



UFSM

Dissertação de Mestrado

**Síntese e Aplicação de Organoselênio Derivados da
Efedrina em Catálise Assimétrica**

LETIÉRE CABREIRA SOARES

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2010

Síntese e Aplicação de Organoselênio Derivados da Efedrina em Catálise Assimétrica

Por

LETIÉRE CABREIRA SOARES

Dissertação 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 **Mestre em Química**

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2010

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

A COMISSÃO EXAMINADORA ABaixo ASSINADA, APROVA A
DISSERTAÇÃO

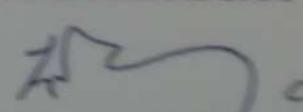
Síntese e Aplicação de Organoselênio Derivados da
Efedrina em Catálise Assimétrica

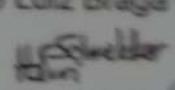
ELABORADA POR:

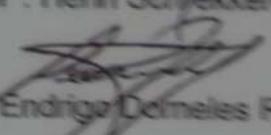
Letiére Cabreira Soares

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

COMISSÃO EXAMINADORA:


Prof. Dr. Antonio Luiz Braga – Orientador – UFSM


Prof. Dr. Henri Schrekker – UFRGS


Prof. Dr. Oscar Endrigo Demeles Rodrigues – UFSM

Santa Maria, 07 de maio de 2010.

Aos meus pais Carlos e Zaida, para mim exemplos a serem seguidos. Obrigado pelo apoio, confiança e amor incondicional. Agradeço, também, por me ensinarem valores como respeito, sinceridade e honestidade. Dedico a vocês essa conquista.

À Fran, apesar do pouco tempo juntos, sempre me incentivou para que eu pudesse alcançar meus objetivos. Obrigado pelos teus sorrisos, pelas tuas palavras, pelo teu carinho. Você mora no meu coração!

À Maiéli, minha irmã, pela amizade, carinho e pelas várias “briguinhas” que sempre terminaram com um abraço. Fica aqui minha profunda admiração e carinho por ti.

*Ao Prof. Braga, que me recebeu de braços
abertos desde a Iniciação Científica. Obrigado pelos
ensinamentos e pela amizade.*

AGRADECIMENTOS

Aos antigos: Diogo, Thiago, Galetto, Anderson, Greici, Anna, Márcio (Amarelo), Fabrício(Negão), Diana, Priscila, Jasquer, Graci, Paulinho, Anuj, Marcelo (Cabelo),Vanessa, Juliano, Minéia, Wolmar e Paulo.

Aos atuais: Diego, Rafael, Eduardo, Fernanda, Josimar, Camila, Devender, Cris, Patrícia, Senthil, Kashf, Salman, Ricardo, Carol, colegas e amigos do Laboratório.

Aos amigos do Laboratório do Prof. Gilson, antigos e atuais: Angélica, Diego, Jesus, Rodrigo, Olga, Flávia, Patrícia, Carol, Joel, Ricardo, Juliano, Benhur, Daniela, André, Alisson, Dani, Adri, Zé Neto, Rafaela.

Aos colegas e amigos do Laboratório do Prof. Cláudio: Lucas, Samuel, Franciele, Mariana, Guilherme, Margiane.

Ao “Táta” Eduardo Eliezer Alberto, um agradecimento especial, pela amizade, companheirismo e pelos ensinamentos valiosos. Muito obrigado, te desejo muito sucesso.

Ao Prof. Oscar E. D. Rodrigues, pelas sugestões e colaborações fundamentais para a elaboração desse trabalho.

Ao Prof. Luciano Dornelles, pelas correções, sugestões e revisão desse documento durante a qualificação.

À Angélica, pela oportunidade, ensinamentos e confiança neste um ano como operador de RMN.

Ao Cristiano Rhoden e ao Eduardo, obrigado por viabilizar as análises de massas.

A dupla Pablo (xuxitu) e Diego, pela amizade, companheirismo onde sempre pude contar com o apoio de vocês e pelos vários momentos de reflexão onde surgiram as expressões: “Deu bidose, Azedou a boca da égua, Barbiturato de Matila Azul, Confirmou!!” entre várias outras.

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

À minha família em especial aos meus avós Gregória, Ari (em memória), Cabreira, Geneci, e amigos que foram fonte de apoio constante, compreendendo as muitas vezes em que se fez necessária a minha ausência.

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

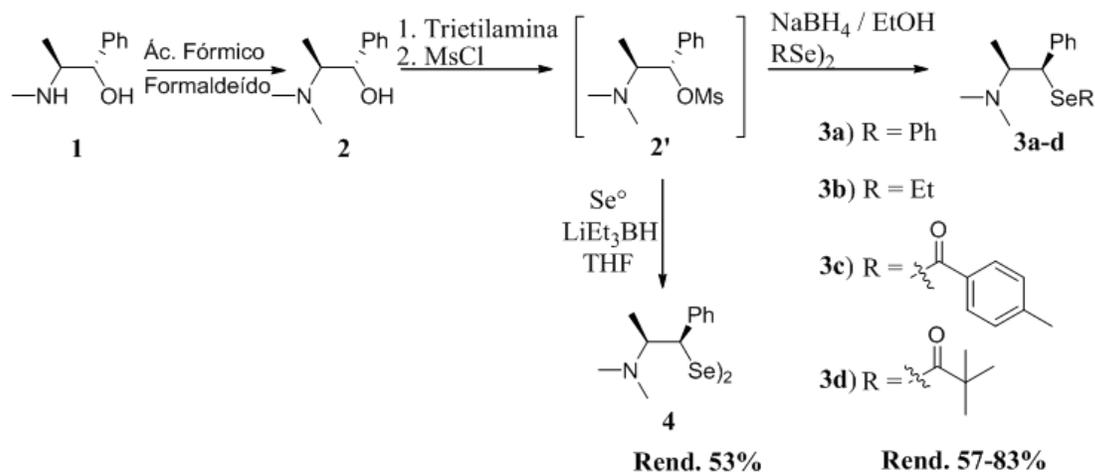
Título: Síntese e Aplicação de Organoselênio Derivados da Efedrina em Catálise Assimétrica

Autor: Letiére Cabreira Soares

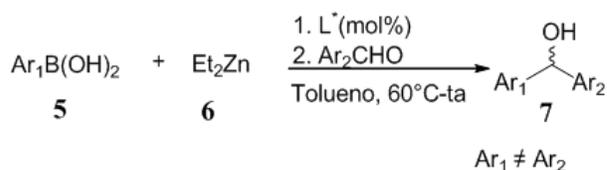
Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

O presente trabalho apresenta a síntese de novos catalisadores de selênio derivados da efedrina. A estratégia sintética adotada permitiu a obtenção dos compostos desejados em apenas duas etapas reacionais. Além disso, ainda conferiu aos mesmos um caráter modular, o que propiciou o acesso rápido aos compostos desejados.

A estratégia utilizada envolveu, primeiramente, a alquilação da efedrina **1** realizada na presença de ácido fórmico e solução de formaldeído levando a obtenção do aminoálcool **2**, intermediário chave para a obtenção dos ligantes. O aminoálcool **2**, foi tratado com trietilamina e cloreto de mesila levando a formação do respectivo mesilato **2'**, *in situ*. Este reagiu com os respectivos ânions de selênio, formando os ligantes desejados **3a-d** e **4**, em rendimentos razoáveis.



Posterior a síntese dos ligantes quirais de selênio, os mesmos foram avaliados na indução de assimetria em adição de grupos arílicos a aldeídos, tendo como fonte de grupamentos arila ácidos borônicos, provenientes da transmetalração com dietilzinco.



Nesses experimentos, os ligantes **3a** e **3b** não foram capazes de induzir assimetria à reação embora os produtos tenham sido obtidos em excelentes rendimentos. No entanto, os ligantes **3c**, **3d** e **4** apresentaram resultados bastante satisfatórios, sendo que para o disseleneto **4** o produto foi o obtido com 93% de excesso enantiomérico e rendimento de 99%.

Estenderam-se os estudos no sentido de se verificar a influência do uso de diferentes aldeídos e ácidos borônicos no rendimento e excesso enantiomérico, utilizando o ligante **4**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

LabSelen - Laboratório de Síntese de Compostos Quirais de Selênio

Dissertação de Mestrado

Santa Maria, 07 de Maio de 2010

ABSTRACT

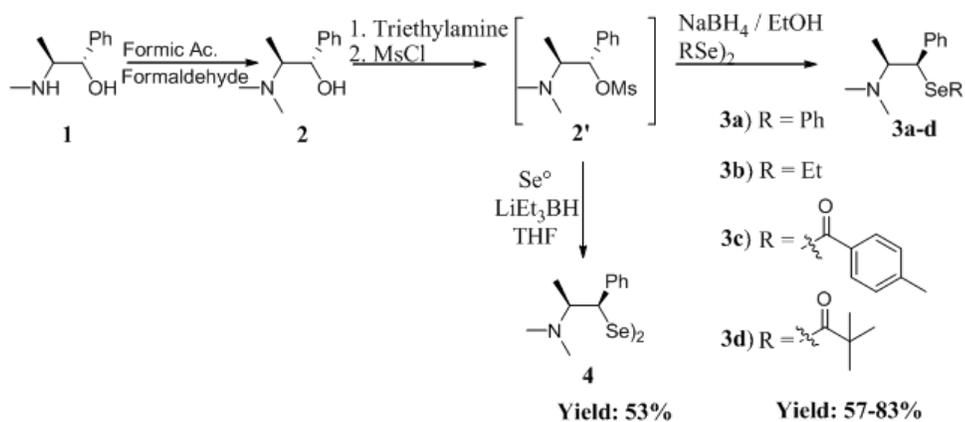
Title: **Synthesis and Application of Organoselênio Ephedrine Derivatives in Asymmetric Catalysis**

Author: Letiére Cabreira Soares

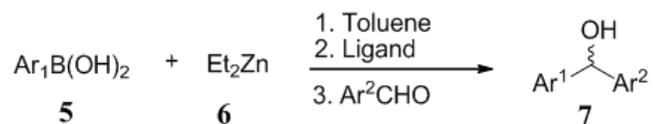
Academic Advisor: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

This report presents the synthesis of new ligands containing selenium derivatives of ephedrine. The synthetic strategy adopted allowed to obtain the desired compounds in only two steps reactions. Moreover, even given to them a modular nature, which provided quick access to target compounds.

The strategy involved, first, the alkylation of ephedrine **1** performed in the presence of formic acid and formaldehyde solution leading to attainment of amino alcohol **2**, key intermediate for obtaining our ligands. The amino alcohol **2** was treated with triethylamine and mesyl chloride leads to the formation of the respective mesylate **2'** in situ. This one was reacted with the respective selenium anions, forming the desired ligands **3a-d** and **4** in satisfactory yields.



Subsequent synthesis of chiral ligands of selenium, they were evaluated in the induction of asymmetric addition of aryl groups to aldehydes, using boronic acids as aryl source.



In these experiments, the ligands **3a** and **3b** were not able to induce asymmetry in the reaction although the products were obtained in excellent yields. However, the ligands **3c**, **3d** and **4** gave satisfactory results, and for the diselenide **4** the product was obtained with 93% of enantiomeric excess and yield of 99%

As the ligand **4** was identified as the most effective, we examined the scope of our system in reactions with several aldehydes and boronic acids with diverse electronic and steric properties.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
 LabSelen - Laboratório de Síntese de Compostos Quirais de Selênio
 Master Dissertation in Chemistry
 Santa Maria, May 07, 2010

ÍNDICE

<i>Agradecimentos</i>	Vi
<i>Resumo</i>	Viii
<i>Abstract</i>	X
<i>Lista de Tabelas</i>	Xiv
<i>Lista de Figuras</i>	Xv
<i>Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos</i>	Xvi
<i>Introdução e Objetivos</i>	1
Capítulo 1: Revisão da Literatura	5
1.1 Introdução.....	6
1.2 Arilação enantiosseletiva de aldeídos.....	8
1.2.1 Arilação enantiosseletiva de aldeídos empregando Ph ₂ Zn como fonte de grupo arila.....	8
1.2.2 Reações de arilação enantiosseletiva de aldeídos empregando ácidos borônicos como fonte de grupamentos arila	10
1.2.3 Aspectos mecanísticos	11
1.2.4 Ligantes em reações de arilação de aldeídos utilizando ácidos borônicos	14
Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados	26
2.1 Síntese dos ligantes de selênio derivados da efedrina	27
2.2 Aplicação dos ligantes quirais de selênio em catálise assimétrica.....	39
2.2.1 Adição enantiosseletiva de grupamentos arila a aldeídos via ácido borônico	40
2.2.2 Adição enantiosseletiva de arilzinco a aldeídos na presença dos ligantes quirais de selênio 3a-d e 4	50
Considerações Finais, Conclusões e Perspectivas	53

Capítulo 3: Parte Experimental	55
3.1 <i>Materiais e Métodos</i>	56
3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	56
3.1.2 Espectrometria de Massas de Alta Resolução	56
3.1.3 Rota-evaporadores	56
3.1.4 Solventes e Reagentes	57
3.2 <i>Procedimentos Experimentais</i>	57
3.2.1 Procedimento para a síntese do aminoálcool 2	57
3.2.2 Procedimento para a síntese dos ligantes 3a-d	58
3.2.3 Procedimento para a síntese do disseleneto 4	60
3.2.4 Procedimento para a síntese dos compostos 7a-f	61
 Referências Bibliográficas	 69
 Capítulo 4: Espectros Seleccionados	 74

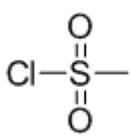
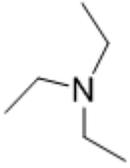
LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Estrutura e rendimento dos compostos 3a-d e 4	31
Tabela 2 -	Dados de RMN ¹ H e ¹³ C dos compostos 3a-d e 4	37
Tabela 3 -	Dados de espectroscopia de massas de alta resolução dos compostos 3a-d e 4	38
Tabela 4 -	Tabela de otimização.....	40
Tabela 5 -	Arilação assimétrica de diferentes aldeídos e ácidos borônicos utilizando o ligante 4	45
Tabela 6	Condições de otimização para adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído.....	51

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estruturas dos compostos desejados	4
Figura 2 -	Formas enantioméricas da carvona.....	6
Figura 3 -	Isômeros L e D de aminoácidos	6
Figura 4 -	Enantiômeros (<i>R</i>) e (<i>S</i>) da talidomida	7
Figura 5 -	Estado de transição tricíclico obtido através do método cálculo semi-empírico de energia.....	12
Figura 6 -	Pirrolidinilmetanol suportado e seus resultados na reação de arilação.....	19
Figura 7 -	Estrutura dos ligantes de selênio.....	28
Figura 8 -	Análise retrossintética dos ligantes quirais de selênio 3a-d e 4	29
Figura 9 -	Espectro de RMN ¹ H do composto 3b em CDCl ₃ a 400 MHz	33
Figura 10 -	Espectro de RMN ¹³ C do composto 3b em CDCl ₃ a 100 MHz	34
Figura 11 -	Espectro de RMN-2D HSQC do composto 3b em CDCl ₃ a 400 MHz	35
Figura 12 -	Espectro de RMN-2D COSY do composto 3b em CDCl ₃ a 400MHz	36
Figura 13 -	Cromatograma da reação de arilação utilizando o aminoálcool 2	48
Figura 14 -	Provável espécie ativa	49
Figura 15 -	Proposta de estado de transição para a formação do diarilmetanóis empregando o ligante 4	50

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CIMs	Cloreto de Mesila	
Et ₃ N	Trietilamina	
<i>Ee</i>	Excesso enantiomérico	
L	Ligante	
TBME	terc-butilmetiléter	
DFT	Teoria da densidade funcional	
DBNE	Dibutil Noroefedrina	
DiMPEG	Dimetil-polietilenoglicol	
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência	
<i>J</i>	Constante de Acoplamento (Hz)	
δ	Deslocamento Químico	

Introdução e Objetivos

A quiralidade é um fenômeno de grande importância na natureza, em particular a assimetria molecular, tem tomado um espaço crucial na ciência e na tecnologia. A nível molecular a enantiosseletividade 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 síntese de fármacos é um segmento representativo da química orgânica, uma vez que permite a construção de moléculas, em seus diversos níveis de complexidade. Esse desdobramento da síntese orgânica apresenta aspectos peculiares, pois além de exigir racionalização das etapas sintéticas visando obter os melhores rendimentos possíveis, é necessário também dispensar atenção ao grau de pureza química e óptica do produto, independentemente da escala reacional. Desse modo, a síntese enantiosseletiva de compostos orgânicos quirais é um importante campo de estudo para químicos sintéticos e a catálise assimétrica utilizando complexos metálicos quirais, entre outros, é uma ferramenta altamente potente.¹

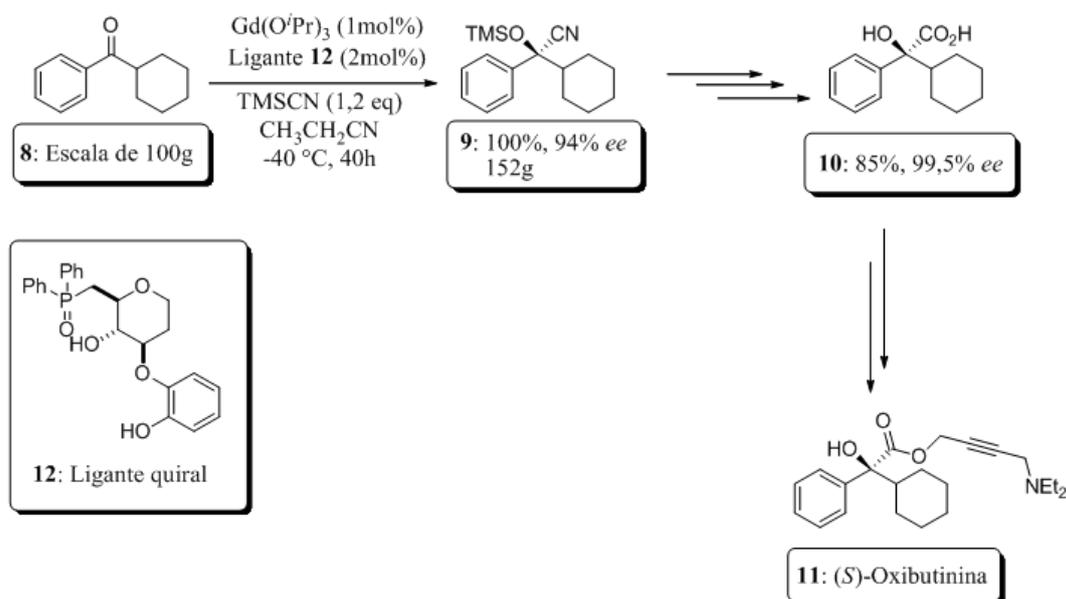
Em uma abordagem mais comercial, os catalisadores quirais tornam-se de grande interesse econômico do ponto de vista industrial.² Atualmente, as indústrias procuram por catalisadores de baixo custo e que possam fornecer os produtos em bons rendimentos e, principalmente, com alta seletividade. Inúmeros compostos são produzidos na sua forma enantiomericamente pura e vários processos industriais já fazem uso da catálise assimétrica como mecanismo de indução de assimetria. Um exemplo pode ser observado na síntese do (S)-Oxibutinina (Ditropan 1), que é um dos mais eficientes fármacos utilizados como antagonista de receptores muscarínicos, desenvolvido para o tratamento de incontinência urinária.³ A etapa chave na síntese desse fármaco é a reação de cianossililação assimétrica de cetonas catalisada por um

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

² *Asymmetric catalysis on Industrial Scale, Challenges, Approaches and Solutions*, Blaser, H. U.; Schmidt, E., Eds.; Wiley/VCH, Weinheim, 2004.

³ Tompson, I. M.; Lauvetz, R. *Urology* **1976**, 8, 452.

complexo quiral de gadolínio, a qual fornece o produto em um alto excesso enantiomérico, conforme pode ser visto no Esquema 1.⁴



Esquema 1: Obtenção do (S)-Oxibutinina.

Com base na crescente importância da área de catálise assimétrica, um número crescente de reações esteroseletivas vem sendo desenvolvidas e a preparação e utilização de eficientes ligantes quirais é o objeto de estudos intensivos de vários grupos de pesquisa em todo o mundo.⁵

Partindo-se da ideia geral da obtenção de ligantes ou catalisadores quirais a partir de matérias primas de fácil obtenção, aminoácidos naturais surgem como uma interessante plataforma para a preparação de novos compostos quirais com potencial para o emprego em síntese assimétrica.

Desta maneira inicialmente, planejou-se a síntese de ligantes quirais contendo selênio tendo como plataforma quiral o aminoálcool natural efedrina, sendo estes divididos em três classes de compostos: Selenetos, Selenoesteres e Disseleneto, como pode ser visto na Figura 1. A preparação desses ligantes deveria vir acompanhada de uma rota sintética simples e eficiente, de modo a permitir a obtenção desses compostos em poucas etapas reacionais e em um curto espaço de tempo.

⁴ (a) Masumoto, S; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8647. (b) Masumoto, S; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10497. (c) Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. J. *Chem. Rev.* **2006**, *101*, 5348.

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

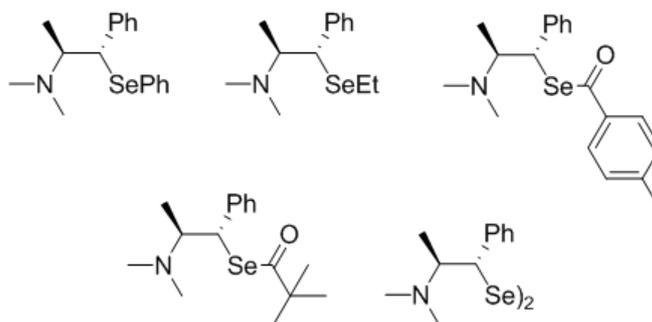
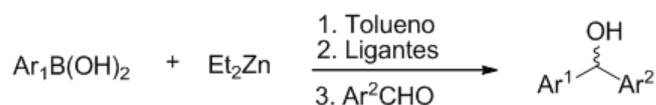


Figura 1: Estrutura dos compostos desejados.

Objetivou-se, também, testar o potencial de indução assimétrica dos ligantes de selênio em reações de adição enantiosseletiva de reagentes arilzínco, obtidos através da reação de troca boro-zinco, a aldeídos levando à formação de diarilmetanóis quirais,⁶ de acordo com o Esquema 2. Estes compostos são intermediários-chave na síntese, por exemplo, de anti-histamínicos e antidepressivos.⁷



Esquema 2

A presente dissertação está dividida da seguinte forma: no Capítulo 1, será feita uma revisão da literatura; no Capítulo 2, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do trabalho; no Capítulo 3, serão descritos os procedimentos experimentais e, no Capítulo 4, serão apresentados alguns espectros representativos.

⁶ (a) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3284. (b) Dimitrovi, V.; Kostova, K.; *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 176. (c) Schmidt, F.; Stemmler, R. T.; Rudolph, J.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *5*, 454.

⁷ (a) Sperber, N.; Paga, D.; Schwenk, E.; Sherlock, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 887. (b) Harms, A. F.; Nauta, W. T. *J. Med. Pharm. Chem.* **1960**, *2*, 57. (c) Meguro, K.; Aizawa, M.; Sohda, T.; Kawamatsu, Y.; Nagaoka, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3787. (d) Toda, F.; Tanaka, K.; Koshiro, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 873. (e) Stanev, S.; Rakovska, R.; Berova, N.; Snatzke, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 183. (f) Bota, M.; Summa, V.; Corelli, F.; Pietro, G. D.; Lombardi, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1263. (g) Corey, E. J.; Heldal, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 4837.

Capítulo 1

Revisão da Literatura

1.1 INTRODUÇÃO

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

Os receptores biológicos, que são também opticamente ativos, têm habilidade para diferenciar os 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 nos sistemas biológicos. Uma ilustração clássica é a nossa resposta olfativa às formas enantioméricas do terpeno carvona (Figura 2). A (*R*)-Carvona tem o odor de hortelã, enquanto a (*S*)-Carvona tem o odor de cominho.⁸

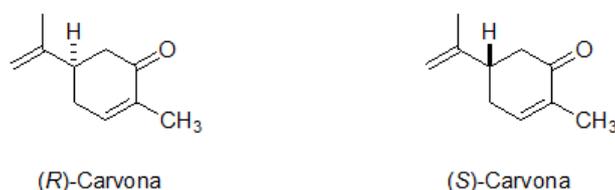


Figura 2: Formas enantioméricas da Carvona.

Os α -aminoácidos, 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 3).⁹



Figura 3: Isômeros *L* e *D* de aminoácidos.

⁸ 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.

⁹ Solms, J.; Vuataz, L.; Egli, R. H. *Experientia* **1965**, *21*, 692.

Isômeros ópticos também podem apresentar diferenças de toxicidade, como a talidomida (Figura 4). No início dos anos 60, ela foi usada terapeuticamente como sedativa e hipnótica. Apesar de a droga parecer relativamente inofensiva, seu uso por mulheres grávidas resultou em uma alta incidência de mortes fetais, neo-natais e má-formações congênitas.¹⁰ A teratogenicidade foi posteriormente identificada como sendo uma propriedade exclusiva do enantiômero (S).¹¹ No entanto, estudos posteriores relatam que embora seja utilizado exclusivamente o enantiômero de configuração R, no organismo, ocorre um equilíbrio levando a formação do composto na sua forma racêmica.

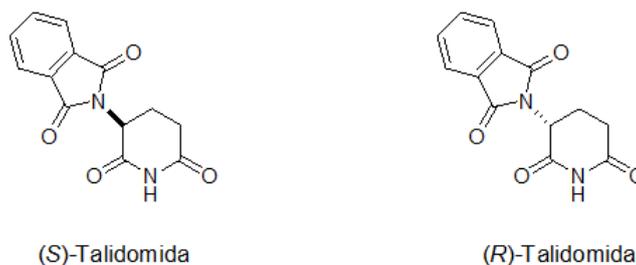


Figura 4: Enantiômeros (S) e (R) da Talidomida.

Estes são somente alguns entre centenas de outros exemplos onde sistemas biológicos, tanto de plantas como de animais ou insetos, reagem diferentemente com cada forma enantiomérica de uma certa molécula. Por estas razões, é, portanto altamente desejável, preparar moléculas em sua forma estereoisomericamente puras para se estudar suas propriedades físicas, químicas e biológicas.

¹⁰ Mellin, G. W.; Katzenstein, M. *New Engl. J. Med.* **1962**, 267, 1184.

¹¹ von Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Finkentscher, K.; Köhler, F. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1979**, 29, 1640.

1.2 ARILAÇÕES ENANTIOSELETIVAS DE ALDEÍDOS

A transmetalção entre os átomos de boro e zinco é de elevada importância e aplicação em síntese orgânica, pois permite a formação de novas ligações carbono-carbono entre compostos organometálicos e eletrófilos. A arilação direta de aldeídos e cetonas, através de reações catalíticas empregando catalisadores quirais, tem sido bastante estudada nos últimos anos.¹²

Durante as décadas passadas um enorme progresso nas pesquisas envolvendo adição assimétrica de reagentes organozinco a aldeídos foi alcançado, principalmente empregando aminoálcoois como ligantes quirais, levando a formação dos produtos com excelentes excessos enantioméricos utilizando-se diferentes tipos de substratos.^{13,6} Mais recentemente, a reação de arilação enantiosseletiva de aldeídos tem recebido atenção especial dos pesquisadores, pois é possível obter-se diarilmetanóis enantiomericamente enriquecidos, que são importantes precursores na síntese de compostos farmacológica e biologicamente ativos.¹⁴

1.2.1 REAÇÕES DE ARILAÇÃO CATALÍTICAS DE ALDEÍDOS EMPREGANDO Ph_2Zn COMO FONTE DE GRUPAMENTO ARILA

Desde o trabalho pioneiro de Fu e colaboradores,¹⁵ vários estudos a respeito da preparação de diarilmetanóis opticamente ativos através da reação de adição de arilzinco a aldeídos têm sido publicados.¹⁶ Os primeiros ensaios reacionais foram centrados no uso de difenilzinco como fonte de grupamento arila (Esquema 3), porém esse reagente possui custo bastante elevado. Além

¹² a) Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Lüdtke, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 913. b) Jin, M. – J.; Sarkar, S. M.; Lee, D. –H.; Qiu, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1235. c) Wang, M. –C.; Zhang, Q. –J.; Zhao, W. –X.; Wang, X. –D.; Ding, X.; Jing, T. –T.; Song, M. –P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 168. d) Wang, M. Wang, X. –D.; Ding, X.; Liu, Z. –K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2559.

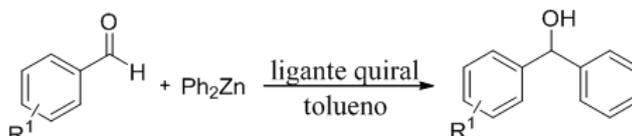
¹³ a) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49. b) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833. c) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1994; Chapter 5.

¹⁴ a) Stanchev, S.; Rakovska, R.; Berova, N.; Snatzke, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 183. b) Bolm, C.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K.; Hermanns, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3284.

¹⁵ Dosa, P. I.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444.

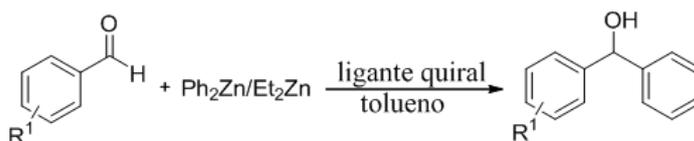
¹⁶ a) Huang, W. –S.; Hu, Q. –S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *62*, 7940; b) Bolm, C.; Muñiz, K. *Chem. Comm.* **1999**, 1295. c) Ko, D. –H.; Kim, K. H.; Há, D. –C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3759.

disso, a adição enantiosseletiva de Ph_2Zn a aldeídos exige uma maior eficiência do catalisador/ligante, pois este reagente diorganozinco é muito mais reativo que dietilzinco, fazendo com que a velocidade da reação seja mais elevada, havendo assim, competição com o caminho reacional catalítico e não-catalítico. Dessa forma, a reação tende a formar produtos racêmicos ou com baixos excessos enantioméricos.



Esquema 3: Reação geral de adição de grupamento arila a aldeídos.

A fim de solucionar o problema, foi adicionado dietilzinco a reação, levando a formação de PhZnEt , que possui menor reatividade quando comparado ao reagente de difenilzinco. Essa estratégia melhora o desempenho da reação de transferência do grupamento arila, pois a mesma se procede de maneira mais lenta quando comparada a reação que emprega difenilzinco somente. Assim, essa metodologia fornece maior seletividade na transferência do grupamento fenila e ainda reduz o custo da reação (Esquema 4).¹⁷



Esquema 4: Reação geral empregando mistura $\text{Ph}_2\text{Zn}/\text{Et}_2\text{Zn}$.

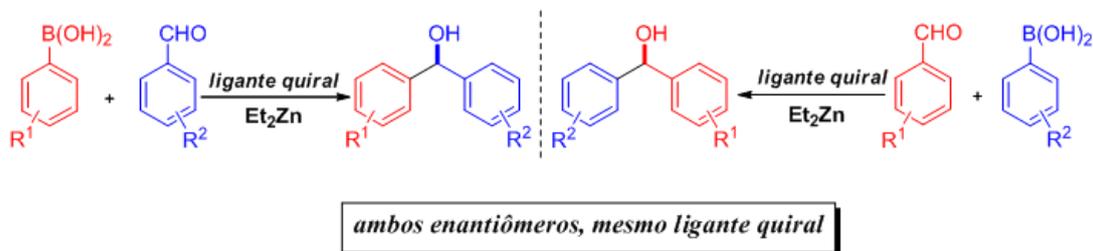
Contudo, estas duas metodologias possuem uma grande limitação: a variedade de grupamentos arila que podem ser transferidos é reduzida, uma vez que o único reagente diarilzinco comercialmente disponível é o difenilzinco. Assim, fez-se necessário o desenvolvimento de métodos que permitissem a

¹⁷ a) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465. b) Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1488. c) Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532.

transferência assimétrica de uma ampla variedade de grupamentos arila e que empregasse reagentes de baixo custo e comercialmente acessíveis.

1.2.2 REAÇÕES DE ARILAÇÃO CATALÍTICA DE ALDEÍDOS EMPREGANDO ÁCIDOS BORÔNICOS COMO FONTE DE GRUPAMENTOS ARILA

Bolm e colaboradores desenvolveram uma metodologia alternativa ao emprego de difenilzinco bastante interessante, pois tem como vantagem o uso de ácidos borônicos como fonte de espécies arílicas nucleofílicas, ocorrendo a transmetalração boro-zinco, com a presença de dietilzinco no meio reacional.¹⁸ Esse método permite a exploração de uma gama de substituintes arílicos como grupos de transferência, pois existem inúmeros ácidos arilborônicos disponíveis comercialmente. Porém, a maior vantagem desse procedimento é a possibilidade da formação de ambos enantiômeros, utilizando-se um mesmo ligante quiral, bastando somente a escolha apropriada dos reagentes; conforme pode ser visto no Esquema 5.

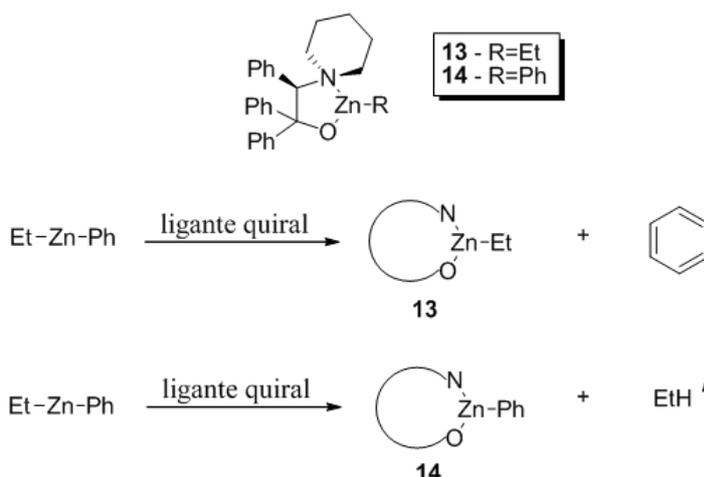


Esquema 5: Possibilidade de obtenção de ambos os enantiômeros empregando o mesmo ligante.

¹⁸ Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14850.

1.2.3 ASPECTOS MECANÍSTICOS

Embora a natureza exata desta reação ainda não tenha sido elucidada, acredita-se que ocorra uma troca de grupamento entre os átomos de boro e zinco conduzindo à formação de PhZnEt, como já investigado por Pericàs¹⁹ e Bolm²⁰ na reação de adição de Ph₂Zn/Et₂Zn a aldeídos. Tendo como base cálculos DFT (*density functional theory*), os autores, propuseram que quando difenilzinco e dietilzinco são misturados em solução, ocorre uma redistribuição de grupamentos e o equilíbrio é completamente deslocado para formação da espécie PhZnEt (monomérico). Essa mistura de reagentes de zinco na presença de um ligante quiral (por exemplo, um aminoálcool) deve direcionar preferencialmente o complexo de zinco **13** formando primeiramente um anel de cinco membros quelado com o átomo de zinco (Esquema 6).



Esquema 6: Obtenção de complexo resultante da mistura do ligante aminoálcool e EtZnPh.

Por sua vez, esse complexo reage com aldeídos através do estado de transição tricíclico (5/4/4 membros) do tipo *sin* ou *anti*, conforme mostrado na Figura 5, os quais foram propostos baseados em método de cálculo semi-empírico de energia. Como pode ser visto, os valores energéticos mencionados são comparativos e relacionam a diferença de energia entre os possíveis

¹⁹ (a) Péricas M. A.; Fontes, M.; Verdarguer, X.; Solà, L.; Riera, A.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532. (b) Jimeno, C.; Sayalero, S.; Fjermestad, T.; Colet, G.; Maseras, F.; Pericàs, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1098.

estados de transição. Dessa forma, deve haver a formação preferencial do produto de arilação.

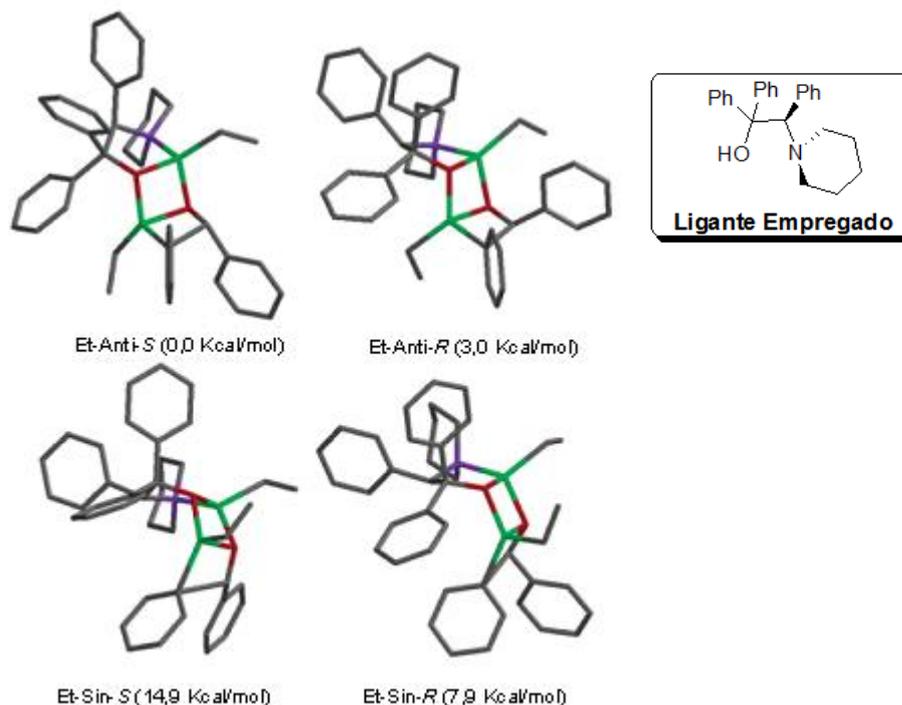
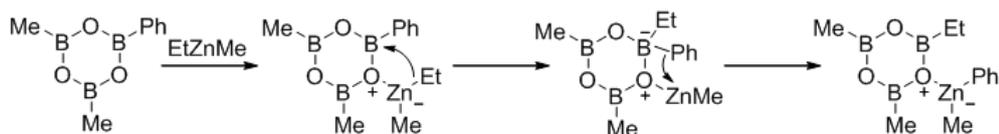


Figura 5: Estado de transição tricíclico obtido através do método de cálculo semi-empírico de energia.

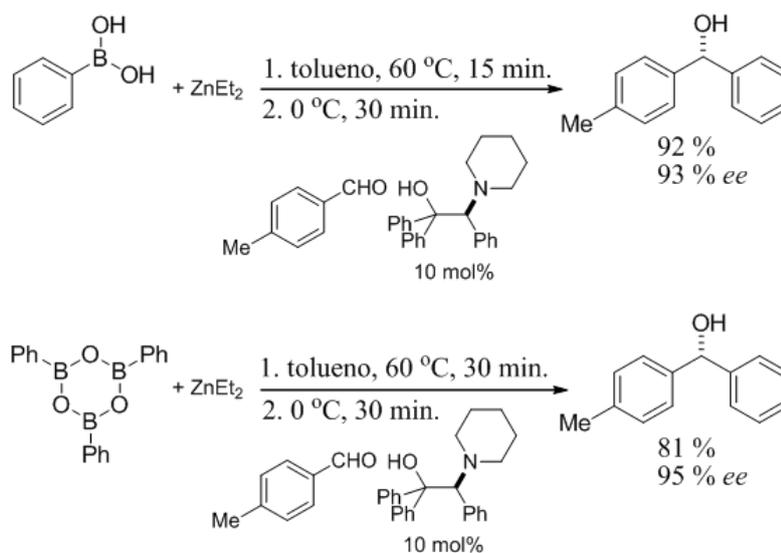
Recentemente, Pericás e colaboradores relataram novos avanços, principalmente, no que diz respeito à troca boro-zinco desta reação.^{19(b)} Através de estudos teóricos e experimentais os autores comprovaram que a etapa de transmetalização ocorre em poucos minutos, diferente do relatado até então onde era descrito que a troca boro-zinco se processava em 12 horas.²⁰ Baseado em cálculos de DFT, utilizando-se como reagentes EtZnMe e dimetil(fenil)boroxina os autores propuseram uma explicação plausível para a etapa de transmetalização (Esquema 7).

20 a) Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P. –O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1548; b) Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P. –O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *40*, 3002.



Esquema 7: Etapa de transmetalização.

A fim de ratificar os resultados teóricos, a espécie PhZnEt foi gerada a partir do ácido fenilborônico ou trifenilboroxina. Dessa forma, comprovou-se que a etapa de transmetalização ocorre em 15 minutos quando se utiliza o PhB(OH)_2 como fonte de grupamento arila. Por outro lado, quando se utilizou $(\text{PhBO})_3$ a etapa da troca boro-zinco completou-se em 30 minutos. Posteriormente, reagiu-se a espécie PhZnEt com *p*-tolualdeído, na presença de um ligante quiral e o diarilmetanol desejado foi obtido em altos rendimentos e excessos enantioméricos (Esquema 8).

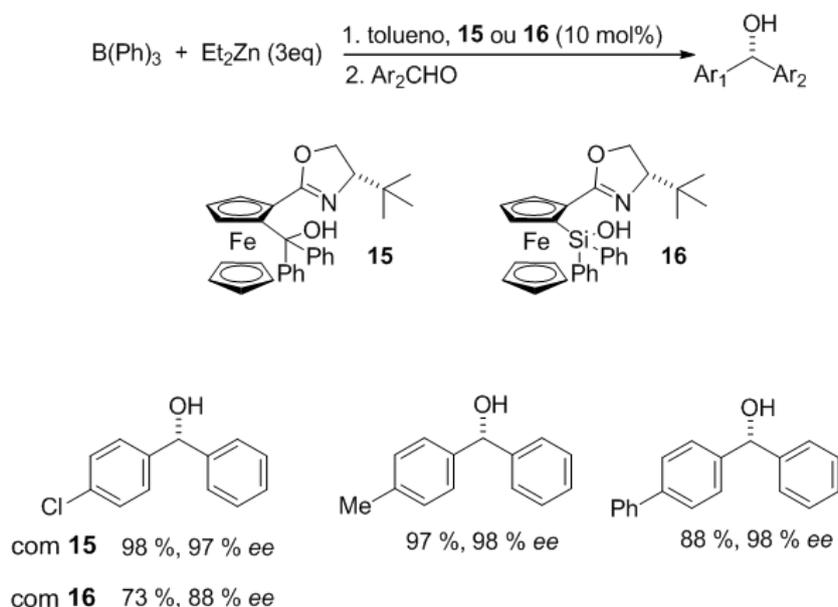


Esquema 8: Obtenção do diarilcarbinol.

Deve-se ressaltar que esse tipo de sistema reacional também se adequa a diferentes escalas reacionais. Dessa forma, um mesmo nível de enantiosseletividade foi mantido quando se realizou a reação em larga escala.²²

Outra modificação realizada nessa metodologia foi o uso de trifetilborana como fonte de grupamentos arilas ao invés do uso de ácido borônico, utilizando o mesmo ligante quiral ferrocenil oxazolina **15**.²³ Esse protocolo reacional também está baseado na troca boro-zinco, contudo com o emprego de reagente mais simples, no caso BPh₃, porém utilizando dietilzinco em excesso para gerar a espécie reativa de arilzinco.

Em comparação com a metodologia que utiliza ácido borônico como fonte de grupamento arila, as reações com trifetilborana mantiveram o mesmo nível de enantiosseleção, conforme pode ser visto no Esquema 10. Para essa mesma metodologia também foi empregado um ligante quiral contendo átomo de silício em sua estrutura. O ligante silanol **16** é um análogo do ligante quiral **15**. Esse organosilanol mostrou um decréscimo no desempenho da catálise da reação de arilação, pois o produto da reação com 4-clorobenzaldeído teve uma redução no rendimento e no excesso enantiomérico.²⁴



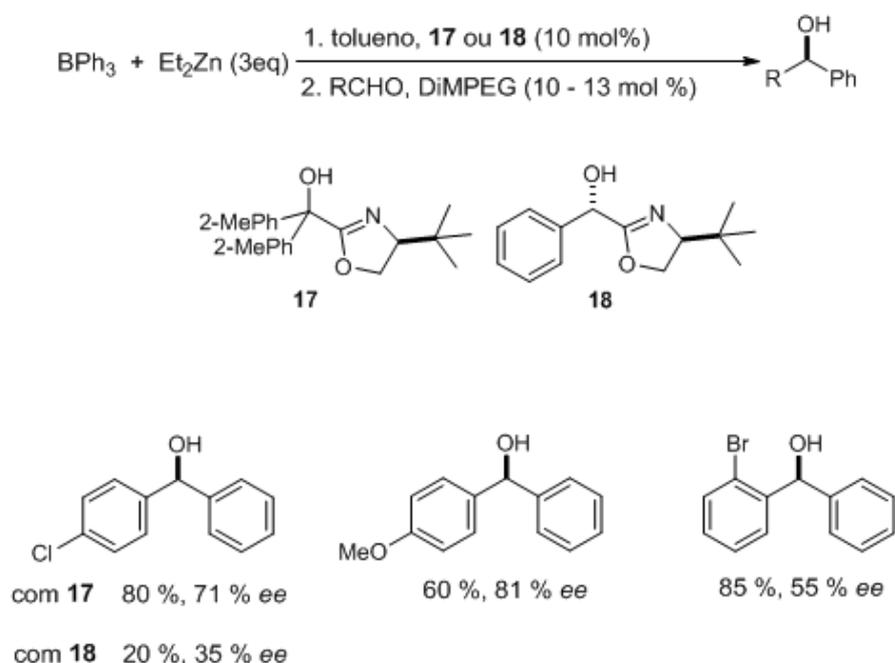
Esquema 10: Reação de arilação utilizando BPh₃.

²² Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Synthesis* **2005**, 840.

²³ Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 867.

²⁴ Ozcubukcu, S.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1407.

Outro sistema catalítico desenvolvido para arilação de aldeídos empregando $\text{BPh}_3/\text{Et}_2\text{Zn}$ emprega oxazolinil álcoois como indutores de quiralidade. Esses por sua vez, são facilmente acessíveis, pois podem tanto ser derivados de aminoálcoois (neste caso o ligante **17**)²⁵ como derivados do ácido mandélico (neste caso o ligante **18**).²⁶ Reação de arilação na presença de 10 mol% do ligante **18** levou a formação do produto com baixos rendimento e excesso enantiomérico. O melhor resultado desse estudo foi obtido quando 4-metóxi-benzaldeído foi utilizado e o produto correspondente foi isolado com 81% de excesso enantiomérico, embora com apenas 60% de rendimento (Esquema 11).



Esquema 11: Reação de arilação empregando ligantes de fácil obtenção.

Um dos caminhos mais fáceis a fim de aumentar a diversidade estrutural dos ligantes para um estudo mais detalhado do comportamento reacional é o uso de aminoácidos, uma vez que estes são bastante estáveis e altamente modulares.

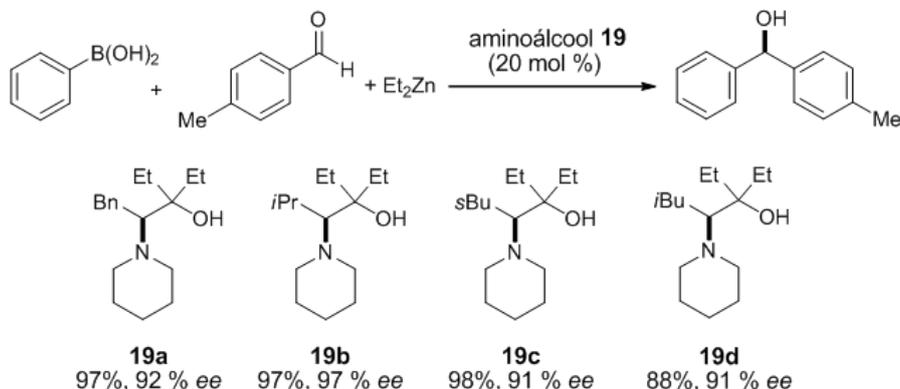
Em 2005, Braga e colaboradores²⁷ reportaram o uso de β -aminoálcoois **19** como ligantes quirais na arilação enantiosseletiva de aldeídos utilizando

²⁵ Bolm, C.; Schmidt, F.; Zani, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1367.

²⁶ Bolm, C.; Zani, L.; Rudolph, J.; Schiffrs, I. *Synthesis* **2004**, 2173.

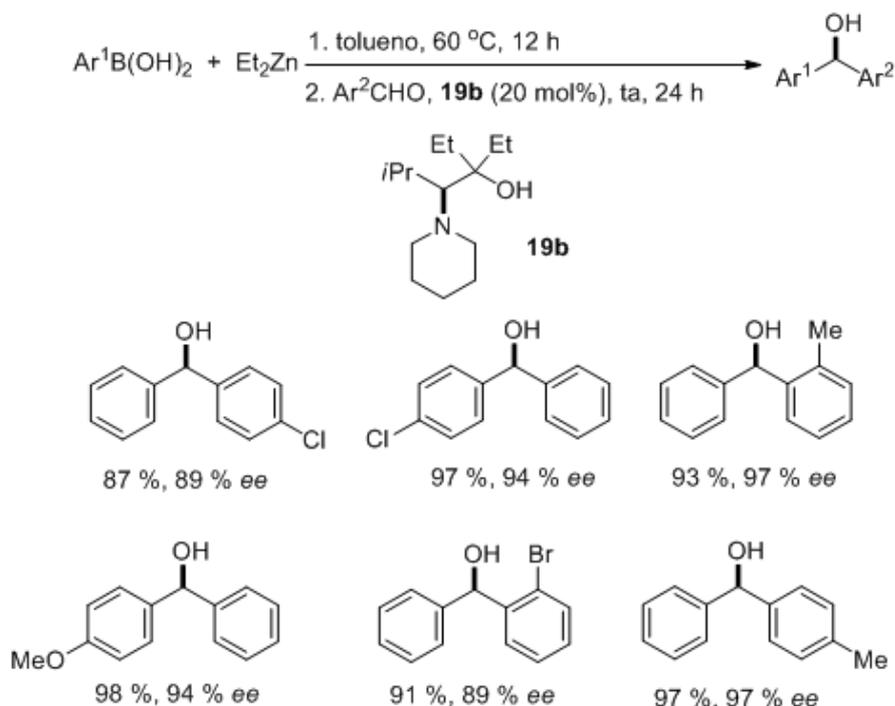
²⁷ a) Braga, A. L.; Lütke, D. S.; Vargas, F.; Paixao, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512. b) Schmidt, F.; Stemmler, R. T.; Rudolph, J.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 454.

ácidos borônicos como fonte de grupamentos arila. Os produtos desejados foram obtidos com altos rendimentos e excelentes níveis de enantiocontrole, empregando uma gama de aldeídos e ácidos borônicos conforme mostra o Esquema 12.



Esquema 12: Reação de arilação empregando aminoálcoois como ligantes.

O melhor resultado desse trabalho foi alcançado utilizando-se o ligante **19b** derivado do aminoácido *L*-valina e a reação de transferência assimétrica de grupamento arila foi estendida a diferentes aldeídos e ácidos borônicos. Exemplos selecionados estão mostrados no Esquema 13.



Esquema 13: Reação enantiosseletiva com o uso de ligante derivado da *L*-valina.

As reações com *orto* e *para*-tolualdeído sofreram adição arílica com altos excessos enantioméricos e ótimos rendimentos. Por outro lado, quando se fez presente nos aldeídos grupos retiradores de elétrons como cloro, o excesso enantiomérico sofreu um decréscimo quando comparado ao resultado com *p*-tolualdeído.

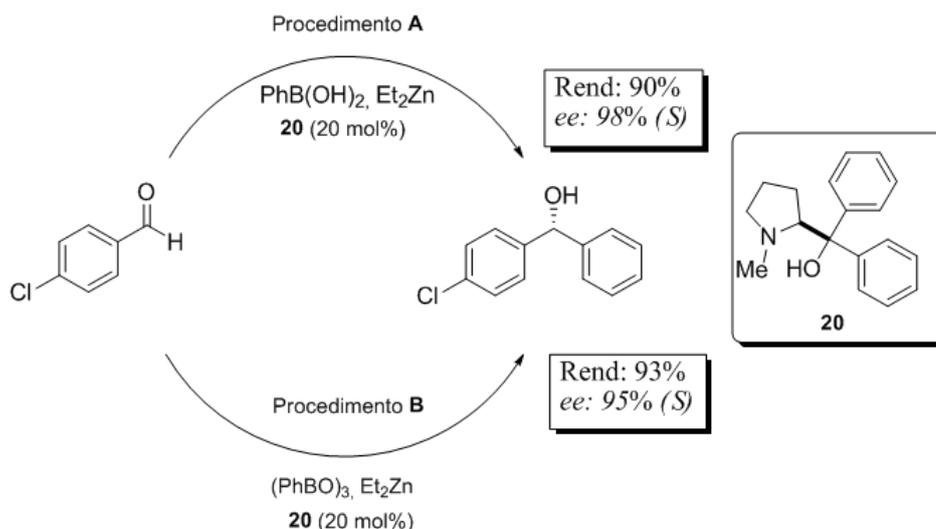
Levando em consideração o efeito estérico, foi observado que este exerce um importante papel na diminuição da enantiosseleção e nesse mesmo aspecto pode-se afirmar através dos resultados demonstrados que benzaldeídos *orto*-substituídos sofreram a transferência de grupos arilas com o mesmo nível de enantiosseletividade que os análogos *para*-substituídos.

Com a finalidade de examinar diferentes grupos arila que podem ser transferidos para aldeídos, os autores sintetizaram uma gama de diarilcarbinóis substituídos, variando a natureza do grupamento arila pertencente ao ácido borônico e adicionaram ao benzaldeído. Dessa forma, os carbinóis desejados foram obtidos em excelentes rendimentos e excessos enantioméricos.

Posteriormente, Braga e colaboradores publicaram a aplicação de pirrolidinilmetanóis **20** em reações de adição enantiosseletiva de ácidos borônicos a aldeídos.²⁸ Outra aplicação bem sucedida do ligante pirrolidinilmetanol foi à reação de transferência enantiosseletiva de grupos arila a aldeídos empregando boroxinas como fonte desses grupamentos (Esquema 14).²⁹

²⁸ Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Schneider, P. H.; Vargas, F.; Schneider, A.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7827.

²⁹ Wu, X.; Liu, X., Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2299.



Esquema 14: Diferentes metodologias com o emprego de pirrolidinilmetanol.

O pirrolidinilmetanol ligado a suporte sólido **21** foi utilizado por Zhao, Zhu e colaboradores para mediar a reação de arilzinco com aldeídos.^{30,31} A enantiosseletividade obtida com o uso de polímeros é bastante próxima do seu correspondente monômero **20**, sendo que os valores de excessos enantioméricos obtidos com o uso do ligante **21** foram maiores quando os pesquisadores empregaram aldeídos aromáticos (89-98%). Após recuperação, o ligante foi reutilizado por no mínimo cinco vezes com pouca ou nenhuma perda de enantiosseletividade (Figura 6).

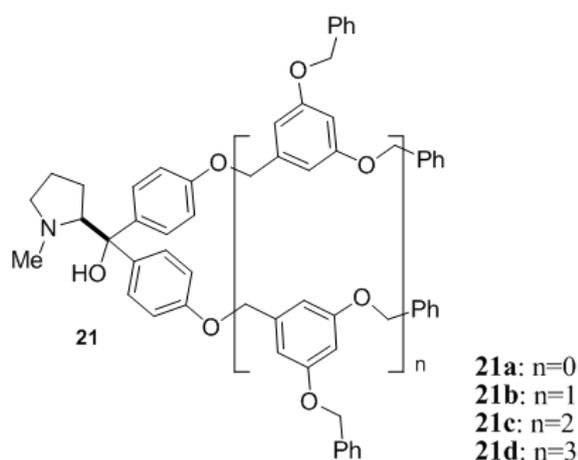
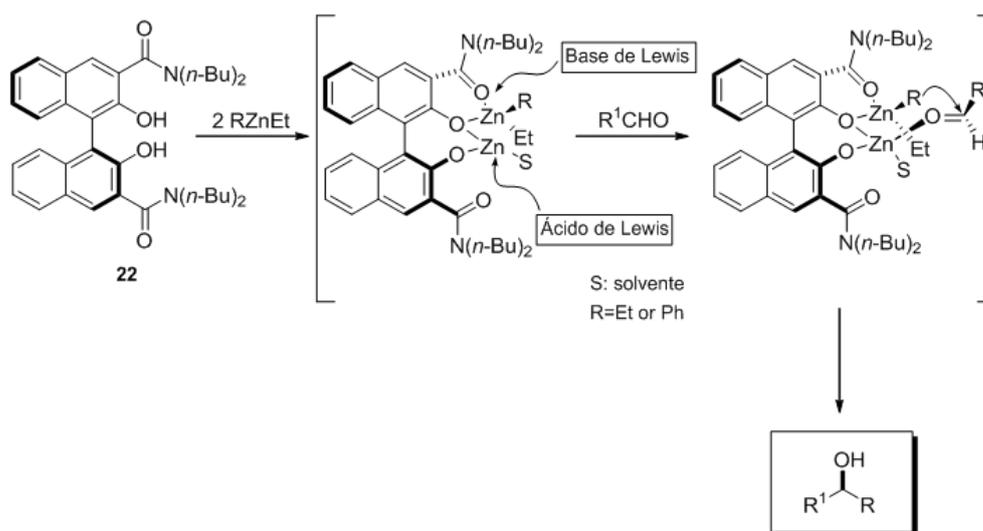


Figura 6: Pirrolidinilmetanol suportado e seus resultados na reação de arilação.

³⁰ Liu, X. Y.; Wu, X. Y., Chai, Z.; Wu, Y. Y.; Zhao, G.; Zhu, S. Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7432.

³¹ Ferrocenil oxazolina **12** polímero suportado também foi previamente empregada na arilação de aldeídos usando o sistema Ph₂Zn/Et₂Zn. Bolm, C.; Hermanns, N.; Claßen, A.; Muniz, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1795.

Ligantes derivados do binaftol têm sido estudados. Ito e Katsuki desenvolveram um ligante derivado do binaftol **22**, que tem mostrado excelente reatividade e enantiosseletividade em reações de adição assimétrica de ácidos borônicos a aldeídos (Esquema 15).³² Por exemplo, a reação de *p*-clorobenzaldeído com etilfenilzinco a 0°C em mistura de tolueno/TBME na presença de 10 mol% de **22** produz (*S*)-4-clorofenil-fenilmetanol com 95% ee.



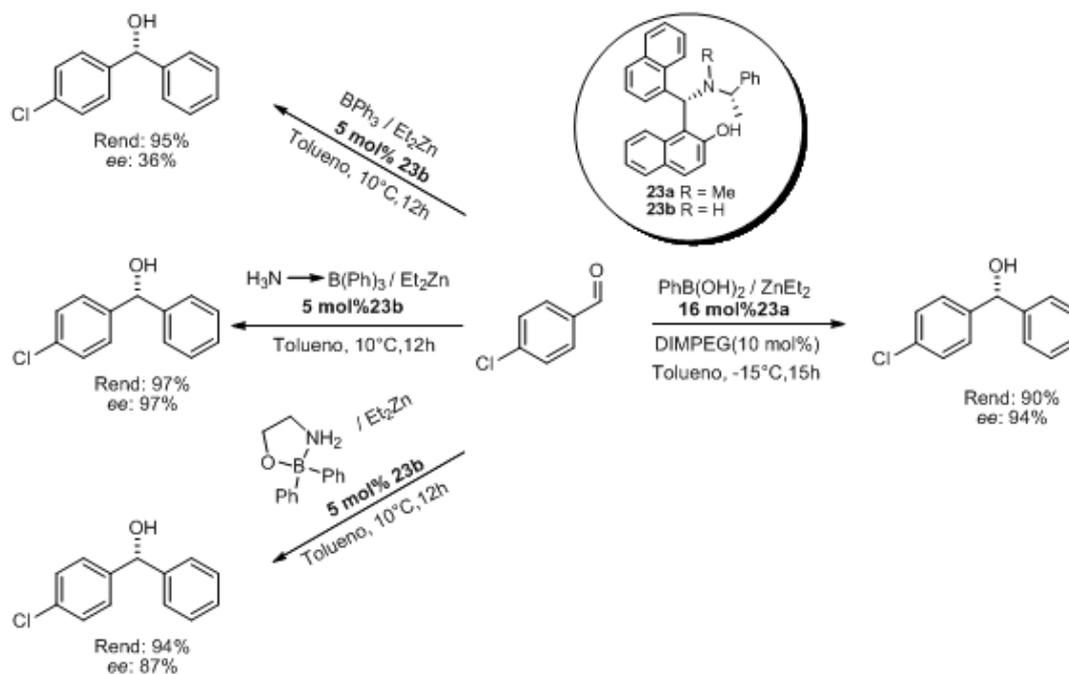
Esquema 15: Derivados do BINOL como ligantes na arilação enantiosseletiva de aldeídos.

Chan e colaboradores aplicaram o ligante quiral terciário aminonaftol **23a** em reações do tipo arilação assimétrica.³³ Embora a reação tenha sido conduzida nas mesmas condições anteriormente descritas para o ligante de Bolm **12**, o melhor nível de enantiocontrole foi obtido à temperatura de -15°C, fornecendo elevados rendimentos e excessos enantioméricos. Um ligante aminonaftol quiral similar **23b** foi utilizado por Dahmen e colaboradores para verificar seu desempenho nas reações de arilação de aldeídos. Os autores empregaram diferentes fontes de grupamentos arila e prepararam o complexo de trifetilborana amônia, sendo este o precursor ideal do reagente arilzinco em seu sistema catalítico (Esquema 16).³⁴

³² Ito, K.; Tomita, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6083.

³³ Ji, J. -X.; Wu, J.; Au-Yeung, T. T. -L.; Yip, C. -W.; Haynes, R. K.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1093.

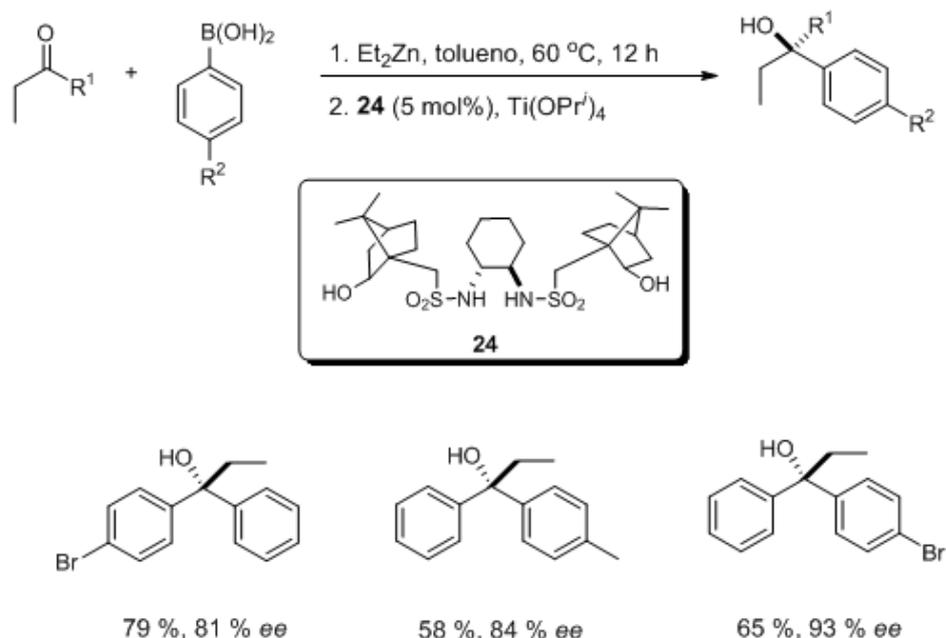
³⁴ Dahmen, S.; Lormann, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4597.



Esquema 16: Aminonaftol como ligante em reação enantiosseletiva.

Em 2003, Yus e colaboradores descobriram que arilzinco, gerado *in situ*, através da troca boro-zinco proveniente da mistura de ácido fenilborônico com solução de dietilzinco, pode ser adicionado a cetonas para gerar álcoois terciários quirais na presença de derivados canforsulfonamida **24** (Esquema 17).³⁵ O resultado obtido foi um pouco inferior ao obtido com difenilzinco somente. Após 24h de reação o rendimento foi de apenas 79%, sendo detectados produtos da adição do grupamento etila e também da autocondensação aldólica da cetona.

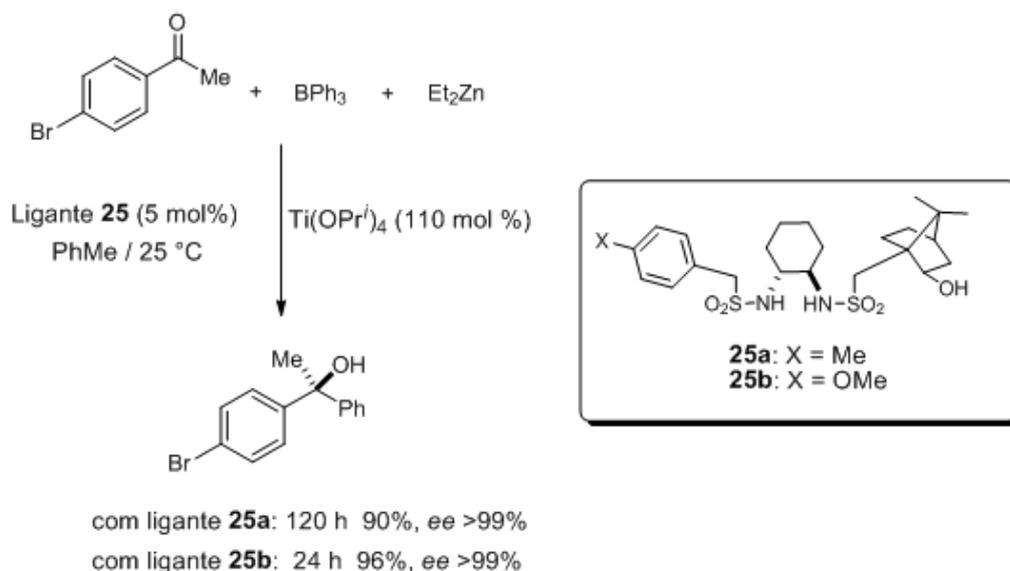
³⁵ Prieto, O., Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1955.



Esquema 17: Reações de obtenção de álcoois terciários.

Recentemente, os mesmos autores estudaram a reação de arilação catalítica de cetonas usando como ligante o composto **24**. O intermediário PhZnEt correspondente foi obtido através de trifetilbóro, que é comercialmente disponível, em transmetalacão com dietilzínco aquecendo-se o sistema em tolueno a 70°C . A esse intermediário gerado, *in situ*, foi adicionado *p*-bromoacetofenona na presença de quantidades catalíticas dos ligantes **25 a-b** e um pequeno excesso de tetraisopropóxido de titânio, resultando na formação de derivados de diarilmetanóis com excelentes excessos enantioméricos (Esquema 18).³⁶

³⁶ Forrat, V. J.; Ramón, D. J., Yus, M. *Tetrahedron:Asymmetry* **2005**, 20, 3341.



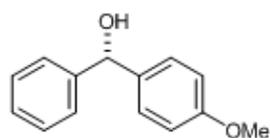
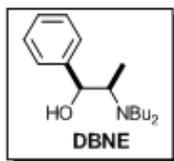
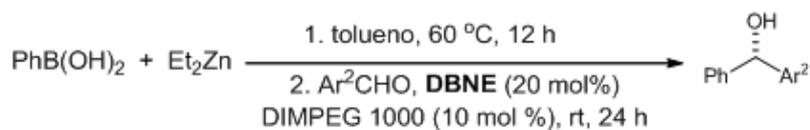
Esquema 18: Reação enantiosseletiva na presença de $\text{Ti(OPr}^i\text{)}_4$.

Embora o comportamento reacional para esses ligantes bis(sulfonamida) ainda não ter sido determinado, uma analogia com relação ao aspecto mecanístico das reações de adição de dietilzinc a aldeídos pode ser adotada.³⁷ Esses ligantes bis(sulfonamida) estariam unidos de forma multidentada ao átomo de titânio de forma a gerar espécie catalítica. Além disso, nesse sistema bimetálico, o papel do reagente diorganozinc nesta reação seria transferir os grupos orgânicos ao átomo de titânio para que o grupamento possa ser então adicionado a cetona pró-quiral.

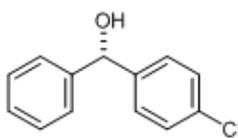
Em 2007, Braga e colaboradores descreveram a síntese e aplicação de ligantes quirais derivados de efedrina e noroefedrina em reações de transferência de grupamento arila a aldeídos. Os produtos desejados foram obtidos em excelentes rendimentos e excessos enantioméricos de 96% (Esquema 19).³⁸

³⁷ a) Walsh, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 739; b) Betancort, J. M.; García, C.; Walsh, P. J. *Synlett* **2004**, 749.

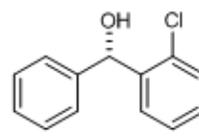
³⁸ Paixão, M. W.; De Godoi, M.; Rhoden, C. R. B.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A.; Lüdtkke, D. S.; Braga, A. L. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2007**, *261*, 120.



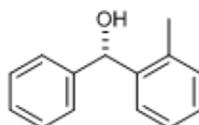
87 %, 86 % ee



98 %, 90 % ee



98 %, 80 % ee

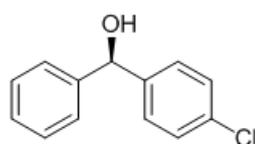
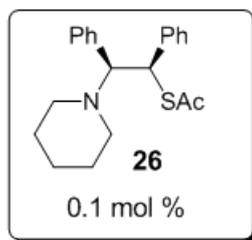
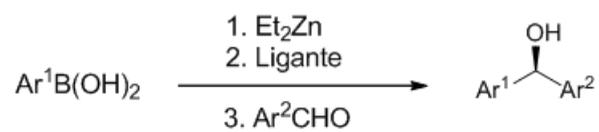


92 %, 96 % ee

Esquema 19: Reação enantiosseletiva com uso de ligante derivado da noroefedrina.

Mais recentemente, em 2008, Myung-Jong e colaboradores descreveram uma nova classe de ligantes em reações de transferência de grupamentos arila a aldeídos, tioacetatos **26**.³⁹ Neste trabalho, os produtos desejados foram obtidos com altos rendimentos e excessos enantioméricos superiores a 99% em baixas quantidades do ligante quiral (Esquema 20).

³⁹ Myung-Jong, J.; Shaheen, M. S.; Dong-Hwan, L.; Huili, Q. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1235.



95%, >99 % ee

Esquema 20: Reação enantiosseletiva com o emprego do tioacetato **26** como ligante quiral

No entanto, até o presente momento, há poucos relatos na literatura da utilização de compostos de selênio como ligantes para reações de adição enantiosseletiva de grupamentos arila a aldeídos, onde o átomo de selênio esteja envolvido direta ou indiretamente complexado com o átomo de zinco.

Capítulo 2

Apresentação e Discussão dos Resultados

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesta seção serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente será discutida a síntese dos derivados da efedrina contendo selênio. Em seguida, serão comentados os resultados obtidos referentes à avaliação desses compostos como catalisadores na reação de arilação assimétrica de aldeídos. Também serão apresentados alguns resultados preliminares da utilização desses ligantes em reações de adição de dietilzinco a aldeídos.

2.1 SÍNTESE DOS LIGANTES DE SELÊNIO DERIVADOS DA EFEDRINA

A síntese de derivados de aminoálcoois contendo átomos de calcogênio e a avaliação do potencial destes compostos em atuarem como ligantes quirais em reações assimétricas são, atualmente, um dos principais focos de interesse do Labselen. Nos últimos anos, vários compostos vêm sendo desenvolvidos e aplicados com sucesso em diversas classes de reações assimétricas, como: adição de dietilzinco,⁴⁰ alquilzinco⁴¹ e arilzinco⁴² a aldeídos, adição conjugada de reagentes de Grignard a enonas⁴³ e, mais recentemente, substituição alílica catalisada por paládio.⁴⁴

De acordo com nosso interesse no desenvolvimento de novos ligantes quirais derivados de aminoálcoois naturais e em concordância com os objetivos

⁴⁰ 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.

⁴¹ Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413.

⁴² Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512.

⁴³ 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.

⁴⁴ 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.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Wessjohann, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *21*, 4993.

traçados, propôs-se a síntese de três classes diferentes de ligantes: selenetos, selenoésteres e disseleneto, cujas estruturas são mostradas na Figura 7.

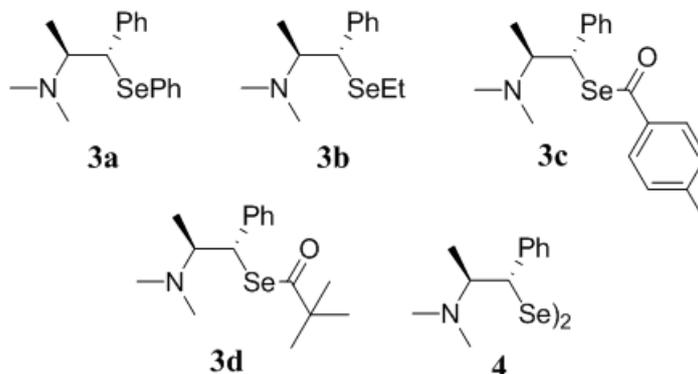


Figura 7: Estrutura dos ligantes de selênio.

A principal característica desses ligantes é a presença de dois centros quirais definidos, provenientes do aminoálcool natural (efedrina). A presença desses dois centros ligados diretamente aos centros de coordenação torna esses compostos sérios candidatos a serem empregados em transformações assimétricas. Outro ponto importante é a avaliação de três classes diferentes de compostos de selênio em reações de adição enantiosseletiva de grupos arílicos a aldeídos. Outra peculiaridade desses sistemas é a presença de átomos de nitrogênio e selênio (sítios ativos), que conferem a estes compostos a capacidade de complexação com um centro metálico.

A figura 8 mostra a análise retrossintética para os compostos desejados, a fim de obter-se uma rota sintética satisfatória e baseada em reações já conhecidas.

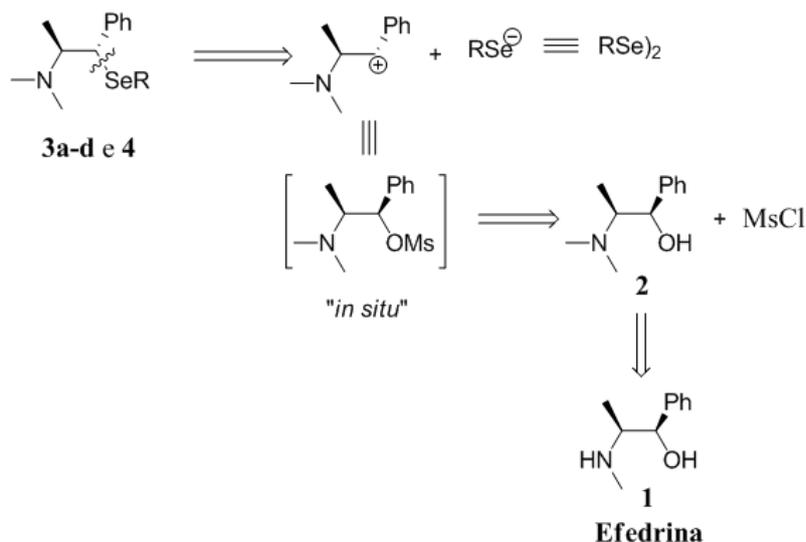


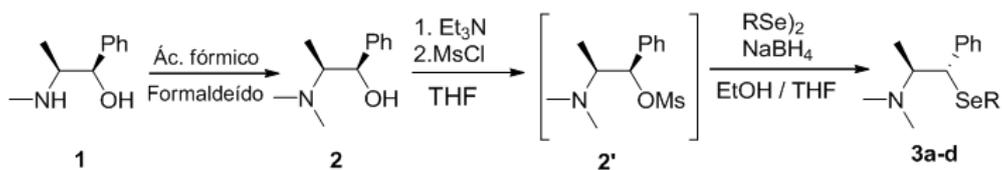
Figura 8: Análise retróssintética dos ligantes quirais de selênio **3a-d** e **4**.

Dessa forma, através de uma análise retróssintética dos ligantes quirais de selênio **3a-d** e **4**, pode-se inferir que os produtos poderiam ser obtidos em apenas duas etapas reacionais. Inicialmente, poderia ser feita a alquilação da efedrina **1**,⁴⁵ através de reação com solução aquosa de formaldeído na presença de ácido fórmico, levando a obtenção do aminoálcool **2**, intermediário chave para a síntese dos ligantes desejados. Com o intermediário **2** em mãos, o mesmo poderia ser tratado com Et₃N e cloreto de mesila levando a formação do mesilato **2'**, *in situ*, e subsequente tratamento com os respectivos ânions de selênio via reação de substituição nucleofílica.

Cabe salientar que outros grupamentos foram introduzidos ao átomo de nitrogênio na tentativa de modificar sua natureza eletrônica, bem como o efeito estérico. Para tanto grupamentos benzila, acila e mesila foram introduzido no aminoálcool **1**. No entanto, após a incorporação desses grupos à molécula não obtivemos sucesso na substituição do mesilato pelos nucleófilos de selênio.

Neste trabalho, os ligantes quirais de selênio **3a-d** e **4**, foram preparados conforme os Esquemas 21 e 22, levando em consideração a retróssíntese proposta na Figura 8.

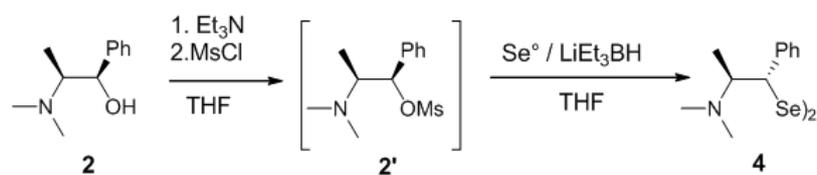
⁴⁵ Bernardi, L.; Bonini, B. F.; Franchini, M. C.; Fochi, M.; Mazzanti, G.; Ricci, A.; Varchi, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 16, 2776.



Esquema 21: Síntese dos selenetos e selenoesteres quirais.

Em um primeiro momento foram preparados os ligantes **3a-d**, para tanto, foram utilizados dois sistemas reacionais. No primeiro, sob atmosfera de argônio, a 0°C em THF o aminoálcool **2** foi tratado na presença de base (Et₃N) e cloreto de mesila, sob essas condições foi possível obter o mesilato **2'**. No segundo sistema, sob condições anidras e atmosfera de argônio, os respectivos disselenetos foram tratados com o agente redutor boroidreto de sódio na presença de etanol. Posterior a completa formação dos ânions de selênio, evidenciada pela perda da coloração amarela da reação, os mesmo foram canulados para o primeiro sistema, evitando dessa forma a oxidação dos ânions. O sistema foi mantido a 0°C por mais uma hora e agitado por 12h a temperatura ambiente. Após a lavagem com solução aquosa de cloreto de amônio e extração com acetato de etila, a fase orgânica foi seca e filtrada para a remoção dos resíduos sólidos, o solvente foi removido e, os produtos foram purificados por coluna cromatográfica. Os compostos desejados foram obtidos em uma faixa de 57 – 83% de rendimento (Tabela 1).

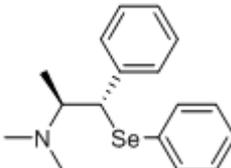
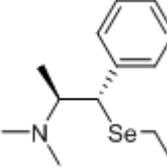
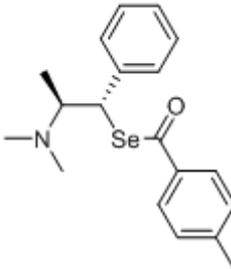
Para a síntese do ligante **4**, foi realizado um procedimento semelhante ao descrito anteriormente. Novamente foram utilizados dois sistemas, no primeiro foi gerado o mesilato **2'**, como descrito acima. No entanto no segundo sistema reacional, reagiu-se selênio elementar e superidreto de lítio em THF, gerando a espécie nucleofílica de Li₂Se₂. A adição dessa espécie no primeiro sistema reacional levou a obtenção do composto desejado, conforme mostra o Esquema 22.



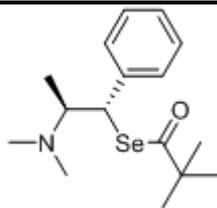
Esquema 22: Síntese do ligante 4.

As estruturas de todos os ligantes quirais sintetizados nessa etapa, assim como os rendimentos estão listados na Tabela 1.

Tabela 1: Estrutura e rendimentos dos ligantes quirais de selênio

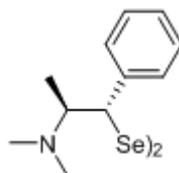
<i>Exemplo</i>	<i>Composto</i>	<i>Produto</i>	<i>Rendimento (%)^a</i>
1	3a		83
2	3b		57
3	3c		56

4

3d

58

5

4

53

^a Rendimentos obtidos após o produto ser isolado e purificado.

A título de exemplo, será discutida a atribuição dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear para o ligante **3b** como representante para esta classe de compostos. Experimentos de RMN ¹H, RMN ¹³C, RMN HSQC e RMN COSY ¹H-¹H foram realizados.

No espectro de RMN ¹H (Figura 9), observa-se na região compreendida entre 7,33 e 7,25 ppm um multipletto referente a 4 hidrogênios aromáticos. Na região compreendida entre 7,20 e 7,15 ppm encontra-se um multipletto referente a 1 hidrogênio, também aromático. As integrais relativas somadas para esse sinal correspondem a 5 hidrogênios. Em 4,14 ppm, encontra-se um dubleto com integral relativa a 1 hidrogênio ($J = 9,04$ Hz), referente ao hidrogênio ligado ao C-4 presente no centro quiral. Entre 3,07 ppm, encontra-se um dubleto de quarteto ($J = 9,04$ Hz e $J = 6,60$ Hz) com integral relativa a 1 hidrogênio referente ao hidrogênio ligado ao centro quiral C-3. Na região de 2,20 ppm, encontra-se um quarteto ($J = 7,5$ Hz), com integral relativa a 2 hidrogênios, referente aos dois hidrogênios ligados ao C-5. Na região de 2,16 ppm, observa-se a presença de um singleto, com integral relativa de 6 hidrogênios, sinal este atribuído as duas metilas ligadas ao átomo de nitrogênio (C-2). Na região de 1,2 ppm, encontra-se um tripleto ($J = 7,5$ Hz), com integral relativa de 3 hidrogênios referente aos hidrogênios diretamente ligados ao C-6. Por último, na região de 1,19 ppm, encontra-se um dubleto ($J = 6,60$ Hz), com integral relativa para 3 hidrogênios, referente aos hidrogênios ligados ao carbono C-1.

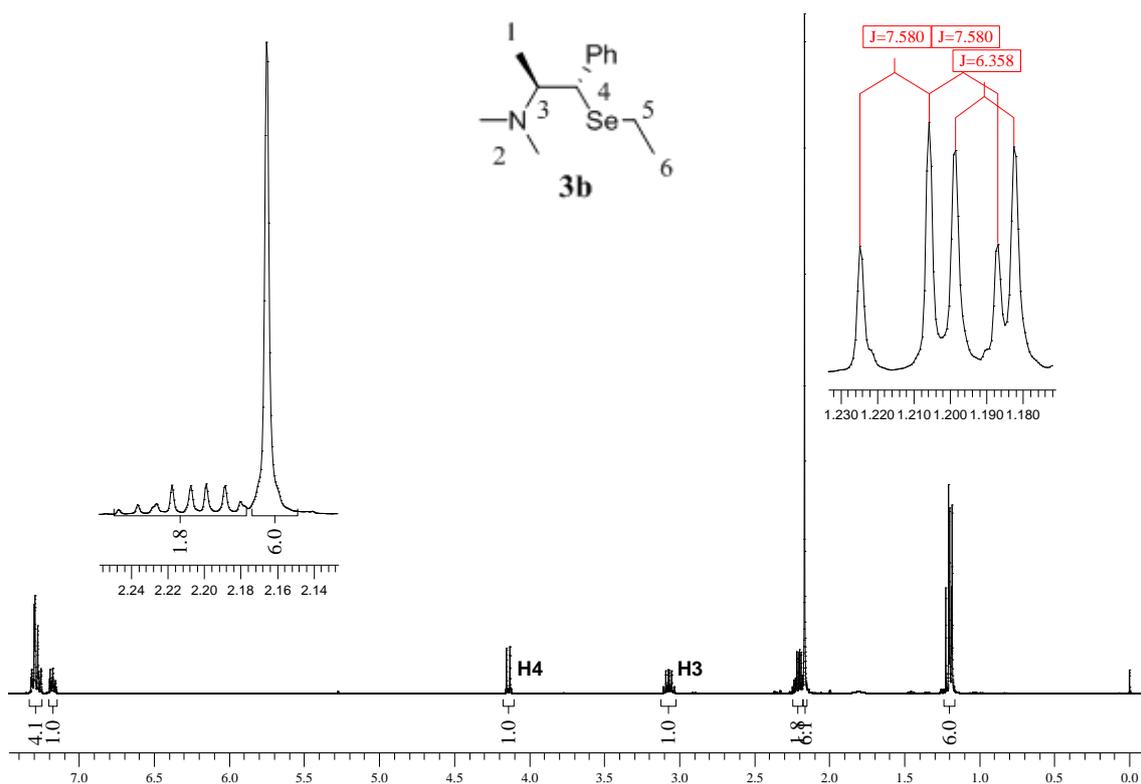


Figura 9: Espectro de RMN ^1H do ligante quiral **3b** em CDCl_3 a 400 MHz.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 10), por sua vez, observam-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula.

No deslocamento químico de 142,0 ppm encontra-se um sinal referente ao carbono quaternário presente no anel aromático. Na região compreendida entre 135,0 e 120,0 encontram-se os demais sinais do anel aromático, estando os mesmo nos seguintes deslocamentos químicos: 128,5; 128,0; 126,6. Cabe salientar que são observados apenas 4 sinais de carbonos na região de carbonos aromáticos, uma vez que existe um plano de simetria no anel aromático, sendo os carbonos nas posições *orto* e *meta* ao substituinte do anel equivalentes. Já na região de campo alto, encontram-se os demais carbonos da molécula. O carbono C-3 apresenta um deslocamento químico de 63,4 ppm. Já o carbono C-4 encontra-se no deslocamento químico de 48,4 ppm. As duas metilas, equivalentes, identificadas com C-2 estão presentes no deslocamento químico de 40,6 ppm. Em 17,6 ppm, observa-se o sinal referente ao carbono C-5, seguido pelo carbono C-6 no deslocamento químico de 15,2 ppm. Por último, o carbono C-1 em 11,8 ppm.

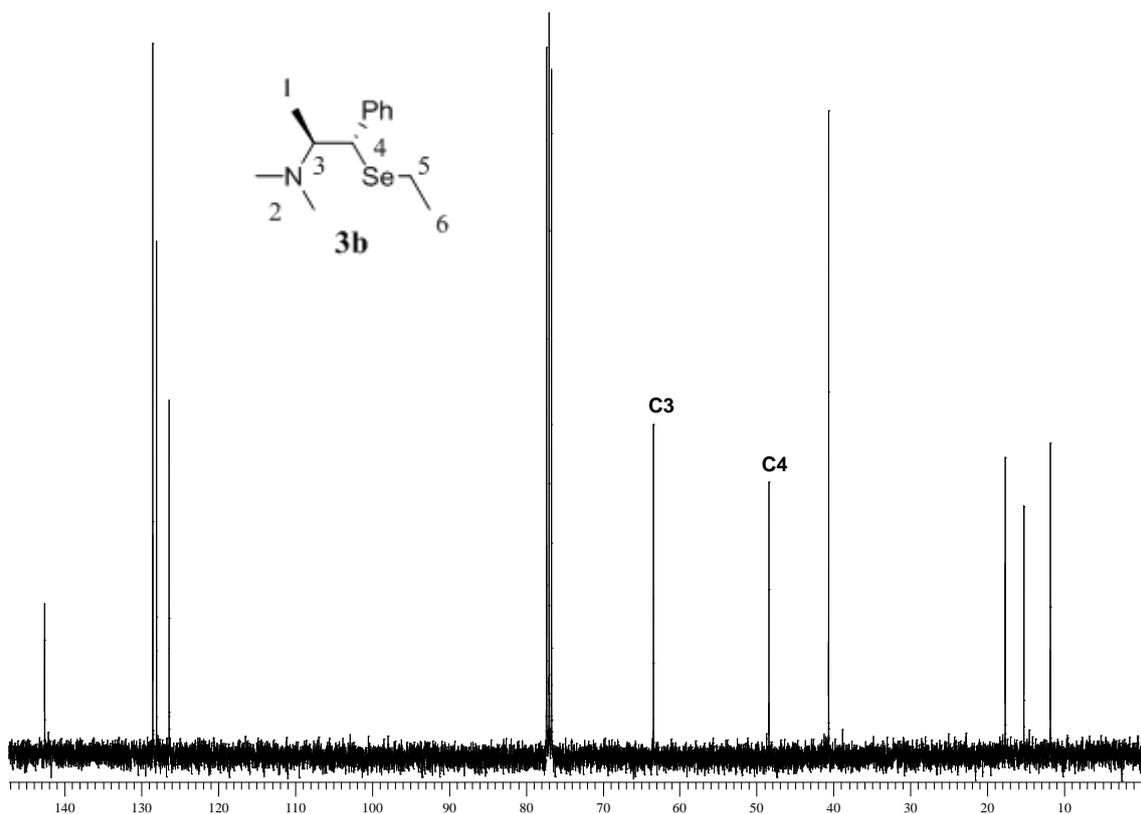


Figura 10: Espectro de RMN ^{13}C do ligante quiral **3b** em CDCl_3 a 100 MHz

Adicionalmente, foram realizados experimentos de RMN em duas dimensões, com a finalidade de confirmar as atribuições efetuadas a partir dos espectros de hidrogênio e carbono-13. Portanto, experimentos de RMN-2D HSQC e COSY foram realizados.

No espectro de RMN-2D heteronuclear HSQC (Figura 11), foram analisados os acoplamentos carbono-hidrogênio, a distância de uma ligação. A atribuição do sinal 63,4 ppm como sendo o carbono C-3, mostra a correlação ortogonal com o multipletto presente na região compreendida entre 3,07 – 3,00 ppm. Evidencia-se também, a correlação entre dubleto presente no deslocamento químico de 4,14 ppm do espectro de RMN ^1H com o sinal de RMN ^{13}C que possui o deslocamento químico de 48,4 ppm, referente ao C-4. Da mesma forma pode ser atribuído a correlação do C-2, 40,6 ppm, com o singletto presente no deslocamento de 2,16 ppm no espectro de RMN ^1H , referente as duas metilas equivalentes, ligadas ao átomo de nitrogênio. Seguindo com a atribuição absoluta dos sinais, o carbono presente no deslocamento químico de 17,6 ppm, pode ser identificado como C-5, já que este apresenta correlação com o quarteto situado na região de 2,2 ppm no

espectro de RMN ^1H , esse sinal é característico do acoplamento com o CH_3 (C-6). Observa-se também, a correlação do sinal de carbono presente no deslocamento químico de 15,2 ppm (C-6) com tripleto no espectro de RMN ^1H com deslocamento químico de 1,2 ppm. Por último, pode-se atribuir o sinal localizado no deslocamento químico de 11,8 ppm no espectro de RMN ^{13}C como sendo o C-1, uma vez que este apresenta cruzamento com o dubleto localizado no deslocamento químico de 1,19 ppm no espectro de RMN ^1H .

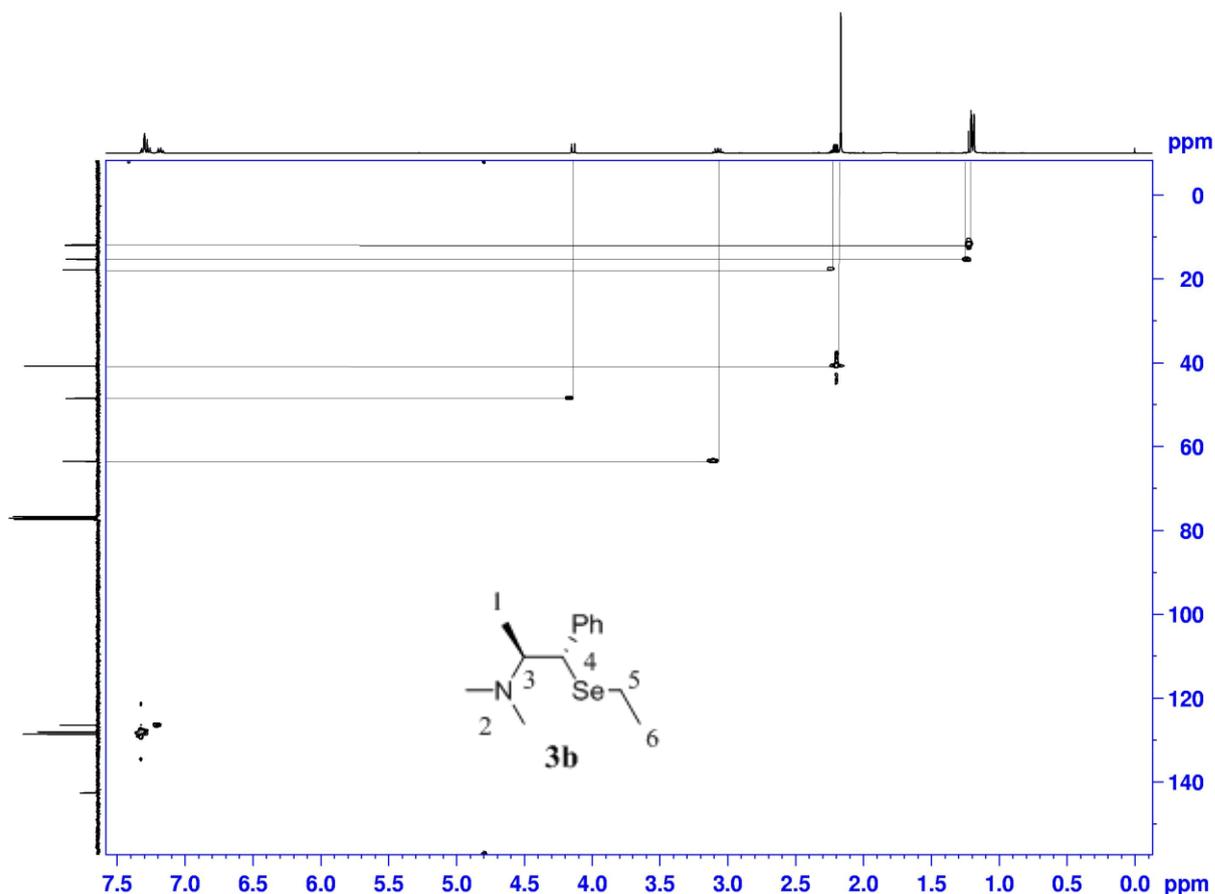


Figura 11: Espectro de RMN-2D HSQC do ligante quiral **3b** em CDCl_3 a 400 MHz.

No experimento de RMN-2D COSY homonuclear ^1H - ^1H , por sua vez, são observados as correlações entre os hidrogênios pertencentes a um mesmo sistema de spin. No espectro resultante, observa-se a formação de uma diagonal, que representa o espectro em uma dimensão e sinais fora da diagonal, sob a formação de pares simétricos, que representam os sistemas de acoplamentos dos hidrogênios.

No experimento COSY homonuclear ^1H - ^1H , em CDCl_3 (Figura 12), podemos observar três sistemas de spins distintos. Em um primeiro momento,

pode-se observar um sistema de spins no qual apresenta a relação entre os hidrogênios aromáticos. Um segundo sistema de spins, mostra a correlação entre os hidrogênios ligados aos carbonos C-1, C-3 e C-4. Observa-se o acoplamento entre o hidrogênio ligado ao centro quiral C-4 representado pelo dubleto no deslocamento químico de 4,14 ppm e o hidrogênio ligado ao segundo centro quiral no deslocamento químico compreendido entre 3,07-3,00 ppm. Seguindo a interpretação de espectro COSY, pode-se observar o acoplamento entre o hidrogênio ligado ao C-3 com os três hidrogênios ligados ao C-1. Por último, podemos observar a existência de um terceiro sistema de spin, onde observa-se o acoplamento entre os dois hidrogênios presentes no deslocamento químico de 2,20 ppm (C-5) e os três hidrogênios localizados no deslocamento químico de 1,20 ppm (C-6).

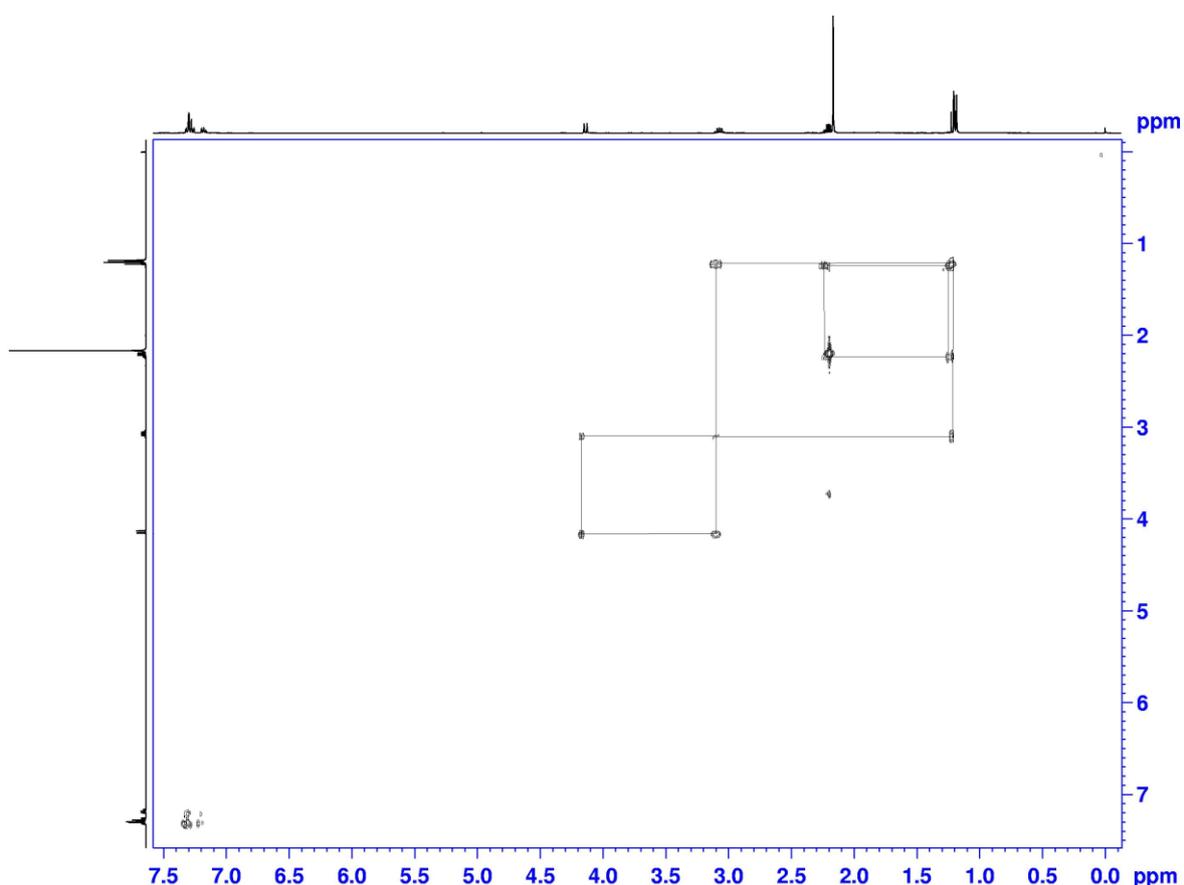
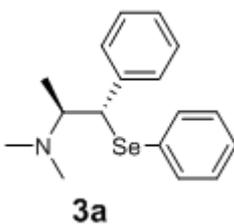
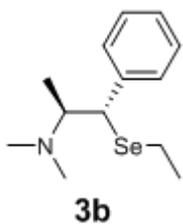
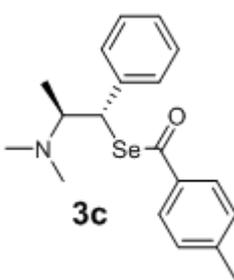
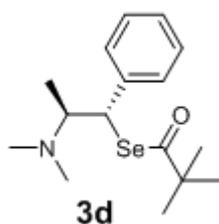


Figura 12: Espectro de RMN-2D COSY do ligante quiral **3b** em CDCl_3 a 400 MHz.

Todos os demais ligantes preparados a partir da efedrina tiveram suas estruturas comprovadas por análise de RMN ^1H e RMN ^{13}C , cuja os dados encontram-se listados na Tabela 2.

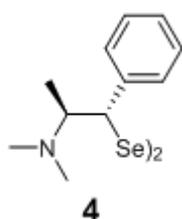
Tabela 2: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **3a-d** e **4**.

Composto	RMN ^1H (CDCl_3), 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ^{13}C (CDCl_3), 100 MHz δ (ppm)		
 <p>3a</p>	7,28-7,23 (m, 2H); 7,20-7,07 (m, 8H); 4,30 (d, 1H, $J= 8,80\text{Hz}$); 3,14 (dq, 1H, $J=8.80\text{Hz}$ e $J=6.60\text{Hz}$); 2,16 (s, 6H); 1,24, (d, 3H, $J= 6.60\text{Hz}$).	142,0; 128,49; 127,3; 54,3;	135,1; 128,47; 126,3; 41,1;	129,5; 127,7; 63,5; 12,3;
 <p>3b</p>	7,33-7,25 (m, 4H); 7,2-7,15 (m, 1H); 4,14 (d, 1H, $J= 9.04\text{Hz}$); 3,07 (dq, 1H, $J= 9.04\text{Hz}$ e $J= 6.60\text{Hz}$); 2,2 (q, 2H, $J= 7,5\text{Hz}$); 2,16 (s, 6H); 1,2 (t, 3H, $J= 7,5\text{Hz}$); 1,19 (d, 3H, $J= 6,60\text{Hz}$).	142,5; 126,4; 40,6; 11,8	128,5; 63,4; 17,6;	128,0; 48,4; 15,2;
 <p>3c</p>	7,67 (d, 2H, $J= 8,31\text{Hz}$); 7,37 (d, 2H, $J= 8,31\text{Hz}$); 7,31-7,09 (m, 5H); 4,94 (d, 1H, $J= 8,43\text{ Hz}$); 3,22 (dq, 1H, $J= 8.31\text{Hz}$ e $J= 6.60\text{Hz}$); 2,30 (s, 3H); 2,22 (s, 6H); 1,19 (d, 3H, $J= 6,60\text{Hz}$).	221,6; 155,6; 147,4; 82,5; 40,8;	163,7; 148,5; 146,5; 70,5; 31,3.	162,0; 147,6; 145,9; 60,3;



7,32-7,21 (m, 4H); 7,19-7,13 (m, 1H); 4,64 (d, 1H, $J= 8,80\text{Hz}$); 3,06 (dq, 1H, $J= 8,80\text{Hz}$ e $J= 6,60\text{Hz}$); 2,19 (s, 6H); 1,17 (s, 9H); 1,12 (d, 3H, $J= 6,60\text{Hz}$).

209,0; 142,9; 128,15; 128,10; 126,4; 63,2; 50,5; 49,4; 40,9; 26,0; 11,3.



7,34-7,17 (m, 6H); 7,13-7,05 (m, 4H); 3,71 (d, 2H, $J= 9,78\text{Hz}$); 3,07 (dq, 2H, $J= 9,78\text{Hz}$ e $J= 6,60\text{Hz}$); 2,04 (s, 12H); 1,15 (d, 6H, $J= 6,60\text{Hz}$).

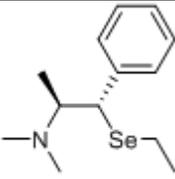
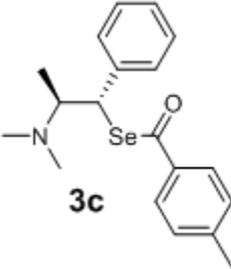
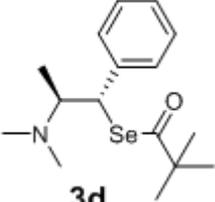
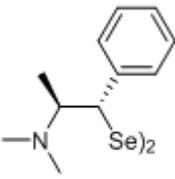
142,2; 128,7; 127,7; 126,5; 62,4; 53,2; 40,4; 11,5.

Os compostos 3a, **3b** e **4** são estáveis e podem ser manuseados com facilidade e armazenados por longos períodos sob refrigeração. Cabe salientar que, os selenoésteres **3c** e **3d** apresentam uma menor estabilidade, no entanto, sua degradação leva a formação do disseleneto **4**. Este fato foi comprovado através de análise de massa de alta resolução, onde foi possível identificar os dois compostos.

Adicionalmente aos dados de espectroscopia de RMN, os dados de análise de massas de alta resolução são apresentados na Tabela 3. Tais dados comprovam as atribuições realizadas até então.

Tabela 3: Dados de espectroscopia de massas de alta resolução dos compostos **3a-d** e **4**.

Composto	Fórmula Molecular	Calculado	Encontrado
<p>3a</p>	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NSe}[\text{M} + \text{H}]^+$	320,0917	320.0911

 <p>3b</p>	$C_{13}H_{21}NSe[M + H]^+$	272.0917	272.0911
 <p>3c</p>	$C_{19}H_{23}NOSe$	361.0945	361.0938
 <p>3d</p>	$C_{16}H_{25}NOSe$	327.1101	327.1096
 <p>4</p>	$C_{22}H_{32}N_2Se_2[M + H]^+$	485,0974	485.0968

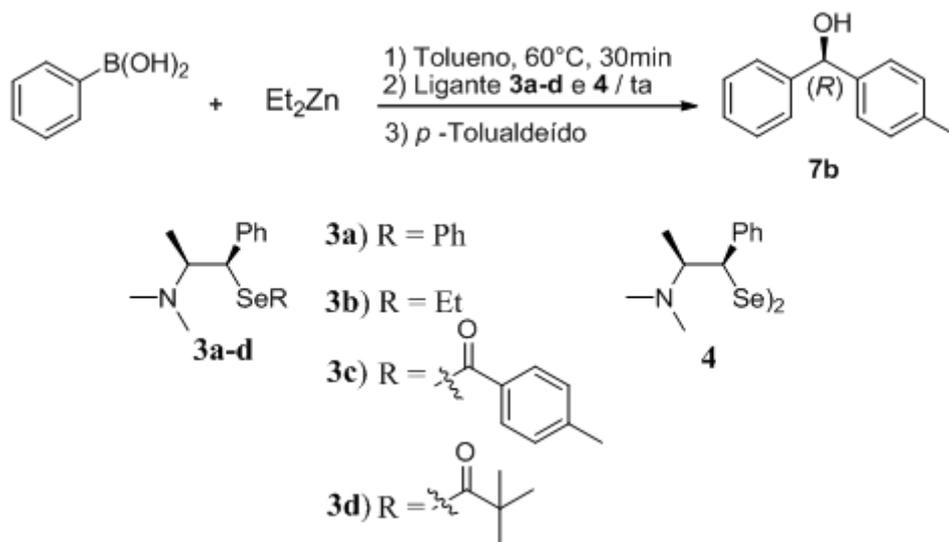
2.2 APLICAÇÃO DOS LIGANTES QUIRAIS OBTIDOS EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA

A adição de reagentes organometálicos a compostos carbonílicos apresenta-se como uma excelente estratégia para obtenção de alcoóis quirais e, ao mesmo tempo, com a vantagem de formação de uma nova ligação C-C. A reação de adição a aldeídos de grupamentos organozinco, gerados pela troca B-Zn, presta-se perfeitamente a este fim, pois com a utilização de ligantes adequados, é possível obter os álcoois quirais desejados com bons rendimentos e inclusive com elevados excessos enantioméricos.

2.2.1 ADIÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ARILZINCO A ALDEÍDOS NA PRESENÇA DOS LIGANTES QUIRAIS DE SELÊNIO **3a-d** e **4**

Inicialmente, elegeu-se a reação de arilação do *p*-tolualdeído com ácido fenilborônico como sistema padrão para uma avaliação do potencial dos ligantes **3a-d** e **4**. As reações foram realizadas à temperatura de 60°C por um período de 30 minutos, a fim de gerar a espécie de fenilzinco. Em seguida o sistema foi resfriado a temperatura ambiente quando foi efetuado a adição de 10 mol% dos ligantes. Após 15 minutos, foi adicionado o *p*-tolualdeído e o sistema foi agitado durante 30 minutos. Os resultados obtidos para esta reação encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4: Arilação do *p*-tolualdeído na presença dos ligantes **3a-d** e **4** na mistura de ácido fenilborônico e dietilzinco (otimização).



Reação	Ligante (mol%)	T(°C)	Rendimento (%) ^a	ee(%) ^b
1	3a (10)	Ta	85	Rac.
2	3b (10)	Ta	90	Rac.
3	3c (10)	Ta	91	51(R)

4	3c (10)	0	93	70(R)
5	3c (10)	-20	96	59(R)
6	3d (10)	0	98	85(R)
7	4 (10)	0	94	92(R)
8	4 (20)	0	99	93(R)
9	4 (5)	0	99	86(R)
10	4 (2,5)	0	93	80(R)

^a Rendimentos isolados. ^b Determinado por CLAE utilizando coluna Chiralcel OD-H. Configuração absoluta determinada por comparação com a literatura.⁴⁶

Nesses primeiros experimentos, em todos os casos o produto foi obtido em excelentes rendimentos, no entanto, os selenetos **3a** e **3b** não apresentaram resultados satisfatórios em termos de excesso enantiomérico. Entretanto, quando o ligante **3c** foi empregado, o produto foi obtido em moderado excesso enantiomérico 51% (Tabela 4, reação 3).

Em um primeiro momento, foi examinada a influência da temperatura no sistema reacional fixando o composto **3c** como ligante. Para tanto, foram realizados dois experimentos adicionais nas temperaturas de 0°C e -20°C. Observa-se que a temperatura tem um papel fundamental na enantiosseletividade da reação, sendo possível obter o produto com excesso enantiomérico de 70 e 59 % respectivamente, Tabela 4 (reação 4 e 5).

Com a condição de temperatura estabelecida, a próxima etapa consistiu em avaliar o potencial do selenoéster **3d** e do disseleneto **4**. Conforme os resultados obtidos, observou-se que os mesmos são mais efetivos que o ligante **3c**, destacando-se o ligante **4**, sendo que, o mesmo produto de adição foi

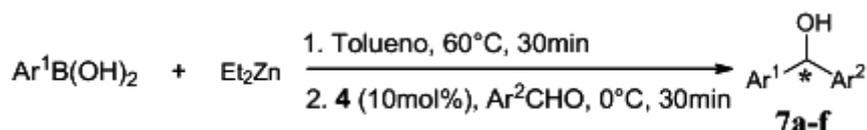
⁴⁶ Bolm, C.; Rudolph J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850.

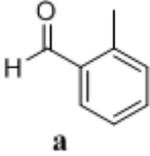
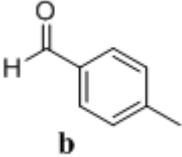
obtido com o rendimento de 94% e 92% de excesso enantiomérico (Tabela 4, reação 7).

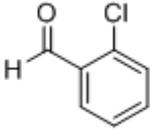
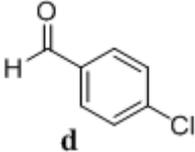
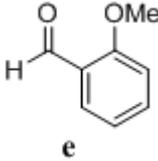
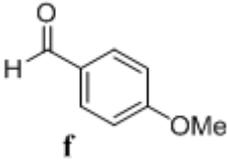
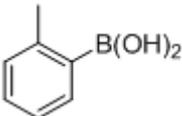
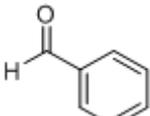
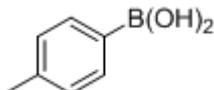
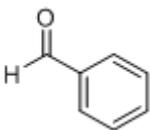
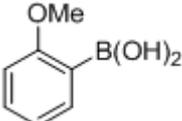
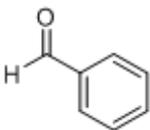
Eleito como melhor ligante o disseleneto **4**, examinou-se então as quantidades mínima de ligante necessária para se obter uma boa enantiosseletividade. Observou-se que na presença de 20 mol% de ligante o produto foi obtido com rendimento quantitativo, embora a reação mantivesse o mesmo nível de enantiosseleção, 93% ee. Para as quantidades de 5 e 2,5 mol% foi observado uma menor eficiência do ligante na indução quiral, sendo o produto obtido com 86 e 80% de excesso enantiomérico respectivamente (Tabela 4, reações 9 e 10). Dessa forma, a quantidade de 10 mol% e a temperatura de 0°C foi a melhor condição selecionadas para o sistema reacional.

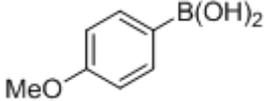
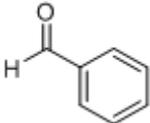
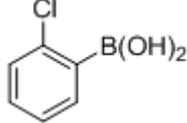
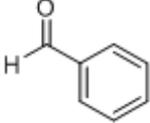
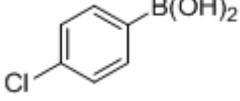
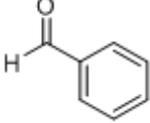
Com a melhor condição reacional estabelecida, estenderam-se os estudos no sentido de verificar a influência do uso de diferentes aldeídos e ácidos borônicos no rendimento e no excesso enantiomérico, utilizando-se o melhor ligante (**4**). Os resultados estão sumarizados na Tabela 5.

Tabela 5: Arilação assimétrica de diferentes aldeídos e ácidos borônicos utilizando o ligante quiral **4**.



<i>Reação</i>	<i>Ácido Borônico (Ar¹)</i>	<i>Aldeído (Ar²)</i>	<i>Rendimento (%)^a</i>	<i>ee(%)^b</i>
1	PhB(OH) ₂		91	97
2	PhB(OH) ₂		93	91

3	PhB(OH) ₂	 c	85	89
4	PhB(OH) ₂	 d	74	90
5	PhB(OH) ₂	 e	97	88
6	PhB(OH) ₂	 f	84	87
7	 B(OH) ₂		80	75
8	 B(OH) ₂		70	85
9	 B(OH) ₂		60	45

10			98	83
11			50	77
12			76	71

^a Rendimento Isolado. ^b Determinado por CLAE, ver parte experimental

Observou-se a partir da Tabela 5, que o ligante **4** possui uma boa eficiência em reações de adição enantiosseletiva de grupamentos arila a aldeídos, com rendimentos variando na faixa de 70-98% e excessos enantioméricos de 45-97%.

Quando fez-se a análise dos resultados obtidos nas reações de arilação enantiosseletivas de aldeídos aromáticos, possuindo substituintes na posição *orto*, verificou-se que os mesmos apresentaram resultados similares aos obtidos com o emprego de aldeídos aromáticos com substituintes na posição *para* (Tabela 5, reações 1-6).

Com relação à natureza eletrônica dos substituintes situados na posição *para* do anel aromático, observou-se que o sistema reacional, em termos de excesso enantiomérico, é pouco suscetível a efeitos eletrônicos, uma vez que os excessos enantioméricos foram obtidos na faixa de 87-91% (reações 2, 4 e 6).

No entanto, percebe-se uma variação significativa em termos de rendimentos, uma vez que os mesmos variaram na faixa de 74-93%. Por exemplo, uma diminuição na densidade eletrônica do anel aromático, no caso do *p*-Cl-benzaldeído, resulta em um decréscimo significativo em comparação com a reação utilizando-se *p*-tolualdeído (reação 2 Vs 4). A presença de grupamentos fortemente doadores, no caso de *p*-anisaldeído, acarretou em

uma pequena diminuição no rendimento, sendo o produto obtido em 84% de rendimento.

No caso dos aldeídos substituídos na posição *orto*, foi observado um efeito de natureza eletrônica, tanto nos excessos enantioméricos como nos rendimentos obtidos (reações 1, 3 e 5).

No intuito de avaliar o desempenho da reação de adição enantiosseletiva de reagentes arilzincos, obtidos através da troca boro-zinco, variou-se o grupamento ligado ao anel aromático do ácido borônico, sendo utilizados grupos doadores e retiradores de elétrons nas posições *orto* e *para*. De um modo geral, em todos os casos ocorreu tanto um decréscimo nos rendimentos reacionais como nos excessos enantioméricos (Tabela 5, reações 7-12), quando comparados com os produtos obtidos a partir do ácido fenilborônico.

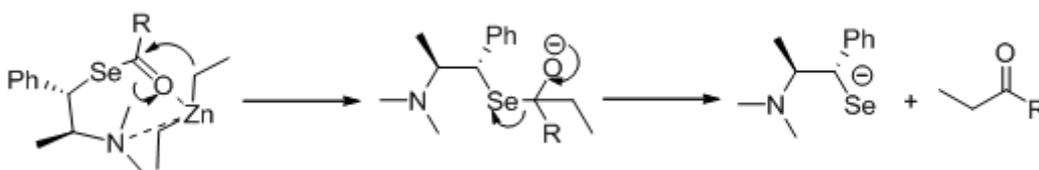
Os resultados mais expressivos foram observados quando possuímos substituintes doadores e retiradores de elétrons na posição *orto* do ácido borônico. A presença desses substituintes forneceu os produtos em baixos rendimentos (Tabela 5, reações 9 e 11). Para o caso onde foi utilizado o ácido 2-metóxi-fenilborônico o elevado decréscimo no excesso enantiomérico poderia ser explicado por complexações secundárias envolvendo o átomo de oxigênio, presente no ácido borônico, e o átomo de zinco no estado de transição.

Com relação aos ácidos fenilborônicos *para* substituídos, observa-se uma diminuição nos rendimentos e excessos enantioméricos (Tabela 5, reações 8, 10 e 12), o que poderia ser explicado pela influência eletrônica desses substituintes na formação da espécie arilzincos proveniente da troca B-Zn. Analisando as entradas 8, 10 e 12 pode-se concluir que quanto maior for a propriedade de doar elétrons do substituinte mais nucleofílica se torna a espécie formada na troca boro-zinco, justificando dessa forma os rendimentos obtidos para cada uma das reações.

Na tentativa de esclarecer os aspectos mecanísticos desse processo, é possível fazer algumas considerações:

1. Os ligantes **3a** e **3b** (Selenetos), não foram capazes de induzir quiralidade no processo de arilação assimétrica;
2. É necessário a presença do grupamento selenoéster para termos um ligante efetivo (ligantes **3c** e **3d**);

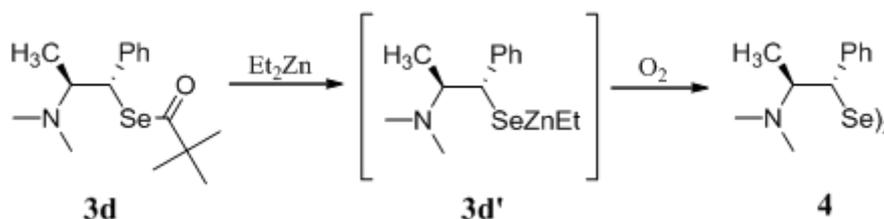
Devido a essas observações, podemos supor que a espécie ativa no ciclo catalítico é o selenolato **3d'**, segundo o esquema 24. Essa espécie poderia ser formada no meio reacional pelo ataque nucleofílico de um grupamento etila, proveniente do organometálico Et_2Zn , ao grupo selenoéster e subsequente liberação do ânion de selênio no meio reacional. Dessa forma, ocorreria à formação de uma espécie de selênio mais dura, ou seja, mais rica em elétrons podendo tornar a complexação com o átomo de zinco mais efetiva.



Esquema 24: Ataque nucleofílico do grupamento etila e posterior liberação do ânion de Selênio.

Esta hipótese foi reforçada quando o disseleneto **4** foi utilizado como ligante para as reações de adição enantiosseletiva de grupamentos arilas a aldeídos. Estudos realizados por nosso grupo de pesquisa em 2003 relatam que disselenetos podem ser clivados pelo ataque nucleofílico de Et_2Zn , resultando em duas espécies diferentes: Selenolato e Selenoéter.⁴⁷

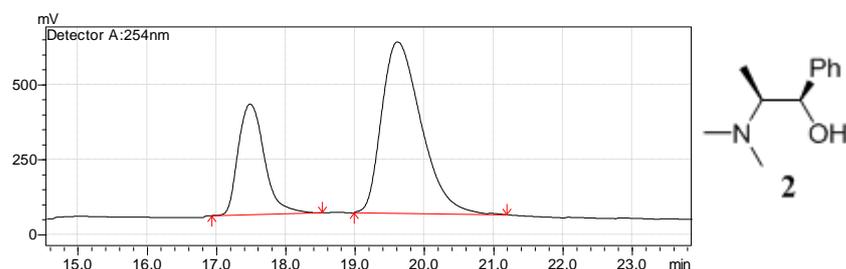
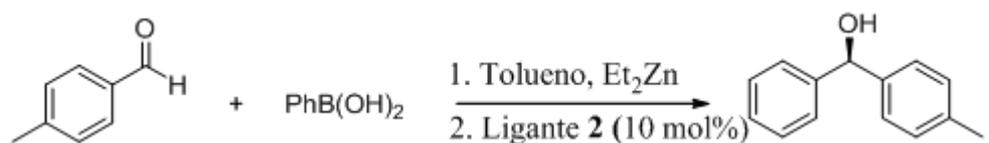
Para comprovar a formação dessa possível espécie catalítica, um experimento adicional foi realizado. Reagiu-se o ligante **3c** na presença de Et_2Zn a 60°C , condição esta idêntica a realizada no procedimento para a catálise assimétrica. Após realizar a etapa de oxidação e extração da reação foi isolado o ligante **4**. A obtenção desse disseleneto comprova então a formação do ânion de selênio, conforme o esquema 25. O composto **4** foi identificado por RMN ^1H , RMN ^{13}C e RMN ^{77}Se .



Esquema 25: Formação da espécie ativa e sua oxidação para o composto **4**.

⁴⁷ Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdtkke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635.

Sabe-se que na literatura existe uma grande variedade de ligantes quirais efetivos para a adição assimétrica de grupamentos arílicos a aldeídos, na qual a estrutura baseia-se na complexação entre átomos de nitrogênio e oxigênio (aminoálcoois). Baseado em tais relatos, em um segundo momento, realizou-se um estudo comparativo utilizando o aminoálcool **2**, precursor para a síntese dos ligantes quirais de selênio, e o melhor ligante, o disseleneto **4**. Para tanto, utilizou-se a reação padrão de adição de ácido fenilborônico a *p*-tolualdeído na presença de 10 mol% do aminoálcool **2**. Como resultado para esse experimento obteve-se o produto de adição com um rendimento de 92% em apenas 40% de excesso enantiomérico, sendo que sob as mesmas condições o disseleneto **4** forneceu o produto em 94% de rendimento e 92% de ee comprovando dessa forma, a maior eficiência deste ligante frente ao aminoálcool precursor. Este resultado nos leva a crer que para o emprego de aminoálcoois em reações de adição assimétrica de aldeídos, há a necessidade de uma maior complexidade estrutural. Como é observado na literatura, a maioria dos aminoálcoois empregados apresentam em sua estrutura um álcool terciário e grupos volumosos ligados ao átomo de nitrogênio. A necessidade dessa maior complexidade estrutural acarreta em um maior número de etapas reacionais, gastos com reagentes e demanda de tempo. Na Figura 13, observa-se o cromatograma da adição enantiosseletiva do ácido fenilborônico ao *p*-tolualdeído, utilizando o aminoálcool **2** como ligantes.



Picos#	Tempo ret.	Area	Area%
1	17.479	9665701	29.808
2	20.606	226732263	70.109

ee: 40,3%

Figura 13: Cromatograma da reação de arilação do *p*-tolualdeído utilizando o aminoalcoól **2** como ligante.

Com base nesses resultados obtidos, observa-se que essa estratégia é particularmente útil, uma vez que ambos os enantiômeros de um mesmo composto podem ser obtidos em bons excessos enantioméricos, utilizando-se um mesmo ligante quiral, apenas pela escolha adequada dos substituintes do ácido borônico e do aldeído.

Apesar do mecanismo dessa reação ainda não estar bem estabelecido, propusemos uma provável espécie ativa, que poderia estar envolvida no estado de transição.

Estas proposições estão baseadas em estudos desenvolvidos pelos grupos de pesquisa de Bolm, Péricas para a reação de adição enantiosseletiva da espécie mista de zinco (PhZnEt), geradas a partir da mistura de dietilzinco e difenilzinco.

Acredita-se que, no estado de transição, desta reação, ocorra uma complexação inicial entre uma molécula de ArZnEt com pares de elétrons livres do ligante, no caso, os átomos de selênio e nitrogênio (Figura 14).

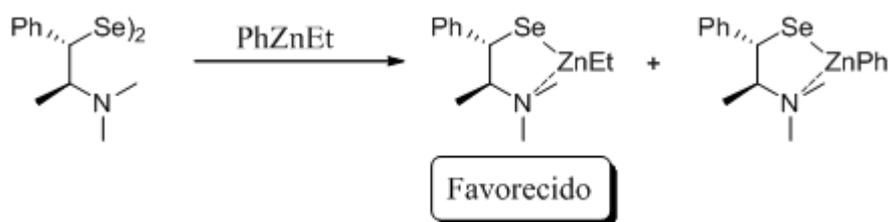


Figura 14: Provável espécie ativa.

Em seguida um segundo átomo de zinco da molécula de PhZnEt que está deficiente em elétrons se complexaria com o oxigênio da carbonila do aldeído. Assim esta molécula de ArZnEt se complexaria, também, com o átomo de nitrogênio da espécie ativa derivada do ligante **4**, aumentando a nucleofilicidade do grupamento arila. (figura 15).

Ocorreria assim, a formação de um intermediário composto por três ciclos, envolvendo um anel de cinco membros que seria formado pelo átomo de Zn-1, complexado com os átomos de selênio e nitrogênio pertencentes ao ligante. Um dos ciclos de quatro membros seria formado pelos átomos de Zn-1 e Zn-2, complexados com o oxigênio do aldeído e com o nitrogênio do ligante. Já o outro anel de quatro membros seria formado pelo átomo de Zn-2, grupamento arila a ser transferido ao carbono carbonílico da molécula do aldeído. A interação entre o átomo de Zn-2 e o oxigênio da molécula do aldeído levaria a uma grande redução na energia do estado de transição (Figura 15).

Com isso, o átomo de Zn-1 atuaria como um ácido de Lewis, aumentando a eletrofilicidade sobre o átomo de carbono do aldeído. Pode-se observar também, que a estrutura **A** é favorecida em relação à estrutura **B**, na qual há interações repulsivas do tipo 1,3-diaxiais entre os grupos fenila do aldeído e o grupamento etila, ligados ao átomo de Zn-1. Dessa forma, o grupamento arila ligado ao átomo Zn-2 migraria para o carbono carbonílico, formando os alcoóis secundários, e de acordo com a estrutura **A** da Figura 15, o ataque do grupamento arila pela face *Si* do aldeído levaria à formação preferencial do álcool de configuração *R*.

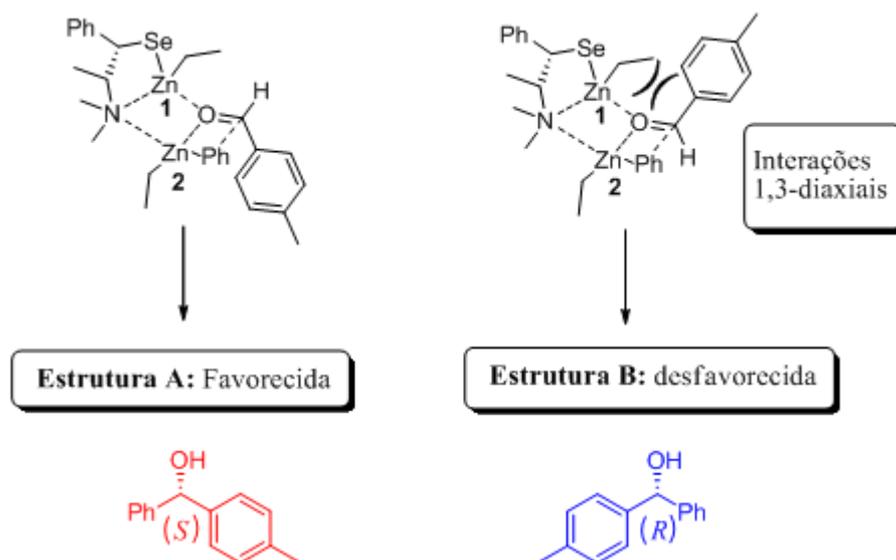
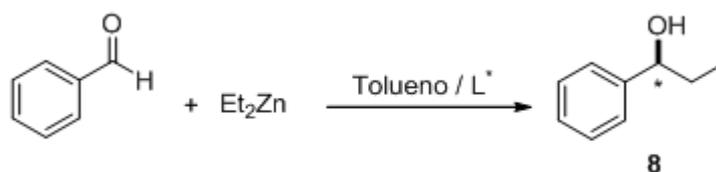


Figura 15: Proposta de estado de transição para a formação dos diarilmetanóis empregando-se com ligante o composto 4.

2.2.2 ADIÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE DIETILZINCO A ALDEÍDOS NA PRESENÇA DOS LIGANTES QUIRAIS DE SELÊNIO 3c-d e 4

Reações de adição de dietilzinco a aldeídos são conhecidas como uma eficiente ferramenta sintética na construção de ligações carbono-carbono de maneira enantiosseletiva.⁴⁸

Baseado na experiência do nosso grupo de pesquisa na síntese de ligantes para reações de adição de dietilzinco a aldeídos⁴⁰ decidiu-se testar o potencial catalítico e de indução assimétrica dos ligantes neste tipo de reação (esquema 26).



Esquema 26: Reação geral de adição de dietilzinco ao benzaldeído.

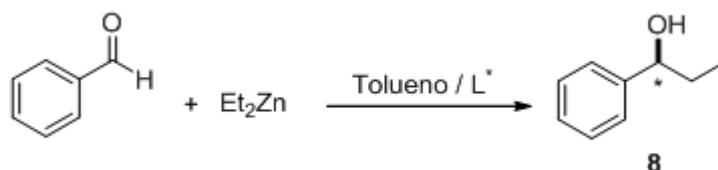
Baseado nos resultados obtidos nas reações de adição de grupamentos arila a aldeídos testou-se apenas os ligantes **3c**, **3d** e **4**. Cabe ressaltar que

⁴⁸ (a) Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823. (b) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071. (c) Soai, K.; Niwa, S.; *Chem. Rev.* **1992**, *5*, 411.

estão descritos aqui os resultados preliminares, como por exemplo: escolha do melhor ligante, condições de temperatura e quantidade mínima de ligante.

Os experimentos iniciais foram realizados no intuito de selecionar o melhor ligante. Para tanto, reagiu-se a temperatura ambiente, por um período de 30 minutos, os ligantes **3c**, **3d** e **4** na quantidade de 10mol%, com 1.8 mL de dietilzinco (solução 1,5 M). Em seguida adicionou-se a sistema reacional 1mmol de benzaldeído, o sistema foi agitado por 24h a temperatura ambiente. Os resultados estão sumarizados na Tabela 6.

Tabela 6: condições de otimização para adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído.



<i>Reação</i>	<i>Ligante (mol%)</i>	<i>T(°C)</i>	<i>Rendimento (%)^a</i>	<i>ee(%)^b</i>
1	3c (10)	Ta	57	87
2	3d (10)	Ta	82	89
3	4 (10)	Ta	71	86
4	3d (10)	0	68	89
5	3d (10)	-20	66	92
6	3d (5)	-20	61	90
7	4 (2.5)	-20	64	89
8	4 (1)	-20	74	76

^a Rendimento Isolado. ^b Determinado por CLAE, ver parte experimental

Analisando a Tabela 6 estabeleceu-se a melhor condição reacional para esse sistema, sendo: o ligante **3d** o mais efetivo, a temperatura de -20°C e 2.5 mol% do ligante como a quantidade mínima necessária para obter o produto de adição em bons rendimento e excesso enantiomérico.

Cabe salientar que a quantidade de 2.5mol% foi estabelecida a melhor, uma vez que a diminuição de 10 para 2.5mol% na quantidade de ligante empregado acarretou em um decréscimo de apenas 3% na enantiosseletividade.

Considerações Finais, Conclusões e Perspectivas

CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Considerando-se os objetivos propostos para este trabalho e analisando-se os resultados obtidos, algumas considerações finais podem ser feitas frente ao estudo realizado.

Durante a realização do curso de Mestrado o objetivo principal esteve focalizado no desenvolvimento de novos compostos de selênio para serem aplicados como ligantes em reações de adição assimétrica de grupamentos arila a aldeídos.

Do ponto de vista sintético, é possível concluir que três classes distintas de compostos de selênio foram sintetizadas. A estratégia sintética adotada, além de proporcionar o acesso rápido a estes compostos, em apenas duas etapas reacionais, forneceu os ligantes em bons rendimentos.

No que diz respeito à avaliação do potencial desses compostos como ligantes em reações assimétricas, inicialmente foram testados os ligantes **3a-b**, sendo que os mesmos não apresentaram um desempenho satisfatório. Os demais ligantes **3c**, **3d** e **4** apresentaram resultados bastante expressivos, obtendo-se o produto da adição assimétrica com excesso enantiomérico superior a 97%, quando empregou-se o ligante **4** como catalisador. Os ligantes mostraram-se versáteis, uma vez que puderam ser empregados em mais de um tipo de transformação assimétrica, com até 92% de excesso enantiomérico nas reações de adição de dietilzinco a aldeídos.

É importante ressaltar, também, que esse trabalho continua sendo objeto de pesquisa. Novos compostos derivados da efedrina continuam sendo sintetizados para aplicá-los como ligantes em reações do tipo alquilzinco. Outro segmento importante diz respeito à avaliação das propriedades biológicas desses compostos. Esses estudos podem agregar ainda mais valor a este projeto de pesquisa.

Por fim, cabe salientar que o estudo que deu origem a este documento está em fase final de realização e, em breve será submetido a um importante periódico de nível internacional.

Capítulo 3

Parte Experimental

3.1 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz, (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), em relação aos RMN de ^{77}Se utilizou-se como padrão interno disseleneto de difenila ($\delta= 463$ ppm),⁴⁹ utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C . Entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, dd = duplo dubleto, dq = dubleto de quartetos, t = tripleto, m = multipleteo, sl = singleto largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.1.2 Espectrometria de Massas de Alta Resolução

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

3.1.3 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.

⁴⁹ Menezes P. H.; Gonçalves S. M. C.; Hallwass, F.; Silva, R. O.; Bieber, L. W.; Simas, A. M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1601.

3.1.4 Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁵⁰ Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

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

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

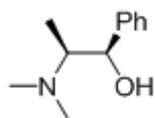
3.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.2.1 Procedimento para a síntese do aminoálcool 2.

Em balão de uma boca, munido com um condensador de refluxo, adicionou-se 0,990 g (6 mmol) de efedrina seguidos pela adição de 1,5 mL de ácido fórmico (solução 85%), 0,5 mL de formaldeído em solução aquosa (concentração 37%), a mistura reacional foi então refluxada, sobre constante agitação por 6h. Resfriou-se o sistema a temperatura ambiente e adicionou-se hidróxido de sódio 4N, até ocorrer à formação de um precipitado branco. Após, 20 mL de éter etílico foi adicionado ao sistema até completa dissolução do precipitado branco, separou-se a fase orgânica e extraiu-se a fase aquosa mais duas vezes com 20 mL de éter etílico. Secou-se a fase orgânica com MgSO₄ e evaporou-se o solvente. Obteve-se um sólido branco, não havendo a necessidade de purificação, com rendimento de 89%.

⁵⁰ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.

(1*R*,2*S*)-2-(dimetilamino)-1-fenilpropan-1-ol (**2**).



Rendimento: 89% ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,39-7,30 (m, 4H), 7,27-7,19 (m, 1H), 4,94 (d, 1H, $J= 3.66\text{Hz}$), 3,27 (sl, 1H), 2,52-2,48 (m, 1H), 2,34 (s, 6H), 0,82 (d, 3H, $J= 6.8\text{Hz}$). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 142,1, 127,9, 126,7, 125,8, 72,1, 65,4, 42,9, 9,91. HRMS calculado m/z para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}[\text{M} + \text{H}]^+$: 180.1388. Encontrado: 180.1382.

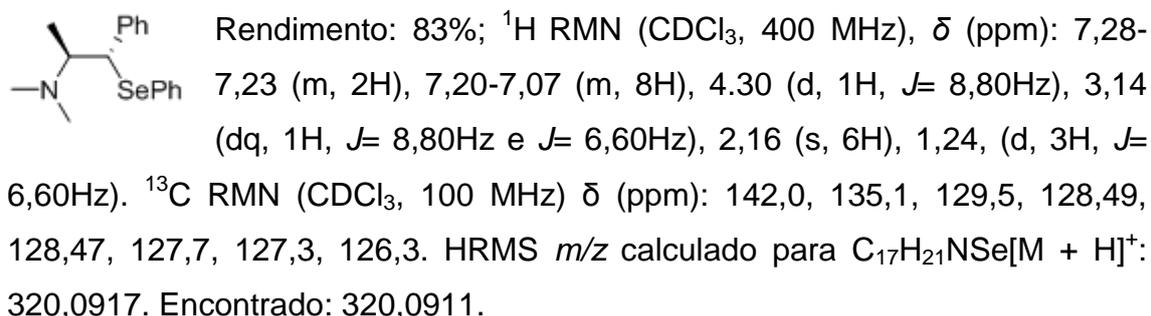
3.2.2 Procedimento para a síntese dos ligantes quirais **3a-d**.

Em balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e resfriado a 0 °C, adicionou-se o aminoálcool **2** (1 mmol em 5 mL de THF) seguido pela adição de 1,2 eq. de trietilamina (1,2 mmol), agitou-se o sistema reacional por 5 minutos. Após, adicionou-se, gota-a-gota, a solução de cloreto de mesila (1,2 mmol diluído em 5 mL de THF), agitou-se a mistura reacional por adicionais 30 minutos a 0°C.

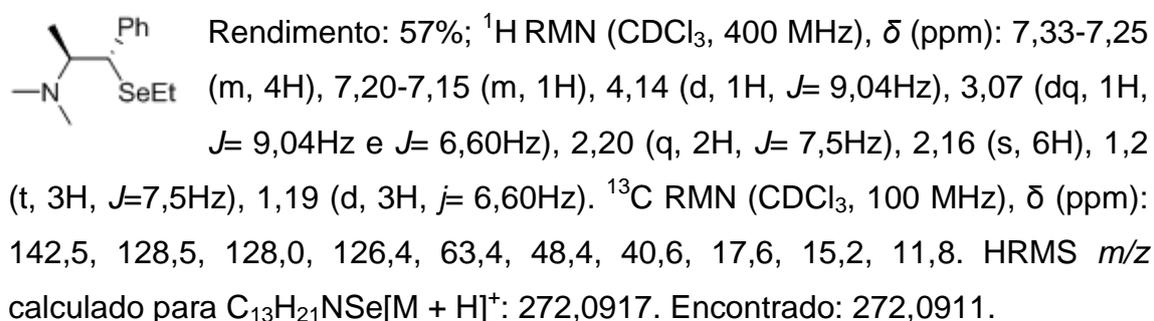
Em um segundo sistema reacional, sob atmosfera de argônio, adicionou-se uma solução do respectivo disseleneto (1 mmol, diluído em 5 mL de THF), seguido pela adição de NaBH_4 (1,2 mmol), e gotejou-se lentamente 1 mL de EtOH seco, o sistema reacional foi agitado por 20 minutos.

Posterior a formação do respectivo ânion de selênio, observado pela perda da coloração amarela intensa, canulou-se a mistura reacional para o primeiro sistema onde manteve-se a temperatura de 0°C por uma hora e por 12h a temperatura ambiente. Após esse tempo, diluiu-se a mistura reacional com 20 mL de acetato de etila e adicionou-se 30 mL de solução saturada de NH_4Cl , separou-se a fase orgânica e realizou-se mais duas extrações da fase aquosa com 20 mL de acetato de etila. Secou-se a fase orgânica com MgSO_4 , filtrou-se e removeu-se o solvente sob vácuo. Purificou-se o produto bruto por cromatografia *flash*, eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30).

(1S,2S)-N,N-dimetil-1-fenil-1-(fenilselanil)propan-2-amina(3a).



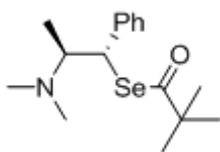
(1S,2S)-1-(etilselenil)-N,N-dimetil-1-fenilpropan-2-amina(3b).



(1S,2S) 1-fenilpropil -2-(dimetilamino)- 4-metilbenzoselenoato (3c).



(1S,2S)-1-fenilpropil-2-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropaneselenoato (3d).



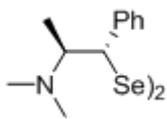
Rendimento: 58%; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,32-7,21 (m, 4H), 7,19-7,13 (m, 1H), 4,64 (d, 1H, $J= 8,80\text{Hz}$), 3,06 (m, 1H, $J= 8,80\text{Hz}$ e $J= 6,60\text{Hz}$), 2,19 (s, 6H), 1,17 (s, 9H), 1,12 (d, 3H, $J= 6,60\text{Hz}$). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 209,0, 142,9, 128,15, 128,10, 126,4, 63,2, 50,5, 49,4, 40,9, 26,0, 11,3. HRMS m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NOSe}$: 327,1101. Encontrado: 327,1096.

3.2.3 Procedimento para a síntese do disseleneto 4.

Em balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e resfriado a $0\text{ }^\circ\text{C}$, adicionou-se o aminoálcool **2** (1 mmol em 5 mL de THF) seguido pela adição de 1,2 eq. de trietilamina (1,2 mmol), agitou-se o sistema reacional por 5 minutos. Posterior, adicionou-se, gota-a-gota, a solução de cloreto de mesila (1,2 mmol diluído em 5 mL de THF), agitou-se a mistura reacional por adicionais 30 minutos.

Em um segundo balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, munido com condensador de refluxo, adicionou-se 5 mL de THF, selênio elementar (2 mmol), em seguida adicionou-se, lentamente, LiBEt_3H sob a suspensão. Refluxou-se a mistura reacional por 30 minutos permitiu-se que o sistema retornasse a temperatura ambiente. Resfriou-se o primeiro sistema reacional a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e canulou-se o conteúdo do segundo sistema para o primeiro manteve-se a temperatura a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por durante 1h e por 12h a temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura reacional sob celite e lavou-se com CH_2Cl_2 . Removeu-se o solvente sob vácuo e purificou-se o produto bruto por cromatografia *flash*, eluindo-se primeiramente com hexano e após com uma mistura de hexano/acetato de etila (50:50).

**(2*R*,3*R*)-3-[[*(1R,2R)*-2-(dimetilamino)-1-enilpropil]disselenil]-*N,N*-
dimetilbutan-2-amina (4).**

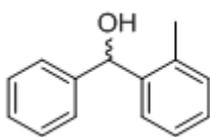


Rendimento: 53%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,34-7,17 (m, 6H), 7,13-7,05 (m, 4H), 3,71 (d, 2H, *J* = 9,78Hz), 3,07 (dq, 2H, *J* = 9,78Hz e *J* = 6,60Hz), 2,04 (s, 12H), 1.15 (d, 6H, *J* = 6,60Hz). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 142,2, 128,7, 127,7, 126,5, 62,4, 53,2, 40,4, 11,5. HRMS *m/z* calculado para C₂₂H₃₂N₂Se₂[M + H]⁺: 485,0974. Encontrado: 485,0968.

3.2.4 Procedimento geral para a adição enantiosseletiva de ácidos borônicos a aldeídos (7a-f).

Em um tubo de Schlenck, previamente seco e purgado com argônio, adicionou-se o ácido borônico (1,2 mmol), tolueno seco (1 mL) e dietilzinc (solução em tolueno 1,8 mmol) respectivamente. Deixou-se agitando por 30 minutos a temperatura de 60° C. Em seguida, adicionou-se o ligante quiral, diluído em 0,5 mL de tolueno seco, agitou-se o sistema a essa temperatura por 15 minutos. Após, resfriou-se o sistema a 0°C seguida pela adição do aldeído apropriado (0,5 mmol) e reagiu-se por 30 minutos a essa temperatura. Por fim, adicionou-se 10 mL de água e extraiu-se esta solução com diclorometano (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica com sílicaflash, eluindo-se com uma solução de hexano/acetato de etila (50:50).

fenil(o-toluil)metanol - (7a) - (Table 5, entradas 1 e 7).

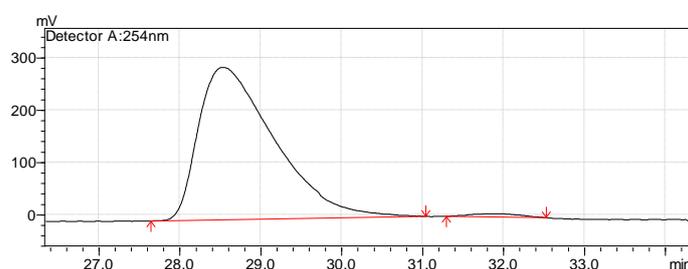


^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz), δ (ppm): 7,42 (dd, $J= 7,09$ Hz e $J= 1,90$ Hz, 1H), 7,27 – 7,23 (m, 4H), 7,22 – 7,12 (m, 3H), 7,10 – 7,05 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 2,33 (sl, 1H), 2,18 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 143,0, 141,5, 135,3, 130,4, 128,3, 127,4, 127,3, 127,0, 126,4, 126,0, 73,3, 19,1.

(Tabela 5, entrada 1)

fenil(o-toluil)metanol

ee = 97%

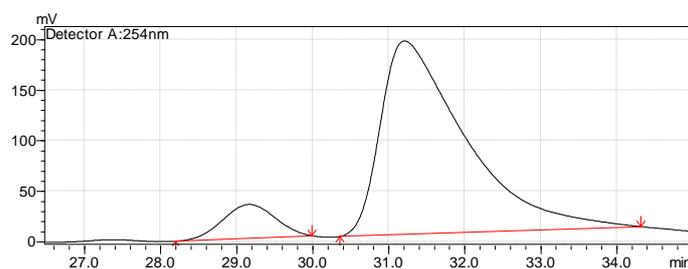


<i>Picos#</i>	<i>Tempo ret.</i>	<i>Area</i>	<i>Area%</i>
1	28.516	18973331	98.701
2	31.817	249790	1.299

(Tabela 5, entrada 7)

fenil(o-toluil)metanol

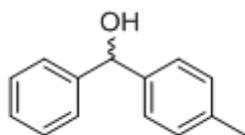
ee = 75%



<i>Picos#</i>	<i>Tempo ret.</i>	<i>Area</i>	<i>Area%</i>
1	29.160	750230	12.539
2	31.211	4593627	87.461

Coluna Chiralcel OD-H (uv 254nm, 95:05 Hex/*i*-Pr, 0.5 mL/min).

fenil(p-toluil)metanol - (7b) - (Tabela 5, entradas 2 e 8).

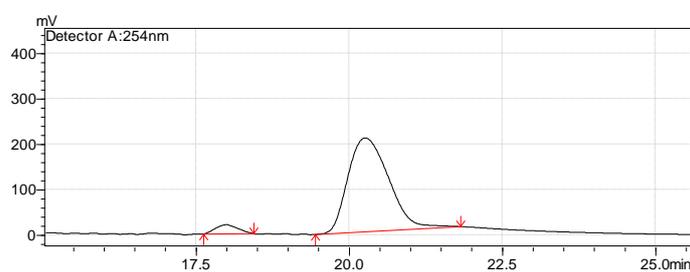


^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz), δ (ppm): 7,35 – 7,25 (m, 4H), 7,22 – 7,18 (m, 3H), 7,10 (d, $J=7,8\text{Hz}$), 5,35 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,20 (sl, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 144,0, 141,0, 137,1, 129,1, 128,3, 127,3, 126,5, 126,4, 76,0, 20,9.

(Tabela 5, entrada 2)

fenil(p-toluil)metanol

ee = 91%

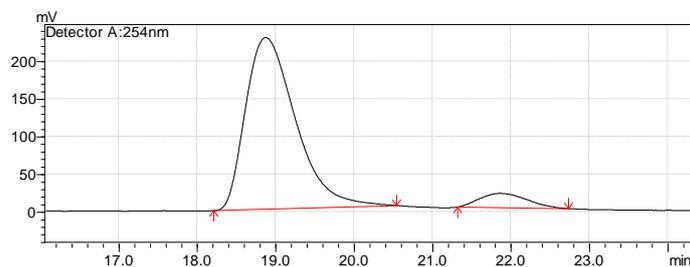


Pico#	Tempo ret.	Area	Area%
1	17.996	557300	4.764
2	20.250	11141725	95.236

(Tabela 5, entrada 8)

fenil(p-toluil)metanol

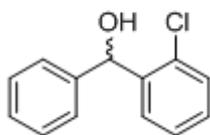
ee = 85%



Pico#	Tempo ret.	Area	Area%
1	18.867	100545332	92.736
2	21.860	787585	7.268

Coluna Chiralcel OD-H (uv 254nm, 90:10 Hex/*i*-Pr, 0.5 mL/min).

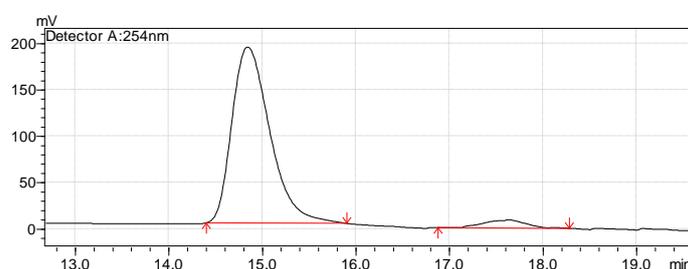
(2-clorofenil)(fenil)metanol - (7c) - (Tabela 5, entradas 3 e 11).



^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz), δ (ppm): 7,52 (dd, $J= 7,5$ Hz e $j= 1,7$ Hz, 1H), 7,39 – 7,19 (m, 7H), 7,14 (td, $J= 7,5$ Hz e $J= 1,5$ Hz, 1H), 6,1 (s, 1H), 2,5 (sl, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm):142,3, 141,1, 132,5, 129,4, 128,6, 128,3, 128,1, 127,6, 126,9, 126,8, 77,6.

(Tabela 5, entrada 3)
(2-clorofenil)(fenil)metanol

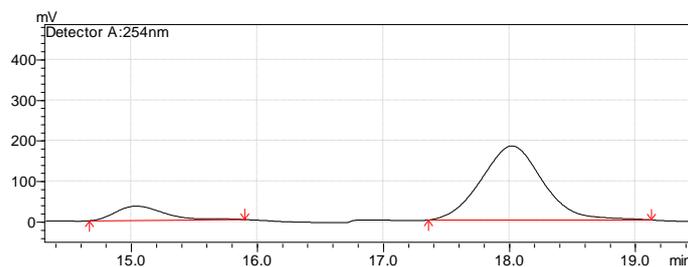
ee = 89%



<i>Pico#</i>	<i>Tempo ret.</i>	<i>Area</i>	<i>Area%</i>
1	14,838	5357327	95.516
2	17,624	267744	4.760

(Tabela 5, entrade 11)
(2-clorofenil)(fenil)metanol

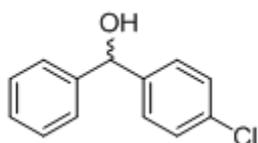
ee = 67%



<i>Pico#</i>	<i>Tempo ret.</i>	<i>Area</i>	<i>Area%</i>
1	15.033	945107	16.185
2	18.015	6189077	83.815

Coluna Chiralcel OD-H (uv 254nm, 90:10 Hex/*i*-Pr, 0.5 mL/min).

(4-clorofenil)(fenil)metanol - (7d) - (Tabela 5, entradas 4 e 12).

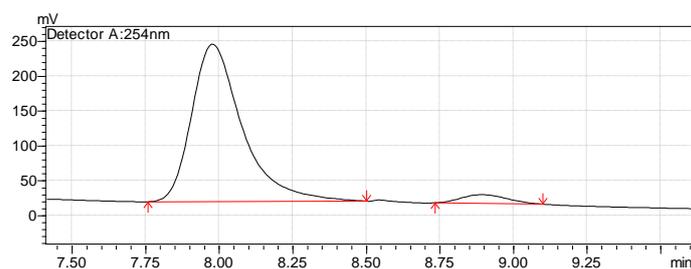


^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz), δ (ppm): 7,32 – 7,20 (m, 9H), 5,70 (s, 1H), 2,41 (sl, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 143,4, 142,2, 133,2, 128,55, 128,52, 127,8, 127,7, 126.5, 75.5.

(Tabela 5, entrada 4)

(4-clorofenil)(fenil)metanol

ee = 90%

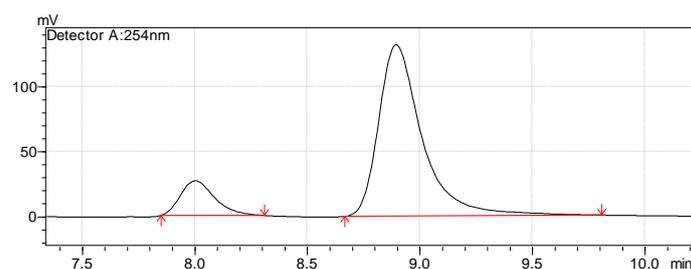


Pico#	Tempo ret.	Area	Area%
1	7.973	2678081	94.955
2	8.887	142294	5.045

(Tabela 5, entrada 12)

(4-clorofenil)(fenil)metanol

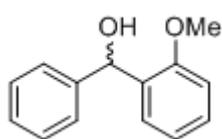
ee = 71%



Pico#	Tempo ret.	Area	Area%
1	7.998	303195	14.546
2	8.889	1781167	85.454

Coluna Chiralcel AD-H (uv 254nm, 90:10 Hex/*i*-Pr, 1.0 mL/min).

(2-metoxifenil)(fenil)metanol - (7e) - (Tabela 5, entradas 5 e 9).

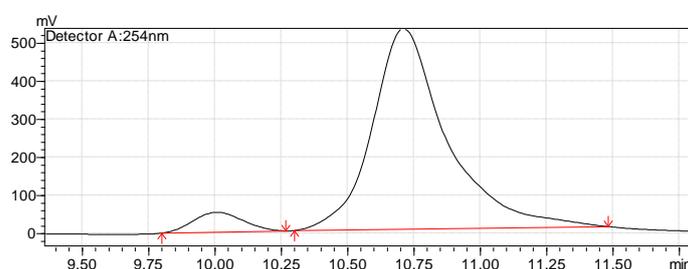


^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz), δ (ppm): 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,27 – 7,13 (m, 5H), 6,88 (td, $J = 7.58$ Hz and $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 7,58$ Hz e $J = 0,73$ Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,00 (sl, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 156,6, 143,4, 132,2, 128,4, 127,9, 127,6, 126,9, 126,4, 120,7, 118,8, 71,1, 55,2.

(Tabela 5, entrada 5)

(2-metóxifenil)(fenil)metanol

ee = 88%

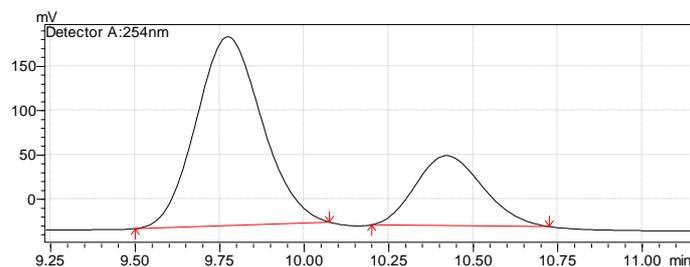


Pico#	Tempo ret.	Area	Area%
1	10.003	690497	5.935
2	10.707	10943395	94.065

(Tabela 5, entrada 9).

(2-metoxifenil)(fenil)metanol

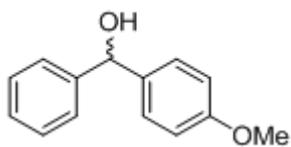
ee = 45%



Pico#	Tempo ret.	Area	Area%
1	9.770	2969075	72.724
2	10.417	1113590	27.276

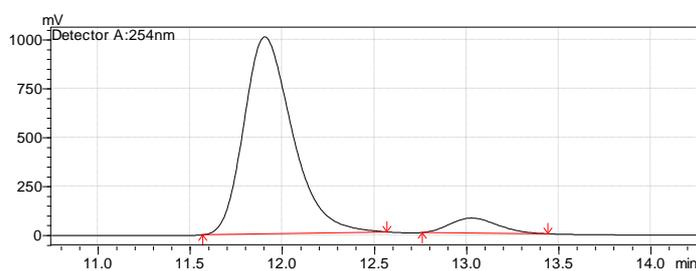
Coluna Chiralcel AD-H (uv 254nm, 90:10 Hex/*i*-Pr, 1.0 mL/min).

(4-metóxfenil)(fenil)metanol - (7f) - (Tabela 5, entradas 6 e 10).



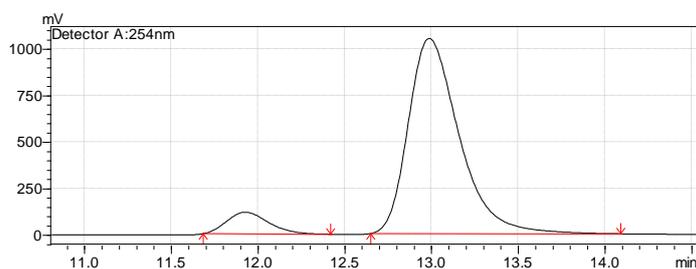
^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz), δ (ppm): 7,37 – 7,16 (m, 7H), 6,80 (d, $J= 8,5$ Hz), 5,69 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,48 (sl, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 159,0, 144,0, 136,2, 128,2, 127,8, 127,4, 126,3, 113,8, 75,6, 55,1.

(Tabela 5, entrada 6)
(4-metóxfenil)(fenil)metanol
ee = 87%



Pico#	Tempo ret.	Area	Area%
1	11.900	18320096	93.604
2	13.021	1251859	6.396

(Tabela 5, entrada 10)
(4-metóxfenil)(fenil)metanol
ee = 83%



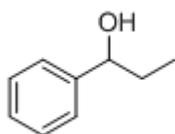
Pico#	Tempo ret.	Area	Area%
1	11.922	1959726	8.393
2	12.982	23389859	91.607

Coluna Chiralcel AD-H (uv 254nm, 90:10 Hex/*i*-Pr, 1.0 mL/min).

3.2.5 Procedimento geral para a adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeídos (8).

Em um tubo de Schlenck, previamente seco e purgado com argônio, adicionou-se o ligante dissolvido em tolueno seco (5 mL) e dietilzinco (solução em tolueno 2,5 mmol). Deixou-se agitando por 30 minutos a temperatura ambiente. Em seguida, resfriou-se o sistema reacional a -20°C e adicionou-se o benzaldeído, o sistema foi mantido sob constante agitação a esta temperatura por 24 horas. Por fim, o sistema foi aquecido a 0°C e adicionou-se 5 mL de HCl (1M), extraiu-se esta solução com diclorometano (3 x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica *flash*, eluindo-se com uma solução de hexano/acetato de etila (90:10).

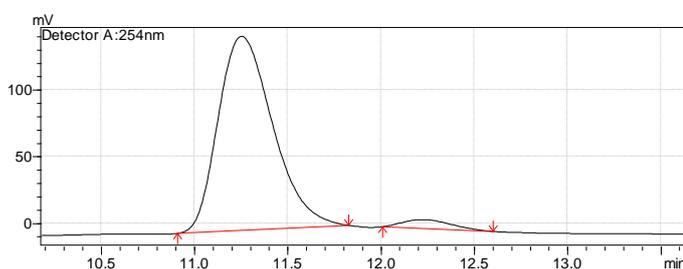
1-fenilpropan-1-ol-(8)- (Table 6, reações 1-9).



^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz), δ (ppm): 7,36 - 7,23 (m, 5H), 4,55 (t, $J= 6,72\text{Hz}$), 2,15 (sl, 1H), 1,76 (m, 2H), 0,89 (t, $J= 7.30\text{Hz}$, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 144,51, 128,31, 127,39, 125,91, 75,91, 31,77, 10,05.

(Tabela 6, reação 5)

1-fenilpropan-1-ol-(8)



Pico#	Tempo ret.	Area	Area%
1	11.248	2967375	96.128
2	12.219	119516	3.872

Coluna Chiralcel OD-H (uv 254nm, 90:10 Hex/*i*-Pr, 1.0 mL/min).

Referências Bibliográficas

1. (a) Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **2003**, *81*, 45. (b) Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **2004**, *82*, 47.
2. *Asymmetric catalysis on Industrial Scale, Challenges, Approaches and Solutions*, Blaser, H. U.; Schmidt, E., Eds.; Wiley/VCH, Weinheim, 2004.
3. Tompson, I. M.; Lauvetz, R. *Urology* **1976**, *8*, 452.
4. (a) Masumoto, S; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8647. (b) Masumoto, S; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. **2004**, *60*, 10497. (c) Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. J. *Chem. Rev.* **2006**, *101*, 5348.
5. Exemplos foram reunidos em uma edição especial voltada para Catálise Enantiosseletiva: Bolm, C.; Gladys, J., Eds. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2761.
6. (a) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñoz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3284. (b) Dimitrovi, V.; Kostova, K.; *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 176. (c) Schmidt, F.; Stemmler, R. T.; Rudolph, J.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *5*, 454.
7. (a) Sperber, N.; Paga, D.; Schwenk, E.; Sherlock, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 887. (b) Harms, A. F.; Nauta, W. T. J. *Med. Pharm. Chem.* **1960**, *2*, 57. (c) Meguro, K.; Aizawa, M.; Sohda, T.; Kawamatsu, Y.; Nagaoka, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3787. (d) Toda, F.; Tanaka, K.; Koshiro, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 873. (e) Stanev, S.; Rakovska, R.; Berova, N.; Snetzke, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 183. (f) Bota, M.; Summa, V.; Corelli, F.; Pietro, G. D.; Lombardi, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1263. (g) Corey, E. J.; Haldal, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 4837.
8. 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.
9. Solms, J.; Vuataz, L.; Egli, R. H. *Experientia* **1965**, *21*, 692.
10. Mellin, G. W.; Katzenstein, M. *New Engl. J. Med.* **1962**, *267*, 1184.
11. von Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Finkentscher, K.; Köhler, F. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1979**, *29*, 1640.
12. a) Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 913. b) Jin, M. -J.; Sarkar, S. M.; Lee, D. -H; Qiu, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1235. c) Wang, M. -C.; Zhang, Q. -J.; Zhao, W. -X.; Wang, X. -D.; Ding, X.; Jing, T. -

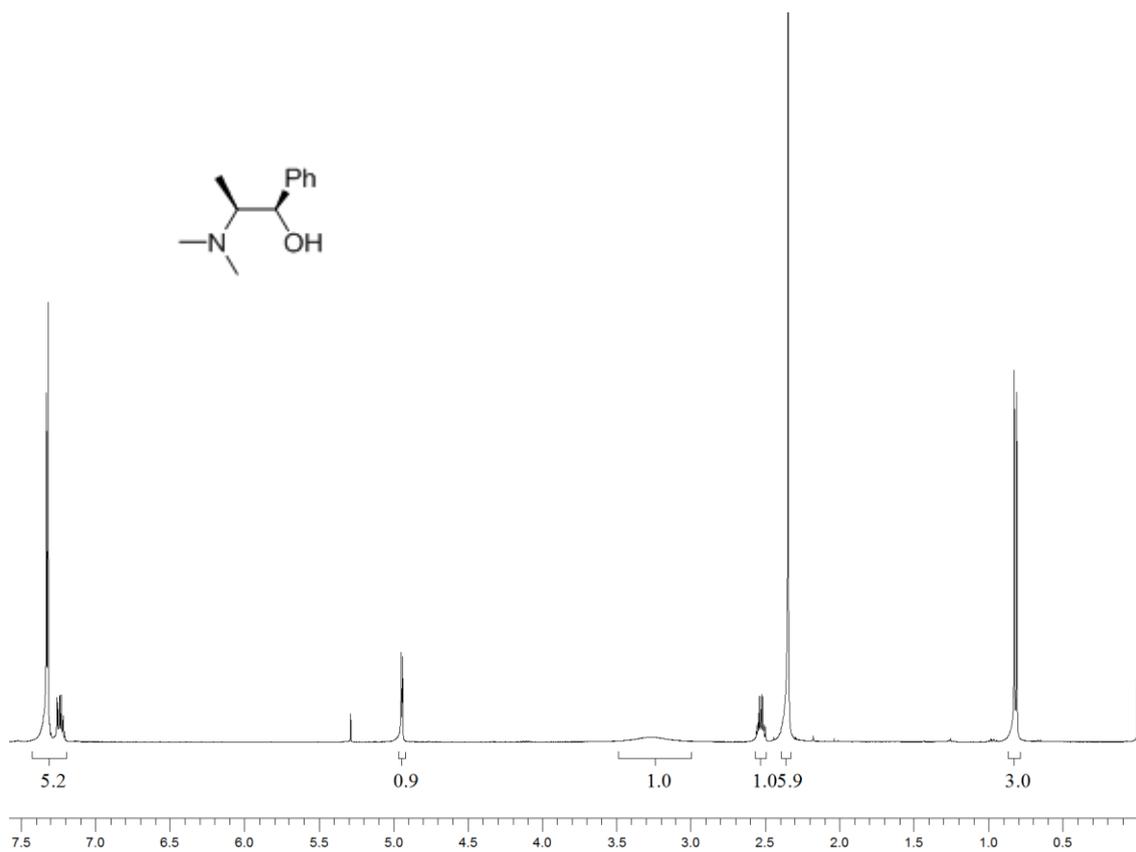
- T.; Song, M. –P. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 168. d) Wang, M. Wang, X. –D.; Ding, X.; Liu, Z. -K. *Tetrahedron* **2008**, 64, 2559.
13. a) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 49. b) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833. c) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1994; Chapter 5.
14. a) Stanchev, S.; Rakovska, R.; Berova, N.; Snatzke, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 183. b) Bolm, C.; Hildebrand, J. P.; Muñoz, K.; Hermanns, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3284.
15. Dosa, P. I.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 444.
16. a) Huang, W. –S.; Hu, Q. –S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, 62, 7940; b) Bolm, C.; Muñoz, K. *Chem. Comm.* **1999**, 1295. c) Ko, D. –H.; Kim, K. H.; Há, D. –C. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3759.
17. a) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñoz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3465. b) Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1488. c) Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2532.
18. Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14850.
19. a) Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P. –O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1548; b) Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P. –O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 40, 3002.
20. Jimeno, C.; Sayalero, S.; Fjermestad, T.; Colet, G.; Maseras, F.; Pericàs, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1098.
21. a) Rudolph, J.; Hermanns, N.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3997. b) Rudolph, J.; Lormann, M.; Bolm, C.; Dahmen, S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1361.
22. Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Synthesis* **2005**, 840.
23. Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 867.
24. Ozcubukcu, S.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1407.
25. Bolm, C.; Schmidt, F.; Zani, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1367.
26. Bolm, C.; Zani, L.; Rudolph, J.; Schiffers, I. *Synthesis* **2004**, 2173.
27. a) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Vargas, F.; Paixao, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512. b) Schmidt, F.; Stemmler, R. T.; Rudolph, J.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 454.

28. Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Schneider, P. H.; Vargas, F.; Schneider, A.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7827.
29. Wu, X.; Liu, X.; Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2299.
30. Liu, X. Y.; Wu, X. Y.; Chai, Z.; Wu, Y. Y.; Zhao, G.; Zhu, S. Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7432.
31. Ferrocenil oxazolina **12** polímero suportado também foi previamente empregada na arilação de aldeídos usando o sistema Ph₂Zn/Et₂Zn. Bolm, C.; Hermanns, N.; Claßen, A.; Muniz, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1795.
32. Ito, K.; Tomita, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6083.
33. Ji, J. -X.; Wu, J.; Au-Yeung, T. T. -L.; Yip, C. -W.; Haynes, R. K.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1093.
34. Dahmen, S.; Lormann, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4597.
35. Prieto, O.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1955.
36. Forrat, V. J.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *20*, 3341.
37. a) Walsh, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 739; b) Betancort, J. M.; García, C.; Walsh, P. J. *Synlett* **2004**, 749.
38. Paixão, M. W.; De Godoi, M.; Rhoden, C. R. B.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A.; Lüdtke, D. S.; Braga, A. L. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2007**, *261*, 120.
39. Myung-Jong, J.; Shaheen, M. S.; Dong-Hwan, L.; Huili, Q. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1235.
40. 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.; Lüdtke, 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.

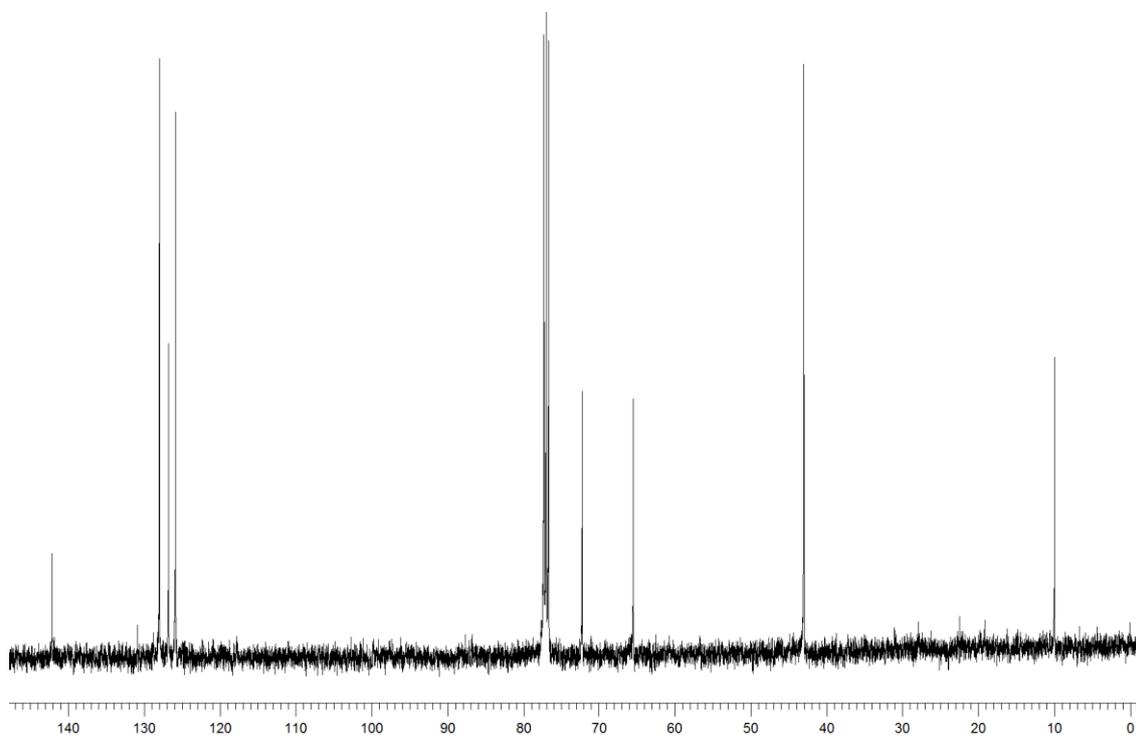
41. Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413.
42. Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512.
43. Braga, A. L.; Silva, S. J. N.; Lüdtke, D. S.; Drekenner, R. L.; Silveira, C. C.; Rocha, J. B. T.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7329.
44. 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.; Lüdtke, D. S.; Zeni, G.; Silveira, C. C.; Marchi, M. I. *Synlett* **2005**, 1331. d) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Wessjohann, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *21*, 4993.
45. Bernardi, L.; Bonini, B. F.; Franchini, M. C.; Fochi, M.; Mazzanti, G.; Ricci, A.; Varchi, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *16*, 2776.
46. Bolm, C.; Rudolph J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850.
47. Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdtke, D. S.; Silveria, C. C.; Rodrigues, O. E. D; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635.
48. (a) Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823. (b) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071. (c) Soai, K.; Niwa, S.; *Chem. Rev.* **1992**, *5*, 411.
49. Menezes P. H.; Gonçalves S. M. C.; Hallwass, F.; Silva, R. O.; Bieber, L. W.; Simas, A. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1601.
50. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.

Capítulo 4

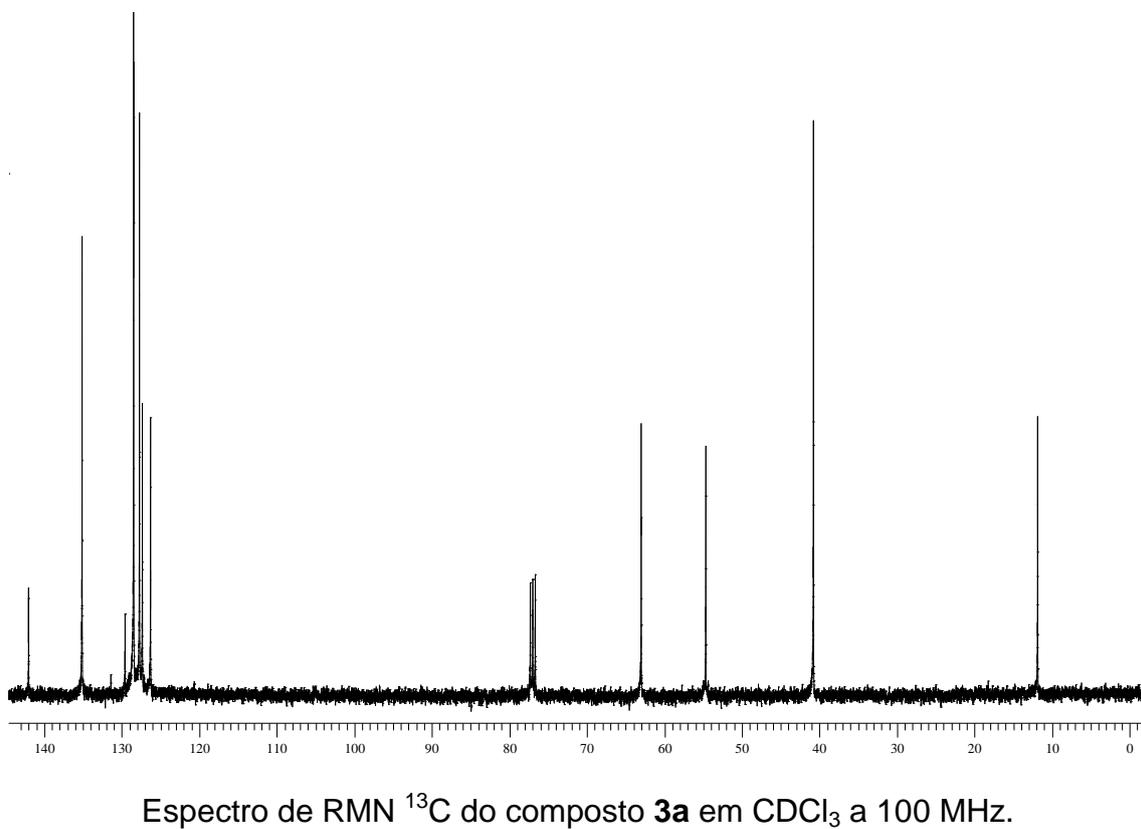
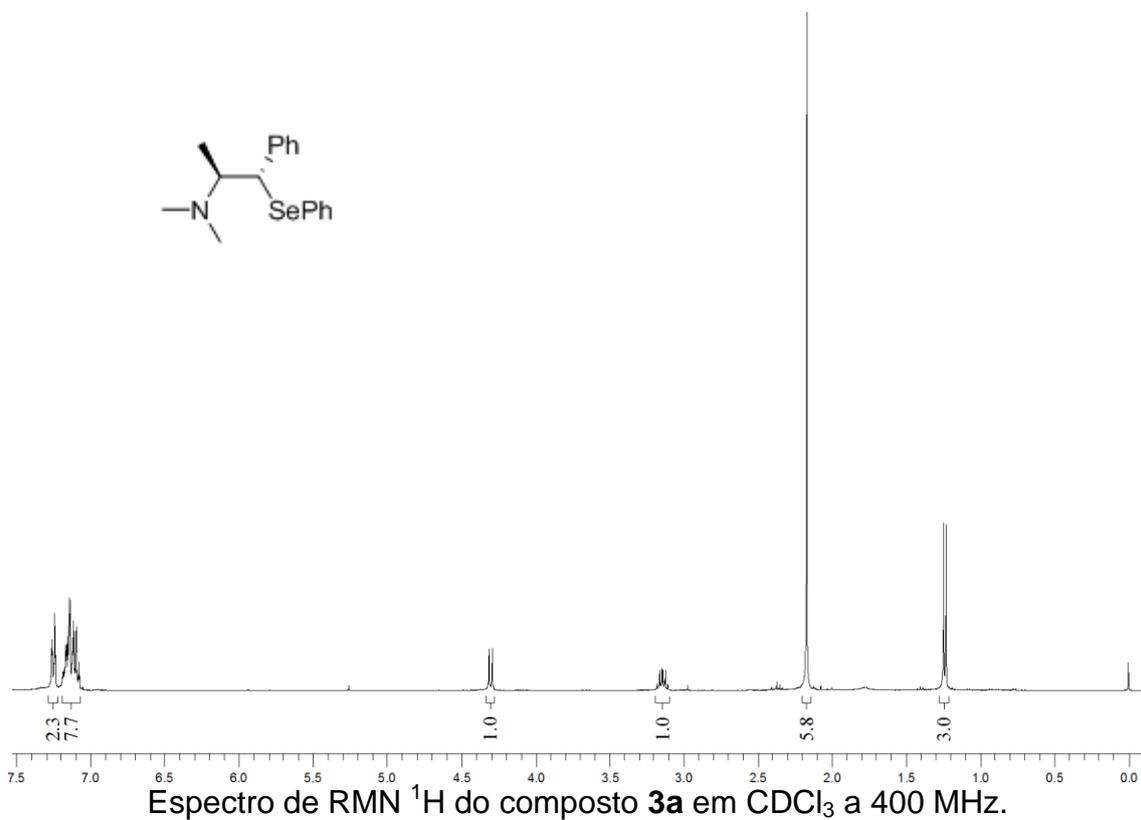
Espectros Seleccionados

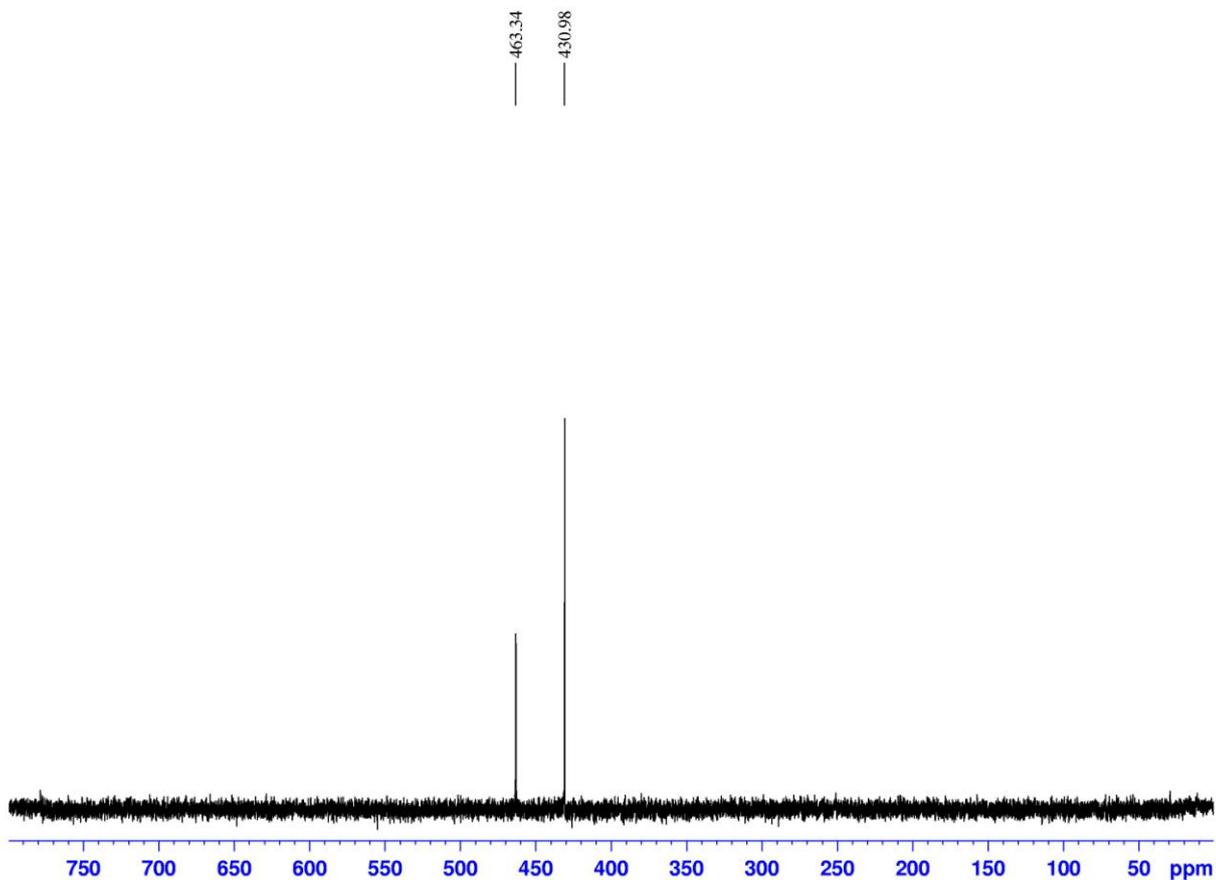


Espectro de RMN ^1H do composto **2** em CDCl_3 a 400 MHz.

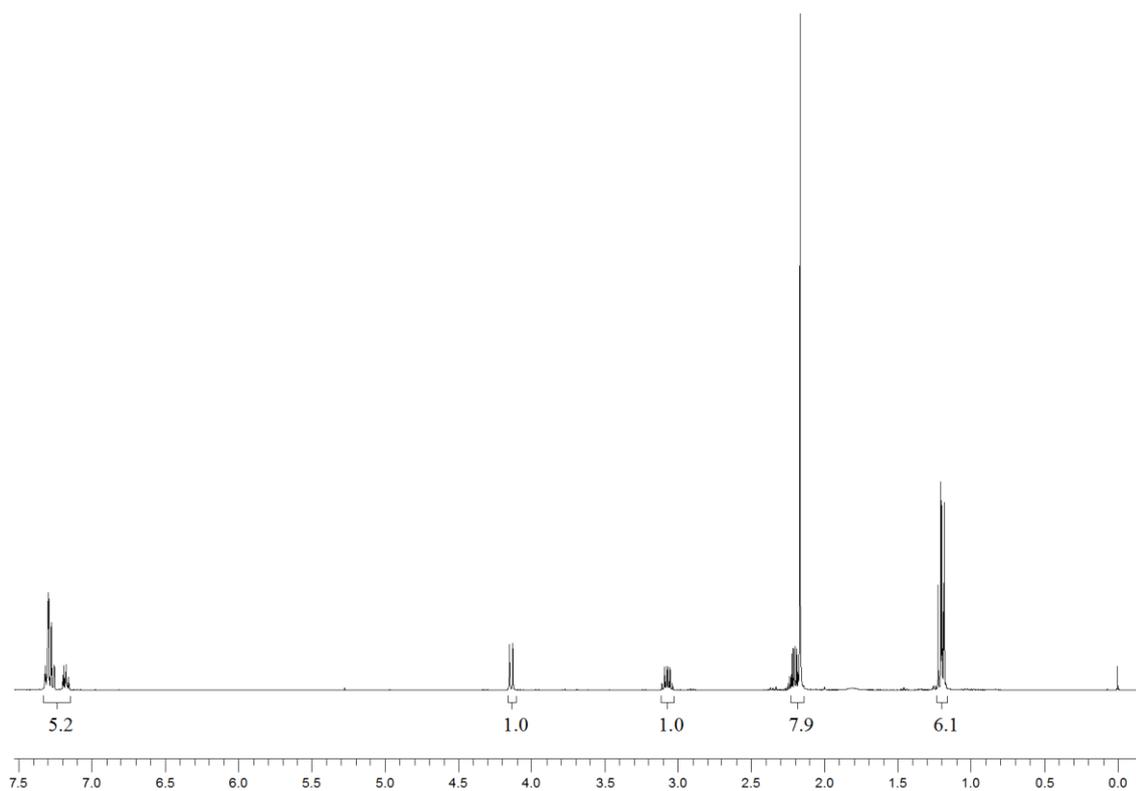


Espectro de RMN ^{13}C do composto **2** em CDCl_3 a 100 MHz.

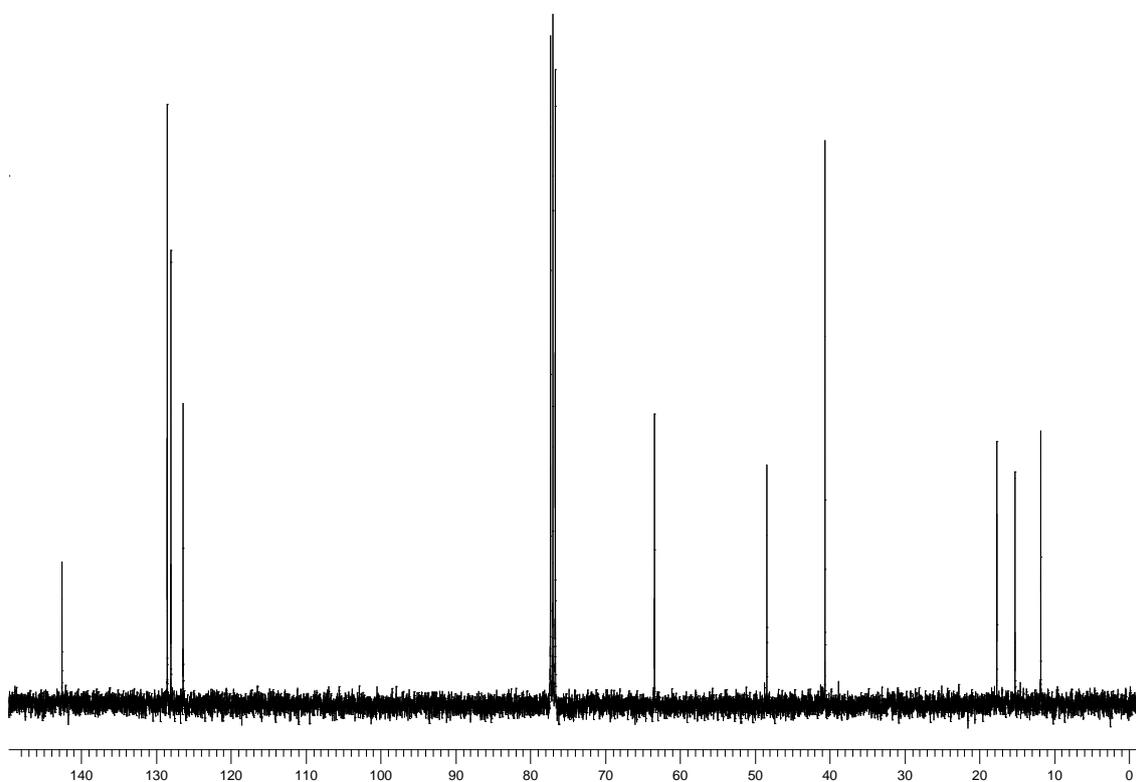




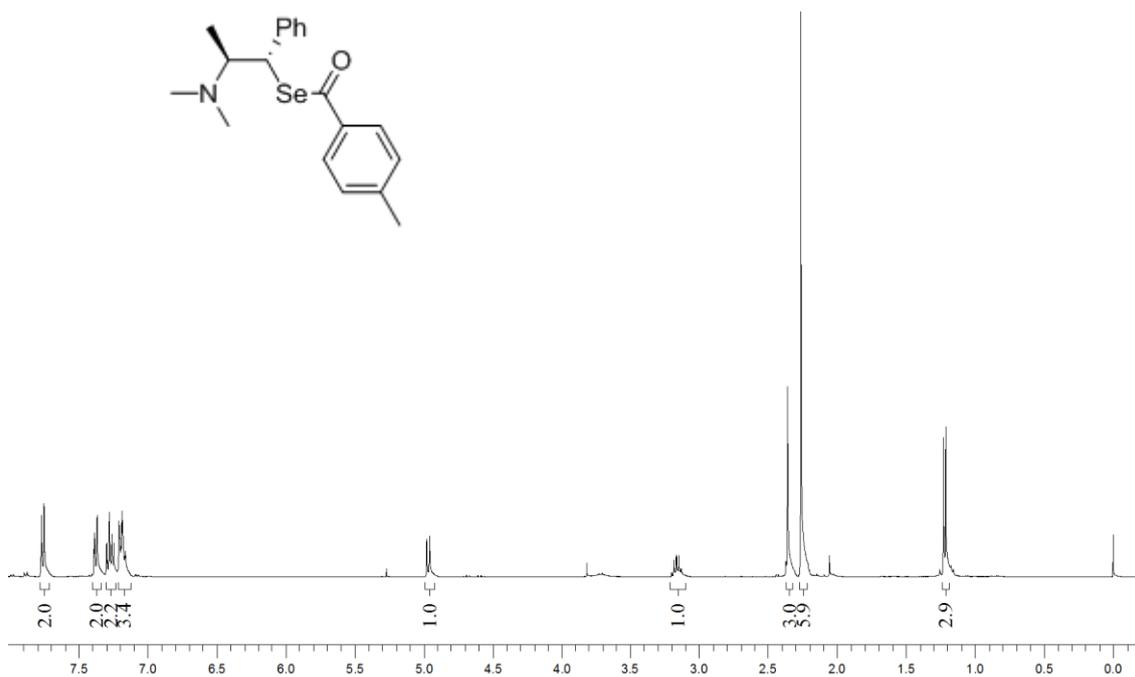
Espectro de RMN ^{77}Se do composto 3a em CDCl_3 a 76,28MHz.



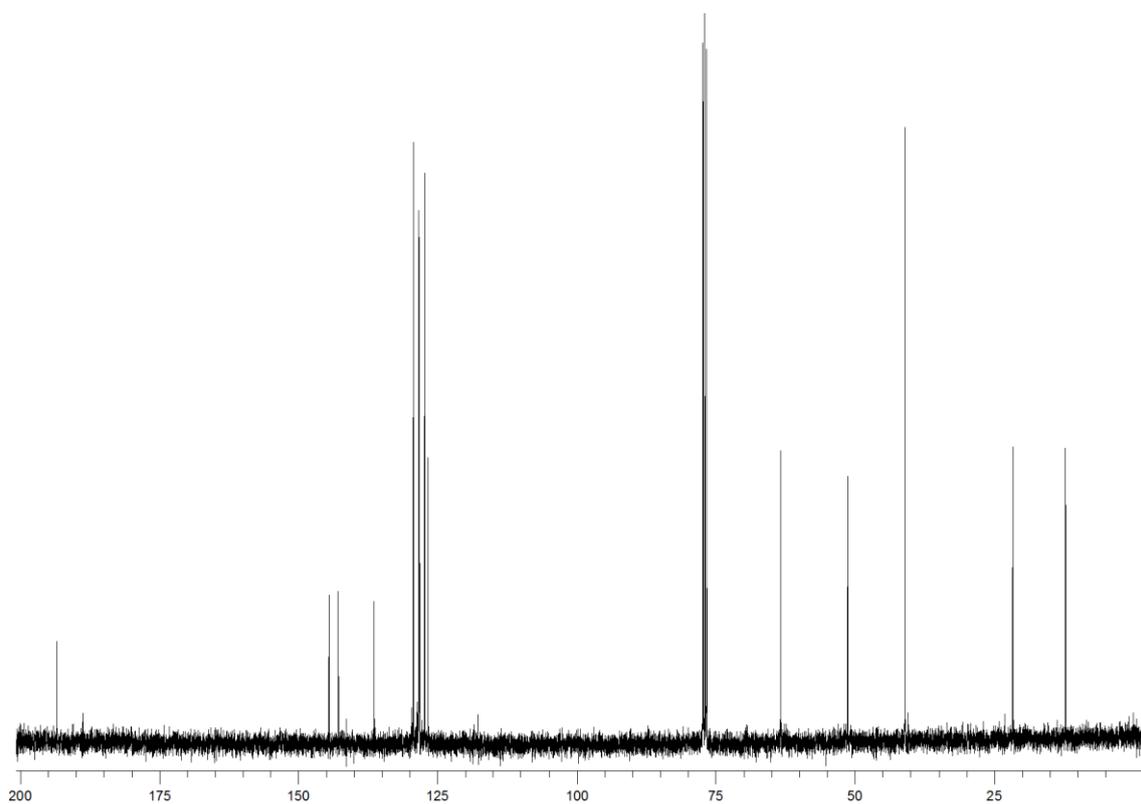
Espectro de RMN ¹H do composto **3b** em CDCl₃ a 400 MHz.



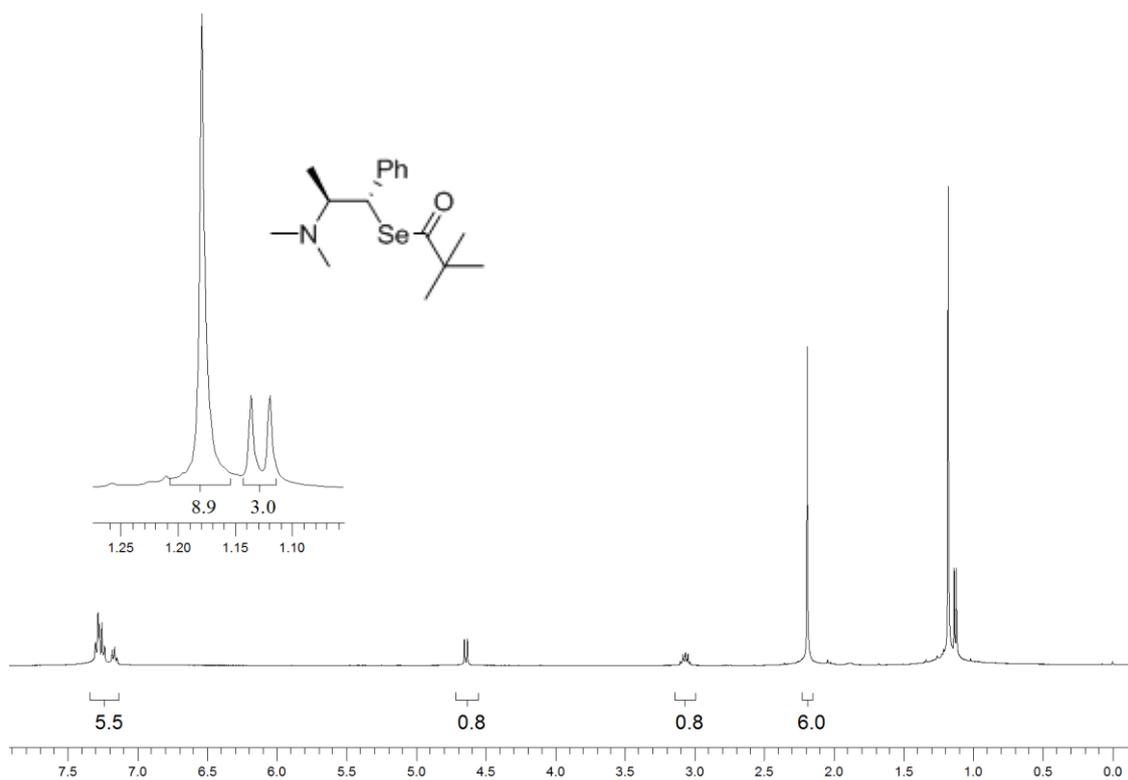
spectro de RMN ¹³C do composto **3b** em CDCl₃ a 100 MHz.



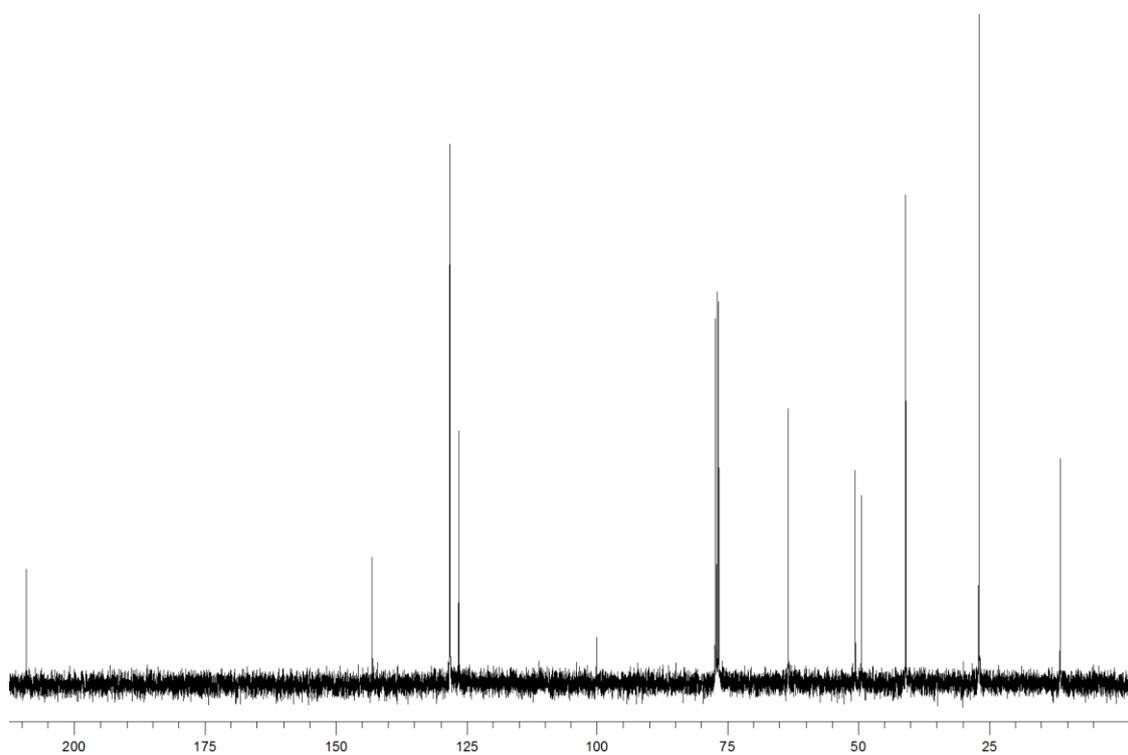
Espectro de RMN ^1H do composto **3c** em CDCl_3 a 400 MHz.



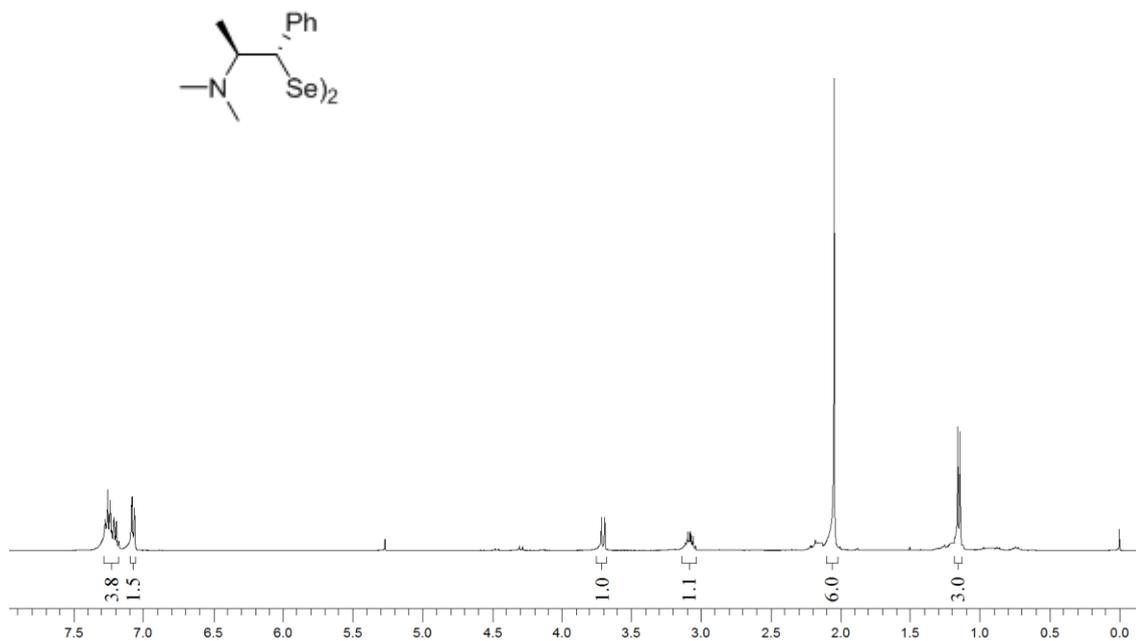
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** em CDCl_3 a 100 MHz.



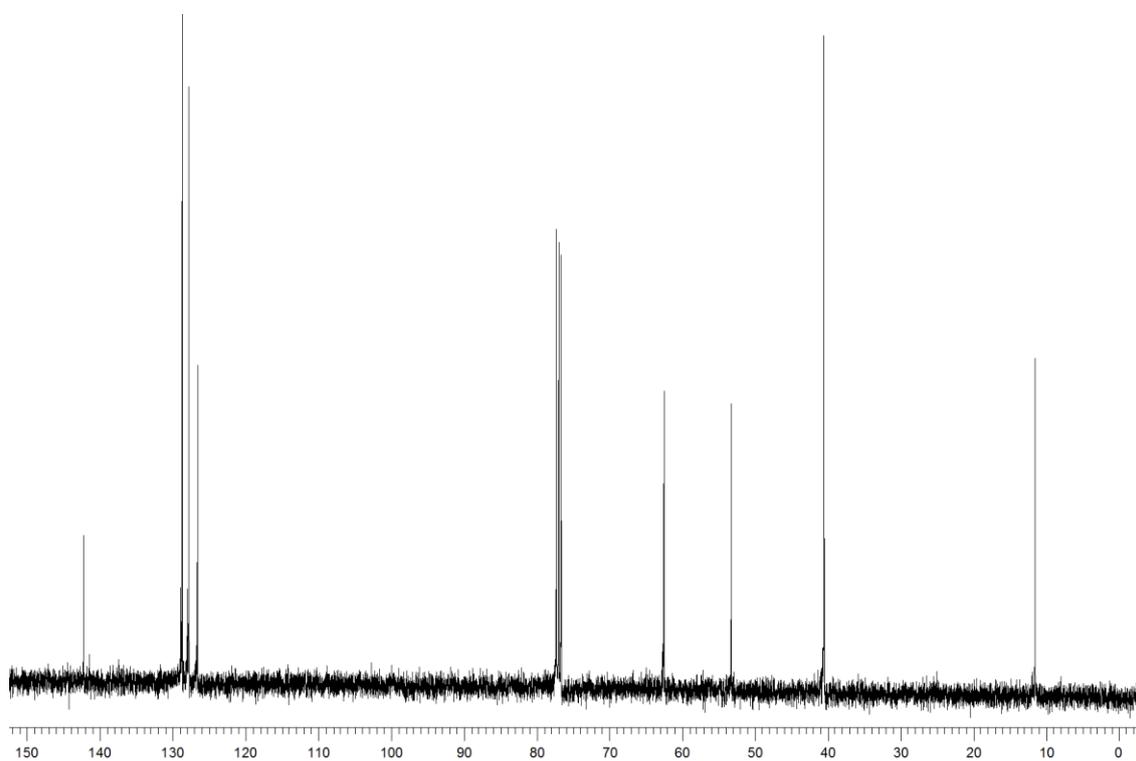
Espectro de RMN ^1H do composto **3d** em CDCl_3 a 400 MHz.



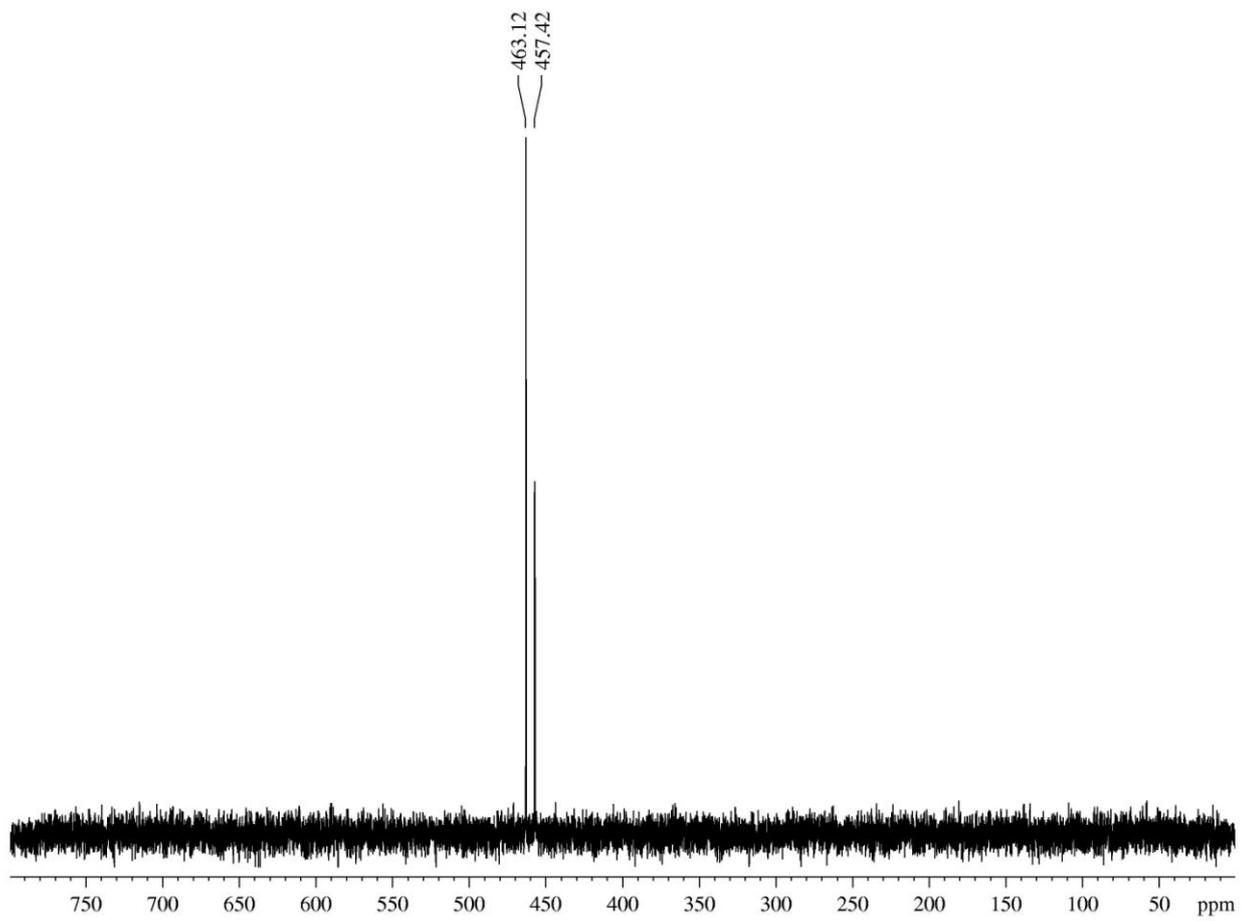
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d** em CDCl_3 a 100 MHz.



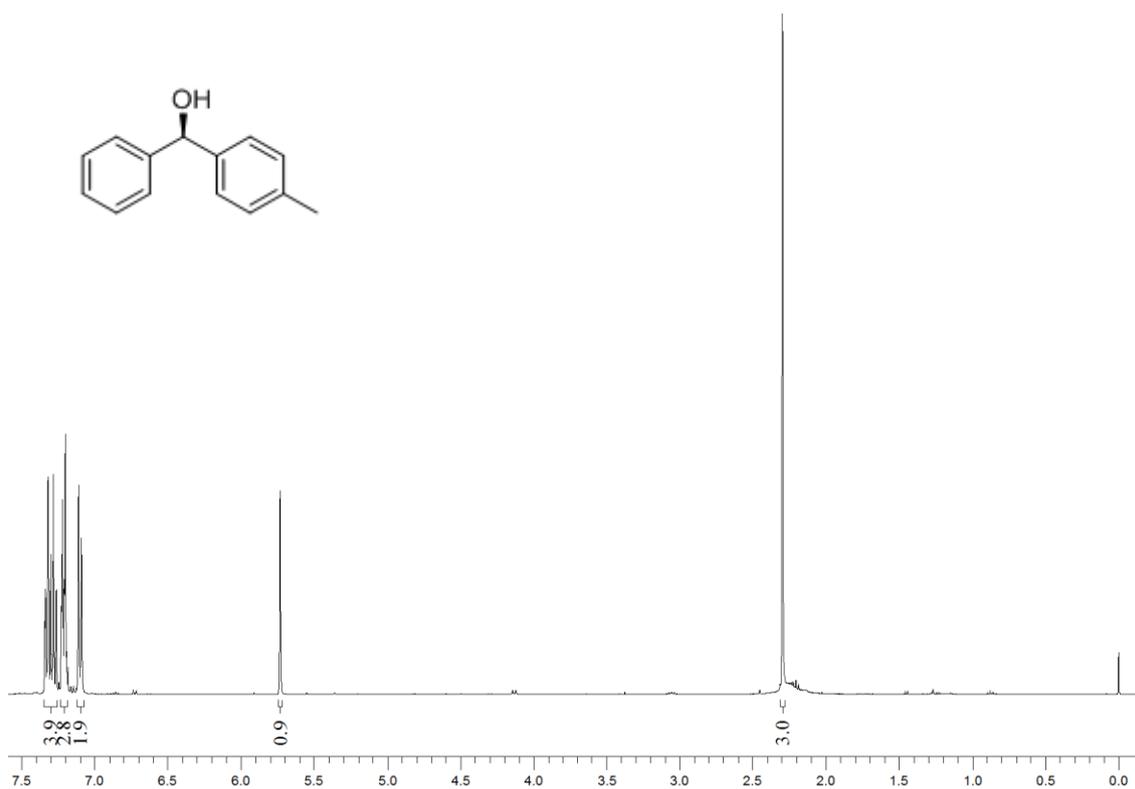
Espectro de RMN ^1H do composto **4** em CDCl_3 a 400 MHz.



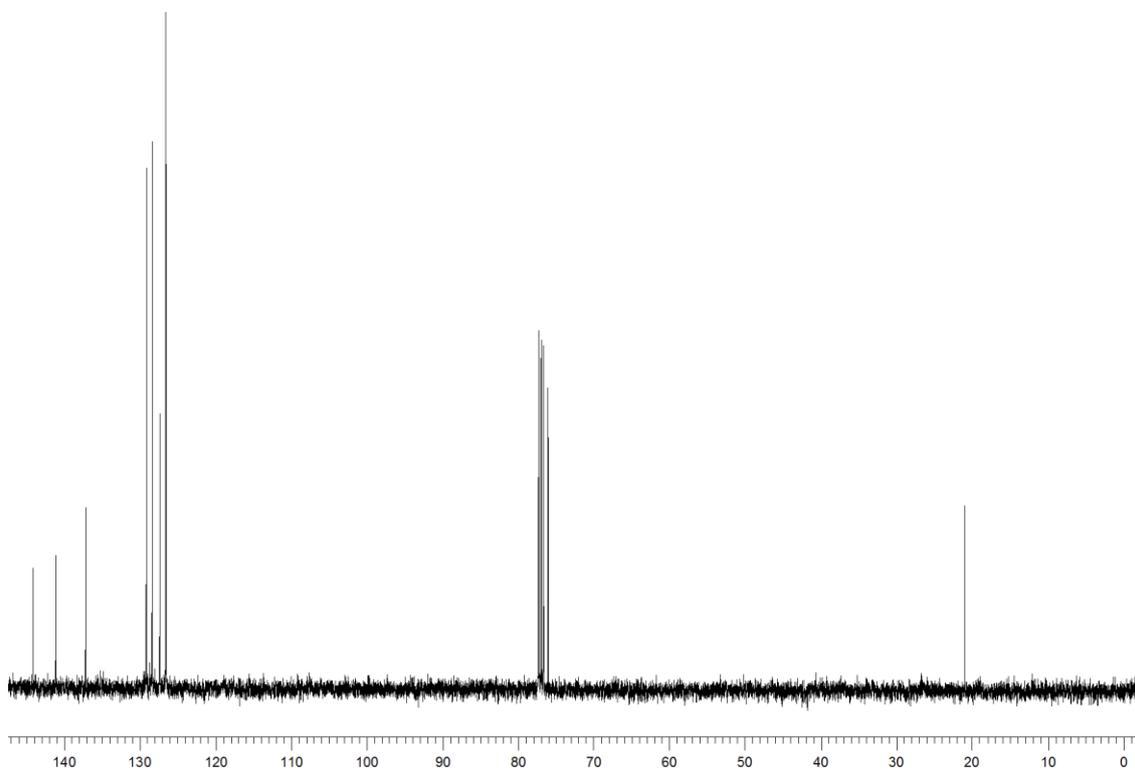
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4** em CDCl_3 a 100 MHz.



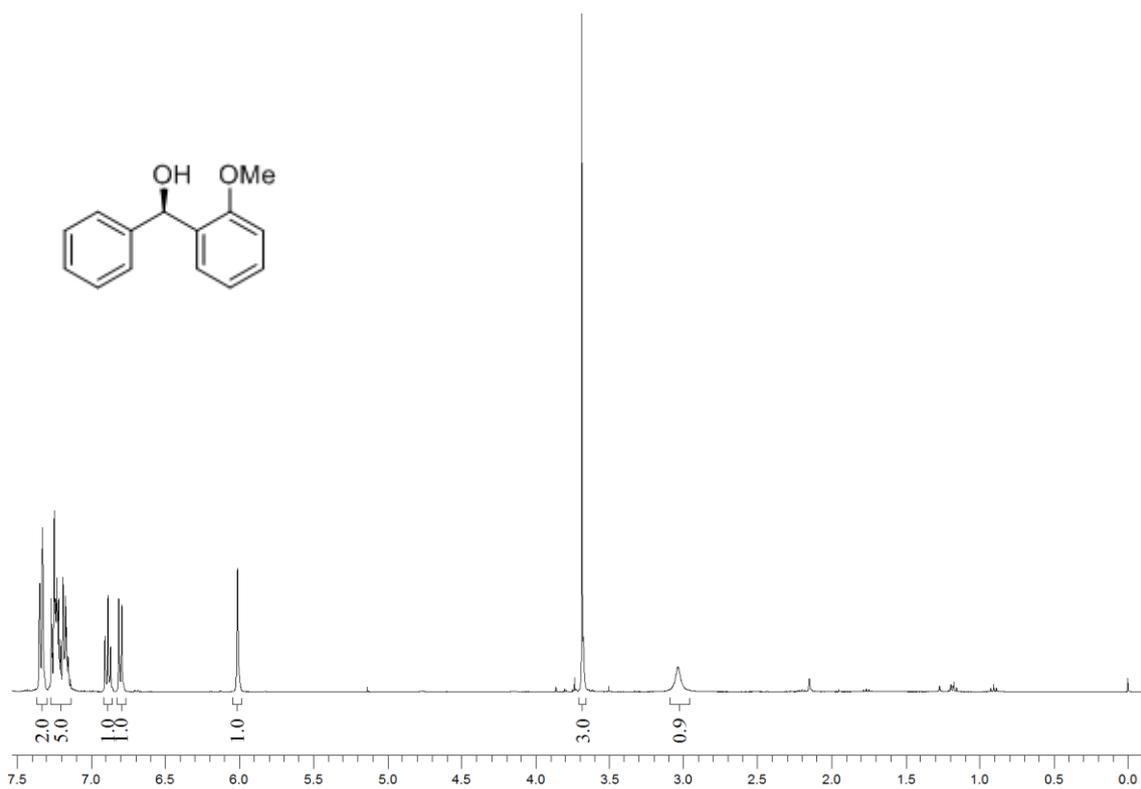
Espectro de RMN ^{77}Se do composto 4 em CDCl_3 a 76,28MHz.



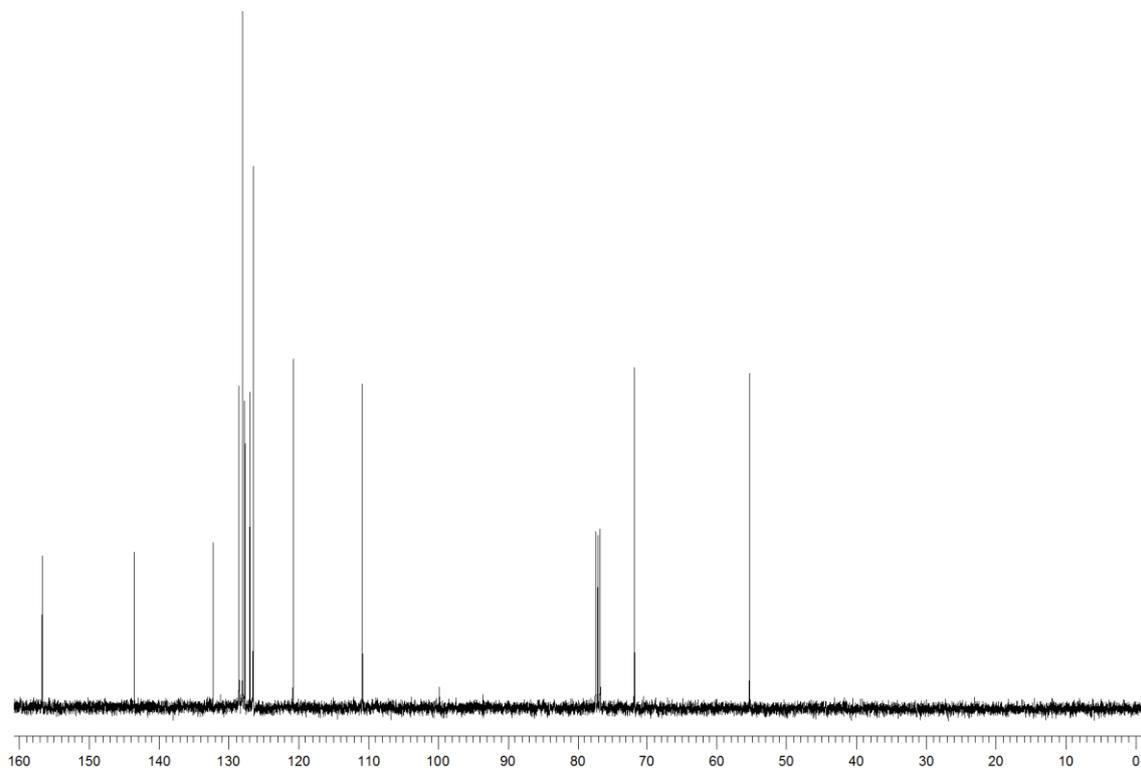
Espectro de RMN ¹H do composto **7b** em CDCl₃ a 400 MHz.



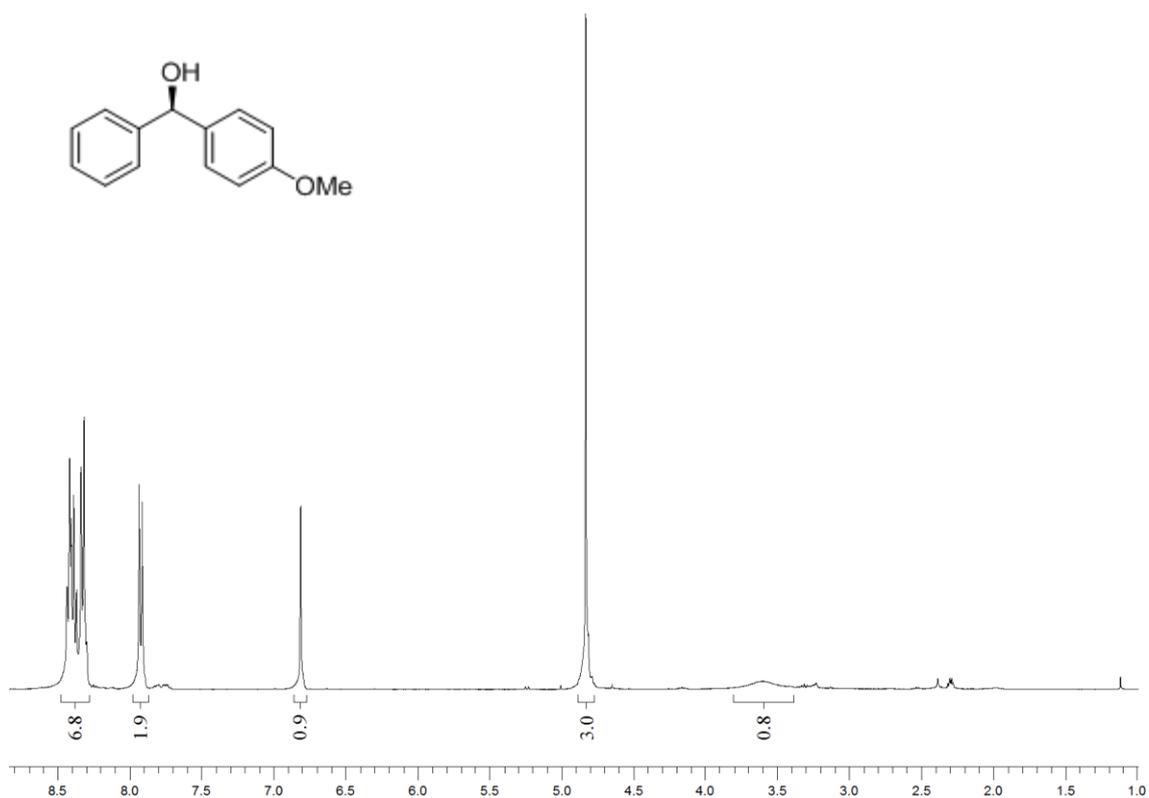
Espectro de RMN ¹³C do composto **7b** em CDCl₃ a 400 MHz.



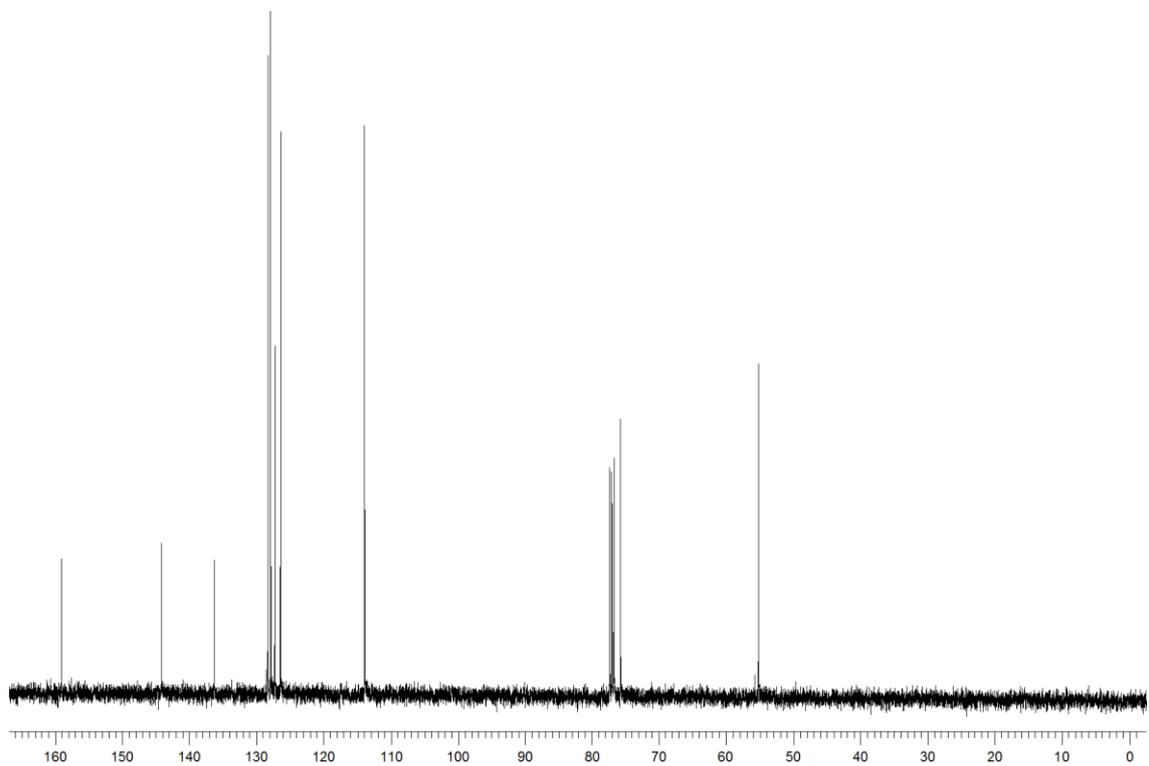
Espectro de RMN ^1H do composto **7e** em CDCl_3 a 400 MHz.



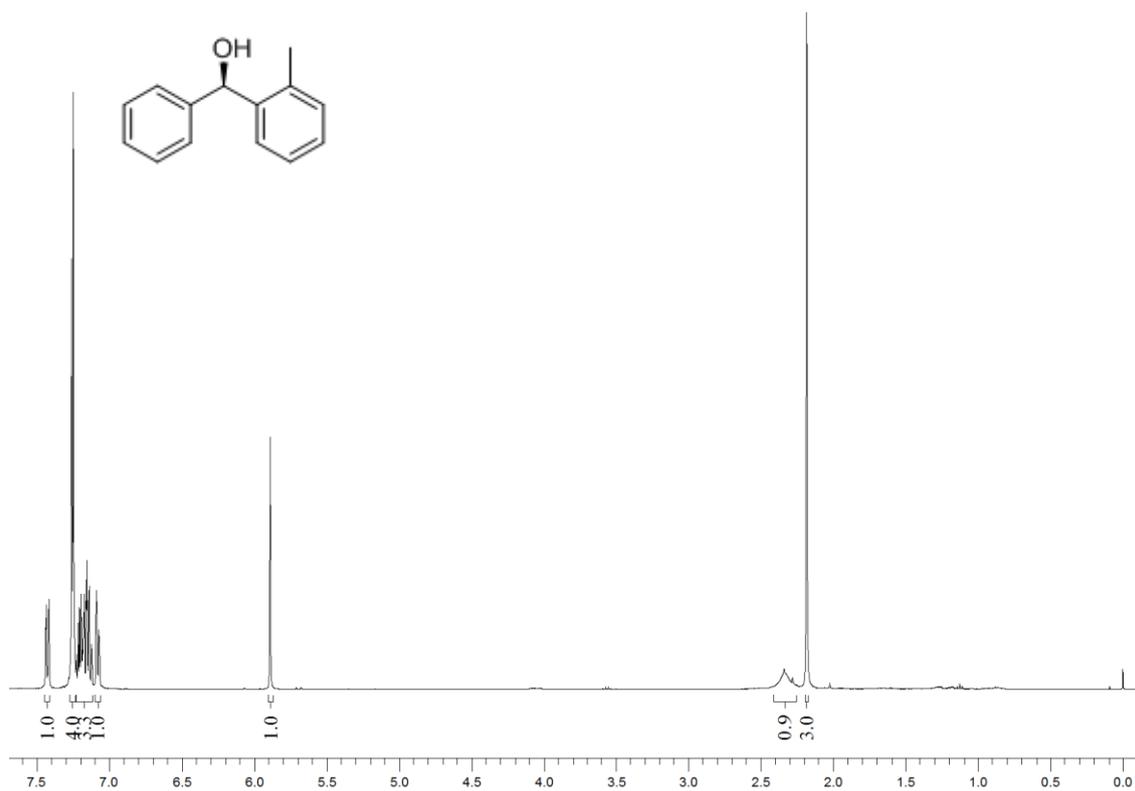
Espectro de RMN ^{13}C do composto **7e** em CDCl_3 a 100 MHz.



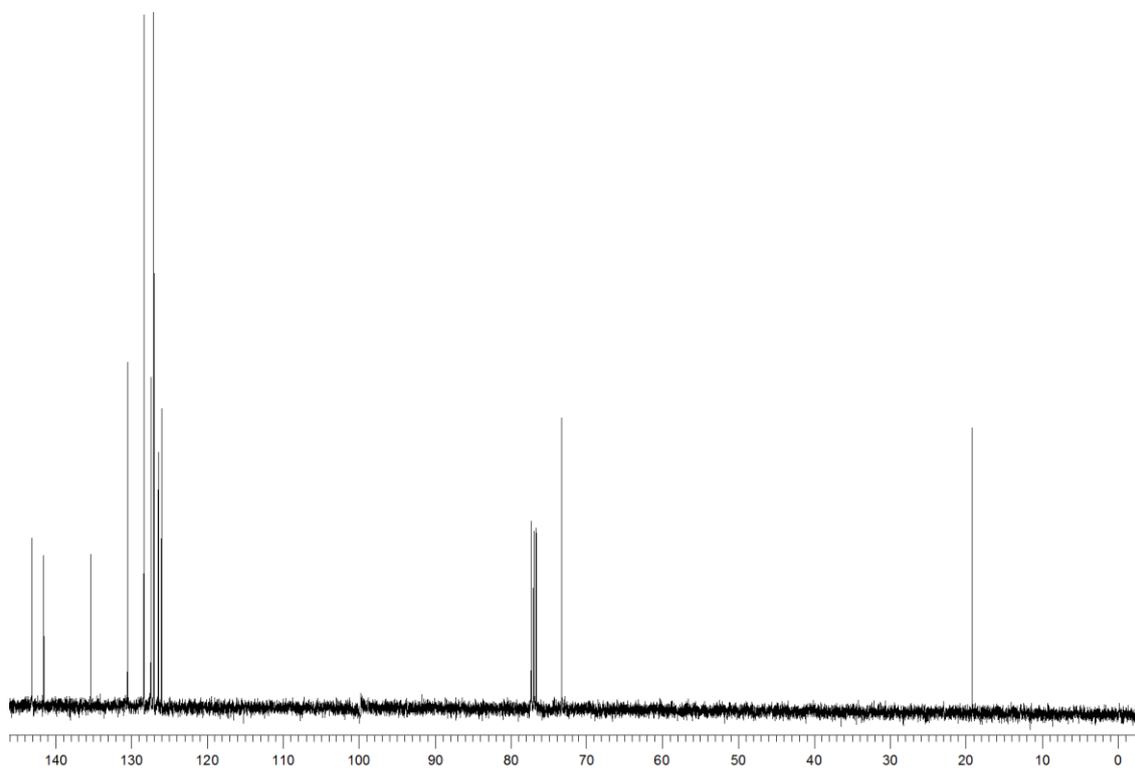
Espectro de RMN ¹H do composto **7f** em CDCl₃ a 400 MHz.



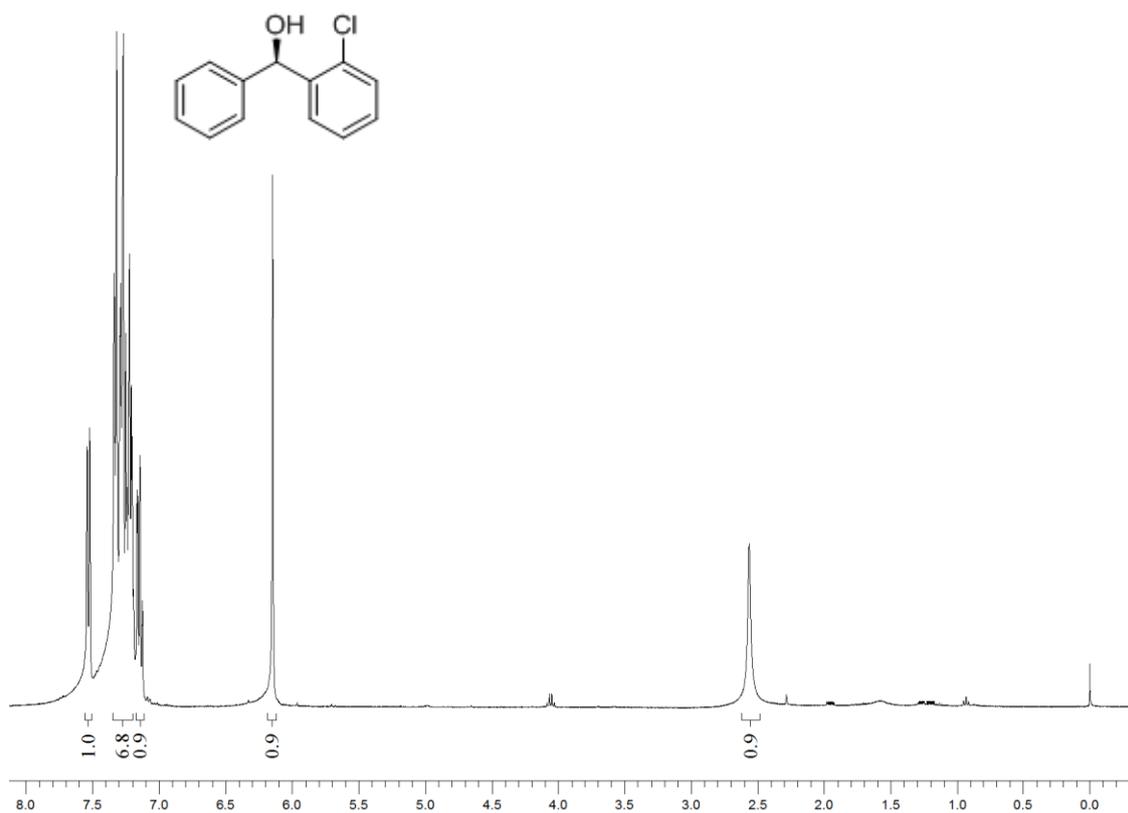
Espectro de RMN ¹³C do composto **7f** em CDCl₃ a 100 MHz.



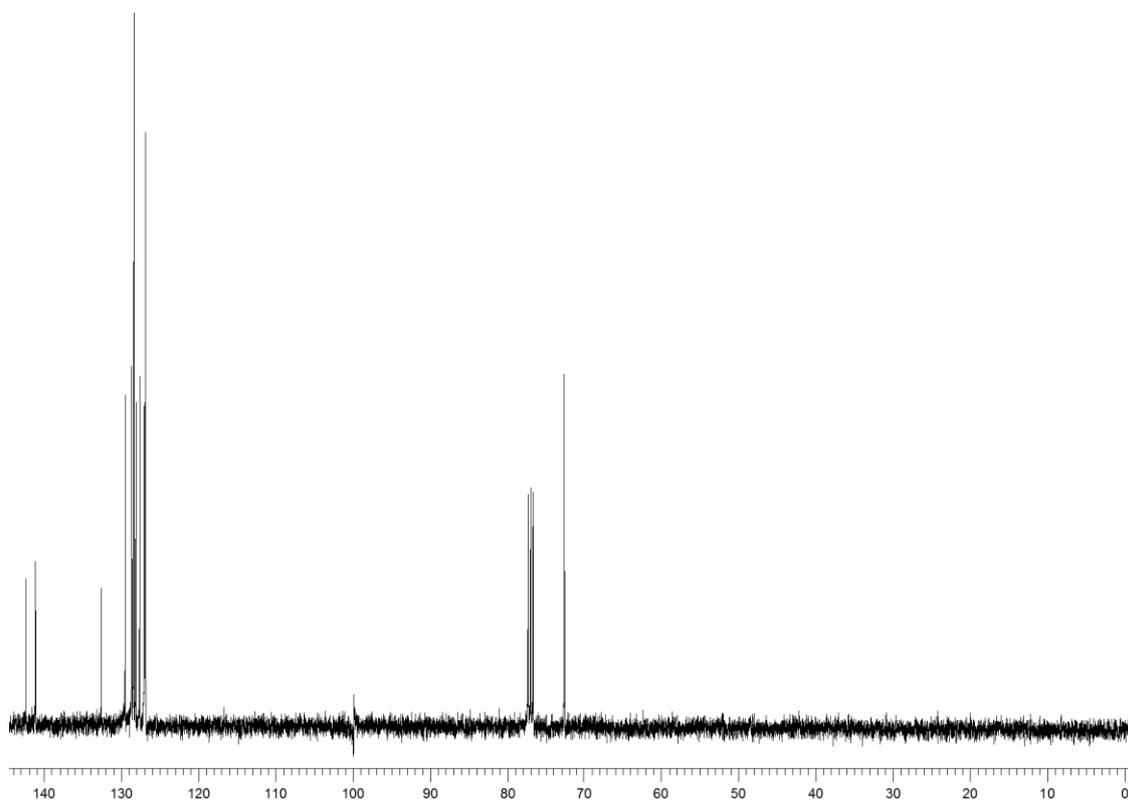
Espectro de RMN ¹H do composto **7a** em CDCl₃ a 400 MHz.



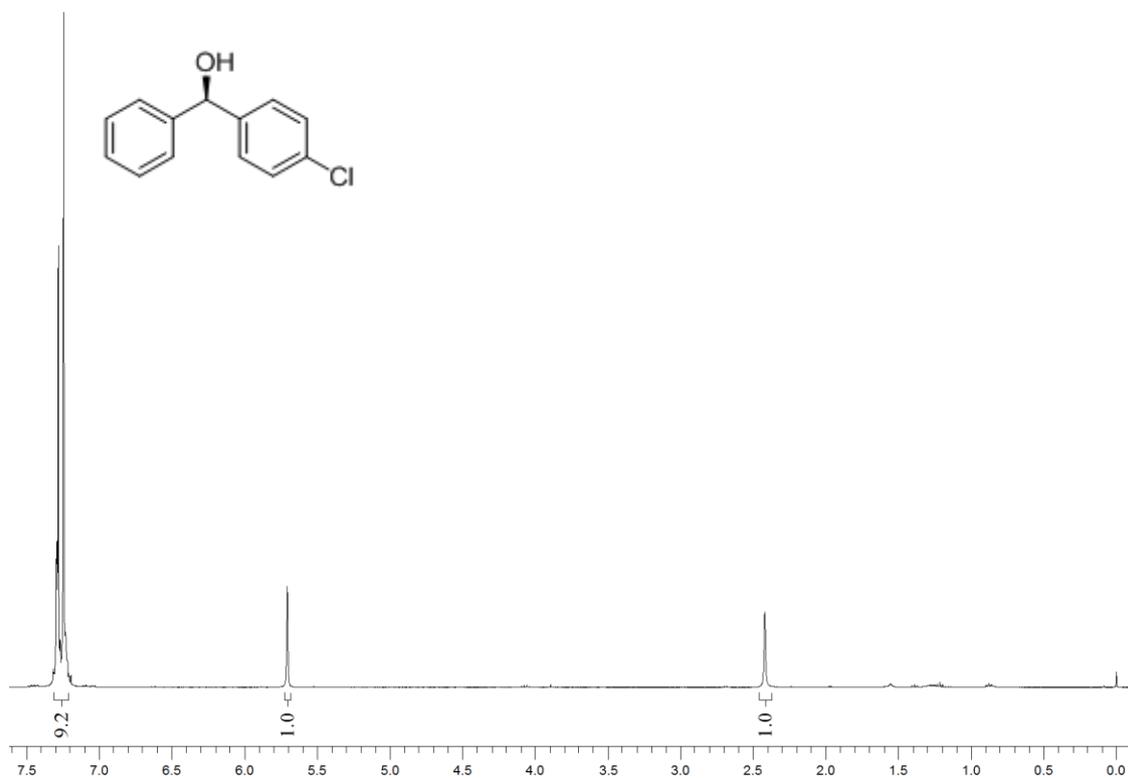
Espectro de RMN ¹³C do composto **7a** em CDCl₃ a 100 MHz.



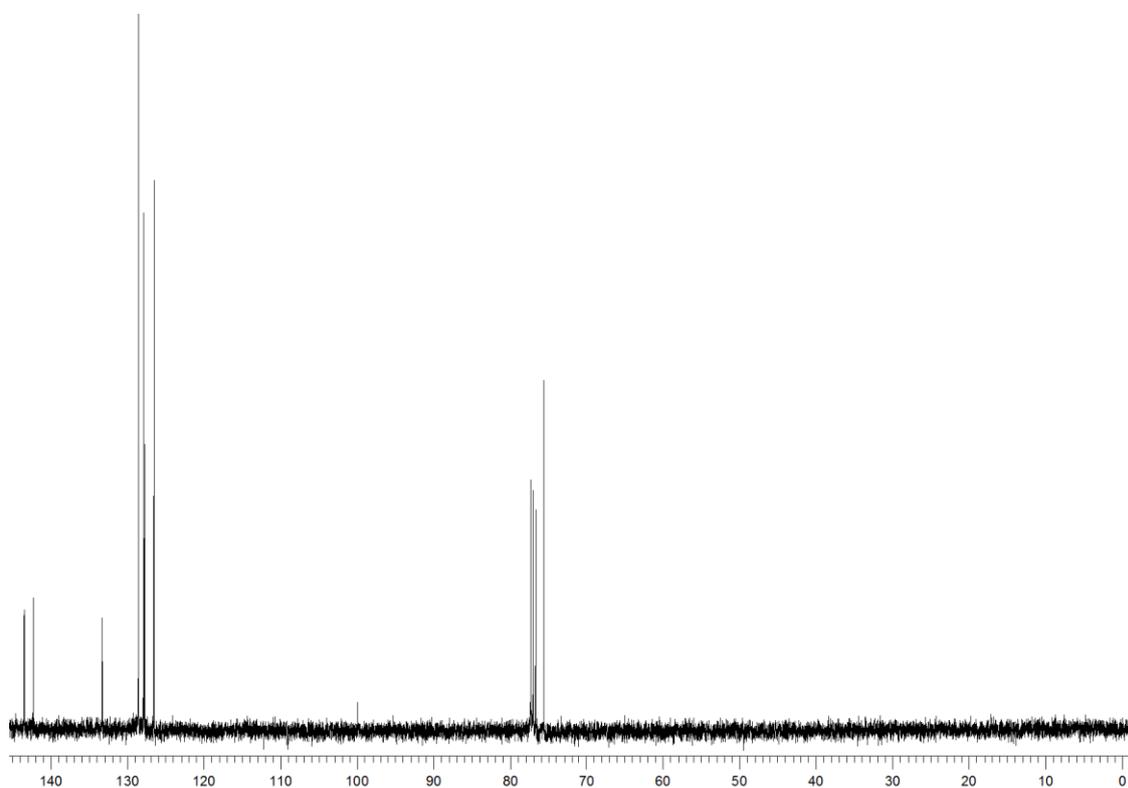
Espectro de RMN ^1H do composto **7c** em CDCl_3 a 400 MHz.



Espectro de RMN ^{13}C do composto **7c** em CDCl_3 a 100 MHz.



Espectro de RMN ^1H do composto **7d** em CDCl_3 a 400 MHz.



Espectro de RMN ^{13}C do composto **7d** em CDCl_3 a 100 MHz.

