



UFSM

Tese de Doutorado

**Síntese e Aplicação de β -calcogenoaminas, β -
calcogenoamidas e derivados perfluorados em
reações de alquilação alílica assimétrica**

JASQUER ALONSO SEHNEM

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2007

**SÍNTESE E APLICAÇÃO DE β -
CALCOGENOAMINAS, β -CALCOGENOAMIDAS E
DERIVADOS PERFLUORADOS EM REAÇÕES DE
ALQUILAÇÃO ALÍLICA ASSIMÉTRICA**

Por

JASQUER ALONSO SEHNEM

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 -calcogenoaminas, β -calcogenoamidas e derivados perfluorados em reações de alquilação alílica assimétrica

ELABORADA POR:

JASQUER ALONSO SEHNEM

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

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga – Orientador – UFSM

Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha – UFBA

Prof. Dr. Leandro Helgueira de Andrade – USP

Prof. Dr. Udo Eckard Sinks – UNIPAMPA

Prof. Dr^a. Raquel Guimarães Jacob – UFPel

Santa Maria, 05 de Dezembro de 2007.

Aos meus pais, Claudete e Flávio, que jamais mediram esforços para me proporcionar uma educação de qualidade, e sempre incentivaram as minhas decisões mesmo sabendo que isso implicaria em saudades, o meu mais profundo reconhecimento e a minha admiração. Aos meus irmãos, Ronan e Théa, que mesmo sem perceber sempre contribuíram para meu crescimento.

*À Priscila (Baby), minha eterna namorada, amiga,
conselheira, a cima de tudo AMOR DA MINHA VIDA.
Não é possível traduzir em palavras tudo o que sinto por ti e
tão pouco expressar a tua importância na minha vida.
Baby, muito obrigado pela ajuda, pelo incentivo (melhor do que ninguém
sabes como lidar comigo), pela presteza, pelo carinho e amor que sempre
demonstrou desde que entraste na minha vida
e que mais do que nunca ficaram evidentes nesta reta final.
Tenha certeza que és fundamental na minha vida
e espero um dia poder retribuir tudo o que fizeste por mim.
A ti dedico este trabalho.*

Ao Prof. Braga, meus sinceros agradecimentos pela orientação desde a Iniciação Científica. Fica aqui expressado o meu reconhecimento pelos conhecimentos transmitidos, pela liberdade para a execução dos trabalhos e acima de tudo por ser “um orientador democrático”.

AGRADECIMENTOS

Aos antigos: Elenilson, Cristiano, Josimar, Rodolpho, Rubim, Paulo, Márcio (Amarello), Fabrício (Negão), Thiago, Diana, Jane, Wolmar e atuais: Eduardo, Galetto, Ricardo, Vanessa, Graciane, Anna, Letiére, Paulinho, Anderson e Marcelo (Cabelo) e demais colegas e amigos do Laboratório que por oito anos foram convivência diária, o meu muito obrigado pela amizade, parceria, conversa.

Aos amigos do Laboratório do Prof. Gilson: Angélica, Diego, Jesus, Rodrigo, Olga, Flávia, Patrícia, Carol, Dani, Ricardo (Schumakinho), Joel, André, pela amizade e companheirismo.

Ao Diogo e Rodrigo, amigos de longa data, desde o início do curso de Química, obrigado pela parceria ao longo desses anos todos.

Ao Adriano (Biro-Biro), muito obrigado pela ajuda durante a finalização desta tese.

Aos colegas e amigos do Laboratório do Prof. Cláudio.

Ao Prof Leandro meus sinceros agradecimentos por me receber em seu laboratório.

Aos alunos do Prof Leandro, obrigado pela convivência agradável durante o pouco tempo que passei no laboratório.

Aos amigos da Formil Química, em especial ao grupo do Controle de Qualidade, meu muito obrigado pela amizade, companheirismo e pela boas conversas.

Ao Luiz Zanotti e José Correia, meus sinceros agradecimentos pela compreensão das minhas ausências da empresa durante a execução desta tese.

Ao Prof. Hugo Braibante, por ter me apresentado a Química Orgânica e incentivado os primeiros passos nessa direção.

À minha família que foi fonte de apoio constante, compreendendo as muitas vezes em que se fez necessária a minha ausência.

À família Milani de Paula, pela amizade e carinho com que sempre me recebeu em sua casa.

Ao Dior (meu York), por fazer parte da “família feliz” e proporcionar momentos de descontração.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFSM.

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

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

RESUMO

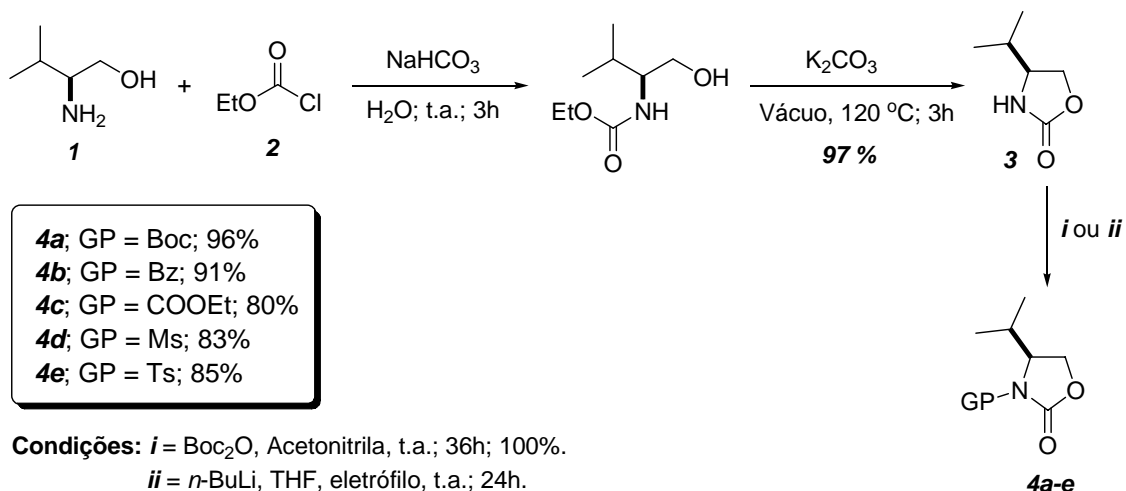
Título: **Síntese e Aplicação de β -calcogenoaminas, β -calcogenoamidas e derivados perfluorados em reações de alquilação alílica assimétrica.**

Autor: Jasquer Alonso Sehnem

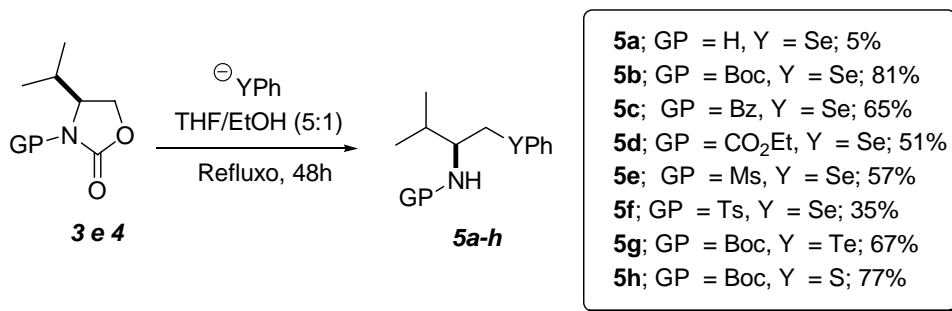
Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

Neste trabalho foram sintetizadas uma série de β -calcogênoaminas contendo diferentes grupamentos ligados ao átomo de nitrogênio através de uma reação de abertura de 2-oxazolidinonas quirais com nucleófilos organocalcogênio. Esta metodologia apresenta caráter modular, permitindo a preparação de uma série de compostos com grande diversidade estrutural para serem utilizados como ligantes ou precursores de ligantes quirais.

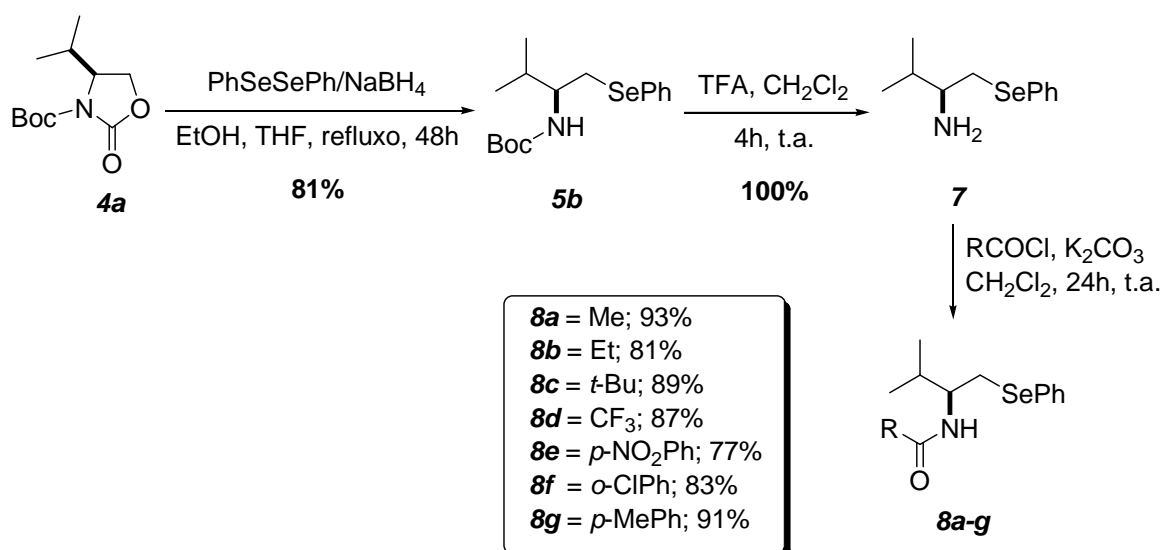
Efetivamente, a síntese das β -selenoaminas *N*-substituídas iniciou com a reação de ciclização do *L*-valinol levando a obtenção da 2-oxazolidinona **3**. Posteriormente, este composto **3** foi protegido com diferentes grupamentos fornecendo as oxazolidinonas *N*-substituídas **4** em bons rendimentos.



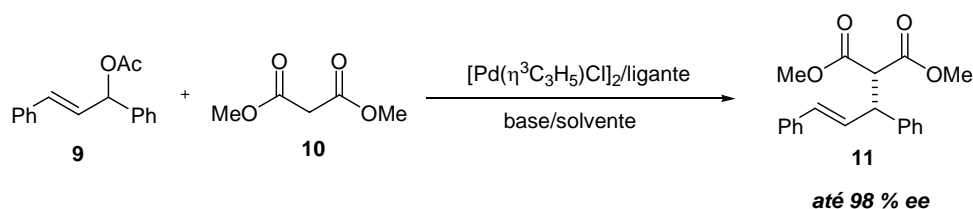
As oxazolidinonas *N*-substituídas **4** foram submetidas a reação de abertura nucleofílica na posição 5 do anel heterocíclico, utilizando-se nucleófilos fenilcalcogenolatos e levando as β -fenilcalcogenoaminas *N*-substituídas **5** em rendimentos satisfatórios.



Adicionalmente, uma série de β-fenilselenoamidas **8** foram sintetizadas utilizando-se como etapa chave a reação de abertura de oxazolidinonas quirais utilizando-se o ânion fenilselenolato como nucleófilo. Para tanto, desprotegeu-se **5b** com ácido trifluoacético seguido por reação de acilação.

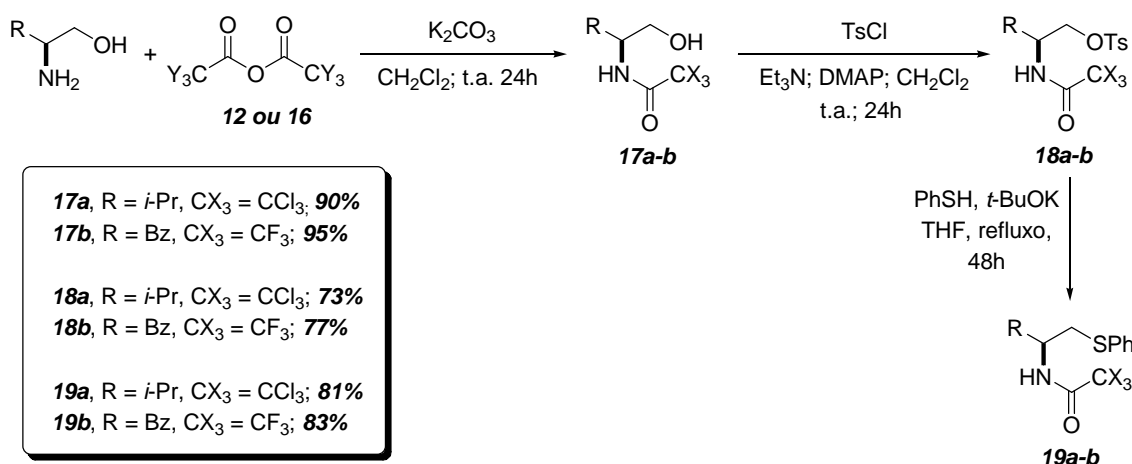
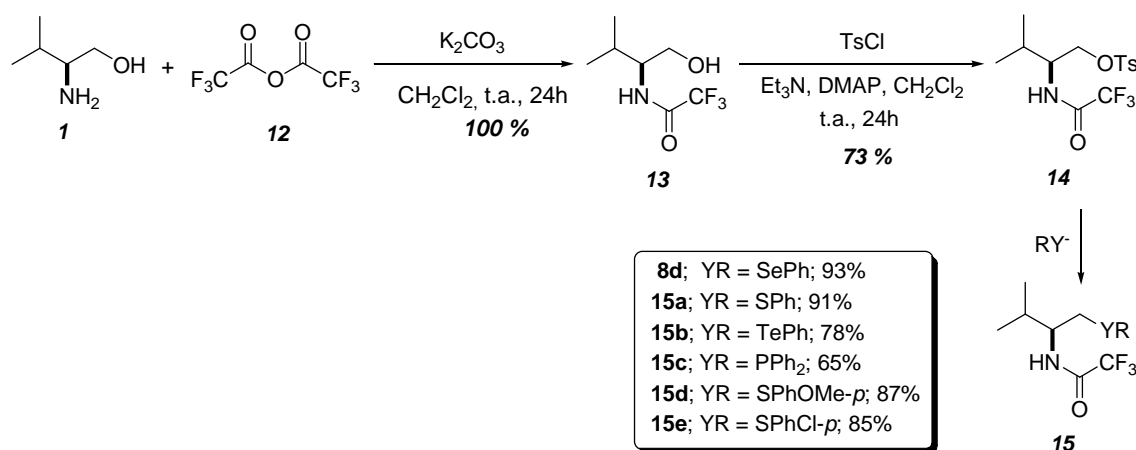


As β-calcogenoaminas *N*-substituídas **5** e **8** obtidas foram empregadas como ligantes quirais em reação de alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio. Variações nas condições reacionais foram realizadas e excessos enantioméricos de até 98 % foram obtidos.

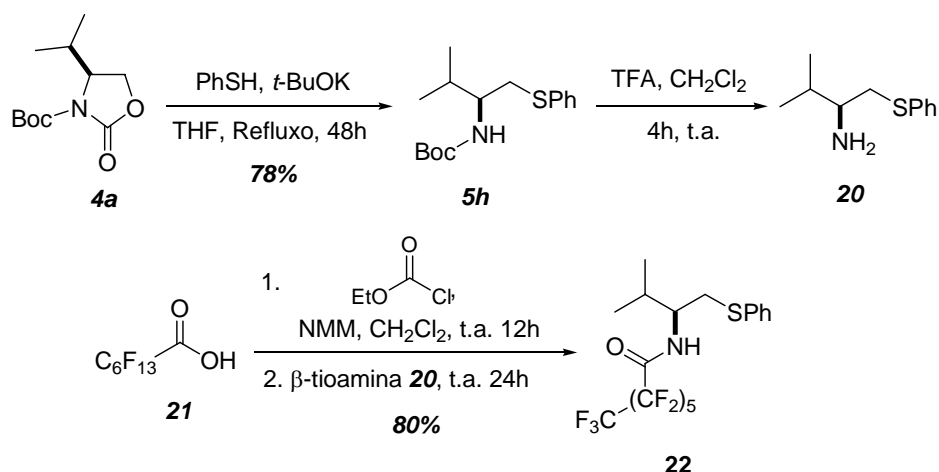


Preparou-se, também, β-calcogenoamidas contendo grupamentos fluorados em sua estrutura utilizando-se duas abordagens diferentes. As *N*-trifluoracil-β-calcogenoamidas **15** e **19** foram sintetizadas partindo-se do

respectivo aminoálcool, o qual foi submetido a uma reação de acilação do nitrogênio e posteriormente a uma reação de tosilção fornecendo os compostos **14** e **18**, em bons rendimentos. Os tosilatos assim obtidos, foram submetidos à reação de substituição nucleofílica utilizando-se fenilcalcogenolatos como nucleófilos, fornecendo as *N*-trifluoracil- β -calcogenoamidas **15** e **19**, de um modo geral, em elevados rendimentos.



Já a *N*-perfluoracil- β -tioamida **22** foi sintetizada utilizando-se como etapa chave a reação de abertura da 2-oxazolidinona com tiofenol como fonte de nucleófilo. O produto resultante deste reação foi desprotegido e posteriormente acilado com o ácido perfluorado de cadeia longa **21**, levando a obtenção da β -tioamida **22** em bom rendimento.



As *N*-perfluoracil-β-calco genoamidas obtidas foram empregadas como ligantes quirais em reação de alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio levando a obtenção do produto de alquilação **11**. Diversas variações nas condições reacionais foram realizadas e excessos enantioméricos de até 99 % foram obtidos.

Quando se utilizou o ligante **22** foi possível a recuperação e posterior reutilização do ligante, obtendo-se o produto de alquilação desejado com o mesmo nível de enantiosseleção do ligante não recuperado.

ABSTRACT

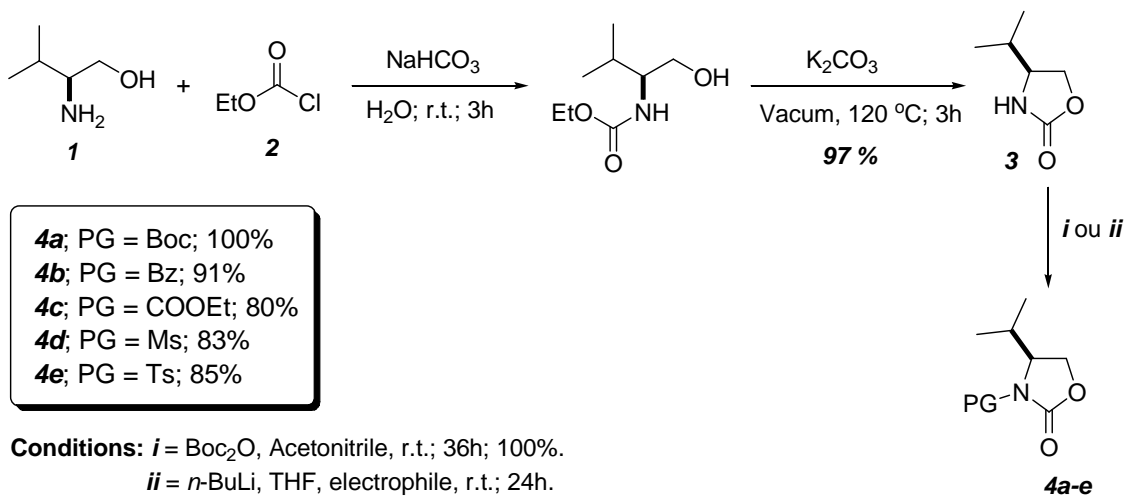
Title: **Synthesis and Application of β -chalcogeno amines, β -chalcogeno amides and perfluorinated derivatives in asymmetric allylic alkylation reactions.**

Author: Jasquer Alonso Sehnem

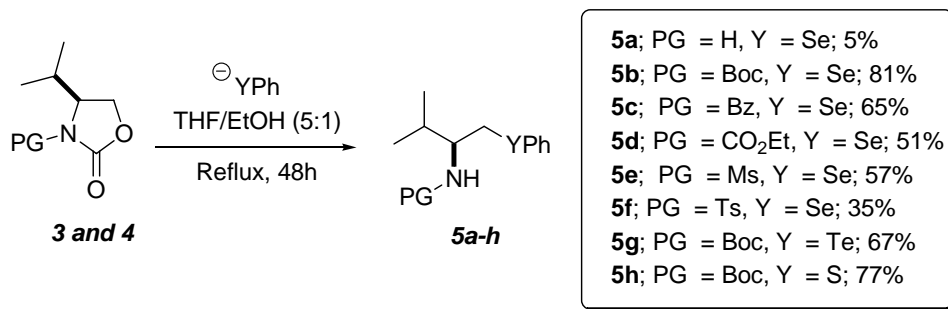
Academic Advisor: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

In the present work, a flexible and modular synthetic route for the preparation of chiral β -chalcogeno amines containing different protecting groups attached to nitrogen atom was described.

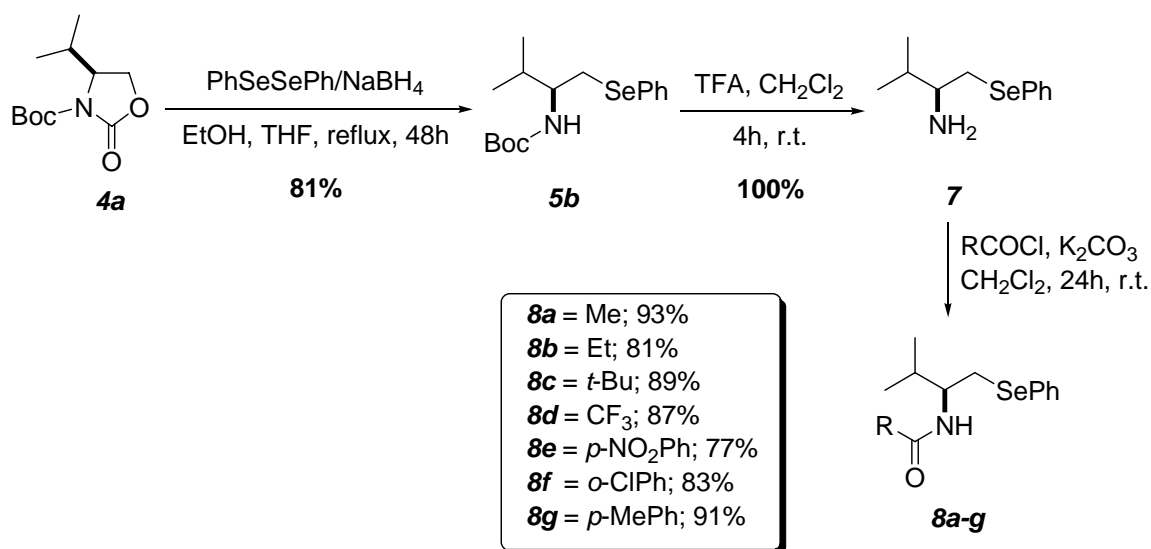
Initially, the preparation of the β -chalcogeno amines was accomplished by the formation of the 2-oxazolidinone ring starting from *L*-valinol, furnishing the oxazolidinone **3**. Then, this compound was protected with different groups leading to the formation of the *N*-substituted oxazolidinones **4** in good yields.



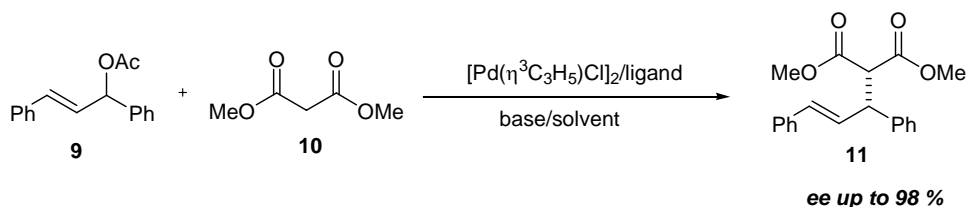
Then the *N*-substituted oxazolidinones **4** were treated with phenylchalcogenolates leading to the nucleophilic ring opening reaction in position 5 furnishing *N*-protected β -chalcogeno amines **5** in good yields.



Additionally, a range of β -phenylseleno amides **8** were synthesized employing a nucleophilic ring opening reaction of 2-oxazolidinone **4a** as key step using phenylselenolate as nucleophile.

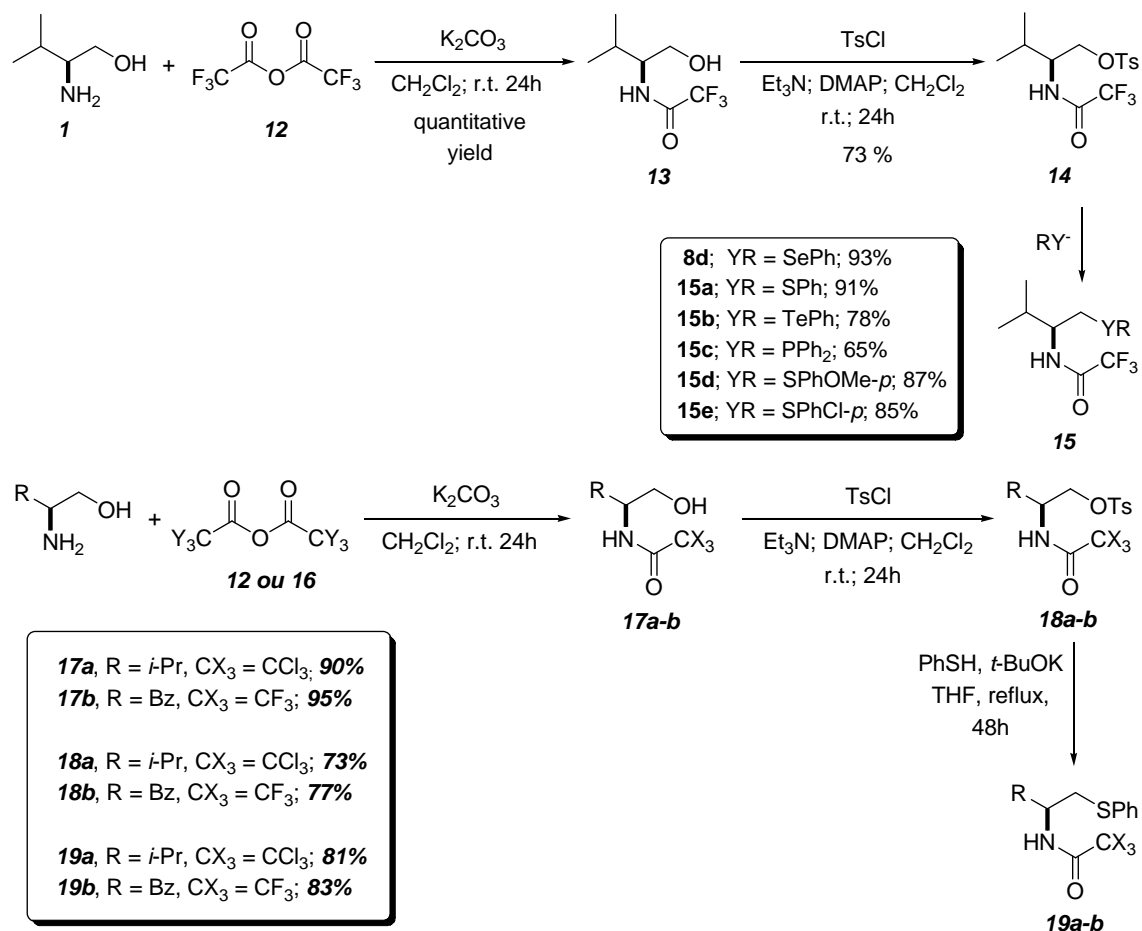


The synthesized *N*-substituted β -chalcogeno amines **5** and **8** were employed as ligand in the palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation. Different reaction conditions have been screened and an enantiomeric excess of up to 98% was achieved.

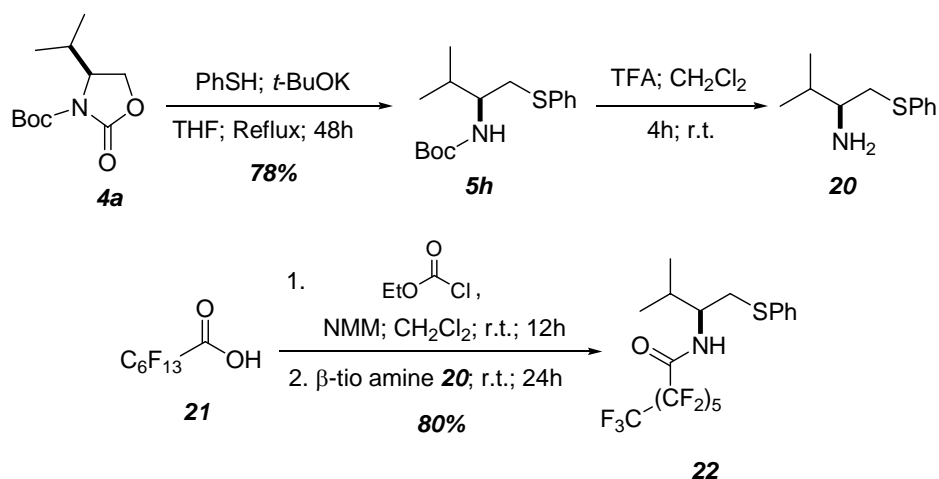


Finally, β -chalcogeno amides containing a fluorinated chain were synthesized via two different methodologies. The *N*-trifluoroacetyl β -chalcogeno amides **15** and **19** were obtained starting from the respective amino alcohol, which was submitted to an acylation reaction leading to the compounds **14** and

18 in good yields. The organochalcogen functionalization took place, in good yields, by nucleophilic displacement of the tosylate leaving group by a organoyl sulfide anion, leading to desired *N*-trifluoracyl amides **15** and **19**.



The *N*-perfluoracyl β-tio amide **22** was obtained through a 2-oxazolidinone ring opening reaction using tiophenol as source of nucleophile. After, the resulting compound was acylated using long chain perfluor acid **21** furnishing the β-tio amide **22** in high yield.



The synthesized *N*-perfluoracyl β-chalcogeno amides were also employed as ligand in the palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation leading to alkylated product **11**. Several different reaction conditions have been screened and an enantiomeric excess of up to 99% was achieved.

When ligand **22** was used in the allylic alkylation reaction, the recuperation and reuse of the ligand was possible. The recovered ligand furnished the desired alkylated product with similar enantiomeric excess compared to results obtained with ligand non-recovered.

ÍNDICE

<i>Agradecimentos</i>	II
<i>Resumo</i>	VII
<i>Abstract</i>	XI
<i>Lista de Tabelas</i>	XIX
<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	7
1.1. <i>Introdução</i>	8
1.2. <i>Abertura de 2-oxazolidinonas</i>	10
1.3. <i>Alquilações Alílicas Assimétricas Catalisadas por Paládio</i>	13
1.3.1. <i>Aspectos Mecanísticos</i>	15
1.3.2. <i>Ligantes em Alquilações Alílicas Assimétricas</i>	17
1.3.3. <i>Ligantes Fluorados em Alquilações Alílicas Assimétricas</i>	25
1.3.4. <i>Substratos e Nucleófilos</i>	30
Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados	34
2.1. <i>Síntese dos Ligantes β-calcogenoaminas N-substituídas Quirais</i>	34
2.2. <i>Aplicação das β-selenoaminas e Amidas Quirais em Alquilações Alílicas Assimétricas Catalisadas por Paládio</i>	49
2.3. <i>Síntese de N-fluoracil-β-calcogenoamidas Quirais</i>	59
2.4. <i>Reações de Alquilação Alílicas Catalisadas por Ligantes Fluorados</i>	70
2.5. <i>Preparação dos Materiais de Partida</i>	80
Considerações Finais e Conclusões	82
Capítulo 3: Parte Experimental	85
3.1. <i>Materiais e Métodos</i>	86

3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	86
3.1.2. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência	86
3.1.3. Espectrometria de Massas de Alta Resolução	86
3.1.4. Rota-evaporadores	86
3.1.5. Polarímetro	87
3.1.6. Solventes e Reagentes	87
3.2. <i>Procedimentos Experimentais</i>	88
3.2.1. Procedimento de síntese para Oxazolidinona 3	88
3.2.2. Procedimento geral para a síntese do <i>N</i> -Acil Oxazolidinona 4	88
3.2.3. Procedimento para a síntese do <i>N</i> -Boc Oxazolidinona 4a	89
3.2.4. Procedimento para a síntese do <i>N</i> -Benzoil Oxazolidinona 4b	89
3.2.5. Procedimento para a síntese do <i>N</i> -Etoxicarbonil Oxazolidinona 4c .	90
3.2.6. Procedimento para a síntese do <i>N</i> -Metanosulfonil Oxazolidinona 4d	90
3.2.7. Procedimento para a síntese do <i>N</i> -Toluenosulfonil Oxazolidinona 4e	90
3.2.8. Procedimento geral para síntese de β -calcogenoaminas <i>N</i> -substituídas 5	91
3.2.9. Procedimento para síntese de β -fenilselenoamina 5a	91
3.2.10. Procedimento para síntese de <i>N</i> -Boc- β -fenilselenoamina 5b	92
3.2.11. Procedimento para síntese de <i>N</i> -benzoil- β -fenilselenoamida 5c	92
3.2.12. Procedimento para síntese de <i>N</i> -etoxicarbonila- β -fenilselenoamina 5d	92
3.2.13. Procedimento para síntese de <i>N</i> -metanosulfonila- β -fenilselenoamina 5e	93
3.2.14. Procedimento para síntese de <i>N</i> -toluenosulfonila- β -fenilselenoamina 5f	93
3.2.15. Procedimento para síntese de <i>N</i> -Boc- β -fenilteluroamina 5g	94
3.2.16. Procedimento para síntese de <i>N</i> -Boc- β -feniltioamina 5h	94
3.2.17. Procedimento para síntese de <i>N</i> -Boc-disseleneto 6	95

3.2.18. Procedimento para síntese de β -fenilselenoamina 7	95
3.2.19. Procedimento geral para síntese de <i>N</i> -acil- β -fenilselenoamidas 8 .	96
3.2.20. Procedimento para síntese de <i>N</i> -acil- β -fenilselenoamida 8a	96
3.2.21. Procedimento para síntese de <i>N</i> -acil- β -fenilselenoamida 8b	96
3.2.22. Procedimento para síntese de <i>N</i> -acil- β -fenilselenoamida 8c	97
3.2.23. Procedimento para síntese de <i>N</i> -acil- β -fenilselenoamida 8d	97
3.2.24. Procedimento geral para síntese de <i>N</i> -acil- β -fenilselenoamida 8e .	98
3.2.25. Procedimento geral para síntese de <i>N</i> -acil- β -fenilselenoamida 8f ..	98
3.2.26. Procedimento geral para síntese de <i>N</i> -acil- β -fenilselenoamida 8g .	99
3.2.27. Procedimento geral para as alquilações alílicas do acetato de 1,3-difenil-2-propenila com malonato de dimetila catalisadas por <i>N</i> -acil- β -fenilselenoamidas 8	99
3.2.28. Procedimento para síntese de <i>N</i> -trifluoracil <i>L</i> -valinol 13	100
3.2.29. Procedimento para síntese de tosilato 14	100
3.2.30. Procedimento para síntese de <i>N</i> -trifluoracil- β -selenoamida 8d	101
3.2.31. Procedimento para síntese de <i>N</i> -trifluoracil- β -tioamida 15a	101
3.2.32. Procedimento para síntese de <i>N</i> -trifluoracil- β -teluroamida 15b	102
3.2.33. Procedimento para síntese de <i>N</i> -trifluoracil- β -fosfinoamida 15c	102
3.2.34. Procedimento para síntese de <i>N</i> -trifluoracil- β -tioamida 15d	103
3.2.35. Procedimento para síntese de <i>N</i> -trifluoracil- β -tioamida 15e	103
3.2.36. Procedimento para síntese de <i>N</i> -tricloroacil <i>L</i> -valinol 17a	104
3.2.37. Procedimento para síntese de <i>N</i> -trifluoracil <i>L</i> -fenialaninol 17b	104
3.2.38. Procedimento para síntese de tosilato 18a	104
3.2.39. Procedimento para síntese de tosilato 18b	105
3.2.40. Procedimento para síntese de <i>N</i> -tricloroacil- β -tioamida 19a	105
3.2.41. Procedimento para síntese de <i>N</i> -trifluoracil- β -tioamida 19b	106
3.2.42. Procedimento para síntese de β -feniltioamida 20	106
3.2.43. Procedimento para síntese da <i>N</i> -perfluoracil- β -tioamida 22	106
3.2.44. Procedimento geral para a alquilação alílica assimétrica do	

acetato de 1,3-difenil-2-propenila com dimetil malonato de sódio.....	107
3.2.45. Procedimento para alquilação alílica assimétrica do acetato de 1,3-difenil-2-propenila com dimetil malonato de sódio e recuperação do ligante.	107
3.2.46. Preparação do (<i>E</i>)-1,3-difenilprop-2-en-1-ol 24	108
3.2.47. Preparação do acetato de (<i>E</i>)-1,3-difenilpropenila 9	108
3.2.48. Preparação do +/- (<i>E</i>)-2-(1,3-difenilalil)malonato de dimetila (+/-) 11	109
3.2.49. Preparação do di(μ -cloro) bis(η^3 -alil)dipaládio(II), $[\text{PdCl}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)]_2$	109
Referências Bibliográficas	111
Capítulo 4: Espectros Seleccionados	118

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos 3 e 4 ..	39
Tabela 2.	Abertura de oxazolidononas 3 e 4 utilizando fenilcalcogenetos como nucleófilos.....	42
Tabela 3.	Alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio, na presença dos ligantes 5 ou 8	50
Tabela 4.	Reação substituição nucleofílica visando obtenção das <i>N</i> -trifluoracetil- β -calcogenoaminas 8d e 15	62
Tabela 5.	Variação das condições reacionais das reações de alquilação alílicas catalisadas pelo ligante 15a e avaliação dos ligantes 15d-e e 19a-b	72
Tabela 6.	Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos 24 , 9 e 11	81

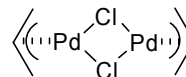
LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Estrutura geral das β -calcogenoaminas <i>N</i> -substituídas...	6
Figura 2.	Estrutura geral das <i>N</i> -perfluoracil- β -calcogenoamidas.....	6
Figura 3.	Formas enantioméricas da Carvona.....	8
Figura 4.	Isômeros <i>L</i> e <i>D</i> de aminoácidos.....	9
Figura 5.	Enantiômeros (<i>S</i>) e (<i>R</i>) da Talidomida.....	9
Figura 6.	Ligantes contendo enxofre, empregados em alquilações alílicas assimétricas.....	19
Figura 7.	Ligantes contendo selênio, empregados em alquilações alílicas assimétricas.....	21
Figura 8.	β -selenoamida utilizada em alquilação alílica assimétrica.....	24
Figura 9.	Estrutura do complexo metálico isolado com a utilização do ligante fluorado 61	30
Figura 10.	Estruturas gerais das β -calcogenoaminas <i>N</i> -substituídas.....	35
Figura 11.	Análise retrossintética das β -calcogenoaminas <i>N</i> -substituídas 5	36
Figura 12.	Análise retrossintética das <i>N</i> -acil- β -selenoamidas 8	37
Figura 13.	Espectro de RMN a 400 MHz, em CDCl ₃ , do composto 5b	47
Figura 14.	Espectro de RMN a 100 MHz, em CDCl ₃ , do composto 5b	48
Figura 15.	Cromatograma do produto de alquilação alílica 11a na presença do ligante 5c	58
Figura 16.	Cromatograma do produto racêmico de alquilação alílica 11a	58
Figura 17.	Estrutura geral das <i>N</i> -fluoracil- β -calcogenoamidas.....	59

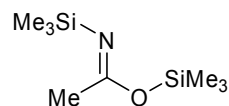
Figura 18.	Análise retrossintética das <i>N</i> -trifluoracil- β - calcogenoamidas 15	60
Figura 19.	Análise retrossintética das <i>N</i> -perfluoracil- β -tioamidas 22 .	60
Figura 20.	Espectro de RMN a 300 MHz, em CDCl ₃ , do composto 22	66
Figura 21.	Espectro de RMN a 75 MHz, em CDCl ₃ , do composto 22	68
Figura 22.	Espectro de RMN-2D HMQC ¹ H- ¹³ C do composto 22	69
Figura 23.	Espectro de massa de alta resolução do composto 22	70
Figura 24.	Cromatograma do produto de alquilação alílica 11a na presença do ligante 22	79
Figura 25.	Cromatograma do produto racêmico de alquilação alílica 11a	79

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

[Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ Cloreto de alil paládio (II) - dímero



BSA *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida



Ee excesso enantiomérico

L Ligante

Nu Nucleófilo

Pd₂dba₃.CHCl₃ tris(dibenzilidenoacetona)
dipaládio (0)-aduto de clorofórmio

Bz Benzoíla

Bn Benzil

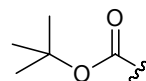
Ts Tosila

Ms Mesila

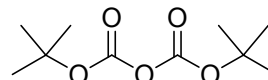
TsCl Cloreto de Tosila

TFA Ácido trifluoroacético

Boc *tert*-butiloxicarbonila



Boc₂O Dicarbonato de diterbutila



Ac₂O Anidrido acético

DMAP 4-dimetilaminopiridina

NMM *N*-metil morfolina

CF-72 *Perfluormetil ciclohexano*

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.

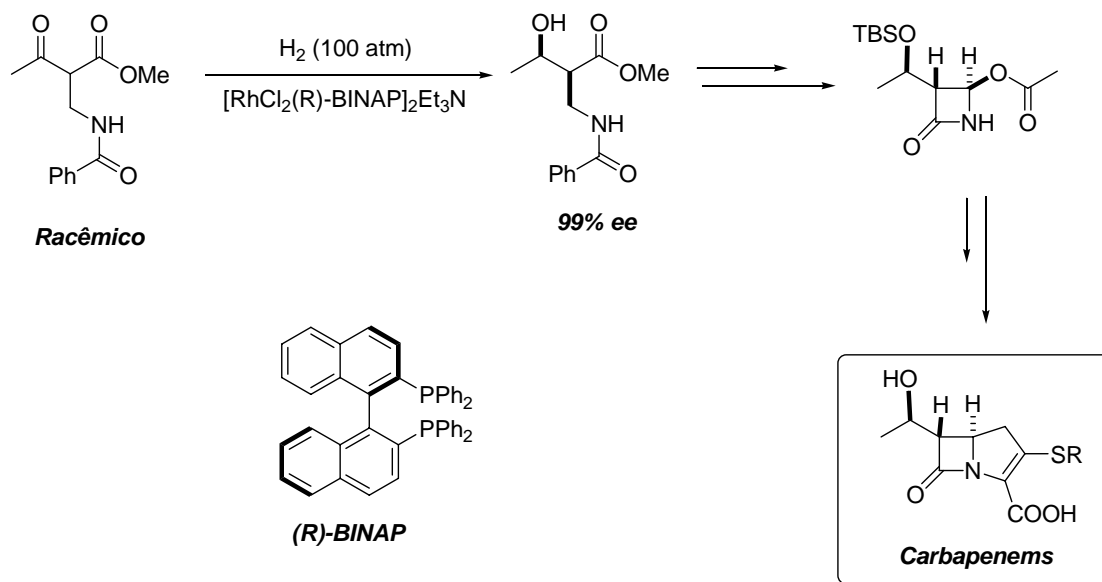
Devido à reconhecida importância da estereoquímica no campo farmacêutico, agroquímico, de flavorizantes e da perfumaria, a preparação e o estudo de substâncias enantiomericamente puras ou enriquecidas são de suma importância. A título de exemplo, as vendas mundiais de drogas enantiomericamente puras 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 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

Em uma abordagem mais comercial, os catalisadores quirais tornaram-se de grande interesse econômico do ponto de vista industrial.³ Atualmente, as indústrias procuram por catalisadores de baixo custo e que possam fornecer os produtos em bons rendimentos e, principalmente, com altas seletividades. Nesse contexto, inúmeros compostos são produzidos, em nível industrial, na sua forma enantiomericamente pura e vários processos industriais já fazem uso da catálise assimétrica como mecanismo de indução de assimetria. Como exemplo, destaca-se o processo empregado pela Takasago International Co., no Japão, que desde 1985 utiliza como etapa chave na síntese de antibióticos da família *carbapenem* um processo de hidrogenação assimétrica catalisada por um complexo (*R*)-BINAP-Ru (Esquema 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.; Kitamura, M. *Modern Synthetic Methods* Springer, Berlin, p. 115.

³ *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale, Challenges, Approaches and Solutions* Blaser, H. –U.; Schmidt, E., Eds.; Wiley/VCH, Weinheim, 2004.



Esquema 1

Nesse processo, a busca por catalisadores com performance ideal é o principal desafio e uso de ligantes quirais, os quais são geralmente caros e de difícil obtenção, merecem atenção especial e necessitam de metodologias de recuperação dos mesmos.

Com base na importância da área de catálise assimétrica,⁴ um número crescente de reações enantiosseletivas vem sendo desenvolvido e a preparação de novos catalisadores quirais vem sendo objeto de estudos intensivos de vários grupos de pesquisa ao redor do mundo.⁵ Dentre elas, podemos destacar as reações de alquilação de compostos carbonílicos e as reações de substituição alílica, catalisadas por paládio.

Partindo-se da idéia geral de se obter ligantes ou catalisadores quirais de baixo custo, facilmente preparados e em poucas etapas sintéticas, pensou-se, imediatamente, na utilização de *L*-aminoácidos como materiais de partida, por serem obtidos de fontes naturais e facilmente acessíveis comercialmente.

Aliado ao sucesso obtido no desenvolvimento de complexos metálicos quirais contendo selênio, que possuem a capacidade de atuarem como

⁴ Trost, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5348.

⁵ Exemplos recentes foram compilados em uma edição especial voltada para Catálise Enantiosseletiva: Bolm, C.; Gladysz, J., Eds. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2761.

catalisadores em reações enantiosseletivas, tais como a adição de dietilzinco a aldeídos,⁶ adição conjugada de reagentes de Grignard a enonas⁷ e substituição alílica catalisada por paládio,⁸ planejou-se a preparação de novos ligantes quirais contendo selênio. Adicionalmente, a preparação desses novos ligantes deveria vir acompanhada de uma rota sintética flexível, de modo a permitir uma grande variedade estrutural.

Dentro deste contexto, *N*-benzoil- β -calcogenoamidas já haviam sido por nós estudadas recentemente, em reações enantiosseletivas de substituição alílica catalisadas por paládio.⁹ Neste estudo, as β -calcogenoamidas foram sintetizadas via reação de abertura de 2-oxazolininas. Com esta metodologia, as calcogenoamidas foram obtidas em elevados rendimentos, porém observou-se que não era possível a modificação do grupamento ligado ao átomo de nitrogênio, pois a metodologia não era totalmente modular. Nas reações de alquilação alílica, tais compostos atuaram como catalisador fornecendo os produtos desejados, com excessos enantioméricos de até 98%, em alguns casos. Esses ligantes foram utilizados como modelo básico para os nossos estudos, em que um dos objetivos era a introdução de diferentes grupos ligados ao átomo de nitrogênio, de modo a complementar o trabalho de abertura de 2-oxazolininas e, dessa forma, estudar a influência desses grupos em diferentes reações enantiosseletivas.

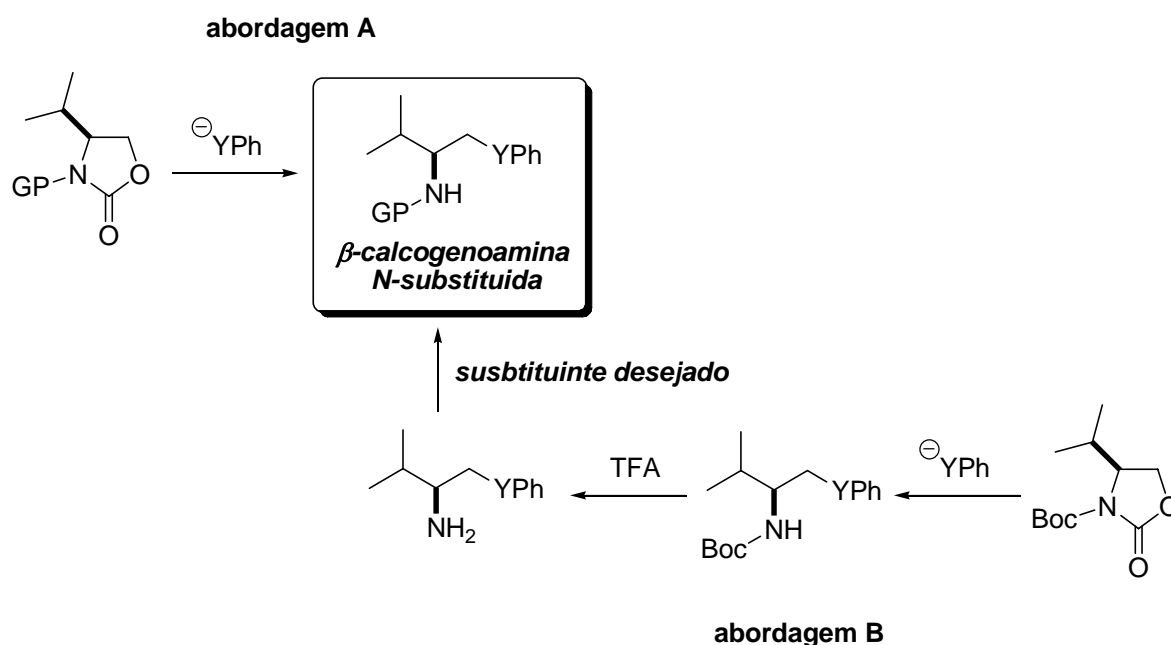
⁶ **Adição de dietilzinco a aldeídos:** (a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1733. (b) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3291. (c) Braga, A. L.; Vargas, F.; Andrade, L. H.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2335. (d) Braga, A. L.; Rubim, R. M.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; de Bolster, M. W. G.; Zeni, G.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3291. (e) Braga, A. L.; Milani, P.; Paixão, M. W.; Zeni, G.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Chem. Commun.* **2004**, 2488. (f) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Paixão, M. W.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2005**, *229*, 47. (g) Braga, A. L.; Alves, E. F.; Silveira, C. C.; Zeni, G.; Appelt, H. R.; Wessjohann, L. A. *Synthesis* **2005**, 588.

⁷ Braga, A. L.; Silva, S. J. N.; Lüdtkke, D. S.; Drekenner, R. L.; Silveira, C. C.; Rocha, J. B. T.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7329.

⁸ **Substituição alílica catalisada por paládio:** (a) Schneider, P. H.; Schrekker, H. S.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715. (b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Milani, P.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Synlett* **2004**, 1297. (c) Braga, A. L.; Sehnem, J. A.; Lüdtkke, D. S.; Zeni, G.; Silveira, C. C.; Marchi, M. I. *Synlett* **2005**, 1331. (d) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Alberto, E. E. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 11.

⁹ (a) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9021. (b) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Galetto, F. Z. *Tetrahedron* **2007** in press.

Com esses objetivos em mente, buscando o desenvolvimento de metodologia mais flexível na obtenção de β -calcogenoaminas *N*-substituídas, voltamos nossa atenção para a avaliação da reação de abertura de 2-oxazolidinonas *N*-substituídas. Esta reação foi planejada em duas abordagens distintas. Na primeira, o grupamento que se desejava ligado ao átomo de nitrogênio poderia ser introduzido diretamente na oxazolidinona para ser posteriormente submetida a reação de abertura. Em outra abordagem, o grupamento desejado poderia ser inserido na molécula na última etapa reacional, como mostrado no Esquema 2. Nesta abordagem, a síntese envolveria a obtenção de uma β -calcogenoamina *N*-protegida que, após desproteção, possibilitaria a introdução de uma grande variedade de grupamentos com diferentes propriedades.



A estrutura geral das β -calcogenoaminas *N*-substituídas planejadas está mostrada na Figura 1. As estruturas desses compostos foram planejadas utilizando-se as duas propostas descritas no Esquema 2.

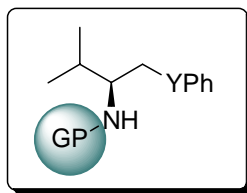


Figura 1. Estrutura geral das β -calcogenoaminas *N*-substituídas.

Adicionalmente, planejou-se a síntese de *N*-perfluoracil- β -calcogenoamidas contendo tanto grupamento CF_3 quanto cadeia fluorada longa, a qual permitiria a recuperação e reutilização do ligante. A síntese do composto fluorado de cadeia longa foi planejada via abertura de 2-oxazolidinona contendo grupamento protetor que seria removido para posterior introdução da cadeia fluorada, como mostrado no Esquema 2, abordagem B. A estrutura geral das *N*-perfluoracil- β -calcogenoamidas planejadas estão mostradas na Figura 2.

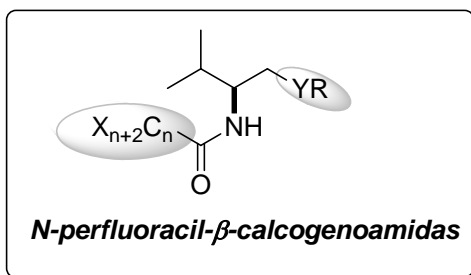
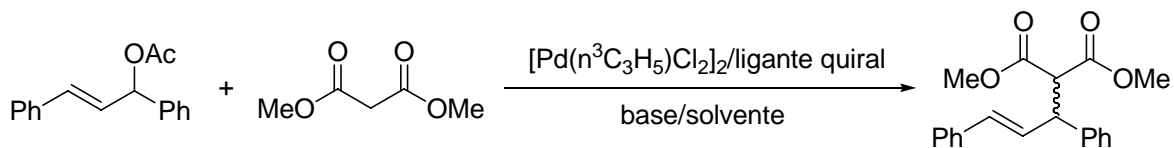


Figura 2. Estrutura geral das *N*-perfluoracil- β -calcogenoamidas.

Planejou-se, testar o potencial catalítico e de indução de assimetria dos ligantes heterobidentados em reações de substituição alílica, catalisadas por paládio, que é uma das mais importantes reações para a formação de ligação carbono-carbono e carbono-heteroátomo¹⁰ de maneira enantiosseletiva, conforme o Esquema 3.



Esquema 3

¹⁰ (a) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921. (b) Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813.

Capítulo 1

Revisão da Literatura

1.1- INTRODUÇÃO

A 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.¹¹



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).¹²

¹¹ (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.

¹² 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 terapêuticamente 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.¹³ A teratogenicidade foi posteriormente identificada como sendo uma propriedade somente do enantiômero (*S*).¹⁴

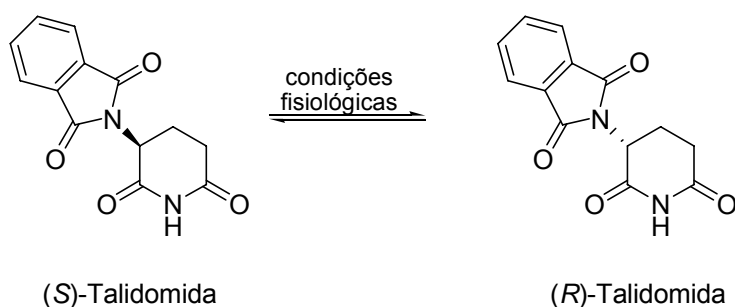


Figura 5. Enantiômeros (*S*) e (*R*) da Talidomida.

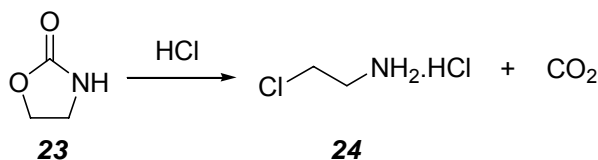
Estes são somente alguns entre centenas de outros exemplos onde sistemas biológicos, tanto em plantas como em animais, reagem diferentemente com cada forma enantiomérica de uma certa molécula. É, portanto, altamente desejável, senão mandatório, preparar moléculas em sua forma enantiomericamente pura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

¹³ Mellin, G. W.; Katzenstein, M. *New Engl. J. Med.* **1962**, 267, 1184.

¹⁴ von Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Finkentscher, K.; Köhler, F. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1979**, 29, 1640.

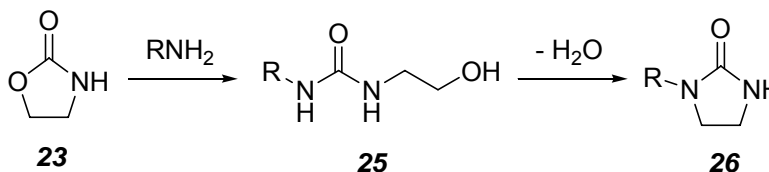
1.2- ABERTURA DE 2- OXAZOLIDINONAS

O primeiro relato de utilização de 2- oxazolidinonas em reações de abertura nucleofílica do anel heterocíclico foi descrita por Nemirowski em 1885,¹⁵ onde a 2-oxazolidinona **23** foi tratada com HCl fornecendo hidrocloreto de cloroetilamina **24** e CO₂ como mostrado no Esquema 4.



Esquema 4

Mais recentemente, as oxazolidinonas foram submetidas à reação com aminas aromáticas e alifáticas levando à obtenção dos produtos de adição a carbonila, como uréias **25** e imidazolidinonas **26**, como indicado no Esquema 5.¹⁶



Esquema 5

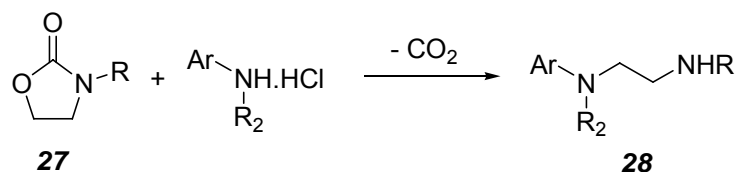
As imidazolidinonas são observadas quando se utilizam aminas aromáticas como nucleófilo, devido à necessidade de elevadas temperaturas para a ocorrência de reação, o que promove a reação de eliminação de água.

Em 1992, Poindexter¹⁷ mostrou que 2-oxazolidinonas poderiam sofrer reação de abertura nucleofílica na posição 5 do anel utilizando-se cloro-hidrato de aminas aromáticas, conforme mostrado no Esquema 6. Os produtos de abertura do anel heterocíclico **28** foram obtidos em bons rendimentos.

¹⁵ Nemirowsky, J. J. *J. Prakt. Chem.* **1885**, 31, 179.

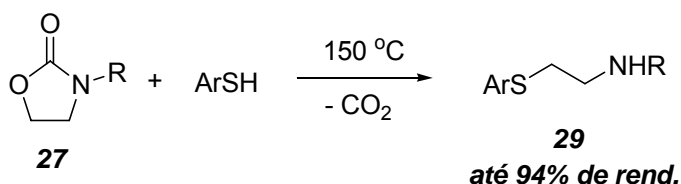
¹⁶ (a) Najjar, H.; Chambrier, P.; Guidicelli, R.; Menin, J.; Duchemin, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1959**, 1841. (b) Gabriel, S.; Eschenbach, G. *Chem. Ber.* **1987**, 30, 2494.

¹⁷ Poindexter, G. S.; Owens, D. A.; Dolan, P. L.; Woo, E. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6257.



Esquema 6

Mais interessante foi a realização de reações de abertura desta classe de compostos utilizando-se tiofenol como nucleófilos na ausência de solvente (Esquema 7), levando a obtenção de β -tioaminas **29** em elevados rendimentos.¹⁷



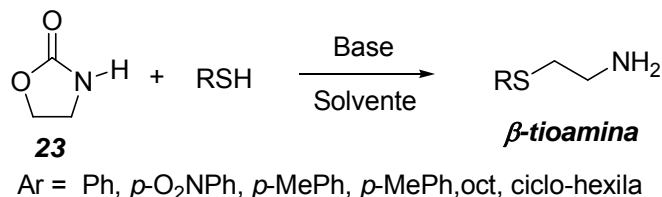
R = H, Me, Bu, Ph

Ar = *p*-HOPh, *p*-H₂NPh, Ph, *o*-MeOPh, *p*-MeOPh, *p*-MePh, *m*-MePh,

Esquema 7

Observou-se que esta reação ocorreu mais rapidamente e com rendimentos mais elevados que os observados com a utilização de clorohidratos de aminas, provavelmente devido a maior acidez e nucleofilicidade do tiofenol.

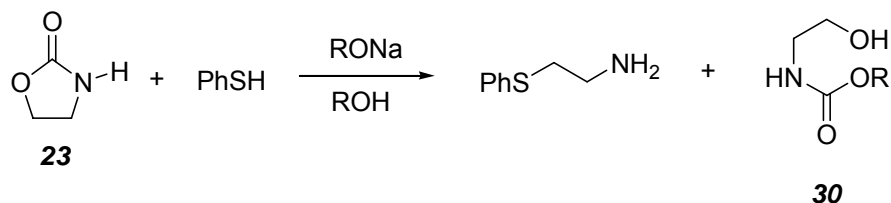
Um novo protocolo para a abertura de 2-oxazolidinonas utilizando-se tiofenóis foi desenvolvida por Hishibashi em 1997.¹⁸ Neste artigo, os autores promoveram a abertura das oxazolidinonas utilizando-se tiois na presença de alcoóxidos, conforme indicado no Esquema 8.



Esquema 8

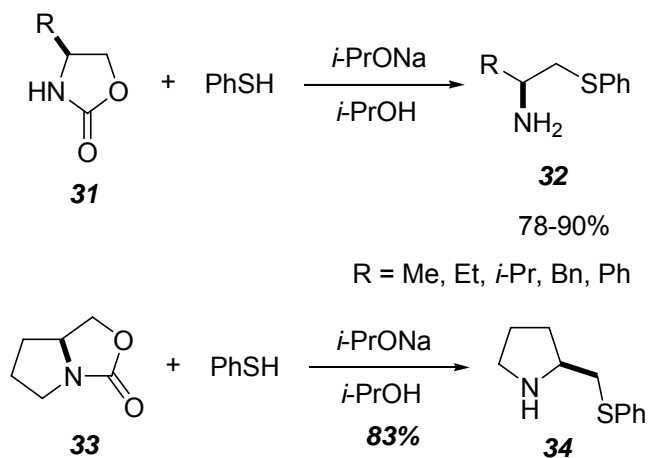
¹⁸ Ishibashi, H.; Uegaki, M.; Sakai, M. *Synlett* **1997**, 915.

Este procedimento permite a utilização tanto de tióis aromáticos quanto alifáticos, fornecendo os produtos desejados **29** com bons rendimentos. Observou-se que a formação do sub-produto da reação, proveniente da adição do alcoóxido à carbonila da oxazolidinona, é dependente tanto da quantidade de tiol utilizada quanto do volume estérico do álcool utilizado como solvente da reação, sendo que quanto maior a quantidade de tiol e quanto mais volumoso o álcool utilizado menor a formação do produto de adição a carbonila **30** (Esquema 9).



Esquema 9

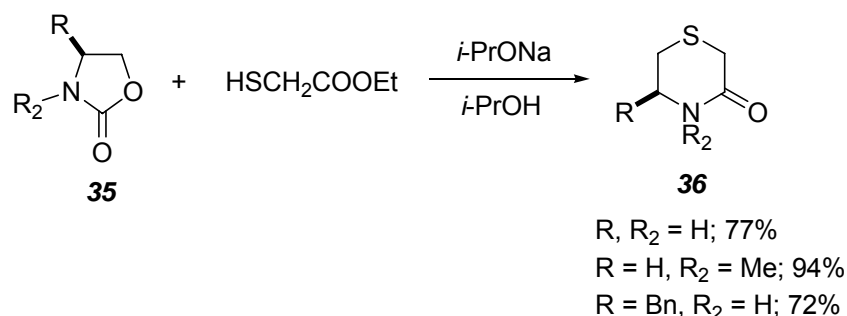
Esta reação também foi estendida à utilização de oxazolidinonas quirais **31** e **33** e forneceu as β-tioaminas quirais **32** e **34** em rendimentos que variaram de 78-90%, sem perda de pureza óptica, como pode ser visto no Esquema 10.¹⁹



Esquema 10

¹⁹ Ishibashi, H.; Uegaki, M.; Sakai, M.; Takeda, Y. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2115.

Complementarmente, a abertura de oxazolidinonas com tioglicolato de etila foi avaliada, mostrando-se muito eficiente, promovendo a obtenção de tiomorfolidinonas **36** em bons rendimentos (Esquema 11).



Esquema 11

Em resumo, as 2-oxazolidinonas podem atuar como análogos de aziridinas ou oxazolininas, permitindo a obtenção de β-tioaminas e diaminas geralmente em bons rendimentos, sendo uma alternativa ao uso de aziridinas e oxazolininas. Como consequência, planejamos para este trabalho estudar a abertura desses compostos utilizando nucleófilos de enxofre, selênio e telúrio visando à obtenção das respectivas tioaminas, selenoaminas e teluroaminas quirais *N*-substituídas.

1.3- 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,²⁰ 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- alilpaládio com nucleófilos pode ser atribuído a J. Tsuji (Okayama

²⁰ (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.

University of Science - Japão). Ele relatou a reação de cloreto de π - alilpaládio 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 .²¹

Trost e colaboradores²² 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.

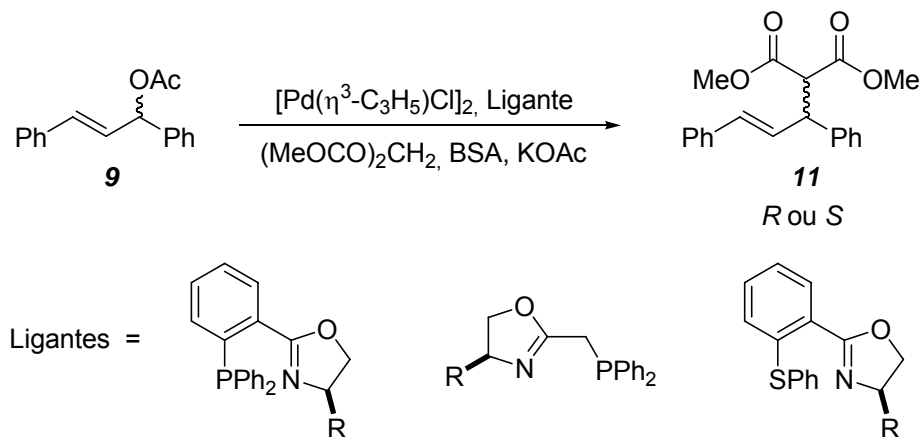
As reações de substituição alílica assimétrica têm se tornado uma área de estudos de grande interesse, pois em contraste à maioria dos processos enantiosseletivos catalisados por metais de transição, as alquilações alílicas assimétricas envolvem reação em centros sp^3 ao invés de centros sp^2 . Além disso, apresentam a possibilidade de formação de novas ligações carbono-carbono, bem como carbono-heteroátomo.^{10a} Outro aspecto relevante dessa reação é a possibilidade de introdução de novos elementos quirais no eletrófilo, no nucleófilo ou até mesmo em ambos, embora essa última abordagem tenha sido apenas recentemente desenvolvida.^{10a}

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 enantiosseleção 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.

²¹ Tsuji, J. *Organic Synthesis with Palladium Compounds*; Springer-Verlag: New York, 1980.

²² (a) Trost, B. M.; Strege, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649. (b) Trost, B. M. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2615.

Uma das primeiras classes, particularmente versáteis, que foram obtidas e extensamente utilizadas nas reações de substituição alílica são as oxazolininas.²³ No Esquema 12 estão mostradas algumas estruturas de ligantes oxazolínicos, que foram desenvolvidas no início da década de 90 e promoveram com eficiência a reação de alquilação alílica assimétrica do acetato alílico com dimetilmalonato, na presença de um catalisador de paládio. O produto de alquilação foi obtido em altos rendimentos e excessos enantioméricos superiores a 95%.



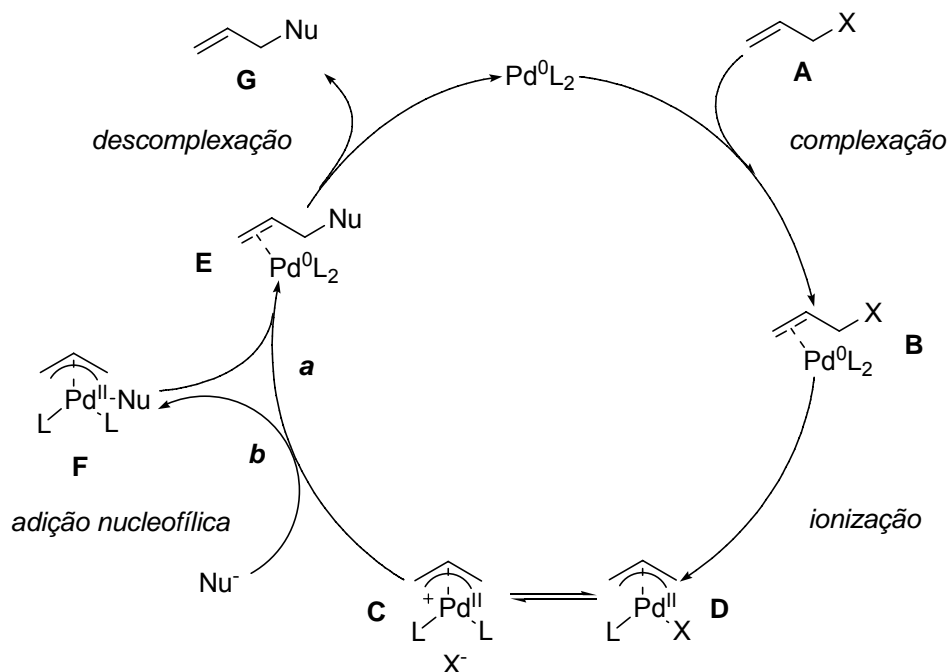
Esquema 12

1.3.1- ASPECTOS MECANÍSTICOS

A alquilação alílica pode ocorrer por diferentes caminhos reacionais, dependendo da natureza do nucleófilo, podendo ele ser mole ou duro (Esquema 13).²⁴

²³ (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.

²⁴ (a) Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2780. (b) White, D.; Coville, N. J. *Adv. Organomet. Chem.* **1994**, 36, 95.



Esquema 13

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 bidentados são utilizados. Nas espécies **C** e **D**, a natureza do contra-íon é também um importante parâmetro.²⁵ 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

²⁵ Moberg, C.; Bremberg, U.; Hallman, K.; Svensson, M.; Norrby, P. O.; Hallberg, A.; Larhed, M. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1477.

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,²⁶ rutênio,²⁷ irídio,²⁸ molibdênio,²⁹ tungstênio³⁰ e cobre³¹ já foram descritos na literatura. Entretanto, a utilização de outros metais nessa reação pode envolver caminhos estereoquímicos diferentes.

1.3.2- LIGANTES EM ALQUILAÇÕES ALÍLICAS ASSIMÉTRICAS

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 regioseletividade. A natureza dos átomos doadores de elétrons, presentes no ligante, é também um importante parâmetro, uma vez que

²⁶ Evans, P. A.; Leahy, D. K. *Chemtracts* **2003**, 16, 567.

²⁷ (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.

²⁸ (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.

²⁹ (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.

³⁰ Lloyd-Jones, G. C.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 462.

³¹ Van Zijl, A. W.; Arnold, L. A.; Minaard, A. J.; Feringa, B. L. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 413.

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 têm ocupado uma posição de destaque. Os átomos de fósforo e nitrogênio não têm o mesmo efeito em comprimentos e energias de ligação no 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).^{32, 8a-b}

³² (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.

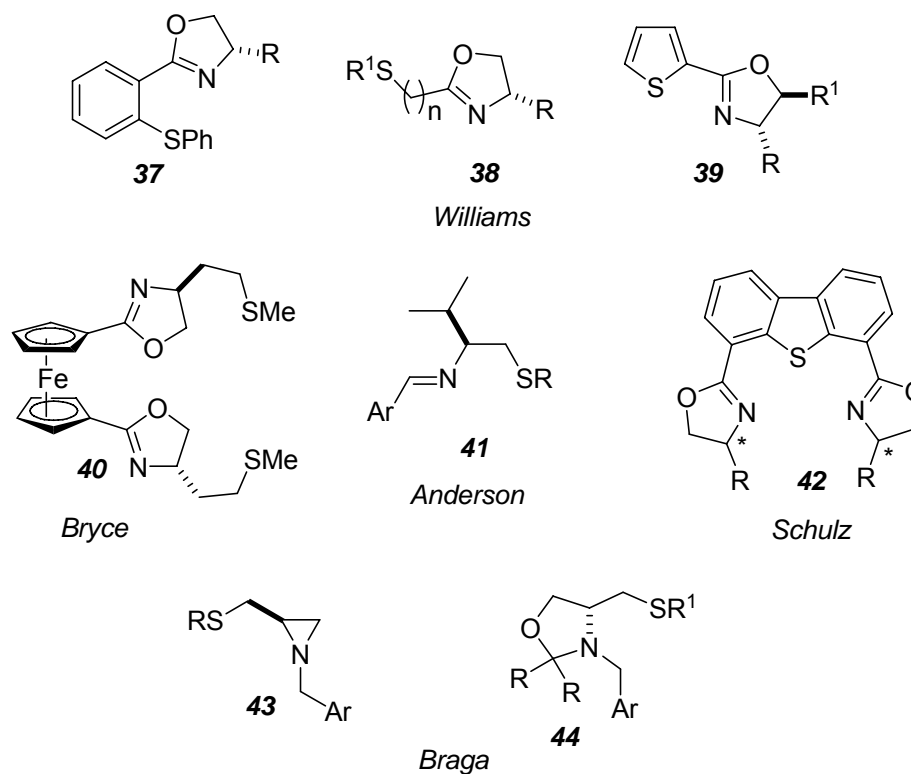
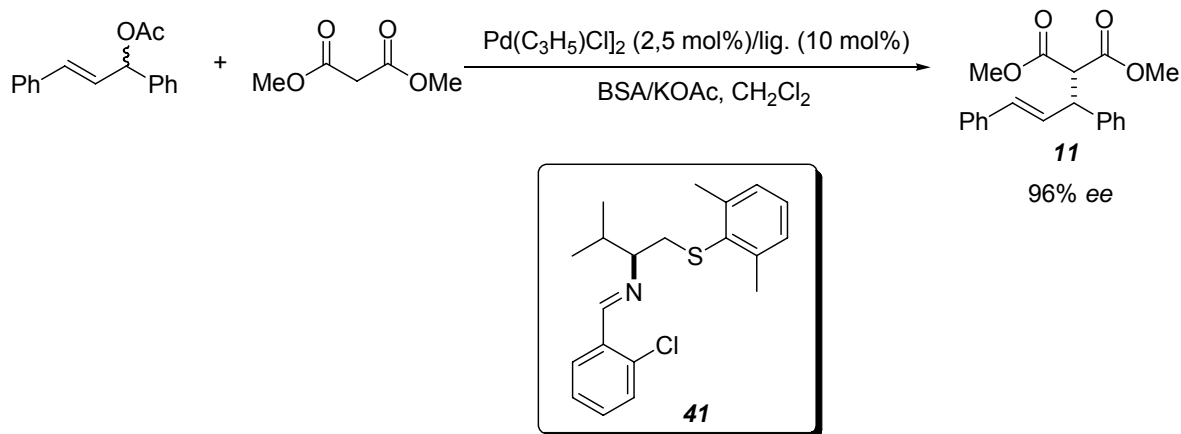


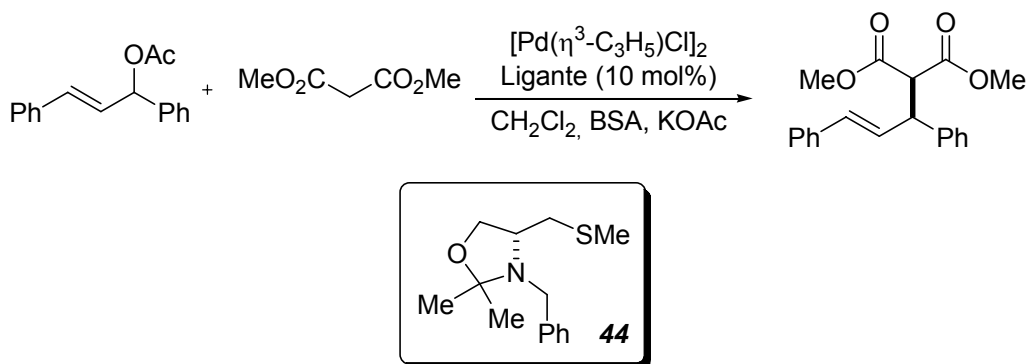
Figura 6. Ligantes contendo enxofre, empregados em alquilações alílicas assimétricas.

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 **41** em alquilações alílicas assimétricas.^{32e,f} Os melhores resultados foram obtidos na presença de 10 mol% do ligante em destaque, onde o produto **11** foi obtido em até 96% de excesso enantiomérico (Esquema 14).



Esquema 14

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 **44** derivados da L-cisteína que apresentaram bom desempenho catalítico.^{8a} 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 15).



Esquema 15

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.^{33, 34}

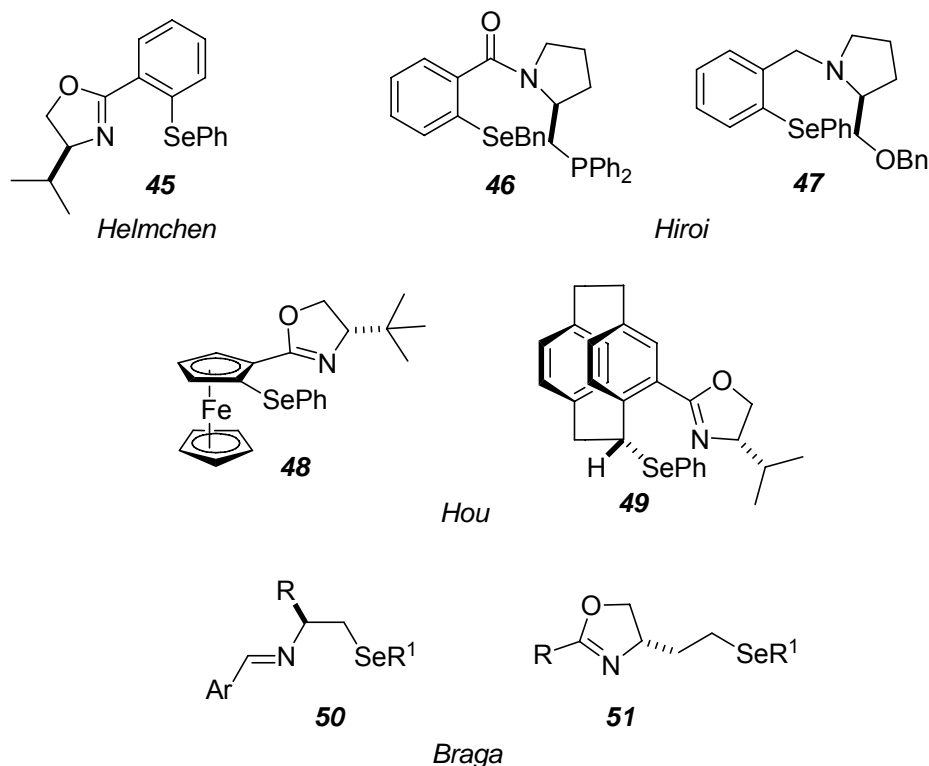
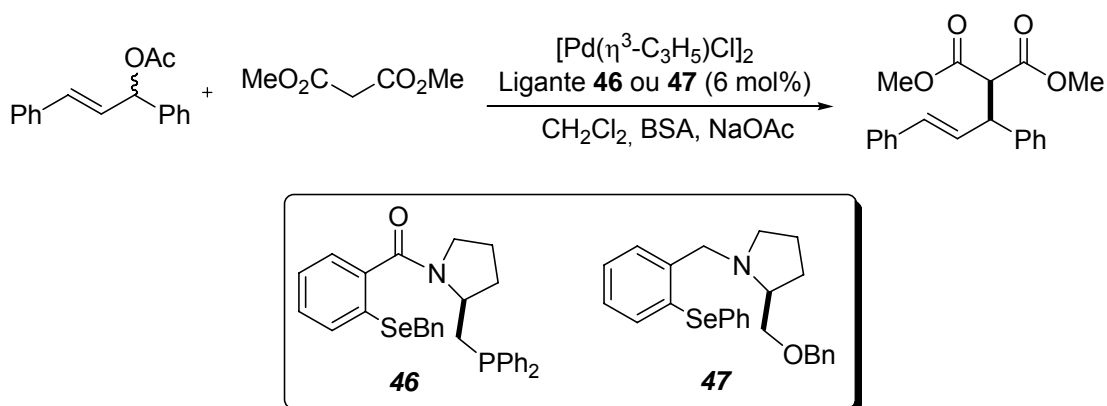


Figura 7. Ligantes contendo selênio, empregados em alquilações alílicas assimétricas.

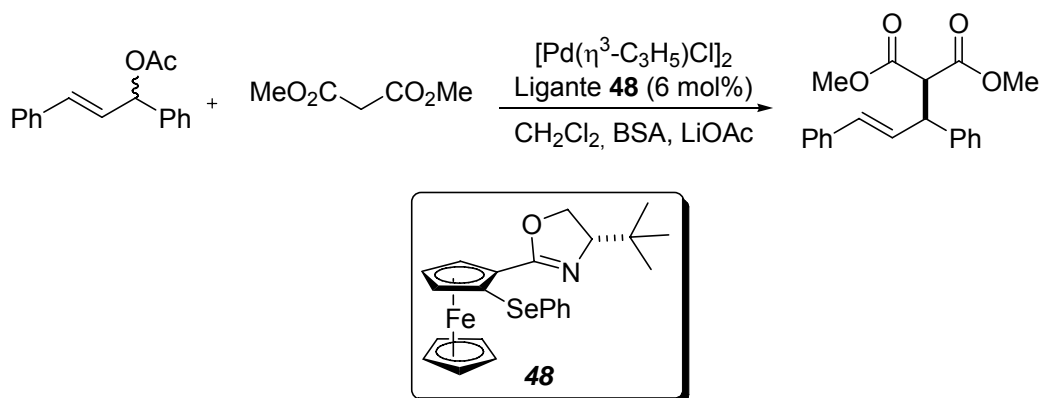
Dessa forma, é importante destacar o desempenho apresentado por alguns destes ligantes mostrados na Figura 7. Por exemplo, os ligantes derivados da L-prolina, **46** e **47**, descritos por Hiroi, foram empregados na alquilação alílica assimétrica do acetato de 1,3-difenil-2-propenila com malonato de dimetila. Os melhores resultados foram obtidos na presença de 6 mol% do ligante **46**, onde o produto (*S*)-**11** foi obtido em até 86% de excesso enantiomérico. Entretanto, um decréscimo considerável no ee para 36% foi observado na presença do ligante **47** (Esquema 16).^{33b}

³³ (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.

³⁴ (a) Braga, A. L.; Marin, G.; Paixão, M. W. *Synlett* **2005**, 1675. (b) Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Sehnem, J. A.; Alberto, E. E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11664.

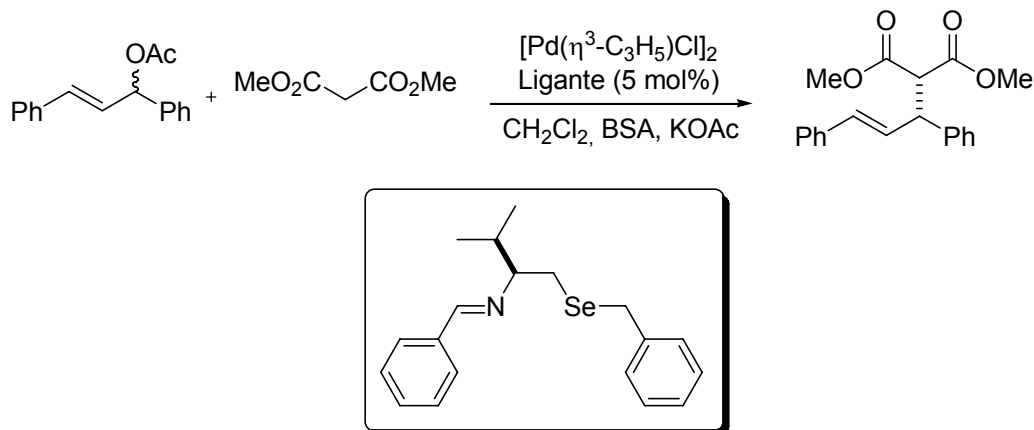


Uma série de ferrocenil-oxazolinias, contendo um grupamento organoselênio em sua estrutura, foram desenvolvidas por Hou e colaboradores e eficientemente empregadas com sucesso na substituição alílica catalisada por paládio. Elevados excessos enantioméricos foram obtidos onde se destaca o ligante **48**, que forneceu o produto de alquilação em excesso enantiomérico superior a 99% (Esquema 17).^{33c}



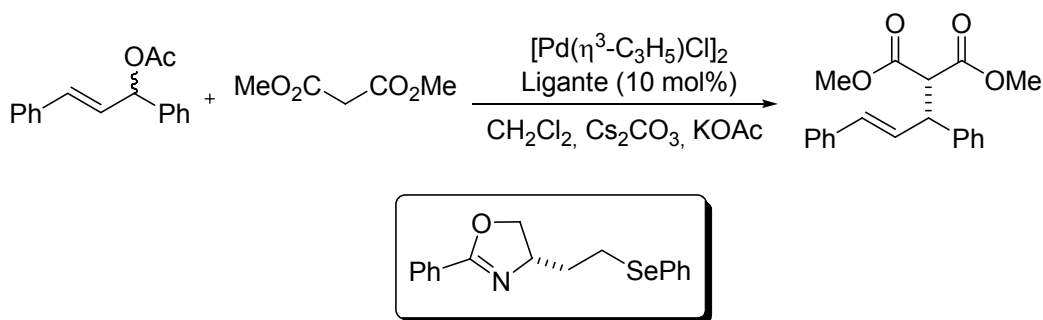
Nosso grupo de pesquisa também tem dedicado particular atenção ao desenvolvimento de novos ligantes de selênio com aplicação em reações de substituições alílicas. Para tanto, recentemente desenvolveu-se uma série de β -selenoiminas, que apresentaram uma alta atividade catalítica, fornecendo os produtos de alquilação em rendimentos essencialmente quantitativos. Em

particular, o ligante em destaque apresentou os melhores resultados, fornecendo o produto (R)-11 em um excesso enantiomérico de 97% (Esquema 18).^{34a}



Esquema 18

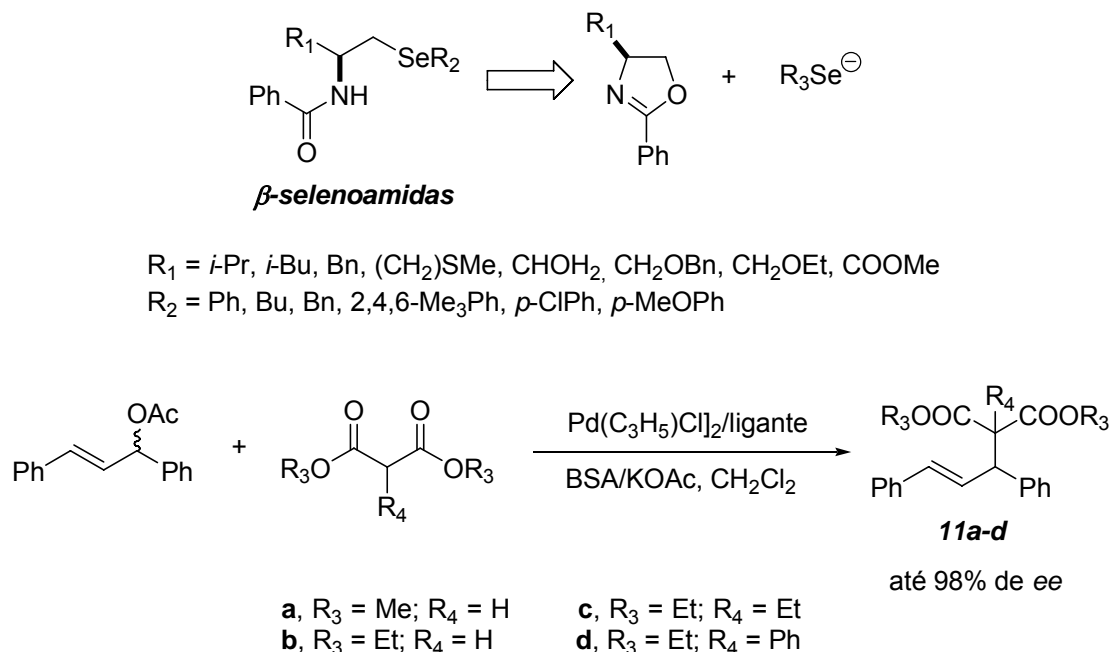
Uma ampla variedade de seleno-oxazolininas, derivadas do ácido *L*-aspártico, também foram recentemente desenvolvidas em nosso laboratório e eficientemente empregadas como ligantes quirais em reações de substituição alílica assimétrica.^{34b,8d} Nestas reações, o ligante em destaque forneceu o respectivo produto de alquilação (R)-11 em 99% de rendimento e em 91% de excesso enantiomérico (Esquema 19).



Esquema 19

Em 2005, nosso grupo de pesquisa publicou a síntese de β -selenoamidas via reação de abertura de 2-oxazolininas, tendo-se como nucleófilo organosselenolato.⁹ Esta reação foi realizada utilizando-se TMSCl como ácido de Lewis e forneceu uma vasta gama de β -selenoamidas quirais em elevados

rendimentos. Tal metodologia se mostrou muito eficiente, porém apresentou uma limitação não permitindo a modificação do grupamento ligado ao átomo de nitrogênio. Os compostos obtidos foram avaliados como ligantes em reações de alquilação alílica enantiosseletiva, levando à obtenção dos produtos desejados com elevados níveis de enantiosseleção, como mostrado no Esquema 20.



Esquema 20

Após a avaliação da atividade desta classe de compostos como ligantes em reações de alquilação alílica, observou-se que os melhores excessos enantioméricos foram observados com a utilização da β -selenoamida mostrada na Figura 8. Este ligante, proporcionou a obtenção do produto de alquilação desejado em 98% de excesso enantiomérico, tendo-se como enantiômero principal o de configuração *R*.

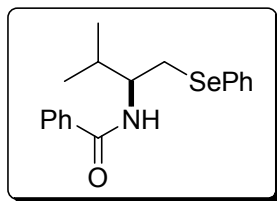


Figura 8. β -selenoamida utilizada em alquilação alílica assimétrica.

Baseado no exposto acima, planejou-se o desenvolvimento de uma nova metodologia de preparação desses compostos, de modo que esse novo método fosse altamente modular e que permitisse modificações nos grupamentos ligados ao átomo nitrogênio. Dessa forma, poderíamos estudar a influência desses grupamentos em reações enantiosseletivas clássicas, como por exemplo, a substituição alílica assimétrica catalisada pelo átomo de paládio, conforme explanado nos objetivos desta tese.

1.3.3- LIGANTES FLUORADOS EM ALQUILAÇÕES ALÍLICAS ASSIMÉTRICAS

Catálise assimétrica homogênea tem sido aplicada em escala industrial e na síntese de produtos de elevado valor agregado. Nesse processo, a busca por catalisadores com performance ideal é o principal desafio e o uso de ligantes quirais, os quais são geralmente caros e de difícil obtenção, merecem atenção especial e necessitam de metodologias de recuperação dos mesmos. Nesse sentido a utilização de novos meios reacionais como fluidos supercríticos,³⁵ líquidos-iônicos³⁶ e sistemas líquidos bifásicos³⁷ vêm sendo avaliados em inúmeros trabalhos. Estas metodologias não apenas oferecem a possibilidade de condições mais limpas, uma vez que antes da etapa de purificação já temos a eliminação de alguns constituintes da reação como por exemplo o próprio ligante e outros reagentes fluorados, mas também possibilitam a realização de reações com bons níveis de enantiosseletividade.

Uma série de ligantes quirais fluorados vem sendo testados em reações de substituição alílica assimétricas utilizando sistemas bifásicos fluorados, seguindo o trabalho pioneiro de Horváth e Rábai em sistemas bifásicos contendo solventes fluorados.³⁸

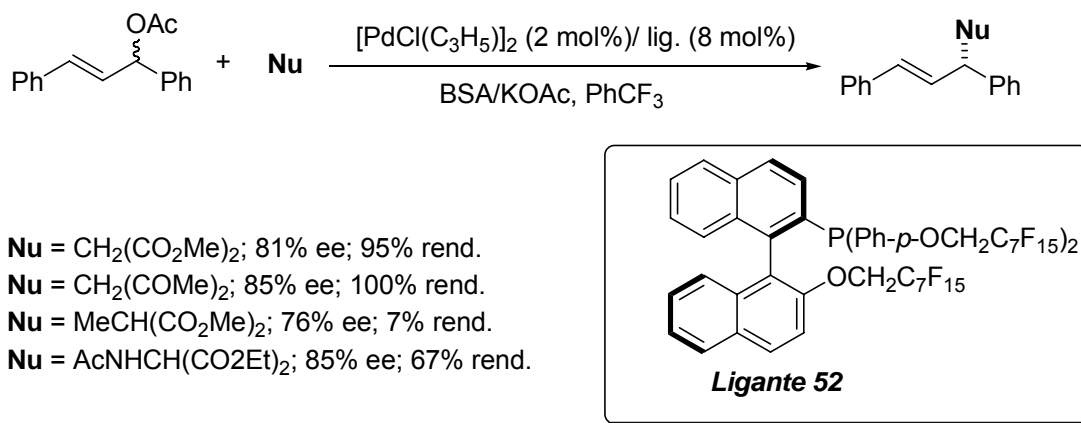
³⁵ (a) Mesiano, A. J.; Beckman, E. J.; Russel, A. J. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 623. (b) Matsuda, T.; Harada, T.; Nakamura, K.; Ikariya, T. *Tetrahedron: Assymetry* **2005**, 16, 909.

³⁶ (a) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2071. (b) Wassercheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3772.

³⁷ (a) Sinou, D. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 221.

³⁸ Horváth, I.; Rábai, J. *Science* **1994**, 266, 72.

Neste contexto, Sinou e colaboradores relataram a utilização de um ligante fluorado contendo em sua estrutura o esqueleto (R)-binaftila, conforme mostra o Esquema 21.³⁹



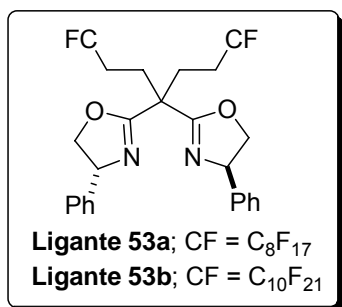
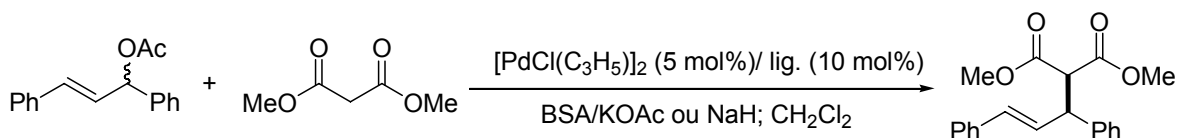
Esquema 21

Neste trabalho os autores avaliaram a performance deste ligante em reações de substituição alílica assimétrica utilizando diferentes classes de nucleófilos. Os produtos desejados foram obtidos com bons excessos enantioméricos, porém com a utilização de nucleófilos impedidos baixos rendimentos foram obtidos. Contudo não foi possível, a reutilização desse ligante uma vez que o complexo metálico retirado do meio reacional não se mostrou ativo.

Em 2003, bis-fluoroxazolinis quirais **53** foram avaliadas como ligantes nesta classe de reações, mostrando grande eficiência, levando a obtenção dos produto desejado **11** em elevados excessos e rendimentos (Esquema 22).⁴⁰

³⁹ Cavazzini, M.; Pozzi, G.; Quici, S.; Maillard, D.; Sinou, D. *Chem. Comm.* **2001**, 1220.

⁴⁰ Bayardon, J.; Sinou, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1449.

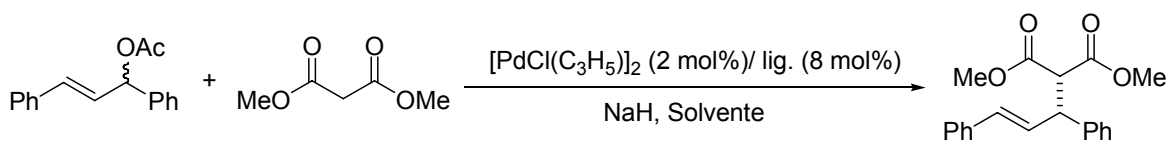


Ligante a; NaH = 94% ee; 98% rend.
Ligante a; BSA/KOAc = 94% ee; 89% rend.
Ligante b; NaH = 94% ee; 100% rend.
Ligante b; BSA/KOAc = 94% ee; 97% rend.

Esquema 22

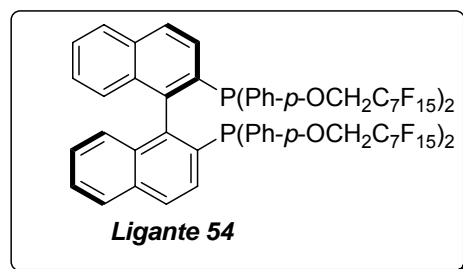
Adicionalmente foi testada a realização da reação utilizando-se um sistema bifásico envolvendo os solventes CH₂Cl₂/CF-72, porém o complexo catalítico não se mostrou estável nestas condições. Baseado neste resultado, os autores promoveram a remoção do ligante fluorado do meio reacional utilizando extração líquido-líquido com solvente fluorado CF-72. Este procedimento forneceu o ligante fluorado em 70% de rendimento. O mesmo foi reutilizado e forneceu os produtos de alquilação com 98% de excesso enantiomérico.

Os mesmos autores descreveram em 2003 a síntese e utilização da bisfosfina **54** derivada do BINAP em reações de alquilação alílica, conforme mostrado no Esquema 23.⁴¹



Solvente = THF; 32% ee; 100% rend.
Solvente = Fluoroctano/CH₃CN; 25% ee; 20% rend.

Lig. Recuperado; THF = 37%; 20% rend.

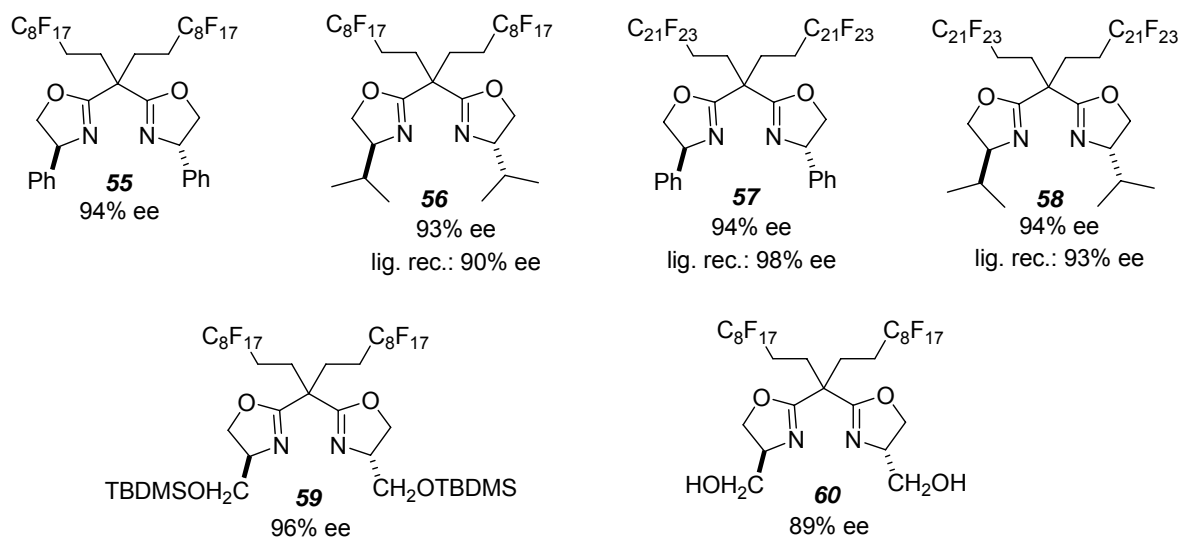


Esquema 23

⁴¹ Bayardon, J.; Cavazzini, M.; Maillard, D.; Pozzi, G.; Quici, S.; Sinou, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2215.

Porém, neste caso, o ligante fluorado **54** avaliado mostrou pouca atividade catalítica fornecendo os produtos de alquilação com baixos níveis de enantioseleção. A recuperação e reutilização do ligante em sistema bifásico não melhorou seu desempenho.

Um estudo mais aprofundado sobre os ligantes fluoroxazolinás foi publicado em 2004.⁴² Neste artigo os autores relataram a síntese dos ligantes mostrados no Esquema 24. Foram investigadas a influência das cadeias laterais dos aminoácidos bem como da cadeia fluorada presentes nesta classe de compostos.



Esquema 24

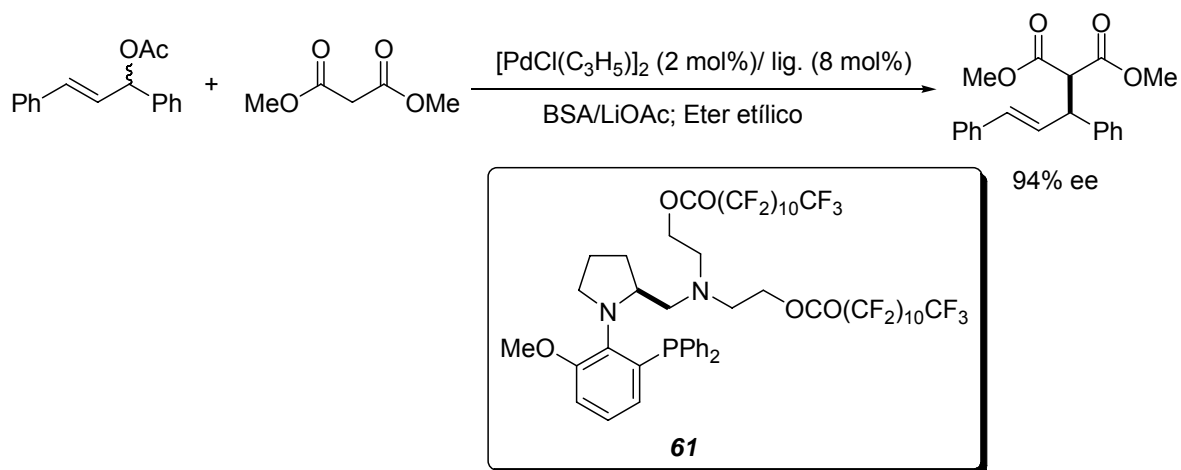
Pode-se observar que os ligantes testados apresentaram excelente atividade catalítica, fornecendo o produto desejado com excessos enantioméricos de até 96%. Adicionalmente, os resultados obtidos com os ligantes fluorados são semelhantes aos obtidos com bis-oxazolinás não fluoradas.

Por fim, os ligantes **56**, **57** e **58** foram submetidos a experimentos de recuperação através de extração líquido-líquido utilizando solvente fluorado CF-72, sendo que os mesmos foram obtidos em rendimentos de 76%, 68% e 84%, respectivamente. Os compostos recuperados foram reutilizados e forneceram os

⁴² Bayardon, J.; Sinou, D. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3121.

produtos de alquilação com excessos enantioméricos de 90%, 98% e 93%, mostrando que não houve perda significativa da atividade dos ligantes recuperados.

Em 2005, a utilização de fosfina **61** derivada da *L*-prolina contendo grupamento fluorado foi testada em reações de alquilação alílica assimétrica catalisadas por paládio.⁴³ Os compostos utilizados forneceram o produto de alquilação desejados com excessos enantioméricos de até 94% e em excelentes rendimentos, conforme mostrado no Esquema 25.



A recuperação do ligante **61** foi realizada não utilizando solventes fluorados, mas cristalizando-se o complexo metálico mostrado na Figura 9 em hexano, sendo o mesmo recuperado e reutilizado por 5 vezes sem perda de atividade. Essa proposição veio a ser confirmada com a realização de uma reação utilizando quantidades estequiométricas do complexo metálico e acetato alílico. Neste experimento, o produto de alquilação foi obtido em 87% de ee e 91% de rendimento.

⁴³ Mino, T.; Sato, Y.; Saito, A.; Tanaka, Y.; Saotome, H.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7979.

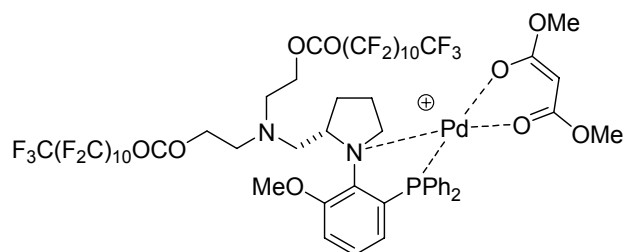
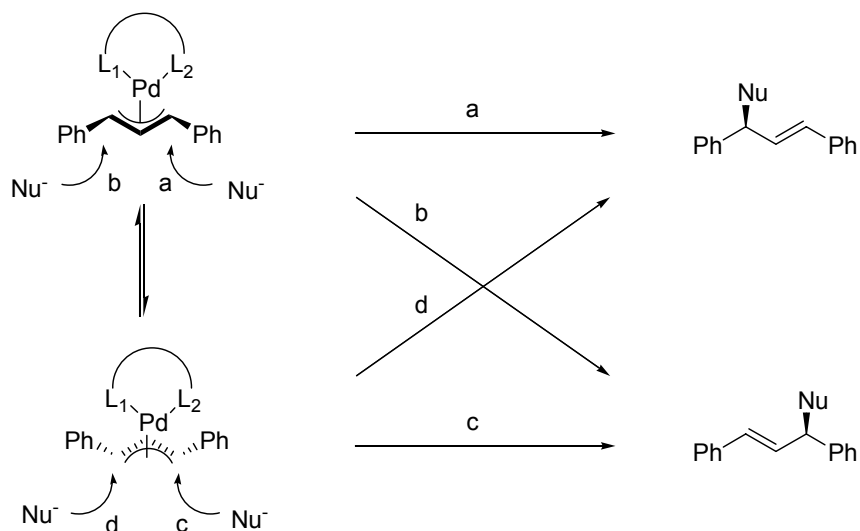


Figura 9. Estrutura do complexo metálico isolado com a utilização do ligante fluorado **61**.

1.3.4- SUBSTRATOS E NUCLEÓFIOS

Embora as alquilações alílicas, envolvendo compostos alílicos cíclicos como substrato tenham sido bem sucedidas,⁴⁴ 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 26). 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.

⁴⁴ (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.



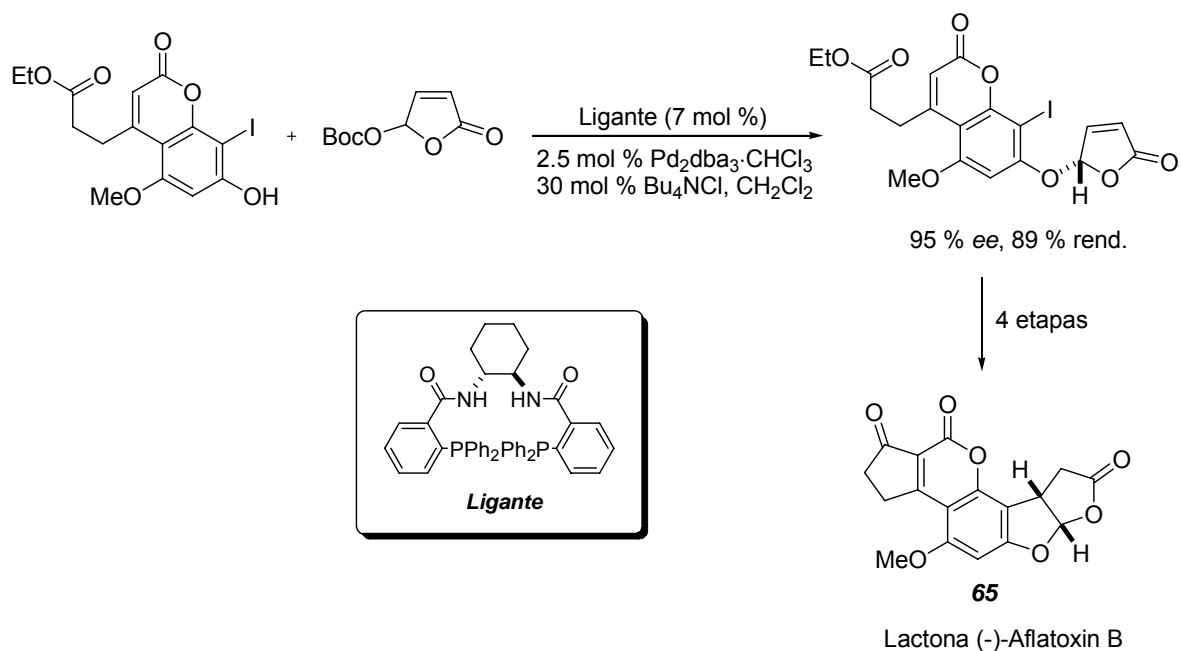
Esquema 26

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 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.⁴⁵

É possível adicionar nucleófilos de heteroátomos em reações muito similares. Por exemplo, as aminações alílicas podem ser realizadas, usando aminas como nucleófilos, com alta seletividade.^{10a} Nas reações para a formação de ligações carbono-oxigênio, utilizam-se álcoois primários como nucleófilos e também carboxilatos. Uma outra classe de nucleófilos de oxigênio que têm demonstrado excepcional utilidade em síntese são os fenóis. Um exemplo bastante relevante da formação de uma nova ligação carbono-oxigênio, através de uma substituição alílica assimétrica é encontrado na síntese de um intermediário da Lactona (-)-Aflatoxin B **65**, como mostrado no Esquema 27.⁴⁶

⁴⁵ Trost, B. M.; Van Vranken, D. L.; Bingel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327.

⁴⁶ Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3543.



Esquema 27

A etapa chave para a síntese total dessa molécula envolve uma resolução cinética dinâmica onde uma reação de substituição alílica assimétrica de um carbonato **63** com um fenol substituído **62**, na presença de um ligante quiral, leva a formação do produto **64** em 89% de rendimento e com um excesso enantiomérico de 95%.

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 -calcogenoaminas *N*-substituídas quirais e sua aplicação em reações de alquilação enantiosseletiva catalisadas por paládio. Em seguida, discutir-se-á a síntese e aplicação dos *N*-perfluoracil- β -selenoamidas quirais como ligantes quirais em reações de substituição em acetatos alílicos, catalisadas por paládio.

2.1- SÍNTESE DOS LIGANTES β -CALCOGENOAMINAS *N*-SUBSTITUÍDAS QUIRAIS

O nosso grupo de pesquisa vem atuando, nos últimos anos, primordialmente na área de catálise assimétrica. O foco dos trabalhos que vêm sendo desenvolvidos está centrado, principalmente, no desenvolvimento de novos catalisadores e ligantes quirais derivados de aminoácidos. Os catalisadores e ligantes desenvolvidos vêm sendo aplicados com sucesso em diversas classes de reações assimétricas como adição de dietilzinco,⁶ alquilzinco⁴⁷ e arilzinco⁴⁸ a aldeídos, adição conjugada de reagentes de Grignard a enonas⁷ e, mais recentemente a substituição alílica catalisada por paládio.⁸

De acordo com nosso interesse no desenvolvimento de novos compostos quirais contendo o grupamento organocalcogênio em sua estrutura e em concordância com os objetivos traçados, propôs-se a preparação de β -calcogenoaminas *N*-substituídas quirais derivadas do *L*-valinol com as estruturas gerais mostradas na Figura 10.

⁴⁷ **Adição de alquilzinco a aldeídos:** Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413.

⁴⁸ **Adição de ácidos borônicos a aldeídos:** Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512.

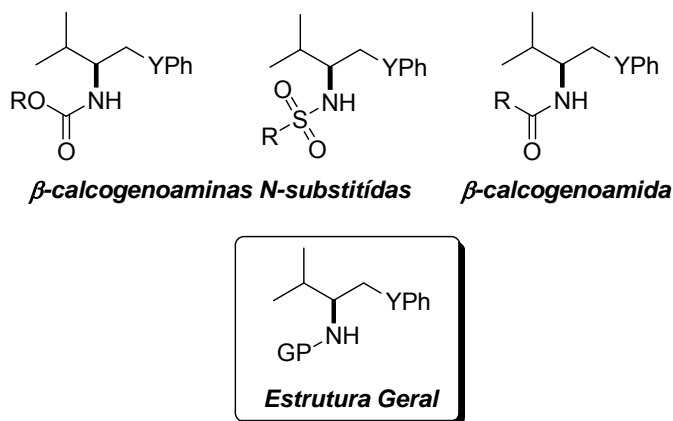
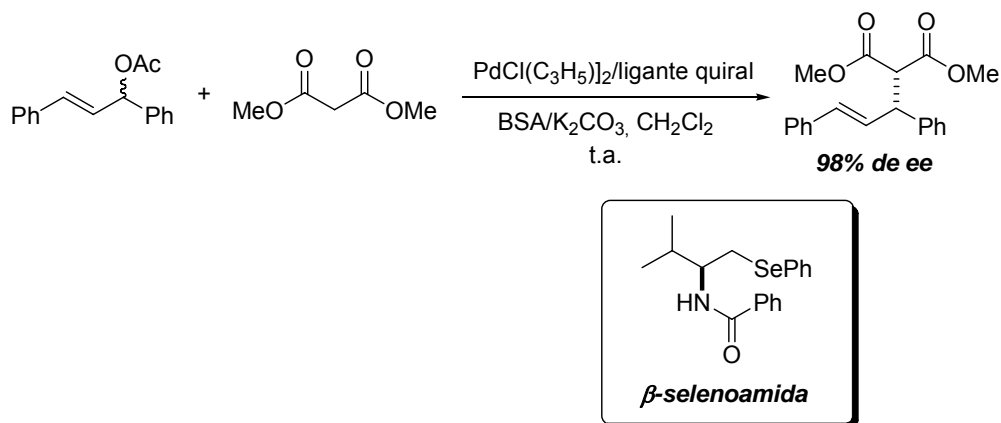


Figura 10. Estruturas gerais das β -calcoaminoaminas *N*-substituídas.

A principal característica estrutural da molécula mostrada na Figura 10 é a grande flexibilidade na introdução e modificação da natureza dos substituintes dos grupamentos GP e Y ligados ao esqueleto carbônico da amina quiral. Esta classe de compostos foi alvo de nosso estudo por que nosso laboratório demonstrou que esses compostos podem atuar como ligantes em reações de substituição alílica catalisadas por paládio, como pode ser visto no Esquema 27.^{9,49}



Esquema 28

Adicionalmente, β -selenoaminas são importantes intermediários sintéticos, podendo atuar como ligantes ou reagentes estequiométricos em diversas classes de reações,⁵⁰ bem como participando da síntese de peptídeos não naturais,⁵¹ na

⁴⁹ Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Wessjohann, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 22, 4993.

⁵⁰ Wirth, T. *Tetrahedron* **1999**, 55, 1.

obtenção de proteínas.⁵² Podem ainda ocorrer em compostos com atividade biológica⁵³ e atuar como agentes anti-câncer.⁵⁴

Dessa forma, através de uma análise retróssintética da estrutura geral das β -calcogenoaminas quirais (Figura 11), pode-se inferir que o grupo fenilcalcogeno poderia ser introduzido na molécula através de uma reação de abertura nucleofílica do anel oxazolidinônico por um nucleófilo de calcogênio apropriado. Esta seria a etapa chave no processo de preparação de β -calcogenoaminas quirais **5**. A oxazolidinona *N*-acilada **4** por sua vez, seria preparada através de uma reação de acilação da oxazolidinona **3**. O material de partida para a obtenção do composto **3** seria o aminoálcool *L*-valinol **1**, comercialmente acessível na sua forma enantiomericamente pura, que seria ciclizado reagindo-se com cloroformiato de etila **2**, fornecendo o produto desejado **3**.

Observa-se que a etapa determinante da flexibilidade desta metodologia é a reação de introdução do grupamento acila na estrutura da oxazolidinona, possibilitando a obtenção de uma série de oxazolidinonas com uma vasta gama de grupos retiradores de elétrons. Esta metodologia permitiria, assim, a avaliação da influência da natureza do grupo acila na abertura nucleofílica do anel oxazolidinônico para levar as β -calcogenoaminas *N*-substituídas desejadas.

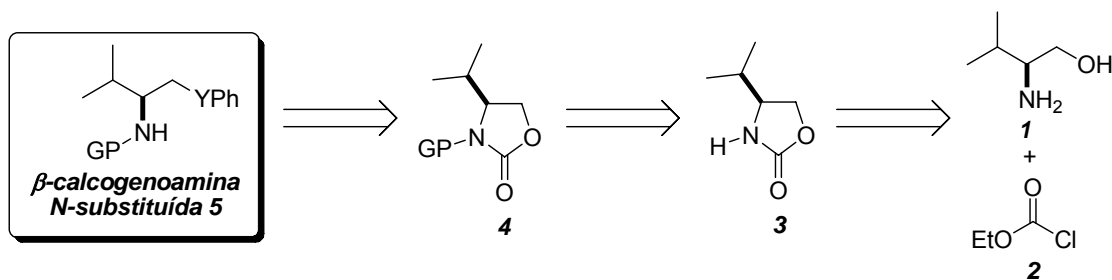


Figura 11. Análise retróssintética das β -calcogenoaminas *N*-substituídas **5**.

⁵¹ Braga A. L.; Ludtke, D. S.; Paixão, M. W.; Alberto, E. E.; Stefani, H. A.; Juliano, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 20, 4260.

⁵² Papp, L. V.; Lu, J.; Holmgren, A.; Khanna, K. K. *Antioxidants & Redox Signaling* **2007**, 9, 775.

⁵³ (a) de Silva, V.; Woznichak, M. M.; Burns, K. L.; Grant, K. B.; May, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2409. (b) Palmer, C. J.; Cole, L. M.; Casida, J. E. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1066. (c) Arnault, I.; Auger, J. *J. Chromatogr. A* **2006**, 1112, 23.

⁵⁴ (a) Bayoumy, K. E.; Sinha, R.; Pinto, J. T.; Rivlin, R. S. *J. Nutr.* **2006**, 864S.

Adicionalmente, seguiu-se com a idéia da importância de obter uma grande variação estrutural na síntese das β -selenoamidas, para possibilitar uma avaliação sistemática das mesmas quando testadas em catálise assimétrica. A fim de identificar-se o ligante com desempenho superior, partiu-se para a análise retrossintética das *N*-acil- β -selenoamidas **8** (Figura 12). Inicialmente, propôs-se a reação de acilação da β -selenoamina **7** utilizando-se o cloreto de acila correspondente. Esta amina seria proveniente de uma reação de desproteção do grupamento Boc, em meio ácido, presente no composto **5b**. Já a introdução do grupamento organoselênio se daria de uma maneira similar à estratégia empregada para a síntese anterior (Figura 11), a qual consistiria na abertura nucleofílica de um anel oxazolidinônico **4a** por um nucleófilo de selênio. A obtenção da *N*-Boc oxazolidinona **4a** também seguiria a proposta retrossintética mostrada na Figura 11.

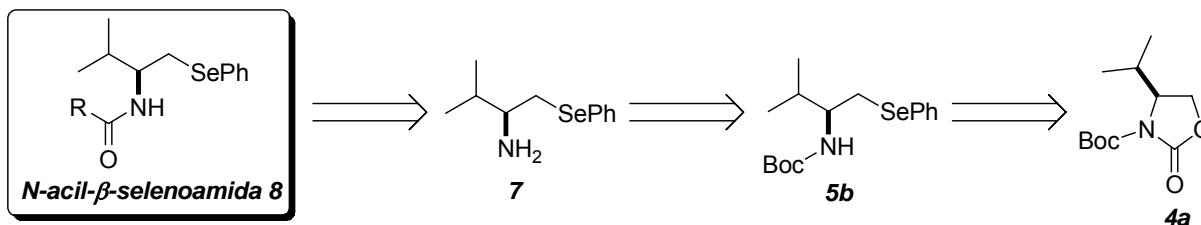
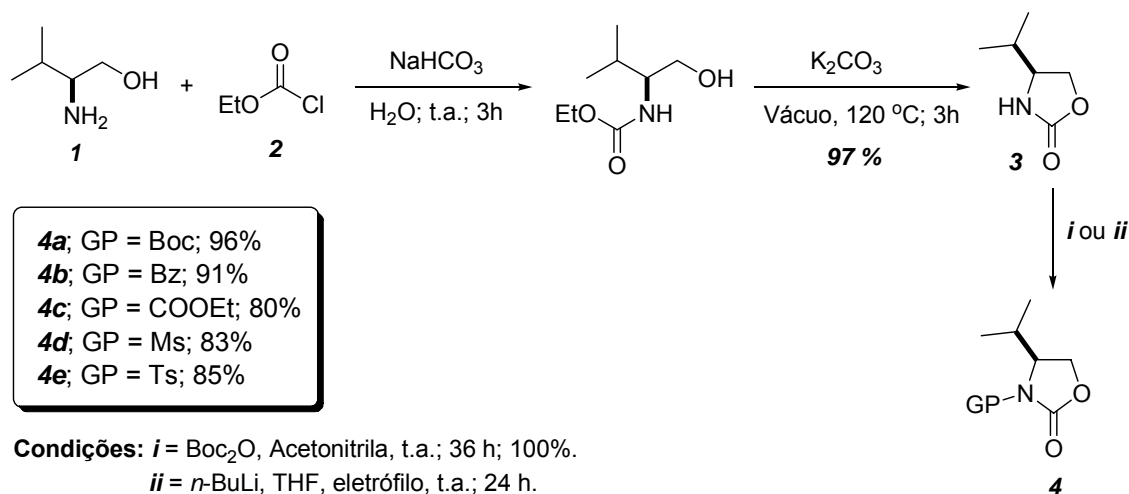


Figura 12. Análise retrossintética das *N*-acil- β -selenoamidas **8**.

Estas duas abordagens para a obtenção das β -calcogenoaminas *N*-substituídas e β -selenoamidas, que tem como etapa chave a reação de abertura de 2-oxazolidinonas, possibilitam a obtenção de compostos com grande variabilidade estrutural, uma vez que diferentes grupamentos podem ser introduzidos na molécula. Além da possibilidade de variação estrutural de compostos para a determinação da relação estrutura/atividade, estas metodologias permitem introdução de grupamentos que visam a recuperação e reutilização dos ligantes via extração com solventes fluorados.

Efetivamente, iniciou-se a preparação dos ligantes desejados com a síntese das *N*-acil oxazolidinonas **4**, conforme mostrado no Esquema 29. Primeiramente, o aminoálcool *L*-valinol foi submetido a reação de ciclização com cloroformiato de

etila. Esta ciclização foi realizada em duas etapas, sendo a primeira, a reação de acilação do grupamento amina presente no *L*-valinol em água, tendo bicarbonato de sódio como base. Posteriormente, realizou-se a reação de ciclização propriamente dita, tratando-se o carbamato obtido com quantidades catalíticas de carbonato de potássio, sob vácuo a 120 °C, mantendo-se o aquecimento por aproximadamente 3 horas. A oxazolidinona desejada **3** foi obtida com rendimentos quantitativos e utilizada sem purificação adicional.



Esquema 29

De posse da oxazolidinona **3**, partiu-se então, para a síntese das oxazolidinonas *N*-aciladas, conforme mostrado no Esquema 29. Primeiramente, realizou-se a síntese da oxazolidinona **4a**, tratando-se o composto **3** com diterbutil dicarbonato (Boc₂O) utilizando-se como solvente acetonitrila e agitando-se a temperatura ambiente por 36 horas. O produto desejado foi obtido em rendimentos quantitativos e utilizado sem purificações adicionais. Já a síntese das oxazolidinonas **4b-e**, foram realizadas utilizando-se uma abordagem diferenciada,⁵⁵ uma vez que o simples tratamento da oxazolidinona com o cloreto de acila correspondente, na presença de solvente, não resultou na obtenção das oxazolidinonas desejadas. Baseado nestes resultados, realizou-se a reação de desprotonação da oxazolidinona **3** utilizando-se como base *n*-BuLi, em THF a 0

⁵⁵ Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaughary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 894.

°C, por 30 minutos. Posterior tratamento com o eletrófilo desejado levou às *N*-acil oxazolidinonas **4b-e** em bons rendimentos, conforme mostrado no Esquema 29, condição *ii*. Observou-se que a natureza do eletrófilo utilizado tem pouca influência no rendimento da reação, uma vez que todos os produtos foram obtidos na mesma faixa de rendimentos.

Por essa abordagem, uma série de compostos com diferentes características estruturais foi obtida, variando-se a natureza do grupo GP ligado ao átomo de nitrogênio. Essa gama variada de produtos foi possível, especialmente pela facilidade de introdução do fragmento acila, via utilização da estratégia de desprotonação da oxazolidinona **3**, o que permite uma ampla diversificação do padrão de substituição no anel oxazolidinônico.

Todos os rendimentos para a obtenção das *N*-acil oxazolidinonas **4** foram elevados e estão resumidos na Tabela 1, juntamente com os respectivos dados de rotação óptica dos compostos obtidos.

Tabela 1. Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos **3** e **4**.

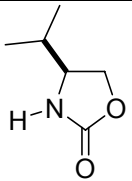
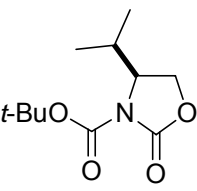
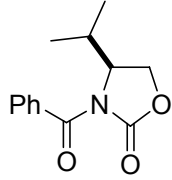
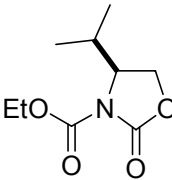
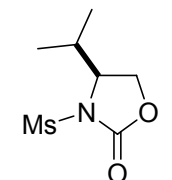
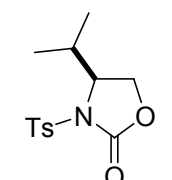
Entrada	Composto	Rendimento (%) ^a	$[\alpha]_D^{20}$
1	 <p>3</p>	97 %	+22° (c=3, CH ₂ Cl ₂).
2	 <p>4a</p>	96%	+8,4° (c=3, CH ₂ Cl ₂).

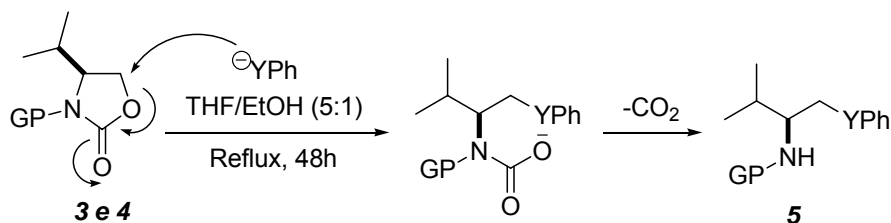
Tabela 1. Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos **3** e **4**. (continuação)

3	 <p style="text-align: center;">4b</p>	91 %	+125° (c=3, CH ₂ Cl ₂).
4	 <p style="text-align: center;">4c</p>	80 %	+53° (c=3, CH ₂ Cl ₂).
5	 <p style="text-align: center;">4d</p>	83%	+42° (c=3, CH ₂ Cl ₂).
6	 <p style="text-align: center;">4e</p>	85 %	+37° (c=3, CH ₂ Cl ₂).

^a Rendimento isolado.

Obtidas as *N*-acil oxazolidinonas **4**, partiu-se então para o estudo sistemático da reação de abertura nucleofílica do anel oxazolidinônico utilizando fenilcalcogenetos como nucleófilos, como mostrado no Esquema 30. De acordo com este esquema, o mecanismo de formação das β-calcogenoaminas *N*-substituídas passaria por um ataque nucleofílico régio e quimiosseletivo por parte de um ânion de fenilcalcogenolato na posição 5 do anel oxazolidinônico dos compostos **3** e **4**. Assim, ocorreria a clivagem da ligação C(5)-(O), levando à formação do intermediário aniônico mostrado, que posteriormente sofreria descarboxilação, levando à obtenção dos produtos **5a-h**, sem perda de

enantiosseletividade, como mostrado por análises de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

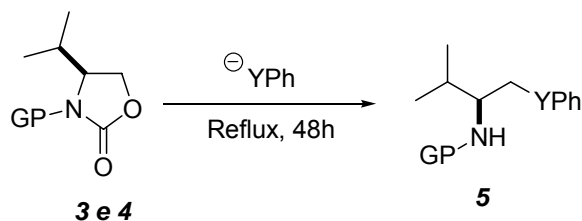


Esquema 30

Os resultados obtidos no estudo da abertura nucleofílica das *N*-acil oxazolidinonas estão sumarizados na Tabela 2. Primeiramente, tentou-se a abertura do anel oxazolidinônico não acilado **3**, utilizando-se nucleófilo de selênio obtido via clivagem de disseleneto de difenila com NaBH₄, em uma mistura de THF e etanol (Tabela 2, entrada 1). Contrariamente ao esperado, após 48 horas de refluxo, apenas uma quantidade muito pequena de produto foi obtida. Este resultado vai de encontro aos resultados reportados na literatura⁵⁶ que mostraram a abertura desta classe de compostos com nucleófilos de enxofre. Nos casos de abertura com nucleófilos de enxofre, o meio reacional possui átomos de hidrogênio que possibilitariam a ocorrência de catálise ácida e posterior estabilização da base formada, levando à formação do produto desejado. No caso da abertura da oxazolidinona **3** por fenilseleneto, o meio reacional não disporia de hidrogênios livres para estabilizar o ânion formado durante a reação, dificultando assim a obtenção do produto **5a**.

⁵⁶ (a) Poindexter, G. S.; Owens, D. A.; Dolan, P. L.; Woo, E. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6257.(b) Hishibashi, H.; Uegaki, M.; Sakai, M. *Synlett* **1997**, 915. (c) Hishibashi, H.; Uegaki, M.; Sakai, M.; Takeda, Y. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2115.

Tabela 2. Abertura de oxazolidinonas **3** e **4** utilizando fenilcalcogenetos como nucleófilos.



Entrada	Oxazolidinona	GP	YPh^a	Produto	Yield (%)
1	3	H	PhSeSePh/NaBH ₄	5a	5
2	4a	Boc	PhSeSePh/ <i>n</i> -BuLi ^b	5b	56
3	4a	Boc	PhSeSePh/Na ^b	5b	27
4	4a	Boc	PhSeSePh/NaBH ₄	5b	81
5	4a	Boc	PhSeH/ <i>t</i> -BuOK ^b	5b	7
6 ^b	4a	Boc	PhSeSePh/H ₃ PO ₃	5b	---
7	4b	Bz	PhSeSePh/NaBH ₄	5c	65
8	4c	COOEt	PhSeSePh/NaBH ₄	5d	51
9	4d	Ms	PhSeSePh/NaBH ₄	5e	57
10	4e	Ts	PhSeSePh/NaBH ₄	5f	35
11	4a	Boc	PhTeTePh/NaBH ₄	5g	67
12	4a	Boc	HSPH/ <i>t</i> -BuOK ^b	5h	77

^a Mistura THF/EtOH (5:1) utilizada como solvente. ^b THF utilizado como solvente.

Baseados neste resultado e nos dados mostrados na literatura,⁵⁷ decidimos explorar a abertura das *N*-acil oxazolidinonas **4**, que apresentam em sua estrutura grupamento retiradores de elétrons, o que possibilitaria a estabilização da carga negativa formada, facilitando assim a ocorrência da reação (Esquema 30).

Esta reação foi inicialmente estudada com o tratamento da oxazolidinona **4a** e fenilselenolato, facilmente gerado pela redução do disseleneto de difenila com *n*-BuLi em THF. Sob estas condições, a *N*-Boc-β-selenoamina **5b** foi obtida

⁵⁷ Braga, A. L.; Bottega, D. P.; Schneider, P. H.; Paixao, M. W.; Deobald, A. M.; Peppe, C. J. *Org. Chem.* **2006**, 71, 4305.

em rendimento moderado (Tabela 2, entrada 2). Este resultado promoveu o estudo mais detalhado da presente reação, através da variação do contra-íon ligado ao nucleófilo de selênio.

Efetivamente, disseleneto de difenila foi reduzido utilizando-se sódio metálico ou hidreto de boro e sódio como agentes redutores. Porém, os resultados mais efetivos foram obtidos quando NaBH₄ foi empregado, como mostrado na Tabela 2, entrada 4. Tais resultados, indicam que a natureza do contra-íon ligado ao nucleófilo de selênio tem um papel importante na reação de abertura nucleofílica desses anéis heterocíclicos, provavelmente devido à preferência do eletrófilo em reagir com nucleófilos moles.^{9,57} Sob estas condições, a *N*-Boc-β-selenoamina **4b** foi obtida com 81 % de rendimento. Além dessas metodologias, também se tentou a utilização de PhSeH como nucleófilo, em presença de base. Provavelmente devido a grande tendência do fenilselenol em se oxidar à disseleneto, não foi possível a obtenção do produto desejado com bom rendimento (Tabela 2, entrada 5). Adicionalmente, a clivagem de disseleneto de difenila com H₃PO₃ também forneceu apenas resultados desapontadores, como pode ser visto na Tabela 2 entrada 6.

Tendo-se escolhido a melhor maneira de gerar o nucleófilo de selênio, a natureza do grupamento retirador de elétrons ligado ao anel oxazolidinônico foi avaliada. Pode-se observar que a natureza do grupo acila tem grande influência na reação de abertura de oxazolidinonas **4**, provavelmente devido à diferença na capacidade de estabilização da carga negativa formada durante o processo. Os melhores resultados foram obtidos com a utilização de Boc como grupamento retirador de elétrons, sendo que o grupo benzoíla levou ao composto **5c** em rendimentos apenas razoáveis, conforme pode ser visto na Tabela 2, entradas 4 e 7, respectivamente. Já as oxazolidinonas *N*-aciladas com os grupos etilcarbamato, mesila e tosila forneceram os produtos desejados em baixos rendimentos com difícil purificação (Tabela 2, entradas 8-10).

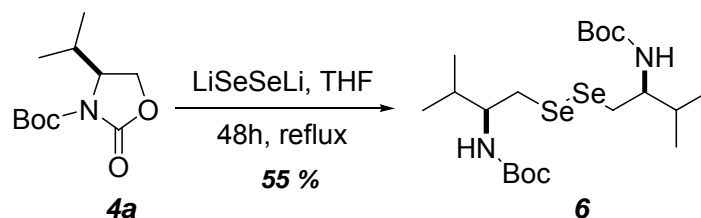
Após a definição do melhor grupamento acila a ser utilizado, a *N*-Boc oxazolidinona **4a** foi submetida à reação de abertura nucleofílica utilizando-se ditelureto de difenila e tiofenol como fontes de nucleófilos, como pode ser visto na

Tabela 2. O nucleófilo de telúrio foi gerado utilizando-se a mesma metodologia empregada para a clivagem de disselenetos e forneceu o produto desejado em 67 % de rendimento. Tal diferença pode ser atribuída a uma possível dificuldade de geração eficiente do nucleófilo de telúrio, que possui grande tendência à oxidação, quando comparado ao de selênio, o que levaria a uma redução no rendimento da reação. Já a reação de abertura da oxazolina **4a** com nucleófilo de enxofre foi realizada utilizando-se tiofenol como fonte de nucleófilo. Este composto é comercialmente disponível e bastante estável frente à oxidação, o que dispensa a necessidade da utilização de dissulfeto como matéria-prima para a reação. O nucleófilo de enxofre foi gerado empregando-se *t*-BuOK como base e THF como solvente e levou a obtenção do *N*-Boc- β -tioamina **5g** com rendimentos similares aos obtidos com nucleófilo de selênio (Tabela 2, compare entradas 4 e 12), o que reforça a hipótese de que a causa do menor rendimento da abertura da oxazolidinona **4a** com nucleófilo de telúrio é a dificuldade na obtenção do ânion de telúrio.

Esta reação também foi estendida para a abertura das *N*-Boc oxazolidinona **4a** utilizando-se disseleneto de lítio (LiSeSeLi) como nucleófilo. Este nucleófilo pode ser obtido reagindo-se Se elementar com superidreto em THF.⁵⁸ O disseleneto **6** foi obtido em 55 % de rendimento, conforme o Esquema 31. Este baixo rendimento poderia ser explicado pela dificuldade em obter-se o disseleneto de lítio, uma vez que este composto é bastante instável, o que levaria a uma diminuição no rendimento da reação. Este composto foi anteriormente aplicado como catalisador em reações de adição enantiosseletiva de dietilzinco à aldeídos, fornecendo 1-fenilpropanol em elevados níveis de enantiosseleção.⁵⁹

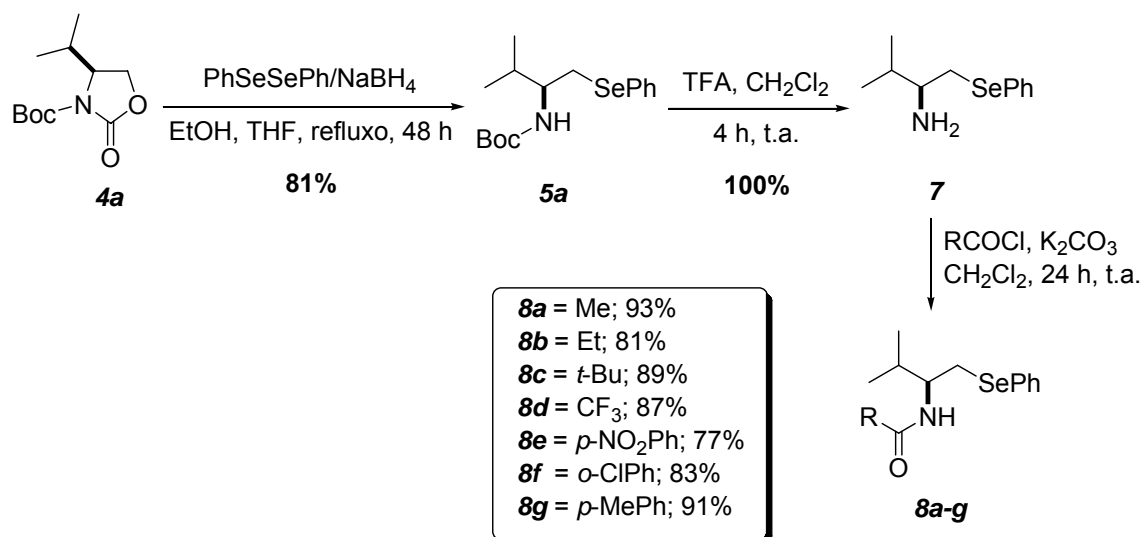
⁵⁸ Schneider, A.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Appelt, H. R.; Braga, A. L.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1019.

⁵⁹ Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Silveira, C. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635.

**Esquema 31**

Sendo assim, a abertura de *N*-acil oxazolidinonas **4** permite a obtenção de selenetos e disseleneto de *N*-acilaminas, o que mostra a versatilidade desta metodologia sintética.

Paralelamente a este estudo da reação de abertura de *N*-acil oxazolidinonas **4** com diferentes nucleófilos, promoveu-se a síntese de uma vasta gama de ligantes derivados de β -selenoamidas. A síntese destes compostos visa maior entendimento acerca da influência dos substituintes ligados ao átomo de nitrogênio nesta classe de ligantes em reações de alquilação alílica catalisadas por paládio. Estes ligantes foram preparados utilizando-se a reação de abertura de oxazolidinonas **4** com nucleófilos de selênio, conforme mostrado no Esquema 4. Esta estratégia sintética foi baseada na abertura da *N*-Boc oxazolidinona **4a** com nucleófilo fenilselenolato descrita na Tabela 2. Este composto foi escolhido como matéria-prima para a síntese dos compostos **8a-g** por possuir grupamento que pode ser facilmente removido em meio ácido, permitindo a obtenção da β -selenoamina **7** em elevados rendimentos. A reação de desproteção da amina desejada foi realizada facilmente tratando-se o composto **5b** com ácido trifluoracético em cloreto de metileno, como mostrado no Esquema 32. A amina **7** foi utilizada sem purificações posteriores. Tendo-se obtido a amina desprotegida **7**, a mesma foi reagida com o cloreto de acila apropriado na presença de Na₂CO₃, utilizando-se diclorometano como solvente, fornecendo as *N*-acil- β -selenoamidas **8a-g** em bons rendimentos (Esquema 32). Observou-se que a natureza do cloreto de acila utilizado não exerce uma grande influência no rendimento da reação uma vez que todos os compostos foram obtidos na mesma faixa de rendimento.



Além disso, observou-se que as β -calcogenoaminas **5** e as β -selenoamidas **8** podem ser obtidas em bons rendimentos, através das duas metodologias propostas, o que proporcionou a obtenção de uma vasta gama de compostos de maneira simples e principalmente, modular.

Todas as β -selenoaminas 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 **5b**.

No espectro de RMN ^1H (Figura 13), observa-se em 7,53-7,51 ppm um multiplete referente a dois hidrogênios aromáticos da molécula. Adicionalmente, na região compreendida entre 7,24-7,22 ppm estão situados os outros 3 hidrogênios aromáticos do grupamento fenila. As integrais relativas somadas para esses dois sinais correspondem à 5 hidrogênios. Na região de 4,61 ppm se encontra o dubleto, com constante de acoplamento de 8 Hz e integração para 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio ligado ao grupamento carbamato.

Adicionalmente, na região que compreende 3,71-3,60 ppm e com integração para 1 hidrogênio, está localizado o multiplete referente ao hidrogênio ligado ao carbono C4. O sinal que corresponde aos hidrogênios ligados ao carbono C5 esta situado em 3,07-3,06 ppm, com integral para 2 hidrogênios e na

forma de multipletto. Este sinal aparece na forma de multipletto devido a não ocorrência de uma grande diferenciação magnética entre os dois átomos de hidrogênio ligados a este carbono, causando apenas um pequeno desdobramento nos sinais destes dois hidrogênios diastereotópicos.

Já o sinal que corresponde ao átomo de hidrogênio ligado ao carbono C3 está situado em 1,84 ppm, na forma de multipletto e com integral para um hidrogênio. Este octeto possui constante de acoplamento de 6,8 Hz e possui esta multiplicidade devido a sua proximidade com outros 7 átomos de hidrogênio. Já em 1,42 ppm está situado o singleto referente aos nove hidrogênios ligados aos carbonos C8 presentes na *t*-butila do grupamento carbamato. Por fim, em 0,89 ppm se encontra o dubleto com integração de 3 hidrogênios e constante de acoplamento de 6,4 Hz, referente a uma das metilas do grupamento isopropila presente na molécula. O sinal em 0,88 ppm é referente aos hidrogênios do grupamento metila presente na molécula, sendo um dubleto com integração de 3 hidrogênios e constante de acoplamento de 6,4 Hz.

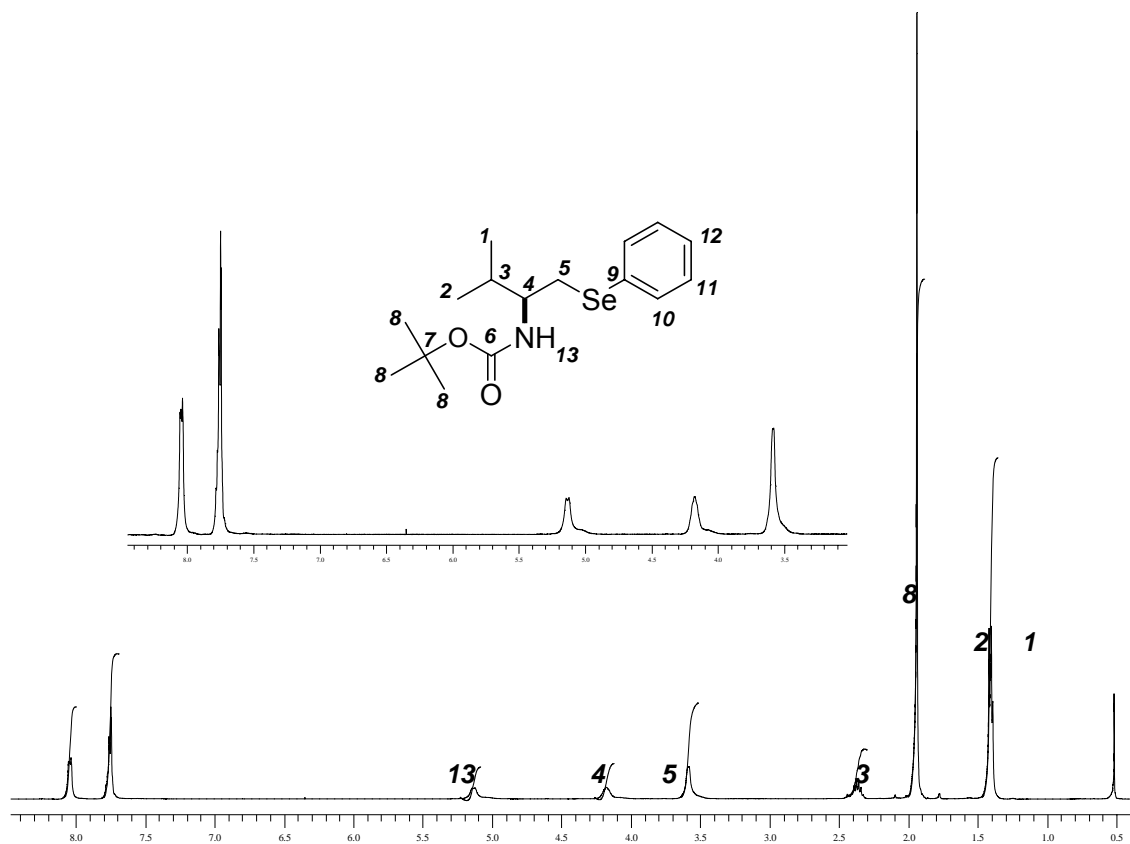


Figura 13. Espectro de RMN a 400 MHz, em CDCl_3 , do composto **5b**.

O formato arredondado de alguns sinais deste espectro podem ser oriundos da existência de rotâmeros para esta molécula devido a presença de Boc em sua estrutura, grupamento volumoso que diminui livre rotação da molécula.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 14), por sua vez, observa-se os sinais referentes a todos carbonos da molécula, totalizando 12 sinais, conforme o esperado.

Neste espectro pode-se visualizar em 155,48 ppm o sinal referente ao carbono quaternário C6 presente no grupamento carbonila. Na região compreendida entre 132,86 e 126,90 ppm encontram-se os sinais referentes aos carbonos dos anéis aromáticos. O carbono quaternário 7, integrante da *t*-butila presente no grupamento Boc, apresenta sinal em 78,96 ppm. Já o carbono 4, vizinho ao átomo de nitrogênio, apresenta sinal em 55,57 ppm, enquanto que os carbonos 3 e 5 apresentam sinais em 32,32 ppm e 31,63 ppm, respectivamente. O sinal dos carbonos 8 podem ser vistos em 28,27 ppm e os sinais dos carbonos 1 e 2 estão situados em 19,37 ppm e 17,92 ppm.

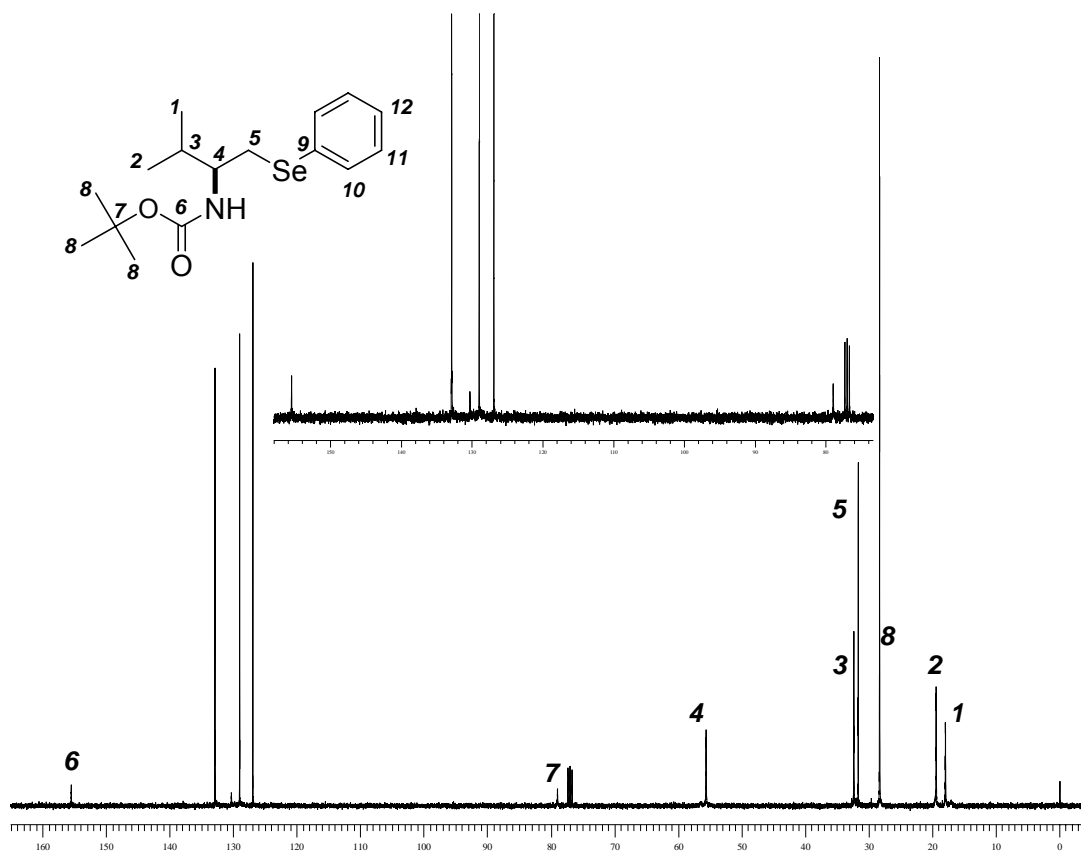


Figura 14. Espectro de RMN a 100 MHz, em CDCl_3 , do composto **5b**.

Todos os demais compostos preparados tiveram suas estruturas comprovadas por análise de RMN ^1H e ^{13}C , conforme dados listados no Capítulo referente aos Procedimentos Experimentais.

Tendo-se sintetizado e identificado todos os compostos, as β -calcogenoaminas **5** e β -selenoamidas **8** foram submetidas a avaliação como ligantes em reações de alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio.

2.2- APLICAÇÃO DAS β -SELENOAMINAS E AMIDAS QUIRAIS EM ALQUILAÇÕES ALÍLICAS ASSIMÉTRICAS CATALISADAS POR PALÁDIO

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 a alquilação de nucleófilos de carbono uma das mais importantes.⁶⁰ A versão assimétrica desta reação é um processo largamente utilizado, onde um substrato racêmico pode ser convertido em produtos opticamente ativos, e tem sido estudada extensivamente durante os últimos anos. Essa metodologia tem provado a sua utilidade e tem larga aplicação na síntese de pequenas moléculas, bem como na síntese de produtos naturais.^{10,61} A enantiosseletividade destas reações pode ser influenciada pela base, nucleófilo e também pela coordenação do ligante quiral com o átomo de paládio.

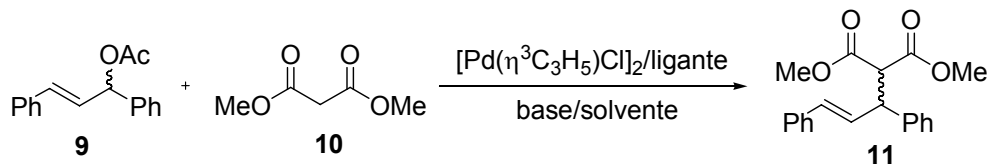
Baseado na experiência de nosso grupo de pesquisa na síntese de ligantes para reações de substituição alílica enantiosseletivas e baseados em resultados anteriormente publicados na literatura,^{8,62} nos propusemos à avaliar a influência

⁶⁰ (a) Tsuji, J. Em *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*; Wiley: Chin Chestes, 2000; pp 109. (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; p. 789. (d) Tsuji, J.; Minami, I. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140.

⁶¹ (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.

⁶² (a) Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Vargas, F.; Braga, R. C. *Synlett* **2006**, 1453. (b) Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Vargas, F. *Curr. Org. Syn.* **2006**, *10*, 1921.

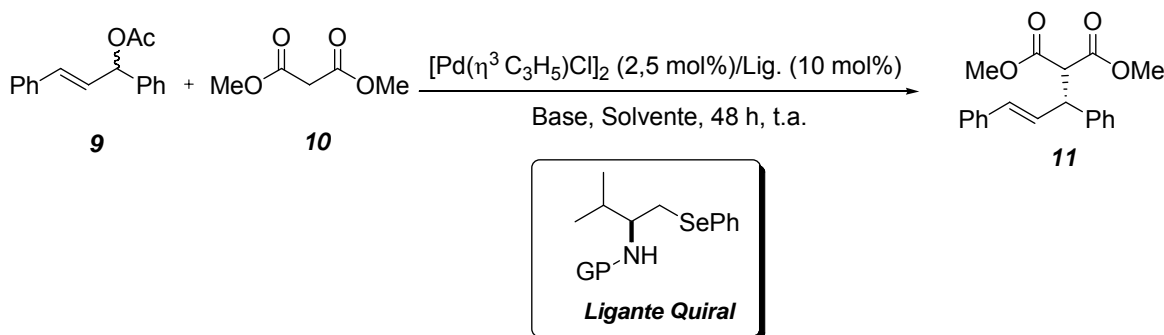
dos substituintes ligados ao átomo de nitrogênio na indução de assimetria pelas β -selenoaminas e β -selenoamidas preparadas, neste tipo de reação (Esquema 33).



Esquema 33

Elegeu-se a reação de alquilação do acetato de 1,3-difenil propenoila **9** com dimetilmalonato de sódio como sistema padrão para uma avaliação do potencial das β -selenoaminas *N*-substituídas **5** e β -selenoamidas **8** como ligantes quirais. A reação foi realizada na presença de 2,5 mol% de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ e 10 mol% do ligante e os resultados desses estudos estão compilados na Tabela 3.

Tabela 3. Alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio, na presença dos ligantes **5** ou **8**.



Entrada	Ligante	GP	Base ^a	Rend. (%) ^c	ee(%) ^d
1	5c	Bz	KOAc/BSA	98	98
2	5d	EtOOC	KOAc/BSA	45	13
3	5d	EtOOC	NaH ^b	69	21
4	5e	Ms	KOAc/BSA	37	rac.
5	5e	Ms	NaH ^b	55	17
6	5f	Ts	KOAc/BSA	45	rac.
7	5f	Ts	NaH ^b	67	21

Tabela 3. Alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio, na presença dos ligantes **5** ou **8**. (continuação)

8	8a	MeCO	KOAc/BSA	87	75
9	8b	EtCO	KOAc/BSA	91	89
10	8c	<i>t</i> -BuCO	KOAc/BSA	56	61
11	8d	CF ₃ CO	KOAc/BSA	73	43
12	8d	CF ₃ CO	NaH ^b	97	78
13	8e	<i>p</i> -NO ₂ PhCO	KOAc/BSA	95	56
14	8f	<i>o</i> -ClPhCO	KOAc/BSA	94	49
15	8g	<i>p</i> -MePhCO	KOAc/BSA	98	85

^a CH₂Cl₂ como solvente. ^b THF como solvente. ^c Rendimento isolado. ^d Determinado por HPLC 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.

Inicialmente, a reação de substituição alílica assimétrica foi realizada utilizando-se como ligante a β -selenoamida **5c**, descrito em trabalho previamente publicado por nosso grupo de pesquisa.⁹ A reação foi realizada utilizando-se CH₂Cl₂ como solvente e mistura de BSA/KOAc como base para gerar o nucleófilo. Sob estas condições, o ligante forneceu o produto desejado com excelentes excessos enantioméricos (Tabela 3, entrada 1).

Baseados neste resultados, procedemos a avaliação das demais β -selenoaminas sintetizadas. Os respectivos produtos de alquilação alílica foram obtidos essencialmente racêmicos e apenas com rendimentos moderados quando os ligantes **5d-f** foram utilizados neste sistema reacional (Tabela 3, entradas 2, 4 e 6). Mudanças no solvente e base da reação para THF e NaH, respectivamente, levaram ao produto desejado com um pequeno aumento no rendimento e excesso enantiomérico, como mostrado na Tabela 3, entradas 3, 5 e 7. Estes resultados mostram que a natureza do grupamento ligado ao átomo de nitrogênio influencia fortemente a atividade catalítica desta classe de compostos, indicando que o átomo de nitrogênio estaria diretamente envolvido na formação do estado de transição da reação. Estes fracos desempenhos por parte dos ligantes **5d-f** poderiam ser explicados por uma mudança nas características eletrônicas do

átomo de nitrogênio, causada pelo grupamento ligado ao mesmo, que passaria a atuar como doador de elétrons mais duro que quando comparado com o ligante **5c**. Uma vez que o átomo de paládio prefere coordenar-se com doadores de elétrons moles, tal mudança dificultaria a complexação do nitrogênio ao paládio, levando assim, a uma redução no excesso enantiomérico.

Baseados na excelente atividade catalítica das *N*-benzoil- β -selenoamidas publicadas por nosso grupo⁹ e nos resultados não satisfatórios obtidos com outros grupos funcionais ligados ao átomo de nitrogênio das aminas **5** mostrados na Tabela 3, voltamos nossa atenção para a avaliação das β -selenoamidas **8** visando a obtenção de um ligante com atividade catalítica superior.

Para isso, fixamos cloreto de metileno como solvente, BSA e KOAc como bases para gerar o nucleófilo desejado. Quando a reação de alquilação alílica foi realizada com o composto **8a**, contendo grupamento acetila ligado ao átomo de nitrogênio, o produto desejado foi obtido em elevados rendimentos e com moderado nível de enantiosseleção (Tabela 3, entrada 8). Já o emprego da selenoamina **8b** como ligante forneceu produto de substituição nucleofílica **11** com um acréscimo de 14% no excesso enantiomérico, como pode ser visto na Tabela 3, entrada 9. Este resultado indica que o volume estérico do grupamento ligado ao átomo de nitrogênio influencia diretamente na atividade catalítica do ligante. Com isso em mente, testou-se o ligante **8c** o qual possui grupamento muito volumoso, porém contrariando as expectativas, apenas moderados excessos enantioméricos foram obtidos (Tabela 3, entrada 10). Isso indica que o excesso enantiomérico é dependente do volume do grupamento ligado ao átomo de nitrogênio do ligante, porém substituintes demasiadamente volumosos dificultam a obtenção de elevados níveis de enantiosseleção, provavelmente por dificultar a formação do complexo catalítico, fato que corrobora a hipótese do átomo de nitrogênio estar diretamente envolvido na complexação com o átomo de paládio.

Por outro lado, quando ligante contendo grupamento trifluoracetila **8d** foi utilizado como ligante na reação e tendo-se a mistura BSA/KOAc como base e cloreto de metileno como solvente, baixo rendimento e excesso enantiomérico foram obtidos, como pode-se visualizar na Tabela 3, entrada 11. Já a mudança

nas condições reacionais, possibilitou a obtenção do produto de alquilação desejado com moderado nível de enantioseleção (Tabela 3, entrada 11). Tal fato indica que a reação de substituição alílica assimétrica catalisada por paládio é sensível às características eletrônicas dos ligantes, uma vez que a substituição dos hidrogênios presentes no grupamento acetila do ligante **8a** por átomos de flúor, como no caso do ligante **8d**, leva a obtenção do produto desejado com reduzida enantioseleção. Adicionalmente, a mudança na maneira de gerar o nucleófilo da reação também influencia diretamente a reação, pois no caso do ligante **8d**, NaH e THF foram a base e solvente ideais para a reação, ressaltando ainda mais as diferenças eletrônicas entre os ligantes **8a** e **8d**.

O efeito de diferentes substituintes ligados ao anel aromático de *N*-benzoil- β -selenoamidas foi também avaliado, uma vez que substituintes ligados podem afetar com grande intensidade a eficiência dos ligantes neste tipo de reação, geralmente modificando a capacidade de complexação de um certo átomo.⁶³ Neste contexto, inicialmente a reação de substituição alílica foi conduzida utilizando-se o ligante **8e**, o qual possui um grupo retirador de elétrons ligado em posição *para* do anel aromático. Este ligante forneceu o produto de alquilação em altos rendimentos, mas em apenas 56% de excesso enantiomérico, resultado bastante inferior quando comparado ao obtido com o ligante **5c** (Tabela 3, entradas 13 e 1, respectivamente). Com a utilização do composto **8f** como ligante, novamente, baixos excessos enantioméricos foram obtidos, como mostrado na Tabela 3, entrada 14. Porém a utilização de *N*-benzoil- β -selenoamida **8g** contendo grupamento doador de elétrons ligado ao anel aromático forneceu o produto de alquilação **9** em bom rendimento e excesso enantiomérico de 85%, como pode ser visto na Tabela 3, entrada 14. Mas novamente o resultado obtido foi inferior ao alcançado com o ligante **5c** (Tabela 3, entrada 1).

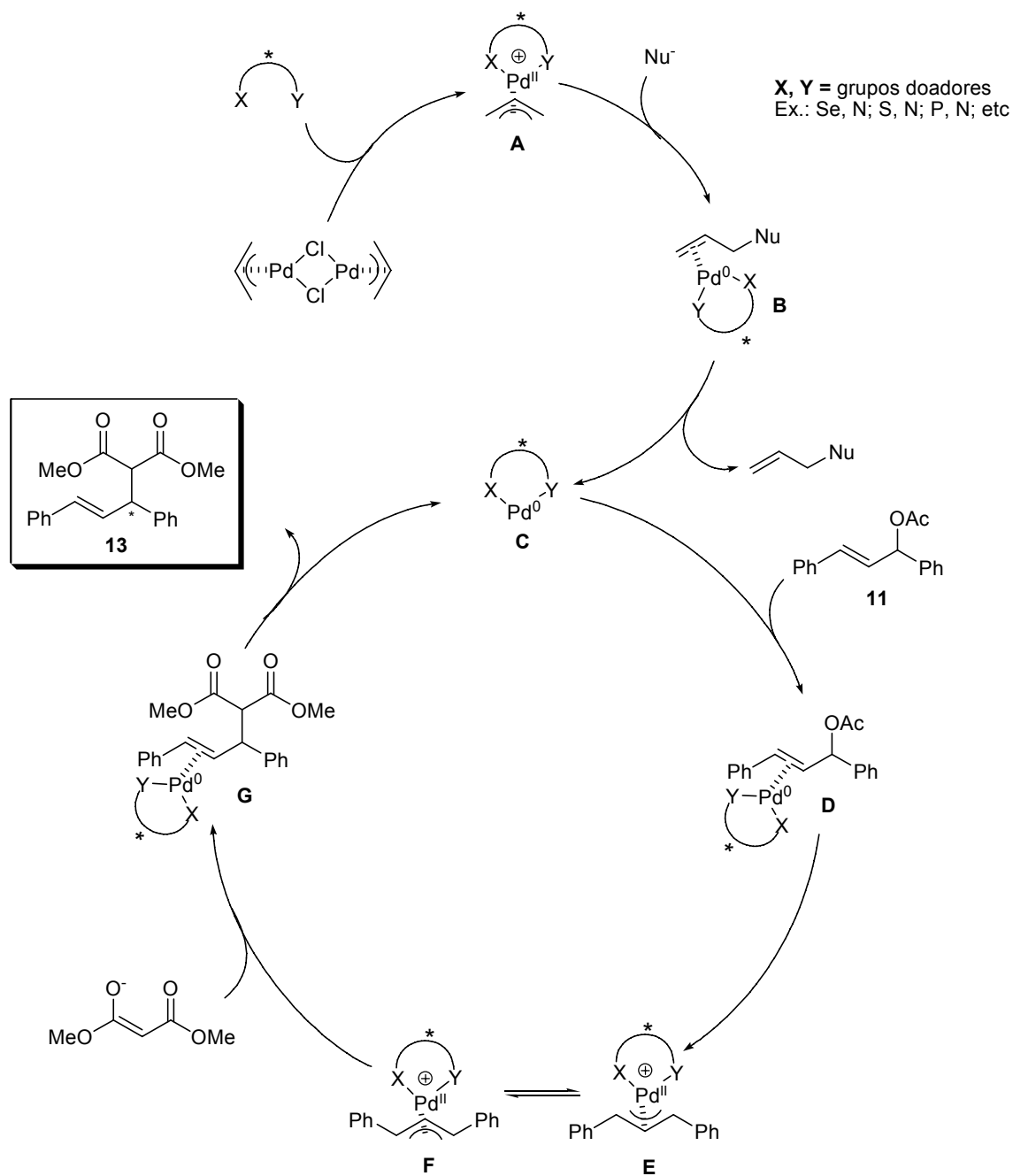
Os resultados obtidos indicam que a atividade catalítica dos ligantes *N*-benzoil- β -selenoamida **8** é muito influenciada pela substituição eletrônica dos grupamentos ligados ao anel aromático e todas as modificações realizadas

⁶³ (a) Flanagan, S. P.; Guiry, P. J. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2125. (b) Tu, T.; Hou, X. L.; Dai, L. X. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3847. (c) Goldfuss, B.; Loschmann, T.; Rominger, F. *Chemistry-A: A European Journal* **2004**, *10*, 5422.

levaram a obtenção de excessos enantioméricos inferiores aos obtidos com o ligante **5c**.

Visando um melhor entendimento dos resultados obtidos, postulamos que a reação deva ocorrer através do mecanismo mostrado no Esquema 34.

Inicialmente o ligante quiral bidentado reagiria com o precursor de paládio, $[\text{Pd}(\eta^3\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$, 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 se encontraria coordenado à dupla ligação. Após a descomplexação haveria a liberação da espécie cataliticamente ativa **C**, que consistiria em um complexo quiral de Pd (0). Esse complexo **C**, na presença do acetato alílico, se coordenaria com a dupla ligação 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 34

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 cinética dinâmica de um substrato racêmico, como é o caso específico estudado, a etapa determinante na enantiosseleção é 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 dos ligantes **5** e **8**, sugerimos um possível caminho reacional, como pode ser visto no Esquema 35.

A reação de substituição alílica em nosso sistema catalítico procede na presença de um sistema básico (KOAc/BSA). Ocorreria a formação de um complexo quiral bidentado, envolvendo os átomos de 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 35. 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 .⁶⁴

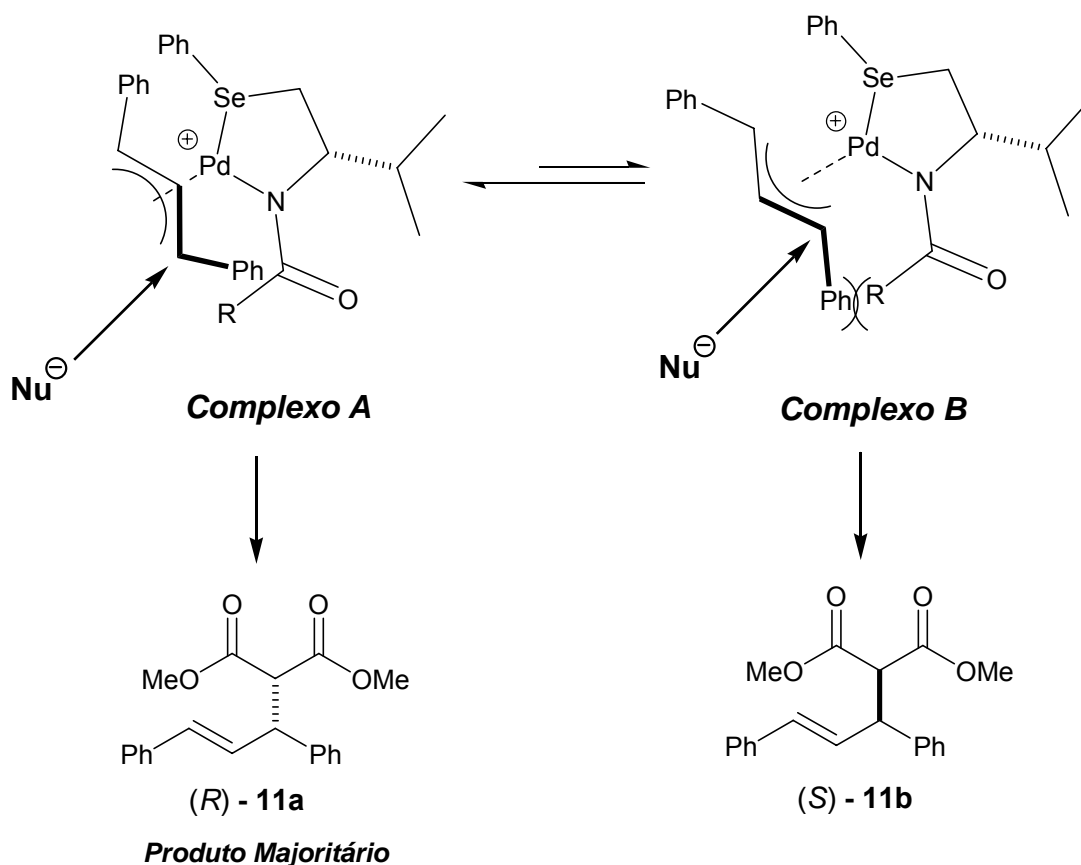
Para o nosso caso, acredita-se que o átomo de selênio atue como o melhor aceptor de elétrons π em relação ao nitrogênio do grupamento amida, podendo assim, dirigir o ataque da espécie nucleofílica. Dessa forma, o ataque do nucleófilo ocorreria na posição alílica posicionada de maneira *trans* à ligação Pd–Se no complexo π -alil paládio.⁶⁵

Uma vez que o produto majoritário na reação de alquilação do acetato alílico com dimetilmalonato na presença de **5c**, é o enantiômero com configuração (*R*), a reação provavelmente transcorre através do intermediário **(A)** mostrado no Esquema 35.

⁶⁴ (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.

⁶⁵ 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

A repulsão estérica entre o grupo fenila terminal do substrato alílico e o grupo selenofenila, que se encontram dispostos na conformação em “W” no intermediário **(A)**, aparenta ser menos importante do que a repulsão entre o anel aromático ligado a carbonila e o grupo fenila, na estrutura **(B)**, disposta em uma orientação “M”, onde tais grupamentos encontram-se posicionados em um mesmo sentido. Estas interações estéricas desfavoráveis, presentes no intermediário **(B)**, levariam a uma predominância do intermediário **(A)** no equilíbrio e explicariam a estereosseletividade observada em favor do produto **(R)-11a** (Esquema 35).



Esquema 35

Os excessos enantioméricos para o produto de alquilação **11a** 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 8, observa-se o cromatograma do produto de alquilação **11a** obtido a partir da reação de substituição alílica assimétrica, catalisada por paládio, na presença do ligante **5c**. O cromatograma do produto racêmico de alquilação alílica **11a** encontra-se na Figura 16.

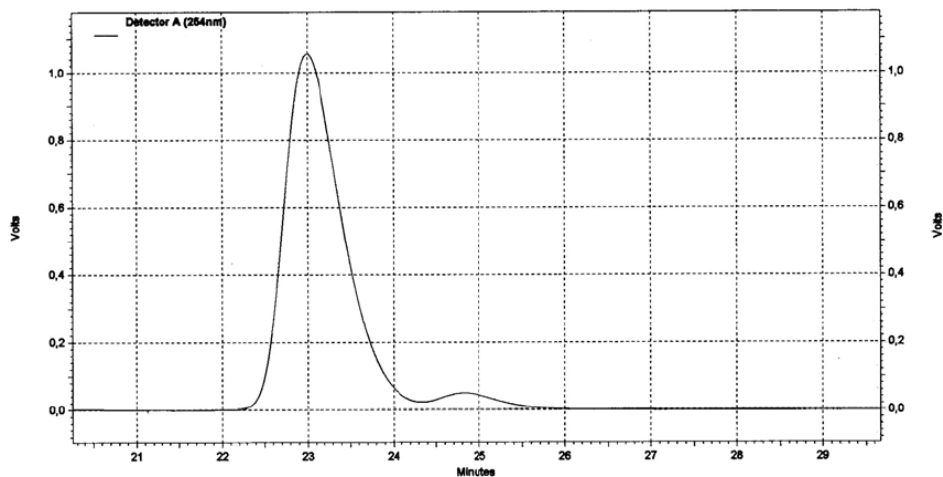


Figura 15. Cromatograma do produto de alquilação alílica **11a** na presença do ligante **5c**.

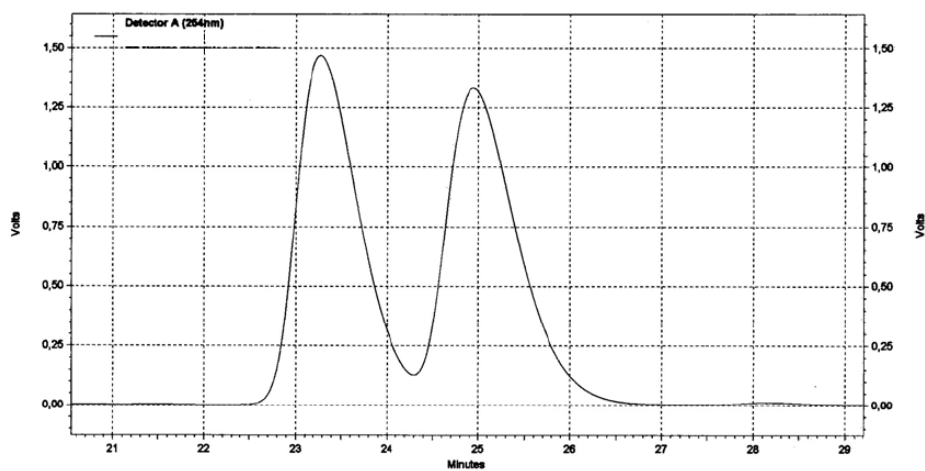


Figura 16. Cromatograma do produto racêmico de alquilação alílica **11a**.

2.3- SÍNTESE DE *N*-FLUORACIL- β -CALCOGENO-AMIDAS QUIRAIS

Conforme relatado na revisão bibliográfica desta tese, catálise assimétrica homogênea tem sido aplicada em escala industrial e na síntese de produtos de elevado valor agregado. As metodologias empregadas não apenas oferecem a possibilidade de condições mais limpas, mas também possibilitam a realização de reações com bons níveis de enantiosseletividade.

Entretanto, apesar de uma variedade de ligantes terem sido testados com acentuada eficiência em reações de catálise utilizando sistema bifásico baseado em solvente fluorado, nenhum estudo havia sido realizado com ligantes contendo átomos de calcogênios. Além disso, devido a estudos bem sucedidos de nosso laboratório utilizando-se as β -selenoamidas quirais em reações de substituição alílicas assimétricas através do método convencional e acelerado por micro-ondas,^{9,40} resolvemos estender estes estudos e explorar a síntese e aplicabilidade de *N*-trifluoracil- β -calcogenoamidas e *N*-perfluoracil- β -tioamidas em reações de substituição assimétricas catalisadas por paládio.

Esta classe de ligantes apresenta uma grande flexibilidade estrutural, uma vez que permite modificações dos grupamentos YR bem como dos grupamentos acila ligados ao átomo de nitrogênio, como indicado na Figura 17. Sendo assim, possibilitaria a inserção de cadeias alquílicas fluoradas e a utilização (re-utilização) dos ligantes resultantes em reações de substituição alílica em sistemas bifásicos.

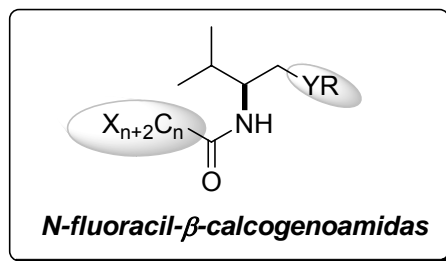


Figura 17. Estrutura geral das *N*-fluoracil- β -calcogenoamidas.

Efetivamente, através de uma análise retrossintética desta classe de ligantes, sugeriu-se a abordagem mostrada na Figura 18. De acordo com esta proposta, as *N*-trifluoracil- β -calcogenoamidas **15** seriam sintetizadas via uma

reação de S_N2 utilizando-se um nucleófilo apropriado de calcogênio e o tosilato **14** como substrato. Já o tosilato **14**, poderia ser obtido do o amino-álcool *N*-acilado **13**. Este, por sua vez, poderia ser obtido via uma reação de acilação do *L*-valinol comercialmente disponível.

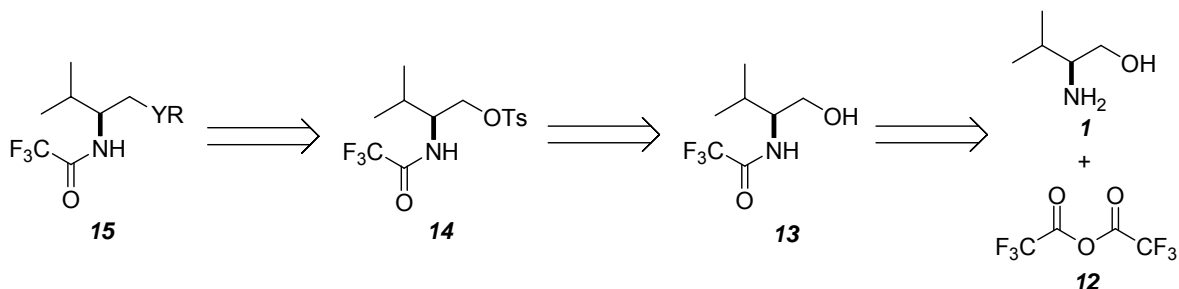


Figura 18. Análise retrossintética das *N*-trifluoracil-β-calcogenoamidas **15**.

Já a *N*-perfluoracil-β-tioamida **22** poderia ser obtida via reação de acetilação da tioamina **20** utilizando-se o ácido perfluorado correspondente, como indicado no Figura 19. O composto **20**, por sua vez, seria proveniente da reação de desproteção da amina *N*-protegida **5h**. A etapa chave desta síntese seria a obtenção do intermediário **5h** via reação de abertura de *N*-Boc 2-oxazolidinona **4a** utilizando-se ânion do tiofenol como nucleófilo, como descrito no capítulo anterior. Já a *N*-Boc 2-oxazolidinona **4a** poderia ser sintetizada partindo-se da 2-oxazolidinona **3** via reação de proteção com diterbutil dicarbonato (Boc₂O), conforme metodologia descrita no capítulo anterior.

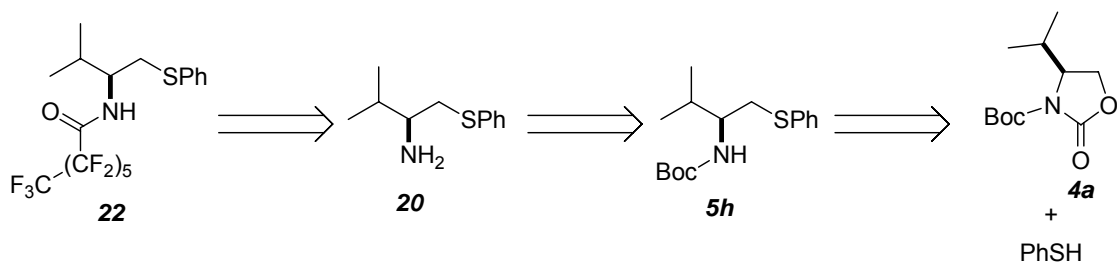
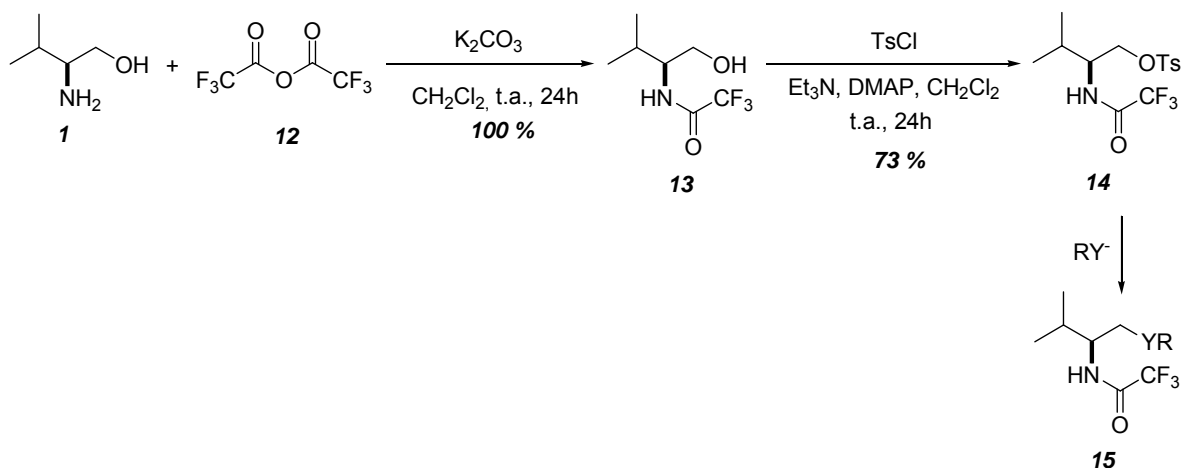


Figura 19. Análise retrossintética das *N*-perfluoracil-β-tioamidas **22**.

Efetivamente a síntese das *N*-trifluoracil-β-calcogenoamidas **15** foi iniciada reagindo-se *L*-valinol com anidrido trifluoracético em presença de carbonato de potássio e utilizando-se CH₂Cl₂ como solvente, conforme mostrado no Esquema

36. A reação foi conduzida a temperatura ambiente, durante 24 horas. O produto foi obtido com rendimento quantitativo e utilizado sem necessidade de purificação posterior. Obtido o aminoálcool *N*-acilado, promoveu-se a reação de tosilção do grupamento hidroxila,⁶⁶ a fim de torná-lo um bom grupo abandonador. Tal reação foi promovida utilizando-se cloreto de tosilato em presença de trietilamina e quantidades catalíticas de DMAP em diclorometano. O produto **14** desejado foi purificado em coluna cromatográfica e obtido em 73% de rendimento.



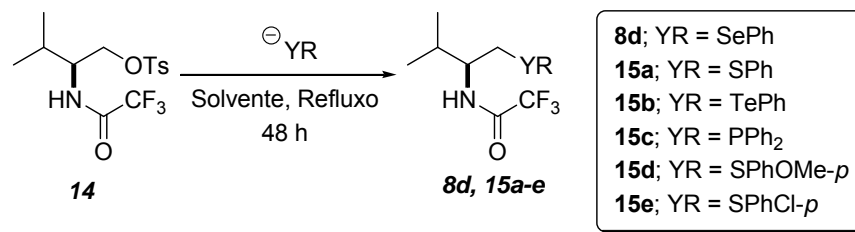
Esquema 36

A etapa chave desta síntese é a reação de substituição nucleofílica do tosilato pelo nucleófilo de calcogênio desejado, a qual determina a possibilidade de modificação estrutural nesta classe de ligantes apenas modificando-se o nucleófilo da reação, conforme pode ser visto no Esquema 36.

Com isso, promovemos a reação de inserção do grupamento organocalcogênio visando a obtenção das *N*-trifluoracetil- β -calcogenoamidas e os resultados obtidos estão sumarizados na Tabela 4.

⁶⁶ (a) Nakagawa, Y.; Kanai, M.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10295.

Tabela 4: Reação substituição nucleofílica visando obtenção das *N*-trifluoracetil- β -calcogenoaminas **8d** e **15**.



<i>Entrada</i>	<i>Nucleófilo</i>	<i>Solvente</i>	<i>Produto</i>	<i>Rend.(%)^a</i>
1	(PhSe) ₂ /NaBH ₄	THF/EtOH (3:1)	8d	93
2	PhSH/ <i>t</i> -BuOK	THF	15a	91
3	(PhTe) ₂ /NaBH ₄	THF/EtOH (3:1)	15b	78
4	Ph ₂ PH/ <i>n</i> -BuLi	THF	15c	65
5	<i>p</i> -MeOPhSH/ <i>t</i> -BuOK	THF	15d	87
6	<i>p</i> -ClPhSH/ <i>t</i> -BuOK	THF	15e	85

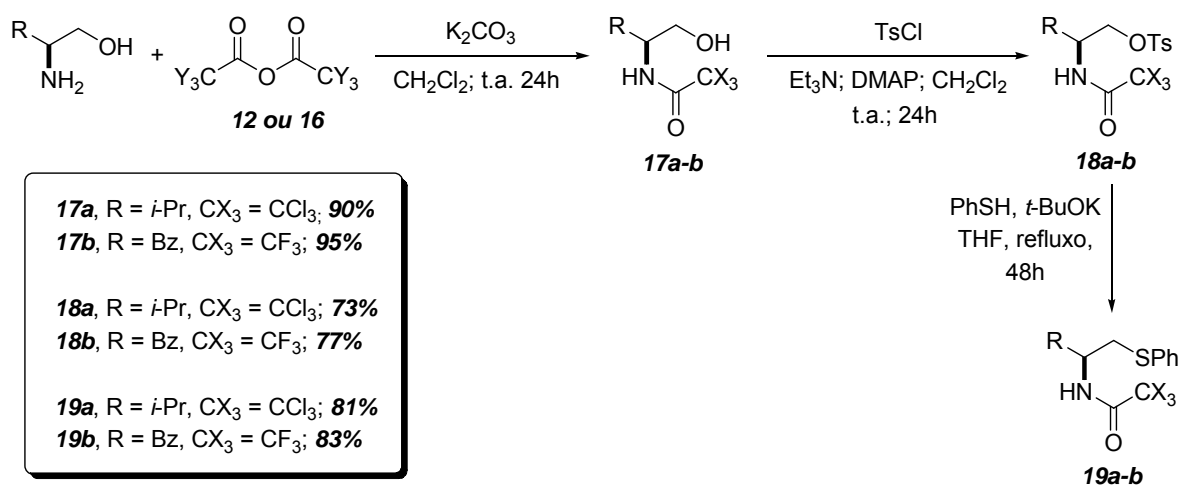
^a Rendimento isolado.

Como pode ser visto na Tabela 4, a natureza do nucleófilo utilizado exerce uma elevada influência nesta reação, uma vez que quase todos os compostos foram obtidos em diferentes níveis de rendimento. O emprego do disseleneto de difenila como fonte de nucleófilo e NaBH₄ com agente redutor forneceu o produto desejado **8d** em excelente rendimento, como indicado na Tabela 4, entrada 1. Quando se realizou a reação de substituição do tosilato **14** utilizando-se tiofenol como nucleófilo, obteve-se a *N*-trifluoracil- β -tioamida **15a** desejada em 91% de rendimento (Tabela 4, entrada 2). Por outro lado, a utilização de nucleófilo de telúrio forneceu o telureto esperado **15b** com 78% de rendimento (Tabela 4, entrada 3). Esta diferença no rendimento pode ser atribuída a uma maior suscetibilidade à oxidação por parte do ânion de telúrio no meio reacional o que dificultaria a formação da *N*-trifluoracil- β -teluroamida **15b**.

A fosfinoamida **15c** foi obtida utilizando-se difenilfosfina como fonte de nucleófilo e *n*-BuLi com base em THF. O composto **15c** foi obtido em moderado rendimento, possivelmente devido às fosfinas serem bastante sujeitas a oxidação pelo ar (Tabela 4, entrada 4).

As *N*-trifluoroacil- β -tioamidas **15d** e **15e** foram sintetizadas utilizando-se a mesma metodologia empregada na síntese do composto **15a**, sendo obtidas em rendimentos comparáveis ao observado com a reação de inserção do grupamento SPh (Tabela 4, entradas 5 e 6).

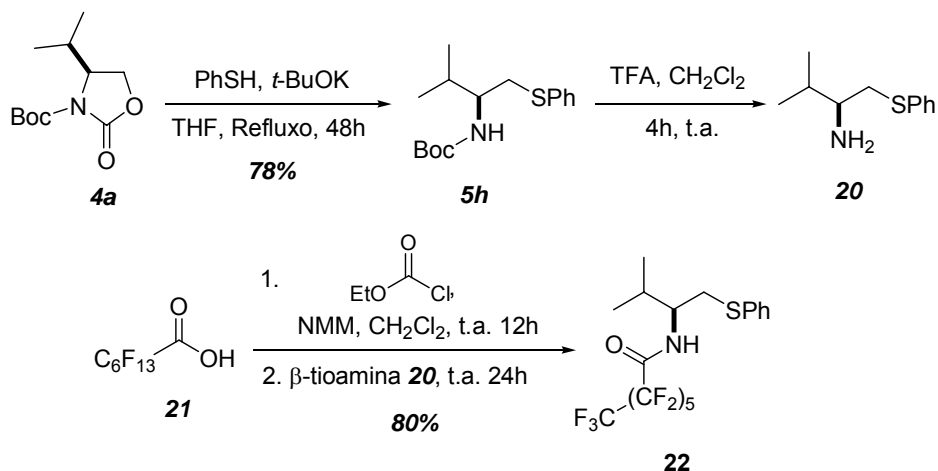
Adicionalmente, também foram sintetizados os compostos *N*-tricloroacil- β -tioamida **19a** e a β -tioamida **19b**, afim de se verificar a influência dos átomos de halogênio presentes nesta classe de ligantes, bem como da cadeia lateral do amino álcool nas reações de substituição alílicas assimétricas catalisadas por paládio. A síntese destes compostos se encontra descrita no Esquema 37 e se iniciou pela reação de acilação dos aminoálcoois *L*-valinol e *L*-fenilalaninol. Posteriormente, realizou-se a reação de tosilação dos compostos **17a-b** e finalmente promoveu-se a reação de inserção do grupamento SPh. Os compostos desejados foram obtidos com bons rendimentos em todas as etapas reacionais, conforme mostrado no Esquema 37. Observou-se que a modificação do grupamento CX₃ de CF₃ para CCl₃ não afetou significativamente o rendimento da reação, uma vez que resultados semelhantes foram obtidos tanto com o grupamento trifluoroacetila quanto com tricloroacetila. A cadeia lateral do aminoálcool de partida também não parece influenciar o rendimento da síntese desta classe de compostos, já que neste caso, rendimentos elevados foram obtidos quando se partiu do *L*-fenilalaninol.



Esquema 37

Visando a obtenção de ligante com cadeia perfluorada alquílica longa, utilizou-se a abordagem descrita na retrosíntese mostrada na Figura 19. Primeiramente, promoveu-se a reação de abertura da *N*-Boc oxazolidinona **4a** utilizando-se tiofenol como fonte de nucleófilo em presença de *t*-BuOK, conforme pode ser visto no Esquema 38. A *N*-Boc- β -tioamina **5h** desejada foi obtida com rendimento de 77% após purificação por coluna cromatográfica. A etapa posterior da síntese do composto **22** foi a remoção do grupamento Boc da β -tioamina **5h**. Esta reação foi conduzida utilizando-se ácido trifluoracético em CH₂Cl₂ e forneceu a amina desejada **20** em rendimentos quantitativos. De posse da amina **20**, realizou-se então a reação de obtenção da *N*-perfluoracil- β -tioamida **22**. Esta reação foi conduzida em CH₂Cl₂, sendo o passo inicial a reação do ácido perfluorado **21** com cloroformiato de metila em presença de *N*-metilmorfolina (NMM), a fim de se obter um anidrido misto.⁶⁷ A mistura reacional foi agitada por 3 horas a temperatura ambiente. Adicionou-se então a β -tioamina **20** à mistura e agitou-se a temperatura ambiente por 48h. A *N*-perfluoracil- β -tioamida **22** foi obtida com bom rendimento, após purificação por coluna cromatográfica. A introdução da cadeia fluorada apenas no final da síntese se fez necessária a fim de se evitar a utilização de grandes quantidades do ácido perfluorado **21**, que é o reagente de maior custo comercial. Esta síntese mostra uma das vantagens de se obter β -calcogenoaminas *N*-protegidas que possuem em sua estrutura grupos facilmente removíveis de maneira eficiente, de baixo custo e de forma direta.

⁶⁷ a) Pastor, I. M.; Västilä, P.; Adolfsson, H. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4031. b) Pastor, I. M.; Västilä, P.; Adolfsson, H. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2921.


Esquema 38

Todas as β-selenoamidas 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 **22**.

No espectro de RMN ¹H (Figura 20), observa-se em 7,40-7,38 ppm um multipeto referente a dois hidrogênios aromáticos da molécula. Adicionalmente, na região compreendida entre 7,33-7,31 ppm estão situados os outros 3 hidrogênios aromáticos do grupamento fenila. Estes sinais aparecem na forma de multipeto e as integrais relativas somadas para esses dois sinais correspondem a 5 hidrogênios. Na região de 6,42 ppm se encontra o dubleto, com constante de acoplamento de 6,8 Hz e integração para 1 hidrogênio, que pode ser atribuído ao hidrogênio ligado ao grupamento amida.

Adicionalmente, na região que compreende 4,10-3,98 ppm e com integração para 1 hidrogênio, está localizado o sinal referente ao hidrogênio ligado ao carbono C4. Este sinal aparece na forma de multipeto uma vez que este hidrogênio é vizinho de hidrogênios distereotópicos.

Já o sinal correspondente aos hidrogênios ligados ao carbono C5 está situado entre 3,17-3,08 ppm, com integral para 2 hidrogênios e na forma de multipeto. Este sinal possui esta forma devido ao fato dos hidrogênios serem

magneticamente não equivalentes, porém a diferença eletrônica entre estes átomos não é muito elevada, causando assim, a sobreposição parcial dos sinais.

Por outro lado, o sinal que corresponde ao átomo de hidrogênio ligado ao carbono C3 esta situado em 2,03 ppm, na forma de octeto e com integral para um hidrogênio. Este octeto possui constante de acoplamento de 6,8 Hz e possui esta forma devido a sua proximidade com outros 7 átomos de hidrogênio. Por sua vez, em 0,94 ppm e 0,89 ppm estão situados os dubletos referentes as metilas 1 e 2 do grupamento *iso*-propila. Estes sinais possuem integração para 3 hidrogênios e constante de acoplamento 6,0 Hz. Os sinais das metilas presentes na molécula se desdobram devido ao fato de estarem situados em ambientes magneticamente não equivalentes, sendo portanto diastereotópicas.

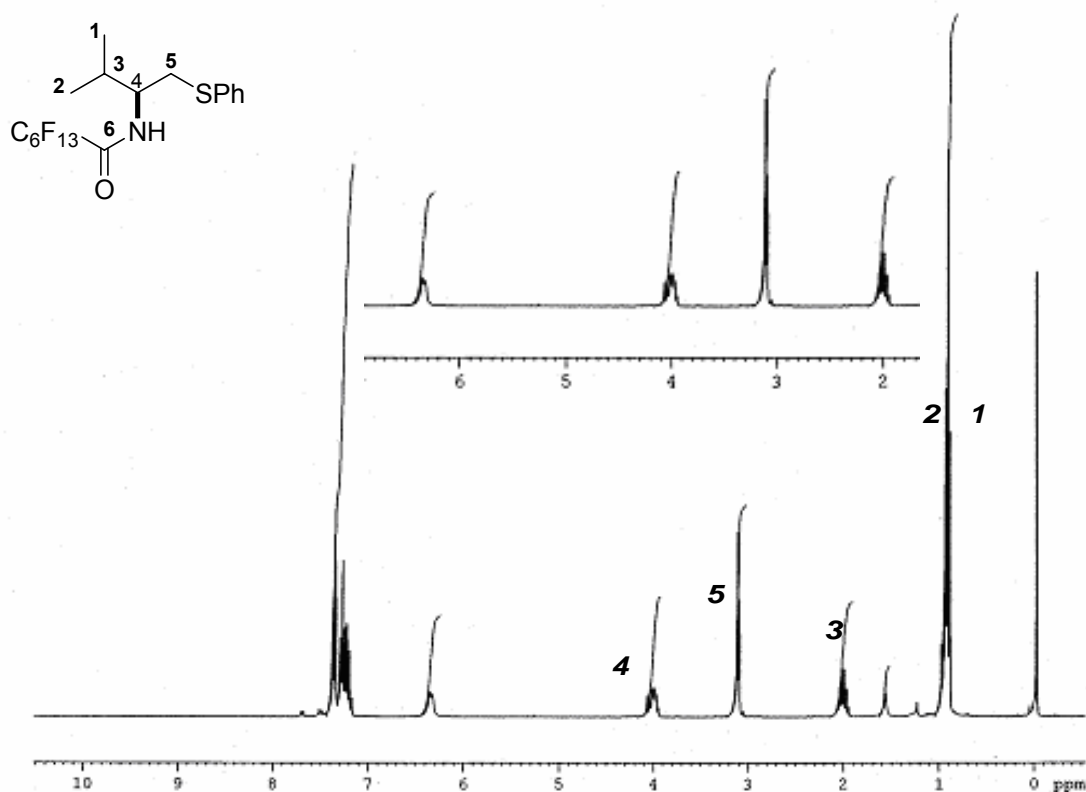


Figura 20. Espectro de RMN a 300 MHz, em CDCl_3 , do composto **22**.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 21), por sua vez, observa-se os sinais referentes aos átomos de carbonos da molécula provenientes do esqueleto do valinol e alguns átomos de carbonos oriundos da cadeia alquílica perfluorada.

Neste espectro pode-se visualizar em 157,0 ppm o sinal referente ao carbono quaternário C6 presente no grupamento carbonila. Este sinal aparece na forma de um tripleto, com constante de acoplamento de 25,5 Hz, devido ao acoplamento a longa distância do átomo de carbono com os 2 átomos de flúor presentes no carbono 7. Na região compreendida entre 135,0 e 127,1 ppm encontram-se os quatro sinais referentes aos carbonos do anel aromático.

Por sua vez, os sinais de alguns átomos de carbono presentes na cadeia perfluorada aparecem na forma de tripleto em 119,0 ppm ($J = 32,7$ Hz), 115,2 ppm ($J = 33,4$ Hz) e 108,7 ppm ($J = 31,2$ Hz). Os demais sinais dos carbonos presentes na cadeia perfluorada não foram possíveis de serem visualizados, devido à baixa intensidade dos sinais.

Por outro lado, os sinais referentes aos carbonos C4 e C5 aparecem em 55,3 ppm e 36,9 ppm respectivamente. Já os sinais dos carbonos C3, C2 e C1 estão situados na região de 30,6 ppm, 19,1 ppm e 17,8 ppm. Os sinais dos carbonos C1 e C2 apresentam diferenças de deslocamento químico uma vez que os mesmos não são magneticamente equivalentes, sendo, portanto distereotópicos.

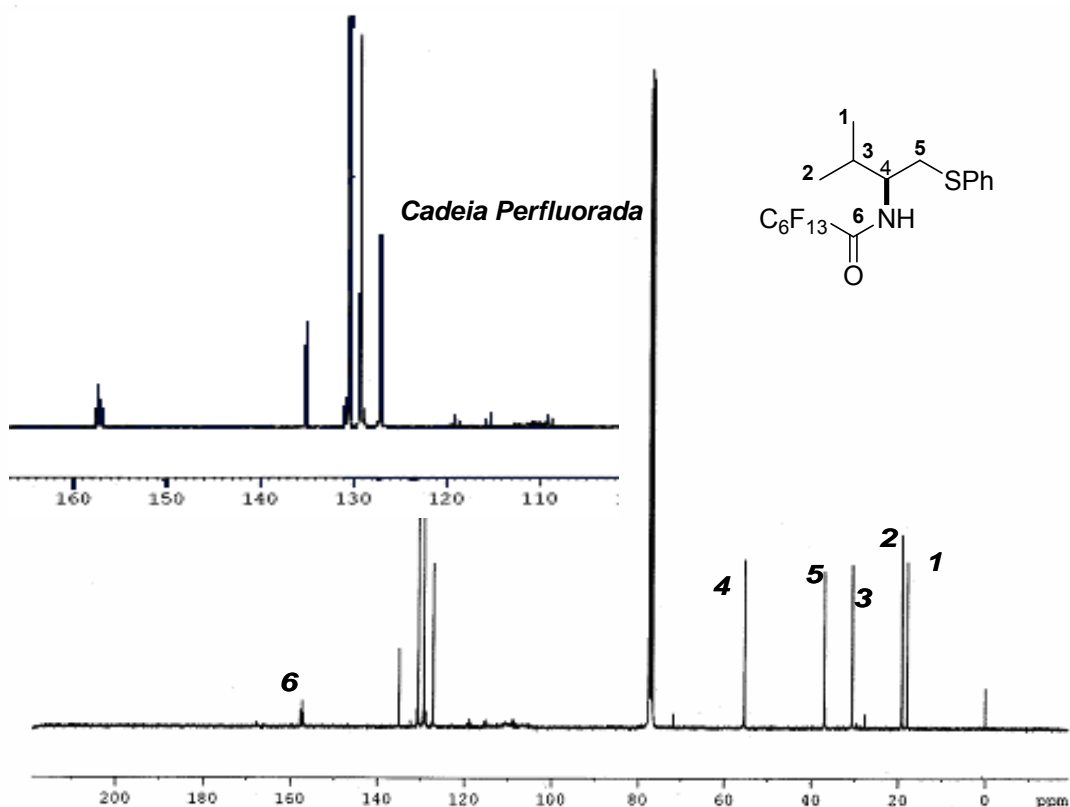


Figura 21. Espectro de RMN a 75 MHz, em CDCl_3 , do composto **22**.

O espectro de RMN-2D HMQC ^1H - ^{13}C do composto **22** pode ser visualizado na Figura 22. No espectro de RMN-2D HMQC ^1H - ^{13}C , um experimento heteronuclear, são observados acoplamentos carbono-hidrogênio, à distância de uma ligação.

Pode-se observar neste espectro a interação entre os sinais referentes aos hidrogênios 1 e 2 e o sinal atribuído ao C1 e C2, fato que confirma nossa atribuição. O carbono com sinal situado em 30 ppm está acoplado com o sinal atribuído ao hidrogênio 3. Por sua vez o hidrogênio 5 está relacionado com o carbono atribuído como C5, confirmando as expectativas.

Por sua vez, o carbono C4 está acoplado com o átomo de hidrogênio com sinal em aproximadamente 4 ppm, confirmando que este é o hidrogênio 4. Por outro lado, o hidrogênio com sinal situado próximo de 6 ppm não acopla com nenhum átomo de carbono, o que confirma que o mesmo é o hidrogênio do grupamento amida.

Os sinais referentes aos carbonos aromáticos, como esperado, estão acoplando com os sinais dos átomos de hidrogênio entre aproximadamente 7-7,5 ppm.

Nota-se que todas as atribuições de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram confirmadas pela análise do espectro de RMN-2D HMQC ^1H - ^{13}C .

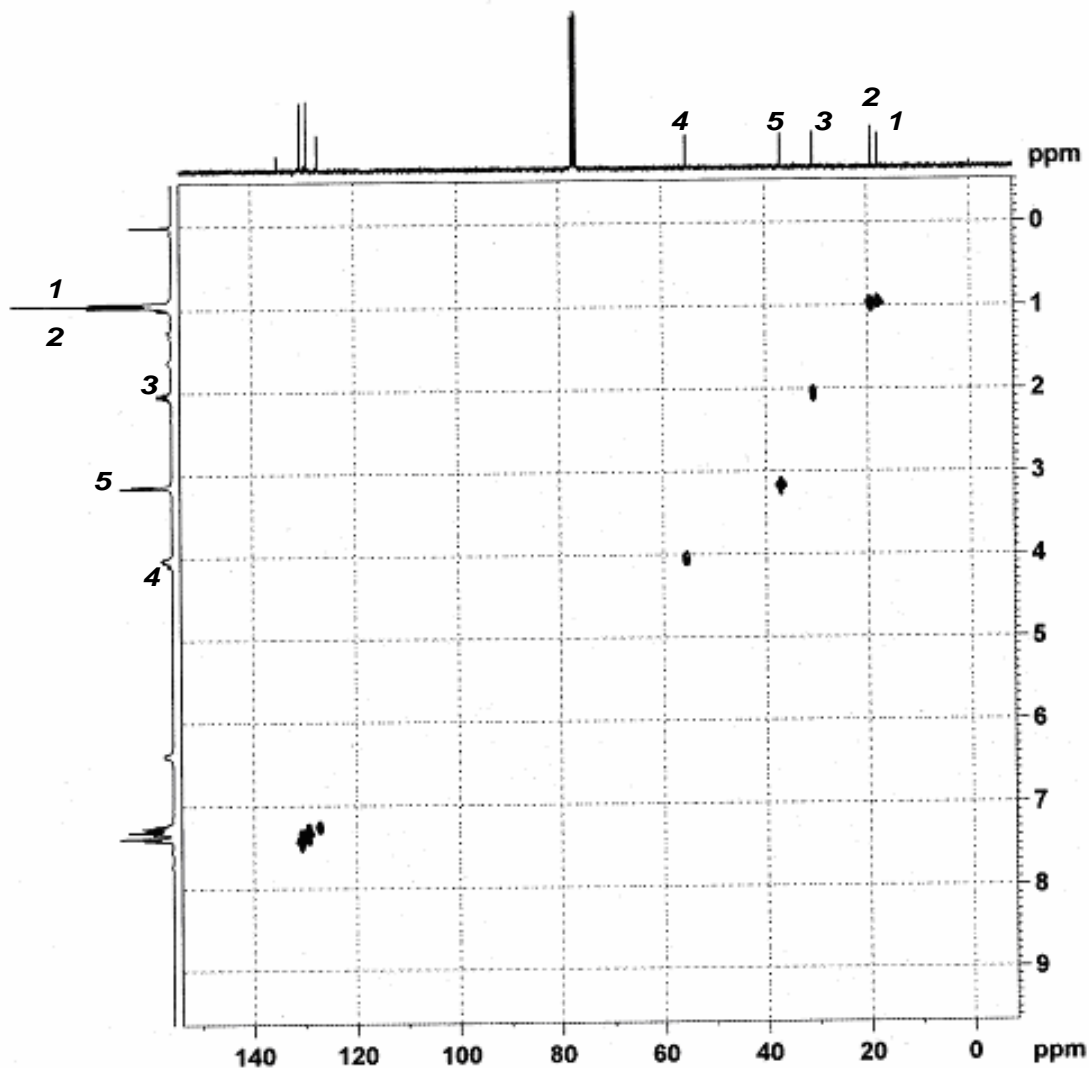


Figura 22. Espectro de RMN-2D HMQC ^1H - ^{13}C do composto **22**.

A fim de confirmar a obtenção do composto **22** de maneira inequívoca, o mesmo foi submetido à espectrometria de massa de alta resolução, sendo que o espectro resultante pode ser visto na Figura 23.

Neste espectro observa-se o pico referente ao composto **22** somado ao átomo de sódio, apresentando massa igual (564,0635 m/z) ao valor teórico calculado, o que confirma a sua obtenção.

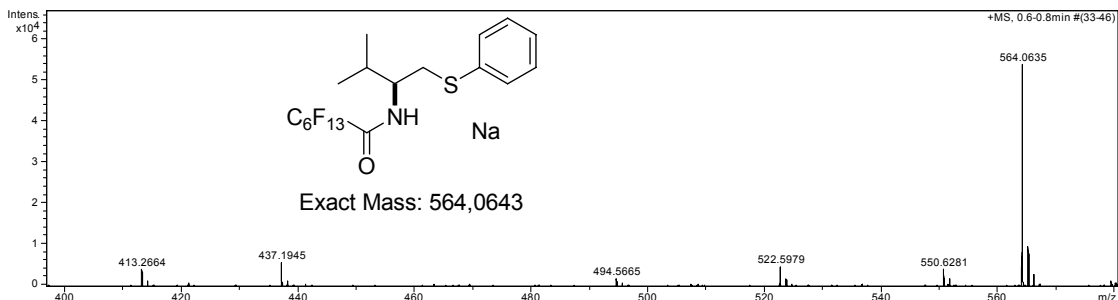


Figura 23. Espectro de massa de alta resolução do composto **22**.

Todos os demais compostos preparados tiveram suas estruturas comprovadas por análise de RMN ^1H e ^{13}C , conforme dados listados no Capítulo referente aos Procedimentos Experimentais.

Tendo-se sintetizado e identificado todos os compostos, as *N*-trifluoracil β -calcogenoamidas **15**, **19** e **22** foram submetidas à avaliação como ligantes em reações de alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio.

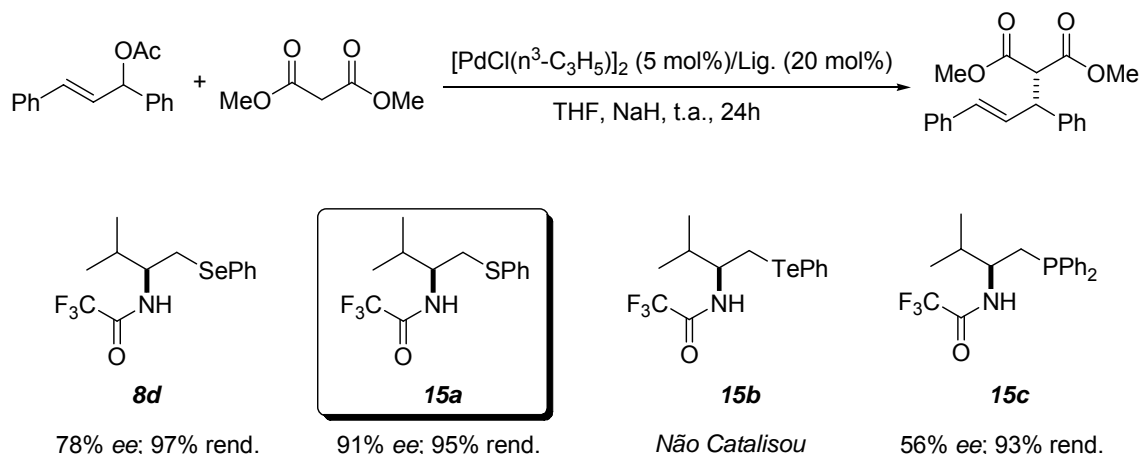
2.4- REAÇÕES DE ALQUILAÇÃO ALÍLICAS CATALISADAS POR LIGANTES FLUORADOS

Baseados nos resultados obtidos com a *N*-trifluoracil- β -selenoamida **8d** e com os dados encontrados na literatura,^{39-43,68} promovemos o estudo na reação de alquilação alílica catalisadas por paládio utilizando-se como ligantes as β -calcogenoamidas fluoradas sintetizadas anteriormente.

Para tanto, estabeleceu-se como reação modelo o sistema reacional que emprega NaH como base, solvente THF e $[\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)]_2$ como fonte de átomo de paládio. Este sistema foi escolhido devido aos bons resultados previamente

⁶⁸ (a) Nacamura, Y.; Takeuchi, S.; Ohgo, Y. *J. Fluor. Chem* **2003**, *120*, 121. (b) Pozzi, G.; Shepperson, I. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *242*, 115. (c) Bayardon, J.; Sinou, D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3121.

obtidos para o ligante **8d**. Inicialmente avaliou-se a influência da natureza do átomo de calcogênio presente nos compostos **15** e no seleneto **8d** na reação de alquilação alílica catalisada por paládio. O resultados obtidos com a utilização desta classe de ligantes se encontram sumarizados no Esquema 39.

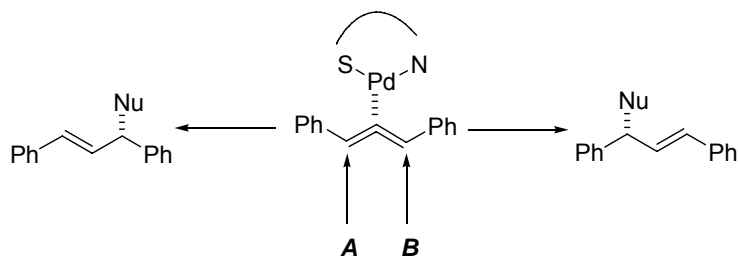


Esquema 39

Pode-se observar que a natureza do grupamento organocalcogênio ligado ao ligante exerce uma grande influência no desempenho desta classe de compostos. A utilização da β -selenoamida **8d** como ligante forneceu o produto de alquilação com elevado rendimento e excesso enantiomérico de 78%. Já o emprego da β -tioamida **15a**, levou à formação do produto alquilado desejado com excesso enantiomérico de 91% e elevado rendimento. Por outro lado, a β -teluroamida **15b** não forneceu o composto de alquilação, provavelmente devido a decomposição do ligante de telúrio no meio reacional. Esta hipótese é corroborada pela obtenção de grande quantidade de paládio elementar no meio reacional. Por sua vez, a fosfinoamida **15c** contrariamente ao esperado, levou a obtenção do produto de alquilação com 56% de ee.

Os resultados obtidos indicam que quanto mais mole o átomo de calcogênio presente nesse tipo de ligante, menor o excesso enantiomérico observado. Tal fato poderia ser explicado através de uma diminuição na diferenciação entre os carbonos terminais do cátion alílico, possibilitando o ataque em cada uma das extremidades da cadeia, diminuindo assim, o excesso

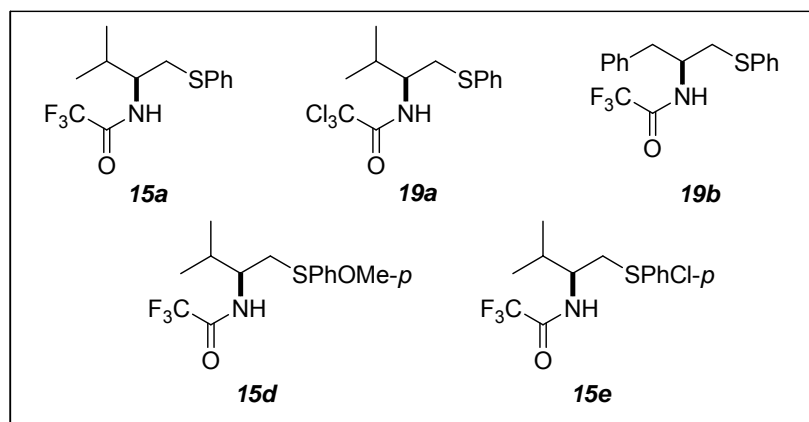
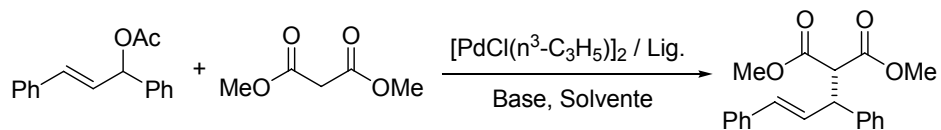
enantiomérico.⁶⁵ Esta redução na diferenciação eletrônica entre as duas extremidades do cátion alílico seria devida a redução na diferença entre o átomo de nitrogênio e o átomo de calcogênio do ligante quiral, da capacidade de atuar como aceptor de elétrons π , como mostrado no Esquema 40.



Esquema 40

Estabelecido o melhor grupamento organocalcogênio presente na estrutura das β -calcogenoamidas, passou-se a determinação das melhores condições reacionais para a utilização destes ligantes. Os resultados destes testes estão sumarizados na Tabela 5.

Tabela 5. Variação das condições reacionais das reações de alquilação alílicas catalisadas pelo ligante **15a** e avaliação dos ligantes **15d-e** e **19a-b**.



<i>Entrada</i>	<i>Ligante (mol%)</i>	<i>Ligante Pd (mol%)</i>	<i>Solvente</i>	<i>Base</i>	<i>Rend. (%)^a</i>	<i>ee (%)^b</i>
1	15a (20 mol%)	5	THF	NaH	96	90
2	15a (20 mol%)	5	CH ₂ Cl ₂	CsCO ₃	75	83
3	15a (20 mol%)	5	CH ₂ Cl ₂	BSA/KOAc	25	Rac
4	15a (20 mol%)	5	THF	Et ₂ Zn	90	Rac
5 ^c	15a (20 mol%)	5	THF	Et ₂ Zn	96	Rac
6	15a (10 mol%)	5	THF	NaH	95	83
7	15a (10 mol%)	2,5	THF	NaH	95	91
8	15a (4 mol%)	1	THF	NaH	85	74
9 ^d	15a (10 mol%)	2,5	THF	NaH	80	78
10	19a (10 mol%)	2,5	THF	NaH	91	79
11	19b (10 mol%)	2,5	THF	NaH	87	43
12	15d (10 mol%)	2,5	THF	NaH	95	77
13	15e (10 mol%)	2,5	THF	NaH	97	82

^a Rendimento isolado. ^b Determinado utilizando-se cromatografia líquida de alta eficiência, com coluna OD-H, Hexano/IPA (99:1) e fluxo de 0,5 ml/min. ^c Reação conduzida a -78 °C. ^d Reação conduzida a 0 °C.

Como pode ser observado nos resultados listados na Tabela 5, a base utilizada para obtenção do nucleófilo derivado do malonato de metila tem grande influência no desempenho catalítico do ligante β-tio amina **15a**. Inicialmente, fixou-se 20 mol% do ligante **15a** e 5 mol% do ligante de paládio como quantidades a serem utilizadas para realização das reações de alquilação alílica e variou-se a natureza da base. Com a utilização de NaH como base em THF, o produto de alquilação desejado foi obtido em elevado rendimento e 90% de ee. Já a utilização de CsCO₃ como base forneceu o produto de alquilação alílica com 83% de enantiosseletividade. Porém a utilização de Et₂Zn e BSA/KOAc como da reação, em THF e CH₂Cl₂ respectivamente, forneceram apenas produtos de substituição alílica na forma de racematos (Tabela 5, entradas 2 e 4). A redução da temperatura de reação para -78 °C não forneceu melhores resultados. Por outro

lado a utilização de BSA/KOAc se mostra ineficiente para gerar o nucleófilo de carbono, o que pode ser evidenciado pelos baixos rendimentos obtidos. A utilização de carbonato de cézio, leva à obtenção do produto de alquilação alílica com excessos enantioméricos ligeiramente inferiores ao obtido com NaH, com pode ser visto na Tabela 5, entrada 1 e 2.

Tendo-se determinado a melhor maneira de gerar o nucleófilo no meio reacional, passou-se à variação das quantidades de complexo de paládio e ligante quiral. Observou-se que a relação ideal entre complexo de paládio e o ligante quiral é de 1:4, como indicado na Tabela 5, entrada 7. A modificação nesta relação leva à obtenção do produto desejado com excessos enantioméricos inferiores (Tabela 5, entrada 6). A tentativa de redução na quantidade de ligante quiral bem como do complexo de paládio para 4 mol% e 1 mol% respectivamente, também forneceu o produto desejado em baixo excesso enantiomérico (Tabela 5, entrada 8).

Outra modificação realizada nas condições reacionais foi a redução da temperatura para 0 °C, o que resultou, também, em uma redução no excesso enantiomérico de 91 para 78% (compare entradas 7 e 9 da Tabela 5).

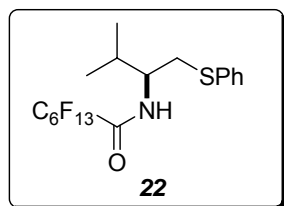
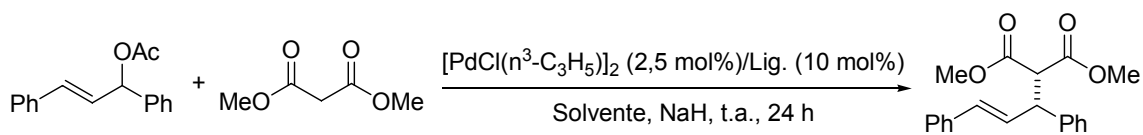
Tendo-se determinado as melhores condições para a realização das reações de substituição alílica catalisadas por paládio, voltamos nossa atenção para a avaliação do efeito das modificações estruturais na performance dos ligantes β -tioamidas. Com o intuito de avaliar o efeito dos grupamentos acila-halogenados ligados ao átomo de nitrogênio das β -tioamidas, promoveu-se a reação de aquilação enantiosseletiva utilizando-se a *N*-tricloraocil- β -tioamida **19a**. Este ligante forneceu o produto desejado com elevado rendimento e excesso enantiomérico de 79%, como mostrado na Tabela 4, entrada 10. Já o composto **19b**, o qual possui em sua estrutura um grupamento benzila, forneceu o produto de alquilação com baixo excesso enantiomérico, como pode ser visto na Tabela 5. Essa diferença na enantiosseletividade observada pode ser atribuída ao menor volume estérico do grupamento benzila quando comparado ao grupo *i*-propila, fazendo com que o complexo formado no estado de transição seja menos rígido o

que facilitaria a interconversão da forma W para M, causando assim uma diminuição no excesso enantiomérico.

Adicionalmente, promoveu-se a avaliação do grupamento ligado ao anel aromático presente na β -tioamidas **15d-e**. Observou-se que tanto a presença de grupos doadores de elétrons quanto grupos retiradores de elétrons possuem um efeito negativo sobre o desempenho desta classe de ligantes, causando uma redução no excesso enantiomérico de 91% (Tabela 5, entrada 7) para 71 e 82%, respectivamente, como indicado na Tabela 5, entradas 12 e 13.

Tendo-se determinado o ligante com desempenho superior dentro desta classe de compostos, bem como o melhor sistema reacional a ser utilizado, partiu-se para a avaliação do análogo de cadeia carbônica longa perfluorada do composto **15a**, que é o composto **22**. O ligante **22** possui em sua estrutura uma cadeia alquílica perfluorada, a qual possibilitaria a utilização deste composto como ligante em reações de alquilação alílica catalisadas por paládio em sistema bifásico bem como a possibilidade de sua recuperação após o término da reação. A recuperação do ligante poderia ocorrer via extração com solvente perfluorado, uma vez que compostos orgânicos contendo grande quantidade de átomos de flúor em sua estrutura possuem grande afinidade com solventes fluorado.

Baseado nos resultados obtidos com o ligante **15a** estabeleceu-se como condições ideais para utilização deste ligante o sistema envolvendo THF com solvente e NaH como base, conforme pode ser visto no Esquema 41.



Solvente: THF; 99% ee, 71% rend.

THF/CF-72; 95% ee, 56% rend.

Ligante Recuperado: 97% ee, 61% rend.

Solvente THF

Esquema 41

Como indicado no esquema acima, o produto de alquilação foi obtido com rendimento satisfatório e com elevados excessos enantioméricos. Tais resultados nos levaram a avaliar a possibilidade de recuperação deste ligante para a re-utilização em reações posteriores.

Para tanto, utilizou-se o solvente CF-72 (perfluormetilciclohexano) como solvente fluorado. Após a realização da reação de substituição alílica, conforme descrito no Esquema 41, a recuperação do ligante foi realizada adicionando-se 2x2 mL do solvente CF-72 ao sistema reacional. Posterior separação do solvente fluorado, o qual é imiscível com THF a baixas temperaturas, e remoção a vácuo do mesmo, levou a obtenção do composto **22** com 70% de rendimento sem a realização de purificação adicional. A re-utilização do ligante **22** foi realizada, utilizando-se o composto recuperado e os demais reagentes em quantidades de forma a manter a estequiometria inicial da reação. Este experimento levou à obtenção do produto de alquilação alílica desejado com o mesmo nível de enantiosseleção do composto **22** não recuperado, porém com rendimentos ligeiramente inferiores, como pode ser visto no Esquema 41. Tal fato poderia ser explicado pela realização da reação de substituição alílica com ligante recuperado em menor escala do que com ligante não recuperado, o que dificultaria a separação quantitativa do composto **11**.

Já a realização da reação em sistema binário THF/CF-72, a temperatura ambiente, forneceu o produto desejado **11** com bom excesso enantiomérico, mas com decréscimo no rendimento para 56%.

A recuperação do ligante **22** e sua reutilização sem perda de atividade catalítica, mostram a importância da obtenção de β -calcogenoaminas contendo diferentes grupos ligados ao átomo de nitrogênio, principalmente grupos protetoras de fácil remoção, permitindo a possibilidade de introdução de grupamentos com diferentes características e adaptáveis a diferentes necessidades.

Portanto, com o intuito de propor uma explicação para a estereosseletividade observada no produto de substituição alílica, na presença

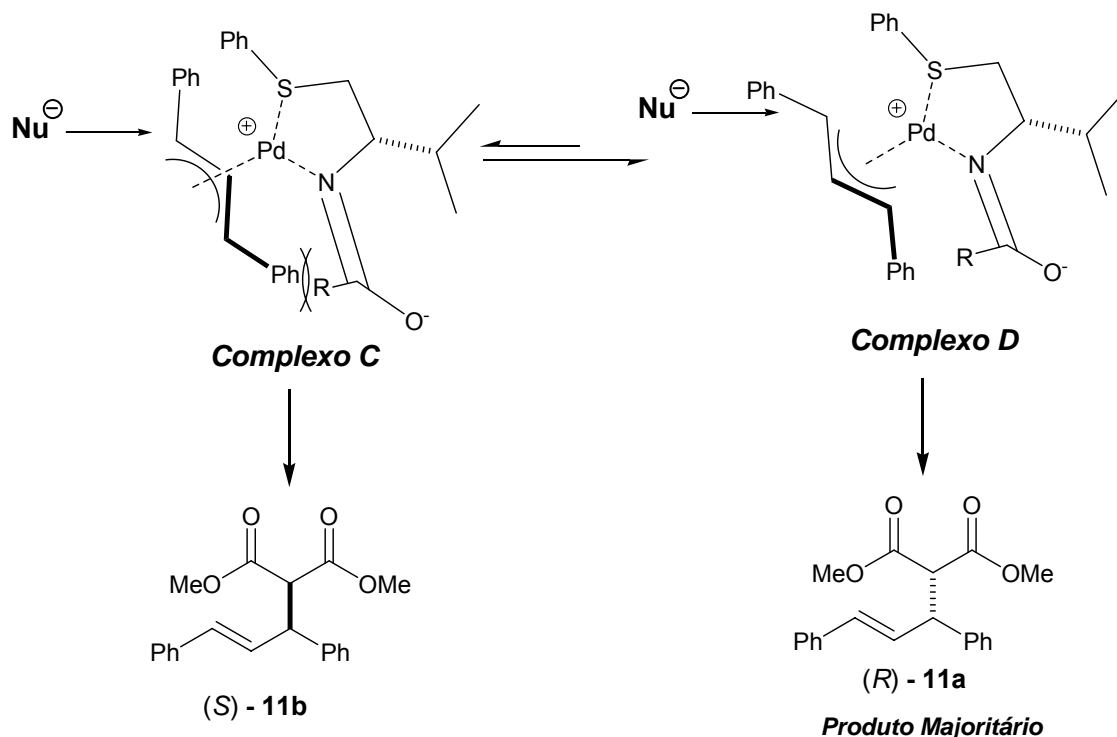
dos ligantes **15** e **22**, sugere-se um possível caminho reacional, como pode ser visto no Esquema 42.

A reação de substituição alílica em nosso sistema catalítico procede na presença de base. Assim, acredita-se que a base presente poderia remover o hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio uma vez que a cadeia fluorada presente nos ligantes **15** e **22** aumenta a acidez do átomo de hidrogênio do grupamento amida. Tal fato levaria a formação de uma ligação C=N e a formação de um anel de 5 membros envolvendo o N e S como átomos doadores com o paládio, bastante favorecido. Isso poderia facilitar a formação de um complexo quiral bidentado. Esse complexo quiral de paládio, após a formação do complexo π -alil paládio, poderia apresentar-se nas duas formas diastereoisoméricas (**C**) e (**D**), mostradas no Esquema 42. 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 .⁶⁴

Para este caso, acredita-se que o átomo de nitrogênio do grupamento “imina” gerado *in situ* atuaria como o melhor aceptor de elétrons π em relação ao átomo de calcogênio presente na molécula, podendo assim, dirigir o ataque da espécie nucleofílica. Dessa forma, o ataque do nucleófilo ocorreria na posição alílica posicionada de maneira *trans* à ligação Pd–N no complexo π -alil paládio.⁶⁵ Uma vez que o produto majoritário na reação de alquilação do acetato alílico com NaH na presença de **22**, é o enantiômero com configuração (*R*), propusemos que a reação transcorre através do intermediário (**D**) mostrado no Esquema 42.

A repulsão estérica entre o grupo fenila terminal do substrato alílico e o grupo tiofenila e a interação desfavorável entre o grupamento ligado a carbonila com a fenila do grupamento alila que ocorrem na conformação em “W” no intermediário (**C**), onde tais grupamentos encontram-se posicionados em um mesmo sentido. Tais interações aparentam ser mais importantes do que a repulsão entre o grupamento ligado à carbonila e o grupo fenila, na estrutura (**D**), disposta em uma orientação “M”. Estas interações estéricas desfavoráveis,

presentes no intermediário (**C**), levariam a uma predominância do intermediário (**D**) no equilíbrio e explicariam a estereosseletividade observada em favor do produto (*R*)-**11a** (Esquema 42).



Esquema 42

Os excessos enantioméricos para o produto de alquilação **11a** foram determinados por comparação com o tempo de retenção do padrão racêmico. Os enantiômeros foram separados por cromatografia líquida de alta eficiência 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 **11a** (99 % de ee) obtido a partir da reação de substituição alílica assimétrica, catalisada por paládio, na presença do ligante **22**. O cromatograma do produto racêmico de alquilação alílica **11a** encontra-se na Figura 25.

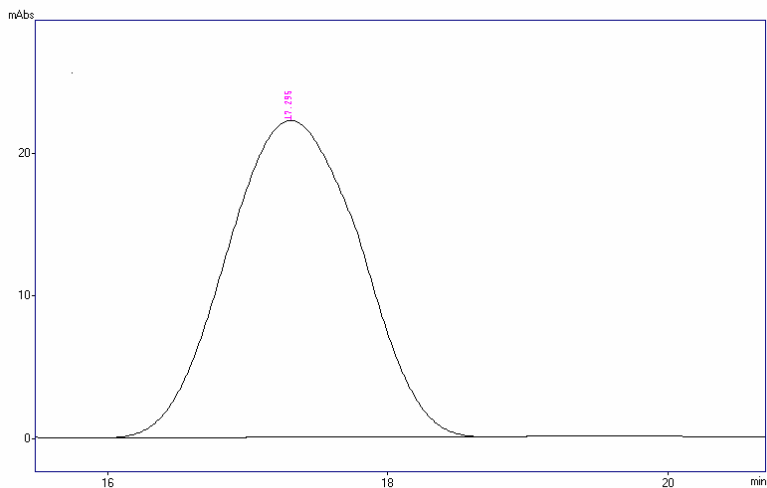


Figura 24. Cromatograma do produto de alquilação alílica **11a** na presença do ligante **22**.

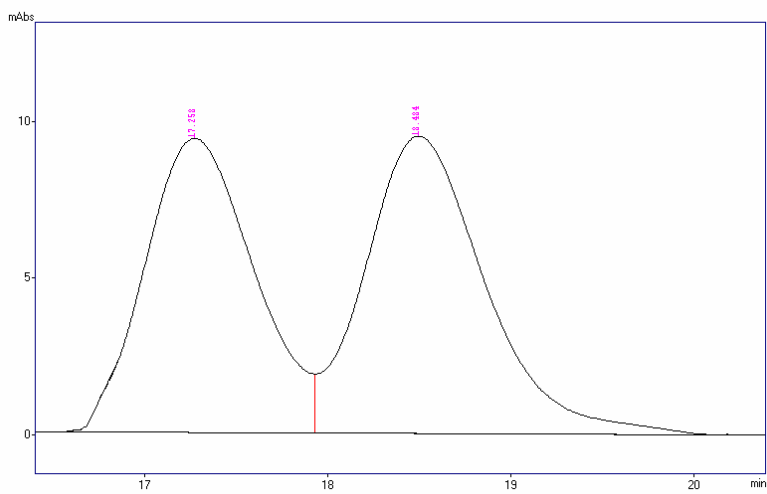
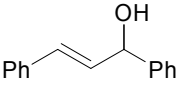
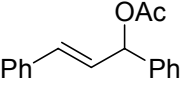
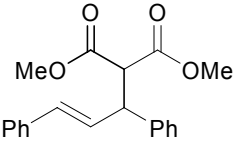


Figura 25. Cromatograma do produto racêmico de alquilação alílica **11a**.

Tabela 6. Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **24**, **9** e **11**.

Composto	RMN ^1H (CDCl_3), 200 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ^{13}C (CDCl_3), 50 MHz δ (ppm) J (Hz)
 <p>24</p>	$\delta = 7,58\text{-}7,15$ (m, 10H); 6,64 (d, $J = 16,00$ Hz, 1H); 6,32 (dd, $J^1 = 16,00$ Hz; $J^2 = 6,40$ Hz, 1H); 5,29 (d, $J = 6,32$ Hz, 1H); 2,61 (s, 1H).	$\delta = 142,72; 136,45; 131,50; 130,34; 128,55; 128,50; 128,46; 127,62; 126,52; 126,27; 74,90.$
 <p>9</p>	$\delta = 7,41\text{-}7,15$ (m, 10 H); 6,62 (d, $J = 16,00$ Hz, 1H); 6,44 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H); 6,32 (dd, $J^1 = 16,00$ Hz; $J^2 = 8,00$ Hz, 1H); 2,07 (s, 3 H).	$\delta = 169,75; 139,13; 136,02; 132,43; 128,45; 128,40; 128,28; 127,89; 127,38; 126,88; 126,53; 75,96; 21,09.$
 <p>11</p>	$\delta = 7,30\text{-}7,16$ (m, 10H); 6,48 (d, $J = 16,00$ Hz, 1H); 6,32 (dd, $J^1 = 16,00$ Hz; $J^2 = 8,00$ Hz, 1H); 4,27 (dd, $J^1 = 12,00$ Hz; $J^2 = 8,00$ Hz, 1H); 3,95 (d, $J = 10,00$ Hz, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,49 (s, 3H).	$\delta = 168,04; 167,62; 140,08; 136,71; 131,71; 129,03; 128,58; 128,35; 127,75; 127,44; 127,03; 126,25; 57,51; 52,42; 52,25; 49,05.$

Considerações Finais e Conclusão

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 selênio. À frente de pesquisa esteve centrada no desenvolvimento de uma nova classe de compostos quirais de selênio que apresentassem potencial para atuarem como ligantes quirais em reações catalíticas assimétricas e, adicionalmente, que apresentassem características estruturais que permitissem sua remoção do meio reacional e posterior reutilização.

Dessa forma, foi sintetizada uma série de β -calcogenoaminas *N*-substituídas quirais via abertura de 2-oxazolidinonas, estratégia sintética flexível, permitindo a fácil modificação da estrutura do composto em posições estratégicas, o que confere a esta estratégia um caráter altamente modular. As β -selenoaminas *N*-substituídas e β -selenoamidas, sintetizadas em bons rendimentos através das duas metodologias propostas, foram empregadas como ligantes quirais em reações de alquilações alílicas assimétricas catalisadas por paládio, fornecendo os produtos de alquilação com elevados rendimentos e excessos enantioméricos. A possibilidade de grande variação dos grupamentos ligados ao átomo de nitrogênio desta classe de moléculas vem permitiu o estudo da relação estrutura/atividade desta classe de compostos, o que permitiu a avaliação da influência do grupamento ligado ao átomo de nitrogênio. Este estudo veio a complementar trabalho previamente publicado, onde β -selenoamidas foram obtidas através de reação de abertura de 2-oxazolininas, porém esta metodologia fornece os produtos desejados sem a possibilidade de variação dos grupamentos ligados ao átomo de nitrogênio.

Tais compostos poderiam, ainda, atuar ainda como blocos de construção na síntese de moléculas naturais ou bioativas que contém selênio, uma vez que através desta metodologia pode-se obter β -selenoaminas contendo grupamento protetor facilmente removível, possibilitando sua incorporação em moléculas complexas.

Adicionalmente, foi sintetizada uma série de *N*-perfluoracil- β -calcogenoamidas contendo diferentes percentagens de átomos de flúor. Esta classe de compostos foi testada em reações de substituição alílica catalisadas por paládio, fornecendo os produtos de substituição com excelentes excessos enantioméricos. Particularmente interessante, foi à síntese da *N*-perfluoracil- β -tioamida de cadeia fluorada longa via reação de abertura de 2-oxazolidinonas. Esta síntese foi planejada baseada na possibilidade de obtenção de β -calcogenoaminas *N*-protegidas que possuem grupos protetores facilmente removíveis. Tais compostos permitiram a introdução de grupamento a fluorado na molécula e posteriormente, a realização da recuperação do ligante fluorado e sua reutilização no meio reacional. A *N*-perfluoracil- β -tioamida forneceu o produto de alquilação alílica com excessos enantioméricos de 99% e o ligante recuperado, por sua vez, levou a obtenção dos produtos de alquilação com níveis de enantiosseleção comparáveis aos obtidos com o ligante não recuperado. Além disso, este estudo visando a recuperação e reutilização dos ligantes β -tioamidas vêm a contribuir de forma interessante com nossos trabalhos prévios, envolvendo esta classe de compostos. Permite ainda a possibilidade do desenho de ligantes β -calcogenoamidas contendo cadeia fluorada ideal para cada tipo de reação envolvida e com possível reutilização.

Dado o sucesso obtido com a *N*-perfluoracil β -tioamida de cadeia fluorada longa nessa reação em particular, é pertinente considerar-se que a mesma possui um grande potencial para estudos futuros na área de catálise assimétrica, onde esses compostos poderiam atuar como ligantes quirais em alquilações alílicas de vários outros substratos alílicos, bem como de outros nucleófilos. É também importante salientar que esse composto, ou seus possíveis derivados de segunda geração apresentam potencial para atuarem 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.

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 e RMN 2D-HMQC foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX que operam na frequência de 400 e 300 MHz (Departamento de Química – UFSM e Central Analítica IQ-USP, respectivamente). 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), 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 (HPLC), modelo: Shimadzu, SCL – 10 Avp, equipado com coluna de fase estacionária quiral Daicel Chiracel OD e OD-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) e LC-MS Bruker Daltonics MicroTOF com analisador time of flight na Central Analítica do IQ-USP.

3.1.4. 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 m³/ h.

3.1.5. 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 10 dm de comprimento. Também se utilizou o polarímetro da marca Jasco DIP-378 (cubeta de 1 dm).

Os experimentos foram realizados no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e na Central Analítica do IQ-USP.

3.1.6. Solventes e Reagentes.

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁶⁹ Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Diclorometano, clorofórmio e acetonitrila foram destilados sob pentóxido de fósforo e armazenados sob peneira molecular. Tolueno foi destilado sob sódio metálico e etanol foi seco com óxido de cálcio.

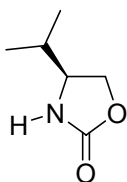
As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV₂₅₄ (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

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.

⁶⁹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.

3.2- PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.

3.2.1. Procedimento de síntese para Oxazolidinona 3.



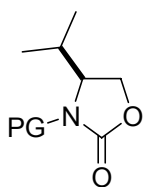
Preparado de acordo com o esquema 1.

Em balão de uma boca, munido de agitação magnética, suspendeu-se o *L*-Valinol (10 mmol) em 50 mL de água e então adicionou-se NaHCO₃ (40 mmol). Reduziu-se a temperatura reacional até 0°C e então se adicionou lentamente cloroformiato de etila. Deixou-se reagindo a temperatura ambiente por 3h. A reação foi extraída com acetato de etila (3 x 15mL) e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa de NaCl saturado. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. A este produto bruto resultante foi adicionada porção catalítica de K₂CO₃ e colocou-se o sistema reacional sob agitação a pressão reduzida em temperatura de 120°C por 3 horas. Depois de transcorrido esse tempo, resfriou-se o sistema a temperatura ambiente e o produto obtido foi utilizado sem necessidade de purificação adicional. Rendimento: 97%. $[\alpha]_D^{20} = +22^\circ$ ($c=3$, CH₂Cl₂).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7,24$ (s, 1H); 4,44 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H); 4,09 (dd, $J^1 = 8,6$ Hz, $J^2 = 6,4$ Hz, 1H); 3,65-3,59 (m, 1H); 1,72 (oct, $J = 6,8$ Hz, 1H); 0,96 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H); 0,90 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 160,6$; 68,4; 58,2; 32,5; 17,8; 17,4.

3.2.2. Procedimento geral para a síntese do N-Acil Oxazolidinona 4.

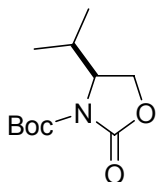


Preparado de acordo com o esquema 1.

Em balão de 2 bocas, sob atmosfera de argônio, diluiu-se a oxazolidinona **3** (3mmol) em 15 mL de THF. Resfriou-se o sistema a -78°C e adicionou-se lentamente *n*-BuLi (1.1 mmol em hexano). Deixou-se o sistema agitando por 15-20 min, e após adicionou-se o cloreto de acila apropriado (1.1 mmol). A reação permaneceu a temperatura de -78°C por mais 15 minutos, posteriormente a mistura reacional foi agitada por 24 horas a temperatura ambiente. Então, lavou-se o extrato com NH₄Cl_(aq.) e após extraiu-se a

fase aquosa com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20).

3.2.3. Procedimento para a síntese do N-Boc Oxazolidinona 4a.



Preparado de acordo com o esquema 1.

Em balão de uma boca, munido de agitação magnética, diluiu-se a oxazolidinona **3** (3mmol) em 15 mL de acetonitrila. Após adicionou-se Di-*ter*-butil dicarbonato (3mmol) e deixou-se o sistema sob agitação por 24 horas a temperatura ambiente. Após removeu-se o solvente a pressão reduzida e o produto foi obtido sem a necessidade de purificação adicional.

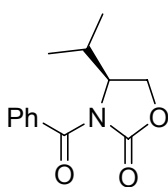
Rendimento: 96%. $[\alpha]_D^{20} = +8,4^\circ$ ($c=3$, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 4,69-4,65 (m, 1H); 4,36 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H); 4,23 (dd, $J^1 = 9,0$ Hz, $J^2 = 5,6$ Hz, 1H); 2,51-2,43 (m, 1H); 1,42 (s, 9H); 0,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,96 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): 152,8; 149,8; 79,2; 62,9; 58,7; 31,6 28,7; 17,3; 13,7.

HRMS m/z calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_4 + \text{Na}^+$ 252,1212; encontrado 252,1206.

3.2.4. Procedimento para a síntese do N-Benzoil Oxazolidinona 4b.

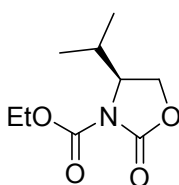


Preparado de acordo com o esquema 1.

Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.2, utilizando cloreto de benzoíla como eletrófilo. Rendimento: 91%. $[\alpha]_D^{20} = +125^\circ$ ($c=3$, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,67$ - $7,65$ (m, 2H); $7,55$ - $7,40$ (m, 3H); $4,69$ - $4,65$ (m, 1H); $4,36$ (t, $J = 8,8$ Hz, 1H); $4,23$ (dd, $J^1 = 9,0$ Hz, $J^2 = 5,6$ Hz, 1H); $2,51$ - $2,43$ (m, 1H); $0,97$ (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); $0,96$ (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 169,7$; $153,7$; $133,4$; $132,2$; $128,9$; $127,8$; $63,4$; $58,5$; $28,2$; $17,7$; $14,9$. HRMS m/z calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3 + \text{Na}^+$ 256,0950; encontrado 256,0944.

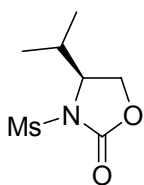
3.2.5. Procedimento para a síntese do N-Etoxicarbonil Oxazolidinona**4c.**

Preparado de acordo com o esquema 1.

Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.2, utilizando cloroformiato de etila como eletrófilo. Rendimento: 80%. $[\alpha]_D^{20} = +53^\circ$ ($c=3$, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 4,71$ - $4,67$ (m, 1H); $4,40$ (t, $J = 8,8$ Hz, 1H); $4,21$ (dd, $J^1 = 9,0$ Hz, $J^2 = 5,6$ Hz, 1H); $4,06$ (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); $1,43$ (oct, $J = 7,2$ Hz, 1H); $1,21$ (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); $0,97$ (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); $0,94$ (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 151,8$; $150,5$; $62,7$; $62,6$; $58,7$; $28,7$; $17,3$; $14,2$; $13,7$. HRMS m/z calcd para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_4 + \text{Na}^+$ 224,0899; encontrado 224,0893.

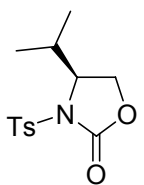
3.2.6. Procedimento para a síntese do N-metanosulfonil Oxazolidinona**4d.**

Preparado de acordo com o esquema 1.

Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.2, utilizando cloreto de mesila como eletrófilo. Rendimento: 83%. $[\alpha]_D^{20} = +42^\circ$ ($c=3$, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 4,51$ - $4,45$ (m, 1H); $4,31$ (t, $J = 8,8$ Hz, 1H); $4,17$ (dd, $J^1 = 9,2$ Hz, $J^2 = 3,2$ Hz, 1H); $2,85$ (s, 3H); $1,37$ (oct, $J = 7,2$ Hz, 1H); $0,93$ (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); $0,79$ (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 152,9$; $63,9$; $60,7$; $40,5$; $29,5$; $16,9$; $13,7$. HRMS m/z calcd para $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S} + \text{Na}^+$ 230,0463; encontrado 230,0457.

3.2.7. Procedimento para a síntese do N-toluenosulfonil Oxazolidinona**4e.**

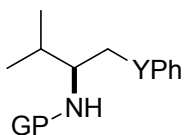
Preparado de acordo com o esquema 1.

Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.2, utilizando cloreto de tosila como eletrófilo. Rendimento: 85%. $[\alpha]_D^{20} = +37^\circ$ ($c=3$, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 4,46-4,42 (m, 1H); 4,27 (t, J = 8,8 Hz, 1H); 4,15 (dd, J^1 = 9,2 Hz, J^2 = 3,2 Hz, 1H); 2,44 (s, 3H); 1,33 (oct, J = 7,2 Hz, 1H); 0,92 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 0,75 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 145,3; 135,0; 129,6; 128,2; 63,4; 61,5; 29,7; 21,5; 17,6; 13,8. HRMS m/z calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S} + \text{Na}^+$ 306,0776; encontrado 306,0770.

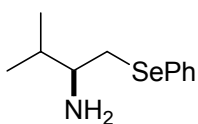
3.2.8. Procedimento geral para síntese de β -calcogenoaminas *N*-substituídas 5



Preparado de acordo com a Tabela 1.

Em balão de 2 bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se difenildicalcogeneto desejado (1,0 mmol), 7 mL de THF e NaBH_4 (2,5 mmol). Após adicionou-se etanol seco até total consumo do difenildicalcogeneto (1,5 mL, aproximadamente). Deixou-se o sistema agitando por 15-20 min, e após adicionou-se a *N*-acil oxazolidinona **3** apropriada (1,0 mmol). A reação foi agitada a temperatura de refluxo por 48 horas. Então, resfria-se a mistura a temperatura ambiente e adiciona-se $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq.})}$ e extrai-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

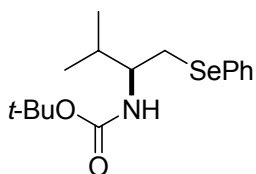
3.2.9. Procedimento para síntese de β -fenilselenoamina 5a.



Preparado de acordo com a Tabela 1.

Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.8, porém utilizou-se a oxazolidinona **3**.

Rendimento 5 %.

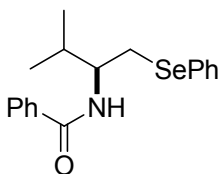
3.2.10. Procedimento para síntese de N-Boc-β-fenilselenoamina 5b.

Preparado de acordo com a Tabela 1.

Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.8, porém utilizou-se a oxazolidinona **4a**. Rendimento: 81%. $[\alpha]_D^{20} = +35^\circ$ ($c=1$, CH_2Cl_2);

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,53-7,51$ (m, 2H); 7,26-7,22 (m, 3H); 4,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,68-3,62 (m, 1H); 3,06 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H); 1,84 (oct, $J = 6,8$ Hz, 1H); 1,42 (s, 9H); 0,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 155,4$; 132,8; 130,2; 128,9; 126,9; 79,3; 55,5; 32,3; 31,6; 28,2; 19,3; 17,9. HRMS m/z calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Se} + \text{Na}^+$ 366,0942; encontrado 366,0947.

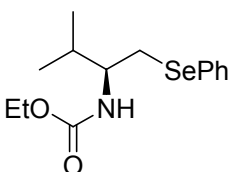
3.2.11. Procedimento para síntese de N-benzoil-β-fenilselenoamida 5c.

Preparado de acordo com a Tabela 2.

Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.8, porém utilizou-se a oxazolidinona **4b**. Rendimento: 65%. $[\alpha]_D^{(20)} + 210^\circ$ ($c = 1,0$, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (CDCl_3 , 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 ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 167,0; 134,5; 132,7; 131,1; 129,9; 129,1; 128,3; 126,9; 126,7; 54,7; 31,7; 31,6; 19,3; 18,5; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NOSe} + \text{Na}^+$ 370,0680; encontrado 370,0677..

3.2.12. Procedimento para síntese de N-etoxicarbonila-β-fenilselenoamina 5d.

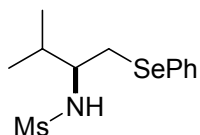
Preparado de acordo com a Tabela 2.

Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.8, porém utilizou-se a oxazolidinona **4c**. Rendimento: 51%. $[\alpha]_D^{(20)} + 27^\circ$ ($c = 3,5$, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,52-7,50 (m, 2H); 7,25-7,21 (m, 3H); 4,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 4,06 (q, J = 7,2 Hz, 1H); 3,75-3,63 (m, 1H); 3,06 (d, J = 4,8 Hz, 2H); 1,87 (oct, J = 6,8 Hz, 1H); 1,19 (t, J = 6,8 Hz, 3H); 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 156,1; 132,6; 130,0; 128,8; 126,7; 60,4; 56,0; 31,8; 31,4; 19,2; 17,6; 14,3. HRMS m/z calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Se} + \text{Na}^+$ 338,0635; encontrado 338,0629..

3.2.13. Procedimento para síntese de N-metanosulfonila- β -fenilselenoamina 5e.



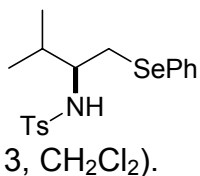
Preparado de acordo com a Tabela 2.

Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.8, porém utilizou-se a oxazolidinona **4d**. Rendimento: 57%. $[\alpha]_{(20)}^{\text{D}} + 26^\circ$ (c = 3, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,52-7,50 (m, 2H); 7,263-7,249 (m, 3H); 5,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 3,43-3,36 (m, 1H); 3,08 (d, J = 6,4 Hz, 2H); 2,92 (s, 3H); 2,00 (oct, J = 6,0 Hz, 1H); 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 132,5; 129,4; 129,1; 127,1; 59,2; 41,5; 31,6; 31,4; 18,7; 17,4. HRMS m/z calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{SSe} + \text{Na}^+$ 344,0199; encontrado 344,0193.

3.2.14. Procedimento para síntese de N-toluenosulfonila- β -fenilselenoamina 5f.



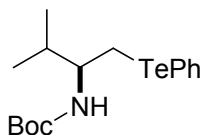
Preparado de acordo com a Tabela 2.

Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.8, porém utilizou-se a oxazolidinona **4e**. Rendimento: 35%. $[\alpha]_{(20)}^{\text{D}} - 17^\circ$ (c = 3, CH_2Cl_2).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,35-7,33 (m, 2H); 7,21-7,15 (m, 5H); 5,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 3,24-3,18 (m, 1H); 3,00 (dd, J^1 = 12,6 Hz, J^2 = 4,8 Hz, 1H); 2,77 (dd, J^1 = 12,6 Hz, J^2 = 7,2 Hz, 1H); 2,35 (s, 3H); 1,99 (oct, J = 6,8 Hz, 1H); 0,78 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,76 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 142,9; 137,6; 132,7; 129,3; 128,9; 127,0; 126,9; 58,4; 31,1; 30,2; 21,3; 18,9; 16,9. HRMS m/z calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{SSe} + \text{Na}^+$ 420,0512; encontrado 420,0506.

3.2.15. Procedimento para síntese de N-Boc- β -fenilteluroamina 5g.



Preparado de acordo com a Tabela 2.

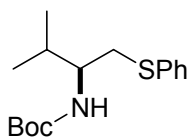
Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.8, porém utilizou-se a oxazolidinona **4a**. Rendimento: 67%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25^{\circ}$

($c=0,8$; CH_2Cl_2);

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,78-7,74 (m, 2H); 7,34-7,23 (m, 1H); 7,22-7,18 (m, 2H); 4,436 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,97-3,91 (m, 1H); 3,15-3,71 (m, 2H); 1,84 (oct, $J = 6,8$ Hz, 1H); 1,42 (s, 9H); 0,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 155,4; 132,8; 130,2; 128,9; 126,9; 55,5; 32,3; 31,6; 28,2; 19,3; 17,9.

3.2.16. Procedimento para síntese de N-Boc- β -feniltioamina 5h.



Preparado de acordo com a Tabela 2.

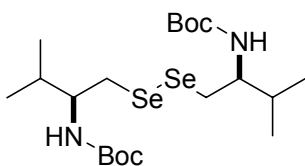
Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.8, porém utilizou-se a oxazolidinona **4a**. Rendimento: 77%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26^{\circ}$

($c=3$; CH_2Cl_2);

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 4,56 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 3,70-3,59 (m, 1H); 3,06 (d, $J = 4$ Hz, 2H); 1,91 (oct, $J = 6,4$ Hz, 1H); 1,42 (s, 9H); 0,92 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 155,6; 136,4; 129,7; 128,9; 126,1; 79,1; 55,2; 37,5; 30,8; 28,3; 19,4; 17,8. HRMS m/z calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S} + \text{Na}^+$ 318,1504; encontrado 318,1498.

3.2.17. Procedimento para síntese de N-Boc-disseleneto 6.



Preparado de acordo com a Esquema 6.

Em balão de 2 bocas, munido de agitador magnético e condensador de refluxo, adicionou-se Se elementar (2 mmol) e 8 mL de THF. Após adicionou-se LiHBEt₃ a temperatura ambiente e agitou-se por 30 minutos. Então, adicionou-se oxazolidinona **4a** e reagiu-se sob temperatura de refluxo por 48 horas. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente, lavada com NH₄Cl (2 x 5 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Posteriormente, a mistura foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido com pressão reduzida. Purificação por coluna cromatográfica fornece o produto desejado com moderado rendimento.

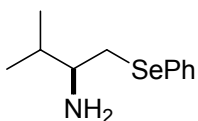
Rendimento: 55%.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 4,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 3,67-3,60 (m, 1H); 3,17-3,12 (m, 2H); 1,97-1,78 (m, 1H); 1,44 (s, 9H); 0,92 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 156,7; 79,1; 56,3; 34,5; 31,2; 28,4; 19,4; 17,7.

HRMS *m/z* calcd para C₂₀H₄₀N₂O₄Se₂ + Na⁺ 555,1216; encontrado 555,1210.

3.2.18. Procedimento para síntese de β-fenilselenoamina 7.

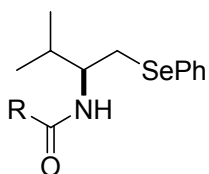


Preparado de acordo com a Esquema 7.

Em balão de 1 boca, munido de agitador magnético adicionou-se a β-selenoamina **5b** (3 mmol) e diclorometano (15 mL). Após adicionou-se ácido trifluoracético (2 mL), a temperatura ambiente e agitou-se por 4 horas a esta temperatura. Então, o solvente é removido sob vácuo e a mistura resultante é solubilizada em 15 mL de CH₂Cl₂. O solvente é novamente removido e este processo é repetido por 4 vezes, fornecendo a amina **7** em rendimentos quantitativos e sem necessidade de purificação adicional.

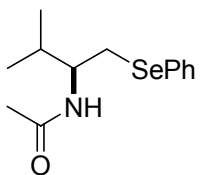
3.2.19. Procedimento geral para síntese de N-acil-β-fenilselenoamidas

8.



Preparado de acordo com a Esquema 7.

Em balão de duas bocas munido de agitação magnética e atmosfera inerte, adicionou-se a amina **7** (1,5 mmol), K_2CO_3 (4,5 mmol) e diclorometano (15 mL). Após, adicionou-se lentamente o cloreto de acila apropriado (1,5 mmol) e agitou-se vigorosamente a mistura reacional por 24 horas, a temperatura ambiente. A reação foi lavada com $NH_4Cl_{(aq)}$ (15 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (2 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

3.2.20. Procedimento para síntese de N-acil-β-fenilselenoamida 8a.

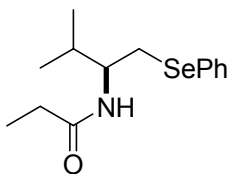
Preparado de acordo com a Esquema 7.

Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.19, porém utilizou-se como eletrófilo cloreto de acetila. Rendimento: 93%. $[\alpha]_D^{20} = +8^\circ$ ($c=3$; CH_2Cl_2);

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 7,52-7,50$ (m, 2H); 7,24-7,22 (m, 3H); 5,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 4,04-3,97 (m, 1H); 3,13-3,09 (m, 2H); 2,21 (s, 3H); 1,88 (oct, $J = 6,8$ Hz, 1H); 0,89 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 173,2$; 132,5; 130,1; 129,0; 126,9; 54,0; 31,6; 31,3; 29,5; 19,2; 18,2.

HRMS m/z calcd para $C_{13}H_{19}NOSe + Na^+$ 308,0530; encontrado 308,0524.

3.2.21. Procedimento para síntese de N-acil-β-fenilselenoamida 8b.

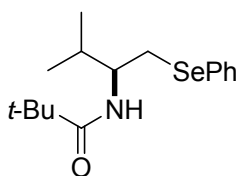
Preparado de acordo com a Esquema 7.

Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.19, porém utilizou-se como eletrófilo cloreto de *n*-propila. Rendimento: 81%. $[\alpha]_D^{20} = +5^\circ$ ($c=3$; CH_2Cl_2);

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,52-7,50 (m, 2H); 7,24-7,22 (m, 3H); 5,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,04-3,97 (m, 1H); 3,13-3,09 (m, 2H); 2,13-2,02 (m, 2H); 1,88 (oct, J = 6,8 Hz, 1H); 1,07 (t, J = 7,6 Hz, 3H); 0,89 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 173,2; 132,5; 130,1; 129,0; 126,9; 54,0; 31,6; 31,3; 29,5; 19,2; 18,2; 9,2. HRMS m/z calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NOSe} + \text{Na}^+$ 322,0686; encontrado 322,0680.

3.2.22. Procedimento para síntese de *N*-acil- β -fenilselenoamida 8c.



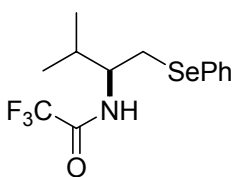
Preparado de acordo com a Esquema 7.

Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.19, porém utilizou-se como eletrófilo cloreto de pivaloila. Rendimento: 89%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21^\circ$ ($c=3$; CH_2Cl_2);

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,51-7,49 (m, 2H); 7,26-7,20 (m, 3H); 5,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,03-3,96 (m, 1H); 3,18 (dd, $J^1 = 12,4$ Hz, $J^2 = 6,0$ Hz, 1H); 3,09 (dd, $J^1 = 12,4$ Hz, $J^2 = 4,8$ Hz, 1H); 1,89 (oct, J = 7,2 Hz, 1H); 1,12 (s, 9H); 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 177,6; 132,4; 130,1; 129,0; 126,8; 53,5; 38,6; 31,8; 31,4; 27,3; 19,3; 18,2. HRMS m/z calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NOSe} + \text{Na}^+$ 350,0999; encontrado 350,0993.

3.2.23. Procedimento para síntese de *N*-acil- β -fenilselenoamida 8d.



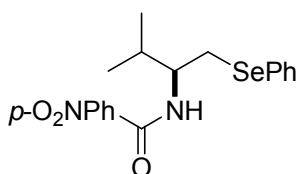
Preparado de acordo com a Esquema 7.

Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.19, porém utilizou-se como eletrófilo anidrido trifluoracético. Rendimento: 87%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4^\circ$ ($c=3$; CH_2Cl_2);

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,53-7,51 (m, 2H); 7,27-7,25 (m, 3H); 6,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 4,01-3,94 (m, 1H); 3,11-3,05 (m, 2H); 1,94 (oct, J = 6,4 Hz, 1H); 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 156,9 (qua, J = 146,8 Hz); 133,2; 132,8; 129,2; 127,6; 115,7 (qua, J = 1146,0 Hz); 55,4; 31,489; 30,7; 19,0; 18,0. HRMS m/z calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NOSe} + \text{Na}^+$ 362,0247; encontrado 362,0241.

3.2.24. Procedimento geral para síntese de *N*-acil- β -fenilselenoamida 8e.



Preparado de acordo com a Esquema 7.

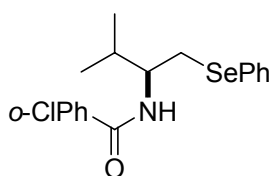
Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.19, porém utilizou-se como eletrófilo cloreto de *p*-nitrobenzoila.

Rendimento: 77%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +69^\circ$ ($c=3$; CH_2Cl_2);

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,52-7,50 (m, 2H); 7,21-7,20 (m, 3H); 6,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 4,25-4,18 (m, 1H); 3,27 (dd, J^1 = 13,0 Hz, J^2 = 4,4 Hz, 1H); 3,22 (dd, J^1 = 13,0 Hz, J^2 = 6,4 Hz, 1H); 2,03 (oct, J = 6,4 Hz, 1H); 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 165,1; 149,2; 140,0; 132,6; 129,2; 127,9; 127,2; 123,5; 55,4; 31,7; 31,3; 19,2; 18,6. HRMS m/z calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{Se} + \text{Na}^+$ 415,0537; encontrado 415,0531.

3.2.25. Procedimento geral para síntese de *N*-acil- β -fenilselenoamida 8f.



Preparado de acordo com a Esquema 7.

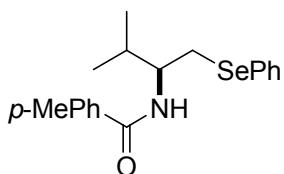
Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.19, porém utilizou-se como eletrófilo cloreto de *o*-clorobenzoila.

Rendimento: 83%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +58^\circ$ ($c=3$; CH_2Cl_2).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,54-7,49 (m, 3H); 7,37-7,20 (m, 6H); 6,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 4,26-4,20 (m, 1H); 3,24-3,15 (m, 2H); 2,01 (oct, J = 6,8 Hz, 1H); 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 166,1; 135,1; 132,9; 131,8; 131,0; 130,0; 130,0; 129,1; 127,0; 126,9; 55,0; 31,7; 31,4; 19,4; 18,2. HRMS m/z calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClNOSe} + \text{Na}^+$ 404,0296; encontrado 404,0296.

3.2.26. Procedimento geral para síntese de *N*-acil- β -fenilselenoamida 8g.



Preparado de acordo com a Esquema 7.

Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.19, porém utilizou-se como eletrófilo cloreto de *p*-metilbenzoila.

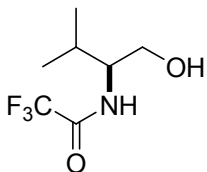
Rendimento: 91%. $[\alpha]_D^{20} = +73^\circ$ ($c=3$; CH_2Cl_2).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,52-7,50$ (m, 4H); 7,24-7,14 (m, 5H); 6,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 4,25-4,18 (m, 1H); 3,26-3,17 (m, 2H); 2,36 (s, 3H); 2,00 (oct, $J = 6,8$ Hz, 1H); 0,95 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,94 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 167,0$; 141,6; 132,7; 131,6; 130,0; 129,0; 126,9; 126,7; 54,6; 31,8; 31,6; 21,3; 19,3; 18,5. HRMS m/z calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NOSe} + \text{Na}^+$ 384,0843; encontrado 384,0837.

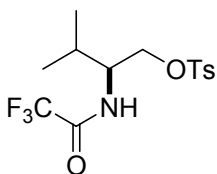
3.2.27. Procedimento geral para as alquilações alílicas do acetato de 1,3-difenil-2-propenila com malonato de dimetila catalisadas por *N*-acil- β -fenilselenoamidas 8.

Uma solução de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (0,025 mmol, 2,5 mol%) e o catalisador (10 mol%) em CH_2Cl_2 (1,5 mL) foi agitada por 30 min sob atmosfera de argônio. Adicionou-se, então, uma solução do acetato de 1,3-difenil-2-propenila (1,0 mmol) em CH_2Cl_2 (0,8 mL), seguido do malonato de dimetila (3,0 mmol), *N,O*-bis(trimetilsilil) acetamida (BSA) (3,0 mmol) e KOAc (catalítico). A mistura reacional foi agitada por 48 horas a temperatura ambiente. Após este tempo, adicionou-se solução saturada de NH_4Cl , extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) e secou-se com MgSO_4 anidro. 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 (98/2).

3.2.28. Procedimento para síntese de *N*-trifluoracil *L*-valinol 13.

Preparado de acordo com o Esquema 11.

Em balão de duas bocas munido de agitação magnética e atmosfera inerte, adicionou-se a *L*-valinol (10 mmol), K_2CO_3 (30 mmol) e diclorometano (40 mL). Após, adicionou-se lentamente o cloreto de acila apropriado (10 mmol) e agitou-se vigorosamente a mistura reacional por 24 horas, a temperatura ambiente. A reação foi lavada com $NaCl_{(sat)}$ (2 x 15 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (2 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto foi obtido sem necessidade de purificações posteriores.

3.2.29. Procedimento para síntese de tosilato 14.

Preparado de acordo com o Esquema 11.

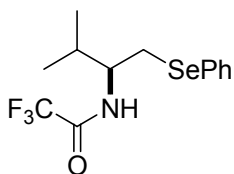
Em balão de duas bocas, munido de agitação magnético e sob atmosfera inerte, adicionou-se o composto **13** (10 mmol), diclorometano (50 mL), Et_3N (12 mmol) e DMAP (0,5 mmol, 5 mol%), respectivamente. Agita-se a mistura por 10 minutos à temperatura ambiente e adicionou-se cloreto de tosilato (11 mmol). Agitou-se a reação por 24 horas a esta temperatura. A reação foi lavada com $NH_4Cl_{(sat)}$ (10 mL), $NaOH$ 1M (10 mL) e $NaCl_{(sat)}$ (10 mL) e extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e o solvente removido sob vácuo. Purificou-se o produto bruto em coluna cromatográfica utilizando sílica gel e como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano (20:80).

Rendimento: 73%. $[\alpha]_D^{20} = -9^\circ$ ($c=3$; CH_2Cl_2).

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 7,77$ (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,36 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 4,20 (dd, $J^1 = 4$ Hz, $J^2 = 8$ Hz, 1H); 4,08-4,04 (m, 1H); 3,90-3,85 (m, 1H); 2,44 (s, 3H); 1,96 (oct, $J = 6,8$ Hz, 1H); 0,93-0,91 (m, 6H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 156,2 (qua, $J = 71$ Hz); 145,1; 130,8; 128,7; 127,9; 115,9 (qua, $J = 1113,0$ Hz); 68,7; 51,4; 36,4; 19,8; 17,7.

HRMS m/z calcd para $C_{14}H_{18}F_3NO_4S + Na^+$ 376,0806; encontrado 376,0801.

3.2.30. Procedimento para síntese de N-trifluoracil-β-selenoamida 8d.

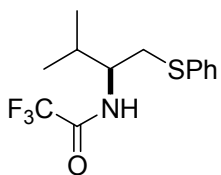
Preparado de acordo com a Tabela 4.

Em balão de duas bocas munido de agitação magnética e sob atmosfera inerte, adicionou-se PhSeSePh (1 mmol) e THF (10 mL). Após adicionou-se NaBH₄ (2,5 mmol) e etanol absoluto (aproximadamente 2 mL) até total consumo do PhSeSePh. Agitou-se por 10 minutos e adicionou-se o tosilato **14** (1,5 mmol). A reação foi agitada na temperatura de refluxo por 48 horas. A reação foi lavada com NH₄Cl_(sat) (10 ml) e extraída com diclorometano (2 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. Purificou-se o produto bruto em coluna cromatográfica utilizando sílica gel e como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano (20:80).

Rendimento: 93%. $[\alpha]_D^{20} = +4^\circ$ (c=3; CH₂Cl₂);

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,53-7,51 (m, 2H); 7,27-7,25 (m, 3H); 6,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 4,01-3,94 (m, 1H); 3,11-3,05 (m, 2H); 1,94 (oct, J = 6,4 Hz, 1H); 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 156,9 (qua, J = 146,8 Hz); 133,2; 132,8; 129,2; 127,6; 115,7 (qua, J = 1146,0 Hz); 55,4; 31,4; 30,7; 19,0; 18,0. HRMS m/z calcd para C₁₃H₁₆F₃NOSe + Na⁺ 362,0247; encontrado 362,0241.

3.2.31. Procedimento para síntese de N-trifluoracil-β-tioamida 15a.

Preparado de acordo com a Tabela 4.

Em balão de duas bocas munido de agitação magnética e sob atmosfera inerte, adicionou-se PhSH (2 mmol) e THF (10 mL). Após adicionou-se t-BuOK (2 mmol) e agitou-se por 30 minutos a temperatura ambiente. Adicionou-se, então, o tosilato **14** (1,5 mmol). A reação foi agitada na temperatura de refluxo por 48 horas. A reação foi lavada com NH₄Cl_(sat) (10 mL) e extraída com diclorometano (2 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. Purificou-se o produto

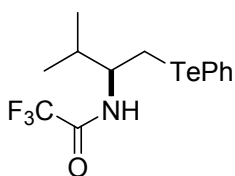
bruto em coluna cromatográfica utilizando sílica gel e como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano (20:80).

Rendimento: 91%. $[\alpha]_D^{20} = -0,8^\circ$ ($c=3$; CH_2Cl_2);

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,46-7,43$ (m, 2H); 7,31-7,21 (m, 3H); 6,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 3,91-3,85 (m, 1H); 2,98 (dd, $J^1 = 13,2$ Hz, $J^2 = 6,4$ Hz, 1H); 2,79 (dd, $J^1 = 13,2$ Hz, $J^2 = 5,6$ Hz, 1H); 1,89 (oct, $J = 6,8$ Hz, 1H); 0,75 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 166,8; 135,8; 131,9; 131,2; 129,4; 58,0; 53,9; 36,3; 30,0; 19,1; 17,3$. HRMS m/z calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NOS} + \text{Na}^+$ 314,0802; encontrado 314,0796.

3.2.32. Procedimento para síntese de N-trifluoracil- β -teluroamida 15b.



Preparado de acordo com a Tabela 4.

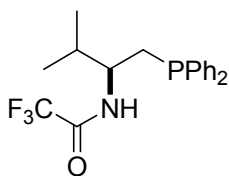
Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.30, porém utilizou-se como fonte de nucleófilo PhTeTePh .

Rendimento: 78%. $[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$ ($c=3$; CH_2Cl_2);

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,76-7,74$ (m, 2H); 7,33-7,29 (m, 1H); 7,23-7,19 (m, 2H); 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 3,97-3,90 (m, 1H); 3,14-3,05 (m, 2H); 1,88 (oct, $J = 6,8$ Hz, 1H); 0,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 156,7$ (qua, $J = 148,0$ Hz); 138,8; 129,4; 128,2; 115,7 (qua, $J = 1148,0$ Hz); 110,5; 55,9; 32,9; 19,1; 17,9; 12,6.

3.2.33. Procedimento para síntese de N-trifluoracil- β -fosfinoamida 15c.



Preparado de acordo com a Tabela 4.

Em balão de duas bocas munido de agitação magnética e sob atmosfera inerte, adicionou-se Ph_2PH (2 mmol) e THF (10 mL).

Resfriou-se o sistema a -78°C e após adicionou-se $n\text{-BuLi}$ (2 mmol) e agitou-se por 30 minutos a esta temperatura. Adicionou-se, então, o tosilato **14** (1,5 mmol). A reação foi agitada na temperatura de refluxo por 48 horas. A reação foi lavada com $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ (10 mL) e extraída diclorometano (2 x 10

mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente removido sob vácuo. Purificou-se o produto bruto em coluna cromatográfica utilizando sílica gel e como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano (10:80).

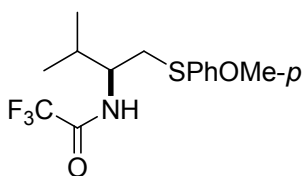
Rendimento: 65%. $[\alpha]_D^{20} = +25^\circ$ ($c=1$; CH_2Cl_2)

RMN ^1H (300 MHz) $\delta = 7,75$ - $7,66$ (m, 10 H); $6,07$ (d, $J = 12$ Hz, 1H); $4,01$ - $3,88$ (m, 1H); $2,37$ (dd, $J^1 = 9$ Hz, $J^2 = 6$ Hz, 1H); $2,29$ (dd, $J^1 = 15$ Hz, $J^2 = 6$ Hz, 1H); $2,08$ - $1,97$ (m, 1H); $0,91$ - $0,85$ (m, 6H).

RMN ^{13}C (75 MHz) = $156,6$ (qua, $J = 36,7$); $137,4$ (t, $J = 11,2$ Hz); $132,9$ (d, $J = 19,5$ Hz); $132,6$ (d, $J = 18,7$ Hz); $129,1$ (d, $J = 11,2$ Hz); $128,7$ (d, $J = 7,5$ Hz); $115,7$ (qua, $J = 287,2$ Hz); $53,5$ (d, $J = 14,2$ Hz); $32,3$ (d, $J = 8,3$ Hz); $31,2$ (d, $J = 45,0$ Hz); $18,8$; $17,5$.

HRMS m/z calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NOP} + \text{Na}^+$ 390,1211; encontrado 390,1204.

3.2.34. Procedimento para síntese de N-trifluoracil- β -tioamida 15d.



Preparado de acordo com a Tabela 4.

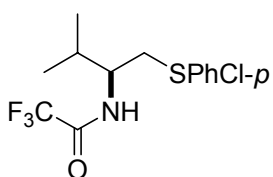
Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.31, porém utilizou-se como fonte de nucleófilo *p*-MeOPhSH.

Rendimento: 87%. $[\alpha]_D^{20} = +19^\circ$ ($c=3$; CH_2Cl_2);

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,36$ (d, $J = 8$ Hz, 2H); $6,96$ (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); $6,82$ (d, $J = 8$ Hz, 2H); $3,94$ - $3,85$ (m, 1H); $3,73$ (s, 3H); $3,04$ - $2,89$ (m, 2H), $1,96$ - $1,87$ (m, 1H); $0,91$ - $0,85$ (m, 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 159,2$; $157,0$ (qua, $J = 144,0$ Hz); $133,8$; $124,9$; $115,7$ (qua, $J = 1146,8$ Hz); $114,5$; $55,1$; $54,9$; $38,1$; $30,8$; $18,7$; $17,6$. HRMS m/z calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S} + \text{Na}^+$ 344,0908; encontrado 344,0902.

3.2.35. Procedimento para síntese de N-trifluoracil- β -tioamida 15e.



Preparado de acordo com a Tabela 4.

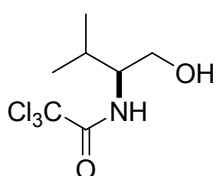
Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.31, porém utilizou-se como fonte de nucleófilo *p*-ClPhSH.

Rendimento: 85%. $[\alpha]_D^{20} = +10^\circ$ ($c=3$; CH_2Cl_2);

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,29-7,22 (m, 4H); 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 3,95-3,88 (m, 1H); 3,12 (dd, J^1 = 13,8 Hz, J^2 = 4,4 Hz, 1H); 3,00 (dd, J^1 = 13,8 Hz, J^2 = 8,8 Hz, 1H); 1,93 (oct, J = 6,4 Hz, 1H); 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 157,2 (qua, J = 146,4 Hz); 133,6; 132,7; 131,5; 129,0; 115,7 (qua, J = 1142,0 Hz); 54,9; 36,5; 30,9; 18,9; 17,6. HRMS m/z calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{NOS} + \text{Na}^+$ 348,0413; encontrado 348,0408.

3.2.36. Procedimento para síntese de N-tricloroacil L-valinol 17a.

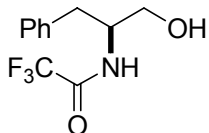


Preparado de acordo com o Esquema 12.

Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.28, porém utilizou-se como eletrófilo anidrido tricloroacético.

Rendimento: 90%

3.2.37. Procedimento para síntese de N-trifluoracil L-fenilalaninol 17b.

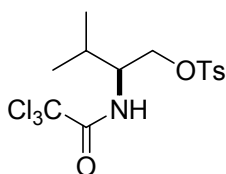


Preparado de acordo com o Esquema 12.

Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.28, porém utilizou-se L-fenilalaninol como material de partida.

Rendimento: 95%

3.2.38. Procedimento para síntese de tosilato 18a.



Preparado de acordo com o Esquema 12.

Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.29, porém utilizou-se o composto **17a** como material de partida.

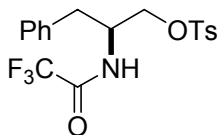
Rendimento: 73%. $[\alpha]_D^{20} = -5^\circ$ ($c=3$; CH_2Cl_2);

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,81 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,33 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 1); 4,27 (dd, J^1 = 4 Hz, J^2 = 8 Hz, 1H); 4,11-4,04 (m, 1H); 3,87-3,83 (m, 1H); 2,40 (s, 3H); 1,85 (oct, J = 6,8 Hz, 1H); 0,91 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 7,7 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): 156,5; 145,7; 130,1; 128,7; 127,3; 87,1; 68,7; 51,3; 36,1; 19,8; 17,3.

HRMS m/z calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}_4\text{S} + \text{Na}^+$ 423,9920; encontrado 423,9915.

3.2.39. Procedimento para síntese de tosilato 18b.



Preparado de acordo com o Esquema 12.

Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.29, porém utilizou-se o composto **17b** como material de partida.

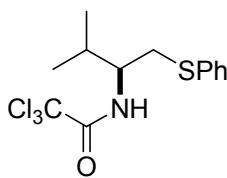
Rendimento: 77%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15^{\circ}$ ($c=3$; CH_2Cl_2);

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,77$ (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,36 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,32-7,21 (m, 3H); 7,11-7,09 (m, 2H); 6,68 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 4,36-4,28 (m, 1H); 4,07 (dd, $J^1 = 10,6$ Hz, $J^2 = 3,2$ Hz, 1H); 3,99 (dd, $J^1 = 10,6$ Hz, $J^2 = 3,6$ Hz, 1H); 2,96 (dd, $J^1 = 13,6$ Hz, $J^2 = 6,8$ Hz, 1H); 2,89 (dd, $J^1 = 13,6$ Hz, $J^2 = 8,4$ Hz, 1H); 2,46 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 156,9$; 145,6; 135,3; 131,8; 130,1; 129,0; 128,8; 127,9; 127,2; 116,8; 68,5; 50,4; 36,2; 21,6.

HRMS m/z calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S} + \text{Na}^+$ 424,0806; encontrado 424,0800.

3.2.40. Procedimento para síntese de N-tricloroacil- β -tioamida 19a.



Preparado de acordo com o Esquema 12.

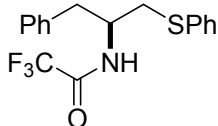
Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.31, porém utilizou-se como eletrófilo o tosilato **18a**.

Rendimento: 81%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +32^{\circ}$ ($c=3$; CH_2Cl_2);

RMN ^1H (300 MHz) $\delta = 7,51$ -7,47 (m, 2H); 7,37-7,18 (m, 3H); 6,77 (d, $J = 12$ Hz, 1H); 3,96-3,87 (m, 1H), 3,02 (dd, $J^1 = 15$ Hz, $J^2 = 6$ Hz, 1H); 1,99-1,88 (m, 1H); 0,81-0,78 (m, 6H).

RMN ^{13}C (75 MHz) $\delta = 167,0$; 136,0; 132,2; 128,30; 126,3; 58,2; 54,16; 36,5; 30,1; 19,3; 17,5.

HRMS m/z calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{NOS} + \text{Na}^+$ 361,9916; encontrado 361,9909.

3.2.41. Procedimento para síntese de N-trifluoracil-β-tioamida 19b.

Preparado de acordo com o Esquema 12.

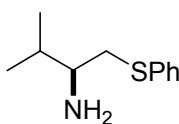
Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.31, porém utilizou-se como eletrófilo o tosilato **18b**.

Rendimento: 83%. $[\alpha]_D^{20} = +39^\circ$ ($c=3$; CH_2Cl_2);

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,38\text{-}7,35$ (m, 2H); 7,32-7,20 (m, 6H); 7,15-7,13 (m, 2H); 6,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 4,39-4,30 (m, 1H); 3,11 (dd, $J^1 = 13,8$ Hz, $J^2 = 5,6$ Hz, 1H); 3,05 (dd, $J^1 = 13,8$ Hz, $J^2 = 6,0$ Hz, 1H); 2,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 156,6$ (qua, $J = 150$ Hz); 135,9; 134,6; 130,2; 129,2; 129,2; 128,8; 127,1; 127,0; 115,5 (qua, $J = 1146,4$ Hz); 51,0; 38,4; 36,8.

HRMS m/z calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NOS} + \text{Na}^+$ 362,0802; encontrado 362,0796.

3.2.42. Procedimento para síntese de β-feniltioamida 20.

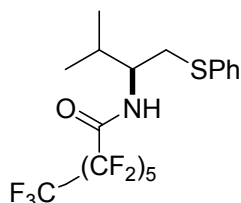
Preparado de acordo com o Esquema 13.

Preparado de maneira similar ao procedimento 3.2.18, porém utilizou-se como matéria prima o composto **5h**.

Rendimento: 100%

3.2.43. Procedimento para síntese da N-perfluoracil-β-tioamida 22.

Preparado de acordo com o esquema 13.



Em balão de duas bocas munido de agitação magnética e sob atmosfera inerte, adicionou-se o ácido perfluorado **21** (1 mmol) e diclorometano (7 mL). Após adicionou-se *N*-metil morfolina (1,2 mmol) e resfriou-se o sistema á 0 °C.

Adicionou-se lentamente o cloroformiato de etila e reagiu-se por 12 horas a temperatura ambiente. Após adicionou-se o β-tioamina **20** (1mmol) e reagiu-se por adicionais 24 horas a mesma temperatura. A reação foi lavada com $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ (10 mL) e extraída com diclorometano (2 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente removido sob vácuo. Purificou-se o produto bruto em

coluna cromatográfica utilizando sílica gel e como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano.

Rendimento: 80% $[\alpha]_D^{20} = +39^\circ$ ($c=3$; CH_2Cl_2);

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,40-7,38$ (m, 2H); 7,33-7,21 (m, 3H); 6,389 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 4,10-3,98 (m, 1H); 3,17-3,08 (m, 2H); 2,03 (oct, $J = 6,0$ Hz, 1H); 0,94 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H); 0,89 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 157,3$ (t, $J = 25,5$ Hz); 135,0; 130,9; 129,2; 127,1; 119,0 (t, $J = 32,2$ Hz); 115,2 (t, $J = 33,5$ Hz); 108,7 (t, $J = 31,6$ Hz); 55,3; 36,92; 30,6; 19,1; 17,9. HRMS m/z calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_{13}\text{NOS} + \text{Na}^+$ 564,0643; encontrado 564,0635.

3.2.44. Procedimento geral para a alquilação alílica assimétrica do acetato de 1,3-difenil-2-propenila com dimetil malonato de sódio.

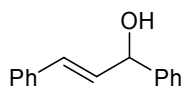
Uma solução de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (0,025 mmol, 2,5 mol%) e o ligante quiral (10 mol%) em THF (1 mL) foi agitada por 30 min sob atmosfera de argônio. Em seguida, adicionou-se o acetato de 1,3-difenil-2-propenila (1,0 mmol). A mistura foi agitada por 10 minutos seguida da adição de uma solução de dimetil malonato de sódio, preparada anteriormente a partir do dimetil malonato (2,0 mmol) e hidreto de sódio (1,5 mmol) em THF (3 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas. Adicionou-se, então, solução saturada de NH_4Cl , extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) e secou-se com MgSO_4 anidro. Evaporou-se o solvente e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

3.2.45. Procedimento para alquilação alílica assimétrica do acetato de 1,3-difenil-2-propenila com dimetil malonato de sódio e recuperação do ligante.

A reação foi realizada nas mesmas condições do procedimento geral descrito acima (3.2.44). A única diferença foi o modo de extração reacional. No final do tempo de reação, o solvente foi retirado sob vácuo e o resíduo foi extraído com FC-72 (3 x 2mL). A fase fluorada (imiscível na fase orgânica) foi lavada com CH_2Cl_2 (3 x 2mL), e o solvente fluorado foi removido sob pressão reduzida e

forneceu o ligante complexado com Pd, que foi utilizado em reações subseqüentes sem a necessidade de purificação adicional. O produto de alquilação foi obtido na fase orgânica e purificado através de cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

3.2.46. *Preparação do (E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ol (24).*



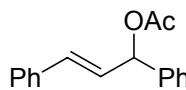
Preparado de acordo com o Esquema 18.

Em um balão de 3 bocas, munido de agitação magnética sob atmosfera de Argônio, condensador de refluxo, funil de adição, adicionou-se lentamente uma solução de bromobenzeno (22 mmol) em 10 mL de THF a uma suspensão de magnésio (22 mmol) em THF (30 mL). Deixou-se reagir a mistura reacional até consumir o magnésio e, então, adicionou-se lentamente o cinamaldeído **23**, (20 mmol) em 20 mL de THF. Deixou-se reagir a temperatura ambiente por 2 h. Foi então adicionada solução saturada de cloreto de amônio (20 mL), seguida de extração com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). O solvente foi removido sob vácuo, obtendo-se um sólido amarelo que foi recristalizado com AcOEt/Hexano.

Rendimento: 78%; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7,58-7,15 (m, 10H); 6,64 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,32 (dd, *J*¹ = 16 Hz *J*² = 6,4 Hz, 1H); 5,29 (d, *J* = 6,32 Hz, 1H); 2,61 (s, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ = 142,7; 136,4; 131,5; 130,3; 128,5; 128,5 128,4; 127,6; 126,5; 126,2; 74,9.

3.2.47. *Preparação do acetato de (E)-1,3-difenilpropenila 9.*



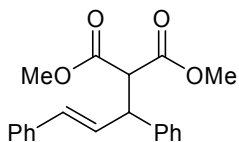
Preparado de acordo com o Esquema 18.

Em um balão de 2 bocas, adicionou-se lentamente, a 0 °C, uma solução do anidrido acético (16 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) à uma solução do álcool alílico **24** (10 mmol), trietilamina (2,8 mL, 20 mmol) e DMAP (3,3 mol%) em CH₂Cl₂ (20 mL). Retirou-se o banho-de-gelo e deixou-se reagir por 3 horas a temperatura ambiente. Após este tempo reacional, adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (20 mL). Em seguida, separaram-se as fases e a fase

aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Lavou-se o extrato orgânico com solução aquosa saturada de cloreto de amônio (20 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (20 mL) e com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (20 mL). Secou-se o extrato orgânico sobre sulfato de magnésio e evaporou-se o solvente. Purificou-se o óleo amarelo resultante por destilação horizontal.

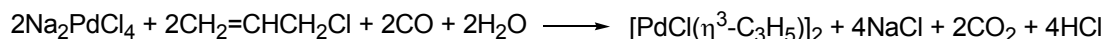
Rendimento: 82%; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,41 – 7,15 (m, 10 H); 6,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 6,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,32 (dd, J' = 16,0 Hz; J'' = 8,0 Hz, 1H); 2,07 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 169,7; 139,1; 136,0; 132,4; 128,4; 128,4; 128,2; 127,8; 127,3; 126,8; 126,5; 75,9; 21,0.

3.2.48. Preparação do +/- (E)-2-(1,3-difenilalil)malonato de dimetila 11.



Uma solução de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (0,025 mmol, 2,5 mol%) e trifenilfosfina (10 mol%) em THF (1 mL) foi agitada por 30 min sob atmosfera de argônio. Em seguida, adicionou-se o acetato de 1,3-difenil-2-propenila (1,0 mmol). A mistura foi agitada por 10 minutos seguida da adição de uma solução de dimetil malonato de sódio, preparada anteriormente a partir do dimetil malonato (2,0 mmol) e hidreto de sódio (1,5 mmol) em THF (3 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas. Adicionou-se, então, solução saturada de NH_4Cl , extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) e secou-se com MgSO_4 anidro. Evaporou-se o solvente e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

3.2.49. Preparação do di(μ -cloro) bis(η^3 -alil)dipaládio(II), $[\text{PdCl}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)]_2$.



À um balão de duas bocas, munido de um sistema para controle de fluxo de gás, adicionou-se 1 g (5,63 mmol) de cloreto de paládio(II) e 0,67 g (11,26 mmol) de NaCl em 35 mL de MeOH, em seguida adicionou-se 1,92 g (25,1 mmol = 2,04 mL) de cloreto de alila. Passou-se lentamente uma corrente de CO (2-2,5 L/h) com

agitação durante 1 hora. Diluiu-se a suspensão amarela clara com água e extraiu-se com clorofórmio (2 x 25 mL). Lavou-se a solução de clorofórmio com água (2 x 30 mL) e secou-se com MgSO₄. Em seguida, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida levando ao produto desejado na forma de cristais amarelos, que estavam puros o bastante para serem subsequentelemente utilizados. Ponto de fusão: 185 - 187 °C. Rendimento: quantitativo.⁷⁰

⁷⁰ (a) Jenkins, J. M.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc.* **1966**, 770. (b) Mann, F. G.; Purdie, D. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1549.

Referências Bibliográficas

- ¹(a) Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **2003**, *81*, 45. (b) Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **2004**, *82*, 47.
- ² Noyori, R.; Kitamura, M. *Modern Synthetic Methods* Springer, Berlin, p. 115.
- ³ *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale, Challenges, Approaches and Solutions* Blaser, H. -U.; Schmidt, E., Eds.; Wiley/VCH, Weinheim, 2004.
- ⁴ Trost, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5348.
- ⁵ Exemplos recentes foram compilados em uma edição especial voltada para Catálise Enantiosseletiva: Bolm, C.; Gladysz, J., Eds. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2761.
- ⁶ **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.; Rubim, R. M.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; de Bolster, M. W. G.; Zeni, G.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3291. (e) Braga, A. L.; Milani, P.; Paixão, M. W.; Zeni, G.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Chem. Commun.* **2004**, 2488. (f) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Paixão, M. W.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2005**, *229*, 47. (g) Braga, A. L.; Alves, E. F.; Silveira, C. C.; Zeni, G.; Appelt, H. R.; Wessjohann, L. A. *Synthesis* **2005**, 588.
- ⁷ Braga, A. L.; Silva, S. J. N.; Lüdtkke, D. S.; Drekenner, R. L.; Silveira, C. C.; Rocha, J. B. T.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7329.
- ⁸ **Substituição alílica catalisada por paládio:** (a) Schneider, P. H.; Schrekker, H. S.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715. (b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Milani, P.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Synlett* **2004**, 1297. (c) Braga, A. L.; Sehnem, J. A.; Lüdtkke, D. S.; Zeni, G.; Silveira, C. C.; Marchi, M. I. *Synlett* **2005**, 1331. (d) Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Alberto, E. E. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 11.
- ⁹ (a) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9021. (b) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Galetto, F. Z. *Tetrahedron* **2007** *in press*.
- ¹⁰ (a) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921. (b) Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813.

- ¹¹ (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.
- ¹² Solms, J.; Vuataz, L.; Egli, R. H. *Experientia* **1965**, *21*, 692.
- ¹³ Mellin, G. W.; Katzenstein, M. *New Engl. J. Med.* **1962**, *267*, 1184.
- ¹⁴ von Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Finkentscher, K.; Köhler, F. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1979**, *29*, 1640.
- ¹⁵ Nemirowsky, J. J. *J. Prakt. Chem.* **1885**, *31*, 179.
- ¹⁶ (a) Najar, H.; Chambrier, P.; Guidicelli, R.; Menin, J.; Duchemin, J. *Bull. Soc. Chin. Fr.* **1959**, 1841-1844. (b) Gabriel, S.; Eschenbach, G. *Chem. Ber.* **1987**, *30*, 2494.
- ¹⁷ Poindexter, G. S.; Owens, D. A.; Dolan, P. L.; Woo, E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6257.
- ¹⁸ Ishibashi, H.; Uegaki, M.; Sakai, M. *Synlett* **1997**, 915.
- ¹⁹ Ishibashi, H.; Uegaki, M.; Sakai, M.; Takeda, Y. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2115.
- ²⁰ (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.
- ²¹ Tsuji, J. *Organic Synthesis with Palladium Compounds*; Springer-Verlag: New York, 1980.
- ²² (a) Trost, B. M.; Strege, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649. (b) Trost, B. M. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2615.
- ²³ (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.
- ²⁴ (a) Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2780. (b) White, D.; Coville, N. J. *Adv. Organomet. Chem.* **1994**, *36*, 95.
- ²⁵ Moberg, C.; Bremberg, U.; Hallman, K.; Svensson, M.; Norrby, P. O.; Hallberg, A.; Larhed, M. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1477.
- ²⁶ Evans, P. A.; Leahy, D. K. *Chemtracts* **2003**, *16*, 567.
- ²⁷ (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.

- ²⁸ (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.
- ²⁹ (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.
- ³⁰ Lloyd-Jones, G. C.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 462.
- ³¹ Van Zijl, A. W.; Arnold, L. A.; Minaard, A. J.; Feringa, B. L. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 413.
- ³² (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.
- ³³ (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.
- ³⁴ (a) Braga, A. L.; Marin, G.; Paixão, M. W. *Synlett* **2005**, 1675. (b) Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Sehnem, J. A.; Alberto, E. E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11664.
- ³⁵ (a) Mesiano, A. J.; Beckman, E. J.; Russel, A. J. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 623. (b) Matsuda, T.; Harada, T.; Nakamura, K.; Ikariya, T. *Tetrahedron: Assymetry* **2005**, *16*, 909.
- ³⁶ (a) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071. (b) Wassercheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3772.
- ³⁷ (a) Sinou, D. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 221.
- ³⁸ Horváth, I.; Rábai, J. *Science* **1994**, *266*, 72.

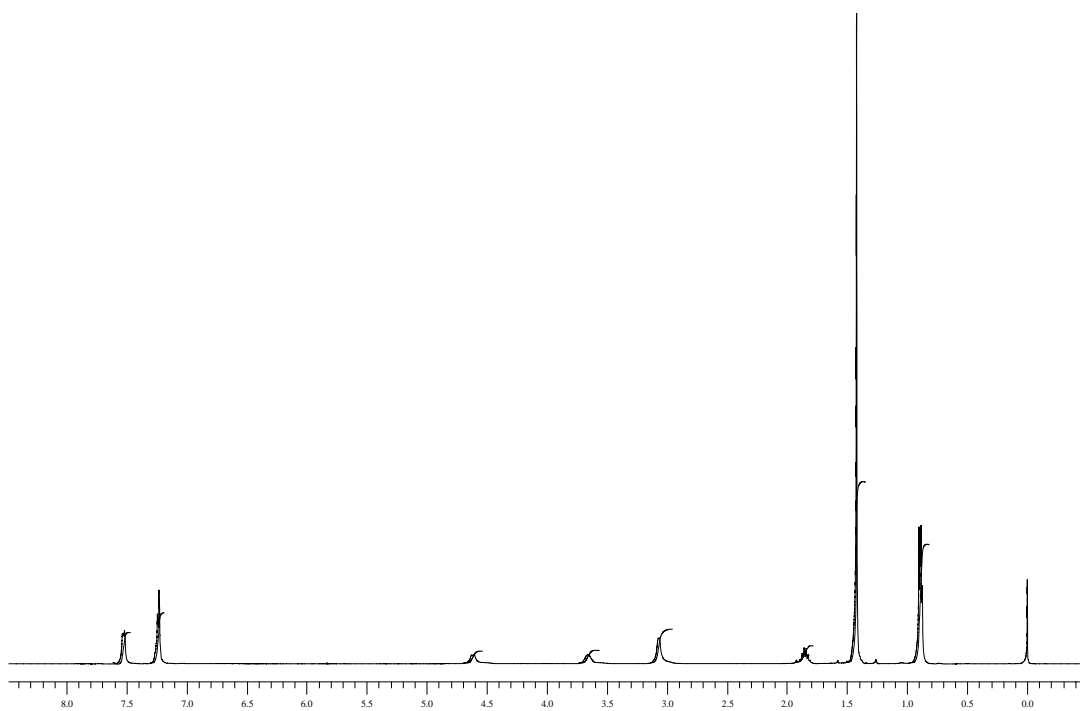
- ³⁹ Cavazzini, M.; Pozzi, G.; Quici, S.; Maillard, D.; Sinou, D. *Chem. Comm.* **2001**, 1220.
- ⁴⁰ Bayardon, J.; Sinou, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1449.
- ⁴¹ Bayardon, J.; Cavazzini, M.; Maillard, D.; Pozzi, G.; Quici, S.; Sinou, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2215.
- ⁴² Bayardon, J.; Sinou, D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3121.
- ⁴³ Mino, T.; Sato, Y.; Saito, A.; Tanaka, Y.; Saotome, H.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7979.
- ⁴⁴ (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.
- ⁴⁵ Trost, B. M.; Van Vranken, D. L.; Bingel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327.
- ⁴⁶ Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3543.
- ⁴⁷ **Adição de alquilzinco a aldeídos:** Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413.
- ⁴⁸ **Adição de ácidos borônicos a aldeídos:** Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512.
- ⁴⁹ Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Wessjohann, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *22*, 4993.
- ⁵⁰ Wirth, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1.
- ⁵¹ Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W.; Alberto, E. E.; Stefani, H. A.; Juliano, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *20*, 4260.
- ⁵² Papp, L. V.; Lu, J.; Holmgren, A.; Khanna, K. K. *Antioxidants & Redox Signaling* **2007**, *9*, 775.
- ⁵³ (a) de Silva, V.; Woznichak, M. M.; Burns, K. L.; Grant, K. B.; May, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2409. (b) Palmer, C. J.; Cole, L. M.; Casida, J. E. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1066. (c) Arnault, I.; Auger, J. *J. Chromatogr. A* **2006**, *1112*, 23.
- ⁵⁴ (a) Bayoumy, K. E.; Sinha, R.; Pinto, J. T.; Rivlin, R. S. *J. Nutr.* **2006**, 864S.
- ⁵⁵ Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaughary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894.

- ⁵⁶ (a) Poindexter, G. S.; Owens, D. A.; Dolan, P. L.; Woo, E. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6257. (b) Hishibashi, H.; Uegaki, M.; Sakai, M. *Synlett* **1997**, 915. (c) Hishibashi, H.; Uegaki, M.; Sakai, M.; Takeda, Y. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2115.
- ⁵⁷ Braga, A. L.; Bottega, D. P.; Schneider, P. H.; Paixao, M. W.; Deobald, A. M.; Peppe, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4305.
- ⁵⁸ Schneider, A.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Appelt, H. R.; Braga, A. L.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1019.
- ⁵⁹ Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Silveira, C. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635.
- ⁶⁰ (a) Tsuji, J. Em *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*; Wiley: Chin Chestes, 2000; pp 109. (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; p. 789. (d) Tsuji, J.; Minami, I. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140.
- ⁶¹ (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.
- ⁶² (a) Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Vargas, F.; Braga, R. C. *Synlett* **2006**, 1453. (b) Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Vargas, F. *Curr. Org. Syn.* **2006**, *10*, 1921.
- ⁶³ (a) Flanagan, S. P.; Guiry, P. J. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2125. (b) Tu, T.; Hou, X. L.; Dai, L. X. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3847. (c) Goldfuss, B.; Loschmann, T.; Rominger, F. *Chemistry-A: A European Journal* **2004**, *10*, 5422.
- ⁶⁴ (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.

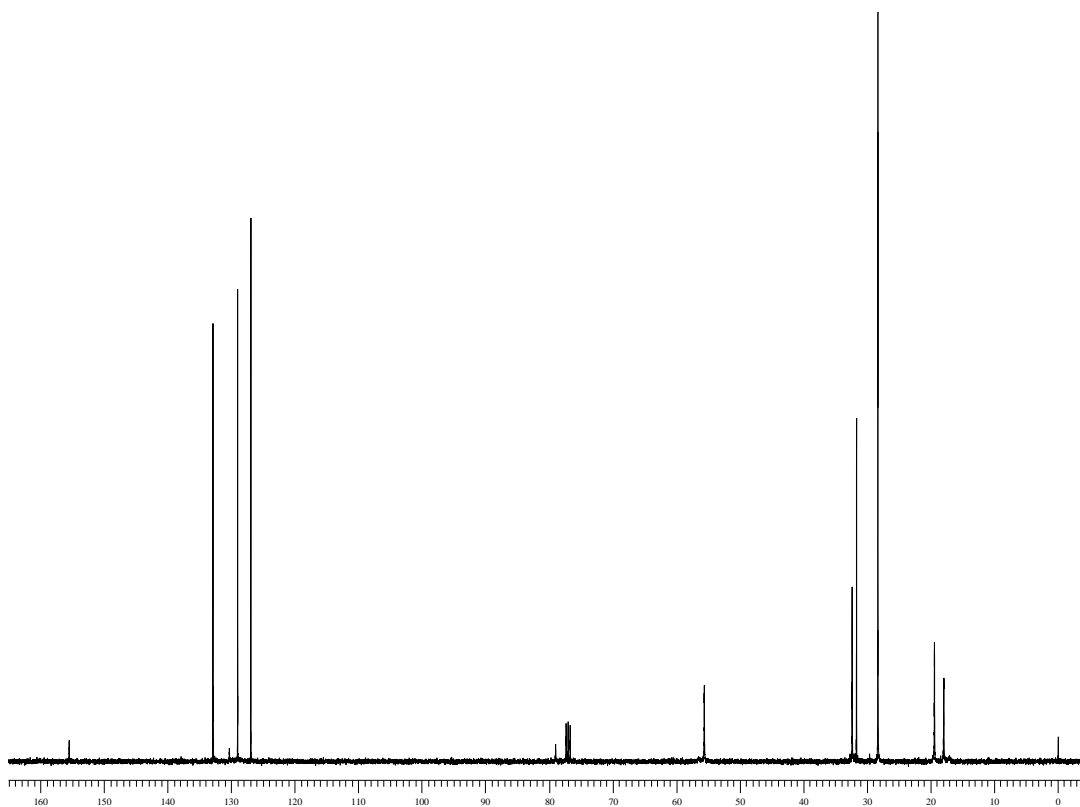
- ⁶⁵ Para uma discussão interessante sobre o efeito *trans* em ligantes heterobidentados, veja: Tu, T.; Zhou, Y.-G.; Hou, X. -L.; Dai, L. -X.; Dong, X. -C.; Yu, Y. -H.; Sun, J. *Organometallics* **2003**, *22*, 1255.
- ⁶⁶ (a) Nakagawa, Y.; Kanai, M.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10295.
- ⁶⁷ a) Pastor, I. M.; Västilä, P.; Adolfsson, H. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4031. b) Pastor, I. M.; Västilä, P.; Adolfsson, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2921.
- ⁶⁸ (a) Nacamura, Y.; Takeuchi, S.; Ohgo, Y. *J. Fluor. Chem* **2003**, *120*, 121. (b) Pozzi, G.; Shepperson, I. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *242*, 115. (c) Bayardon, J.; Sinou, D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3121.
- ⁶⁹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.
- ⁷⁰ (a) Jenkins, J. M.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc.* **1966**, 770. (b) Mann, F. G.; Purdie, D. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1549.

Capítulo 4

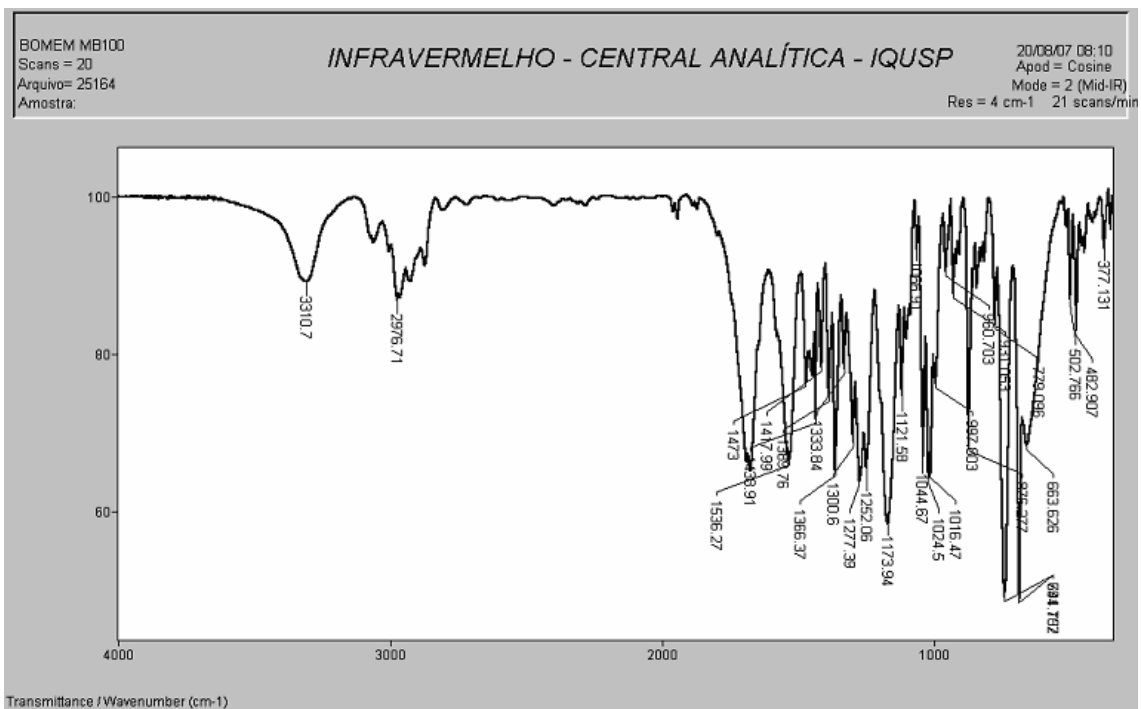
Espectros Seleccionados



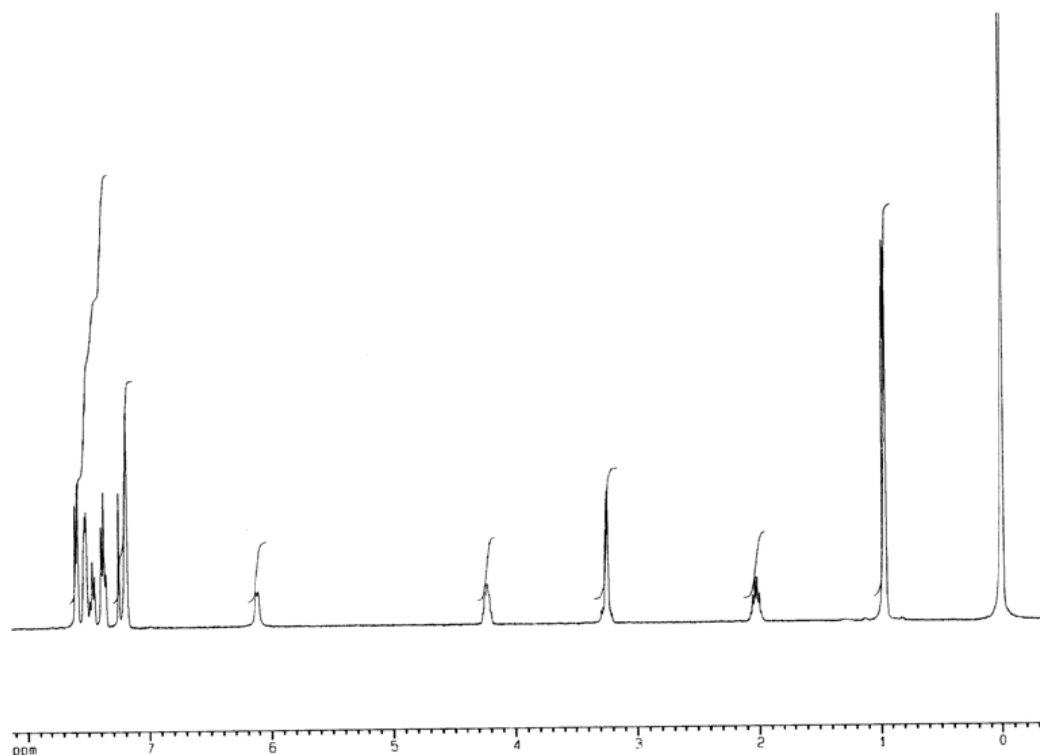
Espectro de RMN ^1H do composto **5b** em CDCl_3 a 400 MHz



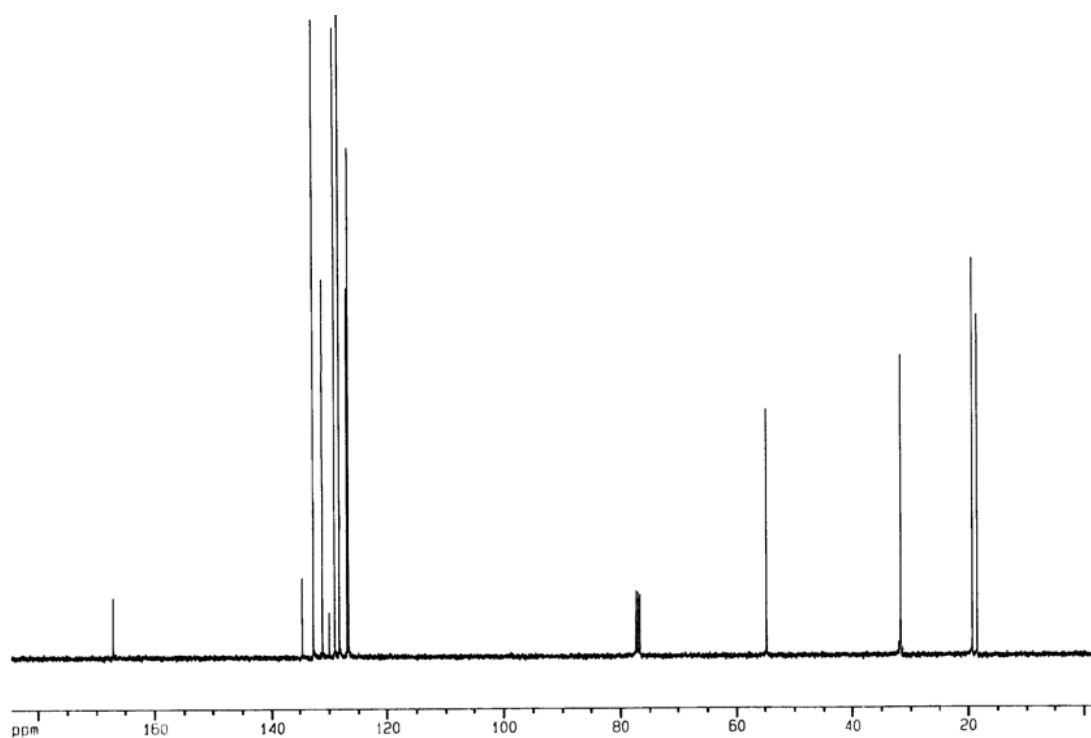
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5b** em CDCl_3 a 100 MHz



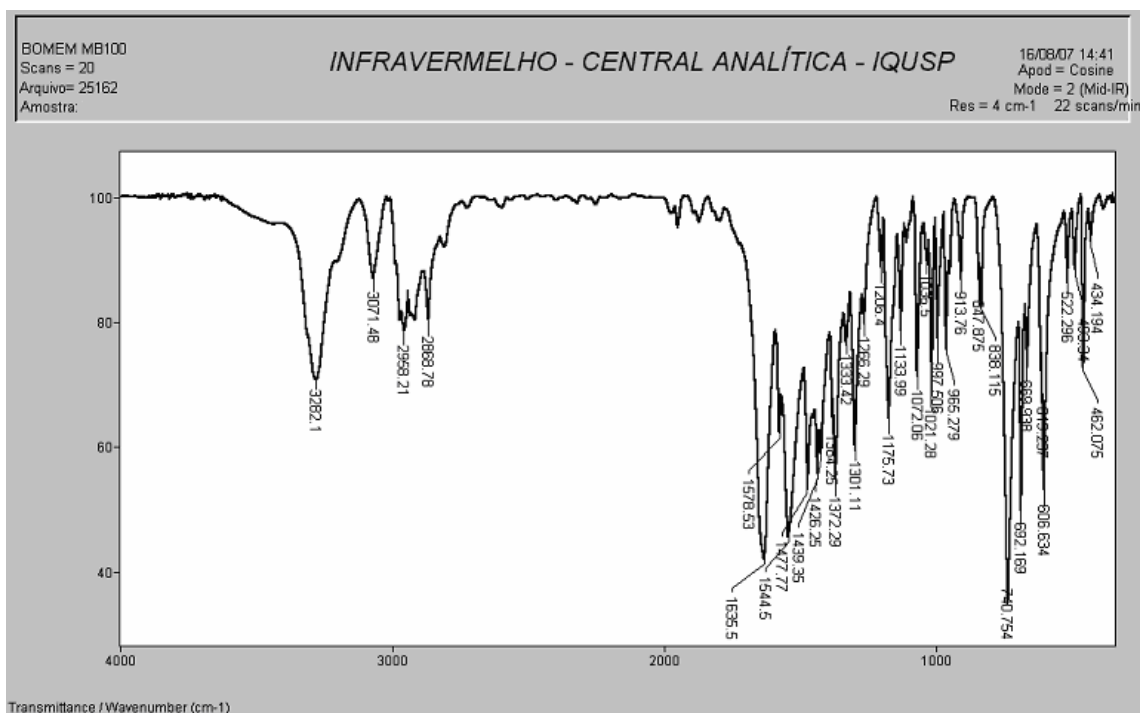
Espectro de infravermelho do composto **5b**



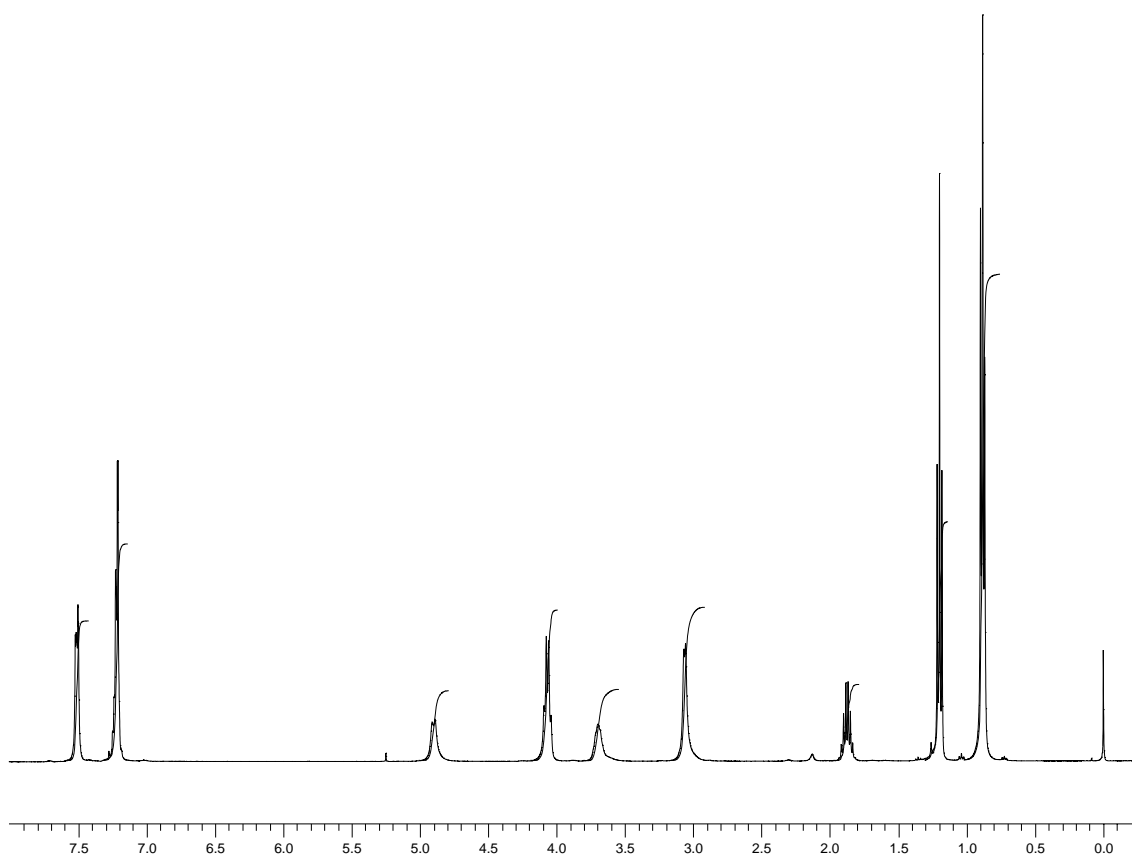
Espectro de RMN ¹H do composto **5c** em CDCl₃ a 400 MHz



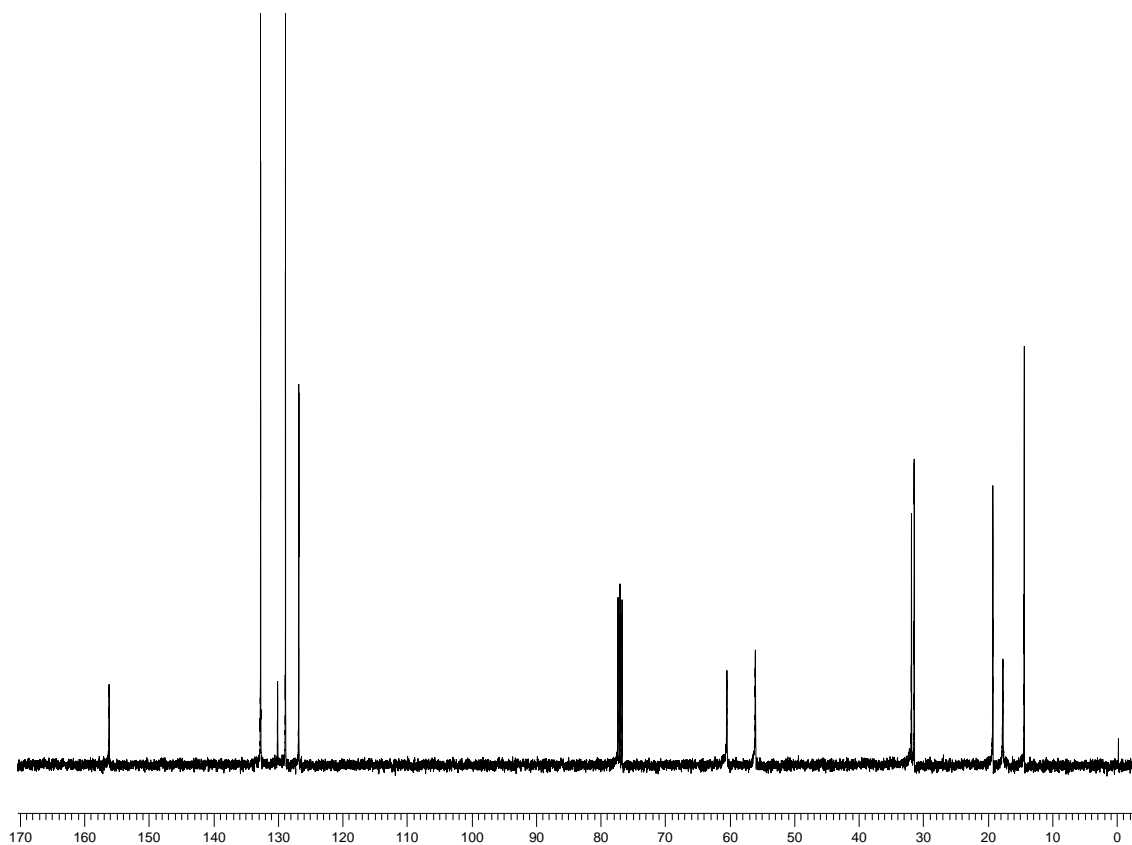
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5c** em CDCl_3 a 100 MHz



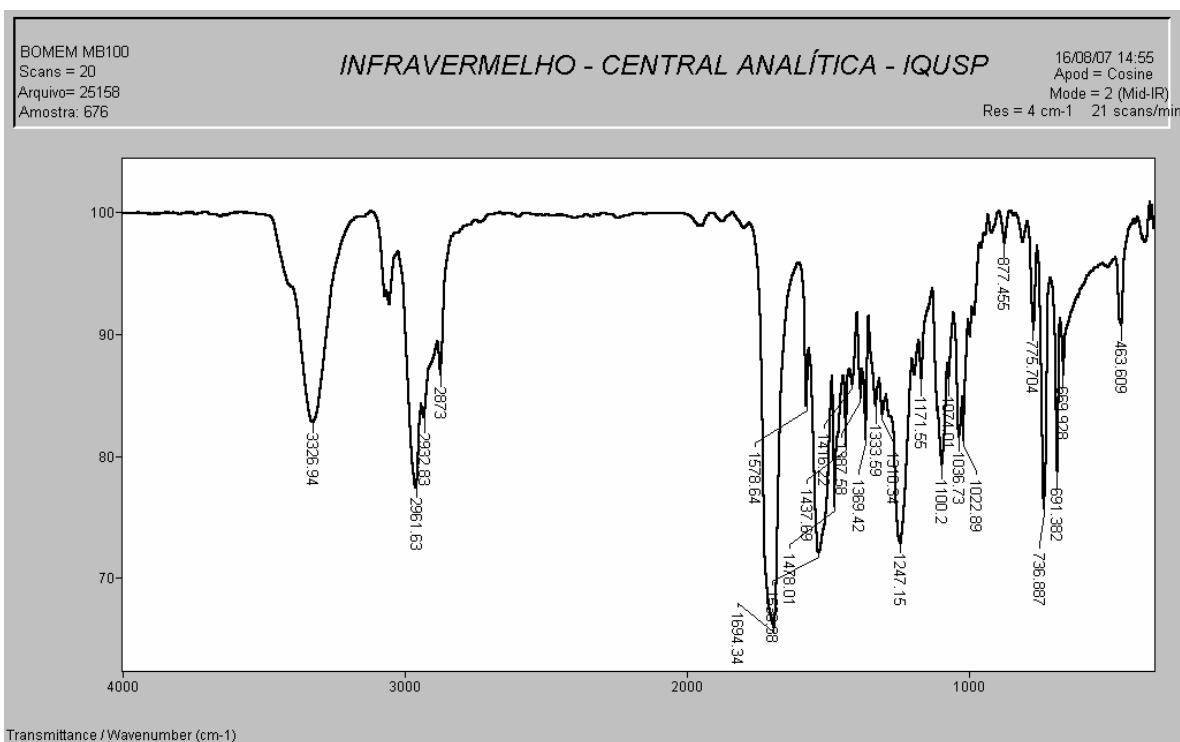
Espectro de infravermelho do composto **5c**



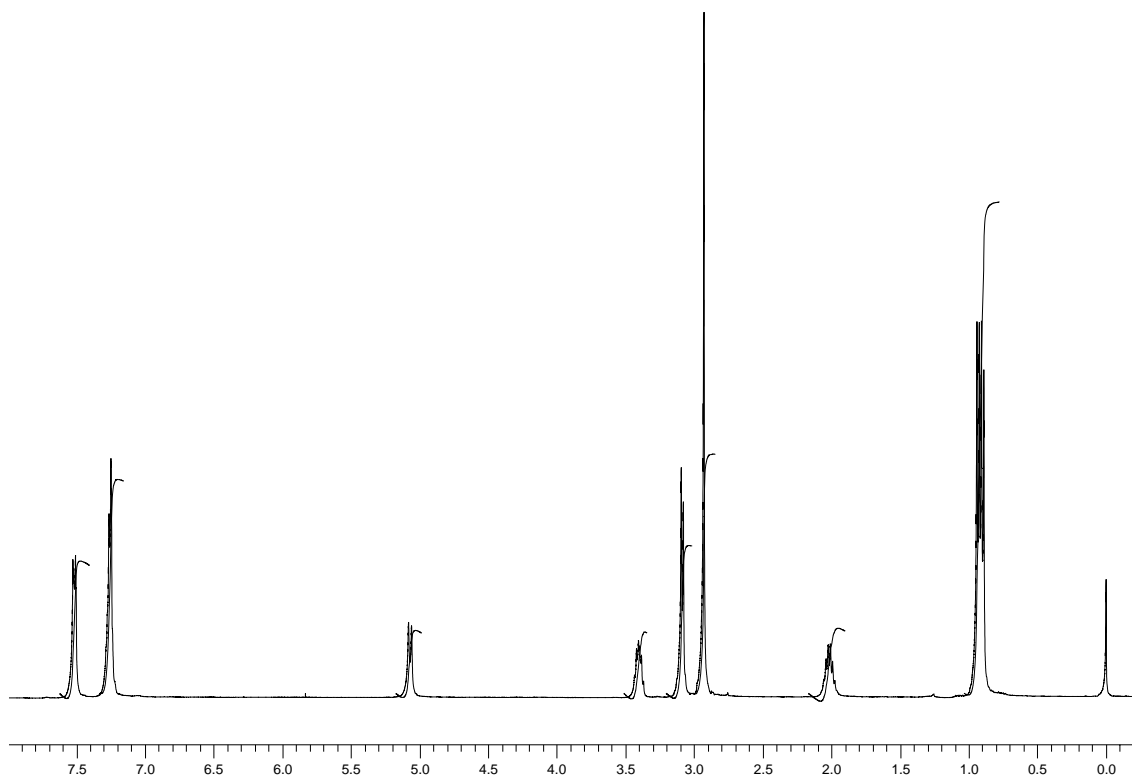
Espectro de RMN ^1H do composto **5d** em CDCl_3 a 400 MHz



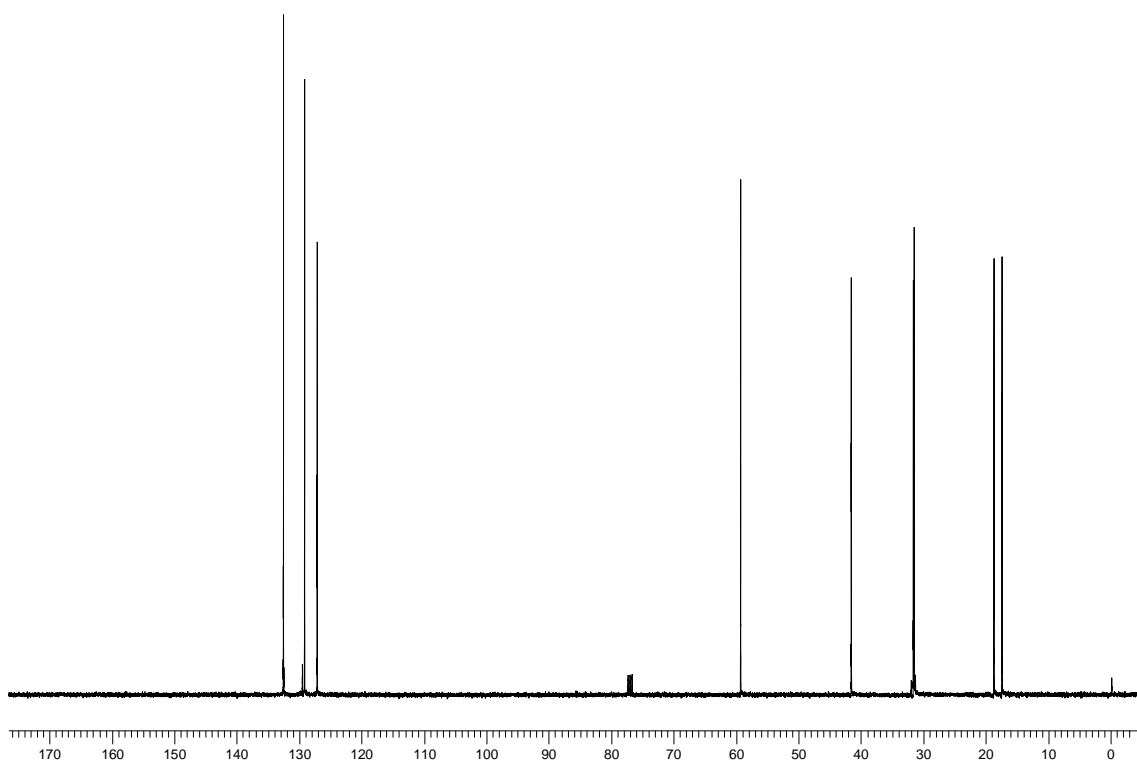
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5d** em CDCl_3 a 100 MHz



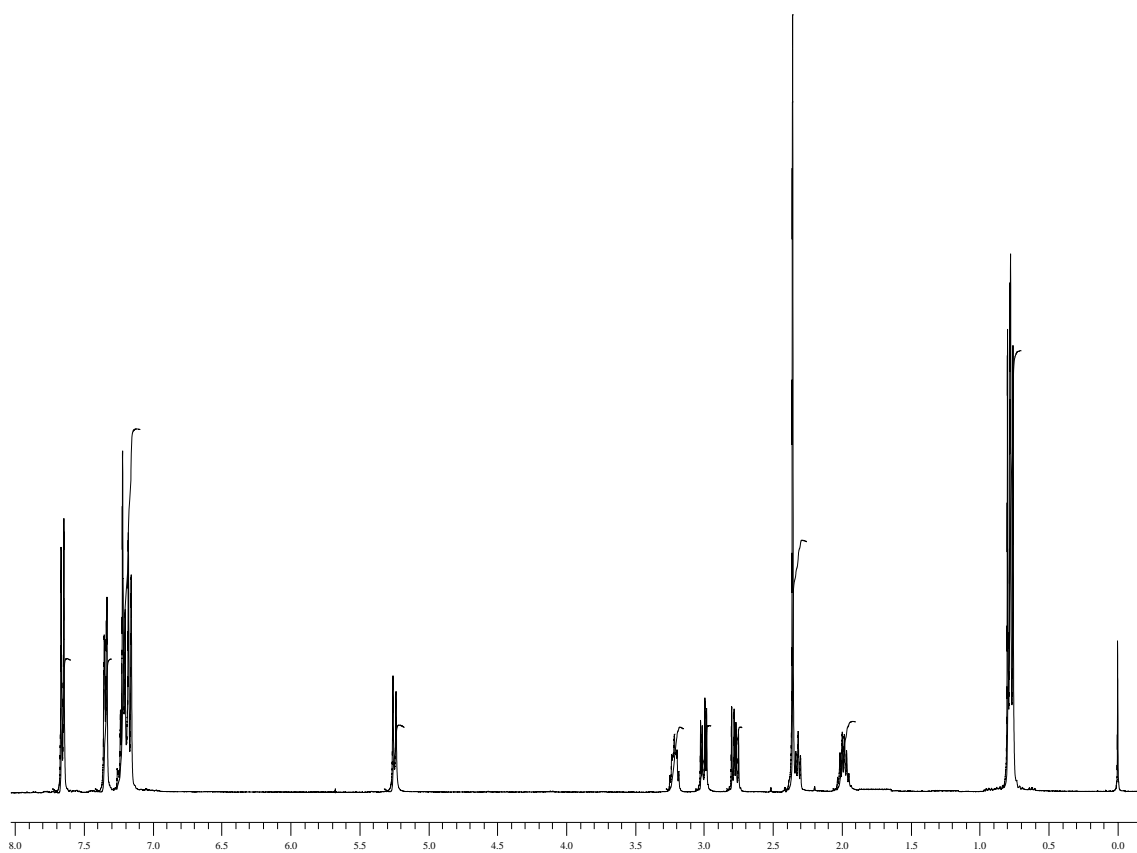
Espectro de infravermelho do composto **5d**



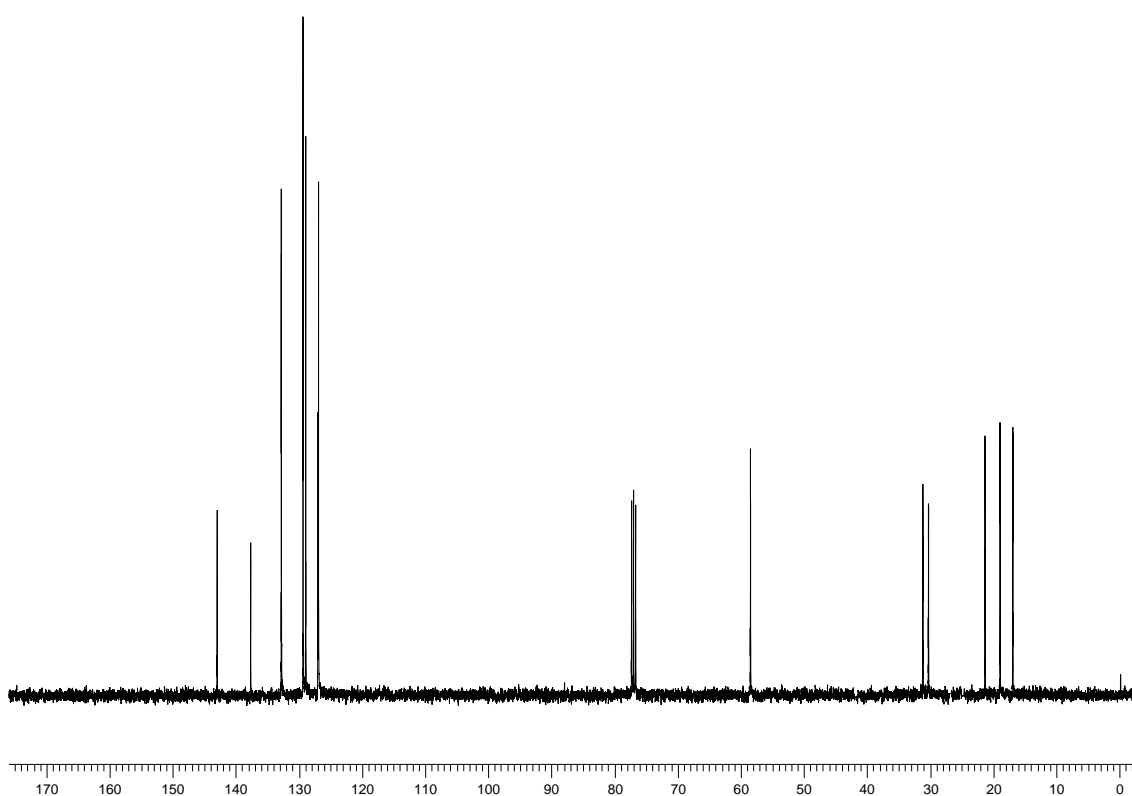
Espectro de RMN ^1H do composto **5e** em CDCl_3 a 400 MHz



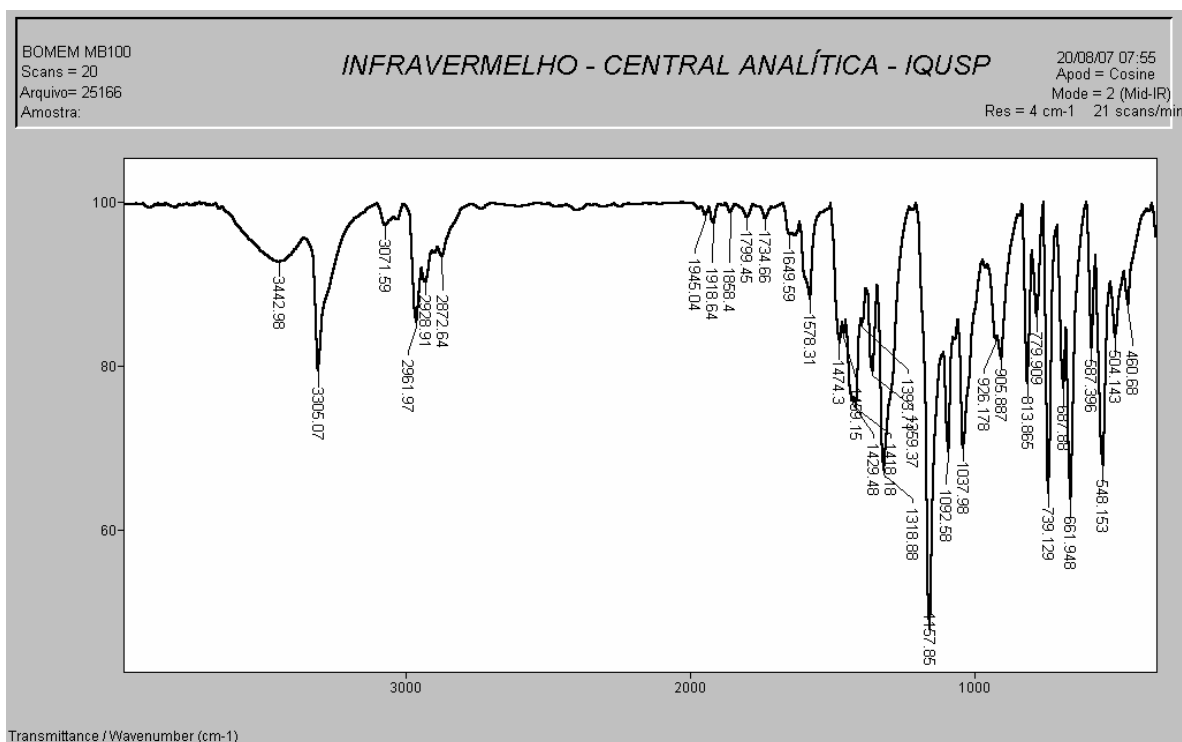
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5e** em CDCl_3 a 100 MHz



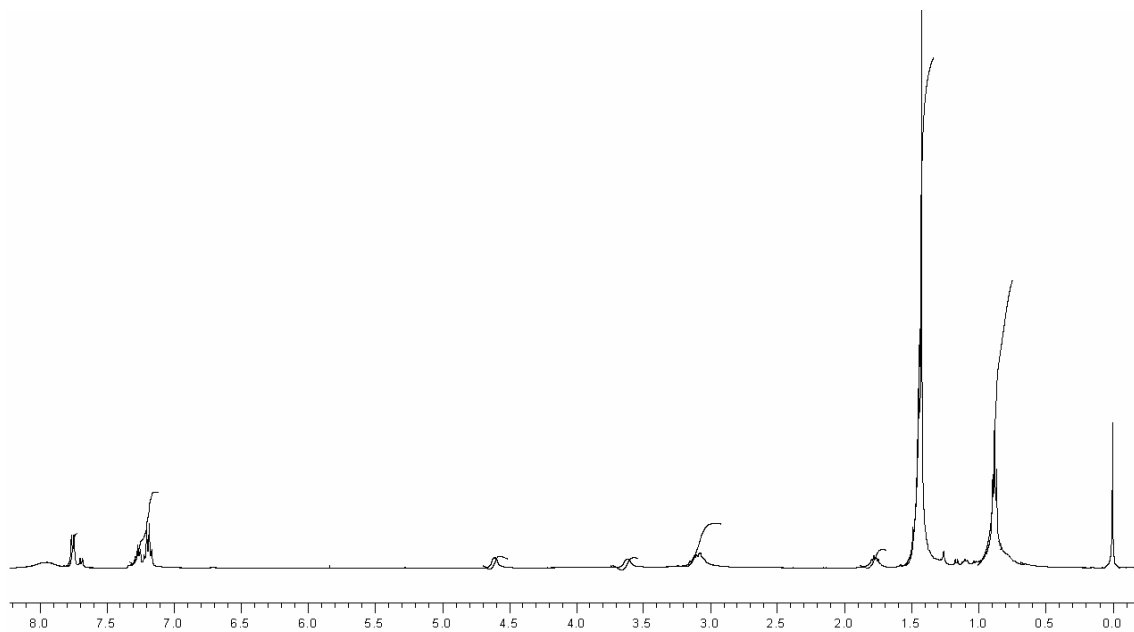
Espectro de RMN ^1H do composto **5f** em CDCl_3 a 400 MHz



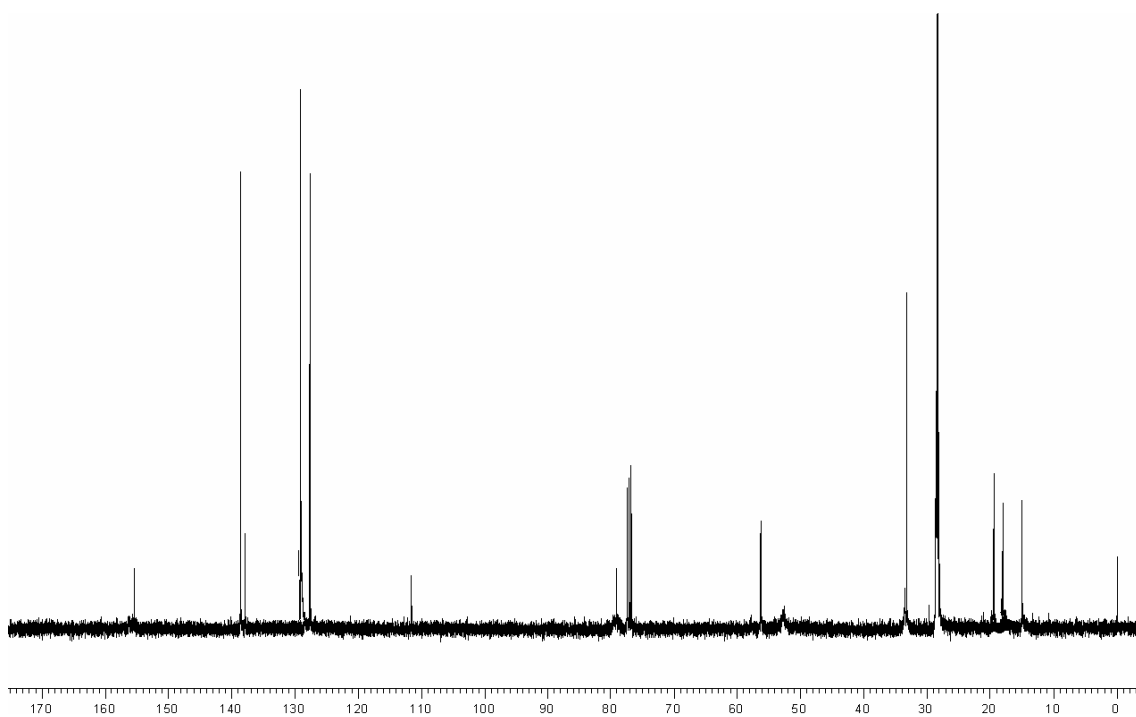
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5f** em CDCl_3 a 100 MHz



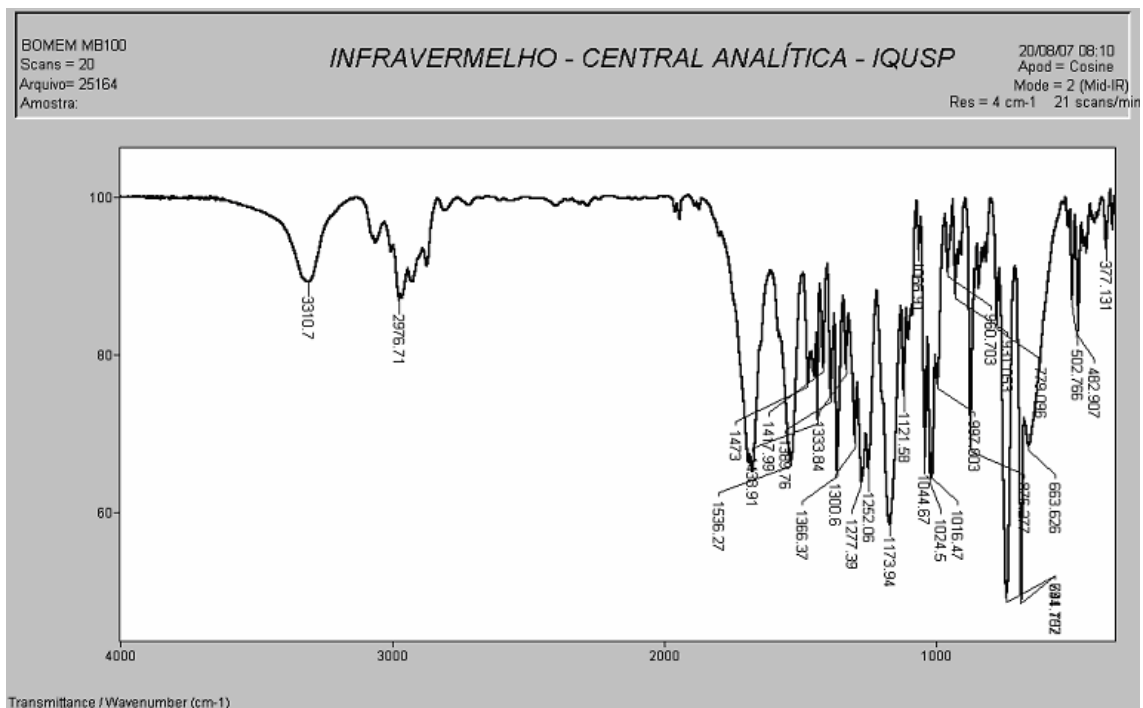
Espectro de infravermelho do composto **5f**



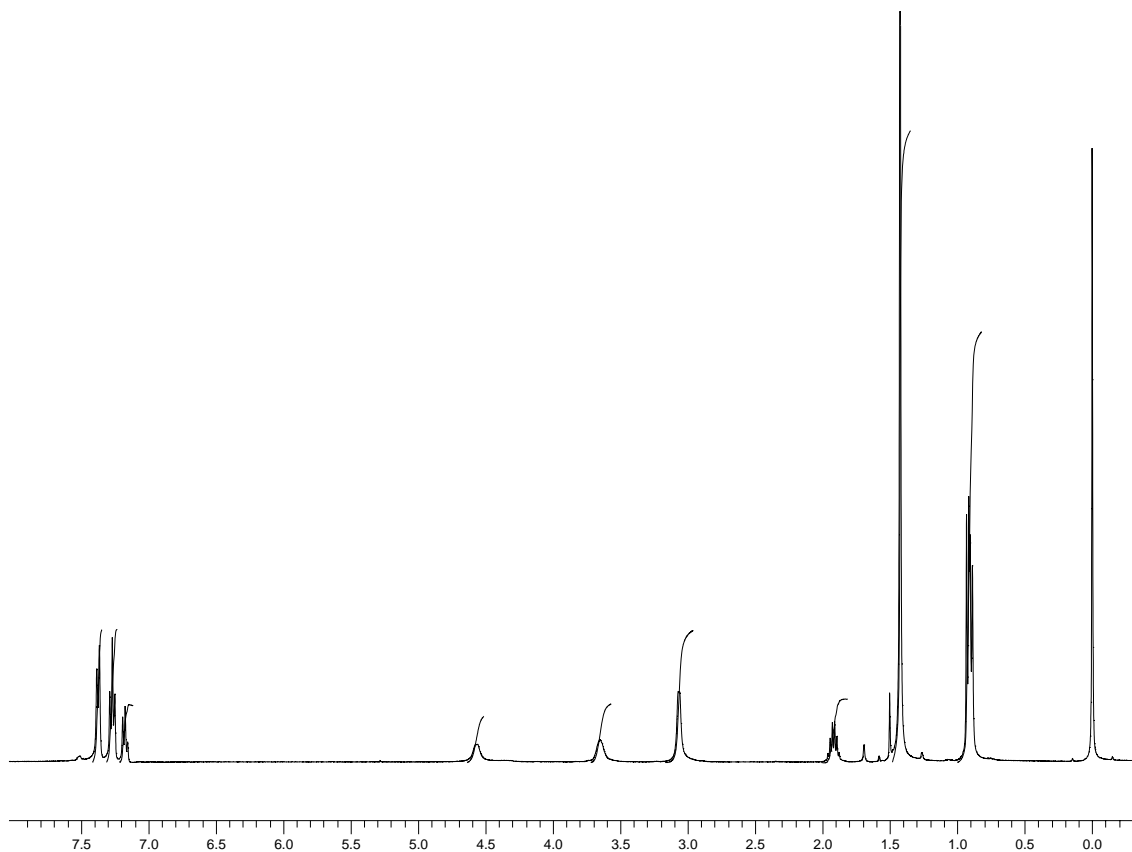
Espectro de RMN ^1H do composto **5g** em CDCl_3 a 400 MHz



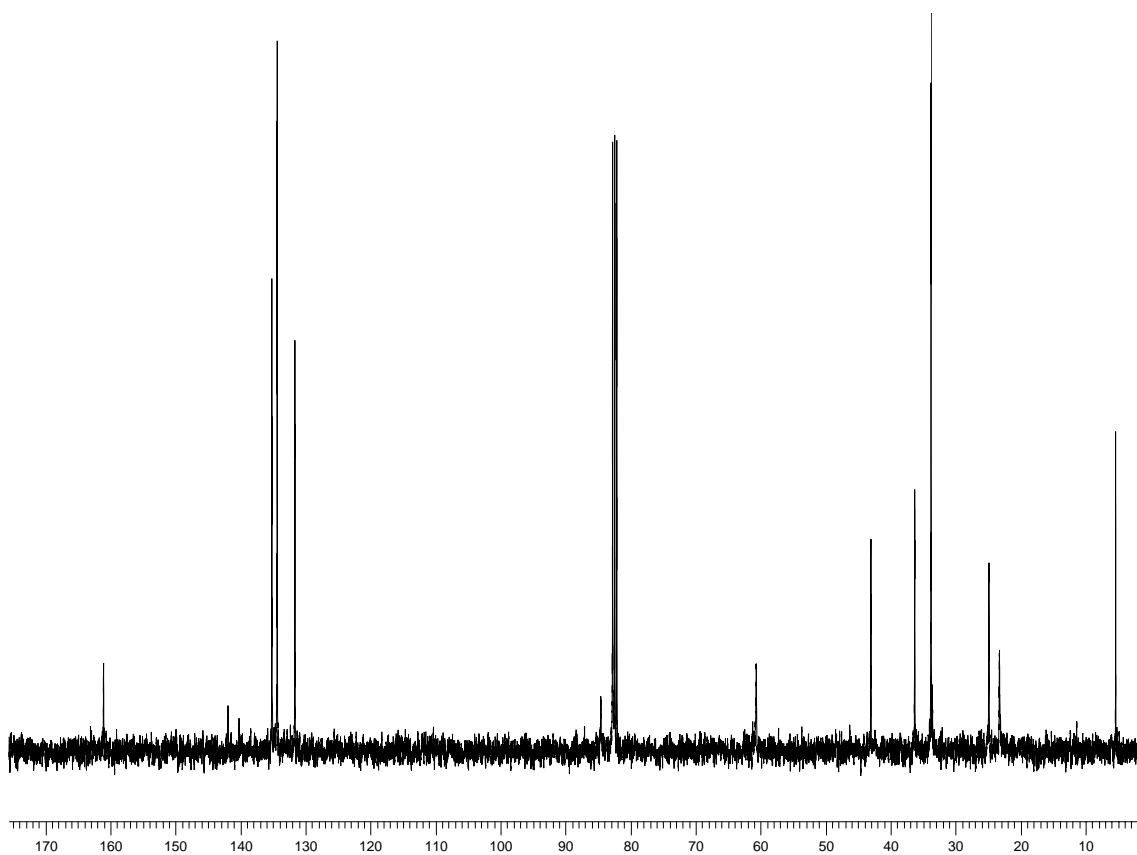
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5g** em CDCl_3 a 100 MHz



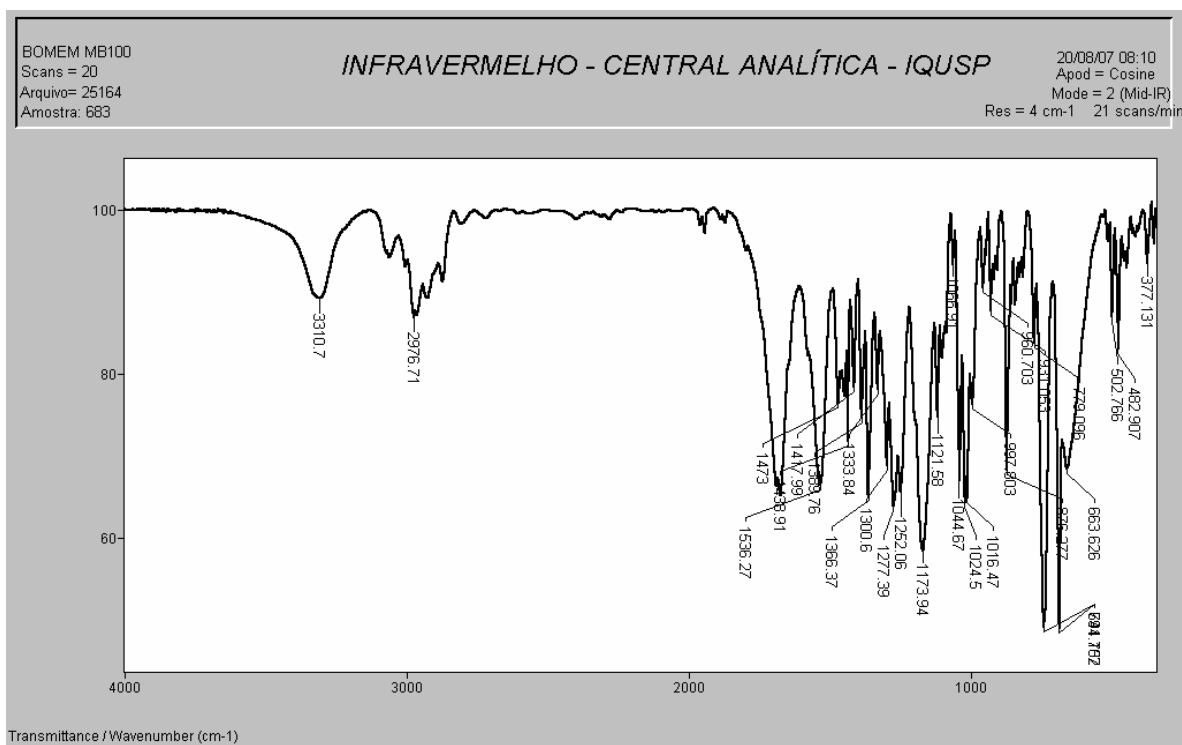
Espectro de infravermelho do composto **5g**



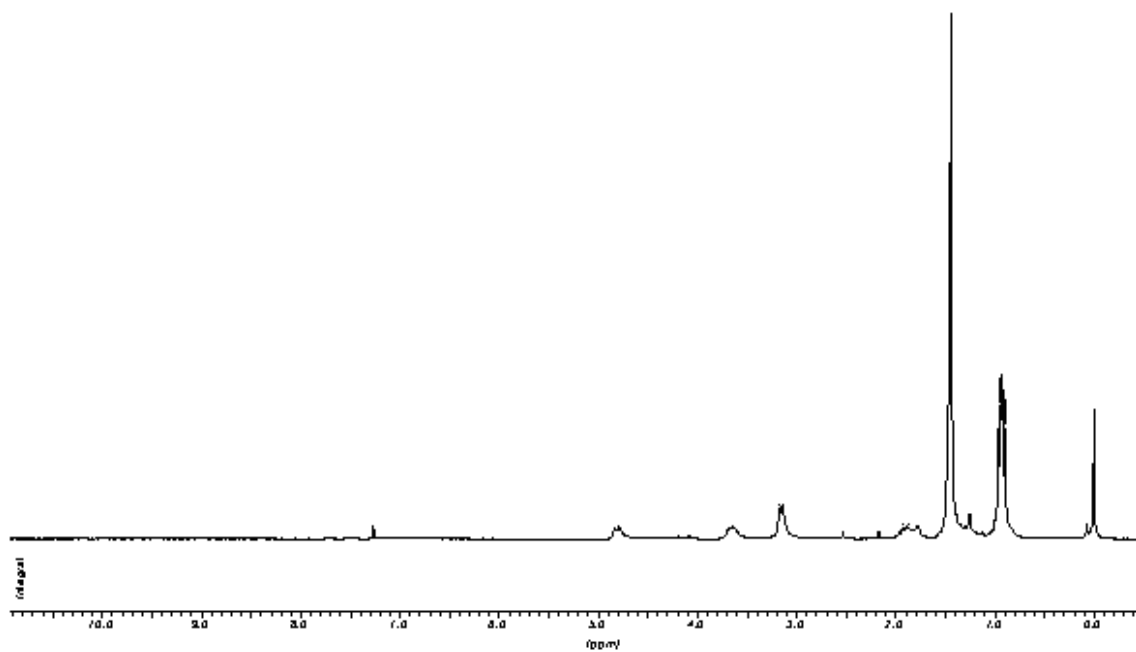
Espectro de RMN ¹H do composto **5h** em CDCl₃ a 400 MHz



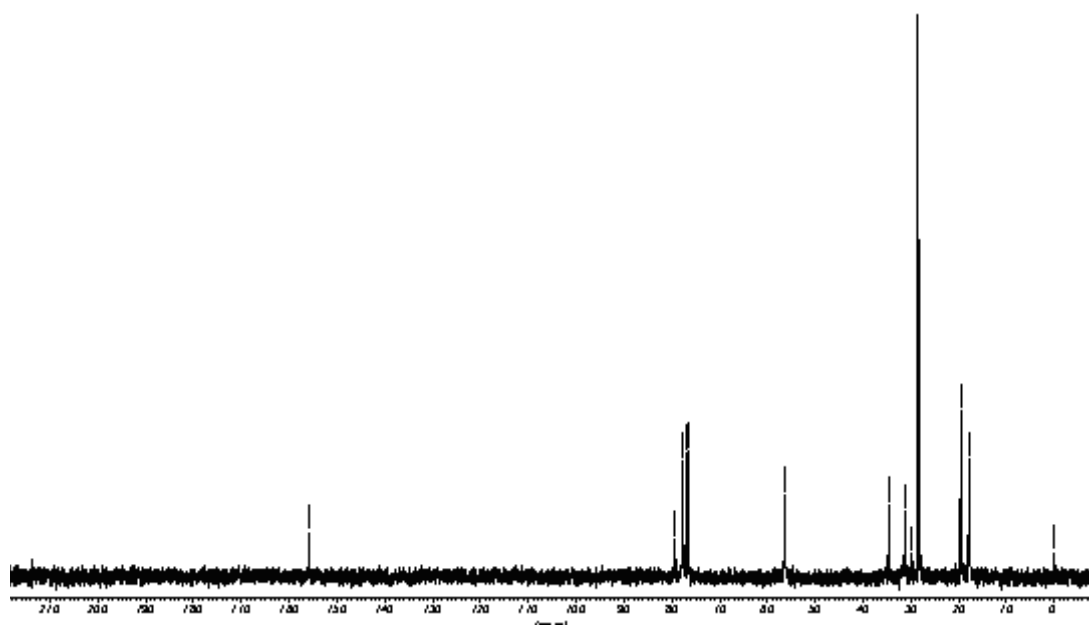
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5h** em CDCl_3 a 100 MHz



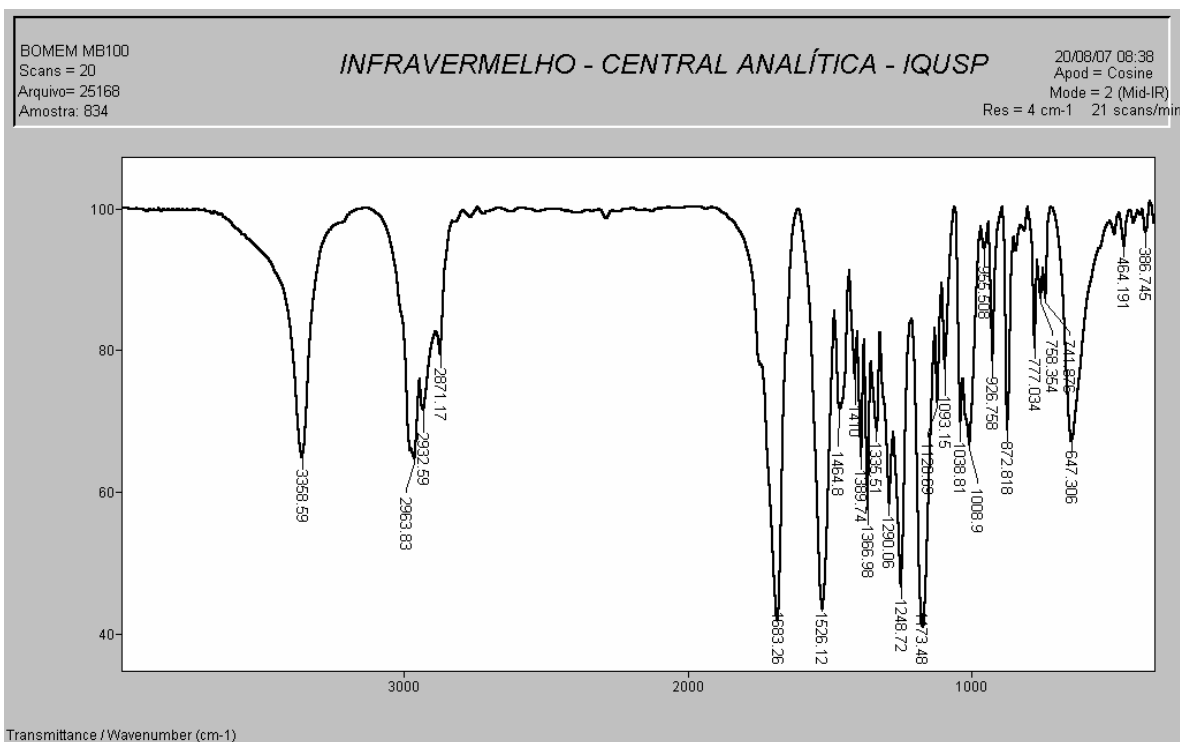
Espectro de infravermelho do composto **5h**



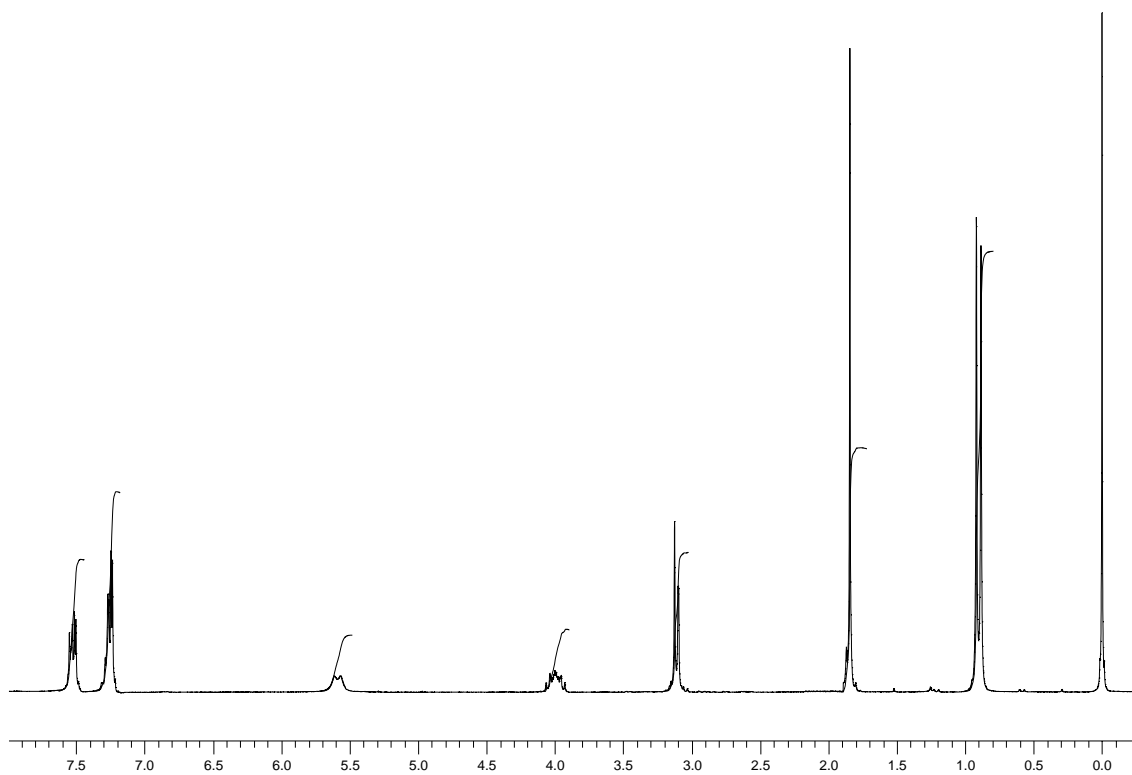
Espectro de RMN ^1H do composto **6** em CDCl_3 a 200 MHz



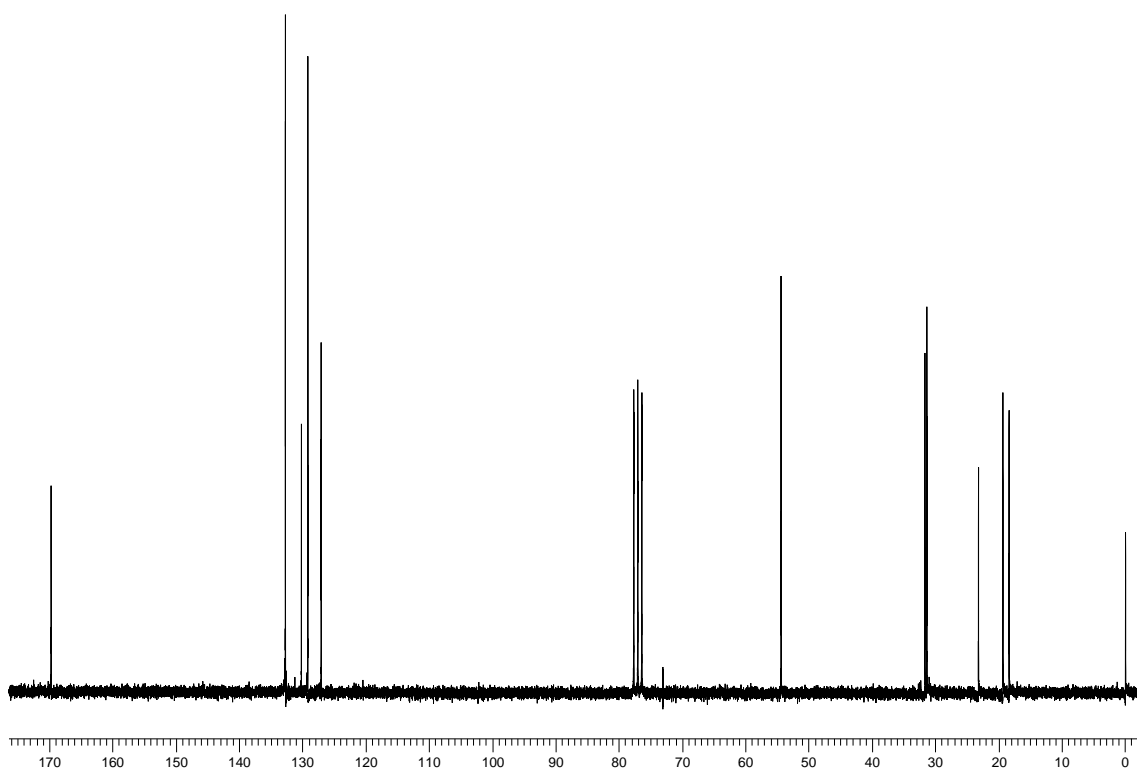
Espectro de RMN ^{13}C do composto **6** em CDCl_3 a 50 MHz



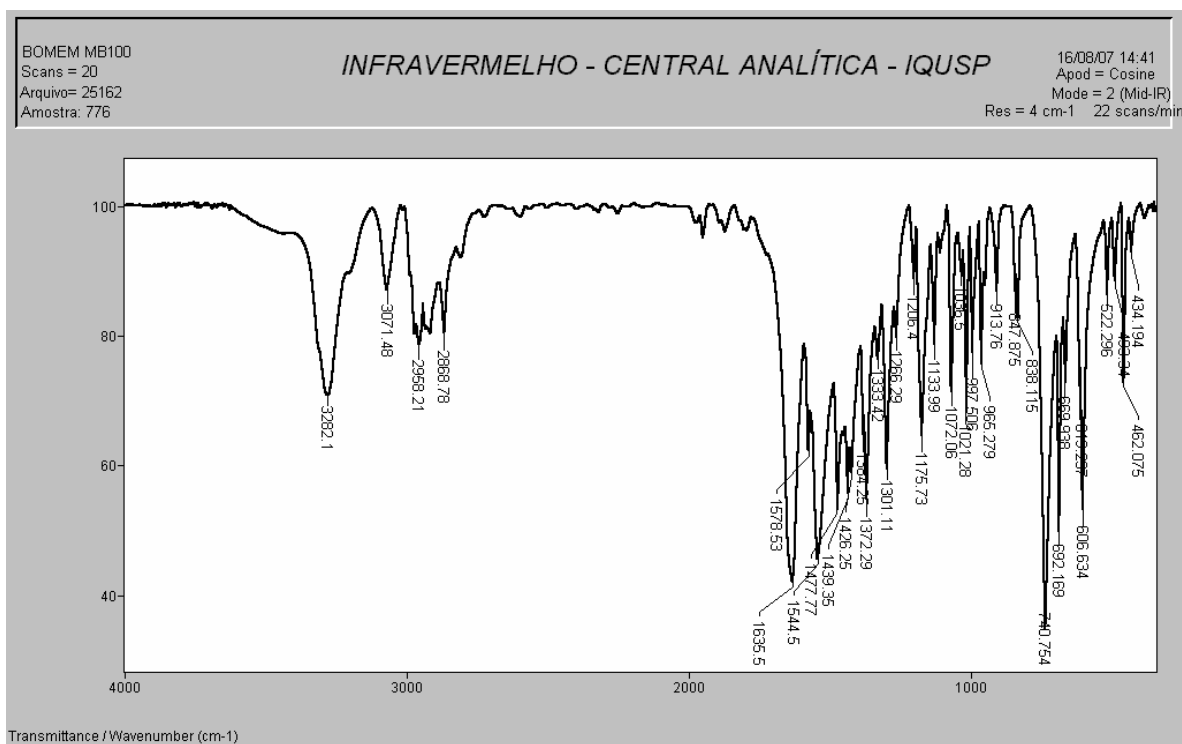
Espectro de infravermelho do composto **6**



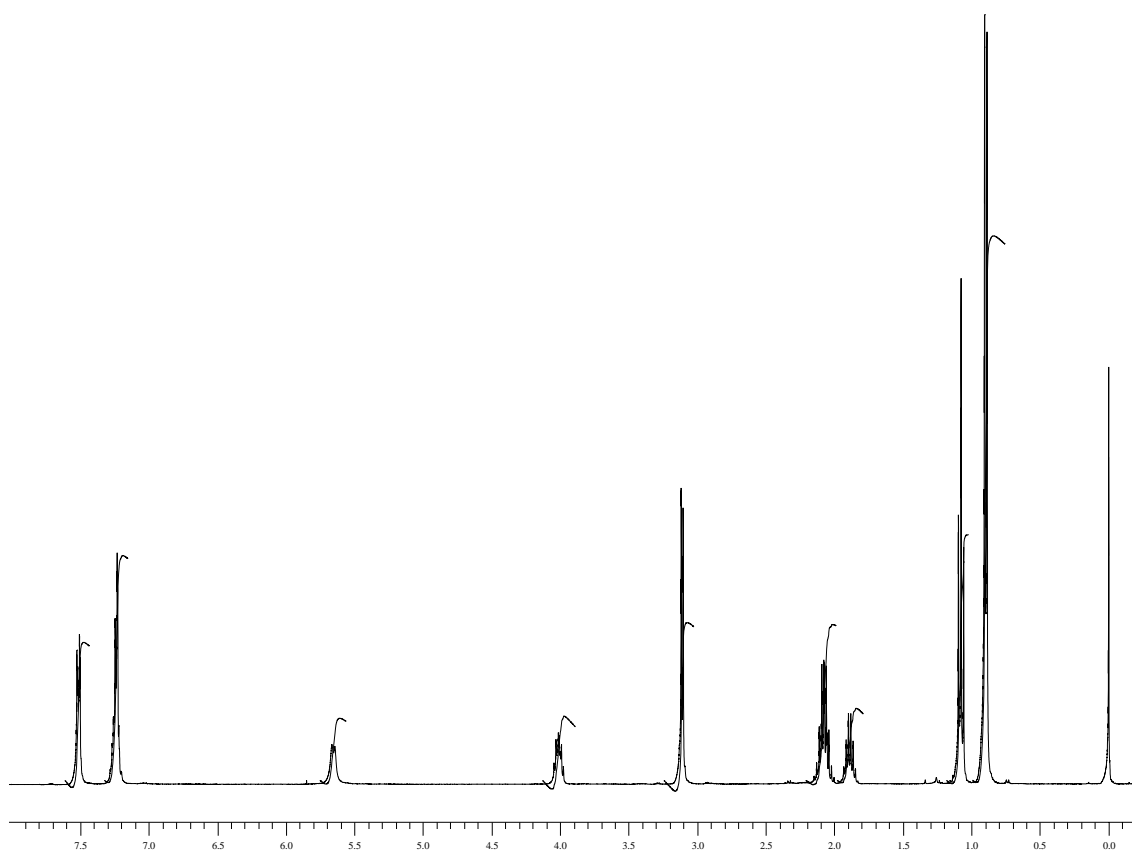
Espectro de RMN ¹H do composto **8a** em CDCl₃ a 400 MHz



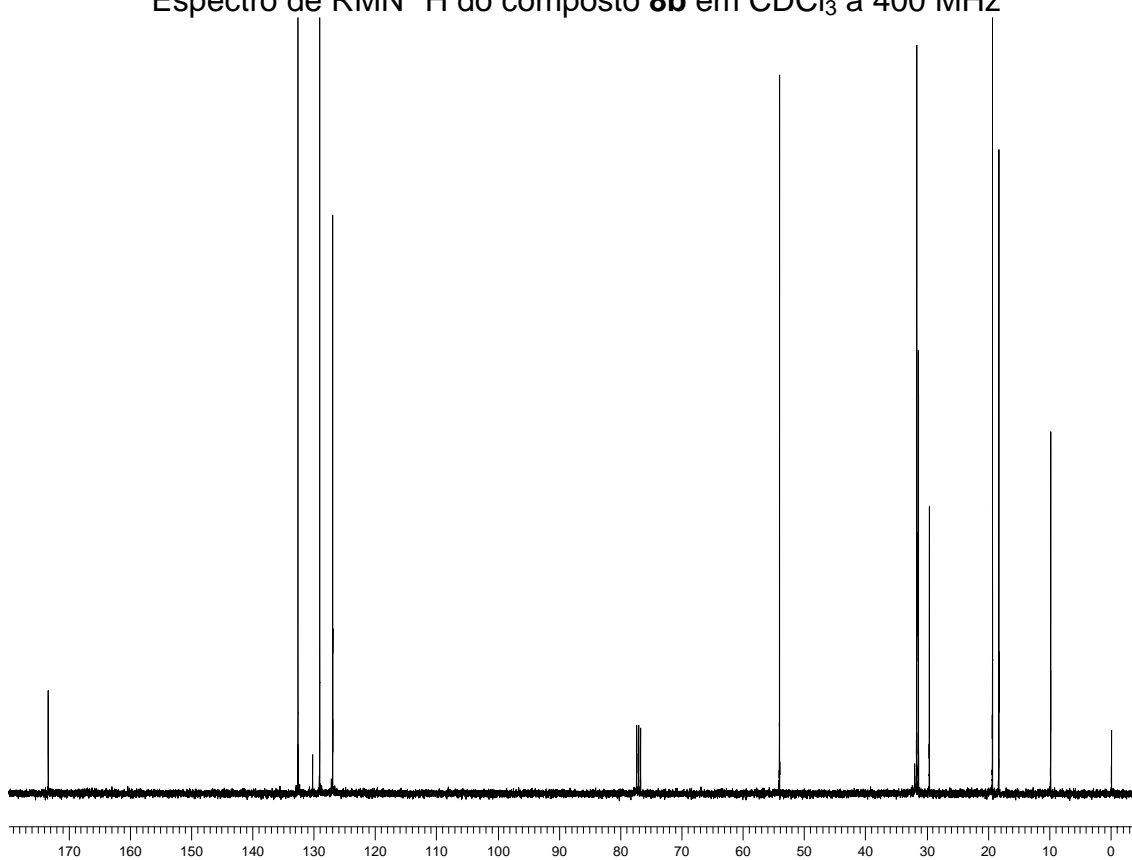
Espectro de RMN ^{13}C do composto **8a** em CDCl_3 a 100 MHz



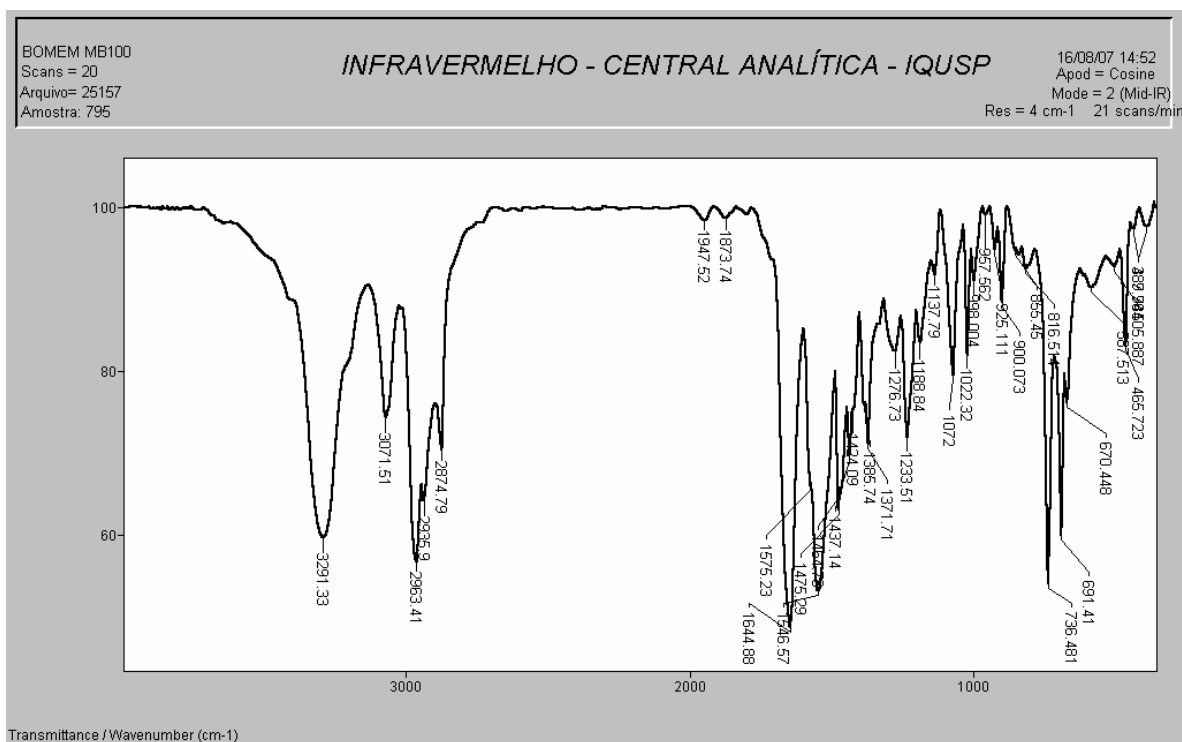
Espectro de infravermelho do composto **8a**



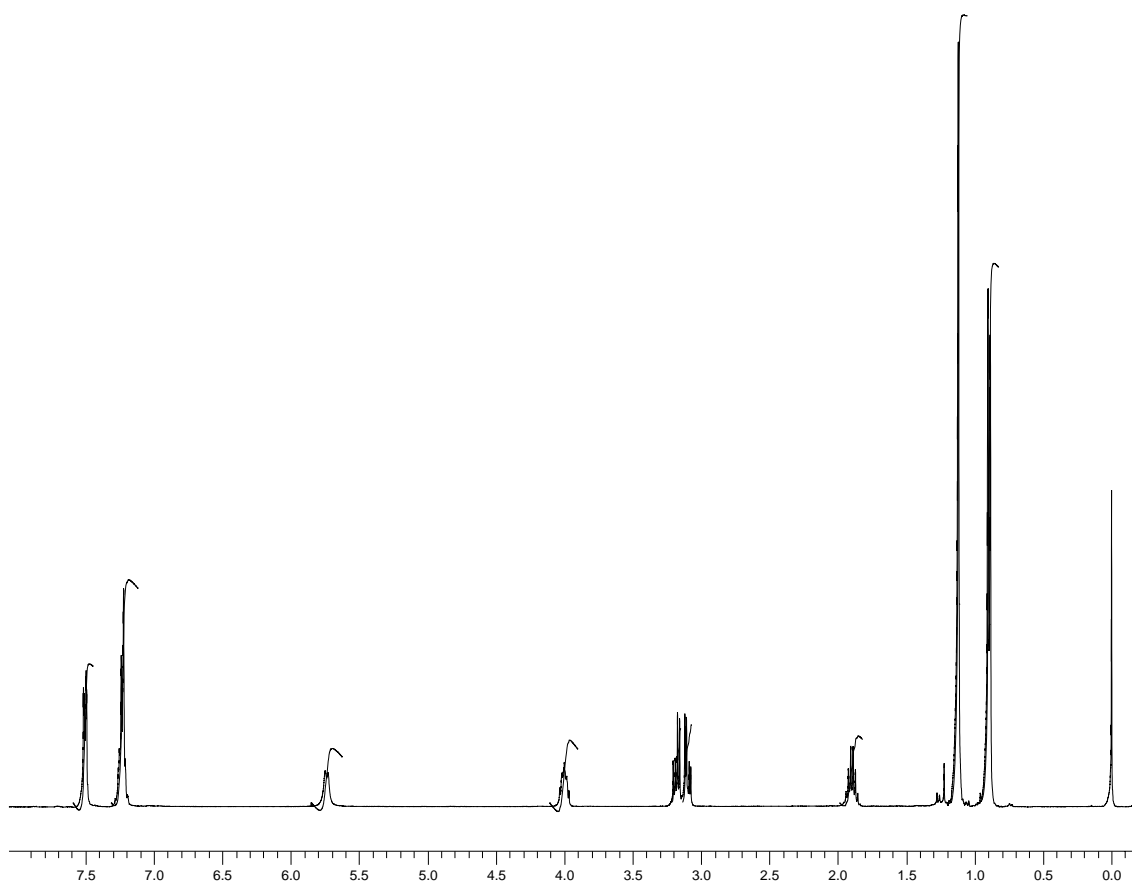
Espectro de RMN ^1H do composto **8b** em CDCl_3 a 400 MHz



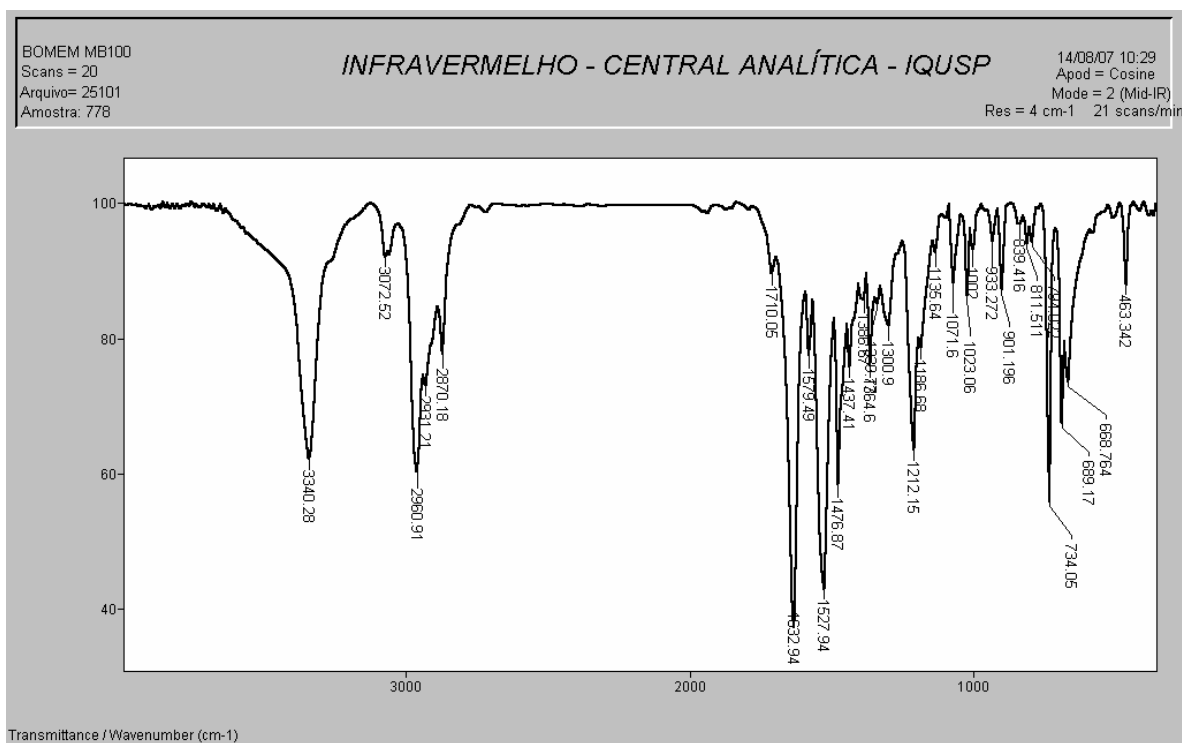
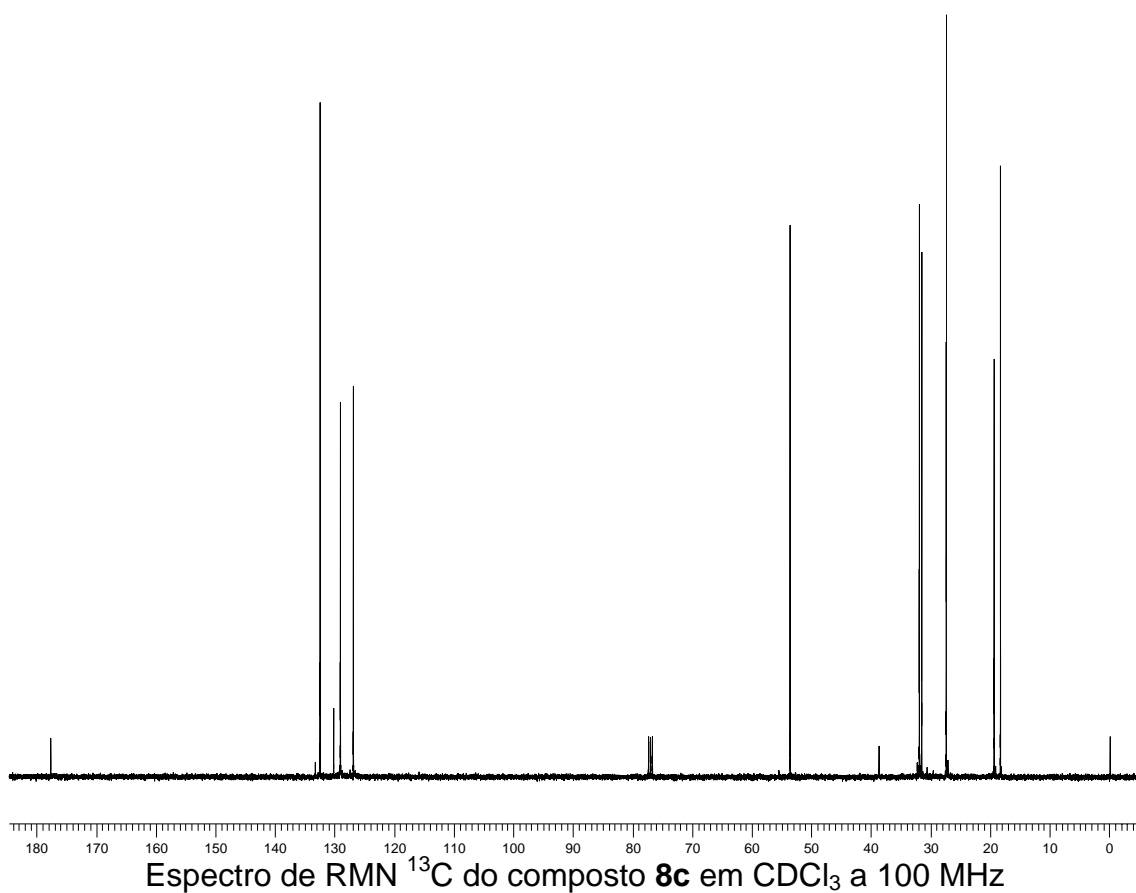
Espectro de RMN ^{13}C do composto **8b** em CDCl_3 a 100 MHz



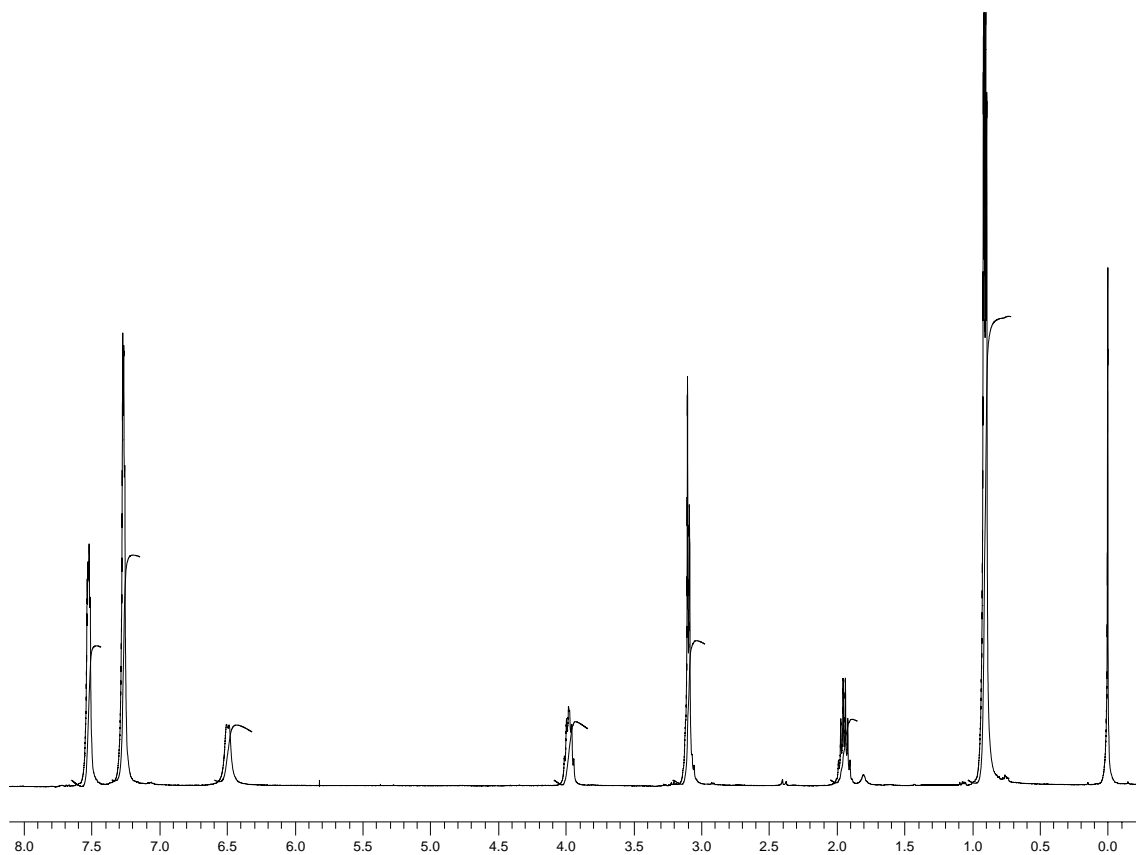
Espectro de infravermelho do composto **8b**



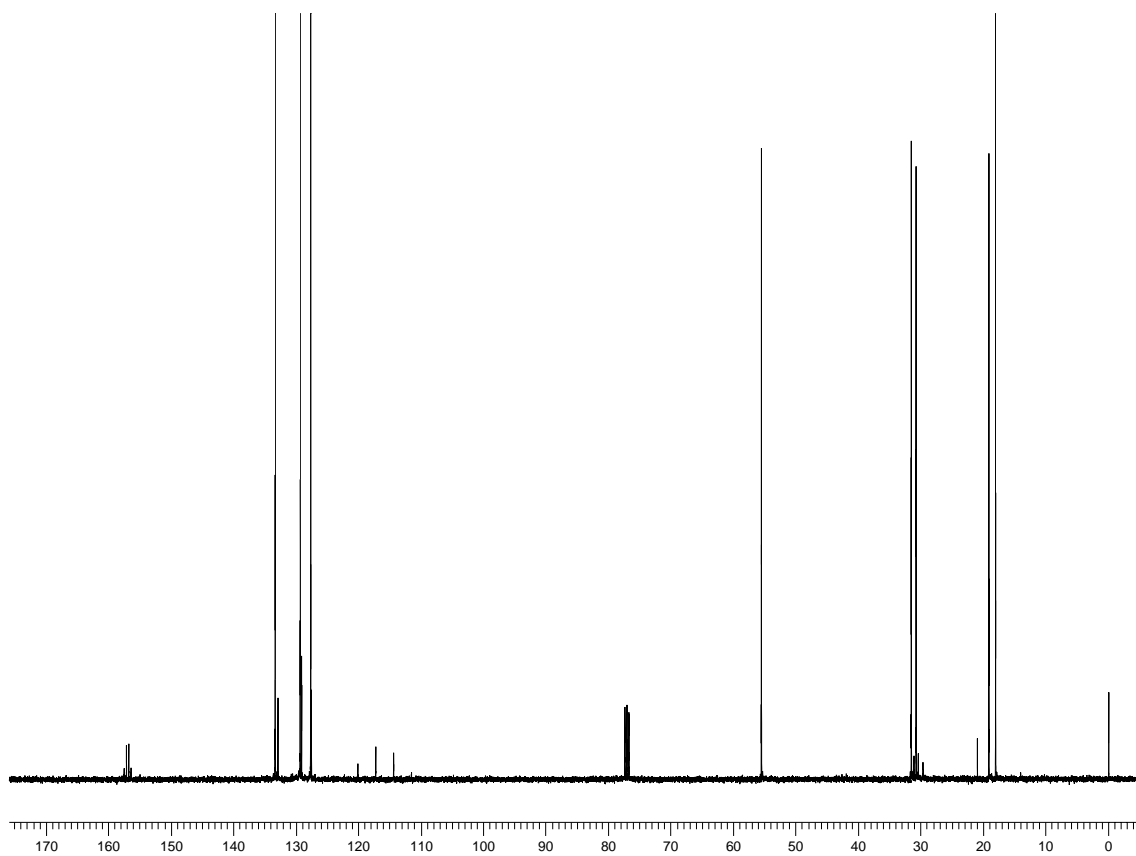
Espectro de RMN ¹H do composto **8c** em CDCl₃ a 400 MHz



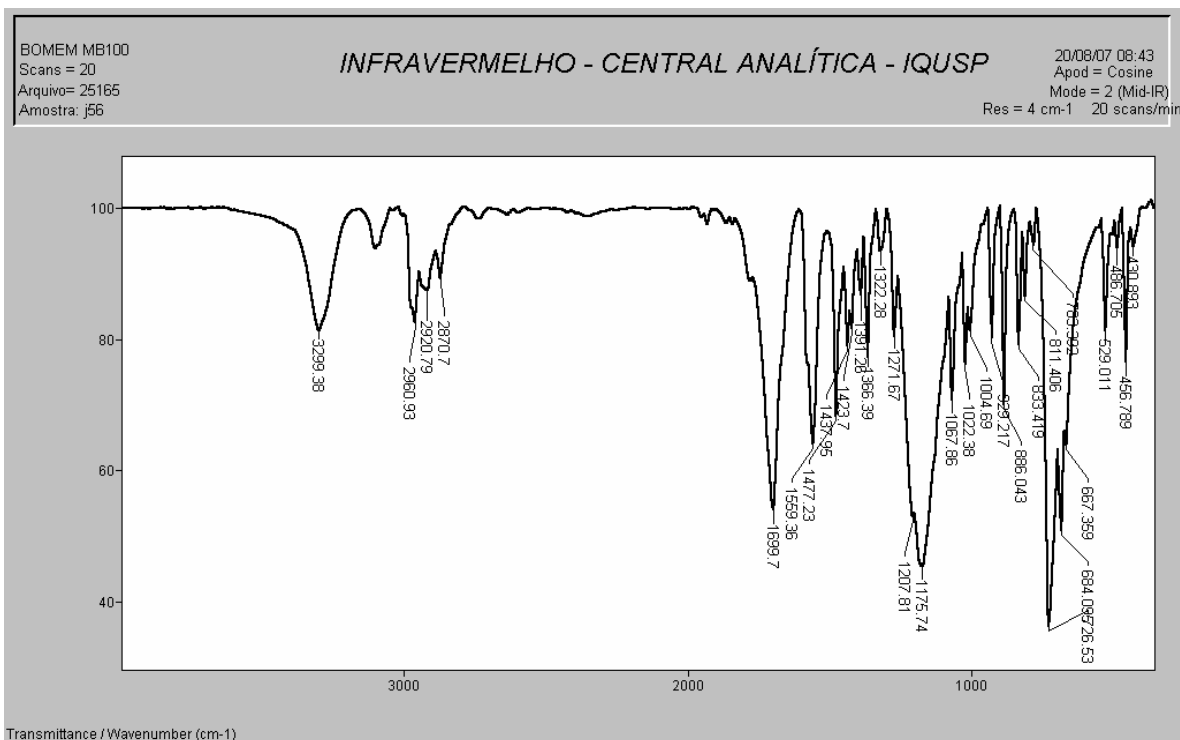
Espectro de infravermelho do composto **8c**



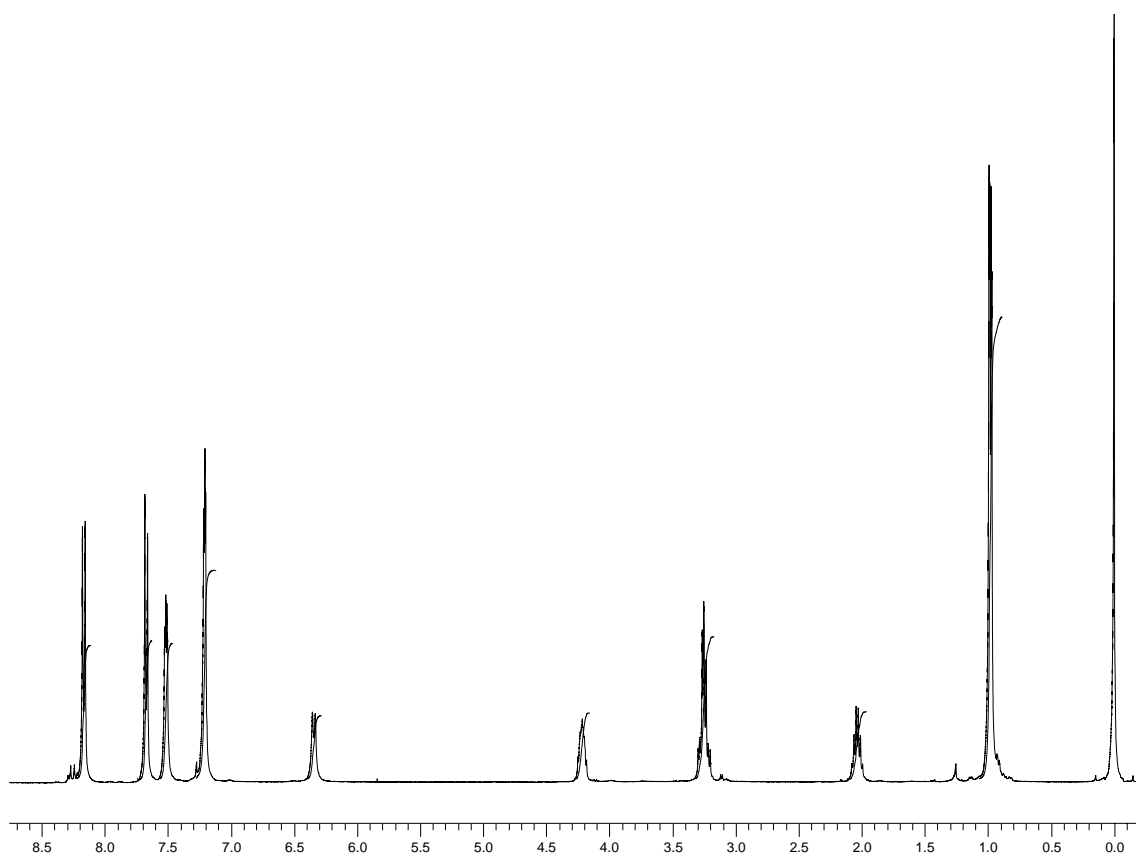
Espectro de RMN ^1H do composto **8d** em CDCl_3 a 400 MHz



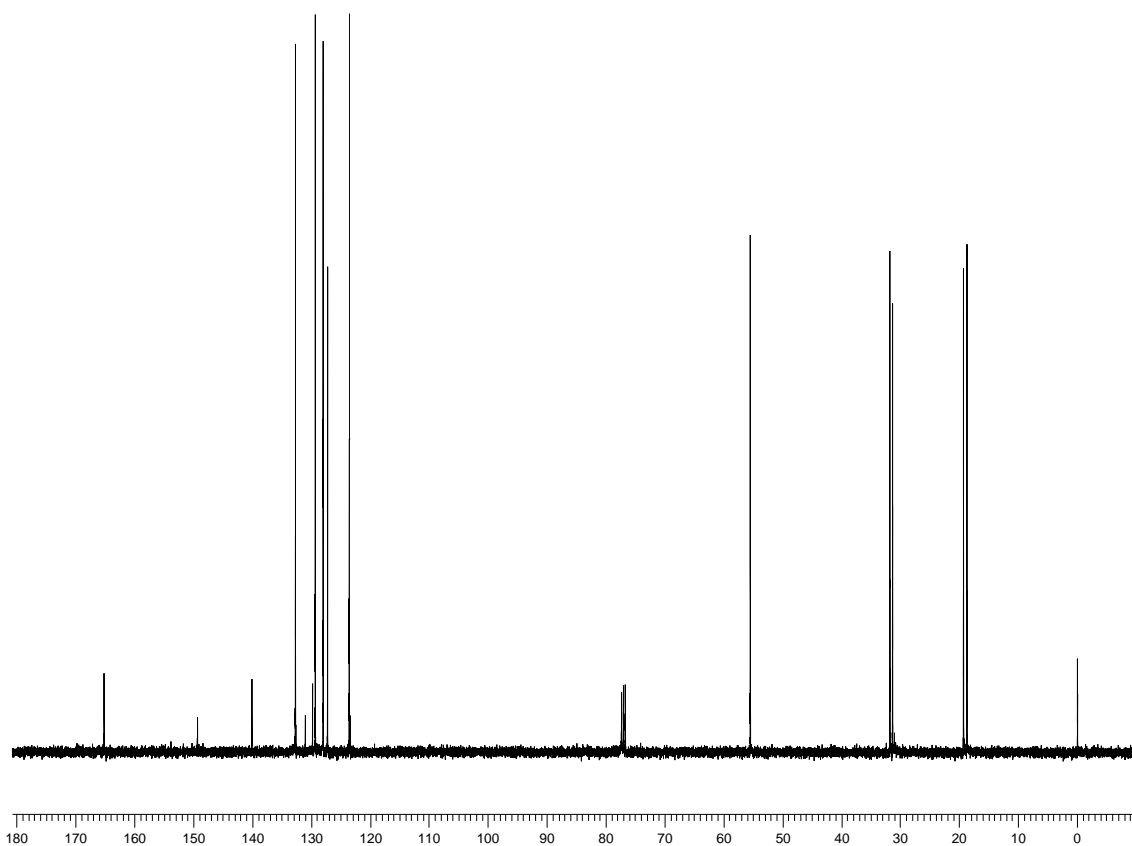
Espectro de RMN ^{13}C do composto **8d** em CDCl_3 a 100 MHz



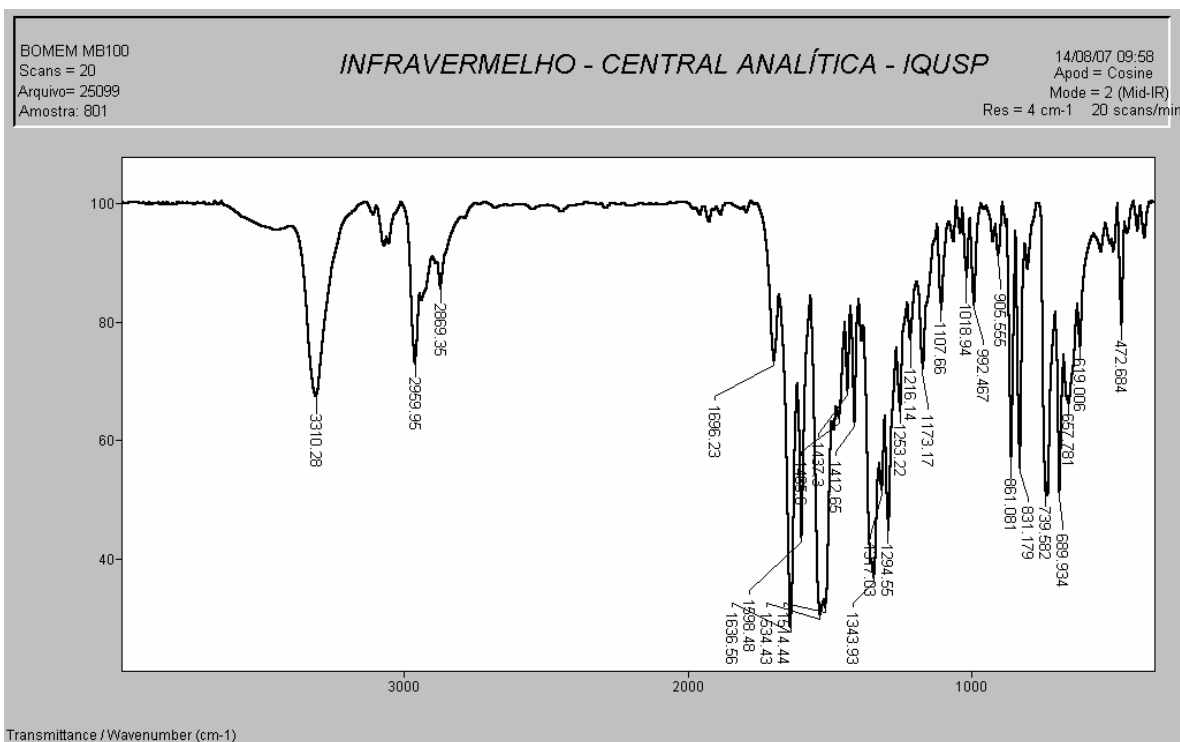
Espectro de infravermelho do composto **8d**



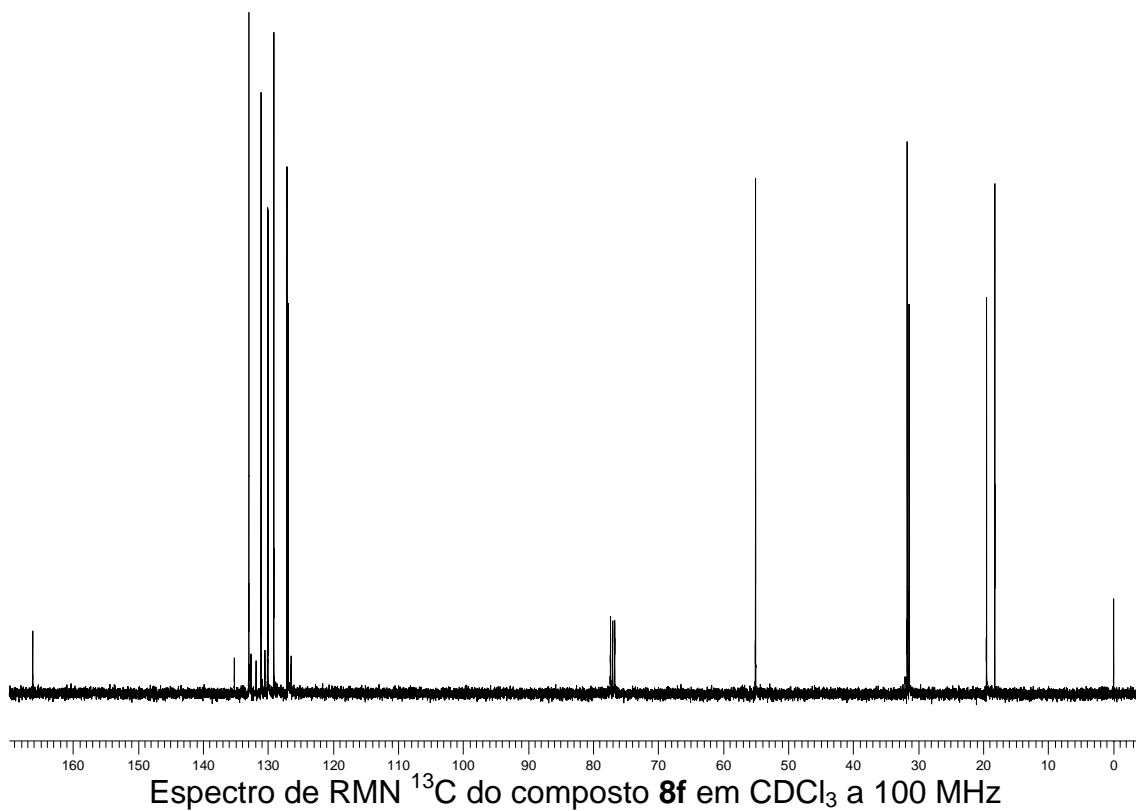
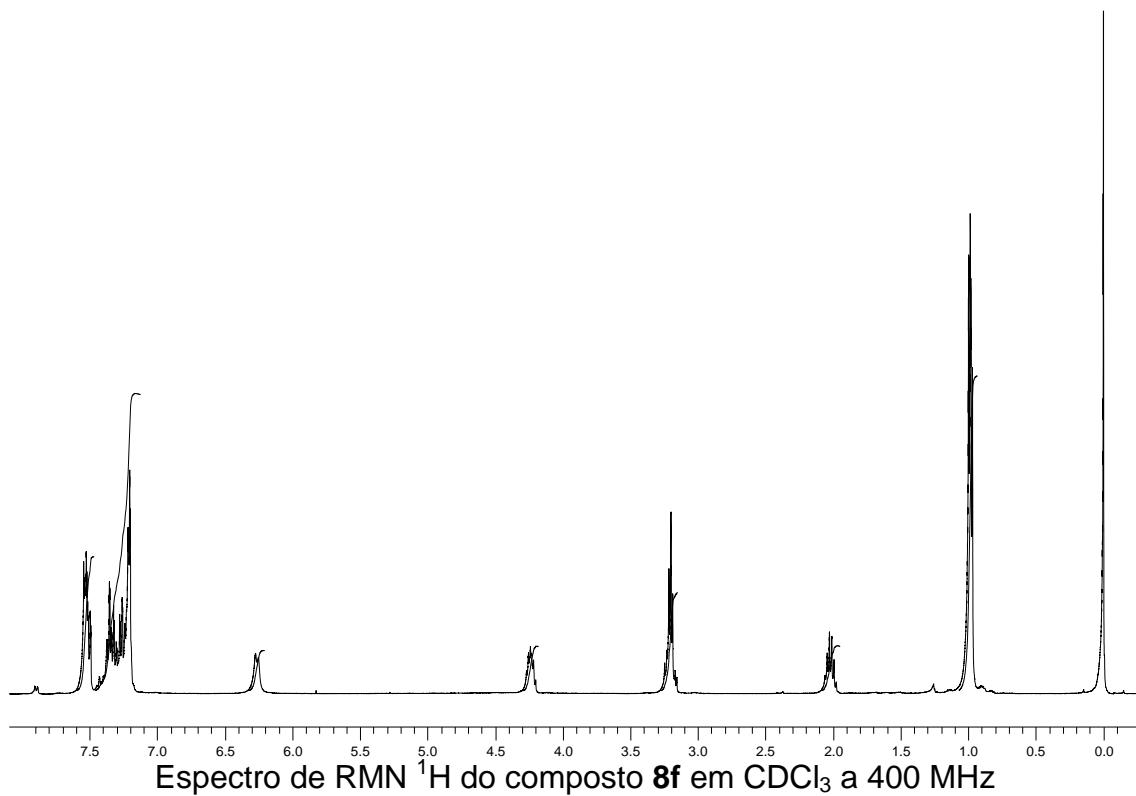
Espectro de RMN ¹H do composto **8e** em CDCl₃ a 400 MHz

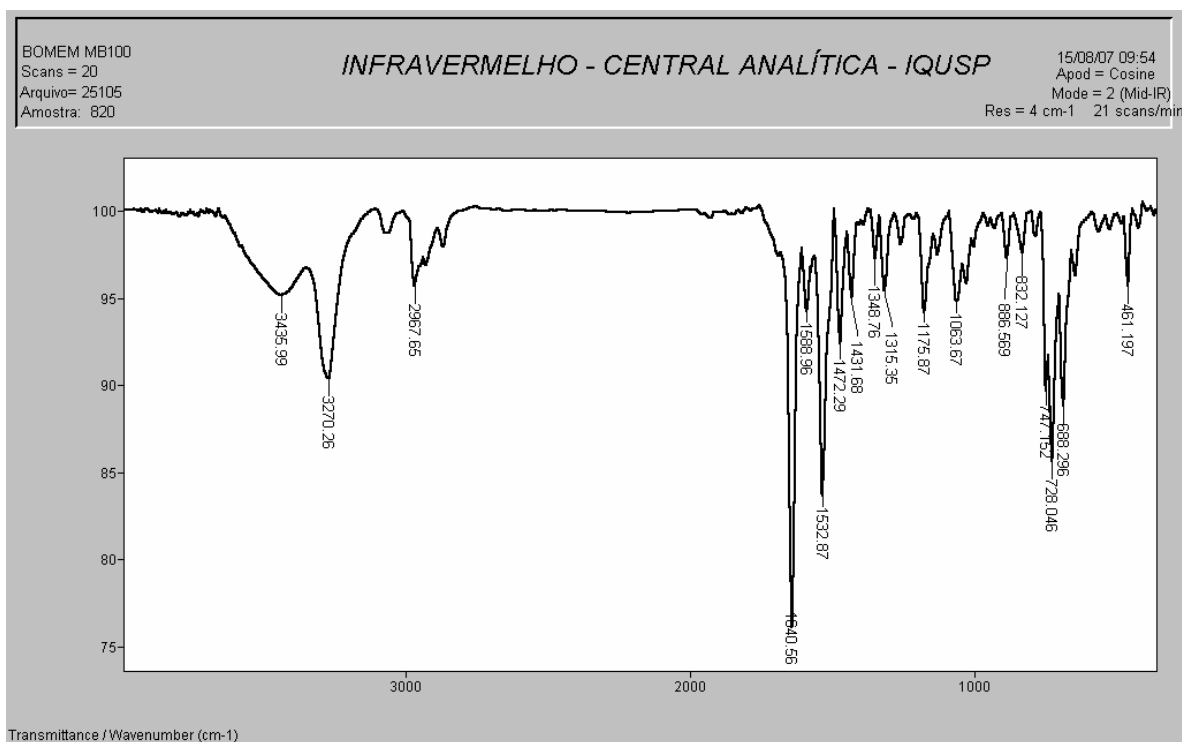


Espectro de RMN ^{13}C do composto **8e** em CDCl_3 a 100 MHz

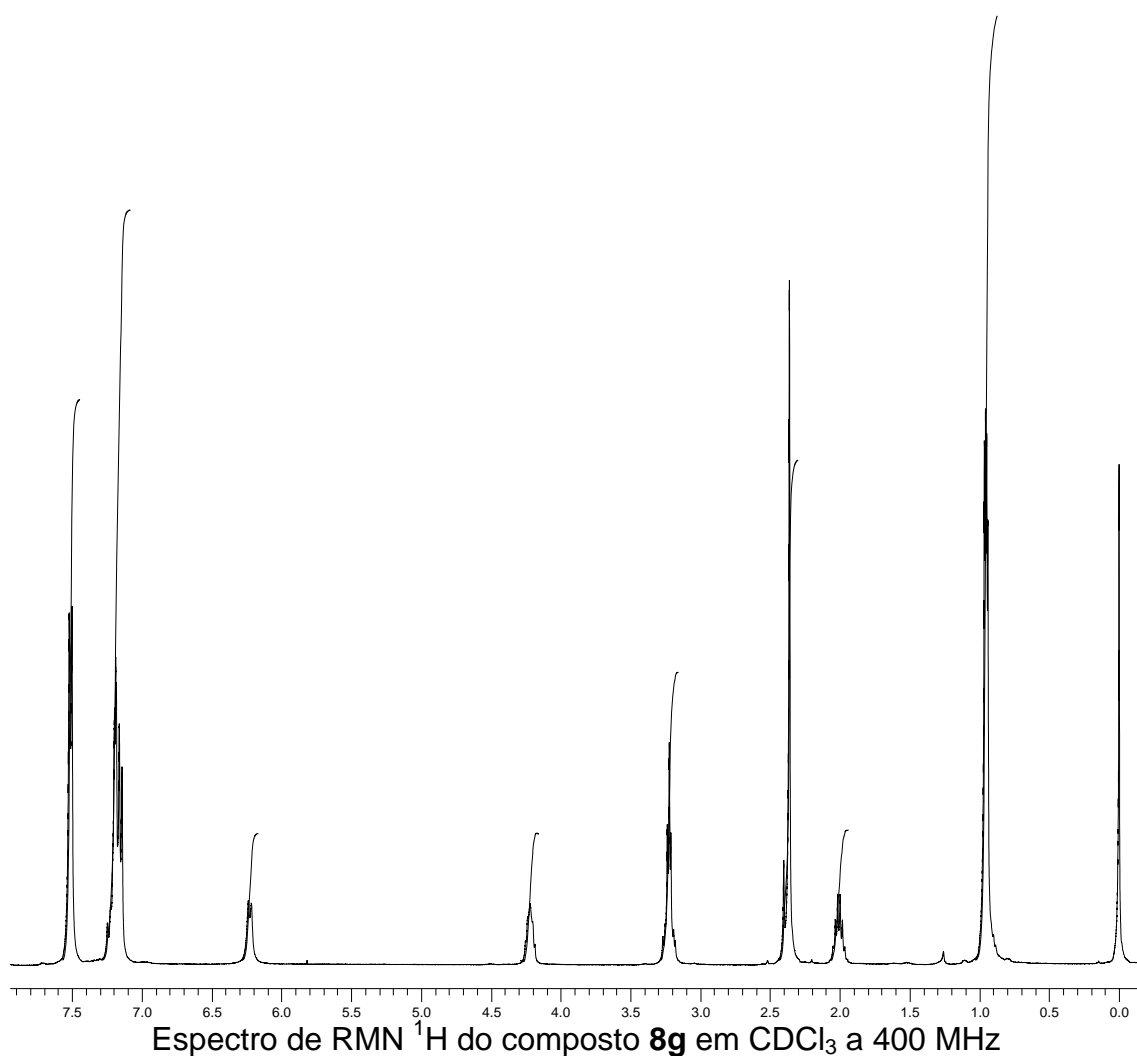


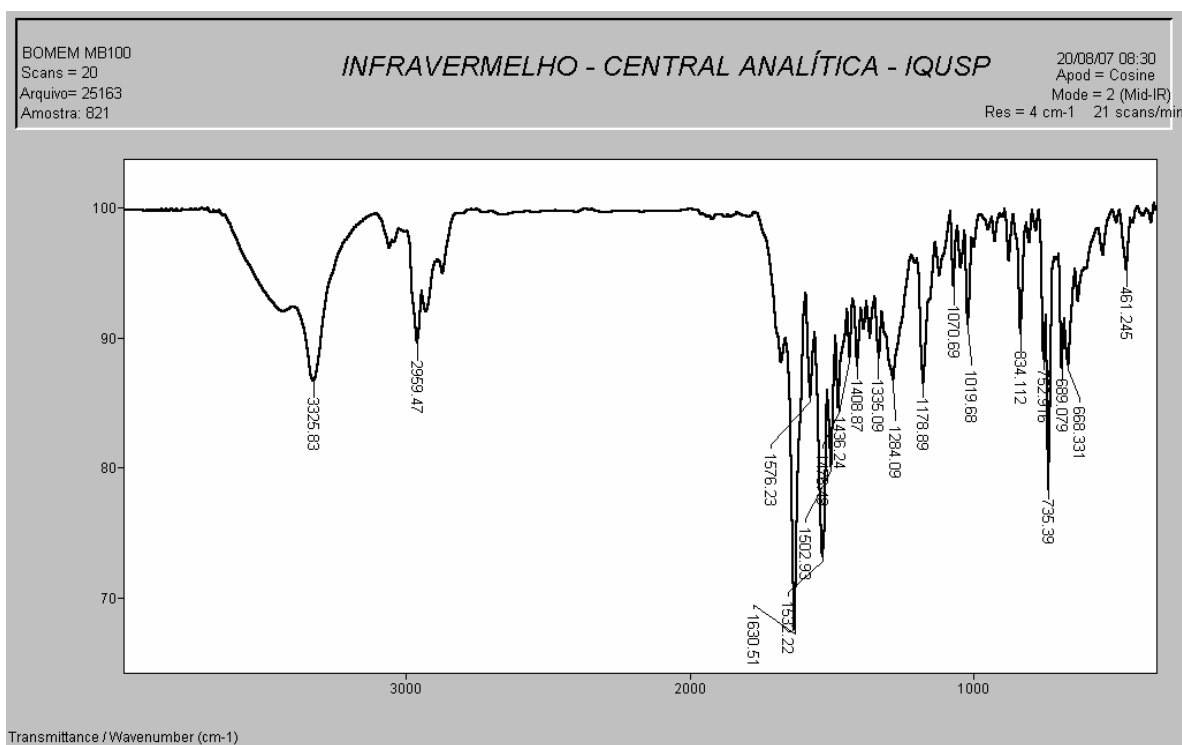
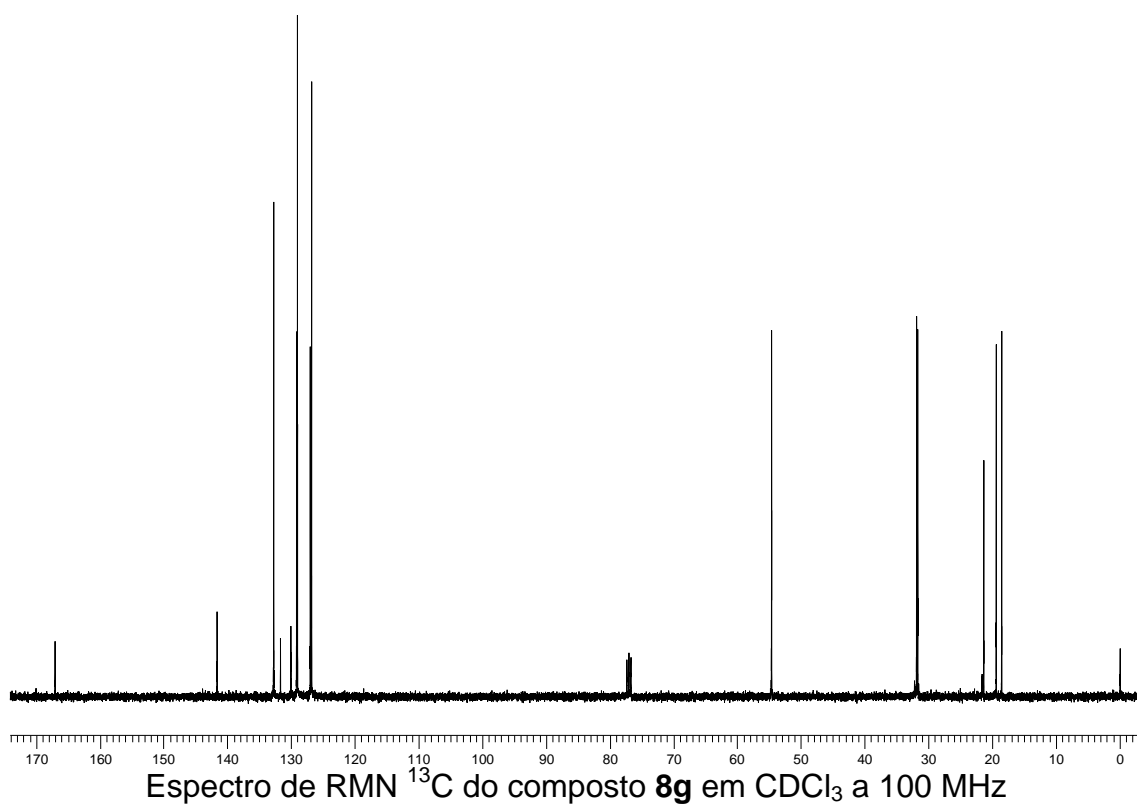
Espectro de infravermelho do composto **8e**



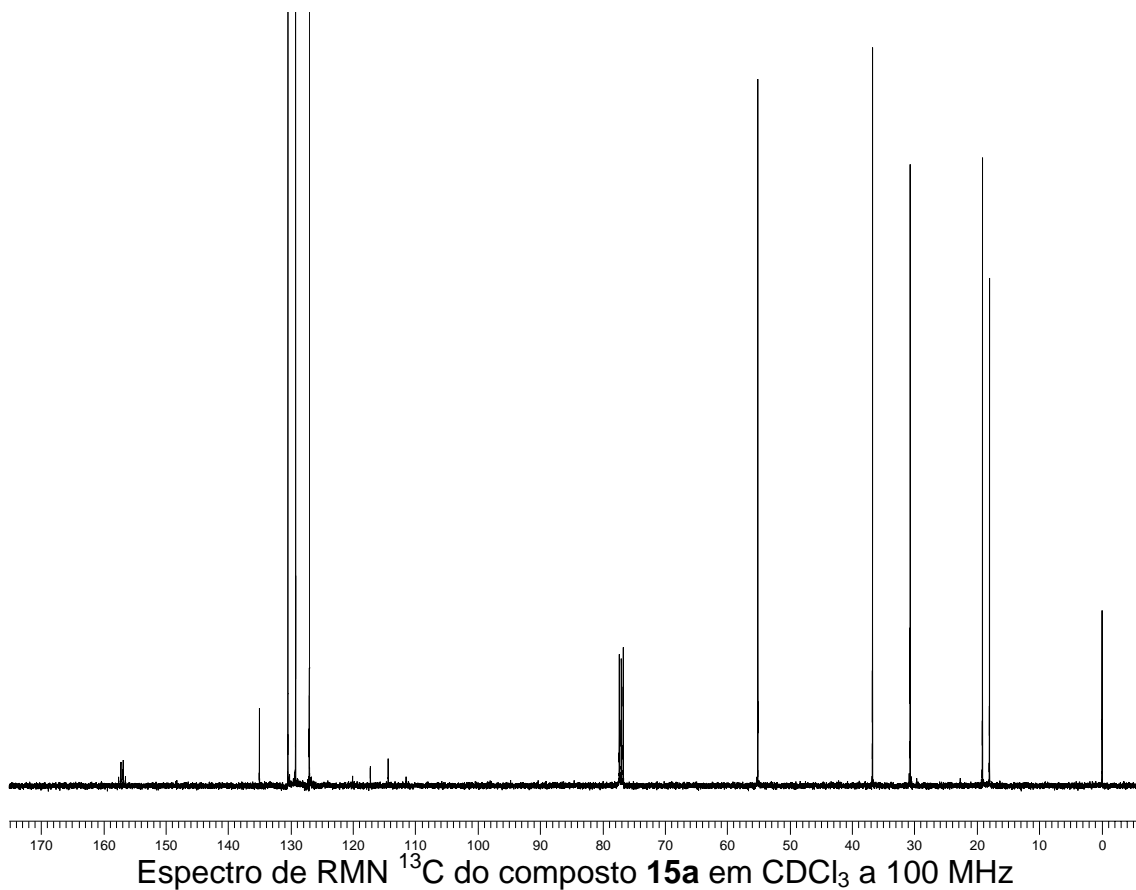
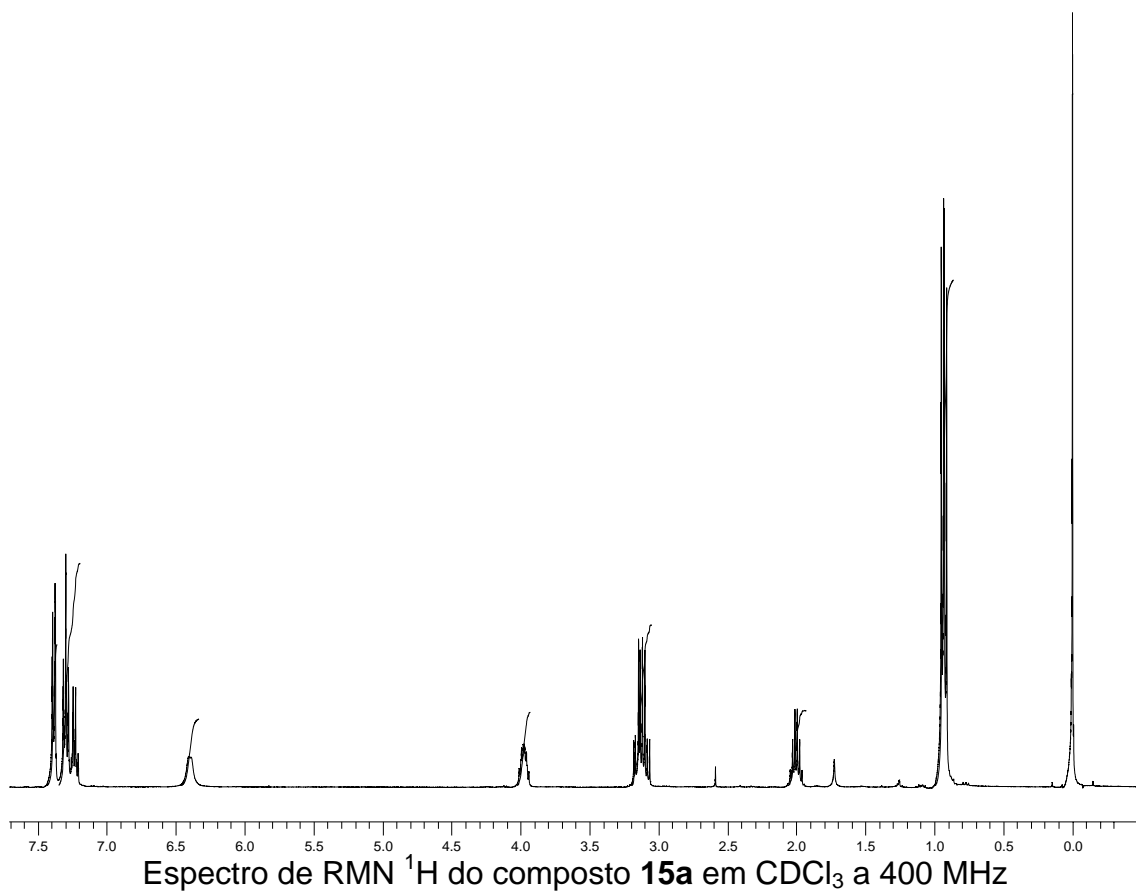


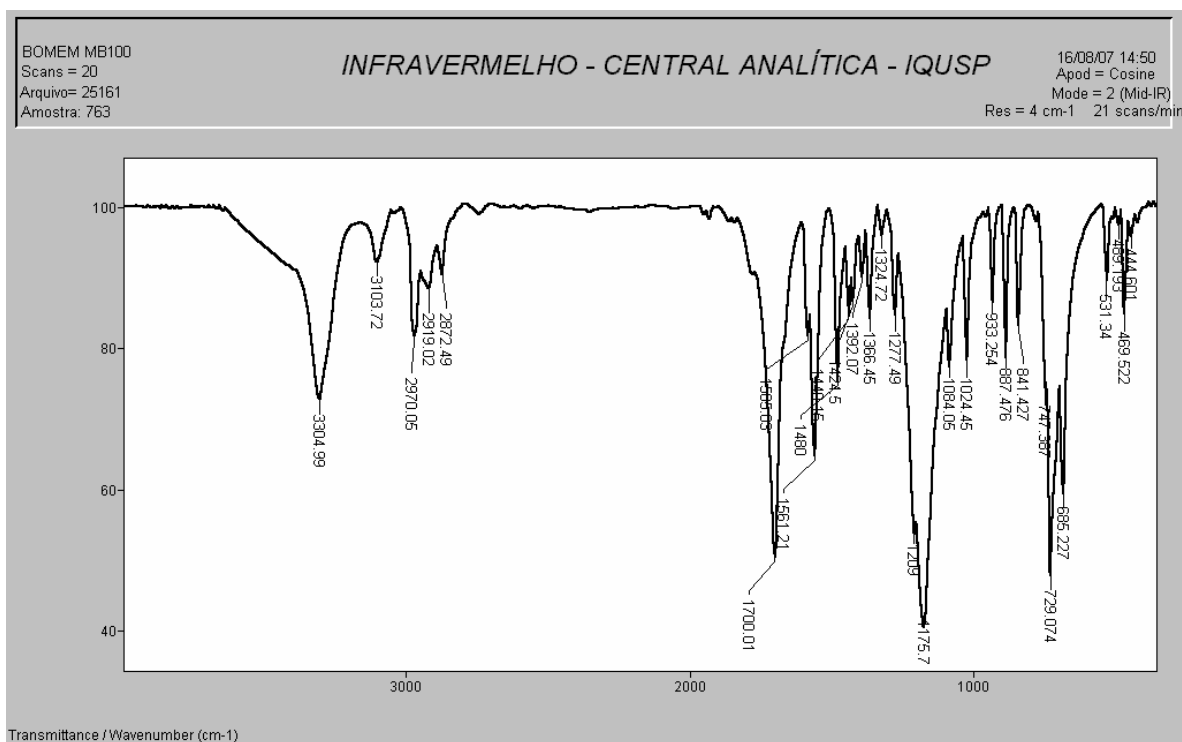
Espectro de infravermelho do composto **8f**



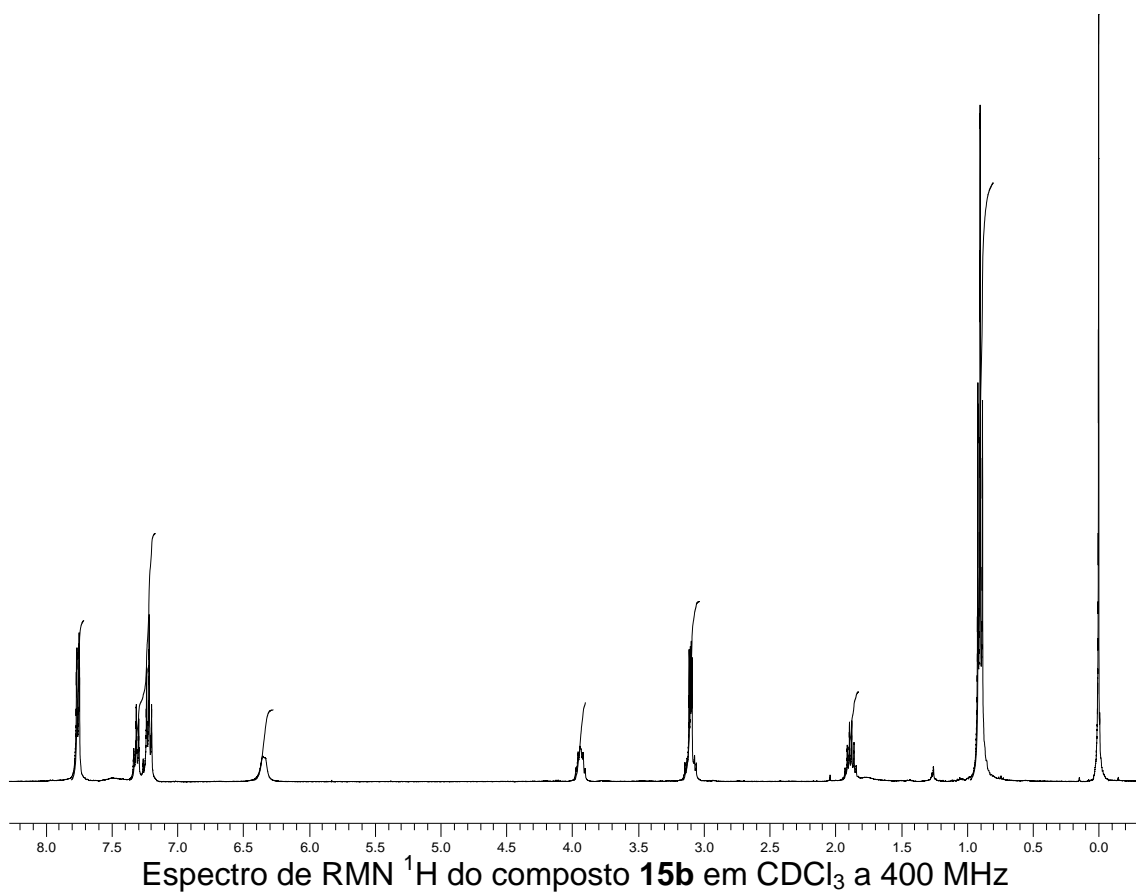


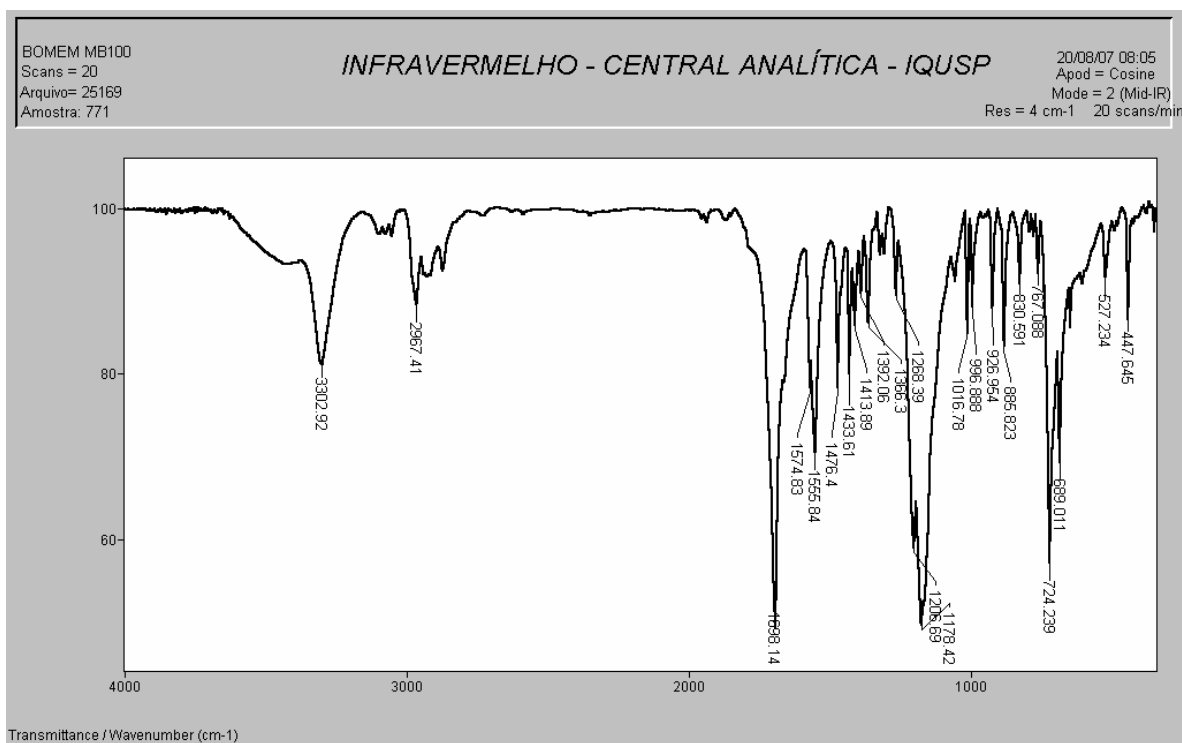
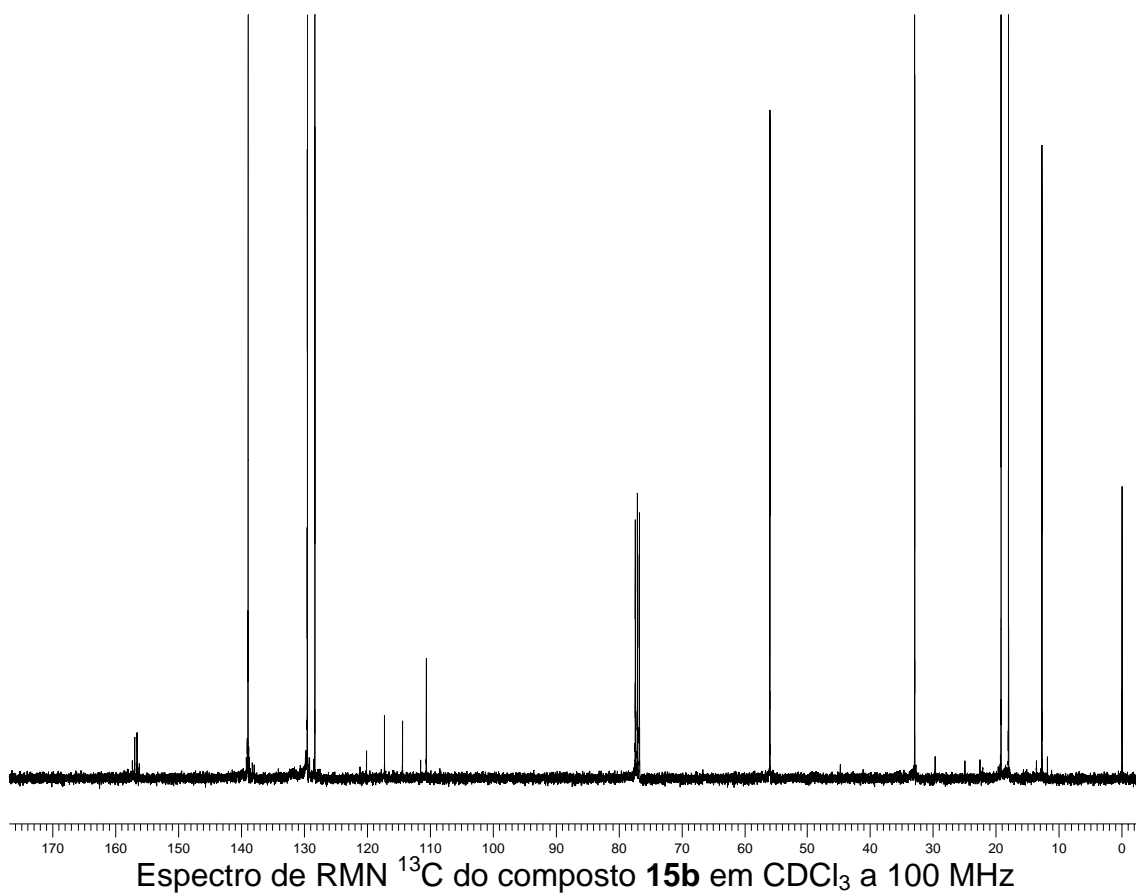
Espectro de infravermelho do composto **8g**

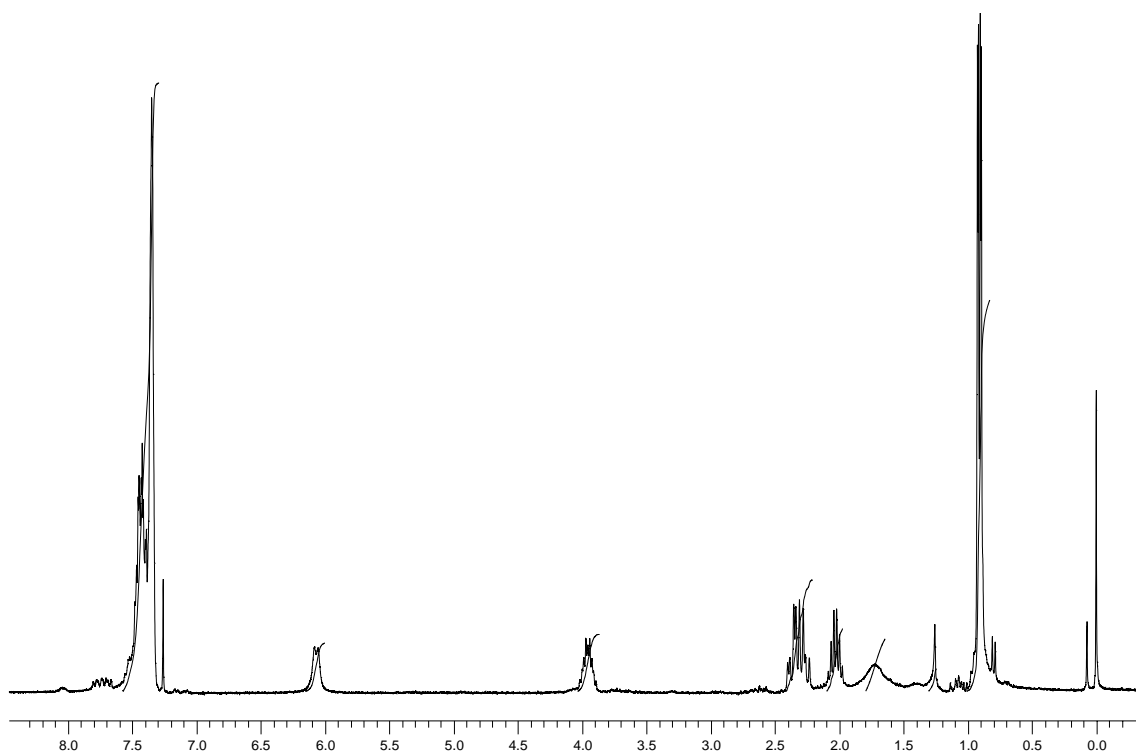




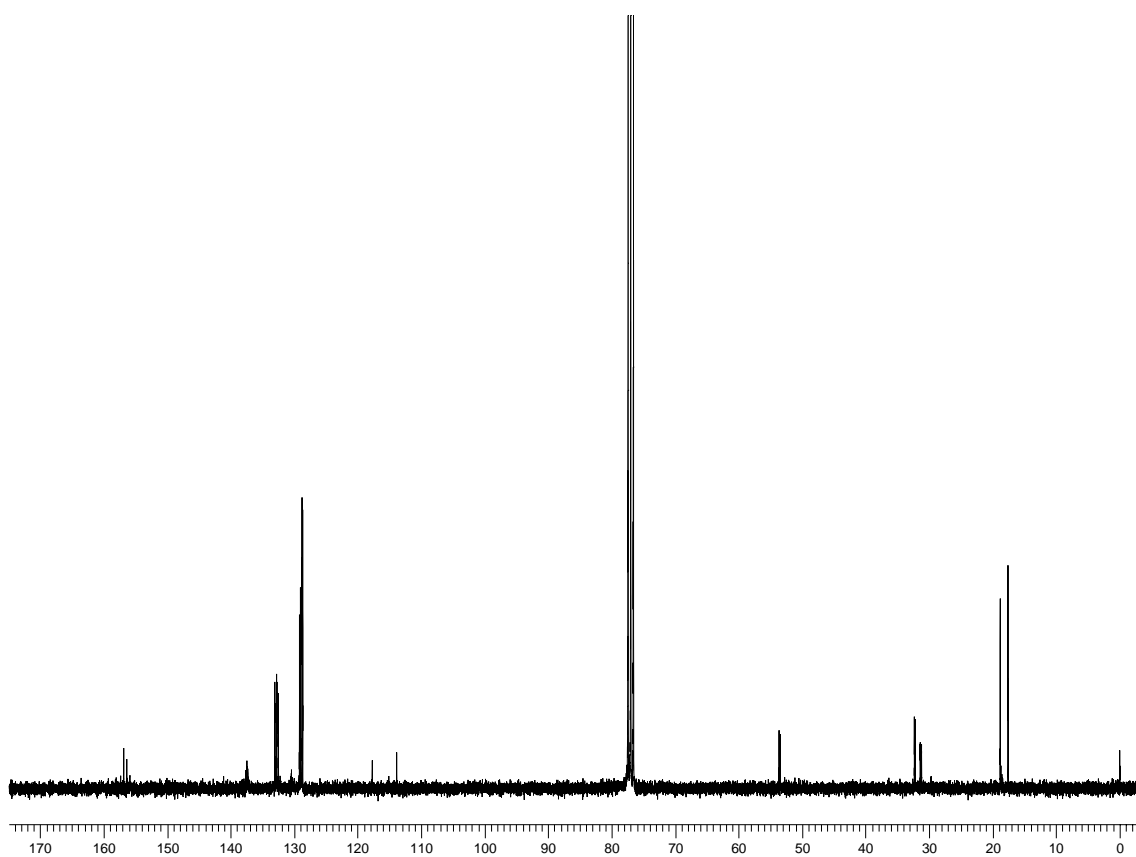
Espectro de infravermelho do composto **15a**



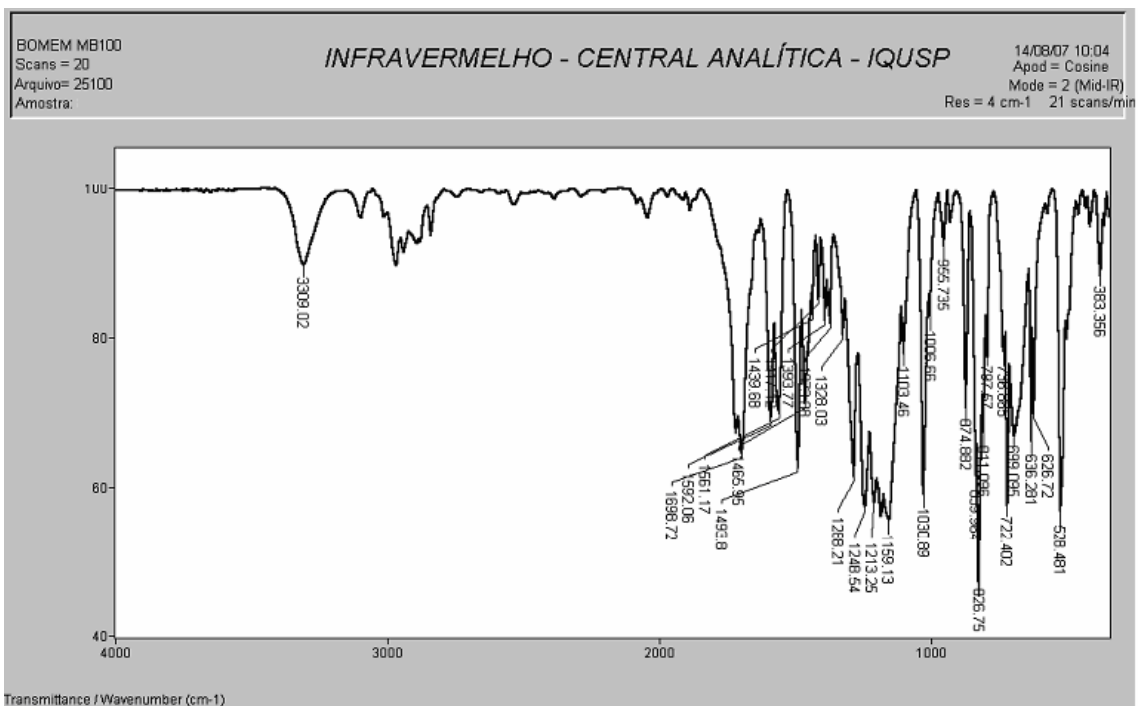




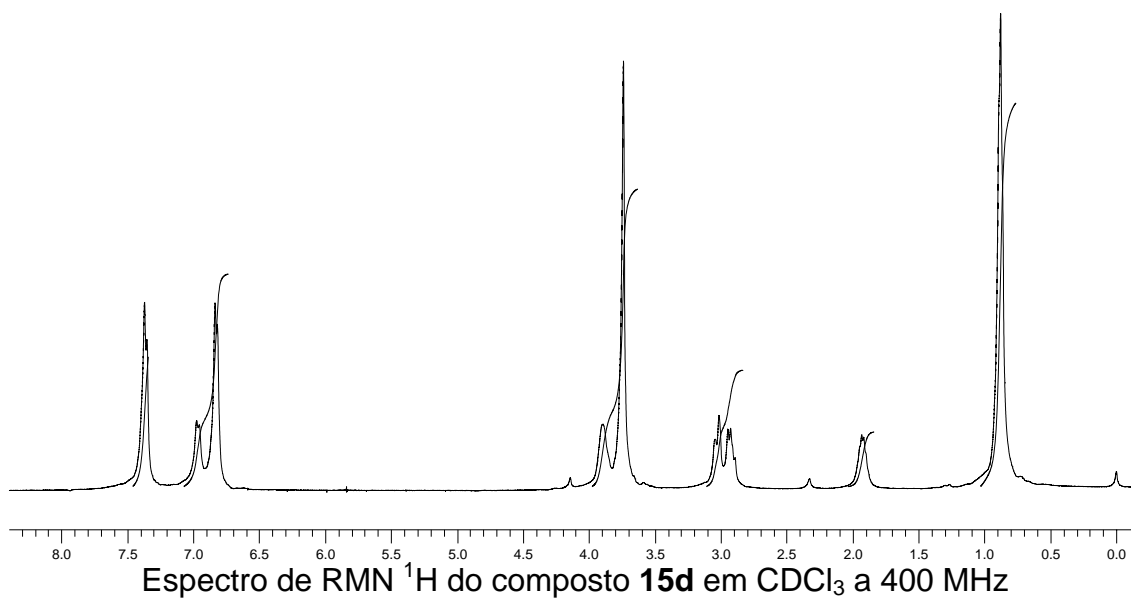
Espectro de RMN ^1H do composto **15c** em CDCl_3 a 300 MHz

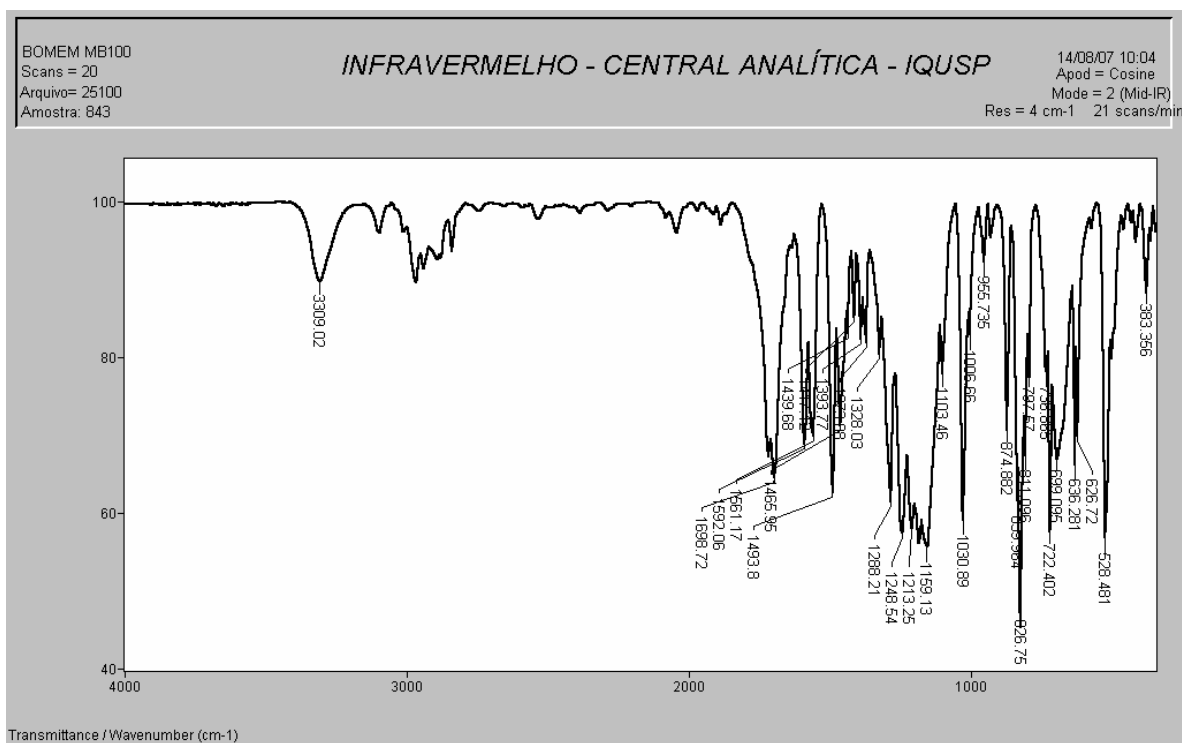
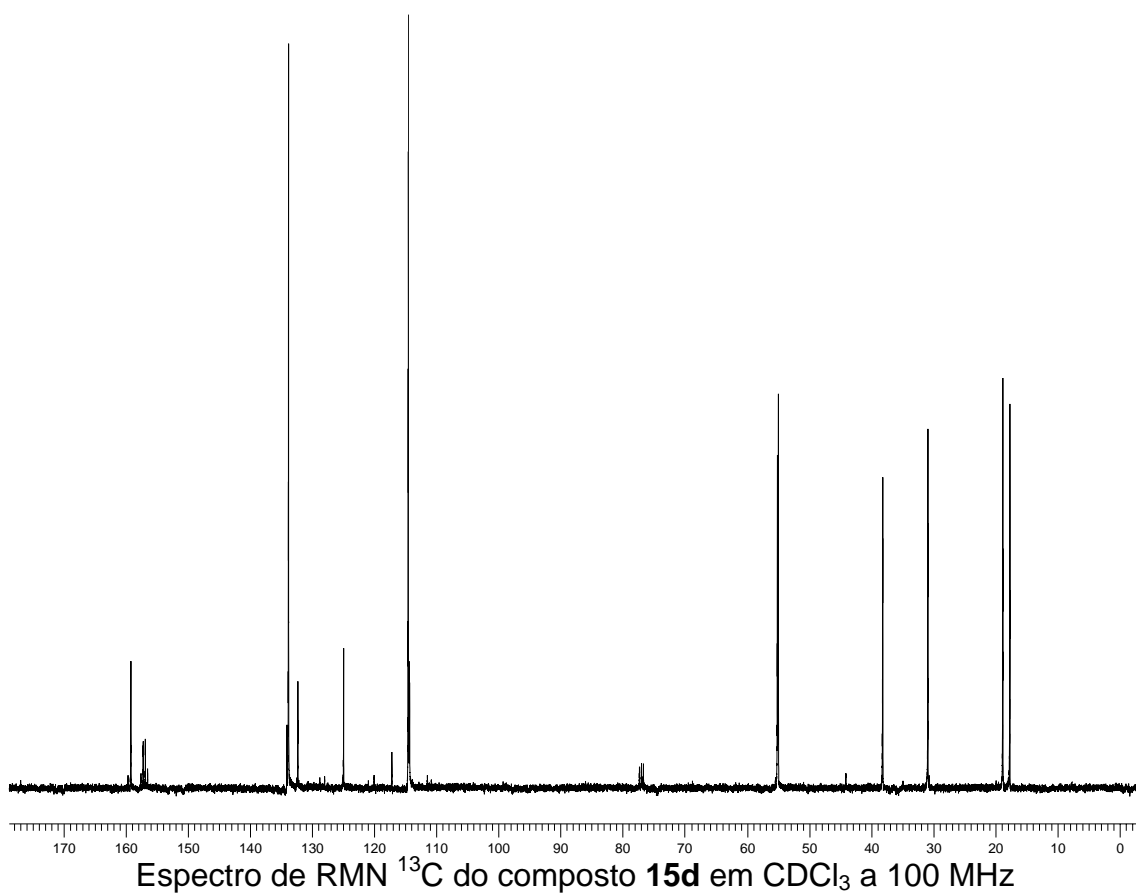


Espectro de RMN ^{13}C do composto **15c** em CDCl_3 a 75 MHz

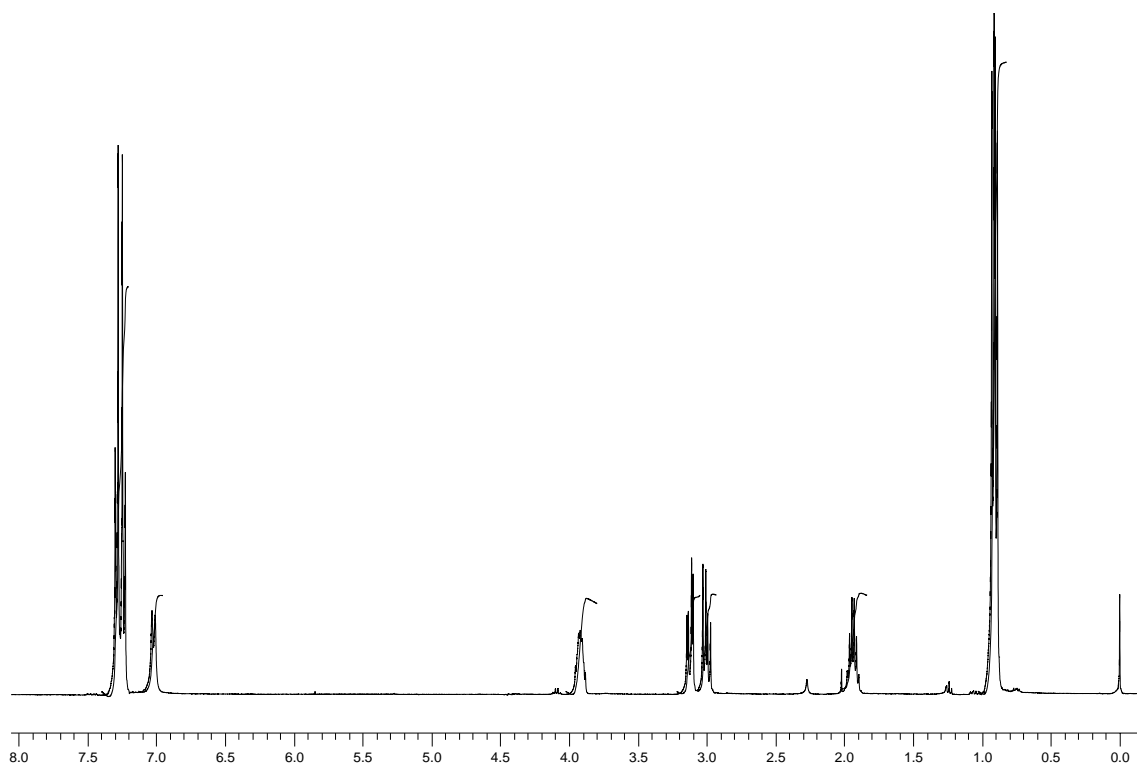


Espectro de infravermelho do composto **15c**

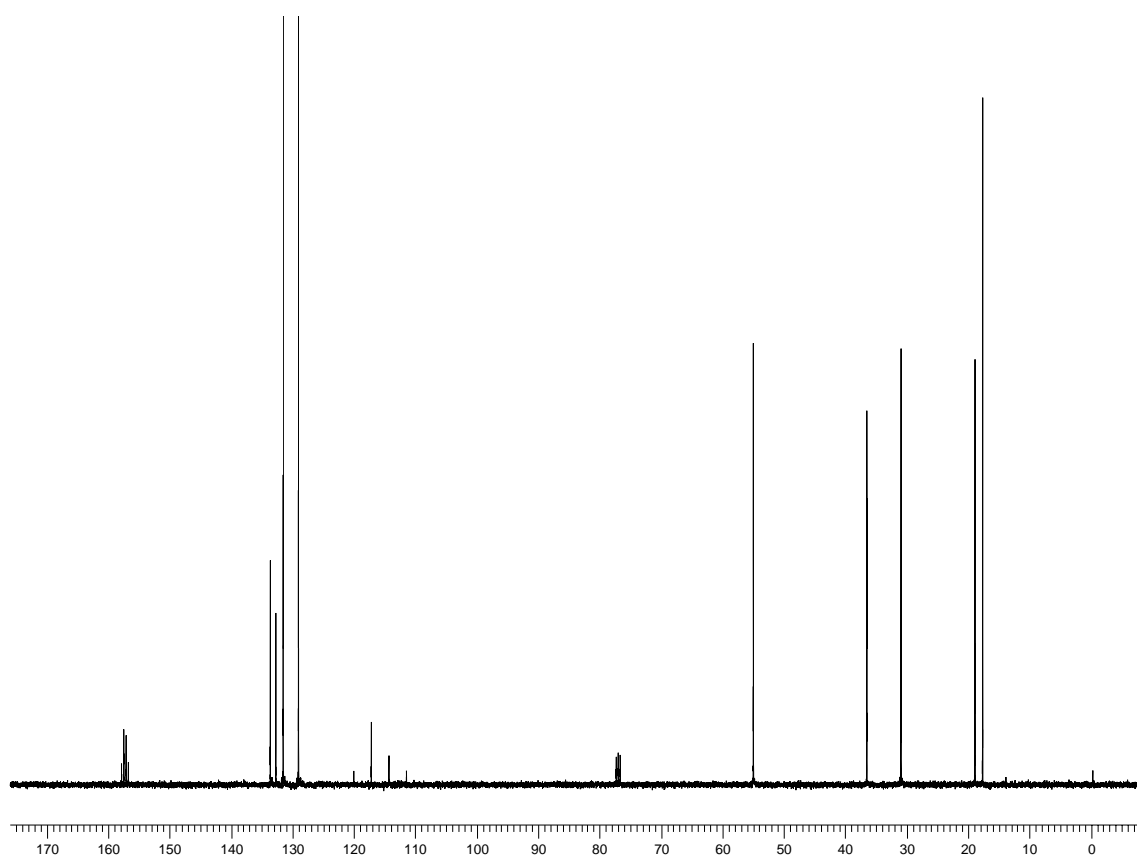




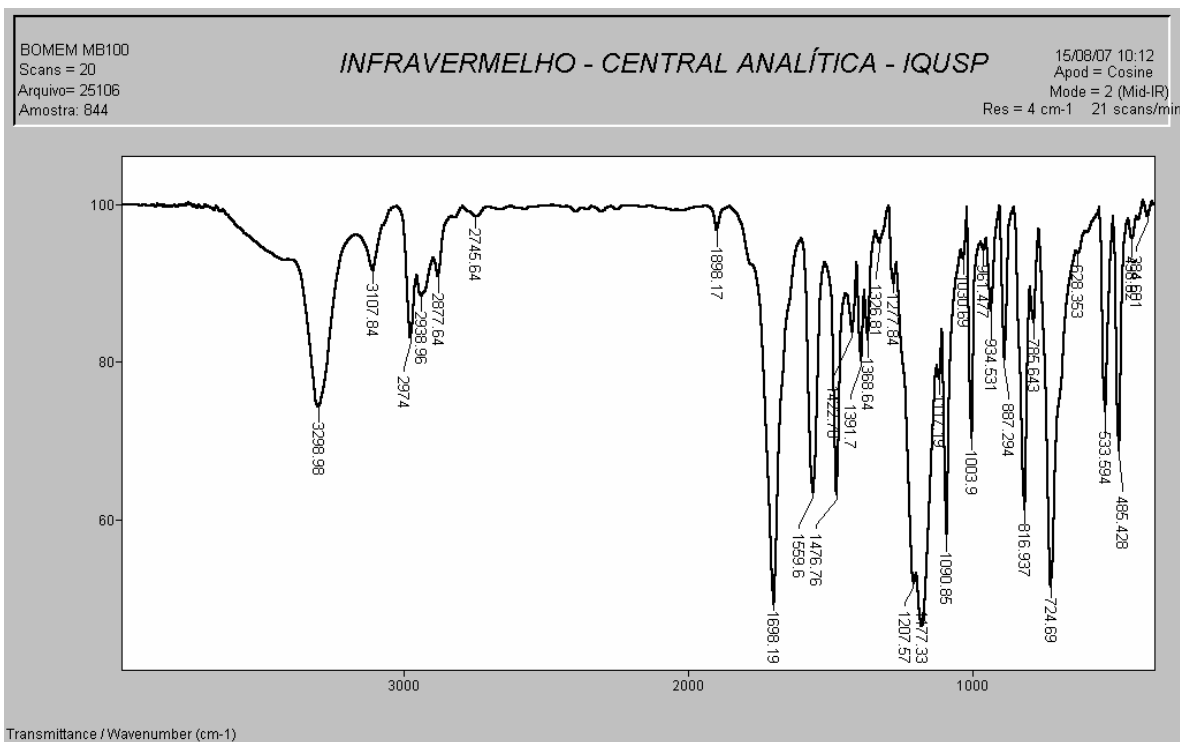
Espectro de RMN ^{13}C do composto **15d**



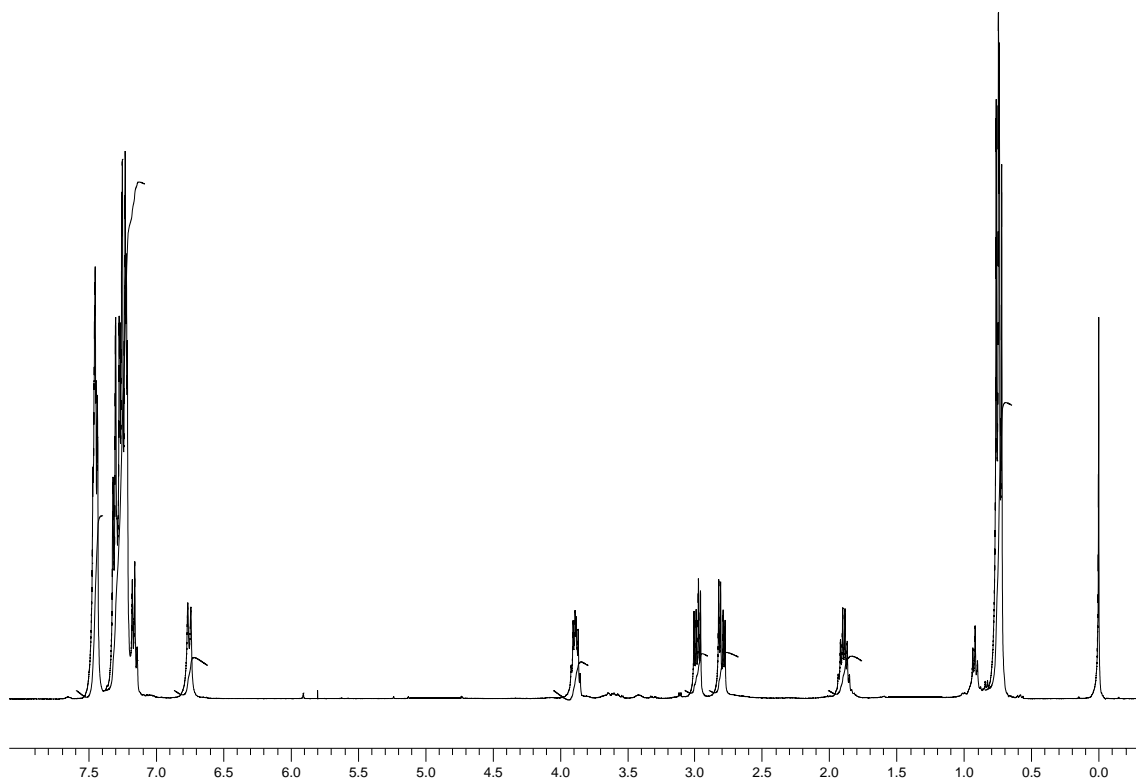
Espectro de RMN ^1H do composto **15e** em CDCl_3 a 400 MHz



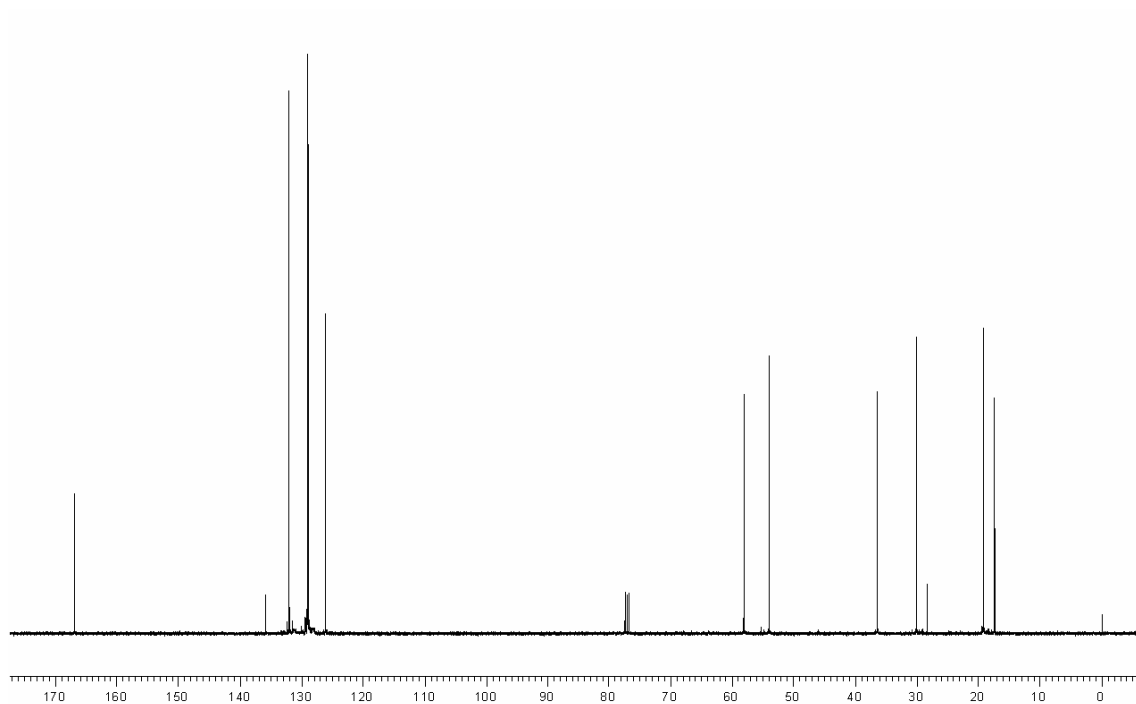
Espectro de RMN ^{13}C do composto **15e** em CDCl_3 a 100 MHz



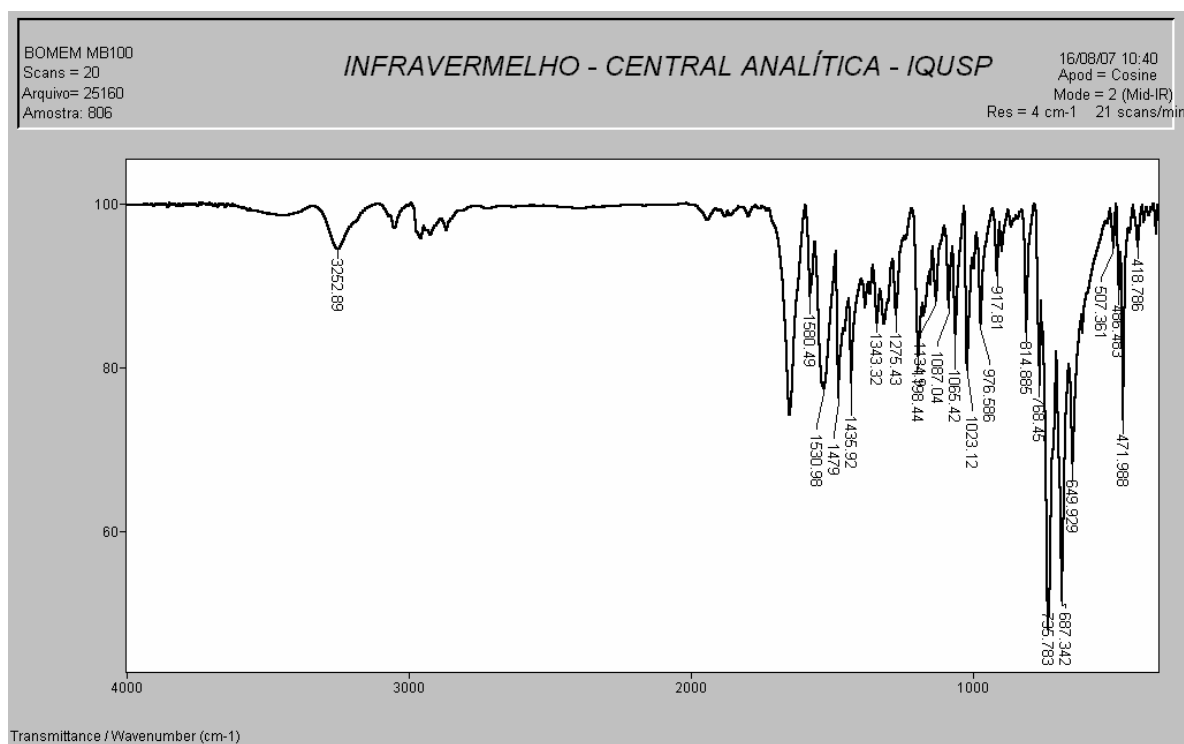
Espectro de infravermelho do composto **15e**



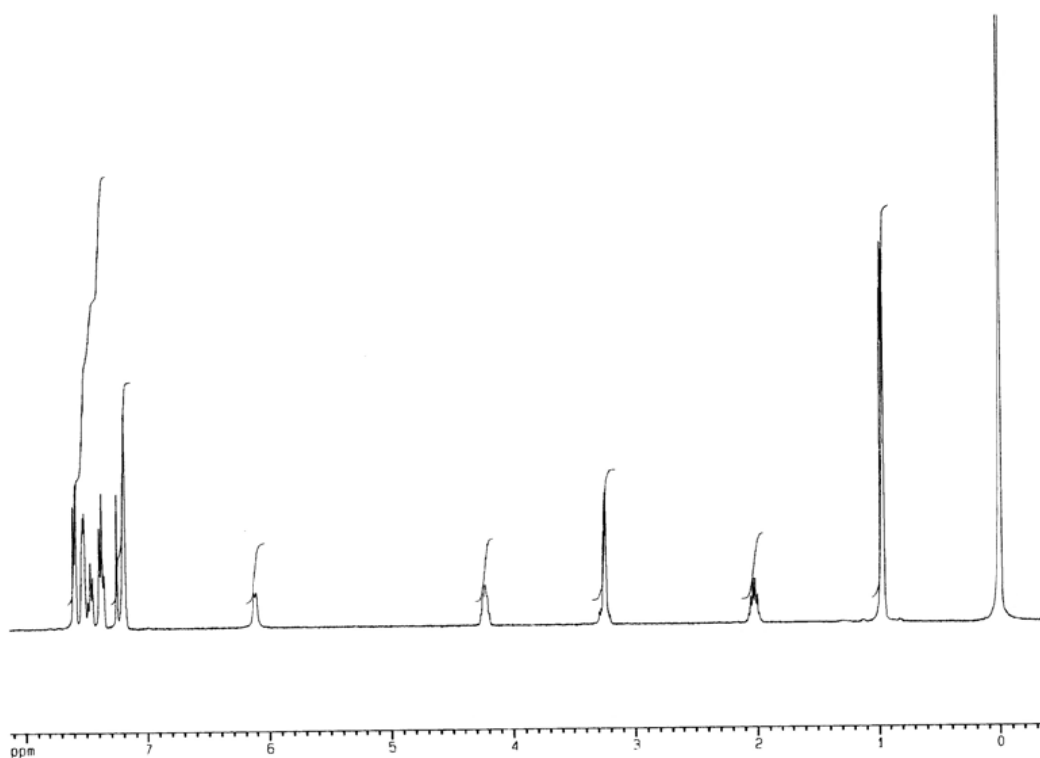
Espectro de RMN ¹H do composto **19a** em CDCl₃ a 400 MHz



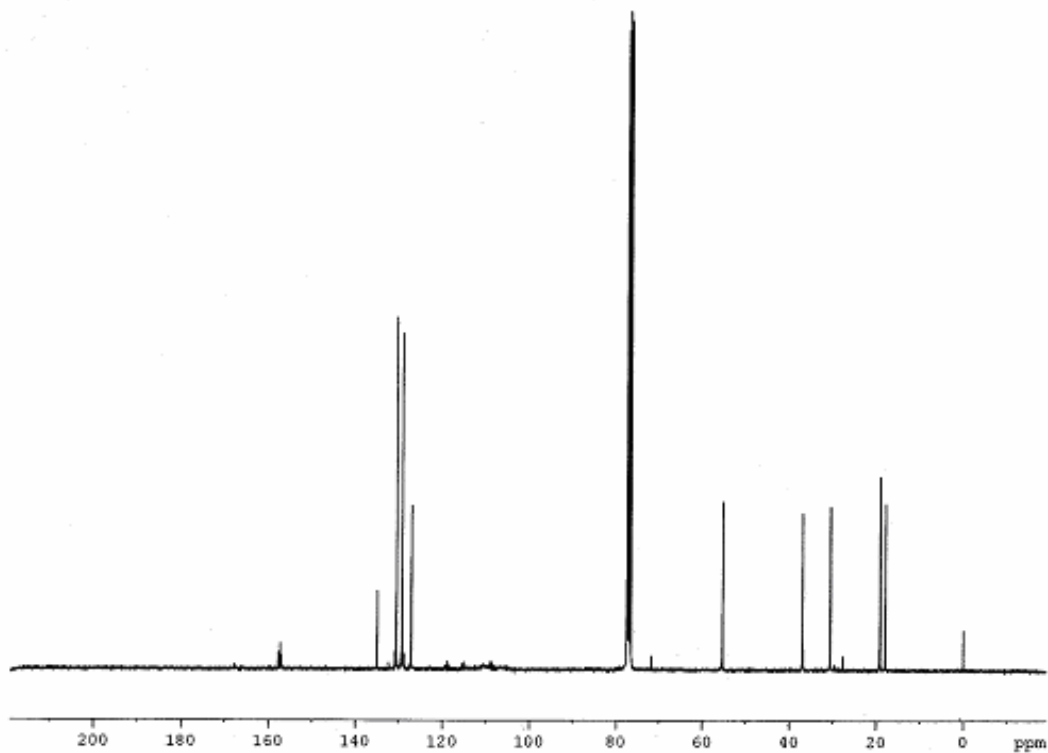
Espectro de RMN ^{13}C do composto **19a** em CDCl_3 a 100 MHz



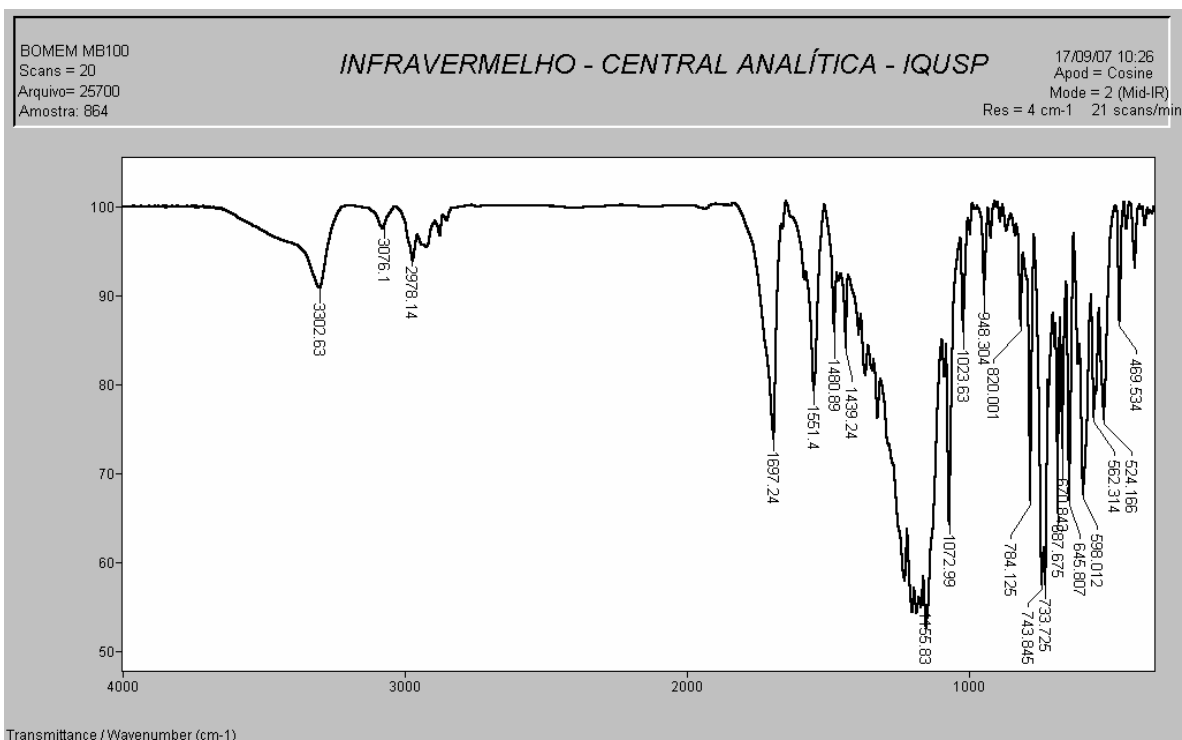
Espectro de infravermelho do composto **19a**



Espectro de RMN ^1H do composto **22** em CDCl_3 a 300 MHz



Espectro de RMN ^{13}C do composto **22** em CDCl_3 a 75 MHz



Espectro de infravermelho do composto **22**