



UFSM

Tese de Doutorado

**SELENO-OXAZOLINAS QUIRAIS EM
ALQUILAÇÕES ALÍLICAS ASSIMÉTRICAS
E
SÍNTESE DE DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS E
PEPTÍDEOS NÃO USUAIS CONTENDO SELÊNIO**

DIOGO SEIBERT LÜDTKE

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2005

**SELENO-OXAZOLINAS QUIRAIS EM ALQUILAÇÕES
ALÍLICAS ASSIMÉTRICAS
E
SÍNTESE DE DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS E
PEPTÍDEOS NÃO USUAIS CONTENDO SELÊNIO**

Por

DIOGO SEIBERT LÜDTKE

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

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2005

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

A COMISSÃO EXAMINADORA ABAIXO ASSINADA, APROVA A TESE

**SELENO-OXAZOLINAS QUIRAIS EM ALQUILAÇÕES ALÍLICAS
ASSIMÉTRICAS E SÍNTESE DE DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS E
PEPTÍDEOS NÃO USUAIS CONTENDO SELÊNIO**

ELABORADA POR:

DIOGO SEIBERT LÜDTKE

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

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga – Orientador – UFSM

Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli – UNICAMP

Prof. Dr. Nicola Petraghiani – USP

Prof. Dr. Oscar Endrigo D. Rodrigues – UNIFRA

Prof. Dr^a. Ionara Irion Dalcol – UFSM

Santa Maria, 05 de Agosto de 2005.

Aos meus pais, Edor e Novelia, que jamais mediram esforços para me proporcionar uma educação de qualidade, o meu mais profundo reconhecimento e a minha admiração.

A vocês é dedicado este trabalho.

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

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

AGRADECIMENTOS

Aos antigos: Luciano, Helmoz, Miriam, Sandra, Daniel Emmerich, Leandro, Oscar, Tales, Elenilson, Cristiano, Josimar, Rodolpho, Rubim, Thiago Formentini e Daniel Tondo, e atuais: Paulo, Márcio (Amarello), Fabrício (Negão), Thiago, Eduardo, Galetto, Wolmar, Graciane, Jasquer, Priscila, Diana, Jane, Anna, Letiére, André e Marcelo, colegas e amigos do Laboratório que por quase oito anos foram convivência diária, o meu muito obrigado pela amizade, parceria, conversa e apoio em todos os momentos desse período. É chegada a hora da despedida, mas certamente fica a saudade da convivência e as boas lembranças.

Aos amigos do Laboratório do Prof. Gilson: Angélica, Diego, Jesus, Rodrigo, Olga, Flávia, Patrícia, Carol, Joel, Ricardo, Marcelo, Eliseo, Dago e Cris, pela amizade e companheirismo.

Ao Fabrício (Negão) e ao Márcio (Amarello) pela disponibilidade e paciência para realizar os experimentos de RMN e rotação óptica, respectivamente. A vocês também, meu sincero agradecimento pela amizade, discussões e trabalhos em colaboração.

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

Ao Eduardo, meu fiel escudeiro, um agradecimento especial pela grande amizade e dedicação sempre demonstrada ao longo no desenvolvimento deste trabalho. Desejo-te muito sucesso tanto na sua vida pessoal quanto profissional.

À Angélica e ao Paulo, pela leitura desse trabalho e pelas inúmeras correções e sugestões realizadas.

Aos colegas e amigos do Laboratório do Prof. Cláudio.

Aos freqüentadores do Café da Manhã às 7 horas no Laboratório e aos amigos do futebol. Certamente esses momentos de descontração e conversa fiada farão falta...

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

Ao Cássio e ao Wolmar, meus primeiros Professores de Química, ainda no ensino médio, pelo ensino empolgante e orientação quando da decisão para seguir a carreira de Químico.

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

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

À família Venturini Moro, pela amizade e carinho com que sempre me recebeu em sua casa.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFSM.

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

À Tia Teresa (Tia da Faxina), pelo bom humor com que sempre agüentou todas as nossas brincadeiras.

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

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

“Chemical synthesis is uniquely positioned at the heart of chemistry, the central science, and its impact on our lives and society is all pervasive. For instance, many of today’s medicines are synthetic and many of tomorrow’s will be conceived and produced by synthetic chemists. To the field of synthetic chemistry belongs an array of responsibilities which are crucial for the future of mankind, not only with regard to the health, material and economic needs of our society, but also for the attainment of an understanding of matter, chemical change and life at the highest level of which the human mind is capable.”

E. J. Corey *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 455-465.

Nobel Lecture

RESUMO

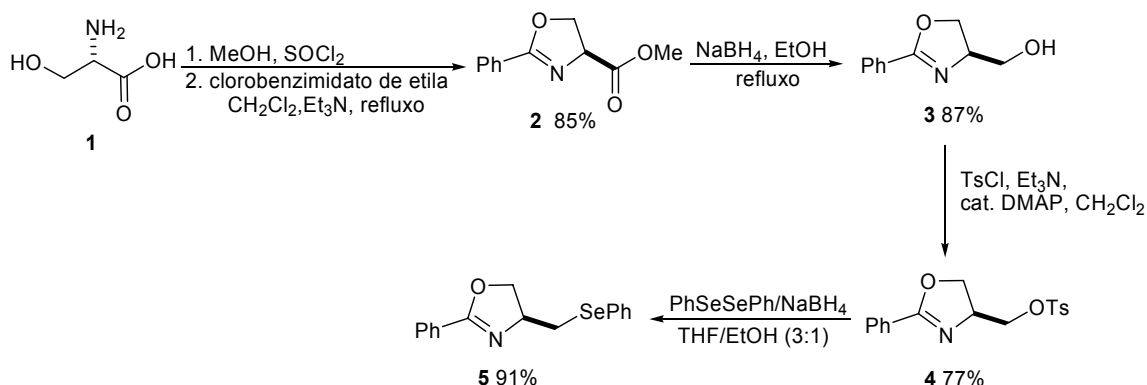
Título: **Seleno-Oxazolinas Quirais em Alquilações Alílicas Assimétricas e Síntese de Derivados de Aminoácidos e Peptídeos Não Usuais Contendo Selênio**

Autor: Diogo Seibert Lüdtke

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

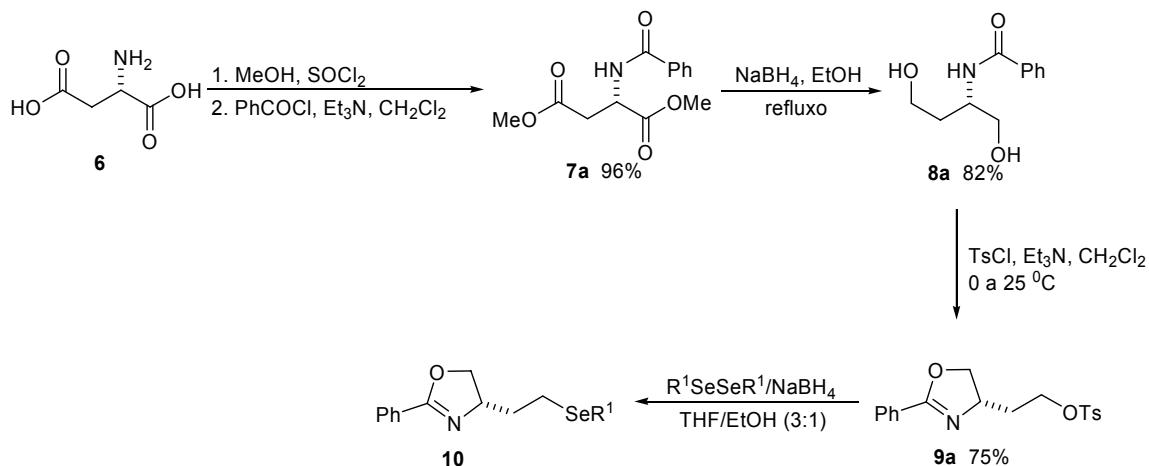
No presente trabalho desenvolveu-se uma rota sintética para a síntese de seleno-oxazolinas quirais, através de uma estratégia flexível, conferindo às mesmas um caráter modular, o que permite a preparação de uma série de compostos com grande diversidade estrutural.

Efetivamente, a preparação dessas novas seleno-oxazolinas quirais foi obtida mediante duas rotas sintéticas diferentes. Uma delas utiliza como material de partida o aminoácido *L*-serina que foi inicialmente esterificado e após ciclização com cloro benzimidato de etila levou ao éster oxazolínico **2**. O éster foi reduzido ao álcool oxazolínico correspondente que foi tosilado dando origem ao tosilato oxazolínico **4**. O tratamento de **4** com o ânion fenilselenolato, levou à seleno-oxazolina **5** em alto rendimento.

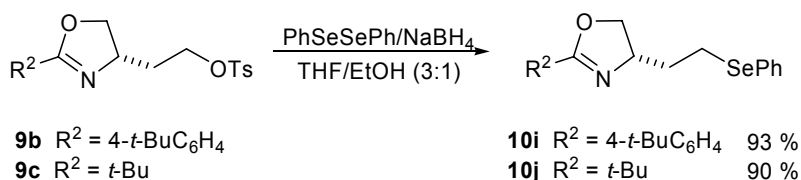


Na outra estratégia empregou-se como matéria-prima quiral o ácido *L*-aspártico. O mesmo foi submetido seqüencialmente a reações de esterificação, acilação do átomo de nitrogênio e redução dos dois grupos ésteres, levando ao

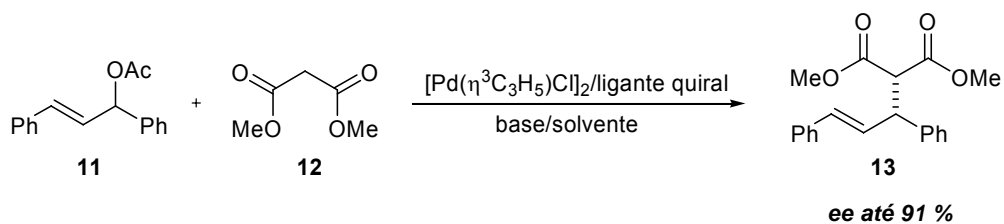
1,4-diol quiral **8**, que mediante tratamento com cloreto de tosilato forneceu os tosilatos oxazolínicos **9**. A introdução do átomo de selênio foi realizada mediante substituição nucleofílica do tosilato com nucleófilos de selênio, gerados a partir dos disselenetos correspondentes, em bons rendimentos.



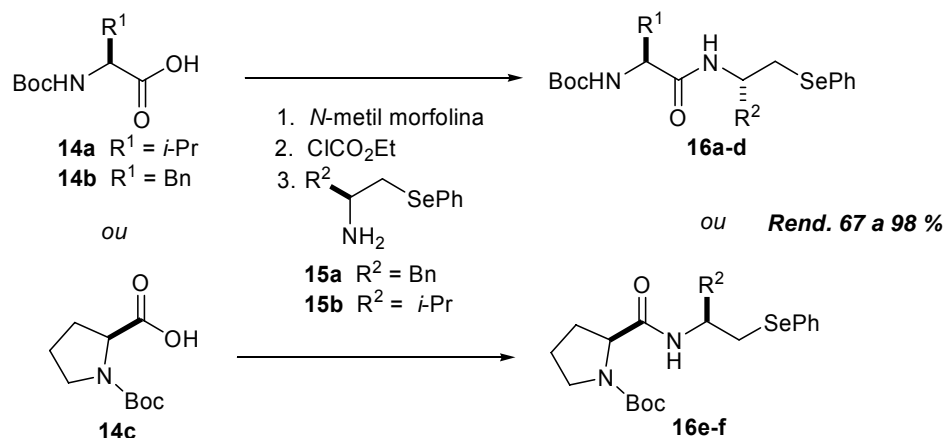
10a	R ¹ = Ph	97 %
10b	R ¹ = CH ₂ Ph	87 %
10c	R ¹ = 4-ClC ₆ H ₄	90 %
10d	R ¹ = 4-MeOC ₆ H ₄	91 %
10e	R ¹ = 2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	88 %
10f	R ¹ = 3-CF ₃ C ₆ H ₄	80 %
10g	R ¹ = <i>t</i> -Bu	77 %
10h	R ¹ = Me	79 %



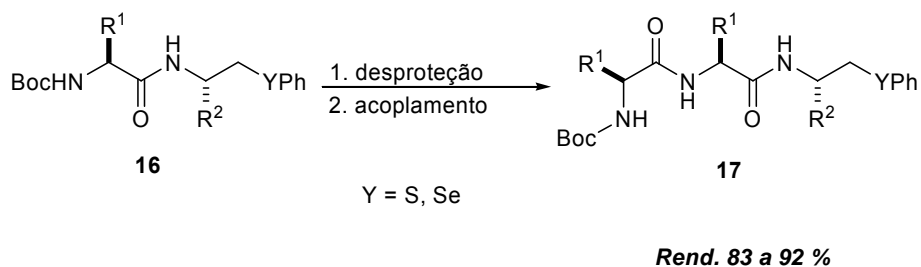
As seleno-oxazolininas obtidas foram então empregadas como ligantes quirais em reação de alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio. Diversas variações nas condições reacionais foram realizadas e excessos enantioméricos de até 91 % foram obtidos.



Na segunda parte do trabalho, foram preparados novos derivados de aminoácidos não usuais e peptídeos contendo selênio em sua estrutura. A síntese desses novos seleno-aminoácidos e derivados permite a fácil preparação de uma série de compostos com variações programadas de substituintes, utilizando aminoácidos como fonte de quiralidade e diversidade estrutural.



A partir de uma seqüência reacional envolvendo a desproteção do grupo amino e repetição da reação de acoplamento, foi possível aumentar a cadeia em uma unidade de aminoácido, levando assim a formação de peptídeos contendo selênio em sua estrutura em bons rendimentos.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
 Tese de Doutorado
 Santa Maria, Agosto de 2005

ABSTRACT

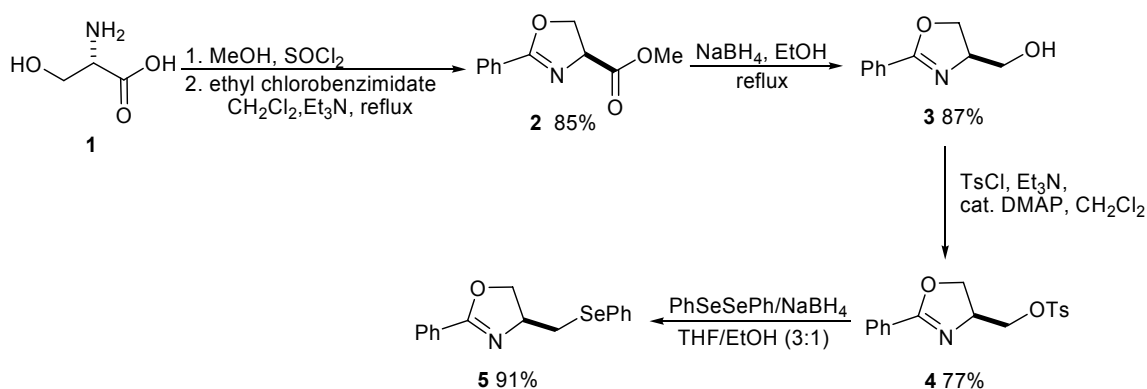
Title: **Chiral Selenium-Containing Oxazolines in Asymmetric Allylic Alkylations and Synthesis of Unusual Selenium-Containing Amino Acid Derivatives and Peptides**

Author: Diogo Seibert Lüdtké

Academic Advisor: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

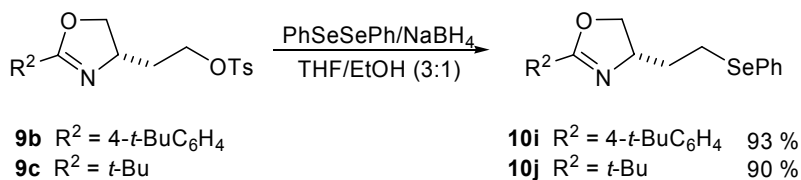
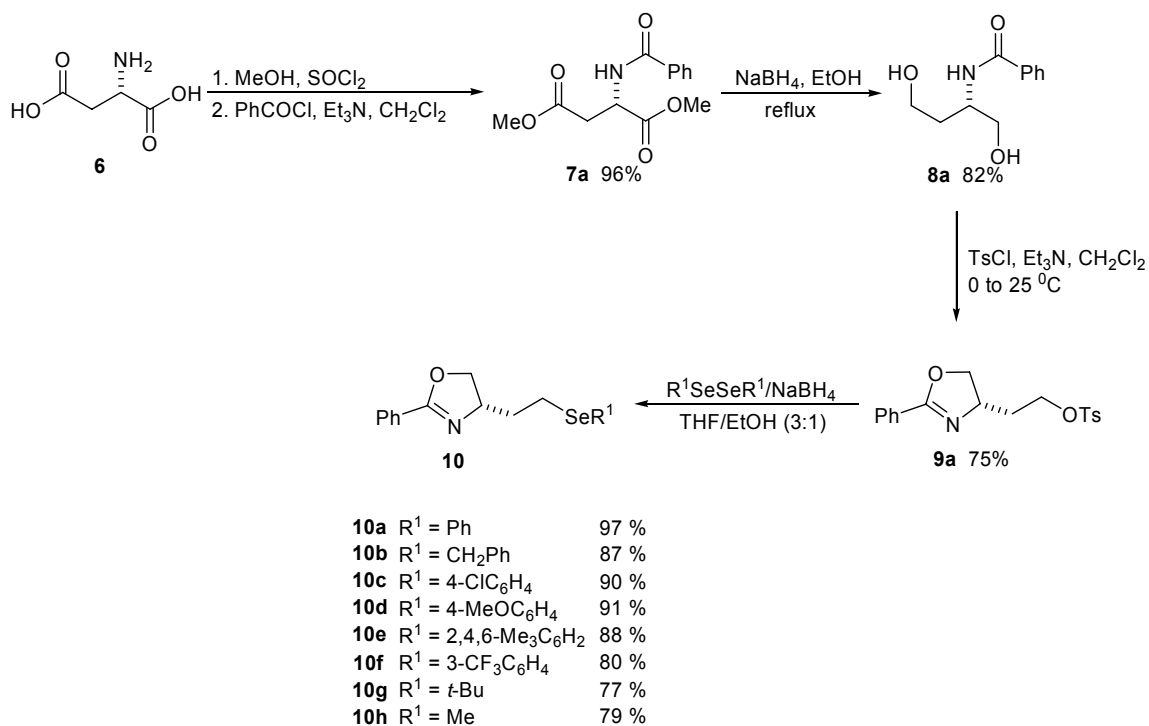
In the work presented herein, a flexible, modular synthetic route for the preparation of new chiral selenium-containing oxazolines is described. This modular approach allows the preparation of a series of chiral compounds with high structural diversity.

Indeed, the preparation of the chiral selenium-containing oxazolines was accomplished by two different approaches. The first one employs the amino acid *L*-serine as the starting material which is sequentially esterified and cyclized to the corresponding oxazoliny ester **2**. The ester was then reduced to the oxazoliny alcohol which is further reacted with TsCl to afford the tosylate **4**. Treatment of **4** with phenylselenolate anion delivers the oxazoliny selenide **5** in high yield.

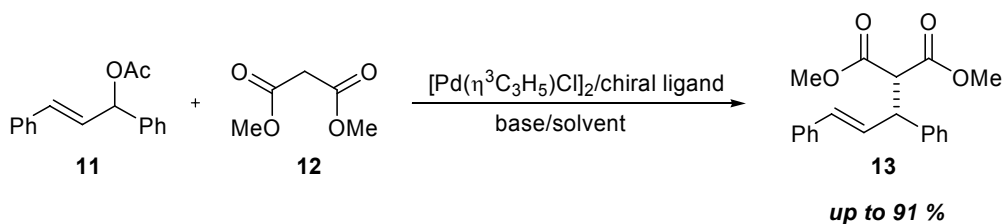


In the second approach, *L*-aspartic acid was used as the chiral pool. Esterification, followed by acylation at the nitrogen and reduction furnished the chiral 1,4-diol **8**, which was treated, without further purification, with TsCl to afford the oxazoliny tosylates **9**. The organochalcogen functionalization took place, in

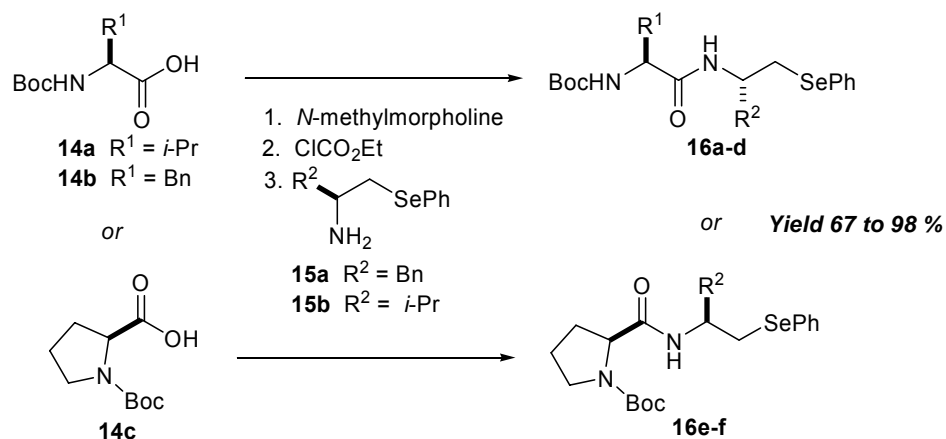
high yields, by nucleophilic displacement of the tosylate leaving group by a organoyl selenide anion, generated by reduction of the corresponding diorganoyl diselenides.



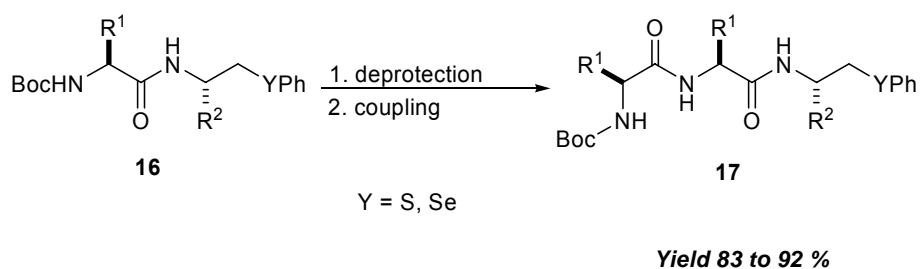
The chiral selenium-containing oxazolines were then employed in the palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation. Several different reaction conditions have been screened and an enantiomeric excess of up to 91 % was achieved.



In the second part of the work, we have prepared new chiral unusual amino acids derivatives and peptides having selenium in their structures. These new seleno-amino acids and derivatives were prepared in a synthetic route that allows the preparation of a series of compounds with programmed variations of substituents, using amino acids as the source of chirality and structural diversity.



By a two steps sequence, that involves the deprotection of the amino group and the iteration of the coupling reaction, we were able to introduce another amino acid unit and increase the chain length, leading to seleno-peptides in good yields.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
 Ph.D. Thesis in Chemistry
 Santa Maria, August 2005

ÍNDICE

<i>Agradecimentos</i>	vii
<i>Resumo</i>	x
<i>Abstract</i>	xii
<i>Lista de Tabelas</i>	xxi
<i>Lista de Figuras</i>	xxii
<i>Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos</i>	xxiv
<i>Introdução e Objetivos</i>	1
Capítulo 1: Revisão da Literatura	8
1.1. <i>Introdução</i>	9
1.2. <i>Alquilações Alílicas Assimétricas Catalisadas por Paládio</i>	11
1.2.1. Aspectos Mecanísticos	13
1.2.2. Ligantes em Alquilações Alílicas Assimétricas	15
1.2.3. Substratos e Nucleófilos	20
1.3. <i>Compostos Organoselênio Biologicamente Importantes</i>	23
1.3.1. Selenoaminoácidos	23
1.3.2. Peptídeos e Proteínas Contendo Selênio	33
1.3.2.1. Incorporação de Selenocisteína em Peptídeos e Proteínas por Ligação Química Nativa	35
Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados	39
2.1. <i>Preparação das Seleno-Oxazolinas Quirais</i>	40
2.2. <i>Aplicação das Seleno-Oxazolinas Quirais em Alquilações Alílicas Assimétricas Catalisadas por Paládio</i>	64
2.2.1. Preparação dos Materiais de Partida	76
2.3. <i>Preparação de Derivados de Aminoácidos e Peptídeos não usuais Contendo Selênio</i>	78

Considerações Finais e Conclusões	106
Capítulo 3: Parte Experimental	109
3.1. <i>Materiais e Métodos</i>	110
3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	110
3.1.2. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência	110
3.1.3. Espectrometria de Massas de Alta Resolução	110
3.1.4. Ponto de Fusão	111
3.1.5. Rota-evaporadores	111
3.1.6. Destilador Horizontal	111
3.1.7. Polarímetro	111
3.1.8. Solventes e Reagentes	112
3.2. <i>Procedimentos Experimentais</i>	112
3.2.1. Cloridrato do éster dimetílico da <i>L</i> -serina	112
3.2.2. (<i>S</i>)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-carboxilato de metila (2)	113
3.2.3. (<i>R</i>)-(2-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol (3)	113
3.2.4. (<i>S</i>)-(2-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metil-4-metilbenzeno-sulfonato (4)	114
3.2.5. Cloridrato do éster dimetílico do ácido <i>L</i> -aspártico	115
3.2.6. (<i>S</i>)-2-benzamidossuccinato de dimetila (7a)	115
3.2.7. (<i>S</i>)-2-(4- <i>tert</i> -butilbenzamido)succinato de dimetila (7b)	116
3.2.8. (<i>S</i>)-2-pivalamidossuccinato de dimetila (7c)	116
3.2.9. (<i>S</i>)-2-(2-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil 4-metilbenzenosulfonato (9a)	116
3.2.10. (<i>S</i>)-2-(2- <i>tert</i> -butil-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-il)-etil 4-metil-benzeno sulfonato (9b)	117
3.2.11. (<i>S</i>)-2-(2- <i>tert</i> -butil-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil 4-metilbenzenosulfonato (9c)	118
3.2.12. Procedimento geral para a síntese das seleno-oxazolininas (5) e (10)	118

(S)-2-fenil-4-(fenilselanilmetil)-4,5-dihidrooxazol (5)	119
(S)-2-fenil-4-(2-(fenilselanil)etil)-4,5-dihidrooxazol (10a)	119
(S)-4-(2-(benzilselanil)etil)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (10b)	119
(S)-4-(2-(4-clorofenilselanil)etil)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (10c)	120
(S)-4-(2-(4-metoxifenilselanil)etil)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (10d)	120
(S)-4-(2-(mesitilselanil)etil)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (10e)	120
(S)-2-fenil-4-(2-(3-(trifluorometil)fenilselanil)etil)-4,5-dihidrooxazol (10f)	121
(S)-4-(2-(<i>tert</i> -butilselanil)etil)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (10g)	121
(S)-4-(2-(metilselanil)etil)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (10h)	121
(S)-2-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-4-(2-(fenilselanil)-etil)-4,5-dihidrooxazol (10i) ...	122
(S)-2- <i>tert</i> -butil-4-(2-(fenilselanil)etil)-4,5-dihidrooxazol (10j)	122
(S)-2-fenil-4-(2-(feniltio)etil)-4,5-dihidrooxazol (103)	123
(S)-2-fenil-4-(2-(feniltelanil)etil)-4,5-dihidrooxazol (104)	123
3.2.13. Procedimento geral para a alquilação alílica assimétrica do acetato de 1,3-difenil-2-propenila com dimetil malonato de sódio	124
3.2.14. Procedimento geral para a alquilação alílica assimétrica do acetato de 1,3-difenil-2-propenila com malonato de dimetila	124
3.2.15. Preparação do (<i>E</i>)-1,3-difenilprop-2-en-1-ol (106)	125
3.2.16. Preparação do acetato de (<i>E</i>)-1,3-difenilpropenila (11)	125
3.2.17. Preparação do +/- (<i>E</i>)-2-(1,3-difenilalil)malonato de dimetila (+/- 13)	126
3.2.18. Preparação do di(μ -cloro) bis(η^3 -alil)dipaládio(II), [PdCl(η^3 -C ₃ H ₅)] ₂	126
3.2.19. Preparação dos N-Boc aminoálcoois (109)	127
N-Boc fenilalaninol (109a)	127
N-Boc valinol (109b)	127
3.2.20. Preparação das N-Boc aziridinas (108)	128
(S)-2-benzilaziridino-1-carboxilato de <i>tert</i> -butila (108a)	128

(S)-2-isopropilaziridino-1-carboxilato de <i>tert</i> -butila (108b)	128
3.2.21. Procedimento geral para a síntese das N-Boc seleno-aminas	
(112)	129
(S)-1-fenil-3-(fenilselanil)propan-2-ilcarbamato de <i>tert</i> -butila (112a)	129
(S)-3-metil-1-(fenilselanil)butan-2-ilcarbamato de <i>tert</i> -butila (112b)	130
(S)-1-fenil-3-(feniltio)propan-2-ilcarbamato de <i>tert</i> -butila (113a)	130
(S)-3-metil-1-(feniltio)butan-2-ilcarbamato de <i>tert</i> -butila (113b)	130
3.2.22. Procedimento para desproteção das N-Boc seleno-aminas (112)	
e N-Boc tio-aminas (113)	131
3.2.23. Procedimento geral para a síntese dos derivados de aminoácidos contendo selênio (16)	131
(S)-3-metil-1-oxo-1-((S)-1-fenil-3-(fenilselanil)propan-2-ilamino)butan-2-ilcarbamato de <i>tert</i> -butila (16a)	132
(S)-1-oxo-3-fenil-1-((S)-1-fenil-3-(fenilselanil)propan-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de <i>tert</i> -butila (16b)	132
(S)-3-metil-1-((S)-3-metil-1-(fenilselanil)butan-2-ilamino)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de <i>tert</i> -butila (16c)	132
(S)-1-((S)-3-metil-1-(fenilselanil)butan-2-ilamino)-1-oxo-3-fenil-propan-2-ilcarbamato de <i>tert</i> -butila (16d)	133
(S)-2-((S)-1-fenil-3-(fenilselanil)propan-2-ilcarbamoil)-pirrolidino-1-carboxilato de <i>tert</i> -butila (16e)	133
(S)-2-((S)-3-metil-1-(fenilselanil)butan-2-ilcarbamoil)-pirrolidino-1-carboxilato de <i>tert</i> -butila (16f)	134
(S)-3-metil-1-oxo-1-((S)-1-fenil-3-(feniltio)propan-2-il-amino)-butan-2-ilcarbamato de <i>tert</i> -butila (16g)	134
(S)-1-((S)-3-metil-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-1-oxo-3-fenil-propan-2-ilcarbamato de <i>tert</i> -butila (16h)	134
(S)-2-((S)-1-fenil-3-(feniltio)propan-2-ilcarbamoil)pirrolidino-1-carboxilato de <i>tert</i> -butila (16i)	135

(S)-2-((S)-3-metil-1-(feniltio)butan-2-ilcarbamoil)pirrolidino-1-carboxi- lato de <i>tert</i> -butila (16j)	135
(S)-1-((S)-3-metil-1-oxo-1-((S)-1-fenil-3-(fenilselanil)-propan-2-ilami- no)butan-2-ilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato de <i>tert</i> -butila (17a)	136
(S)-3-metil-1-((S)-1-((S)-3-metil-1-(fenilselanil)butan-2-ilami-no)-1-oxo -3-fenilpropan-2-ilamino)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de <i>tert</i> -butila (17b)	136
(S)-1-((S)-3-metil-1-oxo-1-((S)-1-fenil-3-(feniltio)propan-2-ilamino)bu- tan-2-ilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato de <i>tert</i> -butila (17c) ..	137
(S)-3-metil-1-((S)-1-((S)-3-metil-1-(feniltio)butan-2-il-amino)-1-oxo-3- fenilpropan-2-ilamino)-1-oxobutan-2-ilcarbamato (17d)	137
Referências Bibliográficas	138
Capítulo 4: Espectros Seleccionados	150
Anexos	194

LISTA DE TABELAS

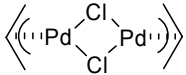
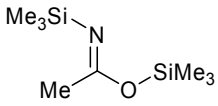
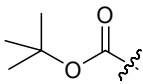
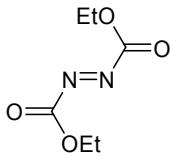
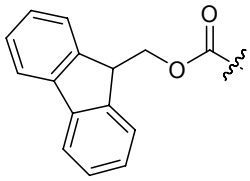
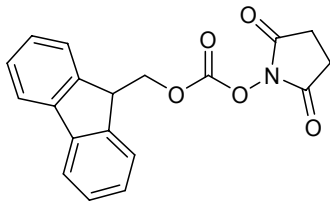
Tabela 1 -	Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos 2, 3, 4 e 5	44
Tabela 2 -	Dados de RMN ¹ H e RMN ¹³ C dos compostos 2, 3, 4 e 5	45
Tabela 3 -	Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos 7, 8, 9 e 10	47
Tabela 4 -	Dados de RMN ¹ H e RMN ¹³ C dos compostos 7, 9 e 10	56
Tabela 5 -	Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos 5 e 10	62
Tabela 6 -	Alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio, na presença dos ligantes 5 ou 10	65
Tabela 7 -	Efeito do sistema base/solvente no ee da alquilação alílica assimétrica	69
Tabela 8 -	Dados de RMN ¹ H e RMN ¹³ C dos compostos 106, 11 e 13 .	77
Tabela 9 -	Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos 109, 108 e 112	82
Tabela 10 -	Dados de RMN ¹ H e RMN ¹³ C dos compostos 109, 108 e 112	83
Tabela 11 -	Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos 16	86
Tabela 12 -	Dados de RMN ¹ H e RMN ¹³ C dos compostos 16	96
Tabela 13 -	Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos 16	99
Tabela 14 -	Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos 17	102
Tabela 15 -	Dados de RMN ¹ H e RMN ¹³ C dos compostos 17	103
Tabela 16 -	Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos 17	105

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estrutura geral das Seleno-Oxazolinias	6
Figura 2 -	Estrutura geral dos derivados de aminoácidos contendo selênio	7
Figura 3 -	Formas enantioméricas da Carvona	9
Figura 4 -	Isômeros <i>L</i> e <i>D</i> de aminoácidos	10
Figura 5 -	Enantiômeros (<i>S</i>) e (<i>R</i>) da Talidomida	10
Figura 6 -	Ligantes contendo fósforo e nitrogênio empregados em alquilações alílicas assimétricas	16
Figura 7 -	Ligantes contendo enxofre, empregados em alquilações alílicas assimétricas	17
Figura 8 -	Ligantes contendo selênio, empregados em alquilações alílicas assimétricas	18
Figura 9 -	Glutaselenona (GSeSeG), análogo de selênio do dímero da glutathione (GSSG)	34
Figura 10 -	Mecanismo de oxidação da glutaselenona	34
Figura 11 -	Estrutura modular das Seleno-Oxazolinias	40
Figura 12 -	Espectro de RMN ¹ H da seleno-oxazolina 10a em CDCl ₃ a 400 MHz	51
Figura 13 -	Espectro de RMN ¹³ C da seleno-oxazolina 10a em CDCl ₃ a 100 MHz	52
Figura 14 -	Espectro de RMN ¹³ C DEPT-135 da seleno-oxazolina 10a em CDCl ₃ a 100 MHz	53
Figura 15 -	Espectro de RMN-2D HMQC da seleno-oxazolina 10a em CDCl ₃ a 400 MHz	54
Figura 16 -	Espectro de RMN-2D COSY ¹ H- ¹ H da seleno-oxazolina 10a em CDCl ₃ a 400 MHz	55

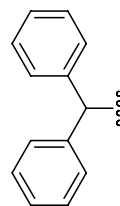
Figura 17 -	Efeito do ângulo de complexação do ligante quiral com o paládio	67
Figura 18 -	Avaliação na quantidade de 10a na presença de 2,5 mol% de $[\text{Pd}(\eta^3\text{C}_3\text{H}_5\text{Cl}_2)]_2$	68
Figura 19 -	Cromatograma da alquilação alílica assimétrica na presença do ligante 10a	75
Figura 20 -	Cromatograma do padrão racêmico da alquilação alílica	75
Figura 21 -	Disseleneto oxazolínico com atividade anti-oxidante	78
Figura 22 -	Estruturas gerais dos derivados de aminoácidos e peptídeos contendo selênio	79
Figura 23 -	Espectro de RMN ^1H do composto 16d em CDCl_3 a 400 MHz	88
Figura 24 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 16d em CDCl_3 a 100 MHz	90
Figura 25 -	Espectro de RMN-2D HMQC do composto 16d em CDCl_3 a 400 MHz	91
Figura 26 -	Espectro de RMN-2D COSY ^1H - ^1H do composto 16d em CDCl_3 a 400 MHz	93
Figura 27 -	Espectro de RMN ^1H da mistura dos compostos 16a e 6- <i>epi</i> - 16a em CDCl_3 a 400 MHz	95
Figura 28 -	Espectro de RMN ^1H do composto 16a em CDCl_3 a 400 MHz	95

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

$[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$	Cloreto de alil paládio (II) - dímero	
BSA	<i>N,O</i> -bis(trimetilsilil)acetamida	
<i>ee</i>	excesso enantiomérico	
L	ligante	
Nu	nucleófilo	
$\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$	tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (0)-aduto de clorofórmio	
Ts	Tosila	
TFA	Ácido trifluoroacético	
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonila	
DEAD	Dietilazodicarboxilato	
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonila	
Fmoc-OSu	9-fluorenilmetoxicarboniloxi succinimida	

Dpm

difenilmetila



Ac₂O

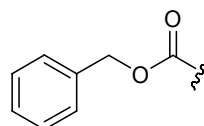
Anidrido acético

PMB

para-metoxi benzila

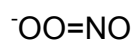
Cbz

Benziloxicarbonila



PN

Íon peroxinitrito



TMEDA

N,N,N',N'-tetrametil etilenodiamina

GSH

Glutationa

GSSG

Dissulfeto da glutaciona

GSeH

Glutaselenona reduzida

GSeSeG

Glutaselenona

DMAP

4-dimetilaminopiridina

NMM

N-metil morfolina

α

rotação óptica

J

constante de acoplamento (Hz)

δ

deslocamento químico

Introdução e Objetivos

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

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

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

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

¹ (a) Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **2003**, 81, 45-55. (b) Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **2004**, 82, 47-62.

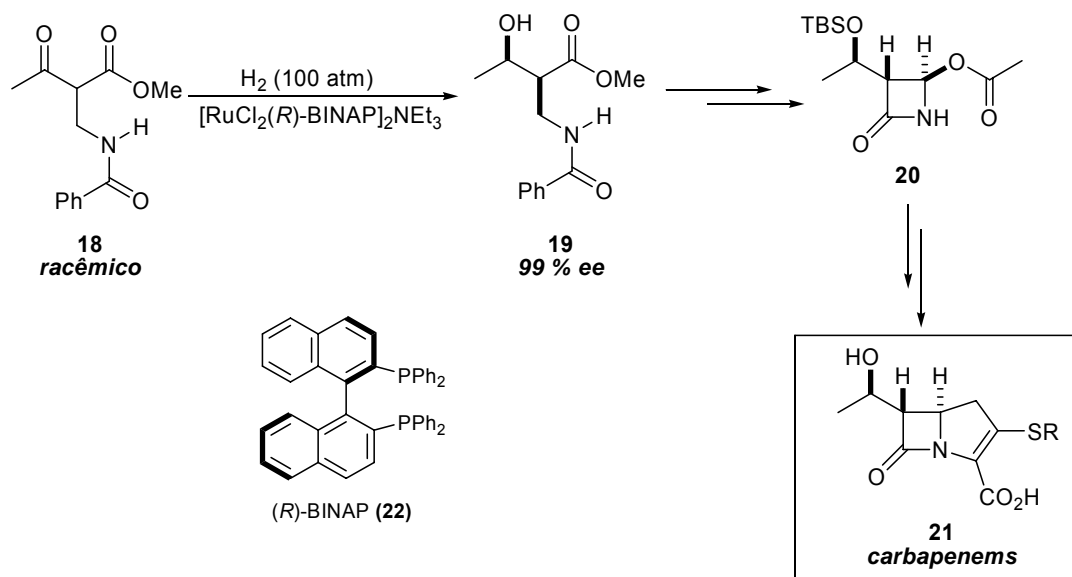
² Noyori, R.; Kitamura, M. *Modern Synthetic Methods* Springer, Berlin, p. 115.

³ Para uma revisão didática sobre o Prêmio Nobel de Química de 2001, veja: Pilli, R. A. *Química Nova na Escola* **2001** (14), 16-24.

⁴ Para revisões individuais dos agraciados abrangendo o tema do Prêmio Nobel, veja: (a) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998-2007. (b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008-2022. (c) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024-2032.

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

contexto, atualmente inúmeros compostos são produzidos, em nível industrial, na sua forma enantiomericamente pura e vários processos industriais já fazem uso da catálise assimétrica como mecanismo de indução de assimetria. Como exemplo, destaca-se o processo empregado pela Takasago International Co., no Japão, que desde 1985 utiliza como etapa chave na síntese de antibióticos da família *carbapenem* um processo de hidrogenação assimétrica catalisada por um complexo (*R*)-BINAP-Ru (Esquema 1). Esse processo consiste na redução enantiosseletiva de um β -cetoéster racêmico aliada a uma resolução cinética dinâmica, que leva ao hidróxi-éster com configuração 2*S*, 3*R* em 99 % de excesso enantiomérico. Estudos quantitativos indicam que o substrato com configuração 2*S* é hidrogenado cerca de 15 vezes mais rapidamente do que o enantiômero *R*. Além disso, o isômero 2*R* é convertido ao seu enantiômero 2*S* 92 vezes mais rápido do que é hidrogenado. A extensão da indução assimétrica no processo de hidrogenação catalisada por BINAP é calculada como sendo na razão de 104:1 em favor do isômero 3*R*, o que resulta em um produto com estereoquímica relativa *syn*.⁶



Esquema 1. Obtenção de antibióticos da família *carbapenem* pela Takasago International Co.

⁶ (a) Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134-9135. (b) Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 1-4.

Com base na crescente importância da área de catálise assimétrica,⁷ um número crescente de reações enantiosseletivas vem sendo desenvolvido e a preparação de novos catalisadores quirais vem sendo objeto de estudos intensivos de vários grupos de pesquisa ao redor do mundo.⁸

Dentre as inúmeras classes de catalisadores quirais que vem sendo desenvolvidos, compostos orgânicos quirais de selênio têm surgido como uma importante ferramenta para a utilização em transformações estereosseletivas. A incorporação do átomo de selênio em moléculas quirais permite a preparação de compostos que possuem capacidade de complexação com uma série de metais, conferindo as mesmas a possibilidade de catalisar reações de maneira enantiosseletiva. Nesse contexto, diversos compostos quirais de selênio foram desenvolvidos e aplicados com sucesso como ligantes ou catalisadores em diversas reações assimétricas.⁹

Adicionalmente, compostos orgânicos de selênio tem atraído considerável atenção devido ao seu papel central na síntese de um grande número de compostos biologicamente ativos, tais como selenocarboidratos, selenoaminoácidos e selenopeptídeos. Selênio como integrante da dieta é um elemento essencial na nutrição humana, desempenhando funções importantes na prevenção do câncer, imunologia, envelhecimento, reprodução humana bem como em outros processos fisiológicos.¹⁰ De fato, compostos orgânicos de selênio também tem surgido como uma excepcional classe de estruturas que se apresentam desempenhando papéis fundamentais em processos biológicos,

⁷ Trost, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5348-5355.

⁸ Exemplos recentes foram compilados em uma edição especial voltada para Catálise Enantiosseletiva: Bolm, C.; Gladysz, J., Eds. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2761-3400.

⁹ (a) Wessjohann, L.; Sinks, U. *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 189-203. (b) Wirth, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1-28. (c) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3740-3749. (d) *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry, Modern Developments in Organic Synthesis*; Wirth, T., Ed.; Springer: Berlin, Germany, 2000.

¹⁰ (a) Kryukov, G. V.; Castello, S.; Novoselov, S. V.; Lobanov, A. V.; Zehtab, O.; Guigó, R.; Gladyshev, V. N. *Science* **2003**, *300*, 1439-1443. (b) Clark, L. C.; Combs, G. F.; Turnbull, B. W.; Slate, E. H.; Chalker, D. K.; Chow, J.; Davis, L. S.; Glover, R. A.; Graham, G. F.; Gross, E. G.; Krongrad, A.; Leshner, J. L.; Park, H. K.; Sanders, B. B.; Smith, C. L.; Taylor, J. R. *J. Am. Med. Assoc.* **1996**, *276*, 1957-1996.

atuando como importantes compostos terapêuticos, que variam de agentes anti-virais e anti-câncer a suplementos alimentares naturais.¹¹

Partindo-se da idéia geral da obtenção de ligantes ou catalisadores quirais a partir de matérias primas de baixo custo e fácil obtenção, aminoácidos surgem como uma interessante plataforma quiral para a preparação de novos compostos quirais com potencial para o emprego em síntese assimétrica. Nosso grupo de pesquisa vem atuando na área de catálise assimétrica empregando aminoácidos como fonte de quiralidade. Vários sistemas catalíticos já foram desenvolvidos e empregados com sucesso em reações assimétricas.^{12,13,14,15}

Aliado ao sucesso obtido no desenvolvimento de complexos metálicos quirais contendo selênio, que possuem a capacidade de atuarem como catalisadores em reações enantiosseletivas, tais como a adição de dietilzinco a aldeídos,¹⁶ adição conjugada de reagentes de Grignard a enonas¹⁷ e substituição

¹¹ (a) Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A. In *Selenium in Natural Products Synthesis*, CIS, Inc.: Pennsylvania 1984; e referências citadas. (b) Krief, A.; Derock, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3083. (c) Klayman, D. L.; Günter, W. H. H. In *Organoselenium Compounds: Their Chemistry and Biology*, Wiley-Interscience: New York, 1973. (d) Shamberger, R. J. *Biochemistry of Selenium*, Plenum Press: New York, 1983. (e) May, S. W.; Pollock, S. H. *Drugs* **1998**, *56*, 959-964. (f) Mughesh, G.; du Mont, W. -W; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125-2179. (g) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255-6286.

¹² Adição de dietilzinco a aldeídos: (a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1733-1738. (b) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3291-3295. (c) Braga, A. L.; Vargas, F.; Andrade, L. H.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2335-2337. (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*, 3291-3295. (e) Braga, A. L.; Milani, P.; Paixão, M. W.; Zeni, G.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Chem. Commun.* **2004**, 2488-2489. (f) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Paixão, M. W.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2005**, *229*, 47-50. (g) Braga, A. L.; Alves, E. F.; Silveira, C. C.; Zeni, G.; Appelt, H. R.; Wessjohann, L. A. *Synthesis* **2005**, 588-594.

¹³ Adição de alquilzinco a aldeídos: Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413-10416.

¹⁴ Adição de ácidos borônicos a aldeídos: Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512-2514.

¹⁵ Substituição alílica catalisada por paládio: (a) Schneider, P. H.; Schrekker, H. S.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715-2722. (b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Milani, P.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Synlett* **2004**, 1297-1299. (c) Braga, A. L.; Sehnem, J. A.; Lüdtkke, D. S.; Zeni, G.; Silveira, C. C.; Marchi, M. I. *Synlett* **2005**, 1331-1333.

¹⁶ (a) Braga, A. L.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Bottega, D. P. *Synthesis* **2002**, 2338-2340. (b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdtkke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635-2638.

¹⁷ 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*, 7329-7331.

alílica catalisada por paládio,¹⁸ planejou-se a preparação de novos ligantes quirais contendo selênio. Adicionalmente, a preparação desses novos ligantes deveria vir acompanhada de uma rota sintética flexível, de modo a permitir uma grande variedade estrutural, caracterizando assim a obtenção de pequenas bibliotecas de compostos quirais contendo selênio, o que posteriormente refletiria na sistemática de otimização da relação estrutura/atividade do ligante.

Como unidade quiral básica na estrutura dos ligantes a serem desenvolvidos optou-se pelo sistema oxazolinico, devido a sua fácil preparação e grande aplicação no desenvolvimento de catalisadores quirais.¹⁹ A estrutura geral das seleno-oxazolininas a serem preparadas está mostrada na Figura 1.

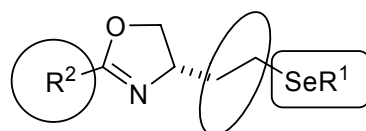
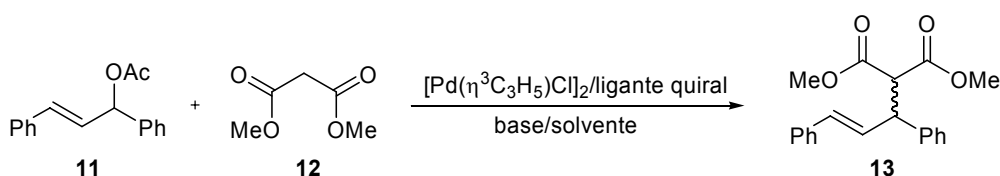


Figura 1. Estrutura geral das Seleno-Oxazolininas.

Planejou-se, posteriormente, testar o potencial de indução assimétrica das seleno-oxazolininas em reações de substituição alílica, catalisadas por paládio, uma vez que a mesma se apresenta como uma das mais importantes reações para a formação de novas ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo²⁰ de maneira enantiosseletiva, de acordo com o Esquema 2.



Esquema 2

¹⁸ Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Marin, G. *Synlett* **2005**, 1675-1678.

¹⁹ McManus, H. A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151-4202.

²⁰ (a) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysis, Innovations in Organic Synthesis*, Wiley: New York, 1995. (b) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422. (c) Helmchen, G.; Kudis, S.; Sennhenn, P.; Steinhagen, H. *Pure and Appl. Chem.* **1997**, *69*, 513-518. (d) Johannsen, M.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689-1708. (e) Hayashi, T. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 195-202. (f) Helmchen, G. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 203-214. (g) Trost, B. M.; Lee, C. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2^a ed.; Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH: New York, 2000; Capítulo 8E, pp 503-650. (h) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2943. (i) Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813-5837.

Em uma segunda parte do trabalho, planejou-se a preparação de derivados de aminoácidos e peptídeos não usuais que contivessem um grupamento organosselênio em sua estrutura, uma vez que a importância biológica e toxicológica dessa classe de compostos vem crescendo notavelmente.

Como forma de incorporar o grupamento organosselênio em moléculas quirais, de modo a formar peptídeos e derivados de aminoácidos que mimetizassem estruturas de peptídeos, planejou-se sintetizar uma série de compostos com variação programada de substituintes, utilizando aminoácidos como fonte de quiralidade e diversidade estrutural (Figura 2).

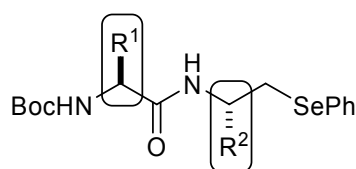


Figura 2. Estrutura geral dos derivados de aminoácidos contendo selênio.

De modo a situar o leitor, a presente tese está dividida da seguinte forma: no Capítulo 1 será feita uma revisão da literatura, abordando a importância das reações de alquilações alílicas assimétrica. Ainda nesse capítulo, será feita uma revisão sobre compostos organosselênio biologicamente importantes. 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, relacionar-se-ão alguns espectros selecionados.

Capítulo 1

Revisão da Literatura

1.1. INTRODUÇÃO

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

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

Por exemplo, nossos sentidos de paladar e olfato são altamente sensíveis a diferenças estereoquímicas sutis em moléculas que os estimulam. Uma ilustração clássica é a nossa resposta olfativa às formas enantioméricas do terpeno carvona (Figura 3). A (*R*)-Carvona tem o odor de hortelã, enquanto a (*S*)-Carvona tem o odor de cominho.²¹



Figura 3. Formas enantioméricas da Carvona.

Os α -aminoácidos, por sua vez, exibem diferenças flagrantes em seus sabores. Por exemplo, os isômeros *L* dos aminoácidos leucina, fenilalanina, tirosina e triptofano têm sabor amargo, enquanto seus correspondentes enantiômeros *D* são doces (Figura 4).²²

²¹ (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.

²² Solms, J.; Vuataz, L.; Egli, R. H. *Experientia* **1965**, *21*, 692.



Figura 4. Isômeros *L* e *D* de aminoácidos.

Isômeros ópticos também podem apresentar diferenças de toxicidade. Tomemos por exemplo a talidomida (Figura 5). No início dos anos 60, ela foi usada terapeuticamente como sedativo e hipnótico. Mesmo tendo um centro assimétrico, a droga era administrada em sua forma racêmica. Apesar da droga parecer relativamente inócua, seu uso por mulheres grávidas resultou em uma alta incidência de mortes fetais, neo-natais e más-formações congênitas.²³ A teratogenicidade foi posteriormente identificada como sendo uma propriedade somente do enantiômero (*S*).²⁴

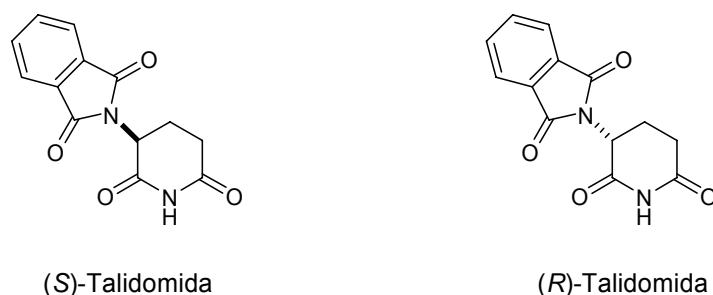


Figura 5. Enantiômeros (*S*) e (*R*) da Talidomida.

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

²³ Mellin, G. W.; Katzenstein, M. *New Engl. J. Med.* **1962**, 267, 1184-1186.

²⁴ von Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Finkentscher, K.; Köhler, F. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1979**, 29, 1640-1642.

1.2. ALQUILAÇÕES ALÍLICAS ASSIMÉTRICAS CATALISADAS POR PALÁDIO

Durante as últimas décadas, ocorreram avanços consideráveis na síntese orgânica, utilizando complexos de metais de transição. Dentre os complexos de metais de transição empregados em síntese orgânica, os complexos de paládio ocupam uma posição de destaque. Inúmeras reações utilizando o paládio foram descobertas,²⁵ e atualmente, os catalisadores de paládio tornaram-se ferramentas indispensáveis para a síntese orgânica.

Historicamente, um dos primeiros estudos feitos sobre a atividade de complexos π -alil paládio com nucleófilos pode ser atribuído a J. Tsuji (Okayama University of Science - Japão). Ele relatou a reação de cloreto de π -alil paládio com nucleófilos de carbono, tais como malonatos, acetatos e enaminas, tendo desenvolvido, desse modo, um novo método para a formação de ligação carbono-carbono sp^3 - sp^3 .²⁶

Trost e colaboradores²⁷ publicaram o primeiro exemplo de uma reação de substituição alílica enantiosseletiva, catalisada por paládio empregando-se nucleófilos estabilizados. Nestas reações foram utilizados uma série de ligantes, que induziram a formação dos produtos com até 46 % de ee. Desde então, esta reação foi extensamente estudada e várias aplicações foram descritas.²⁰

As reações de substituição alílica assimétrica têm se tornado uma área de estudo de grande interesse, pois, em contraste à maioria dos processos enantiosseletivos catalisados por metais de transição, as alquilações alílicas assimétricas envolvem reação em centros sp^3 ao invés de centros sp^2 . Além disso, apresentam a possibilidade de formação de novas ligações carbono-carbono, bem como carbono-heteroátomo.^{20h} Outro aspecto relevante dessa reação é a possibilidade de introdução de novos elementos quirais no eletrófilo, no nucleófilo

²⁵ (a) Negishi, E. I. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Wiley and Sons: New York, 2002. (b) Hegedus, L. S. *Organometallics in Synthesis: A Manual*; Schlosser, M., Ed.; Wiley-Sons Ltda, UK, 1994.

²⁶ Tsuji, J. *Organic Synthesis with Palladium Compounds*; Springer-Verlag: New York, 1980.

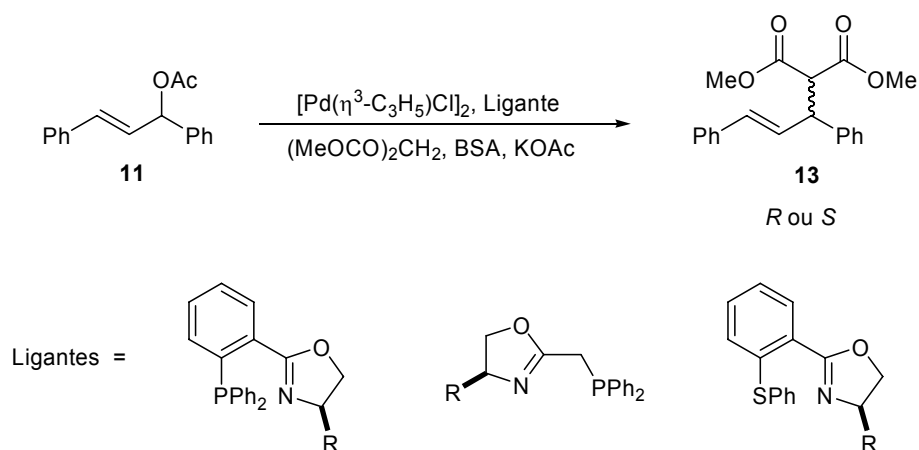
²⁷ (a) Trost, B. M.; Strege, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1649-1951. (b) Trost, B. M. *Tetrahedron* **1977**, 33, 2615-2649.

ou até mesmo em ambos, embora essa última abordagem tenha sido apenas recentemente desenvolvida.

Mais importante ainda é a habilidade de transformar materiais aquirais, pró-quirais ou racematos em materiais enantiomericamente puros ou enriquecidos, o que confere a essa reação um caráter singular em meio às diversas classes de transformações assimétricas.

Nesse contexto, o ligante quiral desempenha um papel fundamental para o processo de enantiosseleção e o desenvolvimento de novos compostos que possuam a habilidade de complexar-se com o átomo metálico, interferindo na estereosseletividade da formação do novo estereocentro, tem sido objeto de estudos intensos.

Uma das primeiras classes, particularmente versáteis, que foram obtidas e extensamente utilizadas nas reações de substituição alílica, são as oxazolininas.²⁸ No Esquema 3 estão mostradas algumas estruturas de ligantes oxazolinínicos, que foram desenvolvidos no início da década de 1990 e promoveram com eficiência a reação de alquilação alílica assimétrica do acetato **11** com dimetilmalonato, na presença de um catalisador de paládio. O produto de alquilação **13** foi obtido em altos rendimentos e excessos enantioméricos superiores a 95 %.

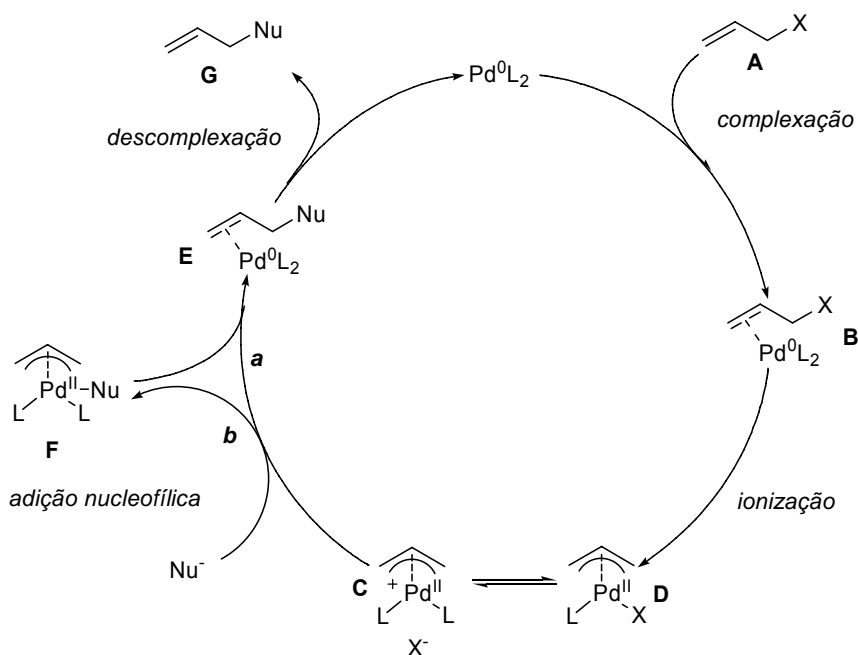


Esquema 3

²⁸ (a) Von Matt, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 566-568. (b) Sprinz, J.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1769-1772. (c) Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3149-3150.

1.2.1. ASPECTOS MECANÍSTICOS

A alquilação alílica pode ocorrer por diferentes caminhos reacionais, dependendo da natureza do nucleófilo, podendo ele ser mole ou duro (Esquema 4).²⁹



Esquema 4. Ciclo catalítico para substituição alílica catalisada por paládio na presença de (a) nucleófilos moles e (b) nucleófilos duros.

O ciclo catalítico envolve, inicialmente, a complexação do paládio com o substrato alílico **A**, levando à formação do complexo **B**. Ionização do grupo de saída **X**, seguido da adição oxidativa do paládio (0) ao substrato alílico, transformando-o, deste modo, em paládio (II), leva ao complexo de paládio η^3 -alílico, que pode existir na forma catiônica, mais reativa, **C** e na forma neutra **D**, que se encontram em equilíbrio. Para o caso de um substrato quiral, esta etapa ocorre com inversão da configuração do substrato. A segunda etapa baseia-se no ataque nucleofílico ao complexo η^3 -alílico. A natureza do contra-íon é também um

²⁹ (a) Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2780-2789. (b) White, D.; Coville, N. J. *Adv. Organomet. Chem.* **1994**, *36*, 95-158.

importante parâmetro.³⁰ Entretanto, suspeita-se que um complexo catiônico **C** seja favorecido na presença de ligantes de fosfina bidentados, sendo razoável supor que esta é também a espécie envolvida quando outros ligantes bidentados são utilizados. Os nucleófilos moles adicionam-se externamente, pelo caminho **a** e com nova inversão de configuração no centro da adição, induzindo assim ao produto com retenção total da configuração. Após o ataque nucleofílico, o paládio (0) permanece coordenado ao sistema π (estrutura **E**), e a descomplexação fornece o produto **G** regenerando a espécie ativa de Pd para o ciclo catalítico. Os nucleófilos duros coordenam, primeiramente, ao paládio (caminho **b**), levando à formação do complexo **F** e posteriormente atacando o grupo π -alil do lado onde o paládio se encontra resultando em uma total inversão de configuração. Durante esta última etapa, o paládio (II) é transformado em paládio (0) por eliminação redutiva, fechando, assim, o ciclo catalítico.

Embora a maioria dos trabalhos desenvolvidos na área de alquilações alílicas assimétricas envolvam paládio, outros metais de transição também podem atuar como catalisadores para essas reações. Exemplos de reações empregando ródio,³¹ rutênio,³² irídio,³³ molibdênio,³⁴ tungstênio³⁵ e cobre³⁶ já foram descritos na literatura. Entretanto a utilização de outros metais nessa reação pode envolver caminhos estereoquímicos diferentes. Por exemplo, alquilações alílicas assimétricas catalisadas por molibdênio se dão com retenção da estereoquímica do substrato via um mecanismo de dupla retenção.³⁴

³⁰ Moberg, C.; Bremberg, U.; Hallman, K.; Svensson, M.; Norrby, P. O.; Hallberg, A.; Larhed, M. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1477-1483.

³¹ Evans, P. A.; Leahy, D. K. *Chemtracts* **2003**, *16*, 567.

³² (a) Trost, B. M.; Fraisse, P. L.; Ball, Z. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1059-1061. (b) Matsushima, Y.; Omitsuka, K.; Kondo, T.; Mitsudo, T.; Takahashimi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10405-10406.

³³ (a) Lipowsky, G.; Helmchen, G. *Chem. Commun.* **2004**, 116-117. (b) Takeuchi, R.; Ue, N.; Tanabe, K.; Yamashita, K.; Shiga, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9525-9534. (c) Bartels, B.; Helmchen, G. *Chem. Commun.* **1999**, 741-742.

³⁴ (a) Trost, B. M.; Hachiya, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1104-1105. (b) Trost, B. M.; Dogra, K.; Franzini, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1944-1945. (c) Belda, O.; Moberg, C. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 159-167. (d) Hughes, D. L.; Lloyd-Jones, G. C.; Krska, S. W.; Gouriou, L.; Bonnet, V. D.; Jack, K.; Sun, Y.; Mathre, D. J.; Reamer, R. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5379-5384.

³⁵ Lloyd-Jones, G. C.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 462-464.

³⁶ Van Zijl, A. W.; Arnold, L. A.; Minaard, A. J.; Feringa, B. L. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 413-420.

1.2.2. LIGANTES EM ALQUILAÇÕES ALÍLICAS ASSIMÉTRICAS

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

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

Dentre os ligantes contendo fosfinas, os que envolvem complexos de fósforo e nitrogênio tem ocupado uma posição de destaque. Os átomos do fósforo e do nitrogênio não têm o mesmo efeito em comprimentos e energias de ligação do complexo e, conseqüentemente, um centro do substrato será mais favorável que o outro para o ataque nucleofílico.

Muitos ligantes foram desenvolvidos, e resultados variados foram obtidos, uma vez que o produto de reação é afetado pela natureza do substrato, do nucleófilo, do solvente e dos contra-íons envolvidos.

Na Figura 6 estão mostrados alguns ligantes selecionados contendo fósforo e nitrogênio que foram desenvolvidos e aplicados com sucesso em alquilações alílicas assimétricas.^{15c,37}

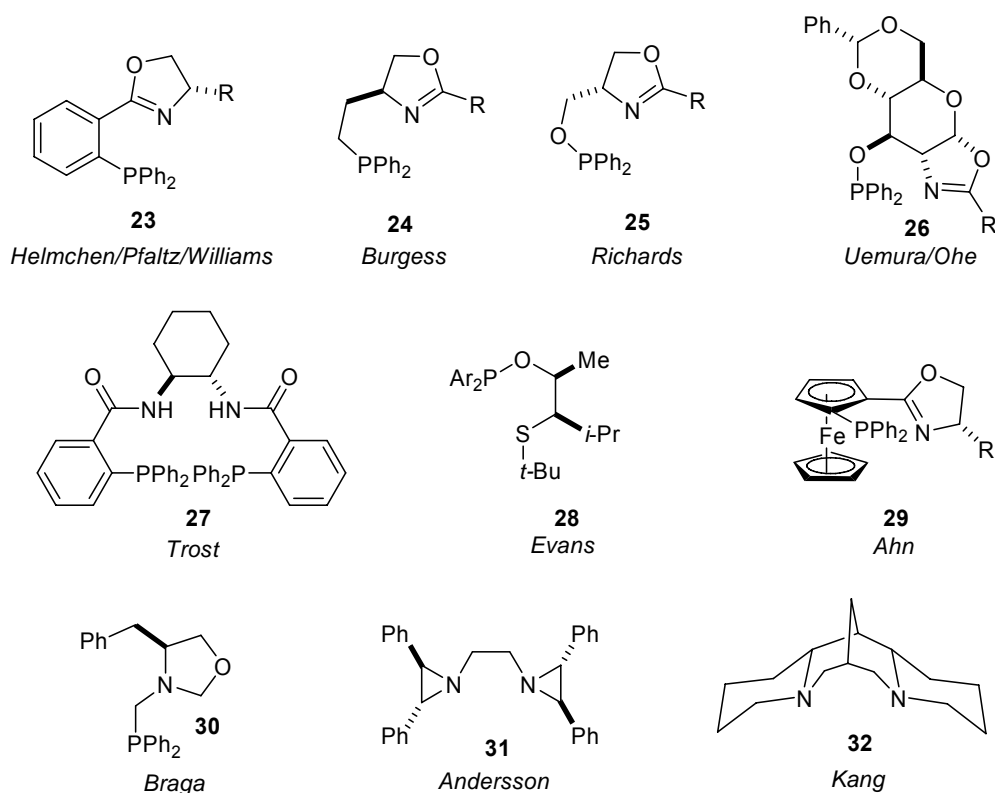


Figura 6. Ligantes contendo fósforo e/ou nitrogênio empregados em alquilações alílicas assimétricas.

³⁷ (a) Para o ligante **23** veja referência 28 (b) Porte, A. M.; Reibenspies, J. H.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9180-9187. (c) Hou, D. -R.; Burgess, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1745-1747. (d) Hou, D. -R.; Reibenspies, J. H.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 206-215. (e) Jones, G.; Richards, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5553-5555. (f) Jones, G.; Richards, C. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 653-664. (g) Yonehara, K.; Hashizume, T.; Mori, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9374-9380. (h) Yonehara, K.; Hashizume, T.; Mori, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *Chem. Commun.* **1999**, 425-416. (i) Hashizume, T.; Yonehara, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5197-5201. (j) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 228-230. (k) Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagne, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905-7920. (l) Ahn, K. H.; Cho, C. W.; Park, J. W.; Lee, S. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1179-1185. (m) Andersson, P. G.; Harden, A.; Tanner, D.; Norrby, P. O. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 12-16. (n) Kang, J. Y.; Cho, W. O.; Cho, H. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1347-1352.

Ligantes heterobidentados contendo átomos de enxofre e nitrogênio em suas estruturas também têm ocupado lugar de destaque no contexto de reações de substituição alílica (Figura 7).^{38,39}

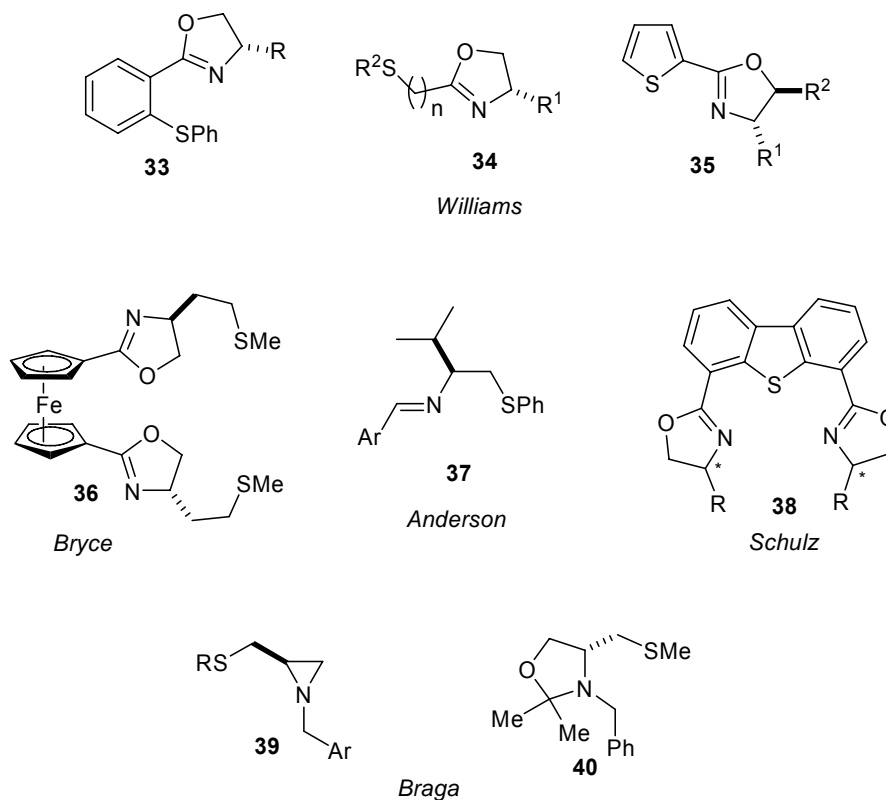


Figura 7. Ligantes contendo enxofre, empregados em alquilações alílicas assimétricas.

O desenvolvimento e aplicação de ligantes quirais contendo selênio em alquilações alílicas têm recebido muito menos atenção do que àqueles contendo enxofre. Apenas alguns selenetos têm sido descritos como catalisadores eficientes

³⁸ (a) Frost, C. G.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1785-1788. (b) Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Martin, C. J.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7793-7796. (c) Frost, C. G.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2015-2018. (d) Chesney, A.; Bryce, M. R.; Chubb, R. W.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2337-2346. (e) Anderson, J. C.; James, D. S.; Mathias, J. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 753-756. (f) Adams, H.; Anderson, J. C.; Cubbon, R.; James, D. S.; Mathias, J. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8256-8262. (g) Vouituriez, A.; Schulz, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 339-346.

³⁹ Para os ligantes **39** e **40**, veja as referências 15a-b.

para realizar essa transformação em elevados excessos enantioméricos e as suas estruturas encontram-se compiladas na Figura 8.^{18,40}

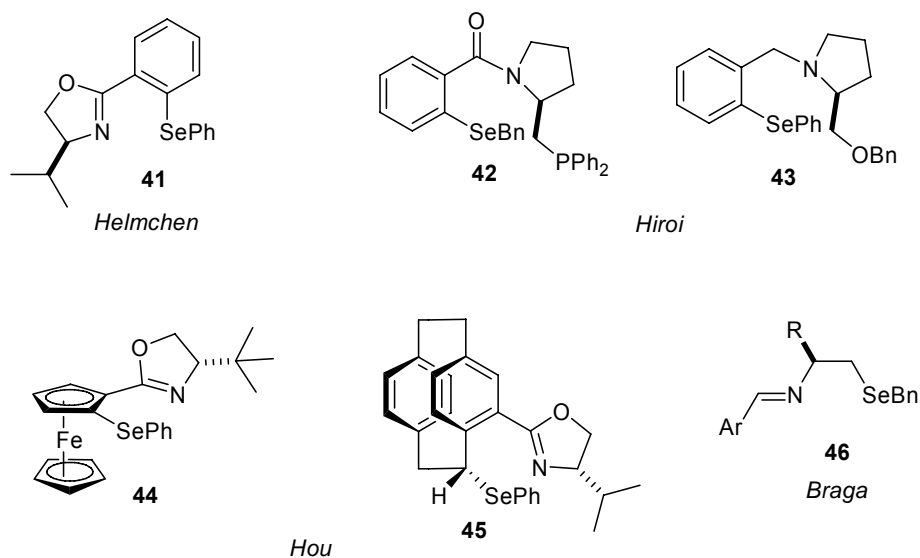
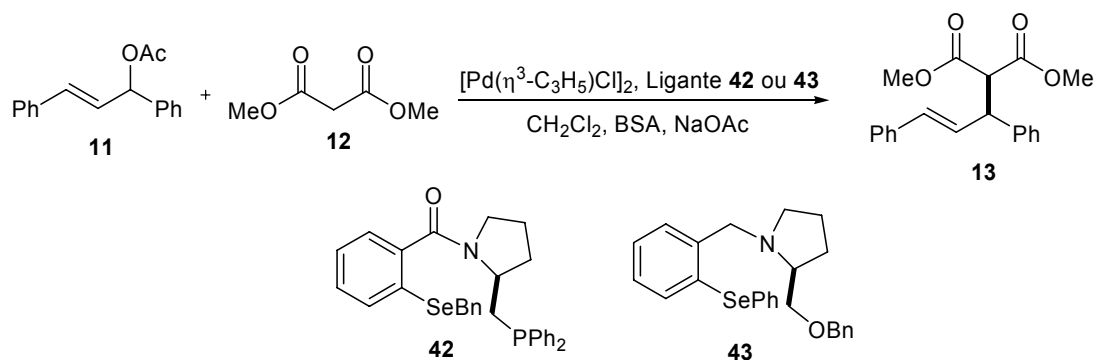


Figura 8. Ligantes contendo selênio, empregados em alquilações alílicas assimétricas.

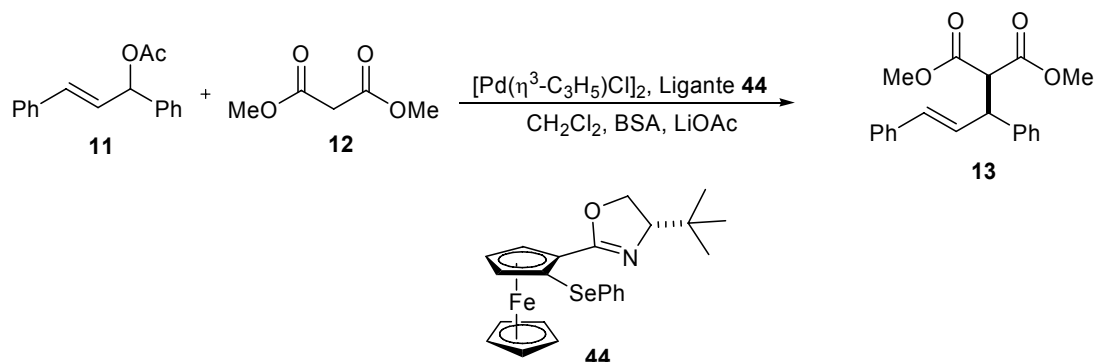
Em particular, é interessante destacar o desempenho apresentado por alguns dos ligantes mostrados na Figura 8. Por exemplo, os ligantes derivados da *L*-prolina, **42** e **43**, descritos por Hiroi foram empregados na alquilação alílica assimétrica do acetato de 1,3-difenil-2-propenila com dimetilmalonato. Os melhores resultados foram obtidos na presença de 6 mol% do ligante **42**, onde o produto **13** foi obtido em até 86 % de excesso enantiomérico. Entretanto, um decréscimo considerável no ee para 36 % foi observado na presença do ligante **43** (Esquema 5).^{40b}

⁴⁰ (a) Sprinz, J.; Kiefer, M.; Helmchen, G.; Reggelin, M.; Huttner, G.; Walter, O.; Zsolnai, L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1523-1526. (b) Hiroi, K.; Suzuki, Y.; Abe, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1173-1188. (c) You, S. -L.; Hou, X. -L.; Dai, L. -X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1495-1500. (d) Hou, X. -L.; Wu, X. -W.; Dai, L. -X.; Cao, B. -X.; Sun, J. *Chem. Commun.* **2000**, 1195-1196.



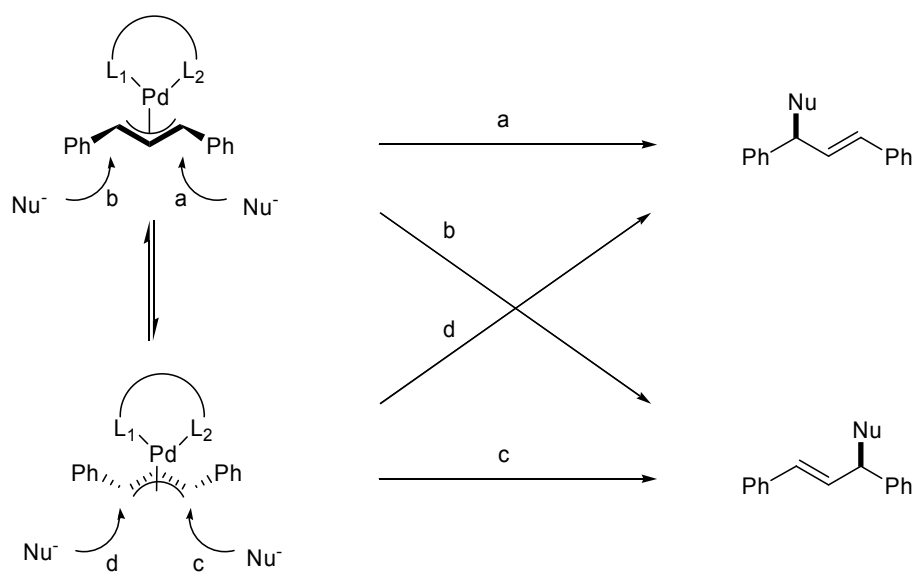
Esquema 5

Uma série de ferrocenil-oxazolinias, contendo um grupo organosselênio em sua estrutura, foram desenvolvidas por Hou e colaboradores e foram empregadas com sucesso na substituição alílica catalisada por paládio. Elevados excessos enantioméricos foram obtidos onde destaca-se o ligante **44**, que forneceu o produto de alquilação em excesso enantiomérico superior a 99 % (Esquema 6).^{40c}



Esquema 6

Nosso grupo de pesquisa também tem dedicado particular atenção ao desenvolvimento de novos ligantes de selênio com aplicação nesta reação. Para tanto, recentemente desenvolveu-se uma série de β -seleno iminas, que apresentaram-se com uma alta atividade catalítica, fornecendo o produto de alquilação em rendimento essencialmente quantitativo e majoritariamente o enantiômero *R*. Em particular, o ligante **46** apresentou os melhores resultados, fornecendo o produto **13** em um excesso enantiomérico de 97 % (Esquema 7).¹⁸



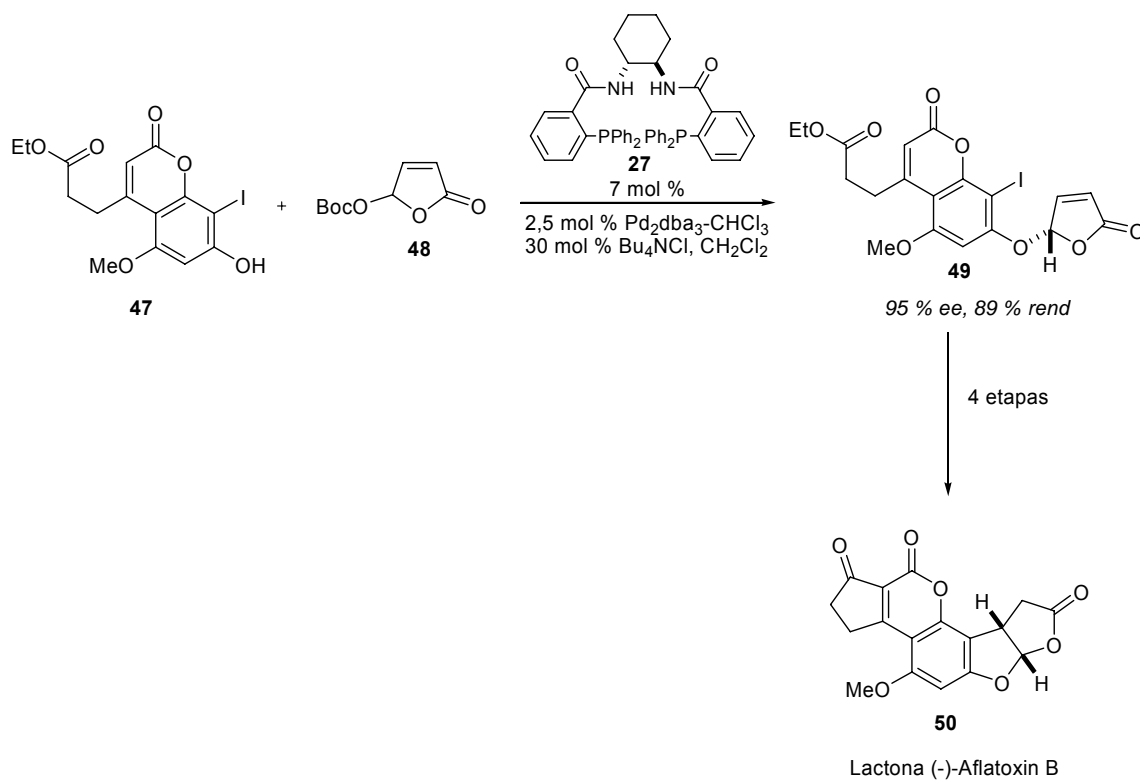
Esquema 8

O nucleófilo também tem um papel importante no resultado da reação. Existem vários exemplos de alquilações alílicas assimétricas, empregando nucleófilos estabilizados de carbono, sendo os mais freqüentes os do tipo malonato e nitroalcanos fenilsulfonados. Outro fator importante, que deve ser levado em consideração, é a maneira com que o nucleófilo é gerado, uma vez que também pode afetar a seletividade. O ânion derivado do malonato de dimetila é o nucleófilo mais freqüentemente utilizado. Geralmente é gerado *in situ* utilizando como base a *N,O*- bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) e malonato de dimetila.⁴²

É possível adicionar nucleófilos de heteroátomos em reações muito similares. Por exemplo, as aminações alílicas podem ser realizadas, usando aminas como nucleófilos, com alta seletividade.^{20h} Nas reações para a formação de ligações carbono-oxigênio, utilizam-se álcoois primários como nucleófilos e também carboxilatos. Uma outra classe de nucleófilos de oxigênio que têm demonstrado excepcional utilidade em síntese são os fenóis. Um exemplo bastante relevante da formação de uma nova ligação carbono-oxigênio, através de

⁴² Trost, B. M.; Van Vranken, D. L.; Bingel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327-9343.

uma substituição alílica assimétrica é encontrado na síntese total da Lactona (-)-Aflatoxin B **50**.⁴³



Esquema 9

A etapa chave para a síntese total dessa molécula envolve uma resolução cinética dinâmica onde uma reação de substituição alílica assimétrica de um carbonato **48** com um fenol substituído **47** leva a formação do produto **49** em 89 % de rendimento e com um excesso enantiomérico de 95 %.

⁴³ Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3543-3544.

1.3. COMPOSTOS ORGANOSSELÊNIO BIOLÓGICAMENTE IMPORTANTES

O elemento selênio foi descoberto pelo químico sueco J. J. Berzelius, em 1818.⁴⁴ Esse elemento foi durante muito tempo considerado unicamente como tóxico, até a descoberta de que o mesmo atuava como micronutriente para bactérias, mamíferos e pássaros.⁴⁵ Após cerca de 15 anos de estudos empíricos em síndromes de deficiência de selênio em cobaias, a bioquímica do selênio emergiu em 1973 quando descobriu-se que duas enzimas bacterianas, formato desidrogenase⁴⁶ e glicina redutase⁴⁷ continham selênio em suas estruturas. Concomitantemente, o papel bioquímico do selênio em mamíferos foi claramente estabelecido pelo descobrimento de que ele faz parte do sítio ativo da enzima antioxidante glutathione peroxidase.⁴⁸

Após esse período, inúmeros relatos têm surgido na literatura onde diversas funções biológicas de compostos orgânicos de selênio têm sido descritas, desempenhando funções importantes na prevenção do câncer, imunologia, envelhecimento, reprodução humana bem como em outros processos fisiológicos.¹⁰ Esses compostos também têm surgido como importantes agentes terapêuticos, que variam de agentes anti-virais e anti-câncer a suplementos alimentares naturais.¹¹

1.3.1. SELENOAMINOÁCIDOS

A incorporação biosintética de aminoácidos contendo selênio em biomacromoléculas tem sido usada para produzir derivados contendo átomos pesados e marcadores para ressonância magnética nuclear.⁴⁹ Esses derivados de

⁴⁴ Berzelius, J. J. *Afhandl. Fys. Kemi Mineralogi* **1818**, 6, 42.

⁴⁵ Schwartz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3292-3293.

⁴⁶ Andreesen, J. R.; Ljungdahl, L. *J. Bacteriol.* **1973**, 116, 867-873.

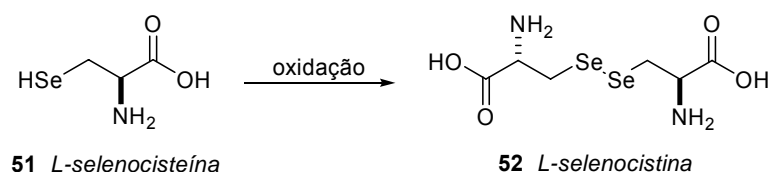
⁴⁷ Turner, D. C.; Stadtman, T. C. *Arch. Biochem. Biophys.* **1973**, 154, 366-381.

⁴⁸ (a) Flohé, L.; Günzler, E. A.; Schock, H. H. *FEBS Lett.* **1973**, 32, 132-134. (b) Rotruck, J. T.; Pope, A. L.; Ganther, H. E.; Swanson, A. B.; Hafeman, D. G.; Hoekstra, W. G. *Science* **1973**, 179, 588-590.

⁴⁹ (a) Besse, D.; Siedler, F.; Diercks, T.; Kessler, H.; Moroder, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 883-885. (b) Hendrickson, W. A. *Science* **1991**, 254, 51-58. (c) Besse, D.; Budisa, N.;

selênio desempenham um papel importante na elucidação de estruturas localizadas ou globais de muitas biomacromoléculas. Em particular, substituição de resíduos de cisteína por selenocisteína em sítios ativos fornece informações funcionais baseadas nas diferenças de propriedades redox dos grupos tiol e selenol.⁵⁰ A substituição de resíduos de cisteína por selenocisteína também têm sido utilizada como uma abordagem para estudar conformações preferenciais de peptídeos e proteínas.⁵¹

O aminoácido contendo selênio mais amplamente utilizado é a selenocisteína **51**. Sua síntese muitas vezes é dificultada devido ao fato de que ela é rapidamente oxidada ao ar para formar seu dímero, a selenocistina **52** (Esquema 10).



Esquema 10

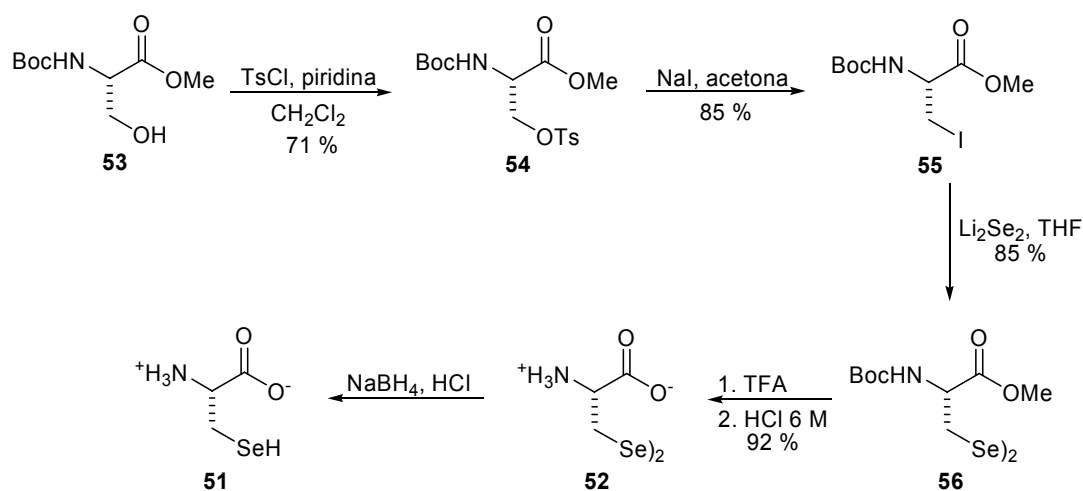
Um método que se apresenta com uma certa eficiência para a preparação de **51** foi descrito por Silks e colaboradores.⁵² Nesta rota sintética (Esquema 11), parte-se do aminoácido *L*-serina convenientemente protegido **53**, e, através de tosilção e substituição nucleofílica do tosilato resultante **54** com NaI, obtêm-se a β-iodo-alanina **55**. A etapa chave envolve a substituição do iodo por disseleneto de lítio, resultando no disseleneto **56** em 85 % de rendimento. Desproteção dos grupos amino e éster leva à selenocistina **52**. A selenocisteína **51** opticamente ativa é então obtida mediante redução com boridreto de sódio.

Karnbrock, W.; Minks, C.; Musiol, H. –J.; Pegoraro, S.; Siedler, F.; Weyher, E.; Moroder, L. *Biol. Chem.* **1997**, *378*, 211-218. (d) Silks, L. A. *Phosphorus, Sulphur and Silicon* **1998**, *136*, 611-616.

⁵⁰ Müller, S.; Senn, H.; Gsell, B.; Vetter, W.; Baron, C.; Böck, A. *Biochemistry* **1994**, *33*, 3404-3412.

⁵¹ Pegoraro, S.; Fiori, S.; Rudolph-Böhner, S.; Watanabe, T. X.; Moroder, L. *J. Mol. Biol.* **1998**, *284*, 779-792.

⁵² Stocking, E. M.; Schwartz, J. N.; Senn, H.; Salzmann, M.; Silks, L. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2443-2447.



Esquema 11

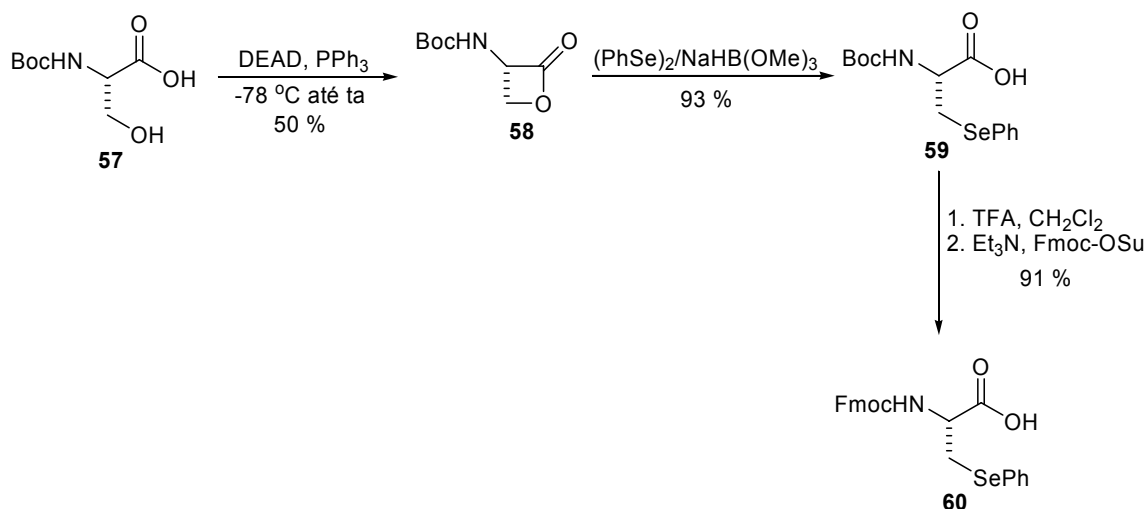
Estratégias para contornar o problema referente à oxidação rápida da selenocisteína para a sua forma dimérica vêm sendo desenvolvidas e estão centradas principalmente na preparação de derivados que posteriormente podem ser convertidos *in situ* em selenocisteína.⁵³

Um dos métodos de preparação do derivado de selenocisteína **60** envolve uma estratégia que utiliza-se da abertura de uma β -lactona quiral **58**,⁵⁴ derivada da *L*-serina, com o ânion fenilselenolato.⁵⁵ A abertura do anel ocorre de maneira regioseletiva, em bom rendimento. Para uso na síntese de peptídeos, descrita pelos autores, o grupo Boc é removido e o grupo Fmoc é então introduzido via reação com succinato de 9-fluorenilmetoxicarbonila (Fmoc-OSu) na presença de base (Esquema 12).

⁵³ Gieselmann, M. D.; Zhu, Y.; Zhou, H.; Galonic, D.; van der Donk, W. A. *ChemBioChem* **2002**, 3, 709-716.

⁵⁴ Para a preparação da β -lactona, derivada da *L*-serina, veja: Pansare, S. V.; Arnold, L. D.; Vederas, J. C. *Org. Synth.* **1991**, 70, 10-17.

⁵⁵ Okeley, N. M.; Zhu, Y.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3603-3606.

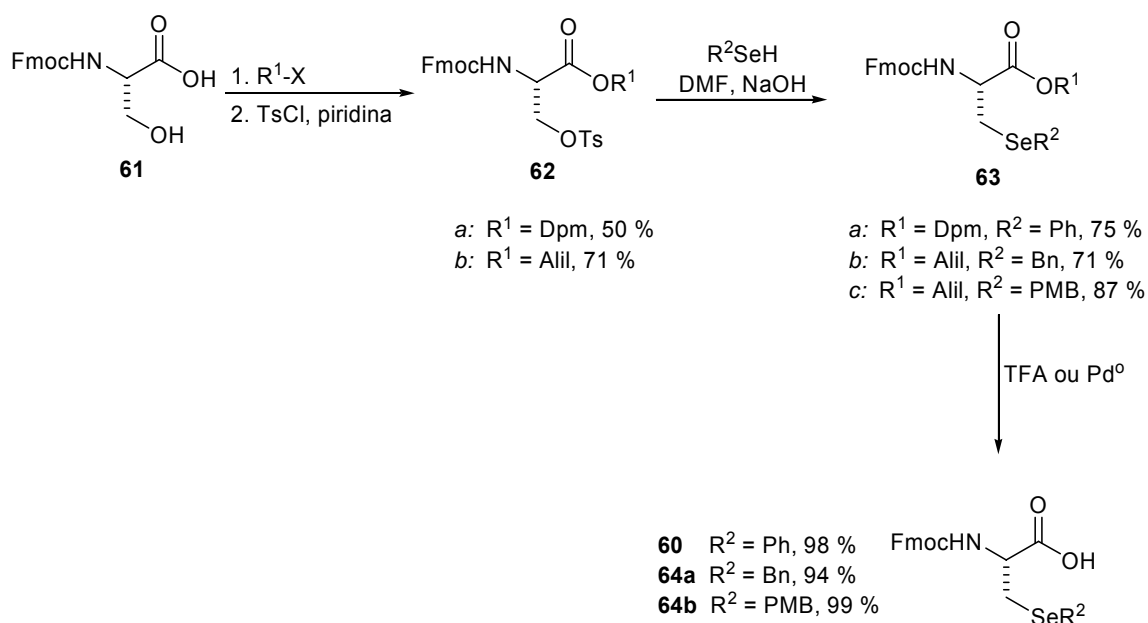


Esquema 12

Um inconveniente da rota apresentada no Esquema 12 é a dificuldade de obtenção de selenocisteína em sua forma desprotegida e também a dificuldade de preparação do composto em maior escala.

Uma outra estratégia que permite a preparação de derivados de selenocisteína em escala de multigramas foi publicada. Essa metodologia utiliza também a *L*-serina, convenientemente protegida, como material de partida, entretanto a ativação do grupo hidroxila é feita por reação com cloreto de tosila. A inserção do grupo organosselênio é realizada mediante deprotonação do alquil ou aril selenol com NaOH e posterior substituição nucleofílica do grupo tosilato (Esquema 13).⁵⁶ Desproteção do grupo éster com TFA ou catálise de paládio fornecem os derivados de selenocisteína **60** e **64a-b** opticamente puros, conforme comprovação por análises de rotação óptica e HPLC. Essa rota sintética permitiu a preparação de **60** e **64a-b** em escalas superiores a 10 g e é conveniente ressaltar que a purificação dos produtos em todas as etapas é realizada por recristalização.

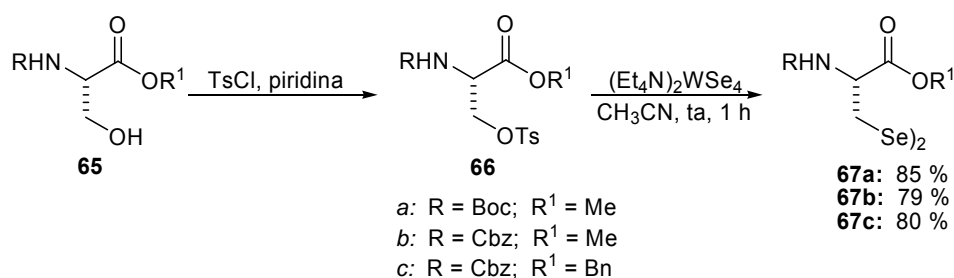
⁵⁶ Gieselman, M. D.; Xie, L.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1331-1334.



Esquema 13

Uma abordagem interessante, recentemente publicada, descrevendo a preparação de um novo reagente de transferência de selênio, tetraselenotungstato de tetrametilamônio [(Et₄N)₂WSe₄],⁵⁷ foi eficientemente aplicada na síntese de selenocistina e seus homólogos, homoselenocistina e bishomoselenocistina.⁵⁸

A reação de inserção do selênio ocorre por meio de substituição do tosilato derivado da *L*-serina **65**. Variações nos grupos de proteção das funções amino e ácido podem ser efetuadas, sem afetar o rendimento da reação de preparação da *L*-selenocistina protegida **67** (Esquema 14).

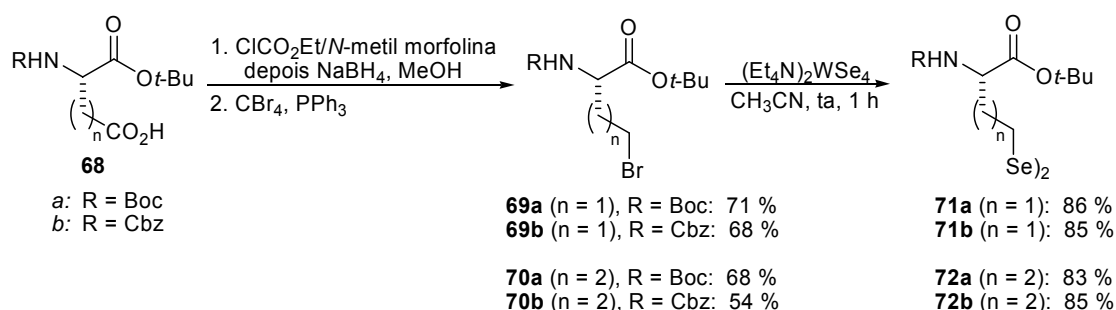


Esquema 14

⁵⁷ Saravanan, V.; Porhiel, E.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2257-2260.

⁵⁸ Bhat, R. G.; Porhiel, E.; Saravanan, V.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5251-5253.

A extensão da metodologia para a síntese de homólogos da selenocisteína também foi realizada. Entretanto, os substratos de escolha foram os ácidos *L*-aspártico e *L*-glutâmico, que foram convenientemente protegidos levando à formação de **68a** e **68b**. Os mesmos posteriormente tiveram os grupos carboxila reduzidos e os álcoois resultantes foram convertidos nos brometos correspondentes. Reação de substituição do brometo com o tetraselenotungstato levou à formação da homoselenocistina **71** e bishomoselenocistina **72** em bons rendimentos (Esquema 15).



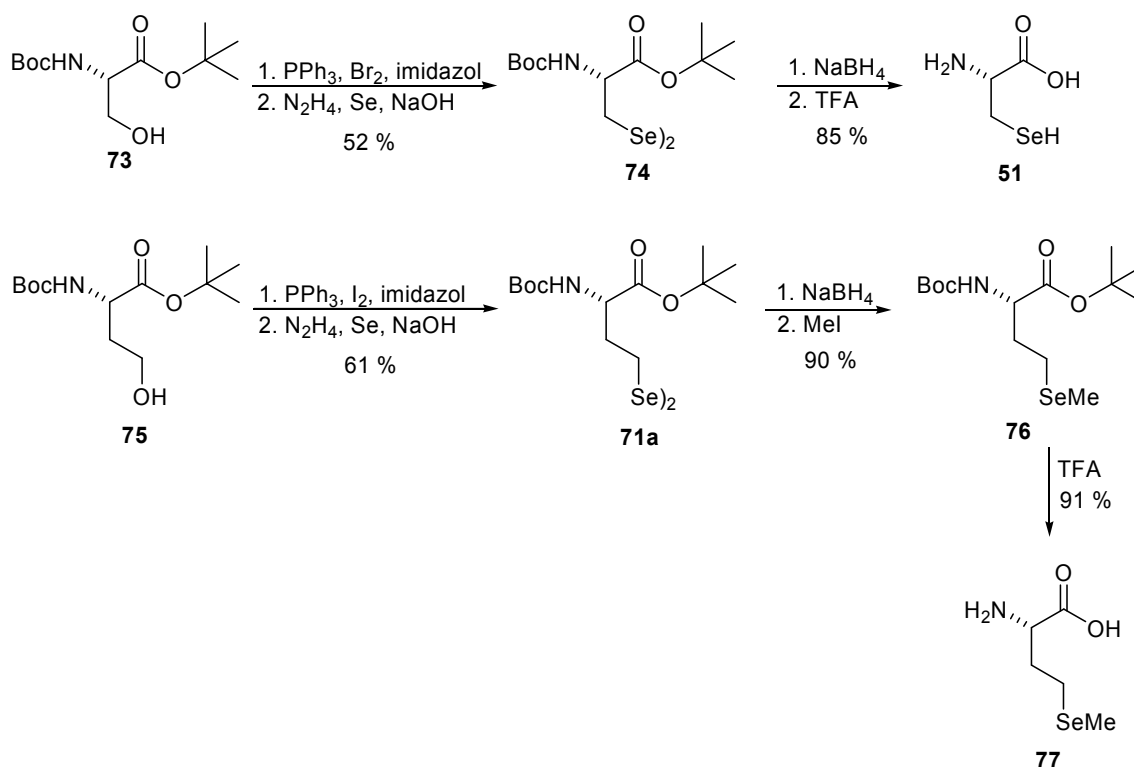
Esquema 15

É conveniente ressaltar que todas as reações de substituição ocorrem em condições neutras e suaves, em baixos tempos reacionais e evitam o emprego de β -halo alaninas que são relativamente instáveis e eventualmente levam à formação de aminoácidos α,β -insaturados.⁵⁹

Um outro estudo visando a síntese de selenocistina e seu homólogo foi descrito, onde a ativação da hidroxila da *L*-serina foi realizada por reação com trifetilfosfina e bromo na presença de imidazol. A espécie nucleofílica de selênio, Na_2Se_2 , é então gerada por redução de selênio elementar com hidrazina em meio básico e a *L*-selenocistina protegida é isolada com 52 % de rendimento, para as duas etapas. Redução da ligação disseleneto com boroidreto de sódio, seguida de desproteção dos grupos amino e ácido com TFA, leva à *L*-selenocisteína **51** em 85 % de rendimento (Esquema 16).⁶⁰

⁵⁹ Tanaka, H.; Soda, K. *Methods Enzymol.* **1987**, *143*, 240-242.

⁶⁰ Siebum, A. H. G.; Woo, W. S.; Raap, J.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2905-2913.



Esquema 16

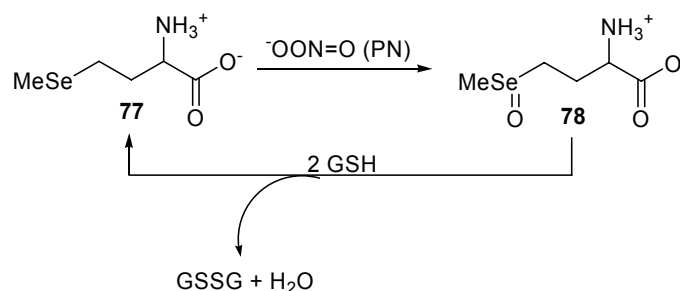
A preparação da homoselenocistina foi realizada de maneira similar, porém a partir da *L*-homoserina protegida **75**. A ativação da hidroxila foi feita por reação com trifetilfosfina/iodo e a função álcool foi então convertida no iodeto correspondente. Reação do iodeto com Na_2Se_2 levou à *L*-homoselenocistina protegida **71a** em um rendimento de 61 % para as duas etapas.

A redução da ligação disseleneto com boridreto de sódio, seguida da alquilação do selenolato resultante com iodeto de metila leva à formação de outro aminoácido contendo selênio, a *L*-selenometionina protegida **76**, que após desproteção fornece a *L*-selenometionina **77** em excelentes rendimentos (Esquema 16).

A selenometionina é um outro aminoácido não-natural contendo selênio que apresenta importância em química sintética. Diferentemente da selenocisteína, que é introduzida em peptídeos e proteínas para alterar a reatividade, a

substituição de resíduos de metionina por seu análogo de selênio tem sido usada na produção de variantes isomórficas para fins de cristalização de proteínas.^{49b, 61} A substituição de metionina por selenometionina também é conhecida por aumentar a estabilidade de proteínas ricas em metionina.⁶²

Outra propriedade interessante da selenometionina é a sua capacidade de atuar na redução de peroxinitritos (PN), que é considerado um forte agente oxidante biológico que induz a danos no DNA e inicia o processo de peroxidação lipídica em biomembranas ou lipo-proteínas de baixa densidade. A selenometionina **77** protege contra o peroxinitrito mais efetivamente do que o seu análogo de enxofre, metionina.⁶³ A selenometionina oxidada **78** é rápida e eficientemente reduzida novamente à **77**, pela glutathiona (GSH), permitindo a ação catalítica de resíduos selenometionil em proteínas (Esquema 17).⁶⁴



Esquema 17

Embora vários métodos para a síntese de selenometionina em sua forma racêmica tenham sido descritos,⁶⁵ a síntese dessa molécula em sua forma enantiomericamente pura foi durante algum tempo restrita à preparação em pequena escala, através de métodos fotoquímicos⁶⁶ ou enzimáticos.⁶⁷

⁶¹ (a) Hendrickson, W. A.; Horton, J.; LeMaster, D. *EMBO J.* **1990**, 9, 1665. (b) Budisa, N.; Steipe, B.; Demange, P.; Eckerskorn, C.; Kellermann, J.; Huber, R. *Eur. J. Biochem.* **1995**, 230, 788-796. (c) Budisa, N.; Huber, R.; Golbik, R.; Minks, C.; Weyher, E.; Moroder, L. *Eur. J. Biochem.* **1998**, 253, 1-9.

⁶² Gassner, N. C.; Baase, W. A.; Hausrath, A. C.; Matthews, B. W. *J. Mol. Biol.* **1999**, 294, 17-20.

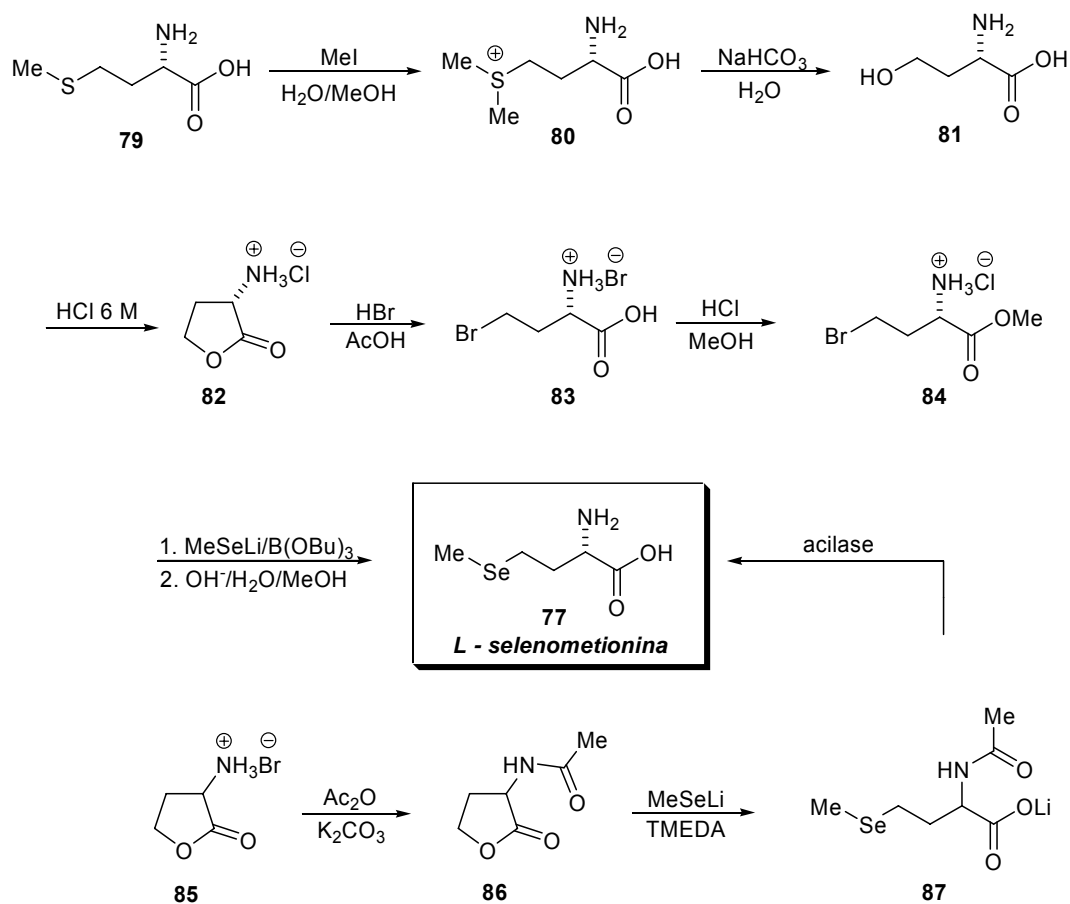
⁶³ Briviba, K.; Roussyn, I.; Sharov, V. S.; Sies, H. *Biochem. J.* **1996**, 319, 13-15.

⁶⁴ Assmann, A.; Briviba, K.; Sies, H. *Arch. Biochem. Biophys.* **1998**, 349, 201-203.

⁶⁵ (a) Painter, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 232-234. (b) Plieninger, H. *Chem. Ber.* **1950**, 83, 265-268. (c) Zdansky, G. *Arkiv for Chemie* **1968**, 29, 437.

⁶⁶ Barton, D. H. R.; Bridon, D.; Hervé, Y.; Potier, P.; Thierry, J.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1986**, 42, 4983-4990.

Como uma extensão de um trabalho previamente descrito por Krief,⁶⁸ Buchardt e Koch descreveram a síntese da *L*-selenometionina utilizando como matéria prima a *L*-metionina. A seqüência reacional completa envolve 7 transformações, mas são divididas em somente 3 etapas. Inicialmente, a *L*-metionina foi S-metilada com iodometano, para gerar **80**, que foi subsequentelemente hidrolizado, fornecendo a *L*-homoserina **81**. A ciclização de **81** mediante reação com HCl 6 M resultou no hidrocloreto da *L*- α -amino- γ -butirolactona **82**. O composto cíclico foi clivado com HBr para formar o hidrocloreto do ácido *L*-2-amino-4-butanóico **83**, que foi posteriormente convertido ao éster metílico correspondente **84** e então reagido com MeSeLi para fornecer a *L*-selenometionina **77** (Esquema 18).



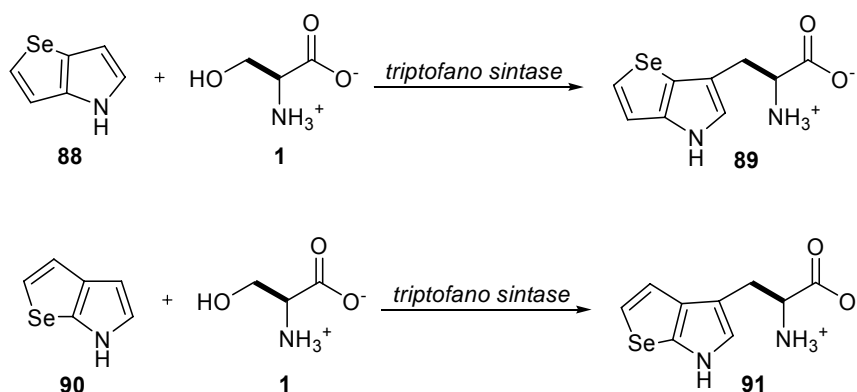
Esquema 18

⁶⁷ Esaki, N.; Shimoi, H.; Yang, Y.; Tanaka, H.; Soda, K. *Biotechnol. Appl. Biochem.* **1989**, *11*, 312-317.

⁶⁸ Krief, A.; Trabelsi, M. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1203-1210.

Uma outra abordagem para a síntese de **77** foi desenvolvida e utiliza como material de partida a N-acetil-2-amino-4-butirolactona racêmica **86**.⁶⁹ Este método baseia-se na abertura do anel da butirolactona com o nucleófilo mole MeSeLi via uma reação de clivagem de éster tipo S_N2, no centro mole sp³.⁷⁰ O produto resultante N-acilado **87** permite a deacetilação enantiosseletiva enzimática com uma enzima amino acilase para gerar a L-selenometionina opticamente pura (Esquema 18).

Outros aminoácidos sintéticos contendo selênio tais como 6-(4H-selenol[3,2-b]pirrol)-L-alanina **89** e 4-(6H-selenol[2,3-b]pirrolil)-L-alanina **91** foram preparados utilizando-se triptofano sintase, uma enzima isolada da *Salmonella typhimurium* (Esquema 19).⁷¹ Esses aminoácidos foram incorporados em proteínas como análogos isomorfos de triptofano para utilização em determinações cristalográficas de estruturas de proteínas.⁷²



Esquema 19

⁶⁹ Karnbrock, W.; Weyher, E.; Budisa, N.; Huber, R.; Moroder, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 913-914.

⁷⁰ (a) Silks, L. A.; Boles, J. O.; Modi, B. P.; Dunlap, R. B.; Odom, J. D. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1555-1562. (b) Scarborough Jr, R. M.; Smith, A. B., III *Tetrahedron Lett.* **1977**, *50*, 4361-4364. (c) Liotta, D.; Markiewickz, W.; Santiesteban, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *50*, 4365-4368. (d) Liotta, D.; Santiesteban, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *50*, 4369-4372.

⁷¹ Welch, M.; Phillips, R. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 637-640.

⁷² Bae, J. H.; Alefelder, S.; Kaiser, J. T.; Friedrich, R.; Moroder, L.; Huber, R.; Budisa, N. *J. Mol. Biol.* **2001**, *309*, 925-936.

1.3.2. PEPTÍDEOS E PROTEÍNAS CONTENDO SELÊNIO

A incorporação de aminoácidos não-naturais ou outras estruturas em peptídeos naturais e enzimas permite uma maior diversidade e precisão na interação com substratos. Peptídeos e enzimas sintéticas contendo selenocisteína, selenocistina ou selenometionina em suas estruturas são particularmente importantes, uma vez que a incorporação do átomo de selênio fornece propriedades químicas e atividades biológicas importantes.⁷³

A síntese de vários peptídeos contendo selênio em suas estruturas já foi descrita especialmente em casos onde um fragmento do aminoácido cisteína foi substituído por seu análogo de selênio, como por exemplo a apamina,⁷⁴ oxitocina⁷⁵ e somastatina.⁷⁶

A síntese do selenopeptídeo **92**, chamado de glutaselenona, análogo de selênio do dissulfeto da glutathione, foi descrito utilizando-se um método de síntese em fase líquida.⁷⁷ Todos os quatro diastereoisômeros possíveis, *LL*, *DL*, *LD* e *DD* exibiram significativa atividade Glutathione Peroxidase (GPx). O estereoisômero *LL* apresentou a maior atividade da série, para vários hidroperóxidos, seguido pelos isômeros *DL*, *LD* e *DD*.

⁷³ (a) Theodoropoulos, D.; Schwartz, I. L.; Walter, R. *Biochemistry* **1967**, *6*, 3927-3932. (b) Besse, D.; Pegoraro, S.; Diercks, T.; Kessler, H.; Moroder, L. Em *Peptides*; Range, R., Ed.; Mayflower Scientific Ltd.; Kingswinford, 1996. (c) Scheufler, C.; Brinker, A.; Bourenkov, G.; Pegoraro, S.; Moroder, L.; Bartunik, H.; Hartl, F. U.; Moarefi, I. *Cell* **2000**, *101*, 199-210.

⁷⁴ (a) Pegoraro, S.; Fiori, S.; Cramer, J.; Rudolph-Böhner, S.; Moroder, L. *Protein Sci.* **1999**, *8*, 1605-1613. (b) Fiori, S.; Pegoraro, S.; Rudolph-Böhner, S.; Cramer, J.; Moroder, L. *Biopolymers* **2000**, *53*, 550-654.

⁷⁵ Walter, R.; Chan, W. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3892-3898.

⁷⁶ Hartrodt, B.; Neubert, K.; Bierwolf, B.; Blech, W.; Jakubke, H. –D. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2393-2396.

⁷⁷ Tamura, T.; Oikawa, T.; Ohtaka, A.; Fujii, N.; Esaki, N.; Soda, K. *Anal. Biochem.* **1993**, *208*, 151-154.

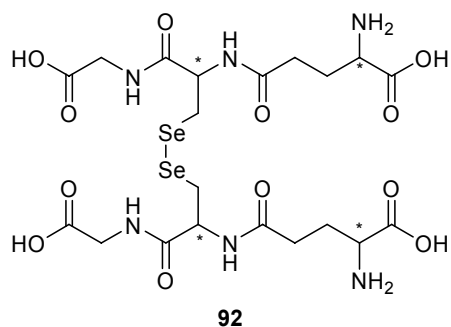


Figura 9. Glutaselenona (GSeSeG), análogo de selênio do dímero da glutathione (GSSG)

Embora esses isômeros reduzam H_2O_2 , hidroperóxido de cumeno e hidroperóxido de *t*-butila, H_2O_2 é um substrato melhor do que peróxidos orgânicos. O mecanismo envolve a oxidação de GSeH pelo hidroperóxido para formar GSeOH, que é reduzido por GSH para regenerar GSeH através do aduto glutathione-glutaselenona. A diferença entre os desempenhos dos quatro isômeros é explicada por uma diferença no modo de interação entre GSeOH e GSH.

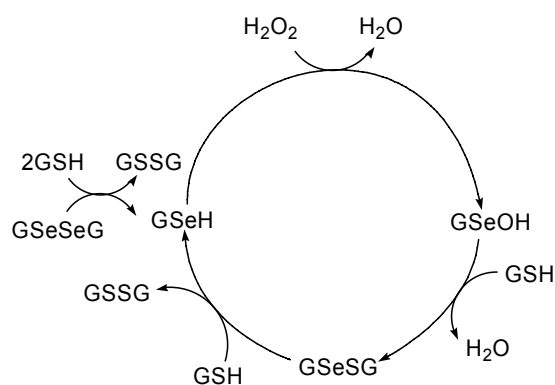
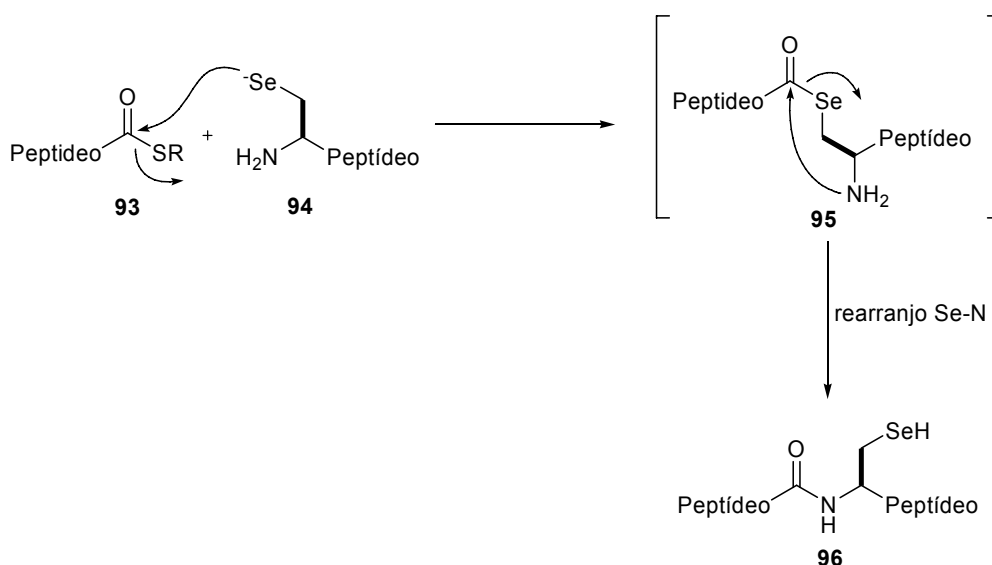


Figura 10. Mecanismo de oxidação da glutaselenona

1.3.2.1. INCORPORAÇÃO DE SELENOCISTEÍNA EM PEPTÍDEOS E PROTEÍNAS POR LIGAÇÃO QUÍMICA NATIVA

A incorporação de selenocisteína em peptídeos e proteínas é obtida mediante a técnica de ligação química nativa,⁷⁸ desenvolvida primeiramente por Kent e colaboradores, para incorporação de tióis e dissulfetos em peptídeos.⁷⁹ Analogamente, é possível introduzir-se sinteticamente um selenol ou disseleneto permitindo a incorporação de selenocisteína em proteínas.

A versão para selenocisteína dessa técnica, consiste na reação entre um peptídeo com um grupo tioéster terminal **93** com um outro peptídeo contendo um resíduo de selenocisteína ou selenocistina e também o grupo amino livre, na presença de um agente redutor. Inicialmente ocorre uma reação de trans selenoesterificação, formando o selenoéster **95** (Esquema 20). Este intermediário rearranja-se através de um rearranjo Se-N para formar a ligação peptídica nativa, termodinamicamente mais estável.⁸⁰



Esquema 20

Um exemplo da aplicação dessa estratégia foi recentemente publicado por van der Donk e colaboradores⁵⁶ onde os autores substituíram um dos resíduos de

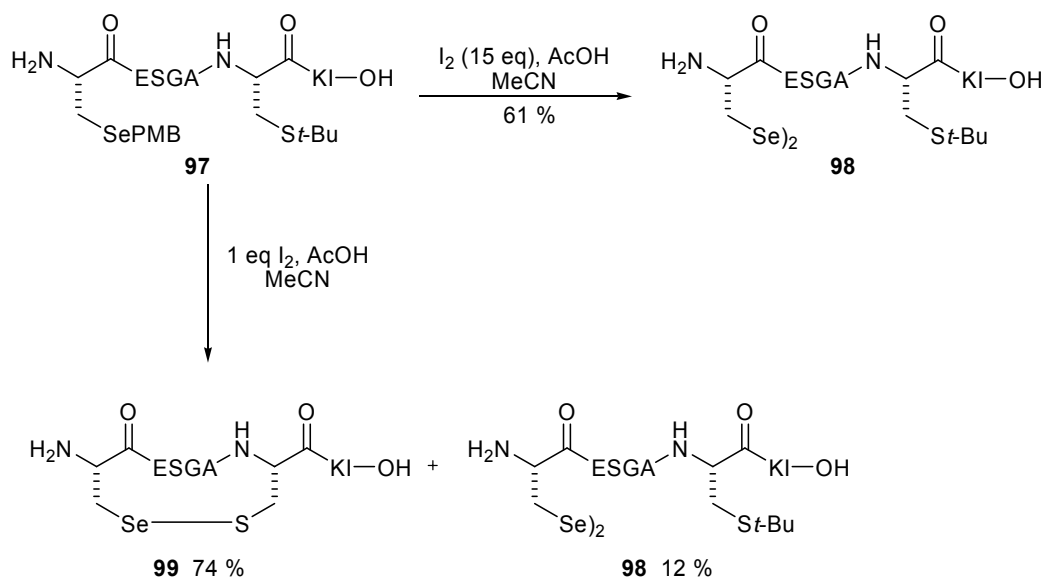
⁷⁸ Tradução do termo original em inglês, “native chemical ligation”.

⁷⁹ Dawson, P. E.; Muir, T. W.; Clark-Lewis, S. B.; Kent, S. B. *Science* **1994**, 266, 776-779.

⁸⁰ Hondal, R. J.; Nilsson, B. D.; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5140-5141.

cisteína presentes nas enzimas ribonucleotideo redutases (RNR), classe Ia, que possui dois resíduos de cisteína em sua estrutura (Cis754 e Cis759, numeração da *E.coli*). Durante o processo de redução por essa enzima, uma ligação dissulfeto é formada entre esses dois fragmentos no sítio ativo. A substituição de um dos resíduos de cisteína por selenocisteína introduziria alterações nas propriedades redox da enzima, possibilitando o estudo de reações de interconversão ditiol-dissulfeto.⁸¹

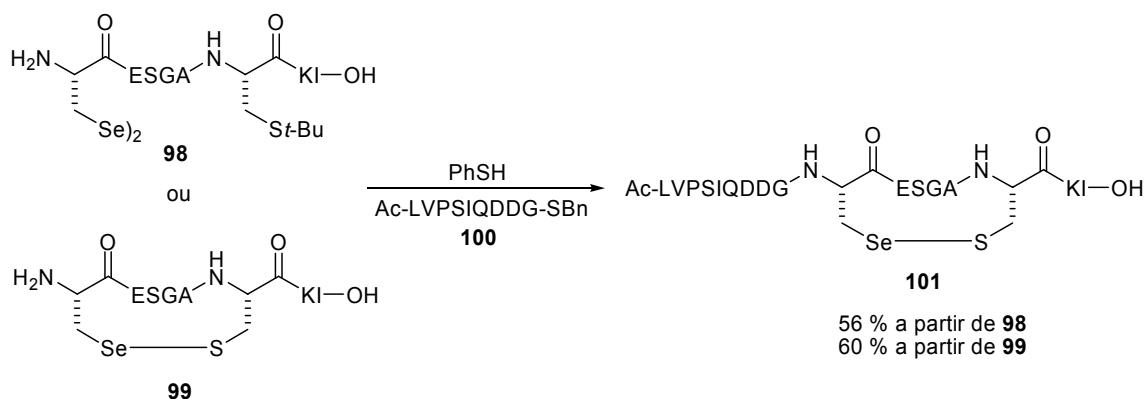
Nesse estudo, foi sintetizado inicialmente o fragmento 754-761 de RNR **97**, contendo um resíduo de selenocisteína protegida no lugar da Cis754 e a Cis759 encontra-se com seu grupo sulfurado protegido na forma de *S*-*t*-Bu. Desproteção oxidativa do derivado de selenocisteína **97** leva à formação de dois produtos diferentes, dependendo da quantidade de iodo empregada. Tratamento de **97** com 15 equivalentes de I₂ em ácido acético, acetonitrila e água fornece o disseleneto **98** em 61 % de rendimento. Alternativamente, quando somente 1 equivalente de I₂ é empregado, uma mistura de **98** e **99** é obtida em 86 % de rendimento.



Esquema 21

⁸¹ As letras ESGA, KI, e LVPSIQDDG, mostradas nas estruturas dos esquemas 21 e 22, referem-se aos aminoácidos que compõem os peptídeos.

Os peptídeos **98** e **99** foram então ligados com o peptídeo tioéster **100**, correspondente ao fragmento 745-753 da enzima RNR, na presença de tampão de fosfato de sódio e tiofenol, que atua como agente redutor da ligação Se-Se ou Se-S. O produto de ligação química nativa **101** foi obtido em 56 % de rendimento a partir de **98** e 60 % a partir de **99**.

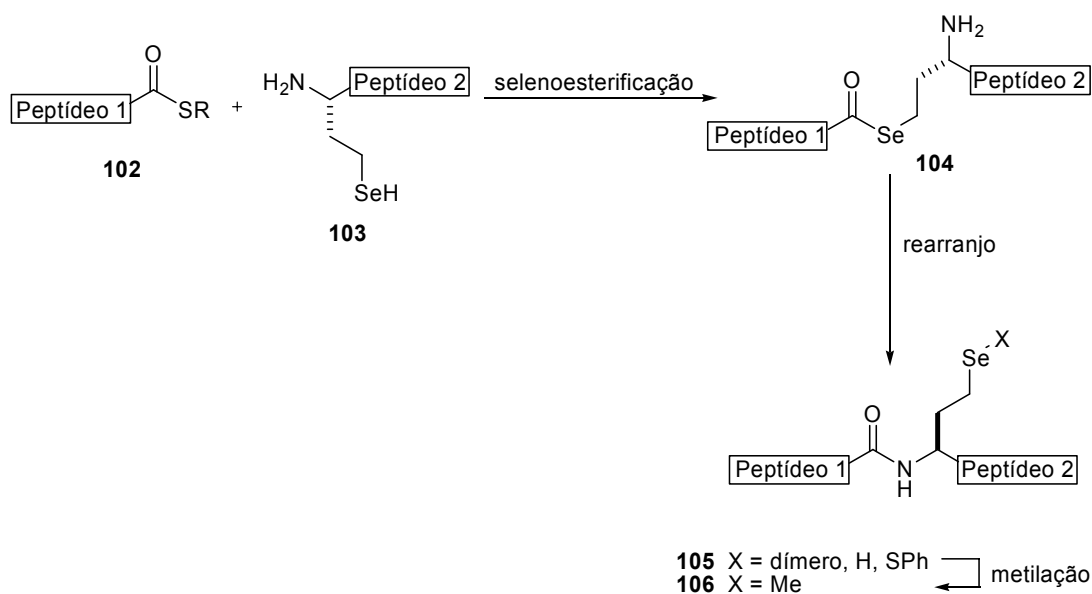


Esquema 22

Um outro exemplo de incorporação de selenoaminoácidos em proteínas foi descrito por Hilvert e Roelfes, onde selenometionina é incorporada em peptídeos, através de ligação nativa, mediada por homoselenocisteína.⁸²

Essa reação foi conduzida sob tampão, com pH 8,5, na presença de cloreto de guanidíneo e tiofenol. Inicialmente ocorre uma reação de selenoesterificação, entre o grupo tioéster de **102** e o resíduo de homoselenocisteína em **103**, levando ao selenoéster **104**. Rearranjo Se-N, leva à formação do peptídeo **105**, que foi isolado como uma mistura do disseleneto, do selenosulfeto e do selenol livre, que foi convertido ao disseleneto por exposição ao ar. O rendimento para todas as espécies combinadas foi de 98 %. Redução, seguida de reação com 4-nitrobenzenosulfonato de metila, levaram à conversão do resíduo de homoselenocisteína em selenometionina (composto **106**) em 66 % de rendimento.

⁸² (a) Roelfes, G.; Hilvert, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2275-2277. (b) Quaderer, R.; Hilvert, D. *Chem. Commun.* **2002**, 2620-2621.



Esquema 23

Em face ao exposto ao longo desse tópico, é conveniente salientar que os aminoácidos, peptídeos, proteínas e derivados desenvolvidos são, em sua grande maioria, baseados em substituição dos aminoácidos sulfurados cisteína, cistina, homocistina e metionina por seus análogos de selênio.⁸³ Há, portanto, uma lacuna a ser explorada no que tange ao design, síntese e avaliação de derivados de aminoácidos não-naturais e peptídeos, contendo selênio em suas estruturas e que apresentem potencial para mimetizar a ação de compostos naturais.

A necessidade de avaliação biológica desses compostos e incorporação dos mesmos em moléculas mais complexas permite a interdisciplinaridade entre diversas áreas do conhecimento e deve contribuir para um melhor entendimento sobre as interações de pequenas moléculas com alvos biológicos como enzimas e receptores.

⁸³ Para uma revisão recente com excelente discussão sobre a substituição de enxofre por selênio e telúrio em peptídeos e proteínas veja: Moroder, L. *J. Peptide Sci.* **2005**, *11*, 187-214.

Capítulo 2

Apresentação e Discussão dos Resultados

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente será discutida a síntese dos ligantes oxazolínicos quirais contendo selênio e, em seguida, discutir-se-á a aplicação dos mesmos como ligantes quirais nas reações de substituição em acetatos alílicos, catalisadas por paládio. Em um segundo momento, a síntese dos selenoaminoácidos e selenopeptídeos será apresentada e discutida.

2.1. PREPARAÇÃO DAS SELENO-OXAZOLINAS QUIRAIS

O nosso grupo de pesquisa vem atuando nos últimos anos primordialmente na área de catálise assimétrica. O foco dos trabalhos que vem sendo desenvolvidos está centrado, principalmente, no desenvolvimento de novos catalisadores e ligantes quirais derivados de aminoácidos. Os catalisadores e ligantes desenvolvidos vem sendo aplicados com sucesso em diversas classes de reações assimétricas como adição de dietilzinco,¹² alquilzinco¹³ e arilzinco¹⁴ a aldeídos, adição conjugada de reagentes de Grignard a enonas e,¹⁷ mais recentemente a substituição alílica catalisada por paládio.¹⁵

De acordo com nosso interesse no desenvolvimento de novos ligantes quirais contendo o grupamento organosselênio em sua estrutura e em concordância com os objetivos traçados, propôs-se a preparação de seleno-oxazolininas com a estrutura geral mostrada na Figura 11.

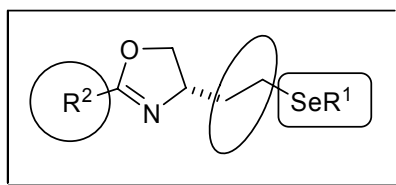
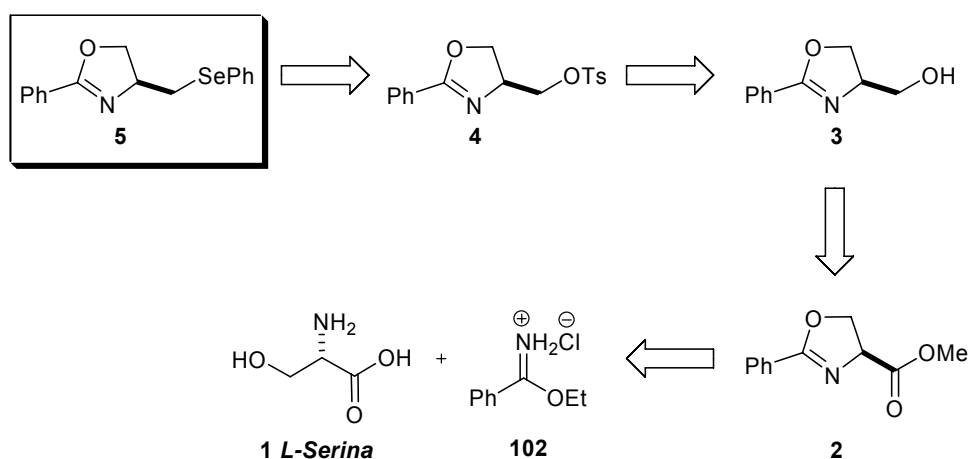


Figura 11. Estrutura modular das Seleno-Oxazolininas.

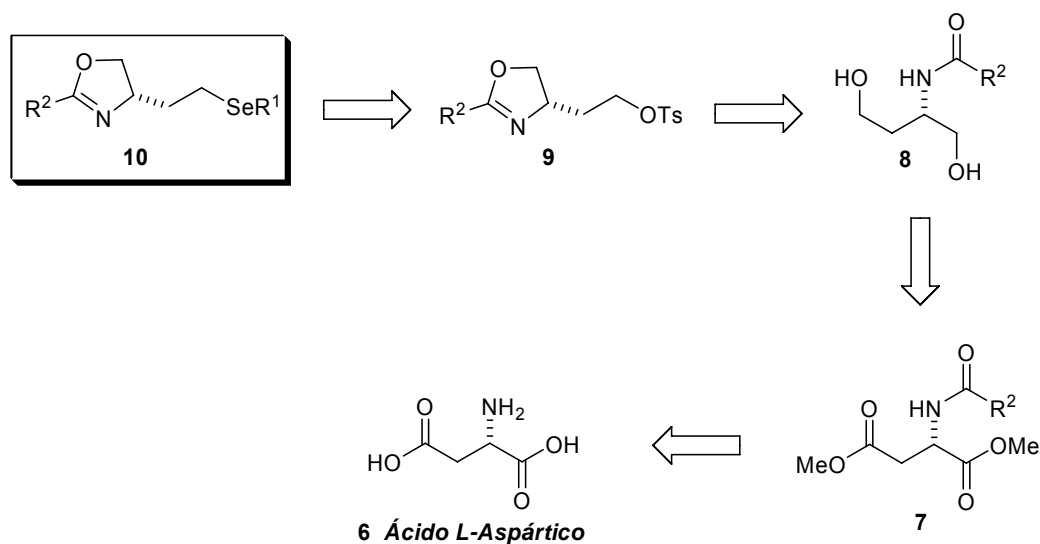
A principal característica que a estrutura mostrada na Figura 11 apresenta é uma grande flexibilidade na introdução e modificação da natureza dos substituintes nas posições R¹, R² e também no comprimento da cadeia lateral pela qual o grupo organosselênio se conecta ao sistema oxazolinico. Outra peculiaridade desse sistema está no fato de que pelo menos um dos carbonos ao qual o átomo de selênio está ligado tem hibridização sp³, o que confere ao sistema a possibilidade de introdução de uma gama bastante variada de substituintes no fragmento R¹, oriundo dos disselenetos correspondentes.

Dessa forma, através de uma análise retrossintética da seleno-oxazolina **5** (Esquema 24), pode-se inferir que o grupo fenilselênio poderia ser introduzido na molécula através de uma reação de substituição nucleofílica de um tosilato oxazolinico **4** por um nucleófilo de selênio. Esta seria a etapa chave no processo de preparação da seleno-oxazolina **5**. O tosilato **4** por sua vez, seria preparado através de uma reação de tosilacção de um álcool oxazolinico **3**, obtido por redução de um grupamento éster. O material de partida para a obtenção do éster **2** seria o aminoácido *L*-serina **1**, comercialmente acessível na sua forma enantiomericamente pura, que seria esterificado e levado a reagir com clorobenzimidato de etila **102**, levando ao éster oxazolinico **2**.



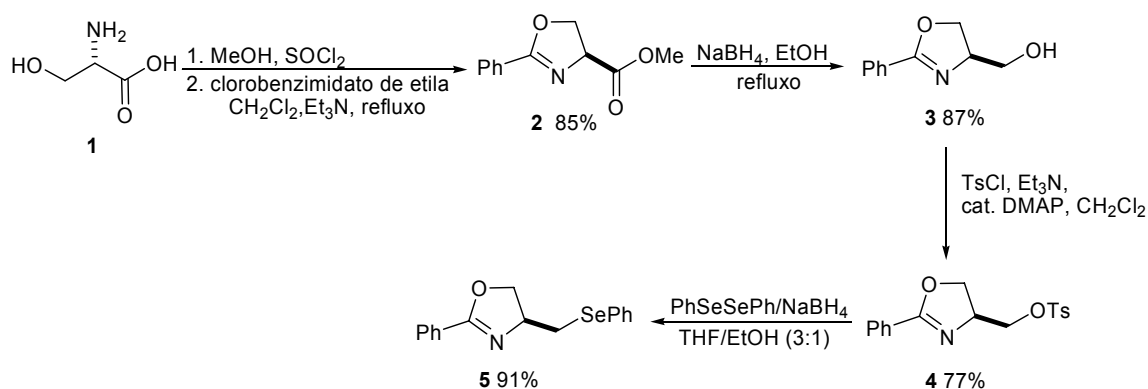
Esquema 24

Seguindo com a idéia da importância de obter uma grande variação estrutural na síntese das seleno-oxazolininas, para possibilitar uma avaliação sistemática das mesmas quando testadas em catálise assimétrica, de modo a identificar um ligante com desempenho superior, partiu-se para a análise retrossintética da seleno-oxazolinina **10** (Esquema 25). Inicialmente, planejou-se que a introdução do grupamento organosselênio se daria de uma maneira similar à estratégia empregada para a síntese anterior (Esquema 24), a qual consistiria na substituição nucleofílica de um tosilato por um nucleófilo de selênio. Desta feita, entretanto, o tosilato requerido para a obtenção da estrutura oxazolinínica do composto seria obtida em uma abordagem diferente da anterior. O tosilato oxazolinínico **9** seria obtido tratando-se o 1,4-diol quiral **8** com cloreto de tosilato que provocaria, em uma única etapa, a formação do anel de 5 membros, entropicamente favorecido, e a tosilatação da outra hidroxila. O 1,4-diol **8** seria obtido mediante redução do N-acil diéster **7** correspondente. O diéster **7**, por sua vez, seria preparado a partir do ácido *L*-aspártico **6**, comercialmente disponível em sua forma enantiomericamente pura, através de reações sequenciais de esterificação e acilação do átomo de nitrogênio.



Esquema 25

Efetivamente, iniciou-se a preparação dos ligantes desejados com a síntese de **5**, conforme mostrado no Esquema 26. Inicialmente, a *L*-serina **1** foi convenientemente esterificada com metanol e cloreto de tionila. Posterior reação do éster resultante com clorobenzimidato de etila, na presença de trietilamina, sob refluxo de diclorometano forneceu o éster oxazolínicco **2** em 85 % de rendimento para as duas etapas.⁸⁴ O éster **2** foi convenientemente reduzido ao álcool oxazolínicco por reação com boroidreto de sódio em etanol, levando ao álcool oxazolínicco desejado em alto rendimento. A tosilacão do álcool primário ocorreu sob condições brandas, em bom rendimento, por reação com cloreto de tosilacão em diclorometano, utilizando-se como bases trietilamina e quantidades catalíticas de 4-dimetilamino piridina (DMAP).⁸⁵ A etapa chave da síntese de **5**, que envolve a inserção do grupo organosselênio na molécula, foi obtida mediante substituição nucleofílica do tosilato **4**. Como forma de geração do nucleófilo de selênio, optou-se pela clivagem do disseleneto de difenila com boroidreto de sódio, em uma mistura de THF e etanol como solventes. Este método provou ser altamente eficiente, uma vez que a seleno-oxazolina **5** foi obtida em 91 % de rendimento, sob condições brandas de reação.



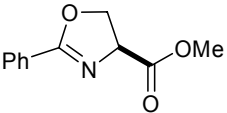
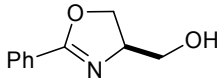
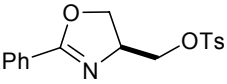
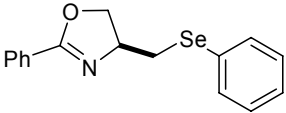
Esquema 26

⁸⁴ Huang, Y.; Dalton, D. R.; Carroll, P. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 372-376.

⁸⁵ Nakagawa, Y.; Kanai, M.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10295-10307.

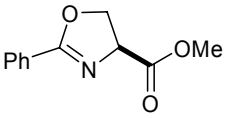
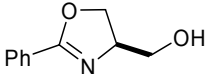
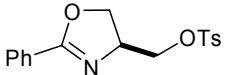
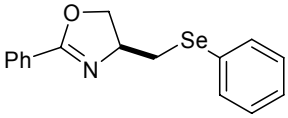
Todos os rendimentos para a obtenção da seleno-oxazolina **5** foram bons e estão resumidos na Tabela 1, juntamente com os respectivos dados de rotação óptica dos compostos obtidos.

Tabela 1. Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos **2**, **3**, **4** e **5**.

Entrada	Composto	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{20}$
1	 <p style="text-align: center;">2</p>	85	+120,1 ($c=2,1$, CHCl_3)
2	 <p style="text-align: center;">3</p>	87	+35 ($c=0,42$, CHCl_3)
3	 <p style="text-align: center;">4</p>	77	+56,6 ($c=1,0$, EtOH)
4	 <p style="text-align: center;">5</p>	91	-15 ($c=0,5$, CH_2Cl_2)

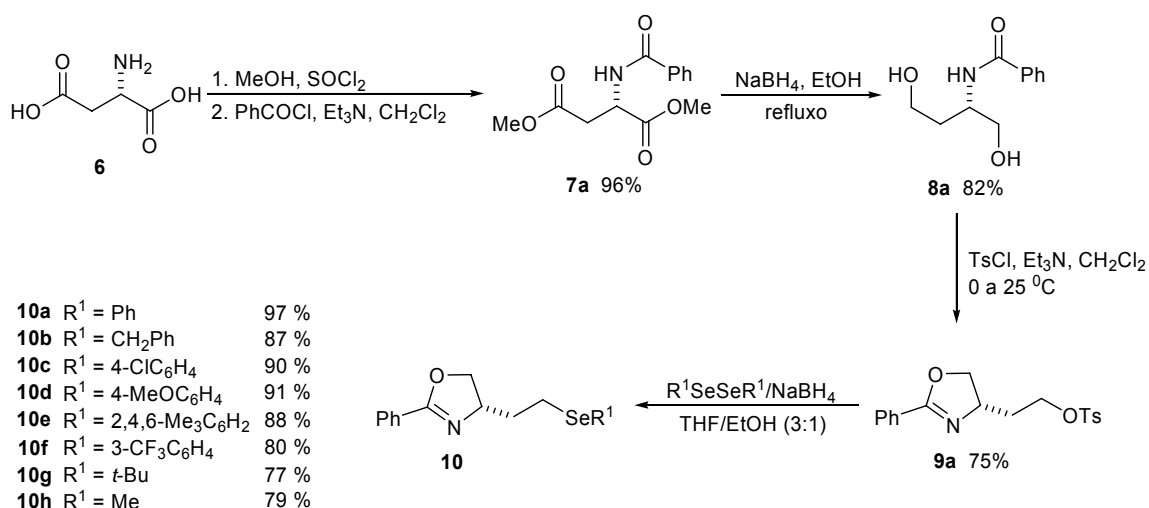
Todos os compostos tiveram suas estruturas propostas confirmadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, e os dados se encontram listados na Tabela 2.

Tabela 2. Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos 2, 3, 4 e 5.

Composto	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ¹³ C (CDCl ₃), 100 MHz δ (ppm) J (Hz)
 <p style="text-align: center;">2</p>	<p>δ = 7,99-7,97 (m, 2H); 7,51-7,38 (m, 3H); 4,94 (dd, $J^1=10,5$ Hz, $J^2=8,1$ Hz, 1H); 4,68 (dd, $J^1=8,7$ Hz, $J^2=8,1$ Hz, 1H), 4,58 (dd, $J^1=10,5$ Hz, $J^2=8,7$ Hz, 1H); 3,80 (s, 3H).</p>	<p>δ = 171,48; 166,15; 131,73; 128,46; 128,22; 126,83; 69,43; 68,49; 52,54.</p>
 <p style="text-align: center;">3</p>	<p>δ = 7,81-7,79 (m, 2H); 7,43-7,26 (m, 3H); 4,44-4,30 (m, 3H); 3,93 (dd, $J^1=11,6$ Hz, $J^2=4,0$ Hz, 1H); 3,63 (dd, $J^1=11,6$ Hz, $J^2=4,0$ Hz, 1H); 2,89 (s, 1H).</p>	<p>δ = 165,45; 131,38; 128,24; 128,14; 126,95; 69,17; 68,00; 63,60.</p>
 <p style="text-align: center;">4</p>	<p>δ = 7,86-7,79 (m, 2H); 7,77-7,69 (m, 2H); 7,49-7,20 (m, 5H); 4,55-4,38 (m, 2H); 4,33-4,19 (m, 2H); 4,05-3,96 (m, 1H); 2,39 (s, 3H).</p>	<p>δ = 166,07; 145,05; 132,56; 131,83; 129,98; 128,41; 128,37; 128,02; 127,03; 70,80; 69,89; 65,18; 21,73.</p>
 <p style="text-align: center;">5</p>	<p>δ = 7,90 (d, $J=7,2$ Hz, 2H); 7,56-7,53 (m, 8H); 4,53-4,46 (m, 2H); 4,25-4,22 (m, 1H); 3,42-3,38 (m, 1H); 2,95-2,89 (m, 1H).</p>	<p>δ = 164,66; 133,02; 131,47; 129,15; 128,29; 128,29; 128,27; 127,48; 127,28; 72,53; 66,58; 32,73.</p>

A síntese das seleno-oxazolininas **10**, por sua vez, foi realizada por esterificação das duas carboxilas do ácido *L*-aspártico **6** sob as mesmas condições reacionais anteriores, utilizando metanol e cloreto de tionila. O diéster

7a resultante subseqüentemente teve seu átomo de nitrogênio acilado, por reação com cloreto de benzoíla em diclorometano, na presença de trietilamina, à temperatura ambiente. O rendimento para as duas etapas combinadas foi de 96 %. Redução dos dois grupos éster foi alcançada através do tratamento com boridreto de sódio, sob refluxo de etanol, fornecendo o 1,4-diol quiral **8a** em 82 % de rendimento.⁸⁶ O mesmo foi então imediatamente tratado, sem purificação prévia, com 3 equivalentes de cloreto de tosila, em diclorometano e trietilamina a 0 °C, de modo a tosilar ambas as hidroxilas de **8a**. A temperatura da reação foi lentamente aumentada até 25 °C, para que ocorresse a ciclização, levando ao tosilato oxazolínico **9a** em 75 % de rendimento. Observou-se exclusivamente a formação do anel de 5 membros, entropicamente favorecido. A reação de introdução do grupo organosselênio novamente foi realizada, em altos rendimentos, mediante reação de substituição nucleofílica. Os nucleófilos de selênio foram gerados por redução dos disselenetos correspondentes com boridreto de sódio em THF e etanol como solventes (Esquema 27).



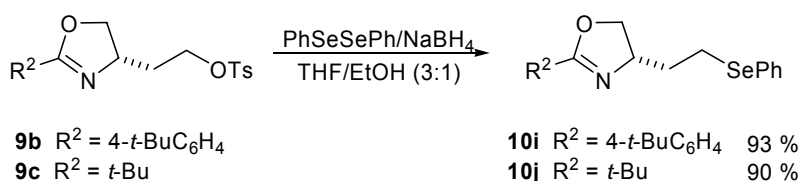
Esquema 27

Por essa abordagem, uma série de compostos com diferentes características estruturais foi obtida, variando-se a natureza do grupo R¹ ligado ao

⁸⁶ Ksander, G. M.; de Jesus, R.; Yuan, A.; Ghai, R. D.; Trapani, A.; McMartin, C.; Bohacek, R. J. *Med. Chem.* **1997**, *40*, 495-505.

átomo de selênio. Essa gama variada de produtos foi possível, especialmente pela facilidade de introdução do fragmento organosselênio, via utilização da estratégia de redução dos disselenetos correspondentes, o que permite uma ampla diversificação do padrão de substituição no anel aromático ou até mesmo a introdução de grupos alquílicos. Com isso, foram preparadas uma série de seleno-oxazolinias quirais, com diferenças eletrônicas e estéricas na posição R¹. Mudanças na posição R² também foram realizadas. Essas modificações se deram por meio da preparação dos tosilatos **9b** e **9c**, através de uma estratégia similar à empregada para **9a**.

Os tosilatos foram submetidos a reação com o ânion fenilselenolato para fornecer os produtos **10i** e **10j** em ótimos rendimentos (Esquema 28).



Esquema 28

Todos os rendimentos para a obtenção das seleno-oxazolinias **10** foram bons e estão resumidos na Tabela 3, juntamente com os respectivos dados de rotação óptica dos compostos obtidos.

Tabela 3. Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos **7**, **8**, **9** e **10**.

Entrada	Composto	Rendimento (%)	[α] _D ²⁰
1	<p>7a</p>	96	- 32 (c=1,67, CH ₃ OH)

Tabela 3. Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos 7, 8, 9 e 10 (continuação)

Entrada	Composto	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{20}$
2	<p>7b</p>	98	+46 ($c=0,65$, CH_2Cl_2)
3	<p>7c</p>	84	+24 ($c=0,5$, CH_2Cl_2)
4	<p>8a</p>	82	-27 ($c=3,14$, CH_3OH)
5	<p>8b</p>	88	+16 ($c=0,7$, CH_2Cl_2)
6	<p>8c</p>	94	+18 ($c=0,55$, CH_2Cl_2)
7	<p>9a</p>	75	-59 ($c=2,0$, CHCl_3)
8	<p>9b</p>	55	-56 ($c=0,6$, CH_2Cl_2)

Tabela 3. Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos 7, 8, 9 e 10 (continuação)

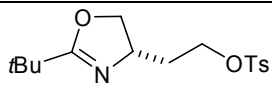
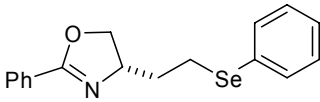
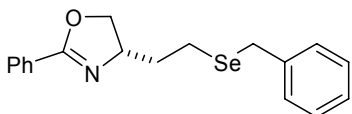
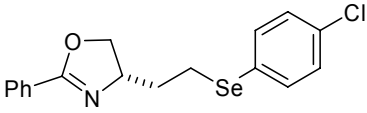
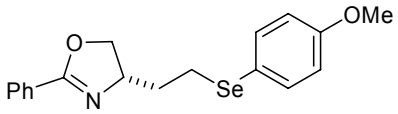
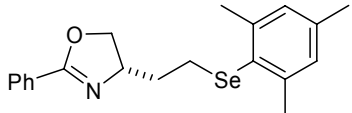
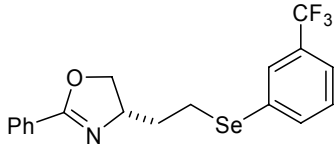
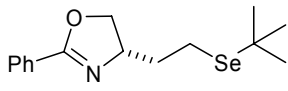
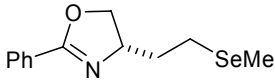
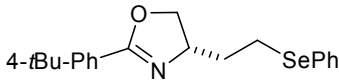
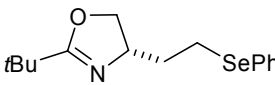
Entrada	Composto	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{20}$
9	 9c	62	-54 ($c=0,6$, CH ₂ Cl ₂)
10	 10a	97	-57 ($c=0,55$, CH ₂ Cl ₂)
11	 10b	87	-58 ($c=0,5$, CH ₂ Cl ₂)
12	 10c	90	-48 ($c=0,55$, CH ₂ Cl ₂)
13	 10d	91	-48 ($c=0,55$, CH ₂ Cl ₂)
14	 10e	88	-35 ($c=0,5$, CH ₂ Cl ₂)
15	 10f	80	-59 ($c=0,5$, CH ₂ Cl ₂)
16	 10g	77	-75 ($c=0,5$, CH ₂ Cl ₂)

Tabela 3. Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos 7, 8, 9 e 10 (continuação)

Entrada	Composto	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{20}$
17	 10h	79	-82 (c=0,55, CH ₂ Cl ₂)
18	 10i	93	-51 (c=0,55, CH ₂ Cl ₂)
19	 10j	90	-26 (c=0,55, CH ₂ Cl ₂)

A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear para o composto **10a**. Experimentos de RMN ¹H, RMN ¹³C, RMN ¹³C DEPT-135, RMN HMQC e RMN COSY ¹H-¹H foram realizados.

No espectro de RMN ¹H (Figura 12), observa-se em 7,93 ppm um dubleto com constante de acoplamento de $J = 7,16$ Hz, referentes a hidrogênios aromáticos. Adicionalmente, nas regiões compreendidas entre 7,52 e 7,37 ppm e 7,26 e 7,20 ppm encontram-se o restante dos sinais referentes aos hidrogênios dos dois anéis aromáticos da molécula. As integrais relativas somadas para esses três sinais correspondem a 10 hidrogênios. Na região entre 4,48 e 4,37 ppm encontra-se um multiplete com integral relativa a 2 hidrogênios, referente a um dos hidrogênios ligados ao carbono C-2 e ao hidrogênio ligado ao carbono C-3. O outro hidrogênio ligado a C-2 encontra-se desdobrado na forma de um multiplete em um deslocamento químico de 4,02-3,98 ppm, com integral relativa de 1H. Esse desdobramento dos sinais se deve ao fato da vizinhança com o centro quiral da oxazolina, o que confere aos mesmos a característica de serem diastereotópicos, portanto, magneticamente não equivalentes.

Na faixa de 3,14 a 2,99 ppm encontram-se os hidrogênios ligados ao carbono C-5, vizinhos ao átomo de selênio, que se apresentam na forma de um multiplete, com integral relativa de 2H. Nas regiões compreendidas entre 2,10-2,01

e 2,00-1,94 ppm encontram-se dois multipletos, integrados para 1H cada, referentes aos sinais dos hidrogênios ligados ao carbono C-4, os quais também são diastereotópicos, devido ao efeito da vizinhança do centro quiral em C-3.

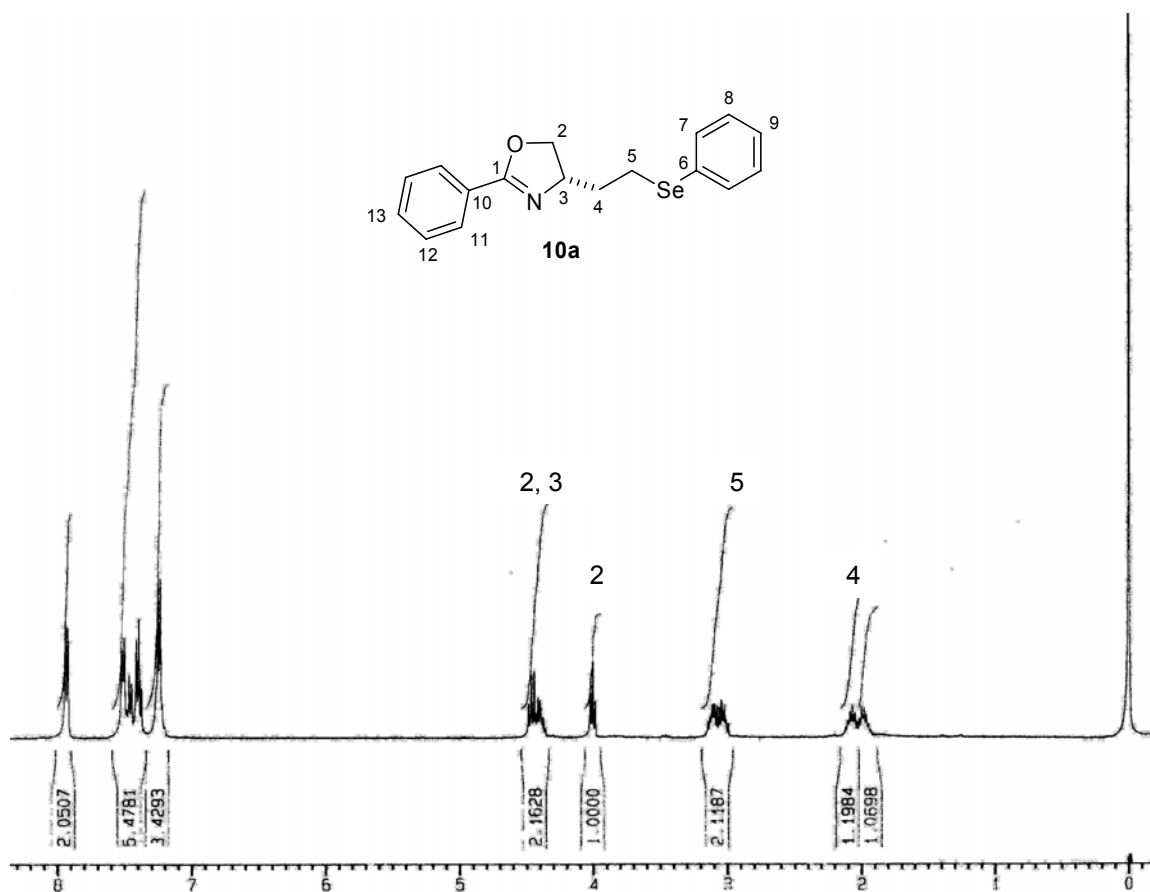


Figura 12. Espectro de RMN ¹H da seleno-oxazolina **10a** em CDCl₃ a 400 MHz

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

Em um deslocamento químico de 165,88 ppm encontra-se o carbono C-1 correspondente ao carbono quaternário do anel oxazolinico. Na região compreendida entre 132,48 e 126,74 ppm encontram-se os sinais referentes aos carbonos dos anéis aromáticos. O carbono C-2, por sua vez, encontra-se em um deslocamento de 72,12 ppm. O outro carbono referente ao anel oxazolinico, o

carbono C-3, encontra-se em um deslocamento químico de 66,46 ppm. Os outros dois carbonos da cadeia lateral, C-4 e C-5, encontram-se em 36,45 e 24,04, respectivamente.

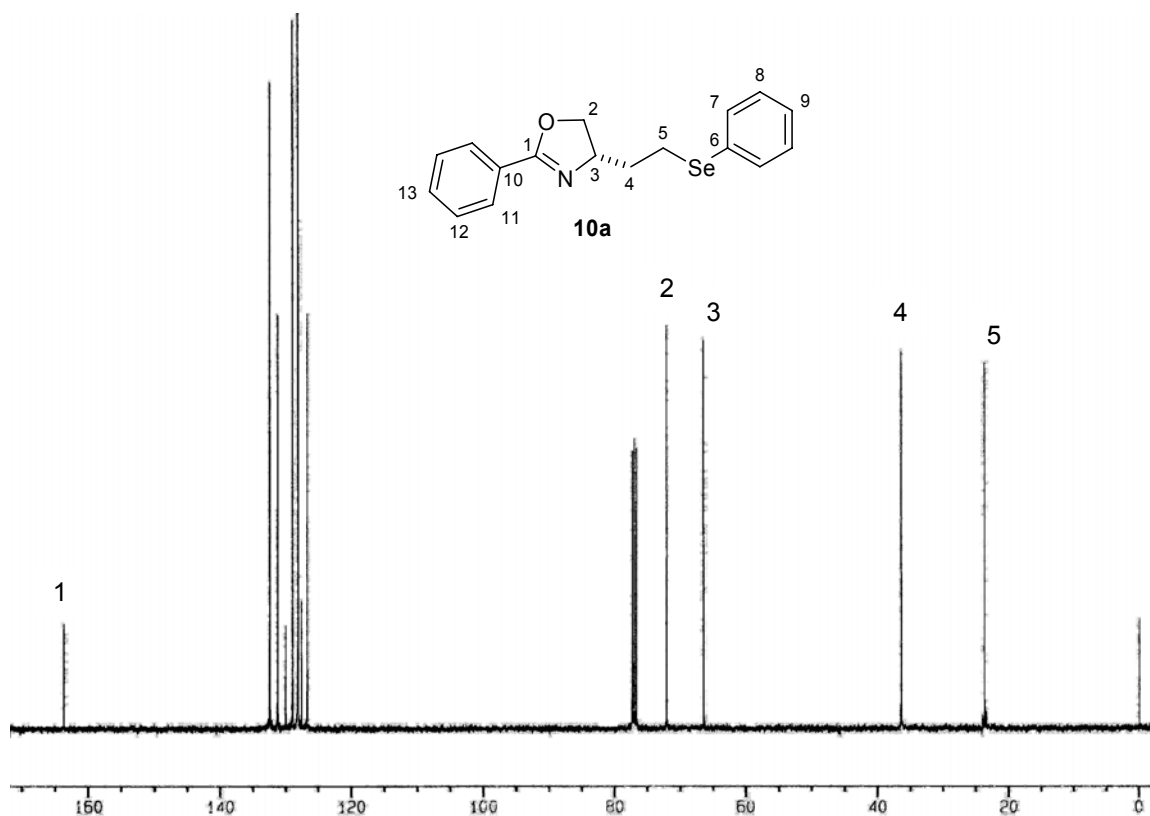


Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C da seleno-oxazolina **10a** em CDCl_3 a 100 MHz

A fim de auxiliar nas atribuições dos sinais de RMN ^{13}C , realizou-se um experimento de RMN ^{13}C DEPT-135 (Figura 14). A partir desse experimento, comprovou-se que o sinal em 165,88 ppm era referente ao carbono quaternário, C-1, do anel oxazolinico, uma vez que nesse experimento os carbonos quaternários são suprimidos. Outro dado importante decorrente desse experimento foi a confirmação de que o sinal em 72,12 ppm era referente ao carbono C-2, uma vez que o mesmo apresenta-se com a fase invertida, o que nesse tipo de experimento é característico para carbonos di-hidrogenados. Da mesma forma, pode-se atribuir ao carbono C-3 o sinal em 66,46 ppm, uma vez

que o mesmo apresenta-se com a fase normal, característica de um carbono mono-hidrogenado.

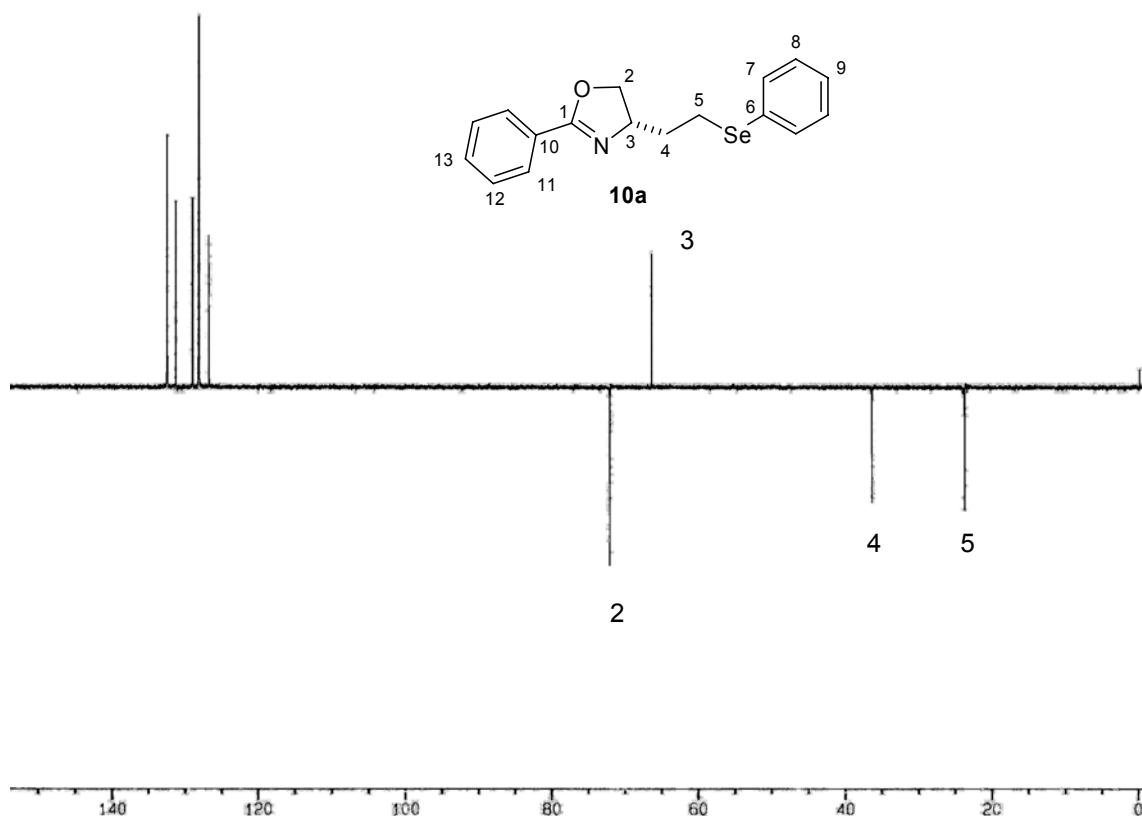


Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135 da seleno-oxazolina **10a** em CDCl_3 a 100 MHz

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

No espectro de RMN-2D HMQC, um experimento heteronuclear, são observado acoplamentos carbono-hidrogênio, à distância de uma ligação. Portanto, pode-se evidenciar, através da análise do espectro da Figura 15, os sinais que caracterizam a estereodiferenciação entre os hidrogênios diastereotópicos da molécula. Observa-se que os sinais apresentados no espectro de RMN ^1H com deslocamentos químicos de 2,10-2,01 e 3,14-2,99 ppm

apresentam correlação ortogonal com os carbonos C-4 e C-5, respectivamente. Da mesma forma, é interessante observar-se os desdobramentos dos sinais referentes a C-2 e C-3. O multipletto observado em 4,48-4,37 ppm, atribuído a um dos hidrogênios ligados a C-2 e ao hidrogênio ligado a C-3, apresenta correlação com dois sinais no espectro de RMN ^{13}C , em 72,12 e 66,46 ppm, respectivamente. Essa correlação corrobora a atribuição realizada anteriormente, com base nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C . Adicionalmente, observa-se a correlação do sinal do carbono C-2 com o multipletto em 4,02-3,98 ppm, confirmando a atribuição anterior.

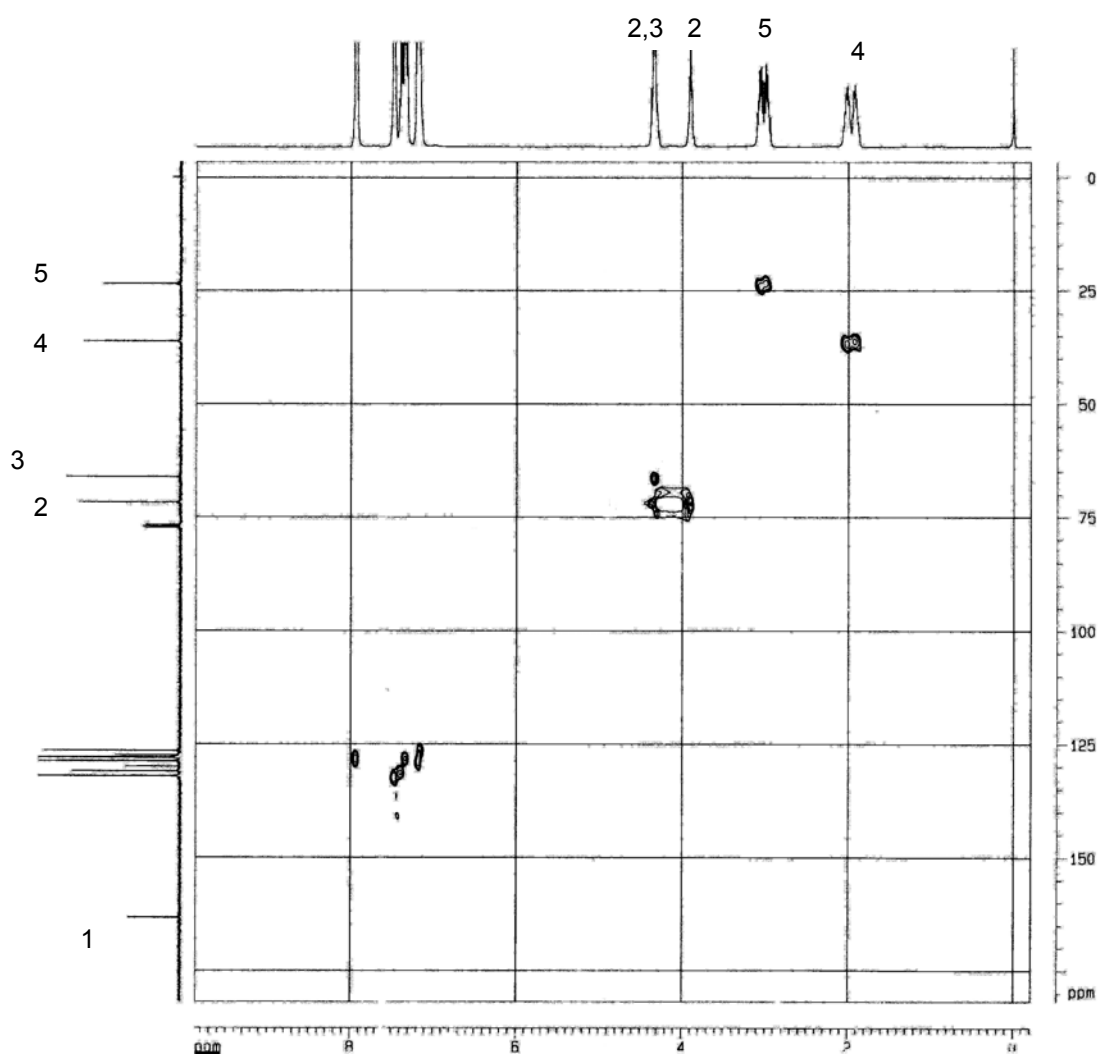


Figura 15. Espectro de RMN-2D HMQC da seleno-oxazolina **10a** em CDCl_3 a 400 MHz

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

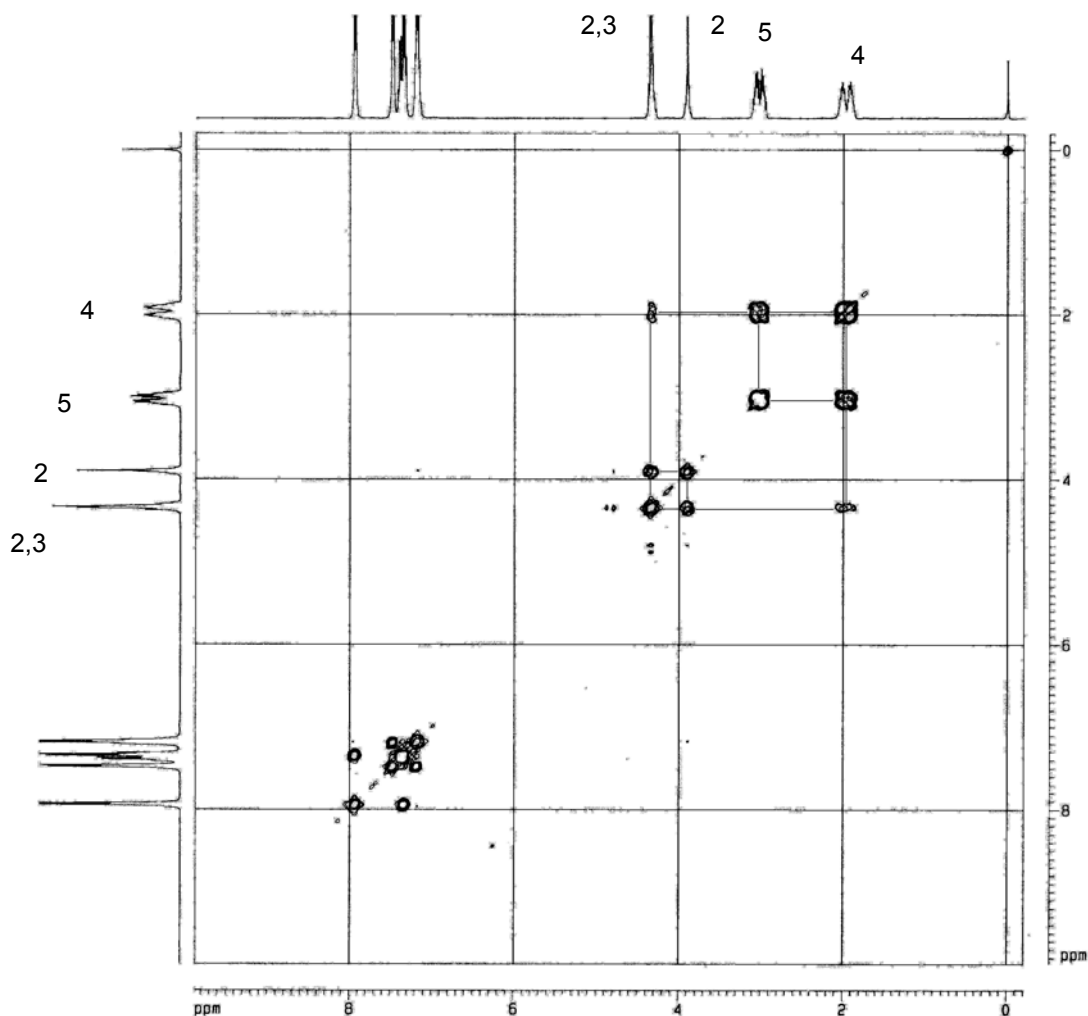


Figura 16. Espectro de RMN-2D COSY ^1H - ^1H da seleno-oxazolina **10a** em CDCl_3 a 400 MHz

Através da análise do espectro de RMN COSY ^1H - ^1H (Figura 16) podem ser observadas, dentre outras, correlações entre os hidrogênios com deslocamentos químicos em 2,10-2,01 e 3,14-2,99 ppm. O sinal em campo mais alto ainda apresenta correlação com o sinal em 4,48-4,37 ppm, onde encontra-se o

hidrogênio de C-3. Essa correlação comprova as atribuições anteriores dadas aos hidrogênios de C-4 (2,10-2,01 ppm) e C-5 (3,14-2,99 ppm). Outra correlação importante observada no espectro é aquela entre os hidrogênios ligados a C-2 (4,02-3,98 ppm) e C-3 (4,48-4,37 ppm), reforçando a observação da diastereotopocidade dos hidrogênios em C-2.

Todos os demais compostos preparados tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, conforme dados listados na Tabela 4.

Tabela 4. Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos 7, 9 e 10.

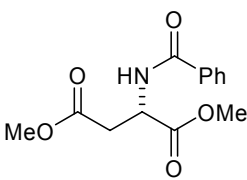
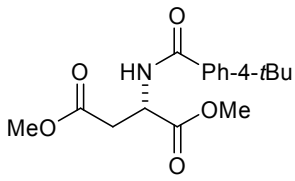
Composto	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ¹³ C (CDCl ₃), 100 MHz δ (ppm) J (Hz)
 <p>7a</p>	<p>δ = 7,81 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H); 7,52-7,42 (m, 3H); 7,26 (sl, 1H); 5,09-5,05 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,15 (dd, <i>J</i>¹ = 17,3 Hz, <i>J</i>² = 4,5 Hz, 1H); 2,98 (dd, <i>J</i>¹ = 17,3 Hz, <i>J</i>² = 4,5 Hz, 1H).</p>	<p>δ = 171,57; 171,16; 166,84; 133,60; 131,77; 128,51; 128,13; 52,74; 51,92; 48,89; 36,01.</p>
 <p>7b</p>	<p>δ = 7,75 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H); 7,46 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H); 7,26 (sl, 1H); 5,07-5,05 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 3,13 (dd, <i>J</i>¹ = 17,2 Hz, <i>J</i>² = 4,2 Hz, 1H); 2,97 (dd, <i>J</i>¹ = 17,2 Hz, <i>J</i>² = 4,2 Hz, 1H); 1,33 (s, 9H).</p>	<p>δ = 171,57; 171,24; 166,72; 155,35; 130,74; 126,95; 125,44; 52,70; 51,88; 48,83; 36,06; 34,85; 31,05.</p>

Tabela 4. Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos 7, 9 e 10 (continuação)

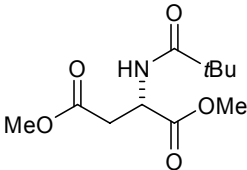
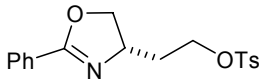
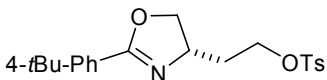
Composto	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ¹³ C (CDCl ₃), 100 MHz δ (ppm) J (Hz)
 <p>7c</p>	<p>δ = 6,72 (sl, 1H); 4,85-4,82 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,16 (s, 3H); 3,02 (dd, <i>J</i>¹ = 16,9 Hz, <i>J</i>² = 4,4 Hz, 1H); 2,84 (dd, <i>J</i>¹ = 16,9 Hz, <i>J</i>² = 4,4 Hz, 1H); 1,23 (s, 9H).</p>	<p>δ = 177,94; 171,28; 171,12; 52,38; 51,62; 48,30; 36,37; 35,68; 27,04.</p>
 <p>9a</p>	<p>δ = 7,86 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H); 7,79 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H); 7,46-7,30 (m, 5H); 4,48-4,44 (m, 1H); 4,35-4,23 (m, 3H); 4,04-4,00 (m, 1H); 2,42 (s, 3H); 2,03-1,97 (m, 2H).</p>	<p>δ = 164,01; 144,75; 132,76; 131,37; 129,78; 128,29; 128,22; 128,15; 127,83; 72,28; 67,88; 63,34; 34,98; 21,54.</p>
 <p>9b</p>	<p>δ = 7,80 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 4H); 7,40 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H); 7,31 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H); 4,47-4,42 (m, 1H); 4,33-4,23 (m, 3H); 4,03-3,99 (m, 1H); 2,42 (s, 3H); 2,01-1,96 (m, 2H); 1,30 (s, 9H).</p>	<p>δ = 164,11; 154,91; 144,67; 133,02; 129,78; 128,05; 127,85; 125,19; 124,60; 72,22; 67,91; 63,36; 35,07; 34,87; 31,08; 21,52.</p>

Tabela 4. Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos 7, 9 e 10 (continuação)

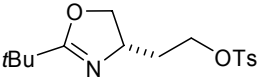
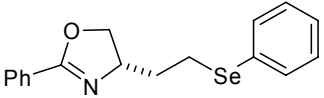
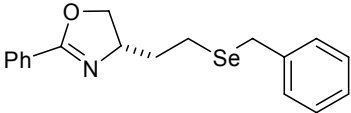
Composto	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ¹³ C (CDCl ₃), 100 MHz δ (ppm) J (Hz)
 <p>9c</p>	<p>δ = 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 4,26-4,07 (m, 4H); 3,85-3,81 (m, 1H); 2,44 (s, 3H); 1,89-1,86 (m, 2H); 1,16 (s, 9H).</p>	<p>δ = 174,32; 144,62; 132,44; 129,75; 128,74; 71,94; 67,72; 62,69; 34,89; 32,93; 27,17; 21,39.</p>
 <p>10a</p>	<p>δ = 7,93 (d, J = 7,16 Hz, 2H); 7,52-7,37 (m, 5H); 7,26-7,20 (m, 3H); 4,48-4,37 (m, 2H); 4,02-3,98 (m, 1H); 3,14-2,99 (m, 2H); 2,10-2,01 (m, 1H); 2,00-1,94 (m, 1H).</p>	<p>δ = 165,88; 132,48; 131,24; 130,04; 129,14; 128,21; 128,17; 127,99; 126,74; 72,12; 66,46; 36,45; 24,04.</p>
 <p>10b</p>	<p>δ = 7,93 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 7,45-7,36 (m, 3H); 7,29-7,17 (m, 5H); 4,42-4,38 (m, 1H); 4,33-4,29 (m, 1H); 3,96-3,92 (m, 1H); 3,78 (s, 2H); 2,62-2,59 (m, 2H); 2,04-1,95 (m, 1H); 1,90-1,81 (m, 1H).</p>	<p>δ = 163,33; 139,07; 131,02; 128,59; 128,19; 128,01; 127,91; 127,50; 126,39; 71,87; 66,30; 36,38; 26,79; 19,56.</p>

Tabela 4. Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos 7, 9 e 10 (continuação)

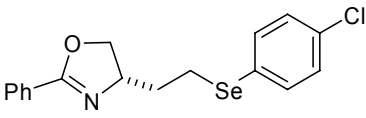
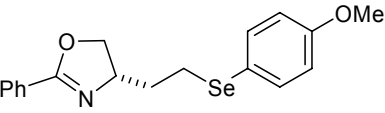
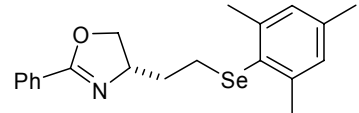
Composto	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ¹³ C (CDCl ₃), 100 MHz δ (ppm) J (Hz)
 10c	δ = 7,93 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 7,47-7,40 (m, 5H); 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 4,50-4,45 (m, 1H); 4,40-4,37 (m, 1H); 4,02-3,98 (m, 1H); 3,11-3,01 (m, 2H); 2,05-1,95 (m, 2H).	δ = 163,73; 133,76; 132,93; 131,27; 129,11; 128,23; 128,21; 128,15; 127,56; 72,06; 66,36; 36,36; 24,08.
 10d	δ = 7,92 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 7,49-7,39 (m, 5H); 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 4,47-4,35 (m, 2H); 4,00-3,96 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,02-2,91 (m, 2H); 2,07-1,99 (m, 1H); 1,96-1,89 (m, 1H).	δ = 163,60; 159,21; 135,47; 131,19; 128,17; 128,13; 127,64; 119,60; 114,71; 72,09; 66,44; 55,12; 36,47; 25,10.
 10e	δ = 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,47-7,36 (m, 3H); 6,91 (s, 2H); 4,46-4,44 (m, 1H); 4,36-4,32 (m, 1H); 3,99-3,95 (m, 1H); 2,82-2,77 (m, 2H); 2,53 (s, 6H); 2,25 (s, 3H); 1,98-1,86 (s, 1H); 1,84-1,83 (m, 1H).	δ = 163,54; 142,95; 137,91; 131,15; 128,40; 128,37; 128,34; 127,65; 127,31; 72,04; 66,69; 36,65; 24,42; 24,62; 20,80.

Tabela 4. Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos 7, 9 e 10 (continuação)

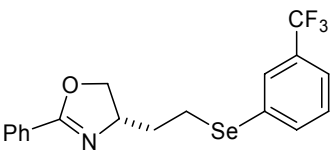
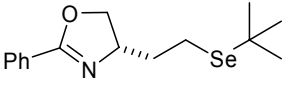
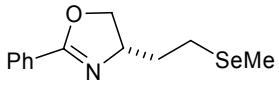
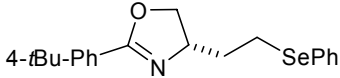
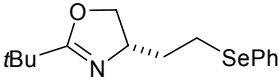
Composto	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ¹³ C (CDCl ₃), 100 MHz δ (ppm) J (Hz)
 10f	$\delta = 7,93$ (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); $7,74$ (s, 1H); $7,46$ (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); $7,42-7,35$ (m, 5H); $4,51-4,49$ (m, 1H); $4,47-4,41$ (m, 1H); $4,03-4,00$ (m, 1H); $3,19-3,16$ (m, 1H); $3,13-3,11$ (m, 1H); $2,05-1,99$ (m, 2H).	$\delta = 163,89; 135,17; 131,59; 131,34; 131,32$ (q, $J = 32,1$ Hz); $129,26; 128,55; 128,51; 128,26; 128,22; 127,58; 123,43$ (q, $J = 3,8$ Hz); $72,11; 66,36; 36,37; 23,92$.
 10g	$\delta = 7,94$ (d, $J = 7,12$ Hz, 2H); $7,47-7,38$ (m, 3H); $4,53-4,49$ (m, 1H); $4,39-4,36$ (m, 1H); $4,07-4,03$ (m, 1H); $2,79-2,71$ (m, 2H); $2,08-2,04$ (m, 1H); $1,97-1,94$ (m, 1H); $1,46$ (s, 9H).	$\delta = 163,63; 131,19; 128,20; 128,19; 127,74; 72,25; 66,95; 38,86; 37,09; 32,46; 17,91$.
 10h	$\delta = 7,94$ (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); $7,47-7,38$ (m, 3H); $4,53-4,49$ (m, 1H); $4,42-4,38$ (m, 1H); $4,07-4,03$ (m, 1H); $2,72-2,67$ (m, 2H); $2,07-1,95$ (m, 5H).	$\delta = 163,68; 131,24; 128,22; 128,18; 127,69; 72,18; 66,52; 36,42; 21,20; 4,05$.

Tabela 4. Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos **7**, **9** e **10** (continuação)

Composto	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ¹³ C (CDCl ₃), 100 MHz δ (ppm) J (Hz)
 <p>10i</p>	<p>δ = 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,26-7,23 (m, 3H); 4,47-4,39 (m, 2H); 4,01-3,98 (m, 1H); 3,10-3,01 (m, 2H); 2,06-2,04 (m, 1H); 1,98-1,96 (m, 1H); 1,32 (s, 9H).</p>	<p>δ = 163,69; 154,68; 132,42; 130,08; 128,98; 127,98; 126,71; 125,17; 124,81; 71,97; 66,42; 36,48; 34,83; 31,08; 23,68.</p>
 <p>10j</p>	<p>δ = 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,27-7,21 (m, 3H); 4,26-4,21 (m, 1H); 4,16-4,13 (m, 1H); 3,84-3,80 (m, 1H); 3,01-2,97 (m, 1H); 2,95-2,91 (m, 1H); 1,94-1,88 (m, 2H); 1,20 (s, 9H).</p>	<p>δ = 174,11; 132,29; 130,16; 129,00; 126,70; 71,90; 65,85; 36,53; 33,13; 27,78; 23,33.</p>

Todas as seleno-oxazolininas obtidas são compostos estáveis e podem ser manuseados com facilidade e armazenados por longos períodos, sob refrigeração.

Adicionalmente à esses dados, foram realizadas análises de espectrometria de massas de alta resolução (Tabela 5), cujos dados comprovam a atribuição da estrutura, feita anteriormente com base em dados de RMN.

Tabela 5. Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos **5** e **10**.

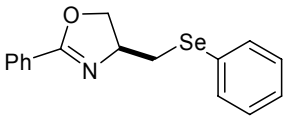
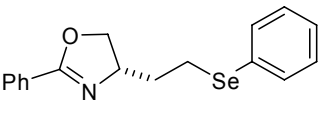
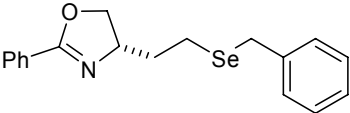
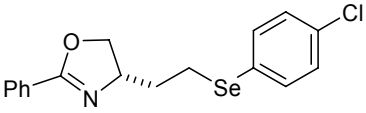
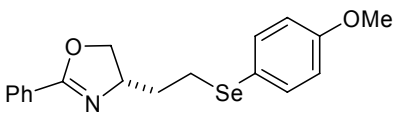
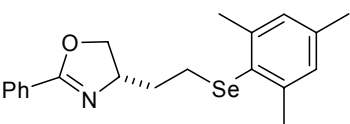
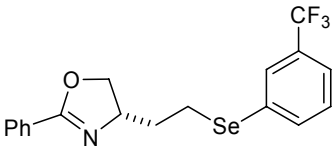
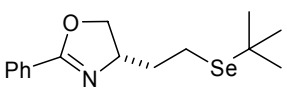
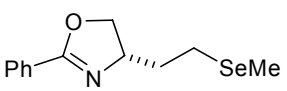
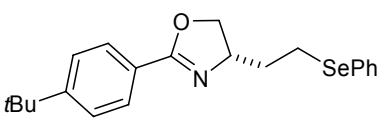
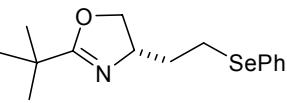
Composto	Espectrometria de Massas		
	Fórmula Molecular	calculado	encontrado
 5	$C_{16}H_{15}ONSe + H^+$	318,0392	318,0391
 10a	$C_{17}H_{17}ONSe + Na^+$	354,0366	354,0367
 10b	$C_{18}H_{19}ONSe + Na^+$	368,0563	368,0526
 10c	$C_{17}H_{16}ONSeCl + H^+$	366,0154	366,0163
 10d	$C_{18}H_{19}O_2NSe + H^+$	362,0648	362,0653
 10e	$C_{20}H_{23}ONSe + H^+$	374,1011	374,1017

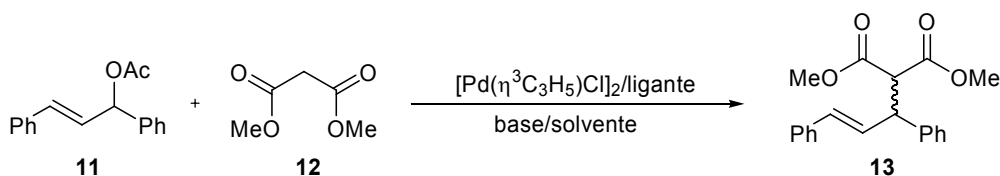
Tabela 5. Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos **5** e **10**
(continuação)

Composto	Espectrometria de Massas		
	Fórmula Molecular	calculado	encontrado
 10f	$C_{18}H_{16}ONSe + H^+$	400,0442	400,0421
 10g	$C_{15}H_{21}ONSe + Na^+$	334,0672	334,0680
 10h	$C_{12}H_{15}ONSe + H^+$	270,0386	270,0397
 10i	$C_{21}H_{25}ONSe + H^+$	388,1168	388,1179
 10j	$C_{15}H_{21}ONSe + H^+$	312,0869	312,0866

2.2. APLICAÇÃO DAS SELENO-OXAZOLINAS QUIRAIS EM ALQUILAÇÕES ALÍLICAS ASSIMÉTRICAS CATALISADAS POR PALÁDIO

As reações catalisadas por paládio têm sido de grande importância em muitas áreas de pesquisa para a formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo, sendo que uma das mais importantes é a alquilação de nucleófilos de carbono.⁸⁷ A versão assimétrica desta reação é um processo largamente utilizado, onde um substrato racêmico pode ser convertido em produtos opticamente ativos, e tem sido estudada extensivamente durante os últimos anos. Essa metodologia tem provado a sua utilidade e tem larga aplicação na síntese de pequenas moléculas, bem como na síntese de produtos naturais.^{20h-i} A enantiosseletividade destas reações pode ser influenciada pela base, nucleófilo e também pela coordenação do ligante quiral com o átomo de paládio.

Baseado na experiência de nosso grupo de pesquisa na síntese de ligantes para reações de substituição alílica enantiosseletivas,^{15,18} nos propusemos a avaliar o potencial catalítico e de indução de assimetria das seleno-oxazolininas preparadas, neste tipo de reação (Esquema 29).



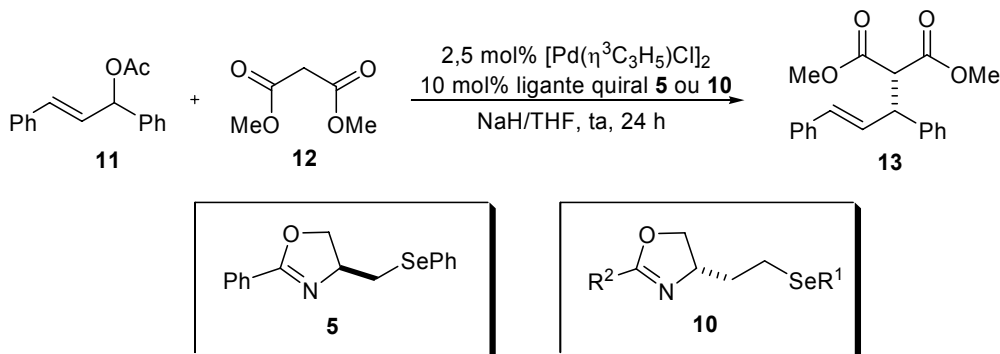
Esquema 29

Inicialmente, elegeu-se a reação de alquilação do acetato de 1,3-difenilpropeno com dimetilmalonato de sódio como sistema padrão para uma avaliação do potencial das seleno-oxazolininas **5** e **10** como ligantes quirais. A reação foi realizada na presença de 2,5 mol% de $[Pd(\eta^3-C_3H_5)Cl]_2$ e 10 mol% do ligante quiral em THF como solvente e os resultados desses estudos estão compilados na

⁸⁷ (a) Tsuji, J. Em *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*; Wiley: Chin Chestes, 2000; pp 109. (b) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 385-393. (c) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. Em *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Wilkinson, G.; Stone, F. G. A.; Abel, E. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 1982; Vol. 8; p. 789. (d) Tsuji, J.; Minami, I. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140-145.

Tabela 6. O dimetilmalonato de sódio foi gerado mediante reação do dimetilmalonato com hidreto de sódio em THF.

Tabela 6. Alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio, na presença dos ligantes **5** ou **10**



Entrada	Ligante	R ¹	R ²	Rendimento (%) ^a	ee (%) ^b
1	5	---	---	71	23
2	10a	Ph	Ph	99	85
3	10b	CH ₂ Ph	Ph	93	79
4	10c	4-ClC ₆ H ₄	Ph	85	63
5	10d	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	81	75
6	10e	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	Ph	67	6 ^c
7	10f	3-CF ₃ C ₆ H ₄	Ph	83	54
8	10g	<i>t</i> -Bu	Ph	91	37
9	10h	Me	Ph	89	70
10	10i	Ph	4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄	68	58
11	10j	Ph	<i>t</i> -Bu	63	5

^a Rendimentos isolados. ^b Determinado por HPLC utilizando-se coluna Daicel Chiralcel OD, como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 99:1; fluxo de 0,5 mL/min; detector UV com comprimento de onda de 254 nm. ^c O enantiômero oposto foi obtido.

O ligante **5**, quando testado sob estas condições, forneceu resultados bastante desapontadores, uma vez que o produto de alquilação foi obtido com baixa enantiosseletividade (Tabela 6, entrada 1). Por outro lado, os ligantes com estrutura do tipo **10** apresentaram-se com um desempenho bastante superior. O ligante **10a** provou ser mais eficiente do que **5**, fornecendo o produto de alquilação em 85 % de excesso enantiomérico (Tabela 6, entrada 2). Foi possível observar

que a natureza do grupo ligado ao selênio desempenha um papel fundamental durante o processo de enantioseleção. O ligante **10b**, com um substituinte benzila ligado ao selênio, quando testado, não resultou em melhora no excesso enantiomérico do produto **13** (entrada 3). Uma vez que o melhor resultado foi obtido com o ligante **10a**, o qual possui $R^1 = \text{Ph}$, resolveu-se avaliar a influência que grupos com diferentes padrões de substituição no anel aromático teriam sobre o excesso enantiomérico da reação. Desta forma, os ligantes **10c** e **10f**, que tem grupos retiradores de elétrons ligados ao anel aromático do grupo organosselênio, foram empregados. Infelizmente, um decréscimo na enantioseletividade foi observado juntamente com um decréscimo no rendimento da reação. Uma explicação plausível para esse fenômeno seria uma diminuição da capacidade do selênio complexar-se com o paládio, diminuindo a capacidade do ligante quiral de coordenar-se de maneira bidentada ao metal, o que explicaria a diminuição dos rendimentos de **13** (Veja entradas 4 e 7). Entretanto, quando o ligante **10d**, possuindo um grupo doador de elétrons foi testado, o produto **13** foi obtido em 75 % de excesso enantiomérico (entrada 5).

Efeitos estéricos aparentam ser de crucial importância nesse sistema catalítico. Um aumento na demanda estérica na vizinhança do átomo de selênio acarreta em um efeito fortemente negativo na enantioseletividade da reação. Esse fato é facilmente ilustrado pelo dramático decréscimo observado no ee quando o ligante **10g** ($R^1 = t\text{-Bu}$) foi empregado (entrada 8). Um efeito ainda mais pronunciado pode ser observado quando o ligante **10e**, com uma alta demanda estérica ao redor do selênio, foi utilizado. Baixo rendimento de **13** foi obtido e, interessadamente, obteve-se o enantiômero oposto, embora com uma enantioseletividade de apenas 6 % (entrada 6). Interessadamente, quando uma diminuição no volume estérico do grupo R^1 foi introduzida (Ligante **10h**, $R^1 = \text{Me}$) não houve melhora no excesso enantiomérico do produto **13** formado, sendo que o mesmo foi obtido em 70 % ee (entrada 9).

A influência estérica na substituição do anel oxazolinico também foi avaliada. Quando o grupo fenila da posição 2 da oxazolina em **10a** foi substituído por grupos mais volumosos, como por exemplo 4-*tert*-butil-fenil (**10i**) e *tert*-butil

(**10j**), diminuições nos excessos enantioméricos foram observadas (entradas 10 e 11). O ligante **10i** forneceu o produto em 58 % de ee e, para o caso do ligante **10j**, um produto essencialmente racêmico foi isolado (5 % ee).

Com exceção de **10e**, todas as seleno-oxazolininas testadas forneceram o produto alquilado com a configuração *R* como o produto principal. A estereoquímica de **13** foi atribuída por comparação do sinal da rotação óptica, baseado em valores descritos em literatura.^{37d}

Uma explicação plausível para essa grande diferença no nível de enantioseleção apresentado entre **5** e **10a** pode residir na diferença do ângulo de complexação do ligante bidentado com o paládio. É descrito na literatura que à medida que se aumenta o comprimento da cadeia lateral, aumenta-se o ângulo de complexação do ligante bidentado com o metal.⁸⁸ Este aumento no ângulo de complexação colocaria o ambiente quiral do ligante em uma maior proximidade do substrato alílico, resultando portanto, em uma maior indução assimétrica. Desta forma, como o ligante **10a** possui uma cadeia lateral mais longa, coordena-se ao paládio como um ângulo maior. Esse comportamento resulta em uma maior proximidade da porção oxazoliníca ao sistema alílico, originando uma maior enantioseleção quando comparada àquela fornecida pelo ligante **5** (Figura 17).

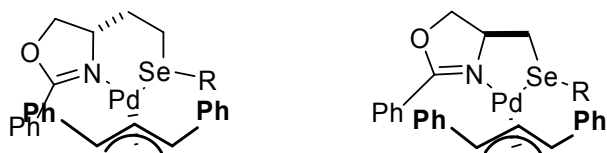


Figura 17. Efeito do ângulo de complexação do ligante quiral com o paládio

Variações nas quantidades do ligante também foram estudadas. Como mostrado na Figura 18, quantidades de 15, 10, 5 e 2,5 mol% da seleno-oxazolinina **10a** foram empregadas para promover a alquilação alílica. Os melhores resultados foram obtidos utilizando-se 10 mol% de **10a** e 2,5 mol% de $[Pd(\eta^3C_3H_5Cl_2)]_2$. Estas quantidades representam uma proporção de 2:1 do ligante quiral para o paládio. Ao modificar-se essa proporção para a razão de 1:1, ou seja, utilizando-se 5 mol%

⁸⁸ Para exemplos anteriores onde o mesmo efeito é observado, veja referências 37j e 38b.

do ligante, um decréscimo no ee para 78 % foi observado. Um decréscimo ainda maior na enantioseleção foi observado quando utilizou-se uma quantidade de 2,5 mol% de **10a**.

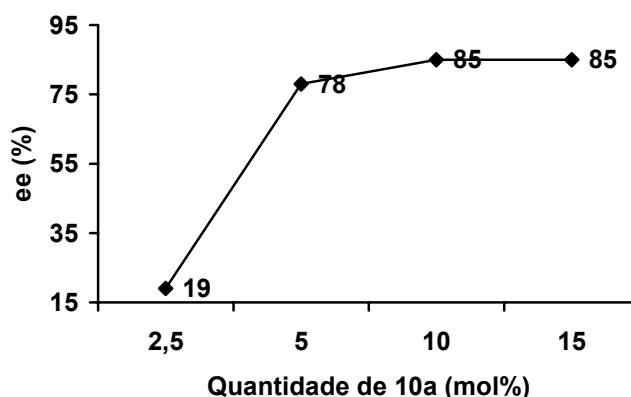
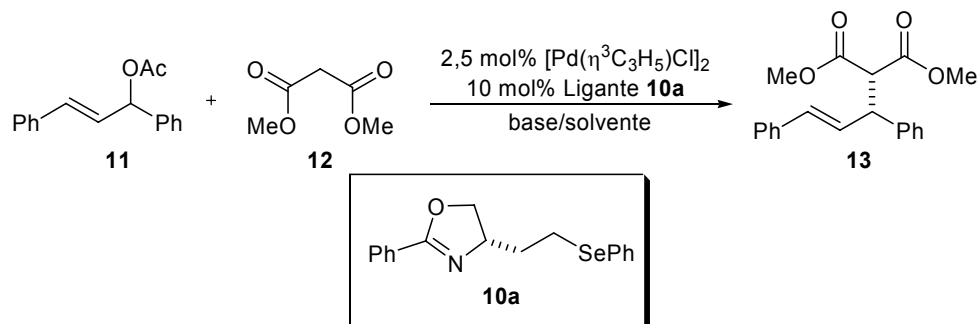


Figura 18. Avaliação na quantidade de **10a** na presença de 2,5 mol% de $[\text{Pd}(\eta^3\text{C}_3\text{H}_5\text{Cl}_2)]_2$.

Os resultados obtidos com a seleno-oxazolina **10a** encorajaram-nos a continuar os estudos visando encontrar uma condição reacional na qual fosse possível aumentar ainda mais o excesso enantiomérico da reação. Os resultados desses estudos encontram-se listados na Tabela 7.

Os efeitos de variações no sistema base/solvente sobre o excesso enantiomérico foram avaliados. Modificando-se a base de hidreto de sódio para BSA e o solvente de THF para diclorometano, resultou em um decréscimo no ee (Tabela 7, entradas 2 e 3). Ao utilizar-se acetonitrila, que é um solvente mais polar, ou tolueno, um solvente apolar, não resultaram em melhorias no excesso enantiomérico da reação (veja entradas 4 e 5). Em acetonitrila, o ee de **13** não sofreu modificações consideráveis, comparando-se esse resultado com aquele obtido em diclorometano. Por outro lado, quando a reação foi conduzida em tolueno, a enantiosseletividade caiu drasticamente para 66 %.

Tabela 7. Efeito do sistema base/solvente no ee da alquilação alílica assimétrica



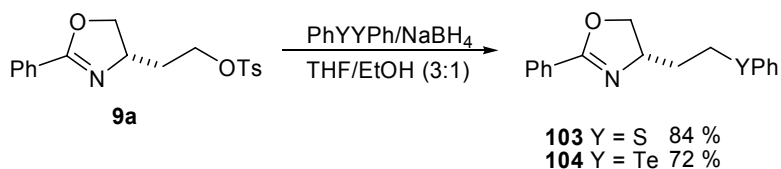
Entrada	Base	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a	ee (%) ^b
1 ^c	BSA/KOAc	CH ₂ Cl ₂	24	71	23
2	BSA/KOAc	CH ₂ Cl ₂	24	97	81
3 ^d	BSA/KOAc	CH ₂ Cl ₂	24	93	79
4	BSA/KOAc	CH ₃ CN	24	95	79
5	BSA/KOAc	Tolueno	24	63	66
6	NaH	THF	24	99	85
7 ^d	NaH	THF	24	96	85
8	Cs ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	2	99	85
9 ^d	Cs ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	10	99	91
10 ^d	Cs ₂ CO ₃	Tolueno	24	49	32

^a Rendimentos isolados. ^b Determinado por HPLC utilizando-se coluna Daicel Chiralcel OD, como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 99:1; fluxo de 0,5 mL/min; detector UV com comprimento de onda de 254 nm. ^c Reação realizada utilizando-se **5** como ligante. ^d Reação conduzida a 0 °C.

Carbonato de céσιο, quando testado como base, resultou em uma reação mais rápida, sendo que a conversão foi completa após apenas 2 h de reação à temperatura ambiente (entrada 8). No que diz respeito ao excesso enantiomérico, o produto **13** foi obtido com o mesmo nível de enantiosseletividade quando comparado com o sistema NaH/THF, entretanto, a reação se processa muito mais rapidamente. Reduzindo-se a temperatura para 0 °C, a reação levou 10 h para total consumo do material de partida e o excesso enantiomérico foi aumentado para 91 % (entrada 9). Mantendo-se Cs₂CO₃ como base, porém diminuindo-se a polaridade do solvente, novamente refletiu de maneira negativa no ee, uma vez

que o mesmo decaiu drasticamente quando tolueno foi empregado ao invés de diclorometano (compare as entradas 9 e 10).

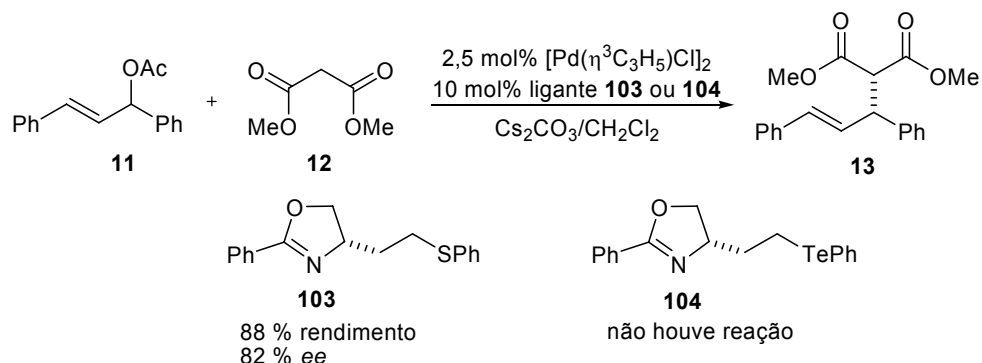
Para efeito de uma comparação, decidiu-se preparar os análogos de enxofre e telúrio do catalisador **10a**. A preparação desses compostos deu-se em bons rendimentos, através do tratamento do tosilato **9a** com ânions feniltiolato e fenilteluroolato, fornecendo as tio- e teluro-oxazolinias **103** e **104**, respectivamente, em bons rendimentos (Esquema 30). É conveniente ressaltar que a teluro-oxazolina **104**, diferentemente dos análogos de enxofre e selênio, é relativamente instável, devendo evitar-se exposição prolongada em solvente, uma vez que a mesma apresenta um certo grau de decomposição.



Esquema 30

Após a preparação desses compostos, os mesmos foram testados sob as condições ótimas para a alquilação alílica assimétrica obtidas para o ligante **10a** e os resultados estão mostrados no Esquema 31. Empregou-se então 10 mol % do ligante quiral, 2,5 mol % do precursor de paládio, carbonato de céscio como base em diclorometano. Após 10 h de reação, a mesma foi isolada e, quando a tio-oxazolina **103** foi utilizada como ligante quiral, o produto foi obtido em 88 % de rendimento e em um excesso enantiomérico de 82 %. Já para o caso da teluro-oxazolina **104**, não se observou a formação do produto de alquilação alílica. Provavelmente ocorre a decomposição do catalisador juntamente com o complexo de paládio, uma vez que se observa a formação de paládio elementar durante a reação. Outra explicação plausível para a decomposição do catalisador e do complexo de paládio seria uma possível inserção do paládio entre a ligação Csp²-Te presente no ligante **104**, uma vez que são descritas na literatura reações de

acoplamento entre espécies vinílicas e arílicas de telúrio catalisadas por paládio.⁸⁹ Uma outra observação que reforça ambas as hipóteses é a impossibilidade de recuperar-se o catalisador ao final da reação.



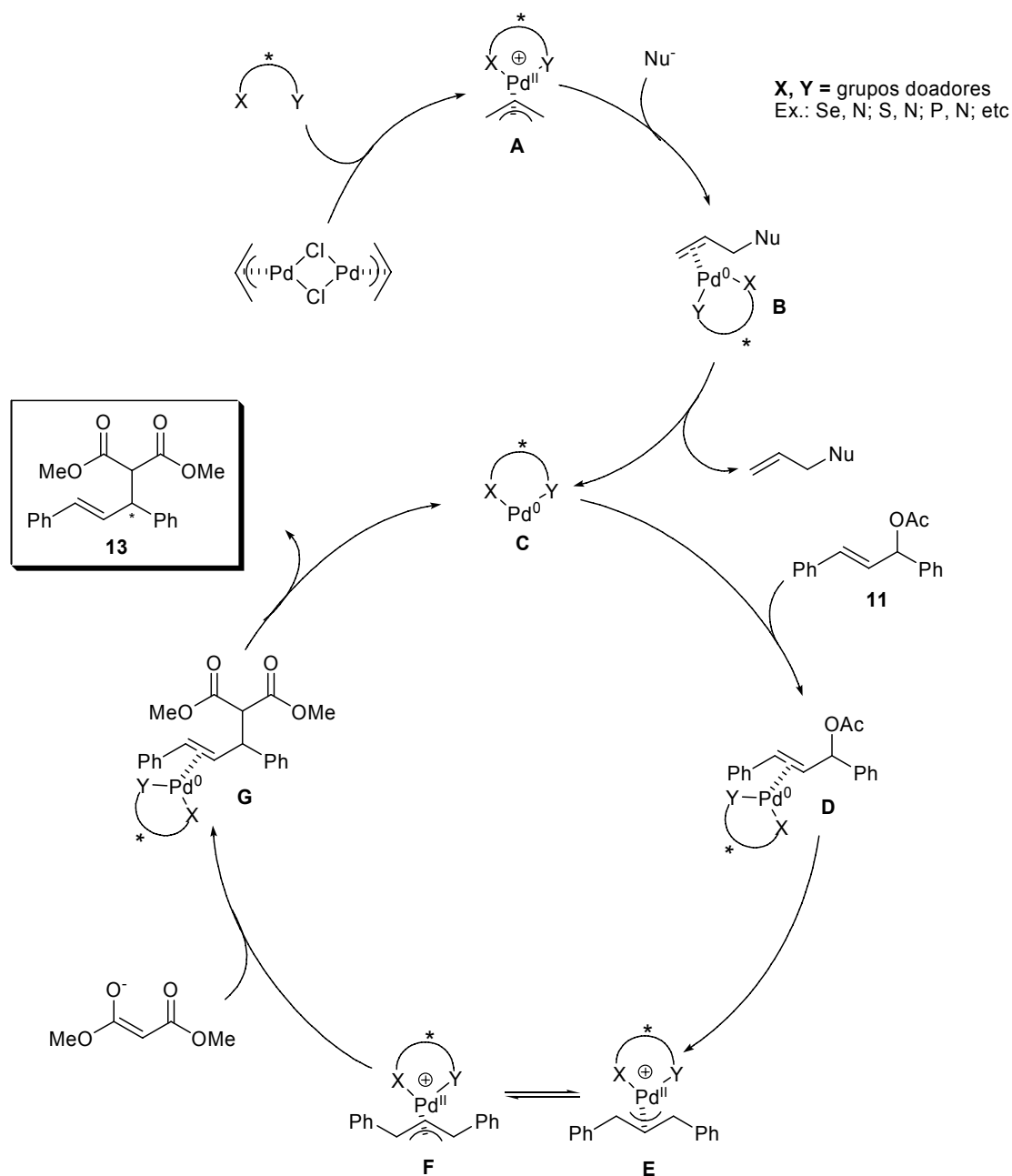
Esquema 31. Alquilação alílica assimétrica na presença dos ligantes **103** e **104**. Os rendimentos e excessos enantioméricos mostrados referem-se ao produto **13**, na presença do ligante especificado.

De modo a um melhor entendimento da maneira como a reação de alquilação alílica transcorre, propõe-se que a reação ocorra através do mecanismo mostrado no Esquema 32.

Inicialmente o ligante quiral bidentado reage com o precursor de paládio, $[\text{Pd}(\eta^3\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$, provocando a quebra do complexo dimérico e levando à formação de um complexo monomérico **A** π -alil paládio (II) com o ligante quiral. Esta espécie por sua vez sofre um ataque nucleofílico em um dos carbonos alílicos, levando a redução do paládio de Pd (II) para Pd (0), dando origem à espécie **B**, onde o complexo quiral ainda encontra-se coordenado à dupla ligação. Após a descomplexação há a liberação da espécie cataliticamente ativa **C**, que consiste em um complexo quiral de Pd (0). Esse complexo **C** na presença do acetato alílico coordena-se com a dupla ligação do mesmo, levando à espécie **D** que, por uma adição oxidativa leva ao complexo π -alil paládio (II) **E**. Esse complexo **E** representado com a unidade alílica disposta em uma conformação em “M” está em equilíbrio com sua forma diastereoisomérica com conformação “W”, representada pela estrutura **F**. O ataque do nucleófilo, no caso específico o ânion do

⁸⁹ (a) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 731-738. Veja também: (b) Raminelli, C.; Prechtl, M. H. G.; Santos, L. S.; Eberlin, M. N.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **2004**, 23, 3990-3996.

dimetilmalonato, ocorre em uma das terminações alílicas em um dos complexos diastereoisoméricos **E** e **F** em equilíbrio, levando novamente à redução do paládio de Pd (II) para Pd (0), que permanece coordenado à ligação dupla do produto, conforme a estrutura **G**. Após a descomplexação, o produto final é liberado para o meio e o complexo quiral cataliticamente ativo de Pd (0) é regenerado, fechando o ciclo catalítico.



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

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

Portanto, de maneira a propor-se um estado de transição que explique a estereosseletividade obtida com a utilização do ligante **10a**, um possível caminho reacional é mostrado no Esquema 33.

Inicialmente, acredita-se que ocorra a formação de um complexo quiral bidentado, envolvendo N e Se como átomos doadores, com o paládio formando um anel de 6 membros, bastante favorecido. Esse complexo quiral de paládio, após a formação do complexo π -alil paládio, pode apresentar-se nas duas formas diastereoisoméricas **(A)** e **(B)**, mostradas no Esquema 33. Nesses complexos heterobidentados, as diferentes propriedades dos átomos doadores são transmitidas ao substrato alílico através do metal. O ataque do nucleófilo, portanto, ocorre de forma *trans* ao átomo coordenado ao paládio que apresenta melhor característica deceptor de elétrons π .⁹⁰

Em analogia ao trabalho prévio de Anderson e colaboradores,⁹¹ onde os mesmos propõe que o ataque do nucleófilo ocorre de maneira *trans* ao átomo de nitrogênio, o que vai de encontro ao esperado para um sistema heterobidentado contendo nitrogênio e enxofre, assume-se que o nosso sistema catalítico comporta-se de maneira similar. Portanto, o ataque do nucleófilo dar-se-ia na posição alílica posicionada de maneira *trans* à ligação Pd–N no complexo π -alil

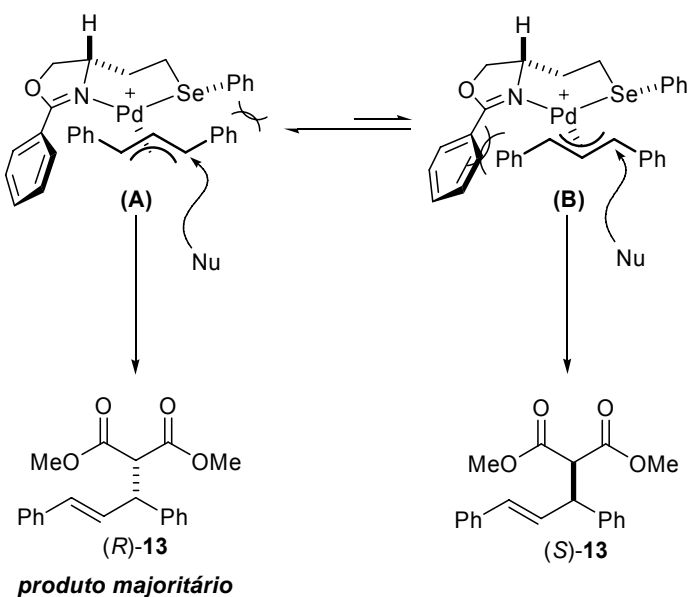
⁹⁰ (a) Akermark, B.; Krakenberger, B.; Hansson, S.; Vitagliano, A. *Organometallics* **1987**, *6*, 620-628. (b) Blöchl, P. E.; Togni, A. *Organometallics* **1996**, *15*, 4125-4132. (c) Peña-Cabrera, E.; Norrby, P. -O.; Sjögren, M.; Vitagliano, A.; De Felice, V.; Oslob, J.; Ishii, S.; O'Neill, D.; Akermark, B.; Helquist, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4299-4313

⁹¹ Uma excelente discussão sobre o efeito *trans* em ligantes heterobidentados de enxofre e nitrogênio, veja as referências 38e,f.

paládio.⁹² Uma vez que o produto majoritário na reação de alquilação do acetato de 1,3-difenil propenila racêmico com dimetilmalonato na presença de **10a**, é o enantiômero com configuração (*R*), a reação provavelmente transcorre através do intermediário (**A**) no equilíbrio mostrado no Esquema 33.

A repulsão estérica entre o grupo fenila terminal do substrato alílico, que se encontra disposto na conformação em “W” e o grupo selenofenil, no intermediário (**A**) aparenta ser menor do que a repulsão entre o anel aromático ligado à posição 2 do anel oxazolínico e o grupo fenila, na estrutura (**B**), disposta em uma orientação “M”.⁹³

Estas interações estéricas desfavoráveis, presentes no intermediário (**B**), levam a uma predominância do intermediário (**A**) no equilíbrio e explicam a estereosseletividade observada em favor do produto (*R*)-**13** (Esquema 33).



Esquema 33. Possíveis estados de transição

⁹² Para uma discussão interessante sobre o efeito *trans* em ligantes heterobidentados, veja: Tu, T.; Zhou, Y. –G.; Hou, X. –L.; Dai, L. –X.; Dong, X. –C.; Yu, Y. –H.; Sun, J. *Organometallics* **2003**, *22*, 1255-1265.

⁹³ Para uma discussão interessante acerca de estados de transição com arranjos espaciais semelhantes, utilizando-se fosfinitos oxazolínicos, veja: (a) Franco, D.; Gómez, M.; Jiménez, F.; Muller, G.; Rocamora, M.; Maestro, M. A.; Mahía, J. *Organometallics* **2004**, *23*, 3197-3209. (b) ver também Uemura *et. al.*, referência 37i.

Os excessos enantioméricos foram determinados por comparação com o tempo de retenção do padrão racêmico. Os enantiômeros foram separados por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), equipado com coluna de fase estacionária quiral DAICEL CHIRALCEL-OD; como eluente foi usado uma mistura de hexano:isopropanol 99:1 com um fluxo de $0,5 \text{ mL} \times \text{min}^{-1}$ e um detector de ultravioleta com comprimento de onda de 254 nm. Na Figura 19, observa-se o cromatograma do produto de alquilação obtido na reação de substituição alílica assimétrica catalisada por paládio na presença do ligante **10a**. O cromatograma do padrão racêmico encontra-se na Figura 20.

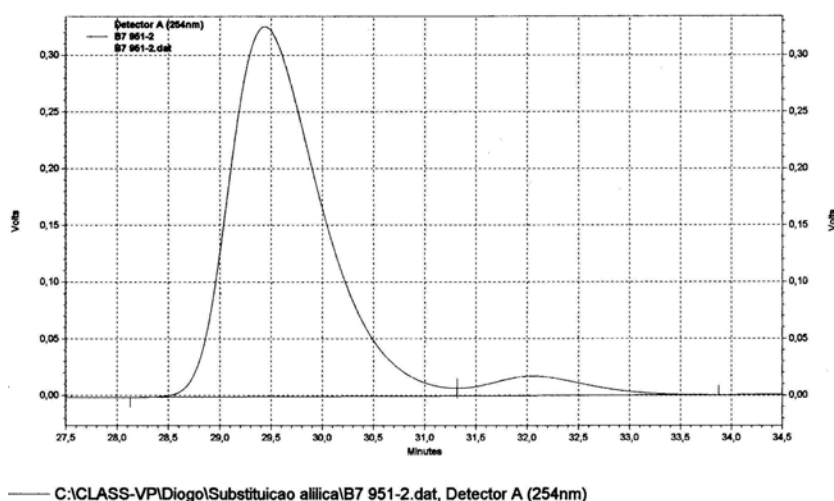


Figura 19. Cromatograma da alquilação alílica assimétrica na presença do ligante **10a**.

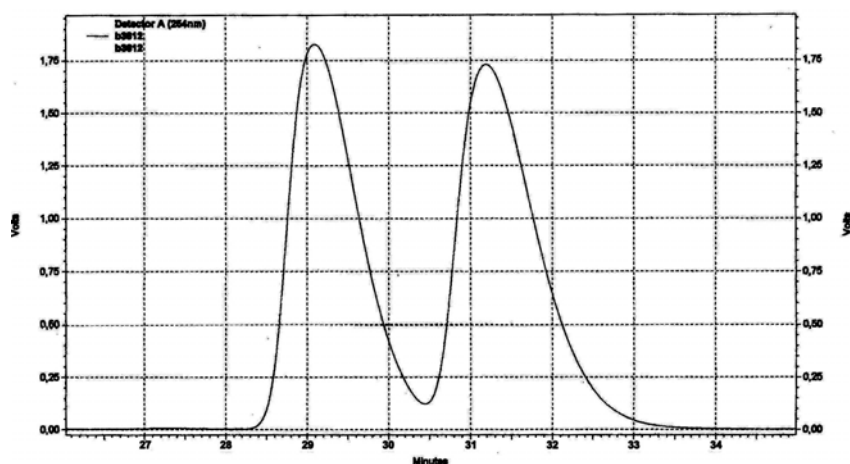
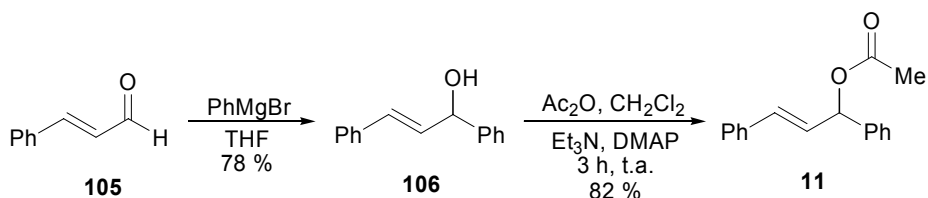


Figura 20. Cromatograma do padrão racêmico da alquilação alílica.

2.2.1. PREPARAÇÃO DOS MATERIAIS DE PARTIDA

O acetato de 1,3-difenil-2-propenila **11** foi preparado conforme a rota sintética mostrada no Esquema 34.

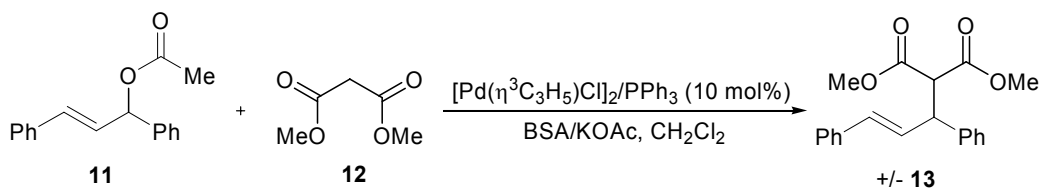


Esquema 34

A reação do cinamaldeído **105** com brometo de fenilmagnésio, fornece o álcool alílico 1,3- difenil-2-propenol **106**. O produto bruto obtido foi extraído e purificado por recristalização, utilizando acetato/hexano como solventes. O álcool alílico racêmico purificado se apresentou na forma de cristais, amarelo claro, com 78% de rendimento.

Na etapa seguinte, o álcool alílico **106** foi tratado com trietilamina e DMAP em CH_2Cl_2 . À mistura resultante foi adicionada uma solução de anidrido acético em CH_2Cl_2 . O produto bruto foi purificado por destilação horizontal. O acetato alílico racêmico **11** foi obtido com 82% de rendimento.

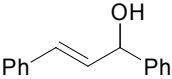
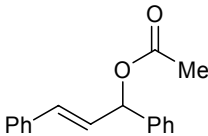
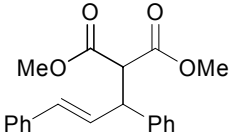
O composto **11** foi então convertido no composto racêmico **13**, por reação sob catálise de paládio, na presença de trifenilsfosfina, de acordo com o Esquema 35.



Esquema 35

Os dados espectrais de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos sintetizados podem ser observados na Tabela 8.

Tabela 8. Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos 106, 11 e 13.

Composto	RMN ¹ H (CDCl ₃), 200 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ¹³ C (CDCl ₃), 50 MHz δ (ppm) J (Hz)
 <p>106</p>	<p>δ = 7,58-7,15 (m, 10H); 6,64 (d, <i>J</i> = 16,00 Hz, 1H); 6,32 (dd, <i>J</i>¹ = 16,00 Hz; <i>J</i>² = 6,40 Hz, 1H); 5,29 (d, <i>J</i> = 6,32 Hz, 1H); 2,61 (s, 1H).</p>	<p>δ = 142,72; 136,45; 131,50; 130,34; 128,55; 128,50; 128,46; 127,62; 126,52; 126,27; 74,90.</p>
 <p>11</p>	<p>δ = 7,41-7,15 (m, 10 H); 6,62 (d, <i>J</i> = 16,00 Hz, 1H); 6,44 (d, <i>J</i> = 8,00 Hz, 1H); 6,32 (dd, <i>J</i>¹ = 16,00 Hz; <i>J</i>² = 8,00 Hz, 1H); 2,07 (s, 3 H).</p>	<p>δ = 169,75; 139,13; 136,02; 132,43; 128,45; 128,40; 128,28; 127,89; 127,38; 126,88; 126,53; 75,96; 21,09.</p>
 <p>13</p>	<p>δ = 7,30-7,16 (m, 10H); 6,48 (d, <i>J</i> = 16,00 Hz, 1H); 6,32 (dd, <i>J</i>¹ = 16,00 Hz; <i>J</i>² = 8,00 Hz, 1H); 4,27 (dd, <i>J</i>¹ = 12,00 Hz; <i>J</i>² = 8,00 Hz, 1H); 3,95 (d, <i>J</i> = 10,00 Hz, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,49 (s, 3H).</p>	<p>δ = 168,04; 167,62; 140,08; 136,71; 131,71; 129,03; 128,58; 128,35; 127,75; 127,44; 127,03; 126,25; 57,51; 52,42; 52,25; 49,05.</p>

2.3. PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS E PEPTÍDEOS NÃO USUAIS CONTENDO SELÊNIO

Aliado ao interesse do nosso grupo na área de catálise assimétrica,¹²⁻¹⁸ um outro foco de nossas pesquisas recentes está centrado na preparação de novos blocos construtores quirais, especialmente derivados de aminoácidos.⁹⁴

Adicionalmente, moléculas quirais contendo átomos de selênio em suas estruturas tem recebido atenção especial, devido às suas propriedades biológicas e toxicológicas.^{11f-g} Nosso grupo tem também atuado nessa área, visando a preparação de compostos quirais de selênio e posterior avaliação de suas propriedades farmacológicas. Por exemplo, o disseleneto quiral **107** possui atividade anti-oxidante e pode ser considerado como um agente potencialmente farmacêutico (Figura 21).⁹⁵

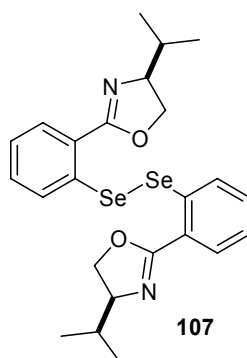


Figura 21. Disseleneto oxazolínico com atividade anti-oxidante

Então, dentro da idéia da preparação de novos compostos quirais contendo átomos de calcogênio em suas estruturas, e em concordância com os objetivos traçados, propôs-se a síntese de derivados de aminoácidos e peptídeos com estrutura geral mostrada na Figura 22.

⁹⁴ Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Alberto, E. E.; Dornelles, L.; Severo Filho, W. A.; Corbellini, V. A.; Rosa, D. M.; Schwab, R. S. *Synthesis* **2004**, 1589-1594.

⁹⁵ Rossato, J. I.; Ketzer, L. A.; Centurião, F. B.; Silva, S. J. N.; Lüdtke, D. S.; Zeni, G.; Braga, A. L.; Rubin, M. A.; Rocha, J. B. T. *Neurochem. Res.* **2002**, 27, 297-303.

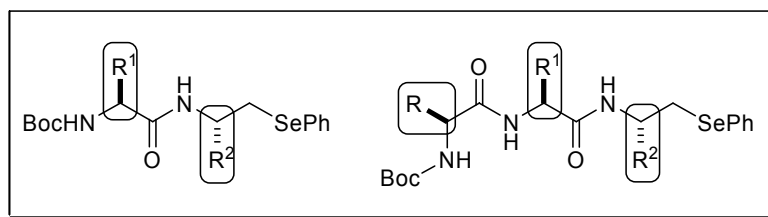
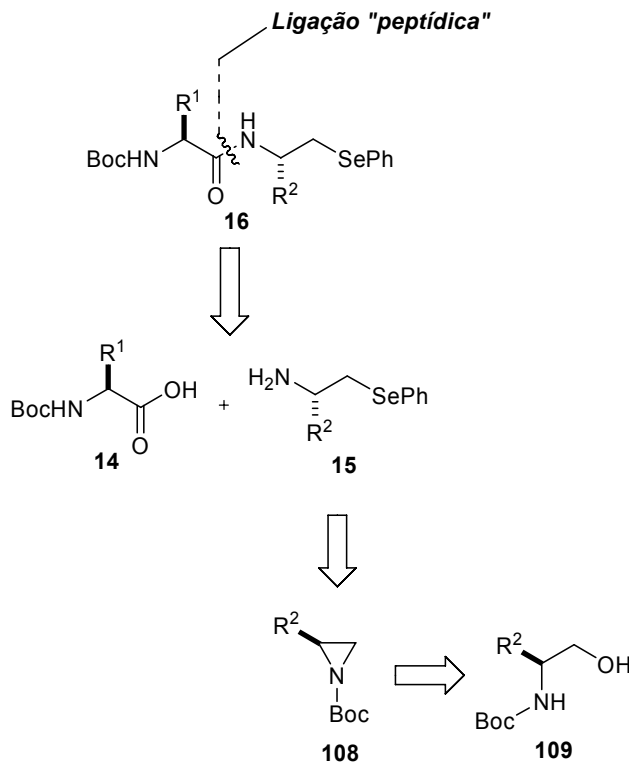


Figura 22. Estruturas gerais dos derivados de aminoácidos e peptídeos contendo selênio.

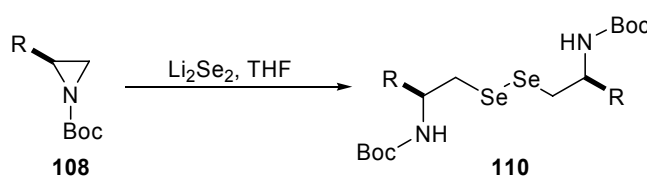
Uma das principais características na estrutura geral apresentada na Figura 22 é a possibilidade de uma grande diversidade estrutural, uma vez que ambos os grupamentos R^1 e R^2 podem ser variados, o que vai ao encontro da importância da preparação de pequenas bibliotecas de compostos com variações programadas de substituintes, que facilitam a avaliação biológica visando a identificação de uma molécula com desempenho superior.

Dessa forma, através da análise retrossintética (Esquema 36), resolveu-se adotar uma abordagem envolvendo a formação de uma ligação “peptídica”, entre um aminoácido com o grupo amino protegido **14** e uma β -seleno-amina **15**.



Esquema 36. Análise retrossintética

Para a preparação das β -seleno-aminas chaves, propôs-se fazer uso de uma estratégia recentemente desenvolvida em nosso laboratório,^{16b} na qual empregou-se uma abertura nucleofílica regioseletiva de N-Boc aziridinas quirais **108** com disseleneto de lítio, levando à formação de β -amino-disselenetos **110** (Esquema 37). As aziridinas quirais, seriam obtidas mediante ciclização de N-Boc amino álcoois quirais, provenientes da redução dos amino ácidos correspondentes.

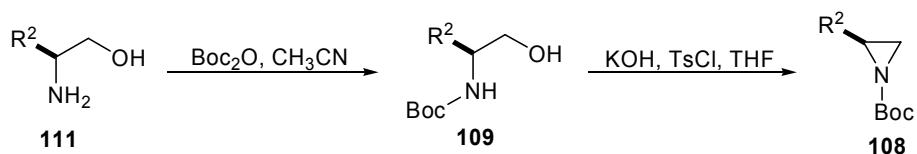


Esquema 37

Inicialmente, como ponto de partida para a preparação dos seleno-aminoácidos e seleno-peptídeos, foi necessário desenvolver uma metodologia eficiente para a preparação das β -seleno-aminas **15**. Essa rota sintética deveria ser curta e que fornecesse os produtos desejados em bons rendimentos. Decidiu-se então estender a metodologia anterior e substituir-se o nucleófilo de Li_2Se_2 para o ânion fenilselenolato, que é convenientemente gerado pela redução do disseleneto de difenila com boridreto de sódio em uma mistura de THF e etanol como solventes.

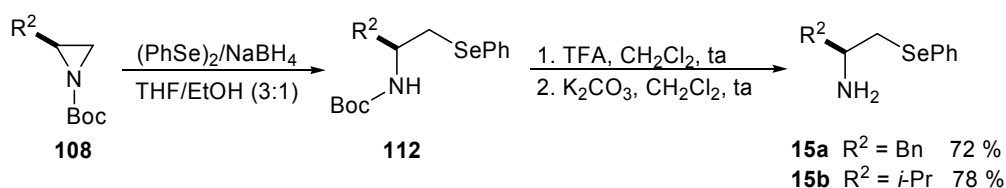
As aziridinas de partida foram então preparadas através de uma seqüência reacional que envolve primeiramente, a proteção dos amino álcoois⁹⁶ com Boc_2O em acetonitrila. Os N-Boc amino álcoois **109** foram então tratados com cloreto de tosilato em THF, na presença de hidróxido de potássio, levando aos produtos de ciclização **108**, em bons rendimentos (Esquema 38).

⁹⁶ Os aminoálcoois quirais foram convenientemente obtidos mediante redução dos aminoácidos correspondentes com NaBH_4/I_2 utilizando-se o procedimento descrito por Meyers: McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568-3571.



Esquema 38

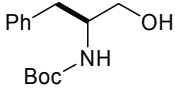
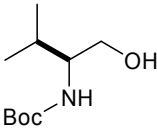
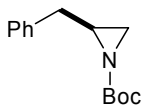
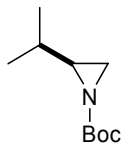
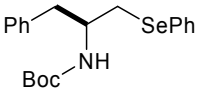
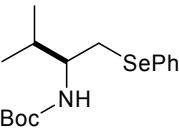
De posse das aziridinas **108**, partiu-se então para a abertura das mesmas utilizando-se um nucleófilo de selênio (Esquema 39). O ânion fenilselenolato foi preparado mediante redução do disseleneto de difenila com boroidreto de sódio, em uma mistura de THF/EtOH (3:1) como solventes. A reação de abertura ocorreu com alta regioseletividade, sendo que o produto de ataque no carbono menos substituído do anel, é altamente favorecido. Os produtos **112** foram então desprotegidos quantitativamente, mediante reação com ácido trifluoracético em diclorometano como solvente e posterior neutralização com carbonato de potássio levou às β -seleno-aminas **15** desejadas em bons rendimentos.



Esquema 39

Os rendimentos em todas as etapas da obtenção das seleno-aminas foram bons e se encontram listados na Tabela 9, juntamente com os dados de rotação óptica dos compostos obtidos.

Tabela 9. Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos **109**, **108** e **112**.

Entrada	Composto	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{20}$
1	 109a	89	-27 (c=1,0, CHCl ₃)
2	 109b	87	-23 (c=1,0, CHCl ₃)
3	 108a	75	+51 (c=1,0, CH ₂ Cl ₂)
4	 108b	72	+60 (c=1,0, CH ₂ Cl ₂)
5	 112a	72	+14 (c=1,0, CH ₂ Cl ₂)
6	 112b	78	+29 (c=1,0, CH ₂ Cl ₂)

Todos os produtos tiveram suas estruturas confirmadas por experimentos de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, e os dados se encontram listados na Tabela 10. Cabe ressaltar que tanto os experimentos de rotação óptica como de RMN foram realizados com as N-Boc seleno-aminas, uma vez que são compostos mais estáveis e fáceis de manipular do que as respectivas seleno-aminas com o grupo NH₂ na forma livre. Para as reações posteriores, as mesmas foram desprotegidas e imediatamente utilizadas.

Tabela 10. Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos 109, 108 e 112.

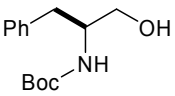
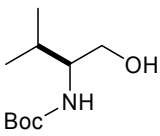
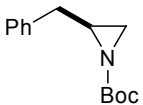
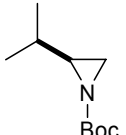
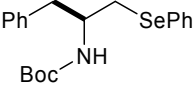
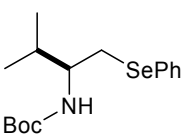
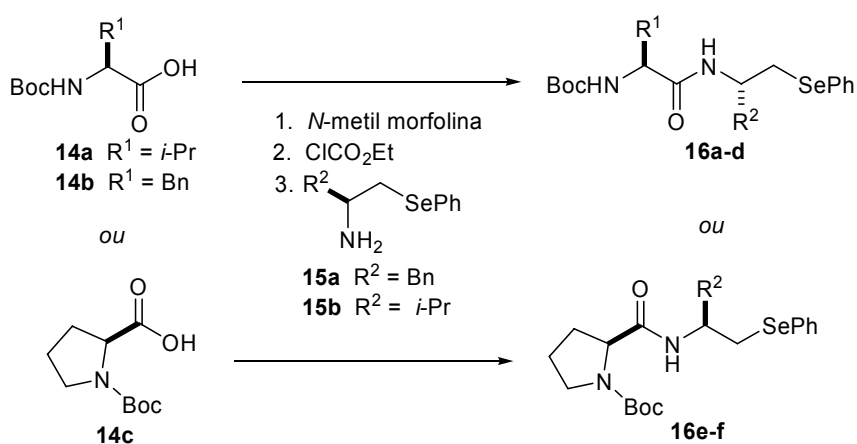
Composto	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ¹³ C (CDCl ₃), 100 MHz δ (ppm) J (Hz)
 109a	δ = 7,32-7,20 (m, 5H); 4,79-4,77 (m, 1H); 3,81-3,78 (m, 1H), 3,65 (dd, <i>J</i> ¹ = 3,7 Hz, <i>J</i> ² =11,0 Hz, 1H); 3,54 (dd, <i>J</i> ¹ = 5,2 Hz, <i>J</i> ² = 11,0 Hz, 1H); 2,83 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H); 2,45 (m, 1H); 1,41 (s, 9H).	δ = 156,13; 137,82; 129,27; 128,52; 126,49; 79,71; 64,29; 53,73; 37,47; 28,32.
 109b	δ = 4,99-4,96 (m, 1H); 3,63-3,60 (m, 2H); 3,39-3,36 (m, 2H); 1,86-1,82 (m, 1H); 1,44 (s, 9H); 0,94 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 3H); 0,92 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 3H).	δ = 156,62; 79,11; 63,39; 60,24; 57,77; 28,23; 19,36; 18,34.
 108a	δ = 7,30-7,20 (m, 5H); 2,95 (dd, <i>J</i> ¹ = 13,9 Hz, <i>J</i> ² = 5,6 Hz, 1H); 2,68-2,60 (m, 2H); 2,30 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H); 2,01 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H); 1,43 (s, 9H).	δ = 162,27; 137,90; 128,67; 128,32; 126,43; 80,96; 38,31; 38,19; 31,29; 27,78.
 108b	δ = 2,22 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H); 2,15-2,12 (m, 1H); 1,93 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H); 1,49-1,47 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,06 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H); 0,96 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H).	δ = 162,65; 80,48; 44,16; 30,76; 30,40; 27,69; 19,52; 18,92.
 112a	δ = 7,50-7,12 (m, 10H); 4,69-4,67 (m, 1H); 4,09-4,07 (m, 1H); 3,02-2,98 (m, 2H); 2,87-2,82 (m, 2H); 1,38 (s, 9H).	δ = 154,80; 137,40; 132,43; 129,89; 129,10; 128,90; 128,16; 126,71; 126,20; 78,90; 51,42; 40,10; 32,50; 28,07.

Tabela 10. Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos **109**, **108** e **112** (continuação)

Composto	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ¹³ C (CDCl ₃), 100 MHz δ (ppm) J (Hz)
 <p>112b</p>	δ = 7,52 (s, 2H); 7,25-7,23 (m, 3H); 4,60-4,58 (m, 1H); 3,66-3,69 (m, 1H); 3,07-3,04 (m, 1H); 1,88-1,81 (m, 2H); 1,42 (s, 9H); 0,90-89 (m, 6H).	δ = 155,60; 132,93; 130,34; 129,03; 127,00; 79,10; 55,60; 32,40; 31,70; 28,32; 19,43; 17,95.

Estabelecida então a rota sintética para a preparação do fragmento necessário contendo selênio, voltou-se a atenção para o acoplamento do mesmo com os aminoácidos protegidos **14a-c**. Como condições para o acoplamento, escolheu-se o método do anidrido misto,⁹⁷ uma vez que o mesmo já havia sido previamente empregado com sucesso em nosso laboratório.^{12c} Esse método consiste no tratamento do aminoácido protegido **14** com N-metil morfolina, em clorofórmio, seguido da adição de cloro formiato de etila, gerando assim o anidrido misto “in situ”, que é posteriormente reagido com a seleno-amina **15** levando à formação da ligação do tipo peptídica em condições brandas de reação (Esquema 40).

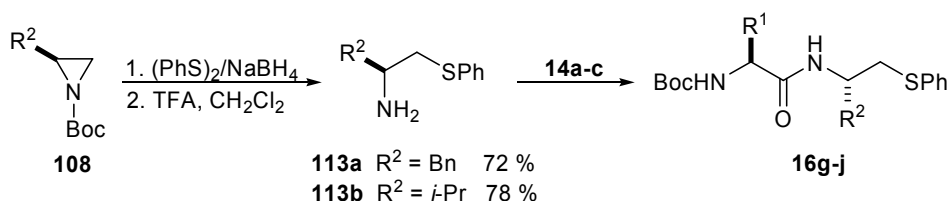


Esquema 40

⁹⁷ Eilers, J.; Wilkens, J.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2343-2357.

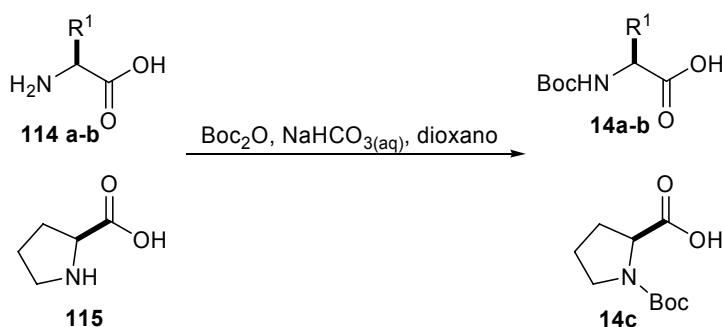
O sucesso da preparação dos derivados de selênio-aminoácidos **16a-f** levou-nos a estender a metodologia para os análogos de enxofre, de maneira a preparar derivados sulfurados de aminoácidos, diferentes dos que são provenientes daqueles obtidos de aminoácidos naturais que já contém o átomo de enxofre em sua estrutura como, por exemplo, a cisteína e a metionina.

A preparação dos análogos de enxofre **16g-j** foi realizada de maneira similar aos derivados de selênio, através de abertura regioseletiva das aziridinas correspondentes, com o ânion feniltiolato levando as β -tio aminas **113**, seguida de remoção do grupo Boc, por reação com ácido trifluoracético (Esquema 41). O acoplamento com aminoácidos ocorreu nas condições padrão e os produtos foram isolados em bons rendimento, conforme dados listados na Tabela 11.



Esquema 41

Os aminoácidos requeridos foram convenientemente protegidos por reação com Boc_2O em dioxano, utilizando-se solução aquosa de NaHCO_3 como base, conforme mostrado no Esquema 42.⁹⁸



Esquema 42

⁹⁸ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Em *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; John Wiley and Sons: New York, 1999.

As condições de acoplamento puderam ser aplicadas a uma variedade grande de substratos, o que é bastante interessante do ponto de vista sintético, gerando uma pequena biblioteca de compostos, conforme pode ser observado na Tabela 11. Em geral, todos os rendimentos para a reação de acoplamento entre os aminoácidos e as seleno-aminas foram bons e se encontram listados na Tabela 11, juntamente com os dados de rotação óptica dos compostos obtidos

Tabela 11. Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos **16**.

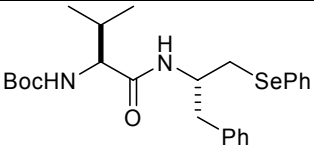
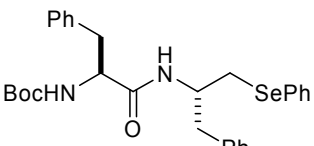
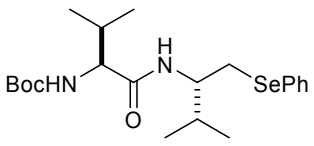
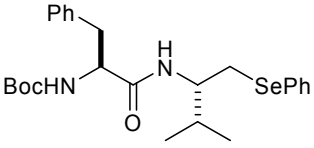
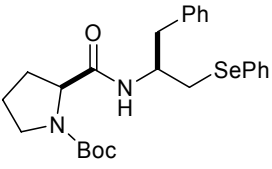
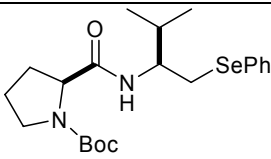
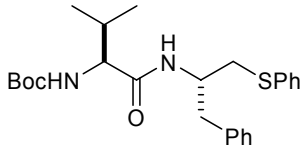
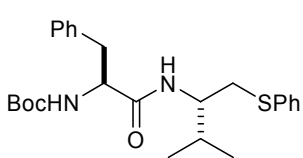
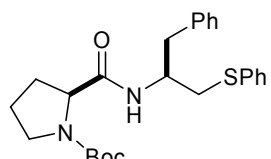
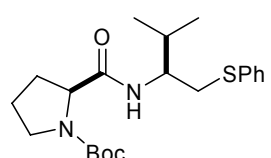
Entrada	Ácido	Amina	Produto	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{20}$
1	14a	15a	 <p>16a</p>	98	+22 (c=1,0, CH ₂ Cl ₂)
2	14b	15a	 <p>16b</p>	97	+10 (c=1,0, CH ₂ Cl ₂)
3	14a	15b	 <p>16c</p>	85	+23 (c=1,0, CH ₂ Cl ₂)
4	14b	15b	 <p>16d</p>	83	+44 (c=0,9, CH ₂ Cl ₂)
5	14c	15a	 <p>16e</p>	82	-36 (c=1,4, CH ₂ Cl ₂)

Tabela 11. Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos **16** (continuação)

Entrada	Ácido	Amina	Produto	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{20}$
6	14c	15b	 <p>16f</p>	84	+32 (c=1,3, CH ₂ Cl ₂)
7	14a	15a	 <p>16g</p>	90	+23 (c=1,2, CH ₂ Cl ₂)
8	14b	15b	 <p>16h</p>	71	+24 (c=1,0, CH ₂ Cl ₂)
9	14c	15a	 <p>16i</p>	67	-60 (c=1,2, CH ₂ Cl ₂)
10	14c	15b	 <p>16j</p>	68	-78 (c=1,0, CH ₂ Cl ₂)

A título de exemplificação, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear para o composto **16d**. Experimentos de RMN ¹H, RMN ¹³C, RMN HMQC e RMN COSY ¹H-¹H foram realizados.

No espectro de RMN ¹H (Figura 23), observa-se, respectivamente, em 7,48-7,46 e 7,23-7,21 ppm multipletos referentes aos hidrogênios aromáticos da molécula. As integrais relativas somadas para esses sinais correspondem a 10 hidrogênios. Com deslocamentos químicos de 6,25 e 5,32 ppm, encontram-se dois sinais na forma de singletos largos que são atribuídos aos hidrogênios ligados aos

átomos de nitrogênio N-8 e N-4, respectivamente. Na região compreendida entre 4,37-4,34 ppm observa-se um multipeto com integral relativa para 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio ligado ao carbono C-6, um dos dois centros quirais da molécula. O hidrogênio referente ao outro centro quiral, o carbono C-9, encontra-se em uma faixa de deslocamento químico de 3,99-3,88 ppm, também na forma de um multipeto, com integral relativa de 1H.

Na faixa compreendida entre 3,08-2,87 ppm, pode se observar um multipeto integrado para 4 hidrogênios. Esse sinal corresponderia aos dois hidrogênios ligados ao carbono C-5, vizinho ao anel aromático derivado do resíduo de fenilalanina, somado aos dois hidrogênios do carbono C-12, vizinho ao átomo de selênio. É relevante ressaltar que esses hidrogênios, devido às suas vizinhanças com os centros quirais da molécula, são diastereotópicos, portanto, magneticamente não equivalentes.

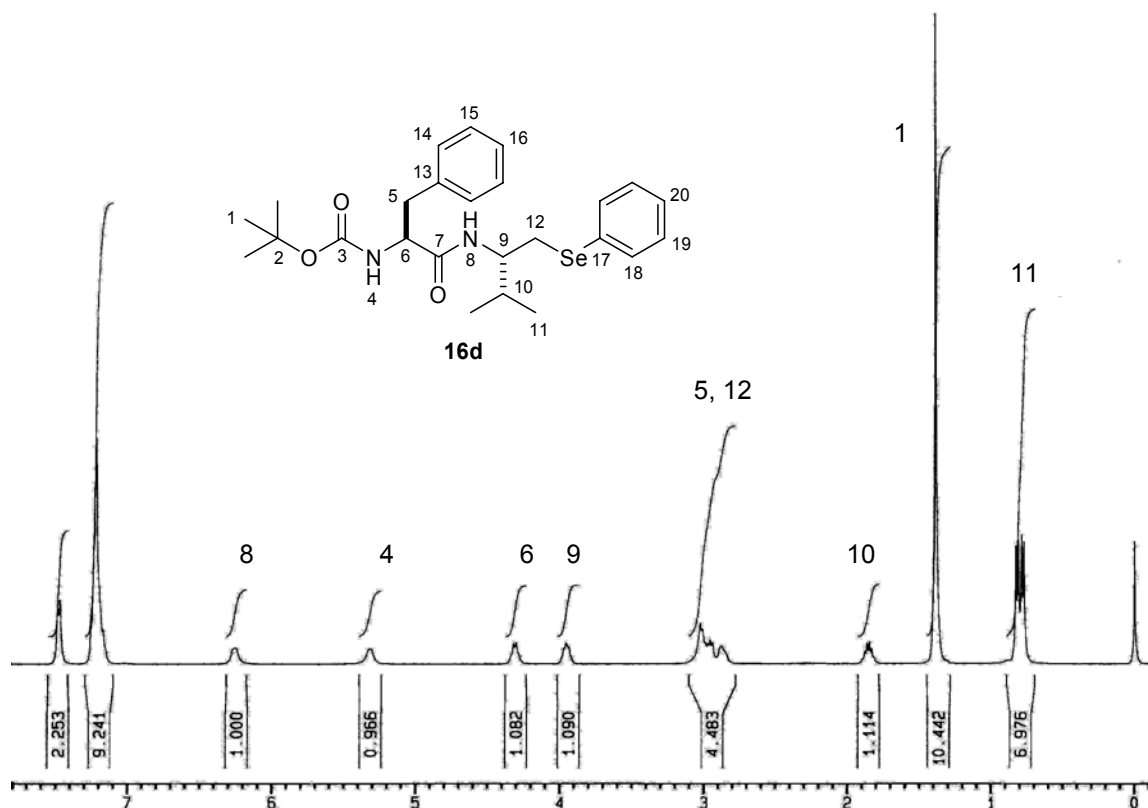


Figura 23. Espectro de RMN ¹H do composto **16d** em CDCl₃ a 400 MHz

Pode-se ainda observar no espectro de RMN ^1H o sinal referente ao hidrogênio ligado a C-10, que se desdobra na forma de um multiplete, integrado para 1H em um deslocamento químico entre 1,90-1,81 ppm. Em 1,38 ppm encontra-se um singleto, com integração de 9H, referente aos sinais das três metilas do grupo Boc (C-1) e, por fim, na faixa de 0,82-0,77 ppm observa-se um multiplete originado das duas metilas (C-11), integradas para 6 hidrogênios.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 24), por sua vez, observa-se os sinais referentes a todos carbonos da molécula, totalizando 19 sinais, conforme o esperado.

Em um deslocamento químico de 170,93 ppm encontra-se o carbono C-7 correspondente ao carbono carbonílico da ligação amida. Em 155,40 ppm observa-se o carbono do carbamato do grupo Boc (C-3). Na região compreendida entre 136,86 e 126,60 ppm encontram-se os sinais referentes aos carbonos dos dois anéis aromáticos da molécula. O carbono C-2, por sua vez, encontra-se em um deslocamento de 79,75 ppm, em campo baixo, condizente com sua proximidade ao átomo de oxigênio. Os dois carbonos relativos aos centros quirais da molécula, C-6 e C-9, encontram-se com um deslocamento químico de 55,76 e 54,02 ppm, respectivamente.

Em 37,93 ppm observa-se um sinal que pode ser atribuído ao carbono C-5, proveniente do resíduo de fenilalanina. Os sinais referentes aos carbonos C-12, vizinho ao átomo de selênio, e C-10, do resíduo de valina, apresentam um deslocamento químico muito próximo, de 31,18 e 30,99 ppm, respectivamente.

Por fim, o espectro ainda apresenta os sinais referentes às três metilas do grupo Boc (C-1; 28,14 ppm) e dois sinais referentes às metilas (C-11; 19,23 e 17,49 ppm).

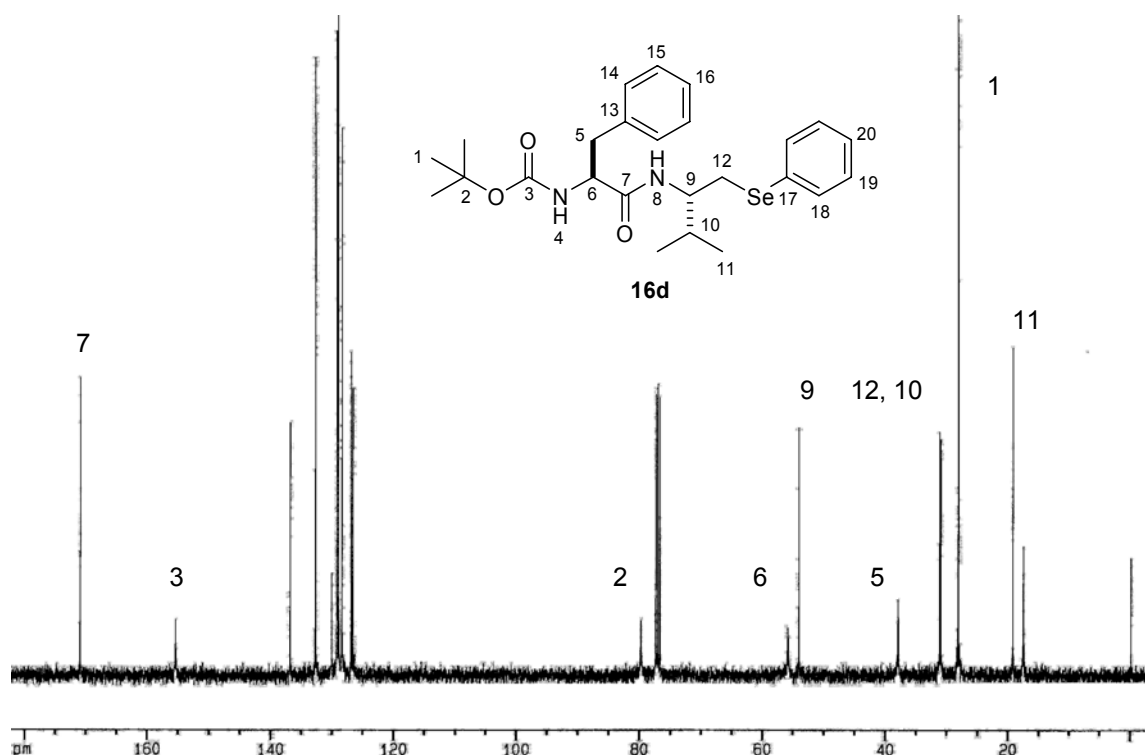


Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C do composto **16d** em CDCl_3 a 100 MHz

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

No espectro de RMN-2D heteronuclear HMQC, foram analisados os acoplamentos carbono-hidrogênio, à distância de uma ligação. Portanto, pode-se obter várias informações importantes para a atribuição dos sinais a partir desse espectro. Por exemplo, a atribuição dos sinais em 6,25 e 5,32 ppm como sendo dos hidrogênios em N-8 e N-4 é confirmada por esse experimento, em combinação com o experimento de RMN-2D COSY ^1H - ^1H (ver discussão da Figura 26) uma vez que os sinais no espectro de hidrogênio não encontram correlação com nenhum carbono, evidenciando que os mesmos encontram-se ligados a heteroátomos. Verifica-se ainda a correlação entre os hidrogênios em

4,37-4,34 e 3,99-3,88 ppm com seus respectivos carbonos C-6 (55,76 ppm) e C-9 (54,02 ppm).

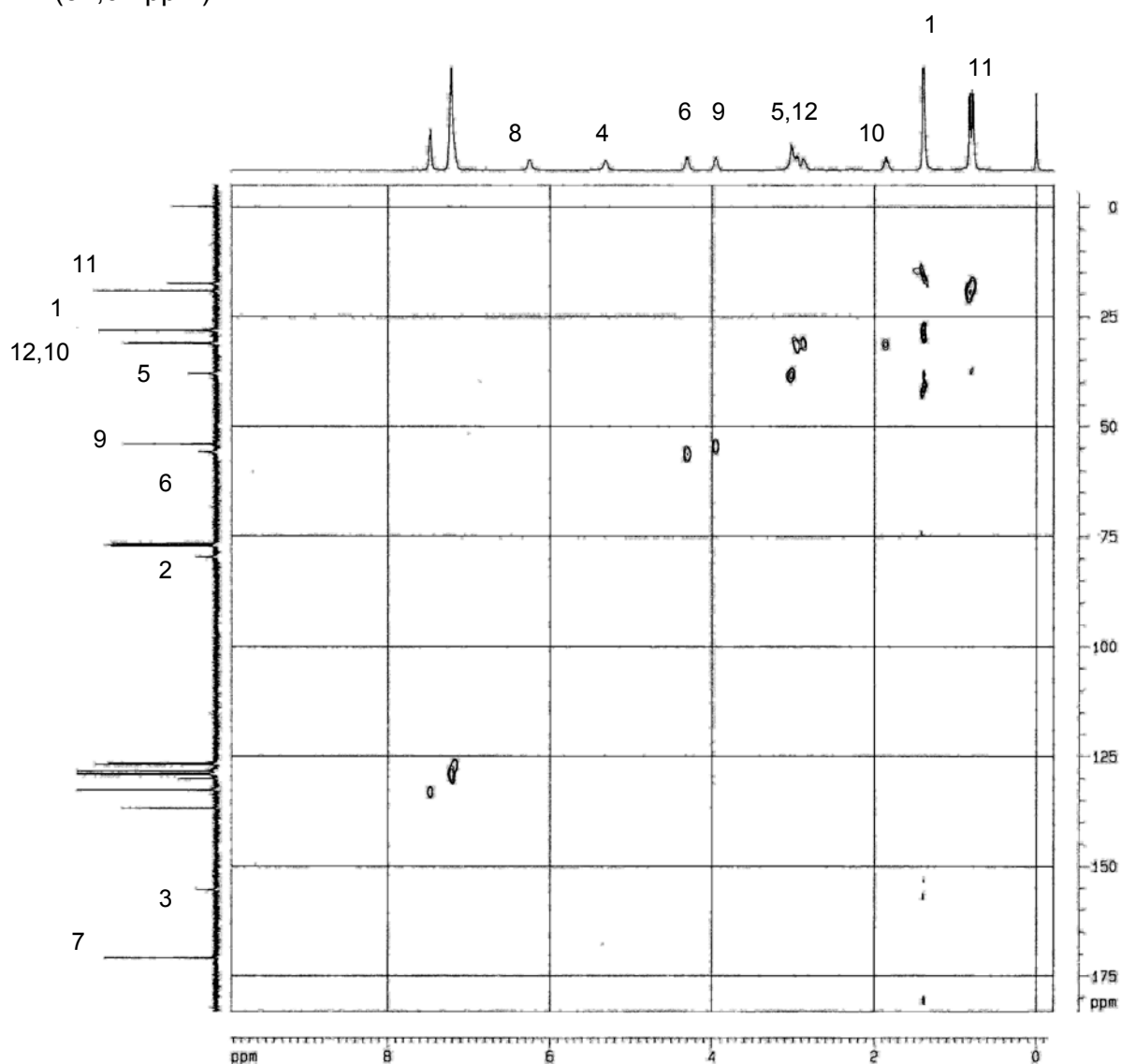


Figura 25. Espectro de RMN-2D HMQC do composto **16d** em CDCl_3 a 400 MHz

Pode-se também observar no espectro da Figura 25, os sinais que caracterizam a estereodiferenciação entre os hidrogênios diastereotópicos da molécula. Observa-se que o multiplete no espectro de RMN ^1H , com deslocamento químico de 3,08-2,87 ppm, apresenta correlação ortogonal com os carbonos C-5 e C-12. É interessante observar também que o carbono C-12 apresenta claramente correlação com dois hidrogênios, confirmando a

diastereotopocidade dos mesmos. Outra atribuição importante pode ser feita a partir da análise desse espectro, no que diz respeito á atribuição para os carbonos C-12 e C-10, que se encontram com deslocamentos químicos muito próximos.

Além da correlação de C-12 (31,18 ppm) com seus dois hidrogênios diastereotópicos, é possível observar a correlação do carbono C-10 (30,99 ppm) com o multipeto em 1,90-1,81 ppm, confirmando a atribuição anteriormente efetuada. Todas essas observações, apresentadas no espectro de RMN-2D HMQC corroboram as atribuições mencionadas anteriormente com base nos espectros de uma dimensão.

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

A análise do espectro de RMN COSY ^1H - ^1H (Figura 26) podem ser observadas, dentre outras, correlações entre os hidrogênios com deslocamentos químicos de 6,25 (N-8) e 3,99-2,87 ppm (C-9), mostrando que os mesmos estão acoplados entre si. Esse último sinal ainda apresenta um acoplamento com o sinal em 3,08-2,87 ppm (C-12), que por sua vez ainda apresentam um correlação entre si, confirmando a sua diastereotopocidade. Outro sistema de acoplamentos que pode ser observado analisando-se o espectro é o que envolve os hidrogênios N-4 (5,32 ppm) e C-6 (4,37-4,34 ppm). Esse último sinal ainda mostra uma correlação com o sinal dos hidrogênios em C-5, os quais se apresentam em um deslocamento químico de 3,08-2,87 ppm.

Pode se observar ainda as correlações entre os hidrogênios em C-10 e C-11, provenientes do grupo *iso*-propil e os acoplamentos entre os hidrogênios aromáticos.

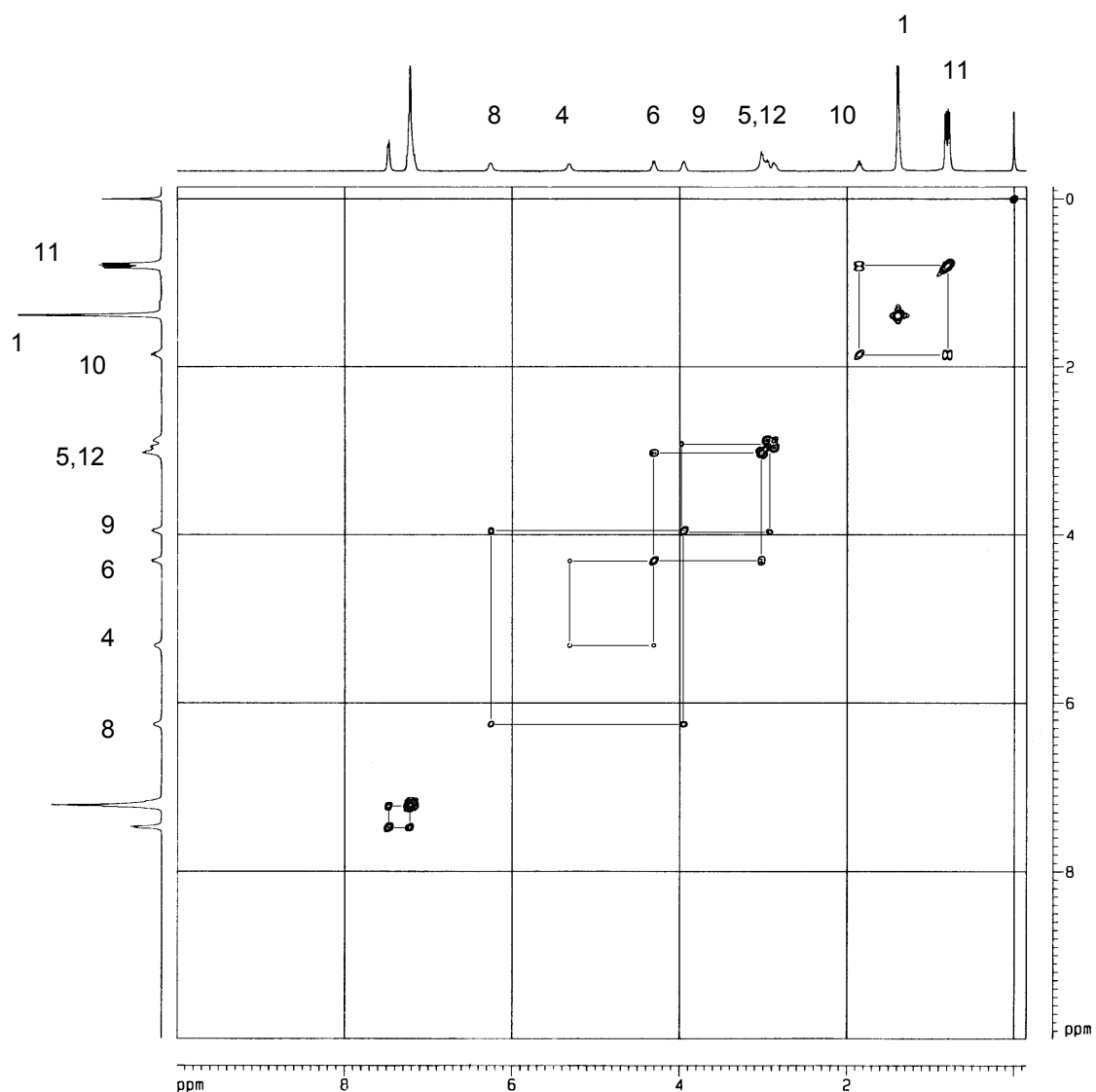
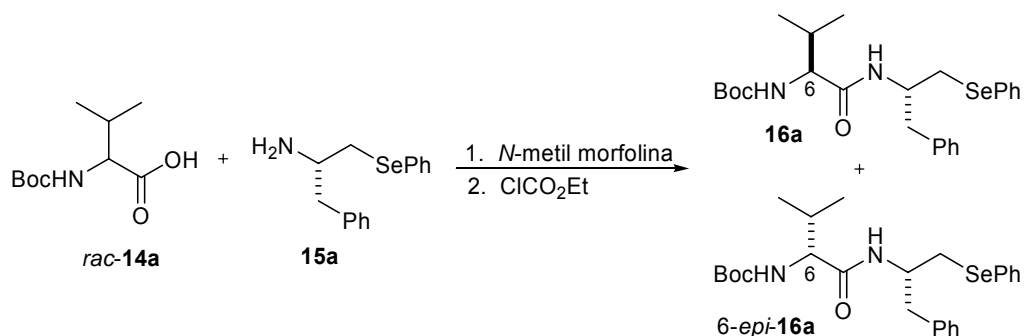


Figura 26. Espectro de RMN-2D COSY ^1H - ^1H do composto **16d** em CDCl_3 a 400 MHz

Uma das preocupações que sempre vem à tona quando efetuam-se reações de acoplamento para a formação de ligações peptídicas é a de racemização do centro quiral na posição alfa ao ácido carboxílico. Essa racemização pode ocorrer devido à possibilidade de abstração do hidrogênio ácido, alfa carboxílico, levando à formação de um enolato, que mediante protonação leva à racemização do centro quiral. Para avaliar-se se não houve essa racemização, sob as condições de acoplamento desenvolvidas nesse trabalho, preparou-se o composto **14a** a partir do aminoácido valina em sua forma

racêmica. O produto resultante da reação de *rac*-**14a** com a seleno amina quiral **15a** possui 2 centros estereogênicos, sendo que somente aquele proveniente da seleno amina encontra-se com sua estereoquímica definida. Portanto, dois produtos diastereoisoméricos, **16a** e 6-*epi*-**16a** são obtidos (Esquema 43). Dessa forma, seria possível observar por RMN de hidrogênio se durante o curso da reação há algum tipo de epimerização.



Esquema 43

De fato, ao realizar-se um experimento de RMN ^1H da mistura de diastereoisômeros obtida, observa-se que há a duplicação de sinais, confirmando a presença de dois compostos. Os sinais mais salientes que podem ser observados no espectro mostrado na Figura 27 são àqueles referentes ao grupo Boc ($\delta = 1,43$ ppm) e das metilas do grupo *iso*-propil, referentes ao resíduo de valina ($\delta = 0,88-0,71$ ppm).

Comparando-se esse espectro com aquele obtido do composto **16a**, obtido através da reação com o aminoácido N-Boc-*L*-valina **14a**, uma diferença significativa é observada. No espectro da mistura de diastereoisômeros observa-se que há dois sinais para o grupo Boc, referentes a cada um dos diastereoisômeros, enquanto que no espectro da Figura 28 verifica-se apenas um sinal para o grupo Boc, na forma de um singlete, comprovando a ausência de epimerização do centro quiral vizinho ao ácido carboxílico. Adicionalmente, pode-se ressaltar que o desdobramento dos sinais da *iso*-propila para mistura é muito maior que quando o experimento de RMN ^1H do produto **16a** puro é realizado.

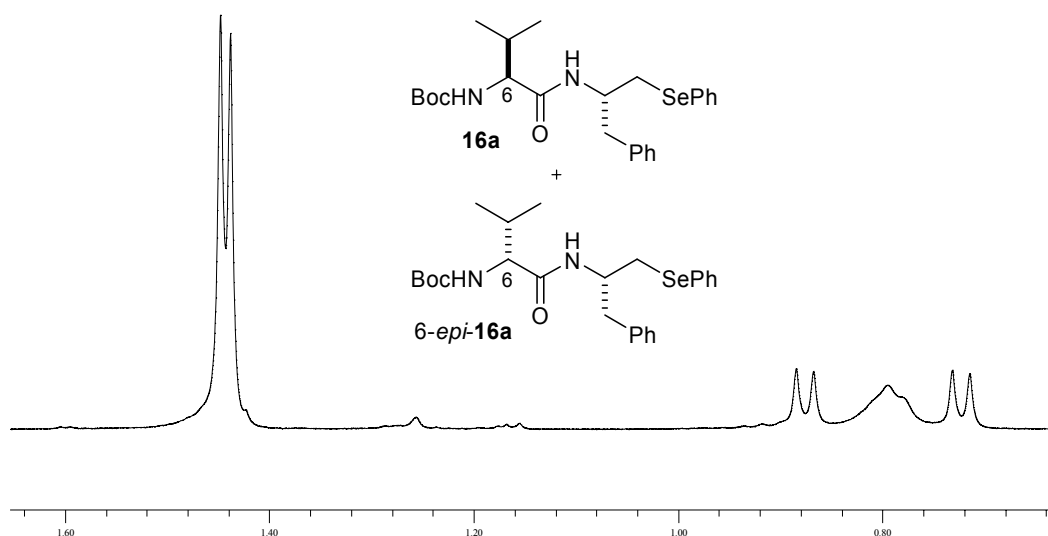


Figura 27. Espectro de RMN ¹H da mistura dos compostos **16a** e **6-epi-16a** em CDCl₃ a 400 MHz

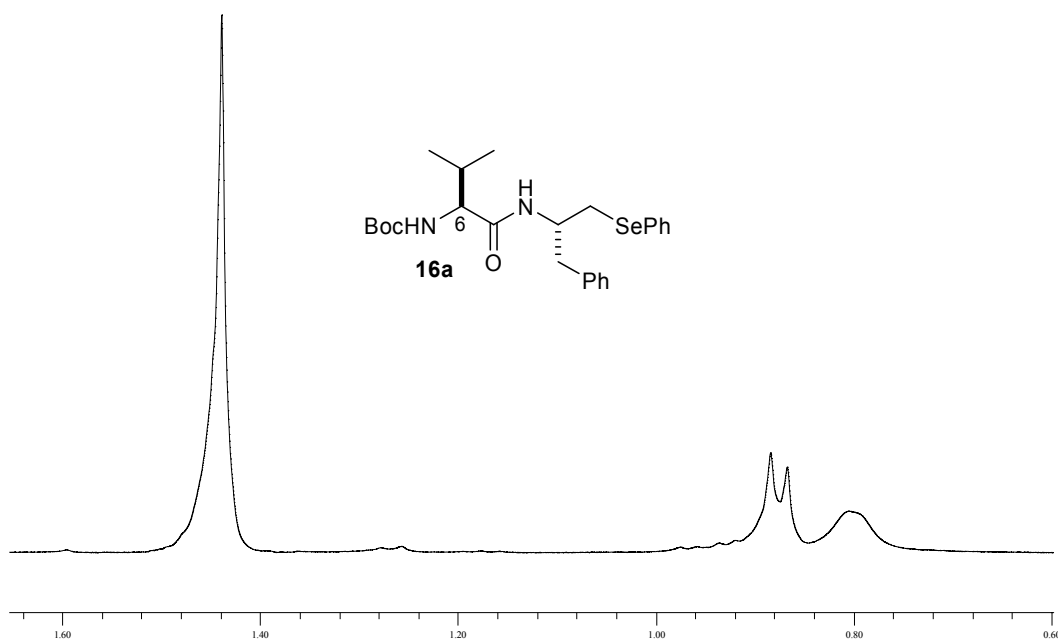


Figura 28. Espectro de RMN ¹H do composto **16a** em CDCl₃ a 400 MHz

Todos os demais produtos obtidos foram analisados e tiveram suas estruturas confirmadas por experimentos de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, e os dados referentes a esses experimentos se encontram listados na Tabela 12.

Tabela 12. Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos 16.

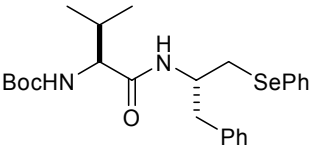
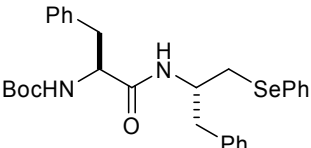
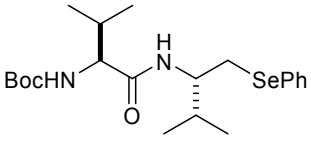
Composto	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ¹³ C (CDCl ₃), 100 MHz δ (ppm) J (Hz)
 <p>16a</p>	<p>δ = 7,49-7,48 (m, 2H); 7,25-7,11 (m, 8H); 6,10 (sl, 1H); 4,96 (sl, 1H); 4,39- 4,38 (m, 1H); 3,80-3,76 (m, 1H); 3,02-3,01 (m, 2H); 2,92-2,90 (m, 2H); 2,01- 2,11 (m, 1H); 1,43 (s, 9H); 0,97-0,80 (m, 6H).</p>	<p>δ = 171,02; 155,78; 137,19; 135,28; 132,81; 129,76; 129,29; 128,56; 126,67; 126,36; 79,84; 60,11; 50,28; 40,03; 32,20; 30,61; 28,31; 19,33; 17,51.</p>
 <p>16b</p>	<p>δ = 7,44-7,43 (m, 2H); 7,21-7,15 (m, 11H); 7,03- 7,02 (m, 2H); 6,19 (sl, 1H); 5,09 (sl, 1H); 4,28-4,24 (m, 2H); 2,94-2,80 (m, 6H); 1,38 (s, 9H).</p>	<p>δ = 170,57; 155,19; 137,01; 136,65; 133,01; 132,57; 129,31; 129,18; 128,63; 128,45; 128,39; 127,01; 126,73; 126,50; 79,88; 55,79; 50,27; 39,57; 38,33; 31,56; 28,17.</p>
 <p>16c</p>	<p>δ = 7,53-7,51 (m, 2H); 7,26-7,24 (m, 3H); 6,06 (sl, 1H); 5,03 (sl, 1H); 4,02- 3,98 (m, 1H); 3,80-3,76 (m, 1H); 3,13-3,00 (m, 2H); 2,11-2,03 (m, 1H); 1,93- 1,88 (m, 1H); 1,43 (s, 9H); 0,94-0,83 (m, 12H).</p>	<p>δ = 171,39; 155,89; 132,97; 130,07; 129,09; 127,09; 79,68; 60,47; 54,07; 31,80; 31,45; 30,22; 28,27; 19,46; 19,46; 19,28; 17,97.</p>

Tabela 12. Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos 16 (continuação)

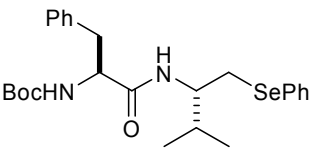
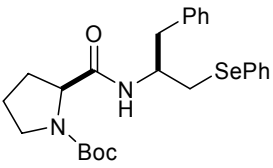
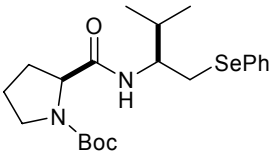
Composto	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ¹³ C (CDCl ₃), 100 MHz δ (ppm) J (Hz)
 <p>16d</p>	<p>δ = 7,48-7,46 (m, 2H); 7,23-7,21 (m, 8H); 6,25 (sl, 1H); 5,32 (sl, 1H); 4,37- 4,34 (m, 1H); 3,99-3,88 (m, 1H); 3,08-2,87 (m, 4H); 1,90-1,81 (m, 1H); 1,38 (s, 9H); 0,82-0,77 (m, 6H).</p>	<p>δ = 170,93; 155,40; 136,86; 132,68; 130,07; 129,19; 128,94; 128,37; 126,88; 126,60; 79,75; 55,76; 54,02; 37,93; 31,18; 30,99; 28,14; 19,23; 17,49.</p>
 <p>16e</p>	<p>δ = 7,54-7,51 (m, 2H); 7,25-7,09 (m, 9H); 4,38- 4,36 (m, 1H); 4,14-4,12 (m, 1H); 3,26-3,22 (m, 1H); 3,13-3,00 (m, 4H); 2,98- 2,76 (m, 1H); 2,04-1,69 (m, 4H); 1,44 (s, 9H).</p>	<p>δ = 171,45; 154,63; 137,47; 132,54; 129,88; 129,09; 128,37; 126,93; 126,50; 126,48; 80,35; 59,92; 50,08; 46,85; 39,87; 32,12; 30,75; 28,32; 24,26.</p>
 <p>16f</p>	<p>δ = 7,54-7,52 (m, 2H); 7,26-7,23 (m, 4H); 4,21- 4,20 (m, 1H); 3,98-3,94 (m, 1H); 3,52-3,29 (m, 2H); 3,12-3,04 (m, 2H); 1,97- 1,87 (m, 5H); 1,46 (s, 9H); 0,86-0,85 (m, 6H).</p>	<p>δ = 171,46; 155,80; 132,75; 130,14; 128,94; 126,82; 80,20; 59,59; 54,24; 46,89; 31,25; 30,94; 28,31; 27,20; 24,50; 19,44; 17,17.</p>

Tabela 12. Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **16** (continuação)

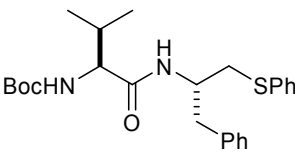
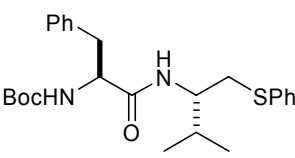
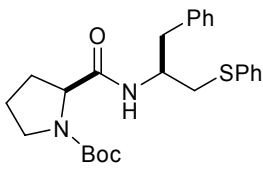
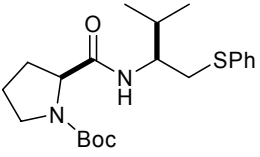
Composto	RMN ^1H (CDCl_3), 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ^{13}C (CDCl_3), 100 MHz δ (ppm) J (Hz)
 <p>16g</p>	$\delta = 7,34\text{-}7,14$ (m, 10H); $6,15$ (sl, 1H); $5,01$ (sl, 1H); $4,37\text{-}4,35$ (m, 1H); $3,83\text{-}3,79$ (m, 1H); $3,02\text{-}2,93$ (m, 4H); $2,05\text{-}2,04$ (m, 1H); $1,43$ (s, 9H); $0,90\text{-}0,82$ (m, 6H).	$\delta = 171,16; 155,75;$ $137,10; 135,66; 129,59;$ $129,29; 129,04; 128,56;$ $126,68; 126,38; 79,84;$ $60,14; 49,89; 39,13; 37,38;$ $30,57; 28,28; 19,20; 17,58.$
 <p>16h</p>	$\delta = 7,34\text{-}7,18$ (m, 10H); $5,88$ (sl, 1H); $5,04$ (sl, 1H); $4,27\text{-}4,22$ (m, 1H); $3,94\text{-}3,91$ (m, 1H); $3,09\text{-}2,95$ (m, 4H); $1,95\text{-}1,90$ (m, 1H); $1,40$ (s, 9H); $0,85$ (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); $0,78$ (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).	$\delta = 170,94; 155,46;$ $136,85; 136,16; 129,54;$ $129,30; 128,93; 128,60;$ $126,84; 126,21; 80,12;$ $55,97; 53,62; 38,07; 36,63;$ $30,08; 28,24; 19,36; 17,35$
 <p>16i</p>	$\delta = 7,40\text{-}7,12$ (m, 11H); $4,35\text{-}4,34$ (m, 1H); $4,18\text{-}4,17$ (m, 1H); $3,26\text{-}3,14$ (m, 2H); $3,03\text{-}2,99$ (m, 1H); $2,97\text{-}2,94$ (m, 2H); $2,83\text{-}2,78$ (m, 1H); $1,75\text{-}1,43$ (m, 4H); $1,25$ (s, 9H).	$\delta = 171,92; 155,72;$ $137,35; 135,17; 129,12;$ $129,11; 128,93; 128,40;$ $126,54; 126,11; 80,36;$ $59,87; 49,61; 46,85; 38,90;$ $37,37; 30,72; 28,28; 24,25.$

Tabela 12. Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos 16 (continuação)

Composto	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ¹³ C (CDCl ₃), 100 MHz δ (ppm) J (Hz)
 <p>16j</p>	δ = 7,39-7,16 (m, 6H); 4,25-4,24 (m, 1H); 3,97- 3,96 (m, 1H); 3,52-3,29 (m, 2H); 3,10-3,08 (m, 2H); 2,01-1,87 (m, 5H); 1,46 (s, 9H); 0,88-0,87 (m, 6H).	δ = 171,89; 155,65; 129,43; 129,38; 128,80; 125,99; 80,23; 59,63; 53,44; 46,90; 36,62; 30,03; 28,28; 27,18; 24,53; 19,44; 16,84.

Adicionalmente à esses dados, foram realizadas análises de espectrometria de massas de alta resolução (Tabela 13), cujos dados comprovam a atribuição da estruturas, feita anteriormente com base em dados de RMN.

Tabela 13. Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos 16.

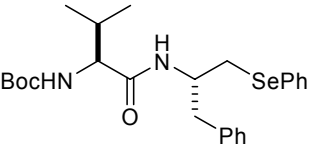
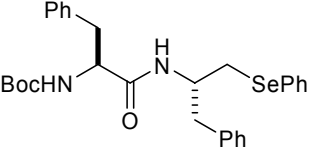
Composto	Espectrometria de Massas		
	Fórmula Molecular	calculado	encontrado
 <p>16a</p>	C ₂₅ H ₃₄ O ₃ N ₂ Se + Na ⁺	513,1619	513,1626
 <p>16b</p>	C ₂₉ H ₃₄ O ₃ N ₂ Se + Na ⁺	561,1617	561,1626

Tabela 13. Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos **16**
(continuação)

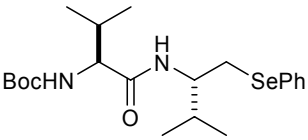
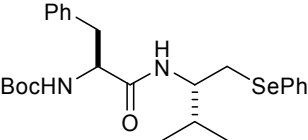
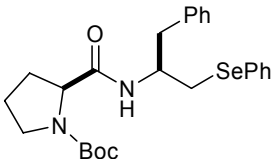
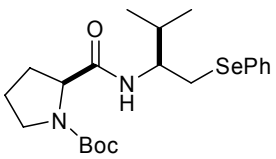
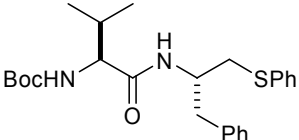
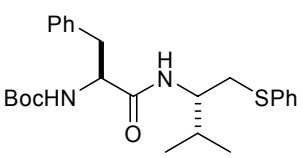
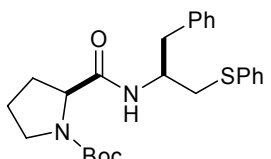
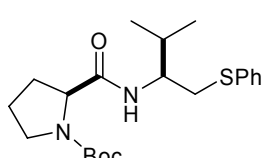
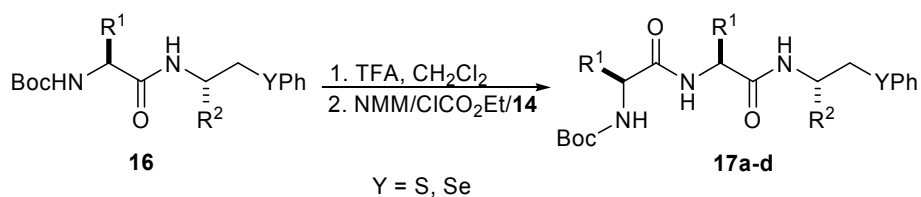
Composto	Espectrometria de Massas		
	Fórmula Molecular	calculado	encontrado
 <p>16c</p>	$C_{21}H_{34}O_3N_2Se + Na^+$	465,1628	465,1626
 <p>16d</p>	$C_{25}H_{34}O_3N_2Se + Na^+$	513,1636	513,1626
 <p>16e</p>	$C_{25}H_{32}O_3N_2Se + Na^+$	511,1461	511,1470
 <p>16f</p>	$C_{21}H_{32}O_3N_2Se + Na^+$	463,1463	463,1470
 <p>16g</p>	$C_{25}H_{34}O_3N_2S + Na^+$	465,2177	465,2182

Tabela 13. Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos **16** (continuação)

Composto	Espectrometria de Massas		
	Fórmula Molecular	calculado	encontrado
 <p>16h</p>	$C_{25}H_{34}O_3N_2S + Na^+$	465,2189	465,2182
 <p>16i</p>	$C_{25}H_{32}O_3N_2S + Na^+$	463,2021	463,2025
 <p>16j</p>	$C_{21}H_{32}O_3N_2S + Na^+$	415,2024	415,2025

Como um estudo posterior da presente metodologia, decidiu-se utilizar os produtos **16** como substratos para extensão da cadeia em mais uma unidade de aminoácido. Para tanto, converteu-se a o composto **16** protegido no seu derivado com a amina livre, para possibilitar a introdução de uma nova unidade de aminoácido de modo a obter uma estrutura dipeptídica **17** contendo um grupo organosselênio ou organo enxofre (Esquema 44).



Esquema 44

A desproteção foi convenientemente obtida com o procedimento usual, envolvendo ácido trifluoracético em diclorometano. A amina livre foi posteriormente reagida com uma nova unidade de aminoácido com o nitrogênio protegido, sob as condições padrão para acoplamento. Os rendimentos e dados de rotação óptica dos compostos estão listados na Tabela 14.

Tabela 14. Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos 17.

Entrada	Ácido	Amina	Produto	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{20}$
1	14b	16a	<p style="text-align: center;">17a</p>	92	+10 (c=0,8, CH ₂ Cl ₂)
2	14a	16d	<p style="text-align: center;">17b</p>	87	+18 (c=1,0, CH ₂ Cl ₂)
3	14b	16g	<p style="text-align: center;">17c</p>	83	+7 (c=1,4, CH ₂ Cl ₂)
4	14a	16h	<p style="text-align: center;">17d</p>	89	+12 (c=0,9, CH ₂ Cl ₂)

A caracterização dos peptídeos contendo selênio e enxofre foi realizada com base em seus dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C e todos os compostos apresentaram dados espectrais de acordo com as estruturas propostas (Tabela 15).

Tabela 15. Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos 17.

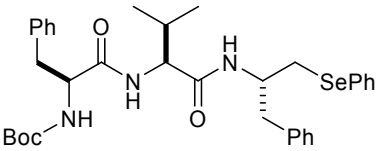
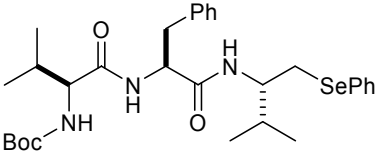
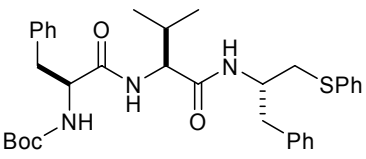
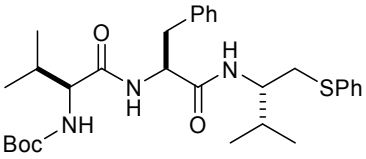
Composto	RMN ^1H (CDCl_3), 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ^{13}C (CDCl_3), 100 MHz δ (ppm) J (Hz)
 <p>17a</p>	δ = 7,25-7,24 (m, 2H); 7,23-7,17 (m, 13H); 6,75 (sl, 1H); 6,54 (sl, 1H); 5,21 (sl, 1H); 4,38-4,33 (m, 2H); 4,19-4,15 (m, 1H); 3,11-2,99 (m, 4H); 2,87-2,85 (m, 2H); 2,05- 2,02 (m, 1H); 1,38 (s, 9H); 0,86-0,76 (m, 6H).	δ = 171,42; 170,22; 155,50; 137,32; 136,50; 132,57; 129,86; 129,21; 129,19; 129,12; 128,57; 128,44; 126,98; 126,84; 126,53; 80,22; 58,74; 55,82; 50,60; 40,10; 37,72; 31,79; 30,46; 28,19; 19,25; 17,67.
 <p>17b</p>	δ = 7,50-7,49 (m, 2H); 7,24-7,17 (m, 8H); 6,85 (sl, 1H); 6,23 (sl, 1H); 5,07 (sl, 1H); 4,64-4,62 (m, 1H); 3,95-3,93 (m, 2H); 3,04-2,89 (m, 4H); 2,11-2,03 (m, 1H); 1,86- 1,83 (m, 1H); 1,42 (s, 9H); 0,89-0,74 (m, 12H).	δ = 171,57; 170,28; 155,74; 136,59; 132,79; 130,24; 129,27; 128,61; 127,07; 126,99; 126,91; 79,95; 60,06; 54,48; 54,38; 38,29; 31,33; 31,03; 30,63; 28,27; 19,28; 19,19; 17,63; 17,47.

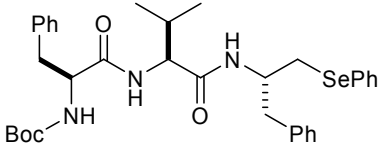
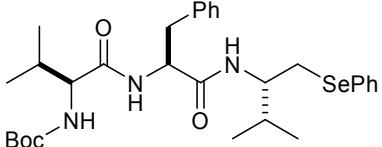
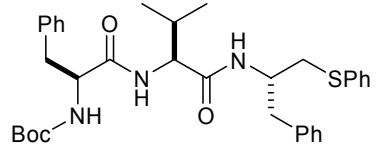
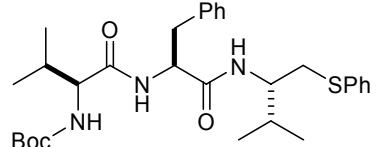
Tabela 15. Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos 17 (continuação)

Composto	RMN ¹ H (CDCl ₃), 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ¹³ C (CDCl ₃), 100 MHz δ (ppm) J (Hz)
 <p>17c</p>	<p>δ = 7,32-7,13 (m, 15H); 6,88 (sl, 1H); 6,38 (sl, 1H); 5,09 (sl, 1H); 4,63- 4,27 (m, 1H); 4,08-3,93 (m, 2H); 3,10-2,91 (m, 6H); 1,95-1,85 (m, 1H); 1,38 (s, 9H); 0,87-0,77 (m, 6H).</p>	<p>δ = 171,11; 170,52; 155,31; 136,68; 136,62; 129,55; 129,46; 129,32; 129,23; 128,91; 128,61; 128,53; 128,45; 126,70; 126,15; 80,05; 58,49; 54,54; 53,73; 38,53; 36,37; 30,44; 30,27; 28,23; 19,13; 17,56.</p>
 <p>17d</p>	<p>δ = 7,33-7,16 (m, 10H); 6,90 (sl, 1H); 6,03 (sl, 1H); 5,14 (sl, 1H); 4,61- 4,59 (m, 1H); 4,08-3,87 (m, 2H); 3,07-2,90 (m, 4H); 1,93-1,89 (m, 2H); 1,42 (s, 9H); 0,89-0,75 (m, 12H).</p>	<p>δ = 171,55; 170,36; 155,83; 136,61; 136,24; 129,57; 129,31; 128,94; 128,65; 126,98; 126,22; 79,96; 60,06; 54,72; 53,90; 38,10; 36,61; 36,49; 30,17; 28,27; 19,40; 19,33; 17,70; 17,42.</p>

Todos os aminoácidos e peptídeos contendo selênio ou enxofre obtidos são compostos estáveis e podem ser manuseados com facilidade e armazenados por longos períodos, sob refrigeração.

Adicionalmente, foram realizados experimentos de espectrometria de massas de alta resolução (Tabela 16) que apresentam total concordância com as estruturas propostas com base nos dados de ressonância magnética nuclear.

Tabela 16. Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos 17.

Composto	Espectrometria de Massas		
	Fórmula Molecular	calculado	encontrado
 <p>17a</p>	$C_{34}H_{43}N_3O_4Se + Na^+$	660,2311	660,2304
 <p>17b</p>	$C_{30}H_{43}N_3O_4Se + Na^+$	612,2302	612,2310
 <p>17c</p>	$C_{34}H_{43}N_3O_4S + Na^+$	612,2866	612,2872
 <p>17d</p>	$C_{30}H_{43}N_3O_4S + Na^+$	564,2861	564,2866

Considerações Finais e Conclusões

CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

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

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

Dessa forma, foi sintetizada uma série de seleno-oxazolinias quirais em uma estratégia sintética flexível, permitindo a fácil modificação da estrutura do composto em posições estratégicas, o que confere às mesmas um caráter altamente modular. Cabe salientar que essa flexibilidade na introdução e modificação de substituintes visando a preparação de pequenas bibliotecas de compostos é de fundamental importância para uma otimização sistemática da estrutura de novos ligantes quirais.

As seleno-oxazolinias, posteriormente, foram empregadas como ligantes quirais em reações de alquilações alílicas assimétricas catalisadas por paládio. Estudos detalhados da estrutura do ligante foram realizados e parâmetros tais como ângulo de complexação, natureza dos átomos doadores, efeitos estéricos e eletrônicos puderam ser avaliados, levando ao produto de alquilação em diferentes níveis de enantioseleção. O refinamento das condições reacionais com o ligante quiral de melhor desempenho levou, posteriormente, ao produto de substituição alílica em rendimento essencialmente quantitativo e alto excesso enantiomérico.

Dado o sucesso obtido com as seleno-oxazolinias nessa reação em particular, é pertinente considerar-se que as mesmas possuem um grande potencial para estudos futuros na área de catálise assimétrica, onde podem atuar como ligantes quirais em alquilações alílicas de vários outros substratos alílicos, bem como de outros nucleófilos. É também importante salientar que esses

compostos, ou seus possíveis derivados de segunda geração apresentam potencial para atuarem em inúmeras outras reações enantiosseletivas, tais como adições conjugadas em enonas cíclicas e acíclicas, reações de Heck assimétricas e substituições alílicas mediadas por outros metais tais como cobre, molibdênio e irídio, dentre outras.

Uma outra linha de atuação esteve focada na preparação de novos derivados de aminoácidos e peptídeos que contivessem um fragmento organosselênio em sua estrutura.

Dessa forma, uma pequena biblioteca de novos derivados de aminoácidos quirais contendo selênio foi preparada, em uma rota sintética simples e eficiente, através de uma reação de acoplamento entre um aminoácido N-protetido e uma β -seleno amina. É bastante interessante ressaltar que aminoácidos foram empregados como fonte exclusiva de quiralidade e diversidade estrutural na preparação de ambos os fragmentos chave na reação de acoplamento. Adicionalmente, esse aminoácidos, serviram de substrato para a preparação de dipeptídeos contendo selênio, mediante a extensão da cadeia, por acoplamento de mais uma unidade de aminoácido.

Essa estratégia, portanto, permitiu a preparação de uma série de compostos, com variações programadas de substituintes, o que é de alto interesse na área biológica, uma vez que permite uma maior rapidez e eficiência na identificação de uma molécula com desempenho superior.

Análogos sulfurados também foram preparados com rendimentos similares, ampliando ainda mais o leque de opções para avaliações biológicas comparativas.

Por fim, convém destacar que além de avaliação de seu potencial em sistemas biológicos, essa classe de compostos apresenta uma estrutura bastante interessante, podendo servir como plataforma quiral para o desenvolvimento de novos ligantes e catalisadores em reações enantiosseletivas.

Como última colocação, cabe ressaltar que o trabalho apresentado nesta tese resultou na produção de três artigos, submetidos em periódicos de nível internacional, sendo que um deles já se encontra aceito para publicação e os demais se encontram em fase de avaliação.

Capítulo 3

Parte Experimental

3.1. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.

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

3.1.2. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência.

Os excessos enantioméricos dos produtos de alquilação alílica foram determinados empregando-se cromatógrafo líquido de alta eficiência (HPLC), modelo: Shimadzu, SCL – 10 Avp, equipado com coluna de fase estacionária quiral Daicel Chiracel OD e detector de UV visível.

3.1.3. Espectrometria de Massas de Alta Resolução.

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

3.1.4. Ponto de Fusão.

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

3.1.5. Rota- evaporadores.

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota- evaporador Heidolph VV 2000;
- Rota- evaporador - M Büchi HB -140;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand modelo RD 4, 4,3 m³/ h.

3.1.6. Destilador Horizontal.

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

3.1.7. Polarímetro.

As análises de rotação óptica para os compostos quirais foram realizadas em polarímetro Perkin Elmer 341, com lâmpada de sódio com precisão de 0,05 graus, em cubeta de 10 dm de comprimento. Os experimentos foram realizados no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre.

3.1.8. Solventes e Reagentes.

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁹⁹ Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

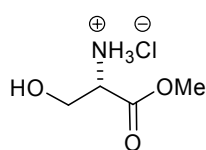
O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Diclorometano, clorofórmio e acetonitrila foram destilados sob pentóxido de fósforo e armazenados sob peneira molecular. Tolueno foi destilado sob sódio metálico e etanol foi seco com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

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

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

3.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.

3.2.1. Cloridrato do éster metílico da *L*-serina.^{12d}



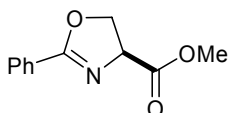
Preparado de acordo com o Esquema 26.

Em balão de uma boca, munido de agitação magnética, contendo MeOH seco (75 mL) adicionou-se, lentamente a 0 °C, cloreto de tionila (7,5 mL, 100 mmol). Em seguida, adicionou-se a *L*-serina (10,5 g, 100 mmol) de uma só vez. Após total dissolução do aminoácido, parou-se a agitação e deixa-se repousar por 8 h. Evapora-se o solvente e recristaliza-se o produto com mistura de MeOH/éter etílico e lavando-se os cristais obtidos com éter etílico.

⁹⁹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.

Rendimento 98 %; $[\alpha]_D^{20} = +3,4$ ($c=4$, CH_3OH); RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): $\delta = 8,56$ (s, 3H); 5,62 (s, 1H); 4,06 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H); 3,82 (sl, 2H); 3,73 (s, 3H); RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz): $\delta = 168,36$; 59,34; 54,30; 52,63.

3.2.2. (S)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-carboxilato de metila (2).^{12d}

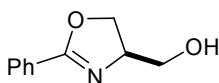


Preparado de acordo com o Esquema 26.

Em balão de 2 bocas, sob atmosfera de argônio, suspendeu-se o éster metílico da *L*-serina (1,56 g, 10 mmol) em diclorometano seco (30 mL). Adicionou-se Et_3N (2,8 mL, 20 mmol). Após total dissolução do éster **1**, adicionou-se o cloro benzimidato de etila (1,87 g, 10 mmol) e refluxou-se o sistema por 12 h. Então, lavou-se o extrato com $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$ (2 x 50 mL) e após extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (60:40).

Rendimento 85 %; $[\alpha]_D^{20} = +111$ ($c=0,72$; CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,99$ -7,97 (m, 2H); 7,51-7,38 (m, 3H); 4,94 (dd, $J^1=10,5$ Hz, $J^2=8,1$ Hz, 1H); 4,68 (dd, $J^1=8,7$ Hz, $J^2=8,1$ Hz, 1H), 4,58 (dd, $J^1=10,5$ Hz, $J^2=8,7$ Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 171,48$; 166,15; 131,73; 128,46; 128,22; 126,83; 69,43; 68,49; 52,54.

3.2.3. (R)-(2-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol (3).^{12d}



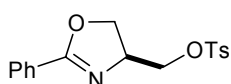
Preparado de acordo com o Esquema 26.

Em balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se boroidreto de sódio (0,760 g; 20 mmol) a uma solução do éster oxazolinico **2** (1,03 g; 5 mmol) em etanol seco (20 mL), a 0 °C. A mistura reacional foi agitada por 12 h sob refluxo e após transcorrido esse tempo, resfriada à temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 (30 mL) e lavada com solução aquosa saturada de

NaCl (20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O álcool **3** foi utilizado sem purificações posteriores.

Rendimento 87 %; $[\alpha]_D^{20} = +35$ ($c=0,42$, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7,81-7,79$ (m, 2H); 7,43–7,26 (m, 3H); 4,44–4,30 (m, 3H); 3,93 (dd, $J^1 = 11,6$ Hz, $J^2 = 4,0$ Hz, 1H); 3,63 (dd, $J^1 = 11,6$ Hz, $J^2 = 4,0$ Hz, 1H); 2,89 (s, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 165,45$; 131,38; 128,24; 128,14; 126,95; 69,17; 68,00; 63,60; HRMS m/z calcd para C₁₀H₁₁O₂N + Na⁺ 200,0682, encontrado 200,0683.

3.2.4. (S)-(2-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metil-4-metilbenzenosulfonato (4).

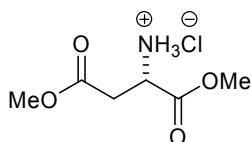


Preparado de acordo com o Esquema 26.

Em balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se, em uma só porção, TsCl (0,420 g; 2,2 mmol) a uma solução do álcool oxazolinico **3** (0,354 g; 2 mmol), em diclorometano (5 mL) e trietilamina (0,6 mL; 4 mmol), na presença de uma quantidade catalítica de DMAP (25 mg; 10 mol%), resfriada a 0 °C. A mistura reacional foi então agitada por 24 h à temperatura ambiente e então diluída com CH₂Cl₂ (30 mL) e lavada com solução aquosa saturada de NaCl (20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20).

Rendimento: 77 %; $[\alpha]_D^{24} = +56,6$ ($c=1,0$, EtOH); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7,86-7,79$ (m, 2H); 7,77 – 7,69 (m, 2H); 7,49- 7,20 (m, 5H); 4,55 – 4,38 (m, 2H); 4,33 – 4,19 (m, 2H); 4,05 – 3,96 (m, 1H); 2,39 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 166,07$; 145,05; 132,56; 131,83; 129,98; 128,41; 128,37; 128,02; 127,03; 70,80; 69,89; 65,18; 21,73.

3.2.5. Cloridrato do éster dimetílico do ácido *L*-aspártico.⁸⁶

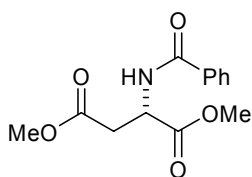


Preparado de acordo com o Esquema 27.

Em balão de uma boca, munido de agitação magnética, contendo MeOH seco (100 mL) adicionou-se, a 0 °C e lentamente, cloreto de tionila (15 mL, 200 mmol). Em seguida, adicionou-se o ácido *L*-aspártico (13,3 g, 100 mmol) de uma só vez. Após total dissolução do aminoácido, parou-se a agitação e deixa-se repousar por 8 h. Evapora-se o solvente e recristaliza-se o produto com mistura de MeOH/éter etílico e lavando-se os cristais obtidos com éter etílico.

Rendimento: 99 %

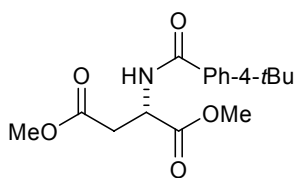
3.2.6. (S)-2-benzamidossuccinato de dimetila (7a).⁸⁶



Preparado de acordo com o Esquema 27.

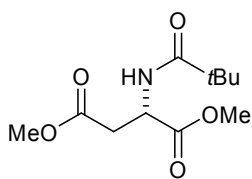
Em um balão de 250 mL adicionou-se trietilamina (11,25 mL; 80 mmol) a uma solução do éster dimetílico do ácido *L*-aspártico (3,95 g; 20 mmol) em diclorometano (50 mL). Posteriormente, cloreto de benzoíla (2,4 mL; 21 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 h e então diluída com CH₂Cl₂ (60 mL) e lavada subseqüentemente com solução aquosa de HCl 1 M (20 mL), solução aquosa saturada de NaHCO₃ (20 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto **7a** foi utilizado sem purificações posteriores.

Rendimento 96 %; $[\alpha]_D^{20} = -31,7$ ($c=1,67$, CH₃OH); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7,81$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,52-7,42 (m, 3H); 7,26 (sl, 1H); 5,09-5,05 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,15 (dd, $J^1 = 17,3$ Hz, $J^2 = 4,5$ Hz, 1H); 2,98 (dd, $J^1 = 17,3$ Hz, $J^2 = 4,5$ Hz, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 171,57$; 171,16; 166,84; 133,60; 131,77; 128,51; 128,13; 52,74; 51,92; 48,89; 36,01.

3.2.7. (S)-2-(4-*tert*-butilbenzamido)succinato de dimetila (7b).

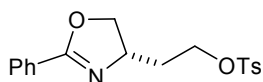
Preparado de maneira similar ao procedimento anterior, porém utilizou-se cloreto de 4-*tert*-butil benzoíla (3,8 mL; 21 mmol).

Rendimento 98 %; $[\alpha]_D^{20} = +46$ ($c=0,65$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,75$ (d, $J = 6,8$ Hz, 2H); 7,46 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H); 7,26 (sl, 1H); 5,07-5,05 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 3,13 (dd, $J^1 = 17,2$ Hz, $J^2 = 4,2$ Hz, 1H); 2,97 (dd, $J^1 = 17,2$ Hz, $J^2 = 4,2$ Hz, 1H); 1,33 (s, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 171,57$; 171,24; 166,72; 155,35; 130,74; 126,95; 125,44; 52,70; 51,88; 48,83; 36,06; 34,85; 31,05.

3.2.8. (S)-2-pivalamidossuccinato de dimetila (7c).

Preparado de maneira similar ao procedimento anterior, porém utilizou-se cloreto de trimetil acetoíla (2,6 mL; 21 mmol).

Rendimento 90 %; $[\alpha]_D^{20} = +24$ ($c=0,5$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 6,72$ (sl, 1H); 4,85-4,82 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,16 (s, 3H); 3,02 (dd, $J^1 = 16,9$ Hz, $J^2 = 4,4$ Hz, 1H); 2,84 (dd, $J^1 = 16,9$ Hz, $J^2 = 4,4$ Hz, 1H); 1,23 (s, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 177,94$; 171,28; 171,12; 52,38; 51,62; 48,30; 36,37; 35,68; 27,04

3.2.9. (S)-2-(2-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil 4-metilbenzenosulfonato (9a).^{37d}

Preparado de acordo com o Esquema 27.

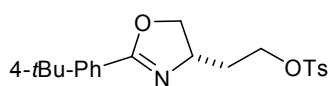
Em balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se boroidreto de sódio (3,04 g; 80 mmol) a uma solução do diéster **7a** (2,65 g; 10 mmol) em etanol seco (45 mL), a 0 °C. A reação foi agitada por 12 h sob refluxo e após transcorrido esse tempo, resfriada à temperatura ambiente,

diluída com CH₂Cl₂ (70 mL) e lavada com solução aquosa saturada de NaCl (30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo.

O diol **8a** (1,72 g; 8,2 mmol) bruto foi imediatamente dissolvido em diclorometano (60 mL) e trietilamina (6,9 mL; 49,2 mmol) em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio. Resfriou-se a 0 °C e adicionou-se, em uma só porção, TsCl (4,7 g; 24,6 mmol). A mistura reacional foi então agitada por 24 h à esta temperatura e lentamente elevada até a temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura reacional com CH₂Cl₂ (50 mL) lavada subseqüentemente com solução aquosa de HCl 1 M (20 mL), solução aquosa saturada de NaHCO₃ (20 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30).

Rendimento: 75 %; $[\alpha]_D^{24} = -59$ ($c=2,0$, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7,86$ (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,46-7,30 (m, 5H); 4,48-4,44 (m, 1H); 4,35-4,23 (m, 3H); 4,04-4,00 (m, 1H); 2,42 (s, 3H); 2,03-1,97 (m, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 164,01$; 144,75; 132,76; 131,37; 129,78; 128,29; 128,22; 128,15; 127,83; 72,28; 67,88; 63,34; 34,98; 21,54.

3.2.10. (S)-2-(2-*tert*-butil-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-il)-etil 4-metil-benzenosulfonato (**9b**).

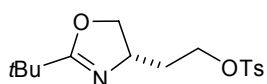


Preparado de maneira similar ao procedimento anterior, partindo-se do diéster **7b** (1,6 g; 5 mmol), NaBH₄ (1,52 g; 40 mmol) em EtOH (25 mL). O diol **8b** resultante (1,17 g; 4,4 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (35 mL) e trietilamina (3,7 mL; 26,4 mmol) e tratado com TsCl (2,52 g; 13,2 mmol).

Rendimento 55 %; $[\alpha]_D^{20} = -56$ ($c=0,6$, CH₂Cl₂); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7,80$ (d, $J = 8,4$ Hz, 4H); 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 4,47-4,42 (m, 1H); 4,33-4,23 (m, 3H); 4,03-3,99 (m, 1H); 2,42 (s, 3H); 2,01-1,96 (m, 2H);

1,30(s, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 164,11; 154,91; 144,67; 133,02; 129,78; 128,05; 127,85; 125,19; 124,60; 72,22; 67,91; 63,36; 35,07; 34,87; 31,08; 21,52; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{NS} + \text{H}^+$ 402,1729, encontrado 402,1733.

3.2.11. (S)-2-(2-*tert*-butil-4,5-dihidrooxazol-4-il)etil 4-metilbenzeno-sulfonato (9c).



Preparado de maneira similar ao procedimento anterior, partindo-se do diéster **7c** (1,6 g; 5 mmol), NaBH_4 (1,52 g; 40 mmol) em EtOH (25 mL). O diol **8c** resultante (0,89 g; 4,7 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (35 mL) e trietilamina (3,95 mL; 28,2 mmol) e tratado com TsCl (2,69 g; 14,1 mmol).

Rendimento 62 %; $[\alpha]_D^{20} = -54$ ($c=0,6$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 4,26-4,07 (m, 4H); 3,85-3,81 (m, 1H); 2,44 (s, 3H); 1,89-1,86 (m, 2H); 1,16 (s, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 174,32; 144,62; 132,44; 129,75; 128,74; 71,94; 67,72; 62,69; 34,89; 32,93; 27,17; 21,39; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{NS} + \text{H}^+$ 326,1416, encontrado 326,1420.

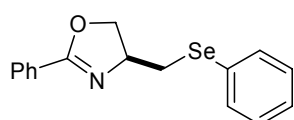
3.2.12. Procedimento geral para a síntese das seleno-oxazolininas (5) e (10).

Preparados de acordo com os Esquemas 26, 27 e 28.

Em balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se, borodreto de sódio (53 mg; 1,38 mmol) à uma solução do disseleneto de diorganoíla apropriado (0,55 mmol) em THF (4 mL). Etanol seco (2 mL) foi então adicionado gota a gota e a solução transparente formada foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos. Após esse tempo, adicionou-se lentamente uma solução do tosilato oxazolinínico **4** ou **9** (1 mmol) em THF (1 mL). Agitou-se à temperatura ambiente por 24 h e solução aquosa saturada de NH_4Cl (10 mL) foi adicionada e extraiu-se com diclorometano (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram

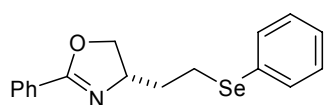
secas com MgSO₄, filtradas e o solventes removidos sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se primeiramente com hexano e após com uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20).

(S)-2-fenil-4-(fenilselanilmetil)-4,5-dihidrooxazol (5).



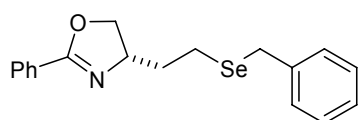
Rendimento: 91 %; $[\alpha]_D^{20} = -15$ ($c=0,5$, CH₂Cl₂); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7,90$ (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,56-7,53 (m, 8H); 4,53-4,46 (m, 2H); 4,25-4,22 (m, 1H); 3,42-3,38 (m, 1H); 2,95-2,89 (m, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 164,66$; 133,02; 131,47; 129,15; 128,29; 128,29; 128,27; 127,48; 127,28; 72,53; 66,58; 32,73; HRMS m/z calcd para C₁₆H₁₅ONSe + H⁺ 318,0392, encontrado 318,0391.

(S)-2-fenil-4-(2-(fenilselanil)etil)-4,5-dihidrooxazol (10a).



Rendimento: 97 %; $[\alpha]_D^{20} = -57$ ($c=0,55$, CH₂Cl₂); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7,93$ (d, $J = 7,16$ Hz, 2H); 7,52-7,37 (m, 5H); 7,26-7,20 (m, 3H); 4,48-4,37 (m, 2H); 4,02-3,98 (m, 1H); 3,14-2,99 (m, 2H); 2,10-2,01 (m, 1H); 2,00-1,94 (m, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 165,88$; 132,48; 131,24; 130,04; 129,14; 128,21; 128,17; 127,99; 126,74; 72,12; 66,46; 36,45; 24,04; HRMS m/z calcd para C₁₇H₁₇ONSe + Na⁺ 354,0366, encontrado 354,0367.

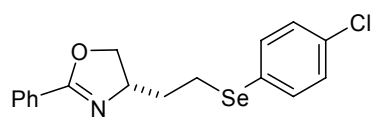
(S)-4-(2-(benzilselanil)etil)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (10b).



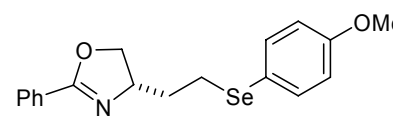
Rendimento: 87 %; $[\alpha]_D^{20} = -58$ ($c=0,5$, CH₂Cl₂); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7,93$ (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,45-7,36 (m, 3H); 7,29-7,17 (m, 5H); 4,42-4,38 (m, 1H); 4,33-4,29 (m, 1H); 3,96-3,92 (m, 1H); 3,78 (s, 2H); 2,62-2,59 (m, 2H); 2,04-1,95 (m, 1H); 1,90-1,81 (m, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 163,33$; 139,07; 131,02; 128,59; 128,19; 128,01; 127,91; 127,50; 126,39; 71,87; 66,30; 36,38;

26,79; 19,56; HRMS m/z calcd para $C_{18}H_{19}ONSe + Na^+$ 368,0563, encontrado 368,0526.

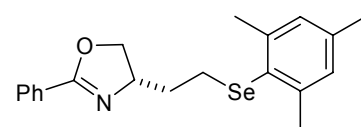
(S)-4-(2-(4-clorofenilselanil)etil)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (10c).

 Rendimiento: 90 %; $[\alpha]_D^{20} = -48$ ($c=0,55$, CH_2Cl_2); RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 7,93$ (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,47-7,40 (m, 5H); 7,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 4,50-4,45 (m, 1H); 4,40-4,37 (m, 1H); 4,02-3,98 (m, 1H); 3,11-3,01 (m, 2H); 2,05-1,95 (m, 2H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 163,73$; 133,76; 132,93; 131,27; 129,11; 128,23; 128,21; 128,15; 127,56; 72,06; 66,36; 36,36; 24,08; HRMS m/z calcd para $C_{17}H_{16}ONSeCl + H^+$ 366,0154, encontrado 366,0163.

(S)-4-(2-(4-metoxifenilselanil)etil)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (10d).

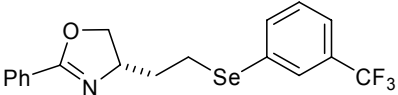
 Rendimiento: 91 %; $[\alpha]_D^{20} = -48$ ($c=0,55$, CH_2Cl_2); RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 7,92$ (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,49-7,39 (m, 5H); 6,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 4,47-4,35 (m, 2H); 4,00-3,96 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,02-2,91 (m, 2H); 2,07-1,99 (m, 1H); 1,96-1,89 (m, 1H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 163,60$; 159,21; 135,47; 131,19; 128,17; 128,13; 127,64; 119,60; 114,71; 72,09; 66,44; 55,12; 36,47; 25,10; HRMS m/z calcd para $C_{18}H_{19}O_2NSe + H^+$ 362,0648, encontrado 362,0653.

(S)-4-(2-(mesitilselanil)etil)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (10e).

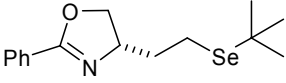
 Rendimiento: 88 %; $[\alpha]_D^{20} = -35$ ($c=0,5$, CH_2Cl_2); RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 7,91$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,47-7,36 (m, 3H); 6,91 (s, 2H); 4,46-4,44 (m, 1H); 4,36-4,32 (m, 1H); 3,99-3,95 (m, 1H); 2,82-2,77 (m, 2H); 2,53 (s, 6H); 2,25 (s, 3H);

1,98-1,86 (s, 1H); 1,84-1,83 (m, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 163,54; 142,95; 137,91; 131,15; 128,40; 128,37; 128,34; 127,65; 127,31; 72,04; 66,69; 36,65; 24,42; 24,62; 20,80; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ONSe} + \text{H}^+$ 374,1011, encontrado 374,1017.

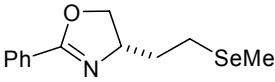
(S)-2-fenil-4-(2-(3-(trifluorometil)fenilselanil)etil)-4,5-dihidrooxazol (10f).

 Rendimento: 80 %; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -59$ ($c=0,5$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,93 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,74 (s, 1H); 7,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,42-7,35 (m, 5H); 4,51-4,49 (m, 1H); 4,47-4,41 (m, 1H); 4,03-4,00 (m, 1H); 3,19-3,16 (m, 1H); 3,13-3,11 (m, 1H); 2,05-1,99 (m, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 163,89; 135,17; 131,59; 131,34; 131,32 (q, $J = 32,1$ Hz); 129,26; 128,55; 128,51; 128,26; 128,22; 127,58; 123,43 (q, $J = 3,8$ Hz); 72,11; 66,36; 36,37; 23,92; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ONSe} + \text{H}^+$ 400,0442, encontrado 400,0421.

(S)-4-(2-(*tert*-butilselanil)etil)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (10g).

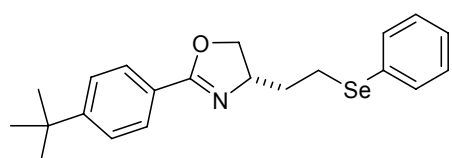
 Rendimento: 77 %; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -75$ ($c=0,5$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,94 (d, $J = 7,12$ Hz, 2H); 7,47-7,38 (m, 3H); 4,53-4,49 (m, 1H); 4,39-4,36 (m, 1H); 4,07-4,03 (m, 1H); 2,79-2,71 (m, 2H); 2,08-2,04 (m, 1H); 1,97-1,94 (m, 1H); 1,46 (s, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 163,63; 131,19; 128,20; 128,19; 127,74; 72,25; 66,95; 38,86; 37,09; 32,46; 17,91; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ONSe} + \text{Na}^+$ 334,0672, encontrado 334,0680.

(S)-4-(2-(metilselanil)etil)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (10h).

 Rendimento: 79 %; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -82$ ($c=0,55$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,94 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,47-7,38 (m, 3H); 4,53-4,49 (m, 1H); 4,42-4,38 (m, 1H); 4,07-4,03 (m, 1H); 2,72-2,67 (m,

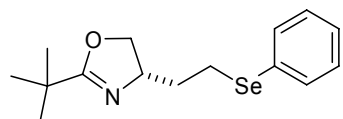
2H); 2,07-1,95 (m, 5H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 163,68; 131,24; 128,22; 128,18; 127,69; 72,18; 66,52; 36,42; 21,20; 4,05; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ONSe} + \text{H}^+$ 270,0386, encontrado 270,0397.

(S)-2-(4-*tert*-butilfenil)-4-(2-(fenilselanil)-etil)-4,5-dihidrooxazol (10i).

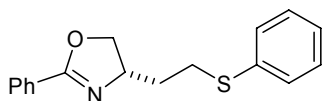


Rendimento: 93 %; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51$ ($c=0,55$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,50 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,26-7,23 (m, 3H); 4,47-4,39 (m, 2H); 4,01-3,98 (m, 1H); 3,10-3,01 (m, 2H); 2,06-2,04 (m, 1H); 1,98-1,96 (m, 1H); 1,32 (s, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 163,69; 154,68; 132,42; 130,08; 128,98; 127,98; 126,71; 125,17; 124,81; 71,97; 66,42; 36,48; 34,83; 31,08; 23,68; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ONSe} + \text{H}^+$ 388,1168, encontrado 388,1179.

(S)-2-*tert*-butil-4-(2-(fenilselanil)etil)-4,5-dihidrooxazol (10j).

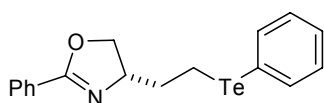


Rendimento: 90 %; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26$ ($c=0,55$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,27-7,21 (m, 3H); 4,26-4,21 (m, 1H); 4,16-4,13 (m, 1H); 3,84-3,80 (m, 1H); 3,01-2,97 (m, 1H); 2,95-2,91 (m, 1H); 1,94-1,88 (m, 2H); 1,20 (s, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 174,11; 132,29; 130,16; 129,00; 126,70; 71,90; 65,85; 36,53; 33,13; 27,78; 23,33; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ONSe} + \text{H}^+$ 312,0869, encontrado 312,0866.

(S)-2-fenil-4-(2-(feniltio)etil)-4,5-dihidrooxazol (103).

Preparado de acordo com o Esquema 30, de maneira similar ao procedimento anterior, partindo-se do dissulfeto de difenila (120 g; 0,55 mmol), NaBH₄ (53 mg; 1,38 mmol) e o tosilato oxazolínico (345 mg, 1 mmol).

Rendimento: 84 %; $[\alpha]_D^{20} = -26$ ($c=0,55$, CH₂Cl₂); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7,95-7,93$ (m, 2H); 7,41-7,11 (m, 8H); 4,42-4,36 (m, 2H); 3,95-3,92 (m, 1H); 3,13-3,11 (m, 1H); 3,05-3,02 (m, 1H); 1,95-1,87 (m, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 163,47$; 136,07; 131,06; 128,75; 128,65; 128,02; 128,00; 127,47; 125,62; 72,03; 65,44; 35,26; 29,80; HRMS m/z calcd para C₁₇H₁₈ONS + H⁺ 284,1107, encontrado 284,1103.

(S)-2-fenil-4-(2-(feniltelanyl)etil)-4,5-dihidrooxazol (104).

Preparado de acordo com o Esquema 30, de maneira similar ao procedimento anterior, partindo-se do ditelureto de difenila (225 g; 0,55 mmol), NaBH₄ (53 mg; 1,38 mmol) e o tosilato oxazolínico (345 mg, 1 mmol).

Rendimento: 72 %; $[\alpha]_D^{20} = -63$ ($c=0,5$, CH₂Cl₂); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7,93$ (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,72 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H); 7,45-7,36 (m, 3H); 7,25-7,16 (m, 3H); 4,45-4,35 (m, 1H); 4,33-4,31 (m, 1H); 4,00-3,96 (m, 1H); 3,12-3,05 (m, 1H); 2,98-2,91 (m, 1H); 2,17-2,11 (m, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 163,71$; 138,05; 131,26; 129,10; 128,22; 127,63; 127,48; 126,79; 112,44; 71,98; 68,14; 38,05; 4,44; HRMS m/z calcd para C₁₇H₁₇ONTe + H⁺ 398,0392, encontrado 398,0394

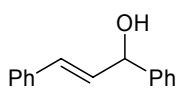
3.2.13. Procedimento geral para a alquilação alílica assimétrica do acetato de 1,3-difenil-2-propenila com dimetil malonato de sódio.

Uma solução de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (10 mg, 0,025 mmol, 2,5 mol%) e o ligante quiral (10 mol%) em THF (1 mL) foi agitada por 30 min sob atmosfera de argônio. Em seguida, adicionou-se o acetato de 1,3-difenil-2-propenila (252 mg, 1,0 mmol). A mistura foi agitada por 10 minutos seguida da adição de uma solução de dimetil malonato de sódio, preparada anteriormente a partir do dimetil malonato (264 mg, 2,0 mmol) e hidreto de sódio (36 mg, 1,5 mmol) em THF (3 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas. Adicionou-se, então, solução saturada de NH_4Cl , extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) e secou-se com MgSO_4 anidro. Evaporou-se o solvente e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

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

Uma solução de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (5 mg, 0,025 mmol, 2,5 mol%) e o ligante quiral (10 mol%) em CH_2Cl_2 (2,5 mL) foi agitada por 1 h sob atmosfera de argônio, à temperatura ambiente. Após transcorrido esse período, resfriou-se o sistema à 0 °C e adicionou-se o acetato de 1,3-difenil-2-propenila (126 mg, 0,5 mmol). A mistura reacional foi agitada por 10 minutos a esta temperatura e foram adicionados, seqüencialmente, o malonato de dimetila (173 mg, 1,5 mmol) e carbonato de cézio (489 mg, 1,5 mmol). A mistura reacional foi agitada por 10 horas à 0 °C. Após este tempo, adicionou-se solução saturada de NH_4Cl , extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) e secou-se com MgSO_4 anidro. Evaporou-se o solvente e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

3.2.15. Preparação do (*E*)-1,3-difenilprop-2-en-1-ol (**106**).

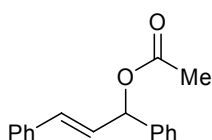


Preparado de acordo com o Esquema 34.

Em um balão de 3 bocas, munido de agitação magnética sob atmosfera de Argônio, condensador de refluxo, funil de adição, adicionou-se lentamente uma solução de bromobenzeno (3,456 g; 22 mmol) em 10 mL de THF a uma suspensão de magnésio (0,528 g; 22 mmol) em THF (30 mL). Deixou-se reagir a mistura reacional até consumir o magnésio e, então, adicionou-se lentamente o cinamaldeído **105**, (2,64 g; 20 mmol) em 20 mL de THF. Deixou-se reagir à temperatura ambiente por 2 h. Foi então adicionada solução saturada de cloreto de amônio (20 mL), seguida de extração com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). O solvente foi removido sob vácuo, obtendo-se um sólido amarelo que foi recristalizado com AcOEt/Hexano.

Rendimento: 78%; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7,58-7,15 (m, 10H); 6,64 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,32 (dd, *J*¹ = 16 Hz *J*² = 6,4 Hz, 1H); 5,29 (d, *J* = 6,32 Hz, 1H); 2,61 (s, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ = 142,72; 136,45; 131,50; 130,34; 128,55; 128,50 128,46; 127,62; 126,52; 126,27; 74,90.

3.2.16. Preparação do acetato de (*E*)-1,3-difenilpropenila (**11**).



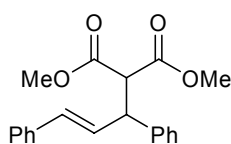
Preparado de acordo com o Esquema 34.

Em um balão de 2 bocas, adicionou-se lentamente, a 0 °C, uma solução do anidrido acético (1,51 mL; 16 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) a uma solução do álcool alílico **106** (2,1 g; 10 mmol), trietilamina (2,8 mL, 20 mmol) e DMAP (3,3 mol%) em CH₂Cl₂ (20 mL). Retirou-se o banho-de-gelo e deixou-se reagir por 3 horas à temperatura ambiente. Após este tempo reacional, adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (20 mL). Em seguida, separaram-se as fases e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Lavou-se o extrato orgânico com solução aquosa saturada de cloreto de amônio (20 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (20 mL) e com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (20 mL). Secou-se o extrato

orgânico sobre sulfato de magnésio e evaporou-se solvente. Purificou-se o óleo amarelo resultante por destilação horizontal.

Rendimento: 82%; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,41 – 7,15 (m, 10 H); 6,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 6,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,32 (dd, J^1 = 16,0 Hz; J^2 = 8,0 Hz, 1H); 2,07 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 169,75; 139,13; 136,02; 132,43; 128,45; 128,40; 128,28; 127,89; 127,38; 126,88; 126,53; 75,96; 21,09.

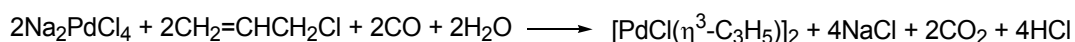
3.2.17. Preparação do +/- (*E*)-2-(1,3-difenilalil)malonato de dimetila (+/- 13).



Preparado de acordo com o Esquema 35.

Uma solução de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (10 mg, 0,025 mmol, 2,5 mol%) e trifenilfosfina (10 mol%) em THF (1 mL) foi agitada por 30 min sob atmosfera de argônio. Em seguida, adicionou-se o acetato de 1,3-difenil-2-propenila (252 mg, 1,0 mmol). A mistura foi agitada por 10 minutos seguida da adição de uma solução de dimetil malonato de sódio, preparada anteriormente a partir do dimetil malonato (264 mg, 2,0 mmol) e hidreto de sódio (36 mg, 1,5 mmol) em THF (3 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas. Adicionou-se, então, solução saturada de NH_4Cl , extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) e secou-se com MgSO_4 anidro. Evaporou-se o solvente e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

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



A um balão de duas bocas, munido de um sistema para controle de fluxo de gás, adicionou-se 1 g (5,63 mmol) de cloreto de paládio(II) e 0,67 g (11,26 mmol) de NaCl em 35 mL de MeOH, em seguida adicionou-se 1,92 g (25,1 mmol = 2,04

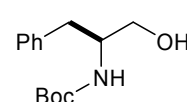
mL) de cloreto de alila. Passou-se lentamente uma corrente de CO (2-2,5 L/h) com agitação durante 1 hora. Diluiu-se a suspensão amarela clara com água e extraiu-se com clorofórmio (2 x 25 mL). Lavou-se a solução de clorofórmio com água (2 x 30 mL) e secou-se com MgSO₄. Em seguida, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida levando ao produto desejado na forma de cristais amarelos, que estavam puros o bastante para serem subseqüentemente utilizados. Ponto de fusão: 185 - 187 °C. Rendimento: quantitativo.¹⁰⁰

3.2.19. Preparação dos N-Boc aminoálcoois (109).

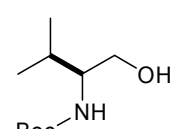
Preparado de acordo com o Esquema 38.

Em um balão de uma boca, adicionou-se o aminoálcool **111** (10 mmol) e acetonitrila (50 mL). Em seguida, o sistema foi resfriado a 0 °C e adicionou-se lentamente di-*tert*-butil-dicarbonato (Boc₂O) (10 mmol; 2,182 g). Após o término da adição, a mistura foi agitada por 4 horas à temperatura ambiente. Evaporou-se o solvente e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30).

N-Boc fenilalaninol (109a).⁹⁶

 Rendimento: 87%; $[\alpha]_D^{20} = -27$ (*c*=1, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) $\delta = 7,32-7,20$ (m, 5H); 4,79-4,77 (m, 1H); 3,81-3,78 (m, 1H), 3,65 (dd, *J*¹=3,7 Hz, *J*²=11,0 Hz, 1H); 3,54 (dd, *J*¹=5,2 Hz, *J*²= 11,0 Hz, 1H); 2,83 (d, *J*= 7,1 Hz, 2H); 2,45 (m, 1H); 1,41 (s, 9H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) $\delta = 156,13; 137,82; 129,27; 128,52; 126,49; 79,71; 64,29; 53,73; 37,47; 28,32$.

N-Boc valinol (109b).⁹⁶

 Rendimento: 89%; $[\alpha]_D^{20} = -23$ (*c*=1, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) $\delta = 4,99-4,96$ (m, 1H); 3,63-3,60 (m, 2H); 3,39-3,36 (m, 2H); 1,86-1,82 (m, 1H); 1,44 (s, 9H); 0,94 (d, *J*= 8,5 Hz, 3H); 0,92 (d, *J*=

¹⁰⁰ (a) Jenkins, J. M.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc.* **1966**, 770. (b) Mann, F. G.; Purdie, D. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1549.

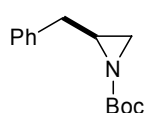
8,5 Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 156,62; 79,11; 63,39; 60,24; 57,77; 28,23; 19,36; 18,34.

3.2.20. Preparação das N-Boc aziridinas (108).

Preparado de acordo com o Esquema 38.

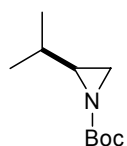
Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o N-Boc aminoálcool **109** (10 mmol), em THF (50 mL), seguido de adição de KOH (40 mmol; 2,25 g) finamente macerado e cloreto de tosila (12 mmol; 2,29 g). Após, o sistema foi agitado sob refluxo por 2 horas. Em seguida, adicionou-se novamente KOH (40 mmol; 2,25 g) finamente macerado e o sistema foi refluxado por adicionais 2 horas. Em seguida, o sistema reacional foi resfriado à temperatura ambiente e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (20 mL) foi adicionada. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e evaporadas. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5).

(S)-2-benzilaziridino-1-carboxilato de *tert*-butila (108a).^{16b}



Rendimento: 75%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +51 ($c=1$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,30-7,20 (m, 5H); 2,95 (dd, $J^1= 13,9$ Hz, $J^2= 5,6$ Hz, 1H); 2,68-2,60 (m, 2H); 2,30 (d, $J= 5,6$ Hz, 1H); 2,01 (d, $J= 3,4$ Hz, 1H); 1,43 (s, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 162,27; 137,90; 128,67; 128,32; 126,43; 80,96; 38,31; 38,19; 31,29; 27,78.

(S)-2-isopropilaziridino-1-carboxilato de *tert*-butila (108b).^{16b}



Rendimento: 72%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +60 ($c=1$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 2,22 (d, $J=6,2$ Hz, 1H); 2,15-2,12 (m, 1H); 1,93 (d, $J= 3,8$ Hz, 1H); 1,49-1,47 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,06 (d, $J=6,6$ Hz, 3H); 0,96 (d,

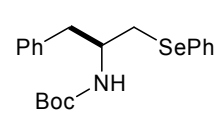
$J=6,6$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 162,65; 80,48; 44,16; 30,76; 30,40; 27,69; 19,52; 18,92.

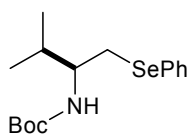
3.2.21. Procedimento geral para a síntese das N-Boc seleno-aminas (112).

Preparado de acordo com o Esquema 39.

Em balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se, boroidreto de sódio (53 mg; 1,38 mmol) à uma solução do disseleneto de diorganoíla apropriado (0,55 mmol) em THF (4 mL). Etanol seco (2 mL) foi então adicionado gota a gota e a solução transparente formada foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos. Após esse tempo, adicionou-se lentamente uma solução da aziridina **108** (1 mmol) em THF (1 mL). Agitou-se à temperatura ambiente por 24 h e solução aquosa saturada de NH_4Cl (10 mL) foi adicionada e extraiu-se com diclorometano (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e o solventes removidos sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo-se primeiramente com hexano e após com uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20).

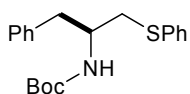
(S)-1-fenil-3-(fenilselanil)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butila (112a).

 Rendimento: 72%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +14 ($c=1$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,50-7,12 (m, 10H); 4,69-4,67 (m, 1H); 4,09-4,07 (m, 1H); 3,02-2,98 (m, 2H); 2,87-2,82 (m, 2H); 1,38 (s, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 154,80; 137,40; 132,43; 129,89; 129,10; 128,90; 128,16; 126,71; 126,20; 78,90; 51,42; 40,10; 32,50; 28,07. HRMS m/z calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Se} + \text{Na}^+$ 414,0942; encontrado 414,0939.

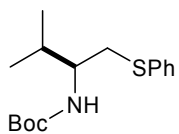
(S)-3-metil-1-(fenilselanil)butan-2-ilcarbamato de *tert*-butila (112b).

Rendimento: 78%; $[\alpha]_D^{20} = +35$ ($c=1$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) $\delta = 7,52$ (s, 2H); 7,25-7,23 (m, 3H); 4,60-4,58 (m, 1H); 3,66-3,69 (m, 1H); 3,07-3,04 (m, 1H); 1,88-1,81 (m, 2H); 1,42 (s, 9H); 0,90-89 (m, 6H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 155,60$; 132,93; 130,34; 129,03; 127,00; 79,10; 55,60; 32,40; 31,70; 28,32; 19,43; 17,95. HRMS m/z calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Se} + \text{Na}^+$ 366,0942; encontrado 366,0947.

Os análogos sulfurados foram preparados de maneira similar ao procedimento acima, apenas empregando-se dissulfeto de difenila, de acordo com o Esquema 41.

(S)-1-fenil-3-(feniltio)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butila (113a).

Rendimento: 77%; $[\alpha]_D^{20} = +22$ ($c=1,05$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 7,17$ -7,37 (m, 10H); 4,67 (sl, 1H); 4,06-4,02 (m, 1H); 3,04-3,05 (m, 2H); 2,92-2,90 (m, 2H); 1,40 (s, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 155,32$; 137,71; 136,30; 129,84; 129,57; 129,21; 128,72; 126,80; 126,48; 79,61; 51,55; 39,68; 38,00; 28,83; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S} + \text{Na}^+$ 366,1496; encontrado: 366,1498.

(S)-3-metil-1-(feniltio)butan-2-ilcarbamato de *tert*-butila (113b).¹⁰¹

Rendimento: 74%; $[\alpha]_D^{20} = +31$ ($c=1$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 7,37$ -7,16 (m, 5H); 4,69 (sl, 1H); 3,67-3,66 (m, 1H); 3,07-3,05 (m, 2H); 1,92-1,89 (m, 1H); 1,42 (m, 9H); 0,92-0,90 (m, 6H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 55,50$; 136,33; 129,49; 128,76; 126,00; 78,91; 55,00; 37,31; 30,71; 28,20; 19,30; 17,70.

¹⁰¹ Granader, J.; Sott, R.; Hilmersson, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 439-447.

3.2.22. Procedimento para desproteção das N-Boc seleno-aminas (112) e N-Boc tio-aminas (113).

Preparado de acordo com os Esquemas 39 e 41.

Em balão de uma boca, solubilizou-se a N-Boc seleno-amina **112** ou N-Boc tio-amina **113** em diclorometano (2 mL/mmol) e adicionou-se lentamente, ácido trifluoroacético (1 mL/mmol). Agitou-se a temperatura ambiente por 2 h e as substâncias voláteis foram então evaporadas. O resíduo foi dissolvido com diclorometano (3 x 20 mL) e novamente evaporado.

O óleo resultante foi então solubilizado em diclorometano (2 mL/mmol) e carbonato de potássio sólido (0,5 g/mmol) foi adicionado. Agitou-se por 2 h à temperatura ambiente e então os sólidos foram separados por filtração. O filtrado foi evaporado e seco sob vácuo e utilizado para a síntese dos derivados de aminoácidos contendo selênio **16**.

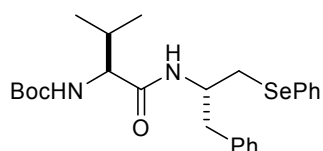
3.2.23. Procedimento geral para a síntese dos derivados de aminoácidos contendo selênio (16).

Preparado de acordo com o Esquema 40.

Em balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se, a 0 °C, uma solução de N-metil morfolina (50 mg; 0,5 mmol) em CHCl₃ (1 mL) à uma solução do N-Boc aminoácido **14** (0,5 mmol) em CHCl₃ (3 mL). Agitou-se por 15 minutos a essa temperatura e então cloroformiato de etila (54 mg; 0,5 mmol) solubilizado em CHCl₃ (1 mL). Manteve-se a agitação por mais 30 minutos e adicionou-se uma solução da seleno-amina (0,5 mmol) em CHCl₃ (1 mL). Agitou-se por mais 1 h a 0 °C e por 12 h à temperatura ambiente. Após esse tempo, diluiu-se a mistura reacional com CHCl₃ (50 mL) e lavou-se, subseqüentemente, com solução aquosa de NaOH 1 M (2 x 10 mL), solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), solução aquosa de HCl 1 M (2 x 10 mL) e novamente com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. Quando necessário, o produto bruto foi purificado

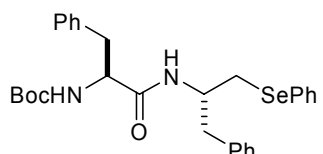
por cromatografia flash eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20).

(S)-3-metil-1-oxo-1-((S)-1-fenil-3-(fenilselanil)propan-2-ilami-no)butan-2-ilcarbamato de *tert*-butila (16a).



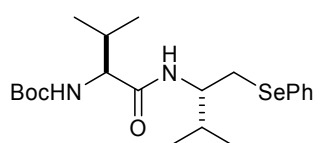
Rendimento: 98 %; $[\alpha]_D^{20} = +22$ ($c=1,0$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,49-7,48$ (m, 2H); 7,25-7,11 (m, 8H); 6,10 (sl, 1H); 4,96 (sl, 1H); 4,39-4,38 (m, 1H); 3,80-3,76 (m, 1H); 3,02-3,01 (m, 2H); 2,92-2,90 (m, 2H); 2,01-2,11 (m, 1H); 1,43 (s, 9H); 0,97-0,80 (m, 6H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 171,02$; 155,78; 137,19; 135,28; 132,81; 129,76; 129,29; 128,56; 126,67; 126,36; 79,84; 60,11; 50,28; 40,03; 32,20; 30,61; 28,31; 19,33; 17,51; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{N}_2\text{Se} + \text{Na}^+$ 513,1619, encontrado 513,1626.

(S)-1-oxo-3-fenil-1-((S)-1-fenil-3-(fenilselanil)propan-2-ilami-no)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butila (16b).



Rendimento: 97 %; $[\alpha]_D^{20} = +10$ ($c=1,0$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,44-7,43$ (m, 2H); 7,21-7,15 (m, 11H); 7,03-7,02 (m, 2H); 6,19 (sl, 1H); 5,09 (sl, 1H); 4,28-4,24 (m, 2H); 2,94-2,80 (m, 6H); 1,38 (s, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 170,57$; 155,19; 137,01; 136,65; 133,01; 132,57; 129,31; 129,18; 128,63; 128,45; 128,39; 127,01; 126,73; 126,50; 79,88; 55,79; 50,27; 39,57; 38,33; 31,56; 28,17; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{N}_2\text{Se} + \text{Na}^+$ 561,1617, encontrado 561,1626.

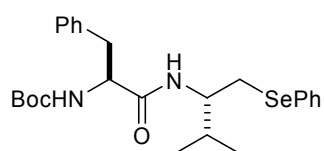
(S)-3-metil-1-((S)-3-metil-1-(fenilselanil)butan-2-ilamino)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de *tert*-butila (16c).



Rendimento: 85 %; $[\alpha]_D^{20} = +23$ ($c=1,0$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,53-7,51$ (m, 2H); 7,26-7,24 (m,

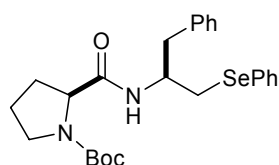
3H); 6,06 (sl, 1H); 5,03 (sl, 1H); 4,02-3,98 (m, 1H); 3,80-3,76 (m, 1H); 3,13-3,00 (m, 2H); 2,11-2,03 (m, 1H); 1,93-1,88 (m, 1H); 1,43 (s, 9H); 0,94-0,83 (m, 12H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 171,39; 155,89; 132,97; 130,07; 129,09; 127,09; 79,68; 60,47; 54,07; 31,80; 31,45; 30,22; 28,27; 19,46; 19,46; 19,28; 17,97; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{N}_2\text{Se} + \text{Na}^+$ 465,1628, encontrado 465,1626.

(S)-1-((S)-3-metil-1-(fenilselanil)butan-2-ilamino)-1-oxo-3-fenil-propan-2-ilcarbamato de *tert*-butila (16d).



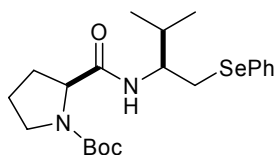
Rendimiento: 83 %; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +44 ($c=0,9$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,48-7,46 (m, 2H); 7,23-7,21 (m, 8H); 6,25 (sl, 1H); 5,32 (sl, 1H); 4,37-4,34 (m, 1H); 3,99-3,88 (m, 1H); 3,08-2,87 (m, 4H); 1,90-1,81 (m, 1H); 1,38 (s, 9H); 0,82-0,77 (m, 6H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 170,93; 155,40; 136,86; 132,68; 130,07; 129,19; 128,94; 128,37; 126,88; 126,60; 79,75; 55,76; 54,02; 37,93; 31,18; 30,99; 28,14; 19,23; 17,49; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{N}_2\text{Se} + \text{Na}^+$ 513,1636, encontrado 513,1626.

(S)-2-((S)-1-fenil-3-(fenilselanil)propan-2-ilcarbamoil)-pirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butila (16e).



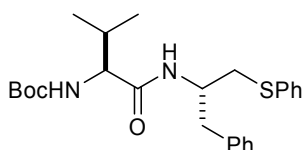
Rendimiento: 82 %; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -36 ($c=1,4$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,54-7,51 (m, 2H); 7,25-7,09 (m, 9H); 4,38-4,36 (m, 1H); 4,14-4,12 (m, 1H); 3,26-3,22 (m, 1H); 3,13-3,00 (m, 4H); 2,98-2,76 (m, 1H); 2,04-1,69 (m, 4H); 1,44 (s, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 171,45; 154,63; 137,47; 132,54; 129,88; 129,09; 128,37; 126,93; 126,50; 126,48; 80,35; 59,92; 50,08; 46,85; 39,87; 32,12; 30,75; 28,32; 24,26; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{N}_2\text{Se} + \text{Na}^+$ 511,1461, encontrado 511,1470.

(S)-2-((S)-3-metil-1-(fenilselanil)butan-2-ilcarbamoil)-pirrolidi-no-1-carboxilato de *tert*-butila (16f).



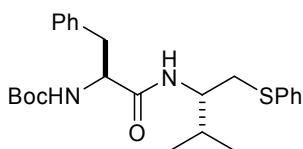
Rendimento: 84 %; $[\alpha]_D^{20} = +32$ ($c=1,3$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,54-7,52$ (m, 2H); 7,26-7,23 (m, 4H); 4,21-4,20 (m, 1H); 3,98-3,94 (m, 1H); 3,52-3,29 (m, 2H); 3,12-3,04 (m, 2H); 1,97-1,87 (m, 5H); 1,46 (s, 9H); 0,86-0,85 (m, 6H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 171,46$; 155,80; 132,75; 130,14; 128,94; 126,82; 80,20; 59,59; 54,24; 46,89; 31,25; 30,94; 28,31; 27,20; 24,50; 19,44; 17,17; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{N}_2\text{Se} + \text{Na}^+$ 463,1463, encontrado 463,1470.

(S)-3-metil-1-oxo-1-((S)-1-fenil-3-(feniltio)propan-2-il-amino)-butan-2-ilcarbamato de *tert*-butila (16g).



Rendimento: 90 %; $[\alpha]_D^{20} = +23$ ($c=1,2$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,34-7,14$ (m, 10H); 6,15 (sl, 1H); 5,01 (sl, 1H); 4,37-4,35 (m, 1H); 3,83-3,79 (m, 1H); 3,02-2,93 (m, 4H); 2,05-2,04 (m, 1H); 1,43 (s, 9H); 0,90-0,82 (m, 6H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 171,16$; 155,75; 137,10; 135,66; 129,59; 129,29; 129,04; 128,56; 126,68; 126,38; 79,84; 60,14; 49,89; 39,13; 37,38; 30,57; 28,28; 19,20; 17,58; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{N}_2\text{S} + \text{Na}^+$ 465,2177, encontrado 465,2182.

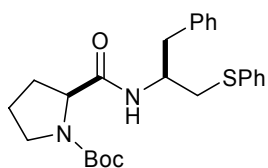
(S)-1-((S)-3-metil-1-(feniltio)butan-2-il-amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il-carbamato de *tert*-butila (16h).



Rendimento: 71 %; $[\alpha]_D^{20} = +24$ ($c=1,0$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,34-7,18$ (m, 10H); 5,88 (sl, 1H); 5,04 (sl, 1H); 4,27-4,22 (m, 1H); 3,94-3,91 (m, 1H); 3,09-2,95 (m, 4H); 1,95-1,90 (m, 1H); 1,40 (s, 9H); 0,85 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,78 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 170,94$; 155,46; 136,85; 136,16; 129,54; 129,30; 128,93; 128,60; 126,84; 126,21; 80,12; 55,97; 53,62; 38,07; 36,63;

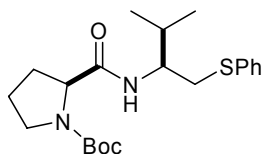
30,08; 28,24; 19,36; 17,35; HRMS m/z calcd para $C_{25}H_{34}O_3N_2S + Na^+$ 465,2189, encontrado 465,2182.

(S)-2-((S)-1-fenil-3-(feniltio)propan-2-ilcarbamoil)pirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butila (16i).



Rendimiento: 67 %; $[\alpha]_D^{20} = -60$ ($c=1,2$, CH_2Cl_2); RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 7,40-7,12$ (m, 11H); 4,35-4,34 (m, 1H); 4,18-4,17 (m, 1H); 3,26-3,14 (m, 2H); 3,03-2,99 (m, 1H); 2,97-2,94 (m, 2H); 2,83-2,78 (m, 1H); 1,75-1,43 (m, 4H); 1,25 (s, 9H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 171,92$; 155,72; 137,35; 135,17; 129,12; 129,11; 128,93; 128,40; 126,54; 126,11; 80,36; 59,87; 49,61; 46,85; 38,90; 37,37; 30,72; 28,28; 24,25; HRMS m/z calcd para $C_{25}H_{32}O_3N_2S + Na^+$ 463,2021, encontrado 463,2025.

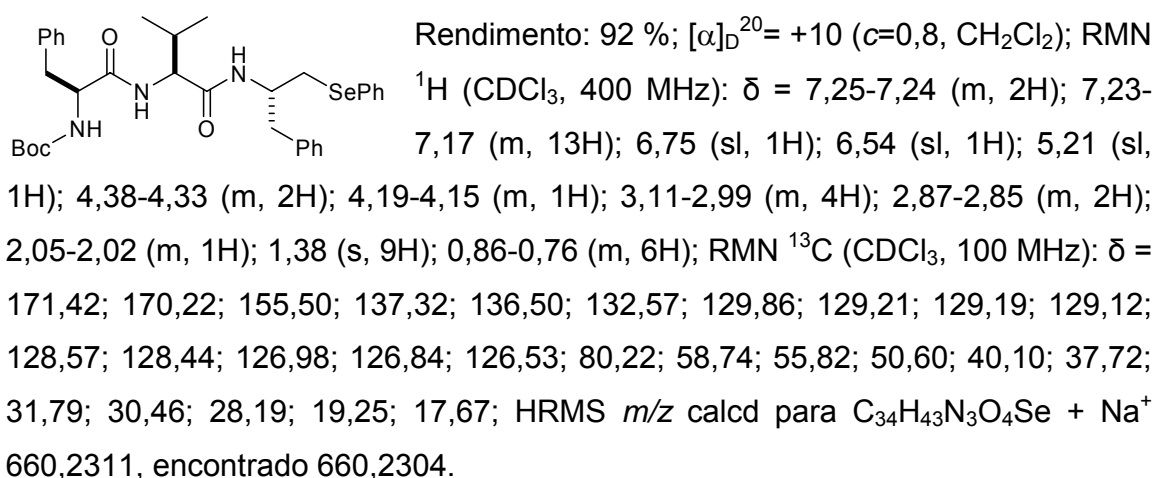
(S)-2-((S)-3-metil-1-(feniltio)butan-2-ilcarbamoil)pirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butila (16j).



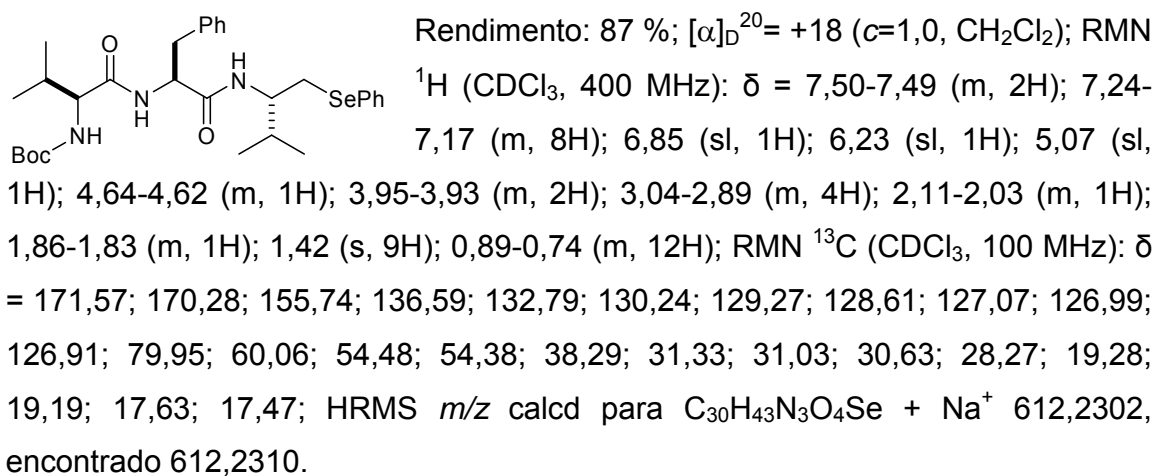
Rendimiento: 68 %; $[\alpha]_D^{20} = -68$ ($c=1,0$, CH_2Cl_2); RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 7,39-7,16$ (m, 6H); 4,25-4,24 (m, 1H); 3,97-3,96 (m, 1H); 3,52-3,29 (m, 2H); 3,10-3,08 (m, 2H); 2,01-1,87 (m, 5H); 1,46 (s, 9H); 0,88-0,87 (m, 6H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 171,89$; 155,65; 129,43; 129,38; 128,80; 125,99; 80,23; 59,63; 53,44; 46,90; 36,62; 30,03; 28,28; 27,18; 24,53; 19,44; 16,84; HRMS m/z calcd para $C_{21}H_{32}O_3N_2S + Na^+$ 415,2024, encontrado 415,2025.

Para a preparação dos dipeptídeos **17** os aminoácidos **16** foram desprotegidos conforme descrito no item 3.2.22 e posteriormente acoplados com os N-Boc aminoácidos **14**, de acordo com o procedimento geral descrito no item 3.2.23.

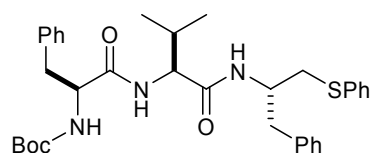
(S)-1-((S)-3-metil-1-oxo-1-((S)-1-fenil-3-(fenilselanil)-propan-2-ilamino)-butan-2-ilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato de *tert*-butila (17a).



(S)-3-metil-1-((S)-1-((S)-3-metil-1-(fenilselanil)butan-2-ilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilamino)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de *tert*-butila (17b).

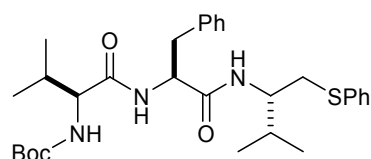


(S)-1-((S)-3-metil-1-oxo-1-((S)-1-fenil-3-(feniltio)propan-2-ilamino)butan-2-ilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato de *tert*-butila (17c).



Rendimiento: 83 %; $[\alpha]_D^{20} = +7$ ($c=1,4$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,32-7,13$ (m, 15H); 6,88 (sl, 1H); 6,38 (sl, 1H); 5,09 (sl, 1H); 4,63-4,27 (m, 1H); 4,08-3,93 (m, 2H); 3,10-2,91 (m, 6H); 1,95-1,85 (m, 1H); 1,38 (s, 9H); 0,87-0,77 (m, 6H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 171,11$; 170,52; 155,31; 136,68; 136,62; 129,55; 129,46; 129,32; 129,23; 128,91; 128,61; 128,53; 128,45; 126,70; 126,15; 80,05; 58,49; 54,54; 53,73; 38,53; 36,37; 30,44; 30,27; 28,23; 19,13; 17,56; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} + \text{Na}^+$ 612,2866, encontrado 612,2872.

(S)-3-metil-1-((S)-1-((S)-3-metil-1-(feniltio)butan-2-il-amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilamino)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de *tert*-butila (17d).



Rendimiento: 89 %; $[\alpha]_D^{20} = +12$ ($c=0,9$, CH_2Cl_2); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,33-7,16$ (m, 10H); 6,90 (sl, 1H); 6,03 (sl, 1H); 5,14 (sl, 1H); 4,61-4,59 (m, 1H); 4,08-3,87 (m, 2H); 3,07-2,90 (m, 4H); 1,93-1,89 (m, 2H); 1,42 (s, 9H); 0,89-0,75 (m, 12H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 171,55$; 170,36; 155,83; 136,61; 136,24; 129,57; 129,31; 128,94; 128,65; 126,98; 126,22; 79,96; 60,06; 54,72; 53,90; 38,10; 36,61; 36,49; 30,17; 28,27; 19,40; 19,33; 17,70; 17,42; HRMS m/z calcd para $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} + \text{Na}^+$ 564,2861, encontrado 564,2866.

Referências Bibliográficas

1. (a) Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **2003**, *81*, 45-55. (b) Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **2004**, *82*, 47-62.
2. Noyori, R.; Kitamura, M. *Modern Synthetic Methods* Springer, Berlin, p. 115.
3. Para uma revisão didática sobre o Prêmio Nobel de Química de 2001, veja: Pilli, R. A. *Química Nova na Escola* **2001** (*14*), 16-24.
4. Para revisões individuais dos agraciados abrangendo o tema do Prêmio Nobel, veja: (a) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007. (b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022. (c) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2032.
5. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale, Challenges, Approaches and Solutions* Blaser, H. –U.; Schmidt, E., Eds.; Wiley/VCH, Weinheim, 2004.
6. (a) Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134-9135. (b) Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 1-4.
7. Trost, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5348-5355.
8. Exemplos recentes foram compilados em uma edição especial voltada para Catálise Enantiosseletiva: Bolm, C.; Gladysz, J., Eds. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2761-3400.
9. (a) Wessjohann, L.; Sinks, U. *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 189-203. (b) Wirth, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1-28. (c) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3740-3749. (d) *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry, Modern Developments in Organic Synthesis*; Wirth, T., Ed.; Springer: Berlin, Germany, 2000.
10. (a) Kryukov, G. V.; Castello, S.; Novoselov, S. V.; Lobanov, A. V.; Zehtab, O.; Guigó, R.; Gladyshev, V. N. *Science* **2003**, *300*, 1439-1443. (b) Clark, L. C.; Combs, G. F.; Turnbull, B. W.; Slate, E. H.; Chalker, D. K.; Chow, J.; Davis, L. S.; Glover, R. A.; Graham, G. F.; Gross, E. G.;

- Krongrad, A.; Leshner, J. L.; Park, H. K.; Sanders, B. B.; Smith, C. L.; Taylor, J. R. *J. Am. Med. Assoc.* **1996**, *276*, 1957-1996.
11. (a) Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A. In *Selenium in Natural Products Synthesis*, CIS, Inc.: Pennsylvania 1984; e referências citadas. (b) Krief, A.; Derock, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3083. (c) Klayman, D. L.; Günter, W. H. H. In *Organoselenium Compounds: Their Chemistry and Biology*, Wiley-Interscience: New York, 1973. (d) Shamberger, R. J. *Biochemistry of Selenium*, Plenum Press: New York, 1983. (e) May, S. W.; Pollock, S. H. *Drugs* **1998**, *56*, 959-964. (f) Mugesh, G.; du Mont, W. -W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125-2179. (g) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255-6286.
12. Adição de dietilzinco a aldeídos: (a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1733-1738. (b) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3291-3295. (c) Braga, A. L.; Vargas, F.; Andrade, L. H.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2335-2337. (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*, 3291-3295. (e) Braga, A. L.; Milani, P.; Paixão, M. W.; Zeni, G.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Chem. Commun.* **2004**, 2488-2489. (f) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2005**, *229*, 47-50. (g) Braga, A. L.; Alves, E. F.; Silveira, C. C.; Zeni, G.; Appelt, H. R.; Wessjohann, L. A. *Synthesis* **2005**, 588-594.
13. Adição de alquilzinco a aldeídos: Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413-10416.
14. Adição de ácidos borônicos a aldeídos: Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512-2514.

15. Substituição alílica catalisada por paládio: (a) Schneider, P. H.; Schrekker, H. S.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715-2722. (b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Milani, P.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Synlett* **2004**, 1297-1299. (c) Braga, A. L.; Sehnem, J. A.; Lüdtke, D. S.; Zeni, G.; Silveira, C. C.; Marchi, M. I. *Synlett* **2005**, 1331-1333.
16. (a) Braga, A. L.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Bottega, D. P. *Synthesis* **2002**, 2338-2340. (b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2635-2638.
17. Braga, A. L.; Silva, S. J. N.; Lüdtke, D. S.; Drekener, R. L.; Silveira, C. C.; Rocha, J. B. T.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7329-7331.
18. Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Marin, G. *Synlett* **2005**, 1675-1678.
19. McManus, H. A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 4151-4202.
20. (a) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysis, Innovations in Organic Synthesis*, Wiley: New York, 1995. (b) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395-422. (c) Helmchen, G.; Kudis, S.; Sennhenn, P.; Steinhagen, H. *Pure and Appl. Chem.* **1997**, 69, 513-518. (d) Johannsen, M.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1689-1708. (e) Hayashi, T. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 195-202. (f) Helmchen, G. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 203-214. (g) Trost, B. M.; Lee, C. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2^a ed.; Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH: New York, 2000; Capítulo 8E, pp 503-650. (h) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921-2943. (i) Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5813-5837.
21. (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.
22. Solms, J.; Vuataz, L.; Egli, R. H. *Experientia* **1965**, 21, 692.
23. Mellin, G. W.; Katzenstein, M. *New Engl. J. Med.* **1962**, 267, 1184-1186.

24. von Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Finkentscher, K.; Köhler, F. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1979**, *29*, 1640-1642.
25. (a) Negishi, E. I. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Wiley and Sons: New York, 2002. (b) Hegedus, L. S. *Organometallics in Synthesis: A Manual*; Schlosser, M., Ed.; Wiley-Sons Ltda, UK, 1994.
26. Tsuji, J. *Organic Synthesis with Palladium Compounds*; Springer-Verlag: New York, 1980.
27. (a) Trost, B. M.; Strege, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649-1951. (b) Trost, B. M. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2615-2649.
28. (a) Von Matt, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566-568. (b) Sprinz, J.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769-1772. (c) Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149-3150.
29. (a) Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2780-2789. (b) White, D.; Coville, N. J. *Adv. Organomet. Chem.* **1994**, *36*, 95-158.
30. Moberg, C.; Bremberg, U.; Hallman, K.; Svensson, M.; Norrby, P. O.; Hallberg, A.; Larhed, M. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1477-1483.
31. Evans, P. A.; Leahy, D. K. *Chemtracts* **2003**, *16*, 567.
32. (a) Trost, B. M.; Fraise, P. L.; Ball, Z. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1059-1061. (b) Matsushima, Y.; Omitsuka, K.; Kondo, T.; Mitsudo, T.; Takahashimi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10405-10406.
33. (a) Lipowsky, G.; Helmchen, G. *Chem. Commun.* **2004**, 116-117. (b) Takeuchi, R.; Ue, N.; Tanabe, K.; Yamashita, K.; Shiga, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9525-9534. (c) Bartels, B.; Helmchen, G. *Chem. Commun.* **1999**, 741-742.
34. (a) Trost, B. M.; Hachiya, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1104-1105. (b) Trost, B. M.; Dogra, K.; Franzini, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1944-1945. (c) Belda, O.; Moberg, C. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 159-167. (d) Hughes, D. L.; Lloyd-Jones, G. C.; Krska, S. W.; Gouriou, L.;

- Bonnet, V. D.; Jack, K.; Sun, Y.; Mathre, D. J.; Reamer, R. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5379-5384.
35. Lloyd-Jones, G. C.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 462-464.
36. Van Zijl, A. W.; Arnold, L. A.; Minaard, A. J.; Feringa, B. L. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 413-420.
37. (a) Para o ligante **23** veja referência 28 (b) Porte, A. M.; Reibenspies, J. H.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9180-9187. (c) Hou, D. -R.; Burgess, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1745-1747. (d) Hou, D. -R.; Reibenspies, J. H.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 206-215. (e) Jones, G.; Richards, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5553-5555. (f) Jones, G.; Richards, C. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 653-664. (g) Yonehara, K.; Hashizume, T.; Mori, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9374-9380. (h) Yonehara, K.; Hashizume, T.; Mori, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *Chem. Commun.* **1999**, 425-416. (i) Hashizume, T.; Yonehara, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5197-5201. (j) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 228-230. (k) Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagne, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905-7920. (l) Ahn, K. H.; Cho, C. W.; Park, J. W.; Lee, S. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1179-1185. (m) Andersson, P. G.; Harden, A.; Tanner, D.; Norrby, P. O. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 12-16. (n) Kang, J. Y.; Cho, W. O.; Cho, H. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1347-1352.
38. (a) Frost, C. G.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1785-1788. (b) Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Martin, C. J.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7793-7796. (c) Frost, C. G.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2015-2018. (d) Chesney, A.; Bryce, M. R.; Chubb, R. W.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2337-2346. (e) Anderson, J. C.; James, D. S.; Mathias, J. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 753-756. (f) Adams, H.; Anderson, J. C.; Cubbon, R.; James, D. S.; Mathias, J. P. *J. Org. Chem.*

- 1999**, 64, 8256-8262. (g) Vouitouriez, A.; Schulz, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 339-346.
39. Para os ligantes **39** e **40**, veja as referências 15a-b.
40. (a) Sprinz, J.; Kiefer, M.; Helmchen, G.; Reggelin, M.; Huttner, G.; Walter, O.; Zsolnai, L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1523-1526. (b) Hiroi, K.; Suzuki, Y.; Abe, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1173-1188. (c) You, S. -L.; Hou, X. -L.; Dai, L. -X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1495-1500. (d) Hou, X. -L.; Wu, X. -W.; Dai, L. -X.; Cao, B. -X.; Sun, J. *Chem. Commun.* **2000**, 1195-1196.
41. (a) Fiaud, J. C.; Legros, J. Y. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4840-4846. (b) Keinan, E.; Sahai, M.; Roth, Z.; Nudelman, A.; Herzig, J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3558-3566. (c) Murahashi, S. I.; Taniguchi, Y.; Imada, Y.; Tanigawa, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3292-3303.
42. Trost, B. M.; Van Vranken, D. L.; Bingel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9327-9343.
43. Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3543-3544.
44. Berzelius, J. J. *Afhandl. Fys. Kemi Mineralogi* **1818**, 6, 42.
45. Schwartz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3292-3293.
46. Andreesen, J. R.; Ljungdahl, L. *J. Bacteriol.* **1973**, 116, 867-873.
47. Turner, D. C.; Stadtman, T. C. *Arch. Biochem. Biophys.* **1973**, 154, 366-381.
48. (a) Flohé, L.; Günzler, E. A.; Schock, H. H. *FEBS Lett.* **1973**, 32, 132-134. (b) Rotruck, J. T.; Pope, A. L.; Ganther, H. E.; Swanson, A. B.; Hafeman, D. G.; Hoekstra, W. G. *Science* **1973**, 179, 588-590.
49. (a) Besse, D.; Siedler, F.; Diercks, T.; Kessler, H.; Moroder, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 883-885. (b) Hendrickson, W. A. *Science* **1991**, 254, 51-58. (c) Besse, D.; Budisa, N.; Karnbrock, W.; Minks, C.; Musiol, H. -J.; Pegoraro, S.; Siedler, F.; Weyher, E.; Moroder, L. *Biol. Chem.* **1997**, 378, 211-218. (d) Silks, L. A. *Phosphorus, Sulphur and Silicon* **1998**, 136, 611-616.

50. Müller, S.; Senn, H.; Gsell, B.; Vetter, W.; Baron, C.; Böck, A. *Biochemistry* **1994**, *33*, 3404-3412.
51. Pegoraro, S.; Fiori, S.; Rudolph-Böhner, S.; Watanabe, T. X.; Moroder, L. *J. Mol. Biol.* **1998**, *284*, 779-792.
52. Stocking, E. M.; Schwartz, J. N.; Senn, H.; Salzmann, M.; Silks, L. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2443-2447.
53. Gieselman, M. D.; Zhu, Y.; Zhou, H.; Galonic, D.; van der Donk, W. A. *ChemBioChem* **2002**, *3*, 709-716.
54. Para a preparação da β -lactona, derivada da *L*-serina, veja: Pansare, S. V.; Arnold, L. D.; Vederas, J. C. *Org. Synth.* **1991**, *70*, 10-17.
55. Okeley, N. M.; Zhu, Y.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3603-3606.
56. Gieselman, M. D.; Xie, L.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1331-1334.
57. Saravanan, V.; Porhiel, E.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2257-2260.
58. Bhat, R. G.; Porhiel, E.; Saravanan, V.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5251-5253.
59. Tanaka, H.; Soda, K. *Methods Enzymol.* **1987**, *143*, 240-242.
60. Siebum, A. H. G.; Woo, W. S.; Raap, J.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2905-2913.
61. (a) Hendrickson, W. A.; Horton, J.; LeMaster, D. *EMBO J.* **1990**, *9*, 1665. (b) Budisa, N.; Steipe, B.; Demange, P.; Eckerskorn, C.; Kellermann, J.; Huber, R. *Eur. J. Biochem.* **1995**, *230*, 788-796. (c) Budisa, N.; Huber, R.; Golbik, R.; Minks, C.; Weyher, E.; Moroder, L. *Eur. J. Biochem.* **1998**, *253*, 1-9.
62. Gassner, N. C.; Baase, W. A.; Hausrath, A. C.; Matthews, B. W. *J. Mol. Biol.* **1999**, *294*, 17-20.
63. Briviba, K.; Roussyn, I.; Sharov, V. S.; Sies, H. *Biochem. J.* **1996**, *319*, 13-15.

64. Assmann, A.; Briviba, K.; Sies, H. *Arch. Biochem. Biophys.* **1998**, *349*, 201-203.
65. (a) Painter, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 232-234. (b) Plieninger, H. *Chem. Ber.* **1950**, *83*, 265-268. (c) Zdansky, G. *Arkiv for Chemie* **1968**, *29*, 437.
66. Barton, D. H. R.; Bridon, D.; Hervé, Y.; Potier, P.; Thierry, J.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4983-4990.
67. Esaki, N.; Shimoi, H.; Yang, Y.; Tanaka, H.; Soda, K. *Biotechnol. Appl. Biochem.* **1989**, *11*, 312-317.
68. Krief, A.; Trabelsi, M. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1203-1210.
69. Karnbrock, W.; Weyher, E.; Budisa, N.; Huber, R.; Moroder, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 913-914.
70. (a) Silks, L. A.; Boles, J. O.; Modi, B. P.; Dunlap, R. B.; Odom, J. D. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1555-1562. (b) Scarborough Jr, R. M.; Smith, A. B., III *Tetrahedron Lett.* **1977**, *50*, 4361-4364. (c) Liotta, D.; Markiewickz, W.; Santiesteban, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *50*, 4365-4368. (d) Liotta, D.; Santiesteban, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *50*, 4369-4372.
71. Welch, M.; Phillips, R. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 637-640.
72. Bae, J. H.; Alefelder, S.; Kaiser, J. T.; Friedrich, R.; Moroder, L.; Huber, R.; Budisa, N. *J. Mol. Biol.* **2001**, *309*, 925-936.
73. (a) Theodoropoulos, D.; Schwartz, I. L.; Walter, R. *Biochemistry* **1967**, *6*, 3927-3932. (b) Besse, D.; Pegoraro, S.; Diercks, T.; Kessler, H.; Moroder, L. Em *Peptides*; Range, R., Ed.; Mayflower Scientific Ltd.; Kingswinford, 1996. (c) Scheufler, C.; Brinker, A.; Bourenkov, G.; Pegoraro, S.; Moroder, L.; Bartunik, H.; Hartl, F. U.; Moarefi, I. *Cell* **2000**, *101*, 199-210.
74. (a) Pegoraro, S.; Fiori, S.; Cramer, J.; Rudolph-Böhner, S.; Moroder, L. *Protein Sci.* **1999**, *8*, 1605-1613. (b) Fiori, S.; Pegoraro, S.; Rudolph-Böhner, S.; Cramer, J.; Moroder, L. *Biopolymers* **2000**, *53*, 550-654.
75. Walter, R.; Chan, W. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3892-3898.

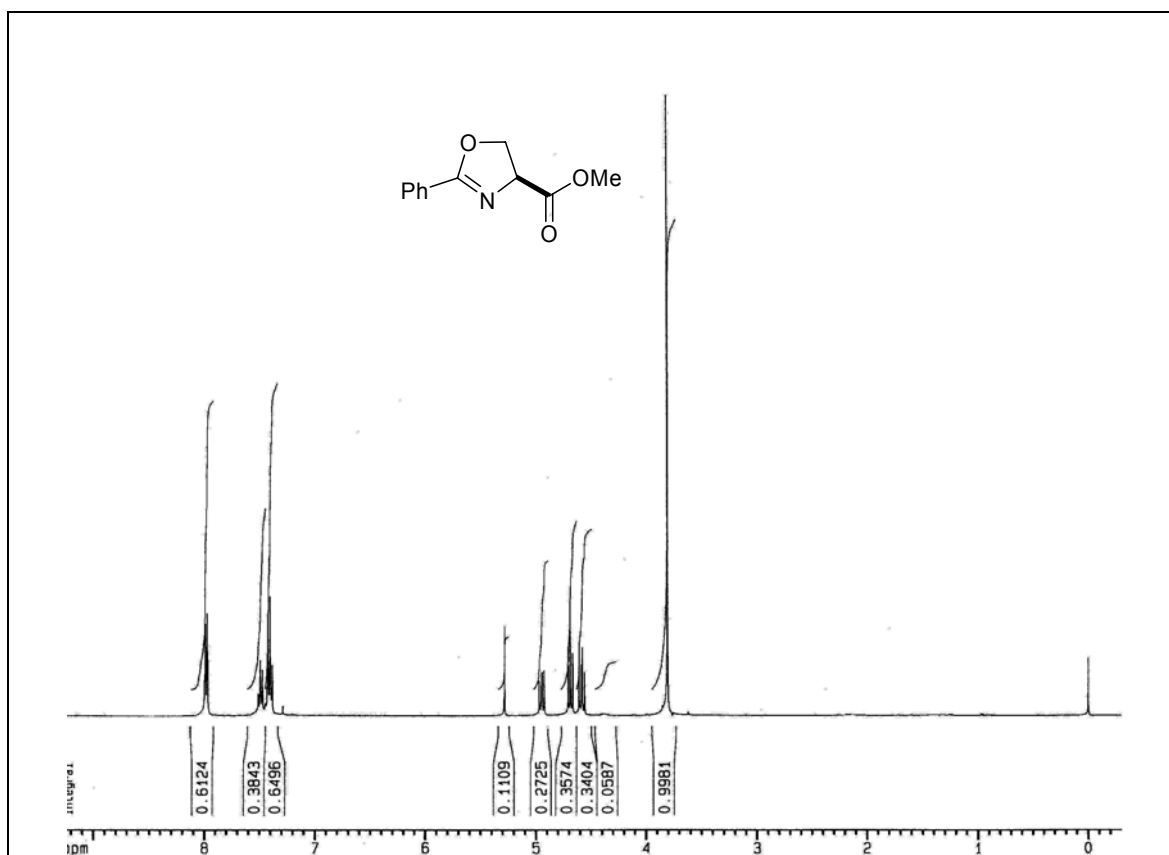
76. Hartrodt, B.; Neubert, K.; Bierwolf, B.; Blech, W.; Jakubke, H. –D. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2393-2396.
77. Tamura, T.; Oikawa, T.; Ohtaka, A.; Fujii, N.; Esaki, N.; Soda, K. *Anal. Biochem.* **1993**, *208*, 151-154.
78. Tradução do termo em original em inglês, “native chemical ligation”.
79. Dawson, P. E.; Muir, T. W.; Clark-Lewis, S. B.; Kent, S. B. *Science* **1994**, *266*, 776-779.
80. Hondal, R. J.; Nilsson, B. D.; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5140-5141.
81. As letras ESGA, KI, e LVPSIQDDG, mostradas nas estruturas dos esquemas 18 e 19, referem-se aos aminoácidos que compõem os peptídeos.
82. (a) Roelfes, G.; Hilvert, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2275-2277. (b) Quaderer, R.; Hilvert, D. *Chem. Commun.* **2002**, 2620-2621.
83. Para uma revisão recente com excelente discussão sobre a substituição de enxofre por selênio e telúrio em peptídeos e proteínas veja: Moroder, L. *J. Peptide Sci.* **2005**, *11*, 187-214.
84. Huang, Y.; Dalton, D. R.; Carroll, P. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 372-376.
85. Nakagawa, Y.; Kanai, M.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10295-10307.
86. Ksander, G. M.; de Jesus, R.; Yuan, A.; Ghai, R. D.; Trapani, A.; McMartin, C.; Bohacek, R. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 495-505.
87. (a) Tsuji, J. Em *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*; Wiley: Chin Chestes, 2000; pp 109. (b) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 385-393. (c) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. Em *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Wilkinson, G.; Stone, F. G. A.; Abel, E. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 1982; Vol. 8; p. 789. (d) Tsuji, J.; Minami, I. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140-145.
88. Para exemplos anteriores onde o mesmo efeito é observado, veja referências 37j e 38b.

89. (a) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 731-738. Veja também: (b) Raminelli, C.; Precht, M. H. G.; Santos, L. S.; Eberlin, M. N.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **2004**, *23*, 3990-3996.
90. (a) Akermark, B.; Krakenberger, B.; Hansson, S.; Vitagliano, A. *Organometallics* **1987**, *6*, 620-628. (b) Blöchl, P. E.; Togni, A. *Organometallics* **1996**, *15*, 4125-4132. (c) Peña-Cabrera, E.; Norrby, P. -O.; Sjögren, M.; Vitagliano, A.; De Felice, V.; Oslob, J.; Ishii, S.; O'Neill, D.; Akermark, B.; Helquist, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4299-4313
91. Uma excelente discussão sobre o efeito *trans* em ligantes heterobidentados de enxofre e nitrogênio, veja as referências 38e,f.
92. Para uma discussão interessante sobre o efeito *trans* em ligantes heterobidentados, veja: Tu, T.; Zhou, Y. -G.; Hou, X. -L.; Dai, L. -X.; Dong, X. -C.; Yu, Y. -H.; Sun, J. *Organometallics* **2003**, *22*, 1255-1265.
93. Para uma discussão interessante acerca de estados de transição com arranjos espaciais semelhantes, utilizando-se fosfinitos oxazolínicos, veja: (a) Franco, D.; Gómez, M.; Jiménez, F.; Muller, G.; Rocamora, M.; Maestro, M. A.; Mahía, J. *Organometallics* **2004**, *23*, 3197-3209. (b) ver também Uemura *et. al.*, referência 37i.
94. Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Alberto, E. E.; Dornelles, L.; Severo Filho, W. A.; Corbellini, V. A.; Rosa, D. M.; Schwab, R. S. *Synthesis* **2004**, 1589-1594.
95. Rossato, J. I.; Ketzer, L. A.; Centurião, F. B.; Silva, S. J. N.; Lüdtke, D. S.; Zeni, G.; Braga, A. L.; Rubin, M. A.; Rocha, J. B. T. *Neurochem. Res.* **2002**, *27*, 297-303.
96. Os aminoálcoois quirais foram convenientemente obtidos mediante redução dos aminoácidos correspondentes com NaBH₄/I₂ utilizando-se o procedimento descrito por Meyers: McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568-3571.
97. Eilers, J.; Wilkens, J.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2343-2357.

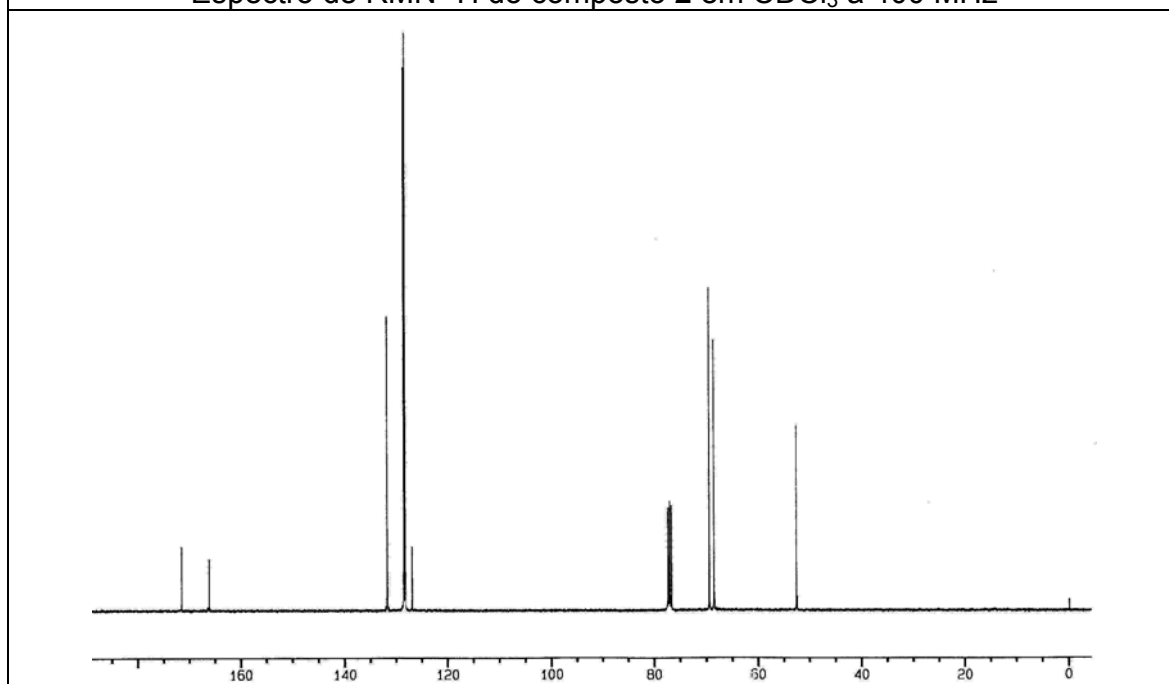
98. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Em *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; John Wiley and Sons: New York, 1999.
99. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.
100. (a) Jenkins, J. M.; Shaw, B. L.; *J. Chem. Soc.* **1966**, 770. (b) Mann, F. G.; Purdie, G. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1549.
101. Granader, J.; Sott, R.; Hilmersson, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 439-447.

Capítulo 4

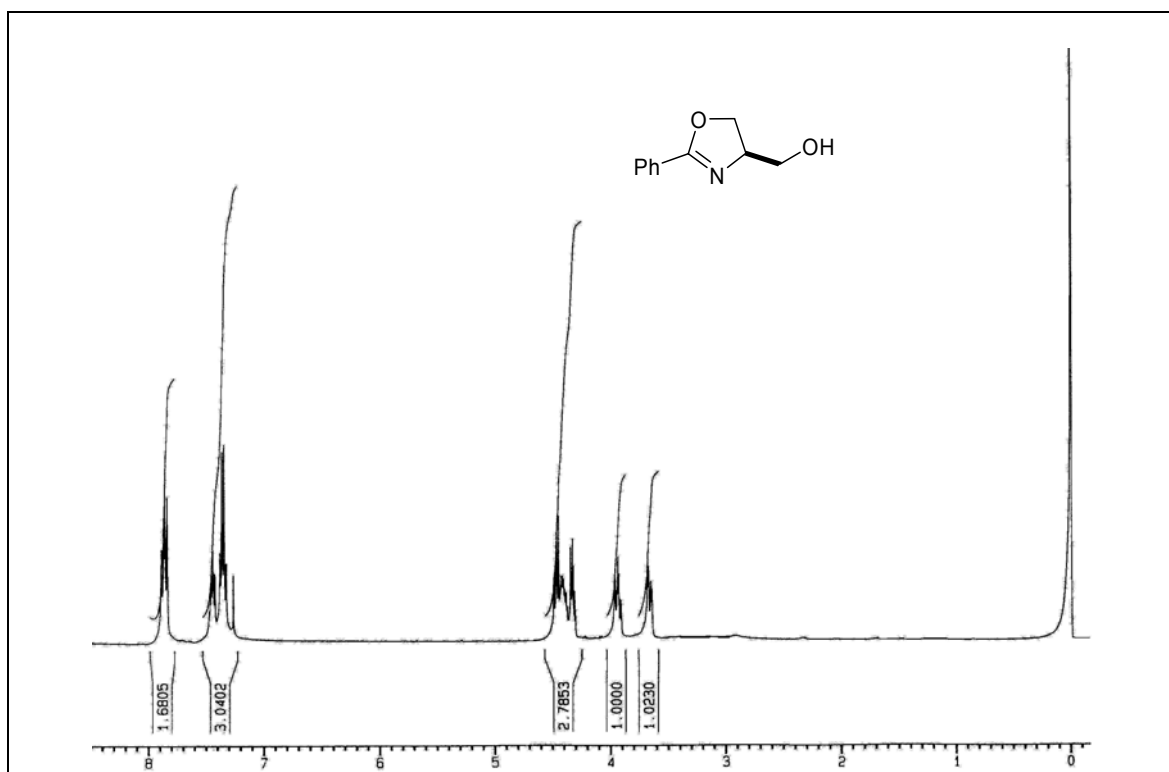
Espectros Seleccionados



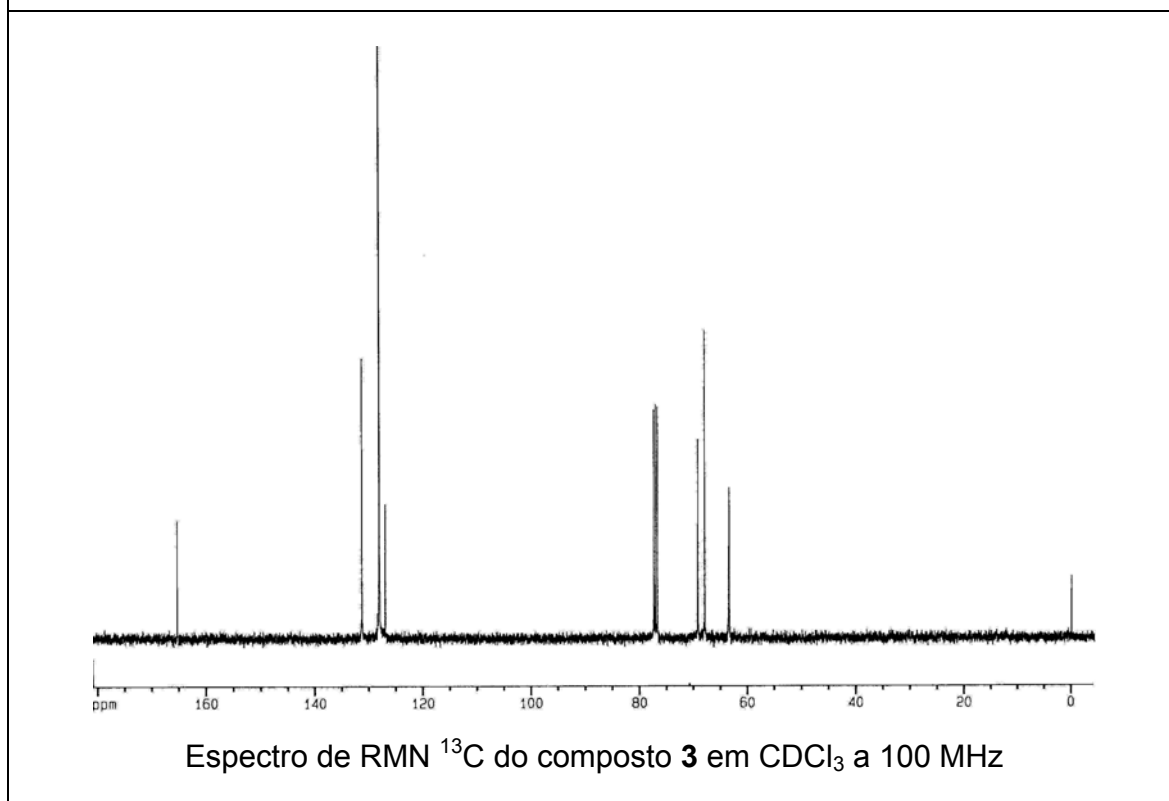
Espectro de RMN ¹H do composto **2** em CDCl₃ a 400 MHz



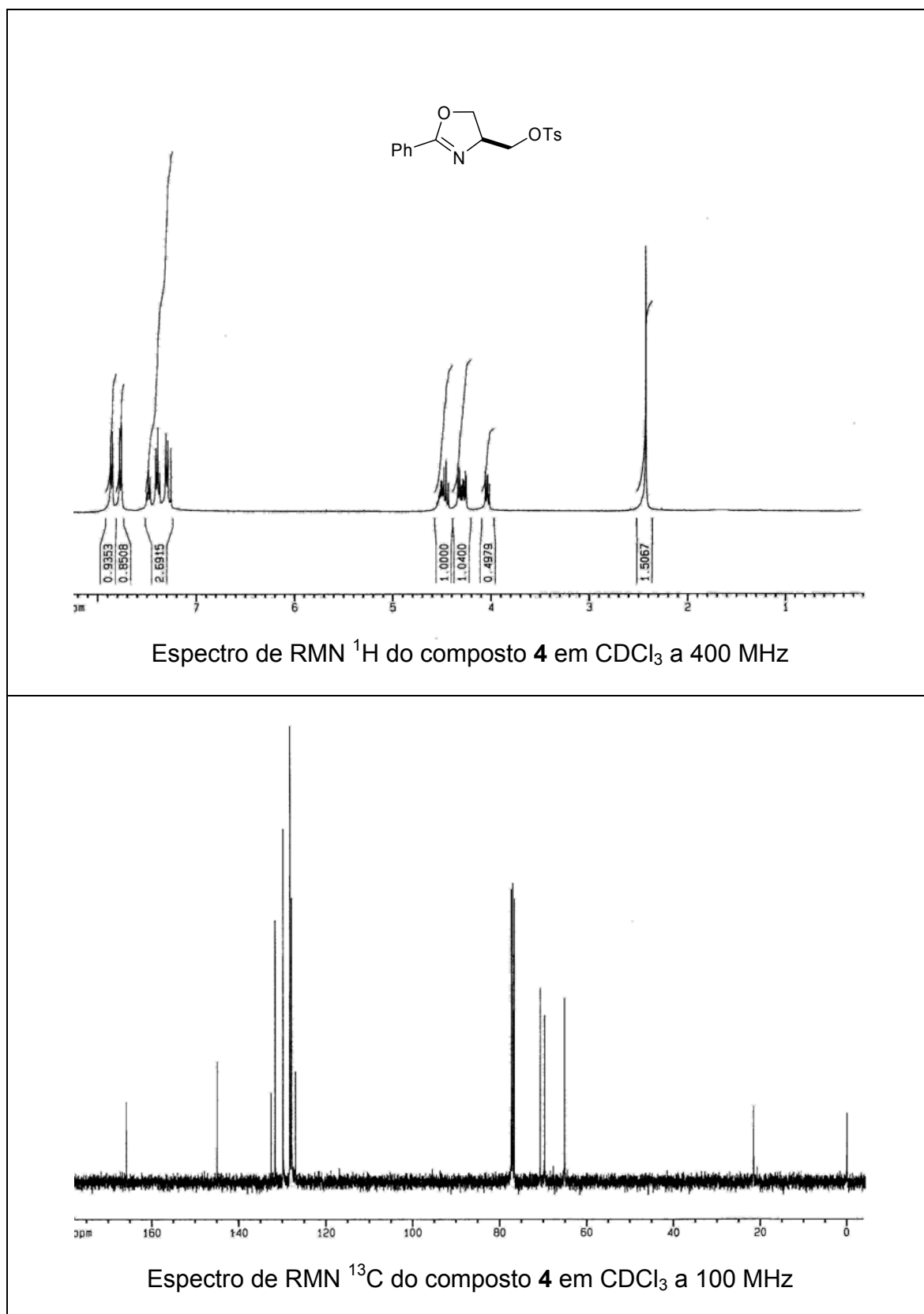
Espectro de RMN ¹³C do composto **2** em CDCl₃ a 100 MHz

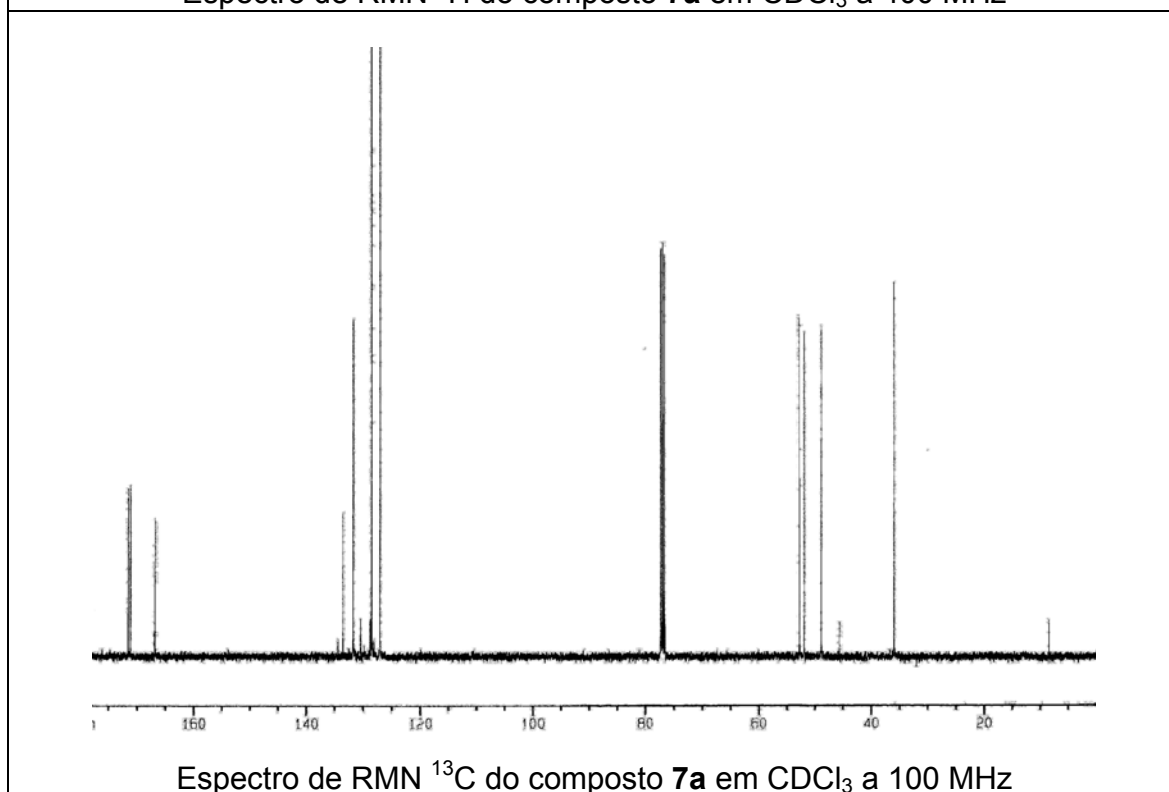
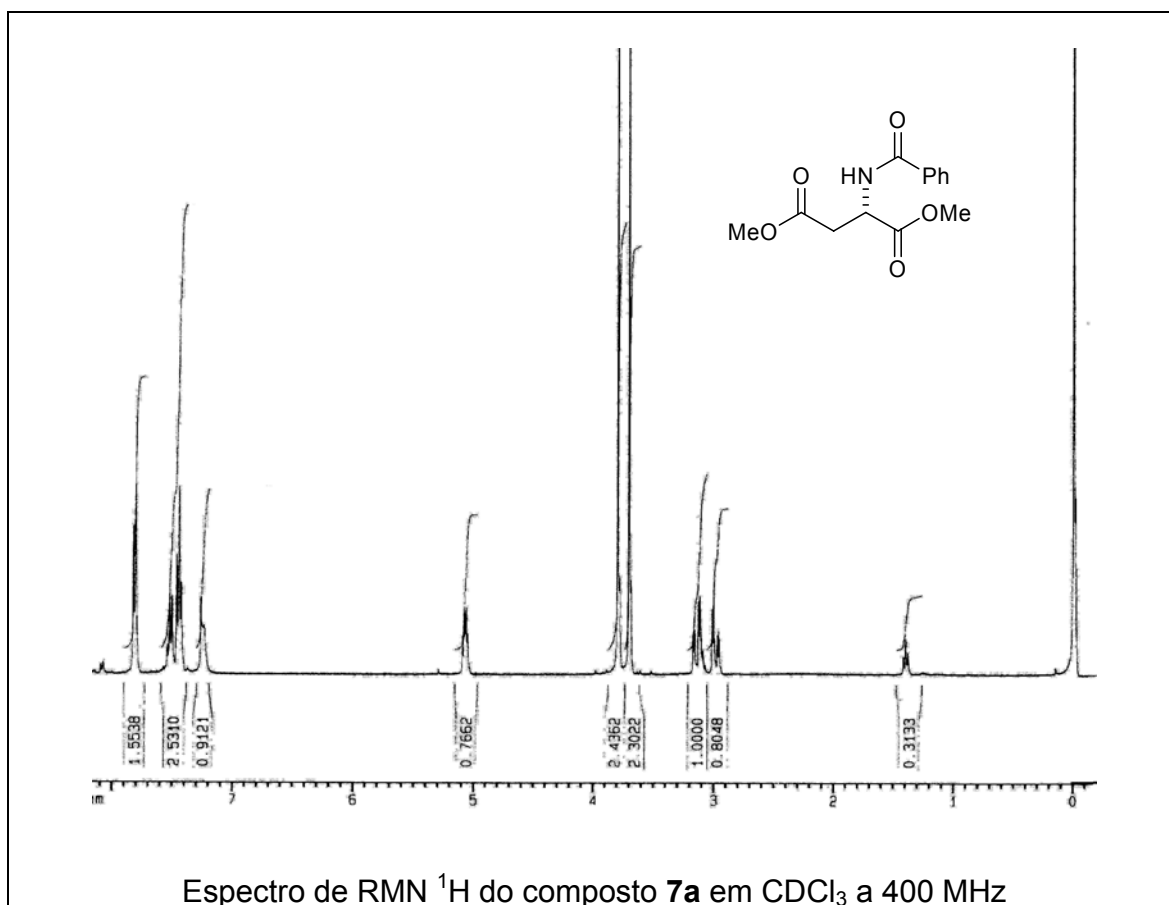


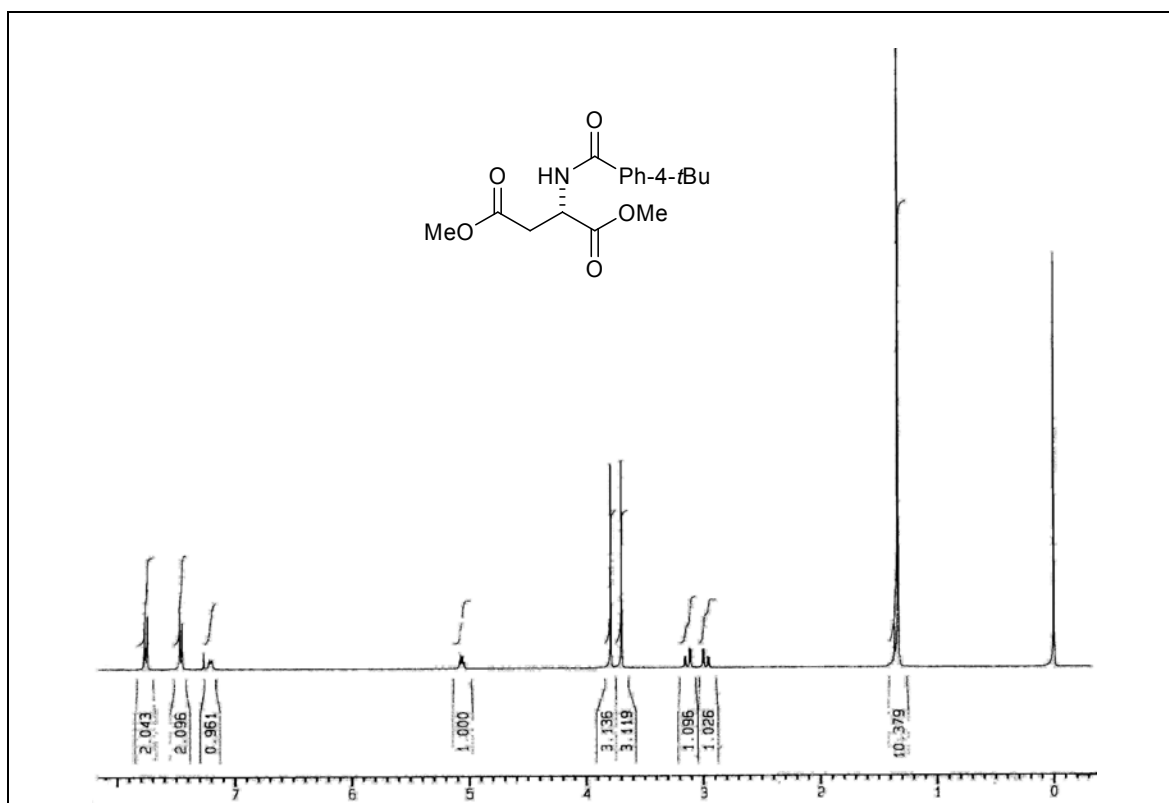
Espectro de RMN ^1H do composto **3** em CDCl_3 a 400 MHz



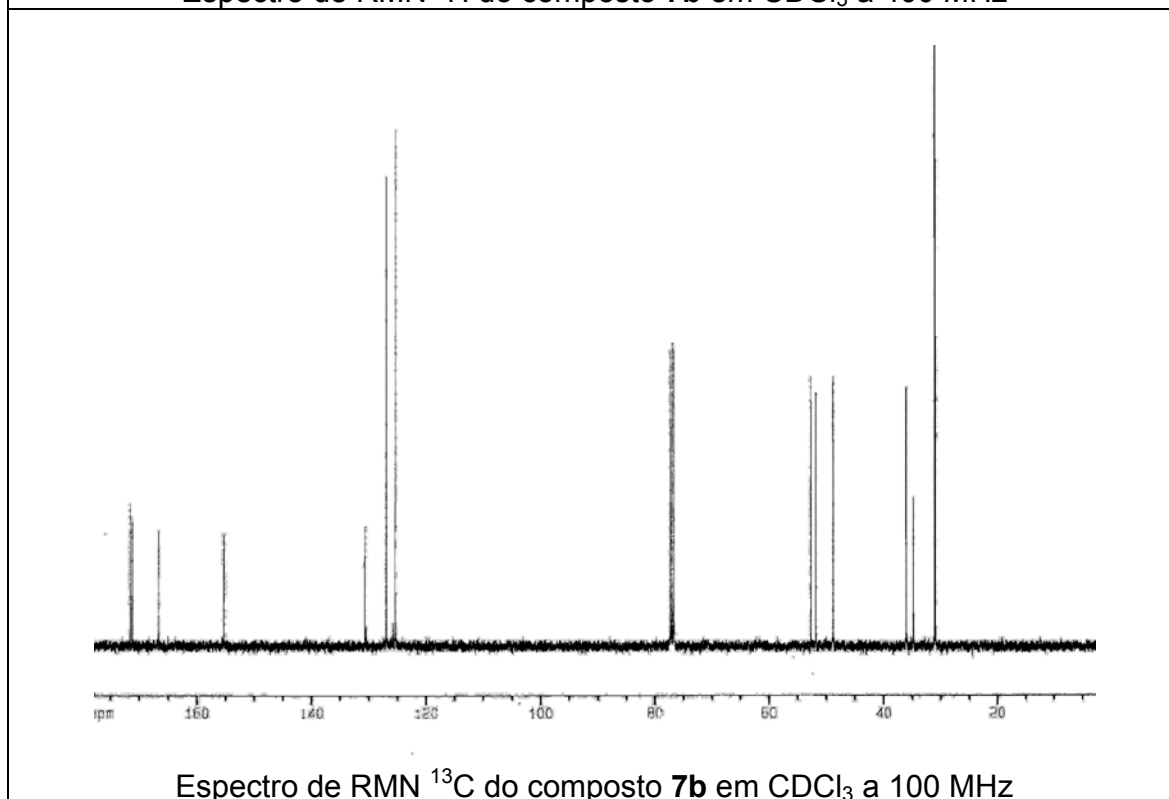
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3** em CDCl_3 a 100 MHz



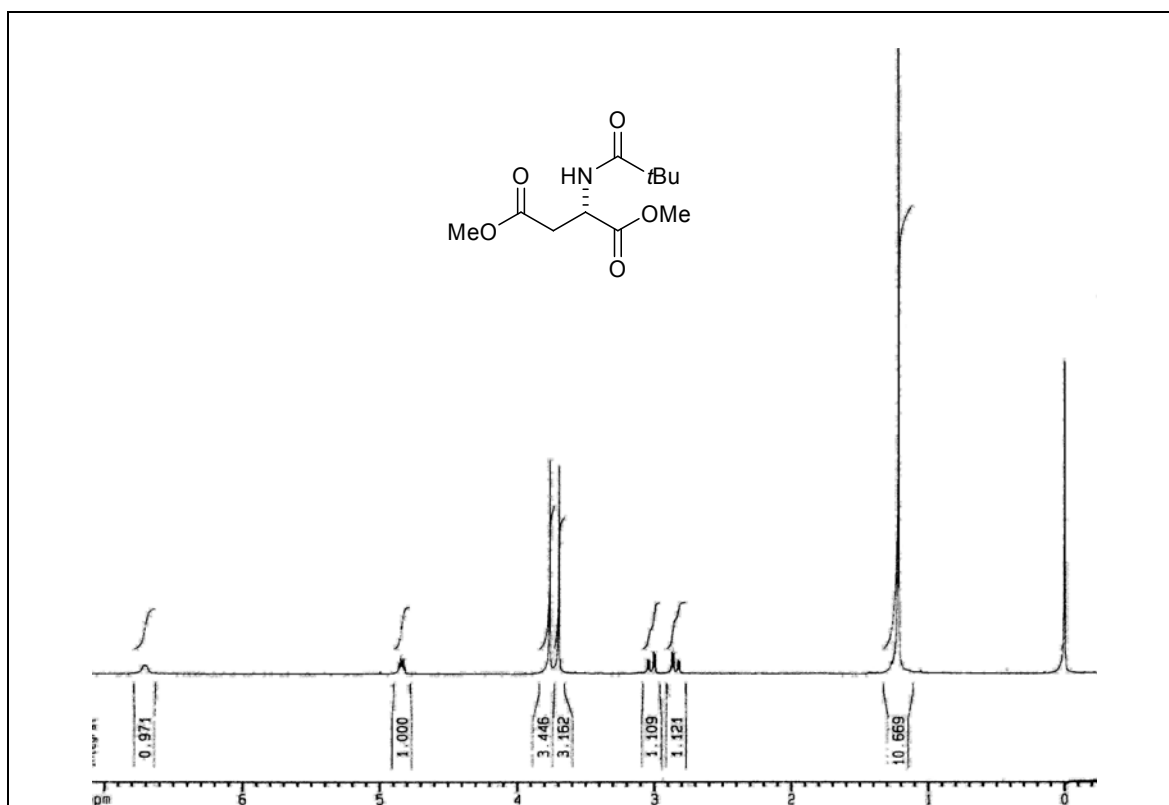




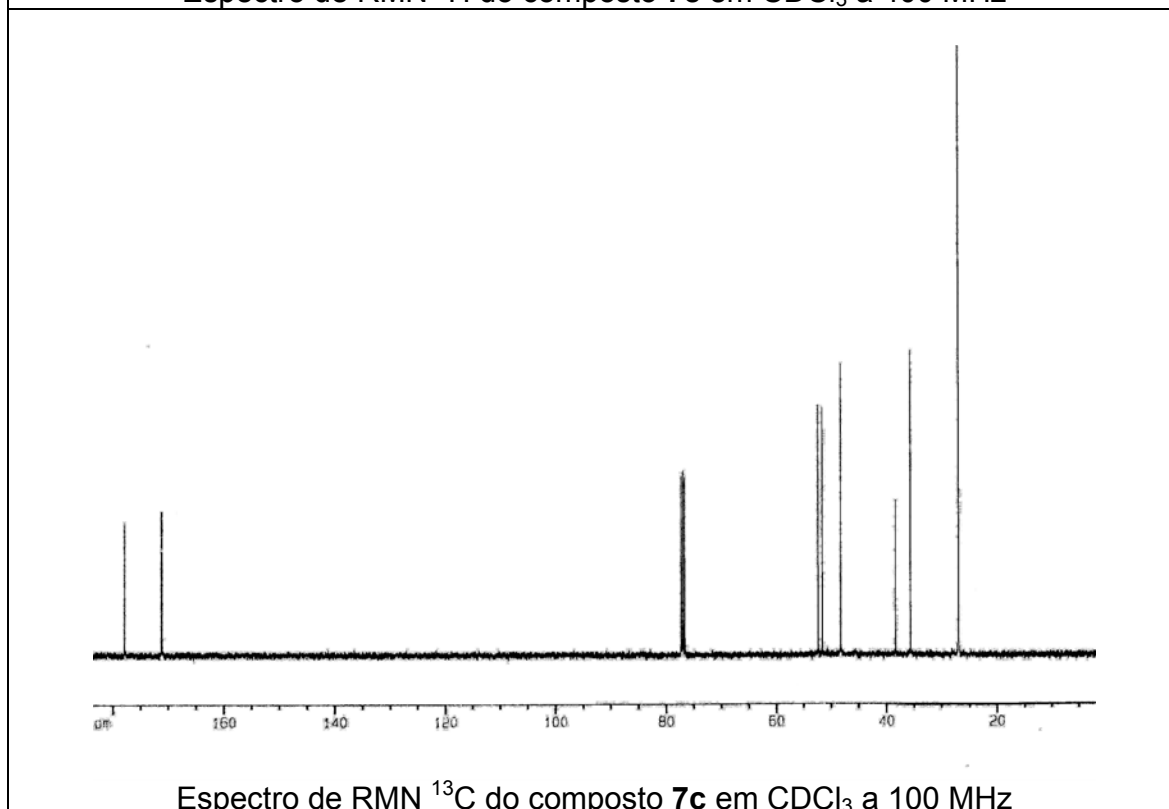
Espectro de RMN ¹H do composto **7b** em CDCl₃ a 400 MHz



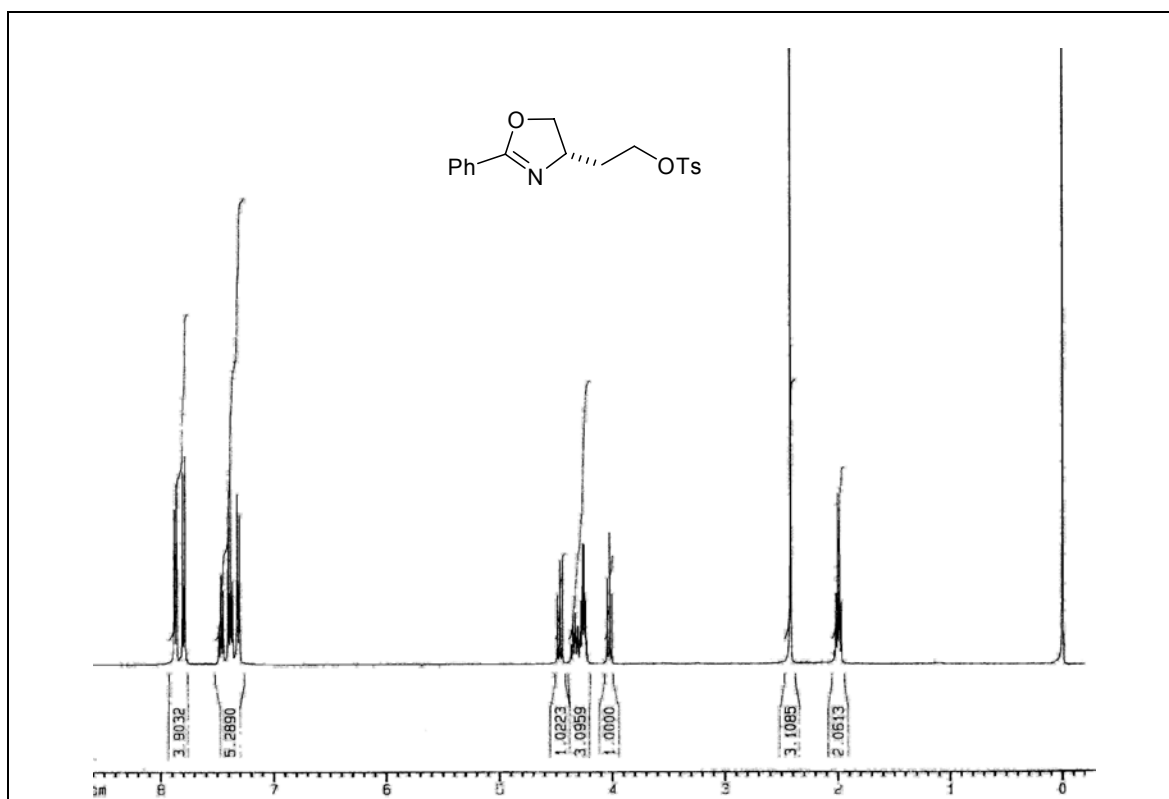
Espectro de RMN ¹³C do composto **7b** em CDCl₃ a 100 MHz



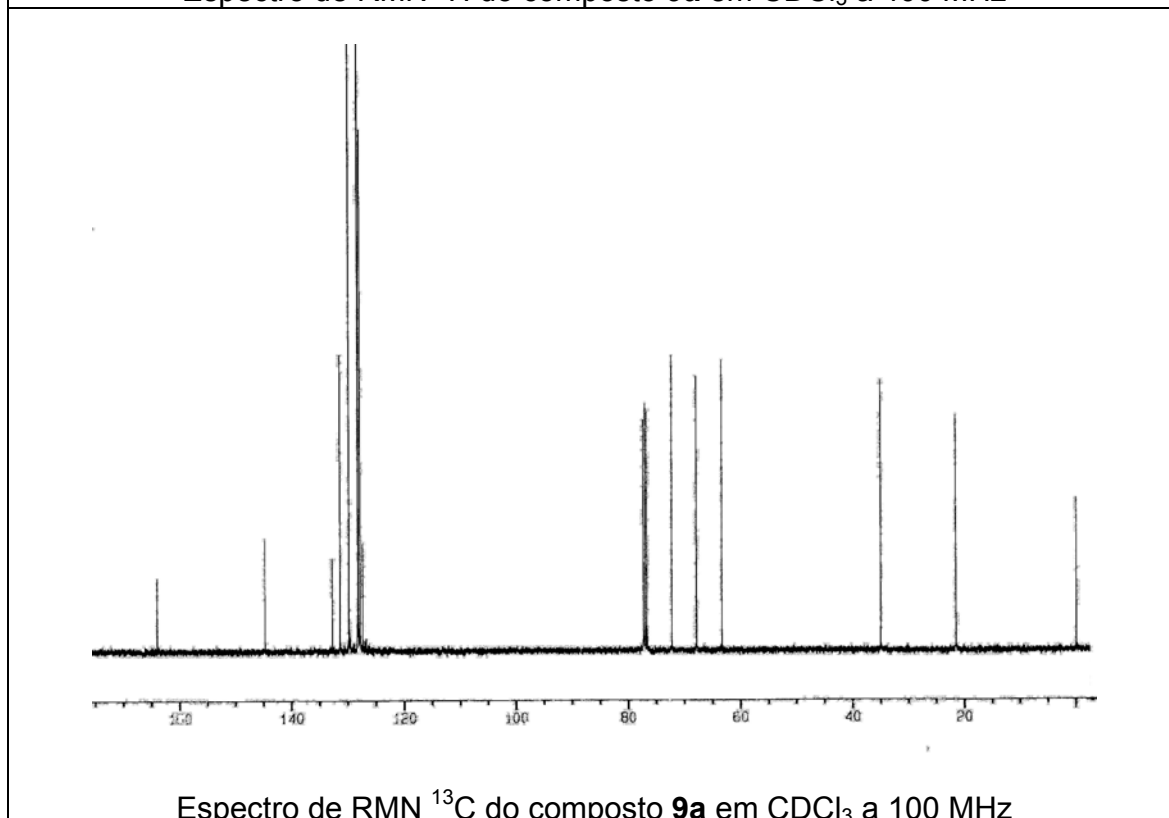
Espectro de RMN ¹H do composto **7c** em CDCl₃ a 400 MHz



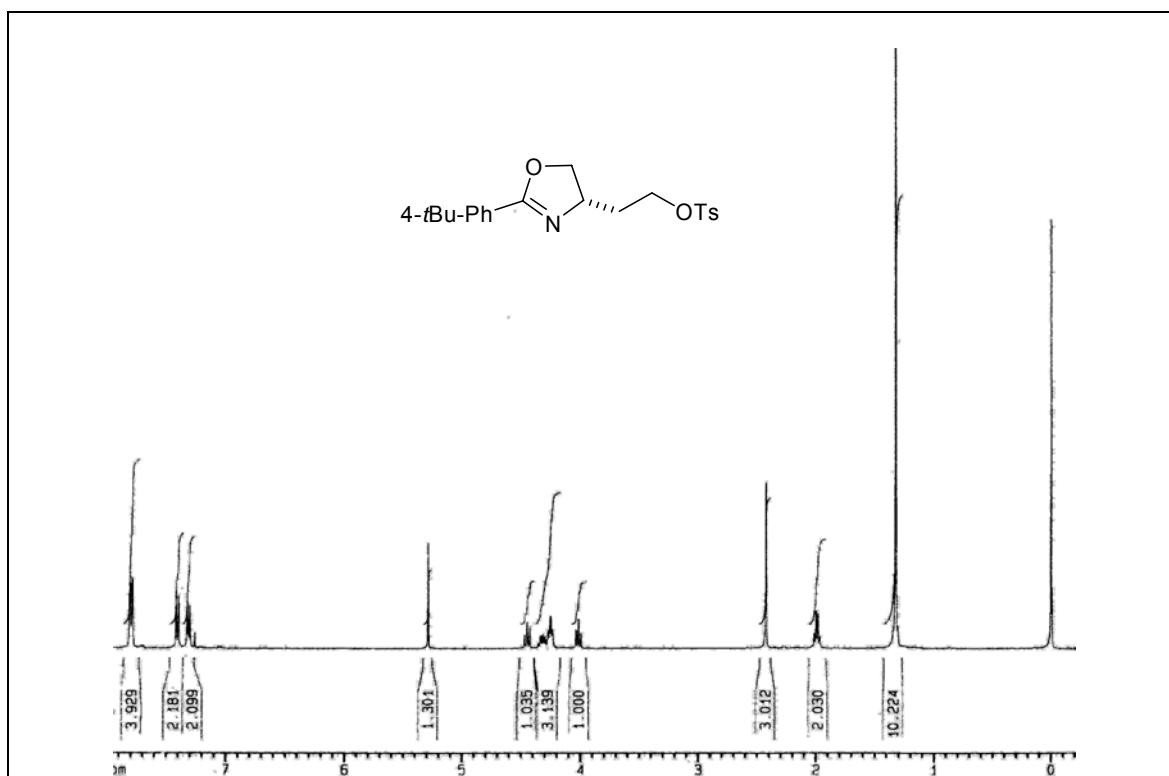
Espectro de RMN ¹³C do composto **7c** em CDCl₃ a 100 MHz



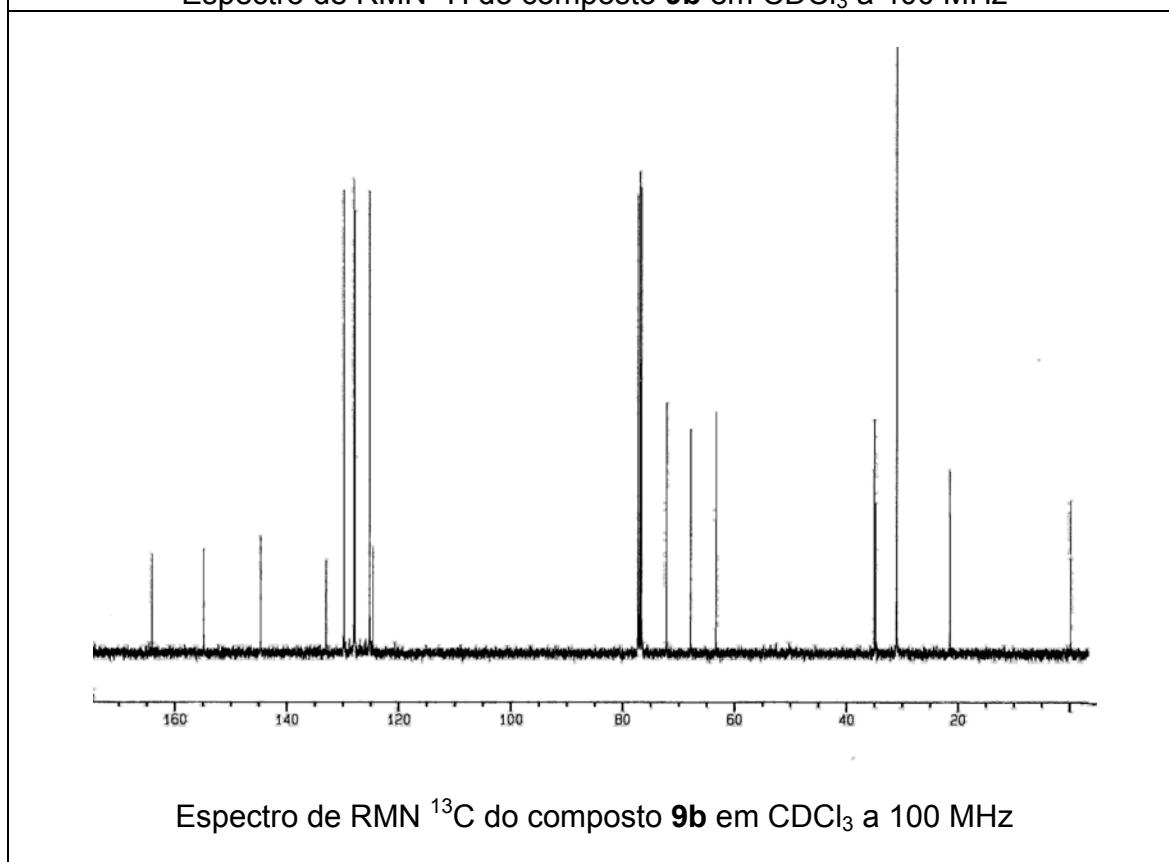
Espectro de RMN ^1H do composto **9a** em CDCl_3 a 400 MHz



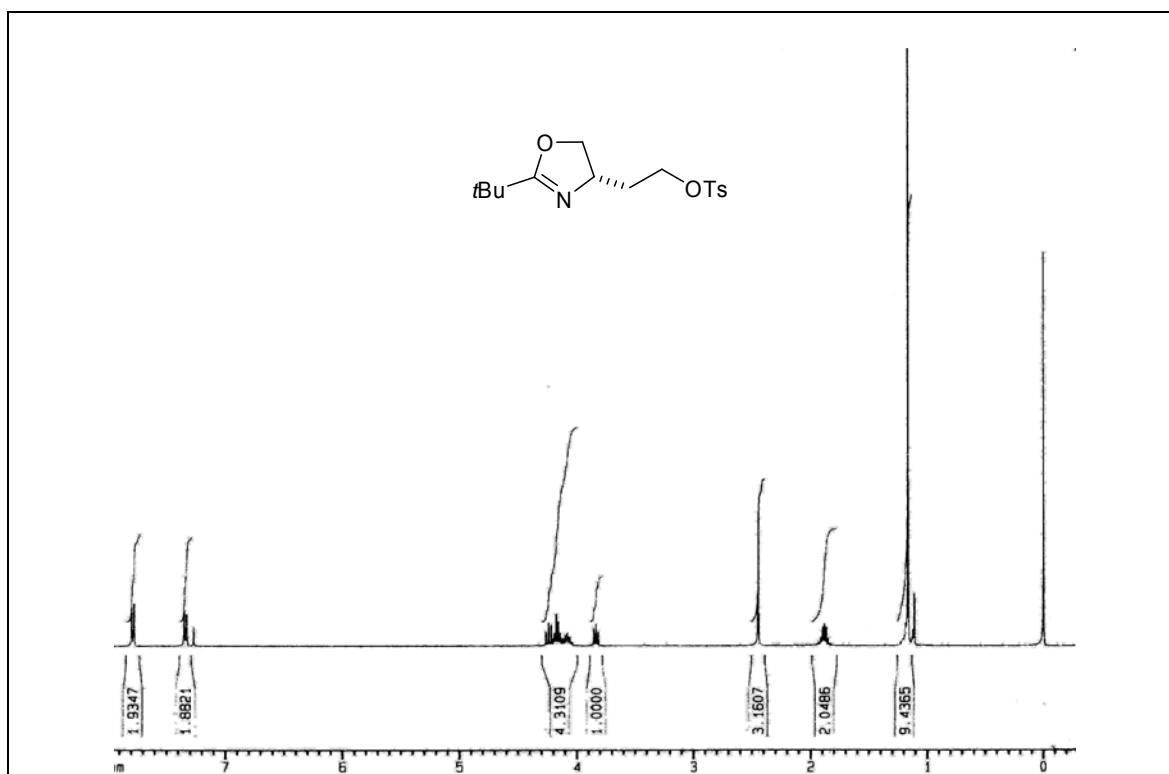
Espectro de RMN ^{13}C do composto **9a** em CDCl_3 a 100 MHz



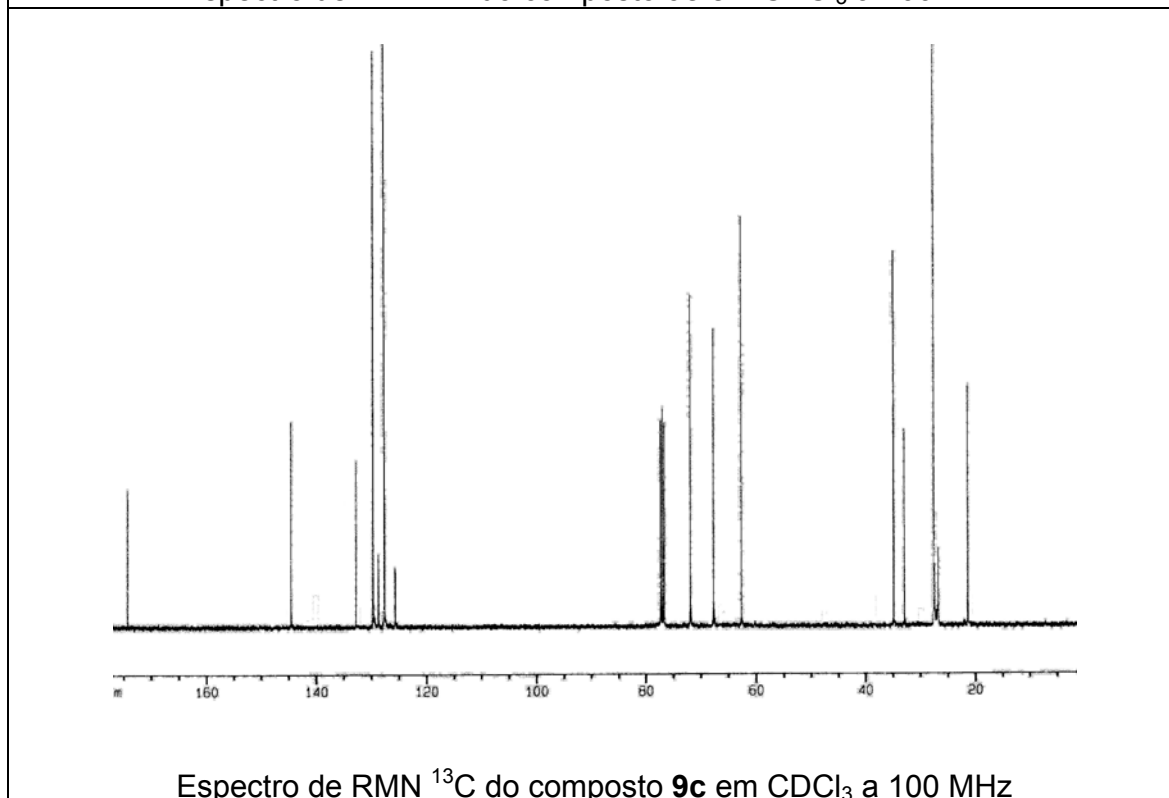
Espectro de RMN ^1H do composto **9b** em CDCl_3 a 400 MHz



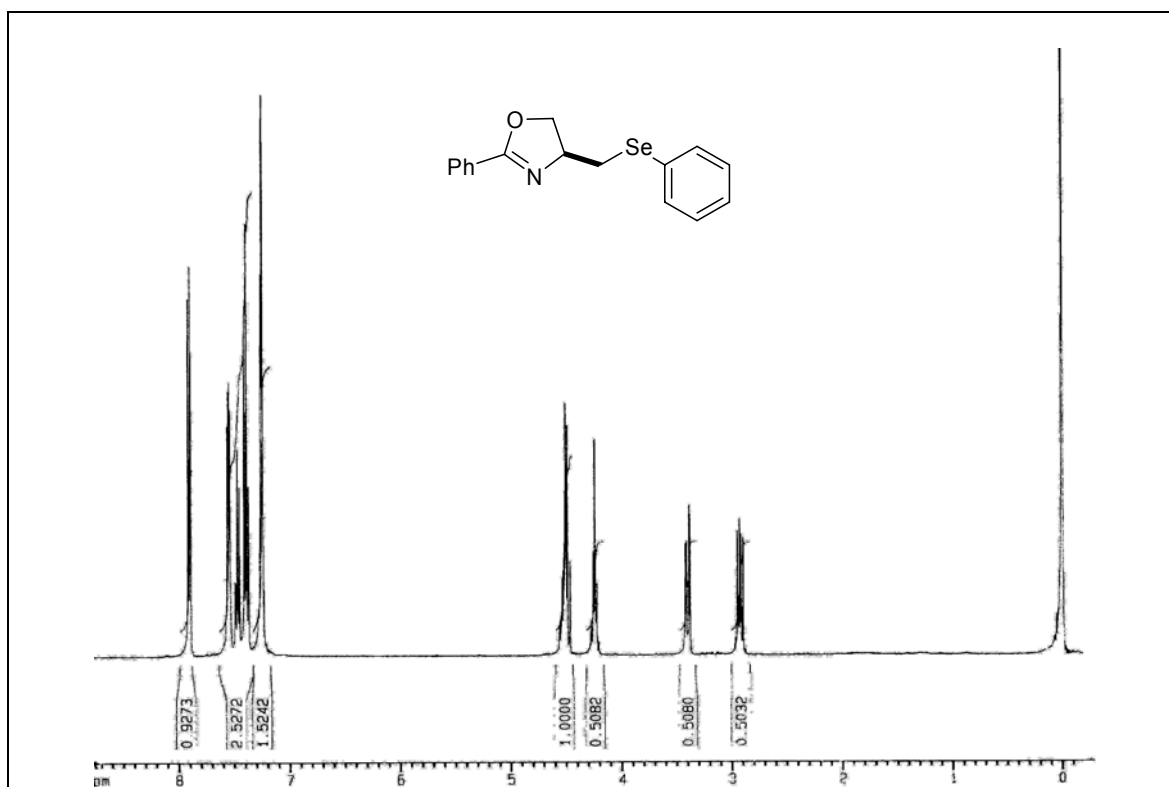
Espectro de RMN ^{13}C do composto **9b** em CDCl_3 a 100 MHz



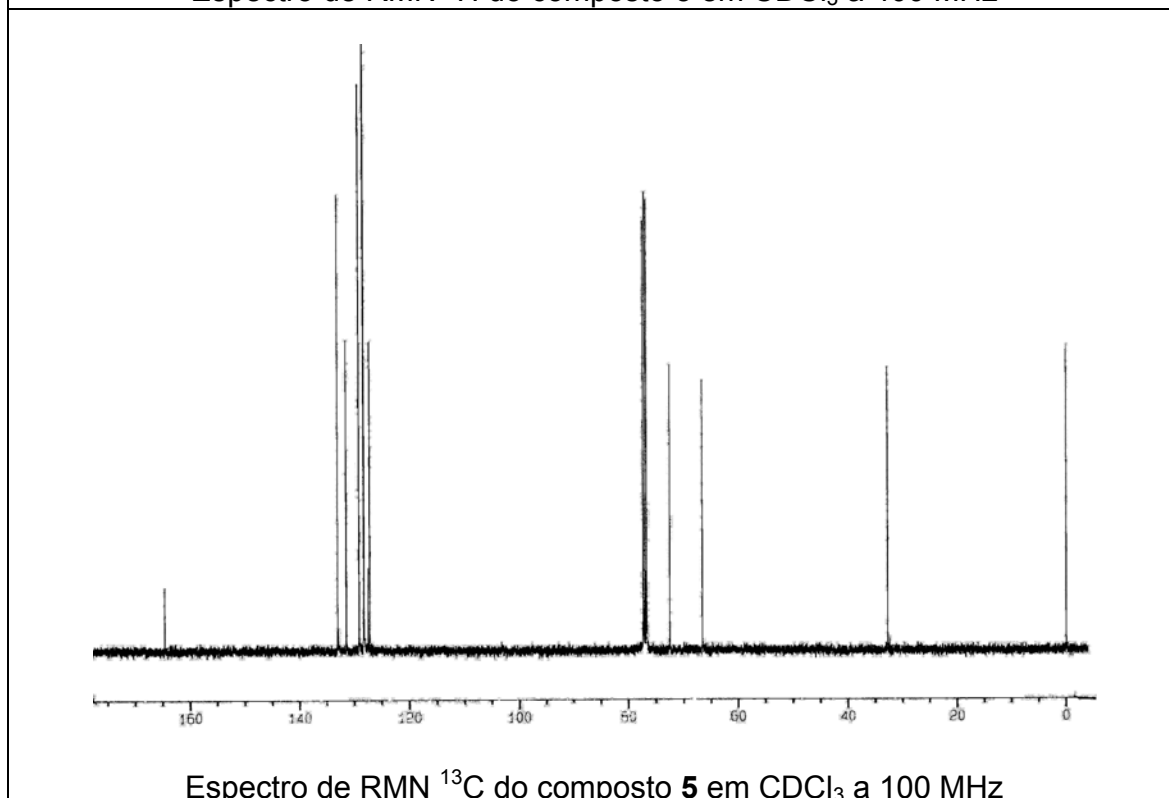
Espectro de RMN ¹H do composto **9c** em CDCl₃ a 400 MHz



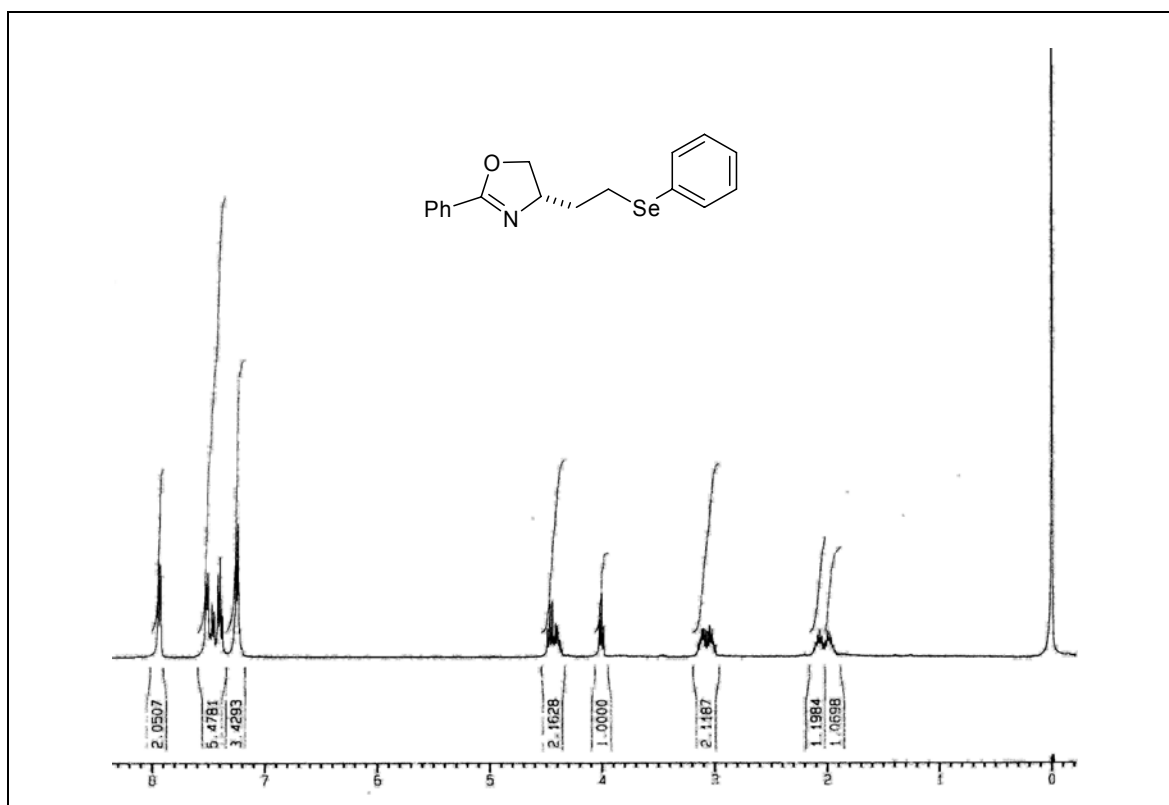
Espectro de RMN ¹³C do composto **9c** em CDCl₃ a 100 MHz



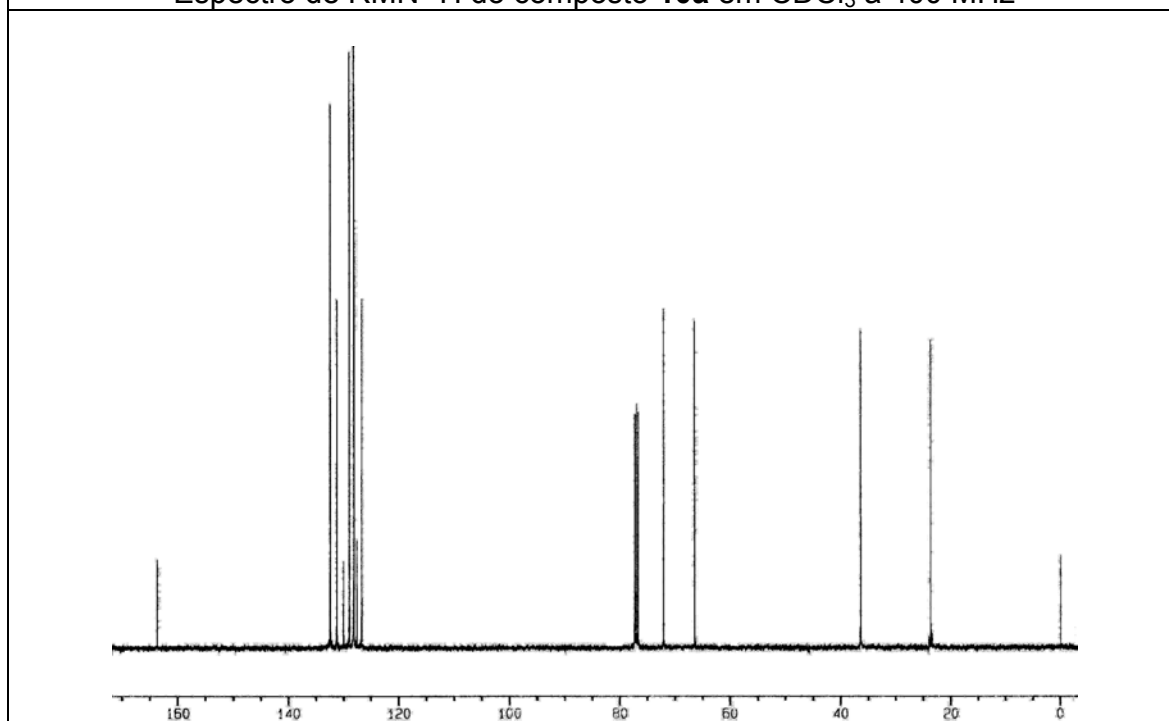
Espectro de RMN ^1H do composto **5** em CDCl_3 a 400 MHz



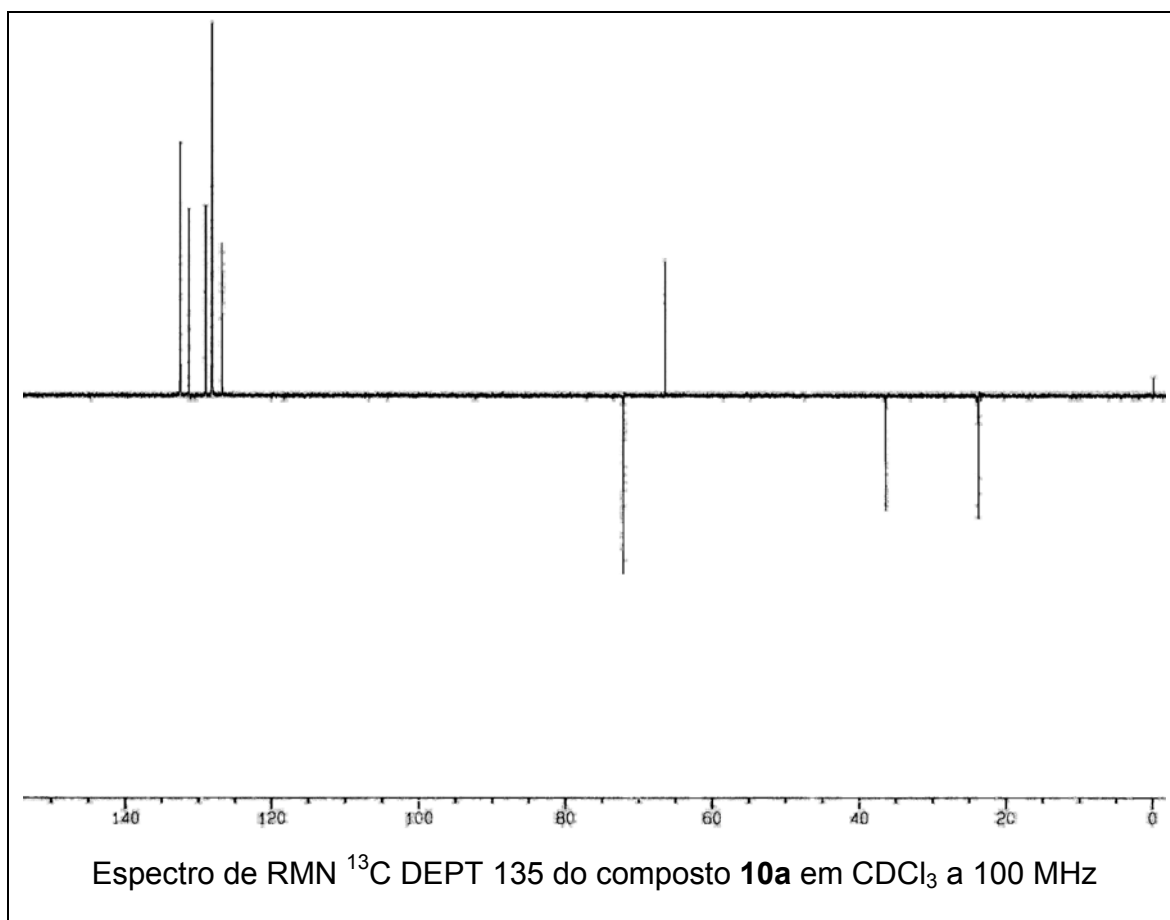
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5** em CDCl_3 a 100 MHz

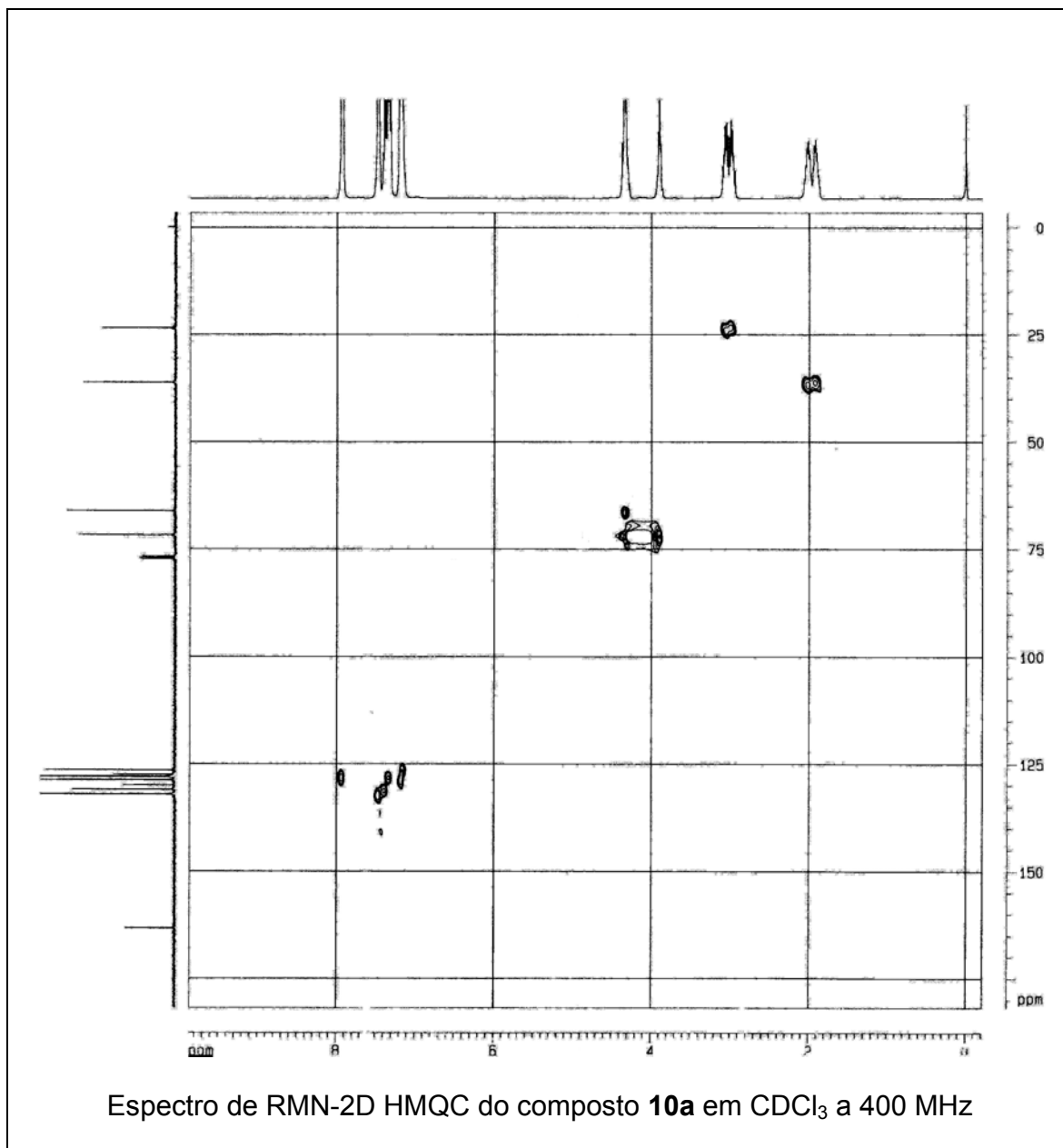


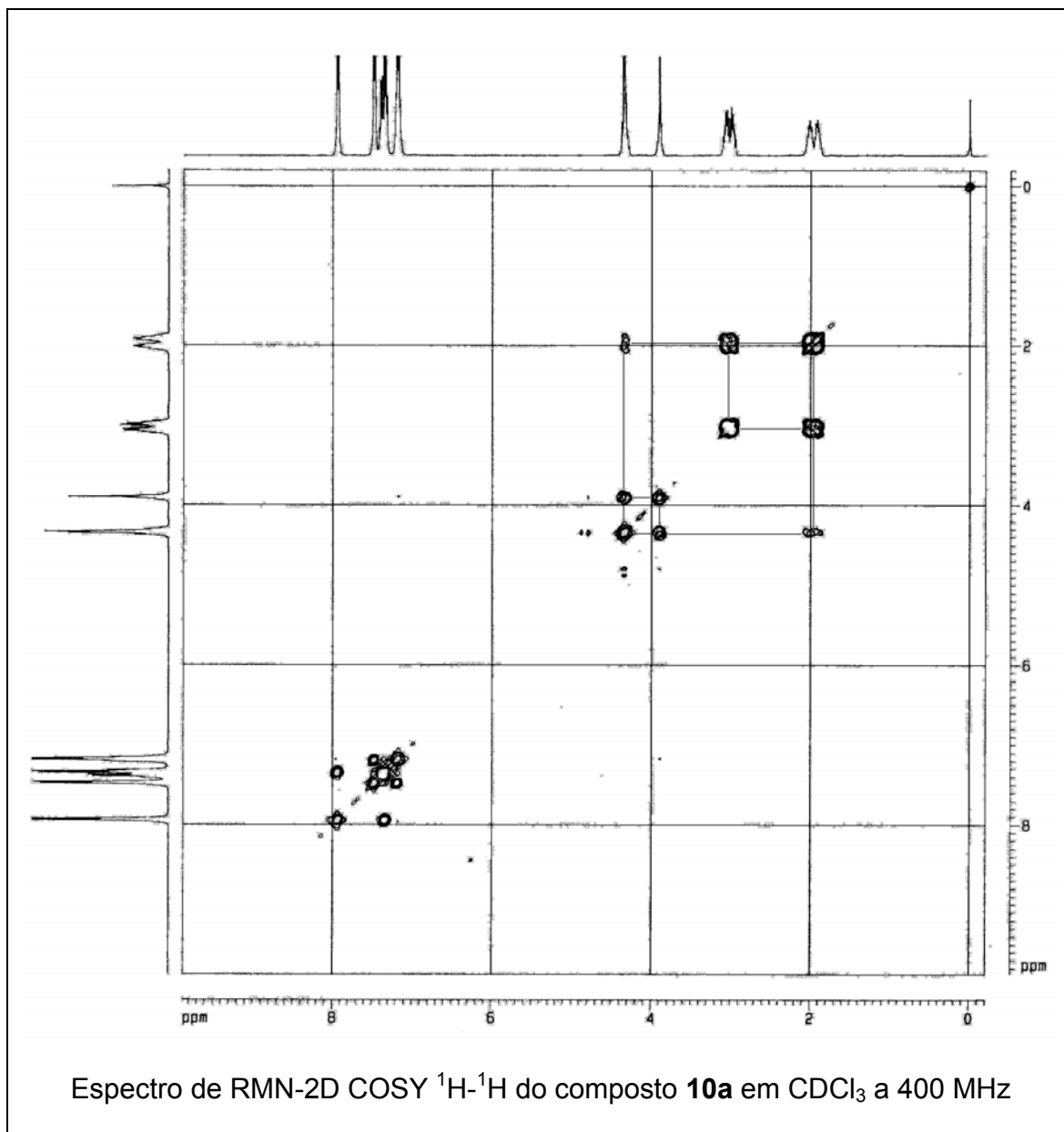
Espectro de RMN ¹H do composto **10a** em CDCl₃ a 400 MHz

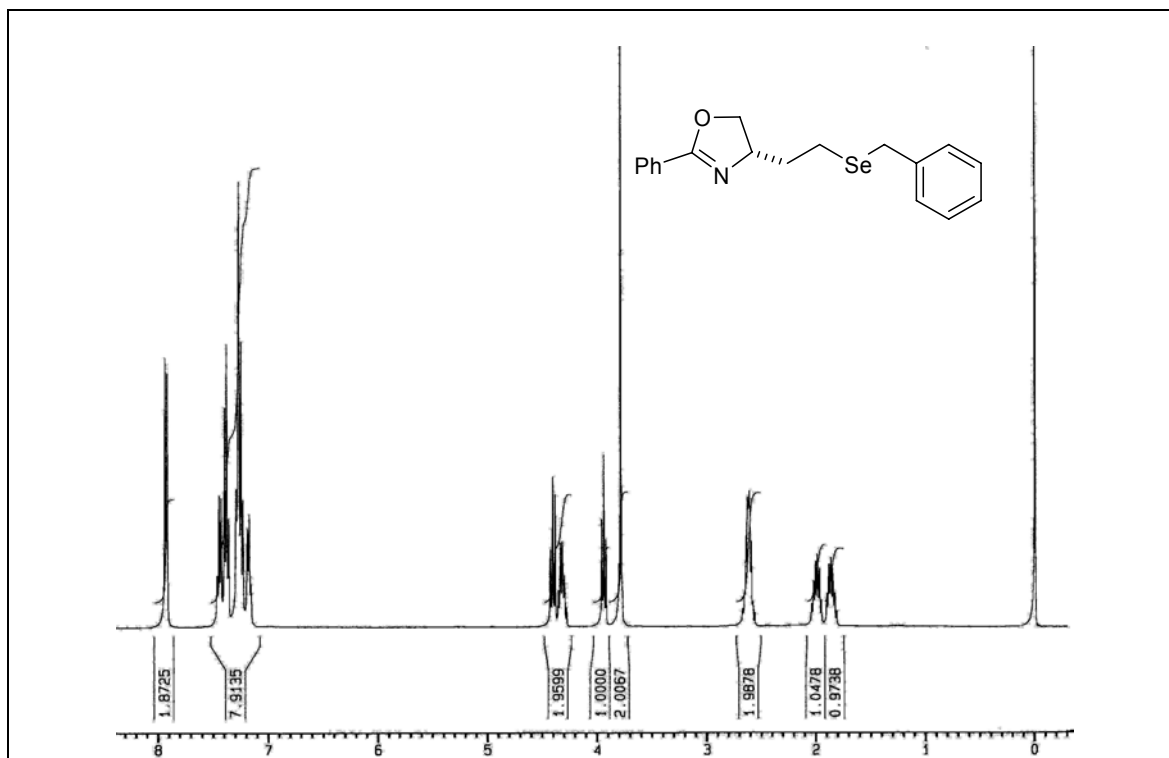


Espectro de RMN ¹³C do composto **10a** em CDCl₃ a 100 MHz

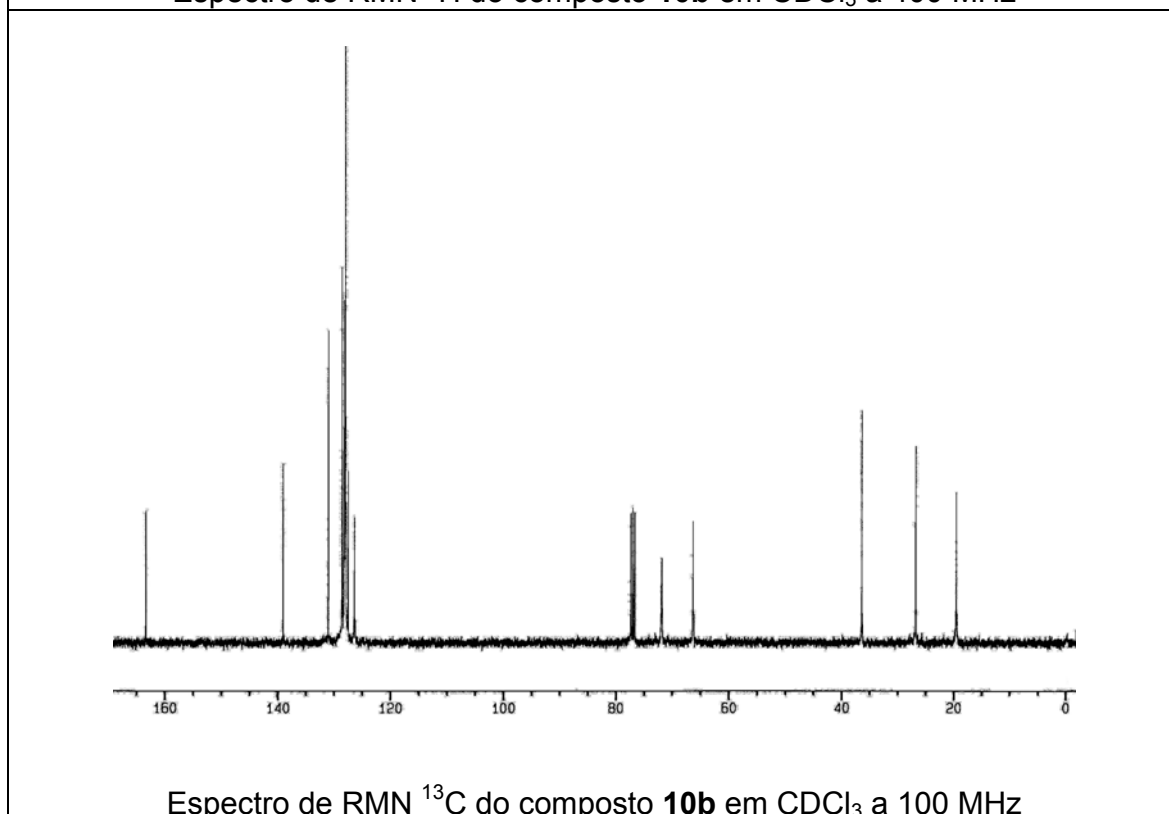




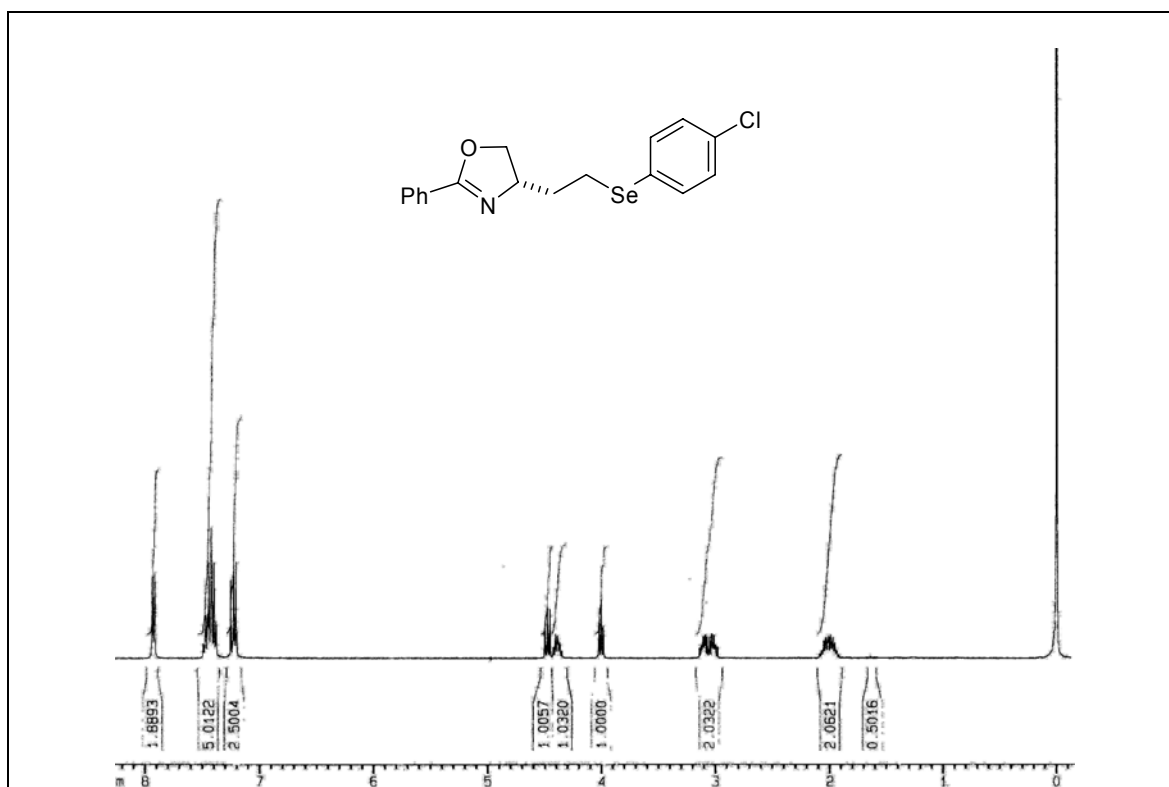




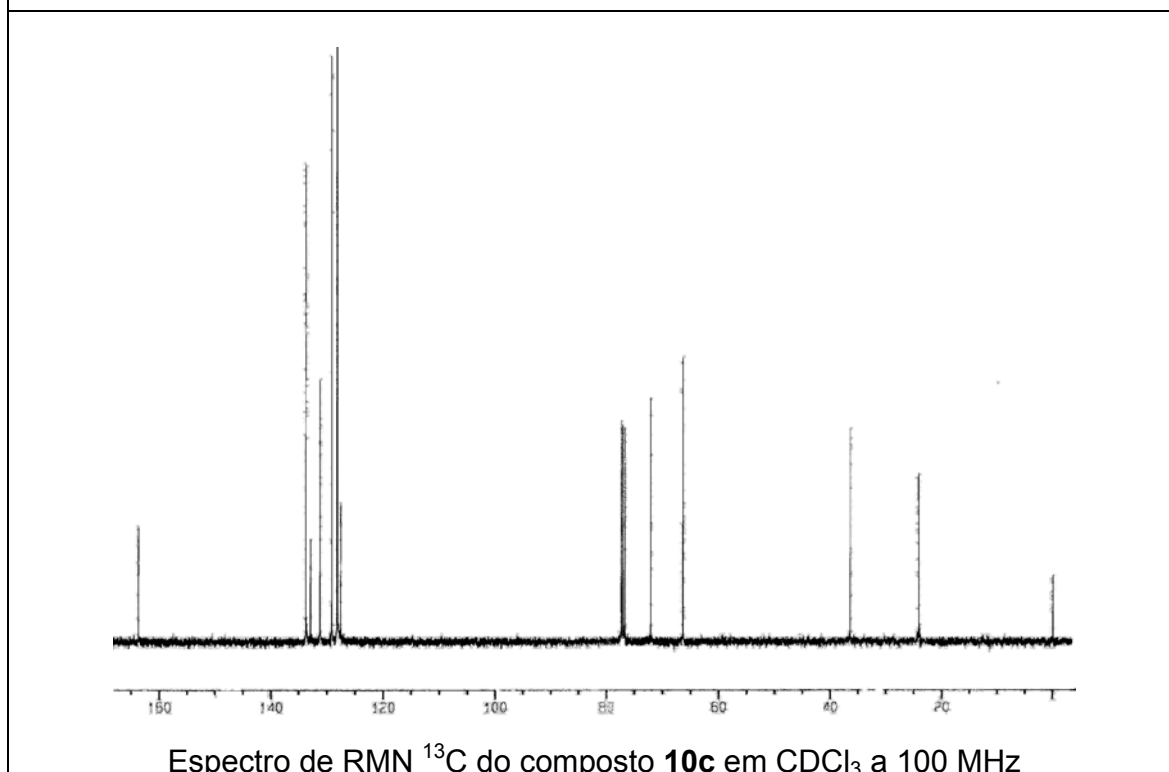
Espectro de RMN ^1H do composto **10b** em CDCl_3 a 400 MHz



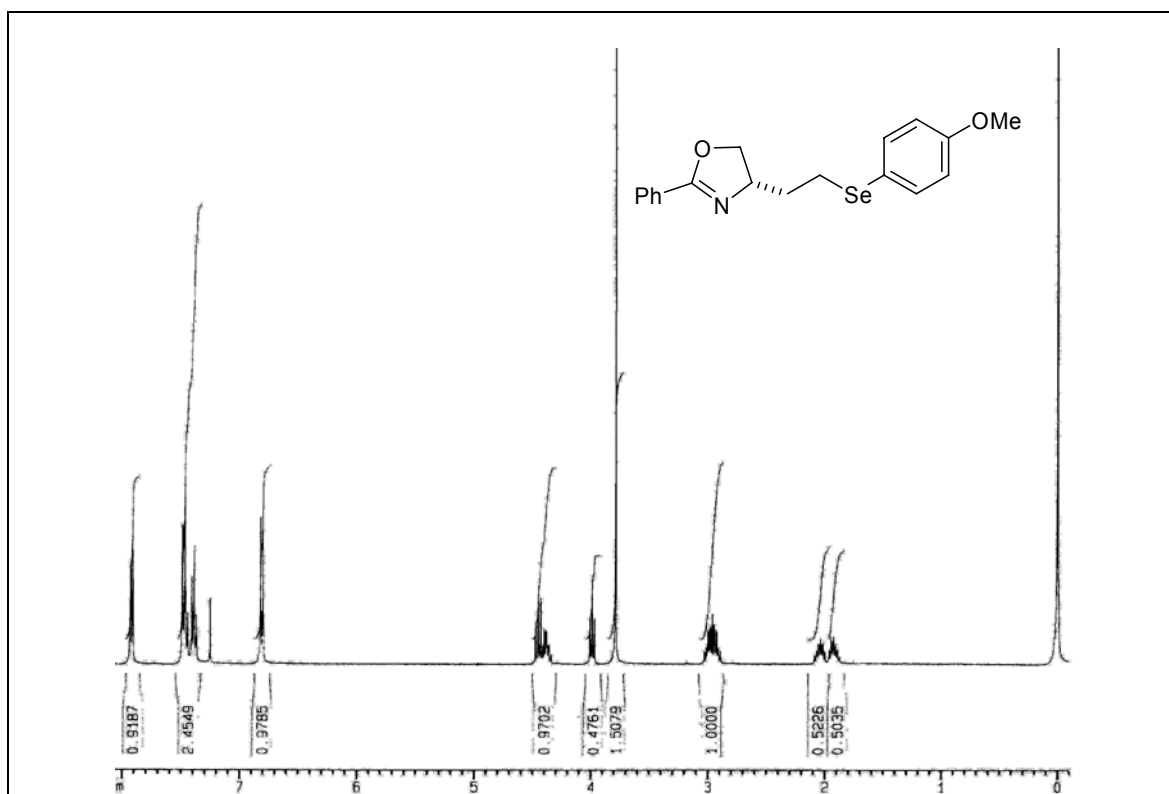
Espectro de RMN ^{13}C do composto **10b** em CDCl_3 a 100 MHz



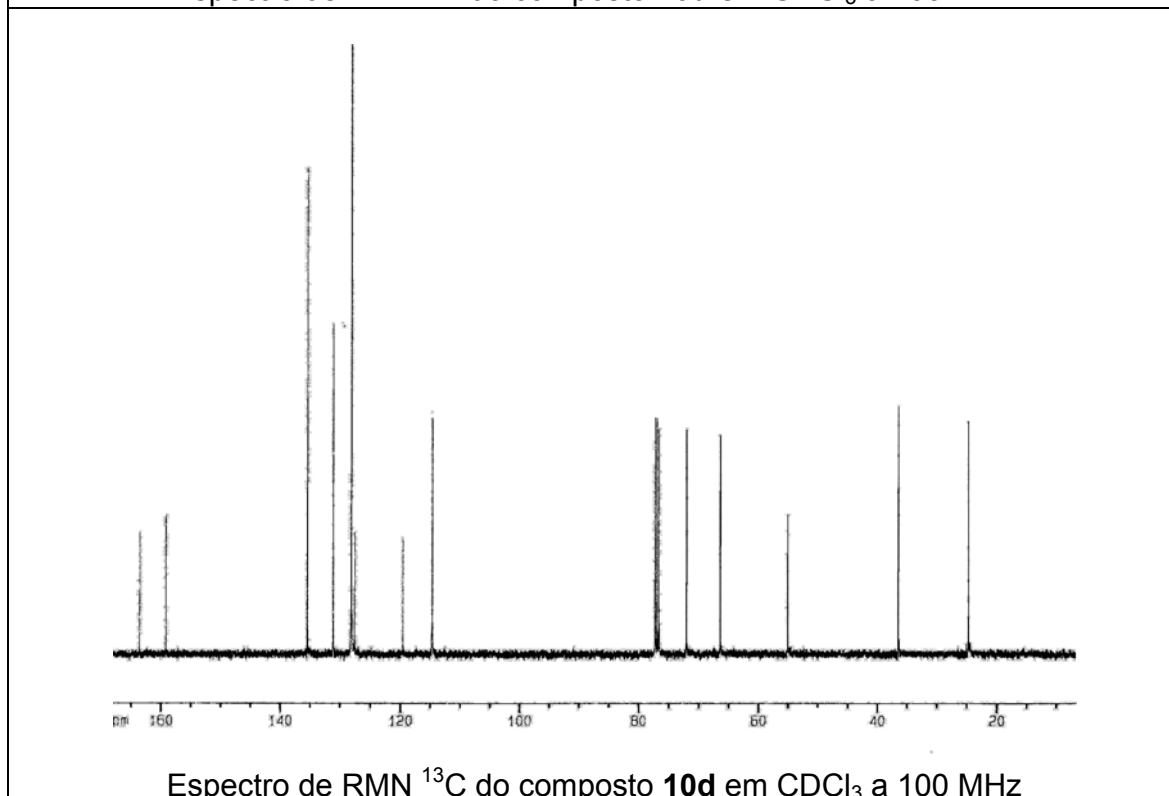
Espectro de RMN ^1H do composto **10c** em CDCl_3 a 400 MHz



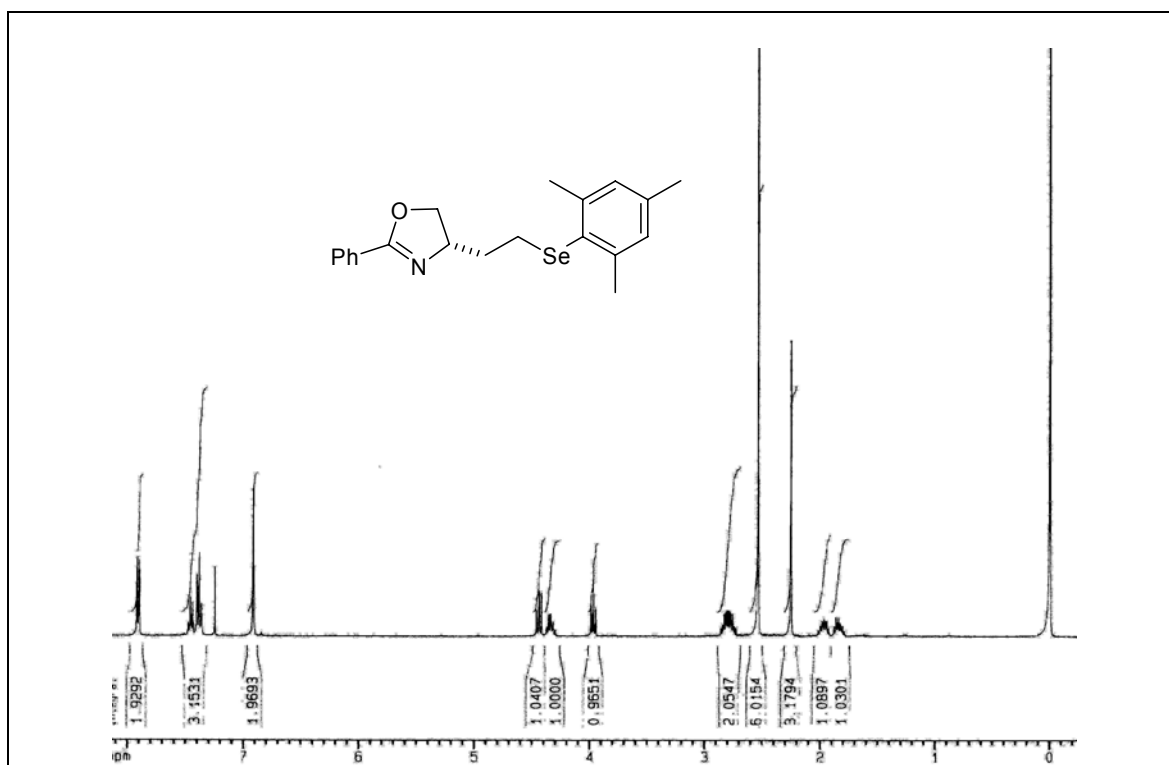
Espectro de RMN ^{13}C do composto **10c** em CDCl_3 a 100 MHz



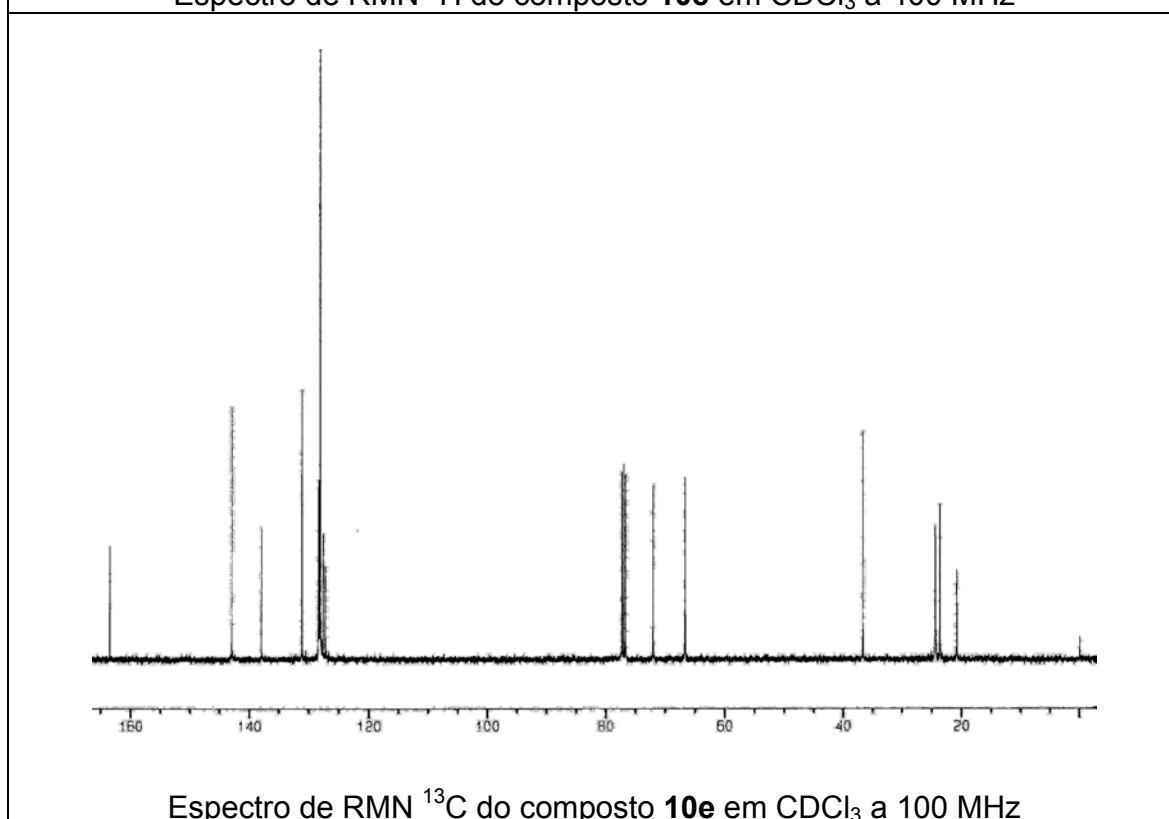
Espectro de RMN ^1H do composto **10d** em CDCl_3 a 400 MHz



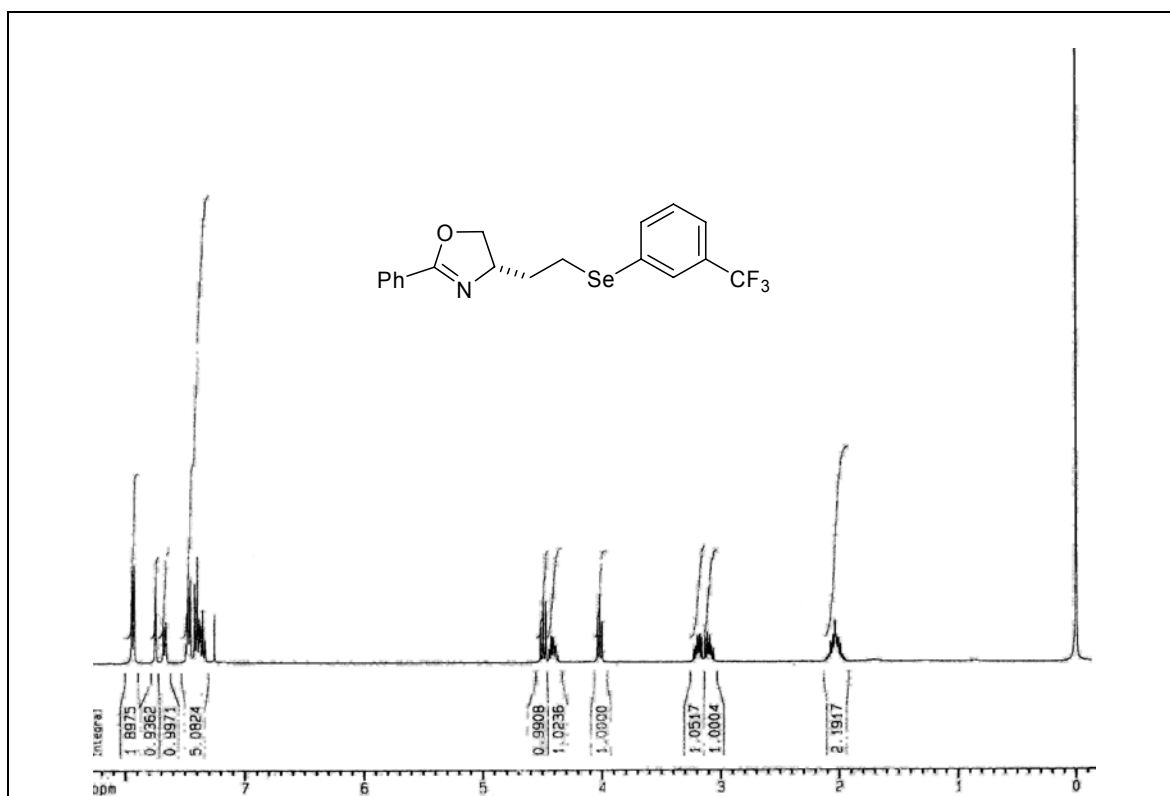
Espectro de RMN ^{13}C do composto **10d** em CDCl_3 a 100 MHz



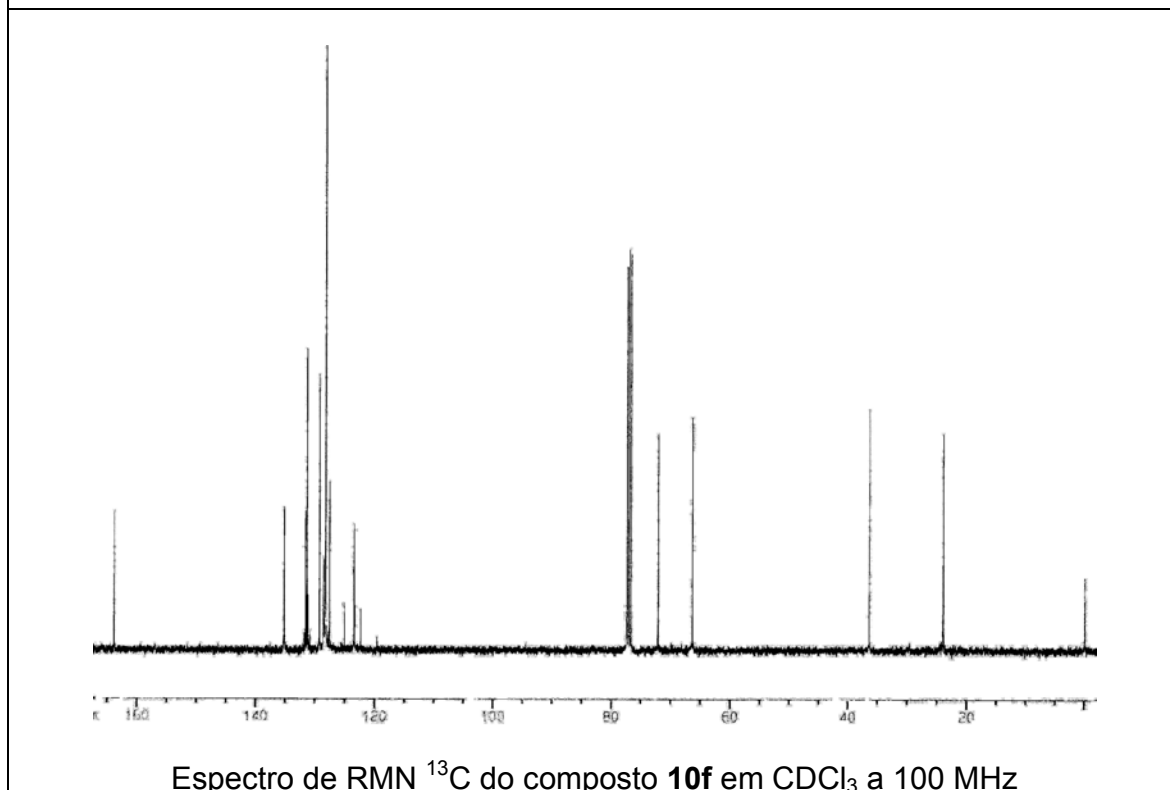
Espectro de RMN ¹H do composto **10e** em CDCl₃ a 400 MHz



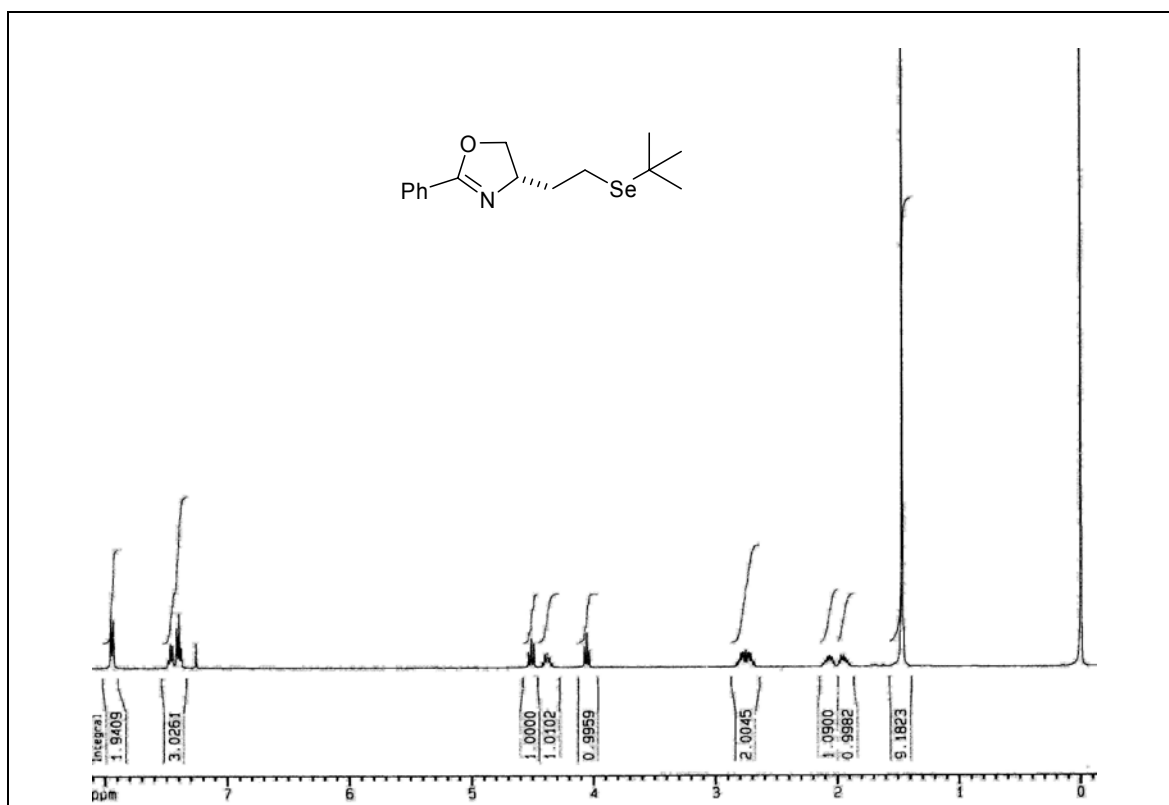
Espectro de RMN ¹³C do composto **10e** em CDCl₃ a 100 MHz



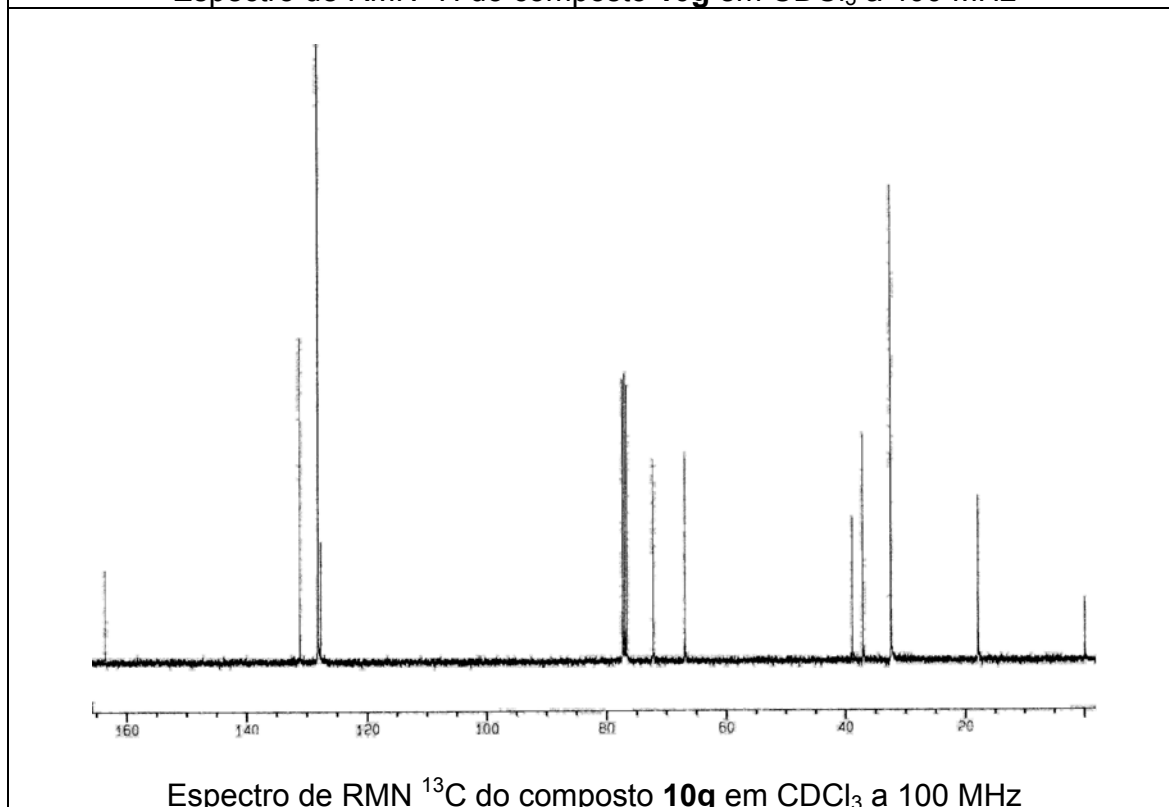
Espectro de RMN ¹H do composto **10f** em CDCl₃ a 400 MHz



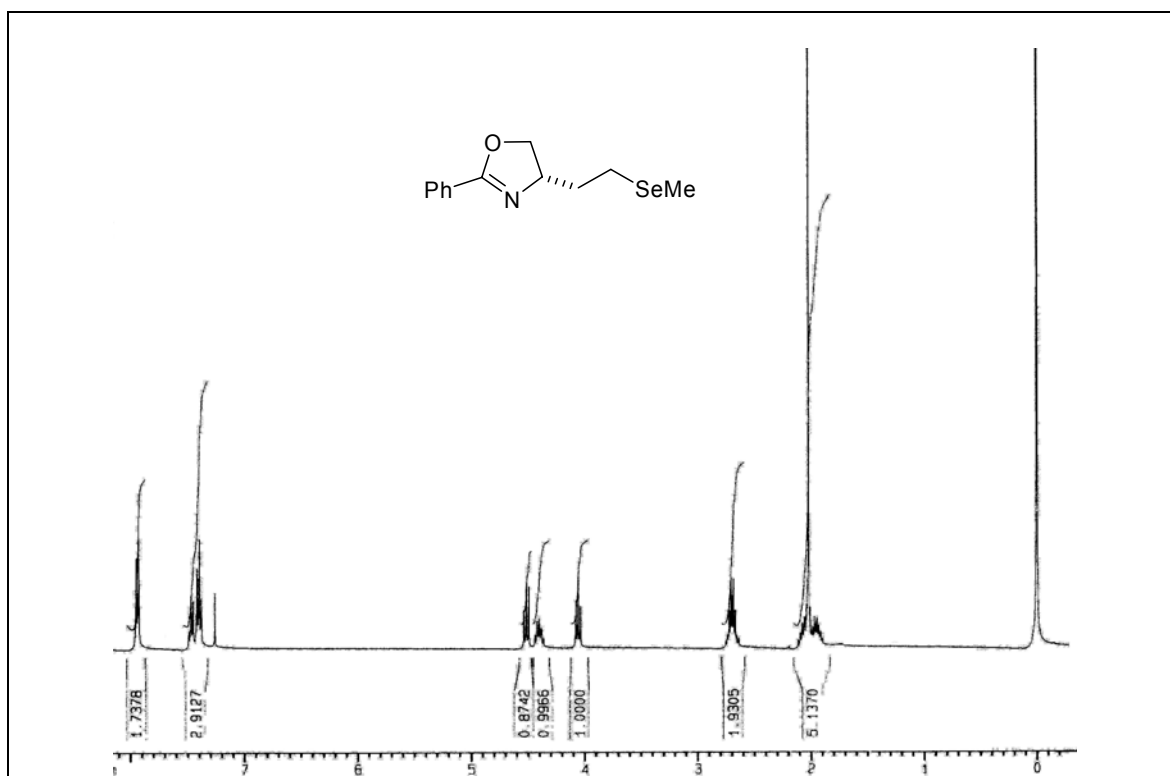
Espectro de RMN ¹³C do composto **10f** em CDCl₃ a 100 MHz



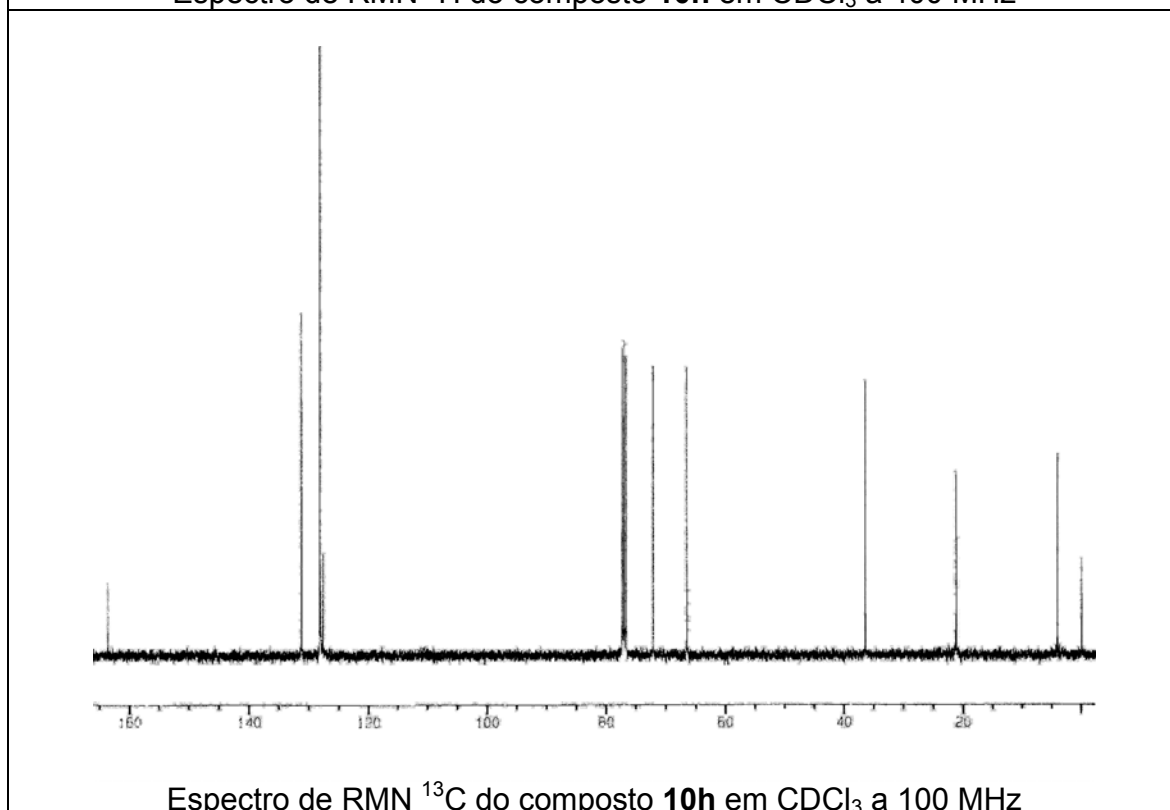
Espectro de RMN ^1H do composto **10g** em CDCl_3 a 400 MHz



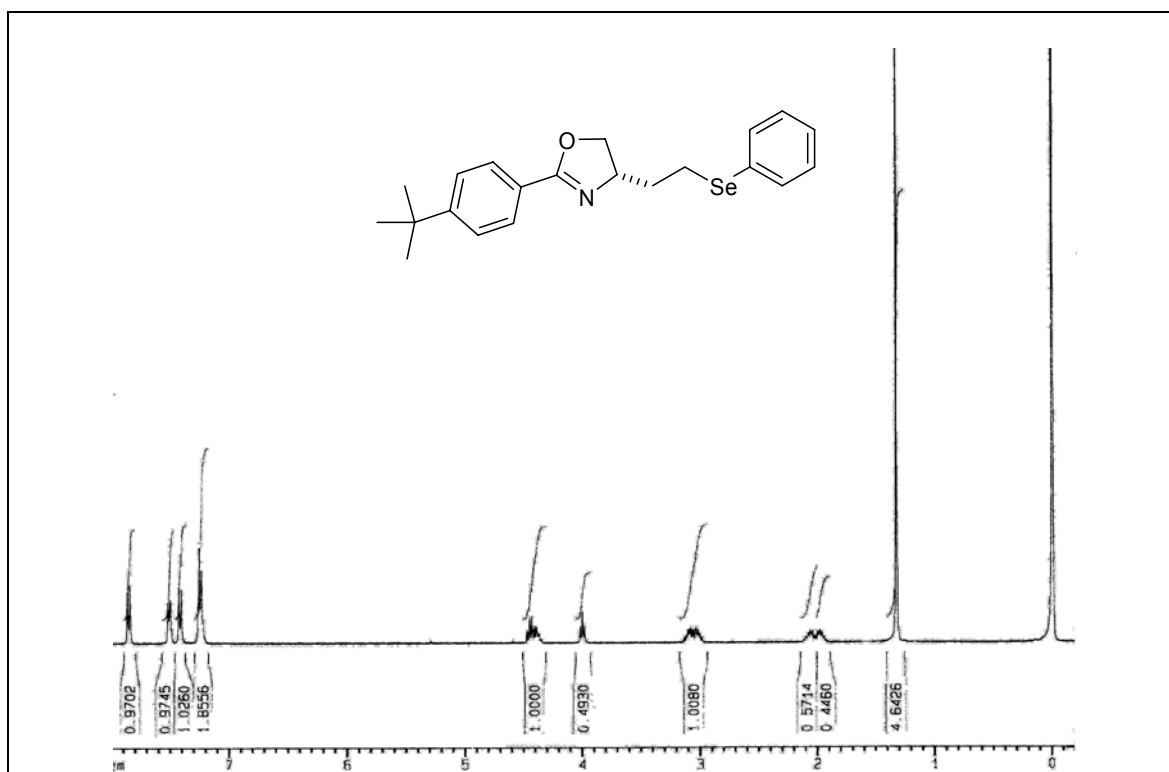
Espectro de RMN ^{13}C do composto **10g** em CDCl_3 a 100 MHz



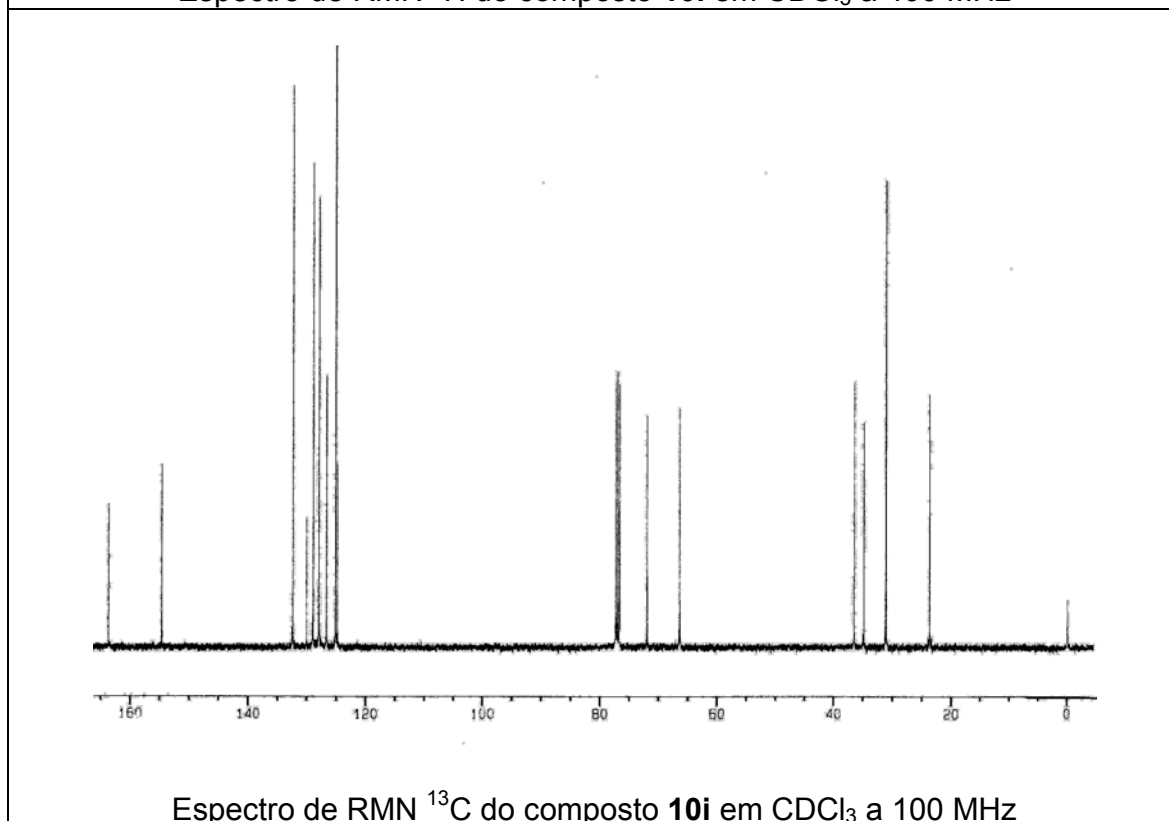
Espectro de RMN ^1H do composto **10h** em CDCl_3 a 400 MHz



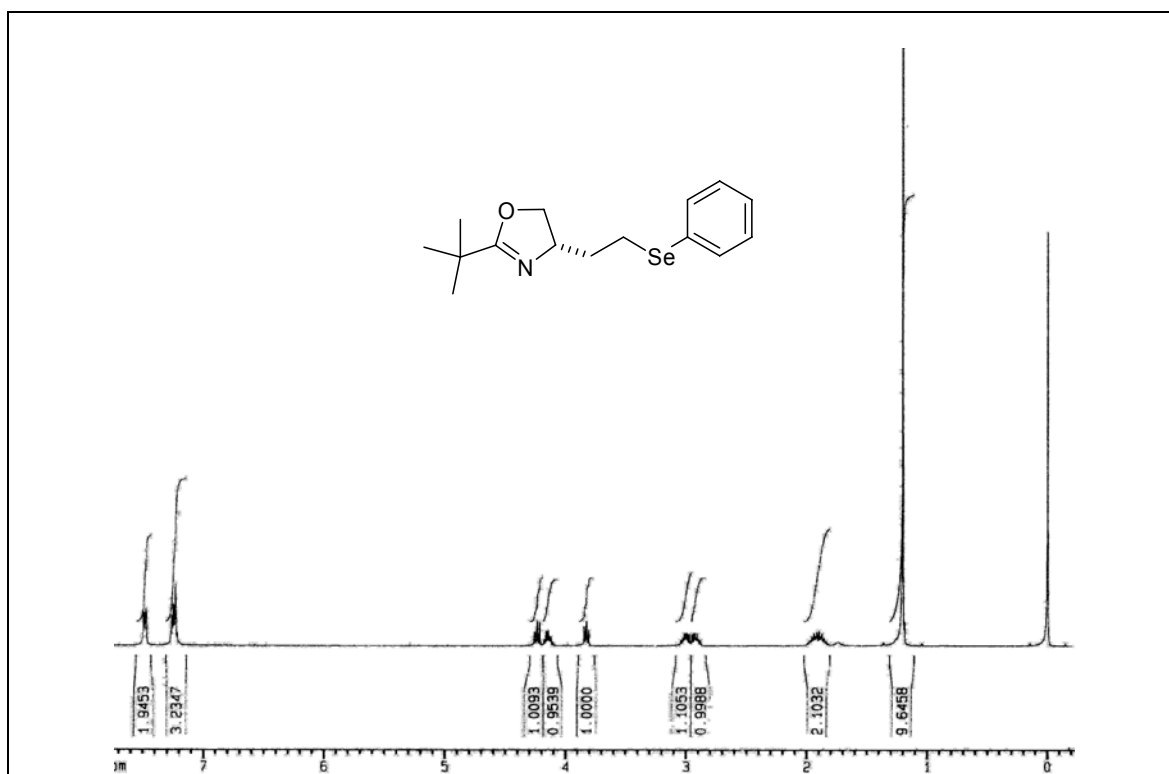
Espectro de RMN ^{13}C do composto **10h** em CDCl_3 a 100 MHz



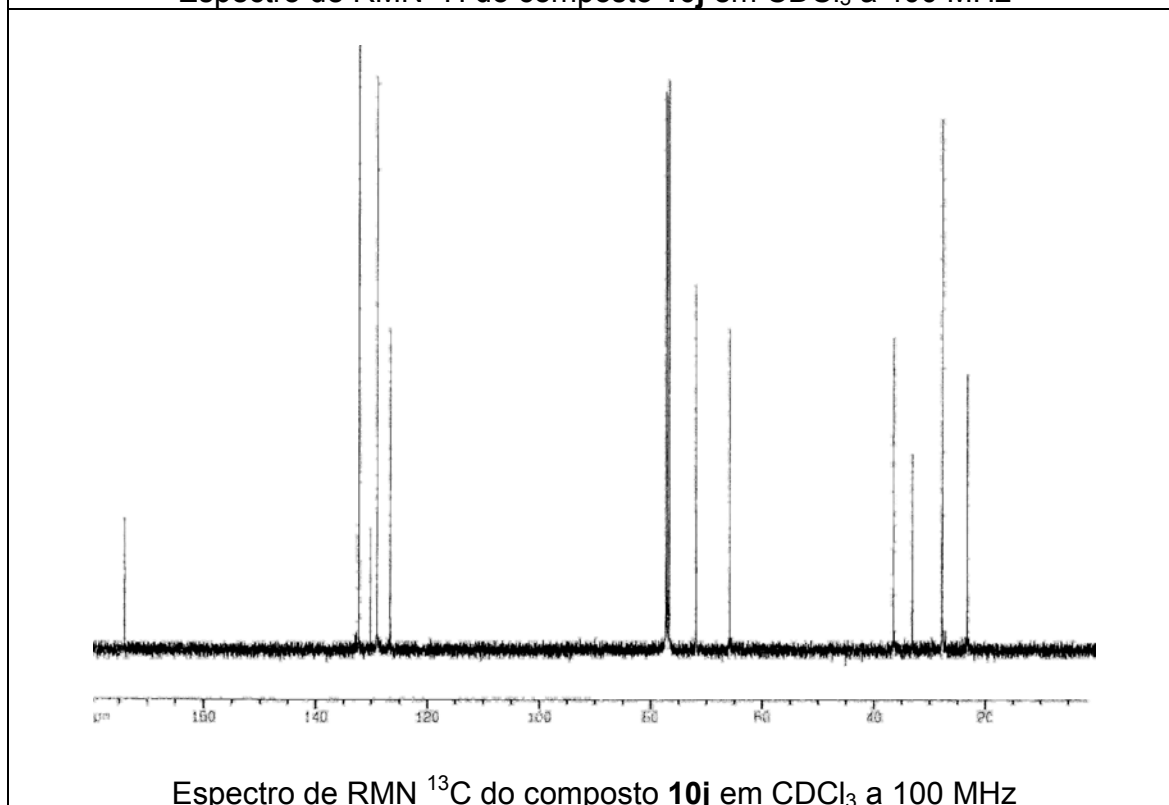
Espectro de RMN ^1H do composto **10i** em CDCl_3 a 400 MHz



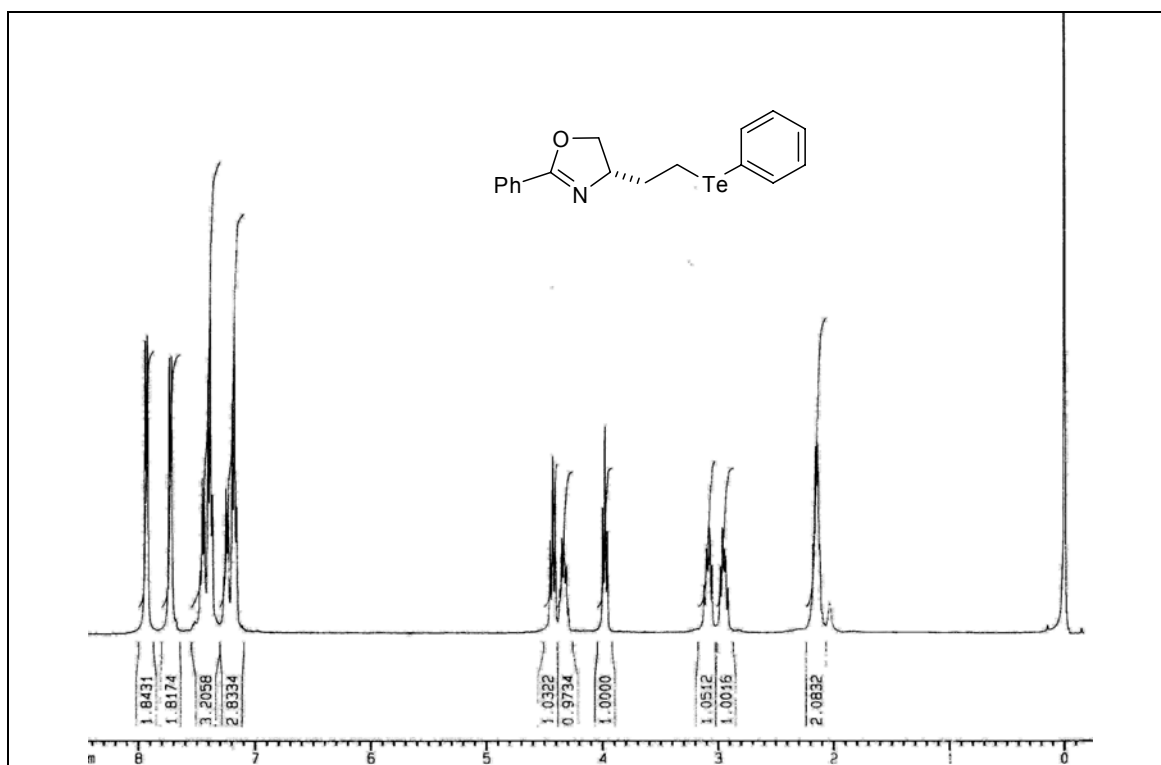
Espectro de RMN ^{13}C do composto **10i** em CDCl_3 a 100 MHz



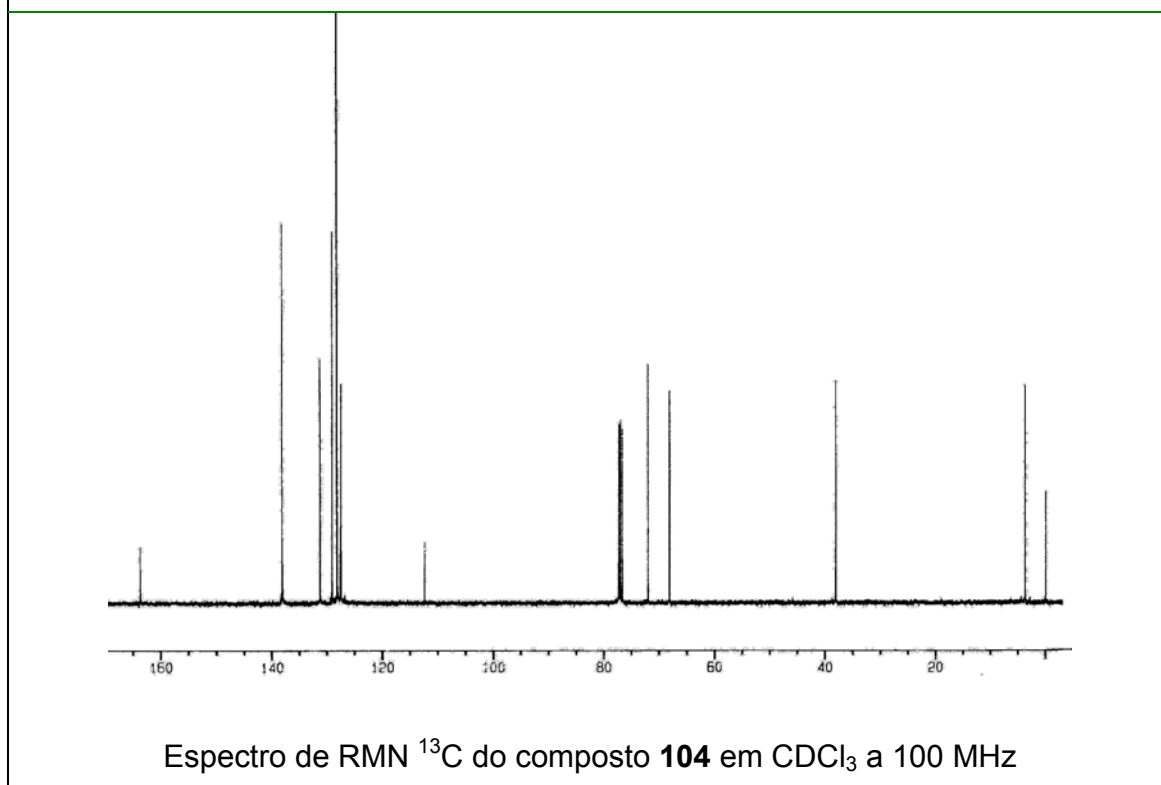
Espectro de RMN ^1H do composto **10j** em CDCl_3 a 400 MHz



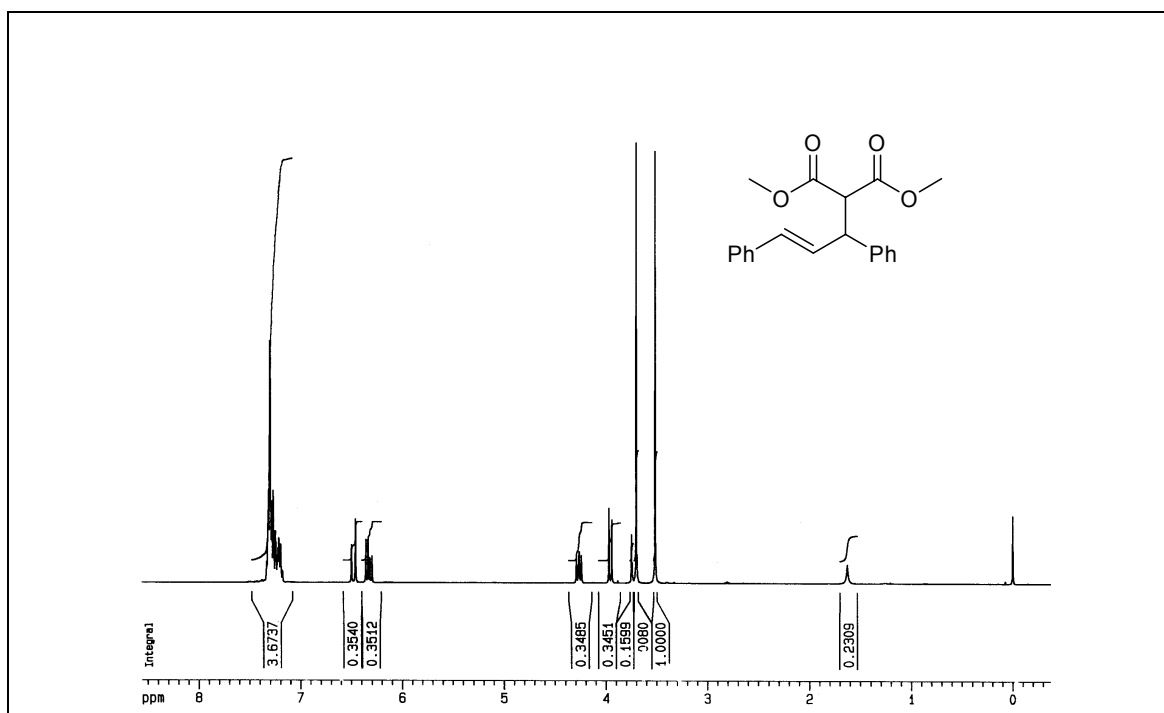
Espectro de RMN ^{13}C do composto **10j** em CDCl_3 a 100 MHz



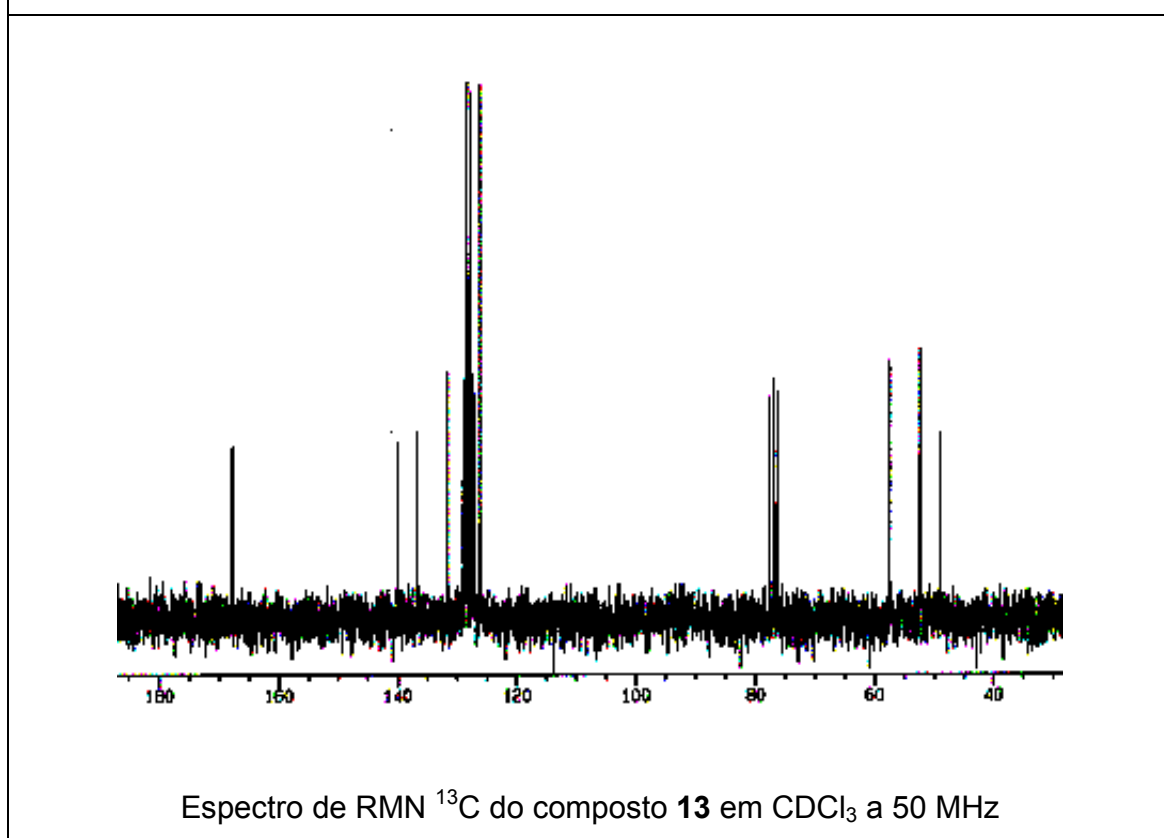
Espectro de RMN ^1H do composto **104** em CDCl_3 a 400 MHz



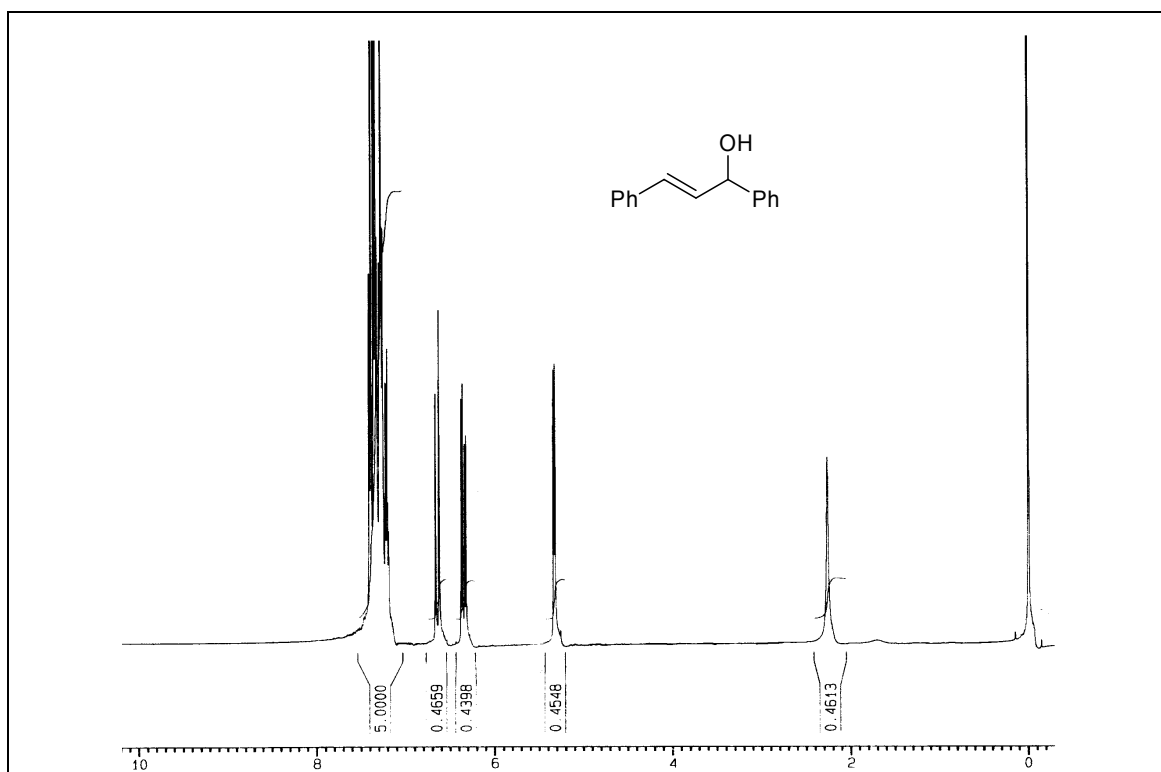
Espectro de RMN ^{13}C do composto **104** em CDCl_3 a 100 MHz



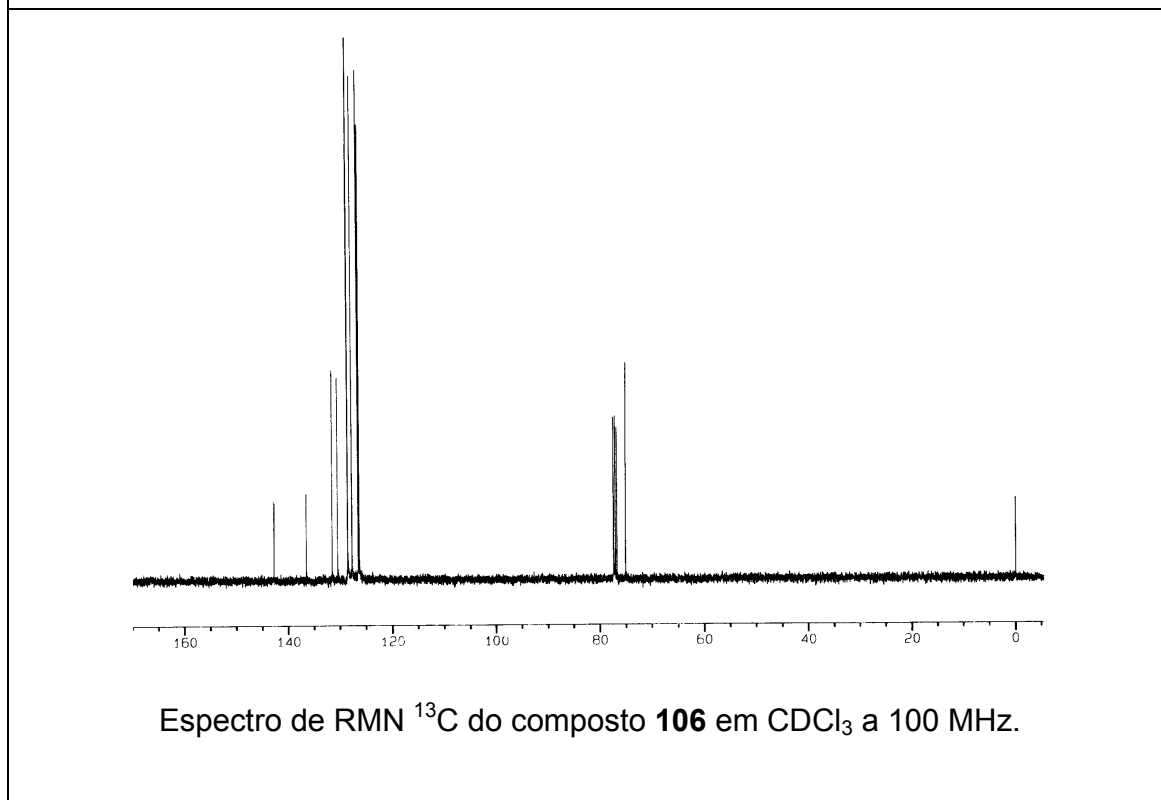
Espectro de RMN ¹H do composto **13** em CDCl₃ a 400 MHz



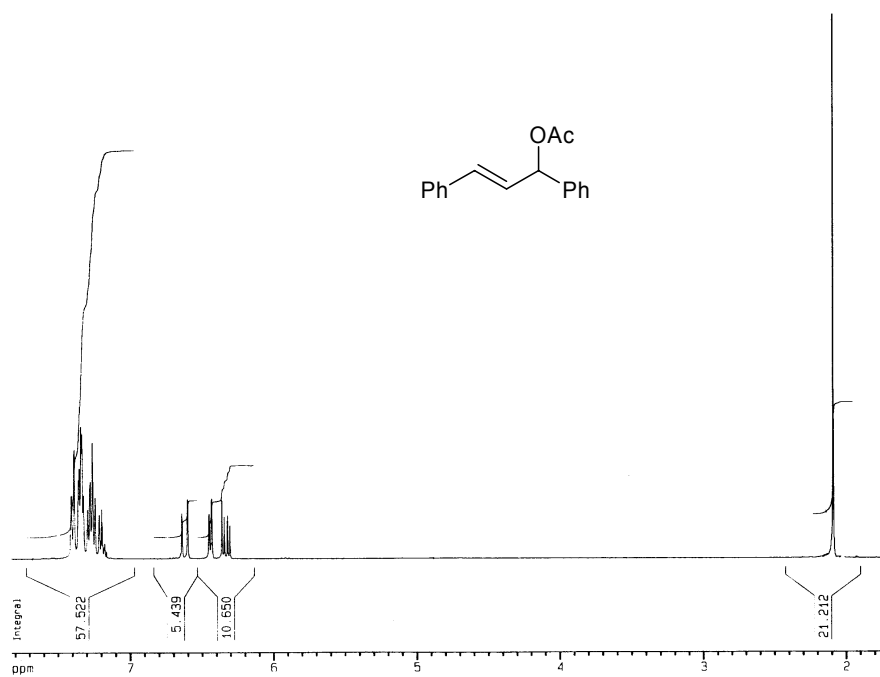
Espectro de RMN ¹³C do composto **13** em CDCl₃ a 50 MHz



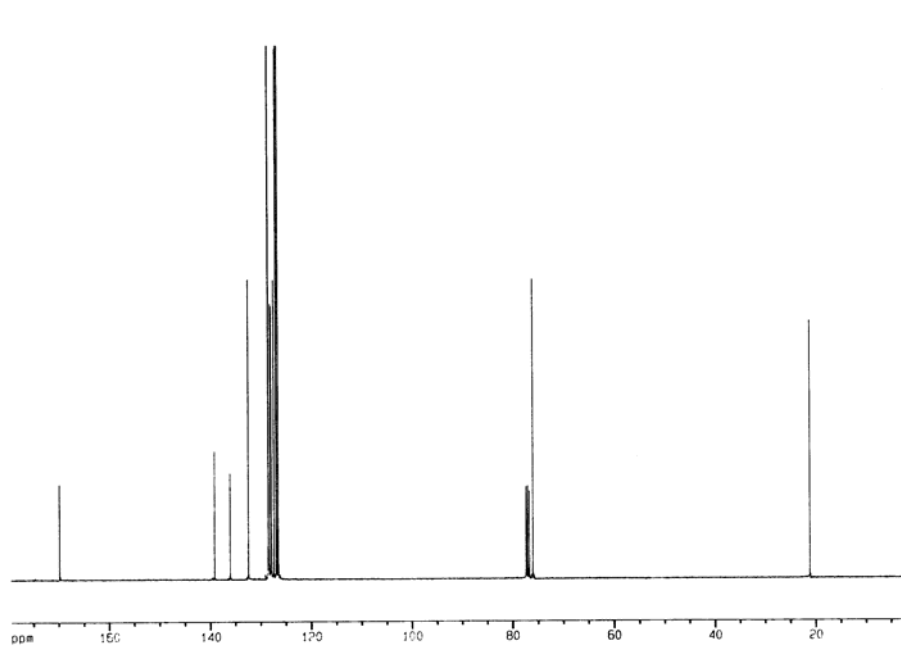
Espectro de RMN ^1H do composto **106** em CDCl_3 a 400 MHz



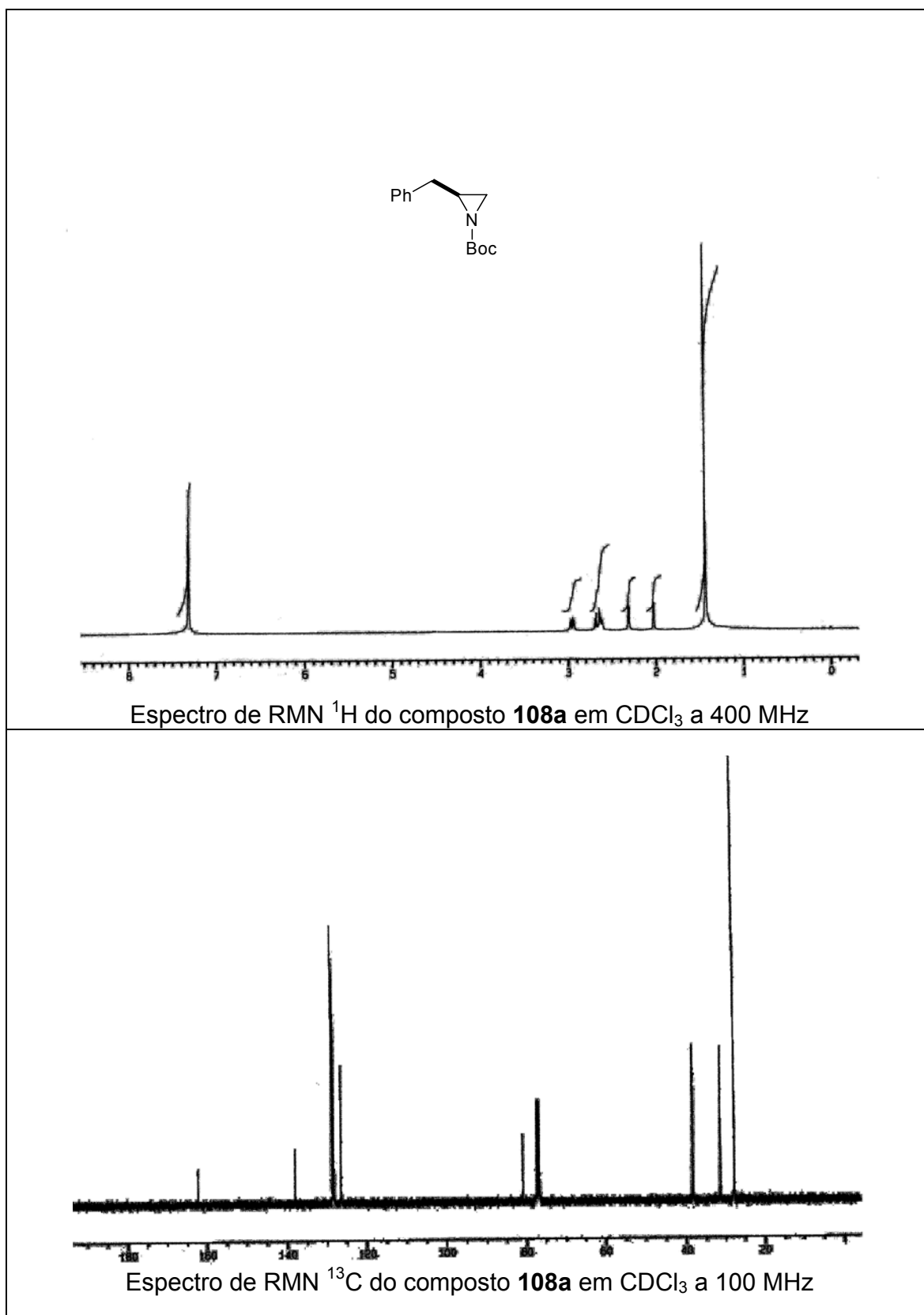
Espectro de RMN ^{13}C do composto **106** em CDCl_3 a 100 MHz.

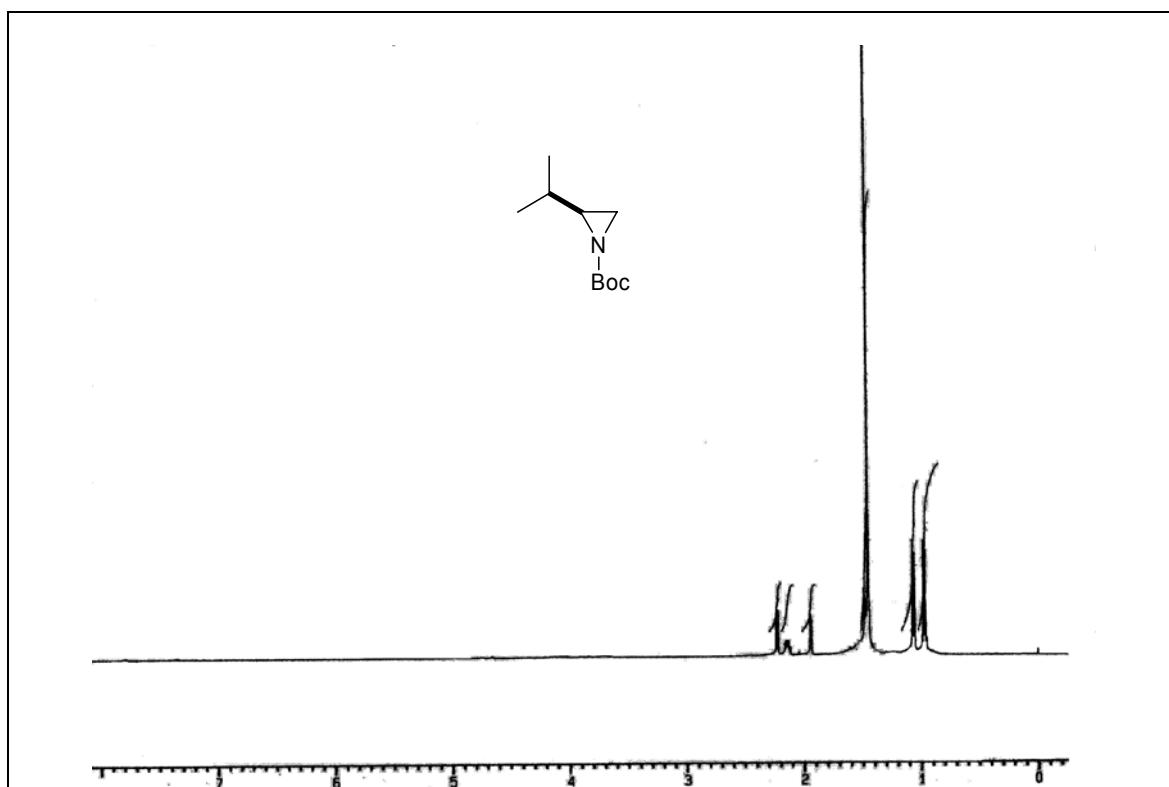


Espectro de RMN ^1H do composto **11** em CDCl_3 a 400 MHz

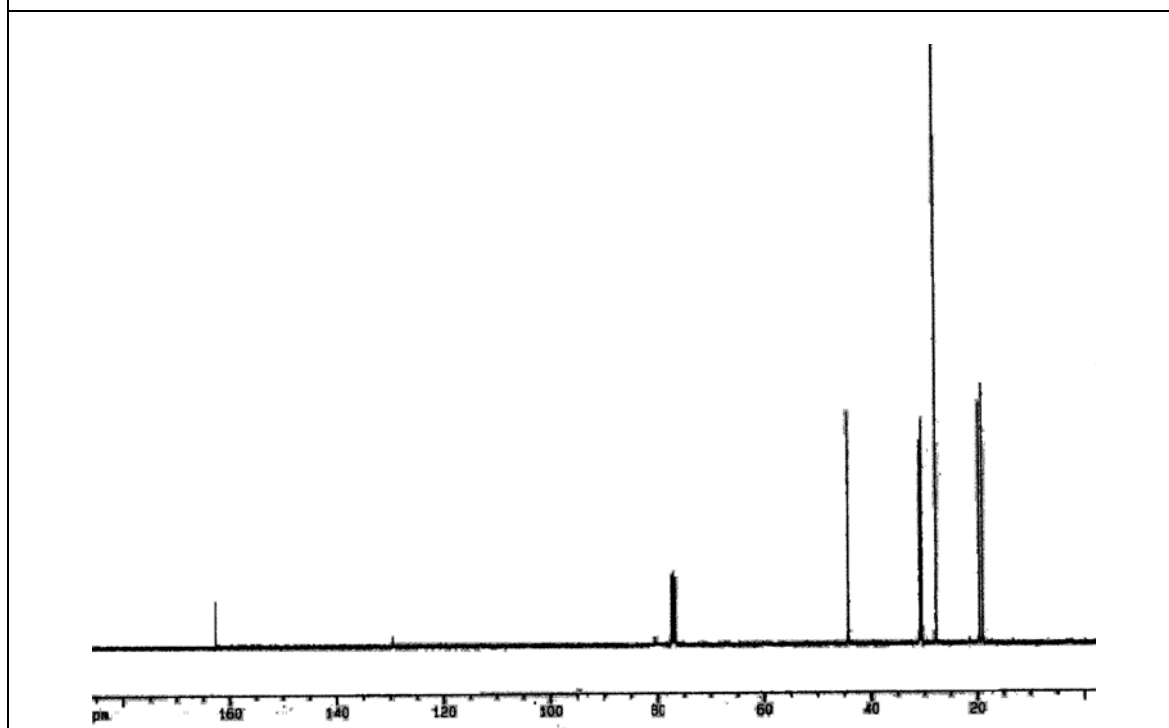


Espectro de RMN ^{13}C do composto **11** em CDCl_3 a 100 MHz

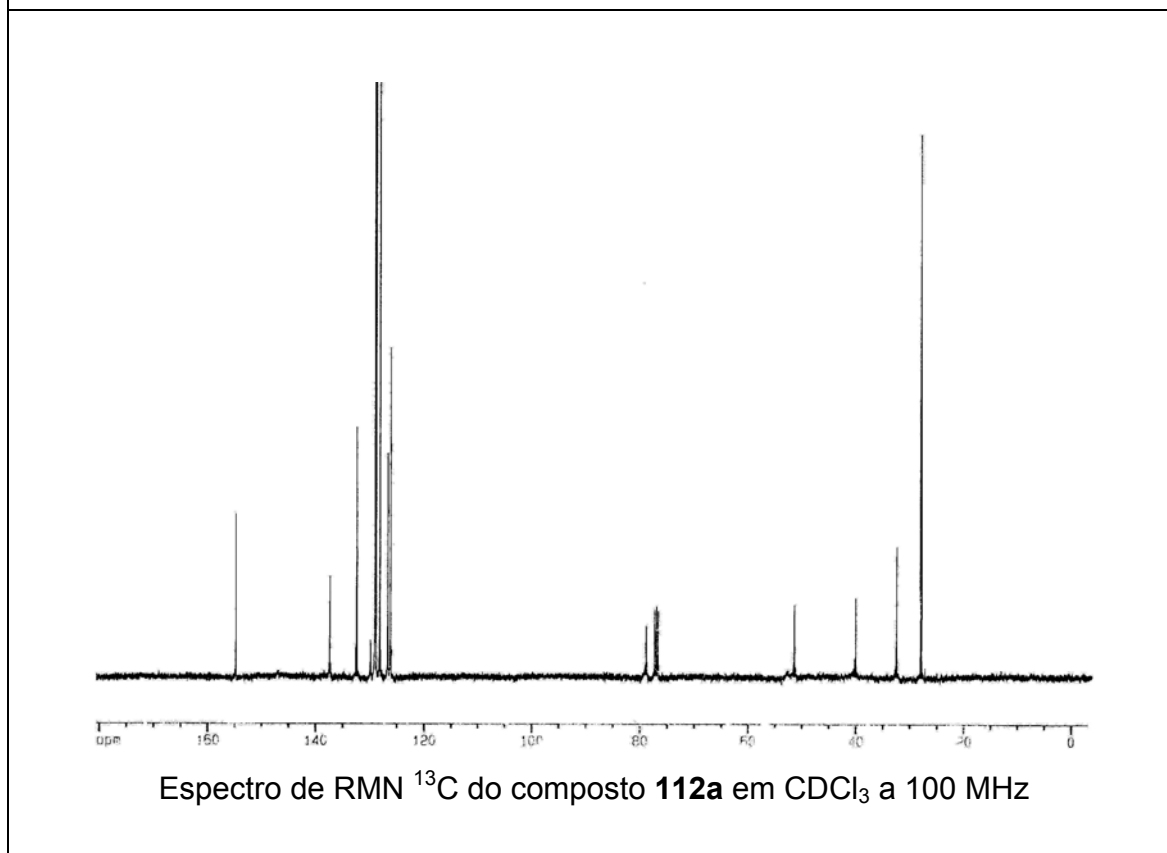
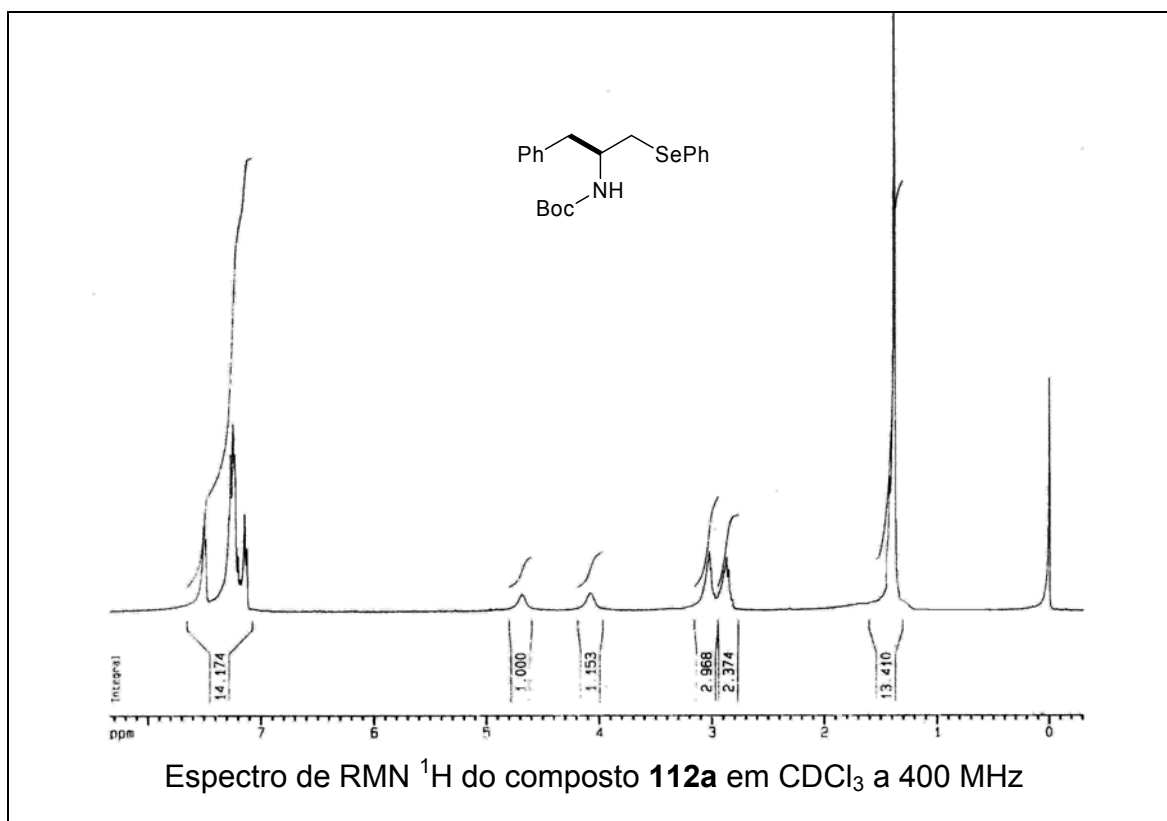


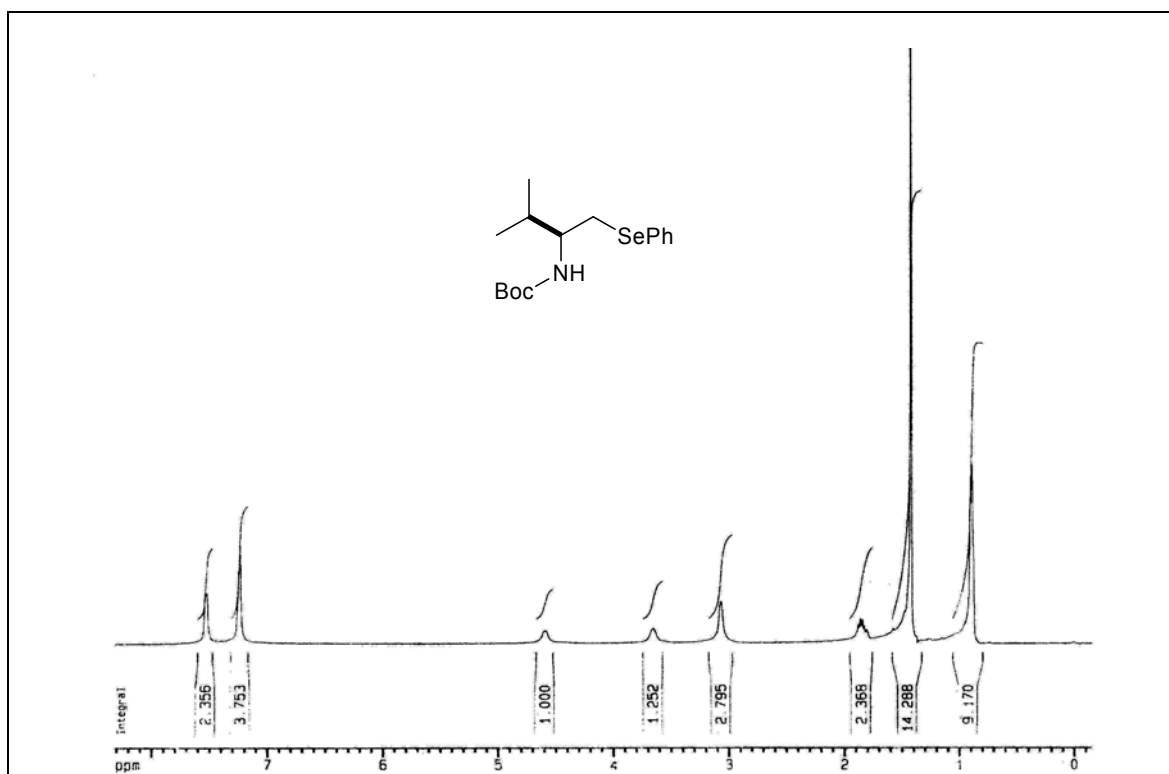


Espectro de RMN ¹H do composto **108b** em CDCl₃ a 400 MHz

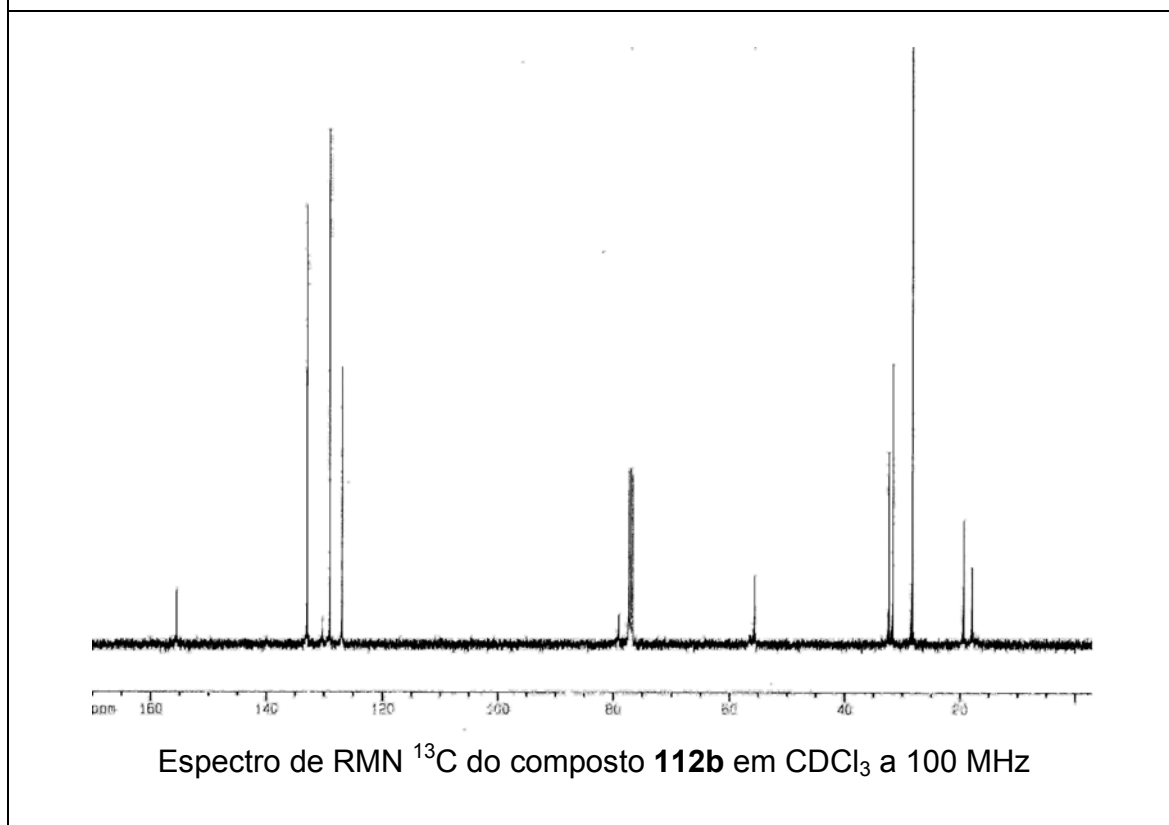


Espectro de RMN ¹³C do composto **108b** em CDCl₃ a 100 MHz

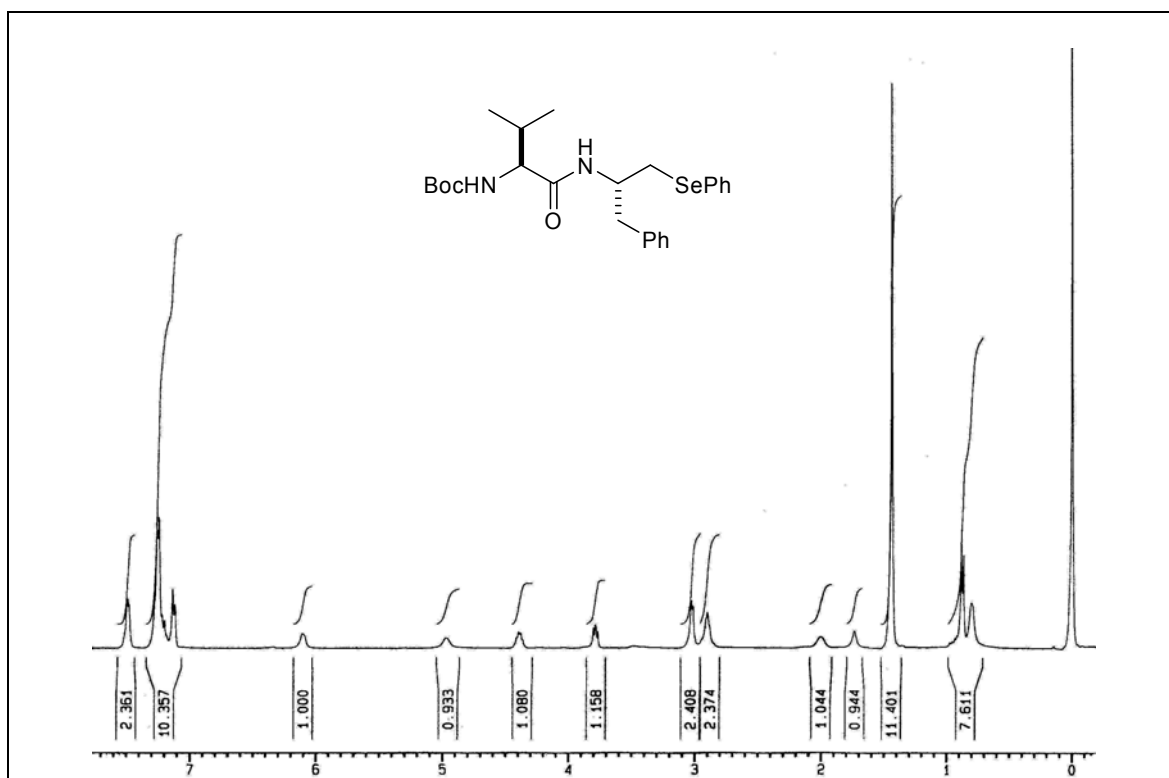




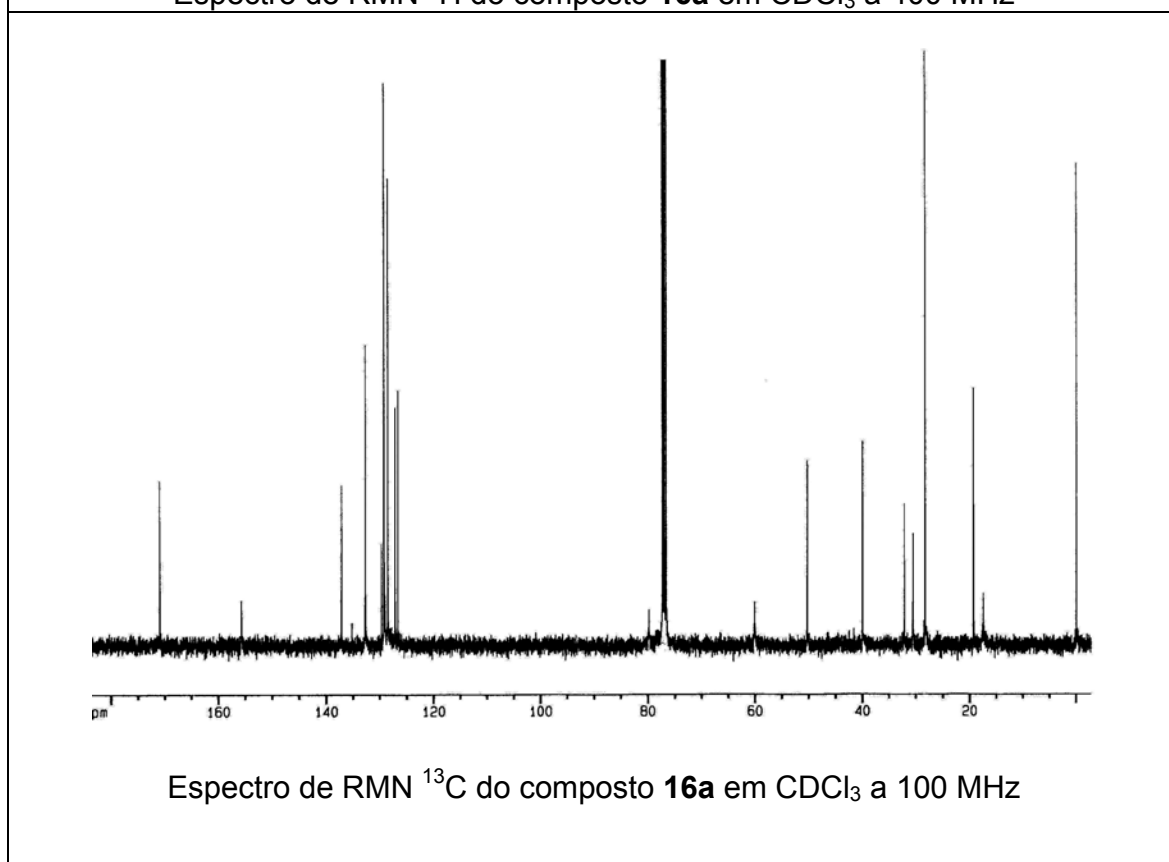
Espectro de RMN ^1H do composto **112b** em CDCl_3 a 400 MHz



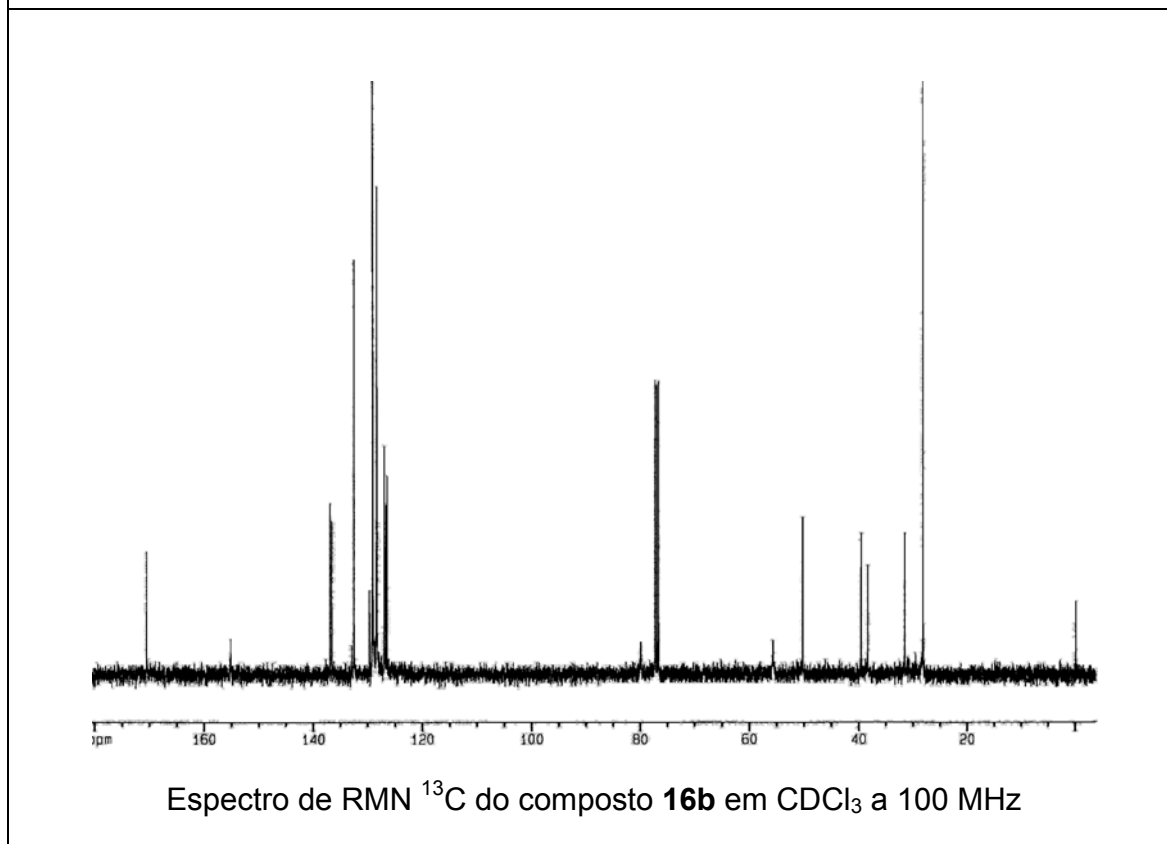
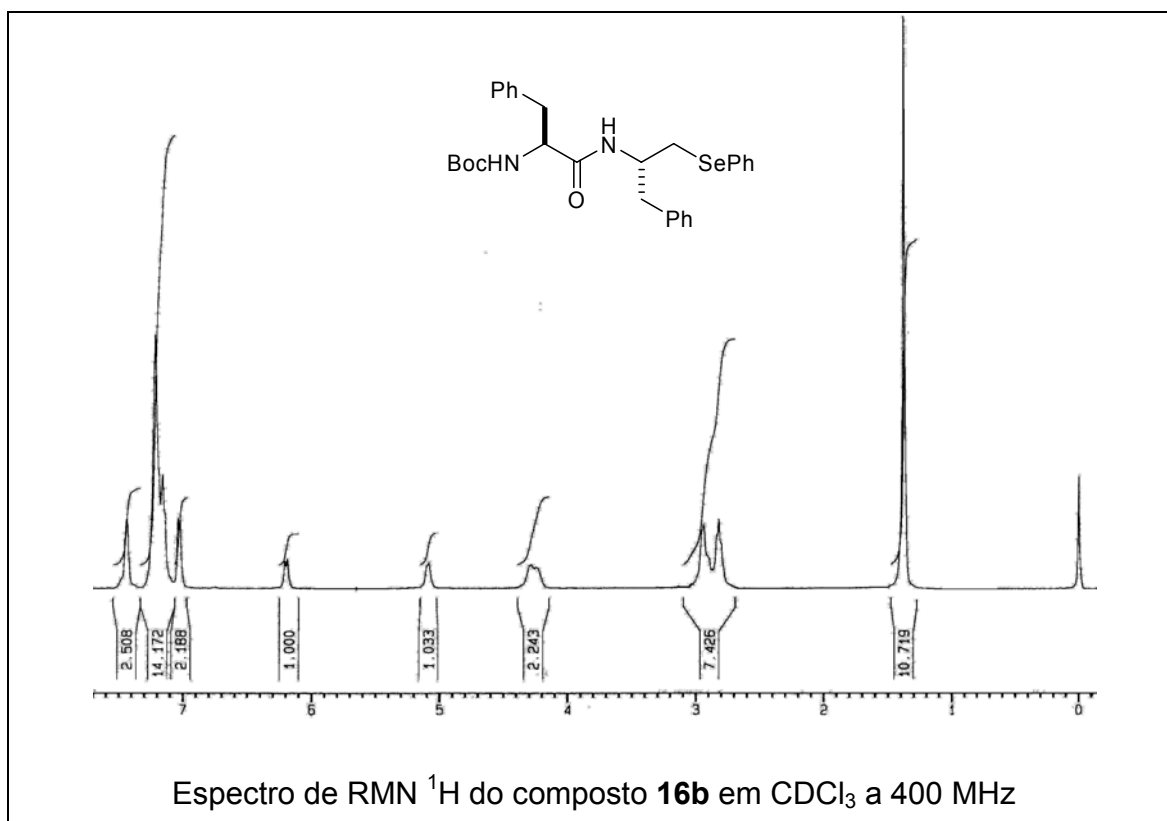
Espectro de RMN ^{13}C do composto **112b** em CDCl_3 a 100 MHz

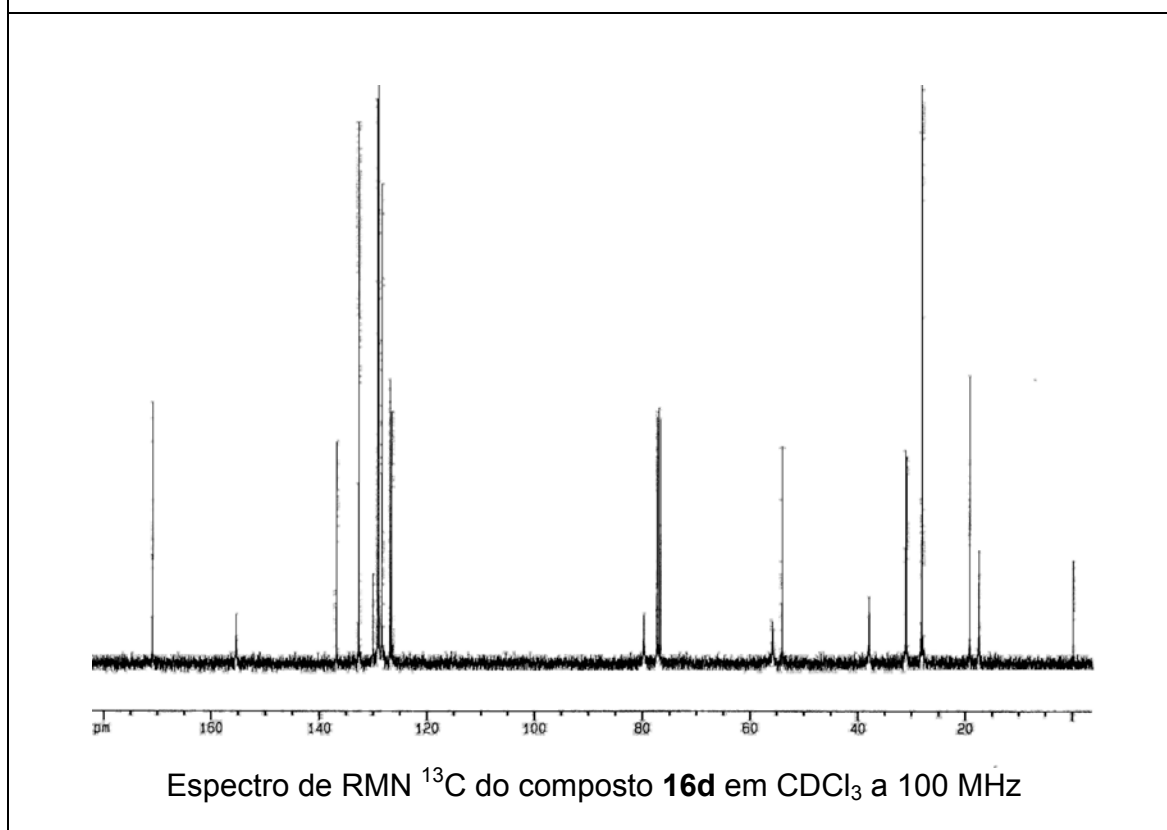
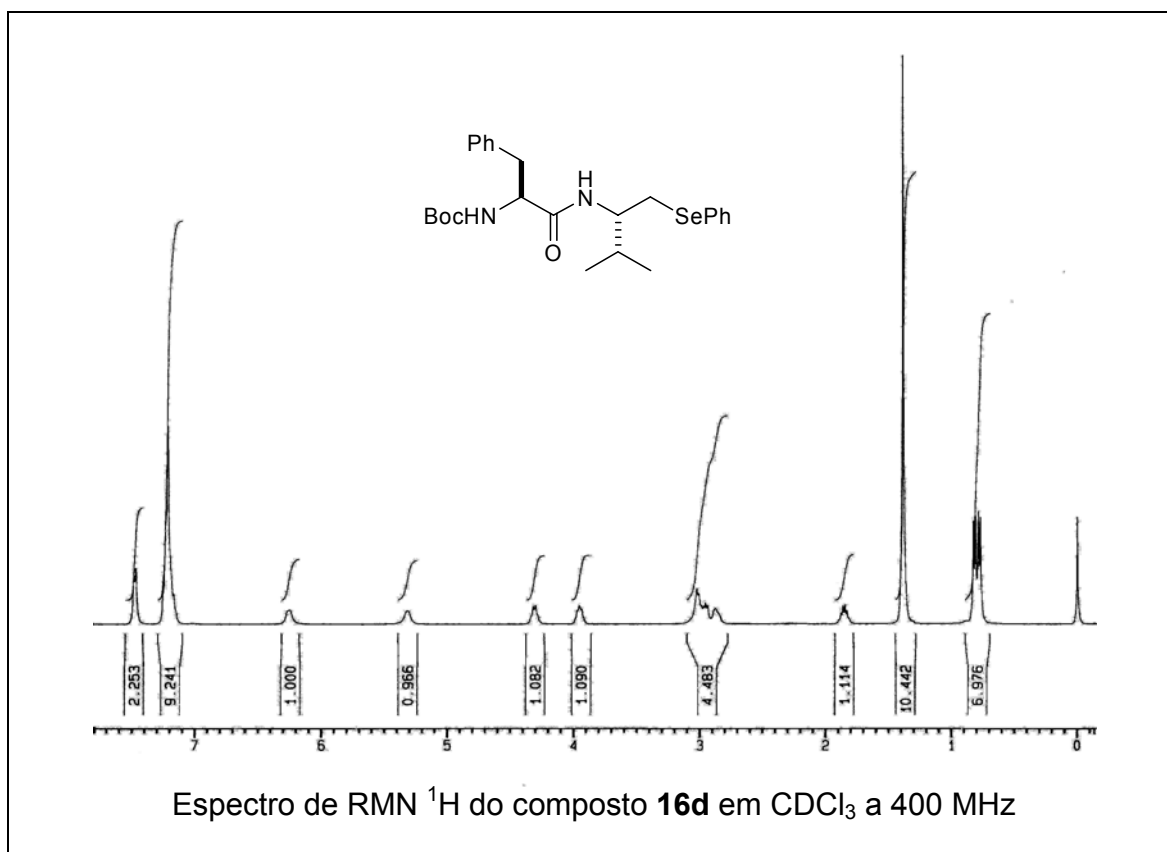


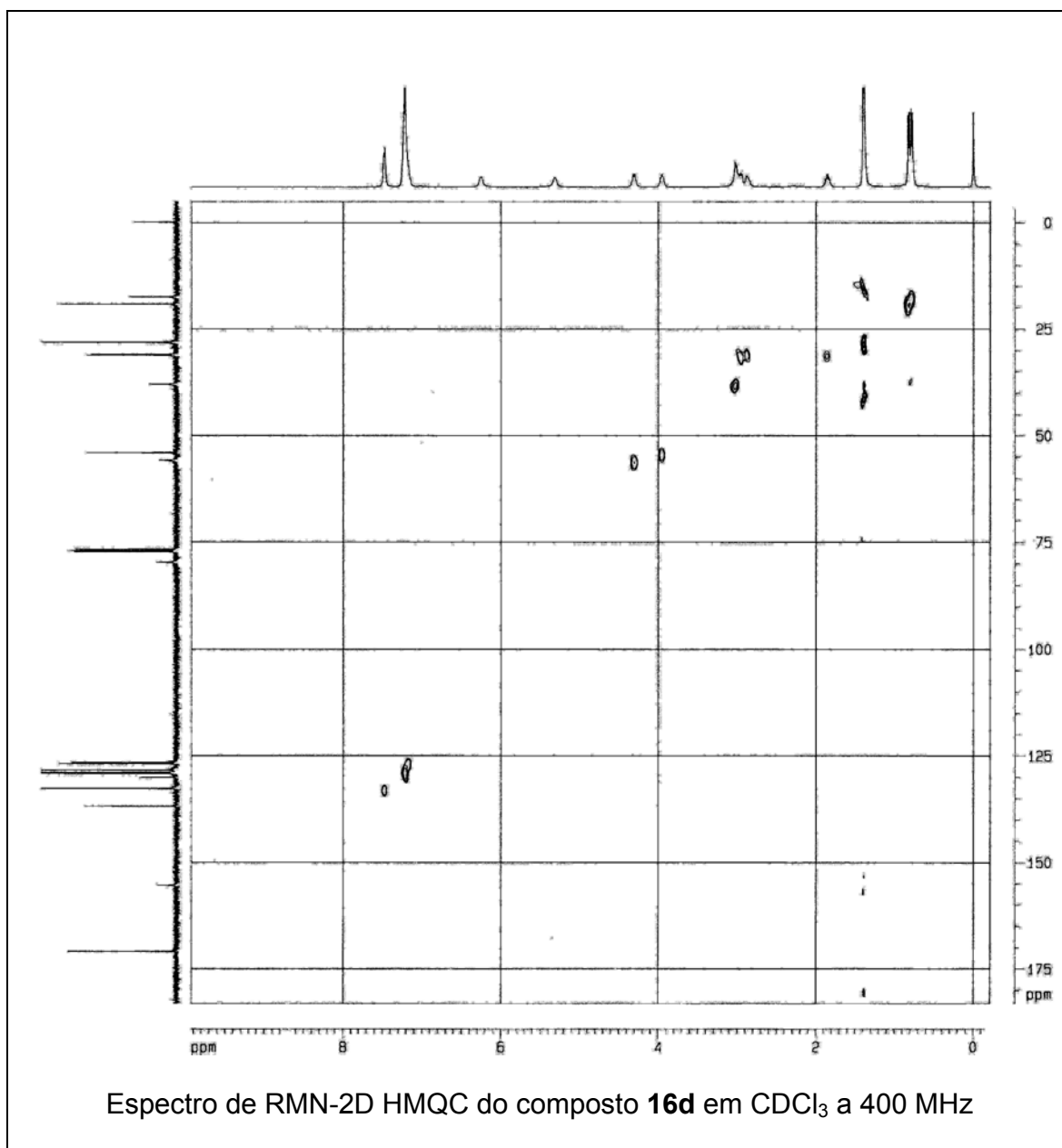
Espectro de RMN ^1H do composto **16a** em CDCl_3 a 400 MHz

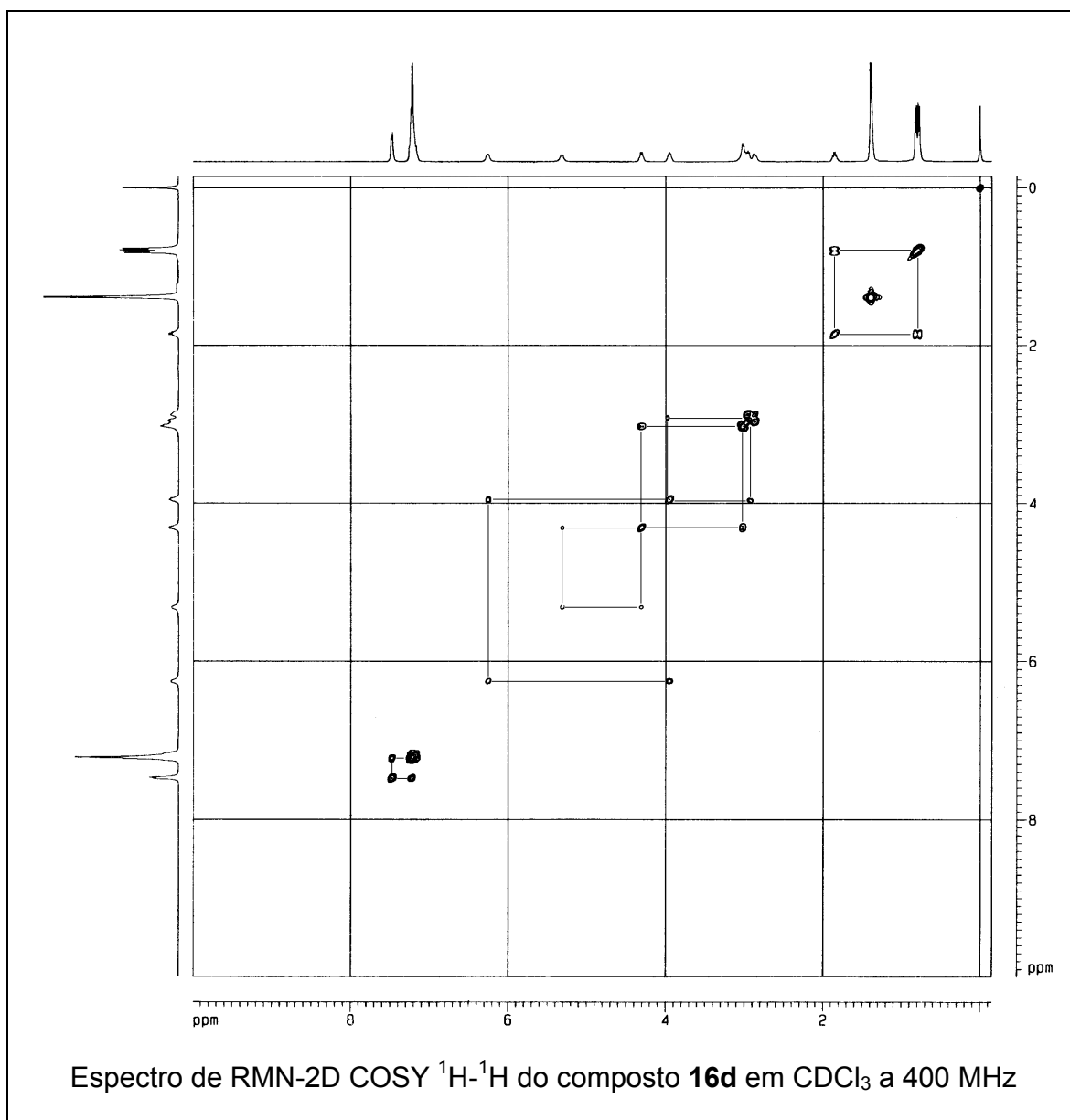


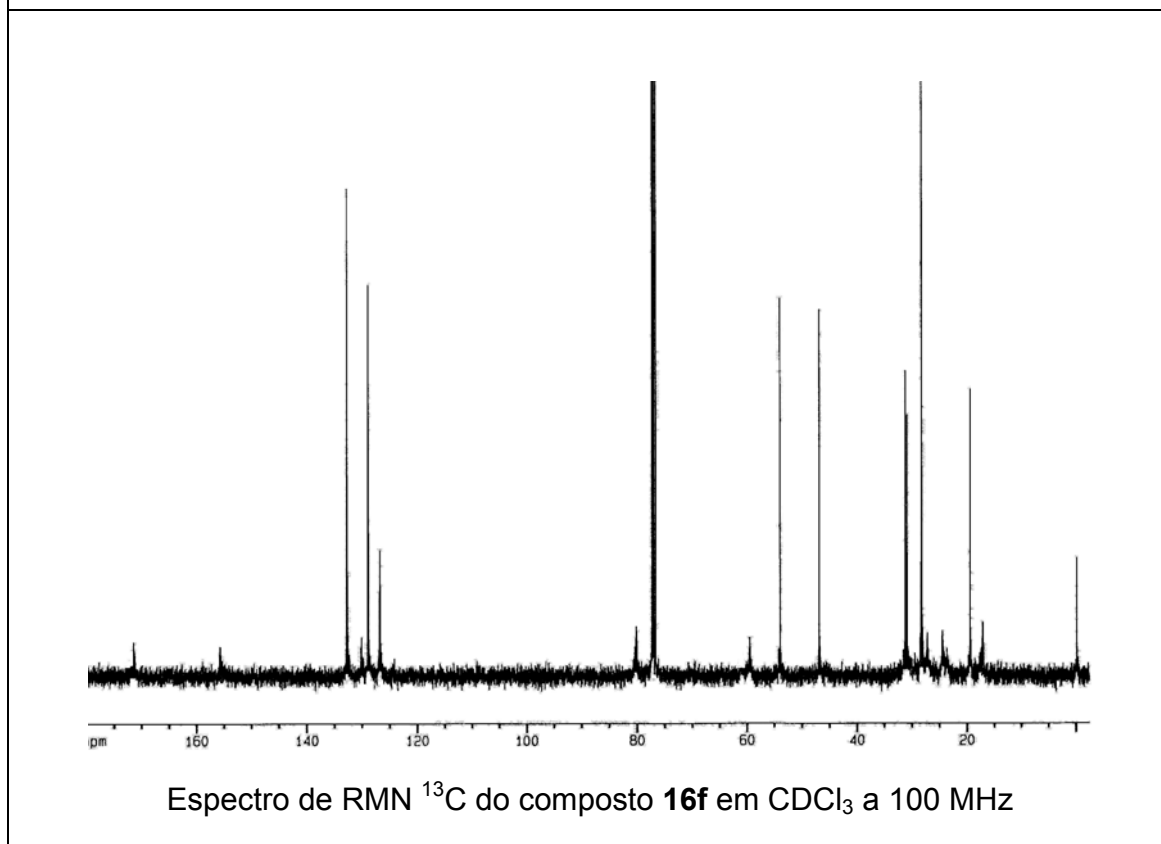
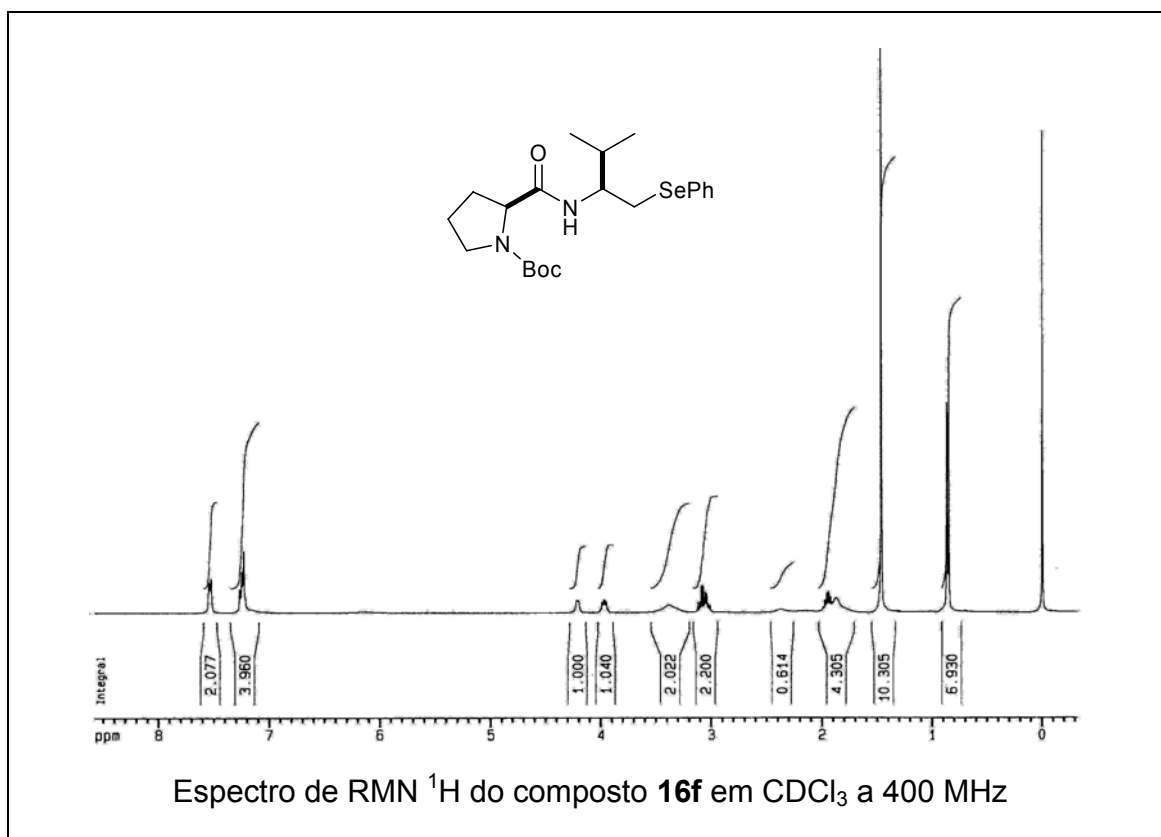
Espectro de RMN ^{13}C do composto **16a** em CDCl_3 a 100 MHz

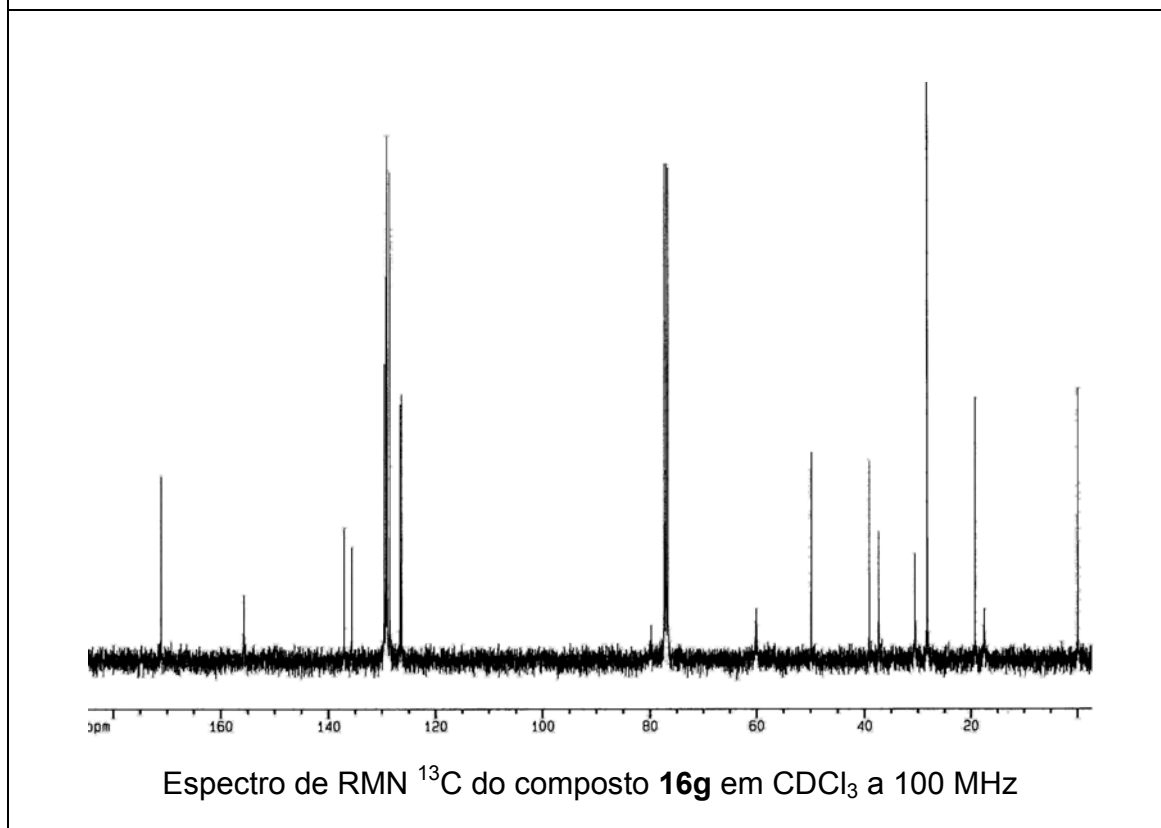
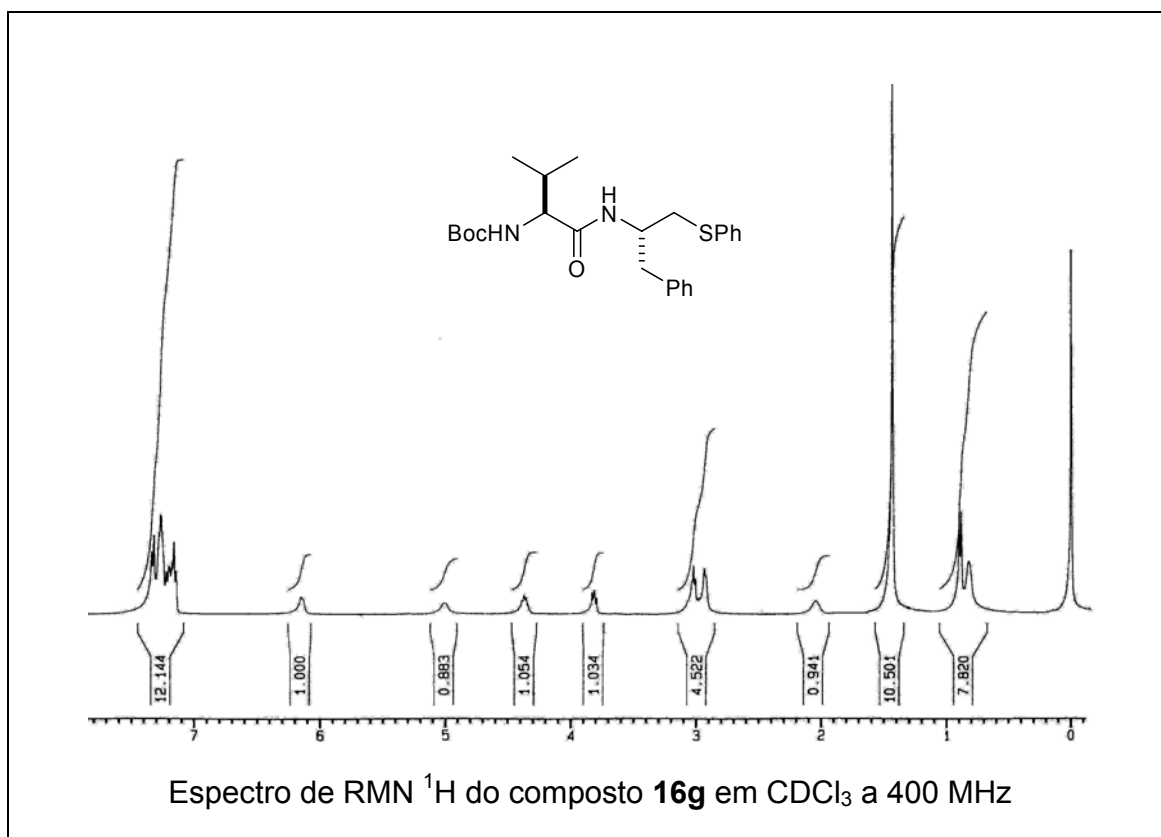


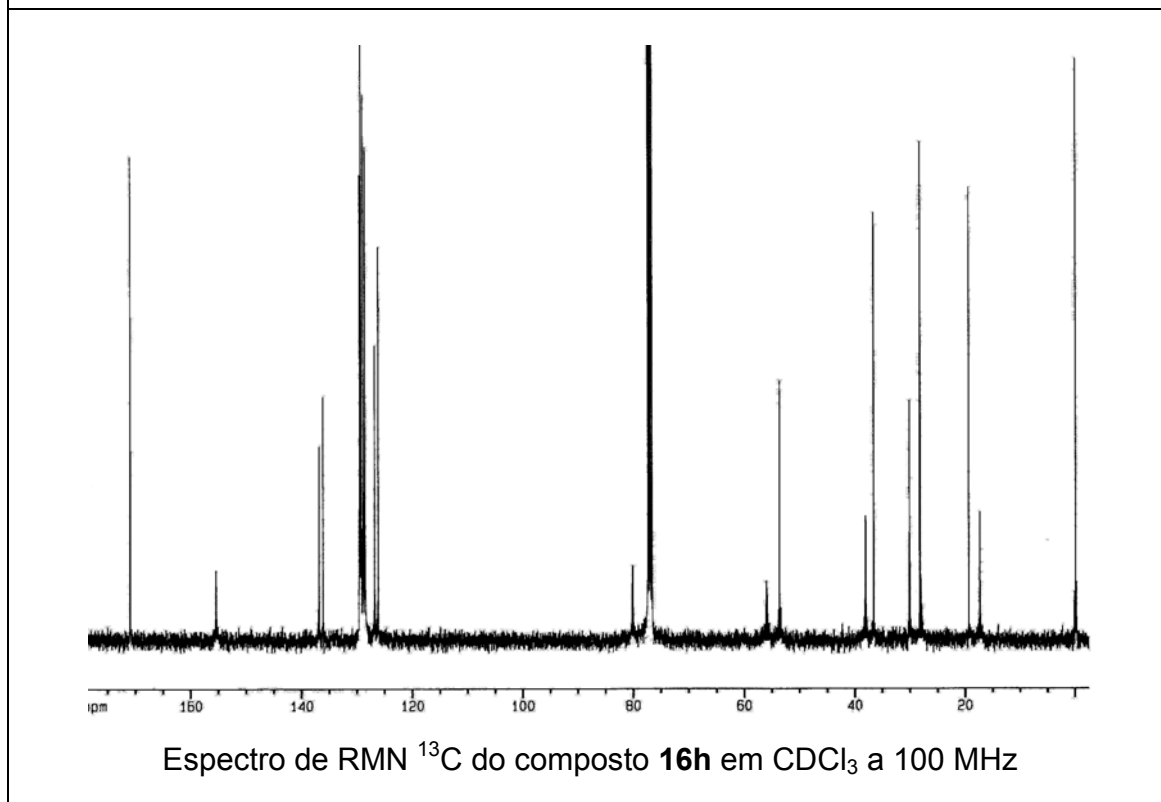
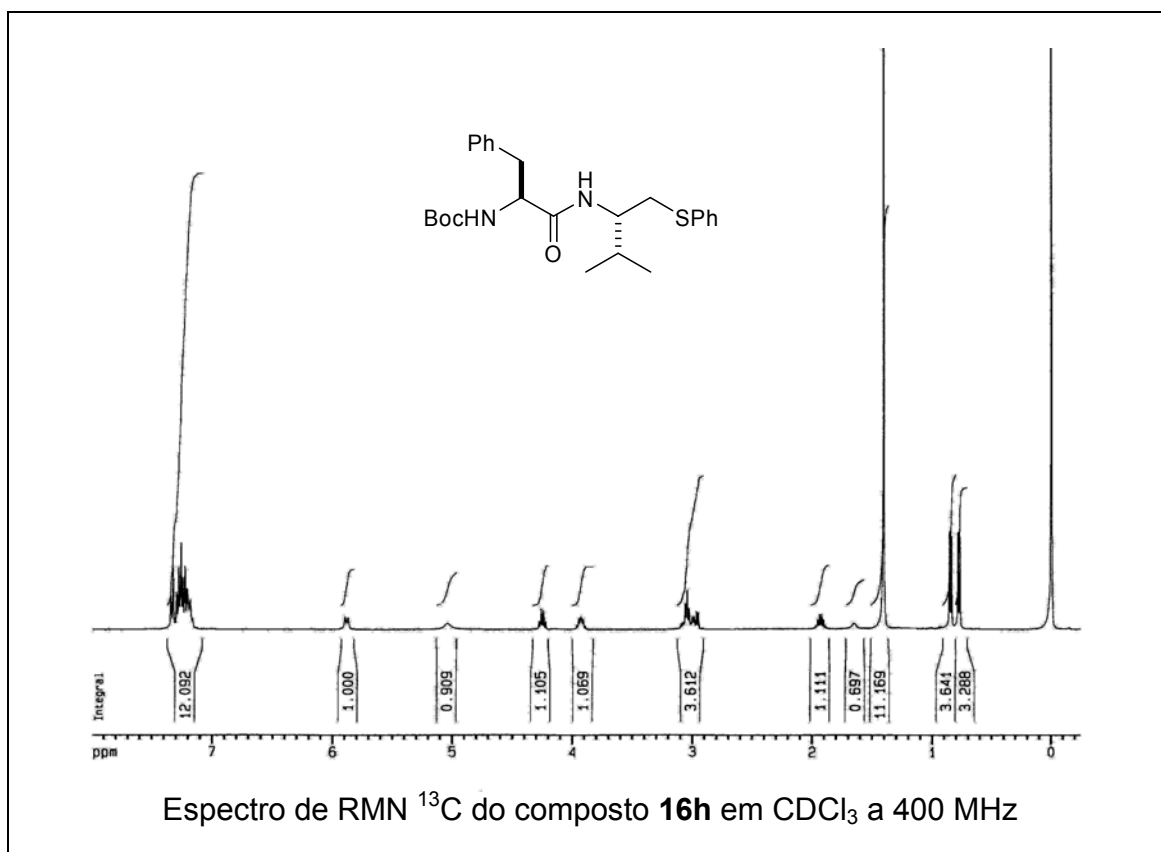


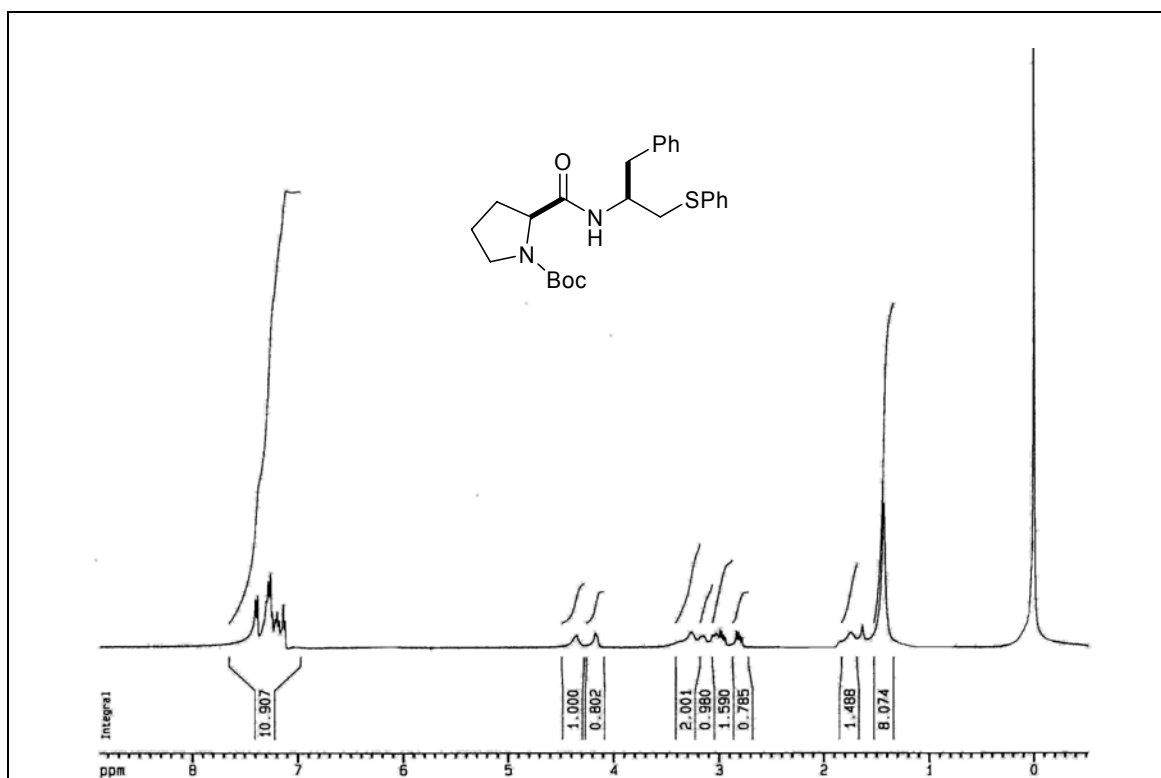




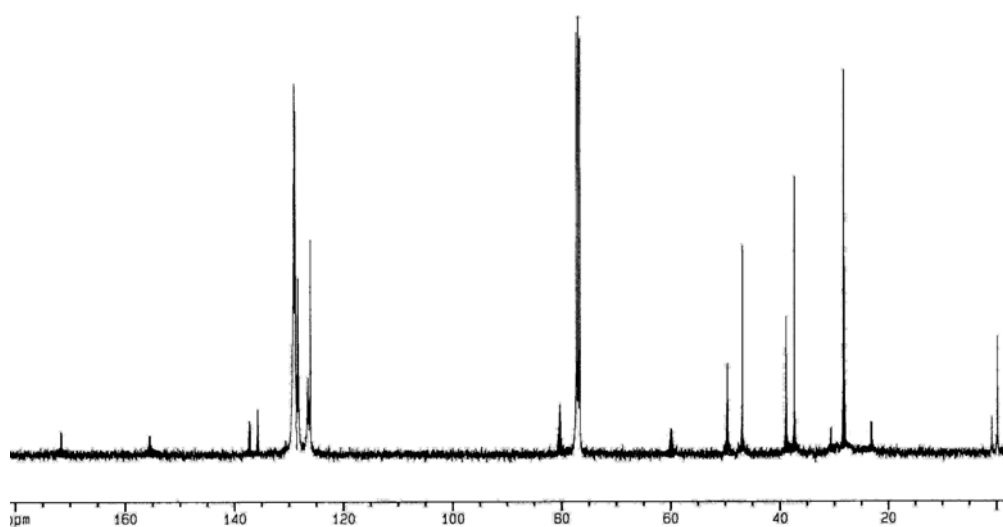




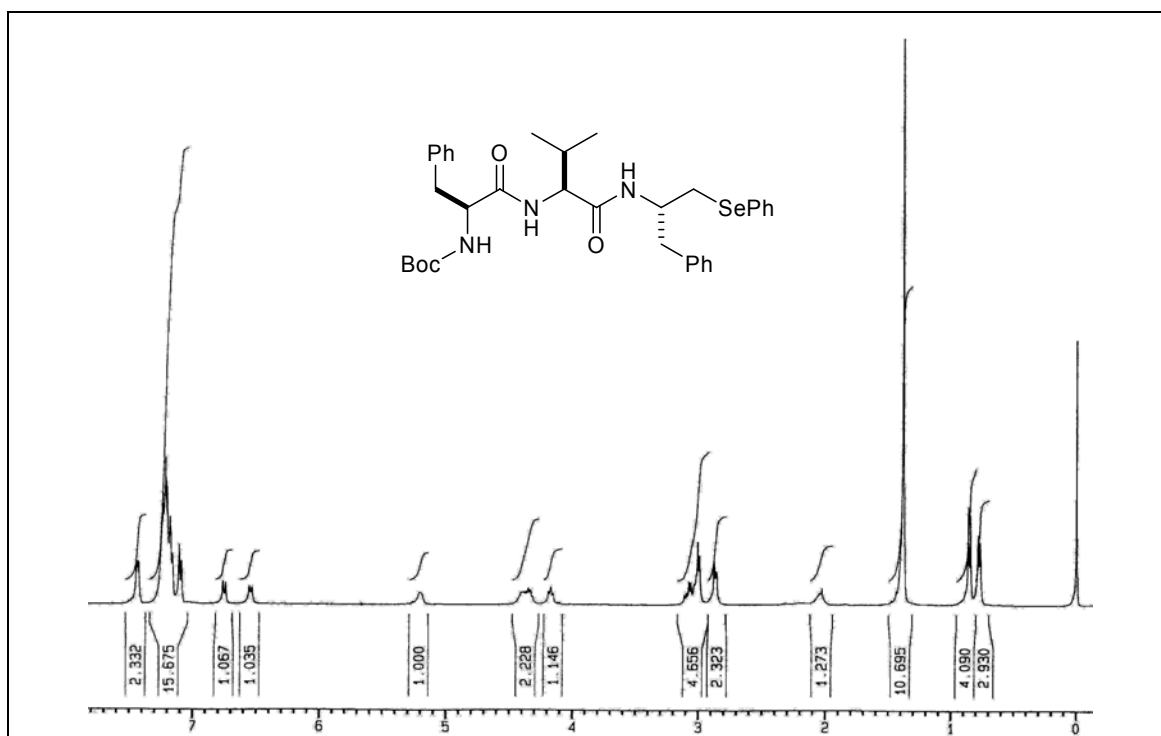




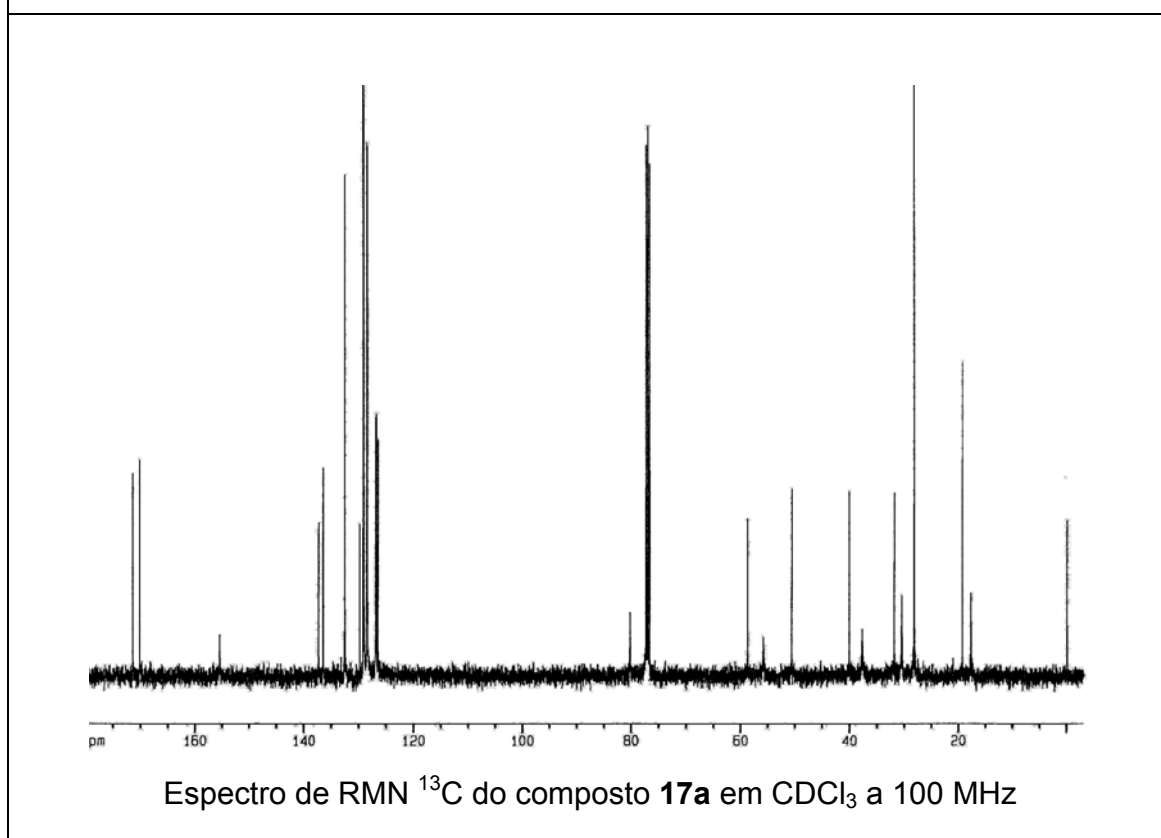
Espectro de RMN ^{13}C do composto **16i** em CDCl_3 a 400 MHz



Espectro de RMN ^{13}C do composto **16i** em CDCl_3 a 100 MHz



Espectro de RMN ¹³C do composto **17a** em CDCl₃ a 400 MHz



Espectro de RMN ¹³C do composto **17a** em CDCl₃ a 100 MHz

Anexos
