



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**Centro de Ciências Exatas e da Natureza**  
**Departamento de Química Fundamental**  
**Programa de Pós-Graduação em Química**

**Dissertação de Mestrado**

**SÍNTESE DE REAGENTES DE SELÊNIO PARA  
UTILIZAÇÃO COMO AGENTES DE SOLVATAÇÃO  
E DERIVATIZAÇÃO QUIRAL**

**ROBERTA AYRES DE OLIVEIRA**

**Recife-PE, Brasil**

**Abril / 2006**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

Centro de Ciências Exatas e da Natureza

Departamento de Química Fundamental

Programa de Pós-Graduação em Química

**SÍNTESE DE REAGENTES DE SELÊNIO PARA UTILIZAÇÃO  
COMO AGENTES DE SOLVATAÇÃO E DERIVATIZAÇÃO QUIRAL**

**Roberta Ayres de Oliveira\***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da UFPE como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Química.

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Simone Maria da Cruz Gonçalves**

**Co-orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Menezes**

**\*Bolsista CNPq**

Recife-PE Brasil  
Abril / 2006

**Oliveira, Roberta Ayres de**

**Síntese de reagentes de selênio para utilização  
como agentes de solvatação e derivatização quiral /  
Roberta Ayres de Oliveira. – Recife : O Autor, 2006.  
xi, 96 folhas : il., fig., tab.**

**Dissertação (mestrado) – Universidade Federal  
de Pernambuco. CCEN. Química, 2006.**

**Inclui bibliografia.**

**1. Química orgânica – Quiralidade. 2. Ácidos  
carboxílicos substituídos – Determinação do excesso  
enantiomérico – Ressonância magnética nuclear. 3.  
Reagentes de derivatização quiral – CDA (Chiral  
Derivatizing Agents) – Compostos de selênio. I.  
Título.**

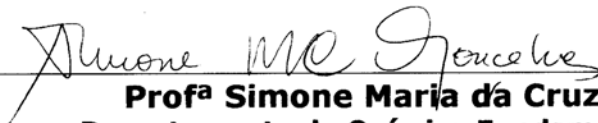
**547.123  
547.24**

**CDU (2.ed.)  
CDD (22.ed.)**

**UFPE  
BC2006-298**

**Dissertação submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Mestre em Química.**

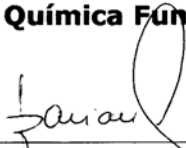
**Aprovada:**



**Prof<sup>a</sup> Simone Maria da Cruz Gonçalves**  
Departamento de Química Fundamental da UFPE  
(Orientadora)



**Prof. Fernando Hallwass**  
Departamento de Química Fundamental da UFPE



**Prof. Antônio Rodolfo de Faria**  
Departamento de Farmácia da UFPE

**“Síntese de Reagentes de Selênio para utilização como Agentes de Solvatação e Derivatização Quiral”**

**por**

**ROBERTA AYRES DE OLIVEIRA**

**Departamento de Química Fundamental  
Centro de Ciências Exatas e da Natureza  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife-PE-Brasil  
29 de março de 2006**

*“Do rio que tudo arrasta se  
diz que é violento  
Mas ninguém diz violentas as  
margens que o comprimem.”*

*Bertold Brecht*

*Dedico este trabalho aos meus filhos,  
Raquel, Pedro e Paula.*

## AGRADECIMENTOS

- À minha orientadora, Professora Simone Maria da Cruz Gonçalves, pela dedicação e pelo acolhimento nas horas em que eu tanto precisei.
- Ao CNPq pela bolsa de mestrado concedida.
- Ao Ricardo Oliveira da Central Analítica, um agradecimento especial, pela grande disposição que sempre demonstrou para realizar minhas análises.
- Ao professor Fernando Hallwass pelos esclarecimentos sobre ressonância.
- Aos professores: Lothar, Ivani, Ricardo Longo e Mohan, pela enorme simpatia e boa vontade sempre que eu precisei da ajuda de cada um deles.
- Ao Maurílio e à Patrícia pela grande agilidade nos problemas burocráticos.
- À Rosanne, Julix, Clécio, Fernando e Ruth do LOA pela enorme simpatia e boa vontade para me emprestar algumas vidrarias.
- Aos queridos Dimas e Alexandra pela grande amizade desde os tempos da graduação.
- Aos colegas Shalom, Vera, Jefferson, Ruth Nunes, Cláudia, Siddartha, Andréa, Válber, Robson, Mari e Fernanda Honorato por tornarem minha vida no DQF mais agradável.
- Ao meu pai, Humberto, que sempre me incentivou a estudar mais e mais.
- À minha mãe, Roseane, que me ajudou bastante cuidando dos meus filhos sempre que precisei.
- Aos meus irmãos Humberto e Helena pela amizade.
- A minha avó Rita pelas orações por mim e pela minha família.
- Aos meus filhos pelos grandes momentos de alegria proporcionados.
- Ao meu marido Paulo, primeiramente pelas idéias e explicações sobre química orgânica durante este trabalho. Mas acima de tudo, eu agradeço pelo amor, companheirismo e entusiasmo que são demonstrados em nosso dia-a-dia.

## RESUMO

O crescente interesse em síntese assimétrica e no desenvolvimento de fármacos enantiomericamente puros aumentou a necessidade por metodologias mais confiáveis e práticas para a determinação do excesso enantiomérico de compostos quirais. Desse modo, os métodos quirópticos convencionais baseados na rotação da luz plano-polarizada ao atravessar uma amostra tem sido substituídos por uma grande variedade de métodos, sendo a espectroscopia de RMN uma das mais importantes ferramentas para a análise de moléculas quirais. Atualmente, uma grande variedade de agentes de discriminação quiral em RMN têm sido desenvolvidos para facilitar a determinação de excessos enantioméricos tanto através do uso de Agentes de Derivatização Quiral (CDA) como através de Agentes de Solvatação Quiral (CSA), incluindo Cristais Líquidos e Reagentes com Íons Lantanídeos.

Neste trabalho, é descrita a aplicação de compostos de selênio quirais como CDAs ou CSAs através da utilização de RMN  $^{77}\text{Se}$ .

A primeira parte deste trabalho descreve o uso de uma selenoamina obtida a partir da *L*-leucina como um CSA na tentativa de determinar o excesso enantiomérico de ácidos carboxílicos  $\alpha$ -substituídos. Nesse caso, não foi observada a separação dos sinais de RMN  $^{77}\text{Se}$  provavelmente devido à distância entre o átomo de selênio e o centro quiral em análise.

Na segunda parte, a partir da *L*-alanina, um selenoácido quiral foi sintetizado e usado como um CSA. Através da adição de uma mistura racêmica da metilbenzilamina seguida da aquisição do espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$ , não foi observada a separação dos sinais. Provavelmente, a discriminação dos sinais não ocorreu devido a um processo de epimerização do CSA.

Entretanto, um novo CDA foi obtido através da reação de um selenoálcool enantiomericamente puro com ácidos carboxílicos substituídos em um experimento do tipo *mix and shake*. Houve separação dos picos no espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  relativos aos ésteres diastereoméricos resultantes da derivatização. A anisocronia observada correspondeu a uma separação entre 9,0 e 18,2 Hz dependendo do solvente utilizado, e essa diferença foi utilizada para determinar o excesso enantiomérico da amostra.

## ABSTRACT

The increased interest in enantioselective synthesis and the development of single-enantiomer pharmaceuticals has demanded for more reliable and practical methodologies for determining enantiomeric excess of chiral compounds. In this way, conventional chiroptical methods based on the plane-polarized light rotation of the sample have been replaced by a variety of methods being NMR spectroscopy one of the most important for analyzing chiral molecules. Nowadays, a wide variety of NMR discriminating agents have been developed in the determination of enantiomeric excess either through the use of a chiral derivatizing (CDA) or through a chiral solvating agent (CSA).

In this work, we describe the application of chiral selenium compounds as CDA's or CSA's by using  $^{77}\text{Se}$  NMR.

The first part of this work describes the use of a selenoamine derivative from *L*-Leucine as a CSA in order to determine the enantiomeric excesses of  $\alpha$ -substituted carboxylic acids. In this case, only a single peak was observed, probably by the not negligible distance between the selenium atom and the chiral center.

In the second part, starting from *L*-alanine a chiral selenoacid was synthesized and tested to be used as a chiral solvating agent (CSA) with a sample of racemic methylbenzylamine (MBA) followed by acquisition of  $^{77}\text{Se}$  NMR spectra. No signal separation was observed, but only a single peak appeared probably due to an epimerization process.

However, the reaction of an optically pure selenoalcohol with substituted carboxylic acids in a mix and shake procedure resulted in the distinction of the selenium peaks of the diastereomeric esters, observed in the  $^{77}\text{Se}$  NMR spectra. The observed anisochrony corresponded to a separation ranging from 9,0 to 18,2 Hz depending on the solvent used to obtain the  $^{77}\text{Se}$  NMR spectrum. This difference allowed the determination of the enantiomeric excess and a new CDA was introduced.

## ÍNDICE

|                                                                          |           |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Introdução.....</b>                                                | <b>1</b>  |
| 1.1. Agentes de Derivatização Quiral (CDAs).....                         | 5         |
| 1.2. Agentes de Solvatação Quiral (CSAs).....                            | 11        |
| 1.2.1. Sistemas do Tipo Doador-Aceptor.....                              | 13        |
| 1.2.2. Sistemas do Tipo Hóspede-Hospedeiro.....                          | 15        |
| 1.3. Reagentes de Discriminação Quiral Envolvendo Cristais Líquidos..... | 17        |
| 1.4. Reagentes de Discriminação Quiral Envolvendo Íons Lantanídeos.....  | 19        |
| 1.5. Selênio.....                                                        | 22        |
| 1.6. Objetivo.....                                                       | 29        |
| <b>2. Resultados e Discussão.....</b>                                    | <b>30</b> |
| 2.1. Obtenção da Selenoaminas Quirais.....                               | 31        |
| 2.2. Obtenção de Ácidos Carboxílicos $\alpha$ -Seleno Substituídos.....  | 38        |
| <b>3. Conclusão e Perspectivas.....</b>                                  | <b>54</b> |
| 3.1. Conclusão.....                                                      | 55        |
| 3.2. Perspectivas.....                                                   | 56        |
| <b>4. Procedimentos Experimentais.....</b>                               | <b>57</b> |
| <b>5. Espectros Seleccionados.....</b>                                   | <b>71</b> |
| <b>6. Referências.....</b>                                               | <b>88</b> |

## LISTA DE FIGURAS

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Fig. 1:</b>  | ( <i>S</i> )-propranolol.                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2  |
| <b>Fig. 2:</b>  | Variação não-linear do $[\alpha]_D$ para o ácido ( <i>R</i> )- $\alpha$ -metil- $\alpha$ -etilsuccínico.                                                                                                                                                                                                                      | 3  |
| <b>Fig. 3:</b>  | Ácido ( <i>R</i> )- $\alpha$ -metóxi- $\alpha$ -trifluorofenil acético (MTPA).                                                                                                                                                                                                                                                | 5  |
| <b>Fig. 4:</b>  | Reagentes de derivatização similares ao MTPA para a determinação de excessos enantioméricos.                                                                                                                                                                                                                                  | 6  |
| <b>Fig. 5:</b>  | RMN de $^{31}\text{P}$ em (a) $\text{Et}_2\text{O}$ com uma pequena alíquota de $\text{CDCl}_3$ , (b) $\text{CDCl}_3$ e (c) $\text{CD}_3\text{CN}$ .                                                                                                                                                                          | 8  |
| <b>Fig. 6:</b>  | Espectro de RMN $^{195}\text{Pt}$ (64,3 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ , 25°C) da mistura diastereomérica formada a partir do aleno e o complexo de platina com (a) ligante <b>a</b> e (b) ligante <b>b</b> do Esquema 4.                                                                                                        | 9  |
| <b>Fig. 7:</b>  | RMN $^1\text{H}$ da região dos prótons da imina $\text{H}_a$ e $\text{H}_b$ de uma mistura com 80% <i>ee</i> .                                                                                                                                                                                                                | 10 |
| <b>Fig. 8:</b>  | RMN $^{19}\text{F}$ obtido a partir da reação da Metil-benzilamina com ( <i>S</i> )-2-[( <i>R</i> )-fluoro(fenil)metil]oxirana; (a) o excesso é de 85% e; (b) o excesso é de 95%.                                                                                                                                             | 11 |
| <b>Fig. 9:</b>  | Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) mostrando a não-equivalência observada para o grupamento metila do ácido 2-metil-butírico em diferentes proporções enantioméricas na presença de ( <i>R</i> )-1,2-difenildiaminoetano. Neste caso, a separação máxima observada $[\Delta\delta_{\text{H}} (\text{ppm})]$ foi de 0,006. | 13 |
| <b>Fig. 10:</b> | Associação entre sulfóxidos racêmicos e lactonas com o CSA 2,2,2-trifluoro-1-ariletanol                                                                                                                                                                                                                                       | 13 |
| <b>Fig. 11:</b> | RMN de $^1\text{H}$ de uma mistura do Metil-alanato enriquecida com o isômero <i>S</i> e o CSA ( <i>R</i> )-2,2,2-trifluoro-1-ariletanol                                                                                                                                                                                      | 14 |
| <b>Fig. 12:</b> | RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ )(partes) de uma mistura equimolar do derivado dinitro-amina racêmico e do CSA triazina-MBA (A) a 25°C e (B) a -20°C.                                                                                                                                                              | 15 |
| <b>Fig. 13:</b> | RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ )(partes) de uma mistura da DL- $\alpha$ -metilvalinamida (0,025 M enriquecida com o enantiômero D) a 20°C (a) sem a presença de 18C-6-TCA, (b) 0,00125 M de 18C-6-TCA                                                                                                      | 16 |
| <b>Fig. 14:</b> | (a) sinal correspondente ao próton metínico (CH) do ácido mandélico; (b) sinal correspondente ao próton metínico (CH) do ácido mandélico na                                                                                                                                                                                   | 17 |

presença de uma quantidade equimolar de **A**.

- Fig. 15:** Sinais Abundância natural  $^2\text{H}$ -{ $1\text{H}$ } associados com átomos de deutério do grupamento metila do 2-hidróxi-hepta-3-ino. A amostra em (a) foi enriquecida como o enantiômero *R*, enquanto a amostra em (b) corresponde a uma mistura racêmica. Em (c) e (d) são mostrados os sinais correspondentes ao carbono acetilênico no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ . 18
- Fig. 16:** RMN  $^{13}\text{C}$  da região aromática na presença de tris[hepta fluoropropilhidroximetileno]-*d*-canforato] de európio (III) (a) racemato e (b) precursor quiral. 20
- Fig. 17:** Espectro se  $^{77}\text{Se}$  (57 MHz) da mistura obtida a partir da reação de selenociclofuncionalização. 27
- Fig. 18:** Espectro de  $^{77}\text{Se}$  (57 MHz) (partes) do selenoácido (a) em  $\text{CDCl}_3$  e (b) após a adição de uma quantidade equimolar de (+)-MBA. 28
- Fig. 19:** Composto idealizado como CSA. 32
- Fig. 20:** Análise retrosintética proposta para a obtenção da selenoamina quiral **1**. 32
- Fig. 21:** Espectros de RMN (partes) de  $^{77}\text{Se}$  (57 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (a) do composto **1** puro (251,2 ppm); (b) após a adição de 1 equivalente do ácido (*S*)-2-bromo-propiónico (257,1ppm) e, (c) do composto **1** adicionado de um equivalente de uma mistura racêmica ácido 2-bromo propiónico (254,2 ppm). 36
- Fig. 22:** Provável interação entre a amina **1** e o ácido 2-bromo propiónico: núcleo de  $^{77}\text{Se}$  e centro quiral 6 ligações distantes 37
- Fig. 23:** Provável interação entre o reagente idealizado derivado da (-)-MBA e o ácido 2-bromo propiónico: núcleo de  $^{77}\text{Se}$  e centro quiral 7 ligações distantes. 38
- Fig. 24:** Reagente de solvatação quiral idealizado. 39
- Fig. 25:** Interação do tipo ligação de hidrogênio entre o álcool **14** e MBA. 41
- Fig. 26:** Espectros de RMN  $^{77}\text{Se}$  (partes) do álcool **14** puro (a) e da mistura álcool **14** + ( $\pm$ )-MBA. 42
- Fig. 27:** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (partes) em  $\text{CDCl}_3$  do álcool **14** puro (a) e da mistura álcool **14** + ( $\pm$ )-MBA. 42
- Fig. 28:** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (partes) em  $\text{C}_6\text{D}_6$  (a) do álcool **14** puro e (b) da mistura álcool **14** + ( $\pm$ )-MBA. 43

|                 |                                                                                                                                                                                                                |    |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Fig. 29:</b> | Espectros de RMN $^{77}\text{Se}$ (partes) ( $\text{CDCl}_3$ , 57 MHz) obtido (a) do composto <b>9</b> puro e (b) após a mistura do composto <b>9</b> e da ( <i>R</i> )-(+)-MBA a 25°C                         | 46 |
| <b>Fig. 30:</b> | Cromatograma do ácido <b>9</b> antes da adição de ( <i>R</i> )-(+)-MBA. O excesso enantiomérico é de 92%                                                                                                       | 47 |
| <b>Fig. 31:</b> | Espectro de RMN $^{77}\text{Se}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 57 MHz - partes) do ácido <b>9</b> após a adição de um equivalente de ( $\pm$ )-MBA.                                                                      | 48 |
| <b>Fig. 32:</b> | Espectro de RMN $^{77}\text{Se}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 57 MHz - partes) obtido (a) dos produtos de derivatização <b>16a</b> e <b>16b</b> ; (b) deconvolução do espectro obtido.                                  | 49 |
| <b>Fig. 33:</b> | Espectro de RMN $^{77}\text{Se}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 57 MHz - partes) obtido (a) dos produtos de derivatização <b>16a</b> e <b>16b</b> (enriquecido com o enantiômero S); (b) deconvolução do espectro obtido. | 50 |
| <b>Fig. 34:</b> | Espectro de RMN $^{77}\text{Se}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 57 MHz - partes) obtido (a) dos produtos da derivatização <i>mix and shake</i> <b>16a</b> e <b>16b</b> (racemato); (b) deconvolução do espectro obtido.   | 51 |
| <b>Fig. 35:</b> | Espectro de RMN $^{77}\text{Se}$ ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 57 MHz - partes) obtido (a) dos produtos de derivatização <i>mix and shake</i> <b>16a</b> e <b>16b</b> ; (b) deconvolução do espectro obtido.      | 53 |

## LISTA DE TABELAS

|                |                                                                                                                                       |    |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tab. 1:</b> | Deslocamento do sinal do espectro de RMN $^{77}\text{Se}$ de alguns compostos em $\text{CDCl}_3$ .                                    | 25 |
| <b>Tab. 2:</b> | Adição de uma mistura de MBA 3( <i>R</i> ) : 1( <i>S</i> ) ao álcool <b>14</b> .                                                      | 41 |
| <b>Tab. 3:</b> | Resultados obtidos nos experimentos de RMN $^{77}\text{Se}$ após derivatização quiral com o álcool <b>14</b> , utilizando DMAP e DCC. | 53 |

## LISTA DE ESPECTROS

|                 |                                                                                                                                                    |    |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Esp. 1:</b>  | Espectro de RMN $^1\text{H}$ do ácido 2-bromo propiônico.                                                                                          | 72 |
| <b>Esp. 2:</b>  | Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do ácido 2-bromo propiônico.                                                                                       | 73 |
| <b>Esp. 3:</b>  | Espectro de RMN $^1\text{H}$ do ácido 2-selenofenil propiônico.                                                                                    | 74 |
| <b>Esp. 4:</b>  | Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do ácido 2-selenofenil propiônico.                                                                                 | 75 |
| <b>Esp. 5:</b>  | Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 2-selenofenil propanol.                                                                                            | 76 |
| <b>Esp. 6:</b>  | Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 2-selenofenil propanol.                                                                                         | 77 |
| <b>Esp. 7:</b>  | Espectro de RMN $^1\text{H}$ do leucinol.                                                                                                          | 78 |
| <b>Esp. 8:</b>  | Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do leucinol.                                                                                                       | 79 |
| <b>Esp. 9:</b>  | Espectro de RMN $^1\text{H}$ do N-Boc leucinol.                                                                                                    | 80 |
| <b>Esp. 10:</b> | Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do N-Boc leucinol.                                                                                                 | 81 |
| <b>Esp. 11:</b> | Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 2 isobutil N-Boc aziridina.                                                                                        | 82 |
| <b>Esp. 12:</b> | Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 2 isobutil N-Boc aziridina.                                                                                     | 83 |
| <b>Esp. 13:</b> | Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 4-metil 1-selenofenil 2 pentilamina.                                                                               | 84 |
| <b>Esp. 14:</b> | Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 4-metil 1-selenofenil 2 pentilamina.                                                                            | 85 |
| <b>Esp. 15:</b> | Espectro de RMN $^1\text{H}$ da orto-selenofenil N,N-dimetil metilbenzilamina.                                                                     | 86 |
| <b>Esp. 16:</b> | Espectro de RMN $^1\text{H}$ da mistura de diastereoisômeros resultantes da derivatização do 2-selenofenil propanol e do ácido 2-bromo propiônico. | 87 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

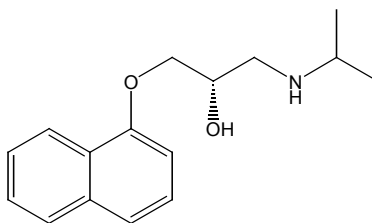
|                           |                                                     |
|---------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>(Boc)<sub>2</sub>O</b> | di- <i>t</i> -butil-dicarbonato                     |
| <b>CCD</b>                | Cromatografia em Camada Delgada                     |
| <b>CDA</b>                | Agente de Derivatização Quiral                      |
| <b>CSA</b>                | Agente de Solvatação Quiral                         |
| <b>DCC</b>                | Dicicloexilcarbodiimida                             |
| <b>DIC</b>                | Diisopropilcarbodiimida                             |
| <b>DMAP</b>               | Dimetilaminopiridina                                |
| <b>DMF</b>                | N,N-Dimetilformamida                                |
| <b>MBA</b>                | Metilbenzilamina                                    |
| <b>MTPA</b>               | Ácido $\alpha,\alpha$ -metóxi-trifluorofenilacético |
| <b>TFA</b>                | Ácido trifluoroacético                              |
| <b>THF</b>                | Tetraidrofurano                                     |

# **1. INTRODUÇÃO**

## 1. INTRODUÇÃO

O crescente interesse dos químicos e das indústrias farmacêuticas em síntese assimétrica decorre do fato que cada vez mais os compostos de interesse farmacológico têm sua estereoquímica definida. Na maioria das vezes, a atuação de um determinado composto se restringe a apenas um dos enantiômeros e a aplicação de fármacos enantiomericamente impuros implica em desperdício e exposição química desnecessária de quem se trata.

Como exemplo, pode-se citar o propranolol (figura 1), um fármaco quiral. O enantiômero responsável por sua capacidade vaso-dilatadora<sup>1</sup> é o *S* que possui 98 vezes mais atividade que o *R*.



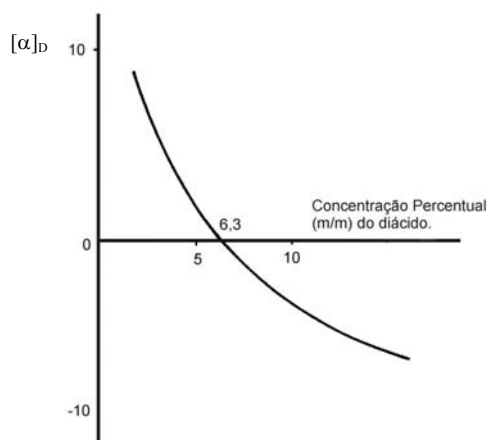
**Figura 1:** (*S*)-propranolol

Até a metade da década de 60 o excesso enantiomérico de uma amostra quiral era normalmente medido através de métodos quirópticos. Primeiramente, era feita a medida da rotação óptica da amostra com o uso do polarímetro, sob condições definidas de temperatura, solvente, concentração e comprimento de onda da luz plano-polarizada incidente. Este valor era então comparado com a rotação conhecida de uma amostra enantiomericamente pura do mesmo composto, medida em condições idênticas. Através desta comparação chegava-se à pureza óptica, que era considerada numericamente igual ao excesso enantiomérico. Este método, no entanto, apresenta alguns problemas:

1. Pureza óptica e excesso enantiomérico não são necessariamente equivalentes, já que nem sempre a rotação óptica varia linearmente com a composição enantiomérica;<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Erbel R.; Schweizer P.; Merx W.; Effert, S. *Zeitschrift Fur Kardiologie* **1978**, 67, 207.

<sup>2</sup> (a) Horeau, A.; Guette, J. P. *Tetrahedron* **1974**, 30, 1923. (b) Jurczak, J.; Zamoskii, A. *Tetrahedron* **1972**, 28, 1505.



**Figura 2:** Variação não-linear do  $[\alpha]_D$  para o ácido  $(R)$ - $\alpha$ -metil- $\alpha$ -etilsuccínico

A figura 2, ao lado, é um gráfico que mostra a variação do  $[\alpha]_D$  de amostras contendo o ácido  $(R)$ - $\alpha$ -metil- $\alpha$ -etilsuccínico. Dependendo da concentração percentual da amostra, este ácido pode ser dextrógiro (para concentrações inferiores a 6,3%) ou levógiro (para concentrações superiores a 6,3%). Esse comportamento incomum leva a erros na determinação de excessos enantioméricos através de métodos quirópticos.

2. Existem descritos na literatura diversos exemplos de rotações ópticas incorretas para compostos ditos enantiomericamente puros, principalmente em se tratando de produtos naturais;<sup>3</sup>
3. A utilização da rotação óptica para a determinação da pureza enantiomérica pode estar sujeita a contaminação por impurezas opticamente ativas.

Devido a estas limitações, foi necessário o desenvolvimento de metodologias mais independentes dos métodos quirópticos para a análise da pureza enantiomérica de uma determinada amostra. Nos últimos anos, diversos progressos foram realizados no desenvolvimento de métodos baseados em cromatografia gasosa<sup>4</sup> e HPLC<sup>5</sup>, que são comumente utilizados para determinar o excesso enantiomérico (*ee*) de uma grande variedade de compostos.

As metodologias baseadas em Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)<sup>6</sup> continuam sendo as mais importantes para a análise de moléculas quirais. Apesar de enantiômeros não poderem ser distinguidos por RMN em um meio aquiral, uma vez que

<sup>3</sup> (a) Schurig, V.; Gil-Av, E. *Isr. J. Chem.* **1977**, *15*, 96; (b) Demuth, M.; Ritterskamp, P.; Weigt, E.; Schaffner, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4149; (c) Weinges, K.; Dietz, V.; Oeser, T.; Irngartinger, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 680.

<sup>4</sup> Allenmark, S. G. em *Chromatographic Enantioseparation: Methods and Applications*; Ellis Horwood: Chichester, **1988**.

<sup>5</sup> Krstulovic, A. M. em *Chiral Separations by HPLC*; Ellis Horwood: Chichester, **1989**.

<sup>6</sup> (a) Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441; (b) Wenzel, T.; Wilcox, J. D. *Chirality* **2003**, *15*, 256.

as ressonâncias de núcleos enantiotópicos são isócronas, os diastereoisômeros podem ser distinguidos. Desse modo, a determinação da pureza enantiomérica de uma determinada amostra utilizando RMN requer o uso de auxiliares quirais com o objetivo de converter a mistura dos enantiômeros em análise, na mistura dos diastereoisômeros correspondentes. Se a não-equivalência entre os sinais for suficientemente grande a integração dos sinais pode levar a uma medida direta da composição diastereomérica da mistura, a qual pode ser diretamente correlacionada à composição enantiomérica original da mistura.

Neste capítulo serão descritos quatro tipos de auxiliares quirais que podem ser utilizados para esse fim: os ***agentes de derivatização quiral*** (*Chiral Derivatizing Agents* - CDAs), os ***agentes de solvatação quiral*** (*Chiral Solvating Agents* - CSAs), os ***reagentes de discriminação quiral envolvendo cristais líquidos*** e os ***reagentes de deslocamento químico baseados em íons lantanídeos***.

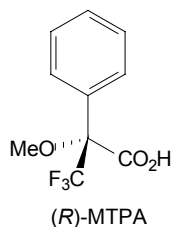
## 1.1 AGENTES DE DERIVATIZAÇÃO QUIRAL (CDAs)

A derivatização de um enantiômero com um composto enantiomericamente puro continua sendo a estratégia mais utilizada para a determinação da pureza enantiomérica através de RMN. Ao contrário dos reagentes de deslocamento químico baseados em íons lantanídeo e dos agentes de solvatação quiral, a derivatização leva à formação de diastereoisômeros nos quais a não-equivalência observada ( $\Delta\delta$ ) é tipicamente cinco vezes maior devido à formação de uma nova ligação covalente.

Existem, no entanto, algumas desvantagens na utilização destes reagentes:

- (a) o reagente de derivatização deve ser enantiomericamente puro;
- (b) a formação de diastereoisômeros deve ocorrer sob condições que desfavoreçam a racemização e;
- (c) a purificação da mistura diastereoisomérica deve utilizar métodos que evitem o enriquecimento enantiomérico de uma amostra, como por exemplo, a cristalização.

O CDA mais utilizado atualmente para a determinação de *ee*'s e atribuição da configuração absoluta de álcoois e aminas é o reagente de Mosher – o ácido  $\alpha$ -metóxi- $\alpha$ -trifluorofenilacético<sup>7</sup> (MTPA, Figura 3).

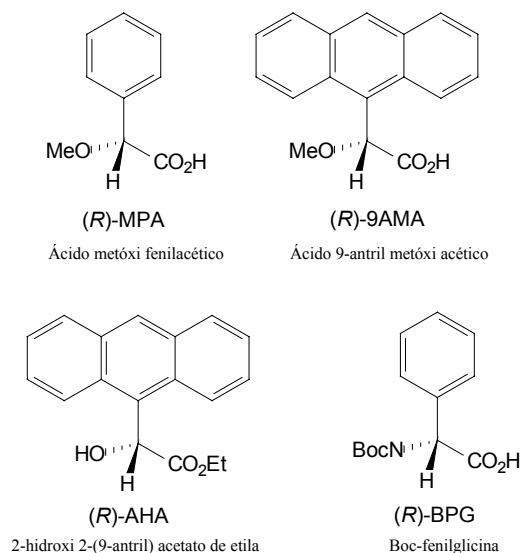


**Figura 3:** Ácido (R)- $\alpha$ -metóxi- $\alpha$ -trifluorofenil acético (MTPA)

Outros CDAs desenvolvidos mais recentemente, incorporam as mesmas características do MTPA (Figura 4) para a determinação de excessos enantioméricos. É possível ainda a atribuição da configuração absoluta de álcoois e aminas através do método

<sup>7</sup> (a) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543. Para outros agentes de derivatização: (b) Kusumi, T.; Takahashi, H.; Xu, P.; Fukushima, T.; Asakawa, Y.; Hashimoto, T.; Kan, Y.; Inouye, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4397; (c) Trujillo, M.; Morales, E. Q.; Vazquez, J. T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6637; (d) Seco, J. M.; Latypov, Sh.; Quinoa, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 107; (e) Kobayashi, M.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10987.

de Mosher. No entanto, existem diversas situações nas quais a metodologia leva a resultados incorretos para a atribuição.<sup>8</sup> As limitações da utilização de ácidos como MPA, MTPA como CDAs foram recentemente revisadas; entre elas, podemos citar parâmetros experimentais como as características do equipamento utilizado, variações na temperatura durante a aquisição de diferentes amostras e mudanças na composição do solvente (constante dielétrica, momento de dipolo, entre outros).<sup>9</sup>



**Figura 4:** Reagentes de derivatização similares ao MTPA para a determinação de excessos enantioméricos

As aminas primárias quirais são frequentemente utilizadas como CDAs para ácidos carboxílicos.<sup>10</sup> Por exemplo, a derivatização de ácidos graxos substituídos com 1-(1-naftil)etilamina leva a diferenciação por RMN dos grupamentos metoxila presentes nas amidas distereoisoméricas formadas e, como consequência, o método pode ser utilizado para a determinação da pureza enantiomérica<sup>11</sup> (Esquema 1).

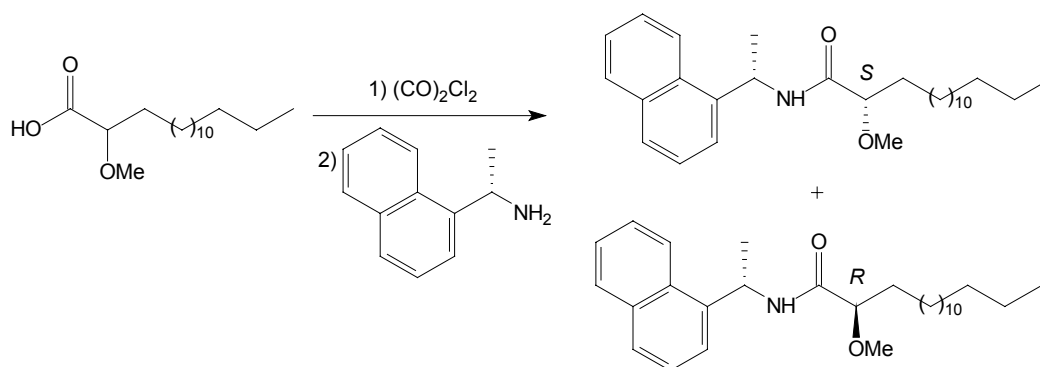
<sup>8</sup> Seco, J. M.; Quinoa, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2781.

<sup>9</sup> (a) Latypov S.K., Galiullina N.F., Aganov A.V., Kataev V.E., Riguera R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2231. (b) Seco, J.M., Quinoa, E., Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2915

<sup>10</sup> Enders D., Thomas C.R., Runsink J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 323

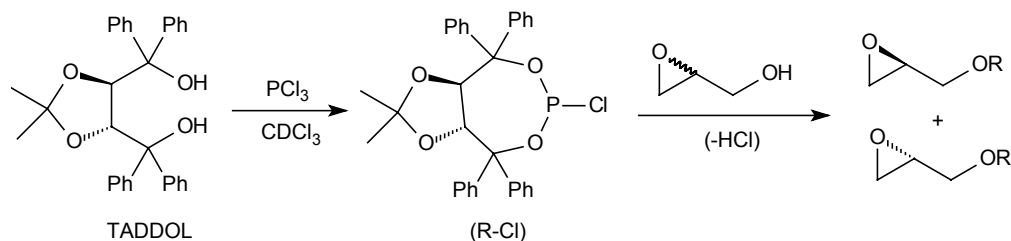
<sup>11</sup> Carballeira N.M., Colon R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3785

Esquema 1



Uma grande variedade de CDAs contendo o átomo de fósforo encontram-se descritos na literatura. A utilização de RMN  $^{31}\text{P}$  apresenta vantagens como método para a determinação de ee's uma vez que os sinais do  $^{31}\text{P}$  apresentam uma boa resolução dos sinais. Como exemplo pode-se citar um composto de fósforo derivado do TADDOL (Esquema 2) o qual leva a discriminação enantiomérica nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{31}\text{P}$  após a reação com determinados álcoois e ácidos carboxílicos.<sup>12</sup>

Esquema 2

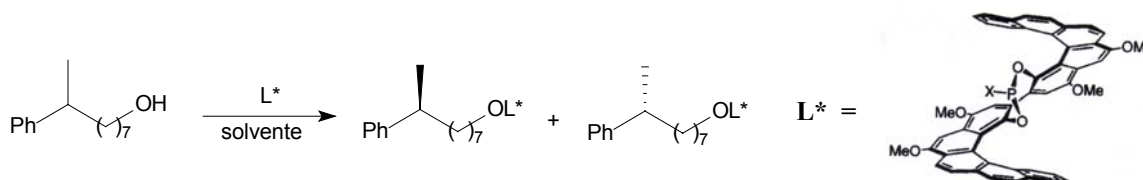


Um dos maiores desafios em discriminação quiral envolve a utilização de compostos nos quais o centro quiral encontra-se distante do local no qual o CDA pode ligar-se. Um exemplo utilizando um reagente de fósforo para este fim foi recentemente descrito. A metodologia baseia-se na observação através de RMN  $^{31}\text{P}$  dos dois diastereoisômeros formados a partir da substituição do haleto ligado ao átomo de fósforo por álcoois, aminas e ácidos carboxílicos<sup>13</sup> (Esquema 3).

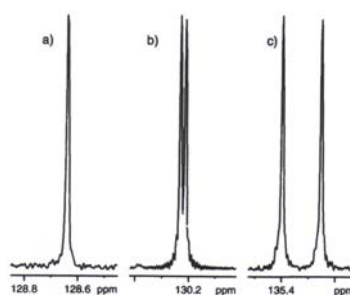
<sup>12</sup> Alexakis, A., Chauvin, A.S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4245

<sup>13</sup> Weix, D. J.; Dreher, S. D.; Katz, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10027.

## Esquema 3



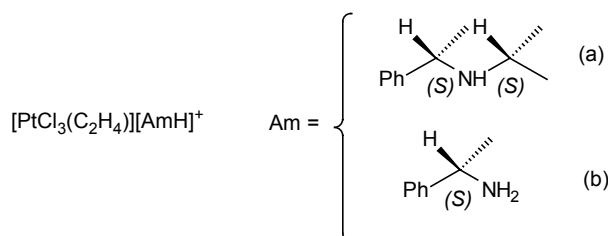
A metodologia mostrou-se bastante eficiente, mesmo quando o ligante encontra-se a muitas ligações distante do centro quiral em análise. Entretanto, foi observado que o reagente não é eficiente em solventes pouco polares. Um exemplo deste efeito pode ser observado na Figura 5, onde a reação mostrada no Esquema 3 foi realizada em diferentes solventes, seguida da realização de RMN  $^{31}\text{P}$ .



**Figura 5:** RMN de  $^{31}\text{P}$  em (a)  $\text{Et}_2\text{O}$  com uma pequena alíquota de  $\text{CDCl}_3$ , (b)  $\text{CDCl}_3$  e (c)  $\text{CD}_3\text{CN}$

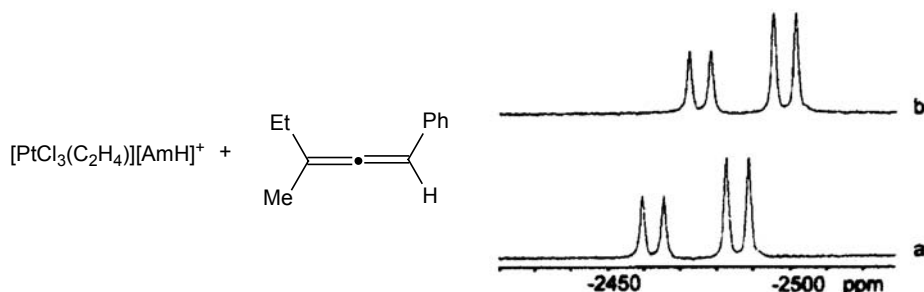
Diversas outras metodologias para a determinação de *ee*'s de diferentes moléculas contendo grupos funcionais específicos baseadas na utilização de complexos diamagnéticos de metais de transição utilizando RMN foram descritas mais recentemente. Dentre estes, pode-se destacar a platina,<sup>14</sup> utilizada na discriminação quiral de diferentes compostos quirais contendo uma dupla ligação como funcionalidade ou alenos (Esquema 4).

## Esquema 4



<sup>14</sup> Uccello-Barretta, G.; Bernardini, R.; Lazzaroni, R.; Salvadori, P. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1795.

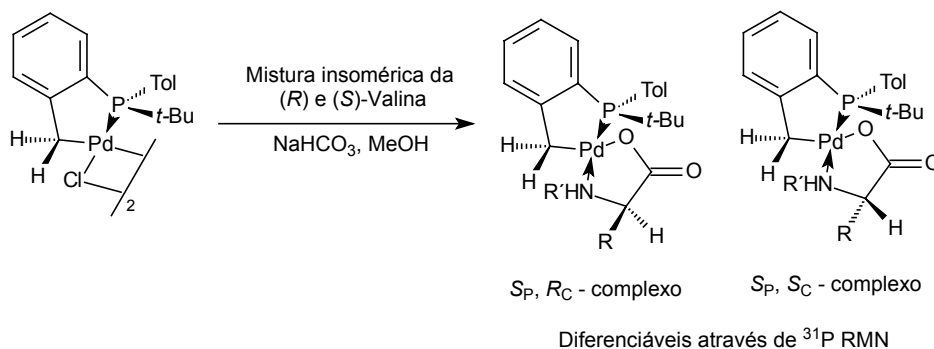
A eficiência do complexo como CDA foi testada com diversos compostos insaturados a partir da obtenção do espectro de RMN  $^{195}\text{Pt}$  em benzeno. Como exemplo, a complexação de alenos leva a formação de quatro diastereoisômeros, cada um com um deslocamento químico. A não equivalência observada chegou, em alguns casos, a 400 Hz (Figura 6).



**Figura 6:** Espectro de RMN  $^{195}\text{Pt}$  (64,3 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $25^\circ\text{C}$ ) da mistura diastereomérica formada a partir do aleno e o complexo de platina com (a) ligante **a** e (b) ligante **b** do Esquema 4.

Diversos complexos de paládio,<sup>15</sup> contendo como ligantes fosfinas quirais podem ser utilizados na determinação de ee's de aminoácidos. O aminoácido substitui um dos átomos de cloro que atua como ligante no dímero formado e os diastereoisômeros resultantes possuem sinais de  $^{31}\text{P}$  diferentes (Esquema 5)

**Esquema 5**



Adicionalmente, estão descritos na literatura complexos de ródio,<sup>16</sup> rutênio,<sup>17</sup> e cobalto<sup>18</sup> também utilizados para a distinção de aminoácidos e ésteres de aminoácidos.

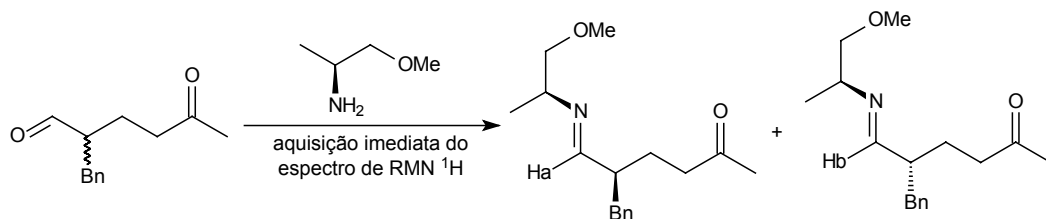
<sup>15</sup> Dunina, V.V.; Gorunova, O.N.; Livantsov, M.V.; Grishin, Y.K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2907.

<sup>16</sup> Meyer, C.; Duddeck, H.; *Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38*, 29.

<sup>17</sup> Galardon, E.; Maux, P.L.; Bondon, A.; Simonneaux, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4203.

O excesso enantiomérico pode também ser determinado de maneira indireta. Um exemplo é a derivatização *in situ* de aldeídos  $\alpha$ -substituídos com aminas quirais para levar às iminas correspondentes.<sup>19</sup> Os excessos diastereoméricos observados possuem uma boa correlação com os métodos tradicionais de análise (Esquema 6).

Esquema 6



O *ee* observado foi comparado com outros métodos tradicionais de análise como HPLC e CG quirais. Em todos os casos os resultados foram semelhantes. A vantagem do método é baseada na realização da reação no próprio tubo de RMN seguido da aquisição do espectro de RMN  $^1\text{H}$ . A Figura 7 mostra a região do espectro correspondente a uma mistura de 80% *ee* do aldeído de partida.

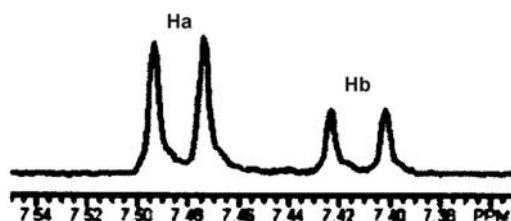


Figura 7: RMN  $^1\text{H}$  da região dos prótons da imina  $\text{H}_a$  e  $\text{H}_b$  de uma mistura com 80% *ee*.

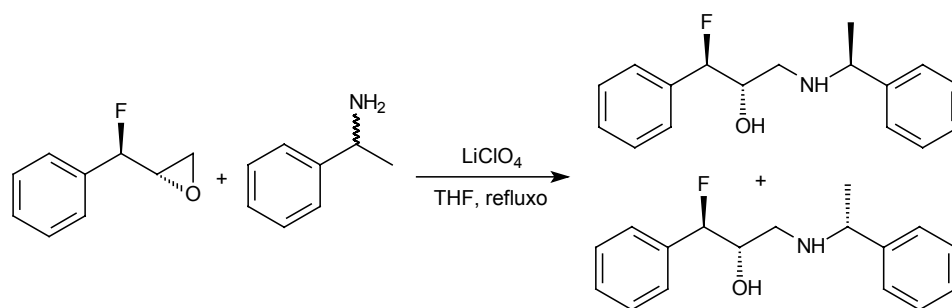
Uma metodologia recentemente descrita<sup>20</sup> é baseada na utilização do (*S*)-2-[(*R*)-fluoro(fenil)metil]oxirana, a qual pode reagir com aminas primárias e secundárias para levar aos produtos diastereoméricos correspondentes. A posterior análise através de RMN de  $^{19}\text{F}$  dos diastereoisômeros obtidos leva à determinação do *ee* (Esquema 7).

<sup>18</sup> Simonato, J.P.; Chappellet, S.; Pecaut, J.; Baret, P.; Marchon, J.C.; *New J. Chem.* **2001**, 25, 714.

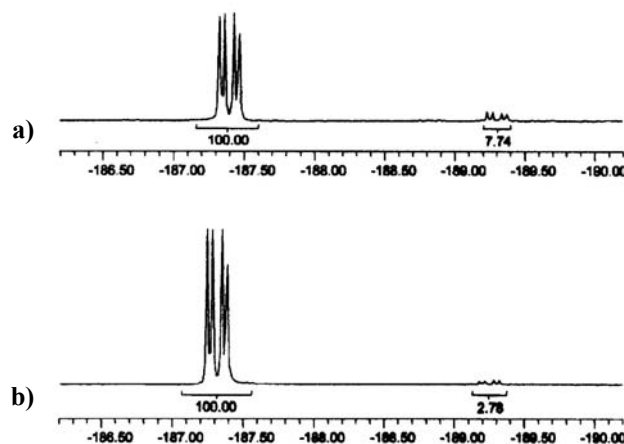
<sup>19</sup> Chi, Y.; Peelen, T. J.; Gellman, S. H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3469.

<sup>20</sup> Rodriguez-Esrich, S.; Popa, D.; Jimeno, C.; Vidal-Ferran, A.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3829.

Esquema 7



Como pode ser observado na Figura 8 abaixo, a separação dos diastereoisômeros formados é muito boa e permitindo uma atribuição indireta do *ee*.

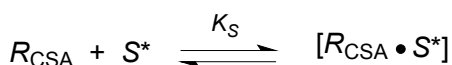


**Figura 8:** RMN  $^{19}\text{F}$  obtido a partir da reação da Metil-benzilamina com (*S*)-2-[(*R*)-fluoro(fenil)metil]oxirana; (a) o excesso é de 85% e; (b) o excesso é de 95%.

## 1.2 AGENTES DE SOLVATAÇÃO QUIRAL (CSAs)

A utilização de agentes de solvatação quiral é baseada na possibilidade da formação de complexos diastereoméricos com os enantiômeros em análise através de um equilíbrio reversível (Esquema 8).

## Esquema 8



Onde  $R_{\text{CSA}}$  é um agente de solvatação quiral com estereoquímica  $R$ .

O método apresenta a vantagem de ser rápido e de simples execução, além de não existir o problema de racemização da amostra em análise. Mesmo a pureza enantiomérica do CSA não é um problema. Isso se deve ao fato de que, em geral, métodos analíticos que envolvem formação de transientes diastereoisoméricos ou sistemas diastereoisoméricos dinâmicos (pares de íons, complexos de transferência de carga e complexos com reagentes de deslocamento) em que os integrantes do sistema diastereoisoméricos sofrem troca rápida, não requerem que o agente de detecção quiral seja enantiomericamente puro. Na ausência da completa pureza enantiomérica, a anisocronia observada é simplesmente atenuada. Entretanto, o CSA não pode ser racêmico, pois neste caso, a anisocronia simplesmente desaparece.<sup>21</sup>

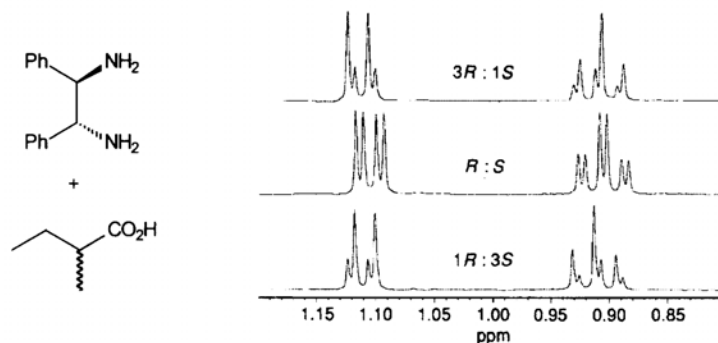
A metodologia no entanto possui algumas limitações como os valores de  $\Delta\delta$  serem pequenos e somente um número limitado de co-solventes poderem ser utilizados. Normalmente, o uso de solventes não-polares como  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CCl}_4$  e  $\text{C}_6\text{D}_6$  proporcionam um aumento na anisocronia observada entre os complexos diastereoméricos formados; enquanto que empregando-se solventes mais polares o  $\Delta\delta$  tende a zero.<sup>22</sup>

No RMN  $^1\text{H}$  a não-equivalência observada é geralmente pequena [ $\Delta\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.05 ppm a  $25^\circ\text{C}$ ]. Um dos melhores resultados de separação obtidos foi descrito a partir da utilização do (*R*)-1,2-difenildiaminoetano como CSA. O reagente foi utilizado na determinação de excessos enantioméricos de ácidos carboxílicos de interesse farmacológico sendo observadas separações de até 0,017 ppm entre os complexos formados<sup>23</sup> (Figura 9).

<sup>21</sup> Silva, R. O. “Discriminação Quiral por RMN de  $^{77}\text{Se}$ , Caracterização da Transição Sol-Gel por DOSY  $^{31}\text{P}$  e Extensão da DOSY para  $^{77}\text{Se}$  e  $^{125}\text{Te}$ ” Dissertação de Mestrado, DQF, UFPE, 2004.

<sup>22</sup> Pirkle, W. H.; Hoover, D. J. *Top. Stereochem.* **1982**, 13, 263.

<sup>23</sup> Fulwood, R.; Parker, D. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 57.



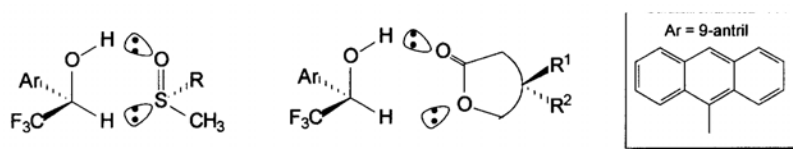
**Figura 9:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) mostrando a não-equivalência observada para o grupamento metila do ácido 2-metil-butírico em diferentes proporções enantioméricas na presença de (*R*)-1,2-difenildiaminoetano. Neste caso, a separação máxima observada [ $\Delta\delta_{\text{H}}$  (ppm)] foi de 0,006.

Existem basicamente dois tipos de reagentes de solvatação: os sistemas do tipo doador-aceptor e os sistemas do tipo hóspede-hospedeiro.

### 1.2.1 SISTEMAS DO TIPO DOADOR-ACEPTOR

Os sistemas do tipo doador-aceptor podem promover associações através de ligações hidrogênio ou outras interações dipolo-dipolo, interações  $\pi$ - $\pi$  ou grupos estericamente impedidos que possam levar a uma associação com uma das configurações do par de enantiômeros.

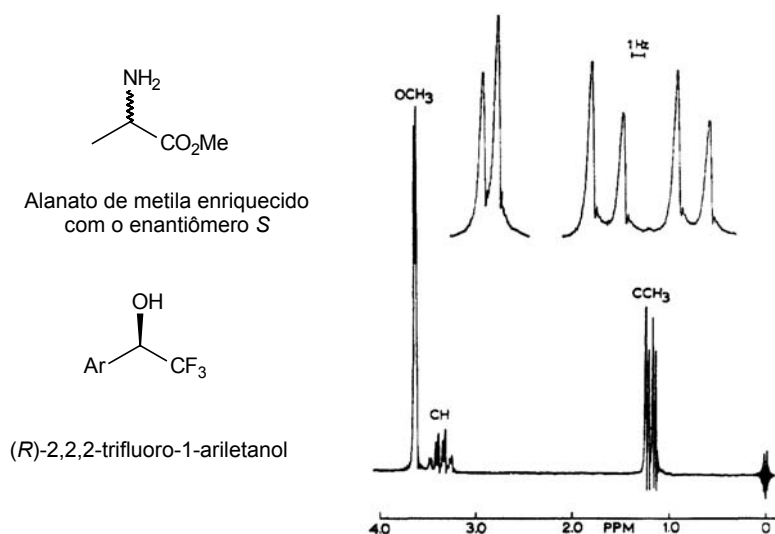
Um dos CSAs mais utilizados é o 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol<sup>24</sup> utilizado para a determinação da pureza enantiomérica de uma grande variedade de compostos incluindo aminoácidos, lactonas, éteres, oxaziridinas e ésteres sulfínicos a partir de interações do tipo ligações hidrogênio bastante efetivas (Figura 10).



**Figura 10:** Associação entre sulfóxidos racêmicos e lactonas com o CSA 2,2,2-trifluoro-1-ariletanol

<sup>24</sup> Pirkle, W. H.; Beare, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5150.

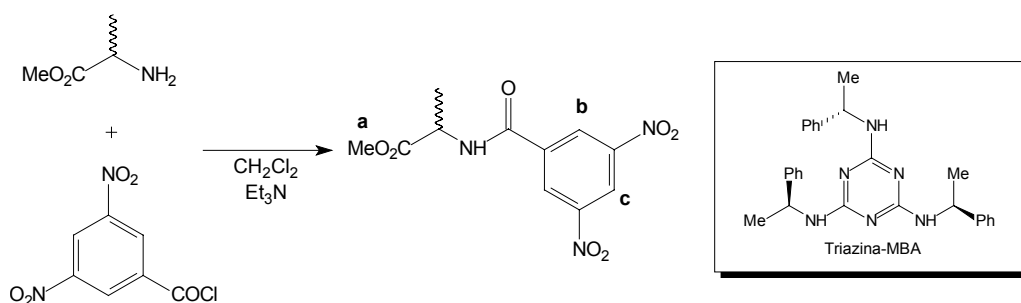
Um exemplo de separação utilizando esta metodologia é mostrado na Figura 11, onde a uma mistura do alanato de metila enriquecido com o isômero *S* foi adicionado o CSA (*R*)-2,2,2-trifluoro-1-arietanol onde pode ser observada as ressonâncias diastereotópicas do hidrogênio carbinólico e do grupamento OMe.<sup>24</sup>



**Figura 11:** RMN de  $^1\text{H}$  de uma mistura do Metil-alanato enriquecida com o isômero *S* e o CSA (*R*)-2,2,2-trifluoro-1-arietanol

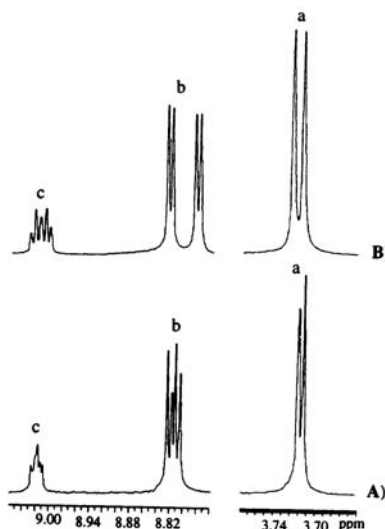
Alguns compostos derivados da triazina com a metilbenzilamina (MBA) e naftiletilamina<sup>25</sup> são reagentes bastante efetivos para a determinação de *ee*'s de aminas. Primeiramente, é necessário fazer uma derivatização com o grupamento dinitrofenila (Esquema 9). Após a derivatização, pode-se então utilizar a Triazina-MBA como CSA.

**Esquema 9**



<sup>25</sup> Ucello-Barreta, G.; Samaritani, S.; Menicagli, R.; Salvadori, P. *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 3901.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  da amostra derivatizada contendo uma quantidade equivalente do agente triazina-MBA levou a uma diferenciação de sinais entre os dois enantiômeros ( $\Delta\delta$ ) na ordem de 0,01 a 0,03 ppm. Melhores separações foram observadas à baixas temperaturas (Figura 12).



**Figura 12:** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )(partes) de uma mistura equimolar do derivado dinitro-amina racêmico e do CSA triazina-MBA (A) a 25°C e (B) a -20°C.

O método, no entanto, possui a limitação da necessidade de derivatização da amina com o grupamento dinitrofenila e a necessidade de utilização de quantidades equimolares do CSA.

### 1.2.2 SISTEMAS DO TIPO HÓSPEDE-HOSPEDEIRO

Os tipos de compostos mais estudados em sistemas do tipo hóspede-hospedeiro são os éteres de coroa e as ciclodextrinas.

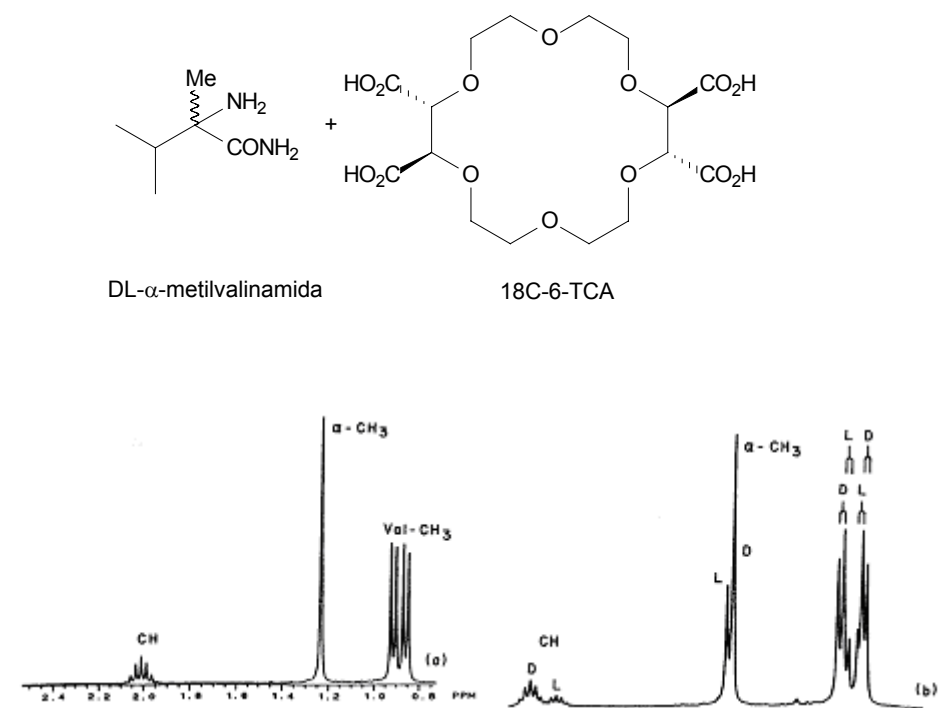
Como exemplo de éteres de coroa pode-se destacar o *18C-6-TCA*, um CSA muito eficiente para a análise de aminas primárias,<sup>26</sup> aminoácidos<sup>27</sup> e aminoálcoois.<sup>28</sup> Em particular, *18C-6-TCA* mostrou-se bastante eficiente na discriminação quiral de aminoácidos  $\alpha$ -metílicos – compostos não diferenciáveis mesmo por HPLC (Esquema 10 e Figura 13).

<sup>26</sup> Wenzel, T. J.; Thurston, J. E. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1243.

<sup>27</sup> Wenzel, T. J.; Thurston, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3769.

<sup>28</sup> Bang, E.; Jung, J. W.; Lee, D. W.; Lee, W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 1685.

## Esquema 10



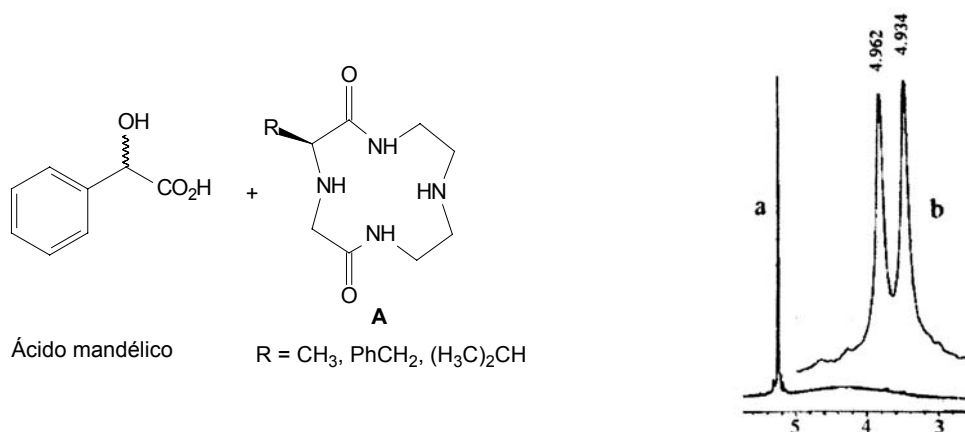
**Figura 13:** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )(partes) de uma mistura da DL- $\alpha$ -metilvalinamida (0,025 M enriquecida com o enantiômero D) a  $20^\circ\text{C}$  (a) sem a presença de 18C-6-TCA, (b) 0,00125 M de 18C-6-TCA.

Alguns trabalhos mais recentes envolvem sistemas designados para o reconhecimento de um hóspede específico. Dentre estes compostos pode-se destacar os dioxociclenos<sup>29</sup> e os aza-macrociclos<sup>30</sup> utilizados para a determinação de *ee*'s de ácidos mandélicos e aspartatos e glutamatos N-acetilados, os quais possuem enantiômeros de difíceis distinção por outros agentes de discriminação quiral<sup>31</sup> (figura 14).

<sup>29</sup> Yuan, Q.; Fu, E.; Wu, X.; Fang, M.; Xue, P.; Wu, C.; Chen, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3935.

<sup>30</sup> Alfonso, I.; Dietrich, B.; Rebolledo, F.; Gotor, V.; Lehn, J.-M. *Helv. Chim. Acta.* **2001**, 84, 280.

<sup>31</sup> Wehner, M.; Schrader, T.; Finocchiaro, P.; Failla, S.; Consiglio, G. *Org. Lett.* **2000**, 2, 605.



**Figura 14:** (a) sinal correspondente ao próton metínico (CH) do ácido mandélico; (b) sinal correspondente ao próton metínico (CH) do ácido mandélico na presença de uma quantidade equimolar de A.

### 1.3 REAGENTES DE DISCRIMINAÇÃO QUIRAL ENVOLVENDO CRISTAIS LÍQUIDOS

Recentemente, foram descritas novas metodologias que utilizam cristais líquidos baseados em polipeptídios como o poli- $\gamma$ -benzil-L-glutamato (PBLG)<sup>32</sup> e a poli- $\epsilon$ -carbобензилоxi-L-lisina (PCBLL)<sup>33</sup> como CSAs. A utilização destes compostos<sup>34</sup> baseia-se no fato de que enantiômeros orientam-se diferentemente quando dissolvidos em um meio quiral e esta diferença na orientação ocasiona diferenças nos deslocamentos químicos dos núcleos em análise.

O núcleo mais utilizado para este tipo de análise é o deutério devido a sua praticidade e a simplicidade no espectro uma vez que cada deutério na molécula aparece como um dubleto devido ao acoplamento quadrupolar.

Um exemplo de aplicação destes compostos é mostrado na Figura 15, onde o sinal de deutério correspondente ao grupamento metila é analisado.<sup>35</sup> O espectro da Figura 15a corresponde a uma mistura enriquecida com o enantiômero *R*, enquanto o espectro da Figura 15b corresponde a uma mistura racêmica. Dois dubletos com o mesmo

<sup>32</sup> (a) Thiele, C. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *43*, 512; (b) Marathias, V. M.; Goljer, I.; Bach, A. C. *Magn. Res. Chem.* **2005**, *43*, 512.

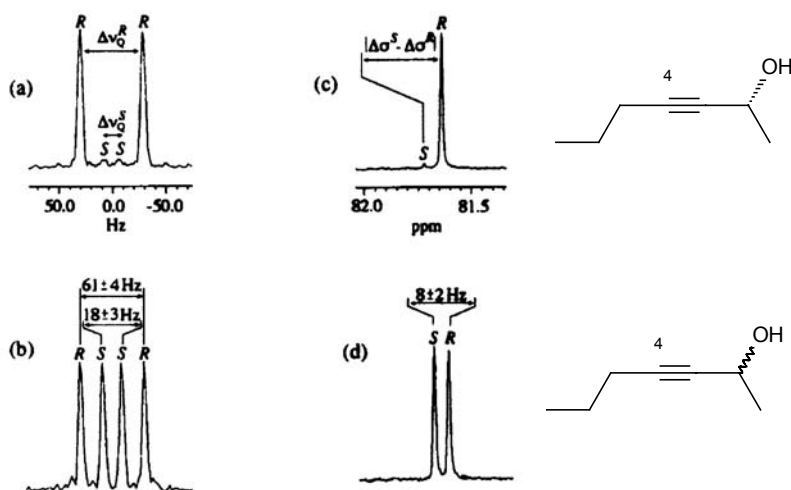
<sup>33</sup> (a) Aroulanda, C.; Merlet, D.; Courtieu, J.; Lesot, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12059; (b) Lesot, P.; Aroulanda, C.; Billault, I. *Anal. Chem.* **2004**, *76*, 2827.

<sup>34</sup> Sackmann, E. E.; Meiboom, S.; Snyder, L. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2183.

<sup>35</sup> Parenty, A.; Campagne, J.-M.; Aroulanda, C.; Lesot, P.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1663.

deslocamento químico são observados, no entanto, o desdobramento quadrupolar do enantiômero *S* é substancialmente menor (18 Hz) se comparado com o enantiômero *R* (61 Hz) devido a diferenças na orientação dos enantiômeros no cristal líquido.

Em (c) e (d) são mostrados os sinais no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  correspondentes ao carbono acetilênico 4 para a amostra enriquecida com o isômero *R* e para a mistura racêmica, respectivamente. Para esse carbono a diferença observada entre os dois enantiômeros é de 0,08 ppm (aprox. 8 Hz).



**Figura 15:** Sinais Abundância natural  $^2\text{H}$ - $\{1\text{H}\}$  associados com átomos de deutério do grupamento metila do 2-hidróxi-hepta-3-ino. A amostra em (a) foi enriquecida como o enantiômero *R*, enquanto a amostra em (b) corresponde a uma mistura racêmica. Em (c) e (d) são mostrados os sinais correspondentes ao carbono acetilênico no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ .

Apesar dos trabalhos iniciais utilizarem compostos enriquecidos com deutério para a análise, estudos mais recentes baseados na utilização da abundância natural do deutério foram realizados. Esta metodologia, no entanto, necessita de amostras superiores a 100 mg do compostos em análise.

Apesar desse fato, o método apresenta uma grande versatilidade e aplicabilidade uma vez que a técnica pode ser aplicada a compostos que não possuem grupos funcionais capazes de associação com outros CSAs. Como exemplo, pode-se citar a utilização da técnica para a análise de alcanos quirais como a *cis*-decalina<sup>36</sup> e 3-metil-alcanos.<sup>37</sup>

<sup>36</sup> Sarfati, M.; Aroulanda, C.; Courtieu, J.; Lesot, P. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2001**, *12*, 737.

## 1.4 REAGENTES DE DISCRIMINAÇÃO QUIRAL ENVOLVENDO ÍONS LANTANÍDEOS

Os complexos baseados em íons lantanídeos podem servir como ácidos de Lewis fracos e em solventes não-polares, estes complexos podem ligar-se a bases de Lewis como amidas, ésteres, cetonas e sulfóxidos. Como resultado, prótons, carbonos e outros núcleos são usualmente desblindados de sua posição original. Esta alteração depende da força do complexo e da distância do núcleo do íon paramagnético. A não-equivalência observada na presença de reagentes de deslocamento químico quirais pode ser explicada pela diferença na geometria dos complexos diastereoméricos formados [*substrato*-CSR], bem como pela diferença do ambiente magnético dos enantiômeros coordenados.<sup>38</sup> Uma peculiaridade destes reagentes, é que eles são mais eficientes em campos mais baixos. O complexo com íon lantanídeo hexa-coordenado forma um complexo fraco com o composto orgânico em análise e leva a trocas rápidas na escala de tempo em RMN. Sob estas condições, o alargamento da linha é proporcional ao  $B_0$ , desse modo, é preferível adquirir o espectro em um equipamento de 100 MHz do que em um equipamento de 500 MHz, onde o alargamento do sinal pode ser aproximadamente 25 vezes mais intenso.

Diversos artigos de revisão descrevendo a utilização de complexos baseados em íons lantanídeos foram publicados.<sup>39</sup> Muitas aplicações envolvem RMN  $^1\text{H}$ , mas núcleos como  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  e  $^{31}\text{P}$  podem ser também utilizados.

Um exemplo de aplicação desta metodologia pode ser exemplificado pela determinação da pureza óptica do *Disparlure*, um feromônio, que possui rotações ópticas extremamente pequenas, estimadas entre  $+0,2^\circ$  e  $+0,7^\circ$ .<sup>40</sup> Pirkle e colaboradores, obtiveram sucesso na determinação do excesso enantiomérico deste composto utilizando um reagente

---

<sup>37</sup> Sarfati, M.; Courtieu, J.; Lesot, P. *Chem. Commun.* **2000**, 1113.

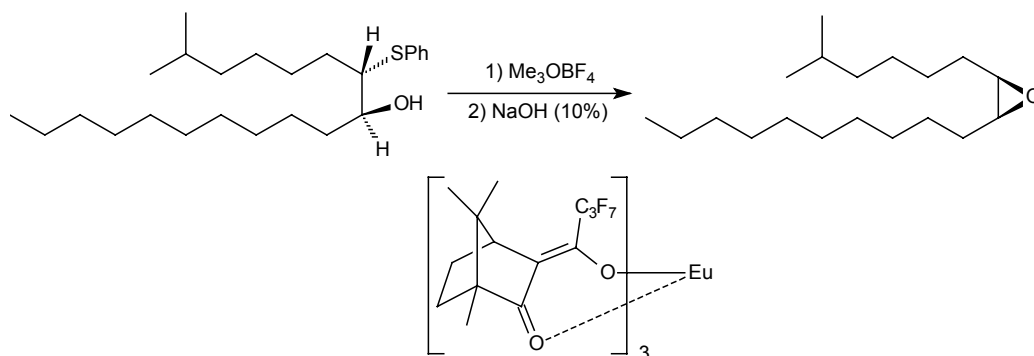
<sup>38</sup> (a) Goering, H. L.; Eikenber, J. N.; Koerner, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5913. (b) McCreary, M. D.; Lewis, D. W.; Wernick, D. L.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1038; (c) Peterson, P. E.; Stepanian, M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1907.

<sup>39</sup> Sullivan, G. R. *Top. Stereochem.* **1976**, 10, 287.

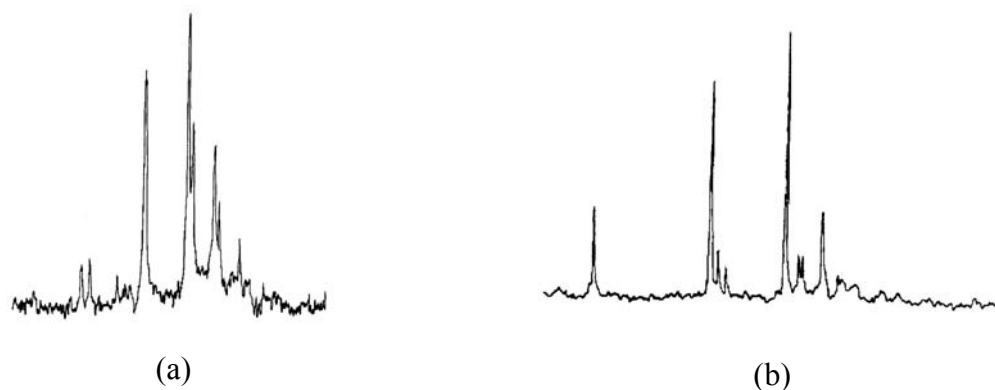
<sup>40</sup> (a) Iwaki, S.; Marumo, S.; Saito, T.; Yamada, M.; Katagiri, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7842; (b) Mori, K.; Takinagawa, T.; Matsui, M. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3953; (c) Beames, D. J.; Mander, L. N. *Chem. Commun.* **1969**, 498; (d) Stork, G.; Malhotra, S.; Thompson, H.; Uchibayashi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1148.

de deslocamento químico quiral o tris[heptafluoropropilhidroximetileno]-*d*-canforato] de európio (III)<sup>41</sup> (Esquema 11).

**Esquema 11**



A análise do espectro de  $^{13}\text{C}$  da mistura racêmica do composto precursor do *Disparlure* revelou uma não-equivalência dos enantiômeros presentes. Devido a reação de fechamento do anel ser estereoespecífica, a composição enantiomérica do produto final foi determinada a partir da correlação com o precursor. Uma nova análise do precursor preparado de maneira assimétrica, não revelou a presença do enantiômero em menor proporção. Desse modo, os autores concluíram que o feromônio sintético era enantiomericamente puro (Figura 16).



**Figura 16:** RMN  $^{13}\text{C}$  da região aromática na presença de tris[heptafluoropropilhidroximetileno]-*d*-canforato] de európio (III) (a) racemato e (b) precursor quiral.

<sup>41</sup> Pirkle, W. H.; Rinaldi, P. L. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1025.

Uma das dificuldades de trabalhos com estes compostos baseia-se na necessidade da secagem prévia do reagente de deslocamento antes do uso (a hidrólise leva a formação de  $\text{Eu}_2\text{O}_3$  e ao alargamento do sinal). Adicionalmente, é necessária cautela para a determinação de valores de ee superiores a 90%, onde o erro nas medidas descritos na literatura é na ordem de 10%.<sup>42</sup>

---

<sup>42</sup> Crans, D. C.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7019.

## 1.5. SELÊNIO

O elemento selênio foi descoberto em 1817 por J. J. Berzelius<sup>43</sup> e o primeiro composto orgânico de selênio foi descrito somente trinta anos depois por Wohler.<sup>44</sup> Em 1929 foi publicada a primeira patente para o uso de dióxido de selênio como oxidante de compostos orgânicos.<sup>45</sup>

Os compostos de selênio são historicamente conhecidos pela sua toxicidade e odor desagradável sendo os compostos orgânicos de selênio menos tóxicos do que os sais solúveis em água. A toxicidade dos compostos de selênio está relacionada a sua habilidade em substituir átomos de enxofre em proteínas.<sup>46</sup> Por outro lado, o selênio é um elemento que na forma de traços é essencial e em muitas partes do mundo, doenças causadas pela insuficiência de selênio são observadas. Adicionalmente, alguns tratamentos de doenças cardíacas, tumores e intoxicações por cádmio, arsênio e mercúrio são tratadas através da utilização de substâncias contendo átomos de selênio em sua constituição.<sup>47</sup>

Do ponto de vista da aplicação sintética, a química de moléculas contendo oxigênio e enxofre já foi extensivamente investigada e em analogia a estes compostos uma grande variedade de compostos orgânicos de selênio já foi preparada.<sup>48</sup> No entanto, somente 1970 após a descoberta da reação de preparação de alquenos através da reação de eliminação *syn* de selenóxidos<sup>49</sup> é que química orgânica dos compostos de selênio começou a ser sistematicamente explorada. Desde então, o uso e o desenvolvimento de metodologias baseadas em compostos de selênio tornou-se bastante popular em química orgânica.

<sup>43</sup> Berzelius, J. J. *Afhandl. Fys. Kemi Mineralogi* **1818**, 6, 42.

<sup>44</sup> Wöhler, F.; Siemens, C. *Ann. Chem.* **1847**, 61, 360.

<sup>45</sup> Kacer, F. Ger. Pat. 557,249; *Chem. Abstr.* **1933**, 27, 304.

<sup>46</sup> Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.

<sup>47</sup>(a) Rotruck, J. T.; Pope, A. L.; Gauthier, H. C.; Swanson, A. B.; Hafeman, G.; Hoekstras, W. G. *Science* **1973**, 179, 588; (b) Passwaters, A. *Selenium as Food and Medicine*, Keats Publishers, New Canaan, CN, **1980**; (c) Yang, G. -Q. *Selenium in Biology and Medicine* Eds. Combs, G. F.; Spallholz, J. E.; Levander, A.; Oldfield, J. E. Van Nostrand Reinhold, New York **1987**, Vol. A, 9.

<sup>48</sup> (a) Nicolaou, K. C.; Petasi, N. A. *Selenium in Natural Products Synthesis*; CIS: Philadelphia, PA, **1984**. (b) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, U.K., **1986**. (c) Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*; Wiley: New York, **1986**; Vol. 1. (d) Liotta, D. *Organoselenium Chemistry*; Wiley: New York, **1987**. (e) Krief, A.; Hevesi, L. *Organoselenium Chemistry I*; Springer: Berlin, **1988**. (f) Back, T. G. *Organoselenium Chemistry: A Practical Approach*; Oxford University Press: Oxford, U.K., **1999**. (g) Reich, H. J. *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 22. (h) Liotta, D. *Acc. Chem. Res.* **1984**, 17, 28. (i) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry - Modern Developments in Organic Synthesis*; Topics in Current Chemistry 208, Springer-Verlag: Heidelberg, Germany, **2000**. (j) Mugesh, G.; Singh, H.B. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 226.

<sup>49</sup> Jones, D. N.; Mundy, D.; Whitehouse, R. D. *Chem. Commun.* **1970**, 86.

Apesar das similaridades entre os compostos de enxofre e selênio, existem diversas vantagens na utilização de compostos de selênio em síntese – eles podem ser transformados em reagentes nucleofílicos, eletrofílicos ou radicalares. Os átomos de selênio e enxofre apresentam raios atômicos diferentes, entretanto, apresentam eletronegatividades semelhantes, o que leva a reatividades semelhantes, com o diferencial de moléculas contendo selênio serem mais sensíveis à oxidação e luz sendo, portanto, menos estáveis. Este fato deve-se a ligação C-Se (243 kJ/mol) ser mais fraca do que a ligação C-S (272 kJ/mol) e C-O (356 kJ/mol).

Os ânions de organoselênio são nucleófilos muito reativos e usualmente são preparados *in situ*, devido a serem sensíveis a oxidação quando em contato com o ar. A metodologia mais tradicional de preparação destes compostos é baseada na reação de disselenetos de diarila com agentes redutores como o boroidreto de sódio,<sup>50</sup> inserção de selênio elementar em compostos de organolítio ou organomagnésio<sup>51</sup> e a redução de disselenetos através da utilização de metais alcalinos<sup>52</sup> ou hidretos alcalinos.<sup>53</sup>

Por outro lado, os compostos de selênio contendo bons grupos de saída como cloro, bromo ou triflatos (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>) são eletrófilos extremamente reativos, sendo os haletos de organoseleninila os mais populares.

Depois de introduzido no substrato, o grupamento organoselênio pode ser facilmente removido através da reação de eliminação *syn* de selenóxidos<sup>54</sup> ou através de rearranjo sigmatrópico [2,3].<sup>55</sup> A ligação do grupamento selênio ligado ao átomo de carbono pode ainda ser substituído por hidrogênio, halogênio, lítio ou formar novas ligações carbono-carbono. Em geral, as espécies de organoselênio podem ser eficientemente introduzidas, manipuladas e removidas sob uma grande variedade de condições, o que torna estes reagentes um dos mais versáteis em síntese orgânica.

<sup>50</sup> (a) Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 347. (b) Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 12469.

<sup>51</sup> (a) Gould, E. S.; McCullough, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 1109; (b) Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5434

<sup>52</sup> (a) Liotta, D.; Markiewicz, W.; Santiesteban, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 4365; (b) Krief, A.; Trabelsi, M.; Dumont, W. *Synthesis* **1992**, 933.

<sup>53</sup> (a) Krief, A.; Delmotte, C.; Dumont, W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3079. (b) Klayman, D. L.; Griffin, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 197.

<sup>54</sup> (a) Huguet, J. L. *Adv. Chem. Ser.* **1967**, 345. (b) Sharpless, K. B.; Young, M. W.; Lauer, R. F.; *Tetrahedron Lett.* **1973**, 22, 1979.

<sup>55</sup> (a) Reich, H. J. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2570. (b) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7154.

Adicionalmente, após a descoberta da *Glutathione peroxidase*,<sup>56</sup> uma enzima presente em mamíferos a qual contém um resíduo seleno-cisteína em seu sítio ativo, houve um interesse crescente em enzimologia e bioquímica de compostos de selênio.

Apesar dos primeiros artigos sobre espectroscopia de RMN de compostos de selênio datarem de 1950,<sup>57</sup> as primeiras investigações sistemáticas de compostos inorgânicos<sup>58</sup> e orgânicos<sup>59</sup> de selênio foram descritas somente em 1965 e 1970, respectivamente. Atualmente, o átomo de selênio tem sido bastante estudado através de espectroscopia de RMN e diversos artigos de revisão já foram publicados sobre o tema.<sup>60</sup>

O elemento selênio possui seis isótopos naturais: <sup>74</sup>Se (0,87%), <sup>76</sup>Se (9,02%), <sup>77</sup>Se (7,58%), <sup>78</sup>Se (23,52%), <sup>80</sup>Se (49,82%) e <sup>82</sup>Se (9,19%). No entanto, somente o <sup>77</sup>Se possui um número quântico de spin ativo ( $I = \frac{1}{2}$ ), tornando desse modo possível a análise do núcleo através de RMN. A vantagem é que o núcleo de <sup>77</sup>Se é mais abundante do que o núcleo de <sup>13</sup>C e os efeitos NOE são praticamente inexistentes, no entanto, a sensibilidade dos átomos de <sup>13</sup>C e <sup>77</sup>Se são comparáveis.

O átomo de <sup>77</sup>Se pode sofrer diversos efeitos do meio (solvente, pH, temperatura, concentração, entre outros) e esta é a principal razão dos deslocamentos químicos de <sup>77</sup>Se diferirem para um mesmo composto. Uma grande variedade de compostos pode ser utilizada como referência. Uma solução de Me<sub>2</sub>Se em CDCl<sub>3</sub> (60% v/v) é aceita como uma referência universal apesar de ser muito volátil, tóxico e possuir um odor muito desagradável. O disseleneto de difenila possui um  $\delta = 463$  e é um dos compostos mais utilizados como referência devido a ser um sólido estável e comercialmente disponível, podendo ser manuseado de maneira apropriada no preparo de soluções. Mais recentemente, o seleneto de ditetradecila, (C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>)<sub>2</sub>Se, foi sugerido como um composto de referência alternativo em solventes orgânicos devido a poder ser facilmente preparado, ser inodoro e quimicamente estável. Os deslocamentos químicos de alguns compostos de selênio comumente empregados como padrão estão descritos na tabela 1.

<sup>56</sup> (a) Flohé, L.; Gunzler, W. A.; Schock, H. H. *FEBS Lett.* 1973, 32, 132. (b) Rotruck, J. T.; Pope, A. L.; Ganther, H. E.; Swanson, A. B.; Hafeman, D. G.; Hoekstra, W. G. *Science* 1973, 179, 588.

<sup>57</sup> (a) Dharmari, S. S.; Weaver, H. E. *Phys. Rec.* 1952, 86, 259; (b) Walchili, H. E. *Phys. Rec.* 1953, 90, 331.

<sup>58</sup> Birchall, D. T.; Gillespie, R. J.; Vekris, S. L. *Can. J. Chem.* 1965, 43, 1672.

<sup>59</sup> Lardon, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 5063.

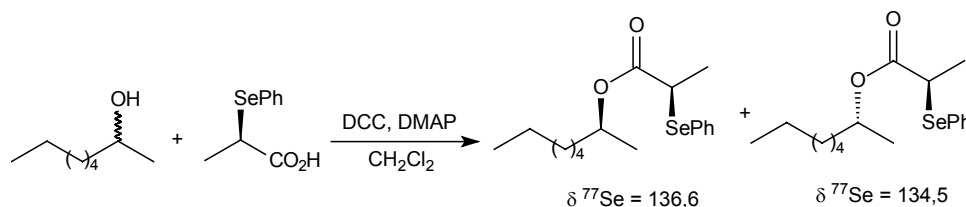
<sup>60</sup> (a) Duddeck, H. *Prog. NMR Spectrosc.* 1995, 27, 1. (b) Duddeck, H. *Anual Rep. NMR Spectrosc.* 2004, 52, 105.

**Tabela 1:** Deslocamento do sinal do espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  de alguns compostos em  $\text{CDCl}_3$ .

| Composto                                    | Solvente                  | $\delta(^{77}\text{Se})$ |
|---------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| $\text{Me}_2\text{Se}$                      | $\text{CDCl}_3$ (60% v/v) | 0                        |
| $(n\text{-C}_{14}\text{H}_{29})_2\text{Se}$ | $\text{CDCl}_3$           | +162                     |
| $\text{Ph}_2\text{Se}_2$                    | $\text{CDCl}_3$           | +463                     |
| Selenofeno                                  | $\text{CDCl}_3$           | +605                     |
| $\text{Ph}_3\text{P=Se}$                    | $\text{CDCl}_3$           | -262                     |

A RMN de  $^{77}\text{Se}$  tem sido cada vez mais utilizada na elucidação de estruturas moleculares contendo o átomo de selênio ou intermediários. Em outras aplicações, o núcleo de  $^{77}\text{Se}$  tem sido utilizado na análise de amostras quirais e interações intramoleculares. Algumas destas aplicações serão descritas a seguir.

Gronowitz e colaboradores foram os primeiros a descrever o RMN  $^{77}\text{Se}$  como uma ferramenta útil para o reconhecimento quiral. Eles observaram deslocamentos químicos de  $^{77}\text{Se}$  em  $\delta=136,6$  e  $134,5$  na determinação da composição diastereomérica dos ésteres obtidos a partir da reação entre o ácido (*R*)-2-fenilselenopropanóico e o 2-octanol (Esquema 12).<sup>61</sup>

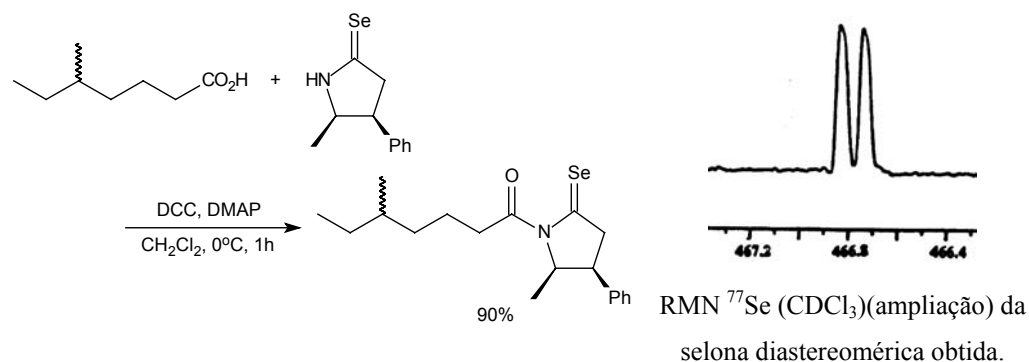
**Esquema 12**

Dunlapp e colaboradores<sup>62</sup> descreveram a reação da (4*S*, 5*R*)-(-)-4-metil-5-feniloxazolidina-2-selona com uma mistura racêmica do ácido 5-metil-heptanóico e observaram uma separação de sinais de 5,3 Hz. Vale observar que o núcleo em análise encontrava-se a sete ligações distantes do centro quiral e em uma cadeia flexível (Esquema 13).

<sup>61</sup> Michelsen, P.; Annby, U.; Gronowitz, S. *Chem. Scr.* **1984**, 24, 251.

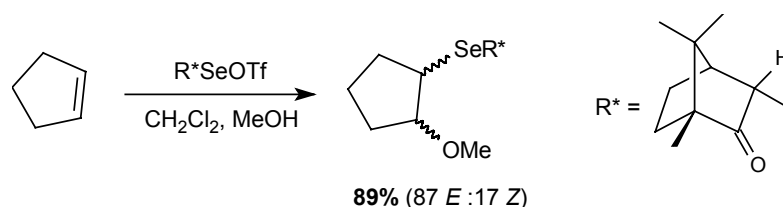
<sup>62</sup> Silks III, L. A.; Dunlap, R. B.; Odom, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4979. (b) Peng, J.; Barr, M. E.; Ashburn, D. A.; Odom, J. D.; Dunlap, R. B.; Silks III, L. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5540.

Esquema 13



Durante a última década, um grande número de reagentes contendo selênio foram aplicados em síntese assimétrica e os excessos diastereoméricos dos produtos obtidos foram determinados diretamente através de RMN de  $^{77}\text{Se}$ . Como exemplo, pode-se citar a reação da metóxi-selenilação de alquenos, reação já bastante conhecida na literatura. Neste caso, a utilização de um reagente de selênio eletrofílico contendo um grupamento quiral ligado ao átomo de selênio, levou à formação do produto de adição correspondente em bons rendimentos e a razão diastereomérica entre os produtos obtidos foi determinada diretamente através de RMN de  $^{77}\text{Se}$  (Esquema 14).<sup>63</sup>

Esquema 14

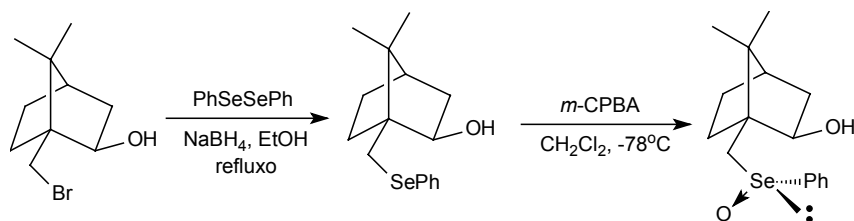


A síntese de selenóxidos opticamente ativos em elevada pureza enantiomérica constituiu-se em um desafio sintético durante muito tempo. Ao contrário dos análogos de enxofre (sulfóxidos) os selenóxidos são compostos instáveis e levam aos produtos de eliminação correspondentes. A estratégia empregada pelos autores foi a utilização do grupo 2-*exo*-hidróxi-bornila como ligante quiral e os excessos diastereoméricos obtidos foram determinados diretamente através da análise dos produtos por RMN  $^{77}\text{Se}$  (Esquema 15).<sup>64</sup>

<sup>63</sup> Back, G. T.; Moussa, Z.; Parvez, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 499.

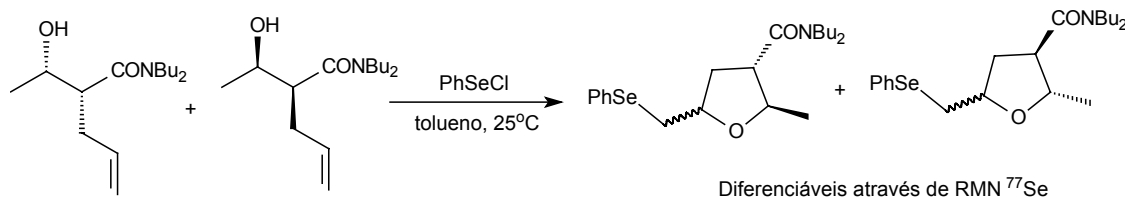
<sup>64</sup> Takahashi, T.; Kurose, N.; Kawanami, S.; Arai, Y.; Koizumi, T. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3262.

Esquema 15



Outro exemplo é a reação de ciclização de  $\beta$ -hidróxi-amidas em diferentes proporções diastereoméricas com  $\text{PhSeCl}$ , a qual levou à formação dos sistemas tetraidrofurânicos correspondentes em bons rendimentos<sup>65</sup> (Esquema 16).

Esquema 16



A razão diastereomérica entre os produtos formados também pôde ser determinada através de  $\text{RMN } ^{77}\text{Se}$  (Figura 17).

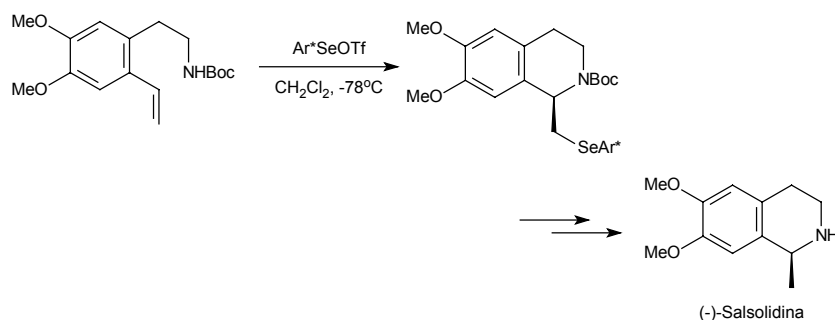


**Figura 17:** Espectro se  $^{77}\text{Se}$  (57 MHz) da mistura obtida a partir da reação de selenociclofuncionalização

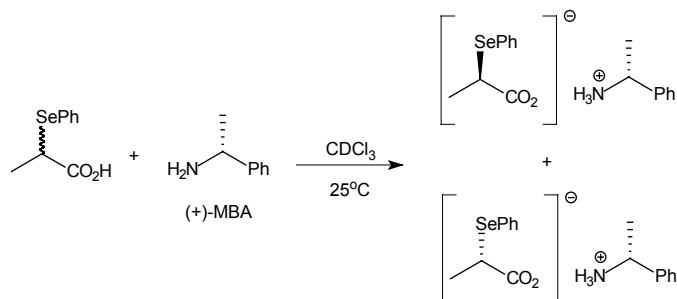
Outra aplicação da técnica foi na síntese de alcalóides tetraidroisoquinolínicos a partir de reagentes de selênio quirais. O Esquema 17 ilustra a síntese total da (-)-Salsodina, obtida a partir de uma reação de selenociclização, na qual o excesso diastereomérico dos produtos obtidos na reação foi determinado diretamente através de  $\text{RMN de } ^{77}\text{Se}$ .<sup>66</sup>

<sup>65</sup> Stefani, H. A.; Costa, I. M.; Silva, D. O.; Menezes, P. H. *Phosphorus Sulfur Silicon Rel. Elem.* **2001**, 172, 159.

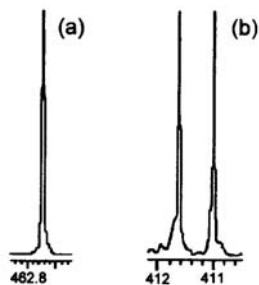
<sup>66</sup> Wirth, T.; Fragale, G. *Synthesis* **1998**, 162.

**Esquema 17**

Recentemente, uma nova metodologia baseada na utilização da Metilbenzilamina (MBA) como CSA foi aplicada para a análise de ácidos carboxílicos contendo um átomo de selênio na cadeia, para diferenciação através de RMN de  $^{77}\text{Se}$  (Esquema 18).<sup>67</sup>

**Esquema 18**

A metodologia mostrou-se bastante eficiente e levou a separações superiores a 36 Hz com  $\text{CDCl}_3$ , podendo chegar a 54 Hz quando  $\text{C}_6\text{D}_6$  foi utilizado como solvente. A separação dos sinais pode ser evidenciada mesmo quando o átomo de selênio estava localizado a cinco ligações distantes do centro quiral da amina utilizada como CSA (Figura 18).



**Figura 18:** Espectro de  $^{77}\text{Se}$  (57 MHz) (partes) do selenoácido (a) em  $\text{CDCl}_3$  e (b) após a adição de uma quantidade equimolar de (+)-MBA.

<sup>67</sup> Menezes, P. H. ; Gonçalves, S. M. C.; Hallwass, F.; Silva, R. O.; Bieber, L. W.; Simas, A. M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1601.

## OBJETIVOS

De acordo com o exposto, o objetivo deste trabalho foi a síntese de um reagente de selênio, de forma enantiomericamente pura, que pudesse ser utilizado como um agente de solvatação ou derivatização quiral, através de RMN  $^{77}\text{Se}$ .

## **2. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

## 2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta etapa do trabalho serão apresentados e comentados os dados referentes à preparação dos compostos quirais de selênio preparados a partir de diferentes metodologias. Em seguida, serão discutidos os tópicos referentes a utilização destes compostos como reagentes de solvatação e derivatização quiral.

### 2.1. OBTENÇÃO DAS SELENOAMINAS QUIRAIS

Os CSA's (*Chiral Solvating Agents*) são moléculas capazes de formar complexos diastereoméricos com enantiômeros presentes em uma mistura. A diferença de deslocamento químico depende de uma série de fatores:

- a) *sensibilidade magnética do núcleo em observação;*
- b) *tipo de solvente utilizado;*
- c) *temperatura do sistema;*
- d) *fração molar entre o CSA e a amostra a ser analisada, e , finalmente,*
- e) *distância do núcleo observado em relação ao centro quiral.*

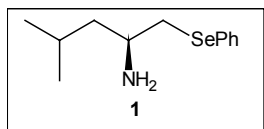
A pureza enantiomérica não é um pré-requisito necessário para a utilização de um determinado composto como um CSA uma vez que os sistemas (ou complexos) diastereoméricos formados podem sofrer troca rápida. Essa troca rápida pode ser justificada pelo fato de que, ao contrário da derivatização quiral, a solvatação quiral não forma uma ligação rígida entre a molécula solvatada e o próprio solvente. Desse modo, na ausência de pureza enantiomérica a anisocronia observada é simplesmente atenuada.<sup>39</sup>

Existem descritos na literatura diversos CDA's<sup>68</sup> e CSA's<sup>69</sup> para a determinação de excessos enantioméricos de ácidos carboxílicos substituídos, sendo o método mais utilizado

<sup>68</sup> (a) Guette, J. P.; Lacombe, L.; Horeau, A. C. R. *Acad. Sci. Ser.C* **1968**, 276, 166; (b) Horeau, A.; Guette, J. P. C. R. *Acad. Sci. Ser. C* **1968**, 276, 257; (c) Ejchart, A.; Jurczak, J. *Bull. Acad. Pol. Sci.* **1970**, 18, 445 (d) Mamiok, L.; Marauet, A.; Lacombe, L. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 1093; (e) Mikolajczyk, M.; Ejchart, A.; Jurczak, J. *Bull. Acad. Pol. Sci.* **1971**, 19, 721; (f) Ejchart, A.; Jurczak, J. *Bull. Acad. Pol. Sci.* **1971**, 19, 725; (g) Baxter, C. A. R.; Richards, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3357; (h) Mikolajczyk, M.; Ormelonczuk, J.; Leitloff, M.; Drabrowicz, J.; Ejchart, A.; Jurczak, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 7003; (i) Aitken, R. A.; Gopal, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 517; (j) Alexakis, A.; Chauvin, A.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4245; (l) Alexakis, A.; Chauvin, A.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1411; (m) Bravo, J.; Cativiela, C.; Chaves, J. E.; Navarro, R.; Urriolabeitia, E. P. *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 1006. (n) Augusti, D. V.; Augusti, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1881.

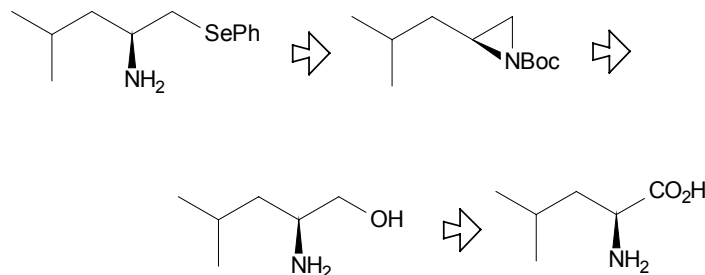
a reação com uma amina quiral seguido da obtenção do espectro de RMN  $^1\text{H}$  dos sais diastereoméricos formados. Esta metodologia, no entanto, possui a desvantagem de levar a um valor baixo de  $\Delta\delta_{\text{H}}$  entre os sais diastereoméricos de 0,04 a 0,1 ppm.

Os compostos de selênio podem ser utilizados como reagentes de solvatação quiral de maneira bastante eficiente. Nesta etapa do trabalho foi idealizado um novo possível reagente de solvatação quiral contendo o átomo de selênio derivado do aminoácido *L*-Leucina (Figura 19).



**Figura 19:** Composto idealizado como CSA

A obtenção do composto desejado foi baseada no esquema retrosintético apresentado na Figura 20.



**Figura 20:** Análise retrosintética proposta para a obtenção da selenoamina quiral 1.

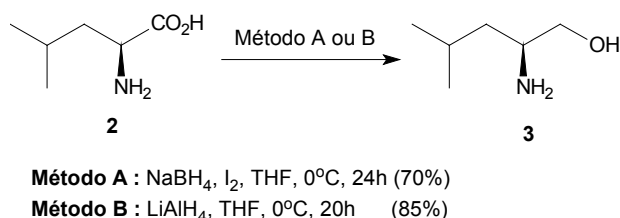
Como pode ser observado na Figura 20, a preparação do composto de interesse foi baseada em três etapas sintéticas, utilizando como precursor um aminoácido. Desse modo, a etapa inicial da síntese consistiu na redução do aminoácido (+)-*L*-Leucina utilizando-se para isso duas metodologias distintas. A primeira consistiu na utilização de boroidreto de sódio e iodo (método A)<sup>70</sup> e a segunda, na utilização de hidreto de lítio e alumínio como redutor (método B).<sup>71</sup> Ambos podem ser vistos no Esquema 19.

<sup>69</sup> (a) Hiemstra, H.; Wynberg, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2183. (b) Munari, S. D.; Marazzi, G.; Forgione, A.; Lango, A.; Lombard, P. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 2273; (c) Feringa, B.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2547; (d) Parker, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 83.

<sup>70</sup> McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3568.

<sup>71</sup> Dickman, D. A.; Meyers, A. I.; Smith, G. A.; Gawley, R. E. *Organic Syntheses*; Wiley: New York, **1990**; Collect Vol. VII, 630.

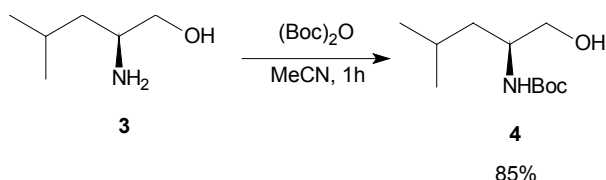
Esquema 19



O amino-álcool **3** foi obtido em bons rendimentos em ambos os casos. Apesar do método A ser economicamente mais viável, o método B mostrou-se mais vantajoso uma vez que levou a melhores rendimentos e uma maior praticidade durante a etapa de extração da reação.

O grupamento amino do composto **3** foi então protegido a partir da reação com di-*t*-butil-dicarbonato [(Boc)<sub>2</sub>O]<sup>72</sup> em acetonitrila levando a formação do aminoálcool N-Boc protegido **4** em bom rendimento (Esquema 20).

Esquema 20



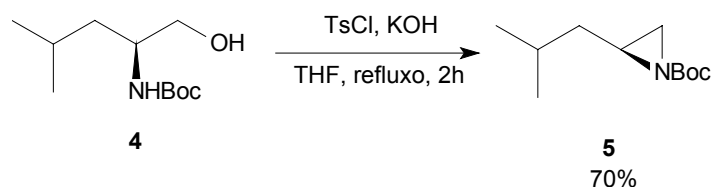
O produto foi obtido na forma de um óleo incolor, o qual foi purificado através de cromatografia em coluna de gel de sílica. O produto **4** foi identificado no RMN <sup>1</sup>H através do aparecimento de um singlete de deslocamento 1,44 ppm referente às metilas do grupo protetor Boc. Esta etapa de proteção foi necessária uma vez que a etapa seguinte – a preparação da aziridina **5** - envolveu a transformação do grupamento hidroxila no tosilato correspondente.<sup>73</sup>

A transformação do composto **4** na aziridina correspondente **5** foi realizada utilizando-se cloreto de tosila em meio alcalino a partir de uma reação de ciclização intramolecular (Esquema 21)

<sup>72</sup> (a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2a Ed.; Wiley: New York, **1999**; 503; (b) Xiuo, X. Yi; Ngu, K.; Choa, C.; Patel, D. V. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6968.

<sup>73</sup> Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Ludtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. *Org. Lett.* **2003**, 5, 6335.

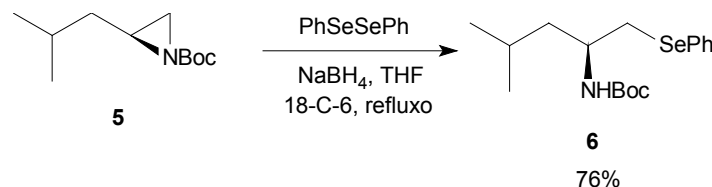
Esquema 21



A aziridina **5** foi obtida na forma de um óleo incolor, o qual foi purificado através de coluna cromatográfica em gel de sílica e posteriormente caracterizada através de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Neste caso foi possível observar no espectro de RMN  $^1\text{H}$  o desaparecimento do sngleto alargado referente aos hidrogênios dos grupos amino e hidroxila.

A abertura régio-específica da aziridina **5** com selenofenol foi realizada em THF sob refluxo, utilizando-se éter 18-coroa-6 como catalisador (Esquema 22).<sup>74</sup> O produto **6** obtido foi evidenciado no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  através do aparecimento de sinais de hidrogênios aromáticos.

Esquema 22



A regioseletividade da reação de abertura de aziridinas pode ser explicada através da reatividade da aziridina de partida. As aziridinas podem ser classificadas como estabilizadas e não-estabilizadas, dependendo da natureza do grupo ligado ao grupamento aziridínico. As aziridinas que contêm grupamentos retiradores de elétrons são chamadas de *estabilizadas*. Ao contrário, aziridinas que não apresentam estes grupamentos são chamadas de *não-estabilizadas*<sup>75</sup> e geralmente, necessitam da utilização de ácidos de Lewis para promover a abertura do anel aziridínico.

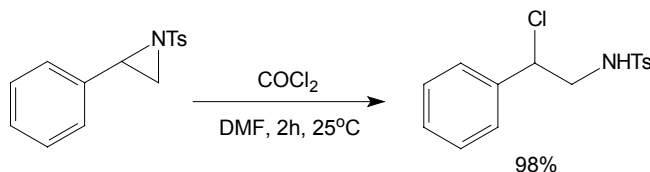
A regioseletividade também é fortemente dependente dos substituintes ligados ao anel. Geralmente, a adição de espécies nucleofílicas ocorre no carbono menos impedido estericamente, no entanto, a abertura pode ocorrer a partir do ataque nucleofílico no

<sup>74</sup> Osborn, H. M. I.; Sweeney, J. *Tetrahedron:Asymmetry* **1997**, 11, 1693.

<sup>75</sup> (a) Tanner, D. *Pure & Appl. Chem.* **1993**, 65, 1319; (b) Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 599; (c) McCoul, W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, 1347; (d) Hu, E. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2701.

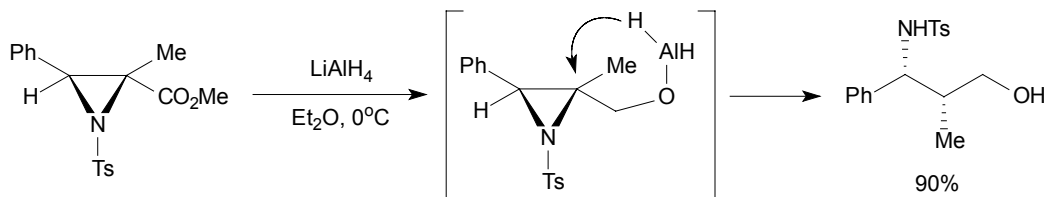
carbono mais impedido, especialmente quando um grupamento aromático encontra-se diretamente ligado ao carbono aziridínico, neste caso, a substituição ocorre através de um mecanismo  $S_N1$  a partir da formação de um carbocátion benzílico, seguido da reação com o nucleófilo<sup>76</sup> (Esquema 23).

Esquema 23



A regioseletividade da abertura do anel aziridínico pode ainda ser dirigida a partir da formação de quelatos com agentes nucleofílicos. Nesta situação, o ataque do nucleófilo pode ocorrer no carbono mais impedido dependendo da estrutura da aziridina. Um exemplo clássico é a reação de abertura de aziridinas contendo um grupamento éster com hidreto de lítio e alumínio. Inicialmente, ocorre a redução do grupamento éster levando à formação do alcóxido intermediário o qual transfere o hidreto para o carbono menos impedido (Esquema 24).<sup>77</sup>

Esquema 24



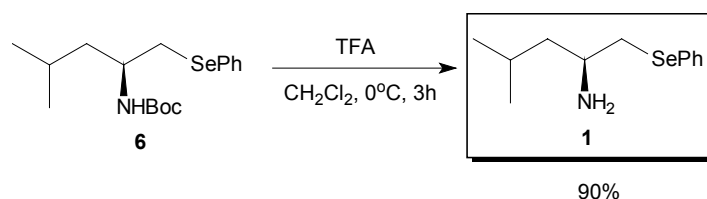
Após a abertura da aziridina **5**, a remoção do grupo protetor Boc do composto **6** foi realizada a partir de um procedimento já descrito na literatura<sup>78</sup> baseado na utilização do ácido trifluoroacético em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Esquema 25).

<sup>76</sup> Pandey, M. J.; Bisai, A.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9661.

<sup>77</sup> Davis, F. A.; Reddy, G. V.; Liang, C. H.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5139.

<sup>78</sup> (a) Goodacre, J.; Ponsford, R. J.; Stirling, I. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 3609; (b) Gibson, F. S.; Bergmeier, S. C.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3216; (c) Lin, L. S.; Lanza, T., Jr.; de Laslo, S. E.; Truong, Q.; Kamenecka, T.; Hagmann, W. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7013; (d) Strazzolini, P.; Melloni, T.; Giumanini, A. G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9033; (e) Routier, S.; Saugé, L.; Ayerbe, N.; Coudert, G.; Mérour, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 589.

Esquema 25

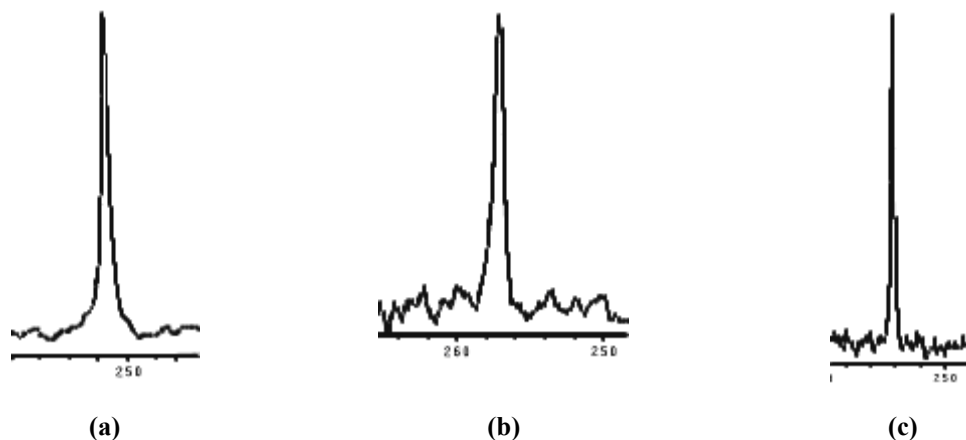


O seleneto desejado **1** foi obtido em bom rendimento e purificado através de coluna cromatográfica em gel de sílica e posteriormente caracterizado através de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Com a obtenção da molécula-alvo, foram iniciados os estudos com o objetivo de determinar se o composto seria um bom CSA. Desse modo, Fez-se o seguinte planejamento experimental:

- 1º. Preparar uma solução da amina **1** em  $\text{CDCl}_3$  e adquirir o espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$ .
- 2º. Adicionar um equivalente do ácido (*S*)-2-bromo-propiónico e verificar se há alguma mudança no espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$ .
- 3º. Preparar uma solução da amina **1** em  $\text{CDCl}_3$  e adicionar um equivalente da mistura racêmica do ácido 2-bromo-propiónico e adquirir o espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$ .

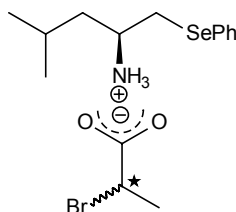
Os resultados podem ser visualizados na Figura 21.



**Figura 21:** Espectros de RMN (partes) de  $^{77}\text{Se}$  (57 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (a) do composto **1** puro (251,2 ppm); (b) após a adição de 1 equivalente do ácido (*S*)-2-bromo-propiónico (257,1ppm) e, (c) do composto **1** adicionado de um equivalente de uma mistura racêmica ácido 2-bromo propiónico (254,2 ppm).

Como pode ser observado nos sinais dos espectros parciais de RMN  $^{77}\text{Se}$  da Figura 21, a adição da amina **1** ao tubo contendo uma solução do ácido (*S*)-2-bromo-propiónico em  $\text{CDCl}_3$  não provocou nenhuma alteração espectral. Esse fato pode ser evidenciado pelos deslocamentos químicos de  $^{77}\text{Se}$  da amostra pura (Figura 21a) e da amostra com a mistura do ácido(*S*)-2-bromo-propiónico e da amina **1** (Figura 21b).

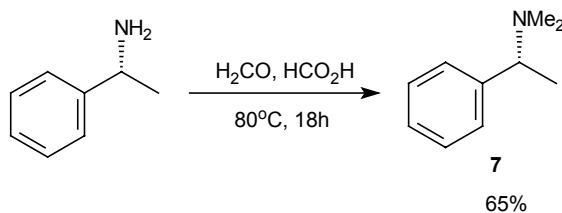
Quando a mistura racêmica do ácido 2-bromo-propiónico foi adicionada ao tubo de RMN contendo uma solução de **1** em  $\text{CDCl}_3$  não foi observada a separação de sinais no espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}$  (Figura 21c). Estes fatos podem ser explicados pelo fato do átomo de selênio do composto **1** encontrar-se a seis ligações distantes do centro quiral do ácido 2-bromo-propiónico (Figura 22).



**Figura 22:** Provável interação entre a amina **1** e o ácido 2-bromo propiónico: núcleo de  $^{77}\text{Se}$  e centro quiral 6 ligações distantes.

Paralelamente, realizou-se a preparação de um CSA que pudesse ser empregado na análise de ácidos carboxílicos substituídos através de RMN de  $^{77}\text{Se}$  e que pudesse ser mais facilmente preparado. O reagente idealizado foi um derivado da (-)-MBA. Inicialmente, a MBA foi alquilada através de uma metodologia já descrita na literatura<sup>79</sup> (Esquema 26).

**Esquema 26**

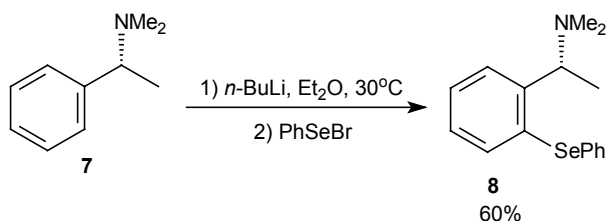


Em seguida, a amina **7** foi submetida a uma *orto*-metalação seguida de captura com brometo de fenilselenenila<sup>80</sup> (Esquema 27).

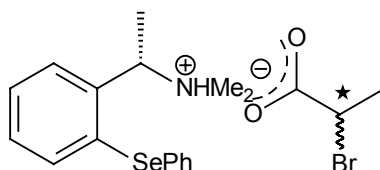
<sup>79</sup> Pine S. H.; Sanchez B. L. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 829.

<sup>80</sup> Kaur, R.; Singh, H. B.; Patel, R. P. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 2719.

Esquema 27



A amina **8** foi obtida em bom rendimento, entretanto, não levou a separação alguma no RMN  $^{77}\text{Se}$  quando em contato com uma mistura racêmica do ácido 2-bromo propiônico, talvez pelo fato de que também neste caso, há uma grande distância em número de ligações (7) entre o núcleo de  $^{77}\text{Se}$  e o centro quiral (Figura 23).



**Figura 23:** Provável interação entre o reagente idealizado derivado da (-)-MBA e o ácido 2-bromo propiônico: núcleo de  $^{77}\text{Se}$  e centro quiral 7 ligações distantes.

Com esses resultados, optou-se pela preparação de agentes de solvatação quiral que pudessem ser obtidos mais facilmente e com um *design* de modo que o centro quiral do composto em análise pudesse se encontrar mais próximo ao átomo de selênio. Estes resultados serão discutidos a seguir.

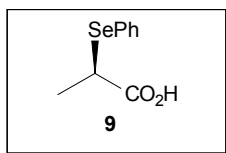
## 2.2. OBTENÇÃO DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS $\alpha$ -SELENO SUBSTITUÍDOS

Dentre os métodos descritos na literatura para a determinação de excessos enantioméricos de aminas,<sup>81</sup> o mais popular é a reação da amina em análise com (+)- ou (-)-MTPA para levar as amidas correspondentes seguido da obtenção do espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$ .<sup>82</sup> Esta metodologia, no entanto, possui a desvantagem da necessidade de derivatização e do custo dos ácidos de Mosher.

<sup>81</sup> (a) Saigo, K.; Sekimoto, K.; Yonezama, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1985**, *58*, 1006; (b) Miyano, S.; Okada, S.; Hotta, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1989**, *62*, 3886; (c) Hattori, T.; Goto, J.; Miyano, S.; *J. Synth. Chem. Jpn* **1992**, *50*, 986; (d) Adegawa, Y.; Kashima, T.; Saigo, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1421.

<sup>82</sup> (a) Kusumi, T.; Fukushima, T.; Ohtani, I.; Kakisawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2939; (b) Porto, S.; Duran, J.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2979.

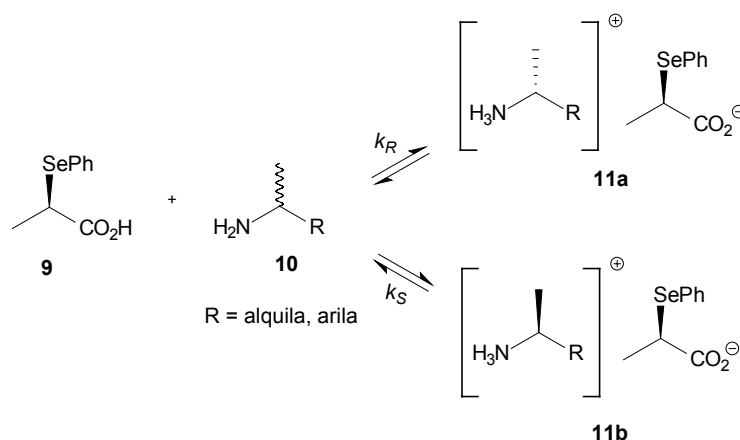
Objetivando uma metodologia mais eficiente de análise e de menor custo, iniciamos nossos estudos para a utilização do ácido carboxílico **9** (Figura 24) como CSA.



**Figura 24:** Reagente de solvatação quiral idealizado

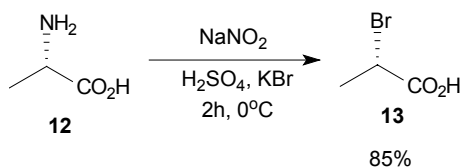
A adição do reagente **9** a uma solução contendo uma mistura enantiomérica de aminas quirais **10** poderia levar a formação de dois complexos diastereoméricos **11a** e **11b**, os quais poderiam levar a diferentes sinais de RMN sendo a separação dependente da grandeza das constantes de complexação  $K_S$  e  $K_R$  (Esquema 28).

**Esquema 28**



A estratégia utilizada para a preparação de **9** baseou-se inicialmente na reação do brometo correspondente **13** com o ânion fenilselenolato. O brometo necessário para a síntese foi preparado a partir da (*S*)-(+)-Alanina **12** de acordo com metodologia descrita na literatura<sup>83</sup> (Esquema 29).

**Esquema 29**

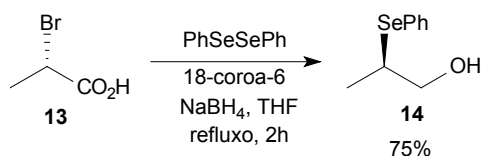


<sup>83</sup> Frick, J. A.; Klassen, J. B.; Bathe, A.; Abramson, J. M.; Rapoport, H. *Synthesis* **1992**, 621.

O brometo **13** foi obtido em bom rendimento e utilizado na etapa seguinte sem a necessidade de purificação.

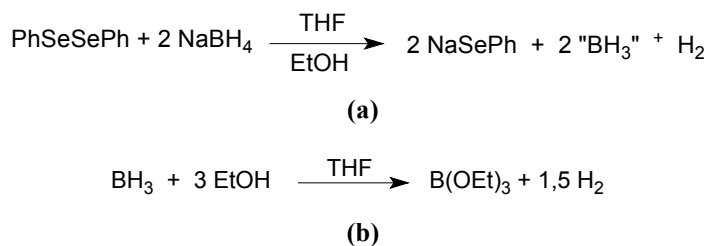
A reação de **13** com o ânion fenilselenolato, gerado a partir do disseleneto de difenila e boroidreto de sódio em etanol (de acordo com o método desenvolvido por Sharpless<sup>84</sup>) e com a utilização do éter 18-coroa-6<sup>85</sup> para aumentar a reatividade, não levou ao produto desejado **9**, mas ao álcool correspondente **14** em bom rendimento. (Esquema 30).

Esquema 30



Este resultado pode ser explicado devido as condições reacionais utilizadas poderem levar a formação *in situ* de  $\text{BH}_3$  (Esquema 31a).

Esquema 31



É conhecido da literatura que nas reduções com boroidreto utilizando-se álcoois como solvente, os hidretos são substituídos por grupamentos alcóxi derivados do solvente<sup>86</sup> (Esquema 31b). Desse modo, a reação foi novamente realizada, desta vez utilizando-se etanol como solvente com o objetivo de promover a reação do “ $\text{BH}_3$ ” com o etanol. Novamente o álcool **14** foi obtido como único produto da reação.

Este resultado pode ser explicado assumindo-se que o ácido *mole* “ $\text{BH}_3$ ” deva interagir mais facilmente com a base *mole* fenilselenolato do que com o solvente, uma base *dura*. Desse modo, pode-se afirmar que a redução do disseleneto de difenila com boroidreto de sódio leva a formação de um complexo do tipo  $[\text{PhSe} \bullet \text{BH}_3]$ . Adicionalmente, o

<sup>84</sup> Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6137.

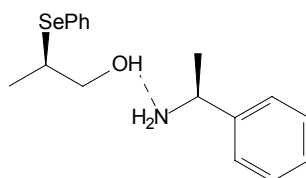
<sup>85</sup> Liotta, D.; Sunay, U.; Santiesteban, H.; Markiewicz, W. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2605

<sup>86</sup> Wingfield, D. C.; Gowland, F. W. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3373.

complexo formado seria menos reativo do que uma espécie do tipo PhSeM (M = Na, K, Li).

Uma metodologia alternativa foi diminuir a reatividade do ânion fenilselenolato na reação de substituição deixando de utilizar o éter 18-coroa-6. No entanto, o álcool **14** foi novamente obtido.

Em uma tentativa de observar se o álcool **14** seria capaz de promover a separação dos sinais a partir da adição de uma amina quiral através de uma interação do tipo ligação de hidrogênio entre o grupamento hidroxila e um grupamento amino foi realizado um experimento de RMN  $^{77}\text{Se}$ . O tipo de interação esperada é mostrado na Figura 25.



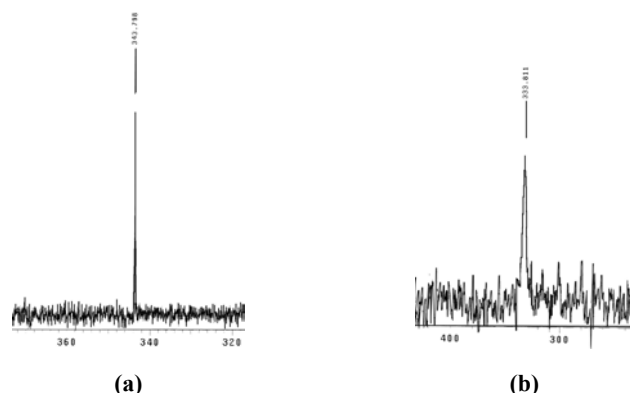
**Figura 25:** Interação do tipo ligação de hidrogênio entre o álcool **14** e MBA

Utilizou-se no experimento 15  $\mu\text{L}$  do álcool **14** em  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ . Em seguida adicionou-se ao tubo de ressonância uma mistura contendo MBA na proporção 3(*R*) : 1(*S*). Os resultados encontram-se descritos na Tabela 2.

**Tabela 2:** Adição de uma mistura de MBA 3(*R*) : 1(*S*) ao álcool **14**.

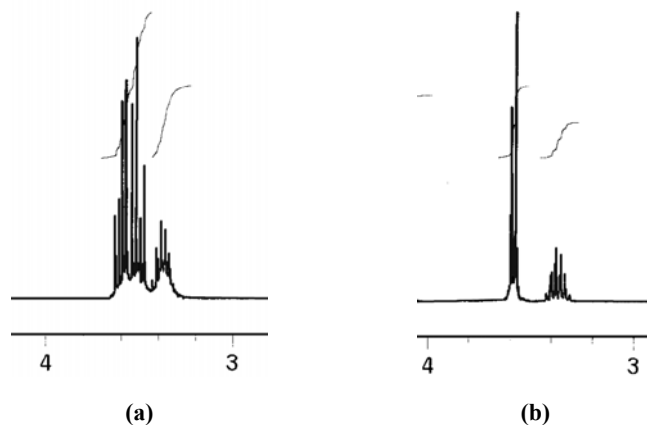
| Experimento | Álcool <b>14</b> | MBA 3( <i>R</i> ) : 1( <i>S</i> ) | Fração Molar | $\Delta\delta$ RMN $^{77}\text{Se}$ |
|-------------|------------------|-----------------------------------|--------------|-------------------------------------|
| 1           | 15 $\mu\text{L}$ | 5 $\mu\text{L}$                   | 0,67         | 0                                   |
| 2           | 15 $\mu\text{L}$ | 10 $\mu\text{L}$                  | 0,50         | 0                                   |
| 3           | 15 $\mu\text{L}$ | 15 $\mu\text{L}$                  | 0,40         | 0                                   |

Como pode ser observado na Tabela 1 e na Figura 28, não houve separação dos sinais dos enantiômeros. Com este resultado foi possível concluir que uma ligação de hidrogênio não é uma interação forte o suficiente para distinguir os átomos de selênio do álcool quiral **14**. A única mudança no espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$ , após a adição da mistura MBA 3(*R*) : 1(*S*), foi o deslocamento do pico de selênio para campo mais alto ( $\Delta\delta=10\text{ppm}$ ) (Figura 26).



**Figura 26:** Espectros de RMN  $^{77}\text{Se}$  (partes) do álcool **14** puro (a) e da mistura álcool **14** + ( $\pm$ )-MBA.

Além da mudança do deslocamento do sinal do selênio, também observou-se no espectro de RMN  $^1\text{H}$  a transformação do multipeto em 3.54 ppm em um dubleto como pode ser observado na Figura 27.



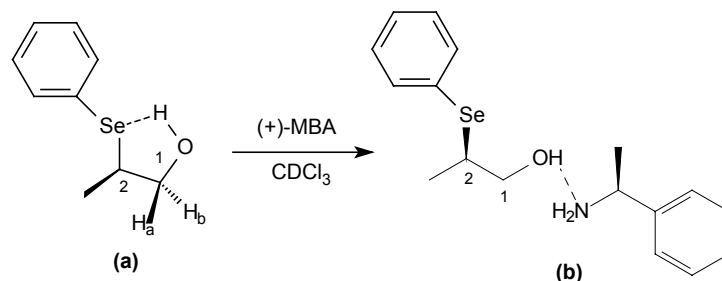
**Figura 27:** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (partes) em  $\text{CDCl}_3$  do álcool **14** puro (a) e da mistura álcool **14** + ( $\pm$ )-MBA.

Esta mudança pode ser explicada pela formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o átomo de selênio e o hidrogênio do grupamento hidroxila (Esquema 32 a). Com a formação desta ligação de hidrogênio, os hidrogênios metilênicos, que são diastereotópicos, apresentam constantes de acoplamento diferentes, devido a diferentes ângulos diédricos e por estarem em ambientes químicos distintos.

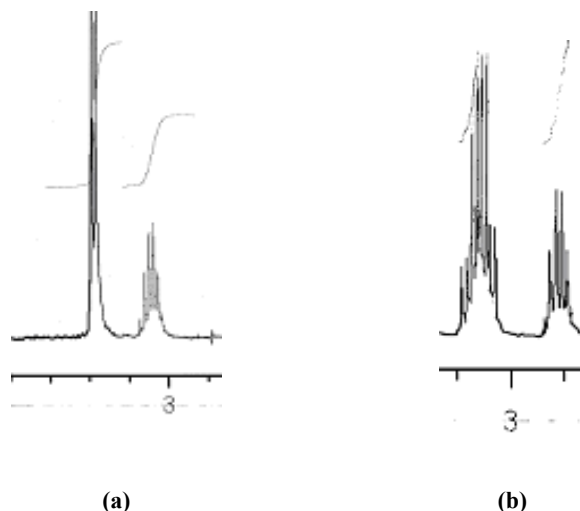
Quando ( $\pm$ )-MBA foi adicionada houve uma interação mais forte entre a hidroxila e o grupo amino. Com isso, houve uma ruptura do anel anteriormente formado facilitando a

livre rotação em torno da ligação entre os carbonos 1 e 2 proporcionando uma relativa equivalência entre os ambientes químicos dos hidrogênios metilênicos (Esquema 32b).

**Esquema 32**



É conhecido da literatura que grupamentos hidroxila podem formar fracas ligações de hidrogênio com o benzeno<sup>87</sup> (Esquema 33a). Desse modo, um experimento teste foi realizado utilizando-se como solvente benzeno para a obtenção do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **14**. Era de se esperar uma simplificação no sinal dos hidrogênios metilênicos uma vez que a ligação de hidrogênio intramolecular anteriormente observada não poderia ser formada. De fato, este comportamento foi observado (Figura 28a). Entretanto, quando ( $\pm$ )-MBA foi adicionada houve uma mudança na multiplicidade do sinal (Figura 28b).



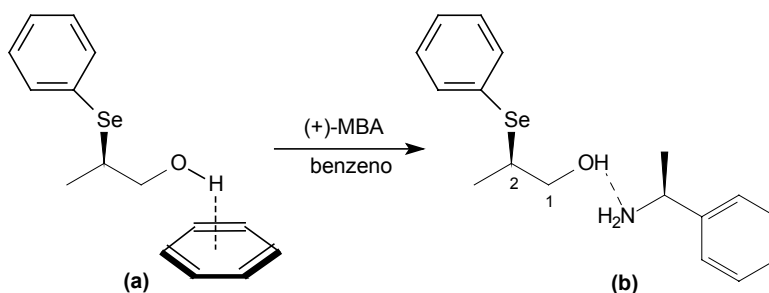
**Figura 28:** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (partes) em  $\text{C}_6\text{D}_6$  (a) do álcool **14** puro e (b) da mistura álcool **14** + ( $\pm$ )-MBA.

Os espectros da Figura 30 podem ser explicados devido à formação do mesmo complexo diastereoisomérico (Esquema 33b) formado anteriormente. Ou seja, de 33a para

<sup>87</sup> Hirano, T.; Tsuruta, T. *J. Phys. Chem.* **1967**, *71*, 4184.

33b tem-se a formação de uma ligação de hidrogênio com MBA, que é preferencial em relação ao benzeno, resultando num sistema diastereoisomérico que apresentou um aumento na multiplicidade do sinal dos hidrogênios metilênicos.

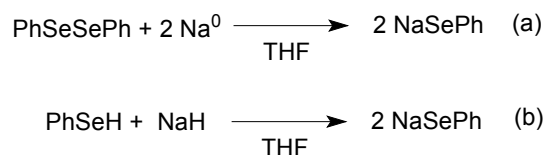
Esquema 33



Comparando-se os esquemas 32b e 33b, pode-se observar o mesmo sistema diastereoisomérico. Entretanto, a multiplicidade dos sinais é diferente. Uma possível explicação para este fenômeno, já conhecida da literatura<sup>88</sup> é que quanto maior a polaridade do solvente utilizado, menor será a anisocronia observada entre os sinais. Como o clorofórmio é mais polar que o benzeno, não houve uma distinção entre as constantes de acoplamento dos hidrogênios metilênicos, ao contrário do que ocorreu quando o benzeno foi utilizado como solvente.

Com este resultado, optou-se pela preparação do composto desejado **9** (Figura 24) a partir de metodologias baseadas na utilização do ânion fenilselenolato. Existem descritas na literatura duas metodologias distintas para a preparação destes ânions *in situ*, uma vez que eles são sensíveis a oxidação: a primeira é baseada na reação do disseleneto de difenila com sódio metálico em THF<sup>89</sup> (Esquema 34a) e a segunda envolve a reação do selenofenol com hidreto de sódio em THF<sup>90</sup> (Esquema 34b).

Esquema 34

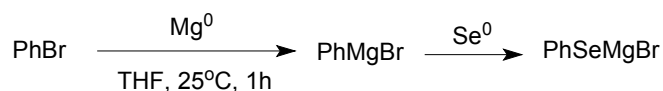


<sup>88</sup> Pirkle, W. H.; Hoover, D. J. *Topics in Stereochemistry*; Eliel, E. L.; Allinger, N. L.; Wilen, S. H., Eds.; Wiley-Interscience: New York, **1982**, 13, 264.

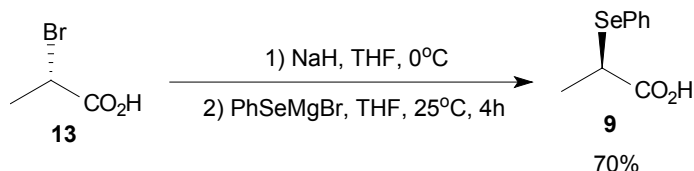
<sup>89</sup> Harrison, P. A.; Murtagh, L.; Willis, C. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 3047.

<sup>90</sup> Zima, G.; Bernum, C.; Liotta, D. J. *Org. Chem.* **1980**, 45, 2736.

A primeira metodologia envolve intermediários radiculares, o que ocasionaria problemas na estereosseletividade da reação. A segunda metodologia envolve a reação com selenofenol, um composto de difícil preparação e manuseio, além do odor desagradável. Estes fatores nos levaram a optar por uma metodologia alternativa, que consistiu na preparação do ânion fenilselenolato a partir da reação do selênio elementar com brometo de fenilmagnésio (Esquema 35).

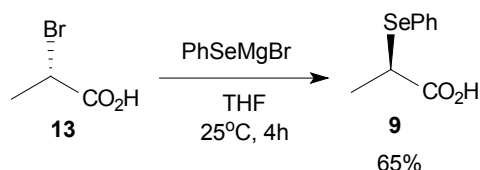
**Esquema 35**

O fenilselenolato de magnésio preparado foi imediatamente utilizado na etapa seguinte. Para isso, novamente duas metodologias foram empregadas: a primeira baseou-se na desprotonação prévia do  $\alpha$ -bromoácido **13** com hidreto de sódio seguido da adição do ânion fenilselenolato (Esquema 36).

**Esquema 36**

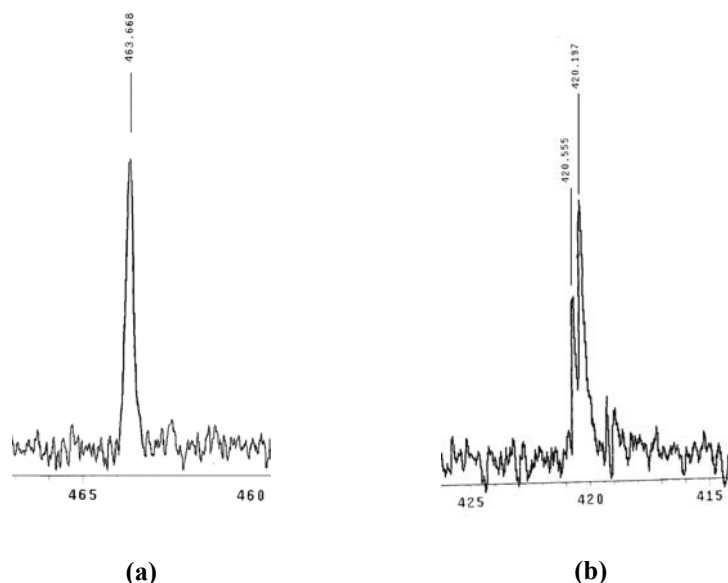
O seleneto desejado **9** foi obtido em bom rendimento na forma de um sólido amarelado e purificado através de cromatografia em coluna.

Quando a reação foi realizada sem a desprotonação prévia do composto **13** foram obtidos rendimentos semelhantes (Esquema 37).

**Esquema 37**

Possivelmente, o nucleófilo desta reação não é o ânion fenilselenolato, e sim o selenofenol, formado a partir da desprotonação do ácido **13**. Este método mostrou-se mais vantajoso uma vez que pôde ser realizado em apenas uma etapa reacional.

Com a obtenção do ácido desejado **9**, iniciaram-se os estudos visando determinar a viabilidade de sua utilização com agente de solvatação quiral em RMN de  $^{77}\text{Se}$ . Para isso, foi utilizado como substrato uma mistura do ácido **9** (0,174 mmol, 40 mg) e (*R*)-(+)- MBA (0,0872 mmol, 10,6 mg, 11  $\mu\text{L}$ ) em  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ . Como pode ser observado na figura 31, a separação de sinais observada foi de aproximadamente 20 Hz. Somente o enantiômero *R* da MBA foi utilizado, o que deveria resultar em um único sinal no espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$ , o que não é observado na figura 29.



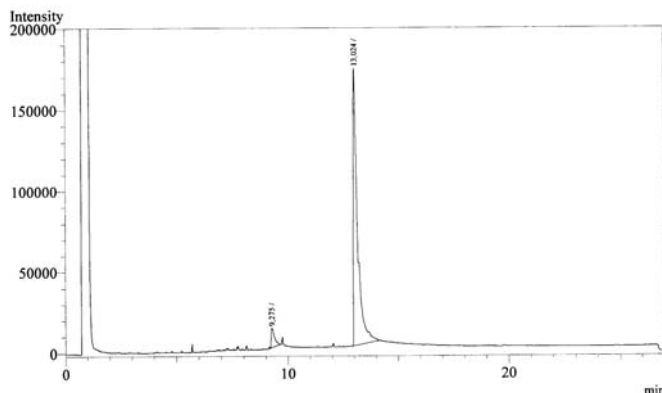
**Figura 29:** Espectros de RMN  $^{77}\text{Se}$  (partes) ( $\text{CDCl}_3$ , 57 MHz) obtido (a) do composto **9** puro e (b) após a mistura do composto **9** e da (*R*)-(+)- MBA a  $25^\circ\text{C}$ .

Uma das seguintes hipóteses poderia explicar o resultado obtido:

- (A) A reação de substituição do ácido **13** pelo ânion fenilselenolato (Esquemas 36 e 37) não seria estereosseletiva.
- (B) A (*R*)-(+)- MBA poderia estar promovendo a epimerização de **9** em solução, o que levaria a uma racemização;

A hipótese (A) foi testada analisando-se o composto **9** e a (*R*)-(+)-MBA através de cromatografia gasosa utilizando-se uma coluna Chirasil-Dex CB® ( $\beta$ -ciclodextrina). O excesso enantiomérico observado para **9** foi de 92%, indicando a sua obtenção em um

elevado excesso enantiomérico (Figura 30). Para a (*R*)-(+)-MBA, o excesso enantiomérico observado foi de 99%.



**Figura 30:** Cromatograma do ácido **9** antes da adição de (*R*)-(+)-MBA. O excesso enantiomérico é de 92%.

A hipótese (B) foi testada a partir da adição do ácido **9** a uma solução da (*R*)-(+)-MBA (99% ee) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 25°C, seguido da análise através de cromatografia gasosa. O experimento, no entanto, não levou a resultados conclusivos uma vez que o ácido **9** não foi detectado no cromatograma. Esse fato pode ser explicado através da reação do ácido **9** com a (*R*)-(+)-MBA, a qual levaria a formação do sal correspondente.

Como alternativa, optou-se pela utilização de RMN de <sup>77</sup>Se. O ácido **9** foi então dissolvido em CDCl<sub>3</sub> a 25°C seguido da adição de uma quantidade equimolar de (*R*)-(+)-MBA. Em seguida, foi obtido o espectro de RMN <sup>77</sup>Se. Foi observado um comportamento idêntico ao da Figura 28b, evidenciando uma provável epimerização.

É conhecido na literatura que os CSAs não necessitam ser enantiomericamente puros para serem utilizados como agentes de solvatação quiral. Esse fato deve-se a formação de transientes diastereoméricos ou de sistemas diastereoméricos dinâmicos nos quais os integrantes do sistema sofrem troca rápida. Quando um composto com razoável pureza enantiomérica é utilizado, a anisocronia observada é somente atenuada. A anisocronia desaparece somente se o CSA utilizado na análise for racêmico.<sup>21</sup>

Desse modo, um novo experimento utilizando-se o ácido **1** obtido anteriormente foi realizado com o objetivo de determinar se o composto seria útil na determinação do excesso enantiomérico de uma mistura conhecida de (+) e (-)-MBA. O experimento foi realizado novamente dissolvendo-se **9** em CDCl<sub>3</sub> a 25°C seguido da adição da mistura racêmica da MBA (Figura 31).



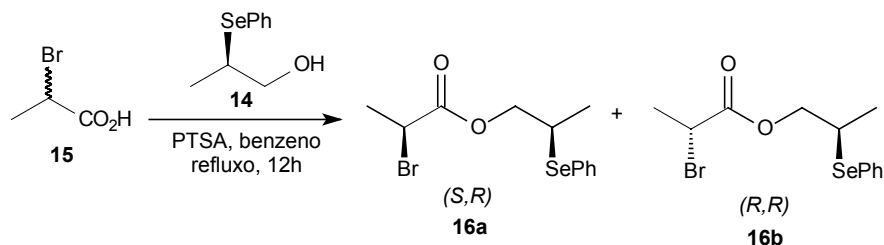
**Figura 31:** Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 57 MHz - partes) do ácido **9** após a adição de um equivalente de ( $\pm$ )-MBA.

Como pode ser observado, ocorreu uma mudança significativa no espectro. Entretanto, não houve separação dos sinais, ou seja, com era de se esperar a anisocronia foi atenuada, levando a uma separação de somente 8,55 Hz.

Estes resultados fizeram com que se optasse pela utilização do álcool **14** (preparado anteriormente, Esquema 30) como um CDA.

Foram testadas três metodologias distintas para a preparação dos ésteres correspondentes. A primeira foi baseada na metodologia clássica de preparação de ésteres utilizando-se catálise ácida<sup>91</sup> (Esquema 38).

**Esquema 38**



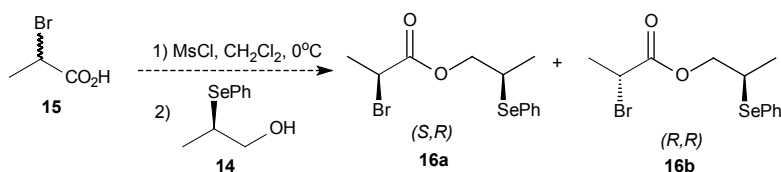
A reação levou aos compostos desejados **16a** e **16b**, no entanto, em baixo rendimento e em longos tempos reacionais.

A segunda metodologia utilizada foi baseada na ativação de carboxilatos através de sua transformação nos mesilatos correspondentes<sup>92</sup> (Esquema 39).

<sup>91</sup> Kirchner, G.; Scollar, M. P.; Klibanov, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7072.

<sup>92</sup> Venkatasamy, R.; Faas, L.; Young, A. R.; Raman, A.; Hider, R. C. *Biorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1905.

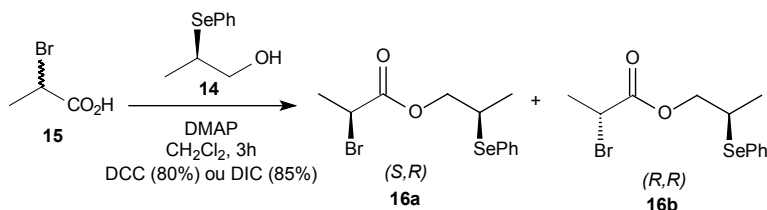
## Esquema 39



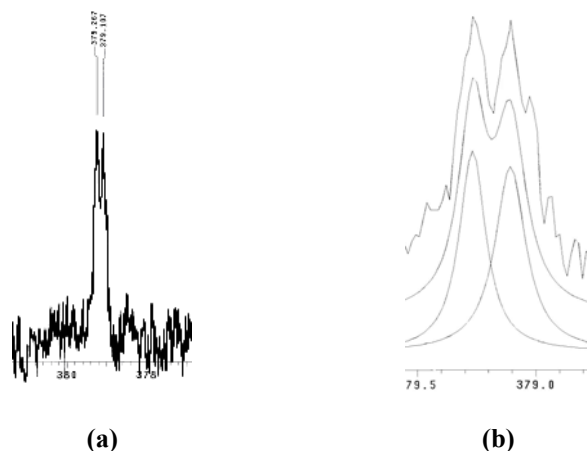
A reação não levou aos produtos desejados e somente os materiais de partida foram recuperados.

Como alternativa, optou-se pela metodologia clássica de ativação de carboxilatos através do uso de carbodiimidas. Desse modo,  $\text{DCC}^{93}$  ou  $\text{DIC}^{94}$  foram usados como ativadores, utilizando-se DMAP como catalisador (Esquema 40).

## Esquema 40



A reação levou aos produtos desejados em bons rendimentos em ambos os casos e em condições reacionais muito brandas. A análise da mistura obtida através de RMN  $^{77}\text{Se}$  revelou dois picos em 379.2 e 379.1 ppm, uma separação de 0,16 ppm (9 Hz) (Figura 32).



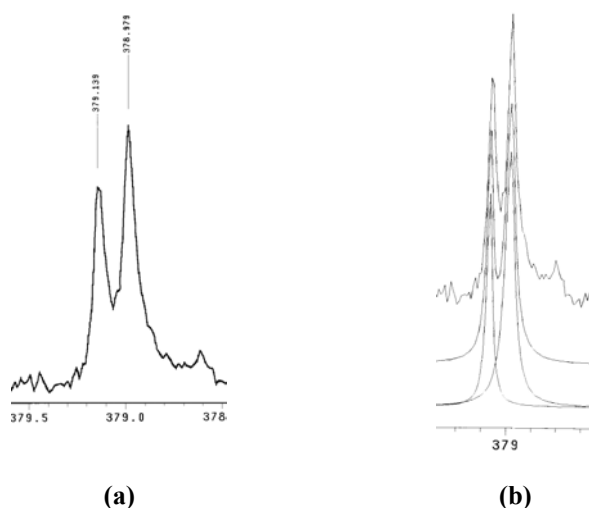
**Figura 32:** Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 57 MHz - partes) obtido (a) dos produtos de derivatização **16a** e **16b**; (b) deconvolução do espectro obtido.

<sup>93</sup> Michelsen, P.; Annby, U.; Gronowitz, S. *Chem. Scr.* **1984**, 24, 251.

<sup>94</sup> Angell, Y. M.; García-Echeverría, C.; Rich, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5981.

Os sinais não foram suficientemente separados para permitir a integração (Figura 32a) e, como consequência, determinar a proporção enantiomérica. Foi realizada uma tentativa de determinar o excesso enantiomérico dos compostos através da deconvolução<sup>95</sup> (Figura 32b) do espectro e chegou-se a um valor do excesso enantiomérico de 3%, relativamente próximo ao valor correto que seria 0%.

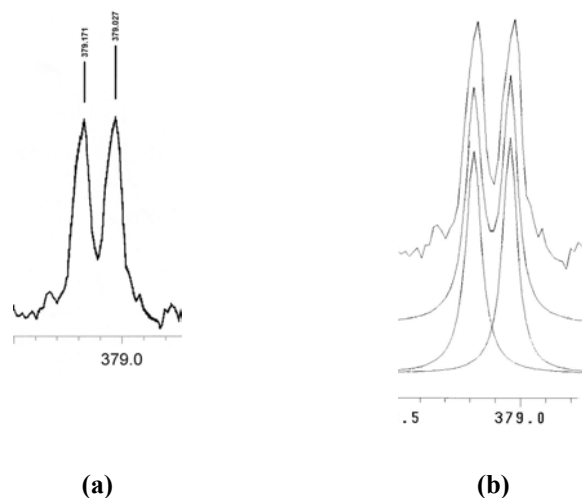
Quando a reação foi realizada utilizando-se uma mistura enriquecida em aproximadamente 33% ee do isômero *S*, observou-se novamente a separação de sinais. Entretanto, a separação também não foi suficiente para permitir a integração dos mesmos e determinar o excesso enantiomérico dos compostos. Através da deconvolução do espectro chegou-se a um valor do excesso enantiomérico de 30% (Figura 33).



**Figura 33:** Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 57 MHz - partes) obtido (a) dos produtos de derivatização **16a** e **16b** (enriquecido com o enantiômero *S*); (b) deconvolução do espectro obtido.

Tentando encontrar vantagens para o experimento procurou-se realizar a reação do modo *mix and shake* – procedimento em que a reação é realizada dentro do próprio tubo de RMN sob agitação. Desse modo, DCC e DMAP foram dissolvidos em  $\text{CDCl}_3$  no tubo de RMN e a esta mistura foi adicionada uma mistura racêmica do ácido **15**, seguido do álcool **14** utilizando-se as mesmas quantidades da reação feita em laboratório. Após 1 minuto de agitação, foi obtido o espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  (Figura 34).

<sup>95</sup> Lucy L. B. *Astronomical J.* **1974**, 79, 745.

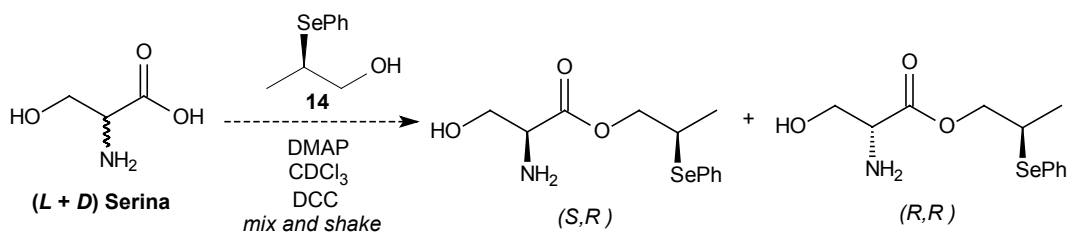


**Figura 34:** Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 57 MHz - partes) obtido (a) dos produtos da derivatização *mix and shake* **16a** e **16b** (racemato); (b) deconvolução do espectro obtido.

Novamente, a separação observada não foi suficiente para permitir a integração dos sinais e determinar o excesso enantiomérico da amostra. Através da deconvolução do espectro chegou-se a um valor do excesso enantiomérico de 1% quando o esperado seria 0%.

Tentou-se realizar o mesmo experimento de derivatização utilizando misturas racêmicas de aminoácidos. Primeiramente foi utilizada uma mistura de (*D* + *L*) Serina. Sabe-se que os aminoácidos são pouquíssimo solúveis em solventes orgânicos, entretanto, teve-se como objetivo verificar se uma eventual pequena parte solubilizada fosse capaz de reagir com o álcool **14** formando diastereoisômeros que pudessem ter seus sinais de  $^{77}\text{Se}$  discriminados por ressonância (Esquema 41).

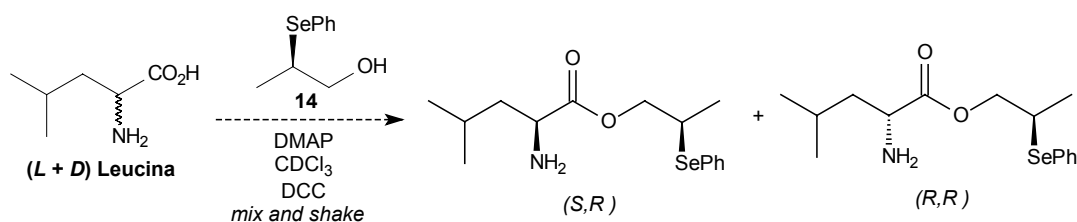
**Esquema 41**



Tentou-se a reação do modo *mix and shake* e pôde-se visualizar através do tubo de RMN que após a adição dos reagentes não houve nenhuma evidência de que a reação tivesse ocorrido. Apesar disso, fez-se o experimento de RMN  $^{77}\text{Se}$  e ficou comprovado que realmente não houve reação pelo fato de só haver no espectro um único pico de  $^{77}\text{Se}$  relativo ao material de partida, o álcool **14**.

Analisando a estrutura da serina (Esquema 41), é fácil perceber que a pequena solubilidade deste aminoácido em solventes orgânicos é acentuada pela presença de um grupo hidroxila, o que torna a estrutura da molécula ainda mais polar. Devido a essa observação, foi escolhida a leucina, que é um aminoácido menos polar que a serina, para um novo teste. (Esquema 42).

Esquema 42

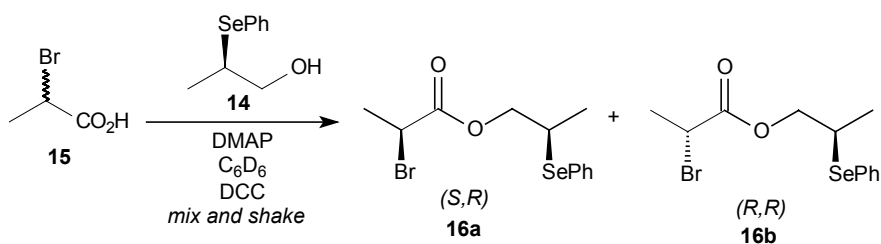


Novamente, a reação foi feita do modo *mix and shake* e não foi possível visualizar nenhuma evidência de que a reação tivesse ocorrido. Apesar disso, como no caso da serina, o experimento de RMN <sup>77</sup>Se foi feito e também ficou comprovado que não houve reação, aparecendo no espectro de RMN <sup>77</sup>Se apenas um único sinal referente ao álcool **14**.

Com estes resultados, optou-se pela aplicação do método, utilizando-se novamente o ácido 2-bromopropiônico (**15**) entretanto, variando o solvente com o intuito de se obter uma maior separação. Um solvente apolar poderia aumentar a anisocronia dos sinais de <sup>77</sup>Se, fazendo com que a separação dos picos fosse grande o suficiente para permitir uma integração. Por isso, a reação foi realizada novamente utilizando-se benzeno como solvente.

Desse modo, DCC e DMAP foram dissolvidos em C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> no tubo de RMN e a esta mistura foi adicionada uma mistura racêmica do ácido **15**, seguido do álcool **14** (Esquema 43).

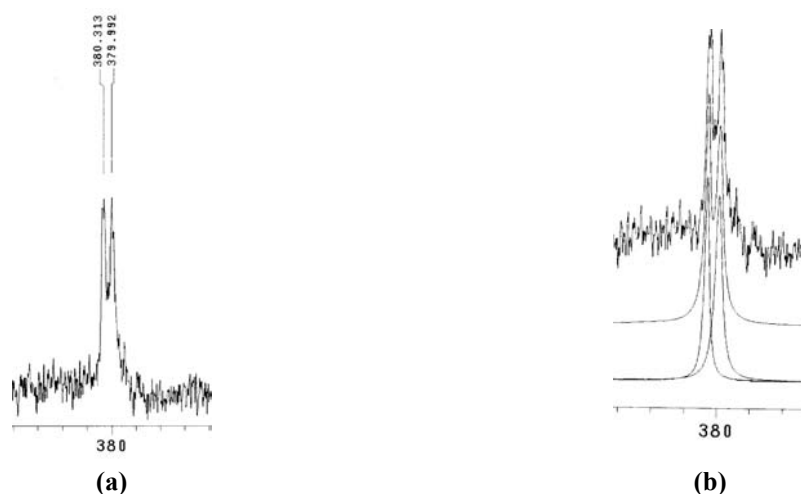
Esquema 43



Neste caso, a reação ocorreu em baixo rendimento, fato que pôde ser evidenciado pelo principal sinal de <sup>77</sup>Se no espectro ser do material de partida, o álcool **14**. Os sinais dos diastereoisômeros eram tão pequenos que inicialmente houve dúvida se eram realmente

sinais ou se eram ruídos. Por conta disso, o experimento de RMN  $^{77}\text{Se}$  foi deixado *overnight*, para melhorar a resolução dos sinais.

Após aproximadamente 12 h, os picos dos diastereoisômeros ficaram bastante claros. Entretanto, apesar de a separação entre os sinais ter sido maior (18,29 Hz) se comparado com o valor anterior (8,2 Hz), não foi possível realizar a integração. Optou-se novamente pela deconvolução do espectro e chegou-se a um valor do excesso enantiomérico de 6%, enquanto que o correto seria 0% (Figura 35).



**Figura 35:** Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 57 MHz - partes) obtido (a) dos produtos de derivatização *mix and shake* **16a** e **16b**; (b) deconvolução do espectro obtido.

Os resultados obtidos nos experimentos após a derivatização quiral podem ser resumidos na tabela 3:

**Tabela 3:** Resultados obtidos nos experimentos de RMN  $^{77}\text{Se}$  após derivatização quiral com o álcool **14**, utilizando DMAP e DCC.

| Ácido           | técnica              | tempo | solvente               | $\Delta\delta$ $^{77}\text{Se}$ | <i>ee</i> real | <i>ee</i> deconv. |
|-----------------|----------------------|-------|------------------------|---------------------------------|----------------|-------------------|
| 2 Br-propanóico | agitação sob argônio | 3h    | $\text{CDCl}_3$        | 9,0Hz                           | 0%             | 3%                |
| 2 Br-propanóico | agitação sob argônio | 3h    | $\text{CDCl}_3$        | 9,0Hz                           | 33%            | 30%               |
| 2 Br-propanóico | <i>mix and shake</i> | 5min  | $\text{CDCl}_3$        | 8,2Hz                           | 0%             | 1%                |
| Serina          | <i>mix and shake</i> | 10min | $\text{CDCl}_3$        | -----                           | 0%             | -----             |
| Leucina         | <i>mix and shake</i> | 10min | $\text{CDCl}_3$        | -----                           | 0%             | -----             |
| 2 Br-propanóico | <i>mix and shake</i> | 5 min | $\text{C}_6\text{D}_6$ | 18,3Hz                          | 0%             | 6%                |

### **3. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS**

### 3.1. CONCLUSÃO

A tentativa de síntese de uma selenoamina derivada da leucina para a utilização como agente de solvatação quiral (CSA) mostrou-se pouco viável devido ao fato de englobar várias etapas reacionais e de purificação resultando em um rendimento global de apenas 34%. Além disso, pôde-se verificar que quando o centro quiral em análise estava a uma distância de 6 ligações do átomo de selênio não foi possível visualizar a separação dos sinais de  $^{77}\text{Se}$  no espectro de RMN.

Paralelamente, outra selenoamina derivada da metilbenzilamina (MBA) foi sintetizada através de um número menor de etapas reacionais para possível utilização como CSA. Entretanto, neste caso também não foi possível observar a discriminação dos sinais de  $^{77}\text{Se}$  no espectro de RMN, possivelmente devido ao fato de haver uma distância de sete ligações entre o centro quiral em análise e o átomo de selênio.

A síntese e a utilização de um selenoácido como CSA não levou a separação dos sinais correspondentes a formação dos sais diastereoméricos, provavelmente devido a uma reação de epimerização do CSA quando em presença da MBA.

Quando um selenoálcool foi utilizado como um novo agente de derivatização quiral (CDA) não foi possível empregar a técnica para a análise de aminoácidos, devido a questões de solubilidade. Por outro lado, a separação correspondente aos sinais dos diastereoisômeros do ácido 2-bromo propanóico formados mostrou-se dependente do solvente utilizado variando entre 9,0 e 18,2 Hz. Entretanto, em nenhum dos casos analisados a separação mostrou-se grande o suficiente para calcular o excesso enantiomérico (*ee*) através da integração dos sinais. Apesar disso, os cálculos de *ee* foram realizados através de um artifício matemático chamado de deconvolução dos sinais, o qual levou a resultados muito próximos dos valores esperados. A principal vantagem do método é a possibilidade de realizar as reações de derivatização utilizado o procedimento *mix and shake*, ou seja, as reações foram realizadas no próprio tubo de RMN. Quando o solvente utilizado foi o clorofórmio, a conversão aos diastereoisômeros correspondentes foi bastante eficiente já que a presença do material de partida não foi observada no espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$ . No entanto, quando a reação foi realizada em benzeno, a conversão dos materiais de partida aos diastereoisômeros não foi total, mas a separação observada entre os sinais de

RMN de  $^{77}\text{Se}$  RMN foi maior confirmando que a utilização de solventes menos polares tende a aumentar a anisocronia.

### 3.2. PERSPECTIVAS

- Aplicar a metodologia de derivatização do (*R*)-2-fenilseleno-propanol a outros ácidos quirais e testar novos solventes, variando a temperatura;
- Estudar a influência do solvente e da temperatura na multiplicidade dos prótons metilênicos do (*R*)-2-fenilseleno-propanol e sintetizar seus análogos com oxigênio, enxofre e telúrio;
- Idealizar um novo CSA em que a distância do átomo de selênio ao centro quiral da molécula em análise seja menor ou igual a cinco ligações.

## **4. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS**

#### 4. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

A vidraria utilizada foi flambada sob corrente de nitrogênio seco. Os solventes foram evaporados em um rotaevaporador Büchi, operando a pressão reduzida (~ 12 mmHg) e o solvente remanescente foi evaporado utilizando bomba de alto vácuo.

A concentração do *n*-BuLi foi determinada através de titulação do mesmo com isopropanol, utilizando-se 1,10-fenantrolina como indicador.<sup>96</sup> O selênio elementar utilizado foi obtido comercialmente e secado em estufa a 80 °C durante uma noite.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram registrados em aparelhos Varian Unity-Plus 300 MHz. Os deslocamentos químicos estão expressos em partes por milhão em relação ao pico residual do clorofórmio (7,26 ppm) no caso de espectro de próton e em relação ao pico central do CDCl<sub>3</sub> (77,0 ppm) no caso de espectro de carbono. No caso dos espectros de RMN <sup>77</sup>Se (57 MHz) o disseleneto de difenila (463,0 ppm) foi utilizado como padrão externo.

Os espectros de massas de baixa resolução (LRMS) foram realizados nos aparelhos Shimadzu GCMS QP5050 e Finnigan GCQ Mat tipo quadrupolo ion-trap, acoplado a um cromatógrafo a gás. Os valores estão descritos em unidades de massa sobre carga (m/e).

As cromatografias gasosas foram realizadas em um aparelho Hewlett Packard Modelo HP5090-II equipado com uma coluna de metil-silicone de 5m e 0.53mm de diâmetro utilizando-se nitrogênio como gás de arraste ou coluna Chirasil-Dex CB® (β-ciclodextrina).

As purificações através de cromatografia em coluna foram realizadas utilizando-se sílica-gel Merck (230-400 mesh) [Aldrich ou Merck] seguindo método descrito por Still e colaboradores.<sup>97</sup> Cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada utilizando-se placas de sílica-gel GF Merck. Para visualização as placas foram colocadas em luz ultravioleta, vapor de iodo, vanilina.

Os solventes foram purificados de acordo com os métodos usuais.<sup>98</sup> O tetraidrofurano e éter etílico foram destilados em sódio/benzofenona sob atmosfera de

<sup>96</sup> Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 9, 165.

<sup>97</sup> Still, W.C., Kahn, M., Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4467

<sup>98</sup> Perrin, D.L., Amadorego, W.L., Perrin, D.R. "*Purification of Laboratory Chemicals*" Pergamon Press, Oxford, **1966**.

argônio imediatamente antes do uso. Diclorometano e acetonitrila foram destilados de  $\text{CaH}_2$  e etanol foi destilado em magnésio metálico. Os compostos descritos neste trabalho que não se encontram no procedimento experimental foram obtidos comercialmente.

### PREPARAÇÃO DO DISSELENETO DE DIFENILA<sup>99</sup> (PhSeSePh)

Em um balão de 3 bocas de 3000ml, provido de agitação mecânica, condensador de refluxo e sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado magnésio (27,0 g; 1,1 mol), alguns cristais de iodo e éter etílico anidro (1000 mL). Após alguns minutos de agitação iniciou-se a adição lenta de bromobenzeno (131,0 g, 0,83 mol) através de funil de adição e a velocidade da adição foi controlada pelo refluxo.

Após praticamente todo o magnésio ter sido consumido (aprox. 2 h) foi adicionado selênio elementar (79,0g, 1,0 mol) em pequenas porções durante um período de 1h. Ao término da adição, deixou-se a mistura reacional agitando durante 2h e adicionou-se lentamente, uma solução saturada de cloreto de amônio até neutralização da reação. Deixou-se a mistura oxidando ao ar durante uma noite e a fase orgânica foi extraída com acetato de etila (4 x 300 mL). A fase orgânica foi lavada com água (3 x 300 mL), solução saturada de NaCl (3 x 300 mL), secada com sulfato de magnésio e filtrada.

Após evaporação do solvente, o resíduo foi recristalizado em hexano e o sólido amarelo obtido foi seco sob vácuo. Rendimento: 129,9g (84%).

### PREPARAÇÃO DO *L*-LEUCINOL (3) [(*S*)-2-AMINO-4-METIL-1-PENTANOL]

#### *Método A*

Em um balão de duas bocas e equipado com um condensador de refluxo, sob atmosfera de argônio adicionou-se THF anidro (80 mL) e  $\text{NaBH}_4$  (73 mmol, 2,70 g). A seguir adicionou-se *L*-Leucina (30 mmol, 3,93 g). A mistura foi resfriada a 0°C e lentamente adicionou-se  $\text{I}_2$  (30mmol, 7,70 g), dissolvido em THF anidro (20 mL). Após a adição da solução de  $\text{I}_2$  e cessada a liberação de gás, aqueceu-se a mistura reacional sob refluxo por 18 horas.

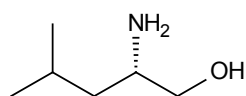
<sup>99</sup> Betagel, O.; Seibert, H. *Chem. Ber.* **1932**, 65, 815.

Resfriou-se até a temperatura ambiente e adicionou-se metanol até a solução tornar-se límpida. Agitou-se por mais trinta minutos. O solvente foi então removido sob vácuo e o resíduo branco obtido foi dissolvido em solução aquosa de KOH a 20% e agitado por mais 3h a temperatura ambiente. Extraíu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e secou-se o extrato orgânico com  $\text{MgSO}_4$  e evaporou-se o solvente. O resíduo foi purificado por destilação a pressão reduzida (80 °C/ 10 mmHg) sendo obtido 2,4 g (70%) de um óleo incolor.

### **Método B**

Em um balão de duas bocas e equipado com um condensador de refluxo, sob atmosfera de argônio, foi adicionado L-Leucina (50 mmol, 6,55 g) e em seguida THF (75 mL). Após, resfriou-se o sistema a 0°C e adicionou-se lentamente  $\text{LiAlH}_4$  (100 mmol, 100 mL de uma solução 1M em éter etílico). Em seguida, aqueceu-se a mistura reacional sob refluxo durante 20 horas.

Resfriou-se a solução a 0°C e adicionou-se lentamente NaOH (solução 1M) até a formação de uma suspensão branca. Agitou-se por mais 30 minutos, filtrou-se sob celite e evaporou-se o solvente. O L-Leucinol foi obtido na forma de um óleo incolor em 85% de rendimento (4,90 g).



**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  3,47 (dd, J= 10,8; 3,6 , 1H); 3,15 (dd, J= 10,8; 8,1 , 1H); 2,79-2,87 (m, 1H); 2,62 (s alarg., 3H); 1,57-1,66 (m, 1H); 1,10 (t, J = 7,20); 0,85 (d, J = 6,6, 3H); 0,82 (d, J = 6,6, 3H)

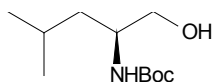
**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  66,58; 50,44; 43,09; 24,49; 23,19; 22,00.

### **PREPARAÇÃO DO N-Boc-L-LEUCINOL (4)**

#### **(S)-N-[1-(HIDRÓXI-METIL)-3-METILBUTIL]-2,2-DIMETILPROPANAMIDA**

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio adicionou-se o L-leucinol (10 mmol, 1,17 g) e em seguida acetonitrila (50 mL). Resfriou-se o sistema a 0°C e em seguida, acrescentou-se lentamente di-*t*-butil-di-carbonato  $[(\text{Boc})_2\text{O}]$  (10 mmol, 2,182 g) dissolvido em acetonitrila (10 mL).

Após o término da adição, agitou-se a mistura durante 1 hora a temperatura ambiente e em seguida, evaporou-se o solvente. O óleo residual obtido foi purificado por coluna cromatográfica em gel de sílica [cicloexano/acetato (70:30)] para levar a 1,70 g (85 %) do produto desejado.



**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 3,63-3,71 (m, 2H); 3,47-3,52 (m, 1H); 2,15 (s, 1H); 1,61-1,70 (m, 1H); 1,44 (s, 9H); 1,28-1,33 (m, 2H); 0,92 (d, 6H, *J* = 6,3).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 156,26; 79,85; 66,33; 51,25; 40,79; 28,58; 24,96; 23,25; 22,39.

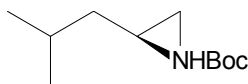
### PREPARAÇÃO DA N-Boc-AZIRIDINA (5)

#### (S)-1-(2,2-DIMETILPROPANOIL)-2-ISOBUTIL-AZIRIDINA

Em um balão de duas bocas equipado com um condensador de refluxo sob atmosfera de argônio foi adicionado o N-Boc-leucinol (5 mmol, 1,0 g), em THF (25 mL). Em seguida adicionou-se KOH (20 mmol; 1,12 g) e TsCl (6 mmol; 1,14 g). Em seguida a mistura reacional foi refluxada durante 2 horas.

Ao final deste período, resfriou-se o sistema a temperatura ambiente e adicionou-se solução saturada de NaCl. A fase aquosa foi extraída com éter etílico, a secagem feita com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente evaporado.

O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica [cicloexano/acetato (9:1)] para levar a 0,64 g (70 %) do produto desejado.



**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 2,35-2,38 (m, 1H); 2,24 (d, 1H, *J*=6,3); 1,86 (d, 1H, *J*=3,9); 1,76-1,85 (m, 1H); 1,43 (s, 9H); 1,34-1,43 (m, 1H); 1,19-1,28 (m, 1H); 0,97 (d, 3H, *J*=1,8); 0,95 (d, 3H, *J*=1,8).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 162,5; 80,12; 40,18; 30,71; 30,19; 20,82; 20,70; 20,28; 20,22.

### PREPARAÇÃO DA N-Boc 4-METIL 1-SELENOFENIL-2-PENTILAMINA (6)

Em um balão de duas bocas contendo uma solução da N-Boc-aziridina **5** (0,63 mmol; 117 mg) e difenil disseleneto (0,3 mmol; 95 mg) em THF (10 mL) foi adicionado éter 18-C-6 (em quantidade catalítica). Aos poucos boroidreto de sódio foi adicionado (0,5 mmol; aproximadamente 37 mg) até que o meio reacional ficasse quase transparente. A reação foi mantida sob refluxo durante 2h.

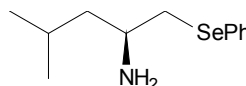
Após esse período, adicionou-se uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL). A fase orgânica foi extraída em diclorometano (3 x 20 mL), a secagem da fase orgânica foi feita com  $\text{MgSO}_4$  anidro e o solvente evaporado. A posterior purificação do óleo obtido por coluna cromatográfica em gel de sílica, usando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1) como eluente, forneceu a Boc-selenoamina **6** com rendimento de 76% (0,47 mmol; 162 mg).

### PREPARAÇÃO DA 4-METIL 1-SELENOFENIL 2 PENTILAMINA (1)

Em um balão de duas bocas adicionou-se a N-Boc-selenoamina **6** (0,42 mmol; 140 mg) em diclorometano (5 mL). Em seguida, resfriou-se o sistema a  $0^\circ\text{C}$  e adicionou-se ácido trifluoroacético (1 mL; 12 mmol).

Retirou-se o banho de gelo e a mistura foi agitada durante 1 hora. Em seguida, o solvente foi evaporado e o óleo resultante foi diluído em diclorometano (5 mL) e lavado com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 15 mL). A fase orgânica foi separada e após evaporação do solvente o óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna cromatográfica em gel de sílica utilizando-se uma mistura de hexano:acetato de etila (7:3) como eluente.

Foi obtido 96 mg (90%) de um óleo amarelado. Além de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , o produto foi caracterizado também através de um GC/MS em que o pico molecular foi 257.

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <b>RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)</b> $\delta$ 7,45-7,53 (m, 2H); 7,17-7,26 (m, 3H); 6,95 (s, 1H); 3,05 (dd, J= 11,4; 3,8 , 1H); 2,86-2,98 (m, 1H); 2,73 (dd, J= 11,4; 7,2, 1H); 1,58-1,27(m, 1H); 1,21-1,35 (m, 2H); 0,86 (d, 3H, J=3,9); 0,89 (d, 3H, J=3,9). | <b>RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)</b><br>$\delta$ 133,90; 130,83; 128,41; 126,60; 54,92; 50,09; 47,05; 30,18; 26,01; 23,57. |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## EXPERIMENTO TESTE PARA A UTILIZAÇÃO DA 4-METIL 1-SELENOFENIL 2 PENTILAMINA (1) COMO UM AGENTE DE SOLVATAÇÃO QUIRAL

Utilizando-se uma micropipeta, pesou-se no próprio tubo de RMN 15 mg (0,06 mmol) da selenoamina **1** e então adicionou-se aproximadamente 1mL de CDCl<sub>3</sub>. Após a dissolução, 5 $\mu$ L do ácido (*S*) 2-bromo propiônico foi adicionado. A solução foi então agitada por aproximadamente 1 minuto, até a introdução da amostra no equipamento de RMN. O valor de  $\delta$  <sup>77</sup>Se foi 257,14 ppm. O mesmo procedimento e as mesmas quantidades dos reagentes foram utilizados em um segundo experimento no qual foi usado ácido ( $\pm$ )-2-bromo propiônico, e neste caso, o valor de  $\delta$  <sup>77</sup>Se foi 254,26 ppm.

## PREPARAÇÃO DA N,N-DIMETIL MBA (7)

Em um balão de 250 mL contendo (+)-MBA (0,1 mol; 12,1 g) foi adicionado 40 mL de uma solução aquosa de formaldeído (37%) seguido de 20 mL de ácido fórmico (98% em água). A reação foi mantida sob refluxo por 18 h e, após este período foi resfriada e adicionou-se uma solução saturada de NaCl (40 mL). A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3 x 30 mL), a secagem feita com MgSO<sub>4</sub> e solvente evaporado. Foi obtido 10,4g (65%) do produto.

## PREPARAÇÃO DE BROMETO DE FENILSELENENILA (PhSeBr)

Em um balão de 250 mL sob atmosfera de nitrogênio e equipado com um funil de adição; contendo uma solução de disseleneto de difenila (23,6g, 100 mmol) em tetracloreto

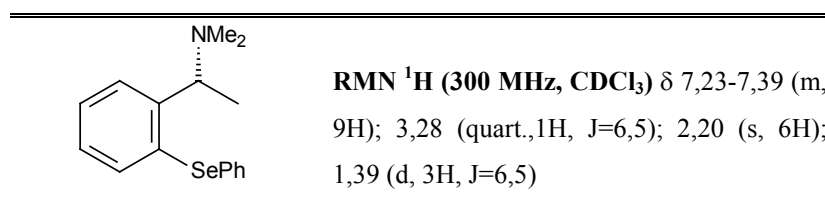
de carbono (100 mL) resfriado à 0°C foi adicionada lentamente uma solução de bromo (15,9g, 100 mmol) em tetracloreto de carbono (50 mL). Ao término da adição, deixou-se a mistura sob agitação durante 1h à temperatura ambiente.

O solvente foi evaporado e o resíduo foi recristalizado em uma mistura de tetracloreto de carbono/ éter de petróleo. Rendimento: 20,0 g (85%).

### PREPARAÇÃO DA *orto*-SELENOFENIL N,N-DIMETIL MBA (8)

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio contendo uma solução da amina **7** (2,5g, 16 mmol) em Et<sub>2</sub>O (10 mL) foi adicionado *n*-BuLi (16 mmol, 11 mL de uma solução 1,5 M em hexano). A mistura foi agitada durante 12 h, onde observou-se o aparecimento de um precipitado branco.

Uma solução de brometo de fenilselenenila (4,7g, 20 mmol) em Et<sub>2</sub>O (15 mL) foi então adicionada e a mistura agitada a temperatura ambiente por 1 h. Após este período, foi adicionada solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (15 mL) e a mistura resultante foi diluída com acetato de etila (25 mL). A fase orgânica foi separada e lavada com solução saturada de NaCl seguida de secagem com MgSO<sub>4</sub> e evaporação do solvente. O óleo residual obtido foi então purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica eluindo-se com uma mistura hexano:acetato de etila (8:2) para levar a 2,9 g (60%) do composto desejado.



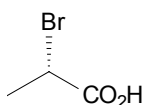
### EXPERIMENTO TESTE PARA A UTILIZAÇÃO DA *orto*-SELENOFENIL N,N-DIMETIL MBA (8) COMO UM AGENTE DE SOLVATAÇÃO QUIRAL

Utilizando-se uma micropipeta, pesou-se no próprio tubo de RMN 50 mg (0,16 mmol) da selenoamina **8** e então adicionou-se aproximadamente 1mL de CDCl<sub>3</sub>. Após a dissolução, 14 µL (0,16 mmol) do ácido (±)-2-bromo propanóico foi adicionada. A solução

foi então agitada por aproximadamente 1 minuto, até a introdução da amostra no equipamento de RMN. O valor de  $\delta$   $^{77}\text{Se}$  foi 420,15 ppm.

### PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (S)-2-BROMO-PROPANÓICO (13)

Em um balão de duas bocas contendo *L*-leucina (300 mmol, 39,35g) e KBr (1,4 mol, 167,0 g) foi adicionada uma solução de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2,5 M (300 mL). A mistura foi resfriada a 0°C e uma solução de  $\text{NaNO}_2$  (540 mmol, 37,26g) em água (75 mL) foi adicionada lentamente durante uma hora (durante a adição a temperatura deve ser mantida em 0°C). A mistura foi agitada durante 2 horas mantendo a temperatura inferior a 0°C e então extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com água (3 x 50 mL) e secada com  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi evaporado para levar a 30,0 g (85%) de um óleo incolor que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia.



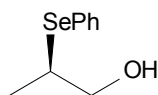
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,38  
(quart., 1H,  $J=6,8$ ); 1,82 (d, 3H,  $J=6,7$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   
176,32; 39,36; 21,26.

### PREPARAÇÃO DO (R)-2-FENILSELENO-PROPANOL (14)

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio contendo uma solução do ácido **13** (5,0 mmol, 0,76 g, 0,45 mL),  $\text{PhSeSePh}$  (2,5 mmol, 0,80 g) e quantidade catalítica de éter *18-crown-6* (0,25 mmol, 0,070 g) em THF (10,0 mL) foi adicionado  $\text{NaBH}_4$  em pequenas porções até a coloração mudar de amarelo para incolor.

A mistura foi então agitada durante três horas e em seguida, água (1 mL) foi lentamente adicionada a 0°C. A mistura foi extraída com acetato de etila (20 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (2 x 50 mL). A fase orgânica foi secada com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e o solvente evaporado. Foi obtido um óleo incolor que foi purificado por coluna cromatográfica em gel de sílica [cicloexano/acetato (7:3)] que resultou em 0,80 g (75%) do álcool **14**. Quando a mesma reação foi realizada utilizando-se etanol absoluto como solvente, foram obtidos 0,88 g (82%) do álcool **14**.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25-7,32

(m, 3H); 7,55-7,58 (m, 2H); 3,47-3,62

(m, 2H); 3,33-3,39 (m., 1H); 2.18 (s,

1H); 1,40 (d, 3H,  $J=7,2$ ).RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 

135,77; 129,33; 128,28;

127,40; 66,26; 43,42; 18,44.

### EXPERIMENTO TESTE PARA A UTILIZAÇÃO DO (R)-2-FENILSELENO-PROPANOL (14) COMO UM AGENTE DE SOLVATAÇÃO QUIRAL

Utilizando-se uma micropipeta, pesou-se no próprio tubo de RMN 100 mg (0,46 mmol) do selenoálcool **14** e então adicionou-se aproximadamente 1 mL de  $\text{CDCl}_3$ . Após a dissolução do selenoálcool, 58  $\mu\text{L}$  (0,46 mmol) da (R)-MBA foi adicionado. A solução foi então agitada por aproximadamente 1 minuto, antes da introdução da amostra no equipamento de RMN para aquisição do espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$ . O mesmo procedimento e as mesmas quantidades dos reagentes foram utilizados em um segundo experimento no qual foi usada ( $\pm$ )-MBA e que resultou num valor de  $\delta$   $^{77}\text{Se}$  foi 333,81 ppm.

### PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (R)-2-FENILSELENO-PROPANOÍCO (9)

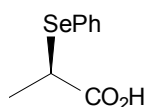
#### Método A:

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio foi adicionado magnésio (3,0 mmol, 0,08 g), THF (5 mL) e um cristal de iodo. Bromo-benzeno (3,0 mmol, 0,47 g, 0,32 mL) foi então adicionado lentamente e a temperatura reacional foi controlada com um banho de água. Ao termino da adição, a mistura foi agitada durante 1 hora. Ao final deste período, selênio [3,0 mmol, 0,24 g (previamente ativado em estufa a 80°C)] foi adicionado em uma única porção. Em outro balão de duas bocas sob atmosfera de argônio contendo uma suspensão de NaH [(2,5 mmol, 0,06g) previamente lavado com hexano] e resfriado a 0°C foi adicionado o composto **13** (2,0 mmol, 0,30 g) em THF (5 mL). A reação foi agitada durante 5 minutos e então a solução de  $\text{PhSeMgBr}$  gerada no outro balão, foi adicionada via cânula e então agitada durante três horas. Em seguida, água (2 mL) foi lentamente adicionada a 0°C. A mistura foi extraída com acetato de etila (20 mL) e lavada com

solução saturada de NaCl (2 x 50 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente evaporado. Foi obtido um óleo incolor que foi purificado por coluna cromatográfica em gel de sílica [cicloexano/acetato (6:4)] para levar a 0,32 g (70 %) do selenoácido **9**.

*Método B:*

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio contendo uma solução do composto **13** (2,0 mmol, 0,30 g) em THF (5 mL) foi adicionada via cânula uma solução de PhSeMgBr preparada como descrito acima. A mistura foi então agitada durante três horas e em seguida, água (2 mL) foi lentamente adicionada a 0°C. A mistura foi extraída com acetato de etila (20 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (2 x 50 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente evaporado. Foi obtido um óleo incolor que foi purificado por coluna cromatográfica em gel de sílica [cicloexano/acetato (6:4)] para levar a 0,29g (65 %) do selenoácido **9**.



RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23-7,34 (m, 3H); 7,59-7,63 (m, 2H); 3,72 (quart., 1H, J=7,2); 1,52 (d, 3H, J=7,2).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180,5; 136,1; 129,8; 129,6; 127,9; 37,5; 17,9.

**EXPERIMENTO TESTE PARA A UTILIZAÇÃO DO ÁCIDO (R)-2-FENIL SELENO-PROPANÓICO (9) COMO UM AGENTE DE SOLVATAÇÃO QUIRAL**

Utilizando-se uma micropipeta, pesou-se no próprio tubo de RMN 50 mg (0,21 mmol) do selenoácido **9** e então adicionou-se aproximadamente 1 mL de CDCl<sub>3</sub>. Após a dissolução, 26μL (0,21 mmol) da (R)-MBA foi adicionado. A solução foi então agitada por aproximadamente 1 minuto, até a introdução da amostra no equipamento de RMN. Os valores de δ <sup>77</sup>Se foram 420,55 e 420,19 ppm. O mesmo procedimento e as mesmas quantidades dos reagentes foram utilizados em um segundo experimento no qual foi usada (±)-MBA e neste último caso, os valores de δ <sup>77</sup>Se foram 413,03 e 412,88 ppm.

## PREPARAÇÃO DOS ÉSTERES 16a E 16b ATRAVÉS DA UTILIZAÇÃO DO (R)-2-FENILSELENO-PROPANOL (14) COMO UM AGENTE DE DERIVATIZAÇÃO QUIRAL

### a) *Utilizando ácido p-tolueno sulfônico (PTSA):*

Em um balão de duas bocas equipado com um micro Dean-Stark com agitação magnética e sob atmosfera de argônio contendo uma solução do ácido ( $\pm$ )-2-bromo propanóico **15** (46 mg, 0,25 mmol) em benzeno (10 mL) e do selenoálcool **14** (65 mg, 0,30 mmol) foi adicionado PTSA (quantidade catalítica). A mistura reacional foi refluxada durante 12 h. A reação foi monitorada através de CCD, no entanto, foi observada a formação do produto desejado em baixo rendimento.

### b) *Utilizando cloreto de mesila (MsCl):*

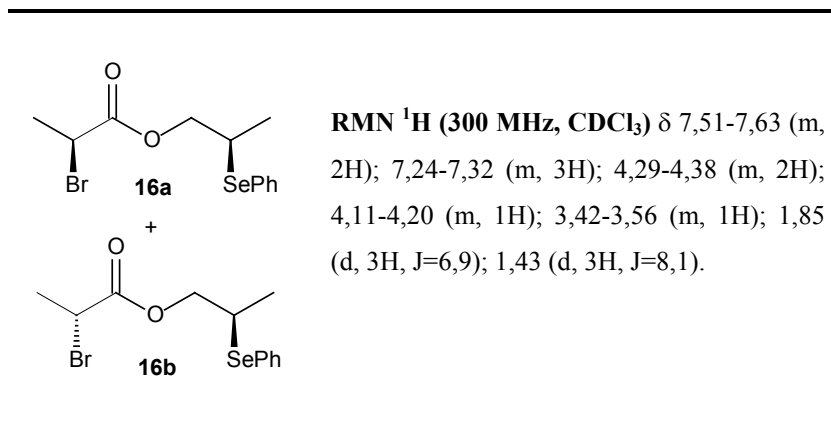
Em um balão de duas bocas com agitação magnética e sob atmosfera de argônio contendo uma solução do ácido ( $\pm$ )-2-bromo propanóico **15** (46 mg, 0,25 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) e resfriada à 0°C foi adicionado cloreto de mesila (0,42g, 30  $\mu\text{L}$ ; 0,37 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 15 minutos a esta temperatura e então o selenoálcool **14** (65 mg, 0,30 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) foi adicionado. A reação foi monitorada através de CCD, no entanto, não foi observada a formação do produto desejado.

### c) *Utilizando dicicloexil cabodiimida (DCC):*

Em um balão de duas bocas com agitação magnética e sob atmosfera de argônio foram adicionados DCC (52 mg, 0,27 mmol) e DMAP [aprox. 1,0 mg (catalítico)] e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL). A mistura foi resfriada à 0°C e o ácido ( $\pm$ )-2-bromo propanóico **15** (46 mg, 0,25 mmol) foi adicionado. Uma solução do selenoálcool **14** (55 mg, 0,25 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 mL) foi então adicionada e a mistura reacional foi agitada durante 1h à temperatura ambiente e monitorada através de CCD. Adicionou-se mais DCC até constatar-se o desaparecimento total do selenoálcool. Após esse período, a mistura foi filtrada através de uma camada de sílica e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em gel de sílica eluindo-se com uma mistura hexano:acetato de etila (8:2) para levar a 70 mg (80%) do éster desejado.

**d) Utilizando diisopropil cabodiimida (DIC):**

O mesmo procedimento descrito acima foi utilizado, empregando-se desta vez DIC (34 mg, 43  $\mu$ L, 0,27 mmol). O resíduo foi purificado através de cromatografia em gel de sílica eluindo-se com uma mistura hexano:acetato de etila (8:2) que resultou em 74 mg (85%) do éster desejado. Além de RMN de  $^1\text{H}$ , o produto foi caracterizado através de GC/MS em que o pico molecular foi 350, confirmando o produto desejado.



**EXPERIMENTO TESTE PARA A UTILIZAÇÃO DO (R)-2-FENILSELENO-  
PROPANOL (14) COMO UM AGENTE DE DERIVATIZAÇÃO QUIRAL  
ATRAVÉS DO PROCEDIMENTO *MIX AND SHAKE***

**a) Utilizando ácido ( $\pm$ ) 2-bromo propiônico:**

Adicionou-se ao tubo de RMN 1 mL de  $\text{CDCl}_3$ , uma quantidade catalítica de DMAP (entre 5 e 10 mg) e DCC (82 mg, 0,40 mmol). Após uma leve agitação, 30  $\mu$ L (50 mg, 0,32 mmol) do ácido ( $\pm$ ) 2-bromo propiônico foi adicionado. Pesou-se 69 mg (0,32 mmol) do selenoálcool **14**, que, logo após a pesagem foi dissolvido em 0,5 mL de  $\text{CDCl}_3$ . Esta solução foi adicionada ao tubo de RMN que foi então agitado vigorosamente por aproximadamente 5 minutos, até a introdução da amostra no equipamento de RMN. Os valores de  $\delta$   $^{77}\text{Se}$  foram 379,17 e 379,02 ppm. Posteriormente, o mesmo procedimento foi repetido substituindo o  $\text{CDCl}_3$  por  $\text{C}_6\text{D}_6$ , caso em que os valores de  $\delta$   $^{77}\text{Se}$  foram 380,31 e 379,99 ppm.

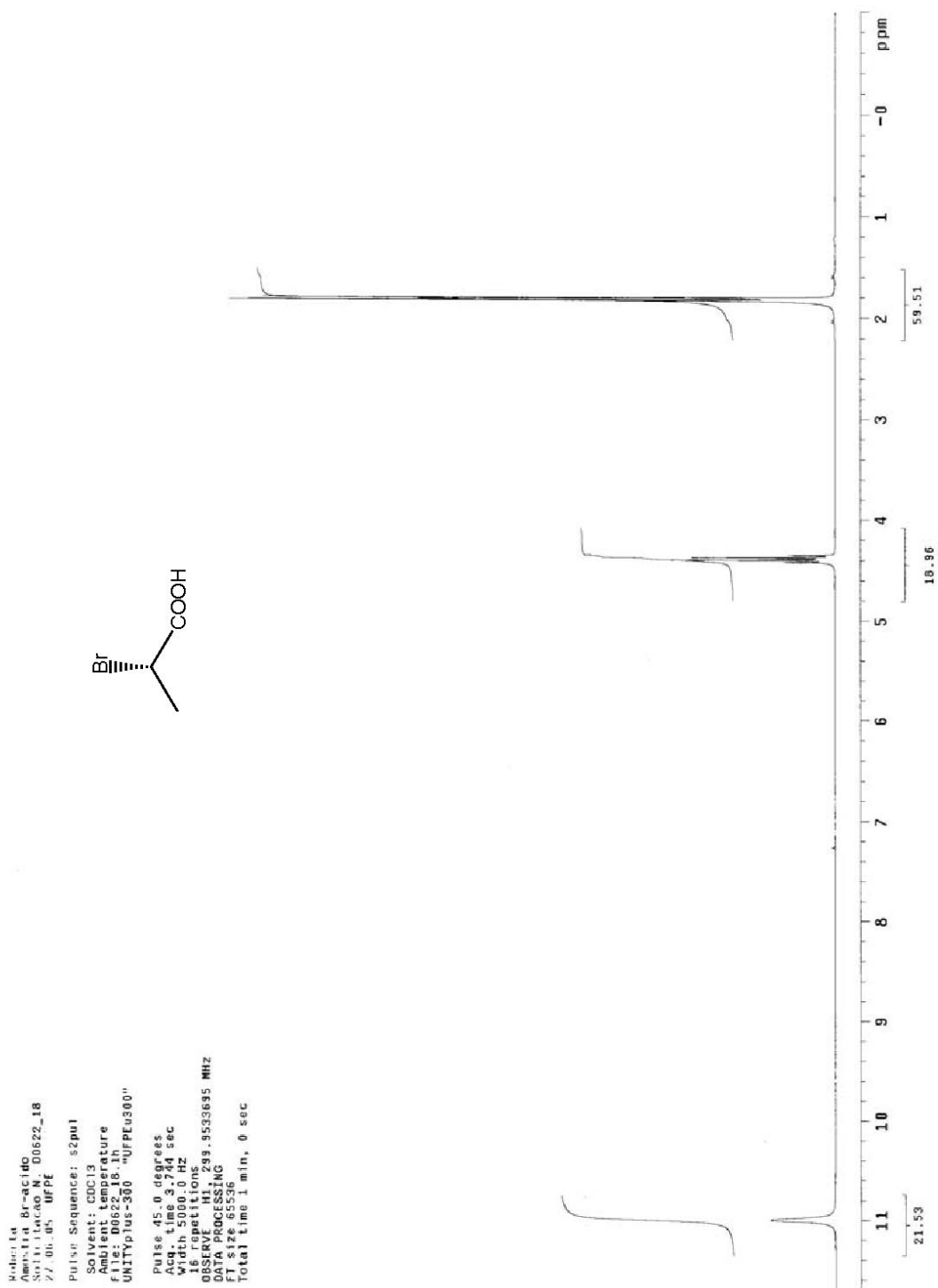
**b) Utilizando ( $\pm$ ) serina:**

Adicionou-se ao tubo de RMN 1,5 mL de  $\text{CDCl}_3$ , uma quantidade catalítica de DMAP (entre 5 e 10 mg) e DCC (123 mg, 0,60 mmol). Após uma leve agitação, 50 mg (0,48 mmol) de ( $\pm$ ) serina foi adicionada. Pesou-se 104 mg (0,48 mmol) do selenoálcool **14**, que, logo após a pesagem foi dissolvido em 0,5 mL de  $\text{CDCl}_3$ . Esta solução foi adicionada ao tubo de RMN que foi então agitado vigorosamente por aproximadamente 10 minutos, até a introdução da amostra no equipamento de RMN. Não foi observado pico do produto. Provavelmente a reação não ocorreu devido a um problema de solubilidade.

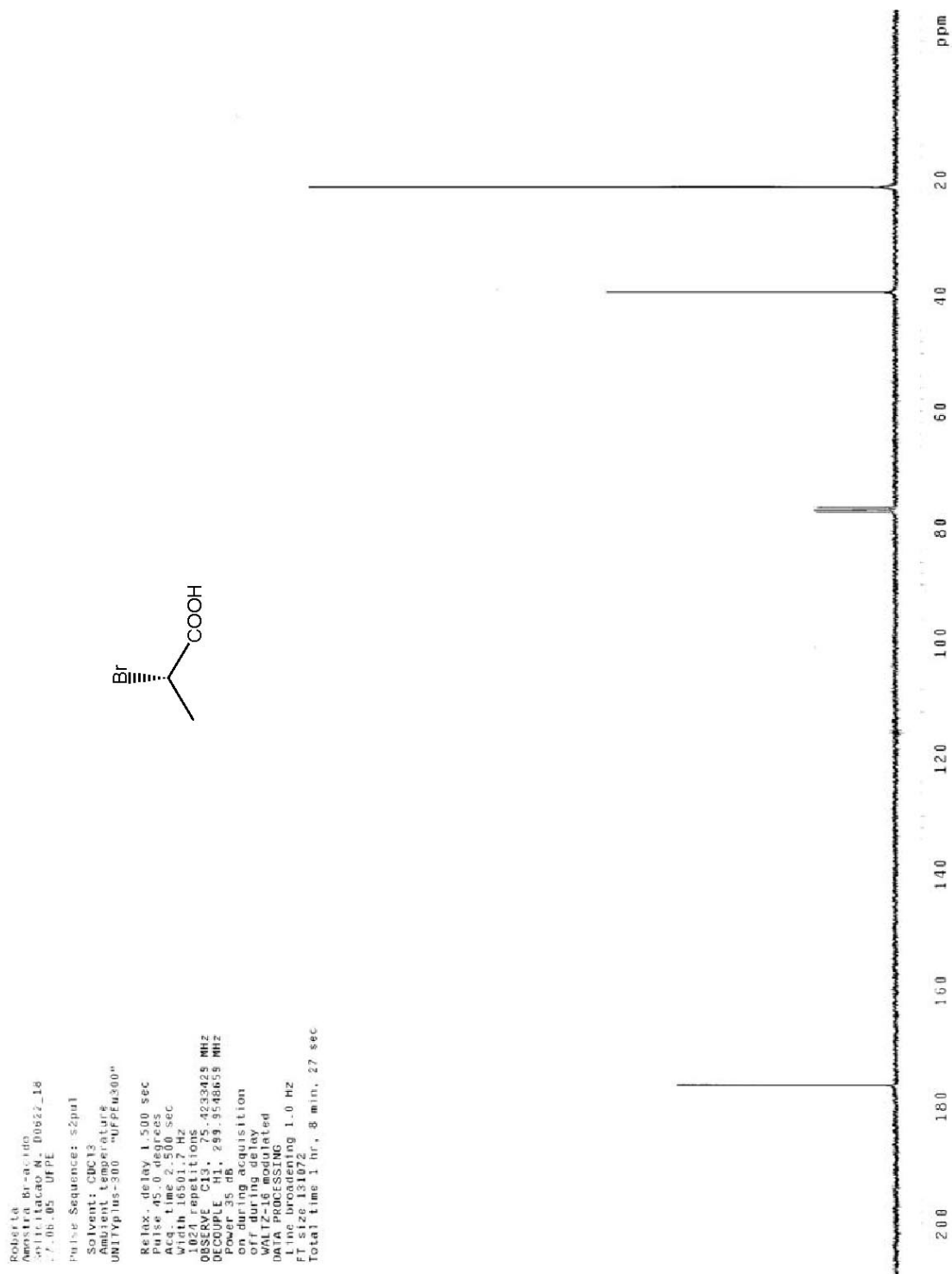
**c) Utilizando ( $\pm$ ) leucina:**

Adicionou-se ao tubo de RMN 1,5 mL de  $\text{CDCl}_3$ , uma quantidade catalítica de DMAP (entre 5 e 10 mg) e DCC (103 mg, 0,50 mmol). Após uma leve agitação, 50 mg (0,37 mmol) de ( $\pm$ ) leucina foi adicionada. Pesou-se 80 mg (0,37 mmol) do selenoálcool **14**, que, logo após a pesagem foi dissolvido em 0,5 mL de  $\text{CDCl}_3$ . Esta solução foi adicionada ao tubo de RMN que foi então agitado vigorosamente por aproximadamente 10 minutos, até a introdução da amostra no equipamento de RMN. Não foi observado pico do produto. Provavelmente a reação não ocorreu devido a um problema de solubilidade.

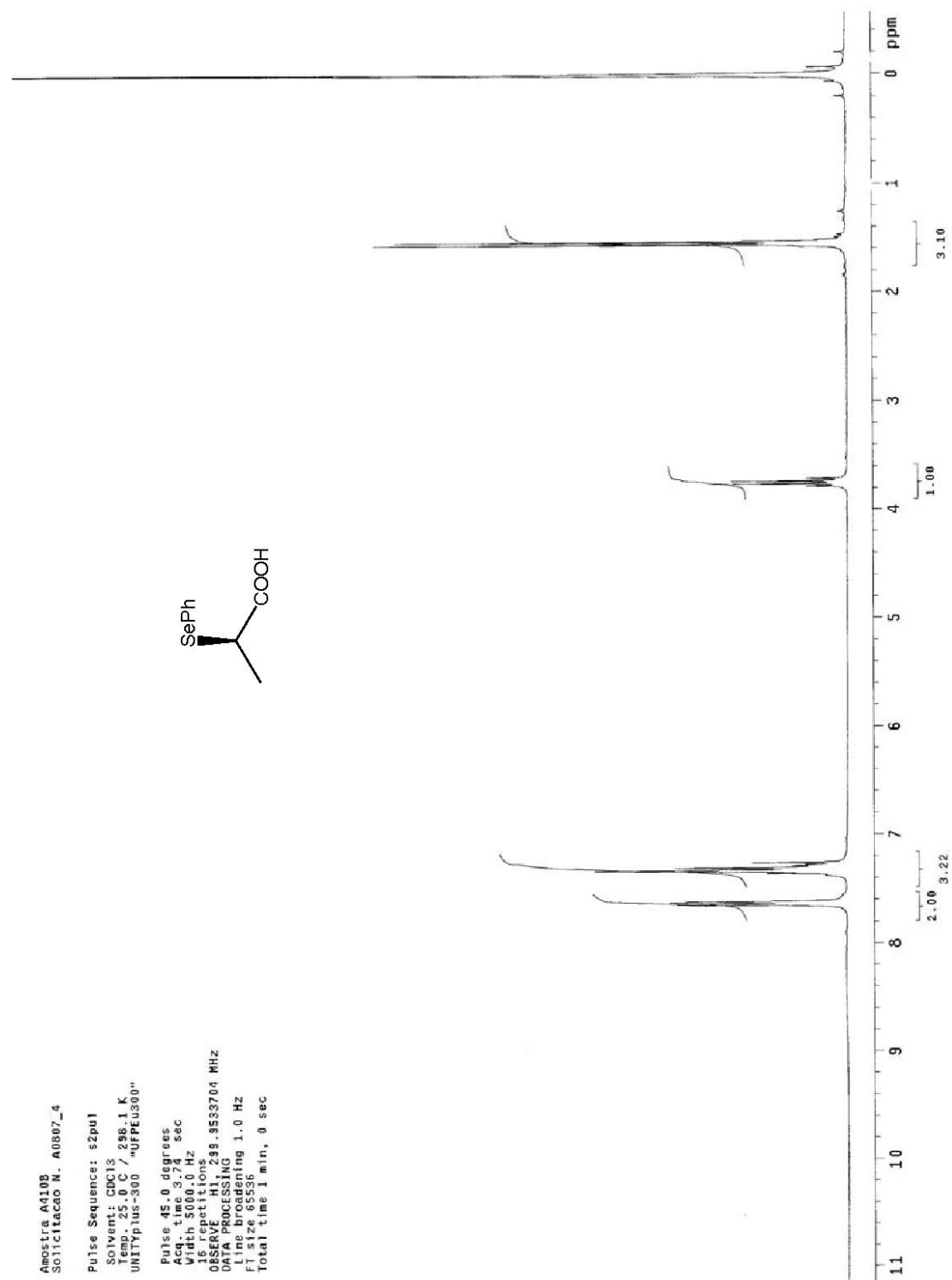
## **5. ESPECTROS SELECCIONADOS**



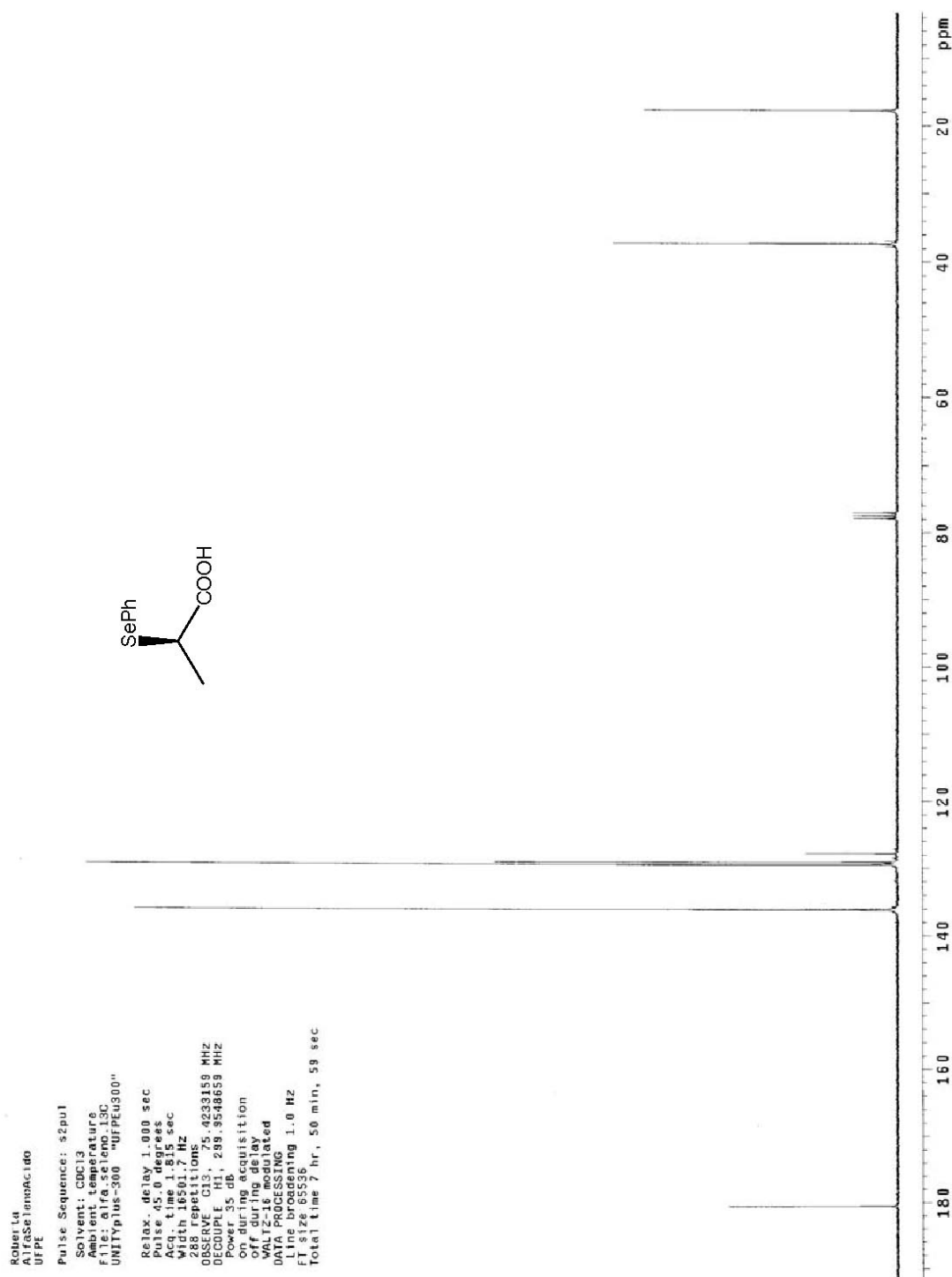
**Espectro 01:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do ácido 2-bromo propiônico.



**Espectro 02:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do ácido 2-bromo propiônico.

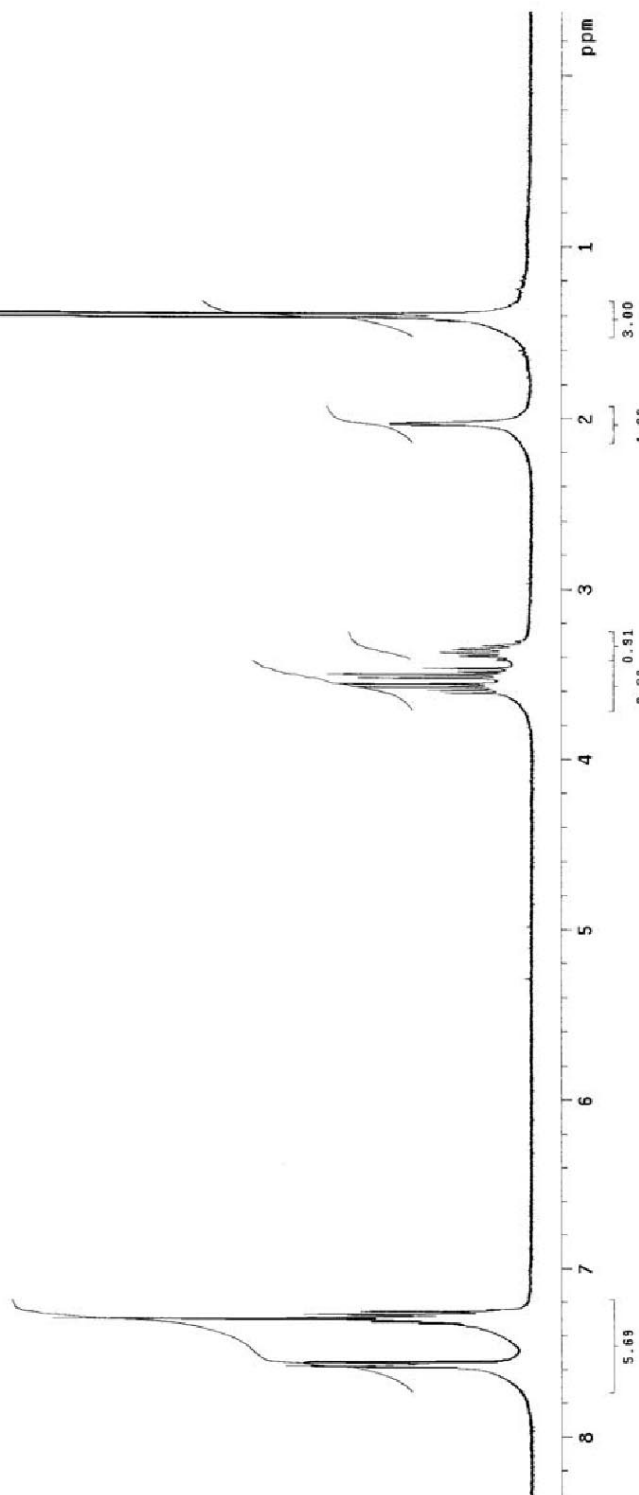
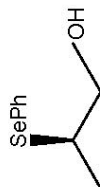


**Espectro 03:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do ácido 2-selenofenil propiônico.

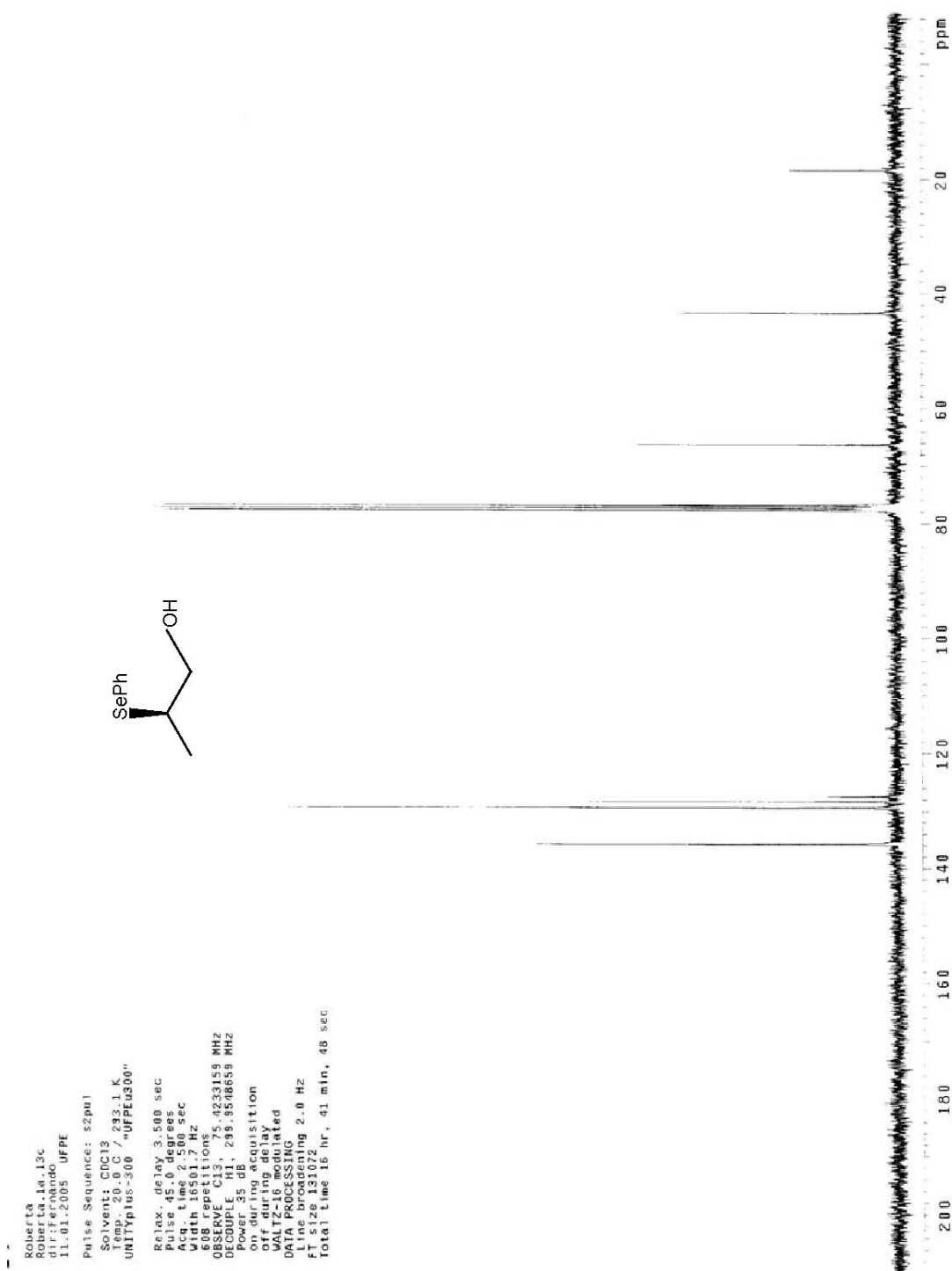


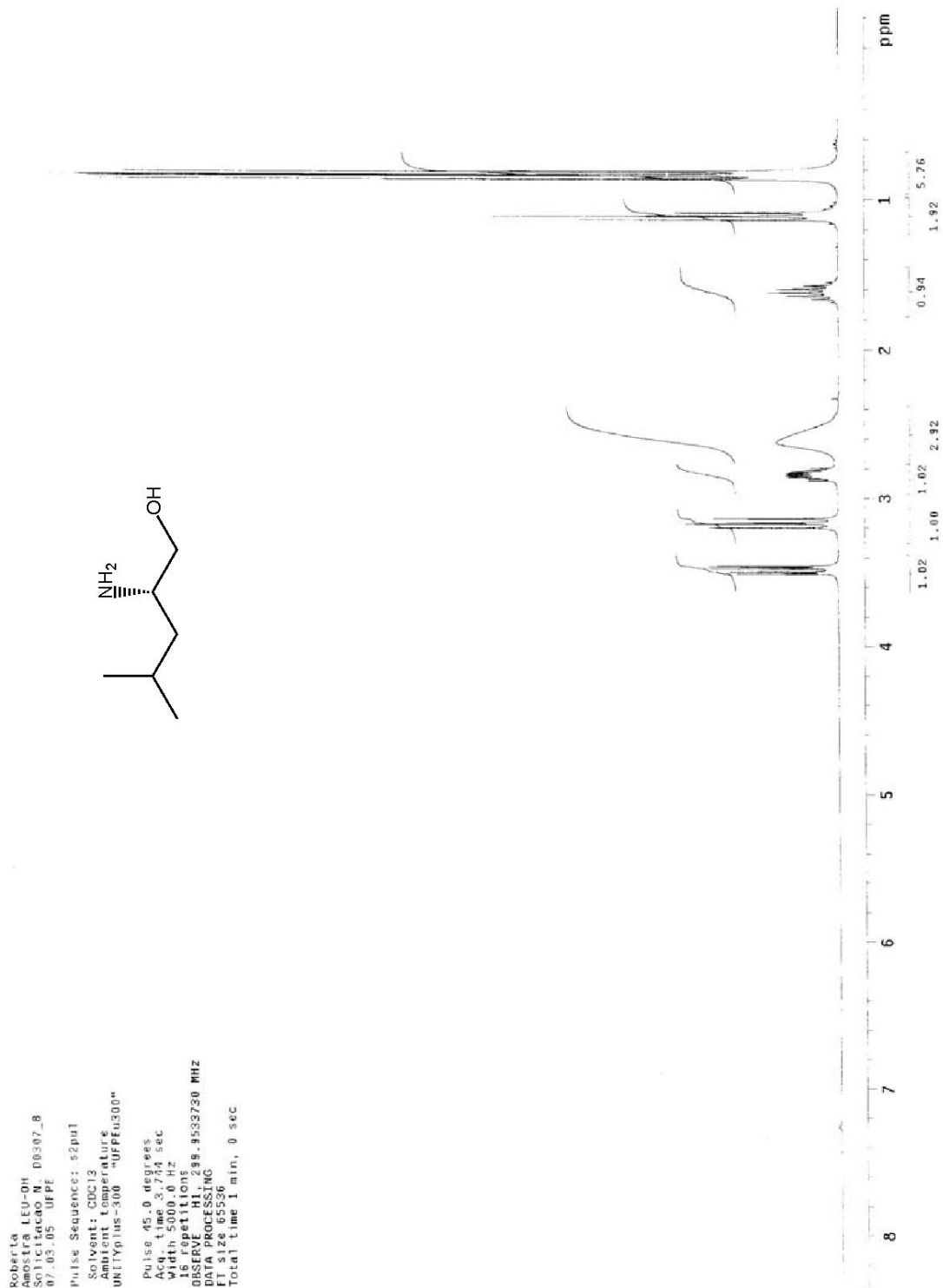
**Espectro 04:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do ácido 2-selenofenil propiônico.

Roberta  
Seleno-alcool  
20.11.2005 0FPE  
Pulse Sequence: s2pul  
Solvent: CDCl3  
Acquisition temperature  
UNITYplus-300 1HFFEU300\*  
Pulse 45.0 degrees  
Width 5.44 sec  
Width 500.0 Hz  
Single scan  
OBSERVE H1, 299.9533710 MHz  
DATA PROCESSING  
FT size 65536  
Total time 0 min, 3 sec

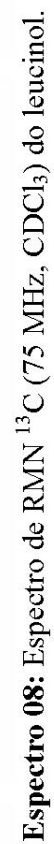


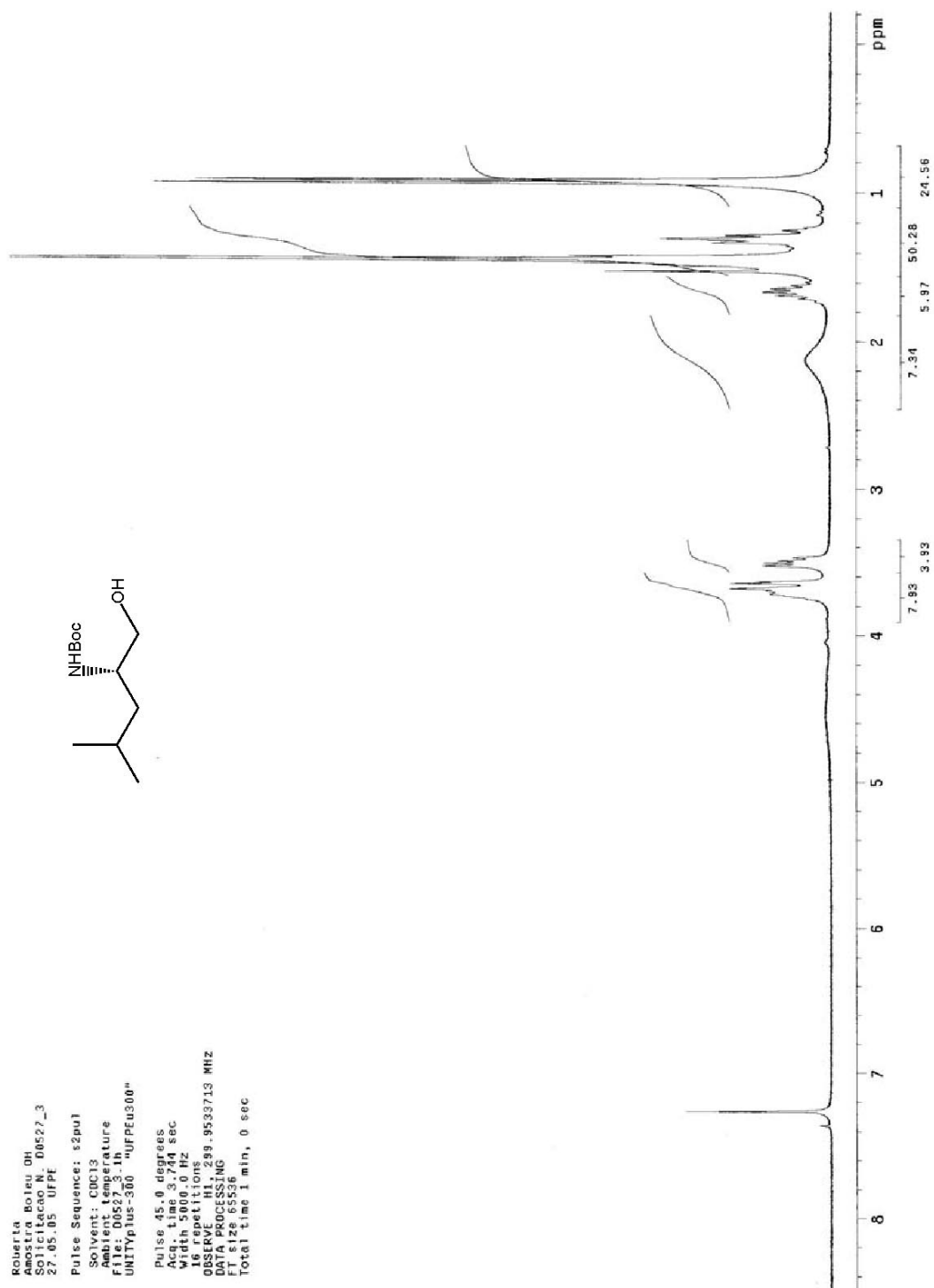
**Espectro 05:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-selenofenil propanol.

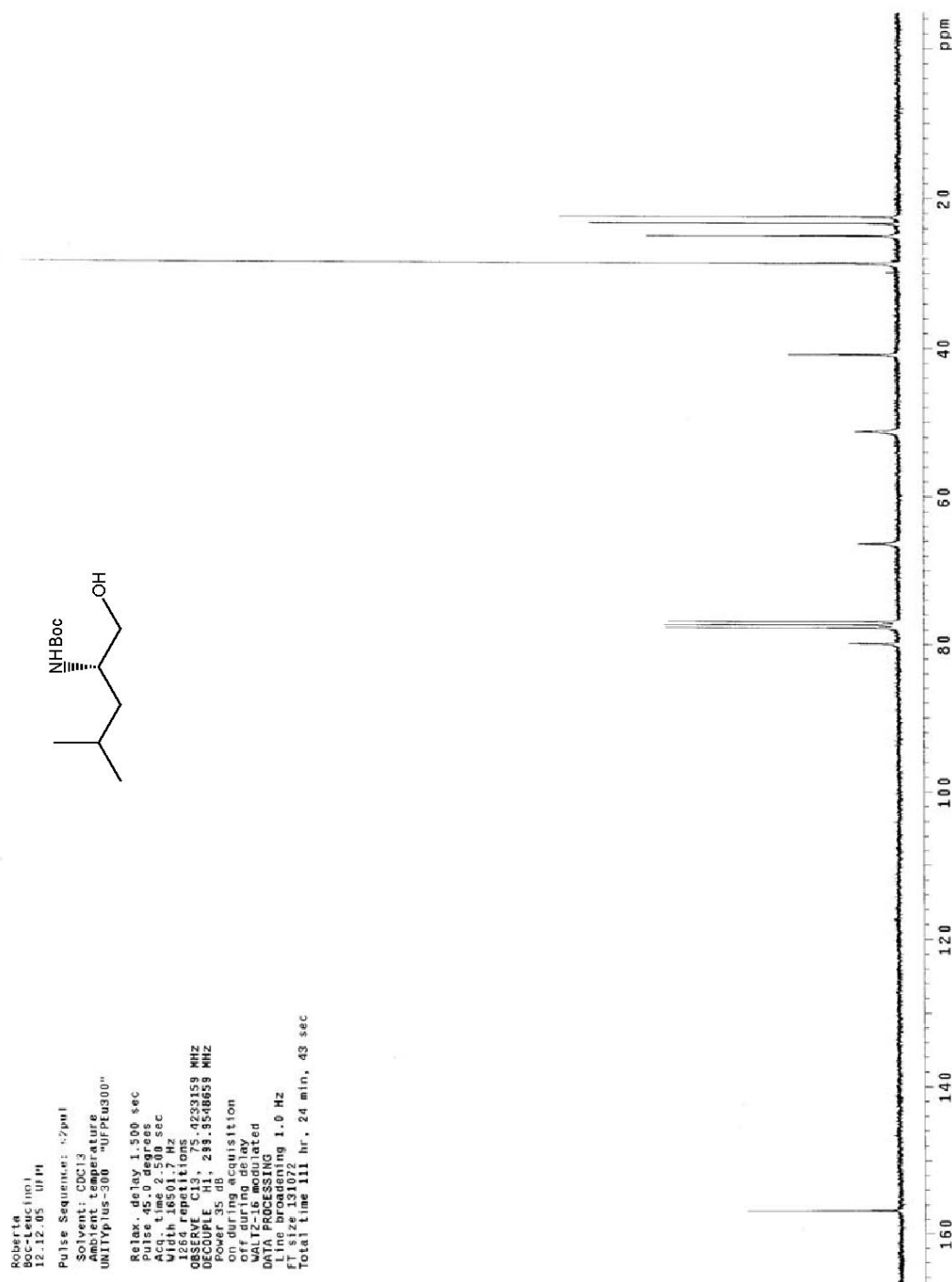
Espectro 06: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-selenofenil propanol.

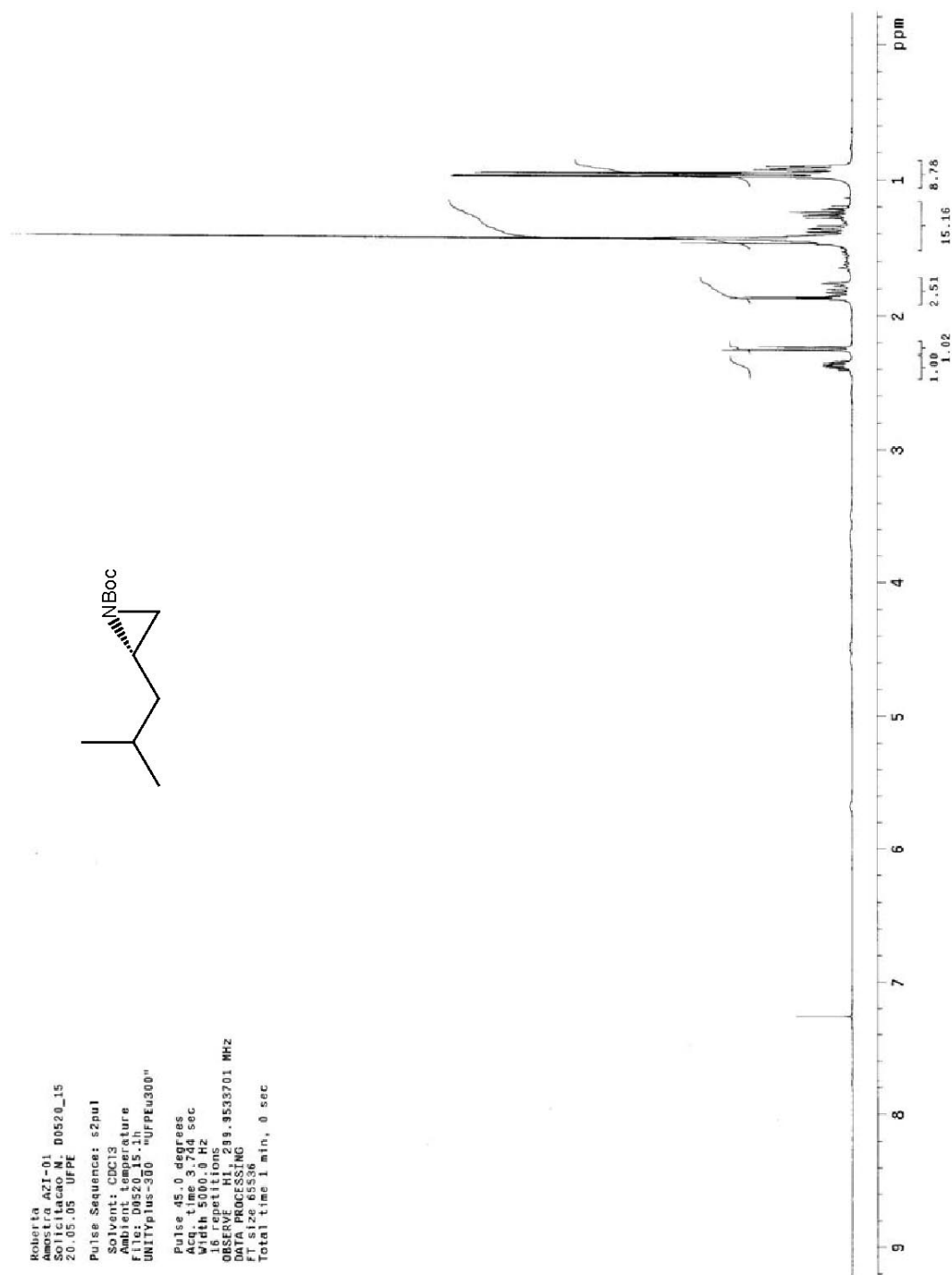


**Espectro 07:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do leucinol.

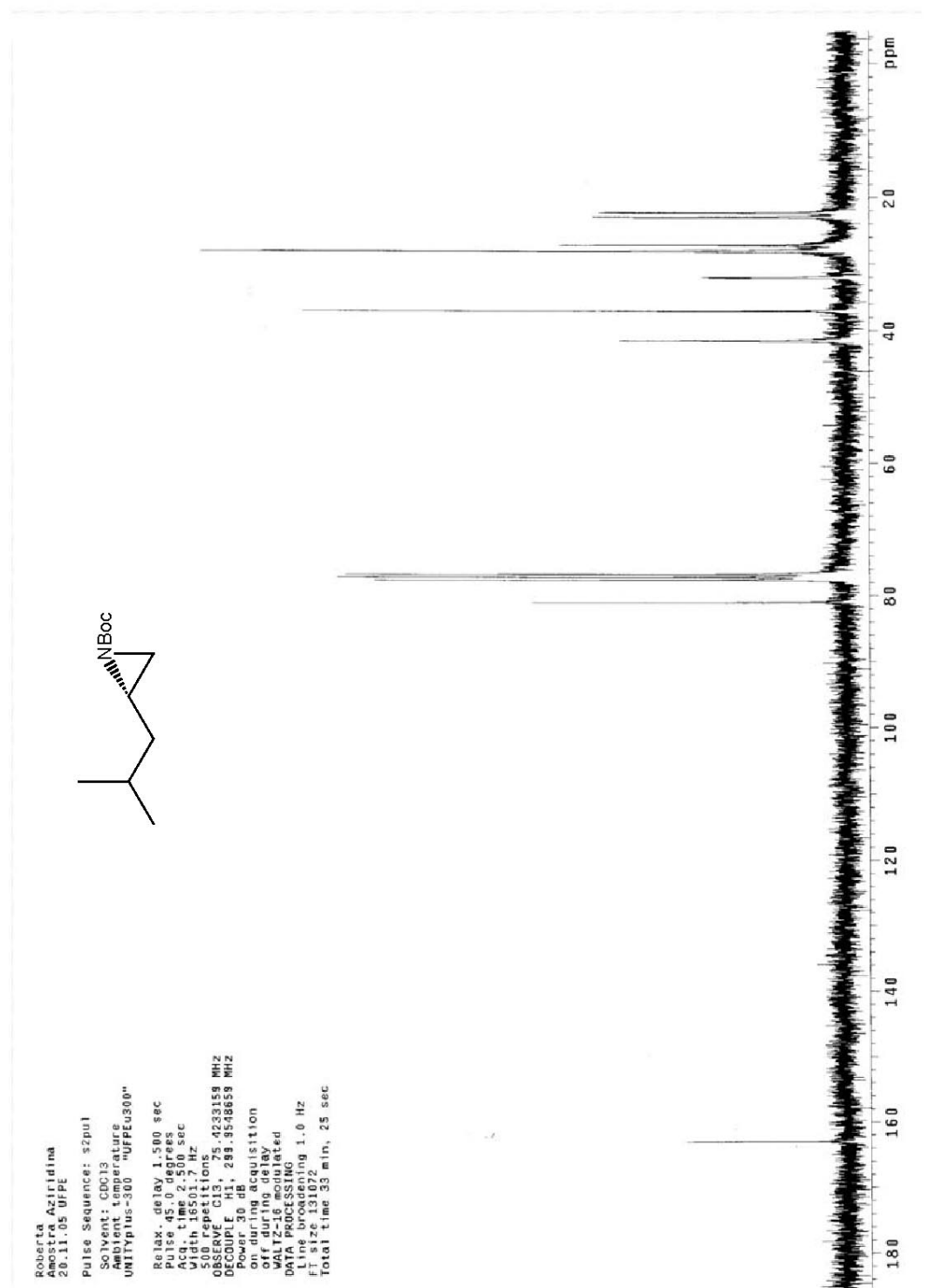


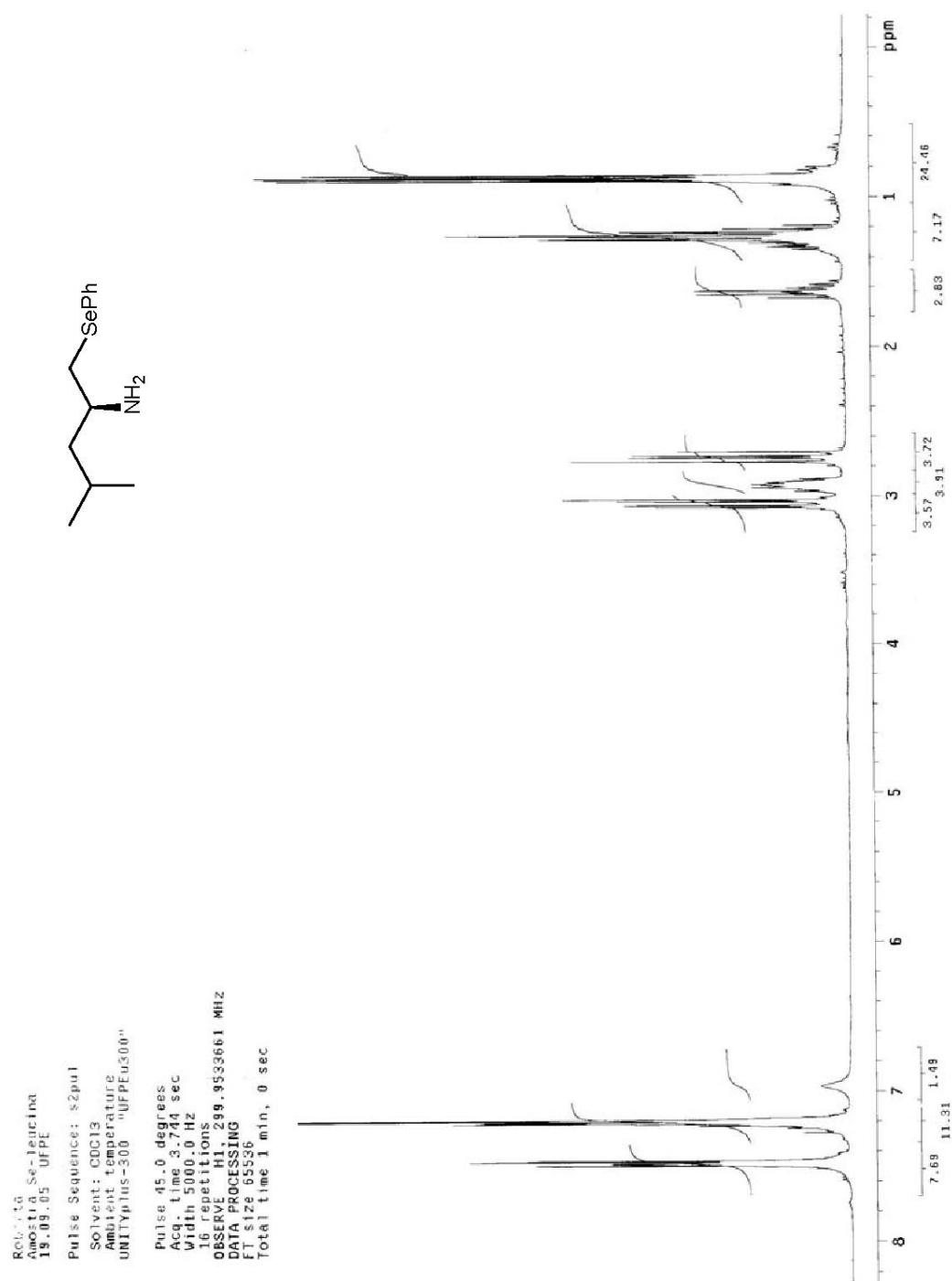
**Espectro 09:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do N-Boc leucinol.

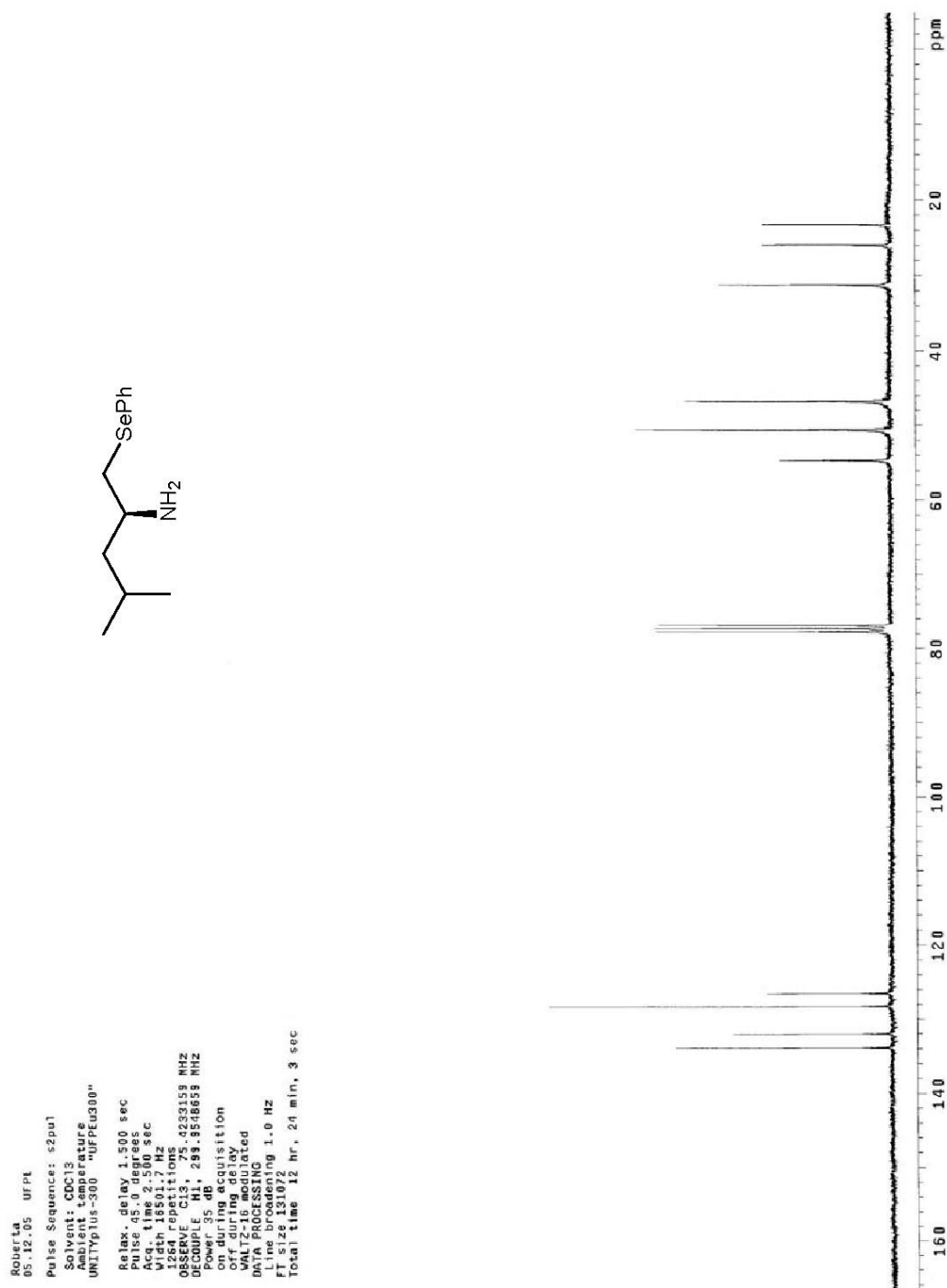
**Espectro 10:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do N-Boc leucinol.



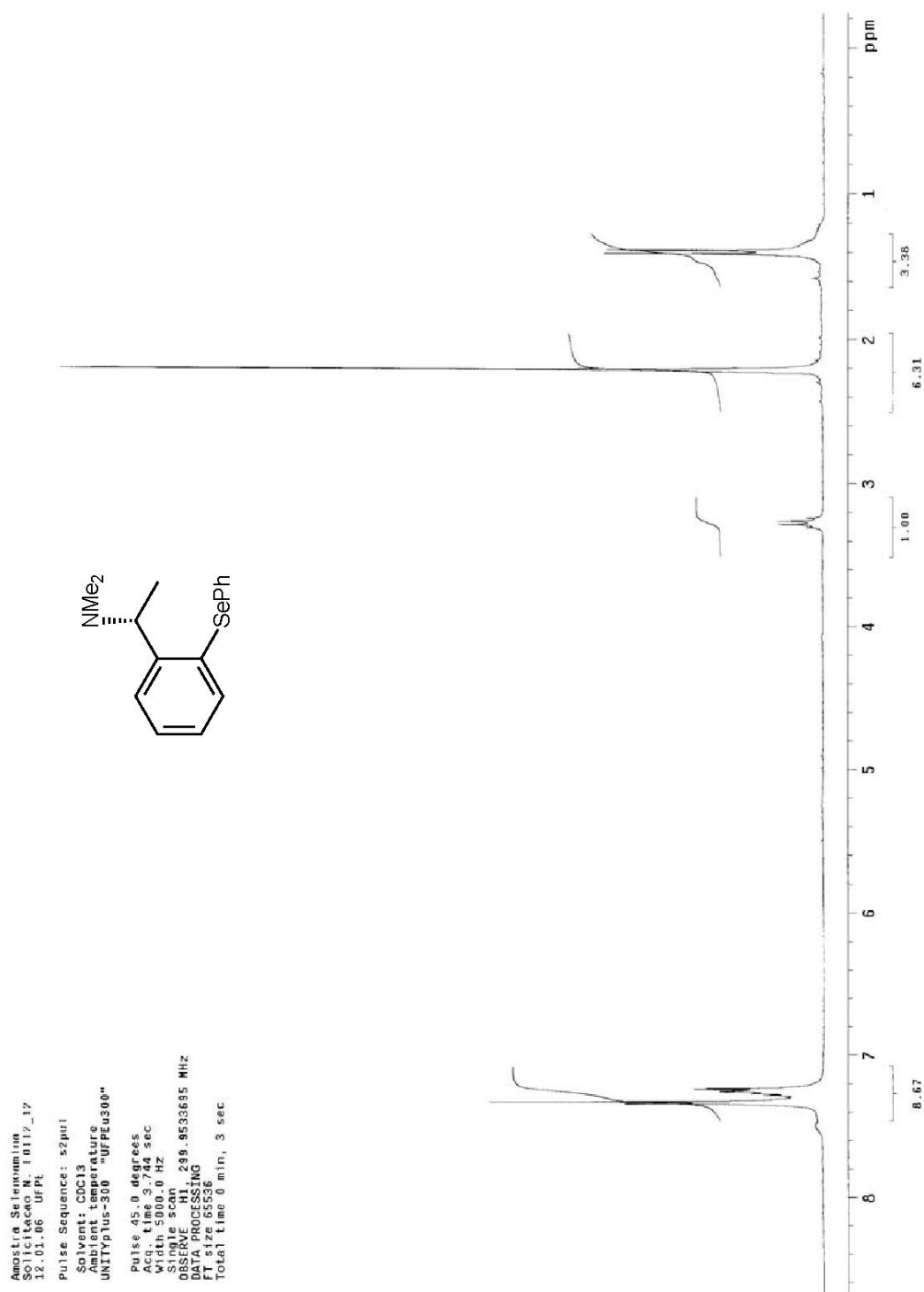
**Espectro 11:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2 isobutil N-Boc aziridina.

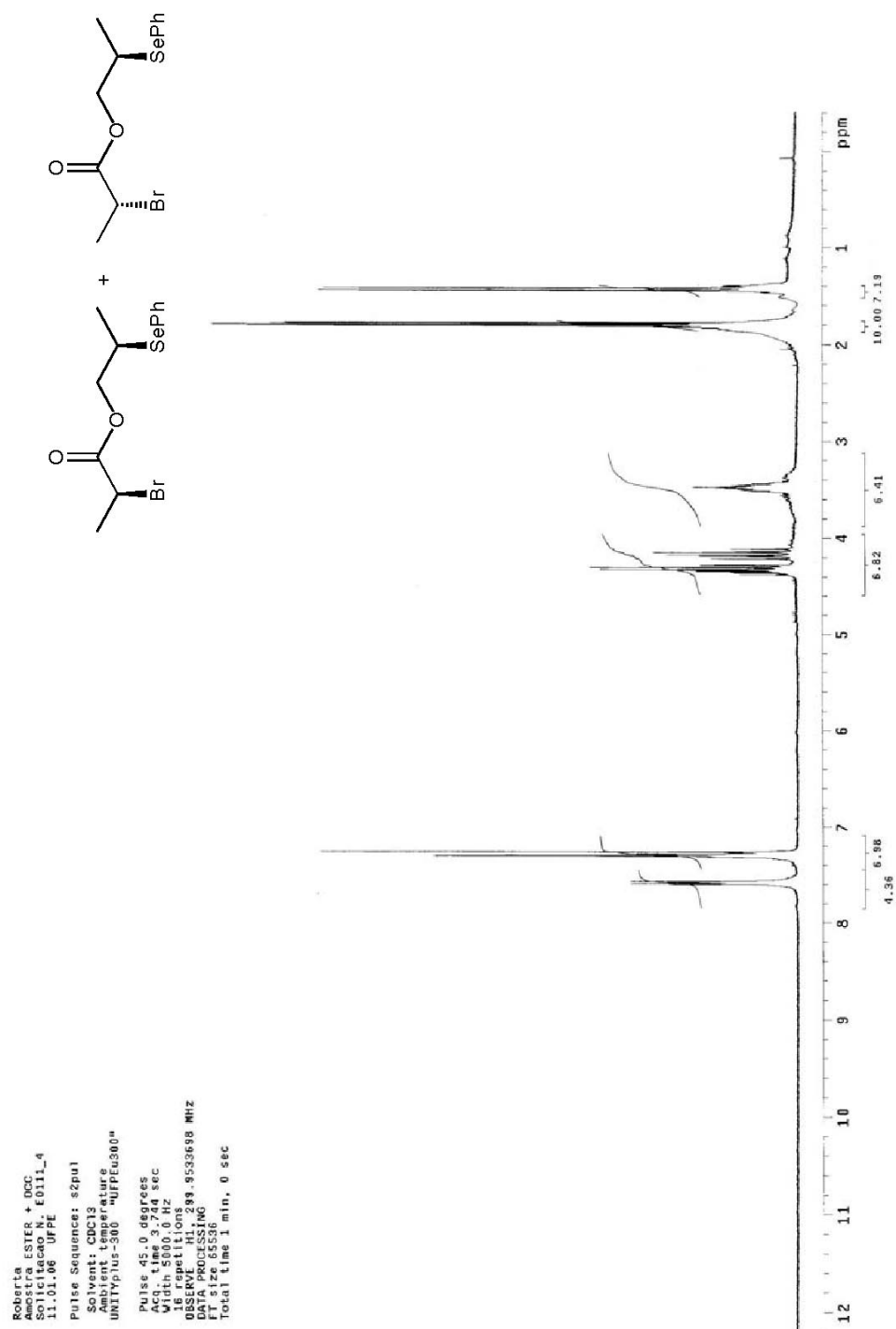
Espectro 12: Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 2 isobutil N-Boc aziridina.

**Espectro 13:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-metil 1-selenofenil 2 pentilamina



**Espectro 14:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-metil 1-selenofenil 2 pentilamina

**Espectro 15:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da orto-selenofenil N,N-dimetil metilbenzilamina



**Espectro 16:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da mistura de diastereoisômeros resultantes da derivatização do 2-selenofenil propanol e do ácido 2-bromo propiônico

## **6. REFERÊNCIAS**

## 6. REFERÊNCIAS

1. Erbel R.; Schweizer P.; Merx W.; Effert, S. *Zeitschrift Fur Kardiologie* **1978**, 67, 207.
2. (a)Horeau, A.; Guette, J. P. *Tetrahedron* **1974**, 30, 1923. (b) Jurczak, J.; Zamoskii, A. *Tetrahedron* **1972**, 28, 1505.
3. (a) Schurig, V.; Gil-Av, E. *Isr. J. Chem.* **1977**, 15, 96; (b) Demuth, M.; Ritterskamp, P.; Weigt, E.; Schaffner, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4149; (c) Weinges, K.; Dietz, V.; Oeser, T.; Irngartinger, H. *Angew.Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 680.
4. Allenmark, S. G. em *Chromatographic Enantioseparation: Methods and Applications*; Ellis Horwood: Chichester, **1988**.
5. Krstulovic, A. M. em *Chiral Separations by HPLC*; Ellis Horwood: Chichester, **1989**.
6. (a) Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1441; (b) Wenzel, T.; Wilcox, J. D. *Chirality* **2003**, 15, 256.
7. (a) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2543. Para outros agentes de derivatização: (b) Kusumi, T.; Takahashi, H.; Xu, P.; Fukushima, T.; Asakawa, Y.; Hashimoto, T.; Kan, Y.; Inouye, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4397; (c).Trujillo, M.; Morales, E. Q.; Vazquez, J. T. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6637; (d) Seco, J. M.; Latypov, Sh.; Quinoa, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 107; (e).Kobayshi, M.; *Tetrahedron* **1998**, 54, 10987.
8. Seco, J. M.; Quinoa, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 2781.
9. (a)Latypov S.K., Galiullina N.F., Aganov A.V., Kataev V.E., Riguera R. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2231. (b) Seco, J.M., Quinoa, E., Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2915.
10. Enders D., Thomas C.R., Runsink J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 323.
11. Carballeira N.M., Colon R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 3785.
12. Alexakis, A., Chauvin, A.S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4245.
13. Weix, D. J.; Dreher, S. D.; Katz, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 12, 10027.
14. Uccello-Barretta, G.; Bernardini, R.; Lazzaroni, R.; Salvadori, P. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1795.
15. Dunina, V.V.; Gorunova, O.N.; Livantsov, M.V.; Grishin, Y.K. *Tetrahedron:*

- Asymmetry* **2000**, *11*, 2907.
16. Meyer, C.; Duddeck, H.; *Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38*, 29.
17. Galardon, E.; Maux, P.L.; Bondon, A.; Simonneaux, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4203.
18. Simonato, J.P.; Chappellet, S.; Pecaut, J.; Baret, P.; Marchon, J.C.; *New J. Chem.* **2001**, *25*, 714.
19. Chi, Y.; Peelen, T. J.; Gellman, S. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3469.
20. Rodriguez-Esrich, S.; Popa, D.; Jimeno, C.; Vidal-Ferran, A.; Pericas, M. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3829.
21. Silva, R. O. “Discriminação Quiral por RMN de  $^{77}\text{Se}$ , Caracterização da Transição Sol-Gel por DOSY  $^{31}\text{P}$  e Extensão da DOSY para  $^{77}\text{Se}$  e  $^{125}\text{Te}$ ” Dissertação de Mestrado, DQF, UFPE, **2004**.
22. Pirkle, W. H.; Hoover, D. J. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 263.
23. Fulwood, R.; Parker, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 57.
24. Pirkle, W. H.; Beare, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5150.
25. Ucello-Barreta, G.; Samaritani, S.; Menicagli, R.; Salvadori, P. *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 3901.
26. Wenzel, T. J.; Thurston, J. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1243.
27. Wenzel, T. J.; Thurston, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3769.
28. Bang, E.; Jung, J. W.; Lee, D. W.; Lee, W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 1685.
29. Yuan, Q.; Fu, E.; Wu, X.; Fang, M.; Xue, P.; Wu, C.; Chen, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3935.
30. Alfonso, I.; Dietrich, B.; Rebolledo, F.; Gotor, V.; Lehn, J-M. *Helv. Chim. Acta.* **2001**, *84*, 280.
31. Wehner, M.; Schrader, T.; Finochciaro, P.; Failla, S.; Consiglio, G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 605.
32. (a) Thiele, C. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *43*, 512; (b) Marathias, V. M.; Goljer, I.; Bach, A. C. *Magn. Res. Chem.* **2005**, *43*, 512.
33. (a) Aroulanda, C.; Merlet, D.; Courtieu, J.; Lesot, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12059; (b) Lesot, P.; Aroulanda, C.; Billault, I. *Anal. Chem.* **2004**, *76*, 2827.

34. Sackmann, E. E.; Meiboom, S.; Snyder, L. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2183.
35. Parenty, A.; Campagne, J-M.; Aroulanda, C.; Lesot, P.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1663.
36. Sarfati, M.; Aroulanda, C.; Courtieu, J.; Lesot, P. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2001**, *12*, 737.
37. Sarfati, M.; Courtieu, J.; Lesot, P. *Chem. Commun.* **2000**, 1113.
38. (a) Goering, H. L.; Eikenber, J. N.; Koerner, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5913. (b) McCreary, M. D.; Lewis, D. W.; Wernick, D. L.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1038; (c) Peterson, P. E.; Stepanian, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1907.
39. Sullivan, G. R. *Top. Stereochem.* **1976**, *10*, 287.
40. (a) Iwaki, S.; Marumo, S.; Saito, T.; Yamada, M.; Katagiri, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7842; (b) Mori, K.; Takinagawa, T.; Matsui, M. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3953; (c) Beames, D. J.; Mander, L. N. *Chem. Commun.* **1969**, 498; (d) Stork, G.; Malhotra, S.; Thompson, H.; Uchibayashi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1148.
41. Pirkle, W. H.; Rinaldi, P. L. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1025.
42. Crans, D. C.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7019.
43. Berzelius, J. J. *Afhandl. Fys. Kemi Mineralogi* **1818**, *6*, 42.
44. Wöhler, F.; Siemens, C. *Ann. Chem.* **1847**, *61*, 360.
45. Kacer, F. Ger. Pat. 557,249; *Chem. Abstr.* **1933**, *27*, 304.
46. Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
47. (a) Rotruck, J. T.; Pope, A. L.; Gauthier, H. C.; Swanson, A. B.; Hafeman G.; Hoekstras, W. G. *Science* **1973**, *179*, 588; (b) Passwaters, A. *Selenium as Food and Medicine*, Keats Publishers, New Canaan, CN, **1980**; (c) Yang, G. -Q. *Selenium in Biology and Medicine* Eds. Combs. G. F.; Spallholzo, J. E.; Levander, A.; Oldfield, J. E. Van Nostrand Reinhold, New York **1987**, *Vol. A*, 9.
48. (a) Nicolaou, K. C.; Petasi, N. A. *Selenium in Natural Products Synthesis*; CIS: Philadelphia, PA, **1984**. (b) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, U.K., **1986**. (c) Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*; Wiley: New York, **1986**; Vol. 1. (d) Liotta, D. *Organoselenium Chemistry*; Wiley: New York, **1987**. (e) Krief, A.; Hevesi, L. *Organoselenium Chemistry I*; Springer: Berlin, **1988**. (f) Back, T. G. *Organoselenium Chemistry: A Practical Approach*; Oxford University Press: Oxford, U.K., **1999**. (g) Reich, H. J. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 22. (h) Liotta, D. *Acc. Chem.*

- Res.* **1984**, *17*, 28. (i) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry - Modern Developments in Organic Synthesis*; Topics in Current Chemistry 208, Spring-Verlag: Heidelberg, Germany, **2000**. (j) Mughesh, G.; Singh, H.B. *Acc. Chem Res.* **2002**, *35*, 226.
- 49.** Jones, D. N.; Mundy, D.; Whitehouse, R. D. *Chem. Commun.* **1970**, 86.
- 50.** (a) Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 347. (b) Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12469.
- 51.** (a) Gould, E. S.; McCullough, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1109. (b) Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434.
- 52.** (a) Liotta, D.; Markiewicz, W.; Santiesteban, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4365. (b) Krief, A.; Trabelsi, M.; Dumont, W. *Synthesis* **1992**, 933.
- 53.** (a) Krief, A.; Delmotte, C.; Dumont, W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3079. (b) Klayman, D. L.; Griffin, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 197.
- 54.** (a) Huguet, J. L. *Adv. Chem. Ser.* **1967**, 345. (b) Sharpless, K.B.; Young, M. W.; Lauer, R. F.; *Tetrahedron Lett.* **1973**, *22*, 1979.
- 55.** (a) Reich, H. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2570. (b) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7154.
- 56.** (a) Flohé, L.; Gunzler, W. A.; Schock, H. H. *FEBS Lett.* **1973**, *32*, 132 (b) Rotruck, J. T.; Pope, A. L.; Ganther, H. E.; Swanson, A. B.; Hafeman, D. G.; Hoekstra, W. G. *Science* **1973**, *179*, 588.
- 57.** (a) Dharmari, S. S.; Weaver, H. E. *Phys. Rec.* **1952**, *86*, 259; (b) Walchili, H. E. *Phys. Rec.* **1953**, *90*, 331.
- 58.** Birchall, D.T.; Gillespie, R. J.; Vekris, S. L. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 1672.
- 59.** Lardon, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5063.
- 60.** (a) Duddeck, H. *Prog. NMR Spectrosc.* **1995**, *27*, 1. (b) Duddeck, H. *Anual Rep. NMR Spectrosc.* **2004**, *52*, 105.
- 61.** Michelsen, P.; Annby, U.; Gronowitz, S. *Chem. Scr.* **1984**, *24*, 251.
- 62.** Silks III, L. A.; Dunlap, R. B.; Odom, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4979. (b) Peng, J.; Barr, M. E.; Ashburn, D. A.; Odom, J. D.; Dunlap, R. B.; Silks III, L. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5540.
- 63.** Back, G. T.; Moussa, Z.; Parvez, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 499.

64. Takahashi, T.; Kurose, N.; Kawanami, S.; Arai, Y.; Koizumi, T. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3262.
65. Stefani, H. A.; Costa, I. M.; Silva, D. O.; Menezes, P. H. *Phosphorus Sulfur Silicon Rel. Elem.* **2001**, 172, 159.
66. Wirth, T.; Fragale, G. *Synthesis* **1998**, 162.
67. Menezes, P. H.; Gonçalves, S. M. C.; Hallwass, F.; Silva, R. O.; Bieber, L. W.; Simas, A. M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1601.
68. (a) Guette, J. P.; Lacombe, L.; Horeau, A. C. R. *Acad. Sci. Ser. C* **1968**, 276, 166; (b) Horeau, A.; Guette, J. P. C. R. *Acad. Sci. Ser. C* **1968**, 276, 257; (c) Ejchart, A.; Jurczak, J. *Bull. Acad. Pol. Sci.* **1970**, 18, 445 (d) Mamiok, L.; Marauet, A.; Lacombe, L. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 1093; (e) Mikolajczyk, M.; Ejchart, A.; Jurczak, J. *Bull. Acad. Pol. Sci.* **1971**, 19, 721; (f) Ejchart, A.; Jurczak, J. *Bull. Acad. Pol. Sci.* **1971**, 19, 725; (g) Baxter, C. A. R.; Richards, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3357; (h) Mikolajczyk, M.; Ormelonczuk, J.; Leitloff, M.; Drabrowicz, J.; Ejchart, A.; Jurczak, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 7003; (i) Aitken, R. A.; Gopal, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 517; (j) Alexakis, A.; Chauvin, A.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4245; (l) Alexakis, A.; Chauvin, A.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1411; (m) Bravo, J.; Cativiela, C.; Chaves, J. E.; Navarro, R.; Urriolabeitia, E. P. *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 1006. (n) Augusti, D. V.; Augusti, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1881.
69. (a) Hiemstra, H.; Wynberg, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2183. (b) Munari, S. D.; Marazzi, G.; Forgione, A.; Lango, A.; Lombard, P. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 2273; (c) Feringa, B.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2547; (d) Parker, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 83.
70. McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3568.
71. Dickman, D. A.; Meyers, A. I.; Smith, G. A.; Gawley, R. E. *Organic Syntheses*; Wiley: New York, **1990**; Collect Vol. VII, 630.
72. (a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2a Ed.; Wiley: New York, **1999**; 503; (b) Xiuo, X. Yi; Ngu, K.; Choa, C.; Patel, D. V. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6968.

73. Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Ludtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 6335.
74. Osborn, H. M. I.; Sweeney, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *11*, 1693.
75. (a) Tanner, D. *Pure & Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1319; (b) Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599; (c) McCoul, W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, 1347; (d) Hu, E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701.
76. Pandey, M. J.; Bisai, A.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9661.
77. Davis, F. A.; Reddy, G. V.; Liang, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5139.
78. (a) Goodacre, J.; Ponsford, R. J.; Stirling, I. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3609; (b) Gibson, F. S.; Bergmeier, S. C.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3216; (c) Lin, L. S.; Lanza, T., Jr.; de Laslo, S. E.; Truong, Q.; Kamenecka, T.; Hagmann, W. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7013; (d) Strazzolini, P.; Melloni, T.; Giumanini, A. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9033; (e) Routier, S.; Saugé, L.; Ayerbe, N.; Coudert, G.; Mérour, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 589.
79. Pine, S. H.; Sanchez, B. L. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 829.
80. Kaur, R.; Singh, H. B.; Patel, R. P. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 2719.
81. (a) Saigo, K.; Sekimoto, K.; Yonezama, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1985**, *58*, 1006; (b) Miyano, S.; Okada, S.; Hotta, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1989**, *62*, 3886; (c) Hattori, T.; Goto, J.; Miyano, S.; *J. Synth. Chem. Jpn* **1992**, *50*, 986; (d) Adegawa, Y.; Kashima, T.; Saigo, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1421.
82. (a) Kusumi, T.; Fukushima, T.; Ohtani, I.; Kakisawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2939; (b) Porto, S.; Duran, J.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2979.
83. Frick, J. A.; Klassen, J. B.; Bathe, A.; Abramson, J. M.; Rapoport, H. *Synthesis* **1992**, 621.
84. Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6137.
85. Liotta, D.; Sunay, U.; Santiesteban, H.; Markiewicz, W. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2605.
86. Wingfield, D. C.; Gowland, F. W. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3373.
87. Hirano, T.; Tsuruta, T. *J. Phys. Chem.* **1967**, *71*, 4184.
88. Pirkle, W. H.; Hoover, D. J. *Topics in Stereochemistry*; Eliel, E. L.; Allinger, N. L.;

- Wilens, S. H., Eds.; Wiley-Interscience: New York, **1982**, 13, 264
- 89.** Harrison, P. A.; Murtagh, L.; Willis, C. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 3047.
- 90.** Zima, G.; Bernum, C.; Liotta, D. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2736.
- 91.** Kirchner, G.; Scollar, M. P.; Klibanov, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7072.
- 92.** Venkatasamy, R.; Faas, L.; Young, A. R.; Raman, A.; Hider, R. C. *Biorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 1905
- 93.** Michelsen, P.; Annby, U.; Gronowitz, S. *Chem. Scr.* **1984**, 24, 251.
- 94.** Angell, Y. M.; García-Echeverría, C.; Rich, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5981.
- 95.** Lucy L. B. *Astronomical J.* **1974**, 79, 745.
- 96.** Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.*, **1967**, 9, 165
- 97.** Still, W.C., Kahn, M., Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4467
- 98.** Perrin, D.L, Amadorego, W.L., Perrin, D.R. "*Purification of Laboratory Chemicals*" Pergamon Press, Oxford, **1966**.
- 99.** Betagel, O.; Seibert, H. *Chem. Ber.* **1932**, 65, 815.

# Novo Método de Discriminação Quiral Através de RMN $^{77}\text{Se}$

Roberta Ayres Oliveira\* (PG); Paulo H. Menezes (PQ); Ricardo O. Silva (PG); Simone M. C. Gonçalves (PQ)

ayresroberta@aol.com

Departamento de Química Fundamental - Universidade Federal de Pernambuco, Recife- PE, 50670-901

Palavras Chave: RMN  $^{77}\text{Se}$ , Excesso Enantiomérico, CDA

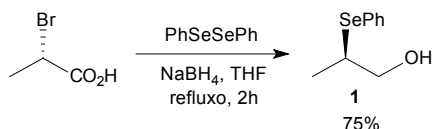
## Introdução

As metodologias para a determinação de excessos enantioméricos baseadas em Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) continuam sendo as mais importantes para a análise de moléculas quirais.<sup>1</sup> A determinação da pureza enantiomérica de uma determinada amostra utilizando RMN requer o uso de auxiliares quirais com o objetivo de converter a mistura dos enantiômeros em análise, na mistura dos diastereoisômeros correspondentes. Se a não-equivalência entre os sinais for suficientemente grande, a integração dos sinais pode levar a uma medida direta da composição diastereomérica da mistura, a qual pode ser diretamente correlacionada à composição original da mistura.

Neste trabalho é descrito um novo agente de derivatização quiral (CDA) para a análise de ácidos carboxílicos.

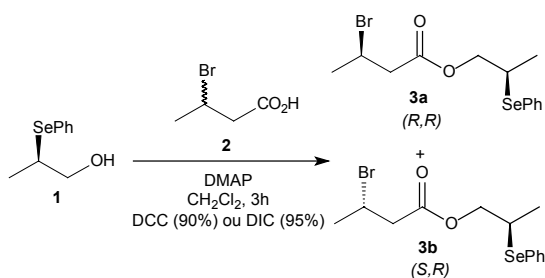
## Resultados e Discussão

A metodologia desenvolvida para a síntese do composto de derivatização quiral desejado foi baseada na reação do ácido (S)-bromo-propionico com o anion fenilselenolato<sup>2</sup> gerado *in situ* (Esquema 1).



Esquema 1

A reação de **1** com ácidos carboxílicos  $\alpha$  e  $\beta$  substituídos **2** foi baseada na utilização de DCC<sup>3a</sup> ou DIC<sup>3b</sup> como ativadores, utilizando-se DMAP como catalisador (Esquema 2).



Esquema 2

A reação levou aos produtos desejados **3a** e **3b** em bons rendimentos em ambos os casos e em condições reacionais muito brandas. A análise da mistura obtida através de RMN  $^{77}\text{Se}$  revelou dois picos em 379.26 e 379.10 ppm, correspondentes a uma separação de 0,16 ppm (9,12 Hz) (Figura 1a). Quando a reação foi realizada utilizando-se uma amostra enriquecida com o isômero S, observou-se novamente a separação de sinais (Figura 1b).

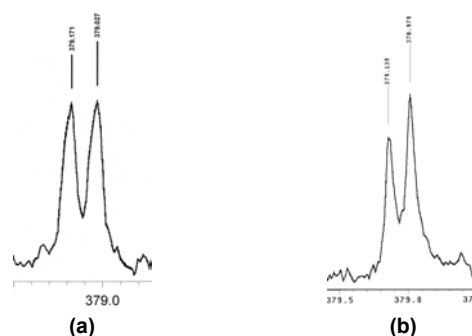


Figura 1: Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 57 MHz - partes) (a) correspondente aos compostos **3a-b** (racêmico); (b) mistura **3a-b** enriquecida com o isômero S.

A vantagem desta metodologia é a possibilidade de realizar a reação no próprio tubo de RMN, utilizando-se um excesso de DCC ou DIC em  $\text{CDCl}_3$ . Vale salientar que a separação foi observada com o núcleo de  $^{77}\text{Se}$  distante 6 ligações do centro quiral.

## Conclusões

Foi possível obter uma razoável separação dos sinais dos enantiômeros do ácido analisado através de RMN de  $^{77}\text{Se}$  utilizando-se o álcool **1** como CDA.

A reação possui a vantagem de poder ser realizada no próprio tubo de RMN e levar a separações com o centro quiral distante 6 ligações do núcleo de  $^{77}\text{Se}$ .

## Agradecimentos

CNPq

<sup>1</sup> (a) Wenzel, T.; Wilcox, J. D. *Chirality* **2003**, *15*, 256; (b) Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441.

<sup>2</sup> Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6137.

<sup>3</sup> (a) Michelsen, P.; Annby, U.; Gronowitz, S. *Chem. Scr.* **1984**, *24*, 251. (b) Angell, Y. M.; García-Echeverría, C.; Rich, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5981.