



UFSM

Dissertação de Mestrado

**PREPARAÇÃO E APLICAÇÃO DE LIGANTES
SELENOIMÍNICOS QUIRAIS EM ALQUILAÇÕES
ENANTIOSSELETIVAS**

GRACIANE MARIN

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2005

PREPARAÇÃO E APLICAÇÃO DE LIGANTES SELENOIMÍNICOS QUIRAIS EM ALQUILAÇÕES ENANTIOSSELETIVAS

Por

GRACIANE MARIN

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

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2005

**UNIVERSIADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

A Comissão Examinadora abaixo assinada aprova a dissertação sob título:
**PREPARAÇÃO E APLICAÇÃO DE LIGANTES SELENOIMÍNICOS QUIRAIS EM
ALQUILAÇÕES ENANTIOSSELETIVAS**

Elaborada por:

Graciane Marin, como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em
Química.

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga – Orientador – UFSM

Prof. Dr. Helmoz Roseniaim Appelt – UNIFRA

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider – UFSM

Santa Maria, 24 de fevereiro de 2005

A Deus, muito obrigada por iluminar o meu caminho.

***Dedico este trabalho aos meus pais e a minha irmã,
fonte de incentivo, compreensão e amor em todos os momentos.
Sempre o meu eterno agradecimento pelo esforço para que eu
pudesse estudar.
Obrigada por vocês fazerem parte da minha vida...***

***Em especial, ao meu amado e saudoso Pai.
“Sempre me mostraste o caminho certo a ser seguido,
o melhor conselho enquanto aqui estiveste tu me destes
e quando daqui partiu não saístes de minha vida,
e se hoje estou aqui sou o resultado do teu carinho e da tua força.
Minha eterna gratidão.
Estejas onde estiver, saiba que te amo muito...”***

***Ao Prof. Braga, um agradecimento especial pela oportunidade, pela
orientação durante os anos de trabalho.***

Aos Professores e funcionários do Curso de Pós-Graduação em Química, pela colaboração durante a realização deste trabalho.

Aos meus colegas, ex-colegas e amigos do laboratório, pela amizade nestes anos de convivência, pelos bons momentos entre uma reação e outra, pelo aprendizado e pela colaboração de alguma forma na realização deste trabalho: Cristiano, Diana, Diogo, Eduardo, Elenilson, Fábio (Galletto), Fabrício (Preto), Jasquer, Leandro, Márcio (Amarello), Oscar, Paulo, Priscila, Rodolpho, Thiago e Wolmar (Wolmer).

Um agradecimento especial ao Amarello, pelo auxílio prestado durante a realização deste trabalho, pelas constantes correções desta dissertação.

Aos colegas que trabalham na Ressonância, um agradecimento especial pelos espectros “corridos”.

Ao Prof. Dr. GZ e Cristina, pela convivência, e a todos os colegas e amigos do Lab. Gilson.

Aos colegas e amigos do Lab. do Prof. Dr. Cláudio.

Aos colegas e amigos de outros laboratórios, um grande abraço.

Aos funcionários da Coordenação da Pós-Graduação, Ademir e Valéria, pela eficiência prestada.

As entidades financiadoras, CNPq, CAPES e FAPERGS, pelos auxílios concedidos.

Enfim, a todos que, de alguma maneira contribuíram para que este trabalho se concretizasse.

RESUMO

Título: **PREPARAÇÃO E APLICAÇÃO DE LIGANTES SELENOIMÍNICOS QUIRAIS EM ALQUILAÇÕES ENANTIOSSELETIVAS**

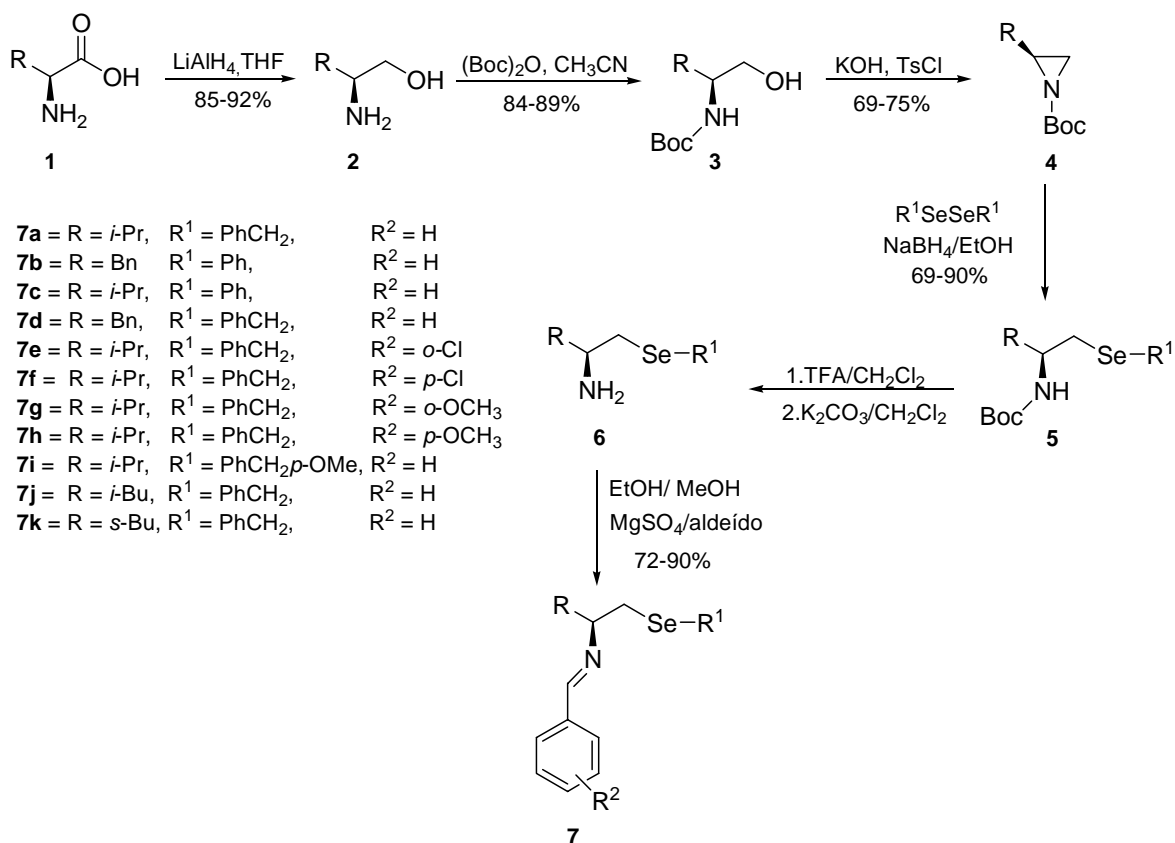
Autor: Graciane Marin

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

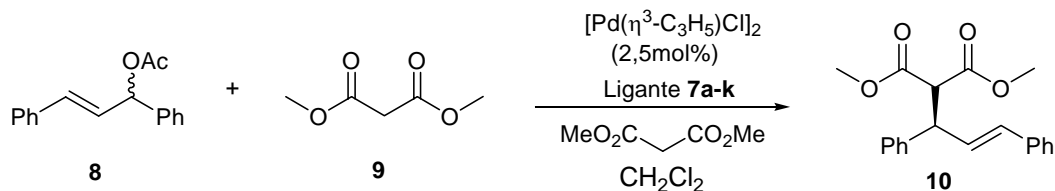
Neste trabalho, foi preparado uma série de novos ligantes selenoimínicos quirais **7a-k** a partir de aminoácidos **1**. Esses compostos foram empregados como ligantes em alquilações alílicas assimétricas catalisadas por paládio, de acetato de 1,3-difenil-2-propenila com dimetil malonato.

Para a síntese desses ligantes foi realizada inicialmente a redução dos aminoácidos comercialmente disponíveis **1** (valina, fenilalanina, leucina e isoleucina) com hidreto de alumínio e lítio em THF, levando à formação dos respectivos aminoálcoois **2**. Estes foram convertidos aos N-Boc aminoálcoois **3** por reação com di-*tert*-butildicarbonato em acetonitrila. As aziridinas quirais **4** foram obtidas, em bons rendimentos, através do tratamento dos N-Boc aminoálcoois com cloreto de tosila e hidróxido de potássio em THF. Finalmente, o selênio foi eficientemente introduzido através da abertura do anel por ânions selenolatos, gerado a partir de R^1SeSeR^1 e $NaBH_4$ em uma mistura de THF e EtOH, no carbono menos impedido das aziridinas **4**, fornecendo as selenoaminas quirais. A desproteção das selenoaminas quirais **5** usando TFA procedeu suavemente à temperatura ambiente.

As subseqüentes iminas **7a-k** foram sintetizadas com o correspondente aldeído aromático na presença de sulfato de magnésio. Após filtração e remoção do solvente e do excesso de aldeído sob vácuo em altas temperaturas, os compostos **7a-k** foram obtidos praticamente puros, levando a formação de um único estereoisômero. As iminas são instáveis quando submetidas à coluna cromatográfica em gel de sílica, assim não foi realizada purificação.



Os compostos **7a-k** foram testados como catalisadores em alquilações alílicas assimétricas catalisadas por paládio. O melhor resultado foi obtido quando 5 mol% do ligante selenoimínico quiral **7a** foi usado, levando ao produto de alquilação em alto rendimento e excesso enantiomérico de 97%.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Dissertação de Mestrado em Química

Santa Maria, 24 de Fevereiro de 2005

ABSTRACT

Title: **PREPARATION AND APPLICATION OF CHIRAL SELENO-IMINE LIGANDS IN ENANTIOSELECTIVE ALKYLATIONS**

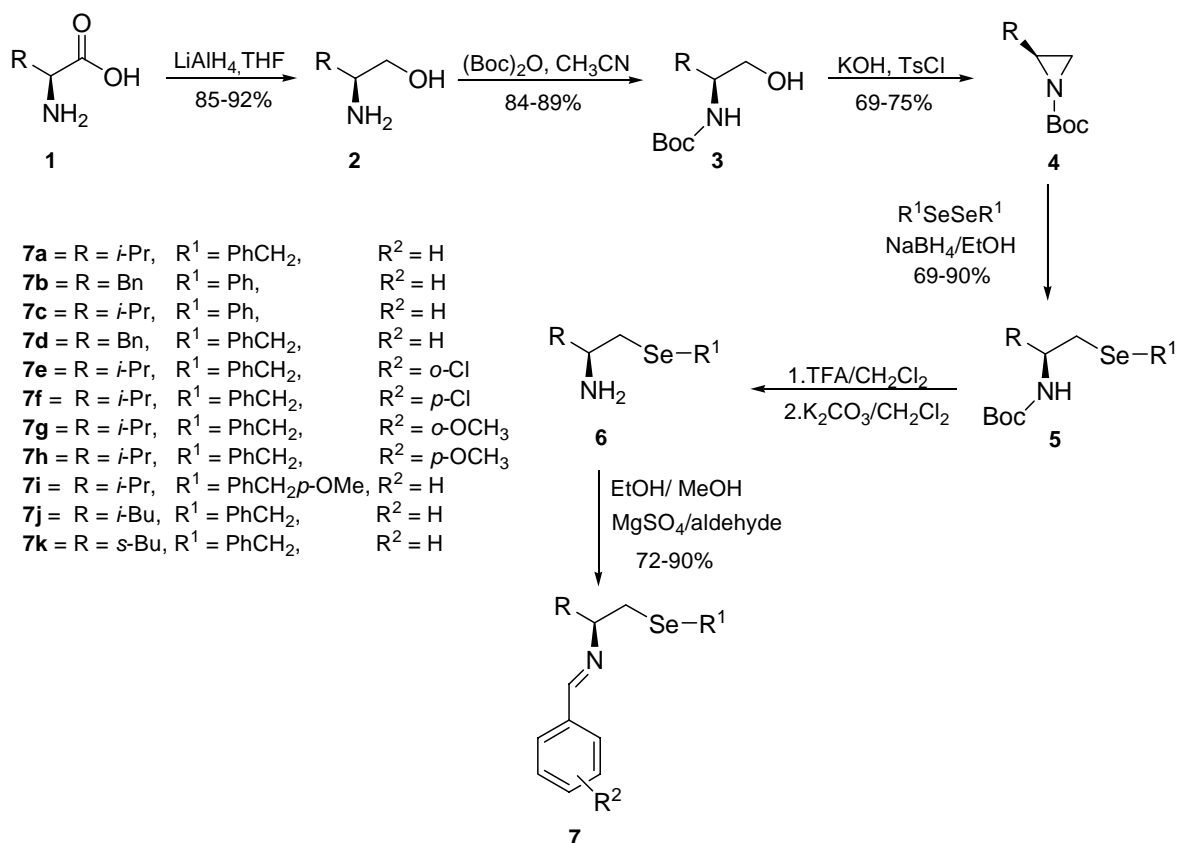
Author: Graciane Marin

Academic Advisor: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

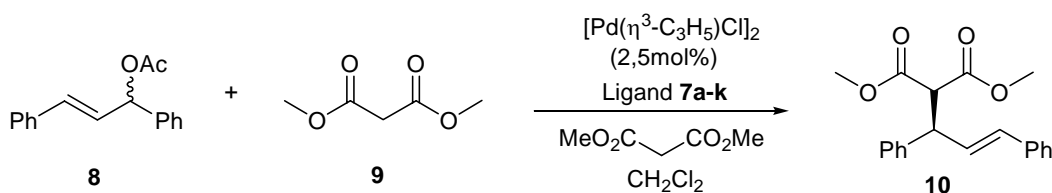
In this work, we describe the synthesis of a new series of chiral-seleno imine **7a-k** from amino acids **1**. These compounds were used as ligands in palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation of 1,3-diphenyl-2-propenyl acetate with dimethyl malonate.

To synthesis these ligands, it was initially done the reduction of the respective commercially available aminoacids (valine, phenylalanine, leucine and isoleucine) using aluminium hydride in THF, leading to give aminoalcohols **2**. These were further converted into the Boc-protected derivatives by reaction with di-*tert*-butyl dicarbonate in acetonitrile giving the respective N-Boc aminoalcohols **3**. The chiral aziridines **4** were obtained in good yields by treatment of N-Boc aminoalcohols with tosyl chloride and potassium hidroxide in boiling THF. Finally, the selenium moieties were efficiently introduced by regioselective nucleophilic ring opening by attack of aryl selenide anion, generated from R^1SeSeR^1 and $NaBH_4$ in mixture of THF and EtOH, at the less hindered carbon of the aziridines **4**, furnishing the chiral amino selenide. Deprotection of the chiral selenide **5** using TFA proceeded smoothly at room temperature to give the free amino selenide.

Subsequent imines **7a-k** were synthesized with the corresponding aromatic aldehyde in the presence of magnesium sulfate. After filtration, and removal of solvent and the excess of aldehyde in high vacuum at elevated temperature, the compounds **7a-k** were obtained as practically pure materials and single stereoisomers. The imines were unstable towards moisture as well as SiO_2 , thus, no further attempts at purification were undertaken.



The compounds **7a-k** were tested as catalysts in the palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylations. The best results were obtained when 5 mol% of the chiral seleno-imine **7a** was used, giving the alkylations product in excellent yield and enantioselectivity (up to 97%).



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
 PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
 Master Dissertation in Chemistry
 Santa Maria, February 24, 2005

ÍNDICE

Agradecimentos.....	IV
Resumo.....	IX
Abstract.....	XI
Lista de Tabelas.....	XVI
Lista de Figuras.....	XVII
Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos.....	XVIII
Introdução e Objetivos.....	1
Capítulo 1: Compostos Organo – Selênio Quirais e Aplicação Sintética de Aziridinas Quirais.....	6
Introdução.....	7
1. Preparação de Compostos Quirais contendo o átomo de Selênio e Aplicação em Síntese Assimétrica.....	8
1.1. Aplicação Sintética de Aziridinas Quirais.....	18
CAPÍTULO 2: Reação de Substituição Alílica Catalisada por Paládio.....	25
2.1. Alquilações Alílicas Assimétricas Catalisadas por Paládio.....	26
2.2. Aspectos Mecanísticos.....	28
2.3. Metais e Ligantes em Alquilações Alílicas Assimétricas.....	29
2.4. Substratos e Nucleófilos.....	33
CAPÍTULO 3: Apresentação e Discussão dos Resultados.....	35
3.1. Obtenção das Selenoiminas Quirais.....	36
3.1.1. Aplicação Sintética das Selenoiminas Quirais em Reações Assimétricas de Substituição Alílica Catalisadas por Paládio.....	61
3.1.2. Preparação dos Materiais de Partida.....	71
Considerações Finais e Conclusões.....	73
CAPÍTULO 4: Parte Experimental.....	75

4.1. Materiais e Métodos.....	76
4.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	76
4.1.2. Espectroscopia no Infravermelho.....	76
4.1.3. Cromatografia Líquida de Alta Performance.....	76
4.1.4. Espectroscopia de Massas de Alta Resolução.....	76
4.1.5. Rota-Evaporadores.....	77
4.1.6. Destilador Horizontal.....	77
4.1.7. Polarímetro.....	77
4.1.8. Solventes e Reagentes.....	77
4.2. Procedimentos Experimentais.....	78
4.2.1. Preparação dos aminoálcoois 2a-d	78
4.2.2. Preparação dos N-Boc aminoálcoois 3a-d	78
4.2.3. Preparação do N-Boc-aminoálcool 3a	79
4.2.4. Preparação do N-Boc-aminoálcool 3b	79
4.2.5. Preparação do N-Boc-aminoálcool 3c	79
4.2.6. Preparação do N-Boc-aminoálcool 3d	80
4.2.7. Preparação das N-Boc-aziridinas 4a-d	80
4.2.8. Preparação da N-Boc-aziridina 4a	81
4.2.9. Preparação da N-Boc-aziridina 4b	81
4.2.10. Preparação da N-Boc-aziridina 4c	81
4.2.11. Preparação da N-Boc-aziridina 4d	82
4.2.12. Preparação das N-Boc selenoaminas 5a-g	82
4.2.13. Preparação da N-Boc selenoamina 5a	83
4.2.14. Preparação da N-Boc selenoamina 5b	83
4.2.15. Preparação da N-Boc selenoamina 5c	83
4.2.16. Preparação da N-Boc selenoamina 5d	84
4.2.17. Preparação da N-Boc selenoamina 5e	84
4.2.18. Preparação da N-Boc selenoamina 5f	85
4.2.19. Preparação da N-Boc selenoamina 5g	85
4.2.20. Preparação das selenoaminas 6	85
4.2.21. Preparação das selenoaminas 7a-j	86

4.2.22. Preparação da selenoimina 7a	86
4.2.23. Preparação da selenoimina 7b	87
4.2.24. Preparação da selenoimina 7c	87
4.2.25. Preparação da selenoimina 7d	87
4.2.26. Preparação da selenoimina 7e	88
4.2.27. Preparação da selenoimina 7f	88
4.2.28. Preparação da selenoimina 7g	89
4.2.29. Preparação da selenoimina 7h	89
4.2.30. Preparação da selenoimina 7i	89
4.2.31. Preparação da selenoimina 7j	90
4.2.32. Preparação da selenoimina 7k	90
4.2.33. Procedimento geral para as alquilações alílicas do acetato de 1,3-difenil- 2-propenila com malonato de dimetila.....	91
4.2.34. Procedimento geral para as alquilações alílicas do acetato de 1,3-difenil- 2-propenila co dimetil malonato de sódio.....	91
4.2.35. Preparação do álcool alílico racêmico 83	92
4.2.36. Preparação do acetato alílico 8	92
4.2.37. Preparação do di(μ -cloro) bis(η^3 -alil) dipaládio(II), $[\text{PdCl}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)]_2$	93
Referências Bibliográficas	94
CAPÍTULO 5: Espectros Seleccionados	100

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Preparação dos aminoálcoois 2 e 3	39
Tabela 2 -	Dados espectrais RMN ^1H e C^{13} dos N-Boc-aminoálcoois 3	39
Tabela 3 -	Preparação da aziridinas 4	40
Tabela 4 -	Dados espectrais RMN ^1H e C^{13} das aziridinas 4	43
Tabela 5 -	Preparação das N-Boc-selenoaminas 5	45
Tabela 6 -	Dados espectrais RMN ^1H e C^{13} das N-Boc-selenoaminas 5	48
Tabela 7 -	Dados espectrais de IV e massa de alta resolução das N-Boc-selenoaminas 5	50
Tabela 8 -	Preparação das selenoaminas 7	52
Tabela 9 -	Dados espectrais de RMN ^1H e C^{13} das selenoiminas 7	56
Tabela 10 -	Dados espectrais de IV e massa de alta resolução das selenoiminas 7	59
Tabela 11 -	Otimização das condições para a reação de substituição alílica catalisada por paládio.....	63
Tabela 12 -	Reação de substituição alílica catalisada por paládio na presença do ligante 7a	64
Tabela 13 -	Reação de substituição alílica catalisada por paládio na presença do ligante 7e-k	66
Tabela 14 -	Dados espectrais de RMN ^1H e C^{13} dos compostos 83 , 8 , 10	72

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Mudanças possíveis na estrutura no ligante 7	4
Figura 2 -	Disselenetos quirais aromáticos.....	14
Figura 3 -	Ciclo catalítico de substituição catalisada por paládio com (a) nucleófilo mole e (b) nucleófilo duros.....	28
Figura 4 -	Alguns ligantes quirais utilizados em reações de alquilações alílicas.....	31
Figura 5	Prováveis Estados de Transição com Ligantes C1-simétricos.....	34
Figura 6	Análise retrossintética para a obtenção das Selenoiminas.....	37
Figura 7 -	Espectro de RMN ^1H (400MHz) em CDCl_3 do composto 4b	42
Figura 8 -	Espectro de RMN ^{13}C (100MHz) em CDCl_3 do composto 4b	43
Figura 9 -	Espectro de RMN ^1H (400MHz) em CDCl_3 do composto 5b	47
Figura 10 -	Espectro de RMN ^{13}C (100MHz) em CDCl_3 do composto 5b	48
Figura 11 -	Espectro de RMN ^1H (400MHz) em CDCl_3 do composto 7b	54
Figura 12 -	Espectro de RMN ^{13}C (100MHz) em CDCl_3 do composto 7b	55
Figura 13 -	Cromatograma do produto (<i>R</i>) da reação de substituição alílica na presença do catalisador 7a	67
Figura 14 -	Cromatograma da mistura racêmica (<i>R/S</i>) da reação de substituição alílica.....	68
Figura 15 -	Mecanismo proposto para a reação de substituição alílica catalisada por paládio levando ao produto minoritário (<i>S</i>).....	69
Figura 16 -	Mecanismo proposto para a reação de substituição alílica catalisada por paládio levando ao produto majoritário (<i>R</i>) na presença do catalisador 7a	70
Figura 17 -	Selenoimina 7a	74

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

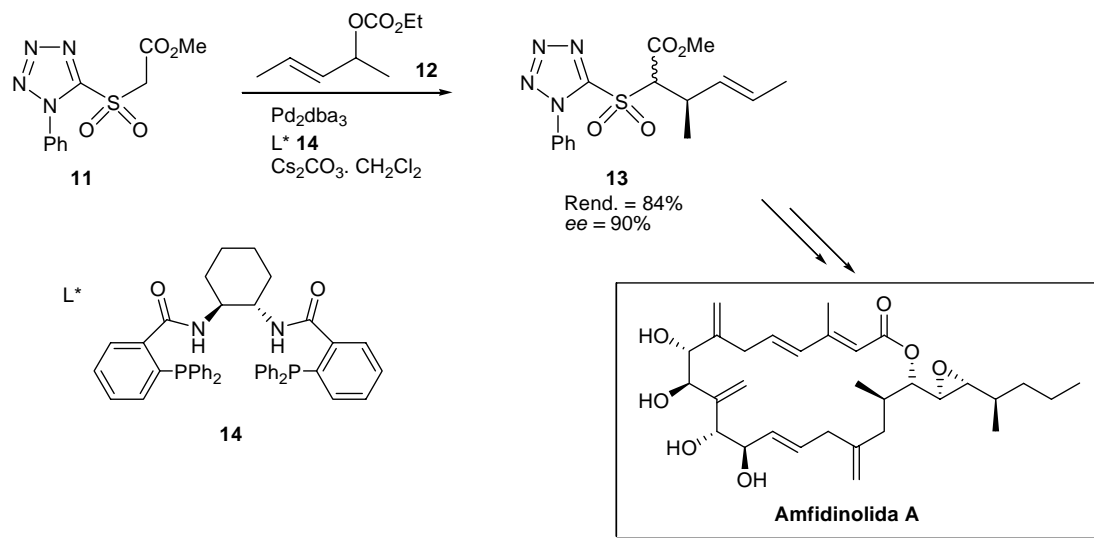
(Boc) ₂ O	di <i>tert</i> -butil-di-carbonato
BSA	N,O-bis(trimetilsilil)acetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
ee	excesso enantiomérico
L	ligante
Nu	nucleófilo
TMEDA	tetrametilenodiamina
TFA	ácido trifluoro acético
TsCl	cloreto de tosila
[α]	rotação óptica
<i>J</i>	constante de acoplamento
δ	deslocamento 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. 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, oferece uma ferramenta geral, altamente potente.¹

Em uma abordagem mais comercial, os catalisadores quirais tornaram-se de grande interesse econômico para as indústrias. Atualmente, elas procuram por catalisadores baratos e que possam fornecer produtos em bons rendimentos e, principalmente, com boa seletividade. Um exemplo pode ser observado na síntese da Amfidinolida A, (Esquema 1), que é um macrociclo de 20 membros, sendo este uma droga muito utilizada como inibidor tumoral.²



Esquema 1

¹ Noyori, R.; Kitamura, M. *Modern Synthetic Methods*, Springer, Berlin, **1989** p. 115.

² Kobayashi, J.; Ishibashi, M.; Nakamura, H.; Ohizumi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5755.

Em uma das etapas da síntese da Amfidinolida A, foi utilizado um ligante quiral de fósforo **14**, para a reação de alquilação alílica catalisada por paládio, levando ao produto desejado com alto excesso enantiomérico conforme pode ser observado no Esquema 1.³

Nos últimos anos, um número considerável de reações enantiosseletivas tem sido desenvolvido. Dentre elas, pode-se destacar as reações de alquilação de compostos carbonílicos e as reações de substituição alílica catalisadas por paládio.

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

Nos últimos anos, nosso grupo desenvolveu uma série de metodologias de preparação desses compostos, bem como estudos de sua utilização como ligantes ou catalisadores em síntese assimétrica.⁴ Entre os estudos recentes do nosso grupo, pode ser citado o desenvolvimento de novos ligantes quirais derivados de *L*-Aminoácidos para a reação de substituição alílica catalisada por paládio. Em alguns casos, o produto de alquilação foi obtido com excessos enantioméricos de até 99%.^{4e-f}

Baseado nesse fato, planejou-se para o nosso Mestrado, o desenvolvimento de novos ligantes quirais contendo selênio derivados de *L*-Aminoácidos para serem aplicados neste tipo de reação enantiosseletiva. Além disto, estes ligantes deveriam apresentar uma diversidade estrutural bastante

³ (a) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem .Rev.* **2003**, *103*, 2921. (b) Trost, B. M.; Chisholm, J. D.; Wroblewski, S. J.; Jung, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12420.

⁴ (a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1733. (b) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413. (c) Braga, A. L.; Vargas, F.; Silveira, C. C.; Andrade, L. H. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2335. (d) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635. (e) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Milani, P.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Synlett* **2004**, *7*, 1297. (f) Schneider, P.H.; Schrekker, H. S.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. *European Journal of Organic Chemistry* **2004**, *12*, 2715.

grande, o que é muito importante na sistemática de otimização da estrutura do ligante/atividade catalítica (Figura 1).

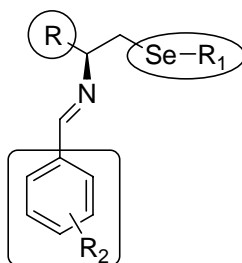
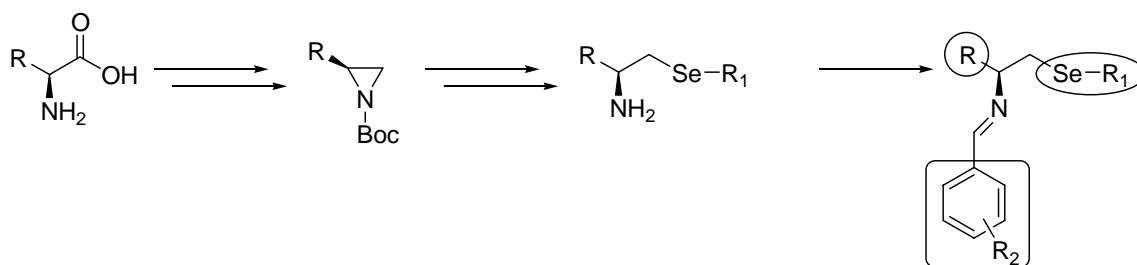


Figura 1

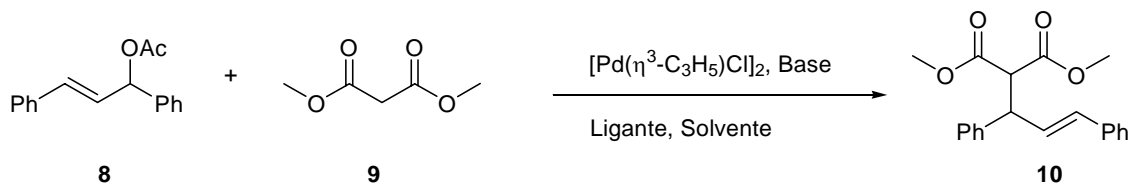
Planejou-se então, a síntese de compostos que apresentassem o átomo de selênio ligado a um carbono sp^3 de um grupo alquila, o que lhe conferiria uma característica bastante singular em relação à quase totalidade dos compostos já descritos. A estratégia adotada para levar à obtenção de ligantes com o perfil descrito acima envolveu o menor número possível de etapas, matérias-primas de baixo custo e de grande disponibilidade. Efetivamente, como pode ser visto no Esquema 2, utilizou-se como estratégia para a inserção do selênio a abertura de aziridinas por ânions selenolatos de maneira régio- e estereoesseletiva.



Esquema 2

Planejou-se, também, testar o potencial catalítico e de indução de assimetria dos ligantes heterobidentados em reações de substituição alílica catalisadas por paládio, que é uma das mais importantes reações para a formação

de ligação carbono-carbono e carbono-heteroátomo⁵ de maneira enantiosseletiva, conforme o Esquema 3.



Esquema 3

De modo a situar o leitor, esta dissertação está dividida da seguinte forma: no Capítulo 1, faremos uma breve revisão sobre a síntese de compostos quirais contendo selênio. Ainda no Capítulo 1, faremos uma revisão não exaustiva sobre a aplicação de aziridinas em síntese assimétrica, dando ênfase às reações de abertura do anel aziridínico de maneira régio- e estereoseletiva. No Capítulo 2, teceremos comentários sobre os fundamentos da reação de substituição alílica catalisada por paládio. No Capítulo 3 serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização desse trabalho; no Capítulo 4 descreveremos os procedimentos experimentais e, no Capítulo 5, apresentaremos alguns espectros selecionados.

⁵ (a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395. (b) Johannsen, M.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689. (c) Masdeu-Bultó, A. M.; Diéguez, M.; Martín, E.; Gómez, M. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *242*, 159.

CAPÍTULO 1

Preparação de Compostos Organo-Selênio Quirais e Aplicação

Sintética de Aziridinas Quirais

INTRODUÇÃO

O selênio foi descoberto em 1817 por J.J. Berzelius e, embora o primeiro composto organo-selênio, etil-selenol, tenha sido descrito em 1847 por F. Wohler e C. Siemens, o emprego eficiente desse elemento em química orgânica só foi realizado décadas mais tarde. Em 1929, foi concedida a primeira patente sobre o uso de dióxido de selênio como oxidante em síntese orgânica. Somente a partir de 1970, quando foi realizada a síntese de alcenos através da decomposição de selenóxidos, utilizando condições extremamente brandas, pôde-se afirmar que a química de organosselênio tornou-se mais empregada em síntese orgânica.⁶ Desde então, o desenvolvimento de novos compostos organo-selênio e o uso de dióxido de selênio em síntese orgânica têm se tornado popular. Em 1957, foi descoberto que o selênio é um elemento fundamental para animais. Bioquímicos realizaram investigações sobre as suas propriedades e descobriram que a *glutathione peroxidase*, uma enzima mamária, contém resíduos de selenocisteína em seus sítios ativos. Desde então, tem crescido também o interesse da enzimologia e da química bioorgânica do selênio.

Do ponto de vista da química orgânica, moléculas contendo oxigênio e enxofre são muito mais conhecidas e estudadas. Uma grande variedade de compostos organo-selênio vem sendo preparada, mostrando propriedades similares aos seus análogos de enxofre. Selênio e enxofre têm valores aproximados de raio atômico (1,17 e 1,04 respectivamente) e eletronegatividade (2,44 e 2,48 respectivamente), dando a eles reatividades similares. Moléculas que contêm selênio são, algumas vezes, mais sensíveis a determinados processos e, assim, menos estáveis que seus análogos de enxofre e oxigênio, além de apresentarem geralmente odor bastante forte e muitas vezes alguma toxicidade.⁷ Apesar destas similaridades entre moléculas contendo enxofre e seus análogos com selênio, existem algumas características que conferem a compostos organo-

⁶ Jones, D. N.; Mundy, D.; Whitehouse, R. D. *Chem. Commun.* **1970**, 86.

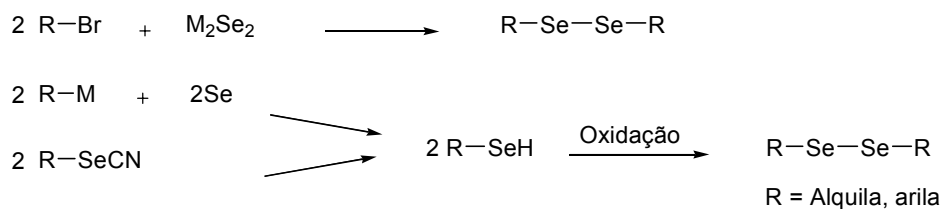
⁷ Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1986**.

selênio propriedades bastante versáteis. Eles podem ser usados como espécies nucleofílicas, eletrofílicas ou radicalares.

Em virtude desta dissertação estar envolvida com a preparação de compostos quirais contendo selênio bem como sua aplicação em reações assimétricas, serão descritos alguns aspectos sobre a preparação desses compostos.

1. PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS QUIRAIS CONTENDO O ÁTOMO DE SELÊNIO E APLICAÇÃO EM SÍNTESE ASSIMÉTRICA

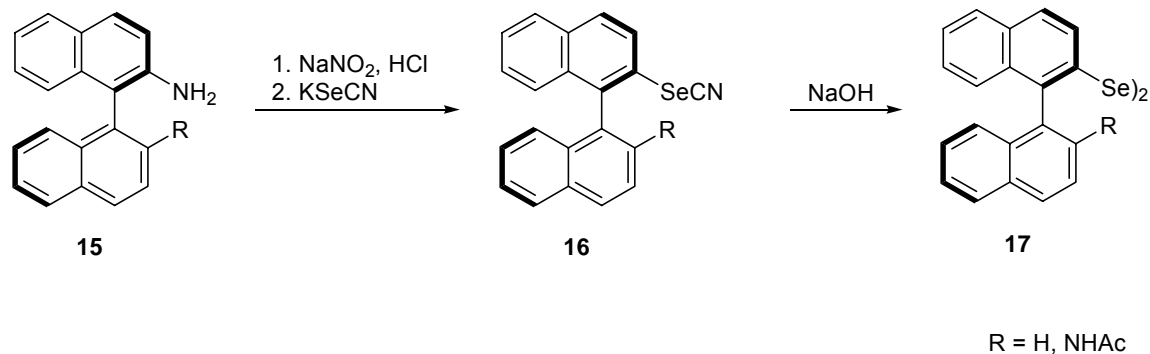
Os disselenetos são os reagentes centrais da química de compostos organo-selênio. Várias rotas visando à preparação dos mesmos foram publicadas e inúmeros precursores podem ser transformados nos correspondentes disselenetos. As mais importantes rotas utilizam a reação de M_2Se_2 (M = metal) com haletos de organoíla ou a preparação de selenóis, via precursores organometálicos, que podem ser oxidados aos disselenetos correspondentes (Esquema 4).



Esquema 4

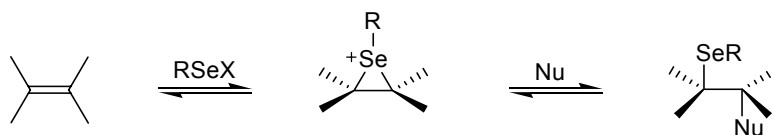
Vários precursores com grupamentos R quirais vêm sendo empregados na síntese de disselenetos quirais.

A diazotação de várias binaftilaminas quirais **15**, e posterior adição de selenocianato de potássio, levaram à formação dos compostos **16**. O tratamento desses com hidróxido de sódio aquoso levou à formação dos respectivos disselenetos **17**, com rendimentos totais em torno de 30% (Esquema 5).



Esquema 5

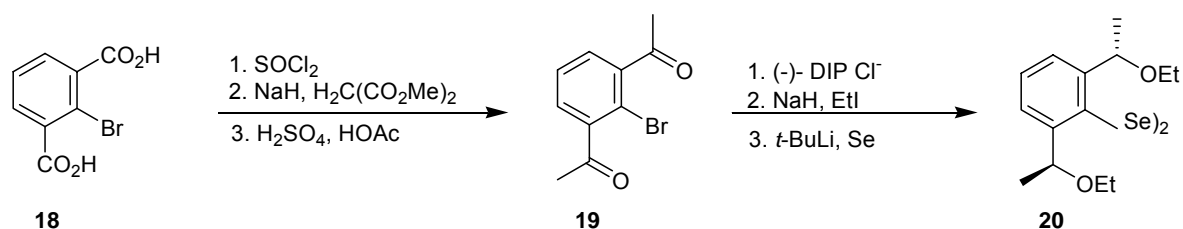
O disseleneto quiral **17**, derivado da binaftila, foi um dos primeiros reagentes de selênio opticamente ativos empregado por Tomoda e Iwaoka em reações assimétricas.⁸ Estes compostos foram empregados em reações de selenilação eletrofílica estereosseletivas (Esquema 6).



Esquema 6

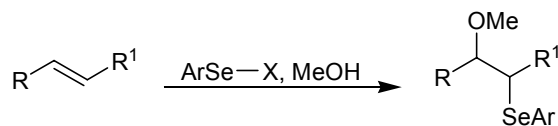
⁸ (a) Tomoda, S.; Iwaoka, M. *Chem. Lett.* **1988**, 1895 (b) Tomoda, S.; Iwaoka, M.; Yakushi, K.; Kawamoto, A.; Tanaka, J. *J. Phys. Org. Chem.* **1988**, 1, 179. (c) Tomoda, S.; Iwaoka, M. *Chem. Commun.* **1988**, 1283. (d) Tomoda, S.; Fujita, K.; Iwaoka, M. *Chem. Commun.* **1990**, 129. (e) Tomoda, S.; Fujita, K.; Iwaoka, M. *Chem. Lett.* **1992**, 1123. (f) Tomoda, S.; Fujita, K.; Iwaoka, M. *Phosphorus Sulfur*, **1992**, 67, 247.

O disseleneto C-2 simétrico **20** foi publicado por Déziel e colaboradores.⁹ A síntese do composto **20** parte do ácido 2-bromoisoftálico **18**, que sofre adição de malonato de dimetila no cloreto de ácido, formado “in situ”. Posterior hidrólise com descarboxilação fornece o composto **19** que, na seqüência, foi reduzido de maneira estereosseletiva com (-)-*B*-clordiisopino-canforilborana [(-)-DIP-cloreto]. O álcool obtido foi etilado e, finalmente, o disseleneto **20** foi obtido, com um rendimento total de 20%, via reação de transmetalização bromo-lítio, seguido por adição de selênio elementar e posterior oxidação (Esquema 7).

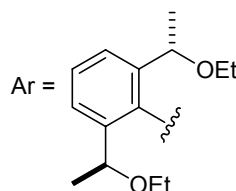


Esquema 7

Este composto foi empregado também em reações de selenilação eletrofílica, levando à formação dos produtos com rendimentos de até 91% e seletividade de até 97%, como mostrado no Esquema 8.



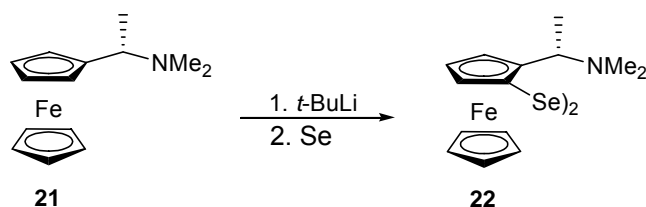
R	R ¹	Rend.(%)	e.d.(%)
Ph	H	88	88
Ph	Me	82	93
Ph	Ph	85	97
Et	Et	91	75



Esquema 8

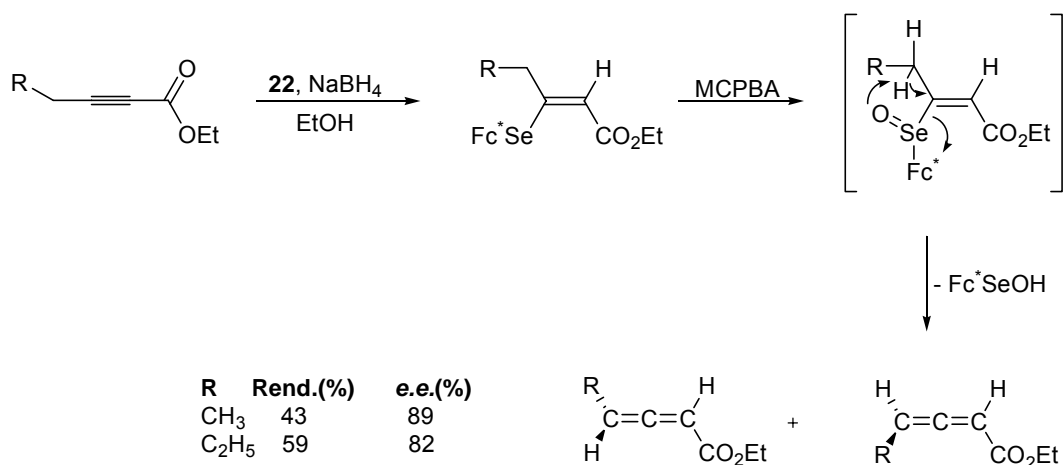
⁹ (a) Déziel, R.; Goulet, S.; Grenier, L.; Bordeleau, J.; Bernier, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3619. (b) Déziel, R.; Malenfant, E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4660. (c) Déziel, R.; Malenfant, E.; Bélanger, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1875. (d) Déziel, R.; Malenfant, E.; Thibault, C.; Fréchette, S.; Gravel, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4753.

O disseleneto com um esqueleto ferrocenila **22** foi sintetizado por Uemura e colaboradores.¹⁰ Esse composto foi facilmente acessível a partir do derivado ferrocenila **21**, em 80% de rendimento, como está representado no Esquema 9.



Esquema 9

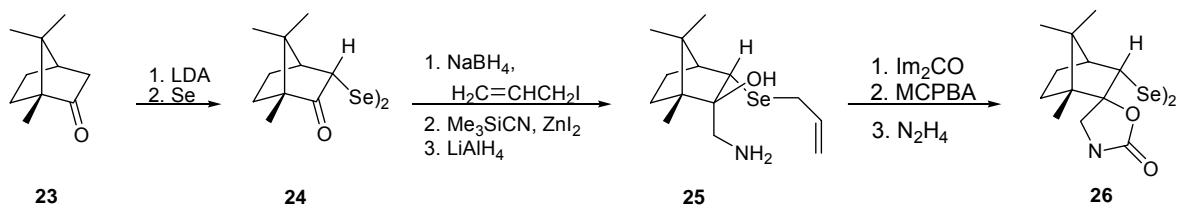
Este disseleneto foi empregado em reações de selenilação eletrofílica em ésteres acetilênicos, levando à formação de derivados quirais de alenos carboxilatos, com rendimentos de 59% e seletividade de até 89% (Esquema 10).



Esquema 10

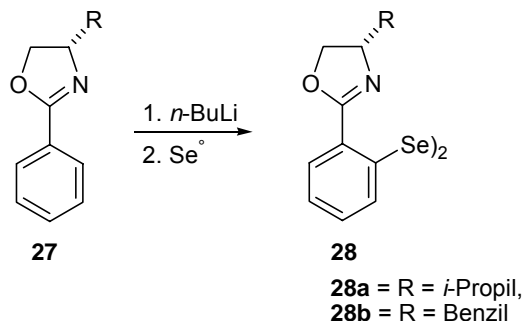
¹⁰ (a) Nishibayashi, Y.; Singh, J. D.; Uemura, S.; Fukuzawa, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3115. (b) Nishibayashi, Y.; Srivastava, S. K.; Takada, H.; Fukuzawa, S.; Uemura, S. *Chem. Commun.* **1995**, 2321. (c) Nishibayashi, Y.; Singh, J. D.; Fukuzawa, S.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4114. (d) Fukuzawa, S.; Takahashi, K.; Kato, H.; Yamazaaki, H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7711.

O disseleneto quiral **26**, derivado da cânfora, foi descrito por Back e colaboradores.¹¹ O composto precursor **24** foi preparado em um passo reacional a partir da cânfora **23**. O composto **25** foi preparado primeiramente através da proteção do selênio na forma de seleneto de alila. Posterior adição de TMSCN, levou à formação da cianohidrina, que, por redução com LiAlH₄ e subsequente reação com di-imidazol-metanona, forneceu o respectivo composto **26**, com rendimento global de 53% (Esquema 11).



Esquema 11

Recentemente, nosso grupo de pesquisa descreveu a preparação de disselenetos oxazolinínicos quirais **28**, a partir de oxazolininas **27**, por meio de reação de orto-litiação¹² como representado no Esquema 12.

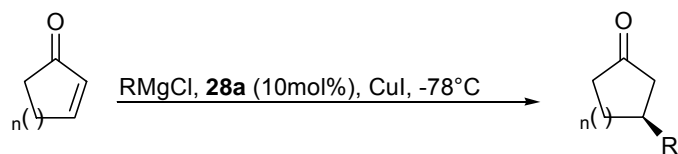


Esquema 12

¹¹(a) Back, T. G.; Dyck, B. P.; Parvez, M. *Chem. Commun.* **1994**, 515. (b) Back, T. G.; Dyck, B. P.; Parvez, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 703. (c) Back, T. G.; Dyck, B. P. *Chem. Commun.* **1996**, 2567.

¹² Braga, A. L.; Silva, S. J. N.; Lütcke, D. S.; Drekenner, R. L.; Silveira, C. S.; Rocha, J. B. T.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7329.

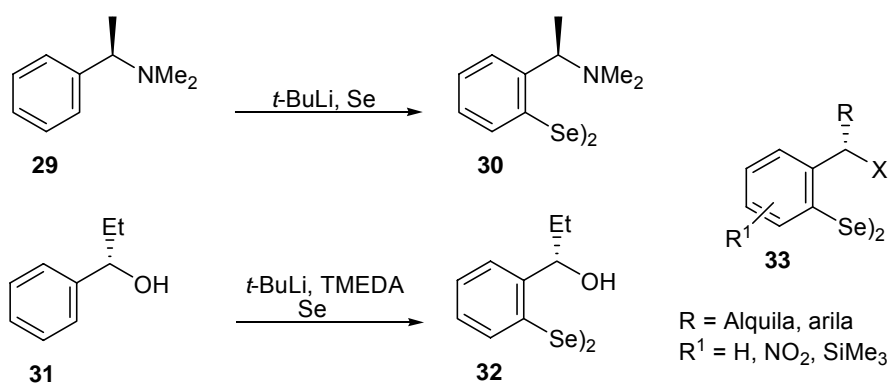
Estes compostos foram empregados como catalisadores em reações de adição conjugada de reagentes de Grignard a enonas, levando à formação dos produtos de adição desejados com rendimentos de até 94% e excessos enantioméricos de 85%, quando empregado o disseleneto **28a** (Esquema 13).



R	n	Rend. (%)	e.e.(%)
<i>i</i> -Pr	0	89	22
<i>i</i> -Pr	1	85	60
<i>i</i> -Pr	2	94	85
<i>n</i> -Bu	0	91	32
<i>n</i> -Bu	1	89	62
<i>n</i> -Bu	2	92	61

Esquema 13

Os disselenetos **30** e **32** (Esquema 14) podem ser obtidos a partir dos precursores quirais comerciais **29** e **31**. Orto-litiação e posterior adição de selênio elementar, seguido de oxidação, fornece os respectivos disselenetos com rendimentos entre 60 e 80%. Devido à facilidade de obtenção, um grande número de disselenetos do tipo **33** (X = NR₂, OR) foram descritos.¹³



Esquema 14

¹³ (a) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1726. (b) Wirth, T.; Fragale, G.; *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1894.

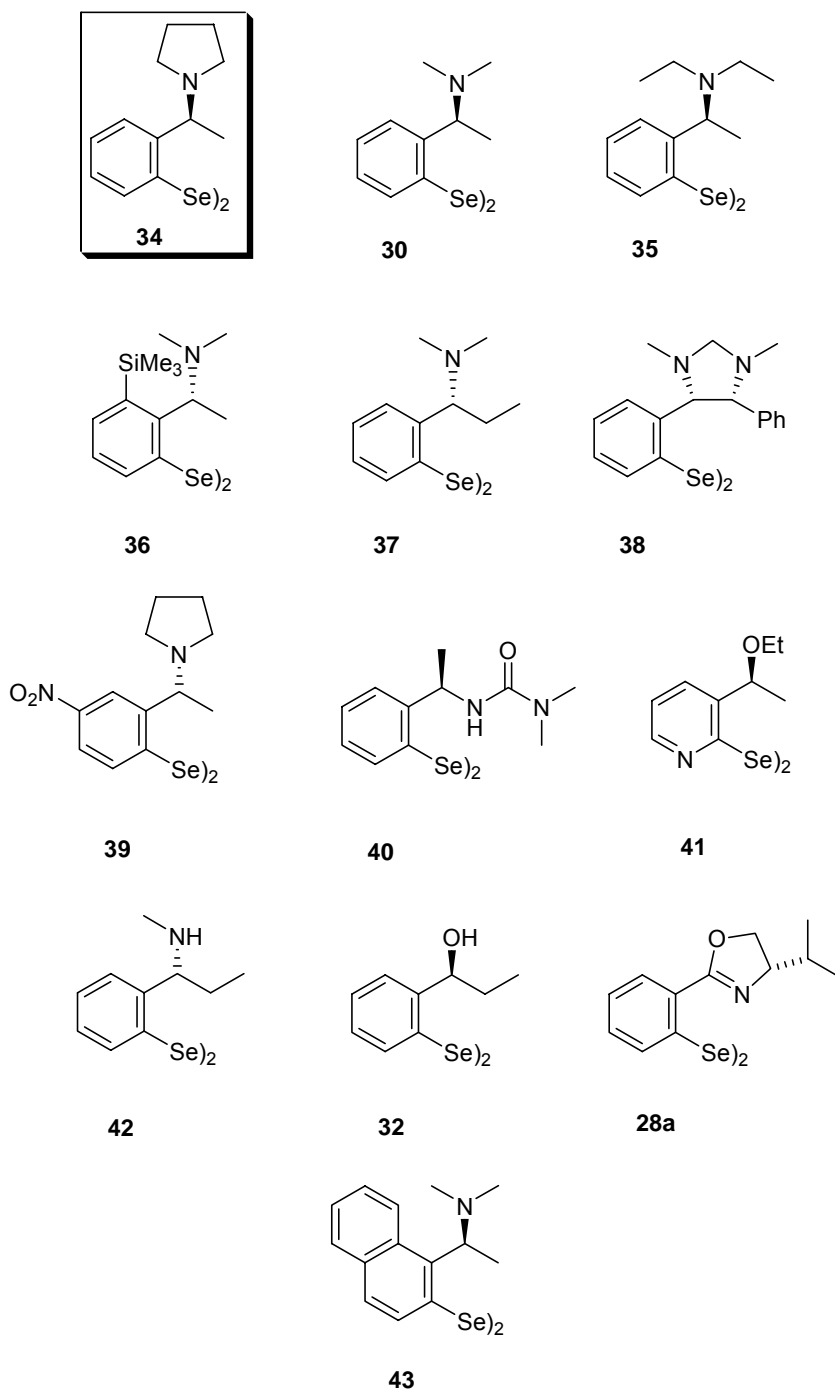
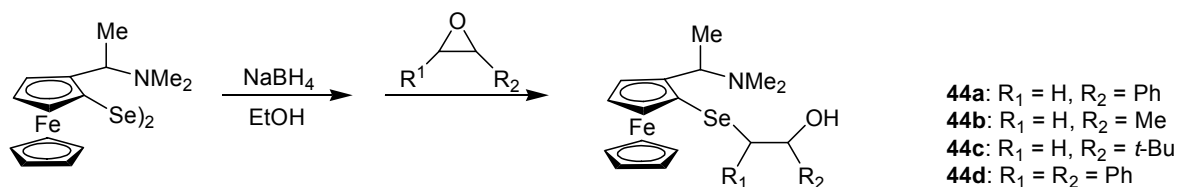


Figura 2: Disselenetos quirais aromáticos.

Esses compostos mostraram ser eficientes catalisadores em reações de adição de dietilzinco a aldeídos, levando à obtenção de álcoois secundários opticamente ativos com rendimentos na faixa de 1-98% e excessos

enantioméricos entre 8-98%, usando 1 mol% de catalisador. O disseleneto **34** foi o que apresentou melhor atividade catalítica.

Fukuzawa e Tsudzuki¹⁴ descreveram a obtenção de ferrocenilseleno aminoálcoois **44**, como mostrado no Esquema 15.



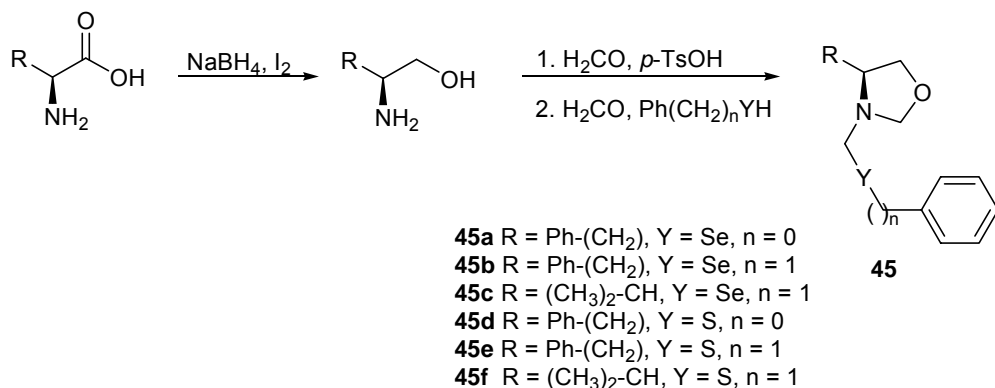
Esquema 15

Esses compostos mostraram boa atividade catalítica e razoável indução de assimetria. O emprego do catalisador (*R,S*)-**44a** forneceu produtos com rendimentos de até 85% e excesso enantiomérico de 55% .

Recentemente, foi desenvolvido por nosso grupo de pesquisa, a síntese de novos calcogenetos quirais **45**, derivados de aminoácidos, que apresentam um grupo oxazolidina em sua estrutura. Esses compostos mostraram ser bons catalisadores para a adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído.¹⁵ Quando se usou 10 mol% do catalisador **45b**, foram obtidos álcoois secundários quirais com até 80 % de excesso enantiomérico (Esquema 16).

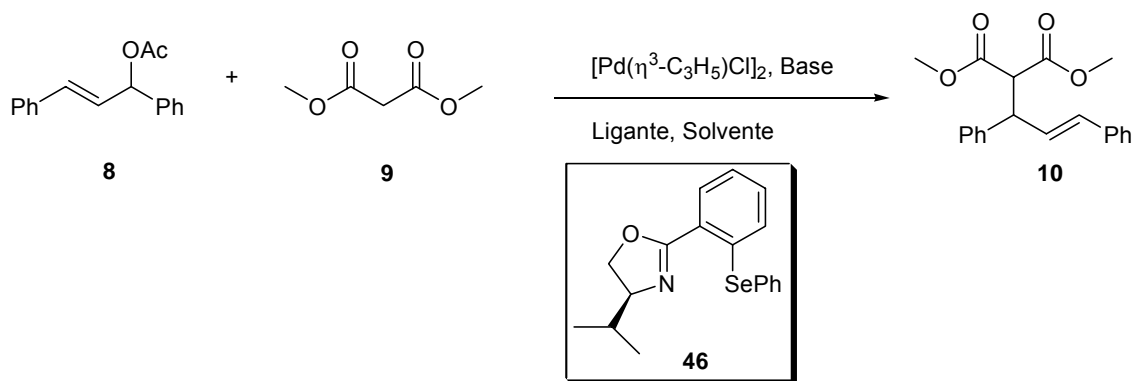
¹⁴ Fukuzawa S.; Tsudzuki, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1039.

¹⁵ Braga, A. L.; Rodrigues, O. E. D.; Bottega, D. P.; Paixão, M. W.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C. *Synthesis* **2002**, 2338.



Esquema 16

Helmchen¹⁶ e colaboradores descreveram a obtenção de oxazolinas quirais contendo grupos doadores substituídos com selênio para serem testadas como ligantes em reações de substituição alílica catalisadas por paládio fornecendo produtos com rendimentos entre 50-80% e excessos enantioméricos de 95% quando empregado o ligante **46** (Esquema 17).

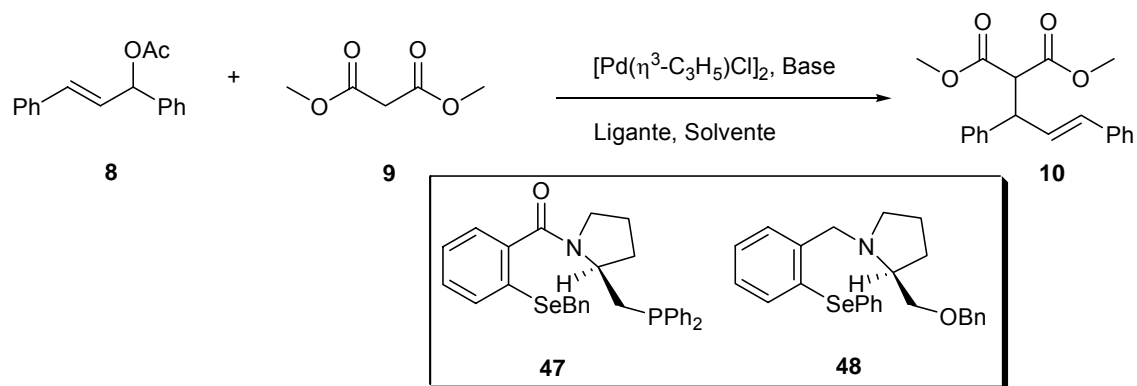


Esquema 17

A síntese de ligantes quirais derivados da (*S*)-prolina contendo átomos de selênio e fósforo tem se mostrado eficaz em reações de substituição alílica catalisadas por paládio. Por exemplo, na presença de 6 mol% do ligante quiral de selênio **47** foram obtidos excessos enantioméricos de até 86%. Entretanto

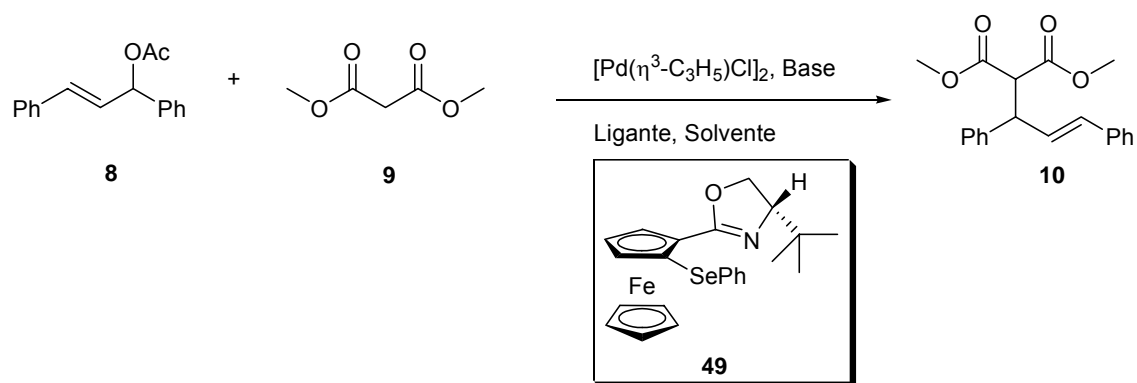
¹⁶ Sprinz, J.; Kiefer, M.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1523.

somente uma razoável enantioselectividade de 36% foi observada com o ligante **48** (Esquema 18).¹⁷



Esquema 18

Uma série de ligantes quirais derivados de oxazolinas contendo ferroceno em sua estrutura foram sintetizados e aplicados em reações de substituição alílica catalisadas por paládio. Como mostrado por Hou e colaboradores,¹⁸ estes ligantes substituídos com selênio produziram excessos enantioméricos superiores a 99%, como é o caso do ligante **49**. Estes foram sintetizados a partir do ferroceno disponível comercialmente e do aminoálcool enantioméricamente puro (Esquema 19).

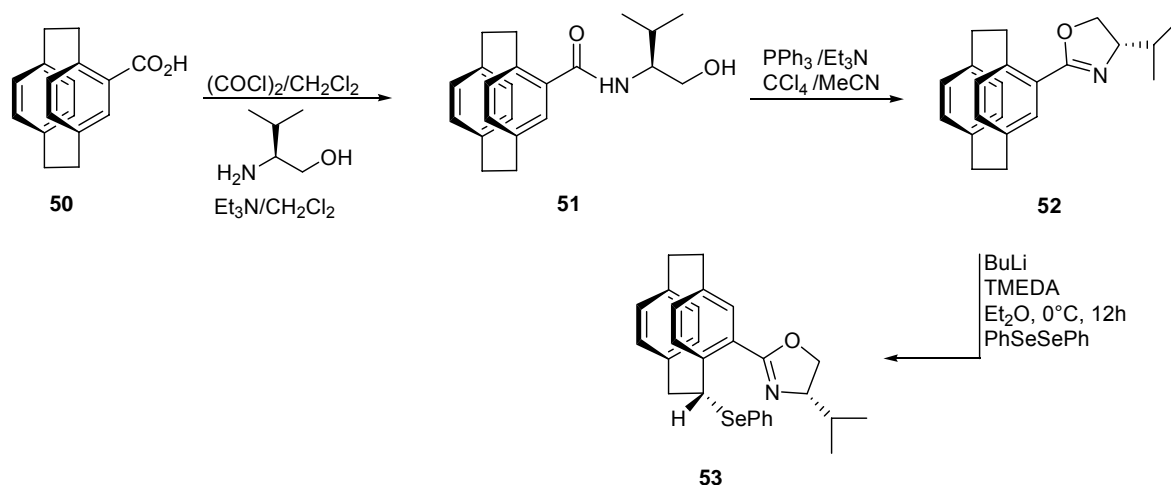


Esquema 19

¹⁷ Hiroi, K.; Suzuki, Y.; Abe, I. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 1173.

¹⁸ You, S.-L.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 1495.

Os mesmos autores publicaram ligantes contendo oxazolinas com um anel benzílico substituído com selênio, como é o caso do composto **53**. Estes ligantes foram sintetizados a partir do 4-carboxi[2,2]paraciclofano **50** e têm sido usados em reações de substituição alílica catalisadas por paládio levando a formação de produtos com excessos enantioméricos de até 93% (Esquema 20).¹⁹



Esquema 20

1.1 APLICAÇÕES SINTÉTICAS DE AZIRIDINAS QUIRAIS

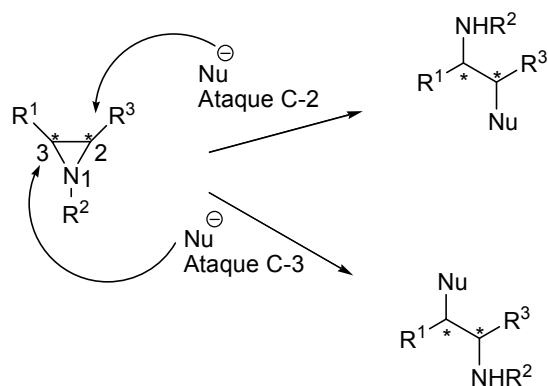
Aziridinas quirais vêm sendo amplamente usadas em síntese orgânica²⁰. O anel aziridínico apresenta uma elevada tensão e pode ser facilmente aberto com excelente estereo- e regiocontrole, para levar a uma ampla variedade de aminas quirais. Uma grande variedade de metodologias para a preparação de aziridinas está descrita na literatura²¹. Esses compostos podem ser classificados em estabilizadas e não-estabilizadas, dependendo da natureza do grupamento ligado ao nitrogênio aziridínico. As formas que contêm substituintes capazes de estabilizar o desenvolvimento da carga negativa durante o processo de abertura nucleofílica do anel (como acila, carbamoila, sulfonila) são ditas estabilizadas, ao

¹⁹ Hou, X.-L.; Wu, X.-W.; Dai, L.-X.; Cao, B.-X.; Sun, J. *Chem. Comm.* **2000**, 1195.

²⁰ (a) Tanner, D. *Pure & Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1319. (b) Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 599. (c) Mc.Coull, W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, *10*, 1347.

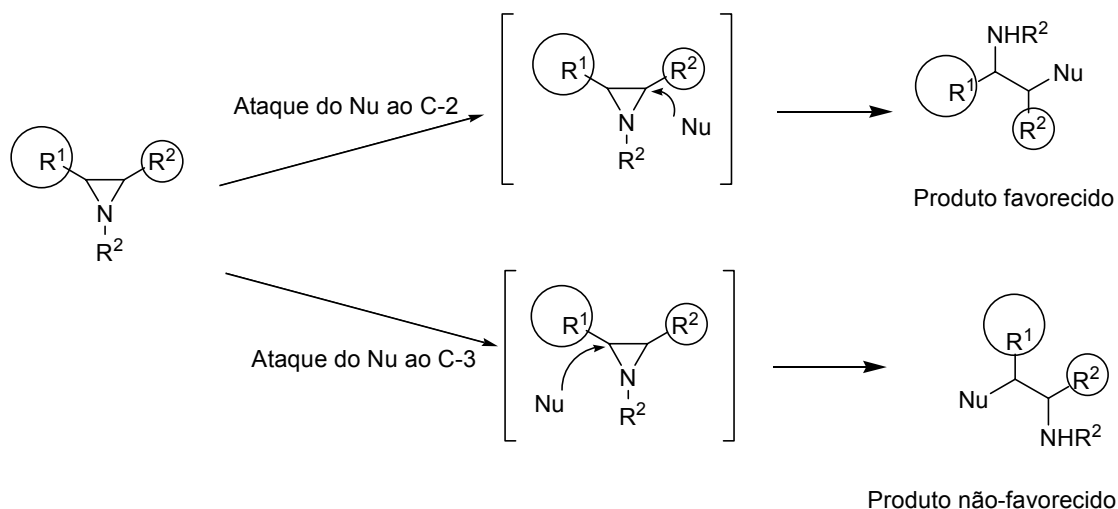
²¹ Osborn, H. M. I.; Sweeney, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1693.

passo que as aziridinas que não apresentam grupamentos com estas características geralmente necessitam da utilização de um ácido de Lewis para promover a abertura do sistema aziridínico e são chamadas de não-estabilizadas. Quanto à regioquímica da abertura de aziridinas, têm-se duas possibilidades: a abertura no carbono 2 (C-2) ou no carbono 3 (C-3) (Esquema 21).



Esquema 21

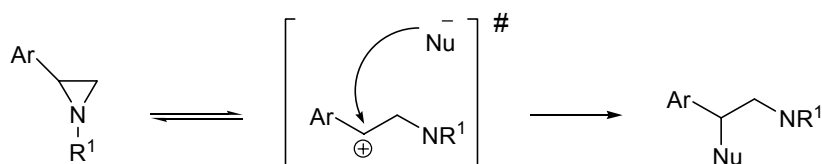
A regiosseletividade depende dos substituintes ligados aos carbonos do anel aziridínico. A adição do nucleófilo se dará no carbono menos impedido estericamente, ou seja, no carbono em que houver a menor repulsão estérica entre nucleófilo e grupamento ligado ao carbono aziridínico, como está representado no Esquema 22.



Esquema 22

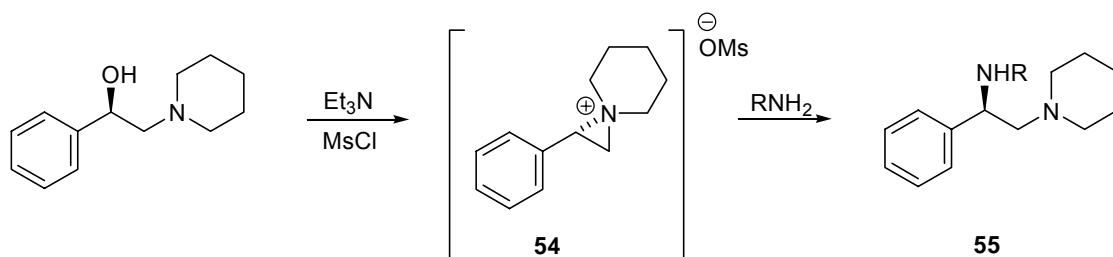
Essa tendência na abertura de aziridinas em se dar no carbono menos impedido estericamente é geral, mas, em alguns casos, a abertura da aziridina pode ocorrer no carbono mais impedido, ignorando a preferência estérica. Os casos em que se observa essa exceção são: funcionalização aromática e quelação do agente nucleofílico.

No primeiro caso, em alguns exemplos de reações racêmicas, a presença de um grupamento aromático diretamente ligado ao carbono aziridínico (fenila, naftila, etc) faz com que a substituição ocorra por um caminho S_N1 , através da formação de um carbocátion benzílico altamente estabilizado no carbono aziridínico, com posterior adição nucleofílica nessa posição, independentemente do impedimento estérico (Esquema 23).



Esquema 23

Por outro lado, Rossiter e colaboradores²² estudaram a abertura de sais de aziridinas que apresentavam grupamento fenila diretamente ligado ao carbono aziridínico, usando aminas como agentes nucleofílicos. Foi observado que esta abertura ocorre através de um mecanismo do tipo SN₁-par íon, com retenção de configuração do centro quiral da aziridina (Esquema 24).

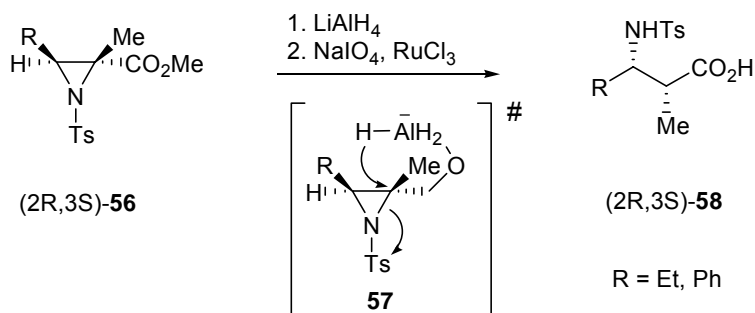


Esquema 24

No segundo caso, a abertura pode se dar no carbono mais substituído, através da quelação do agente nucleofílico com o grupamento ligado a um dos carbonos aziridínicos. Davis e colaboradores²³ realizaram a abertura do éster (2R, 3S)-**56** com hidreto de alumínio e lítio. Eles observaram que primeiro ocorre a redução do grupamento éster, levando à formação do intermediário alcóxido **57**, que, complexado ao alumínio, transfere o hidreto para a abertura da aziridina, no carbono que apresenta o grupamento álcool (mais impedido estericamente), levando à formação, após oxidação, do β-aminoácido **58**, como mostrado no Esquema 25.

²² (a) Swingle, N. M.; Reddy, K. V.; Rossiter, B. E.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4455. (b) Rossiter, B. E.; Eguchi, M.; Miao, G.; Swingle, N. M.; Hernandez, A. E.; Vickers, D. F.; Patterson, R. G.; Reddy, K. V. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 965.

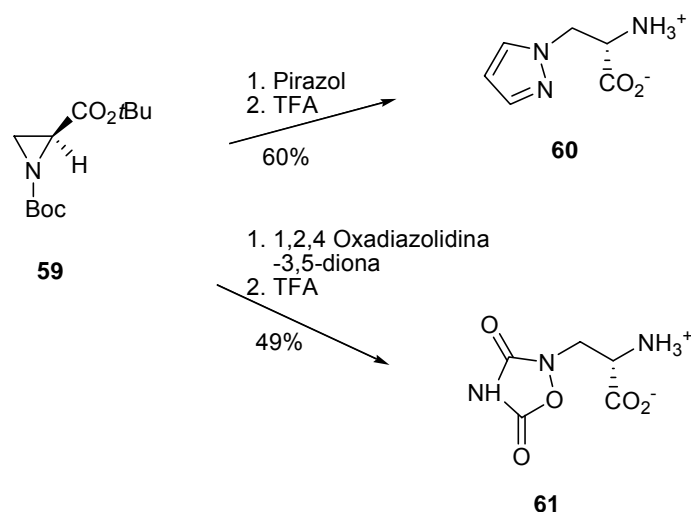
²³ Davis, F. A.; Reddy, G. V.; Liang, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5139.



Esquema 25

Com exceção destas peculiaridades, as aberturas de aziridinas seguem normalmente a regra de abertura no carbono menos impedido estericamente.

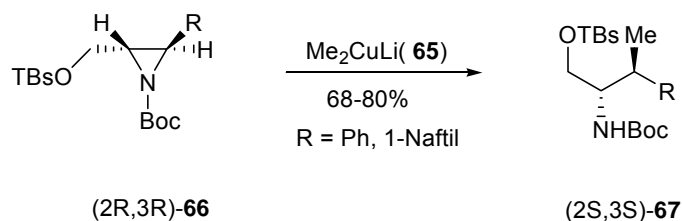
Farthing e colaboradores²⁴ realizaram a abertura da (S)-N-Boc-aziridina-2-carboxilato **59**, que sofreu abertura no carbono C-3 (menos impedido), levando à formação do α -aminoácido (S)- β -pirazolilalanina **60** e do ácido (S)-quisquálico **61**, usando aminas como agentes nucleofílicos (Esquema 26).



Esquema 26

²⁴ Farthing, C. N., Baldwin, J. E., Russel, A. T., Schofield, C. J., Spivey, A. C.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5225.

Medina e colaboradores²⁹ prepararam β -arilalaninas do tipo **67** através da adição de compostos organocobre **65** às aziridinas **66**. Essas aziridinas apresentam um substituinte aromático nos carbonos aziridínicos, fazendo com que sua abertura ocorra no carbono mais impedido estericamente, como mostrado no Esquema 29.



Esquema 29

²⁹ Medina, E.; Moyano, A. Pericàs, M. A. Riera, A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8574.

CAPÍTULO 2

Reação de Substituição Alílica Catalisada por Paládio

Em virtude desta dissertação estar intimamente relacionada a reações de substituição alílica catalisadas por paládio, a seguir serão abordados, de maneira não exaustiva, os fundamentos da reação de substituição alílica.

2.1 ALQUILAÇÕES ALÍLICAS ASSIMÉTRICAS CATALISADAS POR PALÁDIO

Desde as três últimas décadas, ocorreram avanços consideráveis na síntese orgânica, utilizando complexos de metais de transição. Dentre esses complexos usados para síntese orgânica, o paládio tem uma posição de destaque. Assim, muitas reações que empregam catalisadores de paládio³⁰ foram descobertas e 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 Tsuji. Ele relatou a reação de cloreto de π -alil paládio com carbonucleófilos, tais como malonatos, acetatos e enaminas, tendo desenvolvido, desse modo, um novo método para a formação de ligação carbono-carbono sp^3 - sp^3 .³¹

Trost e colaboradores³² publicaram o primeiro exemplo de uma reação de substituição alílica enantiosseletiva, catalisada por paládio e empregando nucleófilos estabilizados. Nestas reações foi utilizada uma série de catalisadores, que induziram a formação dos produtos com 46% de ee. Desde então, esta reação foi extensamente estudada e várias aplicações foram descritas.⁵

As reações de alquilação alílica assimétrica têm se tornado uma área de estudo muito interessante, pois, ao contrário de outros tipos de reações, permitem a formação de diferentes tipos de ligações, com obtenção de novas ligações carbono-carbono, bem como carbono-heteroátomo.^{5,33} Os elementos quirais podem estar situados no eletrófilo, no nucleófilo, ou em ambos. Outra característica interessante, em contraste com outros processos enantiosseletivos catalisados por metal, é que as alquilações alílicas assimétricas envolvem reações

³⁰ Hegedus, L. S. *Organometallics in Synthesis: A Manual* Willey-Sons Ltda, UK, **1994**, 383.

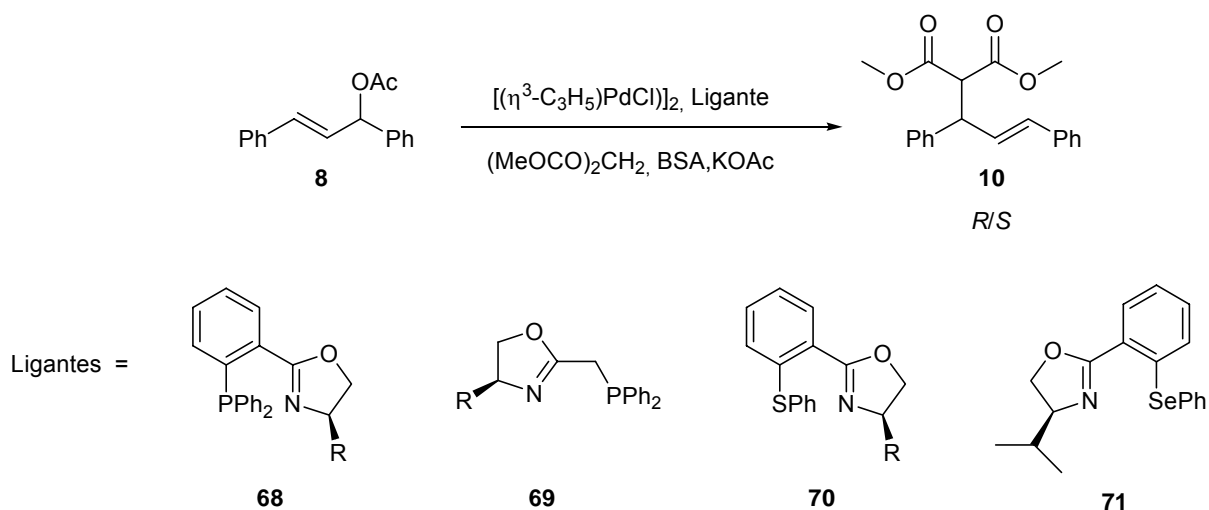
³¹ Tsuji, J. *Organic Synthesis with Palladium Compounds*; Springer-Verlag: New York, **1980**.

³² Trost, B. M. In *Advances in Natural Product Chemistry*, Atta-Ur-Rahman, Ed.; Harwood Academic Publishers: Chur, **1992**, 19.

³³ Heumamm, A.; Reglier, M. *Tetrahedron* **1995**, 51, 975.

nos centros sp^3 ao invés dos centros sp^2 e, principalmente, têm a habilidade de transformar materiais aquirais, pró-quirais ou racematos em materiais enantiopuros.

Uma das primeiras classes, particularmente versáteis, que foram obtidas e extensamente utilizadas nas reações de substituição alílica nucleofílica são as oxazolininas.³⁴ No Esquema 30, estão demonstradas algumas estruturas de ligantes oxazolinínicos, que foram desenvolvidos no início da década de 1990 e promoveram com eficiência a reação, levando ao produto de alquilação em bons rendimentos e elevados excessos enantioméricos.



Esquema 30

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

2.2 ASPECTOS MECANÍSTICOS

A alquilação alílica pode ocorrer de diferentes maneiras, dependendo da natureza do nucleófilo, podendo ele ser mole ou duro (Figura 3).³⁵

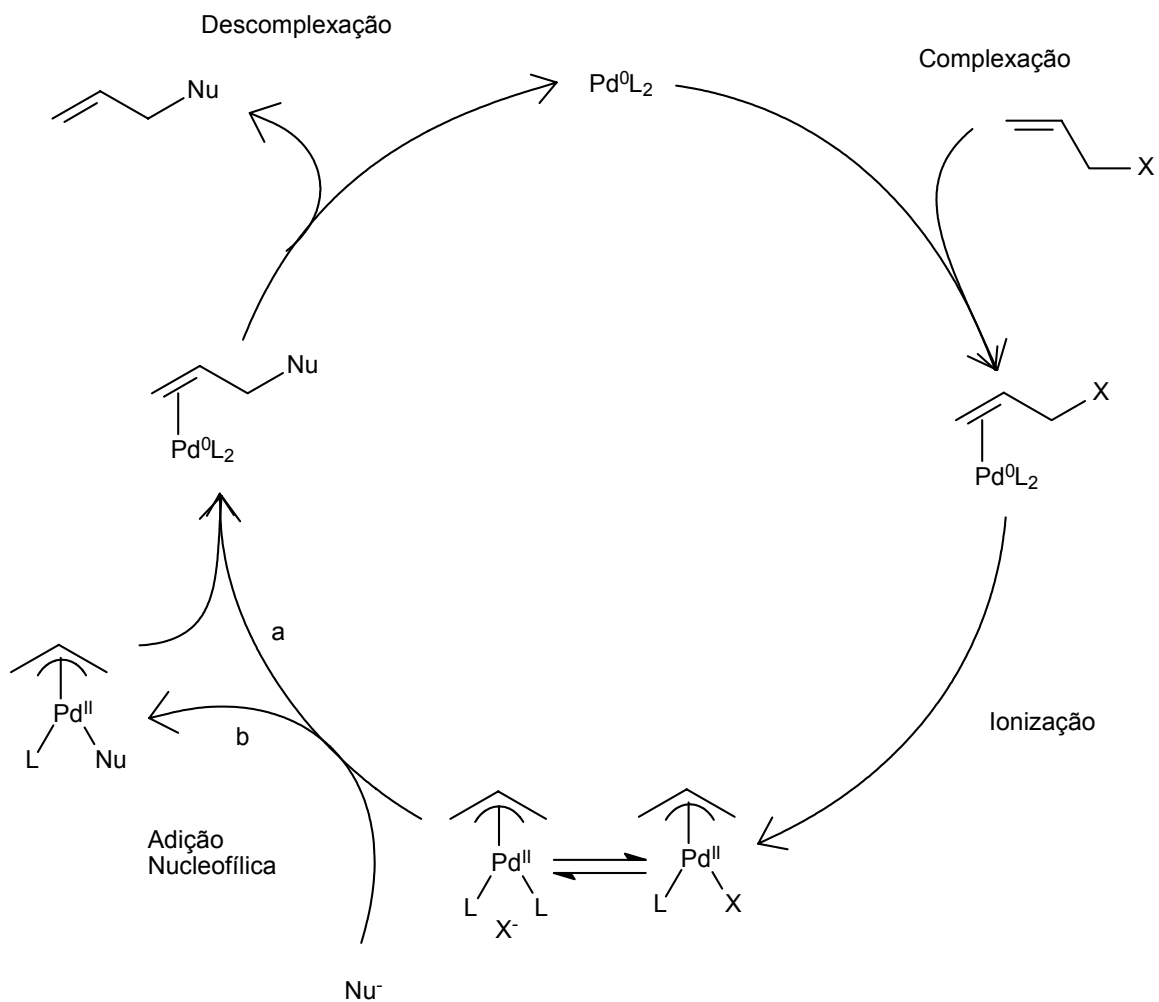


Figura 3: Ciclo catalítico de substituição catalisada por paládio com (a) nucleófilo mole e (b) nucleófilo duros.

³⁵ (a) Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2780. (b) White, D.; Coville, N. J. *Adv. Organomet. Chem.* **1994**, 36, 95.

O ciclo catalítico envolve, inicialmente, adição oxidativa do substrato alílico ao catalisador de paládio (0), transformado, deste modo, em paládio (II) e levando, assim, ao complexo de paládio η^3 -alílico. Esta etapa prossegue com inversão de configuração. A segunda etapa baseia-se no ataque nucleofílico no complexo η^3 -alílico. Não está claro se, nesta etapa, está envolvida uma espécie neutra ou um complexo catiônico. A natureza do contra íon é também um importante parâmetro.³⁶ Entretanto, suspeita-se que um complexo catiônico 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 externamente e com inversão de configuração no centro da adição, induzindo assim ao produto com retenção total da configuração. Os nucleófilos duros coordenam, primeiramente, ao paládio, atacando o grupo - π alil do lado onde o paládio é encontrado. Isto leva a uma total inversão de configuração. Durante esta última etapa, o paládio (II) é transformado em paládio (0), terminando, assim, o ciclo catalítico.

2.3 METAIS E LIGANTES EM ALQUILAÇÕES ALÍLICAS ASSIMÉTRICAS

Apesar de a maioria dos trabalhos, neste campo, terem sido realizados com paládio, outros metais de transição também foram usados. Ródio, cobalto, níquel, ferro, tungstênio e molibdênio também promovem reações de substituição alílica. Certamente, o resultado da reação, em particular a estereoquímica do produto, é muito dependente da natureza do ligante quiral. 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 regiosseletividade.³⁷ A natureza dos átomos elétron-doadores presentes no ligante são também um importante parâmetro. As diferentes propriedades dos átomos doadores são transmitidas ao substrato alílico, através do metal. Os átomos de fósforo e de nitrogênio não têm o mesmo efeito em comprimentos e

³⁶ Moberg, C.; Bremberg, U.; Hallman, K.; Svensson, M.; Norrby, P. O.; Hallberg, A.; Larhed, M. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1477.

³⁷ Trost, B. M.; Van Vranken, D. L.; Bingel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327.

energias de ligação do complexo e, conseqüentemente, um centro do substrato será mais favorável que o outro para o ataque nucleofílico.³⁸ Muitos ligantes foram usados, e vários resultados foram obtidos, já que o produto de reação é afetado pela natureza do substrato, do nucleófilo, do solvente e dos contra-íons. Entretanto, é correto dizer que os ligantes contendo fosfinas e sulfetos foram os mais explorados, certamente devido às suas habilidades de estabilizar complexos metálicos. Na Figura 4, estão representados alguns ligantes quirais que foram usados com sucesso, em alquilações alílicas.

³⁸ Janssen, J. P.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8025.

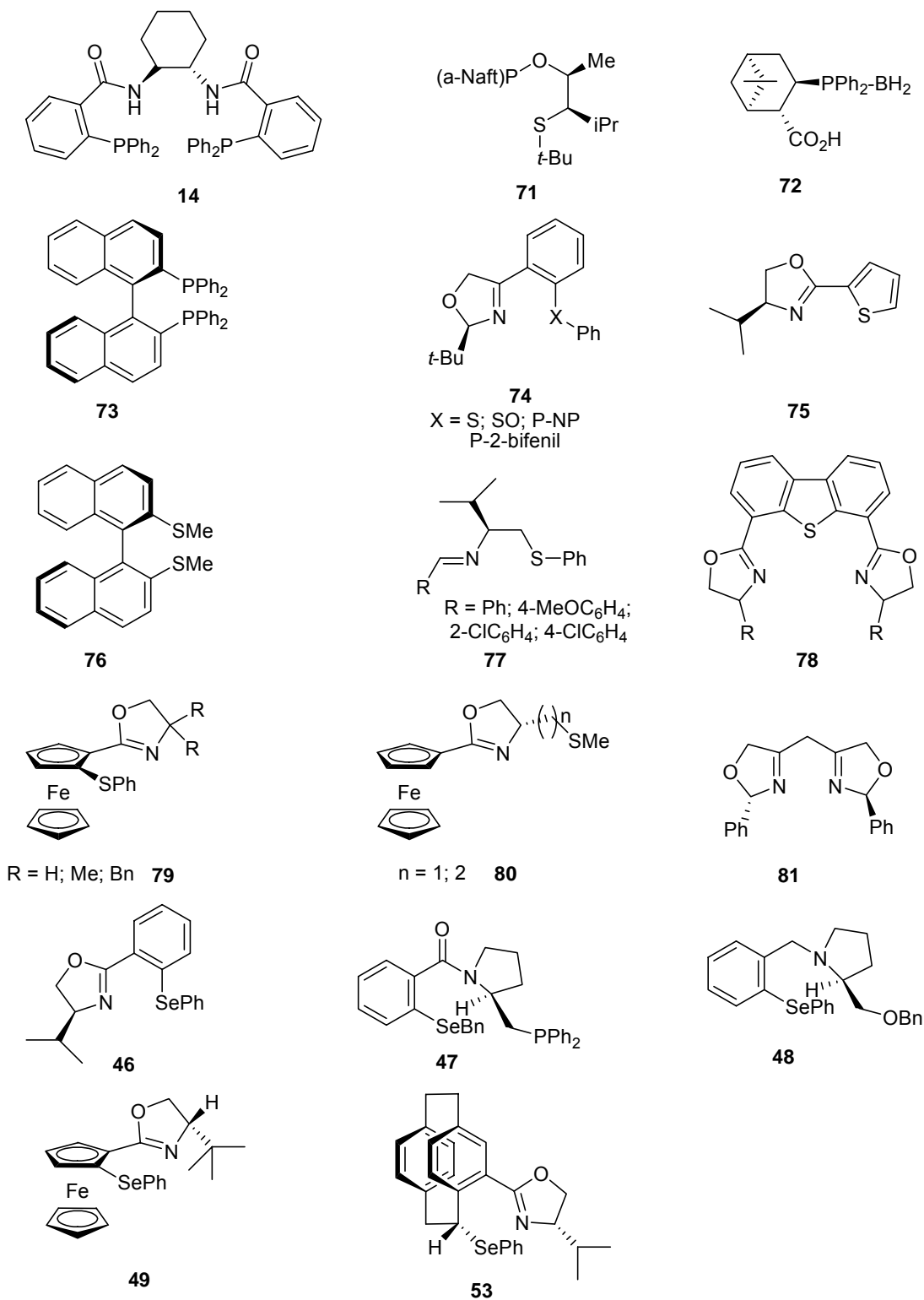


Figura 4: Alguns ligantes quirais utilizados em reações de alquilações alílicas.^{16,17,18,19,39}

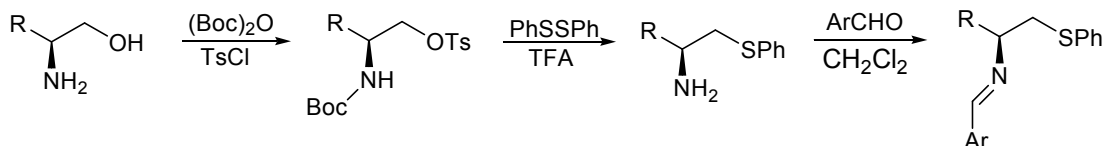
³⁹ (a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 228. (b) Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagne, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905.

Com relação à utilização de ligantes bidentados de selênio quirais em reações catalisadas por metais de transição, como pode ser observado na Figura 4, não existem muitos compostos desta classe descritos na literatura para esse propósito.^{5c} Se-N ligantes que contêm um ferroceno atuando como modificador quiral¹⁸ já tiveram a sua utilidade comprovada em reações assimétricas de substituição alílica, catalisadas por paládio.

Ainda na Figura 4, podem-se observar os sulfetos **77**, sintetizados por Anderson e colaboradores. Estes compostos mostraram ser excelentes ligantes em reações assimétricas de substituição alílica catalisadas por paládio.

Em virtude desta dissertação estar baseada em ligantes semelhantes aos sulfetos **77**^{39(h-i)} (Figura 4), falar-se-á brevemente sobre sua síntese e aplicação. Assim, os autores descreveram a síntese dos sulfetos imínicos quirais, derivados do (S)-Valinol, o qual sofre ativação do seu grupamento hidroxila com cloreto de tosila e posterior reação de substituição do tosilato obtido por ânions de enxofre, levando à formação de N-Boc-sulfetos. Em um passo seguinte, ocorre a desproteção do grupamento (Boc)₂O com TFA, obtendo-se o respectivo sulfeto, que em reações com os correspondentes aldeídos, resultam nos sulfetos imínicos quirais **77** (Esquema 31), os quais foram utilizados em reações de substituição alílica catalisadas por paládio, fornecendo o produto de alquilação com excessos enantioméricos de até 94% (R = 2-ClC₆H₄).

(c) Bergner, E. J.; Helmchen, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 419 (d) Trost, B. M.; Murphy, D. J. *Organometallics* **1985**, *4*, 1143 (e) Allen, J. V.; Coote, S. J.; Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Martin, C. J.; Williams, J. M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, *15*, 2065. (f) Frost, C. G.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2015. (g) Fabbri, D.; Delogu, G.; De Luchi, O. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1748. (h) Adams, H.; Anderson, J. C.; Cubbon, R.; James, D. S.; Mathias, J. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8256. (i) Anderson, J. C.; James, D. S.; Mathias, J. P. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 753. (j) Voituriez, A.; Schulz, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 339. (k) You, S. L.; Hou, X. L.; Dai, L. X.; Yu, Y. H.; Xia, W.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4684. (l) Chesney, A.; Bryce, M. R.; Chubb, R. W. J.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2337. (m) Bayardon, J.; Sinou, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1449.


Esquema 31

Com base neste fato, planejou-se sintetizar compostos análogos aos sulfetos **77**, porém com o átomo de selênio. Uma das razões que nos impulsionaram ao estudo destes compostos é o caráter mais mole do selênio em relação ao enxofre. Essa característica peculiar do átomo de selênio poderia denotar uma significante melhora no desempenho desta reação.

Outro motivo para estudar ligantes bidentados de selênio em reações de alquilação é a existência de poucos relatos na literatura descrevendo a aplicabilidade destes compostos em tal reação assimétrica.

2.4 SUBSTRATOS E NUCLEÓFIOS

Embora as alquilações alílicas envolvendo compostos alílicos cíclicos como substrato tenham sido bem sucedidas,⁴⁰ utiliza-se, mais freqüentemente, o acetato de 1,3-diarilalila como substrato. Dois complexos alílicos diferentes podem ser formados pela complexação do acetato com o átomo de paládio (Esquema 31). No caso da utilização de ligantes C-2- simétricos, os dois complexos de paládio π -alílicos são idênticos, e a estereoquímica resultante é determinada somente pela posição no composto alílico onde o nucleófilo ataca. No exemplo do ligante C1-simétrico, os dois complexos são diferentes.

⁴⁰ (a) Fiaud, J. C.; Legros, J. Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4840. (b) Keinan, E.; Sahai, M.; Roth, Z.; Nudelman, A.; Herzig, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3558. (c) Murahashi, S. I.; Taniguchi, Y.; Imada, Y.; Tanigawa, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3292.

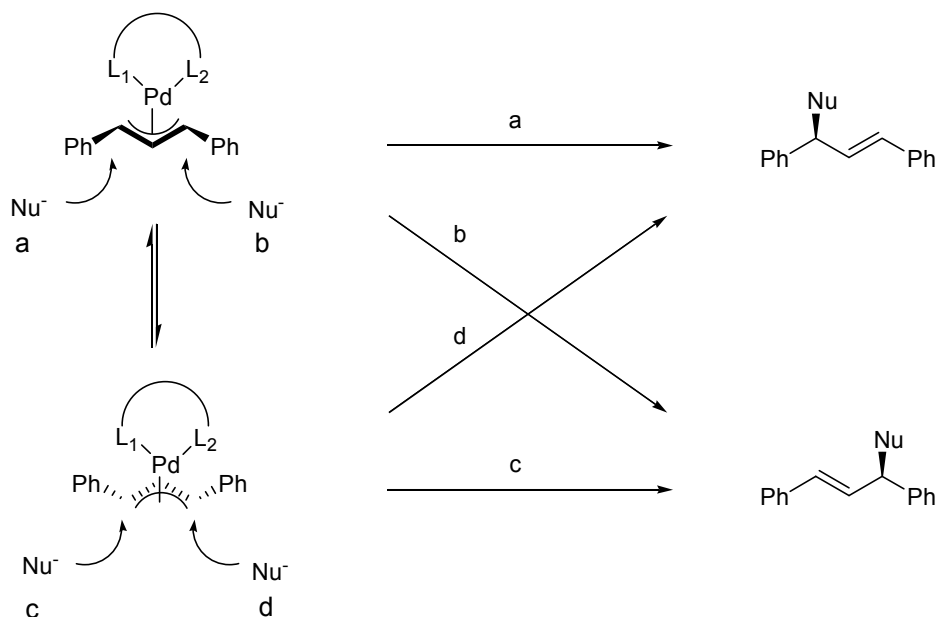


Figura 5

O nucleófilo também tem um papel importante no resultado da reação. Existem vários exemplos de eletrófilos acíclicos, utilizados nas reações de alquilações alílicas assimétricas, empregando nucleófilos de carbono do tipo malonato de dimetila e nitroalcanos fenilsulfonados. Na formação de ligações carbono-oxigênio, utilizam-se álcoois primários como nucleófilos e também carboxilatos. Fenóis têm demonstrado excepcional utilidade em síntese.

Outro fato importante, que deve ser levado em conta, é a maneira como o nucleófilo é gerado, uma vez que também pode afetar a seletividade. O ânion derivado do malonato de dimetila é o nucleófilo mais frequentemente utilizado. Geralmente é gerado *in situ* utilizando como base a *N*, *O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) e malonato de dimetila.³⁷ É possível adicionar nucleófilos com heteroátomos em reações muito similares. Por exemplo, as aminações alílicas podem ser obtidas, usando aminas como nucleófilo, com alta seletividade.

CAPÍTULO 3

Apresentação e Discussão dos Resultados

Neste capítulo, serão apresentados e comentados os dados obtidos durante a realização deste trabalho relativos à preparação das selenoiminas quirais **7** preparadas a partir de aminoácidos. Serão discutidos também, os resultados obtidos na aplicação destes compostos em reações de substituição alílica catalisadas por paládio.

3.1. OBTENÇÃO DAS SELENOIMINAS QUIRAIS

Como descrito na Introdução e Objetivos (Figura 1), página 04, o catalisador por nós planejado deveria apresentar em sua estrutura o átomo de selênio ligado a um carbono sp^3 , assim como um grupamento imínico com diferentes substituintes, para que se pudesse estudar o efeito desses compostos bidentados na enantiosseletividade das reações de substituição alílica catalisadas por paládio.

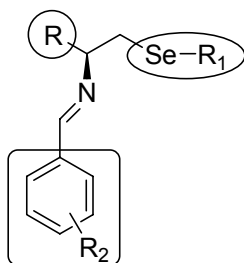


Figura 1

Para tanto, primeiramente realizou-se a análise retrosintética do composto desejado, para se chegar a uma rota sintética satisfatória, que pode ser vista na Figura 6.

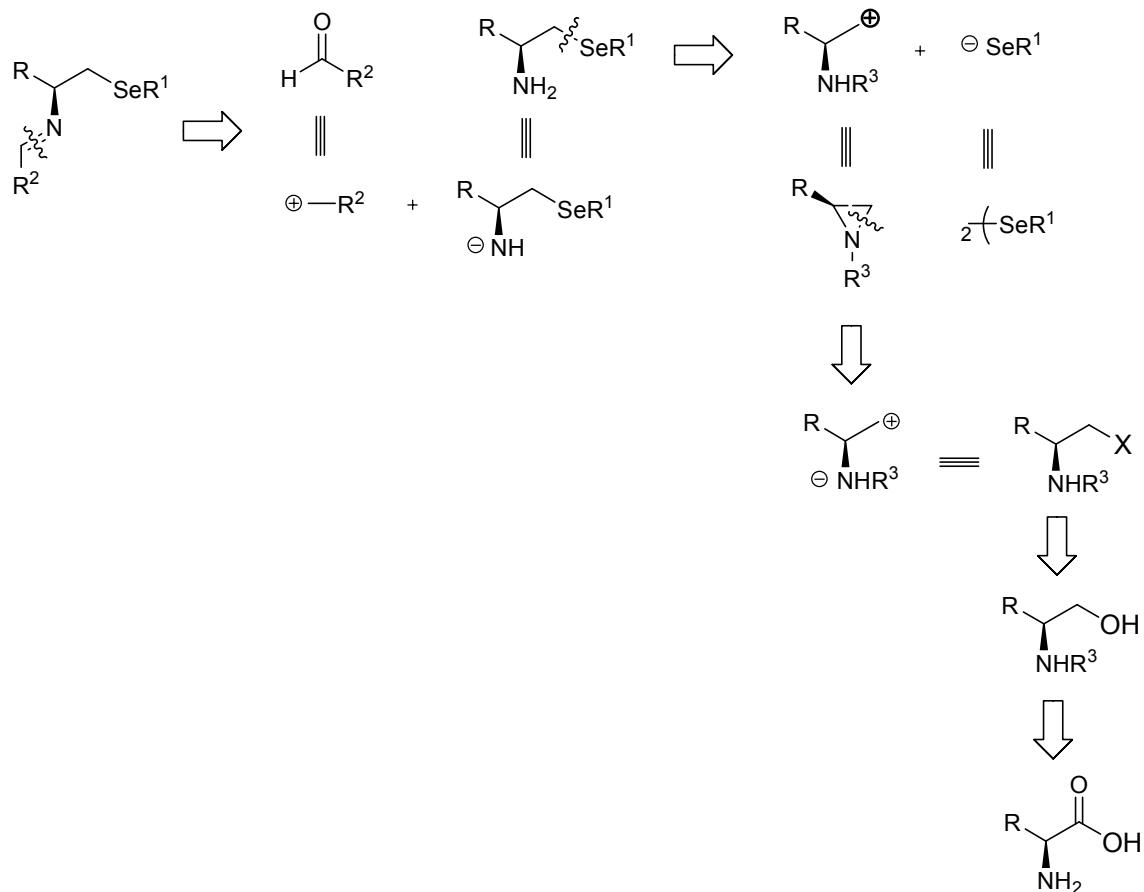
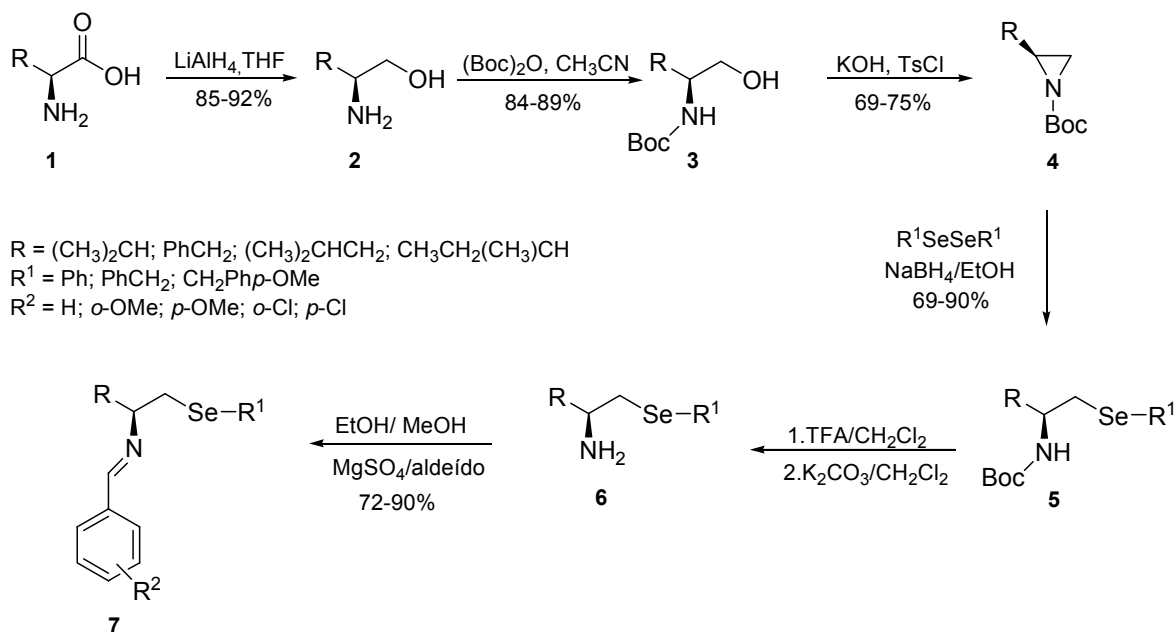


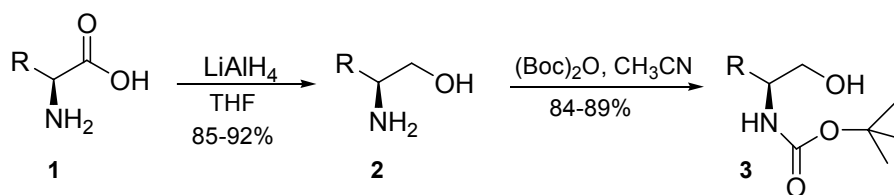
Figura 6

Baseado nesta análise, planejou-se a preparação das selenoiminas quirais **7**, que envolveram seis etapas sintéticas, utilizando os seguintes aminoácidos naturais como materiais de partida: valina, fenilalanina, leucina e isoleucina (Esquema 32).



Esquema 32

Como pode ser visto no Esquema 32, inicialmente realizou-se a redução dos aminoácidos **1** aos respectivos aminoálcoois **2**. Para esta reação, utilizou-se como agente redutor hidreto de alumínio e lítio e THF como solvente. Os aminoálcoois **2** desejados foram obtidos com rendimentos que variam entre 85 e 92% (Tabela 1). Aos aminoálcoois obtidos, foi realizada proteção do grupamento amina com (Boc)₂O. Para tanto, solubilizou-se os aminoálcoois apropriados em acetonitrila e adicionou-se ao sistema reacional di-*tert*-butildicarbonato (Boc)₂O solubilizado também em acetonitrila, levando assim à formação dos aminoálcoois N-Boc-protetidos **3**. Os rendimentos dessas duas etapas podem ser vistos na Tabela 1.

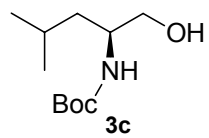
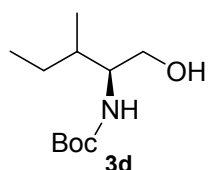
Tabela 1: Preparação dos aminoálcoois **2** e **3**


R	Aminoálcool 2	Rendimento (%)	N-Boc-Aminoálcool 3	Rendimento (%)
(CH ₃) ₂ CH	2a	92	3a	89
PhCH ₂	2b	87	3b	87
(CH ₃) ₂ CHCH ₂	2c	85	3c	85
CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	2d	89	3d	84

Essa proteção de nitrogênio se faz necessária, pois a etapa sintética seguinte envolve a preparação de aziridinas, através da utilização de tosilato como grupamento ativador de álcoois, via cloreto de tosilato, que poderia reagir com o grupamento amina livre. Os dados espectrais de RMN ¹H e RMN ¹³C, dos N-Boc-aminoálcool **3** encontram-se listados na Tabela 2.

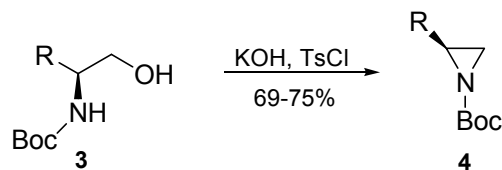
Tabela 2: Dados espectrais dos N-Boc-aminoálcoois **3**

N-Boc-aminoálcool 3	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ (ppm) J(Hz) / 400 MHz	RMN ¹³ C (CDCl ₃) δ (ppm) J(Hz) / 100 MHz
	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, 3H, J= 8,5); 0,92 (d, 3H, J= 8,5)	δ 156,62; 79,11; 63,39; 60,24; 57,77; 28,23; 19,36; 18,34
	δ 7,32-7,20 (m, 5H); 4,79-4,77 (m, 1H); 3,81-3,78 (m, 1H), 3,65 (dd, 1H, J=3,7, J=11,0); 3,54 (dd, 1H, J=5,2, J= 11,0); 2,83 (d, 2H, J= 7,1); 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

 3c	δ 5,08-5,06 (m, 1H); 3,77-3,58 (m, 3H); 3,53-3,50 (m, 1H); 1,70-1,63 (m, 1H), 1,44 (s, 9H); 1,27-1,25 (m, 2H); 0,92 (d, 6H, $J = 6,56$)	δ 156,20; 78,93; 65,35; 60,15; 50,49; 40,36; 28,15; 22,81; 21,98
 3d	δ 5,29-5,27 (m, 1H); 3,95-3,93 (m, 1H); 3,64-3,62 (m, 2H); 3,45-3,41 (m, 1H); 1,61-1,58 (m, 1H); 1,55-1,50 (m, 1H); 1,44 (s, 9H); 1,15-1,12 (m, 1H); 0,92-0,88 (m, 6H)	δ 156,25; 78,60; 62,44; 56,35; 35,42; 27,98; 24,95; 15,09; 10,97

Na etapa seguinte, foi realizada a preparação das aziridinas **4a-d** a partir dos aminoálcoois protegidos anteriormente. Essa reação envolveu a utilização de cloreto de tosila em meio básico (KOH), através de uma ciclização intramolecular sob refluxo em THF. As aziridinas **4a-d** foram obtidas em bons rendimentos e purificadas através de coluna cromatográfica em gel de sílica (Tabela 3).^{4d}

Tabela 3: Preparação das aziridinas **4**



R =	Aziridina	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, CH ₂ Cl ₂)
(CH ₃) ₂ CH	4a	72	+60
PhCH ₂	4b	75	+51
(CH ₃) ₂ CHCH ₂	4c	69	+28
CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	4d	71	+54

A seguir, será discutido, a título de exemplo, a atribuição de sinais nos espectros de RMN para o composto **4b**, como representante das aziridinas quirais.

No espectro de RMN ^1H (Figura 7), pode-se observar, na região entre 7,30 e 7,20 ppm, um multiplete com integral relativa a 5H, característico de hidrogênios aromáticos, representante do grupamento fenila denominados **H-4**. Em 2,95 ppm, podemos observar um duplo-dublete com integral relativa a 1H ($J= 5,7$; $J= 13,9$), que é característico de um dos hidrogênios do CH_2 ligado ao anel aromático (**H-3**). Como estes hidrogênios são vizinhos a um centro quiral, são denominados de diasterotópicos e apresentam desdobramento de sinais. Na região compreendida entre 2,68 e 2,60 ppm, aparece um multiplete com integral relativa a 2H, que corresponde ao segundo hidrogênio **H-3** e ao hidrogênio do estereocentro **H-1**. Em 2,30 ppm, pode-se observar um dublete, com integral relativa a 1H ($J= 5,6$), correspondente a um dos hidrogênios do sistema aziridínico (**H-2**). Em 2,01 ppm, aparece um novo dublete com integral relativa de 1H ($J= 3,4$), que corresponde ao segundo hidrogênio do CH_2 aziridínico **H-2**. Estes hidrogênios também apresentam um centro quiral na sua vizinhança, fazendo com que eles apresentem sinais e constantes de acoplamentos diferenciadas entre si. Em 1,43 ppm, pode-se observar um singlete com integral relativa a 9H, correspondente aos hidrogênios do grupamento *tert*-butila do grupo protetor Boc (**H-5**).

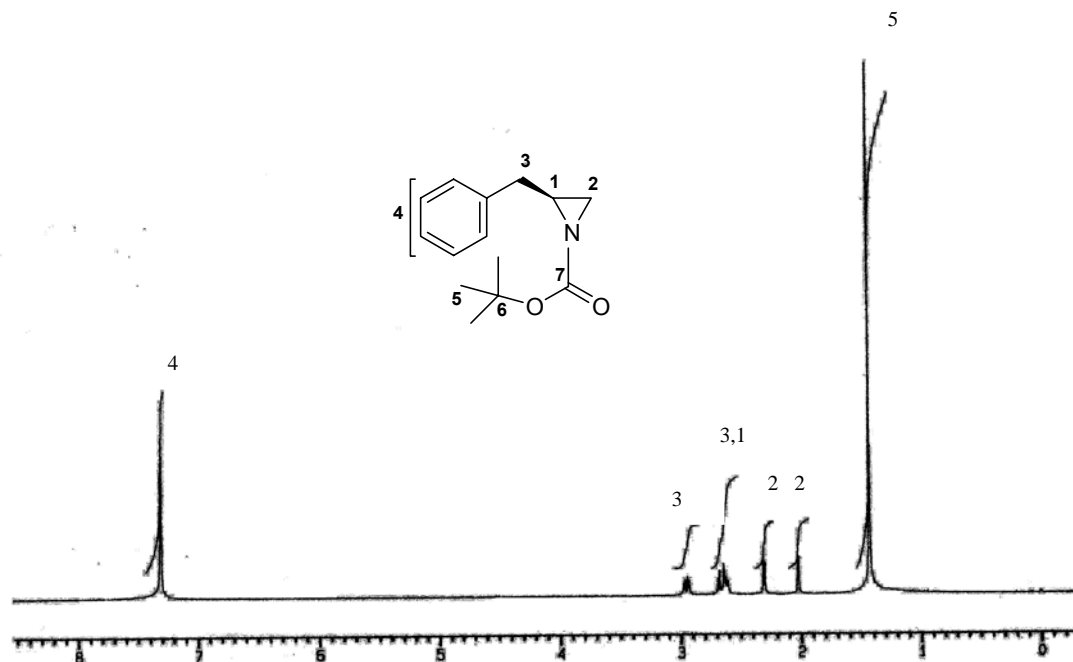


Figura 7: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **4b**.

No espectro de RMN ^{13}C , (Figura 8), pode-se observar, em 162,27 ppm, sinal referente a carbonila do grupamento carbamoila (**C-7**). Os sinais referentes aos carbonos aromáticos encontram-se em 137,90, 128,67, 128,32 e 126,43 ppm. Em 80,96 ppm, pode-se observar o sinal referente ao carbono quaternário **C-6**, do grupamento Boc. Em 38,31 ppm, pode-se observar o sinal referente ao carbono do CH_2 ligado ao sistema aromático (**C-3**). Em 38,19 ppm, tem-se o sinal relativo ao carbono aziridínico **C-2**. Em 31,29 ppm, tem-se o sinal referente ao carbono quiral **C-1** e em 27,78 ppm, tem-se o sinal referente as metilas do grupamento *tert*-butila do grupamento Boc.

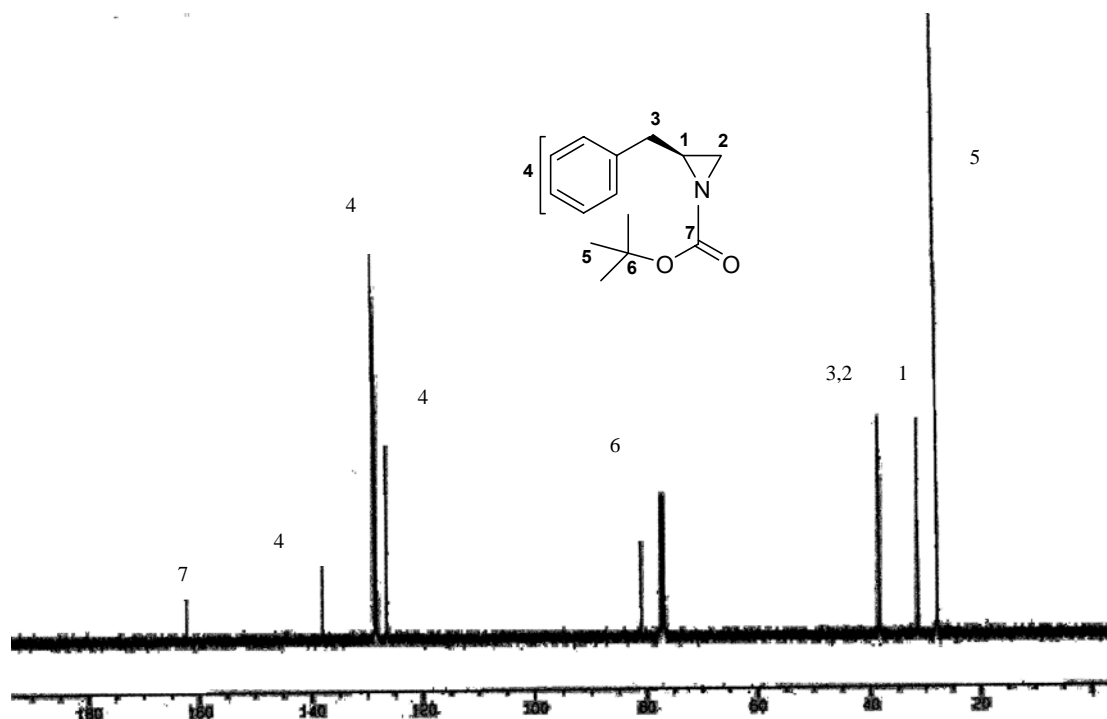
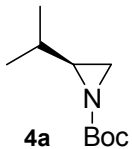
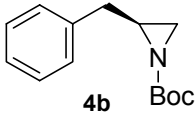
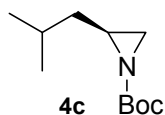


Figura 8: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 do composto **4b**.

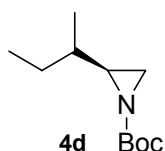
As aziridinas quirais foram facilmente identificadas por técnicas de RMN ^1H e ^{13}C . Na Tabela 4, estão discriminados os dados espectrais desta classe de compostos.

Tabela 4: Dados espectrais das aziridinas **4**

Aziridinas 4	RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz) / 400 MHz	RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) J (Hz) / 100 MHz
 <p>4a</p>	δ 2,22 (d, 1H, $J=6,2$); 2,15-2,12 (m, 1H); 1,93 (d, 1H, $J=3,8$); 1,49-1,47 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,06 (d, 3H, $J=6,6$); 0,96 (d, 3H, $J=6,6$).	δ 162,65; 80,48; 44,16; 30,76; 30,40; 27,69; 19,52; 18,92.
 <p>4b</p>	δ 7,30-7,20 (m, 5H); 2,95 (dd, 1H, $J=5,6$, $J=13,9$); 2,68-2,60(m, 2H); 2,30 (d, 1H, $J=5,6$); 2,01 (d, 1H, $J=3,4$); 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.

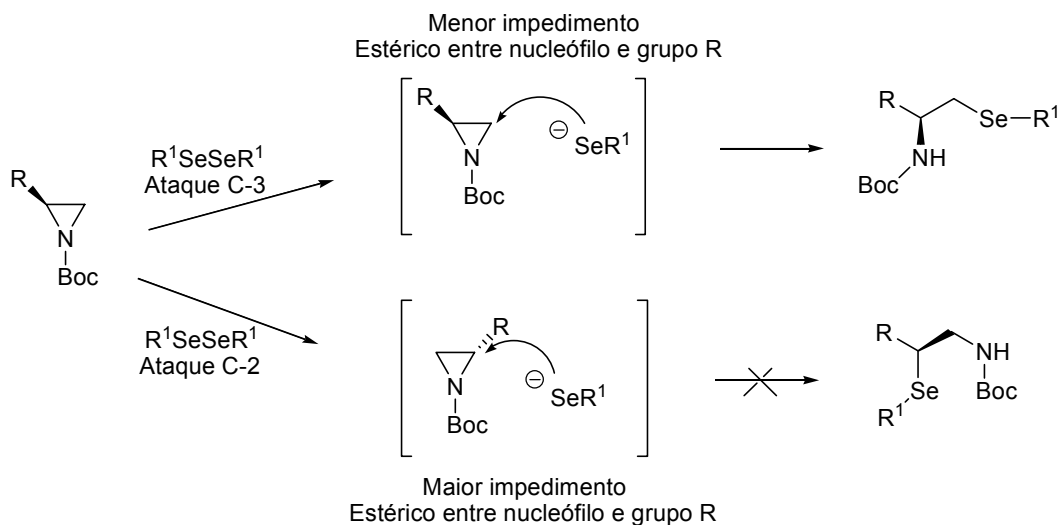


δ 2,15-2,11 (m, 1H); 2,01 (d, 1H, $J=6,0$); 1,61 (d, 1H, $J=3,8$); 1,59-1,56 (m, 1H); 1,21 (s, 9H); 1,18-1,13 (m, 1H); 1,05-1,01 (m, 1H); 0,74 (d, 3H, $J=2,3$); 0,72 (d, 3H, $J=2,3$). δ 162,64; 80,72; 41,28; 36,78; 31,81; 27,86; 26,88; 22,70; 22,05.

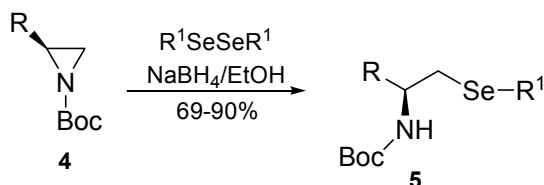


δ 2,14 (d, 1H, $J=6,2$); 2,10-2,08 (m, 1H); 1,82 (d, 1H, $J=3,8$); 1,41-1,37 (m, 1H); 1,37 (s, 9H); 1,31-1,27 (m, 1H); 1,10-1,07 (m, 1H); 0,90 (t, 3H, $J=7,4$); 0,84 (d, 3H, $J=6,8$). δ 162,71; 80,63; 43,25; 37,59; 30,42; 27,67; 27,35; 15,82; 10,90.

Na seqüência, foi realizada a abertura regioseletiva das N-Boc-aziridinas **4** com diferentes selenolatos de sódio em THF, levando à formação das respectivas N-Boc-selenoaminas quirais **5**, com rendimentos entre 69-90%. Vários fatores contribuíram para a alta regioseletividade observada. As aziridinas preparadas apresentam um grupamento *tert*-butoxi-carbonila ligado ao nitrogênio aziridínico, caracterizando-as, assim, como estabilizadas, não necessitando da utilização de ácidos de Lewis para sua abertura (ver capítulo 1, pg 19). Adicionalmente, as aziridinas preparadas neste trabalho apresentam um grupamento R não-aromático ligado ao carbono aziridínico C-2 (mais impedido) enquanto que, no segundo carbono aziridínico C-3, não há substituintes volumosos, apresentando apenas hidrogênios. Essa diferenciação estérica entre seus carbonos orienta o ataque do ânion de maneira regioseletiva ao carbono C-3 (Esquema 33).


Esquema 33

Como já comentado anteriormente, foi realizada a abertura regioseletiva das N-Boc-aziridinas **4**, levando à formação das respectivas N-Boc-selenoaminas quirais **5** (Tabela 5).

Tabela 5: Preparação das N-Boc-selenoaminas **5**


R =	R ₁ =	N-Boc-selenoamina	Rend.(%)	[α] _D ²⁰ CH ₂ Cl ₂ ^a
(CH ₃) ₂ CH	PhCH ₂	5a	75	+29
PhCH ₂	Ph	5b	72	+14
(CH ₃) ₂ CH	Ph	5c	78	+35
PhCH ₂	PhCH ₂	5d	90	+5
(CH ₃) ₂ CH	CH ₂ Ph _p -OMe	5e	69	+32
(CH ₃) ₂ CHCH ₂	PhCH ₂	5f	78	-4
CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	PhCH ₂	5g	72	+37

^a Concentrações das amostras referentes as análises de [α]_D²⁰, ver sessão experimental

A seguir, será discutido, a título de exemplo, a atribuição de sinais nos espectros de RMN para o composto **5b**, como representante das N-Boc-selenoaminas quirais.

No espectro de RMN ^1H (Figura 9) da N-Boc-selenoamina **5b**, pode-se observar, na região entre 7,50 e 7,12 ppm, um multipletto com integral relativa a 10H, característico de hidrogênios aromáticos, **H-4**. Em 4,69 e 4,67 ppm, pode-se observar um multipletto com integral relativa a 1H referente ao hidrogênio **N-H**. Na região compreendida entre 4,09 e 4,07 ppm, aparece um multipletto com integral relativa a 1H, referente ao estereocentro **H-1**.

Em relação aos hidrogênios **H-2** e **H-3**, o primeiro se apresenta em campo mais baixo em relação ao segundo (**H-3**), devido ao efeito de desblindagem do átomo de selênio nos hidrogênios **H-2**, que leva os sinais destes para campo mais baixo, nas regiões entre 3,02 e 2,98 ppm onde se pode observar um multipletto com integral relativa a 2H. Os sinais referentes aos hidrogênios **H-3** estão compreendidos nas regiões entre 2,87 e 2,82 ppm também com integral relativa a 2H.

Em 1,38 ppm, pode-se observar um singletto com integral relativa a 9H, correspondente aos hidrogênios do grupamento *tert*-butila do grupo protetor Boc (**H-5**).

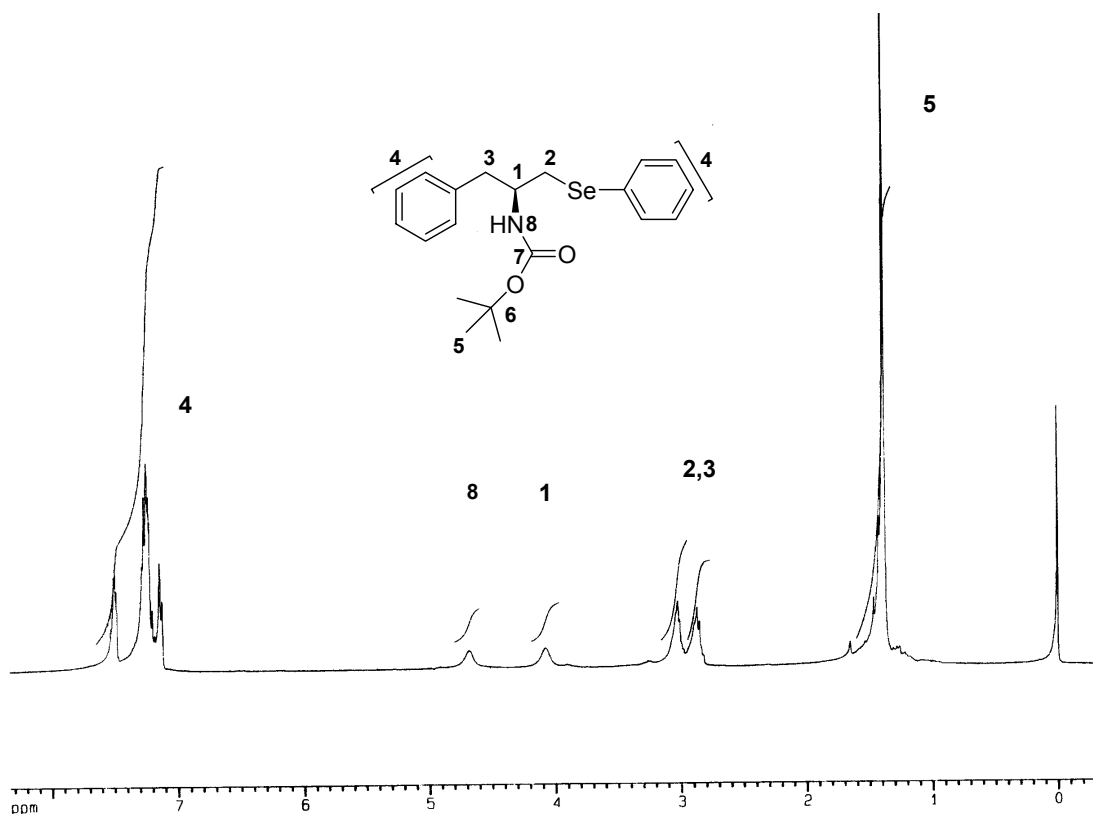


Figura 9: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **5b**.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 10), pode-se observar, em 154,80 ppm, sinal referente a carbonila do grupamento carbamoila (**C-7**). Os sinais referentes aos carbonos aromáticos encontram-se em 137,40, 132,43, 129,89, 129,10, 128,90, 128,16, 126,71 e 126,20 ppm. Em 78,90 ppm, pode-se observar o sinal referente ao carbono quaternário **C-6**, do grupamento Boc. Em 51,42 ppm, pode-se observar o sinal referente ao carbono quiral **C-1**. Em 40,10 ppm, temos um sinal correspondente ao carbono **C-2**, que se encontra diretamente ligado ao átomo de selênio. Em 32,50 ppm, pode-se observar um sinal correspondente ao carbono **C-3**, ligado diretamente ao sistema aromático e em 28,07 ppm, tem-se um sinal correspondente aos carbonos das metilas do grupamento *tert*-butila do grupo Boc **C-5**.

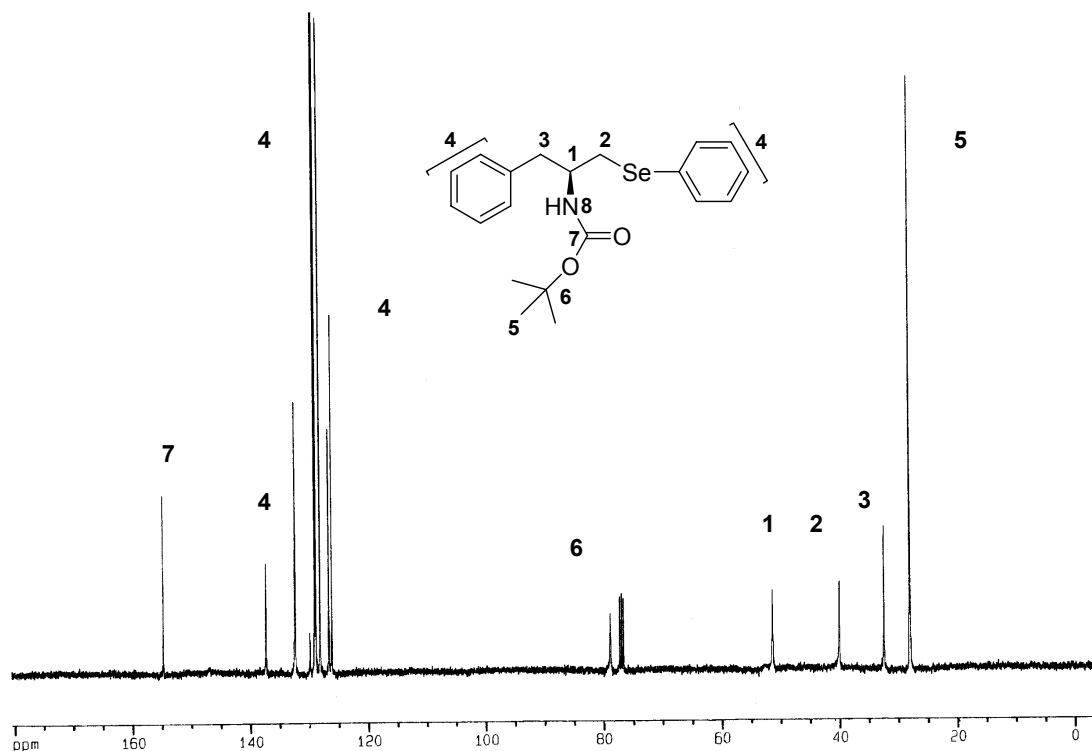
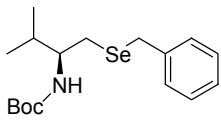
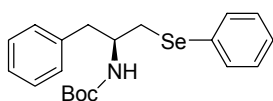


Figura 10: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 do composto **5b**.

As N-Boc-selenoaminas **5** preparadas foram identificadas por técnicas de RMN ^1H e ^{13}C , tendo seus dados espectrais listados na Tabela 6.

Tabela 6: Dados espectrais das N-Boc-selenoaminas **5**

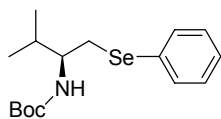
N-Boc-selenoaminas 5	RMN ^1H (CDCl_3)	RMN ^{13}C (CDCl_3)
	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)/ 400MHz	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)/ 100MHz
 <p>5a</p>	δ 7,29-7,20 (m, 5H); 4,53-4,50 (m, 1H); 3,79 (s, 2H); 3,60-3,58 (m, 1H); 2,63-2,61 (m, 2H); 1,79-1,78 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 0,89-0,86 (m, 6H).	δ 155,70; 139,15; 128,89; 128,43; 126,68; 79,10; 55,20; 31,74; 28,40; 27,50; 19,50; 17,80.



5b

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).

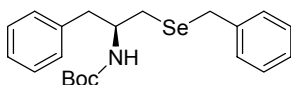
δ 154,80; 137,40; 132,43; 129,89; 129,10; 128,90; 128,16; 126,71; 126,20; 78,90; 51,42; 40,10; 32,50; 28,07.



5c

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).

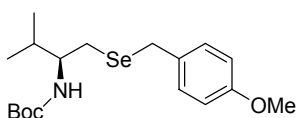
δ 155,60; 132,93; 130,34; 129,03; 127,00; 79,10; 55,60; 31,70; 32,40; 28,32; 19,43; 17,95.



5d

δ 7,30-7,13 (m, 10H); 4,59-4,57 (m, 1H); 3,99-3,78 (m, 1H); 3,77 (s, 2H); 2,88-2,75 (m, 2H); 2,67-2,58 (m, 2H); 1,42 (s, 9H).

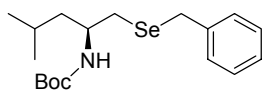
δ 155,13; 139,12; 137,67; 129,37; 128,75; 128,65; 128,52; 126,61; 126,51; 79,38; 51,34; 40,61; 31,38; 28,40; 27,90.



5e

δ 7,21 (d, 2H, $J = 8,50$); 6,81 (d, 2H, $J = 8,60$); 4,59-4,57 (m, 1H); 3,77-3,76 (m, 5H); 3,61-3,59 (m, 1H); 2,60-2,58 (m, 2H); 1,79-1,76 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 0,89-0,84 (m, 6H).

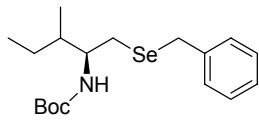
δ 158,23; 155,56; 130,93; 129,80; 113,73; 78,80; 55,08; 55,01; 31,62; 28,25; 27,43; 26,80; 19,40; 17,68.



5f

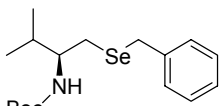
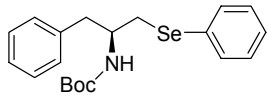
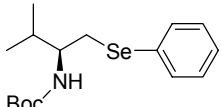
δ 7,29-7,18 (m, 5H); 4,54-4,53 (m, 1H); 3,85-3,79 (m, 3H); 2,64-2,63 (m, 2H); 1,62-1,60 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,31-1,28 (m, 2H); 0,92-0,85 (m, 6H).

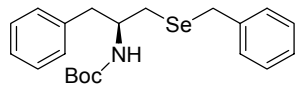
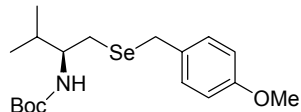
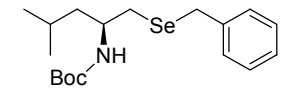
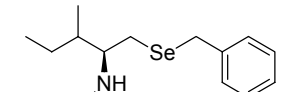
δ 155,25; 139,21; 128,84; 128,42; 126,66; 79,06; 48,22; 43,96; 30,75; 28,35; 28,14; 24,85; 23,00; 22,08.

 <p>5g</p>	δ 7,29-7,18 (m, 5H); 4,55-4,52 (m, 1H); 3,80 (s, 2H); 3,70-3,65 (m, 1H); 2,65-2,59 (m, 2H); 1,53-1,46 (m, 10H); 1,52-1,03 (m, 1H); 0,92-0,82 (m, 7H).	δ 155,55; 139,10; 128,88; 128,40; 126,60; 79,00; 54,16; 38,39; 28,35; 27,47; 27,33; 24,86; 15,38; 11,47.
--	--	---

Além destes experimentos, foram também realizadas técnicas de infravermelho, espectrometria de massa de alta resolução. Os dados obtidos estão descritos na Tabela 7 abaixo.

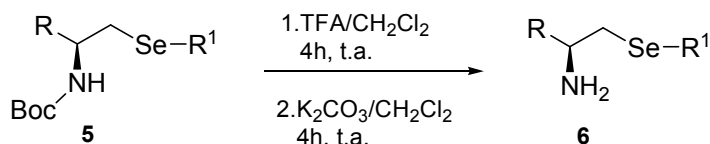
Tabela 7: Dados espectrais de IV e massa de alta resolução das N-Boc-selenoaminas 5

N-Boc-Selenoaminas 5	IV $\nu(\text{cm})^{-1}$	Massas
 <p>5a</p>	3367, 3059, 2934, 1689, 1520	Massa do íon para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Se} [\text{M} + \text{Na}^+]$: 380,1099 Massa do íon determinada: 380,1100
 <p>5b</p>	3367, 3059, 2934, 1694, 1520	Massa do íon para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Se} [\text{M} + \text{Na}^+]$: 414,0942 Massa do íon determinada: 414,0939
 <p>5c</p>	3313, 3069, 2929, 1694, 1535	Massa do íon para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Se} [\text{M} + \text{Na}^+]$: 366,0942 Massa do íon determinada: 366,0947

 <p style="text-align: center;">5d</p>	<p>3367, 3064, 2929, 1684, 1510</p>	<p>Massa do íon para C₂₁H₂₇NO₂Se [M + Na⁺]: 428,1099 Massa do íon determinada: 428,1093</p>
 <p style="text-align: center;">5e</p>	<p>3377, 3029, 2924, 1684, 1510</p>	<p>Massa do íon para C₁₈H₂₉NO₃Se [M + Na⁺]: 410,1204 Massa do íon determinada: 410,1194</p>
 <p style="text-align: center;">5f</p>	<p>3380, 3027, 2955, 1685, 1526</p>	<p>Massa do íon para C₁₈H₂₉NO₂Se [M + Na⁺]: 394,1364 Massa do íon determinada: 394,1365</p>
 <p style="text-align: center;">5g</p>	<p>3365, 3027, 2960, 1685, 1526</p>	<p>Massa do íon para C₁₈H₂₉NO₂Se [M + Na⁺]: 394,1364 Massa do íon determinada: 394,1363</p>

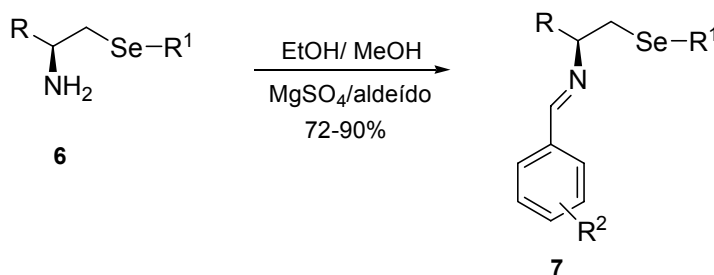
O grupamento N-Boc dessas N-Boc-selenoaminas foi desprotegido por meio de hidrólise ácida com ácido trifluoroacético seguido por tratamento com K₂CO₃ em CH₂Cl₂, levando à formação das respectivas selenoaminas **6**.⁴¹

⁴¹ Greene, T. W., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed. John Wiley & Inc, New York, 1999.



Em seguida, as selenoaminas **6** foram solubilizadas em uma mistura de EtOH/MeOH (5mL/1ml).⁴² A esta solução foram adicionados os respectivos aldeídos e MgSO₄ como agente secante, resultando nas selenoiminas **7** em bons rendimentos conforme a Tabela 8.

Tabela 8: Preparação das selenoiminas **7**



R =	R ¹ =	R ² =	Selenoimina	Rend.(%)	[α] _D ²⁰ CH ₂ Cl ₂ ^a
(CH ₃) ₂ CH	PhCH ₂	H	7a	90	+54
PhCH ₂	Ph	H	7b	83	+33
(CH ₃) ₂ CH	Ph	H	7c	76	+52
PhCH ₂	PhCH ₂	H	7d	65	-29
(CH ₃) ₂ CH	PhCH ₂	<i>o</i> -Cl	7e	88	+52
(CH ₃) ₂ CH	PhCH ₂	<i>p</i> -Cl	7f	80	+61
(CH ₃) ₂ CH	PhCH ₂	<i>o</i> -OCH ₃	7g	78	+23
(CH ₃) ₂ CH	PhCH ₂	<i>p</i> -OCH ₃	7h	90	+71
(CH ₃) ₂ CH	CH ₂ Ph _{<i>p</i>} -OMe	H	7i	74	+41
(CH ₃) ₂ CHCH ₂	PhCH ₂	H	7j	72	+21
CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	PhCH ₂	H	7k	70	+13

^a Concentrações das amostras referentes as análises de [α]_D²⁰, ver sessão experimental

⁴² Fleischer, R.; Braun, M. *Synlett*, **1998**, 1441.

A seguir, será discutido, a título de exemplo, a atribuição de sinais nos espectros de RMN para o composto **7b**, como representante das selenoiminas quirais.

No espectro de RMN ^1H (Figura 11) da selenoimina quiral **7b**, pode-se observar em 7,88 ppm um singlete com integral relativa a 1H, característico do hidrogênio do grupamento imínico. Na região compreendida entre 7,61-7,59 (m, 1H); 7,39-7,33 (m, 5H); 7,22-7,02 (m, 9H), característico de hidrogênios aromáticos representante do grupamento fenila denominados **H-4**.

Na região compreendida entre 3,58 e 3,26 ppm, aparece um multiplete com integral relativa a 1H, referente ao estereocentro **H-1**.

Em relação aos hidrogênios **H-2** e **H-3**, como já foi explicado anteriormente, o primeiro se apresenta em campo mais baixo em relação ao segundo (H-3), devido ao efeito de desblindagem do átomo de selênio nos hidrogênios H-2, que leva os sinais destes para campo mais baixo, nas regiões entre 3,20 e 3,08 ppm onde se pode observar um multiplete com integral relativa a 2H. Os sinais referentes aos hidrogênios H-3, estão compreendidos nas regiões entre 2,98 e 2,90 ppm também com integral relativa a 2H.

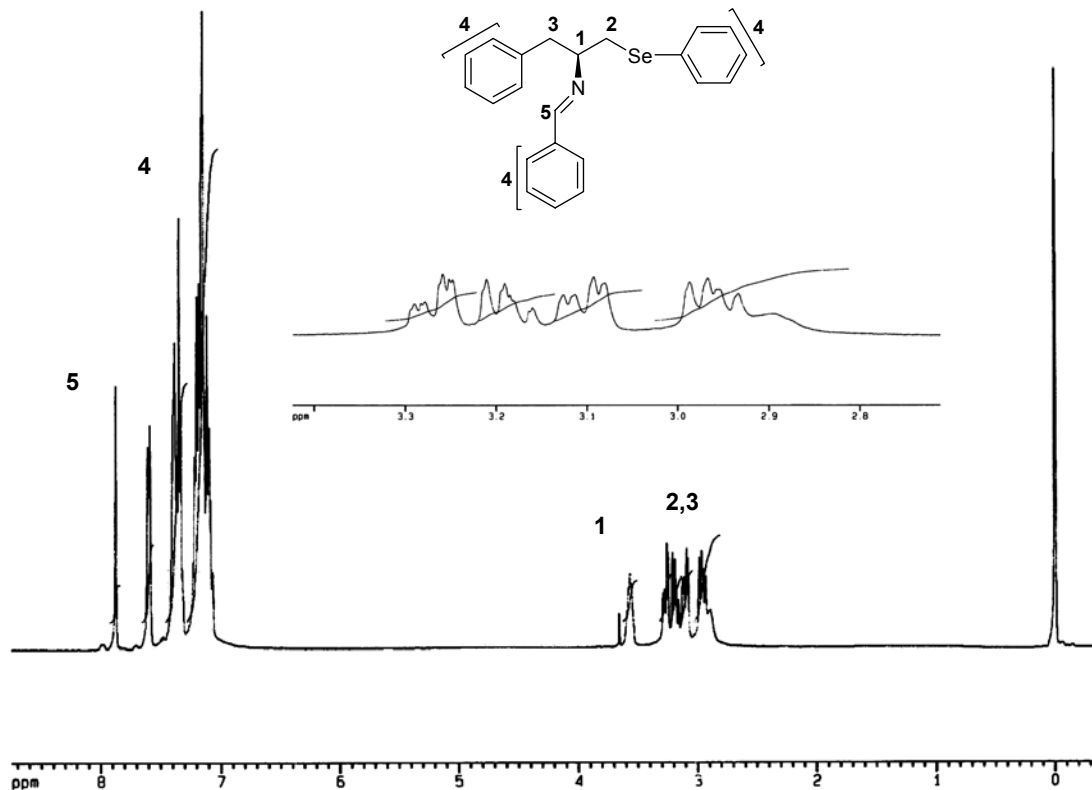


Figura 11: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **7b**.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 12), pode-se observar, em 161,30 ppm, o sinal referente ao carbono sp^2 do grupamento imínico (**C-5**). Os sinais referentes aos carbonos aromáticos encontram-se em 138,42, 135,78, 132,13, 130,49, 129,63, 129,19, 129,08, 128,89, 128,34, 128,13, 126,47 e 126,13 ppm. Em 72,64 ppm, pode-se observar o sinal referente ao carbono quiral **C-1**. Em 42,85 ppm, tem-se um sinal correspondente ao carbono **C-2**, que se encontra diretamente ligado ao átomo de selênio. Em 33,82 ppm, pode-se observar um sinal correspondente ao carbono **C-3**, ligado diretamente ao sistema aromático.

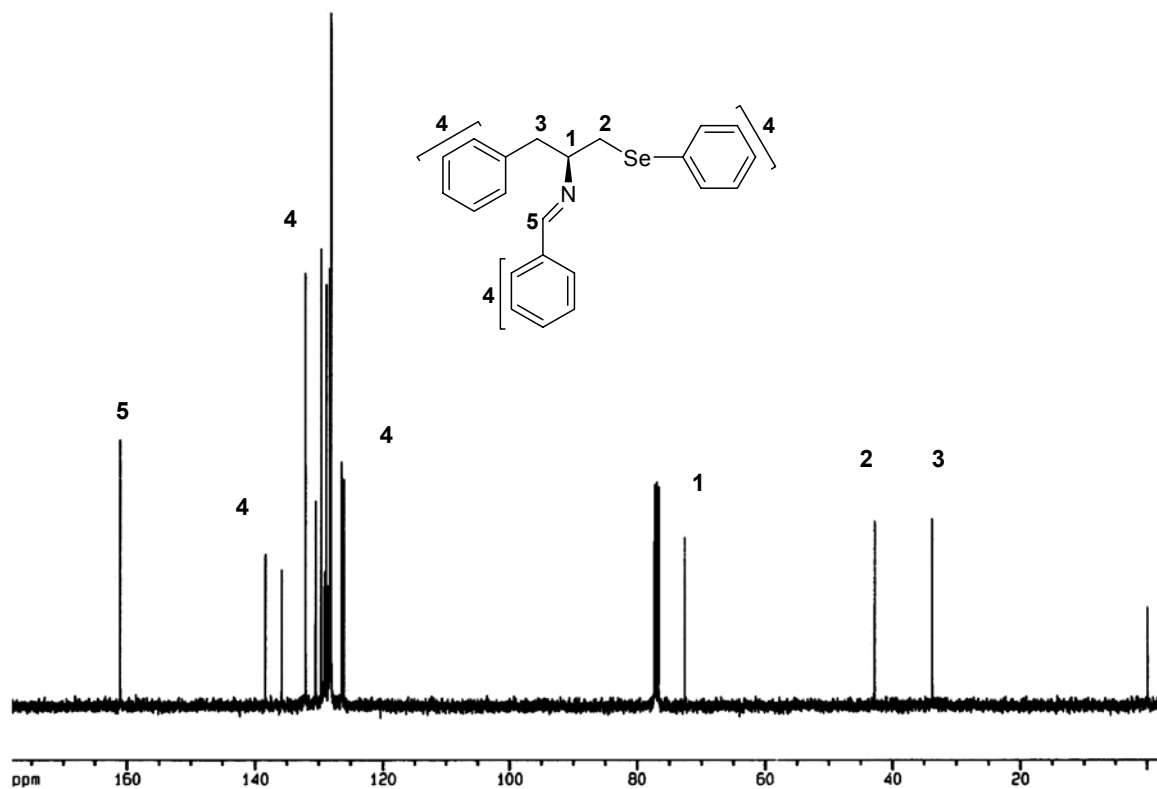
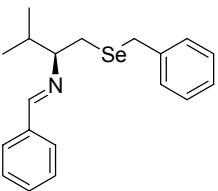
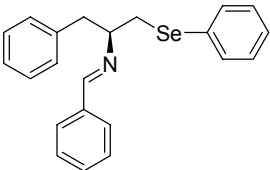
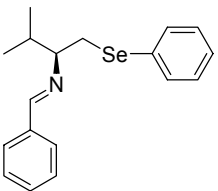
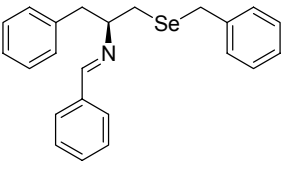


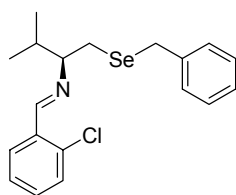
Figura 12: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 do composto **7b**.

Todos os compostos preparados **2-7** são estáveis e podem ser armazenados por vários meses sob refrigeração.

Na tabela abaixo estão listados os dados espectrais de RMN¹H e C¹³ das selenoiminas **7**.

Tabela 9: Dados espectrais de RMN¹H e C¹³ das selenoiminas **7**

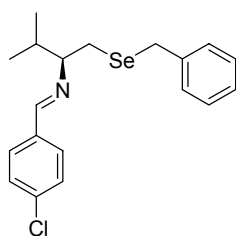
Selenoiminas 7	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ (ppm) J(Hz)/ 400MHz	RMN ¹³ C (CDCl ₃) δ (ppm) J(Hz)/ 100MHz
 <p>7a</p>	δ 8,14 (s, 1H); 7,76-7,71 (m, 2H); 7,37-7,04 (m, 8H); 3,69 (dd, 2H, <i>J</i> = 12, <i>J</i> = 19); 2,97-2,76 (m, 3H); 1,92-1,90 (m, 1H); 0,88 (d, 6H, <i>J</i> = 5,8).	δ 160,36; 139,55; 136,18; 130,44; 129,66; 128,93; 128,88; 128,50; 128,25; 77,93; 33,17; 28,98; 28,32; 22,63; 19,70.
 <p>7b</p>	δ 7,88 (s, 1H); 7,61-7,59 (m, 1H); 7,39-7,33 (m, 5H); 7,22-7,02 (m, 9H); 3,58-3,26 (m, 1H); 3,20-3,08 (m, 2H); 2,98-2,90 (m, 2H).	161,30; 138,42; 135,78; 132,13; 130,49; 129,63; 129,19; 129,08; 128,89; 128,34; 128,13; 126,47; 126,13; 72,64; 42,85; 33,82.
 <p>7c</p>	δ 8,16 (s, 1H); 7,72-7,71 (m, 2H); 7,47-7,15 (m, 8H); 3,34-2,96 (m, 3H); 2,04-1,99 (m, 1H); 0,95-0,91 (m, 6H).	δ 160,68; 136,07; 133,55; 132,30; 130,82; 130,43; 129,34; 128,87; 126,46; 77,00; 32,74; 32,42; 19,71; 18,57.
 <p>7d</p>	δ 7,88 (s, 1H); 7,67-7,64 (m, 2H); 7,39-6,93 (m, 13H); 3,75 (dd, 2H, <i>J</i> = 12, <i>J</i> = 21); 3,46-3,44 (m, 1H); 3,04-2,80 (m, 4H).	δ 160,81; 139,41; 138,55; 135,84; 130,50; 129,60; 129,22; 128,80; 128,59; 128,42; 128,31; 126,46; 126,03; 76,68; 42,95; 30,99; 27,50.



7e

δ 8,57(s, 1H); 8,03-8,01 (m, 1H); 7,37-7,19 (m, 8H); 3,85 (s, 2H); 3,01-2,97 (m, 1H); 2,89-2,74 (m, 2H); 1,94-1,92 (m, 1H); 0,94-0,88 (m, 6H).

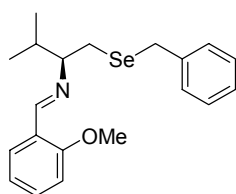
δ 157,05; 139,41; 134,99; 133,25; 131,22; 129,61; 128,87; 128,60; 128,50; 126,85; 126,50; 77,32; 33,15; 28,43; 27,40; 19,62; 18,53.



7f

δ 8,10 (s, 1H); 7,70-7,67 (m, 3H); 7,38-7,21 (m, 6H); 3,70 (dd, 2H, $J = 12$, $J = 16$); 2,95-2,73 (m, 3H); 1,94-1,86 (m, 1H); 0,89-0,86 (m, 6H).

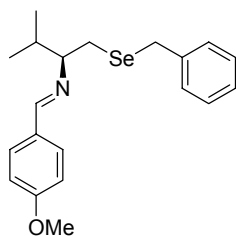
δ 158,98; 139,47; 136,40; 134,63; 129,42; 128,90; 128,78; 128,71; 128,54; 128,35; 126,56; 77,85; 33,36; 28,60; 27,81; 19,66; 19,61.



7g

δ 8,60 (s, 1H); 7,99-7,97 (m, 1H); 7,35-7,16 (m, 6H); 6,97-6,88 (m, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,76-3,69 (m, 2H); 3,01-2,99 (m, 1H); 2,87-2,77 (m, 2H); 1,95-1,90 (m, 1H); 0,89 (d, 6H, $J = 6,72$).

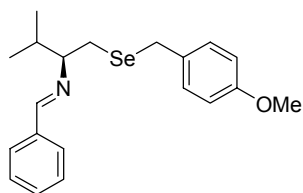
δ 158,80; 156,24; 139,60; 131,60; 128,90; 128,27; 127,52; 126,42; 124,68; 120,70; 111,56; 77,87; 55,50; 33,26; 28,32; 27,37; 19,71; 18,81.



7h

δ 8,09 (s, 1H); 7,71-7,69 (m, 2H); 7,29-7,16 (m, 5H); 7,00-6,91 (m, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,75-3,67 (m, 2H); 2,95-2,76 (m, 3H); 1,93-1,89 (m, 1H); 0,94-0,81 (m, 6H).

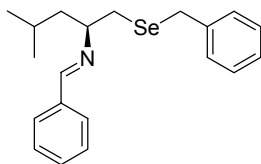
δ 161,51; 159,61; 139,62; 131,91; 129,95; 129,80; 129,17; 128,31; 126,47; 114,30; 113,93; 77,91; 55,50; 33,37; 28,80; 28,48; 19,72; 18,72.



7i

δ 8,20 (s, 1H); 7,80-7,73 (m, 2H); 7,41-7,40 (m, 3H); 7,24-7,14 (m, 2H); 7,81-6,77 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,75-3,64 (m, 2H); 2,98-2,97 (m, 1H); 2,87-2,75 (m, 2H); 1,93-1,92 (m, 1H); 0,93-0,87 (m, 6H).

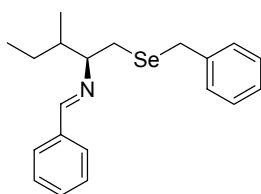
δ 160,17; 158,34; 136,28; 134,37; 131,56; 130,00; 128,28; 127,27; 114,06; 78,00; 55,46; 33,40; 29,65; 26,50; 19,74; 18,65.



7j

δ 8,16 (s, 1H); 7,76-7,74 (m, 2H); 7,42-7,40 (m, 3H); 7,28-7,17 (m, 5H); 3,77-3,73 (m, 2H); 3,31-3,29 (m, 1H); 2,77-2,61 (m, 2H); 1,69-1,63 (m, 1H); 1,48-1,39 (m, 2H); 0,89-0,81 (m, 6H).

δ 160,40; 139,57; 136,05; 130,60; 129,72; 128,57; 128,40; 128,25; 126,57; 69,91; 45,35; 31,20; 27,70; 24,67; 23,55; 21,38.



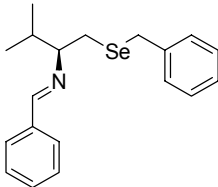
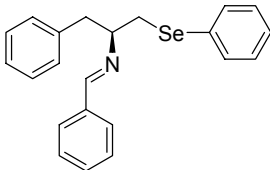
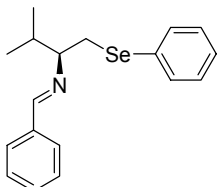
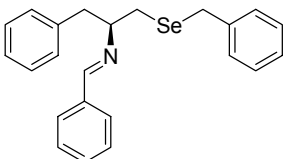
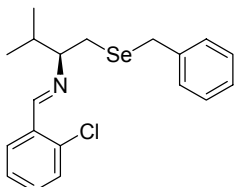
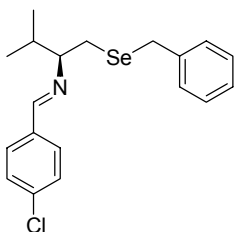
7k

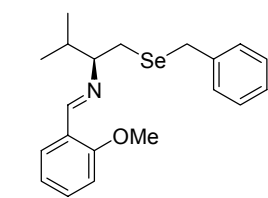
δ 8,16 (s, 1H); 7,77-7,75 (m, 2H); 7,41-7,39 (m, 3H); 7,26-7,17 (m, 5H); 3,74-3,66 (m, 2H); 3,07-3,03 (m, 1H); 2,88-2,75 (m, 2H); 1,70-1,68 (m, 1H); 1,50-1,47 (m, 1H); 1,11-1,09 (m, 1H); 0,90-0,83 (m, 6H).

δ 160,31; 138,51; 136,14; 130,46; 128,53; 128,33; 128,25; 126,87; 126,50; 76,69; 40,04; 28,38; 27,50; 25,41; 15,63; 11,51.

Também foram realizadas para as selenoiminas **7** técnicas de infravermelho e espectrometria de massa de alta resolução. Os dados obtidos encontram-se na Tabela 10.

Tabela 10: Dados espectrais de IV e massa de alta resolução das selenoiminas **7**

Selenoiminas 7	IV $\nu(\text{cm})^{-1}$	Massas
 <p>7a</p>	3050, 2918, 1641, 1446	<p>Massa do íon para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NSe}$ [M + H⁺]: 346,1073</p> <p>Massa do íon determinada: 346,1063</p>
 <p>7b</p>	3066, 2928, 1646, 1474	<p>Massa do íon para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NSe}$ [M - C₇H₆]: 292,0601</p> <p>Massa do íon determinada: 292,0598</p>
 <p>7c</p>	3352, 2966, 1646, 1474	<p>Massa do íon para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NSe}$ [M + H⁺]: 332,0911</p> <p>Massa do íon determinada: 332,0915</p>
 <p>7d</p>	3066, 2929, 1641, 1493	<p>Massa do íon para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NSe}$ [M - C₇H₆]: 289,0491</p> <p>Massa do íon determinada: 289,0489</p>
 <p>7e</p>	3050, 2923, 1631, 1465	<p>Massa do íon para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NCISE}$ [M + H⁺]: 380,070</p> <p>Massa do íon determinada: 380,0856</p>
 <p>7f</p>	3050, 2923, 1646, 1493	<p>Massa do íon para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NCISE}$ [M + H⁺]: 380,0684</p> <p>Massa do íon determinada: 380,0673</p>

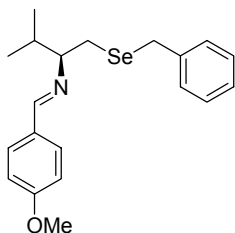


7g

3050, 2923, 1636,
1489

Massa do íon para
C₂₀H₂₆NOSe [M + H⁺]:
376,1179

Massa do íon
determinada: 376,1189

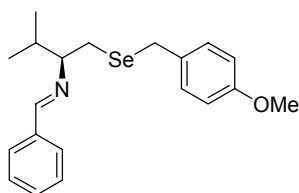


7h

3050, 2923, 1651,
1508

Massa do íon para
C₂₀H₂₆NOSe [M + H⁺]:
376,1179

Massa do íon
determinada: 376,1193

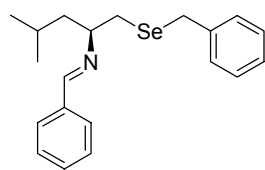


7i

3050, 2928, 1646,
1503

Massa do íon para
C₂₀H₂₆NOSe [M + H⁺]:
376,1174

Massa do íon
determinada: 376,1173

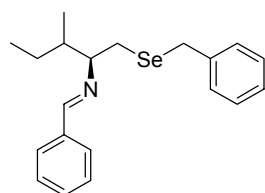


7j

3066, 2956, 2918,
1641, 1446

Massa do íon para
C₂₀H₂₆NSe [M + H⁺]:
360,1230

Massa do íon
determinada: 360,1224



7k

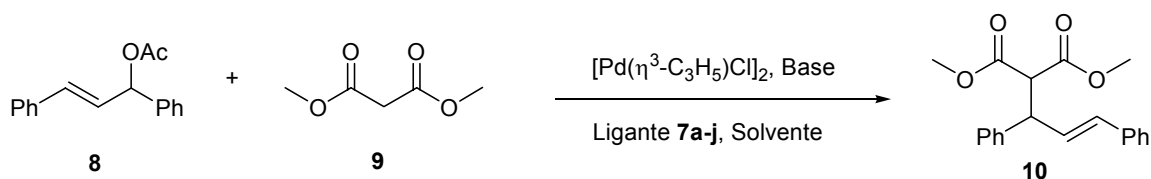
3061, 2956, 2928,
1636, 1455

Massa do íon para
C₂₀H₂₆NSe [M + H⁺]:
360,1230

Massa do íon
determinada: 360,1224

3.1.1 APLICAÇÃO SINTÉTICA DAS SELENOIMINAS QUIRAIS EM REAÇÕES ASSIMÉTRICAS DE SUBSTITUIÇÃO ALÍLICA CATALISADAS POR PALÁDIO

Nesta parte do trabalho, será discutida a aplicação dos ligantes selenoimínicos quirais **7a-k**. Estes compostos apresentam características estruturais que lhes conferem um grande potencial de aplicação em reações de substituição alílica catalisadas por paládio, como mostrado no Esquema 34. Estas reações catalisadas por paládio têm sido de grande importância em muitas áreas para a formação de ligações enantiosseletivas carbono-carbono e carbono heteroátomo.⁴³



Esquema 34

As reações assimétricas de substituição alílica catalisadas por paládio são largamente utilizadas, na qual um substrato racêmico pode ser convertido em produtos opticamente ativos, sendo extensivamente estudadas durante os últimos anos.⁴⁴ Essa metodologia tem provado a sua utilidade e tem larga aplicação na síntese de pequenas moléculas, bem como na síntese de produtos naturais.^{3a,45}

⁴³ (a) Tsuji, J. *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*; Wiley: Chin Chestes, **2000**; pp. 109; (b) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 385. (c) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. In *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G.; Stone, F. G. A.; Abel, E. W., Eds.; Pergamon: Oxford, **1982**; Vol. 8, p. 799. (d) Tsuji, J.; Minami, I. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140.

⁴⁴ (a) Consiglio, G.; Waymouth, R. M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257. (b) Hayashi, T. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; VCH: New York, 1993; p. 325. (c) Pfaltz, A.; Lautens, M. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Tokyo, 1999; Vol 2, p. 833

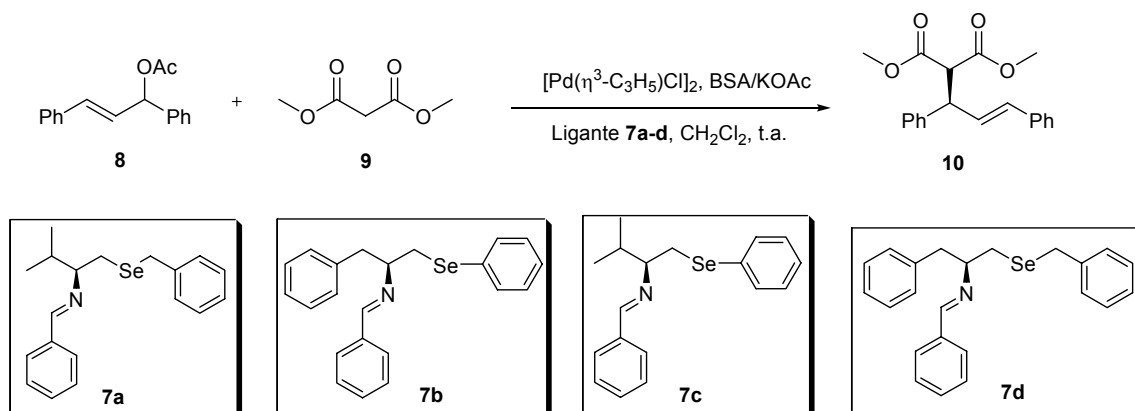
⁴⁵ (a) Trost, B. M.; Li, L.; Guile, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8745. (b) Yoshizaki, H.; Satoh, H.; Sato, Y.; Nukui, S.; Shibasaki, M.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2016. (c) Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Dirat, O.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396.

A enantiosseletividade destas reações pode ser influenciada pela base, nucleófilo e também pela coordenação do ligante quiral com o átomo de paládio.

Baseado na experiência de nosso grupo de pesquisa na síntese de ligantes para reações de substituição alílica enantiosseletivas e pela semelhança dos ligantes sintetizados por nós com ligantes já aplicados neste tipo de reação,^{39(h-i)} testou-se o potencial catalítico e de indução assimétrica dos ligantes imínicos quirais sintetizados.

A reação padrão para se testar o potencial do ligante na reação assimétrica de substituição alílica catalisada por paládio utiliza o acetato de 1,3-difenil-2-propenila como substrato e malonato de dimetila como nucleófilo. Primeiramente, a reação foi realizada com 10 mol% da imina quiral **7a** como ligante na presença de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (2,5 mol%), o que corresponde a uma relação 2:1 de ligante em relação ao catalisador de paládio, empregando-se como base *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA)/KOAc e CH_2Cl_2 como solvente da reação, em um tempo reacional de 48 horas à temperatura ambiente. Obteve-se para essa condição experimental um excesso enantiomérico de 90%. (Tabela 11, Reação 1).

Tabela 11. Otimização das condições para a reação de substituição alílica catalisada por paládio.



Reação	Ligante	Rendimento (%) ^a	ee (%) ^{b,c}
1	7a (10 mol%)	100	90 (<i>R</i>)
2	7a (5 mol%)	93	97 (<i>R</i>)
3	7a (2,5 mol%)	93	85 (<i>R</i>)
4	7a (1 mol%)	73	82 (<i>R</i>)
5	7c (5 mol%)	92	75 (<i>R</i>)
6	7b (5 mol%)	85	66 (<i>R</i>)
7	7d (5 mol%)	89	78 (<i>R</i>)

^a Rendimento isolado.

^b Determinado por HPLC utilizando-se uma coluna quiral DAICEL CHIRALCEL OD; como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 99:1 com um fluxo de $0,5 \text{ mL} \times \text{min}^{-1}$ e um detector de UV com comprimento de onda de 254 nm.

^c A configuração absoluta foi estabelecida por comparação com o sinal da rotação óptica de compostos citados em literatura.^{34b}

Prosseguiram-se os estudos com o ligante imínico **7a** utilizando-se 5mol% do ligante, o que corresponde a uma relação de 1:1 em relação ao catalisador de paládio, e obteve-se um aumento no excesso enantiomérico para 97% (Tabela 11, Reação 2). Baseados nestes resultados, decidimos-se, então, diminuir ainda mais a quantidade de ligante **7a** em relação ao paládio, usando-se 2,5 e 1mol% de ligante. Obteve-se um decréscimo na enantiosseletividade para 85 e 82%, respectivamente (Tabela 11, Reações 3 e 4). Verificou-se, assim, que a

quantidade de ligante quiral presente na reação influenciou no rendimento e no excesso enantiomérico para obtenção do produto de alquilação. Quando utilizou-se 5 mol% do ligante **7a**, obteve-se o melhor resultado para este sistema catalítico, apresentando um excesso enantiomérico de 97%.

Tendo-se as condições reacionais ideais, estenderam-se os estudos ainda com o ligante **7a**, variando-se inicialmente a base, utilizando-se hidreto de sódio para a geração da espécie nucleofílica. Assim, o dimetil malonato de sódio foi previamente gerado com malonato de dimetila e hidreto de sódio. Utilizou-se $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (2,5 mol%), 5mol% do ligante **7a** e THF como solvente a temperatura ambiente. Infelizmente, quando se utilizou NaH como base, a reação não apresentou a mesma eficiência anteriormente obtida utilizando-se *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA). Obteve-se apenas um rendimento de 55% e um baixíssimo excesso enantiomérico de 35% (Tabela 12, Reação 1).

Tabela 12. Reação de substituição alílica catalisada por paládio na presença do ligante **7a**.

Reação	Ligante (5mol%)	Base	Solvente	Rendimento (%) ^a	ee (%) ^{b,c}
1	7a	NaH	THF	55	35 (<i>R</i>)
2	7a	BSA	THF	75	74 (<i>R</i>)
3	7a	BSA	Tolueno	74	82 (<i>R</i>)
4	7a	BSA	CH ₃ CN	93	73 (<i>R</i>)

^a Rendimento isolado.

^b Determinado por HPLC utilizando-se uma coluna quiral DAICEL CHIRALCEL OD; como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 99:1 com um fluxo de 0,5 mL x min⁻¹ e um detector de UV com comprimento de onda de 254 nm.

^c A configuração absoluta foi estabelecida por comparação com o sinal da rotação óptica de compostos citados em literatura.^{34b}

Na seqüência, variou-se o solvente da reação para se verificar a influência da polaridade na enantiosseletividade da reação. Realizou-se testes com o ligante **7a** em THF, tolueno e acetonitrila. Os resultados obtidos utilizando-se estes solventes não foram melhores do que quando a reação foi

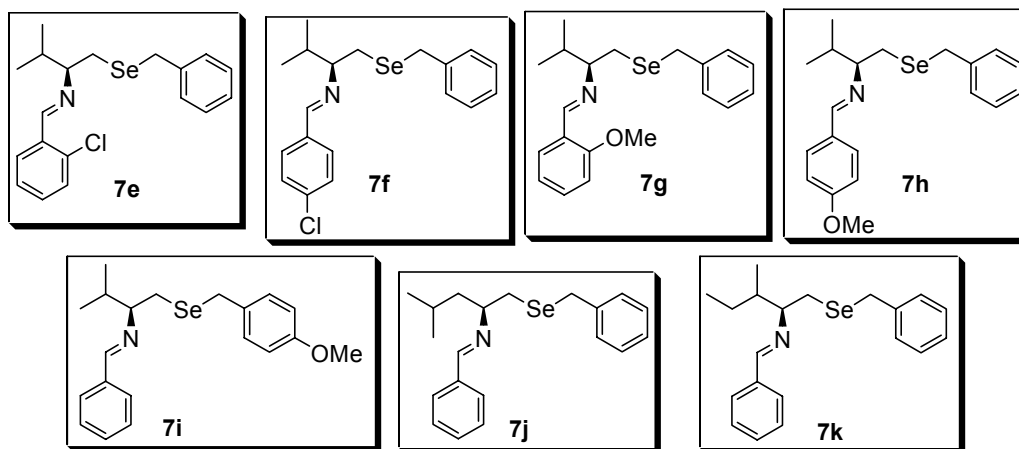
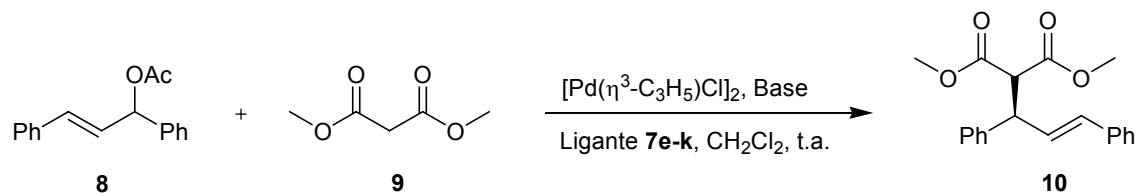
realizada em CH₂Cl₂, como se pode observar na Tabela 12, Reações 2, 3 e 4. Quando se utilizou THF, obteve-se os rendimentos e excessos enantioméricos menos satisfatórios para a reação. Em acetonitrila, observou-se um aumento no rendimento da reação para 93%, e um decréscimo no excesso enantiomérico para 73%.

Os resultados obtidos nos impulsionaram a estender os estudos para outras selenoiminas quirais. Como até agora o melhor resultado obtido foi com R = (CH₃)₂CH e R₁ = CH₂Ph, realizaram-se testes variando-se o substituinte imínico na reação (Figura 1). Assim, testou-se as selenoiminas **7e-h**, a fim de se estudar a influência de grupos doadores e retiradores de elétrons na enantiosseletividade da reação. Todas estas reações foram realizadas utilizando-se [Pd(η³-C₃H₅)Cl]₂ (2,5 mol%), 5mol% do ligante **7**, empregando-se como base BSA/KOAc em CH₂Cl₂ à temperatura ambiente em 48 horas de reação. Quando a reação foi realizada com *o*-Cl-benzaldeído e *p*-Cl-benzaldeído, sendo o cloro um grupo retirador da densidade eletrônica do anel aromático, obtiveram-se ótimos rendimentos e excessos enantioméricos de 85 e 84%, respectivamente (Tabela 13, Reações 1 e 2).

Proseguiram-se os testes com as selenoiminas **7g-h**, nas quais foi utilizado *o*-anisaldeído e *p*-anisaldeído, sendo o grupo OMe doador de elétrons para o anel. Os resultados obtidos destas reações de substituição alílica com estes ligantes estão na Tabela 13 (Reações 3 e 4).

Decidiu-se, ainda, testar a reação de substituição alílica, variando-se o disseleneto utilizado para a abertura regioseletiva das N-Boc-aziridinas. Assim, fez-se a abertura para a obtenção da selenoimina **7i** com *p*-metóxi-dibenzil disseleneto, tendo-se um grupo doador nesta posição. O produto de alquilação foi obtido com 79% de excesso enantiomérico (Tabela 13, Reação 5).

A fim de se estudar a influência de um maior volume estérico do substituinte R nestas reações, foram sintetizadas as selenoiminas **7j-k** a partir das aziridinas provenientes dos aminoácidos Leucina e *iso*-Leucina. Os resultados obtidos foram de 75 e 80% de excesso enantiomérico para as reações 6 e 7, respectivamente, (Tabela 13).

Tabela 13. Reação de substituição alílica catalisada por paládio na presença dos ligantes **7e-k**.


Reação	Ligante (5mol%)	Rendimento (%) ^a	ee (%) ^{b,c}
1	7e	100	85 (<i>R</i>)
2	7f	99	84 (<i>R</i>)
3	7g	95	87 (<i>R</i>)
4	7h	94	85 (<i>R</i>)
5	7i	99	79 (<i>R</i>)
6	7j	86	75 (<i>R</i>)
7	7k	94	80 (<i>R</i>)

^a Rendimento isolado.

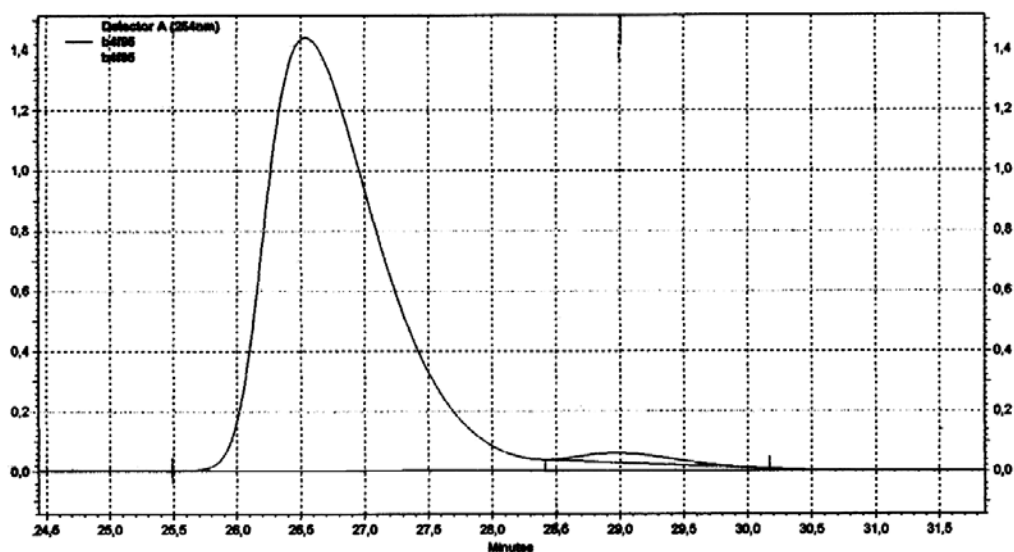
^b Determinado por HPLC utilizando-se uma coluna quiral DAICEL CHIRALCEL OD; como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 99:1 com um fluxo de 0,5 mL x min⁻¹ e um detector de UV com comprimento de onda de 254 nm.

^c A configuração absoluta foi estabelecida por comparação com o sinal da rotação óptica de compostos citados em literatura.^{34b}

Uma possível explicação para a diferença na enantioseleção das reações será dada quando se discutir o provável mecanismo da reação.

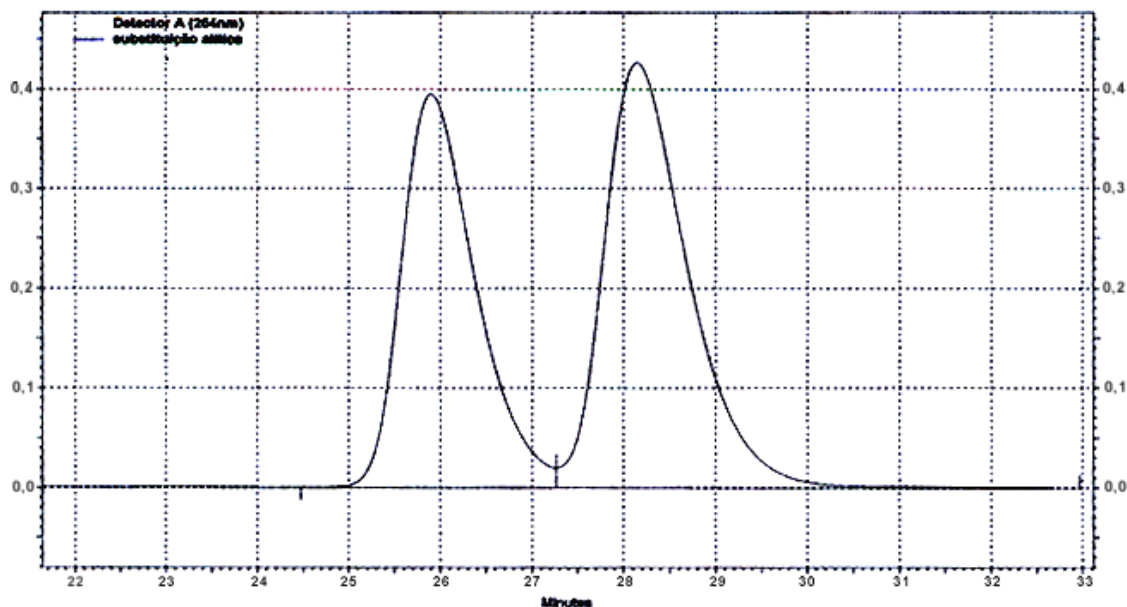
Em todas as reações estudadas, observou-se a formação preferencial do isômero de configuração *R* (Figura 13). Os excessos enantioméricos foram determinados por comparação com o tempo de retenção do padrão racêmico. Os enantiômeros foram separados por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), utilizando-se uma coluna 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 UV com comprimento de onda de 254 nm.

Na Figura 13, tem-se o cromatograma do produto de alquilação obtido na reação de substituição alílica assimétrica catalisada por paládio na presença do ligante **7a**. O cromatograma do padrão racêmico da reação encontra-se na Figura 14.



Determinado por HPLC utilizando-se uma coluna quiral DAICEL CHIRALCEL OD; como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 99:1 com um fluxo de $0,5 \text{ mL} \times \text{min}^{-1}$ e um detector de UV com comprimento de onda de 254 nm.

Figura 13: Cromatograma do produto majoritário (*R*) da reação de substituição alílica na presença do catalisador **7a**.



Determinado por HPLC utilizando-se uma coluna quiral DAICEL CHIRALCEL OD; como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 99:1 com um fluxo de $0,5 \text{ mL} \times \text{min}^{-1}$ e um detector de UV com comprimento de onda de 254 nm.

Figura 14: Cromatograma do composto **10** racêmico da reação de substituição alílica.

Com o intuito de propor uma explicação para a estereosseletividade observada nas reações de substituição alílica, sugere-se um possível estado de transição para a reação, levando-se em conta a literatura^{39(h-i)} e os resultados por nós obtidos (Figura 15).

Assim, acredita-se que a reação seguiu os seguintes passos: primeiro ocorreu a formação do complexo entre o paládio e o ligante^{5a}, seguido da complexação entre o complexo metal-ligante com a olefina, levando à formação de um sistema π -alil-paládio, como pode ser visto na Figura 15. A enantiodiferenciação nas reações de alquilação alílica catalisadas por paládio, consiste na substituição do complexo Pd-alil pelo nucleófilo, sendo que o ataque ocorre preferencialmente *trans* ao melhor acceptor de elétrons π . No nosso caso, acredita-se que o grupo imínico é o melhor acceptor de elétrons π em relação ao

selênio, podendo dirigir o ataque do nucleófilo de maneira *trans*, ao átomo de nitrogênio.^{39(h,i),46}

A formação do produto minoritário (*S*), pode ser observada através de dois complexos diastereoisoméricos, paládio-alil **A** e **B** (Figura 15). Dessa forma o enantiômero (*S*) pode ser resultante de um ataque nucleofílico *trans* ao átomo de Se na forma W do complexo **A** ou *trans* ao átomo de nitrogênio na forma M do complexo **B**.

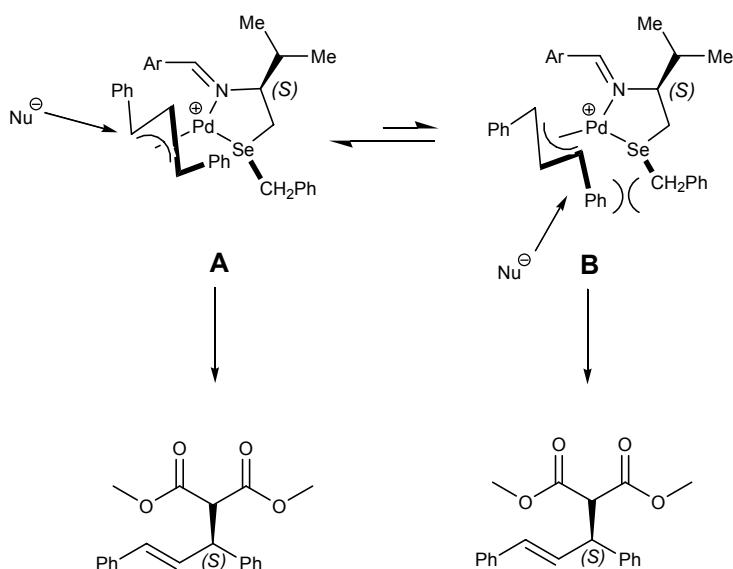


Figura 15: Mecanismo proposto para a reação de substituição alílica catalisada por paládio levando ao produto minoritário (*S*).

O curso da estereoquímica da reação levando ao enantiômero (*R*), que é formado em excesso utilizando-se os ligantes selenoimínicos pode ser observado via dois complexos diastereoisoméricos, paládio-alil **C** e **D**.

Assim o enantiômero (*R*) pode ser resultante de um ataque nucleofílico *trans* em relação ao átomo de nitrogênio na forma W do complexo **C** ou *trans* ao átomo de Se na forma M do complexo **D**. Sabendo-se que, no complexo **D** existe

⁴⁶ Tu, T.; Zhou, Y.-G.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X.; Dong, X.-C.; Yu, Y.-H.; Sun, J. *Organometallics* **2003**, *22*, 1255-1265.

uma rígida interação estérica entre o anel aromático ligado ao átomo de Se e o grupamento fenila do substrato, ocorre preferencialmente a formação do complexo mais favorável **C**. Assim, o produto de alquilação com configuração (*R*) é formado através do ataque nucleofílico *trans* ao grupamento imínico (Figura 16).

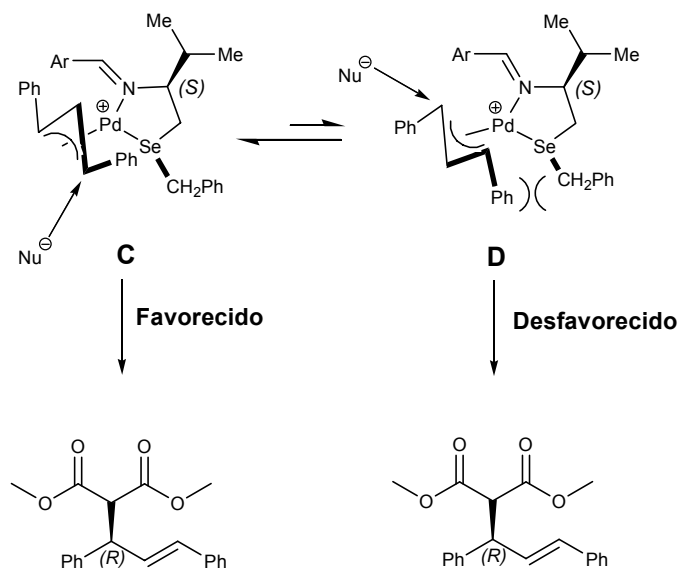
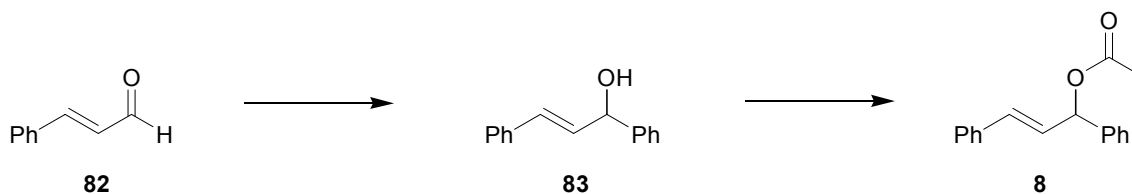


Figura 16: Mecanismo proposto para a reação de substituição alílica catalisada por paládio levando ao produto majoritário (*R*) na presença do ligante **7a**.

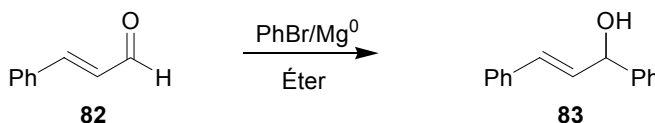
3.1.2 PREPARAÇÃO DOS MATERIAIS DE PARTIDA.

O acetato de 1,3-difenil-2-propenila foi preparado conforme a rota sintética mostrada no Esquema 35.



Esquema 35.

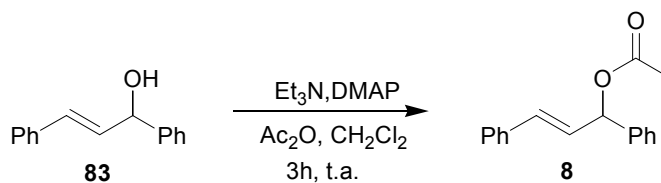
A partir da reação do cinamaldeído **82** com brometo de fenil-magnésio, obteve-se o álcool alílico 1,3- difenil-2-propenol **83** (Esquema 36). O produto bruto obtido foi extraído e purificado por recristalização, utilizando acetato/hexano como solvente. O álcool alílico racêmico purificado se apresentou na forma de cristais, amarelo claro, com 78% de rendimento.



Esquema 36.

Na etapa seguinte, o álcool alílico **83** 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 foi obtido com 82% de rendimento (Esquema 37). Os dados espectrais de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos sintetizados podem ser vistos na Tabela 14.⁴⁷

⁴⁷ (a) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y.; Nishioka, G.; Miura, H.; Yanagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301. (b) Mino, T.; Shidtsuki, M.; Yamamoto, N.; Suenaga, T.; Sakamoto, M. Fujita, T.; Yamashita, M.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1795.



Esquema 37.

 Tabela 14: Dados de RMN¹H e RMN¹³C dos compostos **83**, **8**, **10**.

Composto	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
<p style="text-align: center;">83</p>	(200 MHz, CDCl ₃) δ 7,58 – 7,15 (m, 10H); 6,64 (d, $J = 16,00$, 1H); 6,32 (dd, $J = 16,00$; $J = 6,40$, 1H); 5,29 (d, $J = 6,32$, 1H); 2,61 (s, 1H).	(50 MHz, CDCl ₃) δ 142,72, 136,45, 131,50, 130,34, 128,46, 127,62, 126,52, 126,27, 74,90.
<p style="text-align: center;">8</p>	(200 MHz, CDCl ₃) δ 7,41 – 7,15 (m, 10 H); 6,62 (d, $J = 16,00$, 1H); 6,44 (d, $J = 8,00$, 1H); 6,32 (dd, $J = 16,00$; $J = 8,00$, 1H); 2,07 (s, 3 H).	(CDCl ₃ , 50 MHz) δ 169,75, 139,13, 136,02, 132,43, 128,45, 128,40, 127,89, 127,38, 126,88, 126,53, 75,96, 21,09.
<p style="text-align: center;">10</p>	(200 MHz, CDCl ₃) δ 7,30 – 7,16 (m, 10 H); 6,48 (d, $J = 16,00$, 1H); 6,32 (dd, $J = 16,00$; $J = 8,00$, 1H); 4,27 (dd, $J = 12,00$; $J = 8,00$, 1H); 3,95 (d, $J = 10,00$, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,49 (s, 3H).	(50 MHz, CDCl ₃) 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.

Considerações Finais e Conclusões

CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Levando-se em consideração os objetivos propostos para este trabalho, e analisando-se os resultados obtidos, concluí-se que:

Durante o decorrer do curso de mestrado, foram sintetizados onze novos ligantes quirais: as selenoiminas **7a-k** contendo selênio e nitrogênio em sua estrutura, em uma rota sintética simples com matérias primas baratas e facilmente obtidas, sendo estas testadas em reações assimétricas catalisadas por paládio.

Estes ligantes quirais sintetizadas mostraram ser excelentes catalisadores e indutores de assimetria em reações de substituição alílica catalisadas por paládio, obtendo-se excessos enantioméricos de até 97%.

O ligante sintetizado que apresentou o melhor resultado em relação a rendimento/excesso enantiomérico foi a selenoimina **7a** (Figura 17). Com relação ao trabalho desenvolvido por Anderson e colaboradores,^{39(h,i)} pode-se concluir que as selenoiminas desenvolvidas neste estudo apresentaram resultados mais satisfatórios utilizando-se apenas 5mol% de ligante em relação aos ligantes que possuíam o átomo de enxofre em sua estrutura.

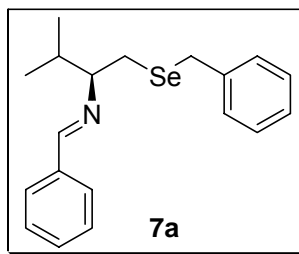


Figura 17

Concluindo, pode-se considerar que estas selenoiminas quirais sintetizadas são uma nova classe de ligantes que possuem um grande potencial para estudos futuros na área de catálise assimétrica, como catalisadores em reações enantiosseletivas de vários outros nucleófilos em acetatos alílicos, em reações de adição 1,4 em acetonas α - β insaturadas, bem como em outras reações enantiosseletivas.

CAPÍTULO 4

Parte Experimental

4.1 - MATERIAIS E MÉTODOS

4.1.1 - Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz, (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN, 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 = triplete, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

4.1.2 - Espectroscopia no Infravermelho

Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados na forma de filme líquido e pastilha de KBr, com filme de poliestireno de 0,05mm de espessura na absorção de 1601 cm^{-1} , utilizando-se Espectrômetro Nicolet, Magna 550, de janela espectral de 4000 a 600 cm^{-1} (Departamento de Química e Física - UNISC).

4.1.3 - Cromatografia Líquida de Alta Performance

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

4.1.4 - 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 Eletron Spray Ionization) no *Institut of Plant Biochemistry* (Halle - Saale, Alemanha)

4.1.5 - Rota – Evaporadores

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- 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.

4.1.6 - Destilador Horizontal

O aparelho de destilação horizontal (Kugelrohrfen) Büchi GKR-50 foi empregado para purificação de alguns compostos como valinol e acetato alílico.

4.1.7 - Polarímetro

A rotação óptica; para as aziridinas, N-Boc-selenoaminas e para as selenoiminas quirais foi realizada em polarímetro Perkin Elemer 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 UFRGS – Porto Alegre.

4.1.8 - Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁴⁸ Os reagentes restantes (aminoácidos, LiAlH₄, etc.) foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

O THF foi refluxado sobre sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso.

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

⁴⁸ Perrin, D.D.; Armaregow, W.L. “*Purification of Laboratory Chemicals*”, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.

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.

4.2 - PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Neste item, serão apresentados os procedimentos experimentais das reações realizadas durante nosso mestrado.

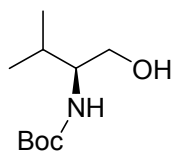
4.2.1 - Preparação dos aminoálcoois 2a-d

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio e munido de condensador de refluxo, foi adicionado o apropriado aminoácido (50 mmol) em THF (75 mL). Após, o sistema foi resfriado a 0°C e foi adicionado lentamente LiAlH₄ (100 mmol; 3,795 g). Em seguida, o balão reacional foi aquecido à temperatura de refluxo por 20 horas. Após, a solução foi resfriada a 0°C e adicionado lentamente NaOH (solução 1N), até formação de uma suspensão branca. Em seguida, a suspensão foi agitada por adicionais 30 minutos, filtrada sobre celite, evaporada, levando à formação dos respectivos aminoálcoois com rendimentos na faixa de 85-92% (Tabela 1, pág. 39).

4.2.2 - Preparação dos N-Boc aminoálcoois 3a-d

Em um balão de duas bocas, foi adicionado o apropriado aminoálcool **2** (10 mmol) e acetonitrila (50 mL). Em seguida, o sistema foi resfriado a 0°C e adicionado lentamente di-*tert*-butil-di-carbonato (Boc)₂O (10 mmol; 2,182 g) solubilizado em acetonitrila (10 mL). Após o término da adição, a mistura foi agitada por 4 horas à temperatura ambiente. Em seguida, o solvente foi evaporado e o produto obtido foi purificado por coluna cromatográfica em gel de sílica, utilizando-se uma mistura de hexano / acetato de etila (70:30) como eluente. Os rendimentos encontram-se na Tabela 1, pág. 39.

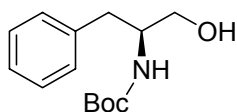
4.2.3 - Preparação do N-Boc aminoálcool 3a



Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao **4.2.2**.

Rendimento: 89%; RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) = 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, 3H, J = 8,5); 0,92 (d, 3H, J = 8,5); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 156,62; 79,11; 63,39; 60,24; 57,77; 28,23; 19,36; 18,34.

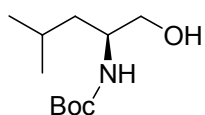
4.2.4 - Preparação do N-Boc aminoálcool 3b



Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao **4.2.2**.

Rendimento: 87%; RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) = 7,32-7,20 (m, 5H); 4,79-4,77 (m, 1H); 3,81-3,78 (m, 1H), 3,65 (dd, 1H, J =3,7, J =11,0); 3,54 (dd, 1H, J =5,2, J = 11,0); 2,83 (d, 2H, J = 7,1); 2,45 (m, 1H); 1,41 (s, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 156,13; 137,82; 129,27; 128,52; 126,49; 79,71; 64,29; 53,73; 37,47; 28,32.

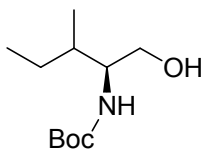
4.2.5 - Preparação do N-Boc aminoálcool 3c



Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao **4.2.2**.

Rendimento: 85%; RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) = 5,08-5,06 (m, 1H); 3,77-3,58 (m, 3H); 3,53-3,50 (m, 1H); 1,70-1,63 (m, 1H), 1,44 (s, 9H); 1,27-1,25 (m, 2H); 0,92 (d, 6H, J = 6,56); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 156,20; 78,93; 65,35; 60,15; 50,49; 40,36; 28,15; 22,81; 21,98.

4.2.6 - Preparação do N-Boc aminoálcool 3d



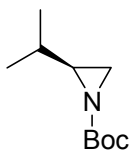
Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao 4.2.2.

Rendimento: 84%; RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) = 5,29-5,27 (m, 1H); 3,95-3,93 (m, 1H); 3,64-3,62 (m, 2H); 3,45-3,41 (m, 1H); 1,61-1,58 (m, 1H); 1,55-1,50 (m, 1H); 1,44 (s, 9H); 1,15-1,12 (m, 1H); 0,92-0,88 (m, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 156,25; 78,60; 62,44; 56,35; 35,42; 27,98; 24,95; 15,09; 10,97.

4.2.7 - Preparação das N-Boc-aziridinas 4a-d

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e munido de condensador de refluxo, foi adicionado o N-Boc aminoálcool **3** apropriado (10 mmol), em THF (50 mL), seguido de adição de KOH (40 mmol; 2,244 g) finamente macerado e cloreto de tosila (12 mmol; 2,288 g). Após, o sistema foi aquecido à temperatura de refluxo por 2 horas. Em seguida, adicionou-se novamente KOH (40 mmol; 2,244 g) finamente macerado e o sistema foi aquecido a refluxo por adicionais 2 horas. Em seguida, o balão reacional foi resfriado à temperatura ambiente e adicionado NaCl (sol.saturada; 30 mL). A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). A seguir, as fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO₄ e evaporadas. O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica de gel de sílica utilizando uma mistura de hexano / acetato de etila (95:5) como eluente. Os rendimentos da obtenção das aziridinas **4** encontram-se listados na Tabela 3, pág. 40.

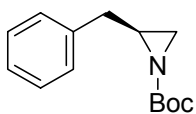
4.2.8 - Preparação da N-Boc-aziridina 4a



Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao 4.2.7.

Rendimento: 72%; $[\alpha]_D^{20} = +60$ (*c* 1, CH₂Cl₂). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) = 2,22 (d, 1H, *J*=6,2); 2,15-2,12 (m, 1H); 1,93 (d, 1H, *J*= 3,8); 1,49-1,47 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,06 (d, 3H, *J*=6,6); 0,96 (d, 3H, *J*=6,6); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 162,65; 80,48; 44,16; 30,76; 30,40; 27,69; 19,52; 18,92.

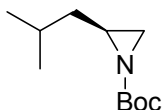
4.2.9 - Preparação da N-Boc-aziridina 4b



Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao 4.2.7.

Rendimento: 75%; $[\alpha]_D^{20} = +51$ (*c* 1, CH₂Cl₂). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) = 7,30-7,20 (m, 5H); 2,95 (dd, 1H, *J*= 5,6, *J*= 13,9); 2,68-2,60(m, 2H); 2,30 (d, 1H, *J*= 5,6); 2,01 (d, 1H, *J*= 3,4); 1,43 (s, 9H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 162,27; 137,90; 128,67; 128,32; 126,43; 80,96; 38,31; 38,19; 31,29; 27,78.

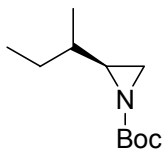
4.2.10 - Preparação da N-Boc-aziridina 4c



Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao 4.2.7.

Rendimento: 69%; $[\alpha]_D^{20} = +28$ (*c* 1, CH₂Cl₂). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) = 2,15-2,11 (m, 1H); 2,01 (d, 1H, *J*=6,0); 1,61 (d, 1H, *J*= 3,8); 1,59-1,56 (m, 1H); 1,21 (s, 9H); 1,18-1,13 (m, 1H); 1,05-1,01 (m, 1H); 0,74 (d, 3H, *J*=2,3); 0,72 (d, 3H, *J*=2,3); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 162,64; 80,72; 41,28; 36,78; 31,81; 27,86; 26,88; 22,70; 22,05.

4.2.11 - Preparação da N-Boc-aziridina 4d



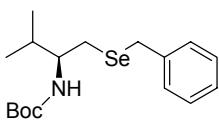
Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao 4.2.7.

Rendimento: 71%; $[\alpha]_D^{20} = +54$ (*c* 1, CH₂Cl₂). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) = 2,14 (d, 1H, *J* = 6,2); 2,10-2,08 (m, 1H); 1,82 (d, 1H, *J* = 3,8); 1,41-1,37 (m, 1H); 1,37 (s, 9H); 1,31-1,27 (m, 1H); 1,10-1,07 (m, 1H); 0,90 (t, 3H, *J* = 7,4); 0,84 (d, 3H, *J* = 6,8); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 162,71; 80,63; 43,25; 37,59; 30,42; 27,67; 27,35; 15,82; 10,90.

4.2.12 - Preparação das N-Boc selenoaminas 5a-g

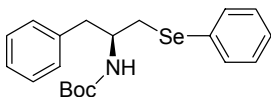
Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, foi adicionado o respectivo disseleneto ⁴⁹ (1 mmol), borohidreto de sódio (4 mmol), THF (10mL) e EtOH seco 4 mL gota a gota. O sistema foi agitado por 30 minutos e em seguida foi adicionada ao balão reacional a respectiva aziridina **4** (2 mmol), em uma solução de THF (2mL). A reação foi agitada por 48 horas à temperatura ambiente. Após, foi adicionado ao sistema reacional NH₄Cl (sol.saturada; 5 mL). A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), em seguida as fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO₄ e evaporadas, levando à formação das respectivas selenoaminas **5**. Posterior purificação destes compostos por coluna cromatográfica em gel de sílica, usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente, forneceu as selenoaminas **5** com rendimentos mostrados na Tabela 5, pág. 45.

⁴⁹ (a) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2697. (b) Sharpless, K. B.; Young, M. W. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 947.

4.2.13 - Preparação da N-Boc selenoamina 5a

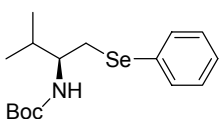
Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao **4.2.12**.

Rendimento: 75%; IV: 3367, 3059, 2934, 1689, 1520; $[\alpha]_D^{20} = +29$ (c 1, CH₂Cl₂). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) = 7,29-7,20 (m, 5H); 4,53-4,50 (m, 1H); 3,79 (s, 2H); 3,60-3,58 (m, 1H); 2,63-2,61 (m, 2H); 1,79-1,78 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 0,89-0,86 (m, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 155,70; 139,15; 128,89; 128,43; 126,68; 79,10; 55,20; 31,74; 28,40; 27,50; 19,50; 17,80. Massa de Alta Resolução: Calculado para C₁₇H₂₇NO₂Se [M + Na⁺]: 380,1099; Encontrado: 380,1100.

4.2.14 - Preparação da N-Boc selenoamina 5b

Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao **4.2.12**.

Rendimento: 72%; IV: 3367, 3059, 2934, 1694, 1520; $[\alpha]_D^{20} = +14$ (c 1, CH₂Cl₂). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) = 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 ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 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. Massa de Alta Resolução: Calculado para C₂₀H₂₅NO₂Se [M + Na⁺]: 414,0942; Encontrado: 414,0939.

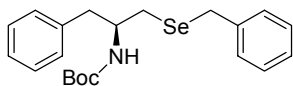
4.2.15 - Preparação da N-Boc selenoamina 5c

Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao **4.2.12**.

Rendimento: 78%; IV: 3313, 3069, 2929, 1694, 1535; $[\alpha]_D^{20} = +35$ (c 1, CH₂Cl₂). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) = 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 ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 155,60; 132,93; 130,34; 129,03; 127,00; 79,10; 55,60; 31,70; 32,40;

28,32; 19,43; 17,95. Massa de Alta Resolução: Calculado para $C_{16}H_{25}NO_2Se$ [$M + Na^+$]: 366,0942; Encontrado: 366,0947.

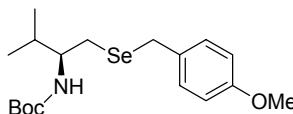
4.2.16 - Preparação da N-Boc selenoamina 5d



Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao **4.2.12.**

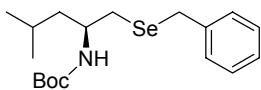
Rendimento: 90%; IV: 3367, 3064, 2929, 1684, 1510; $[\alpha]_D^{20} = +5$ (c 1, CH_2Cl_2).
 RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ (ppm) = 7,30-7,13 (m, 10H); 4,59-4,57 (m, 1H); 3,99-3,78 (m, 1H); 3,77 (s, 1H); 2,88-2,75 (m, 2H); 2,67-2,58 (m, 2H); 1,42 (s, 9H).; RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 155,13; 139,12; 137,67; 129,37; 128,75; 128,65; 128,52; 126,61; 126,51; 79,38; 51,34; 40,61; 31,38; 28,40; 27,90. Massa de Alta Resolução: Calculado para $C_{21}H_{27}NO_2Se$ [$M + Na^+$]: 428,1099; Encontrado: 428,1093.

4.2.17 - Preparação da N-Boc selenoamina 5e



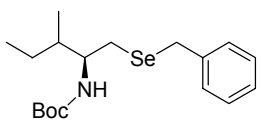
Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao **4.2.12.**

Rendimento: 69%; IV: 3377, 3029, 2924, 1684, 1510; $[\alpha]_D^{20} = +32$ (c 1, CH_2Cl_2). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ (ppm) = 7,21 (d, 2H, $J = 8,50$); 6,81 (d, 2H, $J = 8,60$); 4,59-4,57 (m, 1H); 3,77-3,76 (m, 5H); 3,61-3,59 (m, 1H); 2,60-2,58 (m, 2H); 1,79-1,76 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 0,89-0,84 (m, 6H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 158,23; 155,56; 130,93; 129,80; 113,73; 78,80; 55,08; 55,01; 31,62; 28,25; 27,43; 26,80; 19,40; 17,68. Massa de Alta Resolução: Calculado para $C_{18}H_{29}NO_3Se$ [$M + Na^+$]: 410,1204; Encontrado: 410,1194.

4.2.18 - Preparação da N-Boc selenoamina 5f

Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao **4.2.12.**

Rendimento: 78%; IV: 3380, 3027, 2955, 1685, 1526; $[\alpha]_D^{20} = -4$ (*c* 1,07, CH₂Cl₂). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) = 7,29-7,18 (m, 5H); 4,54-4,53 (m, 1H); 3,85-3,79 (m, 3H); 2,64-2,63 (m, 2H); 1,62-1,60 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,31-1,28 (m, 2H); 0,92-0,85 (m, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 155,25; 139,21; 128,84; 128,42; 126,66; 79,06; 48,22; 43,96; 30,75; 28,35; 28,14; 24,85; 23,00; 22,08. Massa de Alta Resolução: Calculado para C₁₈H₂₉NO₂Se [M + Na⁺]: 394,1364; Encontrado: 394,1365.

4.2.19 - Preparação da N-Boc selenoamina 5g

Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao **4.2.12.**

Rendimento: 72%; IV: 3365, 3027, 2960, 1685, 1526; $[\alpha]_D^{20} = +37$ (*c* 1,02, CH₂Cl₂). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) = 7,29-7,18 (m, 5H); 4,55-4,52 (m, 1H); 3,80 (s, 2H); 3,70-3,65 (m, 1H); 2,65-2,59 (m, 2H); 1,53-1,46 (m, 10H); 1,52-1,03 (m, 1H); 0,92-0,82 (m, 7H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 155,55; 139,10; 128,88; 128,40; 126,60; 79,00; 54,16; 38,39; 28,35; 27,47; 27,33; 24,86; 15,38; 11,47. Massa de Alta Resolução: Calculado para C₁₈H₂₉NO₂Se [M + Na⁺]: 394,1364; Encontrado: 394,1363.

4.2.20 - Preparação das selenoaminas 6

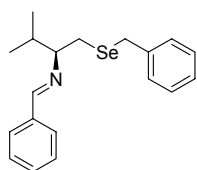
Em um balão de duas bocas, foi adicionado a N-Boc-selenoamina **5** (1 mmol; 0,626 g) e diclorometano (5 mL). Em seguida, o sistema foi resfriado a 0°C e adicionado ácido trifluoroacético (2 mL; 25 mmol). Após, foi retirado o banho de gelo e o balão reacional agitado à temperatura ambiente por 4 horas. Em seguida, o solvente foi evaporado e a nova pasta resultante diluída com diclorometano (10 mL), sendo novamente evaporado o solvente até carrear o

ácido trifluoroacético. Após, foi adicionado ao sistema diclorometano e K_2CO_3 (2 mmol; 0,276 g) agitando-se por mais 4 horas à temperatura ambiente. Filtrou-se, lavando-se a pasta resultante com diclorometano. O solvente foi evaporado, levando-se à obtenção das selenoaminas **6** que foram utilizadas na etapa posterior sem prévia purificação.

4.2.21 – Preparação das selenoiminas 7a-j

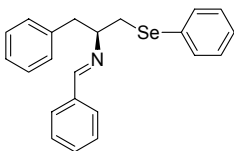
Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, foi adicionado a selenoamina **6** (1 mmol), solubilizada em uma mistura de EtOH/MeOH (5mL/1mL). A esta solução foram então adicionados 1 mmol dos aldeídos apropriados e $MgSO_4$ (1g/mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 20 horas e, após, o produto resultante foi filtrado, lavando-se com EtOH. O solvente foi evaporado, obtendo-se as selenoiminas **7**, com rendimentos mostrados na Tabela 8, pág. 52.

4.2.22 – Preparação da selenoimina 7a



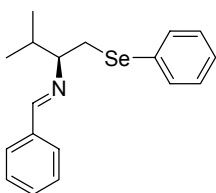
Foi utilizado o procedimento experimental semelhante ao **4.2.21**.

Rendimento: 90%; IV: 3050, 2918, 1641, 1446; $[\alpha]_D^{20} = +54$ (c 0,6, CH_2Cl_2). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ (ppm) = δ 8,14 (s, 1H); 7,76-7,71 (m, 2H); 7,37-7,04 (m 8H); 3,69 (dd, 2H, $J = 12$, $J = 19$); 2,97-2,76 (m, 3H); 1,92-1,90 (m, 1H); 0,88 (d, 6H, $J = 5,8$); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 160,36; 139,55; 136,18; 130,44; 129,66; 128,93; 128,88; 128,50; 128,25; 77,93; 33,17; 28,98; 28,32; 22,63; 19,70. Massa de Alta Resolução: Calculado para $C_{19}H_{24}NSe$ $[M + H^+]$: 346,1073; Encontrado: 346,1063.

4.2.23 - Preparação da selenoimina 7b

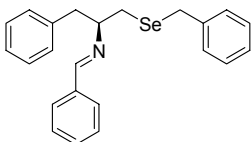
Foi utilizado o procedimento experimental semelhante ao **4.2.21**.

Rendimento: 83%; IV: 3066, 2928, 1646, 1474; $[\alpha]_D^{20} = +33$ (c 0,55, CH₂Cl₂). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) = 7,88 (s, 1H); 7,61-7,59 (m, 1H); 7,39-7,33 (m, 5H); 7,22-7,02 (m, 9H); 3,58-3,26 (m, 1H); 3,20-3,08 (m, 2H); 2,98-2,90 (m, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 161,30; 138,42, 135,78, 132,13, 130,49, 129,63, 129,19, 129,08, 128,89, 128,34, 128,13, 126,47, 126,13, 72,64; 42,85; 33,82. Massa de Alta Resolução: Calculado para C₁₅H₁₈NSe [M – C₇H₆]: 292,0601; Encontrado: 292,0598.

4.2.24 - Preparação da selenoimina 7c

Foi utilizado o procedimento experimental semelhante ao **4.2.21**.

Rendimento: 76%; IV: 3352, 2966, 1646, 1474; $[\alpha]_D^{20} = +52$ (c 0,7, CH₂Cl₂). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) = 8,16 (s, 1H); 7,72-7,71 (m, 2H); 7,47-7,15 (m, 8H); 3,34-2,96 (m, 3H); 2,04-1,99 (m, 1H); 0,95-0,91 (m, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 160,68; 136,07; 133,55; 132,30; 130,82; 130,43; 129,34; 128,87; 126,46; 77,00; 32,74; 32,42; 19,71; 18,57. Massa de Alta Resolução: Calculado para C₁₈H₂₂NSe [M + H⁺]: 332,0911; Encontrado: 332,0915.

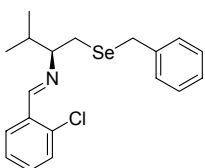
4.2.25 - Preparação da selenoimina 7d

Foi utilizado o procedimento experimental semelhante ao **4.2.21**.

Rendimento: 65%; IV: 3066, 2929, 1641, 1493; $[\alpha]_D^{20} = -29$ (c 0,276, CH₂Cl₂). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) = 7,88 (s, 1H); 7,67-7,64 (m, 2H); 7,39-6,93 (m, 13H); 3,75 (dd, 2H, J = 12, J = 21); 3,46-3,44 (m, 1H); 3,04-2,80 (m, 4H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 160,81; 139,41; 138,55;

135,84; 130,50; 129,60; 129,22; 128,80; 128,59; 128,42; 128,31; 126,46; 126,03; 76,68; 42,95; 30,99; 27,50. Massa de Alta Resolução: Calculado para $C_{16}H_{20}NSe$ [$M - C_7H_6$]: 289,0491; Encontrado: 289,0489.

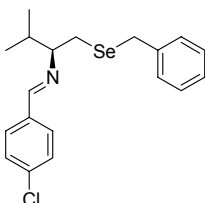
4.2.26 - Preparação da selenoimina 7e



Foi utilizado o procedimento experimental semelhante ao **4.2.21**.

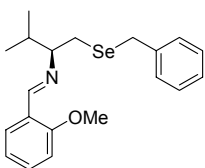
Rendimento: 88%; IV: 3050, 2923, 1631, 1465; $[\alpha]_D^{20} = +52$ (*c* 0,75, CH_2Cl_2). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ (ppm) = 8,57(s, 1H); 8,03-8,01 (m, 1H); 7,37-7,19 (m, 8H); 3,85 (s, 2H); 3,01-2,97 (m, 1H); 2,89-2,74 (m, 2H); 1,94-1,92 (m, 1H); 0,94-0,88 (m, 6H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 157,05; 139,41; 134,99; 133,25; 131,22; 129,61; 128,87; 128,60; 128,50; 126,85; 126,50; 77,32; 33,15; 28,43; 27,40; 19,62; 18,53. Massa de Alta Resolução: Calculado para $C_{19}H_{23}NCISe$ [$M + H^+$]: 380,070; Encontrado: 380,0856.

4.2.27 - Preparação da selenoimina 7f



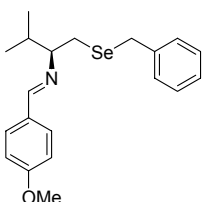
Foi utilizado o procedimento experimental semelhante ao **4.2.21**.

Rendimento: 80%; IV: 3050, 2923, 1646, 1493; $[\alpha]_D^{20} = +61$ (*c* 0,9, CH_2Cl_2). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ (ppm) = 8,10 (s, 1H); 7,70-7,67 (m, 3H); 7,38-7,21 (m, 6H); 3,70 (dd, 2H, $J = 12$, $J = 16$); 2,95-2,73 (m, 3H); 1,94-1,86 (m, 1H); 0,89- 0,86 (m, 6H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 158,98; 139,47; 136,40; 134,63; 129,42; 128,90; 128,78; 128,71; 128,54; 128,35; 126,56; 77,85; 33,36; 28,60; 27,81; 19,66; 19,61. Massa de Alta Resolução: Calculado para $C_{19}H_{23}NCISe$ [$M + H^+$]: 380,0684; Encontrado: 380,0673.

4.2.28 - Preparação da selenoimina 7g

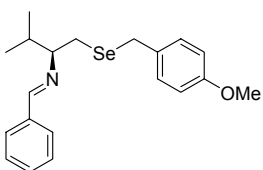
Foi utilizado o procedimento experimental semelhante ao **4.2.21**.

Rendimento: 78%; IV: 3050, 2923, 1636, 1489; $[\alpha]_D^{20} = +23$ (c 0,6, CH₂Cl₂). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) = 8,60 (s, 1H); 7,99-7,97 (m, 1H); 7,35-7,16 (m, 6H); 6,97-6,88 (m, 2H) 3,88 (s, 3H); 3,76-3,69 (m, 2H); 3,01-2,99 (m, 1H); 2,87-2,77 (m, 2H); 1,95-1,90 (m, 1H); 0,89 (d, 6H, *J* = 6,72); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 158,80; 156,24; 139,60; 131,60; 128,90; 128,27; 127,52; 126,42; 124,68; 120,70; 111,56; 77,87; 55,50; 33,26; 28,32; 27,37; 19,71; 18,81. Massa de Alta Resolução: Calculado para C₂₀H₂₆N⁺OSe [M + H⁺]: 376,1179; Encontrado: 376,1189.

4.2.29 - Preparação da selenoimina 7h

Foi utilizado o procedimento experimental semelhante ao **4.2.21**.

Rendimento: 90%; IV: 3050, 2923, 1651, 1508; $[\alpha]_D^{20} = +71$ (c 0,58, CH₂Cl₂). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) = 8,09 (s, 1H); 7,71-7,69 (m, 2H); 7,29-7,16 (m, 5H); 7,00-6,91 (m, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,75-3,67 (m, 2H); 2,95-2,76 (m, 3H); 1,93-1,89 (m, 1H); 0,94-0,81 (m, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 161,51; 159,61; 139,62; 131,91; 129,95; 129,80; 129,17; 128,31; 126,47; 114,30; 113,93; 77,91; 55,50; 33,37; 28,80; 28,48; 19,72; 18,72. Massa de Alta Resolução: Calculado para C₂₀H₂₆N⁺OSe [M + H⁺]: 376,1179; Encontrado: 376,1193.

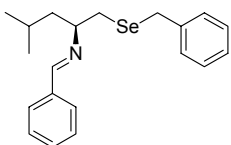
4.2.30 - Preparação da selenoimina 7i

Foi utilizado o procedimento experimental semelhante ao **4.2.21**.

Rendimento: 74%; IV: 3050, 2928, 1646, 1503; $[\alpha]_D^{20} = +41$ (c 0,5, CH₂Cl₂). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) = 8,20 (s, 1H); 7,80-7,73 (m, 2H); 7,41-7,40 (m, 3H); 7,24-7,14 (m, 2H); 7,81-6,77 (m,

2H); 3,76 (s, 3H); 3,75-3,64 (m, 2H); 2,98-2,97 (m, 1H); 2,87-2,75 (m, 2H); 1,93-1,92 (m, 1H); 0,93-0,87 (m, 6H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 160,17; 158,34; 136,28; 134,37; 131,56; 130,00; 128,28; 127,27; 114,06; 78,00; 55,46; 33,40; 29,65; 26,50; 19,74; 18,65. Massa de Alta Resolução: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NOSe}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 376,1174; Encontrado: 376,1173.

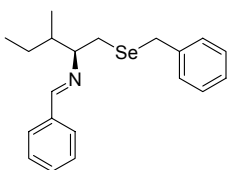
4.2.31 - Preparação da selenoimina 7j



Foi utilizado o procedimento experimental semelhante ao **4.2.21**.

Rendimento: 72%; IV: 3066, 2956, 2918, 1641, 1446; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21$ (c 1,13, CH_2Cl_2). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) = 8,16 (s, 1H); 7,76-7,74 (m, 2H); 7,42-7,40 (m, 3H); 7,28-7,17 (m, 5H); 3,77-3,73 (m, 2H); 3,31-3,29 (m, 1H); 2,77-2,61 (m, 2H); 1,69-1,63 (m 1H); 1,48-1,39 (m, 2H); 0,89-0,81 (m, 6H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 160,40; 139,57; 136,05; 130,60; 129,72; 128,57; 128,40; 128,25; 126,57; 69,91; 45,35; 31,20; 27,70; 24,67; 23,55; 21,38. Massa de Alta Resolução: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NSe}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 360,1230; Encontrado: 360,1224.

4.2.32 - Preparação da selenoimina 7k



Foi utilizado o procedimento experimental semelhante ao **4.2.21**.

Rendimento: 70%; IV: 3061, 2956, 2928, 1636, 1455; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13$ (c 1,08, CH_2Cl_2). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) = 8,16 (s, 1H); 7,77-7,75 (m, 2H); 7,41-7,39 (m, 3H); 7,26-7,17 (m, 5H); 3,74-3,66 (m, 2H); 3,07-3,03 (m, 1H); 2,88-2,75 (m, 2H); 1,70-1,68 (m, 1H); 1,50-1,47 (m, 1H); 1,11-1,09 (m, 1H); 0,90-0,83 (m, 6H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 160,31; 138,51; 136,14; 130,46; 128,53; 128,33; 128,25; 126,87; 126,50; 76,69; 40,04; 28,38; 27,50; 25,41; 15,63; 11,51. Massa de Alta Resolução: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NSe}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 360,1230; Encontrado: 360,1224.

4.2.33 - Procedimento geral para as alquilações alílicas do acetato de 1,3-difenil-2-propenila com malonato de dimetila

Uma solução de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (9 mg, 0,025 mmol, 2,5 mol%) e o catalisador (5 mol%) em CH_2Cl_2 (1,5 mL) foi agitada por 30 min sob atmosfera de argônio. Adicionou-se, então, uma solução do acetato de 1,3-difenil-2-propenila (252 mg, 1,0 mmol) em CH_2Cl_2 (0,8 mL), seguido do malonato de dimetila (396 mg, 3,0 mmol), *N,O*-bis(trimetilsilil)-acetamida (BSA) (608 mg, 3,0 mmol) e KOAc (catalítico). A mistura reacional foi agitada por 48 horas à temperatura ambiente. Após este tempo, adicionou-se solução saturada de NH_4Cl , extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) e secou-se com MgSO_4 anidro. Evaporou-se o solvente e purificou-se o produto bruto em coluna cromatográfica utilizando gel de sílica e como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (80/20).

4.2.34 - Procedimento geral para as alquilações alílicas do acetato de 1,3-difenil-2-propenila com dimetil malonato de sódio

Uma solução de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (9 mg, 0,025 mmol, 2,5 mol%) e o catalisador (5 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 48 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 purificou-se o produto bruto em coluna cromatográfica utilizando sílica gel e, como eluente, uma mistura de hexano/acetato de etila (80/20).

4.2.35 - Preparação do álcool alílico racêmico **83**

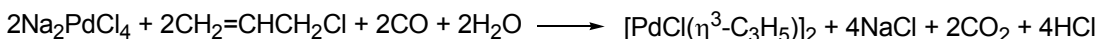
A um balão de 3 bocas, munido de agitação magnética sob atmosfera de Argônio, condensador de refluxo, funil de adição, adicionou-se lentamente uma solução de bromobenzeno (0,864 g ; 5,50 mmol) em 3 mL de éter etílico a uma suspensão formada por éter etílico (10 mL) e magnésio 0,132 g (5,5 mmol), sob forte agitação. Deixou-se reagir a mistura reacional até consumir o magnésio e, então, adicionou-se lentamente o cinamaldeído **82**, (0,660 g; 5,0 mmóis) em 10 mL de éter etílico. Deixou-se reagir à temperatura ambiente até a formação de um precipitado amarelo. Foi então adicionada solução saturada de cloreto de amônio, seguida de extração com CH₂Cl₂. O solvente foi removido sob vácuo, obtendo-se um sólido amarelo que foi recristalizado com AcOEt/Hexano. O produto puro foi obtido na forma de cristais amarelo claro, com 78% de rendimento.⁴⁹ RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 7,58 – 7,15 (m, 10H); 6,64 (d, J = 16,00, 1H); 6,32 (dd, J = 16,00; J = 6,40, 1H); 5,29 (d, J = 6,32, 1H); 2,61 (s, 1H). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 142,72, 136,45, 131,50, 130,34, 128,46, 127,62, 126,52, 126,27, 74,90.

4.2.36 - Preparação do acetato alílico **8**

Em um balão de 2 bocas de 50 mL, munido de agitação magnética, funil de adição, adicionou-se 4 mL de CH₂Cl₂, o álcool alílico **83** (0,420 g; 2,0 mmol), trietilamina (0,404 g, 4,0 mmol) e DMAP (3,3 mol%). Resfriou-se a 0 °C e adicionou-se lentamente uma solução do anidrido acético em CH₂Cl₂ (1 mL). Retirou-se o banho-de-gelo e deixou-se reagir por 3 horas à 25 °C. Após este tempo reacional, adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (5 mL). Em seguida, separaram-se as fases e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Lavou-se o extrato orgânico com 5 mL solução aquosa saturada de cloreto de amônio, NaCl saturado e NaHCO₃. Secou-se o extrato orgânico sobre sulfato de magnésio e evaporou-se solvente. Purificou-se o óleo amarelo resultante por destilação horizontal. Rendimento de 82%.⁴⁶ RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 7,41 – 7,15 (m, 10 H); 6,62 (d, J = 16,00, 1H); 6,44 (d, J = 8,00, 1H); 6,32 (dd, J = 16,00; J = 8,00, 1H); 2,07 (s, 3 H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50

MHz) δ = 169,75, 139,13, 136,02, 132,43, 128,45, 128,40, 127,89, 127,38, 126,88, 126,53, 75,96, 21,09.

4.2.37 - 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 MgSO_4 . Em seguida, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida levando ao produto desejado na forma de cristais amarelos, que estavam puros o bastante para serem subsequentelemente utilizados. Ponto de fusão: 185 - 187 °C. Rendimento: quantitativo.⁵⁰

⁵⁰ (a) Jenkins, J. M.; Shaw, B. L.; *J. Chem. Soc.* **1966**, 770. (b) Mann, F. G. Mann, D. Purdie, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1549.

Referências Bibliográficas

1. Noyori, R.; Kitamura, M. *Modern Synthetic Methods*, Springer. Berlin, **1989** p. 115.
2. Kobayashi, J.; Ishibashi, M.; Nakamura, H.; Ohizumi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5755.
3. (a) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921. (b) Trost, B. M.; Chisholm, J. D.; Wroblewski, S. J.; Jung, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12420.
4. (a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1733. (b) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413. (c) Braga, A. L.; Vargas, F.; Silveira, C. C.; Andrade, L. H. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2335. (d) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdtkke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, *15*, 2635. (e) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Milani, P.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Synlett* **2004**, *7*, 1297. (f) Schneider, P.H.; Schrekker, H. S.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. *European Journal of Organic Chemistry* **2004**, *12*, 2715.
5. (a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395. (b) Johannsen, M.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689. (c) Masdeu-Bultó, A. M.; Diéguez, M.; Martín, E.; Gómez, M. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *242*, 159.
6. Jones, D. N.; Mundy, D.; Whitehouse, R. D. *Chem. Commun.* **1970**, 86.
7. Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1986**.
8. (a) Tomoda, S.; Iwaoka, M. *Chem. Lett.* **1988**, 1895 (b) Tomoda, S.; Iwaoka, M.; Yakushi, K.; Kawamoto, A.; Tanaka, J. *J. Phys. Org. Chem.* **1988**, *1*, 179. (c) Tomoda, S.; Iwaoka, M. *Chem. Commun.* **1988**, 1283. (d) Tomoda, S.; Fujita, K.; Iwaoka, M. *Chem. Commun.* **1990**, 129. (e) Tomoda, S.; Fujita, K.; Iwaoka, M. *Chem. Lett.* **1992**, 1123. (f) Tomoda, S.; Fujita, K.; Iwaoka, M. *Phosphorus Sulfur*, **1992**, *67*, 247.
9. (a) Déziel, R.; Goulet, S.; Grenier, L.; Bordeleau, J.; Bernier, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3619. (b) Déziel, R.; Malenfant, E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4660. (c) Déziel, R.; Malenfant, E.; Bélanger, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1875. (d) Déziel,

- R.; Malenfant, E.; Thibault, C.; Fréchette, S.; Gravel, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4753.
10. (a) Nishibayashi, Y.; Singh, J. D.; Uemura, S.; Fukuzawa, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3115. (b) Nishibayashi, Y.; Srivastava, S. K.; Takada, H.; Fukuzawa, S.; Uemura, S. *Chem. Commun.* **1995**, 2321. (c) Nishibayashi, Y.; Singh, J. D.; Fukuzawa, S.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4114. (d) Fukuzawa, S.; Takahashi, K.; Kato, H.; Yamazaaki, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7711.
11. (a) Back, T. G.; Dyck, B. P.; Parvez, M. *Chem. Commun.* **1994**, 515. (b) Back, T. G.; Dyck, B. P.; Parvez, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 703. (c) Back, T. G.; Dyck, B. P. *Chem. Commun.* **1996**, 2567.
12. Braga, A. L.; Silva, S. J. N.; Lütcke, D. S.; Drekenner, R. L.; Silveira, C. S.; Rocha, J. B. T.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7329.
13. (a) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1726. (b) Wirth, T.; Fragale, G.; *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1894.
14. Fukuzawa S.; Tsudzuki, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1039.
15. Braga, A. L.; Rodrigues, O. E. D.; Bottega, D. P.; Paixão, M. W.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C. *Synthesis* **2002**, 2338.
16. Sprinz, J.; Kiefer, M.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1523.
17. Hiroi, K.; Suzuki, Y.; Abe, I. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 1173.
18. You, S.-L.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 1495.
19. Hou, X.-L.; Wu, X.-W.; Dai, L.-X.; Cao, B.-X.; Sun, J. *Chem. Commun.* **2000**, 1195.
20. (a) Tanner, D. *Pure & Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1319. (b) Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 599. (c) Mc.Coull, W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, *10*, 1347.
21. Osborn, H. M. I.; Sweeney, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *11*, 1693.
22. (a) Swingle, N. M.; Reddy, K. V.; Rossiter, B. E.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4455. (b) Rossiter, B. E.; Eguchi, M.; Miao, G.; Swingle, N. M.; Hernandez, A. E.; Vickers, D. F.; Patterson, R. G.; Reddy, K. V. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 965.
23. Davis, F. A.; Reddy, G. V.; Liang, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5139.

24. Farthing, C. N., Baldwin, J. E., Russel, A. T., Schofield, C. J., Spivey, A. C.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5225.
25. Kapron, J. T.; Santarsiero, B. D.; Vederas, J. C. *Chem. Commun.* **1993**, 1074.
26. Zwanenburg, B.; Thijs, L. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 735.
27. Shao, H.; Zhu, Q.; Goodman, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 790.
28. Church, N. J.; Young, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 151.
29. Medina, E.; Moyano, A. Pericàs, M. A. Riera, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8574.
30. Hegedus, L. S. *Organometallics in Synthesis: A Manual* Willey-Sons Ltda, UK, **1994**, 383.
31. Tsuji, J. *Organic Synthesis with Palladium Compounds*; Springer-Verlag: New York, **1980**.
32. Trost, B. M. In *Advances in Natural Product Chemistry*, Atta-Ur-Rahman, Ed.; Harwood Academic Publishers: Chur, **1992**, 19.
33. Heumamm, A.; Reglier, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 975.
34. a) Von Matt, P; Pfaltz, A. *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566. (b) Sprinz, J.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769. (c) Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Williams, J. M. J.; Coote, S. W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149.
35. (a) Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2780. (b) White, D.; Coville, N. J. *Adv. Organomet. Chem.* **1994**, *36*, 95.
36. Moberg, C.; Bremberg, U.; Hallman, K.; Svensson, M.; Norrby, P. O.; Hallberg, A.; Larhed, M. *Pure & Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1477.
37. Trost, B. M.; Van Vranken, D. L.; Bingel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327.
38. Janssen, J. P.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8025.
39. (a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 228. (b) Evans, D. A.; Campos, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagne, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905. (c) Bergner, E. J.; Helmchen, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 419 (d) Trost, B. M.; Murphy, D. J. *Organometallics* **1985**, *4*, 1143 (e) Allen, J. V.; Coote, S. J.; Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Martin, C. J.; Williams, J. M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, *15*, 2065. (f) Frost, C. G.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2015. (g) Fabbri, D.; Delogu, G.; De Luchi, O. *J. Org.*

- Chem.* **1993**, *58*, 1748. (h) Adams, H.; Anderson, J. C.; Cubbon, R.; James, D. S.; Mathias, J. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8256. (i) Anderson, J. C.; James, D. S.; Mathias, J. P. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 753. (j) Voituriez, A.; Schulz, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 339. (k) You, S. L.; Hou, X. L.; Dai, L. X.; Yu, Y. H.; Xia, W.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4684. (l) Chesney, A.; Bryce, M. R.; Chubb, R. W. J.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2337. (m) Bayardon, J.; Sinou, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1449.
40. (a) Fiaud, J. C.; Legros, J. Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4840. (b) Keinan, E.; Sahai, M.; Roth, Z.; Nudelman, A.; Herzig, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3558. (c) Murahashi, S. I.; Taniguchi, Y.; Imada, Y.; Tanigawa, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3292.
41. Greene, T. W., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed. John Wiley & Inc, New York, **1999**.
42. Fleischer, R.; Braun, M. *Synlett*, **1998**, 1441.
43. (a) Tsuji, J. *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*; Wiley: Chin Chestes, **2000**; pp. 109; (b), Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 385. (c) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. In *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G.; Stone, F. G. A.; Abel, E. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 1982; Vol. 8, p. 799. (d) Tsuji, J.; Minami, I. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140.
44. (a) Consiglio, G.; Waymouth, R. M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257. (b) Hayashi, T. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; VCH: New York, 1993; p. 325. (c) Pfaltz, A.; Lautens, M. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Tokyo, 1999; Vol 2, p. 833
45. (a) Trost, B. M.; Li, L.; Guile, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8745. (b) Yoshizaki, H.; Satoh, H.; Sato, Y.; Nukui, S.; Shibasaki, M.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2016. (c) Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Dirat, O.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396.
46. Tu, T.; Zhou, Y.-G.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X.; Dong, X -C.; Yu, Y.-H.; Sun, J. *Organometallics* **2003**, *22*, 1255-1265.
47. (a) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y.; Nishioka, G.; Miura, H.; Yanagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301. (b) Mino, T.; Shidtsuki, M.; Yamamoto, N.;

Suenaga, T.; Sakamoto, M. Fujita, T.; Yamashita, M.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1795.

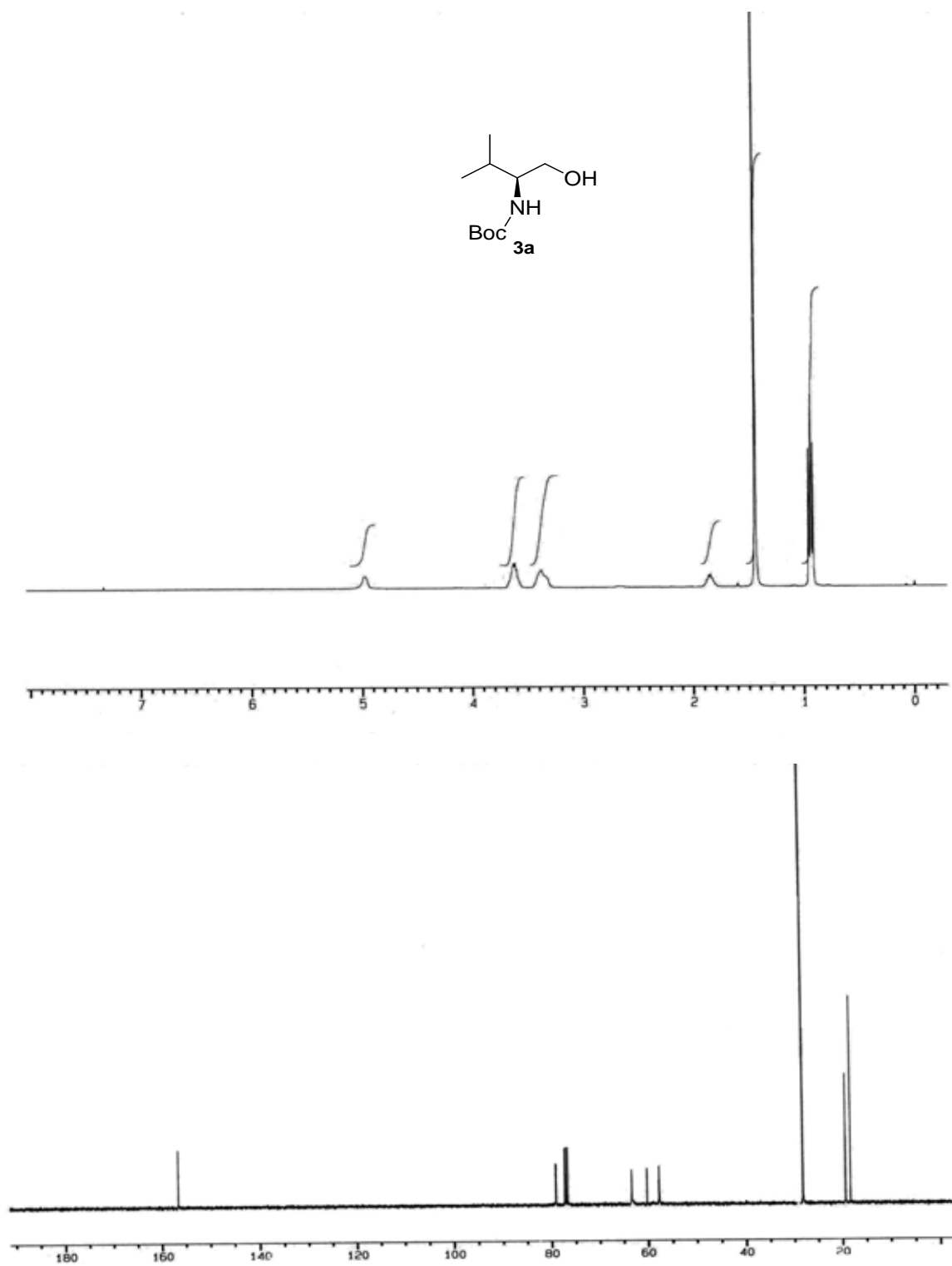
48. Perrin, D.D.; Armaregow, W.L. “*Purification of Laboratory Chemicals*”, 3rd ed. Pergamon Press, New York, **1980**.

49. (a) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2697. (b) Sharpless, K. B.; Young, M. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947.

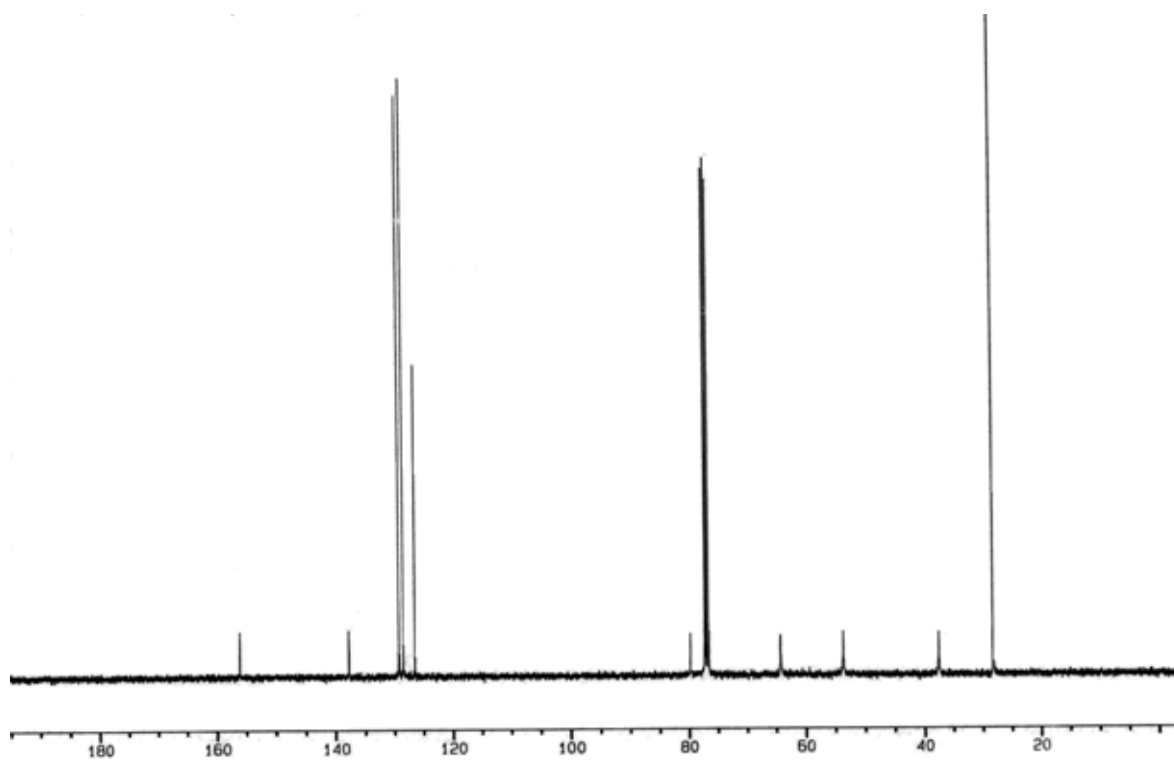
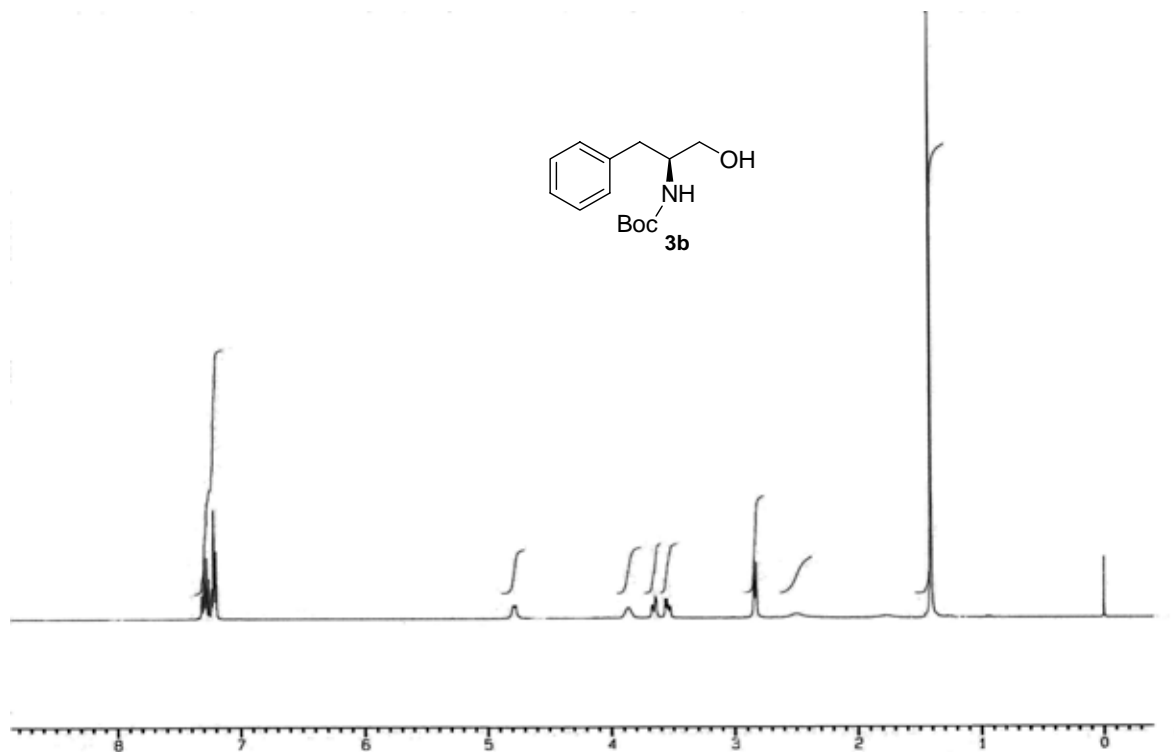
50. (a) Jenkins, J. M.; Shaw, B. L.; *J. Chem. Soc.* **1966**, 770. (b) Mann, F. G. Mann, D. Purdie, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1549.

CAPÍTULO 5

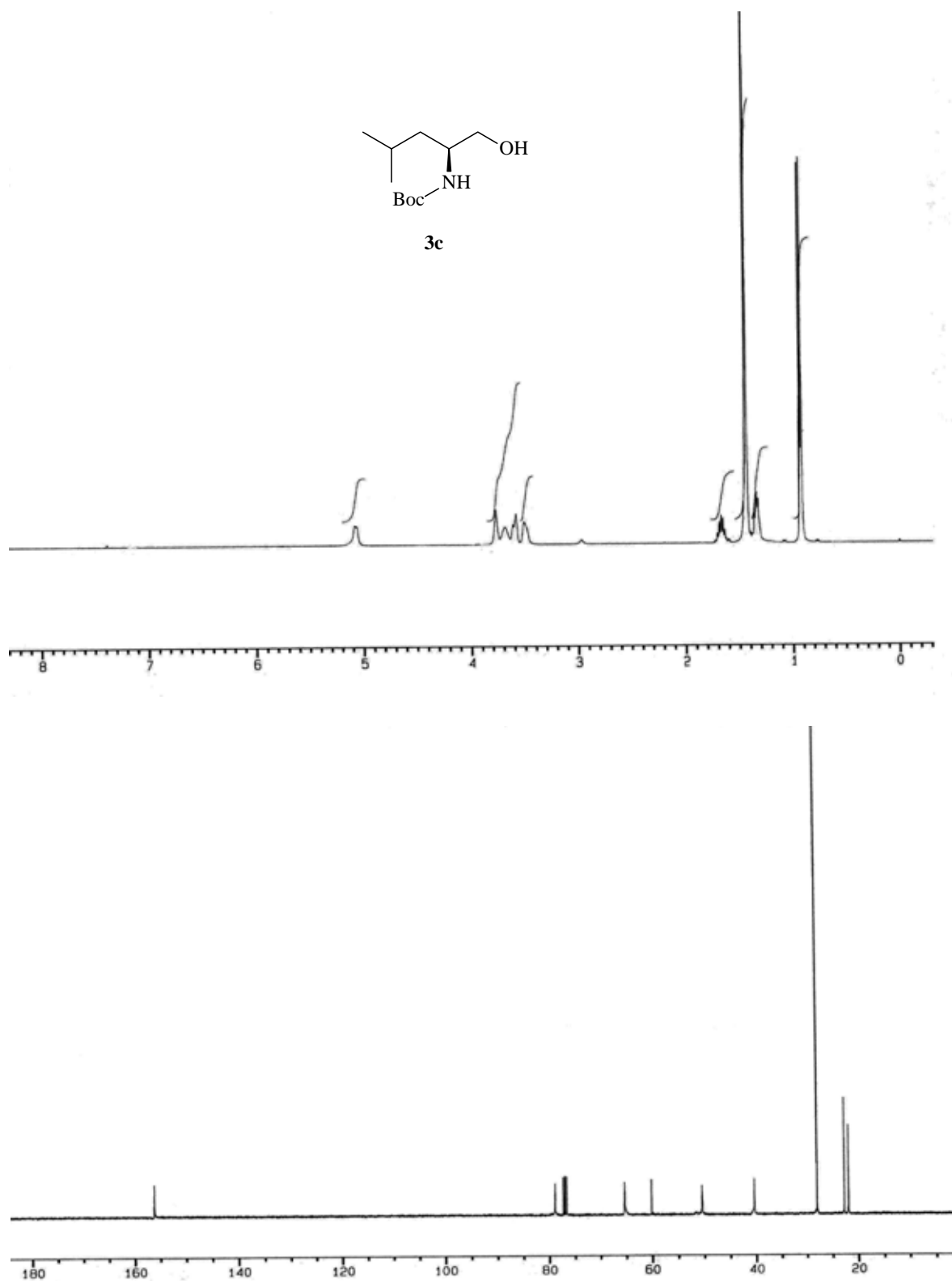
Espectros Seleccionados



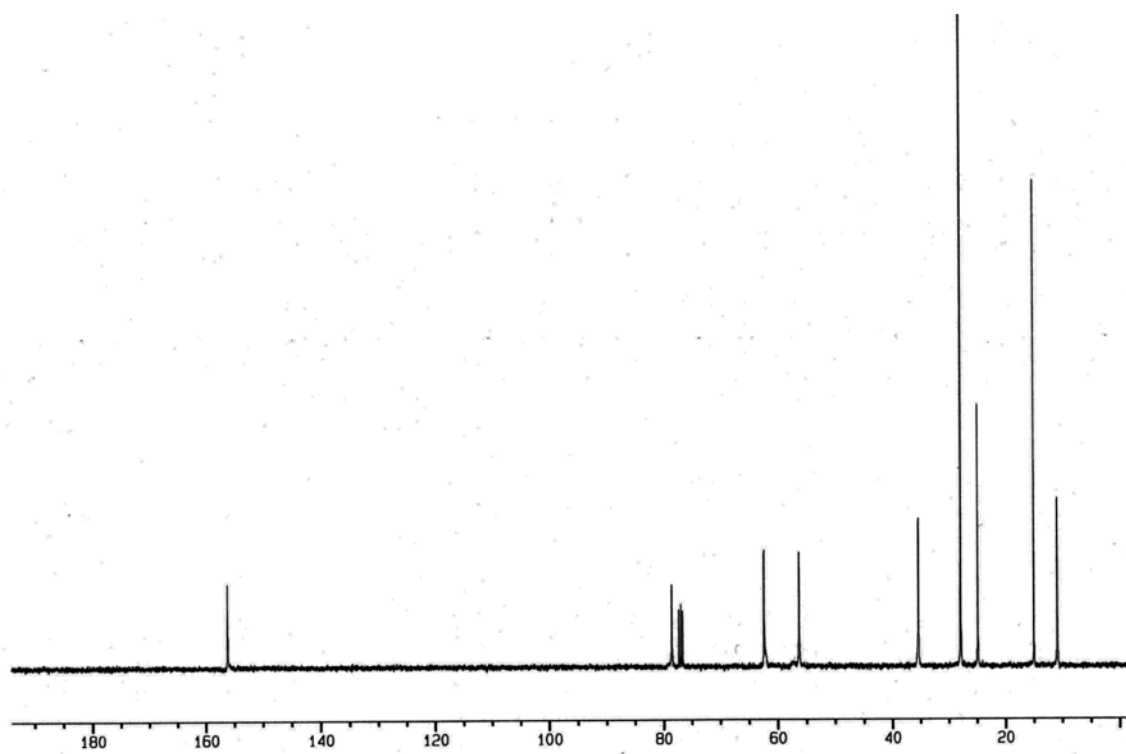
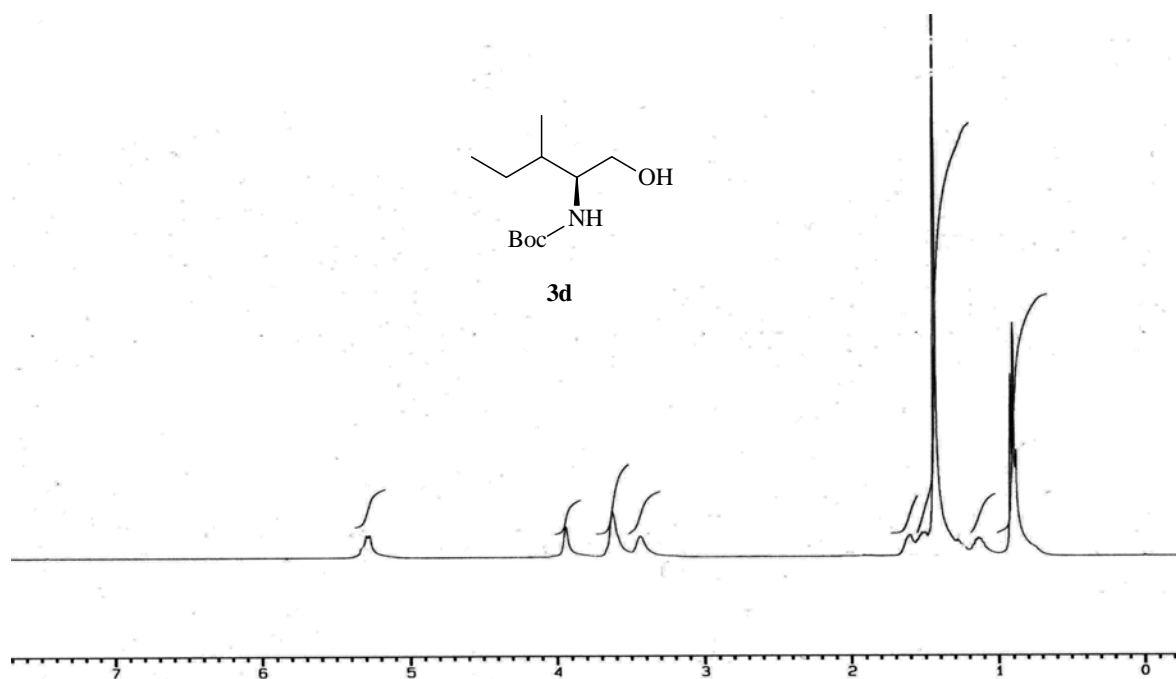
- a) Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 400 MHz
 b) Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 a 100 MHz



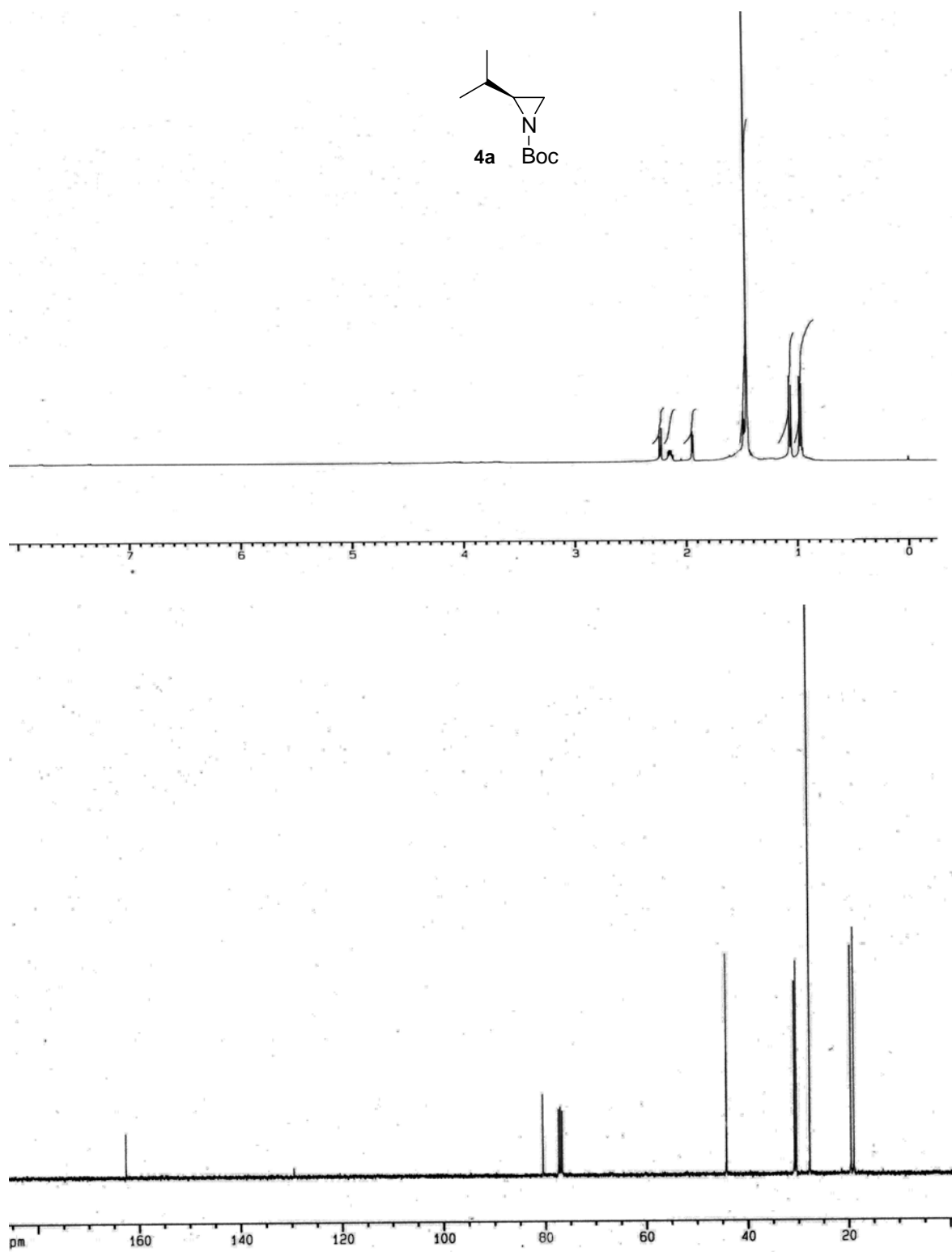
- a) Espectro de RMN ¹H do composto **3b** em CDCl₃ a 400 MHz
 b) Espectro de RMN ¹³C do composto **3b** em CDCl₃ a 100 MHz



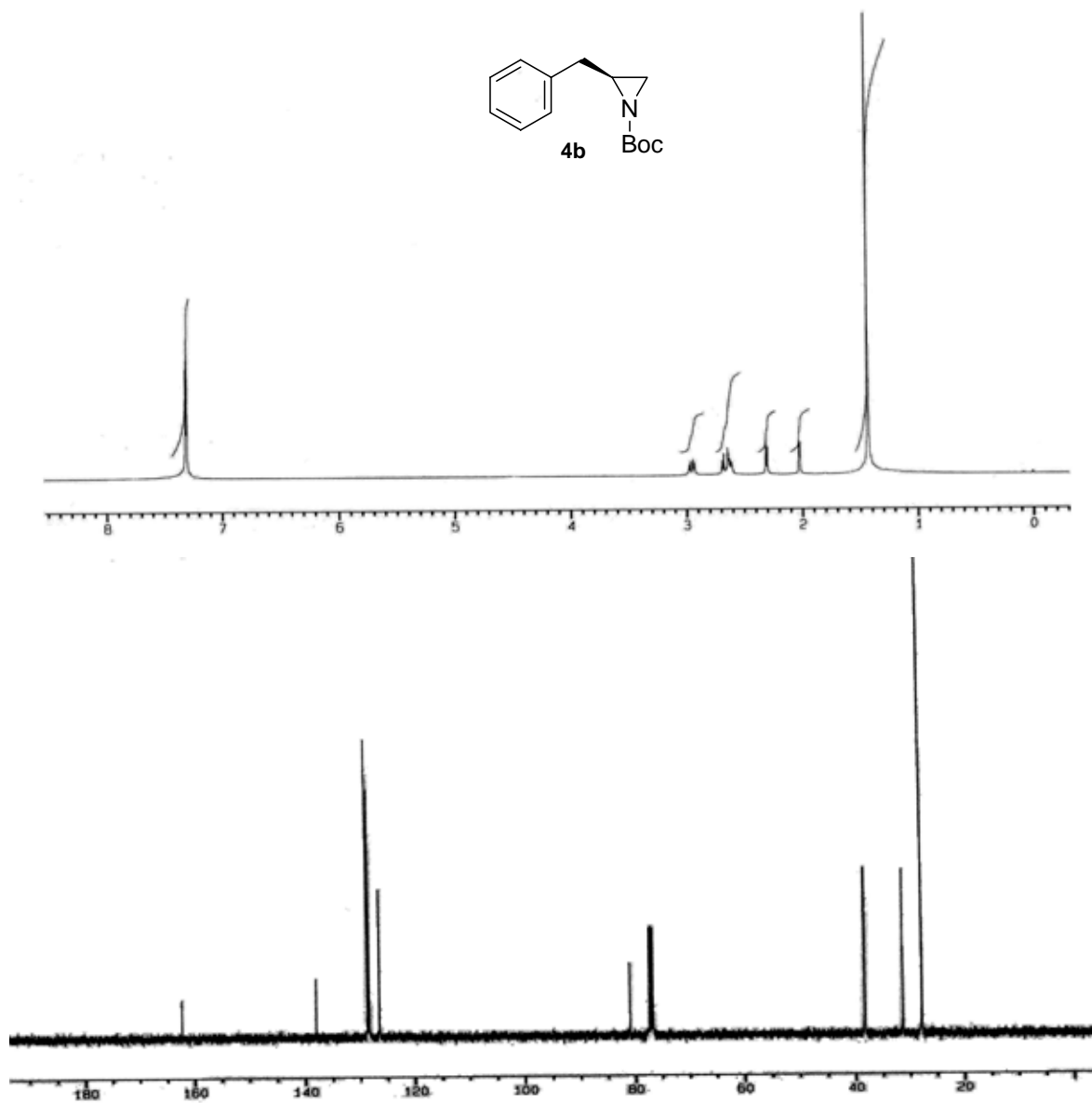
- a) Espectro de RMN ^1H do composto **3c** em CDCl_3 a 400 MHz
 b) Espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** em CDCl_3 a 100 MHz



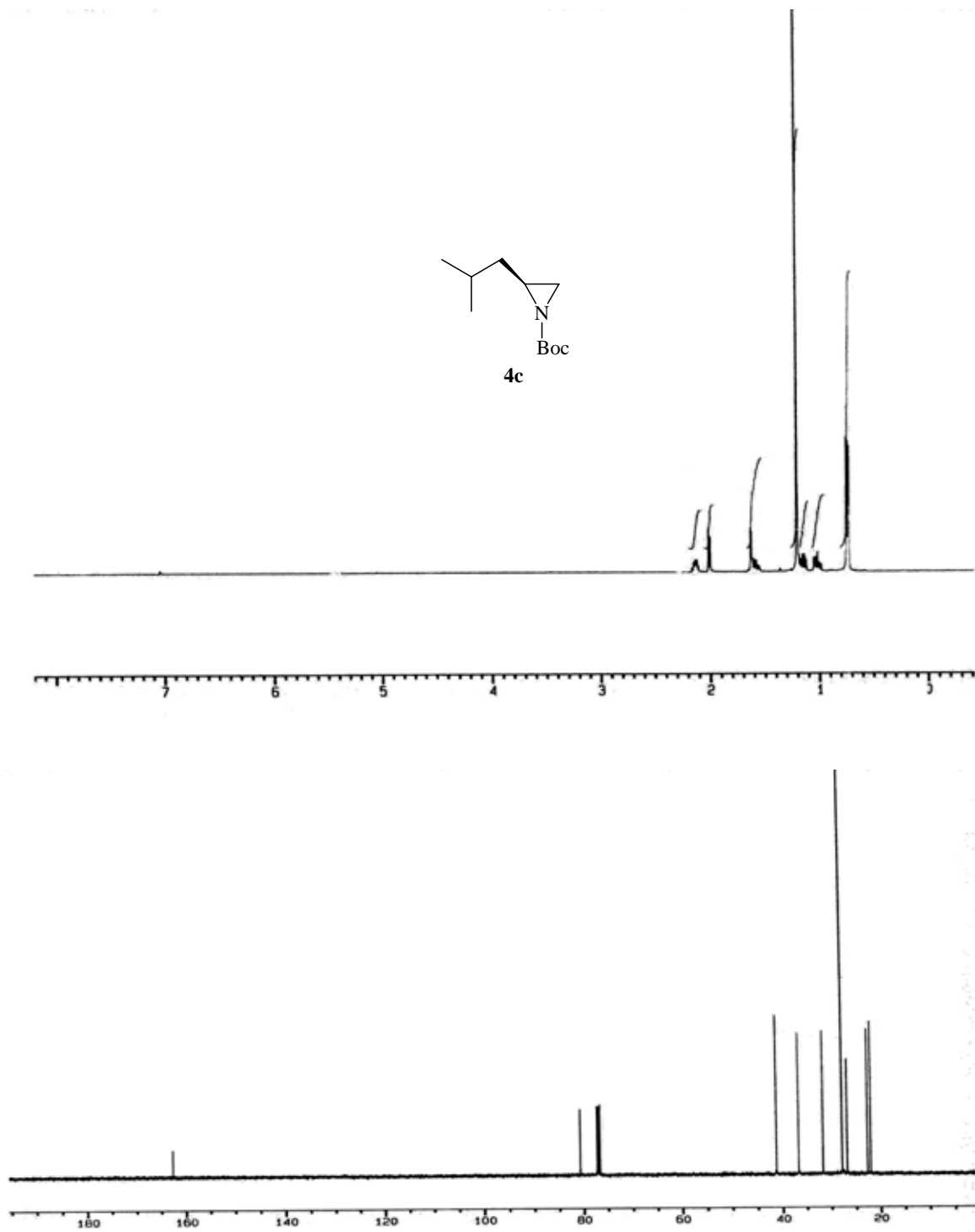
- a) Espectro de RMN ^1H do composto **3d** em CDCl_3 a 400 MHz
 b) Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d** em CDCl_3 a 100 MHz



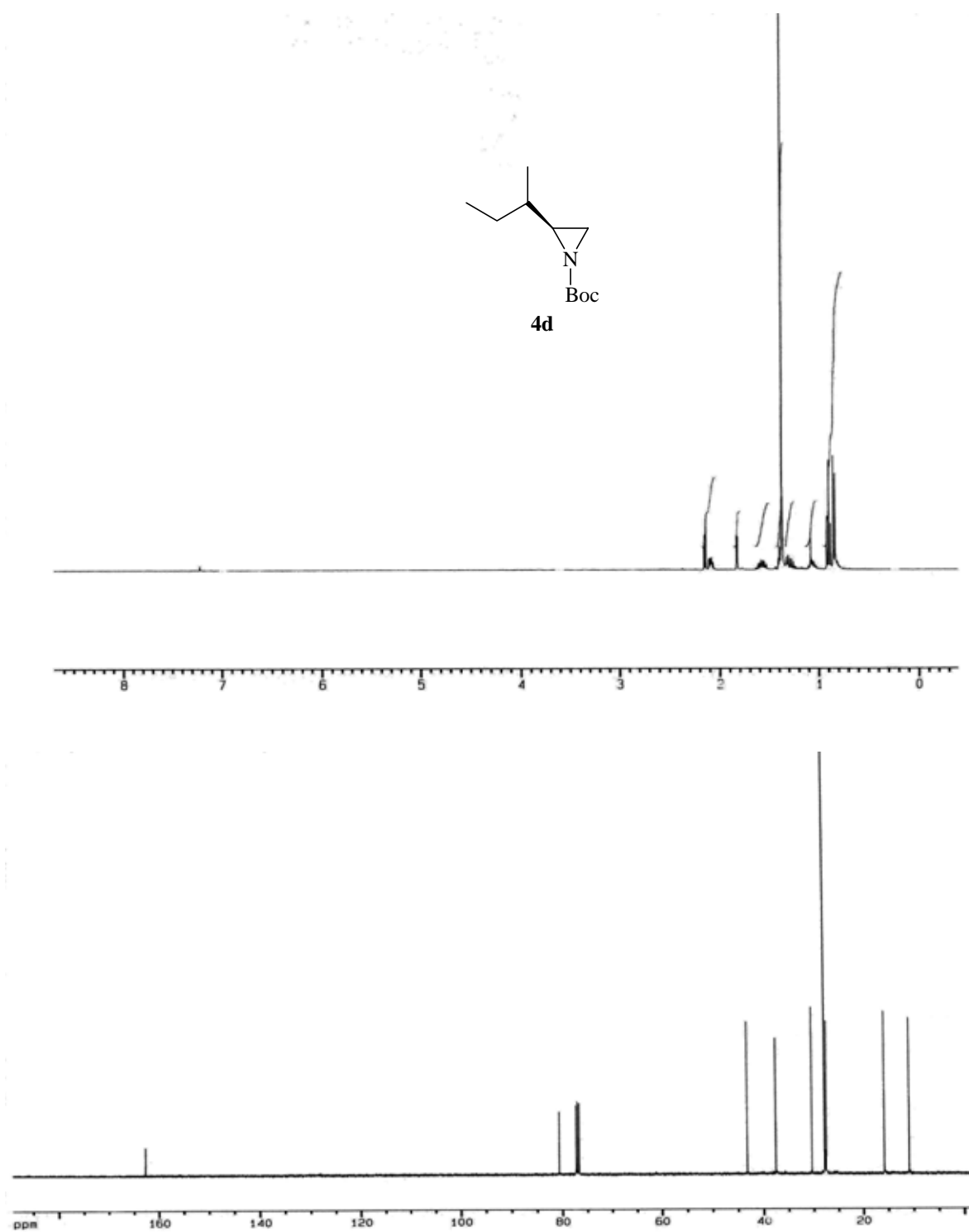
- a) Espectro de RMN ^1H do composto **4a** em CDCl_3 a 400 MHz
 b) Espectro de RMN ^{13}C do composto **4a** em CDCl_3 a 100 MHz



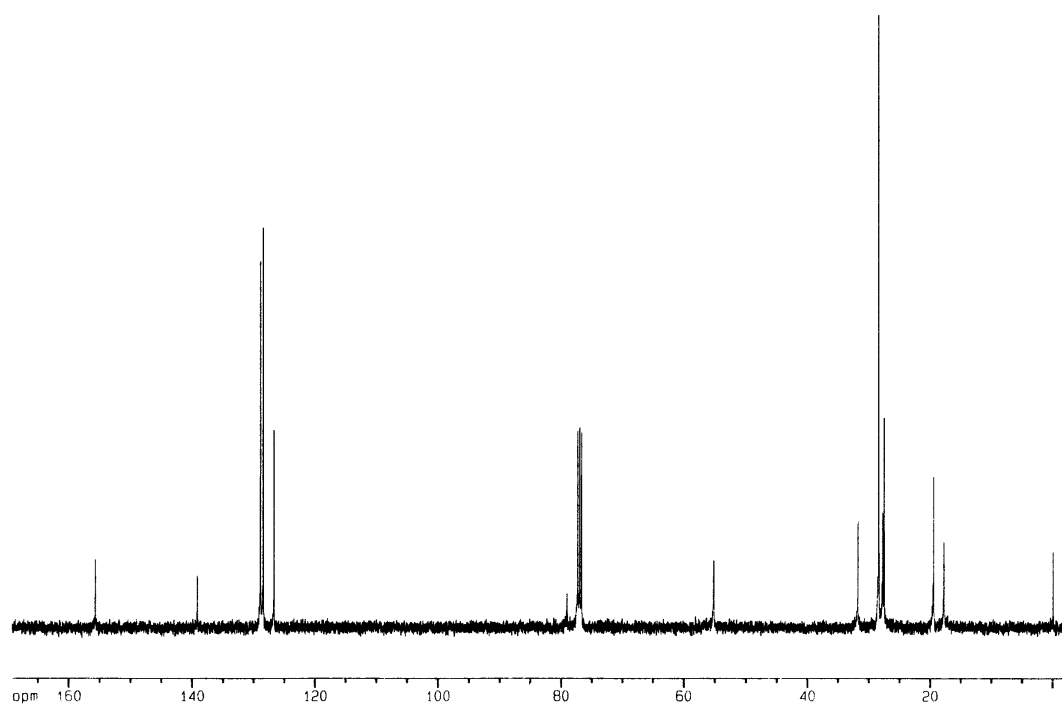
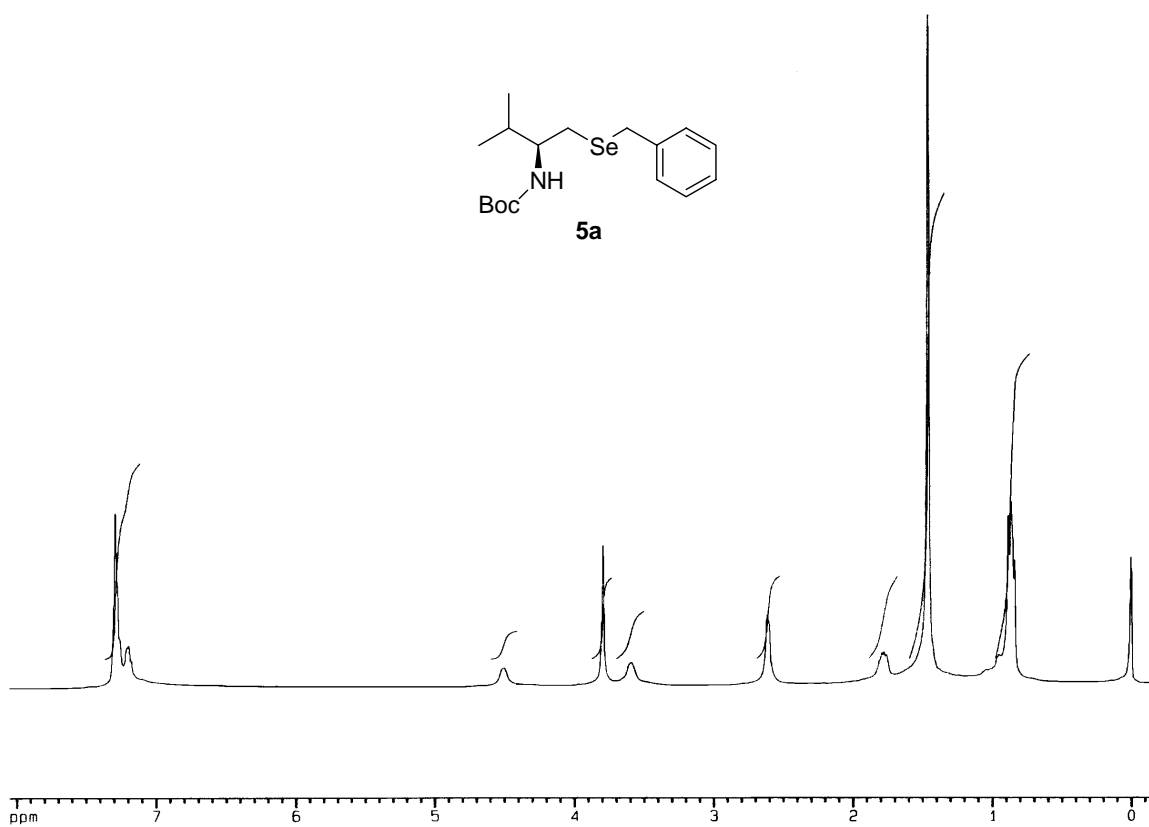
- a) Espectro de RMN ¹H do composto **4b** em CDCl₃ a 400 MHz
 b) Espectro de RMN ¹³C do composto **4b** em CDCl₃ a 100 MHz



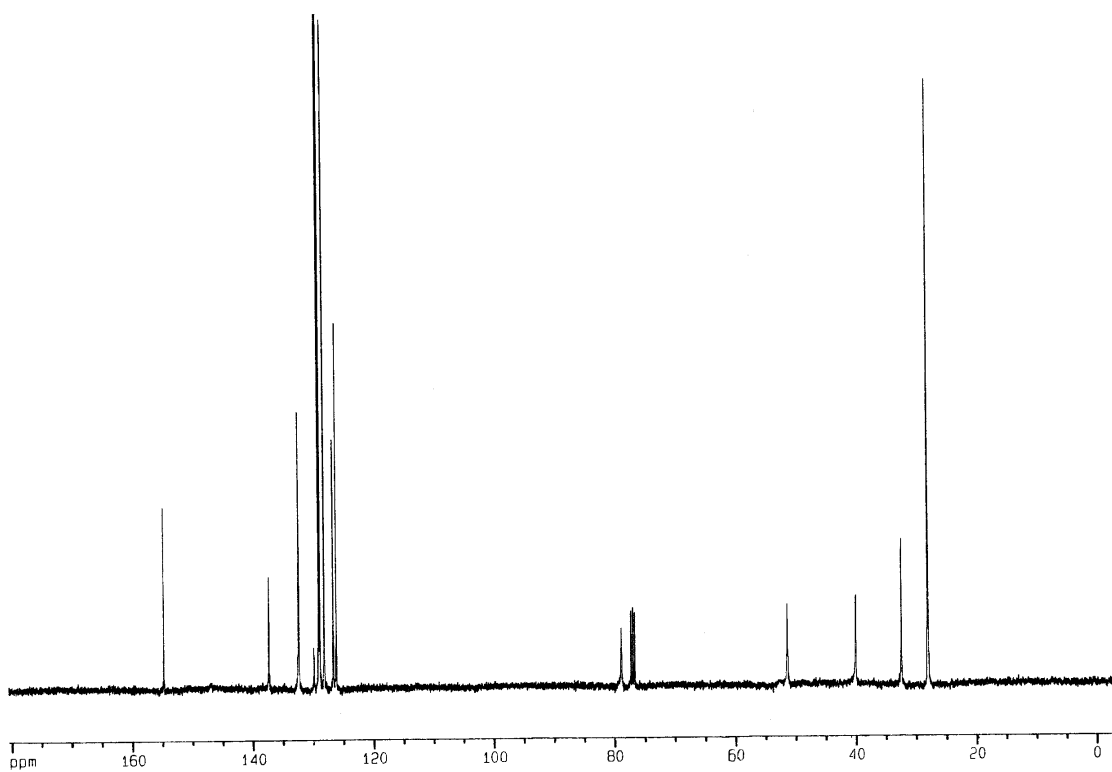
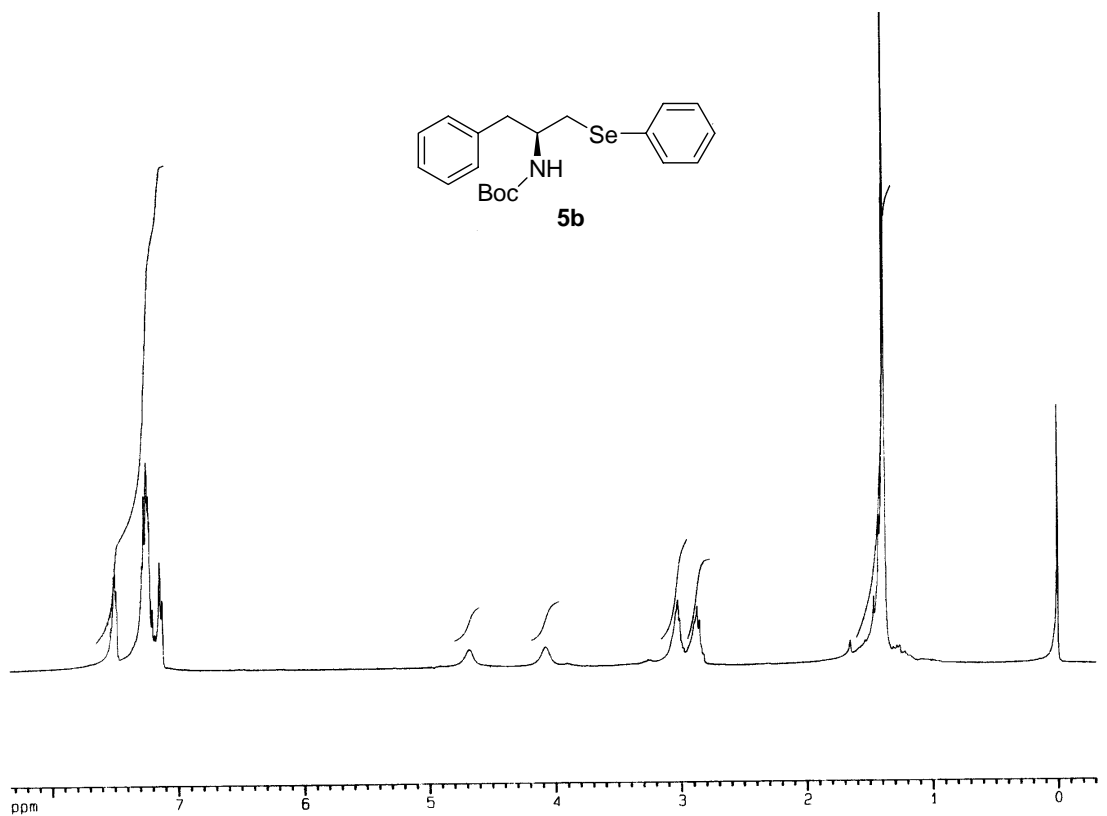
- a) Espectro de RMN ^1H do composto **4c** em CDCl_3 a 400 MHz
 b) Espectro de RMN ^{13}C do composto **4c** em CDCl_3 a 100 MHz



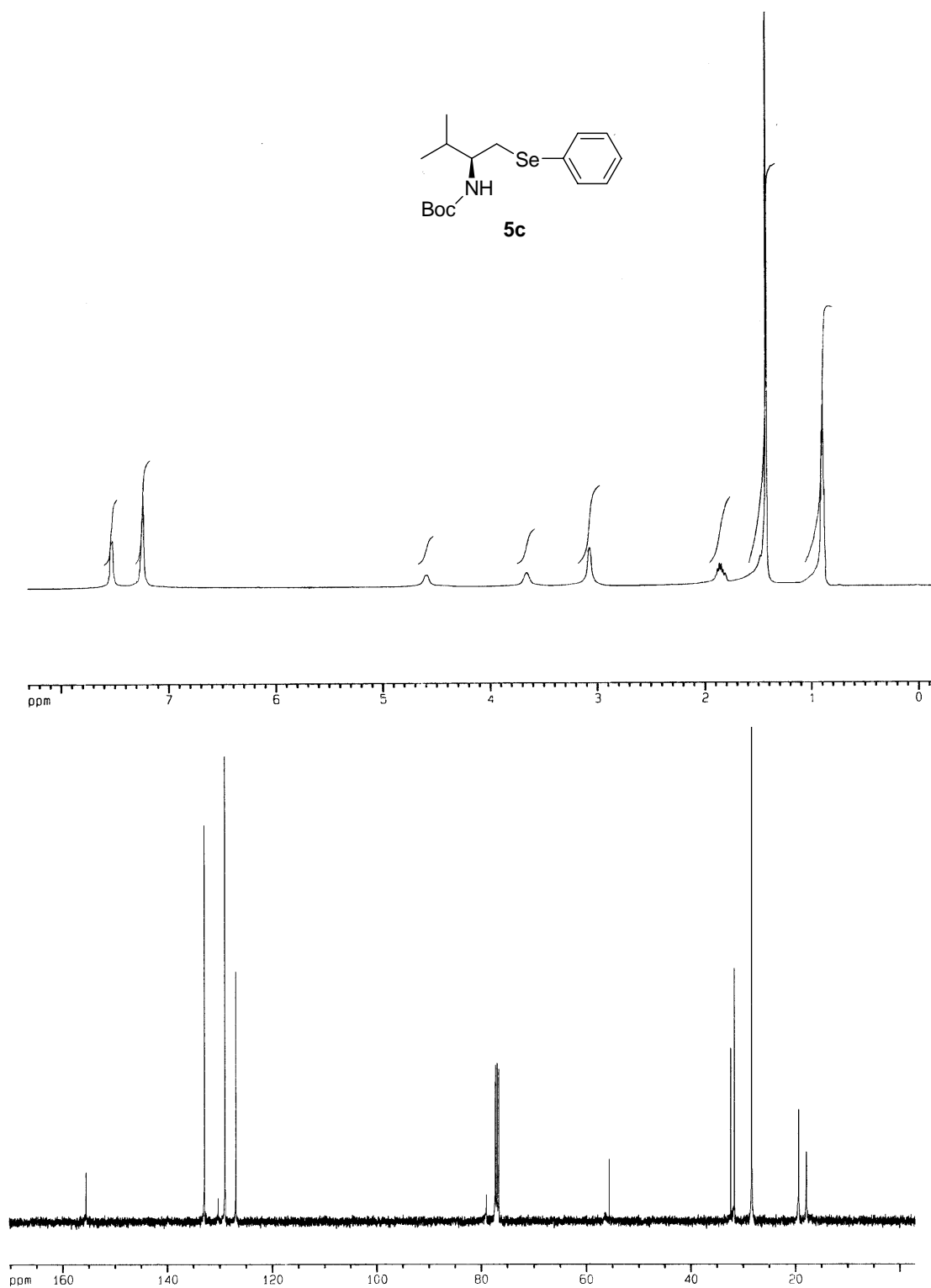
- a) Espectro de RMN ^1H do composto **4d** em CDCl_3 a 400 MHz
 b) Espectro de RMN ^{13}C do composto **4d** em CDCl_3 a 100 MHz



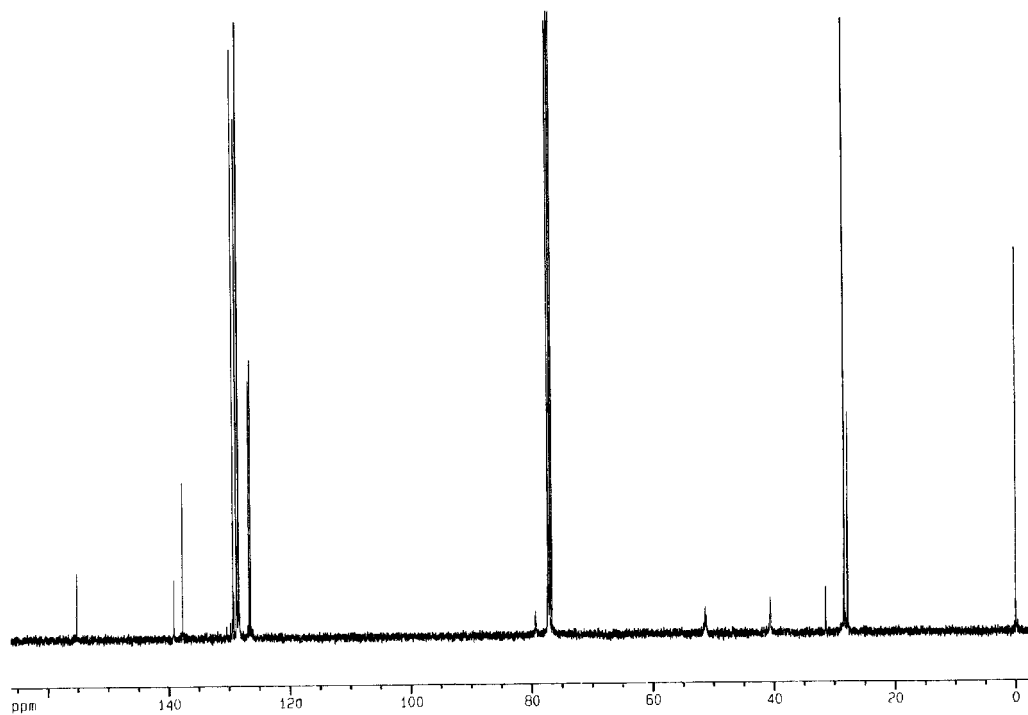
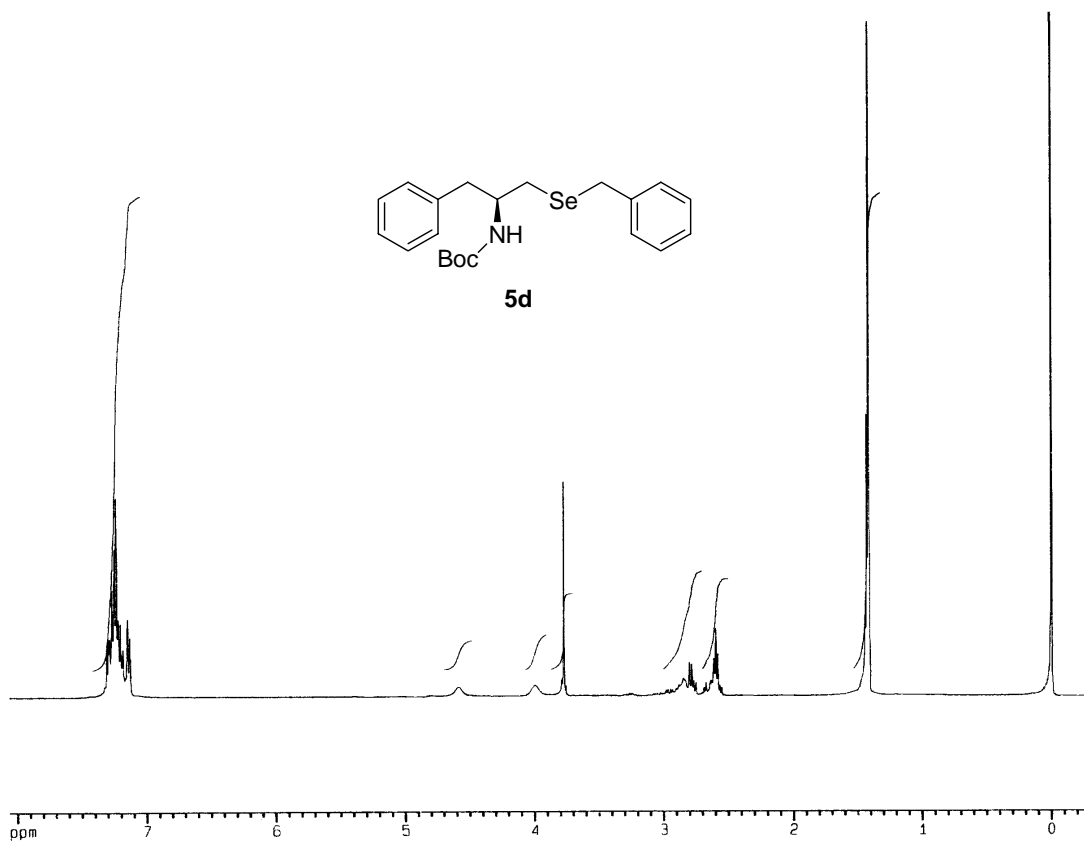
- a) Espectro de RMN ^1H do composto **5a** em CDCl_3 a 400 MHz
 b) Espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** em CDCl_3 a 100 MHz



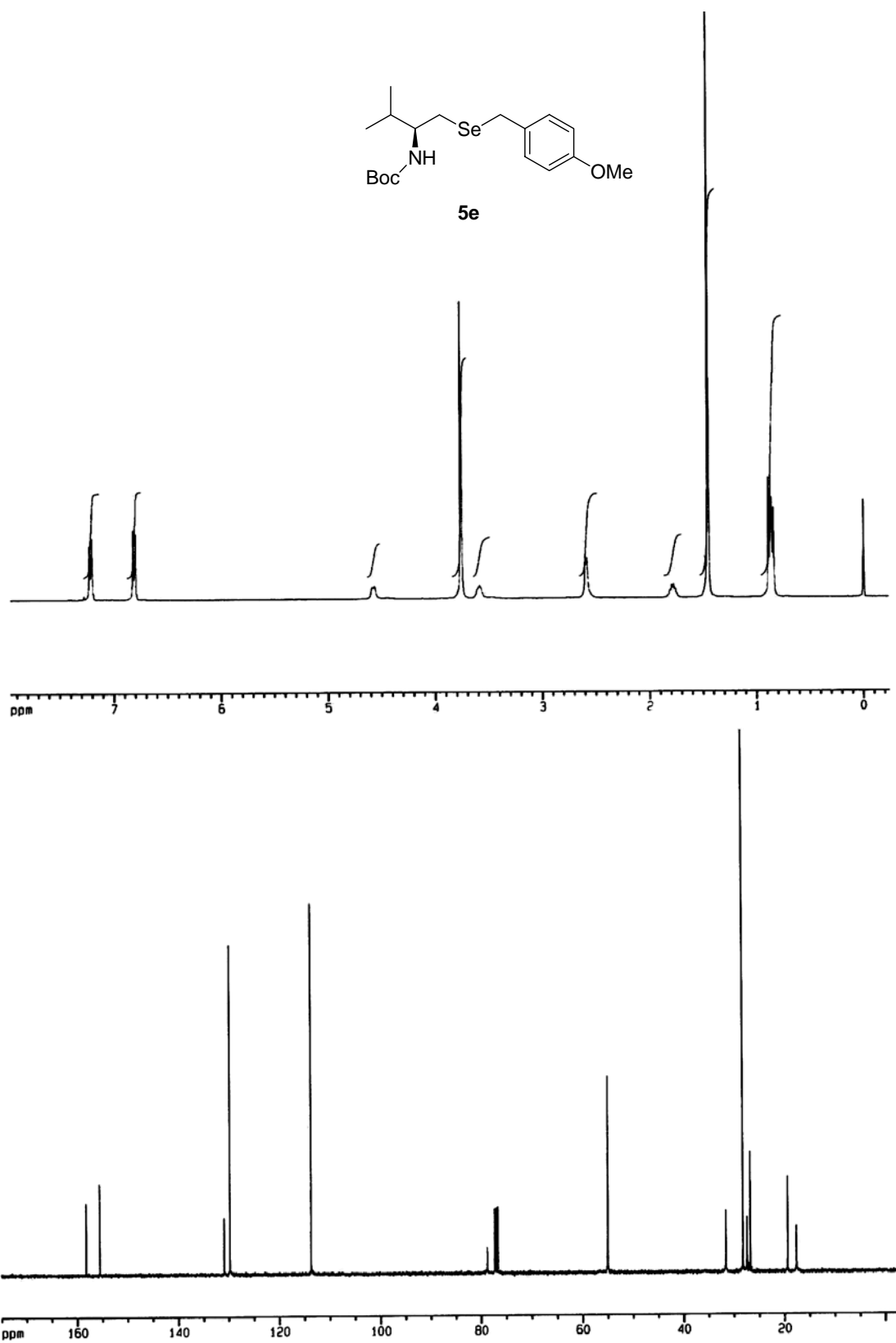
- a) Espectro de RMN ^1H do composto **5b** em CDCl_3 a 400 MHz
 b) Espectro de RMN ^{13}C do composto **5b** em CDCl_3 a 100 MHz



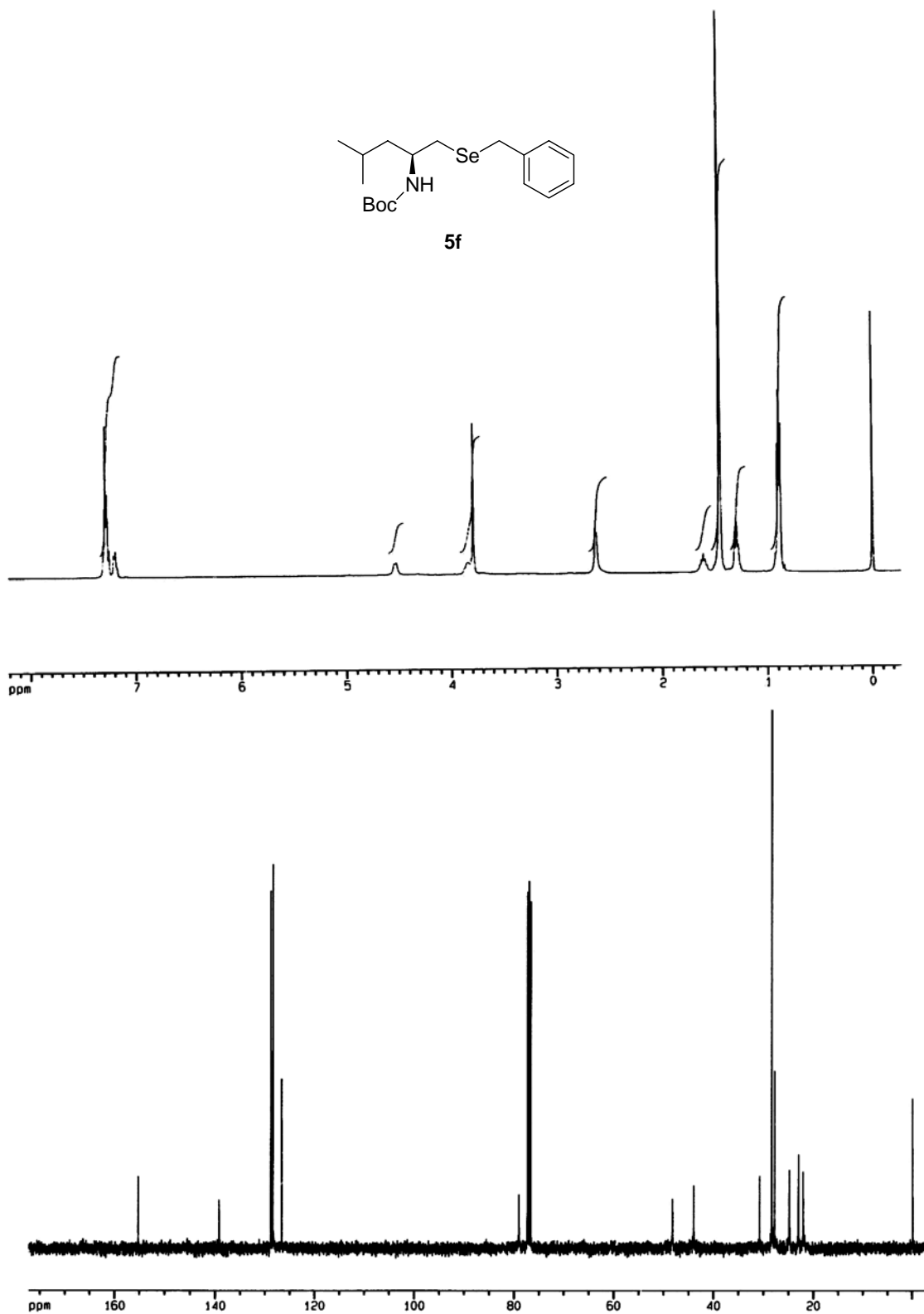
- a) Espectro de RMN ^1H do composto **5c** em CDCl_3 a 400 MHz
 b) Espectro de RMN ^{13}C do composto **5c** em CDCl_3 a 100 MHz



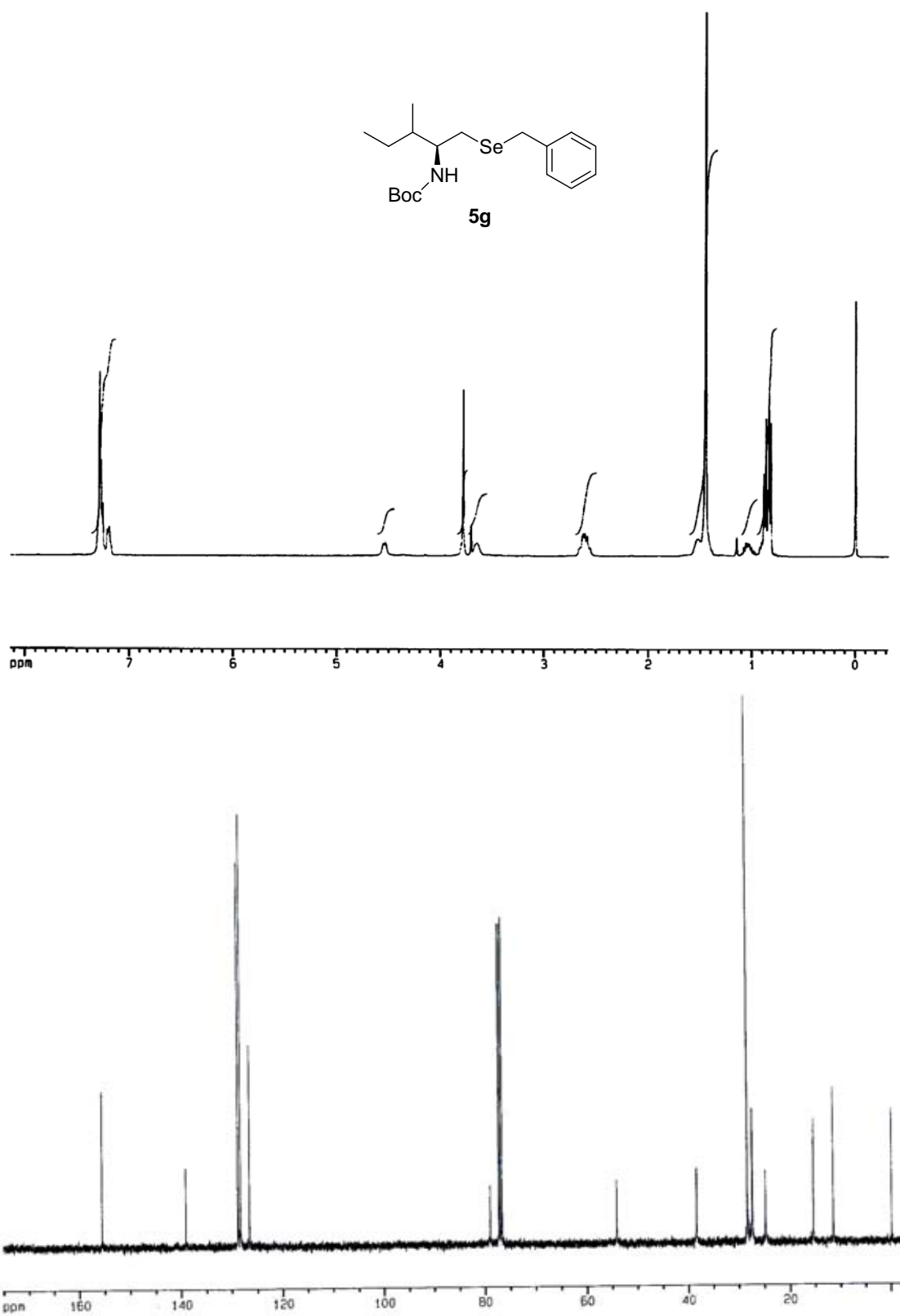
- a) Espectro de RMN ^1H do composto **5d** em CDCl_3 a 400 MHz
 b) Espectro de RMN ^{13}C do composto **5d** em CDCl_3 a 100 MHz



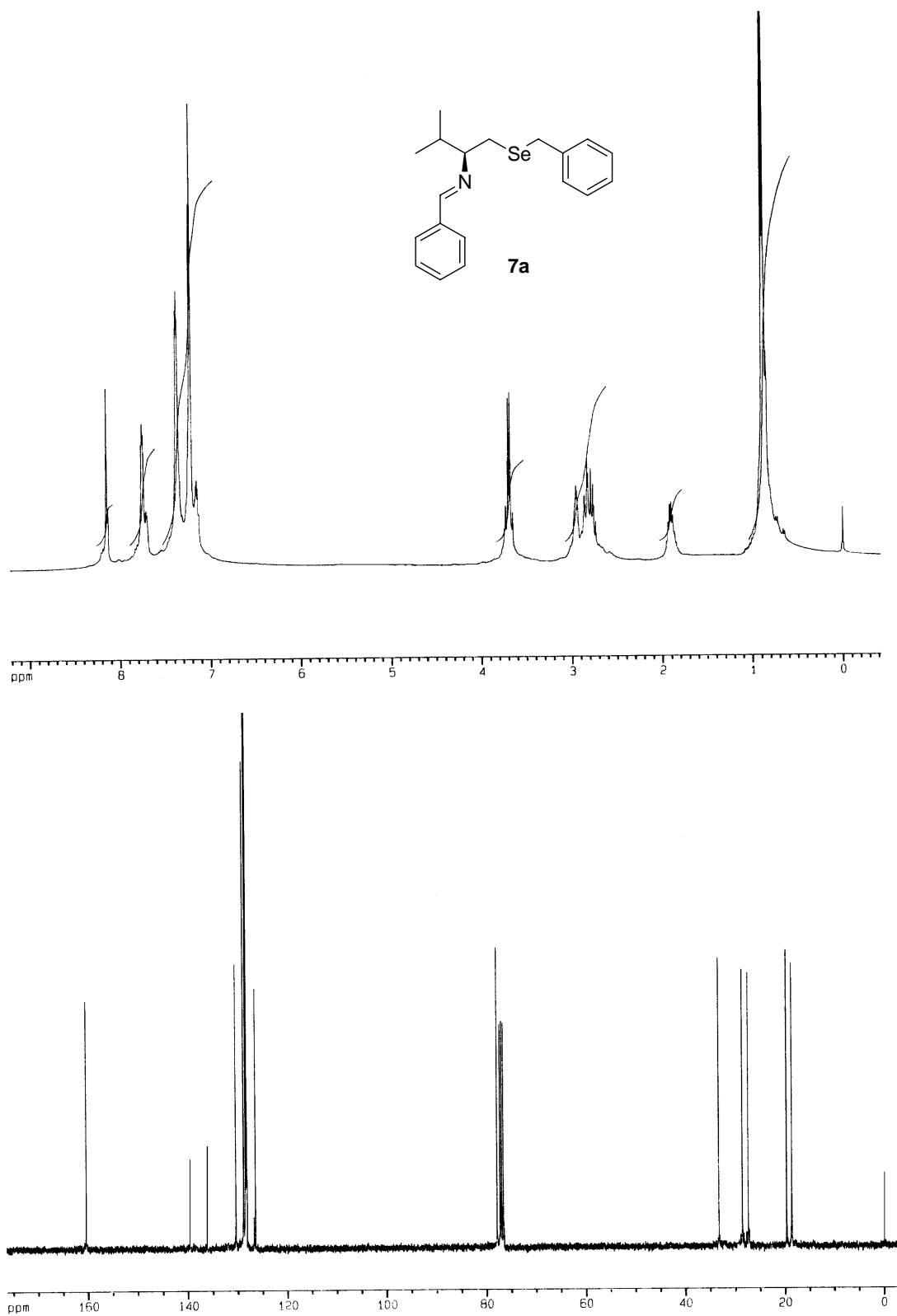
- a) Espectro de RMN ^1H do composto **5e** em CDCl_3 a 400 MHz
 b) Espectro de RMN ^{13}C do composto **5e** em CDCl_3 a 100 MHz



- a) Espectro de RMN ^1H do composto **5f** em CDCl_3 a 400 MHz
 b) Espectro de RMN ^{13}C do composto **5f** em CDCl_3 a 100 MHz

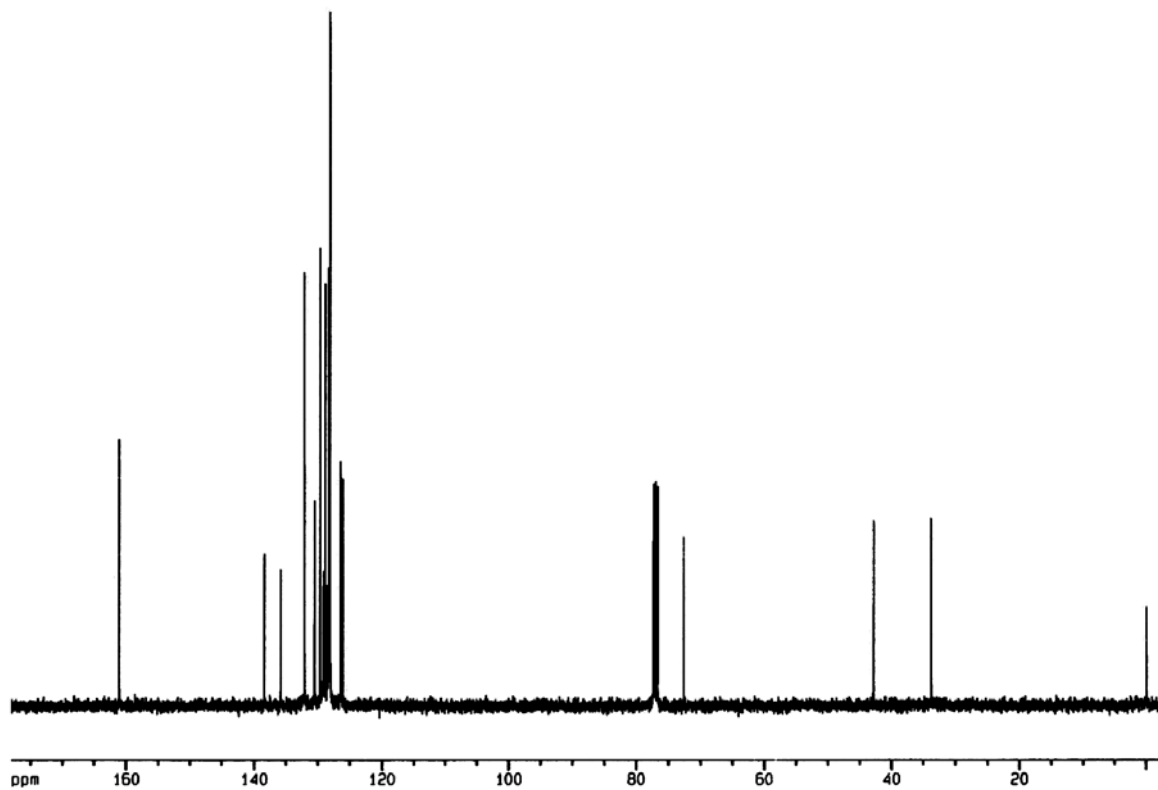
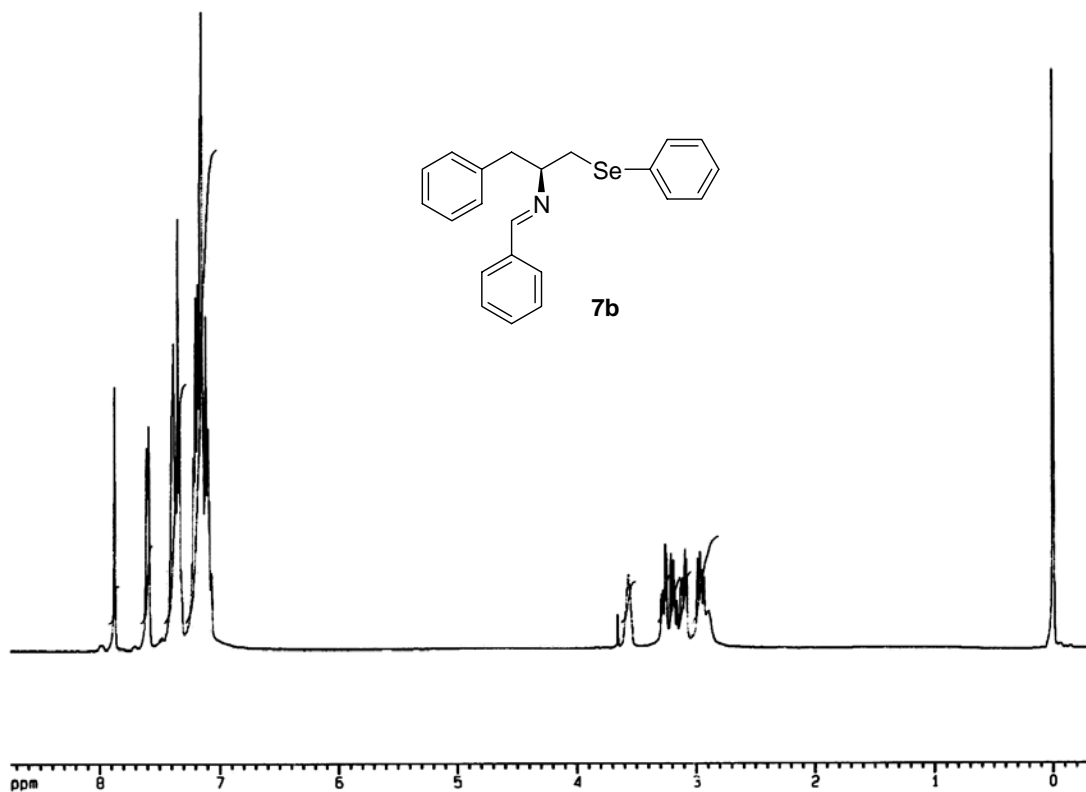


- a) Espectro de RMN ^1H do composto **5g** em CDCl_3 a 400 MHz
 b) Espectro de RMN ^{13}C do composto **5g** em CDCl_3 a 100 MHz



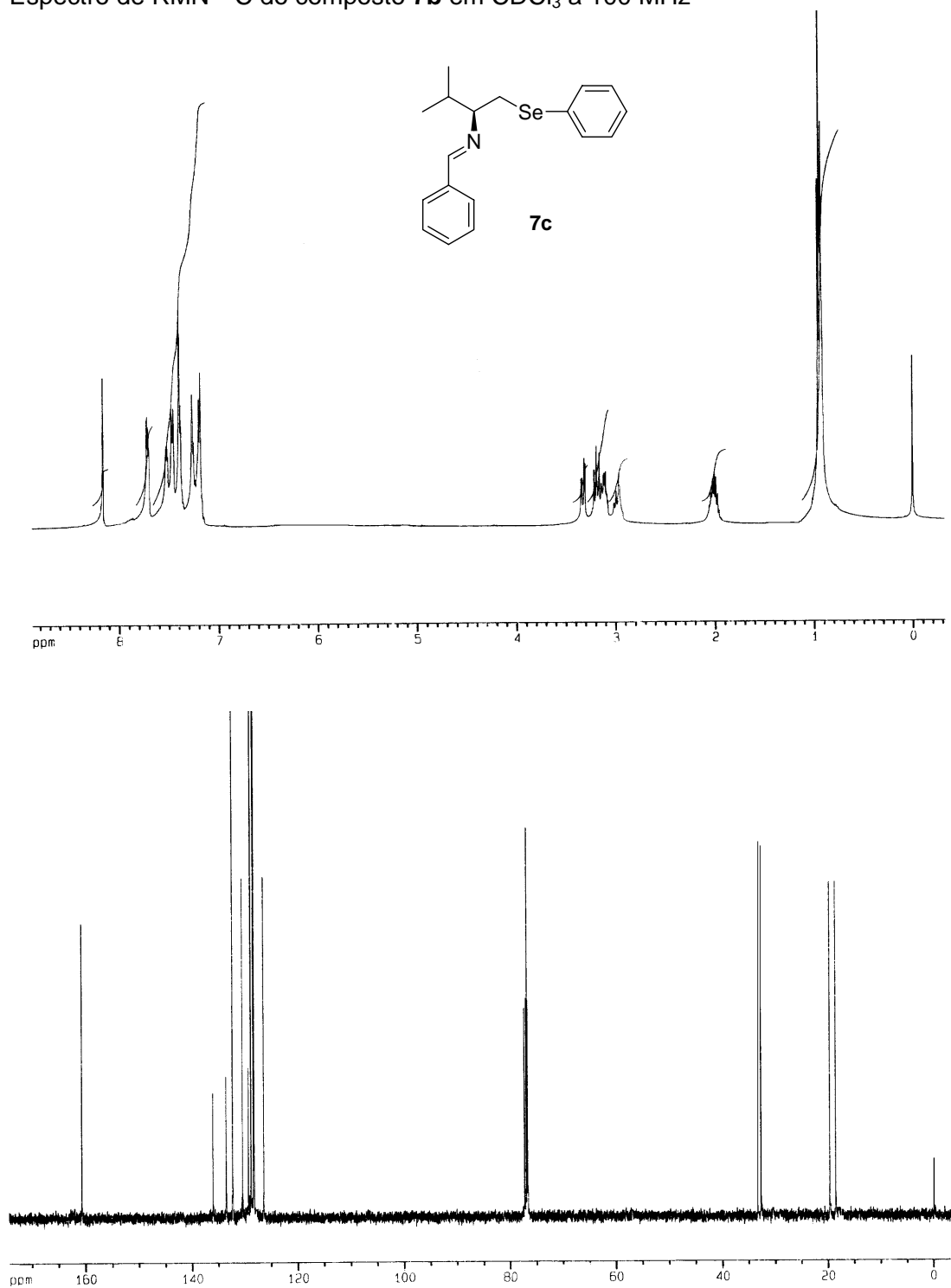
a) Espectro de RMN ^1H do composto **7a** em CDCl_3 a 400 MHz

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

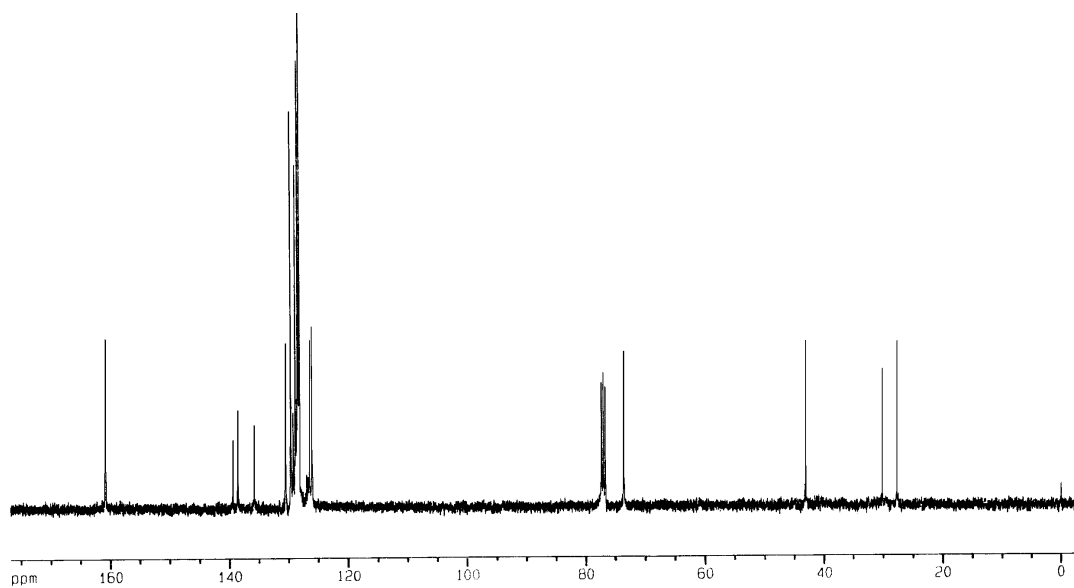
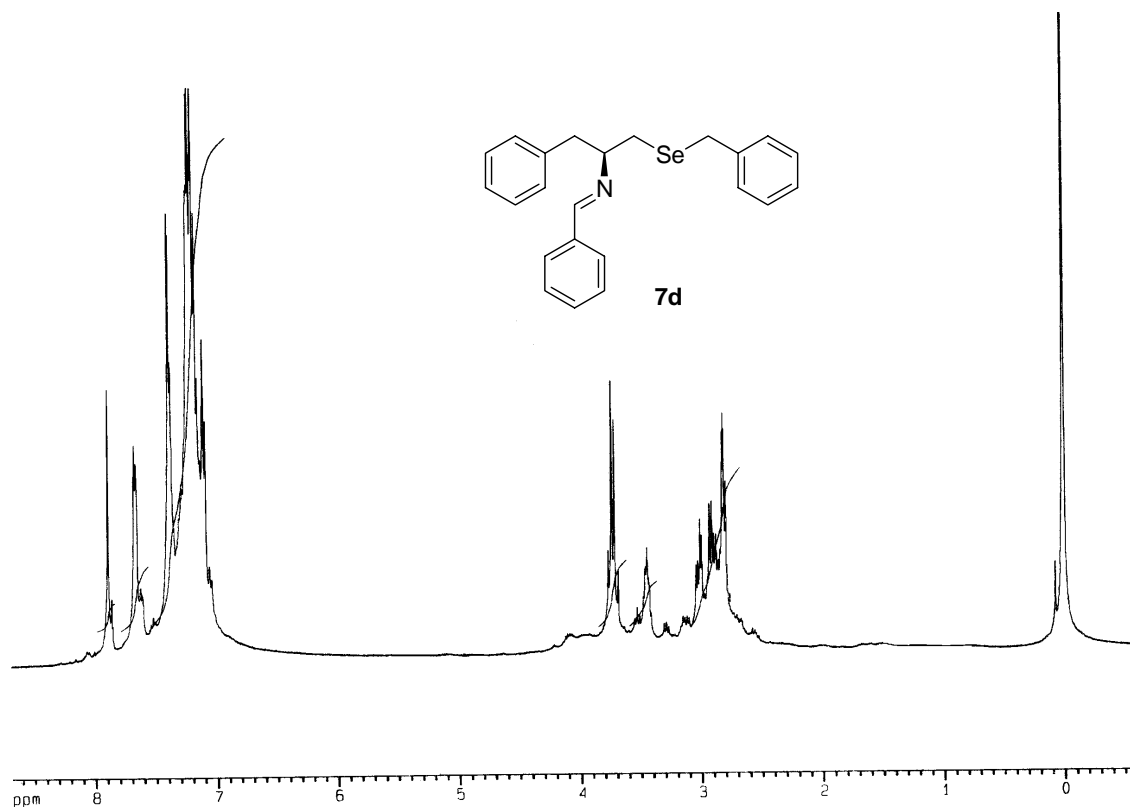


a) Espectro de RMN ^1H do composto **7b** em CDCl_3 a 400 MHz

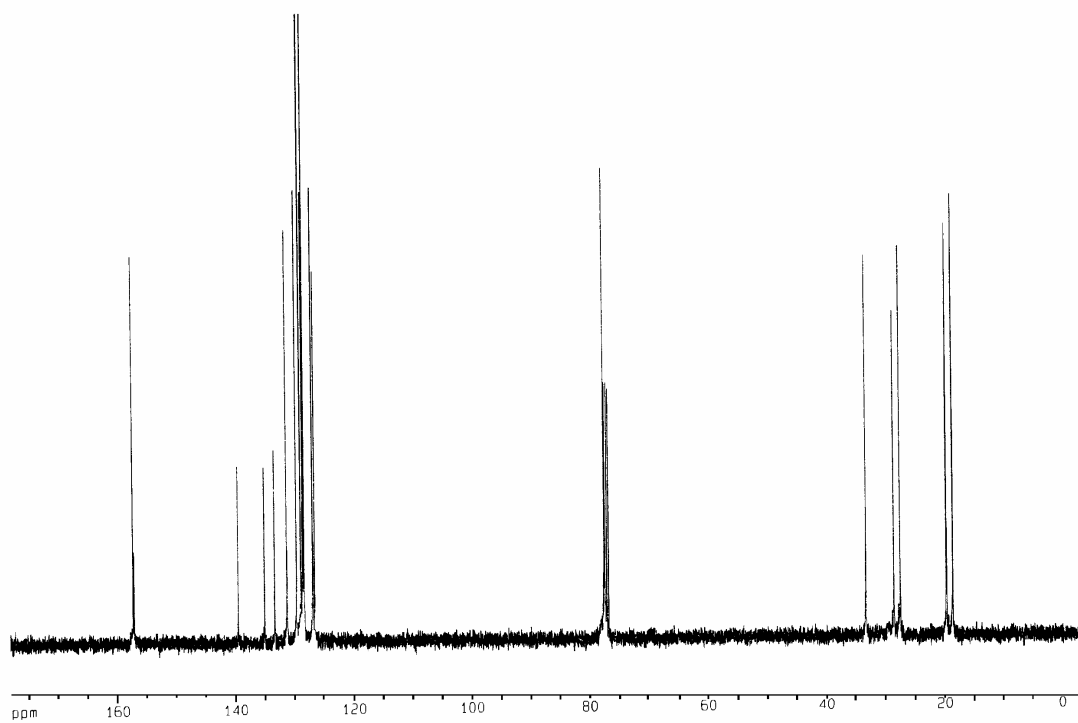
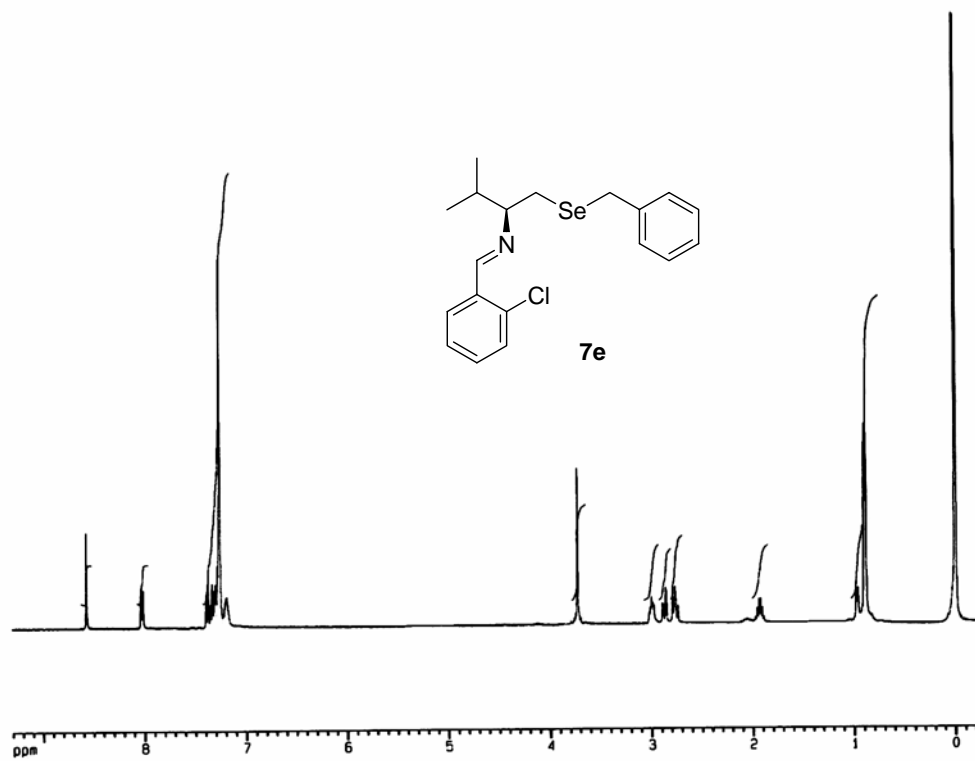
b) Espectro de RMN ^{13}C do composto **7b** em CDCl_3 a 100 MHz



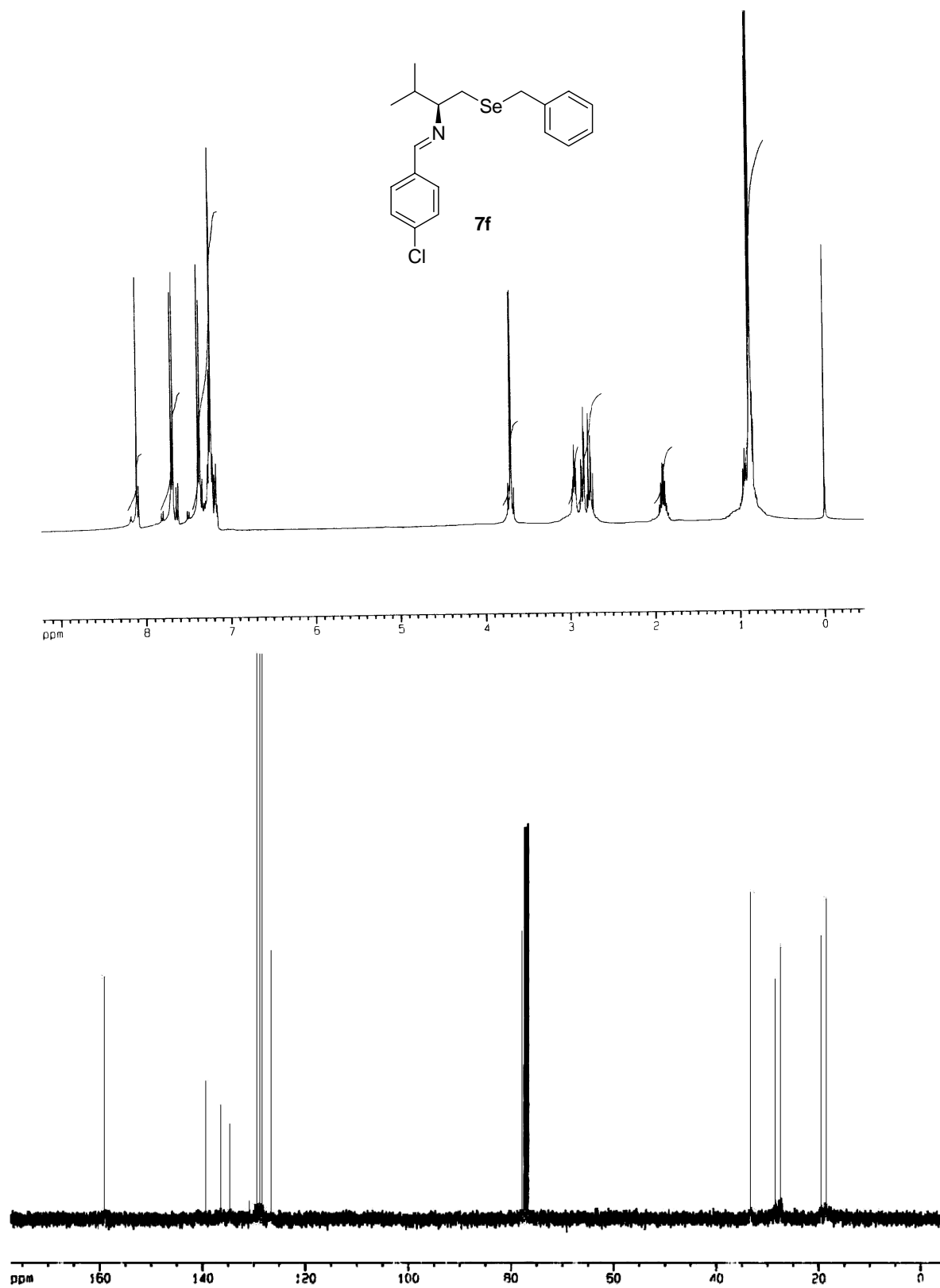
a) Espectro de RMN ^1H do composto **7c** em CDCl_3 a 400 MHz
 b) Espectro de RMN ^{13}C do composto **7c** em CDCl_3 a 100 MHz



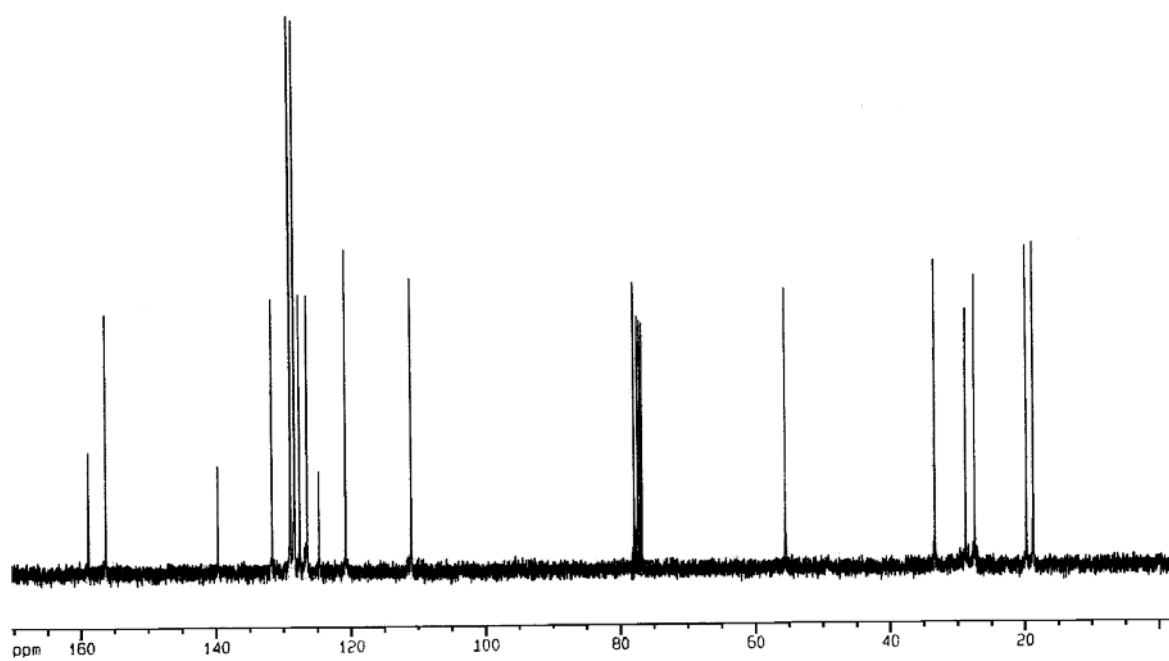
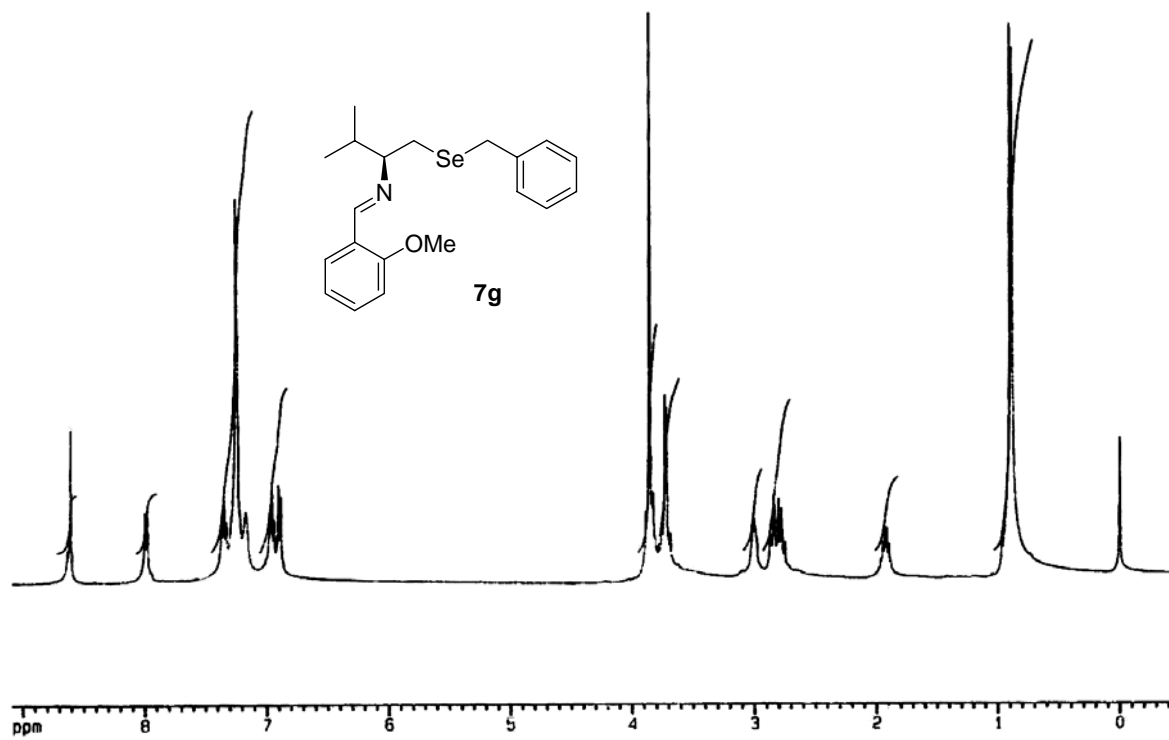
- a) Espectro de RMN ^1H do composto **7d** em CDCl_3 a 400 MHz
 b) Espectro de RMN ^{13}C do composto **7d** em CDCl_3 a 100 MHz



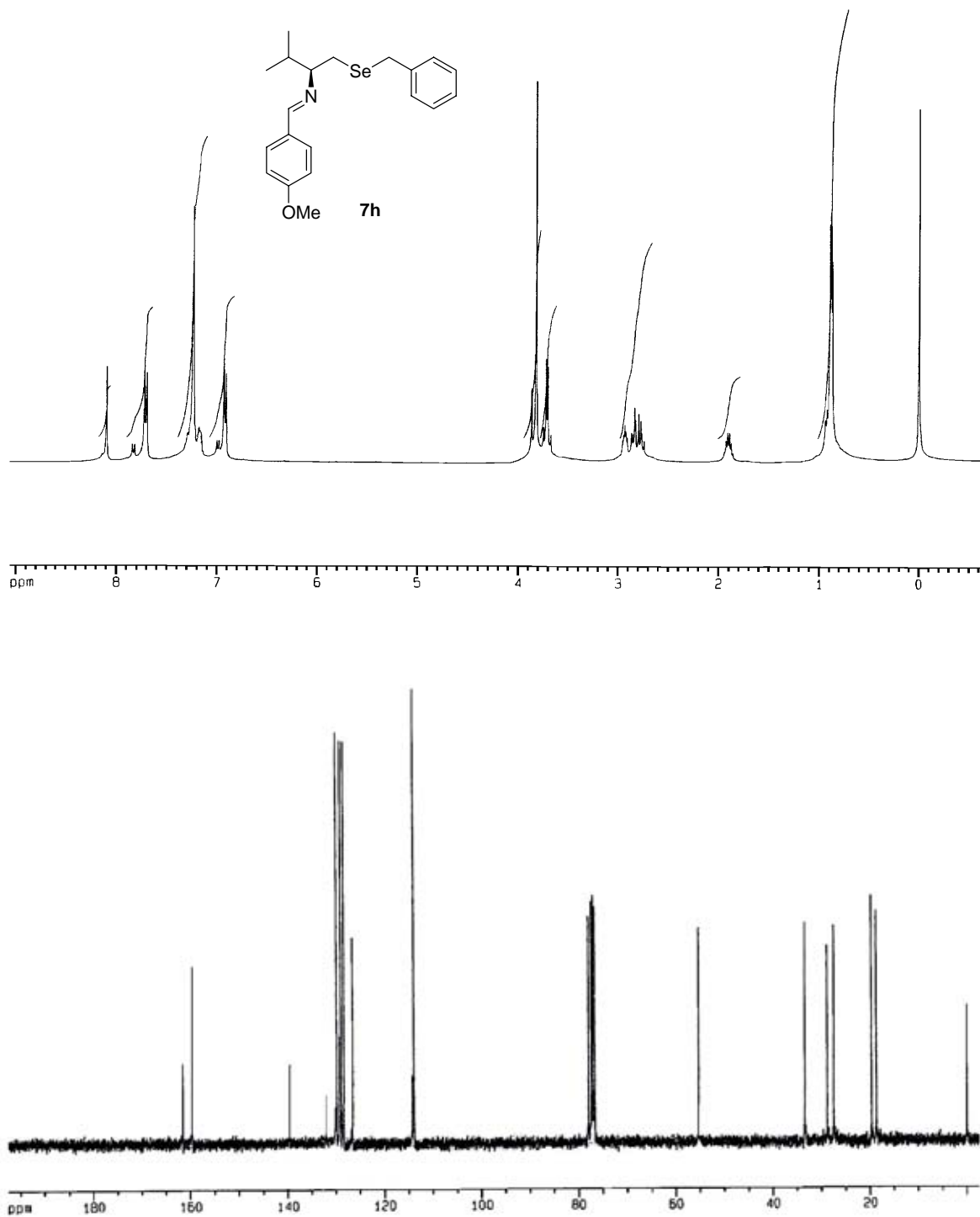
- a) Espectro de RMN ^1H do composto **7e** em CDCl_3 a 400 MHz
 b) Espectro de RMN ^{13}C do composto **7e** em CDCl_3 a 100 MHz



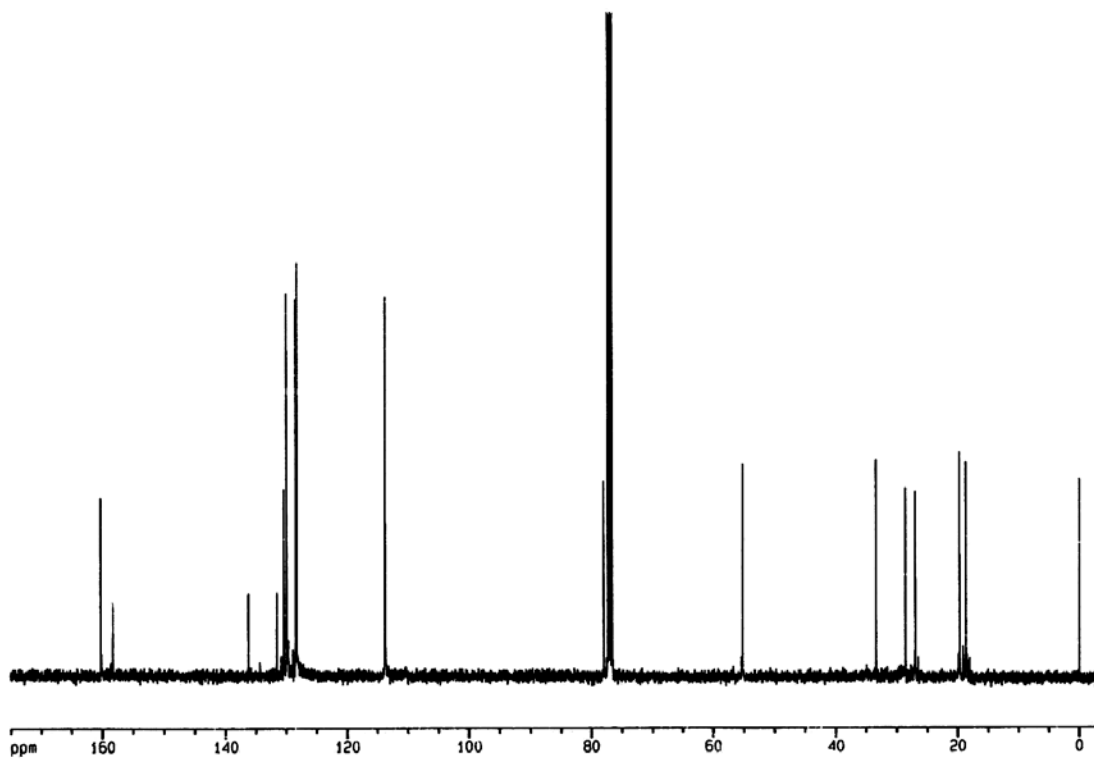
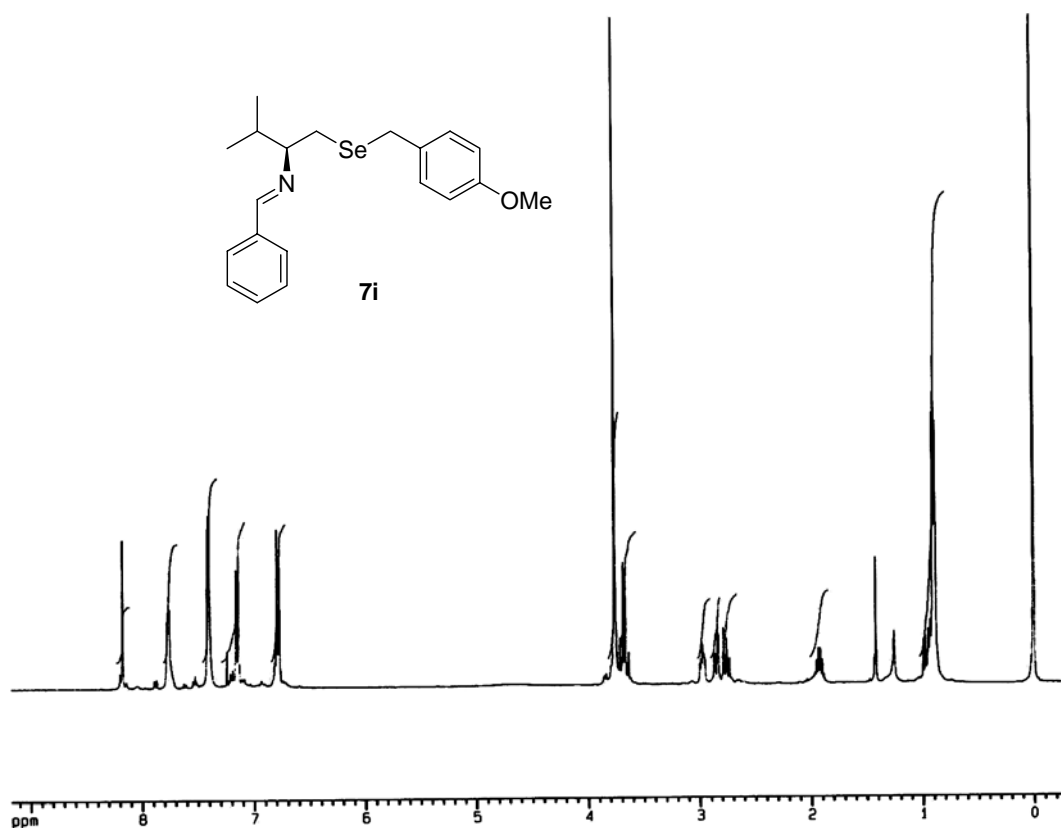
- a) Espectro de RMN ¹H do composto **7f** em CDCl₃ a 400 MHz
 b) Espectro de RMN ¹³C do composto **7f** em CDCl₃ a 100 MHz



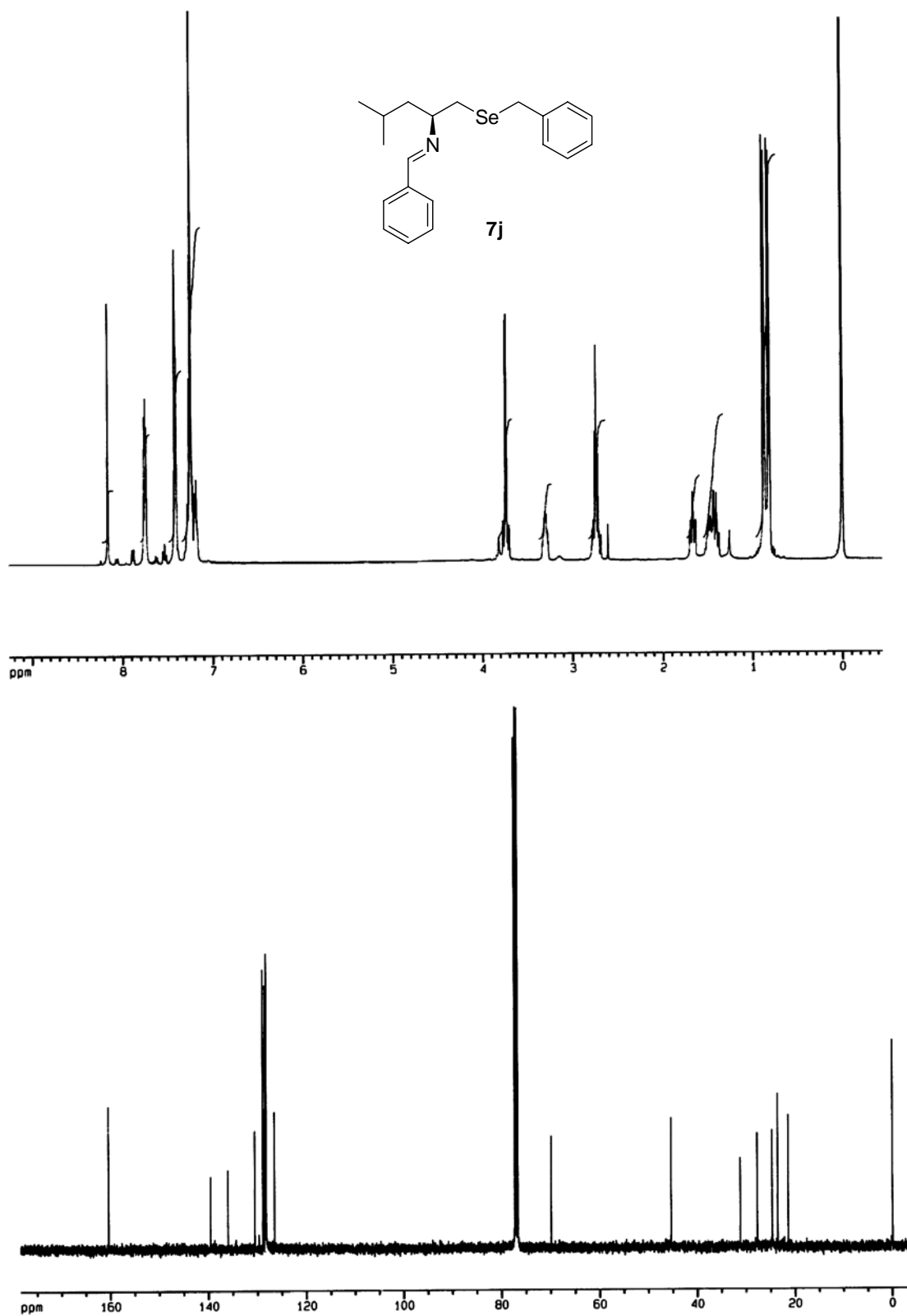
- a) Espectro de RMN ^1H do composto **7g** em CDCl_3 a 400 MHz
 b) Espectro de RMN ^{13}C do composto **7g** em CDCl_3 a 100 MHz



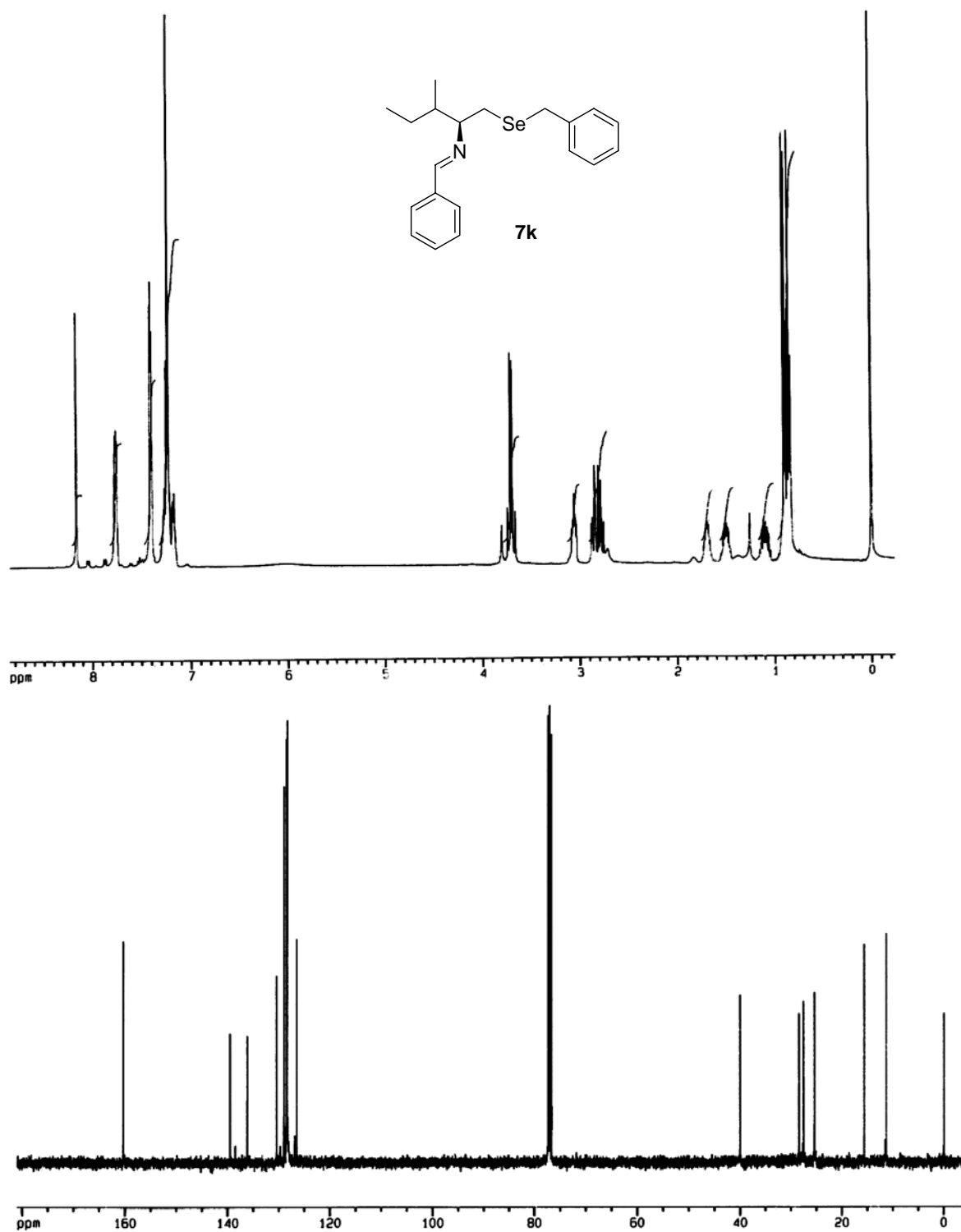
- a) Espectro de RMN ^1H do composto **7h** em CDCl_3 a 400 MHz
 b) Espectro de RMN ^{13}C do composto **7h** em CDCl_3 a 100 MHz



- a) Espectro de RMN ¹H do composto **7i** em CDCl₃ a 400 MHz
 b) Espectro de RMN ¹³C do composto **7i** em CDCl₃ a 100 MHz



- a) Espectro de RMN ^1H do composto **7j** em CDCl_3 a 400 MHz
 b) Espectro de RMN ^{13}C do composto **7j** em CDCl_3 a 100 MHz



- a) Espectro de RMN ^1H do composto **7k** em CDCl_3 a 400 MHz
 b) Espectro de RMN ^{13}C do composto **7k** em CDCl_3 a 100 MHz