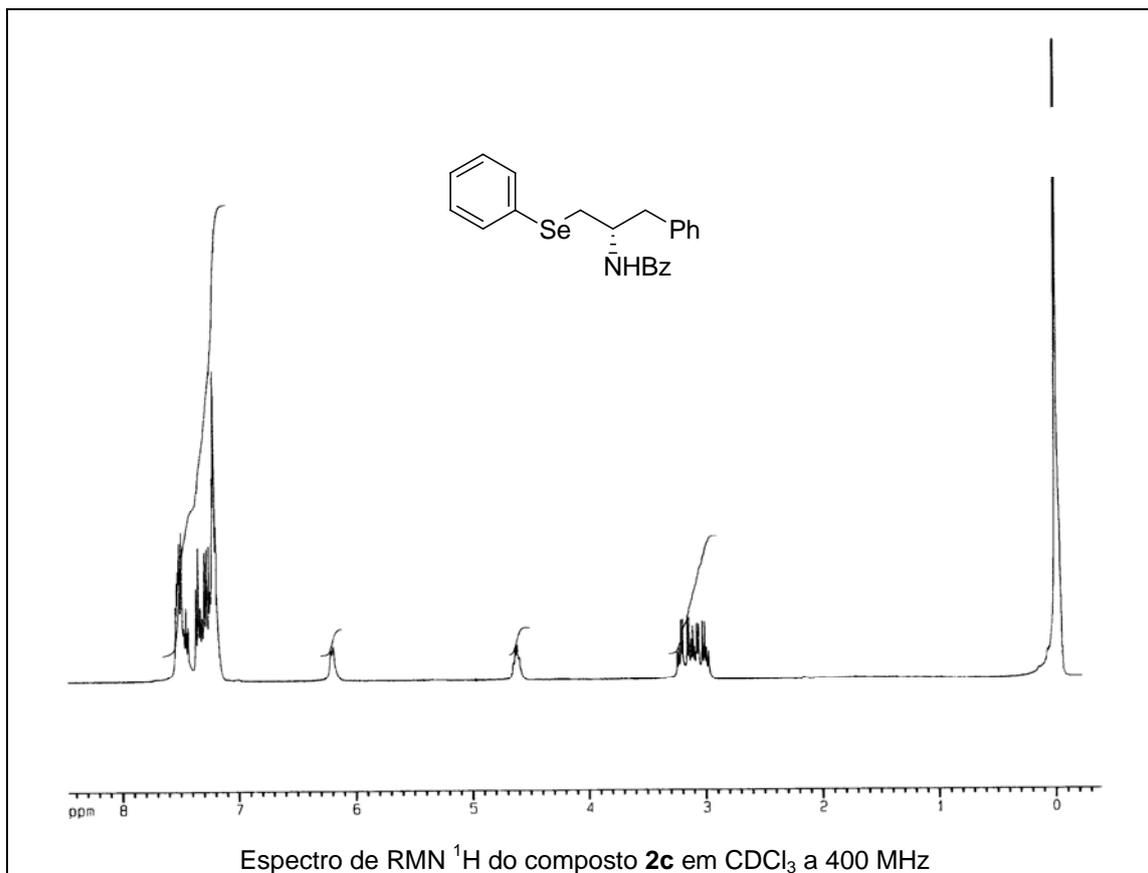


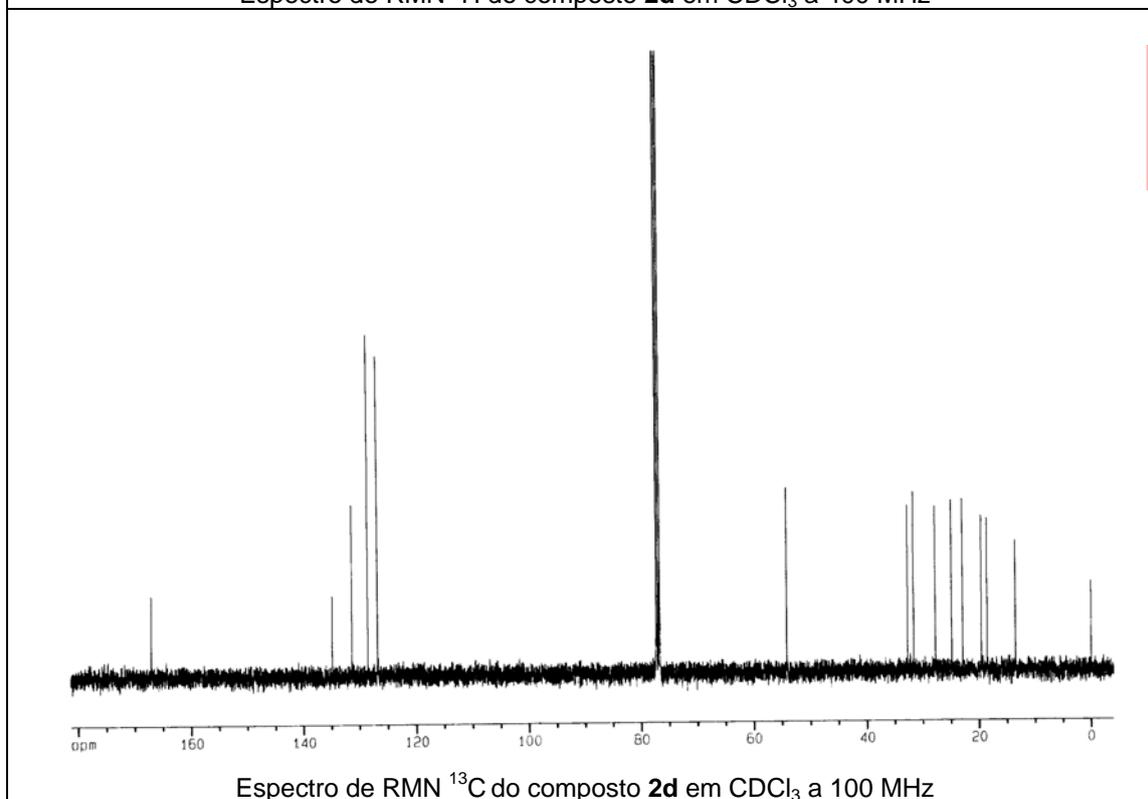
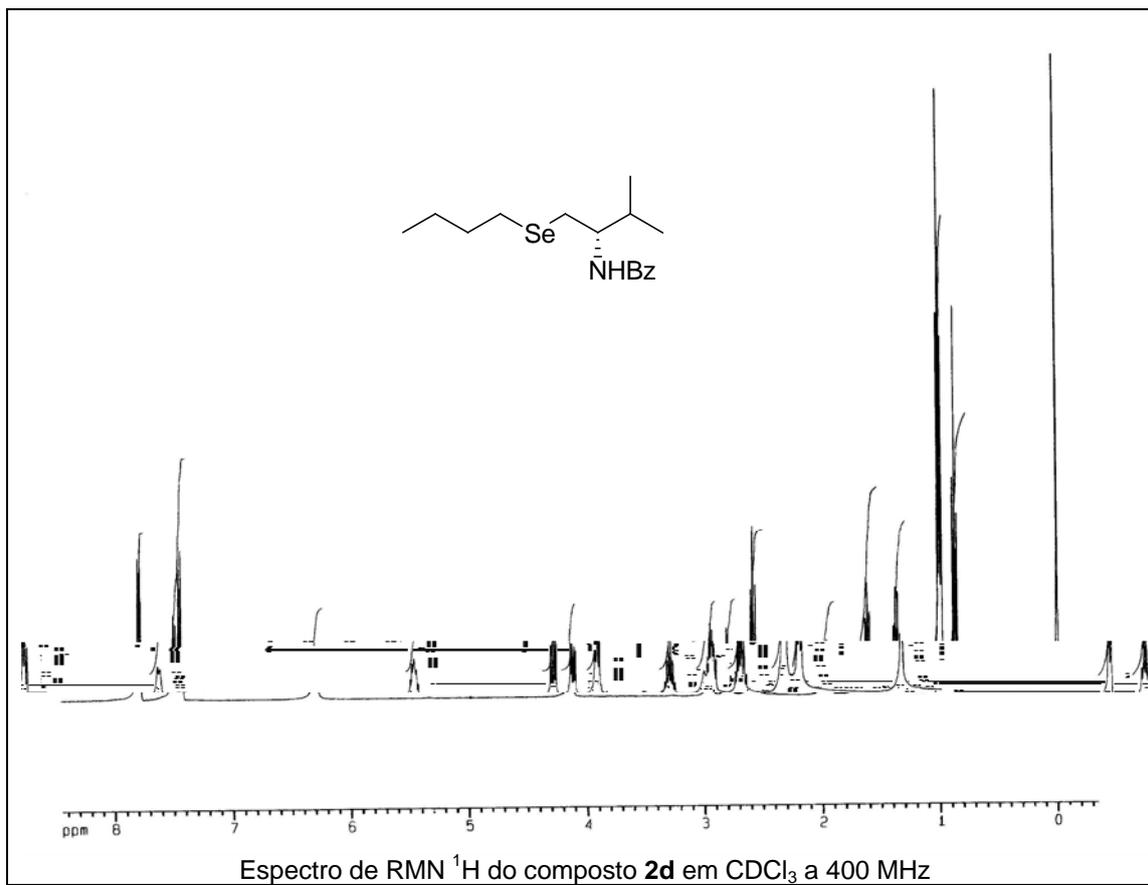
Espectro de RMN ^{77}Se do composto **2a** em CDCl_3 a 76 MHz

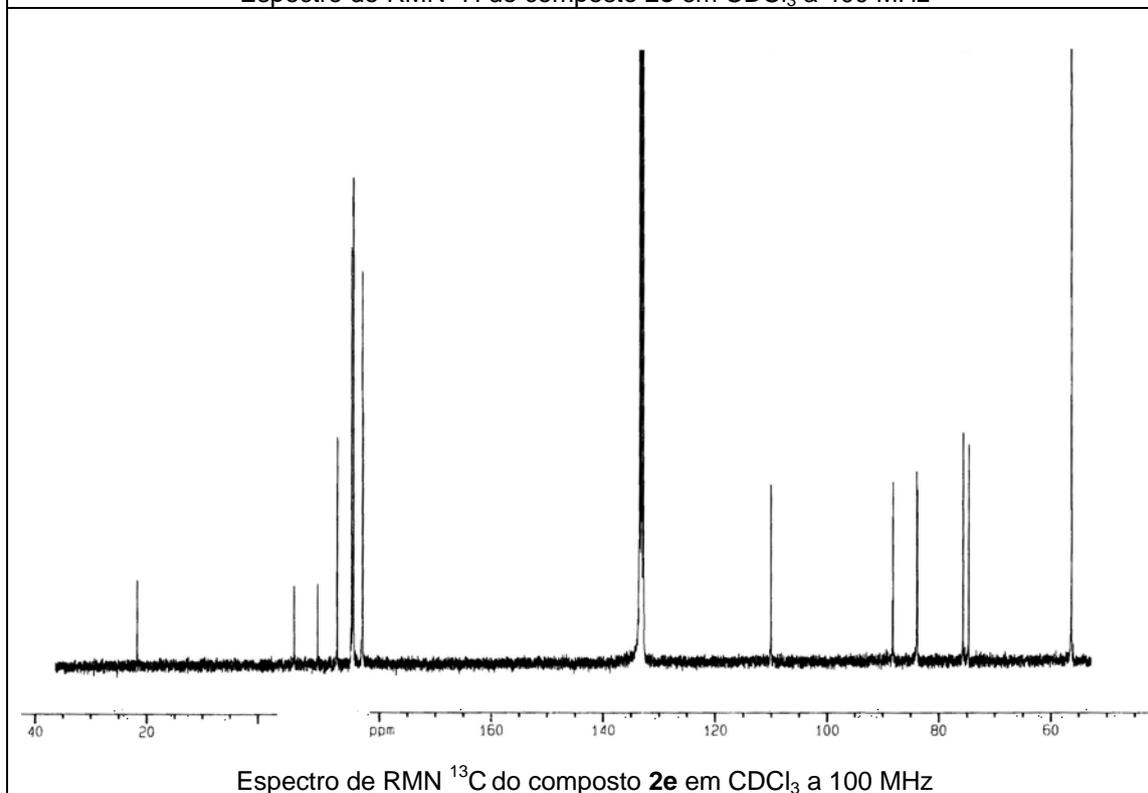
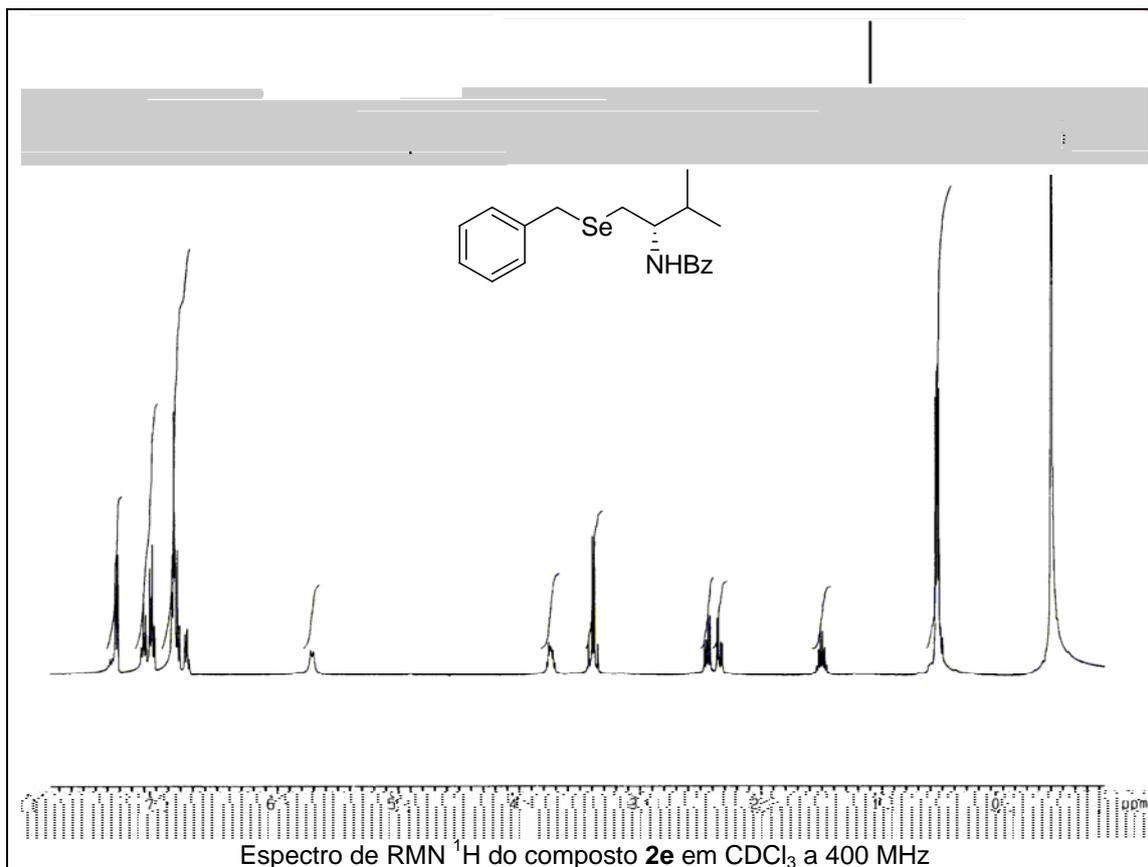


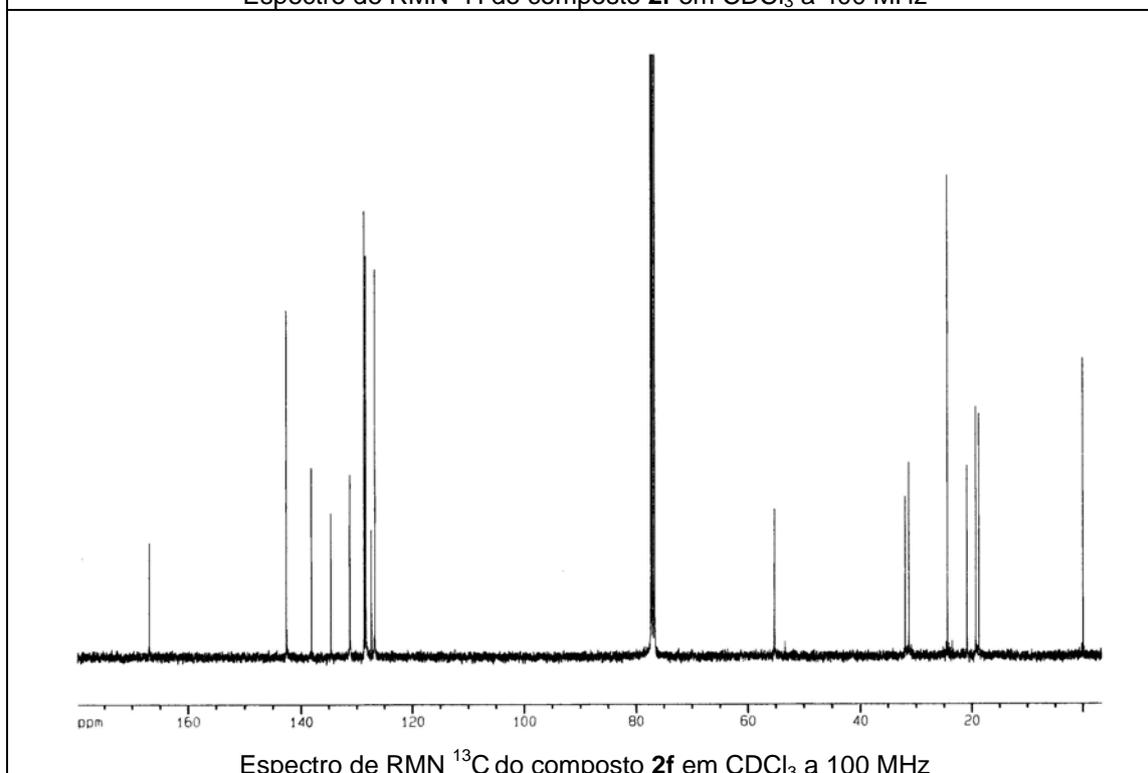
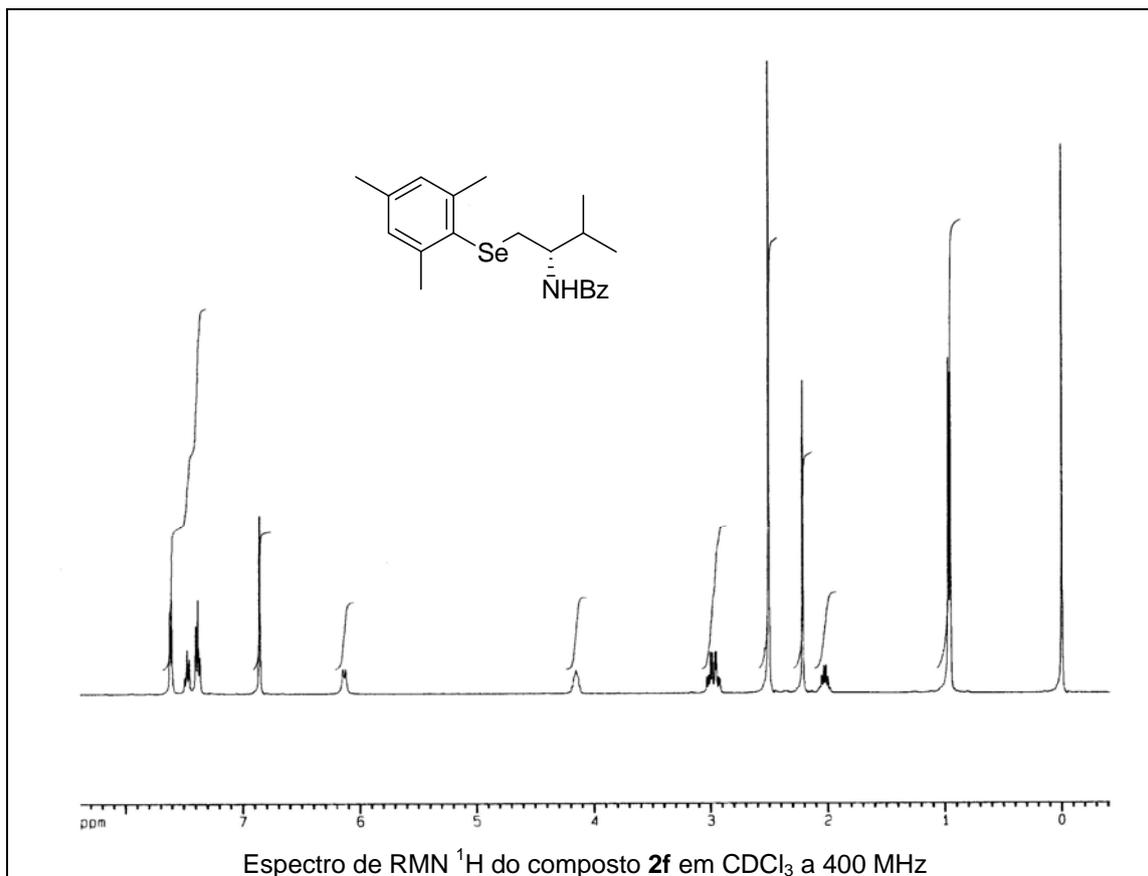


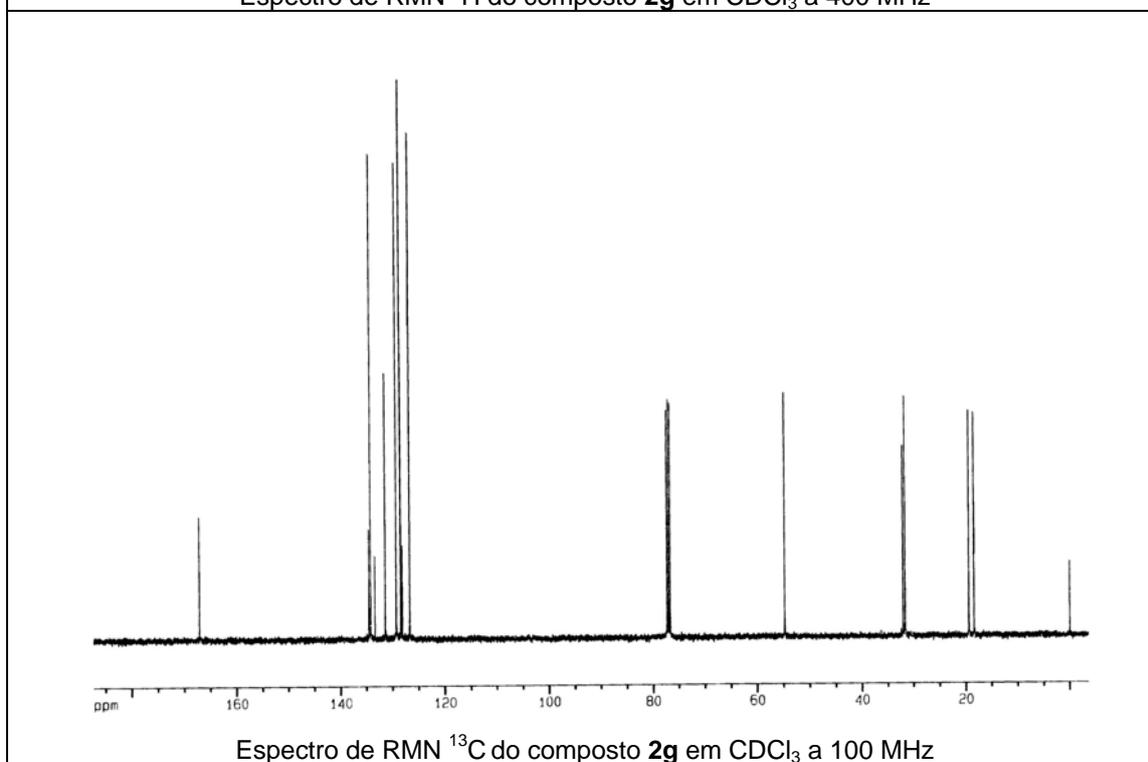
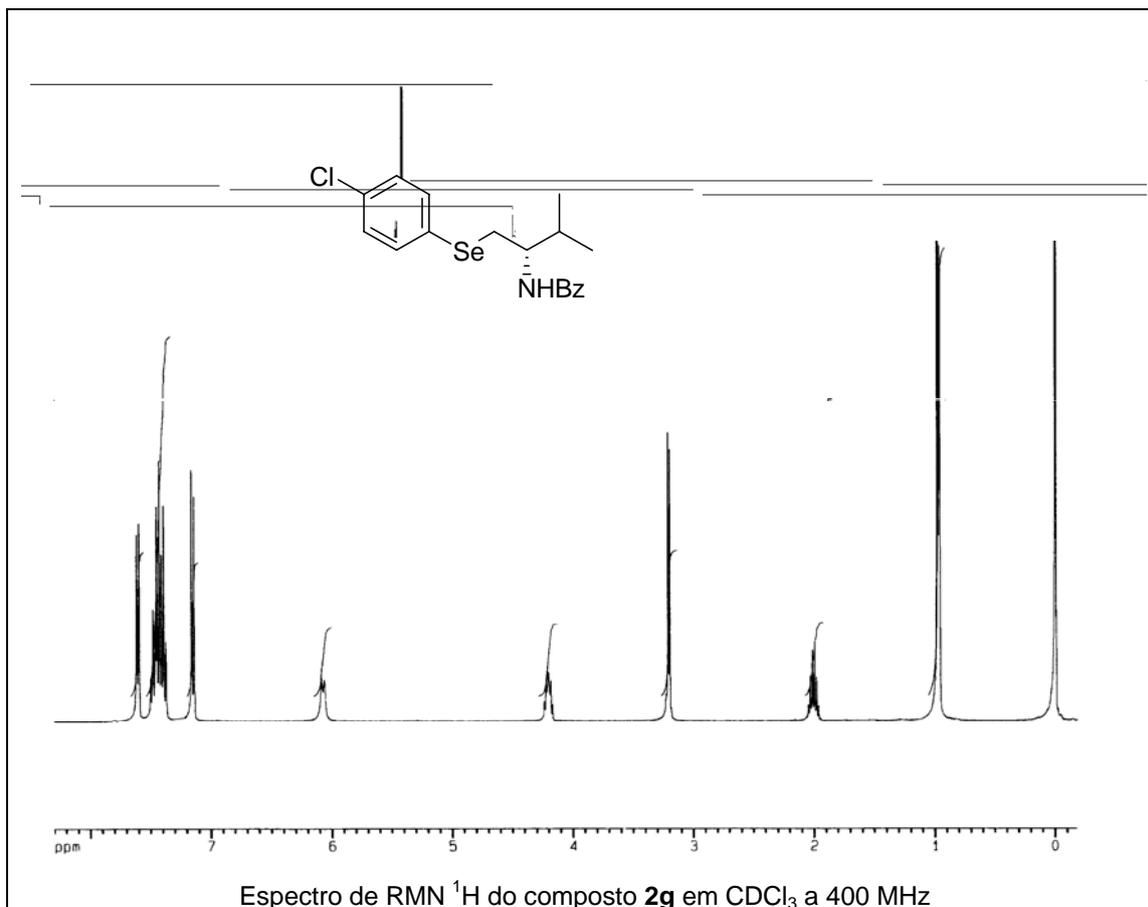


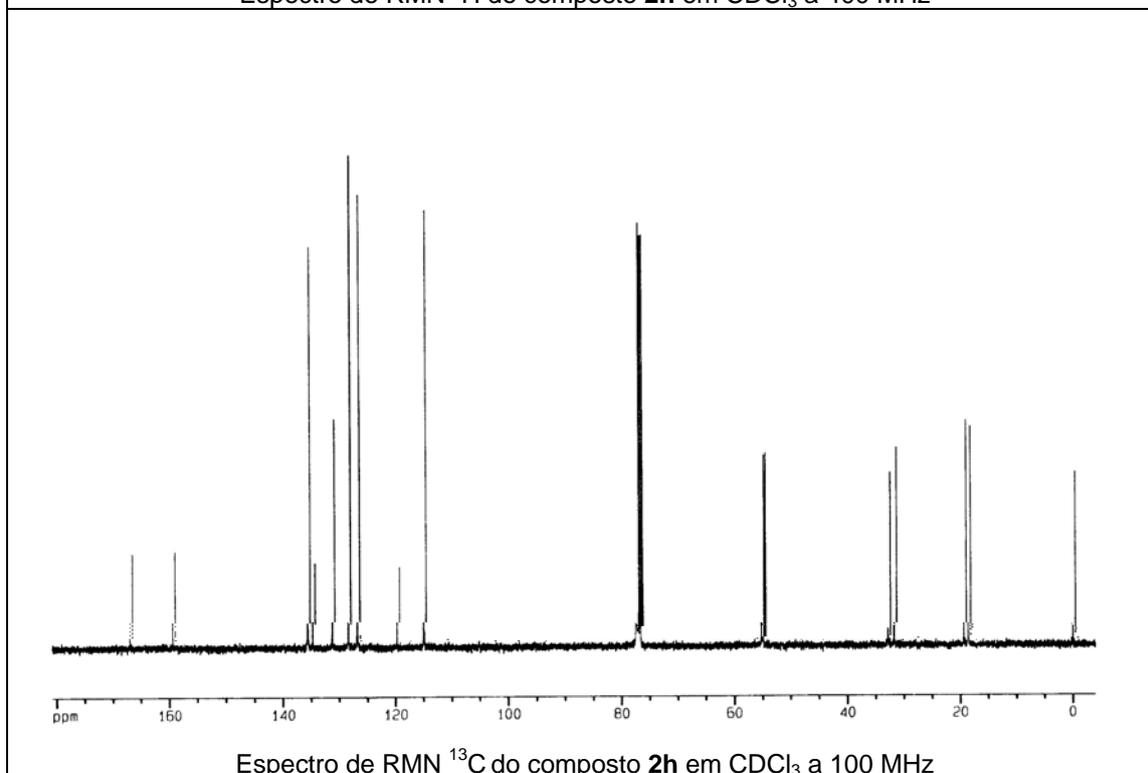
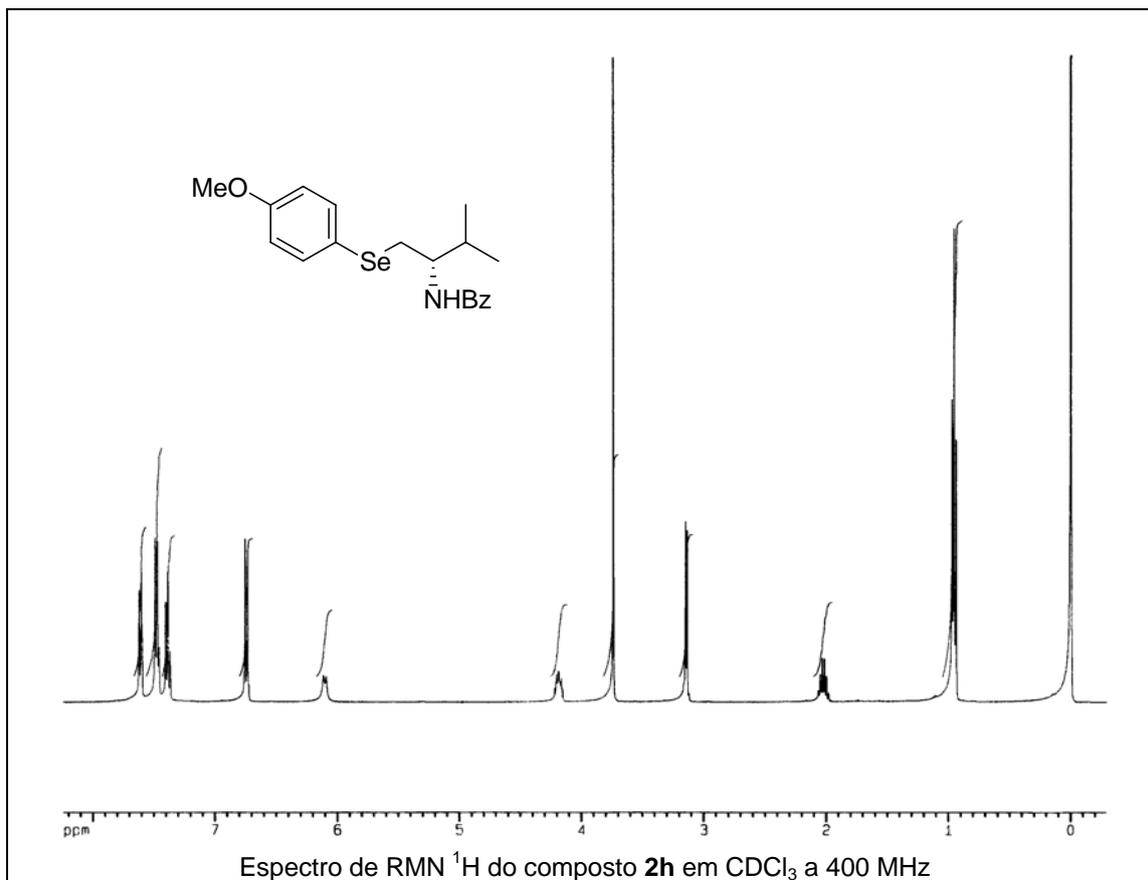


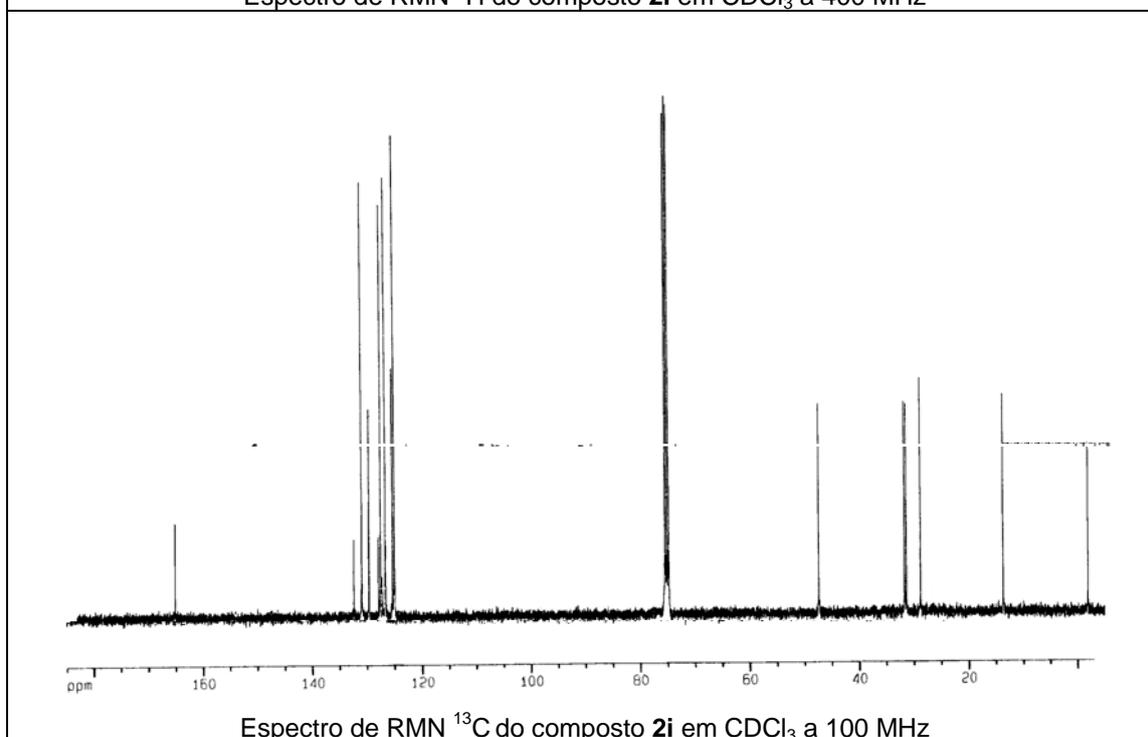
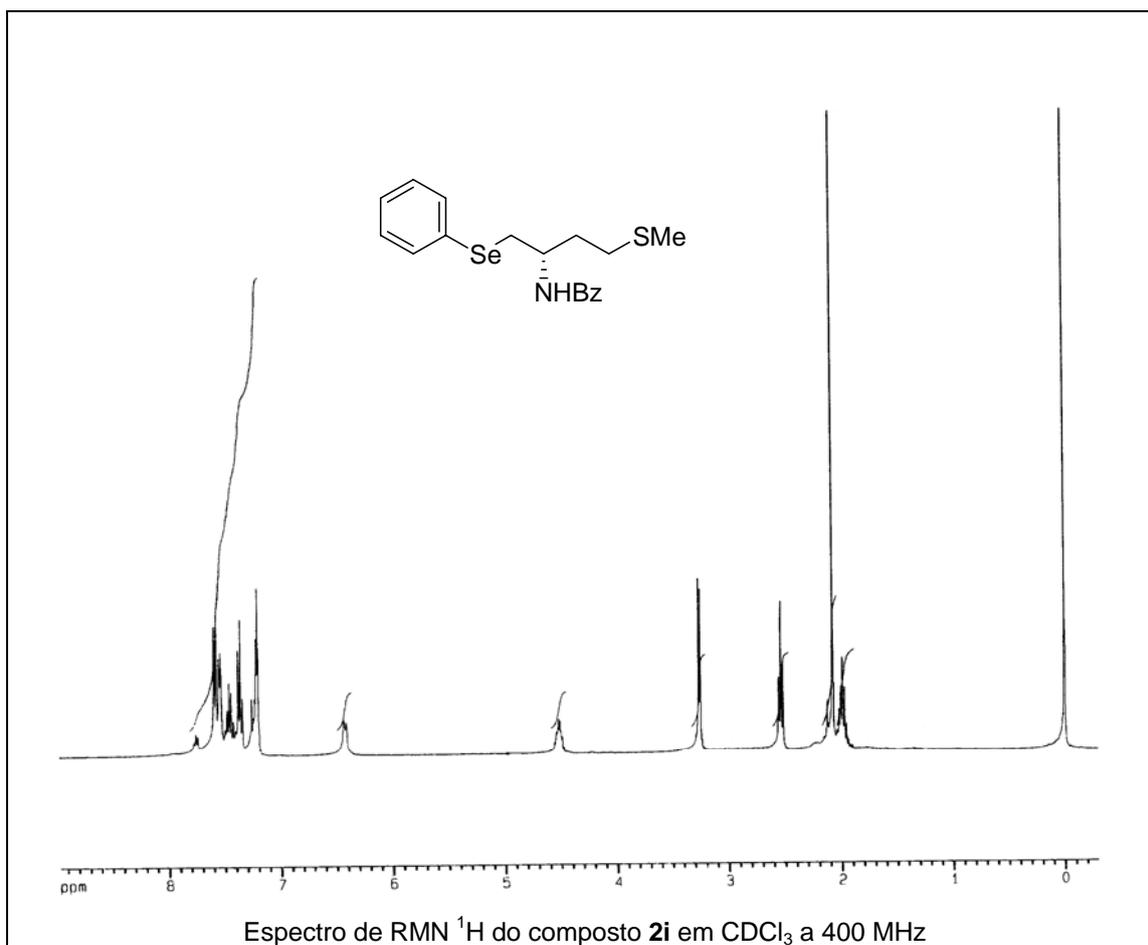


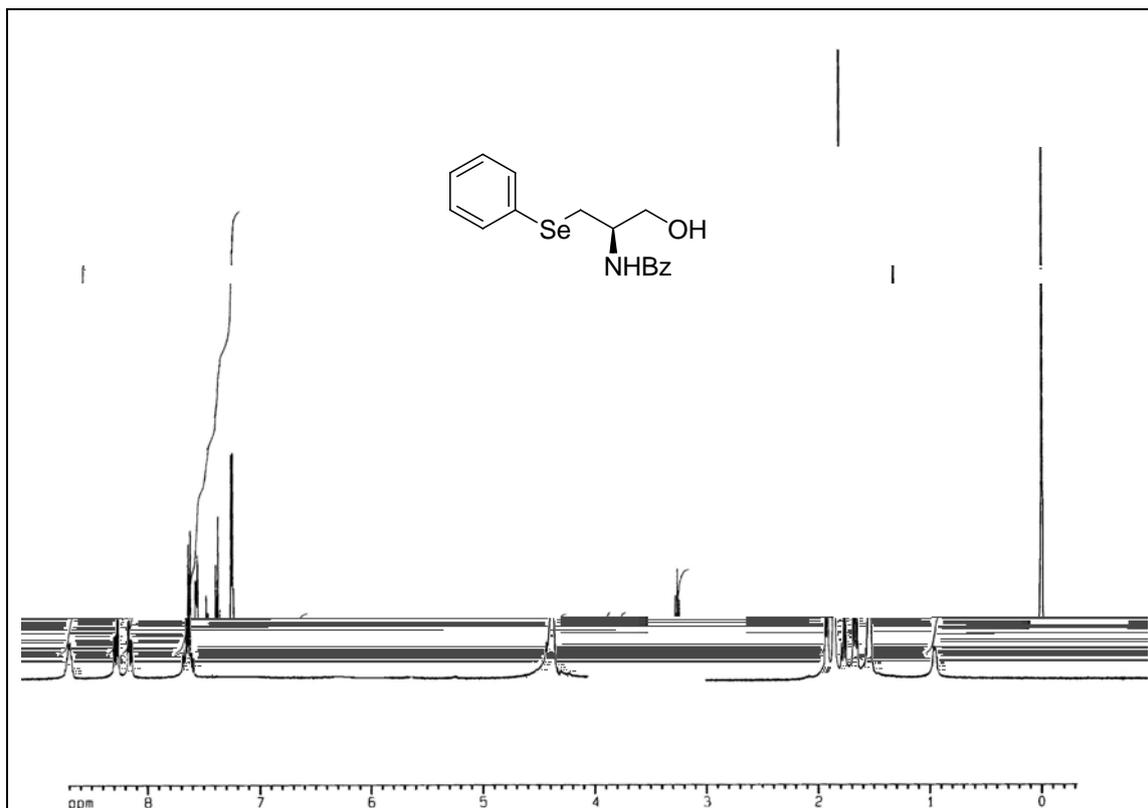




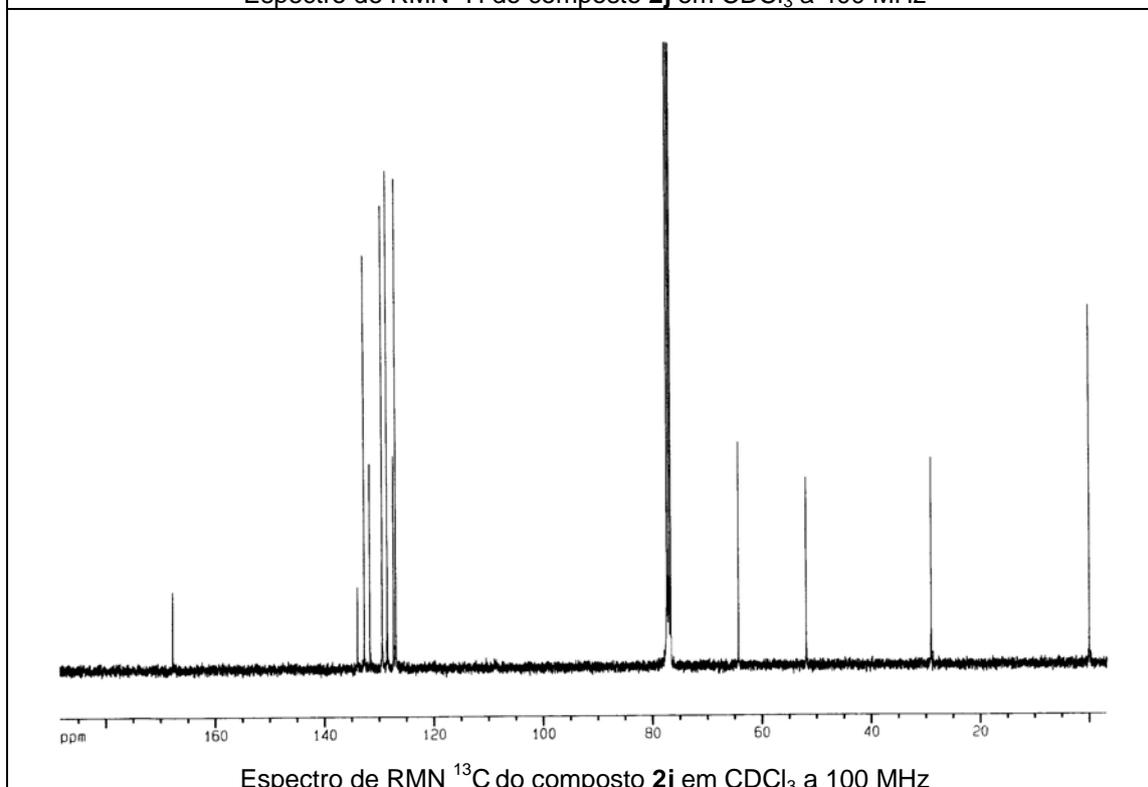




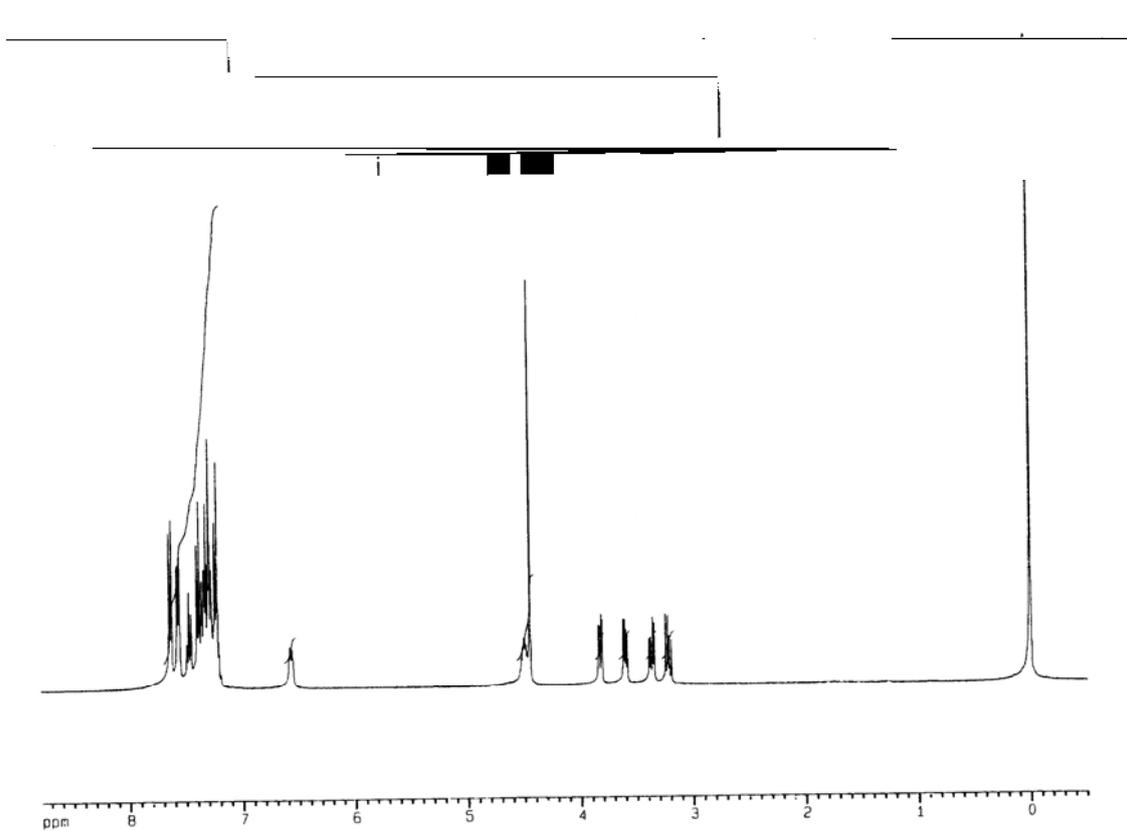




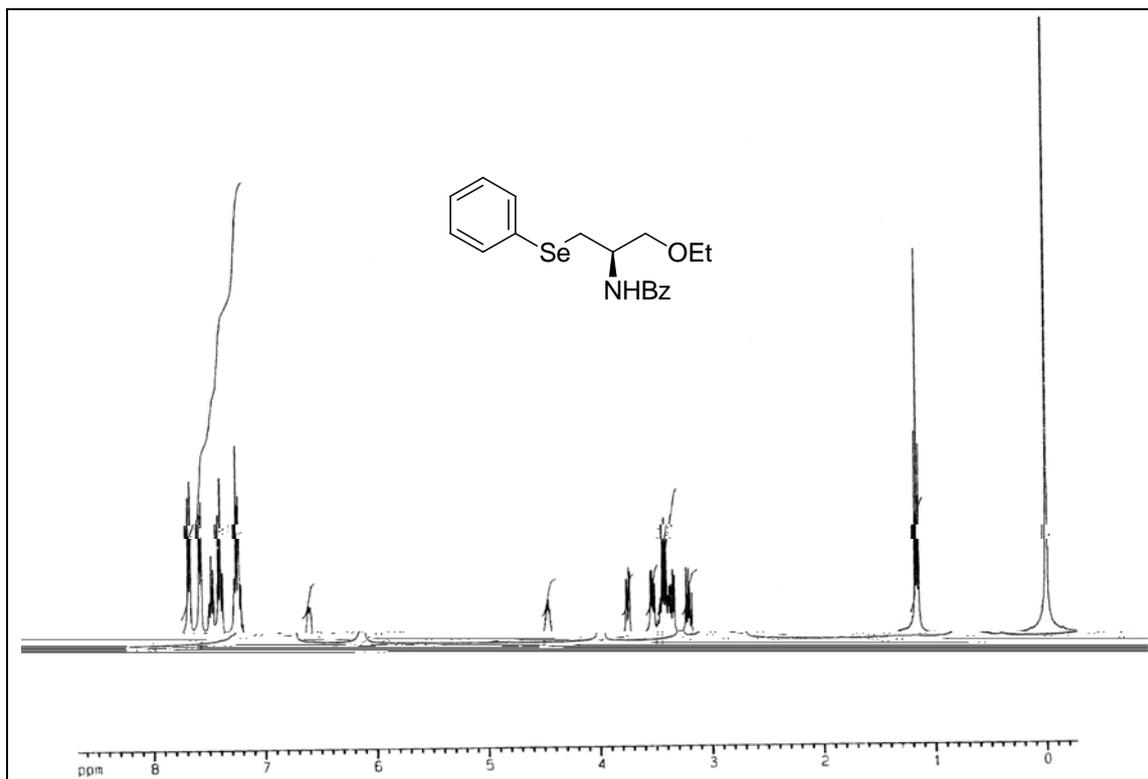
Espectro de RMN ^1H do composto **2j** em CDCl_3 a 400 MHz



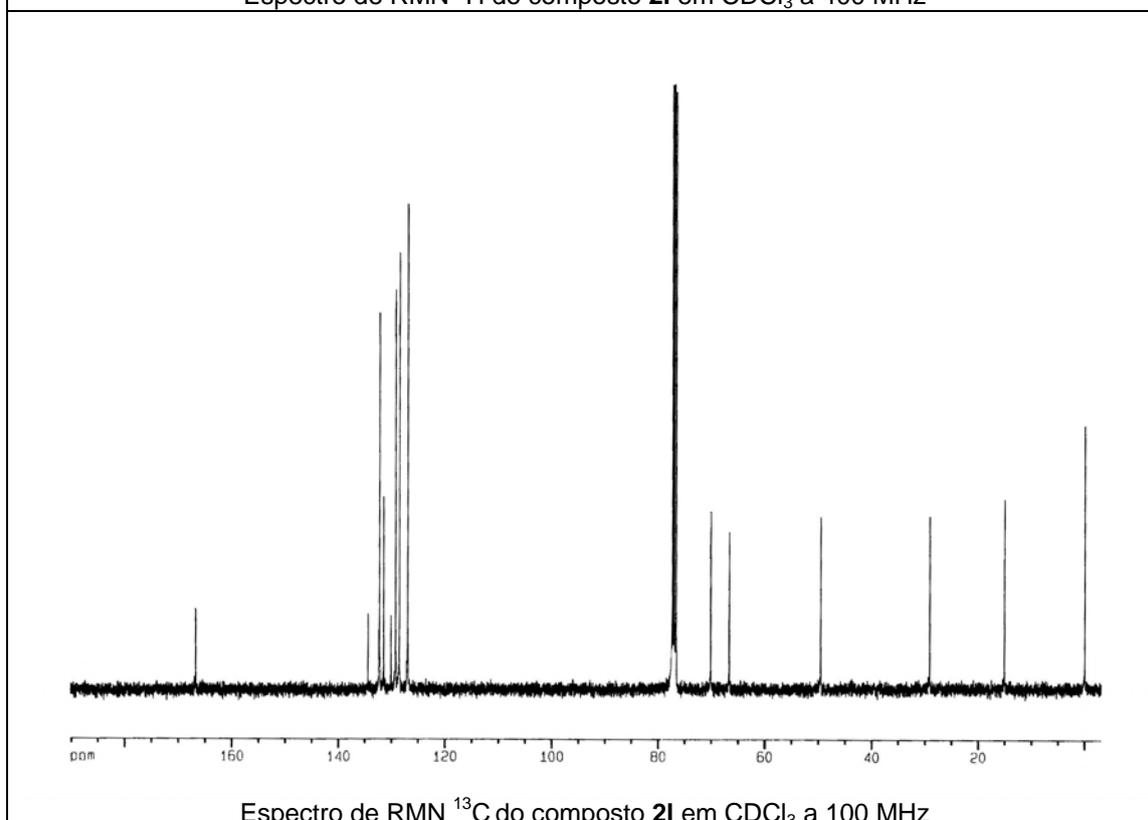
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2j** em CDCl_3 a 100 MHz



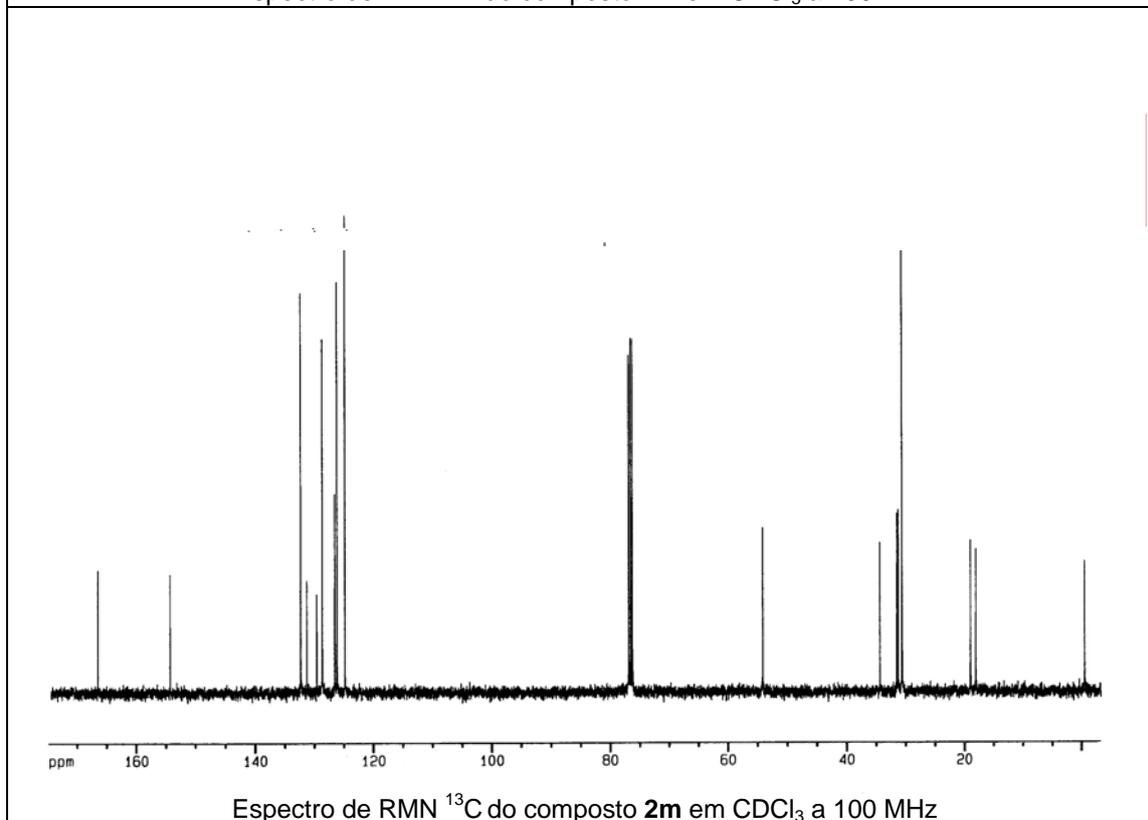
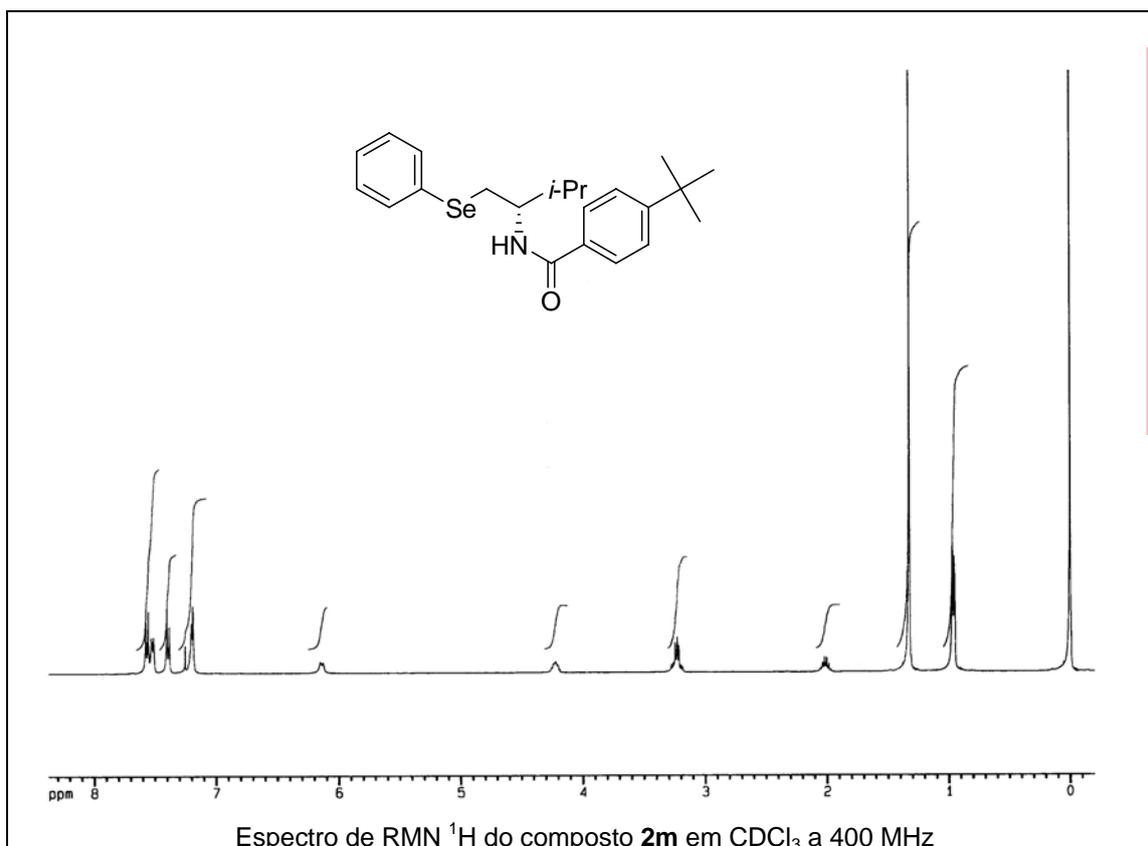
Espectro de RMN ^1H do composto

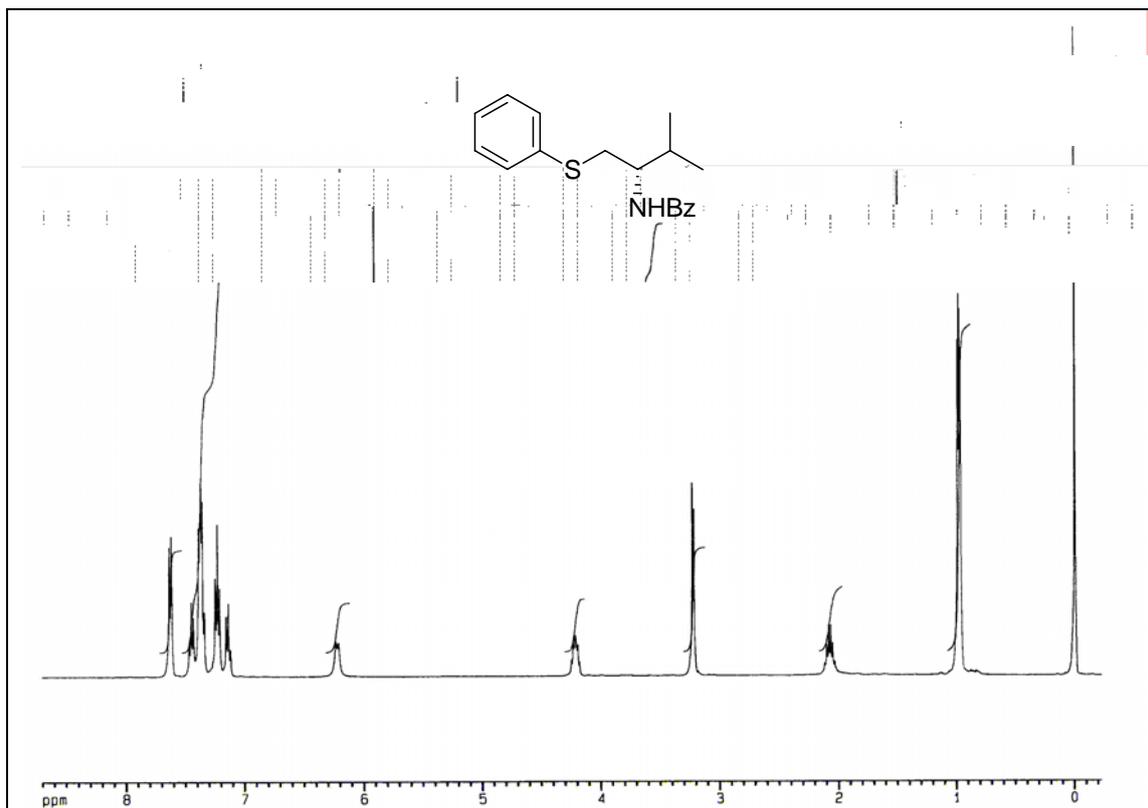


Espectro de RMN ^1H do composto **2I** em CDCl_3 a 400 MHz

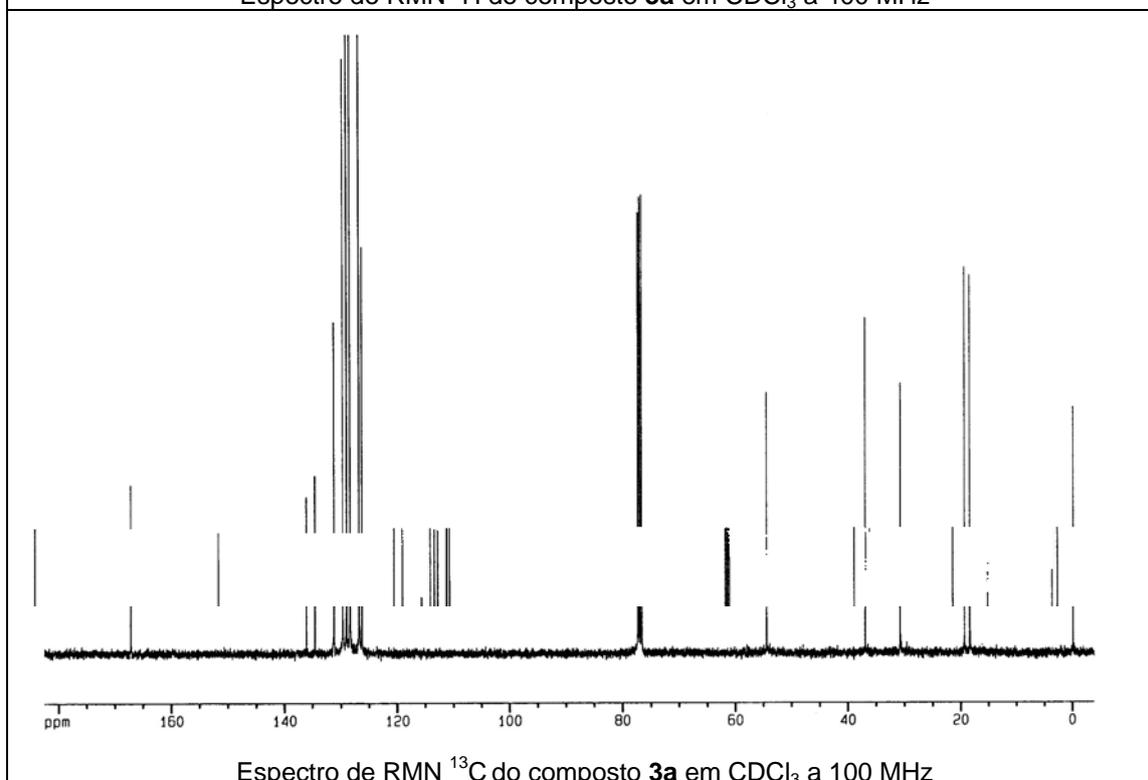


Espectro de RMN ^{13}C do composto **2I** em CDCl_3 a 100 MHz

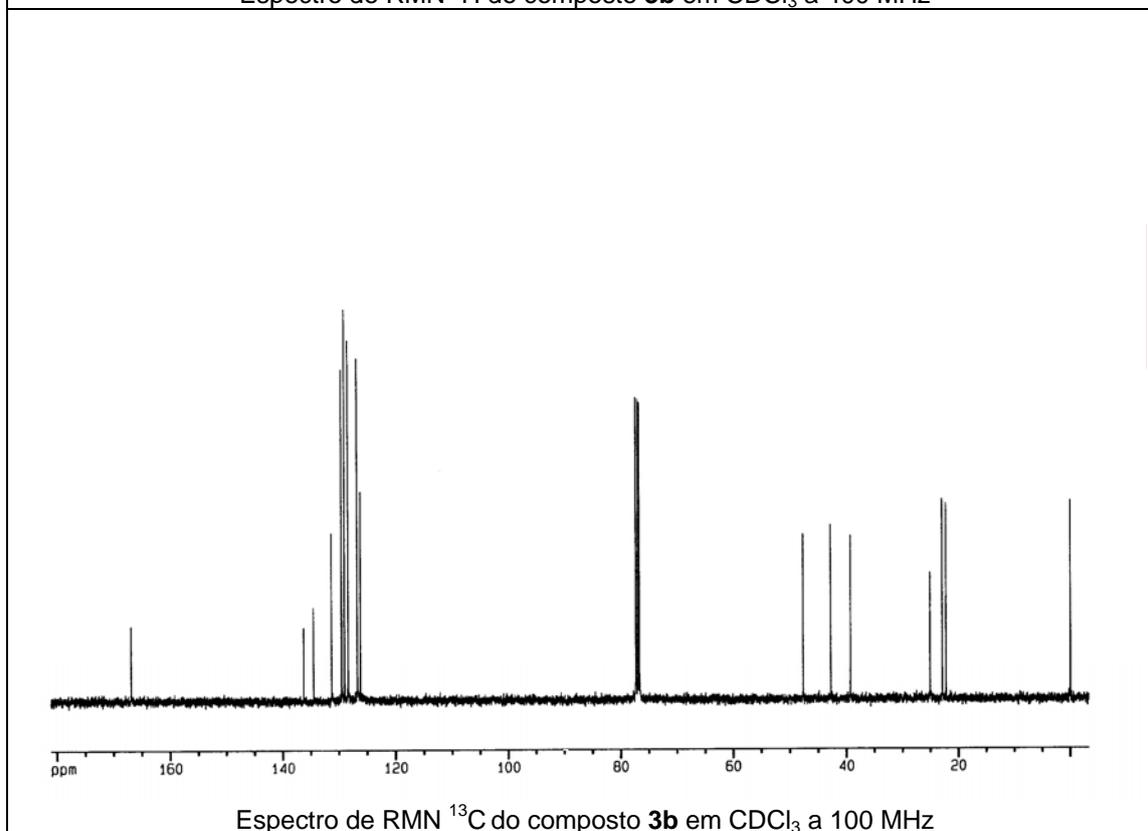
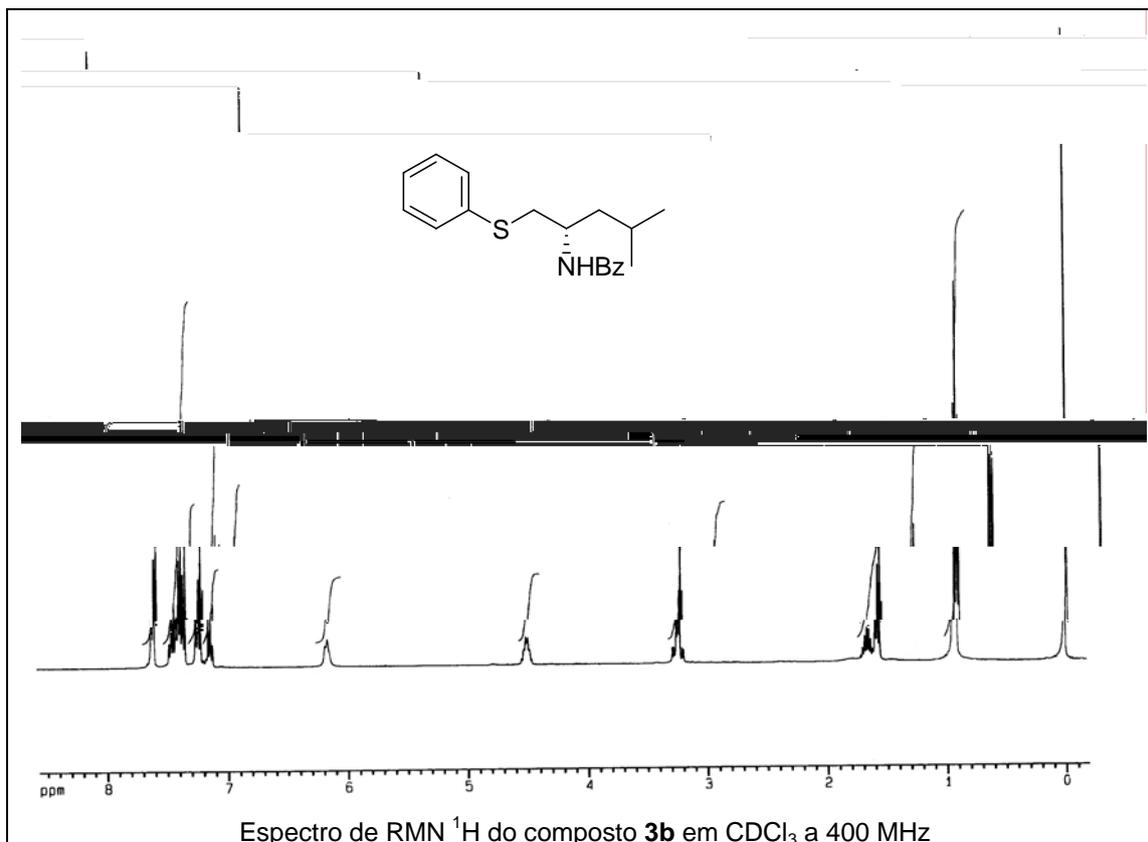


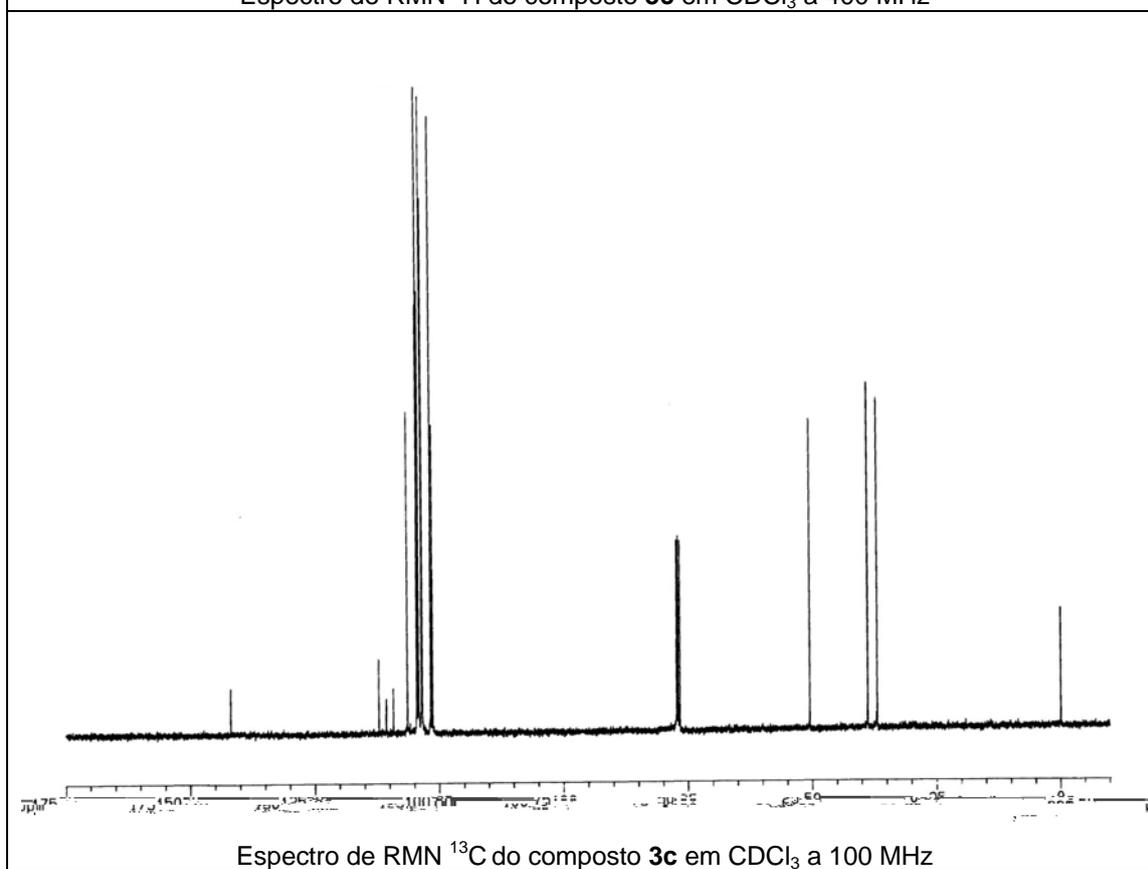
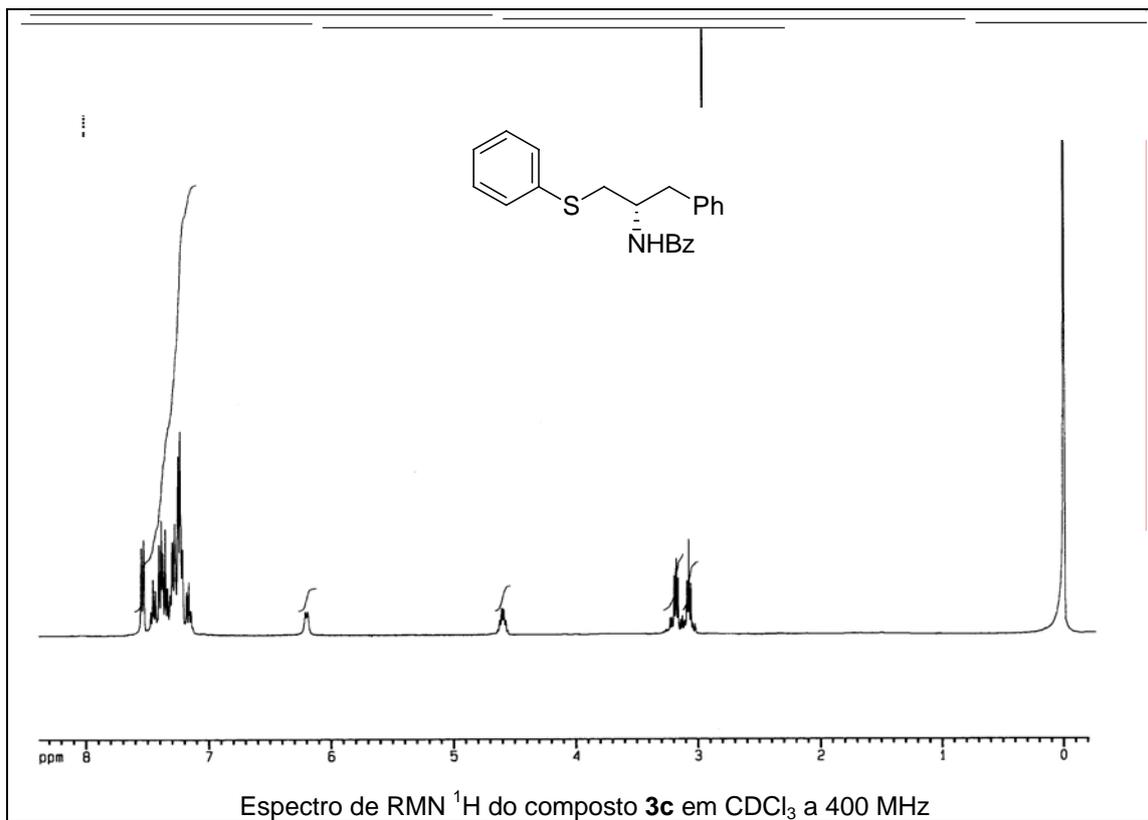


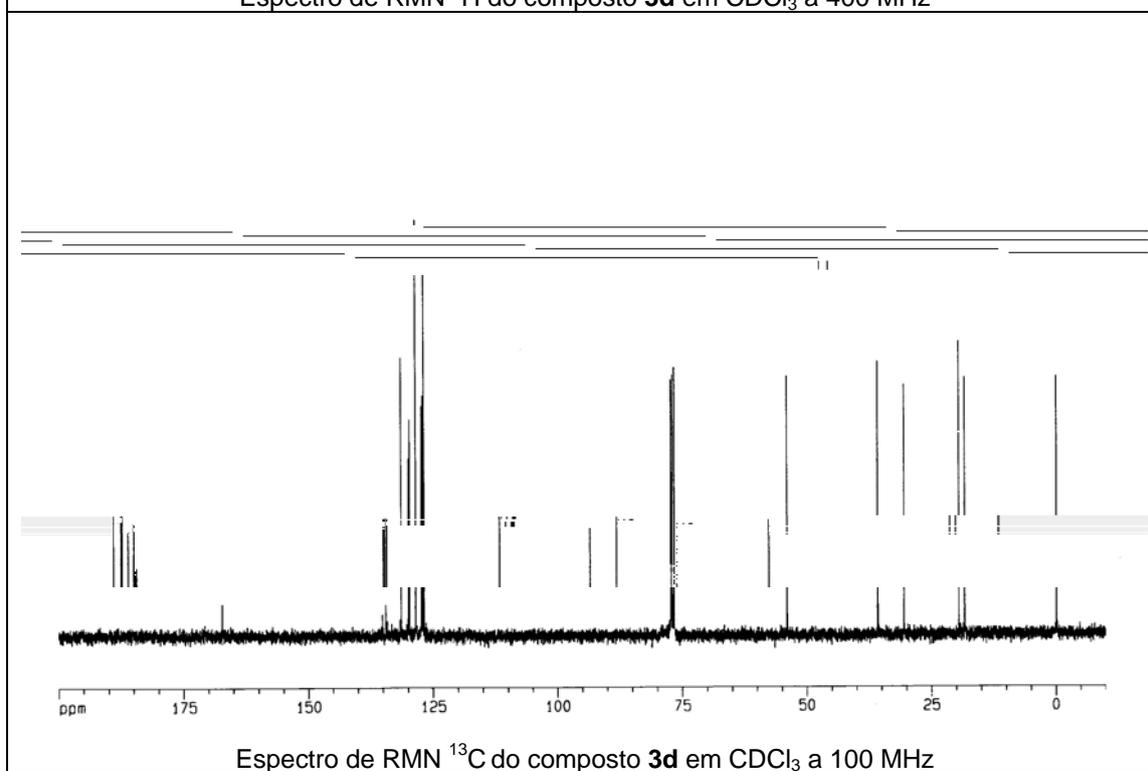
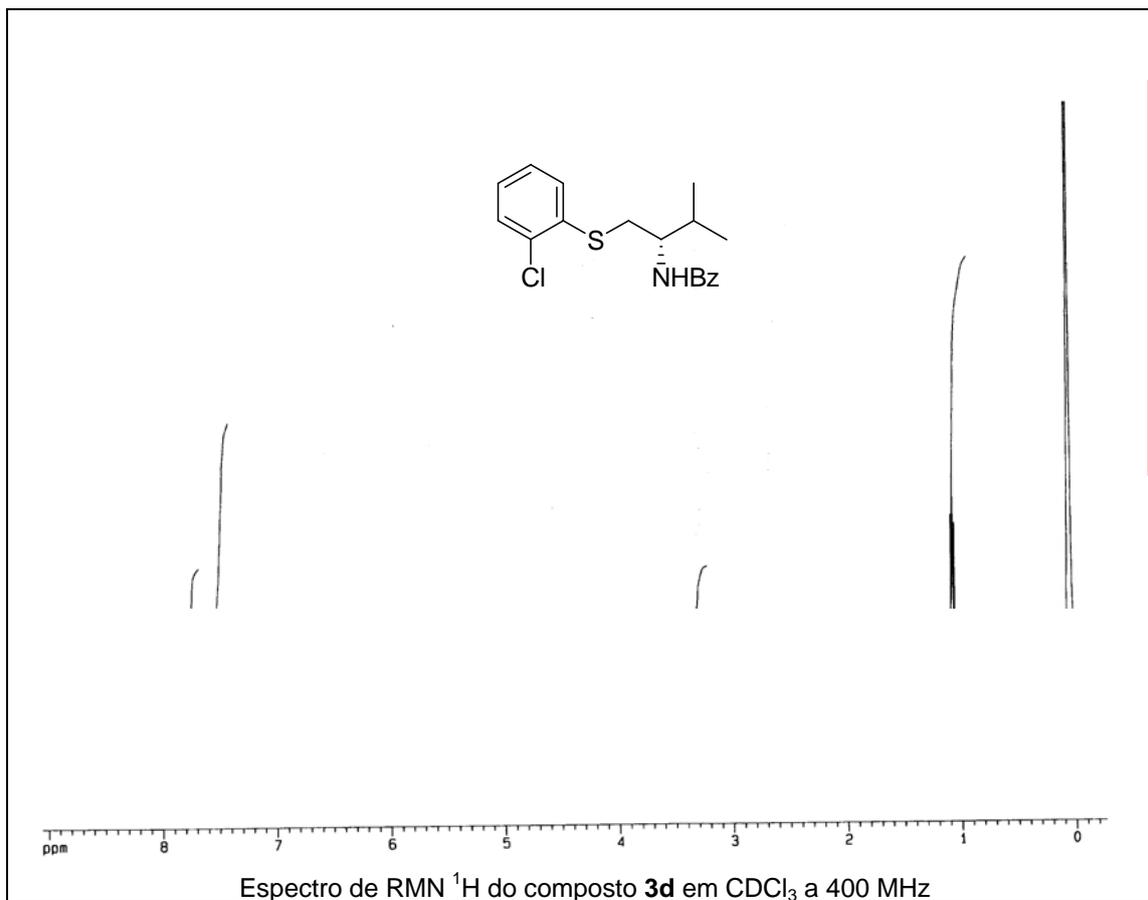
Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 400 MHz

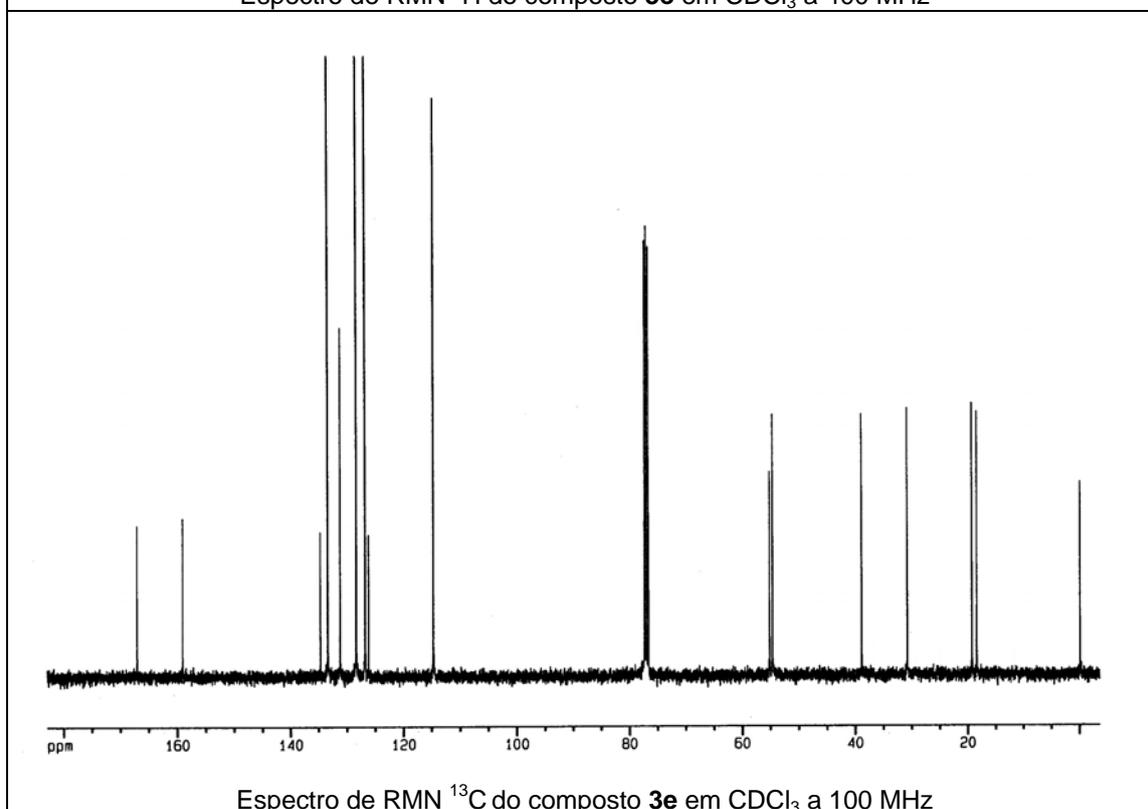
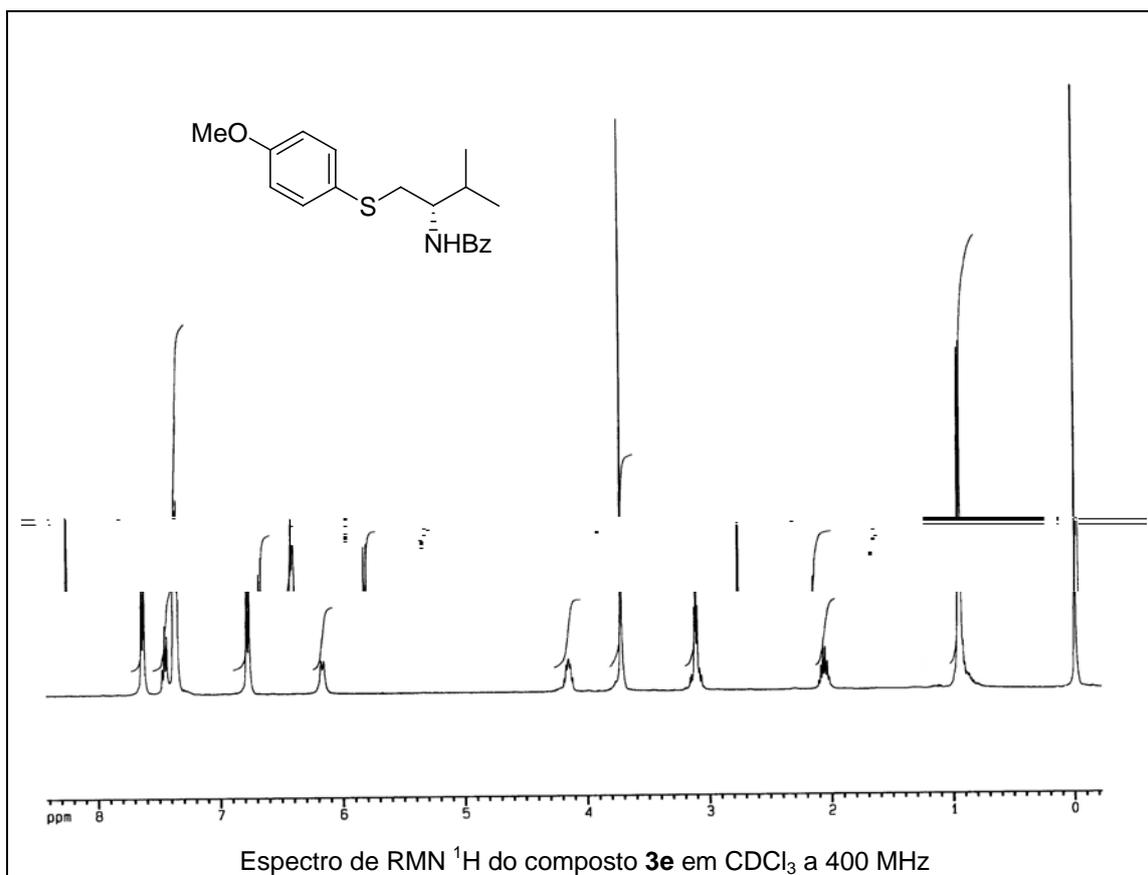


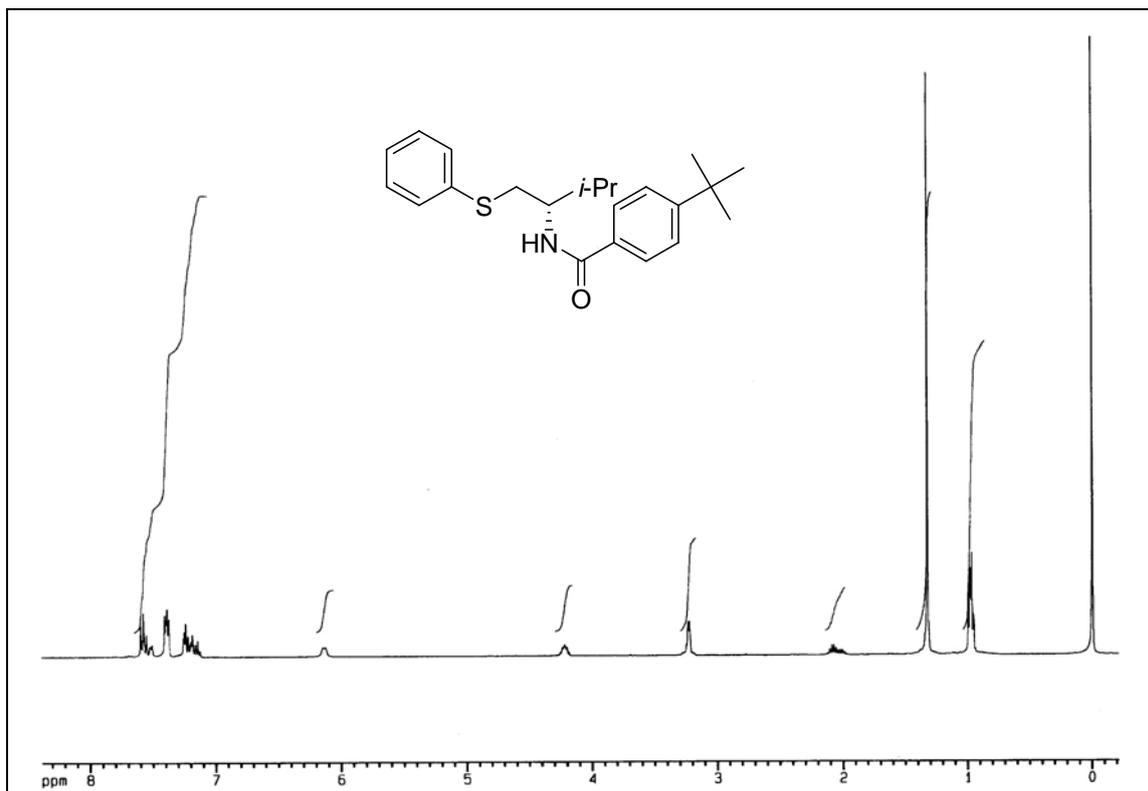
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 a 100 MHz



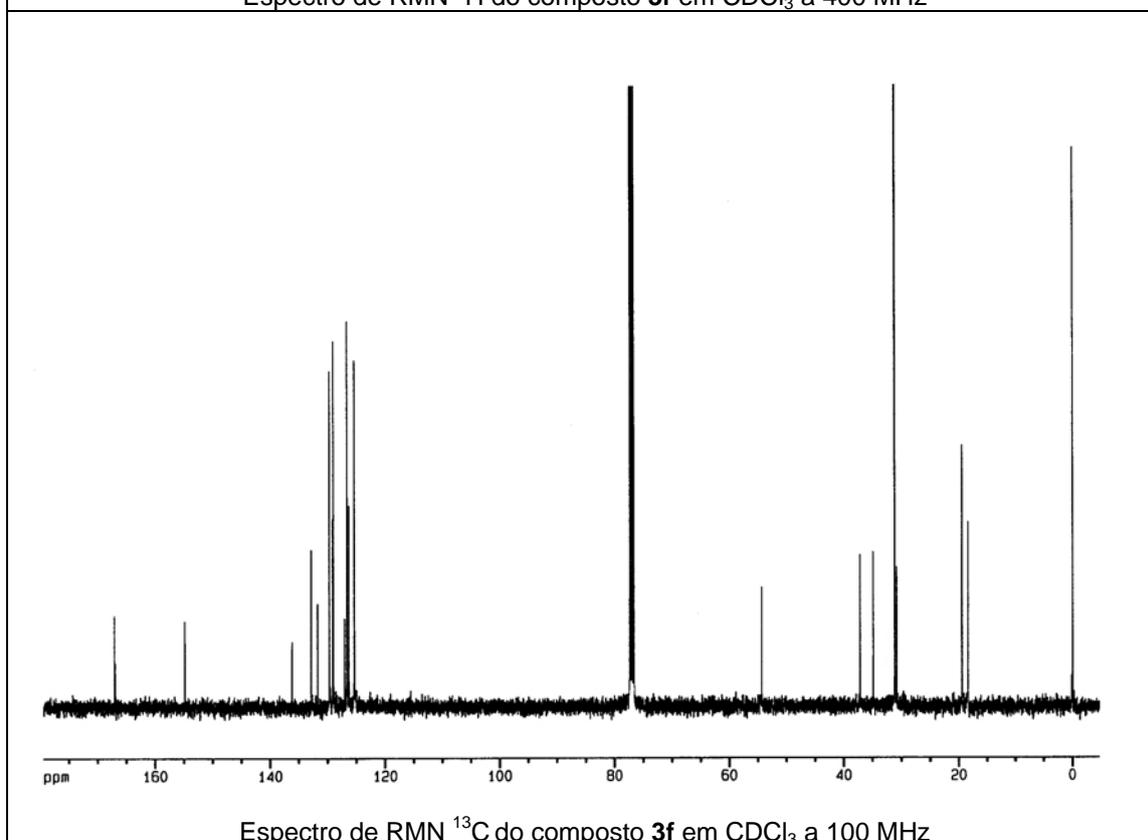




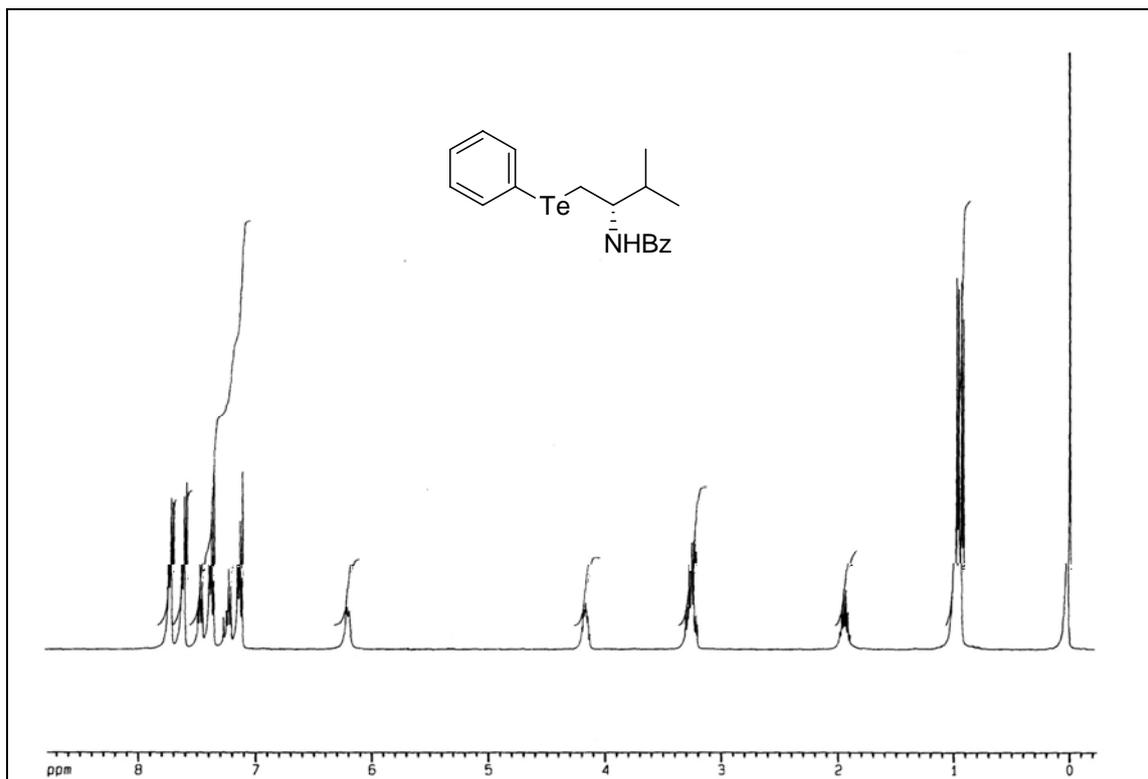




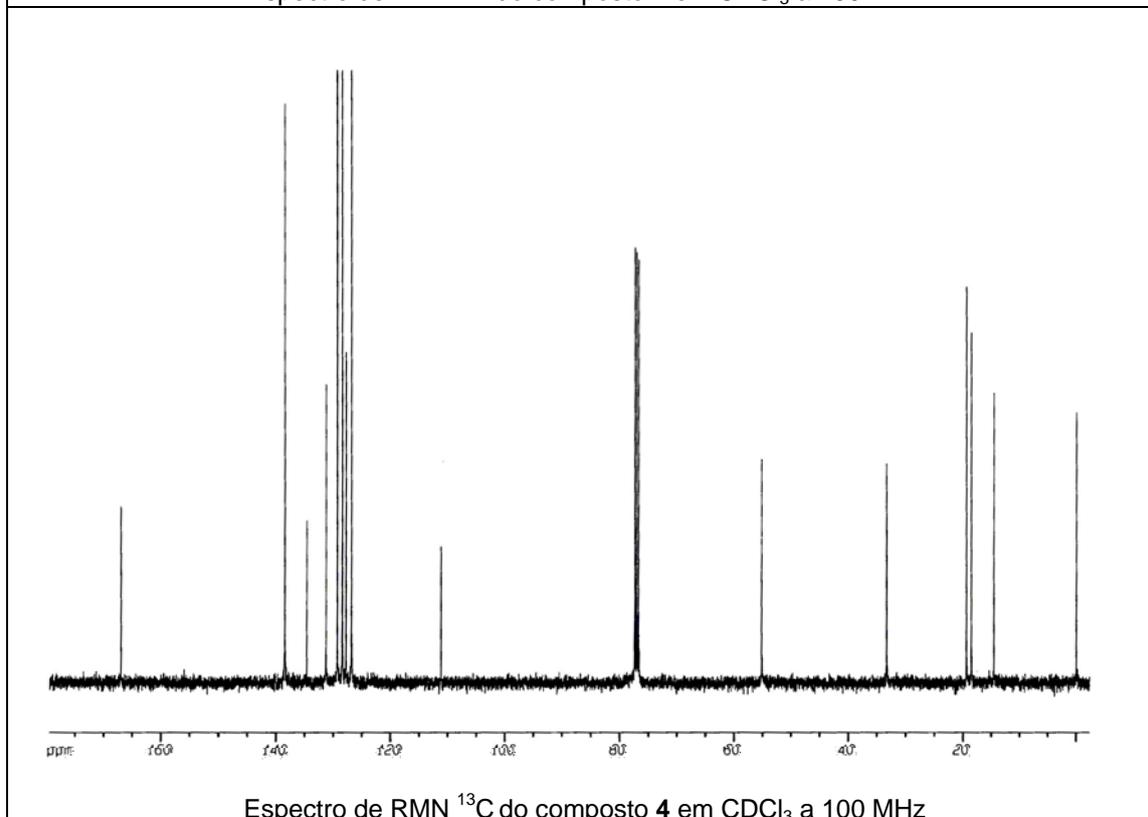
Espectro de RMN ^1H do composto **3f** em CDCl_3 a 400 MHz



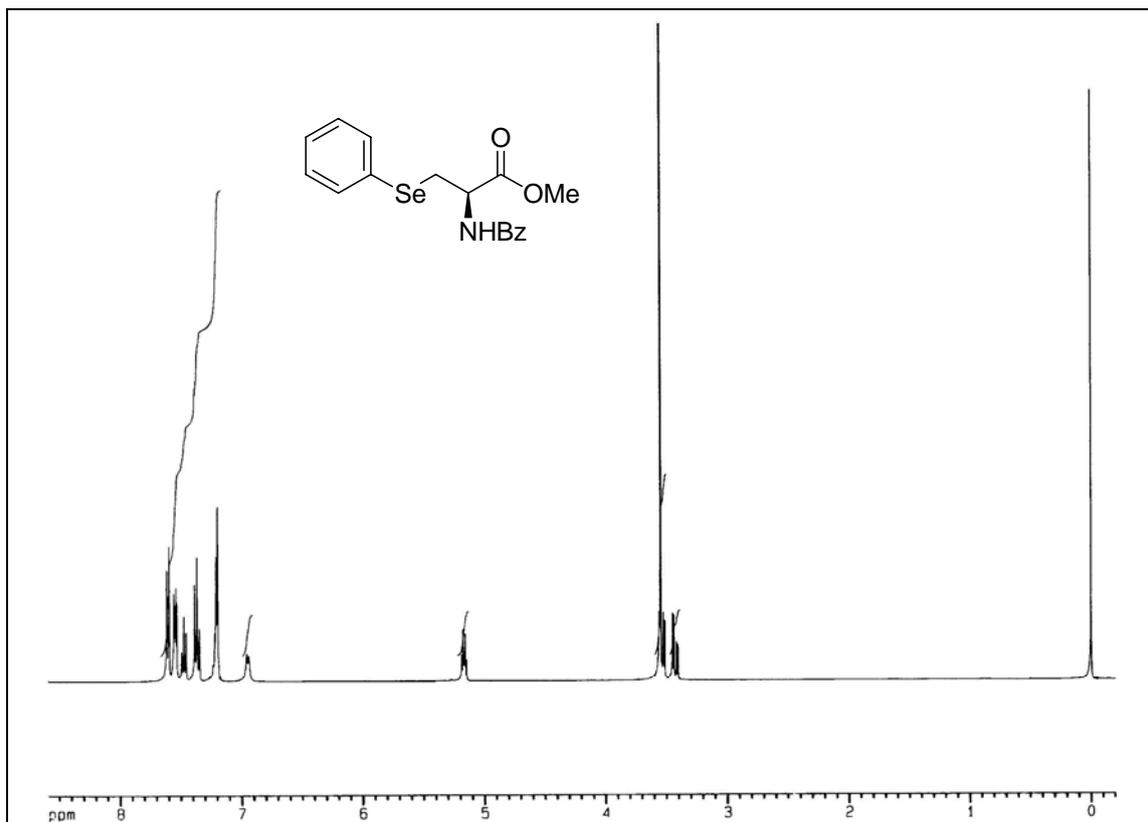
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3f** em CDCl_3 a 100 MHz



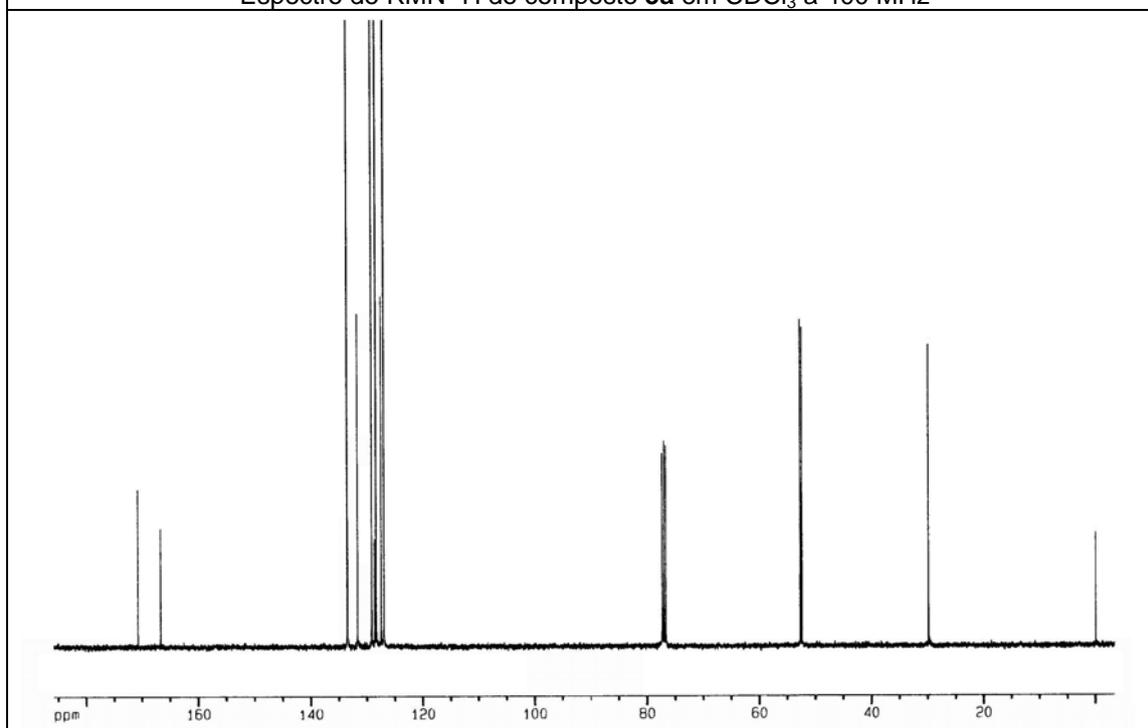
Espectro de RMN ^1H do composto **4** em CDCl_3 a 400 MHz



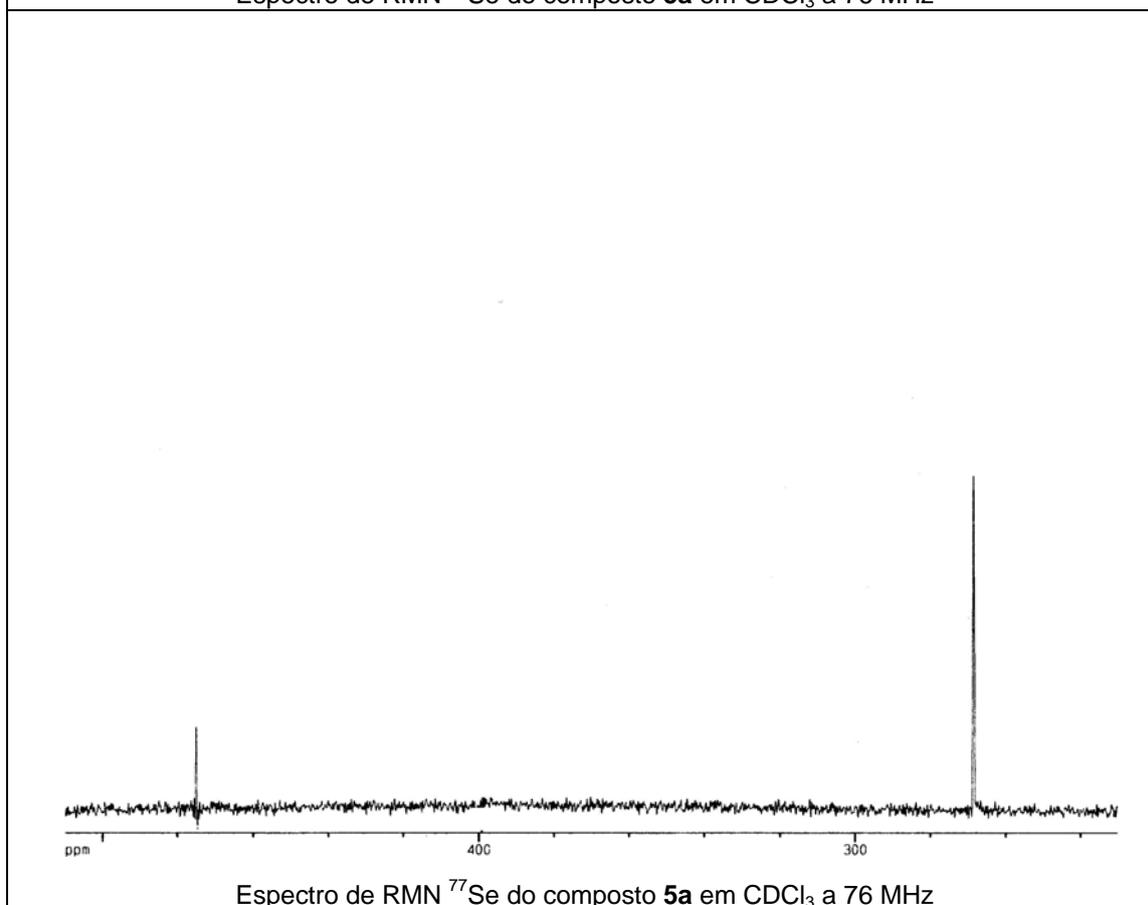
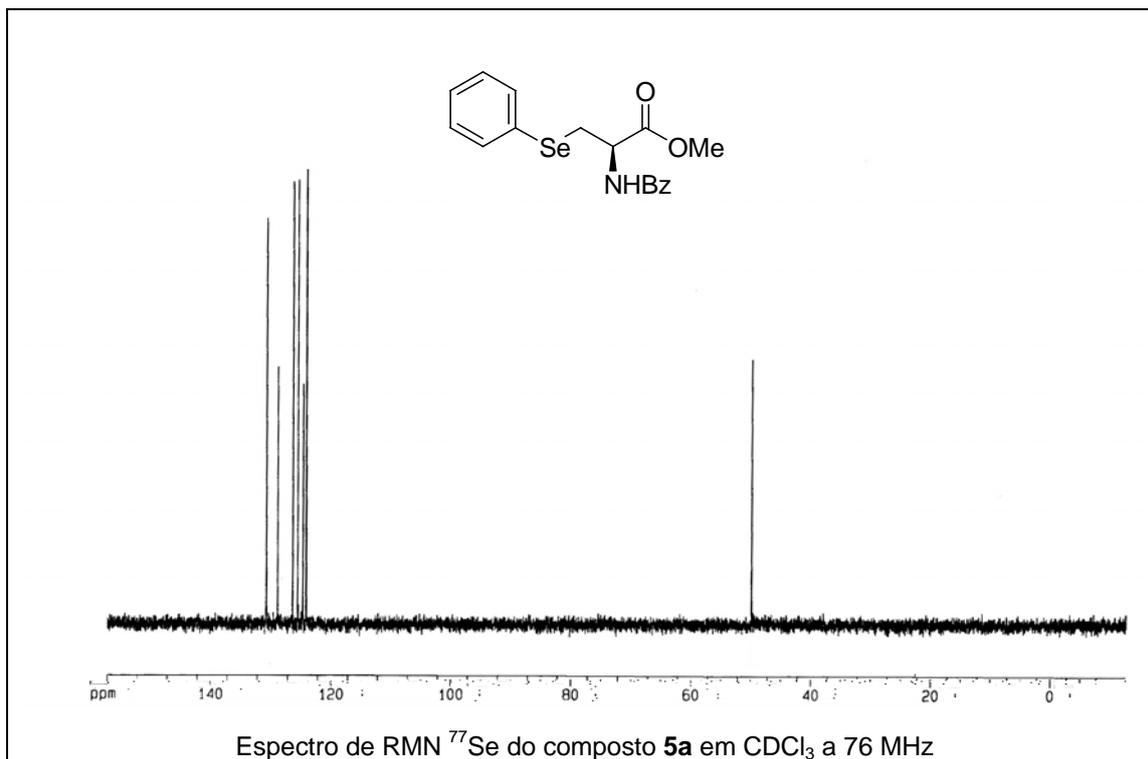
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4** em CDCl_3 a 100 MHz

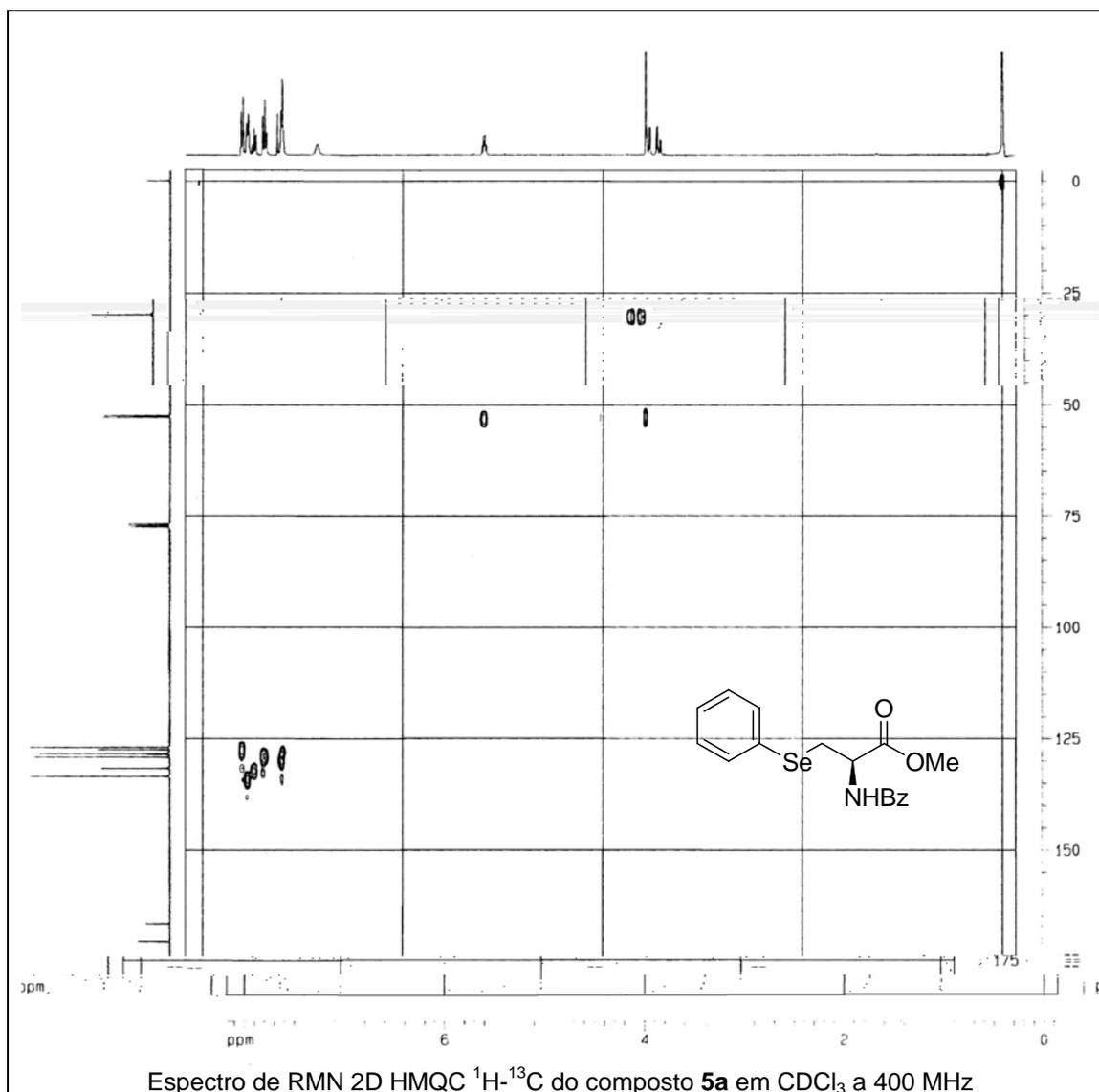


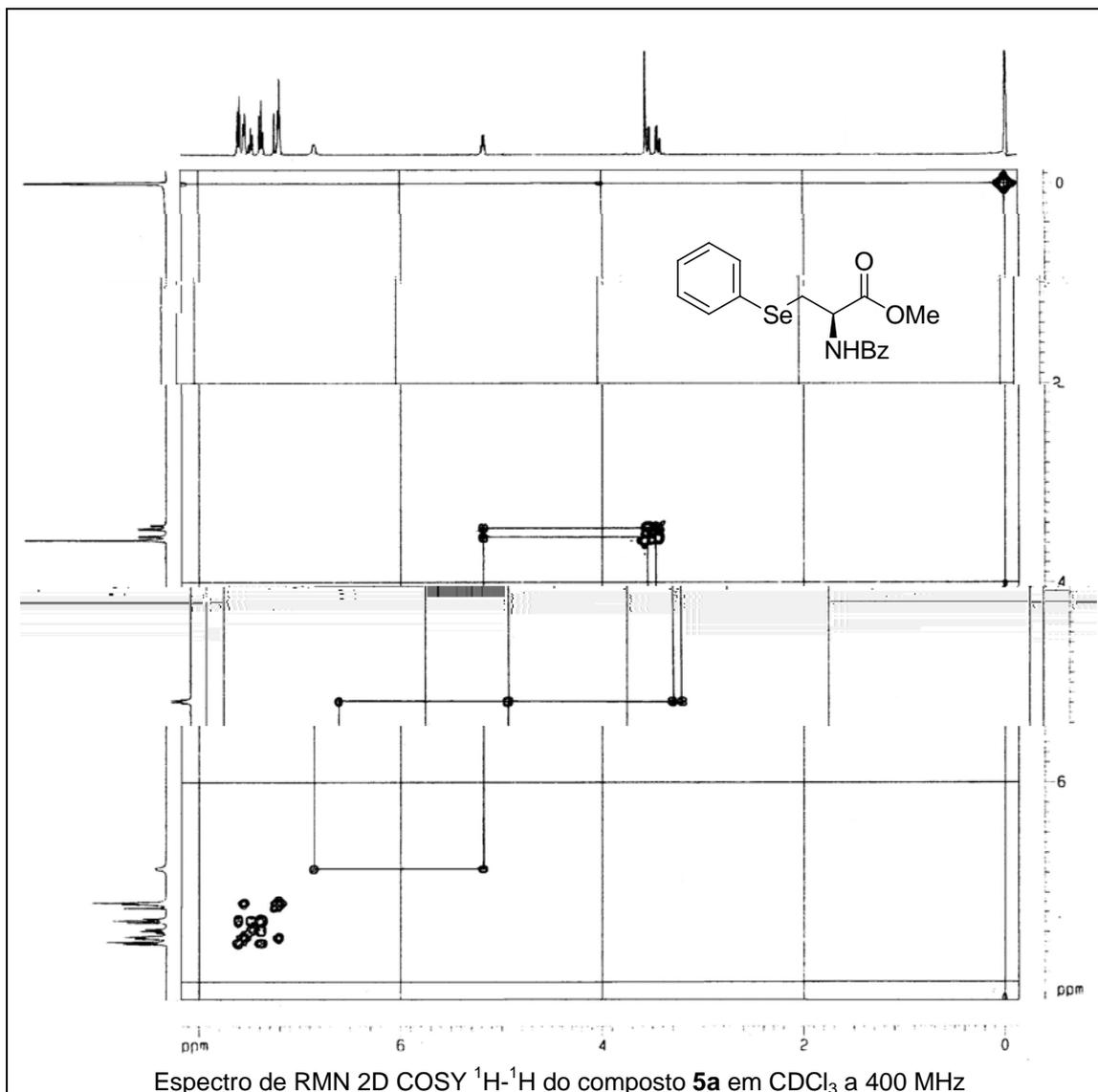
Espectro de RMN ^1H do composto **5a** em CDCl_3 a 400 MHz

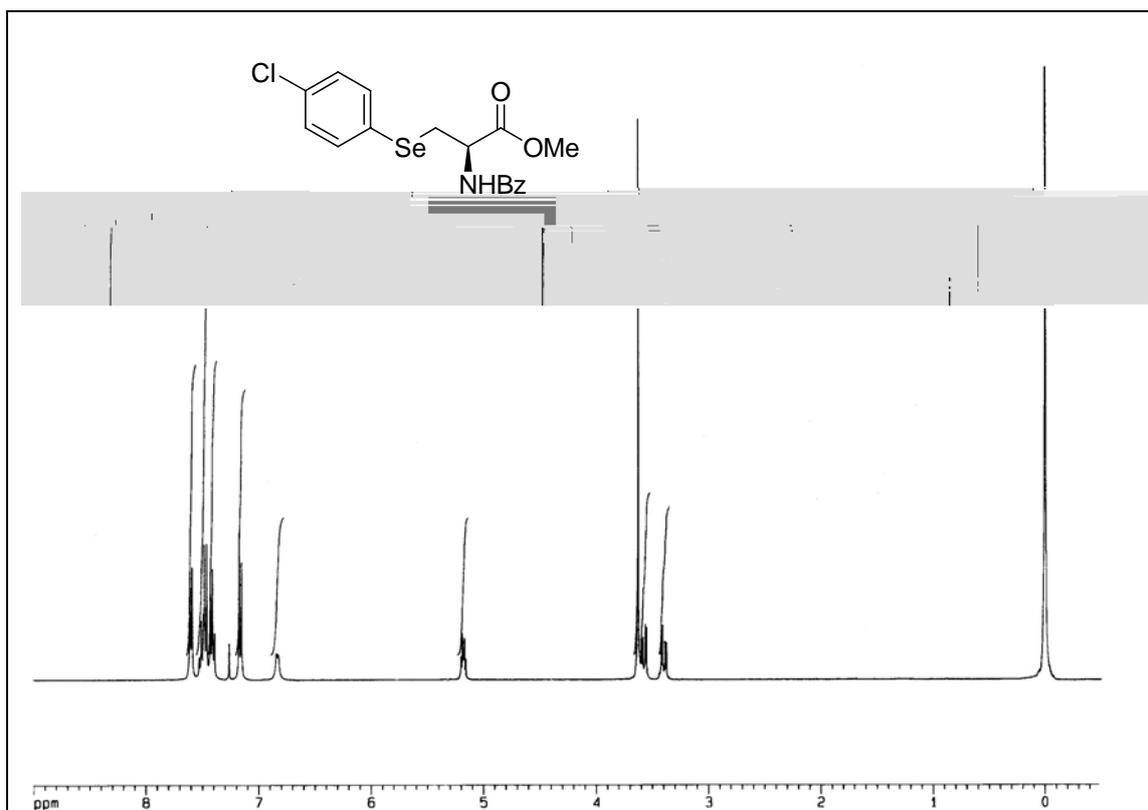


Espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** em CDCl_3 a 100 MHz

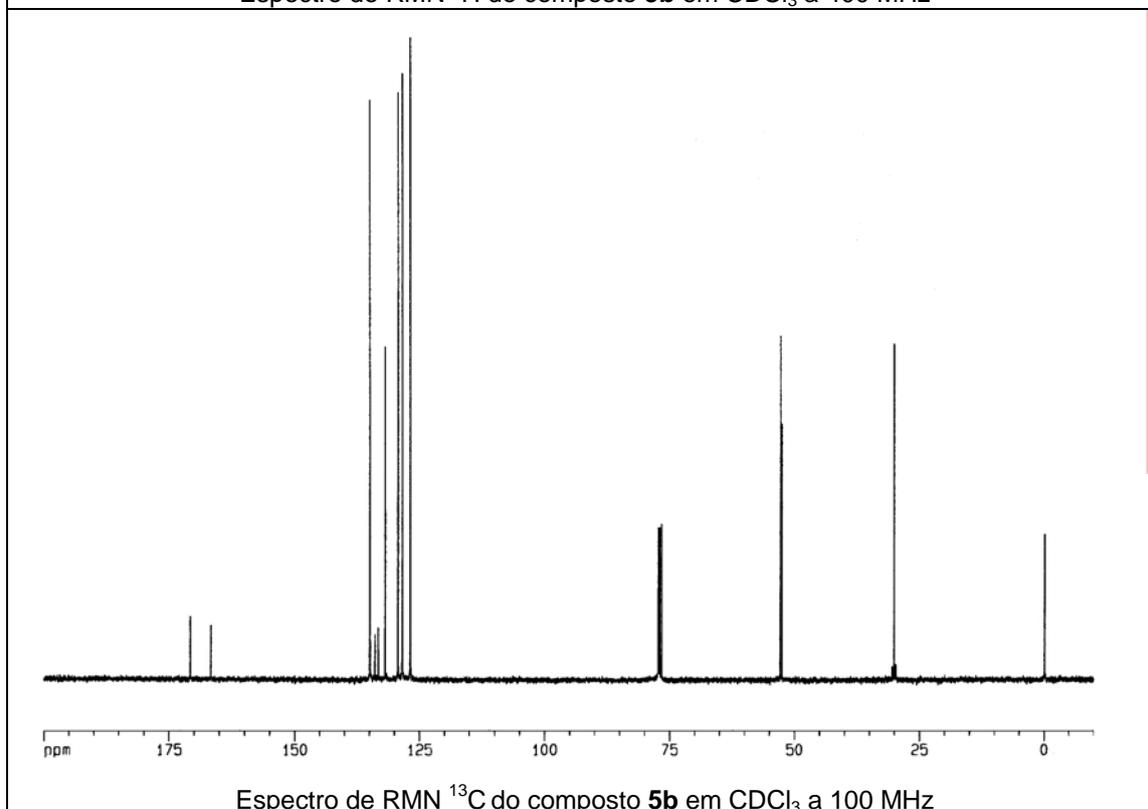




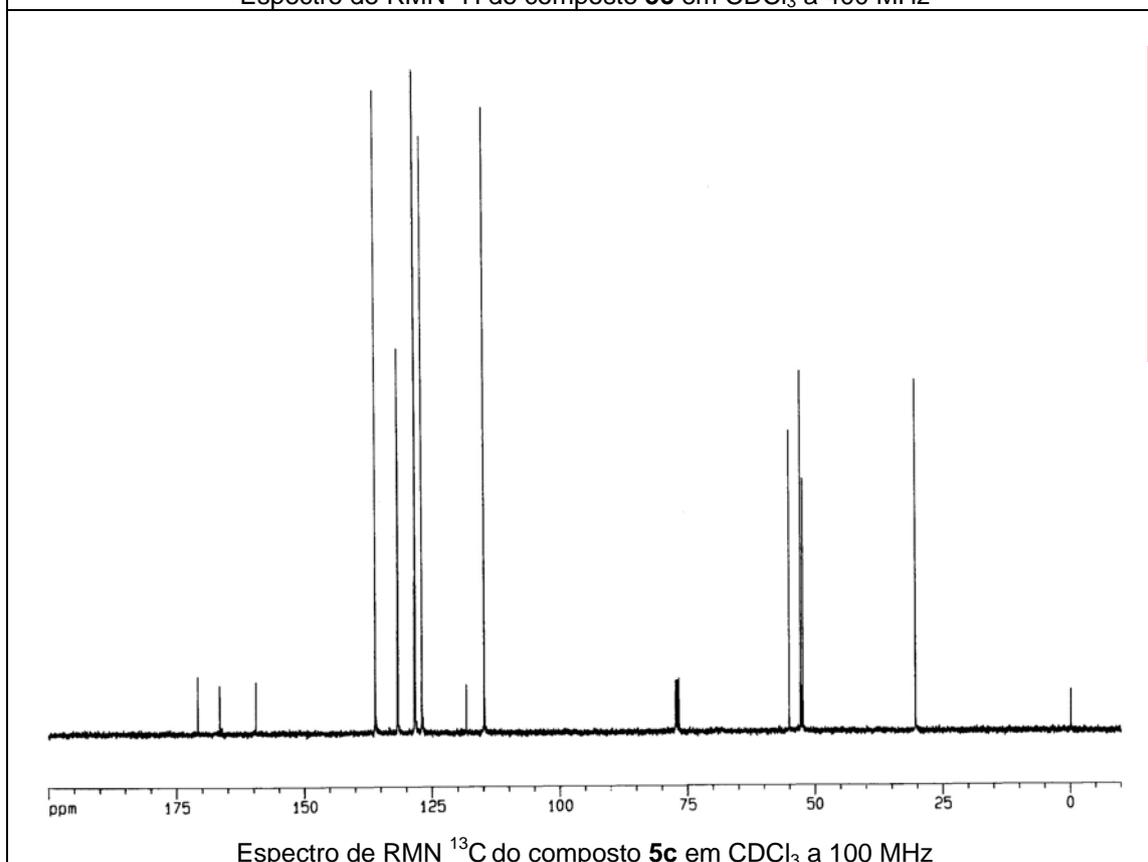
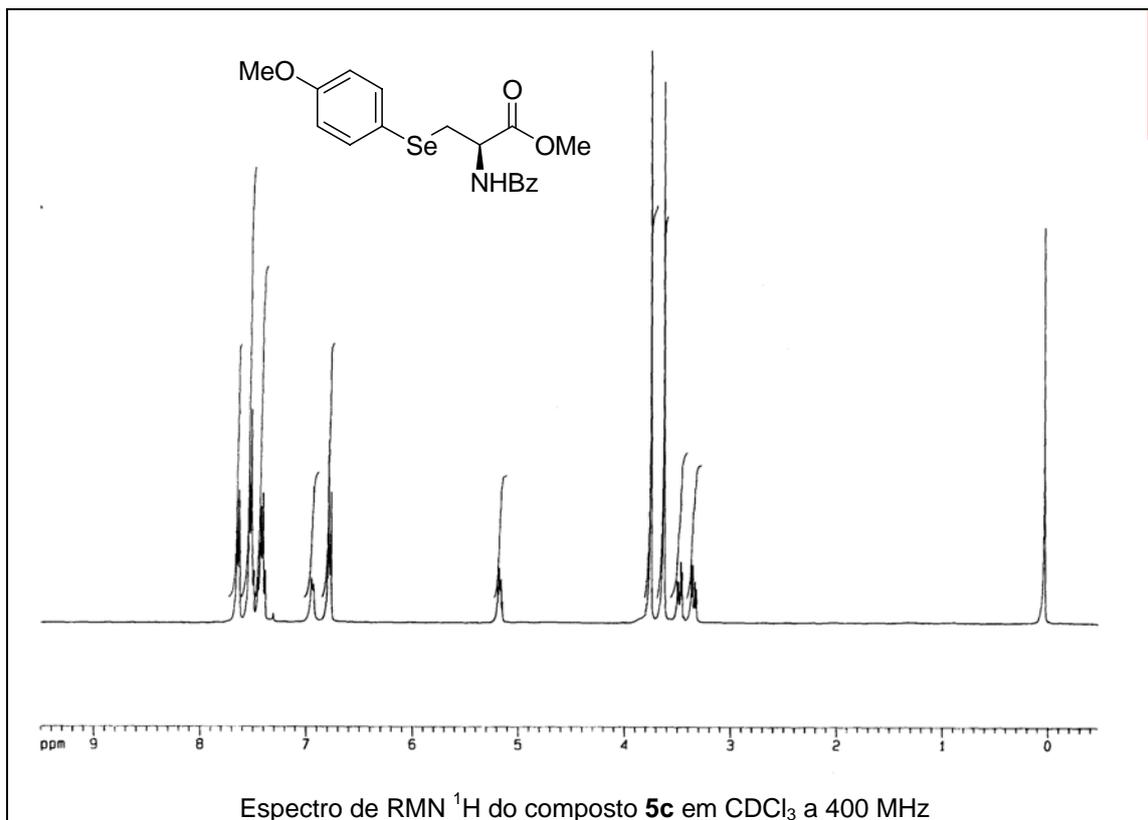


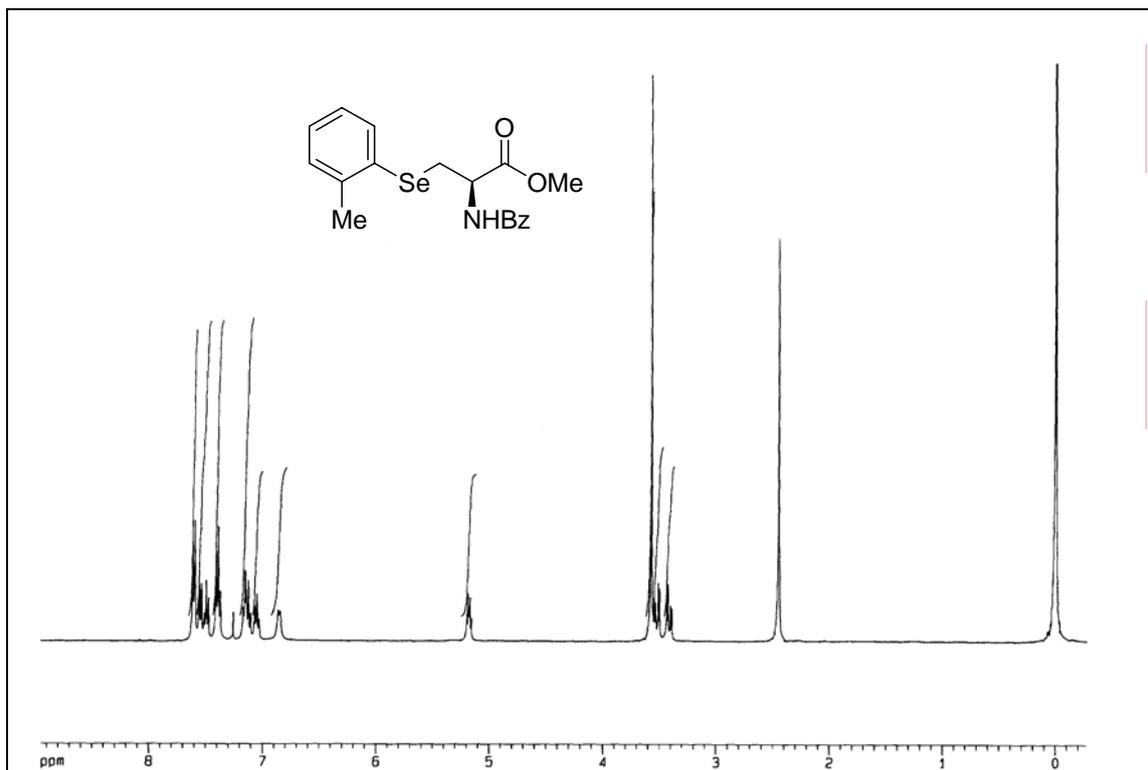


Espectro de RMN ¹H do composto **5b** em CDCl₃ a 400 MHz

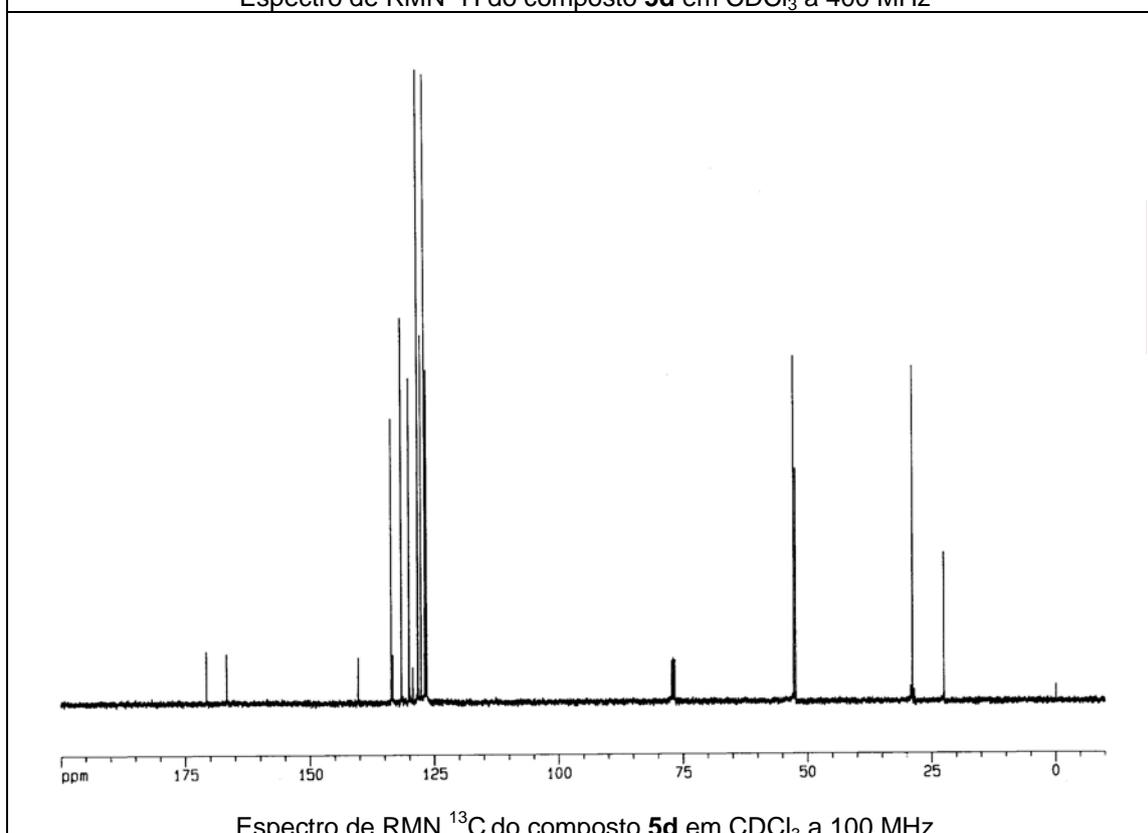


Espectro de RMN ¹³C do composto **5b** em CDCl₃ a 100 MHz

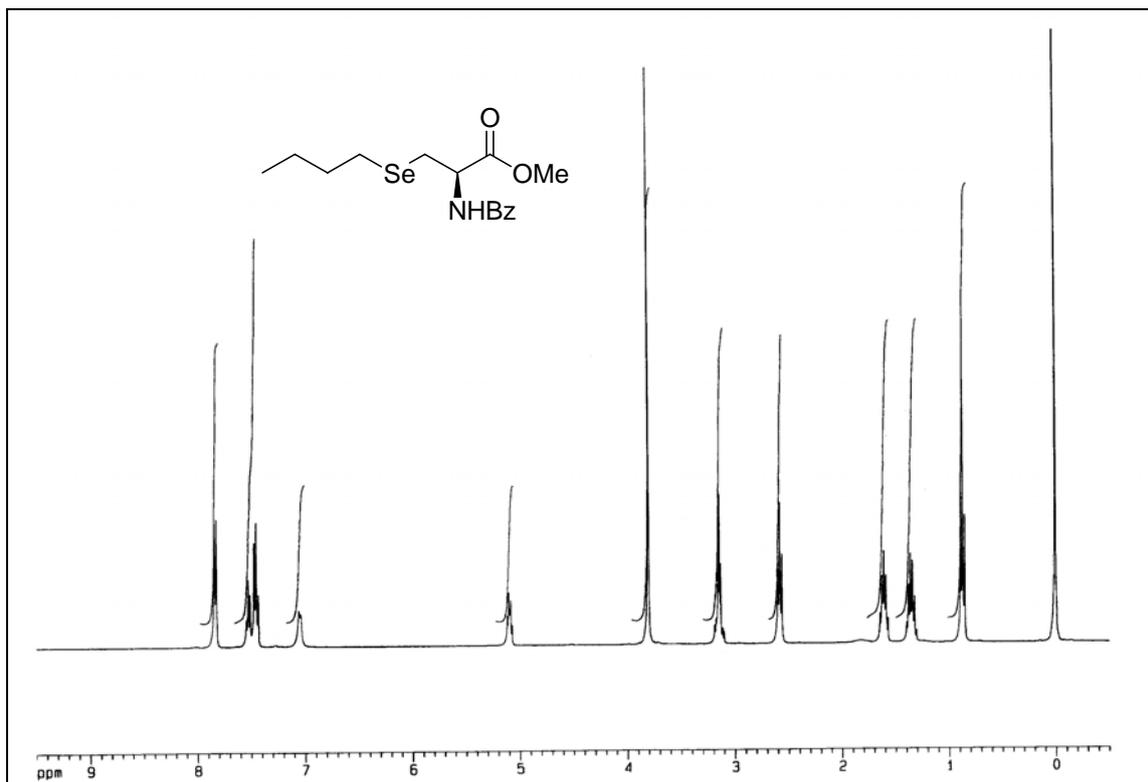




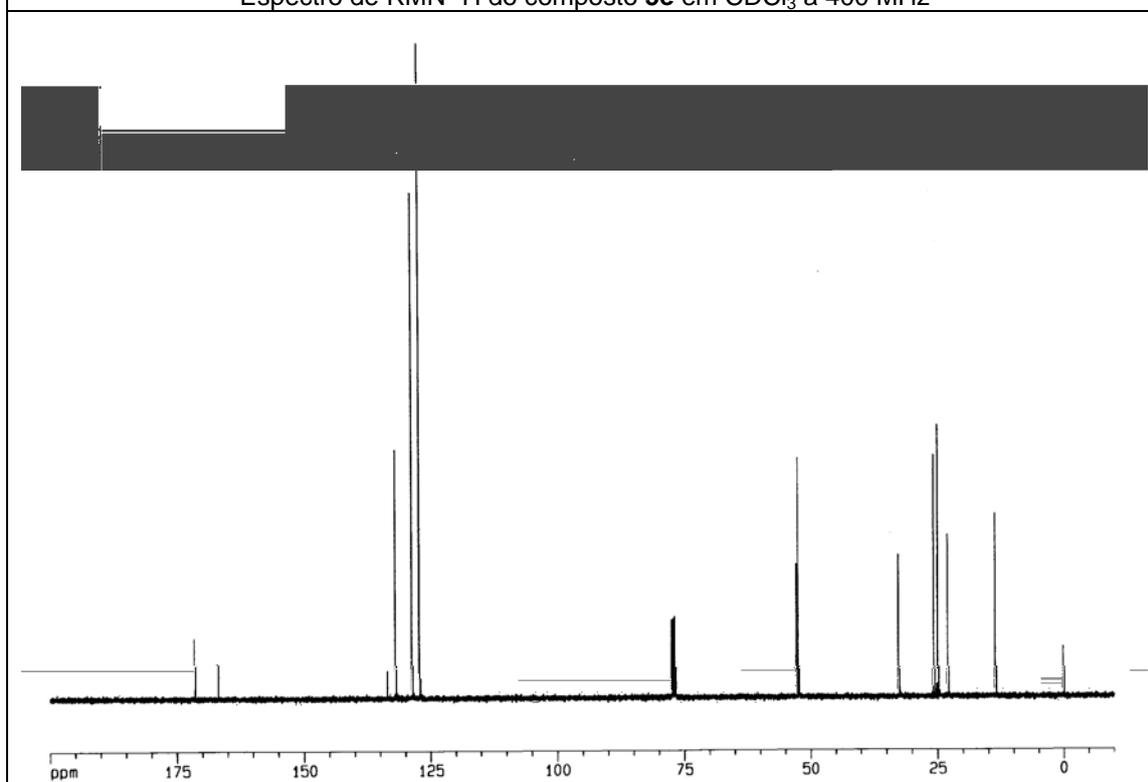
Espectro de RMN ^1H do composto **5d** em CDCl_3 a 400 MHz



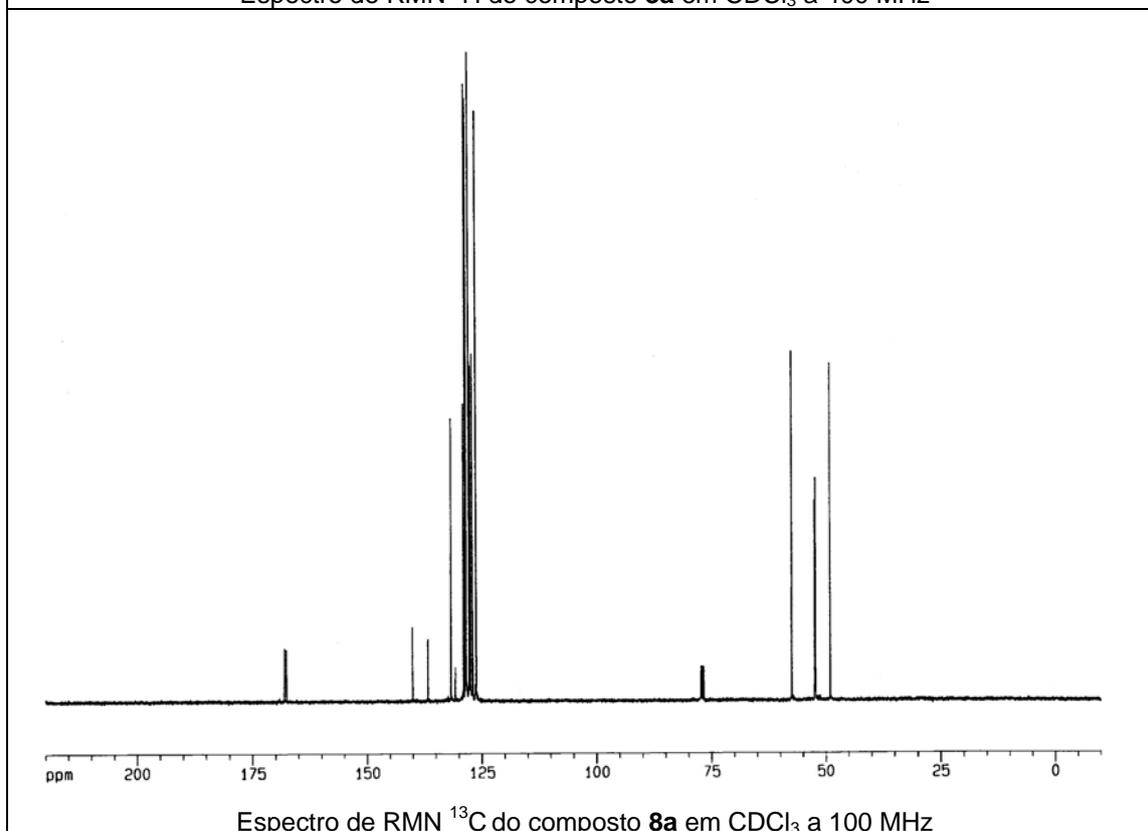
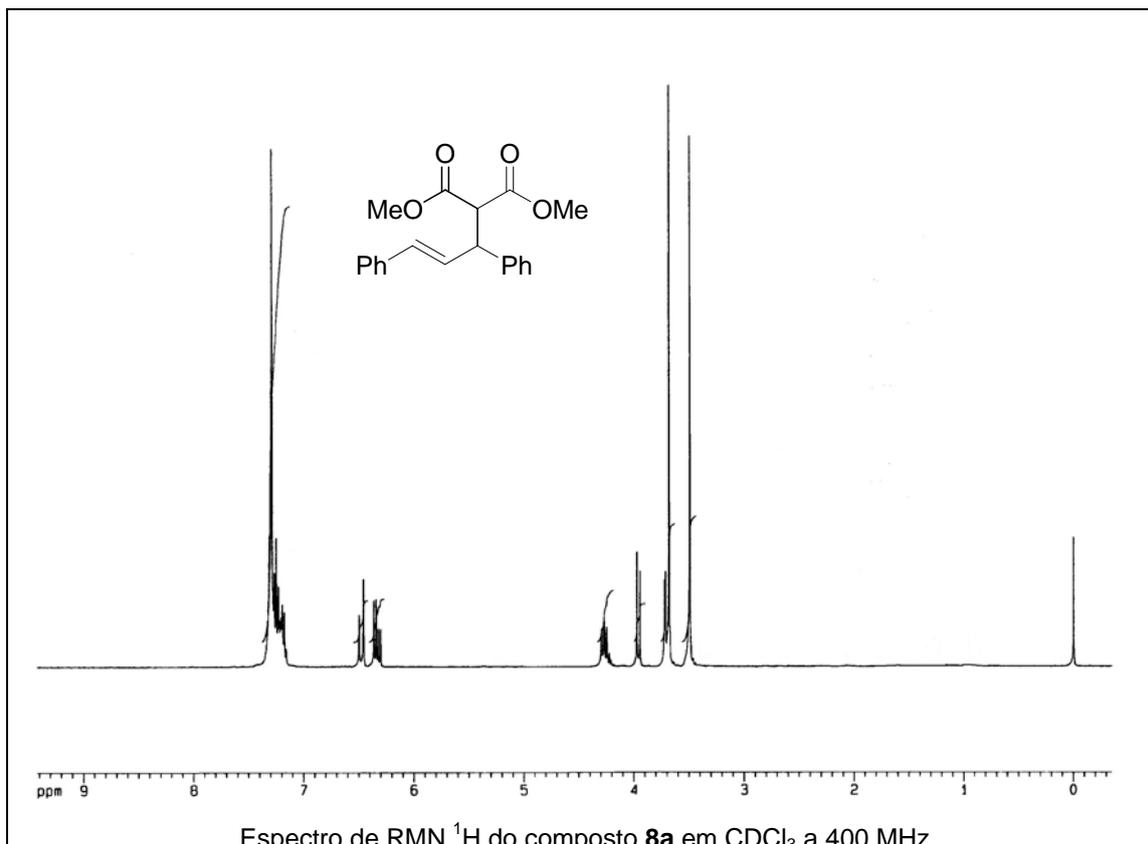
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5d** em CDCl_3 a 100 MHz

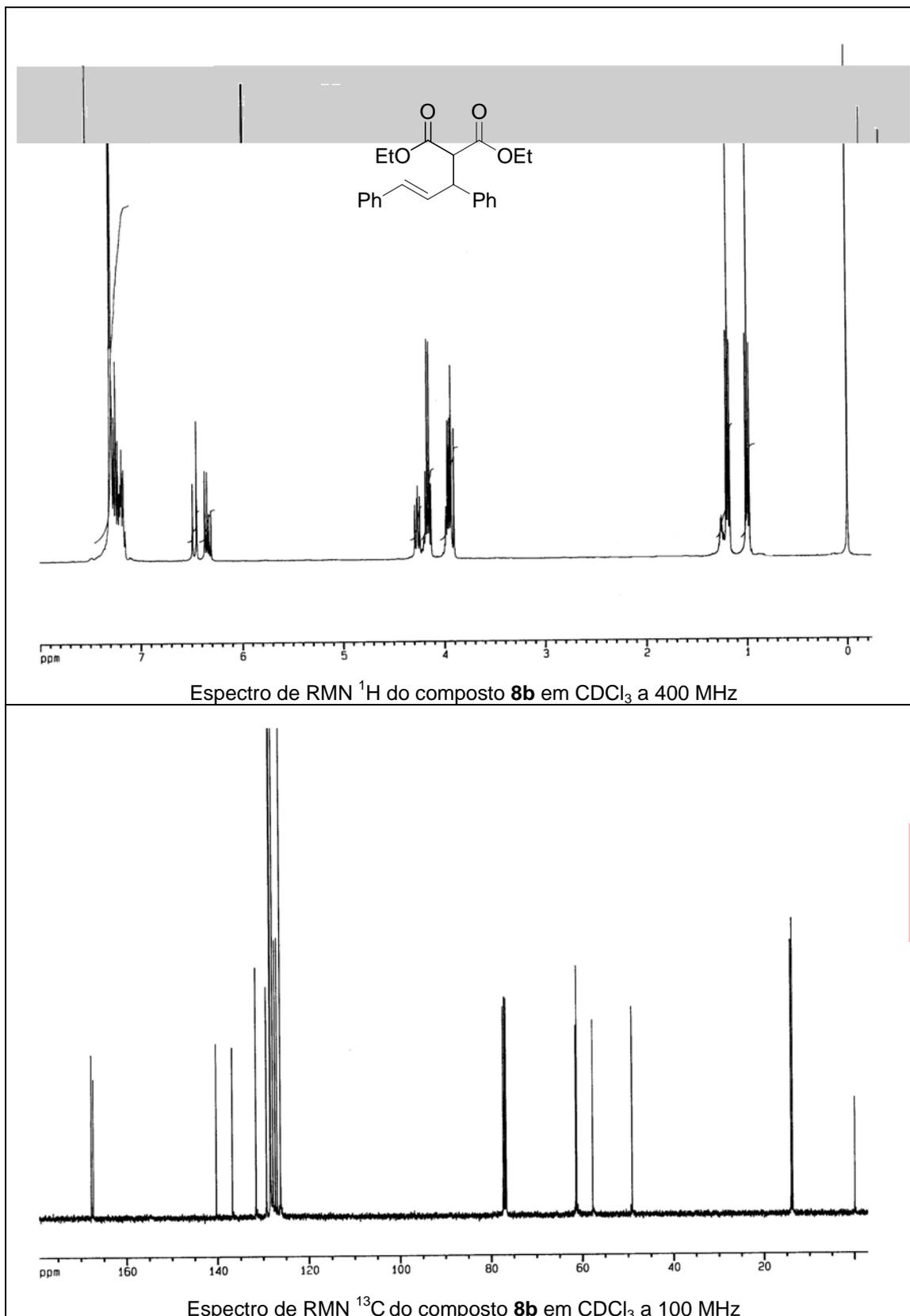


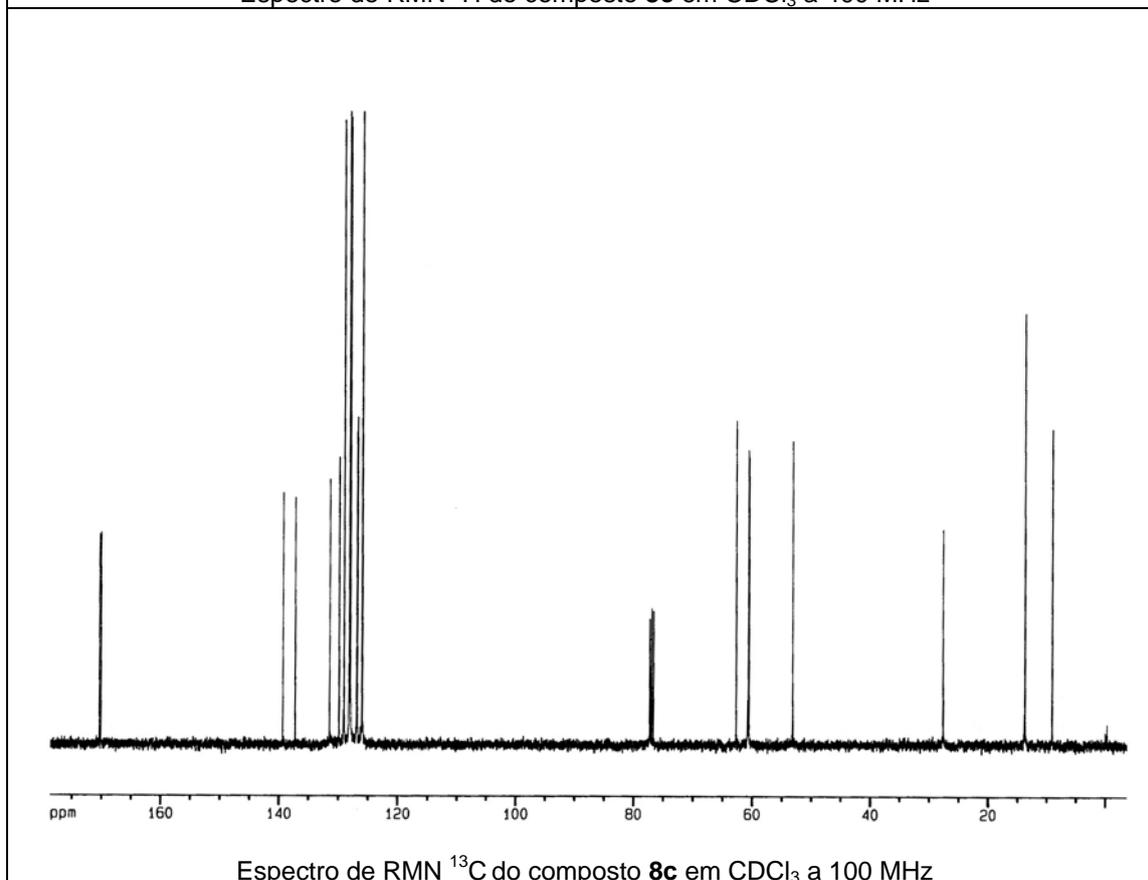
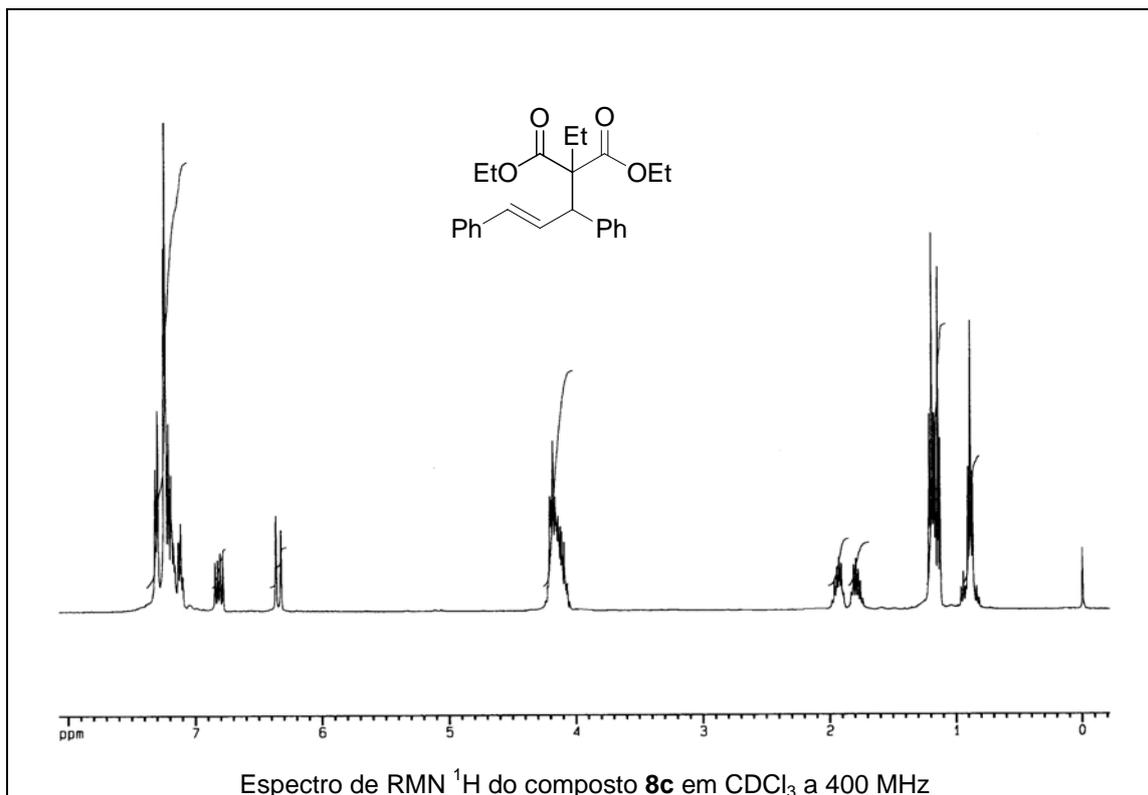
Espectro de RMN ^1H do composto **5e** em CDCl_3 a 400 MHz

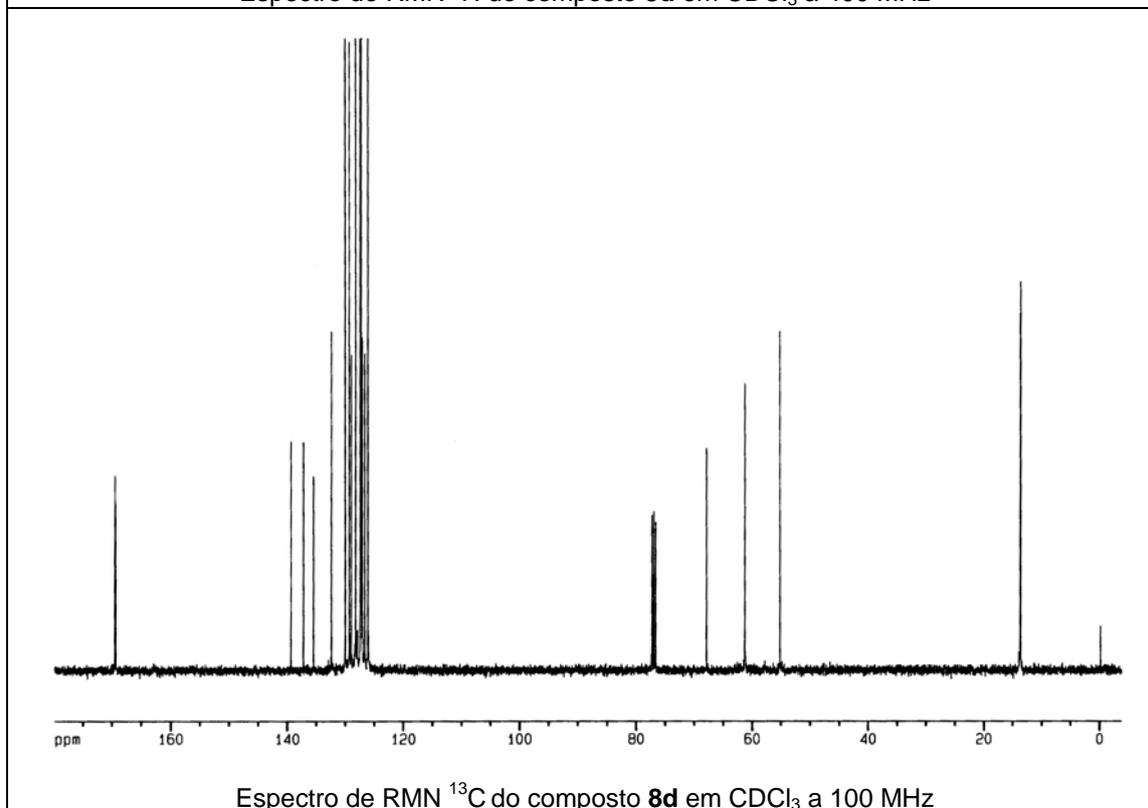
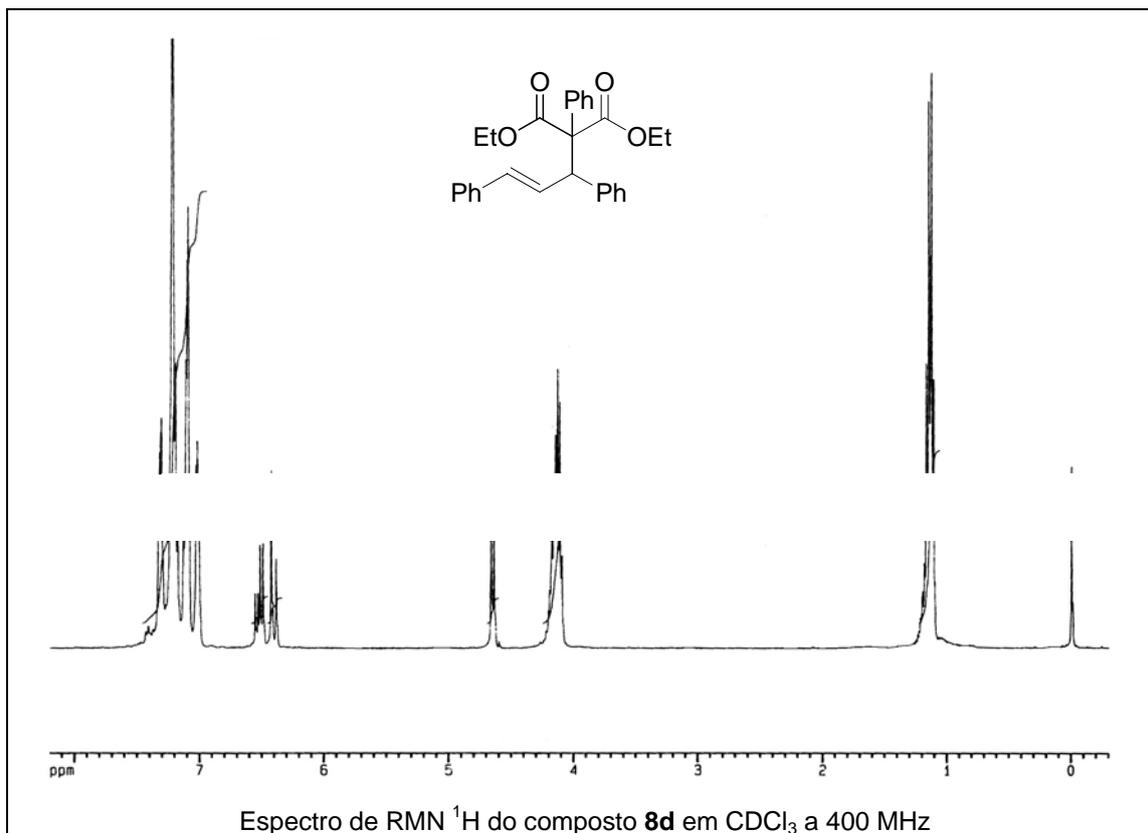


Espectro de RMN ^{13}C do composto **5e** em CDCl_3 a 100 MHz









Anexos

Fabricio Vargas

CURRICULUM VITAE

Sao Paulo
2007

CURRICULUM VITAE

Março, 2007

1 DADOS PESSOAIS

Nome: Fabricio Vargas

Filiação: Volmir Fernandes Flanklin Vargas e Laci Neuza

Nascimento: 28/06/1979, Passo Fundo/RS -

Carteira de identidade: 9053745131 / SSP / RS /

CPF: 95275908091

Endereço profissional: Universidade de São Paulo, Instituto de Química.
Av. Prof. Lineu Prestes 748
05599-970 Sao Paulo, SP - Brasil
Telefone: (11) 30911180 Fax: 38155579
E-mail: fvargas2005@gmail.com

Endereço residencial: Rua Moron
Boqueirao
99010035 Passo Fundo, RS - Brasil
Telefone: (54) 33142927
E-mail: fvargas@mail.ufsm.br

2 FORMAÇÃO ACADÊMICA/TITULAÇÃO

- 2003 - 2007 Doutorado em Química.
Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Rio Grande do Sul, Brasil.
Título: Síntese e Aplicação de beta-Calcogeno Amidas Quirais em Alquilações Alílicas Assimétricas. Ano de obtenção: 2007.
Orientador: Antonio Luiz Braga.
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPQ, Brasil.
- 2006 - 2006 Aperfeiçoamento em Doutorado Sanduíche.
University of Pennsylvania, U.P., Estados Unidos.
Título: Synthesis of Phenethylamines via Cross-Coupling Reactions of Aminoethyltrifluoroborates and Aryl halides. Ano de finalização: 2006.
Orientador: Gary Molander.
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPQ, Brasil.
- 2002 - 2003 Mestrado em Química.
Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Rio Grande do Sul, Brasil.
Título: Síntese de eninos e enediinos por acoplamento de acetilenos terminais com dicloretos de diorganoil telúrio (IV). Ano de obtenção: 2003.
Orientador: Antonio Luiz Braga.
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.
- 1998 - 2002 Graduação em Química Industrial.
Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Rio Grande do Sul, Brasil.
Título: Preparação e aplicação sintética de compostos organocalcogênicos quirais.
Orientador: Antonio Luiz Braga.
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPQ,

2007 Brasil.
 Pós-doutorado.
 Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil.
 Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil.

3 FORMAÇÃO

2005 - 2005 Recent Advances In Synthetic Organic Chemistry. (Carga horária: 10h)
 Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Rio Grande do Sul, Brasil.
 2003 - 2003 Tópicos Avançados Em Fármacos e Medicamentos. (Carga horária: 30h)
 Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil.

4 ATUAÇÃO PROFISSIONAL

Universidade Federal de Santa Mari - UFSM

Vínculo institucional

2002 - 2007 Vínculo: Estudante de Pós-Graduação, Enquadramento funcional: Estudante de Pós-Graduação, Regime: Dedicção exclusiva.

Atividades

1/2002 - 12/2006

Estágios realizados

1. Assistente em Ressonância Magnética Nuclear. Elaboração de experimentos de ¹H, ¹³C, DEPT, COSY H-H, HMQC, HMBC, ⁷⁷Se e outros.

8/2004 - 12/2004

Estágios realizados

1. Professor Assistente - Docência Orientada na disciplina de Orgânica Experimental II.

3/2004 - 7/2004

Estágios realizados

1. Professor Assistente - Docência Orientada na disciplina de Síntese Orgânica (Prog. Pós-Graduação em Química).

5 ÁREAS DE ATUAÇÃO

1 Química Orgânica, Síntese Orgânica.
 2 Química, Química Orgânica.

6 IDIOMAS

Compreende: Espanhol (Bem), Inglês (Bem).
 Fala: Espanhol (Pouco), Inglês (Bem).
 Lê: Espanhol (Bem), Inglês (Bem).
 Escreve: Espanhol (Pouco), Inglês (Bem).

7 PRÊMIOS E TÍTULOS

2007 Bolsa de Pós-Doutorado, Fapesp.
 2006 Bolsa de Doutorado Sanduiche, CNPq.

2003 Bolsa de Doutorado, CNPq.
 2002 Bolsa de Mestrado, CAPES.
 2000 Bolsa de Iniciação Científica, CNPq.

8 PRODUÇÃO CIENTÍFICA, TECNOLÓGICA E

8.1 PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

8.1.1 Resumos simples em anais de eventos

- 1 VARGAS, Fabricio; BRAGA, Antonio Luiz; SEHNEM, Jasquer Alonso; SCHNEIDER, Paulo Henrique. Application of chiral beta-seleno amide in microwave accelerated allylic alkylations reactions. In: XI BRAZILIAN MEETING IN ORGANIC SYNTHESIS - BMOS-11, 2005 Canela - RS. 2005. p. 324.
- 2 VARGAS, Fabricio; LÜDTKE, Diogo Seibert; PAIXÃO, Márcio Weber; BRAGA, Antonio Luiz; WESSJOHANN, Ludger. Catalytic enantioselective aryl transfer: asymmetric addition of boronic acids to aldehydes. In: XI BRAZILIAN MEETING IN ORGANIC SYNTHESIS - BMOS-11, 2005, Canela - RS. 2005. p. 190.
- 3 VARGAS, Fabricio; BRAGA, Antonio Luiz; LÜDTKE, Diogo Seibert; PAIXÃO, Márcio Weber. Catalytic enantioselective arylation of aldehydes: boronic acids as a suitable source of transferable aryl groups. In: XI BRAZILIAN MEETING IN ORGANIC SYNTHESIS - BMOS-11, 2005, Canela -RS. 2005. p. 188.
- 4 VARGAS, Fabricio; BRAGA, Antonio Luiz; SEHNEM, Jasquer Alonso; BRAGA, Rodolpho Campos. Chiral beta-Seleno Amides: Application in the Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation. In: XI BRAZILIAN MEETING IN ORGANIC SYNTHESIS - BMOS-11, 2005 Canela -RS. 2005. p. 325.
- 5 VARGAS, Fabricio; BRAGA, Antonio Luiz; SEHNEM, Jasquer Alonso. Practical Synthesis of Chiral beta-Seleno Amides by Ring-Opening Reaction of 2-Oxazolines. In: XI BRAZILIAN MEETING IN ORGANIC SYNTHESIS - BMOS-11, 2005, Canela - RS. 2005. p. 326.
- 6 VARGAS, Fabricio; BRAGA, Antonio Luiz; PAIXÃO, Márcio Weber; MILANI, Priscila. Thiazolidine derivatives as chiral catalysts in the enantioselective aryl transfer to aldehydes with boronic acids as aryl source. In: XI BRAZILIAN MEETING IN ORGANIC SYNTHESIS - BMOS-11, 2005, Canela - RS. 2005. p. 327.
- 7 VARGAS, Fabricio; ROCHA, João Batista Teixeira da; ASSUNÇÃO, Daniele Borba de; PAIXÃO, Márcio Weber; FOLMER, Vanderlei; SEHNEM, Jasquer Alonso; LÜDTKE, Diogo Seibert. Atividade tiol-peroxidase e tiol-oxidase de compostos de telúrio e selênio: potencial terapêutico e toxicológico. In: XIX REUNIÃO ANUAL DA FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL (FESBE), 2004, Águas de Lindóia - SP. 2004.
- 8 VARGAS, Fabricio; FOLMER, Vanderlei; ASSUNÇÃO, Daniele Borba de; ROCHA, João Batista Teixeira da. Prevenção do estresse oxidativo neuronal pelo uso de um organocalcogeneto. In: III OFICINA DE NEUROCIÊNCIAS - FRONTEIRAS DA INVESTIGAÇÃO, 2004 Garibaldi - RS. 2004. p. 64.
- 9 VARGAS, Fabricio; BRAGA, Antonio Luiz; LÜDTKE, Diogo Seibert; DONATO, Ricardo Keitel; SILVEIRA, Claudio da Cruz; ZENI, Gilson. Síntese de ninos e enediinos por reação de acoplamento de teluretos diclorados e acetilenos terminais catalisada por paládio II. In: 55ª REUNIÃO ANUAL DA SBPC, 2003, Recife - PE. 2003. p. 102.

- 10 VARGAS, Fabricio; ANDRADE, Lenadro Helgueira de; BRAGA, Antonio Luiz; ZENI, Gilson; SILVEIRA, Claudio da Cruz. Síntese de Eninofosfinóxidos a partir da Reação de Acoplamento de beta-Organoteluro Vinilfosfinóxidos com Acetilenos Terminais Catalisada por PdCl₂. In: XXV CONGRESSO LATINOAMERICANO DE QUÍMICA - XXXVII CONGRESSO MEXICANO DE QUÍMICA, 2002, Cancún. 2002.
- 11 VARGAS, Fabricio; ANDRADE, Leandro Helgueira de; BRAGA, Antonio Luiz. Synthesis of new chiral imidazolidine disulfides derived from L-cystine and their application in enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes. In: IX BRAZILIAN MEETING ON ORGANIC SYNTHESIS - BMOS, 2001, Curitiba-PR. 2001.
- 12 VARGAS, Fabricio; BRAGA, Antonio Luiz; ANDRADE, Leandro Helgueira de; PAIXÃO, Márcio Weber; SILVEIRA, Claudio da Cruz. Síntese de beta-Diaminas quirais derivadas da L-Metionina e R-cisteína. In: VIII ENCONTRO DE QUÍMICA DA REGIÃO SUL, 2000, Santa Cruz do Sul. 2000. p. 15.
- 13 VARGAS, Fabricio; BRAGA, Antonio Luiz; ANDRADE, Leandro Helgueira de; MARTINS, Tales Leandro Costa; SILVEIRA, Claudio da Cruz. Synthesis of new chiral 1,2-diamines derived from R-cysteine and their application in enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes. In: XXIV CONGRESSO LATINOAMERICANO DE QUÍMICA - XXI CONGRESSO PERUANO DE QUÍMICA, 2000, Lima, Peru. 2000. p. 148.

8.1.2 Artigos completos publicados em periódicos

- 1 MOLANDER, Gary Alan; VARGAS, Fabricio. beta-Aminoethyltrifluoroborates: Efficient Aminoethylations via Suzuki-Miyaura Cross-Coupling. **Organic Letters**, v. 9, p. 203-206, 2007.
- 2 VARGAS, Fabricio; BRAGA, Antonio Luiz; LÜDTKE, Diogo Seibert; BRAGA, Rodolpho de Campos. Catalytic Applications of Chiral Organoselenium Compounds in Asymmetric Synthesis. **Synlett (Stuttgart)**, Synlett, v. 10, p. 1453-1466, 2006.
- 3 VARGAS, Fabricio; BRAGA, Antonio Luiz; LÜDTKE, Diogo Seibert. Enantioselective Synthesis Mediated by Catalytic Chiral Organoselenium Compounds. **Current organic chemistry**, v. 10, p. 1921-1938, 2006.
- 4 VARGAS, Fabricio; BRAGA, Antonio Luiz; SEHNEM, Jasquer Alonso; WESSJOHANN, Ludger. Microwave-mediated Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation using Chiral beta- Amides. **European Journal of Organic Chemistry**, v. X, p. 4993-4997, 2006.
- 5 VARGAS, Fabricio; BRAGA, Antonio Luiz; PAIXÃO, Márcio Weber; PAULA, Priscila Milani de; SEHNEM, Jasquer Alonso. Modular chiral thiazolidine catalysts in asymmetric aryl transfer reactions. **Tetrahedron-** v. 17, n. 19, p. 2793-2797, 2006.
- 6 VARGAS, Fabricio; LÜDTKE, Diogo Seibert; PAIXÃO, Márcio Weber; SCHIAR, Viviane; SANTOS, Danúbia dos; NOGUEIRA, Cristina Waine; ZENI, Gilson; ROCHA, João Batista Teixeira da. Screening of Potentially Toxic Chalcogens in Erythrocytes. **Toxicology in Vitro : An International Journal Published in Association With BIBRA**, in press, 2006.
- 7 VARGAS, Fabricio; LÜDTKE, Diogo Seibert; PAIXÃO, Márcio Weber; BRAGA, Antonio Luiz; SCHNEIDER, Paulo Henrique; SCHNEIDER, Alex; WESSJOHANN, Ludger. Catalytic Enantioselective Aryl Transfer: Asymmetric Addition of Boronic Acids to Aldehydes Using Pyrrolidinylmethanols as Ligands. **Tetrahedron Letters**, v. 46, p. 7827-7830, 2005.

- 8 VARGAS, Fabricio; LÜDTKE, Diogo Seibert; PAIXÃO, Márcio Weber; BRAGA, Antonio Luiz. Catalytic Enantioselective Arylation of Aldehydes: Boronic Acids as a Suitable Source of Transferable Aryl Groups. **Chemical Communications**, p. 2512-2514, 2005.
- 9 VARGAS, Fabricio; BRAGA, Antonio Luiz; SEHNEM, Jasquer Alonso; BRAGA, Rodolpho Campos. Efficient Synthesis of Chiral beta- Amides via Ring-Opening Reaction of 2-Oxazolines and their application in the Palladium-Catalyzed Allylic Alkylation. **Journal of Organic Chemistry**, v. 70, p. 9021-9024, 2005.
- 10 VARGAS, Fabricio; LÜDTKE, Diogo Seibert; BRAGA, Antonio Luiz; DONATO, Ricardo Keitel; SILVEIRA, Cláudio Cruz; STEFANI, Hélio Alexandre; ZENI, Gilson. Sonogashira cross-coupling reaction of organotellurium dichlorides with terminal alkynes. **Tetrahedron Letters**, v. 44, p. 1779-1781, 2003.
- 11 VARGAS, Fabricio; BRAGA, Antonio Luiz; ZENI, Gilson; SILVEIRA, Claudio da Cruz; ANDRADE, Leandro Helgueira de. Synthesis of beta-organotellurium vinylphosphine oxides by hydrotelluration of 1-alkynylphosphine oxides and their palladium-catalyzed cross-coupling with alkynes. **Tetrahedron Letters**, Inglaterra v. 43, p. 4399-4402, 2002.
- 12 VARGAS, Fabricio; BRAGA, Antonio Luiz; SILVEIRA, Claudio da Cruz; ANDRADE, Leandro Helgueira de. Synthesis of new chiral imidazolidine disulfides derived from L-cystine and their application in the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes. **Tetrahedron Letters**, Inglaterra, v. 43, p. 2335-2337, 2002.

8.2 ORIENTAÇÕES CONCLUÍDAS

8.2.1 Iniciação científica

- 1 BRAGA, Rodolpho de Campos. **Síntese de beta-Seleno Amidas Quirais via abertura de 2-Oxazolinas e sua Aplicação em Alquilações Alílicas Assimétricas**. 2005. Iniciação científica (Graduando em Química Licenciatura) - Universidade Federal de Santa Maria. Orientador: Fabricio Vargas.

9 DADOS COMPLEMENTARES

9.1 PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS

- 1 **IESeTe**. 2006. (Participação em eventos/Congresso).
- 2 **XI - BMOS**. 2005. (Participação em eventos/Congresso).
- 3 **Congresso Latinoamericano de Química**. 2000. (Participação em eventos/Congresso).
- 4 **X ENQA**. 1999. (Participação em eventos/Encontro).

10 INDICADORES DE PRODUÇÃO

Produção

Artigos publicados em periódicos - 12
 Completos - 12

Trabalhos em eventos -
 Resumos - 13

Orientações concluídas

Iniciação científica -

Dados complementares

Participação em eventos - 4

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)